

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BENZOTİYAZOL TÜREVİ KALKONLARIN SENTEZİ,
BİYOLOJİK AKTİVİTE, TEORİK HESAPLAMA VE
MOLEKÜLER YERLEŞTİRME ÇALIŞMALARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ahmad Badreddin MUSATAT

Kimya Anabilim Dalı

Organik Bilim Dalı

MAYIS 2023

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BENZOTİYAZOL TÜREVİ KALKONLARIN SENTEZİ,
BİYOLOJİK AKTİVİTE, TEORİK HESAPLAMA VE
MOLEKÜLER YERLEŞTİRME ÇALIŞMALARI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ahmad Badreddin MUSATAT

Kimya Anabilim Dalı

Organik Bilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa ZENGİN

Ortak Danışman: Doç. Dr. Alparslan ATAHAN

MAYIS 2023

Ahmad Badreddin MUSATAT tarafından hazırlanan “BENZOTİYAZOL TÜREVİ KALKONLARIN SENTEZİ, BİYOLOJİK AKTİVİTE, TEORİK HESAPLAMA VE MOLEKÜLER YERLEŞTİRME ÇALIŞMALARI” adlı tez çalışması 17.05.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Bilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Jüri Başkanı : **Prof. Dr. Mustafa ZENGİN (Danışman)**
Sakarya Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Prof. Dr. Mustafa ARSLAN**
Sakarya Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Doç. Dr. Alparslan ATAHAN (Ortak Danışman)**
Düzce Üniversitesi

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğine ve Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesine uygun olarak hazırlamış olduğum “BENZOTİYAZOL TÜREVİ KALKONLARIN SENTEZİ, BİYOLOJİK AKTİVİTE, TEORİK HESAPLAMA VE MOLEKÜLER YERLEŞTİRME ÇALIŞMALARI” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın tüm aşamalarında yukarıda belirtilen yönetmelik ve yönergeye uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, bu tezi başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve 20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince Sakarya Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Enstitü tarafından belirlenmiş ölçütlere uygun rapor alındığını, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun ortaya çıkması halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim.

(17/05/2023)

Ahmad Badreddin MUSATAT

Aileme, ve tüm insanlara

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hiçbir konuda desteklerini esirgemeyen, araştırmanın planlanmasından yazılmasına kadar, mesai mefhumu gözetmeden her zaman yanımda olan ve deneyimleriyle bana yol gösteren tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa ZENGİN'e ve ortak danışman hocam sayın Doç. Dr. Alparslan ATAHAN'a;

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU, Prof. Dr. Mustafa ARSLAN, Prof. Dr. Ümit ERGUN ve Prof. Dr. Sefa DURMUŞ'a;

Tez çalışmasının enzim inhibisyonu ile ilgili kısmındaki çalışmaların gerçekleştirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Nahit GENÇER ile Prof. Dr. Oktay ARSLAN hocalarıma ve doktora öğrencileri Adem ERGÜN ile Kübra ÇIKRIKCI'ya;

Tez çalışmalarım boyunca desteklerini esirgemeyen yol arkadaşım Mohammed FARIS'e ve Dr. Öğr. Üyesi Özlem ÜNLÜ'ye, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarındaki doktora öğrencisi arkadaşlarım Tenzile ALAGÖZ'e ve Özcan GÜLEÇ'e;

Tez çalışmalarım sırasında laboratuvar imkanlarının kullanılmasına müsaade eden Sakarya Üniversitesi, Düzce Üniversitesi ile Balıkesir Üniversitesi Kimya Bölümü yönetimlerine ve değerli hocalarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca Lisans ve Yüksek Lisans eğitimim sırasında bana burs desteği sağlayan Türkiye Bursları, Yurtdışı Türkler ve Akraba Topluluklar Başkanlığı'na;

Bu tez çalışmasını 2021.04.01.1227 ve 2020/080 numaralı projeler kapsamında destekleyen Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü ve Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne teşekkürü borç bilirim.

Son olarak bu dünyada var oluşumun sebebi olan ve insanlığa faydalı bir birey olmamı sağlayan sevgili annem'e, babam'a ve kardeşlerime, bizlere kucak açan Türkiye Cumhuriyetine ve Türk halkına sonsuz şükranlarımı sunarım.

Ahmad Badreddin MUSATAT

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	v
TEŞEKKÜR	ix
İÇİNDEKİLER	xi
KISALTMALAR	xv
ŞİMGELER	xix
TABLO LİSTESİ	xxi
ŞEKİL LİSTESİ	xxiii
ÖZET	xxvii
SUMMARY	xxviii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tezin Kapsamı	3
1.2. Tezin Amacı	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Kalkonlar	5
2.1.1. Kalkonların sentez yöntemleri	5
2.1.1.1. Çapraz aldol kondenzasyonu.....	6
2.1.1.2. Aziridin deaminasyonu	9
2.1.1.3. Visinal dibromürlerden Br ₂ çıkarılması	10
2.1.1.4. Meyer-Schuster düzenlenmesi	11
2.1.1.5. Benzil alkollerin yükseltgenmesi	11
2.1.1.6. Wittig reaksiyonu	12
2.1.1.7. Suzuki reaksiyonu	13
2.1.1.8. Julia-Kocienski olefinizasyon reaksiyonu	14
2.1.2. Kalkonların reaksiyonları	15
2.1.2.1. Katılma ve halkalaşma reaksiyonları	15
2.1.2.2. Perisiklik reaksiyonları.....	20
2.1.2.3. Metaller ile reaksiyonları	21
2.1.3. Kalkonların biyolojik ve farmakolojik özellikleri	23
2.2. Benzotiyazol	28
2.2.1. Benzotiyazol sentez yöntemleri	29
2.2.1.1. 2-Aminotiyofenol üzerinden gerçekleştirilen sentez yöntemleri	29
2.2.1.2. Anilin türevleri üzerinden gerçekleştirilen sentez yöntemleri	32
2.2.2. Benzotiyazol içeren bileşiklerin biyolojik aktiviteleri	33
2.2.2.1. Anti-kanser	33
2.2.2.2. Anti-mikrobiyal	34
2.2.2.3. Anti-inflamatuvar	36
2.2.2.4. Anti-oksidan	37
2.2.2.5. Anti-viral	38
2.2.2.6. Enzim inhibisyonu	39

2.3. Enzim Aktivitesi	40
2.3.1. Karbonik anhidraz	41
2.3.1.1. Karbonik anhidraz enziminin inhibisyon mekanizması	43
2.3.1.2. Karbonik anhidraz inhibitörleri	44
2.3.2. Paraoksonaz enzimi	47
2.3.2.1. Paraoksonaz enzimin inhibisyon mekanizması	48
2.4. Teorik Hesaplamalı Kimya	50
2.4.1. Klasik mekanik	51
2.4.1.1. Moleküler mekanik yöntemler (force field)	52
2.4.2. Kuantum mekaniği	52
2.4.2.1. Öz uyumlu alan teorisi (HF-SCF)	52
2.4.2.2. Yarı deneysel (semi-empirical) yöntemler	53
2.4.2.3. Ab-initio moleküler yöntemler	53
2.4.2.4. Schrödinger denklemi	54
2.4.2.5. Temel kümeler (basis sets)	54
2.4.2.6. Yoğunluk fonksiyon teorisi (density functional theory, DFT)	55
2.4.3. Hibrit fonksiyonlar	56
2.4.3.1. B3LYP hibrit fonksiyonel teorisi	58
2.4.3.2. PBE0 fonksiyonel teorisi	58
2.4.3.3. HOMO-LUMO moleküler orbital teorisi	58
2.4.3.4. Geometrik optimizasyon	59
2.4.3.5. Elektronik spektroskopi	59
2.4.4. Moleküler tanımlayıcılar	62
2.5. Moleküler Yerleştirme (Docking)	64
2.5.1. Moleküler yerleştirme mekanizması	64
2.5.2. Protein veri bankası	65
3. MATERYAL VE YÖNTEM	66
3.1. Kullanılan Materyaller	66
3.1.1. Araç ve gereçler	66
3.1.2. Reaktif bileşikler	66
3.1.3. Çözücü ve kurutucular	66
3.1.4. Kolon dolgu malzemesi	66
3.1.5. Saflaştırma yöntemleri	67
3.2. Yöntem	67
3.2.1. Yöntem a: 4-(benzo[d]tiazol-2-il)benzaldehit (1) sentezi	67
3.2.2. Yöntem b: benzotiyazol kalkon türevlerinin (2a-2g) sentezi	67
3.2.3. Teorik hesaplamalar	68
3.2.3.1. Geometrik optimizasyon	68
3.2.3.2. Molekül tanımlayıcıların hesaplanması	69
3.2.3.3. IR hesaplamaları	69
3.2.4. Moleküler yerleştirme (molecular docking)	69
3.2.5. Enzim aktivitesi tayini	69
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	70
4.1. Sentez	70
4.2. Karakterizasyon	71
4.3. Teorik Hesaplamalar Sonucunda Elde Edilen Veriler	77
4.3.1. Teorik olarak hesaplanan ve deneysel IR titreşimleri	79
4.4. Moleküler Yerleştirme Sonucunda Elde Edilen Veriler	80
4.5. Enzim Aktivitesinde Elde Edilen Veriler	84

4.5.1. Karbonik anhidraz (<i>hCA-I</i> , <i>hCA-II</i>)	84
4.5.2. Paraoksonaz PON-1	85
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	87
5.1. Sentez ve Karakterizasyon	87
5.2. Enzim Aktivitesi Sonuçları	88
5.3. DFT Hesaplamalarının Sonuçları.....	89
5.4. Moleküler Yerleştirme (Docking) Sonuçları.....	90
KAYNAKLAR	91
EKLER	110
ÖZGEÇMİŞ.....	165

KISALTMALAR

.PDB	: Protein data bank dosyasının uzantısı
.PDBQT	: Sonuç protein data bank dosyasının uzantısı
¹³C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
¹H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
A549	: Akciğer kanseri epitel hücre hattı
AAZ	: Asetazolamit
ABNO	: 9-Azabisiklo[3.3.1]nonan N-oksit
ABTS	: (2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiyazolin-6-sülfonik asit))
AChE	: Asetilkolinesteraz
AGS	: İnsan mide adenokarsinomu hiperdiploid hücre hattı
Apo-AI	: Apolipoprotein-AI
Apo-AII	: Apolipoprotein-AII
Ar	: Aromatik
B3LYP	: Becke-Lee-Yang–Parr fonksiyonel teorisi
CARP	: Karbonik anhidrazla ilgili protein
CDCl₃	: Dötero-kloroform
CPCM	: İletken polarize edilebilir süreklilik modeli
d	: Dublet
D3BJ	: Becke-Johnson dağılım korelasyonu
dd	: Dubletin dubleti
DFT	: Yoğunluk fonksiyon teorisi
DMSO-d₆	: Dötero-dimetilsülfoksit
DPPH	: 1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil
DU-145	: İnsan prostat kanseri hücre hattı
eV	: Elektron volt
g	: Gram
GGA	: Genelleştirilmiş gradyan yaklaşımı
GI₅₀	: Hücre proliferasyonunun maksimum %50 inhibisyon konsantrasyonu

Hartree	: Hartree birimi (27.2114 eV)
hCA-I	: İnsan karbonik anhidraz I izoenzimi
hCA-II	: İnsan karbonik anhidraz II izoenzimi
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HepG2	: İnsan hepatomu
HF	: Hartree-Fock yöntemi
HF-SCF	: Öz uyumlu alan teorisi
HIV-1	: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
HOMO	: En yüksek dolu moleküler orbitali
HOP-92	: Hücre hattı
HR-MS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi
Hz	: Hertz
IC₅₀	: %50 inhibisyon konsantrasyonu
IP	: İyonlaşma enerjisi
IR	: Kızılötesi spektroskopisi
Ki	: Enzim inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti
LCAO	: Atomik orbitallerin lineer kombinasyonu
LDA	: Yerel yoğunluk yaklaşımı
LUMO	: En düşük boş moleküler orbitali
m	: Multiplet
MAO_A	: Monoamin oksidaz A
MAO_B	: Monoamin oksidaz B
MCF-7	: Michigan Kanser Vakfı-7 hücre hattı
MD	: Mikro dalga
mg	: Miligram
MIC	: Minimal inhibisyon konsantrasyonu
ml	: Mililitre
mM	: Millimolar
mmol	: Milimol
MO	: Moleküler orbital
MTT	: (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolium bromit
NAE	: N-açil-etanolamit
NAPE	: N-açilfosfatidiletanolamin membran düzenleyici
NAPE-PLD	: N-açil fosfatidiletanolamin- spesifik fosfolipaz D enzimi

PABA	: Para-aminobenzoik asit
PBE0	: Matematik fonksiyonel teorisi
PON	: Paraoksonaz enzimi
ppm	: Milyonda bir birim (parts per million)
RIJCOSX	: Sayısal Kulombta kullanılan yaklaşım
RSH	: Menzil-ayrılmış fonksiyonlar
s	: Singlet
t	: Triplet
TAAZ	: 2-Tiyanilasetazolamit
TEA	: Trietilamin
TEMPO	: (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)okzil
TNE	: Tek Noktalı Enerji (Single Point Energy)
UV	: Ultra viyole
XYZ	: Kartezyen koordinat sistemi
μM	: Mikromolar

SİMGELER

$^{\circ}\text{C}$: Derece santigrat
J	: Etkileşme sabiti
η	: Kimyasal sertlik indeksi
R	: Alkil grubu
S	: Yumuşaklık indeksi
α	: Karbonil grubuna komşu ilk karbon atomu
β	: Karbonil grubuna komşu ikinci karbon atom
δ	: Kimyasal kayma
ΔE	: Enerji farkı
μ	: Kimyasal potansiyel indeksi
χ	: Elektronegativite
ω	: Elektrofilisite indeksi

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Benzotiyazol-kalkon türevlerinin anti-bakteriyel sonuçları.....	35
Tablo 2.2. DPPH testine göre anti-oksidan aktivite sonuçları.	38
Tablo 2.3. Alkil/benzil karbamimidotiyoat türevlerinin enzimatik sonuçları.	46
Tablo 4.1. 2a-g bileşikleri için hesaplanan bazı parametreler.	79
Tablo 4.2. Teorik ve deneysel IR titreşimleri.....	80
Tablo 4.3. 2a-g'nin <i>hCA-I</i> 1AZM enziminin aktif bölgesine yerleştirme sonuçları. 82	
Tablo 4.4. 2a-g'nin <i>hCA-II</i> 4IWZ enziminin aktif bölgesine yerleştirme sonuçları. 83	
Tablo 4.5. 2a-g'nin PON-1 1V04 enziminin aktif bölgesine yerleştirme sonuçları.. 84	
Tablo 4.6. Hidrataz ve esteraz yöntemleriyle deneysel inhibisyon değerleri.....	85
Tablo 4.7. (2a-g) PON-1 enziminin inhibisyon değerleri.	86
Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin genel yapısı.	88

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. Flavonoidlerin genel iskelet formülü.....	1
Şekil 1.2. Flavon (a) ve kalkonun (b) genel kimyasal formülü.	1
Şekil 1.3. Benzotiyazol grubunun kimyasal yapısı.....	2
Şekil 1.4. Sentezlenen kalkon bileşiklerine (2a-g) ait genel yapı.	4
Şekil 2.1. Kalkon genel iskeleti.	5
Şekil 2.2. Aldol kondenzasyonu (A) ve çapraz aldol kondenzasyonu (B).	6
Şekil 2.3. Claisen-Schmidt kondenzasyonu.....	6
Şekil 2.4. Baz destekli Claisen-Schmidt kondenzasyonu.	7
Şekil 2.5. Asit varlığında Claisen-Schmidt kondenzasyon mekanizması.....	7
Şekil 2.6. Baz varlığında Claisen-Schmidt reaksiyonu.....	8
Şekil 2.7. Zn(L-prolin) ₂ katalizli Claisen-Schmidt kondenzasyonu.	8
Şekil 2.8. Ferrosenil süstitüe kalkonların yapıları.	9
Şekil 2.9. Aziridin deaminasyonun genel gösterimi.	9
Şekil 2.10. Aziridin deaminasyonu ile kalkon sentezi.....	9
Şekil 2.11. NBS/CAN varlığında aziridin deaminasyonu.	10
Şekil 2.12. Visinal dibromürlerden kalkon sentezi.....	10
Şekil 2.13. Hantzsch esteri kullanarak visinal dibromürlerin debrominasyonu.	10
Şekil 2.14. Meyer-Schuster düzenlenmesinin mekanizması.....	11
Şekil 2.15. Kalkon bileşiklerinin CeO ₂ katalizli oksidatif sentezi.....	12
Şekil 2.16. Kalkon bileşiklerinin fotokatalitik sentezi.....	12
Şekil 2.17. Wittig reaksiyonunun şematik gösterimi.....	13
Şekil 2.18. Wittig reaksiyonu ile kalkon türevlerinin sentezi.....	13
Şekil 2.19. Suzuki reaksiyonunun şematik gösterimi.....	13
Şekil 2.20. Suzuki reaksiyonu ile kalkon sentezi.....	14
Şekil 2.21. Julia-Kocienski olefinasyonunun şematik gösterimi.....	14
Şekil 2.22. Julia-Kocienski olefinasyonu ile kalkon sentezi.....	15
Şekil 2.23. Michael katılma reaksiyonunun şematik gösterimi.....	15
Şekil 2.24. Kalkon türevlerine tiyoglikolik asit katılma reaksiyonu.....	16
Şekil 2.25. Halkalı ketonların kalkon bileşiklerine asimetric katılması.....	16
Şekil 2.26. α,α -Disiyanoolefinlerin kalkon bileşiklerine asimetric katılması.....	17
Şekil 2.27. Diazosülfonun kalkon ile reaksiyonu.....	17
Şekil 2.28. Kalkonlardan tiyazin ve oksazin türevlerinin sentezi.....	18
Şekil 2.29. Kalkon türevlerinden pirazolin sentezi.....	18
Şekil 2.30. Fenilüre türevi kalkonlardan piridin türevlerinin sentezi.....	19
Şekil 2.31. 2-Amino-4H-piran-3-karbonitril türevlerinin sentezi.....	19
Şekil 2.32. Kalkonlara guanidin katılması reaksiyonu.....	20
Şekil 2.33. Siklobütan oluşum reaksiyonu.....	20
Şekil 2.34. Kalkon bileşiklerinin (2+2) fotokimyasal siklokatalım reaksiyonu.....	21

Şekil 2.35. Kalkon bileşiklerinin (2+2) siklokatalıma reaksiyonu.	21
Şekil 2.36. 2-Hidroksi kalkon türevlerinin sensör olarak kullanılması.....	22
Şekil 2.37. Kalkon yapısının Fe ³⁺ iyonu bağlanması.	22
Şekil 2.38. 2-Asetilpiridin bazlı kalkon türevinin Hg ²⁺ sensör olarak kullanılması ...	23
Şekil 2.39. Kalkonların genel biyolojik ve farmakolojik özellikleri.	23
Şekil 2.40. Sentezlenen 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazol-kalkonların yapısı... 24	24
Şekil 2.41. Sentezlenen benzimidazol-kalkonların yapısı.	24
Şekil 2.42. Sentezlenen hibrit kalkon-kumarin türevlerinin genel yapısı.	25
Şekil 2.43. İndol-pirimidin grubu içeren kalkon türevlerinin şematik gösterimi.....	25
Şekil 2.44. Sentezlenen 4-fenilkinolin ve benzohidrazid türevleri.	26
Şekil 2.45. Sentezlenen feniltiyöre ve fenilüre kalkon türevlerinin yapısı.	26
Şekil 2.46. Furfuril-kalkon türevlerinin sentezi.	27
Şekil 2.47. Benzotiyazol bileşiğinin genel yapısı.	28
Şekil 2.48. Tiyazol ve benzotiyazol grubu içeren doğal bileşik yapıları.	28
Şekil 2.49. Tıpta kullanılan benzotiyazol türevi bileşiklerin yapıları.	29
Şekil 2.50. 2-Aminotiyofenol ve aldehit bileşiklerinden benzotiyazol sentezi.....	30
Şekil 2.51. 2-Aminotiyofenol ve malononitrilden benzotiyazol sentezi.....	30
Şekil 2.52. 2-Aminotiyofenol ve alkollerden benzotiyazol sentezi.	31
Şekil 2.53. 2-Aminobenzotiyazollerin izotiyosiyanattan sentezi.	31
Şekil 2.54. 2-Aminotiyofenol ve açıl klorürlerden 2-arilbenzotiyazol sentezi.	31
Şekil 2.55. Karboksilik asitlerden benzotiyazolun reaksiyon mekanizması.	32
Şekil 2.56. 2-Aminotiyofenol ve karboksilik asitlerin reaksiyonu.	32
Şekil 2.57. Anilin türevlerinden benzotiyazol sentezi.	33
Şekil 2.58. Anilin türevlerinden benzotiyazol sentezi.	33
Şekil 2.59. 7-Kloro-N-(2,6-diklorofenil)benzo[d]tiyazol-2-amin bileşiğinin yapısı. 34	34
Şekil 2.60. Benzotiyazol-imidazopiridin içeren bileşiğin genel yapısı.....	34
Şekil 2.61. Benzotiyazol-kalkon türevlerinin genel yapısı.	35
Şekil 2.62. Benzotiyazol içeren açıl tiyöre türevli bileşiklerinin genel yapısı.....	36
Şekil 2.63. 2-Amino-6-sübstitüe benzo[d]tiyazol türevlerinin yapısı.	36
Şekil 2.64. Kinazolin ve benzotiyazol grupları içeren türevlerin genel yapısı.	37
Şekil 2.65. Bisheterohalkalı türevlerin genel yapısı.	37
Şekil 2.66. Anti-oksidan aktiviteye sahip benzotiyazol türevlerinin yapısı.....	38
Şekil 2.67. Sentezlenen benzotiyazol bileşiklerinin genel yapısı.	38
Şekil 2.68. Berberin grubu taşıyan benzotiyazol türevlerinin genel yapısı.	39
Şekil 2.69. Fenil alanin grubu taşıyan benzotiyazol türevlerinin genel yapısı.	39
Şekil 2.70. Benzotiyazol tabanlı inhibitör bileşiklerinin genel yapısı.	40
Şekil 2.71. Anti-alzheimer potansiyeline sahip bileşiğin yapısı.	40
Şekil 2.72. Karbondioksit (CO ₂) ile bikarbonat (HCO ₃ ⁻) arasındaki dönüşüm.	42
Şekil 2.73. Karbonik anhidraz enziminin aktif bölgesi.....	43
Şekil 2.74. Karbonik anhidraz enziminin katalitik bölgede etki mekanizması.....	44
Şekil 2.75. Tiyazol-(2(3H)-ilideneamino)benzenesülfonamid türevlerinin yapısı.	45
Şekil 2.76. Tiyazolidinon grubu taşıyan benzen sülfonamid türevlerin yapısı.....	45
Şekil 2.77. 1,3,4-Oksadiazol içeren N-sübstitüe sülfonilamid türevlerinin yapısı.	46
Şekil 2.78. Alkil/benzil karbamimidotiyolat türevlerinin genel yapısı.	46
Şekil 2.79. Paraoksonaz enzimin etki mekanizması.	48
Şekil 2.80. İncelenen bazı sülfonamid bileşiklerinin genel yapısı.	49
Şekil 2.81. Suda çözünen ftalosiyanın türevlerinin genel yapısı.	50
Şekil 2.82. Bazı kumarin-benzoksazin içeren bileşiklerin genel yapısı.....	50
Şekil 2.83. Yakup'un kimyasal doğruluğa doğru çıktığı DFT merdiveni [183].	57

Şekil 2.84. Yüksekten düşüğe doğru görünür bölge spektrumu [197].	60
Şekil 2.85. Moleküler yerleştirme mekanizmasında enzim-ligand etkileşimi.	64
Şekil 2.86. Protein veri bankası web sitesi.	65
Şekil 3.1. Hedef bileşiklerin (2a-g) sentez basamakları.	67
Şekil 3.2. Yapıların 3D gösterimi için kullanılan Avogadro programının arayüzü... ..	68
Şekil 4.1. Aldehit fonksiyonel bileşiğine (1) ait ¹ H-NMR spektrumu.....	71
Şekil 4.2. Aldehit fonksiyonel bileşiğine (1) ait FTIR spektrumu.....	72
Şekil 4.3. Aldehit fonksiyonel bileşiğin (1) yapısı.	72
Şekil 4.4. 2b bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu.	73
Şekil 4.5. 2b bileşiğine ait ¹³ C-NMR spektrumu.	74
Şekil 4.6. 2b bileşiğine ait FT-IR spektrumu.	74
Şekil 4.7. 2b bileşiğine ait HRMS spektrumu.....	75
Şekil 4.8. 2b bileşiğinin kimyasal yapısı.	75
Şekil 4.9. Benzotiyazol kalkon (2a-g) HOMO-LUMO orbital diyagramı.	78
Şekil 4.10. 2f bileşiğinin hCA-I 1AZM enziminin aktif bölgesi ile etkileşimi.	82
Şekil 4.11. 2f bileşiğinin hCA-II 4IWZ enziminin aktif bölgesi ile etkileşimi.	83
Şekil 4.12. 2f bileşiğinin PON-1 1V04 enziminin aktif bölgesi ile etkileşimi.	84

BENZOTİYAZOL TÜREVİ KALKONLARIN SENTEZİ, BİYOLOJİK AKTİVİTE, TEORİK HESAPLAMA VE MOLEKÜLER YERLEŞTİRME ÇALIŞMALARI

ÖZET

Flavonoid ailesinin üyeleri çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir ve doğal bileşiklerin bu grubu meyveler, bitkiler, tohumlar, yapraklar ve birçok çiçekte bulunmaktadır. Doğal veya sentetik olarak elde edilebilen kalkonlar ise, flavonoid ailesinin bir alt grubudur ve anti-oksidan, anti-kanser, anti-inflamatuar özelliklerle ve diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve beyin hasarı gibi durumların tedavisinde etkili olmaları ile tanınırlar. Ayrıca, kükürt ve azot atomlarını içeren benzotiyazol grubu da heteroaromatik bir yapıya sahiptir ve bir çok farmasötik ilacın geliştirilmesinde kullanılan aktif bir çekirdektir. Bir diğer ifade ile, benzotiyazol türevleri kanser, bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar, iltihaplanma, AIDS ve enzim ilişkili vb. hastalıkların tedavisinde kullanılan bir çok etken madde içerisinde yer almaktadır. Diğer taraftan, canlı organizmalardaki birçok enzim metabolizmadaki düzenleyici rollerinden dolayı edema, glokoma, obezite, kanser, epilepsi, lösemi ve osteoporoz gibi kritik hastalıklarla ilişkilendirilir ve çeşitli inhibitör/aktivatör/düzenleyici bileşiklerin geliştirilmesi için çok önemlidir. Bu tezde, benzotiyazol yapısı taşıyan kalkon türevlerinin yeni bir serisinin elde edilmesi ve enzimatik aktivitelerinin belirlenmesi amaçlandı. Ayrıca, bu sonuçların bilgisayar destekli teorik kuantum hesaplamaları ve moleküler yerleştirme çalışmaları ile desteklenmesi hedeflendi. Sonuç olarak, kalkon-benzotiyazol hibrit türevlerinin yeni bir serisi yüksek verimlerle başarıyla elde edildi ve bütün bileşikler $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR ve HR-MS spektroskopik teknikleri kullanılarak karakterize edildi. Sentezlenen bileşiklerin enzim aktiviteleri üç farklı enzim (Karbonik anhidraz-I, Karbonik anhidraz-II ve Paraoksonaz-1) üzerinde hidrataz ve esteraz yöntemleri kullanılarak çalışıldı. Hidrataz aktivitesi metodundaki IC_{50} değerleri, *hCA-I* ve *hCA-II* için sırasıyla 4.15-5.47 μM ve 2.56-4.58 μM aralığında gözlemlendi. Aynı zamanda, esteraz aktivitesi metodunda K_i değerleri *hCA-I* ve *hCA-II* için sırasıyla 14.43-59.66 μM ve 26.65-73.34 μM aralığında iken, IC_{50} değerleri de 24.91-104.00 μM ve 35.25-97.00 μM aralığında bulundu. Buna ilaveten, paraoksonaz enzim inhibisyon çalışmaları 13.28-16.68 μM arasında IC_{50} değerleri ile inhibisyon etkileri gösterdi. Son olarak, sentezlenen bileşikler için B3LYP, PBE0 teorileri ve SVP, TVZP temel setleri kullanılarak kapsamlı teorik hesaplama ve ardından moleküler yerleştirme çalışmaları gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşikler ve enzim inhibisyon sonuçları arasındaki yapı aktivite ilişkisi, uyumlu teorik sonuçlar ile ortaya konuldu.

SYNTHESIS, BIOLOGICAL ACTIVITY, THEORETICAL CALCULATION, AND MOLECULAR DOCKING STUDIES OF BENZOTHAIAZOLE DERIVATIVE CHALCONES

SUMMARY

The members of flavonoid family have a wide range of biological activities, and this group of natural compounds is found in fruits, plants, seeds, leaves, and many flowers. Chalcones are a sub-group of flavonoid family that can be obtained naturally or synthetically, and they are known for their tremendous bioactive properties such as anti-cancer, anti-oxidant, anti-bacterial/anti-fungal, anti-inflammatory, anti-malarial, anti-leishmanial, and enzyme inhibitory. On the other hand chalcones can be synthesized through out different type of reactions and the most famous and commonly used one is Claisen–Schmidt condensation which is involved in this study.

In addition, the benzothiazole group has a heteroaromatic structure containing sulfur and nitrogen atoms at once, and it is an active core in the development of many pharmaceutical drugs. In other words, the benzothiazole moiety is included in many active pharmaceutical ingredients which are used in the treatment of cancer, bacterial, fungal and viral infections, inflammation, AIDS, and enzyme related diseases etc. Thus, there are various ways to synthesize this core. In general, it can be obtained starting with 2-aminothiophenol or aniline derivatives reacting with different reagents in considerably good yields. Herein, we designed the aldehyde compound starting by mixing 2-aminothiophenol and terephthalaldehyde following by silicagel column purification.

On the other hand, metabolic processes in living organisms are continued and regulated by some specific enzymes and proteins. For instance, human carbonic anhydrase I and II are two enzymes that play essential roles in regulating the pH of various tissues and fluids in the body. These enzymes are responsible for the conversion of carbon dioxide into bicarbonate ions, which helps to maintain the balance of acid-base levels in the body. By this, they help the removal of carbondioxide which is formed in the metabolic conversion of carbohydrates.

Primarily, carbonic anhydrases are Zn^{2+} centered metallo-enzymes and 16 different isoform sub-unit has been found up to now. For example, *hCA-I* found mainly in the red blood cells, while *hCA-II* is present in the kidney, lung, and other tissues. These enzymes have been implicated in various diseases, such as glaucoma, epilepsy, and osteoporosis and the regulation of the activity of this enzyme may help in the treatment of mentioned diseases. Secondly, PON-1 is a Ca^{2+} ion containing enzyme that plays a crucial role in protecting against oxidative stress and inflammation in the body. It is primarily found in the liver and circulates in the blood, where it is responsible for breaking down certain toxins and oxidized lipids. Low levels of PON-1 activity are associated with an increased risk of various diseases, including cardiovascular disease, diabetes, and cancer.

The development of specific inhibitor/activator/regulator compounds targeting these enzymes can have therapeutic potential in treating various diseases. For example, carbonic anhydrase inhibitors have been used to treat glaucoma disease to reduce intraocular pressure by decreasing the production of aqueous humor in the eye, while PON-1 activators may be useful in preventing or treating conditions associated with oxidative stress and inflammation. Overall, these enzymes play critical roles in maintaining proper physiological function and understanding their regulation mechanisms can lead to the development of new therapies for disease treatment. In addition, theoretical and molecular docking studies have become essential tools in drug development and the treatment of critical diseases. These studies utilize computational approaches to investigate the interactions between small molecules and their target proteins, which can provide valuable insights into the drug discovery process. Based on the many studies in the literature, theoretical and docking studies have proven to be valuable tools in drug development and critical disease treatment. By providing insights into the molecular interactions between small molecules and their target proteins, these studies have enabled the development of more selective and effective drugs for a range of diseases mentioned above and many more.

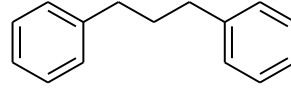
In this thesis, it was aimed to obtain a new series of chalcone derivatives bearing benzothiazole scaffold and examine their enzymatic activities. For this purpose, a new aldehyde compound has been synthesized and purified using column chromatography by acceptable yield. This compound then reacted with different ketone derivatives under basic conditions by Claisen-Schmidt reaction followed by structure characterization using $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR, and HRMS spectroscopic techniques. Purified and structurally characterized compounds have been evaluated for their enzymatic activities towards three different enzymes (carbonic anhydrase-I, carbonic anhydrase-II, and paraoxonase-1). Carbonic anhydrase isoforms have been tested by using two different methods, esterase and hydratase. In addition, we aimed to explain and support the obtained results with computer-aided theoretical quantum calculations and molecular docking studies. In this context, geometric optimization carried out using two different theories B3LYP, PBE0 and two different basis sets def-2 SVP, def-2 TZVP employing gas phase, ethanol and chloroform as C-PCM implicit solvation model.

Consequently, a novel series of chalcone-benzothiazole hybrid derivatives were successfully obtained in high yields, and all the compounds were well characterized accordingly. The enzymatic activities of the synthesized derivatives were studied on three different enzymes using two different methods (hydratase and esterase). IC_{50} values in hydratase activity method were in the range between 4.15-5.47 μM and 2.56-4.58 μM for *hCA-I* and *hCA-II*, respectively. At the same time, in esterase activity method, IC_{50} values were found in the range between 24.91-104.00 μM and 35.25-97.00 μM while K_i values were between 14.43-59.66 μM and 26.65-73.34 μM for *hCA-I* and *hCA-II*, respectively. In addition, the paraoxonase-1 enzyme activity study exhibited inhibitory profile with IC_{50} values between 13.28-16.68 μM . Finally, for the synthesized compounds, a comprehensive theoretical calculations were performed by using B3LYP, PBE0 theories and SVP, TZVP basis sets followed by molecular docking studies of the titled enzymes isoforms. The structure-activity relationships between the synthesized derivatives and the enzyme inhibition results were supported by the harmonical outputs of the theoretical results. Compounds with higher dipole moments have been shown to exhibit increased enzyme activity, possibly due to their

ability to form strong critical interactions with important amino acid residues in the active site of the studied enzymes. This suggests that electronic localization plays an important role in the formation of these interactions. Molecular docking studies shows the important formed interactions of the synthesized compounds with the active site of studies enzymes compared to well-known inhibitors by the energy values of binding affinity and forming Hydrogen bond, direct and indirect interactions with the metal center of the enzyme. In conclusion, in this study, we successfully synthesized a new series that consists of seven compounds containing a chalcone-benzothiazole hybrid scaffold and elucidated their structures. The experimental and theoretical results indicate that these compounds are promising candidates for the treatment of the aforementioned diseases.

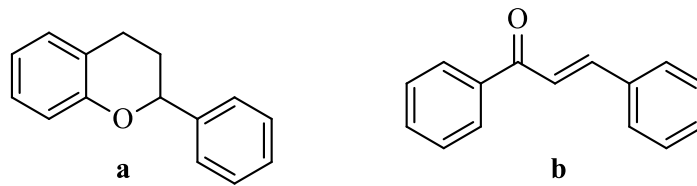
1. GİRİŞ

İlk çağlardan beri bitkiler insanlar tarafından tedavi amaçlı olarak denenmişler ve bu deneyimler sayesinde pek çok hastalık tedavi edilebilmiştir. Bitkilerin hastalıklar üzerindeki etkisi şüphesiz yapılarında bulunan ve biyoaktivite özelliği gösteren moleküllerden ileri gelmektedir. Bitkilerin içerisinde yer alan flavonoidler, sahip oldukları geniş spektrumlu biyolojik etkilerden dolayı bitki kaynaklı bileşikler arasında ilk göze çarpan bileşiklerdendir. Flavonoidler, genellikle bitkilerin yaprak, meyve, tohum ve çiçeklerinde bol miktarda bulunurlar ve kimyasal olarak iki fenil halkasının bir propan zinciriyle birleşmesinden oluşan 15 karbonlu iskelet flavonoidlerin genel yapısını oluşturmaktadır (Şekil 1.1).



Şekil 1.1. Flavonoidlerin genel iskelet formülü.

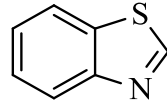
Farklı alanlarda yapılan araştırmalar sonucunda, flavonoidlerin sahip oldukları geniş spektrumlu biyoaktivite özellikleri nedeniyle gıda takviyesi olarak kullanımının son yıllarda ciddi oranda arttığı görülmektedir [1]. Flavonoid ailesinin genel iskeletinin farklı şekillerde düzenlenmesi ve farklı fonksiyonel gruplarla süstitüe edilmesi sonucunda flavan, flavanon, flavon, izoflavon, izoflavan, antosiyanidin ve kalkonlar gibi bu ailenin çeşitli alt birimleri oluşmaktadır. Bu alt birimler içerisinde kalkonlar, gerek ümit verici biyoaktivite özellikleri, gerekse sentetik yollardan kolaylıkla üretilebilmeleri gibi sebeplerle geniş şekilde çalışılan bir alan olmuştur. Literatür incelemelerinden, doğal veya sentetik yollardan elde edilebilen kalkon yapılarının (Şekil 1.2) anti-mikrobiyal, anti-kanser, anti-oksidan, anti-inflamatuar ve diğer birçok önemli biyolojik aktivitelere sahip oldukları anlaşılmaktadır [2].



Şekil 1.2. Flavon (a) ve kalkonun (b) genel kimyasal formülü.

Kalkonların önemi şüphesiz sadece geniş spektrumlu biyoaktivitelerinden kaynaklanmamaktadır. Kalkonlar yapısında bulunan aktif α,β -doymamış karbonil sisteminden dolayı sentetik olarak da oldukça önemli yapılardır [3] ve piridin [4], pirimidin [5], kinolin [6], tetrahidrokinolin [7] ve pirazol [8] gibi birçok hetero halkalı yapı için uygun çıkış bileşikleridir. Ayrıca kalkonlar, biyoaktivite ve sentetik önemlerinin yanı sıra fotofiziksel özellikleri ile de ön plana çıkmış ve bu özelliklerine istinaden UV absorpsiyon filtresi [9], OLED organik materyali [10], transistör [11], sensör malzemesi [12] olarak optik ve elektronik alanlarında da ciddi kullanım sahasına sahip olmuştur.

Diğer yandan bu tez çalışması kapsamında yer alan diğer grup benzotiyazol ise kükürt ve azot atomları içeren, heterosiklik aromatik bir yapıya sahiptir ve birçok özelliğinin yanı sıra özellikle ilaç etken maddelerin yapısında da bulunmaktadır. Bu fonksiyonel gruba ait genel yapı ise Şekil 1.3'te görülmektedir.



Şekil 1.3. Benzotiyazol grubunun kimyasal yapısı.

Lusiferin gibi bir çok doğal ürünün yapısında bulunan benzotiyazol grubu, özellikle ALS tedavisinde kullanılan Riluzol'un 1950'lerde keşfinden sonra kapsamlı bir şekilde incelenmiş ve geniş bir biyolojik aktivite spektrumuna sahip olduğu bulunmuştur [13]. Günümüzde benzotiyazol yapı iskeleti bulunduran çok sayıda ilaç aktif madde bulunmaktadır. Benzotiyazol grubu bulunduran bileşikler, anti-kanser[14], anti-bakteriyel [15], anti-fungal [16], anti-mikrobiyal [17], anti-inflamatuar [18,19], anti-oksidan [20], anti-viral [21], anti-HIV [22], enzim inhibitörü [23] gibi kapsamlı bir biyolojik aktivite spektrumu sergilemektedir. Şüphesiz ki bu önemli bileşiğin sentez yöntemlerinin ve biyoaktivite özelliklerinin araştırılması önem arz eden bir konu olarak araştırmacıların ilgisini çekmektedir.

Literatürde, farklı kimyasal yapıların hibrit olarak bulunduğu moleküller kendini oluşturan temel gruplardan farklı özellikler gösterebilmektedir [24]. Aynı şekilde kalkon ve benzotiyazol yapılarının her ikisinin hibrit şekilde tek molekül üzerinde bulunması ile ümit verici biyoaktivitelere ulaşılabilmesi mümkün olabilir.

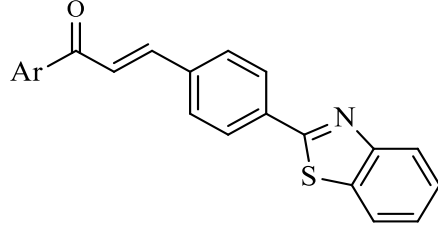
Diğer yandan metabolizmada, kritik reaksiyonları kontrol eden bir takım temel enzimler bulunmaktadır. Bu önemli enzimler arasında yer alan karbonik anhidrazlar, karbon dioksit hidrasyon reaksiyonunu dönüşümlü olarak katalizleyen ve metabolizmada yaygın şekilde bulunan çinko merkezli enzimlerdir. Karbonik anhidraz enzimi canlılar üzerinde önemli ve etkili bir role sahip olduğundan bu enzimin aktivitesinin düzenlenmesi birçok hastalığın tedavisinde kilit rol oynamaktadır. Karbonik anhidraz inhibitörleri, glokom, epilepsi, konjestif kalp yetmezliği, dağ hastalığı, mide ve duodenal ülserler, nörolojik bozukluklar gibi çeşitli hastalıkların önlenmesinde etkin role sahiptir [25].

Bu kapsamda çalışılan bir diğer enzim paraoksonaz ise, kalsiyum merkezli önemli bir enzim ailesidir. Bu enzim temelde canlı metabolizmada organofosfat türlerini hidrolize etmekle görevlidir ve yapısında 355 aminoasit bulunduran yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile ilişkilidir. Metabolizmanın organofosfatların nörotoksitesine karşı korunma mekanizmasında yer alması sebebiyle PON-1, önemli bir enzim olarak kabul edilmektedir [26].

Son olarak kuantum hesaplama ve moleküler yerleştirme (docking) çalışmaları teknolojinin gelişmesiyle ve artan araştırma konularına bağlı olarak kimya alanında hızla önem kazanmaktadır. Moleküllerin temel elektronik özellikleri ve üç boyutlu yapısı, küresel reaktiflik parameterleri gibi birçok özelliğin incelenmesi DFT sayesinde gerçekleştirilmektedir. Moleküler yerleştirme (docking) çalışmaları da ilaç geliştirme aşamasında yaygın olarak kullanılan yerleşik bir in silico yapı tabanlı yöntemdir. Bir ligandın bir enzim veya proteinin bağlanma bölgesinde farklı konformasyonları araştırılıp en uygun enerjili hallerinin bulunması için kullanılan bir tekniktir. Yapılan deneysel çalışmaların mekanizmalarının aydınlatılmasında yardımcı olan bu hesaplamalar, bir ilacın etkinliğinin deneysel çalışmalar öncesinde tahmin edilmesi için de kullanılabilir.

1.1. Tezin Kapsamı

Bu tez çalışması kapsamında 2-aminotiyofenolden yola çıkılarak iki kademedeki yeni benzotiyazol-kalkon hibrit türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Elde edilen yedi adet bileşiğin (**2a-g**) genel yapısı Şekil 1.4'te görülmektedir.



Şekil 1.4. Sentezlenen kalkon bileşiklerine (2a-g) ait genel yapı.

Elde edilen türevlerin FT-IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve HRMS spektroskopik tekniklerin yardımı ile yapılarının aydınlatılmasından sonra serinin üç farklı enzim (*hCA I*, *hCA II* ve *PON-1*) üzerinde inhibisyon özellikleri incelendi. Ayrıca bilgisayar destekli olarak teorik parametre hesaplamaları ve moleküler yerleştirme (docking) çalışmaları ışığında biyolojik etki mekanizmalarının aydınlatılması sağlandı. Elde edilen sonuçlarla farmasötik ve medisinal kimya alanında literatüre önemli katkı sağlandı.

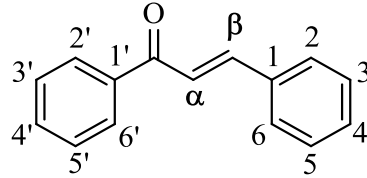
1.2. Tezin Amacı

Bu tez çalışmasında öncelikle yapılarında kalkon ve benzotiyazol grubunun her ikisini birden bulunduran yeni hibrit türevlerinin sentezi, $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$, FT-IR ve HRMS yöntemleri ile yapılarının aydınlatılması ve ardından da *hCA-I*, *hCA-II* ve *PON-1* enzim inhibisyon etkinliğinin ortaya konulması hedeflendi. Ayrıca sentezlenen yapılar için kuantum hesaplamaları kullanarak çeşitli elektronik özelliklerini saptanması ve bilgisayar destekli moleküler yerleştirme (molecular docking) çalışmaları yardımıyla elde edilen deneysel sonuçların desteklenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalkonlar

Kalkonlar α,β -doymamış karbonil grubu bulunduran üç karbonlu bir zincirle birbirine bağlanmış iki adet aromatik halka ve delokalize π -elektron sistemine sahip bileşiklerdir. Bu isim ilk olarak Kostanecki ve Tambor tarafından kullanılmıştır [27]. Aynı zamanda kalkonlar, benzalasetofenon ve benzilidenasetofenon gibi farklı isimler ile de karşımıza çıkmaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Kalkon genel iskeleti.

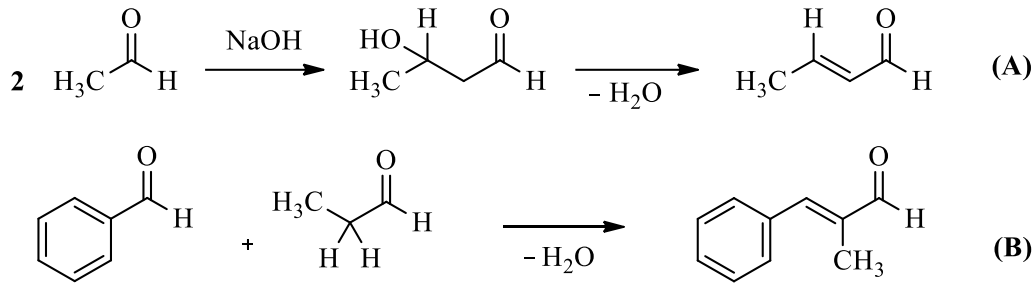
İlk olarak 1880 yılında Alman kimyacı J.G. Schmidt ve 1881 yılında Ludwig Claisen tarafından sentezi rapor edilen kalkonlar 1,3-diaril-2-propen-1-on genel formülüne sahiptir. Kalkonlar, esasında aromatik aldehit ve ketonlar arasında gerçekleşen çapraz aldol tepkimesi olan Claisen-Schmidt kondenzasyonunun bir ürünüdür [28]. Claisen-Schmidt kondenzasyonunun farklı katalizörler varlığındaki uygulamaları halen kalkonların sentezi için en geçerli yöntem olarak kabul edilmektedir.

2.1.1. Kalkonların sentez yöntemleri

Dünyadaki araştırmacıların pek çoğu, bu önemli bileşiklerin sentezi için çeşitli yöntemler rapor etmişlerdir. Yapılan tüm çalışmalar arasında çapraz aldol kondenzasyonu en geçerli yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu yöntemle uygun çıkış bileşiklerinden çeşitli katalizörler yardımıyla farklı yapılara ve sübstitüentlere sahip kalkon türevleri kolaylıkla elde edilebilmektedir. Öte yandan aziridin deaminasyonu, Suzuki kenetlenmesi ve Wittig reaksiyonu gibi çeşitli yöntemlerle de kalkon yapılarının sentezi mümkün olabilmektedir.

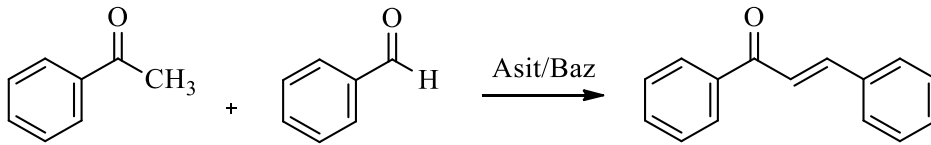
2.1.1.1. Çapraz aldol kondenzasyonu

Aldol kondenzasyonu, organik kimyada sıklıkla karşılaşılan bir reaksiyon türüdür ve çoğunlukla bir karbonil bileşiğinden oluşan enolatın diğer moleküldeki karbonil grubuna saldırması ve bir β -hidroksi karbonil yapısının oluşması şeklinde gerçekleşir. Çoğu zaman aldol ürününün bir molekül su açığa çıkarmasıyla α,β -doymamış karbonil bileşikler elde edilir. İki farklı karbonil bileşiği ile başlayan aldol tepkimesine ise çapraz aldol kondenzasyonu adı verilir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Aldol kondenzasyonu (A) ve çapraz aldol kondenzasyonu (B).

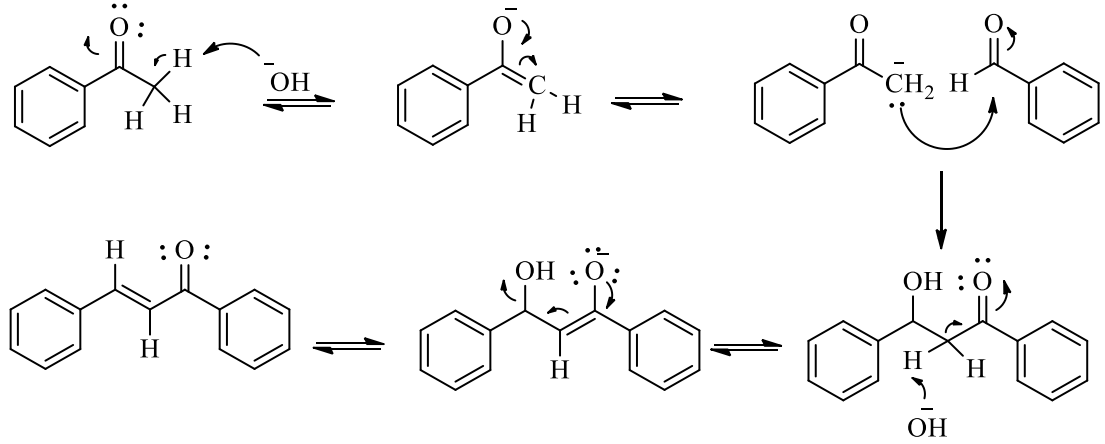
Kullanılan karbonil bileşenlerden birisinin keton olduğu çapraz aldol reaksiyonlarına ise Claisen-Schmidt kondenzasyonu denilir. Ketonlar, kendi kendilerine yeterli kondenzasyon yapamadıklarından, reaksiyon sırasında ürün karışımı beklenmez ve bu özellikleri nedeniyle bu reaksiyon sentetik uygulamalarda oldukça kullanışlıdır (Şekil 2.3) [29].



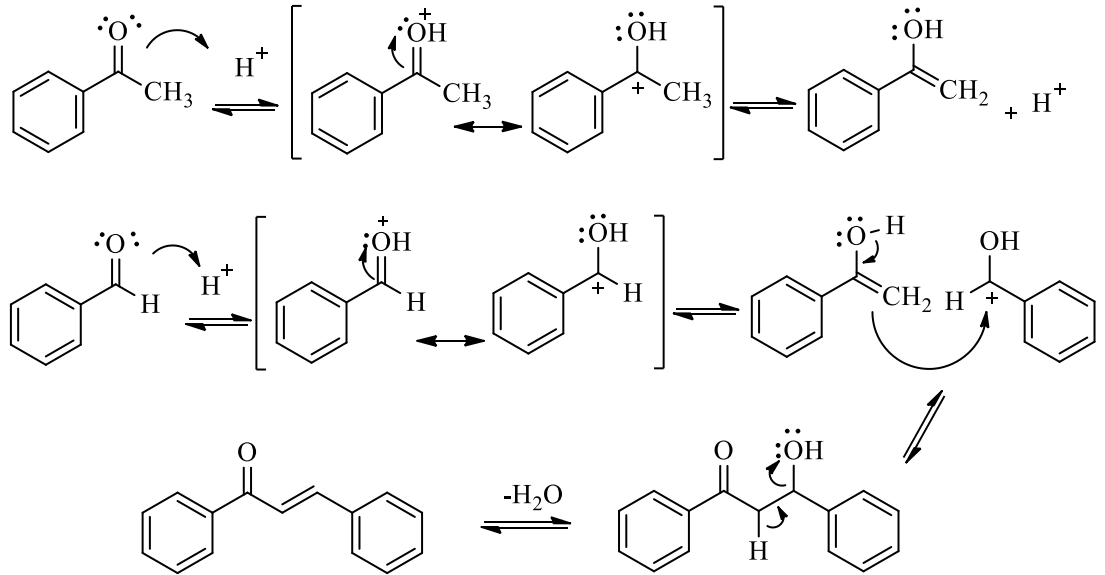
Şekil 2.3. Claisen-Schmidt kondenzasyonu.

Claisen-Schmidt kondenzasyonunun başlayabilmesi için öncelikle keton bileşiğinden bir enolatın oluşması gereklidir. Bu reaksiyonlarda enolat oluşumunu uygun bir katalizör ile artırmak reaksiyon hızını da artıracaktır. Bu sebeple kalkanların sentezinde sıklıkla KOH ve NaOH gibi bazlar [30,31], HCl, H₂SO₄ [32], Ca(OTf)₂ [33], ([Bmim]PF₆), ([Hmim]HSO₄), ([Bmim]BF₄) gibi çeşitli mineral ve Lewis asitleri [35], grafen oksit [35] ve MgO nano tabakaları [36] v.b. bileşikler katalizör

olarak kullanılmaktadır. Asidik ve bazik ortamdaki reaksiyonlara ait mekanizmalar Şekil 2.4, Şekil 2.5'te görülmektedir.

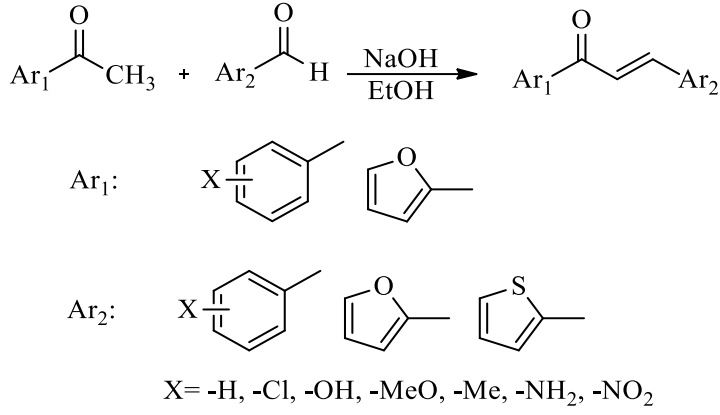


Şekil 2.4. Baz destekli Claisen-Schmidt kondenzasyonu.



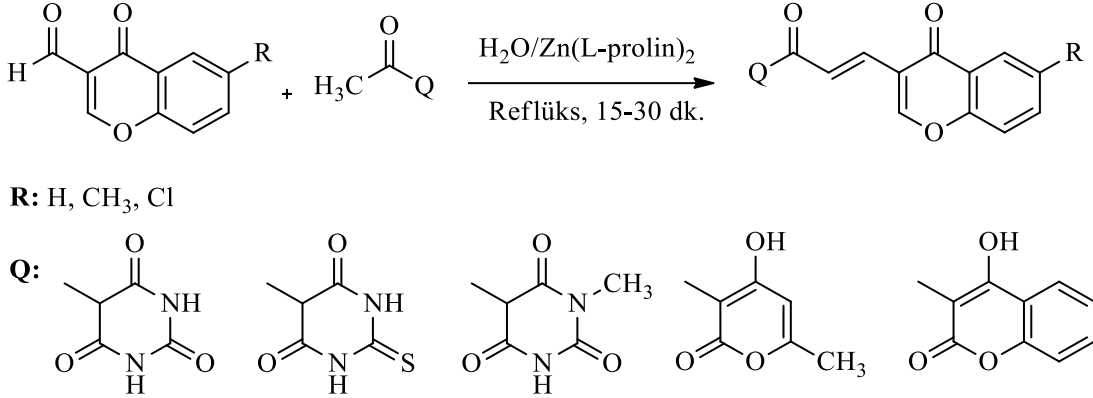
Şekil 2.5. Asit varlığında Claisen-Schmidt kondenzasyon mekanizması.

İlk olarak 1880 yılında sentezlenen kalkon bileşiğinin bugüne kadar birçok türevi elde edilmiştir. Örnek olarak, literatürde Karaman ve ark. aromatik aldehit veya keton çıkış bileşiklerinden Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile NaOH varlığında 58 farklı kalkon türevini % 68 – 94 verimler ile kısa sürede başarı ile sentezlemişlerdir. Bu reaksiyona ait genel yapılar Şekil 2.6'da görülmektedir [37].



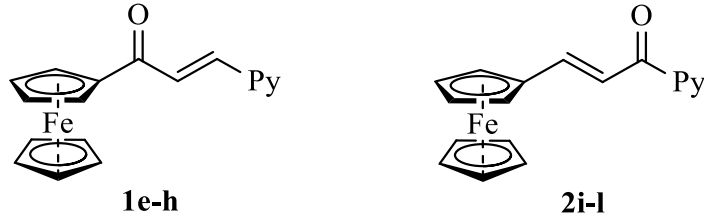
Şekil 2.6. Baz varlığında Claisen-Schmidt reaksiyonu.

Literatürdeki Claisen Schmidt kondenzasyonunun kullanıldığı bir başka çalışmada ise Sıddık ve arkadaşları tarafından kromon süstitüe kalkonlar rapor edilmiş olup bu bileşiklerin sentezi AlCl₃, piperidin, NiCl₂, FeCl₃ gibi çeşitli katalizörlerin varlığıyla denenmiştir. Kromon grubu taşıyan yeni kalkon bileşikleri için ise en etkili katalizör olarak Zn(L-prolin)₂ varlığında ve % 68-94 arasında yüksek verimlerle elde edildikleri görülmüştür (Şekil 2.7) [38].



Şekil 2.7. Zn(L-prolin)₂ katalizli Claisen-Schmidt kondenzasyonu.

Ayrıca bir başka çalışmada ise sekiz farklı ferrosenil süstitüe kalkonun sentezi Delgado-Rivera ve arkadaşları tarafından yine bu yöntemle gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada kalkon türevleri, asetil ve formil süstitüentlerine sahip ferrosen ve piridin türevlerinin NaOH bazı ve etanol içerisinde karıştırılması sonucunda % 90-95 verimler ile elde edilmiştir (Şekil 2.8) [39].

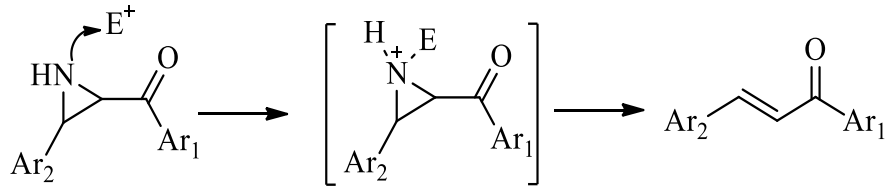


Şekil 2.8. Ferrosenil süstitüe kalkonların yapıları.

Ayrıca literatürde kalkonların sentezinin, mikrodalga [40] ve yeşil kimya [41] gibi farklı yöntemlerin yanısıra $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$ [42], Pd nanoparçacıkları ile değiştirilmiş gözenekli TiO_2 [43], MnO_2 zenginleştirmiş grafen oksit [44] ve paladyum [45] gibi daha başka katalizörler kullanılarak da gerçekleştirilebildiği görülmektedir.

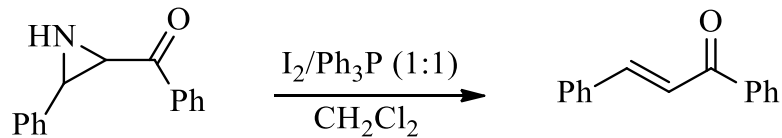
2.1.1.2. Aziridin deaminasyonu

Üç üyeli bir hetero halka olan aziridin bileşiğinin komşu keton grubu bulunan türevlerinden, uygun katalizörler varlığında amin gruplarının çıkarılmasıyla da kalkonları sentezlemek mümkün olabilmektedir. Öte yandan reaktif maddelerin yüksek maliyeti ve zor ekstraksiyon işlemleri bu metodun dezavantajları olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 2.9).



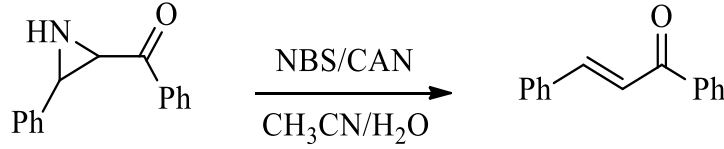
Şekil 2.9. Aziridin deaminasyonun genel gösterimi.

Örnek olarak Samimi ve arkadaşları tarafından aziridin deaminasyonu ile ilgili yapılan çalışmada çeşitli kalkonların sentezi başarıyla gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon, *trans*-2-aroil-3-aril aziridin bileşiğinin CH_2Cl_2 içerisinde $\text{I}_2/\text{Ph}_3\text{P}$ (1:1) ile muamele edilmesi sonucunda % 90-95 verimler ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.10) [46].



Şekil 2.10. Aziridin deaminasyonu ile kalkon sentezi.

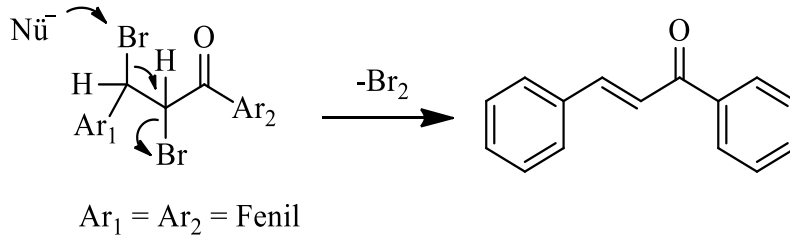
Ayrıca yine Samimi ve ark. tarafından yapılan aziridin deaminasyonu ile ilgili bir başka çalışmada ise kalkonların sentezi seryum amonyum nitrat (CAN) katalizörlüğünde ve N-bromosüksinimit (NBS) varlığında başarıyla gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon verimleri ise yine % 90-95 olarak rapor edilmiştir (Şekil 2.11) [47].



Şekil 2.11. NBS/CAN varlığında aziridin deaminasyonu.

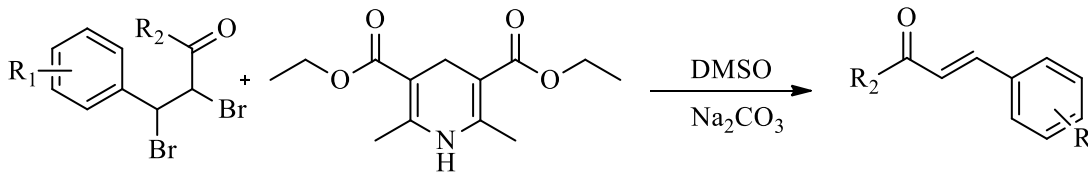
2.1.1.3. Visinal dibromürlerden Br₂ çıkarılması

Visinal dibromürler, birbirine komşu iki karbon atomuna bağlı brom atomlarının bulunduğu yapılar (Şekil 2.12). Uygun yapıdaki bileşiklerin visinal debrominasyon işlemi ise, α,β -doymamış kalkon bileşiklerini elde etmek için kullanılabilir.



Şekil 2.12. Visinal dibromürlerden kalkon sentezi.

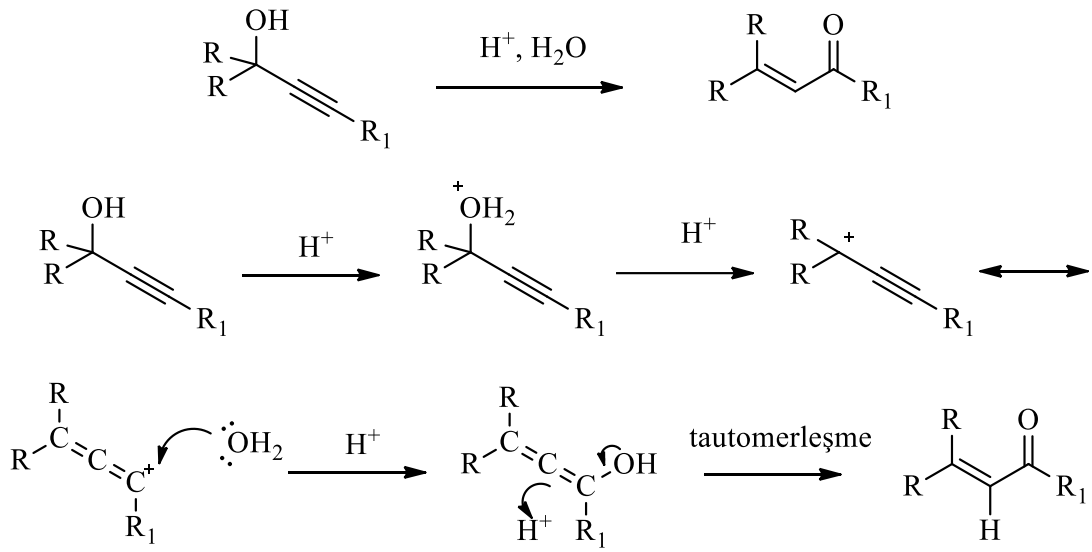
Literatüre bakıldığında (2R,3R)-2,3-dibromo-1,3-difenil-1-propanon bileşiğinden Br₂ çıkarmak için, bis(siklopentadienil)-tityum(IV) diklorür (Cp₂TiCl₂)/Ga [48], COCl₂·6H₂O/In [49], BiCl₃/Ga [50], NbCl₅/In [51] gibi çeşitli katalizörlerin kullanıldığı görülmektedir. Ayrıca Chen ve ark. Hantzsch esteri, çeşitli inorganik bazlar ve görünür ışık kaynağı kullanarak visinal dibromürlerden kalkon sentezini % 90-95 verimler ile rapor etmişlerdir (Şekil 2.13) [52].



Şekil 2.13. Hantzsch esteri kullanarak visinal dibromürlerin debrominasyonu.

2.1.1.4. Meyer-Schuster düzenlenmesi

α,β -Doymamış karbonil grubuna sahip kalkon bileşiklerinin, propargilik alkollerin 1,3-hidroksil kayması yoluyla da elde edilmesi mümkündür. Meyer-Schuster düzenlemesi olarak bilinen bu reaksiyonda (Şekil 2.14) uygun aril gruplarına sahip propargil alkoller farklı kalkon yapılarına dönüştürülebilir [53]. Literatürde son yıllarda, propargil alkol [54], propargil asetat [55], siloksipropin [56] gibi çeşitli reaktanlardan yola çıkılarak farklı katalizörler varlığında ve farklı mekanistik yollar üzerinden kalkonların sentezlendiği Meyer-Schuster düzenlenmesinin uygulamalarıyla sıklıkla karşılaşılmaktadır [56-60].



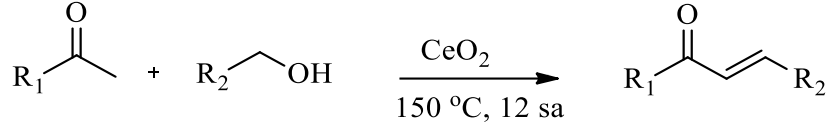
Şekil 2.14. Meyer-Schuster düzenlenmesinin mekanizması.

2.1.1.5. Benzil alkollerin yükseltgenmesi

Gerçekte bu reaksiyon klasik Claisen-Schmidt reaksiyonunun bir uygulaması olmakla birlikte, keton bileşiğinin yanında aldehit bileşiği kullanılmadan benzil alkol ve uygun bir yükseltgenin varlığında gerçekleştirilmektedir. Benzil alkollerin C-O bağları çeşitli yükseltgeme ajanlarıyla yükseltgenerek bunlara karşılık gelen aldehit bileşiklerine dönüştürülür ve reaksiyon bu türler üzerinden yürür. Bu reaksiyon için uygun yükseltgenme ajanları olarak hidrojen peroksit [53] ve piridinyum klorokromat (PCC) [54] gibi ılımlı yükseltgeme ajanları kullanılabilir.

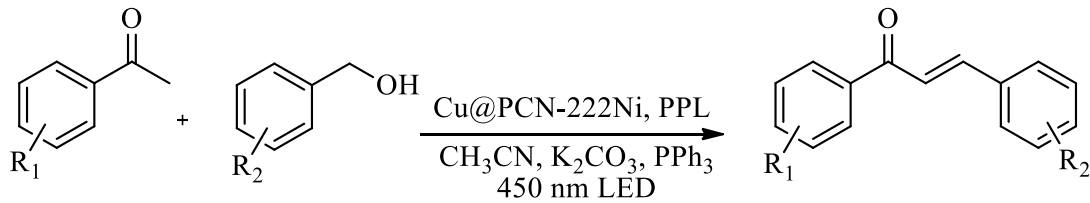
Literatüre bakıldığında, Zhang ve ark. ketonların ve birincil alkollerin çeşitli katalizörler ile oksidatif C-C bağlanması sonucunda α,β -doymamış ketonların

sentezini araştırmışlardır. Çalışmada katalizörün yokluğu reaksiyonun gerçekleşmemesine neden olurken, denenen metal oksitler içerisinde CeO₂'in en etkili katalizör olduğu rapor edilmiştir (şekil 2.15) [29].



şekil 2.15. Kalkon bileşiklerinin CeO₂ katalizli oksidatif sentezi.

Yu ve ark. 20 farklı kalkon yapısının sentezini PPL (domuz pankreatik lipaz enzimi) ve Cu@PCN-222(Ni) varlığında fotokatalitik oksidasyon yoluyla gerçekleştirmiştir. Çalışma CH₃CN içerisinde, K₂CO₃, trifenil fosfin ve 450 nm LED ışık altında ve oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Ayrıca elde edilen kalkon türevlerinin verimi %49-%87 arasında rapor edilmiştir (şekil 2.16) [55].

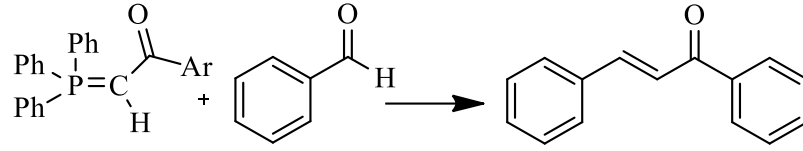


şekil 2.16. Kalkon bileşiklerinin fotokatalitik sentezi.

Yine başka bir çalışmada ise benzil alkolün 9-azabisiklo[3.3.1]nonan N-oksit (ABNO) varlığında yükseltgenmesi sonucunda % 95 verimle kalkon sentezi rapor edilmiştir [56]. Ayrıca Katsuhiko Moriyama ve ark. kalkon sentezini KBr/O₃ ve TEMPO kullanarak % 99 verim ile gerçekleştirmişlerdir [57].

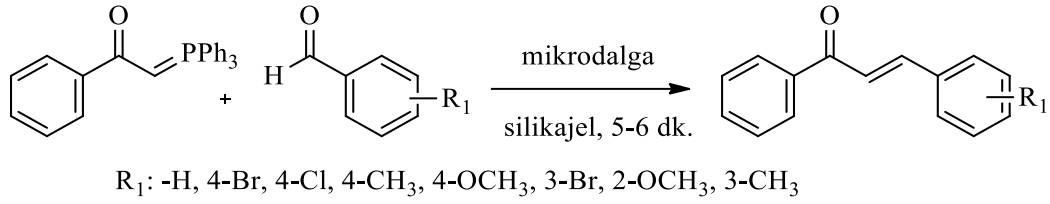
2.1.1.6. Wittig reaksiyonu

Wittig reaksiyonu, alkenlerin elde edilmesinde çok önemli bir yere sahiptir. şekil 2.17'den görüleceği üzere aldehit ve ketonlar fosfor illürleri ile tepkimeye girerek alken ve trifenilfosfin oksit verirler. Literatürde Wittig reaksiyonunun bir çok örneğini görmek mümkündür. Reaksiyon su ortamında [58] ve bazik ortamda [59] gerçekleşmekle birlikte rasta reğine-PPh₃ [60], rasta reğine-PPh₃-NBn*i*Pr₂ [61], RR-PPh₃ [60] gibi çeşitli katalizörler ve reğineler de kullanılmaktadır (şekil 2.17).



Şekil 2.17. Wittig reaksiyonunun şematik gösterimi.

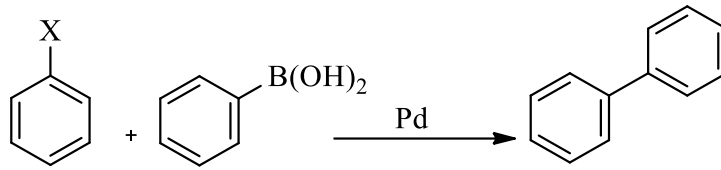
Xu ve ark. benzoilmetilen trifenilfosforan bileşiğini sekiz farklı benzaldehit türevi ile silikajel destekli ve mikrodalga kullanarak etkileştirmiş ve kalkonların sentezini % 82-96 arasında yüksek verimlerle oldukça kısa sürelerde gerçekleştirmeyi başarmışlardır (Şekil 2.18) [62].



Şekil 2.18. Wittig reaksiyonu ile kalkon türevlerinin sentezi.

