

**5,6-DİMETOKSİ-1-İNDANON TÜREVİ
BAZI SEKONDER AMİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
ALZHEİMER HASTALIĞINA KARŞI
İN VİTRO AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Mehmet Koca

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Kadir Özden Yerdelen**

ERZURUM

2015

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**5,6-DİMETOKSİ-1-İNDANON TÜREVİ BAZI SEKONDER
AMİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ALZHEİMER
HASTALIĞINA KARŞI *İN VİTRO* AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Mehmet KOCA

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Kadir Özden YERDELEN**

**ERZURUM
2015**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

**5,6-DİMETOKSİ-1-İNDANON TÜREVİ BAZI SEKONDER
AMİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE ALZHEİMER
HASTALIĞINA KARŞI *İN VİTRO* AKTİVİTELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Mehmet KOCA

Tez Savunma Tarihi : 27/11/2015

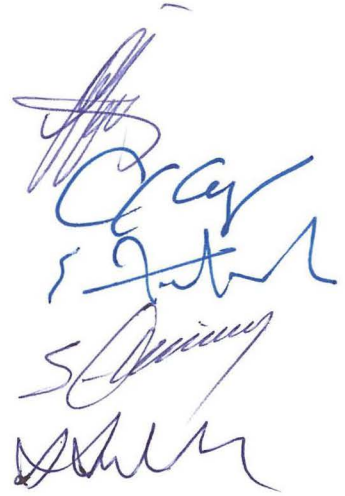
Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Kadir Özden Yerdelen

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Aliye Alaylı Altundaş

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Ekrem Köksal

Jüri Üyesi : Yrd. Doç Dr. Sinan Bilginer

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Alptuğ Atila



Onay

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Yavuz Selim SAĞLAM
Enstitü Müdürü

Doktora Tezi
Erzurum- 2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT.....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	XIX
GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Alzheimer Hastalığı	3
2.1.1. Kolinerjik Hipotez	4
2.1.1.1. AChE İnhibitörleri	7
2.1.1. AChE İnhibitörlerinin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması	8
2.1.2. Amiloit Hipotezi	17
2.1.2.1. APP'nin Amiloidojenik ve Amiloidojenik Olmayan Prosesleri.....	19
2.1.2.2. Aβ Polimerizasyon İnhibitörleri	20
2.1.2.3. γ-Sekretaz Enzimi ve Alzheimer Hastalığındaki Rolü	22
2.1.2.4. β Sekretaz Enzimi ve Alzheimer Hastalığındaki Rolü	23
2.1.3. Glutamaterjik Sistem ve Alzheimer Hastalığı	23
2.1.4. Oksidatif Stres ve Alzheimer	24
2.1.5. Metaller ve Alzheimer Hastalığı.....	25
2.1.5.1. Bakır (Cu)	25
2.1.5.2. Demir (Fe).....	26
2.1.5.3. Çinko (Zn).....	26
2.1.6. Gen Mutasyonları ve Alzheimer	26
2.1.7. Enflamasyon ve Alzheimer	26
2.2. Kimyasal Reaksiyonlarda Kullanılan Sentez Yöntemleri	27
2.2.1. Konvansiyonel (Klasik) Sentez Reaksiyonları	27
2.2.2. Mikrodalga Işıma Destekli Sentez Reaksiyonları.....	27
2.2.2.1. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantajları	29
2.2.2.2. Mikrodalga Reaksiyon Teknikleri	30
3. MATERYAL VE METOT.....	34
3.1. Sentez Çalışmaları	34
3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar	34
3.1.2. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Yöntemler.....	34

3.1.2.1. Kromatografik Analizler.....	34
3.1.2.1. Spektral Analizler	34
3.1.2.2. Tez Kapsamında Gerçekleştirilen Reaksiyonlar.....	35
3.2. Biyoaktivite Çalışmaları	73
3.2.1. Aktivite Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar.....	73
3.2.2. Aktivite Çalışmalarında Kullanılan Yöntemler	73
3.2.2.1. Kolinesteraz İnhibisyonunun Kolorimetrik Yöntemle Tayini (Ellman Metodu)	73
3.2.2.2. AChE ve BuChE İnhibisyon Aktivitesi Ölçümü	74
3.2.2.3. Kinetik Çalışmalar	78
3.2.2.4. A β ₄₂ Agregasyon İnhibisyonu Çalışmaları	80
3.2.2.5. Antioksidan Aktivite Tayini	84
3.2.2.6. Metal Şelasyon Kapasitesinin Spektrofotometrik Ölçümü.....	84
3.2.2.7. Moleküler Modelleme.....	86
4.BULGULAR	90
4.1. Deneysel ve Spektral Bulgular	90
5. TARTIŞMA	189
5.1. Sentez çalışmaları	189
5.2. Kolinesteraz İnhibisyon Aktivitesi	190
5.3. Enzim Kinetik Çalışmaları.....	191
5.4. A β ₄₂ Agregasyon İnhibisyonu Çalışmaları	192
5.5. Antioksidan Aktivite Çalışmaları	192
5.6. Metal Şelasyon Çalışmaları	193
5.7. Moleküler Modelleme Çalışmaları	193
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	196
KAYNAKLAR	198
EK-1.ÖZGEÇMİŞ	221
EK-2.ETİK KURUL ONAY FORMU	222

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmamın her aşamasında benden zamanını esirgemeyen, pratik tecrübeleriyle bana yol gösteren, değerli bilgi ve katkılarıyla bana her zaman destek olan çok değerli danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Kadir Özden YERDELEN'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez kapsamında ^1H NMR, ^{13}C NMR spektrumlarını alan Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Organik Kimya Bölümünün değerli kadrosuna, antioksidan aktivite çalışmalarını yapan Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Bölümünden Yrd. Doç. Dr. Handan Gökben Sevindik'e, $\text{A}\beta_{42}$ agregasyon inhibisyonu çalışmalarında yardım aldığımız Atatürk Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Biyokimya bölümünden Doç. Dr. Mesut Halıcı'ya, çalışmalarım sırasında benden yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr. Halise İnci Gül'e ve bütün Farmasötik Kimya Anabilim Dalı değerli öğretim üyelerine, laboratuvar arkadaşlarıma ve bu yoğun çalışma dönemim boyunca her zaman beni destekleyen, yanımda olan değerli iş arkadaşlarım ve aileme teşekkür ederim.

Mehmet KOCA

ÖZET

Amaç: Bu tez kapsamında 5,6-dimetoksi-1-indanon türevi sekonder amit yapısında yeni bileşiklerin sentezi ve bu bileşiklerin Alzheimer hastalığına karşı anti-ChE, A β ₄₂ inhibisyonu, antioksidan ve metal şelasyon gibi *in vitro* aktivitelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Başlangıç molekülü olan 3-(3,4-dimetoksi-fenil)-propiyonik asit, klorür formuna dönüştürüldükten sonra intramoleküler Friedel-Crafts reaksiyonu ile 5,6-dimetoksi-1-indanon halka yapısı elde edildi. Halka yapısı 5,6-dimetoksi-1-okso-indan-2-karboksilik asidin metil esterine dönüştürüldü. Ester yapısı *orto*-, *meta*- ve *para*-süstitüe anilinlerle mikrodalga ışıma altında sekonder amit türevi 5,6-dimetoksi-indanon-2-karboksamit bileşiklerini oluşturmak üzere reaksiyona sokuldu. Ayrıca indanon halka sistemi 1H-inden yapısına dönüştürülerek 5,6-dimetoksi-1H-inden-2-karboksamit türevi bileşikler elde edildi. Kolinesteraz inhibisyonu ve kinetik çalışmalar Ellman, A β ₄₂ inhibisyonu, tiyoflavin T ve antioksidan aktiviteleri ise DPPH yöntemleri kullanılarak ölçüldü. En güçlü inhibitör bileşikler için şelasyon ve moleküler bağlanma çalışmaları yapıldı.

Bulgular: İndanon-2-karboksamit türevleri ve 1H-inden-2-karboksamit türevlerinin sırasıyla AChE ve BuChE enzimlerine karşı yüksek inhibisyon aktivitesi gösterdiği tespit edildi. İndan halkası üzerinde yapılan modifikasyonun ve anilin halkası üzerindeki farklı süstitüentlerin kolinesteraz enzim inhibisyonunda önemli bir rolünün olduğu görüldü. 20 No'lu bileşik en kuvvetli anti-AChE aktivite gösterirken, 42 no'lu bileşiğin serideki en kuvvetli BuChE inhibitörü olduğu tespit edildi. İlaveten tüm bileşiklerin amiloid agregasyonunu inhibe etme yeteneğine sahip olduğu bulundu. Ayrıca en güçlü inhibitör bileşikler, kolinesteraz enzimlerinin aktif bölgeleriyle birçok bağ etkileşimi gösterdi.

Sonuç: 44 Adet indanon-(1H-inden)-2-karboksamit türevi bileşik sentezlendi ve yapıları spektroskopik yöntemlerle doğrulandı. Yapılan aktivite çalışmaları göz önüne alındığında bu bileşiklerin birçok yönden anti-Alzheimer etki potansiyeline sahip olduğu belirlendi.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer, antioksidan, antikolinesteraz, A β ₄₂, moleküler modelleme, metal şelasyon,

ABSTRACT

Aim: This thesis aims to synthesize new 5,6-dimethoxy-1-indanone derivative secondary amides, and to evaluate their *in vitro* activities against AD, such as anti-ChE, A β ₄₂ inhibition, antioxidant and metal chelation activities.

Material and Method: Upon conversion of the starting molecule 3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-propionic acid to chloride form, the ring structure of 5,6-dimethoxy-1-indanone was obtained with intramolecular Friedel-Crafts reaction. The ring was converted to 5,6-dimethoxy-1-oxo-indane-2-carboxylic acid methyl ester. Ester structure was reacted under M.W. with *ortho*-, *meta*- and *para*-substituted anilines which gave 5,6-dimethoxy-indanone-2-carboxamides. Moreover, the indanone was converted to 1H-indene and thus 5,6-dimethoxy-1H-indene-2-carboxamides were obtained. Cholinesterase inhibition and kinetic studies were measured using Ellman method while ThT was used for amyloid inhibition and DPPH was used for antioxidant activity. Chelation and docking studies were carried out for the most potent inhibitors.

Results: It was detected that indanone-2-carboxamides and 1H-indene-2-carboxamides exhibited high inhibitory activities against AChE and BuChE, respectively. It was observed that the modification on the indane ring and different substituents on the aniline ring played an important role in the cholinesterase inhibition. While the compound 20 showed the most potent anti-AChE activity, the compound 42 was detected to be the most potent BuChE inhibitor in the series. Additionally, all the compounds were found to have the ability to amyloid inhibition. Also the most potent inhibitors showed many interactions with the active sites of ChEs.

Conclusion: 44 Indanone-(1H-indene)-2-carboxamides were synthesized and chemical structures were confirmed. Considering the activity studies, it was determined that these compounds had anti-Alzheimer effect potential in a variety of ways.

Key Words: Alzheimer, antioxidant, anticholinesterase, A β ₄₂, molecular modeling, metal chelation,

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AChE	: Asetilkolinesteraz
Ar	: Aril
ATCI	: Asetiltiyokolin İyodür
Å	: Angstrom
APP	: Amiloit Prekürsör Protein
BuChE	: Bütilkolinesteraz
BTCI	: Bütiltiyokolin İyodür
°C	: Santigrad
CDCl₃	: Dötorokloroform
ChE	: Kolinesteraz
¹³C NMR	: ¹³ C Nükleer Manyetik Rezonans
Cu	: Bakır
CuSO₄	: Bakır Sülfat
d	: Dublet
dk	: Dakika
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DTNB	: Ditiyo-bis-nitrobenzoik asit
ESI	: Elektron Sprey İyonizasyon
Fe	: Demir
FeSO₄	: Demir Sülfat
HFIP	: Hekzafloro-2-propanol
¹H NMR	: ¹ H Nükleer Manyetik Rezonans
Hz	: Hertz
IC₅₀	: % 50 İnhibisyon Konsantrasyonu
İ.T.K.	: İnce Tabaka Kromatografisi

J	: Jiromanyetik Etkileşme Sabiti
m	: Multiplet
M. A.	: Molekül Ağırlığı
MHz	: Mega Hertz
µL	: Mikrolitre
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
µM	: Mikromolar
Na₂SO₄	: Sodyum Sülfat
NaBH₄	: Sodyumborohidrür
NaH	: Sodyum Hidrür
nm	: Nanometre
P	: Partisyon Katsayısı
PAS	: Periferik Anyonik Kısım
ppm	: Milyonda Bir Birim
PTC	: Faz Transfer Katalizörü
PTSA	: p-Toluensülfonik Asit
q	: Kuartet
s	: Singlet
SSS	: Santral Sinir Sistemi
t	: Triplet
ThT	: Tiyoflavin T
U	: Ünite
UV	: Ultraviyole
W	: Watt
Zn	: Çinko
ZnSO₄	: Çinko Sülfat

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Sağlıklı Beyin ve Alzheimer Evrelerindeki Beyin Görüntüleri	4
Şekil 2.2. Asetilkolinesterazın Sinaptik Aralıktaki Mekanizması	5
Şekil 2.3. AChE ve BuChE Enzimlerinin Üç Boyutlu Yapıları	6
Şekil 2.4. Donepezil' in Kimyasal Yapısı	8
Şekil 2.5. Ambenonyum'un Kimyasal Yapısı	9
Şekil 2.6. Takrin' in Kimyasal Yapısı	9
Şekil 2.7. Benzofenon Türevi Kolinesteraz İnhibitörü	9
Şekil 2.8. Dibenzofuran Türevi AChE İnhibitörü	10
Şekil 2.9. Galantamin'in Kimyasal Yapısı	10
Şekil 2.10. Fizostigmin ve Rivastigmin'in Kimyasal Yapıları	11
Şekil 2.11. 2-(Naftalen-1-il-metilen)-2,3-dihidro-benzofuran-3-on Türevi İnhibitör	11
Şekil 2.12. 3-[10-(Benzilmetilamino) alkoksi] ksanten-9-on Türevi AChE İnhibitörü .	12
Şekil 2.13. Karbazol Türevi AChE İnhibitörü Alkaloid	12
Şekil 2.14. p-Aminobenzoik Asit Türevi AChE İnhibitörü	13
Şekil 2.15. 1-[Bis(4-florofenil)-metil] piperazin Türevi AChE İnhibitörü	13
Şekil 2.16. Oksim Türevi AChE İnhibitörü	14
Şekil 2.17. Tiyenoksazinon Türevi AChE İnhibitörü	14
Şekil 2.18. Fenotiyazin Türevi BuChE ve AChE İnhibitörlerinin Genel Yapısı	15
Şekil 2.19. Kinazolinimin Türevi Kolinesteraz İnhibitörü	15
Şekil 2.20. Piperidin Sülfonamid Türevi AChE İnhibitörü	15
Şekil 2.21. 5,6-Dimetoksi-indan-1-on Türevi AChE İnhibitörü	16
Şekil 2.22. Amloit Plaklar	18
Şekil 2.23. APP Proteinin Metabolizmadaki Prosesleri	19

Şekil 2.24. Kongo Kırmızısı	20
Şekil 2.25. 4-İyodo-4-deoksidokzorubisin	21
Şekil 2.26. 9-Akridinon Yapısı.....	21
Şekil 2.27. Benzofuran Türevi β Amiloit İnhibitörü	22
Şekil 2.28. Memantin' in Kimyasal Yapısı	24
Şekil 2.29. Mikrodalga Bileşenlerinin Vektörel Gösterimi	28
Şekil 2.30. Elektromanyetik Alanda Dipol Moment ve İyonik İletim	28
Şekil 2.31. Konvansiyonel ve Mikrodalga Isıtmada Sıcaklık Dağılımı	30
Şekil 3.1. 5,6-Dimetoksi-1-İndanon Reaksiyon Mekanizması.....	36
Şekil 3.2. 5,6-Dimetoksi-1-Okzo-İndan-2-Karboksilik Asit'in Metil Esteri Reaksiyon Mekanizması.....	37
Şekil 3.3. 5,6-Dimetoksi-indanon-(1H-inden)-2-karboksamit Türevi Bileşiklerin Sentez Basamakları.....	39
Şekil 3.4. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit fenilamit (1)	40
Şekil 3.5. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit p- tolilamit (2).....	40
Şekil 3.6. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-etil-fenil)-amit (3)	41
Şekil 3.7. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-metoksi-fenil)-amit (4)...	41
Şekil 3.8. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-etoksi-fenil)-amit (5).....	42
Şekil 3.9. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-floro-fenil)-amit (6).....	42
Şekil 3.10. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-kloro-fenil)-amit (7).....	43
Şekil 3.11. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-bromo-fenil)-amit (8)...	43
Şekil 3.12. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit m- tolilamit (9)	44
Şekil 3.13. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-etil-fenil)-amit (10)	44
Şekil 3.14. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-metoksi-fenil)-amit (11).....	45

Şekil 3.15. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-etoksi-fenil)-amit (12)..	45
Şekil 3.16. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-floro-fenil)-amit (13)....	46
Şekil 3.17. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-kloro-fenil)-amit (14)...	46
Şekil 3.18. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-bromo-fenil)-amit (15).	47
Şekil 3.19. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit o-tolilamit (16).....	47
Şekil 3.20. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-etil-fenil)-amit (17)	48
Şekil 3.21. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-metoksi-fenil)-amit (18).....	48
Şekil 3.22. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-etoksi-fenil)-amit (19)..	49
Şekil 3.23. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-floro-fenil)-amit (20)....	49
Şekil 3.24. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-kloro-fenil)-amit (21)...	50
Şekil 3.25. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-bromo-fenil)-amit (22).	50
Şekil 3.26. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit fenilamit (23)	51
Şekil 3.27. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit p-tolilamit (24).....	52
Şekil 3.28. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-etil-fenil)-amit (25).....	53
Şekil 3.29. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-metoksi-fenil)-amit (26).....	54
Şekil 3.30. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-etoksi-fenil)-amit (27)	55
Şekil 3.31. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-floro-fenil)-amit (28).....	56
Şekil 3.32. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-kloro-fenil)-amit (29)	57
Şekil 3.33. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-bromo-fenil)-amit (30)	58
Şekil 3.34. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit m-tolilamit (31).....	59
Şekil 3.35. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-etil-fenil)-amit (32).....	60
Şekil 3.36. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-metoksi-fenil)-amit (33).....	61
Şekil 3.37. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-etoksi-fenil)-amit (34)	62
Şekil 3.38. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-floro-fenil)-amit (35).....	63

Şekil 3.39. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-kloro-fenil)-amit (36)	64
Şekil 3.40. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-bromo-fenil)-amit (37)	65
Şekil 3.41. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit o-tolilamit (38).....	66
Şekil 3.42. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-etil-fenil)-amit (39).....	67
Şekil 3.43. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-metoksi-fenil)-amit (40).....	68
Şekil 3.44. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-etoksi-fenil)-amit (41)	69
Şekil 3.45. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-floro-fenil)-amit (42).....	70
Şekil 3.46. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-kloro-fenil)-amit (43)	71
Şekil 3.47. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-bromo-fenil)-amit (44)	72
Şekil 3.48. Ellman Yönteminin Reaksiyon Mekanizması	74
Şekil 3.49. 20 No'lu Bileşiğin AChE için Lineweaver-Burk Grafiği	78
Şekil 3.50. 11 No'lu Bileşiğin BuChE için Lineweaver-Burk Grafiği.....	79
Şekil 3.51. 43 No'lu bileşiğin AChE için Lineweaver-Burk Grafiği	79
Şekil 3.53. 1-22 No'lu Bileşiklerin A β ₄₂ Agregasyon % İnhibisyon Grafiği.....	82
Şekil 3.54. 23-44 No'lu Bileşiklerin A β ₄₂ agregasyon % İnhibisyon Grafiği.....	83
Şekil 3.55. 20 No'lu Bileşiğin Metal Şelasyon UV Absorbsiyon Spektrumu.....	85
Şekil 3.56. 11 No'lu Bileşiğin Metal Şelasyon UV Absorbsiyon Spektrumu.....	85
Şekil 3.57. 42 No'lu bileşiğin Metal Şelasyon UV Absorbsiyon Spektrumu	86
Şekil 3.58. Donepezil ve 20 No'lu Bileşiğin AChE Enzimiyle Etkileşimi	87
Şekil 3.59. 20 No'lu Bileşiğin AChE Enzimiyle Etkileşimi	88
Şekil 3.60. 11 No'lu Bileşiğin BuChE Enzimiyle Etkileşimi.....	88
Şekil 3.61. 43 No'lu Bileşiğin AChE Enzimiyle Etkileşimi	89
Şekil 3.62. 42 No'lu Bileşiğin BuChE Enzimiyle Etkileşimi.....	89
Şekil 4.1. 1 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	93
Şekil 4.2. 1 No'lu Bileşiğin ¹ H NMR Spektrumu	93

Şekil 4.3. 1 No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	94
Şekil 4.4. 1 No'lu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	94
Şekil 4.5. 2 No'lu Bileşiğın UV Spektrumu	95
Şekil 4.6. 2 No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	95
Şekil 4.8. 2 No'lu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	96
Şekil 4.9. 3 No'lu Bileşiğın UV Spektrumu	97
Şekil 4.10. 3 No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	97
Şekil 4.11. 3 No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	98
Şekil 4.12. 3 No'lu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	98
Şekil 4.14. 4 No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	99
Şekil 4.15. 4 No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	100
Şekil 4.16. 4 No'lu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	100
Şekil 4.17. 5 No'lu Bileşiğın UV Spektrumu	101
Şekil 4.18. 5 No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	101
Şekil 4.19. 5 No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	102
Şekil 4.20. 5 No'lu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	102
Şekil 4.21. 6 No'lu Bileşiğın UV Spektrumu	103
Şekil 4.22. 6 No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	103
Şekil 4.24. 6 No'lu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	104
Şekil 4.25. 7 No'lu Bileşiğın UV Spektrumu	105
Şekil 4.26. 7 No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	105
Şekil 4.27. 7 No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	106
Şekil 4.28. 7 No'lu Bileşiğın Kütlev Spektrumu	106
Şekil 4.29. 8 No'lu Bileşiğın UV Spektrumu	107
Şekil 4.30. 8 No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	107

Şekil 4.31. 8 No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	108
Şekil 4.32. 8 No'lu Bileşiğın Kütlev Spektrumu.....	108
Şekil 4.33. 9 No'lu Bileşiğın UV Spektrumu.....	109
Şekil 4.34. 9 No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	109
Şekil 4.35. 9 No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	110
Şekil 4.36. 9 No'lu Bileşiğın Kütlev Spektrumu.....	110
Şekil 4.37. 10 No'lu Bileşiğın UV Spektrumu.....	111
Şekil 4.38. 10 No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	111
Şekil 4.39. 10 No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	112
Şekil 4.40. 10 No'lu Bileşiğın Kütlev Spektrumu.....	112
Şekil 4.41. 11 No'lu Bileşiğın UV Spektrumu.....	113
Şekil 4.42. 11 No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	113
Şekil 4.43. 11 No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	114
Şekil 4.45. 12 No'lu Bileşiğın UV Spektrumu.....	115
Şekil 4.46. 12 No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	115
Şekil 4.47. 12 No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	116
Şekil 4.48. 12 No'lu Bileşiğın Kütlev Spektrumu.....	116
Şekil 4.49. 13 No'lu Bileşiğın UV Spektrumu.....	117
Şekil 4.50. 13 No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	117
Şekil 4.51. 13 No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	118
Şekil 4.52. 13 No'lu Bileşiğın Kütlev Spektrumu.....	118
Şekil 4.53. 14 No'lu Bileşiğın UV Spektrumu.....	119
Şekil 4.54. 14 No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu	119
Şekil 4.55. 14 No'lu Bileşiğın ^{13}C NMR Spektrumu	120
Şekil 4.56. 14 No'lu Bileşiğın Kütlev Spektrumu.....	120

Şekil 4.59. 15 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	122
Şekil 4.61. 16 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	123
Şekil 4.62. 16 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	123
Şekil 4.63. 16 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	124
Şekil 4.64. 16 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	124
Şekil 4.65. 17 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	125
Şekil 4.66. 17 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	125
Şekil 4.67. 17 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	126
Şekil 4.68. 17 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	126
Şekil 4.69. 18 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	127
Şekil 3.70. 18 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	127
Şekil 4.71. 18 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	128
Şekil 4.72. 18 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	128
Şekil 4.73. 19 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	129
Şekil 4.74. 19 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	129
Şekil 4.75. 19 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	130
Şekil 4.76. 19 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	130
Şekil 4.77. 20 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	131
Şekil 4.78. 20 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	131
Şekil 4.79. 20 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	132
Şekil 4.80. 20 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	132
Şekil 4.81. 21 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	133
Şekil 4.82. 21 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	133
Şekil 4.83. 21 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	134
Şekil 4.84. 21 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	134

Şekil 4.85. 22 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	135
Şekil 4.86. 22 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	135
Şekil 4.87. 22 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	136
Şekil 4.88. 22 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	136
Şekil 4.89. 23 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	137
Şekil 4.90. 23 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	137
Şekil 4.91. 23 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	138
Şekil 4.92. 23 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	138
Şekil 4.93. 24 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	139
Şekil 4.94. 24 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	139
Şekil 4.95. 24 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	140
Şekil 4.96. 24 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	140
Şekil 4.97. 25 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	141
Şekil 4.98. 25 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	141
Şekil 4.99. 25 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	142
Şekil 4.100. 25 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	142
Şekil 4.101. 26 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	143
Şekil 4.102. 26 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	143
Şekil 4.103. 26 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	144
Şekil 4.104. 26 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	144
Şekil 3.105. 27 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	145
Şekil 4.106. 27 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	145
Şekil 4.107. 27 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	146
Şekil 4.108. 27 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	146
Şekil 4.109. 28 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	147

Şekil 4.110. 28 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	147
Şekil 4.111. 28 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	148
Şekil 4.112. 28 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.....	148
Şekil 4.113. 29 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu.....	149
Şekil 4.114. 29 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	149
Şekil 4.115. 29 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	150
Şekil 4.116. 29 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.....	150
Şekil 4.117. 30 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu.....	151
Şekil 4.118. 30 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	151
Şekil 4.119. 30 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	152
Şekil 4.120. 30 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.....	152
Şekil 4.121. 31 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu.....	153
Şekil 4.122. 31 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	153
Şekil 4.123. 31 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	154
Şekil 4.124. 31 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.....	154
Şekil 4.125. 32 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu.....	155
Şekil 4.126. 32 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	155
Şekil 4.127. 32 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	156
Şekil 4.128. 32 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.....	156
Şekil 4.129. 33 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu.....	157
Şekil 4.130. 33 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	157
Şekil 4.131. 33 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	158
Şekil 4.132. 33 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.....	158
Şekil 4.133. 34 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu.....	159
Şekil 4.134. 34 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	159

Şekil 4.135. 34 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	160
Şekil 4.136. 34 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	160
Şekil 4.137. 35 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	161
Şekil 4.138. 35 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	161
Şekil 4.139. 35 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	162
Şekil 4.140. 35 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	162
Şekil 4.141. 36 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	163
Şekil 4.142. 36 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	163
Şekil 4.143. 36 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	164
Şekil 4.144. 36 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	164
Şekil 4.145. 37 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	165
Şekil 4.146. 37 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	165
Şekil 4.147. 37 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	166
Şekil 4.148. 37 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	166
Şekil 4.149. 38 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	167
Şekil 3.150. 38 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	167
Şekil 4.151. 38 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	168
Şekil 4.152. 38 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	168
Şekil 4.153. 39 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	169
Şekil 4.154. 39 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	169
Şekil 4.155. 39 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	170
Şekil 4.156. 39 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu	170
Şekil 4.157. 40 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu	171
Şekil 4.158. 40 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	171
Şekil 4.159. 40 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	172

Şekil 4.160. 40 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.....	172
Şekil 4.161. 41 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu.....	173
Şekil 4.162. 41 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	173
Şekil 4.163. 41 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	174
Şekil 4.164. 41 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.....	174
Şekil 4.165. 42 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu.....	175
Şekil 4.166. 42 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	175
Şekil 4.167. 42 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	176
Şekil 4.168. 42 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.....	176
Şekil 4.169. 43 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu.....	177
Şekil 4.170. 43 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	177
Şekil 4.171. 43 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	178
Şekil 4.172. 43 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.....	178
Şekil 4.173. 44 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu.....	179
Şekil 4.174. 44 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu	179
Şekil 4.175. 44 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu	180
Şekil 4.176. 44 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.....	180

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Alzheimer Hastalığında Kullanılan FDA Onayı Almış İlaçlar.....	24
Tablo 3.1. Bileşiklerin Antikolinesteraz, A β ₄₂ Agregasyon İnhibisyonu ve DPPH Radikal Giderici Aktivite.....	76
Tablo 3.2. Bileşiklerin Antikolinesteraz, A β ₄₂ Agregasyon İnhibisyonu ve DPPH Radikal Giderici Aktivite.....	77
Tablo 4.1. 1-22 No'lu Bileşiklerin Deneysel Verileri.....	91
Tablo 4.2. 23-44 No'lu Bileşiklerin Deneysel Verileri.....	92
Tablo 4.3. Sentezlenen 1-22 No'lu Bileşiklerin ¹ H NMR Verileri	181
Tablo 4.4. Sentezlenen 1-22 No'lu Bileşiklerin ¹³ C NMR Verileri	183
Tablo 4.5. Sentezlenen 1-22 No'lu Bileşiklerin HR-MS, λ max ve log ϵ Verileri	184
Tablo 4.6. Sentezlenen 23-44 No'lu Bileşiklerin ¹ H NMR Verileri	185
Tablo 4.7. Sentezlenen 23-44 No'lu Bileşiklerin ¹³ C NMR Verileri.....	187
Tablo 4.8. Sentezlenen 23-44 No'lu Bileşiklerin HR-MS, λ max ve log ϵ Verileri	188

GİRİŞ

Alzheimer hafıza kaybı başta olmak üzere konuşma, karar verme yeteneği, dikkat gibi bilişsel fonksiyonlardaki ilerleyici kayıplarla kendini gösteren, beyindeki nöronlarda hasarların olduğu bir sinir sistemi rahatsızlığıdır. Bu hastalığın yaşlı nüfusta görülme sıklığı oldukça yüksektir.¹ 2010 yılında yaklaşık 44.3 milyon olan Alzheimer hastalarının tedavisi için yapılan yıllık harcama tahminen 600 milyon Amerikan doları olup 2050 yılı itibariyle Alzheimer hastalarının sayısının 135.5 milyonu bulacağı tahmin edilmektedir.² Bugün için Alzheimer hastalığının tedavisinde çeşitli hipotezler ortaya atılmış fakat bu hastalığın radikal kesin bir tedavisi halen bulunamamıştır.³

Beyinde asetilkolin seviyesinin azalışı, β -amiloit proteinlerin agregasyonunun, oksidatif stresin ve metal iyon miktarının artışı Alzheimer hastalığının patofizyolojisi ile ilgili elde edilen bulgulardır.^{4,5} Bu bulgulara dayanılarak hastalığın tedavisi için sunulan en eski hipotezlerden biri kolinerjik hipotezdir. Kolinerjik hipotezde beyindeki azalan asetilkolin miktarını artırmaya yönelik kolinesteraz enzimlerinin inhibisyonu söz konusudur.⁶⁻¹¹ Geliştirilen diğer bir hipotez ise amiloit hipotezidir. Bu hipotez β -amiloit proteinlerinin agregasyonunun önlenmesine, α -sekretaz aktivasyonuna veya β sekretaz inhibisyonuna dayanmaktadır.¹² Hastalığın ilerlemesinin engellenmesine ve beyinde oluşacak hasarların önlenmesine yardımcı olmak için antioksidan ajanların kullanımı diğer bir tedavi yaklaşımıdır.¹³ Bunun yanında beyinde biriken metaller A β ve tau protein agregasyonuna sebep olduğundan Alzheimer hastalığında kullanılan moleküllerin metallerle şelasyon yapabilme özeliğine sahip olması tedavide faydalı olacağı düşünülen diğer bir hipotezdir. Bu hipotezler ışığında, son yıllarda birçok bilimsel çalışma yapılmasına rağmen halen hastalığın günümüz tedavisi sadece nörodejenerasyonu engelleyerek hastalığın daha fazla ilerlemesini yavaşlatmaya yöneliktir. Ancak bu Alzheimer has-

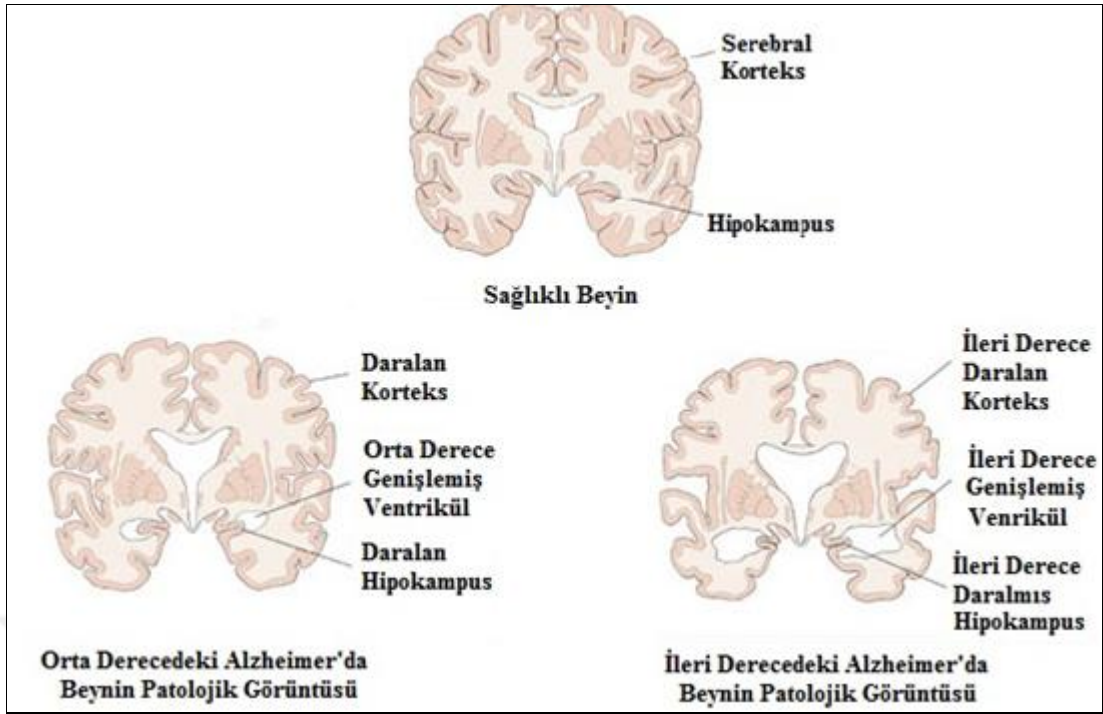
talığının kesin tedavisi açısından oldukça yetersizdir. Bu yüzden hastalığa karşı etkili olabilecek yeni bileşiklerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

Daha önceki çalışmalarımızda, etandiamit ve bütandiamit türevi tersiyer amit yapısındaki bileşiklerin kolinesteraz enzim inhibisyon potansiyeline sahip olduklarını ve bu inhibisyonda amit fonksiyonel grubunun enzimin aktif bölgeleriyle etkileşimde önemli bir rolü olduğunu tespit etmiştik.^{14, 15} Bu tez kapsamında ise Alzheimer hastalığının tüm evrelerinde reçete edilen ve özellikle AChE enziminin hem katalitik hem de periferik bölgeleriyle etkileşime girmesini sağlayan Donepezil'in farmakofor grubu olan 5,6-dimetoksi-indanon halkasını içeren, sekonder amit türevi yeni bileşikler tasarlanarak sentezlenecektir. Ayrıca amit yapısı korunarak, indanon halkasının 1H-inden halkasına indirgenmesiyle yapılan modifikasyonun *in vitro* aktivite çalışmalarında (anti-ChE, A β ₄₂ agregasyon inhibisyonu, antioksidan, metal şelasyon kapasitesi) ne tür değişiklikler göstereceği de bu çalışma kapsamında değerlendirilecek ve ileriki çalışmalar için model olabilecek bileşikler belirlenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı bir sinir sistemi rahatsızlığı olup azalan kolinerjik aktivite, beyinde oluşan ve yayılan β amiloit plaklar ve bunları tetikleyen reaktif oksijen ajanlar gibi birçok faktör bu hastalığın oluşumunda rol oynar. Alzheimer hastalığı beynin algılama fonksiyonlarını bozarak unutkanlık, konuşamama gibi semptomlara sebep olur. Alzheimer hastalığında görülen demansların birçoğu dejeneratiftir.¹ Yaş ve aile öyküsü bu hastalık için önemli risk faktörlerindendir.¹⁶ Alzheimer hastalığında klinik tablo yakınma ve bulguların şiddetine göre erken, orta ve ileri olmak üzere üç evreye ayrılabilir. Erken evrede yakın bellek bozukluğu ve yeni bir bilginin öğrenilmesinde güçlük önemli bir özelliktir. Eşyaların yerlerini karıştırmak, konuşmaların tekrarlanması, isim unutkanlıkları, konuşurken kelime bulma güçlükleri, cep telefonu gibi kullanımı kısmen de olsa, karmaşık olan cihazların kullanımının öğrenilememesi gibi güçlükler bu evrede görülen genel özelliklerdir. Orta evrede, başlangıç belirtilerinin ağırlaşması ve günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığın, çoğu işlevde kaybı söz konusudur. Yeni bir bilgi öğrenme tamamen durmuştur. İleri evrede; hastanın en temel günlük yaşam aktivitelerini dahi sürdürmeleri bir başkasının yardımını gerektirmektedir. Beslenme, yıkanma, giyinme gibi temel fonksiyonlarda tamamen bağımlı hale gelmiştir. Zihinsel işlevler en alt düzeye iner. Yatak yarası enfeksiyonları, akciğer embolisi veya enfeksiyonu, üriner enfeksiyon, beslenme bozukluklarının yarattığı komplikasyonlar başlıca ölüm nedenlerini oluşturur. Var olan bilgi de geriye dönük bir kronolojik seyirle kaybolma göstermektedir. Konuşma işlevindeki bozulmalar, tutarlı bir sohbeti sürdürmeyi imkânsız kılacak düzeye ulaşmıştır.¹⁷



Şekil 2.1. Sağlıklı Beyin ve Alzheimer Evrelerindeki Beyin Görüntüleri

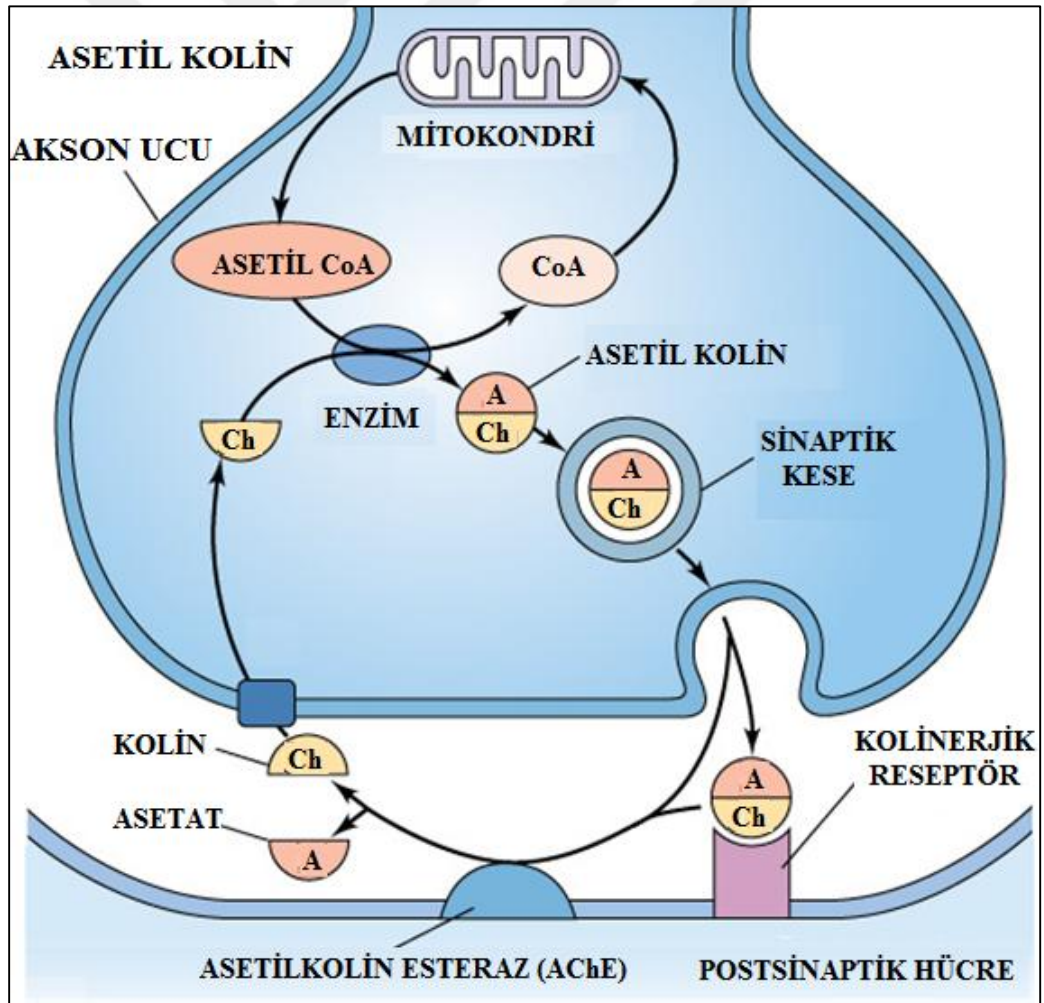
Alzheimer hastalığının etiyolojisi ile ilgili geliştirilen hipotezler; kolinerjik hipotez,¹⁸ amiloit hipotezi,¹⁹ glutamerjik hipotez,²⁰ metal hipotezi,²¹ oksidatif stres hipotezi,¹⁶ genetik hipotez²²⁻²⁴ ve enflamasyon hipotezidir.²⁵

2.1.1. Kolinerjik Hipotez

Kolinerjik iletim serebral kortikal gelişimde ve aktivitede, serebral kan akımında, uyku döngüsünde, öğrenme, hafıza ve algılamada önemli rol oynar. Asetilkolin kan damarlarındaki düz kasların gevşemesinden sorumlu olmanın yanında gastrointestinal sistem, üriner sistem ve gözdeki düz kasların kasılmasını uyaran bir nörotransmitterdir.²⁶ Kolinerjik hipoteze göre Alzheimer hastalığının sebebi, önemli nörotransmitterlerden biri olan asetilkolinin beyindeki üretiminin düşmesi sonucu miktarının azalması veya asetilkolinesteraz (AChE) enzim aktivitesindeki artıştır.²⁷ Yapılan bazı çalışmalarda ise BuChE/AChE oranı normal bir beyinde 0,2 olmasına rağmen Alzheimer hastalarının beyinde bu oran 11 olarak değiştiği ifade edilmiştir.²⁸

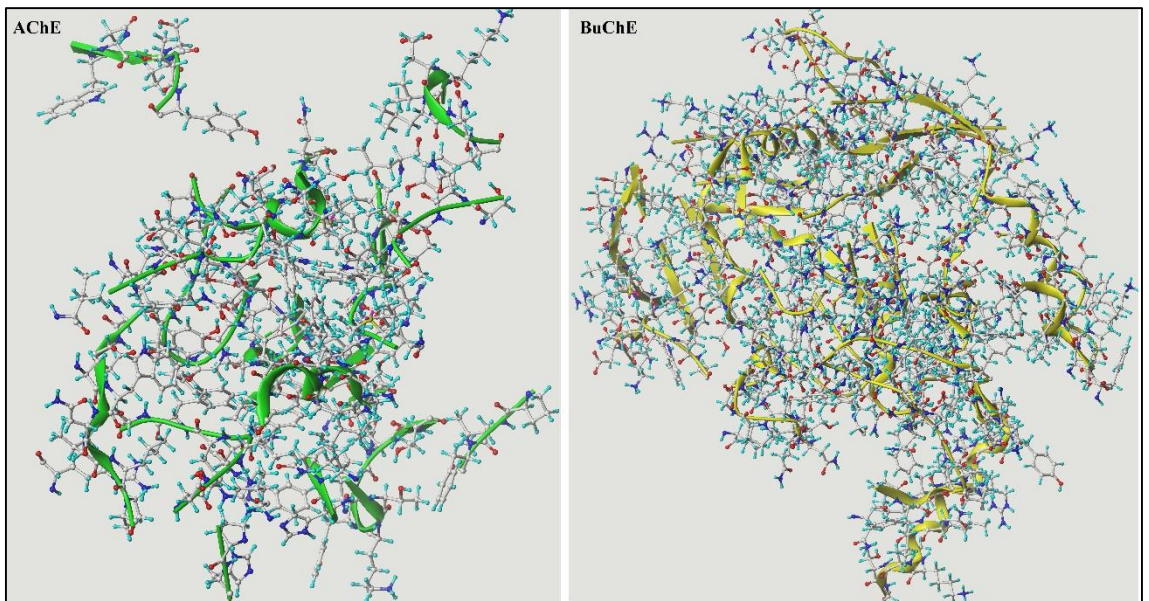
Vertebralarda AChE ve BuChE olmak üzere iki çeşit kolinesteraz enzimi mevcuttur. Her iki enzim de asetilkolinin hidrolizinde etkilidir. Her iki enzimin substrat spesifiklikleri, dokulardaki dağılımı ve inhibitörlere olan hassasiyetleri ise farklıdır.^{29, 30}

AChE bir serin proteaz enzimi olup, asetilkolin metabolizmasındaki temel enzimdir. Asetilkolinin karboksilik ester grubunu hidroliz ederek asetilkolini asetik asit ve koline dönüştürür. Sinapslarda ve nöromusküler kavşaklarda asetilkolinin hidroliz edilmesiyle sinir iletimi kesilir. Bu yüzden AChE otonomik ve somatik sinir sistemi içindeki kolinerjik nöron transferinde anahtar rol oynar.²⁶ Ayrıca asetilkolin beyindeki kan akımının düzenlenmesi, β -amiloit agregasyonu, amiloit prekürsör protein (APP) ekspresyonu ve aktivasyonu ve τ proteinin fosforilasyonundan sorumludur.^{31, 32}



Şekil 2.2. Asetilkolinesterazın Sinaptik Aralıktaki Mekanizması

AChE enzimi katalitik ve periferik anyonik kısım olmak üzere iki temel kısımdan oluşur. Katalitik kısım üç tane peptit yapısının (Ser200, His440 ve Glu327) mevcut olduğu esteratik, anyonik ve hidrofobik olmak üzere üç bölgeden oluşur.³³ Esteratik kısımda bulunan peptitler asetil grubunun asetilkolinden Ser200'e transferinde rol oynarlar. BuChE'de ise esteratik kısım Ser198, His438 ve Glu325 olmak üzere üç peptit yapısından oluşur. Asetilkolinin anyonik kısmı Trp84, Tyr130, Phe330 ve Phe331 gibi aromatik aminoasitlerden oluşur.³⁴ Bu aromatik aminoasitlerle asetilkolinin kuater anyonyum kısmı arasında katyon- π etkileşmesi olur. BuChE enziminde ise anyonik kısımda triptofan aminoasitlerinden Trp82 olup, AChE enzimindeki Phe330 yerine Ala328 aminoasiti vardır.^{35, 36} Hidrofobik kısım aromatik substratların bağlanmasında önemlidir.³⁷ Periferik anyonik kısım β anyonik kısım olarak da bilinir. Bu kısma bir ligandın bağlanması çoğunlukla katalitik kısmın konformasyonunu değiştirir. Bu kısım Tyr70, Asp72, Tyr121, Trp279 ve Tyr334 aminoasitlerini ihtiva eder. Bu aminoasitlerden Trp279 AChE enziminin adhezyon etkisinden sorumludur.³⁸ Periferik anyonik kısım geçici bir şekilde substrata bağlanarak substratın aktif bölge tarafından yakalanmasını kolaylaştırır. Periferik anyonik kısım ayrıca β amiloit proteinlerle de etkileşir.³⁹



Şekil 2.3. AChE ve BuChE Enzimlerinin Üç Boyutlu Yapıları

2.1.1.1. AChE İnhibitörleri

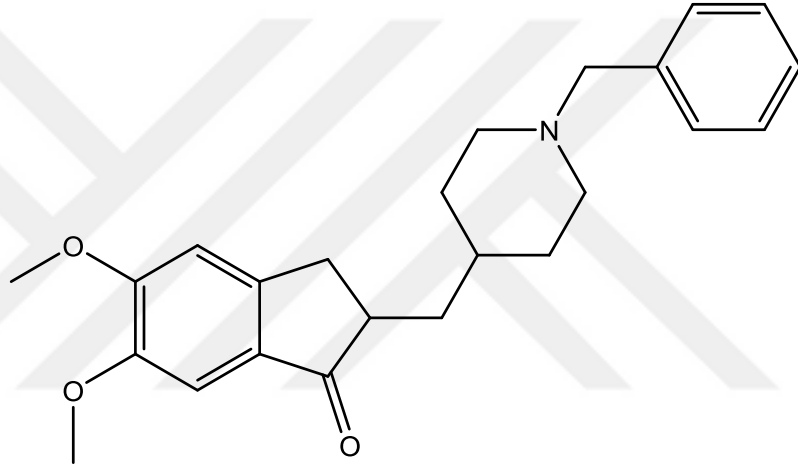
Sarin, soman ve siklosarin gibi sinir gazları AChE ile fosforilasyon yoluyla etkileşirler. Bu sinir gazlarının periferik etkileri; öksürük, nefes darlığı, ter ve tükürük salgılarında artış, mide bulantısı, ishal, hiperglisemi, metabolik asidoz, ketosis, atrioventriküler blok ve hipotansiyon olup; merkezi sinir sistemi üzerindeki belirtileri, baş ağrısı, baş dönmesi, hafıza bozukluğu, anksiyete, gerginlik, duygusal istikrarsızlık, uyuşukluk, ataksi, nöbetler, solunum depresyonu ve şiddetli kas kasılmalarını takiben felçtir.⁴⁰ Sinir gazları asetilkolin enzimini geri dönüşümlü olarak inhibe eder. İnhibe olan enzimi atropin, skopolamin, pralidoksim klorür ve antikonvülzan ilaçlar tekrar aktive ederek antidot görevi görürler.⁴¹ Oksimler de pralidoksim klorür gibi organofosfatlı bileşiklerle inhibe olan AChE’i bu organofosfatlı bileşiklerden ayırarak tekrar aktive eder.⁴² Bu tür bileşiklerden bazıları pestisit olarak kullanılmaktadır. Kısaca ilk üretilen ve üzerinde çalışılan anti-AChE’ler toksik etkileri çok yüksek olan organofosfatlı bileşikler, karbamat yapısındaki sinir gazları ve insektisitlerdir. AChE inhibitörleri klinikte asetilkolinle gerçekleşen nöron geçişinin bozulduğu rahatsızlıkların tedavisinde önemlidir. Beyindeki kolinerjik nöronlarda selektivite kaybının görüldüğü Alzheimer hastalığı bu rahatsızlıklardan bir tanesidir.⁴³ Myastenia gravis’te ise antikorlar nöromusküler kavşaktaki nikotinik asetilkolin reseptörlerinin sayısını azaltır.⁴⁴ AChE enzim inhibisyonu asetilkolinin sinapslardaki konsantrasyonun artmasını, bu durum ise reseptörlerin asetilkolinle daha fazla etkileşmesini ve etkileşme süresinin uzamasını sağlar.⁴⁵ Sinir gazları ve pestisitler klinikte kullanılabilecek AChE enzimi inhibitörlerinin geliştirilmesinde öncü bileşikler olmuşlardır. İlk olarak 1986’da takrin klinikte kullanılmak üzere üretilmiştir. Sonrasında daha iyi tolere edilebilen ikinci nesil AChE inhibitörlerinden Donepezil (1996), Rivastigmin (1998) ve Galantamin (2000) üretilmiştir. Hastalığın ilerleyen evrelerini düzenlemek için N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan Memantin

(2002) geliştirilmiştir. Ayrıca AChE inhibitörlerinin tıptaki diğer kullanım yerleri glokom tedavisi ve cerrahi anestezide nöromusküler blokajdır.³³

2.1.1. AChE İnhibitörlerinin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

N-Benzilpiperidin Türevleri

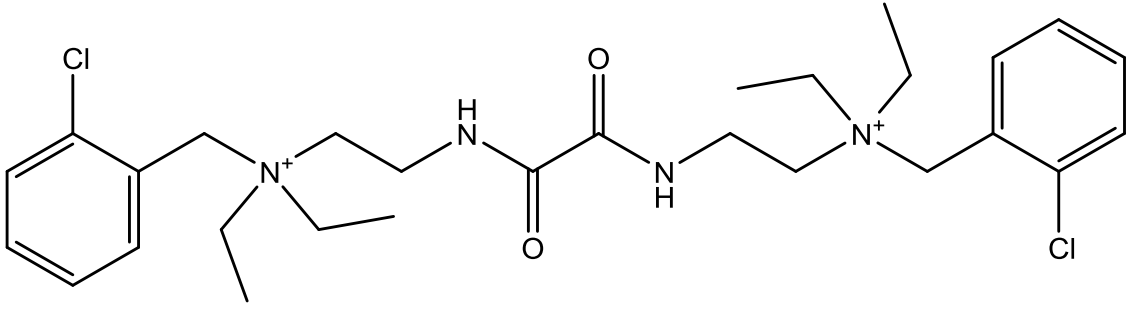
Orta şiddetteki Alzheimer hastalığının tedavisi için 1996'da Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan Donepezil AChE enziminin bivalent inhibitörüdür. Donepezil'in indanon halkası korunarak değişik heterosiklik halka sistemleri sübstitüe grup olarak yapıda denenmiştir.⁴⁶



Şekil 2.4. Donepezil' in Kimyasal Yapısı

Diamit Yapısındaki Bileşikler

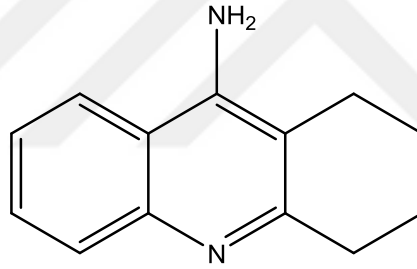
Ambenonyum klorür oral yoldan kullanılan geri dönüşümlü bir kolinesteraz inhibitörüdür. Miyastenia gravis'li hastalarda kas gücünü artırmak için kullanılır. Ambenonyum etkisini AChE enzime bağlanarak kolinerjik sinapta asetilkolinin birikmesini ve kolinerjik cevabın şiddetlenmesini sağlayarak gösterir. Ambenonyum klorür yapısındaki kuaterner amonyum grubu yüzünden kan beyin engelini çok zor geçtiği için Alzheimer hastalığında kullanılamamıştır. Alzheimer hastalığında yeni bileşiklerin değerlendirilmesinde in-vitro çalışmalarda AChE ve BuChE'ye karşı etkinliğinin ölçülmesinde referans madde olarak kullanılmaktadır.⁴⁷



Şekil 2.5. Ambenonyum'un Kimyasal Yapısı

Tetrahydroakridin Türevleri

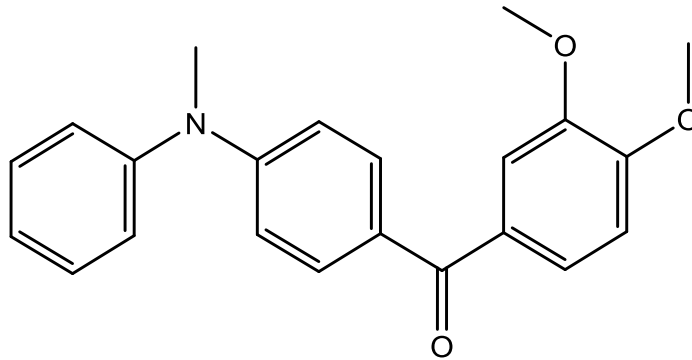
Bu türevler, 4-aminobenzoakridin yapısının temel yapıyı oluşturacak şekilde tetrahydroakridin sisteminde yapılan modifikasyonlarla elde edilen yapılardır.⁴⁸ 1960'larda tedaviye giren Takrin asetilkolinesteraz ve butilkolinesterazın geri dönüşümlü, kompetitif inhibitörüdür. Hepatoksisitesi nedeniyle kullanımı kısıtlanmış olup yerine yeni kolinesteraz inhibitörleri geliştirilmeye başlanmıştır.⁴⁹



Şekil 2.6. Takrin' in Kimyasal Yapısı

Benzofenon Türevleri

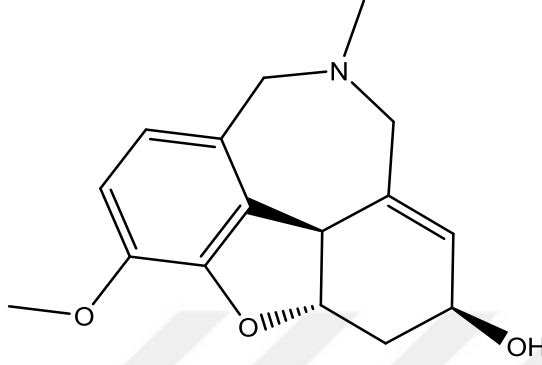
Bu türevler tersiyer amin grubu olarak N,N-benzil metil amin veya N,N-benzil etil amin; aromatik kısım olarak da benzofenon yapısını içeren komponentlerdir.⁵⁰



Şekil 2.7. Benzofenon Türevi Kolinesteraz İnhibitörü

Dibenzofuran Türevleri

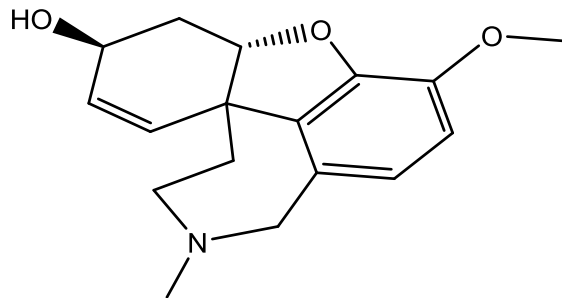
Bu tür yapılara daha önce sentezlenmiş AChE inhibisyonunda etkili bulunan Şekil 2.8'deki bileşik örnek olarak verilebilir.⁵¹



Şekil 2.8. Dibenzofuran Türevi AChE İnhibitörü

Galantamin Türevleri

Galantamin 2001 şubat ayında (FDA) tarafından Alzheimer hastalığının tedavisi için onaylanmış olup günümüzde halen kullanılmaktadır. Galantamin, *Galanthus woronowii* bitkisinin ve *Amaryllidaceae* familyasına ait değişik türlerin yumrularından izole edilen bir alkaloiddir. Galantamin AChE enzimi için selektif, kompetitif ve geri dönüşümlü bir inhibitör olmanın yanında nöronal nikotinik reseptörlerin asetilkoline olan etkinliğini artıran allosterik bir modülatördür.^{52, 53}

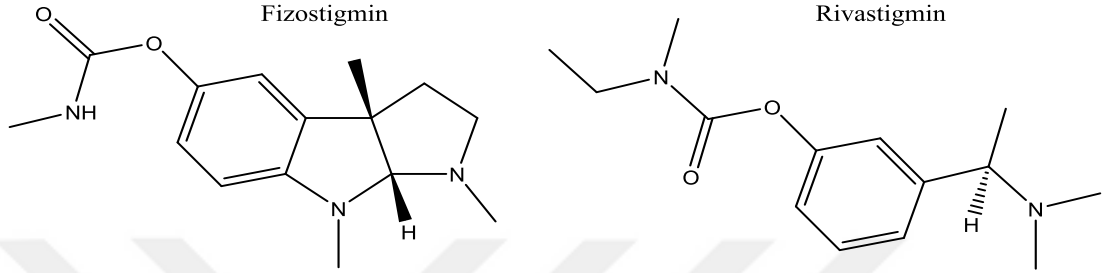


Şekil 2.9. Galantamin'in Kimyasal Yapısı

Karbamat Türevleri

Fizostigmin ve Rivastigmin karbamat yapısındaki asetilkolinesteraz inhibitörlerindendir. Rivastigmin FDA tarafından Alzheimer hastalığının tedavisinde onaylanmış

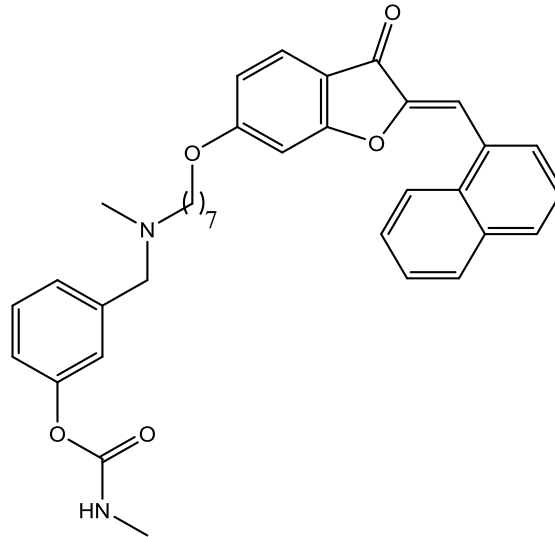
olup günümüzde hala kullanılmaktadır. Fizostigmin *Physostigma venenosum*'dan izole edilen AChE inhibisyon aktivitesine sahip bir alkaloidtir. Fizostigmin merkezi sinir sisteminden geçebilmektedir. Tıpta tansiyon düşürücü etkisinden dolayı glokomda kullanılmıştır.⁵⁴ Fenserin, geneserin ve tolserin gibi AChE inhibisyonunda etkili yapısal analogları sentezlenmiştir.⁵⁵⁻⁵⁷



Şekil 2.10. Fizostigmin ve Rivastigmin'in Kimyasal Yapıları

2-Arilidenbenzosikloalkanon Türevleri

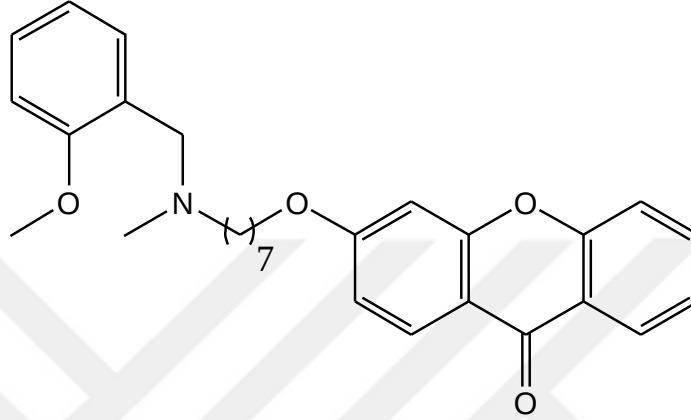
2-Arilidenbenzosikloalkanon türevi bileşikler AChE enziminin periferik anyonik kısmını ile bağ yapma kapasitesine sahiptirler. Bu seride AChE enzim inhibisyonuna karşı en aktif bulunan bileşiğin yapısı Şekil 2.11'deki gibidir.⁵⁸



Şekil 2.11. 2-(Naftalen-1-il-metilen)-2,3-dihidro-benzofuran-3-on Türevi İnhibitör

3-[10-(Benzilmetilamino) alkoksi] ksanten-9-on Türevleri

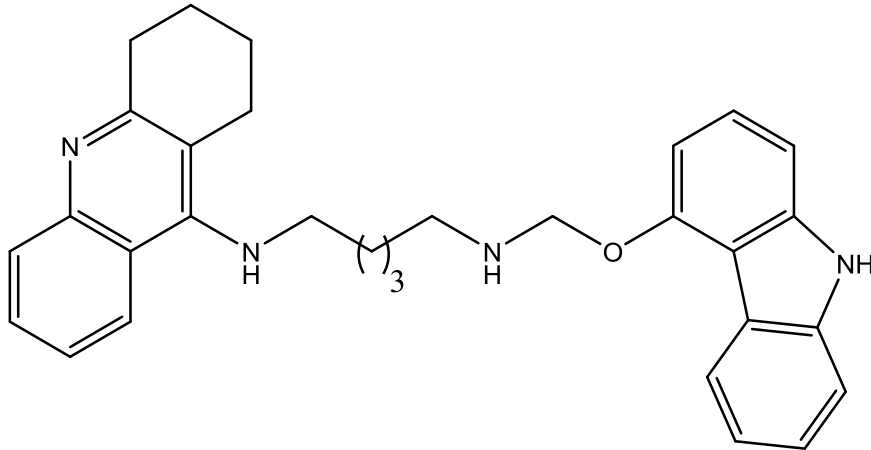
Bu türevlerin fenil halkasında karbamoil grubu yoktur. Fenil halkasında değişik sübstitüenlerin bulunduğu yapılar test edilmiştir. En iyi aktiviteyi gösteren bileşiklerden birinin yapısı Şekil 2.12'deki gibidir.⁵⁹



Şekil 2.12. 3-[10-(Benzilmetilamino) alkoksi] ksanten-9-on Türevi AChE İnhibitörü

Karbazol Alkaloidleri

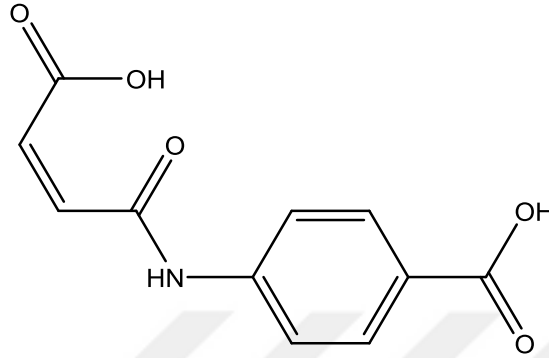
Bu türevlerde bulunan karbazol yapısı β amiloit agregasyonunda da etkilidir. Nanomolar düzeyde AChE enzim inhibisyonu yapan bu türev bileşiklerin en etkili olanı Şekil 2.13'de verilmiştir.⁶⁰



Şekil 2.13. Karbazol Türevi AChE İnhibitörü Alkaloit

Aminobenzoik Asit Türevleri

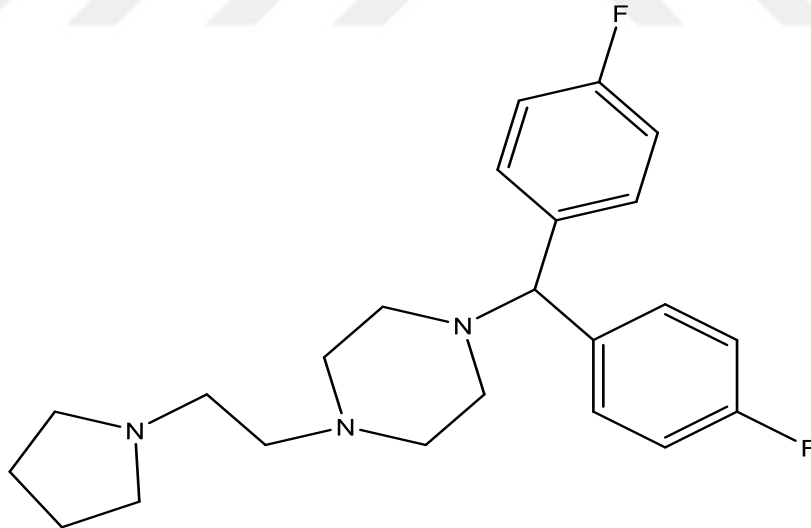
p-Aminobenzoik asitten yola çıkarak asetilkolinle ilgili arilamid ve arilimid yapıları sentezlenmiştir.⁶¹ Bunlar arasında AChE enzimine karşı en aktif olan bileşiklere örnek olarak Şekil 2.14'deki yapı gösterilebilir.^{62, 63}



Şekil 2.14. p-Aminobenzoik Asit Türevi AChE İnhibitörü

1-[Bis(4-florofenil)-metil] piperazin Türevleri

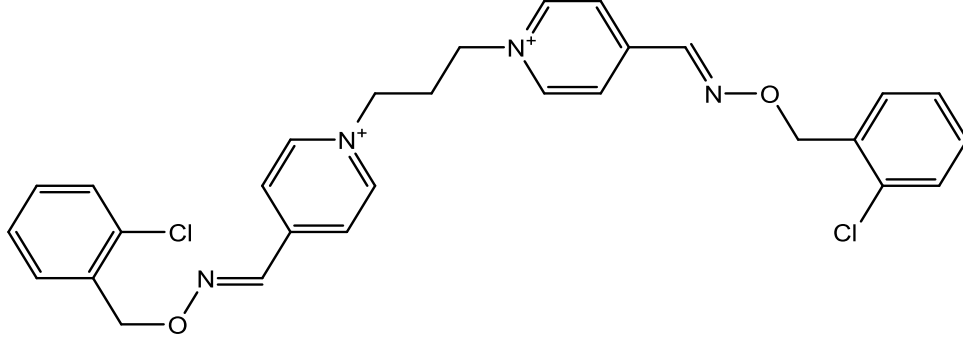
1-[Bis(4-florofenil)-metil] piperazin yapısında olan bileşiklerden en güçlü AChE inhibisyonu gösteren piperazin halkasının pirolidin ile süstitüe olmuş türevidir.⁶⁴



Şekil 2.15. 1-[Bis(4-florofenil)-metil] piperazin Türevi AChE İnhibitörü

Oksim Türevleri

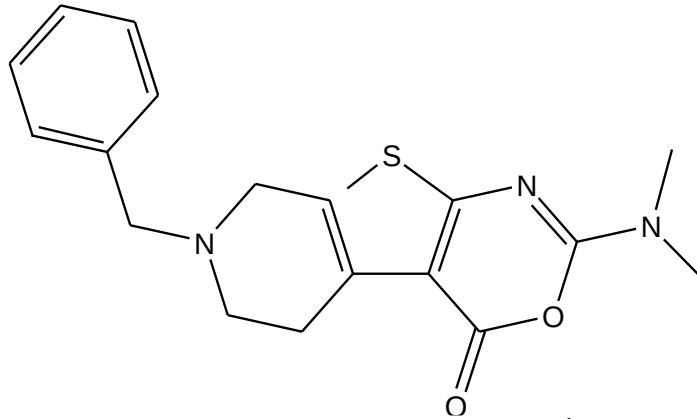
Bu yapıda olan AChE inhibisyonu gösteren bileşiklere örnek olarak fenil halkasında klor süstitüenti taşıyan Şekil 2.16'daki bileşik verilebilir.^{65, 66}



Şekil 2.16. Oksim Türevi AChE İnhibitörü

Tiyenoksazinon Türevleri

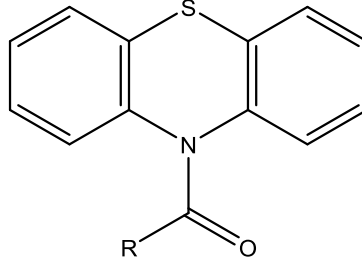
Tetrahidropiridin halkasını yapısında bulunduran, 2 no'lu konumunda değişik sekonder amin süstitüentlerini taşıyan tiyenoksazinon türevleri mikromolar konsantrasyonlarda AChE inhibisyonu gösterirler. Bu yapılara örnek olarak Şekil 2.17'deki bileşik verilebilir.⁶⁷



Şekil 2.17. Tiyenoksazinon Türevi AChE İnhibitörü

Fenotiyazin Türevleri

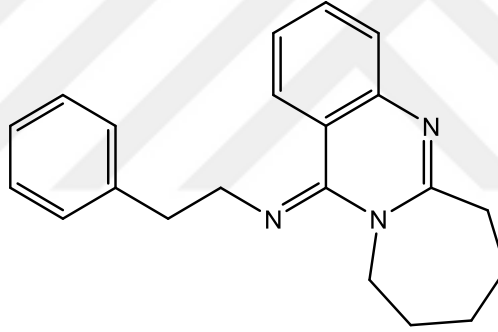
BuChE ve AChE inhibisyonu gösteren fenotiyazin türevlerinin genel yapısı Şekil 2.18'deki gibidir.⁶⁸



Şekil 2.18. Fenotiyazin Türevi BuChE ve AChE İnhibitörlerinin Genel Yapısı

Kinazolinimin Türevleri

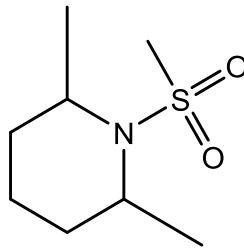
Kolinesteraz inhibitör etkisi gösteren kinazolin türevlerine Şekil 2.19'daki bileşik örnek verilebilir.⁶⁹



Şekil 2.19. Kinazolinimin Türevi Kolinesteraz İnhibitörü

Cis-2,6-dimetil Piperidin Sülfonamit Türevleri

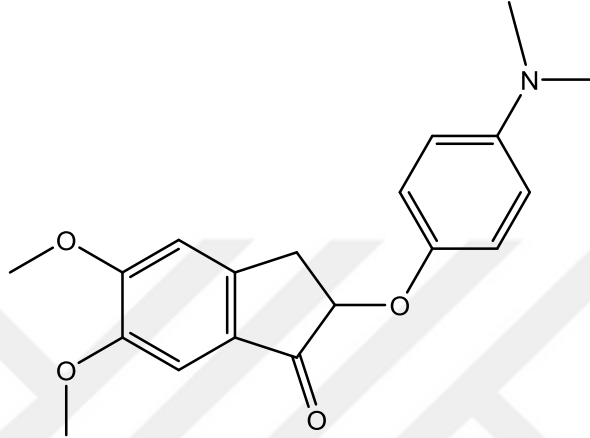
Yapısında piperidin halkası bulunduran Donepezil, Alzheimer hastalığında en çok reçete edilen moleküldür. Piperidin sülfonamitlerin de AChE inhibisyon çalışmaları yapılmaktadır. Bu çalışmalarda en aktif bulunan moleküllere örnek olarak Şekil 2.20'deki bileşik verilebilir.⁷⁰



Şekil 2.20. Piperidin Sülfonamit Türevi AChE İnhibitörü

2-Fenoksi-indan-1-on Türevleri

Donepezil'deki 5,6-dimetoksi-indan-1-on ve Rivastigmin'deki dialkilbenzilamin yapılarını içeren dimerik yapıdaki bu hibrit bileşikler AChE enziminin katalitik ve periferik kısımları ile etkileşebilmektedir. Bu türevdeki bileşiklerden en aktif olanlarına örnek olarak Şekil 2.21'deki bileşik verilebilir.⁷¹



Şekil 2.21. 5,6-Dimetoksi-indan-1-on Türevi AChE İnhibitörü

Piperidin Alkaloitleri

Senna spectabilis bitkisinin çiçeklerinden elde edilen (-)-3-O-asetil-spektalin ve (-)-spektalin AChE inhibisyon aktivitesine sahip piperidin türevi alkaloitlerdir.^{72, 73}

Huperzin Türevleri

Huperzin A ve B alkaloitleri Çin tıbbında geleneksel bitkisel tedavide kullanılan *Huperzia serrata* bitkisinden izole edilmektedir. Bu alkaloitler α -piridon halkası içermektedir. Huperzin A'nın AChE inhibisyon potansiyeli huperzin B'den daha fazladır. Huperzin B ise daha geniş terapötik indekse sahiptir.⁷⁴

İndol Alkaloitleri

Güney Amerika'da yetişen *Tabernaemontana australis* bitkisinden elde edilen iboga alkaloitleri (coronaridine, voacangine, rupicoline) indol yapısında olup AChE inhibisyonu yapmaktadırlar.⁷⁵

Lycorine Alkaloitleri

Pirol [d,e] fenantridin yapısını içeren Lycorine alkaloitlerinden Galanthan'ın AChE enzimine karşı inhibisyon aktivitesi zayıftır. Lycorine alkaloitleri arasında AChE inhibisyon aktivitesi en yüksek bulunan Assoanine'dir.⁷⁶

İzokinolin Alkaloitleri

İzokinolin ve dihidroizokinolin türevleri mikromolar konsantrasyonda AChE enzimini inhibe edebilmektedirler.⁷⁷ *Stephania tetrandra* S. Moore bitkisinin köklerinden izole edilen bisbenzilizokinolin alkaloitleri de mikromolar konsantrasyonda AChE enzim inhibisyonunu sağlayabilirler.⁷⁸

Terpenoitler

Aspergillus terreus türlerinin fermantasyon ürünlerinden izole edilen terreulakton A, terreulakton D ve diğer polar metabolit izoterreulakton-A AChE inhibisyon etkisine sahiptirler. Terreulakton yapısının AChE inhibisyon gücü izoterreulakton yapısından on kat daha fazladır.^{79, 80}

Steroidler

Sarcococca saligna bitkisinden izole edilen pregnan yapısındaki steroidlerdir. Bunlar hem AChE hem de BuChE enzimlerini mikromolar düzeyde inhibe etmektedirler. Salignenamit-E, salignenamit-F ve axillaridine-A bu steroidler arasından en aktif olanlarıdır.^{81, 82}

2.1.2. Amiloit Hipotezi

Amiloit hipotezine göre nörofibril düğümler ve amiloit plaklar hastalığın seyrinde büyür ve beyinde yayılırlar. Böylece Alzheimer hastalığının tipik semptomları olan anlama fonksiyonlarının kaybına sebep olurlar. Monomerik amiloit β proteinler normal metabolizmada üretilirler ve bunların nöronlar üzerinde zararlı etkileri yoktur.^{83, 84} Ami-

Amiloid β proteinlerin oligomerik formlarda toplanmasıyla oligomerik amiloid fibriller oluşur. Bunlar da birikerek nörotoksik etki gösteren nörotik plak oluşumuna sebep olurlar.^{85, 86}



Şekil 2.22. Amiloid Plaklar

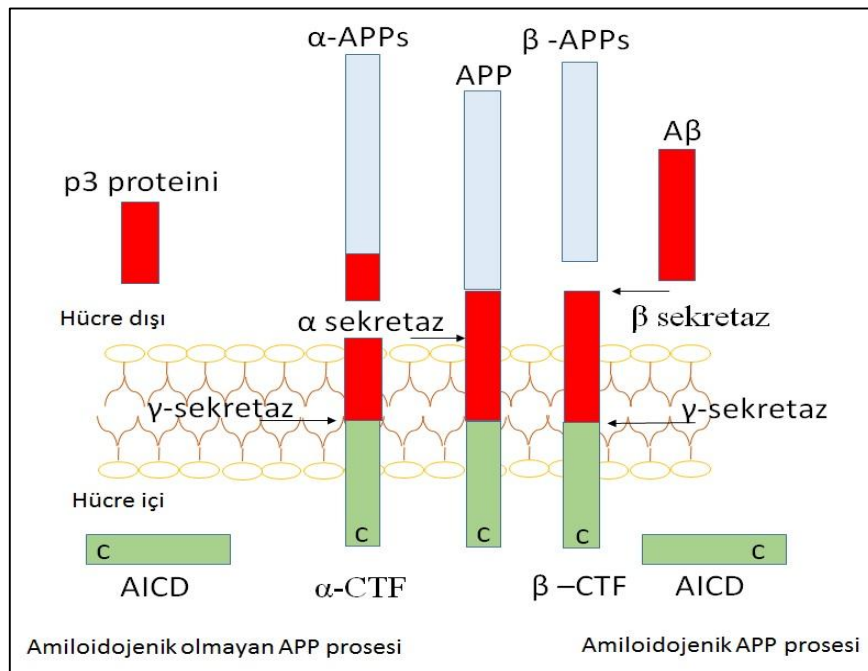
Alzheimer hastalığında amiloid hipotezi göz önünde bulundurularak oluşturulan tedavi yaklaşımları şunlardır;

- 1) APP ekspresyonunu inhibe etmek
- 2) Amiloid β proteinlerin üretimini inhibe etmek
 - a. α -sekretaz aktivasyonu
 - b. β -sekretaz inhibisyonu
 - c. γ -sekretaz modülasyonu
- 3) Amiloid fibril formlarının inhibisyonu
- 4) Amiloid β fibrillerin toksisitesinin inhibisyonu.⁸⁶

2.1.2.1. APP'nin Amiloidojenik ve Amiloidojenik Olmayan Prosesleri

APP bazı dokularda ve nöronların sinapslarında bol bulunan bir integral membran proteinidir. APP başta α -sekretaz ve β -sekretaz olmak üzere iki çeşit proteolitik enzim tarafından bölünür. APP'lerin %90'ının α -sekretaz prosesiyle bölündüğü düşünülürken, %10 kadarının ise amiloidojenik yol olan β -sekretaz prosesiyle bölündüğü düşünülür. APP α -sekretaz ile bölündüğünde α -APPs ve α -CTFs oluşurken, β -sekretaz ile bölündüğünde β -APPs ve β -CTFs oluşur. Oluşan bu moleküllerden α -APPs ve β -APPs hücre dışına gönderilirken α -CTFs ve β -CTFs plazmik membran içerisinde kalır. α -CTFs'nin yapısı 83 aminoasitten oluşurken, β -CTFs'nin yapısı 99 aminoasitten oluşmaktadır. Daha sonra γ -sekretaz enzimi hızlı bir şekilde α -CTFs'yi bölerek P₃ proteinini oluştururken, β -CTFs'yi bölerek A β proteinini oluşturur. Oluşan P₃ ve A β proteinler hücre dışına gönderilir. APP'nin ister α sekretaz isterse β sekretaz prosesini takiben γ -sekretaz ile bölünmesiyle oluşan diğer bir molekül AICD (APP intracellular domain, bazen CTF γ olarak da adlandırılır) hücre içinde kalarak sinyal iletiminde rol oynar.^{12, 87,}

88



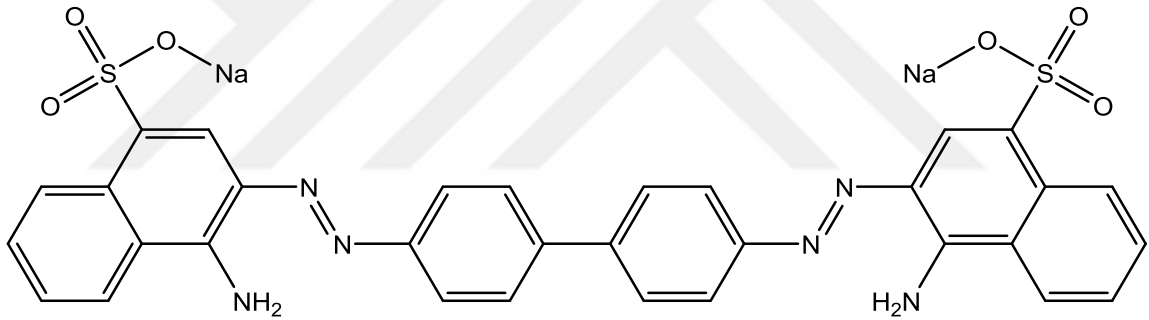
Şekil 2.23. APP Proteinin Metabolizmadaki Prosesleri

P₃ proteininin yapısında N terminal alan bulunmazken, A β proteinlerinin yapısında N terminal alan bulunmaktadır. P₃ proteininin hidrofobik özellikleri onun oligomerik fibriller oluşturmasını engeller. A β proteinleri A β ₄₀ (~80-90%) ve A β ₄₂ (A β ₄₂, ~5-10%) olmak üzere iki çeşittir. A β ₄₂ A β ₄₀'dan 2 terminal C atomu kadar daha uzun olup daha hidrofobik ve fibrilojeniktir.⁸⁹ Alzheimer hastalarının beyinde A β ₄₂ oranı A β ₄₀'dan daha fazladır.⁹⁰

2.1.2.2. A β Polimerizasyon İnhibitörleri

Kongo Kırmızısı ve Analogları

Kongo kırmızısı genel olarak amiloit plakların belirlenmesinde kullanılan histolojik azo boyar maddedir. Kongo kırmızısı A β monomerlerin agregasyonunu stabilize ederek monomerlerin oligomerik forma dönüşmesini engeller.^{91, 92}



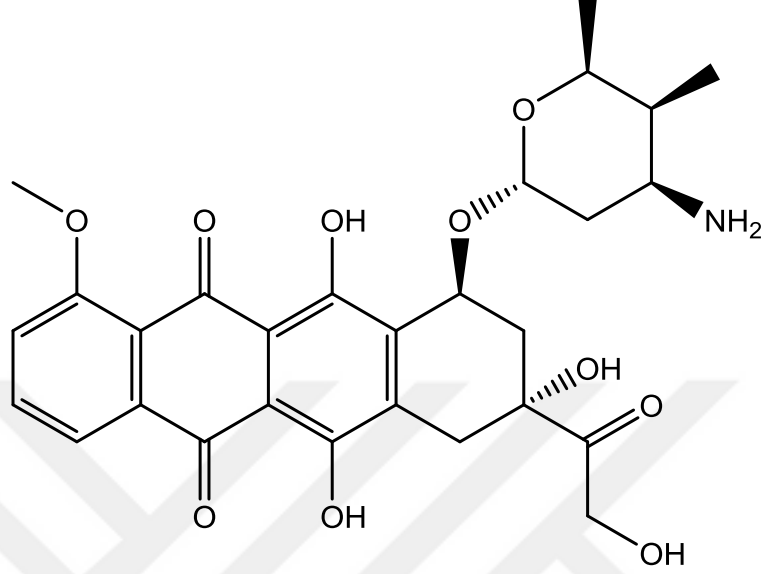
Şekil 2.24. Kongo Kırmızısı

Rifampisin ve Diğer Rifamisinler

Naftahidrokinon yapısı içeren rifampisin ve türevlerinin A β polimerizasyonunu inhibe ettiği gözlenmiştir.⁹³

4-İyodo-4-deoksidokzorubisin

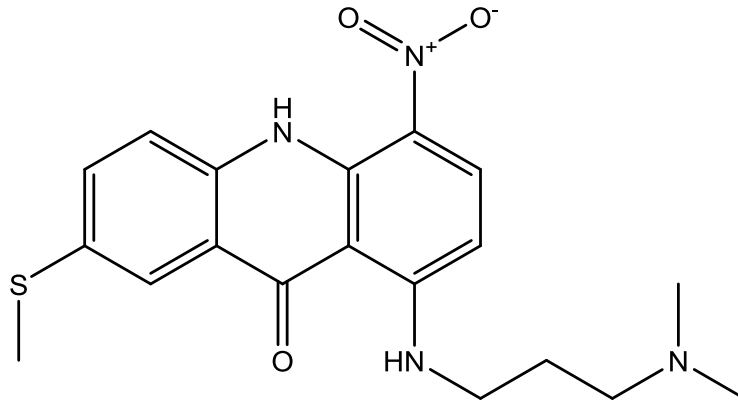
Antikanser ajanı olan dokzorubisinin bir türevidir. A β fibrillere karşı yüksek afinite göstermektedir.⁹⁴



Şekil 2.25. 4-İyodo-4-deoksidokzorubisin

Akridinon Türevleri

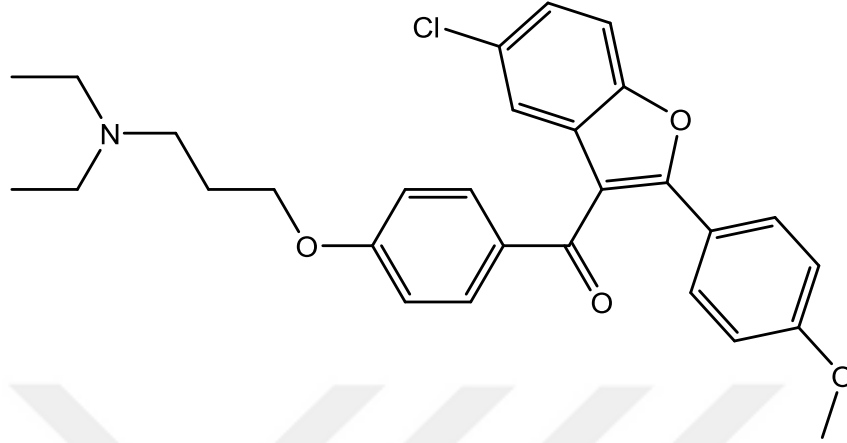
Antibakteriyel ve antikanser ajanı olan 9-akridinon türevleri β amiloit agregasyonunu inhibe etmektedir.⁹⁵



Şekil 2.26. 9-Akridinon Yapısı

Benzofuran Türevleri

Benzofuran yapısında olan ve β amiloit agregasyonunu inhibe eden bileşiklere örnek olarak Şekil 2.27'deki bileşik verilebilir.⁹⁶



Şekil 2.27. Benzofuran Türevi β Amiloit İnhibitörü

Peptid Yapısındaki Bileşikler

Cholyl-LVFFA-OH, *QKLVFF-NH₂* gibi peptitler β -amiloit polimerizasyonunu inhibe etmektedir.⁹⁷

2.1.2.3. γ -Sekretaz Enzimi ve Alzheimer Hastalığındaki Rolü

γ -Sekretaz *anterior pharynx-defective 1* (APH1), *preneselin enhancer 2* (PEN2), nikastrin ve presenilin (PS1 veya PS2) proteinlerinden oluşan bir proteazdır.⁹⁸ Bu proteinlerin esas fonksiyonları tam olarak bilinemese de γ -sekretazın aktif kısmının presenilin olduğu düşünülmektedir.^{99, 100} Bu komponentlerin hepsi de γ -sekretaz enziminin fonksiyonunu doğru bir şekilde yerine getirebilmesi için gereklidir. Alzheimer hastalarında γ -sekretaz enzim aktivitesinde herhangi bir artış gözlenmemektedir. Aileden gelen Alzheimer hastalığının erken başlangıcının en büyük sebeplerinden birisi de γ -sekretaz aktivitesinin değişmesiyle $A\beta_{42}$ oluşumudur.^{101, 102} Bu etki değişik allosterik γ -sekretaz modölatör ajanlarıyla engellenebilir.¹⁰³

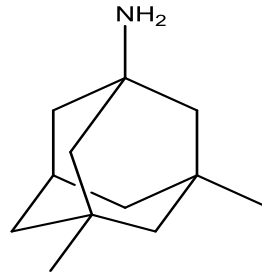
2.1.2.4. β Sekretaz Enzimi ve Alzheimer Hastalığındaki Rolü

β sekretaz membrana bağlı bir aspartil proteazdır. Beta sekretaz 1 (BACE1) ve beta sekretaz 2 (BACE2) olmak üzere enzimin iki büyük formu vardır. A β üretiminden büyük oranda sorumlu olan BACE1 beyin dokusunda çok miktarda bulunup diğer dokularda az oranda bulunurken BACE2 beyinde az oranda bulunup periferel dokularda yüksek oranda bulunur. β sekretaz aktivitesi Alzheimer hastalığında önemli derecede artmaktadır.^{104, 105} Psödopeptid, hidroksietilen, hidroksietilamin, karbinamin, açilguanidin, aminoimidazol ve aminohidantoin, aminokinazolin gibi değişik yapılarda β sekretaz enzim inhibitörleri sentezlenmiştir.¹⁰⁶

2.1.3. Glutamaterjik Sistem ve Alzheimer Hastalığı

Glutamat merkezi sinir sistemindeki uyarıcı nörotransmitterlerdendir. Presinaptik membrandan salgılanan glutamat postsinaptik membrandaki NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörleriyle etkileşerek sinaptik plasiteyi değiştirir. Bu reseptörler hücre içine iyon geçişini doğrudan etkileyen reseptörlerdir. NMDA reseptörleri hipokampus (stratum radiatum), striatum, talamus, serebral ve serebellar kortekste yüksek oranda bulunur. Duyusal ileti ve iletinin integrasyonu ile motor fonksiyon ve aktivitenin koordinasyonu ve programlamasında yer alır. Böylece Alzheimer ve epilepsi gibi MSS hastalıklarının tedavisinde temel potansiyel hedeflerden biridir.¹⁰⁷

NMDA, glutamat ve diğer agonistler ile reaksiyona girer. Reseptör içindeki iyon kanalının açılmasını sağlayarak normal eksitatör etkinin oluşmasını sağlar. Sitimülasyonun sürmesi halinde ise patolojik eksitotoksik etki ve hücre ölümleri ortaya çıkar. Bu etkiler nörodejeneratif Alzheimer hastalığının patogenezinde rol oynar.¹⁰⁸ Ayrıca NMDA reseptör aktivasyonunun APP'den A β üretimine giden prosesi stimüle ettiği ifade edilmiştir.¹⁰⁹



Şekil 2.28. Memantin' in Kimyasal Yapısı

Alzheimer hastalığının ilk evrelerinde NMDA reseptörlerinde hiperaktivite söz konusuken hastalığın ilerlemiş olan evrelerinde NMDA reseptör sistemindeki aktivite kaybı söz konusudur. Dolayısıyla hastalığın ilk evreleri için NMDA reseptör antagonistleri düşünülürken ilerleyen evreleri için NMDA reseptör agonistleri düşünülmektedir. Memantin bu endikasyonda FDA onayı almış olan NMDA reseptör antagonisti olup AChE inhibitörlerinden Donepezil ile birlikte kullanıldığı müstahzarları mevcuttur.¹¹⁰⁻

112

Tablo 2.1. Alzheimer Hastalığında Kullanılan FDA Onayı Almış İlaçlar

Etken Madde	Ticari Adı	Onaylandığı Endikasyon
Donepezil	Aricept	Alzheimer'in bütün evreleri
Galantamin	Razadyne	Orta şiddetli Alzheimer
Memantin	Namenda	İleri düzey Alzheimer
Rivastigmin	Exelon	Orta şiddetli Alzheimer

2.1.4. Oksidatif Stres ve Alzheimer

Alzheimer hastalığında oksidatif stres artarak nöron dejenerasyonuna ve ölümüne sebep olur. Serbest radikal oluşumunu stimüle eden metallerin beyinde artması,¹¹³⁻¹¹⁵ lipid peroksidasyonun artması ve beyindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin azalması,¹¹⁶ beyinde protein ve DNA oksidasyonunun artması,¹¹⁷ beyinde enerji metabolizmasının azalması ve sitokrom C oksidazın artması,¹¹⁸ glikoliz ve nihai ürünlerinin artması,¹¹³ Aβ

proteinin serbest radikal oluşturabilme özellikleri,^{113, 119} Alzheimer hastalığında oksidatif stresi oluşturan faktörlerdir.

Antioksidan ajanlar bu tür oksidatif streslerin önlenmesi açısından önemlidir. Ginkgo biloba ekstreleri, vitamin E ve vitamin C bu amaçla kullanılabilir. L-karnitin mitokondrilerde uzun zincirli yağ asitlerinin birikimini önlediğinden oksidatif stresi azaltmada önemlidir.¹²⁰ Beyinde dopamini parçalayarak serbest radikal oluşturup oksidatif stresin artmasına sebep olan MAO-B (monoamin oksidaz B) enziminin inhibisyonunu sağlayan Selegilin'de Alzheimer hastalığında kullanılmaktadır.¹²¹

2.1.5. Metaller ve Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığının patogeneğinde nonfizyolojik alüminyum metallerinin beyindeki nörofibriler düğümlerde fazla miktarda bulunduğu tespit edilmiştir. Bunun yanısıra beyin fonksiyonları için temel biyometallerden olan bakır, çinko ve demir metalleri A β ve tau proteinlerinin agregasyonuna sebep olduğundan Alzheimer hastalığının patogeneğinde önemlidir.¹²²

2.1.5.1. Bakır (Cu)

Bakır, Cu(I) ve Cu(II) arasında redoks döngüsüne maruz kalabilir. Bu özelliği bakırın bazı biyolojik fonksiyonlar için kullanışlı olmasını sağlar. Süperoksit radikallerini parçalayan superoksit dismutaz, mitokondriyal elektron transferinde rol oynayan sitokrom C oksidaz, melanin ve pigment formlarını katalizleyen tirozinaz gibi enzimlerin yapısında bulunmaktadır. Fakat bunun yanısıra A β peptidine bağlı Cu, fenton reaksiyonu ile Cu(II)'nin Cu(I)'e indirgenmesiyle hidrojen peroksit üretimine ve çok toksik radikallerin oluşumuna sebep olabilir.¹²³ Bakır, A β 'ya bağlanarak A β 'nın yapısını değiştirir ve agregasyon oluşturmasını tetikler.¹²⁴ Cu(II)'nin A β ₁₋₄₂'ye bağlanma afinitesi A β ₁₋₄₀'a bağlanma afinitesinden fazladır. Alzheimer hastalarında beyin ekstraselüler boşluğunda bakır fazlalığının olduğu görülmüştür.¹²⁵

2.1.5.2. Demir (Fe)

Biyolojik sistemde demirin Fe^{+2} ve Fe^{+3} formları bulunur. Fe^{+2} ve Fe^{+3} döngüsü yaşam için gerekli olan elektron transfer reaksiyonlarında kullanılır. Fakat aynı zamanda demir oksijenle birlikte fenton reaksiyonlarına sebep olabilir. H_2O_2 demir tarafından fenton reaksiyonuyla katalizlenerek oksidatif stres kaynaklarından biri olan radikal oluşumuna sebebiyet verir.¹²⁶ Alzheimer hastalığında beynin korteksinde demir birikimi gözlenir. Demir, A β ve tau proteinine bağlanarak bu proteinlerin agregasyonuna sebep olur.^{127, 128}

2.1.5.3. Çinko (Zn)

Çinko, binlerce enzimin ve transkripsiyon faktörlerinin temel bileşenidir.¹²⁹ Fakat çinkonun devamlı olarak yüksek seviyede olması Alzheimer'a sebebiyet vermesi açısından potansiyel tehlike oluşturmaktadır. Çinko da diğer metaller gibi A β ve tau proteinine bağlanarak bu proteinlerin agregasyonuna sebep olur.¹³⁰

2.1.6. Gen Mutasyonları ve Alzheimer

Aileden kaynaklı Alzheimer hastalığı, APP, prenesilin 1 ve prenesilin 2 olmak üzere bu üç proteini kodlayan genlerdeki mutasyonlarla ilgilidir.¹³¹ Yapılan bir çalışmada bulunan, Alzheimer hastalığının patogenezinde rol oynayabilecek gen bölgeleri şunlardır:¹³² CASS4, CELF1, FERMT2, HLA-DRB5, INPP5D, MEF2C, NME8, PTK2B, SORL1, ZCWPW1, SIC24A4, CLU, PICALM, CR1, BIN1, MS4A, ABCA7, EPHA1 ve CD2AP.

