

**SİMETRİK OLMAYAN TİYOSÜLFONAT TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE ASETİLKOLİNESTERAZ (AChE) VE BUTİRİLKOLİNESTERAZ
(BChE) ENZİMLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Emine BALKİS

Yüksek Lisans Tezi

Kimya Ana Bilim Dalı

Doç. Dr. Nashia ZİLBEYAZ

AĞRI-2024

(Her hakkı saklıdır.)

T.C.
AĞRI İBRAHİM ÇEÇEN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

EMİNE BALKİS

SİMETRİK OLMAYAN TİYOSÜLFONAT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
ASETİLKOLİNESTERAZ (AChE) VE BUTİRİLKOLİNESTERAZ (BChE)
ENZİMLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ
Yüksek Lisans Tezi

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Nashia ZİLBEYAZ

AĞRI-2024

 AGRI İBRAHİM ÇEÇEN ÜNİVERSİTESİ 2007	TEZ BEYANNAME DİLEKÇESİ	Doküman No	FR-210
		İlk Yayın Tarihi	26.02.2024
		Revizyon Tarihi	
		Revizyon No	00
		Sayfa No	1/1

.../.../....

LİSANÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "SİMETRİK OLMAYAN TİYOSÜLFONAT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ASETİLKOLİNESTERAZ (AChE) VE BUTİRİLKOLİNESTERAZ (BChE) ENZİMLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ " adlı yüksek lisans tezinin bilimsel ve etik kurallara riayet edilerek tarafımdan hazırlandığını taahhüt eder, tezimin basılı ve elektronik nüshalarının Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü arşivlerinde saklanmasına ve tamamının erişime açılmasına izin verdiğimi beyan ederim.

EMİNE BALKİS

HAZIRLAYAN	KONTROL EDEN	ONAYLAYAN



T.C.
AĞRI İBRAHİM ÇEÇEN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



Benzerlik Oranlarına Dair Beynamedir		
Öğrenci Adı Soyadı	EMİNE BALKİS	
Numarası	2162051110	
Ana Bilim Dalı	KİMYA	
Bilim Dalı	BİYOKİMYA	
Programı	TEZLİ YÜKSEK LİSANS	
Danışman Unvanı Adı Soyadı	DOÇ. DR. NASHİA ZİLBEYAZ	
Tez Başlığı	SİMETRİK OLMAYAN TİYOSÜLFONAT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ASETİLKOLİNESTERAZ (AChE) VE BUTİRİLKOLİNESTERAZ (BChE) ENZİMLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ	
Bölümler	Turnitin Sonucu	En Yüksek Değer
Giriş	% 7	% 25
Kuramsal Temeller/Kavramsal Çerçeve	% 3	% 30
Materyal ve Yöntem	% 28	% 30
Araştırma Bulguları	% 12	% 20
Sonuç/Tartışma/Öneri	% 2	% 20
TEZ (GENEL)	% 12	% 25

.../.../...

Yukarıda bilgileri yazılı tez çalışmasının benzerlik oranları Turnitin raporundan alındığı haliyle yazılmış olup tüm bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

İmza

Öğrenci Adı-Soyadı

EMİNE BALKİS

İmza

Danışman Adı-Soyadı

DOÇ. DR. NASHİA ZİLBEYAZ

1) Benzerlik raporunun alınması sırasında “başlıklar, içindekiler, teşekkür, ön söz, dizin, alıntılar, kaynaklar, atıflar, ve 6 kelimededen küçük eşlemeler” kapsam dışı bırakılabilir. “İnternet, Yayınlar ve Öğrenci Ödevleri veri tabanlarından” hiç birisi kesinlikle tarama dışı bırakılmamalıdır.

2) Çalışmanın niteliğine göre ekteki formlardan yalnızca birisi doldurularak Öğrenci Danışmanı ve Öğrencinin kendisi tarafından imzalanacaktır.

3) Tez çalışmasında tabloda belirtilenden daha fazla sayıda bölüm/başlık olması halinde satırlar çoğaltılabilir.

4) Çalışmadaki benzerlik oranlarının tabloda belirtilen en yüksek değerleri aşması halinde bu çalışma Enstitü tarafından değerlendirilmeye alınmaz ve savunma süreci başlatılmaz.

5) Bu beyannameye ek olarak Turnitin Benzerlik Raporu gönderilmelidir.

6) Bu beyanname, tez jüri öneri formu ve savunma öncesi kontrol formu ile birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığına teslim edilecek ve akabinde EBYS üzerinden Müdürlüğümüze gönderilecektir.

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ SİMETRİK OLMAYAN TİYOSÜLFONAT TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ASETİLKOLİNESTERAZ (AChE) VE BUTİRİLKOLİNESTERAZ (BChE) ENZİMLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nashia ZİLBEYAZ

2024, 89 sayfa

Jüri: Prof. Dr. Müslüm KUZU

Jüri: Dr. Öğr. Üyesi Dilan ÖZMEN ÖZGÜN

Bu tezde, simetrik olmayan tiyosülfonat türevleri sentezlenmiş ve bu türevlerin AChE ve BChE enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri incelenmiştir. Tiyosülfonatlar biyokimyasal süreçlerde kritik roller üstlenen bileşikler olup, serbest radikalleri ve reaktif oksijen türlerini nötralize ederek antioksidan özellikler sergilemekte ve bu sayede hücreleri oksidatif strese karşı koruyarak redoks reaksiyonlarına katılan enzimlerin işlevselliğini düzenlemektedir. AChE çeşitli hastalıkların tespiti, teşhisi ve tedavisinde önemli bir moleküler hedef olarak kabul edilmektedir. AChE ve BChE enzimlerini inhibe eden bitki kökenli bileşikler, potansiyel terapötik ajanlar olarak araştırılmaktadır. Özellikle sarımsak gibi organosülfür bileşikleri içeren bitkilerin bu inhibitör özelliklere sahip olabileceği düşünülmektedir. Tiyosülfonat türevlerinin belirli enzimlerin tiyol gruplarının sülfonasyonunu tetikleyebilme yeteneği, AChE inhibisyonuna katkıda bulunabilir. Bu bağlamda simetrik olmayan tiyosülfonat türevlerinin sentezi, kolinesteraz inhibitörlerinin geliştirilmesini kolaylaştırabilir. Bu inhibitörler, Alzheimer hastalığı ve diğer nörolojik bozuklukların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmada potasyum *p*-toluenetiyosülfonat oda sıcaklığında DMF varlığında çeşitli *p*-substitüe benzil halojenlerle reaksiyona sokularak tiyosülfonat türevleri elde edilmiş ve elde edilen bileşikler ¹H-NMR ve ¹³C-NMR kullanılarak karakterize edilmiştir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin inhibitör etkileri IC₅₀ değerleri ve K_i sabitleri hesaplanarak değerlendirilmiştir.

2024, 89 sayfa

Anahtar Sözcükler: Asetilkolinesteraz, Alzheimer Hastalığı, Bütirilkolinesteraz, İnhibisyon, Sülfür, Tiyosülfonat

ABSTRACT
MASTERS DISSERTATION
SYNTHESIS OF UNSYMMETRICAL THIOSULFONATE DERIVATIVES
AND ACETYLCHOLINESTERASE (AChE) AND
BUTYLCHOLINESTERASE (BChE) EXAMINATION OF THE EFFECT ON
ENZYMES

Advisor: Associate Professor Dr. Nashia ZİLBEYAZ
2024, 89 pages

Jury: Professor Dr. Müslüm KUZU

Jury: Assistant Professor Dr. Dilan ÖZMEN ÖZGÜN

In this thesis, unsymmetrical thiosulfonate derivatives were synthesized, and their inhibitory effects on AChE and BChE enzymes were investigated. Thiosulfonates are compounds that play critical roles in biochemical processes, exhibiting antioxidant properties by neutralizing free radicals and reactive oxygen species, thereby protecting cells against oxidative stress and regulating the functionality of enzymes involved in redox reactions. AChE is considered an important molecular target for the detection, diagnosis, and treatment of various diseases. Natural compounds that inhibit AChE and BChE enzymes are being explored as potential therapeutic agents. Notably, plants such as garlic, which are rich in organosulfur compounds, are thought to possess these inhibitory properties. The ability of thiosulfonate derivatives to induce the sulfonation of thiol groups in certain enzymes may contribute to AChE inhibition. In this context, the synthesis of unsymmetrical thiosulfonate derivatives can facilitate the development of cholinesterase inhibitors. These inhibitors play a significant role in the treatment of Alzheimer's disease and other neurological disorders. In this study, potassium *p*-toluenethiosulfonate was reacted with various *p*-substituted benzyl halides in the presence of DMF at room temperature to obtain unsymmetrical thiosulfonate derivatives, which were characterized using ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopy. Furthermore, the inhibitory effects of the synthesized compounds were evaluated, and their IC₅₀ values and K_i constants were calculated and presented.

2024, 89 pages

Keywords: Acetylcholinesterase, Alzheimer's Disease, Butyrylcholinesterase, Inhibition, Sulfur, Thiosulfonate

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bütün ilgisi, bilgisi ve deneyimiyle bana her alanda destek olan, çalışmalarımı tamamlayabilmem için her koşulu sağlayan çok değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Nashia ZİLBEYAZ'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca benden desteğini esirgemeyen Sayın Prof.Dr. Kani ZİLBEYAZ, Sayın Doç.Dr. Aykut ÖZTEKİN ve Sayın Uzman Dyt. Şeyma TAŞBAŞI'na teşekkürü borç bilirim.

Tez savunmamda yer alan saygıdeğer jüri üyeleri Prof. Dr. Müslüm KUZU ve Dr.Öğr. Üyesi Dilan ÖZMEN ÖZGÜN'e teşekkür ederim.

Sadece iş hayatımda amirlik değil, eğitimim için hocalık, hayatımın her alanında abilik, babalık yapıp, her zaman en iyiye, en doğruya, en güzele ulaşmam konusunda yol gösterenim olduğu için çok kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Bünyamin AYGÜN'e teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen Canım Babam, Canım Annem, Canım Kardeşlerim ve Arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Son olarak hayatımın sonuna kadar olacağı gibi uzun laboratuvar çalışmalarım da bile beni sabırla bekleyen, çalışmalarım için teşvik eden, uykusuz sınav gecelerine eşlik eden, bütün stresimi göğsünde yumuşatan biricik eşim Yunus DİNÇER'e teşekkür ederim.

../../2024

Emine BALKİS

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER VE ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
1.1 Kükürt.....	1
1.2. Kükürt Doğal Ürünleri.....	2
1.3 Kükürt Bileşiklerinin Kullanım Alanları.....	8
1.4 Kükürt Bileşiklerinin Biyolojik Aktiviteleri.....	9
1.5. Tiyosülfonatlar.....	10
1.6. Kolinesterazlar.....	11
1.6.1. Kolinesterazların Yapısı ve İşlevleri.....	11
1.6.2. Kolinesterazların Terapötik Önemi.....	12
2. KAYNAK ÖZETLERİ.....	14
2.1 Tiyosülfonatların Sentezi.....	14
2.2 Tiyosülfonat Bileşikleri	20
2.3 Florlu Bileşikler.....	26
2.4. Kolinesterazlar.....	30
2.4.1 Asetilkolinesteraz.....	30
2.4.2 Butirilkolinesteraz.....	32
2.4.3 Kolinesteraz İnhibitörleri ve Tiyosülfonatların Potansiyeli.....	34
2.5 Çalışmanın Amacı	37
3. MATERYAL VE YÖNTEM	38
3.1. Materyal.....	38
3.1.1. Kullanılan kimyasallar	38
3.1.2. Kullanılan cihazlar	38
3.2. Yöntem	38
3.2.1. Tiyosülfonat türevlerinin genel sentezi.....	39
3.3 Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Sonuçları.....	39
3.3.1. Enzim aktivite tayini	42
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	45
4.1. Sentezlenen Bileşiklerin AChE IC ₅₀ Grafikleri.....	55

4.2 Sentezlenen Bileşiklerin BChE IC ₅₀ Grafikleri	59
5. SONUÇ, TARTIŞMA ve ÖNERİLER.....	70
KAYNAKÇA.....	77
ÖZGEÇMİŞ	89



ŞEKİLLER VE ÇİZELGELER DİZİNİ

Şekil 1.1: Kükürt Elementi	1
Şekil 1.2: Organosülfür Bileşikleri	2
Şekil 1.3: Çeşitli bitkilerde bulunan organosülfür bileşikleri.....	3
Şekil 1.4: İlaç olarak kullanılan kükürt içeren bazı doğal ürünler.....	4
Şekil 1.5: Varasin (*) ve sentetik analogları	5
Şekil 1.6: Tiyosulfonatlar	6
Şekil 1.7: Sentetik ajoene türevleri.....	6
Şekil 1.8: Bis-PMB'nin kimyasal yapısı	7
Şekil 1.9: Sentetik diallil disülfür türevleri	7
Şekil 1.10: Zirai alanda kullanılan kükürt bağı içeren bazı doğal ürünler.....	8
Şekil 1.11: Eczacılık alanında kullanılan kükürt bağı içeren bazı ilaçlar	8
Şekil 1.12: Simetrik olmayan sentez için kullanılan kiral ligandlar	9
Şekil 1.13: Kolinestrezların yapısı.....	12
Şekil 2.1: Disülfütlerin oksidasyonu	14
Şekil 2.2: <i>m</i> -CPBA ve H ₂ O ₂ kullanarak tiyosülfonatların sentezi.....	14
Şekil 2.3: Aktif kömür üzerinden tiyosülfonatların sentezi.....	15
Şekil 2.4: NBS kullanılarak tiyosülfonatların sentezi.....	15
Şekil 2.5: CAN ve CH ₃ ReO ₃ kullanılarak tiyosülfonatların sentezi.....	16
Şekil 2.6: H ₂ O ₂ kullanılarak tiyosülfonatların sentezi	16
Şekil 2.7: Tiyoller kullanarak tiyolsülfonat sentezi.....	17
Şekil 2.8: Sülfenil halojenürlerden tiyosülfonatların sentezi.....	17
Şekil 2.9: Sülfonil halojenürler kullanılarak tiyosülfonat sentezi	18
Şekil 2.10: Sülfonil hidrazidlerden simetrik tiyosülfonatların sentezi	18
Şekil 2.11: Alkali metal sülfinatlarla tiyosülfonat sentezi	19
Şekil 2.12: Alkali metal tiyolsülfonatlar kullanılarak tiyolsülfonat sentezi	19
Şekil 2.13: Bazı tiyosülfonat Bileşikleri.....	20
Şekil 2.14: Alkil alkanetiyosülfonatların kimyasal yapısı	21
Şekil 2.15: Kinolin tiyosülfonat türevleri	21
Şekil 2.16: Propil-propan-tiyolsülfonat bileşiği	22
Şekil 2.17: Tiyolsülfonat içeren kinon türevleri	24
Şekil 2.18: CA-4'ün ve tiyosülfonatların kimyasal yapısı	24

Şekil 2.19: <i>S</i> -metil propan tiyosülfonat	25
Şekil 2.20: Tiyosülfonat türevleri	26
Şekil 2.21: Florlu ilaç örnekleri	27
Şekil 2.22: Kanser görüntülemesinde kullanılan florlu ilaçlar	27
Şekil 2.23: Florlu tiyosulfonat türevlerinin triflorometansülfenil klorür ve çinko aril sülfinit dihidrat kullanılarak sentezlenmesi.....	28
Şekil 2.24: Sodyum sülfinit analoglarının elektrofilik triflorometiltiyolasyon reaktifleriyle reaksiyonu.....	29
Şekil 2.25: Anilinlerin DABCO(SO ₂) ₂ ve Billiard-Langlois reaktifi varlığında florlu thiosulfonat türevlerine dönüştürülmesi.....	29
Şekil 2.26: Sülfonil klorürlerden <i>S</i> -triflorometil thiosulfonatların sentezi	29
Şekil 2.27: Takrin'in molekül yapısı	35
Şekil 2.28: Donepezil'in molekül yapısı	35
Şekil 2.29: Rivastigmin'in molekül yapısı	35
Şekil 2.30: Galantamin 'in molekül yapısı	36
Şekil 2.31: Tez kapsamında sentezlenen tiyosülfonat türevleri.....	37
Şekil 3.1: Tiyosülfonat türevlerinin genel sentezi	39
Şekil 4.1: <i>S</i> -2-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın ¹ H-NMR spektrumu.....	45
Şekil 4.2: <i>S</i> -2-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın ¹³ C-NMR spektrumu.....	46
Şekil 4.3: <i>S</i> -2-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın HRMS spektrumu	46
Şekil 4.4: <i>S</i> -3,5-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın ¹ H-NMR spektrumu ...	47
Şekil 4.5: <i>S</i> -3,5-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın ¹³ C-NMR spektrumu	47
Şekil 4.6: <i>S</i> -2,3,4-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın ¹ H-NMR spektrumu	48
Şekil 4.7: <i>S</i> -2,3,4-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın ¹³ C-NMR spektrumu	48
Şekil 4.8: <i>S</i> -2,3,4-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın HRMS spektrumu ...	49
Şekil 4.9: <i>S</i> -2,3,6-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın ¹ H-NMR spektrumu	49
Şekil 4.10: <i>S</i> -2,3,6-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın ¹³ C-NMR spektrumu	50
Şekil 4.11: <i>S</i> -2,3,6-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın HRMS spektrumu..	50
Şekil 4.12: <i>S</i> -3-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın ¹ H-NMR spektrumu.....	51
Şekil 4.13: <i>S</i> -3-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın ¹³ C-NMR spektrumu.....	51
Şekil 4.14: <i>S</i> -3-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın HRMS spektrumu	52

Şekil 4.15: <i>S</i> -4-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın ¹ H-NMR spektrumu.....	52
Şekil 4.16: <i>S</i> -4-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın ¹³ C-NMR spektrumu.....	53
Şekil 4.17: <i>S</i> -4-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat HRMS spektrumu	53
Şekil 4.18: <i>S</i> -benzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın ¹ H-NMR spektrumu.....	54
Şekil 4.19: <i>S</i> -benzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın ¹³ C-NMR spektrumu	54
Şekil 4.20: <i>S</i> -benzil 4-metilbenzensülfonotioat HRMS spektrumu.....	55
Şekil 4.21: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratına bağlı olarak <i>S</i> -2-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (1) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği	55
Şekil 4.22: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratına bağlı olarak <i>S</i> -3,5-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (2) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği	56
Şekil 4.23: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratına bağlı olarak <i>S</i> -2,3,4-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (3) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği	56
Şekil 4.24: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratına bağlı olarak <i>S</i> -2,3,6-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (4) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği	57
Şekil 4.25: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratına bağlı olarak <i>S</i> -3-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (5) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği	57
Şekil 4.26: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratına bağlı olarak <i>S</i> -4-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (6) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği	58
Şekil 4.27: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratına bağlı olarak <i>S</i> -benzil 4-metilbenzensülfonotioat (7) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği	58
Şekil 4.28: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratına bağlı olarak <i>S</i> -2-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (1) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği	59

Şekil 4.29: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratına bağlı olarak <i>S</i> -3,5-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (2) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği	59
Şekil 4.30: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratına bağlı olarak <i>S</i> -2,3,4-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (3) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği	60
Şekil 4.31: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratına bağlı olarak <i>S</i> -2,3,6-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (4) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği	60
Şekil 4.32: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratına bağlı olarak <i>S</i> -3-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (5) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği	61
Şekil 4.33: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratına bağlı olarak <i>S</i> -4-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (6) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği	61
Şekil 4.34: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratına bağlı olarak <i>S</i> -benzil 4-metilbenzensülfonotioat (7) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği	62
Şekil 4.35: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratıyla <i>S</i> -2-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (1) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği	62
Şekil 4.36: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratıyla <i>S</i> -3,5-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (2) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği	63
Şekil 4.37: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratıyla <i>S</i> -2,3,4-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (3) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği	63
Şekil 4.38: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratıyla <i>S</i> -2,3,6-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (4) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği	64
Şekil 4.39: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratıyla <i>S</i> -3-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (5) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği	64
Şekil 4.40: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratıyla <i>S</i> -4-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (6) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği	65
Şekil 4.41: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratıyla <i>S</i> -benzil 4-metilbenzensülfonotioat (7) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği	65

Şekil 4.42: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratıyla <i>S</i> -2-florobenzil 4-metilbensensülfonotioat (1) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği	66
Şekil 4.43: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratıyla <i>S</i> -3,5-triflorobenzil 4-metilbensensülfonotioat (2) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği	66
Şekil 4.44: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratıyla <i>S</i> -2,3,4-triflorobenzil 4-metilbensensülfonotioat (3) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği	67
Şekil 4.45: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratıyla <i>S</i> -2,3,6-triflorobenzil 4-metilbensensülfonotioat (4) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği	67
Şekil 4.46: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratıyla <i>S</i> -3-florobenzil 4-metilbensensülfonotioat (5) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği	68
Şekil 4.47: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratıyla <i>S</i> -4-florobenzil 4-metilbensensülfonotioat (6) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği	68
Şekil 4.48: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratıyla <i>S</i> -benzil 4-metilbensensülfonotioat (7) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği	69
Çizelge 1.1: Kükürt içeren ilaç örnekleri ve biyolojik aktivite türleri.....	10
Çizelge 3.1: AChE'nin aktivite tayin yöntemi.....	43
Çizelge 3.2: BChE'nin aktivite tayin yöntemi.....	44
Çizelge 5.1: Sentezlenen tiyosülfonat (1-7) bileşiklerin AChE için IC_{50} , K_i değerleri ve inhibisyon türü.....	73
Çizelge 5.2: Sentezlenen tiyosülfonat (1-7) bileşiklerin BChE için IC_{50} , K_i değerleri ve inhibisyon türü.....	75

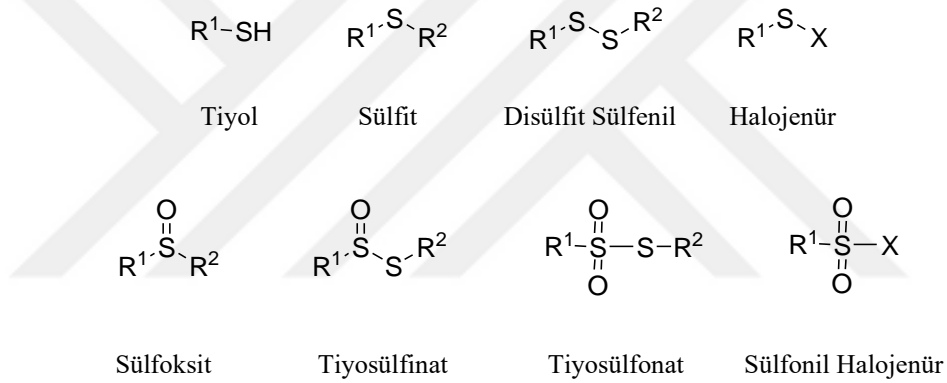
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	Santigrat derece
Δ OD	Optik Dansite Değişimi
AChE	Asetilkolinesteraz Enzimi
AChI	Asetilkolin İyodat
ADP	Adenozin Difosfat
BChE	Bütirilkolinesteraz Enzimi
BChI	Bütirilkolin İyodat
bisPMB	(1,8-(bis-p-methoxyphenyl)-2,3,7-trithiaocta-4-ene-7-oxide)
CA-4	Combretastatin A-4
C-NMR	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
DMF	Dimetilformamid
DTNB	5-Tiyo-2-nitrobenzoik asit
Dk	Dakika
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
Hz	Hertz
IC ₅₀	Mevcut konsantrasyonu yarıya düşüren inhibitör konsantrasyonu
K _i	Enzim inhibitör kompleksinin ayrışma sabiti
<i>m</i> -CPBA	<i>m</i> -Kloroperoksibenzoik asit
M	Molarite
NaH ₂ PO ₄	Sodyum fosfat
NBS	<i>N</i> -bromosüksinimit
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
Ppm	Parçacık başına milyon
S	Sülfür
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
Tris	Trihidroksimetilamino metan
UV	Ultraviyole

1.2. Kükürt Doğal Ürünleri

Kükürt, sülfat, tiyol, tiyoeter, persülfür ve tiyokarboksilat gibi çeşitli oksidasyon durumlarında hem organik hem de inorganik bileşiklerde bulunabilir ve doğal ürünlere dahil edilebilir. İndirgeme yolu boyunca birçok organizma sülfatı alır ve sülfite (S^{2-}) indirger, ardından sistein sentaz kompleksi kullanarak sülfidi sisteine dönüştürür. Sistein daha sonra koenzim A, glutatyon, metiyonin ve S-adenosilmetiyonin gibi diğer organosülfür metabolitlerine dönüştürülebilir ve bu bileşikler doğal ürünler için kükürt kaynağı olarak işlev görür (Chen ve Li, 2023).