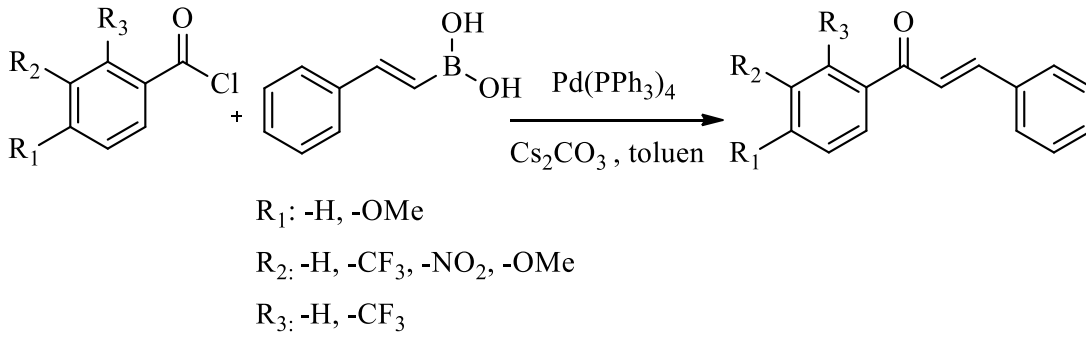
2.1.1.7. Suzuki reaksiyonu

Sentetik organik kimyada sıklıkla kullanılan C-C bağı oluşum reaksiyonlarından biri olan Suzuki kenetlemesi, ilk olarak 1979 yılında Akira Suzuki tarafından yayınlanmış olup, haloarenlerin boronik asitler ile paladyum katalizörlüğünde çapraz bağlanması ile gerçekleşmektedir (Şekil 2.19) [63]. Başka deyişle alkil veya aril halojenürün arilboronik asit ile reaksiyona girerek yeni bir karbon-karbon bağı oluşturduğu, yüksek verimliliği ve ılıman tepkime koşulları ile bilinen bir tepkimedir. Bu reaksiyon genellikle potasyum karbonat gibi bir baz varlığında gerçekleşir.



Şekil 2.19. Suzuki reaksiyonunun şematik gösterimi.

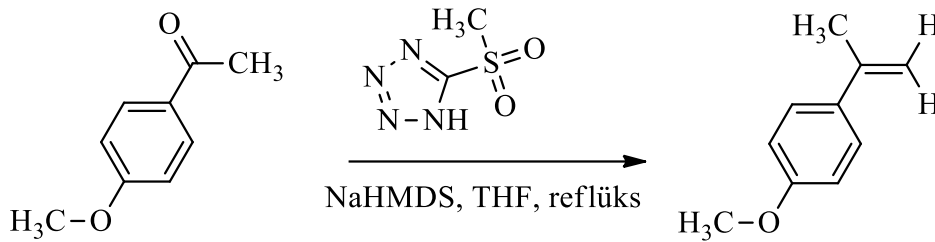
Eddarir ve ark. Suzuki reaksiyonu şartlarında çeşitli kalkon bileşiklerinin sentezi için yeni bir yöntem geliştirmişlerdir. Bu çalışmada sinnamoil klorür ve fenilboronik asitlerden veya benzoil klorür ve fenil vinil boronik asitlerden yola çıkılarak kalkon türevleri % 68 -% 90 verimler ile başarılı bir şekilde elde edilmiştir (Şekil 2.20) [64].



Şekil 2.20. Suzuki reaksiyonu ile kalkon sentezi.

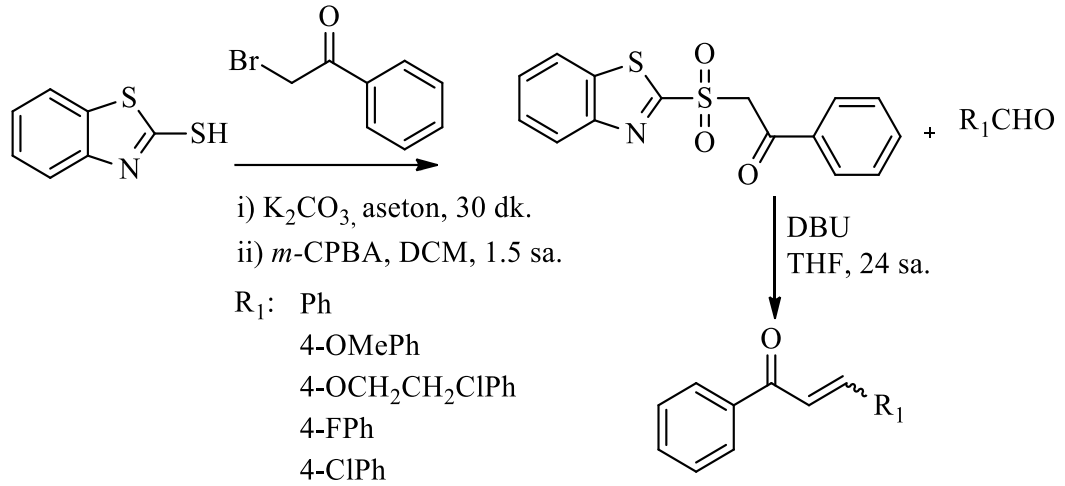
2.1.1.8. Julia-Kocienski olefinizasyon reaksiyonu

Julia-Kocienski olefinizasyonu adını Fransız kimyager Marc Julia'dan almıştır. Uygun sülfon yapıları ve çeşitli aldehitler, sodyum amalgam veya SmI₂ varlığında alkenleri vermek üzere tepkimeye girmektedir. Tepkime genellikle asidik veya bazik koşullar altında tek basamakla heteroaril sülfonların karbonil bileşikleriyle, kinetik olarak kontrollü diastereo seçici ilavesinin sonucu doğrudan bağlanmasını sağlayarak yüksek verimler ile gerçekleştirilmektedir. Julia-Kocienski olefinizasyon reaksiyonuna bir örnek Şekil 2.21'de görülebilir [65].



Şekil 2.21. Julia-Kocienski olefinizasyonunun şematik gösterimi.

Kumar ve ark. 2-mercaptobenzotiyazol bileşiğinden yola çıkarak sentezledikleri 2-(benz[d]tiazol-2-il-sülfonil)-1-feniletanon reaktifi ve çeşitli aldehit bileşiklerini uygun bazların varlığında etkileştirerek kalkonların sentezini yüksek verimli olarak rapor etmişlerdir (Şekil 2.22) [66].



Şekil 2.22. Julia-Kocienski olefinasyonu ile kalkon sentezi.

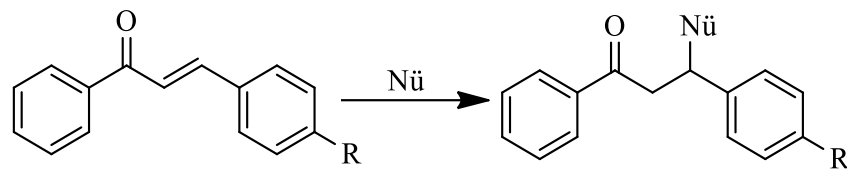
Bunlara ek olarak literatürde Sonogashira kenetlenmesi, Friedel Craft açillenmesi, foto Fries düzenlenmesi ve çeşitli oksidatif kenetlenme vb. reaksiyonlar ile de kalkon bileşiklerinin sentezinin mümkün olduğu rapor edilmiştir [67].

2.1.2. Kalkonların reaksiyonları

Kalkonları oldukça aktif bileşikler yapan en önemli özellikleri yapılarında α,β -doymamış karbonil sistemi içermesidir. Bu grup üzerinden gerçekleşen 1,4-katılma tepkimeleri sayesinde birçok katılma bileşiği elde edilebilmektedir. Bununla birlikte yine bu grubun reaktivitesi sayesinde kalkonlar üzerinden uygun şartlarda halkalaşma reaksiyonları da gerçekleşebilmektedir. Ayrıca uygun fonksiyonel gruplara sahip kalkon türevleri çeşitli metaller ile koordinasyon bileşikleri de oluşturabilmektedir.

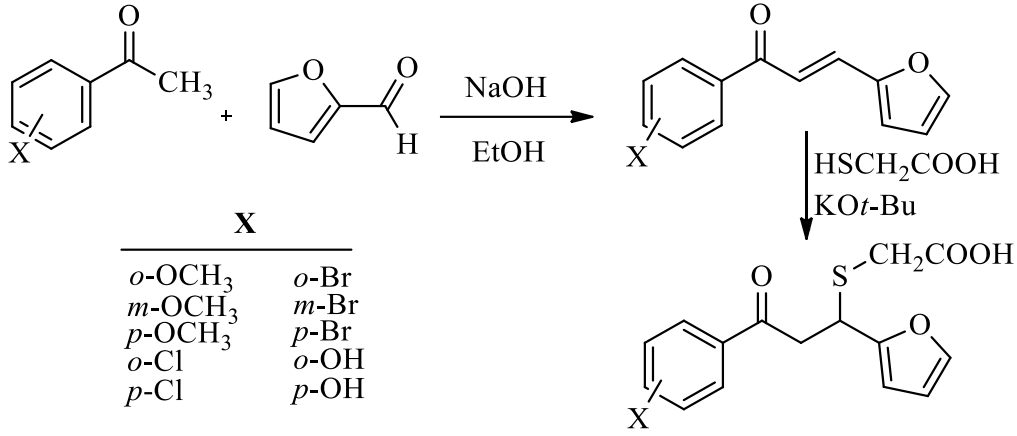
2.1.2.1. Katılma ve halkalaşma reaksiyonları

Yapısında α,β -doymamış karbonil grubu bulunduran kalkonlar, çeşitli nükleofilik ajanlarla 1,4-Michael katılma reaksiyonu ile etkili bir şekilde bazı önemli bileşik gruplarını oluşturabilirler (Şekil 2.23).



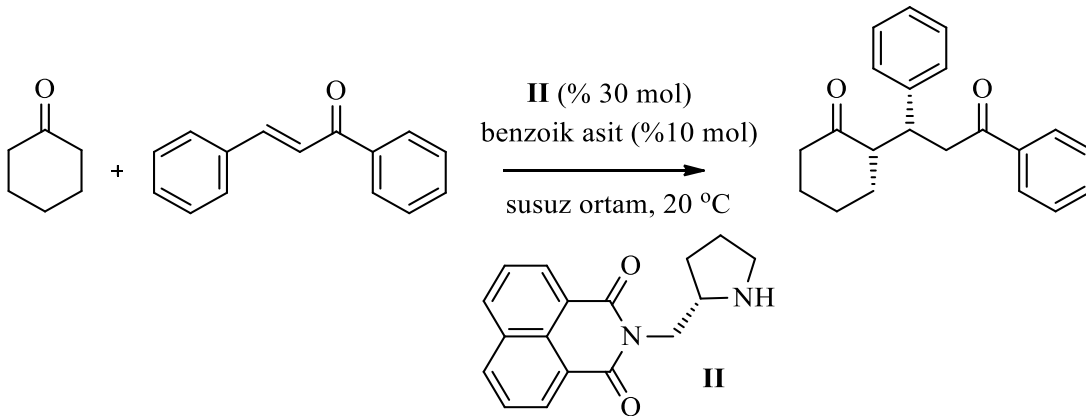
Şekil 2.23. Michael katılma reaksiyonunun şematik gösterimi.

Kalkonlara kükürt atomu içeren nükleofillerin katılmaları bu tür reaksiyonlar için güzel bir örnektir. Gezegen ver ark. potasyum *ter*-bütoksit ile çözücüsüz ortamda, çeşitli kalkon türevlerine tiyoglikolik asit bileşiğinin katılmasını yüksek verimler ile rapor etmişlerdir (Şekil 2.24) [68].



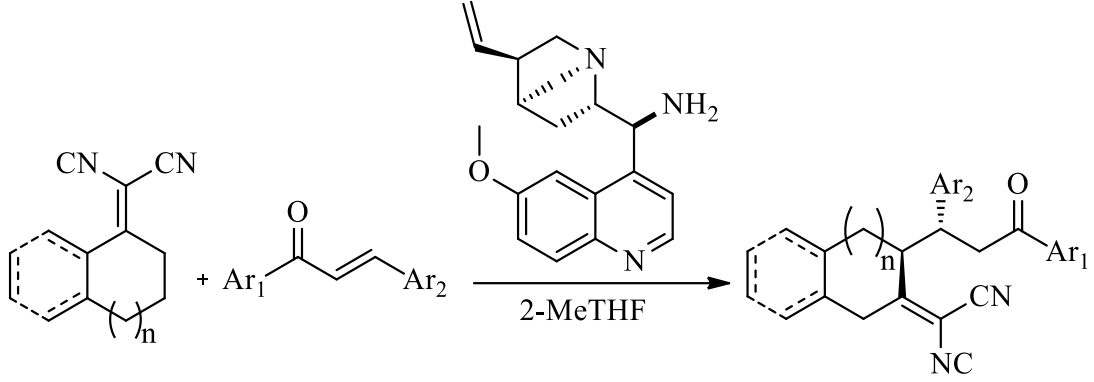
Şekil 2.24. Kalkon türevlerine tiyoglikolik asit katılma reaksiyonu.

Kalkon bileşiklerine α -hidrojeni içeren keton bileşiklerinin katılması da mümkündür. Bu bileşiklerin katılmasına ait literatürde bir çok çalışma rapor edilmiştir. Örnek olarak Xie ve arkadaşları pirolidin bazlı imit türevi bileşik katalizörlüğünde kalkon bileşiklerine halkalı ketonların katılmasını gerçekleştirmişlerdir. Ayrıca burada kullanılan kiral katalizörün enantiyomerik seçiciliğinin % 96 civarında olduğu da gösterilmiştir (Şekil 2.25) [69].



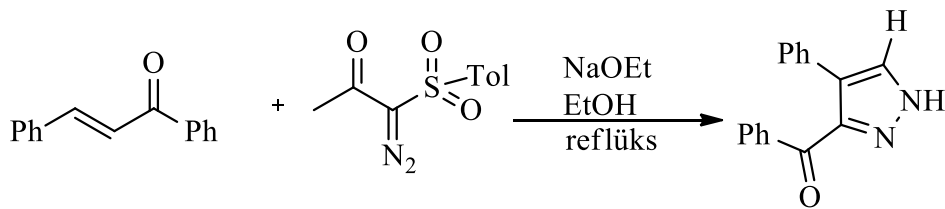
Şekil 2.25. Halkalı ketonların kalkon bileşiklerine asimetric katılması.

Martelli ve ark. α,α -disiyanoolefinlerin kalkon bileşiklerine β -karbonu üzerinden kınakına bitkisinden elde edilen kinolin türevi kiral bileşik katalizörlüğünde enantioselektif olarak katılmasını rapor etmişlerdir. Rapor edilen çalışmada % 10 ile % 70 arasında değişen reaksiyon verimleri ve % 71 ile % 98 arasında enantiyomerik seçicilikle 22 adet yeni katılma bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 2.26) [70].



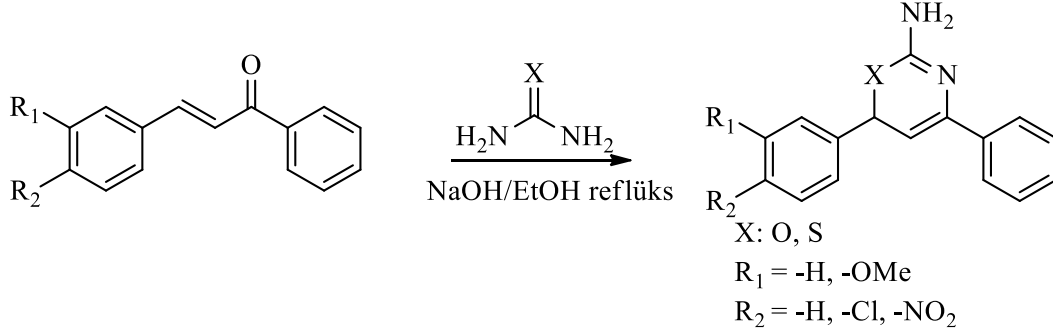
Şekil 2.26. α,α -Disiyanoolefinlerin kalkon bileşiklerine asimetrik katılması.

Bazı durumlarda molekül yapısındaki uygun grupların ileri reaksiyonlar vermesi sonucunda bu bileşikler üzerinde gerçekleşen katılma reaksiyonlarını halkalaşma reaksiyonları da takip edebilmektedir. Bu reaksiyonlar sonucunda oluşan bileşiklerin yapıları incelendiğinde çoğunlukla biyoaktivite yönünden oldukça önemli bazı heterohalkaların elde edildiği görülmektedir. Bu halkalaşma reaksiyonları da kalkon bileşiklerini organik sentezde oldukça önemli ara bileşikler haline getirmektedir. Örnek olarak Nair ve ark. kalkonlar ve diazosülfon arasında gerçekleşen 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonu ile fonksiyonelleştirilmiş pirazol ve pirazolinlerin regioselektif sentezini rapor etmişlerdir. Bu yöntemde elde edilen tüm bileşiklerin verimleri ise % 54 - % 95 olarak hesaplanmıştır (Şekil 2.27) [71].



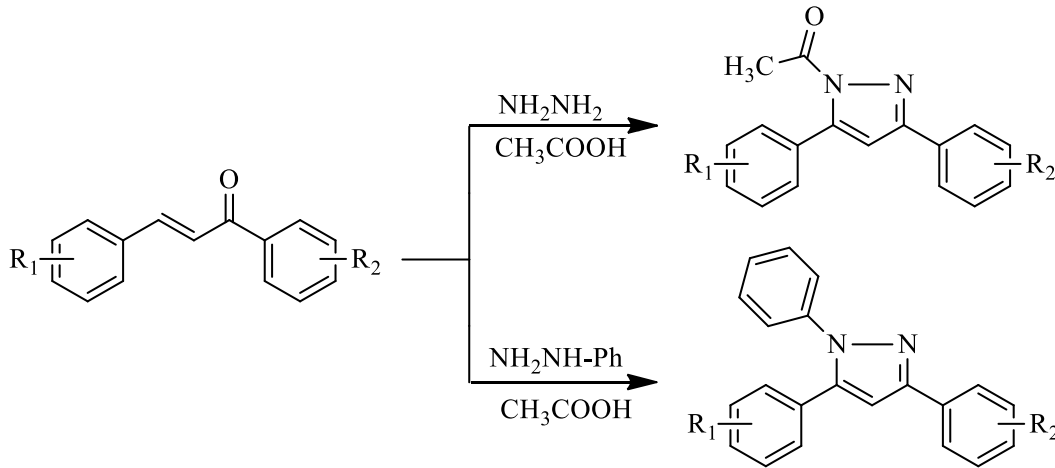
Şekil 2.27. Diazosülfonun kalkon ile reaksiyonu.

Kalirajan ve ark. kalkonlar üzerinden oksazin ve tiyazin türevlerin sentezini, etanolik sodyum hidroksit içinde üre/tiyöre bileşiklerinin katılması ile gerçekleştirerek başarmışlar ve anti-inflamatuar, anti-fungal ve anti-bakteriyel özelliklerini incelemişlerdir. Ayrıca bu çalışmada elde edilen tüm bileşiklerin verimlerinin ise % 57 ile % 66 arasında olduğu rapor edilmiştir (Şekil 2.28) [72].



Şekil 2.28. Kalkonlardan tiyazin ve oksazin türevlerinin sentezi.

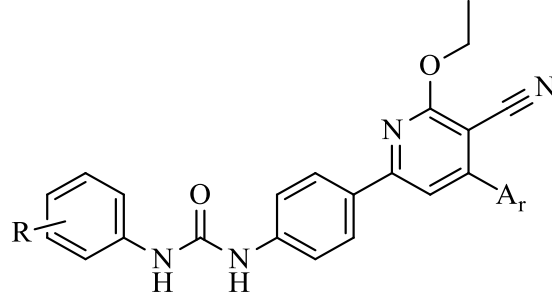
Farooq ve ark. 2021 yılında kalkon türevlerine hidrazin ve fenil hidrazin bileşiklerinin katılması ile karboksilpirazolin ve fenilpirazolin türevlerinin sentezini rapor etmişlerdir. Ayrıca bu bileşikler asetik asit içerisinde geri soğutucu altında % 62 - 95 arasında verimlerle sentezlenmiştir (Şekil 2.29) [8].



Şekil 2.29. Kalkon türevlerinden pirazolin sentezi.

Literatürde kalkon bileşikleri üzerinden piridin, kinolin pirazin pirimidin vb. bir çok heterohalkanın elde edildiği de görülmektedir. Örnek olarak 2021 yılında bir seri

fenilüre grubu içeren kalkon türevi malononitril bileşiği ile tepkimeye sokularak yüksek verimler ile piridin türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.30) [73].

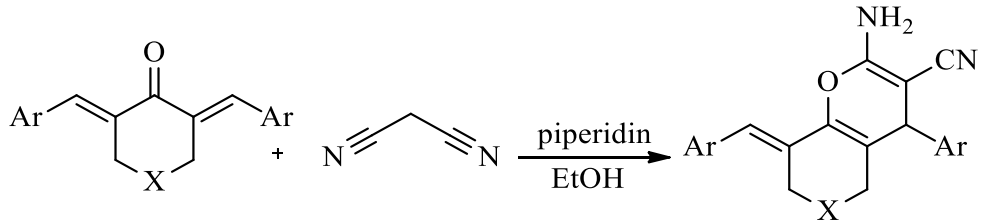


R= -Cl, -H

Ar= -C₆H₅, -C₆H₄-CH₃, -C₆H₄-OCH₃, -C₆H₄-Cl, -C₆H₄-Br

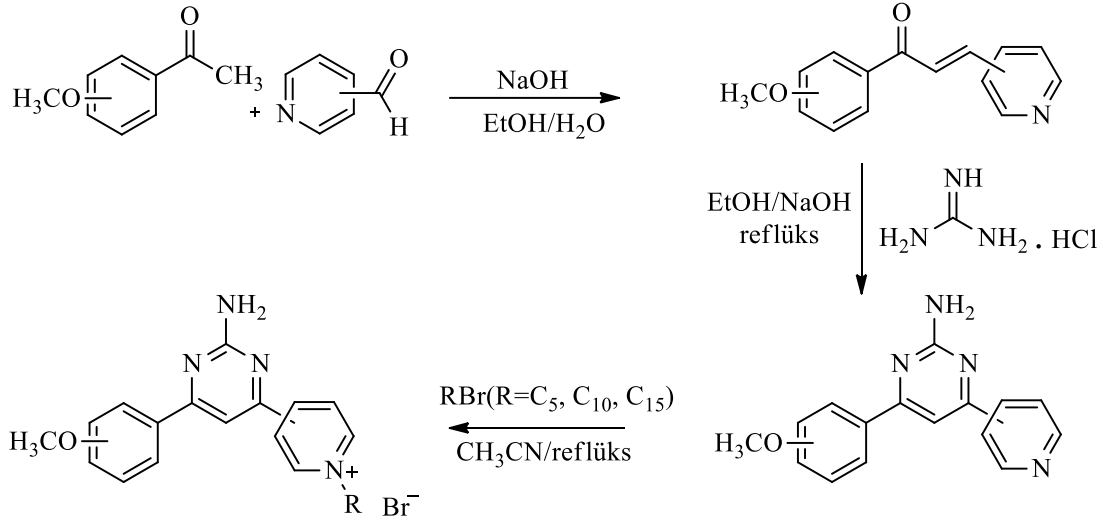
Şekil 2.30. Fenilüre türevi kalkonlardan piridin türevlerinin sentezi.

Chen ve ark. 2013 yılında çeşitli rasemik 2-amino-4*H*-piran-3-karbonitril türevlerinin sentezini halkalaşma mekanizmasını da inceleyerek rapor etmişlerdir. Reaksiyon biskalkon yapılarına malononitril bileşiğinin piperidin varlığında ve etanol içerisinde katılması ile gerçekleştirilmiş olup hedef bileşikler % 92-99 verimler ile sentezlenmiştir (Şekil 2.31) [74].



Şekil 2.31. 2-Amino-4*H*-piran-3-karbonitril türevlerinin sentezi.

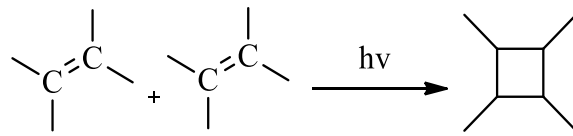
Kahriman ve ark. 2-amino-4,6-diarilpirimidin bileşiklerinin ve N-alkil türevlerinin sentezini gerçekleştirerek hedef bileşiklerin biyolojik test sonuçlarını rapor etmişlerdir. Çalışmada piridin grubu bulunduran kalkonların sentezininin ardından bu bileşiklere NaOH varlığında guanidin hidroklorür katılmıştır. Daha sonra çeşitli alkil bromürler ile N-alkil türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.32) [75].



Şekil 2.32. Kalkonlara guanidin katılması reaksiyonu.

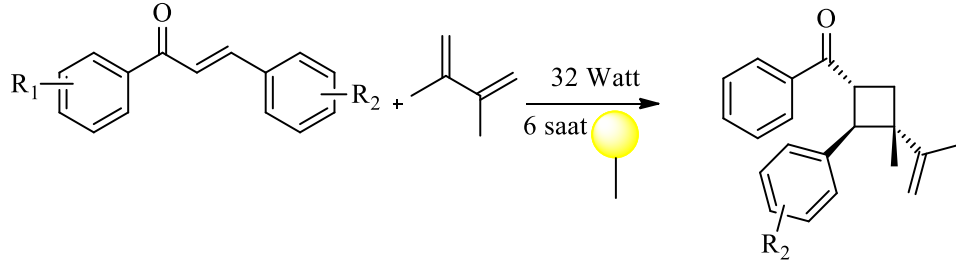
2.1.2.2. Perisiklik reaksiyonları

Sentetik organik kimyadaki reaksiyonlar polar, radikalik ve perisiklik reaksiyonlar olarak üç grupta sınıflandırılabilir. Perisiklik reaksiyonlar çok çeşitli olmakla birlikte 2+2 siklokatılma sıklıkla karşılaşılan bir reaksiyondur. Burada iki π -elektron sistemine sahip iki türün bir araya gelerek dörtlü bir halka oluşturması söz konusudur. Şekil 2.33'ten görüleceği üzere 2+2 siklokatılma reaksiyonu, alkenlerin dimerizasyonu ile siklobütan türevleri oluşturmak üzere gerçekleşen bir reaksiyon türüdür [76]. Geleneksel olarak 2+2 siklo katılmayı teşvik etmede kullanılan UV'ye ek olarak, görünür ışık da dört üyeli halkalı bileşiklerin oluşturulması için oldukça etkili bir araçtır.



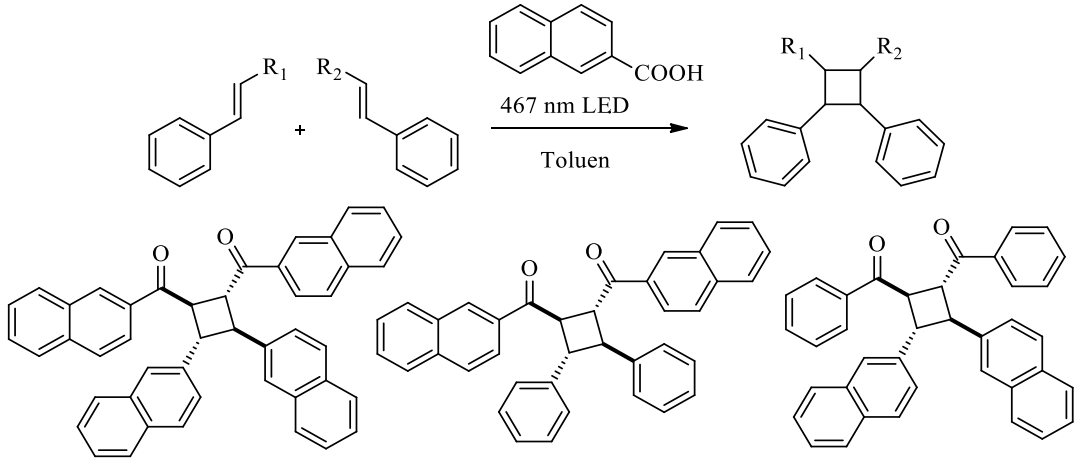
Şekil 2.33. Siklobütan oluşum reaksiyonu.

Tang ve ark. çeşitli kalkonları 2,3-dimetil-1,3-bütadien bileşiği ile görünür ışık destekli olarak oda sıcaklığında moleküller arası (2+2) siklokatılma reaksiyonuna tabi tutmuş ve siklobutan türevlerini % 27-72 arasında verimlerle başarılı şekilde sentezlemişlerdir (Şekil 2.34) [77].



Şekil 2.34. Kalkon bileşiklerinin (2+2) fotokimyasal siklokatalıma reaksiyonu.

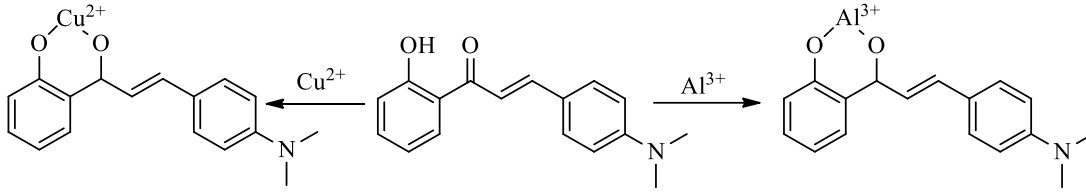
Öte yandan Jiang ve ark. 2022 yılında naftalin-2-karboksilik asit destekli kuantum dotları fotokatalizör olarak kullanıp çeşitli kalkon bileşiklerinin (2+2) siklokatalıma reaksiyonundan siklobütan türevlerinin sentezini % 75-94 arasında değişen verimlerle başarıyla gerçekleştirmişler (Şekil 2.35) [78].



Şekil 2.35. Kalkon bileşiklerinin (2+2) siklokatalıma reaksiyonu.

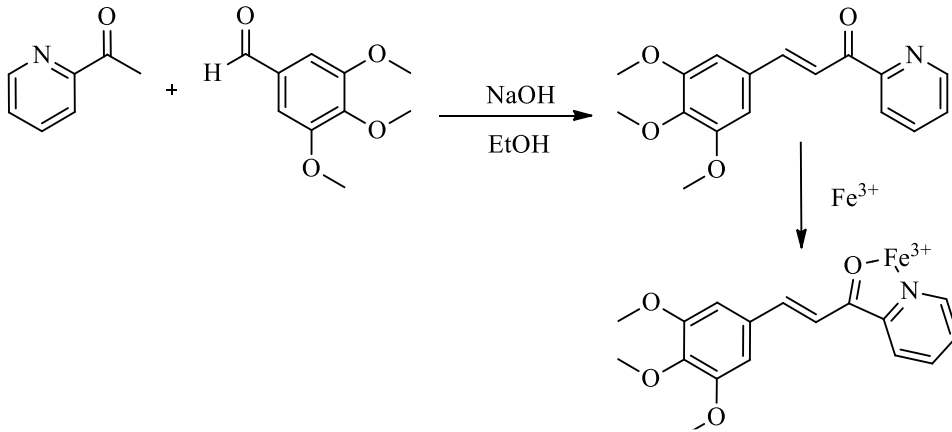
2.1.2.3. Metaller ile reaksiyonları

Kalkonlar geniş biyoaktivite spektrumu ve sentetik önemlerinin yanı sıra kendine has elektronik doğası sebebiyle fotofizik alanında da faydalanılan önemli bileşiklerdendir. Absorpsiyon ve emisyon özelliklerinden yararlanarak son zamanlarda bu bileşiklerin sensör malzemesi olarak kullanıldığı çalışmalar literatürde sıklıkla rapor edilmiştir. Örnek olarak; Ramkumar ve ark. 2022 yılında Al³⁺ ve Cu²⁺ iyonlarının spesifik olarak tayin edilebilmesi için kalkon tabanlı bileşiği kemosensör olarak kullanmıştır. Al³⁺ ve Cu²⁺ iyonlarının varlığında bu bileşiğin gözle görülebilen kırmızıya kayma ile sonuçlanan absorpsiyon değişiminden faydalanılarak sensör malzemesi geliştirilmiştir (Şekil 2.36) [79].



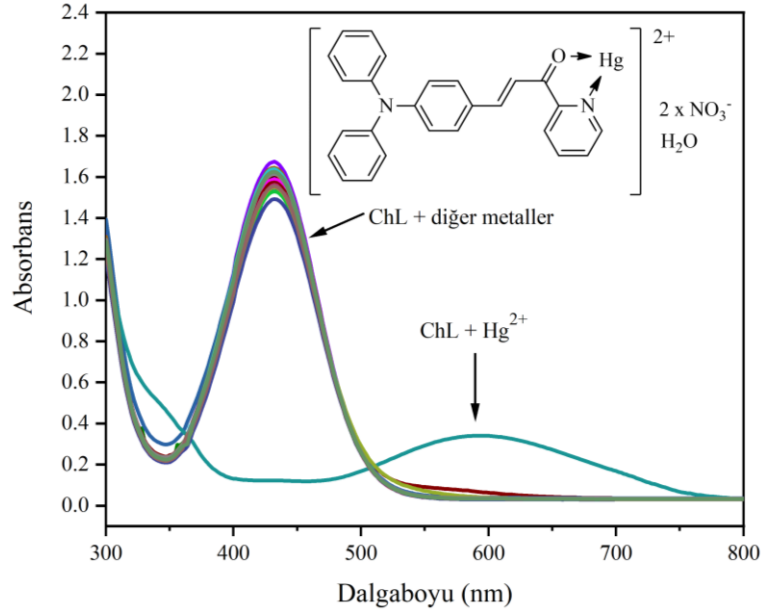
Şekil 2.36. 2-Hidroksi kalkon türevlerinin sensör olarak kullanılması.

Asiri ve ark. yaptıkları çalışmada 2-asetilpiridin içeren kalkon türevlerinin sentezini ve Fe^{3+} iyonlarının belirlenmesi için floresan kemosensör olarak kullanılmasını rapor etmişlerdir. Çalışmada elde edilen kalkon bileşiğinin emisyon spektrumunun Fe^{3+} iyonları dışında, diğer metal iyonlarından etkilenmediğini saptanmıştır. Öte yandan elde edilen türevin metal ile 1:1 stokiometride kompleks yapı oluşturduğu saptanmıştır (Şekil 2.37) [80].



Şekil 2.37. Kalkon yapısının Fe^{3+} iyonu bağlanması.

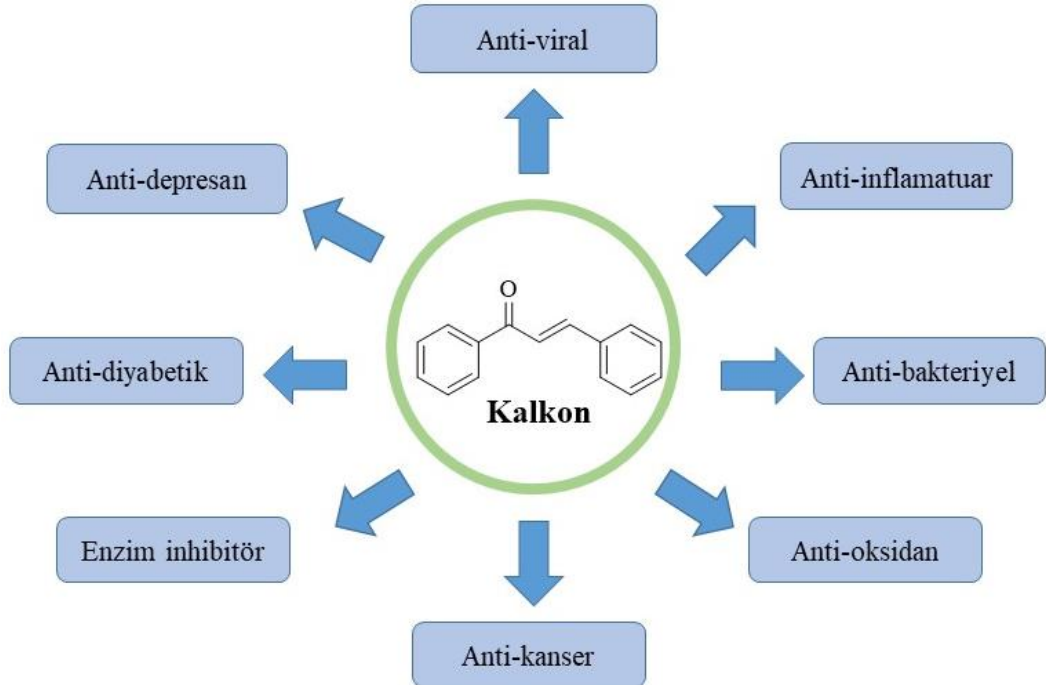
Bu kapsamda ise grubumuz yaptığı bir çalışmada yine 2-asetilpiridin bazlı bir başka kalkon türevini Hg^{2+} sensör malzemesi olarak kullanmış ve UV-VIS absorpsiyonuna dayalı olarak bir yöntem geliştirmişlerdir. Sensör malzemesi olarak kullanılan bu bileşik üzerinden, Şekil 2.38'de önerilen yapının oluşum mekanizması kuantum hesaplamaları sayesinde de teorik olarak desteklenmiştir [12].



Şekil 2.38. 2-Asetilpiridin bazlı kalkon türevinin Hg^{2+} sensör olarak kullanılması.

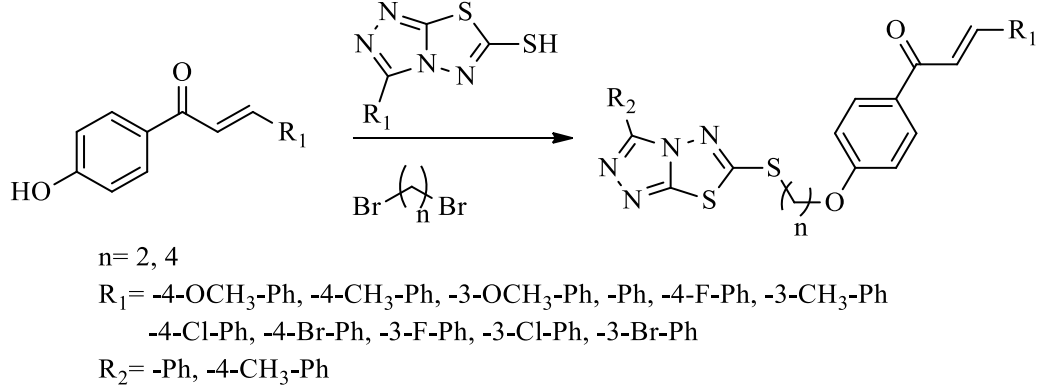
2.1.3. Kalkonların biyolojik ve farmakolojik özellikleri

Kalkonlar geniş biyolojik ve farmakolojik özelliklere sahip bileşiklerdir. Bu bileşiklere ait biyolojik ve farmakolojik özellikler ise genel olarak Şekil 2.39'daki gibidir.



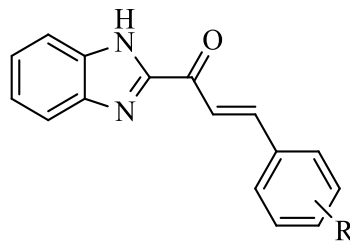
Şekil 2.39. Kalkonların genel biyolojik ve farmakolojik özellikleri.

Literatüre bakıldığında yukarıda verilen her bir özelliğin rapor edildiği bir çok çalışmanın var olduğu görülmektedir. Örnek olarak, Zhan ve ark. 39 farklı kalkon türevinin sentezini gerçekleştirerek bu bileşiklerin anti-fungal özelliklerini incelemişlerdir. Sonuç olarak bu bileşiklerin bir çoğunun oldukça yüksek anti-fungal özelliklere sahip oldukları gösterilmiştir (Şekil 2.40) [81].



Şekil 2.40. Sentezlenen 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-tiyadiazol-kalkonların yapısı.

Ayrıca Shahina ve ark. tarafından yayınlanan bir başka çalışmada yeni benzimidazol-kalkon türevi hibrit bileşiklerin sentezi, potansiyel anti-mikrobiyal aktiviteleri, farmakolojik ve toksikolojik özellikleri incelenmiştir. Gram-pozitif *Staphylococcus aureus* ve Gram-negatif *Escherichia coli* bakterilerinin kullanıldığı çalışmada 5 ile 3 mg/ml arası MIC değeriyle mikrobiyal büyümenin orta derecede inhibe edildiği görülmüştür. Öte yandan triflorometoksi grubunun anti-mikrobiyal özelliği artırdığı da yapı aktivite ilişkisi olarak ortaya konulmuştur (Şekil 2.41) [82].

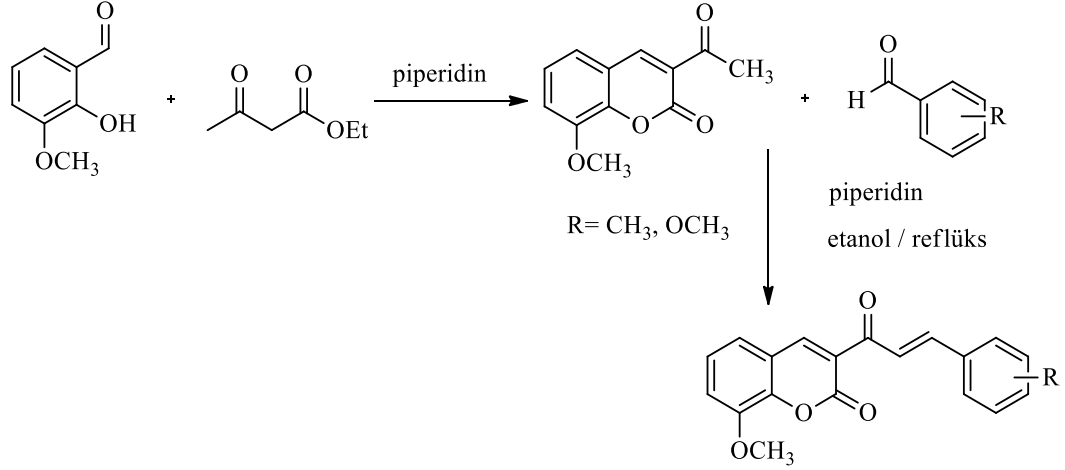


R= 4-C₆H₅, 2-OCH₃, 4-OCH₃, 3-F, 4-Cl, 3-Br, 4-F, 4-OCF₃

Şekil 2.41. Sentezlenen benzimidazol-kalkonların yapısı.

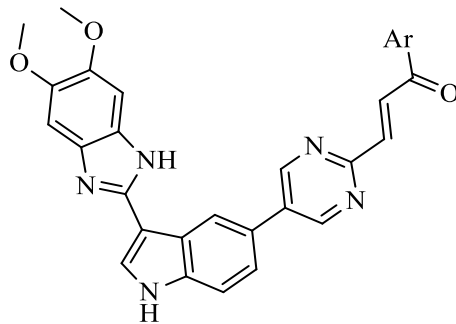
Grubumuz tarafından yapılan bir başka kalkon çalışmada ise metoksi grubu içeren 8 farklı kalkon-kumarin hibrit türevinin sentezi ve ardından bu bileşiklerin anti-

mikrobiyal / anti-proliferatif etki incelemesi gerçekleştirilmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşikler AGS, HepG2, MCF-7 ve PC-3 kanser hücre hatlarına karşı test edilmiş olup özellikle *orto* konumda metoksi içeren türevlerin bütün hücre hatlarına karşı yaklaşık 5µg/ml IC₅₀ değerine sahip oldukları görülmüştür. Ayrıca moleküler yerleştirme çalışmaları ile de bu sonuçlar doğrulanmıştır (Şekil 2.42) [83].



Şekil 2.42. Sentezlenen hibrit kalkon-kumarin türevlerinin genel yapısı.

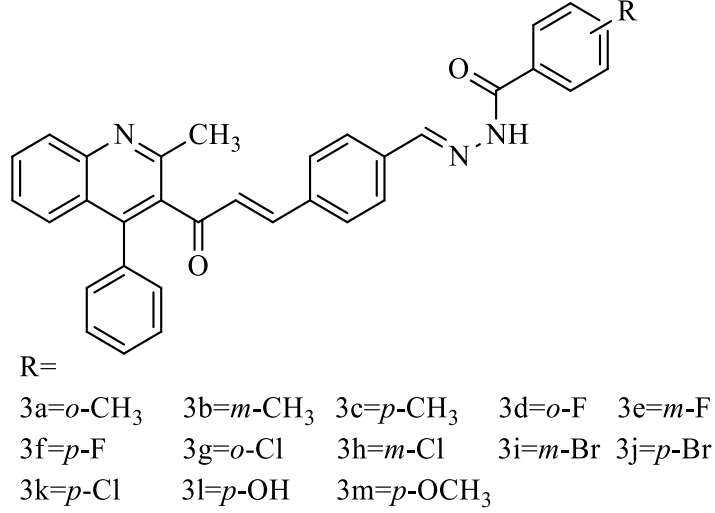
Boddiboyena ve ark. 2022 yılında indol-pirimidin grubu içeren yeni kalkon türevlerinin sentezini, anti-kanser aktivite ve moleküler yerleştirme çalışmalarını gerçekleştirmiştir. Çalışmada MTT metodu kullanarak PC-3, DU-145, A549 ve MCF-7 hücre hatlarına karşı sentezlenen yeni bileşiklerin aktivitesi incelenmiştir. Örnek olarak bu bileşiklerin DU-145 tümör hücresi üzerine 0.01±0.005 µM ile 14.6 ± 6.32 µM arasında IC₅₀ değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.43) [84].



Şekil 2.43. İndol-pirimidin grubu içeren kalkon türevlerinin şematik gösterimi.

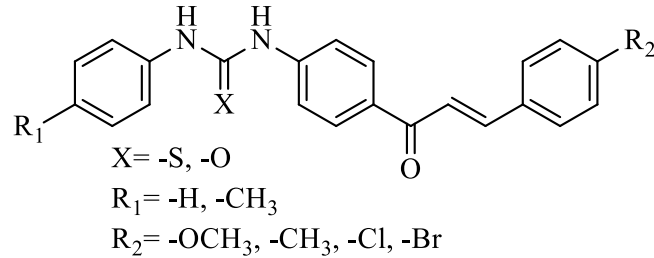
Tan ve ark. 2022 yılında yaptıkları çalışmada 4-fenilkinolin ve benzohidrazit içeren 13 farklı kalkon türevinin sentezini gerçekleştirerek anti-inflamatuar ve anti-depresan

özelliklerini incelemiştir. Yapılan çalışmada 11 bileşik 100 mg/kg dozunda anti-depresan aktivite göstermiştir. Aynı zamanda bu bileşiklerin fare üzerindeki MAO_A (Monoamin oksidaz) inhibitör aktivitesi araştırılarak fenil halkasında orto konumda elektron veren sübstituentlerin varlığında bu bileşikler MAO_A inhibitör etki gösterdiği ortaya konulmuştur (Şekil 2.44) [85].



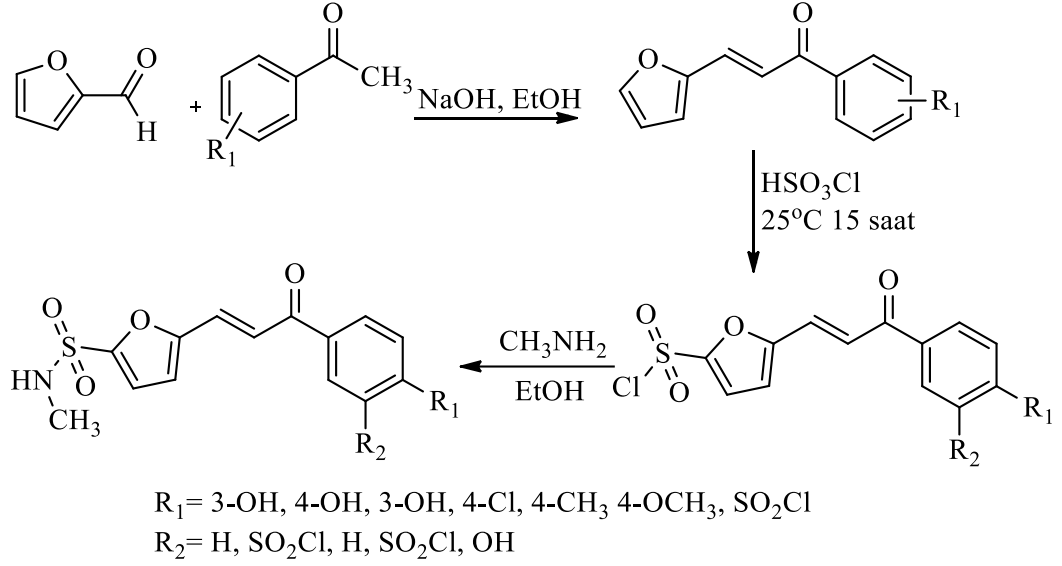
Şekil 2.44. Sentezlenen 4-fenilkinolin ve benzohidrazid türevleri.

Gençer ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada, bazı feniltiyöre ve fenilüre kalkon türevlerinin sentezini gerçekleştirerek insan karbonik anhidraz I ve II enzimleri üzerine *in-vitro* inhibisyon etkilerini incelemiştir. Çalışmada sentezlenen üre ve tiyöre sübstitüe kalkon bileşiklerinin karbonik anhidrazın her iki izoformunu da inhibe ettiği tespit edilmiştir. Diğer yandan her iki seride de elektron veren grupların var olması karbonik anhidraz izoenzimlerinin inhibisyonunda düşük IC₅₀ (*hCA*-I: 23.06 µM ve *hCA*-II: 14.40 µM) değerlerinin elde edilmesini sağlamıştır (Şekil 2.45) [86].



Şekil 2.45. Sentezlenen feniltiyöre ve fenilüre kalkon türevlerinin yapısı.

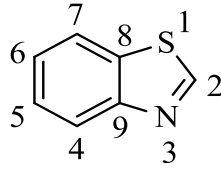
Sönmez ve ark. 2022 yılında, sülfonamid grubu taşıyan yeni furfurilkalkon türevlerinin sentezinin ardından DPPH ve ABTS yöntemleri ile bu bileşiklerin anti-oksidan aktivitelerini araştırmışlardır. Sonuç olarak *p*-hidroksi ve klorosülfonil grupları taşıyan türevlerin (**4d** ve **4e**) en yüksek anti-oksidan aktiviteye sahip olduğunu rapor etmişlerdir (Şekil 2.46) [87].



Şekil 2.46. Furfuril-kalkon türevlerinin sentezi.

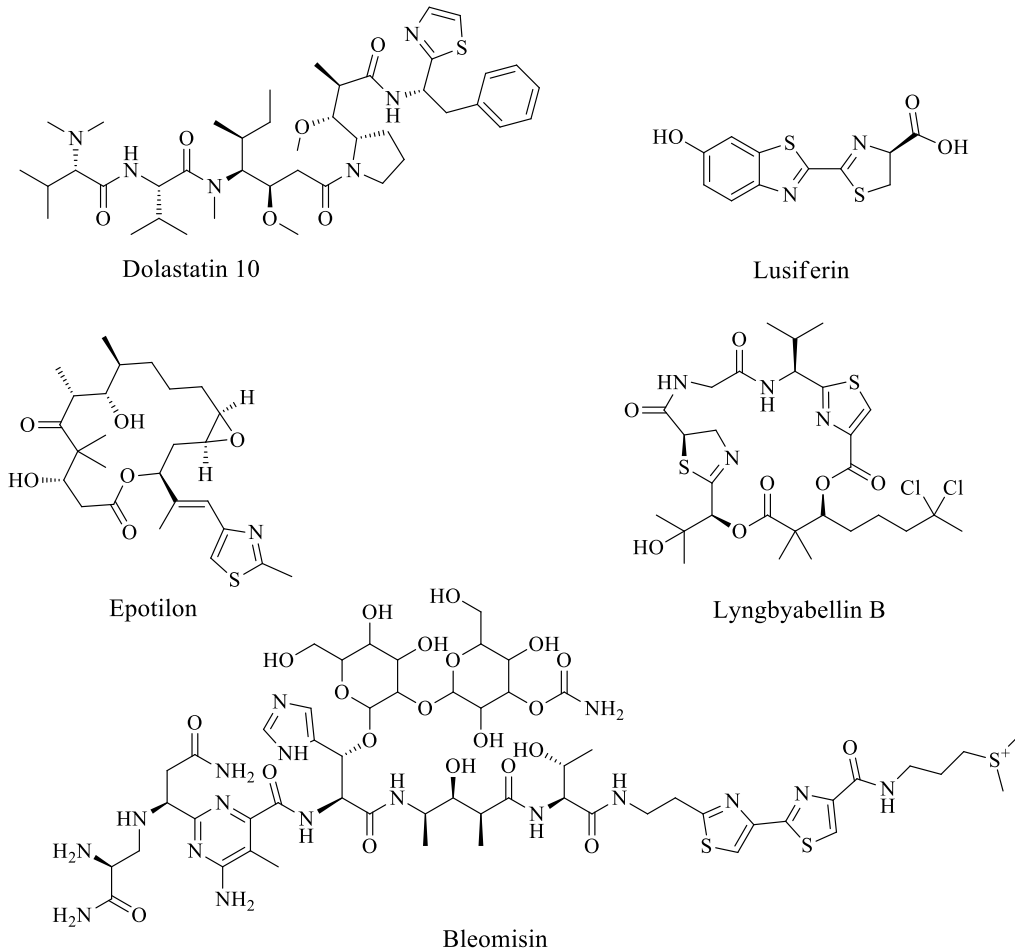
2.2. Benzotiyazol

Benzotiyazol, yapısı itibariyle benzen ve tiyazol halkasının birbirine kaynaşması ile oluşmuş, hem doğal bileşiklerde bulunan hem de sentetik yolla elde edilebilen, hafif viskoz, açık renkli bir organik bileşik olup aromatik heterohalkalı bileşikler sınıfında yer almaktadır (Şekil 2.47).



Şekil 2.47. Benzotiyazol bileşiğinin genel yapısı.

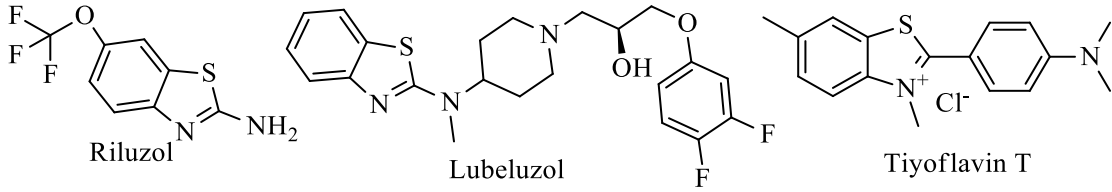
Tiyazol ve benzotiyazol grupları doğal ürünlerin yapısında yaygın olarak bulunmaktadır. Aşağıda yapıları verilen Dolastatin 10, Lusiferin, Epotilon, Lyngbyabellin B ve Bleomisin bu heterohalkaları barındıran doğal bileşiklere örnek olarak verilebilir (Şekil 2.48) [88,89].



Şekil 2.48. Tiyazol ve benzotiyazol grubu içeren doğal bileşik yapıları.

1950'lerde ALS hastalığının tedavisinde kullanılan Riluzol'un keşfinden sonra benzotiyazol halkasının farmasötik açıdan önemli bir grup olduğu görülmüştür [90]. Bu tarihten günümüze kadar olan süreçte benzotiyazol iskeleti barındıran çok sayıda biyoaktif madde sentezlenmiştir. Bu bileşikler farmakolojik potansiyelleri ile ilaç kimyasında dikkate değer ölçüde önemlidir [91].

Bu kapsamda felç tedavisi için geliştirilen ve nöroprotektif etkisi olan Lubeluzol bileşiği örnek olarak verilebilir [92]. Öte yandan benzotiyazol grubuna sahip Tiyoflavin T, floresan özelliğine dayanılarak hücre içerisinde amiloid fibrillerinin oluşumunun seçici olarak tespit edilmesinde standart bileşik olarak kullanılmaktadır [93–95]. Tiyoflavin bileşiği, amiloid fibrillerinin yüzeyine bağlanması sonucunda 510 nm'de karakteristik emisyon vererek hücre görüntülemesini mümkün kılmaktadır [96]. Burada bahsedilen her iki bileşiğin yapısı ise Şekil 2.49'da görülmektedir.



Şekil 2.49. Tıpta kullanılan benzotiyazol türevi bileşiklerin yapıları.

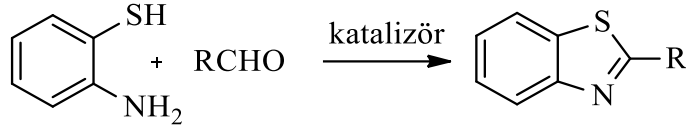
2.2.1. Benzotiyazol sentez yöntemleri

Benzotiyazol grubu biyolojik ve farmakolojik yönden önemli bir grup olduğu için bir çok araştırmacının odak noktası haline gelmiştir. Canlılarda farklı biyoaktivite özelliği gösteren benzotiyazol grubunu çeşitli metod ve farklı yöntemler ile sentezlemek mümkündür. Öte yandan düşük maliyetli ve çözücüsüz şartlar altında sentezlenen benzotiyazol grubu yeşil kimya alanında çalışan araştırmacılar için de önemli bir konudur [97]. Günümüzde benzotiyazol grubu içeren bileşikler genellikle 2-aminotiyofenol veya anilin bileşiğinin farklı reaktifler ile tepkimeleri sonucunda elde edilebilmektedir. Aşağıda her iki tepkime türüne ait literatürden bazı örnekler verilmiştir.

2.2.1.1. 2-Aminotiyofenol üzerinden gerçekleştirilen sentez yöntemleri

2-Aminotiyofenolün aldehitlerle tepkimesinden

2-Aminotiyofenol bileşiğinin çeşitli aldehitler ile genellikle bir yükseltgen varlığında etkileştirilmesi sonucunda imin-halkalaşma-aromatlaşma basamakları takip edilerek çeşitli benzotiyazol bileşikleri elde edilebilmektedir (Şekil 2.50).



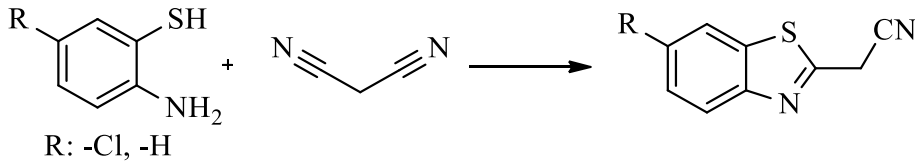
Şekil 2.50. 2-Aminotiyofenol ve aldehit bileşiklerinden benzotiyazol sentezi

Örnek olarak Bahrami ve ark. 2-aminotiyofenolü aromatik ve alifatik aldehitlerle amonyum seryum (IV) nitrat ve H₂O₂ varlığında etkileştirerek 2-sübstitübenzotiyazol bileşiklerinin sentezini rapor etmişlerdir. Çalışmada bu türevler çözücüsüz ortamda ve % 96'ya varan verimlerle elde edilmiştir [98]. Bahrami ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada ise amonyum peroksidisülfat, sodyum dodesil-sülfat ve su ortamında benzotiyazol türevlerinin sentezini rapor etmişlerdir. Elde edilen ürünlerin verimlerinin de yine % 96'ya kadar çıkabildiği rapor edilmiştir [99].

Yine aynı çıkış bileşikleri kullanılarak literatürde bizmut(III)nitrat [100], mikrodalga altında di(trifloroasetoksi)iyodobenzen [101], perklorik asit/polianilin [102] yardımıyla da 2-arilbenzotiyazol türevlerinin sentezi rapor edilmiştir.

2-Aminotiyofenol ve nitril bileşiklerinin reaksiyonundan

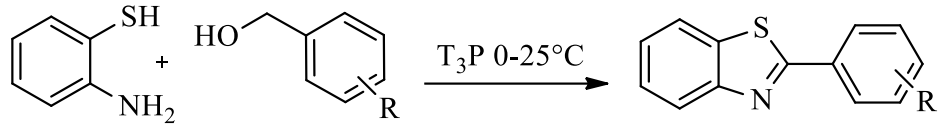
Bazı sübstitüe olmayan ve 4-klorosübstitüe aminotiyofenol bileşikleri malononitril ile asetik asit içerisinde reaksiyona sokulduğunda 2-sübstitüe benzo[d]tiyazol-2-il)asetonitril yapısında bileşikler elde edilmiştir (Şekil 2.51) [103,104].



Şekil 2.51. 2-Aminotiyofenol ve malononitrilden benzotiyazol sentezi.

2-Aminotiyofenol ve alkollerin reaksiyonundan

Raghavendra ve ark. benzotiyazol sentezini aminotiyofenol ve çeşitli benzil alkol türevlerinin reaksiyonundan yüksek verimlerle gerçekleştirmişlerdir. Şekil 2.52'den görüleceği üzere oda sıcaklığında gerçekleşen bu reaksiyonda oksidasyon, siklizasyon ve ardından propilfosfonik anhidrit (T₃P) varlığında dehidrojenasyon aşamalarının ardından 2-arilbenzotiyazoller sentezlenmiştir (Şekil 2.52) [105].

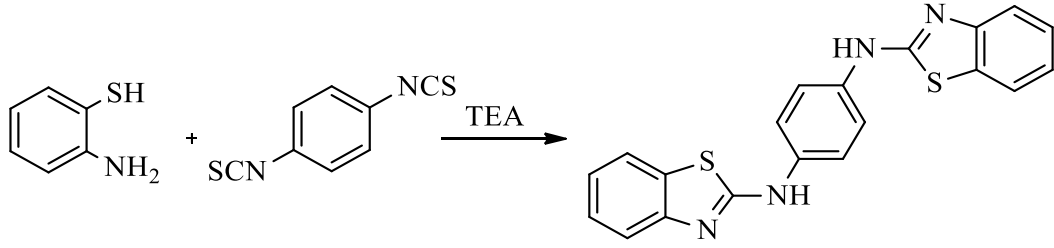


R: -H, -CN, -F, -OCH₃, -CH₃

Şekil 2.52. 2-Aminotiyofenol ve alkollerden benzotiyazol sentezi.

2-Aminotiyofenol ve izotiyosiyanat bileşiklerinin reaksiyonundan

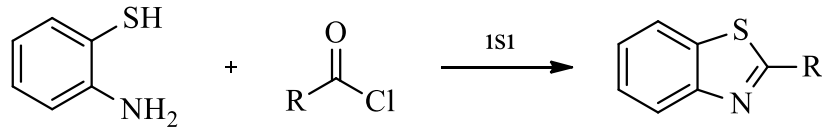
Literatürde El-Sharief ve arkadaşlarının çalışmasında 2-aminotiyofenol ile 1,4-diizotiyosiyanobenzen bileşiği trietilamin varlığında DMF içerisinde etkileştirilerek N,N'-di(benzo[d]tiyazol-2-il)benzen-1,4-diamin bileşiği elde edilmiştir (Şekil 2.53) [106]. Bu yöntemle daha başka izosiyanat türevlerini kullanarak 2-aminobenzotiyazol türevleri kolaylıkla elde edilebilir.



Şekil 2.53. 2-Aminobenzotiyazollerin izotiyosiyanattan sentezi.

2-Aminotiyofenol ve açıl klorür bileşiklerinin reaksiyonundan

2-Aminotiyofenolün çeşitli aromatik asit klorürler ile sırasıyla asetik asit [107], N-metil pirrolidin [108], sodyum bisülfat-silikon dioksit [109] 1-butylimidazol tetrafloroborat ve 1,3-di-N-butylimidazol tetrafloroborat [110], katalizörlüğünde ısıtılması sonucu çeşitli 2-arilsübtitüe benzo[d]tiyazollerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.54).

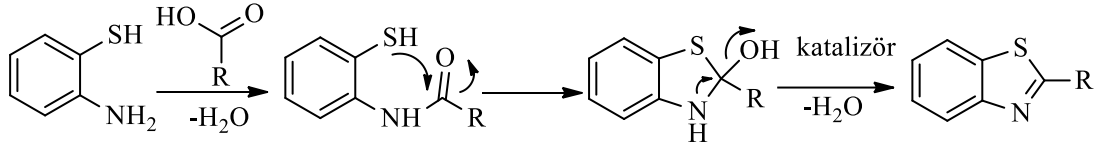


Şekil 2.54. 2-Aminotiyofenol ve açıl klorürlerden 2-arilbenzotiyazol sentezi.

2-Aminotiyofenol ve karboksilik asit türevlerinin reaksiyonundan

Şekil 2.55'ten görüleceği üzere, bu yöntemde amin ve karboksil grubu arasında gerçekleşen kondenzasyon tepkimesinin ardından SH grubunun karbonil grubuna saldırmasıyla molekül içi halkalaşma tepkimesi gerçekleşir. Katalitik dehidrasyon ile

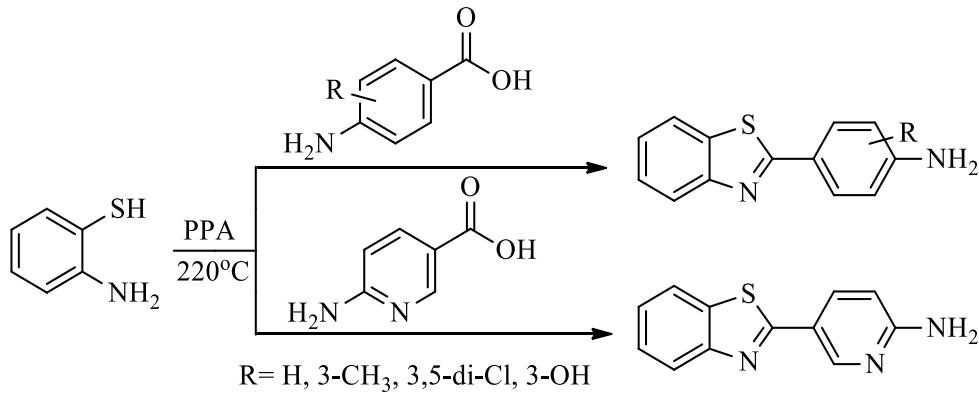
yapıdan su ayrılmasının ardından da ilgili benzotiyazol türevlerini elde edebilmek mümkündür [111].



Şekil 2.55. Karboksilik asitlerden benzotiyazolun reaksiyon mekanizması.

Hein ve ark. polifosforik asit (PPA) varlığında 2-aminotiyofenolün karboksilik asitler ile reaksiyonlarından çeşitli çözücü ve katalizörler kullanarak 2-sübstitübenzotiyazol türevlerinin başarılı bir şekilde elde edildiğini rapor etmişlerdir [112].

Öte yandan bir başka bir çalışmada ise Shi ve ark. 2-aminotiyofenolün 4-aminobenzoik asit ve 6-aminonikotik asit ile tepkimesinden 2-sübstitübenzotiyazol türevlerini % 58 ile % 64 arasında değişen verimlerle elde etmişlerdir (Şekil 2.56) [113].



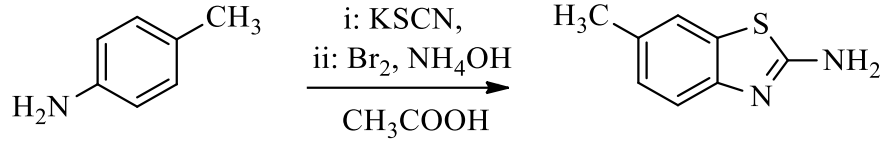
Şekil 2.56. 2-Aminotiyofenol ve karboksilik asitlerin reaksiyonu.

Bu yaklaşım ile literatüre baktığımız zaman, benzotiyazol bileşiğinin sentezinde farklı asit katalizörlerinin kullanıldığı görülmektedir. Örneğin kloroasetik asit [114], 2-pikolinik asit [115], P₂O₅/MeSO₃H [116], trimetilsililpolifosfat esteri (PPSE) [117], PPA/H₃PO₄ [118], I₂ [119] gibi çeşitli asit katalizörleri kullanarak benzotiyazol bileşiği başarılı bir şekilde sentezlenmiştir.

2.2.1.2. Anilin türevleri üzerinden gerçekleştirilen sentez yöntemleri

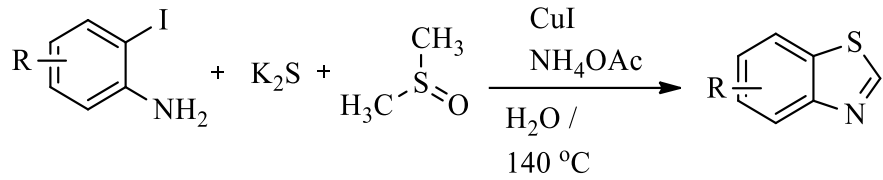
Anilin türevleri tiyosiyanat ve bir halojen varlığında rahatlıkla 2-aminobenzotiyazol türevlerine dönüştürülebilir. Örnek olarak Korkmaz ve Bursal tarafından azometin grubu taşıyan benzotiyazol sülfonat türevlerinin sentezinde kullanılmak üzere, 2-6-metilaminobenzotiyazol bileşiği, 4-metil anilinın sırasıyla KSCN ve Br₂ ile

etkileştirilmesi sonucunda elde edilmiştir. Bu yöntemle göre farklı anilin türevleri kullanarak, 2-aminobenzotiyazol bileşiğinin farklı türevlerini sentezlemek mümkün olabilmektedir (Şekil. 2.57) [120].



Şekil 2.57. Anilin türevlerinden benzotiyazol sentezi.

Güncel bir çalışmada ise, Zhu ve ark. *o*-iyodoanilinlerin K₂S ve DMSO ile üç bileşenli reaksiyonundan oldukça yüksek verimler ile 2-konumunda süstitüe olmayan benzotiyazol bileşiğinin sentezlenmesini sağlamışlardır (Şekil 2.58) [121].



Şekil 2.58. Anilin türevlerinden benzotiyazol sentezi.

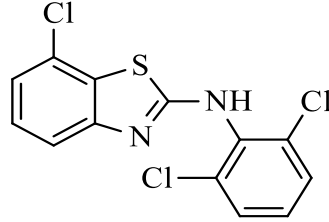
2.2.2. Benzotiyazol içeren bileşiklerin biyolojik aktiviteleri

Literatürde yer alan benzotiyazol halkası içeren bileşiklerin biyolojik aktivitelerini rapor eden aşağıdaki çalışmalar incelendiğinde bu bileşiklerin anti-viral, anti-mikrobiyal, anti-alerjik, anti-diyabetik, anti-tümör, anti-inflamatuvar, antelmintik ve anti-kanser gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahip oldukları görülmektedir. Bu çalışmalarda benzotiyazol grubu hakkında ümit verici sonuçların rapor edilmesi bu grubu medisinal kimya açısından ilginç bir bileşik haline dönüştürmüştür. Ayrıca bu grubun benzen halkası üzerinde çeşitli süstitüntler ile donatılması ile daha geniş biyoaktivite spektrumuna sahip türevlerin elde edilmesi de mümkün olabilmektedir.

2.2.2.1. Anti-kanser

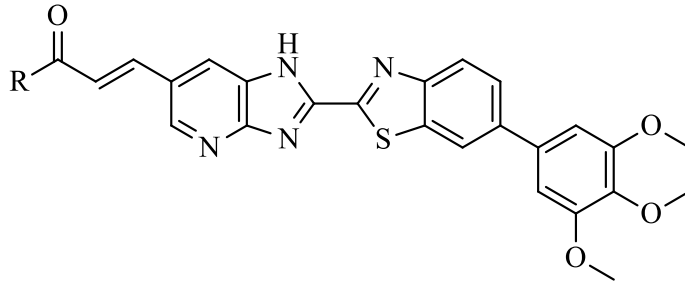
Muhakkak ki insanlığı en çok etkileyen ölümcül hastalıklardan biri olan kanser her yıl yaklaşık 7 milyon insanın ölümüne sebep olmaktadır. Bu hastalığın ilacı ve tedavi yöntemlerinin araştırılması için son zamanlarda ciddi kaynak ve emek harcanmaktadır. Yeni ilaç geliştirmede sentetik organik yapılar şüphesiz en ümit verici yol olarak gözükmemektedir. Bu sebeple yeni potansiyel anti-neoplastik ajanların keşfi araştırmacılar için odak noktası haline gelmiştir [122]. Noolvi ve ark. 2012 yılında birçok 2-aminobenzotiyazol türevini sentezlemiş ve ardından 9 farklı kanser hücre hattının

gelişimine karşı inhibisyon etkisini incelemişlerdir. Aşağıda yapısı verilen benzotiyazol türevi 9 farklı kanser hücre hattına karşı anti-kanser aktivite göstermiştir. Özellikle, HOP-92 isimli küçük hücreli olmayan akciğer kanser hücrelerin gelişimine karşı 7.18×10^{-8} M GI₅₀ değeri ile serinin en ümit verici üyesi olmuştur (Şekil 2.59) [123].



Şekil 2.59. 7-Kloro-N-(2,6-diklorofenil)benzo[d]tiyazol-2-amin bileşiğinin yapısı.

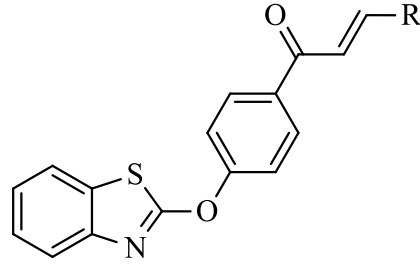
Kumar ve ark. 2021 yılında birkaç benzotiyazol-imidazopiridin türevli bileşiği sentezlemiş ve PC-3 prostat, DU-145 prostat, A549 akciğer, MCF-7 meme hücre hatlarına karşı MTT metodu ile anti-kanser aktivitesini incelemişlerdir. Çalışmada kullanılan standartlara ait IC₅₀ değerleri 1.97 ± 0.45 μ M - 3.08 ± 0.135 μ M arasında görülürken, sentezlenen bileşikler ise 0.01 ± 0.003 μ M ile 19.5 ± 6.31 μ M arasında IC₅₀ değerleri ile ümit verici aktivite sergilemişlerdir (Şekil 2.60) [21].