2.1.7. Enflamasyon ve Alzheimer

Alzheimer'da beyinde stokinler, kompleman elemanları, proteazlar ve aktif hale gelen mikrogliyal hücrelerin artışı gibi enflamasyon bulgularının varlığı söz konusudur.^{133, 134} Mikrogliyal hücreler beyin parankimi fagositer hücrelerdir ve diğer dokulardaki makrofajlara benzer biçimde aktive olduklarında fagositoz, antijen sunumu ve çeşitli

enflamatuvar ve nörotoksik faktörlerin salınımı gibi özellikler göstermektedir. Mikrogliyal hücrelerden salınan nitrik oksit, oksidatif radikaller, enflamatuvar sitokinler gibi maddeler nöron hasarına sebep olurlar.¹³⁵⁻¹³⁷ A β proteinlerin birikimi enflamasyon mediyatörlerin salınımını artırır.¹³⁸ Non-steroit antienflamatuvar ilaçlar Alzheimer hastalığının gelişme riskini azaltmaktadır.^{139, 140} Bu ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe eder. Siklooksijenaz enzimleri COX1 ve COX2 olmak üzere iki çeşittir. Bu enzimler araziidonic asitten prostaglandin oluşumunu katalizleyerek enflamasyon oluşumuna sebep olurlar. COX inhibitörleri amiloidojenik A β ₁₋₄₂ peptit seviyesini azaltabilir.¹⁴¹

2.2. Kimyasal Reaksiyonlarda Kullanılan Sentez Yöntemleri

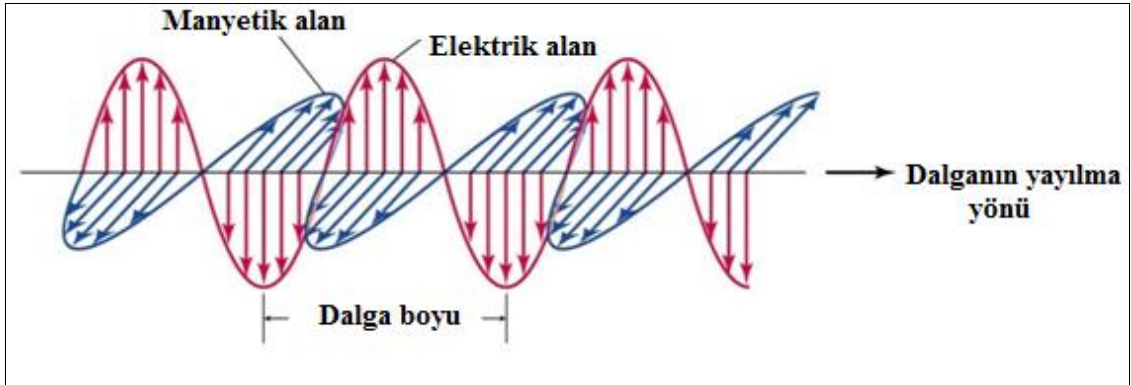
2.2.1. Konvansiyonel (Klasik) Sentez Reaksiyonları

Reaksiyonun meydana gelmesi için gerekli ısının ısı kaynağından reaksiyon ortamına iletimi ile gerçekleştirilen sentez yöntemleridir. Bu reaksiyonlarda yağ ve su banyoları veya manyetik ısıtıcı-karıştırıcılar gibi harici ısı kaynakları kullanılır. Bu yöntemlerde ısının sisteme etki etmesi çeşitli metaryellerin ısı iletkenliğine bağlı olduğu için sisteme enerji transferi yavaş, dolayısıyla uzun süreli gerçekleşebilir. Bunun sonucu olarak reaksiyonlar enerji sarfı bakımından maliyetli ve ürün açısından düşük verimli olabilir. Negatif yönleri olmasına rağmen, günümüz sentez kimyasında reaksiyonların büyük çoğunluğunun konvansiyonel ısıtma yöntemleri kullanılarak yapıldığı gözlenmektedir.

2.2.2. Mikrodalga Işıma Destekli Sentez Reaksiyonları

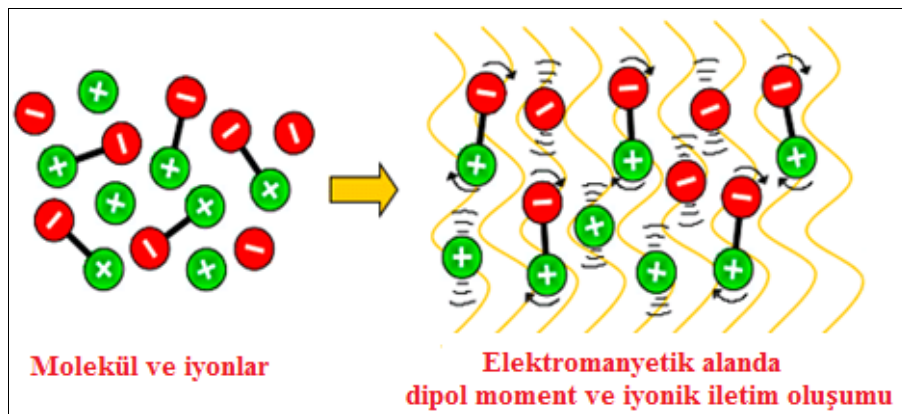
Mikrodalga'nın kimyasal sentezlerdeki kullanımı moleküllerin mikrodalga dielektrik ısınma ile etkili bir şekilde ısınmasına dayanmaktadır.^{142, 143} Mikrodalga dielektrik ısınma moleküllerin mikrodalga enerjisini absorblayıp onu ısıya çevirebilme kabiliyetlerine bağlıdır. Mikrodalga elektrik ve manyetik alan vektörlerini içeren elektroman-

yetik bir dalgadır. Mikrodalga sentezlerinin büyük çoğunluğu elektromanyetik alanın elektrik komponentleri ile madde arasındaki etkileşim ile ilgilidir.¹⁴⁴



Şekil 2.29. Mikrodalga Bileşenlerinin Vektörel Gösterimi

Elektromanyetik alanın elektrik bileşeni iki mekanizma ile ısı oluşumuna sebep olur: dipolar polarizasyon ve iyonik iletim. Mikrodalga ısıma sonucu dipolar polarizasyon ile ısı artışının meydana gelmesi için maddenin dipol momente sahip olması gerekir. Isı artışındaki ikinci mekanizma olan iyonik iletim sırasında genellikle iyonlar gibi çözünmüş yüklü partiküllerin mikrodalga alanın etkisi altında ileri geri hareketleri sonucu komşu molekül ve atomlarla çarpışmalar meydana gelir. İşte bu hareketler ve çarpışmalar ısı oluşumuna sebebiyet verir. Isı oluşturma kapasitesi gözönüne alındığında iletim mekanizması dipolar dönme mekanizmasından daha kuvvetlidir.^{142, 143}



Şekil 2.30. Elektromanyetik Alanda Dipol Moment ve İyonik İletim

Mikrodalganın organik reaksiyonlarda kullanılması 1980'lerin ortalarından sonra olmuştur. İlk sonuçlar 1986'da Richard Gedye ve bir grup bilim adamı tarafından ve-

rilmiştir. Mikrodalga ısıtma ile yapılan kimyasal sentezlerde reaksiyon süreleri günler ve saatlerden dakikalara hatta saniyelere kadar azalma göstermiştir.^{145, 146}

Organik sentezlerde amaç uygun şartlarda uygun ürünlerle reaksiyonların optimizasyonudur. Birçok reaksiyonda bir veya birden fazla uzun periyotlardaki ısıtma işlemi optimizasyonu zor ve zaman alıcı hale getirmektedir. Bu yüzden mikrodalga yardımlı ısıtma ile yapılan sentezlerin sonuçları bu yöntemin ilaç kimyası için çok değerli bir teknoloji olduğunu göstermektedir.

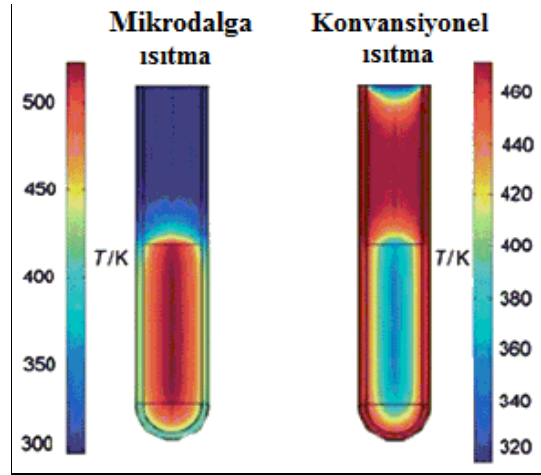
2.2.2.1. Mikrodalga Sentez Yönteminin Avantajları

- İşlem hızı klasik metotlardan daha hızlıdır.
- Kimyasal maddeleri direkt olarak ısıtır.
- Karışımlarda seçici ısıtma sağlar.
- Mikrodalga ekipmanları otomatik sistemlerle kolaylıkla adapte edilebilir ve güç seviyesi elektronik olarak görülebilir.
- Klasik ısıtmanın aksine, sıcaklık gradyeni üreten volümetrik bir işlemdir.
- Kayıp faktörü sıcaklık belirli bir kritik sıcaklığa ulaştığı zaman hızla yükselir ve bu durum mikrodalga ile ısıtılan maddenin sıcaklığında ani bir yükselme meydana getirir.
- Isıtma doğrudan ve merkezdendir.
- Enerji elektromanyetik dalgalarla taşındığından ortamda enerji kaybı meydana gelmez, maddede sıcaklık gradienti minimum olur.
- Enerji maddenin içine kadar nüfuz ederek endüstriyel işlemin daha aktif ve hızlı yapılmasını sağlar.
- Sistemler kolaylıkla otomatize edilebilir.

- Uzaktan etki yapar, enerjiyi malzemeye taşıyan doğrudan bir araç bulunmaz.
- Kullanılan ortamda kirlenme olmadığından sistemin daha sağlıklı ve temiz olarak kullanılabilmesini ve sistemlerin kesikli ve sürekli olacak şekilde esnek olarak uygulanabilmesini sağlar.

2.2.2.2. Mikrodalga Reaksiyon Teknikleri

Mikrodalga sentezlerde kullanılan reaksiyon kapları mikrodalga enerjisini geçirebilecek özelliktedir. Mikrodalga ısıtma metodunda mikrodalga enerjisi reaksiyon ortamındaki moleküllerle direkt etkileşir. Böylece doğrudan reaksiyon karışımı ısıtılarak homjen bir ısıtma gerçekleştirilir. Geleneksel olarak organik sentezlerde harici bir ısı kaynağı kullanılır. Bu yöntemde ısının reaksiyon ortamına nüfuz etme derecesi kullanılan çeşitli materyallerin iletkenliğine bağlı olduğu için reaksiyon kabının sıcaklığı, reaksiyon içeriğinden daha fazladır. Bu durum bölgesel aşırı ısınmadan dolayı reaktiflerin veya oluşacak ürünlerin bozunmasına sebep olabilir.¹⁴⁷



Şekil 2.31. Konvansiyonel ve Mikrodalga Isıtmada Sıcaklık Dağılımı

Çözücüsüz Reaksiyonlar

1990'lı yılların başından beri kullanılan mikrodalga dayalı sentez tekniklerinden biri çözücüsüz reaksiyon prosedürleridir. Bu reaksiyonlarda reaktifler ya mikrodalga geçiren bir maddeyle (silika, alümina, kalay) sarılır ya da güçlü absorbe edici özelliği

olan inorganik bir destek kullanılır. Özellikle ilk yıllarda bu teknoloji evde bulunan mikrodalga fırınlarla güvenli bir şekilde uygulanmıştır.¹⁴⁸

Çözücülü Reaksiyonlar

Çözücüsüz uygulamalara ek olarak faz transfer katalizi (PTC) koşulları da mikrodalga destekli organik sentez tekniklerinde yaygın olarak kullanılır. Faz transfer katalizlerinde reaktantlar iki ayrı fazda bulunur. Bunlar sıvı-sıvı veya sıvı-katı olabilir. Sıvı-sıvı PTC’de fazlar birbiri içinde çözünmediğinden, iyonik reaktifler sulu fazda çözünmüş halde bulunurken, substrattan kalanlar organik fazdadır. Öte yandan katı-sıvı PTC’de iyonik reaktifler organik ortamda süspansiyon halinde katı halde kalabilirler. Sulu veya katı fazdan organik faza anyonların transferi faz transfer kompleks ajanlarının görevidir. Organik sentezlerdeki bu transferler genellikle atmosferik basınçta ve açık kaplarda gerçekleştirilir.¹⁴⁹

Mikrodalga sentezlerde organik çözücülerin kullanımından başka su veya iyonik sıvıların kullanımı son yıllarda daha popüler hale gelmiştir.¹⁵⁰ Genellikle 100 °C ve altında gerçekleşen reaksiyonlar için çözücü olarak su kullanılır.^{151, 152} Mikrodalga sentezler için sıcaklığın 150-300 °C olduğu subkritik alanlarda su özellikle dikkat çekmektedir.¹⁵³ Dielektrik sabiti su için 25 °C’de 78 iken, 300 °C’de 20’dir. ¹⁵⁴ İkinci sıcaklıktaki değer suyun, organik çözücülerden asetonun oda sıcaklığındaki özellikleri ile benzerlik gösterir. Bu yüzden yüksek sıcaklıklarda psödo organik çözücüler gibi davranan su, bazı organik substratların çözünmesine izin verir. Ayrıca çevreye de zararlı olmadığından organik çözücülere göre daha avantajlıdır.¹⁵⁵

İyonların tamamen oluşumunu sağlayan oda sıcaklığındaki iyonik sıvılar çözücülerin yeni bir sınıfıdır. Bazı durumlarda onlar da reaktif olarak kullanılmaktadır. İyonik sıvılar, organik çözücülerle karşılaştırılamayacak derecede düşük miktarda buhar basıncına sahiptir. Oluşan organik ürünler kolayca temizlenmektedir. İyonik sıvılar geri dö-

nüşüm özelliğine sahiptir ve geniş bir sıcaklık aralığında tutuşmama özelliği olduğundan kullanımı kolaylaştırır. Mikrodalga kimyası açısından önemli olan nokta yüksek polariteleri, katyon ve anyon gibi değişkenlere bağlı olarak belirli uygulamalar için ayarlanabilir olmasıdır.¹⁵⁰

İyonik sıvılar mikrodalga aracılı iyonik kondüksiyon mekanizmaları ile yüksek verimli olarak etkileşirler. Önemli bir miktarda basınç birikmesi olmadan hızlı bir şekilde 10 °C'yi aşan miktarlarda sıcaklık artışı sağlarlar. Böylece kapalı kaplarda ısınma sonucu gerçekleşen basınç artışları nedeniyle oluşan güvenlik sorunları minimuma iner. Bu metot diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında organik atık miktarını en aza indirir ve reaksiyon süresi azalır.¹⁵⁶

Atmosferik ve Yüksek Basıncıta Mikrodalga Sentezleri

Mikrodalgaya dayalı sentezler standart organik çözücüler kullanılarak açık veya kapalı kap koşullarında yürütülür. Açık kapta atmosfer basıncında mikrodalga ısıma ile ısınan çözücünün kaynama noktası (yağ banyosunda gerçekleştirilen ısıtmalarda olduğu gibi) reaksiyon sıcaklığının ulaşabileceği değeri sınırlandırır. Dimetil sülfoksit, 1-metil-2-pirolidon, 1,2-diklorobenzen gibi mikrodalgayı absorblayan yüksek kaynama noktasına sahip çözücüler atmosfer basıncında gerçekleştirilen mikrodalga sentezlerde sıkça kullanılmaktadır. Fakat reaksiyonda oluşan ürünün bu çözücülerden izolasyonunda ciddi zorluklar mevcuttur.¹⁵⁷ Mikrodalga cihazında atmosfer basıncı koşullarında standart laboratuvar cam malzemeleri ile çalışabilme avantajı varken yüksek basınç koşullarında özel cam malzemeler gereklidir ve geniş ölçekli sentezlerde açık hava basınç koşulları daha güvenilirdir. Kapalı kaplarda basınç uygulanarak gerçekleştirilen mikrodalga sentezleri reaksiyon çözücüsünün kaynama noktasının üzerinde gerçekleştirilebilir. Mesela mikrodalga enerjisini absorblayan ve 67.4 °C gibi düşük kaynama noktasına sahip olan metanolün sıcaklığı yüksek basınçta mikrodalga ısımaya tabi tutulduğunda 100 °C'nin

üzerine çıkabilmektedir.¹⁵⁸ Yüksek sıcaklık ve yüksek basınç koşullarının birlikte bulunmasının reaksiyondaki süreyi azaltıp verimi artırdığı birçok çalışmada bildirilmiştir.^{159, 160}



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Sentez Çalışmaları

3.1.1. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar

Bileşiklerin sentezinde kullanılan, 3-(3,4-dimetoksifenil)-propiyonik asit ve dimetil karbonat Merck firmasından; p-toluidin, p-anisidin, 4-etilanilin, 4-fenetidin, 4-floroanilin, 4-kloroanilin, 4-bromoanilin, m-toluidin, m-anisidin, 3-etilanilin, 3-fenetidin, 3-floroanilin, 3-kloroanilin, 3-bromoanilin, o-toluidin, o-anisidin, 2-etilanilin, 2-fenetidin, 2-floroanilin, 2-kloroanilin, 2-bromoanilin, sodyum hidrür (NaH), sodyum-borohidrür (NaBH₄) ve N,N-dimetilformamit Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.

3.1.2. Sentez Çalışmalarında Kullanılan Yöntemler

3.1.2.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında tepkimeyi izlemek ve sentezlenen bileşiklerin saflıklarını kontrol etmek amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İ.T.K) yararlanıldı. İ.T.K. için 0.25 mm kalınlıktaki silika jel 60 HF₂₅₄ (Merck Art 5715) hazır kromatografi plakları kullanıldı. Kromatografi işlemi oda sıcaklığında yapıldı ve sürüklenme işlemi kromatografi tankının çözücü buharlarıyla doyurulmasından sonra gerçekleştirildi. Sürüklenme işleminden sonra açık havada kurutulan plaklar üzerindeki lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki ultraviyole (UV) ışığından faydalanıldı. Saflaştırma işlemlerinde kullanılan sütun kromatografisi yönteminde adsorban olarak silika jel 60 (0.063- 0.2 mm) kullanıldı.

3.1.2.1. Spektral Analizler

Bileşiklerin UV spektrumları, dimetil sülfoksit (DMSO) çözeltilisinde 1 cm' lik kuvarz küvetlerde Thermo Electron Helios (α) (UVA114903, England) spektrofotometresinde kaydedildi. Bileşiklerin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları 400 (100) MHz

Varian spektrometresinde (Danbury, USA) veya Bruker FT-400(100) MHz spektrometresinde dötorokloroform (CDCl_3)’ da veya d_6 -DMSO’da çözülerek alındı. Bileşiklerin yüksek çözünürlüklü kütle spektrumları (HRMS) ultra performans sıvı kromatografi destekli kütle spektrometresi (Waters LCT Premier XE) ile elektron sprey iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak alındı.

Mikrodalga Sentez Reaksiyonları

Mikrodalga sentez reaksiyonları CEM 3100 cihazı kullanılarak gerçekleştirildi.

Erime Noktası Tayinleri

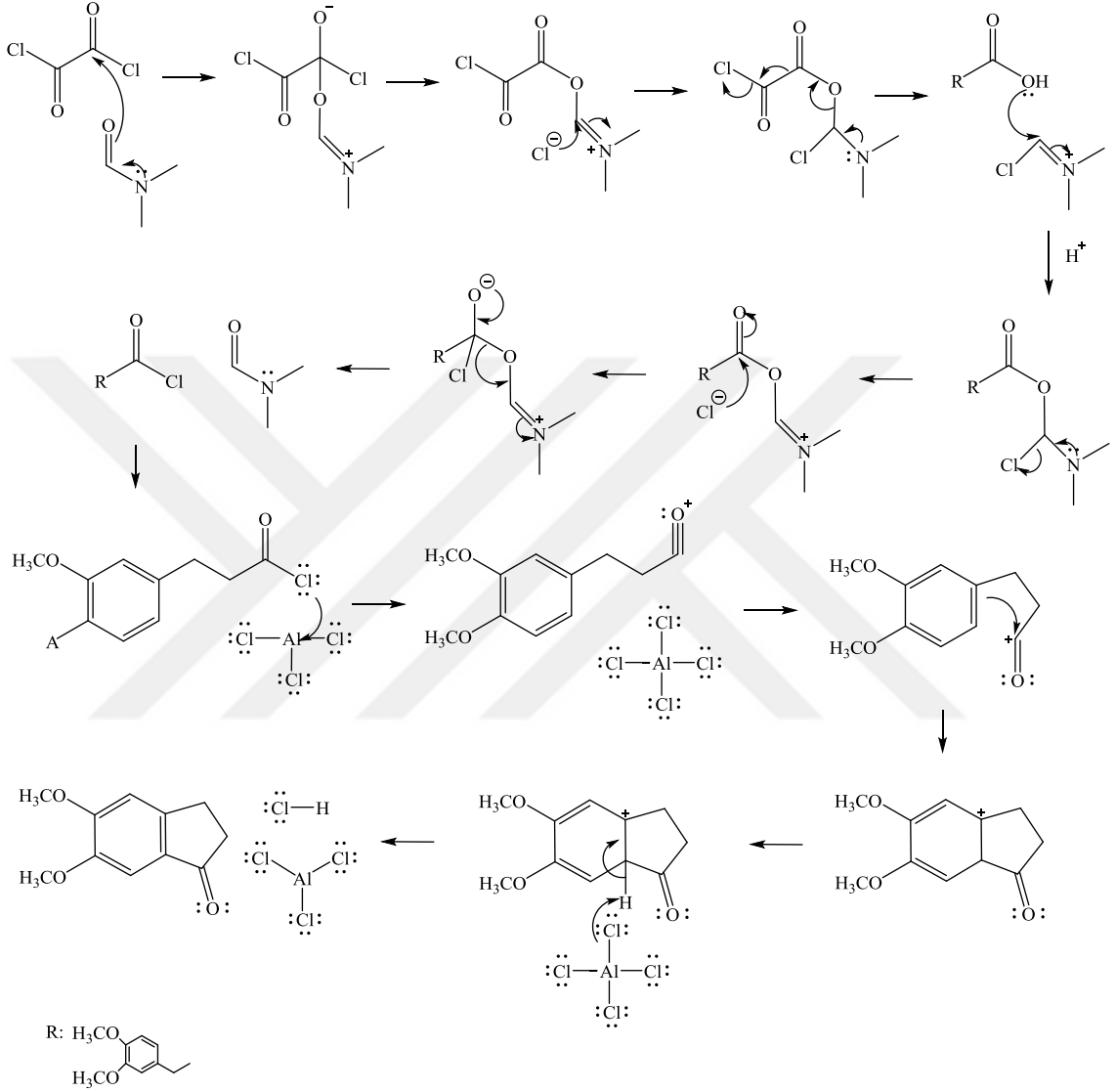
Bileşiklerin erime dereceleri Electrothermal 9100 (USA) marka erime derecesi tayini cihazı kullanılarak tespit edildi.

3.1.2.2. Tez Kapsamında Gerçekleştirilen Reaksiyonlar

5,6-Dimetoksi-1-İndanon Yapısının Sentez Yöntemi (A)

3-(3,4-Dimetoksi-fenil)-propiyonik asidin (4.98 g, 23.7 mmol) diklorometandaki (72.5 mL) çözeltisi içerisine N,N-dimetilformamit (1.39 mmol) ve okzalil klorür (8.03 mL, 95 mmol) eklenerek oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı alçak basınç altında damıtılarak reaksiyon ortamından okzalil klorürün fazlası uzaklaştırılıp konsantre hale getirildi. Sıvı haldeki 3-(3,4-dimetoksi-fenil)-propiyonil klorür diklorometan (82 mL) içerisinde çözülerek buz banyosunda 0 °C’ ye kadar soğutulup içerisine toz haldeki AlCl_3 (5.73 g, 43 mmol) 30 dk (dakika) içerisinde porsiyonlar halinde ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 3 saat karışmaya bırakıldı ve 0 °C’ ye kadar soğutuldu. Ortama soğuk su (≈ 0 °C, 85 mL) yavaşça ilave edilerek reaksiyon ortamındaki AlCl_3 tüketildi. Organik ve sulu faz halinde oluşan iki tabaka birbirinden ayrıldı. Sulu faz diklorometan (4×85 mL) ile ekstre edildi. Organik fazlar birleştirilerek Na_2SO_4 ile kurutuldu ve süzülerek alçak basınç altında damıtma ile konsantre hale getirildi. Elde edilen ham karışım etil asetat içerisinde çözülerek aktif karbon ile bir gece karışmaya

bırakıldı. Karışım adi süzgeç kağıdı kullanılarak süzüldü. Organik faz alçak basınç altında damıtılarak konsantre hale getirildi. Ham ürünün etil asetatdan kristallendirilmesiyle 5,6-dimetoksi-indan-1-on (%75 verim) elde edildi.



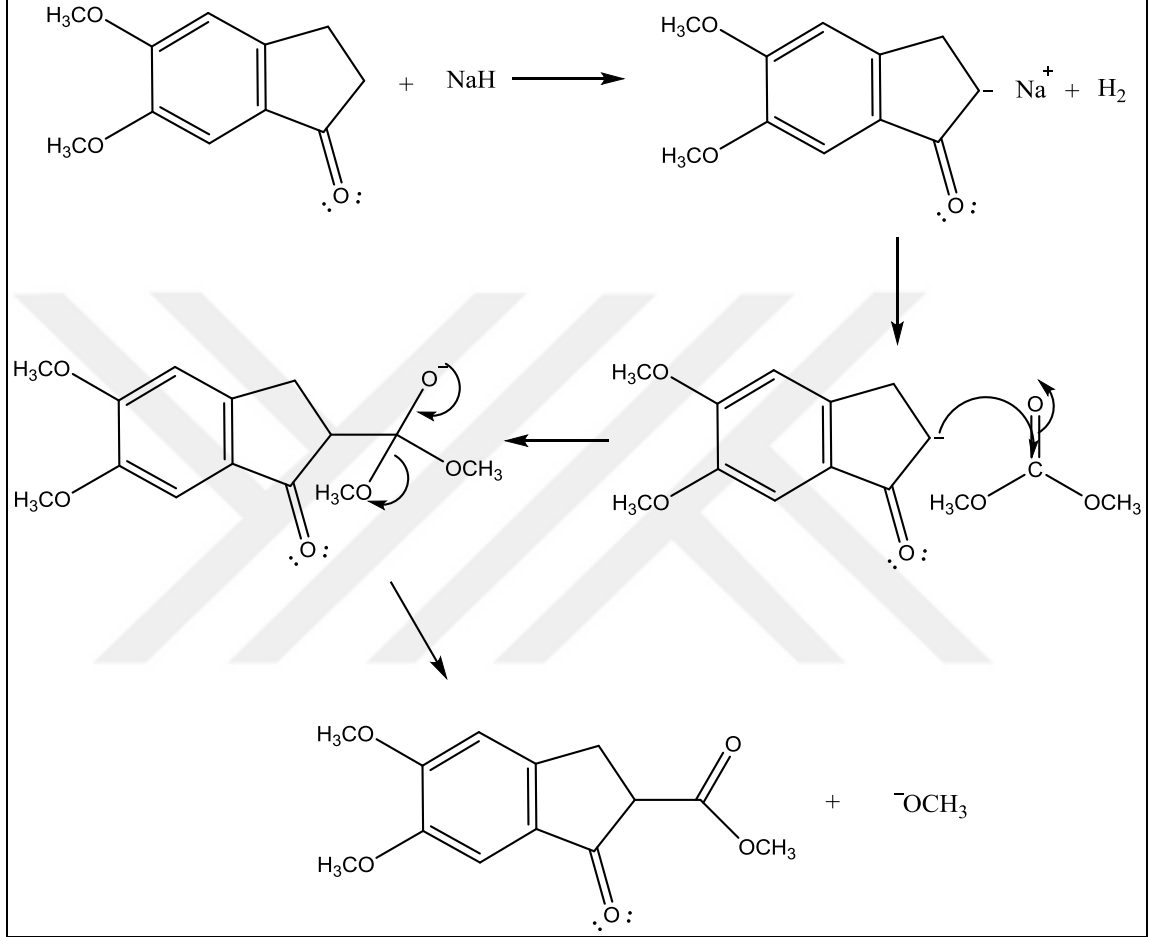
Şekil 3.1. 5,6-Dimetoksi-1-İndanon Reaksiyon Mekanizması

5,6-Dimetoksi-1-Okzo-İndan-2-Karboksilik Asit'in Metil Esteri Yapısının

Sentez Yöntemi (B)

5,6-Dimetoksi-indan-1-on (4 g, 20 mmol), dimetilkarbonat (22 mL) içerisinde çözülüp oluşan çözelti içerisine NaH (2.4 g, 60 mmol, 60% mineral yağ içerisinde) yavaşça ilave edildi. Oluşan süspansiyon 90 °C' de 2-3 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Daha sonra süspansiyon buz banyosu içerisinde 0 °C'ye kadar so-

ğutuldu. Ortama dikkatli bir şekilde, yavaşça soğuk distile su (80 mL) ilavesi yapıldı. Sulu tabaka diklorometan (3x80 mL) ile ekstre edildi. Organik fazlar birleştirilerek Na₂SO₄ ile kurutuldu ve süzülerek alçak basınç altında konsantre edildi. Hedeflenen ürün (beyaz katı, % 60 verim) etanolden kristallendirme ile elde edildi.



Şekil 3.2. 5,6-Dimetoksi-1-Okzo-İndan-2-Karboksilik Asit'in Metil Esteri Reaksiyon Mekanizması

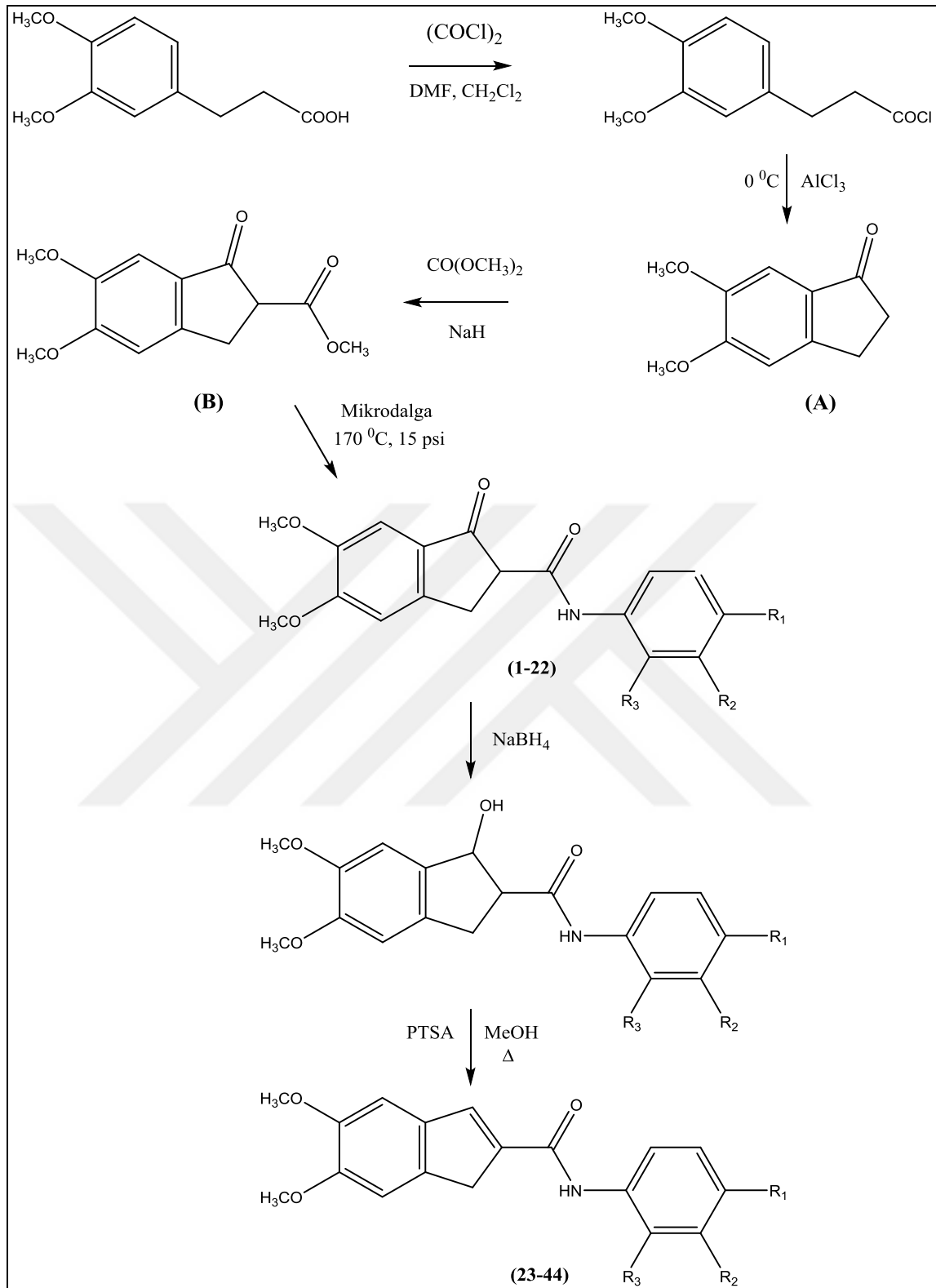
5,6-Dimetoksiindan-1-Okzo-2-Karboksamit Türevlerinin Mikrodalga Sentez Yöntemi (1-22)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil ester (0.3g, 1.2 mmol) ve uygun anilin türevi (1.2 mmol) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışına maruz bırakıldı. Re-

aksiyon çözeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 3.3).

5,6-Dimetoksi-1H-İnden-2-Karboksamit Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi (23-44)

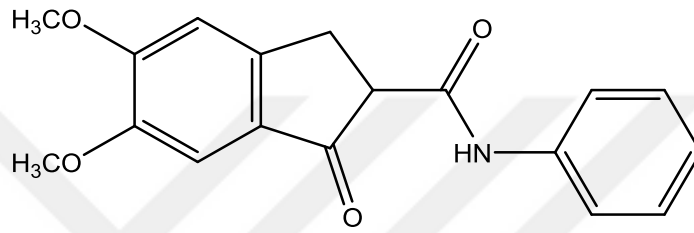
5,6-Dimetoksiindan-1-okzo-2-karboksamit türevi (0.69 mmol), tetrahidrofuran-metanol (4 mL- 0.4 mL) çözücü karışımında çözüldü. Çözelti 0 °C' ye kadar soğutulduktan sonra içerisine NaBH₄ (1.04 mmol) ilave edildi. Daha sonra reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karışmaya bırakıldı. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtılarak reaksiyon ortamından uzaklaştırıldı. HCl'nin sudaki çözeltisi (%10, 5 mL) ortama eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform (3×5 mL) ile ekstre edildi. Kloroformlu fazlar birleştirilerek Na₂SO₄ ile kurutuldu ve süzülerek alçak basınç altında damıtma ile konsantre hale getirildi. Elde edilen beyaz katı metanol (4 mL) içerisinde çözülerek içerisine katalitik miktarda p-toluensülfonik asit (PTSA) ilave edildi. Reaksiyon, ince tabaka kromatografisi (TLC) ile takibi yapılarak 25 dk geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham karışım su ile yıkanıp kloroform (3×5 mL) ile ekstre edildi. Kloroformlu fazlar birleştirilerek Na₂SO₄ ile kurutuldu ve süzildükten sonra alçak basınç altında damıtma ile konsantre hale getirildi. Ham beyaz katı etanolden kristallendirilerek 5,6-dimetoksi-1H-inden-2-karboksamit türevleri elde edildi. Sentez basamakları Şekil 3.3'te gösterilmiştir.



Şekil 3.3. 5,6-Dimetoksi-indanon-(1H-inden)-2-karboksamit Türevi Bileşiklerin Sentez Basamakları

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit fenilamit (1)

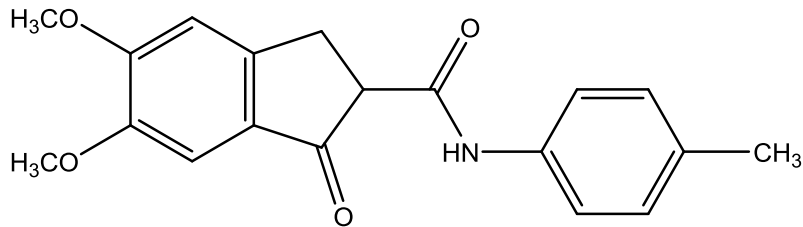
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil ester (1.2 mmol, 0.3 g) ve anlin (1.2 mmol, 0.111 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %50 verimle beyaz renkli katı 1 no'lu bileşik elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 181–183 °C'dir.



Şekil 3.4. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit fenilamit (1)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit p-tolilamit (2)

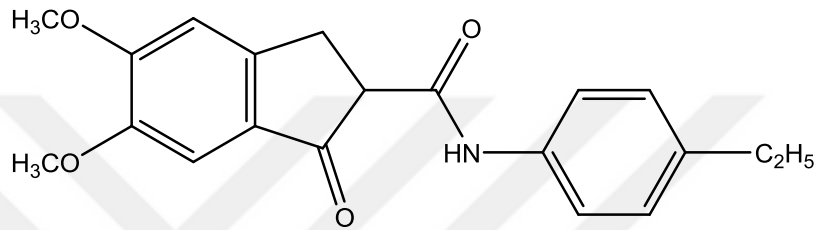
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil ester (1.2 mmol, 0.3 g) ve p-toluidin (1.2 mmol, 0.128 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %53 verimle beyaz renkli katı 2 no'lu bileşik elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 167-169 °C'dir.



Şekil 3.5. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit p- tolilamit (2)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-etil-fenil)-amit (3)

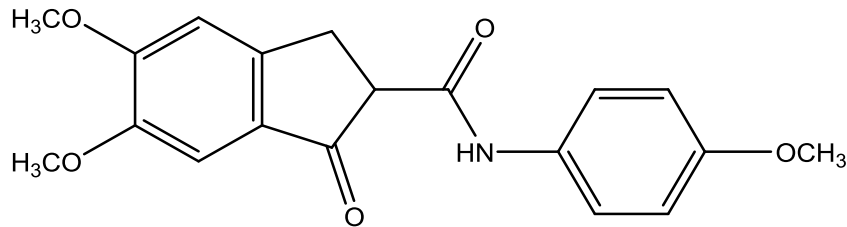
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil esterini (1.2 mmol, 0.3 g) ve 4-etilanilin (1.2 mmol, 0.145 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %40 verimle beyaz renkli katı 3 No'lu bileşik elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 166-168 °C'dir.



Şekil 3.6. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-etil-fenil)-amit (3)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-metoksi-fenil)-amit (4)

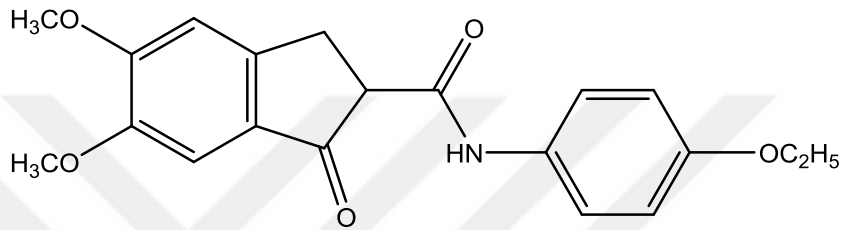
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil esterini (1.2 mmol, 0.3 g) ve 4-metoksianilin (1.2 mmol, 0.147 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %48 verimle beyaz renkli katı 4 no'lu bileşik elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 185-187 °C'dir.



Şekil 3.7. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-metoksi-fenil)-amit (4)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-etoksi-fenil)-amit (5)

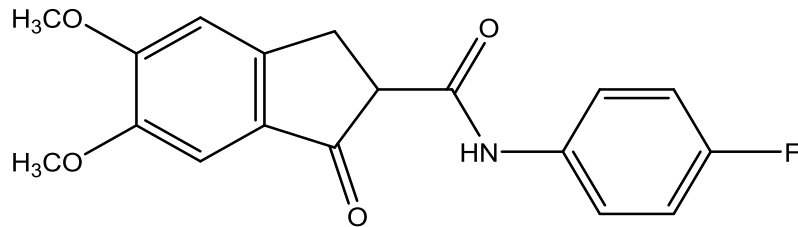
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil ester (1.2 mmol, 0.3 g) ve 4-etoksianilin (1.2 mmol, 0.164 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C, sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %65 verimle beyaz renkli katı 5 no'lu bileşik elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 189-191 °C'dir.



Şekil 3.8. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-etoksi-fenil)-amit (5)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-floro-fenil)-amit (6)

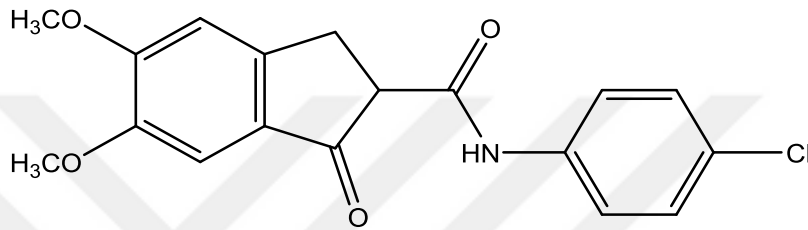
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil ester (1.2 mmol, 0.3 g) ve 4-floroanilin (1.2 mmol, 0.133 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün sütun kromatografisi yöntemi ile saflaştırılarak %60 verimle beyaz renkli katı 6 no'lu bileşik elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 205-207 °C'dir.



Şekil 3.9. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-floro-fenil)-amit (6)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-kloro-fenil)-amit (7)

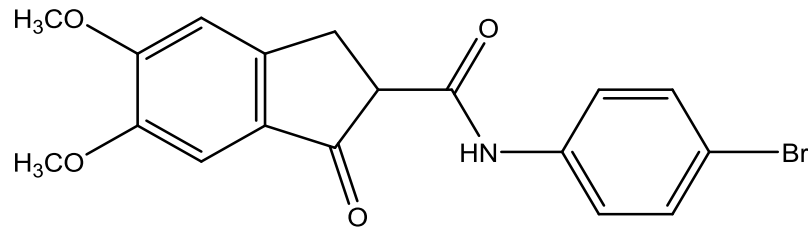
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil ester (1.2 mmol, 0.3 g) ve 4-kloroanilin (1.2 mmol, 0.153 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %42 verimle beyaz renkli katı 7 no'lu bileşik elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 190-192 °C'dir.



Şekil 3.10. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-kloro-fenil)-amit (7)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-bromo-fenil)-amit (8)

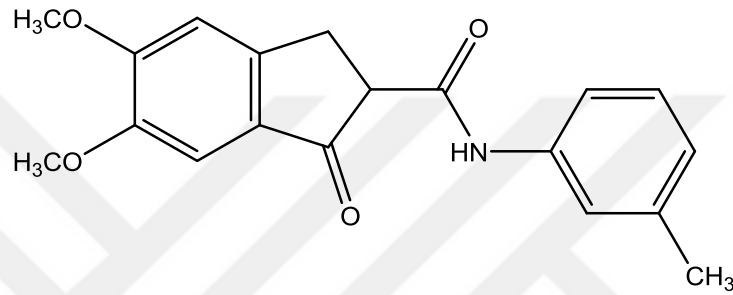
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil ester (1.2 mmol, 0.3 g) ve 4-bromoanilin (1.2 mmol, 0.206 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C, sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %55 verimle beyaz renkli katı 8 no'lu bileşik elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 186-189 °C'dir.



Şekil 3.11. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (4-bromo-fenil)-amit (8)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit m- tolilamit (9)

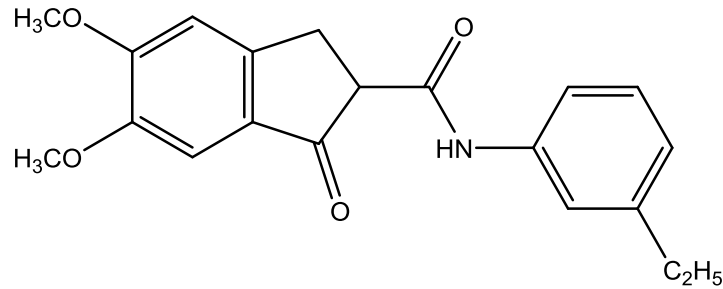
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil ester (1.2 mmol, 0.3 g) ve 3-metilanilin (1.2 mmol, 0.128 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %30 verimle beyaz renkli katı 9 no'lu bileşik elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 140-142 °C'dir.



Şekil 3.12. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit m- tolilamit (9)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-etil-fenil)-amit (10)

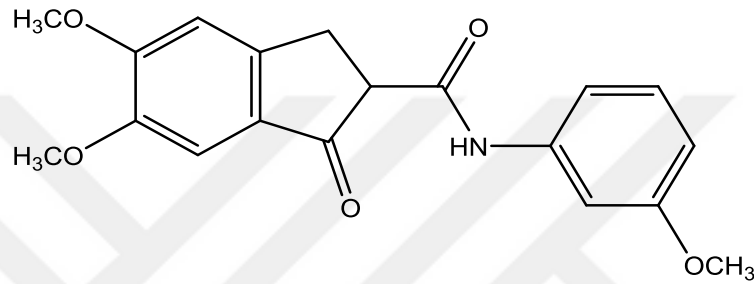
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil ester (1.2 mmol, 0.3 g) ve 3-etilanilin (1.2 mmol, 0.145 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %60 verimle beyaz renkli katı 10 no'lu bileşik elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 162-164 °C'dir.



Şekil 3.13. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-etil-fenil)-amit (10)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-metoksi-fenil)-amit (11)

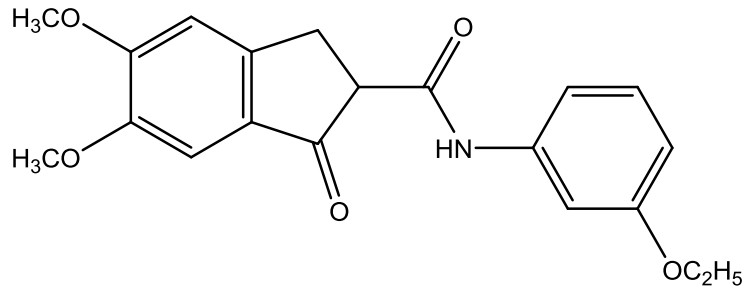
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil ester (1.2 mmol, 0.3 g) ve 3-metoksianilin (1.2 mmol, 0.147 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %40 verimle beyaz renkli katı 11 no'lu bileşik elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 183-185 °C'dir.



Şekil 3.14. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-metoksi-fenil)-amit (11)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-etoksi-fenil)-amit (12)

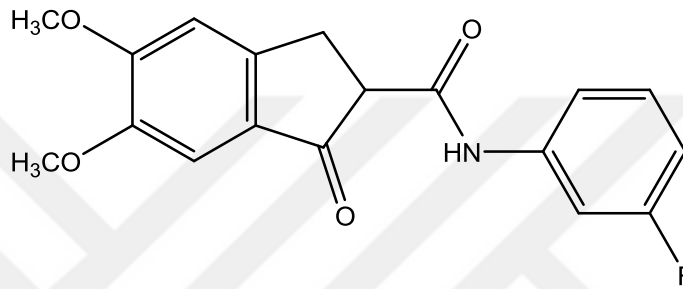
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil ester (1.2 mmol, 0.3 g) ve 3-etoksianilin (1.2 mmol, 0.164 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %31 verimle beyaz renkli katı 12 no'lu bileşik elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 159-161°C'dir.



Şekil 3.15. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-etoksi-fenil)-amit (12)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-floro-fenil)-amit (13)

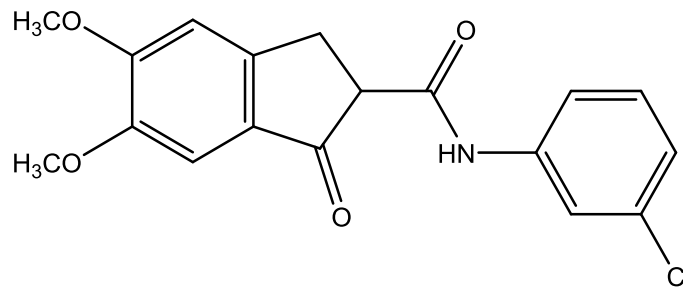
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil ester i (1.2 mmol, 0.3 g) ve 3-floroanilin (1.2 mmol, 0.133 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170  C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon  zeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham  r n etanolden kristallendirilerek %42 verimle beyaz renkli katı 13 no’lu bileşik elde edildi. Bileşiğın erime derecesi 180-182  C’dir.



Şekil 3.16. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-floro-fenil)-amit (13)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-kloro-fenil)-amit (14)

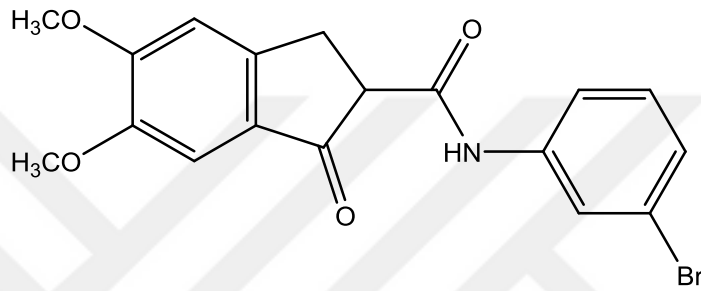
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil ester i (1.2 mmol, 0.3 g) ve 3-kloroanilin (1.2 mmol, 0.153 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170  C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon  zeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham  r n etanolden kristallendirilerek %50 verimle beyaz renkli katı 14 no’lu bileşik elde edildi. Bileşiğın erime derecesi 164-166  C’dir.



Şekil 3.17. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-kloro-fenil)-amit (14)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-bromo-fenil)-amit (15)

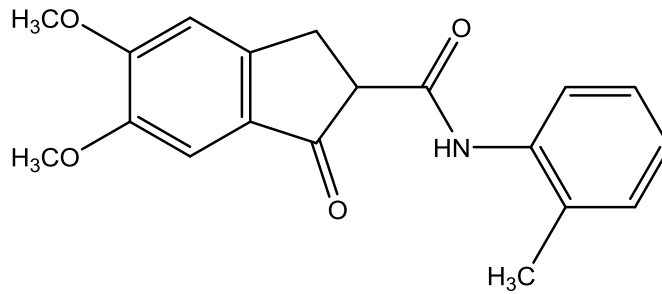
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil esterı (1.2 mmol, 0.3 g) ve 3-bromoanilin (1.2 mmol, 0.206 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon özeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %56 verimle beyaz renkli katı 15 no’lu bileşik elde edildi. Bileşiğın erime derecesi 136-138 °C’dir.



Şekil 3.18. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (3-bromo-fenil)-amit (15)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit o-tolilamit (16)

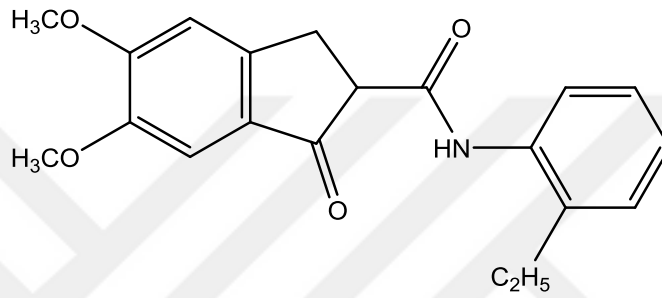
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil esterı (1.2 mmol, 0.3 g) ve 2-metilanilin (1.2 mmol, 0.128 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon özeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %60 verimle beyaz renkli katı 16 no’lu bileşik elde edildi. Bileşiğın erime derecesi 166-168 °C’dir.



Şekil 3.19. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit o-tolilamit (16)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-etil-fenil)-amit (17)

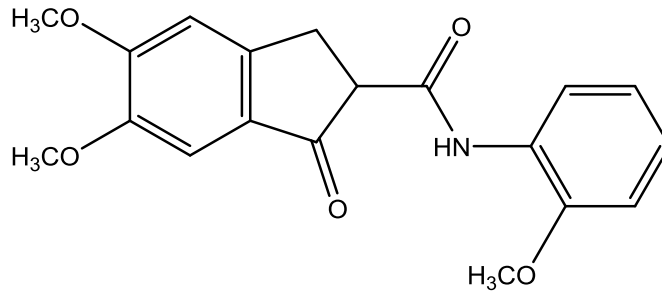
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil ester i (1.2 mmol, 0.3 g) ve 2-etilanilin (1.2 mmol, 0.145 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon özeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %78 verimle beyaz renkli katı 17 no’lu bileşik elde edildi. Bileşiğın erime derecesi 183-185 °C’dir.



Şekil 3.20. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-etil-fenil)-amit (17)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-metoksi-fenil)-amit (18)

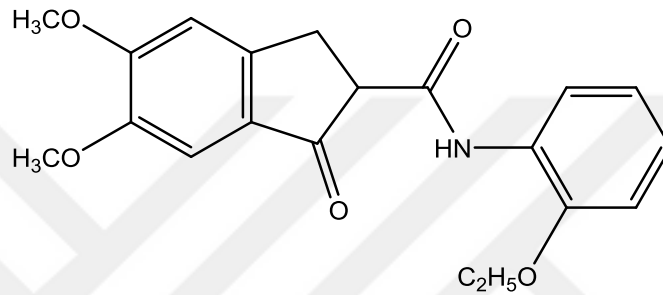
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil ester i (1.2 mmol, 0.3 g) ve 2-metoksianilin (1.2 mmol, 0.147 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon özeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %60 verimle beyaz renkli katı 18 no’lu bileşik elde edildi. Bileşiğın erime derecesi 178-180 °C’dir.



Şekil 3.21. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-metoksi-fenil)-amit (18)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-etoksi-fenil)-amit (19)

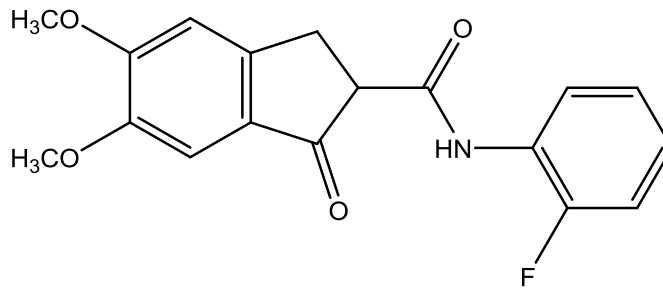
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil esterini (1.2 mmol, 0.3 g) ve 2-etoksianilin (1.2 mmol, 0.164 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %52 verimle beyaz renkli katı 19 no'lu bileşik elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 190-192 °C'dir.



Şekil 3.22. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-etoksi-fenil)-amit (19)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-floro-fenil)-amit (20)

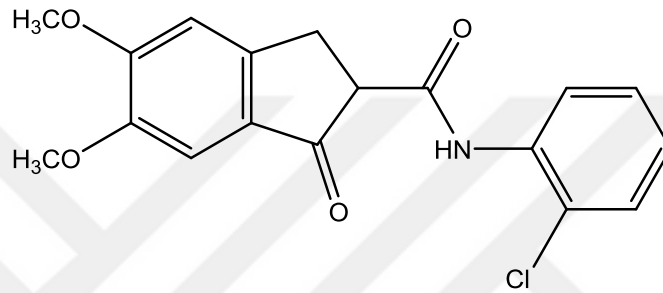
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil esterini (1.2 mmol, 0.3 g) ve 2-floroanilin (1.2 mmol, 0.133 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün sütun kromatografisi ile saflaştırılarak %61 verimle beyaz renkli katı 20 no'lu bileşik elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 165-167 °C'dir.



Şekil 3.23. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-floro-fenil)-amit (20)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-kloro-fenil)-amit (21)

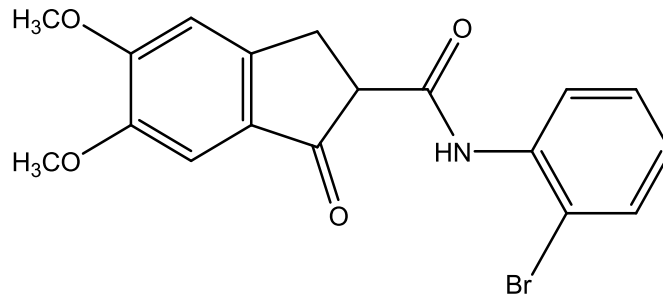
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil esteri (1.2 mmol, 0.3 g) ve 2-kloroanilin (1.2 mmol, 0.153 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %40 verimle beyaz renkli katı 21 no'lu bileşik elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 149-152 °C'dir.



Şekil 3.24. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-kloro-fenil)-amit (21)

5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-bromo-fenil)-amit (22)

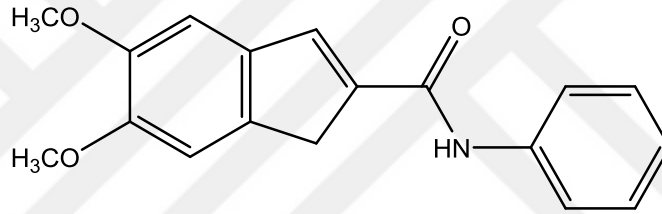
5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit metil esteri (1.2 mmol, 0.3 g) ve 2-bromoanilin (1.2 mmol, 0.206 g) dioksan (3mL) içerisinde karıştırıldı. Reaksiyon tüpü 10 dk; 300 W; 170 °C sıcaklık; 15 psi basınç altında mikrodalga ışınına maruz bırakıldı. Reaksiyon çözeltisi alçak basınç altında damıtılarak ortamdan uzaklaştırıldı. Ham ürün etanolden kristallendirilerek %21 verimle beyaz renkli katı 22 no'lu bileşik elde edildi. Bileşiğin erime derecesi 178-180 °C'dir.



Şekil 3.25. 5,6-Dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asit (2-bromo-fenil)-amit (22)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit fenilamit (23)

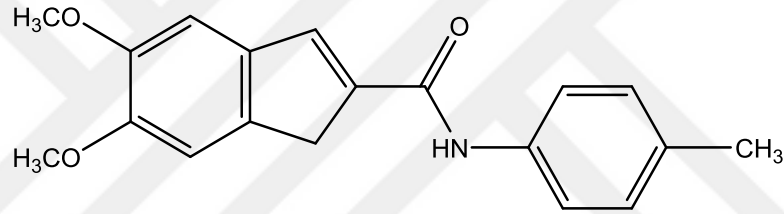
1 No'lu bileşiğin (0.64 mmol, 0.2g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (0.96 mmol, 0.035 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanolden kristallendirilerek %93 verimle 23 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.26. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit fenilamit (23)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit p-tolilamit (24)

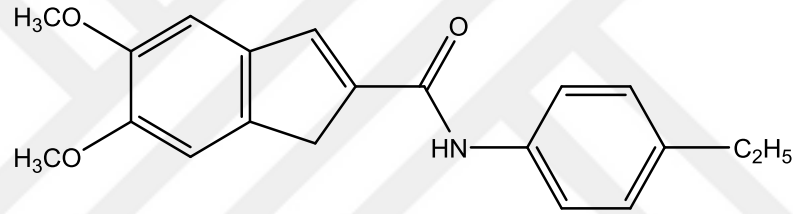
2 No'lu bileşğin (0.57 mmol, 0.185 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (0.85 mmol, 0.032 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %67 verimle 24 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.27. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit p-tolilamit (24)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-etil-fenil)-amit (25)

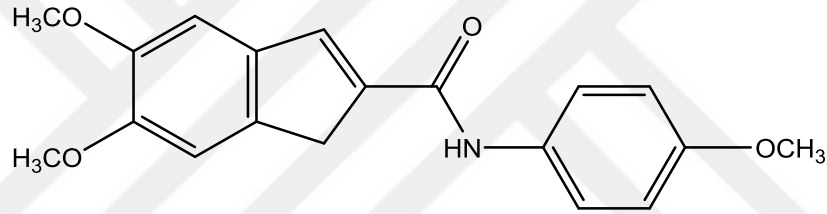
3 No'lu bileşiğin (0.62 mmol, 0.209 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (0.93 mmol, 0.035 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %72 verimle 25 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.28. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-etil-fenil)-amit (25)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-metoksi-fenil)-amit (26)

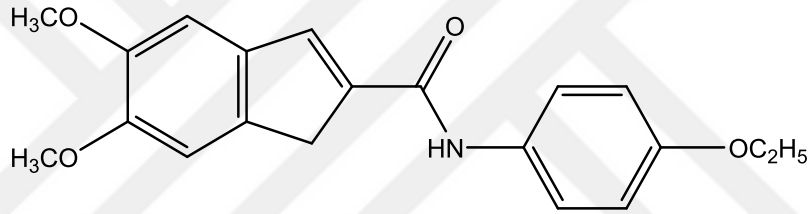
4 No'lu bileşiğin (0.36 mmol, 0.123 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (0.54 mmol, 0.02 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanolden kristallendirilerek %60 verimle 26 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.29. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-metoksi-fenil)-amit (26)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-etoksi-fenil)-amit (27)

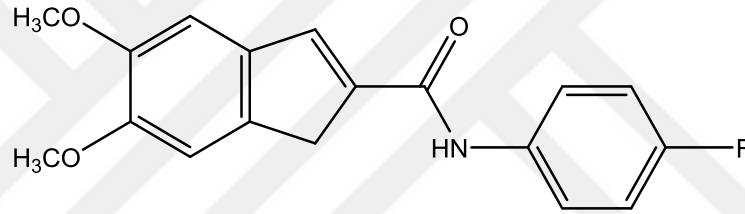
5 No'lu bileşiğin (0.7 mmol, 0.250 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (1.05 mmol, 0.039 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %47 verimle 27 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.30. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-etoksi-fenil)-amit (27)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-floro-fenil)-amit (28)

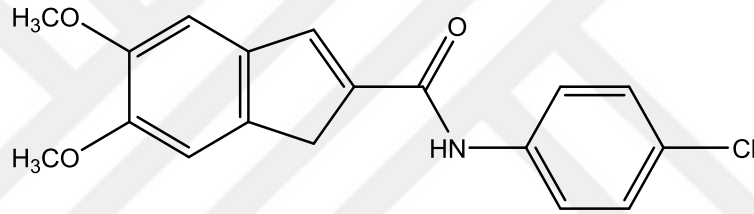
6 No'lu bileşiğin (0.45 mmol, 0.147 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (0.67 mmol, 0.025 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %80 verimle 28 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.31. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-floro-fenil)-amit (28)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-kloro-fenil)-amit (29)

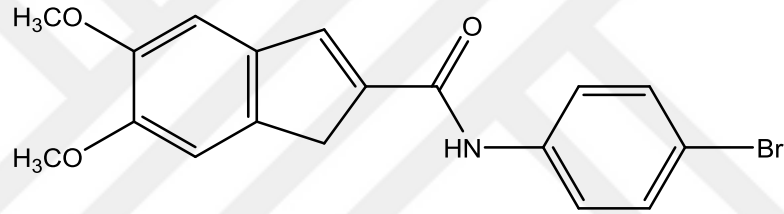
7 No'lu bileşiğin (0.43 mmol, 0.149 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (0.64 mmol, 0.024 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %71 verimle 29 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.32. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-kloro-fenil)-amit (29)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-bromo-fenil)-amit (30)

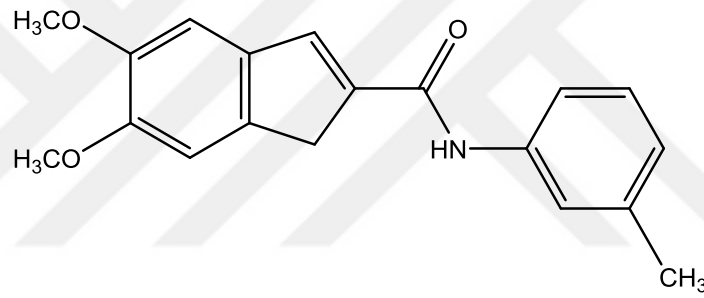
8 No'lu bileşiğin (0.43 mmol, 0.166 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (0.64 mmol, 0.024 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %70 verimle 30 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.33. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (4-bromo-fenil)-amit (30)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit m-tolilamit (31)

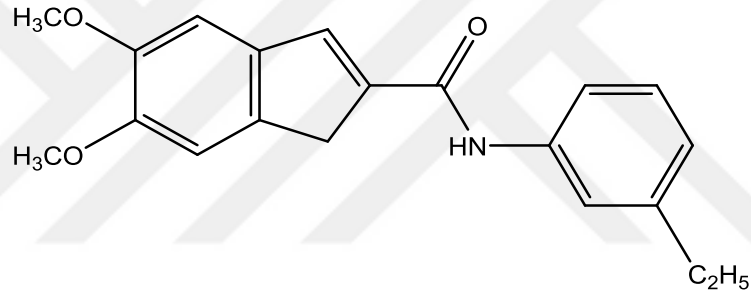
9 No'lu bileşiğin (0.34 mmol, 0.111 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (0.51 mmol, 0.019 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %50 verimle 31 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.34. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit m-tolilamit (31)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-etil-fenil)-amit (32)

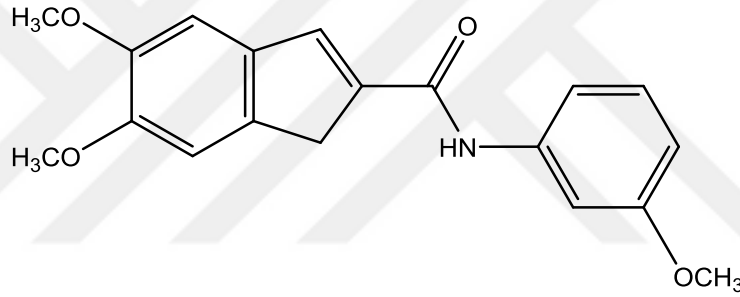
10 No'lu bileşiğin (0.42 mmol, 0.142 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (0.63 mmol, 0.024 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, çözücüsü uçurulduktan sonra elde edilen katı, metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanolden kristallendirilerek %55 verimle 32 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.35. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-etil-fenil)-amit (32)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-metoksi-fenil)-amit (33)

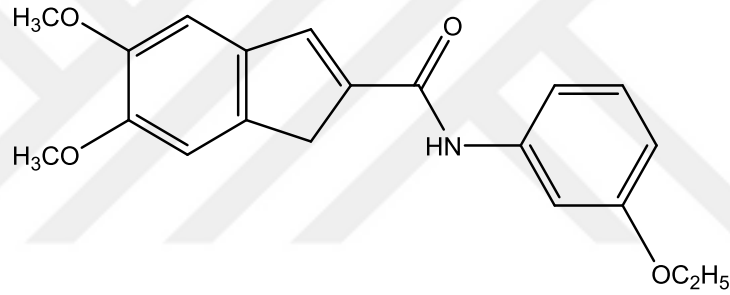
11 No'lu bileşiğin (0.63 mmol, 0.218 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (0.94 mmol, 0.036 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %35 verimle 33 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.36. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-metoksi-fenil)-amit (33)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-etoksi-fenil)-amit (34)

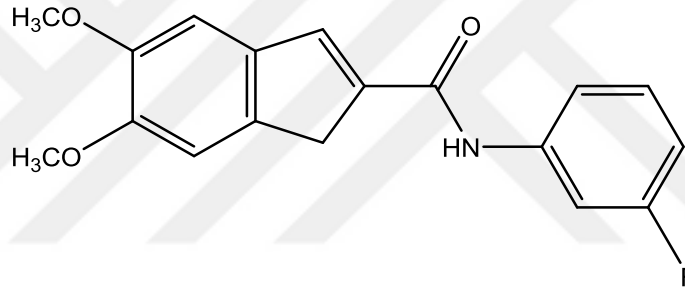
12 No'lu bileşiğin (0.61 mmol, 0.216 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (0.91 mmol, 0.034 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %45 verimle 34 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.37. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-etoksi-fenil)-amit (34)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-floro-fenil)-amit (35)

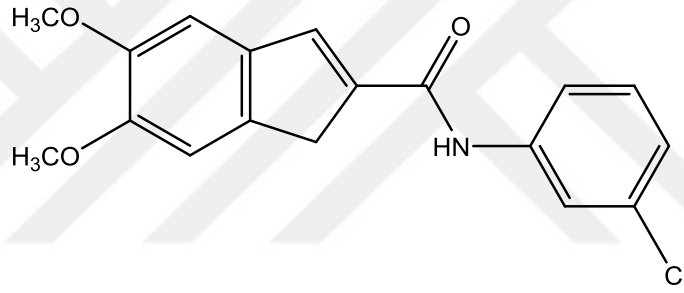
13 No'lu bileşiğin (0.83 mmol, 0.275 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (1.24 mmol, 0.047 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %32 verimle 35 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.38. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-floro-fenil)-amit (35)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-kloro-fenil)-amit (36)

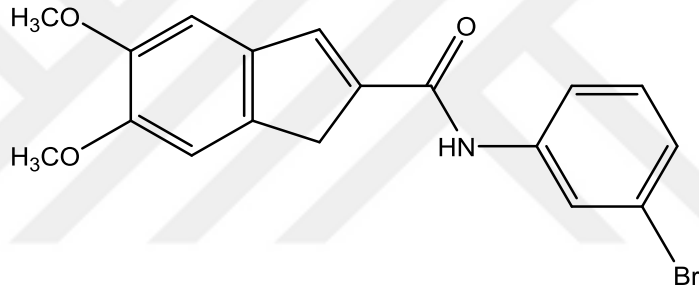
14 No'lu bileşiğin (1,25 mmol, 0.434 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (1.87 mmol, 0.071 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %30 verimle 36 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.39. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-kloro-fenil)-amit (36)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-bromo-fenil)-amit (37)

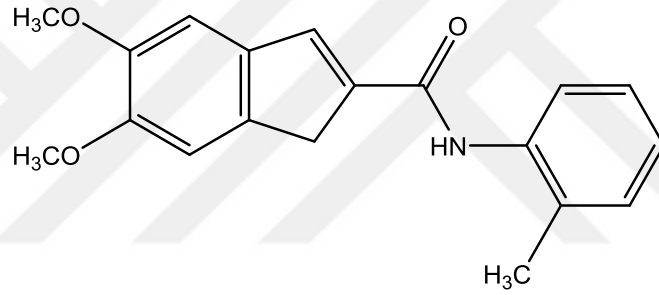
15 No'lu bileşiğin (1.13 mmol, 0.442 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (1.70 mmol, 0.064 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %34 verimle 37 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.40. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (3-bromo-fenil)-amit (37)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit o-tolilamit (38)

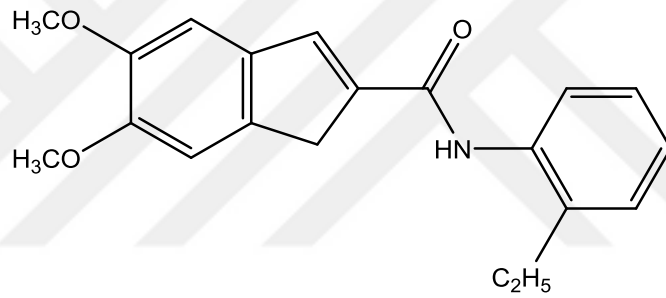
16 No'lu bileşiğin (1.26 mmol, 0.412 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (1.89 mmol, 0.071 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %48 verimle 38 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.41. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit o-tolilamit (38)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-etil-fenil)-amit (39)

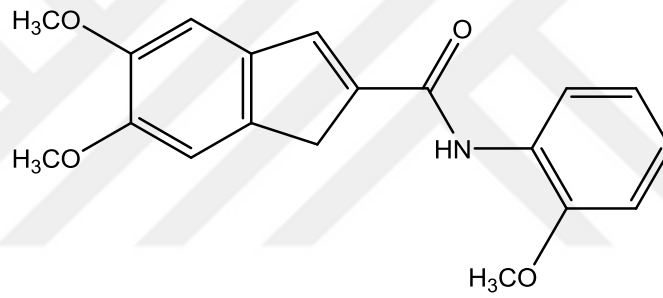
17 No'lu bileşiğin (0.97 mmol, 0.330 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (1.45 mmol, 0.054 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %42 verimle 39 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.42. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-etil-fenil)-amit (39)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-metoksi-fenil)-amit (40)

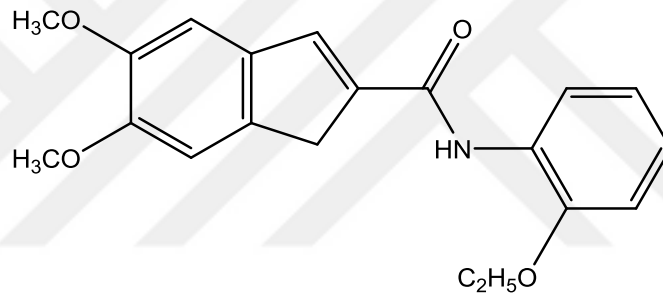
18 No'lu bileşiğin (1.42 mmol, 0.487 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (2.13 mmol, 0.08 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanolden kristallendirilerek %47 verimle 40 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.43. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-metoksi-fenil)-amit (40)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-etoksi-fenil)-amit (41)

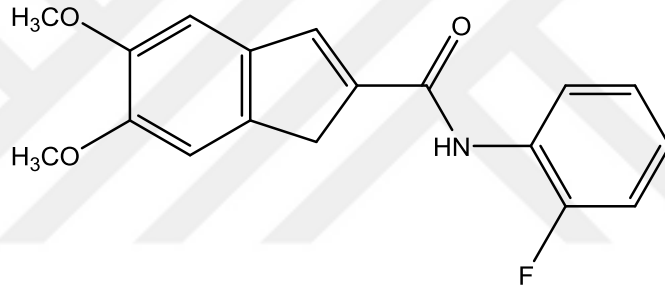
19 No'lu bileşiğin (1.14 mmol, 0.408 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (1.71mmol, 0.064 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %45 verimle 41 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.44. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-etoksi-fenil)-amit (41)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-floro-fenil)-amit (42)

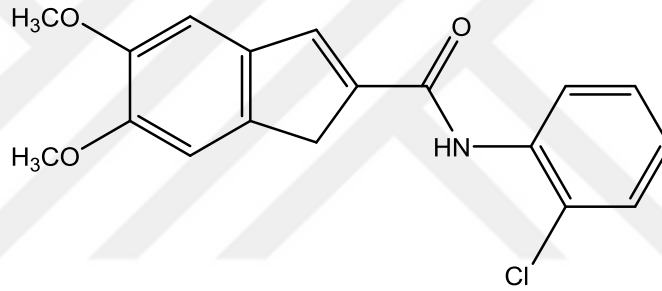
20 No'lu bileşiğin (1.12 mmol, 0.370 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (1.68 mmol, 0.063 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %38 verimle 42 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.45. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-floro-fenil)-amit (42)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-kloro-fenil)-amit (43)

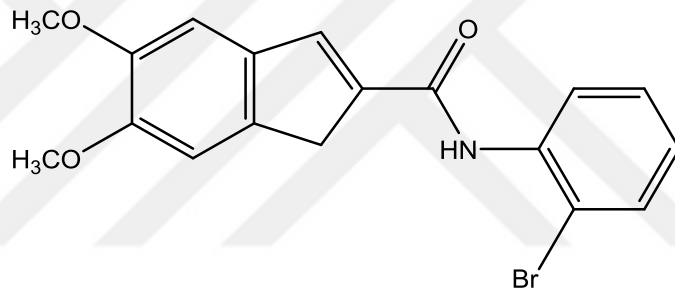
21 No'lu bileşiğin (0.99 mmol, 0.345 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (1.485 mmol, 0.056 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %41 verimle 43 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.46. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-kloro-fenil)-amit (43)

5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-bromo-fenil)-amit (44)

22 No'lu bileşiğin (1.64 mmol, 0.641 g) tetrahidrofuran-metanol (4 mL-0.4 mL) karışımı içerisindeki çözeltisine 0 °C'de NaBH₄ (2.46 mmol, 0.093 g) ilave edilerek reaksiyon 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon çözücüsü ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra ortama HCl'nin sudaki çözeltisi eklenerek 10 dk karıştırıldı. Reaksiyon karışımı kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup, organik çözücü uçurulduktan sonra elde edilen katı metanolde çözülerek katalitik miktar PTSA ile 25 dk kaynatıldı. Metanol uzaklaştırıldıktan sonra oluşan ham katı, önce suyla yıkanıp sonra kloroform ile ekstre edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Elde edilen katı etanol-den kristallendirilerek %45 verimle 44 no'lu beyaz katı bileşik elde edildi.



Şekil 3.47. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksilik asit (2-bromo-fenil)-amit (44)

3.2. Biyoaktivite Çalışmaları

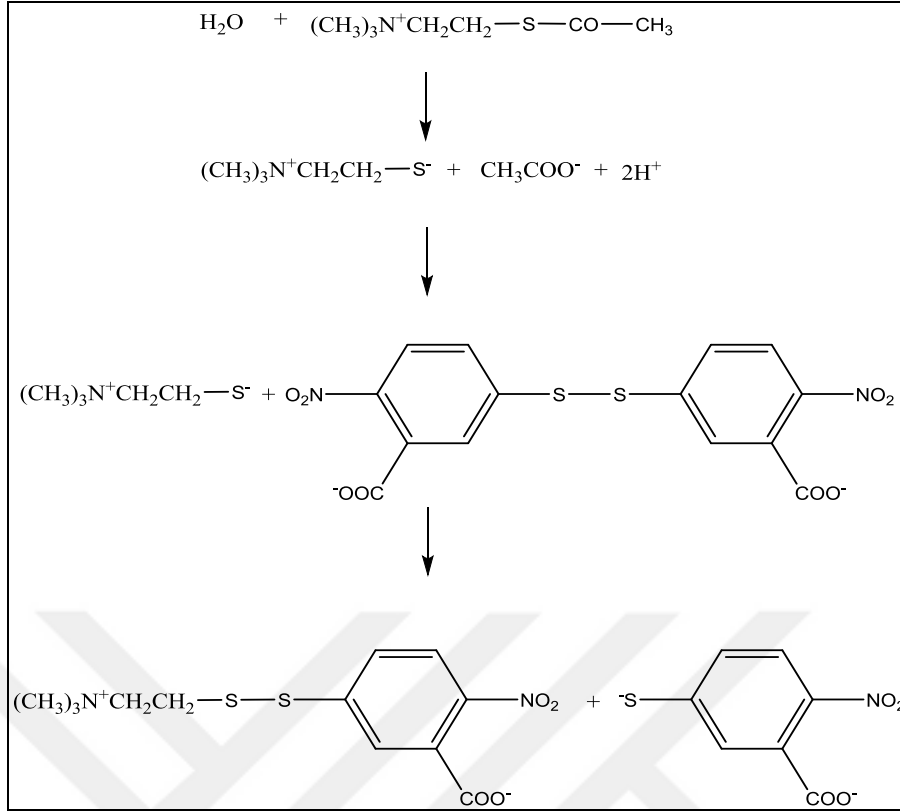
3.2.1. Aktivite Çalışmalarında Kullanılan Kimyasallar

Aktivite çalışmalarında kullanılan asetilkolinesteraz (AChE, E.C.3.1.1.7), bütilkolinesteraz (BuChE, E.C.3.1.1.8), 5,5-ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB), asetiltiyokolin iyodür (ATCI) ve bütiltiyokolin iyodür (BTCl), tiyoflavin T (ThT), kurkumin ve 1,1-difenil-2-pikril-hidrazil (DPPH[•]) Sigma-Aldrich firmasından; Donepezil hidroklorür, hekzafloro-2-propanol (HFIP), Amiloit β_{42} protein örnekleri, metal şelasyon kapasitesi ölçümünde kullanılan CuSO₄ (bakır sülfat), FeSO₄ (demir sülfat) ve ZnSO₄ (çinko sülfat) Merck firmasından temin edilmiştir.

3.2.2. Aktivite Çalışmalarında Kullanılan Yöntemler

3.2.2.1. Kolinesteraz İnhibisyonunun Kolorimetrik Yöntemle Tayini (Ellman Metodu)

Yöntem, 405 nm absorbands değerindeki değişikliklerin ölçülmesi temeline dayanmaktadır. Bu metod ilk olarak 1961 yılında Ellman ve arkadaşları tarafından açıklanmıştır. Ellman yönteminde asetilkolinin oksidasyonunun yerine tiyoesteri olan asetiltiyokolin kullanılır. Asetilkolinesteraz asetiltiyokolini, tiyokolin ve asetat haline hidroliz eder. Oluşan tiyokolin ise reajan olarak kullanılan DTNB'yi 405 nm'de absorbands veren nitrobenzoata dönüştürür.¹⁶¹



Şekil 3.48. Ellman Yönteminin Reaksiyon Mekanizması

3.2.2.2. AChE ve BuChE İnhibisyon Aktivitesi Ölçümü

Test bileşiklerinin AChE ve BuChE inhibisyon aktiviteleri, ticari olarak temin edilebilen Donepezil hidroklorür bileşiği referans alınarak kolometrik Ellman metodu ile değerlendirildi.¹⁶¹ Test bileşikleri DMSO içinde çözüldü ve sonra farklı konsantrasyonlara Tris tampon çözeltisi (50 mM, pH 8.0) ile seyreltilti. 50 µL Tris tampon çözeltisinden, 125 µL DTNB (3 mM) çözeltisinden, 0.2 U/mL konsantrasyondaki enzim (AChE veya BuChE) çözeltisinden 25 µL, 0.09, 0.195, 0.39, 0.78, 3.13, 12.5 ve 50 µg/mL gibi 7 farklı konsantrasyonda hazırlanan inhibitör bileşiğinden 25 µL kuyucuklara eklenerek oluşan karışım 37 °C’ de 15 dk inkübasyona bırakıldı. 15 dakikalık inkübasyonun ardından her bir kuyucuğa 25 µL hacimde 15 mM konsantrasyonda substrat (ATCI veya BTCl) çözeltisinden ilave edildi. Reaksiyon karışımlarının absorbansları 412 nm’de mikropate okuyucu (Bio-Tek ELx800, USA) yardımıyla her 45 saniyede bir ölçüm alınmak suretiyle okutuldu. Yapılan bu işlem her bir plak için üçer kez tekrarlan-

dı. Deney sonuçları ortalama standart sapmaları ile birlikte çalışmada sunuldu. Test bileşiklerinin %50 inhibe edici konsantrasyon değerleri (IC_{50}), ölçümler ve hesaplamalar GraphPad Prism yazılımı kullanılarak değerlendirildi. 1-22 no'lu bileşiklerin IC_{50} (μM) değerleri ve enzim selektiviteleri Tablo 3.1'de, 23-44 no'lu bileşiklerin IC_{50} (μM) değerleri ve enzim selektiviteleri Tablo 3.2'de gösterilmiştir.