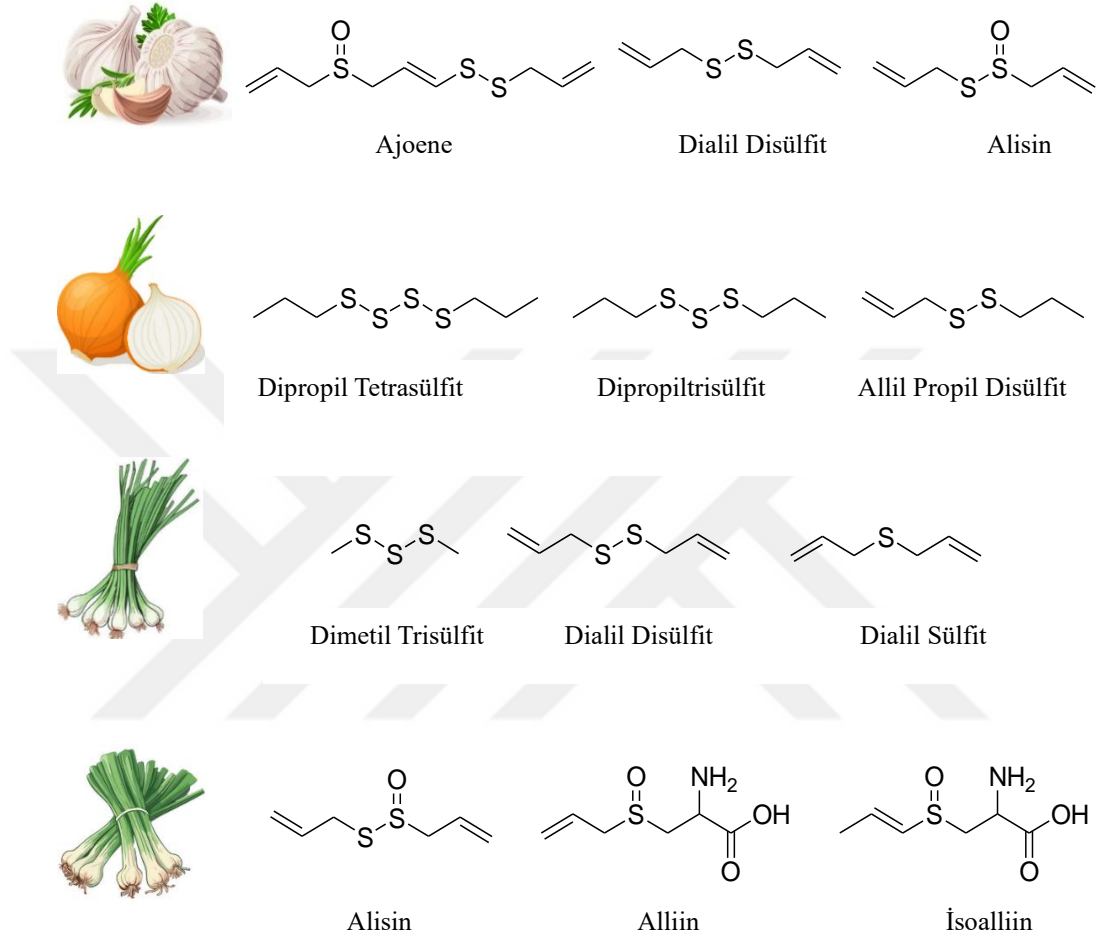
Kükürt içeren bileşikler organosülfür bileşikleri olarak adlandırılır ve sülfidler, disülfidler, trisülfidler, tiyosülfinatlar, tiyosülfonatlar, tiyoller, sülfoksitler, sülfinatlar, sülfenil halojenürler ve tiyoeterleri içeren çeşitli kimyasal sınıflara ayrılır, Şekil 1.2.



Şekil 1.2: Organosülfür Bileşikleri

Organosülfür bileşikleri, bitki bazlı ikincil metabolitler arasında yer alır ve binlerce yıl boyunca terapötik etkinlikleriyle bilinir. Bu bileşikler insan diyetinin önemli bir parçası olup sağlık ve esenliğe çeşitli katkılarda bulunabilir. Geleneksel tıp ve uygulama sistemlerinde organosülfür bileşiklerinin yararlı özellikleri ve terapötik uygulamaları halk tarafından uzun süre önce keşfedilmiştir. Yapılan klinik deneyler ve hayvan çalışmaları organosülfür bileşiklerinin çeşitli hastalıkları baskılama ve tedavi etme potansiyelini doğrulamıştır, bu süreçte olası mekanizmalar ortaya çıkmıştır. Mevcut kanıtlar organosülfür bileşiklerinin iskelet sağlığını olumlu yönde etkileyebileceğini göstermektedir (Walag ve diğ., 2020; Gambari ve diğ., 2022)

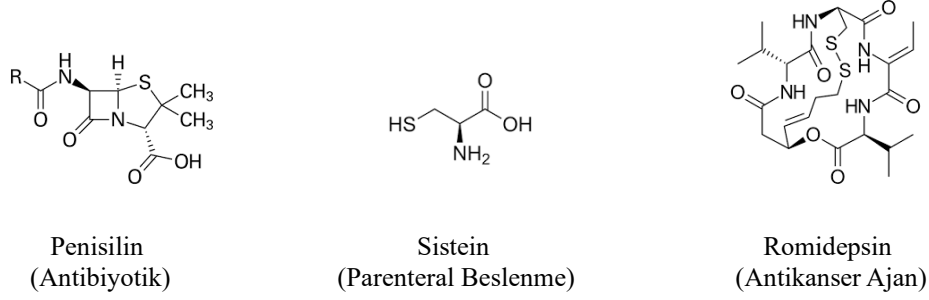
organosülfür bileşikleri içeren bilinen bazı bitkiler sarımsak, soğan, lahana, turp, frenk soğanı, pırasa ve brokolidir, Şekil 1.3.



Şekil 1.3: Çeşitli bitkilerde bulunan organosülfür bileşikleri.

Bu organosülfür bileşikleri bitkilere özgün bir koku kazandıran ve aynı zamanda onlara çeşitli biyolojik işlevler sağlayan aktif maddelerdir. Sarımsak ve pırasada bulunan allisin, antiviral, antimikrobiyal, antifungal, antioksidan ve antiinflamatuvar gibi geniş bir yelpazede biyolojik aktivite göstermektedir. Ayrıca, sarımsak ve frenk soğanında bulunan dialil disülfidin, güçlü bir anti-inflamatuvar, antioksidan ve antikanser ajanı olduğu belirlenmiştir (Song ve diğ., 2021; Stellenboom, 2008).

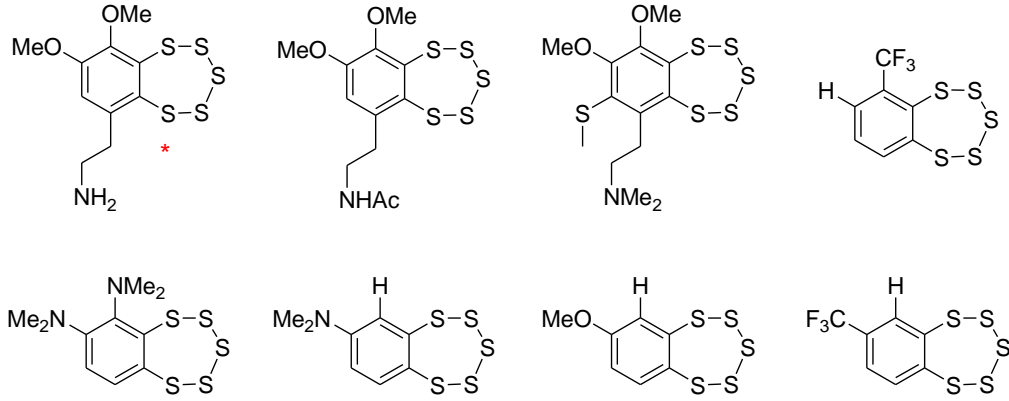
Kükürt içeren birçok doğal ürün ilaç olarak kullanılmaktadır ve ilaç keşfinde önemli bir rol oynamıştır. Bazı örnekleri Şekil 1.4'te verilmiştir.



Şekil 1.4: İlaç olarak kullanılan kükürt içeren bazı doğal ürünler.

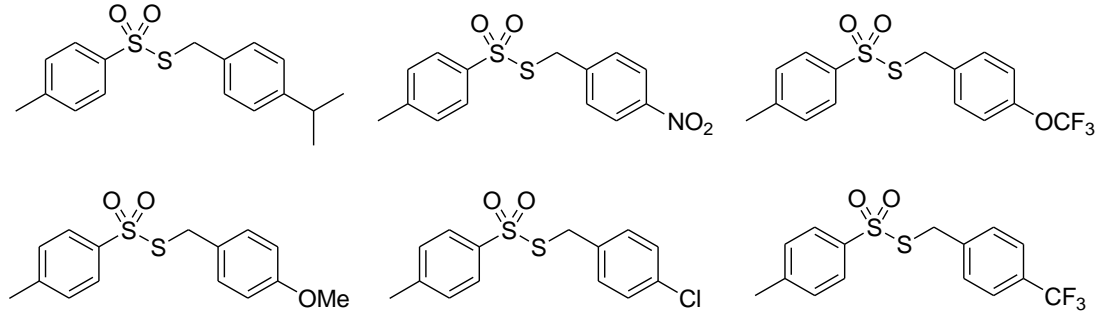
Doğal ürünler, gelecekte potansiyel ilaç adayları olarak keşfedilebilecek daha etkili bileşiklerin araştırılması için sıkça incelenmektedir. Modifiye edilmiş sülfür içeren doğal ürünlere birkaç örnek şunlardır:

Varasin (Şekil 1.5), deniz *Ascidacea* türü Polycitor'da keşfedilen bisiklik bir organosülfür bileşiğidir. Bu bileşik DNA ile etkileşime geçebilen alışılmadık bir pentatiopin halkasına sahiptir. Varasin ve sentetik analogları, antimikrobiyal ve antitümör özellikleri açısından araştırılmıştır. Varasin, *C.albicans* ve *Bacillus subtilis*'e karşı güçlü antifungal ve antibakteriyel aktivite göstermiştir. Khomenko ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar sonucunda, varasin türevlerinin özellikle Gram-pozitif bakteriler ve çeşitli mantar türlerine karşı yüksek biyolojik aktivite sergilediği belirlenmiştir. Bazı türevleri, referans ilaçlara göre daha etkili bulunmuş, hemolitik aktivite göstermemiş ve düşük sitotoksisiteye sahip oldukları belirlenmiştir. Özellikle *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Moleküler analizler, bakteriyel DNA ligazın bu türevlerin antibakteriyel etkilerinde potansiyel bir hedef olabileceğini göstermektedir (Khomenko ve diğ., 2019).



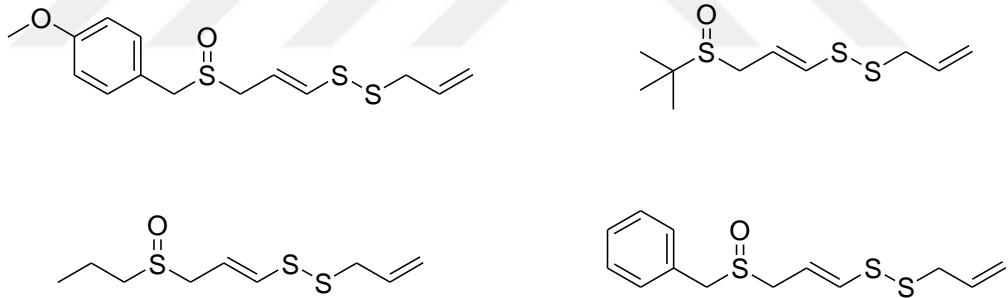
Şekil 1.5: Varasin (*) ve sentetik analogları

Tiyolsülfonatlar, ilk olarak sarımsakta bulunan organosülfür bileşikleri arasında önemli bir sınıfa aittir. Bu bileşikler sahip oldukları stabil yapı ve biyolojik aktivitelerle dikkat çekmektedir. Özellikle tiyolsülfonat türevleri üzerinde yapılan çalışmalar, bu bileşiklerin antikanser, antibakteryal, antiparazitik ve antifungal özelliklere sahip olduklarını göstermiştir (Shiwei, Y. ve diğ., 2022). Son yıllarda tiyolsülfonatların Alzheimer hastalığı ile ilişkili AChE ve BChE enzimlerinin inhibisyon potansiyelleride araştırılmıştır. Zilbeyaz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tiyolsülfonatların sentetik analogları (Şekil 1.6) sentezlenmiş ve bu bileşiklerin AChE ve BChE enzimleri için nanomolar seviyede IC_{50} ve K_i değerlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Hem AChE hem de BChE enzimlerini etkin bir şekilde inhibe eden bu sentetik analoglar, moleküler modelleme çalışmaları ile de desteklenmiş ve AChE'nin aktif bölgesindeki amino asitlerle güçlü etkileşimler gösterdikleri ortaya koyulmuştur. Bu bulgular, tiyolsülfonat türevlerinin Alzheimer tedavisinde potansiyel terapötik adaylar olabileceğini göstermektedir. Özellikle, *S*-4-isopropylbenzyl 4-methylbenzenesulfonat bileşiği, AChE'yi en etkili şekilde inhibe eden bileşik olarak öne çıkmış ve IC_{50} değeri 11.9 nM olarak belirlenmiştir, ayrıca asetilkolinesteraz üzerindeki inhibitör etkinlik açısından referans ilaç Rivastigmin'den ($IC_{50} = 60,0$ nM) yaklaşık beş kat daha güçlü bir performans sergileyerek, belirgin şekilde daha düşük bir IC_{50} değeri (11,9 nM) elde edilmiştir (Zilbeyaz ve diğ., 2021).



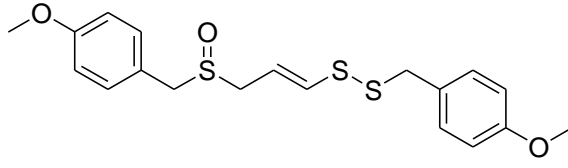
Şekil 1.6: Tiyosulfonatlar (Zilbeyaz ve diğ., 2021).

Ajoene türevleri, sarımsaktan elde edilen organosülfür bileşikleri arasında önemli bir sınıfı oluşturur ve özellikle antikanser etkileri ile dikkat çeker. Kaschula ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, sentetik olarak elde edilen ajoene analoglarının (Şekil 1.7) çeşitli kanser hücre hatları üzerindeki antiproliferatif etkileri incelenmiştir (Kaschula ve diğ., 2012).



Şekil 1.7: Sentetik ajoene türevleri

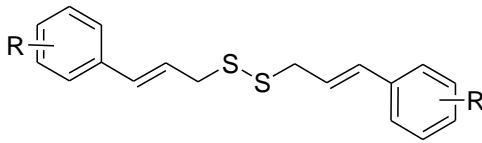
Çalışmada, bu analogların kanser hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiği ve kanser hücrelerinin ölümüne yol açtığı gösterilmiştir. Özellikle *p*-metoksibenzil (Şekil 1.8) gruplarına sahip bir ajoene analogu (bisPMB) üzerinde yapılan testler, bu bileşiğin *Z*-ajoene'ye kıyasla kanser hücrelerinde 12 kata kadar daha güçlü bir inhibisyon etkisi gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, sentetik ajoene analoglarının kanser tedavisinde umut vaat eden terapötik adaylar olabileceğini göstermektedir (Kaschula ve diğ., 2012).



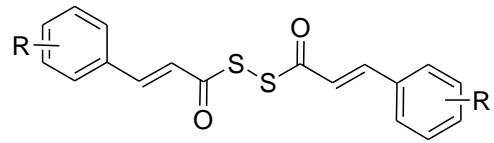
Şekil 1.8: BisPMB'nin kimyasal yapısı

Stellenboom (2019) çalışmasında, ajoene'nin sentetik bir analogu olan BisPMB'nin (Şekil 1.8) nörodejeneratif hastalıklarla mücadelede umut vadeden inhibitör etkileri incelenmiştir. Araştırmada, BisPMB'nin asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesteraz (BuChE) enzimleri üzerindeki inhibisyon potansiyeli değerlendirilmiş, özellikle AChE üzerinde güçlü bir inhibisyon etkisi gösterdiği tespit edilmiştir. Elde edilen bu bulgular, BisPMB'nin Alzheimer gibi hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek potansiyel terapötik bir ajan olabileceğini göstermektedir (Stellenboom, 2019).

Diallil disülfürler (Şekil 1.9), organosülfürler arasında yer almakta ve Alzheimer hastalığına karşı potansiyel etkilere dikkat çekmektedir. Manral ve arkadaşları tarafından yapılan bir sentetik olarak elde edilen diallil disülfürlerin, AChE ve BChE enzimlerini inhibe etme potansiyelleri araştırılmıştır. Çalışmada, bu iki enzime karşı da belirgin bir inhibitör etki gösterdiği ve bu sayede kollinerjik sinyaller kullanılarak Alzheimer hastalığının patofizyolojik özelliklerine müdahale edilebilir tedavilerin iyileştirilebildiği görülmüştür (Manral ve diğ., 2015).



R = 2-F, 3-F, 3-Cl, 3-Br, 4-OH, 4-Br, 4-OCH₃



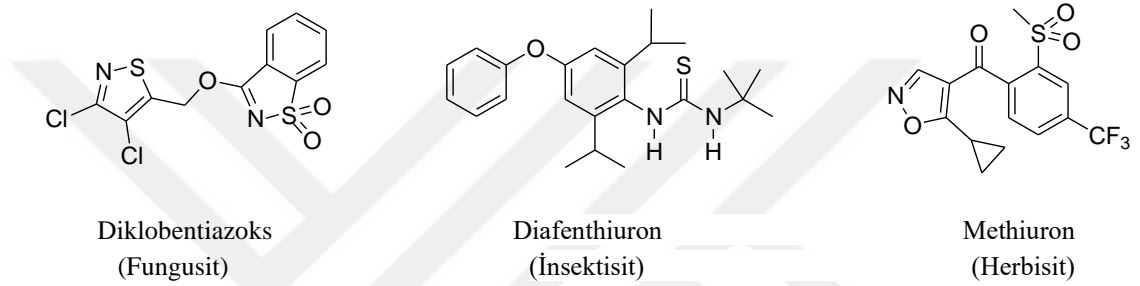
R = 4-F, 4-Cl, 4-Br, 3-Br, 4-OH, 4-OCH₃

Şekil 1.9: Sentetik diallil disülfür türevleri

1.3 Kükürt Bileşiklerinin Kullanım Alanları

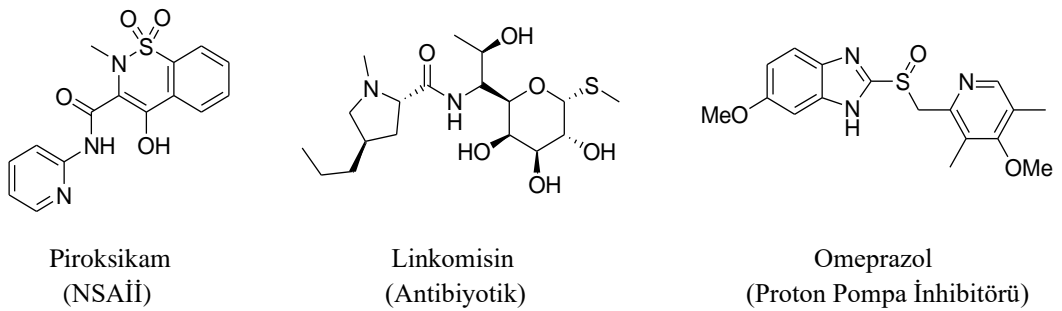
Organosülfür bileşikleri, farmasötik kimya, biyokimya, tarım ve endüstriyel kimya alanlarında büyük önem taşımakta ve kimyasal ile biyolojik süreçlerde kritik roller üstlenmeleri nedeniyle geniş bir ilgi görmektedir. Ayrıca organosülfür bileşikler modern tıbbi kimya araştırmalarında hayati bir rol oynamaktadır.

Tarımsal uygulamalarda organosülfür bileşikleri insektisitler, fungusitler, herbisitler, nematisitler, gübreler ve hayvan diyeti katkı maddeleri olarak geniş bir kullanım alanına sahiptir, Şekil 1.10.



Şekil 1.10: Zirai alanda kullanılan kükürt bağı içeren bazı doğal ürünler

Kükürt, organik ve farmasötik kimyada küçük molekülü ilaçlarda bulunan en yaygın heteroatomlardan biridir. Kükürt, ilaç tasarımında sülfidler, tiyoller, sülfoksitler, sülfonlar, sülfonamidler, sülfonatlar gibi çeşitli fonksiyonel gruplar aracılığıyla kullanılır ve 2020'deki en iyi 200 küçük molekülü ilacın yaklaşık %25'inin yapısında bulunur, Şekil 1.11 (Hill ve diğ., 2023; Mustafa ve Winum, 2022).



Şekil 1.11: Eczacılık alanında kullanılan kükürt bağı içeren bazı ilaçlar

Günümüzde kullanılan küçük moleküllü farmasötiklerin yaklaşık dörtte biri organosülfür bileşikleridir. Organosülfür bileşikleri, tedavide önemli bir rol oynar ve her yıl Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan veya klinik çalışmalara giren bileşiklerin önemli bir kısmını oluşturur (Mustafa ve Winum, 2022; Esin ve diğ., 2020; Belakhov ve diğ., 2022; Arisawa ve Yamaguchi, 2020).

Organosülfür bileşikleri ayrıca organik dönüşümlerde ve sentetik uygulamalarda da sıklıkla kullanılır. Şekil 1.12'deki organosülfür bileşikleri simetrik olmayan sentez için kullanılan kiral ligandlardır.

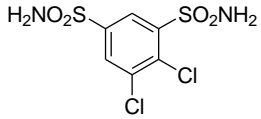
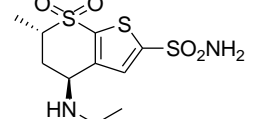
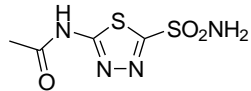
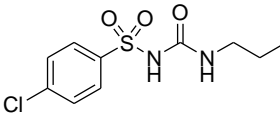
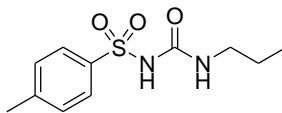
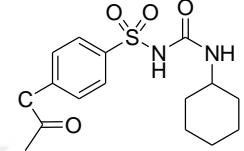
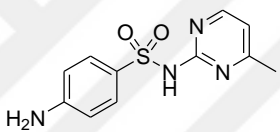
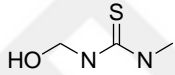
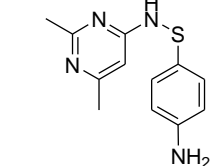
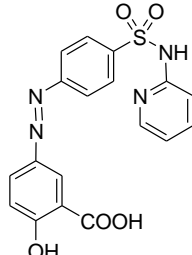
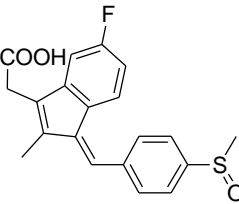
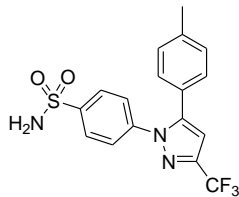


Şekil 1.12: Simetrik olmayan sentez için kullanılan kiral ligandlar

1.4 Kükürt Bileşiklerinin Biyolojik Aktiviteleri

Kükürt, çeşitli ilaçlarda ve analoglarda temel bir element olarak önemli bir role sahiptir ve hastalık tedavisinde geniş bir kapsamı temsil eder. Oksidasyon durumları -2 ile +6 arasında değişen çeşitli fonksiyonel gruplarda yer alarak geniş bir terapötik uygulama spektrumu sunar. Kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok sağlık sorununa karşı terapötik potansiyelleri vardır. Dolayısıyla organosülfürler doğal olarak sağlığı destekleyen ve çeşitli hastalıklarla mücadeleye yardımcı olan önemli bileşikler arasında yer alır. Çizelge 1.1'de kükürt içeren çeşitli ilaçlara ve biyolojik aktivitelerine dair birkaç örnek gösterilmiştir.

Çizelge 1.1: Kükürt içeren ilaç örnekleri ve biyolojik aktivite türleri

Biyolojik Aktivite Türleri	Kükürt İçeren İlaç Örnekleri		
Karbonik Anhidraz İnhibitörleri	 <p>Dichlofenamide</p>	 <p>Dorzolamide</p>	 <p>Acetazolamide</p>
Antidiyabetik	 <p>Chlorpropamide</p>	 <p>Tolbutamide</p>	 <p>Acetohexamamide</p>
Antibakteriyal	 <p>Sulfamerazine</p>	 <p>Noxytiolin</p>	 <p>Sulfisomidin</p>
Antiinflamatuvar	 <p>Sulfasalazine</p>	 <p>Sulindac</p>	 <p>Celecoxib</p>

1.5. Tiyosülfonatlar

Tiyosülfonatlar ($R^1SO_2-SR^2$) ilk olarak 1840 yılında Weidmann ve Lowig tarafından tanımlanmış, ancak 1949'da Small'un antimikrobiyal aktivitelerini keşfetmesiyle bu bileşik sınıfına olan ilgi artmıştır (Small, ve diğ., 1949).