Şekil 2.60. Benzotiyazol-imidazopiridin içeren bileşiğin genel yapısı.

2.2.2.2. Anti-mikrobiyal

Wang ve ark. 2019 yılında anti-bakteriyel etkilerini incelemek üzere benzotiyazol içeren bazı kalkon türevi bileşiklerin sentezini gerçekleştirmiştir [15]. Pozitif kontrol olarak bismertiyazol'ün kullanıldığı çalışmada anti-mikrobiyal dirence sahip üç farklı mikroorganizmaya (Xoo, Xac, Rs) karşı anti-mikrobiyal özellikler incelenmiştir. Bu çalışmada yer alan genel yapı aşağıda Şekil 2.61'de verilmiş olup bu türevlerin anti-mikrobiyal etkileri ise Tablo 2.1'de verilmiştir.



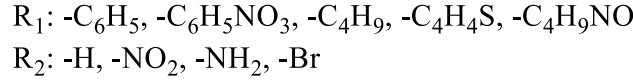
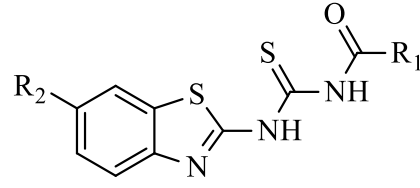
Şekil 2.61. Benzotiyazol-kalkon türevlerinin genel yapısı.

Tablo 2.1. Benzotiyazol-kalkon türevlerinin anti-bakteriyel sonuçları.

Bileşiği	R	EC ₅₀ / µg/cm ³		
		X _{oo}	X _{ac}	R _s
2a	Piridin-2-il	50.37	54.24	88.70
2b	4-ClPh	48.66	35.59	-
2c	Piridin-4-il	52.40	50.97	36.49
2h	2,4-di-OMePh	65.48	-	64.64
2i	Furan-2-il	-	13.42	-
2m	3-NO ₂ Ph	38.97	-	-
2n	4-NO ₂ Ph	46.64	-	-
2p	4-CF ₃ Ph	65.65	42.56	0.00
2q	3,4-di-MePh	66.74	-	-
Bismertiyazol	-	72.75	54.58	97.18

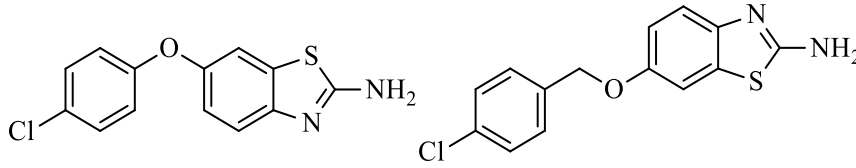
X_{oo}, X_{ac} ve R_s'ye karşı anti-bakteriyel aktivite kıyaslamasında bileşikler beş farklı konsantrasyonda (100, 50, 25, 12.5 ve 6.25 µg/cm³) test edilerek değerlendirilmiştir. Tablo 2.1'e bakıldığında benzotiyazole bağlı R grubunun piridin-4-il, furan-2-il veya 3-nitrofenil olması durumunda sırasıyla R_s, X_{ac} ve X_{oo} için en yüksek anti-bakteriyel aktivite değerlerine erişildiği görülmektedir.

Saeed ve ark. 2010 yılında, 5-nitrobenzotiyazol içeren açıl tiyoüre türevlerinin sentezini gerçekleştirerek Gram (+) (*S. aureus*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*), Gram (-) (*E. cloacae*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *E. coli*) bakterilerine ve (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*) maya türü mantarlara karşı anti-bakteriyel ve anti-fungal aktivitelerini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda benzotiyazol halkasının 5 konumunda nitro grubu taşıyan türevlerin güçlü anti-bakteriyel ve anti-fungal aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Şekil 2.62) [124].



Şekil 2.62. Benzotiyazol içeren açıl tiyoüre türevli bileşiklerinin genel yapısı.

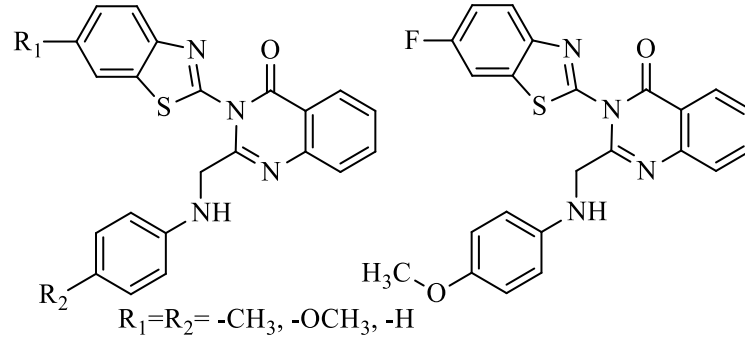
Catalano ve ark. 2013 yılında, 2-amino-6-sübstitüe benzo[d]tiyazol türevli bileşiklerin bazı Gram-pozitif (*S. aureus*, *E. faecalis*) ve Gram-negatif (*E. coli*) bakteriler ile mantarlara (*C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. tropicalis*) karşı anti-mikrobiyal aktivitelerini inceledi. Elde edilen sonuçlara göre bileşiklerin norfloksazinden daha düşük anti-bakteriyel aktivite gösterdiği, benzotiyazol halkasının 6 numaralı konumuna 4-klorofenoksi ve klorobenziloksi gruplarının getirilmesiyle de aktivitenin arttığı gözlenmiştir (Şekil 2.63) [17].



Şekil 2.63. 2-Amino-6-sübstitüe benzo[d]tiyazol türevlerinin yapısı.

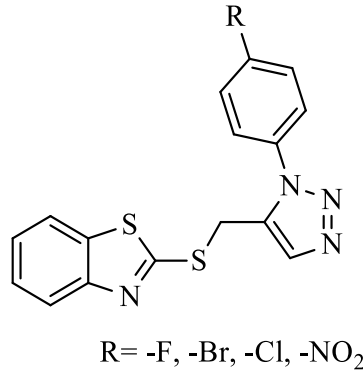
2.2.2.3. Anti-inflamatuvar

Srivastav ve ark. kinazolin ve benzotiyazol içeren 3-(6-sübstitüe benzo[d]tiyazol-2-il)-2-[(4-sübstitüefenilamino)metil]kinazolin-4(3H)-on türevlerinin sentezini gerçekleştirerek anti-inflamatuvar aktivitelerini incelemiştir. Referans bileşiği olarak diklofenak sodyumun kullanıldığı çalışmada 8 farklı bileşiğin inhibisyon değerlerinin % 31,03 - 48.27 arasında olduğu gözlenmiştir. Ayrıca benzotiyazol halkasına bağlı flor, fenil halkasına bağlı metoksi sübtüenti taşıyan bileşiğin ise seride en aktif üye olduğu ortaya konulmuştur (Şekil 2.64) [125].



Şekil 2.64. Kinazolin ve benzotriazol grupları içeren türevlerin genel yapısı.

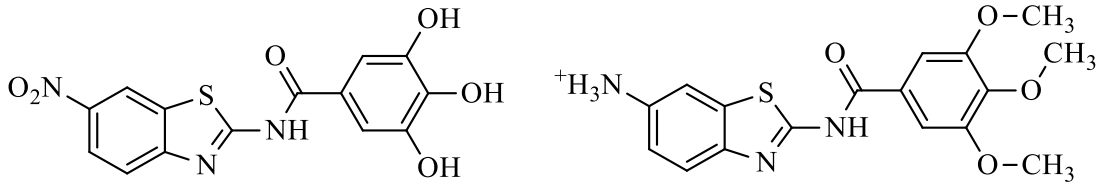
Shafi ve ark. yaptıkları çalışmada bis heterosiklik halkalı benzotriazol türevi bileşikleri sentezleyerek ibuprofen referans bileşiği ile anti-inflamatuvar aktivitelerini kıyaslamışlardır. Yapılan çalışmada sentezlenen 2-[(1-(alisiklik/aril)-1H-1,2,3-triazol-4 il)metiltiyo]benzo[d]tiyazol bileşiklerinin yapı-aktivite ilişkisinden, triazol halkasının 1 konumunda bulunan aromatik halkanın alifatik/alisiklik yapılara kıyasla daha güçlü potansiyel anti-inflamatuvar aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Şekil 2.65) [90].



Şekil 2.65. Bisheterohalkalı türevlerin genel yapısı.

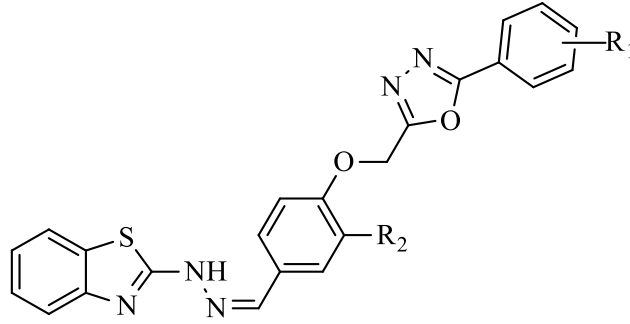
2.2.2.4. Anti-oksidan

Cindric ve ark. 2019 yılında yaptıkları çalışmada nitro ve amino süstitüe benzimidazol/benzotriazol-2-karboksiamit türevlerini sentezleyerek anti-oksidan aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında aşağıda yapıları gösterilen 2 bileşiğin belirgin anti-oksidan kapasiteye (sırasıyla $IC_{50} = 2.00 \pm 0.15 \mu M$ ve $IC_{50} = 1.5 \pm 0.5 \mu M$) sahip oldukları görülmüştür. Çalışmada imidazol türevleri daha az aktivite sergilerken aynı yapıya sahip benzotriazol türevleri oldukça yüksek aktivite göstermiştir. Ayrıca yapıda üç metoksi grubunun ve üç hidroksi grubunun varlığı genel olarak aktiviteyi artırıcı etki göstermiştir (Şekil 2.66) [20].



Şekil 2.66. Anti-oksidan aktiviteye sahip benzotiyazol türevlerinin yapısı.

Zheng ve ark. 2020 yılında yaptıkları çalışmada sentezini gerçekleştirdikleri bileşiklerin anti-inflamatuar etkileri ile birlikte anti-oksidan aktivitelerini de çalışmış ve anti-oksidan etkisi bilinen doğal resveratrol bileşiği ile kıyaslamışlardır. Sonuç olarak aşağıdaki genel yapının metil (**8h**) ve klor (**8l**) süstitüe türevlerinin DPPH yöntemine göre Tablo 2.2'de görüldüğü gibi pozitif kontrol resveratrol bileşiğinden daha yüksek anti-oksidan etkiye sahip oldukları görülmüştür (Şekil 2.67) [19].



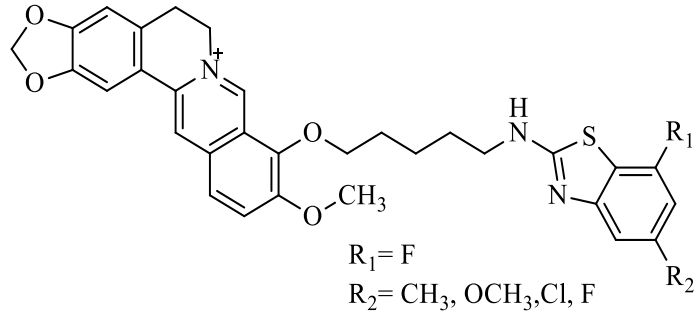
Şekil 2.67. Sentezlenen benzotiyazol bileşiklerinin genel yapısı.

Tablo 2.2. DPPH testine göre anti-oksidan aktivite sonuçları.

Bileşik	R ₁	R ₂	DPPH IC ₅₀ (mmol/L) ± SD
8h	3-CH ₃	H	0.03 ± 0.01
8l	2-Cl	OCH ₃	0.05 ± 0.03
Resveratrol	-	-	0.99 ± 0.15

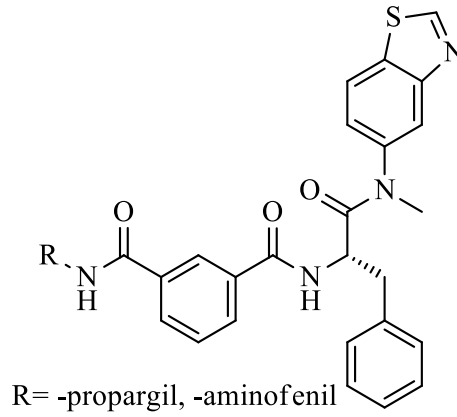
2.2.2.5. Anti-viral

Kumar ve ark. 2021 yılında yaptıkları çalışmada berberin grubu taşıyan benzotiyazol türevlerinin sentezini ve anti-viral etki incelemelerini gerçekleştirdi. Çalışmada MDCK hücre kültürü ve oseltamivir standart kontrol bileşiği olarak kullanıldı. Sonuç olarak sentezlenen bileşiklerden bazılarının A ve B tipi influenza virüs suşlarına karşı önemli derecede anti-viral aktiviteye sahip oldukları gözlemlendi (Şekil 2.68) [14].



Şekil 2.68. Berberin grubu taşıyan benzotiyazol türevlerinin genel yapısı.

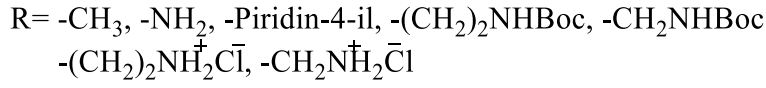
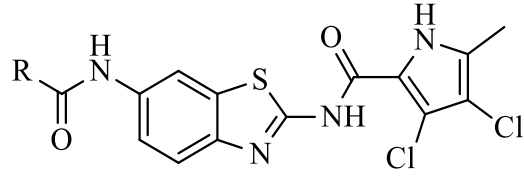
Xu ve ark. 2021 yılında fenil alanin içeren benzotiyazol türevlerinin sentezini gerçekleştirerek HIV-1 ve HIV-2 inhibitör aktivitesini incelemiştir. Çalışma MT-4 hücre hattına karşı PF74 standart bileşiği kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Propargil ve 4-aminofenil süstitüentleri taşıyan iki bileşiğin IC_{50} değerlerine ($3.57 \pm 0.27 \mu M$, $5.02 \pm 2.02 \mu M$) sahip oldukları bulunmuştur (Şekil 2.69) [22].



Şekil 2.69. Fenil alanin grubu taşıyan benzotiyazol türevlerinin genel yapısı.

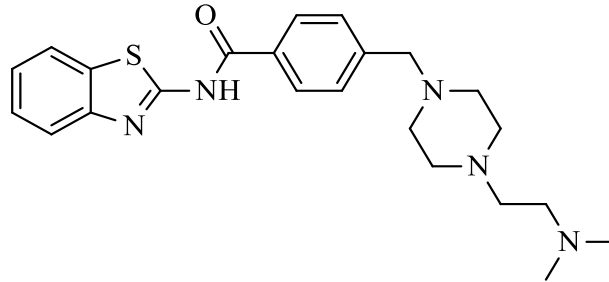
2.2.2.6. Enzim inhibisyonu

Literatüre bakıldığında benzotiyazol bileşiklerinin enzim aktivitelerinin incelendiği bir çok çalışmaya rastlamak mümkündür. Örneğin, Skok ve ark. benzotiyazol tabanlı inhibitör bileşikleri tasarlayarak, bakteriyel enfeksiyonlara karşı potansiyel bir ilaç olarak kullanılabilirliğini araştırmak üzere DNA giraz ve DNA topoisomerez IV enzimleri üzerinde etkilerini incelemiştir. Çalışmada, R grubunun CH_3 olduğu bileşik, *E. coli* giraz enzimi üzerinde güçlü inhibitör etki ($IC_{50} = 9.5 \text{ nM}$) ve *E. faecalis* üzerinde güçlü anti-bakteriyel aktivite göstererek ($MIC = 3.13 \mu M$) ümit verici bir bileşik olarak rapor edilmiştir (Şekil 2.70) [126].



Şekil 2.70. Benzotiyazol tabanlı inhibitör bileşiklerinin genel yapısı.

Başka bir çalışmada ise, Karaca ve ark. 2022 yılında 14 adet yeni benzotiyazol bileşiğini (4a-n) sentezlemiş ve bu bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE), bütirikolinesteraz (BChE), monoamin oksidaz A (MAO_A) ve monoamin oksidaz B (MAO_B) üzerinde inhibitör etkilerini inceleyerek alzheimer hastalığının tedavisindeki potansiyelini ortaya koymuşlardır. Sonuçlar, piyasada sıkça kullanılan referans ilaçlar olan donepezil ve selegilinle karşılaştırıldığında, Şekil 2.71’de yapısı görülen bileşiğinin AChE ve MAO_B enzimlerine karşı standartlara yakın inhibisyon değerlerine (ACHE için IC₅₀ = 23.4 ± 1.1 nM ve MAO-B için IC₅₀ = 40.3 ± 1.7 nM) sahip olduğu görülmüştür [127].



Şekil 2.71. Anti-alzheimer potansiyeline sahip bileşiğin yapısı.

2.3. Enzim Aktivitesi

Enzimler canlı bir organizma tarafından üretilen makro moleküllerdir ve belirli biyokimyasal süreçlerde katalizör görevi üstlenmektedir. Hücre içinde veya dışında çeşitli reaksiyonların hızını kontrol eden enzimler aynı zamanda "biyokatalizör" olarak da tanımlanır [128]. Peptid bağı ile birbirine bağlanan amino asit zincirlerinden meydana gelen yüksek molekül ağırlıklı bu bileşikler, temel olarak protein yapısındadırlar [129]. Esasında antik çağlardan beri kullanımı olan enzimlerin peynir, ekmek, şarap ve sirke yapımı gibi hayatımızı kolaylaştırma rolü halen devam etmektedir. Öte yandan vücudumuzda gerçekleşen reaksiyonlar ve dolayısıyla canlılık enzimlerle alakalıdır ve bazı hastalıklar enzimlerin görevinin aksamasıyla ortaya

çıkılmaktadır. Enzim aktivitesi, bir enzimin katalitik olarak bir substratı dönüştürmesinin hızını ölçen biyokimyasal bir göstergedir. Enzimatik aktivite, enzimin konsantrasyonu, pH, sıcaklık ve diğer faktörlerin yanı sıra, enzim-substrat kompleksinin oluşmasına bağlı olarak değişebilir. Enzimatik aktivite, bir enzimin performansını ve fonksiyonel durumunu ölçmek için kullanılan analitik bir araçtır ve birçok biyomedikal ve biyoteknolojik uygulama için önemlidir.

Bu kapsamda enzimatik inhibisyon süreci, enzimin normal aktivitesinin azaltılması veya tamamen durdurulması anlamına gelir. Enzim inhibisyonları, endojen veya eksojen maddeler tarafından gerçekleştirilebilir. Endojen inhibisyonlar, enzimin normal fonksiyonunun kontrolünü sağlamak için içsel olarak oluşan maddelerdir. Eksojen inhibisyonlar ise, dışarıdan enzime uygulanan maddelerdir ve çoğunlukla ilaç şeklindedir. Öte yandan enzimin aktifleştirilmesi, enzimin normal fonksiyonunun artması veya yeniden başlatılması anlamına gelir. Enzim aktivasyonları, fiziksel veya kimyasal faktörler tarafından gerçekleştirilebilir. Fiziksel etkiler, sıcaklık ve basınç gibi etkiler olup enzimin fiziksel yapısının değişmesine neden olabilir. Kimyasal aktivasyonlar ise, enzime bağlanan kofaktörler veya aktivatör enzimler tarafından gerçekleştirilir. Enzim aktivasyonu, enzimin fonksiyonunun normal düzeyine getirilmesi, hastalıkların tedavisi veya önlenmesi için kullanılan bir araç olarak kullanılabilir. Bu sebeple bir enzimin inhibe edilmesi veya aktive edilmesi veya bu sürecin kontrolü, hastalıkların tedavisi veya önlenmesi için kullanılan önemli bir araçtır. Sonuç olarak, vücutta belirli metabolik olaylarla ilişkili enzimlerin yapılarının aydınlatılması, enzim aktivitesi üzerindeki inhibitör ve aktivatörlerin etki mekanizmaları ve enzime farklı konformasyonlarda bağlanmaların nasıl bir değişiklik yaptığı konusu sürekli olarak araştırmaya açık bir konudur [130].

2.3.1. Karbonik anhidraz

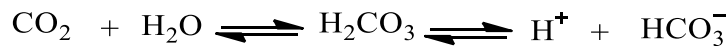
Metabolizmada son derece önemli olaylarla ilişkilendirilen karbonik anhidrazlar ilk olarak 1933 yılında insan akciğerinin yüzeyinde kan taşıma sisteminde var olan eritrosit hücrelerinden elde edilmiştir [131]. İlerleyen zamanlarda teknolojinin gelişmesiyle birlikte araştırmacılar insan tükürüğü, köpek eritrositleri vb. pek çok örnekten saflaştırma çalışmaları gerçekleştirmişler [132,133].

Solunum işlemi sırasından meydana gelen karbon dioksit ve suyun birleşmesinin katalizör yokluğunda çok yavaş ilerlediğini bilinmektedir. İnsanda eritrosit hücrelerinin doku kılcal damarlarındaki karbondioksit bileşimini bikarbonata dönüştürmesi, daha

sonra akciğerde bikarbonatın karbondioksite dönüşmesi karbonik anhidraz katalizörlüğünde 10^6 kat daha hızlı gerçekleşmektedir [134]. Şimdiye kadar araştırmacılar tarafından α -CA, β -CA, γ -CA, δ -CA, ζ -CA, η -CA, ve en son ι -CA olmak üzere 7 tür karbonik anhidraz gen ailesi, ve on beş tane izoformun yapısı aydınlatılmıştır. Bunlardan yalnızca on ikisi katalitik olarak aktif olup (CA I-IV, VA-VB, VI-VII, IX ve XII-XIV) diğer üçü katalitik aktiviteden yoksundur ve CA ile ilgili proteinler olarak adlandırılmıştır (CARP VIII, X, ve XI) [135-138].

Her bir CA türü seçici olarak belli bir canlı organizmada ortaya çıkmıştır. Örneğin α -CA, genellikle omurgalılar, algler ve bazı bakterilerde bulunur. β -CA prokaryotik hücreli canlılarının yanı sıra bitki kloroplastlarında bulunur. γ -CA, kaplıcalarda büyüyen ve arkea grubunda yer alan, oksijensiz ortamlarda üreyen ve metan üreten mikroorganizmalar ve bakterilerde bulunur. δ -CA ise okyanuslarda bulunan ve bir alg türü olan diatomlar ailesinin hemen hemen hepsinde bulunur. ζ -CA'nın ise β -CA'ya yapısal olarak bir miktar benzer olduğu öne sürülmekle beraber genellikle deniz siyano bakterilerinde bulunmaktadır.

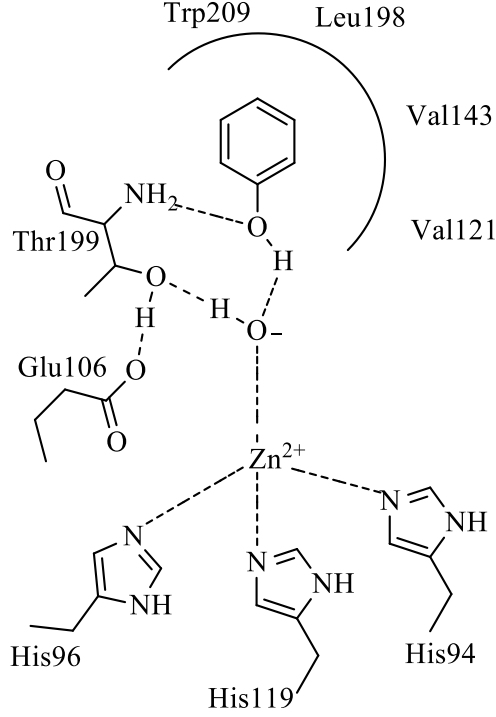
η -CA plasmodium cinsinin organizmalarında bulunur ve metal iyon koordinasyon desenleri ile α -CA'lardan ayırt etmek mümkündür. En son keşfedilen ι -CA iota türü ise, denizlerde fitoplanktonlar ve diatom üyeleri arasında yaygın bulunmaktadır. En ayırt edici özelliği ise çinko iyonların yerine aktif bölgesinde manganez iyonlarının yer almasıdır [139,140]. Öte yandan bu enzimler tad ve koku alma duyusu, prostat sıvısında pH ve bikarbonat konsantrasyonunun düzenlenmesi, kas fonksiyonları ve hücre içindeki basıncının ayarlanması gibi çeşitli fonksiyonlarla da bağlantılıdır. Günümüzde, bu enzimlerin inhibitörleri, diüretikler, anti-epileptikler ve glukoma tedavi ajanı olarak klinikte çokça kullanılmaktadır [141]. Özetle, karbonik anhidraz enzimleri metabolizmada karbondioksit (CO_2) ile bikarbonat (HCO_3^-) arasındaki dönüşümü katalizleyen, yapısında Zn^{2+} iyonu bulunduran ve genellikle omurgalıların kırmızı kan hücreleri ile yeşil bitkilerin sitoplazmalarında bulunan önemli bir enzimdir. Diğer yandan karbonik anhidrazlar sülfonik ve fosforik asit esterlerinin, aldehit ve pirüvat türevlerinin, pirüvik asitlerin, sülfonik türevlerinin ve fosforik esterlerinin hidrolizi gibi bir çok reaksiyonu da katalizlemektedir (Şekil 2.72) [142].



Şekil 2.72. Karbondioksit (CO_2) ile bikarbonat (HCO_3^-) arasındaki dönüşüm.

2.3.1.1. Karbonik anhidraz enziminin inhibisyon mekanizması

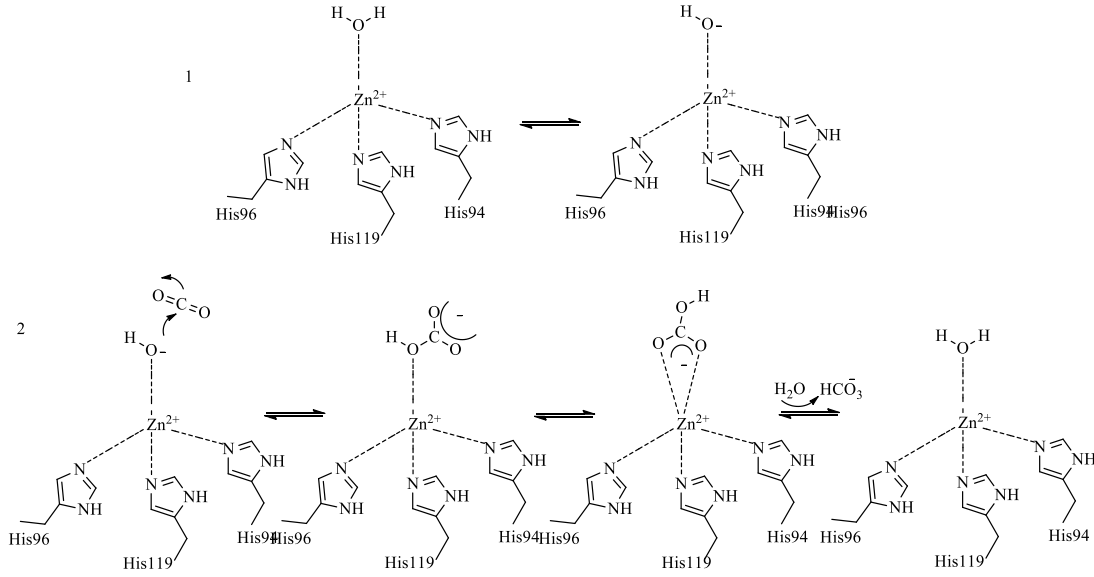
Yapılan literatür araştırmalarıyla karbonik anhidraz enziminin yapısı ve inhibisyon mekanizması açıklanmıştır [97, 140, 141]. Enzimin aktif bölgesinde Zn^{2+} iyonu etrafında bir H_2O/OH^- molekülü ve üç tane de amino asit kalıntısı (His94, His96 ve His119) koordine bir şekilde yer almaktadır. Ayrıca Thr199 ve Glu106 kalıntıları da Zn^{2+} iyonuna bağlanan H_2O/OH^- molekülü üzerinden köprü oluşturmaktadır (Şekil 2.73).



Şekil 2.73. Karbonik anhidraz enziminin aktif bölgesi.

Çinko iyonuna bağlı OH^- molekülü, Thr199'un hidroksil kısmı ile bir hidrojen bağı oluşturur. Bu bağ Glu106 kalıntısının karboksilat kısmı ile oluşan hidrojen bağından daha fazla etkileşime girer ve enzimi aktif formuna geçirir. Böylelikle nükleofilik özelliğın artmasına neden olup bikarbonat oluşturmak üzere CO_2 (substrat) kısmına nükleofilik saldırı için uygun bir pozisyona getirir. Ardından çinko iyonuna bağlı hidroksit grubu hidrofobik bölgeyi oluşturan Val121, Val143 ve Leu198 kalıntıları ve ona bağlı CO_2 molekülüne saldırarak Zn^{2+} iyonuna koordine bağlı bikarbonat oluşturur. Bikarbonat iyonu (HCO_3^-) su molekülüyle yer değiştirerek çözeltiliye salınır. Böylelikle Zn^{2+} iyonu ve su molekülüne tutunarak enzimin asit formunu yani aktif olmayan halini meydana getirir. Aktif bölge içindeki proton transfer mekanizmaları, enzimin önemli ve aktif bir formunu oluşturmak için aktif bölge kalıntılarında His64 kalıntısı veya

tampon ortamı tarafından desteklenir [143,144]. Şekil 2.74'te karbonik anhidraz etki mekanizması gösterilmektedir.

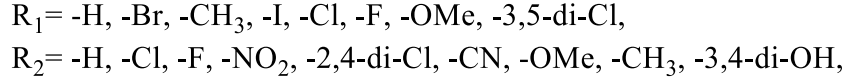
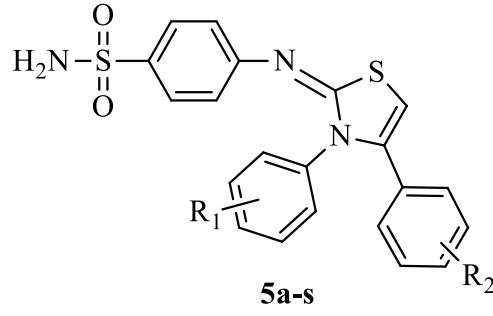


Şekil 2.74. Karbonik anhidraz enziminin katalitik bölgede etki mekanizması.

2.3.1.2. Karbonik anhidraz inhibitörleri

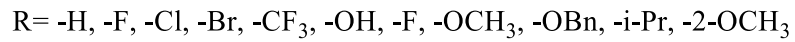
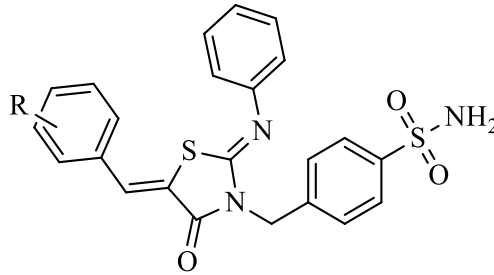
Bir çok metabolik hastalıkla ilgili olan karbonik anhidrazların inhibe edilmesi bu hastalıkların tedavi edilebilmesi anlamına gelmektedir. Bu sebeple farklı bileşik gruplarının bu enzimi inhibe edici özelliğine başvurulmaktadır. Bunun için ilk olarak 1940'lı yıllarda Mann ve Keilin tarafından sülfonamidlerin etkisi keşfedilmiştir [145]. Sülfonamidlerin CA enzimi üzerindeki inhibisyon etkisi son derece önemlidir ve bu önem de kolaylıkla iyonlaşabilmesinden ve birçok mikroorganizmanın ana metaboliti olan para-aminobenzoik asit (PABA) ile kimyasal yönden yüksek benzerliğe sahip olmasından kaynaklanmaktadır [146,147]. Sülfonamid türevi karbonik anhidraz inhibitörleri genellikle diüretik ilaç sınıfına girmektedir ve glokom hastalığının tedavisinde kullanılan bu inhibitörler bazı yan etkilere sahiptir. Dolayısıyla seçici ve yan etkileri minimum seviyede olan yeni karbonik anhidraz inhibitörlerin geliştirilmesi amacıyla yeni araştırmaların devam etmesi bir zorunluluktur.

Bu kapsamda Berber ve ark. 2020 yılında yeni tiyazol-(2(3H)-ilideneamino)benzen sülfonamid türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Ardından esteraz ve hidrataz yöntemleri ile farmakolojik ve fizyolojik ilişkiler incelenmek üzere *hCA-I* ve *hCA-II* enzimleri üzerinde inhibisyon etkilerini test etmişlerdir. Sonuçlar incelendiğinde *hCA-I* için IC_{50} değerleri 113 ile 395.8 nM aralığında yer alırken, *hCA-II* için IC_{50} değerlerinin ise 91.9 ile 516 nM aralığında olduğu görülmüştür (Şekil 2.75) [146].



Şekil 2.75. Tiyazol-(2(3H)-ilideneamino)benzenesülfonamit türevlerinin yapısı.

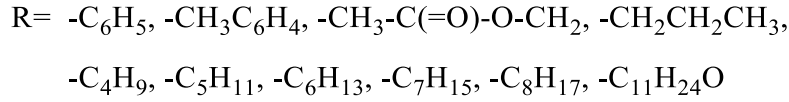
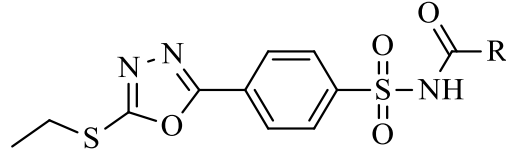
Zhang ve ark. 2019 yılında tiyazolidinon grubu taşıyan benzen sülfonamit türevlerin sentezini gerçekleştirerek moleküler yerleştirme çalışmaları ile beraber karbonik anhidraz enzim inhibisyon testlerini gerçekleştirmiştir. Serinin tüm türevlerinin kontrol bileşiklerine (asetazolamit ve SLC-0111) yakın inhibisyon değerlerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Yapı-aktivite ilişkilendirme çalışmalarının sonucunda, sentezlenen türevlere heterosiklik halkaların eklenmesinin inhibisyon etkisini artırdığını gözlenmiştir. Ek olarak, *hCA-II* ve *hCA-IX*'un moleküler yerleştirme sonuçları, tiyazolidinon grubu içeren benzenesülfonamit türevlerinin yapılarının esnek olmadığını ve nispeten sabit konformasyonlarla karbonik anhidraz enzimlerinin aktif bölgelerine uzandığını göstermiştir (Şekil 2.76) [148].



Şekil 2.76. Tiyazolidinon grubu taşıyan benzen sülfonamit türevlerin yapısı.

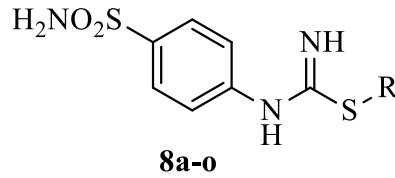
Güleç ve ark. 2022 yılında 1,3,4-oksadiazol içeren N-süstitue sülfonilamit türevlerinin sentezini gerçekleştirerek sitotoksosite çalışmalarının yanında karbonik anhidraz üzerinde inhibisyon aktivitelerini de incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler kontrol bileşiklerden çok daha düşük dozlarda, özellikle AChE ve *hCA*'lara karşı, mükemmel inhibitör etki göstermiştir. İn silico moleküler yerleştirme çalışmalarında serinin fenil,

N-metilbutiramit ve oktanamit grupları taşıyan türevleri ve incelenen enzimler arasında kesin bağlama modları olduğu görülmüştür (Şekil 2.77) [149].



Şekil 2.77. 1,3,4-Oksadiazol içeren N-süstitüe sülfonilamit türevlerinin yapısı.

Öte yandan Abdoli ve ark. 2023 yılında sülfonamit grubu taşıyan yeni bir alkil/benzil karbamimidotiyoat türevlerinin sentezini gerçekleştirerek dört farklı karbonik anhidraz izoformuna ve üç tür bakteriyel enzime karşı inhibisyon aktivitesini incelemiştir. Tablo 2.3'ten görüleceği üzere, sentezlenen yeni bileşiklerin, *hCA-I*, *hCA-II* ve *hCA-VII*'ye karşı orta ila yüksek inhibisyon değerleri gösterdiği sonucuna varılmıştır. Öte yandan bu bileşikler, bazı CA izoformlarını seçici olarak inhibe etmek suretiyle yeni terapötik ajanların geliştirilmesi için başlangıç noktaları sayılabilecek yeni bileşikler olarak literatürde yer almıştır (Şekil 2.78) [150].



Şekil 2.78. Alkil/benzil karbamimidotiyoat türevlerinin genel yapısı.

Tablo 2.3. Alkil/benzil karbamimidotiyoat türevlerinin enzimatik sonuçları.

Bileşik	R	Ki/ (nm)			
		<i>hCA-I</i>	<i>hCA-II</i>	<i>hCA-VII</i>	<i>hCAXIII</i>
8a	-CH ₃	90.4	85.8	18.9	97.5
8b	-(CH ₂) ₃ CH ₃	76.4	73.6	13.8	314.6
8c	-(CH ₂) ₅ CH ₃	78.8	2.5	2.3	92.2
8d	-(CH ₂) ₆ CH ₃	69.6	9.3	2.7	925.9
8e	-H ₃ CHC=CH ₂	38.5	8.2	1.8	814.4
8f	CH ₂ C≡CH	92.5	6.9	5.5	351.6
8g	-CH ₂ C ₆ H ₅	68.1	53.3	2.4	490.7

Tablo 2.3. (Devamı) Alkil/benzil karbamimidotiyoat türevlerinin enzimatik sonuçları.

Bileşik	R	Ki/ (nm)			
		<i>hCA-I</i>	<i>hCA-II</i>	<i>hCA-VII</i>	<i>hCAXIII</i>
8h	-CH ₂ (4-Cl-C ₆ H ₄)	73.2	34.4	2.0	892.2
8i	-CH ₂ (4-Br-C ₆ H ₄)	60.0	29.9	2.1	907.3
8j	-CH ₂ (4-CN-C ₆ H ₄)	82.8	21.5	1.5	301.6
8k	-CH ₂ (4-NO ₂ -C ₆ H ₄)	77.2	9.0	2.6	855.7
8l	-CH ₂ (4-CF ₃ -C ₆ H ₄)	73.5	8.9	2.3	80.5
8m	-CH ₂ (3,5-diF-C ₆ H ₃)	82.2	1.7	1.2	75.6
8n	-CH ₂ (3,4-diCl-C ₆ H ₃)	40.5	9.4	7.7	69.3
8o	-CH ₂ (3,5-diMe-C ₆ H ₃)	83.9	23.3	25.6	750.4
Asetazolamit	-	250	12.5	2.5	16.0

2.3.2. Paraoksonaz enzimi

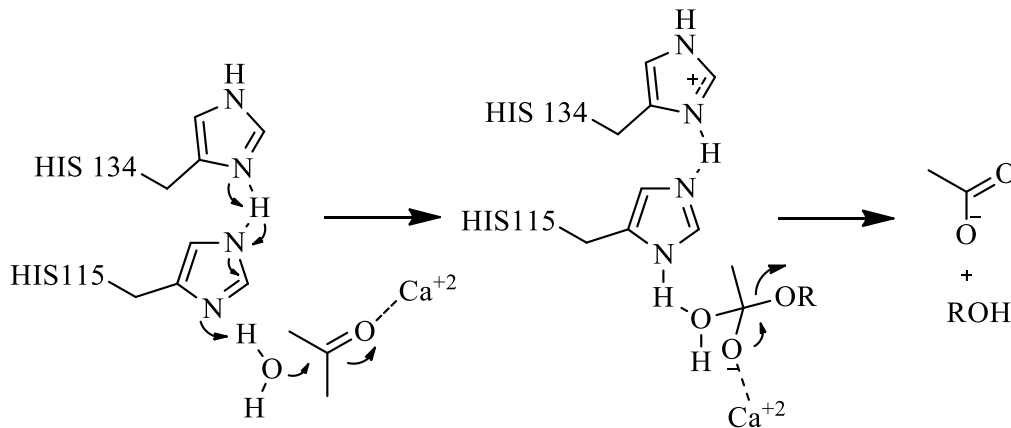
Paraoksonaz enzimi Aldridge W.N. tarafından 1953 yılında p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütiratı hidroliz eden bir enzim olarak bulunmuştur. Aynı enzim, 1961 yılında Uriel tarafından insan kan serumundan izole edilmiştir [151]. Mackness ve ekibi de koyunlarda paraoksonaz aktivitesinin çoğunlukla Apo-AI içeren partiküllerde HDL ile birlikte olduğunu ve insan serumunda ultra santrifüjleme ile enzimin HDL yapısında taşındığını ortaya koymuşlardır. Aynı zamanda, farklı popülasyonlarda polimorfizm çalışmaları yaparak bu enzimin allellik formlarını belirlemişlerdir. Bu çalışmalar sonucunda enzim aktivitesiyle HDL, apo-AI, apo-AII arasındaki istatistiksel ilişkiyi kanıtlamışlardır [152]. Yıllar sonra, çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda paraoksonaz enzim aktiviteleri detaylı olarak incelenmiştir. Bu araştırmalar ile, lipoproteinler ile lipit peroksidasyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bunun sonucunda ise paraoksonaz enziminin amino asit dizisi belirlenmiştir [153]. İnsan paraoksonaz (PON) gen ailesi, 7. kromozomda yan yana dizilen üç üyeden (PON-1, PON-2 ve PON-3) oluşur. Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği'nin (IUBMB) kurallarına göre adlandırılan paraoksonaz enzimi, iki numaraya (E.C 3.1.1.2 ve 3.1.8.1) sahiptir. Karboksilik asit esterlerini hidrolizleyen, A-esterazlar grubunda bulunan EC 3.1.1.2 numarası alan bir enzim olarak tanımlanmıştır [154]. Arilesteraz aktivitenin yanı sıra fosforik asit esterlerini de hidroliz ettiğinden bu enzim EC 3.1.8.1 olarak tanımlanmıştır [155]. İnsan vücudunun serbest radikalleri uzaklaştırmasında rol alan çeşitli enzimatik mekanizmalardan biri PON-1 enzim mekanizmasıdır. Genel itibarıyla paraoksonaz

(PON-1) enzimi paraokson bileşiğinin hidroliz reaksiyonunu katalizleyen, kalsiyum iyonları tarafından bağlanan, birçok organofosfat bileşiğini hidroliz edebilen bir enzimdir [156]. Paraoksonaz enzimin aktivitesinin ölçümünde, ilk olarak paraokson bileşiği substrat olarak kullanılmaya başlandığından paraoksonaz adını almıştır.

2.3.2.1. Paraoksonaz enzimin inhibisyon mekanizması

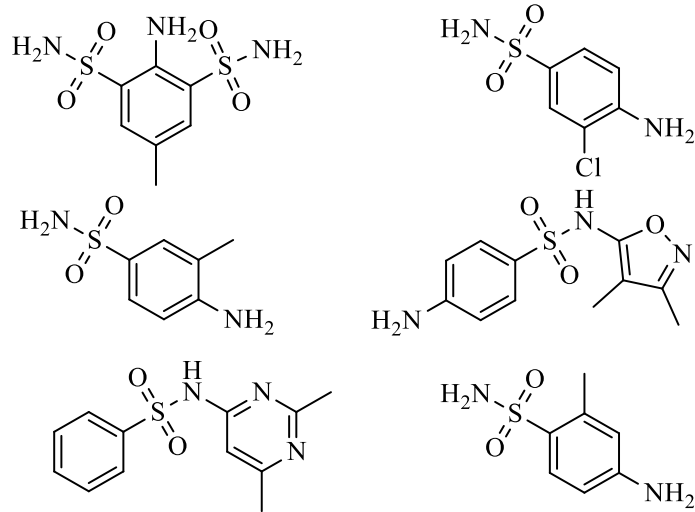
Paraoksonaz-1 (PON-1) enzimi, karaciğer tarafından üretilmekte ve daha sonra kan dolaşımına salınmaktadır. Bu enzim, insanlar için fetüs karaciğeri, dalağı ve erişkin karaciğerinde tespit edilmiştir. Hayvanlarda ise özellikle karaciğer, böbrek, ince bağırsak ve plazma içerisinde bulunmaktadır [152]. Ayrıca, prematüre bebeklerde serum paraoksonaz aktivitesi yetişkinlere oranla yaklaşık olarak yarı yarıya daha azdır. Serum paraoksonaz aktivitesi, doğumdan sonraki bir yıl içinde yetişkin seviyesine ulaşır ve yaşam boyu sabit kalır [157]. Enzimin aktif bölgesinde esteraz aktivitesi için His-His amino asit kalıntı çifti, Ca^{+2} ve H_2O molekülü yer almaktadır. Bu aktif bölgede yer alan His-His çifti, su molekülünden bir proton alarak, enzim molekülünün nükleofilik özelliklerini artırır ve hidroksil iyonu oluşur.

Daha sonra bu oluşan hidroksil iyonu, karbonil veya fosfat grupları taşıyan esterlere nükleofilik bir atak gerçekleştirir. Bu atak sonucunda oluşan kompleks, tetrahedral bir yapıya sahiptir ve Ca^{+2} iyonlarının uyumluğunu sağlamaktadır. Bu komplekste bulunan Ca^{+2} iyonları, negatif yüklü oksijen atomundan uzaklaştırılarak ester bağının kırılmasına sebep olur. Yani, ester bağı parçalanarak bir asetat ve bir fenol veya 2-naftol oluşmasına sebep olur (Şekil 2.79) [158,159].



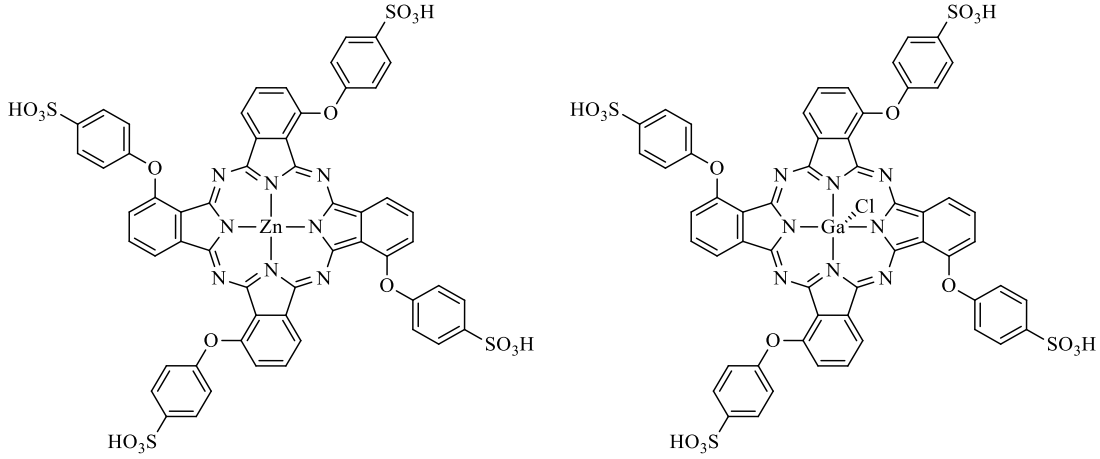
Şekil 2.79. Paraoksonaz enzimin etki mekanizması.

PON-1 enziminin aktivite seviyesi, kardiyovasküler hastalıklar, oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili diğer hastalıklar için hayati önem taşır. PON-1 aktivitesinin azalması, ailevi hiperkolesterolemi, Tip 1 ve Tip 2 diyabet, mellitus, kronik böbrek yetmezliği, yaşlanma, nörolojik bozukluklar ve kanser gibi birçok hastalıkla ilişkilidir. Bu nedenle, PON-1 aktivitesinin korunması organizmalar için önemlidir. Bu bağlamda Alim ve ark. bazı sülfonamid bileşiklerinin insan serumunda bulunan PON-1 enziminin aktivitesi üzerine *in-vitro* etkilerini incelemişlerdir. Çalışmada incelenen diğer sülfonamidlerin aksine özellikle 2-kloro-4-sülfamoylanilin ve 2-amino-5-metil-1,3-benzendisülfonamid serinin en yüksek inhibisyon etkisi sergiledi. Sonuç olarak sülfonamidlerin düşük konsantrasyonlarda PON-1 enzim aktivitesini azalttığı saptandı. Bu nedenle, sülfonamid içeren ilaçların dikkatli kullanılması gerektiği sonucuna ulaşıldı (Şekil 2.80) [160].



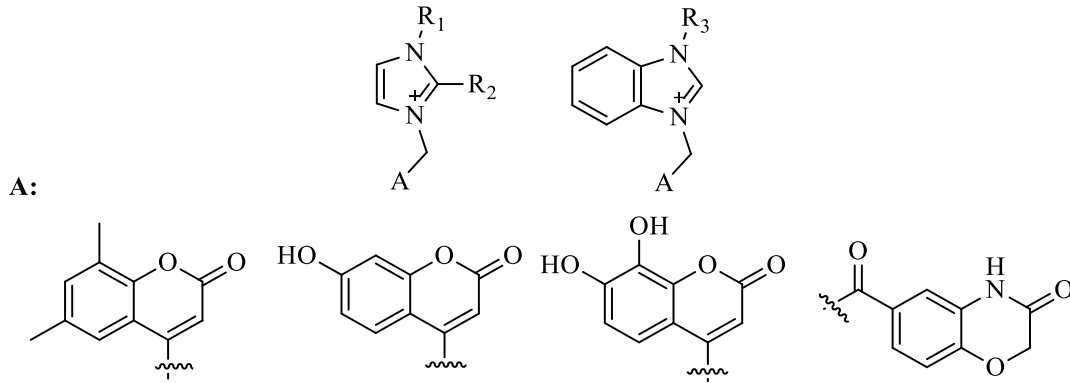
Şekil 2.80. İncelenen bazı sülfonamid bileşiklerinin genel yapısı.

Güzel ve ark. 2020 yılında suda yüksek oranda çözünen sülfonatlı ftalosiyanimler üzerinde paraoksonaz enziminin inhibisyon etkisini ve moleküler yerleştirme çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. İnhibisyon kinetiği, Lineweaver-Burk grafik tekniği kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuç olarak incelenen her iki bileşiğin PON-1 enzimine karşı rekabetçi olmayan inhibitörler olduğu ortaya konulmuştur (Şekil 2.81) [161].



Şekil 2.81. Suda çözünen ftalosiyanın türevlerinin genel yapısı.

Diğer bir çalışmada ise Karataş ve ark. tarafından bazı kumarin ve benzoksazin tabanlı bileşiklerin PON-1 enzimi üzerinde inhibisyon etkileri incelenmiştir. Çalışmada R₃ konumuna benzen halkası takılmasıyla birlikte PON-1 üzerindeki inhibisyon aktivitesinin arttığı gözlenmiştir. Öte yandan moleküler yerleştirme hesaplamaları sonucunda aynı bileşiğin paraoksonaz enziminin aktif bölgesinde bulunan Ca⁺² ile direkt olarak bağlanmadığı, ancak çevrede bulunan çeşitli kritik amino asit kalıntıları ile bağlandığı gözlemlendi (Şekil 2.82) [162].



Şekil 2.82. Bazı kumarin-benzoksazin içeren bileşiklerin genel yapısı.

2.4. Teorik Hesaplamalı Kimya

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte alışlagelinen deney süreçleri ve yapıları hızla değişmekte ve ilerlemektedir. Günümüzde hesaplamalı kimya, yeni ilaç sentezi, aşı araştırmaları ve moleküler modelleme gibi birden çok alanda hizmet etmesi açısından önemli bir role sahiptir [163]. Hesaplamalı kimyanın kullanımı gerçeğe yakın modellemelerle deneysel metotlar için zemin hazırlamaktadır. Deneysel çalışmalara yol gösterici nitelikte olması sebebiyle hesaplamalı kimya, deneylerin uygulanabilirliğinin

öngörülebilmesi açısından büyük bir tasarruf aracı haline gelmektedir. Nitekim deneysel veriler, hesaplamalı kimya önderliğinde gerekli olmayan deneylerin yapılmasını önler. Deneysel maliyetleri azaltmasının yanında, hesaplamalı kimya, başta ilaç tasarımı olmak üzere, süre ve kaynak sıkıntısı bulunan alanlarda araştırmacılara avantaj sağlamaktadır. Hesaplamalı kimya, maddelerin molekül geometrisi, reaktivitesi, elektronik ve optik özelliklerini matematiksel formüllere dönüştürerek hesaplayarak inceleyen bir bilim dalıdır [164]. Bilim çevrelerince lisanslı birden çok program veya kod kullanılmaktadır Gaussian, Shrödinger Maestro, GAMESS, Hyperchem ORCA gibi ticari ve akademik olarak ücretli ve ücretsiz açık kodlu birden fazla program ve kod bulunmaktadır. Hesaplamalı kimya çalışmalarında genellikle molekülleri elektron geçiş durum enerjileri, bağ enerjileri, reaksiyon hızı ve oluşan ara ürünleri farklı hesaplama metotları ile incelemek mümkündür. Ayrıca kullanılan bu program ve kodlar sayesinde hesaplanabilen UV, IR, Raman ve NMR spektrum analizleri ile yapı karakterizasyonun incelenmesine olanak sağlar [12,165,166].

Deneysel çalışmaları desteklemek için elde edilen sonuçları önceden tahmin edebilmek amacıyla uygulanan hesaplamalı kimya yöntemleri için farklı metotlara ve yaklaşımlara başvurulabilir. Moleküler mekanik yöntemler ve elektronik yapılara dayanan yöntemler olarak ikiye ayrılan bu yöntem ve yaklaşımlar sıklıkla kullanılmaktadır. Elektronik yapılara dayanan yöntemler ise yarı deneysel yöntemler ve ab-initio kuantum kimyasal yöntemlerdir [167]. Genel itibariyle küçük sistemler için bir molekülün enerjisini veren Schrodinger denkleminin tam çözümü kullanılmaktadır, fakat molekül sistemi büyüdükçe sistemin kuantum mekaniğinde Schrodinger denklemine göre çözümü mümkün olmadığından hibritleştirilmiş ve/veya simüle edilmiş yaklaşım çözümleri uygulanarak incelenmektedir [168,169].

2.4.1. Klasik mekanik

Klasik mekanik, Newton tarafından geliştirilen bir fizik kuramıdır. Genellikle cisimlerin hareketini ve hareketin nedenlerini anlamak için kullanılan matematiksel araçları içermektedir. Cisimlerin hızı, ivme ve hareket enerjisi gibi kavramları tanımlar. Klasik mekanik, büyük veya hızlı hareket eden cisimlerin hareketi ile ilgilenir. Bir başka deyişle, klasik mekanik cisimlerin hareketi ve nedenleri hakkında oluşan matematiksel bir kuramdır. Nanoteknolojik gelişmelerin günümüz teknolojilerinde sıklıkla yer almasından dolayı, klasik mekaniğin kuralları mikro ve nano ölçekli bileşiklerin elektronik özelliklerinin tanımlanmasında yetersiz kalmaktadır [170,171].

2.4.1.1. Moleküler mekanik yöntemler (force field)

Klasik fiziğin yasalarına dayanan moleküler mekanik yöntemler, moleküllerin yapılarını ve özelliklerini incelemek için kullanılır. Bu metotta çekirdekler arasındaki etkileşime dayanan hesaplamalara önem verilir. Ancak klasik fizik açısından incelenen moleküler sistemlerde elektron davranışları dikkate alınmamaktadır. Elektronik özellikler göz önüne alınmadığı için yapılan hesaplamalar kuantum hesaplamalarına kıyasla daha basit ve temel düzeydedir [172]. Bu bağlamda, moleküler mekanik hesaplamaları zaman ve hız açısından büyük bir kolaylık sağlamaktadır. Bununla birlikte, sadece kuvvet alan metodunun kullanılması ile bir sistemin genel olarak modellenmesi yeterli olmayacağından karmaşık yapı sistemleri için tercih edilen bir yöntem değildir [173].

2.4.2. Kuantum mekaniği

Kuantum Mekaniği, klasik mekaniğin tersine daha karmaşık ve uzun sistemlerin hesaplamalarında yer alır. Öte yandan maddelerin veya ışığın hem parçacık hem de dalga karakteri özelliği gösterdiklerinden daha güncel bir yaklaşıma ihtiyaç duyulmuştur. Temeli Schrödinger tarafından atılan Kuantum Mekaniği 1900'lü yıllardan itibaren, modern elektronik yapı özellikleri tespit etme yöntemlerine öncülük etmektedir. Elektron özellikleri ve davranışlarının detaylı olarak incelenmesine dayanan kuantum mekaniğinin çoklu atom sistemlerinde oldukça faydalı olduğu literatürdeki bir çok çalışma ile ortaya konulmuştur. Kuantum mekaniği ile bir sistemin, yarı deneysel, öz uyumlu alan teorisi, ab-initio ve yoğunluk fonksiyonel teorisi yöntemleriyle incelenmesi mümkündür.

2.4.2.1. Öz uyumlu alan teorisi (HF-SCF)

Öz uyumlu alan teorisi, elektronların hareketini tanımlayan Schrödinger denklemini kullanır ve elektronların pozisyonlarını ve enerji seviyelerini çözmek için kullanır. Bu çözümler, elektronların hareketini ve enerji seviyelerini belirler. Bu çözümlerin temelinde, bir molekülün elektronları arasındaki etkileşimlerin de dikkate alınması gerekir. Bu etkileşimler, elektronların hareketleri ve enerji seviyeleri üzerinde önemli etkiler yaratır. Çoklu elektron sistemine sahip bileşiklerin enerji ve diğer elektronik özelliklerinin tanımlanması için Schrödinger denkleminin matematiksel olarak çözümlenmesi sağlanmalıdır. Bu bağlamda, çoklu elektron sistemleri için Schrödinger denkleminin varyasyon yöntemi kullanılarak çözümlenmesi için Hatree tarafından Öz Uyumlu Alan Teorisi icat edilmiştir. Yani Schrödinger denklemi atom içindeki bir

elektron için çözümler ve ortalama küresel potansiyel değerleri bulunur. Elektron değiş tokuşunu da kapsayacak şekilde Fock ve Slater'ın da katkılarıyla geliştirilerek Hartree-Fock Öz Uyumlu Alan Teorisi (Hartree-fock self consistent field, HF-SCF adıyla bilinen bir yöntem olarak kullanılmasına olanak sağlanmıştır [174].

2.4.2.2. Yarı deneysel (semi-empirical) yöntemler

Yarı deneysel yöntemler, deneysel sonuçların yanı sıra ab-initio moleküler orbital yöntemler gibi kuantum mekanik yaklaşımlarına dayanmaktadır. Yarı deneysel (semi-empirical) yöntemler kapsamında elektron-elektron etkileşimlerine ait iki elektron integrali hesaplanmamaktadır. Bu yöntemde deney girdilerinden elde edilen parametreler içeren çözüm, yeni bir forma dönüştürülerek Schrödinger dalga denklemini çözümlenmektedir. Başka bir deyişle, integral ifadeleri için aranan bileşik deneysel olarak elde edilen benzer elektronik yapıdaki moleküllerden oluşturulmuş parametreleri kullanır. Yarı deneysel yöntemler, küçük ve mikro moleküller için deneysel sonuçlar ile uyumlu, oldukça hızlı ve anlamlı sonuçlar veren yöntemlerdir. Aynı zamanda makro sistemler için de kullanılmaktadır ve ab-initio yöntemlerine kıyasla hesaplamaların tamamlanma süresi oldukça kısadır [175].

2.4.2.3. Ab-initio moleküler yöntemler

Latince başlangıçtan itibaren anlamına gelen Ab-initio, genellikle orbital kuantum kimyasal yöntemlerine dayanır. Ab-initio moleküler yöntemler yapıların elektronik özelliklerine bağlı olarak hesaplanır. Bu yöntem yarı deneysel ve moleküler mekanik yöntemlerin aksine, elektron kütlesi, ışık hızı ve Planck sabiti gibi fiziksel sabitler haricinde deneysel veriler kullanmadan Schrödinger denkleminin yaklaşık bir çözümüne dayanmaktadır (Harmonik osilatör, Hidrojen atomu, Kutudaki parçacık). Tek elektronlu hidrojen atomu için bu denklemi çözmek mümkündür fakat sistem büyükçe Schrödinger denkleminin çözümü zorlaşır ve farklı yaklaşımlara başvurulur [176]. Öz uyumlu alan teorisi (Hartree-fock self consistent field, HF-SCF) ve yoğunluk fonksiyonel teorisi (Density functional Theory, DFT) gibi farklı matematiksel yaklaşımlar en çok kullanılan hesaplamalı kimya yöntemlerindedir. Kuantum fiziği yasalarına dayanan ab-initio moleküler mekanik yöntemler, moleküllerin elektronik yapılarını ve özelliklerini incelemek için kullanılır.

2.4.2.4. Schrödinger denklemi

Schrödinger Denklemi, kuantum mekaniği alanındaki temel denklemlerden biridir. Bu denklem, elektronların ve diğer küçük cisimlerin hareketini ve enerji seviyelerini matematiksel olarak açıklar. Matematiksel olarak, denklem bir diferansiyel denklem olarak yazılır ve çözümünü bulmak için kuantum sisteminin enerji seviyelerini ve pozisyonlarını belirlemek gerekir. Schrödinger Denklemi, kuantum mekaniğinin temel kurallarını kullanarak elektronların nasıl hareket ettiklerini ve enerji seviyelerini hesaplar. Bu denklem sayesinde, kuantum mekaniği kuramının atom gibi birçok önemli konusu açıklanmıştır. Genellikle kapalı yani basitleştirilmiş, zamandan bağımsız Schrödinger denklemi karşımıza çıkmaktadır (2.1).

$$H\Psi = E\Psi \quad (2.1)$$

H, Hamilton operatörü; E, sistemin toplam enerjisi; Ψ , dalga fonksiyonunu göstermektedir.

2.4.2.5. Temel kümeler (basis sets)

Atom enerjilerinin hesaplanmasında Schrödinger denkleminin çözümü için hidrojen atomundan başlanılarak orbitallerin matematiksel fonksiyonlarının tanımlanması gerekir. En iyi sonucun eldesi için, her bir fonksiyonun değişken prensibine uygun olması gereklidir. Ancak, moleküler orbitallerde kullanılması uygun olan fonksiyonlar daha karmaşık olması beklenir. Bu sebeple, bir moleküler sistemin kuantum modellenmesinde moleküler orbitaller için temel kümeler (basis set) kullanılmaktadır. Temel kümenin basit tanımı, atomik orbitallerinde bir molekülün tanımlanabilmesi için atomik orbitallerin lineer kombinasyonunda (LCAO) moleküler orbitallerin Slater determinantındaki uzamsal bileşenleri için kullanılan fonksiyonlardır (2.2).

$$\psi_i = \sum_{\mu=1}^n C_{\mu i} \chi_{\mu} \quad (2.2)$$

ψ_i moleküler orbitalleri, n atomik orbitallerin toplam sayısı, $C_{\mu i}$ ise doğrusal kombinasyonun katsayılarıdır. (bazen MO katsayısı olarak adlandırılır), χ_{μ} atomik temel kümenin yörüngesi olarak gösterilmektedir.

Bu bağlamda, temel fonksiyonlar genellikle gerçek atomik orbitalleri temsil etmese bile, bazen atomik orbitaller ile birbirinin yerine kullanılır. Literatürde birden çok Gaussian tipi temel kümeler yayınlanmıştır. Temel kümeler, incelenen sistemin atom

büyüklüğüne bağlı olarak arda arda gelir ve daha doğru çözümler elde etmek için kontrollü bir yol sağlar. Ancak, incelenen modelleme sistemi büyüdükçe detaylı ve karmaşık hesaplamalar için gerekli olan süre ve kaynak dolaylı olarak artmaktadır. Sistem içerisindeki farklı atomların var olması ve enerji minimizasyonu esnasındaki bulunacak uygun katsayılar artacağından dolayı, bu sistemlerin molekül orbitallerini uygun bir şekilde tarif edilebilmek adına daha büyük daha kompleks temel setlere ihtiyaç duyulur [177]. Roothan tarafından, öne sürülen bazı fonksiyon kümelerinin lineer kombinasyonları şeklinde yazılabileceğinin ortaya konulmasıyla beraber temel kümeler geliştirilmeye ve ihtiyaca binaen türetilmeye başlanmıştır. Bu temel kümelerden bazıları, Slater tipi orbital (STO) ve Gaussian tipi orbital (GTO) kümelerdir. Bu temel kümelerin dışında bölünmüş valans temel setleri, difüzyon setleri, pople temel setleri, polarizasyona bağlı fonksiyonlar ve Karlsruhe temel setleri gibi farklı temel ve gelişmiş kümeler de literatürde kullanılmaktadır [172].

Bu tez çalışmasında kullanılan Ahlrichs temel setleri, Ahlrichs ve ark. tarafından, ikinci nesil temel set olarak popüler temel setlerden geliştirilmiştir ve def2 temel setler olarak adlandırılmaktadır (def-2 SVP def-2 TZVP) [178]. Karlsruhe temel setlerinin birçok avantajı bulunmaktadır. Kademeli olarak kalitenin, dengenin ve zamansal olarak kaynak kullanımının ucuzluğu bakımından tüm elementler için uygun bir sonuç verdikleri literatür çalışmaları tarafından doğrulanmaktadır [179].

2.4.2.6. Yoğunluk fonksiyon teorisi (density functional theory, DFT)

Yoğunluk Fonksiyon Teorisi (DFT), moleküllerin temel halini ve diğer elektronik özelliklerini inceleyen, 20. yy başlarında hesaplamalarda çokça kullanılan bir yöntemdir. 1990'lı yıllara kadar kuantum kimyasal hesaplamalarında yeterli doğruluğa sahip olmayan bir metot olarak kabul edildi. Bunun yanı sıra temel DFT hesaplamaları uyarılmış hal durumunu ele almayan ve aynı zamanda geleneksel ab-initio ve yarı deneysel yöntemlerden farklı alternatif bir yöntem haline getirilmiştir. Günümüzde de DFT kuantum hesaplamalarda yaygın olarak kullanılmakta olup çeşitli alanlarda da çokça kullanılan bir hesaplama yöntemidir.

Diğer yöntemlerden farklı olarak DFT ile çoklu elektron sistemine sahip moleküllerin elektronik özelliklerini inceleme fırsatı bizlere sunulmaktadır. Karşılıklı elektron etkileşimini göz önünde bulundurması oldukça faydalıdır. Günümüzde de birçok araştırmada DFT hesaplamaları ile deneysel verilerin ne kadar tutarlı olduğu ispatlanmakta ve böylelikle deneysel verileri desteklemek amacıyla kullanılmaktadır

[180]. Başka bir deyişle belirli durumlarda elektronların korelasyonunu hesaplamak için, yoğunluğunu ve modelini hesaplayan 1920'li yıllara dayanan ve Slater'in çalışmalarını içine alan, daha sonra Hohenberg tarafından ve Amerikalı Avusturyalı fizikçi bilim insanı Walter Kohn tarafından geliştirilen muhteşem bir teoridir. Genellikle DFT teorisinde bir sistemin enerjisi 6 tane komponentin toplanmasıyla ifade edilir (2.3).

$$E_{DFT} = E_{NN} + E_T + E_V + E_{coul} + E_{exch} + E_{Corr} \quad (2.3)$$

E_{DFT} Yoğunluk Fonksiyon Teorisi enerjisi, E_{NN} Nükleer-nükleer itme enerjisi, E_V Nükleer-elektron ilgisi ve E_{coul} klasik elektron-elektron colump itme enerjisi olarak gösterilir. E_{coul} klasik elektron-elektron colump itme enerjisi genel anlamıyla Hartree-Fock teorisinde kullanılanlarla aynıdır. Fakat E_{exch} yani klasik olmayan elektron-elektron değiş tokuş enerjisi ve E_{corr} farklı spindeki elektronların hareketini tanımlar ve Hartree-Fock teorisinde açıklanamaz. Bu farklılıklar nedeniyle Hartree-Fock teorisinde tam olarak hesaplanan değişim enerjileri Yoğunluk Fonksiyonel Teorisinde kullanılamaz. Bu teoride bir elektronun enerjisi temel halde iken doğrudan elektron yoğunluğundan belirlenmektedir. Yani elektronların yoğunluğu enerjisi ile ilişkilidir [181].

2.4.3. Hibrit fonksiyonlar

Schrödinger denklemi çözümlenmesinde değiş tokuş işlemi ile elde edilen sonuçlar, farklı korelasyon yaklaşımları yardımıyla birleşmesinden ortaya çıkan fonksiyonlardır. Değişim enerji fonksiyoneli, yoğunluktan ziyade Kohn-Sham orbitalleri cinsinden ifade edilir, dolayısıyla örtük-içsel yoğunluk fonksiyonel olarak adlandırılır, örneği HSE, M06-L, M06, ve M06-HF [182].

Yakup merdiveni, en yüksek kimyasal doğruluğa ulaşmak için DFT'nin geliştirilmesinde kullanılan önemli bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım, hesaplamaların doğruluğunu artırmak için sistemli bir yol sunar ve farklı hesaplama düzeyleri arasında geçiş yapılmasını sağlar. Yakup merdiveni, DFT hesaplamalarında kullanılan farklı fonksiyonel tipleri temsil eden beş ana adımdan oluşmaktadır; i) LDA, ii) GGA, iii) Meta-GGA, iv) hibrit fonksiyonlar, v) RSH. Her bir adım, hesaplamaların daha yüksek bir doğruluk seviyesine ulaşması için daha fazla kesinliğe sahip bir matematiksel işlem içerir. Araştırmacılar, inceledikleri sistemin karmaşıklığına bağlı olarak, elde edilmesi hedeflenen doğruluk seviyesi için Yakup Merdiveninde bulunan basitten karmaşığa

doğru ilerleyen basamaklardan faydalanarak hesaplamalarını yönetirler. İlk basamak olan LDA, en basit fonksiyonel tiptir ve genellikle daha büyük sistemler için kullanılırken, GGA, daha karmaşık sistemler için daha doğru sonuçlar verir. Meta-GGA ve hibrit fonksiyoneller, daha yüksek doğruluk seviyeleri elde etmek için kullanılan daha karmaşık hesaplama tipleridir. RSH, diğer fonksiyonellere benzer özelliklere sahipken, daha yüksek doğruluk seviyelerine ulaşmak için daha etkili bir yol sağlar (Şekil 2.83) [183].



Şekil 2.83. Yakup'un kimyasal doğruluğa doğru çıktığı DFT merdiveni [183].

Bir başka deyişle, Yakup merdiveni, DFT hesaplamalarında doğruluk seviyesini artırmak için sıklıkla kullanılarak kimyasal sistemlerin doğru bir şekilde modellenmesine yardımcı olur. Şekil 2.83'den görülebileceği gibi, bu yaklaşım, kimyasal sistemlerin temel doğasını tanımlamak için Hartree-Fock teorisinden başlayarak en yüksek doğruluk seviyesine uzanan bir yoldur. Literatüre kazandırılan çalışmalar neticesinde farklı fonksiyonlar kullanılarak elde edilen sonuçlar ile Yakup Merdiveni yaklaşımının yararlılığı ve önemi araştırmacılar için artmaktadır [183–185]. Ayrıca en yaygın kullanılan fonksiyonlarından biri, "Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr" anlamına gelen B3LYP'dir. Yoğunluk fonksiyonel yaklaşımları oluşturmaya yönelik hibrit yaklaşım, 1993 yılında Axel Becke tarafından öne sürülmüştür [186]. Tam değişim olarak da adlandırılan Hartree-Fock (HF) değişimi ile hibrit fonksiyonlarının korelasyonu sonucu oluşan hibridizasyonu hesaplanan özellikle organik bileşiklerin çeşitli elektronik özellikleri, diğer teorik fonksiyonlara nazaran daha iyi sonuç vermektedir [187–189]. Bu bağlamda, hesaplanan elektronik özelliklere örnek olarak bağ uzunlukları, iyonlaşma enerjisi, dihedral açısı oluşum entalpisi ve

sistemin toplam enerjisi verilebilir. Hibrit fonksiyonları ile yapılan bu hesaplamalar bir çok moleküler özelliğın hesaplanmasını geliştirmek için faydalı sonuçlar veren basit bir şema sağlar. Hibrit fonksiyonların arkasındaki temel fikir, farklı fonksiyonlar içinde Hartree-Fock korelasyon oranının karıştırılarak performansın arttırılması, incelenen yapı sistemine uygun ve daha doğru sonuçların elde edilmesi için kullanılmaktadır [190–192].

2.4.3.1. B3LYP hibrit fonksiyonel teorisi

B3LYP hibrit fonksiyonel teorisi, günümüzde yaygın olarak kullanılan hibrit GGA (generalized gradient approximation) ailesine ait fonksiyonlardan biridir. Hartree–Fock değiş tokuşu içeren B3LYP teorisinin her harfinin bir anlamı olduğunu vurgulamak gerekir. B3 fonksiyonun değiş tokuş kısmında kullanılan Beck’ın kısaltması LYP ise korelasyonda yer alan Lee, Yang ve Parr’a işaret etmektedir [186,193–195].

2.4.3.2. PBE0 fonksiyonel teorisi

DFT kapsamında değiş tokuş enerjisi tam olarak tanımlanmamakta olup, farklı değiş tokuş ve korelasyon ifadeleri Hibrit veya LDA (Local-density approximation) lokal yoğunluk yaklaşımı, gibi farklı yaklaşımlarla incelenmektedir. PBE0 fonksiyoneli ise GGA (generalized gradient approximation) genelleştirilmiş gradiyant yaklaşımı ailesine aittir. Bu fonksiyonun açılımı da Perdew–Burke–Ernzerhof (PBE) olup, değişim enerjisini ve Hartree–Fock değişim enerjisini, PBE0’nin tam korelasyon enerjisiyle birlikte 3:1 oranına karıştıran bir fonksiyoneldir [111].