Tablo 3.1. Bileşiklerin Antikolinesteraz, A β ₄₂ Agregasyon İnhibisyonu ve DPPH Radikal Giderici Aktivite

	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ (μM)±SD		AChE ^c Selektivitesi	A β ₄₂ İnhibisyonu ^{d,e} (%)	DPPH Radikal Giderici Aktivite IC ₅₀ (μg/mL) ^e
				AChE ^{a,e}	BuChE ^{b,e}			
1	H	H	H	0.92±0.069	3.15±0.002	3.4	14.3±1.9	61.28 ± 0.81
2	CH ₃	H	H	0.84±0.017	2.50±0.116	3.2	26.8±2.2	67.82 ± 1.60
3	C ₂ H ₅	H	H	0.65±0.058	2.96±0.0459	4.6	32.1±1.8	76.15 ± 2.43
4	OCH ₃	H	H	0.53±0.14	2.90±0.127	5.5	34.5±2.5	49.47 ± 1.93
5	OC ₂ H ₅	H	H	0.58±0.072	2.61±0.04	4.5	40.8±0.6	48.16 ± 1.12
6	F	H	H	0.11±0.146	2.65±0.093	24.1	45.4±1.2	54.96 ± 2.22
7	Cl	H	H	0.50±0.097	4.40±0.066	8.8	38.2±1.7	56.76 ± 0.73
8	Br	H	H	0.14±0.174	3.66±0.012	26.1	47.6±0.8	72.14 ± 2.00
9	H	CH ₃	H	0.77±0.061	2.24±0.39	2.9	19.1±2.9	55.83 ± 1.21
10	H	C ₂ H ₅	H	0.67±0.097	2.98±0.03	4.4	27.4±3.3	64.11 ± 2.03
11	H	OCH ₃	H	0.54±0.141	2.10±0.015	3.9	30.2±3.9	38.94 ± 1.39
12	H	OC ₂ H ₅	H	0.78±0.134	3.87±0.042	5.0	28.3±2.3	44.89 ± 1.75
13	H	F	H	0.247±0.064	2.25±0.15	9.1	38.7±2.7	58.11 ± 2.30
14	H	Cl	H	0.47±0.143	2.24±0.0093	4.8	37.4±3.4	76.32 ± 1.67
15	H	Br	H	0.33±0.089	2.43±0.11	7.4	31.9±2.5	58.88 ± 1.42
16	H	H	CH ₃	0.36±1.354	3.06±0.63	8.5	40.3±1.6	43.74 ± 1.25
17	H	H	C ₂ H ₅	0.86±0.312	6.29±0.257	7.3	21.8±3.8	55.00 ± 0.93
18	H	H	OCH ₃	0.7±0.074	4.81±0.048	6.9	25.6±1.5	45.76 ± 1.12
19	H	H	OC ₂ H ₅	0.77±0.119	6.62±0.187	8.6	38.1±2.9	63.67 ± 2.01
20	H	H	F	0.08±1.813	3.21±0.104	40.1	55.3±0.9	75.68 ± 1.78
21	H	H	Cl	0.30±0.383	7.1±0.131	23.7	40.4±1.1	65.92 ± 0.72
22	H	H	Br	0.12±0.635	3.4±0.078	28.3	52.8±0.4	65.44 ± 2.14
Donepezil				0.042±0.041	0.54±0.017	12.9		
Kurkumin							42.3±2.6	
Troloks								20.87 ± 0.40
α -Tokoferol								31.74 ± 0.25

^a AChE için %50 İnhibe Edici Konsantrasyonu

^b BuChE için %50 İnhibe Edici Konsantrasyonu

^c AChE için Seçicilik = IC₅₀ (BuChE)/IC₅₀ (AChE)

^d Test Edilen İnhibitörlerin (25 μM) Kendiliğinden Oluşan A β ₄₂ (25 μM) Agregasyonunu İnhibe Etme Yüzdesi

^e Birbirinden Bağımsız Üç Kez Tekrar Edilen Deneylerdeki ± ile İfade Edilen Standart Sapmalar

Tablo 3.2. Bileşiklerin Antikolinesteraz, A β ₄₂ Agregasyon İnhibisyonu ve DPPH Radikal Giderici Aktivite

Bileşik	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ (μM)±SD	BuChE ^c Selektivitesi	A β ₄₂ İnhibisyonu ^{d,e} (%)	DPPH Radikal Giderici Aktivite % İnh ^{e,f}
				AChE ^{a,e}	BuChE ^{b,e}		
23	H	H	H	6.42±1.685	1.23±0.125	5.2	34.6±0.1
24	CH ₃	H	H	4.17±0.207	1.45±0.07	2.9	40.3±1.4
25	C ₂ H ₅	H	H	5.16±3.158	1.48±0.12	3.5	31.5±2.5
26	OCH ₃	H	H	6.47±0.33	5.07±0.103	1.3	5.4±0.7
27	OC ₂ H ₅	H	H	5.27±0.127	3.78±0.042	1.4	9.8±1.9
28	F	H	H	3.69±0.08	1.38±0.012	2.7	42.5±2.2
29	Cl	H	H	3.85±0.141	2.8±0.41	1.4	30.3±3.7
30	Br	H	H	3.17±0.105	2.64±0.01	1.2	33.4±1.1
31	H	CH ₃	H	4.45±0.197	2.05±0.059	2.2	12.7±1.3
32	H	C ₂ H ₅	H	4.63±0.007	4.9±0.47	0.9	8.4±2.7
33	H	OCH ₃	H	4.5±0.197	3.05±0.112	1.5	13.8±1.5
34	H	OC ₂ H ₅	H	5.87±1.332	2.41±0.19	2.4	22.6±2.7
35	H	F	H	2.86±0.172	2.23±0.121	1.3	26.9±1.0
36	H	Cl	H	2.29±0.574	3.49±0.068	0.7	10.1±2.8
37	H	Br	H	4.34±0.1	5.57±0.27	0.8	3.8±3.1
38	H	H	CH ₃	3.51±0.022	1.28±0.059	2.7	46.4±4.0
39	H	H	C ₂ H ₅	3.50±3.568	1.72±0.13	2.0	37.6±0.3
40	H	H	OCH ₃	3.95±0.06	3.71±0.125	1.1	14.8±2.7
41	H	H	OC ₂ H ₅	4.87±0.038	4.32±0.072	1.1	11.3±3.1
42	H	H	F	2.33±0.021	1.08±0.011	2.2	50.3±2.4
43	H	H	Cl	1.33±0.062	1.27±0.032	1.0	45.7±3.5
44	H	H	Br	3.02±0.072	1.09±0.31	2.8	48.2±0.8
Donepezil				0.042±0.041	0.54±0.017	0.1	-
Kurkumin							42.3±2.6
Troloks							96.1 ± 3.719
α-Tokoferol							79.92 ± 3.254

^a AChE için %50 İnhibe Edici Konsantrasyonu

^b BuChE için %50 İnhibe Edici Konsantrasyonu

^c BuChE için Seçicilik = IC₅₀ (AChE) / IC₅₀ (BuChE)

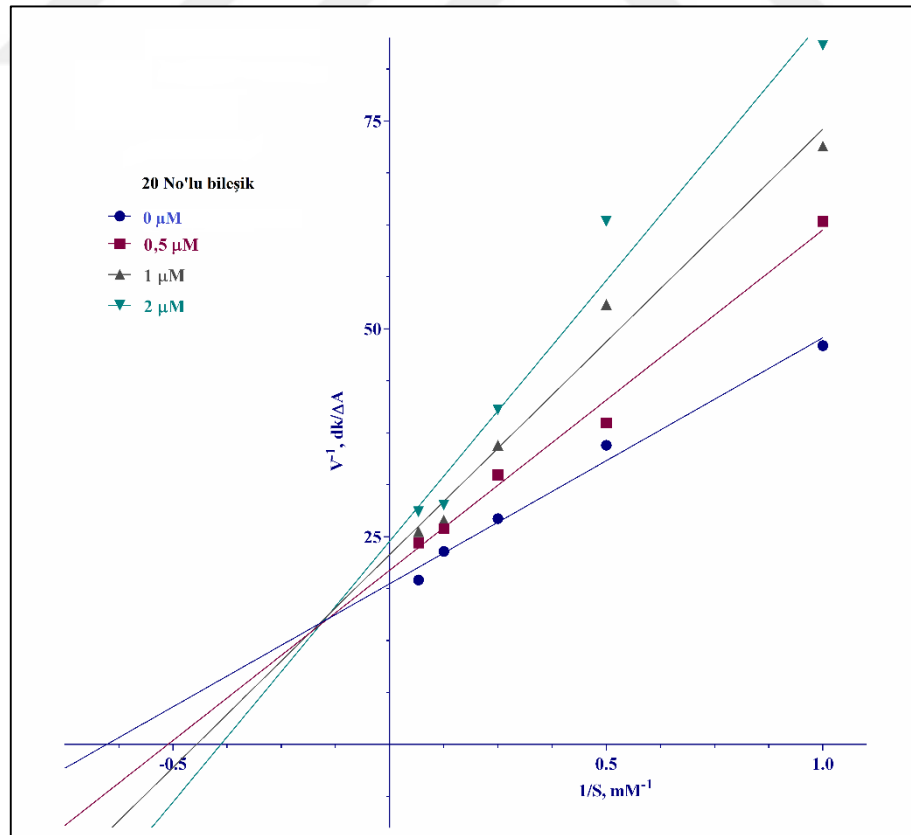
^d Test Edilen İnhibitörlerin (25 μM) Kendiliğinden Oluşan A β ₄₂ (25 μM) Agregasyonunu İnhibe Etme Yüzdesi

^e Birbirinden Bağımsız Üç Kez Tekrar Edilen Deneylerdeki ± ile İfade Edilen Standart Sapmalar

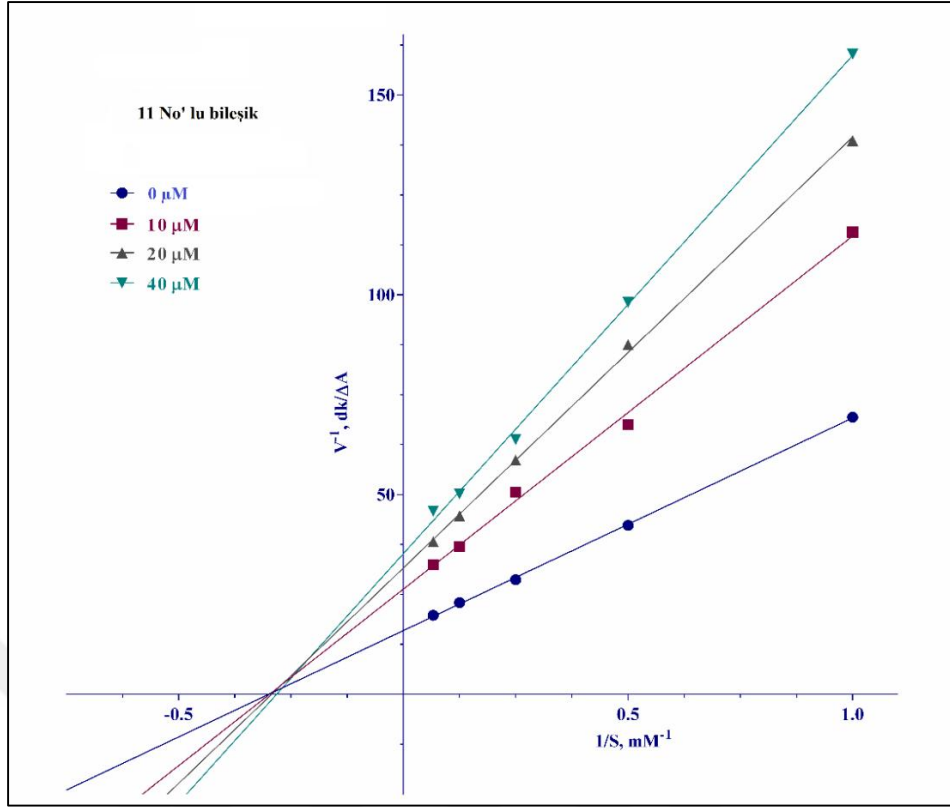
^f 50 μg/mL Konsantrasyonda % İnhibisyon Değerleri

3.2.2.3. Kinetik Çalışmalar

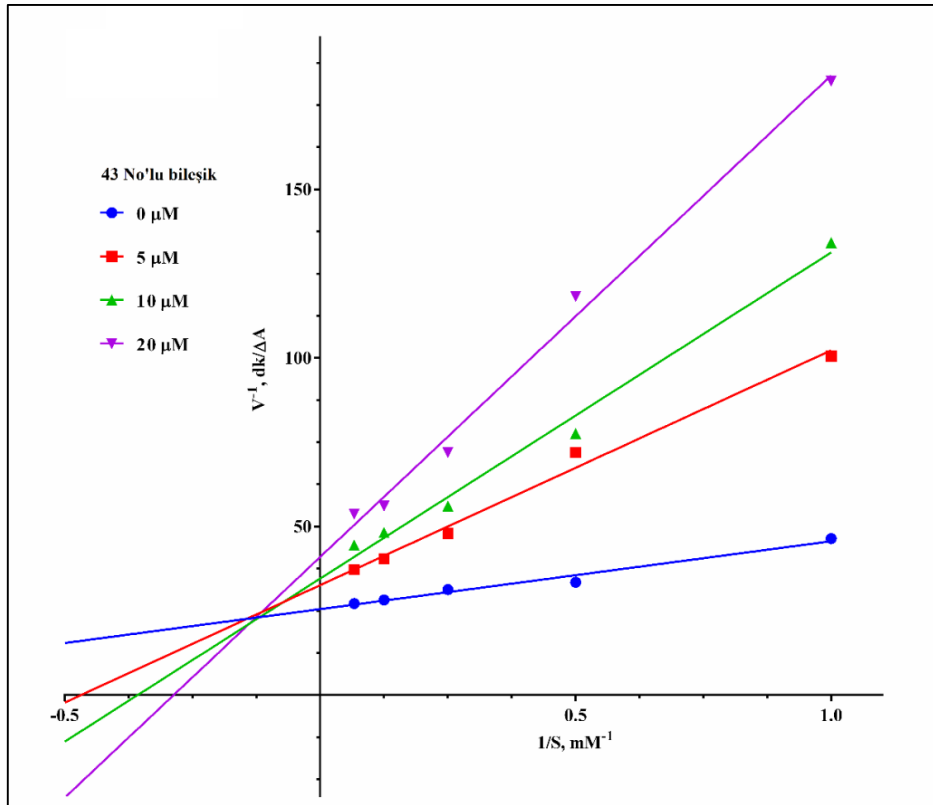
Kinetik çalışmalar için indanon-2-karboksamit serisi içerisinde 11 ve 20 no'lu bileşikler; inden-2-karboksamit serisi içerisinde 42 ve 43 no'lu bileşikler seçildi. Çünkü bu bileşiklerin ilgili enzimlere karşı seri içerisindeki en yüksek inhibitör aktiviteye sahip bileşikler olduğu tespit edildi. Deney inhibitör bileşik olmadan ve indanon türevi inhibitör bileşiklerden 20 no'lu bileşik varlığında AChE için 0.5, 1 ve 2 μM konsantrasyonlarda; 11 no'lu bileşik varlığında BuChE için 10, 20, 40 μM konsantrasyonlarda; inden türevi inhibitör bileşiklerden 43 no'lu bileşik varlığında AChE için 5, 10 ve 20 μM konsantrasyonlarda ve 42 no'lu bileşik varlığında BuChE için 5, 10 ve 20 μM konsantrasyonlarda gerçekleştirilmiştir. Substrat konsantrasyon aralığı ise 0.1–1.5 mM aralığında tutulmuştur. Elde edilen veriler GraphPad Prism programına aktarılarak Lineweaver-Burk eğrisi oluşturulmuştur.¹⁶¹



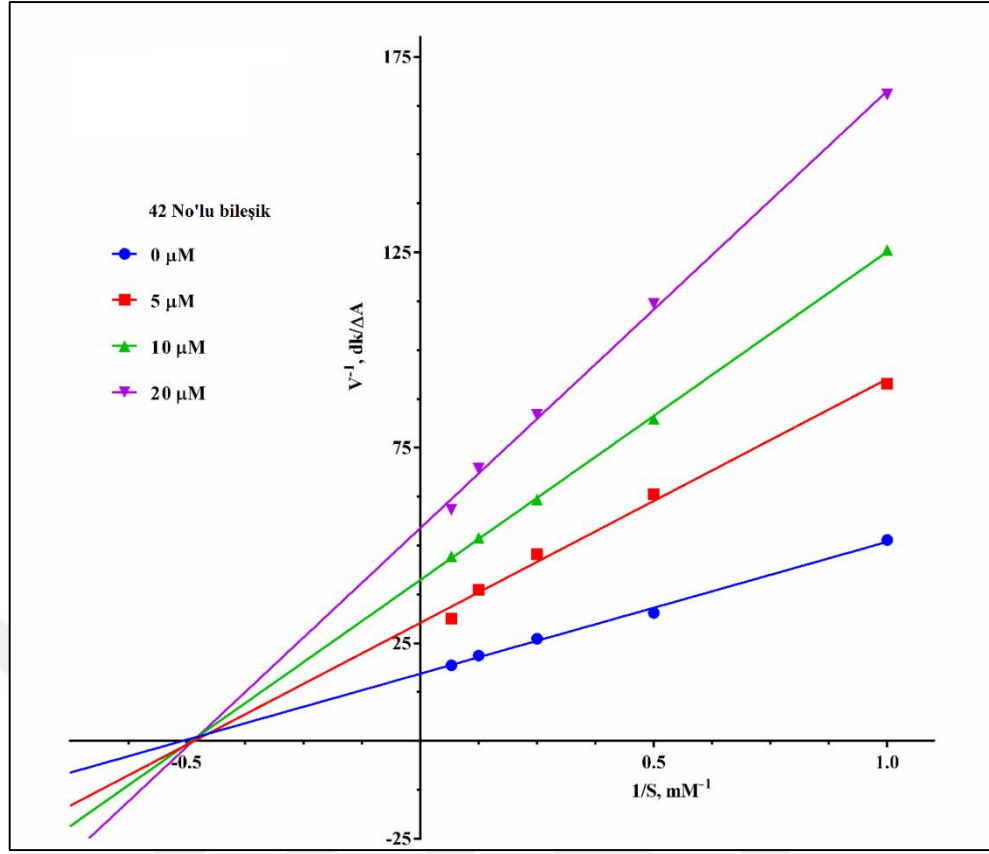
Şekil 3.49. 20 No'lu Bileşiğin AChE için Lineweaver-Burk Grafiği



Şekil 3.50. 11 No'lu Bileşiğin BuChE için Lineweaver-Burk Grafiği



Şekil 3.51. 43 No'lu bileşiğin AChE için Lineweaver-Burk Grafiği



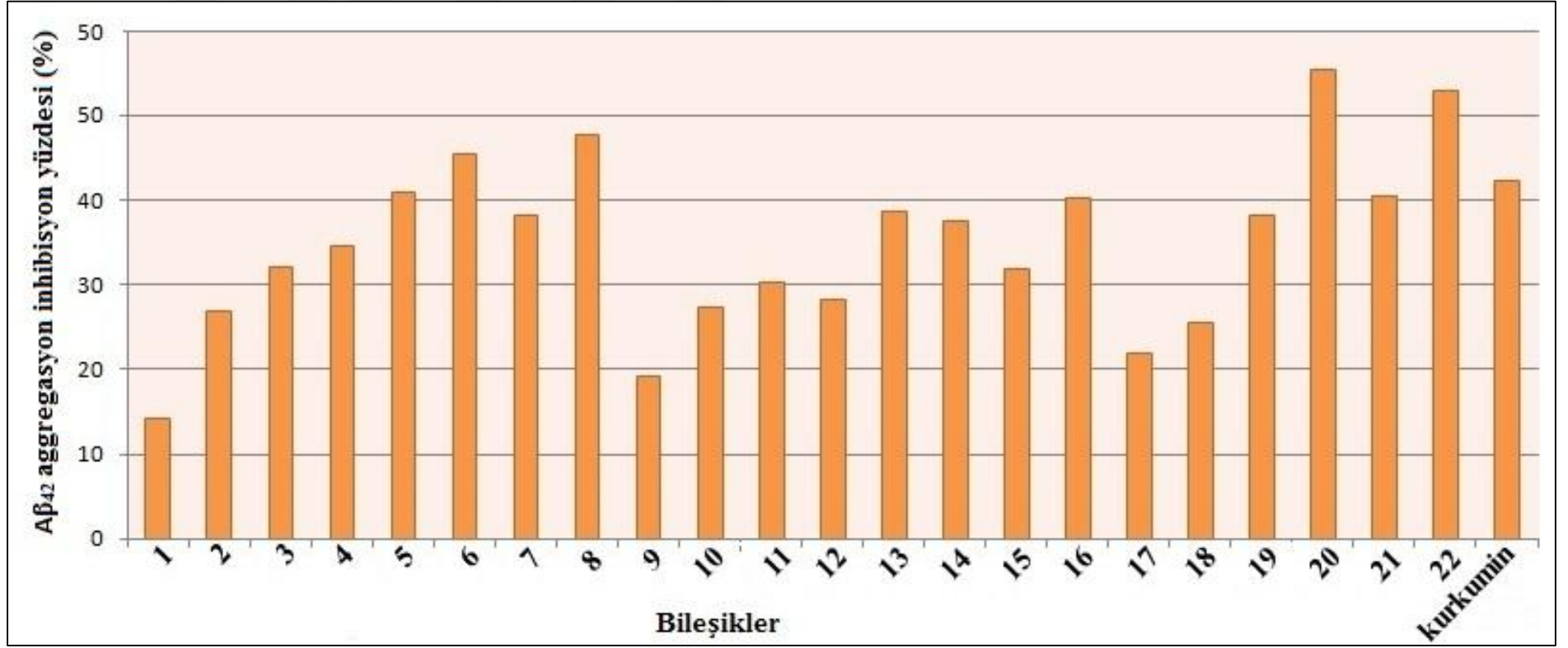
Şekil 3.52. 42 No'lu Bileşiğin BuChE için Lineweaver-Burk Grafiği

3.2.2.4. Aβ₄₂ Agregasyon İnhibisyonu Çalışmaları

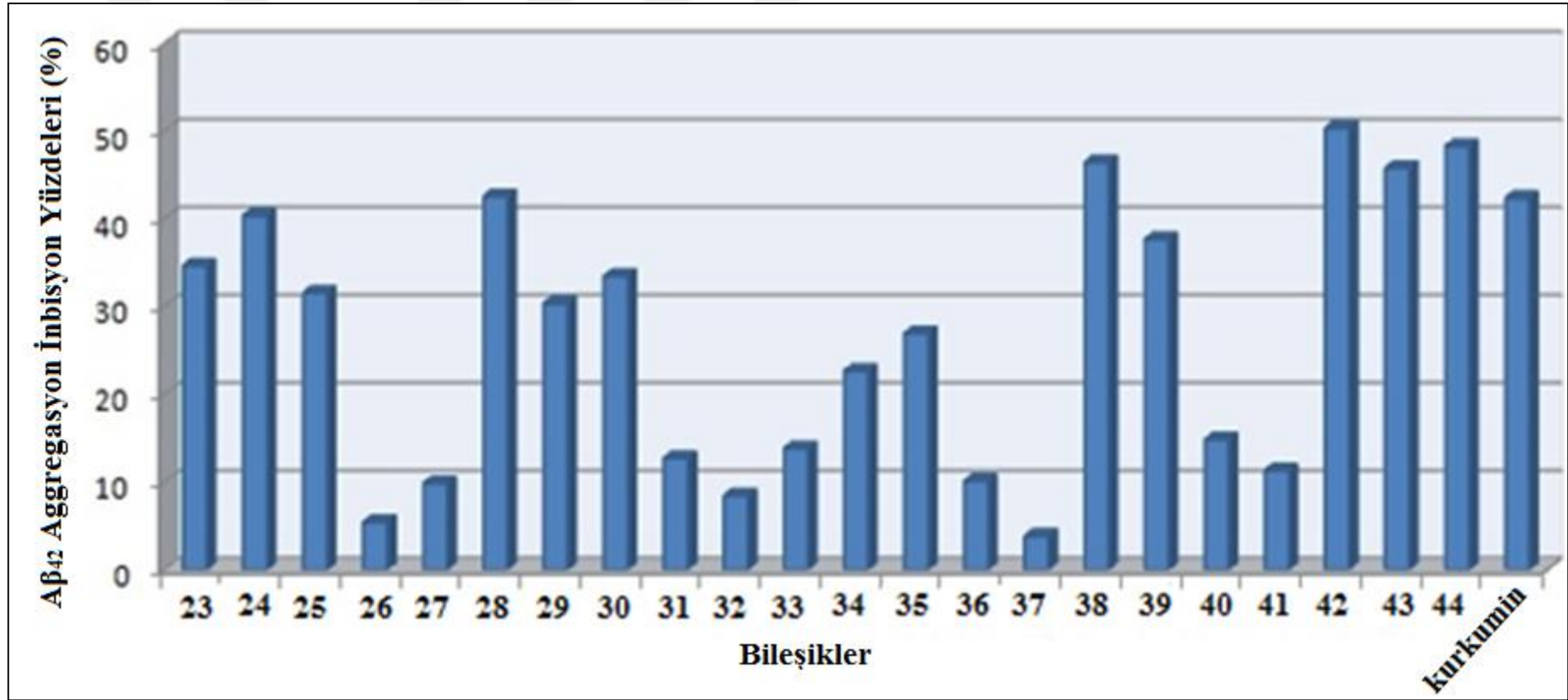
Aβ₄₂ agregasyon inhibisyonu florometrik ölçüme dayanan ThT yöntemi kullanılarak ölçüldü.⁶⁰ Referans bileşik olarak kullanılan kurkumin Aβ₄₂ agregasyonunu inhibe eden doğal bir bileşiktir.¹⁶² Aβ₄₂ örnekleri HFIP (1 mg/mL) içerisinde çözöldü ve 24 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. HFIP ile inkübasyona bırakılan Aβ₄₂ sonuç konsantrasyonu 200 μM olacak şekilde çözöldü. DMSO içerisinde fosfat tamponu (pH 7.4) ile seyreltilen bileşiklerin 10 ile 100 μM arasında değişik konsantrasyonları hazırlandı. Plaktaki hücrelerin içerisine 25 μM konsantrasyondaki Aβ₄₂'den 20 μL, test edilecek bileşiklerden (10-100 μM) 20 μL konularak karanlıkta 37 °C'de herhangi bir uyarıcı kullanılmaksızın 48 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon periyodunun ardından her bir hücre içerisine glisin-NaOH (50 μM, pH: 8) tamponu içinde hazırlanan ThT çözeltisinden (5 μM) 160 μL eklendi. Her bir ölçüm üç kez tekrarlandı. Floresans ölçümleri florimetri (Bio-Tek FLx800, USA) ile sırasıyla eksitasyon ve emisyon dalga boyları

446 nm ile 490 nm’de yapıldı. Floresans değışimi ve inhibitörün oluşturduğu inhibisyon yüzdesi bir sonraki verilecek formülle hesaplandı. % inhibisyon: $[(IF_0 - IF_1) / IF_0] \times 100$, IF_0 ve IF_1 sırasıyla inhibitör yokluğunda ve varlığında $A\beta_{42}$ ’de oluşan floresans değışimini ifade etmektedir.





Şekil 3.53. 1-22 No'lu Bileşiklerin Aβ₄₂ Agregasyon % İnhibisyon Grafiği



Şekil 3.54. 23-44 No'lu Bileşiklerin Aβ₄₂ agregasyon % İnibisyon Grafiği

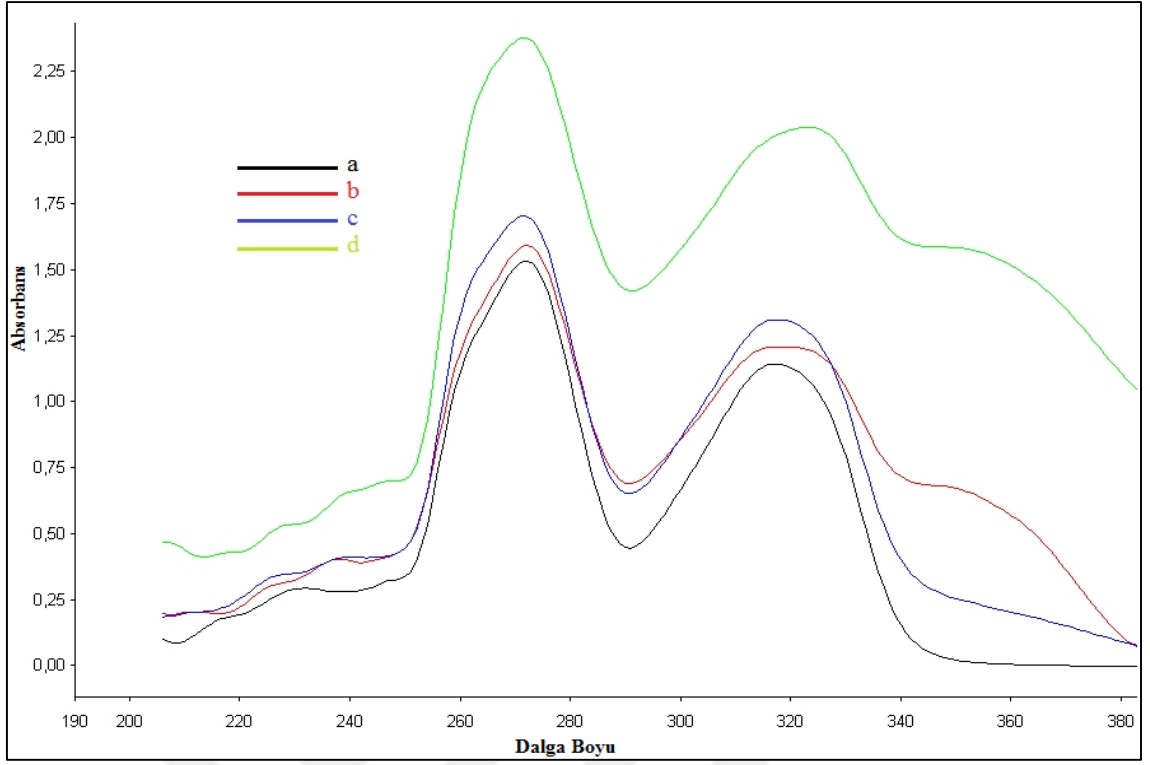
3.2.2.5. Antioksidan Aktivite Tayini

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivitesi DPPH[•] kullanılarak modifiye edilmiş Blois metodu ile tayin edildi.¹⁶³ Herbir hücrede test edilecek bileşiğin (10-60 µg/mL) 210 µL hacimdeki çözeltisi üzerine 70 µL DPPH[•]'nin etanoldeki çözeltisinden (0.1 mM) eklenerek plak 1 dk çalkalandıktan sonra 30 dk karanlıkta ve oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. Bekleme periyodunun sonunda 517 nm'de köre karşılık absorbans değerleri kaydedildi. DPPH[•] radikallerinin absorpsiyonu antioksidanların indirgemeyle azaldığından yüksek radikal temizleyici aktivitede düşük absorbans gözlemlendi. Radikal temizleyici referans bileşik olarak Troloks ve α-tokoferol kullanıldı. İnhibisyon oranı aşağıdaki formülle hesaplandı.

DPPH[•] Radikal Giderici Aktivite (%) = [(Ac-As) / Ac] x 100 (Ac: kontrol grubunun absorbansını, As: örneklerin bulunduğu grubun absorbansını ifade etmektedir.)¹⁶⁴ Aktivite sonuçları Tablo 3.1 ve Tablo 3.2'de gösterilmiştir.

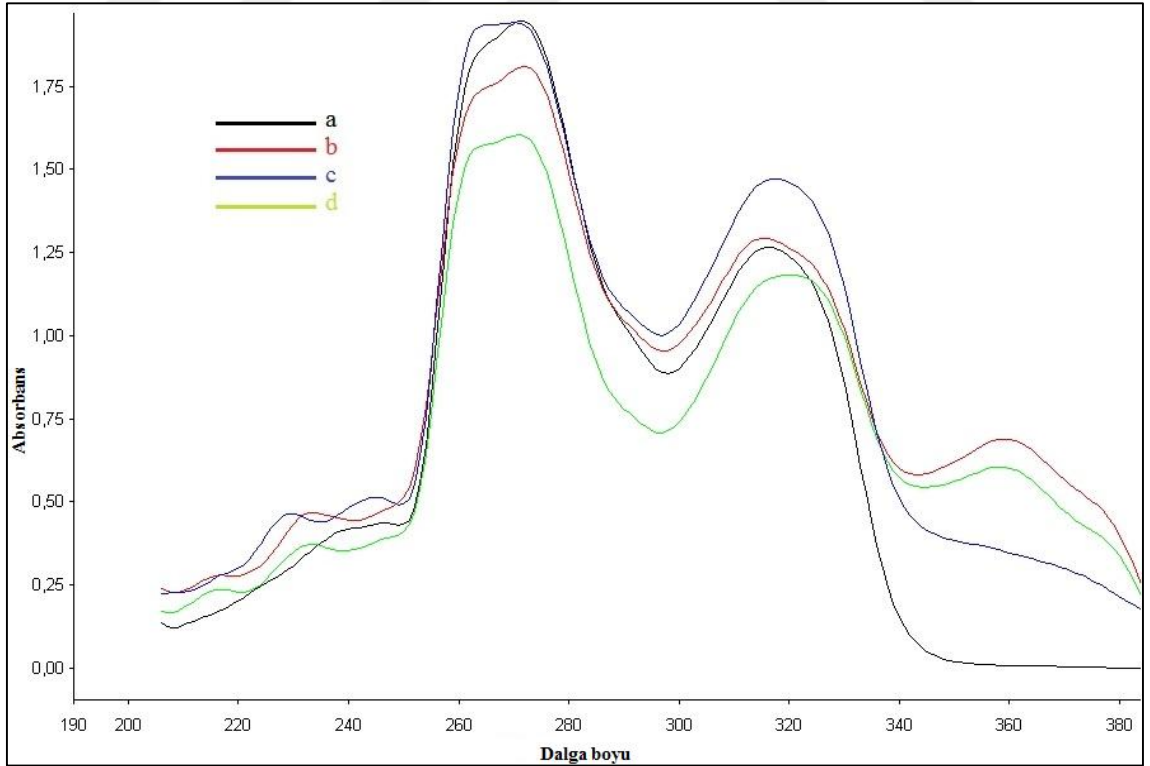
3.2.2.6. Metal Şelasyon Kapasitesinin Spektrofotometrik Ölçümü

Metal şelasyon kapasitesi, kolinesteraz ve Aβ₄₂ inhibisyonu en kuvvetli olan bileşikler için Cu²⁺, Fe²⁺, Zn²⁺ metalleri üzerinde, DMSO içerisinde, oda sıcaklığında, 190-380 nm dalga boyu aralığında UV-görünür bölge spektrofotometresi kullanılarak ölçüldü.^{165, 166} 11, 20 ve 42 no'lu bileşikler CuSO₄, FeSO₄ ve ZnSO₄ yokluğunda ve varlığında 20 dk oda sıcaklığında bekletildikten sonra UV absorbans değerleri 1 cm genişliğindeki kuvartz küvet kullanılarak ölçüldü. Ölçümler reaksiyon karışımının son hacmi (3 mL), test bileşikleri ve metallerin birebir oranda final konsantrasyonları 100 µM olacak şekilde yapıldı.



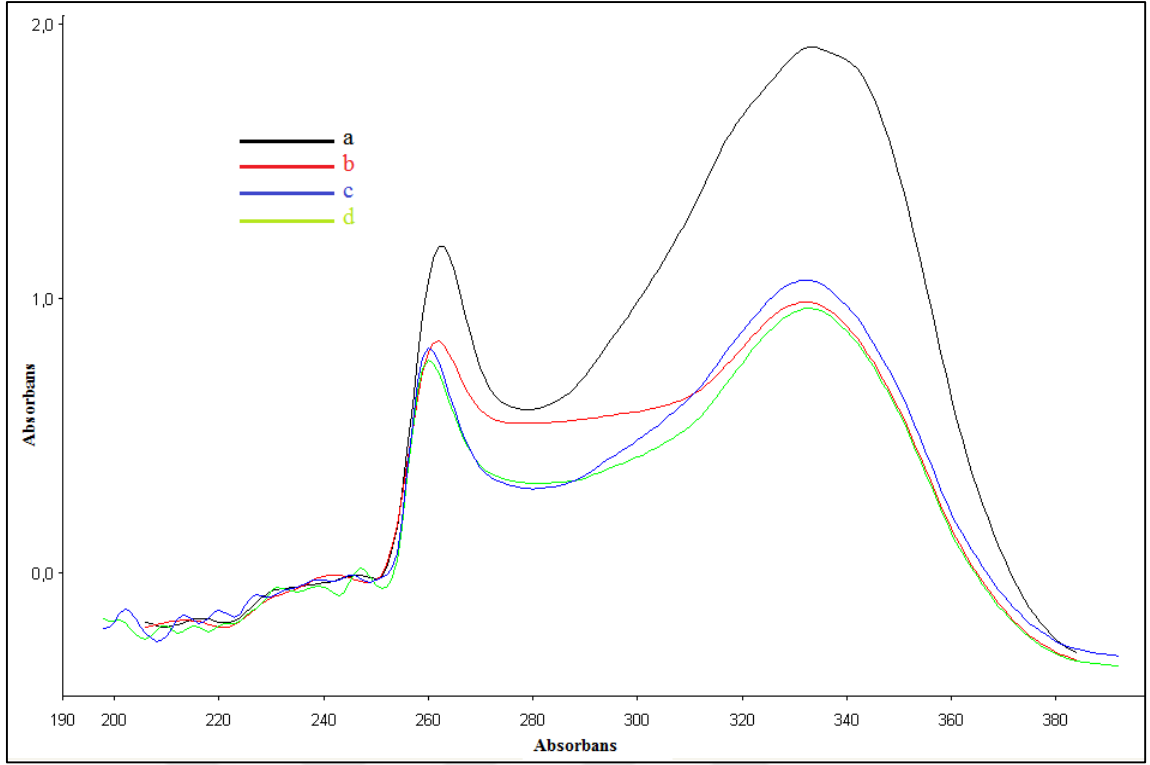
Şekil 3.55. 20 No'lu Bileşimin Metal Şelasyon UV Absorbsiyon Spektrumu

(a) 20 No'lu bileşimin (100 μ M, DMSO içerisinde) metal olmaksızın tek başına vermiş olduğu UV absorbsiyon spektrumu. (b) 20 No'lu bileşimin (100 μ M, DMSO içerisinde) CuSO_4 (100 μ M) ile vermiş olduğu UV absorbsiyon spektrumu. (c) 20 No'lu bileşimin (100 μ M, DMSO içerisinde) FeSO_4 (100 μ M) ile vermiş olduğu UV absorbsiyon spektrumu. (d) 20 No'lu bileşimin (100 μ M, DMSO içerisinde) ZnSO_4 (100 μ M) ile vermiş olduğu UV absorbsiyon spektrumu.



Şekil 3.56. 11 No'lu Bileşimin Metal Şelasyon UV Absorbsiyon Spektrumu

(a) 11 No'lu bileşimin (100 μ M, DMSO içerisinde) metal olmaksızın tek başına vermiş olduğu UV absorbsiyon spektrumu. (b) 11 No'lu bileşimin (100 μ M, DMSO içerisinde) CuSO_4 (100 μ M) ile vermiş olduğu UV absorbsiyon spektrumu. (c) 11 No'lu bileşimin (100 μ M, DMSO içerisinde) FeSO_4 (100 μ M) ile vermiş olduğu UV absorbsiyon spektrumu. (d) 11 No'lu bileşimin (100 μ M, DMSO içerisinde) ZnSO_4 (100 μ M) ile vermiş olduğu UV absorbsiyon spektrumu.



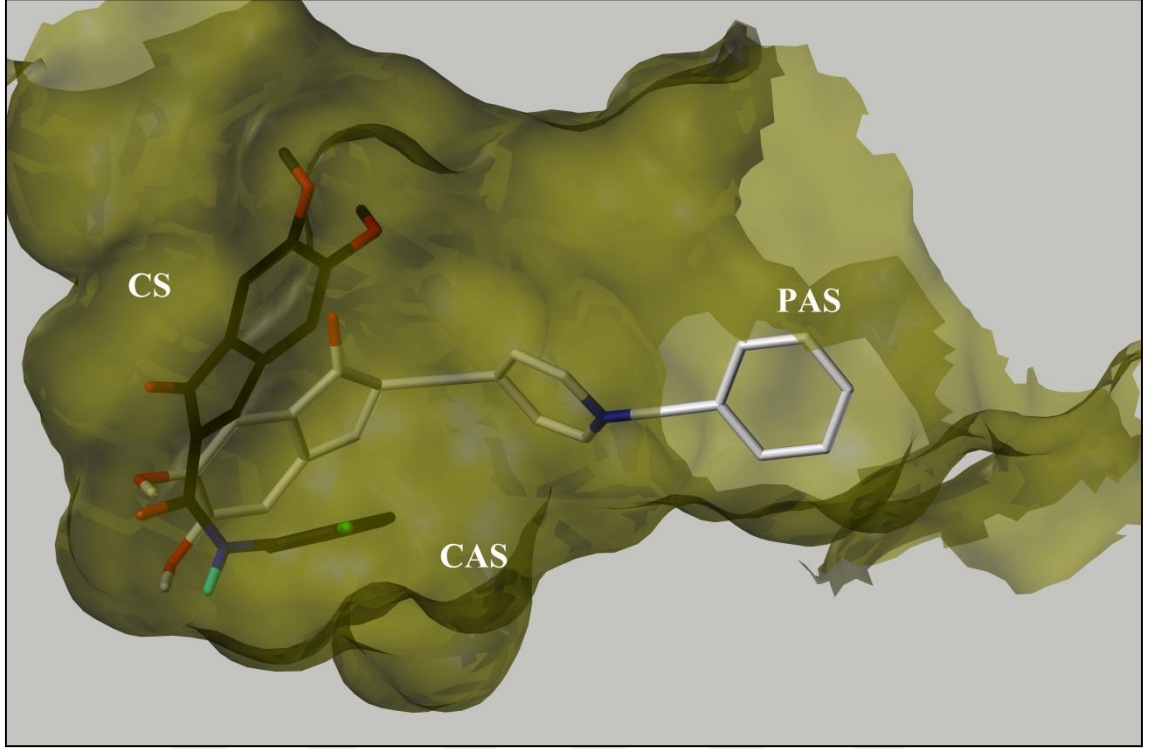
Şekil 3.57. 42 No'lu bileşiğin Metal Şelasyon UV Absorbsiyon Spektrumu

(a) 42 No'lu bileşiğin (100 μ M, DMSO içerisinde) metal olmaksızın tek başına vermiş olduğu UV absorbsiyon spektrumu. (b) 42 No'lu bileşiğin (100 μ M, DMSO içerisinde) CuSO_4 (100 μ M) ile vermiş olduğu UV absorbsiyon spektrumu. (c) 42 No'lu bileşiğin (100 μ M, DMSO içerisinde) FeSO_4 (100 μ M) ile vermiş olduğu UV absorbsiyon spektrumu. (d) 42 No'lu bileşiğin (100 μ M, DMSO içerisinde) ZnSO_4 (100 μ M) ile vermiş olduğu UV absorbsiyon spektrumu.

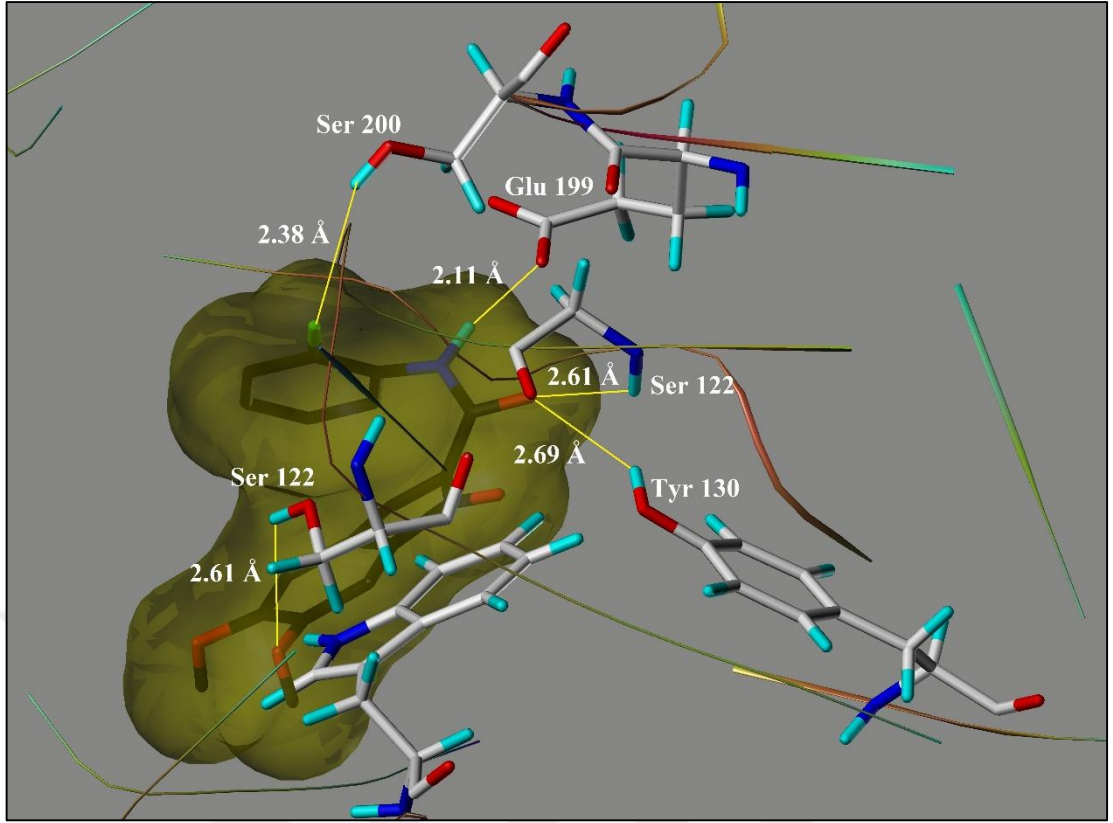
3.2.2.7. Moleküler Modelleme

Moleküler bağlanma çalışması, Surflex-Dock (Sybyl-X 2.0 Tripos) programı kullanılarak yapıldı. En güçlü inhibitör özellikte bulunan 11, 20, 42 ve 43 no'lu bileşiklerin 3 boyutlu yapıları Sybyl Sketcher programı yardımıyla çizildi. Bu 3 boyutlu yapıların enerjileri, Gasteiger-Huckel yöntemi ile Tripos kuvvet alanında maksimum tekrarlanma sayısı 1000 olacak şekilde Steepest descent konjüge gradyan metodu kullanılarak 0.05 kcal/mol gradyana kadar minimize edildi. Simülasyon sistemi, protein veri bankasından elde edilen Torpedo Californica (TcAChE-1EVE) ve insan bütilkolinesteraz (HuBuChE-1P0I) enzimlerinin aydınlatılmış kristal yapıları ile kuruldu. Moleküler bağlanma işleminin başlangıcında, tüm su molekülleri, ligandlar her iki enzimin kristal yapılarından uzaklaştırılırken etrafa rastgele dağılmış halde bulunan tüm hidrojen atomları enzim yapısına ilave edildi. Surflex-Dock programı yardımıyla yapılan bağlanma hesap-

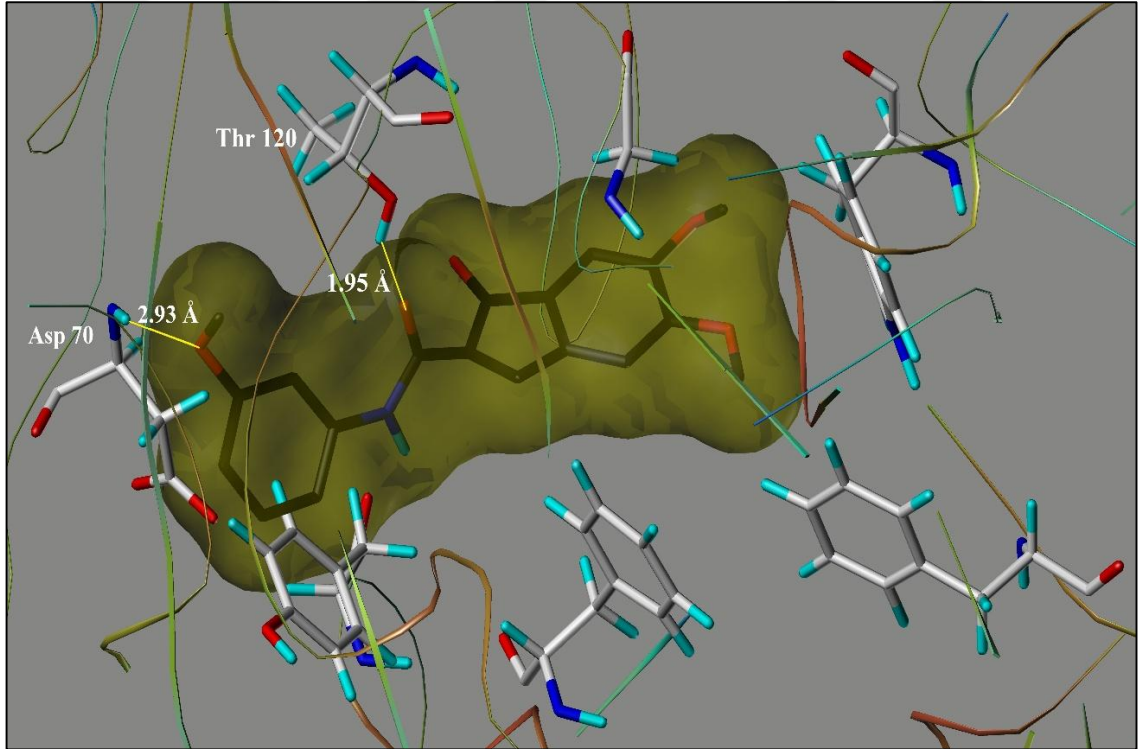
lamaları, ligand tarafından oluşturulmuş protomol (ligandın enzime bağlandığı bölge) üzerinden yapıldı. Eşik değeri olarak 0.5, bloat değeri olarak 0 parametreleri kullanıldı.



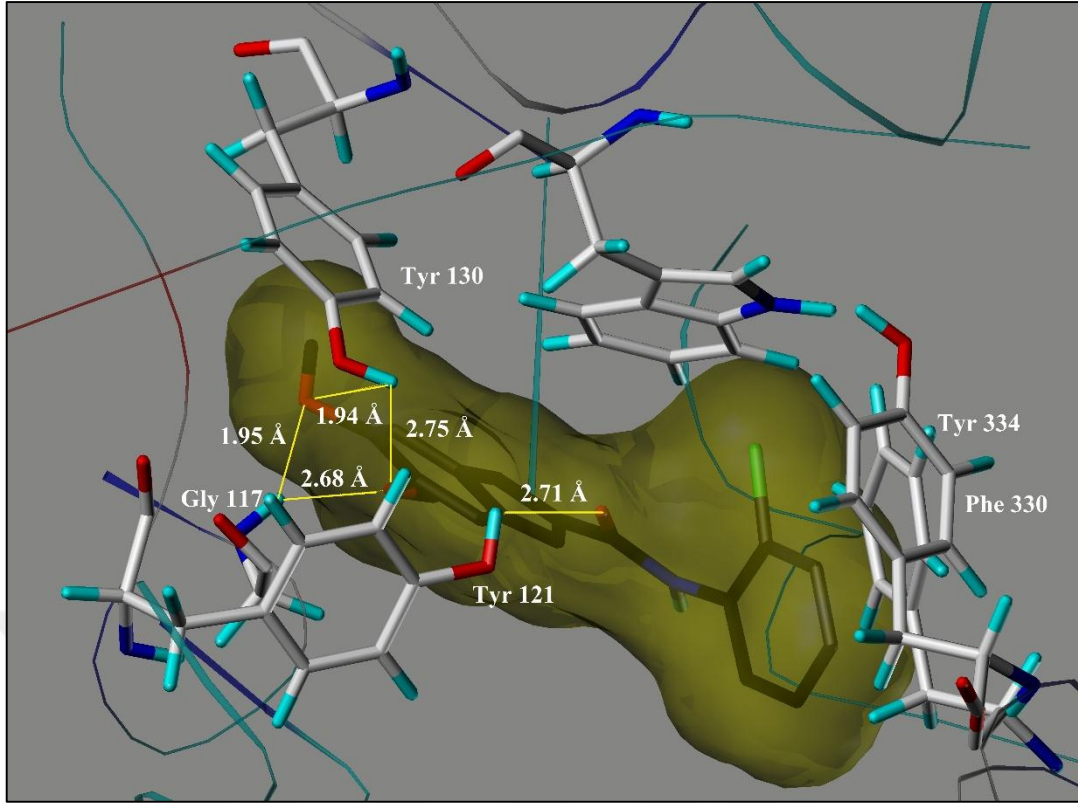
Şekil 3.58. Donepezil ve 20 No'lu Bileşiğin AChE Enzimiyle Etkileşimi



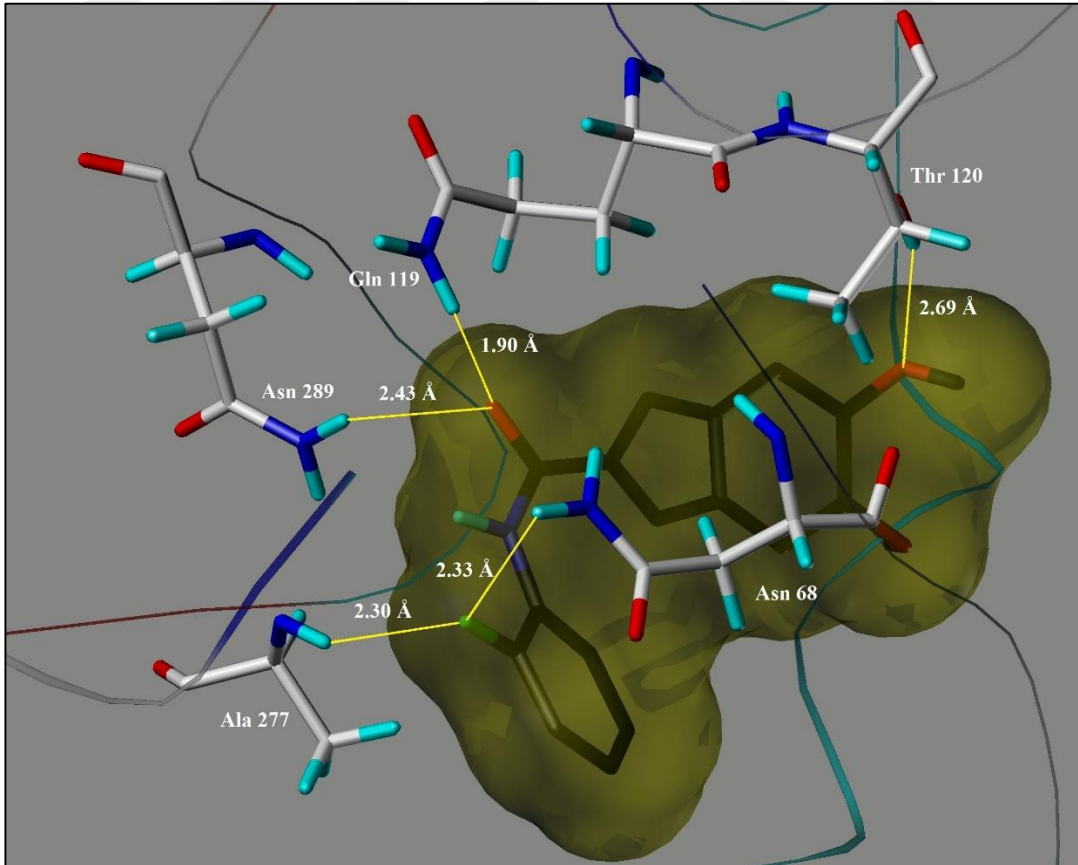
Şekil 3.59. 20 No'lu Bileşiğin AChE Enzimiyle Etkileşimi



Şekil 3.60. 11 No'lu Bileşiğin BuChE Enzimiyle Etkileşimi



Şekil 3.61. 43 No'lu Bileşiğin AChE Enzimiyle Etkileşimi



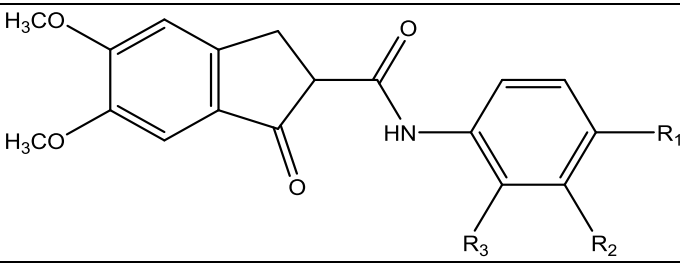
Şekil 3.62. 42 No'lu Bileşiğin BuChE Enzimiyle Etkileşimi

4.BULGULAR

4.1. Deneysel ve Spektral Bulgular

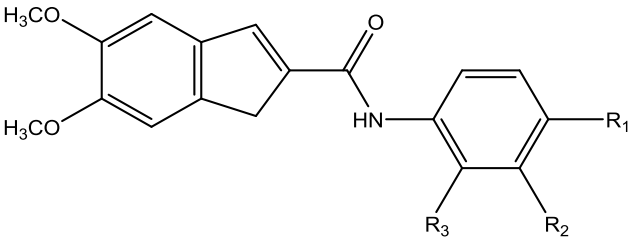
Tez kapsamında sentezi tasarlanan bileşikler başarıyla sentezlenmiş ve saflaştırılmıştır. Bileşik sentezine ilişkin deneysel veriler Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’ da sunulmuştur. Sentezlenen bileşiklerin yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HR-MS spektrumları ile doğrulanmıştır. Spektrumlar Şekil 4.1-4.176’ da verilmiş olup, bu spektral analizlerin toplu değerlendirmeleri Tablo 4.3-4.8’de sunulmuştur.



Tablo 4.1. 1-22 No'lu Bileşiklerin Deneysel Verileri


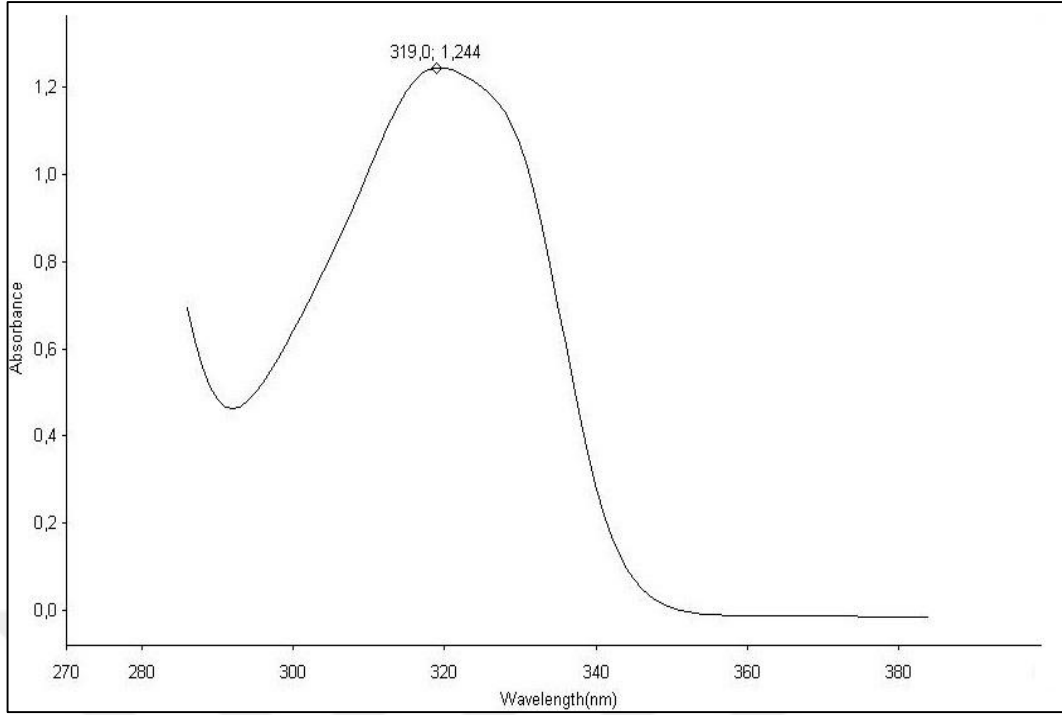
Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	Kimyasal Formül	Molekül Ağırlık ^a	Verim (%)	Erime Noktası °C
1	H	H	H	C ₁₈ H ₁₇ NO ₄	312.1236	50	181-183
2	CH ₃	H	H	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	326.1392	53	167-169
3	C ₂ H ₅	H	H	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	340.1549	40	166-168
4	OCH ₃	H	H	C ₁₉ H ₁₉ NO ₅	342.1341	48	185-187
5	OC ₂ H ₅	H	H	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅	356.3844	65	189-191
6	F	H	H	C ₁₈ H ₁₆ FNO ₄	330.1142	60	205-207
7	Cl	H	H	C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₄	346.0846	42	190-192
8	Br	H	H	C ₁₈ H ₁₆ BrNO ₄	391.0242	55	186-189
9	H	CH ₃	H	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	326.1392	30	140-142
10	H	C ₂ H ₅	H	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	340.1549	60	162-164
11	H	OCH ₃	H	C ₁₉ H ₁₉ NO ₅	342.1351	40	183-185
12	H	OC ₂ H ₅	H	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅	356.1490	31	159-161
13	H	F	H	C ₁₈ H ₁₆ FNO ₄	330.1142	42	180-182
14	H	Cl	H	C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₄	346.0801	50	164-166
15	H	Br	H	C ₁₈ H ₁₆ BrNO ₄	391.0242	56	136-138
16	H	H	CH ₃	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	326.1380	60	166-168
17	H	H	C ₂ H ₅	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	340.1549	78	183-185
18	H	H	OCH ₃	C ₁₉ H ₁₉ NO ₅	342.1354	60	178-180
19	H	H	OC ₂ H ₅	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅	356.1489	52	190-192
20	H	H	F	C ₁₈ H ₁₆ FNO ₄	330.1140	61	165-167
21	H	H	Cl	C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₄	346.0848	40	149-152
22	H	H	Br	C ₁₈ H ₁₆ BrNO ₄	391.0242	21	178-180

^a: ChemDraw 2015 versiyonu ile hesaplanan

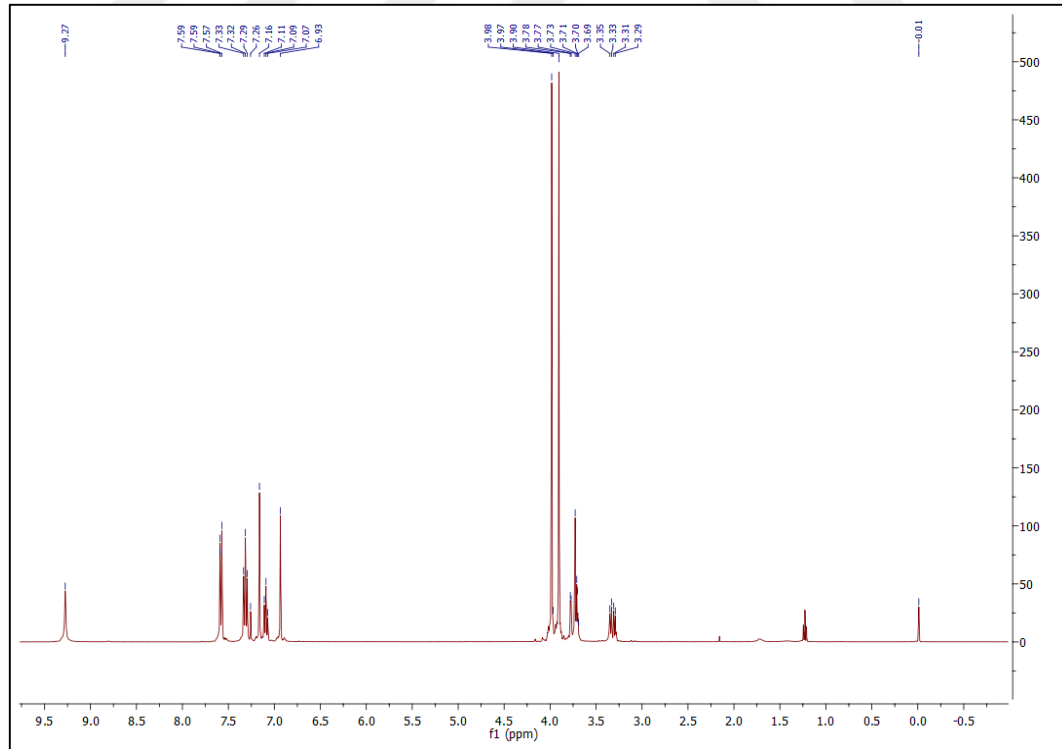
Tablo 4.2. 23-44 No'lu Bileşiklerin DeneySEL Verileri


Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	Kimyasal Formül	Molekül Ağırlık ^a	Verim (%)	Erime Noktası °C
23	H	H	H	C ₁₈ H ₁₇ NO ₃	295.1208	93	194-196
24	CH ₃	H	H	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	309.1365	67	204-207
25	C ₂ H ₅	H	H	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	323.1521	72	184-186
26	OCH ₃	H	H	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	325.1314	60	227-229
27	OC ₂ H ₅	H	H	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	339.1471	47	227-229
28	F	H	H	C ₁₈ H ₁₆ FNO ₃	313.1114	80	217-219
29	Cl	H	H	C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₃	329.0819	71	222-224
30	Br	H	H	C ₁₈ H ₁₆ BrNO ₃	373.0314	70	228-230
31	H	CH ₃	H	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	309.1365	50	159-161
32	H	C ₂ H ₅	H	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	323.1521	55	161-164
33	H	OCH ₃	H	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	325.1314	35	159-162
34	H	OC ₂ H ₅	H	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	339.1471	45	167-169
35	H	F	H	C ₁₈ H ₁₆ FNO ₃	313.1114	32	161-164
36	H	Cl	H	C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₃	329.0819	30	160-163
37	H	Br	H	C ₁₈ H ₁₆ BrNO ₃	373.0314	34	155-157
38	H	H	CH ₃	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃	309.1365	48	197-200
39	H	H	C ₂ H ₅	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	323.1521	42	196-200
40	H	H	OCH ₃	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄	325.1314	47	206-209
41	H	H	OC ₂ H ₅	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	339.1471	45	179-182
42	H	H	F	C ₁₈ H ₁₆ FNO ₃	313.1114	38	167-170
43	H	H	Cl	C ₁₈ H ₁₆ ClNO ₃	329.0819	41	156-159
44	H	H	Br	C ₁₈ H ₁₆ BrNO ₃	373.0314	45	173-175

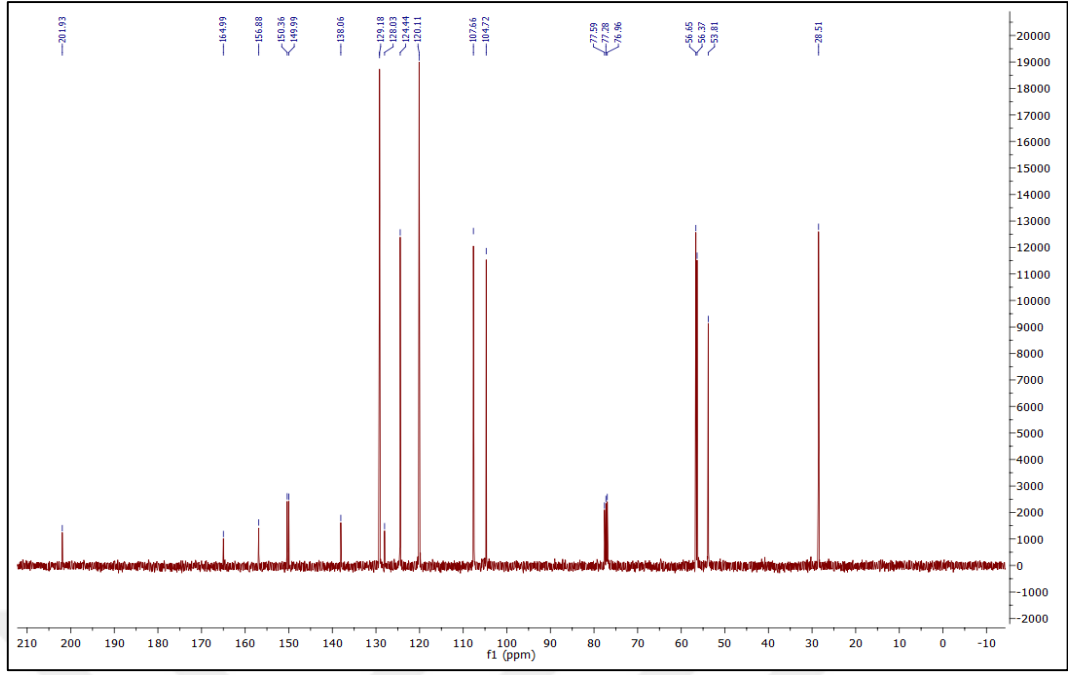
^a: ChemDraw 2015 versiyonu ile hesaplanan



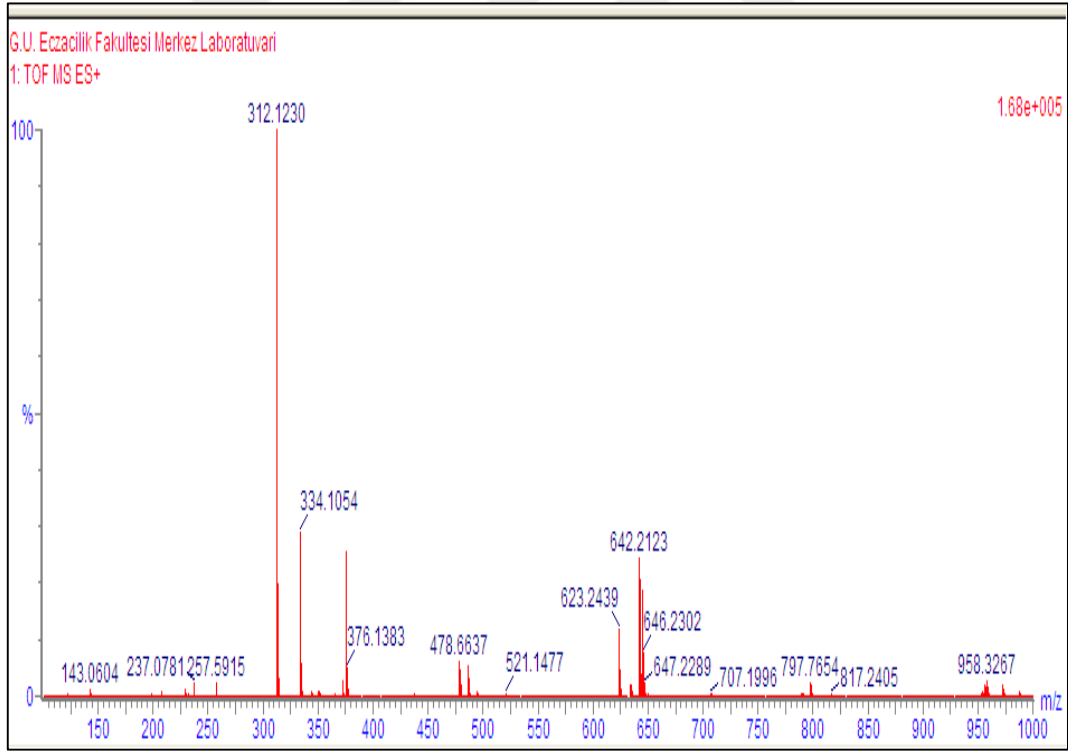
Şekil 4.1. 1 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



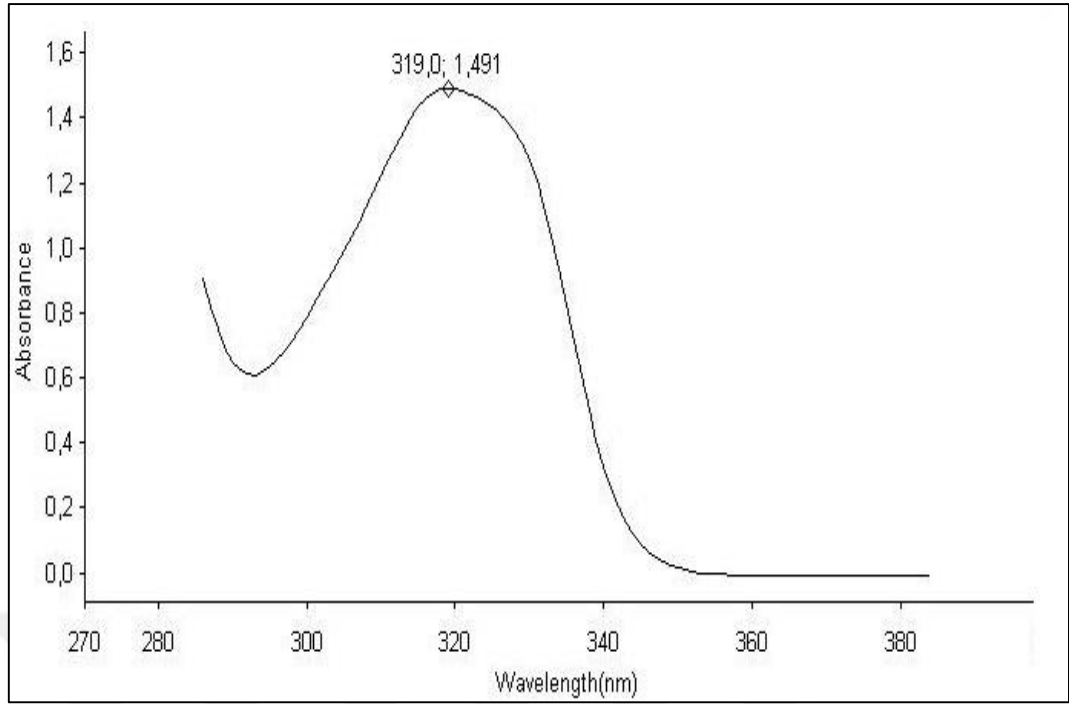
Şekil 4.2. 1 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu



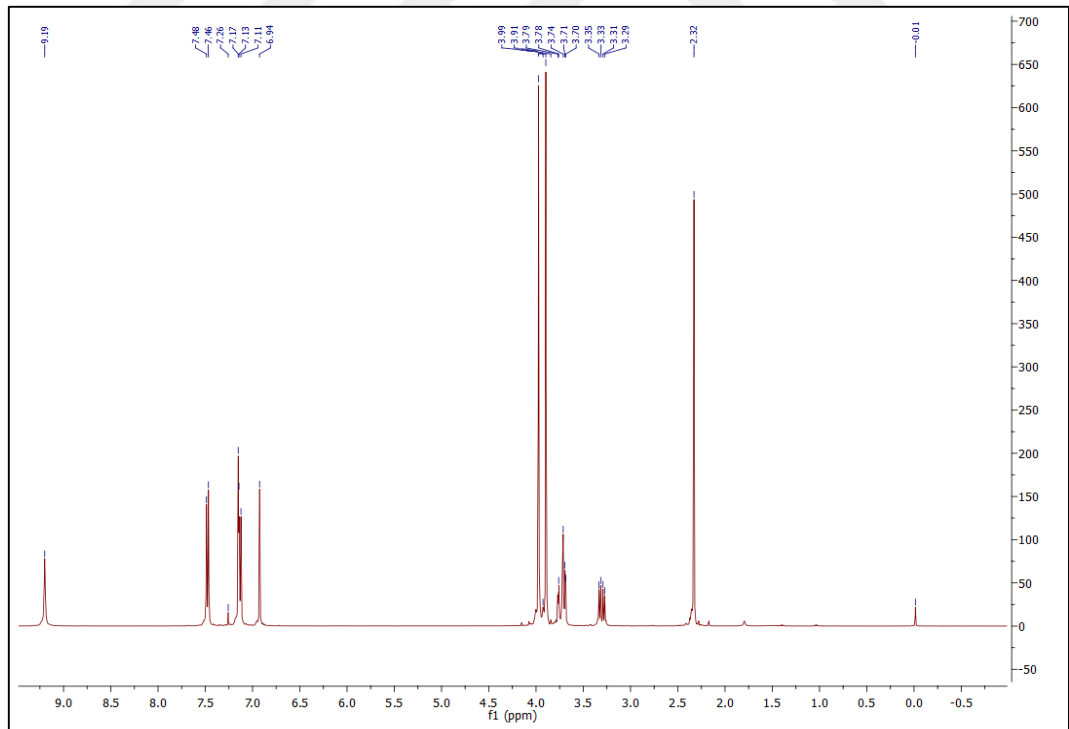
Şekil 4.3. 1 No'lu Bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



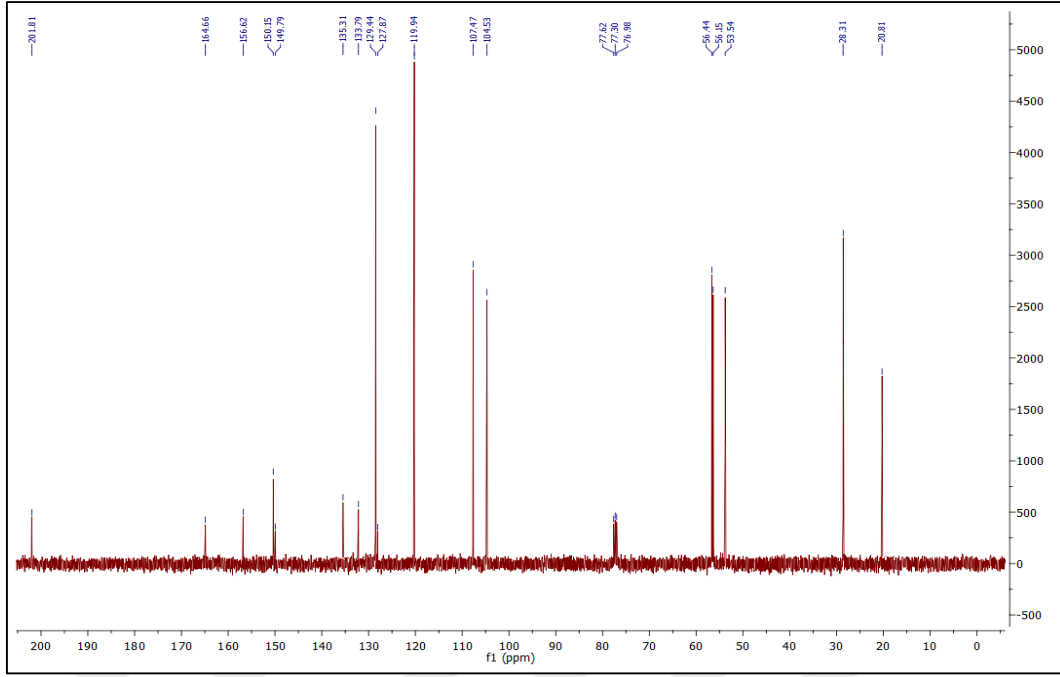
Şekil 4.4. 1 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



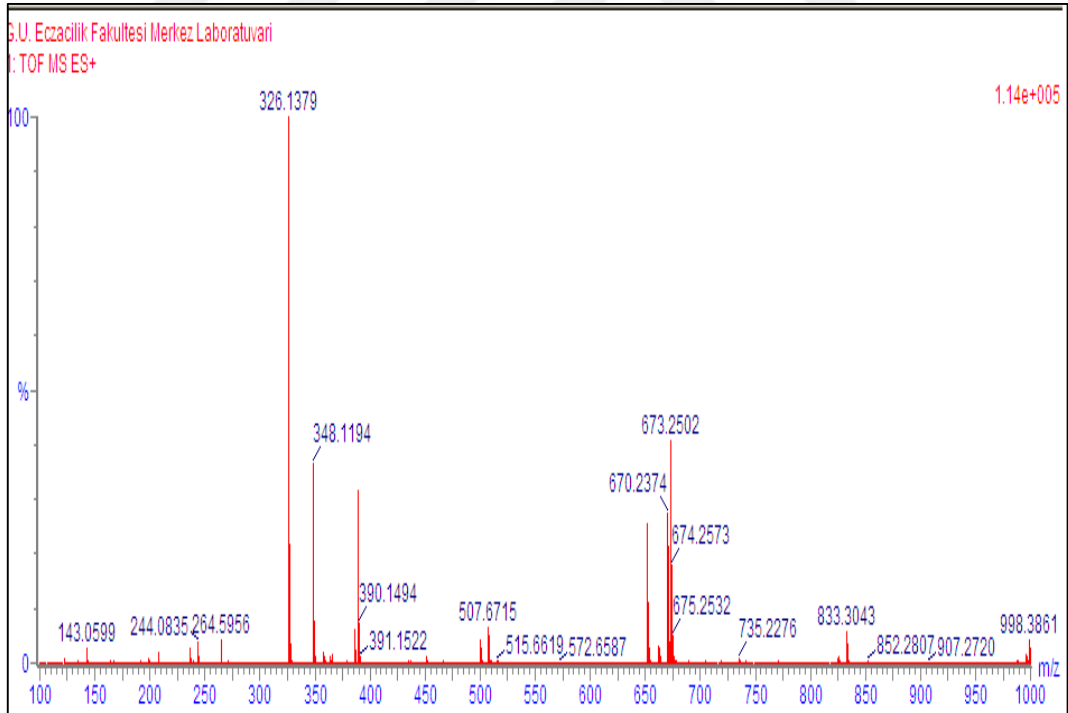
Şekil 4.5. 2 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



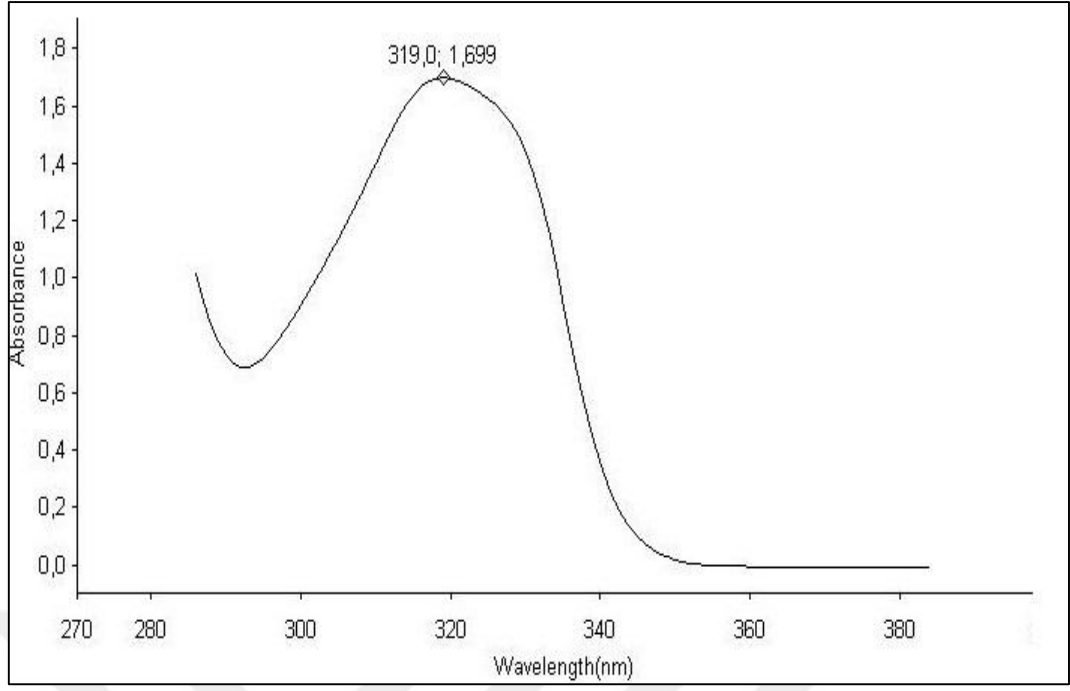
Şekil 4.6. 2 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



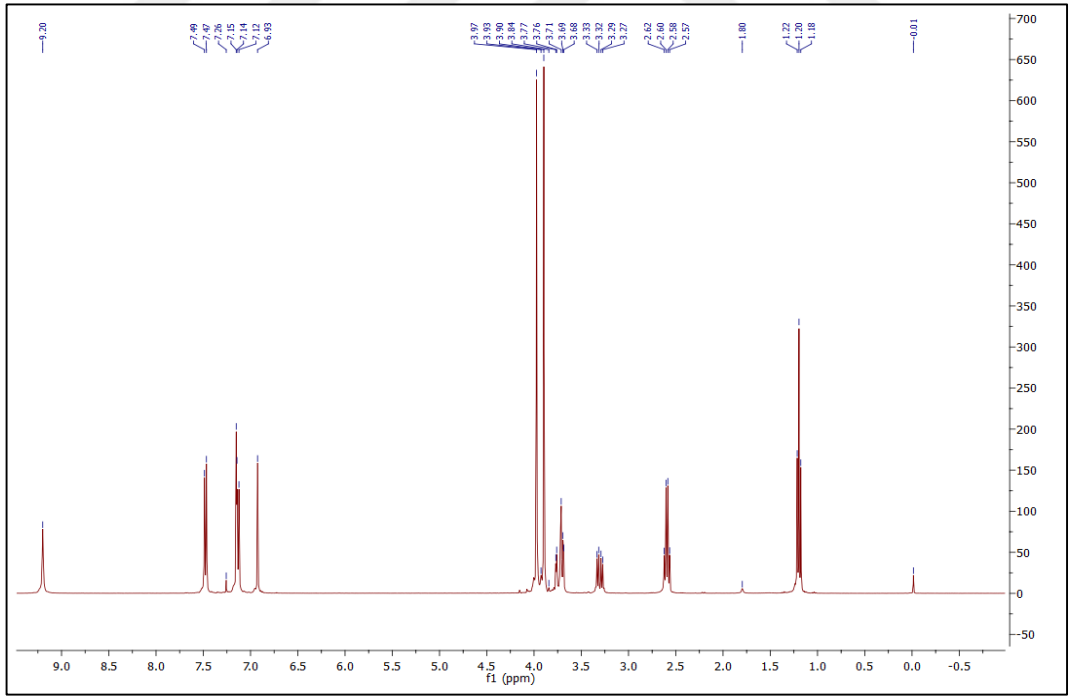
Şekil 4.7. 2 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



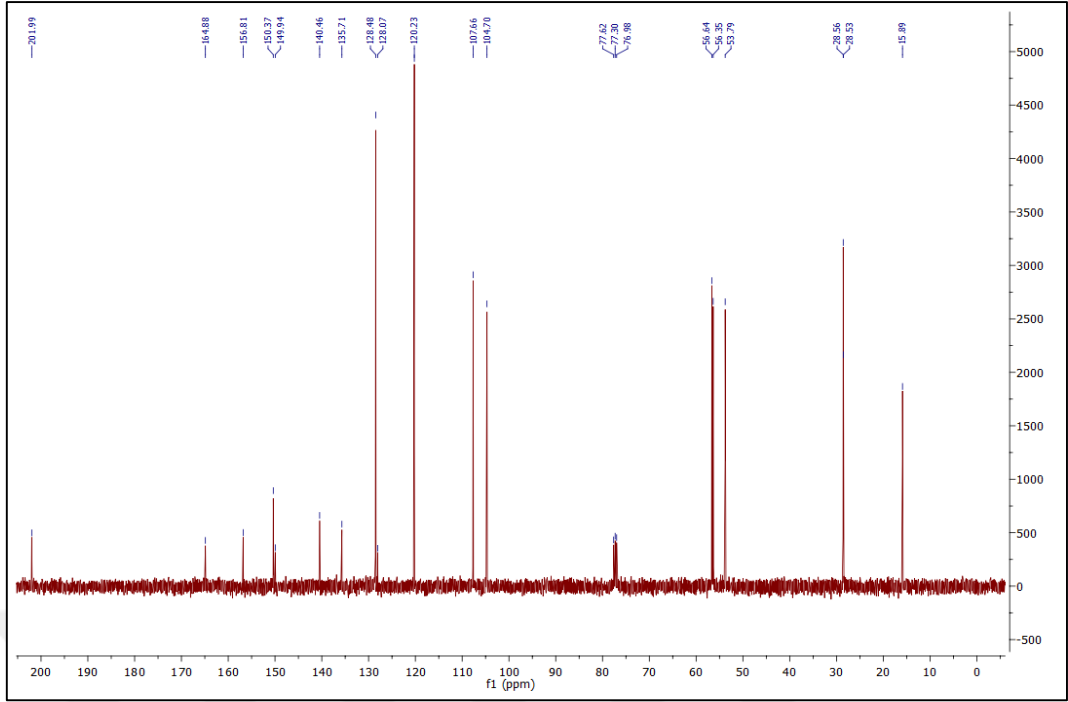
Şekil 4.8. 2 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



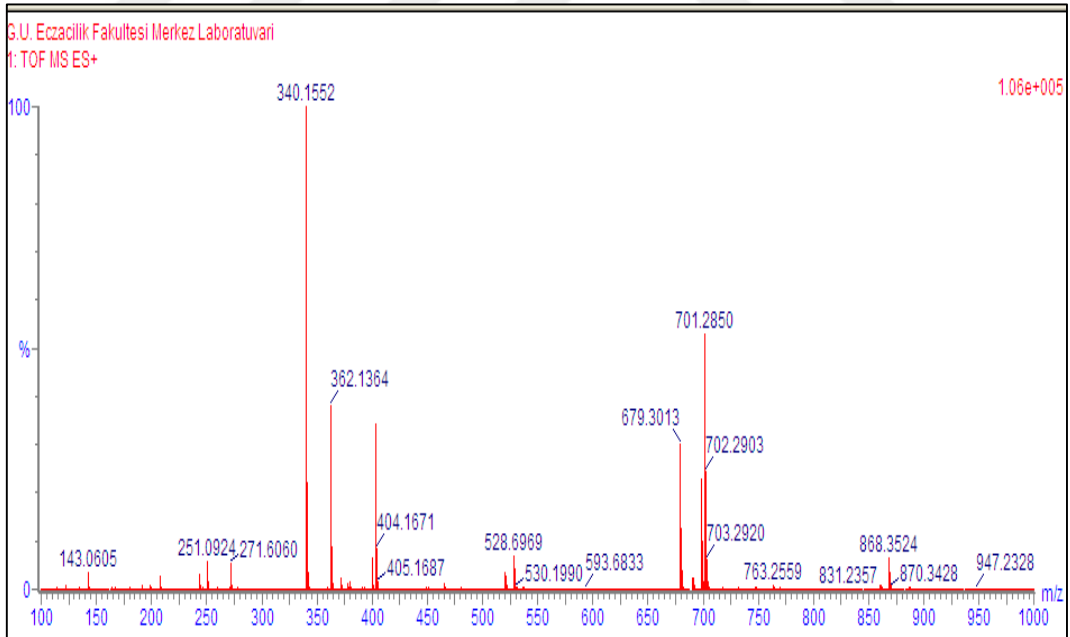
Şekil 4.9. 3 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



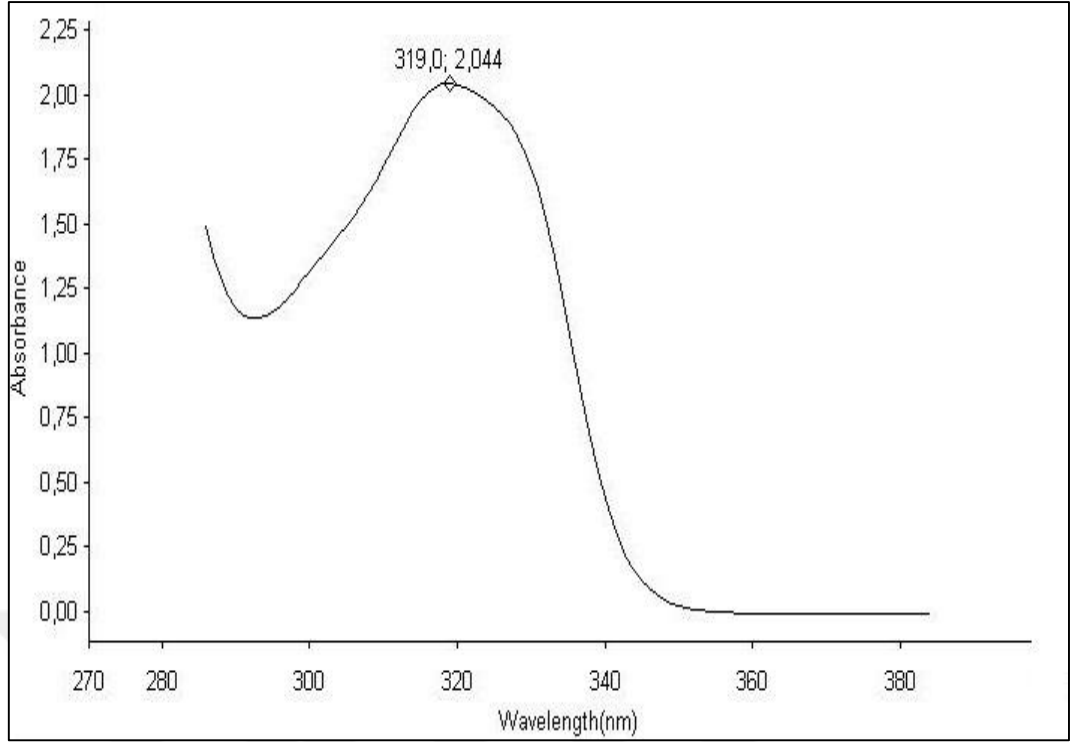
Şekil 4.10. 3 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



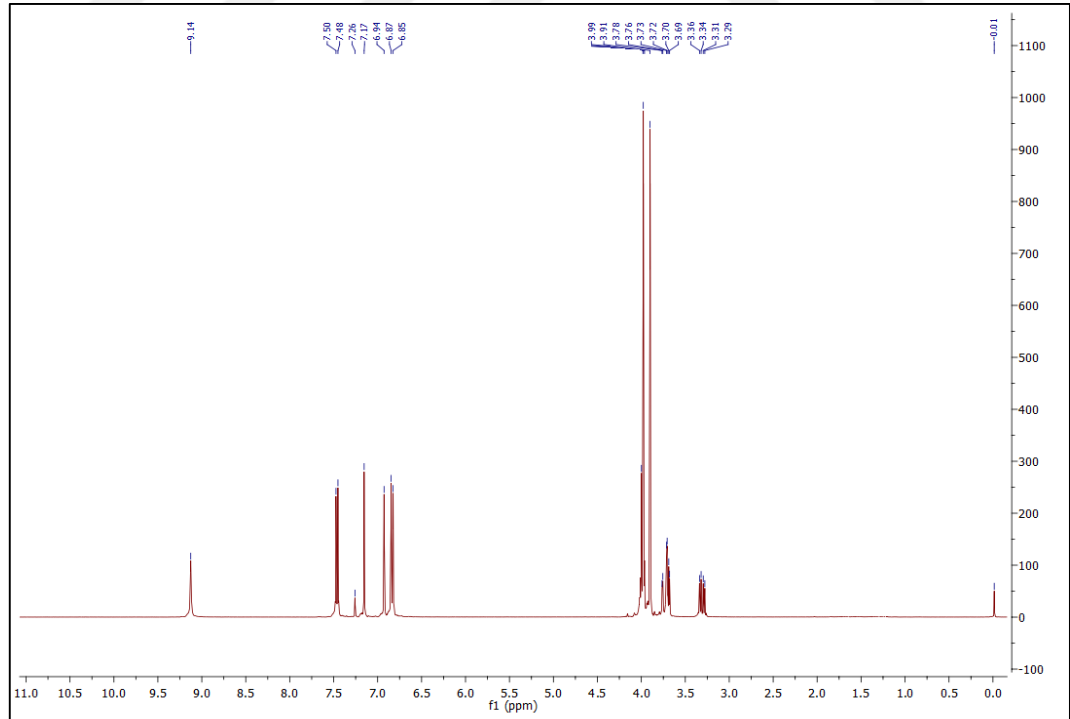
Şekil 4.11. 3 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



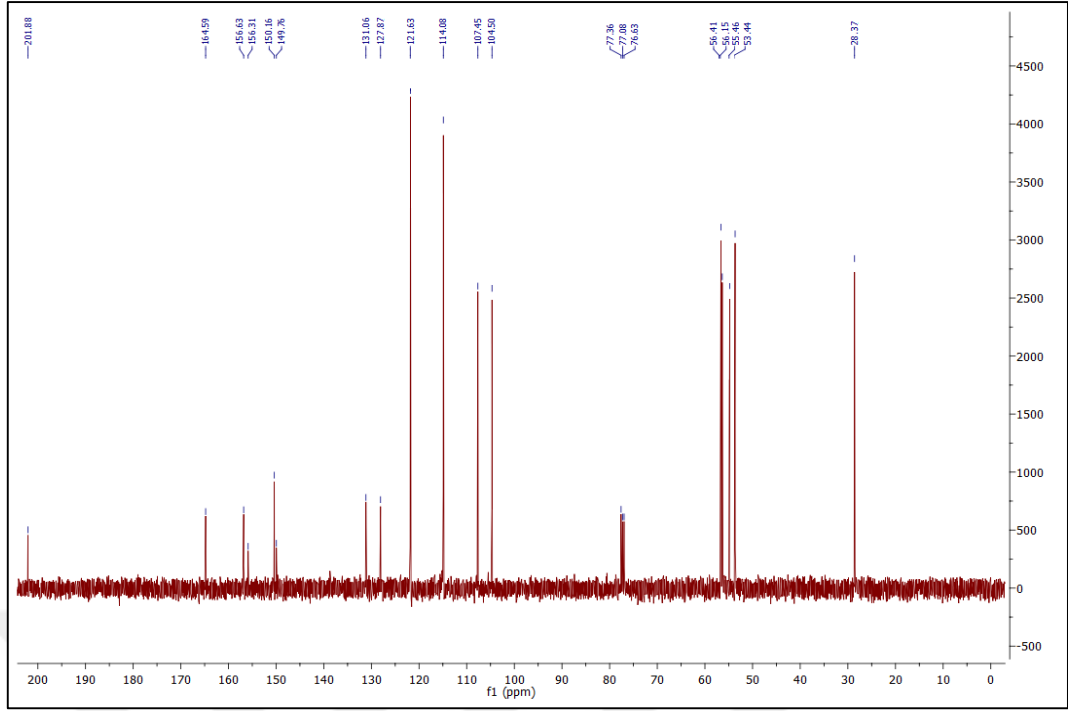
Şekil 4.12. 3 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



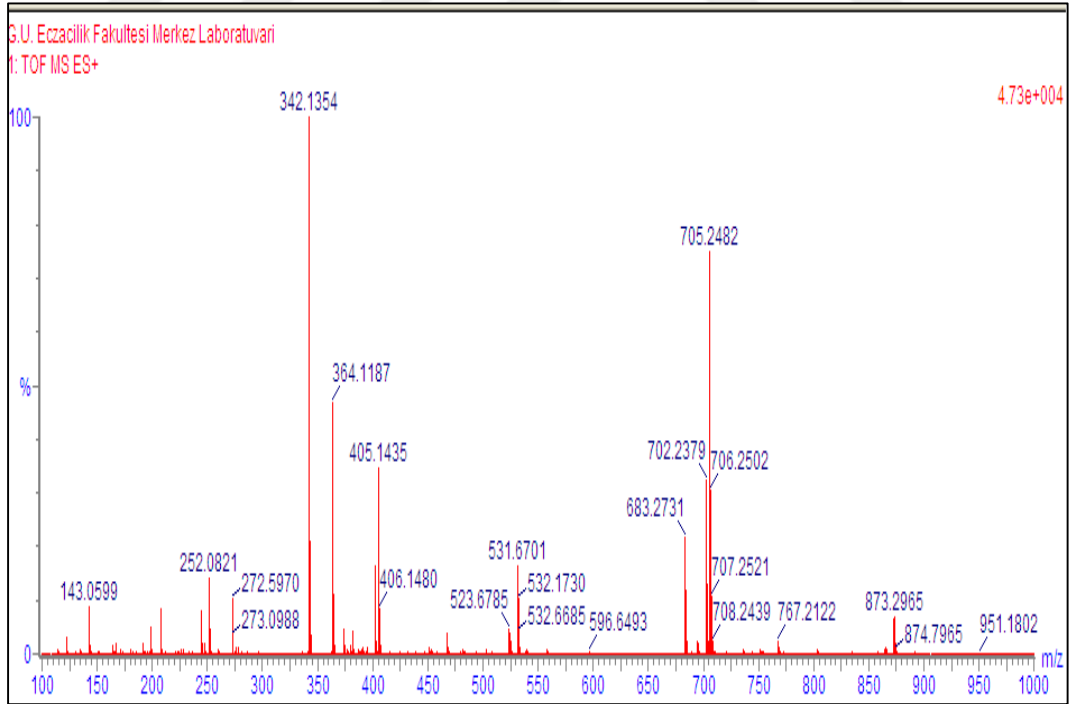
Şekil 4.13. 4 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



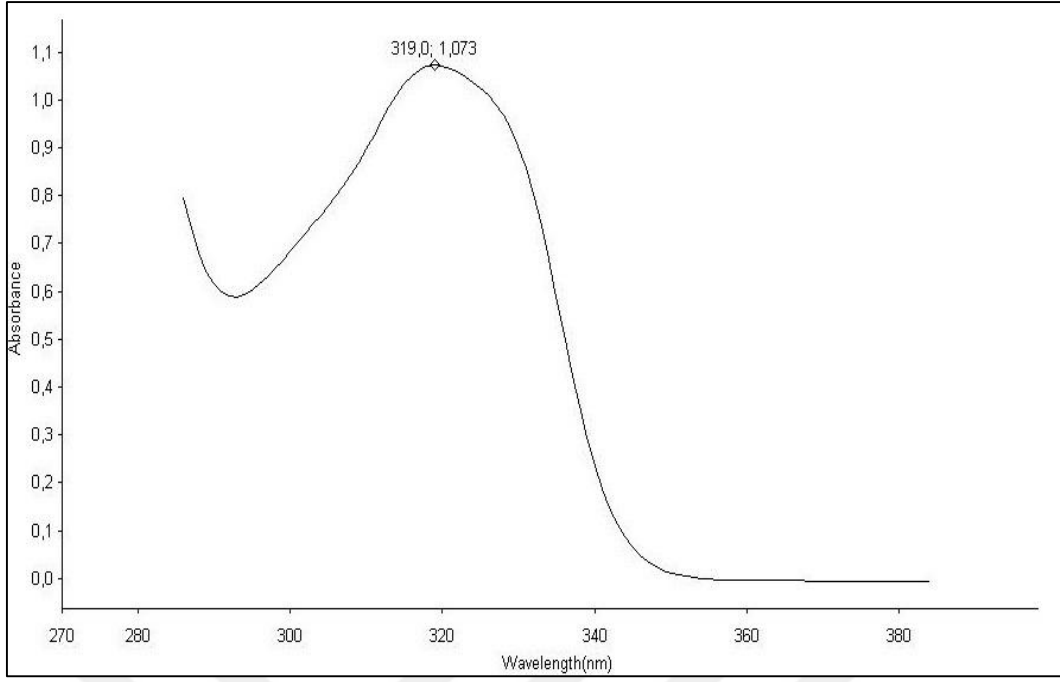
Şekil 4.14. 4 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



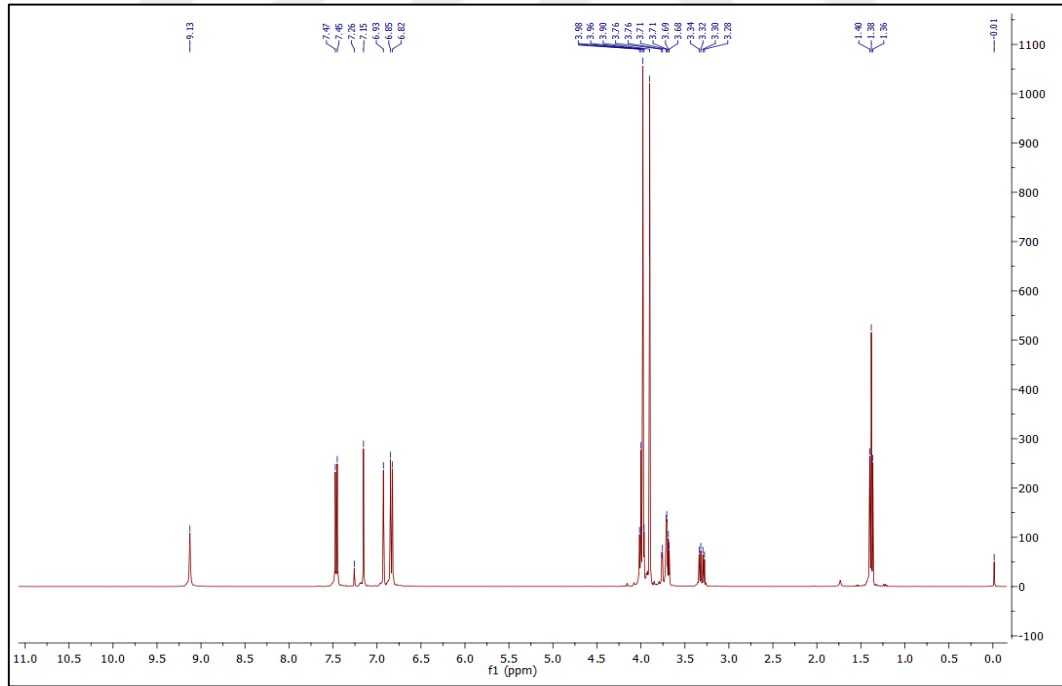
Şekil 4.15. 4 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



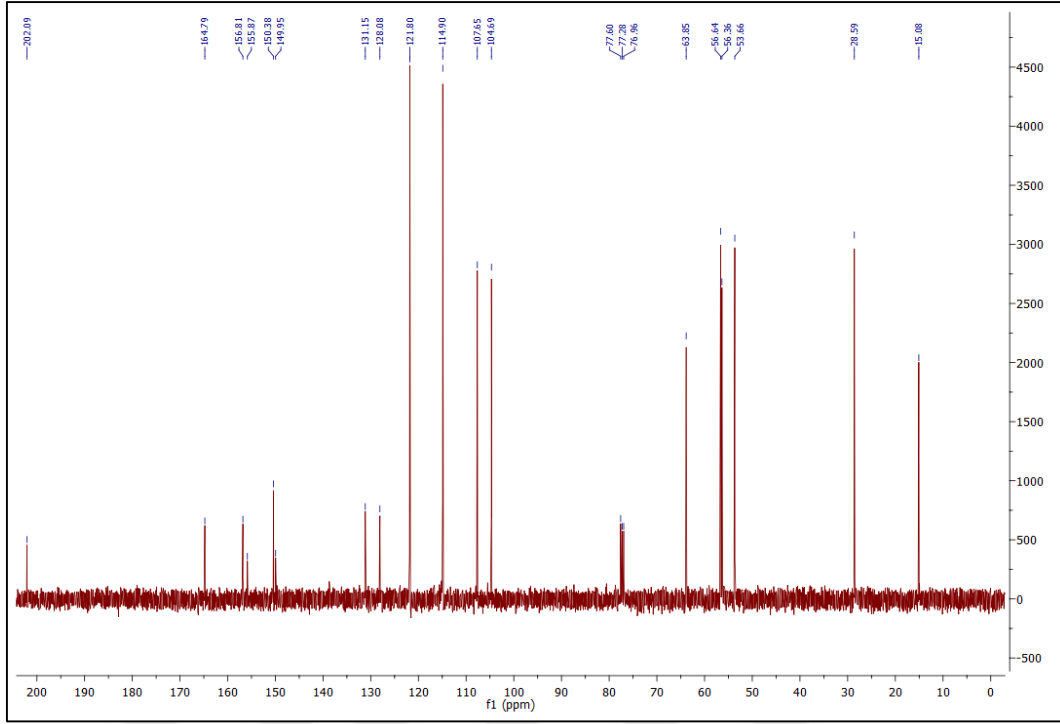
Şekil 4.16. 4 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