Sülfonotiyoatlar ya da tiyosülfonik asidin *S*-esterleri olarak bilinen tiyosülfonatlar, özel bir disülfid sınıfını oluşturur. Bu bileşiklerde, bir kükürt atomu

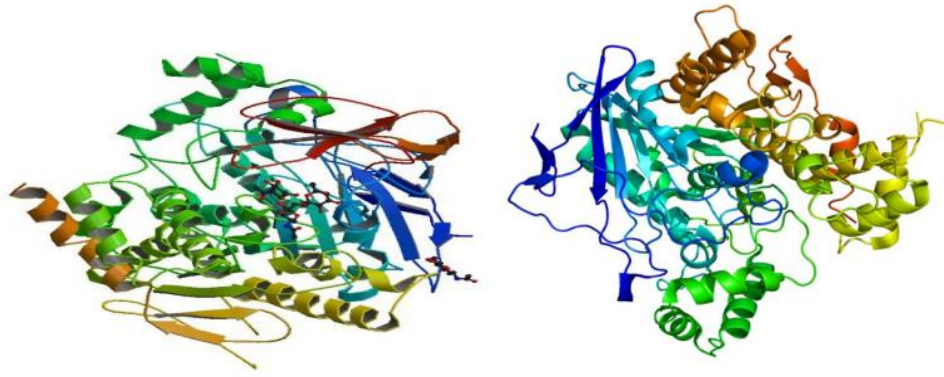
+II oksidasyon durumunda bir sülfenil grubu (SR^2), diğer kükürt atomu ise +VI oksidasyon durumunda bir sülfonil grubu (R^1SO_2) taşır. S-S bağındaki polarizasyon, tiyosülfonatların disülfidlere (R-S-S-R) göre daha reaktif olmasını sağlarken, sülfenil halojenürlere (R-S-X) göre daha kararlı kalmalarına olanak tanır (Mampuyts ve diğ., 2020). Bu yapı, hem nükleofiller hem de elektrofillerle reaksiyon vermelerini sağlar.

Reaksiyon koşullarına bağlı olarak tiyosülfonatlar, hem sülfenilleici hem de sülfonilleici reaktanlar olarak işlev görebilir. Termoliz veya fotoliz altında S-S bağının homolitik kırılmasıyla sülfenil ve sülfonil radikalleri oluşur. Bu radikal aracılı reaksiyonlar, tiyosülfonatları sentetik kimyada güçlü ve çok yönlü reaktanlar haline getirir. Aynı zamanda nükleofiller ve elektrofiller ile iyonik reaksiyonlara katılabilmeleri, sentetik uygulamalardaki esnekliklerini artırır (Mampuyts ve diğ., 2020; Sancineto ve diğ., 2023). Tiyosülfonatlar, alkenler, alkinler, karbonil bileşikleri ve alkilhalojenürlerle reaksiyona girerek C-S bağları oluşturmada önemli bir rol oynar (Chen ve diğ., 2024).

1.6. Kolinesterazlar

1.6.1. Kolinesterazların Yapısı ve İşlevleri

Kolinesterazlar, substrata özgüllükleri, çeşitli dokulardaki dağılımları ve inhibitörlere karşı duyarlılıkları açısından iki ana gruba ayrılmaktadır: asetilkoliesteraz enzimi (AChE) ve bütirikoliesteraz enzimi (BChE), Şekil 1.13. (Bakr, 2020). AChE literatürde sıklıkla gerçek kolinesteraz, eritrosit kolinesteraz veya kan kolinesteraz olarak anılırken, BChE ise psödokolinesteraz, spesifik olmayan kolinesteraz veya asilkolin asilhidrolaz gibi farklı adlarla tanımlanmaktadır. Bu terminoloji, enzimlerin fonksiyonel farklılıklarını ve biyokimyasal özelliklerini yansıtmaktadır. AChE, sinir iletiminde merkezi bir rol oynarken, BChE daha çok bazı farmakolojik bileşiklerin ve bitkisel metabolitlerin detoksifikasyonunda görev almaktadır ve belirgin bir biyolojik rolü bulunmamaktadır. Bu nedenlerle hem AChE hem de BChE, çeşitli patolojik durumların biyokimyasal belirteçleri olarak değerlendirilmektedir (Pohanka, 2020). Bu iki enzim arasındaki farklar, sinir sistemi üzerinde farklı işlevler üstlenmelerine ek olarak, potansiyel terapötik müdahalelere karşı verdikleri yanıtların da değişiklik gösterebileceğini işaret eder.



Asetilkolinesteraz enzimi

Bütirilkolinesteraz enzimi

Şekil 1.13: Kolinesterazların yapısı

1.6.2. Kolinesterazların Terapötik Önemi

Kolinesterazlar, hem nörotransmisyonun düzenlenmesinde hem de metabolik süreçlerin kontrolünde kritik öneme sahip enzimlerdir. Bu enzimlerin yapısal ve işlevsel farklarını anlamak, hastalıklara yönelik terapötik stratejilerin geliştirilmesinde belirleyici rol oynar.

Kolinesterazlar, farmakoloji ve toksikolojide giderek daha önemli bir hedef haline gelmiştir. Özellikle Alzheimer hastalığına yönelik araştırmalarda kolinesterazlar üzerinde durulmakta ve kolinesteraz inhibitörleri mevcut tedavi stratejilerinde kullanılmaktadır (Pohanka, 2020). Alzheimer hastalığının semptomatik tedavisinde kolinerjik nörotransmisyonun artırılması temel bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Hipokampal bölgede asetilkolin salınımını artıran moleküller, asetilkolin reseptörlerini aktive eden agonistler ve AChE inhibitörleri, Alzheimer hastalığının semptomlarını hafifletmek için kullanılan temel bileşenlerdir (Marucci ve diğ., 2021).

Ancak, kolinesteraz inhibitörlerinin kullanımında karşılaşılan yan etkiler, bu tedavi yaklaşımının daha güvenli ve etkili hale getirilmesi için yeni araştırmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklar, kolinerjik sistemin işleyişindeki bozukluklarla doğrudan ilişkilidir. Bu bağlamda, AChE ve BChE'nin aktivite değişikliklerini anlamak, hastalığın ilerleyişi hakkında önemli bilgiler sunar.

Alzheimer hastalarının beyin dokularında yapılan araştırmalar, AChE'nin BChE'den daha fazla bulunduğunu göstermektedir. Ancak hastalığın ilerlemesiyle birlikte AChE aktivitesi azalmakta, buna karşın BChE aktivitesi artmaktadır. Bu bulgu, Alzheimer hastalığının tedavisinde yalnızca AChE'ye odaklanan yaklaşımların yetersiz kaldığını ve BChE'nin de dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır (de Almeida ve diğ., 2023). Günümüzde Alzheimer dışı demanslar, Huntington hastalığı ve multiple skleroz gibi nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde de kolinesteraz inhibitörleri kullanılmaktadır (de Almeida ve diğ., 2023). Bu nedenle, Alzheimer tedavisinde AChE'nin yanı sıra BChE'nin de inhibitörlerinin dikkate alınması, daha kapsamlı ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

Kolinesteraz inhibitörleri, bilişsel fonksiyonların korunmasında büyük bir potansiyel taşısa da, bu inhibitörlerin yan etkileri klinik kullanımını sınırlamaktadır. Ancak mevcut kolinesteraz inhibitörlerinin sıklıkla yan etkilere yol açtığı gözlemlenmektedir. Bu yan etkiler arasında kilo kaybı, anoreksi, gastrointestinal rahatsızlıklar ve bradikardi gibi durumlar bulunmaktadır. Özellikle yaşlı popülasyonda bu yan etkiler, mortalite riskini artırmaktadır (Ahmed ve diğ., 2021). Bu nedenle, daha güvenli ve etkili kolinesteraz inhibitörlerinin geliştirilmesine yönelik acil bir ihtiyaç söz konusudur.

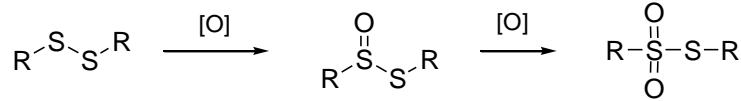
Bu sorunlar, yeni nesil inhibitörlerin geliştirilmesine yönelik çalışmaların hızlandırılmasını ve yan etkilerin en aza indirgenmesine yönelik stratejilerin ön plana çıkmasını gerektirmektedir.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Tiyosülfonatların Sentezi

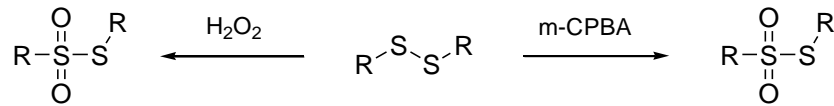
Tiyosülfonatların sentezi için birçok farklı yöntem bildirilmiştir. Simetrik tiyosülfonatlar, tiyollerin oksidatif dimerizasyonu, disülfidlerin oksidasyonu, sülfonil klorürlerin indirgenmesi veya sülfonil hidrazinlerin ayrışması gibi yöntemlerle sentezlenebilir. Bu yöntemler pratik ve yaygın olarak kullanılmaktadır (Strehl ve Hilt, 2022). Simetrik olmayan tiyosülfonatların sentezi daha karmaşık olabilir. Bu tür tiyosülfonatlar, sodyum sülfinatlar, tiyoller veya disülfidlerle çapraz bağlanarak elde edilebilir. Ayrıca, metal veya halojen bazlı oksidanlar kullanılarak disülfidler ile sodyum sülfinat arasında reaksiyon gerçekleştirilebilir. Alternatif olarak, tiyollerin sülfonil hidrazinlerle veya sülfonil halojenürlerle nükleofilik ikame reaksiyonu stratejileri de kullanılabilir (Yadav ve diğ., 2022; Strehl ve Hilt, 2022).

Tiyosülfonatların sentezinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biri, disülfidlerin doğrudan oksidasyonudur, Şekil 2.1 (Freeman ve diğ., 1981; Freeman ve Angeletakis, 1985; Chau ve Kice, 1976). Bu yöntemle hem simetrik hem de asimetrik tiyosülfonatların sentezine olanak tanınırken, aynı zamanda ilgili tiyosülfinatların da elde edilmesi mümkündür.



Şekil 2.1: Disülfidlerin oksidasyonu

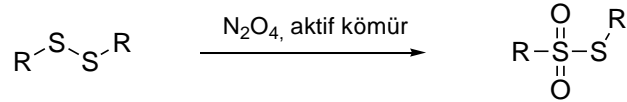
Disülfidlerin oksidasyonu *m*-kloroperoksibenzoik asit (*m*-CPBA) (Freeman ve diğ., 1983; Bhattacharya ve diğ., 1978) veya hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi perasitler (Meier ve Menzel, 1972) en yaygın kullanılan oksijen kaynağıdır, Şekil 2.2.



Şekil 2.2: *m*-CPBA ve H₂O₂ kullanarak tiyosülfonatların sentezi

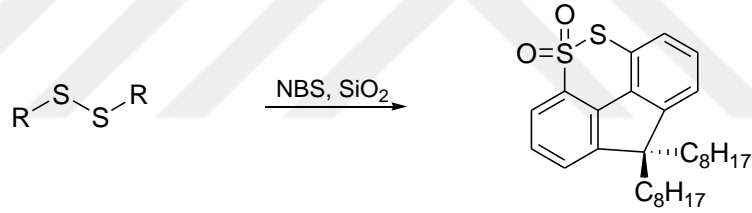
Çeşitli araştırma grupları tarafından bildirilen diğer oksidanlar arasında [bis(trifloroasetoksi)iyodo] benzen, *N*-bromosüksinimid SelectFluor™ sodyum metaperiodat, Oxone® ve gaz halindeki dinitrojen tetroksit yer almaktadır (Xia ve Chen, 1997; Takata ve diğ., 1981). Aşağıda konuyla ilgili bazı sunulmuştur.

Iranpoor ve arkadaşlar 2004 yılında nitrojen tetroksit ve aktif kömür kullanarak disülfidlerden tiyosülfonatlar sentezlenmiş, Şekil 2.3 (Iranpoor ve diğ., 2004).



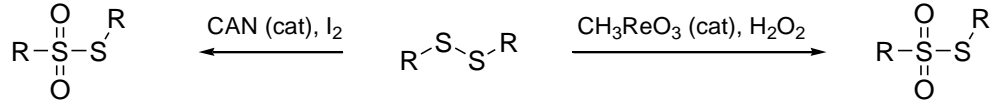
Şekil 2.3: Aktif kömür üzerinden tiyosülfonatların sentezi

Bonifácio ve arkadaşları *N*-bromosüksinimit (NBS) varlığında uygun bir disülfidten çıkarak tiyosülfonat köprülü 9,9-di-*n*-oktilflorene türevini oksidasyon yoluyla elde etmişlerdir, Şekil 2.4 (Bonifácio ve diğ., 2010).



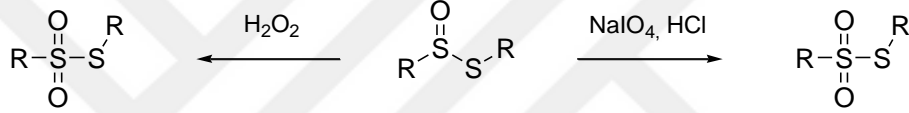
Şekil 2.4: NBS kullanılarak tiyosülfonatların sentezi

Çoğu durumda tehlikeli reaksiyon koşulları, düşük tiyosülfonat verimleri ve tiyosülfonatın ana ürün olarak elde edilmesi bu yöntemleri elverişsiz hale getirmiştir. Tiyosülfonatları ana ürün olarak elde etme girişiminde birçok grup, tiyosülfinat ürünü üzerinde daha iyi tiyosülfonat verimleri ve seçicilik için oksidana katalizörler eklemiştir. Yıllar boyunca kullanılan katalizörler arasında metiltrioksohenyum, serik amonyum nitrat (iyot varlığında), oksotriklorobis(trifenilfosfin)renyum, 9,10-disiyanoantrasen ve siklik selinat esteri bulunur, Şekil 2.5 (Wang ve Espenson, 2000; Cai ve diğ., 2010; Natarajan, 2015; McNeil ve diğ., 2015). Ancak çoğu durumda tiyosülfinat hala elde edilen ana ürün olup, sert reaksiyon koşulları uygulanmıştır.



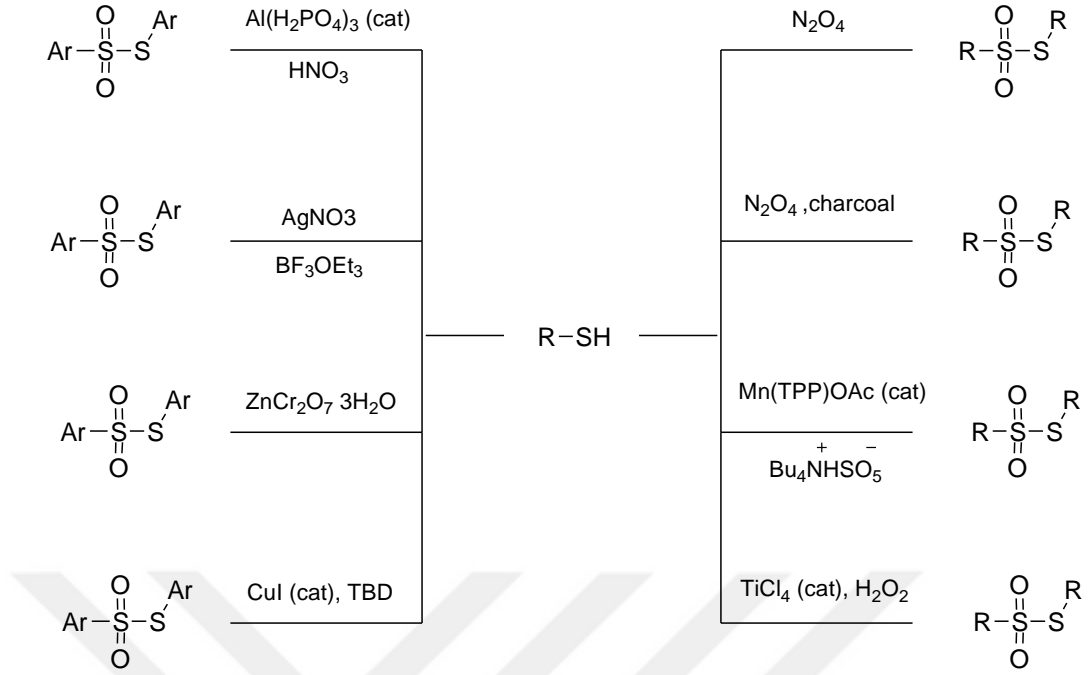
Şekil 2.5: CAN ve CH₃ReO₃ kullanılarak tiyosülfonatların sentezi

Hem simetrik hem de asimetrik tiyosülfonatların hazırlanması için başka bir yöntem, tiyosülfonatların oksidasyonunu içerir, Şekil 2.6. Oksidanlar arasında asetik asitte hidrojen peroksit ve sulu ortamda sodyum metaperiodat bulunmasıdır (Oae ve Takata, 1980; Oae ve diğ., 1977; Takata ve diğ., 1978). Bu yöntem tiyosülfonatların kolaylıkla temin edilebilmesi durumunda avantajlıdır.



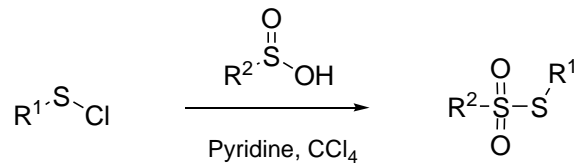
Şekil 2.6: H₂O₂ kullanılarak tiyosülfonatların sentezi

Tiyosülfonatların sentezi için tiyollerin kullanılması da birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir, ancak bu yöntem yalnızca simetrik tiyosülfonatlar üretir ve genellikle sorunlu ve tehlikelidir, Şekil 2.7 (Mampuy ve diğ., 2020).



Şekil 2.7: Tiyoller kullanarak tiyolsülfonat sentezi

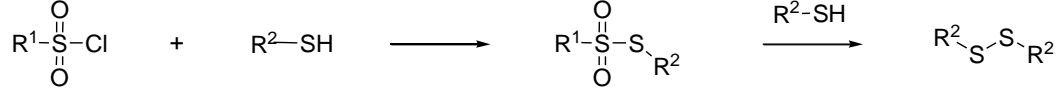
Sülfenil halojenürlerden tiyosülfonatların sentezlenmesi birçok araştırma grubu tarafından bildirilmiştir, Şekil 2.8. İlk rapor, tiyosülfonatlar elde etmek için sülfenil klorürler ve sülfinik asitler kullanan Stirling tarafından yayınlanmıştır (Stirling, 1957). Tiyosülfonatlar yüksek verimlerde elde edilmiş, ancak oldukça tehlikeli reaktifler kullanılmıştır. Strateji, simetrik ve asimetrik tiyosülfonatlar hazırlamak için kullanılabilir.



Şekil 2.8: Sülfenil halojenürlerden tiyosülfonatların sentezi

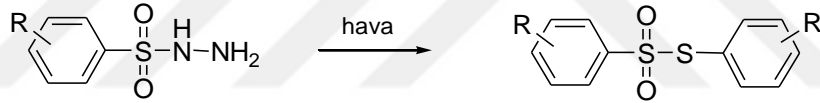
Sülfonil halojenürler kullanılarak tiyosülfonatların (simetrik ve asimetrik) sentezi bir diğer popüler yaklaşımdır. Bu yöntem, sülfonil halojenürlerin tiyollerle reaksiyona sokulmasını içerir, Şekil 2.9 (Mampuyts ve diğ., 2020). Bu reaksiyonun dezavantajı kontrol edilmesinin zor olması ve bunun yerine genellikle karşılık gelen disülfürleri oluşturmasıdır. Birçok grup, oluşan disülfürün verimini azaltmak ve

yöntemi daha çevre dostu hale getirmek için çeşitli reaktifler ve çözücüler denedimiş ancak başarısız olmuşlardır.



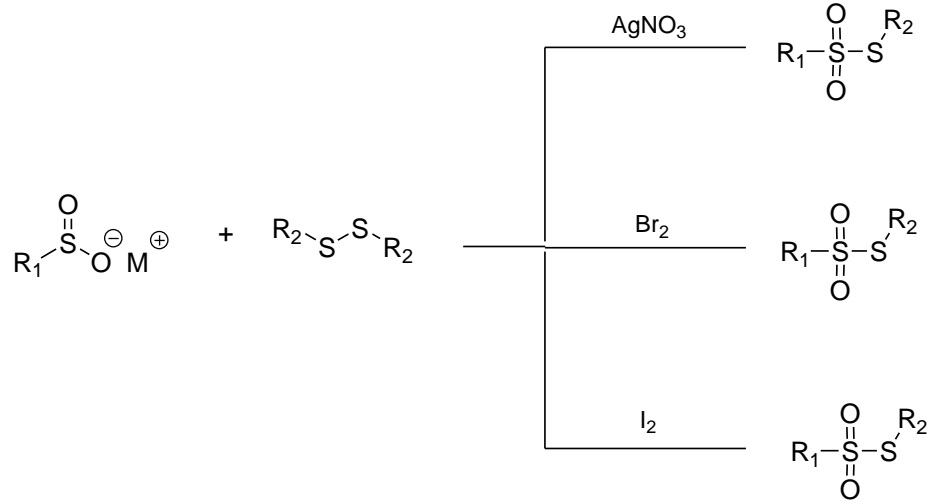
Şekil 2.9: Sülfonil halojenürler kullanılarak tiyosülfonat sentezi

Sülfonil hidrazidler simetrik tiyosülfonatların hazırlanmasında kullanılır. İlk kez 1972'de sunulan çalışma çözücüsüz ortamda gerçekleştirilmiştir Şekil 2.10 (Meier ve Menzel, 1972). Yıllar boyunca etanolde katalitik iyot, *tert*-bütil hidroperoksitli katalitik iyot, potasyum persülfatlı *N*-iyodosüksinimid ve paladyum-zirkonyum oksit fotokatalizörü dahil olmak üzere çeşitli reaktifler kullanılarak reaksiyon rapor edilmiştir (Mampuy ve diğ., 2020).



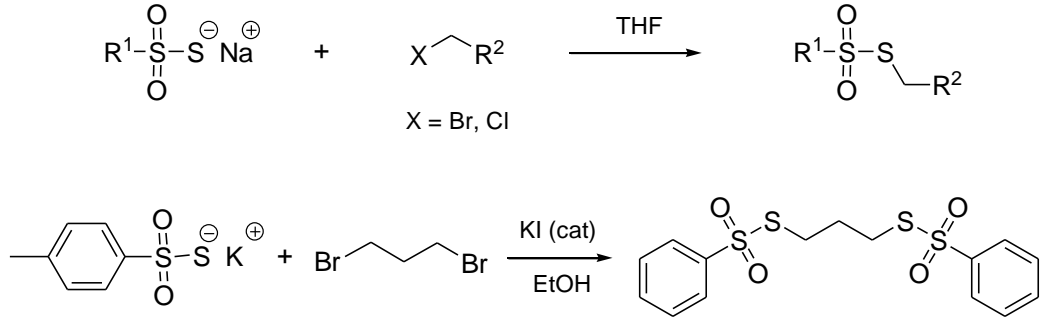
Şekil 2.10: Sülfonil hidrazidlerden simetrik tiyosülfonatların sentezi

Alkali metal sülfınatlarla tiyosülfonatların hazırlanması, hedef bileşiklerin sülfonil kısmı için doğru sayıda oksijen atomunun yerinde olması nedeniyle simetrik olmayan tiyosülfonatlar elde etmek için iyi bir yöntemdir, Şekil 2.11 (Bentley ve diğ., 1972; Fujiki ve diğ., 2002). Ancak dezavantajı sentez için tehlikeli reaktiflerin kullanılmasıdır.



Şekil 2.11: Alkali metal sülfonatlarla tiyosülfonat sentezi

Tiyosülfonatların hazırlanmasına yönelik bir diğer yaklaşım, alkali metal tiyosülfonatların kullanılmasını içerir, ancak bu yöntemler substrat özgüdür, Şekil 2.12 (Sontakke ve diğ., 2015; Takano ve diğ., 1983). Yöntemin en önemli dezavantajı alkali metal tiyosülfonatların ticari olarak kolaylıkla temin edilememesi ve önceden sentezlenmesi gerekesidir.



Şekil 2.12: Alkali metal tiyolsülfonatlar kullanılarak tiyolsülfonat sentezi

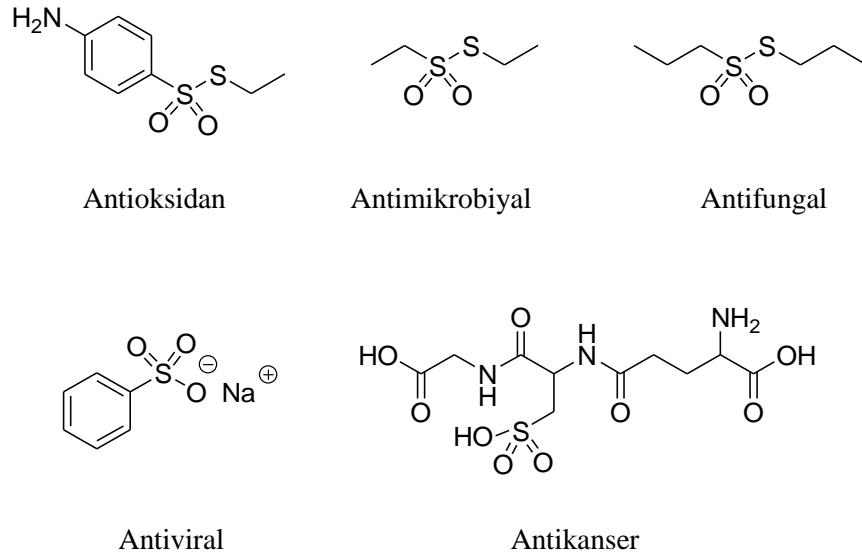
Tiyosülfonatların sentezlenmesinde mevcut yaygın yöntemlerin bazı sınırlamaları bulunmaktadır; toksik reaktanlar, uçucu çözücüler, pahalı katalizörler, halojen reaktifleri, büyük katalizör miktarları, uzun sentez süresi, zayıf özgüllük ve düşük verim gibi. Bu sınırlamalar daha verimli ve çevre dostu reaksiyon sistemlerinin geliştirilmesi için daha fazla araştırma yapılmasını teşvik etmektedir. Tiyosülfat türevlerinin organik sentezde kilit bir sentetik yapı taşı olarak kabul edilmesi,

literatürde geniş bir bilinirlik kazanmıştır. Bu nedenle simetrik veya simetrik olmayan tiyosülfonatların sentezi için orantısız bağlanma reaksiyonu yoluyla yeni yaklaşımlar geliştirmek son derece önemlidir (Lv ve diğ., 2021).