2.4.3.3. HOMO-LUMO moleküler orbital teorisi

Atomik orbital çakışmaları moleküler orbital teorisinde molekülün yapısını ve bağlarının gücünü belirleyen önemli bir faktördür. Çakışmaların uygun bir şekilde gerçekleşmesi, stabil bir molekülün oluşmasını sağlar. Elektron ile dolu olan en yüksek enerjili moleküler orbitallere (highest occupied molecule orbital, HOMO) adı verilir, aynı zamanda orbitallerin boş olduğu en düşük enerjili moleküler orbitallere (lowest unoccupied molecular orbital LUMO) adı verilir. HOMO ve LUMO orbitaller genellikle bir çifttir ve iki molekülün enerjisinde birbirine çok yakındırlar ve aralarındaki etkileşim çok güçlüdür. Elektronun yerleşmesi ile birlikte bir bileşikte adeta yüksek seviyeden bir molekül orbitalden elektronları daha düşük molekül orbitallere yerleşir ve kararlılık kazandırır. Öte yandan moleküllere ilişkin parametreleri tahmin etmede kuantum kimyasal hesaplamalar kullanılır. Örneğin bir reaksiyonun

ilerleyişi, ara basamağı ve aktivitesi hakkında bilgi sahibi olmak için olanak sağlamaktadır. E_{HOMO} , E_{LUMO} , ΔE (HOMO-LUMO enerji farkı), sertlik, global yumuşaklık, elektronegatiflik özelliği, kimyasal potansiyel, global elektrofilik, nükleofilik, iyonlaşma enerjisi, dipol moment ve elektron ilgisi gibi, HOMO-LUMO orbital enerjilerinden elde edilebilecek elektronik parametreler, herhangi bir molekülün biyolojik potansiyeli için dikkate alınabilecek önemli kuantum kimyasal parametrelerdir [196].

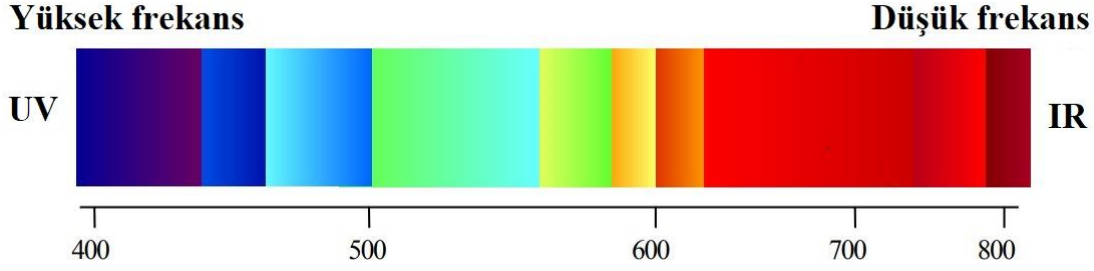
2.4.3.4. Geometrik optimizasyon

Geometrik optimizasyon, moleküler modellemede en önemli başlangıç noktası olarak bilinmektedir. Molekülün modellenmesi sürecinde kartezyen koordinatları (x,y,z) ile ortaya çıkan yapının en düşük tek noktali enerjisinde en kararlı olduğu durumun elde edilmesi devam eden hesaplamaların doğruluğu için önem arz etmektedir. Geometrik optimizasyon bilim insanları tarafından geliştirilen ve çokça kullanılan bir tekniktir. Optimizasyon işlemi devam ederken, bağ uzunlukları, bağ açıları, dihedral açılar gibi parametreler sürekli değişir ve en uygun sonuca varılır. Farklı metotlar sayesinde en düşük enerji sistemi bulmak mümkündür. En çok kullanılan metotlardan biri olan Yüzeysel Potansiyel Enerji (PES) sayesinde moleküllerin enerjilerinin en düşük olduğu durumları hesaplayarak kararlı hale girmesini sağlar.

2.4.3.5. Elektronik spektroskopi

Moleküllerin elektronik spektrumları, elektromanyetik spektrumun 100-800 nanometre dalga boyu aralığında bulunur. Elektromanyetik radyasyonun özellikleri dalga boyu veya frekansla tanımlanır. Dalga boyu, bitişik tepe noktaları arasındaki mesafedir ve metre, santimetre veya nanometre cinsinden ifade edilebilir. Frekans ise, birim zamanda sabit bir noktadan geçen dalga döngülerinin sayısıdır ve genellikle saniyedeki döngü sayısı veya Hertz (Hz) olarak belirtilir.

UV ve görünür radyasyon maddeyle etkileşerek, elektronik geçişlere neden olur (elektronların temel durumdan yüksek enerji seviyelerine taşınması). İnsan gözünün hassas olduğu görünür bölgesi, 400 nm ile 800 nm dalga boyu aralığına karşılık gelir. En uzun görünür dalga boyu kırmızı ve en kısa dalga boyu ise mora karşılık gelmektedir (Şekil 2.84) [197].



Şekil 2.84. Yüksekten düşüğe doğru görünür bölge spektrumu [197].

UV bölgesi, iki spektral bölgeye ayrılır; 200 nm ile 400 nm arasındaki aralık yakın UV bölgesi olarak adlandırılırken, 200 nm'nin altındaki bölge ise uzak veya vakum UV bölgesi olarak adlandırılır [198]. Bir emisyon spektrumu, ışık kaynağı ile spektroskop arasına yerleştirilen bir soğurma ortamından geçen ışığın spektroskopik analizi yoluyla elde edilir [199]. Bir molekül radyasyonu emdiğinde enerjisi artar. Bu artış, foton enerjisi ile Denklem 2.4'te ilişkili olarak ifade edilen ilişki tarafından belirlenir.

$$\Delta E = h\nu = hc/\lambda \quad (2.4)$$

Burada h Planck sabitidir, ν ve λ sırasıyla radyasyonun frekansı ve dalga boyudur. c ise ışığın hızıdır.

Beer ve Lambert ışık absorpsiyonu yasası, ışığın absorbe edilen fraksiyonunun yol boyunca bulunan molekül sayısı ile orantılı olduğunu belirtir. Yani, bir madde bir çözücüde çözüldüğünde, çözeltinin absorpsiyonu, çözücünün o bölgede herhangi bir absorpsiyonu olmadığı sürece, moleküler konsantrasyonuyla orantılı olacaktır (2.5).

$$A = \log_{10}\left(\frac{I_0}{I}\right) = \epsilon \cdot c \cdot l \quad (2.5)$$

burada A absorbans (sönme veya optik yoğunluk), I_0 ilk ışık yoğunluğu, I örnekten geçtikten sonraki ışık yoğunluğu, ϵ absorpsiyon katsayısı, l yol uzunluğu ve c konsantrasyondur. Absorpsiyon birimleri ordinat olarak, dalga boyu birimleri ise absis olarak çizilir. Normalde kullanılan konvansiyon, ϵ ve $\log \epsilon$ 'yi nm cinsinden dalga boyuna karşı çizmektir. Moleküler titreşimlerin anlaşılmasının temeli, moleküllerin IR ve Raman spektrumlarında gözlemlenen yararlı grup frekanslarını ortaya çıkaran yerel grup titreşimlerine dayanan yaygın bir çalışmaya dayanmaktadır. Normal koordinat analizi, ilk olarak Wilson tarafından GF matris yöntemi, empirik moleküler kuvvet alanları kullanılarak geliştirilerek hesaplanmıştır ve daha sonra gözlenen bantların kesin olarak bulunmasında önemli bir rol oynamıştır [200].

Kızılötesi spektroskopisi, moleküllerdeki bağların titreşimlerine dayalı olarak moleküllerin spektral özelliklerini belirlemeye yönelik bir tekniktir. Bu teknik, moleküllerin titreşimlerini ve enerji seviyelerini hesaplamak için kuantum mekaniği prensiplerini kullanır. Moleküllerin titreşimleri moleküldeki atomların pozisyonlarındaki değişikliklerden kaynaklanır ve bu değişiklikler bir harmonik titreşim denklemi kullanılarak hesaplanabilir. Bu denklem, bir harmonik salıncıya ait denklemin kuantum mekaniği versiyonudur ve moleküldeki tüm atomların hareketlerini hesaplar.

Kuantum mekaniği, bu titreşim hareketlerinin hesaplanmasına olanak tanır. Moleküllerin kuantum mekaniği özellikleri, Schrödinger denklemi ve diğer kuantum mekaniği teknikleri kullanılarak hesaplanır. Schrödinger denklemi, bir sistemdeki dalga fonksiyonunu ve enerji seviyelerini hesaplamak için kullanılır. Moleküler titreşimler için, Schrödinger denklemi, her bir titreşim modu için bir titreşim frekansı elde etmek için çözülebilir. Öte yandan, molekülün titreşim hareketini bir dizi harmonik osilatör ile ifade eder. Harmonik osilatörler, matematiksel olarak diferansiyel denklemlerle ifade edilirler ve her bir titreşim hareketi için bir frekans (ν) ve bir titreşim modu atanır. Bu yöntem, molekülün titreşim davranışını matematiksel olarak modellendirir ve moleküler titreşim frekanslarını hesaplamak için kullanılabilir.

Molekülün hareketlerini hesaplamak için, molekülün potansiyel enerji yüzeyi kullanılır. Bu potansiyel enerji yüzeyi, molekülün konumuna bağlı olarak değişen bir potansiyel enerji fonksiyonudur. Bu fonksiyon, moleküldeki bağların sertliğini ve elastikiyetini tanımlar. Kuantum mekaniği, moleküllerin titreşimlerini hesaplamak için Schrödinger denklemi gibi matematiksel araçları kullanır. Bu denkleme uygun bağlantılar kurarak, moleküldeki atomların pozisyonlarının zamanla nasıl değiştiğini hesaplayabiliriz. Bu hesaplamalar, molekülün IR spektrumunu oluşturan dalga sayılarına karşılık gelen titreşim frekanslarını elde etmemizi sağlar [201].

Özetle, IR spektroskopisi, moleküllerin titreşimlerine dayalı olarak moleküler yapı ve özelliklerini belirlemek için kuantum mekaniği prensiplerini kullanır. Matematiksel olarak, bu prensipler, moleküllerin Schrödinger denklemi ve harmonik titreşim denklemi gibi matematiksel araçlar kullanılarak hesaplanır. Ab initio, yoğunluk fonksiyonu teorisi DFT tabanlı yöntemler, orijinal HF hesaplamaları kadar hesaplama açısından verimli oldukları için ve elektron korelasyonunu hesaba kattıkları için yüksek etkili hesaplama teknikleri olarak ortaya çıkmışlardır. Doğru titreşimsel analiz, molekül

yapısını ve dalga fonksiyonlarını en düşük enerji durumunu elde etmek için yapıların koordinatlarını optimize etmeyi gerektirir. Uygun bir temel set seçimi ve HF veya DFT parametreleri, deneysel IR, UV ve Raman spektrumlarını hesaplamak için gerçeğe yakın titreşimsel verilerin elde edilmesi için önemlidir. UV spektrumu, titreşim frekansları, ve farklı durumlarda geçişleri kuantum hesaplamalar sayesinde incelemek mümkün olur [199].

2.4.4. Moleküler tanımlayıcılar

Bir bileşiğin elektronik yapısı, konformasyon ve reaktivite gibi çeşitli moleküler özellikleri bulmaya yarar ve aynı zamanda elektronik yapıyla ilişkili moleküler tanımlayıcılar, deneysel çıktılar anlamamızda önemli bir etkiye sahiptir. Bu tanımlayıcıların enerji boşluğu, EB ($E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$), sertlik (η), küresel yumuşaklık (σ), elektronegatiflik (χ), kimyasal potansiyel (μ), küresel elektrofilik (ω), nükleofiliklik (ϵ) Vb. olarak adlandırılmaktadır. Başka bir deyişle LUMO enerjisi bir molekülün elektron alma kabiliyetini gösteren moleküler tanımlayıcılardan birisidir, HOMO enerjisi ise, elektron verme kabiliyetiyle ilişkilidir. Δ_E , bir molekülün reaktifliğinin fonksiyonu olup yine önemli bir parametredir. Sertlik (η) ise, molekülün polarize olma kabiliyetinin bir göstergesidir, yumuşaklık (σ) ise elektron alma kabiliyetinin bir ölçüsüdür. Sertlik ve yumuşaklık, bir molekülün reaktif davranışı hakkında önemli bilgi sunar [202]. Öte yandan elektronegatiflik, bir molekülün elektron çekme eğilimini göstermektedir.

Dolayısıyla molekülün kimyasal aktifliğinin verimliliği açısından çok önemlidir. Bu nedenle bir molekülün enerji boşluk aralığına bakarak bu bileşik hakkında önemli bilgiler elde etmek ve bileşiğin sert veya yumuşak olduğunu anlamak mümkün olur. Bu tür moleküler tanımlayıcıları hesaplamak için Yoğunluk fonksiyonel teorisi kullanılabilir (2.6), (2.7).

$$\chi = -\mu = - \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{V(r)} \quad (2.6)$$

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{V(r)} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{V(r)} \quad (2.7)$$

Elektronegatiflik (χ), kimyasal potansiyel (μ), sabit dış potansiyel ($V(r)$), elektron sayısı (N), elektron enerjisinin (E) türevleri olarak tanımlanmaktadır [203,204]. Koopmans Teoremine dayanarak [205], en yüksek dolu moleküler orbital enerjisinin (E_{HOMO})

negatifi ve en düşük boş moleküler orbital enerjinin negatifi (E_{LUMO}) sırasıyla iyonlaşma enerjisine (I) ve elektron ilgisine (A) (2.8), (2.9) karşılık gelmektedir. Elektronegatiflik ve kimyasal potansiyel (2.10), küresel sertlik (2.11), küresel yumuşaklık (2.12), elektrofilik özellik (2.13), nükleofilik özellik (2.14) aşağıdaki gibi bu şekilde ifade edilir;

$$I = -E_{HOMO} \quad (2.8)$$

$$A = -E_{LUMO} \quad (2.9)$$

Elektronegatiflik, kimyasal potansiyel ve küresel sertlik;

$$\chi = -\mu = \frac{I + A}{2} \quad (2.10)$$

$$\eta = \frac{I - A}{2} \quad (2.11)$$

Küresel yumuşaklık (S), küresel sertliğin (η) tersi olarak;

$$S = \frac{I}{\eta} = - \left(\frac{\partial N}{\partial \mu} \right)_{V(r)} \quad (2.12)$$

tanımlanır [206].

Parr tarafından geliştirilen küresel elektrofilik indeksi (ω)

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} = \frac{\chi^2}{2\eta} \quad (2.13)$$

şeklinde yazılır [207].

Nükleofilik indeks (ϵ), elektrofilik indeksin (ω) tersi olarak tanımlanır [208].

$$\epsilon = \frac{1}{\omega} \quad (2.14)$$

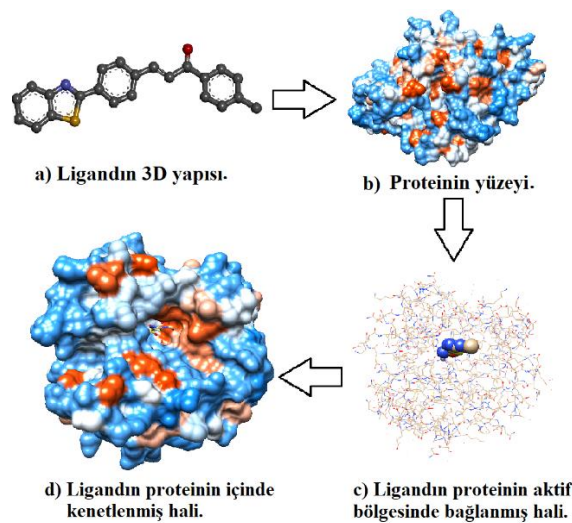
E_{HOMO} , E_{LUMO} , $E_{HOMO} - E_{LUMO}$ enerji farkı (ΔE), iyonlaşma enerjisi (I), elektron ilgisi (A), kimyasal potansiyel (μ), elektronegatiflik (χ), sertlik (η), yumuşaklık (S), elektrofilik indeks (ω) ve nükleofilik indeks (ϵ) gibi moleküler tanımlayıcıların değerleri bir bileşiğin reaktivitesi hakkında kuantum hesaplamalar ışığında önemli role sahip olup ilaç geliştirme sürecinde ve biyoaktif madde araştırılmasında aktif olarak kullanılmaktadırlar [196,202].

2.5. Moleküler Yerleştirme (Docking)

Moleküler yerleştirme üzerine yapılan bilgisayar çalışmalarının çoğunda yerleştirme ortaklarından biri bir protein veya enzimdir. Bunun nedeni ise protein yapılarında amino asit kalıntılarının tümü bir bütün olarak çalışır ve aralarında kısmi etkileşime girerek protein veya enzimin görevini tamamen veya kısmen etkiler. Moleküler yerleştirme işlemi ise kararlı bir kompleks oluşturulmak üzere bu yapıya diğer bir molekülün bağlanmasında tercih edilen konformasyonların tayini anlamına gelmektedir [209].

2.5.1. Moleküler yerleştirme mekanizması

Bir molekülün bir başka molekül ile kararlı bir kompleks oluşturması sonucunda uzaydaki atomların tercih ettiği pozisyonları tahmin eden moleküler yerleştirme metodu, olası yeni ilaçların hedef moleküllere bağlanmalarının doğasını ve uygunluğunu incelemekten ibarettir. Son zamanlarda ciddi hastalıklarla mücadele de en çok kullanılan, yeni ilaç ve aşı geliştirmelerinde zaman ve maliyet açısından tasarruf sağlayan moleküler yerleştirme metodu en etkili yöntemlerden biridir [83,210]. Bu anlamda protein-ligand yerleştirme işlemi bilgisayar programları tarafından simülasyona tabi tutulur. Bu işlem proteinin aktif bölgesinin içine ligandın geometrik optimizasyonun ardından başlar ve etkileşimi incelenir. Moleküler yerleştirme metodu başka bir deyişle kilit-anahtar ilişkisini temsil etmektedir. Bilgisayar sayesinde bu kilit - anahtar sisteminin ne şekilde açılacağını göstermek mümkündür. Bu bağlamda moleküler yerleştirme bölgesi veya ligandın pozisyon oryantasyonları bulmak ve tayin etmek için en düşük potansiyel enerjili halin sabit kaldığı nokta hesaplanır. Bu işleme en düşük enerjili yapı bulunana kadar devam edilir (Şekil 2.85).



Şekil 2.85. Moleküler yerleştirme mekanizmasında enzim-ligand etkileşimi.

2.5.2. Protein veri bankası

Protein veri bankası (PDB) daha önce araştırmacılar tarafından saflaştırılmış bir çok protein ve enzimin NMR (Nükleer Manyetik Rezonans) spektroskopisi veya X-ışınları sayesinde elde edilen  boyutlu kristalografik yapılarının yer aldığı, bilimsel çalışmalara ve yeni ilaç geliştirme süreçlerine ışık tutan önemli bir araçtır. Protein veri bankasında halen 193760 biyolojik makro molekülün yapısı yer almakla birlikte dünyanın her tarafındaki araştırmacıların web sitesi üzerinden ücretsiz şekilde erişmesi mümkündür (şekil 2.86) [211].



şekil 2.86. Protein veri bankası web sitesi.

Protein veri bankasında yer alan proteinler ve makro molekülerin birincil ve ikincil yapı bilgileri, kristalografik faktörleri ve NMR bilgilerini içermelerinin yanısıra bu yapıların tanımlamasında dört adet karakter kullanılmaktadır. Aynı zamanda (.PDB) uzantısına sahip biçimde bulunurlar. 1AZM, bu tanımlamaya bir örnek olarak tezde kullanılmış olup, her bir protein veya enzim için ilk karakter rakamdan oluşmaktadır. Birçok ilaç tasarım programının kullandığı (.PDB) formatı bu verileri okumaktadır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Tez kapsamında yapılan sentez çalışmaları, Sakarya Üniversitesi ve Düzce Üniversitesi Kimya Bölümü Araştırma Laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşiklere ait enzimatik testler ise Balıkesir Üniversitesi Kimya Bölümü Biyokimya Araştırma Laboratuvarlarında yapıldı.

3.1. Kullanılan Materyaller

3.1.1. Araç ve gereçler

Reaksiyonlar M-TOPS MS300HS marka ısıtıcılı manyetik karıştırıcı kullanılarak gerçekleştirildi. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde HEIDOLPH marka HEI-VAP döner buharlaştırıcı kullanıldı. Tartımlar RADWAG PS 1000.R2 markalı hassas terazide yapıldı. Bileşiklere ait erime noktaları Stuart SMP30 marka Erime Noktası Tayin Cihazı ile belirlendi. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları BRUKER marka 400 MHz'lik NMR spektrometre ile kayıt edildi. HRMS spektrumları Agilent 6530 marka Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi ile asetonitril içerisinde (ESI) pozitif iyonizasyon yöntemi kullanılarak elde edildi. FT-IR spektrumları, Shimadzu IR Prestige 21 spektrometre cihazı kullanılarak kaydedildi. Enzim aktivitesi ölçümleri Biotek marka UV-VIS spektrofotometre kullanılarak yapıldı.

3.1.2. Reaktif bileşikler

2-Aminotiyofenol, tereftalaldehit, asetofenon türevleri ve potasyum hidroksit (KOH) çeşitli firmalardan (Merck, Aldrich ve Fluka) ticari olarak temin edildi ve herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan doğrudan kullanıldı.

3.1.3. Çözücü ve kurutucular

Etanol, metanol, kloroform, etil asetat, hekzan ve diklorometan ilgili firmalardan (Merck, Aldrich ve Fluka) saf olarak temin edildiklerinden saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanıldı. Ayrıca kurutma işleminde susuz sodyum sülfat kullanıldı.

3.1.4. Kolon dolgu malzemesi

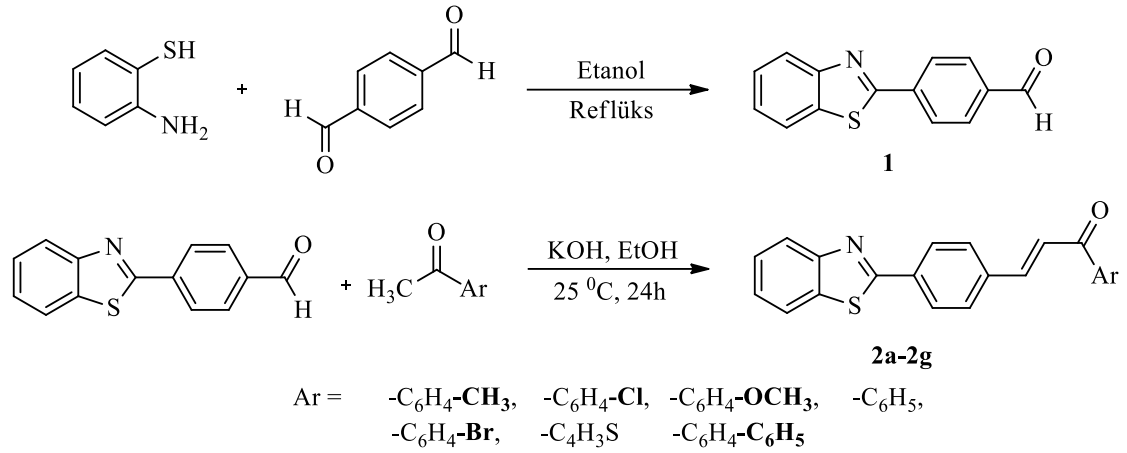
Silikajel 60 (0,063-0,200 mm) (Merck)

3.1.5. Saflaştırma yöntemleri

Elde edilen ham ürünlerin saflaştırma işlemlerinde, destilasyon, kristallendirme, kolon kromatografisi teknikleri kullanıldı.

3.2. Yöntem

Bu çalışmada yapılan sentez basamakları Şekil 3.1’de verilmiştir.



Şekil 3.1. Hedef bileşiklerin (2a-g) sentez basamakları.

3.2.1. Yöntem a: 4-(benzo[d]tiyazol-2-il)benzaldehit (1) sentezi

100 mL’lik reaksiyon balonuna 0.402 g (3.0 mmol) tereftalaldehit ve 0.375 g (3.0 mmol) 2-aminobenzotiyol konularak 30 mL etanolde çözüldü. Oluşan karışım 72 saat boyunca geri soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon sonunda karışım süzüldü ve sıvı kısımdaki çözücü vakum altında döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Oluşan ham ürün kolon kromatografisi yardımıyla 65:30:5 oranında hekzan:kloroform:etilasetat çözücü sistemi kullanılarak saflaştırıldı ve % 40 verimle 1 nolu bileşik saf olarak elde edildi.

3.2.2. Yöntem b: benzotiyazol kalkon türevlerinin (2a-2g) sentezi

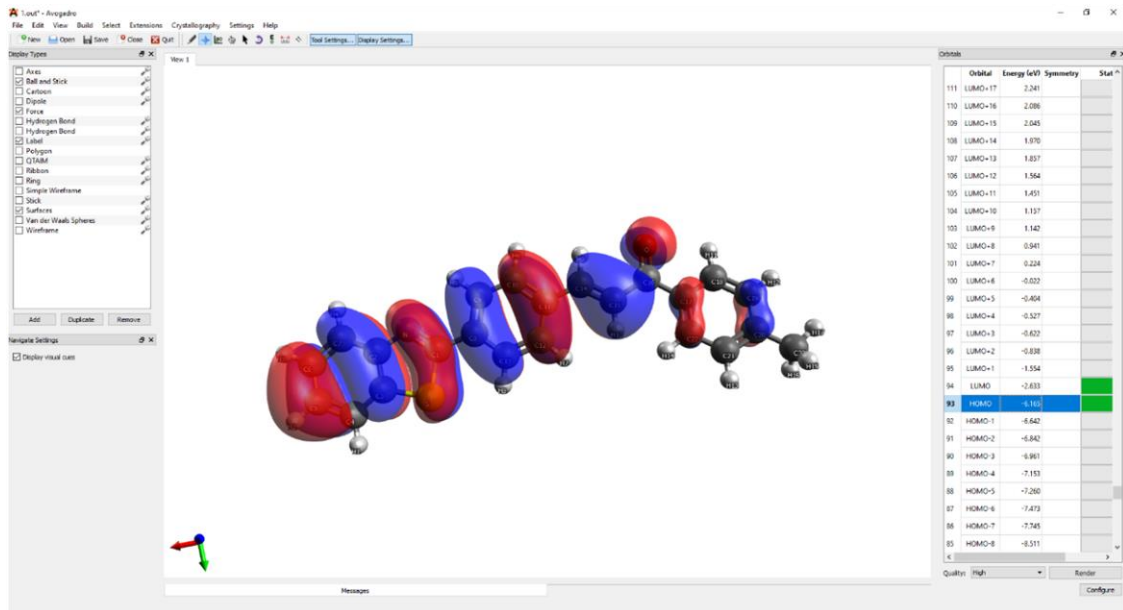
50 mL’lik reaksiyon balonuna 0.5 mmol 4-(benzo[d]tiyazol-2-il)benzaldehit (1) ve 0.5 mmol asetofenon türevi alınarak 20 mL etanolde çözüldü. Üzerine 0.5 mmol KOH ilave edilerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda oluşan çökelek süzülerek kurutuldu. Yeniden kristallendirme ile ilgili kalkon bileşikleri % 63 - 90 arasında değişen verimlerle saf olarak elde edildi.

3.2.3. Teorik hesaplamalar

Tez kapsamında Ryzen 5 3600 (4.1 GHz) CPU ve 24 GB RAM özelliklerine sahip kişisel bilgisayar kullanıldı. Bunun için ilk olarak açık kodlu bir program olan Avogadro yardımıyla üç boyutlu yapılar çizilerek geometrik ve minimal enerji UFF alan gücü vasıtasıyla minimize edildi. Ardından ORCA 5.0.2 açık kodlu programı kullanılarak DFT düzeyinde B3LYP ve PBE0 teorileri kullanarak def-2 SVP ve def-2 TZVP olmak üzere iki farklı temel küme ve üç farklı çözücü sistemi ile çeşitli elektronik özellik ve parametreler hesaplandı.

3.2.3.1. Geometrik optimizasyon

Uygun XYZ ve minimize edilmiş koordinatlar yazılarak D3BJ-Becke-Johnson dağılım korelasyonu ve RIJCOSX Sayısal Kulomb için kullanılan yaklaşım yardımıyla ve ilgili orbital enerjileri gösterilmek üzere ilave edilen ekstra anahtar kelimeler yazıldı. Ardından cmd komutları sayesinde DFT kod uygun komut emri kullanarak çağırıldı ve hesaplamalar başlatıldı. Optimizasyon işlemi gaz fazının yanı sıra çözücü etkisi incelemek üzere CPCM (conductor polarizable continuum model) iletken benzeri polarize edilebilen süreklilik modeli kullanarak kloroform ve etanol içinde gerçekleştirildi (Şekil 3.2). Uygun denklemler yardımıyla elde edilen tüm elektronik enerji ve parametreler hesaplanıp Ek kısımda yer alan EK E.'deki Tablolarda sunulmuştur.



Şekil 3.2. Yapıların 3D gösterimi için kullanılan Avogadro programının arayüzü.

3.2.3.2. Molekül tanımlayıcıların hesaplanması

Başarılı geometrik optimizasyon işlemi sonucunda, minimize edilmiş koordinatlar ile molekül tanımlayıcıları uygun denklemler (2.6-2.14) kullanarak hesaplandı. Elde edilen tüm veriler ekler kısmında yer alan Tablo E.1-E.10.'da verilmiştir.

3.2.3.3. IR hesaplamaları

Başarılı geometrik optimizasyonun ardından yeni sentezlenen tüm bileşiklerin (2a-g) IR titreşim frekanslarının hesaplamaları gerçekleştirildi. Elde edilen elektronik özellikler ve teorik IR spektrumları ekler kısmında yer alan EK D.'de verilmiştir.

3.2.4. Moleküler yerleştirme (molecular docking)

Moleküler yerleştirme işlemi gerçekleştirilebilmek için AutoDock yazılımı kullanılmıştır. AutoDock programı, küçük moleküllerin proteinlerin içine yerleştirilmesi ve etkileşimleri ile ilgili tahminde bulunan, aynı zamanda akademik kullanım için ücretsiz bir yazılımdır. AutoDockTools yazılımı kullanılarak daha önce protein veri bankasından elde edilmiş karbonik anhidraz I ve II ve PON-1 üç boyutlu yapılarından moleküler yerleştirme hesaplama sürecine hazırlamak üzere su molekülleri çıkartıldı. Ardından polar hidrojen atomları yeniden eklendi ve Kollman yükleri de ilave edilerek Gasteiger hesaplamaları gerçekleştirdi. Benzer işlemler ligand üzerinde yapıldıktan sonra (.PDBQT) formatında kayıt edildi. Discovery studio programı yardımıyla sonuçların analizleri gerçekleştirildi. Grid sandığı ve xyz koordinatları incelenen tüm enzimlerin aktif bölgesini kapsayacak şekilde uygulandı ve ardından dosya kayıt edilerek docking işlemi tamamlandı.

3.2.5. Enzim aktivitesi tayini

Enzim aktivitesi, enzim tarafından yürütülen bir reaksiyonun hızıdır ve bu hızın ölçülmesi enzim aktivitesinin ölçümü anlamına gelmektedir. Literatürde enzim aktivitesinin ölçümü farklı teknikler kullanılarak yapılmaktadır. Bu tez çalışmasında ise bileşiklerin karbonik anhidraz ve paraoksonaz enzimleri üzerinde olan etkileri esteraz ve hidrataz aktivitesi olmak üzere iki farklı metotla ele alınarak Balıkesir Üniversitesinde gerçekleştirildi.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

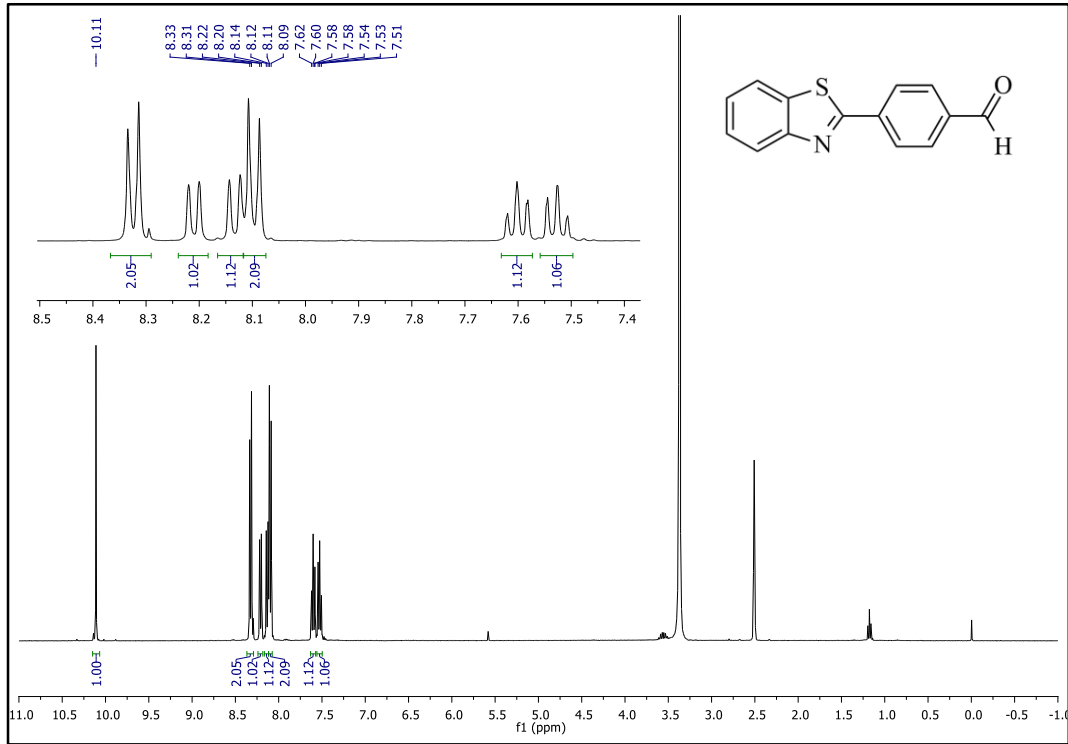
4.1. Sentez

Tez çalışması kapsamında incelenen hedef bileşiklerin (**2a-2g**) sentezi iki basamakta gerçekleştirildi. Birinci basamağın ürünü aldehit fonksiyonel bileşiği (**1**) kolon kromatografisi yardımıyla %40 verimle saf olarak elde edildi. Bu kademedeki reaksiyonun hava oksijeni içeren ortamda gerçekleştirilmesinin kondenzasyon ve halkalaşmanın ardından aromataşmanın da aynı reaksiyon ortamında gerçekleşmesine sebep olduğu düşünülmektedir. Öte yandan literatürde aynı bileşiğin sentezinde farklı metod ve katalizörlerin kullanıldığı çalışmalara da rastlanılmaktadır. Bu kapsamda tez çalışmasına başlamadan önce literatürde yayınlanan sentez metodlarından bir kaçını bu bileşiğin sentezi için denendi. Örneğin Bahrami ve ark. tarafından amonyum seryum (IV) nitrat kullanarak hidrojen peroksit varlığında %96 verim ile ilgili çıkış bileşiklerini ürüne dönüştürülmüştür. Ancak kendi çalışmamızda bu yöntemle elde edilen ham ürünün saflaştırılması yeterince etkili ve verimli bulunmamıştır. Ayrıca aynı grup araştırmacıların yaptığı bir diğer çalışmada katalizör olarak kullanılan demir (III) nitrat nonahidrat bileşiği de bu bileşiğin sentezi için denenmiş ve yine uygulanan saflaştırma işlemleri sonucunda yeterli derecede etkin olmadığı görülmüştür. Öte yandan kolon kromatografisinde dolgu malzemesi olarak silika gel 60, hareketli faz olarak da heksan:kloroform:etil asetat (60:35:5) çözücü sistemi kullanıldı. İnce tabaka kromatografisinde denenen bir çok çözücü sisteminde etkili ayrışma gerçekleşmedi ve heksan:kloroform:etil asetat (60:35:5) en uygun sistem olarak belirlendi. Ayrıca aynı çözücü sistemi kullanarak 25-30 °C aralığındaki ortam sıcaklıklarında kromatografi işlemlerinde daha etkin bir ayrışma gerçekleştiği gözlemlendi. İkinci basamak hedef bileşiklerini (**2a-g**) ise **1** numaralı aldehit fonksiyonel bileşiğinin farklı asetofenon türevleri ile Claisen Schmidt kondenzasyonu sonucunda kolaylıkla elde edildi. Bu reaksiyon ise etanol içerisinde çözülen çıkış bileşiklerinin baz katalizörü varlığında yaklaşık 12 saat boyunca karıştırılması ile oluşan çökeleğin süzülmesi ve yeniden kristallendirilmesi ile gerçekleştirildi. Aynı zamanda tez çalışmasının ikinci kısmında elde edilen **2a-g** kalkan türevlerine metilmerkaptasetat, hidrazin, fenilhidrazin ve malononitril çeşitli bileşiklerin katılma reaksiyonları denendi. Yapılan denemelerde

oluşan ürünleri oldukça düşük verimlerle elde edildi ve hızlı bozunabilen bileşikler olmasından kaynaklı olarak yapılarının aydınlatılması etkin bir şekilde gerçekleştirilememiştir.

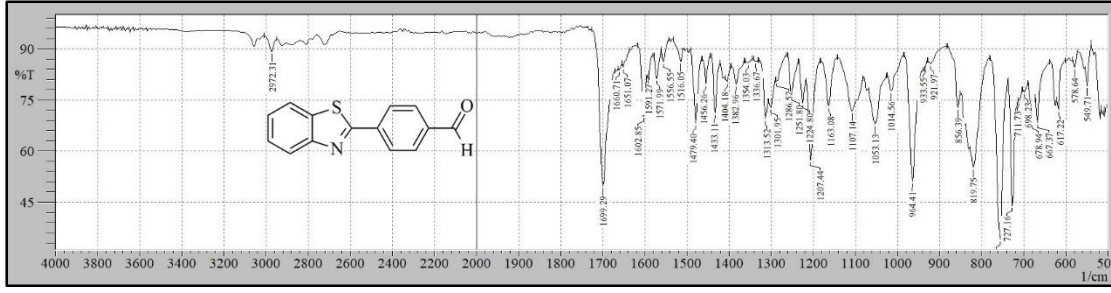
4.2. Karakterizasyon

4-(Benzo[d]tiyazol-2-il)benzaldehit (**1a**) bileşiğinin yapısı elde edilen karakterizasyon verilerinin literatür ile karşılaştırılması ile doğrulandı. Bu bileşik beyaz renkli bir katı olup erime noktası 127-133 °C (lit.132.6, 133°C) olarak ölçülmüştür [212,213]. Ayrıca ¹H-NMR spektrumu (Şekil 4.1) sonuçlarına bakıldığında sinyallerin biçimleri, kimyasal kayma değerleri ve etkileşme sabitleri birebir elde edilen yapıyı doğrulamaktadır. Spesifik olarak δ: 10.11 ppm'de görülen aldehit hidrojenine ait sinyal literatür verileri ile birebir örtüşmekte ve elde edilen yapıyı doğrulamaktadır. Ayrıca yapıdaki AA'BB' sistemi şeklinde sinyal veren 4 hidrojen ile benzotiyazol halkasındaki 4 farklı protona ait sinyaller de yine literatür ile örtüşmekte ve yapı doğrulanmaktadır.



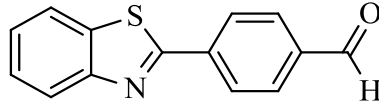
Şekil 4.1. Aldehit fonksiyonel bileşiğine (1) ait ¹H-NMR spektrumu

Diğer yandan **1** numaralı bileşiğin kaydedilen IR spektrumunda spesifik olarak =C-H aromatik gerilme titreşimi 3057-2972 cm⁻¹'de, C=O aldehit gerilmesi 1699 cm⁻¹'de, C=C gerilme titreşimi de 1591-1602 cm⁻¹'de görülmüş ve bu değerlerin de literatür ile uyum içerisinde olduğu görülmüştür (Şekil 4.2).



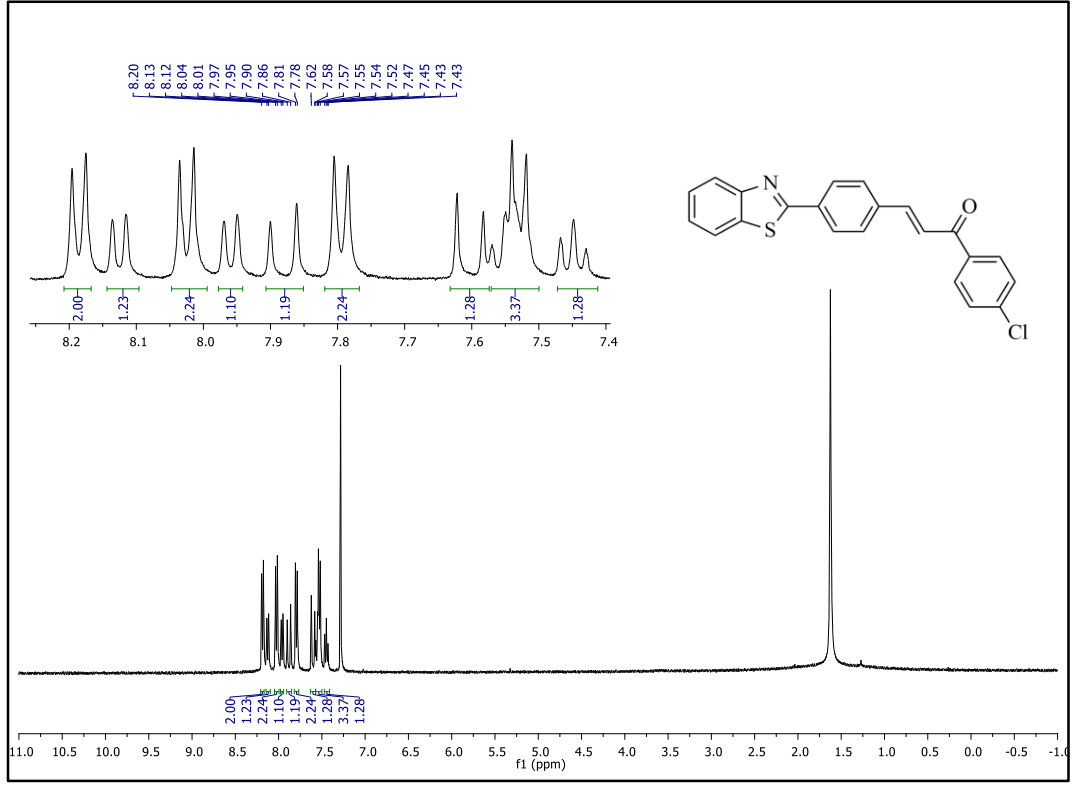
Şekil 4.2. Aldehit fonksiyonel bileşiğine (1) ait FTIR spektrumu.

Bu sebeple sentez sonunda elde edilen **1** numaralı aldehit fonksiyonel bileşiğine ait yapının aşağıdaki şekilde olduğu elde edilen karakterizasyon verileri ve literatür yardımıyla doğrulanmıştır (Şekil 4.3).



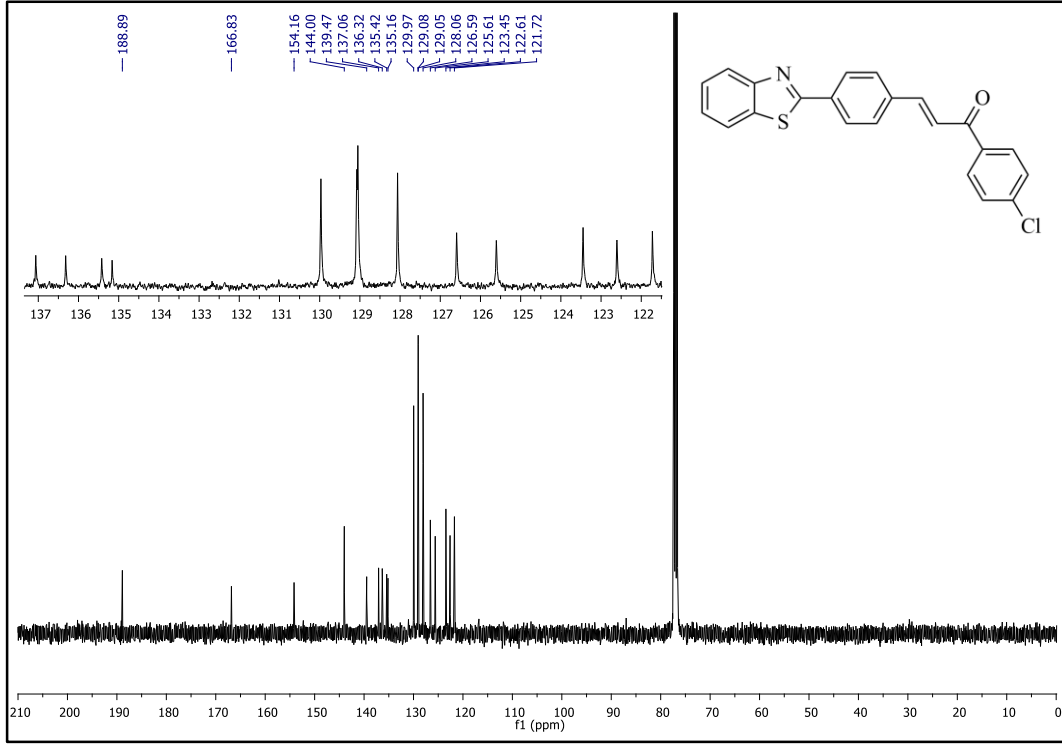
Şekil 4.3. Aldehit fonksiyonel bileşiğin (1) yapısı.

Tez çalışmasının ikinci basamağında elde edilen hedef kalkan bileşiklerinin (**2a-g**) yapı karakterizasyonları $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FTIR ve HRMS kütle analizi yöntemleri ile gerçekleştirildi. Örnek olarak **2b** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumuna (Şekil 4.4) bakıldığında δ : 7.88 ve 7.60 ppm'de görünen ve 2 farklı yerde rezonans olan dubletlerin 16 Hz'lik etkileşim sabiti değerlerine sahip olduğu görülmektedir ve α - ve β -konumlarında bulunan trans olefinik protonlara ait olduğu söylenebilir. Yani bu protonlar AB sistemi şeklinde rezonans olmaktadır. Öte yandan klor atomu-çift bağ arasındaki benzen halkasının protonları ile benzotiyazol-çift bağ arasındaki benzen halkasındaki protonların spektrumda iki adet AA'BB' sinyali vermesi beklenebilir. Spektruma bakıldığında görülen δ : 8.19, δ : 8.02, δ : 7.80 ve δ : 7.53 civarlarında her biri iki hidrojene karşılık gelen dört sinyal iki adet AA'BB' sistemini göstermektedir. Ayrıca benzotiyazol halkasının tiyazol kısmına yakın konumda bulunan 2 protonun J : 8.0 Hz'lik bir etkileşimle δ : 8.13 ve 7.96 ppm değerlerinde iki adet dublet olarak sinyal verdiği görülmektedir. Son olarak benzotiyazol halkasının tiyazol kısmına uzak konumda bulunan 2 protonun ise komşudaki ikişer protondan etkilenerek triplete yarıldıkları δ : 7.55 ve δ : 7.45 civarlarında rezonans oldukları görülebilmektedir. Ancak δ : 7.55 ppm'deki tripletin daha başka sinyallerle örtüşerek multipler olarak gözükteği de spektrumdan anlaşılabilir. Sonuç olarak **2b** bileşiğinin her bir hidrojenine ait sinyaller beklenildiği yerlerde rezonans olmakta ve önerilen yapı doğrulanmaktadır.



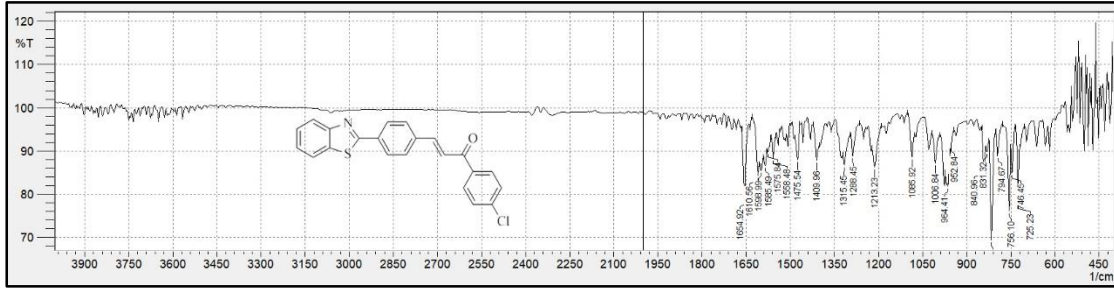
Şekil 4.4. **2b** bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu.

2b bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumuna (Şekil 4.5) bakıldığında gözlenen 18 tane sinyalin ilk olarak önerilen yapıyı doğruladığı söylenebilir. Buna ilaveten spektrumda gözlemlenen $\delta = 188.89$ ppm'deki pik karbonil karbonuna aittir. Ayrıca $\delta = 166.83$ ppm'de ise benzotiyazol grubunun 2 konumundaki karbona ait sinyal gözükmemektedir. Bu sinyalin aşağı alanda görülmesinin sebebi ise azot atomunun elektronegatif etkisinden kaynaklanmaktadır. Aynı etki benzotiyazolün 3a konumunda bulunan azota komşu karbon için de geçerli olup bu atoma ait sinyal ise $\delta = 154.16$ ppm değerinde görülmektedir. Olefinik yapıya ait karbon atomlarından β - karbonunun sinyali de rezonans etkisi sebebiyle yine oldukça aşağı alanda $\delta = 144$ ppm civarında görülmektedir. **2b** bileşiğine ait önerilen yapı incelendiğinde *para* konumlarında süstitüent taşıyan iki adet fenil halkasının bulunduğu görülmektedir. Bu halkalar iç simetriden dolayı özdeş olup spektrumda birbiri ile çakışacak olan 4 farklı karbon atomu grubuna sahiptir. Sonuç olarak spektrumda bu atomların 4 adet uzun sinyale sahip olması beklenmelidir. Spektrum incelendiğinde bu sinyal gruplarının $\delta = 129.97$, 129.08 , 129.05 ve 128.06 ppm değerlerinde rezonans oldukları görülmektedir. Son olarak yapıya ait diğer karbonların sinyalleri $\delta = 139.47$, 137.06 , 136.32 , 135.42 , 135.16 , 126.59 , 125.61 , 123.45 , 122.61 , 121.72 ppm değerlerinde görülmekte olup önerilen yapı tam olarak doğrulanmaktadır.



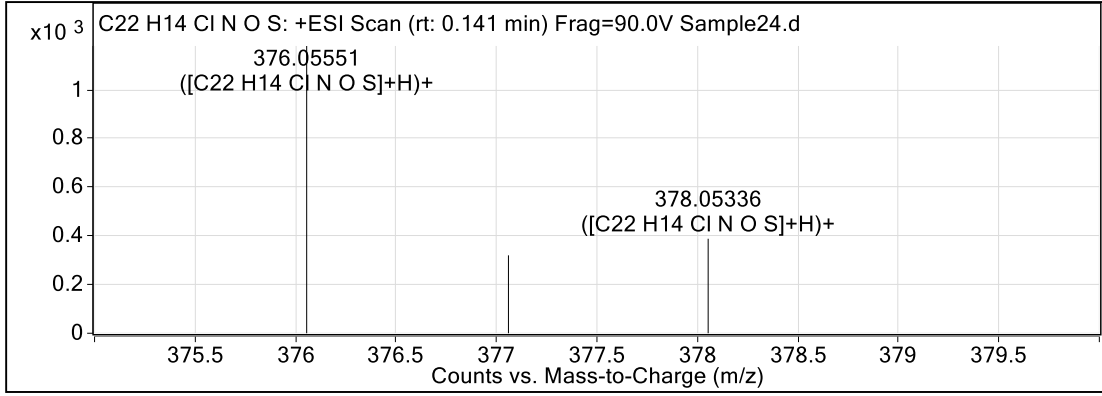
Şekil 4.5. 2b bileşiğine ait ¹³C-NMR spektrumu.

IR spektrumuna bakıldığında, =C-H zayıf gerilme titreşimi 3064-2950 cm⁻¹, C=O gerilme titreşimi 1654 cm⁻¹, C=C gerilme titreşimi 1585-1610 cm⁻¹, =C-Cl soğurma sinyali ise 756 cm⁻¹ de görülmüştür. Bu sinyallerin her biri de Şekil 4.7’de önerilen yapıda belirtilen fonksiyonel grupların varlığını göstermekle birlikte önerilen kalkon yapısını doğrulamaktadır (Şekil 4.6).



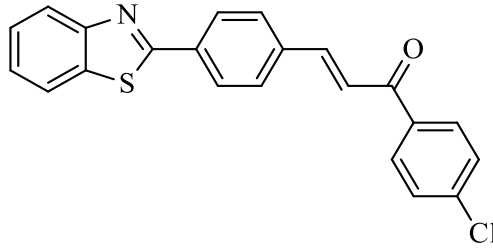
Şekil 4.6. 2b bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

Elde edilen bileşiğin karakterizasyonunda ayrıca yüksek çözünürlüklü elemental analiz de gerçekleştirilmiş olup bu analize ait spektrum Şekil 4.8’de görülmektedir. **2b** kodlu bileşiğin C₂₂H₁₄ClNOS yapısı için teorik olarak hesaplanan M+H⁺ kütle/yük oranı 376.05574 olmakla birlikte Şekil 4.7’deki ilgili kütle spektrumuna bakıldığında deneysel M+H⁺ kütle/ yük oranının ise 376.05551 olduğu görüldü. Böylelikle ilgili yapı hassas şekilde açıkça doğrulanmış oldu.



Şekil 4.7. 2b bileşiğine ait HRMS spektrumu.

2b bileşiğine ait elde edilen bütün karakterizasyon verisi ışığında ilgili yapının Şekil 4.8'deki gibi olduğu ispatlanmıştır.



Şekil 4.8. 2b bileşiğinin kimyasal yapısı.

Hedef bileşik serisinin (2a-g) her bir üyesine ait spektrum verileri incelendiğinde 2b bileşiği ile benzer $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR ve yüksek çözünürlüklü kütle spektrumlarına sahip oldukları ve önerilen her bir yapı için bütünüyle örtüşükleri görülmektedir. İlgili karakterizasyon verisi aşağıda sırasıyla verilmiş olup her bir bileşik için elde edilen sonuçlar bu kısımda tartışılmayacaktır. Ayrıca spektrumlar ise ek kısmında Ek A'da verilmiştir.

(E)-3-(4-(benzo[d]tiyazol-2-il)fenil)-1-(p-tolil)prop-2-en-1-on (2a): Açık sarı renkli katı, verim: %84, erime noktası: 168-171 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) δ : 8.18 (d, 2H, J : 8.0 Hz); 8.12 (d, 1H, J : 8.0 Hz); 8.00-7.95 (m, 3H); 7.86 (d, 1H, J : 16.0 Hz); 7.76 (d, 2H, J : 8.0 Hz); 7.70 (d, 1H, J : 16.0 Hz); 7.55 (t, 1H, J : 8.0 Hz); 7.44 (t, 1H, J : 8.0 Hz); 7.35 (d, 2H, J : 8.0 Hz); 2.48 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz, ppm) δ : 189.70, 166.97, 154.15, 143.94, 143.06, 137.41, 135.44, 135.15, 135.10, 129.43 (2C), 128.97 (2C), 128.73 (2C), 128.01 (2C), 126.56, 125.55, 123.41, 123.21, 121.72, 21.75. FTIR (ATR, cm^{-1}): 3050, 2895, 2524, 1957, 1656, 1598, 1479, 1411, 1334, 1226, 966, 833, 815, 756, 727; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): 356.11013 (bulunan), 356.11036 (hesaplanan). $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR ve HRMS spektrumları sırasıyla Ek A'da verilmiştir.

(*E*)-3-(4-(benzo[d]tiyazol-2-il)fenil)-1-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on (**2b**): hafif beyaz renkli katı, verim: % 90, erime noktası: 227-231 °C, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ: 8.19 (d, 2H, *J*: 8.0 Hz); 8.13 (d, 1H, *J*: 8.0 Hz); 8.02 (d, 2H, *J*: 8.0 Hz); 7.96 (d, 1H, *J*: 8.0 Hz); 7.88 (d, 1H, *J*: 16.0 Hz); 7.80 (d, 2H, *J*: 8.0 Hz); 7.60 (d, 1H, *J*: 16.0 Hz); 7.57-7.52 (m, 3H); 7.45 (t, 1H, *J*: 8.0 Hz). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) δ: 188.89, 166.83, 154.16, 144.00, 139.47, 137.06, 136.32, 135.42, 135.16, 129.97 (2C), 129.08 (2C), 129.05 (2C), 128.06 (2C), 126.59, 125.61, 123.45, 122.61, 121.72; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3064, 2578, 2378, 1654, 1598, 1475, 1315, 1085, 964, 815, 756, 725, 632; HRMS (M+H⁺): 376.05551 (bulunan), 376.05574 (hesaplanan). ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR ve HRMS spektrumları sırasıyla Ek A'da verilmiştir.

(*E*)-3-(4-(benzo[d]tiyazol-2-il)fenil)-1-(4-metoksifenil)prop-2-en-1-on (**2c**): hafif sarı renkli katı, verim: % 63, erime noktası: 171-174 °C, ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) δ: 8.22-8.16 (m, 5H); δ: 8.13-8.06 (m, 4H); δ: 7.77 (d, 1H, *J*: 15.6 Hz); δ: 7.58 (t, 1H, *J*: 8.0 Hz); δ: 7.49 (t, 1H, *J*: 8.0 Hz); δ: 7.11 (d, 2H, *J*: 8.0 Hz); δ: 3.88 (s, 3H); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm): δ: 187.79, 166.99, 163.86, 154.10, 142.24, 138.12, 135.12, 134.62, 131.49 (2C), 130.86, 130.09(2C), 128.06(2C), 127.27, 126.24, 124.18, 123.50, 122.86, 114.57(2C), 56.08. FTIR (ATR, cm⁻¹): 3050, 2841, 1626, 1601, 1574, 1249, 964, 821, 752; HRMS (M+H⁺): 372.10474 (bulunan), 372.10528 (hesaplanan). ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR ve HRMS spektrumları sırasıyla EK A'da verilmiştir.

(*E*)-3-(4-(benzo[d]tiyazol-2-il)fenil)-1-fenilprop-2-en-1-on (**2d**): açık sarı renkli katı, verim: % 82, erime noktası: 159-162 °C, ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, ppm) δ: 8.21-8.16 (m, 5H); 8.10-8.06 (m, 4H); 7.82 (d, 1H, *J*: 16.0 Hz); 7.70 (t, 1H, *J*: 8.0 Hz); 7.62-7.56 (m, 3H); 7.49 (t, 1H, *J*: 8.0 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) δ: 189.56, 166.94, 154.05, 143.14, 137.90, 135.10, 134.76, 133.80, 130.26 (2C), 130.20, 129.32 (2C), 129.09 (2C), 128.06 (2C), 127.30, 126.27, 124.01, 123.51, 122.91; FTIR (ATR, cm⁻¹): 3060, 1653, 1600, 1577, 1475, 1409, 1332, 1307, 1288, 1217, 1018, 974, 833, 758, 727, 690; HRMS (M+H⁺): 342.09444 (bulunan), 342.09471 (hesaplanan). ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR ve HRMS spektrumları sırasıyla EK A'da verilmiştir.

(*E*)-3-(4-(benzo[d]tiyazol-2-il)fenil)-1-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on (**2e**): açık beyaz katı, verim: % 88, erime noktası: 232-235 °C, ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ: 8.19 (d, 2H, *J*: 8.0 Hz); 8.13 (d, 1H, *J*: 8.0 Hz); 7.97-7.93 (m, 3H); 7.88 (d, 1H, *J*: 16.0 Hz); 7.79 (d, 2H, *J*: 8.0 Hz); 7.69 (d, 2H, *J*: 8.0 Hz); 7.60-7.53 (m, 2H). 7.45 (t, 1H, *J*: 8.0 Hz); ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz, ppm) δ: 189.10, 166.72, 154.17, 144.07, 137.06,

136.75, 135.45, 135.17, 132.04(2C), 130.08 (2C), 129.09 (2C), 128.16, 128.07 (2C), 126.60, 125.61, 123.46, 122.60, 121.72. FTIR (ATR, cm^{-1}): 3062, 2310, 1654, 1598, 1475, 1409, 1315, 1288, 1211, 1064, 1002, 968, 754, 744, 725, 659, 630, 530; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): 420.00554 (bulunan), 420.00522 (hesaplanan). $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR ve HRMS spektrumları sırasıyla EK A'de verilmiştir.

(*E*)-3-(4-(benzo[d]tiyazol-2-il)fenil)-1-(tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (**2f**): sarı renkli katı, verim: % 66, erime noktası: 174-176 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) δ : 8.17 (d, 2H, *J*: 8.0 Hz); 8.12 (d, 1H, *J*: 8.0 Hz); 7.96-7.88 (m, 3H); 7.78 (d, 2H, *J*: 16.0 Hz); 7.74 (dd, 1H, *J*: 4.9 Hz, *j*: 0.96 Hz); 7.56-7.50 (m, 2H). 7.44 (t, 1H, *J*: 8.0 Hz); 7.23 (dd, 1H, *J*: 4.4 Hz, *j*: 3.9 Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-*d*6, 100 MHz, ppm) δ : 181.74, 166.87, 154.16, 145.41, 142.72, 137.07, 135.26, 135.16, 134.21, 132.05, 129.03 (2C), 128.35, 128.01 (2C), 126.56, 125.56, 123.43, 122.77, 121.71. FTIR (ATR, cm^{-1}): 3097, 2308, 1647, 1587, 1479, 1409, 1352, 1317, 1230, 1215, 962, 850, 817, 756, 723, 717, 628, 617, 549; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): 348.05097 (bulunan), 348.05113 (hesaplanan). $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR ve HRMS spektrumları sırasıyla EK A'da verilmiştir.

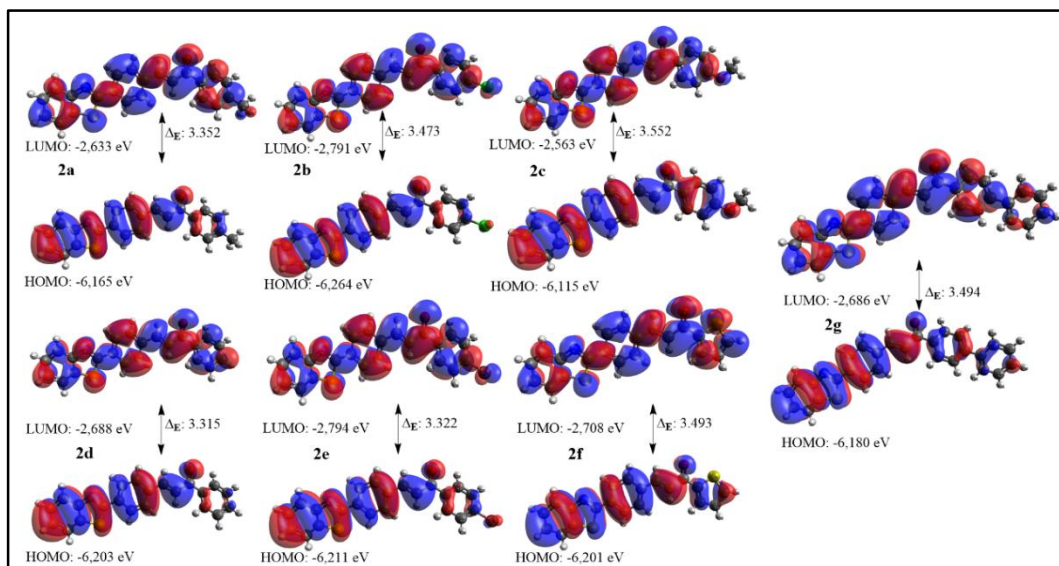
(*E*)-1-([1,1'-bifenil]-4-il)-3-(4-(benzo[d]tiyazol-2-il)fenil)prop-2-en-1-on (**2g**): sarı renkli katı, verim: % 67, erime noktası: 205-208 °C, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, ppm) δ : 8.19 (d, 2H, *J*: 8.0 Hz); 8.17 (d, 2H, *J*: 8.0 Hz); 8.13 (d, 1H, *J*: 8.0 Hz); 7.96 (d, 1H, *J*: 8.0 Hz); 7.91 (d, 1H, *J*: 16.0); 7.82 (d, 2H, *J*: 8.0 Hz); 7.78 (d, 2H, *J*: 8.0 Hz); 7.92-7.68 (m, 3H); 7.57-7.50 (m, 3H); 7.45 (t, 2H, *J*: 8.0 Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz, ppm) δ : 189.63, 166.92, 154.19, 145.75, 143.41, 139.91, 137.35, 136.73, 135.26, 135.18, 129.19 (2C), 129.03 (2C), 129.00 (2C), 128.29, 128.05 (2C), 127.37 (2C), 127.32 (2C), 126.57, 125.56, 123.44, 123.18, 121.71. FTIR (ATR, cm^{-1}): 3055, 2378, 2308, 1653, 1600, 1558, 1516, 1475, 1404, 1327, 1315, 1288, 1251, 1224, 1074, 1033, 964, 823, 769, 752, 740, 723, 688, 619, 555; HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$): 418.12563 (bulunan), 418.12601 (hesaplanan). $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR ve HRMS spektrumları sırasıyla EK A'da verilmiştir.

4.3. Teorik Hesaplamalar Sonucunda Elde Edilen Veriler

Teorik hesaplamalar sonucunda elde edilen HOMO-LUMO orbital haritaları Şekil 4.9'da görülmektedir. Her bir bileşik için HOMO ve LUMO enerji değerlerinden yola çıkarak EBA (E_{HOMO} ve E_{LUMO} arasındaki enerji boşluğu), sertlik (η), küresel yumuşaklık (σ), elektronegatiflik (χ), kimyasal potansiyel (μ), küresel elektrofiliklik

(ω) ve nükleofiliklik (ϵ) gibi çeşitli kuantum kimyasal tanımlayıcıları hesaplandı ve en düşük değerler seçildi. İncelenen bileşiklerin iyonlaşma enerjisi (I) ve elektron ilgisi (A) değerleri de HOMO ve LUMO enerjileri kullanılarak L.E. Brus modeliyle hesaplandı. Kimyasal sertlik (η) ve kimyasal potansiyel (χ) değerleri ise Koopman teoremi kullanılarak hesaplandı. Tüm bileşikler için hayali frekansların yokluğu, incelenen bu bileşiklerin minimal geometrik potansiyel enerjisi yakaladığının bir göstergesidir. Öte yandan, Tablo 4.1'den görüleceği üzere, enerji boşluk aralığına bakıldığında incelenen iki farklı fonksiyonel teori ve üç farklı çözücü sistemi için çok küçük bir enerji farkı olduğu görülmektedir. Tek noktalı enerjiler ve dipol değerleri için de benzer bir durum görülmektedir. Ayrıca, def2-TZVP temel kümesi kullanıldığında, üç farklı çözücü ortamında kimyasal sertlik değerlerinin azaldığı görüldü. Bunun sebebi, def-2 SVP temel kümesinden daha büyük ve daha fazla atom içermesidir. Ayrıca küresel yumuşaklık değerlerine bakıldığı zaman çözücünün ve temel kümenin değişmesiyle birlikte elde edilen değerlerin arttığı gözlemlendi.

Deneysel olarak belirlenen enzim inhibisyon aktivitesinde öne çıkan bileşikler (**2c** ve **2f**) serideki diğer bileşiklerden teorik parametreler açısından da farklılaşmaktadır. Örneğin **2c** bileşiği en büyük nükleofilik indeks değerine sahip bileşiktir ve böylelikle enzimin aktif bölgesinin içerisinde yüksek elektrofilik atak potansiyeline sahip olduğunu kanıtlamaktadır. Öte yandan, **2f** bileşiğinin dipol değerinin de seri içerisinde en büyük olduğu görülmüştür ve bu sebeple enzimin polar kalıntıları ile etkileşmesine katkıda bulunduğu düşünülebilir.



Şekil 4.9. Benzotriazol kalkon (2a-g) HOMO-LUMO orbital diyagramı.

Tablo 4.1. 2a-g bileşikleri için hesaplanan bazı parametreler.

Bileşik	E_{HOMO}	E_{LUMO}	ΔE	Kimyasal Sertlik(η)	Nükleofilik indeks(ϵ)	Dipol (Debye)
2a	-6.168	-2.717	3.451	1.726	0.0587	6.543
2b	-6.198	-2.789	3.409	1.705	0.0581	5.756
2c	-6.138	-2.665	3.473	1.737	0.0594	5.532
2d	-6.188	-2.747	3.441	1.721	0.0582	6.110
2e	-6.199	-2.797	3.402	1.701	0.0581	5.766
2f	-6.174	-2.762	3.412	1.706	0.0587	7.000
2g	-6.468	-2.762	3.405	1.703	0.0589	6.376

4.3.1. Teorik olarak hesaplanan ve deneysel IR titreşimleri

Elde edilen tüm bileşiklerin (**2a-2g**) en uygun düşük enerjili konformasyonu ve koordinatları kullanarak 2 farklı teori (B3LYP, PBE0), 2 farklı temel küme (def2-SVP, def2-TZVP) ve 3 farklı ortam (gaz fazı, etanol ve kloroform) kullanarak IR titreşimleri hesaplandı. Bu hesaplamalar sonucunda hedef bileşiklerin ortak fonksiyonel gruplarının titreşimleri, karbonil grubu için $1695-1770 \text{ cm}^{-1}$, aromatik C-H için $3186-3211 \text{ cm}^{-1}$, alifatik C-H için $1300-1390 \text{ cm}^{-1}$, -CH=CH-için $1585-1692 \text{ cm}^{-1}$, C-Halojen için $470-900 \text{ cm}^{-1}$ aralıklarında görülmüştür. Kuantum hesaplamalarında elde edilen sonuçlar kullanılan kod, program ve yöntemle ilgili olarak küçük farklılıklar gösterebilir. Bu hesaplamaların amacı, hedef bileşiğe ait titreşim bandlarının hem sentez / karakterizasyon çalışmaları için hem de diğer çalışmalar için işlevsel ve kullanışlı olarak hesaplanabilmesidir. Burada elde edilen tüm teorik IR spektrumları ekler kısmındaki bulunan EK D. bölümünde verilmiştir.

Tablo 4.2. Teorik ve deneysel IR titreşimleri.

Bağ	Dalga sayısı (cm ⁻¹)	
	Teorik	Deneysel
Ar-CH	3186-3211	3064-2950
-C=O	1695-1770	1625-1701
-CH=CH-	1585-1692	1550-1650
C-Halojen	470-900	400-780

Karakterizasyon çalışmalarında bileşiklerin deneysel IR spektrumu elde edilmiş olup ekler kısmında yer alan EK A.'da verilmiştir. Öte yandan bileşiklerin yapı karakterizasyonunda karbonil grubunun titreşimi 1625-1699 cm⁻¹ arasında, bifenil grubunun sinyali ise 688-723 cm⁻¹ keskin olarak görülmüştür. Tiyofen halkasına ait pik ise 1214-1236 cm⁻¹ de görülmüştür. Klor süstitüe benzen halkasındaki C-Cl titreşimi 610-690 arasında görülmüştür. Brom süstitüe benzen halkasının titreşim sinyali ise 732-775 cm⁻¹ de görülmüştür.

4.4. Moleküler Yerleştirme Sonucunda Elde Edilen Veriler

Moleküler yerleştirme hesaplamaları, bir molekülün içindeki atomların veya grupların 3 boyutlu konumlarının belirlenmesi için kullanılan bir yöntemdir. Bu konumlar, molekülün kimyasal ve fiziksel özelliklerinden ileri gelmektedir. Bilindiği üzere, bir ilacın etkili olabilmesi için, molekülün hedef protein veya enzimlere bağlanabilmesi gerekir. Moleküler yerleştirme yöntemi ile potansiyel bir ilacın eldesi için hedef moleküle uygun şekilde bağlanmayı mümkün kılacak bir molekülün tasarımı gerçekleştirilebilir. Ayrıca bu yöntem bilgisayar destekli kimya ve moleküler modelleme uygulamaları için de önemli olup bu alanlarda moleküler yapıların hesaplanmasında moleküler yerleştirme algoritmaları kullanılmaktadır. Bu algoritmalar, molekülün enerjisi minimuma indirildiğinde atomların konumlarını hesaplar. Sonuç olarak, moleküler yerleştirme, bir molekülün kimyasal ve fiziksel özelliklerinin anlaşılması için biyolojik, tıbbi, endüstriyel ve diğer alanlarda önemli bir araçtır. Bu bağlamda hedef bileşiklerin her birinin (**2a-g**) yapısı kullanılarak karbonik anhidraz ve paraoksonaz PON-1 enzimlerinin üç boyutlu yapılarının aktif bölgesinde moleküler yerleştirme ve kenetlenme çalışmaları gerçekleştirildi. Elde edilen veriler aşağıdaki Tablo 4.3, Tablo 4.4, Tablo 4.5'te görülmektedir.