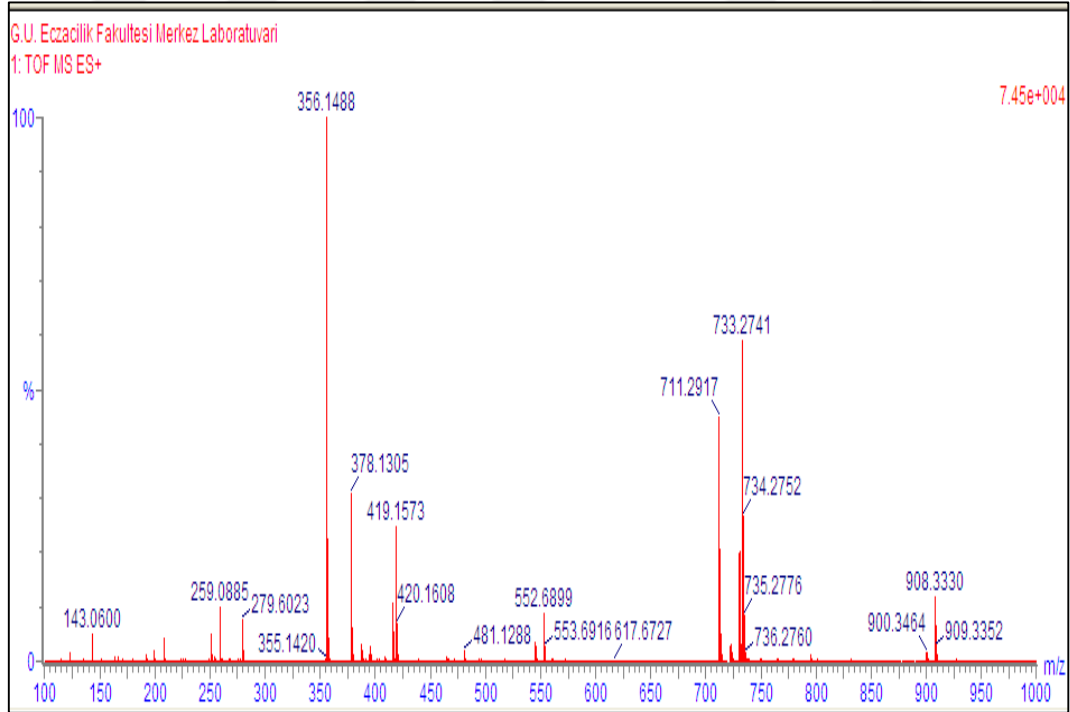
Şekil 4.17. 5 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



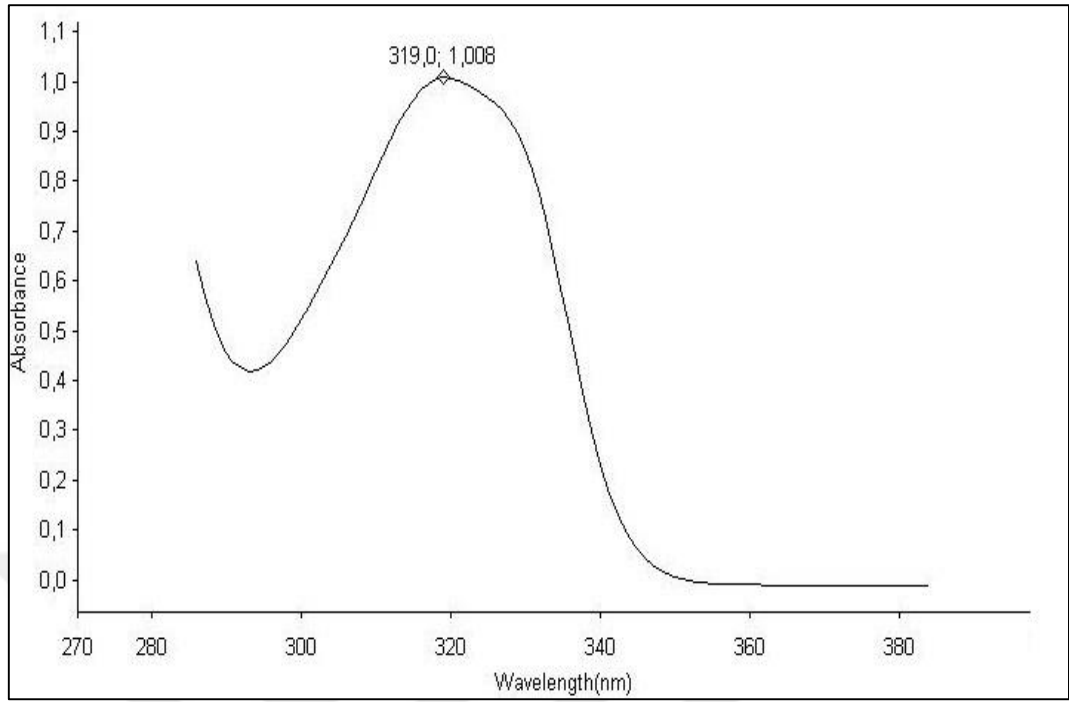
Şekil 4.18. 5 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



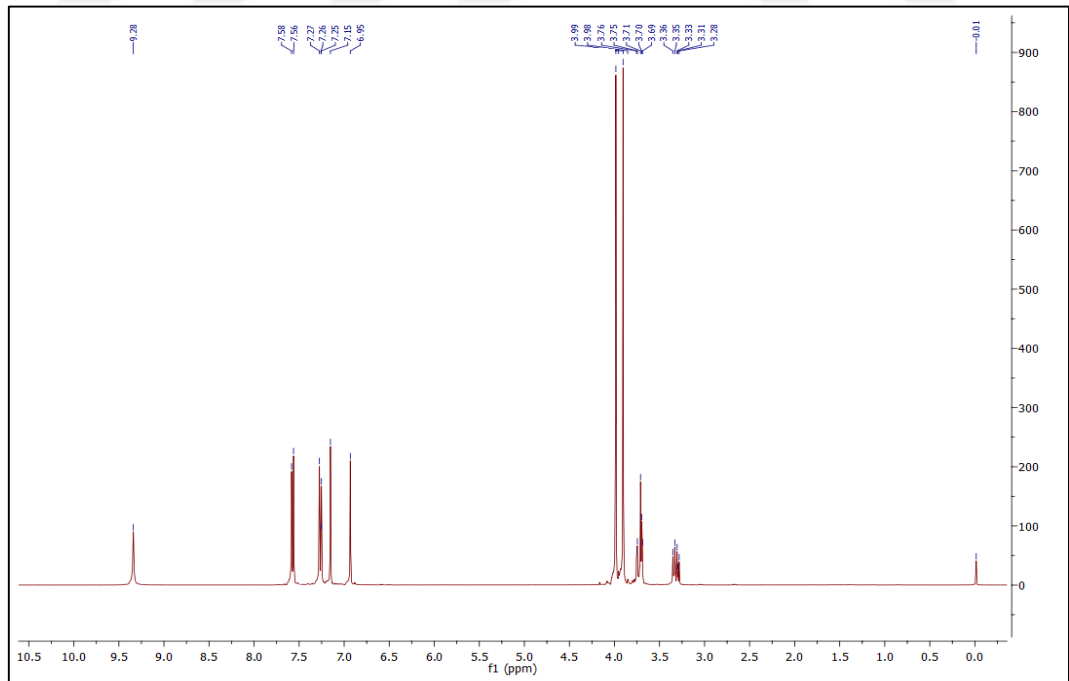
Şekil 4.19. 5 No'lu Bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



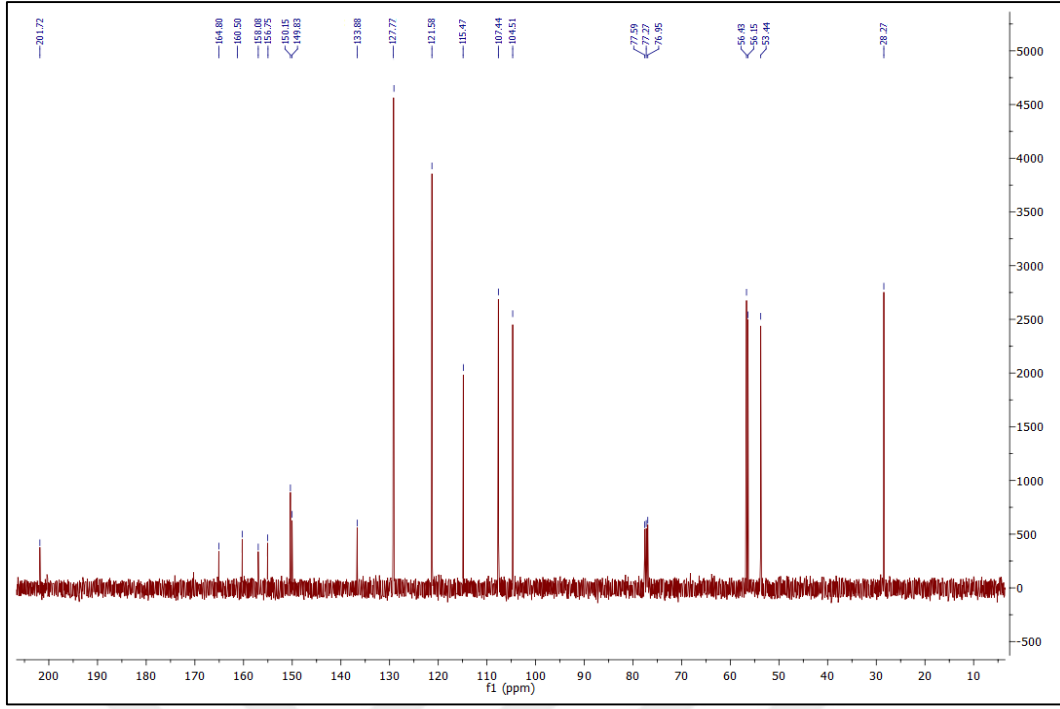
Şekil 4.20. 5 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



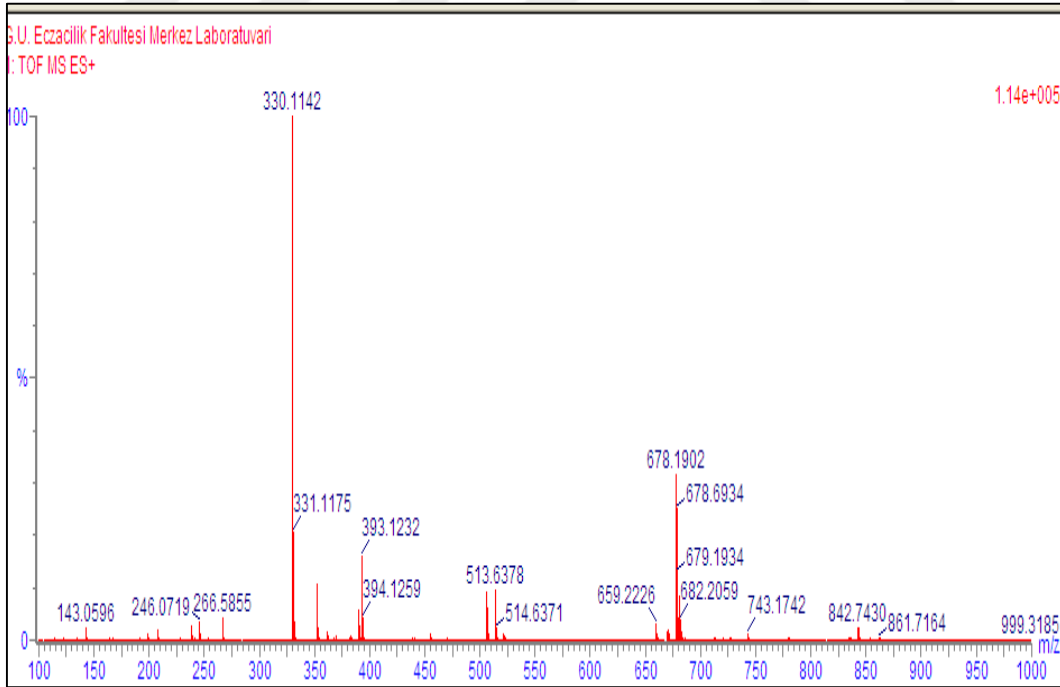
Şekil 4.21. 6 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



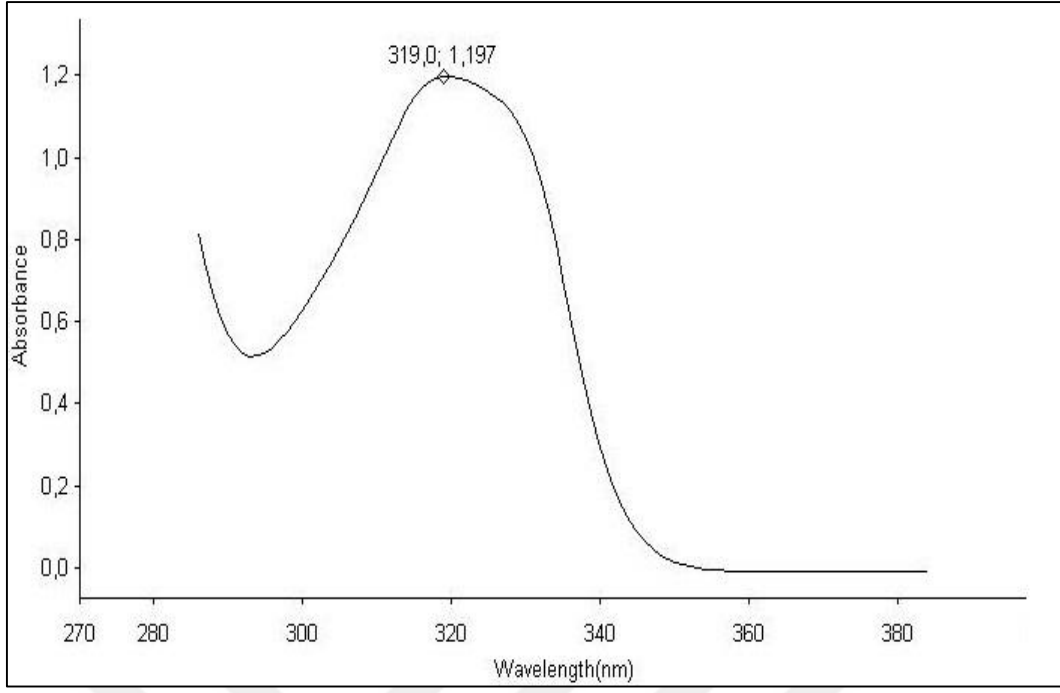
Şekil 4.22. 6 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



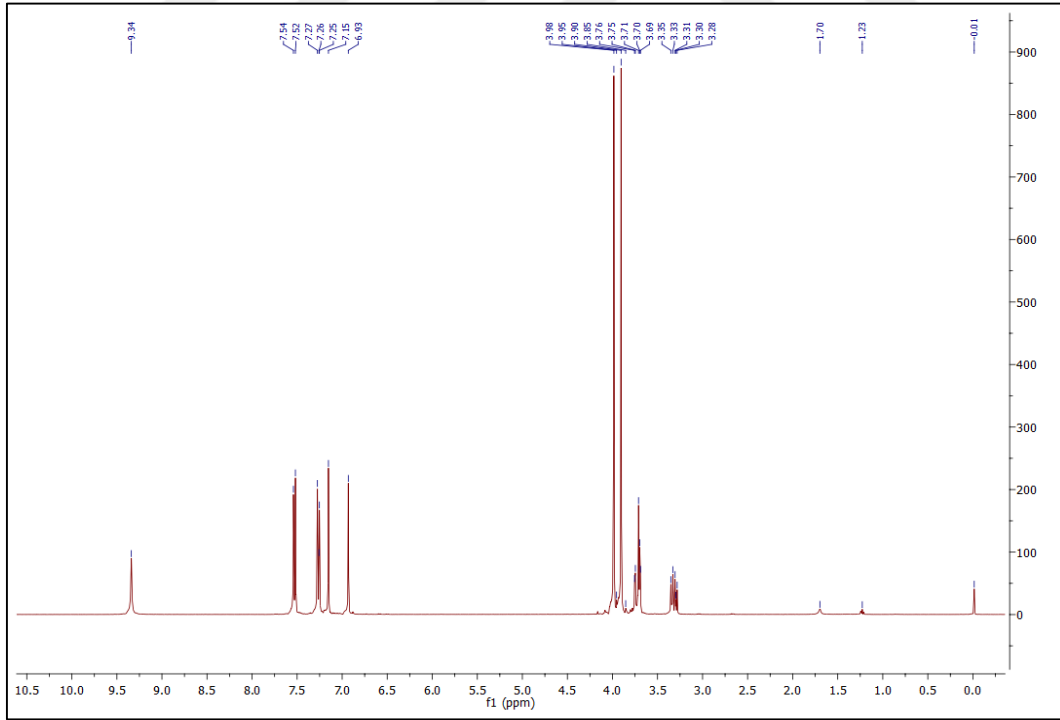
Şekil 4.23. 6 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



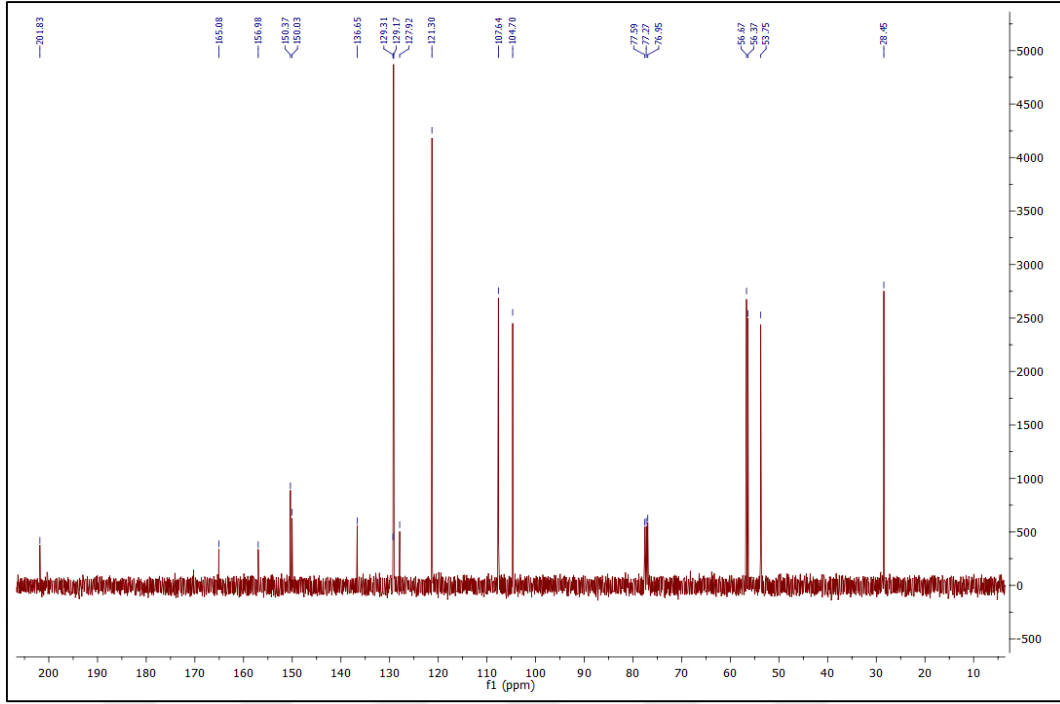
Şekil 4.24. 6 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



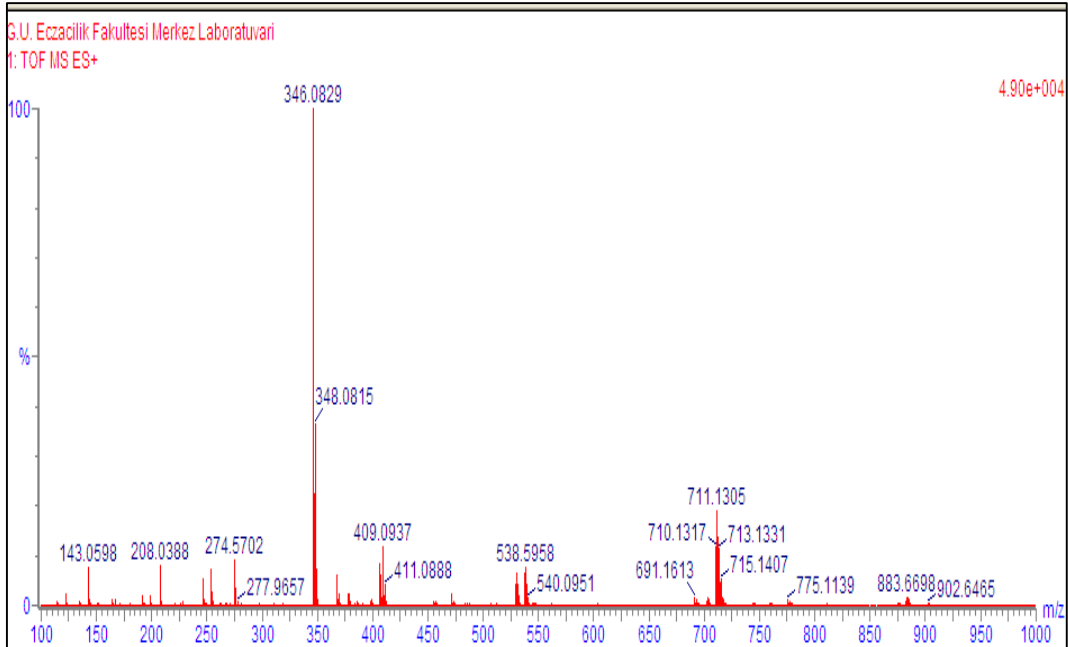
Şekil 4.25. 7 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



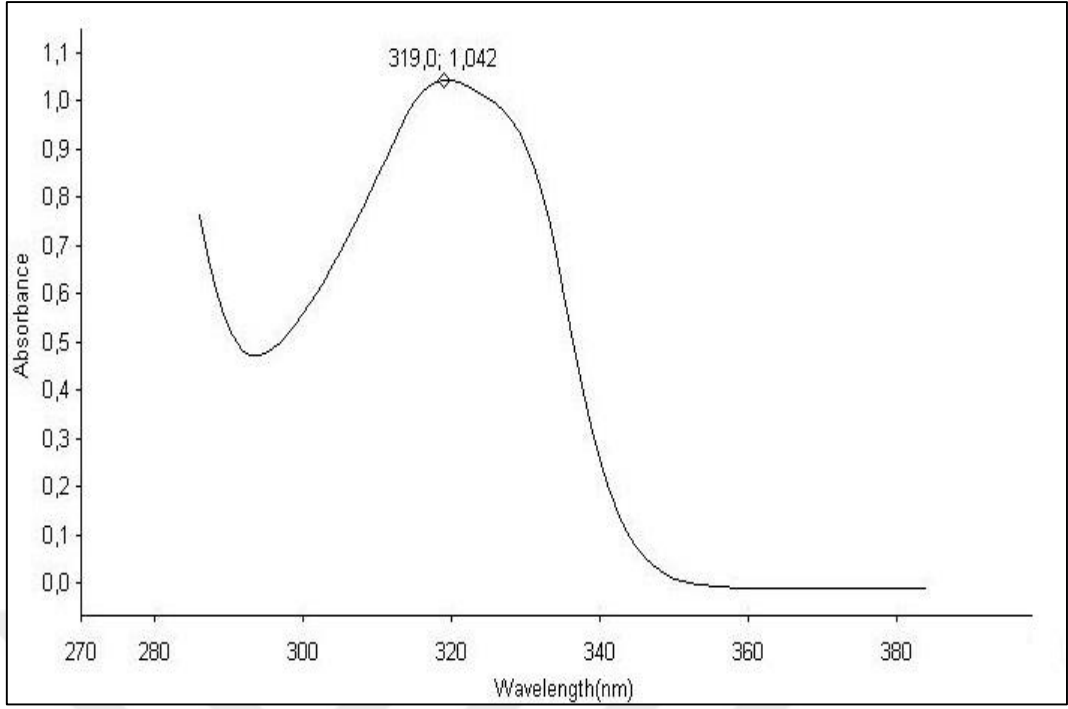
Şekil 4.26. 7 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



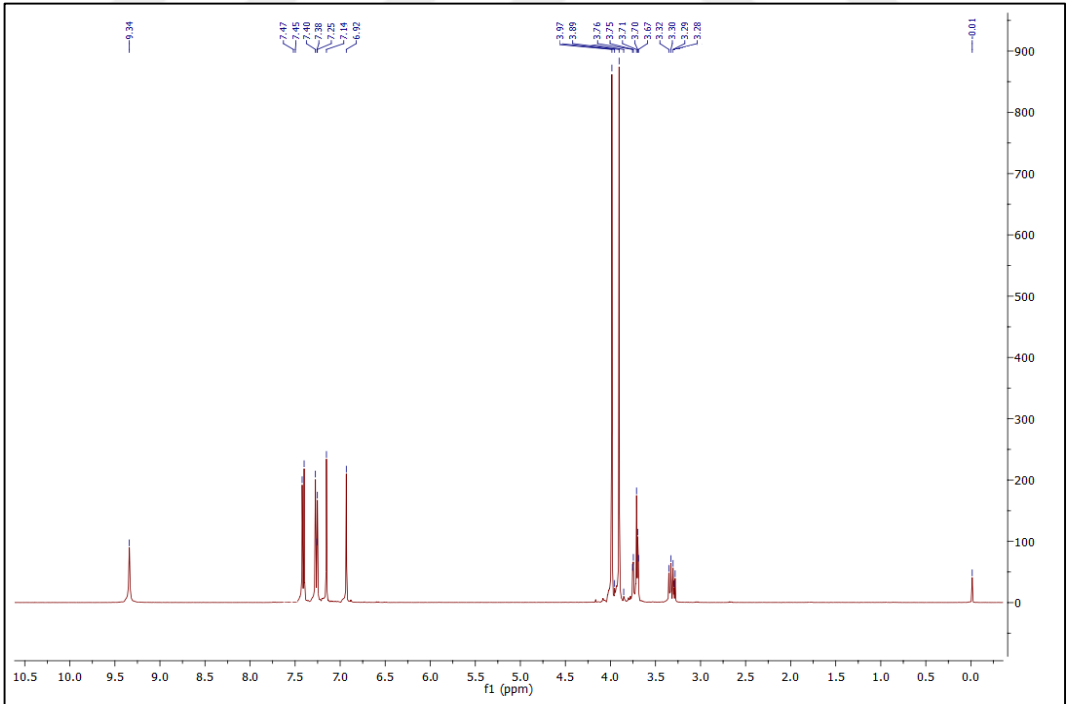
Şekil 4.27. 7 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



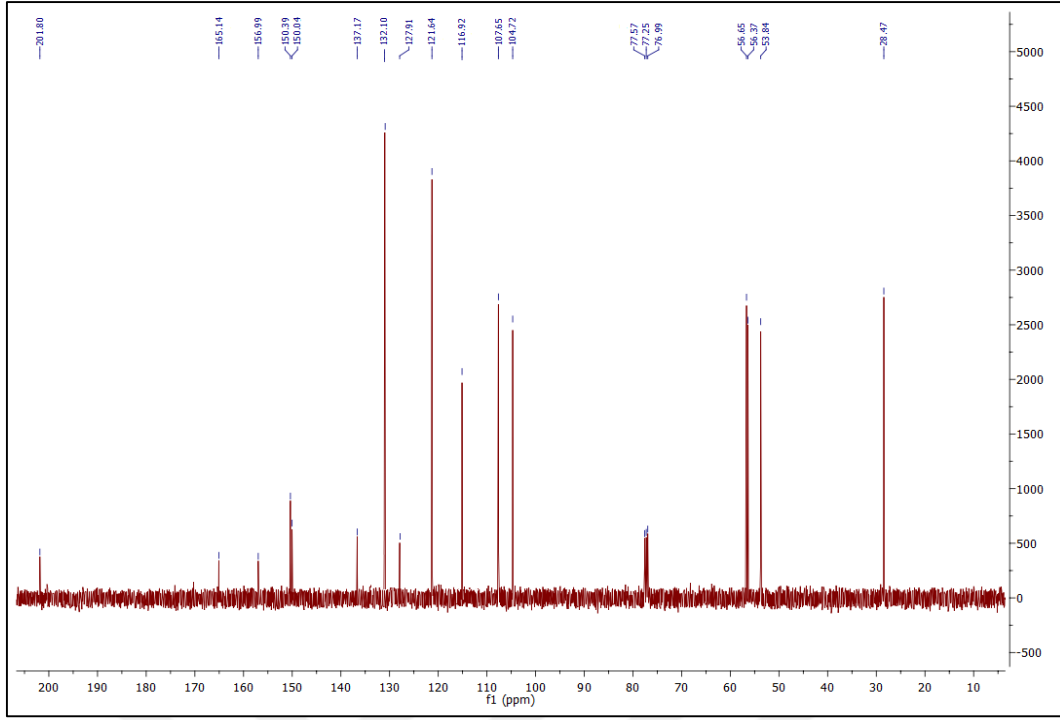
Şekil 4.28. 7 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



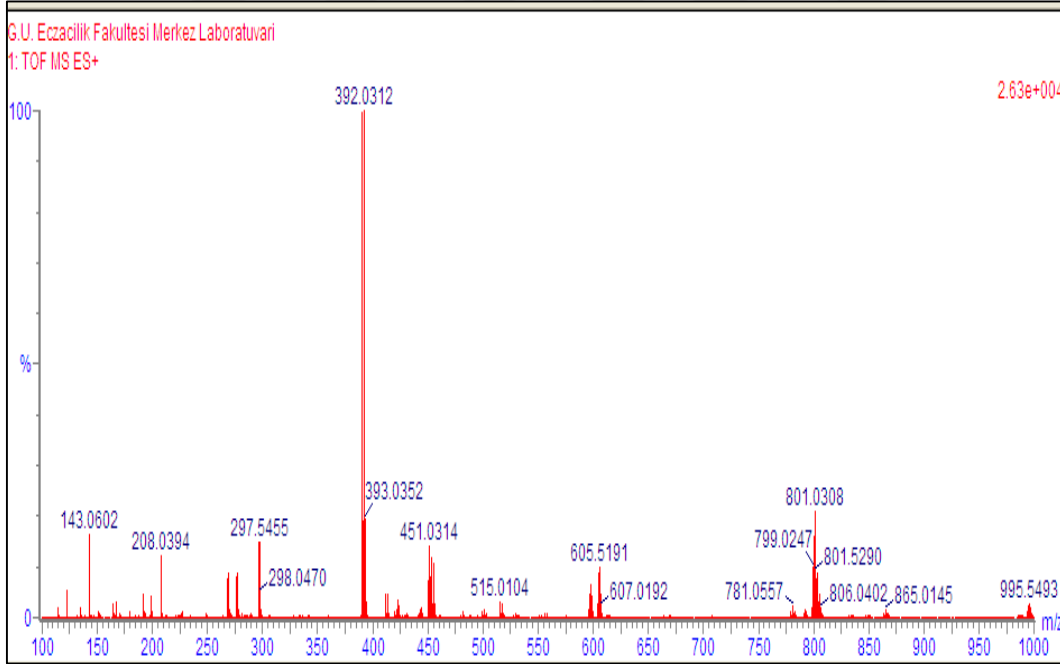
Şekil 4.29. 8 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



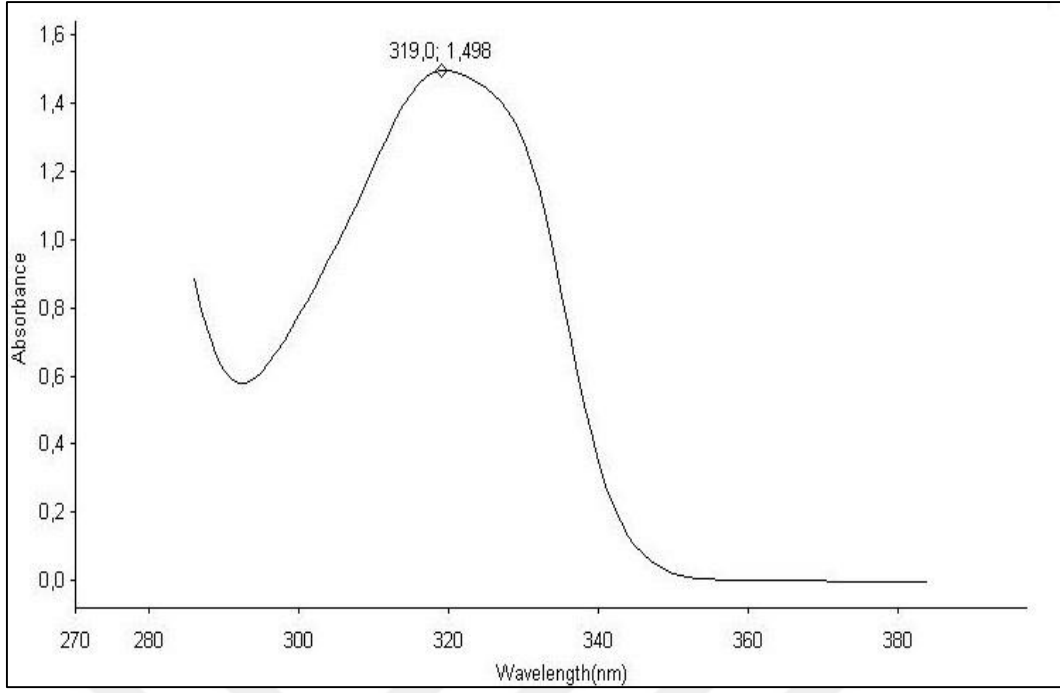
Şekil 4.30. 8 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



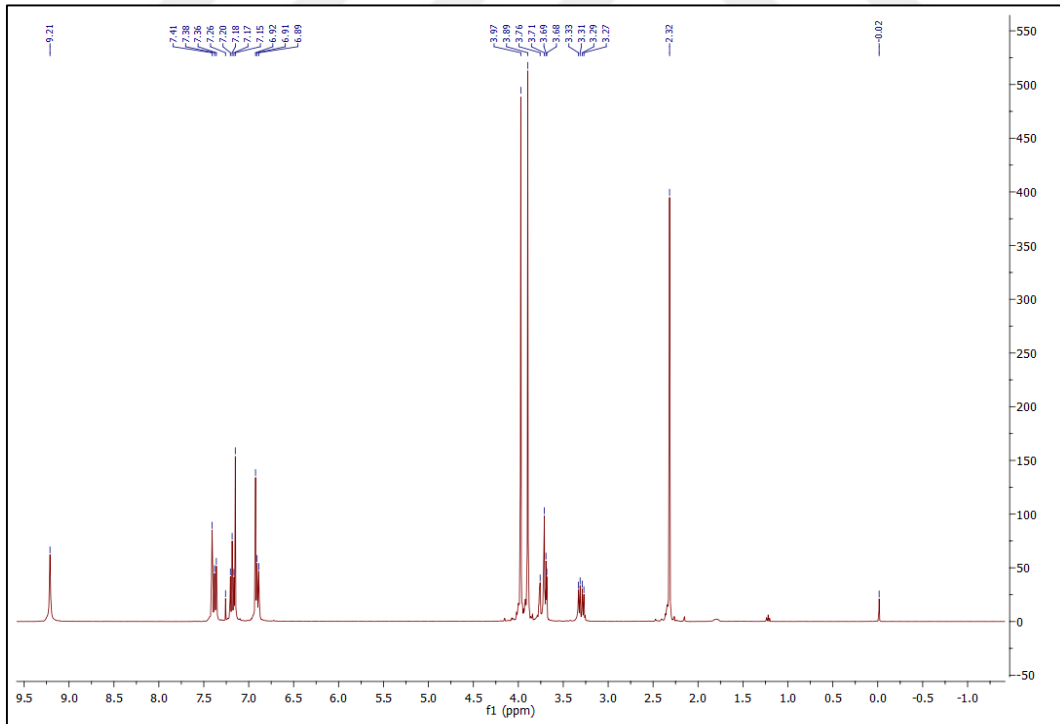
Şekil 4.31. 8 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



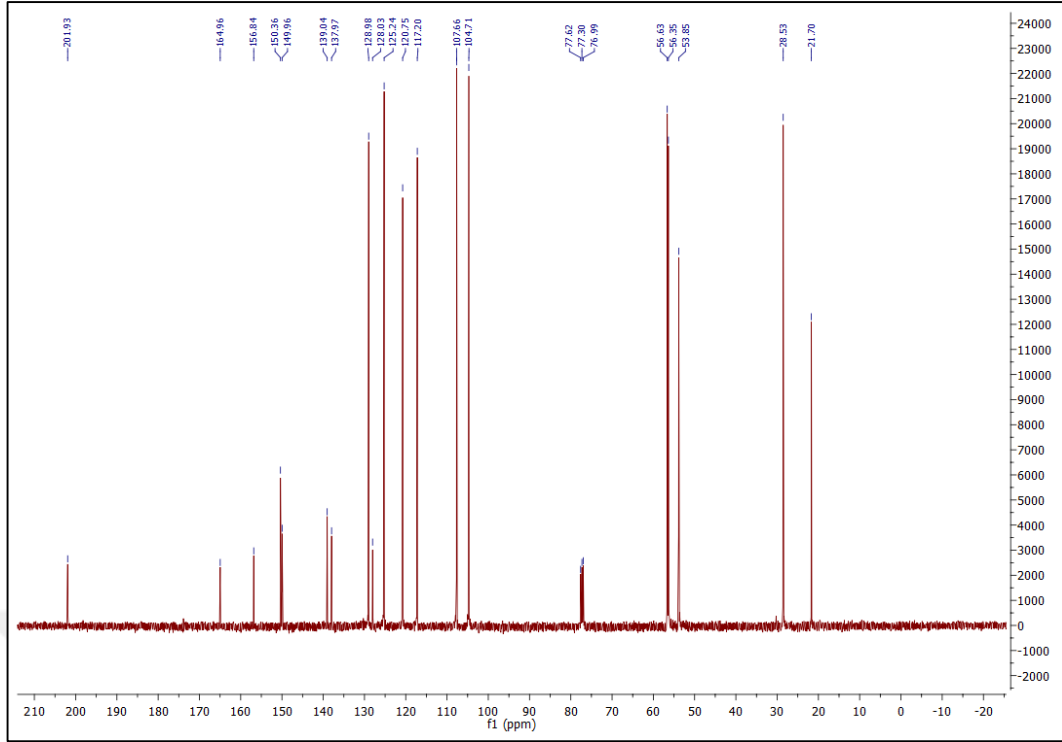
Şekil 4.32. 8 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



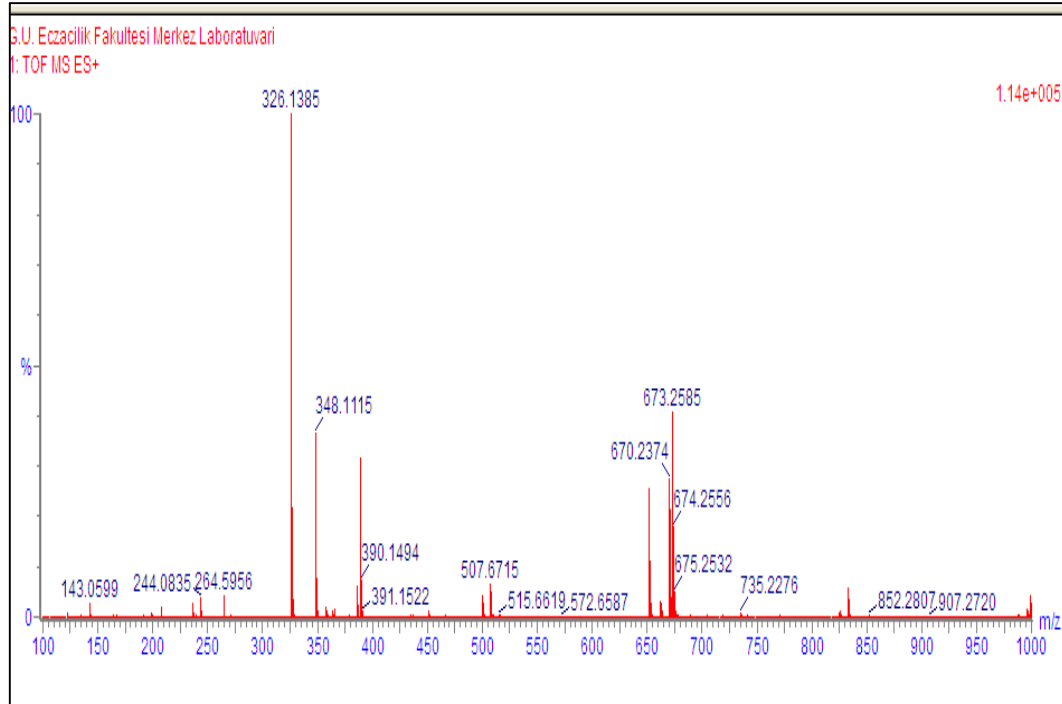
Şekil 4.33. 9 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



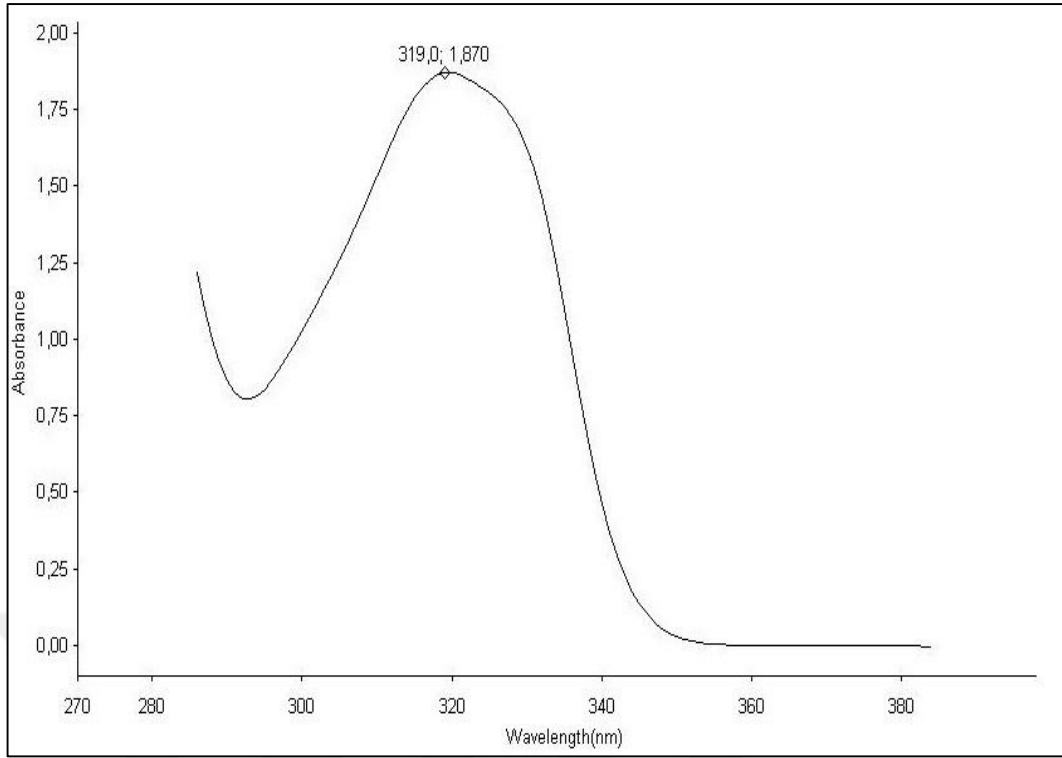
Şekil 4.34. 9 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



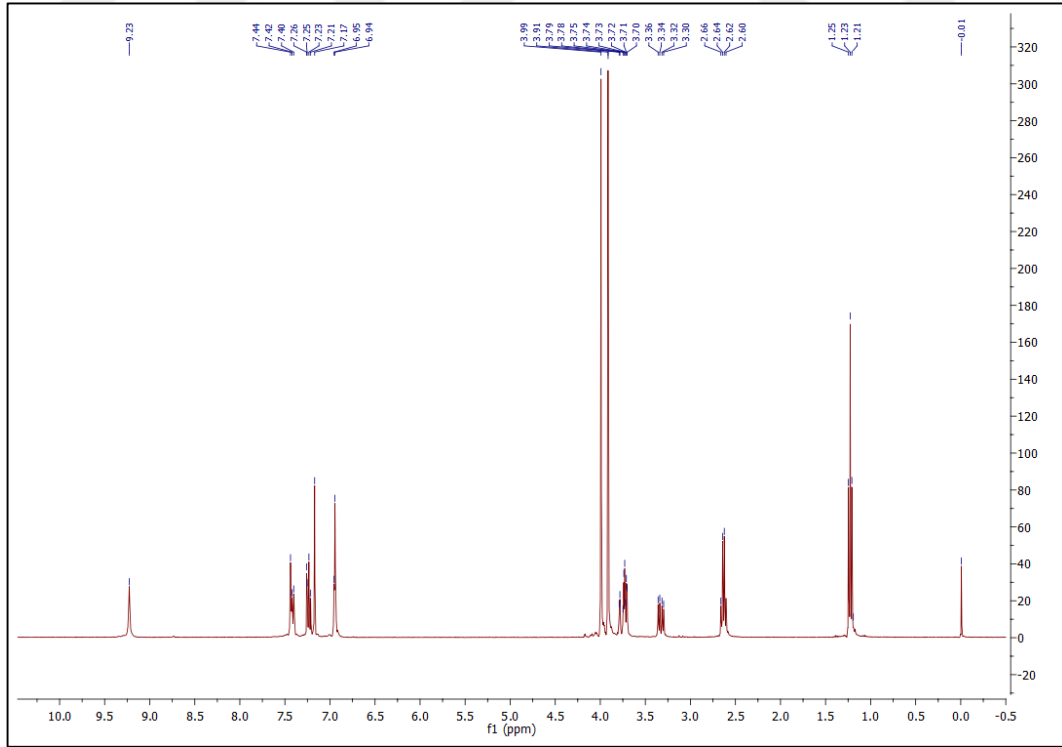
Şekil 4.35. 9 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



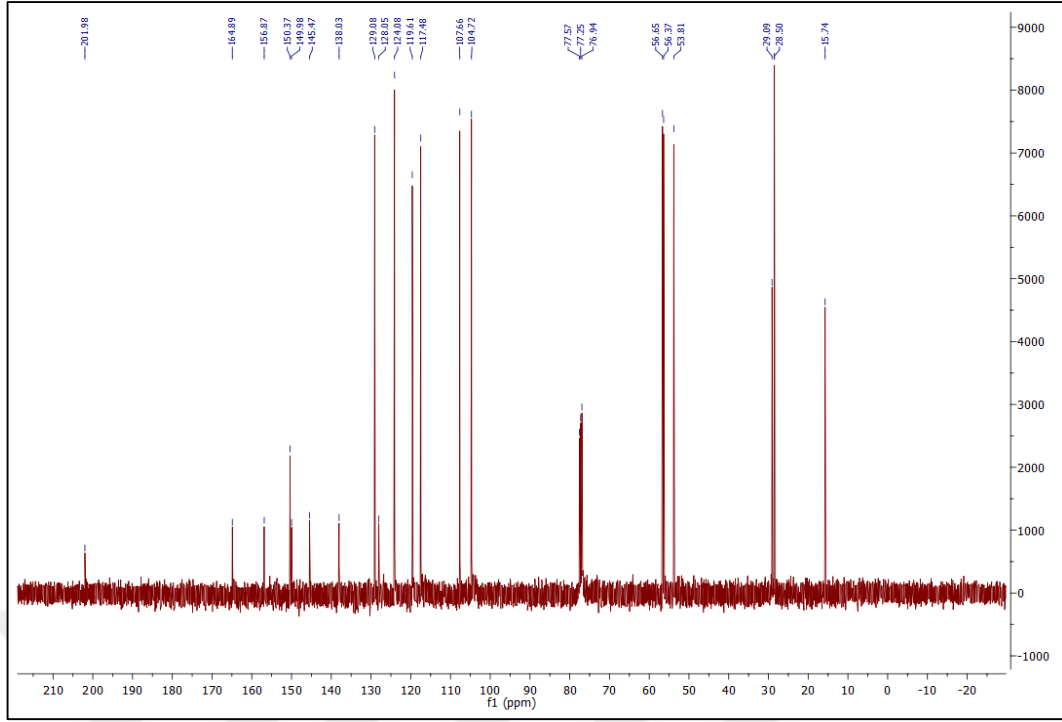
Şekil 4.36. 9 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



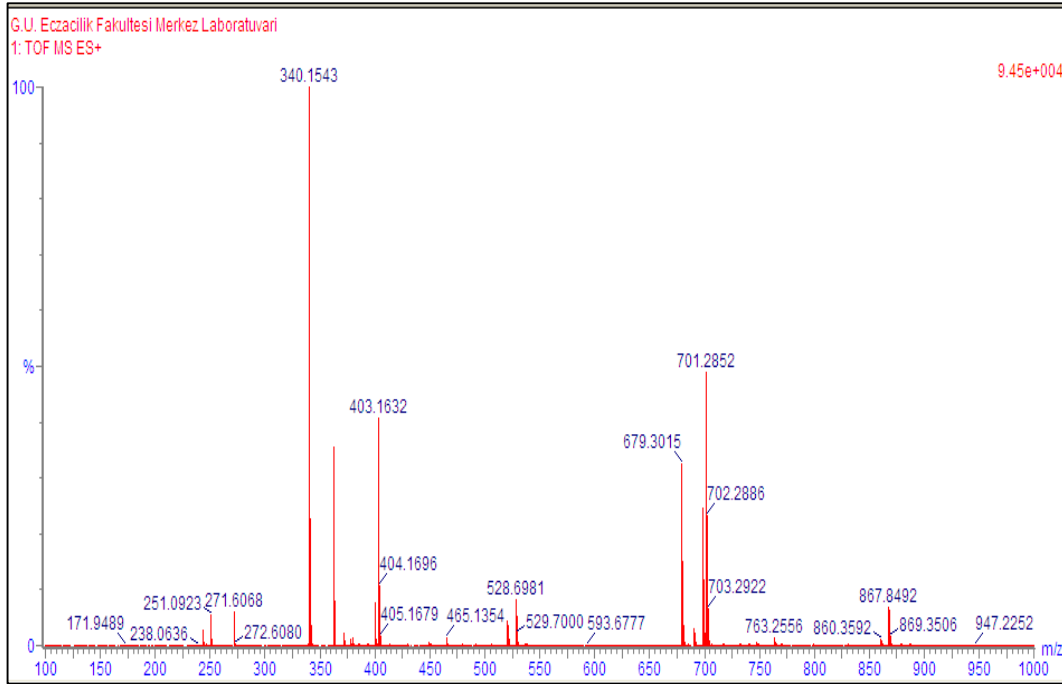
Şekil 4.37. 10 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



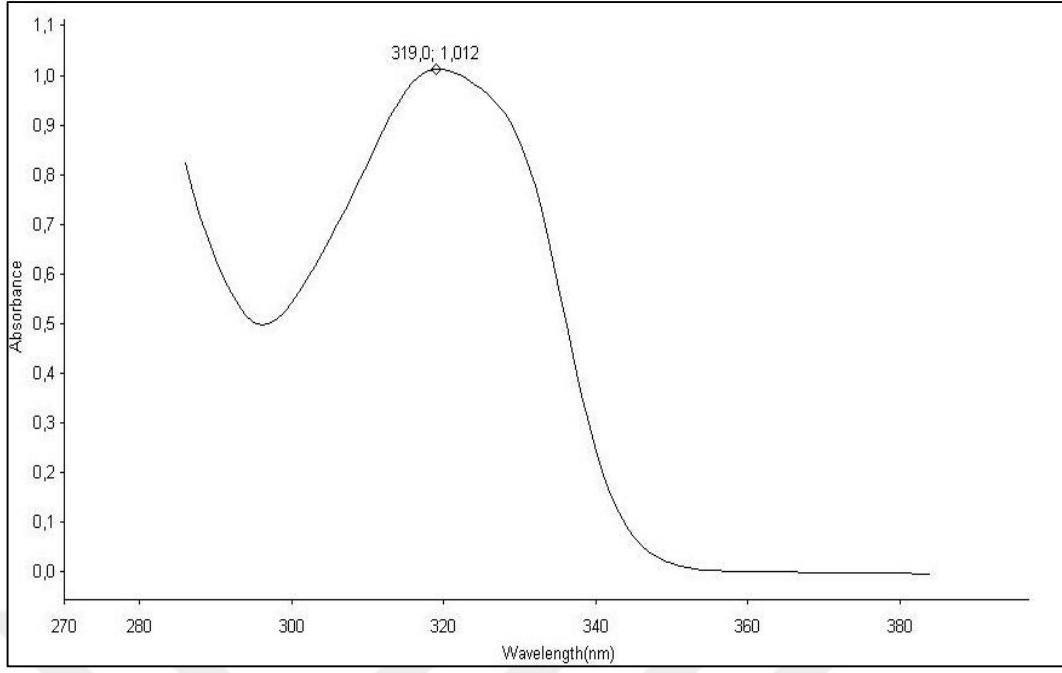
Şekil 4.38. 10 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



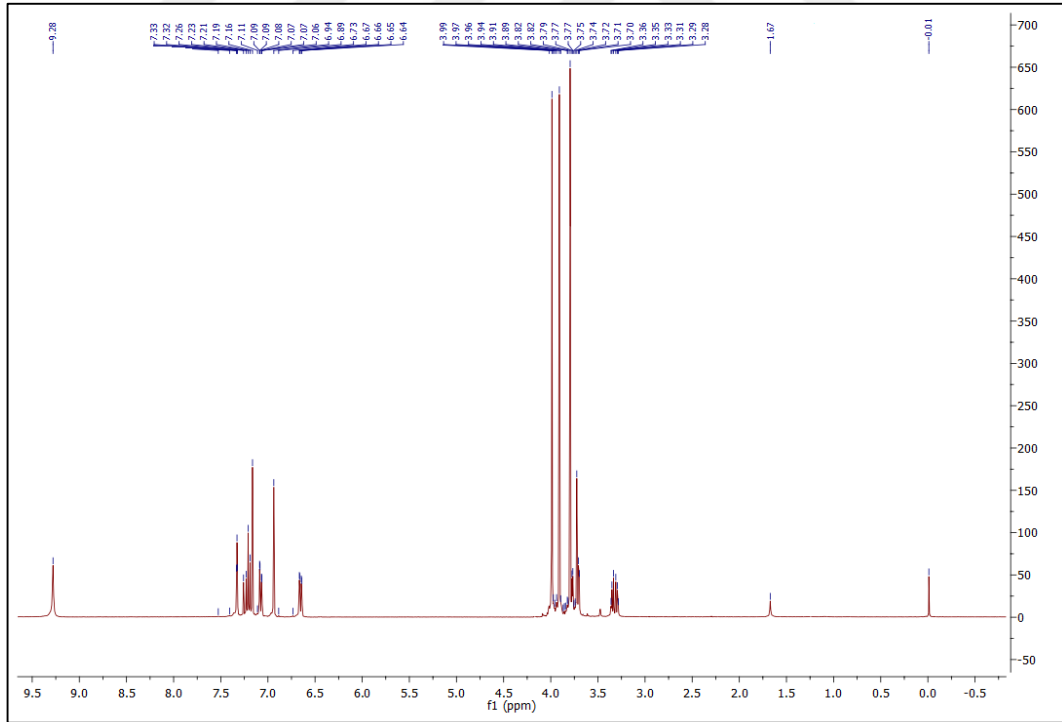
Şekil 4.39. 10 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



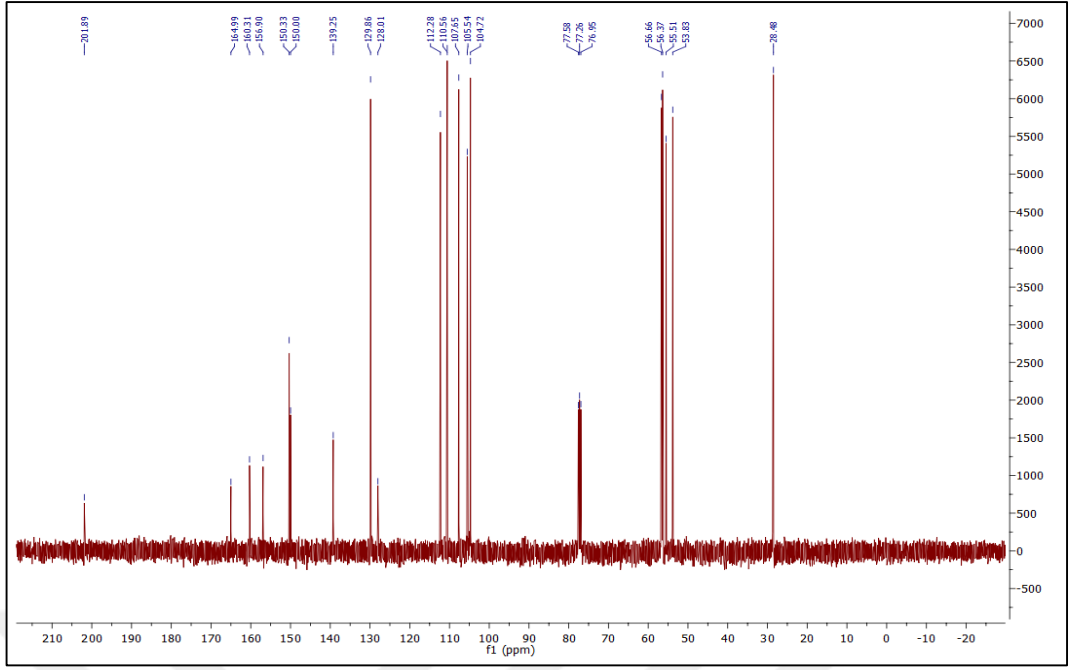
Şekil 4.40. 10 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



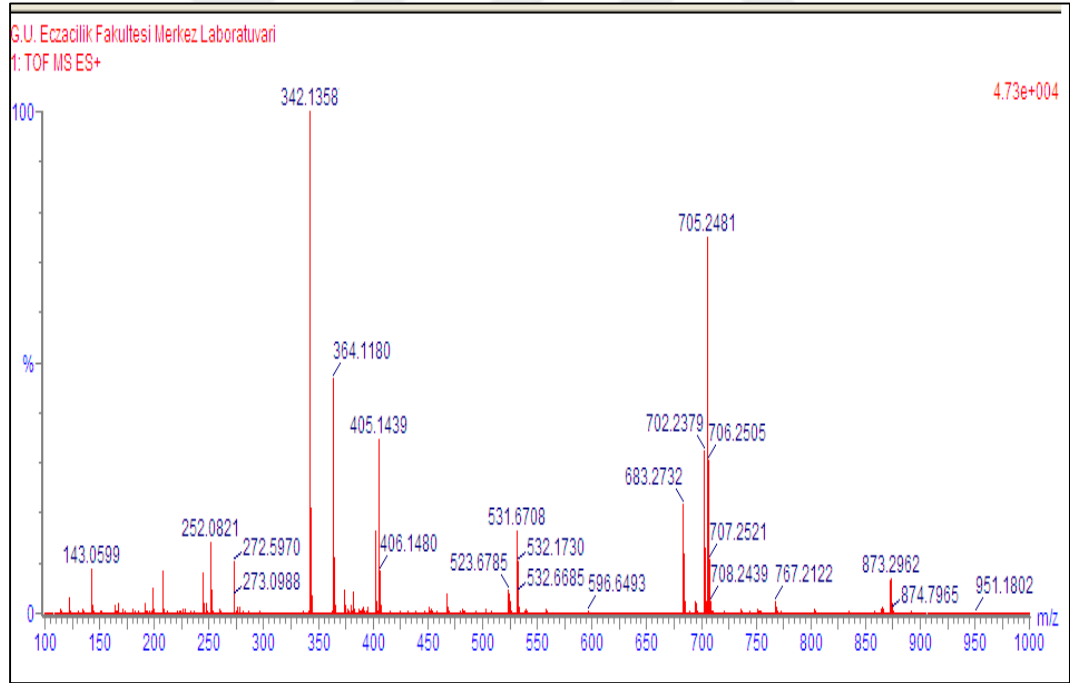
Şekil 4.41. 11 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



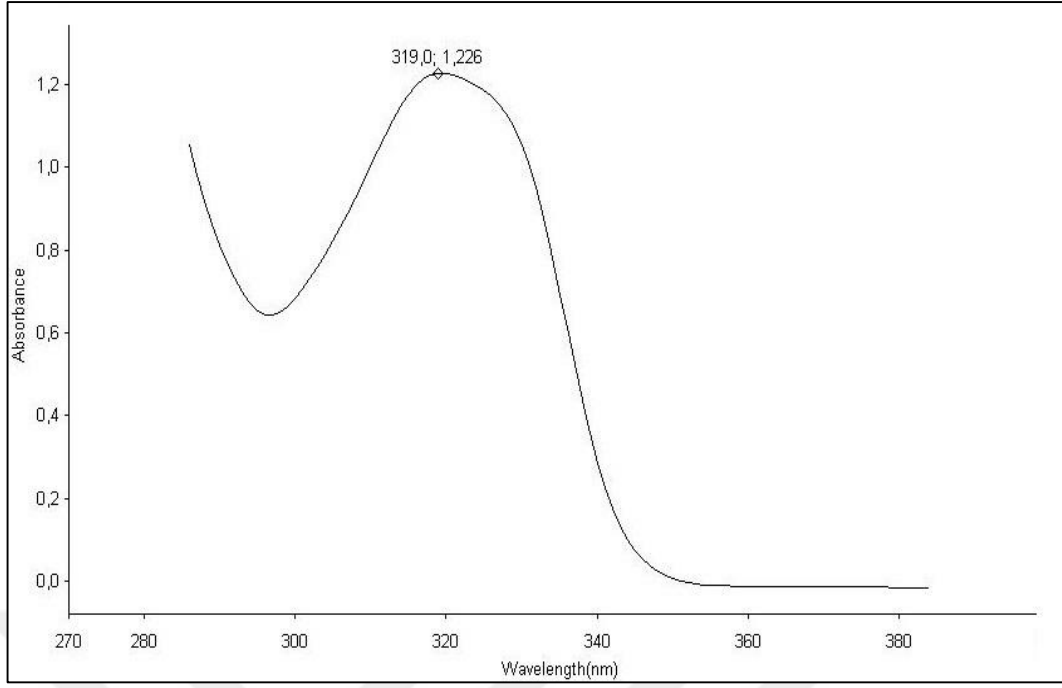
Şekil 4.42. 11 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



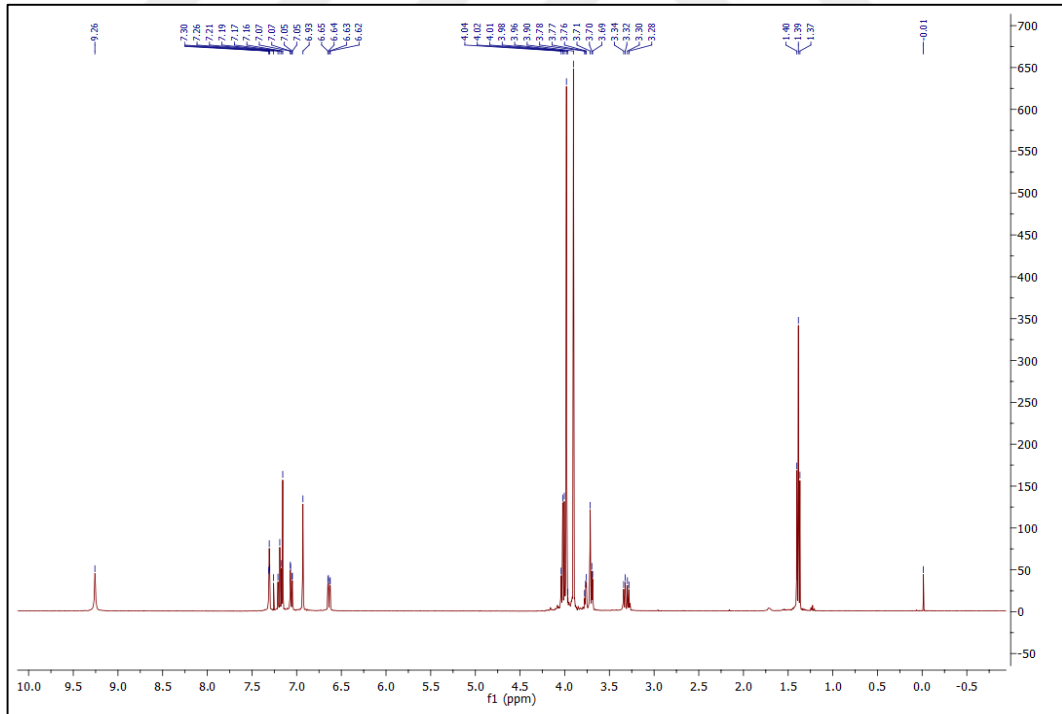
Şekil 4.43. 11 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



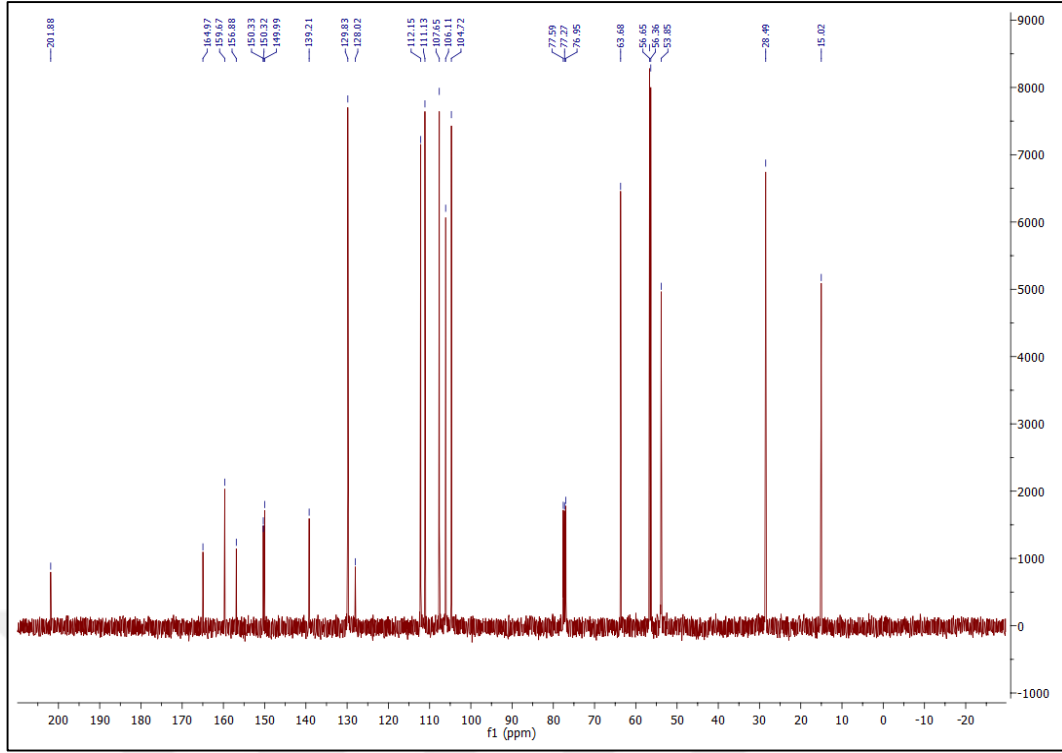
Şekil 4.44. 11 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



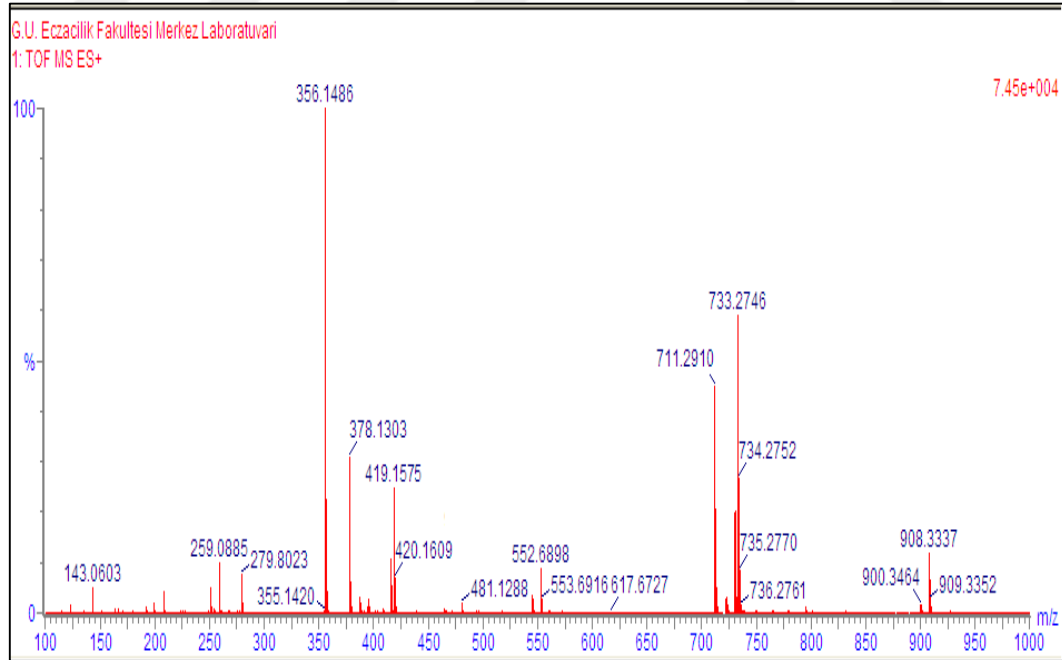
Şekil 4.45. 12 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



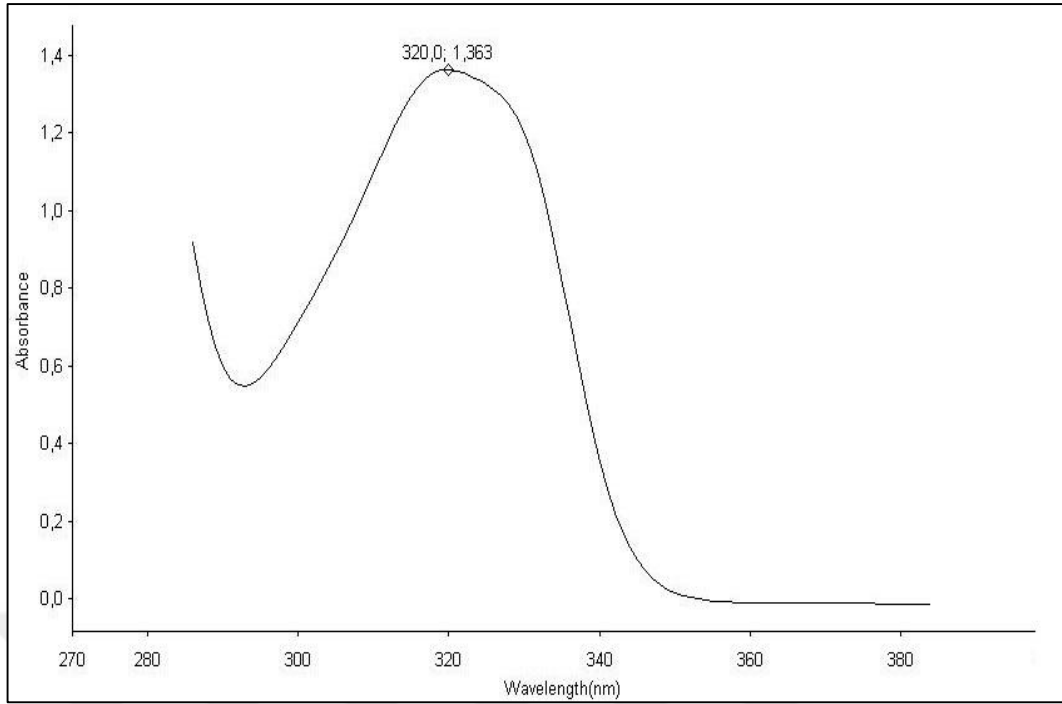
Şekil 4.46. 12 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



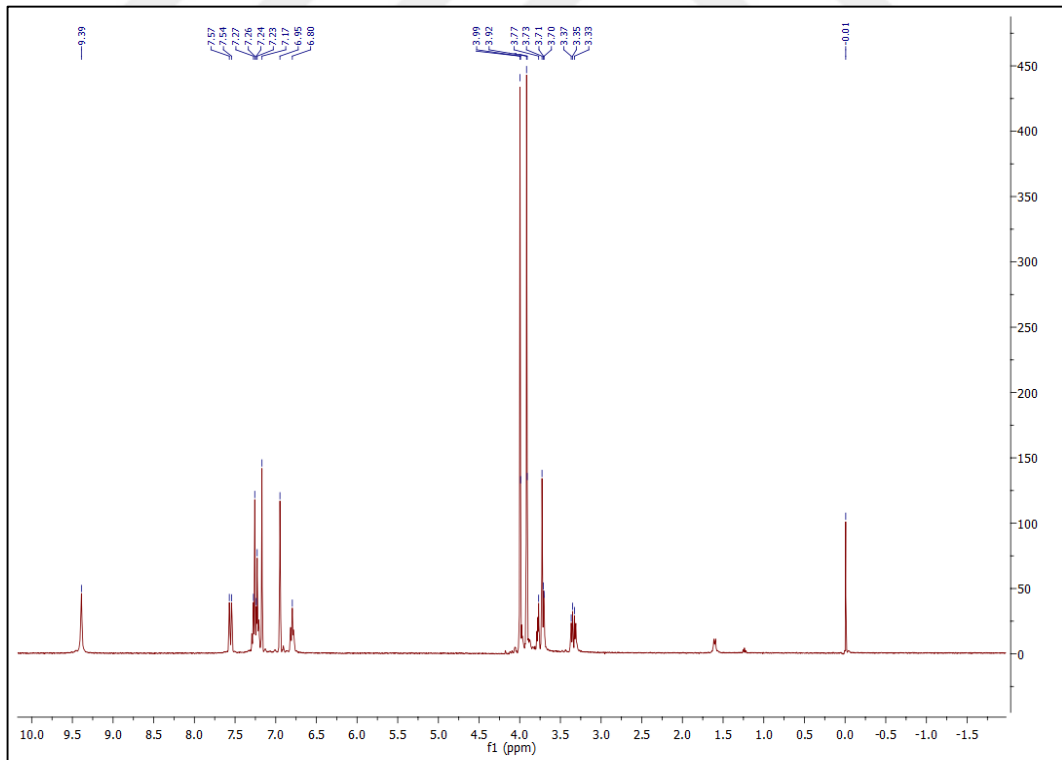
Şekil 4.47. 12 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



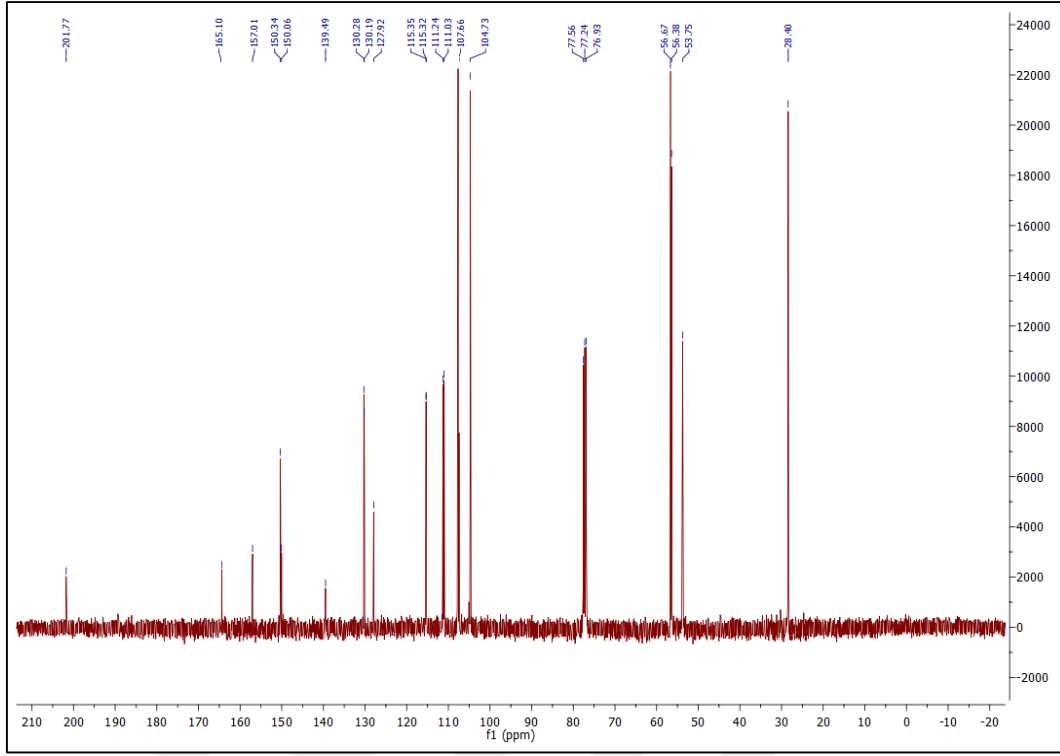
Şekil 4.48. 12 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



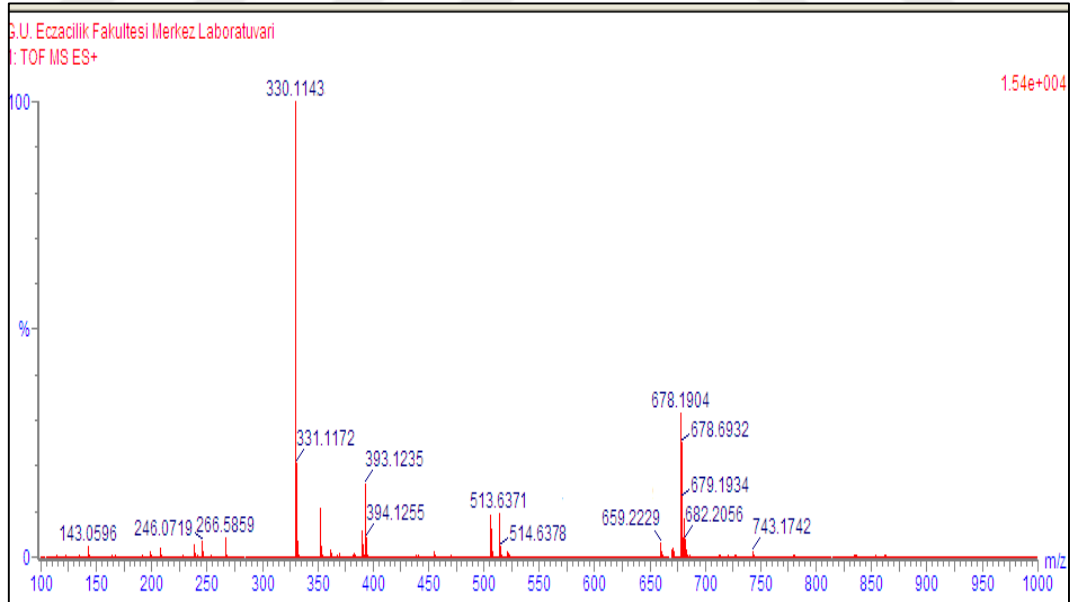
Şekil 4.49. 13 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



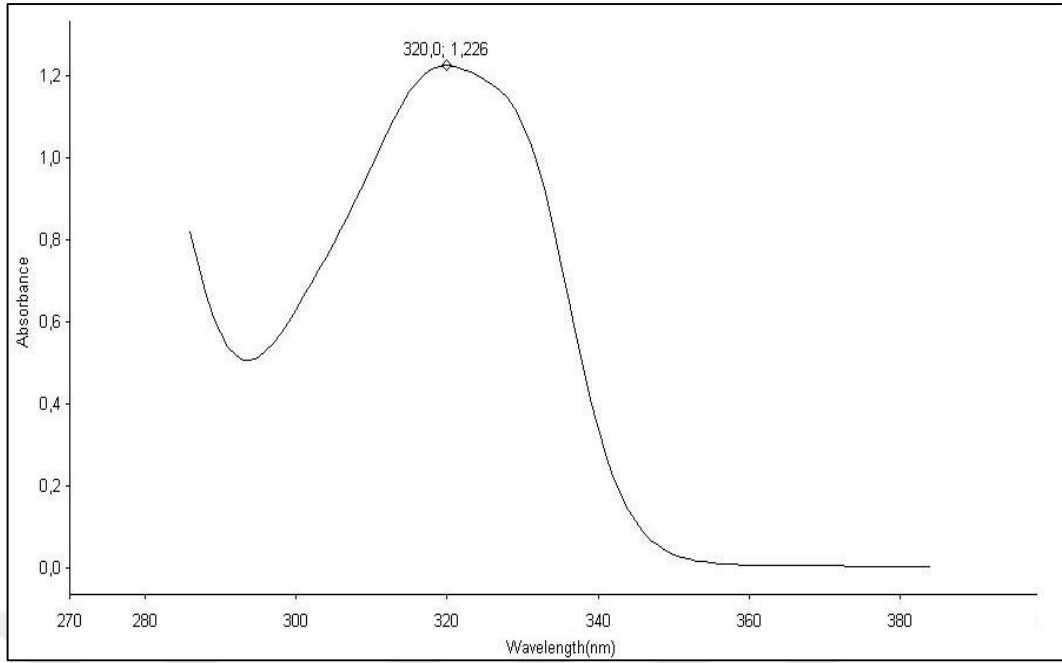
Şekil 4.50. 13 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



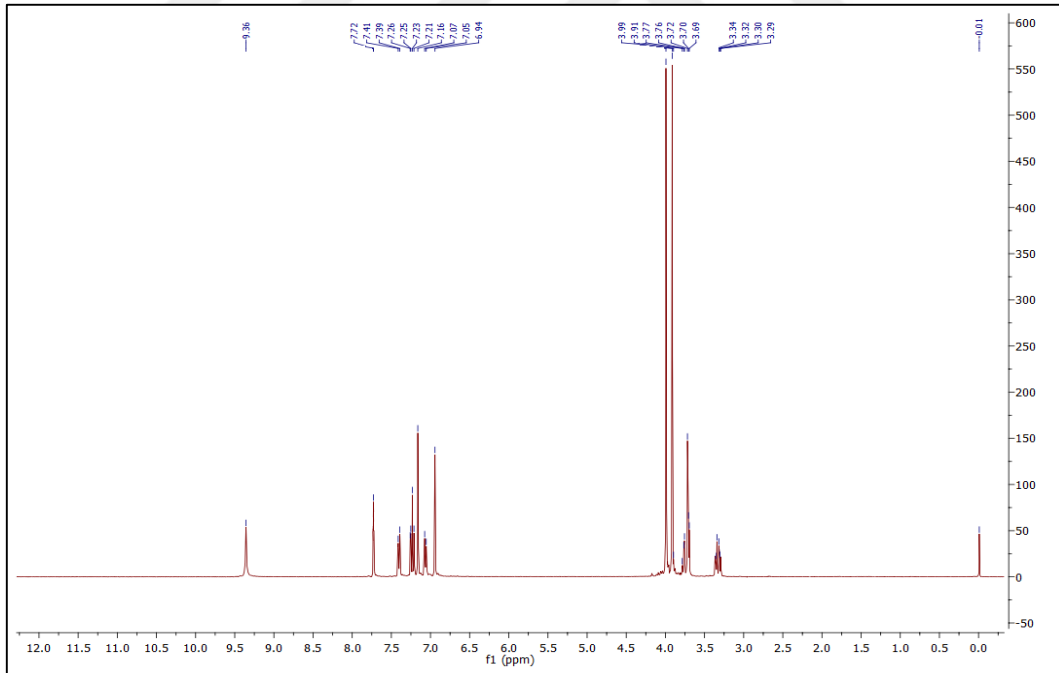
Şekil 4.51. 13 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



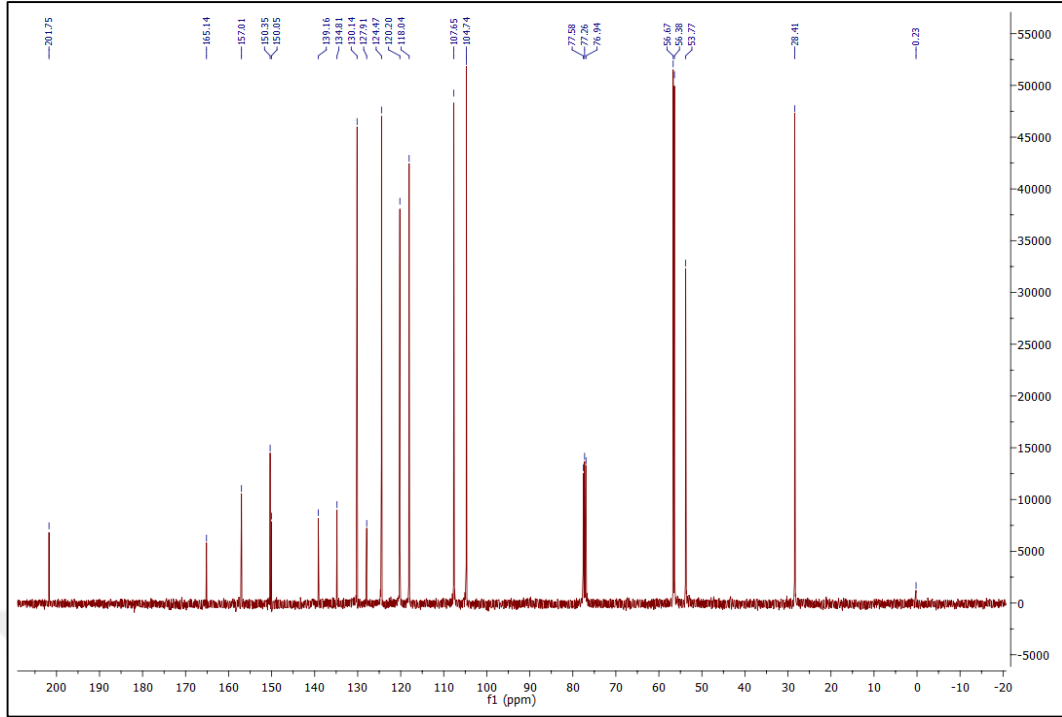
Şekil 4.52. 13 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



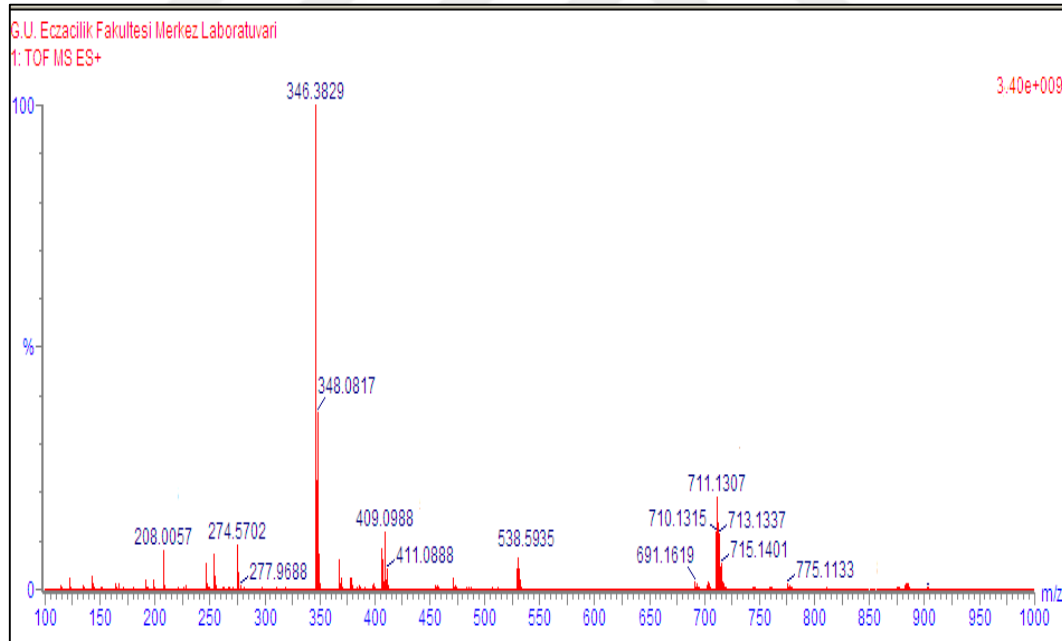
Şekil 4.53. 14 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



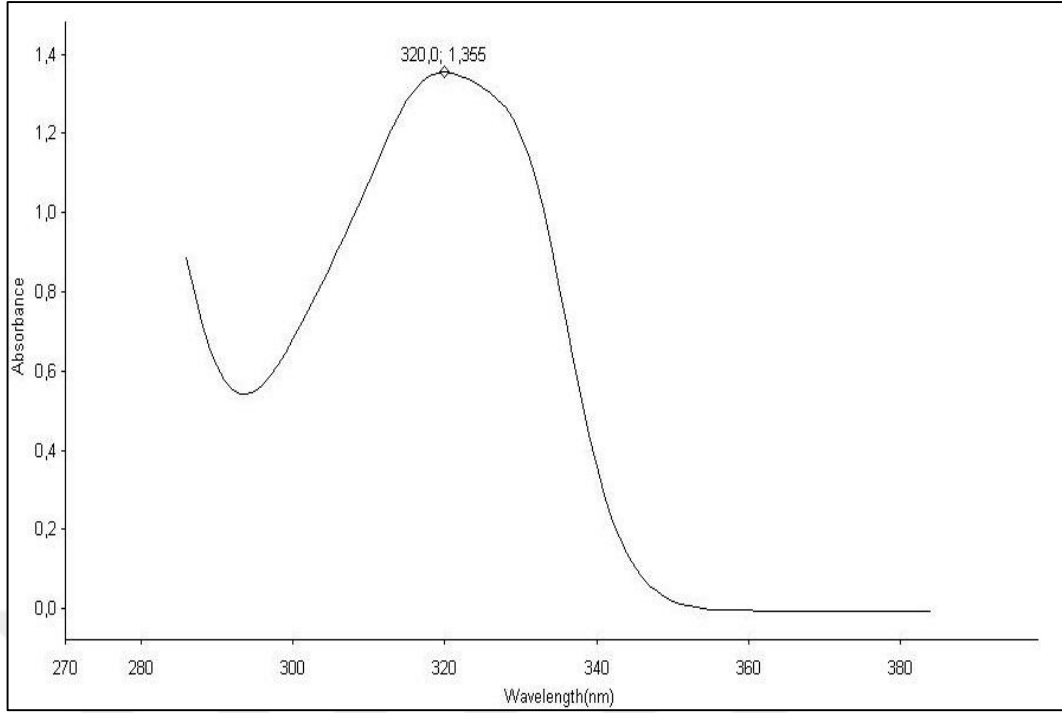
Şekil 4.54. 14 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



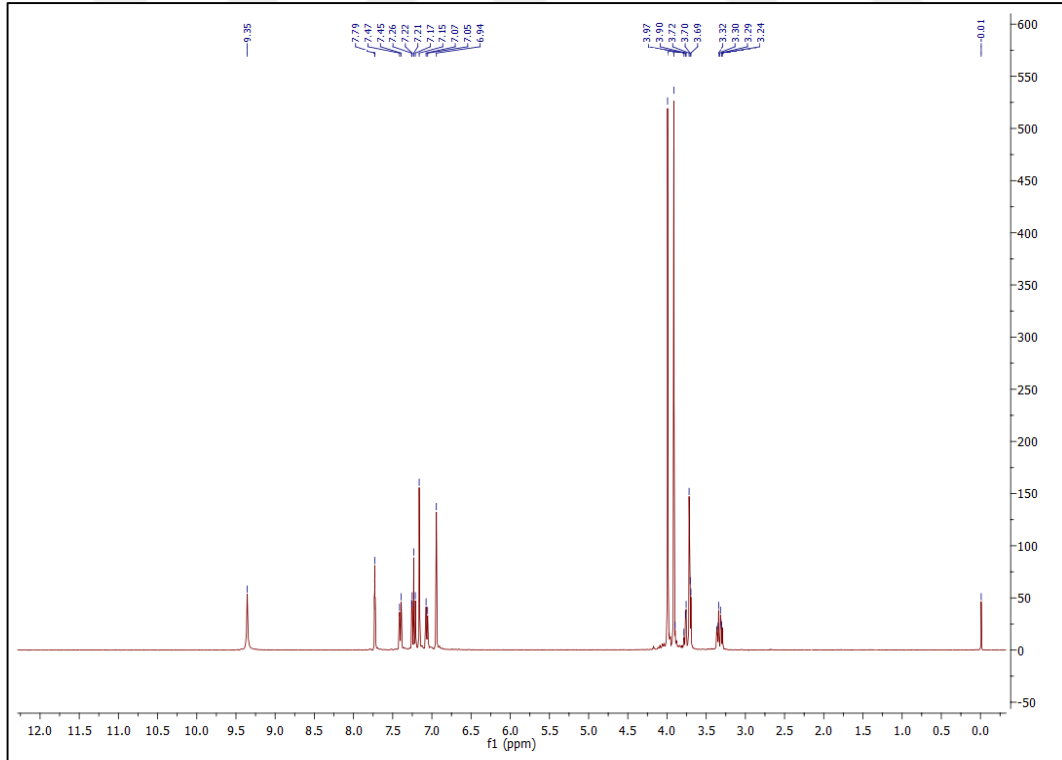
Şekil 4.55. 14 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



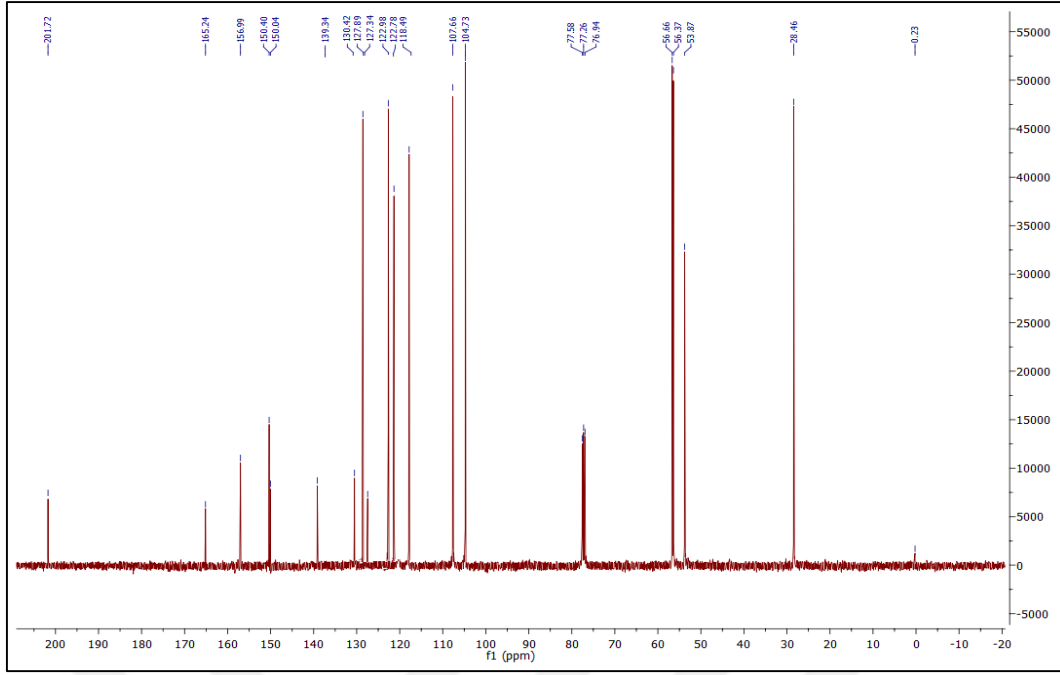
Şekil 4.56. 14 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