2.2 Tiyosülfonat Bileşikleri

Tiyosülfonatlar biyokimyada önemli bir rol oynar. Metanetiyosülfonat reaktifleri, protein modifikasyonu amaçlı sistein kalıntılarındaki tiyol gruplarıyla hızlı ve seçici şekilde reaksiyona girerek disülfid bağları oluşturur. Bu bağlantı parçaları, membran proteinlerinin takviyesi için önemli bir araç haline gelmiştir. Ayrıca metanetiyosülfonat reaktiflerinin fenobarbital ile kalp neoplazilerine karşı kemopreventif etkiler gösterdiği ve biyolojik antimutajen özellikleri taşıdığı rapor edilmiştir (Galván ve diğ., 2017).

Tiyosülfonatlar, antibakteriyal (Zefirov, ve diğ. 1993), antioksidan (Liubas, ve diğ., 2023), antimikrobiyal (Sotirova, ve diğ. 2010), antifungal (Falcón-Piñero ve diğ., 2021) ve antiviral (Levin ve diğ., 1991) etkileriyle dikkat çekmektedir, Şekil 2.13. Aynı zamanda, kanser tedavisinde kullanılabilirler, Şekil 2.13 (Strehl ve Hilt, 2022).

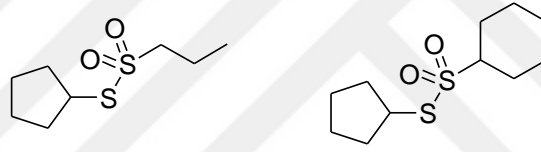


Şekil 2.13: Bazı tiyosülfonat Bileşikleri

Bu bileşikler çeşitli enzimlerin tiyol gruplarını sülfonlayarak enzimlerin inhibisyonunu sağlar, bu da onları potansiyel farmakolojik ajanlar haline getirir (Sancineto ve diğ., 2023). Tiyosülfonatlar, güçlü elektrofilik reaktanlar olarak kabul edilmelerine rağmen, sentetik kimya topluluğu tarafından hala az bilinen bileşiklerdir (Kalaramna ve Goswami, 2021).

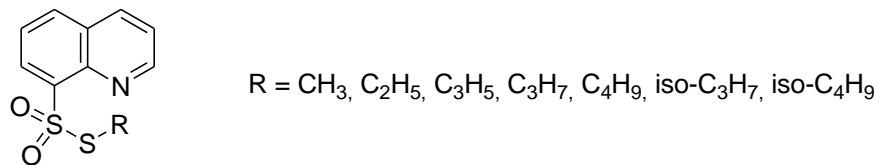
Tiyosülfonatların geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip oldukları gösterilmiştir; bu nedenle birçok araştırma grubu çeşitli türde tiyosülfonatların sentezine yönelik çalışmalarını yoğunlaştırmıştır. Bu bölümde tiyosülfonatların biyolojik aktiviteleri kısaca özetlenecektir.

Alkil alkanetiyosülfonatların soğan çürümesine yol açan bakterilerin büyümesini engellediği bildirilmiştir (Şekil 2.14). Bununla birlikte bu bakterilerin inhibisyonu, bazı bitkilerin büyümesini de teşvik edebilmektedir (Zefirov ve diğ., 1993).



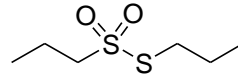
Şekil 2.14: Alkil alkanetiyosülfonatların kimyasal yapısı

Lubenets ve çalışma arkadaşları tarafından bir dizi kinolin tiyosülfonat türevleri (Şekil 2.15) sentezlenmiştir. İlk veriler, bu bileşiklerin Gram-negatif *Escherichia coli* ve *Candida albicans* mantarına karşı biyolojik aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (Lubenets ve diğ., 2000). Kinolinlerin pestisit olarak kullanıldığı ise iyi bilinmektedir.



Şekil 2.15: Kinolin tiyosülfonat türevleri

Sorlozano-Puerto ve diğ. (2021) çalışmasında, propil-propan-tiyolsülfonat bileşiğinin (Şekil 2.16) *Candida* türleri ve bakterilere karşı güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği tespit etmişlerdir. Özellikle *C. albicans* ve *C. krusei* gibi maya türlerinde propil-propan-tiyolsülfite kıyasla daha etkili olduğu belirtilmiştir. Propil-propan-tiyolsülfonatin gaz fazında da etkili olması, bu bileşiğin inhalasyon yoluyla akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Sorlozano-Puerto ve diğ., 2021).



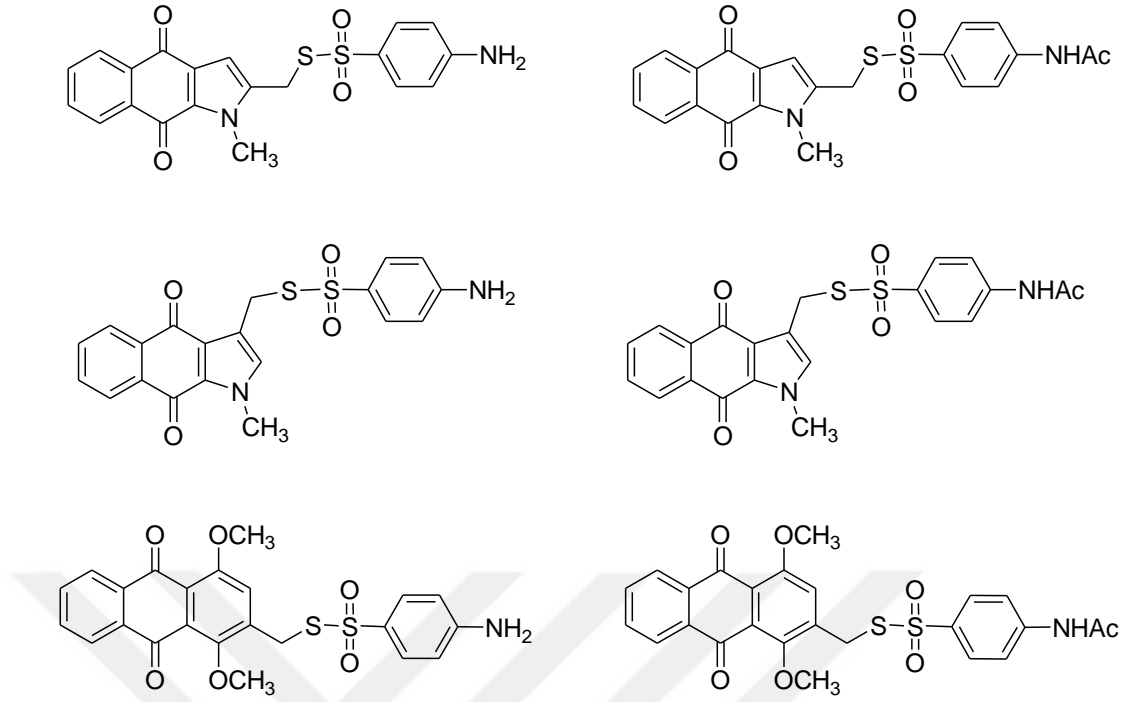
Şekil 2.16: Propil-propan-tiyolsülfonat bileşiği

Cabello-Gómez ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı çalışmada, *Allium cepa* bitkisinden elde edilen propil-propan-tiyolsülfonat gilthead levrek (*Sparus aurata*) patojenlerine karşı antibakteriyel ve antiparazitik aktiviteleri incelenmiştir. Araştırmada, özellikle propil-propan-tiyolsülfonatin yüksek stabilitesi ve geniş biyolojik etkileri vurgulanmış, bu bileşiğin hem *in vitro* hem de *in vivo* koşullarda güçlü inhibitör etkinlik sergilediği ortaya konmuştur (Cabello-Gómez ve diğ., 2022).

Guillamón ve arkadaşları (2023) çalışmasında, propil-propan-tiyolsülfonat biyolojik aktiviteleri ayrıntılı olarak incelenmiştir. *Allium* türevi bir organosülfür bileşiği olan propil-propan-tiyolsülfonatin, insan tümör hücre hatlarında proliferasyonu baskıladığı ve oksidatif stres aracılığıyla apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca, propil-propan-tiyolsülfonatin pro-inflamatuvar sitokinlerden İL-6 (İnterlokün-6), İL-8 (İnterlokün-8) ve İL-17 (İnterlokün-17) seviyelerini düşürerek belirgin bir anti-inflamatuvar etki sağladığı belirtilmiştir. Propil-propan-tiyolsülfonatin özellikle yüksek stabilitesi ve geniş terapötik indeks değerleriyle dikkat çektiği ve sağlıklı hücreler üzerindeki toksisitesinin düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu özellikleriyle propil-propan-tiyolsülfonatin kanser tedavisinde hem doğrudan tümör baskılayıcı bir ajan hem de kemoterapötik ilaçlarla kombine edilebilecek bir destekleyici terapötik ajan olarak potansiyel sunduğu ifade edilmiştir (Guillamón ve diğ., 2023).

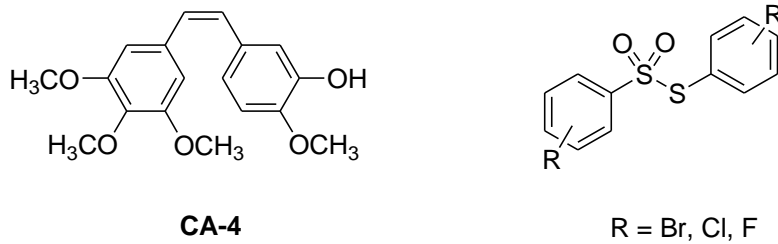
Falc3n-Pi3eiro ve arkadaşları 2021 yılında yaptığı çalışmada tiyos3lfonatların biyolojik aktivitesine odaklanarak, *Allium cepa*'dan elde edilen propil-propan-tiyos3lfonatın antifungal etkilerini incelemiştir. Çalışmada, propil-propan-tiyos3lfonatın, bitki patojeni *Verticillium dahliae*'ye karşı hem *in vitro* hem de *in planta* koşullarda etkili olduğu belirlenmiştir. Tiyos3lfonatların mekanizması, 3zellikle fungal metabolizmayı bozarak tiol gruplarıyla reaksiyon g3stermesi, glutatyon seviyelerini azaltarak oksidatif stres ve h3crenel apoptoza neden olması, RNA sentezini inhibe etmesi gibi 3zelliklerle açıklanmıştır. Araştırmada Propil-propan-tiyos3lfonatın volatilitesi sayesinde gaz fazında bile g3l3 antifungal aktivite sergilediği ve toprak dezenfeksiyonunda fungal pop3lasyonu azaltarak, zeytin ağaçlarındaki *Verticillium solgunluğu* semptomlarını anlamlı şekilde azalttığı g3sterilmiştir. Bu bulgular, tiyos3lfonatların evre dostu ve s3rd3r3lebilir pest y3netimi araçları olarak kullanılma potansiyelini vurgulamaktadır (Falc3n-Pi3eiro ve diğ., 2021).

Bolibruk ve arkadaşları (2015), tiyos3lfonat içeren kinon t3revlerinin (şekil 2.17) sentezini gerçekleştirerek bu bileşiklerin biyolojik aktivitelerini, 3zellikle adozin difosfat (ADP) ile ind3klenen trombosit agregasyonunu inhibe etme kapasitelerini araştırmıştır. Çalışma tiyos3lfonat ve kinon sistemlerini bir araya getiren bileşiklerin anti-platelet aktivite açısından 3nemli bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur. 3zellikle 9,10-dihidro-1,4-dimetoksi-9,10-diokso-2-antrasenil metil yapısına sahip tiyos3lfonat t3revi, ADP'nin trombosit aktivasyonunda kritik rol oynayan membran resept3r3ne bağlanmasını geri d3n3ř3ml3 olarak engelleyerek trombosit agregasyonunu etkili bir şekilde inhibe etmiştir. Bu 3zellik, bileşiğin mevcut ADP resept3r antagonistlerine kıyasla daha g3venli bir alternatif olabileceğini d3ř3nd3rmektedir. Araştırma sonuçları, tiyos3lfonatların yeni nesil anti-platelet ajanlar geliştirilmesinde değerli bir temel oluşturabileceğini g3stermektedir (Bolibruk ve diğ., 2015).



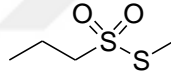
Şekil 2.17: Tiyosülfonat içeren kinon türevleri

Khodyuk ve arkadaşlarının (2020) çalışmasında, tiyosülfonatların antimetotik doğal bir bileşik olan combretastatin A-4'e (CA-4) yapısal olarak benzediği ve tübülün polimerizasyonunu inhibe etme ile hücre bölünmesini engelleme üzerindeki etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu bileşikler (Şekil 2.18), CA-4 ile karşılaştırıldığında önemli bir biyolojik aktivite sergilemiştir. Araştırmada dokuz farklı tiyosülfonat türevi değerlendirilmiş, IC_{50} değerleri 1,2 μ M ile 9,1 μ M arasında değişmiştir. En aktif bileşikler, tübülün bağlanma bölgesinde güçlü hidrofobik etkileşimler ve hidrojen bağları yaparak biyolojik aktivitelerini ortaya koymuştur. Bu bulgular tiyosülfonatların antikanser potansiyeli yüksek olan bir tübülün inhibitörü olarak geliştirilebileceğini düşündürmektedir (Khodyuk ve diğ., 2020).



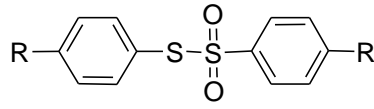
Şekil 2.18: CA-4'ün ve tiyosülfonatların kimyasal yapısı

Al-ani ve arkadaşlarının (2023) yaptığı çalışmada, sagebrush bitkisinden izole edilen organik ekstraktlardan elde edilen *S*-metil propan tiyosülfonat molekülünün biyolojik aktivitesini incelenmiştir. Çalışmada, *S*-metil propan tiyosülfonatin (Şekil 2.19) üç farklı *Candida* türüne (*Candida albicans*, *Candida glabrata* ve *Candida krusei*) karşı güçlü antifungal özellikler sergilediği belirtilmiştir. *S*-metil propan tiyosülfonatin mantarların hücre zarına bağlanarak zarın geçirgenliğini artırdığı ve hücre ölümüne yol açtığı ifade edilmiştir. Özellikle *Candida albicans*'a karşı, *S*-metil propan tiyosülfonatin %56,4 oranında büyüme inhibisyonu sağladığı görülmüştür. Bunun yanı sıra *S*-metil propan tiyosülfonatin antifungal etkinliğinin kullanılan solvent türüne bağlı olarak değişiklik gösterdiği, metanol ve etil asetat solventleri ile elde edilen ekstraktlarda en yüksek etkinlik oranlarının gözlemlendiği belirtilmiştir. Araştırmacılar *S*-metil propan tiyosülfonatu antifungal tedavilerde potansiyel bir ajan olarak değerlendirilebileceğini, ancak toksisite profili ve güvenlik sınırlarının detaylı bir şekilde incelenmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Bu çalışma özellikle antifungal tedavilerde yeni biyolojik moleküllerin keşfi açısından önemli bulgular sunmaktadır (Al-ani ve diğ., 2023).



Şekil 2.19: *S*-metil propan tiyosülfonat

Santos ve diğ. (2012) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, *Anagasta kuehniella* (Akdeniz un güvesi) larvaları üzerinde thiosülfonat türevlerinin (Şekil 2.20) etkileri araştırılmıştır. Çalışmada tiyosülfonatlar kullanılarak tiollerden doğrudan yüksek verimle sentezlenmiştir. Tiyosülfonatların, bu larvalarda büyüme gecikmesi ve larva ağırlığında önemli bir azalmaya yol açtığı belirtilmiştir. Ayrıca bu bileşiklerin sindirimde rol oynayan tripsin proteinaz aktivitelerini inhibe ettiği gösterilmiştir. Özellikle thiosülfonat 2'nin larva ağırlığını %62, thiosülfonat 3'ün ise %57 oranında azalttığı; her iki bileşiğin yüksek toksisite gösterdiği ve larvaların hayatta kalma oranını önemli ölçüde düşürdüğü tespit edilmiştir. Çalışma bu thiosülfonatların biyoaktif özellikleriyle biyoteknolojik uygulamalarda potansiyel bir araç olabileceğini öne sürmektedir (Santos ve diğ., 2012).



1 : R = H

2 : R = CH₃

3 : R = OCH₃

Şekil 2.20: Tiyolsülfonat türevleri

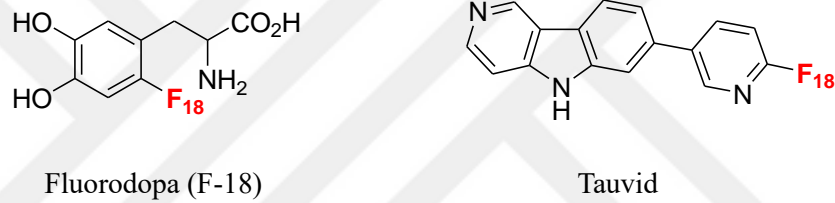
2.3 Florlu Bileşikler

İlaç araştırma ve geliştirme, insan sağlığını iyileştirmek için sürekli olarak yeni yöntemler ve teknolojiler arayan dinamik bir alandır. Florlu bileşiklerin bu süreçteki önemi son yıllarda belirgin şekilde artmış ve bu bileşikler farmakolojik uygulamalarda geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Özellikle flor atomunun kimyasal özellikleri sayesinde ilaç keşfi ve geliştirilmesinde çok yönlü bir araç haline gelmiştir. Florlu bileşikler, biyolojik hedeflerle daha iyi etkileşim kurarak tedavi etkinliğini artırmakta ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır.

Flor atomlarının moleküller ve malzemelere entegre edilmesi, benzersiz özellikleri nedeniyle akademik ve endüstriyel araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle organik moleküllere flor atomu eklendiğinde, C-F bağının moleküler yapı üzerindeki etkisi dikkat çekmektedir. Bu eşsiz kimyasal özellikler, florun ilaç tasarımında önemli bir yer edinmesine katkı sağlar (Mondal ve diğ., 2021). Flor atomu, moleküllerin stabilitesini artırarak onların biyolojik sistemlerde daha dayanıklı ve etkili olmalarını sağlamaktadır. Bu özellikler ilaç geliştirme süreçlerinde florun kullanılmasını cazip kılmaktadır.

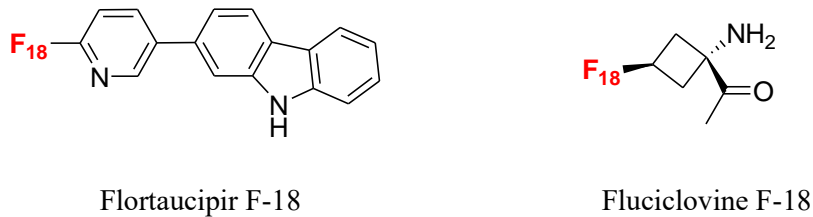
İlaç araştırma ve geliştirme alanında son otuz yılda önemli dönüşümler yaşanmıştır. Bu dönüşümler florlu bileşiklerin biyolojik ve kimyasal özellikleri üzerindeki etkileri nedeniyle, özellikle bu bileşiklerin terapötik amaçlarla tasarlanması ve sentezine dayanmaktadır. Florlu bileşiklerin önemi, günümüzde pazarlanan farmasötiklerin ve zirai kimyasalların %20'sinin bu kategoriye girmesiyle daha da belirgin hale gelmiştir (Pal ve diğ., 2022). Florun benzersiz özellikleri, küçük atom yarıçapı, yüksek elektronegatiflik ve CF bağının düşük polarize edilebilirliği gibi faktörlerden kaynaklanır. Bu özellikler, flor veya organoflorin parçalarının tıbbi olarak aktif bileşiklere seçici şekilde dahil edilmesini mümkün kılar. Bu da genellikle daha

yüksek metabolik stabilite, artan hedef molekül bağlanma kapasitesi ve iyileştirilmiş membran geçirgenliği gibi farmakolojik avantajlar sunar. (Jayanetti ve diğ., 2023). Florun ilaç geliştirmedeki önemi, FDA onaylı ilaçların %24' ünün flor içermesiyle vurgulanmaktadır. Bu ilaçlar, kanser, bulaşıcı hastalıklar ve merkezi sinir sistemi bozuklukları gibi geniş bir yelpazede terapötik uygulamalara sahiptir (Ali ve Zhou, 2023). Özellikle merkezi sinir sistemi araştırmalarında florlu bileşikler, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların teşhis ve tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin, florin-18 ile işaretlenmiş levodopa (Fluorodopa F-18®) ve flortaucipir (Tauvid®) sırasıyla kanser görüntülemesi, Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığının teşhisi için FDA tarafından onaylanmış ilaçlardır, Şekil 2.21 (Ali ve Zhou, 2023).



Şekil 2.21: Florlu ilaç örnekleri

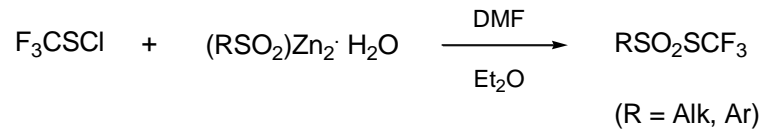
Flor atomu sadece nörodejeneratif hastalıklarla sınırlı kalmayıp, aynı zamanda antikanser ilaç geliştirme sürecinde de büyük bir önem kazanmıştır. Florlu antikanser ajanlarına (Şekil 2.22) odaklanan çalışmalar, florlu doğal ürünlerin ve sentetik bileşiklerin antitümör etkilerini araştırmakta ve bu bileşiklerin antimikotik ilaçlar arasında giderek daha yaygın hale geldiğini göstermektedir (Shabir ve diğ., 2023). Florun bu alandaki potansiyeli, mevcut tedavi seçeneklerini genişleterek kanser tedavisinde yeni yaklaşımlar sunmaktadır.



Şekil 2.22: Kanser görüntülemesinde kullanılan florlu ilaçlar

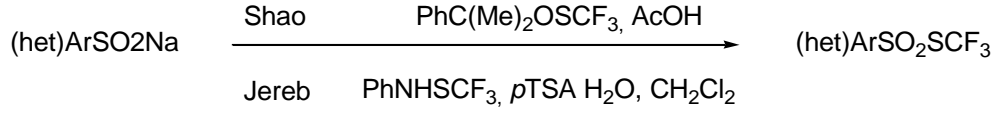
Alzheimer tedavisinde florlu moleküller ve nanoteknoloji tabanlı stratejiler umut verici sonuçlar vermektedir. Flor atomu, ilaç moleküllerine eklenerek düşük yüzey gerilimi, iyi biyo uyumluluk ve hidrofobik özellikler kazandırır. Flor atomları ile modifiye edilen ilaçlar, kan-beyin bariyerini aşmada daha başarılı olabilir ve bu sayede tedavi etkinliği artar. Özellikle florlu nanopartiküller kontrollü ilaç salınımı sağlayarak, ilacın hedef bölgeye etkin şekilde taşınmasına yardımcı olur ve yan etkileri en aza indirir. Yapılan son araştırmalar florlu nanopartiküllerin Alzheimer tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgular florun anti-amiloid agregasyonu inhibisyonundaki güçlü rolünü ve nanoteknoloji ile birleşiminin yeni bir terapötik yaklaşım sunduğunu ortaya koymaktadır (Dabur ve diğ., 2020).

Pannecoucke ve Besset tarafından yapılan iyi bir inceleme, çeşitli florlu thiosulfonatların sentezi ve uygulamalarını öne çıkarmıştır (Pannecoucke ve Besset, 2019). Florlu thiosulfonatların birçok uygulaması arasında, bu bileşikler SCF₃, SCF₂H ve SCH₂F gruplarını organik moleküllere dahil etmek için etkili reaktanlar olarak geliştirilmiştir. Ayrıca güçlü antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları bildirilmiş ve bu nedenle birçok araştırma grubu, bu bileşiklerin çeşitli türevlerini sentezlemiştir (Pannecoucke ve Besset, 2019). Genellikle bu türevler, triflorometansülfenil klorürün çinko aril sülfinit dihidratlarla reaksiyonu yoluyla hazırlanmış ve geniş bir florlu thiosulfonat çeşitliliği sunmuştur, Şekil 2.23 (Weidner ve Block, 1967).