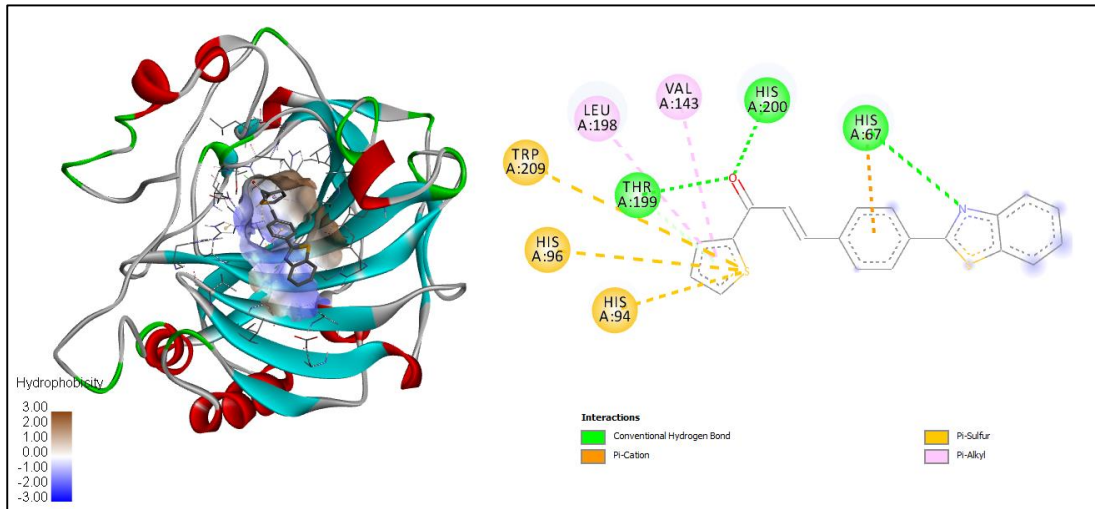
İncelenen serideki tüm bileşiklerin *hCA-I*, *hCA-II* ve *PON-1* izoenzimlerin bağlanma bölgesine uygun bir şekilde yerleştiği görüldü. Ayrıca her iki enzimin (*hCA-I* ve *hCA-II*) inhibisyon mekanizmasında önemli rolü olan His94, His96, His200 ve His119 kalıntıları ile yaptığı çeşitli etkileşimler gösterilerek inhibisyon mekanizmaları kanıtlandı. Ek olarak paraoksonaz izoenzimin aktif bölgesinde bulunan önemli amino asit kalıntıları ile de etkileşimler gösterilerek yapı aktivite ilişkisi ortaya konuldu. Ayrıca bazı hidrofobik etkileşimlerin tüm incelenen bileşiklerde ortak olduğu görüldü. Örneğin π -s etkileşimleri serideki bileşikler için His94, His119, His97 kalıntılarıyla, asetazolamid için de Trp209 ile gerçekleşmektedir. Bağlanma konformasyonları ise hedef bileşiklerin birçoğunun enzimin aktif bölgesinin girişini kısmen kapladığını göstermiştir. **2a** bileşiğinin bağlanma modu, bileşiğin benzotiyazol kısmının çinko iyonuna katyonik etkileşim yoluyla ve hidrojen bağı ile His200 kalıntısı ile bağlandığını göstermektedir.

Öte yandan karbonil kısımları aracılığıyla Asn69 ve His67 üzerinden oluşan iki hidrojen bağı da aktiviteyi artırma potansiyeli olan bir etkidir ve bu durum **2b** ve **2c** bileşikleri için geçerlidir. **2e** bileşiği *hCA-II* enzimin aktif bölgesi içinde her hangi bir hidrojen bağı etkileşimi göstermemiştir. Ancak Leu198 ile bir π -sigma bağı etkileşimi ve Phe131 ve His94 kalıntıları ile bir π - π bağı etkileşimi görülmüştür. Diğer taraftan, **2f** bileşiği Zn atomuyla ve His94, His96 ve His119 amino asitleri kalıntılarıyla kovalent bağ oluşturarak önemli bir etkileşim gösterdi.

Ayrıca aynı bileşiğin tiyofen halkasındaki kükürt atomunun Thr199 ile karbonil grubunun da Thr200 kalıntıları arasında iki hidrojen bağı etkileşimi sergilendiği tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, Ile91 ile π -sigma ve Phe131 ile π -kükürt etkileşimlerine ek olarak, benzotiyazol grubuyla Glu69 arasında π -anyon etkileşimi gözlenmiştir. Bunun sebebi ise yapıda bulunan tiyofen halkası bu enzime karşı inhibisyon da etkin bir bağlanmaya sebep olmasından kaynaklanmaktadır. Serinin tüm bileşikleri *hCA-I*, *hCA-II* ve *PON-1* yerleştirme sonuçları ve aktif bölgesindeki bağlanma şekli EK kısmında yer alan EK B. bölümünde verilmiştir. Aşağıdaki Şekil 4.10, 4.11 ve 4.12’de verilen sonuç ise serinin her bir enzime karşı en iyi aktivite gösteren bileşiklerine aittir.

Tablo 4.3. 2a-g'nin *hCA-I* 1AZM enzimin aktif bölgesinde yerleştirme sonuçları.

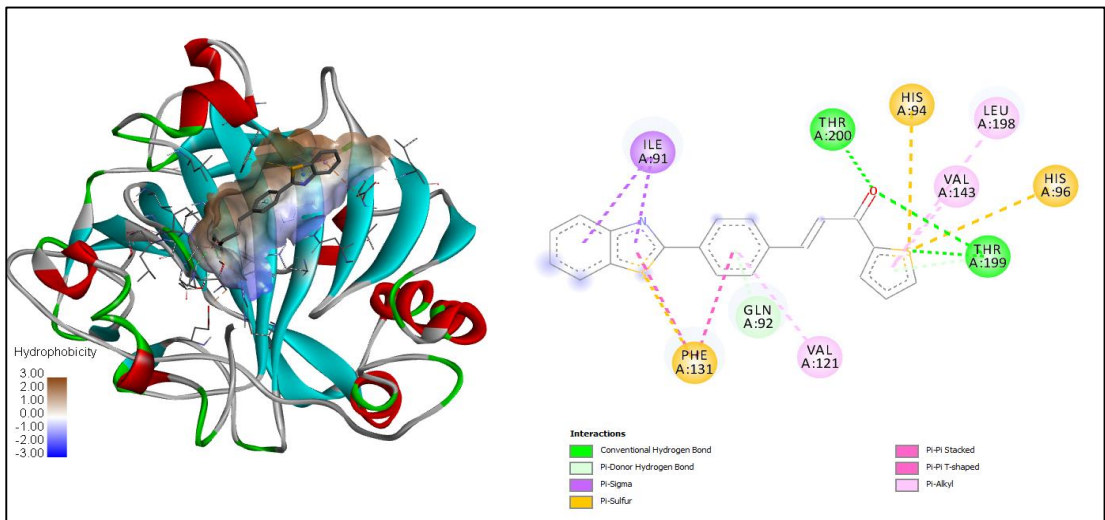
Kod	Bağlanma afinitesi (kcal/mol)	Etkileşimler				
		H bağı	π -sülfür	π - π	Zn ²⁺ -ligand	Hidrofobik
2a	-8.63	His200 His67 Asn69	His94	His94	+	Val143, Ala121, Leu198
2b	-8.71	His200 His67 Asn69	His94	His94 His119	+	Ala121, Val143
2c	-8.53	His200 His67	His94	His94	+	Ala121, Val143
2d	-8.04	His67 His200	-	-	-	Leu198, Val143
2e	-7.96	His200	-	His94 His200	-	Val143, Leu198, Lys57
2f	-7.90	His200 Thr199 His67	His94 His96 Trp209	-	-	Leu198, Val143
2g	-8.96	Trp5	His64	Trp5 His64	-	Val143, Pro3
AAZ	-5.6	His200 Thr199	His94	His200	+	Leu198, Trp209, Leu141, Leu131, His94, His96, Pro202



Şekil 4.10. 2f bileşiğinin *hCA-I* 1AZM enziminin aktif bölgesi ile etkileşimi.

Tablo 4.4. 2a-g'nin *hCA-II* 4IWZ enzimin aktif bölgesinde yerleştirme sonuçları.

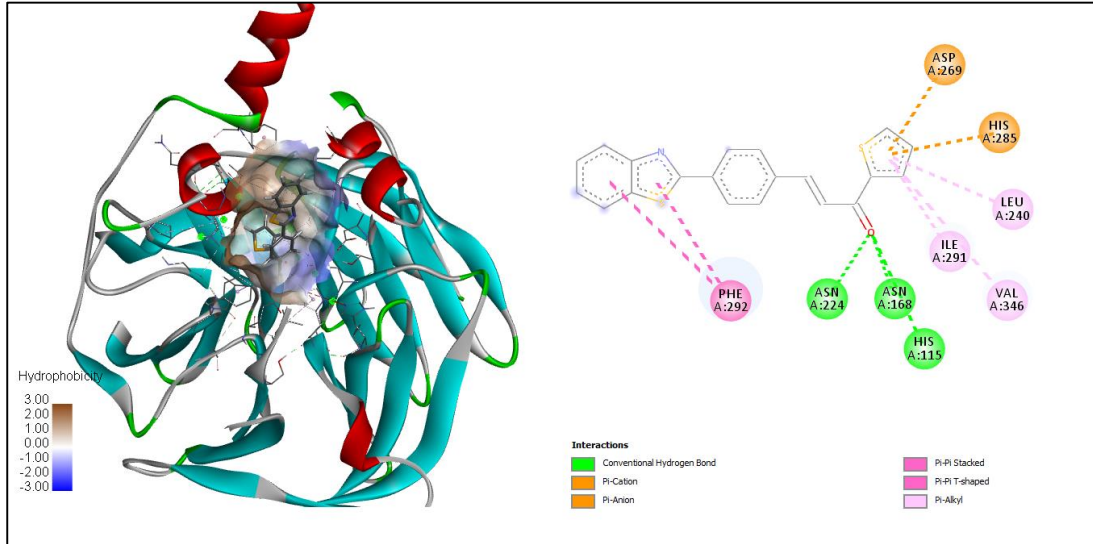
Kod	Bağlanma afinitesi (kcal/mol)	Etkileşimler				
		H bağı	π -sülfür	π - π	Zn ²⁺ -ligand	Hidrofobik
2a	-8.32	Gln92	-	Phe131	+	Ile91, Val121, Leu198, Trp209, Val143
2b	-7.98	Thr200 Asn67 Asn62	-	His94	-	Val143, Leu198, Val121, Phe131, Ile91
2c	-7.99	Phe70 Asn67	-	-	-	Ile91, Val121, Val143
2d	-7.92	-	-	His94 Phe131	-	Val121, Val143, Leu198
2e	-8.30	-	-	His94 Phe131	-	Val121, Val143, His119, Trp209, Ile91
2f	-8.05	Thr200 Thr199	Phe131 His94 His96	Phe131	-	Leu198, Val121, Val143
2g	-8.66	-	Ile91	His94	-	Val121, Val143, Ile91, Leu191
TAAZ	-6.6	Gln92 Thr199 Ser197	Trp209 His94 His96 His119 Trp5	-	-	Leu198



Şekil 4.11. 2f bileşiğinin *hCA-II* 4IWZ enziminin aktif bölgesi ile etkileşimi.

Tablo 4.5. 2a-g'nin PON-1 1V04 enziminin aktif bölgesine yerleştirme sonuçları.

Kod	Bağlanma afinitesi (kcal/mol)	Etkileşimler				
		H bağı	π -sülfür	π - π	Ca ²⁺ -ligand	Hidrofofik
2a	-9.49	Asn168 Asn224	-	Phe292 Tyr71	-	Leu69, Phe347, Val346, Ile291
2b	-9.61	Asn168 Asn224	-	His115	-	Leu69, Val346, Ile291
2c	-9.16	Asn168 Asn224	-	His115 Tyr71	-	Leu69, Phe347, Val346, Ile291
2d	-8.91	Asn168 Asn224	-	His134 His285	-	Leu240, Ile291
2e	-8.79	Asn168	Phe222 His115	Phe222 Phe292 His134	-	Leu240, Ile291
2f	-8.58	Asn168 Asn224 His115	-	Phe292 His285	-	Ile291, Val346, Leu240
2g	-9.75	His134 Lys192	-	Phe292	-	Ile291, Leu240



Şekil 4.12. 2f bileşiğinin PON-1 1V04 enziminin aktif bölgesi ile etkileşimi.

4.5. Enzim Aktivitesinde Elde Edilen Veriler

4.5.1. Karbonik anhidraz (*hCA-I*, *hCA-II*)

İnhibisyon çalışmaları sonucunda elde edilen veriler Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Serinin tüm bileşiklerinin *hCA-I* (Hidrataz) inhibisyon değerleri IC₅₀ (µM) sırayla 4.73, 4.19,

5.36, 5.47, 5.1, 4.15, 4.69 (μM) olarak bulunmuştur. Seride en düşük IC_{50} değerine sahip bileşiğin ise **2f** olduğu tespit edilmiştir. Teorik hesaplama ve moleküler yerleştirme hesaplamalarında benzer bir sonuç elde edilmiştir. Bunun sebebi ise **2f** bileşiminde bulunan tiyofen halkasının doğrudan karbonik anhidraz enzimin aktif bölgesinde bulunan önemli amino asit kalıntıları ile etkileşime girerek 3 tane hidrojen bağı ve π -sülfür etkileşimi oluşturmasıdır. Öte yandan *hCA-I* (Esteraz) için elde edilen IC_{50} değerleri sırayla 88, aktive etti, 24.91, 44.42, 104.4, aktive etti, aktive etti (μM) şeklindedir. Burada dikkat çeken bir nokta **2b**, **2f** ve **2g** türevlerinin karbonik anhidraz enzimini aktive etmiş olmasıdır.

hCA-II (Hidrataz) inhibisyon değerleri ise sırayla 3.6, 2.73, 3.74, 4.58, 3.81, 2.56, 3.49 (μM) olarak bulunmuştur. Serinin en yüksek inhibisyon değerine sahip bileşiği ise **2f** olarak tespit edilmiştir. *hCA-II* (esteraz) inhibisyon değerleri ise sırasıyla 89.65, aktive etti, 35.25, 48.15, 97,0 aktive etti, aktive etti (μM) olarak bulunmuştur. Elde edilen tüm veriler Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6. Hidrataz ve esteraz yöntemleriyle deneysel inhibisyon değerleri.

Bileşiği	<i>hCA-I</i> (Hidrataz) IC_{50} (μM)	<i>hCA-II</i> (Hidrataz) IC_{50} (μM)	<i>hCA-I</i> (Esteraz) IC_{50} (μM)	CA-I K_i (μM)	<i>hCA-II</i> (Esteraz) IC_{50} (μM)	CA-II K_i (μM)
2a	4.73	3.6	88	50.29	89.65	67.78
2b	4.19	2.73	Aktive etti	-	Aktive etti	-
2c	5.36	3.74	24.91	14.43	35.25	26.65
2d	5.47	4.58	44.42	25.38	48.15	36.41
2e	5.1	3.81	104.4	59.66	97.0	73.34
2f	4.15	2.56	Aktive etti	-	Aktive etti	-
2g	4.69	3.49	Aktive etti	-	Aktive etti	-

4.5.2. Paraoksonaz PON-1

Deneysel çalışmalar sonucunda elde edilen veriler Tablo 4.7’de verilmiştir. Serinin tüm bileşiklerinin PON-1 enzimine karşı inhibisyon değerleri IC_{50} (μM) sırayla 14.41, 16.63, 13.28, 14.58, 15.92, 13.99, 14.14 (μM) olarak bulunmuştur. Seride en yüksek inhibisyon değerine sahip bileşiğin ise **2c** olduğu tespit edildi. Teorik hesaplamalar ve moleküler yerleştirme hesaplamalarında benzer bir sonuç elde edilmiştir. **2f** bileşiği

serinin en düşük bağlanma enerjisine (-8.58 kcal/mol) sahip iken, **2c** bileşiğinin bu değere çok yakın bir sonuca sahip olduğunu görüldü (-9.16 kcal/mol). Burada her iki bileşiğin de ortak amino asit kalıntıları ile etkileşime girerek yüksek aktiviteye sahip oldukları söylenebilir.

Öte yandan PON-1 enzimin inhibisyon veya aktivasyon etkinliği günümüzün ciddi araştırma konusudur. Çünkü ne tür etkilerle sonuçlanacağı halen bilinmemekle birlikte, teknolojinin gelişmesiyle ve ilaç geliştirme üzerindeki güncel etkileri araştırıldıkça bu sonuçlar daha da anlam kazanacaktır.

Tablo 4.7. (2a-g) PON-1 enzimin inhibisyon değerleri.

Bileşik	IC ₅₀ (µM)
2a	14.41
2b	16.63
2c	13.28
2d	14.58
2e	15.92
2f	13.99
2g	14.14

Son olarak elde edilen serinin tüm bileşiklerinin *hCA-I* *hCA-II* ve PON-1'e karşı enzim aktivitesi grafikler sırayla EK. C de verilmiştir. **2a-g** bileşiklerinde elde edilen inhibisyon değerleri (IC₅₀ ve Ki değerleri) yukarıdaki Tablo 4.6, Tablo 4.7'de görülmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

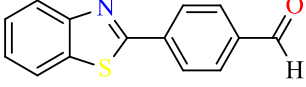
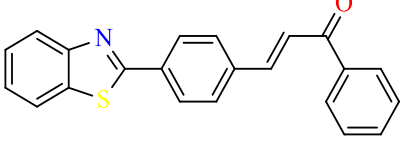
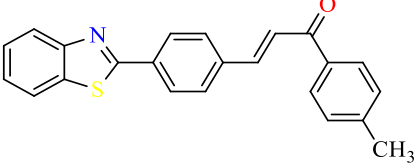
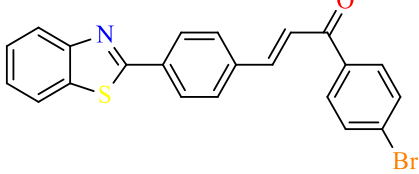
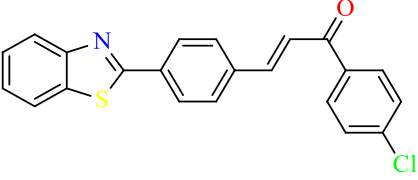
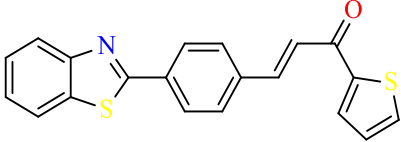
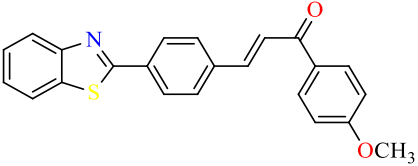
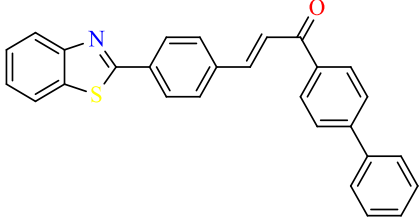
5.1. Sentez ve Karakterizasyon

Sonuç olarak, bu çalışmanın sentez kısmında yedi farklı yeni benzotiyazol kalkon hibrit bileşiği iki basamaklı kısa ve basit bir yöntemle kolaylıkla elde edildi. Bunun için öncelikle 4-(benzo[d]tiyazol-2-il)benzaldehit (**1**) yapısı 2-aminotiyofenol ve tereftalaldehitin etanol içerisinde reflüks edilmesi suretiyle birbiri ardınca gerçekleşen kondenzasyon, halkalaşma ve oksidatif aromatlaşma tepkimeleri sonucunda elde edildi. Ardından **1** nolu bileşiğin farklı metil keton türevleri ile bazik ortamda gerçekleşen Claisen-Schmidt kondenzasyonu sonucunda benzotiyazol kalkon hedef bileşiklerinin (**2a-g**) sentezi başarıyla gerçekleştirildi.

Hedef bileşiklerin sentez sürecinde **1** nolu aldehit fonksiyonel bileşiği için yapılan literatür taramalarında bu tez çalışmasında kullanılan yöntemden daha farklı olan ve daha yüksek verimlerin rapor edildiği yöntemlerin de var olduğu görülmüştür. Ancak bu yöntemlerin denenmesi sonucunda ilk etapta elde edilen ham ürünün yeterince saf olmadığı, saflaştırma işlemi uygulandığında ise çok fazla verim kaybı ile sonuçlandığı görüldü. Sonuç olarak **1** nolu aldehit fonksiyonel bileşiğinin temiz şekilde elde edilmesi için kullanılacak en uygun yöntemin bu çalışmada rapor edilen yöntem olduğu kanaatine varıldı. Hedef bileşiklerin yapılarının karakterizasyonu ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR ve HRMS spektroskopik yöntemleri kullanılarak gerçekleştirildi. Hedef bileşiklerin yapıları incelendiğinde genel olarak benzer moleküler yapıları gösteren spektroskopik veriler elde edildi.

Örnek olarak kalkon bileşiğinin α,β -doymamış sisteminde yer alan olefinik bağın bu bağ üzerinde yer alan hidrojenlerin ¹H-NMR etkileşim sabitlerine ($J:\sim 16$ Hz) bakılarak *trans* (*E*) geometride olduğu anlaşıldı. Elde edilen her bir spektroskopik veri incelendiğinde sentezi gerçekleştirilen hedef bileşiklerin (**2a-g**) yapılarının Tablo 5.1’de verildiği gibi oldukları anlaşılmaktadır.

Tablo 5.1. Sentezlenen bileşiklerin genel yapısı.

Kod	Yapı	Kod	Yapı
1		2d	
2a		2e	
2b		2f	
2c		2g	

5.2. Enzim Aktivitesi Sonuçları

hCA-I ve *hCA-II* enzim aktiviteleri üzerine **2a-g** kodlu benzotiyazol kalkon türevlerinin inhibisyon etkileri incelendi. Yapılan testler sonucunda en güçlü inhibitörün **2f** (*hCA-I*: 4.15 μ M ve *hCA-II*: 2.56 μ M) olduğu saptandı. Bu sonucun güçlü inhibisyon etkisi olmasından dolayı önemli olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda hedef bileşiklerin PON-1 enzimi üzerinde de inhibisyon etkisi incelenerek **2c** kodlu bileşiğin en yüksek inhibisyon değerine sahip bileşik olduğu görüldü. Bu bileşik yapı olarak incelendiğinde metoksi grubunun bu etkiyi ortaya çıkardığı söylenebilir. Diğer yandan **2f** bileşiğinin **2c**'ye yakın inhibisyon değeri ile (IC_{50} : 13.99 μ M) benzer olduğu söylenebilir. Bu bağlamda PON-1 karaciğerde üretilen ve kanda yüksek konsantrasyonlarda bulunan bir enzim olmakla birlikte organofosfat bileşiklerin vücuttan uzaklaştırılmasında kritik bir role sahiptir. İnhibisyon veya aktivasyon

durumuna geçmesi ile birlikte canlılar üzerinde hangi pozitif veya negatif etkileri yaratacağı literatür çalışmalarında halen incelenmektedir. Bu sebeple bu enzimin inhibisyon veya aktivasyonunda kullanılabilecek yapıların gösterildiği literatürün geliştirilmesi oldukça önemlidir.

5.3. DFT Hesaplamalarının Sonuçları

Teorik hesaplamalarda ulaşılan bilgiler B3LYP ve PBE0 teorileri ve def2-SVP ve def2-TZVP temel kümeler kullanılarak elde edildi. Ortam olarak ise gaz fazı, kloroform ve etanol kullanıldı. Hedef bileşikler için yapılan bütün hesaplamalarda enerji boşluk aralığının (Δ_E) B3LYP için yaklaşık olarak 3.41-3.552 eV arasında ve PBE0 teori için 3.752 – 3.901 eV arasında olduğu görüldü. Bu sonuçlar ise literatürdeki benzer yapıdaki bileşiklerin sonuçları ile yakındır. Elde edilen sonuçların beklenen değerlere yakın ve makul olması seçilen B3LYP ve PBE0 teorilerinin incelenen bileşikler için uygun olduğunun bir göstergesidir.

Ayrıca bu hesaplamalarda, bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin açıklanmasında kullanılan önemli bazı moleküler tanımlayıcı parametreler de elde edilmiştir. Bu kapsamda sertlik, molekülün polarize olma kabiliyetinin, yumuşaklık ise elektron alma kabiliyetinin bir ölçüsüdür. Sertlik, nükleofilik indeksi ve dipol moment gibi değerlerin ilgili bileşiğin enzimin aktif bölgesinde nasıl davrandığı ile ilişkili olduğu ve bu değerlerin enzim inhibisyon mekanizmasının açıklaması için kullanışlı parametreler olduğu literatür çalışmalarında gösterilmiştir [214].

Bir inhibitörün global yumuşaklığı, enzime bağlanma ve işlevini engelleme yeteneğini etkileyebilir. Yüksek global yumuşaklığa sahip bir molekülün elektron transferleri yoluyla enzimle etkileşime girerek işlevini bozacak şekilde elektronik değişiklikler geçirme olasılığı daha yüksektir. Seride öne çıkan **2c** ve **2f** bileşiklerine ait global yumuşaklık değerleri farklı çözücüler içerisinde sırasıyla, B3LYP için 0.5630 - 0.5758, 0.572 - 0.583 arasında, PBE0 için 0.5126 - 0.5234, 0.5204 - 0.5310 arasında olduğu görülmüştür. Ayrıca, enzim inhibisyon aktivitesinde öne çıkan bileşiklerden **2c** ve **2f**, Tablo 4.1'den görülebileceği gibi farklı teori ve temel kümelerin sonuçlarıyla karşılaştırıldığında **2c** bileşiğinin enerji boşluk değeri $\Delta_E = 3.552$ (ev), **2f** bileşiğinin ise $\Delta_E = 3.493$ (ev), olduğu anlaşılmaktadır. Bu sonuçlar ise diğer bileşiklerden farklı olarak B3LYP teorisinin def-2 TZVP temel kümesinden elde edilen diğer parametreler ile birlikte daha uygun ve kabul edilebilirdir. Bu enerji değerleri arasındaki fark,

inhibitörün bağlanma afinitesini değiştirerek özelliklerini etkilemiştir. Ayrıca Ek E. kısmında verilen tablolardan da görüleceği üzere **2c** bileşiği, enzim üzerindeki Zn^{2+} merkezine veya elektrofilik bölgeye saldırı potansiyelini tanımlayabilecek en yüksek nükleofilik indeks değerine sahiptir. Diğer yandan **2f** bileşiğinin dipol moment değerleri de incelenen diğer bileşiklerin arasında en büyük değere sahiptir ve bu durumun enzimin polar kalıntılarına bağlanma potansiyelini artırmada faydalı olduğunu söylenebilir.

5.4. Moleküler Yerleştirme (Docking) Sonuçları

Bu tez kapsamında gerçekleştirilen moleküler yerleştirme çalışmaları başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlarda **2f** bileşiğinin hem *hCA-I* 1AZM hem de *hCA-II* 4IWZ karbonik anhidraz izoenzimleri üzerinde en iyi şekilde etkileşime sahip olduğu görüldü. Bu sonuçlar ayrıca deneysel sonuçlar ile de paralellik göstermektedir. Kuantum hesaplamaları da göz önüne alınarak bileşiğin yapısında bulunan tiyofen halkasının ciddi şekilde inhibisyon etkisini artırdığı görüldü. Bu etkinin ise tiyofen halkası bulunduran yapının kullanılan enzimler ile kritik aminoasit kalıntıları ve diğer gruplarla güçlü ve çeşitli şekillerde etkileşimlere girmesi sonucu olduğu bu çalışmalar sayesinde gösterildi. Sonuç olarak bu tez çalışmada benzotiyazol grubu taşıyan 7 farklı yeni benzotiyazol kalkan türevi hibrit bileşiğin (**2a-g**) sentezi iki basamaklı kısa ve basit bir yöntemle başarılı bir şekilde gerçekleştirildi. 1H -NMR, ^{13}C -NMR, FT-IR ve yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi yöntemleri ile karakterizasyon ve yapı aydınlatma çalışmaları gerçekleştirildi. Ardından elde edilen hedef bileşiklerin insan metabolizmasında oldukça önemli rollere sahip karbonik anhidraz-I, karbonik anhidraz-II ve paraoksonaz-1 enzimleri üzerindeki enzimatik etkileri incelendi. Aynı zamanda elde edilen deneysel sonuçların yorumunu ve etki mekanizmalarının anlaşılmasını kolaylaştırmak için kuantum hesaplamaları ve bilgisayar destekli moleküler yerleştirme çalışmaları yapıldı. Elde edilen **2a-g** bileşiklerinin ve özellikle **2f** yapısının karbonik anhidraz enzim inhibitörü potansiyeli yüksek olduğundan bu enzimlerin aktiviteleri ile ilişkili olan tansiyon, çeşitli kalp rahatsızlıkları ve glukoma vb. hastalıklarda daha ileri tetkiklerin ardından tedavi amaçlı olarak kullanılabilir. Ancak paraoksonaz enzimi üzerine etki eden bileşiklerin hangi metabolik sonuçlara yol açacağı henüz tam olarak bilinmediğinden bu süreçlerde dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

- [1] Maleki, S.J., Crespo, J.F. and Cabanillas, B. (2019) Anti-inflammatory effects of flavonoids. *Food Chemistry*, **299**, 125124. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125124>
- [2] Panche, A.N., Diwan, A.D. and Chandra, S.R. (2016) Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, **5**, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- [3] Bazzaro, M., Anchoori, R.K., Mudiam, M.K.R., Issaenko, O., Kumar, S., Karanam, B. Lin, Z., Vogel, R., Gavioli, R., Destro, F., Ferretti, V., Roden, R., Khani S. (2011) α,β -Unsaturated carbonyl system of chalcone-based derivatives is responsible for broad inhibition of proteasomal activity and preferential killing of human papilloma virus (HPV) positive cervical cancer cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, **54**, 449–56. <https://doi.org/10.1021/jm100589p>
- [4] Durgapal, S.D., Soni, R., Umar, S., Suresh, B. and Soman, S.S. (2018) 3-Aminomethyl pyridine chalcone derivatives: design, synthesis, DNA binding and cytotoxic studies. *Chemical Biology & Drug Design*, **92**, 1279–87. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13189>
- [5] Kumar, R., Arora, J., Prasad, A.K., Islam, N., Verma, A.K. (2013) Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidine chalcones. *Medicinal Chemistry Research*, **22**, 5624–31. <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0555-y>
- [6] Li, W., Xu, F., Shuai, W., Sun, H., Yao, H., Ma, C., Xu, S., Yao, H., Zhu, Z., Yang, D., Chen, Z., Xu, J. (2019) Discovery of novel quinoline–chalcone derivatives as potent antitumor agents with microtubule polymerization inhibitory activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, American Chemical Society. **62**, 993–1013. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01755>
- [7] Gezegen, H., Dingil, A., Ceylan, M. (2010) Three-step synthesis of 2,4-diaryl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **47**, 1017–24. <https://doi.org/10.1002/jhet.409>
- [8] Farooq, S., Ngaini, Z., Daud, A.I., Khairul, W.M. (2022) Microwave assisted synthesis and antimicrobial activities of carboxylpyrazoline derivatives: molecular docking and DFT influence in bioisosteric replacement. *Polycyclic Aromatic Compounds*, Taylor & Francis. **42**, 5422–35. <https://doi.org/10.1080/10406638.2021.1937236>
- [9] Wijayanti, L.W., Swasono, R.T., Lee, W., Jumina, J. (2021) Synthesis and evaluation of chalcone derivatives as novel sunscreen agent. *Molecules*, **26**, 2698. <https://doi.org/10.3390/molecules26092698>

- [10] Kagatkar, S., Sunil, D., Kekuda, D., Satyanarayana, M.N., Kulkarni, S.D., Sudhakar, Y.N. (2023) Pyrene-based chalcones as functional materials for organic electronics application. *Materials Chemistry and Physics*, Elsevier B.V. **293**, 126839. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2022.126839>
- [11] Sánchez Vergara, M.E., Canseco Juárez, M.J., Ballinas Indili, R., Carmona Reyes, G., Álvarez Bada, J.R., Álvarez Toledano, C. (2022) Studies on the structure, optical, and electrical properties of doped manganese (III) phthalocyanine chloride films for optoelectronic device applications. *Coatings*, **12**, 246. <https://doi.org/10.3390/coatings12020246>
- [12] Musatat, A.B., Atahan, A., Aksu, M. and Zengin, M. (2022) Employing of 2-Acetylpyridine Based Chalcone as Hg²⁺ Sensing material: experimental and theoretical examination. *Düzce University Journal of Science & Technology Araştırma*, **10**, 2133–43. <https://doi.org/10.29130/dubited.1148897>
- [13] Bryson, H.M., Fulton, B., Benfield, P. (1996) Riluzole. *Drugs*, **52**, 549–63. <https://doi.org/10.2165/00003495-199652040-00010>
- [14] Kumar, M., Chung, S.-M., Enkhtaivan, G., Patel, R. V., Shin, H.-S., Mistry, B.M. (2021) Molecular docking studies and biological evaluation of berberine–benzothiazole derivatives as an anti-Influenza agent via blocking of neuraminidase. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 2368. <https://doi.org/10.3390/ijms22052368>
- [15] Wang, Y., Li, P., Jiang, S., Chen, Y., Su, S., He, J., Chen, M., Zhang, J., Xu, W., H, Ming., Xue, W. (2019) Synthesis and antibacterial evaluation of novel chalcone derivatives containing a benzothiazole scaffold. *Monatshefte Für Chemie - Chemical Monthly*, **150**, 1147–54. <https://doi.org/10.1007/s00706-019-02399-2>
- [16] Prajapat, P. (2018) New Benzothiazole-Thiazolidinone hybrids containing phthalimidoxy and ethoxyphthalimide: design, synthesis and pharmacological assay. *Organic & Medicinal Chemistry International Journal*, **5**, 1–7. <https://doi.org/10.19080/OMCIJ.2018.05.555673>
- [17] Catalano, A., Carocci, A., Defrenza, I., Muraglia, M., Carrieri, A., Van Bambeke, F., Rosato, A., Corbo, F., Franchini, C. (2013) 2-Aminobenzothiazole derivatives: search for new antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Elsevier Masson SAS. **64**, 357–64. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.03.064>
- [18] Das, P., Srivastav, A.K., Muthukannan, M.R. (2021) a Study on molecular targeted approaches to cancer therapy and the role of chalcones in chemoprevention. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, **8**, 2021.
- [19] heng, X.-J., Li, C.-S., Cui, M.-Y., Song, Z.-W., Bai, X.-Q., Liang, C.-W., Wang, H.Y., Zhang, T.Y. (2020) Synthesis, biological evaluation of benzothiazole derivatives bearing a 1,3,4-oxadiazole moiety as potential anti-oxidant and anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Elsevier. **30**, 127237. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127237>

- [20] Cindrić, M., Sović, I., Mioč, M., Hok, L., Boček, I., Roškarić, P., Butković, K., Kleiner, I.M., Starčević, K., Vianello, R., Kralj, M., Hranjec, M. (2019) Experimental and computational study of the antioxidative potential of novel nitro and amino substituted benzimidazole/benzothiazole-2-carboxamides with antiproliferative activity. *Antioxidants*, **8**, 477. <https://doi.org/10.3390/antiox8100477>
- [21] Kumar, V.K., Puli, V. swamy, Prasad, K. and Sridhar, G. (2021) Synthesis and biological evaluation of chalcone linked structural modified benzothiazole-imidazopyridine derivatives as anticancer agents. *Chemical Data Collections*, Elsevier B.V. **33**, 100696. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2021.100696>
- [22] Xu, S., Sun, L., Dick, A., Zalloum, W.A., Huang, T., Meuser, M.E., Zhang, X., Tao, Y., Cherukupalli, S., Ding, D., Ding, X., Gao, S., Jiang, X., Kang, D., Clercq, E., Pannecouque, C., Cocklin, C., Liu, C., Zhan, P. (2022) Design, synthesis, and mechanistic investigations of phenylalanine derivatives containing a benzothiazole moiety as HIV-1 capsid inhibitors with improved metabolic stability. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Elsevier Masson SAS. **227**, 113903. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113903>
- [23] U Ujan, R., Saeed, A., Ashraf, S., Channar, P.A., Abbas, Q., Rind, M.A., Abbase, Q., Hassanf, M., Razaf, H., Seo, S. El-Seedi, H. (2021) Synthesis, computational studies and enzyme inhibitory kinetics of benzothiazole-linked thioureas as mushroom tyrosinase inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, **39**, 7035–43. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1804459>
- [24] Shainyan, B.A., Zhilitskaya, L. V., Yarosh, N.O. (2022) Synthetic approaches to biologically active C-2-substituted benzothiazoles. *Molecules*, **27**, 2598. <https://doi.org/10.3390/molecules27082598>
- [25] Supuran, C.T., Scozzafava, A. (2000) Carbonic anhydrase inhibitors and their therapeutic potential. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **10**, 575–600. <https://doi.org/10.1517/13543776.10.5.575>
- [26] Draganov, D.I., La Du, B.N. (2004) Pharmacogenetics of paraoxonases: a brief review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **369**, 78–88. <https://doi.org/10.1007/s00210-003-0833-1>
- [27] Kostanecki, S., Tambor, J. (1899) Ueber die sechs isomeren Monooxybenzalacetophenone (Monooxychalkone). *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **32**, 1921–6. <https://doi.org/10.1002/cber.18990320293>
- [28] Solomons, TWG., Fryhle, CB. (2002). *Organik Kimya 7*. (Çev. G. Oktay, ve Y. Yıldırım.) Literatür Yayıncılık.
- [29] Zhang, Z., Wang, Y., Wang, M., Lu, J., Zhang, C., Li, L., Jiang, J., Wang, F. (2016) The cascade synthesis of α,β -unsaturated ketones via oxidative C–C coupling of ketones and primary alcohols over a ceria catalyst. *Catalysis Science & Technology*, **6**, 1693–700. <https://doi.org/10.1039/C5CY01607J>
- [30] Fang, X., Yang, B., Cheng, Z., Zhang, P., Yang, M. (2014) Synthesis and antimicrobial activity of novel chalcone derivatives. *Research on Chemical Intermediates*, **40**, 1715–25. <https://doi.org/10.1007/s11164-013-1076-5>

- [31] Vashishtha, M., Mishra, M., Shah, D.O. (2015) Study on catalytic property of NaOH-cationic surfactant solutions for efficient, green and selective synthesis of flavanone. *Journal of Molecular Liquids*, Elsevier B.V. **210**, 151–9. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.02.017>
- [32] Mirjalilia, B., Bamoniri, A., Alipour, M., Zarchia, M. (2008) Zr(HSO₄)₄/SiO₂ as an efficient alternative catalyst for the claisen-schmidt condensation. *Zeitschrift Für Naturforschung B*, **63**, 1421–4. <https://doi.org/10.1515/znb-2008-1213>
- [33] Halpani, C.G., Mishra, S. (2020) Lewis acid catalyst system for claisen-schmidt reaction under solvent free condition. *Tetrahedron Letters*, Elsevier Ltd. **61**, 152175. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152175>
- [34] Zhao, Q., Wang, G., Liao, F., Sha, Y., Xu, F., Li, C., Li, Z., Cao, Y. (2021) Ionic liquid catalyzed solvent-free synthesis of chalcone and its derivatives under mild conditions. *Chinese Journal of Chemical Engineering*, Chemical Industry and Engineering Society of China. **33**, 160–6. <https://doi.org/10.1016/j.cjche.2020.09.013>
- [35] Álvarez, M., Crivoi, D., Medina, F., Tichit, D. (2019) Synthesis of chalcone using LDH/graphene nanocatalysts of different compositions. *ChemEngineering*, **3**, 29. <https://doi.org/10.3390/chemengineering3010029>
- [36] Ekanayake, U.G.M., Weerathunga, H., Weerasinghe, J., Waclawik, E.R., Sun, Z., MacLeod, J.M., O'Mullane, A., Ostrikov, K. (2022) Sustainable claisen-schmidt chalcone synthesis catalysed by plasma-recovered MgO nanosheets from seawater. *Sustainable Materials and Technologies*, Elsevier B.V. **32**, e00394. <https://doi.org/10.1016/j.susmat.2022.e00394>
- [37] Karaman, I., Gezen, H., Gürdere, M.B., Dingil, A., Ceylan, M. (2010) Screening of biological activities of a series of chalcone derivatives against human pathogenic microorganisms. *Chemistry & Biodiversity*, **7**, 400–8. <https://doi.org/10.1002/cbdv.200900027>
- [38] Siddiqui, Z.N., Musthafa, T.N.M. (2011) An efficient and novel synthesis of chromonyl chalcones using recyclable Zn(l-proline)₂ catalyst in water. *Tetrahedron Letters*, Elsevier Ltd. **52**, 4008–13. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.05.118>
- [39] Delgado-Rivera, S.M., Pérez-Ortiz, G.E., Molina-Villarino, A., Morales-Fontán, F., García-Santos, L.M., González-Albó, A.M. Guadalupe, A., Montes-González, I. (2017) Synthesis and characterization of novel ferrocenyl chalcone ammonium and pyridinium salt derivatives. *Inorganica Chimica Acta*, **468**, 245–51. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.07.050>
- [40] Ahmad, M.R., Girija Sastry, V., Bano, N., Anwar, S., Vali, S. (2011) Conventional and microwave assisted synthesis of chalcones and their biological evaluation. *International Journal of Chemical Sciences*, **9**, 1441–50.
- [41] Bhadke, P.K., Pahlkar, A.R., Gadkari, Y.U., Naik, J.M., Telvekar, V.N. (2022) Eco-friendly and efficient greener process for the synthesis of chalcones and pyrazolones using the supramolecular catalyst β-cyclodextrin. *Organic Preparations and Procedures International*, Taylor & Francis. **54**, 363–9. <https://doi.org/10.1080/00304948.2022.2034462>

- [42] Siddiqui, Z.N. (2019) A convenient synthesis of coumarinyl chalcones using HClO₄-SiO₂: A green approach. *Arabian Journal of Chemistry*, **12**, 2788–97. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.06.013>
- [43] Chaker, H., Ferouani, G., Chikhi, I., Djennas, M., Fourmentin, S. (2021) A novel statistical approach for the synthesis of chalcones via claisen-schmidt condensation catalyzed by Pd nanoparticles modified mesoporous TiO₂ as an efficient heterogeneous catalyst. *Colloid and Interface Science Communications*, Elsevier B.V. **43**, 100461. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2021.100461>
- [44] Kumar, A., Rout, L., Achary, L.S.K., Mohanty, S.K., Nayak, P.S., Barik, B. Dash, P. (2021) Solvent free synthesis of chalcones over graphene oxide-supported MnO₂ catalysts synthesized via combustion route. *Materials Chemistry and Physics*, Elsevier B.V. **259**, 124019. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2020.124019>
- [45] Rullah, K., Mohd Aluwi, M.F.F., Yamin, B.M., Juan, J.C., Wai, L.K. (2019) Palladium-catalysed cross-coupling reactions for the synthesis of chalcones. *Asian Journal of Organic Chemistry*, **8**, 1174–93. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201900297>
- [46] Samimi, H.A., Kiyani, H., Shams, Z. (2013) Stereo-controlled deamination of ketoaziridines using Ph₃P/I₂. *Journal of Chemical Research*, **37**, 282–4. <https://doi.org/10.3184/174751913X13646666428217>
- [47] Samimi, H.A., Salehi, E., Dadvar, F. (2014) N-bromosuccinimide/cerium ammonium nitrate: an efficient reagent for stereo-controlled deamination of ketoaziridines. *Journal of Chemical Research*, **38**, 731–3. <https://doi.org/10.3184/174751914X14176157994656>
- [48] Yoo, B.-W., Kim, S.-H., Kim, J.-H. (2010) A mild, efficient, and selective debromination of vic-dibromides to alkenes with Cp₂TiCl₂/Ga System. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **31**, 2757–8. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2010.31.10.2757>
- [49] Yoo, B.-W., Kim, S.-H., Min, G.-H. (2012) Efficient and selective debromination of vic-dibromides to alkenes using COCl₂·6H₂O/Indium system. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **33**, 27–8. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2012.33.1.27>
- [50] Yoo, B.W., Kim, S.H., Park, Y.K. (2012) Facile and efficient method for the debromination of vic -dibromides to alkenes with BiCl₃/Ga System. *Synthetic Communications*, **42**, 1632–6. <https://doi.org/10.1080/00397911.2010.542568>
- [51] Yoo, B.W., Lee, S.J., Park, Y.K., Choi, J.Y., Ahn, Y.S. (2013) Efficient and selective debromination of vic-dibromides to alkenes with NbCl₅/Indium System. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **34**, 1951–2. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2013.34.7.1951>
- [52] Chen, W., Wang, L., Wang, D., Zhang, J., Sun, C., Xu, C. (2016) Recognizing a limitation of the TBLC-activated peroxide system on low-temperature cotton bleaching. *Carbohydrate Polymers*, Elsevier Ltd. **140**, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.12.013>

- [53] Tanaka, S., Kon, Y., Nakashima, T., Sato, K. (2014) Chemoselective hydrogen peroxide oxidation of allylic and benzylic alcohols under mild reaction conditions catalyzed by simple iron-picolinate complexes. *RSC Advances*, Royal Society of Chemistry, **4**, 37674. <https://doi.org/10.1039/C4RA05819D>
- [54] Luzzio, F.A., Fitch, R.W., Moore, W.J., Mudd, K.J. (1999) A Facile oxidation of alcohols using pyridinium chlorochromate/silica gel. *Journal of Chemical Education*, **76**, 974. <https://doi.org/10.1021/ed076p974>
- [55] Y Yu, Y., Liu, C., Fan, X., Wei, Y., Lin, R., Yao, Y., Shi, M., Wang, N., Yu, X. (2022) A cascade catalytic system of photocatalytic oxidation based on Cu@PCN-222(Ni) and enzyme catalysis for the synthesis of chalcone compounds in one pot. *Journal of Catalysis*, Elsevier Inc. **415**, 102–111. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2022.10.008>
- [56] Lauber, M.B., Stahl, S.S. (2013) Efficient aerobic oxidation of secondary alcohols at ambient temperature with an ABNO/NO_x catalyst system. *ACS Catalysis*, **3**, 2612–6. <https://doi.org/10.1021/cs400746m>
- [57] Moriyama, K., Takemura, M., Togo, H. (2014) Selective oxidation of alcohols with alkali metal bromides as bromide catalysts: experimental study of the reaction mechanism. *The Journal of Organic Chemistry*, **79**, 6094–104. <https://doi.org/10.1021/jo5008064>
- [58] El-Batta, A., Jiang, C., Zhao, W., Anness, R., Cooksy, A.L., Bergdahl, M. (2007) Wittig reactions in water media employing stabilized ylides with aldehydes. synthesis of α,β -unsaturated esters from mixing aldehydes, α -bromoesters, and Ph₃P in Aqueous NaHCO₃. *The Journal of Organic Chemistry*, **72**, 5244–59. <https://doi.org/10.1021/jo070665k>
- [59] Kolb, M. (1993) One-Pot, fluoride-promoted wittig reaction. *Synthetic Communications*, **23**, vii–vii. <https://doi.org/10.1080/00397919308020392>
- [60] Leung, P., Teng, Y., Toy, P. (2010) Rasta resin-PPh₃ and its use in chromatography-free wittig reactions. *Synlett*, **2010**, 1997–2001. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1258130>
- [61] Teng, Y., Lu, J., Toy, P.H. (2012) Rasta resin-PPh₃-NBnPr₂ and its use in one-pot wittig reaction cascades. *Chemistry - An Asian Journal*, **7**, 351–9. <https://doi.org/10.1002/asia.201100721>
- [62] Xu, C., Chen, G., Fu, C., Huang, X. (1995) The wittig reaction of stable ylide with aldehyde under microwave irradiation: synthesis of ethyl cinnamates. *Synthetic Communications*, **25**, 2229–33. <https://doi.org/10.1080/00397919508011778>
- [63] Miyaura, N., Suzuki, A. (1995) Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chemical Reviews*, **95**, 2457–83. <https://doi.org/10.1021/cr00039a007>
- [64] Eddarir, S., Cotellet, N., Bakkour, Y., Rolando, C. (2003) An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction. *Tetrahedron Letters*, **44**, 5359–63. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)01140-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01140-7)

- [65] Ando, K., Takama, D. (2020) Stereoselective synthesis of trisubstituted (Z)-alkenes from ketones via the julia–kocienski olefination using 1-methyl- and 1-tert-butyl-1H-tetrazol-5-yl alkyl sulfones. *Organic Letters*, **22**, 6907–10. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02440>
- [66] Kumar, A., Sharma, S., Tripathi, V.D., Srivastava, S. (2010) Synthesis of chalcones and flavanones using julia–kocienski olefination. *Tetrahedron*, Elsevier Ltd. **66**, 9445–9. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.09.089>
- [67] Sharma, A., Saraswat, A. (2021) Overview on cumulative synthetic approaches for chalcone based functionalized scaffolds. *Journal of the Indian Chemical Society*, Elsevier Ltd. **98**, 100028. <https://doi.org/10.1016/j.jics.2021.100028>
- [68] Ceylan, M., Gürdere, M.B., Gezegen, H., Budak, Y. (2010) Potassium–tertiary butoxide–assisted addition of thioglicolic acid to chalcone derivatives under solvent-free conditions. *Synthetic Communications*, **40**, 2598–606. <https://doi.org/10.1080/00397910903291129>
- [69] Xie, H., Ban, S., Liu, J., Li, Q. (2012) Highly enantioselective michael addition of cyclic ketones to chalcones catalyzed by pyrrolidine-based imides. *Tetrahedron Letters*, Elsevier Ltd. **53**, 3865–8. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.05.106>
- [70] Martelli, L., Vieira, L., Paixão, M.W., Zukerman-Schpector, J., de Souza, J.O., Aguiar, A., Oliva, G., Guido, R., Correa, A. (2019) Organocatalytic asymmetric vinylogous 1,4-addition of α,α -dicyanoolefins to chalcones under a bio-based reaction media: discovery of new michael adducts with antiplasmodial activity. *Tetrahedron*, **75**, 3530–42. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.05.022>
- [71] Nair, D., Pavashe, P., Namboothiri, I.N.N. (2018) 1,3-Dipolar cycloaddition of chalcones and arylidene-1,3-dicarbonyls with diazosulfone for the regioselective synthesis of functionalized pyrazoles and pyrazolines. *Tetrahedron*, Elsevier Ltd. **74**, 2716–24. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.04.030>
- [72] Kalirajan, R., Sivakumar, U.S., Jubie, S., Gowramma, B., Suresh, B. (2009) Synthesis and biological evaluation of some heterocyclic derivatives of chalcones. *International Journal of ChemTech Research*, **1**, 27–34.
- [73] Gezegen, H., Gürdere, M.B., Dinçer, A., Özbek, O., Koçyiğit, Ü.M., Taslimi, P., Tüzün, B., Budak, Y., Ceylan, M. (2021) Synthesis, molecular docking, and biological activities of new cyanopyridine derivatives containing phenylurea. *Archiv Der Pharmazie*, **354**, 1–12. <https://doi.org/10.1002/ardp.202000334>
- [74] C Chen, C., Lu, M., Liu, Z., Wan, J., Tu, Z., Zhang, T. Yan, M. (2013) Synthesis and evaluation of 2-amino-4H-pyran-3-carbonitrile derivatives as anti-tubercular agents. *Open Journal of Medicinal Chemistry*, **03**, 128–35. <https://doi.org/10.4236/ojmc.2013.34015>
- [75] Kahriman, N., Serdaroğlu, V., Peker, K., Aydın, A., Usta, A., Fandaklı, S., Yaylı, N. (2019) Synthesis and biological evaluation of new 2,4,6-trisubstituted pyrimidines and their N-alkyl derivatives. *Bioorganic Chemistry*, Elsevier. **83**, 580–94. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.10.068>
- [76] Smith, M.B., March, J. (2006) March's Advanced Organic Chemistry (6. Baskı). John Wiley & Sons Inc

- [77] Tang, F., Tang, L., Guan, Z., He, Y.-H. (2018) Intermolecular [2+2] photocycloaddition of chalcones with 2,3-dimethyl-1,3-butadiene under neat reaction conditions. *Tetrahedron*, Elsevier Ltd. **74**, 6694–703. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.09.060>
- [78] Jiang, Y., López-Arteaga, R., Weiss, E.A. (2022) Quantum dots photocatalyze intermolecular [2+2] cycloadditions of aromatic alkenes adsorbed to their surfaces via van der waals interactions. *Journal of the American Chemical Society*, **144**, 3782–6. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c00833>
- [79] Ramkumar, V., Kamachiyappan, P., Manjunath, R., Balamurugan, S., Ashokkumar, A., Ashraf Ali, M.K. Kim, S. (2022) Simple chalcone-based chemosensor for colorimetric naked-eye detection of Al³⁺ and Cu²⁺ ions. *Optical Materials*, Elsevier B.V. **123**, 111881. <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2021.111881>
- [80] Asiri, A.M., Al-Amari, M.M., Khan, S.A. (2020) Synthesis of nitrogen containing chalcone: A highly sensitive and selective fluorescent chemosensor for the Fe³⁺ metal ion in aqueous media. *Journal of Fluorescence*, Journal of Fluorescence. **30**, 969–74. <https://doi.org/10.1007/s10895-020-02534-x>
- [81] Zhan, W., Zhou, R., Mao, P., Yuan, C., Zhang, T., Liu, Y. Tian, J., Wang, H., Xue, W. (2023) Synthesis, antifungal activity and mechanism of action of novel chalcone derivatives containing 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole. *Molecular Diversity*, Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s11030-022-10593-4>
- [82] Shahin, M., AbdAlhafiz, A., Abouzid, K., Mehanna, W. (2022) Synthesis, biological evaluation and in-silico ADME study of novel hybridized benzimidazole-chalcone compounds with potential antimicrobial activity. *Archives of Pharmaceutical Sciences Ain Shams University*, **6**, 29–36. <https://doi.org/10.21608/aps.2022.126565.1083>
- [83] Musatat, A.B., Kılıçcioğlu, İ., Kurman, Y., Dülger, G., Alpay, M., Yağcı, R., Atahan, A., Durmuş, S. (2023) Antimicrobial, antiproliferative effects and docking studies of methoxy group enriched coumarin-chalcone hybrids. *Chemistry & Biodiversity*,. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200973>
- [84] Boddiboyena, R., Reddy, G.N., Seelam, N., Sarma, M., Gudisela, M. reddy. (2022) Design, synthesis, anticancer evaluation, molecular docking, and in silico ADME analysis of novel chalcones incorporated indole-pyrimidine derivatives as promising anticancer agents. *Chemical Data Collections*, **39**, 100852. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2022.100852>
- [85] Tan, Q., He, L., Zhang, S., He, Z., Liu, W., Zhang, L., Guan, L., Wang, S. (2022) Design, synthesis, and biological activity of chalcone analogs containing 4-phenylquinolin and benzohydrazide. *Chemistry & Biodiversity*, **19**. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100610>
- [86] Gençer, N., Bilen, Ç., Demir, D., Atahan, A., Ceylan, M., Küçükislamoğlu, M. (2013) In vitro inhibition effect of some chalcones on erythrocyte carbonic anhydrase I and II. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, **41**, 384–8. <https://doi.org/10.3109/21691401.2012.761226>

- [87] Sönmez, F., Akgün, E., Şahin, Z. (2022) Synthesis, DPPH and ABTS activity of novel furfuryl-chalcone derivatives. *Journal of Science SAUJS*, **26**, 1224–32. <https://doi.org/10.16984/saufenbilder.1119766>
- [88] Miller, S.C., Mofford, D.M., Adams, S.T. (2018) Lessons learned from luminous luciferins and latent luciferases. *ACS Chemical Biology*, **13**, 1734–40. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.7b00964>
- [89] Lee, C.L., Lam, Y., Lee, S.-Y. (2001) Solid-phase combinatorial synthesis of benzothiazole and 2,3-dihydro-[1,5]-benzothiazepine derivatives. *Tetrahedron Letters*, **42**, 109–11. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)01896-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)01896-7)
- [90] Shafi, S., Mahboob Alam, M., Mulakayala, N., Mulakayala, C., Vanaja, G., Kalle, A.M., Pallu, R., Alam, M. (2012) Synthesis of novel 2-mercapto benzothiazole and 1,2,3-triazole based bis-heterocycles: their anti-inflammatory and anti-nociceptive activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **49**, 324–33. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.01.032>
- [91] Milinkevich, K.A., Ye, L., Kurth, M.J. (2008) Synthesis of 5-(thiazol-5-yl)-4,5-dihydroisoxazoles from 3-chloropentane-2,4-dione. *Journal of Combinatorial Chemistry*, **10**, 521–5. <https://doi.org/10.1021/cc800033m>
- [92] Liu, H.L., Hoff, B.H., Berg, T.C., Anthonsen, T. (2001) Synthesis of the antistroke drug lubeluzole and its enantiomer. lipase-catalyzed resolution of chiral building block. *Chirality*, Wiley-Liss, Inc. **13**, 135–139. [doi:10.1002/1520-636X\(2001\)13:3<135::AID-CHIR1010>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1520-636X(2001)13:3<135::AID-CHIR1010>3.0.CO;2-D)
- [93] Xue, C., Lin, T.Y., Chang, D., Guo, Z. (2017) Thioflavin T as an amyloid dye: fibril quantification, optimal concentration and effect on aggregation. *Royal Society Open Science*, **4**, 160696. <https://doi.org/10.1098/rsos.160696>
- [94] Gade Malmos, K., Blancas-Mejia, L.M., Weber, B., Buchner, J., Ramirez-Alvarado, M., Naiki, H., Otzen, D. (2017) ThT 101: a primer on the use of thioflavin T to investigate amyloid formation. *Amyloid: The International Journal of Experimental and Clinical Investigation: The Official Journal of the International Society of Amyloidosis*, **24**, 1–16. <https://doi.org/10.1080/13506129.2017.1304905>
- [95] Aliyan, A., Cook, N.P., Martí, A.A. (2019) Interrogating amyloid aggregates using fluorescent probes. *Chemical Reviews*, **119**, 11819–56. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00404>
- [96] Freire, S., de Araujo, M.H., Al-Soufi, W., Novo, M. (2014) Photophysical study of thioflavin T as fluorescence marker of amyloid fibrils. *Dyes and Pigments*, **110**, 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2014.05.004>
- [97] Sharma, P.C., Sinhmar, A., Sharma, A., Rajak, H., Pathak, D.P. (2013) Medicinal significance of benzothiazole scaffold: an insight view. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **28**, 240–66. <https://doi.org/10.3109/14756366.2012.720572>
- [98] Bahrami, K., Mehdi Khodaei, M., Naali, F. (2008) Mild and highly efficient method for the synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzothiazoles. *Journal of Organic Chemistry*, **73**, 6835–7. <https://doi.org/10.1021/jo8010232>

- [99] Bahrami, K., Khodaei, M.M., Nejati, A. (2010) Synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles, 2-substituted benzimidazoles and 2-substituted benzothiazoles in SDS micelles. *Green Chemistry*, **12**, 1237–41. <https://doi.org/10.1039/c000047g>
- [100] Ghashang, M. (2014) Bismuth nitrate as an efficient catalyst for the preparation of 2-arylbenzothiazole derivatives. *Research on Chemical Intermediates*, **40**, 1669–74. <https://doi.org/10.1007/s11164-013-1072-9>
- [101] Praveen, C., Nandakumar, A., Dheen Kumar, P., Muralidharan, D., Perumal, P.T. (2012) ChemInform Abstract: Microwave-assisted one-pot synthesis of benzothiazole and benzoxazole libraries as analgesic agents. *ChemInform*, **43**, no-no. <https://doi.org/10.1002/chin.201238120>
- [102] Abdollahi-Alibeik, M., Poorirani, S. (2009) Perchloric acid-doped polyaniline as an efficient and reusable catalyst for the synthesis of 2-substituted benzothiazoles. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **184**, 3182–90. <https://doi.org/10.1080/10426500802705453>
- [103] Ke, S., Wei, Y., Yang, Z., Wang, K., Liang, Y., Shi, L. (2013) Novel cycloalkylthiophene-imine derivatives bearing benzothiazole scaffold: Synthesis, characterization and antiviral activity evaluation. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Elsevier Ltd. **23**, 5131–4. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.07.023>
- [104] Mokhir, A.A., Domasevich, K.V., Kent Dalley, N., Kou, X., Gerasimchuk, N.N., Gerasimchuk, O.A. (1999) Syntheses, crystal structures and coordination compounds of some 2-hetarylcyanoximes. *Inorganica Chimica Acta*, **284**, 85–98. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(98\)00290-4](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(98)00290-4)
- [105] Raghavendra, G.M., Ramesha, A.B., Revanna, C.N., Nandeesh, K.N., Mantelingu, K., Rangappa, K.S. (2011) One-pot tandem approach for the synthesis of benzimidazoles and benzothiazoles from alcohols. *Tetrahedron Letters*, Elsevier Ltd. **52**, 5571–4. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.08.037>
- [106] El-Sharief, A.M.S., Ammar, Y.A., Zahran, M.A., Sabet, H.K. (2004) 1,4-Phenylenediisothiocyanate in the Synthesis of bis-(thiourea, benzothiazole, quinazoline, 1,3-benzoxazine and imidazolidineiminothiones) derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **179**, 267–75. <https://doi.org/10.1080/10426500490274682>
- [107] Racané, L., Kralj, M., Šuman, L., Stojković, R., Tralić-Kulenović, V., Karminski-Zamola, G. (2010) Novel amidino substituted 2-phenylbenzothiazoles: synthesis, antitumor evaluation in vitro and acute toxicity testing in vivo. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **18**, 1038–44. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.12.054>
- [108] Karlsson, H.J., Bergqvist, M.H., Lincoln, P., Westman, G. (2004) Syntheses and DNA-binding studies of a series of unsymmetrical cyanine dyes: structural influence on the degree of minor groove binding to natural DNA. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **12**, 2369–84. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.02.006>
- [109] Kumar, K.R., Satyanarayana, P.V. V., Srinivasa Reddy, B. (2013) NaHSO₄-SiO₂-promoted solvent-free synthesis of benzoxazoles, benzimidazoles, and benzothiazole derivatives. *Journal of Chemistry*, **2013**, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2013/151273>

- [110] Nadaf, R., Siddiqui, S., Daniel, T., Lahoti, R., Srinivasan, K. (2004) Room temperature ionic liquid promoted regioselective synthesis of 2-aryl benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles under ambient conditions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **214**, 155–60. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2003.10.064>
- [111] García-Báez, E. V., Padilla-Martínez, I.I., Tamay-Cach, F., Cruz, A. (2021) Benzothiazoles from condensation of o-aminothiophenols with carboxylic acids and their derivatives: a review. *Molecules*, **26**, 6518. <https://doi.org/10.3390/molecules26216518>
- [112] Hein, D.W., Alheim, R.J., Leavitt, J.J. (1957) The use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl- and 2-alkyl-substituted benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles 1. *Journal of the American Chemical Society*, **79**, 427–9. <https://doi.org/10.1021/ja01559a053>
- [113] Shi, D.-F., Bradshaw, T.D., Wrigley, S., McCall, C.J., Lelieveld, P., Fichtner, I., Stevens, M. (1996) Antitumor benzothiazoles synthesis of 2-(4-aminophenyl)benzothiazoles and evaluation of their activities against breast cancer cell lines in vitro and in vivo. *Journal of Medicinal Chemistry*, **39**, 3375–84. <https://doi.org/10.1021/jm9600959>
- [114] Njoya, Y., Gellis, A., Crozet, M., Vanelle, P. (2003) Efficient synthesis of new 6-nitrobenzothiazoles using microwave irradiation. *Sulfur Letters*, **26**, 67–75. <https://doi.org/10.1080/0278611031000104970>
- [115] Patel, M.N., Dosi, P.A., Bhatt, B.S. (2012) Nucleic acid interaction and antibacterial behaviours of a ternary palladium(II) complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Elsevier B.V. **86**, 508–14. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.10.077>
- [116] Boger, D.L. (1978) A convenient preparation of 2-substituted benzothiazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, **43**, 2296–7. <https://doi.org/10.1021/jo00405a050>
- [117] Yıldız, I., Yalcin, I., Aki-Sener, E., Ucarturk, N. (2004) Synthesis and structure–activity relationships of new antimicrobial active multisubstituted benzazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **39**, 291–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2003.11.014>
- [118] Liu, W.-H., Chang, J.-X., Liu, Y. (2013) Synthesis and antitumor activity of 5-substituted-2-(pyridyl)benzothiazole compounds. *Yao xue xue bao = Acta pharmaceutica Sinica, China*. **48**, 83–8.
- [119] Arfan, M., Tahira, A., Mannan, A., Fatima, T. (2020) A Facile approach to the synthesis of benzothiazoles from n-protected amino acids. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **56**, 292–7. <https://doi.org/10.1134/S1070428020020190>
- [120] Korkmaz, A., Bursal, E. (2022) Benzothiazole sulfonate derivatives bearing azomethine: Synthesis, characterization, enzyme inhibition, and molecular docking study. *Journal of Molecular Structure*, Elsevier B.V. **1257**, 132641. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132641>

- [121] Zhu, X., Zhang, F., Kuang, D., Deng, G., Yang, Y., Yu, J., Liang, Y. (2020) K₂S as sulfur source and DMSO as carbon source for the synthesis of 2-unsubstituted benzothiazoles. *Organic Letters*, **22**, 3789–93. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00994>
- [122] Ali, R., Siddiqui, N. (2013) Biological aspects of emerging benzothiazoles: a short review. *Journal of Chemistry*, **2013**, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2013/345198>
- [123] Noolvi, M.N., Patel, H.M., Kaur, M. (2012) Benzothiazoles: search for anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Elsevier Masson SAS. **54**, 447–62. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.05.028>
- [124] Saeed, S., Rashid, N., Jones, P.G., Ali, M., Hussain, R. (2010) Synthesis, characterization and biological evaluation of some thiourea derivatives bearing benzothiazole moiety as potential antimicrobial and anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Elsevier Masson SAS. **45**, 1323–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.016>
- [125] Nimbalkar, S.D. (2009) Synthesis and anti-inflammatory activity of Some novel 3-(6-Substituted-1, 3-benzothiazole-2-yl)- 2-[(4-substituted phenyl) amino] methyl] quinazolines-4 (3H)-ones. **1**, 1055–62.
- [126] Skok, Ž., Barančoková, M., Benek, O., Cruz, C.D., Tammela, P., Tomašič, T., Zidar, N., Mašič, L., Zega, A., Stevenson, C., Mundy, J., Lawson, D., Maxwell, A., Kikelj, D., Ilas, J. (2020) Exploring the chemical space of benzothiazole-based DNA gyrase B inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **11**, 2433–40. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.0c00416>
- [127] Karaca, Ş., Osmaniye, D., Sağlık, B.N., Levent, S., Ilgın, S., Özkay, Y., Karaburun, A., Kaplancıklı, Z., Gundogdu-Karaburun, N. (2022) Synthesis of novel benzothiazole derivatives and investigation of their enzyme inhibitory effects against Alzheimer's disease. *RSC Advances*, **12**, 23626–36. <https://doi.org/10.1039/D2RA03803J>
- [128] Gurung, N., Ray, S., Bose, S., Rai, V. (2013) A Broader View: Microbial enzymes and their relevance in industries, medicine, and beyond. *BioMed Research International*, **2013**, 1–18. <https://doi.org/10.1155/2013/329121>
- [129] Bennett, T.P., (1967) Modern topics in biochemistry structure and function of biological molecules, Macmillan.
- [130] Buckner, C.A., Lafrenie, R.M., Dénommée, J.A., Caswell, J.M., Want, D.A. (2018) Complementary and alternative medicine use in patients before and after a cancer diagnosis. *Current Oncology (Toronto, Ont)*, **25**, e275–81. <https://doi.org/10.3747/co.25.3884>
- [131] Smith, K.S., Ferry, J.G. (2000) Prokaryotic carbonic anhydrases. *FEMS Microbiology Reviews*, **24**, 335–66. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2000.tb00546.x>
- [132] Murakami, H., Sly, W.S. (1987) Purification and characterization of human salivary carbonic anhydrase. *Journal of Biological Chemistry*, **262**, 1382–8. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)75797-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)75797-4)

- [133] Bayram, T., Arslan, O., Ugras, H.I., Cakir, U., Ozensoy, O. (2007) Purification of carbonic anhydrase from dog erythrocytes and investigation of in vitro inhibition by various compounds. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* p. 739–44. <https://doi.org/10.1080/14756360601114312>
- [134] Chegwiddden, W.R., Carter, N.D. (2000) Introduction to the carbonic anhydrases. *The Carbonic Anhydrases*, Birkhäuser Basel, Basel. p. 13–28. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-8446-4_2
- [135] Supuran, C.T., Capasso, C. (2015) The η -class carbonic anhydrases as drug targets for antimalarial agents. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **19**, 551–63. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.991312>
- [136] Di Fiore, A., Supuran, C.T., Scaloni, A., De Simone, G. (2020) Human carbonic anhydrases and post-translational modifications: a hidden world possibly affecting protein properties and functions. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **35**, 1450–61. <https://doi.org/10.1080/14756366.2020.1781846>
- [137] Supuran, C.T. (2008) Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nature Reviews Drug Discovery*, **7**, 168–81. <https://doi.org/10.1038/nrd2467>
- [138] Aspatwar, A., E.E. Tolvanen, M., Ortutay, C., Parkkila, S. (2010) Carbonic anhydrase related protein VIII and its role in neurodegeneration and cancer. *Current Pharmaceutical Design*, **16**, 3264–76. <https://doi.org/10.2174/138161210793429823>
- [139] DiMario, R.J., Machingura, M.C., Waldrop, G.L., Moroney, J. V. (2018) The many types of carbonic anhydrases in photosynthetic organisms. *Plant Science*, **268**, 11–7. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2017.12.002>
- [140] Kisker, C., Schindelin, H., Alber, B.E., Ferry, J.G., Rees, D.C. (1996) A left-hand beta-helix revealed by the crystal structure of a carbonic anhydrase from the archaeon *Methanosarcina thermophila*. *The EMBO Journal*, **15**, 2323–30. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1996.tb00588.x>
- [141] Supuran, C.T., Scozzafava, A. (2007) Carbonic anhydrases as targets for medicinal chemistry. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **15**, 4336–50. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.04.020>
- [142] Pocker, Y., Guilbert, L.J. (1974) Carbonic anhydrase catalyzed hydrolysis and decarboxylation. kinetic studies of enzyme-catalyzed decomposition of mono- and disubstituted derivatives of carbonic acid. *Biochemistry*, **13**, 70–8. <https://doi.org/10.1021/bi00698a012>
- [143] Kanth, B.K., Lee, J., Pack, S.P. (2013) Carbonic anhydrase: Its biocatalytic mechanisms and functional properties for efficient CO₂ capture process development. *Engineering in Life Sciences*, **13**, 422–31. <https://doi.org/10.1002/elsc.201200157>
- [144] Supuran, C.T., Scozzafava, A., Casini, A. (2003) Carbonic anhydrase inhibitors. *Medicinal Research Reviews*, **23**, 146–89. <https://doi.org/10.1002/med.10025>
- [145] Mann, T., Keilin, D. (1940) Sulphanilamide as a specific inhibitor of carbonic anhydrase. *Nature*, **146**, 164–5. <https://doi.org/10.1038/146164a0>

- [146] Berber, N., Arslan, M., Vural, F., Ergun, A., Gençer, N., Arslan, O. (2020) Synthesis of new series of thiazol-(2(3 H)-ylideneamino)benzenesulfonamide derivatives as carbonic anhydrase inhibitors. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **34**. <https://doi.org/10.1002/jbt.22596>
- [147] Kohn, J., Wilchek, M. (1978) A colorimetric method for monitoring activation of sepharose by cyanogen bromide. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **84**, 7–14. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(78\)90255-3](https://doi.org/10.1016/0006-291X(78)90255-3)
- [148] Zhang, Z.P., Yin, Z.F., Li, J.Y., Wang, Z.P., Wu, Q.J., Wang, J., Liu, Y., Cheng, M. (2019) Synthesis, molecular docking analysis, and carbonic anhydrase inhibitory evaluations of benzenesulfonamide derivatives containing thiazolidinone. *Molecules*, **24**, 2418. <https://doi.org/10.3390/molecules24132418>
- [149] Güleç, Ö., Türkeş, C., Arslan, M., Demir, Y., Yeni, Y., Hacımüftüoğlu, A., Ereminsoy, E., Küfrevioğlu, Ö., Beydemir, Ş. (2022) Cytotoxic effect, enzyme inhibition, and in silico studies of some novel N-substituted sulfonyl amides incorporating 1,3,4-oxadiazol structural motif. *Molecular Diversity*, <https://doi.org/10.1007/s11030-022-10422-8>
- [150] Abdoli, M., Bonardi, A., Supuran, C.T., Žalubovskis, R. (2023) Investigation of novel alkyl/benzyl (4-sulphamoylphenyl)carbamimidothioates as carbonic anhydrase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **38**. <https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2152811>
- [151] Uriel, J., Characterization of cholinesterase and other carboxylic esterases after electrophoresis and immunoelectrophoresis on agar. I. Application to the study of esterases of normal human serum. *Ann Inst Pasteur (Paris)*, 101-104
- [152] Mackness, M.I., Mackness, B., Durrington, P.N., Connelly, P.W., Hegele, R.A. (1996) Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Current Opinion in Lipidology*, **7**, 69–76. <https://doi.org/10.1097/00041433-199604000-00004>
- [153] Harel, M., Aharoni, A., Gaidukov, L., Brumshtein, B., Khersonsky, O., Meged, R., Dvir, H., Ravelli, R., McCarthy, A., Toker, L., Silman, I., Sussman, J., Tawfik, D. (2004) Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nature Structural & Molecular Biology*, **11**, 412–9. <https://doi.org/10.1038/nsmb767>
- [154] La Du, B.N., Aviram, M., Billecke, S., Navab, M., Primo-Parmo, S., Sorenson, R.C., Standiford, T.J. (1999) On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chemico-Biological Interactions*, **119–120**, 379–88. [https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(99\)00049-6](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(99)00049-6)
- [155] Erden, I. (2004) St Elevasyonlu miyokard infarktüsülü (Stemi) hastalarda insan paraoxonase geni Met-Leu/55 polimorfizm. TC Sağlık Bakanlığı Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi.
- [156] Zech, R., Zürcher, K. (1974) Organophosphate splitting serum enzymes in different mammals. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry*, **48**, 427–33. [https://doi.org/10.1016/0305-0491\(74\)90277-6](https://doi.org/10.1016/0305-0491(74)90277-6)