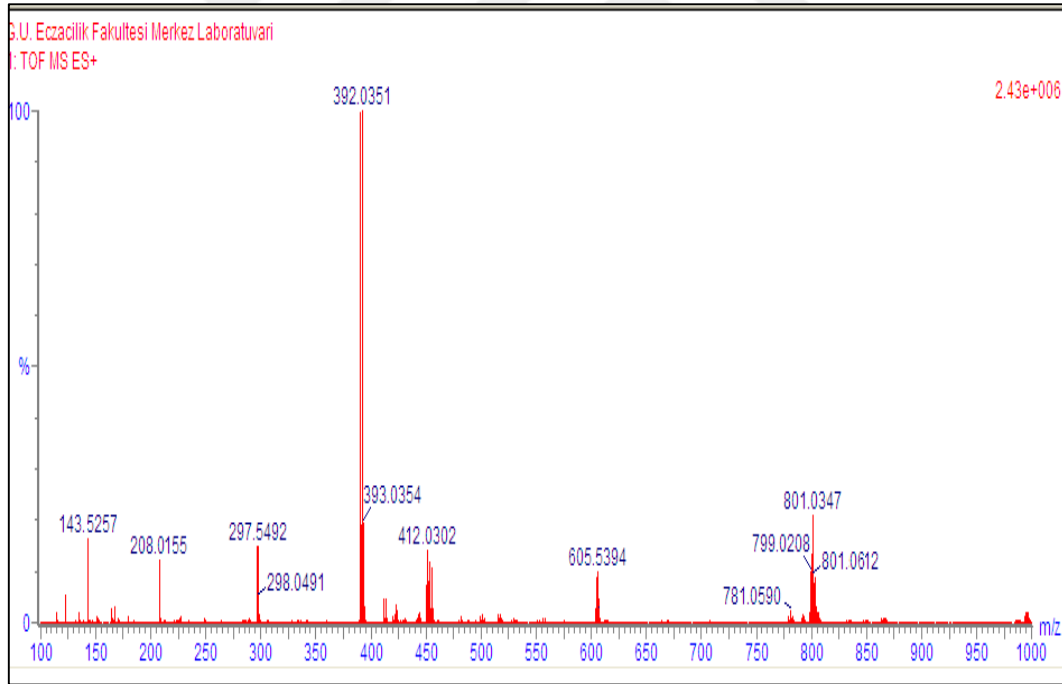
Şekil 4.57. 15 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



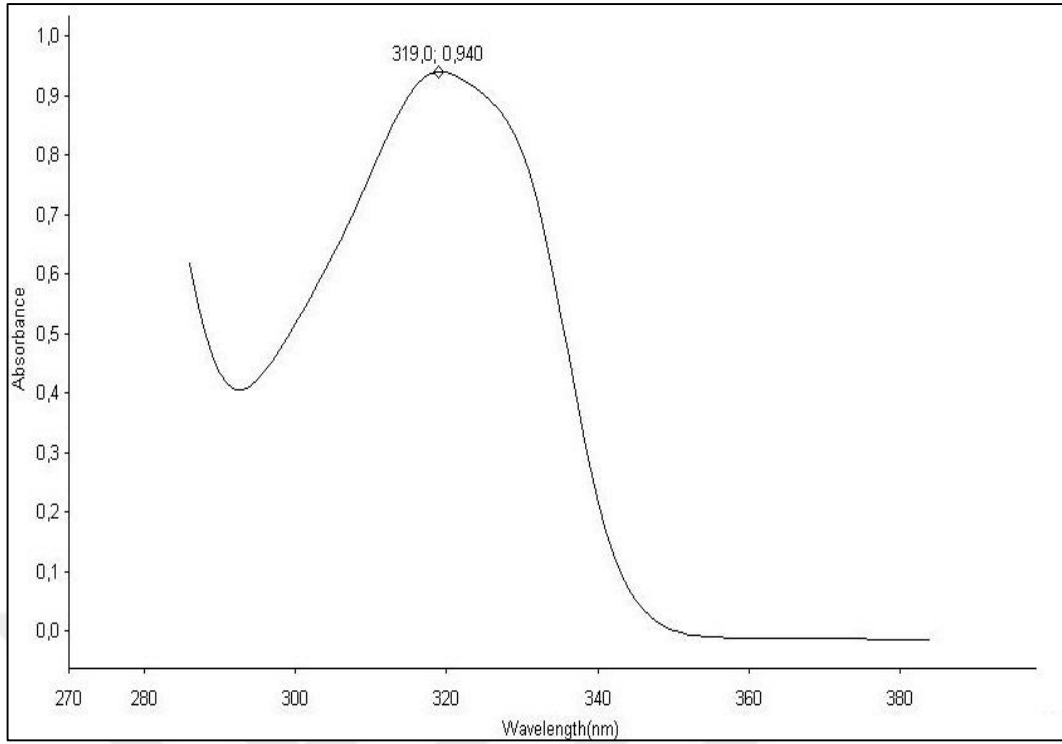
Şekil 4.58. 15 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



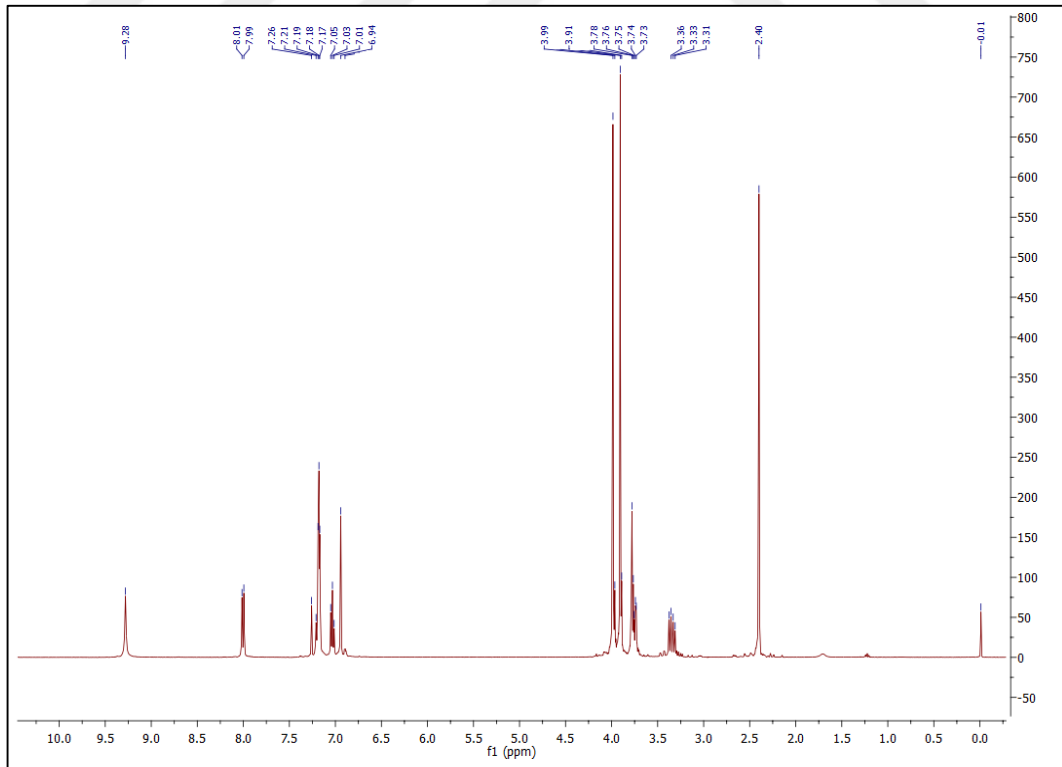
Şekil 4.59. 15 No'lu Bileşiğin ¹³C NMR Spektrumu



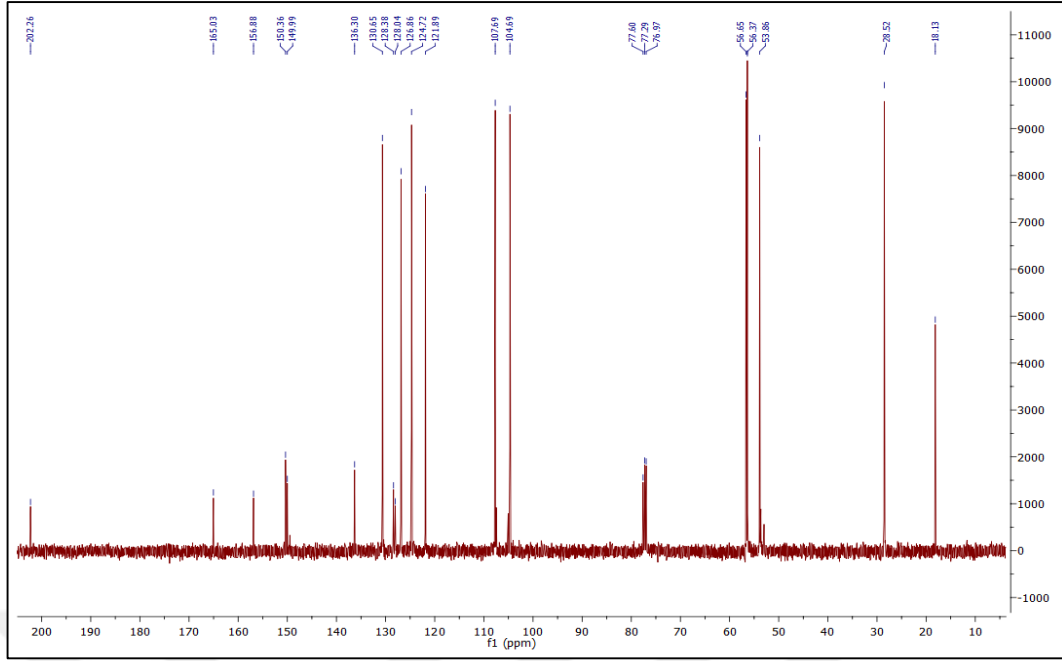
Şekil 4.60. 15 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



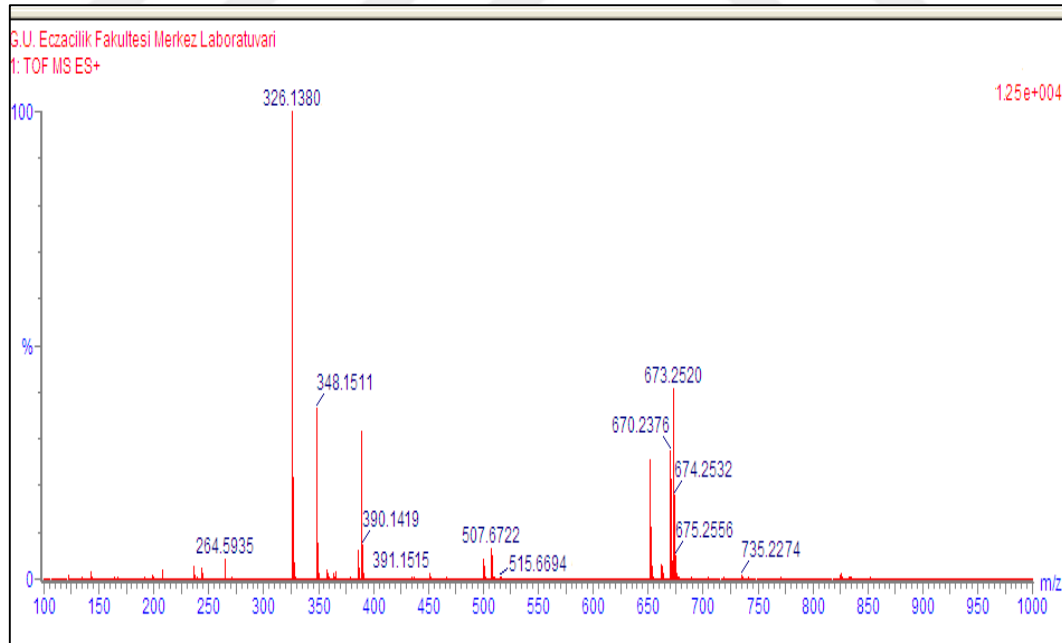
Şekil 4.61. 16 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



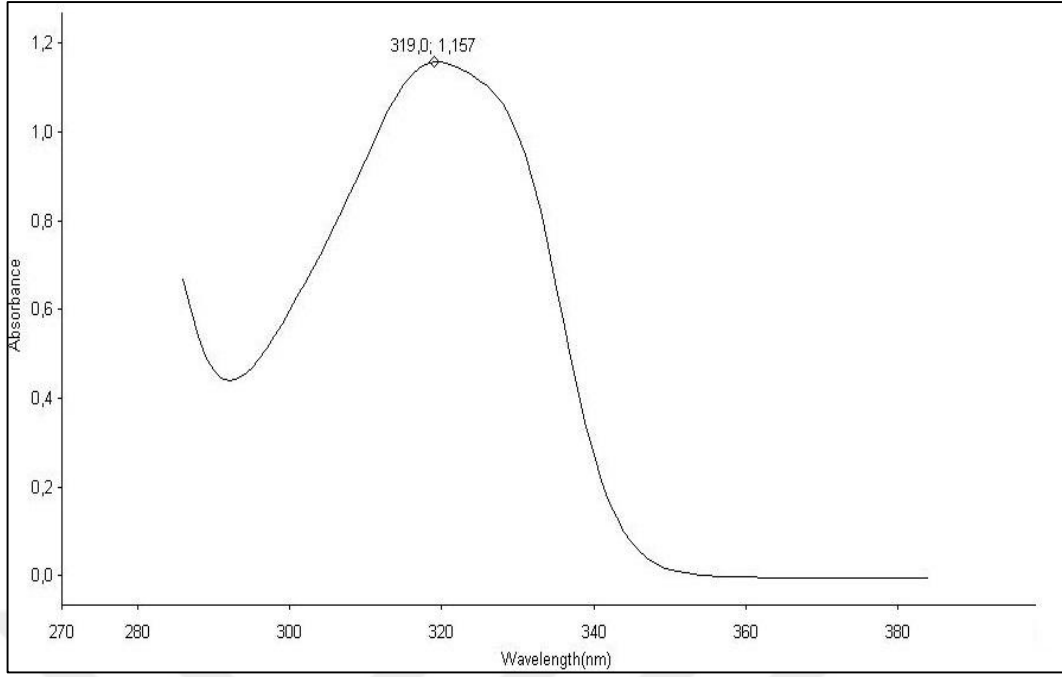
Şekil 4.62. 16 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



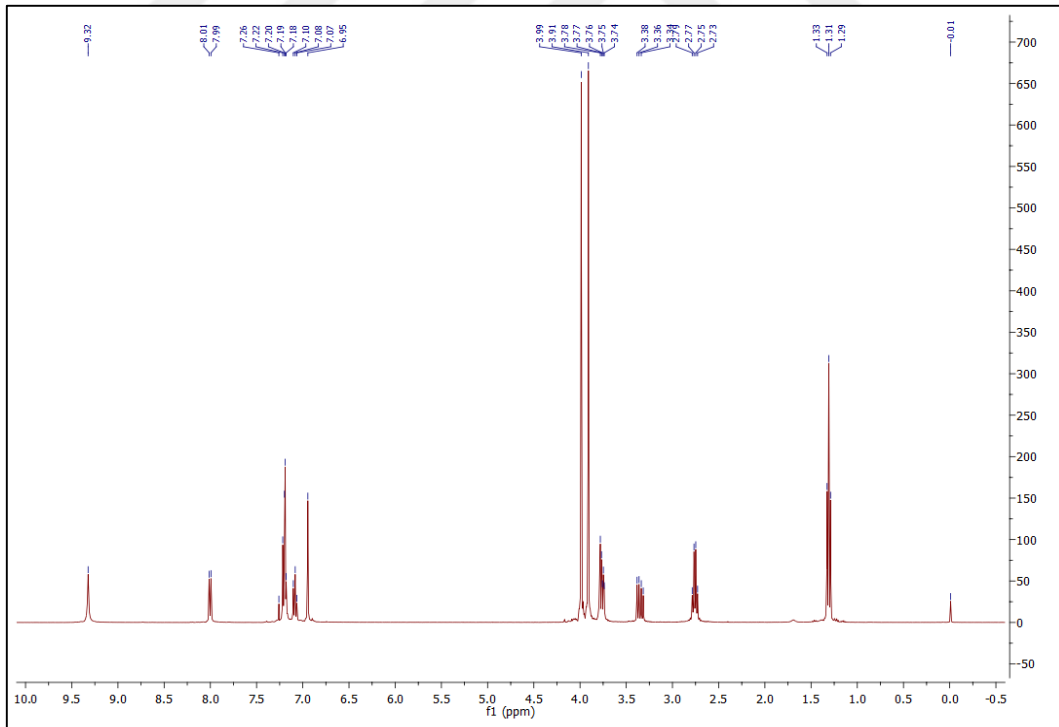
Şekil 4.63. 16 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



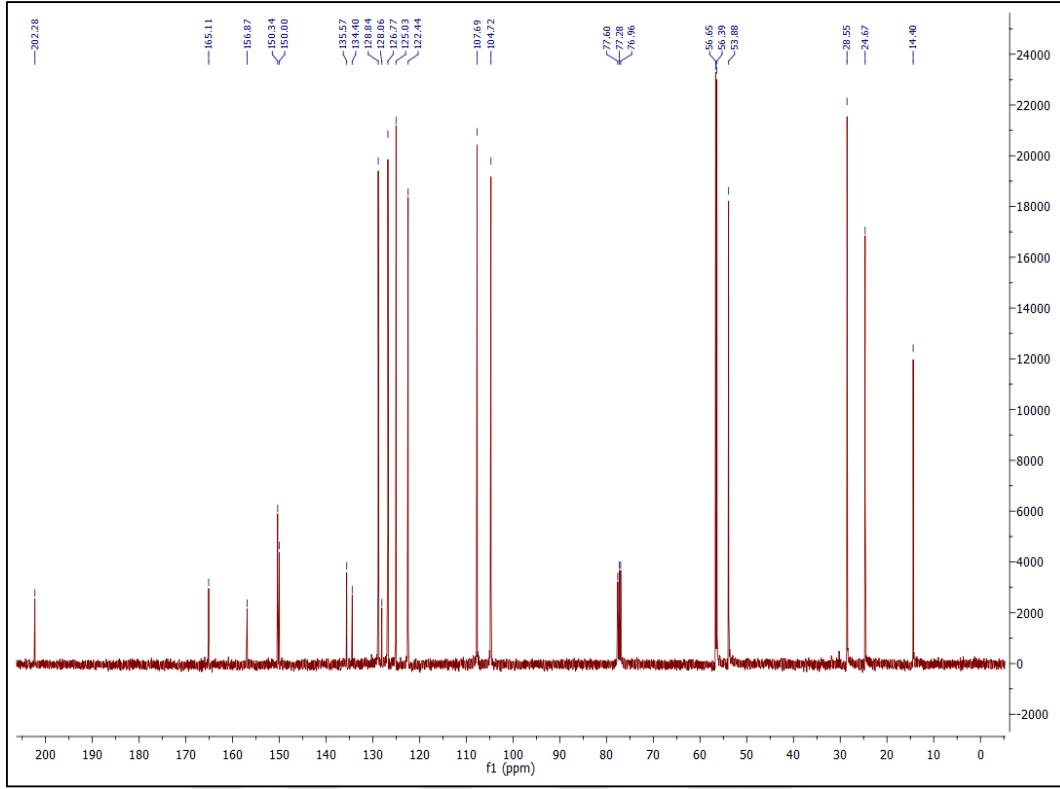
Şekil 4.64. 16 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



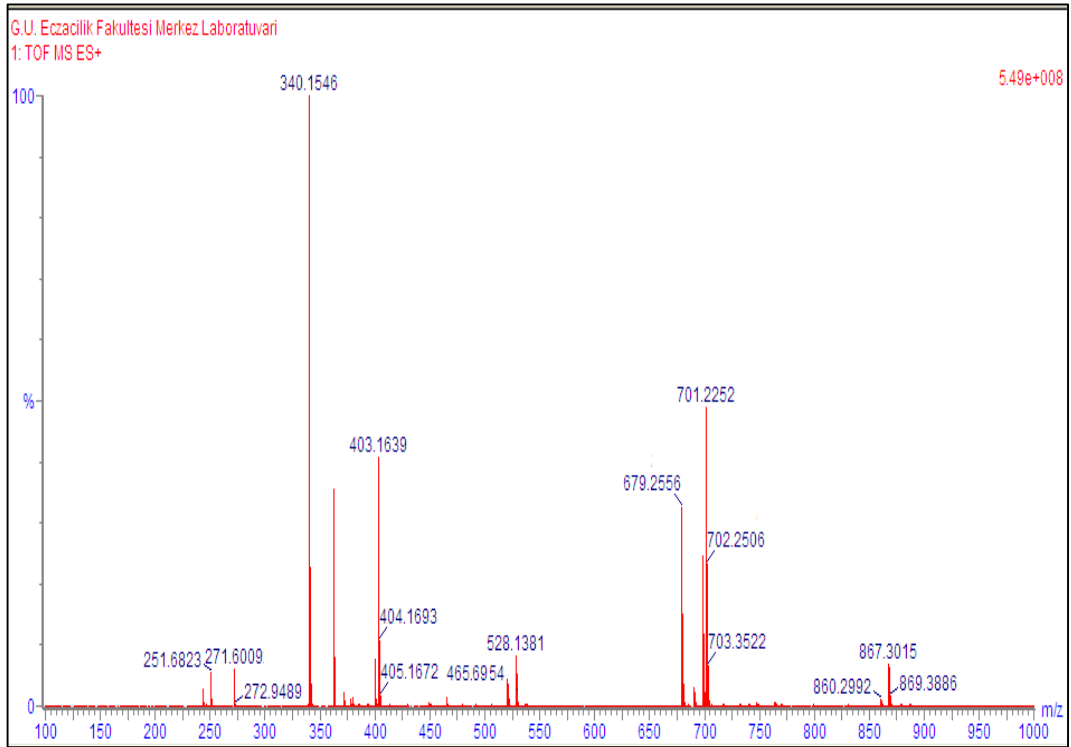
Şekil 4.65. 17 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



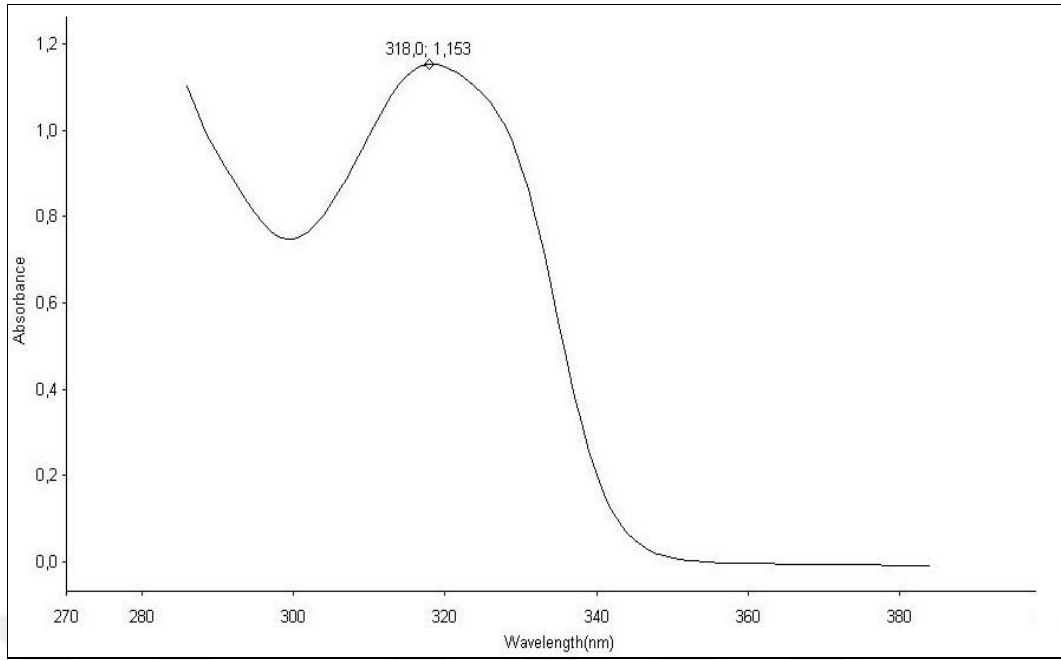
Şekil 4.66. 17 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



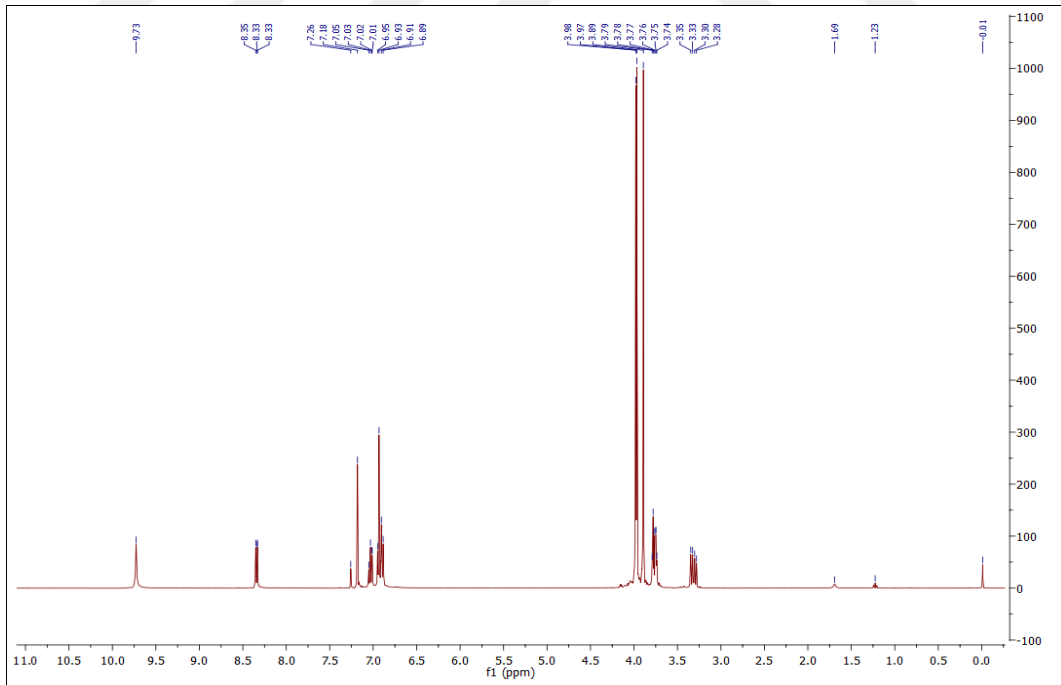
Şekil 4.67. 17 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



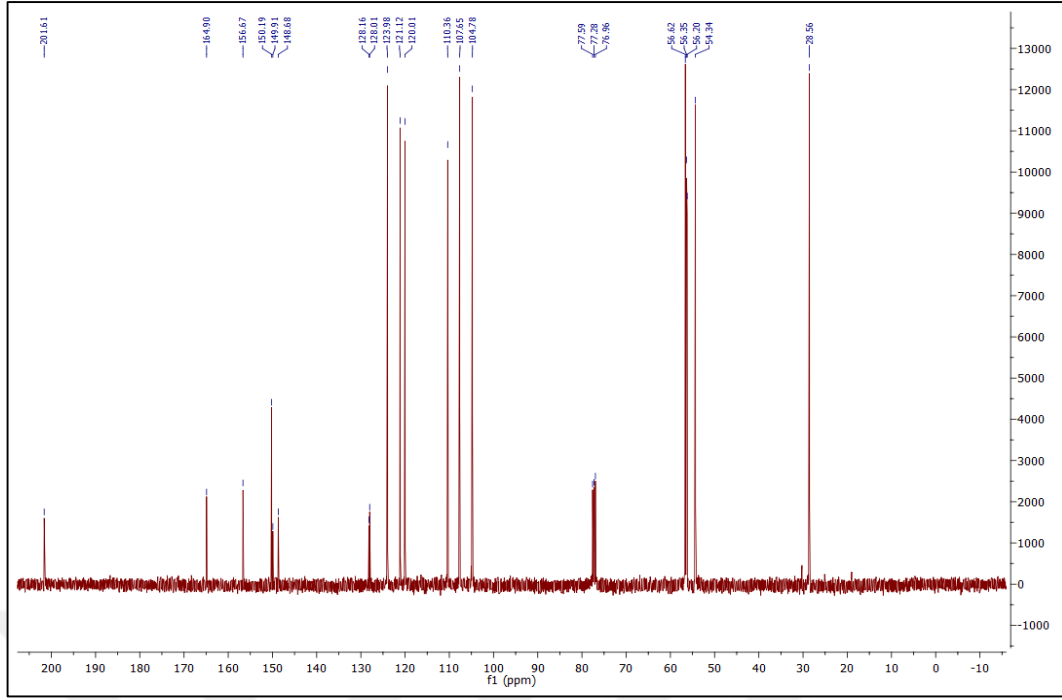
Şekil 4.68. 17 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



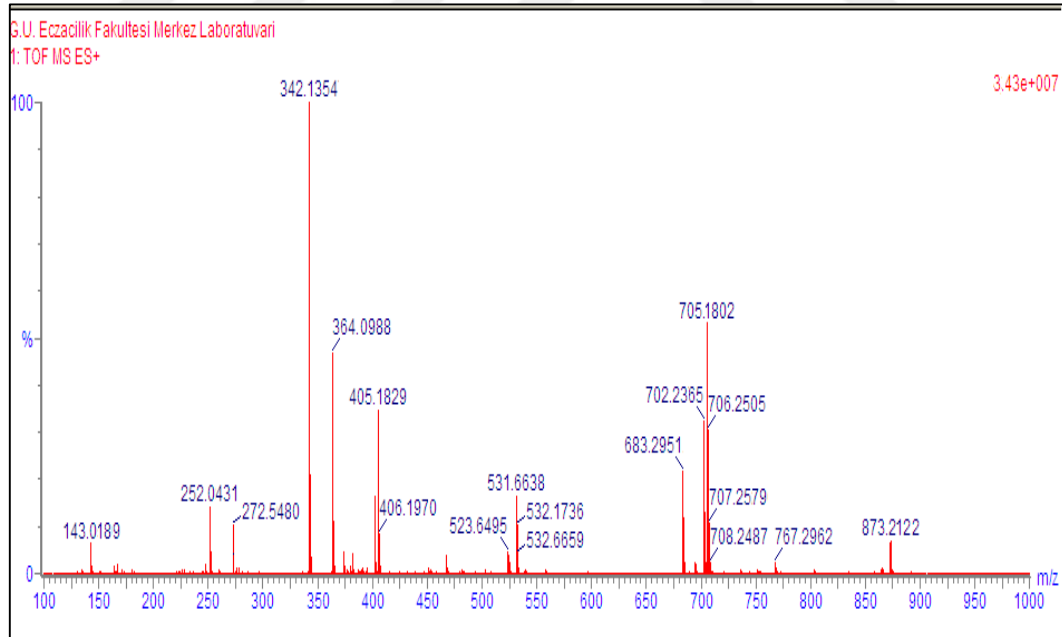
Şekil 4.69. 18 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



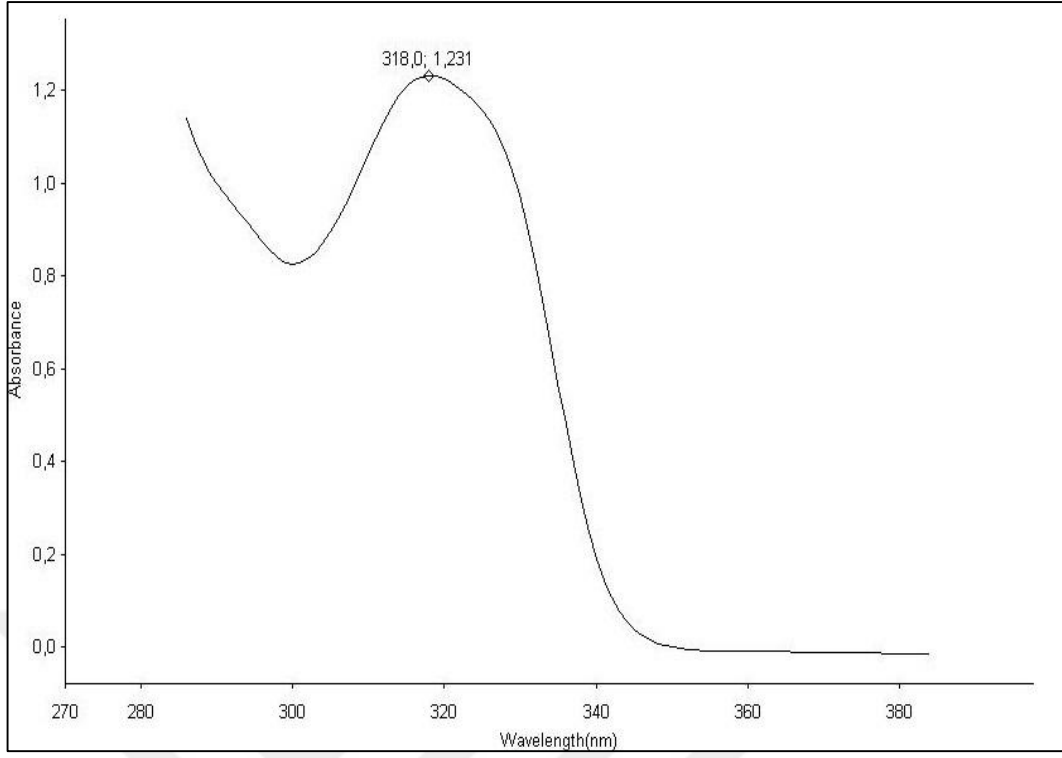
Şekil 3.70. 18 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



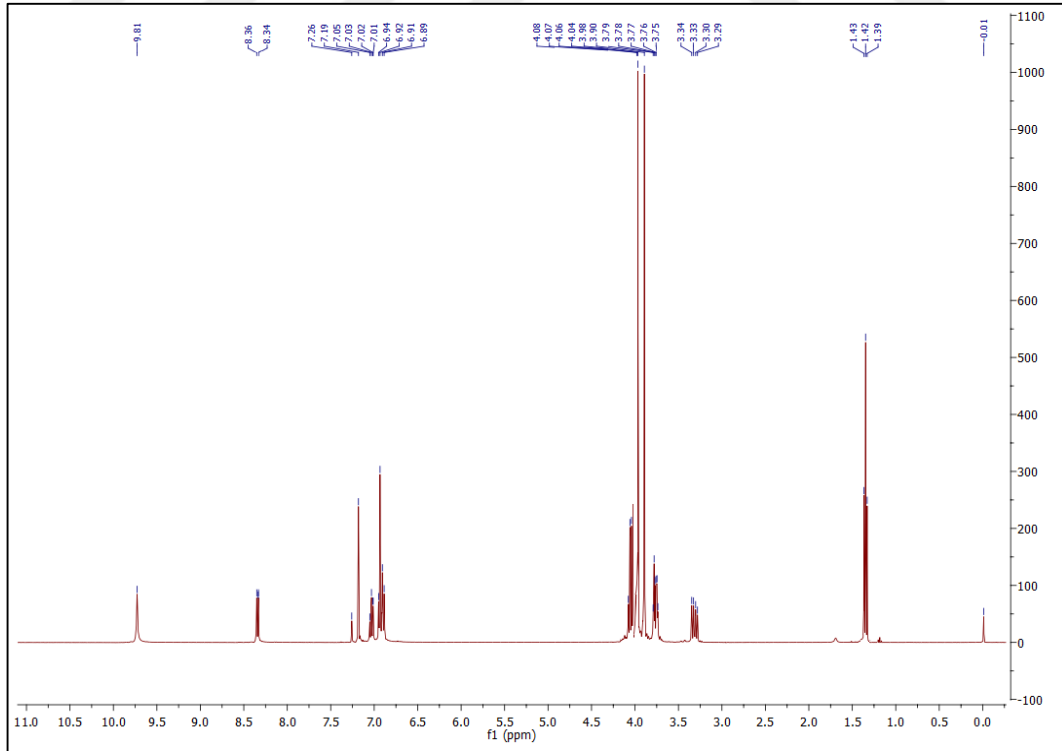
Şekil 4.71. 18 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



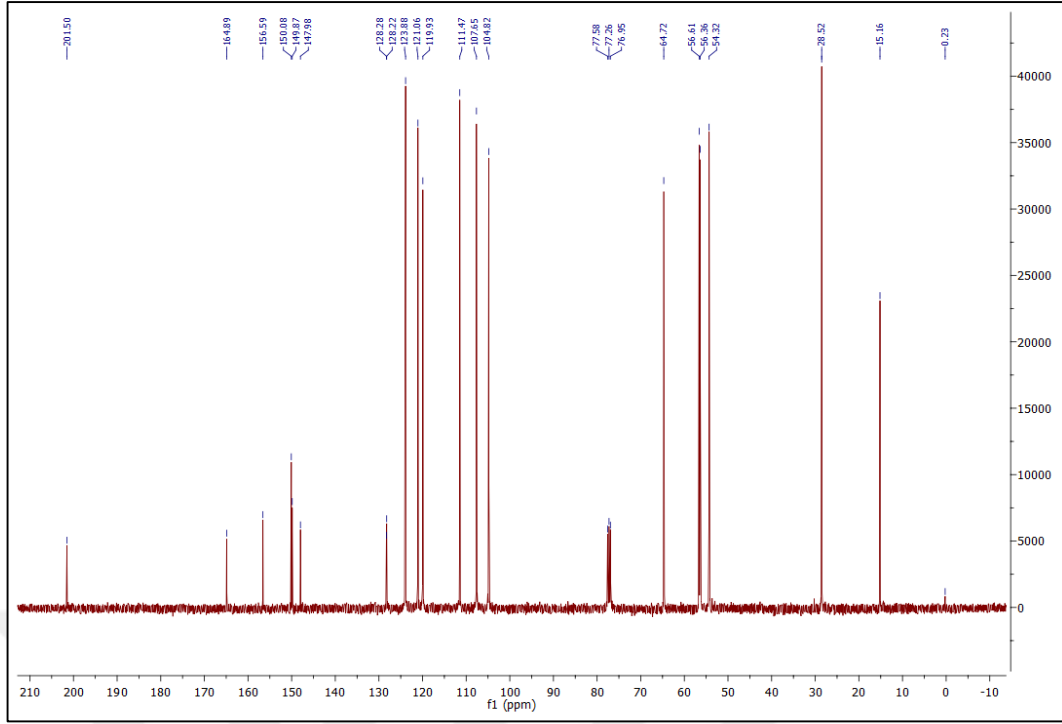
Şekil 4.72. 18 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



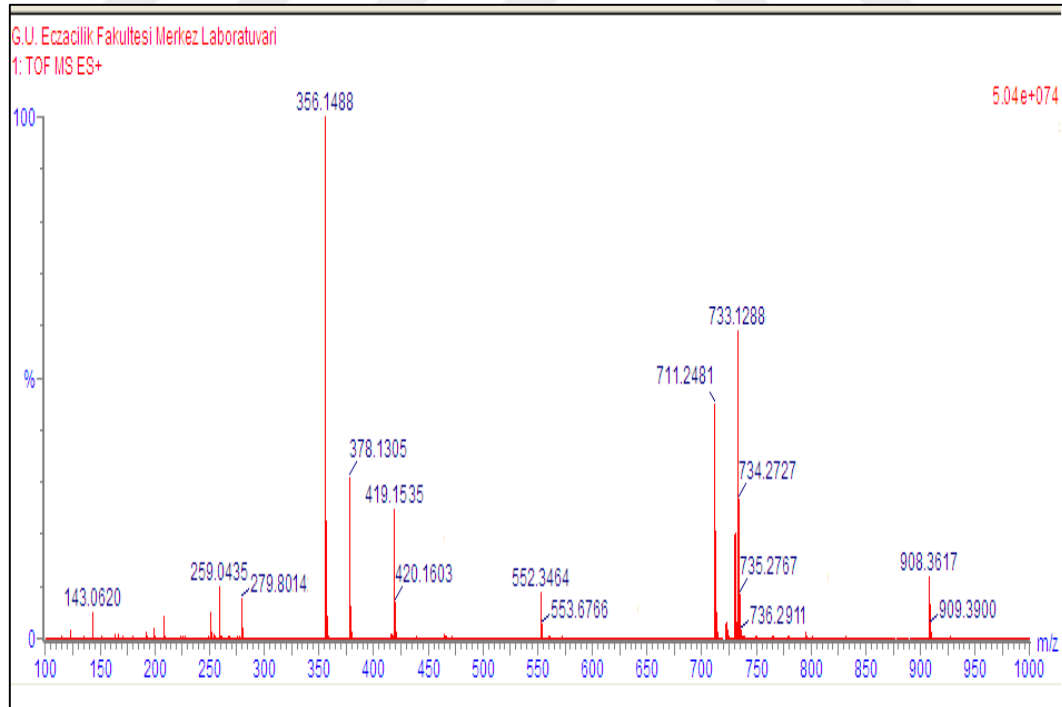
Şekil 4.73. 19 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



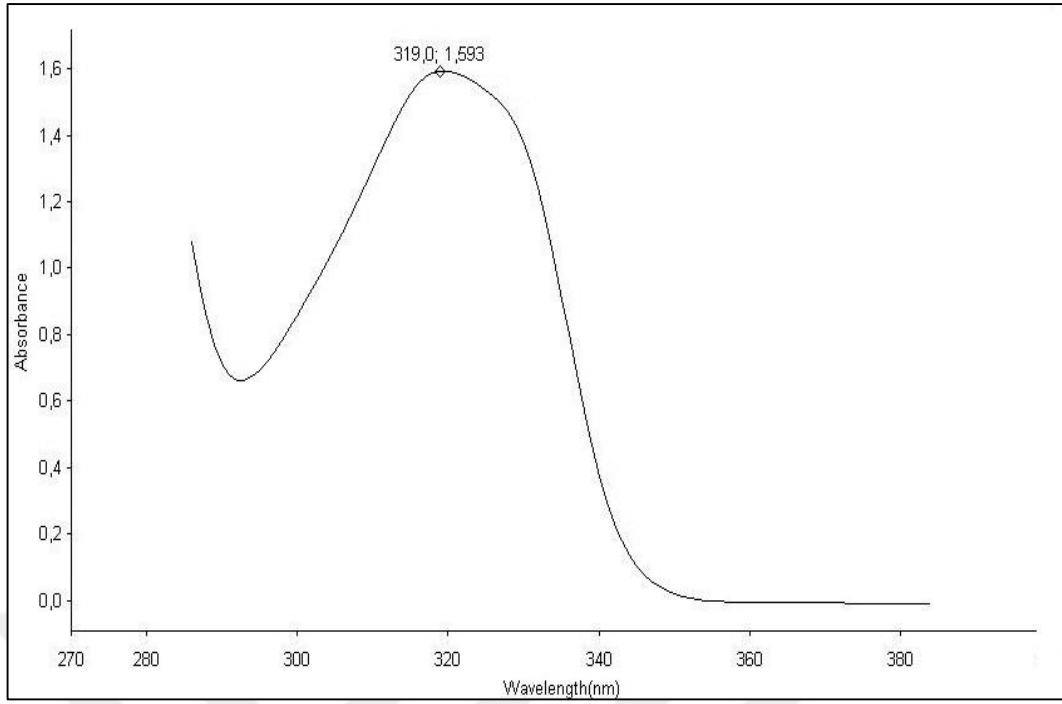
Şekil 4.74. 19 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



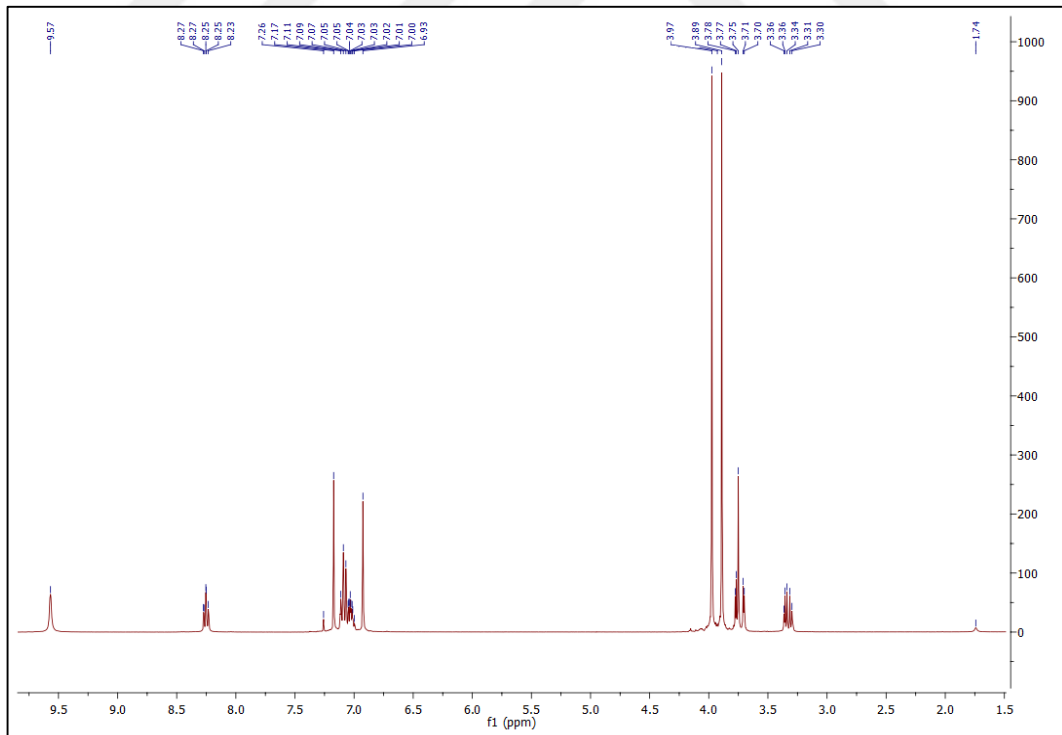
Şekil 4.75. 19 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



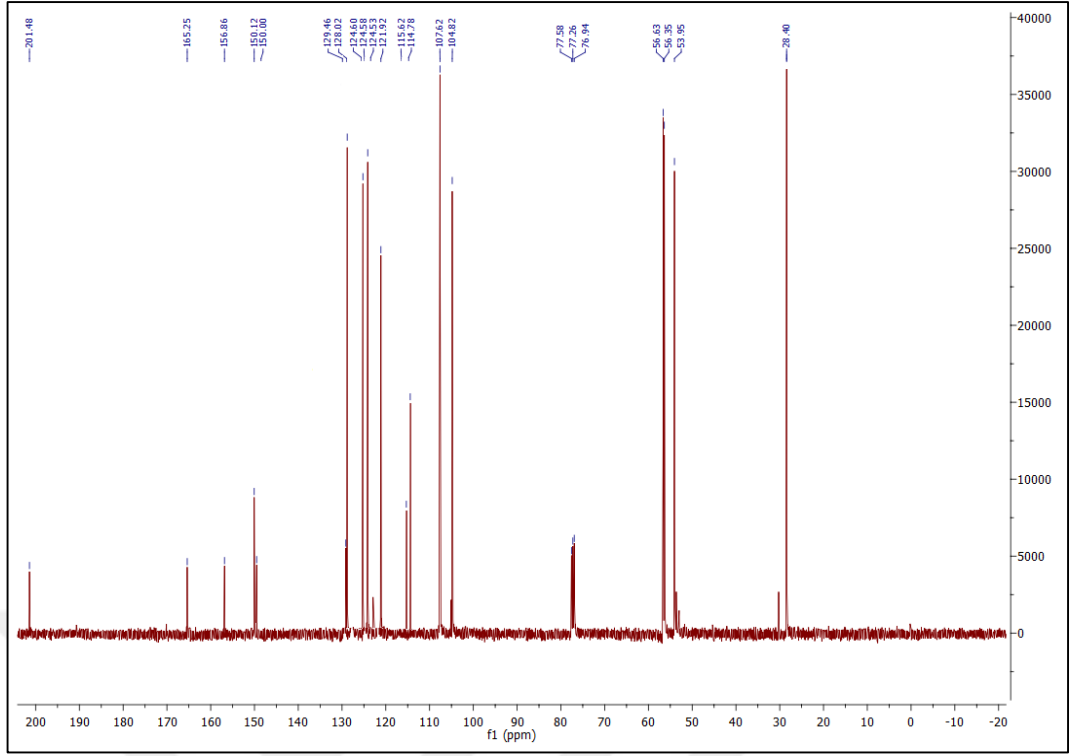
Şekil 4.76. 19 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



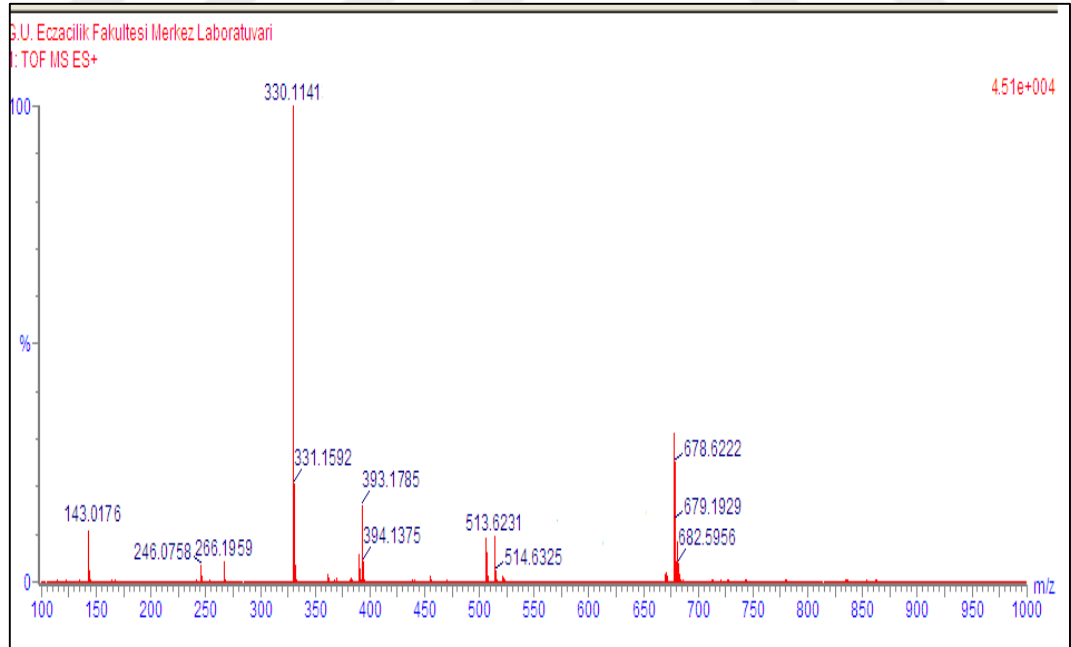
Şekil 4.77. 20 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



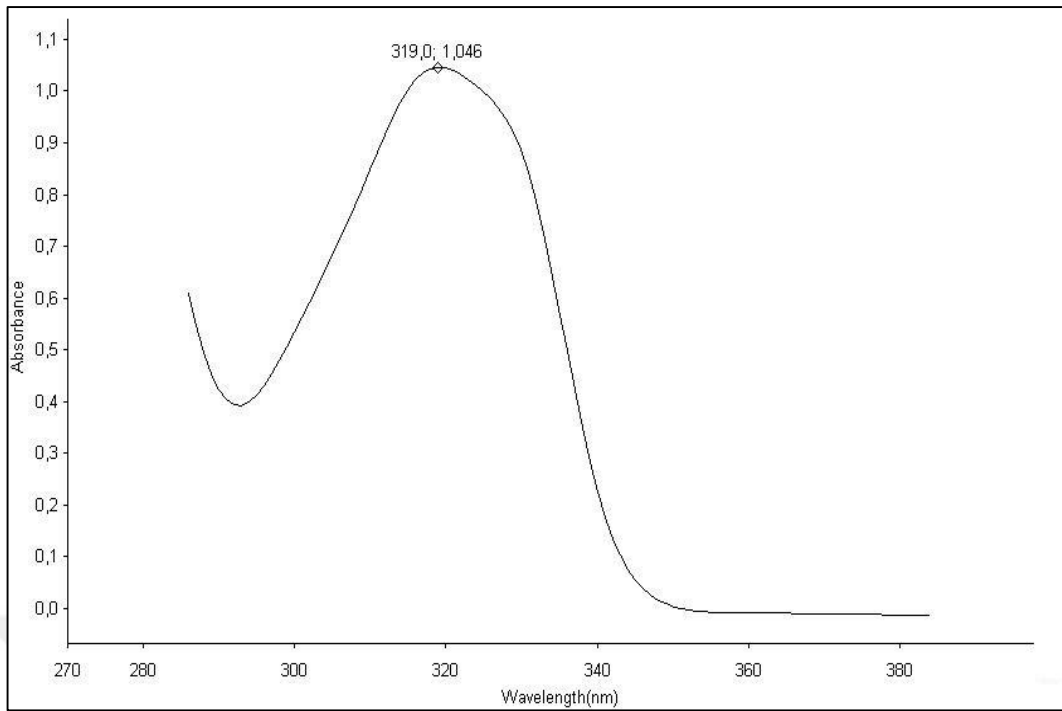
Şekil 4.78. 20 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



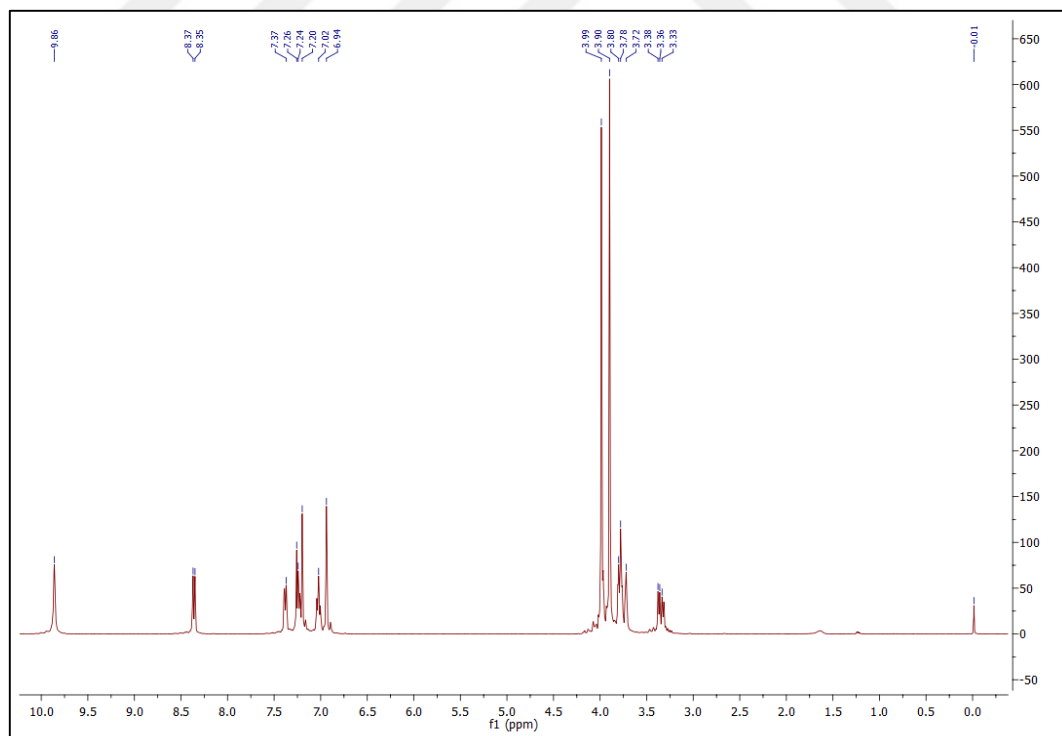
Şekil 4.79. 20 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



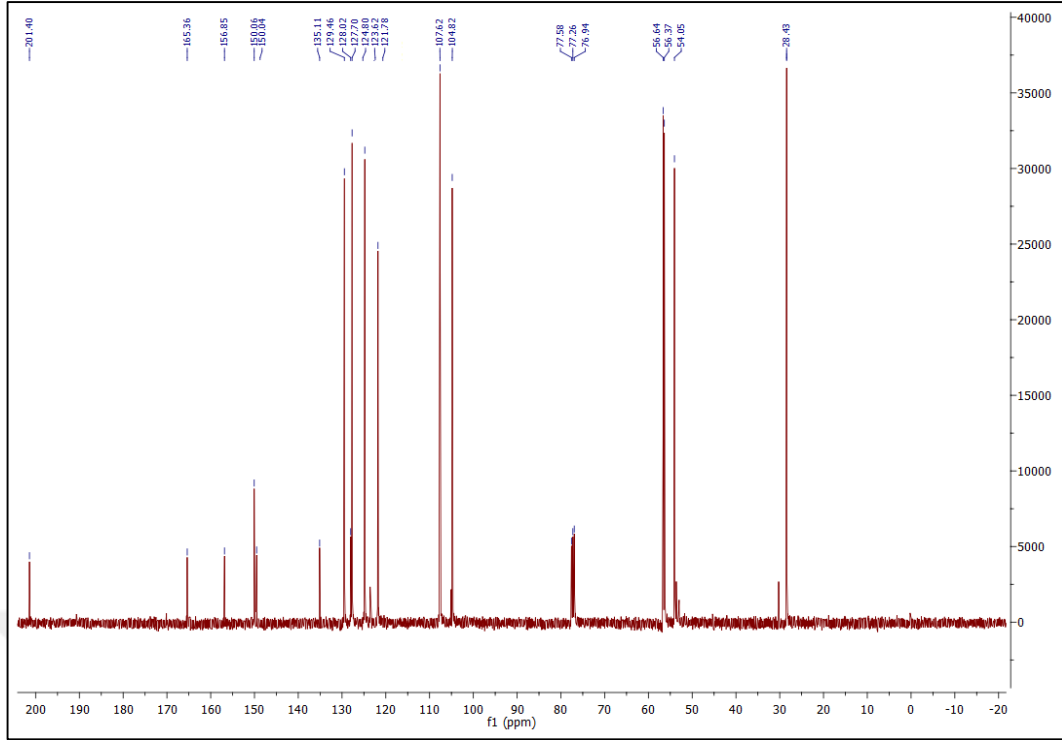
Şekil 4.80. 20 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



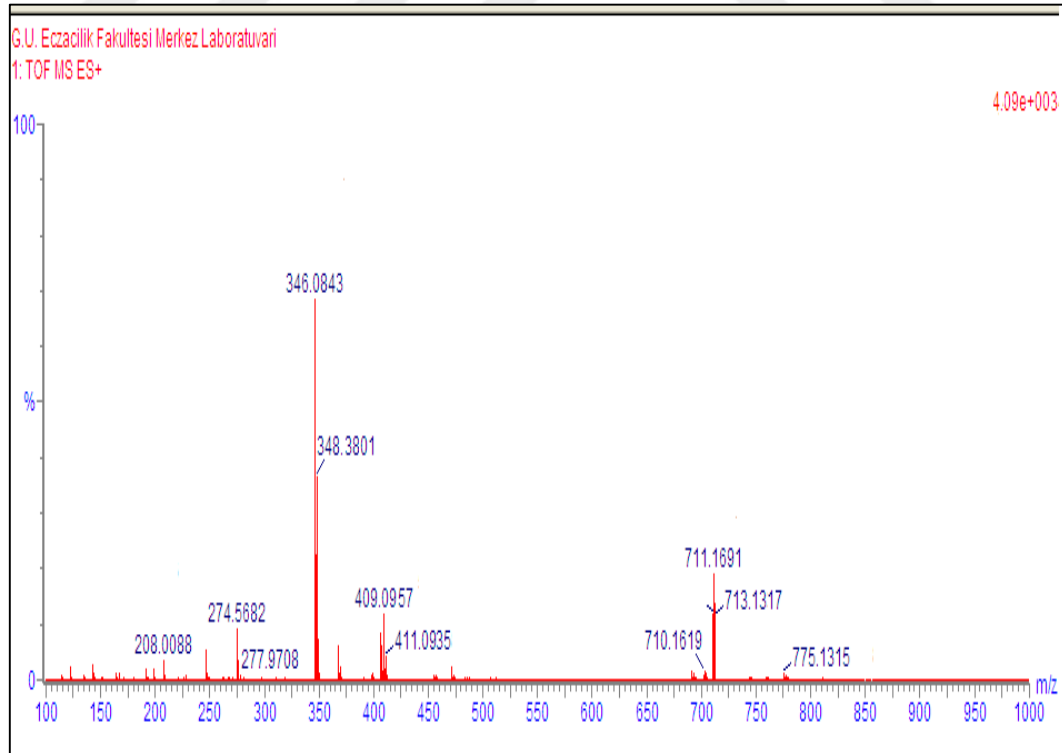
Şekil 4.81. 21 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



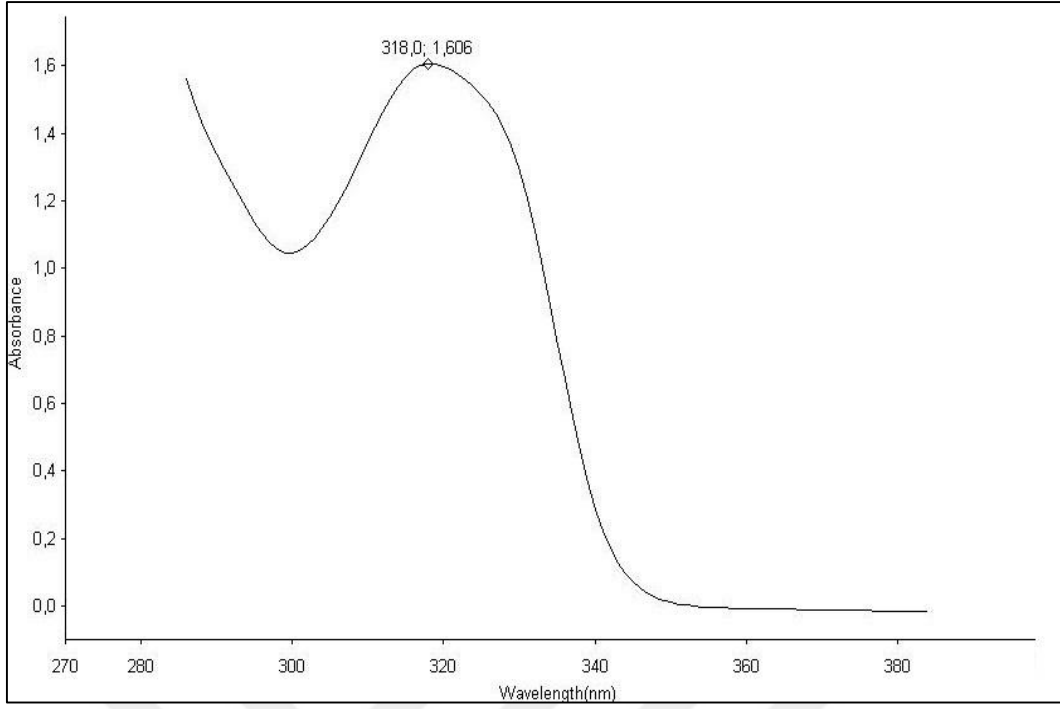
Şekil 4.82. 21 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



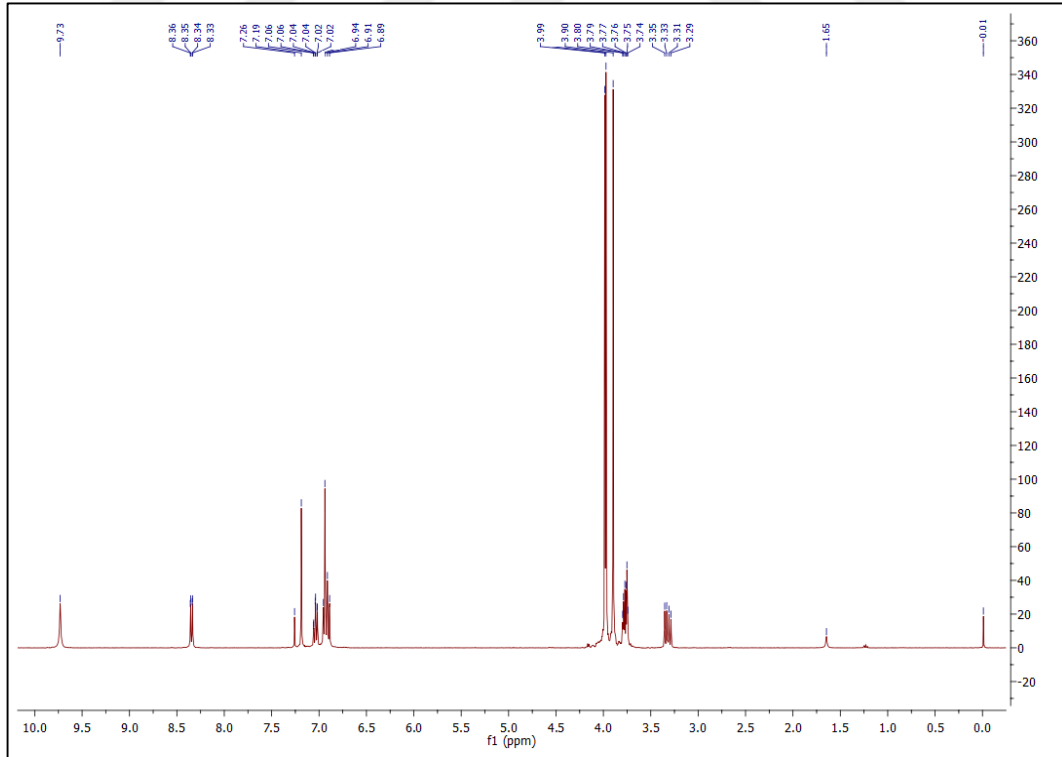
Şekil 4.83. 21 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



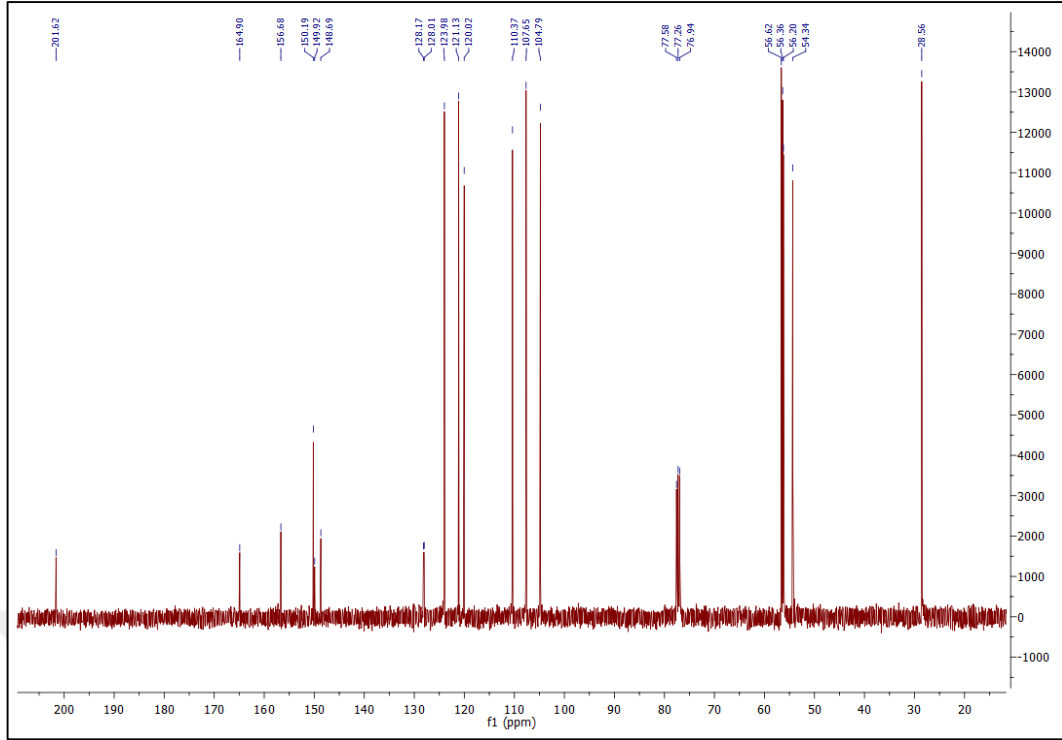
Şekil 4.84. 21 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



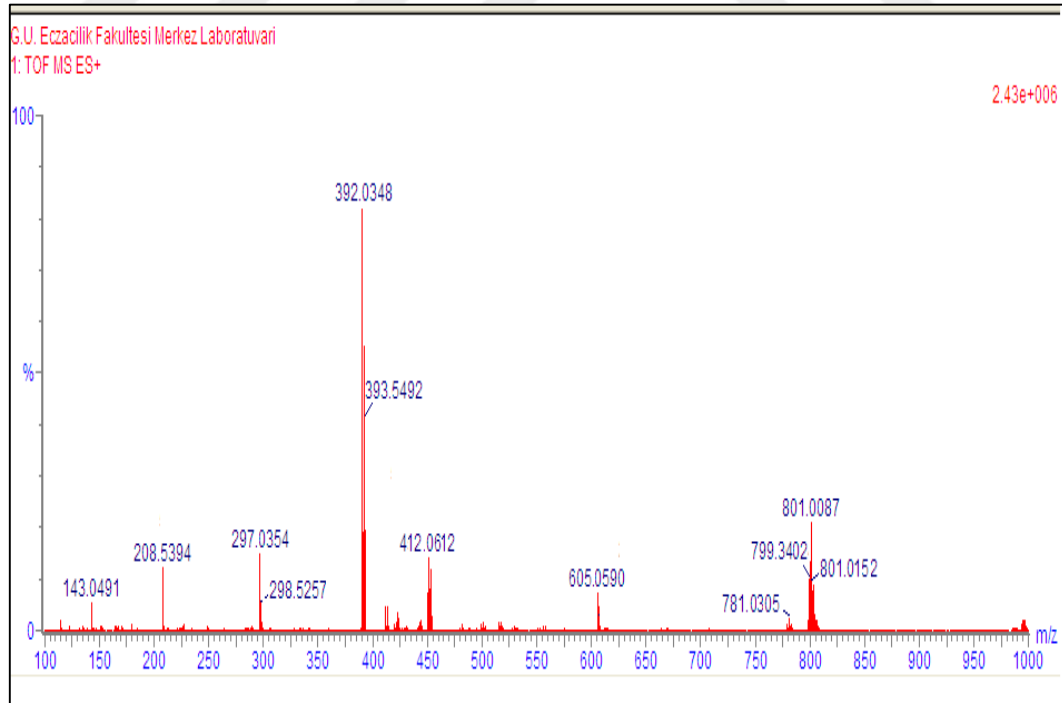
Şekil 4.85. 22 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



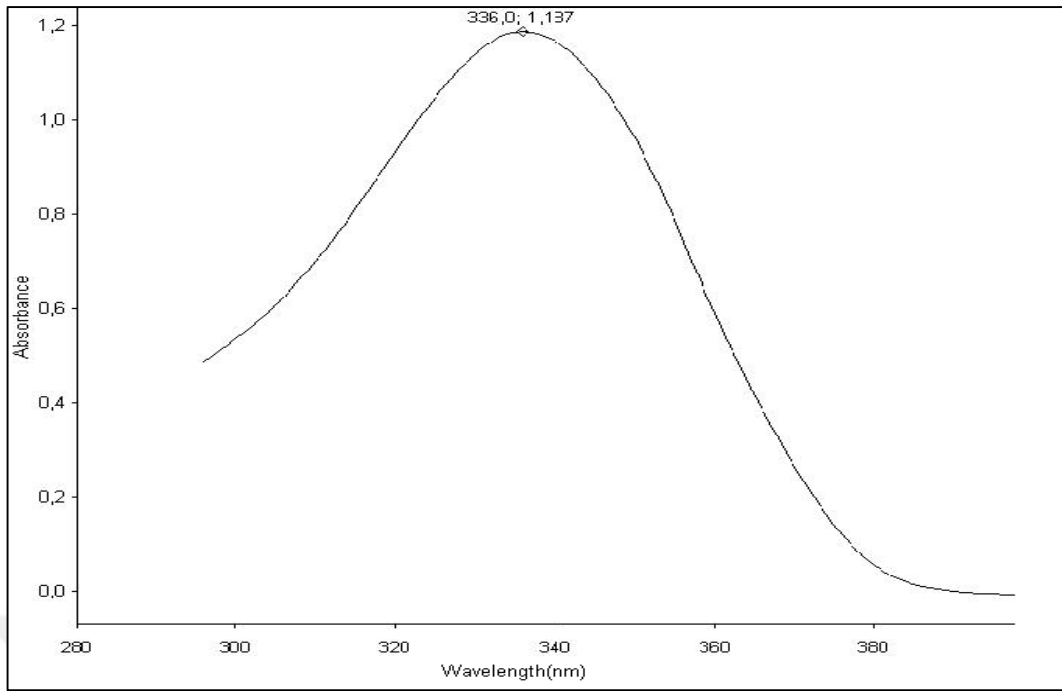
Şekil 4.86. 22 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



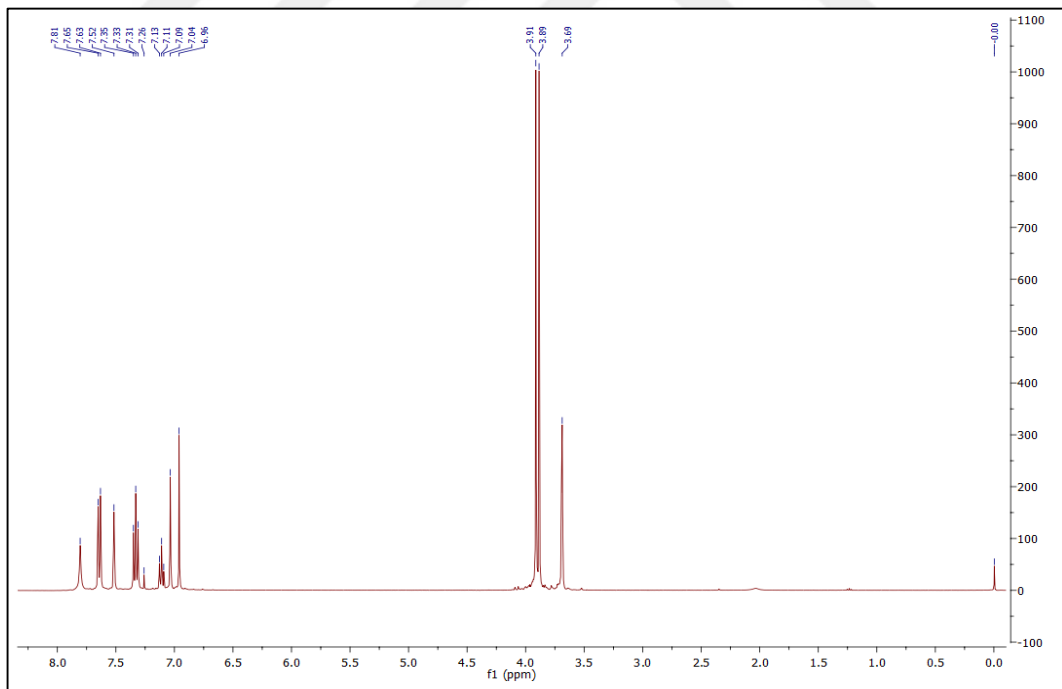
Şekil 4.87. 22 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



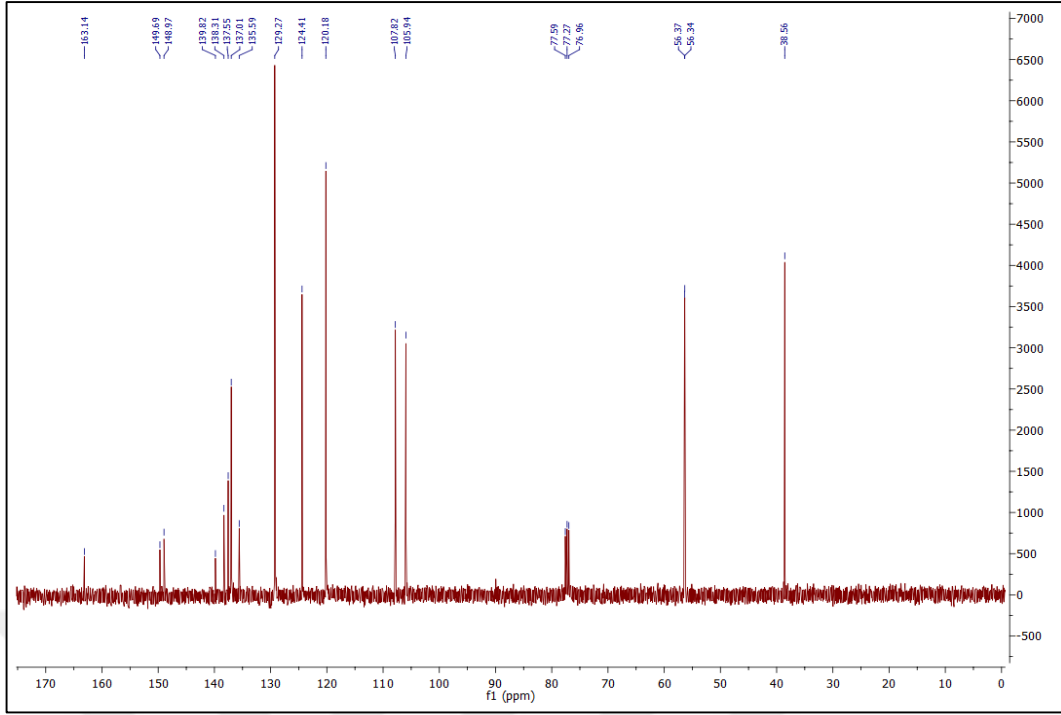
Şekil 4.88. 22 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



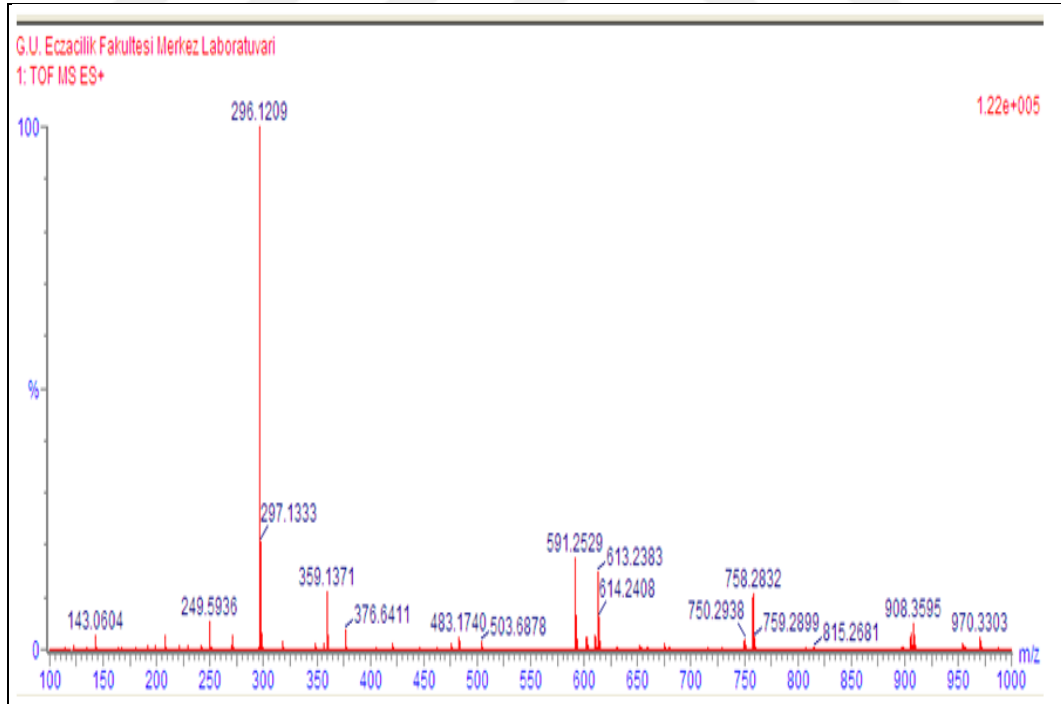
Şekil 4.89. 23 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



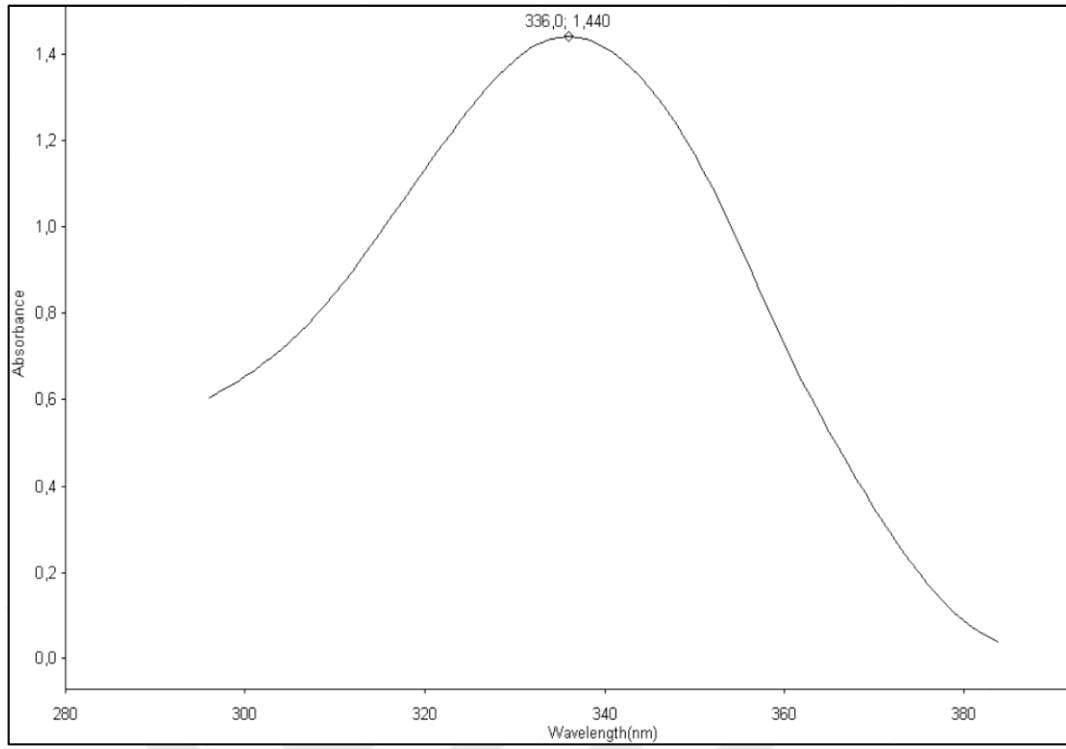
Şekil 4.90. 23 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



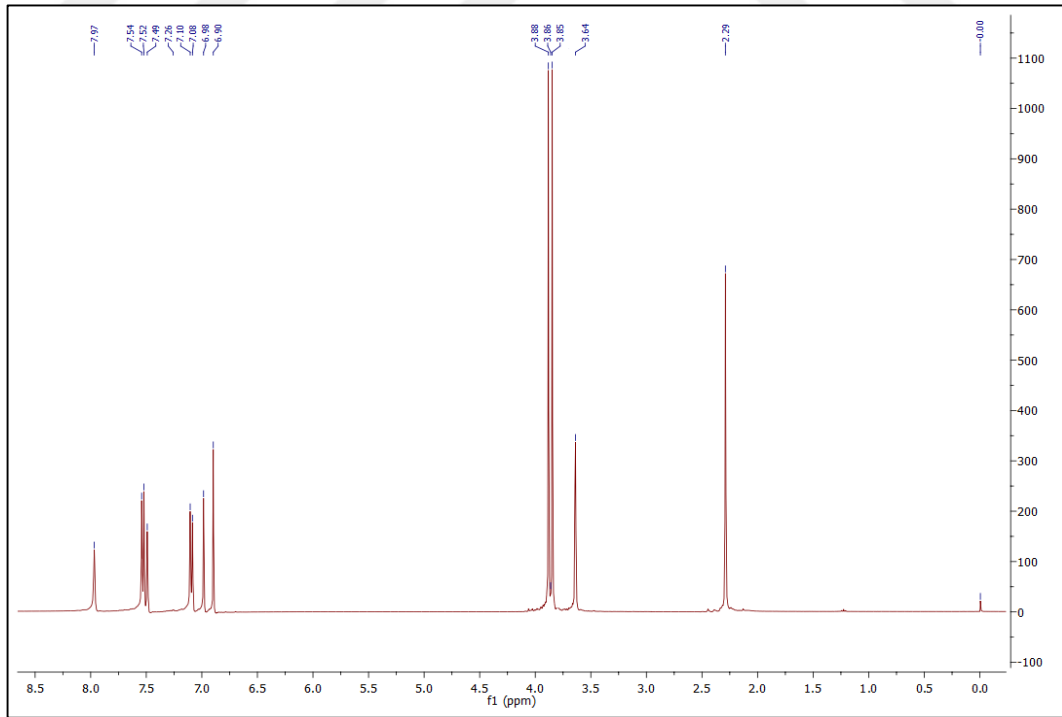
Şekil 4.91. 23 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



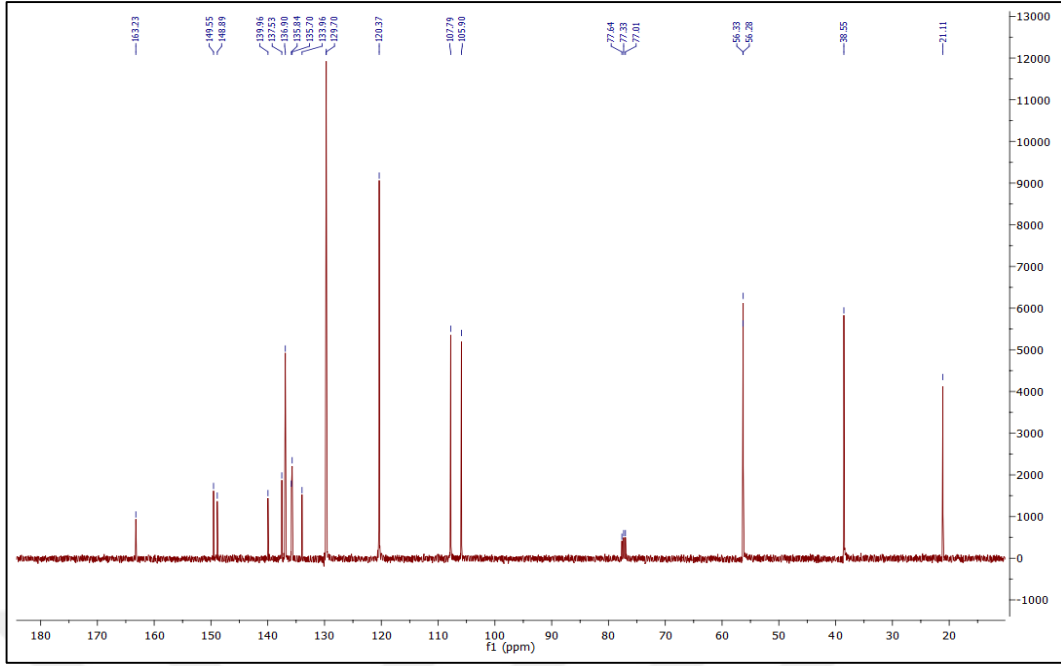
Şekil 4.92. 23 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



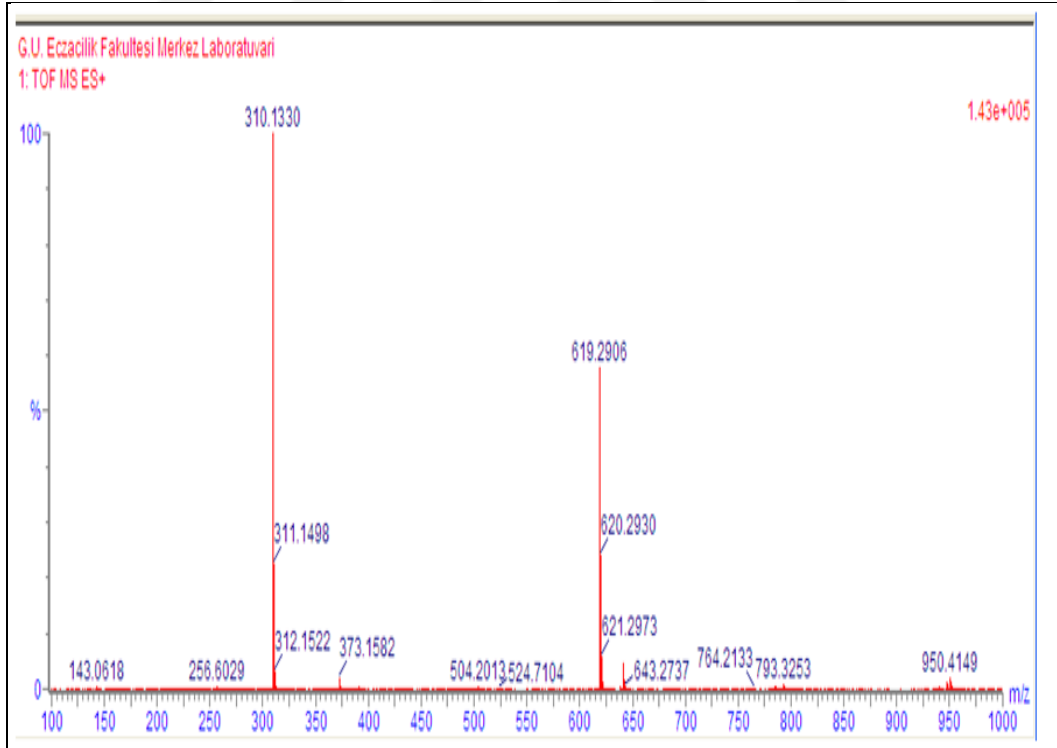
Şekil 4.93. 24 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



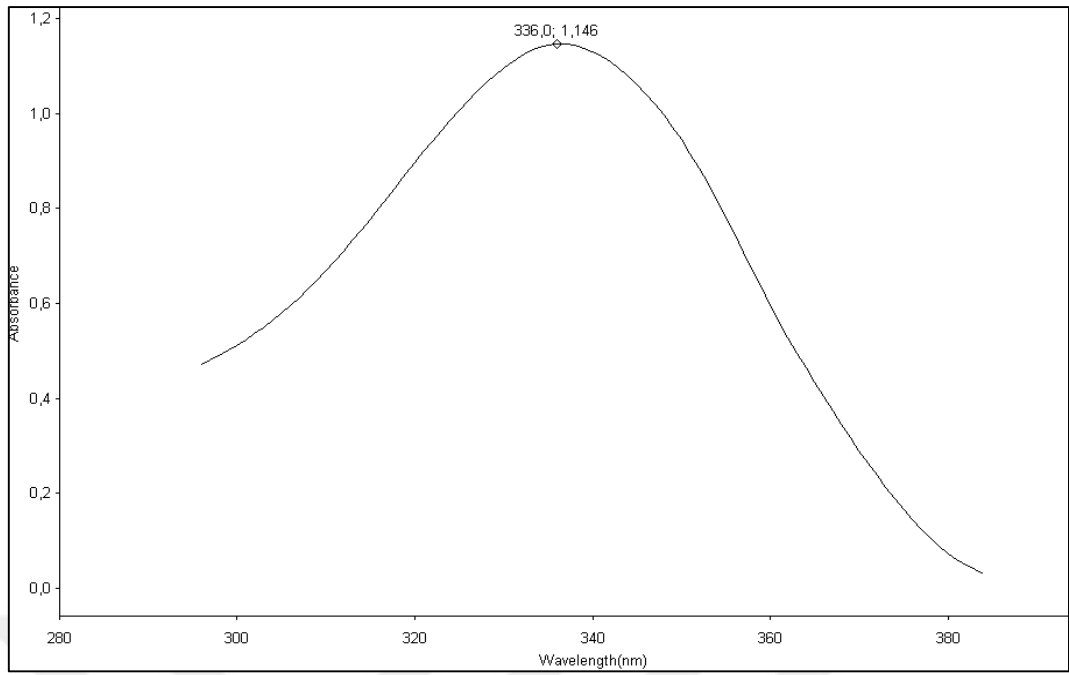
Şekil 4.94. 24 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



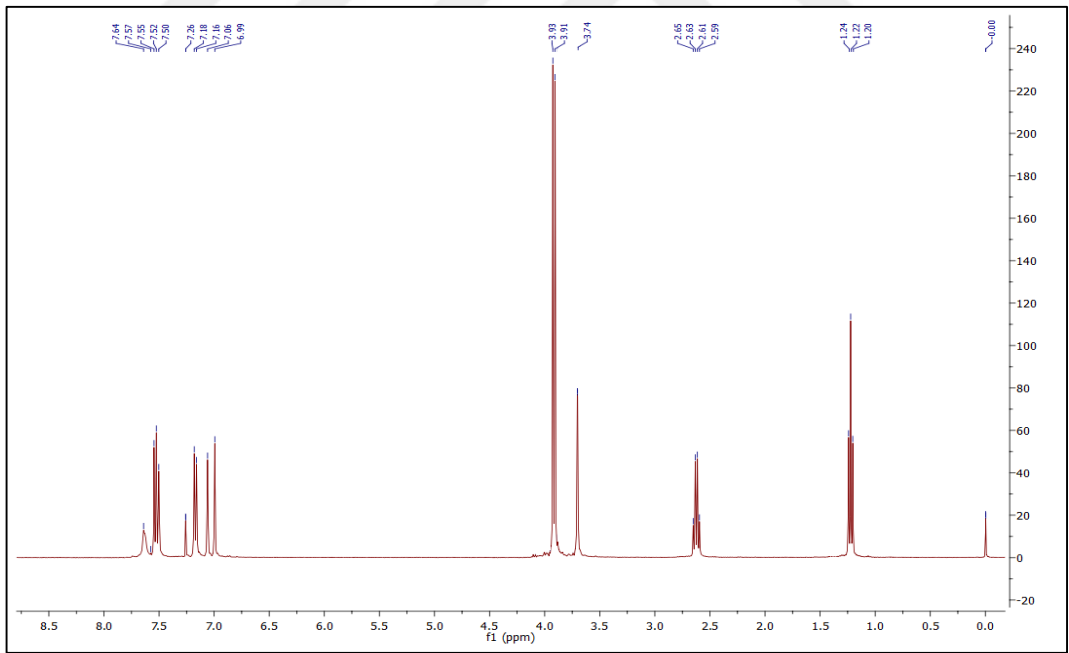
Şekil 4.95. 24 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



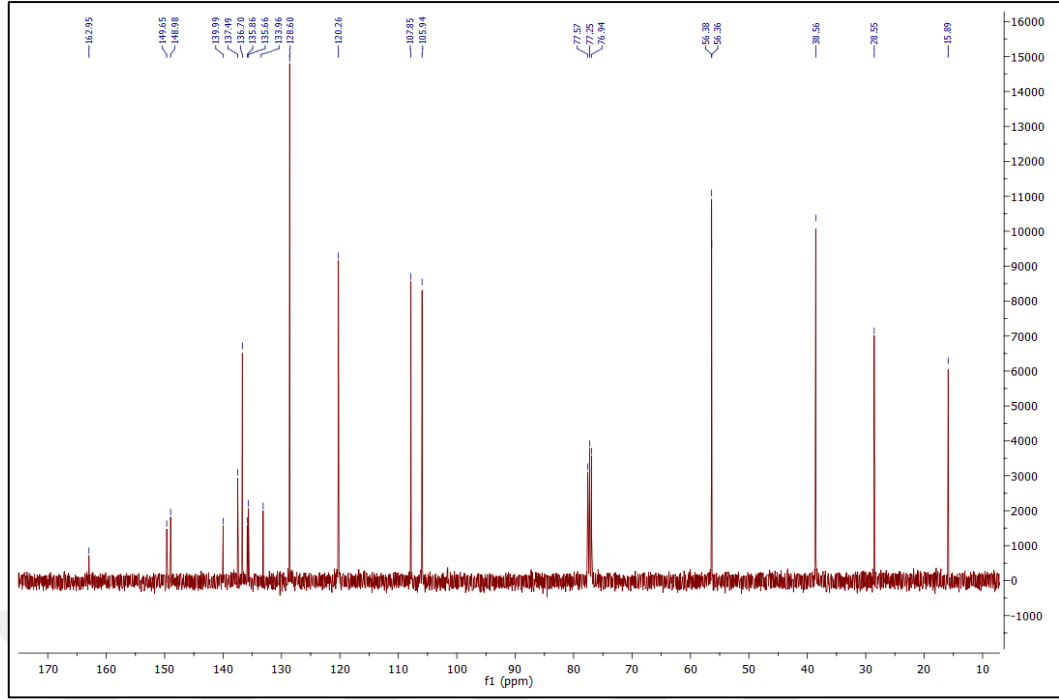
Şekil 4.96. 24 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