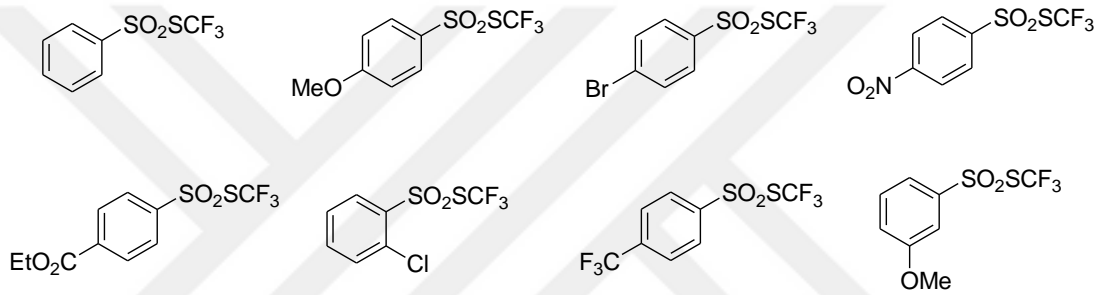
Şekil 2.23: Florlu tiyolsulfonat türevlerinin triflorometansülfenil klorür ve çinko aril sülfinit dihidrat kullanılarak sentezlenmesi

Florlu thiosulfonatların hazırlanması için bir diğer yöntem, sodyum sülfinit analoglarının elektrofilik triflorometiltiyolasyon reaktifleriyle reaksiyonuna dayanan iki araştırma grubu tarafından bildirilmiştir, Şekil 2.24 (Jereb ve Dolenc, 2015).



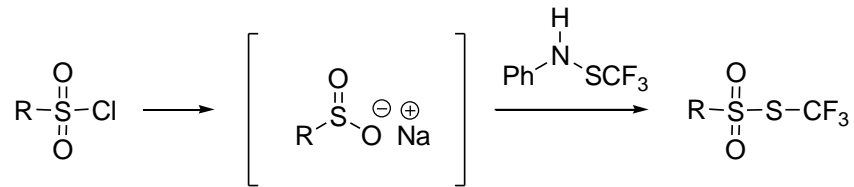
Şekil 2.24: Sodyum sülfinit analoglarının elektrofilik triflorometiltiyasyon reaktifleriyle reaksiyonu

Sheng ve çalışma arkadaşları, anilinlerin DABCO(SO₂)₂ ve Billiard-Langlois reaktifi varlığında hazırlanmasıyla elde edilen bir dizi florlu thiosulfonat rapor etmiştir, Şekil 2.25 (Sheng ve diğ., 2017).



Şekil 2.25: Anilinlerin DABCO(SO₂)₂ ve Billiard-Langlois reaktifi varlığında florlu thiosulfonat türevlerine dönüştürülmesi

2017 yılında aynı grup, sülfonil klorürlerden *S*-triflorometil thiosulfonatların sentezini rapor etmiştir, Şekil 2.26. Bu yöntemde *in situ* olarak oluşturulan sodyum sülfinitler, *N*-[(triflorometil)sülfenil]anilin ile birleştirilerek *S*-triflorometil thiosulfonatlar elde edilmiştir. Bu elektrofilik triflorometiltiyasyon reaktifleri, organik moleküllere 'CF₃S' motiflerini dahil etmek için yüksek potansiyele sahiptir (Li ve diğ., 2017).



Şekil 2.26: Sülfonil klorürlerden *S*-triflorometil thiosulfonatların sentezi

Sonuç olarak florlu bileşikler ilaç geliştirme süreçlerinde kritik bir rol oynamaktadır. Alzheimer gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde sundukları potansiyel, bu bileşiklerin gelecekteki terapötik uygulamalarını daha da genişletebilir. Flor atomunun biyolojik sistemler üzerindeki olumlu etkileri ve teknolojik yeniliklerle olan uyumu, ilaç araştırmalarında florun önemini daha da artırmaktadır.

2.4. Kolinesterazlar

2.4.1 Asetilkolinesteraz

AChE, merkezi sinir sistemi, sinir ve kas dokuları, eritrositler ve plasenta gibi çeşitli dokularda bulunurken; BChE ise karaciğer, plazma ve merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere daha yaygın bir dağılıma sahiptir (Quinn, 1987). Yeni çalışmalar, Alzheimer hastalarının beyinlerinde BChE seviyelerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu nedenle BChE inhibisyonunun da AChE inhibisyonu ile ilişkili tedavilerle birlikte düşünülmesi gerektiği öne sürülmektedir (Massoulie ve diğ., 1993).

AChE, sinir sisteminde nörotransmisyonun sonlandırılması açısından merkezi bir enzimdir. Bu işlev sinir hücreleri arasındaki iletişimin doğru ve düzenli bir şekilde sürdürülmesi için hayati öneme sahiptir. AChE'nin nörolojik hastalıklardaki önemi, özellikle Alzheimer hastalığında terapötik müdahalelerin merkezinde yer almasını sağlamaktadır. AChE, sinaptik boşluktaki asetilkolin düzeylerini düzenleyerek nörotransmisyonun sonlandırılmasını sağlar. ACh, hem periferik hem de merkezi sinir sistemlerinde bulunan kritik bir nörotransmitterdir ve otonom sinir sistemi ile iskelet kaslarını uyararak somatik sinirler arasında iletişimi sağlar. Sinir hücrelerinin terminal uçlarında sentezlenen ACh, sinaptik boşluğa salındıktan sonra AChE tarafından hızla parçalanır ve sinir sinyalleri sonlanır (Pohanka, 2020).

Bu mekanizma sinir sisteminin dengeli çalışmasını sağlar ve nörotransmisyonun kesintisiz bir şekilde sürdürülmesine olanak tanır. Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar, AChE'yi inhibe ederek sinaptik boşluktaki asetilkolin düzeylerini artırır ve böylece nörotransmisyonu güçlendirir (Pohanka, 2020; Richbart ve diğ., 2021). AChE'nin nörotransmisyondaki kritik rolü, sinir

hücreleri arasındaki iletişimi düzenleyerek nörolojik dengeyi korumakta önemli bir işlev görmektedir. Nörodejeneratif hastalıklarda bu denge bozulduğunda, AChE önemli bir terapötik hedef olarak öne çıkar.

2.4.1.1 AChE'nin Biyokimyasal ve Fizyolojik Rolü

AChE, sinir hücreleri arasındaki hızlı iletişimin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Enzim kinetiği açısından son derece verimli olan AChE, nörotransmisyonun doğru bir şekilde sonlandırılmasında önemli bir görev üstlenir. Tek bir AChE molekülü dakikada yaklaşık 600.000 asetilkolin molekülünü hidrolize edebilir ve bu işlem sadece 100 mikrosaniyede gerçekleşir. Sinir sistemindeki kolinerjik sinapslarda asetilkolin yıkımının büyük çoğunluğu AChE tarafından gerçekleştirilir; bu süreçte BChE ise sınırlı bir rol oynar (Vecchio ve diğ., 2021; Pohanka, 2020).

AChE'nin biyokimyasal ve fizyolojik işlevi, sinir sistemi işleyişinde hayati bir unsur olarak karşımıza çıkar. AChE'nin hızlı ve verimli çalışması, sinir sistemi sinyallerinin düzenlenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, nörolojik bozuklukların tedavisinde AChE inhibitörleri yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.4.1.2. AChE'nin Nörodejeneratif Hastalıklardaki Rolü

Nörodejeneratif hastalıklar, sinir hücreleri arasındaki iletişimde bozulmalarla ilişkilidir ve bu durum sinir sisteminin dengeli işleyişini etkiler. AChE'nin Alzheimer ve diğer nörodejeneratif bozukluklardaki rolü, bu enzimin hastalık patofizyolojisinde kritik bir unsur olduğunu göstermektedir. Özellikle Alzheimer hastalığında AChE inhibitörleri ile yapılan tedaviler, hastalık belirtilerini hafifletmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Alzheimer tedavisinde kullanılan AChE inhibitörleri, asetilkolin düzeylerini artırarak nörotransmisyonu güçlendirir ve hastalık semptomlarını hafifletir. Sinaptik iletimin güçlendirilmesi, sinir hücrelerinin sağlıklı işleyişini sürdürmesi açısından kritik öneme sahiptir (Pohanka, 2020; Richbart ve diğ., 2021).

AChE'nin nörodejeneratif hastalıklardaki rolü, yalnızca nörotransmisyonun düzenlenmesiyle sınırlı değildir. Sinir hücrelerinin sağlıklı bir şekilde çalışmasını destekleyen bu enzim, Alzheimer hastalığının erken evrelerinde hedef alınarak hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasında önemli bir işlev görür. Bu nedenle, AChE inhibitörleri Alzheimer tedavisinde en yaygın ve etkili tedavi yöntemlerinden biri

olarak kabul edilmektedir (Pohanka, 2020; Richbart ve diğ., 2021). Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan AChE inhibitörleri, bu enzimin sinir hücreleri arasındaki iletişimi düzenleme işlevi üzerinde büyük etkiye sahiptir. Bu inhibitörler, hastalığın ilerleyişini yavaşlatmada önemli bir rol oynar ve AChE'yi terapötik bir hedef olarak daha da stratejik hale getirir.

Alzheimer hastalarının beyinlerinde gözlemlenen belirgin kolinerjik aktivite kaybı, uzun süre boyunca kolinerjik mekanizmalar üzerinde yoğun araştırmalara neden olmuştur (Işık ve diğ., 2012). Bu süreçte kolinerjik sinapslardan salınan asetilkolin düzeylerinin Alzheimer hastalarında azaldığı keşfedilmiş ve bu bilgiye dayanarak 1970'lerde asetilkolini parçalayan enzim AChE'nin inhibisyonu ile asetilkolin seviyelerini artırma yaklaşımı geliştirilmiştir (Francis ve diğ., 1999; Quinn, 1987).

2.4.2 Butirilkolinesteraz

BChE, biyokimyasal süreçlerdeki çok yönlü rolü nedeniyle sadece nörotransmisyon ile sınırlı kalmayıp geniş bir biyolojik etkiye sahiptir. Bu enzim, çeşitli hastalıklarda tedavi hedefi olarak incelenmiş ve nörolojik bozukluklar dahil birçok patolojik süreçte kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir.

BChE, vücuttaki esterlerin hidrolizini katalize eden önemli bir serin hidrolazdır. AChE ile yakın ilişki içinde olmasına rağmen, BChE daha geniş bir substrat yelpazesine sahiptir ve asetilkolin üzerinde daha düşük katalitik verimlilik gösterir. Bu farklılık BChE'nin kolinerjik nörotransmisyonun yanı sıra, metabolik süreçlerde ve diğer biyolojik işlevlerde de önemli bir rol üstlenmesine yol açar. Ayrıca doku dağılımı ve inhibitör duyarlılığı açısından AChE'den farklılık gösterir. Bu özellikleri sayesinde BChE, yalnızca sinir sistemi ile sınırlı kalmayan birçok biyolojik süreçte işlev görmektedir (Ha ve diğ., 2020).

Erken dönem araştırmalar BChE'nin inhibisyonunun beyin asetilkolin seviyelerini artırarak nörolojik işlevlerin iyileşmesine katkı sağladığını göstermiştir. Gen nakavt çalışmaları BChE'nin Alzheimer hastalığı gibi nörolojik bozukluklarla ilişkili amiloid-beta proteininin düzenlenmesinde rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. Bu bulgular BChE'nin Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda

terapötik bir hedef olarak değerlendirilmesinde önemli bir temel oluşturmaktadır (Ha ve diğ., 2020).

BChE'nin geniş biyolojik yelpazede oynadığı rol, yalnızca nörolojik bozukluklar için değil, metabolik ve farmakolojik süreçlerde de etkili bir tedavi hedefi olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle gelecekte BChE'ye yönelik daha spesifik inhibitörler geliştirilmesi, çoklu hastalık süreçlerinde yeni tedavi olanaklarının ortaya çıkmasına katkı sağlayabilir.

2.4.2.1 BChE'nin Biyokimyasal ve Fizyolojik Rolü

BChE vücuttaki biyokimyasal süreçlerde önemli bir düzenleyici olarak kabul edilmektedir. Yalnızca sinir sisteminde değil akciğerler, karaciğer, beyin, plazma ve kalp gibi organlarda da yaygın olarak bulunur. Bu yaygın doku dağılımı BChE'nin metabolik süreçlerdeki önemli rolünü gözler önüne sermektedir.

BChE esterlerin hidrolizini katalize ederek metabolik süreçlerde aktif bir görev üstlenir. Enzimin biyokimyasal özellikleri çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik süreçlerin düzenlenmesine katkı sağlar. Bu nedenle BChE nörotransmisyonun bağımsız birçok biyolojik işlevde kilit rol oynamaktadır (Ha ve diğ., 2020).

BChE'nin geniş biyokimyasal ve fizyolojik işlevleri, bu enzimi sadece nörotransmitter düzenleyici olarak değil aynı zamanda metabolik yolların önemli bir düzenleyicisi haline getirir. Bu açıdan BChE pek çok biyolojik sürecin daha iyi anlaşılması açısından merkezi bir araştırma hedefi olarak değerlendirilmektedir.

2.4.2.2 BChE'nin Nörodejeneratif ve Diğer Hastalıklardaki Rolü

Nörodejeneratif hastalıklar enzim düzeylerinde meydana gelen değişimlerle karakterize edilen kompleks patolojik süreçlerdir. Alzheimer ve Parkinson hastalığında BChE'nin oynadığı rol, bu enzimi önemli bir terapötik hedef haline getirmektedir.

BChE'nin Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıklarda amiloid-beta proteininin düzenlenmesi üzerindeki etkisi, nörodejeneratif süreçlerde bu enzimin önemini daha da artırmaktadır. Alzheimer hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalar BChE'nin beyindeki amiloid-beta plaklarında lokalize olduğunu ve bu proteinlerin birikimini etkilediğini

göstermektedir. Benzer şekilde Parkinson hastalığına bağlı demans gelişen hastalarda da demans gelişmeyen hastalara göre daha yüksek BChE seviyeleri tespit edilmiştir (Ha ve diğ., 2020).

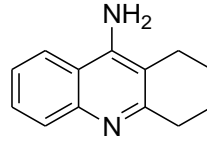
Son dönem araştırmaları BChE'nin kokain ve ghrelin gibi moleküllerle etkileşime girdiğini ortaya koymuştur. Kokain bağımlılığının tedavisine yönelik rekombinant BChE mutantlarının geliştirilmesi ve ghrelin düzenlenmesi yoluyla obeziteye karşı potansiyel etkileri, BChE'nin nörolojik hastalıklar dışında da geniş bir terapötik etki alanına sahip olduğunu göstermektedir (Ha ve diğ., 2020).

BChE'nin sadece nörolojik bozukluklarda değil metabolik bozukluklar ve bağımlılık gibi hastalıklarda da terapötik bir hedef olarak incelenmesi, bu enzimin çok yönlü biyolojik rolünü ortaya koymaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalar BChE'nin diğer patolojik süreçlerdeki rollerini daha ayrıntılı bir şekilde anlamaya yardımcı olabilir.

2.4.3 Kolinesteraz İnhibitörleri ve Tiyosülfonatların Potansiyeli

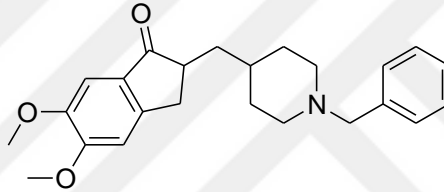
Kolinesteraz inhibitörleri asetilkolin gibi kolinerjik nörotransmitterlerin sinaptik boşlukta parçalanmasını engelleyerek sinir iletiminin süresini uzatan bileşiklerdir. Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda bilişsel işlev kaybının önlenmesine yardımcı olan bu inhibitörler, AChE ve BChE enzimlerinin etkinliğini engeller. AChE aktivitesi sağlıklı bireylerde baskınken Alzheimer hastalığının ilerlemesiyle birlikte BChE aktivitesi belirgin bir artış gösterir. Bu inhibitörlerin kullanımıyla beyindeki asetilkolin seviyesinin korunması, sinir hücreleri arasındaki iletişimi güçlendirirken aynı zamanda hastalığa yol açan amiloid-beta protein birikimini azaltarak nörodejenerasyonun ilerlemesini yavaşlatabilir. (Obaid, 2022)

Alzheimer hastalığının tedavisinde günümüzde AChE inhibitörleri, belirli bir başarı oranı yakalayan tek ilaç sınıfı olarak öne çıkmaktadır. Bu tedavide ilk geliştirilen inhibitör takrin (Şekil 2.27) olmuştur. Ancak hepatotoksisiteye yol açabilmesi ve serum alanin aminotransferaz seviyelerini yükseltmesi nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır (Summers, 2006).



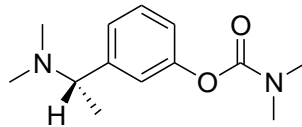
Şekil 2.27: Takrin'in molekül yapısı

Piperidin sınıfına ait bir ilaç olan donepezil (Şekil 2.28) AChE enzimini geri dönüşümlü (reversible) ve nonkompetatif bir mekanizma ile inhibe eden bir AChE inhibitörüdür. Takrin BChE ve AChE üzerinde eşit derecede etkili olurken, donepezil AChE'yi daha fazla inhibe eder. Klinik çalışmalarda donepezilin sadece hafif ve orta evre Alzheimer hastalığı tedavisinde değil ileri evre hastalarda da etkili olduğu kanıtlanmıştır (Misson & Kendall, 1997; Işık, 2012).



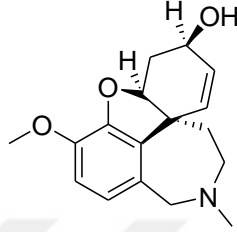
Şekil 2.28: Donepezil'in molekül yapısı

Rivastigmin (Şekil 2.29) prelinik biyokimyasal çalışmalarda belirgin bir merkezi sinir sistemi seçiciliği göstermiş ve kısmi geri dönüşümlü bir AChE inhibitörü olarak tanımlanmıştır. Ayrıca BChE enzimini de inhibe etme yeteneğine sahiptir. Rivastigmin kullanımı hafif ile orta şiddette Alzheimer hastalarında günlük aktivitelerde ve kişilik özelliklerinde iyileşme sağlamıştır. Yüksek dozların uygulanması daha olumlu sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Jann ve diğ., 2002; Racci ve diğ., 2004).



Şekil 2.29: Rivastigmin'in molekül yapısı

Son yıllarda Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan galantamin (Şekil 2.30) yalnızca bir AChE inhibitörü olmakla kalmaz aynı zamanda beyindeki nikotinik asetilkolin reseptörlerine agonist etkisi göstererek, bu çift etki sayesinde kolinerjik işlevleri artırır. Galantamin kullanan hastalar arasında bilişsel fonksiyonlardaki iyileşmelerde belirgin bir fark tespit edilmiştir (Loy & Schneider, 2006).



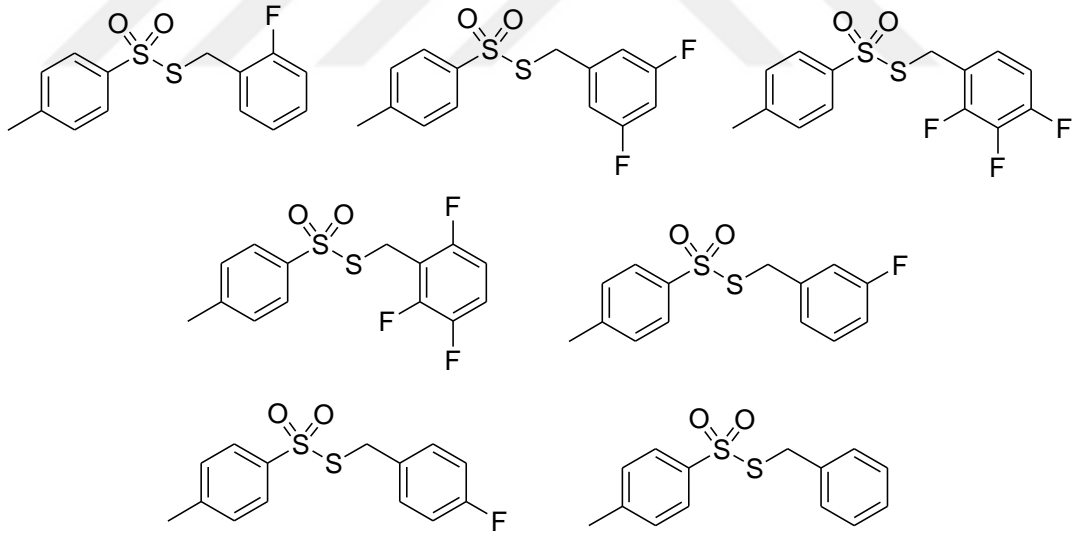
Şekil 2.30: Galantamin 'in molekül yapısı

Kükürt içeren bileşikler Alzheimer hastalığı tedavisinde çok yönlü etkileri ve farmakolojik potansiyelleriyle dikkat çekmektedir. Bu bileşikler toksik protein birikimlerinin azaltılması, nöroprotektif etkiler sağlanması ve hastalık ilerleyişinin yavaşlatılması gibi farklı hedeflere yönelik geliştirilmiştir. Ancak etkinlik eksikliği, karaciğer toksisitesi ve hedefe özgü etkilerin yetersizliği gibi nedenlerle klinik çalışmalarda sınırlı başarı elde edilmiştir. Alzheimer hastalığının karmaşık doğası çok hedefli tedavi stratejilerini gerekli kılmaktadır ve kükürt içeren bileşikler, antioksidan ve nöroprotektif özellikleriyle bu yaklaşımda önemli bir yere sahiptir. Kan-beyin bariyerini geçme gücü ve alerji riski gibi sınırlamaları olsa da, uygun tasarımlar ve geliştirmelerle bu sorunların aşılabileceği öngörülmektedir. Bu bileşiklerin Alzheimer tedavisinde gelecekte daha etkili ve güvenli seçenekler sunma potansiyeli bulunmaktadır (Zhu ve diğ., 2021).

Tiyolsülfonat türevleri nörodejeneratif hastalıklarla mücadelede umut vaat eden bileşikler olarak araştırılmaktadır. Zilbeyaz ve arkadaşlarının (2021) çalışmasında sarımsak türevi asimetric tiyolsülfonatların (Şekil 1.6) AChE ve BChE enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri araştırılmıştır. *In vitro* ve *in silico* analizler bu bileşiklerin her iki enzim üzerinde de güçlü inhibisyon etkileri gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular tiyolsülfonat türevlerinin Alzheimer tedavisinde kullanılabilecek potansiyel terapötik ajanlar olabileceğini göstermektedir.

2.5 Çalışmanın Amacı

Organosülfür bileşikler yüzyıllardır tıbbi bir ajan olarak kullanılmaktadır. Sarımsak, soğan ve pırasa gibi çeşitli bitkilerde bulunurlar. Organosülfür bileşiklerin yaşamı tehdit eden birçok hastalığın önlenmesine ve tedavisine yardımcı olduğu bilinmektedir. Kanser, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sağlık sorunlarına karşı terapötik potansiyelleri mevcuttur. Ayrıca organosülfür bileşiklerin antibakteriyel, antiviral, antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Son yıllarda organosülfür bileşiklerin kolinesteraz inhibisyon potansiyeli araştırma gruplarının odağı haline gelmiştir. Bu bağlamda organosülfür bileşiklerin umut verici biyolojik aktiviteleri nedeniyle kükürt içeren doğal ürünler ve bunların türevlerinin daha ucuz ve kolay sentez yöntemlerine acil ihtiyaç vardır. Yukarıda açıklanan nedenlerden dolayı çalışmamızda flor substitüe asimetrik tiyosülfonat bileşiklerinin (Şekil 2.31) sentezi ve AChE / BChE inhibisyon potansiyellerinin araştırılması hedeflenmiştir.



Şekil 2.31: Tez kapsamında sentezlenen tiyosülfonat türevleri

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasallar

Organik sentez sürecinde kullanılan tüm kimyasallar (3,5-Diflorobenzil bromür, 3-Florobenzil bromür, 2,3,6-Triflorobenzil bromür, 2,3,4-Triflorobenzil bromür, 2-Florobenzil klorür, Potasyum *p*-toluensülfinat) Sigma-Aldrich firmasından ticari olarak temin edilmiş ve herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadan doğrudan kullanılmıştır. Çözücülerin tamamı Merck tarafından sağlanmış olup, herhangi bir saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanılmıştır. Sentezlenen tüm tiyosülfonat bileşikler, -20°C'de saklanmıştır. Reaksiyon takibi ince tabaka kromatografisi (TLC) ile yapılmış ve bu işlem için alüminyum destekli Merck silika jel 60 F254 plakaları tercih edilmiştir. TLC plakalarındaki bileşikler UV ışığı altında gözlemlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin saflaştırma işlemleri kolon kromatografisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu işlemde sabit faz olarak Silikajel 60 (70-230 mesh ASTM) (Merck) tercih edilmiştir.

3.1.2. Kullanılan cihazlar

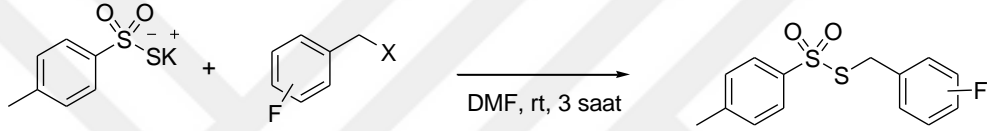
Erime noktaları, Stuart Melting Point Meter SMP30 cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi deneyleri ise 400 MHz (¹H için) ve 100 MHz (¹³C için) frekanslarda çalışan Varian Unity 400 spektrometresinde gerçekleştirilmiştir. Bileşikler döterokloroform (CDCl₃-*d*₁) çözücüsünde çözülerek spektrum kayıtları alınmıştır. Tüm kimyasal kaymalar ppm (parçacık başına milyon) cinsinden, etkileşme sabitleri ise Hz (Hertz) cinsinden ifade edilmiştir.