- [157] Mackness, B., Durrington, P.N., Mackness, M.I. (1998) Human serum paraoxonase. *General Pharmacology: The Vascular System*, **31**, 329–36. [https://doi.org/10.1016/S0306-3623\(98\)00028-7](https://doi.org/10.1016/S0306-3623(98)00028-7)
- [158] Deakin, S.P., Bioletto, S., Bochaton-Piallat, M.-L., James, R.W. (2011) HDL-associated paraoxonase-1 can redistribute to cell membranes and influence sensitivity to oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, **50**, 102–9. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.002>
- [159] Harel, M., Brumshtein, B., Meged, R., Dvir, H., Ravelli, R., McCarthy, A., Toker, L., Silman, I., Sussman, J. (2007) 3-D Structure of serum paraoxonase 1 sheds light on its activity, stability, solubility and crystallizability. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, **58**, 347–53. <https://doi.org/10.2478/v10004-007-0028-0>
- [160] Alim, Z., Kilic, D., Koksall, Z., Beydemir, S., Ozdemir, H. (2017) Assessment of the inhibitory effects and molecular docking of some sulfonamides on human serum paraoxonase 1. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **31**, e21950. <https://doi.org/10.1002/jbt.21950>
- [161] Güzel, E., Sönmez, F., Erkan, S., Çıkrıkçı, K., Ergün, A., Gençer, N., Arslan, O., Koçak, M. (2020) Evaluation of carbonic anhydrase and paraoxonase inhibition activities and molecular docking studies of highly water-soluble sulfonated phthalocyanines. *TURKISH JOURNAL OF CHEMISTRY*, **44**, 1565–73. <https://doi.org/10.3906/kim-2007-21>
- [162] Karataş, M.O., Uslu, H., Alıcı, B., Gökçe, B., Gencer, N., Arslan, O. (2016) Some coumarins and benzoxazinones as potent paraoxonase 1 inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **31**, 1386–91. <https://doi.org/10.3109/14756366.2016.1142982>
- [163] Adekoya, O.C., Adekoya, G.J., Sadiku, E.R., Hamam, Y., Ray, S.S. (2022) Application of DFT calculations in designing polymer-based drug delivery systems: an overview. *Pharmaceutics*, **14**, 1972. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091972>
- [164] Foresman, J.B., Frisch, Ae. (1996) Exploring chemistry with electronic structure methods: A Guide to Using Gaussian 2nd Edition. Gaussian
- [165] Ayers, P.W., Parr, R.G. (2000) Variational principles for describing chemical reactions: the Fukui function and chemical hardness revisited. *Journal of the American Chemical Society*, **122**, 2010–8. <https://doi.org/10.1021/ja9924039>
- [166] Stefaniu, A., Pintilie, L. (2018) Molecular descriptors and properties of organic molecules. *Symmetry (Group Theory) and Mathematical Treatment in Chemistry*, InTech. p. 1854–8. <https://doi.org/10.5772/intechopen.72840>
- [167] Gorelsky, S.I. (2011) Ab initio and semiempirical methods. *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK. <https://doi.org/10.1002/9781119951438.eibc0377>
- [168] Han, J., Zhang, L., E, W. (2019) Solving many-electron Schrödinger equation using deep neural networks. *Journal of Computational Physics*, **399**, 108929. <https://doi.org/10.1016/j.jcp.2019.108929>
- [169] Hergert, H. (2020) A Guided tour of ab initio nuclear many-body theory. *Frontiers in Physics*, **8**, 1–33. <https://doi.org/10.3389/fphy.2020.00379>

- [170] Truesdell, C. (1976) History of classical mechanics. *Die Naturwissenschaften*, **63**, 53–62. <https://doi.org/10.1007/BF00622403>
- [171] De-Ming, R. (2004) Classical mechanics and quantum mechanics. *Communications in Theoretical Physics*, **41**, 685–8. <https://doi.org/10.1088/0253-6102/41/5/685>
- [172] Stone, A. (2013) The theory of intermolecular forces [Internet]. Suparyanto dan Rosad (2015. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199672394.001.0001>
- [173] White, D.N.J. (1977) The principles and practice of molecular mechanics calculations. *Computers & Chemistry*, **1**, 225–33. [https://doi.org/10.1016/0097-8485\(77\)85014-6](https://doi.org/10.1016/0097-8485(77)85014-6)
- [174] McWeeny, R., Sutcliffe, B.T. (1985) Fundamentals of self-consistent-field (SCF), Hartree-Fock (HF), multi-configuration (MC) SCF and configuration interaction (CI) schemes. *Computer Physics Reports*, **2**, 219–78. [https://doi.org/10.1016/0167-7977\(85\)90009-7](https://doi.org/10.1016/0167-7977(85)90009-7)
- [175] Christensen, A.S., Kubaş, T., Cui, Q., Elstner, M. (2016) Semiempirical quantum mechanical methods for noncovalent interactions for chemical and biochemical applications. *Chemical Reviews*, **116**, 5301–37. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00584>
- [176] Friesner, R.A. (2005) Ab initio quantum chemistry: Methodology and applications. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **102**, 6648–53. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408036102>
- [177] Spiegel, M., Gamian, A., Sroka, Z. (2021) A statistically supported antioxidant activity DFT benchmark—the effects of Hartree–Fock exchange and basis set selection on accuracy and resources uptake. *Molecules*, **26**, 5058. <https://doi.org/10.3390/molecules26165058>
- [178] Weigend, F., Ahlrichs, R. (2005) Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: design and assessment of accuracy. *Physical Chemistry Chemical Physics*, **7**, 3297. <https://doi.org/10.1039/b508541a>
- [179] Weigend, F. (2006) Accurate coulomb-fitting basis sets for H to Rn. *Physical Chemistry Chemical Physics*, **8**, 1057. <https://doi.org/10.1039/b515623h>
- [180] Van Mourik, T., Bühl, M., Gageot, M.-P. (2014) Density functional theory across chemistry, physics and biology. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, **372**, 20120488. <https://doi.org/10.1098/rsta.2012.0488>
- [181] Parr, R.G., Weitao, Y. (1995) Density functional theory of atoms and molecules (1. Baskı). density functional theory atoms Mol. Oxford University Press
- [182] Zhao, Y., Truhlar, D.G. (2008) The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. *Theoretical Chemistry Accounts*, **120**, 215–41. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>

- [183] Zhang, I.Y., Xu, X. (2021) On the top rung of Jacob's ladder of density functional theory: Toward resolving the dilemma of SIE and NCE. *WIREs Computational Molecular Science*, **11**, 1–23. <https://doi.org/10.1002/wcms.1490>
- [184] Perdew, J.P. (2001) Jacob's ladder of density functional approximations for the exchange-correlation energy. *AIP Conference Proceedings*, AIP. p. 1–20. <https://doi.org/10.1063/1.1390175>
- [185] Car, R. (2016) Fixing Jacob's ladder. *Nature Chemistry*, Nature Publishing Group. **8**, 820–1. <https://doi.org/10.1038/nchem.2605>
- [186] Becke, A.D. (1993) Density functional thermochemistry. III. the role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, **98**, 5648–52. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
- [187] Gaus, M., Goez, A., Elstner, M. (2013) Parametrization and benchmark of DFTB3 for organic molecules. *Journal of Chemical Theory and Computation*, **9**, 338–54. <https://doi.org/10.1021/ct300849w>
- [188] Pierens, G.K. (2021) A New metric for evaluating DFT calculated proton and carbon chemical shifts of natural products and organic compounds. *ChemPhysChem*, **22**, 2207–14. <https://doi.org/10.1002/cphc.202100579>
- [189] Elaati Allah, I., Zgou, H., Amkassou, A., Lafridi, H. (2022) DFT calculations on conjugated organic molecules based on thienothiophene for electronic applications. Benhala B, Mansouri K, Raihani A, and Qbadou M, editors. *E3S Web of Conferences*, **336**, 00042. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202233600042>
- [190] Kitagawa, Y., Soda, T., Shigeta, Y., Yamanaka, S., Yoshioka, Y., Yamaguchi, K. (2001) Improvement of the hybrid density functional method from the viewpoint of effective exchange integrals. *International Journal of Quantum Chemistry*, **84**, 592–600. <https://doi.org/10.1002/qua.1413>
- [191] Stein, F., Hutter, J., Rybkin, V. V. (2020) Double-Hybrid DFT functionals for the condensed phase: gaussian and plane waves implementation and evaluation. *Molecules*, **25**, 5174. <https://doi.org/10.3390/molecules25215174>
- [192] Baer, R., Livshits, E., Salzner, U. (2010) Tuned range-separated hybrids in density functional theory. *Annual Review of Physical Chemistry*, **61**, 85–109. <https://doi.org/10.1146/annurev.physchem.012809.103321>
- [193] Lee, C., Yang, W., Parr, R.G. (1988) Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, **37**, 785–9. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>
- [194] Stephens, P.J., Devlin, F.J., Chabalowski, C.F., Frisch, M.J. (1994) Ab initio calculation of vibrational absorption and circular dichroism spectra using density functional force fields. *The Journal of Physical Chemistry*, **98**, 11623–7. <https://doi.org/10.1021/j100096a001>
- [195] Vosko, S.H., Wilk, L., Nusair, M. (1980) Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Canadian Journal of Physics*, **58**, 1200–11. <https://doi.org/10.1139/p80-159>

- [196] Musatat, A.B., Atahan, A., Ergün, A., Çıkrıkçı, K., Gençer, N., Arslan, O., Zengin, M. (2023) Synthesis, enzyme inhibition, and molecular docking studies of a novel chalcone series bearing benzothiazole scaffold. *Biotechnology and Applied Biochemistry*,. <https://doi.org/10.1002/bab.2445>
- [197] Niculina, P. (2006) Vibrational spectroscopy and density functional theory calculations on biological molecules [Doktora Tezi]. Julius-Maximilians-Universität of Würzburg (JMU)
- [198] Braude, E.A. (1950) Studies in light absorption. Part IX. The relation between absorption intensities and molecular dimensions, and its application to the electronic spectra of polyenes and polycyclic benzenoid hydrocarbons. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 379. <https://doi.org/10.1039/jr9500000379>
- [199] Larkin, P.J. (2018) Infrared and Raman Spectroscopy. Princ. Spectr. Interpret. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-00806-1>
- [200] Wilson, E.B., Decius, J.C., Cross, P.C., Sundheim, B.R. (1955) Molecular Vibrations: The Theory of Infrared and Raman Vibrational Spectra. *Journal of The Electrochemical Society*, **102**, 235C. <https://doi.org/10.1149/1.2430134>
- [201] Townsend, J.S. (2017) A modern approach to quantum mechanics. Viva Books, New Delhi
- [202] Islam, N., Chandra Ghosh, D. (2011) A new algorithm for the evaluation of the global hardness of polyatomic molecules. *Molecular Physics*, **109**, 917–31. <https://doi.org/10.1080/00268976.2011.558856>
- [203] Chermette, H. (1999) Chemical reactivity indexes in density functional theory. *Journal of Computational Chemistry*, **20**, 129–54. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19990115\)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19990115)20:1<129::AID-JCC13>3.0.CO;2-A)
- [204] Parr, R.G., Chattaraj, P.K. (1991) Principle of maximum hardness. *Journal of the American Chemical Society*, **113**, 1854–5. <https://doi.org/10.1021/ja00005a072>
- [205] Koopmans, T. (1934) Über die zuordnung von wellenfunktionen und eigenwerten zu den einzelnen elektronen eines atoms. *Physica*, **1**, 104–13. [https://doi.org/10.1016/S0031-8914\(34\)90011-2](https://doi.org/10.1016/S0031-8914(34)90011-2)
- [206] Yang, W., Parr, R.G. (1985) Hardness, softness, and the Fukui function in the electronic theory of metals and catalysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **82**, 6723–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.20.6723>
- [207] Parr, R.G., Szentpály, L. V., Liu, S. (1999) Electrophilicity index. *Journal of the American Chemical Society*, **121**, 1922–4. <https://doi.org/10.1021/ja983494x>
- [208] Chattaraj, P.K., Sarkar, U., Roy, D.R. (2006) Electrophilicity index. *Chemical Reviews*, **106**, 2065–91. <https://doi.org/10.1021/cr040109f>
- [209] Lengauer, T., Rarey, M. (1996) Computational methods for biomolecular docking. *Current Opinion in Structural Biology*, **6**, 402–6. [https://doi.org/10.1016/S0959-440X\(96\)80061-3](https://doi.org/10.1016/S0959-440X(96)80061-3)

- [210] Pinzi, L., Rastelli, G. (2019) Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**. <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>
- [211] RCSB Protein Data Bank (2020, 2 Eylül). RCSB Protein Data Bank. <https://www.rcsb.org/adresinden> 2 Eylül 2020 tarihinde alınmıştır.
- [212] Huang, J., Chan, J., Chen, Y., Borths, C.J., Baucom, K.D., Larsen, R.D., Fau, M. (2010) A Highly efficient palladium/copper cocatalytic system for direct arylation of heteroarenes: an unexpected effect of Cu(Xantphos)I. *Journal of the American Chemical Society*, **132**, 3674–5. <https://doi.org/10.1021/ja100354j>
- [213] Baghbanzadeh, M., Pilger, C., Kappe, C.O. (2011) Palladium-catalyzed direct arylation of heteroaromatic compounds: improved conditions utilizing controlled microwave heating. *The Journal of Organic Chemistry*, **76**, 8138–42. <https://doi.org/10.1021/jo201516v>
- [214] Zhan, C.-G., Nichols, J.A., Dixon, D.A. (2003) Ionization potential, electron affinity, electronegativity, hardness, and electron excitation energy: molecular properties from density functional theory orbital energies. *The Journal of Physical Chemistry A*, **107**, 4184–95. <https://doi.org/10.1021/jp0225774>

EKLER

EK A. Elde edilen bileşiklerin (**2a-g**) ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR ve HRMS spektrumları.

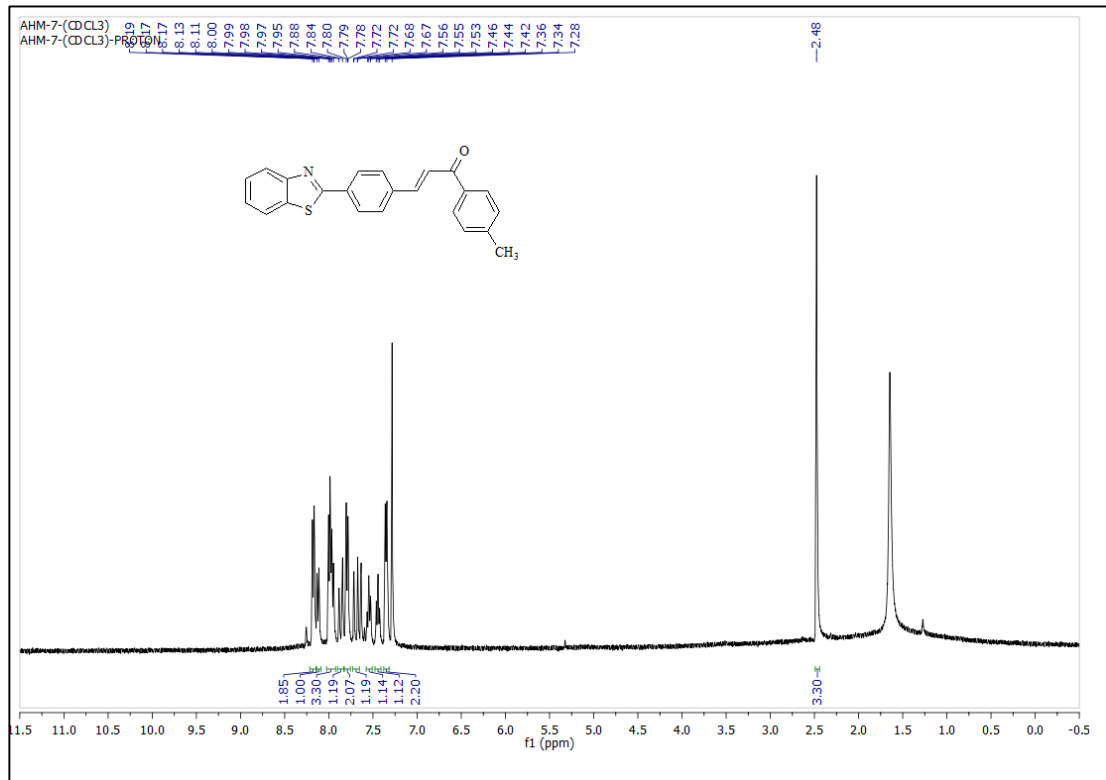
EK B. Elde edilen bileşiklerin (**2a-g**) *hCA-I* 1AZM, *hCA-II* 4IWZ, PON-1V04 enzimlerin aktif bölgesindeki yerleştirme (docking) pozları.

EK C. Elde edilen bileşiklerin (**2a-g**) *hCA-I*, *hCA-II*, PON-1 enzimleri üzerinde inhibisyon eğrileri.

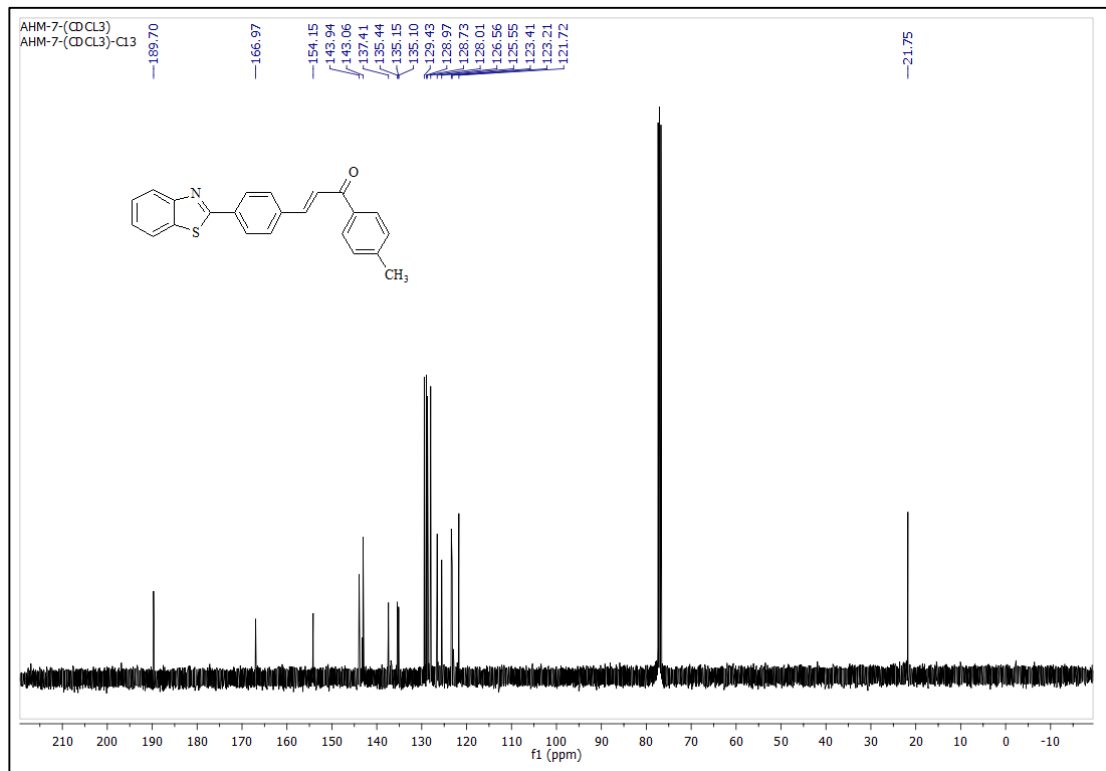
EK D. Elde edilen bileşiklerin (**2a-g**) teorik olarak hesaplanan IR spektrumları.

EK E. Elde edilen bileşiklerin (**2a-g**) teorik olarak hesaplanan elektronik özellikleri.

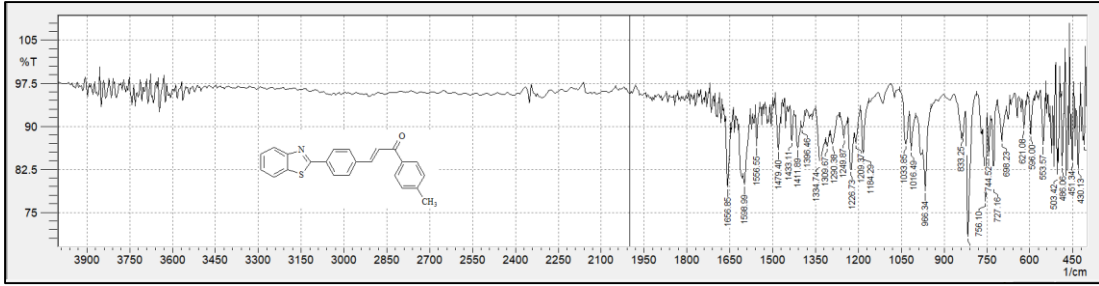
EK A



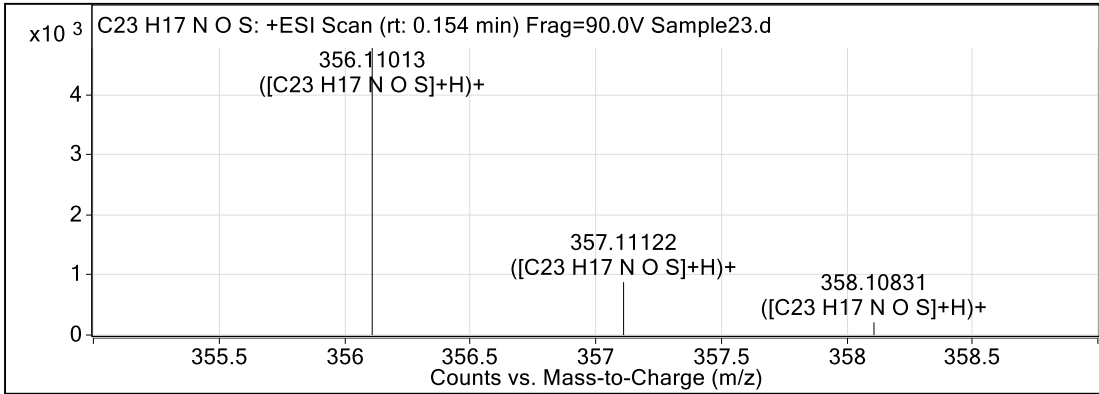
Şekil A.1. 2a bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃).



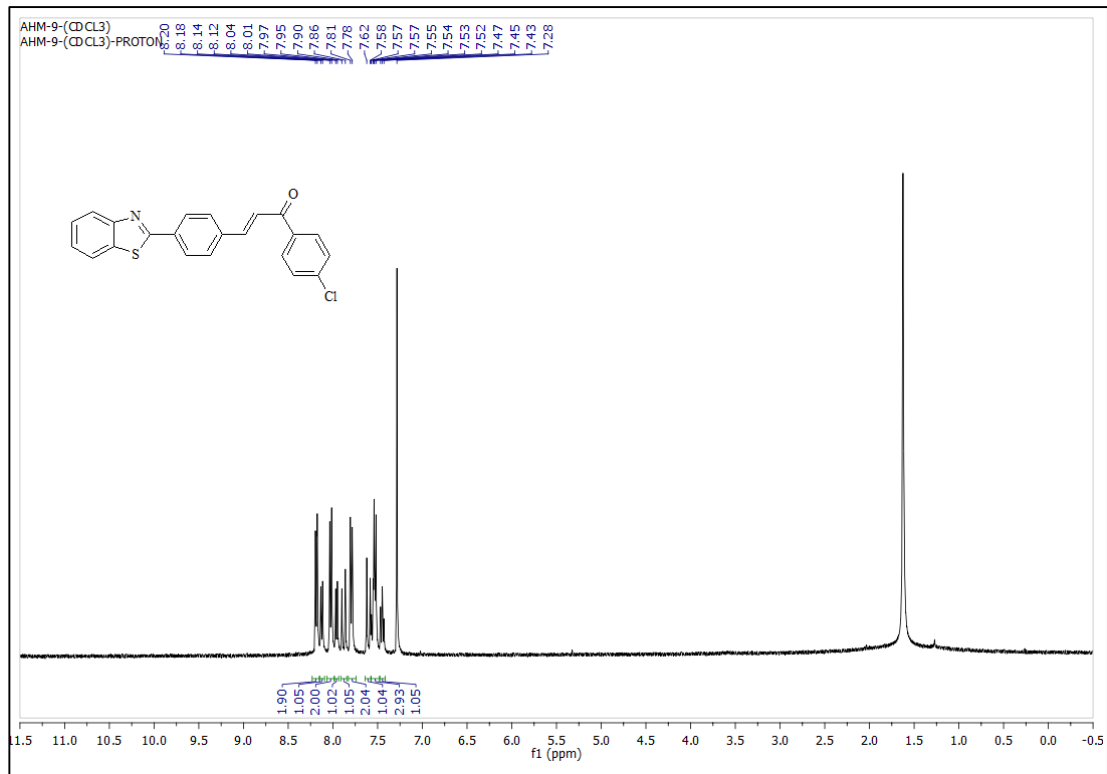
Şekil A.2. 2a bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃).



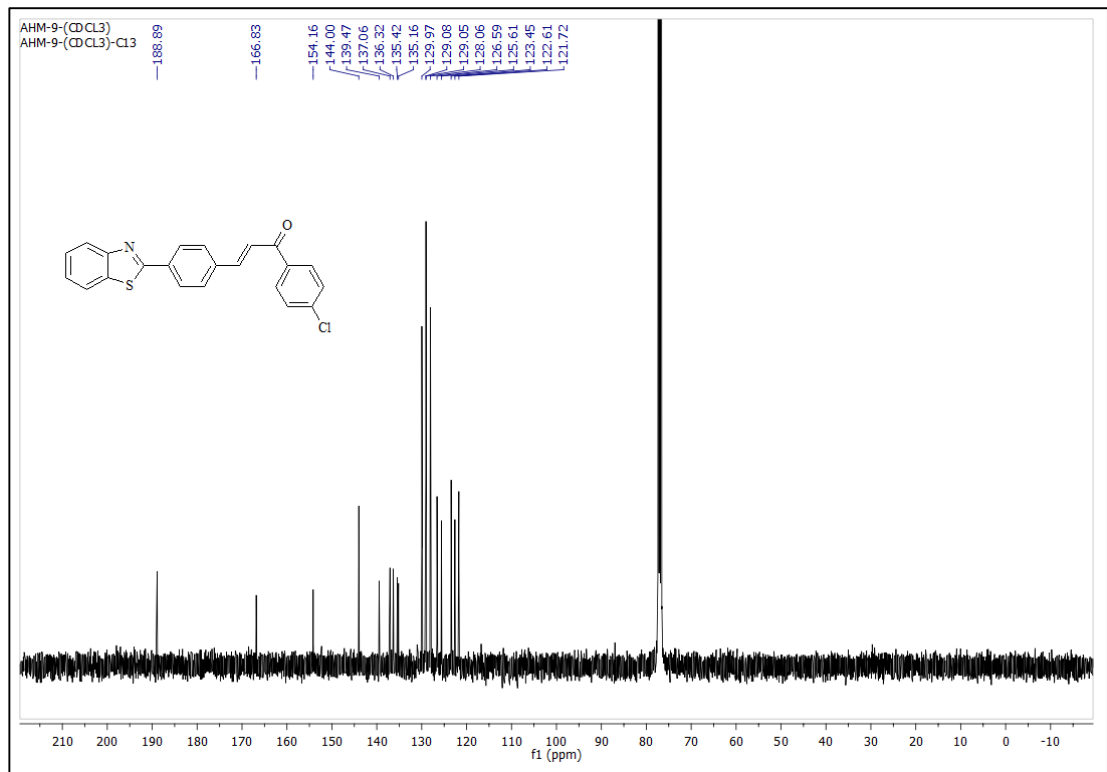
Şekil A.3. 2a bileşiğinin FT-IR spektrumu.



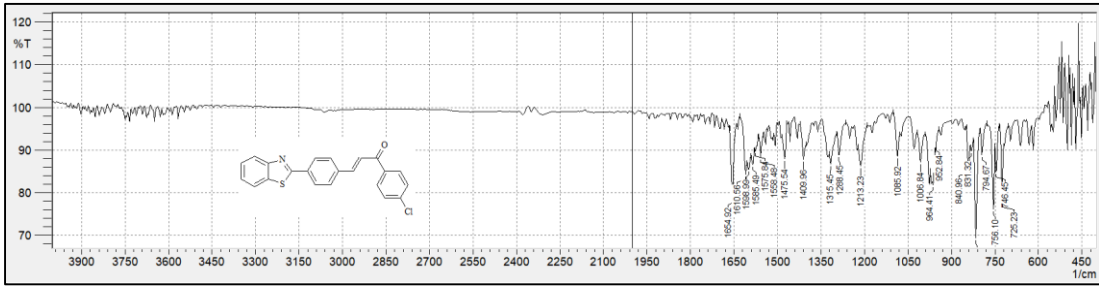
Şekil A.4. 2a bileşiğinin HRMS spektrumu.



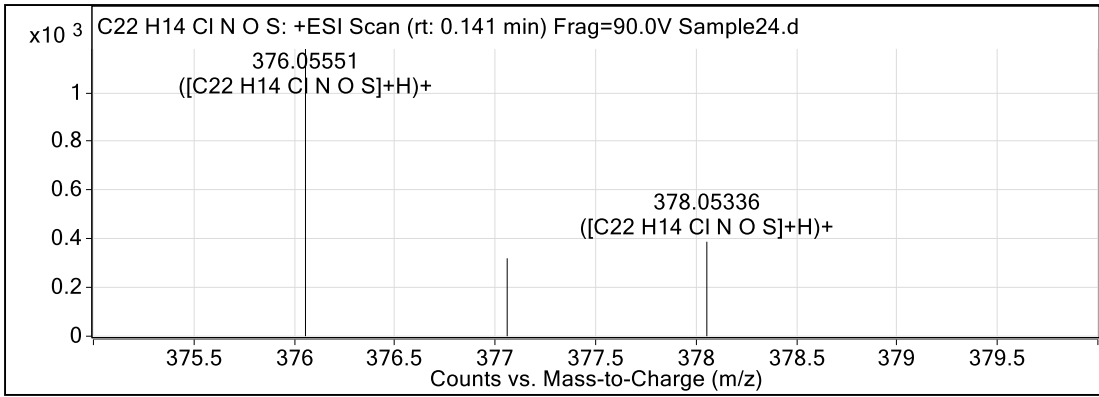
Şekil A.5. 2b bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃).



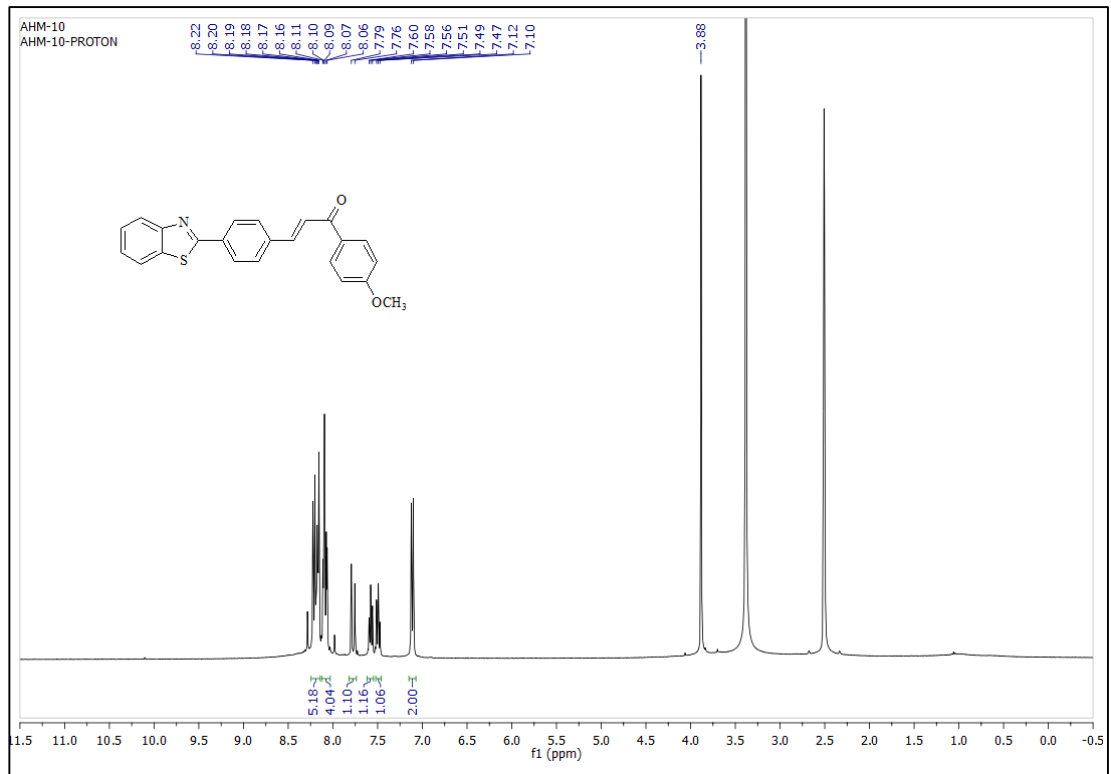
Şekil A.6. 2b bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃).



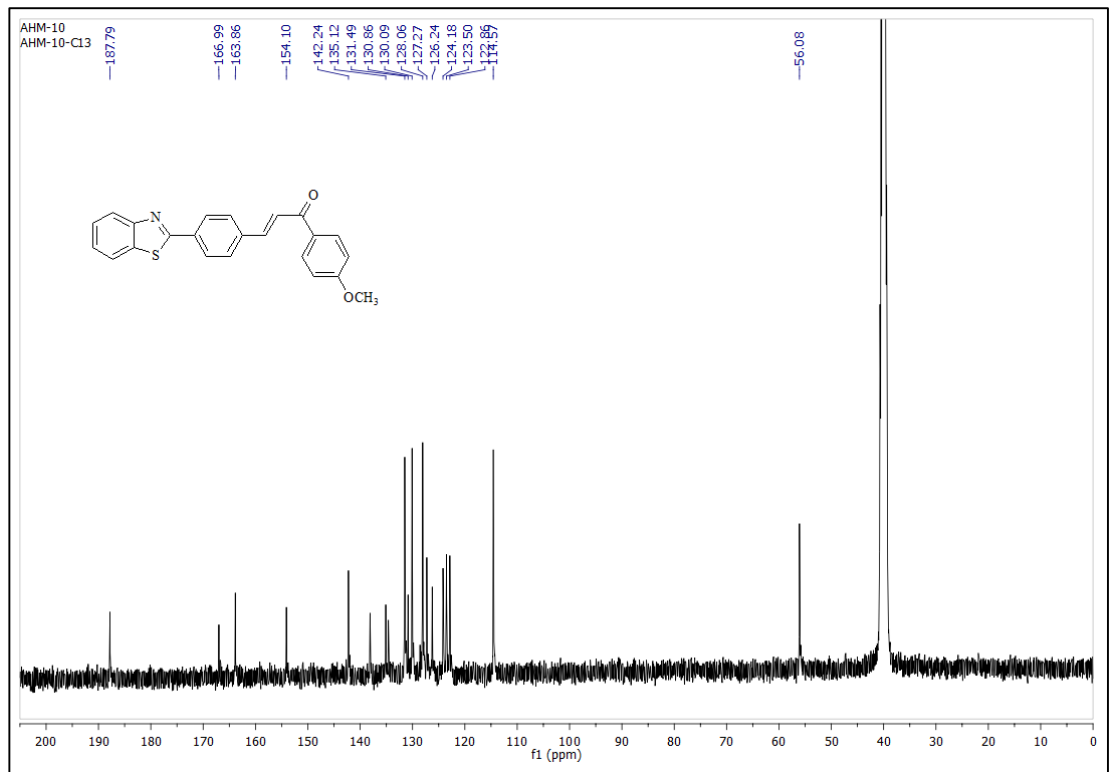
Şekil A.7. 2b bileşiğinin FT-IR spektrumu.



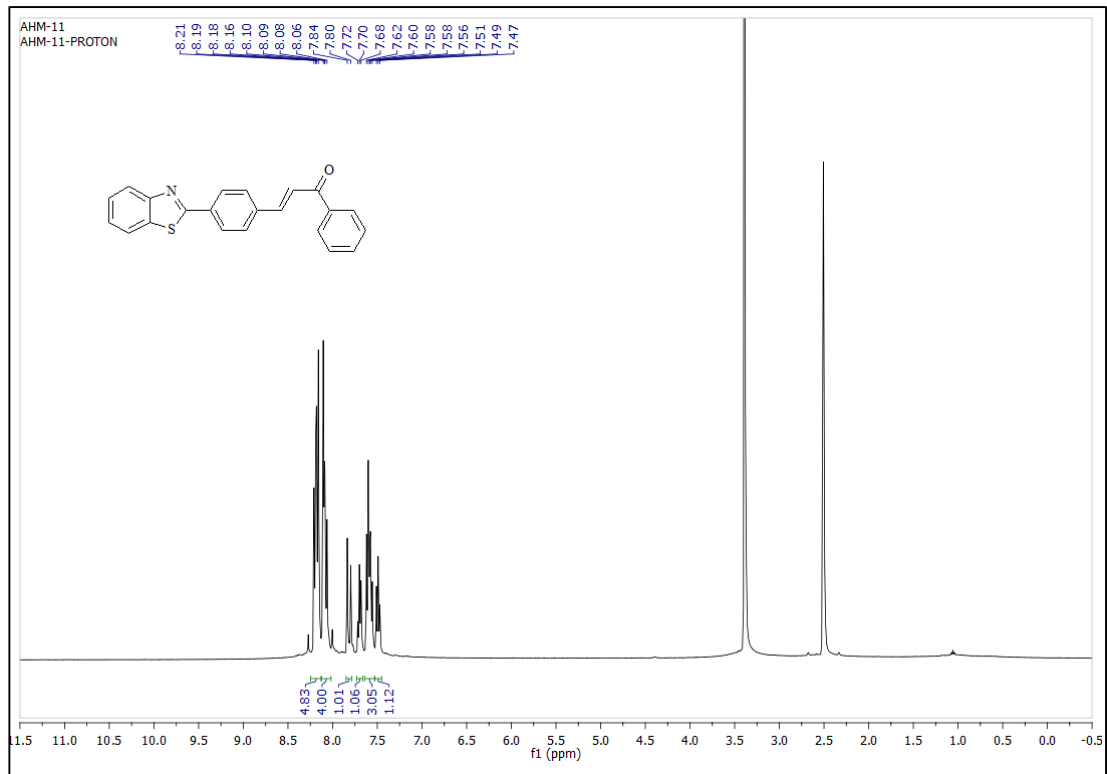
Şekil A.8. 2b bileşiğinin HRMS spektrumu.



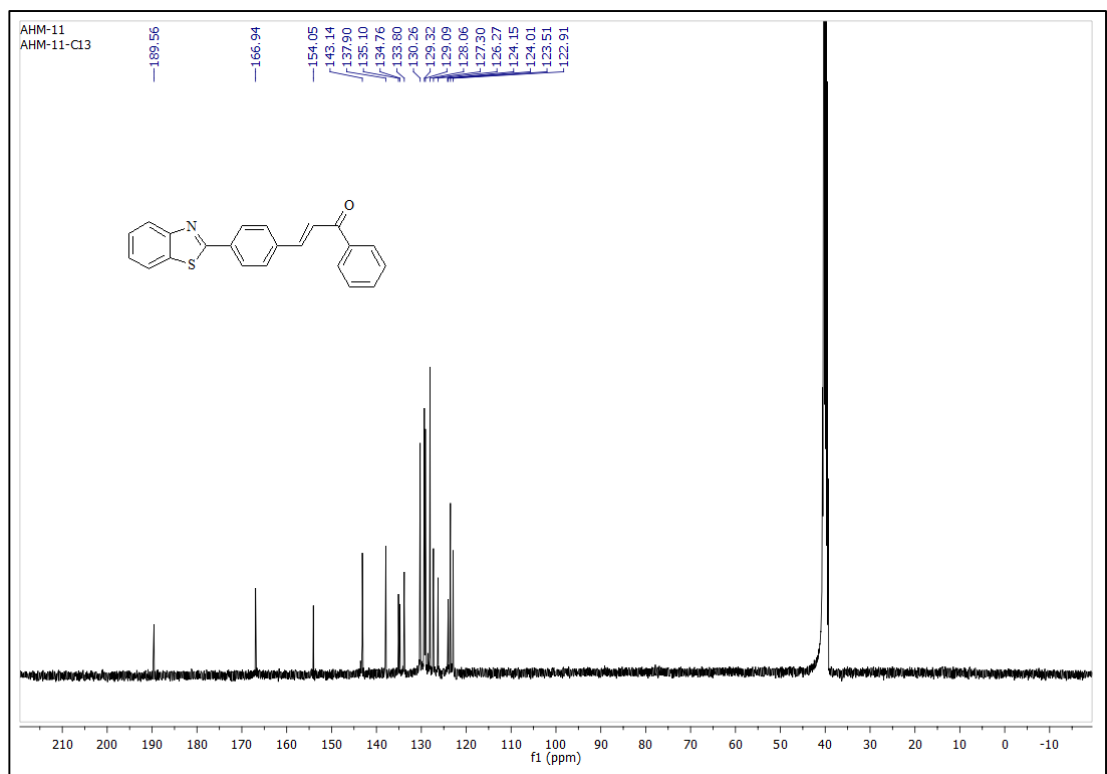
Şekil A.9. 2c bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆).



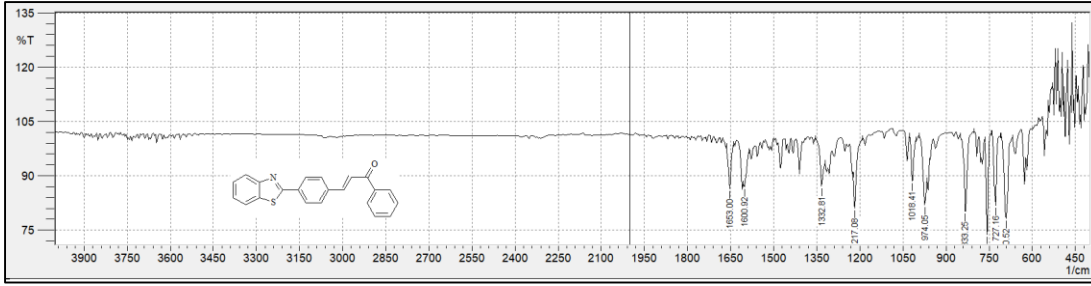
Şekil A.10. 2c bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆).



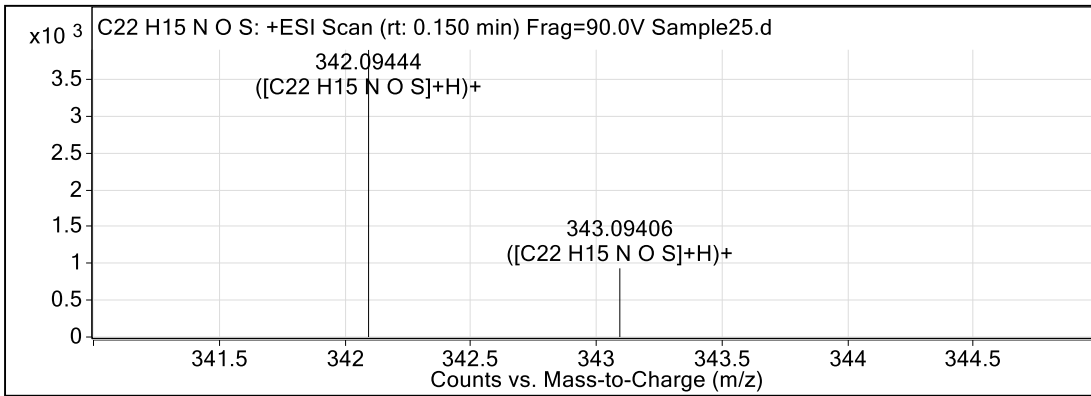
Şekil A.13. 2d bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆).



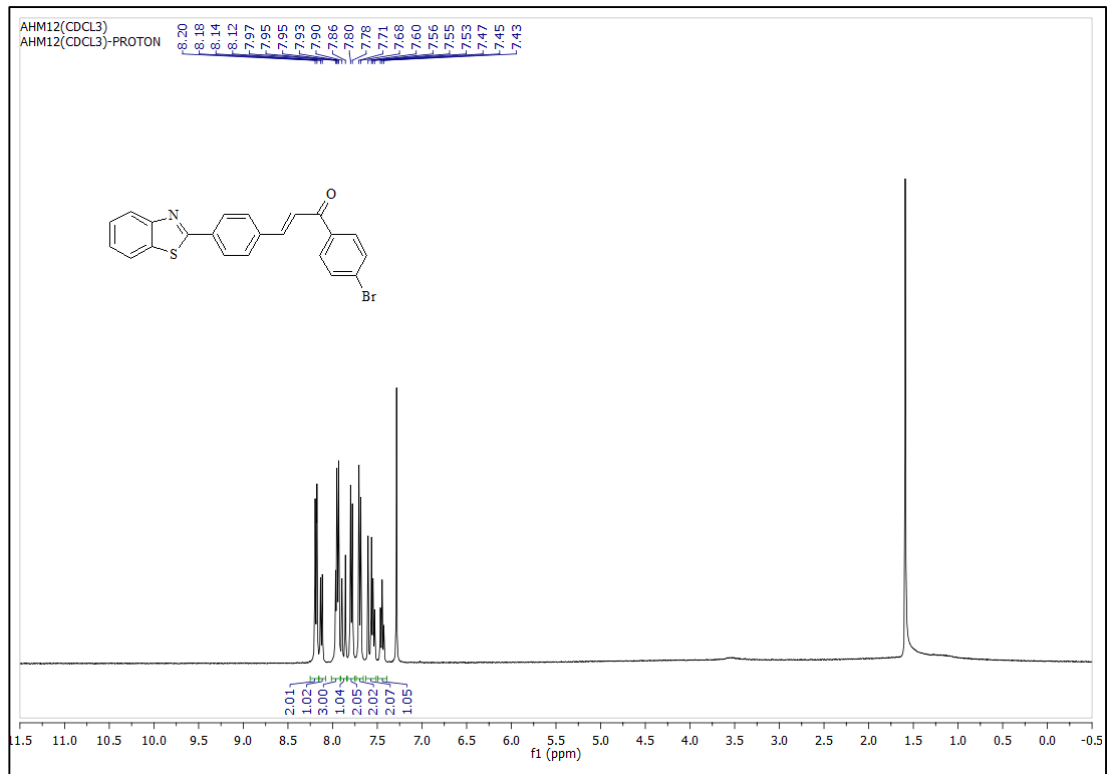
Şekil A.14. 2d bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆).



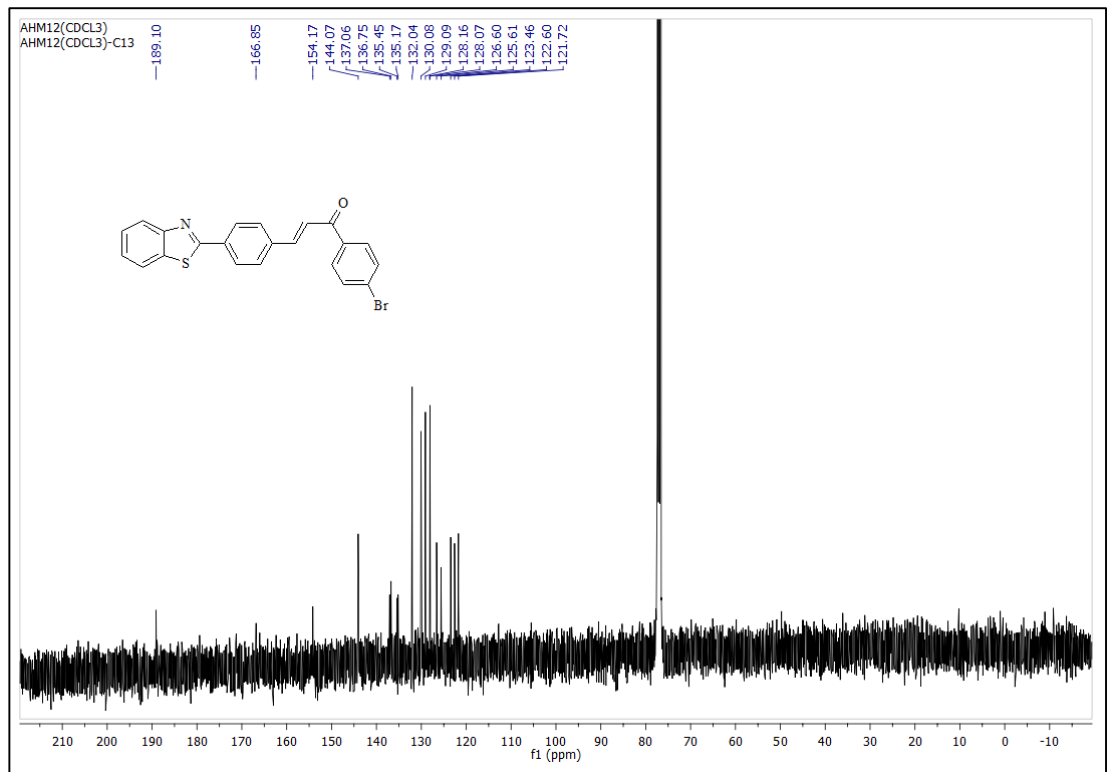
Şekil A.15. 2d bileşiğinin FT-IR spektrumu.



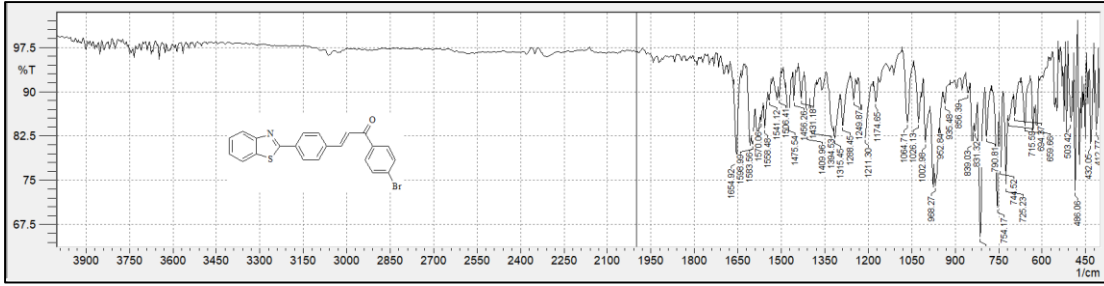
Şekil A.16. 2d bileşiğinin HRMS spektrumu.



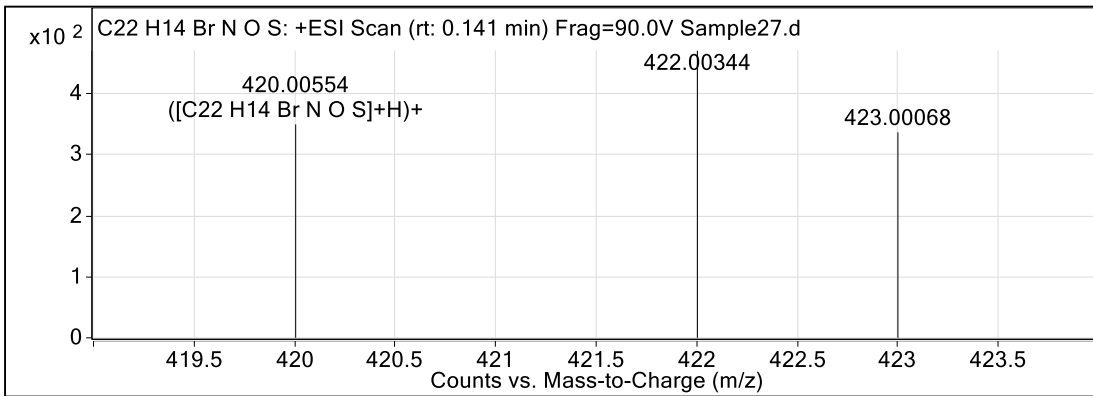
Şekil A.17. 2e bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, CDCl_3).



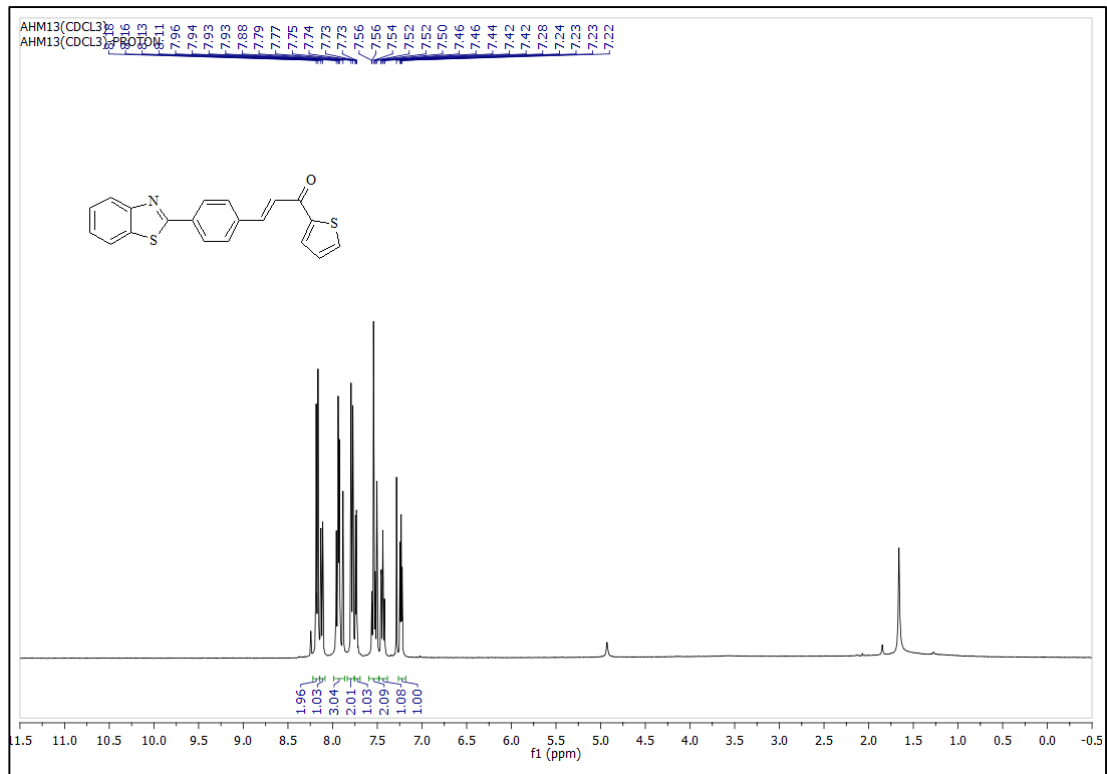
Şekil A.18. (2e) bileşiğin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



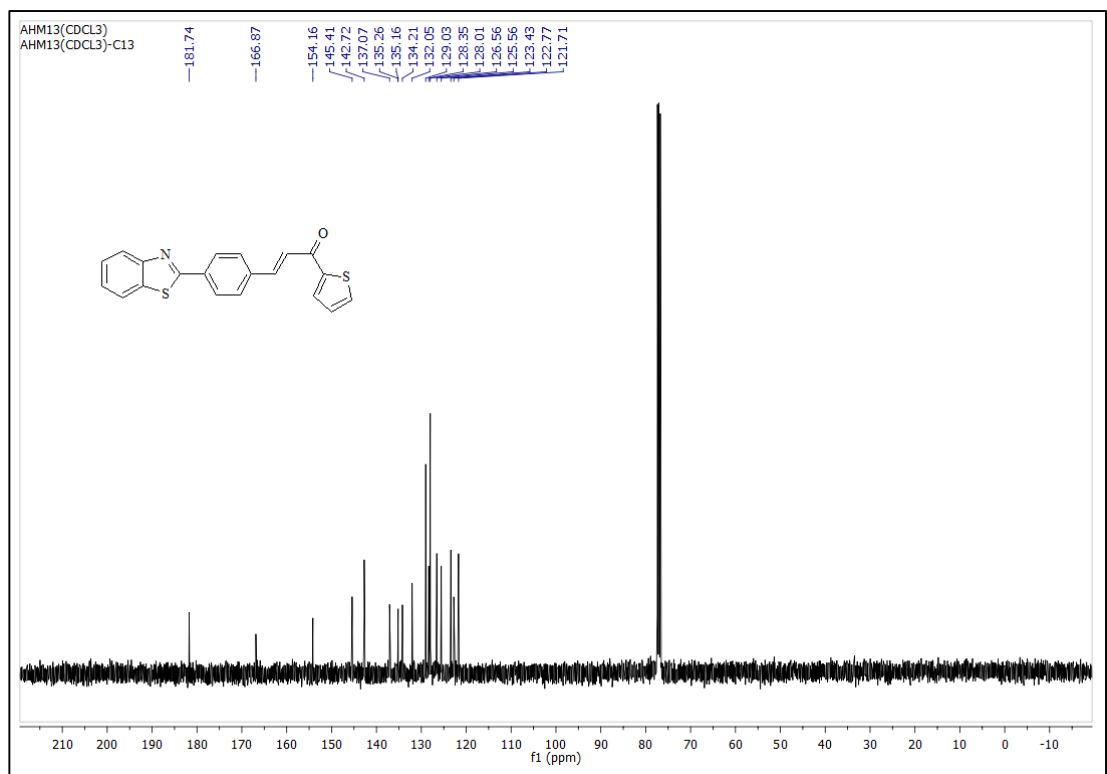
Şekil A.19. 2e bileşiğinin FT-IR spektrumu.



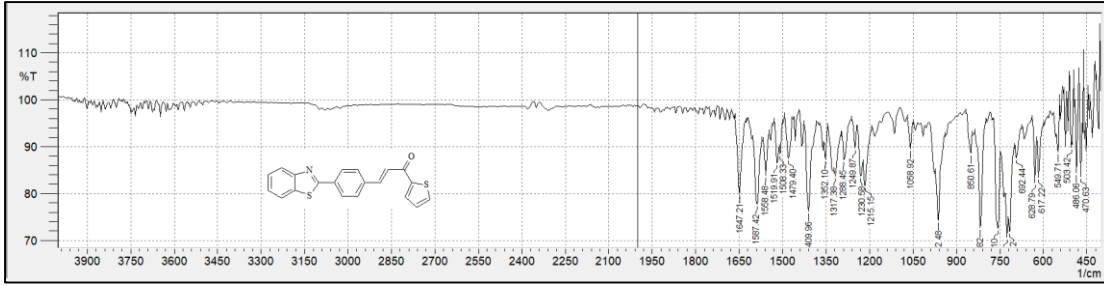
Şekil A.20. 2e bileşiğinin HRMS spektrumu.



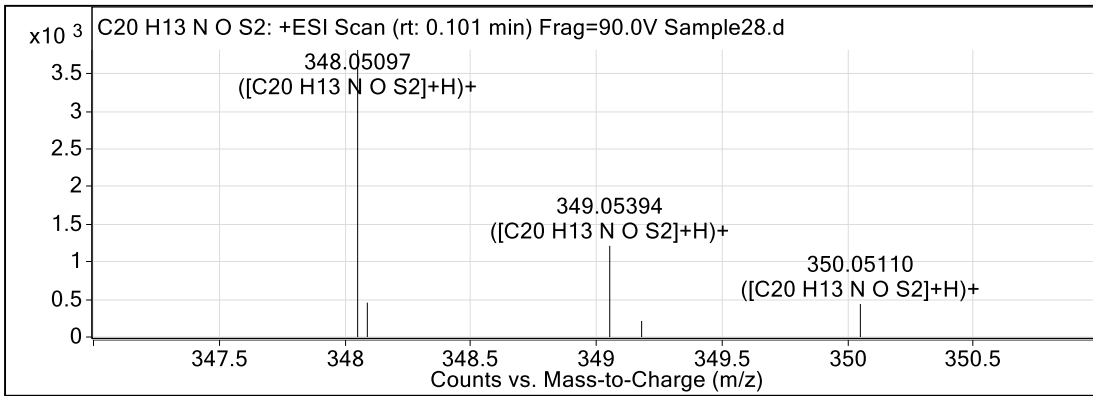
Şekil A.21. 2f bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3).



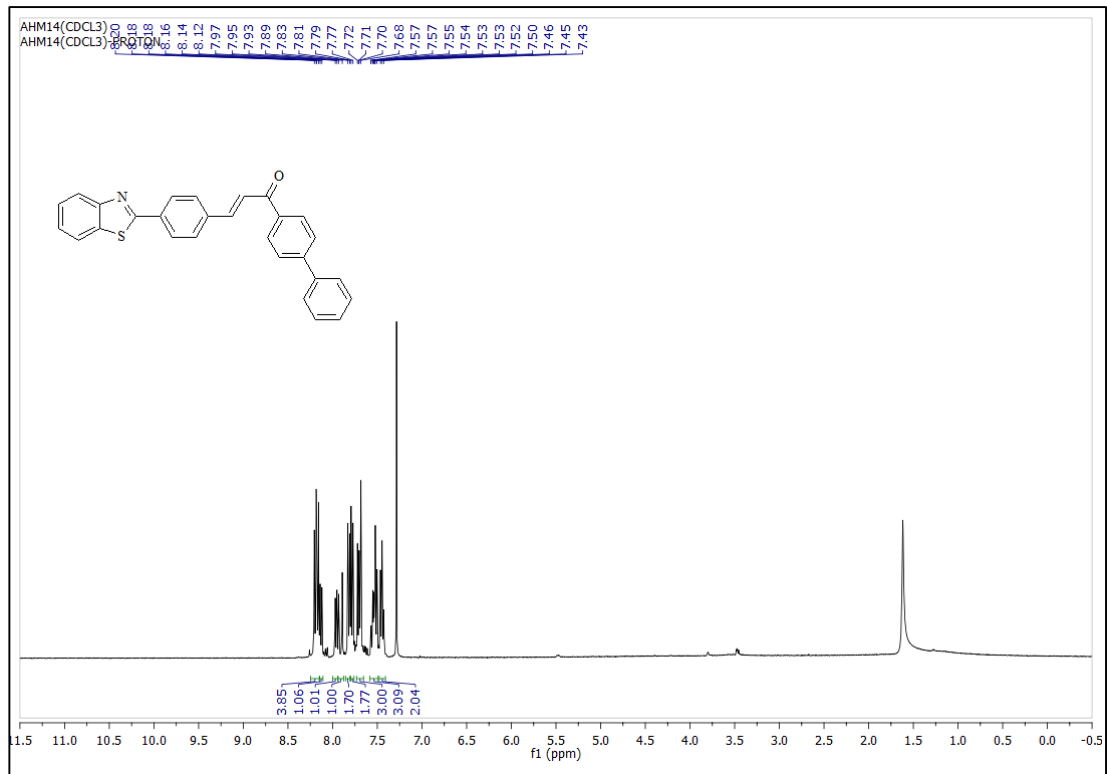
Şekil A.22. 2f bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, CDCl_3).



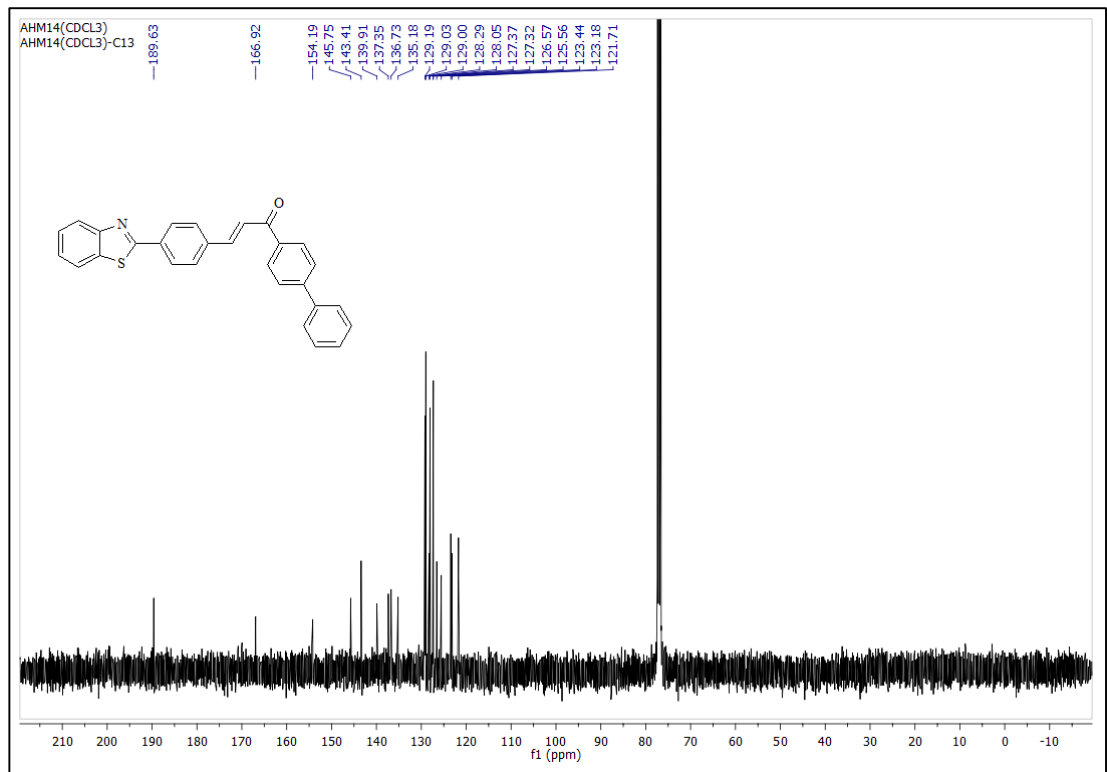
Şekil A.23. 2f bileşiğinin FT-IR spektrumu.



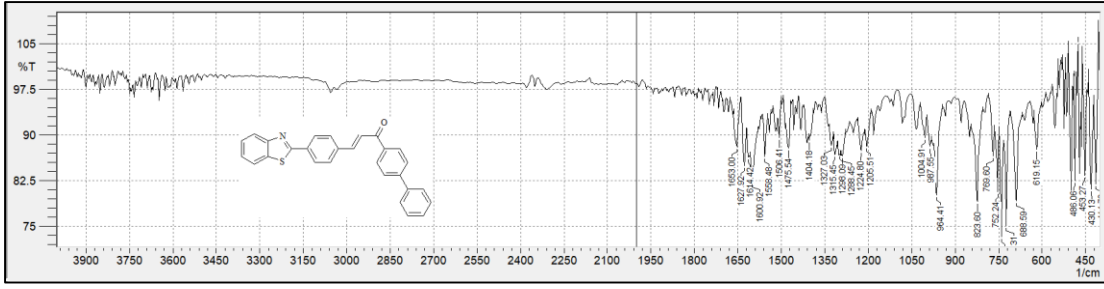
Şekil A.24. 2f bileşiğinin HRMS spektrumu.



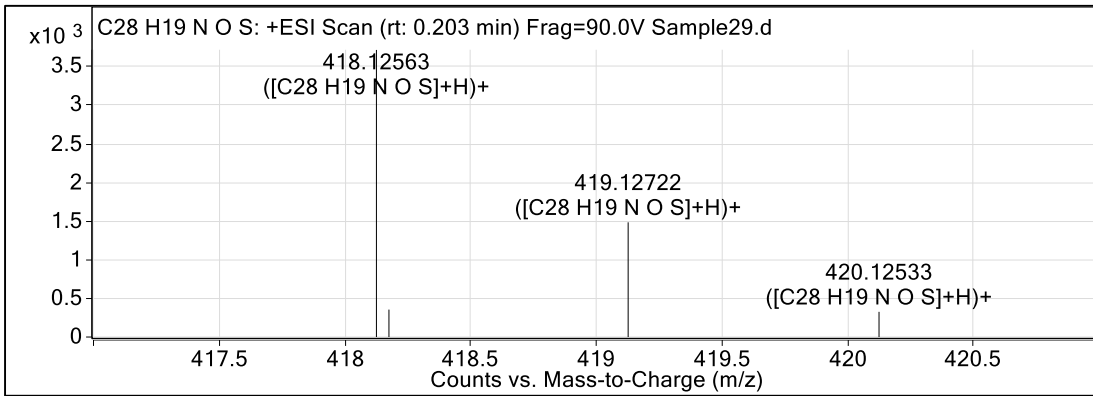
Şekil A.25. 2g bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl₃).



Şekil A.26. 2g bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (100 MHz, CDCl₃).

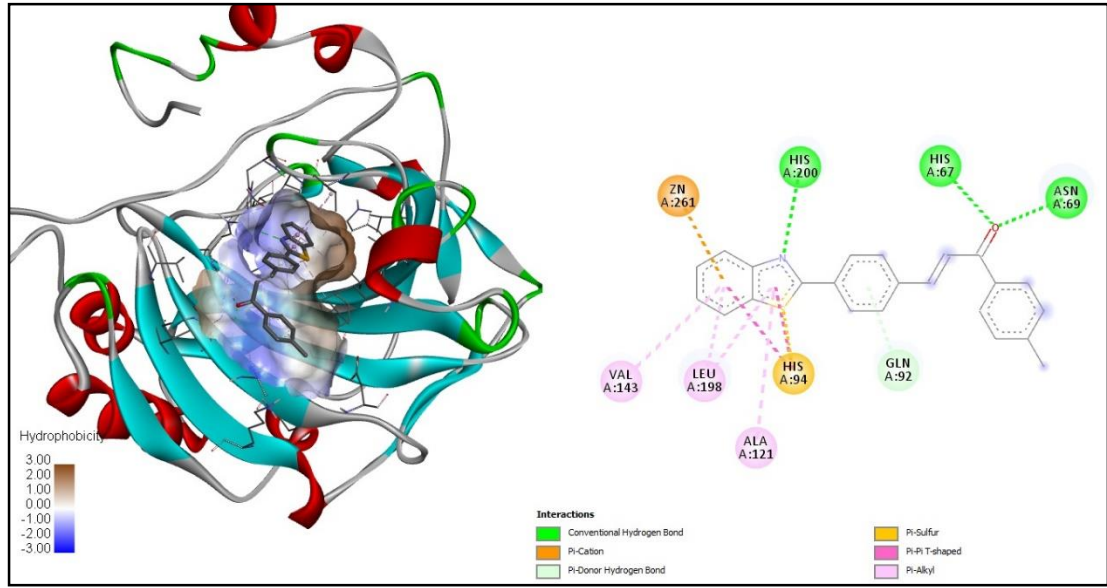


Şekil A.27. 2g bileşiğinin FT-IR spektrumu.

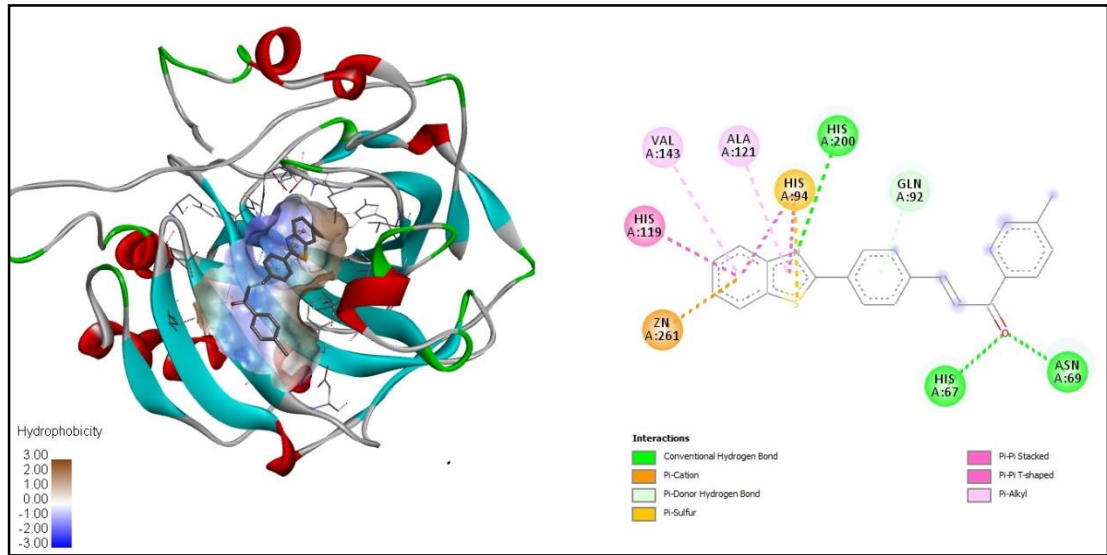


Şekil A.28. 2g bileşiğinin HRMS spektrumu.