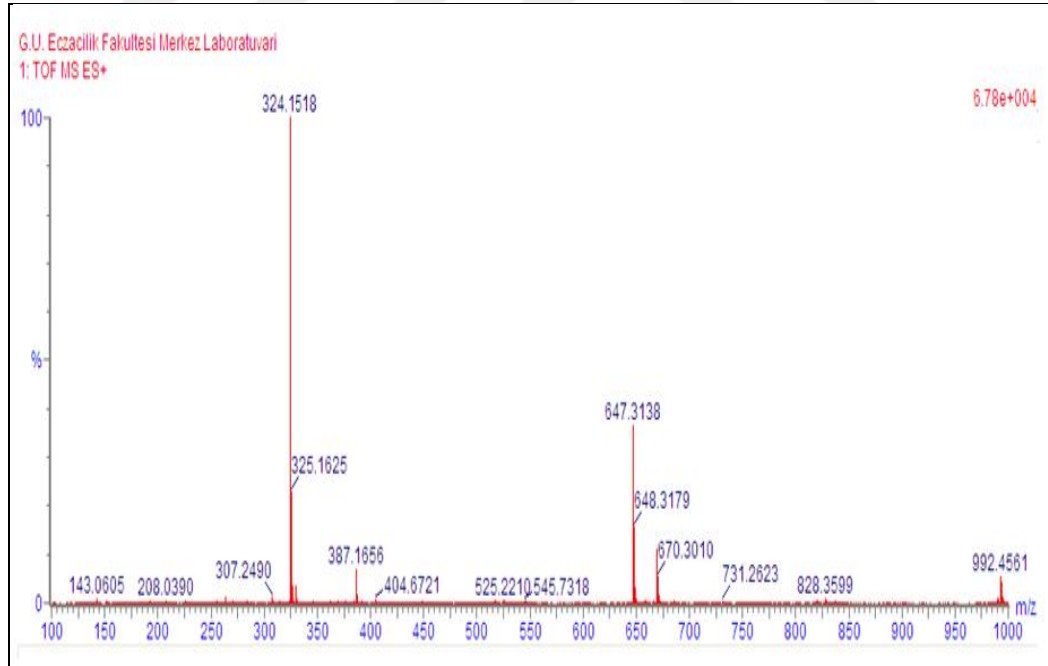
Şekil 4.97. 25 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



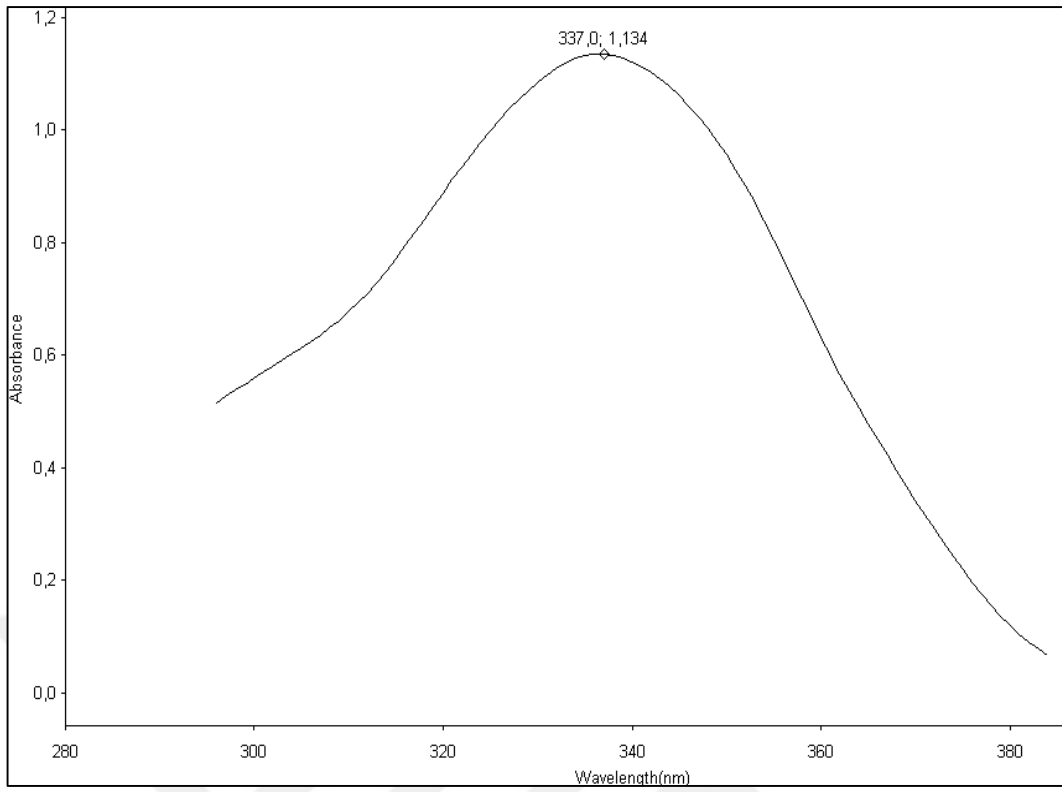
Şekil 4.98. 25 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



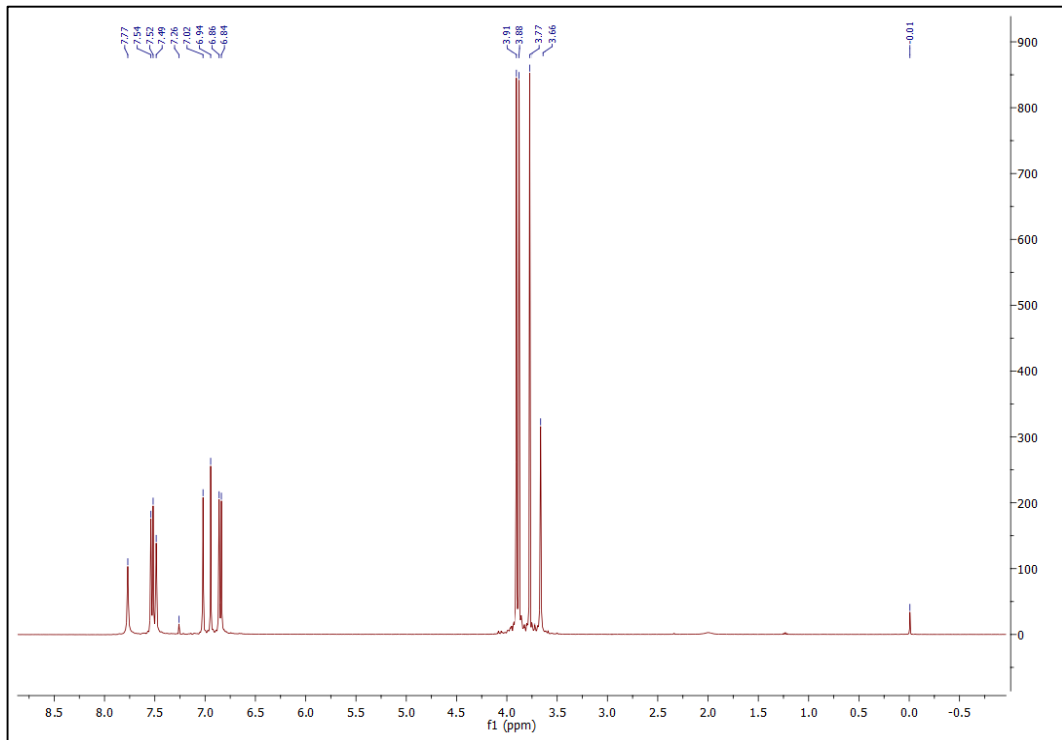
Şekil 4.99. 25 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



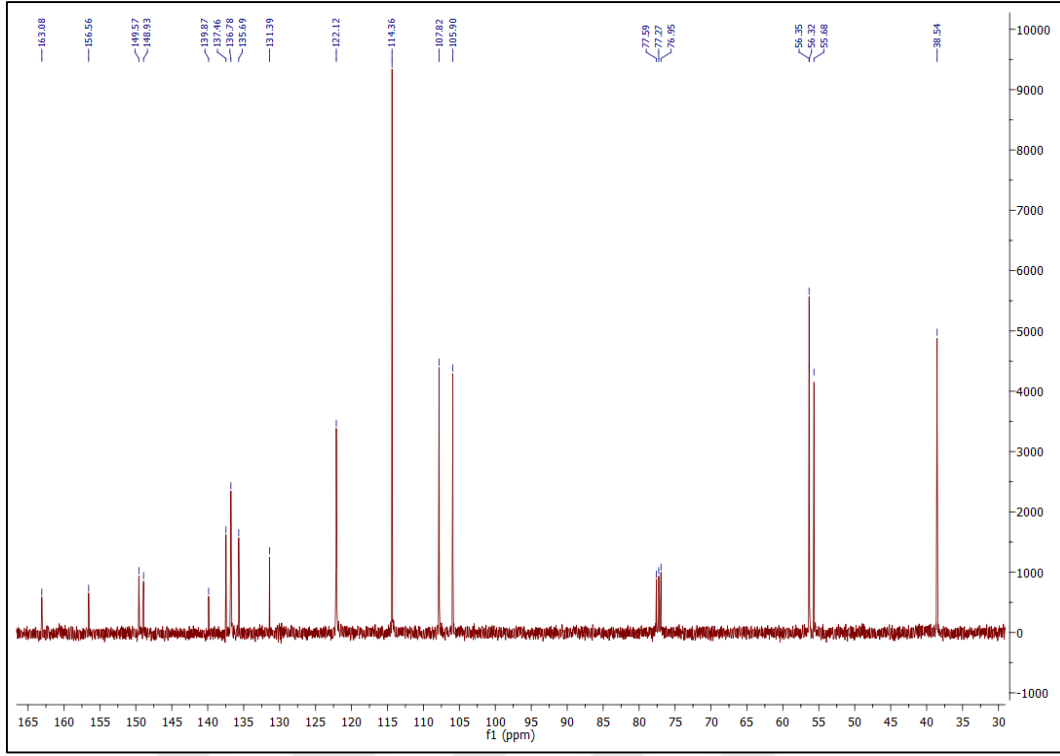
Şekil 4.100. 25 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



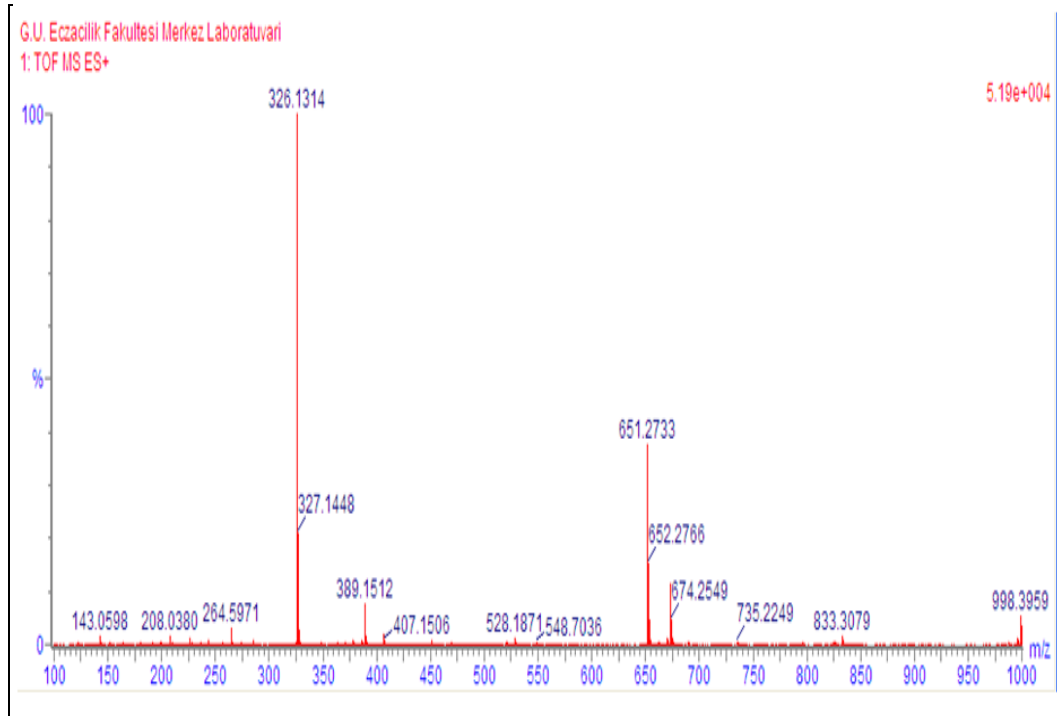
Şekil 4.101. 26 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



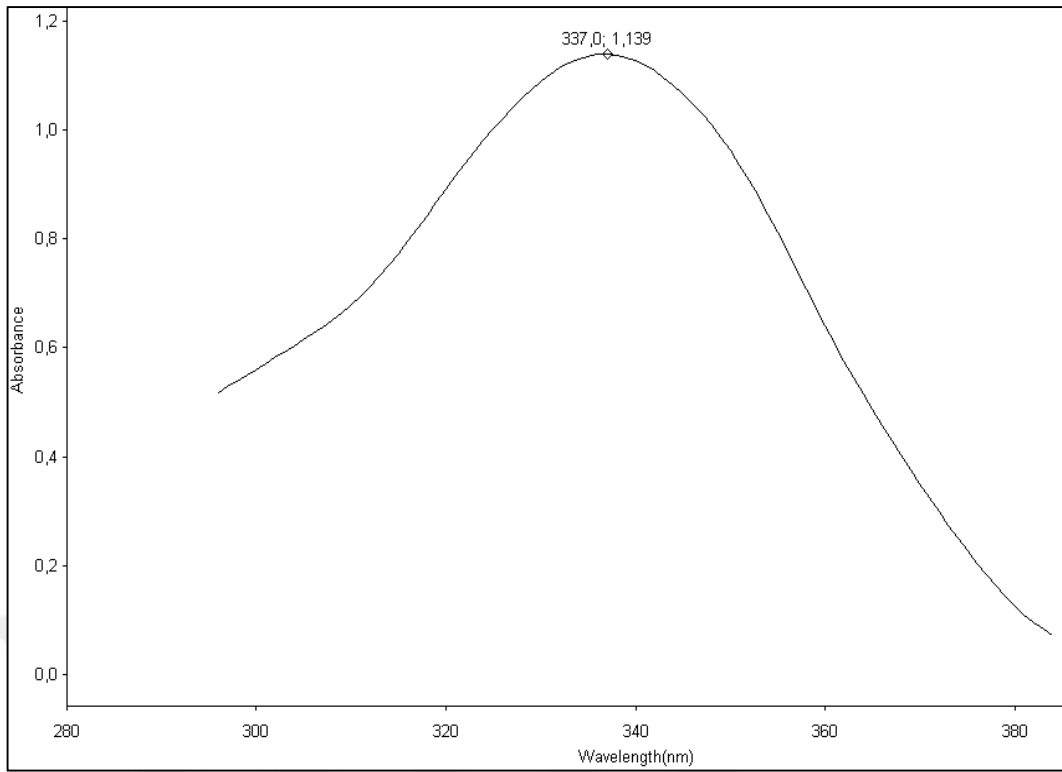
Şekil 4.102. 26 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



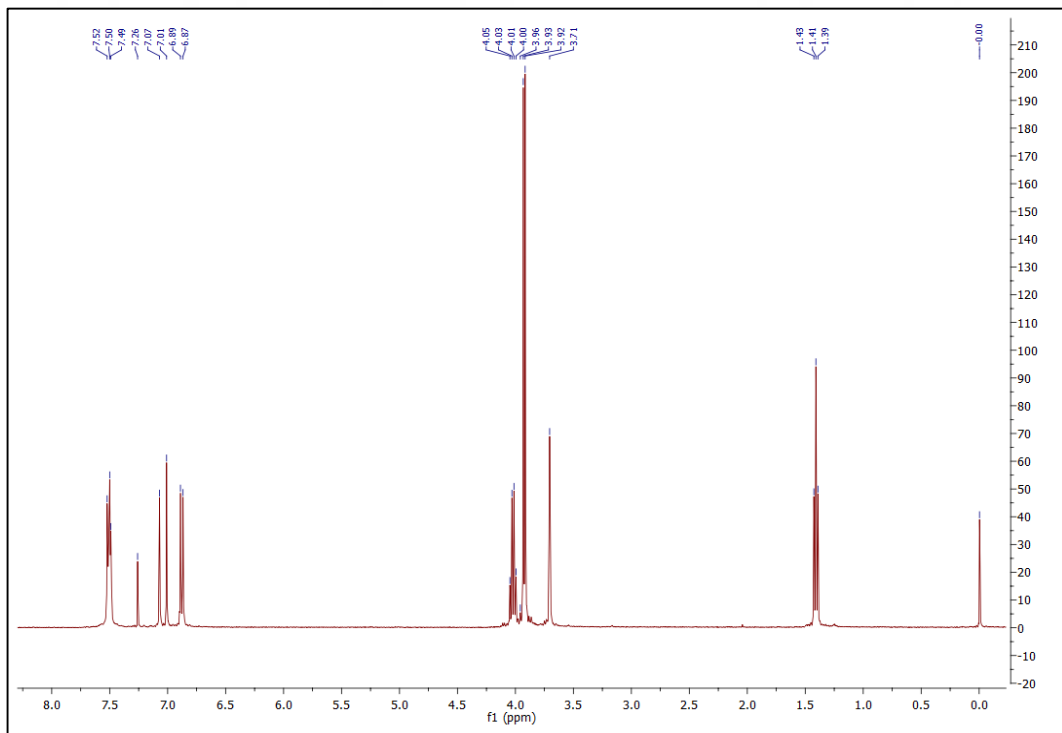
Şekil 4.103. 26 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



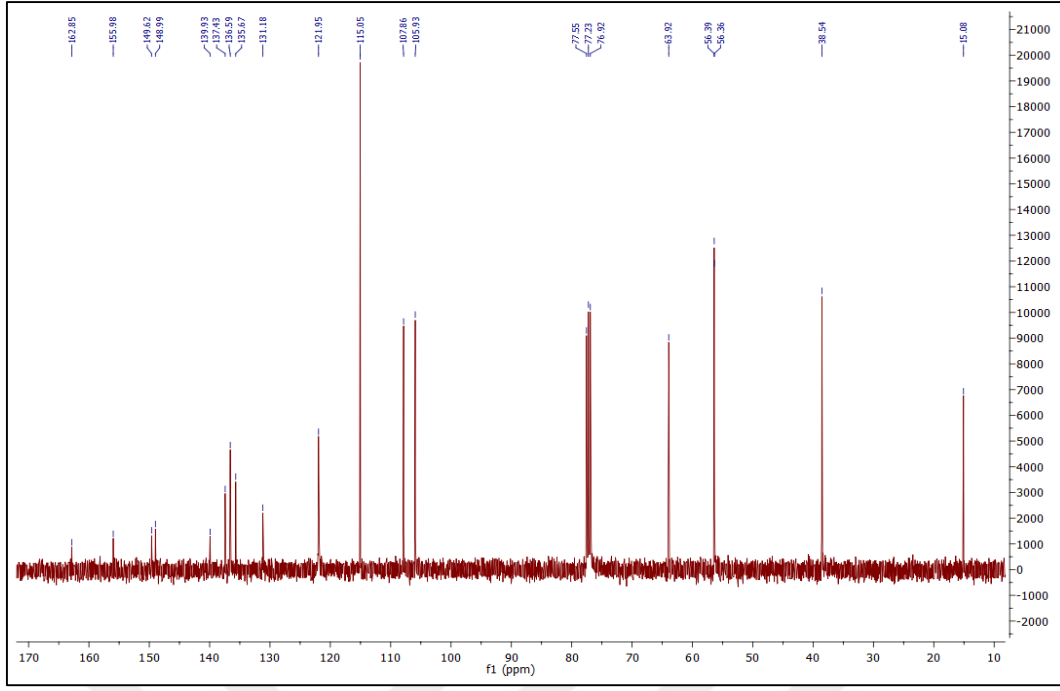
Şekil 4.104. 26 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



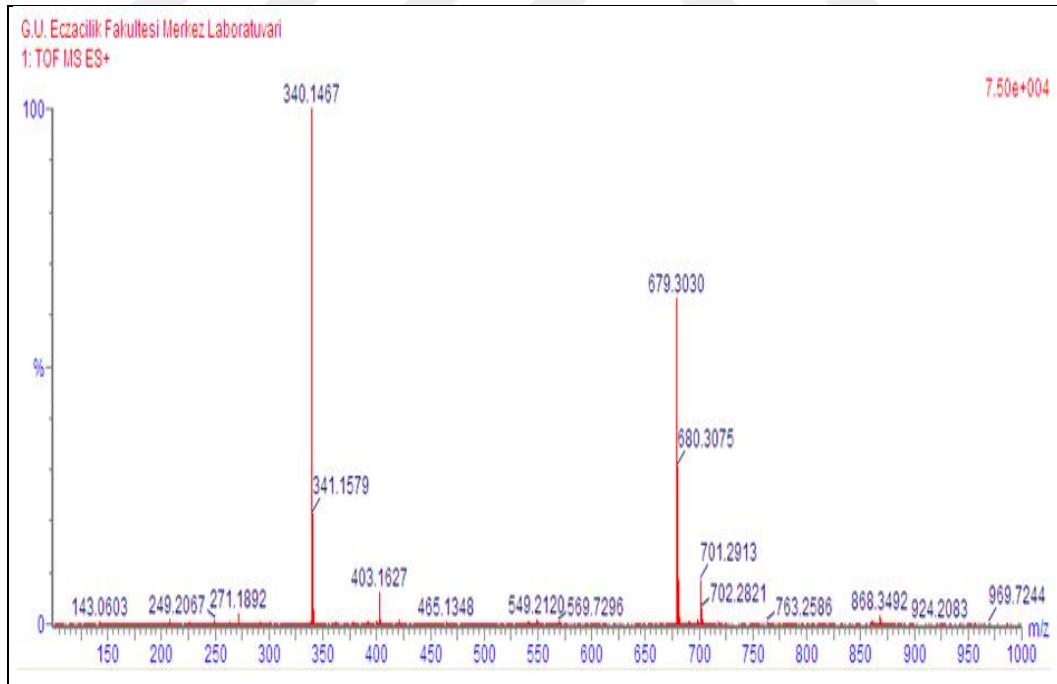
Şekil 3.105. 27 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



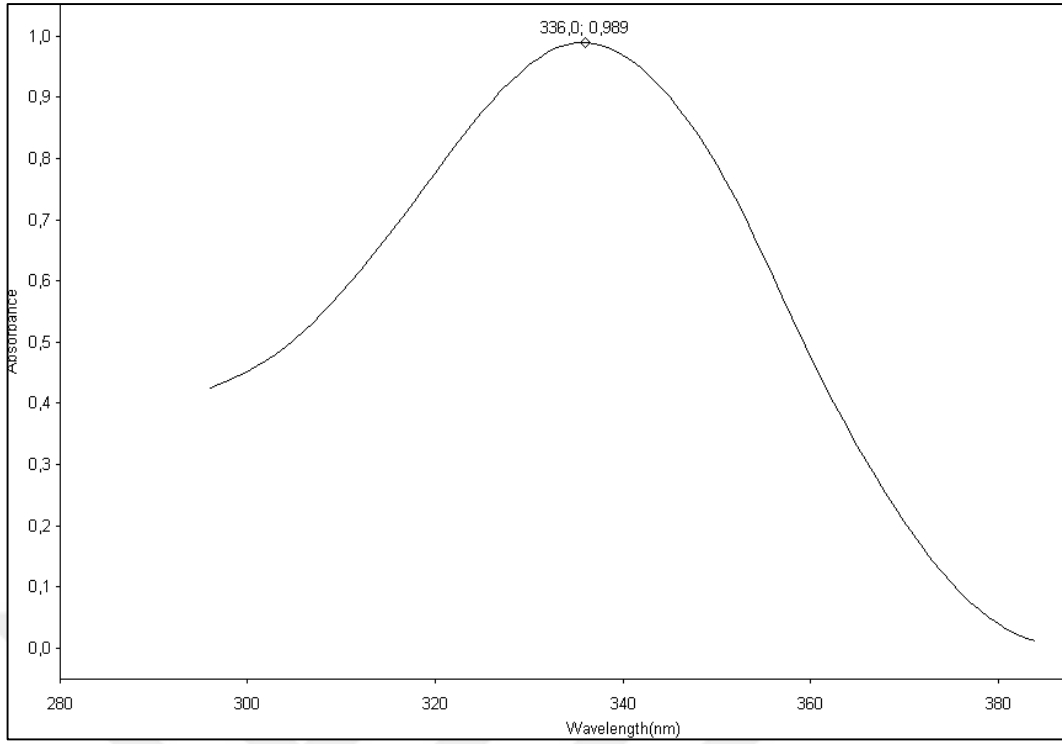
Şekil 4.106. 27 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



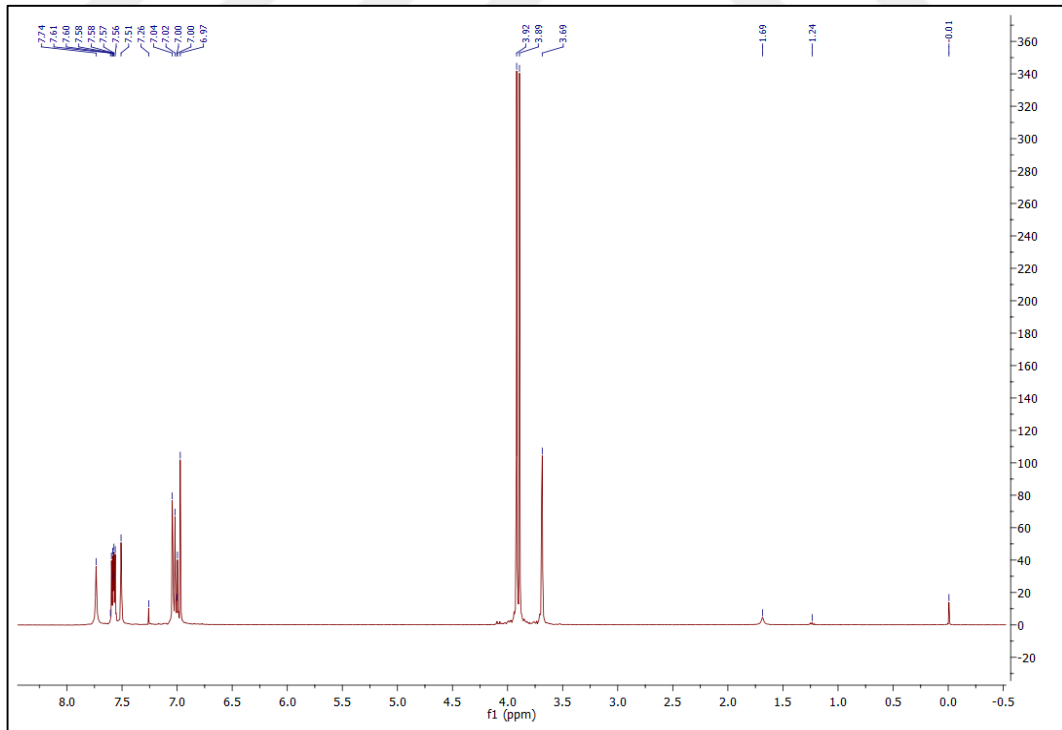
Şekil 4.107. 27 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



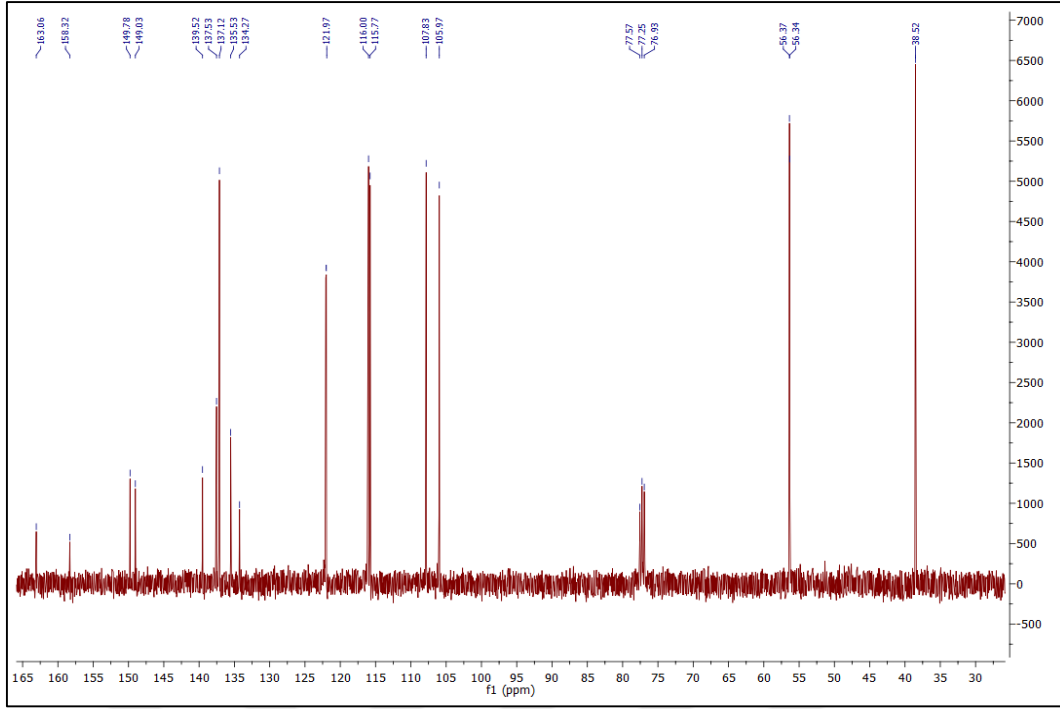
Şekil 4.108. 27 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



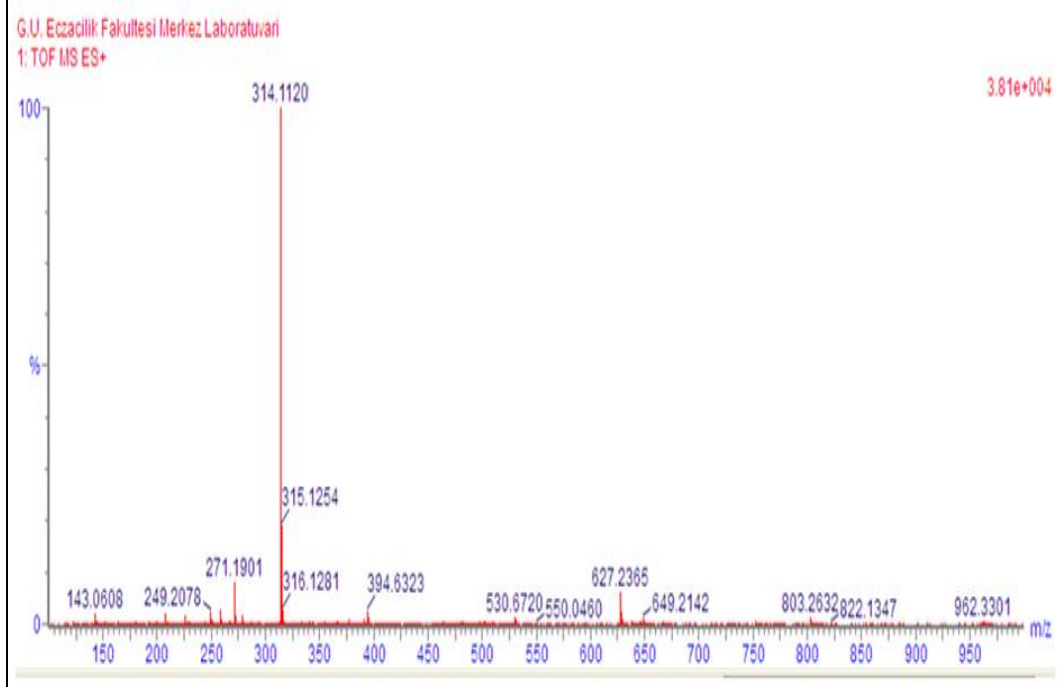
Şekil 4.109. 28 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



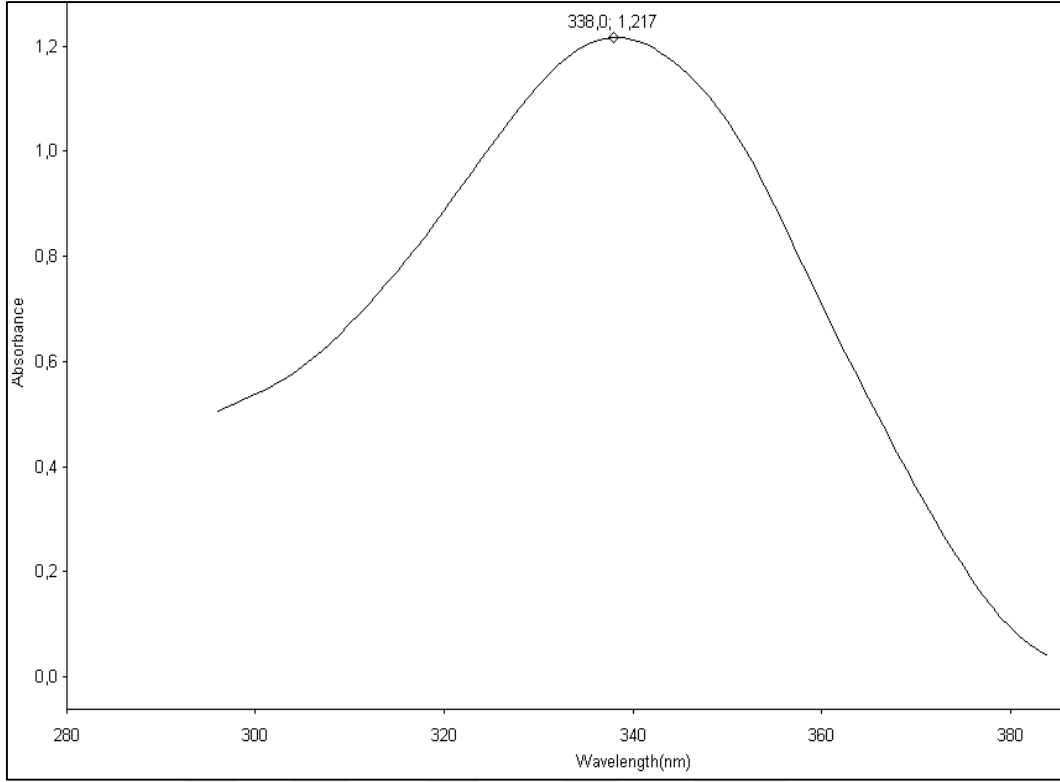
Şekil 4.110. 28 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



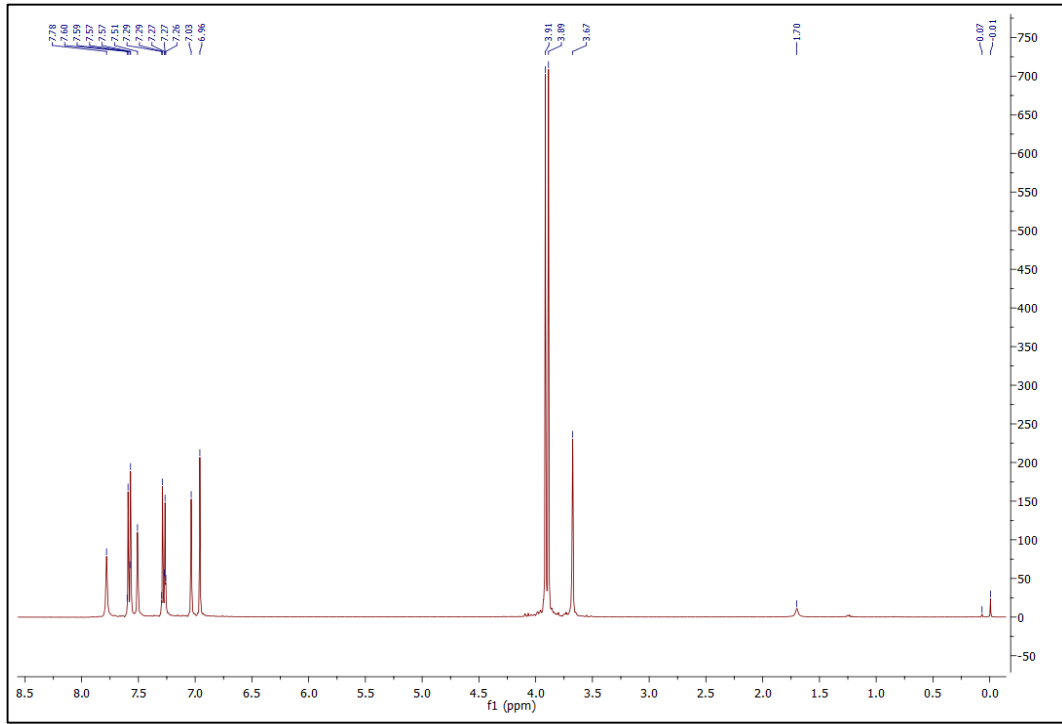
Şekil 4.111. 28 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



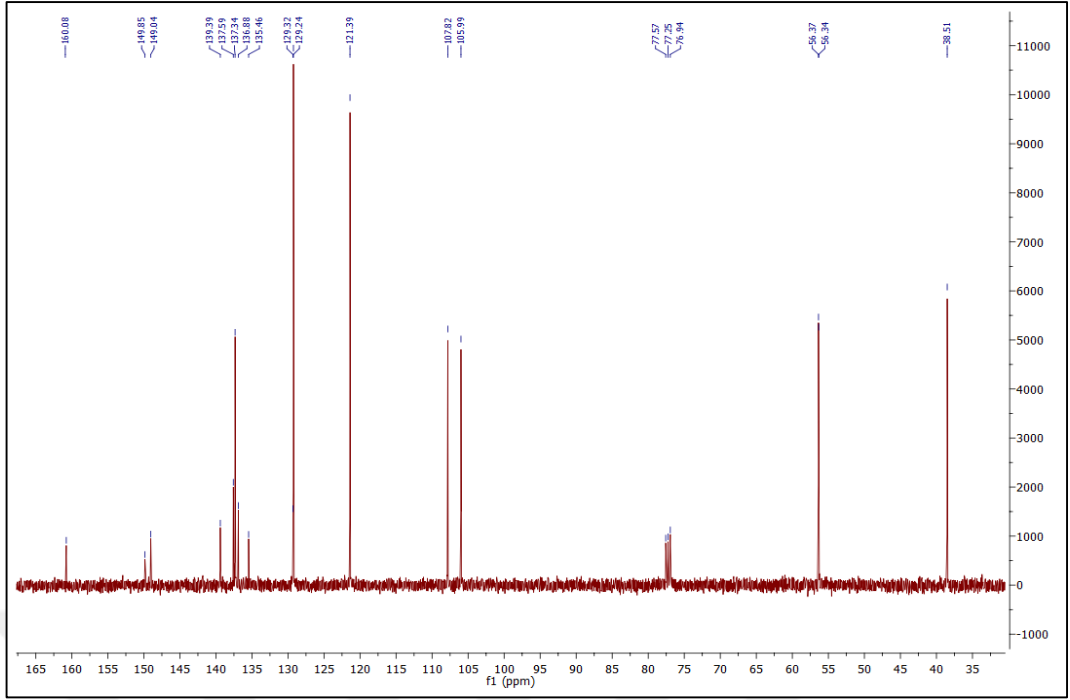
Şekil 4.112. 28 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



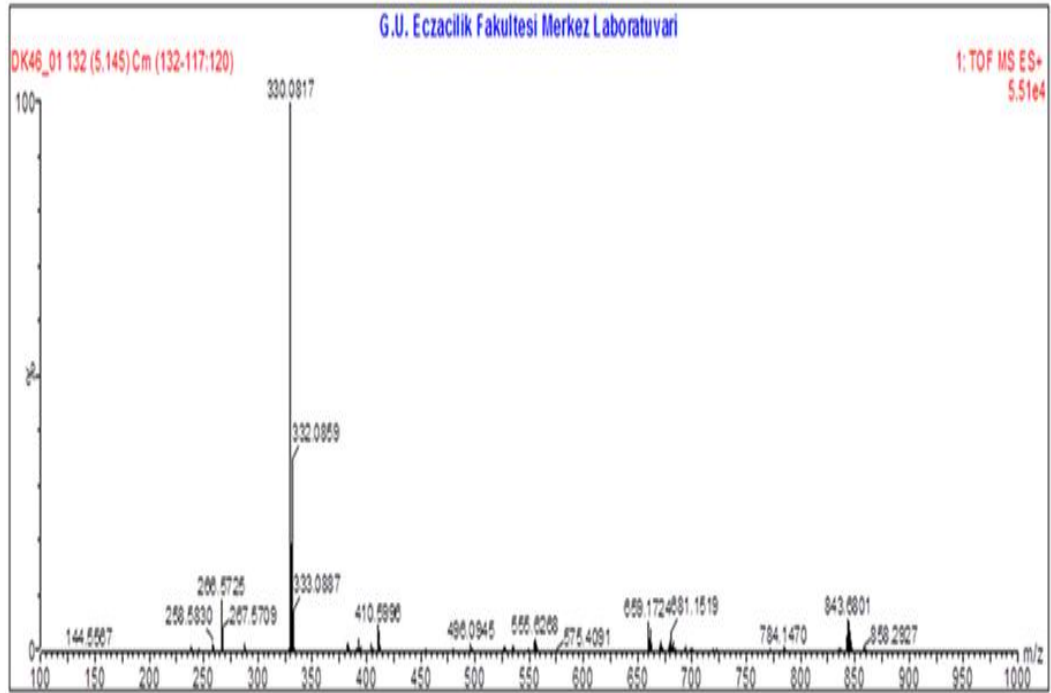
Şekil 4.113. 29 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



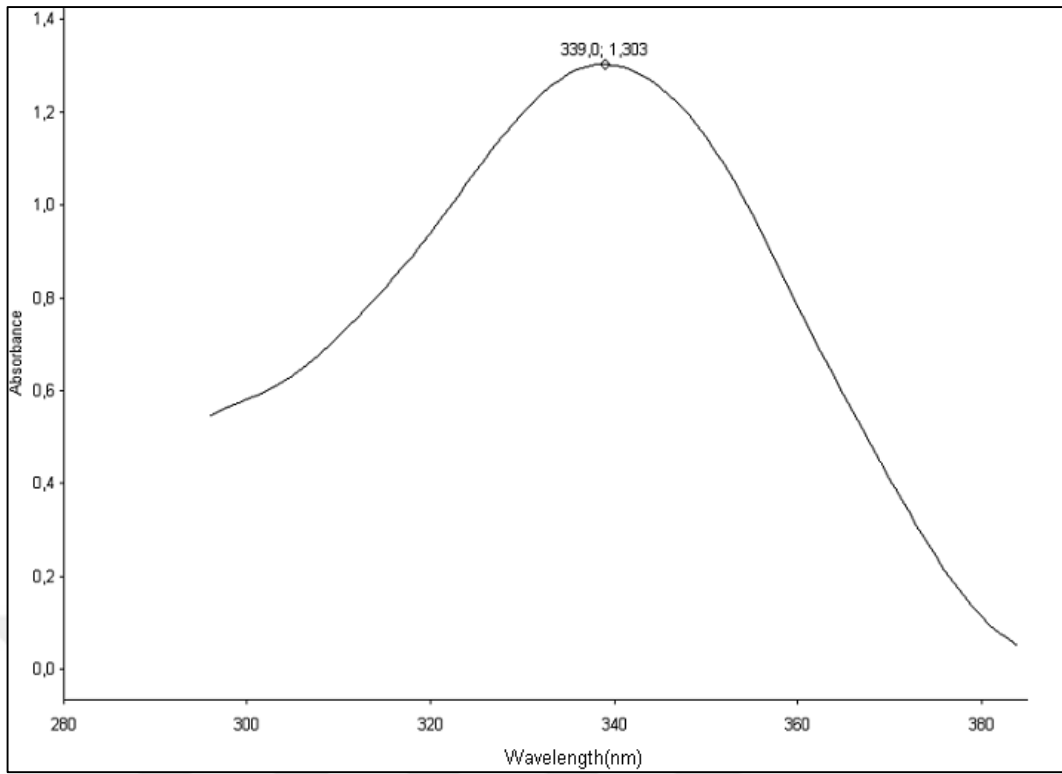
Şekil 4.114. 29 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



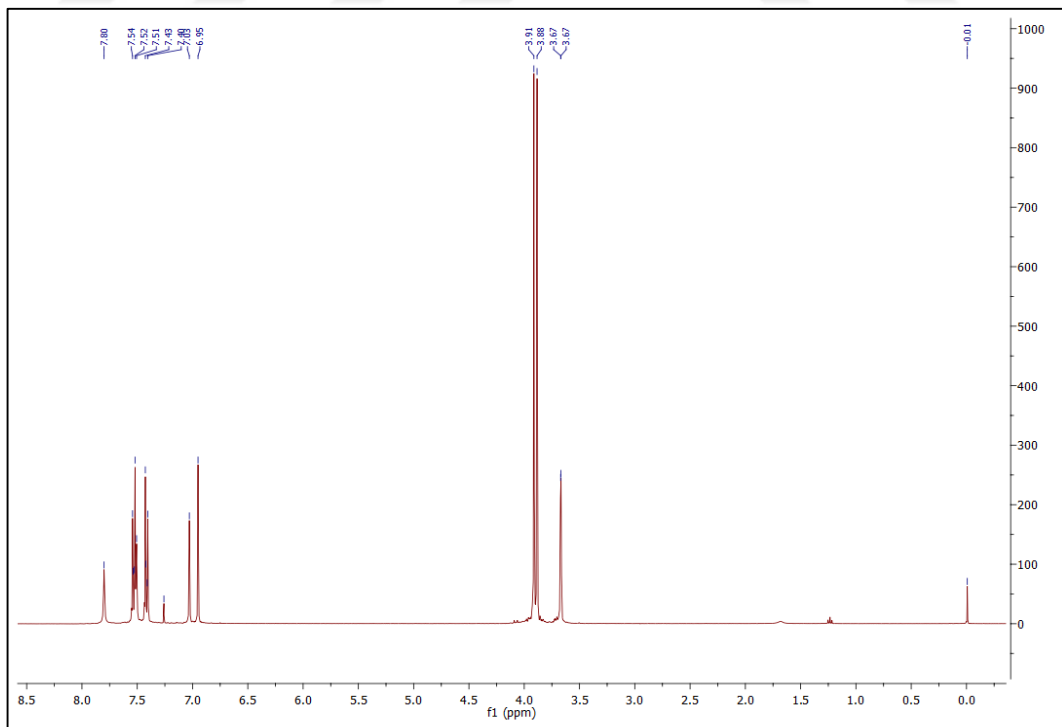
Şekil 4.115. 29 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



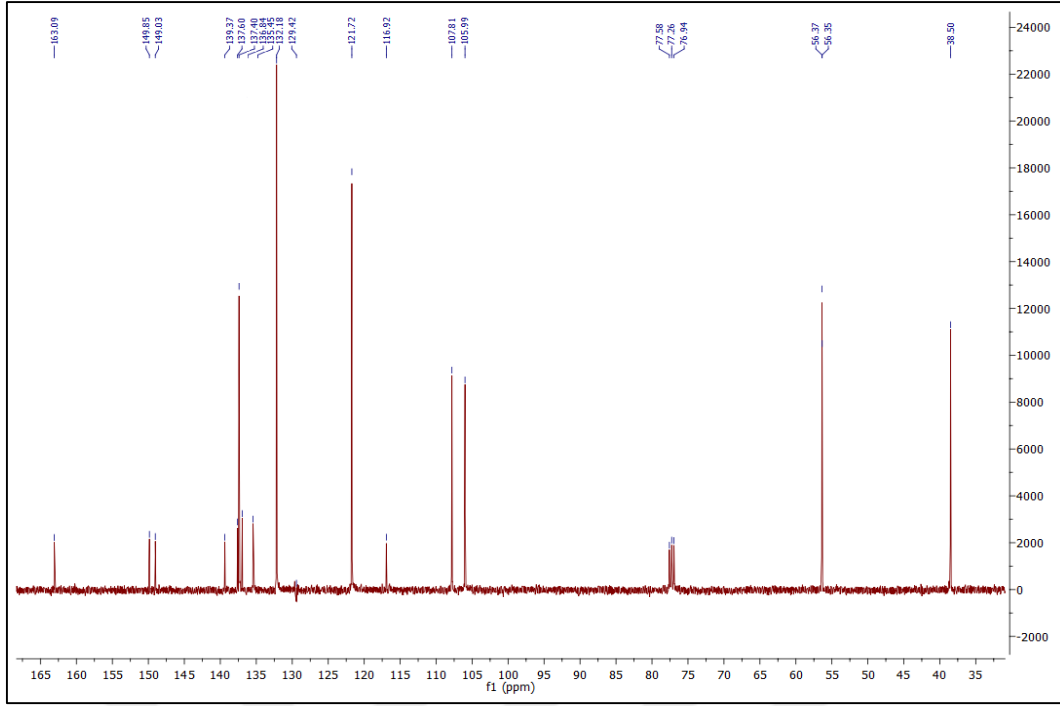
Şekil 4.116. 29 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



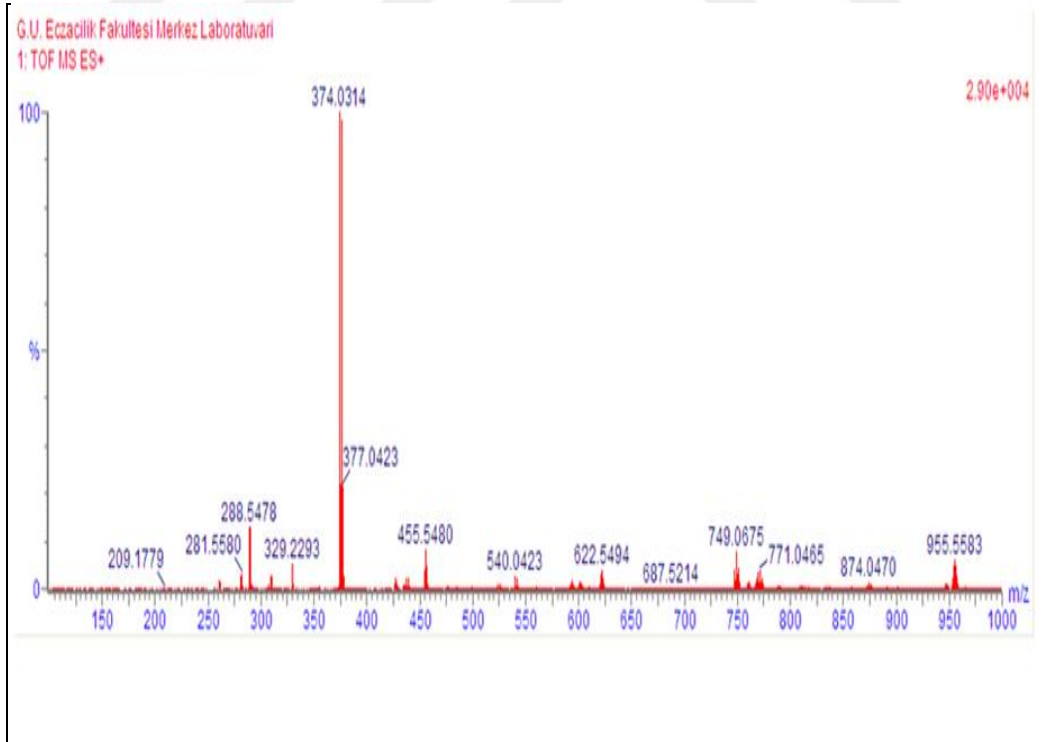
Şekil 4.117. 30 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



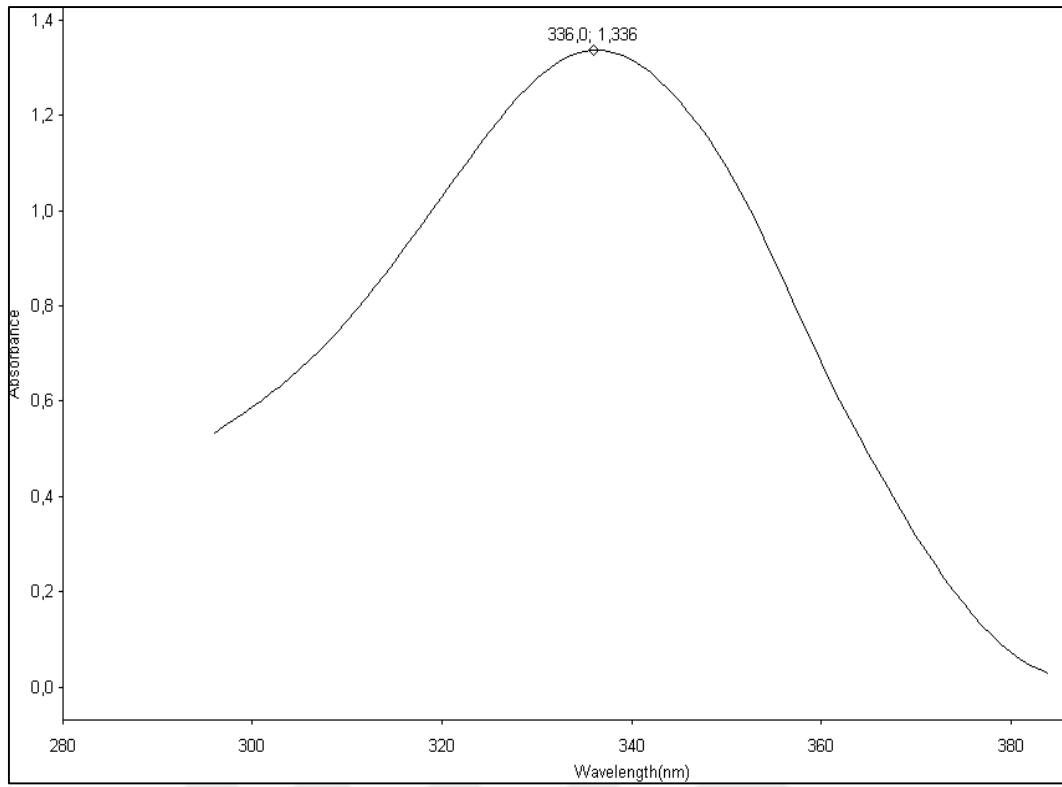
Şekil 4.118. 30 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



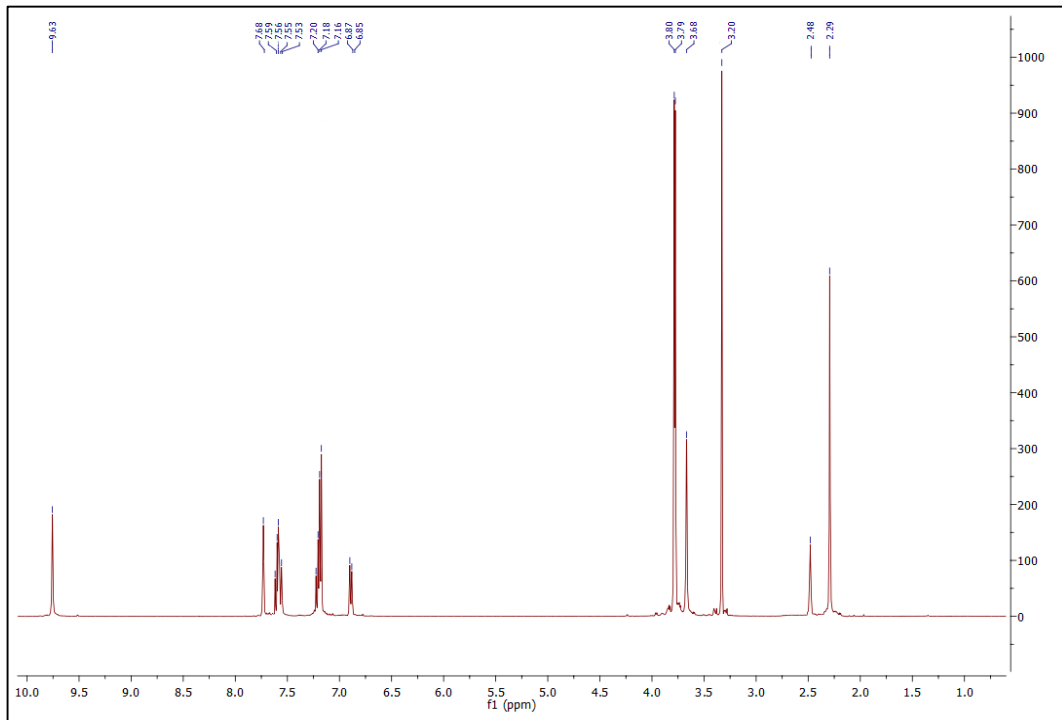
Şekil 4.119. 30 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



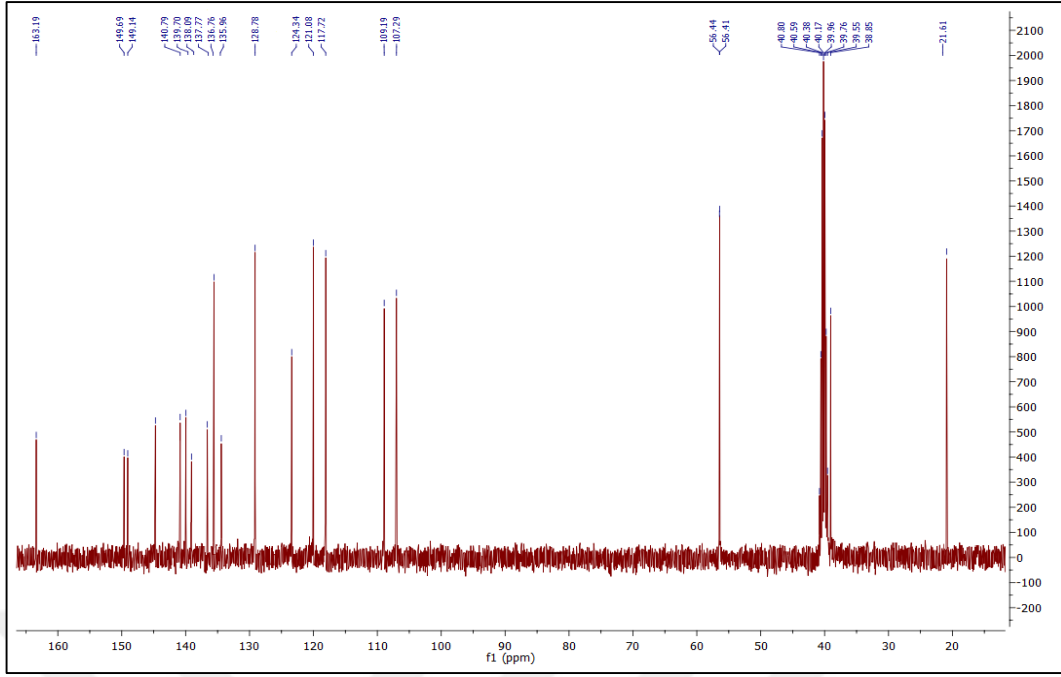
Şekil 4.120. 30 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



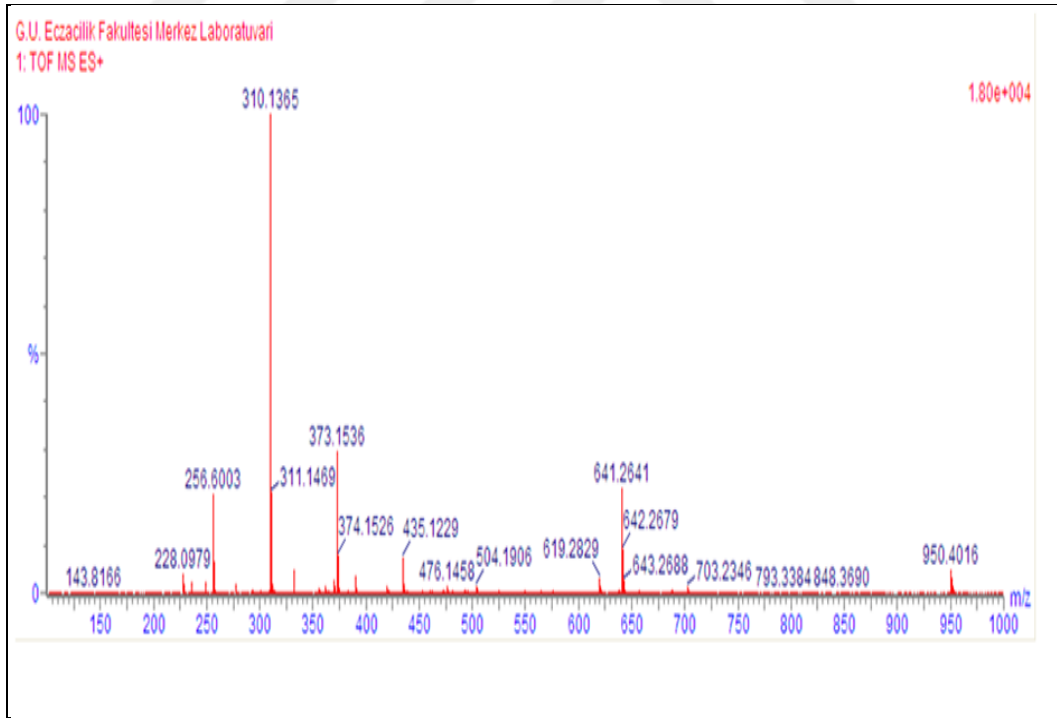
Şekil 4.121. 31 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



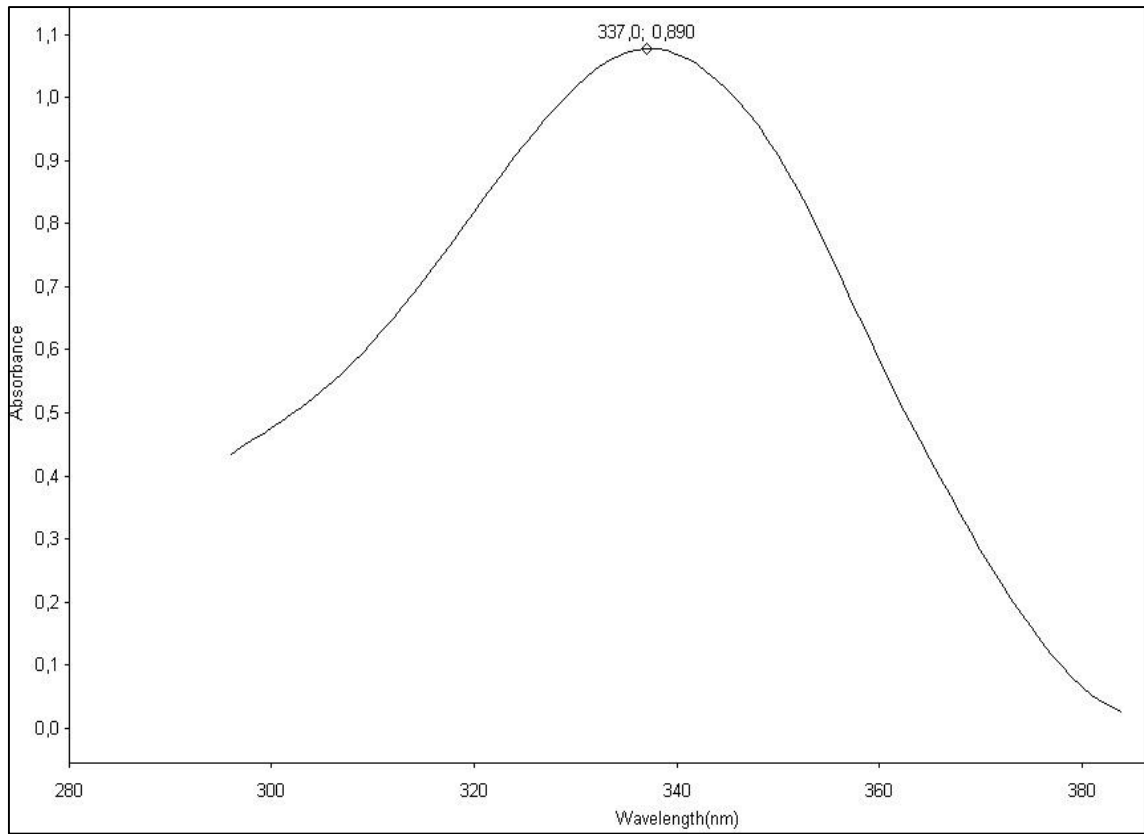
Şekil 4.122. 31 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



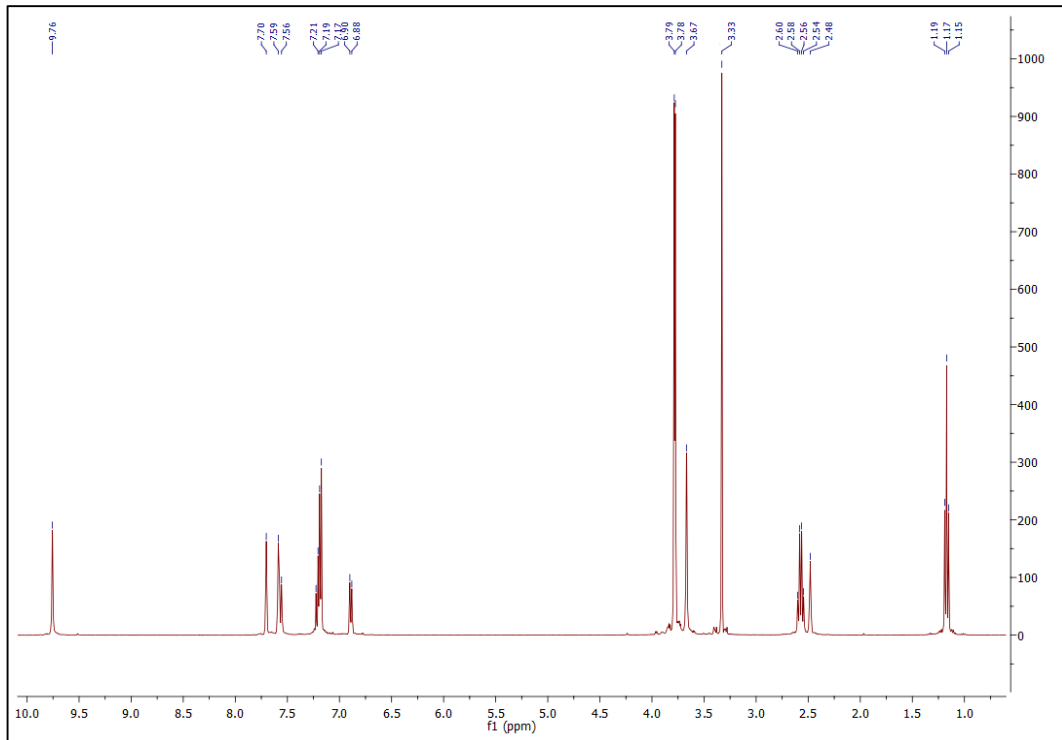
Şekil 4.123. 31 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



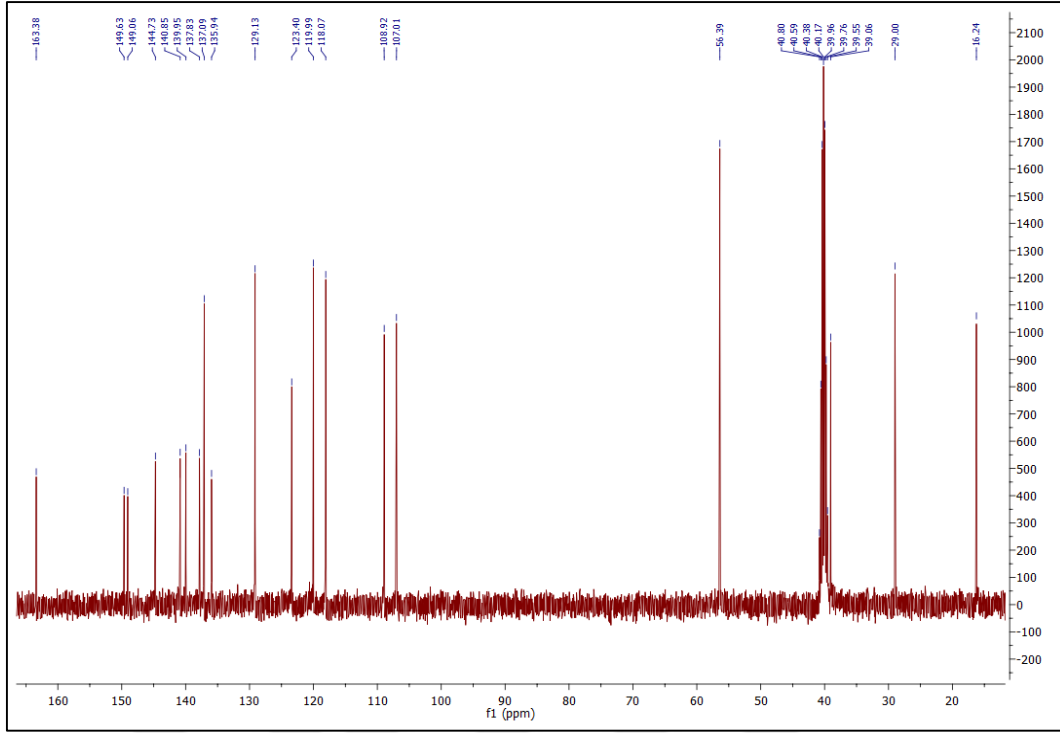
Şekil 4.124. 31 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



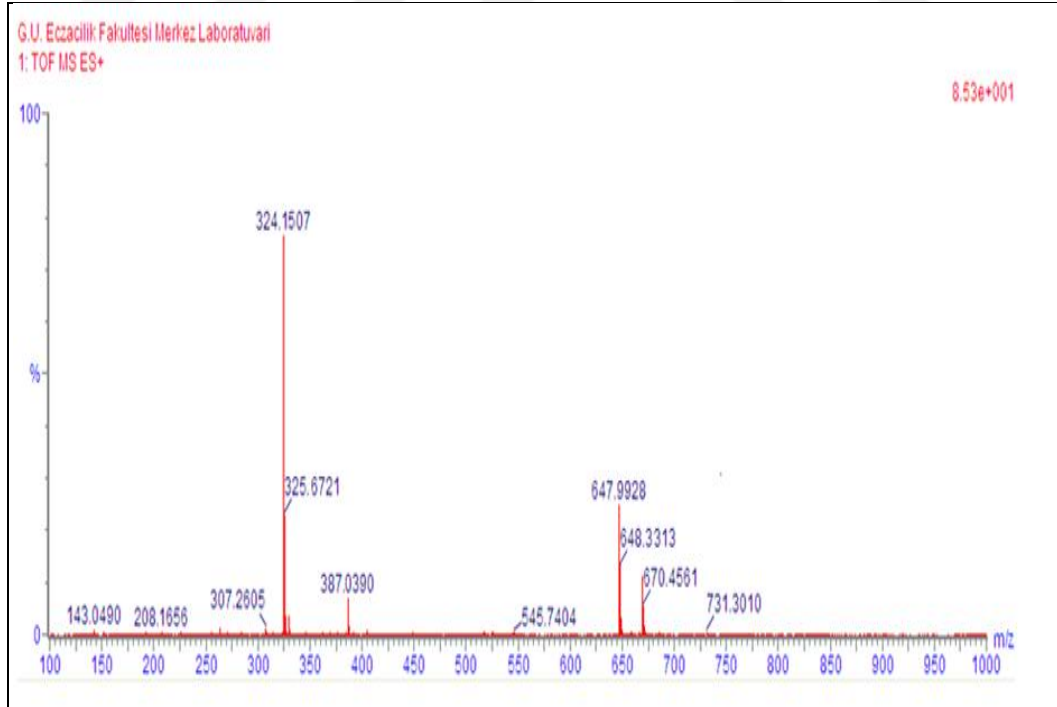
Şekil 4.125. 32 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



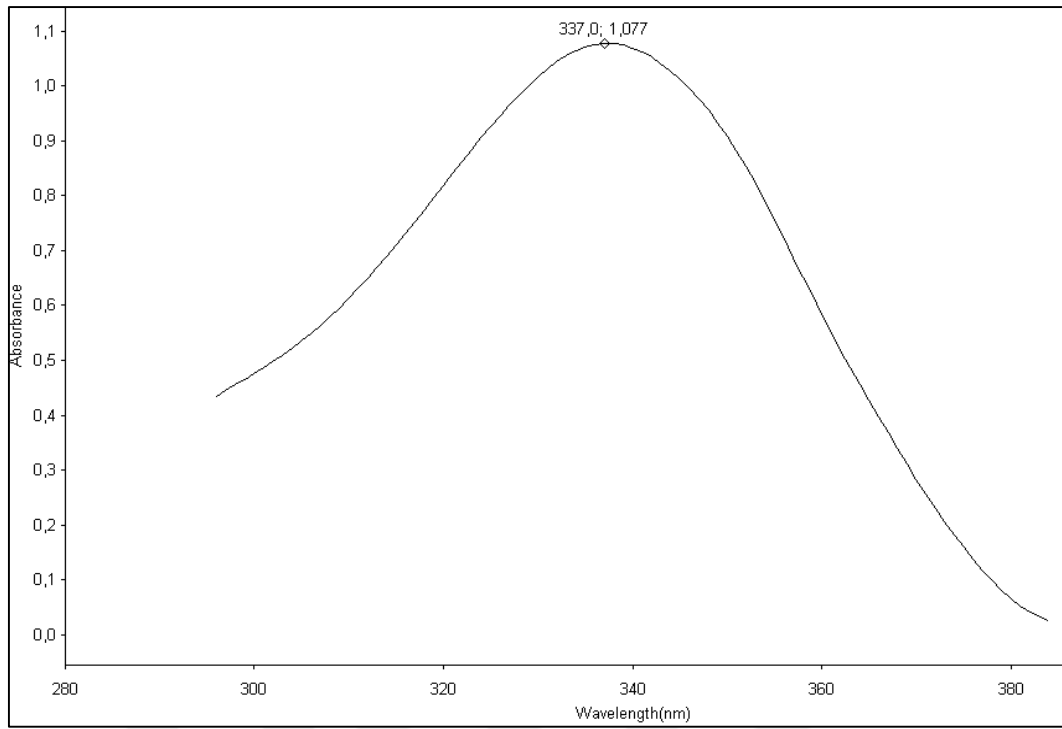
Şekil 4.126. 32 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



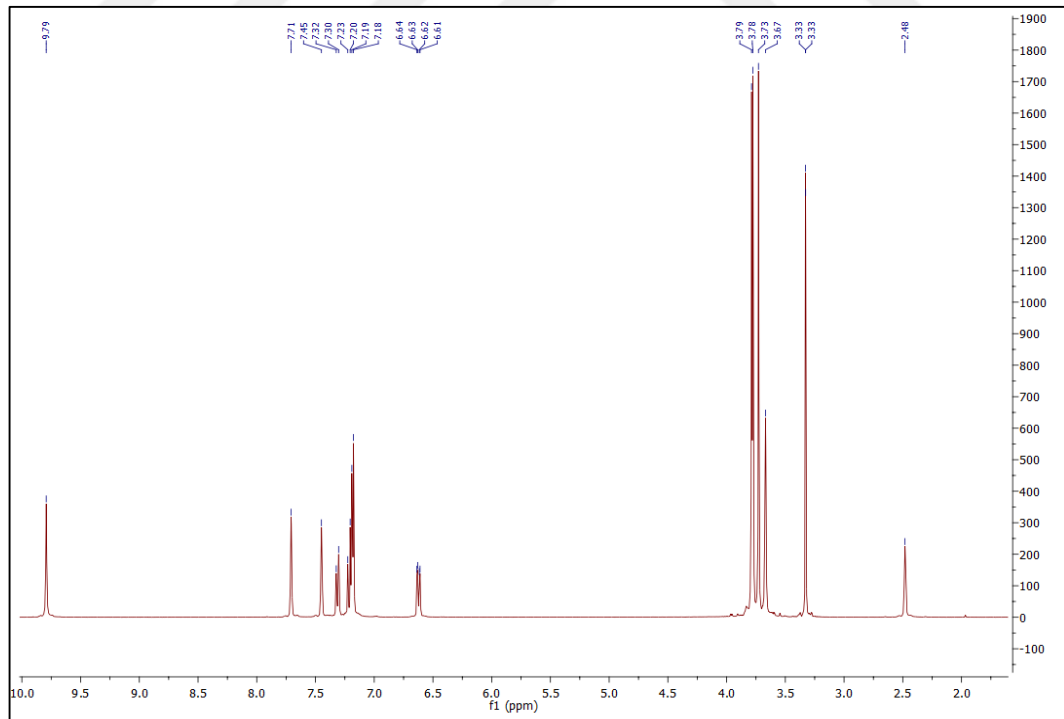
Şekil 4.127. 32 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



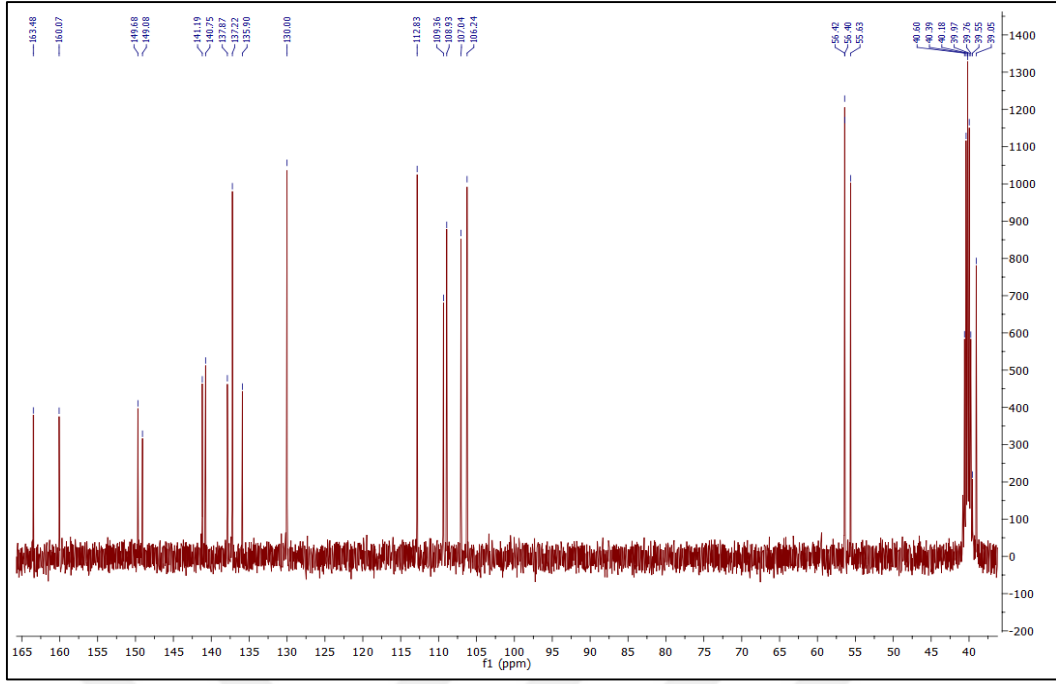
Şekil 4.128. 32 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



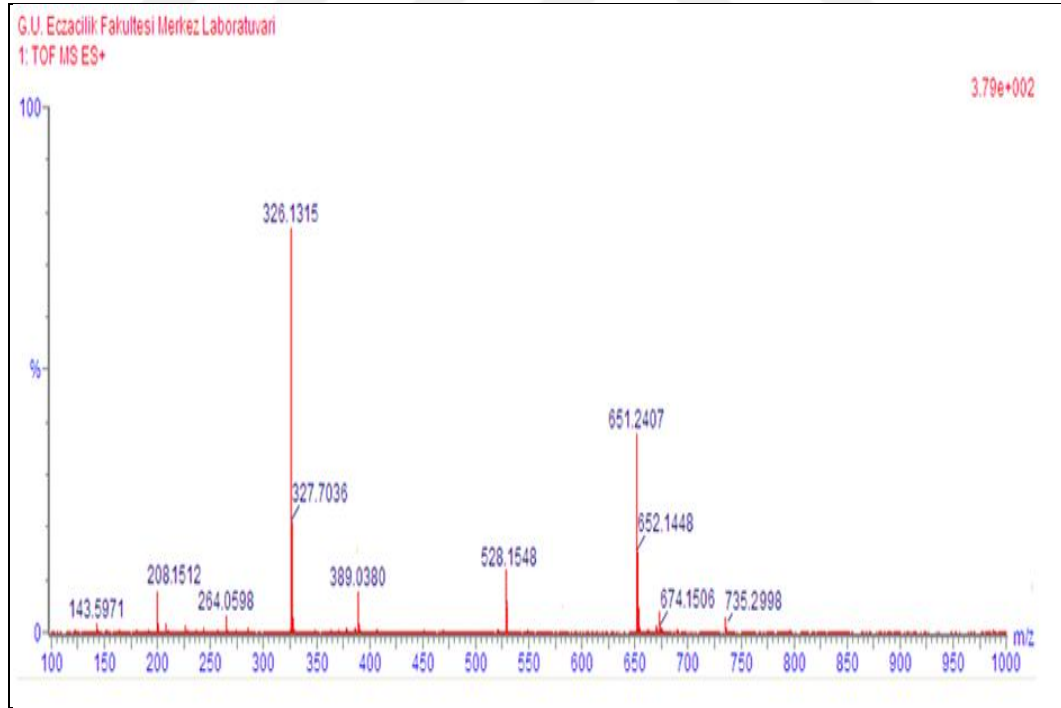
Şekil 4.129. 33 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



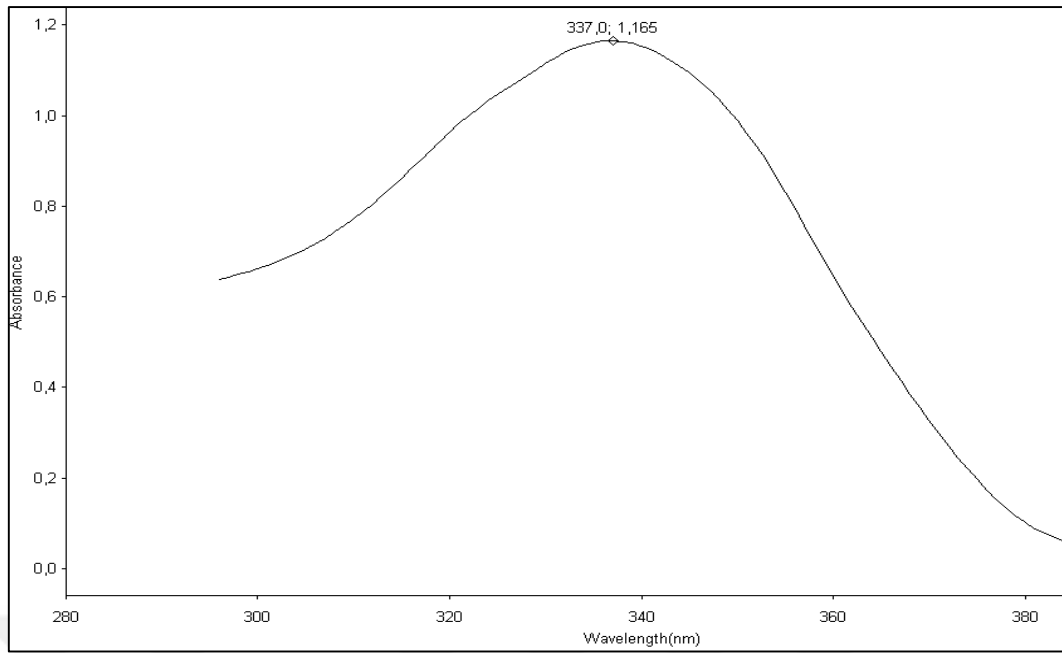
Şekil 4.130. 33 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



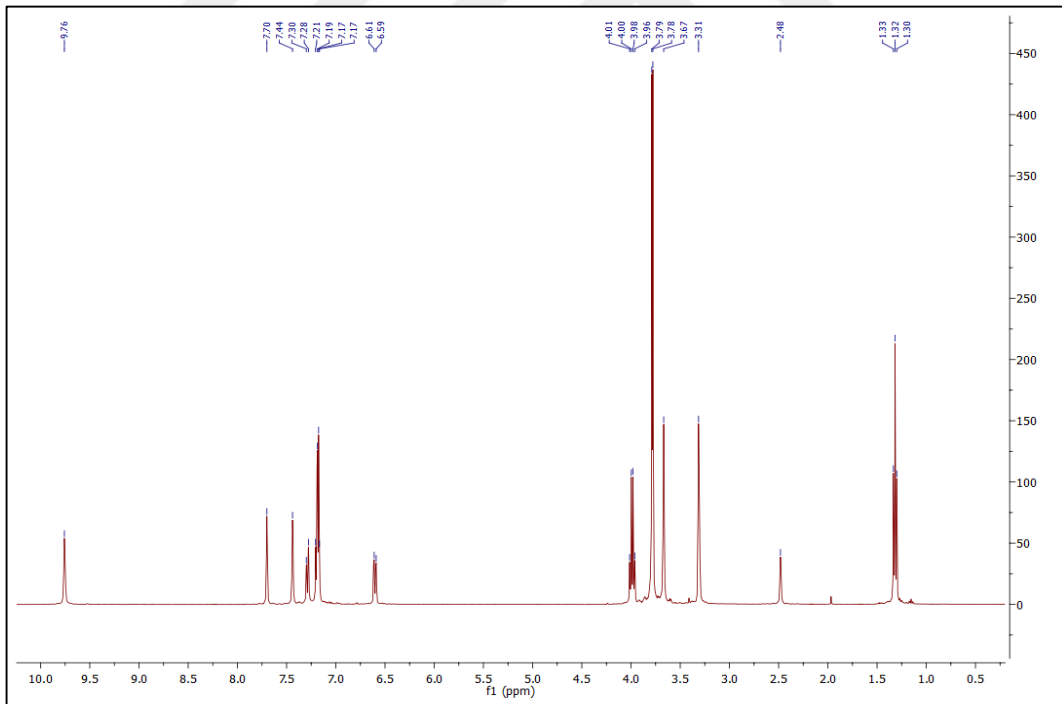
Şekil 4.131. 33 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



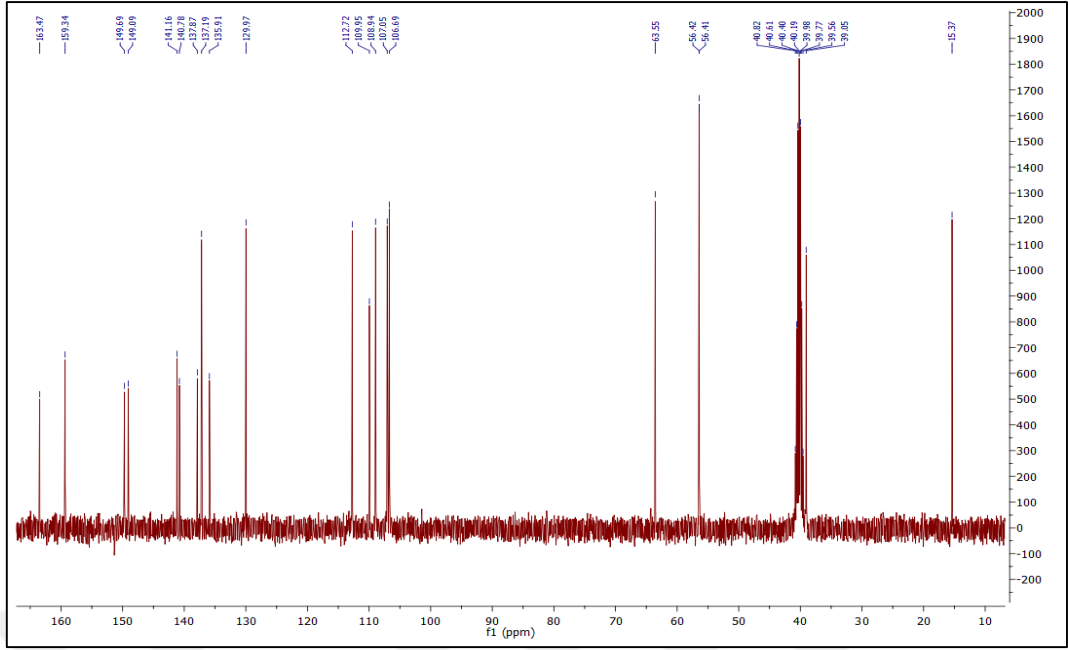
Şekil 4.132. 33 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



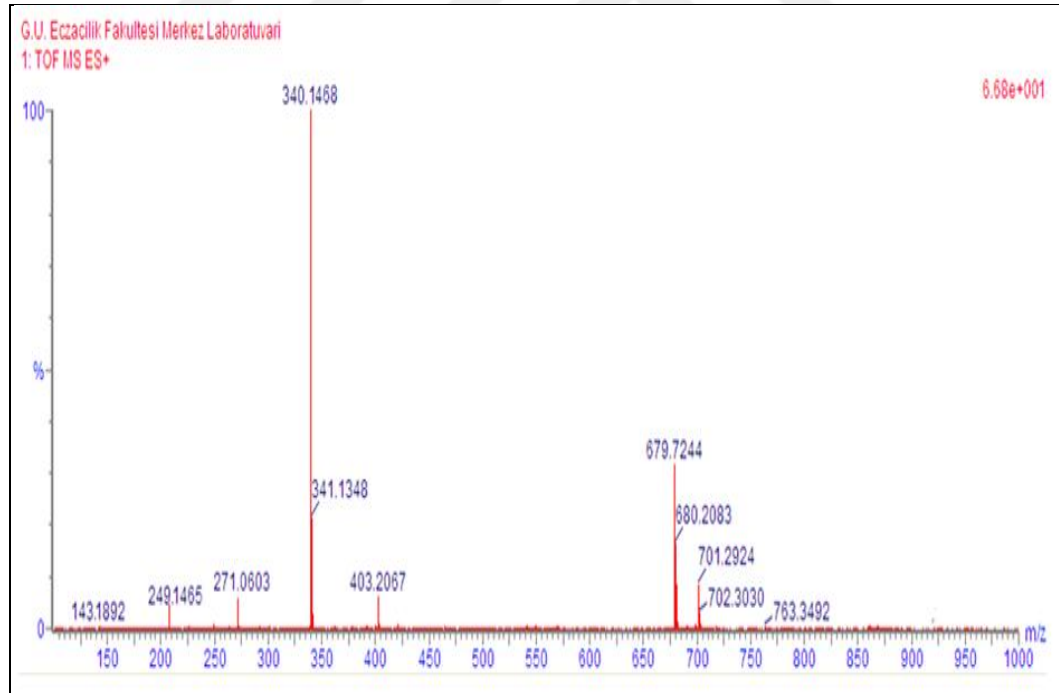
Şekil 4.133. 34 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



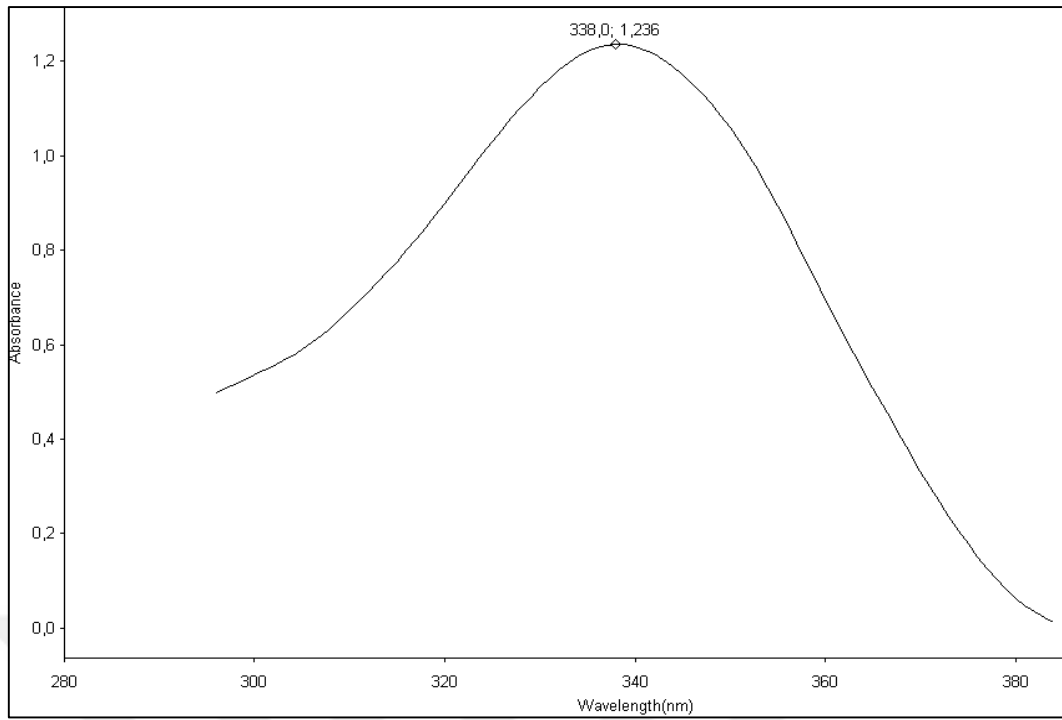
Şekil 4.134. 34 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



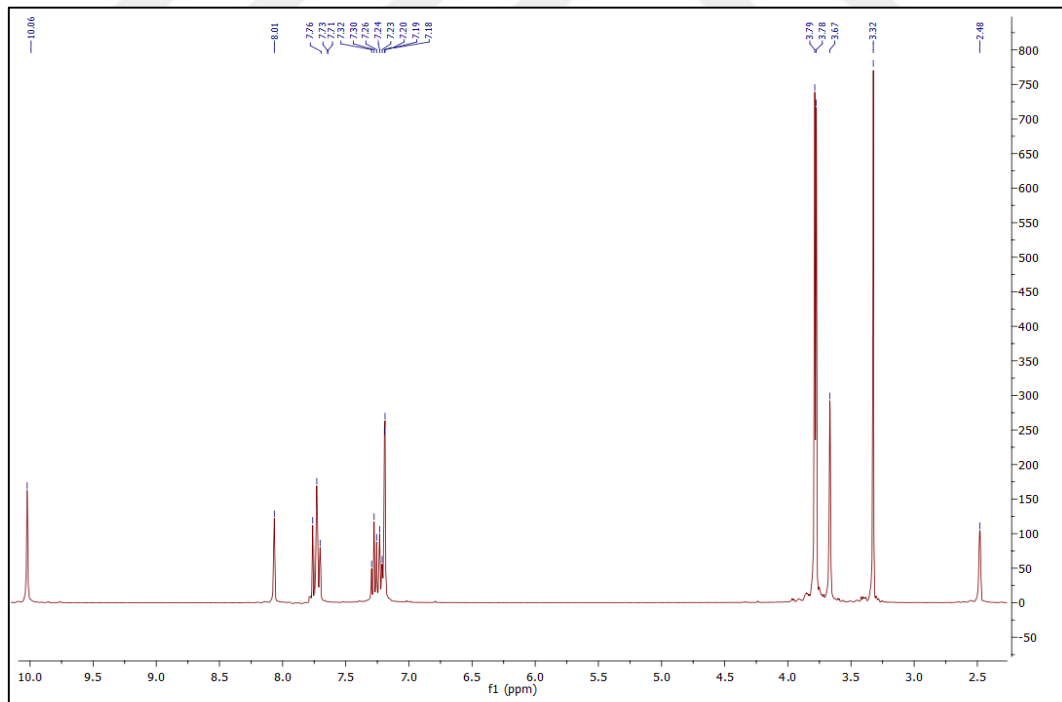
Şekil 4.135. 34 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