3.2. Yöntem

Bu çalışma iki aşamadan meydana gelmektedir. Çalışmanın ilk aşamasında Şekil 3.1'deki verilen sentez planına göre, çeşitli tiyosülfonat türevleri sentezlenmiştir. İkinci aşamada ise sentezlenen simetrik olmayan tiyosülfonat türevlerinin asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE) enzimleri üzerine etkisi incelenmiştir.

3.2.1. Tiyosülfonat türevlerinin genel sentezi

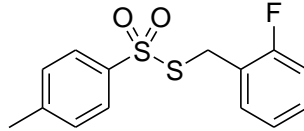
Potasyum-*p*-toluensülfonat (1.3 eq) DMF (1 M) çözeltisinde çözündürüldü ve buna ek olarak DMF içinde çözülmüş benzil halojenür türevi (1 eq) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldıktan sonra başlangıç maddesinin tamamen tükenip tükenmediğini kontrol etmek için TLC kullanılarak reaksiyon izlendi. Tepkimenin tamamlanması için gerektiğinde reaksiyona devam etdirildi. Reaksiyon karışımına doymun NaHCO₃ çözeltisi eklenip daha sonra diklormetan ile (3 x 15 mL) ekstraksiyon yapıldı. Organik faz MgSO₄ üzerinden kurutuldu. Elde edilen karışım kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Bu işlem için % 5 etil asetat/hekzan hareketli fazı kullanıldı.



Şekil 3.1: Tiyosülfonat türevlerinin genel sentezi

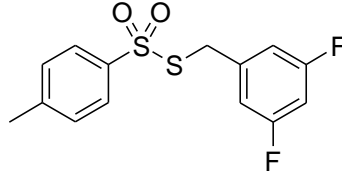
3.3 Sentezlenen Bileşiklerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR Sonuçları

S-2-Florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (1)



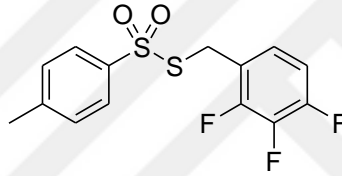
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 8.4$ Hz, 2H) 7.28 (d, AB sisteminin B kısmı, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.03-6.94 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.43 (s, 3H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 161.4, 145.0, 142.1, 131.4, 130.2, 130.0, 127.2, 124.5, 121.7, 115.8, 33.6, 21.9. **HRMS (ESI):** m/z hesaplanan C₁₄H₁₃FO₂S₂ [M+Na]⁺ 319.0233, bulunan: 319.0233. **Erime Noktası:** 53-54 °C.

S-3,5-Triflorobenzil 4-metilbensensulfonotioat (2)



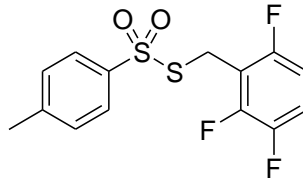
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, AB sisteminin B kısmı, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.07-6.89 (m, 1H), 6.68-6.61 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 2.42 (s, 3H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 163.1, 145.3, 142.1, 138.2, 130.0, 127.2, 112.1, 103.5, 39.6, 21.8. Madde sarı renkli yağmsı sıvıdır.

S-2,3,4-Triflorobenzil 4-metilbensensulfonotioat (3)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 8.4$ Hz, 2H) 7.29 (d, AB sisteminin B kısmı, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 151.7, 149.2, 145.3, 141.9, 140.0, 129.0, 127.2, 124.8, 119.8 112.4, 32.9, 21.8. **HRMS (ESI):** m/z hesaplanan C₁₄H₁₂F₂O₂S₂ [M+Na]⁺ 355.0050, bulunan: 355.0041. **Erime Noktası:** 96-97 °C.

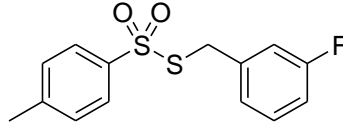
S-2,3,6-Triflorobenzil 4-metilbensensulfonotioat (4)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, AB sisteminin B kısmı, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.07-6.89 (m, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 156.4, 148.9,

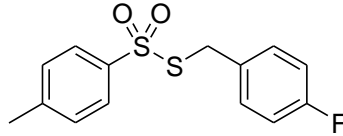
147.1, 145.2, 141.6, 130.0, 127.4, 117.0, 113.5, 111.0, 27.3, 21.9. **HRMS (ESI):** m/z hesaplanan $C_{14}H_{13}FO_2S_2$ $[M+Na]^+$ 350.0490, bulunan: 350.0497. **Erime Noktası:** 77-78 °C.

S-3-Florobenzil 4-metilbensensülfonotioat (5)



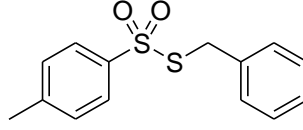
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 8.4$ Hz, 2H) 7.26 (d, AB sisteminin B kısmı, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93 (td, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.83 (dt, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.43 (s, 3H). **^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 162.9, 145.1, 142.1, 136.6, 130.5, 130.0, 127.2, 125.0, 116.2, 115.1, 39.9, 21.9. **HRMS (ESI):** m/z hesaplanan $C_{14}H_{13}FO_2S_2$ $[M+NH_4]^+$ 314.0679, bulunan: 314.0679. Madde sarı renkli yağimsı sıvıdır.

S-4-florobenzil 4-metilbensensülfonotioat (6)



1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27 (d, AB sisteminin B kısmı, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.90 (t, $J = 8.4$, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.43 (s, 3H). **^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 162.6, 145.0, 142.2, 131.3, 130.0, 129.8, 127.2, 115.9, 38.7, 21.9. **HRMS (ESI):** m/z hesaplanan $C_{14}H_{13}FO_2S_2$ $[M+Na]^+$ 314.0679, bulunan: 314.0681. **Erime Noktası:** 44-45 °C.

S-Benzil 4-metilbensensülfonotioat (7)



¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, AB sisteminin A kısmı, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27 (d, AB sisteminin B kısmı, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.24-7.17 (m, 5H), 4.25 (s, 2H), 2.43 (s, 3H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 144.9, 142.2, 133.9, 130.0, 129.4, 129.0, 128.2, 127.2, 40.5, 21.9. **HRMS (ESI):** m/z hesaplanan C₁₄H₁₄O₂S₂ [M+NH₄]⁺ 296.0773, bulunan: 296.0775. **Erime Noktası:** 57–58 °C.

3.3.1. Enzim aktivite tayini

AChE enzimi, asetilkolinin kolin ve asetata parçalanma reaksiyonunu katalizler. Bu reaksiyonun izlenmesinde tiyokolinin oluşum hızı ölçülür. Tiyokolinin oluşumu, 5-tiyo-2-nitrobenzoik asitin (DTNB) oluşumu ile bağlantılıdır ve bu reaksiyon sarı bir renk oluşturur. Sarı anyonun oluşum oranı 412 nm dalga boyunda ölçüldü.

AChE enziminin iki substratı vardır: DTNB ve asetilkolinyodat. DTNB çözeltisi günlük olarak hazırlandı. Bunun için 0.01 g DTNB ve 0.5 g sodyum sitrat tartılıp, 50 mL saf su içinde çözünmesi sağlandı. Asetilkolinyodat çözeltisi ise 0.145 g asetilkolin tartılarak 50 mL saf su içinde çözünmesi sağlandı. Enzim aktivitesinin belirlenmesi için Tris/HCl tamponu kullanıldı. Bu tampon, 30.27 g Tris ve 0.37 g (5 mM) EDTA'nın yaklaşık 230 mL saf su içinde çözülmesiyle hazırlandı. pH metre ile pH değeri 8'e ayarlandıktan sonra son hacim 250 mL'ye tamamlandı.

Çizelge 3.1: AChE'nin aktivite tayin yöntemi

Kullanılan Maddeler	Numune Tüpü (µL)	Kontrol Tüpü (µL)
Saf su	790	800
Tris/HCL	100	100
DTNB	50	50
Enzim çözeltisi	10	-
Asetilkolinyodür	50	50
Toplam hacim	1000	1000

Sistemin optik yoğunluğundaki artış 412 nm'de 5 dk köre karşı ölçüldü (Ellman 1961). Reaksiyon karışımı, belirli bir sıra ve miktarlarda uygulandı. Bu reaksiyon karışımı, 1 mL'lik kuvarz küvetler kullanılarak 412 nm dalga boyunda spektrofotometre ile ölçüldü. Bu ölçümler, her bir dakikada bir alındı ve 3 dakika sonra 25°C sıcaklıkta 412 nm dalga boyunda absorbans değerleri okunarak fark hesaplandı. Deney, 5 farklı inhibitör konsantrasyonu için tekrarlandı. Elde edilen verilerle IC₅₀ ve K_i değerleri hesaplanarak inhibisyon türü belirlendi.

$$A = \frac{\Delta OD}{13,6} \times \frac{VC}{VE} \times f$$

A = ml başına enzim ünitesi

ΔOD = 412 nm'de optik dansitenin dk. başına değişimi

VC = Küvet hacmi

VE = Küvetteki saf enzim çözeltisi hacmi

f = Seyreltme faktörü

13.6 = 412 nm'de ve 37°C'de 3 mM asetiltiyokolin iyodür'ün indirgenmesi sonucu okunan OD, sabit değeridir.

BChE enzimi, kolinin tiyokoline ve asetata parçalanma reaksiyonunu hızlandırır. Bu reaksiyon sonucunda açığa çıkan ürün, 412 nm dalga boyunda absorpsiyon gösterir.

BChE enziminin iki substratı bulunmaktadır. İlki DTNB, ikincisi ise bütirilkolinyodattır. DTNB çözeltisi günlük olarak hazırlandı. Bunun için 0.0034 g DTNB tartılıp, 25 mL saf su içinde çözülmesi sağlandı. Bütirilkolinyodat çözeltisi ise 0.145 g bütirilkolin tartılarak, 50 mL saf su içinde çözündürüldü. BChE enziminin aktivite tayin yönteminde sodyum fosfat tamponu kullanıldı. Bu tampon çözeltisi hazırlanırken, 3 g sodyum fosfat (NaH_2PO_4) (50 mM) tartılıp, yaklaşık 450 mL saf su içinde çözüldü. pH metre ile pH değeri 8'e ayarlandıktan sonra, son hacim saf su ile 500 mL'ye tamamlandı.

412 nm dalga boyunda yapılan ölçümlerde, 1 mL'lik kuvarz küvetler kullanılarak reaksiyon karışımını oluşturan maddelerin katılım sırası ve miktarları, aşağıdaki çizelgede belirtilen şekilde uygulandı.

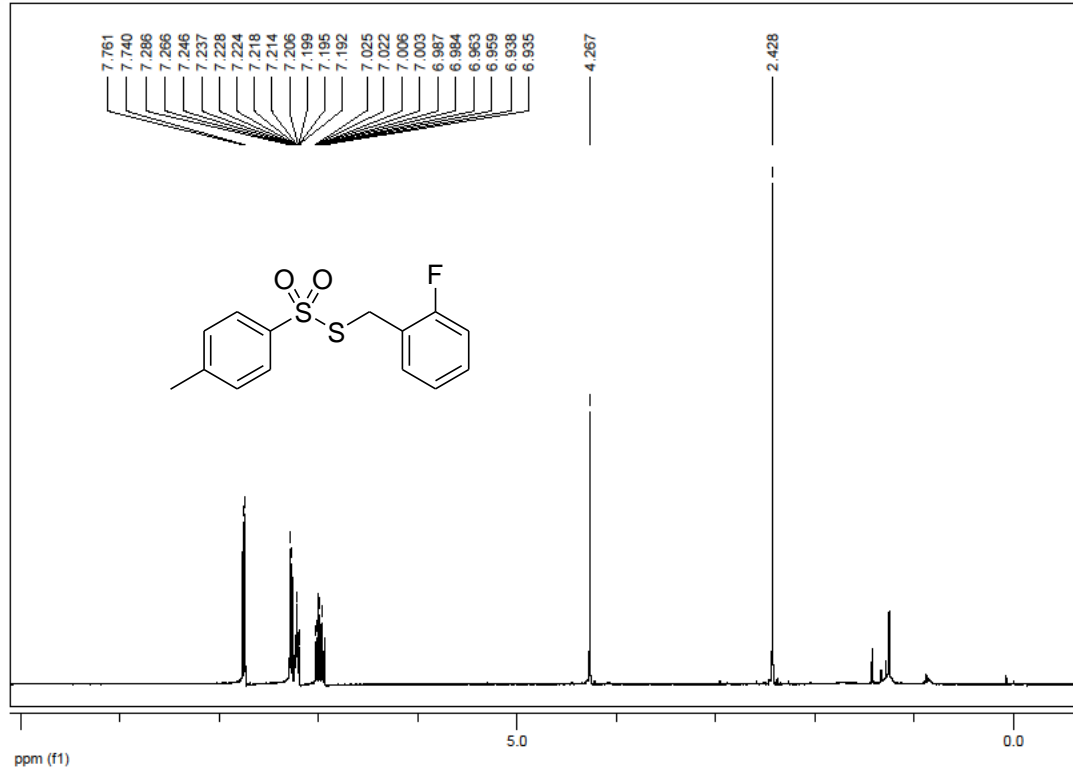
Çizelge 3.2: BChE'nin aktivite tayin yöntemi

Kullanılan Maddeler	Numune Tüpü (μL)	Kontrol Tüpü (μL)
Saf su	780	800
NaH_2PO_4	100	100
DTNB	50	50
Enzim çözeltisi	20	-
Bütirilkolinyodür	50	50
Toplam hacim	1000	1000

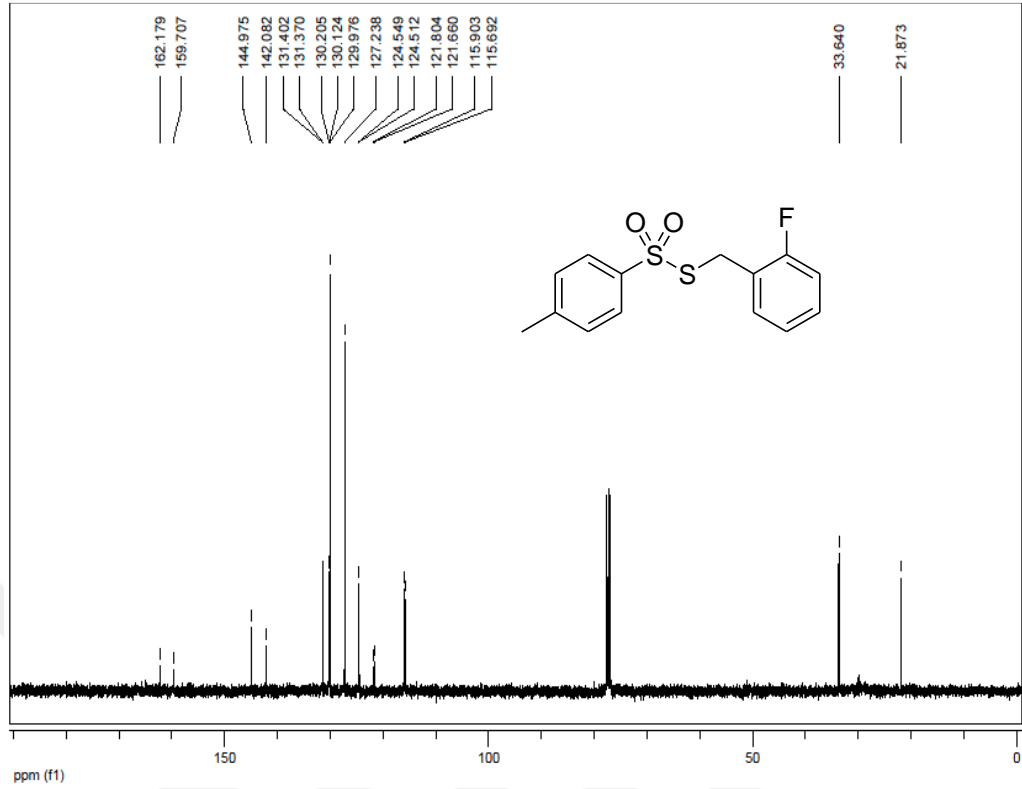
4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Sentezlenen tiyosülfonat türevlerinin yapıları $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir. Bu bölümde moleküllerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları, asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz enzimleri için AChI ve BChI substratına bağlı olarak sentezlenen tiyosülfonat türevleri inhibitörü ile elde edilen % Aktivite-Konsantrasyon grafikleri ve her iki enzim için elde edilen $1/V-1/[S]$ grafikleri detaylı olarak sunulmuştur.

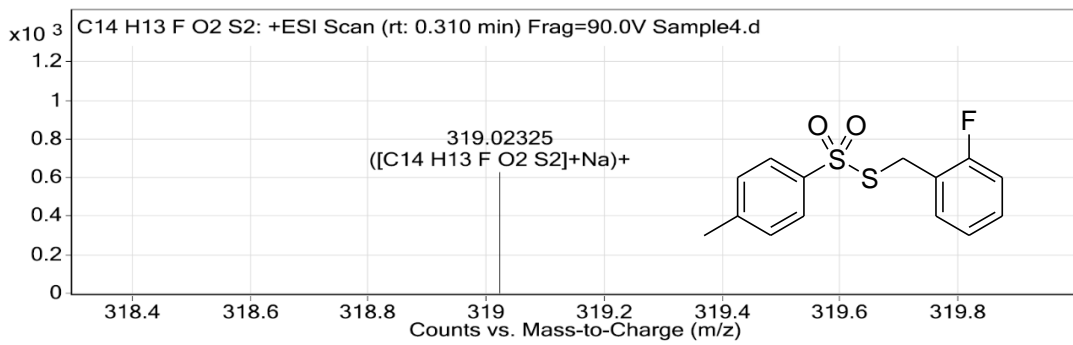
S-2-Florobenzil 4-metilbensensülfonotioat (1)



Şekil 4.1: S-2-florobenzil 4-metilbensensülfonotioat'ın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

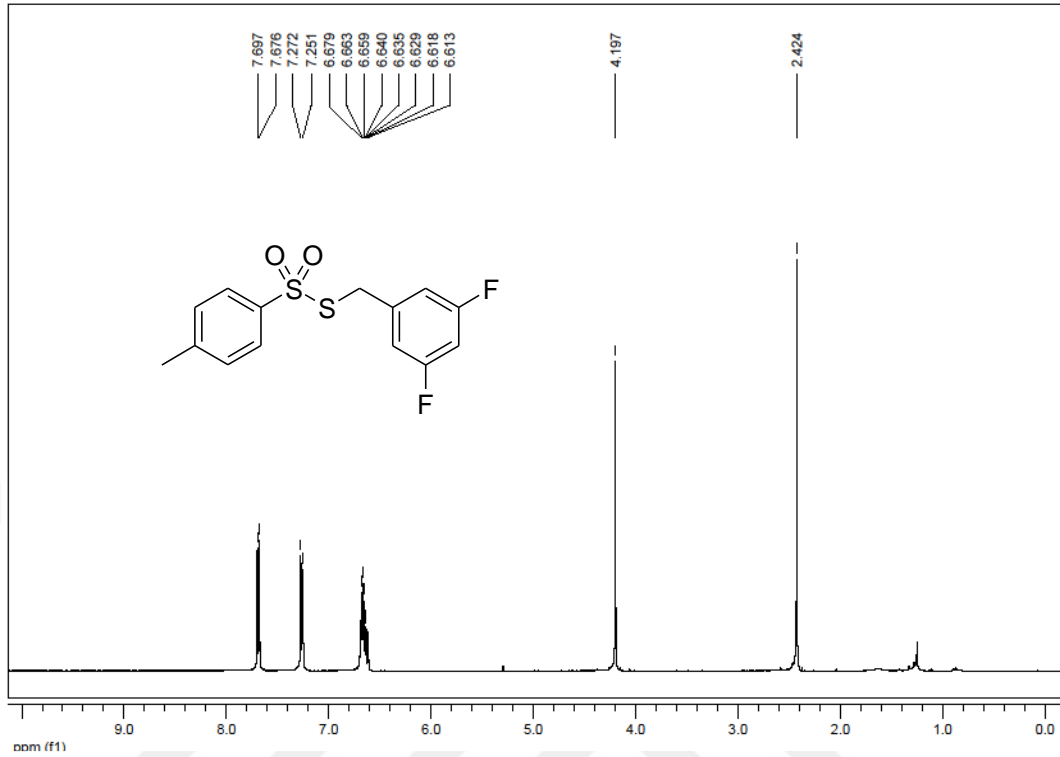


Şekil 4.2: S-2-florobenzil 4-metilbenzensülfonioat'ın ^{13}C -NMR spektrumu

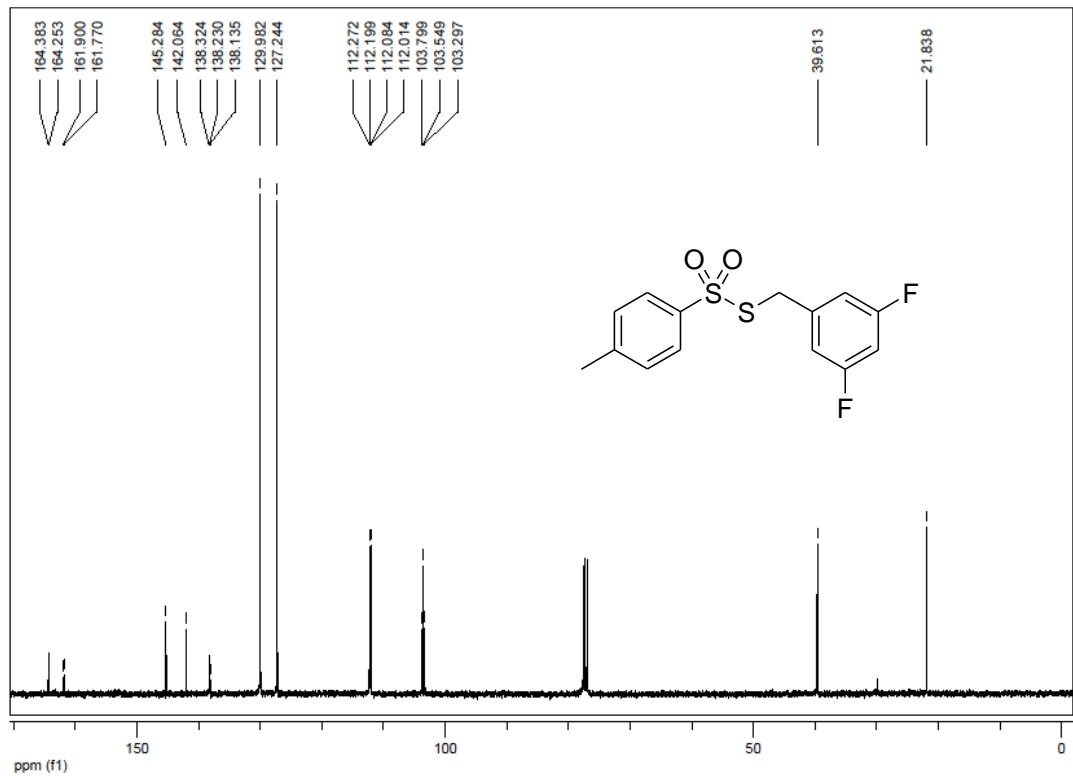


Şekil 4.3: S-2-florobenzil 4-metilbenzensülfonioat'ın HRMS spektrumu

S-3,5-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (2)

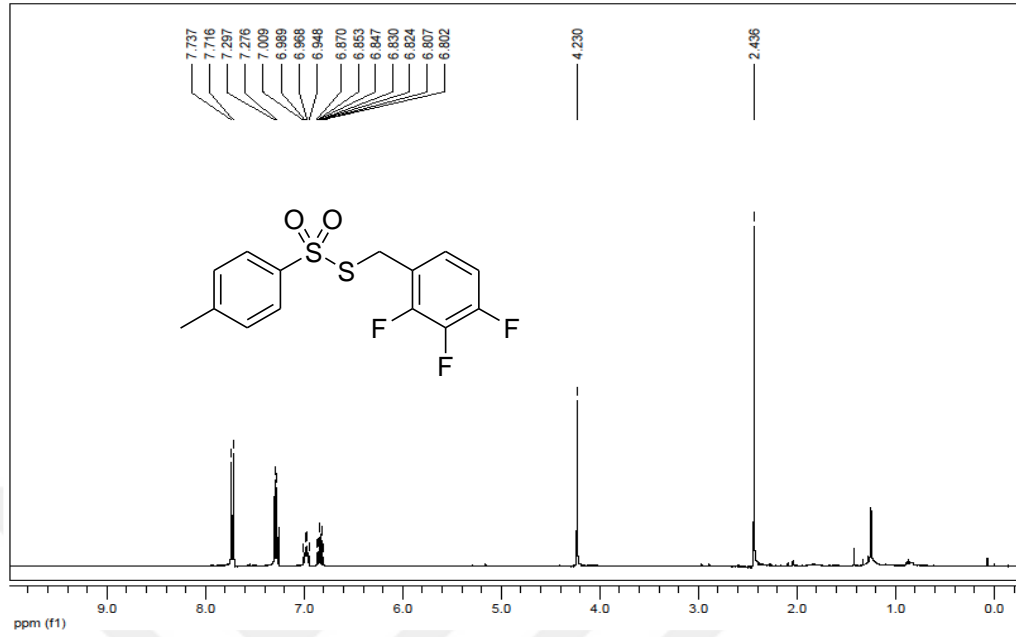


Şekil 4.4: S-3,5-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın ¹H-NMR spektrumu