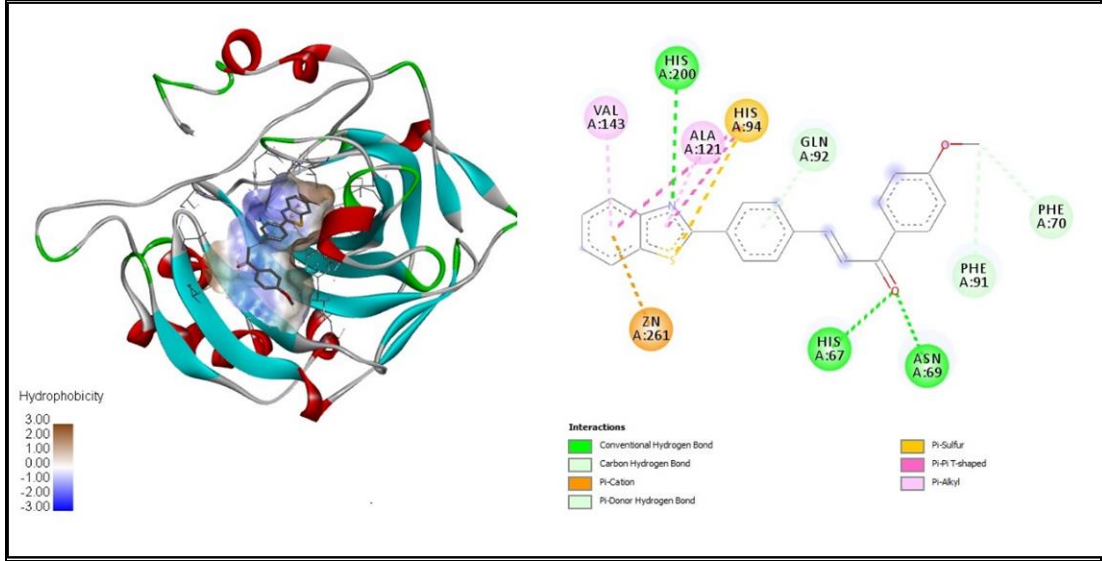
EK B



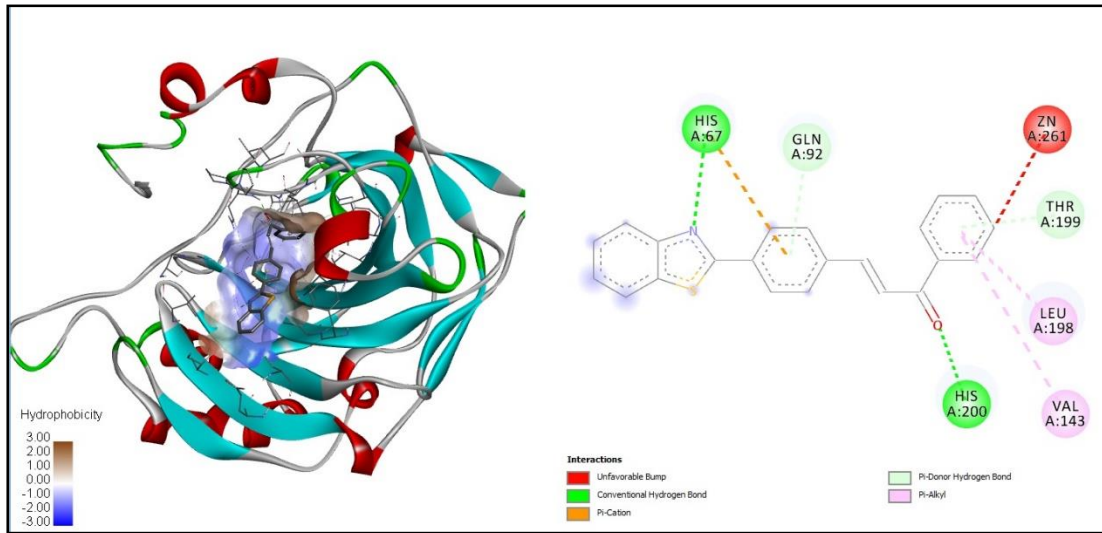
Şekil B.1. 2a'nın *hCA-I* 1AZM enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



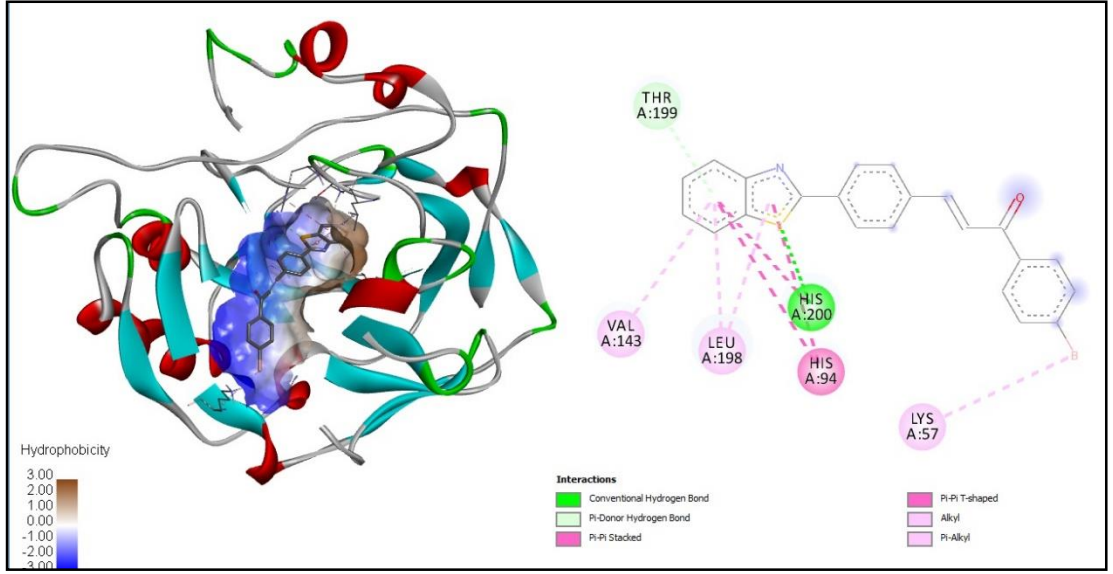
Şekil B.2. 2b'nin *hCA-I* 1AZM enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



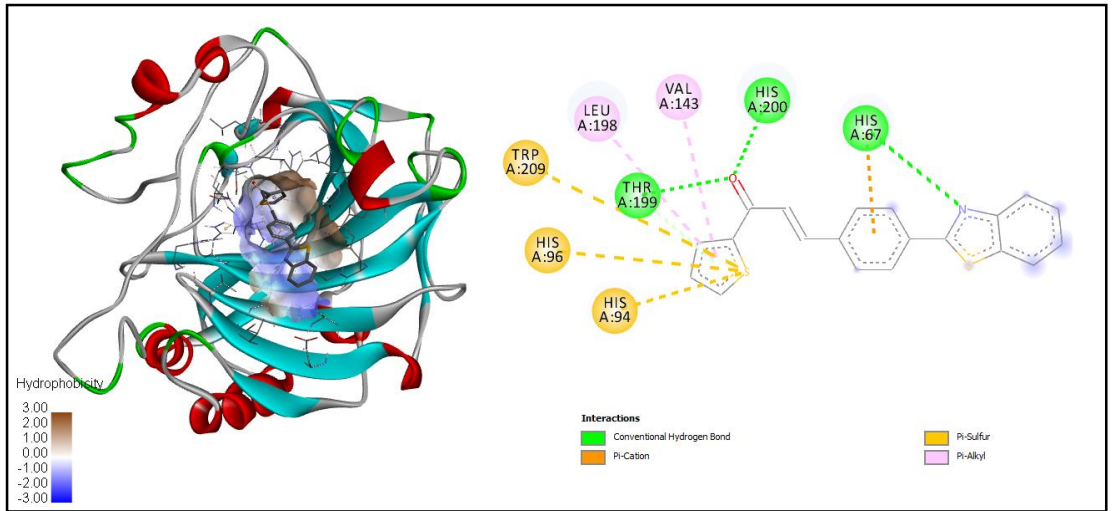
Şekil B.3. 2c'nin *hCA-I* 1AZM enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



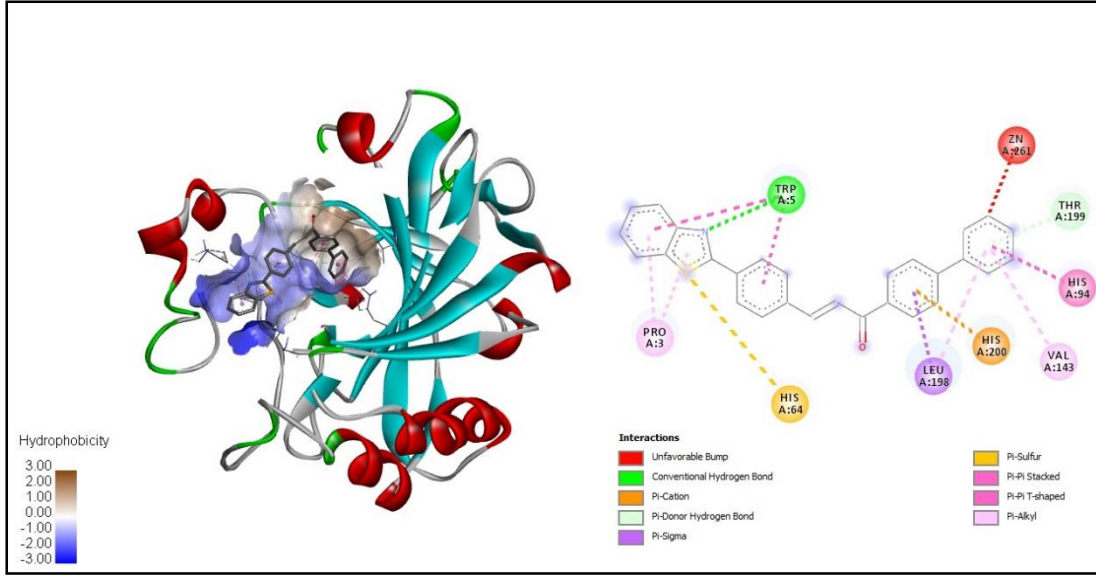
Şekil B.4. 2d'nin *hCA-I* 1AZM enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



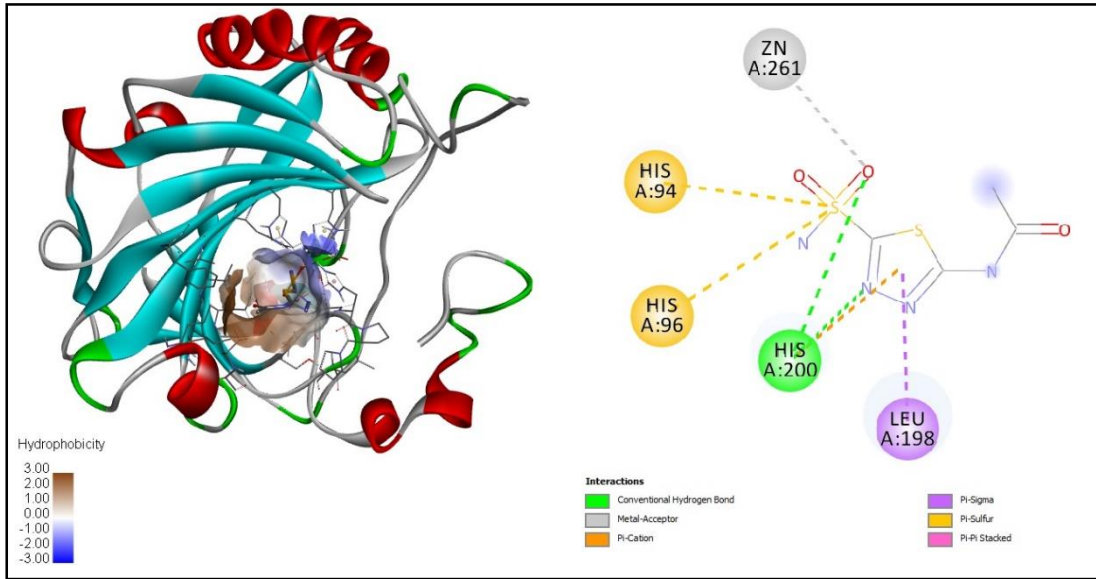
Şekil B.5. 2e'nin *hCA-I* 1AZM enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



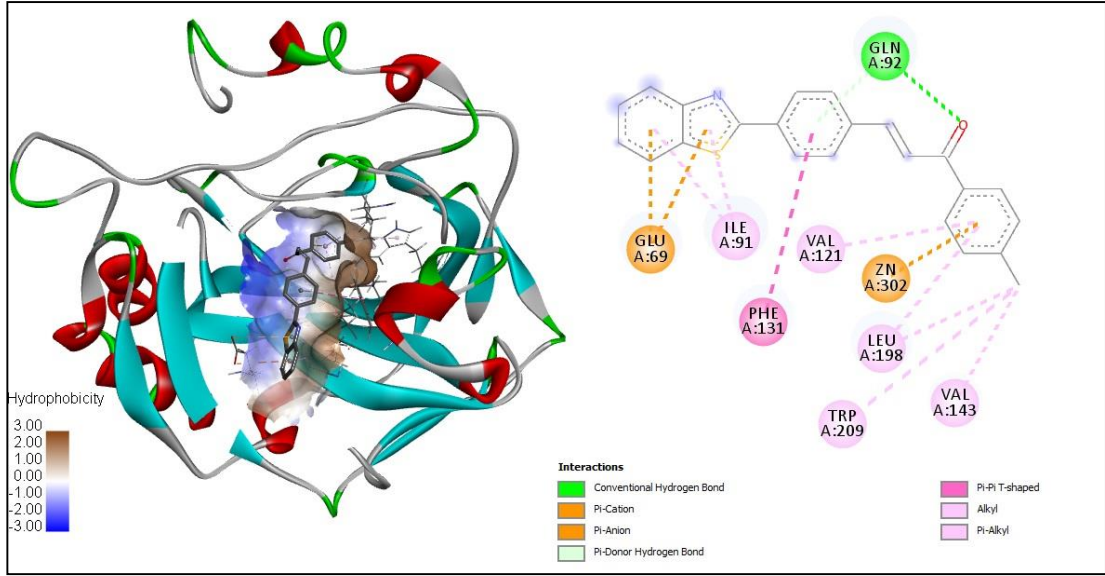
Şekil B.6. 2f'nin *hCA-I* 1AZM enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



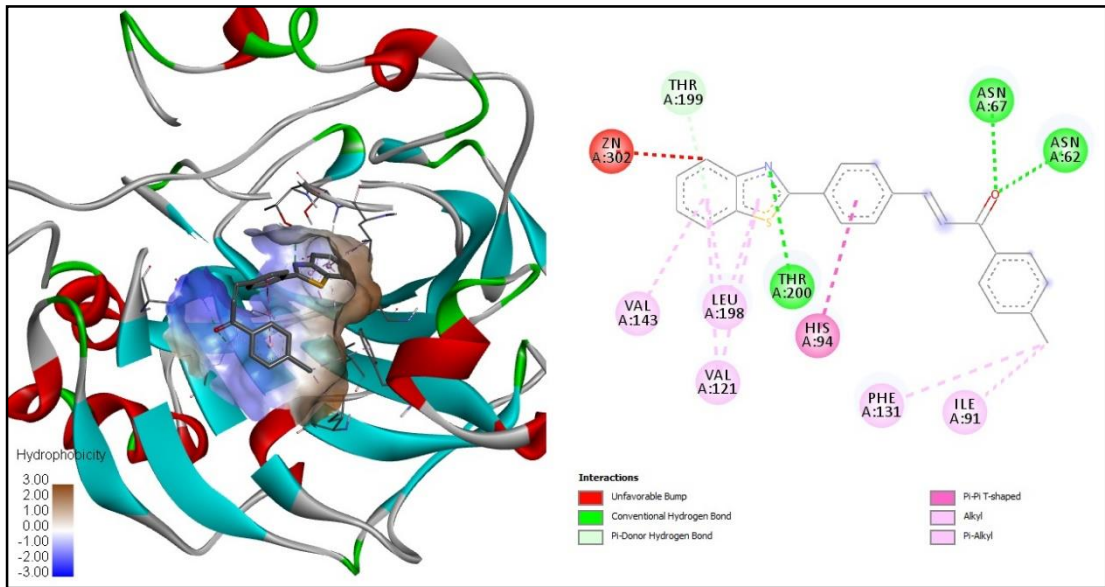
Şekil B.7. 2g'nin *hCA-I* 1AZM enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



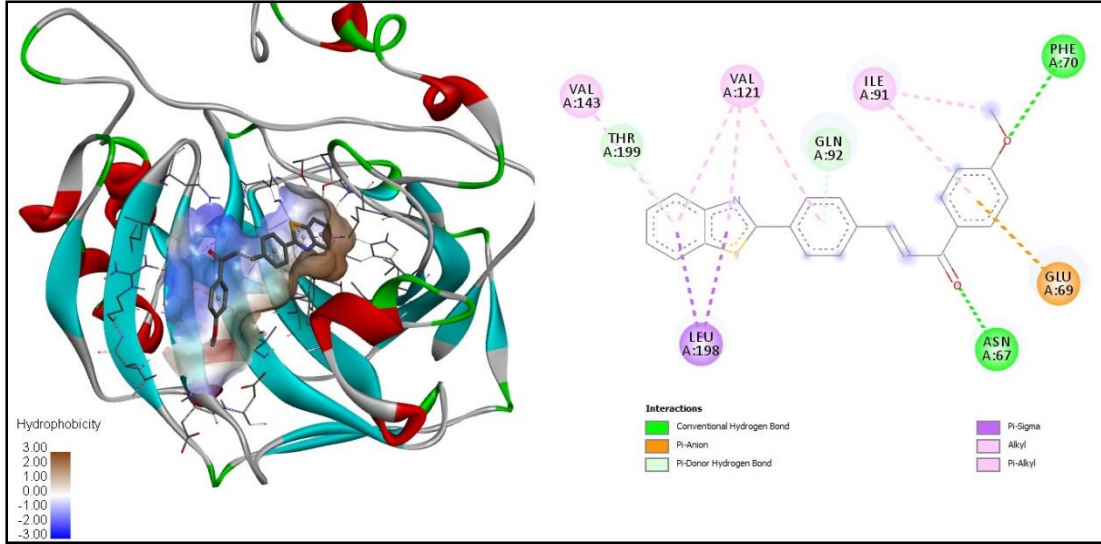
Şekil B.8. Kontrol bileşiğinin *hCA-I* 1AZM enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



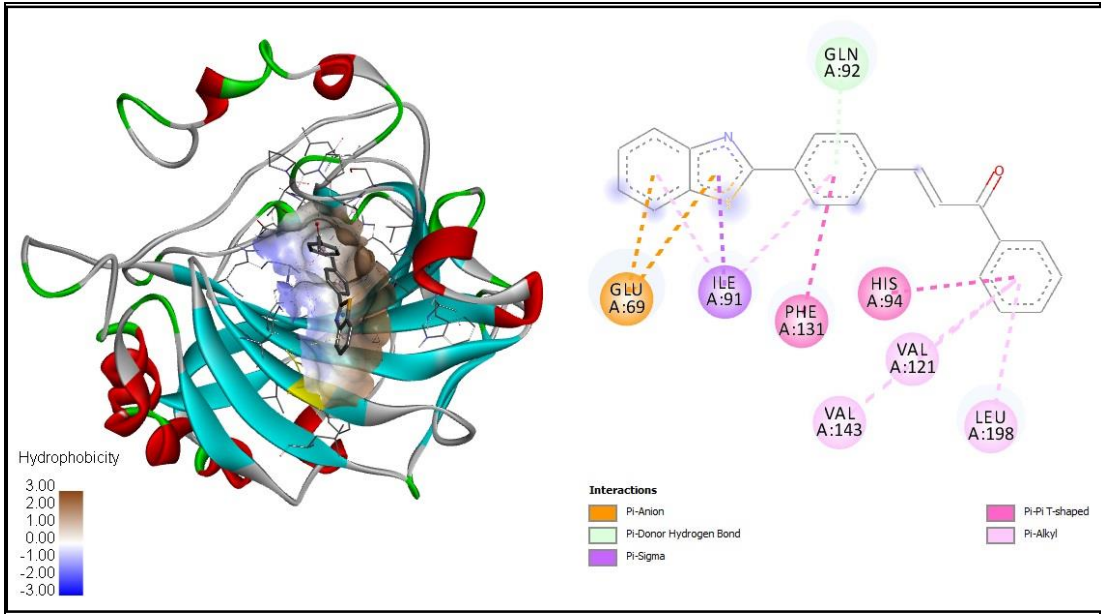
Şekil B.9. 2a'nın *hCA-II* 4IWZ enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



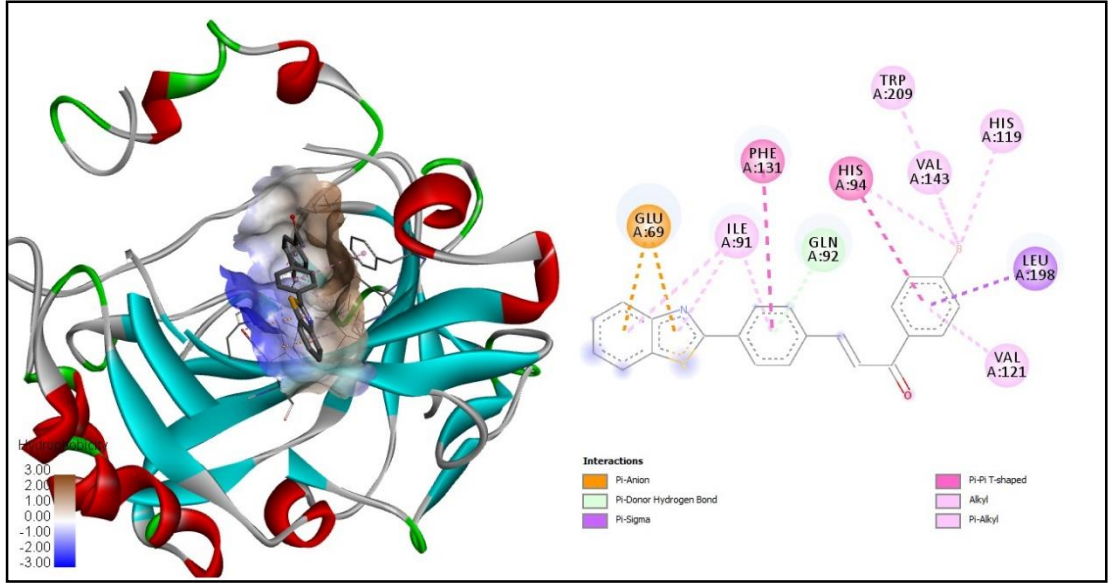
Şekil B.10. 2b'nin *hCA-II* 4IWZ enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



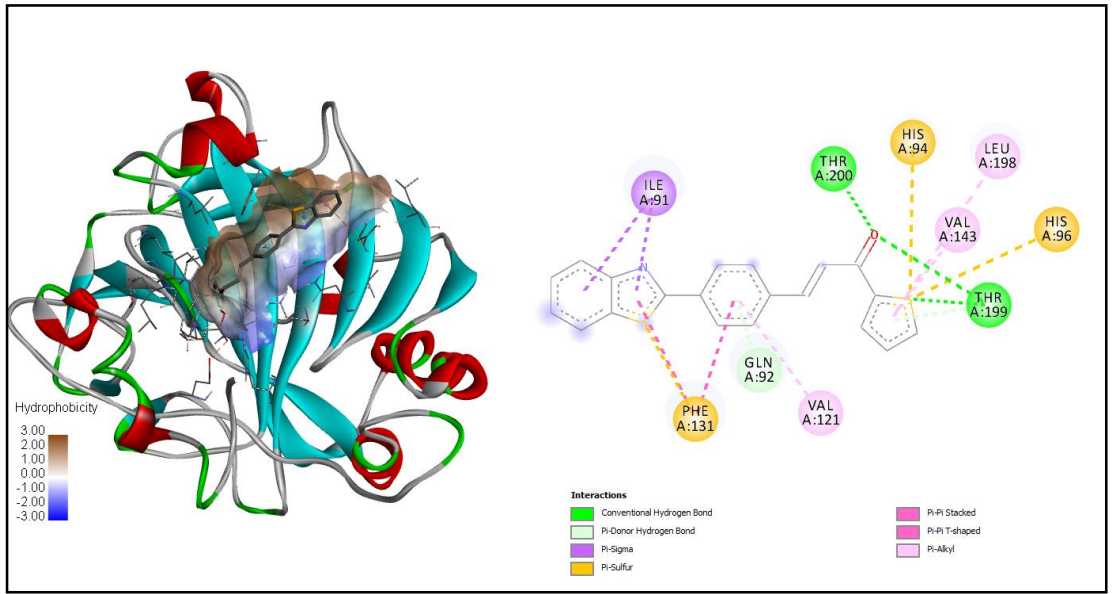
Şekil B.11. 2c'nin *hCA-II* 4IWZ enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



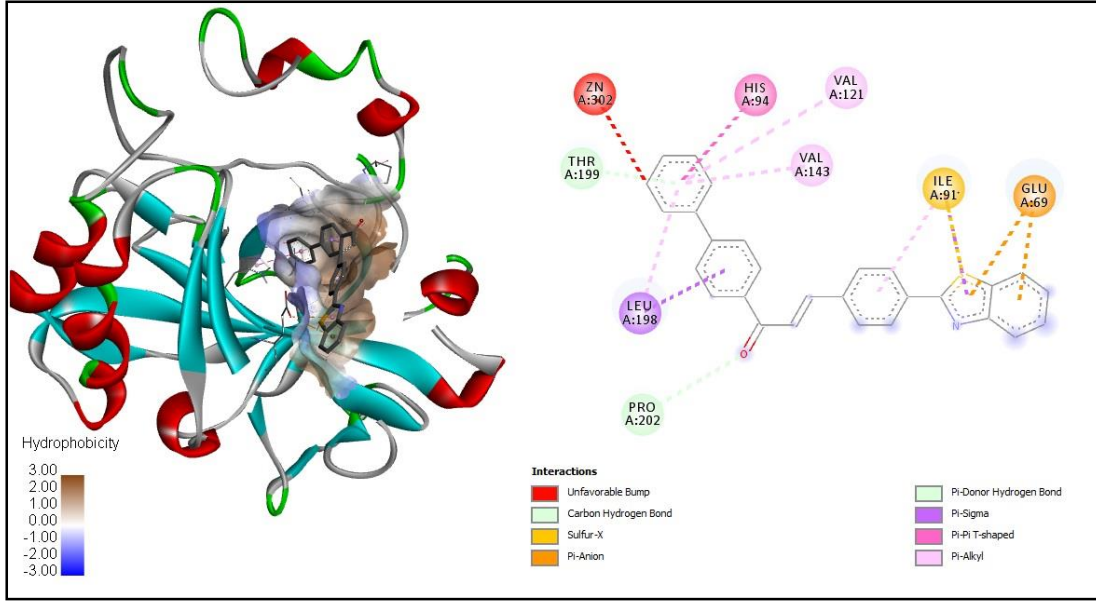
Şekil B.12. 2d'nin *hCA-II* 4IWZ enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



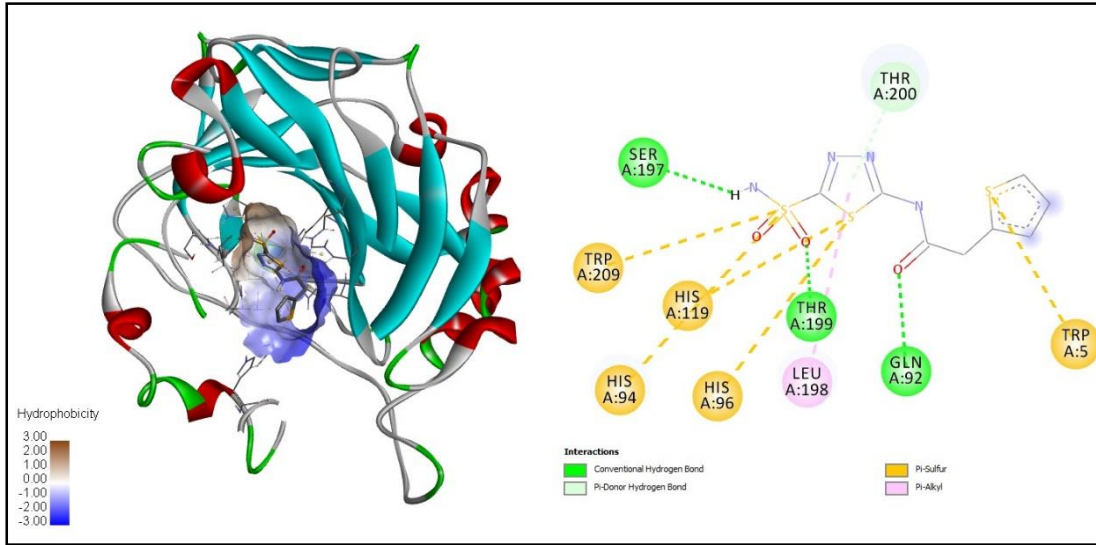
Şekil B.13. 2e'nin *hCA-II* 4IWZ enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



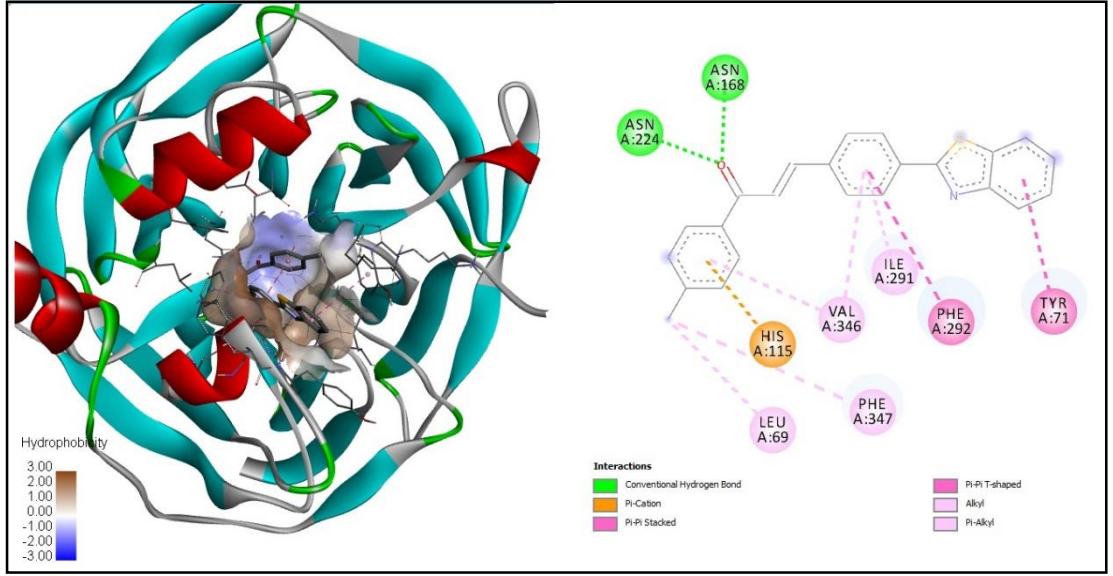
Şekil B.14. 2f'nin *hCA-II* 4IWZ enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



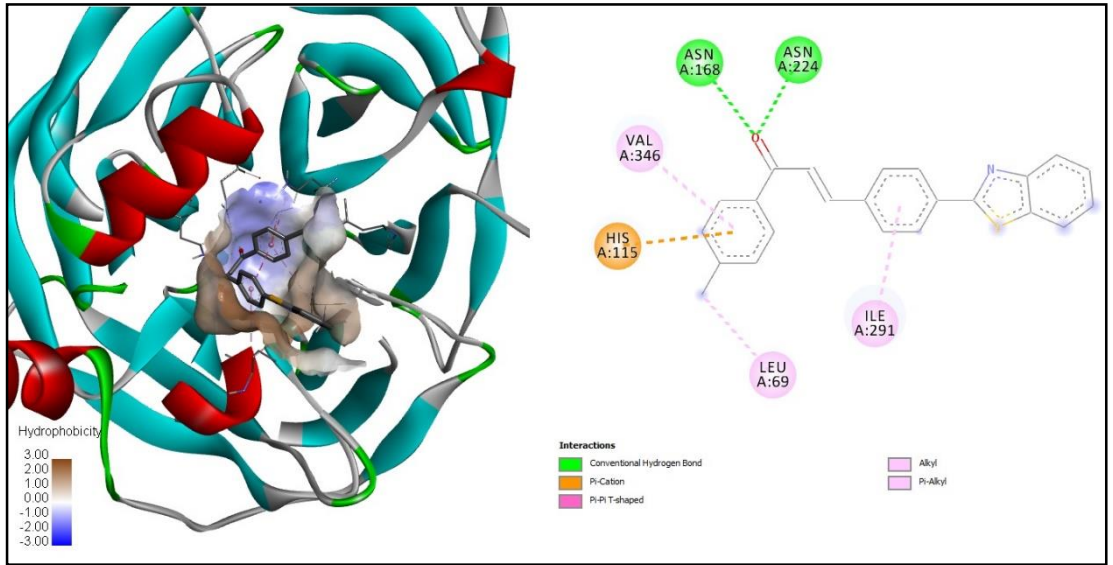
Şekil B.15. 2g'nin *hCA-II* 4IWZ enziminin aktif bölgesindeki yerleşirme sonucu.



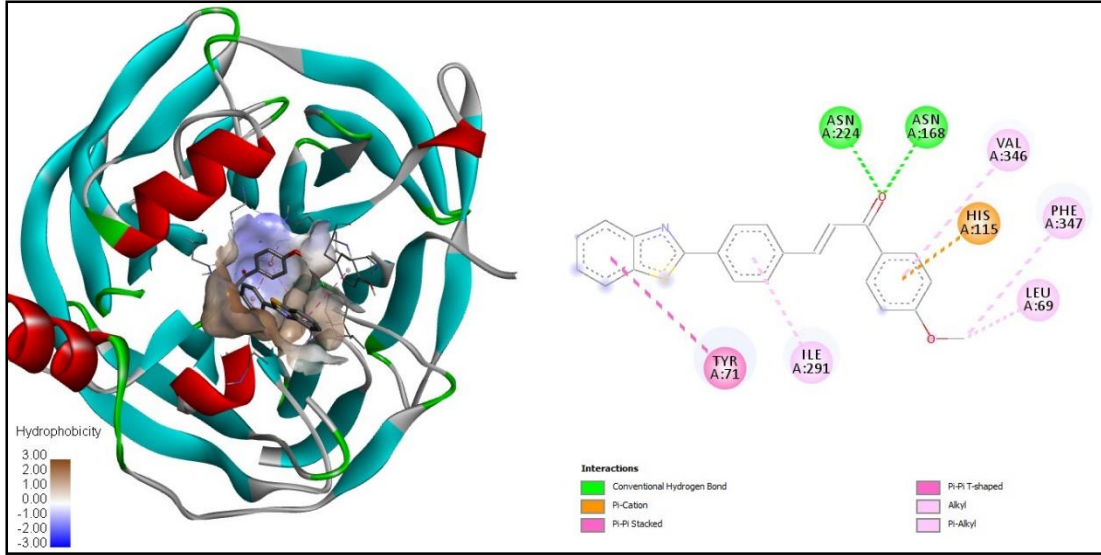
Şekil B.14. Kontrol bileşiğinin *hCA-II* 4IWZ enziminin aktif bölgesindeki yerleşirme sonucu.



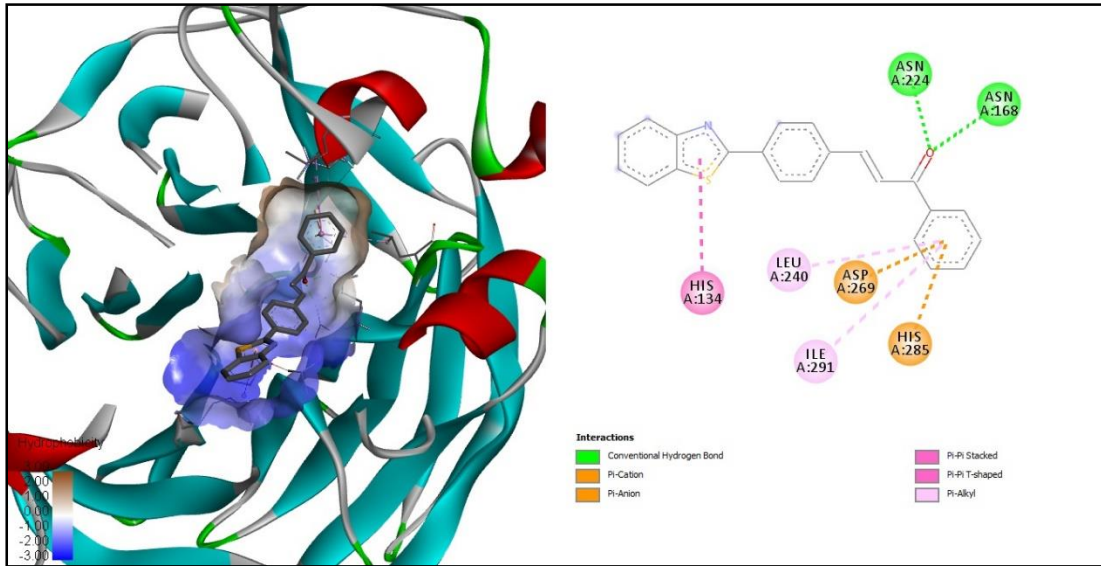
Şekil B.15. 2a'nın PON-1 1V04 enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



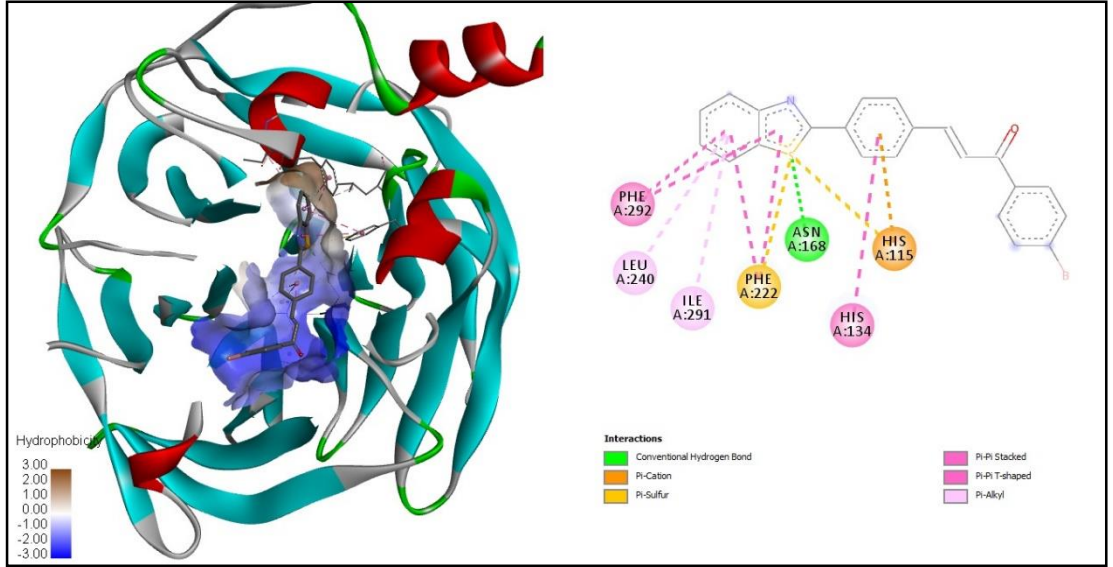
Şekil B.16. 2b'nin PON-1 1V04 enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



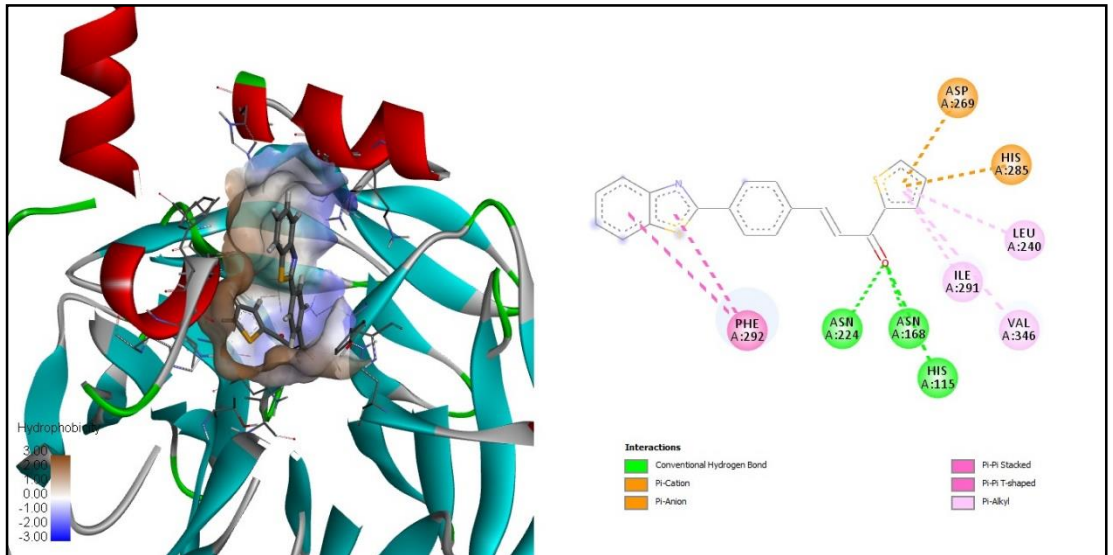
Şekil B.17. 2c'nin PON-1 1V04 enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



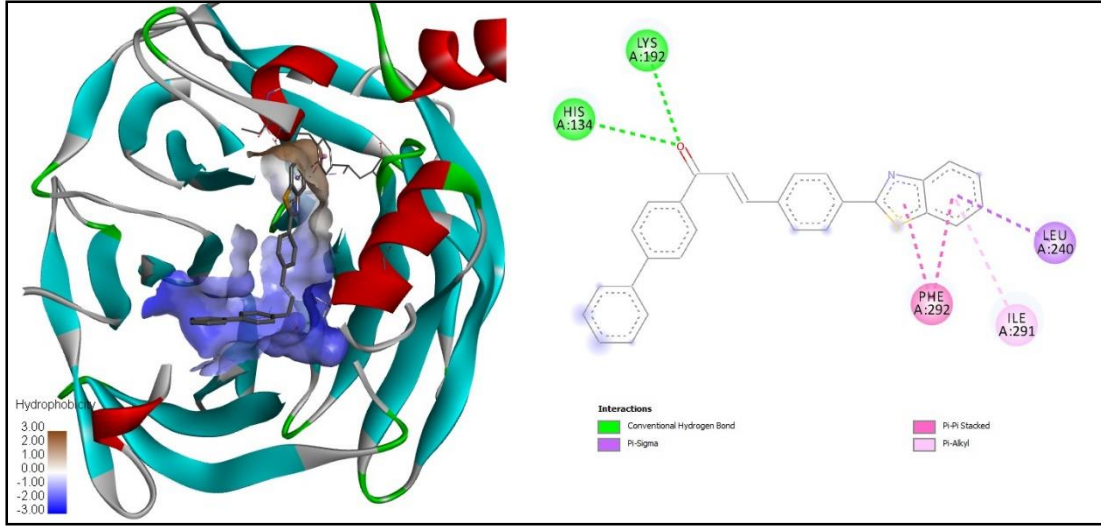
Şekil B.18. 2d'nin PON-1 1V04 enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.



Şekil B.20. 2e'nin PON-1 1V04 enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.

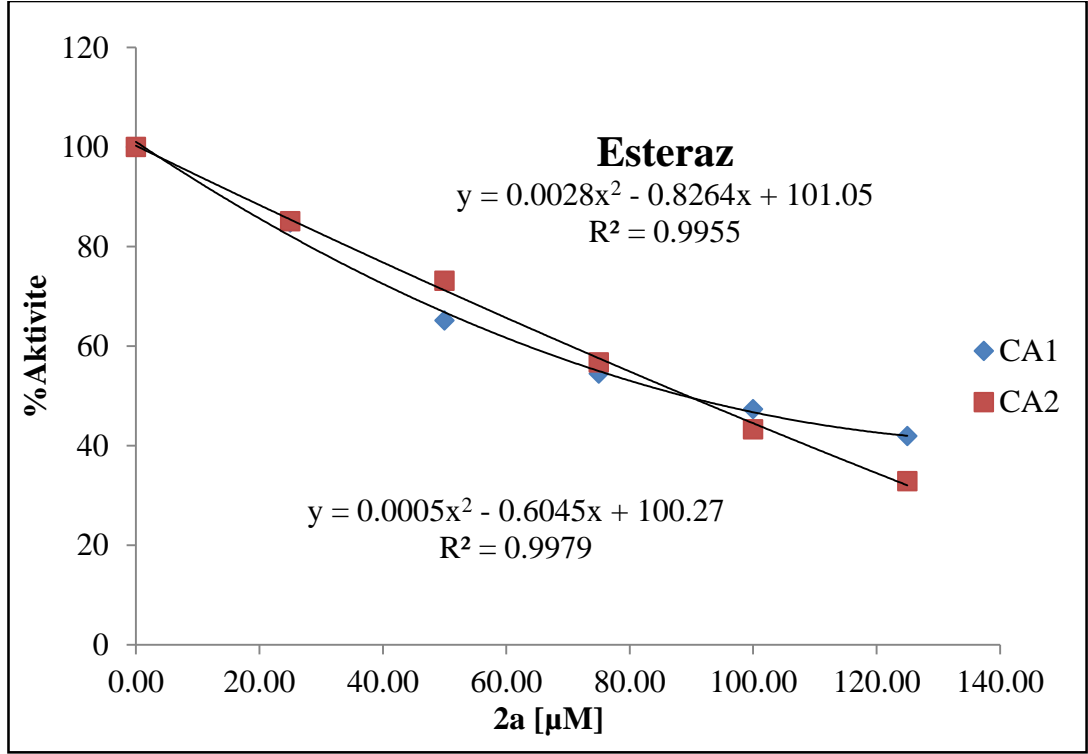


Şekil B.21. 2f'nin PON-1 1V04 enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.

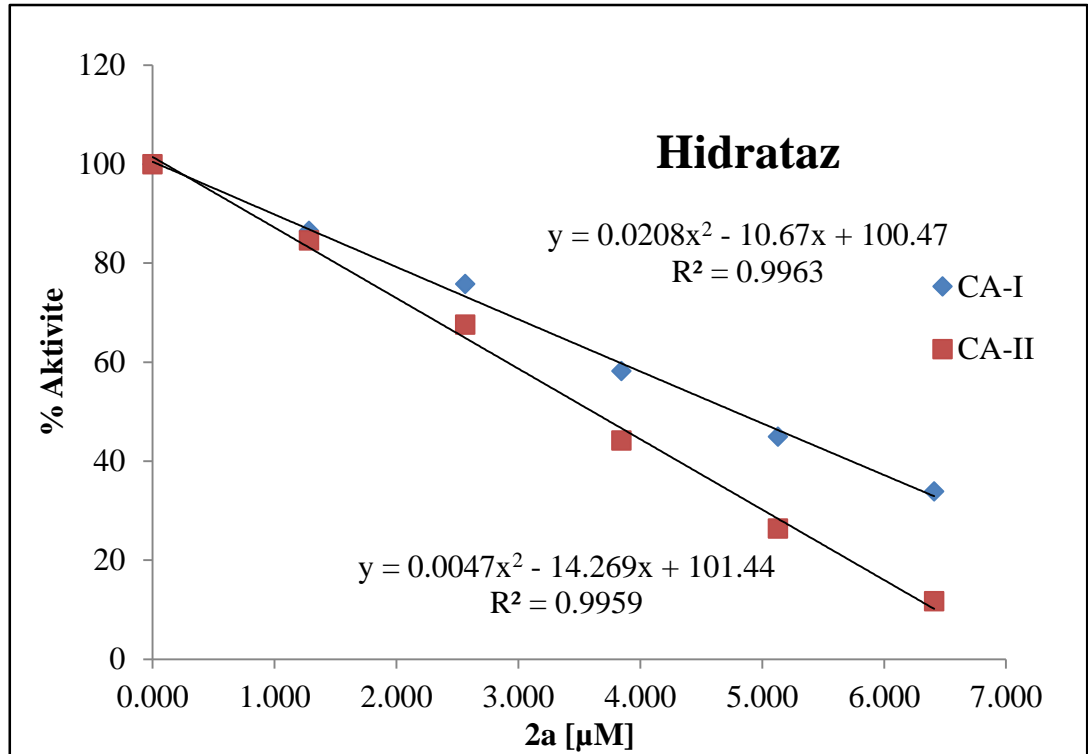


Şekil B.22. 2g'nin PON1 1V04 enziminin aktif bölgesindeki yerleştirme sonucu.

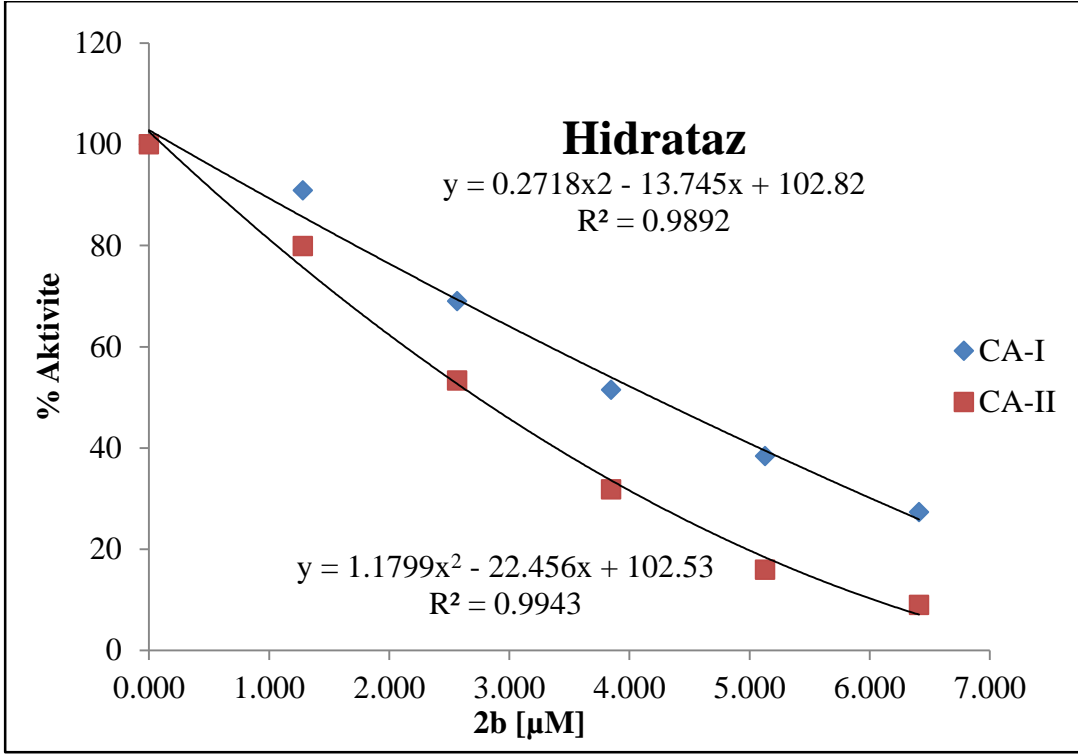
EK C



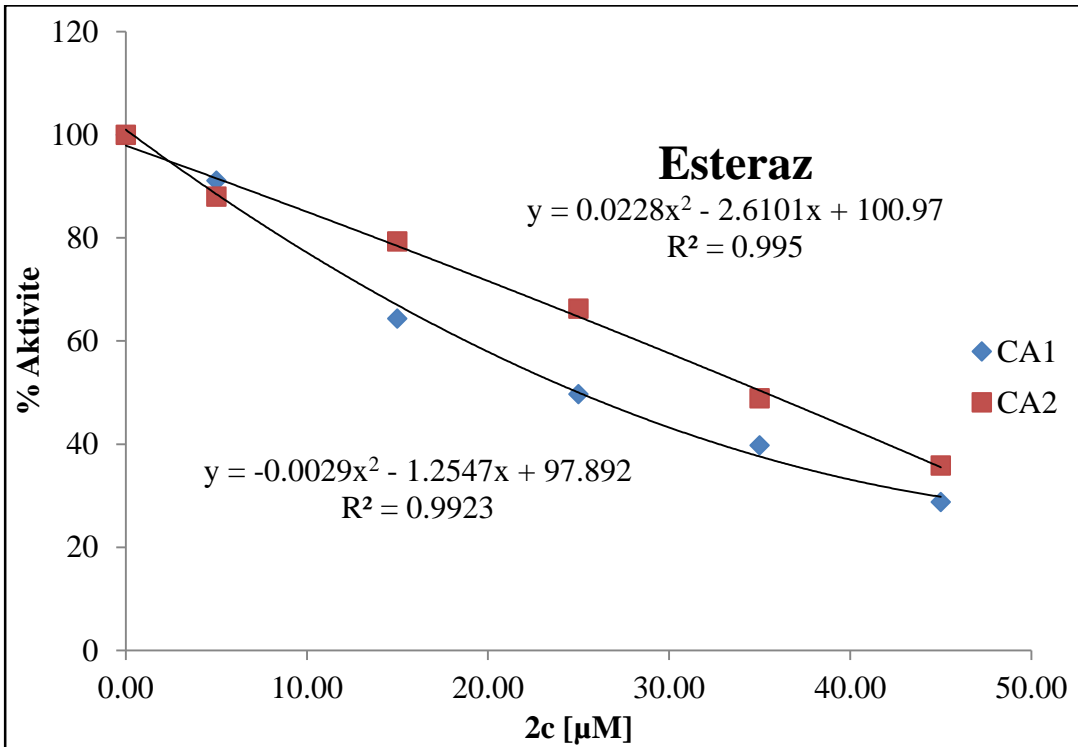
Şekil C.1. 2a'nın hCA-I, hCA-II enzimleri üzerindeki inhibisyon eğrisi (Esteraz).



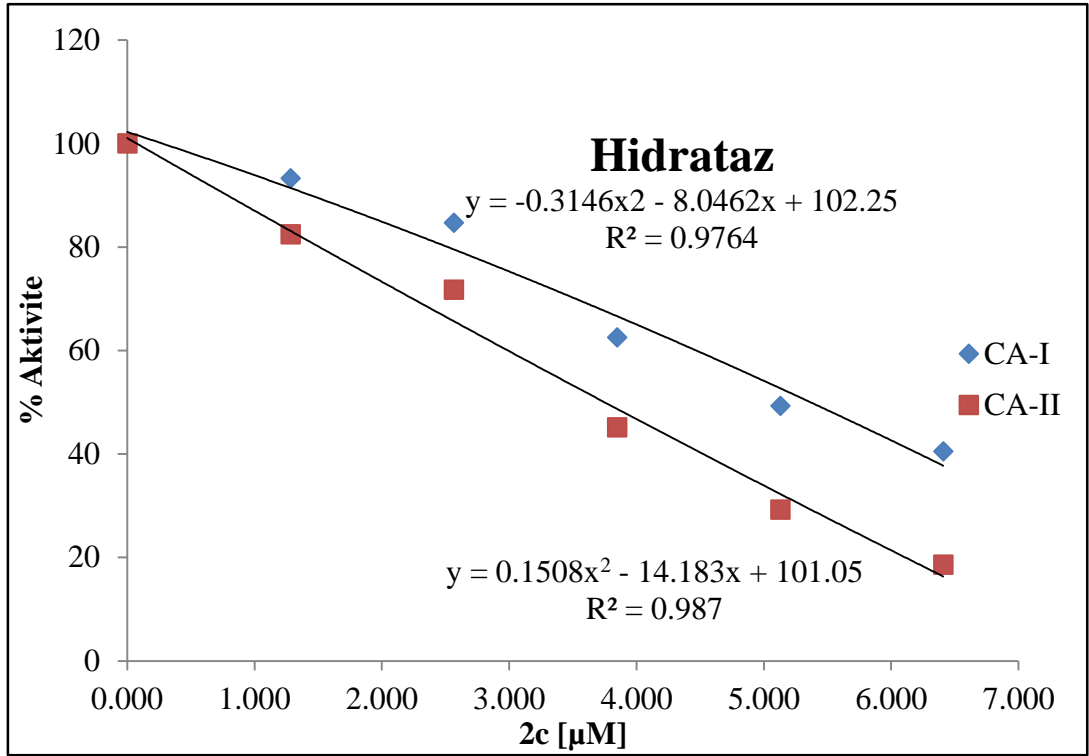
Şekil C.2. 2a'nın hCA-I, hCA-II enzimleri üzerindeki inhibisyon eğrisi (Hidrataz).



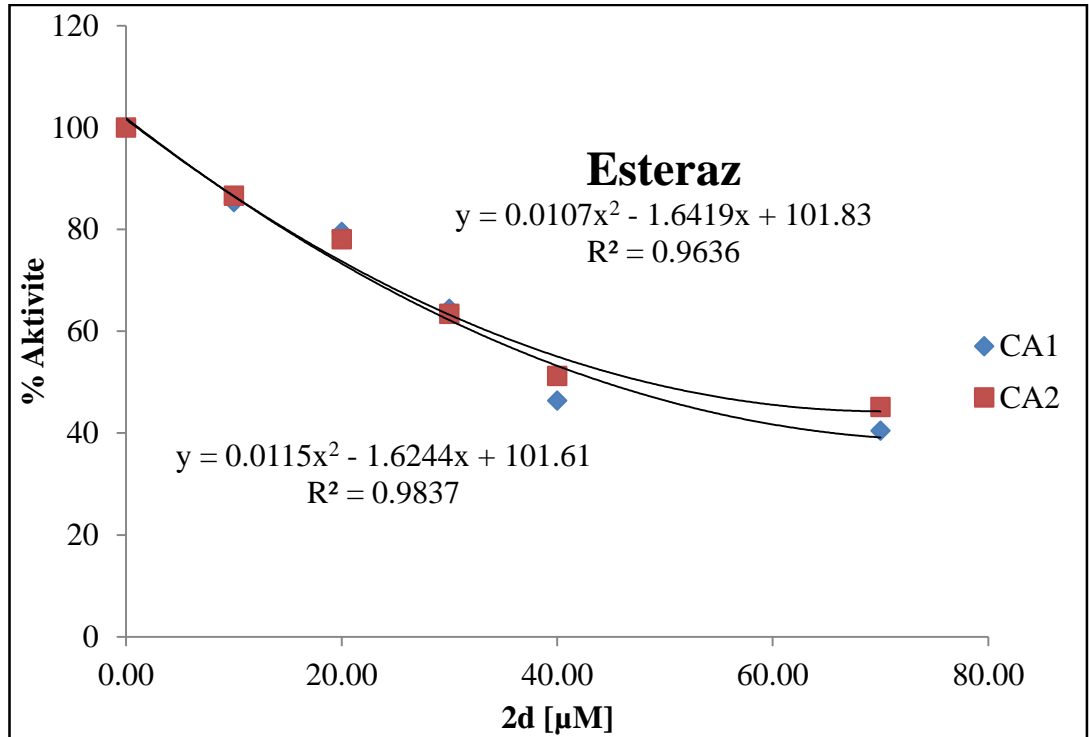
Şekil C.3. 2b'nin hCA-I, hCA-II enzimleri üzerindeki inhibisyon eğrisi (Hidratlaz).



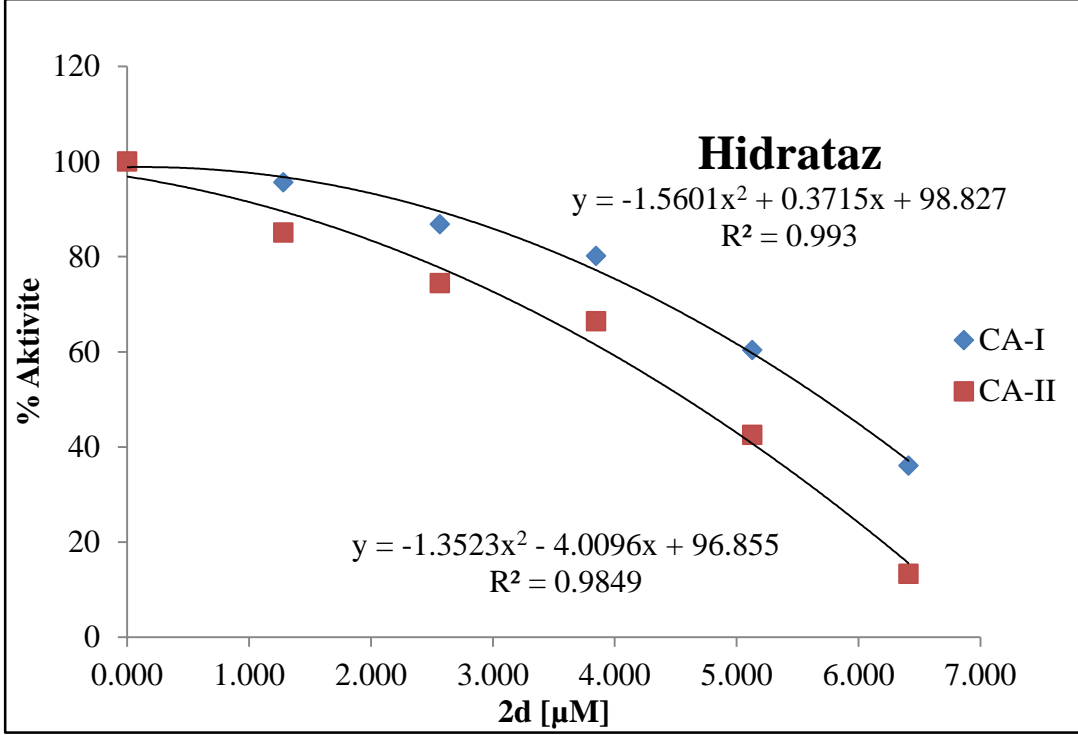
Şekil C.4. 2c'nin hCA-I, hCA-II enzimleri üzerindeki inhibisyon eğrisi (Esetraz).



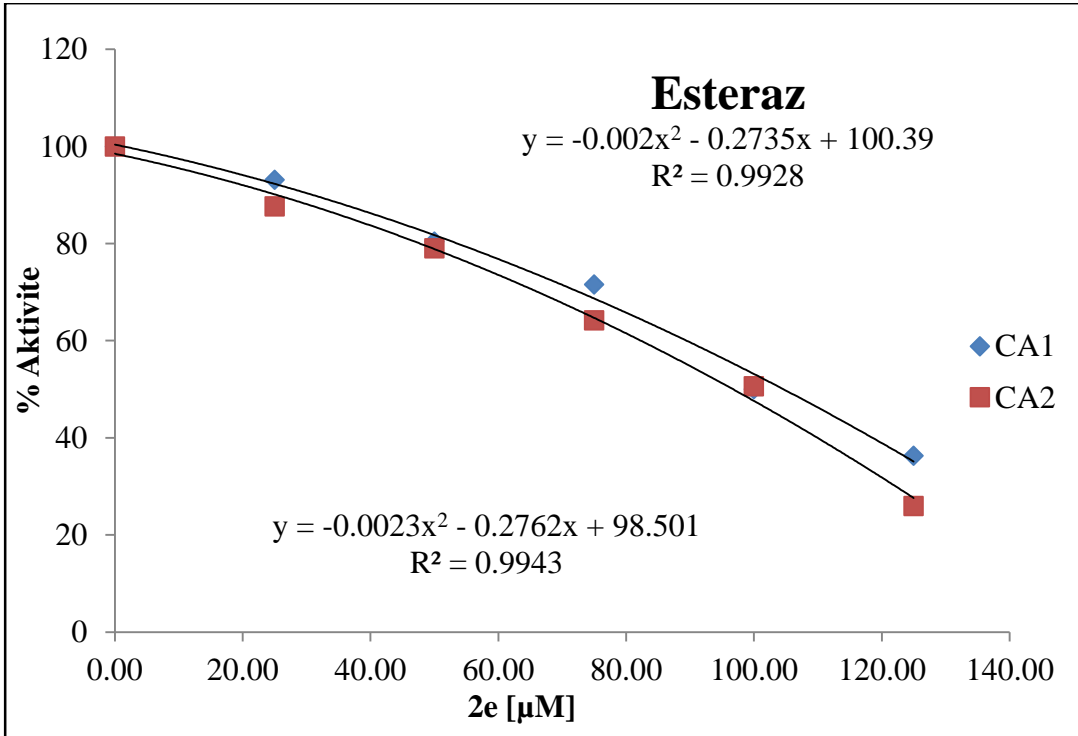
Şekil C.5. 2c'nin hCA-I, hCA-II enzimleri üzerindeki inhibisyon eğrisi (Hidrataz).



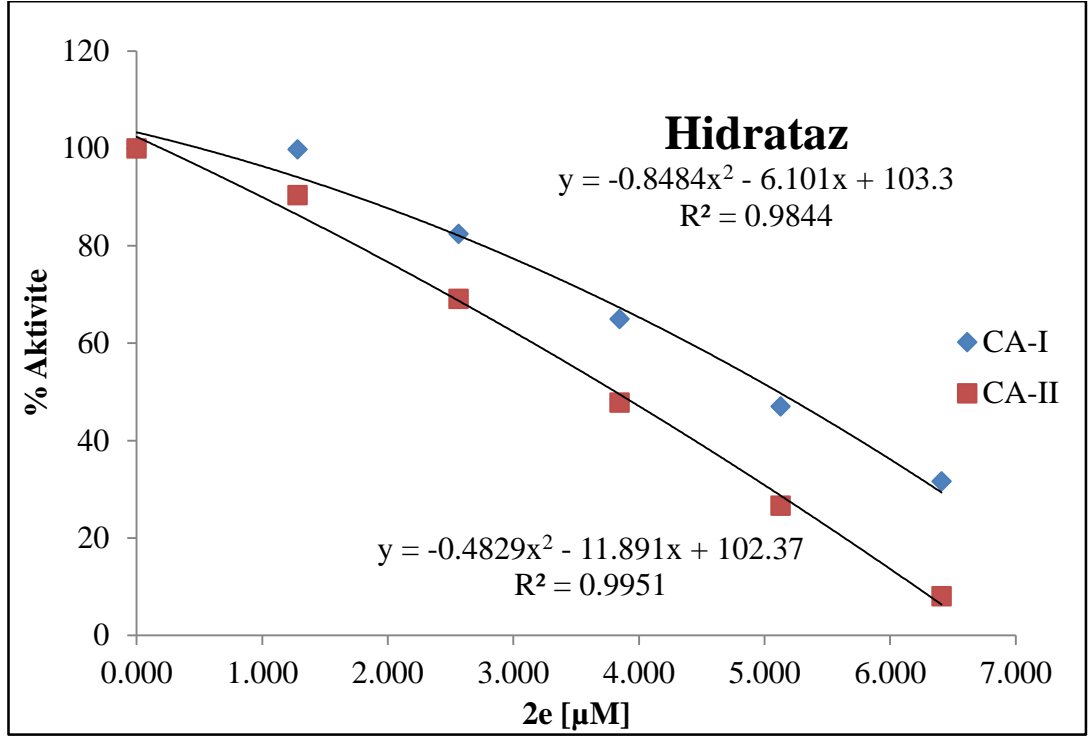
Şekil C.6. 2d'nin hCA-I, hCA-II enzimleri üzerindeki inhibisyon eğrisi (Esteraz).



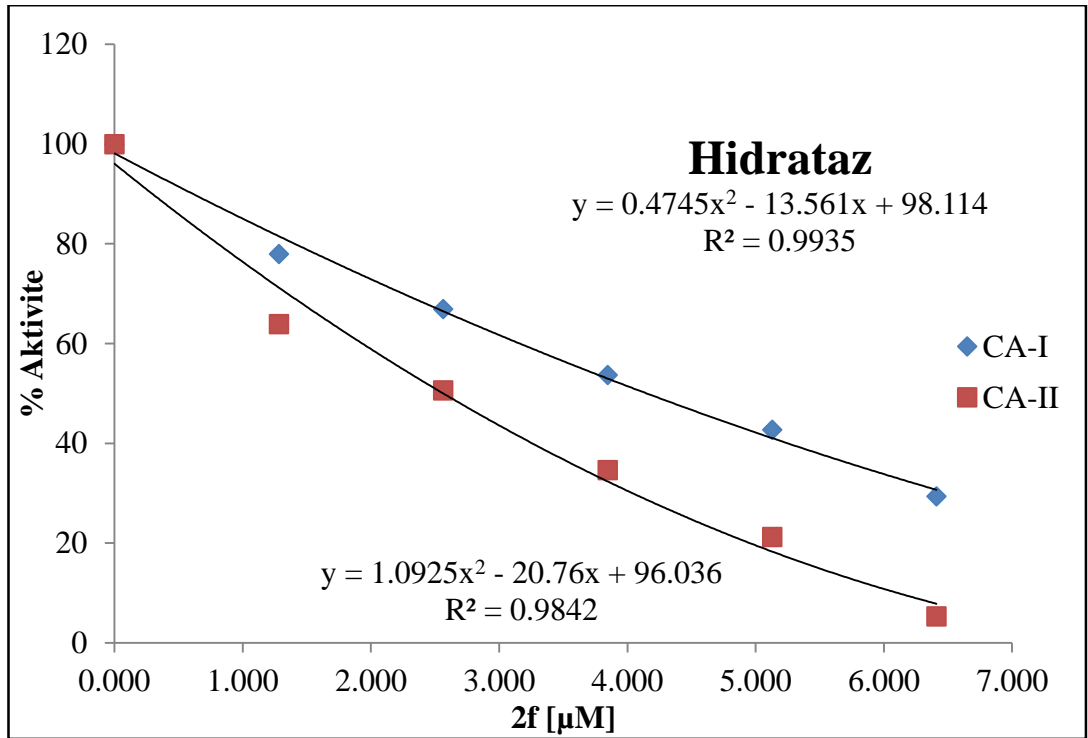
Şekil C.7. 2d'nin hCA-I, hCA-II enzimleri üzerindeki inhibisyon eğrisi (Hidrataz).



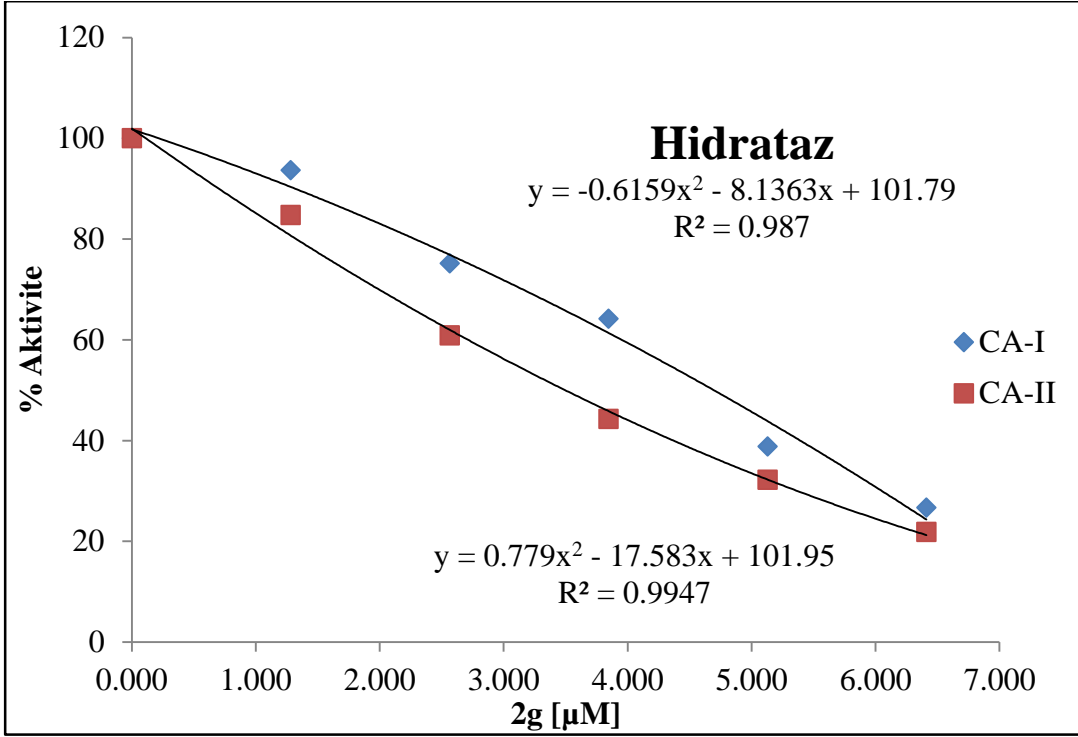
Şekil C.8. 2e'nin hCA-I, hCA-II enzimleri üzerindeki inhibisyon eğrisi (Esteraz).