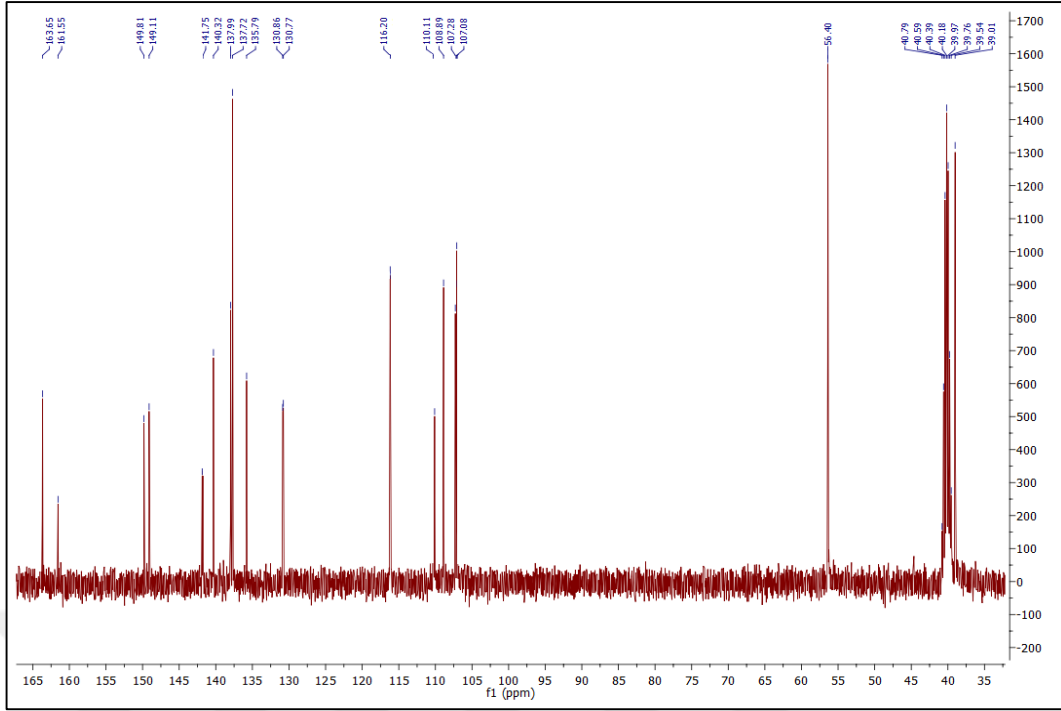
Şekil 4.136. 34 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



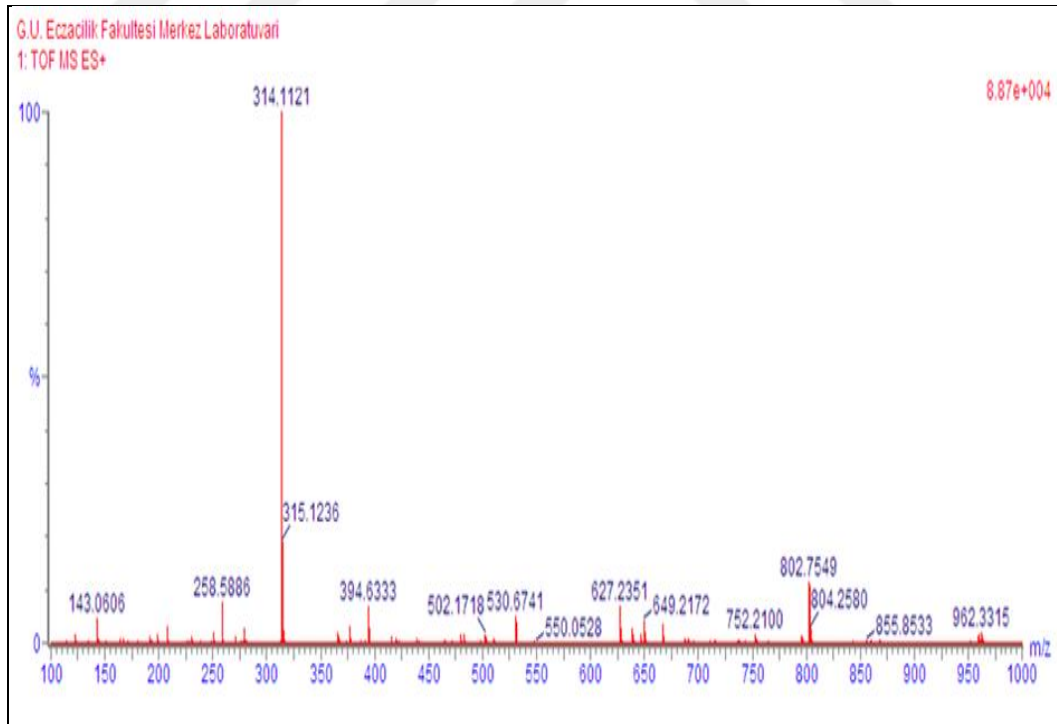
Şekil 4.137. 35 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



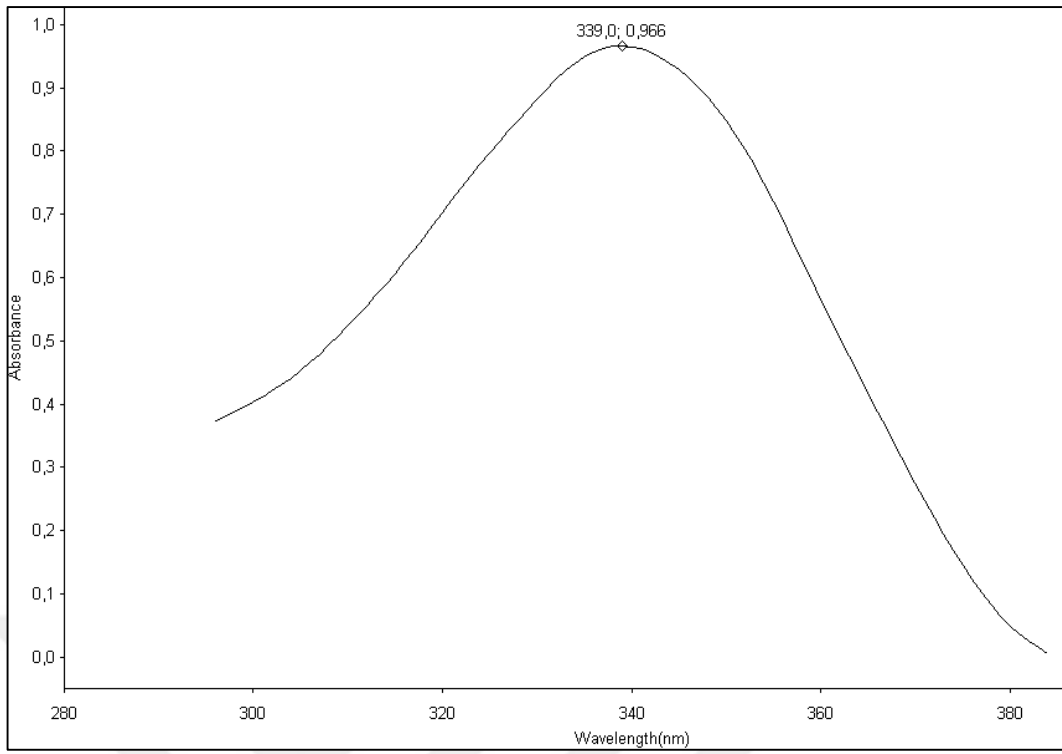
Şekil 4.138. 35 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



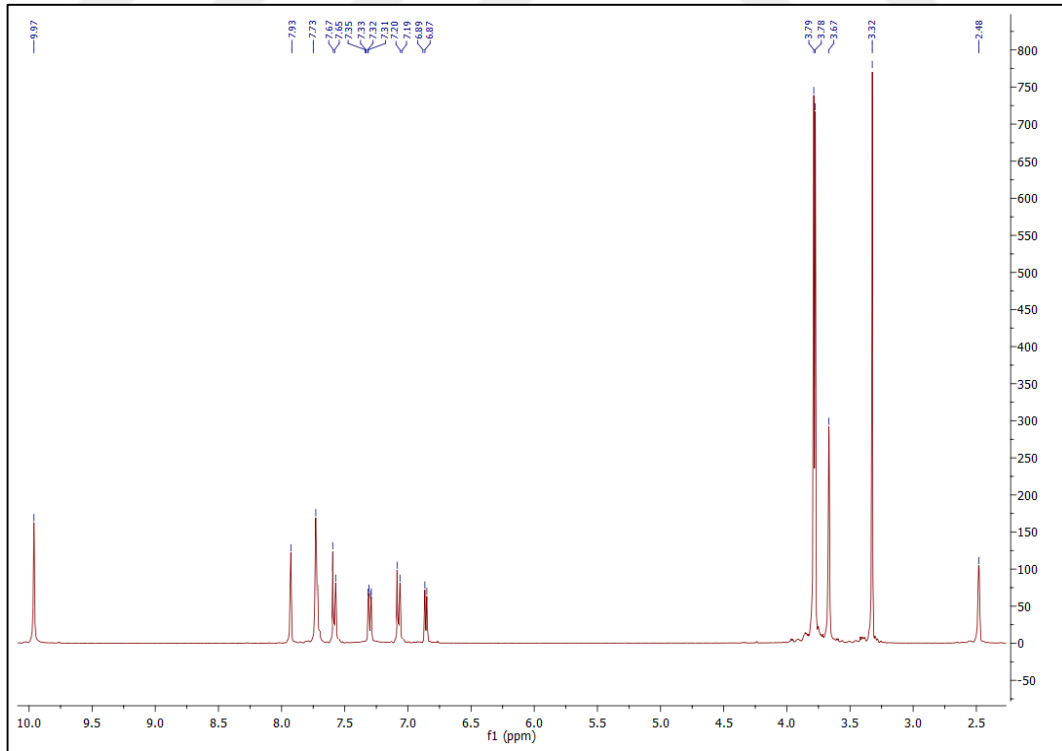
Şekil 4.139. 35 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



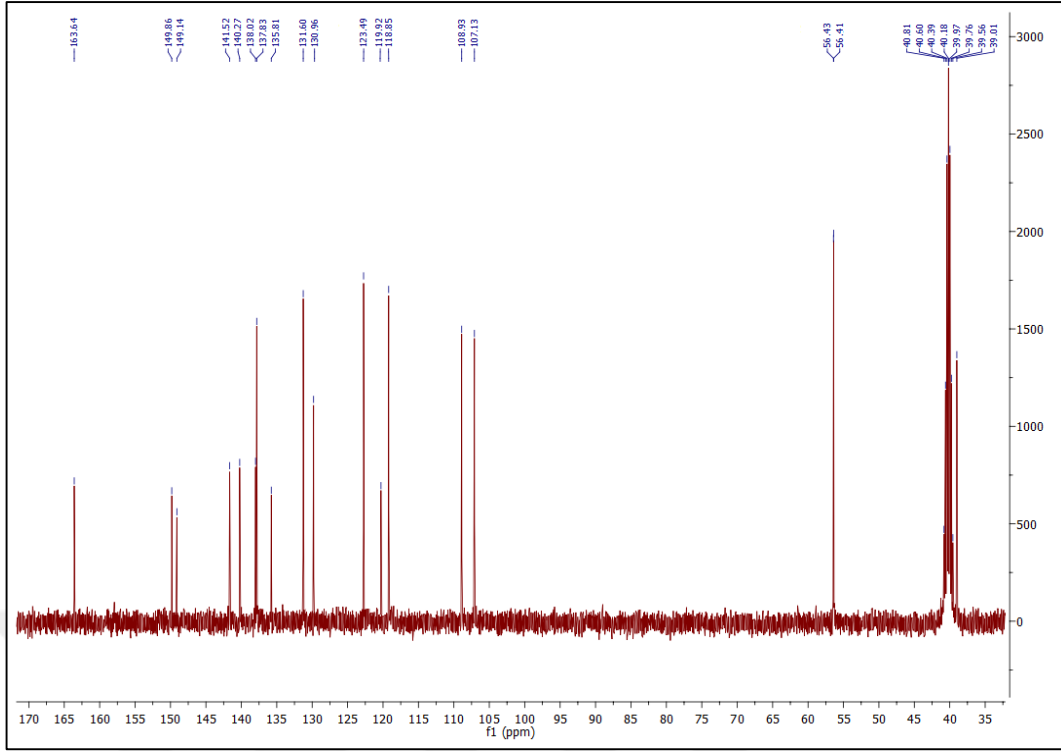
Şekil 4.140. 35 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



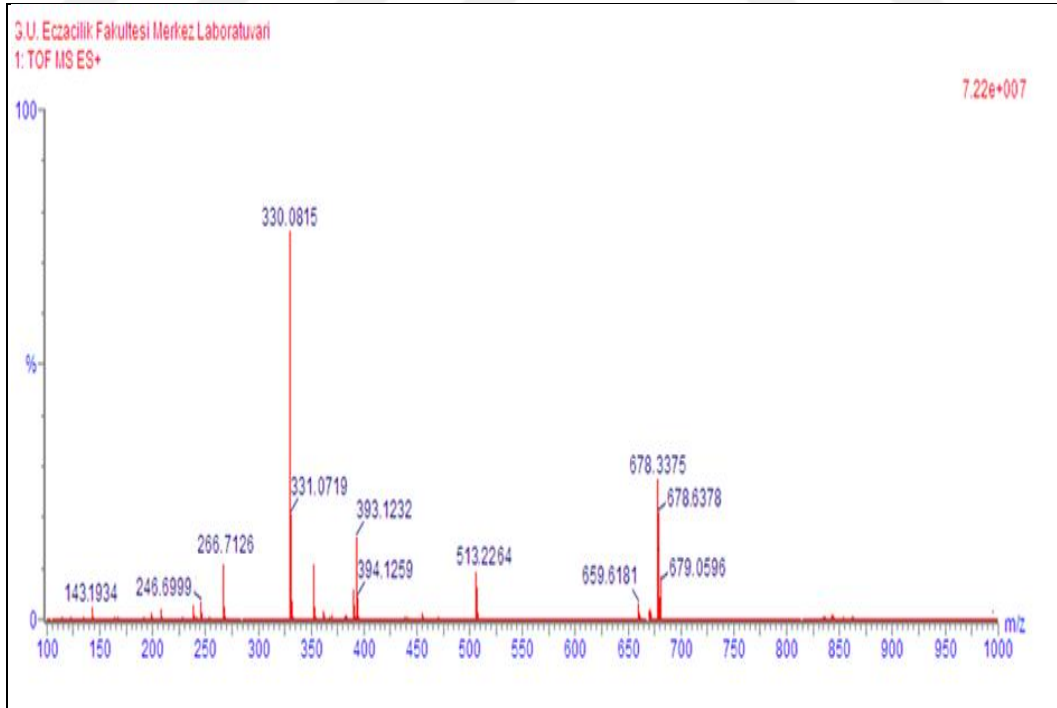
Şekil 4.141. 36 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



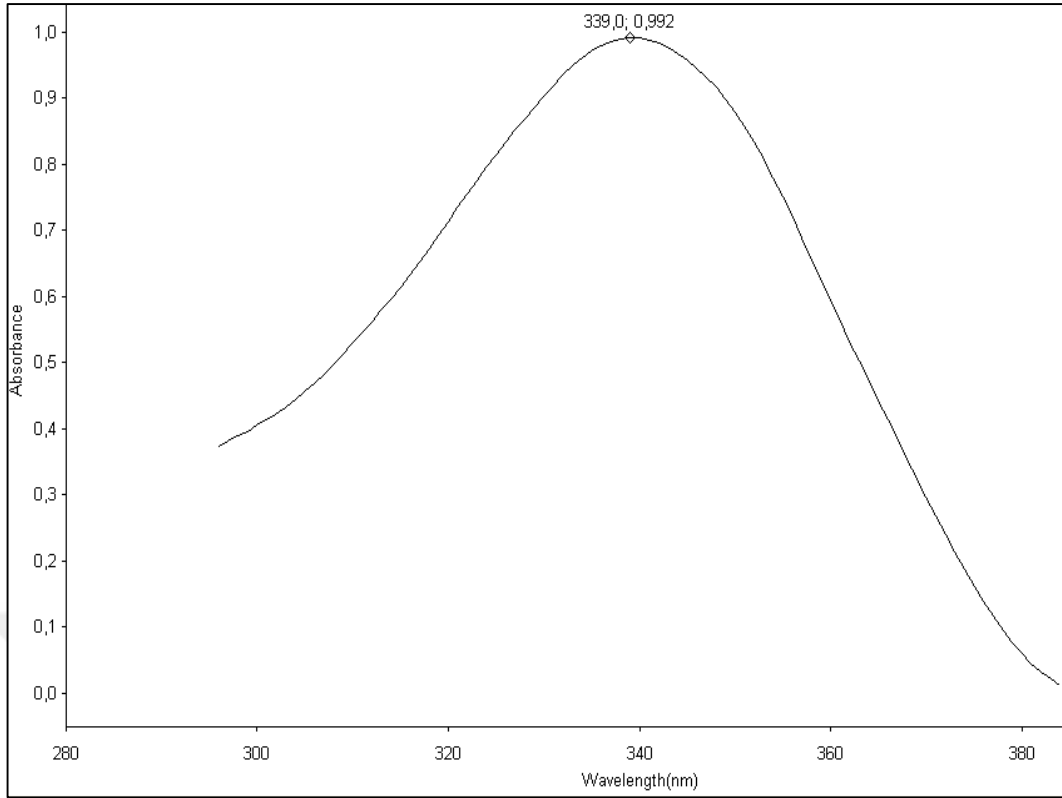
Şekil 4.142. 36 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



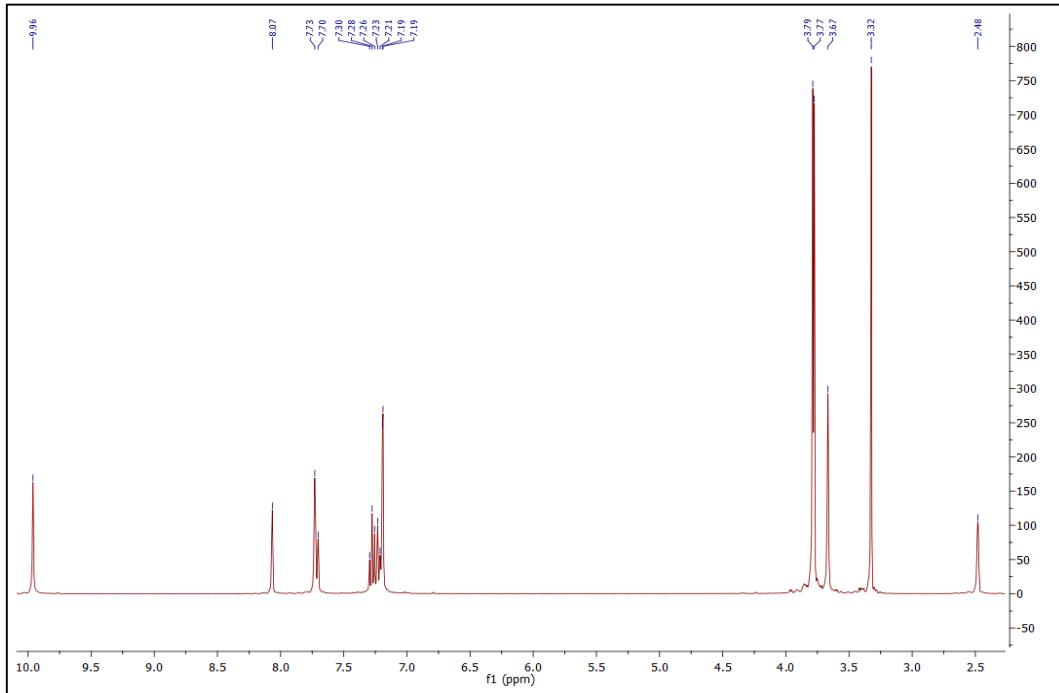
Şekil 4.143. 36 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



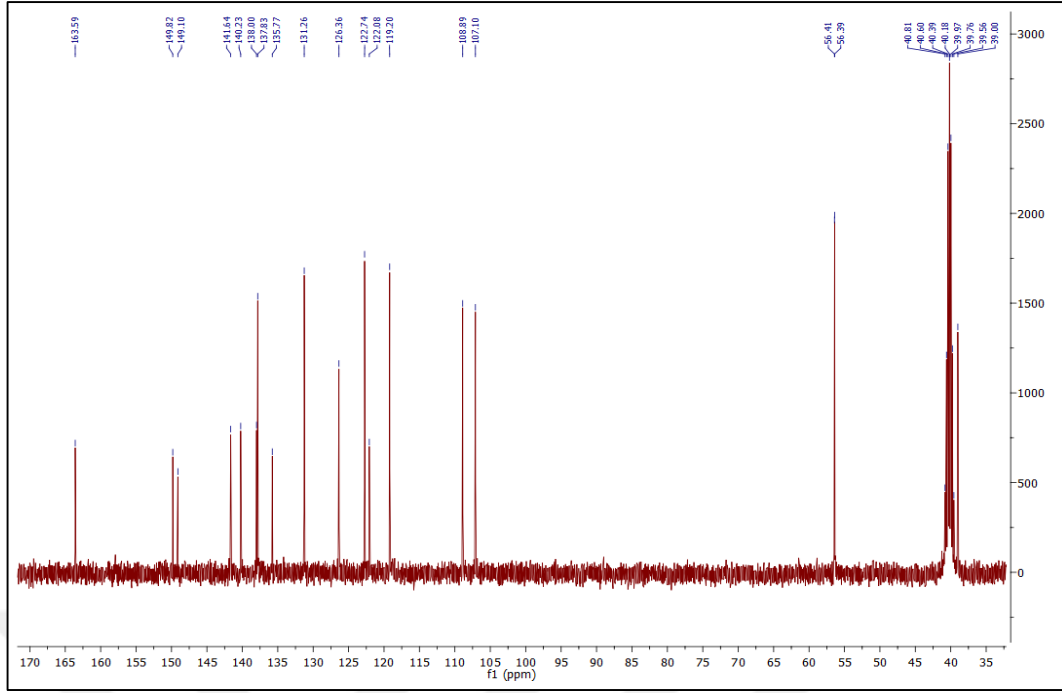
Şekil 4.144. 36 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



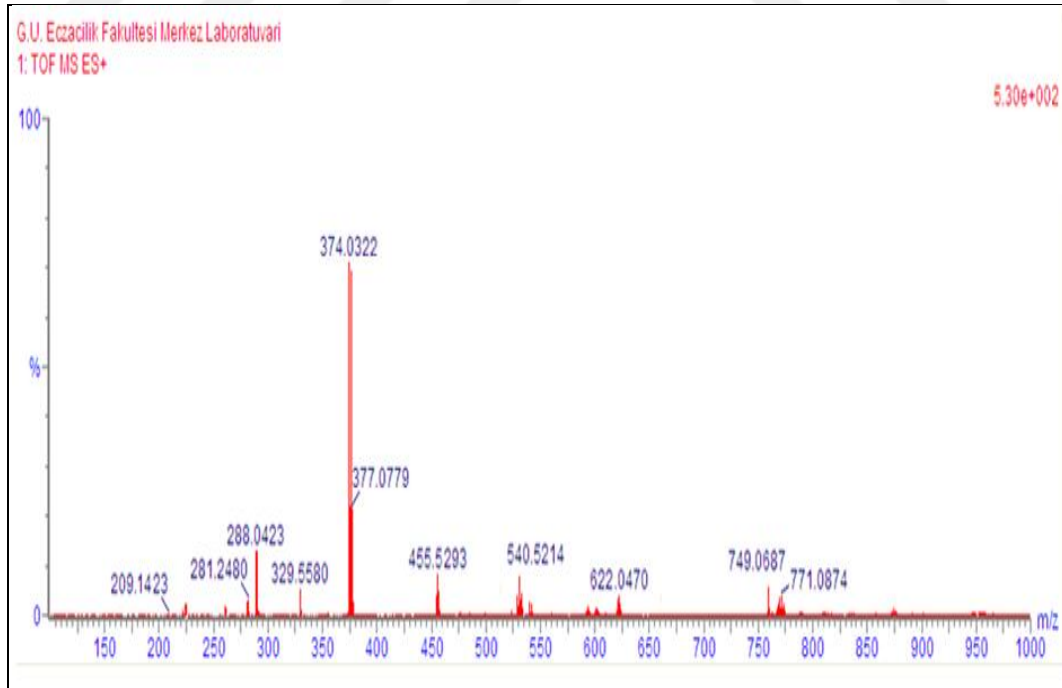
Şekil 4.145. 37 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



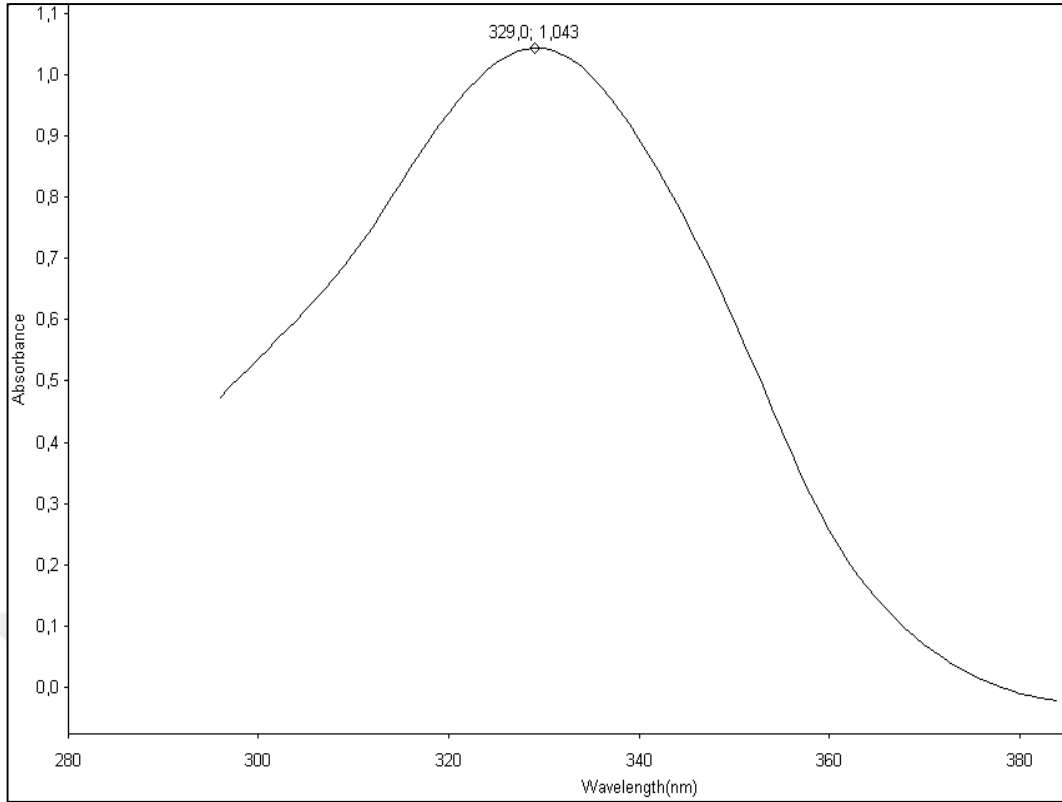
Şekil 4.146. 37 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



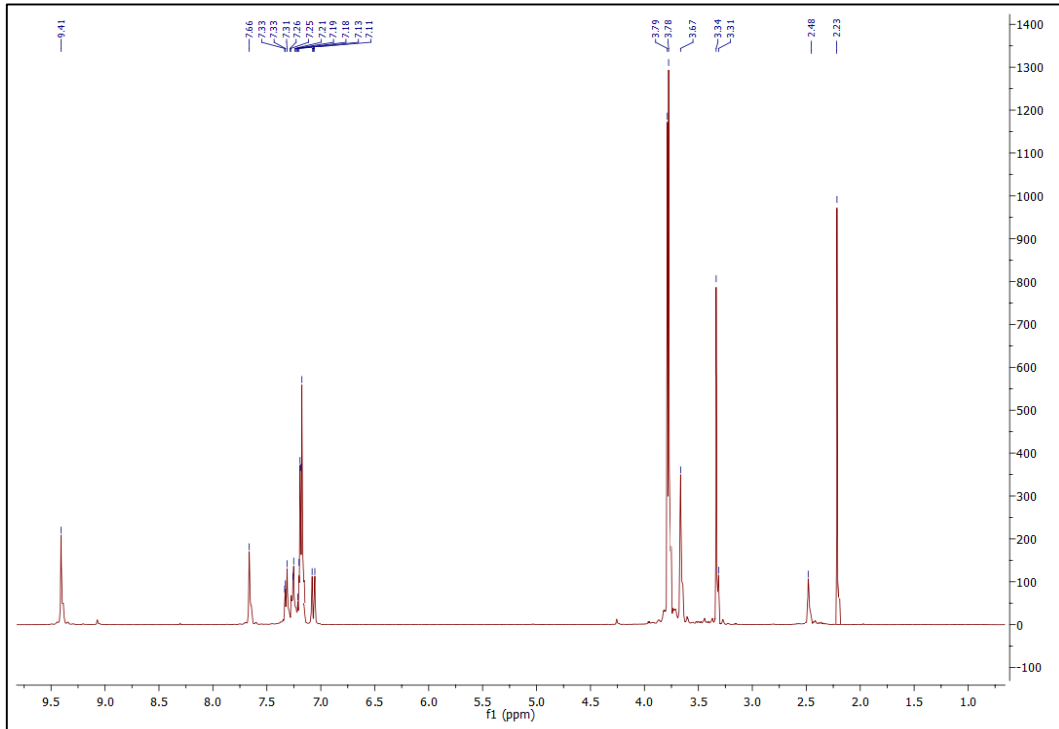
Şekil 4.147. 37 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



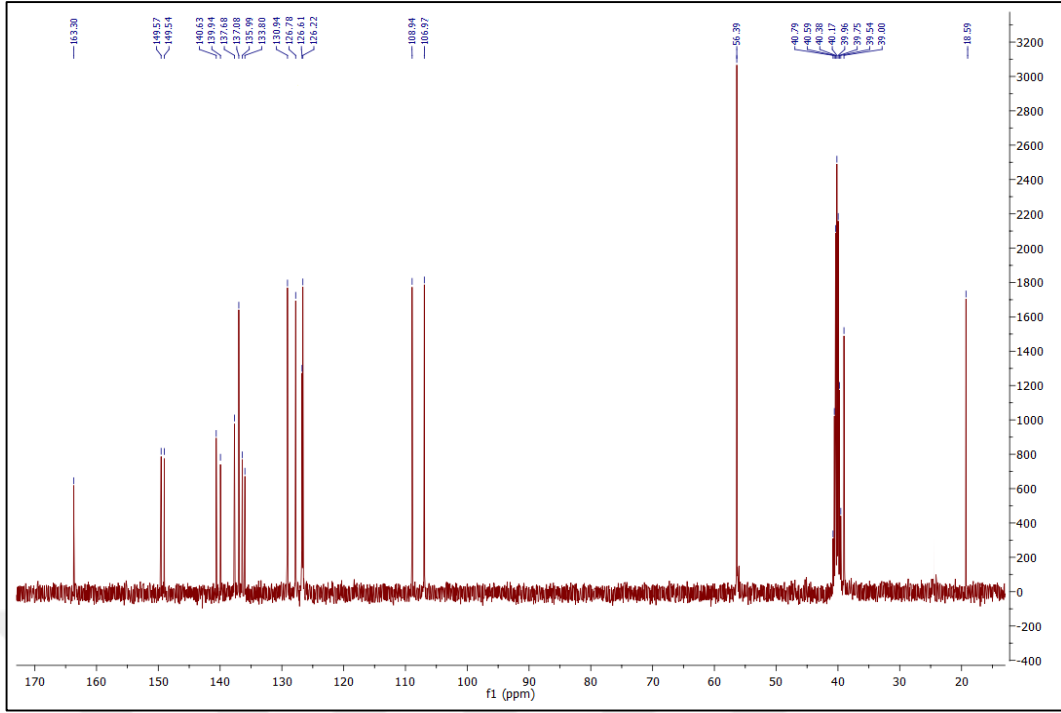
Şekil 4.148. 37 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



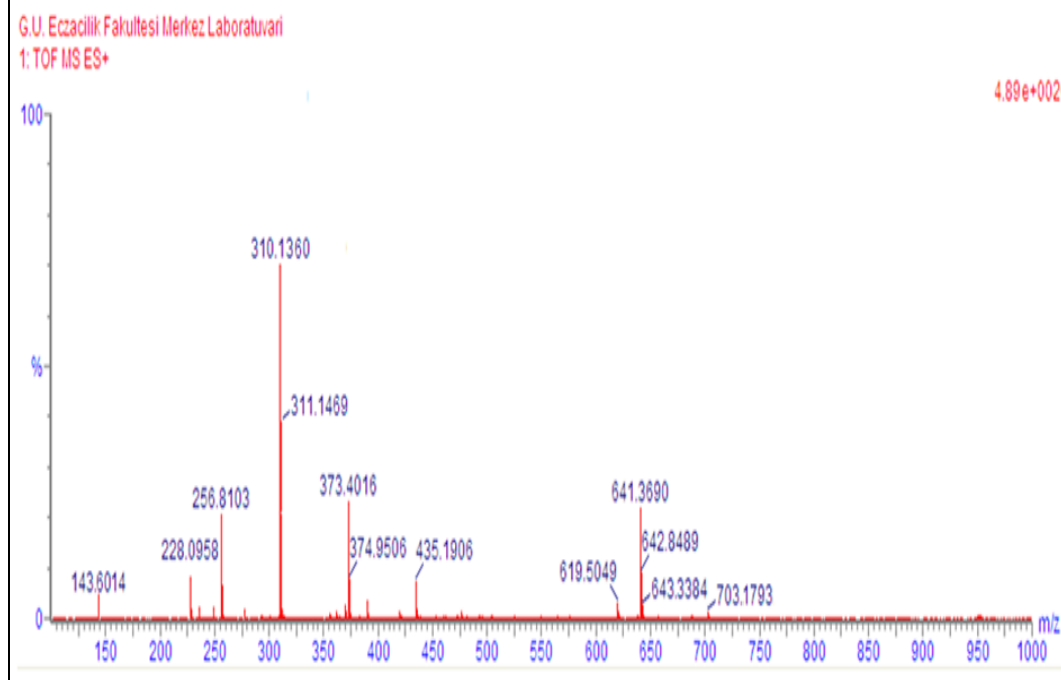
Şekil 4.149. 38 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



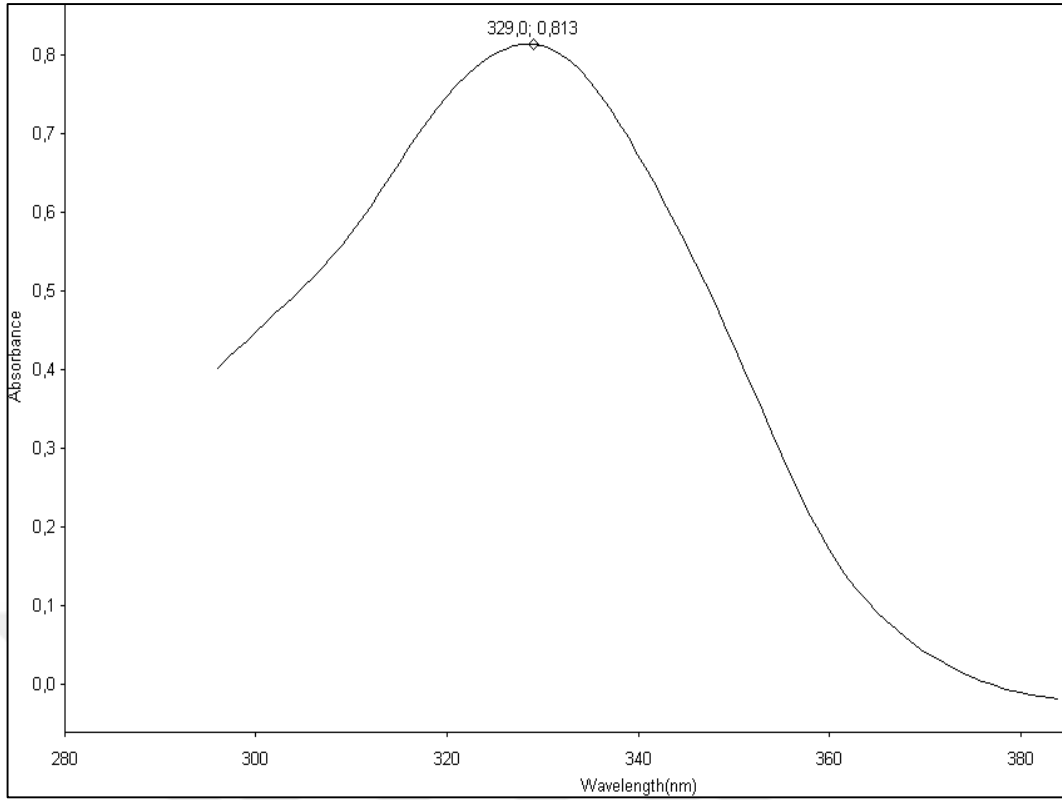
Şekil 3.150. 38 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



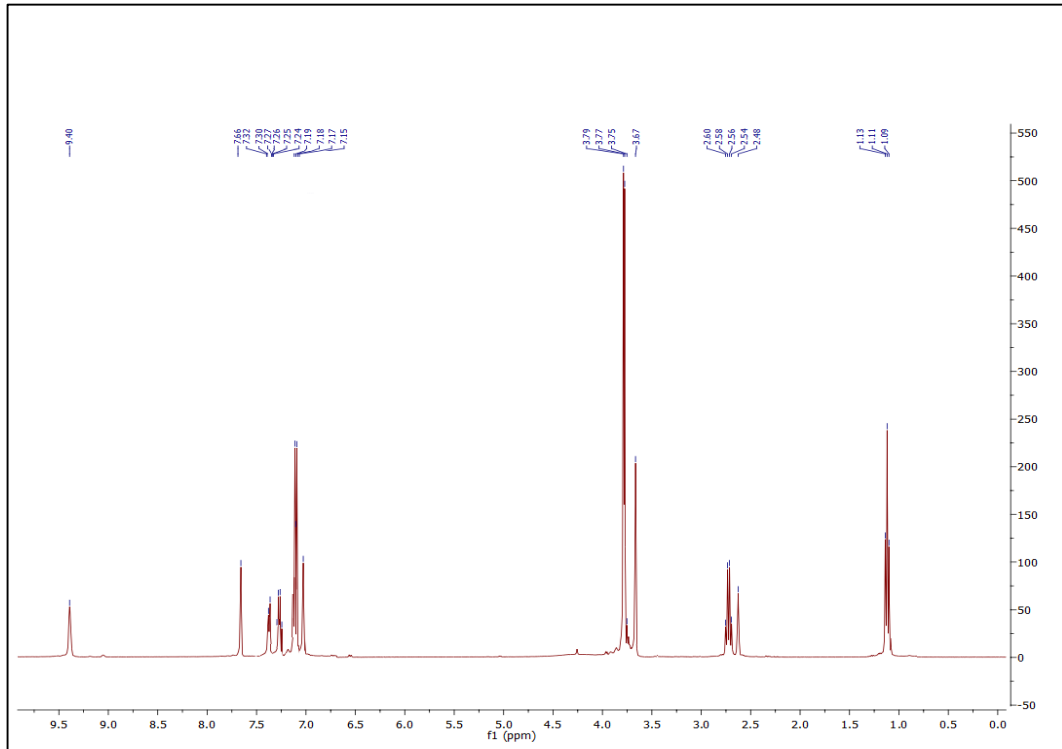
Şekil 4.151. 38 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



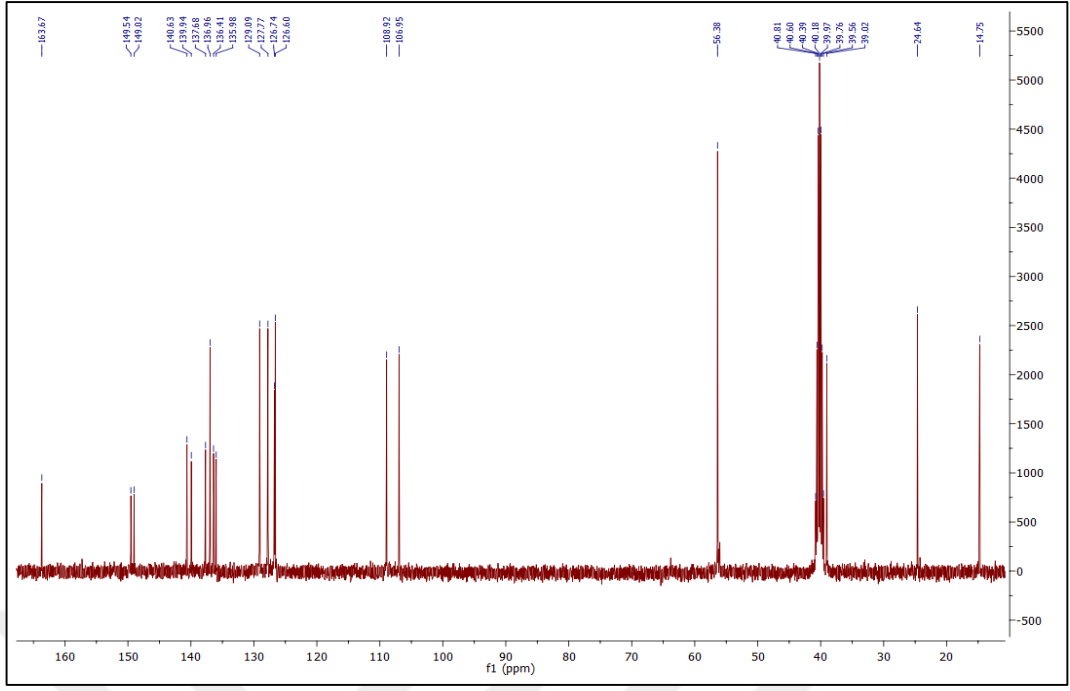
Şekil 4.152. 38 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



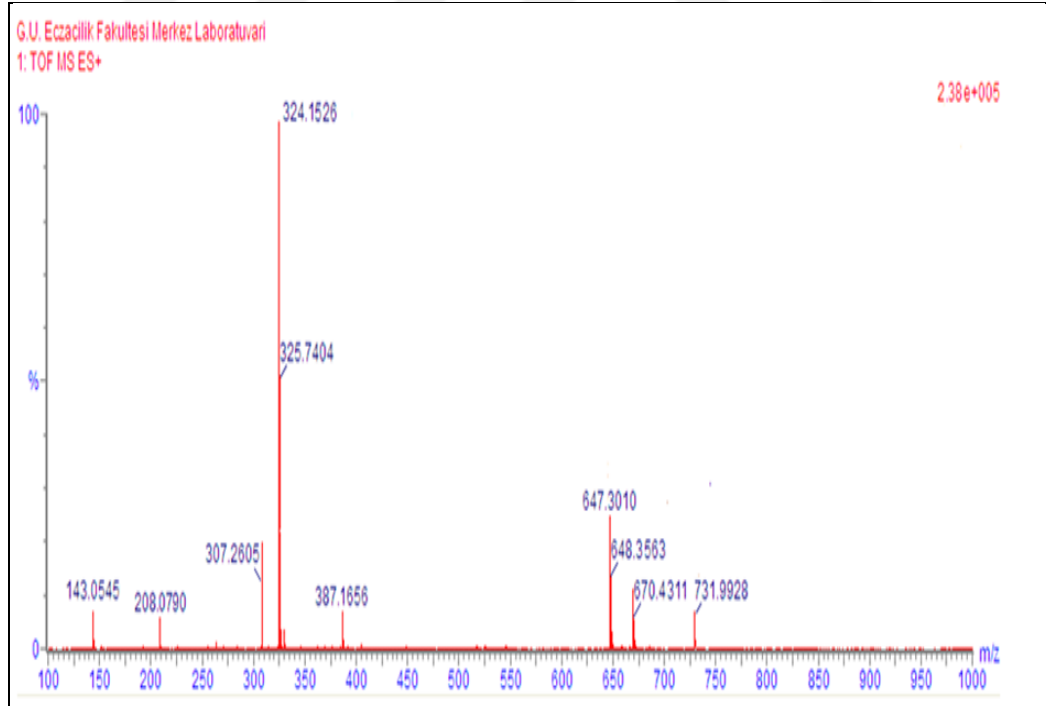
Şekil 4.153. 39 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



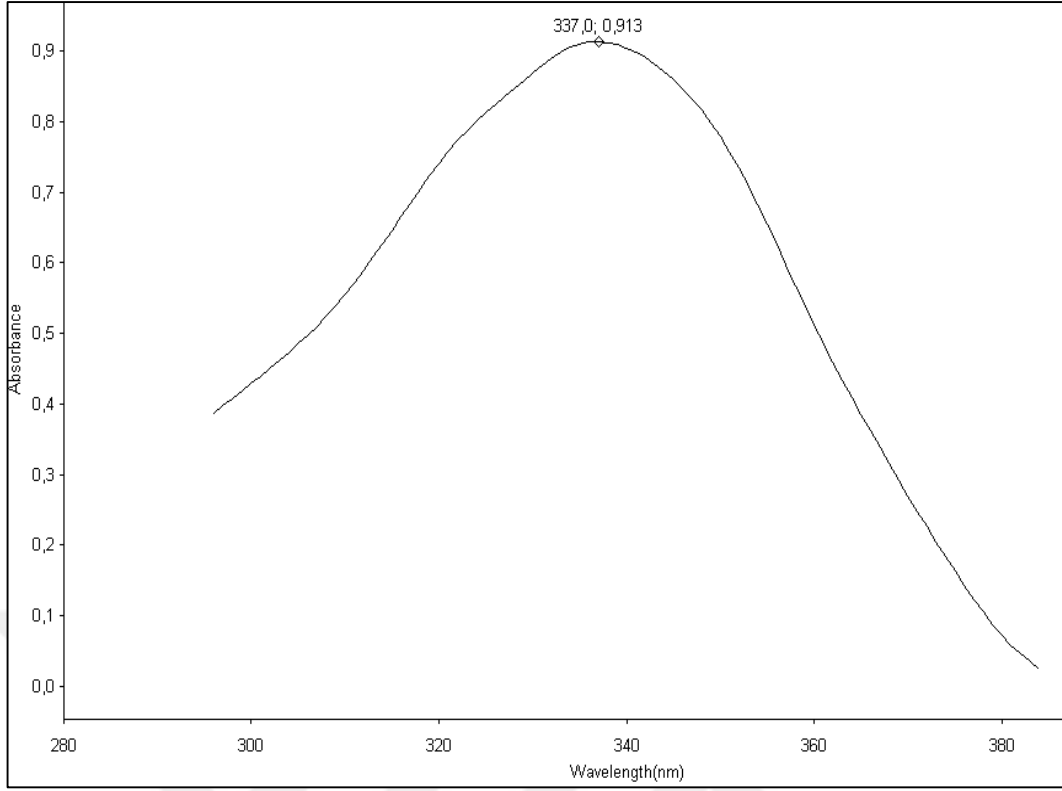
Şekil 4.154. 39 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



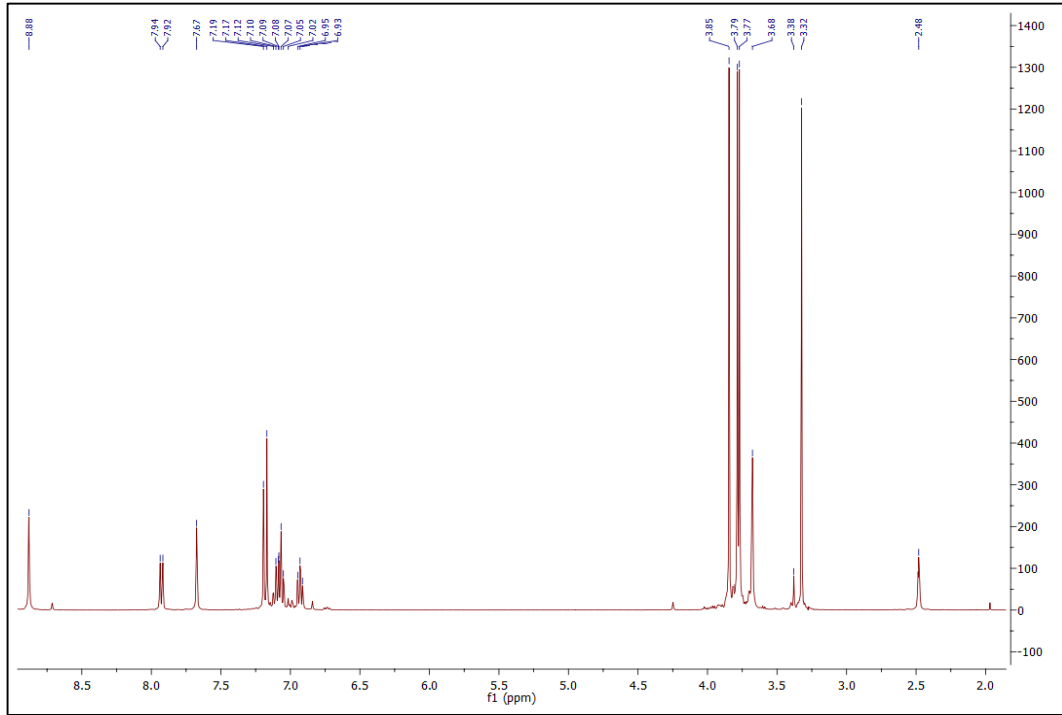
Şekil 4.155. 39 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



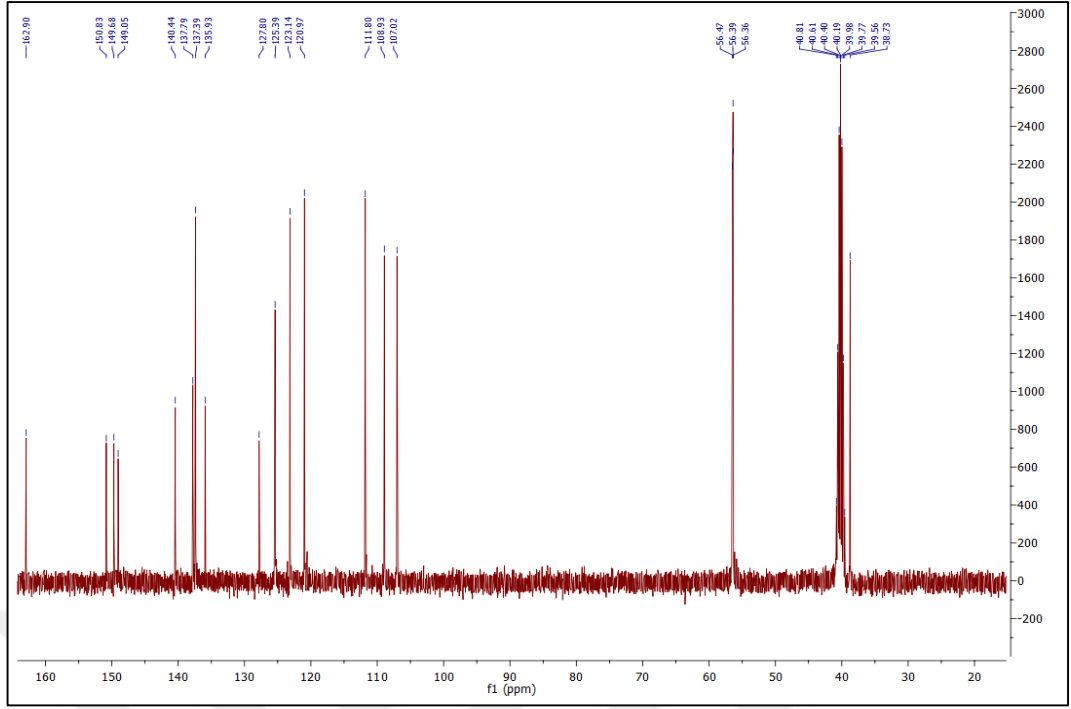
Şekil 4.156. 39 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



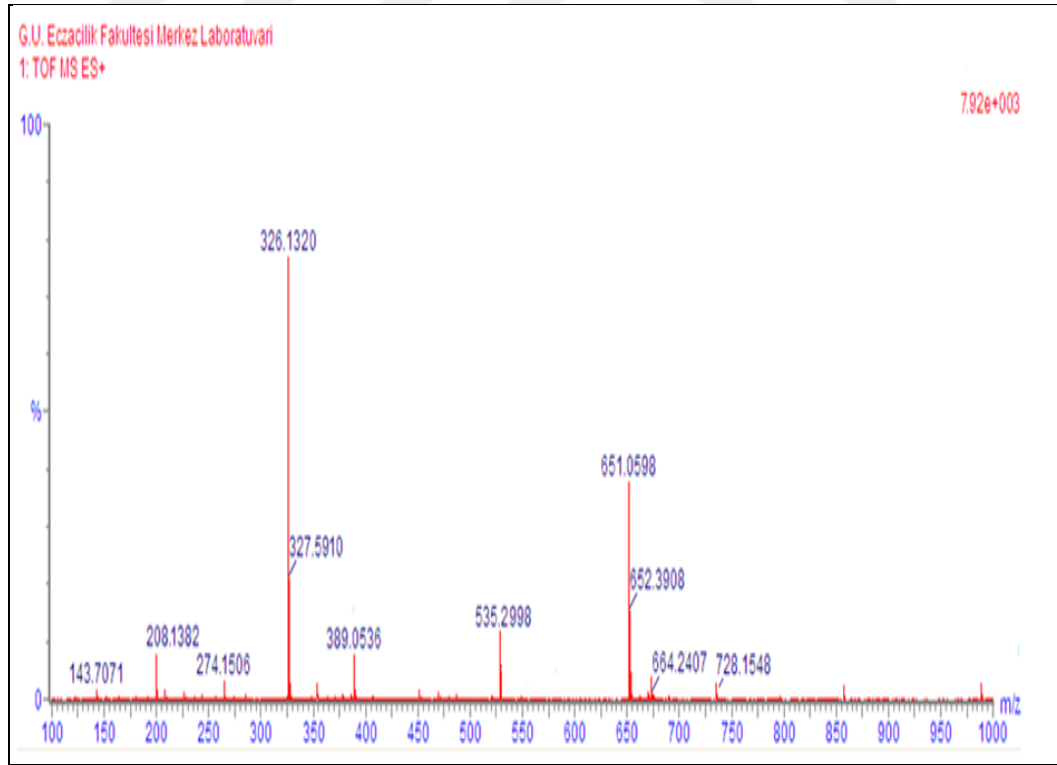
Şekil 4.157. 40 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



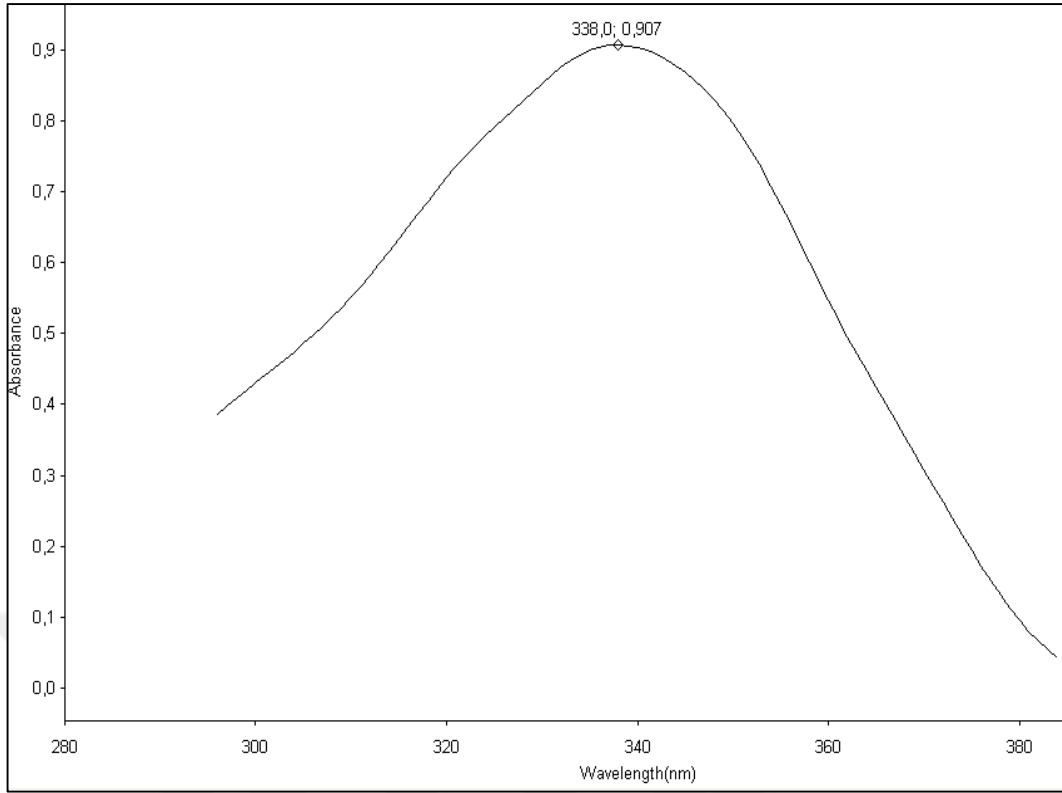
Şekil 4.158. 40 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



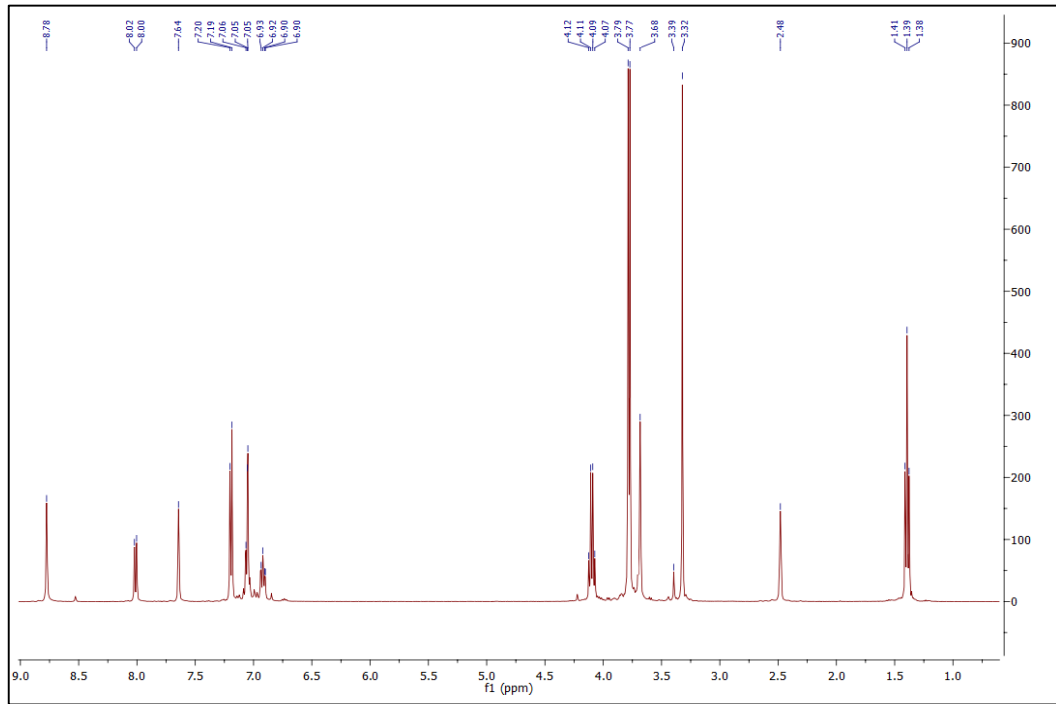
Şekil 4.159. 40 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



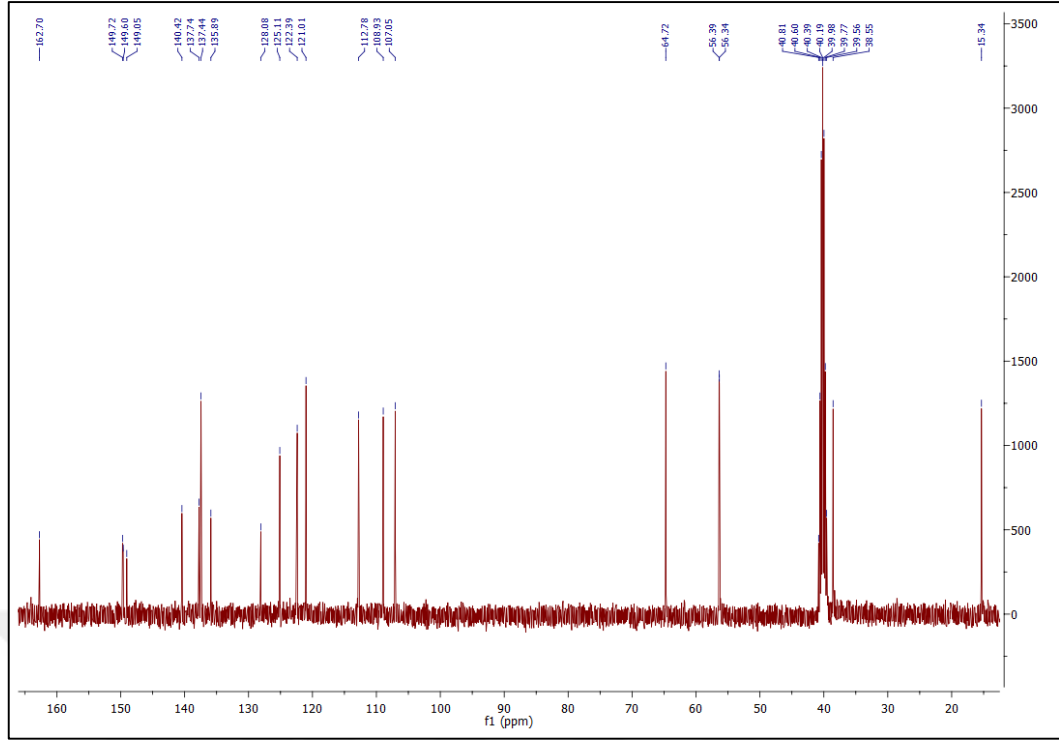
Şekil 4.160. 40 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



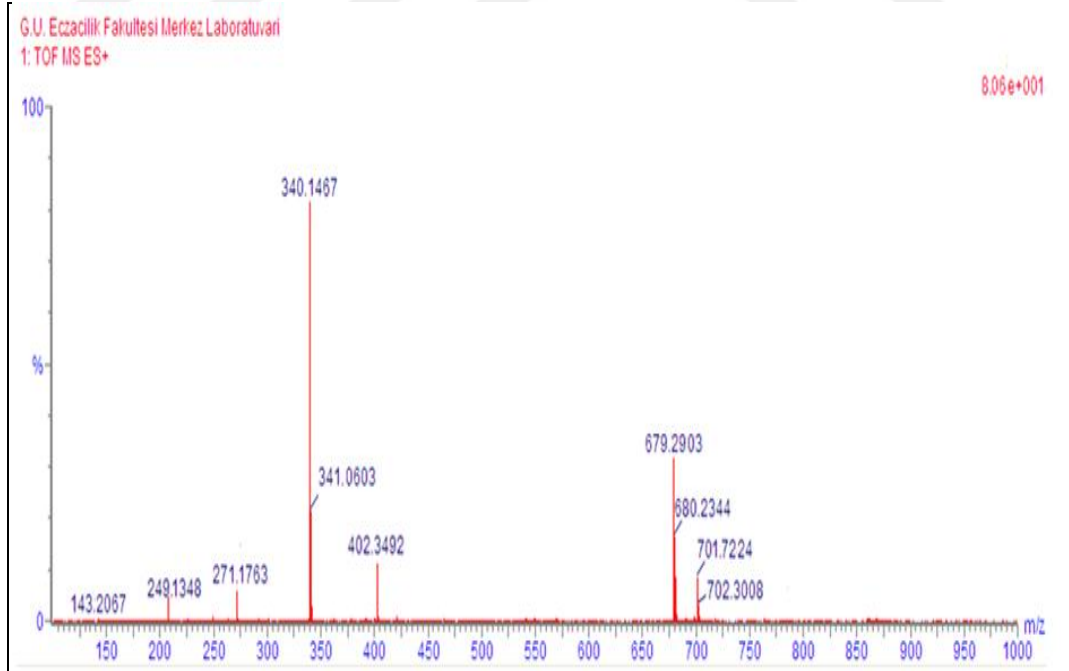
Şekil 4.161. 41 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



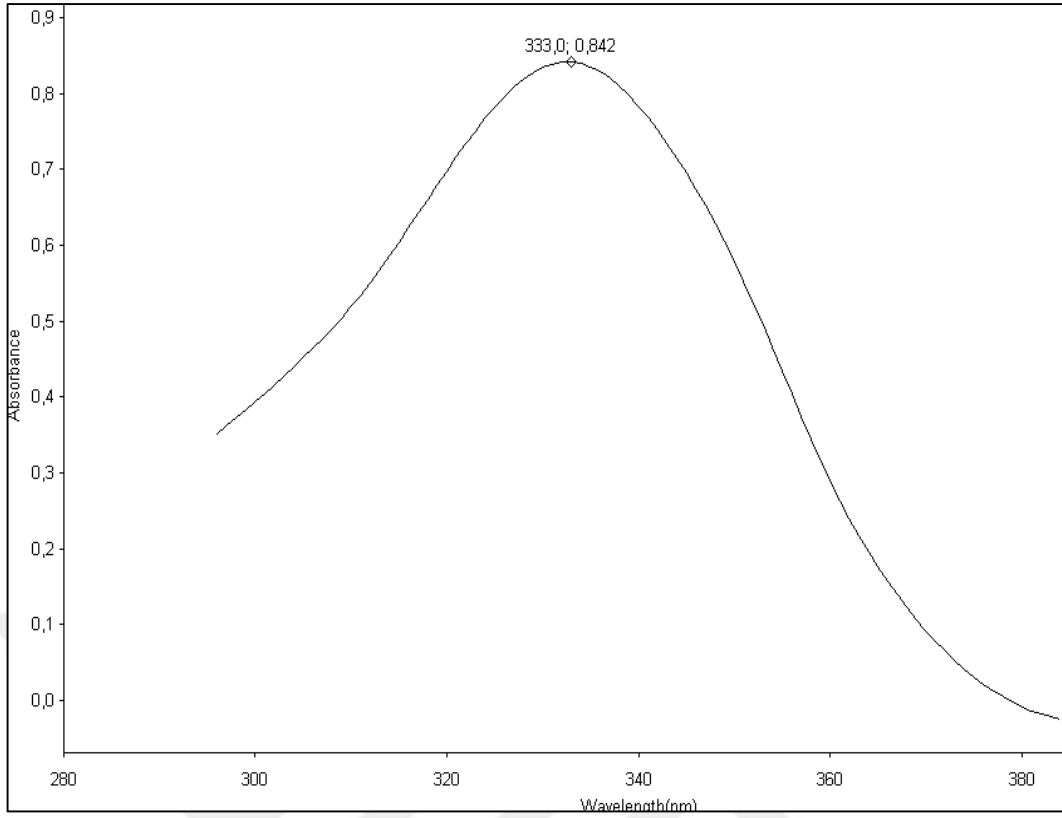
Şekil 4.162. 41 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu



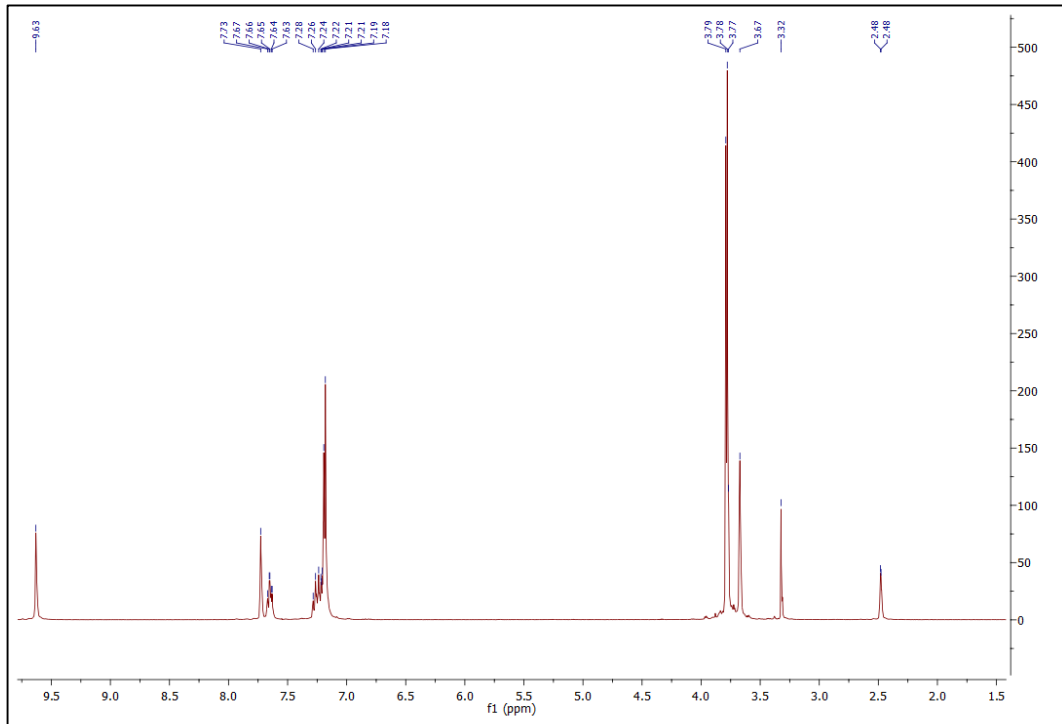
Şekil 4.163. 41 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



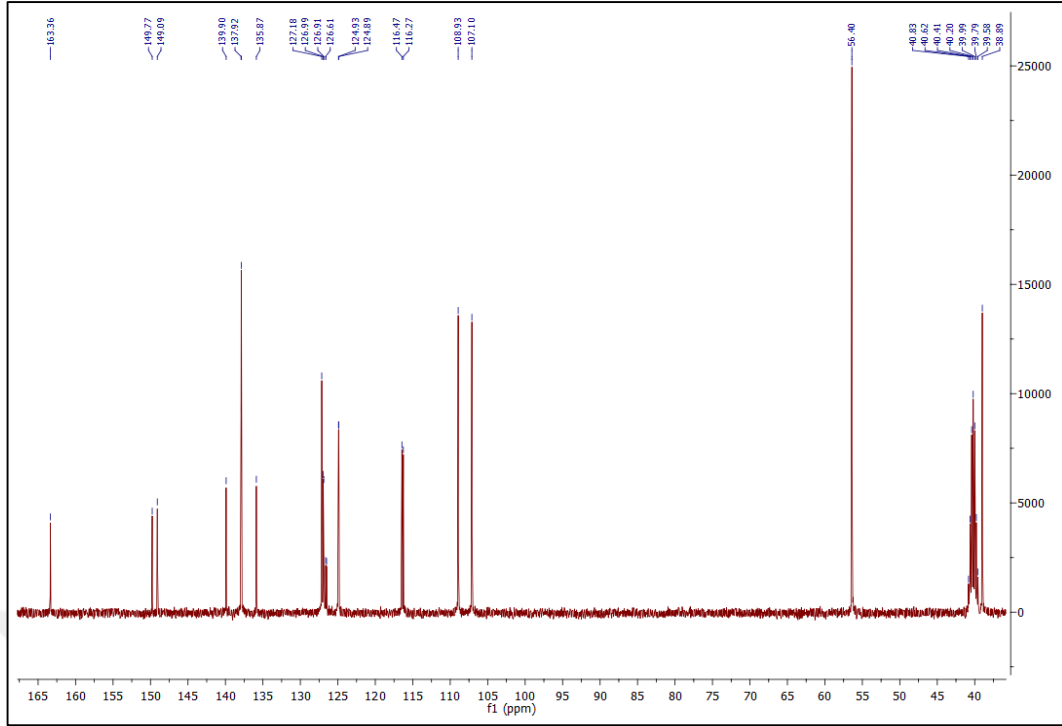
Şekil 4.164. 41 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



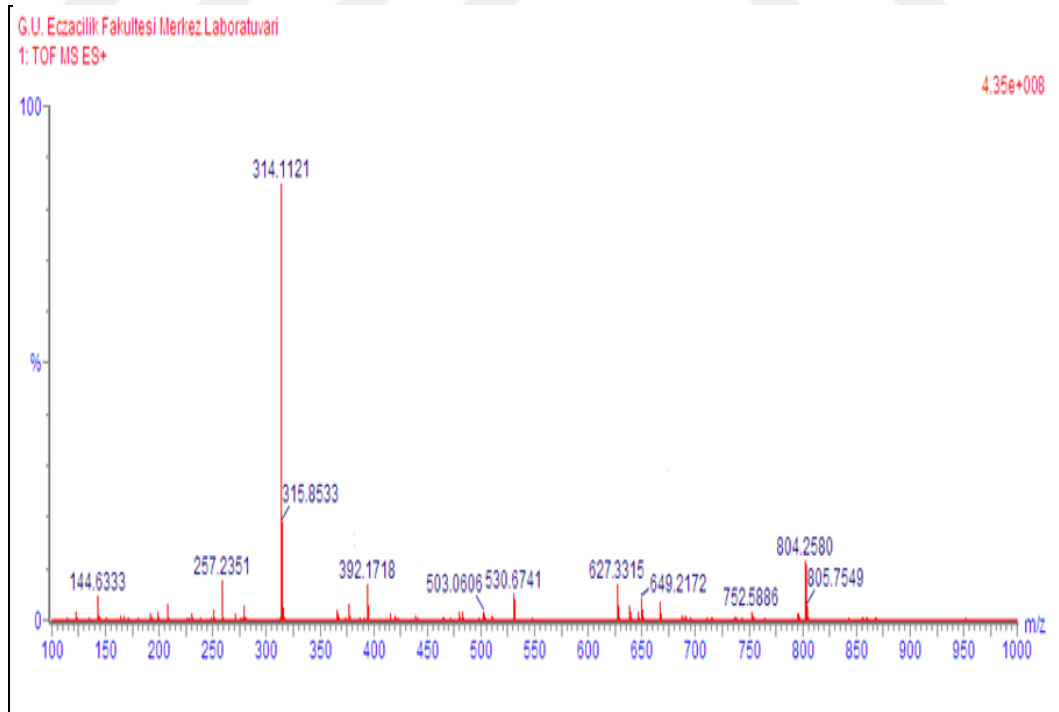
Şekil 4.165. 42 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



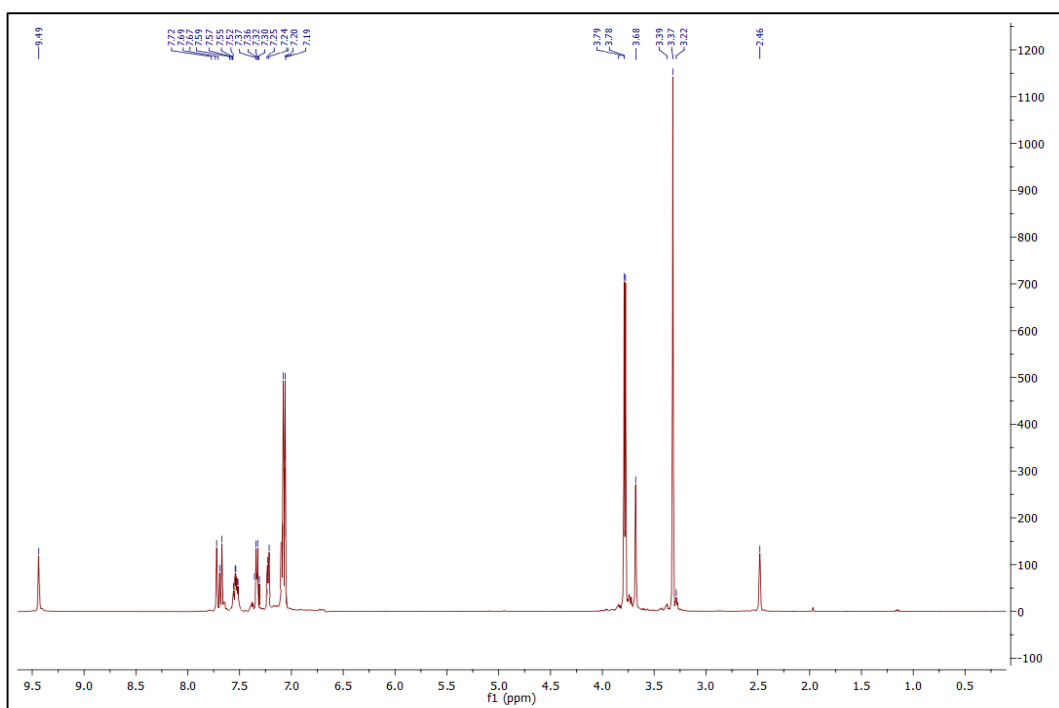
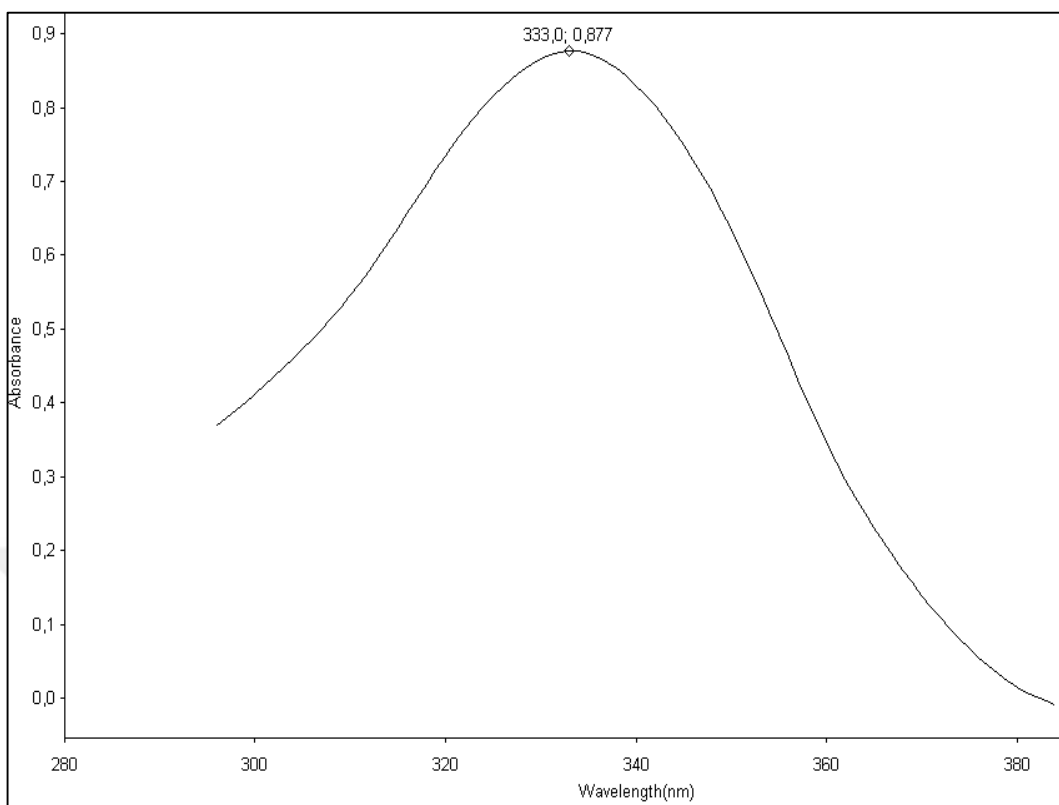
Şekil 4.166. 42 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu

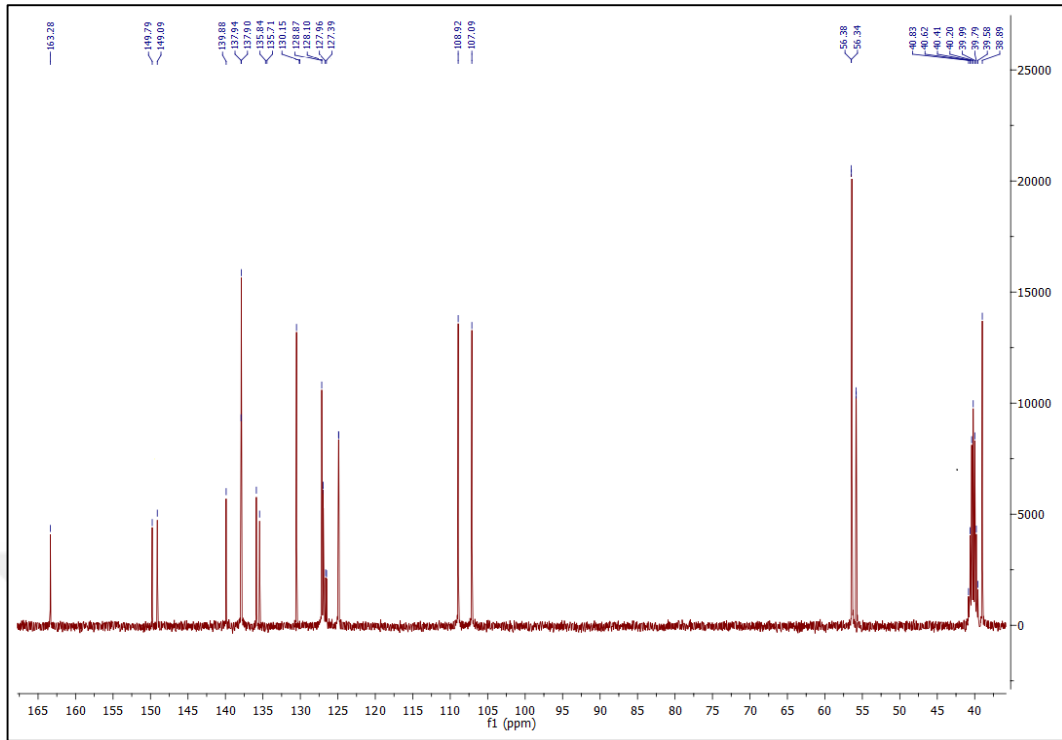


Şekil 4.167. 42 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu

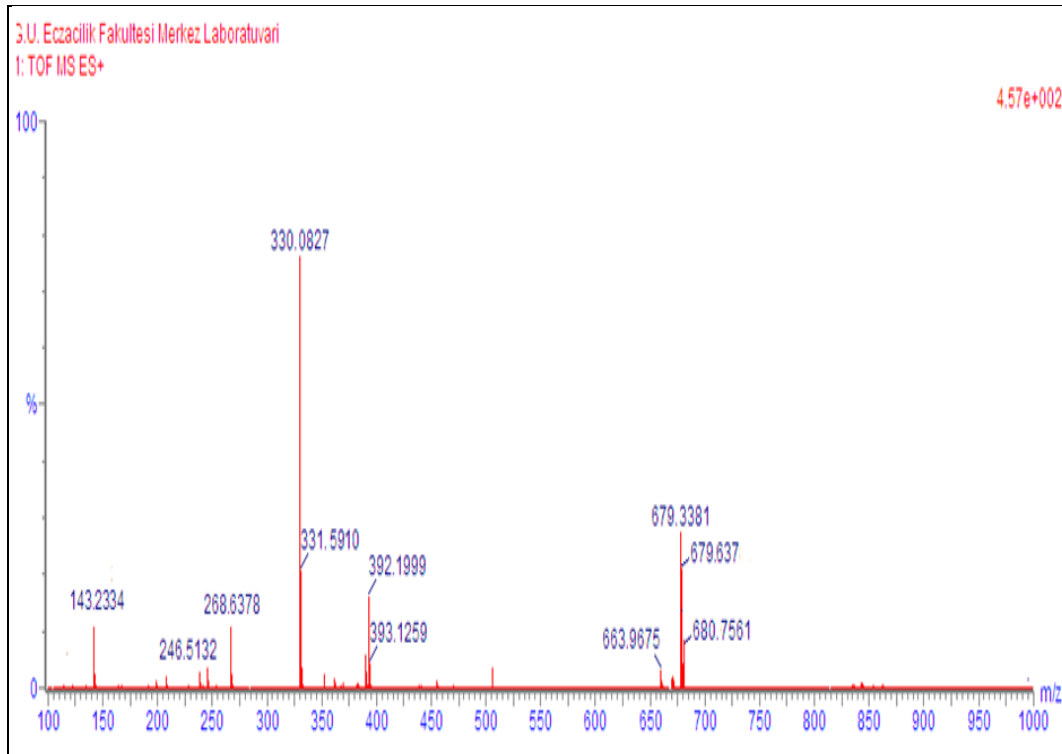


Şekil 4.168. 42 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu

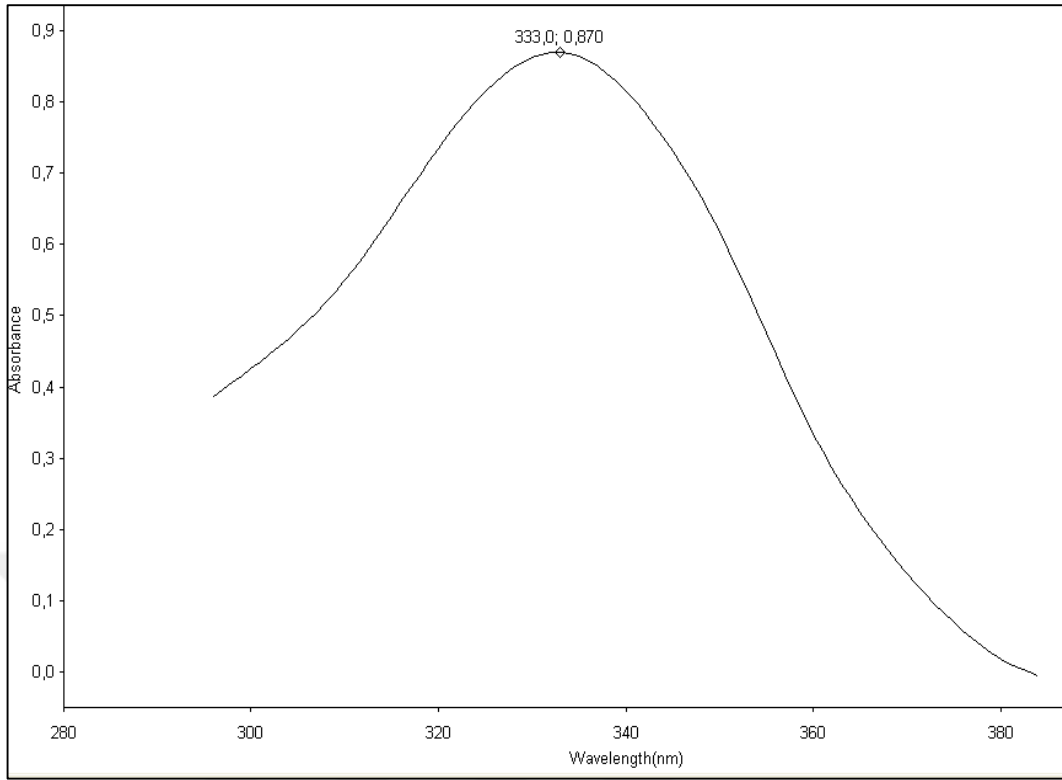




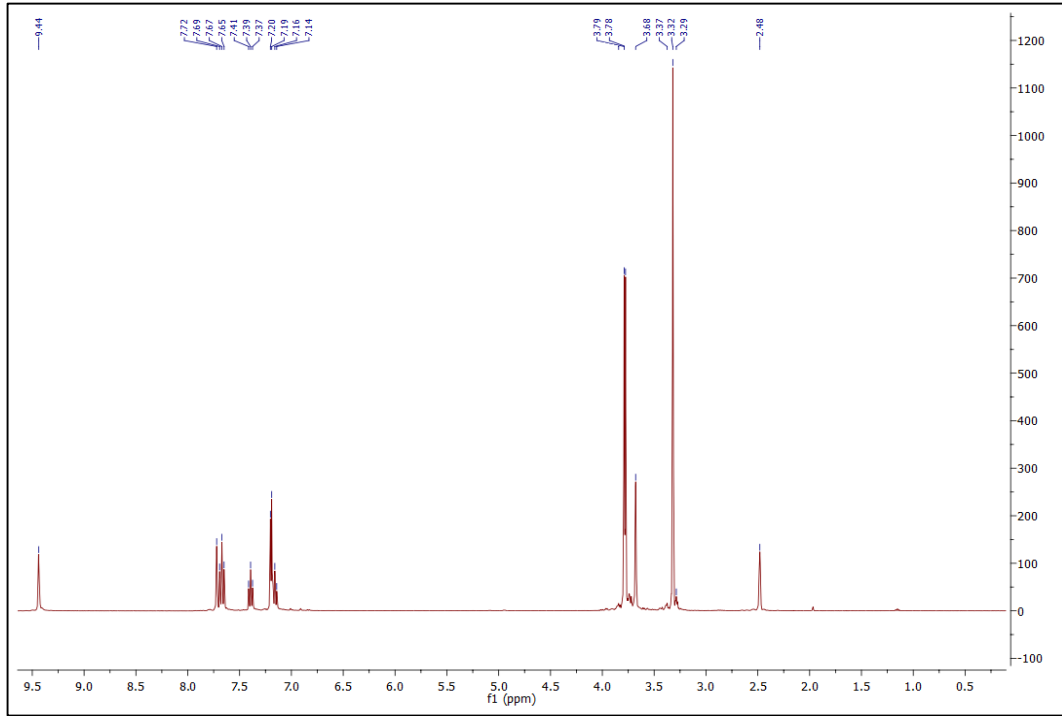
Şekil 4.171. 43 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



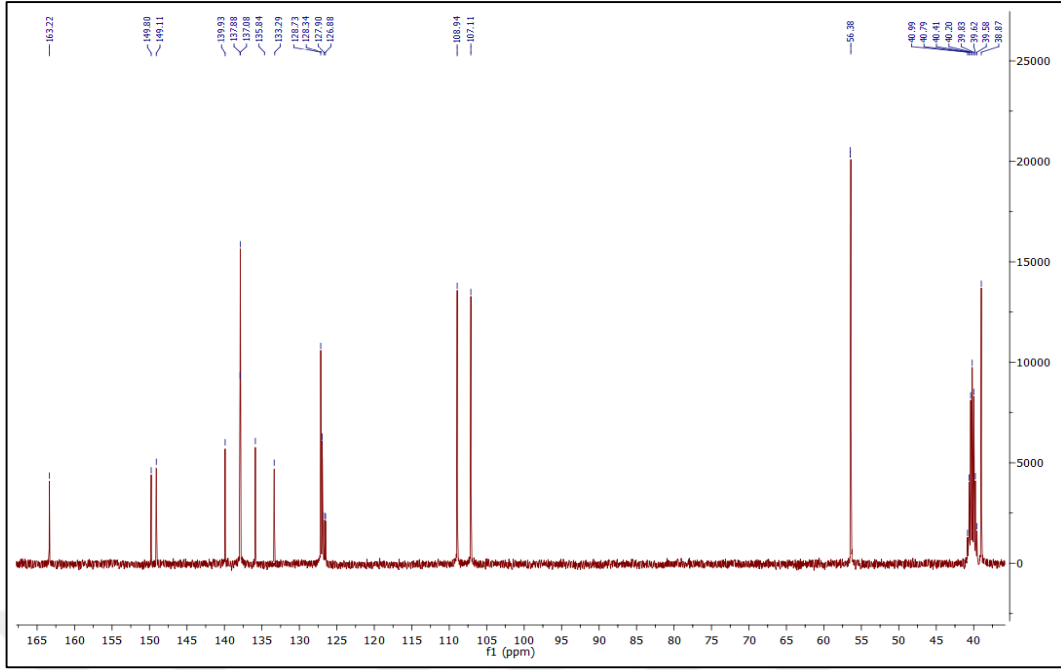
Şekil 4.172. 43 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



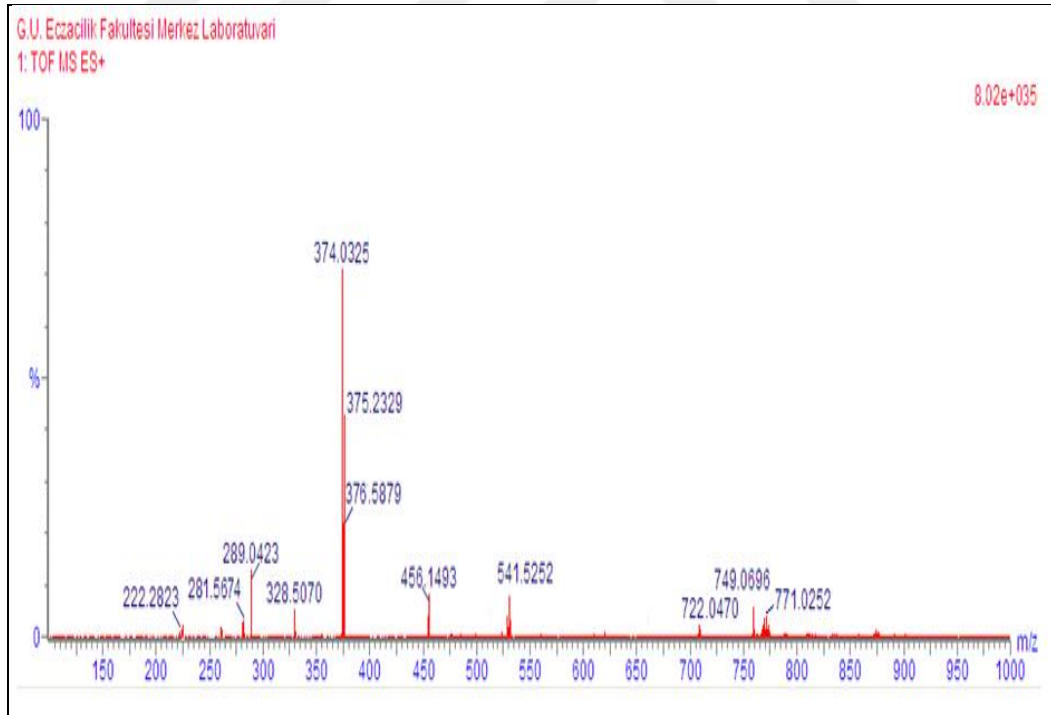
Şekil 4.173. 44 No'lu Bileşiğin UV Spektrumu



Şekil 4.174. 44 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu

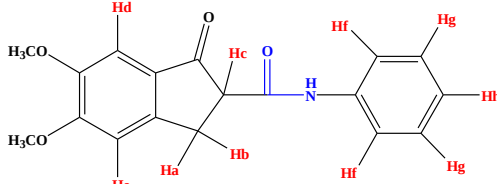
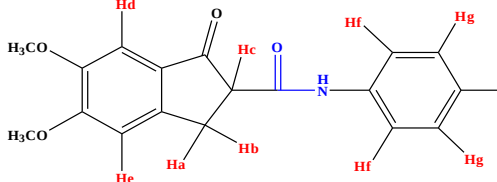
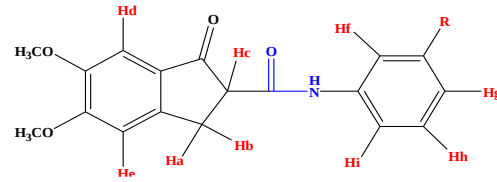


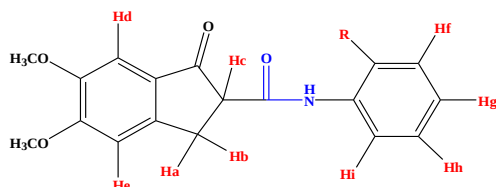
Şekil 4.175. 44 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu



Şekil 4.176. 44 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu

Tablo 4.3. Sentezlenen 1-22 No'lu Bileşiklerin ^1H NMR Verileri

1	 $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 9.27 (s, 1H, -NH), 7.58 (dd, 2H, $J = 8.42$ Hz, $J = 0.73$ Hz, Ar-Hf), 7.33-7.29 (m, 2H, Ar-Hg), 7.16 (s, 1H, Ar-Hd), 7.11-7.07 (m, 1H, Ar-Hh), 6.93 (s, 1H, Ar-He), 3.98 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.90 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.78-3.70 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.32 (1H, dd, $J_{\text{Hc-Ha}} = 6.95$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 6.58$ Hz, Hc).
2	 $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 9.19 (s, 1H, -NH), 7.47 (d, 2H, $J = 8.24$ Hz, Ar-Hf), 7.17 (s, 1H, Ar-Hd), 7.12 (d, 2H, $J = 8.24$ Hz, Ar-Hg), 6.94 (s, 1H, Ar-He), 3.99 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.91 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.78-3.70 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.32 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 7.40$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 7.44$ Hz, Hc), 2.32 (s, 3H, Ph-CH₃).
3	$\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 9.20 (s, 1H, -NH), 7.48 (d, 2H, $J = 8.42$ Hz, Ar-Hf), 7.15 (s, 1H, Ar-Hd), 7.13 (d, 2H, $J = 8.42$ Hz, Ar-Hg), 6.93 (s, 1H, Ar-He), 3.97 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.90 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.77-3.68 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.30 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 7.31$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 9.8$ Hz, Hc), 2.59 (q, 2H, CH₂CH₃), 1.20 (t, 3H, CH₂CH₃).
4	$\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 9.14 (s, 1H, -NH), 7.49 (d, 2H, $J = 8.76$ Hz, Ar-Hf), 7.17 (s, 1H, Ar-Hd), 6.94 (s, 1H, Ar-He), 6.86 (d, 2H, $J = 8.76$ Hz, Ar-Hg), 3.99 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.91 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.78 (s, 3H, Ph-OCH₃), 3.76-3.69 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.33 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 7.40$, $J_{\text{Hc-Hb}} = 7.36$ Hz, Hc).
5	$\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 9.13 (s, 1H, -NH), 7.46 (d, 2H, $J = 8.78$, Ar-Hf), 7.15 (s, 1H, Ar-Hd), 6.93 (s, 1H, Ar-He), 6.83 (d, 2H, $J = 8.78$ Hz, Ar-Hg), 3.98 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.90 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.76-3.71 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.69 (q, 2H, OCH₂CH₃), 3.31 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 7.32$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 7.32$, Hc), 1.38 (t, 3H, OCH₂CH₃).
6	$\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 9.28 (s, 1H, -NH), 7.57 (d, 2H, $J = 8.43$ Hz, Ar-Hf), 7.26 (d, 2H, $J = 8.40$ Hz, Ar-Hg), 7.15 (s, 1H, Ar-Hd), Ar-Hg), 6.95 (s, 1H, Ar-He), 3.99 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.98 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.76-3.69 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.34 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 6.92$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 6.60$, Hc).
7	$\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 9.34 (s, 1H, -NH), 7.53 (d, 2H, $J = 8.78$ Hz, Ar-Hf), 7.26 (d, 2H, $J = 8.78$ Hz, Ar-Hg), 7.15 (s, 1H, Ar-Hd), 6.93 (s, 1H, Ar-He), 3.98 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.90 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.75-3.69 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.31 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 9.14$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 9.14$ Hz, Hc).
8	$\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 9.34 (s, 1H, -NH), 7.46 (d, 2H, $J = 9.15$ Hz, Ar-Hf), 7.39 (d, 2H, $J = 8.78$ Hz, Ar-Hg), 7.14 (s, 1H, Ar-Hd), 6.92 (s, 1H, Ar-He), 3.97 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.89 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.76-3.67 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.30 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 8.78$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 8.78$ Hz, Hc).
9	 $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 9.21 (s, 1H, -NH), 7.41 (s, 1H, Ar-Hf), 7.37 (d, 1H, $J = 8.41$ Hz, Ar-Hi), 7.18 (dd, 1H, $J = 7.68$ Hz, $J = 8.05$ Hz, Ar-Hh), 7.15 (s, 1H, Ar-Hd), 6.92 (s, 1H, Ar-He), 6.90 (d, 1H, $J = 7.68$ Hz, Ar-Hg), 3.97 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.89 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.76-3.68 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.30 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 7.32$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 6.95$ Hz, Hc), 2.32 (s, 3H, Ph-CH₃).
10	$\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 9.23 (s, 1H, -NH), 7.44 (s, 1H, Ar-Hf), 7.41 (d, 1H, $J = 8.05$ Hz, Ar-Hi), 7.23 (dd, 1H, $J = 7.68$ Hz, $J = 7.68$ Hz, Ar-Hh), 7.17 (s, 1H, Ar-Hd), 6.95 (s, 1H, Ar-He), 6.94 (br s, 1H, Ar-Hg), 3.99 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.91 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.79-3.70 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.33 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 7.32$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 7.32$ Hz, Hc), 2.63 (q, 2H, CH₂CH₃), 1.23 (t, 3H, CH₂CH₃).
11	$\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 9.28 (s, 1H, -NH), 7.33 (s, 1H, Ar-Hf), 7.21 (d, 1H, $J = 8.05$ Hz, Ar-Hi), 7.16 (s, 1H, Ar-Hd), 7.07 (dd, 1H, $J = 1.83$ Hz, $J = 7.40$ Hz, Ar-Hg), 6.94 (s, 1H, Ar-He), 6.65 (dd, 1H, $J = 8.42$ Hz, $J = 8.42$ Hz, Ar-Hh), 3.99 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.89 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.79 (s, 3H, Ph-OCH₃), 3.77-3.70 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.33 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 6.95$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 6.58$ Hz, Hc).
12	$\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 9.26 (s, 1H, -NH), 7.30 (s, 1H, Ar-Hf), 7.18 (d, 1H, $J = 8.06$ Hz, Ar-Hi), 7.16 (s, 1H, Ar-Hd), 7.07-7.05 (m, 1H, Ar-Hg), 6.93 (s, 1H, Ar-He), 6.64 (dd, 1H, $J = 8.06$ Hz, $J = 8.06$ Hz, Ar-Hh), 4.02 (q, 2H, OCH₂CH₃), 3.98 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.90 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.77-3.69 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.31 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 7.60$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 7.60$ Hz, Hc), 1.38 (t, 3H, OCH₂CH₃).
13	$\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 9.39 (s, 1H, -NH), 7.55 (d, 1H, $J = 8.78$ Hz, Ar-Hi), 7.27 (s, 1H, Ar-Hf), 7.23 (dd, 1H, $J = 8.05$ Hz, $J = 8.05$ Hz, Ar-Hh), 7.17 (s, 1H, Ar-Hd), 6.95 (s, 1H, Ar-He), 6.80 (d, 1H, $J = 8.05$ Hz, Ar-Hg), 3.99 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.92 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.77-3.70 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.35 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 9.14$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 9.14$ Hz, Hc).
14	$\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 9.36 (s, 1H, -NH), 7.72 (s, 1H, Ar-Hf), 7.40 (d, 1H, $J = 8.42$ Hz, Ar-Hi), 7.24 (dd, 1H, $J = 8.05$ Hz, $J = 8.05$ Hz, Ar-Hh), 7.16 (s, 1H, Ar-Hd), 7.07-7.05 (m, 1H, Ar-Hg), 6.94 (s, 1H, Ar-He), 3.99 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.91 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.77-3.69 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.32 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 9.14$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 9.51$ Hz, Hc).
15	$\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 9.35 (s, 1H, -NH), 7.79 (s, 1H, Ar-Hf), 7.45 (d, 1H, $J = 8.05$ Hz, Ar-Hi), 7.22-7.17 (m, 2H, Ar-Hg ve Ar-Hh), 7.15 (s, 1H, Ar-Hd), 6.94 (s, 1H, Ar-He), 3.97 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.90 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.72-3.69 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.28 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 8.41$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 8.78$ Hz, Hc).