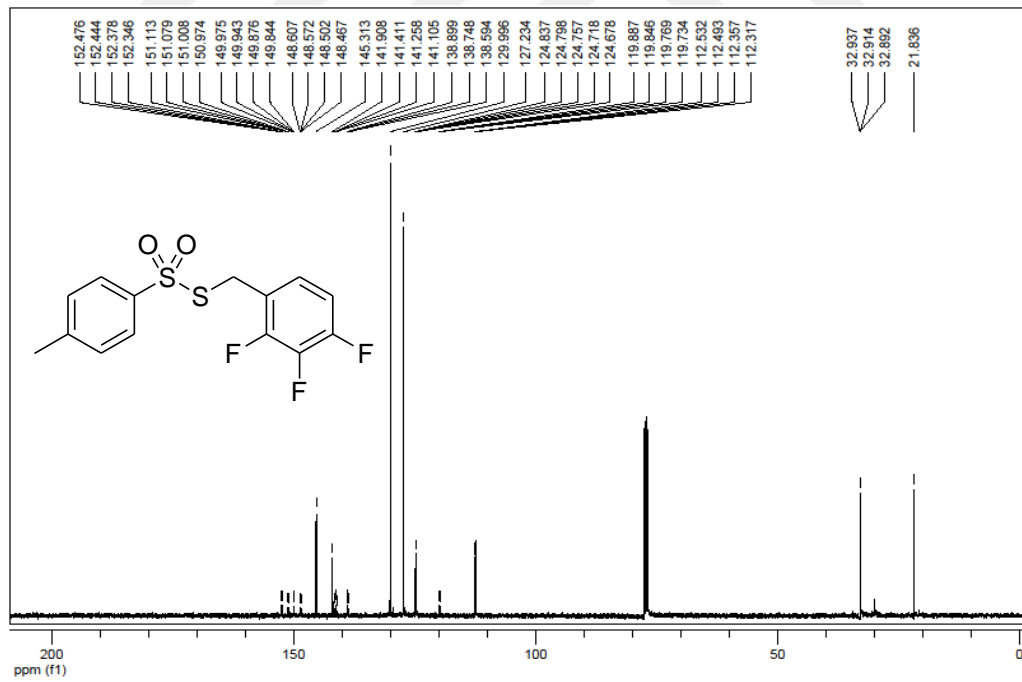


Şekil 4.5: S-3,5-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın ¹³C-NMR spektrumu

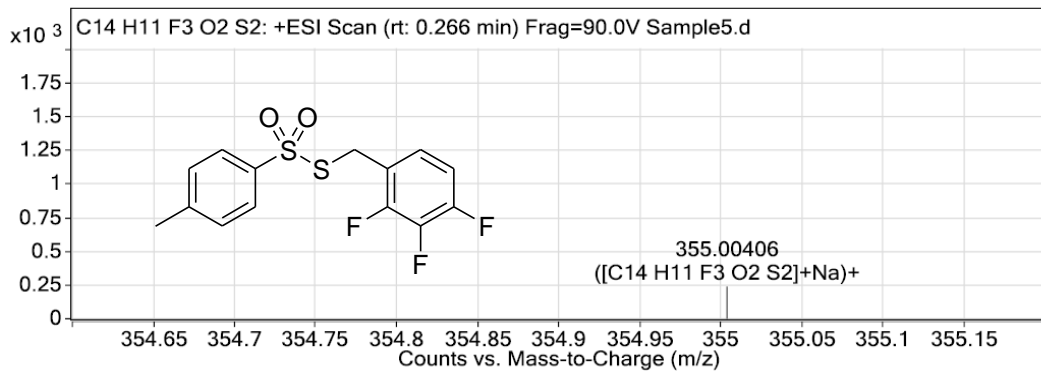
S-2,3,4-triflorobenzil 4-metilbensülfonotioat (3)



Şekil 4.6: S-2,3,4-triflorobenzil 4-metilbensülfonotioat'ın ¹H-NMR spektrumu

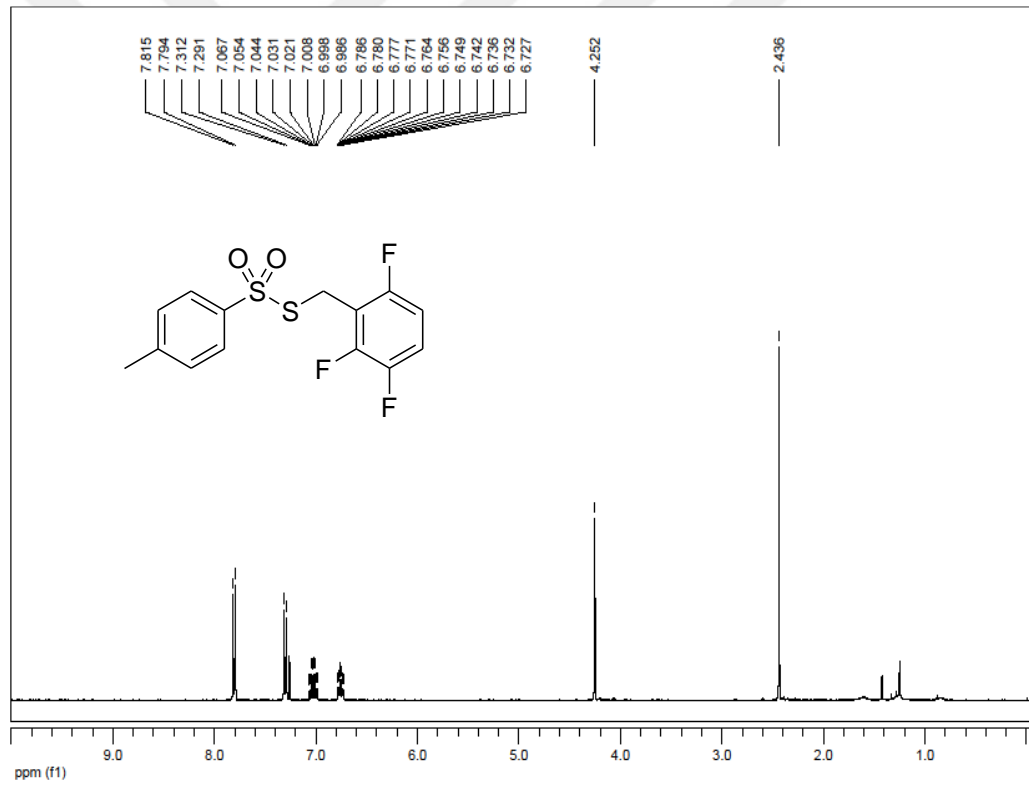


Şekil 4.7: S-2,3,4-triflorobenzil 4-metilbensülfonotioat'ın ¹³C-NMR spektrumu

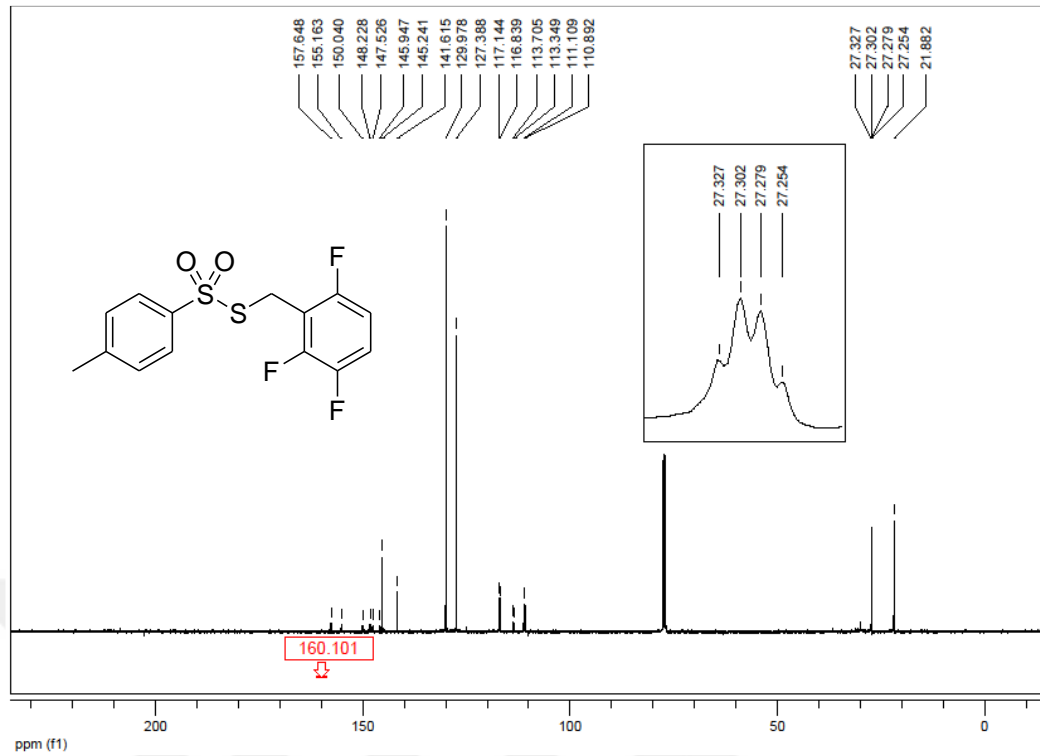


Şekil 4.8: *S*-2,3,4-triflorobenzil 4-metilbensülfonotioat'ın HRMS spektrumu

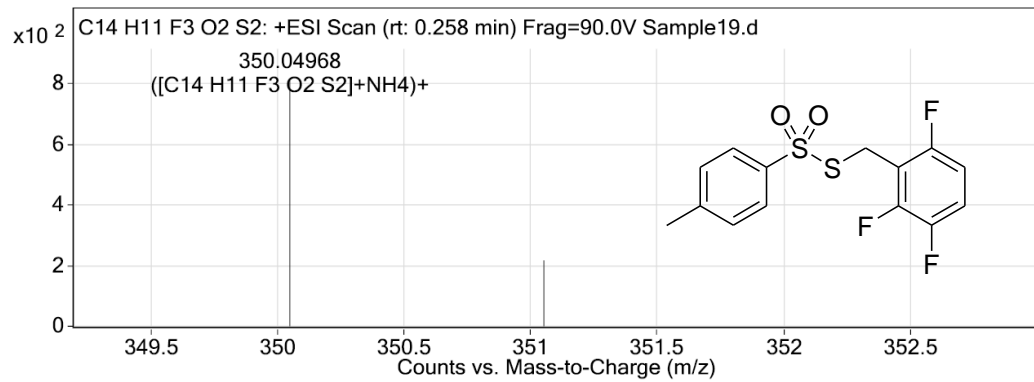
***S*-2,3,6-triflorobenzil 4-metilbensülfonotioat (4)**



Şekil 4.9: *S*-2,3,6-triflorobenzil 4-metilbensülfonotioat'ın ¹H-NMR spektrumu

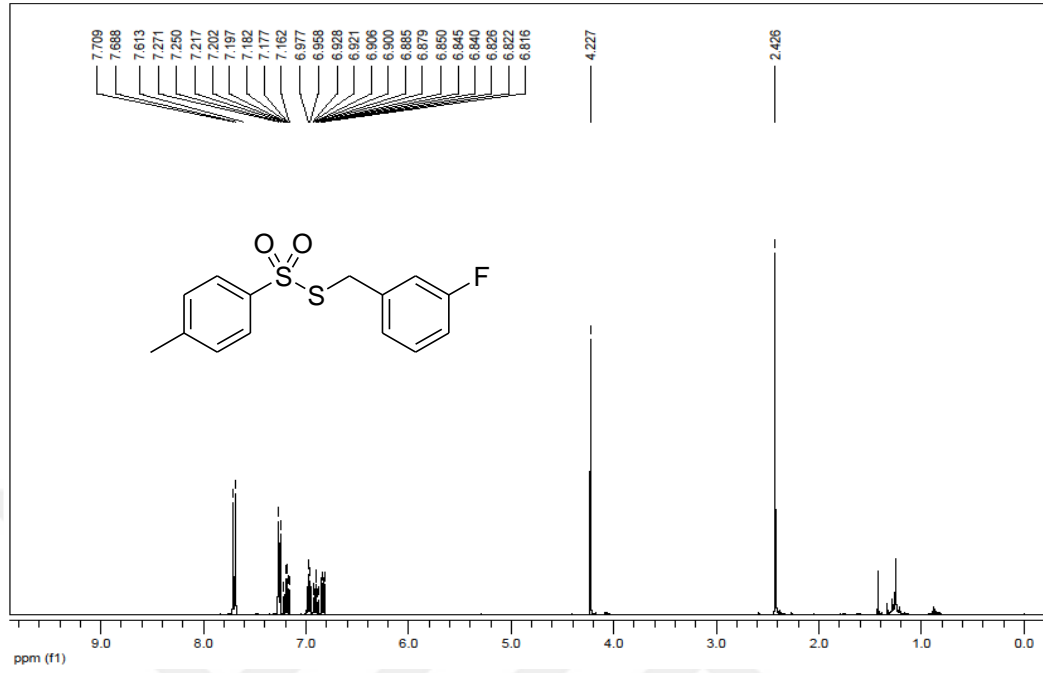


Şekil 4.10: *S*-2,3,6-triflorobenzil 4-metilbensensulfonotioat'ın ^{13}C -NMR spektrumu

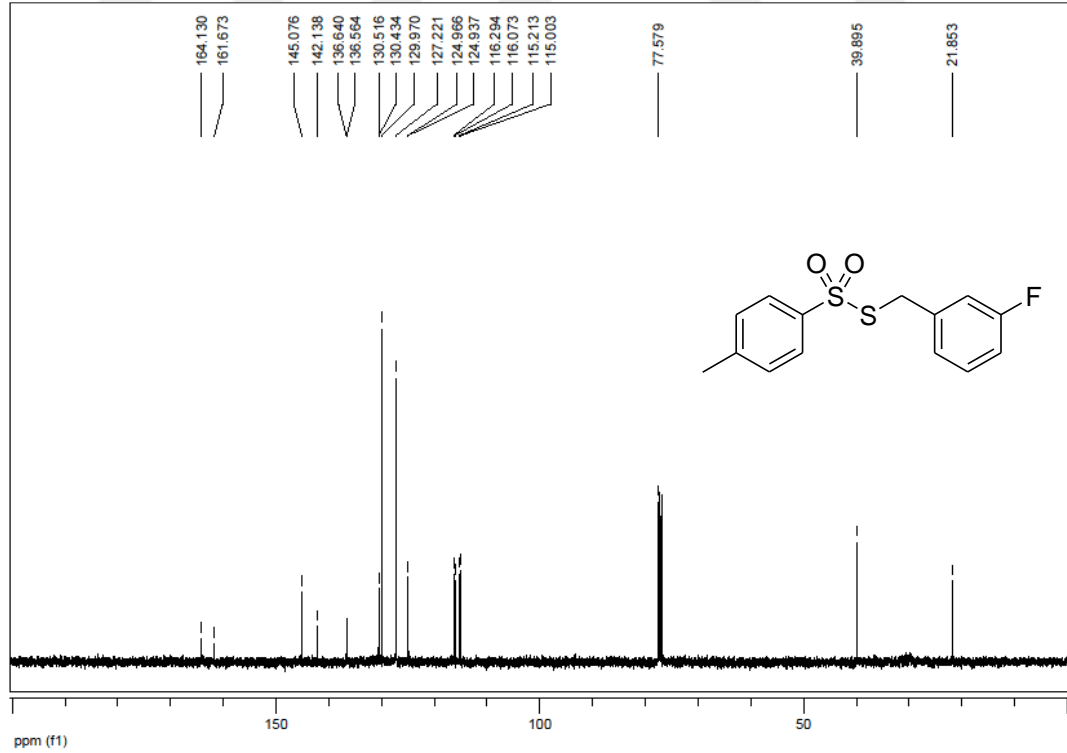


Şekil 4.11: *S*-2,3,6-triflorobenzil 4-metilbensensulfonotioat'ın HRMS spektrumu

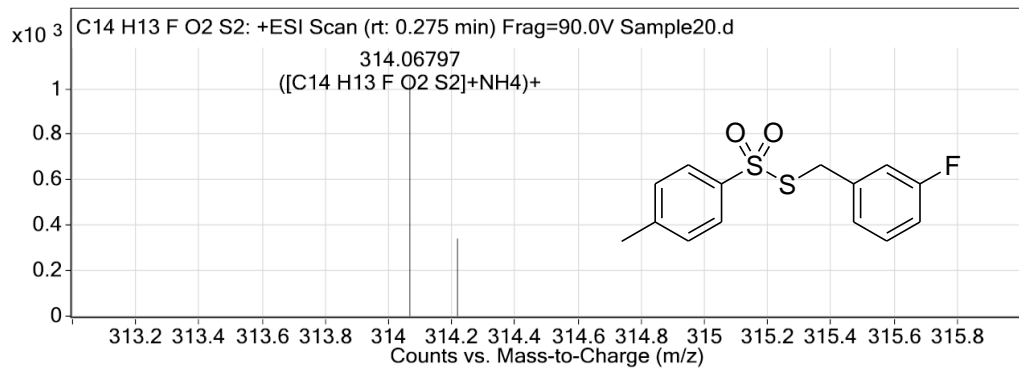
S-3-florobenzil 4-metilbensülfonotioat (5)



Şekil 4.12: S-3-florobenzil 4-metilbensülfonotioat'ın ¹H-NMR spektrumu

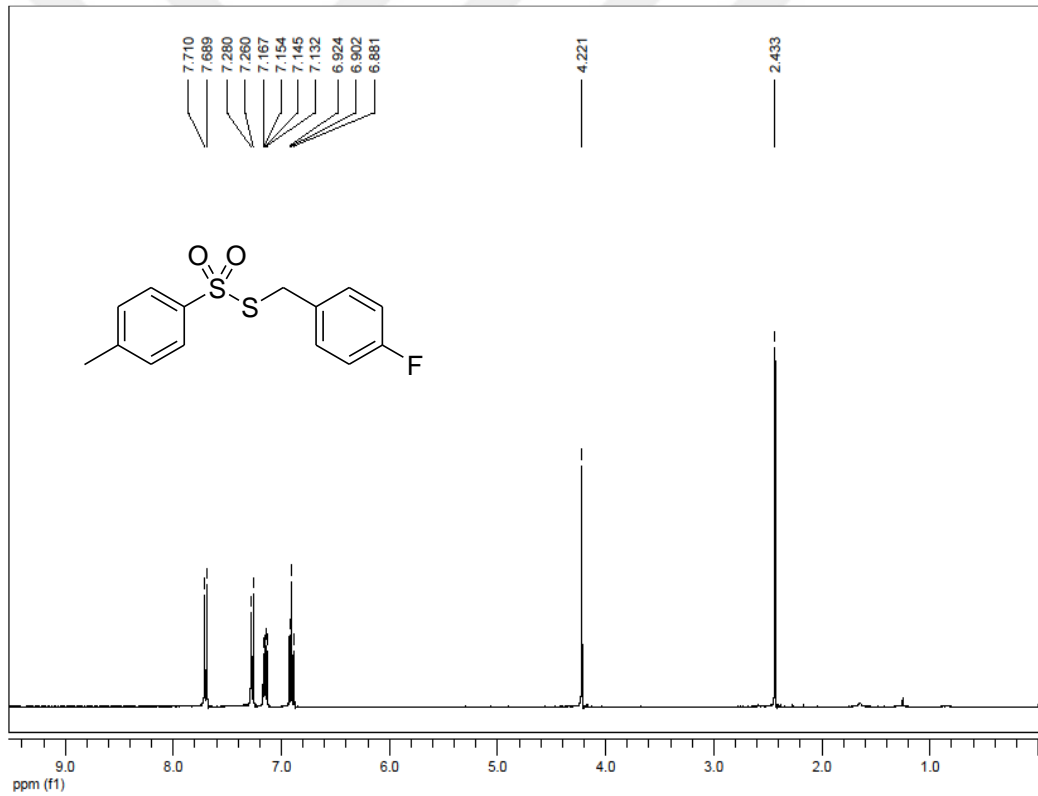


Şekil 4.13: S-3-florobenzil 4-metilbensülfonotioat'ın ¹³C-NMR spektrumu

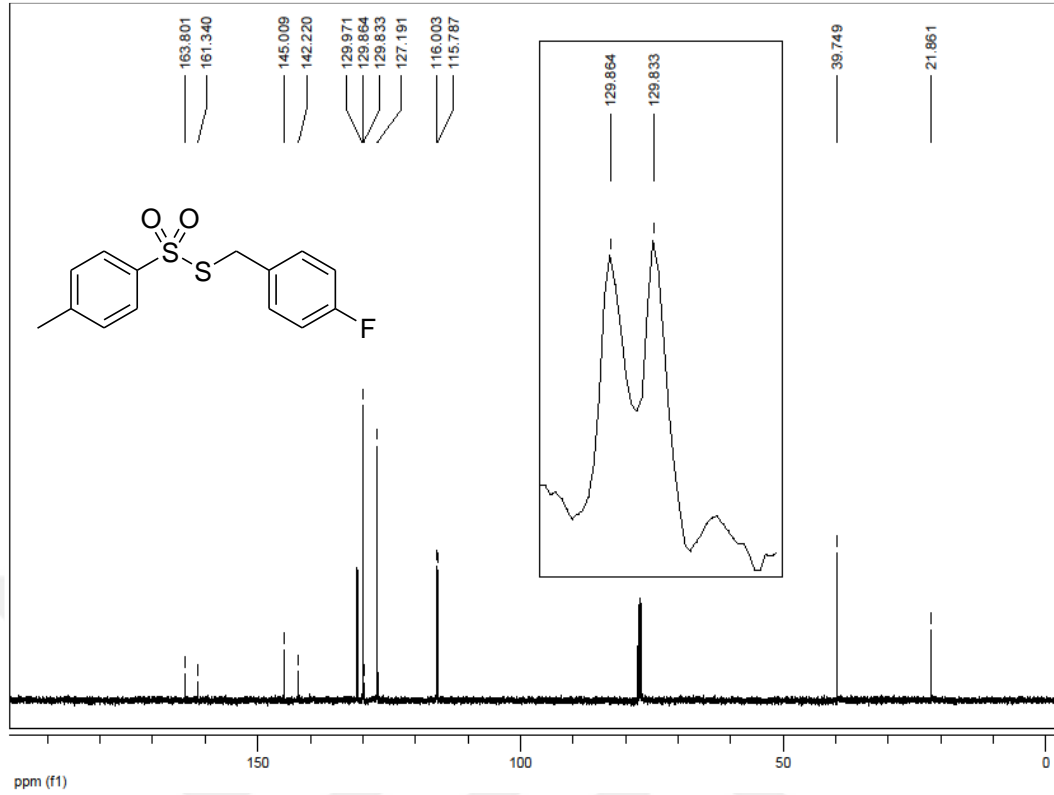


Şekil 4.14: *S*-3-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın HRMS spektrumu

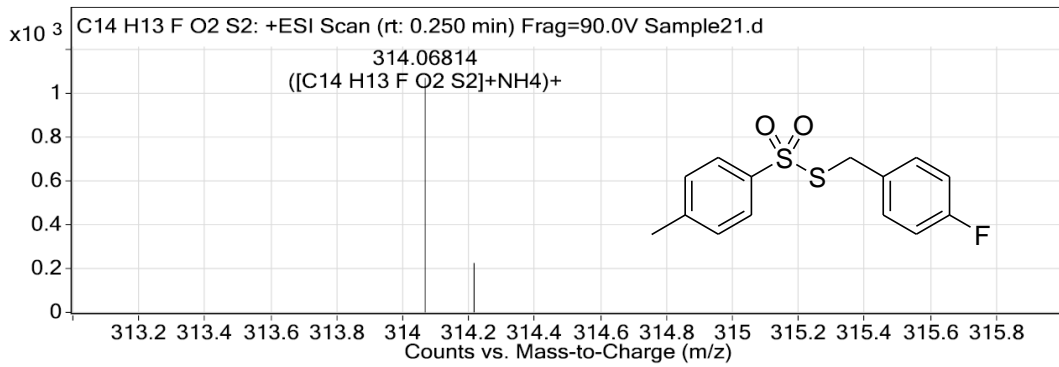
***S*-4-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (6)**



Şekil 4.15: *S*-4-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat'ın ¹H-NMR spektrumu