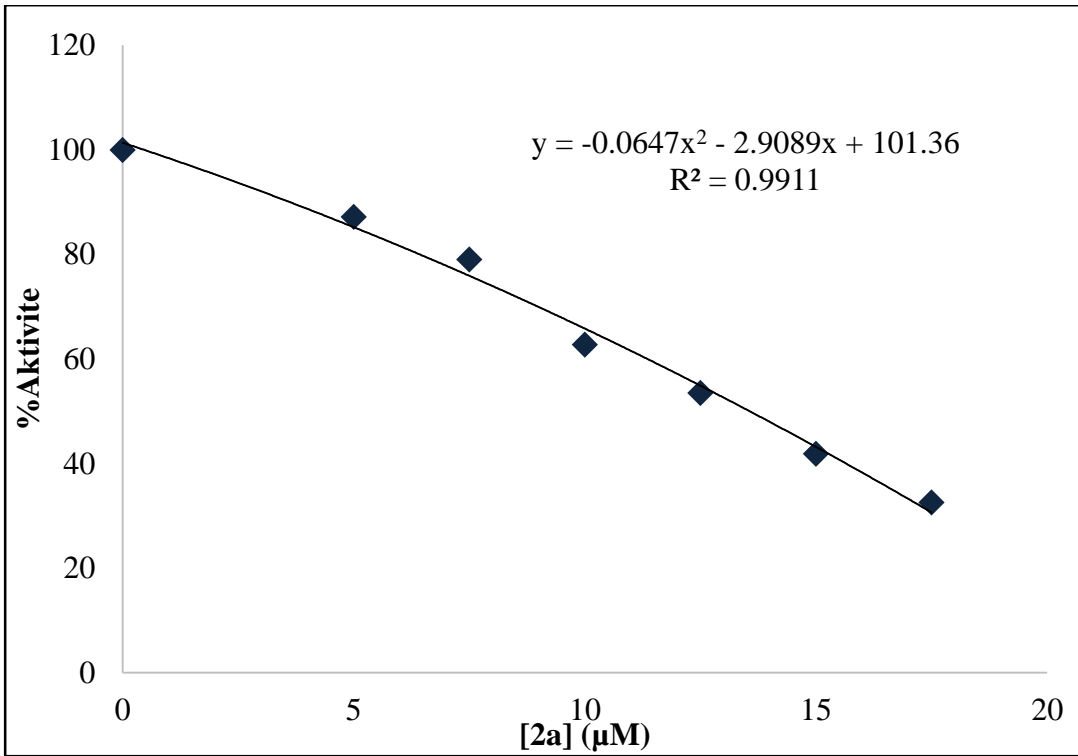
Şekil C.9. 2e'nin hCA-I, hCA-II enzimleri üzerindeki inhibisyon eğrisi (Hidrataz).



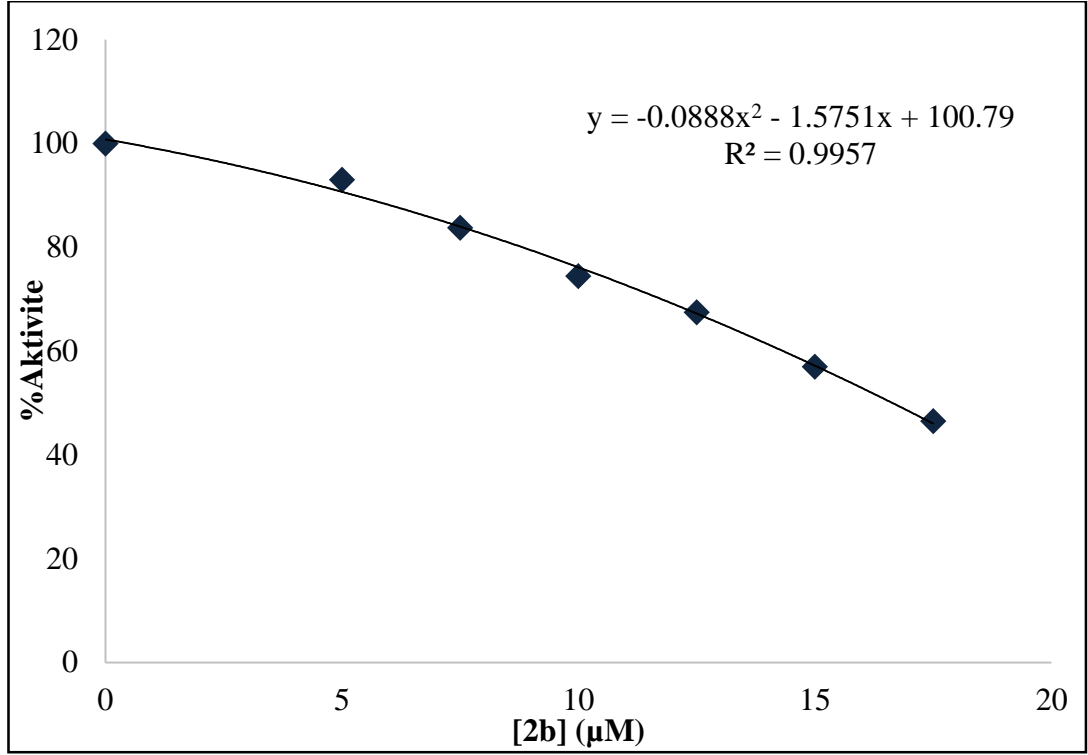
Şekil C.10. 2f'nin hCA-I, hCA-II enzimleri üzerindeki inhibisyon eğrisi (Hidrataz).



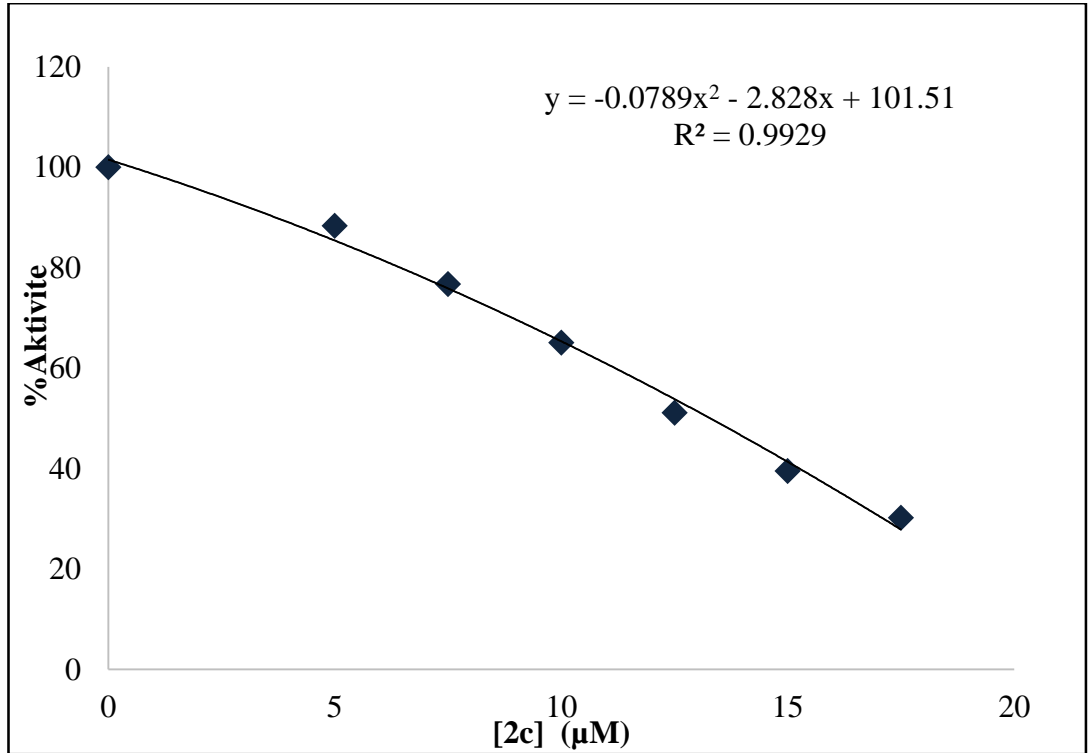
Şekil C.11. 2g'nin hCA-I, hCA-II enzimleri üzerindeki inhibisyon eğrisi (Hidrataz).



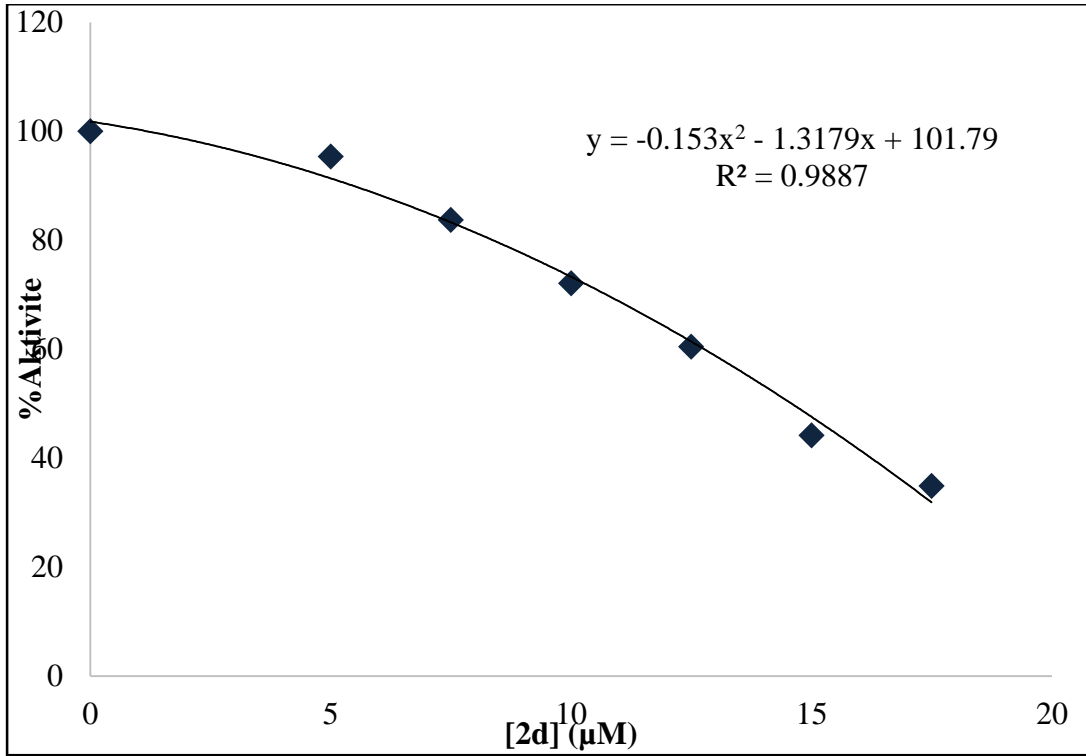
Şekil C.12. 2a'nın PON-1 enzimi üzerindeki inhibisyon eğrisi.



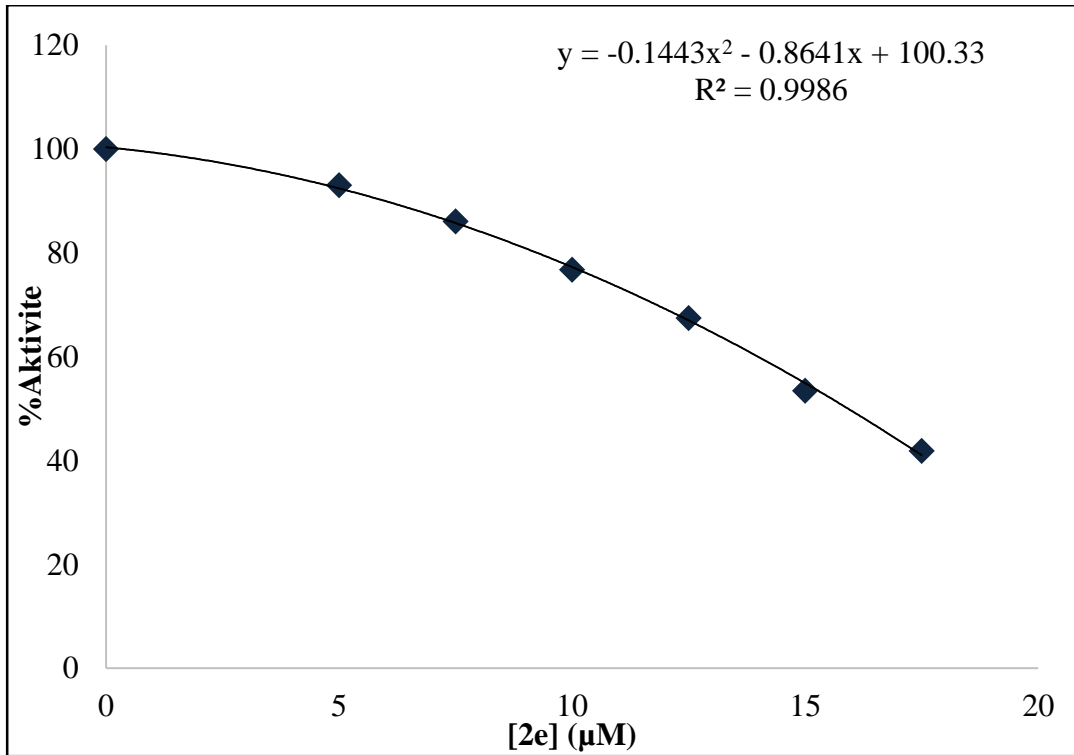
Şekil C.13. 2b'nin PON-1 enzimi üzerindeki inhibisyon eğrisi.



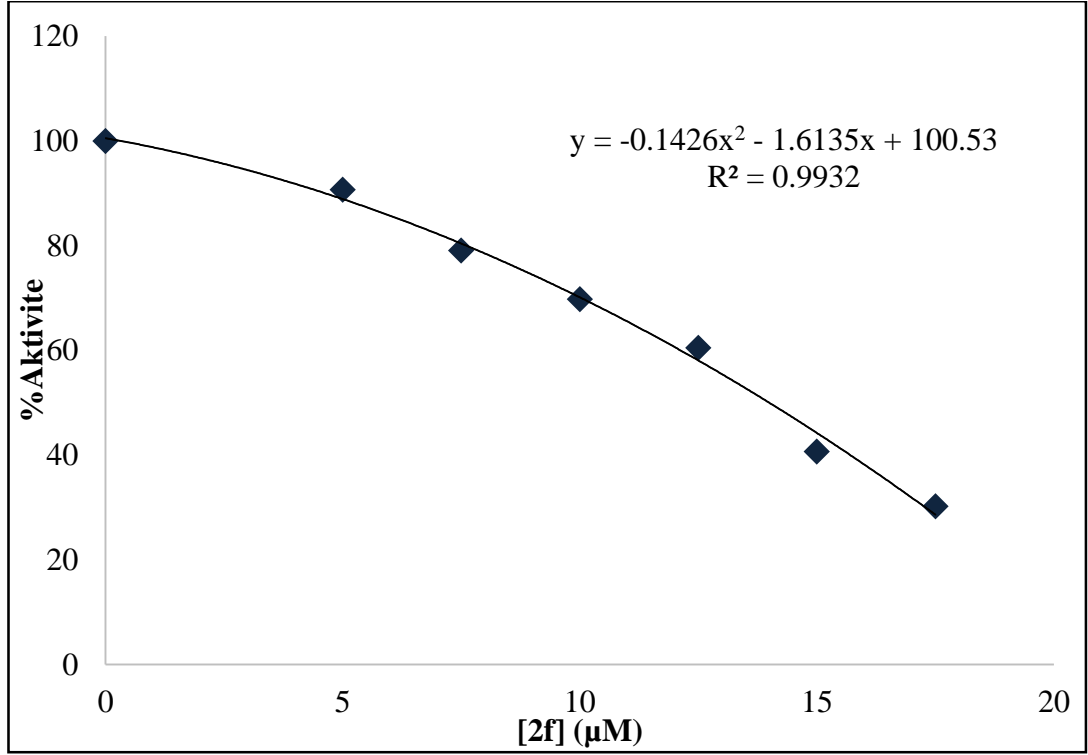
Şekil C.14. 2c'nin PON-1 enzimi üzerindeki inhibisyon eğrisi.



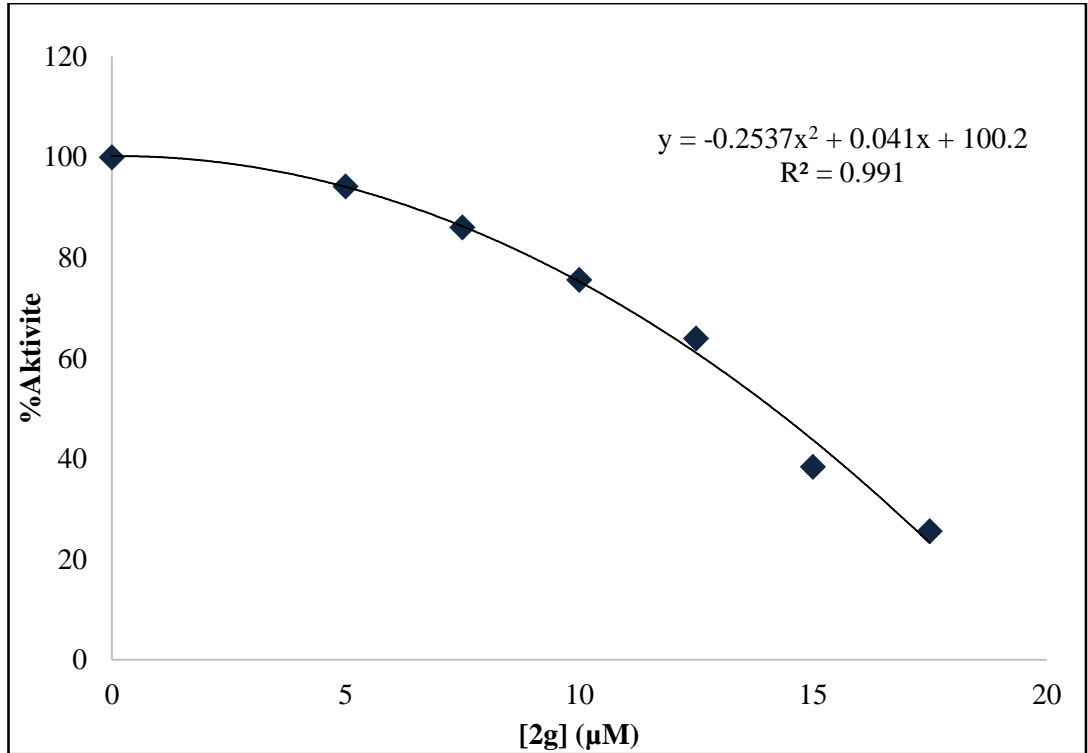
Şekil C.15. 2d'nin PON-1 enzimi üzerindeki inhibisyon eğrisi.



Şekil C.16. 2e'nin PON-1 enzimi üzerindeki inhibisyon eğrisi.

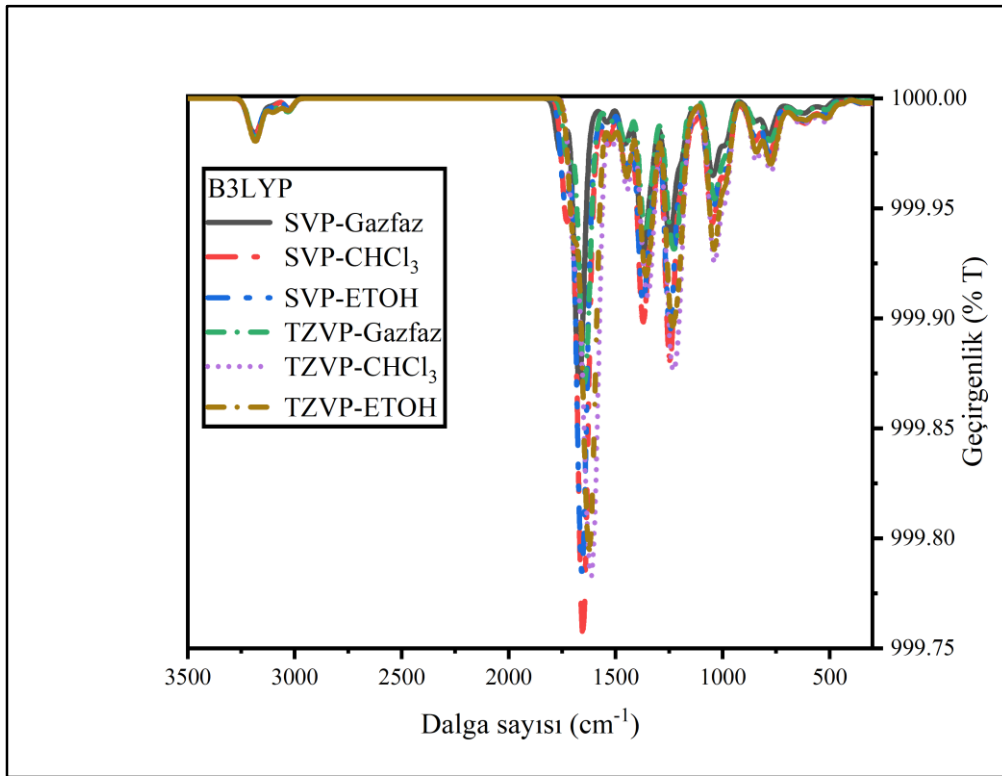


Şekil C.17. 2f'nin PON-1 enzimi üzerindeki inhibisyon eğrisi.

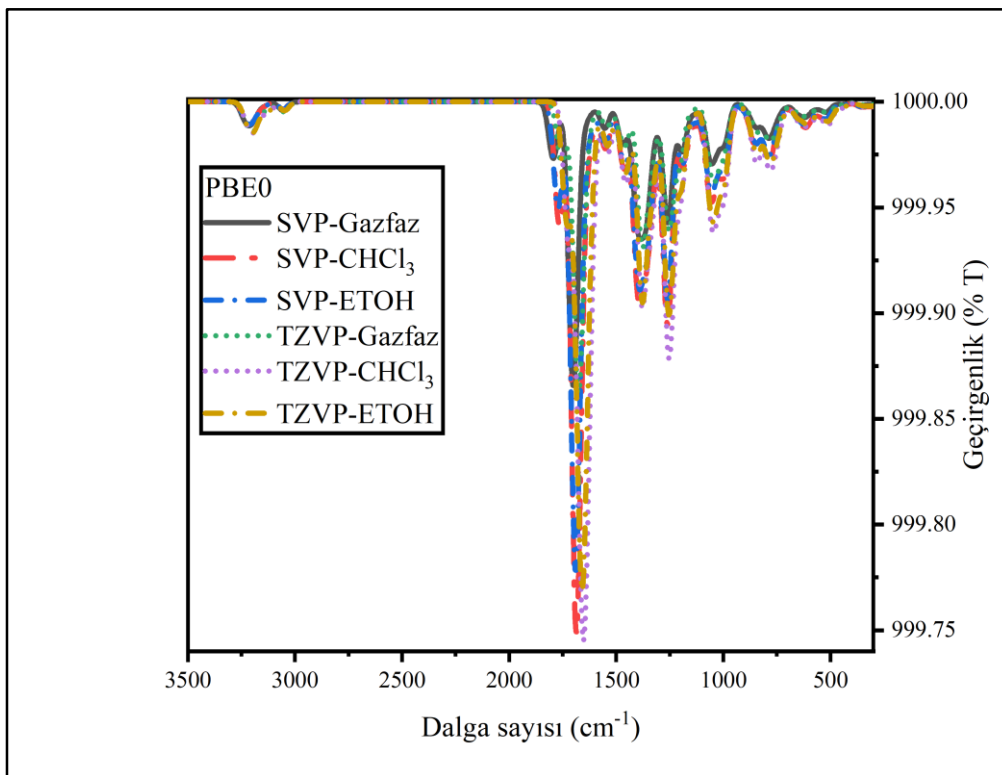


Şekil C.18. 2g'nin PON-1 enzimi üzerindeki inhibisyon eğrisi.

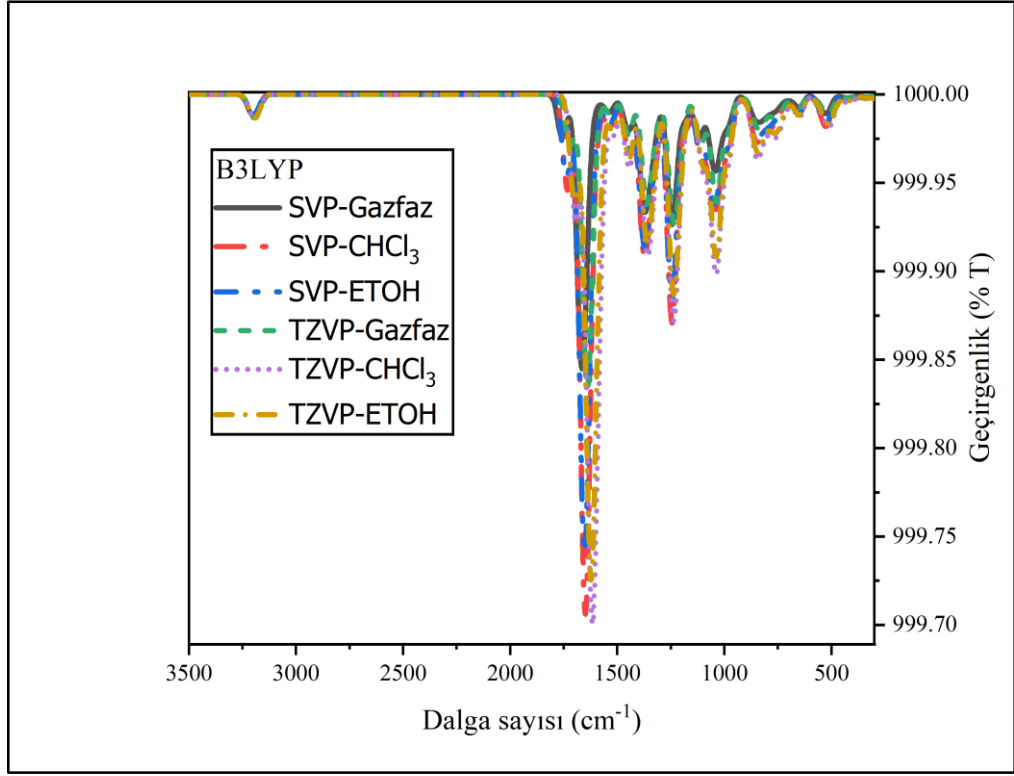
EK D



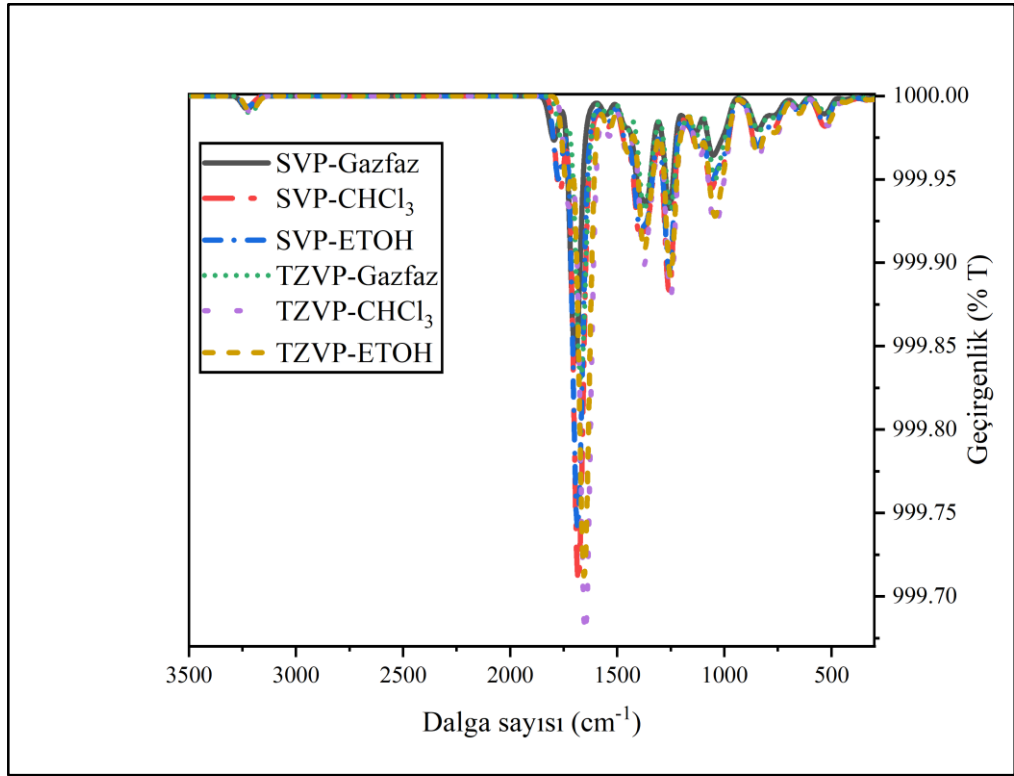
Şekil D.1. 2a'nın B3LYP (SVP, TZVP) kullanarak hesaplanan teorik IR spektrumu.



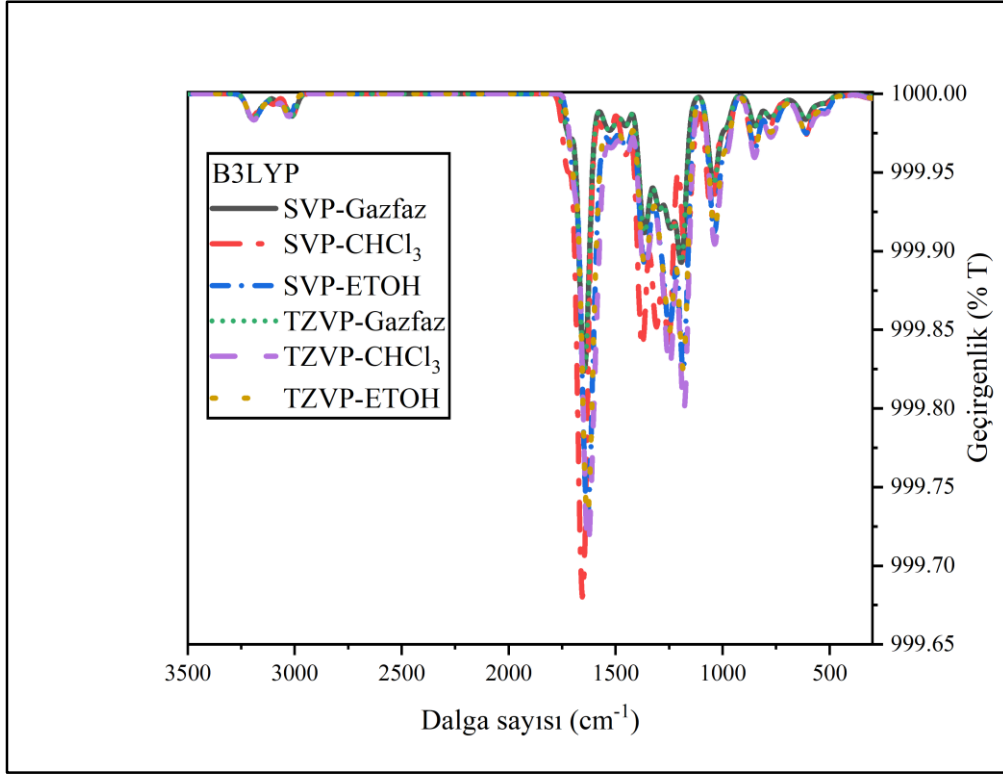
Şekil D.2. 2a'nın PBE0 (SVP, TZVP) kullanarak hesaplanan teorik IR spektrumu.



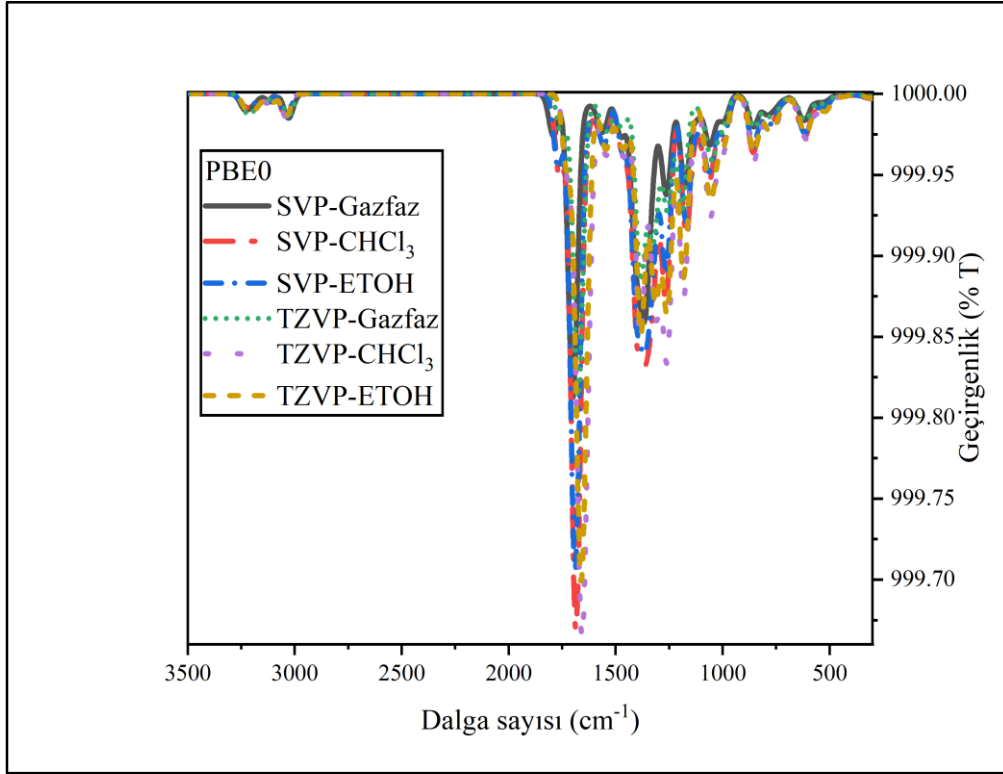
Şekil D.3. 2b'nin B3LYP (SVP, TZVP) kullanarak hesaplanan teorik IR spektrumu.



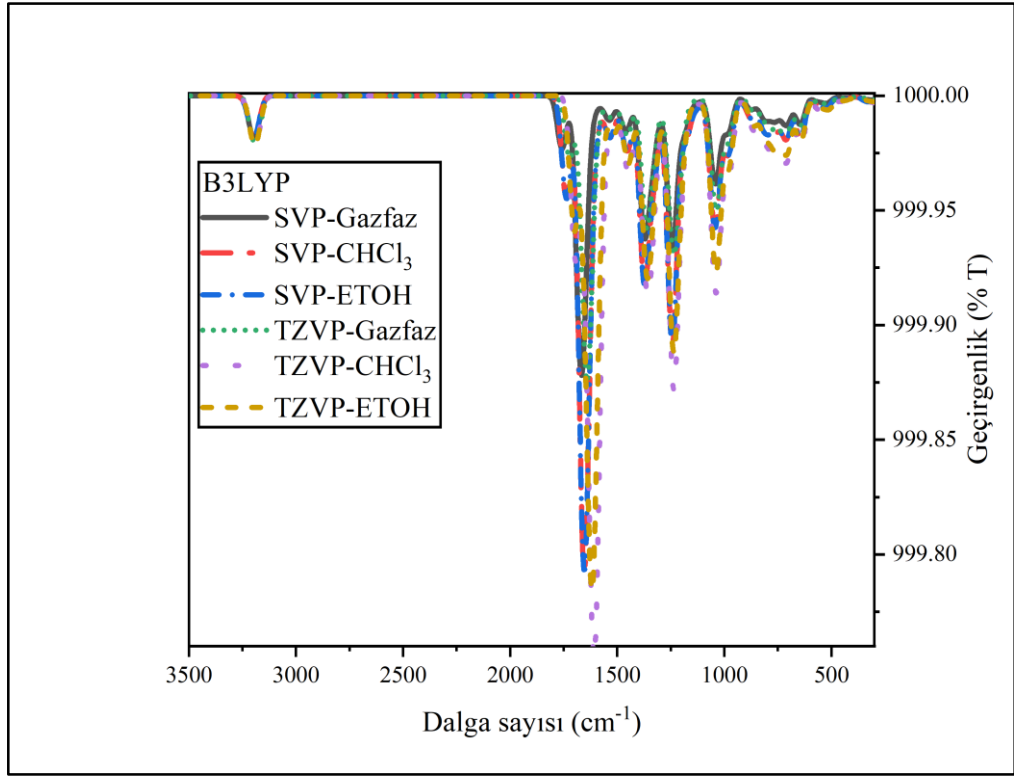
Şekil D.4. 2b'nin PBE0 (SVP, TZVP) kullanarak hesaplanan teorik IR spektrumu.



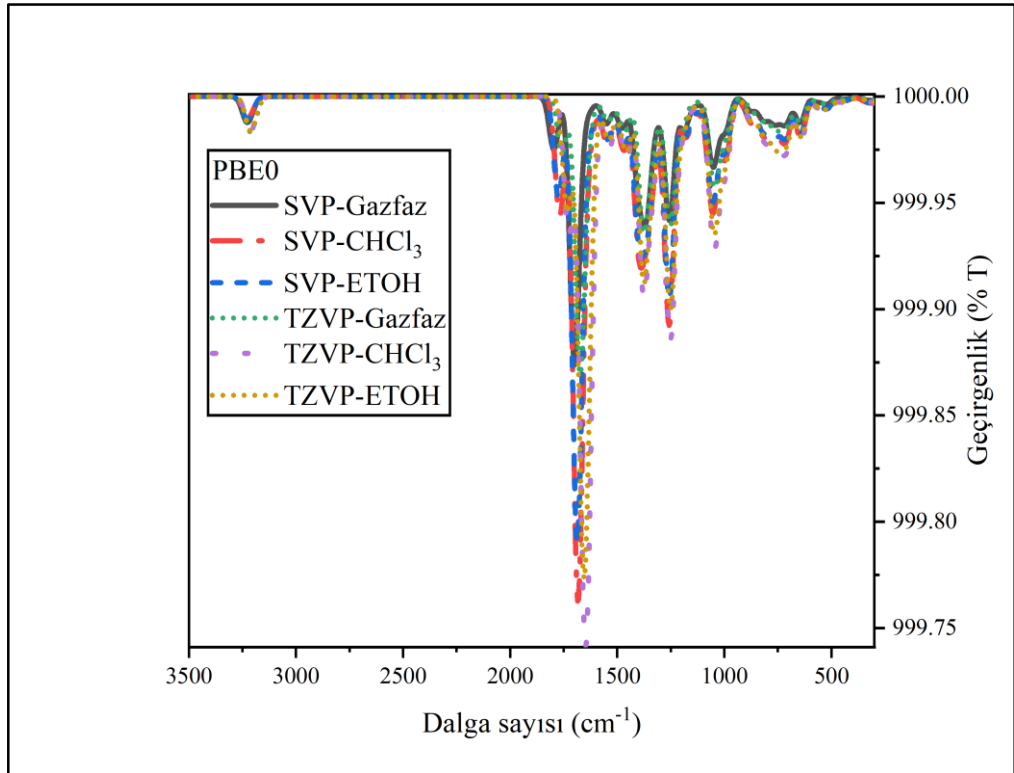
Şekil D.5. 2c'nin B3LYP (SVP, TZVP) kullanarak hesaplanan teorik IR spektrumu.



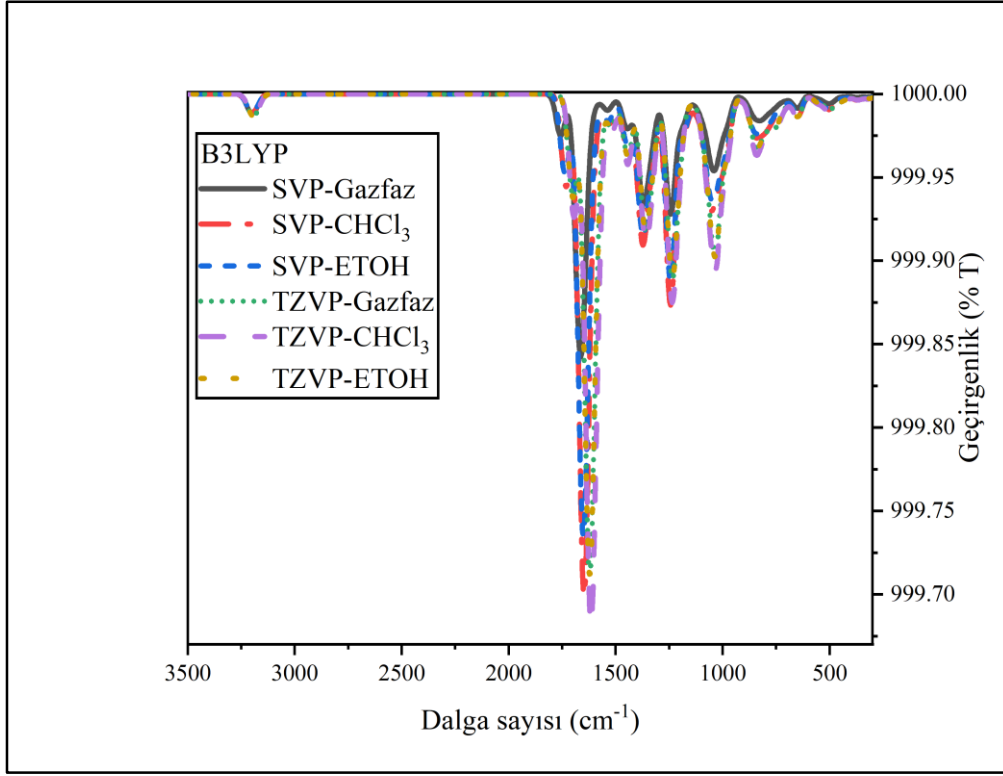
Şekil D.6. 2c'nin PBE0 (SVP, TZVP) kullanarak hesaplanan teorik IR spektrumu.



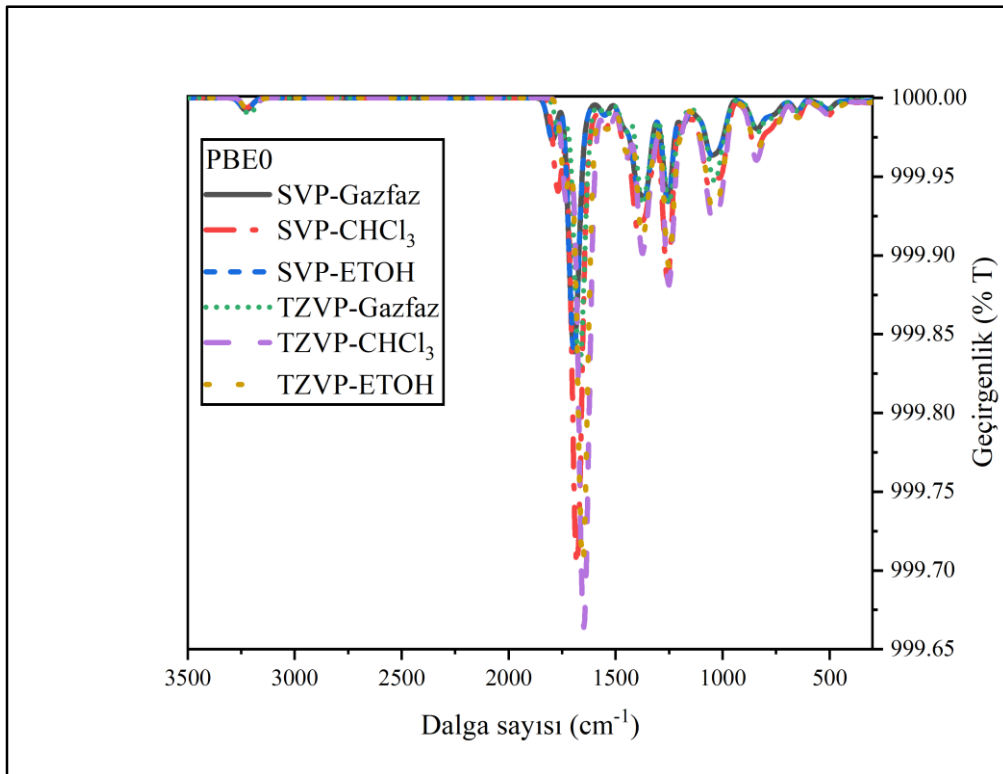
Şekil D.7. 2d'nin B3LYP (SVP, TZVP) kullanarak hesaplanan teorik IR spektrumu.



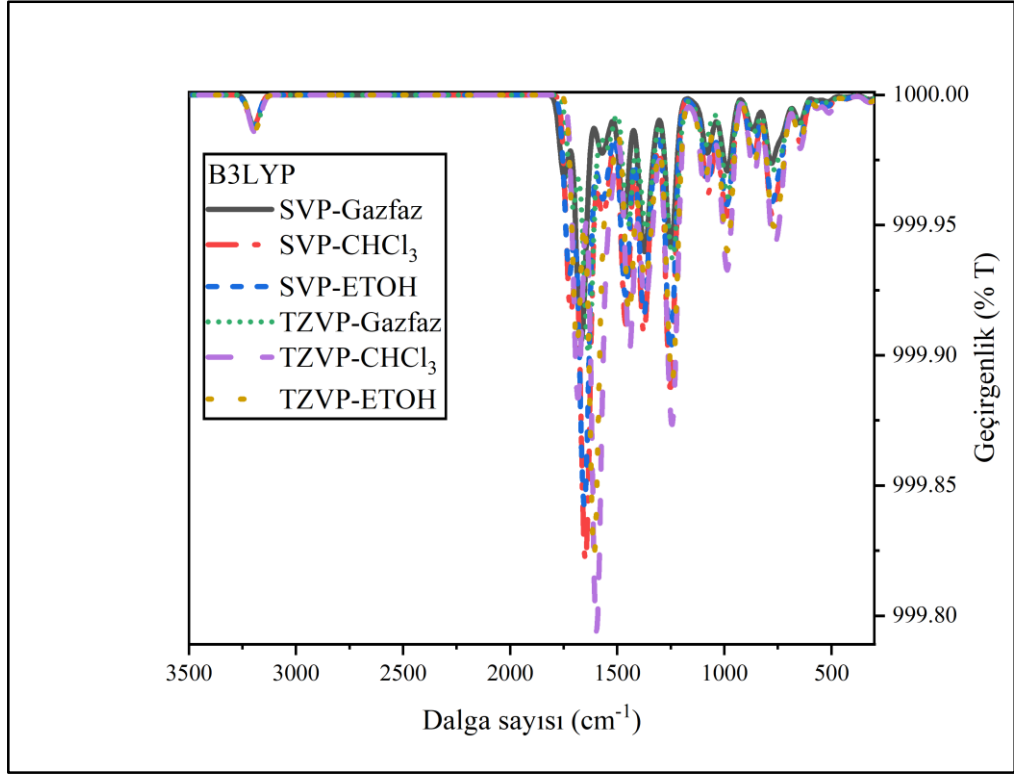
Şekil D.8. 2d'nin PBE0 (SVP, TZVP) kullanarak hesaplanan teorik IR spektrumu.



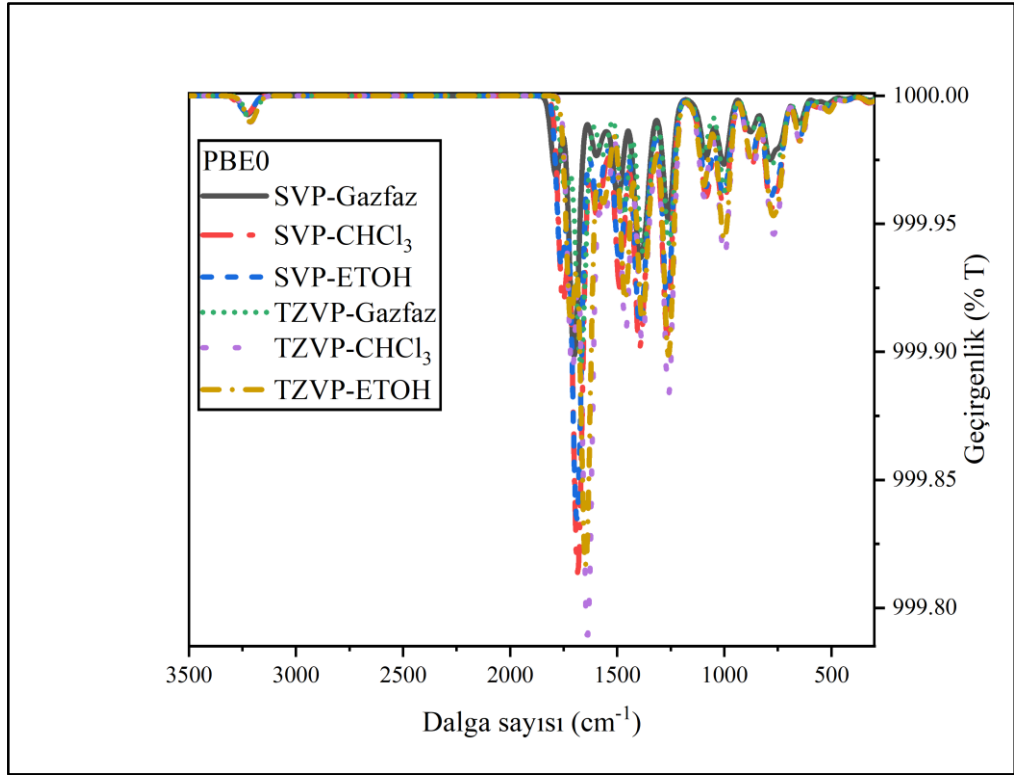
Şekil D.9. 2e'nin B3LYP (SVP, TZVP) kullanarak hesaplanan teorik IR spektrumu.



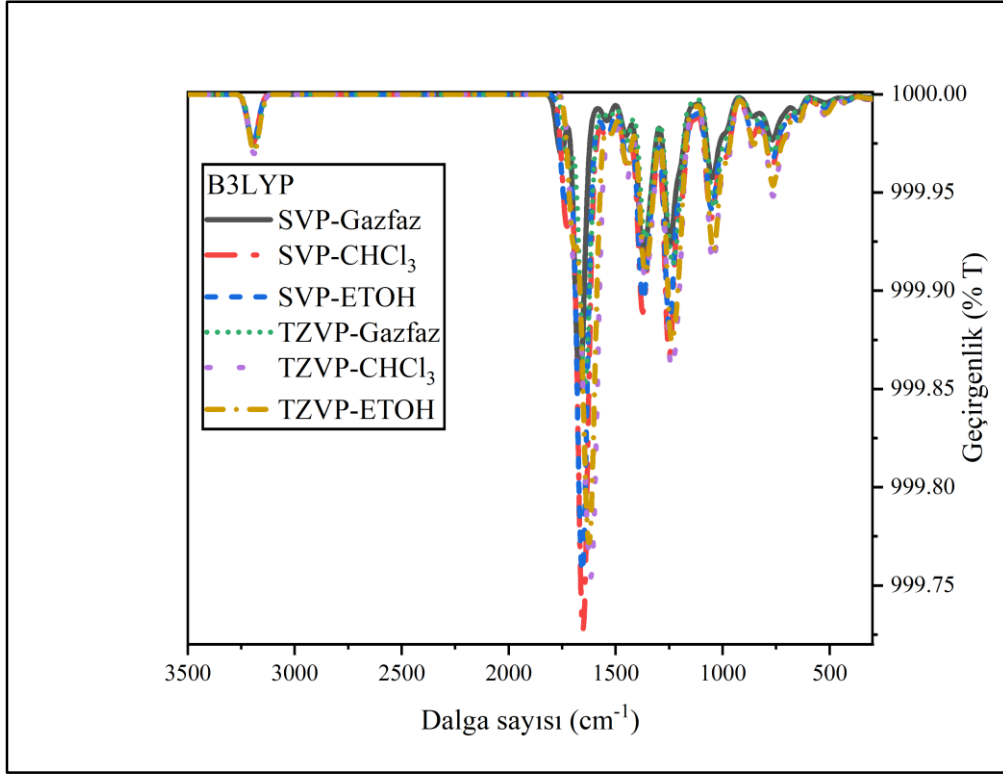
Şekil D.10. 2e'nin PBE0 (SVP, TZVP) kullanarak hesaplanan teorik IR spektrumu.



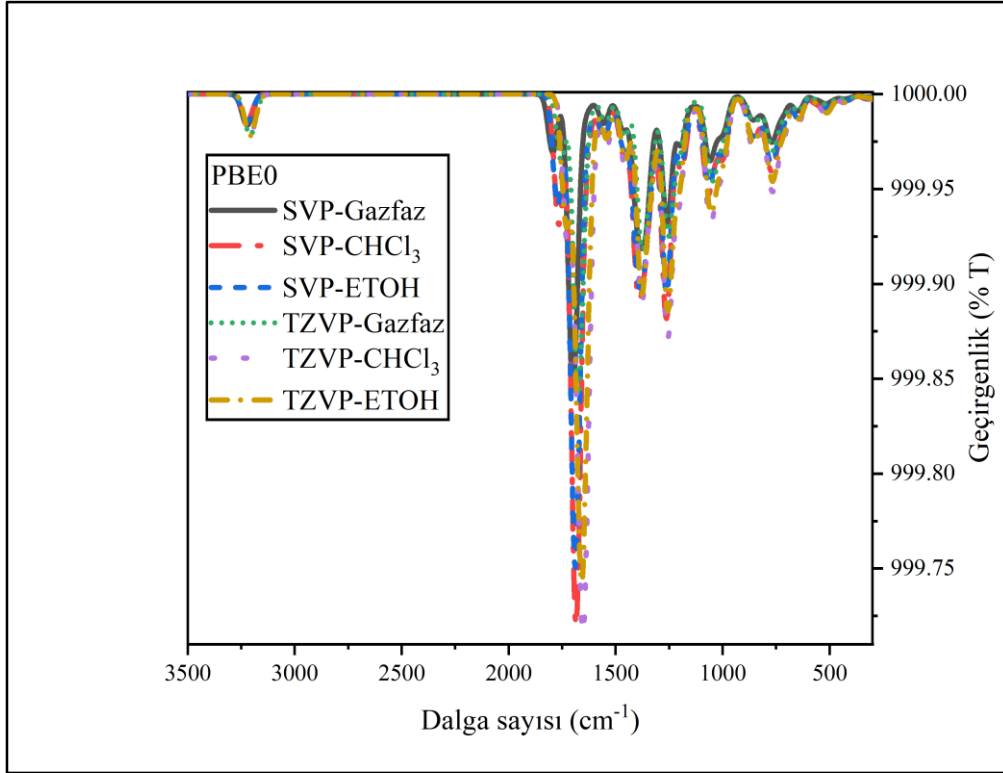
Şekil D.11. 2f'nin B3LYP (SVP, TZVP) kullanarak hesaplanan teorik IR spektrumu.



Şekil D.12. 2f'nin PBE0 (SVP, TZVP) kullanarak hesaplanan teorik IR spektrumu.



Şekil D.13. 2g'nin B3LYP (SVP, TZVP) kullanarak hesaplanan teorik IR spektrumu.



Şekil D.14. 2g'nin PBE0 (SVP, TZVP) kullanarak hesaplanan teorik IR spektrumu.

EK E**Tablo E.1.** (2a-g) bileşiklerinin B3LYP-SVP/gaz fazı kullanarak hesaplanan elektronik özellikleri.

Bileşik	HOMO	LUMO	ΔE	I	A	χ	μ	η	σ	ω	ε	D	TN _E
2a	-6.09	-2.52	3.56	6.09	2.52	4.31	-4.31	1.782	0.561	16.55	0.0603	3.851	-1413.44657173956
2b	-6.18	-2.67	3.51	6.18	2.67	4.42	-4.42	1.755	0.569	17.20	0.0581	3.666	-1833.58881196083
2c	-6.11	-2.56	3.55	6.11	2.56	4.33	-4.33	1.776	0.563	16.71	0.0598	3.387	-1489.89619100302
2d	-6.12	-2.58	3.54	6.12	2.58	4.35	-4.35	1.772	0.564	16.81	0.0594	3.611	-1374.18088787521
2e	-6.19	-2.68	3.50	6.19	2.68	4.43	-4.43	1.750	0.571	17.25	0.0579	3.708	-3947.31675500949
2f	-6.12	-2.59	3.53	6.12	2.59	4.35	-4.35	1.767	0.565	16.78	0.0595	4.10	-1694.87249162281
2g	-6.10	-2.58	3.52	6.10	2.58	4.34	-4.34	1.762	0.567	16.64	0.0600	3.734	-1604.95304081021

Tablo E.2. (2a-g) bileşiklerinin B3LYP-SVP/Kloroform kullanarak hesaplanan elektronik özellikleri.

Bileşik	HOMO	LUMO	Δ_E	I	A	χ	μ	η	σ	ω	ϵ	D	TN _E
2a	-6.11	-2.59	3.52	6.11	2.59	4.35	-4.35	1.76	0.568	16.65	0.0600	5.479	-1413.45947781952
2b	-6.148	-2.678	3.47	6.148	2.678	4.413	-4.413	1.735	0.576	16.89	0.0591	4.878	-1833.60139526948
2c	-6.129	-2.637	3.492	6.129	2.637	4.383	-4.383	1.746	0.572	16.77	0.0596	4.992	-1489.91232792423
2d	-6.128	-2.627	3.501	6.128	2.627	4.377	-4.3775	1.7505	0.571	16.77	0.0596	5.092	-1374.19345956763
2e	-6.151	-2.691	3.46	6.151	2.691	4.421	-4.421	1.73	0.578	16.90	0.0591	4.903	-3947.32952145099
2f	-6.12	-2.632	3.488	6.12	2.632	4.376	-4.376	1.744	0.573	16.69	0.0598	5.786	-1694.88570444028
2g	-6.111	-2.642	3.469	6.111	2.642	4.376	-4.3765	1.7345	0.576	16.61	0.0602	5.310	-1604.96755924122

Tablo E.3. (2a-g) bileşiklerinin B3LYP- SVP/Etanol kullanarak hesaplanan elektronik özellikleri.

Bileşik	HOMO	LUMO	Δ_E	I	A	χ	μ	η	σ	ω	ε	D	TN _E
2a	-6.118	-2.612	3.506	6.118	2.612	4.365	-4.365	1.753	0.570	16.70	0.0598	5.998	-1413.46268082945
2b	-6.142	-2.684	3.458	6.142	2.684	4.413	-4.413	1.729	0.578	16.83	0.0593	5.261	-1833.60448172613
2c	-6.083	-2.566	3.517	6.083	2.566	4.324	-4.3245	1.7585	0.568	16.44	0.0608	5.080	-1488.5867247204
2d	-6.128	-2.627	3.501	6.128	2.627	4.377	-4.3775	1.7505	0.571	16.77	0.0596	5.092	-1374.19345956763
2e	-6.145	-2.696	3.449	6.145	2.696	4.420	-4.4205	1.7245	0.579	16.84	0.0593	5.280	-3947.33264521706
2f	-6.123	-2.649	3.474	6.123	2.649	4.386	-4.386	1.737	0.575	16.70	0.0598	6.324	-1694.88903013902
2g	-6.115	-2.663	3.452	6.115	2.663	4.389	-4.389	1.726	0.579	16.62	0.0601	5.818	-1604.97113092254

Tablo E.4. (2a-g) bileşiklerinin B3LYP-TZVP/gaz fazı kullanarak hesaplanan elektronik özellikleri.

Bileşik	HOMO	LUMO	Δ_E	I	A	χ	μ	η	σ	ω	ε	D	TN _E
2a	-6.165	-2.633	3.532	6.165	2.633	4.399	-4.399	1.766	0.566	17.08	0.0585	4.026	-1414.68489745717
2b	-6.264	-2.791	3.473	6.264	2.791	4.575	-4.5275	1.7365	0.575	17.79	0.0561	3.885	-1834.94388235333
2c	-6.115	-2.563	3.552	6.115	2.563	4.339	-4.339	1.776	0.563	16.71	0.0598	3.387	-1489.8961907756
2d	-6.203	-2.688	3.515	6.203	2.688	4.445	-4.4455	1.7575	0.568	17.36	0.0575	3.803	-1375.37647963053
2e	-6.211	-2.794	3.417	6.211	2.794	4.502	-4.5025	1.7085	0.585	17.31	0.0577	5.311	-3948.83843368184
2f	-6.201	-2.708	3.493	6.201	2.708	4.454	-4.4545	1.7465	0.572	17.32	0.0577	4.346	-1696.12780531337
2g	-6.18	-2.686	3.494	6.18	2.686	4.433	-4.433	1.747	0.572	17.16	0.0582	3.924	-1606.39389294757

Tablo E.5. (2a-g) bileşiklerinin B3LYP-TZVP/Kloroform kullanarak hesaplanan elektronik özellikleri.

Bileşik	HOMO	LUMO	Δ_E	I	A	χ	μ	η	σ	ω	ε	D	TN _E
2a	-6.166	-2.689	3.477	6.166	2.689	4.427	-4.4275	1.738	0.575	17.03	0.0586	5.922	-1414.69916313919
2b	-6.208	-2.783	3.425	6.208	2.783	4.495	-4.4955	1.712	0.583	17.30	0.0577	5.290	-1834.95783282427
2c	-6.129	-2.637	3.492	6.129	2.637	4.383	-4.383	1.746	0.572	16.77	0.0596	4.993	-1489.91232874645
2d	-6.187	-2.728	3.459	6.187	2.728	4.457	-4.4575	1.729	0.578	17.18	0.0582	5.534	-1375.39041814448
2e	-6.211	-2.794	3.417	6.211	2.794	4.502	-4.5025	1.708	0.585	17.31	0.0577	5.311	-3948.83843338372
2f	-6.175	-2.743	3.432	6.175	2.743	4.459	-4.459	1.716	0.582	17.05	0.0586	6.331	-1696.14241525998
2g	-6.167	-2.74	3.427	6.167	2.74	4.453	-4.4535	1.713	0.583	16.99	0.0588	5.763	-1606.40993621505

Tablo E.6. (2a-g) bileşiklerinin B3LYP-TZVP/Etanol kullanarak hesaplanan elektronik özellikleri.

Bileşik	HOMO	LUMO	Δ_E	I	A	χ	μ	η	σ	ω	ε	D	TN _E
2a	-6.168	-2.717	3.451	6.168	2.717	4.442	-4.4425	1.725	0.579	17.02	0.0587	6.543	-1414.70269989328
2b	-6.198	-2.789	3.409	6.198	2.789	4.493	-4.4935	1.704	0.586	17.20	0.0581	5.756	-1834.96133194051
2c	-6.138	-2.665	3.473	6.138	2.665	4.401	-4.4015	1.736	0.575	16.82	0.0594	5.532	-1489.91638096699
2d	-6.188	-2.747	3.441	6.188	2.747	4.467	-4.4675	1.720	0.581	17.16	0.0582	6.110	-1375.39393679145
2e	-6.199	-2.797	3.402	6.199	2.797	4.498	-4.498	1.701	0.587	17.20	0.0581	5.766	-3948.84195146689
2f	-6.174	-2.762	3.412	6.174	2.762	4.468	-4.468	1.706	0.586	17.02	0.0587	7.000	-1696.14619520072
2g	-6.167	-2.762	3.405	6.167	2.762	4.464	-4.4645	1.7025	0.587	16.96	0.0589	6.376	-1606.41396300125

Tablo E.7. (2a-g) bileşiklerinin PBE0-SVP/Gaz fazı kullanarak hesaplanan elektronik özellikleri.

Bileşik	HOMO	LUMO	Δ_E	I	A	χ	μ	η	σ	ω	ε	D	TN _E
2a	-6.454	-2.538	3.916	6.454	2.538	5.185	-5.185	1.958	0.510	26.31	0.0379	3.855	-1412.75740293847
2b	-6.547	-2.686	3.861	6.547	2.686	5.204	-5.204	1.9305	0.518	26.14	0.0382	3.663	-1832.82268856132
2c	-6.402	-2.467	3.935	6.402	2.467	5.168	-5.168	1.9675	0.508	26.27	0.0380	3.202	-1487.83296717365
2d	-6.49	-2.593	3.897	6.49	2.593	5.193	-5.193	1.9485	0.513	26.27	0.0380	3.593	-1373.51234502416
2e	-6.554	-2.702	3.852	6.554	2.702	5.203	-5.203	1.926	0.519	26.06	0.0383	3.700	-3946.46439865812
2f	-6.493	-2.608	3.885	6.493	2.608	5.189	-5.189	1.9425	0.514	26.15	0.0382	4.147	-1694.15984377281
2g	-6.472	-2.599	3.873	6.472	2.599	5.172	-5.1725	1.9365	0.516	25.90	0.0386	3.716	-1604.1495336187

Tablo E.8. (2a-g) bileşiklerinin PBE0-SVP/Kloroform kullanarak hesaplanan elektronik özellikleri.

Bileşik	HOMO	LUMO	Δ_E	I	A	χ	μ	η	σ	ω	ε	D	TN _E
2a	-6.492	-2.618	3.874	6.492	2.618	5.183	-5.183	1.937	0.516	26.01	0.0384	5.472	-1412.77153798839
2b	-6.53	-2.707	3.823	6.53	2.707	5.176	-5.1765	1.9115	0.523	25.61	0.0390	4.847	-1832.83634359767
2c	-6.454	-2.567	3.887	6.454	2.567	5.105	-5.1705	1.9435	0.514	25.97	0.0384	4.566	-1487.84889687378
2d	-6.511	-2.655	3.856	6.511	2.655	5.183	-5.1835	1.928	0.518	25.90	0.0386	5.056	-1373.52608629035
2e	-6.554	-2.702	3.852	6.554	2.702	5.203	-5.203	1.926	0.519	26.06	0.0383	3.700	-3946.46439891829
2f	-6.506	-2.665	3.841	6.506	2.665	5.173	-5.1735	1.9205	0.520	25.70	0.0389	5.826	-1694.17420782678
2g	-6.495	-2.657	3.838	6.495	2.657	5.166	-5.1665	1.919	0.521	25.61	0.0390	5.268	-1604.16561230142

Tablo E.9. (2a-g) bileşiklerinin PBE0-SVP/Etanol kullanarak hesaplanan elektronik özellikleri.

Bileşik	HOMO	LUMO	Δ_E	I	A	χ	μ	η	σ	ω	ε	D	TN _E
2a	-6.506	-2.645	3.861	6.506	2.645	5.183	-5.183	1.930	0.518	25.93	0.0385	5.981	-1412.77502927625
2b	-6.53	-2.717	3.813	6.53	2.717	5.171	-5.171	1.906	0.524	25.49	0.0392	5.221	-1832.83967954706
2c	-6.47	-2.6	3.87	6.47	2.6	5.17	-5.17	1.935	0.516	25.86	0.0386	5.018	-1487.85281056648
2d	-6.52	-2.677	3.843	6.52	2.677	5.181	-5.181	1.9215	0.520	25.79	0.0387	5.520	-1373.52946098947
2e	-6.532	-2.729	3.803	6.532	2.729	5.167	-5.167	1.9015	0.525	25.38	0.0393	5.240	-3946.48160607793
2f	-6.513	-2.686	3.827	6.513	2.686	5.17	-5.17	1.9135	0.522	25.57	0.0391	6.361	-1694.1778064499
2g	-6.504	-2.701	3.803	6.504	2.701	5.153	-5.1535	1.9015	0.525	25.25	0.0396	5.766	-1604.16954903199

Tablo E.10. (2a-g) bileşiklerinin PBE0-TZVP/Gazfazı kullanarak hesaplanan elektronik özellikleri.

Bileşik	HOMO	LUMO	Δ_E	I	A	χ	μ	η	σ	ω	ε	D	TN _E
2a	-6.458	-2.578	3.88	6.458	2.578	5.169	-5.169	1.94	0.515	25.91	0.0385	3.9978	-1413.96471540031
2b	-6.554	-2.732	3.822	6.554	2.732	5.188	-5.188	1.911	0.523	25.71	0.0388	3.80823	-1834.14894441146
2c	-6.408	-2.507	3.901	6.408	2.507	5.154	-5.1545	1.9505	0.512	25.91	0.0385	3.35602	-1489.12966100852
2d	-6.495	-2.631	3.864	6.495	2.631	5.179	-5.1795	1.932	0.517	25.91	0.0385	3.75072	-1374.67901332101
2e	-6.563	-2.749	3.814	6.563	2.749	5.188	-5.1885	1.907	0.524	25.66	0.0389	3.860	-3947.94312956997
2f	-6.496	-2.653	3.843	6.496	2.653	5.169	-5.1695	1.9215	0.520	25.67	0.0389	4.30728	-1695.38966896523
2g	-6.475	-2.637	3.838	6.475	2.637	5.156	-5.1565	1.919	0.521	25.51	0.0391	3.87432	-1605.55426158249

Tablo E.11. (2a-g) bileşiklerinin PBE0-TZVP/Kloroform kullanarak hesaplanan elektronik özellikleri.

Bileşik	HOMO	LUMO	Δ_E	I	A	χ	μ	η	σ	ω	ε	D	TN _E
2a	-6.479	-2.652	3.827	6.479	2.652	5.153	-5.153	1.9135	0.522	25.40	0.0393	5.85064	-1413.9795660941
2b	-6.519	-2.742	3.777	6.519	2.742	5.148	-5.148	1.8885	0.529	25.02	0.0399	5.17675	-1834.16330706317
2c	-6.442	-2.598	3.844	6.442	2.598	5.143	-5.143	1.922	0.520	25.41	0.0393	4.92465	-1489.1462577994
2d	-6.499	-2.688	3.811	6.499	2.688	5.155	-5.155	1.9055	0.524	25.31	0.0394	5.43735	-1374.69350093004
2e	-6.522	-2.754	3.768	6.522	2.754	5.145	-5.145	1.884	0.530	24.93	0.0401	5.19172	-3947.95758247782
2f	-6.49	-2.706	3.784	6.49	2.706	5.137	-5.137	1.892	0.528	24.96	0.0400	6.24752	-1695.40477224702
2g	-6.48	-2.708	3.772	6.48	2.708	5.126	-5.126	1.886	0.530	24.77	0.0403	5.67216	-1605.57113839535

Tablo E.12. (2a-g) bileşiklerinin PBE0-TZVP/Etanol kullanarak hesaplanan elektronik özellikleri.

Bileşik	HOMO	LUMO	Δ_E	I	A	χ	μ	η	σ	ω	ε	D	TN _E
2a	-6.485	-2.684	3.801	6.485	2.684	5.143	-5.143	1.9005	0.526	25.13	0.0397	6.455	-1413.9832418029
2b	-6.514	-2.751	3.763	6.514	2.751	5.138	-5.1385	1.8815	0.531	24.83	0.0402	5.627	-1834.16689487531
2c	-6.456	-2.635	3.821	6.456	2.635	5.138	-5.1385	1.9105	0.523	25.22	0.0396	5.549	-1489.15043314034
2d	-6.505	-2.711	3.794	6.505	2.711	5.149	-5.1495	1.897	0.527	25.15	0.0397	5.995	-1374.69713885285
2e	-6.516	-2.762	3.754	6.516	2.762	5.135	-5.135	1.877	0.532	24.74	0.0404	5.639	-3947.96119892162
2f	-6.493	-2.727	3.766	6.493	2.727	5.129	-5.1295	1.883	0.531	24.77	0.0403	6.892	-1695.40865358933
2g	-6.485	-2.733	3.752	6.485	2.733	5.118	-5.1185	1.876	0.533	24.57	0.0406	6.262	-1605.57534993296

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Ahmad Badreddin MUSATAT

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2019, Düzce Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
- **Yüksek Lisans** : 2023, Sakarya Üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Bilim Dalı

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2016-2019 yılları arasında Türkiye Bursları lisans burs programı
- 2018 yılında Düzce Üniversitesi (DÜBİT) staj programı
- 2020-2023 yılları arasında Türkiye Bursları lisansüstü burs programı

TEZDEN TÜRETİLEN ESERLER:

- Musatata, A. B., Atahan, A., Zengin, M., Çıkrıkçı, K., Gençer, N., (2022, 23-24, Temmuz). Synthesis of novel benzothiazole chalcone derivatives: enzyme inhibition and theoretical studies. U, Özkaya. (Ed.), *3rd International Conference on Applied Engineering and Natural Sciences* (1, 334), Konya, Turkey.
- Musatata, A. B., Atahan, A., Ergün, A., Çıkrıkçı, K., Gençer, N., Arslan, O., Zengin, M. (2023). Synthesis, enzyme inhibition and molecular docking studies of a novel chalcone series bearing benzothiazole scaffold, *Biotechnology and Applied Biochemistry*,. <https://doi.org/10.1002/bab.2445>

DİĞER ESERLER:

- Musatata, A. B., Atahan, A., Aksu, M., Zengin, M. (2022). Employing of 2-acetylpyridine based chalcone as Hg²⁺ sensing material: experimental and theoretical examination, *Düzce University Journal of Science & Technology Araştırma*, **10**, 2133–43. <https://doi.org/10.29130/dubited.1148897>.
- Musatata, A. B., Kılıçcıoğlu, İ., Kurman, Y., Dülger, G., Alpay, M., Yağcı, R., Atahan, A., Durmuş, S. (2023). Antimicrobial, antiproliferative effects and docking studies of methoxy group enriched coumarin-chalcone hybrids, *Chemistry and Biodiversity*,. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200973>.

Kongreler

- Yalçın, E., Musatat, A. B., Şimşek, S., Akşit, Z., Atahan, A., (2023, 03-05, Şubat). Benzotiyazol türevi yeni bis-kalkon türevlerinin sentezi ve biyoaktiviteleri. [Poster sunumu]. *13. Uluslararası Kozmetik Kimyasi Üretimi Ve Standardizasyonu Kongresi*, Antalya, Turkey.
- Durmuş, T., Musatat, A. B., Şimşek, S., Akşit, Z., Atahan, A., (2023, 03-05, Şubat). Tetralon/Indanon türevi yeni kalkon türevlerinin sentezi ve biyoaktiviteleri. [Poster sunumu]. *13. Uluslararası Kozmetik Kimyasi Üretimi Ve Standardizasyonu Kongresi*, Antalya, Turkey.
- Albayrak, E. N., Şimşek, S., Akşit, Z., Akşit, H., Musatat, A. B., Atahan A., (2023, 02-03, Mayıs). Siringaldehit bazlı 2,4,6-triarilpiridinlerin sentezi, biyolojik aktivite ve teorik incelemeleri. L. Türkmen. (Ed.), *11. Uluslararası Bilimsel Çalışmalar Kongresi* (1, 207-208), Elazığ, Turkey.