- 16 $\delta_{\text{(CDCl}_3\text{)}}$: 9.28 (s, 1H, -NH), 8.00 (d, 1H, $J = 7.68$ Hz, Ar-Hi), 7.21-7.18 (m, 2H, Ar-Hh ve Ar-Hf), 7.17 (s, 1H, Ar-Hd), 7.05-7.01 (m, 1H, Ar-Hg), 6.94 (s, 1H, Ar-He), 3.99 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.91 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.78-3.73 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.34 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 8.41$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 8.41$ Hz, Hc), 2.40 (s, 3H, Ph-CH₃).
- 17 $\delta_{\text{(CDCl}_3\text{)}}$: 9.32 (s, 1H, -NH), 8.00 (d, 1H, $J = 8.05$ Hz, Ar-Hi), 7.22-7.19 (m, 2H, Ar-Hg ve Ar-Hh), 7.18 (s, 1H, Ar-Hd), 7.09 (d, 1H, $J = 8.42$ Hz, Ar-Hf), 6.95 (s, 1H, Ar-He), 3.99 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.91 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.78-3.74 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.36 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 8.42$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 8.42$ Hz, Hc), 2.76 (q, 2H, CH₂CH₃), 1.31 (t, 3H, CH₂CH₃).
- 18 $\delta_{\text{(CDCl}_3\text{)}}$: 9.73 (s, 1H, -NH), 8.34 (d, 1H, $J = 8.05$ Hz, Ar-Hi), 7.18 (s, 1H, Ar-Hd), 7.03 (d, 1H, $J = 8.05$ Hz, Ar-Hf), 6.93 (s, 1H, Ar-He), 6.91-6.89 (m, 2H, Ar-Hg, Ar-Hh), 3.98 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.97 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.89 (s, 3H, Ph-OCH₃), 3.79-3.74 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.32 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 8.42$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 8.42$ Hz, Hc).
- 19 $\delta_{\text{(CDCl}_3\text{)}}$: 9.81 (s, 1H, -NH), 8.35 (d, 1H, $J = 8.04$ Hz, Ar-Hi), 7.19 (s, 1H, Ar-Hd), 7.03 (d, 1H, $J = 8.05$ Hz, Ar-Hf), 6.94 (s, 1H, Ar-He), 6.92-6.89 (m, 2H, Ar-Hg, Ar-Hh), 4.06 (q, 2H, OCH₂CH₃), 3.98 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.90 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.79-3.75 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.32 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 8.39$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 8.39$ Hz, Hc), 1.41 (t, 3H, OCH₂CH₃).
- 20 $\delta_{\text{(CDCl}_3\text{)}}$: 9.57 (s, 1H, -NH), 8.26 (dd, 1H, $J = 1.36$ Hz, $J = 8.41$ Hz, Ar-Hi), 7.17 (s, 1H, Ar-Hd), 7.08 (dd, 1H, $J = 8.41$ Hz, $J = 8.41$ Hz, Ar-Hh), 7.05-7.01 (m, 2H, Ar-Hg ve Ar-Hf), 6.93 (s, 1H, Ar-He), 3.97 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.89 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.78-3.75 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.33 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 8.78$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 8.78$ Hz, Hc).
- 21 $\delta_{\text{(CDCl}_3\text{)}}$: 9.86 (s, 1H, -NH), 8.36 (d, 1H, $J = 8.42$ Hz, Ar-Hi), 7.37 (dd, 1H, $J = 8.05$ Hz, $J = 8.05$ Hz, Ar-Hh), 7.24 (s, 1H, Ar-Hd), 7.20 (dd, 1H, $J = 8.78$ Hz, $J = 1.46$ Hz, Ar-Hf), 7.02 (dd, 1H, $J = 7.68$ Hz, $J = 7.68$ Hz, Ar-Hg), 6.94 (s, 1H, Ar-He), 3.99 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.90 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.80-3.78 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.35 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 7.68$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 7.68$ Hz, Hc).
- 22 $\delta_{\text{(CDCl}_3\text{)}}$: 9.73 (s, 1H, -NH), 8.34 (d, 1H, $J = 8.05$ Hz, Ar-Hi), 7.19 (s, 1H, Ar-Hd), 7.04 (dd, 1H, $J = 7.68$ Hz, $J = 7.68$ Hz, Ar-Hh), 6.94 (s, 1H, Ar-He), 6.91-6.89 (m, 2H, Hg ve Hf), 3.99 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.90 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.80-3.74 (m, 2H, Ha ve Hb), 3.32 (dd, 1H, $J_{\text{Hc-Ha}} = 8.30$ Hz, $J_{\text{Hc-Hb}} = 8.30$ Hz, Hc).

Tablo 4.4. Sentezlenen 1-22 No'lu Bileşiklerin ¹³C NMR Verileri

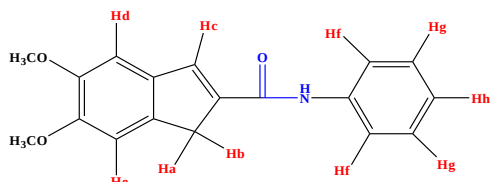
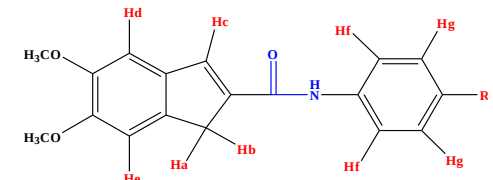
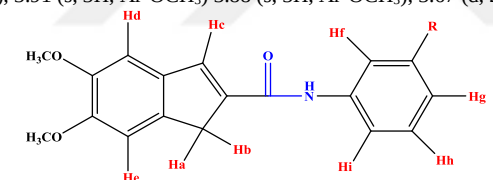
1	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.93, 164.99, 156.88, 150.36, 149.99, 138.06, 129.18, 128.03, 124.44, 120.11, 107.66, 104.72, 56.65, 56.37, 53.81, 28.51
2	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.81, 164.66, 156.62, 150.15, 149.79, 135.31, 133.79, 129.44, 127.87, 119.94, 107.47, 104.53, 56.44, 56.15, 53.54, 28.31, 20.81.
3	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.99, 164.88, 156.81, 150.37, 149.94, 140.46, 135.71, 128.48, 128.07, 120.23, 107.66, 104.70, 56.64, 56.35, 53.79, 28.56, 28.53, 15.89.
4	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.88, 164.59, 156.63, 156.31, 150.16, 149.76, 131.06, 127.87, 121.63, 114.08, 107.45, 104.50, 56.41, 56.15, 55.46, 53.44, 28.37.
5	$\delta_{(CDCl_3)}$: 202.09, 164.79, 156.81, 155.87, 150.38, 149.95, 131.15, 128.08, 121.80, 114.90, 107.65, 104.69, 63.85, 56.64, 56.36, 53.66, 28.59, 15.08
6	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.72, 164.80, 160.50, 158.08, 156.75, 150.15, 149.83, 133.88, 127.77, 121.58, 115.47, 107.44, 104.51, 56.43, 56.15, 53.44, 28.27.
7	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.83, 165.08, 156.98, 150.37, 150.03, 136.65, 129.31, 129.17, 127.92, 121.30, 107.64, 104.70, 56.67, 56.37, 53.75, 28.45
8	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.80, 165.14, 156.99, 150.39, 150.04, 137.17, 132.10, 127.91, 121.64, 116.92, 107.65, 104.72, 56.65, 56.37, 53.84, 28.47.
9	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.93, 164.96, 156.84, 150.36, 149.96, 139.04, 137.97, 128.98, 128.03, 125.24, 120.75, 117.20, 107.66, 104.71, 56.63, 56.35, 53.85, 28.53, 21.70.
10	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.98, 164.89, 156.87, 150.37, 149.98, 145.47, 138.03, 129.08, 128.05, 124.08, 119.61, 117.48, 107.66, 104.72, 56.65, 56.37, 53.81, 29.09, 28.50, 15.74.
11	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.89, 164.99, 160.31, 156.90, 150.33, 150.00, 139.25, 129.86, 128.01, 112.28, 110.56, 107.65, 105.54, 104.72, 63.68, 56.66, 56.37, 55.51, 53.83, 28.48.
12	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.88, 164.97, 159.67, 156.88, 150.33, 149.99, 139.21, 129.83, 128.02, 112.15, 111.13, 107.65, 106.11, 104.72, 63.68, 56.65, 56.36, 53.85, 28.49, 15.02
13	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.77, 165.10, 157.01, 150.34, 150.06, 139.49, 130.28, 130.19, 127.92, 115.35, 115.32, 111.24, 111.03, 107.66, 104.73, 56.67, 56.38, 53.75, 28.40
14	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.75, 165.14, 157.01, 150.35, 150.05, 139.16, 134.81, 130.14, 127.91, 124.47, 120.20, 118.04, 107.65, 104.74, 56.67, 56.38, 53.77, 28.41
15	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.72, 165.24, 156.99, 150.40, 150.04, 139.34, 130.42, 127.89, 127.34, 122.98, 122.78, 118.49, 107.66, 104.73, 56.66, 56.37, 53.87, 28.46
16	$\delta_{(CDCl_3)}$: 202.26, 165.03, 156.88, 150.36, 149.99, 136.30, 130.65, 128.38, 128.04, 126.86, 124.72, 121.89, 107.69, 104.69, 56.65, 56.37, 53.86, 28.52, 18.13.
17	$\delta_{(CDCl_3)}$: 202.28, 165.11, 156.87, 150.34, 150.00, 135.57, 134.40, 128.84, 128.06, 126.77, 125.03, 122.44, 107.69, 104.72, 56.65, 56.39, 53.88, 28.55, 24.67, 14.40.
18	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.61, 164.90, 156.67, 150.19, 149.91, 148.68, 128.16, 128.01, 123.98, 121.12, 120.01, 110.36, 107.65, 104.78, 56.62, 56.35, 56.20, 54.34, 28.56.
19	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.50, 164.89, 156.59, 150.08, 149.87, 147.98, 128.28, 128.22, 123.88, 121.06, 119.93, 111.47, 107.65, 104.82, 64.72, 56.61, 56.36, 54.32, 28.52, 15.16
20	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.48, 165.25, 156.86, 150.12, 150.00, 129.46, 128.02, 124.60, 124.58, 124.53, 121.92, 115.62, 114.78, 107.62, 104.82, 56.63, 56.35, 53.95, 28.40.
21	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.40, 165.36, 156.85, 150.06, 150.04, 135.11, 129.46, 128.02, 127.70, 124.80, 123.62, 121.78, 107.62, 104.82, 56.64, 56.37, 54.05, 28.43
22	$\delta_{(CDCl_3)}$: 201.62, 164.90, 156.68, 150.19, 149.92, 148.69, 128.17, 128.01, 123.98, 121.13, 120.02, 110.37, 107.65, 104.79, 56.62, 56.36, 54.34, 28.56.

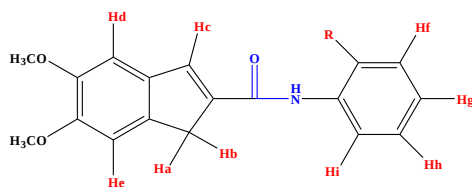
Tablo 4.5. Sentezlenen 1-22 No'lu Bileşiklerin HR-MS, λ max ve log ϵ Verileri

Bileşik	M+1 Hesaplanan ^a	M+1 Ölçülen ^b	$\lambda_{CHCl_3}^{maks}$	log ϵ
1	312.1236	312.1230	319	5.09
2	326.1392	326.1379	319	4.08
3	340.1549	340.1552	319	5.05
4	342.1341	342.1354	319	4.44
5	356.3844	356.1488	319	3.72
6	330.1142	330.1142	319	4.05
7	346.0846	346.0829	319	4.08
8	391.0242	391.0271	319	4.01
9	326.1392	326.1385	319	4.17
10	340.1549	340.1543	319	4.27
11	342.1351	342.1358	319	4.00
12	356.1490	356.1486	319	4.48
13	330.1142	330.1143	320	4.31
14	346.0801	346.3829	320	4.08
15	391.0242	391.0341	320	4.13
16	326.1380	326.1380	319	3.97
17	340.1549	340.1546	319	4.06
18	342.1351	342.1354	318	3.88
19	356.1489	356.1488	318	4.09
20	330.1140	330.1141	319	4.20
21	346.0848	346.0843	319	4.01
22	391.0242	391.0348	318	4.20

^a: ChemDraw 2015 versiyonu ile hesaplanan^b: Waters LCT Premier XE spektrometresinde bulunan^c: Thermo Electron Helios (α) (UVA114903, England) spektrofotometresinde bulunan değer

Tablo 4.6. Sentezlenen 23-44 No'lu Bileşiklerin ^1H NMR Verileri

		23 $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 7.81 (s, 1H, -NH), 7.64 (d, 2H, $J=8.05$ Hz, Ar-H_f), 7.52 (s, 1H, H_c), 7.33 (dd, 2H, $J=7.69$ Hz, $J=7.69$ Hz, Ar-H_g), 7.13-7.09 (m, 1H, Ar-H_h), 7.04 (s, 1H, Ar-H_d), 6.96 (s, 1H, Ar-H_e), 3.91 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.89 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.69 (d, 2H, H_a ve H_b).
		24 $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 7.97 (s, 1H, -NH), 7.53 (d, 2H, $J=8.42$ Hz, Ar-H_f), 7.49 (s, 1H, H_c), 7.09 (d, 2H, $J=8.05$ Hz, Ar-H_g), 6.98 (s, 1H, Ar-H_d), 6.90 (s, 1H, Ar-H_e), 3.88 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.85 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.64 (s, 2H, H_a ve H_b), 2.29 (s, 3H, Ph-CH_3). 25 $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 7.64 (s, 1H, -NH), 7.56 (d, 1H, $J=8.42$ Hz, Ar-H_f), 7.50 (s, 1H, H_c), 7.17 (d, 2H, $J=8.42$ Hz, Ar-H_g), 7.06 (s, 1H, Ar-H_d), 6.99 (s, 1H, Ar-H_e), 3.93 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.91 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.74 (s, 2H, H_a ve H_b), 2.62 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.22 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$). 26 $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 7.77 (s, 1H, -NH), 7.53 (d, 2H, $J=9.14$ Hz, Ar-H_f), 7.49 (s, 1H, Ar-H_c), 7.02 (s, 1H, Ar-H_d), 6.94 (s, 1H, Ar-H_e), 6.85 (d, 2H, $J=8.48$ Hz, Ar-H_g), 3.91 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.88 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.77 (s, 3H, Ph-OCH_3), 3.66 (s, 2H, H_a ve H_b). 27 $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 7.52 (s, 1H, -NH), 7.50 (d, 2H, $J=8.78$ Hz, Ar-H_f), 7.49 (s, 1H, Ar-H_c), 7.07 (s, 1H, Ar-H_d), 7.01 (s, 1H, Ar-H_e), 6.88 (d, 2H, $J=9.17$ Hz, Ar-H_g), 4.02 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.93 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.92 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.71 (s, 2H, H_a ve H_b), 1.41 (t, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$). 28 $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 7.74 (s, 1H, -NH), 7.59 (d, 1H, $J=8.42$ Hz, Ar-H_f), 7.51 (s, 1H, H_c), 7.04 (s, 1H, Ar-H_d), 7.00 (d, 2H, $J=8.42$ Hz, Ar-H_g), 6.97 (s, 1H, Ar-H_e), 3.92 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.89 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.69 (s, 2H, H_a ve H_b). 29 $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 7.78 (s, 1H, -NH), 7.58 (d, 1H, $J=8.78$ Hz, Ar-H_f), 7.51 (s, 1H, H_c), 7.27 (d, 2H, $J=8.78$ Hz, Ar-H_g), 7.03 (s, 1H, Ar-H_d), 6.96 (s, 1H, Ar-H_e), 3.91 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.89 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.67 (s, 2H, H_a ve H_b). 30 $\delta_{(\text{CDCl}_3)}$: 7.80 (s, 1H, -NH), 7.54 (s, 1H, H_c), 7.51 (d, 2H, $J=7.68$ Hz, Ar-H_f), 7.42 (d, 2H, $J=8.78$ Hz, Ar-H_g), 7.03 (s, 1H, Ar-H_d), 6.95 (s, 1H, Ar-H_e), 3.91 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.88 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.67 (d, 2H, H_a ve H_b).
		31 $\delta_{(\text{DMSO-}d_6)}$: 9.63 (s, 1H, -NH), 7.68 (s, 1H, Ar-H_c), 7.59 (s, 1H, Ar-H_f), 7.54 (d, 1H, $J=8.60$ Hz, Ar-H_i), 7.20 (s, 1H, Ar-H_d), 7.18-7.16 (m, 2H, Ar-H_h ve Ar-H_e), 6.86 (d, 1H, $J=7.36$ Hz, Ar-H_g), 3.80 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.68 (s, 2H, H_a ve H_b), 2.29 (s, 3H, Ph-CH_3). 32 $\delta_{(\text{DMSO-}d_6)}$: 9.76 (s, 1H, -NH), 7.70 (s, 1H, Ar-H_c), 7.59 (s, 1H, Ar-H_f), 7.57 (d, 1H, $J=9.13$ Hz, Ar-H_i), 7.21 (d, 1H, $J=7.76$ Hz, Ar-H_h), 7.19 (s, 1H, Ar-H_d), 7.17 (s, 1H, Ar-H_e), 6.89 (d, 1H, $J=7.76$ Hz, Ar-H_g), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.78 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.67 (s, 2H, H_a ve H_b), 2.57 (q, 2H, CH_2CH_3), 1.17 (t, 3H, CH_2CH_3). 33 $\delta_{(\text{DMSO-}d_6)}$: 9.79 (s, 1H, -NH), 7.71 (s, 1H, Ar-H_c), 7.45 (s, 1H, Ar-H_f), 7.31 (d, 1H, $J=8.22$ Hz, Ar-H_i), 7.21 (d, 1H, $J=8.22$ Hz, Ar-H_h), 7.19 (s, 1H, Ar-H_d), 7.18 (s, 1H, Ar-H_e), 6.62 (dd, 1H, $J=8.22$ Hz, $J=8.22$ Hz, Ar-H_g), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.78 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.73 (s, 3H, Ph-OCH_3), 3.67 (s, 2H, H_a ve H_b). 34 $\delta_{(\text{DMSO-}d_6)}$: 9.76 (s, 1H, -NH), 7.70 (s, 1H, Ar-H_c), 7.44 (s, 1H, Ar-H_f), 7.29 (d, 1H, $J=8.68$ Hz, Ar-H_i), 7.19 (d, 1H, $J=7.76$ Hz, Ar-H_h), 7.18 (s, 1H, Ar-H_d), 7.17 (s, 1H, Ar-H_e), 6.60 (dd, 1H, $J=7.76$ Hz, $J=7.76$ Hz, Ar-H_g), 3.98 (q, 2H, OCH_2CH_3), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.78 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.67 (s, 2H, H_a ve H_b), 1.32 (t, 3H, OCH_2CH_3). 35 $\delta_{(\text{DMSO-}d_6)}$: 10.06 (s, 1H, -NH), 8.01 (s, 1H, Ar-H_f), 7.76 (s, 1H, Ar-H_c), 7.72 (d, 1H, $J=8.22$ Hz, Ar-H_i), 7.31 (d, 1H, $J=7.76$ Hz, Ar-H_h), 7.23 (dd, 1H, $J=8.21$ Hz, $J=8.22$ Hz, Ar-H_g), 7.19 (s, 1H, Ar-H_d), 7.18 (s, 1H, Ar-H_e), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.78 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.67 (s, 2H, H_a ve H_b). 36 $\delta_{(\text{DMSO-}d_6)}$: 9.97 (s, 1H, -NH), 7.93 (s, 1H, Ar-H_f), 7.73 (s, 1H, Ar-H_c), 7.66 (d, 1H, $J=8.22$ Hz, Ar-H_i), 7.33 (dd, 1H, $J=8.22$ Hz, $J=8.22$ Hz, Ar-H_h), 7.20 (s, 1H, Ar-H_d), 7.19 (s, 1H, Ar-H_e), 6.88 (d, 1H, $J=7.76$ Hz, Ar-H_g), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.78 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.67 (s, 2H, H_a ve H_b). 37 $\delta_{(\text{DMSO-}d_6)}$: 9.96 (s, 1H, -NH), 8.07 (s, 1H, Ar-H_f), 7.73 (s, 1H, Ar-H_c), 7.70 (d, 1H, $J=8.22$ Hz, Ar-H_i), 7.29 (d, 1H, $J=8.22$ Hz, Ar-H_h), 7.23 (dd, 1H, $J=9.59$ Hz, $J=8.22$ Hz, Ar-H_g), 7.19 (s, 1H, Ar-H_d), 7.18 (s, 1H, Ar-H_e), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.77 (s, 3H, Ar-OCH_3), 3.67 (s, 2H, H_a ve H_b).



- 38 δ (DMSO- d_6): 9.41 (s, 1H, -NH), 7.66 (s, 1H, Ar-H_c), 7.32 (d, 1H, J = 7.31 Hz, Ar-H_i), 7.26-7.21 (m, 2H, Ar-H_n ve Ar-H_g), 7.19 (s, 1H, Ar-H_d), 7.18 (s, 1H, Ar-H_e), 7.12 (d, 1H, J = 6.85 Hz, Ar-H_i), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.78 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.67 (s, 2H, H_a ve H_b), 2.23 (s, 3H, Ph-CH₃).
- 39 δ (DMSO- d_6): 9.40 (s, 1H, -NH), 7.66 (s, 1H, Ar-H_c), 7.31 (d, 1H, J = 6.39 Hz, Ar-H_i), 7.25 (dd, 1H, J = 5.94 Hz, J = 6.39 Hz, Ar-H_g), 7.19 (s, 1H, Ar-H_d), 7.18 (s, 1H, Ar-H_e), 7.16 (d, 1H, J = 8.05 Hz, Ar-H_i), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.77 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.75 (s, 2H, H_a ve H_b), 2.57 (q, 2H, CH₂CH₃), 1.11 (t, 3H, CH₂CH₃).
- 40 δ (DMSO- d_6): 8.88 (s, 1H, -NH), 7.93 (d, 1H, J = 8.22 Hz, Ar-H_i), 7.67 (s, 1H, Ar-H_c), 7.19 (s, 1H, Ar-H_d), 7.17 (s, 1H, Ar-H_e), 7.10-7.05 (m, 2H, Ar-H_g, Ar-H_n), 6.94 (d, 1H, J = 8.68 Hz, Ar-H_i), 3.85 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.77 (s, 3H, Ph-OCH₃), 3.68 (s, 2H, H_a ve H_b).
- 41 δ (DMSO- d_6): 8.78 (s, 1H, -NH), 8.01 (d, 1H, J = 7.31 Hz, Ar-H_i), 7.64 (s, 1H, Ar-H_c), 7.20 (s, 1H, Ar-H_d), 7.19 (s, 1H, Ar-H_e), 7.06-7.05 (m, 2H, Ar-H_g ve Ar-H_n), 6.91 (d, 1H, J = 8.05 Hz, Ar-H_i), 4.10 (q, 2H, OCH₂CH₃), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.77 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.68 (s, 2H, H_a ve H_b), 1.39 (t, 3H, OCH₂CH₃).
- 42 δ (DMSO- d_6): 9.63 (s, 1H, -NH), 7.73 (s, 1H, Ar-H_c), 7.65 (d, 1H, J = 8.02 Hz, Ar-H_i), 7.25 (dd, 1H, J = 8.22 Hz, J = 8.22 Hz, Ar-H_n), 7.24-7.21 (m, 2H, Ar-H_f ve Ar-H_g), 7.19 (s, 1H, Ar-H_d), 7.18 (s, 1H, Ar-H_e), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.78 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.67 (s, 2H, H_a ve H_b).
- 43 δ (DMSO- d_6): 9.49 (s, 1H, -NH), 7.72 (s, 1H, Ar-H_c), 7.68 (d, 1H, J = 8.22 Hz, Ar-H_i), 7.56 (dd, 1H, J = 7.76 Hz, J = 7.76 Hz, Ar-H_n), 7.34 (dd, 1H, J = 7.76 Hz, J = 7.76 Hz, Ar-H_g), 7.23 (d, 1H, J = 7.76 Hz, Ar-H_i), 7.20 (s, 1H, Ar-H_d), 7.19 (s, 1H, Ar-H_e), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.78 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.68 (s, 2H, H_a ve H_b).
- 44 δ (DMSO- d_6): 9.44 (s, 1H, -NH), 7.72 (s, 1H, Ar-H_c), 7.68 (d, 1H, J = 8.68 Hz, Ar-H_i), 7.66 (d, 1H, J = 8.68 Hz, Ar-H_i), 7.39 (dd, 1H, J = 7.76 Hz, J = 7.76 Hz, Ar-H_n), 7.20 (s, 1H, Ar-H_d), 7.19 (s, 1H, Ar-H_e), 7.15 (d, 1H, J = 7.31 Hz, Ar-H_g), 3.79 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.78 (s, 3H, Ar-OCH₃), 3.68 (s, 2H, H_a ve H_b).

Tablo 4.7. Sentezlenen 23-44 No'lu Bileşiklerin ¹³C NMR Verileri

23	δ _(CDCl₃) : 163.14, 149.69, 148.97, 139.82, 138.31, 137.55, 137.01, 135.59, 129.27, 124.41, 120.18, 107.82, 105.94, 56.37, 56.34, 38.56
24	δ _(CDCl₃) : 163.23, 149.55, 148.89, 139.96, 137.53, 136.90, 135.84, 135.70, 133.96, 129.70, 120.37, 107.79, 105.90, 56.33, 56.28, 38.55, 21.11
25	δ _(CDCl₃) : 162.95, 149.65, 148.98, 139.99, 137.49, 136.70, 135.86, 135.66, 133.96, 128.60, 120.26, 107.85, 105.94, 56.38, 56.36, 38.56, 28.55, 15.89.
26	δ _(CDCl₃) : 163.08, 156.56, 149.57, 148.93, 139.87, 137.46, 136.78, 135.69, 131.39, 122.12, 114.36, 107.82, 105.90, 56.35, 56.32, 55.68, 38.54.
27	δ _(CDCl₃) : 162.85, 155.98, 149.62, 148.99, 139.93, 137.43, 136.59, 135.67, 131.18, 121.95, 115.05, 107.86, 105.93, 63.92, 56.39, 56.36, 38.54, 15.08
28	δ _(CDCl₃) : 163.06, 158.32, 149.78, 149.03, 139.52, 137.53, 137.12, 135.53, 134.27, 121.97, 116.00, 115.77, 107.83, 105.97, 56.37, 56.34, 38.52.
29	δ _(CDCl₃) : 160.08, 149.85, 149.04, 139.39, 137.59, 137.34, 136.88, 135.46, 129.32, 129.24, 121.39, 107.82, 105.99, 56.37, 56.34, 38.51
30	δ _(CDCl₃) : 163.09, 149.85, 149.03, 139.37, 137.60, 137.40, 136.84, 135.45, 132.18, 121.72, 116.92, 107.81, 105.99, 56.37, 56.35, 38.50.
31	δ _(DMSO-d₆) : 163.19, 149.69, 149.14, 140.79, 139.70, 138.09, 137.77, 136.76, 135.96, 128.78, 124.34, 121.08, 117.72, 109.19, 107.29, 56.44, 56.41, 38.85, 21.61.
32	δ _(DMSO-d₆) : 163.38, 149.63, 149.06, 144.73, 140.85, 139.95, 137.83, 137.09, 135.94, 129.13, 123.40, 119.99, 118.07, 108.92, 107.01, 56.39 (2x Ar-OCH ₃), 39.06, 29.00, 16.24.
33	δ _(DMSO-d₆) : 163.48, 160.07, 149.68, 149.08, 141.19, 140.75, 137.87, 137.22, 135.90, 130.00, 112.83, 109.36, 108.93, 107.04, 106.24, 56.42, 56.40, 55.63.
34	δ _(DMSO-d₆) : 163.47, 159.34, 149.69, 149.09, 141.16, 140.78, 137.87, 137.19, 135.91, 129.97, 112.72, 109.95, 108.94, 107.05, 106.69, 63.55, 56.42, 56.41, 39.05, 15.37.
35	δ _(DMSO-d₆) : 163.66, 161.55, 149.81, 149.11, 141.75, 140.32, 137.99, 137.72, 135.79, 130.86, 130.77, 116.20, 110.11, 108.89, 107.28, 107.08, 56.40 (2x Ar-OCH ₃), 39.01.
36	δ _(DMSO-d₆) : 163.64, 149.86, 149.14, 141.52, 140.27, 138.02, 137.83, 135.81, 131.60, 130.96, 123.49, 119.92, 118.85, 108.93, 107.13, 56.43, 56.41, 39.01.
37	δ _(DMSO-d₆) : 163.59, 149.82, 149.10, 141.64, 140.23, 138.00, 137.83, 135.77, 131.26, 126.36, 122.74, 122.08, 119.20, 108.89, 107.10, 56.41, 56.39, 39.00
38	δ _(DMSO-d₆) : 163.30, 149.57, 149.54, 140.63, 137.68, 137.08, 135.99, 133.80, 130.94, 126.78, 126.61, 126.22, 108.94, 106.97, 56.39 (2x Ar-OCH ₃), 39.00, 18.59.
39	δ _(DMSO-d₆) : 163.67, 149.54, 149.02, 140.63, 139.94, 137.68, 136.96, 136.41, 135.98, 129.09, 127.77, 126.74, 126.60, 108.92, 106.95, 56.38 (2xAr-OCH ₃), 39.02, 24.64, 14.75.
40	δ _(DMSO-d₆) : 162.90, 150.83, 149.68, 149.05, 140.44, 137.79, 137.39, 135.93, 127.80, 125.39, 123.14, 120.97, 111.80, 108.93, 107.02, 56.47, 56.39, 56.36, 38.73.
41	δ _(DMSO-d₆) : 162.70, 149.72, 149.60, 149.05, 140.42, 137.74, 137.44, 135.89, 128.08, 125.11, 122.39, 121.01, 112.78, 108.93, 107.05, 64.72, 56.39, 56.34, 38.55, 15.34
42	δ _(DMSO-d₆) : 163.36, 149.77, 149.09, 139.90, 137.92, 135.87, 127.18, 126.99, 126.91, 126.61, 124.93, 124.89, 116.47, 116.27, 108.93, 107.10, 56.40 (2x Ar-OCH ₃), 38.89
43	δ _(DMSO-d₆) : 163.28, 149.79, 149.09, 139.88, 137.94, 137.90, 135.84, 135.71, 130.15, 128.87, 128.10, 127.96, 127.39, 108.92, 107.09, 56.38, 56.34, 38.89.
44	δ _(DMSO-d₆) : 163.22, 149.80, 149.11, 139.93, 137.88, 137.08, 135.84 (2x Aromatik C), 133.29, 128.73, 128.34, 127.90, 126.88, 108.94, 107.11, 56.38 (2x Ar-OCH ₃), 38.87.

Tablo 4.8. Sentezlenen 23-44 No'lu Bileşiklerin HR-MS, λ max ve log ϵ Verileri

Bileşik	M+1 Hesaplanan ^a	M+1 Ölçülen ^b	λ ^{DMSO} _{maks}	log ϵ
23	296.1208	296.1209	336	4.37
24	310.1365	310.1330	336	4.45
25	324.1521	324.1518	336	4.36
26	326.1314	326.1314	337	4.35
27	340.1471	340.1467	337	4.35
28	314.1114	314.1120	336	4.29
29	330.0819	330.0817	338	4.38
30	374.0314	374.0314	339	4.41
31	310.1365	310.1365	336	4.42
32	324.1521	324.1507	337	3.94
33	326.1314	326.1315	337	4.33
34	340.1471	340.1468	337	4.36
35	314.1114	314.1121	338	4.39
36	330.0819	330.0815	339	4.28
37	374.0314	374.0322	339	4.29
38	310.1365	310.1360	329	4.31
39	324.1521	324.1526	329	4.21
40	326.1314	326.1320	337	4.26
41	340.1471	340.1467	338	4.25
42	314.1114	314.1121	333	4.22
43	330.0819	330.0827	333	4.24
44	374.0314	374.0325	333	4.24

^a : ChemDraw 2015 versiyonu ile hesaplanan^b : Waters LCT Premier XE spektrometresinde bulunan^c : Thermo Electron Helios (α) (UVA114903, England) spektrofotometresinde bulunan değer

5. TARTIŞMA

5.1. Sentez çalışmaları

İndan-(1H-inden)-2-karboksamit türevi bileşikler Şekil 3.3’de gösterilen sentez basamakları takip edilerek sentezlendi. İlk basamakta başlangıç bileşiği olarak kullanılan 3-(3,4-dimetoksi-fenil)-propiyonik asit okzalil klorür ile reaksiyona sokularak oda sıcaklığında 8 saatte aril propiyonil klorür formuna dönüştürüldü. İkinci basamakta 3-(3,4-dimetoksi-fenil)-propiyonil klorür yapısı lewis asiti (AlCl_3) kullanılarak intramoleküler Friedel-Crafts açılasyon halka kapama reaksiyonuna girerek 5,6-dimetoksi-1-indanon yapısına dönüştürüldü. İndanon halkası NaH varlığında dimetilkarbonat ile reaksiyona sokularak 5,6-dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksilik asidin metil esteri oluşturuldu. Karboksilik asit metil esterinin hidroliz edilmeksizin mikrodalga ısıtma yöntemi kullanılarak para, meta veya orto süstitüe anilinlerle doğrudan reaksiyona girmesi sağlandı. Böylece 10 dakika gibi kısa bir süre içerisinde %21-%78 arasında değişen verimlerle sekonder amit türevleri (1-22) sentezlendi. Sentezlenen indanon-2-karboksamit türevi bileşiklerde (1-22) bulunan 5,6-dimetoksiindan-1-on halka yapısı NaBH_4 varlığında oda sıcaklığında 2 saat içerisinde %100’e yakın verimle ara ürün olan 5,6-dimetoksi-indanol halka yapısına indirgendi. 5,6-dimetoksi-indanol halkası katalitik miktardaki PTSA ile metanol içerisinde 2.5 saat kaynatılarak 5,6-dimetoksi-1H-inden halka yapısına indirgendi. Böylece %30-%80 arasında değişen verimlerde 5,6-dimetoksi-1H-inden-2-karboksamit türevi bileşikler (23-44) elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HR MS kullanılarak doğrulandı.

Proton nükleer manyetik rezonans (^1H NMR) spektrumunda 1-22 no’lu bileşiklerin -NH protonlarına ait rezonans sinyalleri 9.86-9.13 ppm arasında; 23-44 no’lu bileşiklerin -NH protonlarına ait rezonans sinyalleri 10.06-7.52 ppm arasında gözlemlendi. 1-22 No’lu bileşiklerin aromatik protonlarına ait sinyaller 8.36-6.64 ppm arasında görü-

lürken; 23-44 no'lu bileşiklerin aromatik protonlarına ait sinyaller 8.07-6.60 ppm arasında gözlemlendi.

Karbon nükleer manyetik rezonans (^{13}C NMR) spektrumunda 1-22 no'lu bileşiklerin indanon halkasına ait karbonil sinyalleri 202.28-201.40 ppm arasında; amit yapısındaki karbonil sinyalleri ise 165.36-164.59 ppm arasında gözlemlendi. 23-44 no'lu bileşiklerin amit yapısındaki karbonil grubuna ait karbon pikleri 163.67-160.08 ppm arasında gözlemlendi. 1-22 No'lu bileşiklerin aromatik karbonlarına ait sinyaller ise 165.36-104.50 ppm arasında gözlenirken; 23-44 no'lu bileşiklere ait aromatik karbonlar 163.67-105.90 ppm arasında gözlemlendi.

5.2. Kolinesteraz İnhibisyon Aktivitesi

Bileşiklerin kolinesteraz aktiviteleri Ellman'ın modifiye edilmiş kolorimetrik yöntemi kullanılarak ölçüldü. Deneyde referans bileşik olarak Donepezil kullanıldı. Bileşiklerin antikolinesteraz potansiyelleri IC_{50} değerleri ile ifade edildi. Bileşiklerin IC_{50} değerleri ve kolinesterazlar için olan selektivite indeksleri (SI) Tablo 3.1 ve Tablo 3.2'de verilmiştir.

Bu çalışmada indanon-2-karboksamit serisinin (1-22) ve 1H-inden-2-karboksamit serisinin (23-44) mikromolar konsantrasyonda her iki kolinesteraza karşı inhibitör aktivite gösterdiği tespit edildi. İndanon halkasının inden halkasına indirgenmesi ile AChE inhibisyon aktivitesinin düştüğü BuChE inhibisyon aktivitesinin ise arttığı gözlemlendi. Her iki seride de fenil halkasında orto, meta veya para konumunda süstituent bulunduran türevlerin AChE inhibisyon aktiviteleri, bu konumlarda süstituent bulundurmayan 1 ve 23 no'lu bileşiklerin AChE inhibisyon aktivitelerinden daha yüksek bulundu. Her iki seride de halojenli süstitüentlerin diğer süstitüentlere göre AChE inhibisyon aktivitesini daha çok artırdığı tespit edildi.

1-22 no'lu bileşiklerin AChE enzimine karşı IC_{50} değerleri 0.08-0.92 μM aralığında değişirken, selektivite indeksleri 2.9-40.1 aralığında değişmektedir. Seride fenil halkasına takılı sübstitüentlerden flor atomunun klor atomundan, klor atomunun da brom atomundan aktiviteyi daha çok artırdığı gözlemlendi. Seri içerisinde AChE inhibisyon aktivitesi en yüksek olan 20 no'lu bileşiğin aynı zamanda AChE enzimine karşı seçiciliği de oldukça yüksek bulundu (SI: 40.1). 7, 8, 21 No'lu bileşikler indanon serisinin AChE enzimine karşı selektivitesi yüksek olan diğer bileşikler oldu. 11 No'lu bileşik ise BuChE inhibisyon aktivitesi en fazla olan bileşiği olarak bulundu.

İnden-2-karboksamit serisinin (23-44) BuChE inhibisyonunda IC_{50} değeri 1.33-6.47 μM aralığında değişmektedir. 42 No'lu bileşik inden serisinin anti-BuChE aktivitesi en fazla olan (IC_{50} : 1.08 μM) bileşiği olarak bulundu. 44, 23, 43, 38, 28 No'lu bileşikler bu serinin BuChE enzimine karşı inhibisyon aktivitesi yüksek olan diğer bileşikler oldu. 43 No'lu bileşik ise bu serinin en kuvvetli AChE inhibisyonu (IC_{50} : 1.33 μM) gösteren bileşiği olarak bulundu.

5.3. Enzim Kinetik Çalışmaları

Enzim kinetiği çalışması için indanon(1H-inden)-2-karboksamit serileri içerisinde en kuvvetli AChE inhibitörü olarak bulunan 20 ve 43 no'lu bileşikler ayrıca en kuvvetli BuChE inhibitörü olarak bulunan 11 ve 42 no'lu bileşikler seçildi. Bileşiklerin inhibisyon mekanizmaları Lineweaver-Burk grafiği yardımıyla aydınlatıldı.

20 ve 43 no'lu bileşiklerin AChE için yapılan enzim kinetiği çalışmalarında bileşiklerin konsantrasyonlarının artmasıyla hem eğimin hem de kesişim noktasının arttığı gözlemlendi (Şekil 3.225 ve Şekil 3.227). Bu grafikler bileşiklerin AChE için karışık tipte inhibisyona (yarışmalı ve yarışmasız) sahip olduklarını gösterdi. Bu sonuca dayanarak bu bileşiklerin AChE enziminin hem katalitik hem de periferik anyonik bölgeleriyle etkileştiği söylenebilir.

11 ve 42 no'lu bileşiklerin BuChE için yapılan enzim kinetiği çalışmalarında ise bileşiklerin artan konsantrasyonlarıyla Lineweaver-Burk doğrusu x eksenini aynı noktada keser ki bu da bu bileşiklerin BuChE enzimiyle etkileşimlerinin tipik bir non-kompetitif (yarışmasız) inhibisyon olduğunu gösterdi.

5.4. A β ₄₂ Agregasyon İnhibisyonu Çalışmaları

Sentezlenen bileşiklerin A β ₄₂ agregasyonunu inhibe etme potansiyelleri florometrik ölçüme dayanan ThT yöntemi ile gerçekleştirildi. Referans bileşik olarak kurkumin kullanıldı. Bileşiklerin A β ₄₂ agregasyonu üzerindeki etkileri Tablo 3.1 ve Tablo 3.2'de özetlenmiştir.

ThT ölçüm sonuçlarına göre indanon-2-karboksamit serisindeki 6, 8, 20 ve 22 no'lu bileşiklerin inhibisyon yüzdeleri sırasıyla %45.4, %47.6, %55.3 ve %52.8 olarak bulundu. İnden-2-karboksamit serisi içerisinde ise 38, 42 ve 44 no'lu bileşiklerin inhibisyon yüzdeleri sırasıyla %46.4, %50.3 ve %48.2 olarak bulundu. Bu oranların referans bileşik olarak kullanılan kurkuminin % inhibisyonundan (%42.3) daha yüksek olduğu tespit edildi (Şekil 3.229 ve Şekil 3.230).

5.5. Antioksidan Aktivite Çalışmaları

Beynin oksidatif strese karşı korunması Alzheimer hastalığının tedavisi açısından önemlidir. Dolayısıyla sentezlenen bileşiklerin antioksidan kabiliyetlerinin de olması çalışmaya ayrı bir değer katacağından bileşiklerin antioksidan ölçümleri DPPH serbest radikal giderici yöntemi kullanılarak ölçüldü. Bileşiklerin antioksidan potansiyelleri 10-60 μ g/mL aralığında, α - tokoferol ve Troloks referans bileşikleriyle karşılaştırıldı. İndanon-2-karboksamit türevi bileşiklerin antioksidan özellikte oldukları tespit edildi. Bu seri içerisindeki bileşiklerin IC₅₀ aktivite sonuçları 38.94-76.32 μ M konsantrasyon aralığında bulundu. 11 no'lu bileşik ise serideki en fazla antioksidan aktivite gösteren

bileşik oldu. İnden-2-karboksamit serisinin antioksidan aktivitesi çok düşük olduğundan ölçüm sonuçları % inhibisyon değerleri olarak verildi (Tablo 3.2).

5.6. Metal Şelasyon Çalışmaları

Alzheimer hastalarının beyinde yüksek seviyede metal birikimi gözlenir. Yapılan çalışmalarda metal iyonlarının şelasyonunun Alzheimer hastalarında faydalı sonuçlar oluşturabileceği bildirilmiştir.

Şelasyon testinde, sentezlenen bileşikler arasından en güçlü kolinesteraz inhibisyonuna sahip olan 11, 20 ve 42 no'lu bileşikler DMSO içerisinde Cu^{+2} , Fe^{+2} , Zn^{+2} metalleriyle eşit konsantrasyonda 20 dakika inkübasyona bırakılarak UV-görünür bölge spektrofotometresi kullanılarak (190-380 nm) dalga boyları arasında ölçüm alındı. 20 No'lu bileşiğin çinko ile yaptığı kompleks oluşumu dalga boyundaki 317 nm'den 325 nm' ye olan batokromik kayma ve absorbsiyon pikinin artışıyla gözlemlendi. 11 No'lu bileşiğin Zn^{+2} ile yaptığı kompleks dalga boyunu 316 nm'den 320 nm'ye kaydırды ve absorbsiyonu azalttı. 42 no'lu bileşiğin Cu^{+2} , Fe^{+2} , Zn^{+2} metalleriyle inkübasyonu sonucu absorbsiyon pikinin azalması 42 no'lu bileşiğin belirtilen metallerle şelasyon yaptığını gösterdi.

5.7. Moleküler Modelleme Çalışmaları

Moleküler modelleme çalışmaları, seri içerisinde en etkili AChE inhibisyon etkisi gösteren 20 ve 43 no'lu bileşiklerin ve BuChE enzimini en fazla inhibe eden 11 ve 42 no'lu bileşiklerin ilgili enzimlerle olan muhtemel etkileşimlerini incelemek üzere bir simülasyon tasarlandı. Bu simülasyon SYBYL X 2.0 bilgisayar programı yardımıyla gerçekleştirildi. Enzimlerin 3 boyutlu kristal yapıları protein veri bankasından alındı. Simülasyon sonuçları Şekil 3.235 ve Şekil 3.237'de görüldüğü üzere 20 ve 43 no'lu bileşiklerin AChE (pdb: 1EVE) enzimiyle birden fazla bağlanma yapabildiğini gösterdi.

1EVE-20 kompleksinde, 20 no'lu bileşiği oluşturan ana yapıların (5,6-dimetoksi-indanon, karboksamit ve fenil halkası) enzimin katalitik ve periferel anyonik bölgelerinde bulunan aminoasitlerle hidrojen ve π - π hidrofobik bağları ile etkileştiği görüldü. Bileşiğin amit grubundaki azot atomuna bağlı hidrojen atomu ile Glu199 aminoasidinin karbonil grubu arasında (2.11 Å) ve bileşiğin amit kısmında bulunan karbonil grubundaki oksijen atomu ile Tyr130 aminoasidinin fenolik hidroksil grubu arasında (2.69 Å) hidrojen bağı oluşumu görülmektedir. Ayrıca 20 no'lu bileşik ile katalitik anyonik kısımdaki Trp84 proteini arasında (2.8- 3.4 Å) π - π bağı etkileşimleri oluşmaktadır. Bileşiğin fenil halkasının orto pozisyonundaki flor atomu ile enzimin katalitik kısmındaki Ser200 aminoasidinin -OH grubu arasında (2.83 Å) hidrojen bağı oluşumu görülmektedir. Enzimin okzoanyon çukurunda bulunan Ser122 aminoasidinin -OH grubu ile 20 no'lu molekülün karbonil grubundaki oksijen atomu arasında hidrojen bağı oluşumu vardır. Ayrıca enzimin periferel anyonik kısmında bulunan Ser122 aminoasidine ait -OH grubu ile bileşiğin indanon halkasının 6. konumundaki -OCH₃ grubu arasında (2.61 Å) hidrojen bağı oluşmuştur.

1EVE-43 kompleksinde de 43 no'lu bileşiği oluşturan ana yapıların (5,6-dimetoksi-1H-inden, karboksamit ve fenil halkası) enzimin periferel ve katalitik anyonik kısımlarında bulunan proteinlerle π - π bağı ve hidrojen bağı ile etkileştiği görüldü. Enzimin katalik anyonik kısmında bulunan Tyr130 peptidine ait -OH grubu ile 43 no'lu bileşiğin 1H-inden halkasına ait -OCH₃ grupları arasında (1.94 Å ve 2.75 Å) hidrojen bağı oluşumu varken diğer bir hidrojen bağı oluşumu bileşiğe ait metoksi gruplarıyla enzimin okzoanyon çukurundaki Gly117 aminoasidinin -NH grubu arasındadır (1.95 Å ve 2.68 Å). Trp84 aminoasidinin indol halkası ile bileşiğin 1H-inden halkası arasında (3.8- 4.7 Å) π - π bağı etkileşimleri görüldü. 1EVE enziminin periferel anyonik kısmında Tyr121 aminoasidine ait fenolik hidroksil grubu ile 43 no'lu bileşiğin karbonil grubu

arasında (2.71 Å) hidrojen bağı etkileşimi söz konusudur. Tyr334 aminoasidine ait fenil halkası ile 43 no'lu bileşiğin 2-kloro fenil halkası birbirlerine bakacak şekilde konumlandığında aralarında (2.97-2.99 Å) π - π bağı etkileşmesi vardır.

11 ve 42 no'lu bileşiklerin BuChE (pdb: 1P0I) enziminin hem katalitik hem de periferik anyonik kısımları ile olan etkileşimleri sırasıyla Şekil 3.236 ve Şekil 3.238'de gösterildi.

1P0I-11 kompleksinde molekülün karbonil grubu ile enzimin katalitik anyonik kısmındaki Thr120 aminoasidine ait -OH grubu arasında (1.95 Å) hidrojen bağı oluşumu vardır. Aynı zamanda enzimin periferik anyonik kısmında bulunan Asp70 aminoasidine ait -NH grubu ile bileşiğin fenil halkasındaki -OCH₃ grubu arasında (2.19 Å) hidrojen bağı oluşumu gözlemlendi.

1P0I-42 kompleksinde moleküle ait karbonil grubu ile enzimin katalitik anyonik kısmındaki Asn289 aminoasidinin -NH grubu arasında (2.43 Å) ve Gln119 aminoasidine ait -NH grubu arasında (1.90 Å) hidrojen bağı etkileşmesi görülmektedir. Enzimin periferik anyonik kısmındaki Thr120 aminoasidine ait fenolik -OH grubu ile bileşiğin indanon halkasının 6 no'lu konumundaki -OCH₃ grubu arasında (2.63 Å) hidrojen bağı etkileşimi vardır. Aynı zamanda periferik anyonik kısımda bulunan Ala277 aminoasidinin -NH grubu ile bileşiğin fenil halkasının orto pozisyonundaki -F atomu arasında (2.30 Å) hidrojen bağı oluşumun görüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma kapsamında 18 tanesi yeni olmak üzere 22 adet 5,6-dimetoksi-1-okzo-indan-2-karboksamit türevi ve 21 tanesi yeni olmak üzere 22 adet 5,6-dimetoksi-1H-inden-2-karboksamit türevi sekonder amit yapısında bileşik sentezlendi. Sentezlenen tüm bileşiklerin kolinesteraz (AChE/BuChE), A β ₄₂ agregasyon inhibisyonu ve antioksidan aktiviteleri değerlendirildi. Seri içerisinde en güçlü bulunan inhibitör bileşikler için enzim kinetiği, metal şelasyon ve moleküler modelleme çalışmaları yapıldı. Aktivite sonuçlarına göre indanon-2-karboksamit türevlerinin (1-22) genel olarak 1H-inden-2-karboksamit türevlerine (23-44) göre daha yüksek düzeyde anti-AChE ve antioksidan aktivitelere sahip olduğu ve bunun yanı sıra A β ₄₂ agregasyonunu daha güçlü bir şekilde inhibe ettiği tespit edildi. Sentezlenen indanon türevleri arasında 20 no'lu bileşiğin (IC₅₀= 0.08 μ M), 1H-inden türevi bileşikler arasında da 43 no'lu bileşiğin (IC₅₀=1.33 μ M) AChE enzimine karşı en etkili inhibitör bileşikler olduğu gözlenirken; 1H-inden türevleri arasında 42 no'lu bileşiğin (IC₅₀= 1.08 μ M), indanon türevleri arasında da 11 no'lu bileşiğin (IC₅₀= 2.10 μ M) BuChE enzimine karşı düşük mikromolar konsantrasyonda seri içerisindeki en güçlü inhibitör bileşikler olduğu belirlendi. Kinetik çalışmalar bileşikler için inhibisyon mekanizmalarının enzime göre farklılık gösterebildiğini ortaya koydu. Şöyle ki 20 ve 43 no'lu bileşikler AChE enzimine karşı karışık tipte inhibisyon gösterirken, 11 ve 42 no'lu bileşikler BuChE enzime karşı yarışmasız inhibisyon gösterdi. Moleküler modelleme çalışmalarında simüle edilen bileşiklerden 20 ve 43 no'lu bileşiklerin AChE enziminin hem katalitik hem de periferik anyonik bölgeleriyle çok sayıda bağ etkileşimlerine girebildiğini gösterdi. Özellikle indanon türevi bileşiklerin 1H-inden türevi bileşiklerden; orto, meta veya para süstitüe florlu türevlerin ise aynı pozisyonlardaki diğer süstitüe türevlerden daha yüksek ChE aktivite göstermesi, hem

indanon halkasındaki karbonil grubunun hem de florlu sübstütentın AChE enzim inhibisyonunda çok önemli rollerinin olduğunu ortaya koydu.

Sonuç olarak elde edilen tüm bulgular ışığında sentezlenen bileşiklerden indanon türevlerinin genel olarak inden türevlerine göre düşük mikromolar konsantrasyonlarda daha yüksek anti-AChE aktivite gösterdiği; inden türevlerinin ise anti-BuChE aktivite-
lerinin genel olarak indanon türevlerinden daha yüksek olduğu ve sentezlenen bileşiklerin çoğunun A β ₄₂ agregasyonunu önlemede etkili inhibitör bileşikler olduğu tespit edildi. Ayrıca indanon türevlerinin güçlü antioksidan aktiviteye sahip oldukları ve kolinesteraz aktivitesi en güçlü olan bileşiklerin özellikle çinko metaliyle şelasyon yaptığı belirlendi.

KAYNAKLAR

1. Pievani M, de Haan W, Wu T, Seeley WW, Frisoni GB. Functional network disruption in the degenerative dementias. *Lancet Neurology*, 2011, 10: 829-843.
2. Wimo A, Jonsson L, Bond J, Prince M, Winblad B, Alzheimer Disease I. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement*, 2013, 9: 1-11.
3. Rafii MS, Aisen PS. Advances in Alzheimer's disease drug development. *BMC Medicine*, 2015, 13: 62.
4. Hardy J, Bogdanovic N, Winblad B, Portelius E, Andreasen N, Cedazo-Minguez A, Zetterberg H. Pathways to Alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine*, 2014, 275: 296-303.
5. Samadi A, Estrada M, Perez C, Rodriguez-Franco MI, Iriepa I, Moraleda I, Chioua M, Marco-Contelles J. Pyridonepezils, new dual AChE inhibitors as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease: Synthesis, biological assessment, and molecular modeling. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 57: 296-301.
6. Darvesh S, Hopkins DA, Geula C. Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nature Reviews Neuroscience*, 2003, 4: 131-138.
7. Akasofu S, Kimura M, Kosasa T, Sawada K, Ogura H. Study of neuroprotection of donepezil, a therapy for Alzheimer's disease. *Chemico-Biological Interactions*, 2008, 175: 222-226.
8. Fernandez-Bachiller MI, Perez C, Gonzalez-Munoz GC, Conde S, Lopez MG, Villarroja M, Garcia AG, Rodriguez-Franco MI. Novel tacrine-8-hydroxyquinoline hybrids as multifunctional agents for the treatment of

- Alzheimer's disease, with neuroprotective, cholinergic, antioxidant, and copper-complexing properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 53: 4927-4937.
9. Galdeano C, Viayna E, Arroyo P, Bidon-Chanal A, Blas JR, Munoz-Torrero D, Luque FJ. Structural determinants of the multifunctional profile of dual binding site acetylcholinesterase inhibitors as anti-Alzheimer agents. *Current Pharmaceutical Design*, 2010, 16: 2818-2836.
 10. Dumas JA, Newhouse PA. The cholinergic hypothesis of cognitive aging revisited again: cholinergic functional compensation. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 2011, 99: 254-261.
 11. Tai HC, Serrano-Pozo A, Hashimoto T, Frosch MP, Spires-Jones TL, Hyman BT. The Synaptic Accumulation of Hyperphosphorylated Tau Oligomers in Alzheimer Disease Is Associated With Dysfunction of the Ubiquitin-Proteasome System. *American Journal of Pathology*, 2012, 181: 1426-1435.
 12. Dulin F, Leveille F, Ortega JB, Mornon JP, Buisson A, Callebaut I, Colloc'h N. p3 peptide, a truncated form of A beta devoid of synaptotoxic effect, does not assemble into soluble oligomers. *Febs Letters*, 2008, 582: 1865-1870.
 13. He Y, Yao PF, Chen SB, Huang ZH, Huang SL, Tan JH, Li D, Gu LQ, Huang ZS. Synthesis and evaluation of 7,8-dehydrorutaecarpine derivatives as potential multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, 63: 299-312.
 14. Yerdelen KO, Tosun E. Synthesis, docking and biological evaluation of oxamide and fumaramide analogs as potential AChE and BuChE inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*, 2015, 24: 588-602.
 15. Koca M, Yerdelen KO, Anil B, Kasap Z. Microwave-assisted synthesis, molecular docking, and cholinesterase inhibitory activities of new

- ethanediamide and 2-butenediamide analogues. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2015, 63: 210-217.
16. Pratico D. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2008, 29: 609-615.
 17. Tosun E. Büt-2-endioik asit bis-(benzil-fenil-amit) Türevi Bileşiklerin Sentezi, Asetilkolinesteraz ve Butilkolinesteraz Enzimlerine Karşı Aktivitelerinin Araştırılması. Farmasötik Kimya Anabilimdalı. Yüksek lisans tezi, Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2013.
 18. Craig LA, Hong NS, McDonald RJ. Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2011, 35: 1397-1409.
 19. Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. *Science*, 2006, 314: 777-781.
 20. Bezprozvanny I, Mattson MP. Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Trends in Neurosciences*, 2008, 31: 454-463.
 21. Bonda DJ, Lee HG, Blair JA, Zhu X, Perry G, Smith MA. Role of metal dyshomeostasis in Alzheimer's disease. *Metallomics*, 2011, 3: 267-270.
 22. Fagan AM, Watson M, Parsadanian M, Bales KR, Paul SM, Holtzman DM. Human and murine ApoE markedly alters A beta metabolism before and after plaque formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 2002, 9: 305-318.
 23. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease.

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2006, 103: 5644-5651.
24. Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell*, 2012, 148: 1204-1222.
 25. Trepanier CH, Milgram NW. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: are NSAIDs and selective COX-2 inhibitors the next line of therapy? *Journal of Alzheimer's Disease*, 2010, 21: 1089-1099.
 26. Rees TM, Brimijoin S. The role of acetylcholinesterase in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Drugs Today*, 2003, 39: 75-83.
 27. Arce MP, Rodriguez-Franco MI, Gonzalez-Munoz GC, Perez C, Lopez B, Villarroja M, Lopez MG, Garcia AG, Conde S. Neuroprotective and cholinergic properties of multifunctional glutamic acid derivatives for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 52: 7249-7257.
 28. Greig NH, Utsuki T, Ingram DK, Wang Y, Pepeu G, Scali C, Yu QS, Mamczarz J, Holloway HW, Giordano T, Chen D, Furukawa K, Sambamurti K, Brossi A, Lahiri DK. Selective butyrylcholinesterase inhibition elevates brain acetylcholine, augments learning and lowers Alzheimer beta-amyloid peptide in rodent. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102: 17213-17218.
 29. Lane RM, Potkin SG, Enz A. Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2006, 9: 101-124.
 30. Zimmerman G, Soreq H. Termination and beyond: acetylcholinesterase as a modulator of synaptic transmission. *Cell and Tissue Research*, 2006, 326: 655-669.

31. Alvarez A, Alarcon R, Opazo C, Campos EO, Munoz FJ, Calderon FH, Dajas F, Gentry MK, Doctor BP, De Mello FG, Inestrosa NC. Stable complexes involving acetylcholinesterase and amyloid-beta peptide change the biochemical properties of the enzyme and increase the neurotoxicity of Alzheimer's fibrils. *Journal of Neuroscience*, 1998, 18: 3213-3223.
32. Silman I, Sussman JL. Acetylcholinesterase: 'classical' and 'non-classical' functions and pharmacology. *Current Opinion Pharmacology*, 2005, 5: 293-302.
33. Singh M, Kaur M, Kukreja H, Chugh R, Silakari O, Singh D. Acetylcholinesterase inhibitors as Alzheimer therapy: from nerve toxins to neuroprotection. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2013, 70: 165-188.
34. Harel M, Schalk I, Ehret-Sabatier L, Bouet F, Goeldner M, Hirth C, Axelsen PH, Silman I, Sussman JL. Quaternary ligand binding to aromatic residues in the active-site gorge of acetylcholinesterase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1993, 90: 9031-9035.
35. Masson P, Legrand P, Bartels CF, Froment MT, Schopfer LM, Lockridge O. Role of aspartate 70 and tryptophan 82 in binding of succinylthiocholine to human butyrylcholinesterase. *Biochemistry*, 1997, 36: 2266-2277.
36. Nachon F, Ehret-Sabatier L, Loew D, Colas C, van Dorsselaer A, Goeldner M. Trp82 and Tyr332 are involved in two quaternary ammonium binding domains of human butyrylcholinesterase as revealed by photoaffinity labeling with [3H]DDF. *Biochemistry*, 1998, 37: 10507-10513.
37. Rosenberry TL, Barnett P, Mays C. Acetylcholinesterase. *Methods in Enzymology*, 1982, 82 Pt A: 325-339.

38. Johnson G, Moore SW. The peripheral anionic site of acetylcholinesterase: structure, functions and potential role in rational drug design. *Current Pharmaceutical Design*, 2006, 12: 217-225.
39. Inestrosa NC, Dinamarca MC, Alvarez A. Amyloid-cholinesterase interactions. Implications for Alzheimer's disease. *FEBS Journal*, 2008, 275: 625-632.
40. Holstege CP, Kirk M, Sidell FR. Chemical warfare. Nerve agent poisoning. *Critical Care Clinics*, 1997, 13: 923-942.
41. Bozeman WP, Dilbero D, Schauben JL. Biologic and chemical weapons of mass destruction. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 2002, 20: 975-993.
42. Rosenbaum EE, Hersechler RJ, Jacob SW. An antidote to parathion poisoning: pralidoxime chloride (Protopam chloride). *Journal of the American Medical Association*, 1965, 192: 314-315.
43. Patrick J, Lindstrom J. Lindstrom, Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*, 1973, 180: 871-872.
44. Keesey JC. Contemporary opinions about Mary Walker: a shy pioneer of therapeutic neurology. *Neurology*, 1998, 51: 1433-1439.
45. Hartzell HC, Kuffler SW, Yoshikami D. Post-synaptic potentiation: interaction between quanta of acetylcholine at the skeletal neuromuscular synapse. *Journal of Physiology*, 1975, 251: 427-463.
46. Ishihara Y, Hirai K, Miyamoto M, Goto G. Central Cholinergic Agents .6. Synthesis and Evaluation of 3-[1-(Phenylmethyl)-4-Piperidinyl]-1-(2,3,4,5-Tetrahydro-1h-1-Benzazepin-8-Yl)1-Propanones and Their Analogs as Central Selective Acetylcholinesterase Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1994, 37: 2292-2299.

47. Musilek K, Komloova M, Holas O, Hrabanova M, Pohanka M, Dohnal V, Nachon F, Dolezal M, Kuca K. Preparation and in vitro screening of symmetrical bis-isoquinolinium cholinesterase inhibitors bearing various connecting linkage - Implications for early Myasthenia gravis treatment. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2011, 46: 811-818.
48. Barreiro EJ, Camara CA, Verli H, Brazil-Mas L, Castro NG, Cintra WM, Aracava Y, Rodrigues CR, Fraga CA. Design, synthesis, and pharmacological profile of novel fused pyrazolo[4,3-d]pyridine and pyrazolo[3,4-b][1,8]naphthyridine isosteres: a new class of potent and selective acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, 46: 1144-1152.
49. Sirvio J. Strategies that support declining cholinergic neurotransmission in Alzheimer's disease patients. *Gerontology*, 1999, 45 Suppl 1: 3-14.
50. Belluti F, Piazzzi L, Bisi A, Gobbi S, Bartolini M, Cavalli A, Valenti P, Rampa A. Design, synthesis, and evaluation of benzophenone derivatives as novel acetylcholinesterase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 44: 1341-1348.
51. Bolognesi ML, Bartolini M, Cavalli A, Andrisano V, Rosini M, Minarini A, Melchiorre C. Design, synthesis, and biological evaluation of conformationally restricted rivastigmine analogues. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2004, 47: 5945-5952.
52. Proskurnina NF, Yakoleva AP. Yakoleva, Oral solution containing galanthamine and a sweetening agent. *Journal of General Chemistry*, 1957, 22: 1899-1902.

53. Lilienfeld S. Galantamine--a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Reviews*, 2002, 8: 159-176.
54. Linden C, Alm A. Latanoprost and physostigmine have mostly additive ocular hypotensive effects in human eyes. *Archives of Ophthalmology*, 1997, 115: 857-861.
55. Yu Q, Holloway HW, Flippen-Anderson JL, Hoffman B, Brossi A, Greig NH. Methyl analogues of the experimental Alzheimer drug phenserine: synthesis and structure/activity relationships for acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitory action. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2001, 44: 4062-4071.
56. Bartolucci C, Siotto M, Ghidini E, Amari G, Bolzoni PT, Racchi M, Villetti G, Delcanale M, Lamba D. Structural determinants of Torpedo californica acetylcholinesterase inhibition by the novel and orally active carbamate based anti-alzheimer drug ganstigmine (CHF-2819). *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, 49: 5051-5058.
57. Orhan G, Orhan I, Subutay-Oztekin N, Ak F, Sener B. Contemporary anticholinesterase pharmaceuticals of natural origin and their synthetic analogues for the treatment of Alzheimer's disease. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*, 2009, 4: 43-51.
58. Belluti F, Rampa A, Piazzzi L, Bisi A, Gobbi S, Bartolini M, Andrisano V, Cavalli A, Recanatini M, Valenti P. Cholinesterase inhibitors: Xanthostigmine derivatives blocking the acetylcholinesterase-induced beta-amyloid aggregation. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48: 4444-4456.
59. Piazzzi L, Belluti F, Bisi A, Gobbi S, Rizzo S, Bartolini M, Andrisano V, Recanatini M, Rampa A. Cholinesterase inhibitors: SAR and enzyme inhibitory

- activity of 3-[omega-(benzylmethylamino)alkoxy]xanthen-9-ones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, 15: 575-585.
60. Rosini M, Simoni E, Bartolini M, Cavalli A, Ceccarini L, Pascu N, McClymont DW, Tarozzi A, Bolognesi ML, Minarini A, Tumiatti V, Andrisano V, Mellor IR, Melchiorre C. Inhibition of acetylcholinesterase, beta-amyloid aggregation, and NMDA receptors in Alzheimer's disease: A promising direction for the multi-target-directed ligands gold rush. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51: 4381-4384.
61. Correa-Basurto J, Alcantara IV, Espinoza-Fonseca LM, Trujillo-Ferrara JG. p-Aminobenzoic acid derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 40: 732-735.
62. Trujillo-Ferrara J, Cano LM, Espinoza-Fonseca M. Synthesis, anticholinesterase activity and structure-activity relationships of m-aminobenzoic acid derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2003, 13: 1825-1827.
63. Trujillo-Ferrara J, Vazquez I, Espinosa J, Santillan R, Farfan N, Hopfl H. Reversible and irreversible inhibitory activity of succinic and maleic acid derivatives on acetylcholinesterase. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2003, 18: 313-322.
64. Sadashiva CT, Narendra Sharath Chandra JN, Ponnappa KC, Veerabasappa Gowda T, Rangappa KS. Synthesis and efficacy of 1-[bis(4-fluorophenyl)-methyl]piperazine derivatives for acetylcholinesterase inhibition, as a stimulant of central cholinergic neurotransmission in Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16: 3932-3936.

65. Alptuzun V, Kapkova P, Baumann K, Erciyas E, Holzgrabe U. Synthesis and biological activity of pyridinium-type acetylcholinesterase inhibitors. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2003, 55: 1397-1404.
66. Kapkova P, Stiefl N, Surig U, Engels B, Baumann K, Holzgrabe U. Synthesis, biological activity, and docking studies of new acetylcholinesterase inhibitors of the bispyridinium type. *Archiv Der Pharmazie*, 2003, 336: 523-540.
67. Pietsch M, Gutschow M. Synthesis of tricyclic 1,3-oxazin-4-ones and kinetic analysis of cholesterol esterase and acetylcholinesterase inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2005, 48: 8270-8288.
68. Darvesh S, McDonald RS, Penwell A, Conrad S, Darvesh KV, Mataija D, Gomez G, Caines A, Walsh R, Martin E. Structure-activity relationships for inhibition of human cholinesterases by alkyl amide phenothiazine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005, 13: 211-222.
69. Decker M, Krauth F, Lehmann J. Novel tricyclic quinazolinimines and related tetracyclic nitrogen bridgehead compounds as cholinesterase inhibitors with selectivity towards butyrylcholinesterase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2006, 14: 1966-1977.
70. Girisha HR, Chandra JNNS, Boppana S, Malviya M, Sadashiva CT, Rangappa KS. Active site directed docking studies: Synthesis and pharmacological evaluation of cis-2,6-dimethyl piperidine sulfonamides as inhibitors of acetylcholinesterase. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 44: 4057-4062.
71. Sheng R, Lin X, Li JY, Jiang YK, Shang ZC, Hu YZ. Design, synthesis, and evaluation of 2-phenoxy-indan-1-one derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15: 3834-3837.

72. Alexandre-Moreira MS, Viegas C, Jr., Palhares de Miranda AL, Bolzani Vda S, Barreiro EJ. Antinociceptive profile of (-)-spectaline: a piperidine alkaloid from *Cassia leptophylla*. *Planta Medica*, 2003, 69: 795-799.
73. Viegas C, Jr., Bolzani VS, Pimentel LS, Castro NG, Cabral RF, Costa RS, Floyd C, Rocha MS, Young MC, Barreiro EJ, Fraga CA. New selective acetylcholinesterase inhibitors designed from natural piperidine alkaloids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 13: 4184-4190.
74. Jiang H, Luo X, Bai D. Progress in clinical, pharmacological, chemical and structural biological studies of huperzine A: a drug of traditional chinese medicine origin for the treatment of Alzheimer's disease. *Current Medicinal Chemistry*, 2003, 10: 2231-2252.
75. Andrade MT, Lima JA, Pinto AC, Rezende CM, Carvalho MP, Epifanio RA. Indole alkaloids from *Tabernaemontana australis* (Muell. Arg) Miers that inhibit acetylcholinesterase enzyme. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005, 13: 4092-4095.
76. Lee SS, Venkatesham U, Rao CP, Lam SH, Lin JH. Preparation of secolycorines against acetylcholinesterase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, 15: 1034-1043.
77. Khorana N, Markmee S, Ingkaninan K, Ruchirawat S, Kitbunnadaj R, Pullagurla MR. Evaluation of a new lead for acetylcholinesterase inhibition. *Medicinal Chemistry Research*, 2009, 18: 231-241.
78. Ogino T, Yamaguchi T, Sato T, Sasaki H, Sugama K, Okada M, Maruno M. Studies on inhibitory activity against acetylcholinesterase of new bisbenzylisoquinoline alkaloid and its related compounds. *Heterocycles*, 1997, 45: 2253-2260.

79. Kim WG, Cho KM, Lee CK, Yoo ID. Terreulactone A, a novel meroterpenoid with anti-acetylcholinesterase activity from *Aspergillus terreus*. *Tetrahedron Letters*, 2002, 43: 3197-3198.
80. Yoo ID, Cho KM, Lee CK, Kim WG. Isoterreulactone A, a novel meroterpenoid with anti-acetylcholinesterase activity produced by *Aspergillus terreus*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15: 353-356.
81. Zaheer-ul-haq, Wellenzohn B, Liedl KR, Rode BM. Molecular docking studies of natural cholinesterase-inhibiting steroidal alkaloids from *Sarcococca saligna*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2003, 46: 5087-5090.
82. Khalid A, Zaheer-ul-Haq, Anjum S, Khan MR, Atta-ur-Rahman, Choudhary MI. Kinetics and structure-activity relationship studies on pregnane-type steroidal alkaloids that inhibit cholinesterases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2004, 12: 1995-2003.
83. Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, Vigopelfrey C, Mellon A, Ostaszewski BL, Lieberburg I, Koo EH, Schenk D, Teplow DB, Selkoe DJ. Amyloid Beta-Peptide Is Produced by Cultured-Cells during Normal Metabolism. *Nature*, 1992, 359: 322-325.
84. Shoji M, Golde TE, Ghiso J, Cheung TT, Estus S, Shaffer LM, Cai XD, Mckay DM, Tintner R, Frangione B, Younkin SG. Production of the Alzheimer Amyloid-Beta Protein by Normal Proteolytic Processing. *Science*, 1992, 258: 126-129.
85. Schenk DB, Rydel RE, May P, Little S, Panetta J, Lieberburg I, Sinha S. Therapeutic Approaches Related to Amyloid-Beta Peptide and Alzheimers-Disease. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1995, 38: 4141-4154.

86. Lansbury PT. Inhibition of amyloid formation: a strategy to delay the onset of Alzheimer's disease. *Current Opinion in Chemical Biology*, 1997, 1: 260-267.
87. Cao X, Sudhof TC. A transcriptively active complex of APP with Fe65 and histone acetyltransferase Tip60 (vol 293, pg 115, 2001). *Science*, 2001, 293: 1436-1436.
88. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 2002, 297: 353-356.
89. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological Reviews*, 2001, 81: 741-766.
90. Gu L, Guo Z. Alzheimer's Abeta42 and Abeta40 peptides form interlaced amyloid fibrils. *Journal of Neurochemistry*, 2013, 126: 305-311.
91. Lorenzo A, Yankner BA. Beta-amyloid neurotoxicity requires fibril formation and is inhibited by congo red. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994, 91: 12243-12247.
92. Podlisny MB, Walsh DM, Amarante P, Ostaszewski BL, Stimson ER, Maggio JE, Teplow DB, Selkoe DJ. Oligomerization of endogenous and synthetic amyloid beta-protein at nanomolar levels in cell culture and stabilization of monomer by Congo red. *Biochemistry*, 1998, 37: 3602-3611.
93. Tomiyama T, Asano S, Suwa Y, Morita T, Kataoka K, Mori H, Endo N. Rifampicin prevents the aggregation and neurotoxicity of amyloid beta protein in vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1994, 204: 76-83.
94. Tagliavini F, McArthur RA, Canciani B, Giaccone G, Porro M, Bugiani M, Lievens PM, Bugiani O, Peri E, Dall'Ara P, Rocchi M, Poli G, Forloni G, Bandiera T, Varasi M, Suarato A, Cassutti P, Cervini MA, Lansen J, Salmona

- M, Post C. Effectiveness of anthracycline against experimental prion disease in Syrian hamsters. *Science*, 1997, 276: 1119-1122.
95. Findeis MA. Approaches to discovery and characterization of inhibitors of amyloid beta-peptide polymerization. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2000, 1502: 76-84.
96. Howlett DR, Perry AE, Godfrey F, Swatton JE, Jennings KH, Spitzfaden C, Wadsworth H, Wood SJ, Markwell RE. Inhibition of fibril formation in beta-amyloid peptide by a novel series of benzofurans. *Biochemical Journal*, 1999, 340 (Pt 1): 283-289.
97. Findeis MA, Musso GM, Arico-Muendel CC, Benjamin HW, Hundal AM, Lee JJ, Chin J, Kelley M, Wakefield J, Hayward NJ, Molineaux SM. Modified-peptide inhibitors of amyloid beta-peptide polymerization. *Biochemistry*, 1999, 38: 6791-6800.
98. Sato T, Diehl TS, Narayanan S, Funamoto S, Ihara Y, De Strooper B, Steiner H, Haass C, Wolfe MS. Active gamma-secretase complexes contain only one of each component. *Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282: 33985-33993.
99. Wolfe MS, Xia W, Ostaszewski BL, Diehl TS, Kimberly WT, Selkoe DJ. Two transmembrane aspartates in presenilin-1 required for presenilin endoproteolysis and gamma-secretase activity. *Nature*, 1999, 398: 513-517.
100. Li YM, Xu M, Lai MT, Huang Q, Castro JL, DiMuzio-Mower J, Harrison T, Lellis C, Nadin A, Neduelil JG, Register RB, Sardana MK, Shearman MS, Smith AL, Shi XP, Yin KC, Shafer JA, Gardell SJ. Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1. *Nature*, 2000, 405: 689-694.

101. Suzuki N, Cheung TT, Cai XD, Odaka A, Otvos L, Jr., Eckman C, Golde TE, Younkin SG. An increased percentage of long amyloid beta protein secreted by familial amyloid beta protein precursor (beta APP717) mutants. *Science*, 1994, 264: 1336-1340.
102. Scheuner D, Eckman C, Jensen M, Song X, Citron M, Suzuki N, Bird TD, Hardy J, Hutton M, Kukull W, Larson E, Levy-Lahad E, Viitanen M, Peskind E, Poorkaj P, Schellenberg G, Tanzi R, Wasco W, Lannfelt L, Selkoe D, Younkin S. Secreted amyloid beta-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, 1996, 2: 864-870.
103. Kukar T, Murphy MP, Eriksen JL, Sagi SA, Weggen S, Smith TE, Ladd T, Khan MA, Kache R, Beard J, Dodson M, Merit S, Ozols VV, Anastasiadis PZ, Das P, Fauq A, Koo EH, Golde TE. Diverse compounds mimic Alzheimer disease-causing mutations by augmenting Abeta42 production. *Nature Medicine*, 2005, 11: 545-550.
104. Holsinger RMD, McLean CA, Beyreuther K, Masters CL, Evin G. Increased expression of the amyloid precursor beta-secretase in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 2002, 51: 783-786.
105. Yang LB, Lindholm K, Yan RQ, Citron M, Xia WM, Yang XL, Beach T, Sue L, Wong P, Price D, Li R, Shen Y. Elevated beta-secretase expression and enzymatic activity detected in sporadic Alzheimer disease. *Nature Medicine*, 2003, 9: 3-4.

106. Ghosh AK, Brindisi M, Tang J. Developing beta-secretase inhibitors for treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 2012, 120 Suppl 1: 71-83.
107. Li F, Tsien JZ. Memory and the NMDA receptors. *New England Journal of Medicine*, 2009, 361: 302-303.
108. Myhrer T. Adverse psychological impact, glutamatergic dysfunction, and risk factors for Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 1998, 23: 131-139.
109. Gordon-Krajcer W, Salinska E, Lazarewicz JW. N-methyl-d-aspartate receptor-mediated processing of beta-amyloid precursor protein in rat hippocampal slices: in vitro--superfusion study. *Folia Neuropathologica*, 2002, 40: 13-17.
110. Jain KK. Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2000, 9: 1397-1406.
111. Wenk GL, Quack G, Moebius HJ, Danysz W. No interaction of memantine with acetylcholinesterase inhibitors approved for clinical use. *Life Sciences*, 2000, 66: 1079-1083.
112. Kilpatrick GJ, Tilbrook GS. Memantine. Merz. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2002, 3: 798-806.
113. Smith MA, Taneda S, Richey PL, Miyata S, Yan SD, Stern D, Sayre LM, Monnier VM, Perry G. Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994, 91: 5710-5714.
114. Sayre LM, Zelasko DA, Harris PL, Perry G, Salomon RG, Smith MA. 4-Hydroxynonenal-derived advanced lipid peroxidation end products are increased in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 1997, 68: 2092-2097.

115. Smith MA, Richey Harris PL, Sayre LM, Beckman JS, Perry G. Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 1997, 17: 2653-2657.
116. Olanow CW. A radical hypothesis for neurodegeneration. *Trends in Neurosciences*, 1993, 16: 439-444.
117. Mecocci P, MacGarvey U, Beal MF. Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 1994, 36: 747-751.
118. Simonian NA, Hyman BT. Functional Alterations in Alzheimers-Disease - Selective Loss of Mitochondrial-Encoded Cytochrome-Oxidase Messenger-Rna in the Hippocampal-Formation. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1994, 53: 508-512.
119. Nunomura A, Tamaoki T, Tanaka K, Motohashi N, Nakamura M, Hayashi T, Yamaguchi H, Shimohama S, Lee HG, Zhu X, Smith MA, Perry G. Intraneuronal amyloid beta accumulation and oxidative damage to nucleic acids in Alzheimer disease. *Neurobiology of Disease*, 2010, 37: 731-737.
120. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ, Whitehouse PJ, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2001, 56: 1154-1166.
121. Huang M, Xie SS, Jiang N, Lan JS, Kong LY, Wang XB. Multifunctional coumarin derivatives: Monoamine oxidase B (MAO-B) inhibition, anti-beta-amyloid (A beta) aggregation and metal chelation properties against Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25: 508-513.

122. Budimir A. Metal ions, Alzheimer's disease and chelation therapy. *Acta Pharmaceutica*, 2011, 61: 1-14.
123. Faller P. Copper and Zinc Binding to Amyloid-beta: Coordination, Dynamics, Aggregation, Reactivity and Metal-Ion Transfer. *Chembiochem*, 2009, 10: 2837-2845.
124. Atwood CS, Huang X, Khatri A, Scarpa RC, Kim YS, Moir RD, Tanzi RE, Roher AE, Bush AI. Copper catalyzed oxidation of Alzheimer Abeta. *Cellular and Molecular Biology Letters*, 2000, 46: 777-783.
125. Crouch PJ, Barnham KJ, Bush AI, White AR. Therapeutic treatments for Alzheimer's disease based on metal bioavailability. *Drug News & Perspectives*, 2006, 19: 469-474.
126. Zigler JS, Jr., Jernigan HM, Jr., Garland D, Reddy VN. The effects of "oxygen radicals" generated in the medium on lenses in organ culture: inhibition of damage by chelated iron. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1985, 241: 163-172.
127. Mantyh PW, Ghilardi JR, Rogers S, DeMaster E, Allen CJ, Stimson ER, Maggio JE. Aluminum, iron, and zinc ions promote aggregation of physiological concentrations of beta-amyloid peptide. *Journal of Neurochemistry*, 1993, 61: 1171-1174.
128. Ledesma MD, Avila J, Correias I. Isolation of a phosphorylated soluble tau fraction from Alzheimer's disease brain. *Neurobiology of Aging*, 1995, 16: 515-522.
129. Frederickson CJ, Giblin LJ, 3rd, Balaji RV, Masalha R, Frederickson CJ, Zeng Y, Lopez EV, Koh JY, Chorin U, Besser L, Hershfinkel M, Li Y, Thompson RB, Krezel A. Synaptic release of zinc from brain slices: factors governing

- release, imaging, and accurate calculation of concentration. *The Journal of Neuroscience Methods*, 2006, 154: 19-29.
130. Koh JY, Suh SW, Gwag BJ, He YY, Hsu CY, Choi DW. The role of zinc in selective neuronal death after transient global cerebral ischemia. *Science*, 1996, 272: 1013-1016.
 131. Karch CM, Cruchaga C, Goate AM. Alzheimer's Disease Genetics: From the Bench to the Clinic. *Neuron*, 2014, 83: 11-26.
 132. Medway C, Morgan K. Review: The genetics of Alzheimer's disease; putting flesh on the bones. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 2014, 40: 97-105.
 133. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, Cooper NR, Eikelenboom P, Emmerling M, Fiebich BL, Finch CE, Frautschy S, Griffin WS, Hampel H, Hull M, Landreth G, Lue L, Mrazek R, Mackenzie IR, McGeer PL, O'Banion MK, Pachter J, Pasinetti G, Plata-Salamán C, Rogers J, Rydel R, Shen Y, Streit W, Strohmeyer R, Tooyama I, Van Muiswinkel FL, Veerhuis R, Walker D, Webster S, Wegrzyniak B, Wenk G, Wyss-Coray T. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 2000, 21: 383-421.
 134. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nature Medicine*, 2006, 12: 1005-1015.
 135. Dorheim MA, Tracey WR, Pollock JS, Grammas P. Nitric oxide synthase activity is elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1994, 205: 659-665.
 136. Grammas P, O'vase R. Inflammatory factors are elevated in brain microvessels in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 2001, 22: 837-842.

137. Thirumangalakudi L, Samany PG, Owoso A, Wiskar B, Grammas P. Angiogenic proteins are expressed by brain blood vessels in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2006, 10: 111-118.
138. Li M, Shang DS, Zhao WD, Tian L, Li B, Fang WG, Zhu L, Man SM, Chen YH. Amyloid beta interaction with receptor for advanced glycation end products up-regulates brain endothelial CCR5 expression and promotes T cells crossing the blood-brain barrier. *Journal of Immunology*, 2009, 182: 5778-5788.
139. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*, 1996, 47: 425-432.
140. Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology*, 2008, 70: 1672-1677.
141. Pasinetti GM. From epidemiology to therapeutic trials with anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease: the role of NSAIDs and cyclooxygenase in beta-amyloidosis and clinical dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2002, 4: 435-445.
142. Gabriel C, Gabriel S, Grant EH, Grant EH, Halstead BSJ, Mingos DMP. Dielectric parameters relevant to microwave dielectric heating. *Chemical Society Reviews*, 1998, 27: 213-223.
143. Baghurst DG, Mingos DMP. Applications of microwave dielectric heating effects to synthetic problems in chemistry. *Chemical Society Reviews*, 1991, 20: 1-47.
144. Stass DV, Woodward JR, Timmel CR, Hore PJ, McLauchlan KA. Radiofrequency magnetic field effects on chemical reaction yields. *Chemical Physics Letters*, 2000, 329: 15-22.

145. Gedye R, Smith F, Westaway K, Ali H, Baldisera L, Laberge L, Rousell J. The Use of Microwave-Ovens for Rapid Organic-Synthesis. *Tetrahedron Letters*, 1986, 27: 279-282.
146. Giguere RJ, Bray TL, Duncan SM, Majetich G. Application of Commercial Microwave-Ovens to Organic-Synthesis. *Tetrahedron Letters*, 1986, 27: 4945-4948.
147. Kappe CO. Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angewandte Chemie*, 2004, 43: 6250-6284.
148. Varma RS. Solvent-free accelerated organic syntheses using microwaves. *Pure and Applied Chemistry*, 2001, 73: 193-198.
149. Deshayes S, Liagre M, Loupy A, Luche JL, Petit A. Microwave activation in phase transfer catalysis. *Tetrahedron*, 1999, 55: 10851-10870.
150. Kappe CO, Dallinger D. The impact of microwave synthesis on drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2006, 5: 51-63.
151. R. B. Hydrophobic Effects on Simple Organic Reactions in Water. *Accounts of Chemical Research*, 1991, 24: 159-164.
152. Lindstrom UM. Stereoselective organic reactions in water. *Chemical Reviews*, 2002, 102: 2751-2771.
153. Savage PE. Organic Chemical Reactions in Supercritical Water. *Chemical Reviews*, 1999, 99: 603-622.
154. Krammer P, Vogel H. Hydrolysis of esters in subcritical and supercritical water. *Journal of Supercritical Fluids*, 2000, 16: 189-206.
155. Strauss CR. Invited review. A combinatorial approach to the development of environmentally benign organic chemical preparations. *Australian Journal of Chemistry*, 1999, 52: 83-96.

156. Hoffmann J, Nuchter M, Ondruschka B, Wasserscheid P. Ionic liquids and their heating behaviour during microwave irradiation - a state of the art report and challenge to assessment. *Green Chemistry*, 2003, 5: 296-299.
157. Bose AK, Banik BK, Lavlinskaia N, Jayaraman M, Manhas MS. MORE chemistry in a microwave. *Chemtech*, 1997, 27: 18-24.
158. Kappe CO. Synthetic Methods Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. *Angewandte chemie*, 2004, 43: 6250-6284.
159. Andappan MMS, Nilsson P, von Schenck H, Larhed M. Dioxygen-promoted regioselective oxidative Heck arylations of electron-rich olefins with arylboronic acids. *Journal of Organic Chemistry*, 2004, 69: 5212-5218.
160. Kaval N, Dehaen W, Kappe CO, Van der Eycken E. The effect of pressure on microwave-enhanced Diels-Alder reactions. A case study. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2004, 2: 154-156.
161. Ellman GL, Courtney KD, Andres V, Jr., Feather-Stone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 1961, 7: 88-95.
162. Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubeda OJ, Simmons MR, Ambegaokar SS, Chen PP, Kaye R, Glabe CG, Frautschy SA, Cole GM. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280: 5892-5901.
163. Blois MS. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 1958, 181: 1199-1200.
164. Gulcin I, Oktay M, Kufrevioglu OI, Aslan A. Determination of antioxidant activity of lichen *Cetraria islandica* (L) Ach. *Journal of Ethnopharmacology*, 2002, 79: 325-329.

165. Joseph R, Ramanujam B, Acharya A, Khutia A, Rao CP. Experimental and computational studies of selective recognition of Hg²⁺ by amide linked lower rim 1,3-dibenzimidazole derivative of calix[4]arene: species characterization in solution and that in the isolated complex, including the delineation of the nanostructures. *Journal of Organic Chemistry*, 2008, 73: 5745-5758.
166. Huang W, Lv D, Yu H, Sheng R, Kim SC, Wu P, Luo K, Li J, Hu Y. Dual-target-directed 1,3-diphenylurea derivatives: BACE 1 inhibitor and metal chelator against Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010, 18: 5610-5615.

EK-1.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
Adı Soyadı: Mehmet Koca Doğum tarihi: 07.11.1984 Doğum yeri: Erzurum Medeni hali: Evli, 2 çocuk Uyruğu: T.C. Adres: Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilimdalı Tel: 05379814915 Faks: Metin girmek için burayı tıklatın. E-mail: ecz.mehmetkoca@hotmail.com
Eğitim
Lise: Erzurum Anadolu Lisesi (2002) Lisans: Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2008) Yüksek lisans: Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (2009-2011) Doktora: Üniversitesi Fakültesi, ... Anabilim Dalı (2011-2015)
Yabancı Dil Bilgisi
İngilizce: (KPDS 62, Aralık 2010) Almanca: Rusça:
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
.....
İlgi Alanları ve Hobiler
.....

EK-2.ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
Eczacılık Fakültesi Dekanlığı
Etik Alt Kurulu



Sayı : 93722986.12/ 281
Konu: Etik Alt Kurul Kararı

31/03/2015

Sayın Yrd. Doç. Dr. Kadir Özden YERDELEN

İlgi: 25.03.2015 tarih ve 289 sayılı dilekçeniz.

Fakültemiz Etik Alt Kurulunun 31.03.2015 tarihinde almış olduğu 3'nolu kararı ile "5,6-Dimetoksi-1-indanon türevi bazı sekonder amit bileşiklerinin sentezi ve Alzheimer hastalığına karşı in vitro aktivitelerinin araştırılması" başlıklı Doktora öğrenciniz Mehmet KOCA ile beraber yürüteceğiniz tez konusu değiştirilen çalışmanızın etik kurulumuz tarafından kabulüne karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Zühal GÜVENALP
Etik Alt Kurul Başkanı

TOPLANTI TARİHİ: 31.03.2015
TOPLANTI SAYISI: 3

Karar -3- Fakültemiz Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Kadir Özden YERDELEN'in yürütücülüğünde "5,6- Dimetoksi-1-indanon türevi bazı sekonder amit bileşiklerinin sentezi ve Alzheimer hastalığına karşı in vitro aktivitelerinin araştırılması" olarak değiştirilen tez konusunun incelenmesine ilişkin 25.03.2015 tarih ve 289 sayılı yazısı ile ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; tez konusu değiştirilen çalışmanın yürütülmesinin etik kurallarına uygun olduğunun mevcut oybirliği ile kabulüne karar verildi.