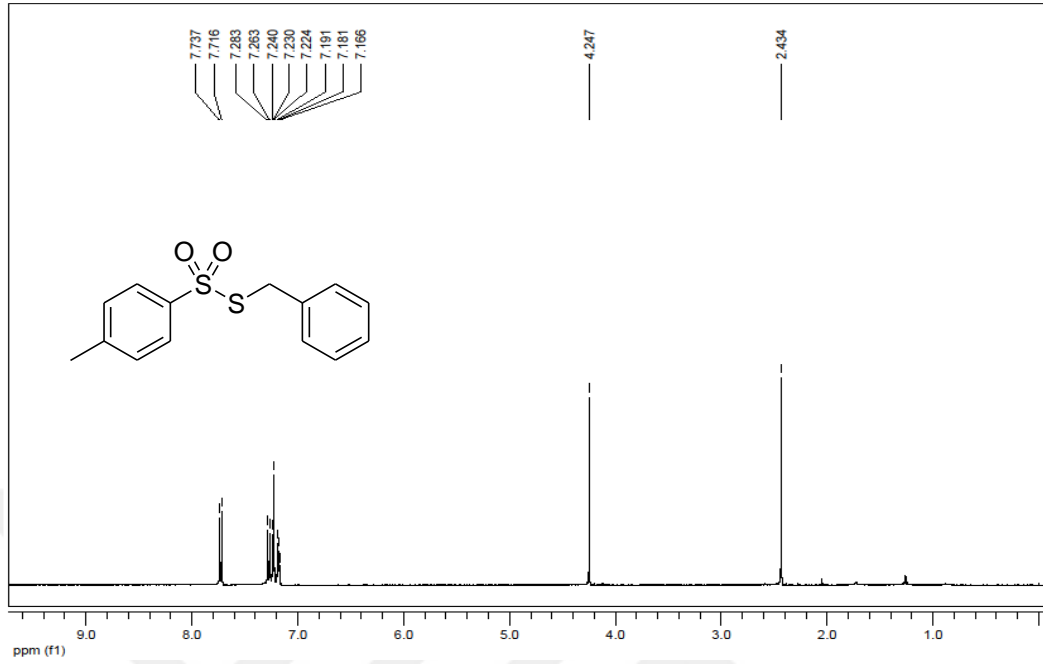


Şekil 4.16: *S*-4-florobenzil 4-metilbensülfonotioat'ın ^{13}C -NMR spektrumu

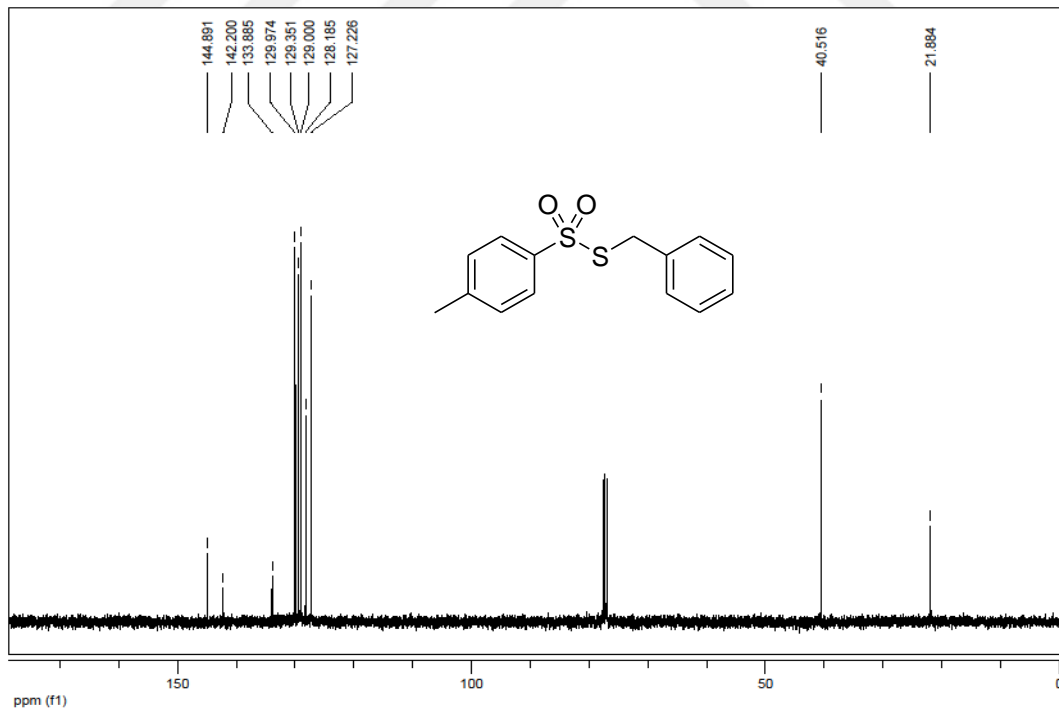


Şekil 4.17: *S*-4-florobenzil 4-metilbensülfonotioat HRMS spektrumu

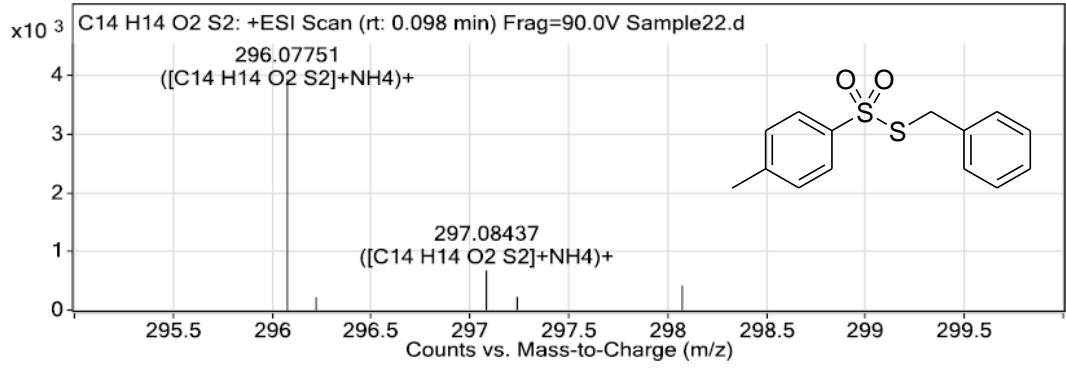
S-benzil 4-metilbensensulfonotioat (7)



Şekil 4.18: S-benzil 4-metilbensensulfonotioat'ın ¹H-NMR spektrumu

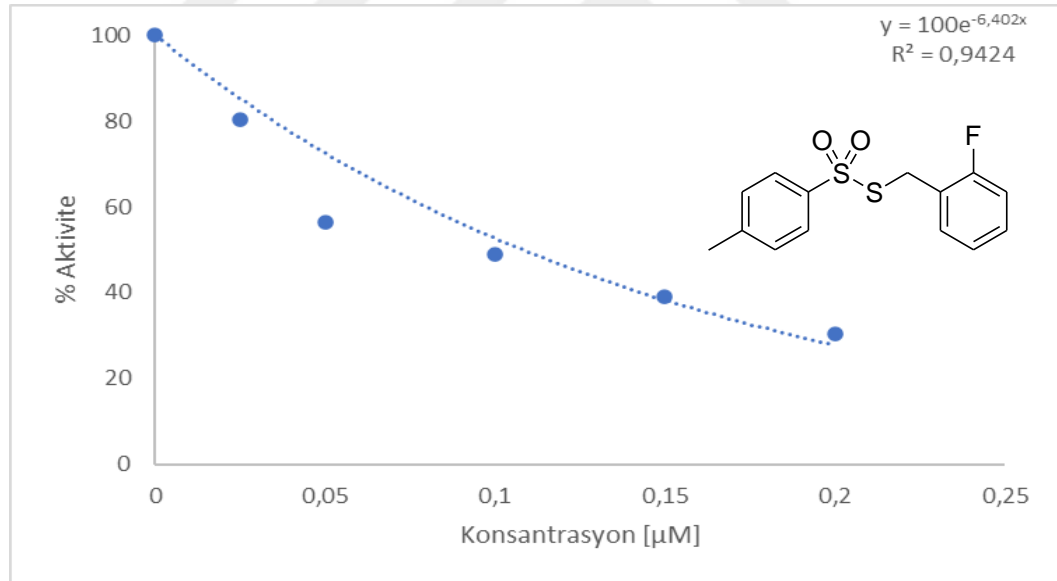


Şekil 4.19: S-benzil 4-metilbensensulfonotioat'ın ¹³C-NMR spektrumu

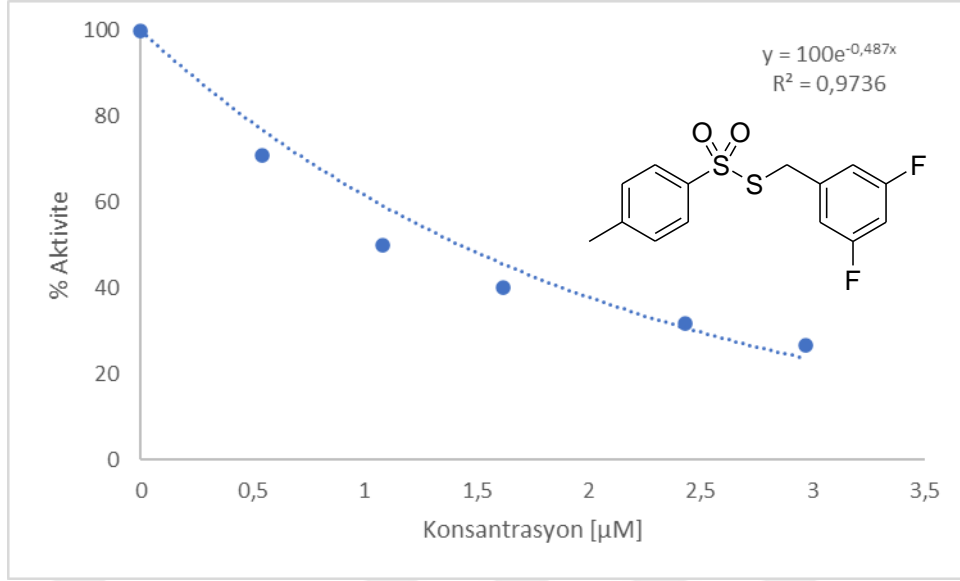


Şekil 4.20: *S*-benzil 4-metilbenzensülfonotioat HRMS spektrumu

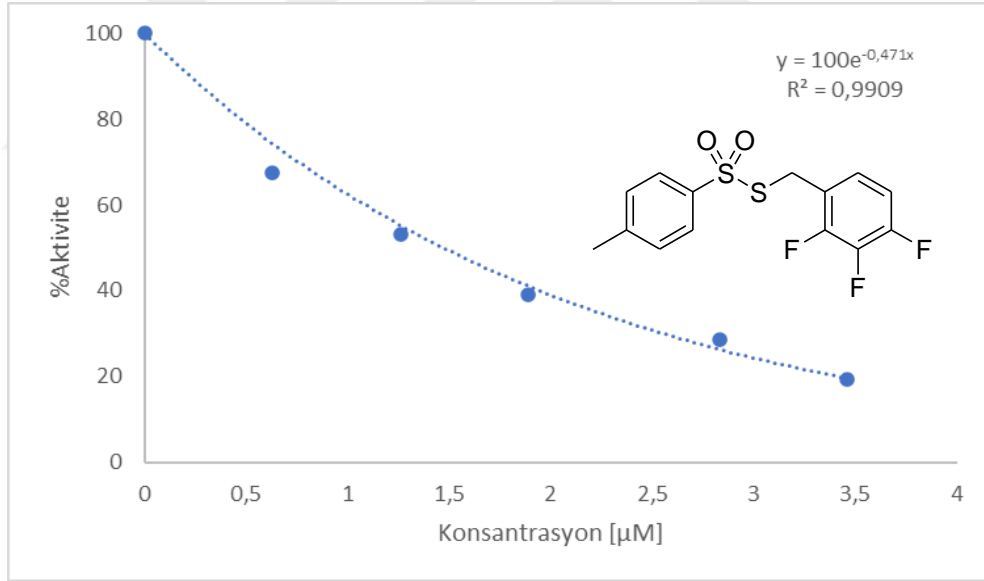
4.1. Sentezlenen Bileşiklerin AChE IC₅₀ Grafikleri



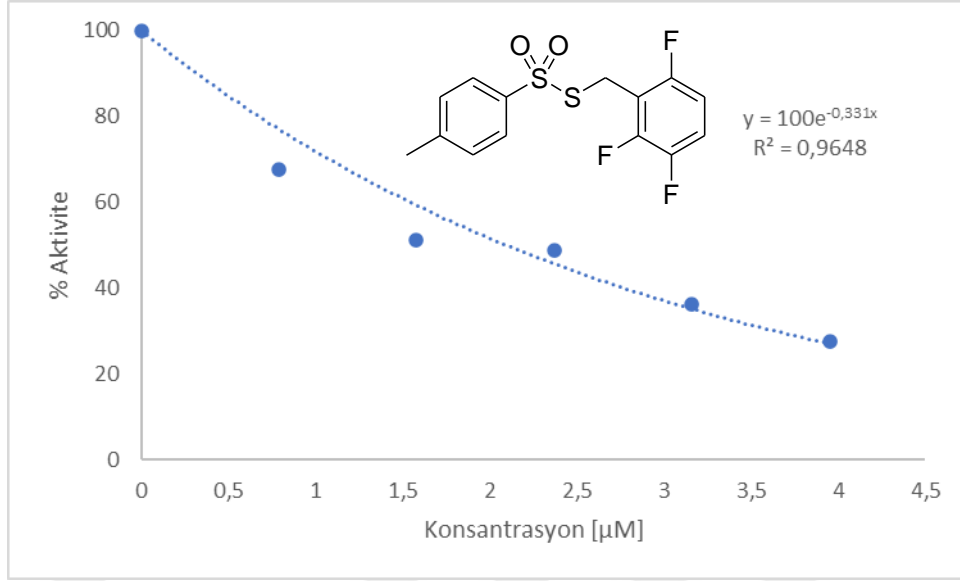
Şekil 4.21: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratına bağlı olarak *S*-2-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (**1**) inhibitörü ile elde edilen % Aktivite-Konsantrasyon grafiği



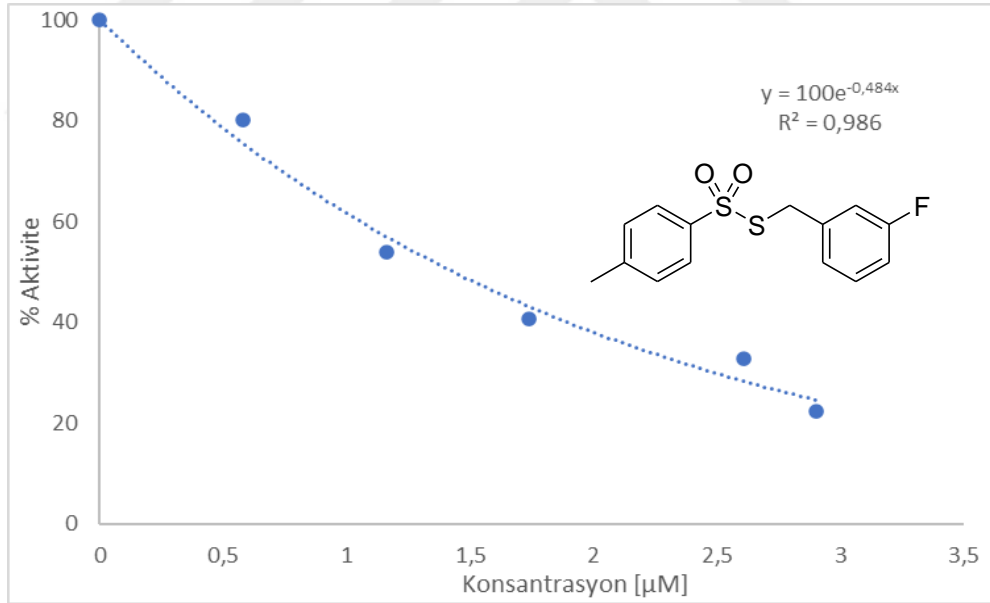
Şekil 4.22: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratına bağlı olarak *S*-3,5-triflorobenzil 4-metilbensülfonotioat (**2**) inhibitörü ile elde edilen % Aktivite-Konsantrasyon grafiği



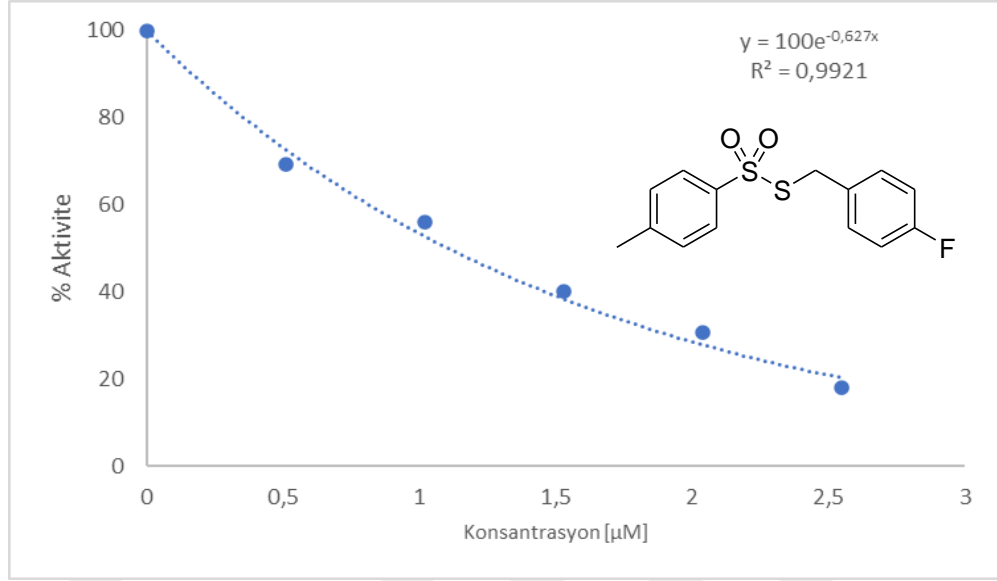
Şekil 4.23: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratına bağlı olarak *S*-2,3,4-triflorobenzil 4-metilbensülfonotioat (**3**) inhibitörü ile elde edilen % Aktivite-Konsantrasyon grafiği



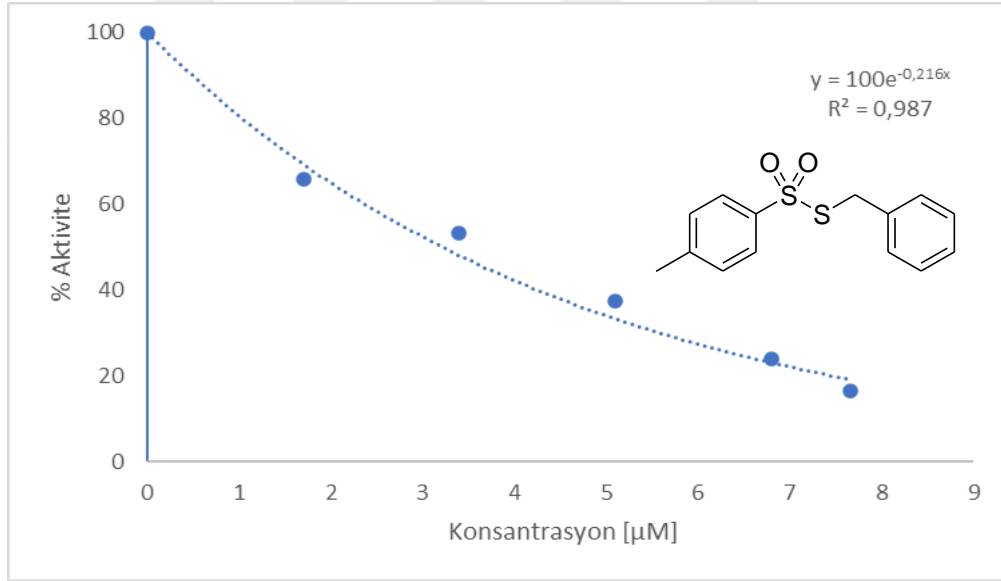
Şekil 4.24: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratına bağlı olarak *S*-2,3,6-triflorobenzil 4-metilbensülfonotioat (**4**) inhibitörü ile elde edilen % Aktivite-Konsantrasyon grafiği



Şekil 4.25: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratına bağlı olarak *S*-3-florobenzil 4-metilbensülfonotioat (**5**) inhibitörü ile elde edilen % Aktivite-Konsantrasyon grafiği

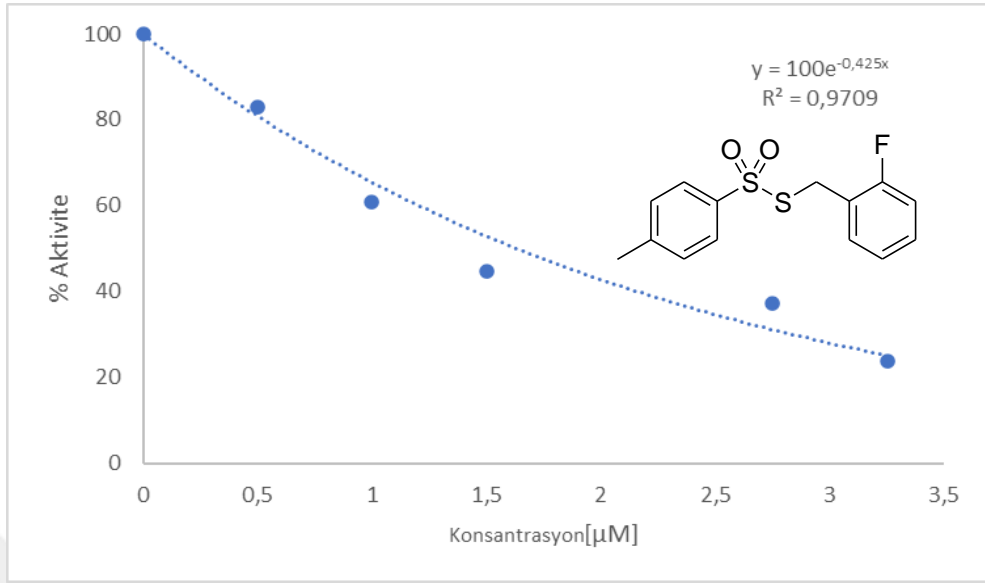


Şekil 4.26: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratına bağlı olarak *S*-4-florobenzil 4-metilbenzensulfonotioat (6) inhibitörü ile elde edilen % Aktivite-Konsantrasyon grafiği

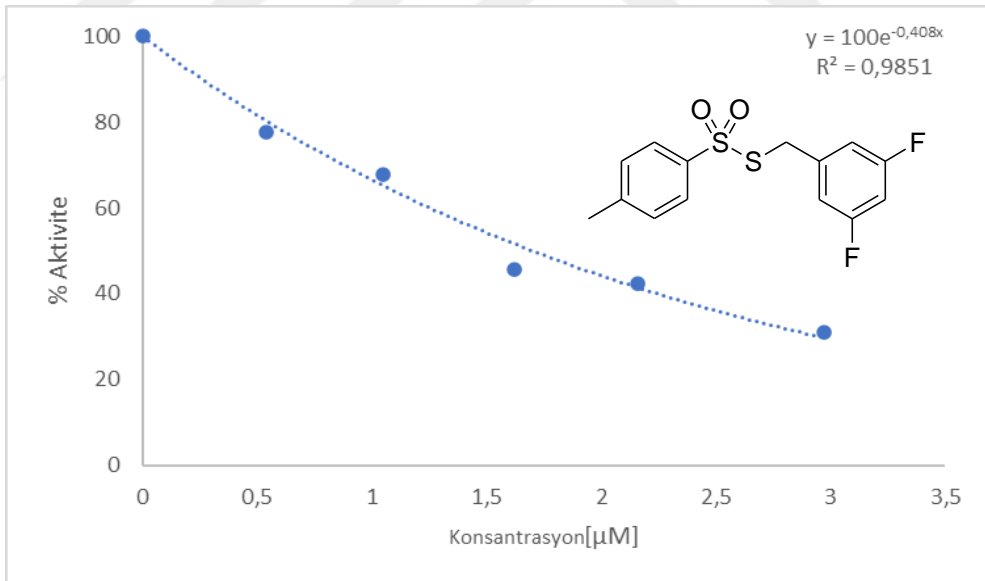


Şekil 4.27: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratına bağlı olarak *S*-benzil 4-metilbenzensulfonotioat (7) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği

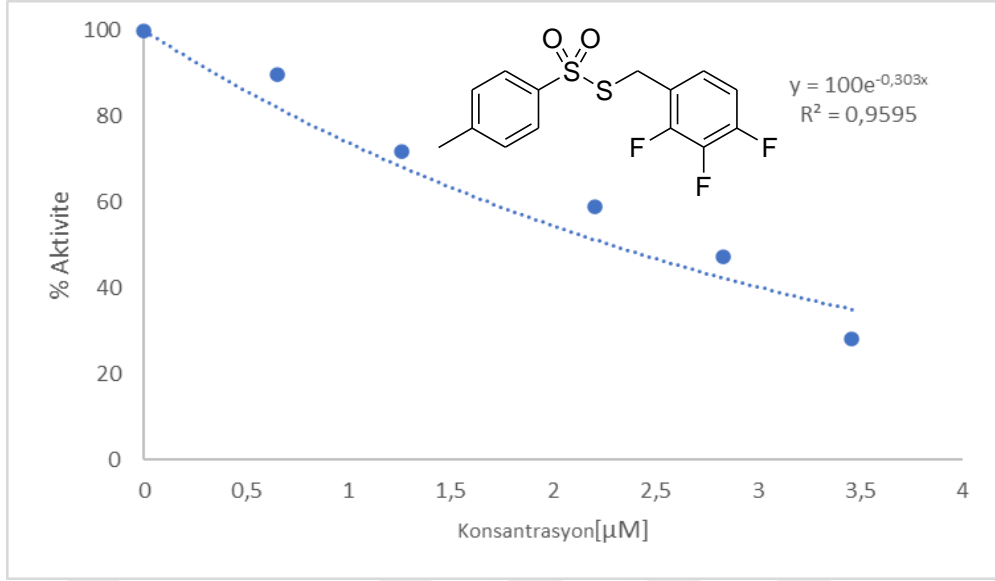
4.2 Sentezlenen Bileşiklerin BChE IC₅₀ Grafikleri



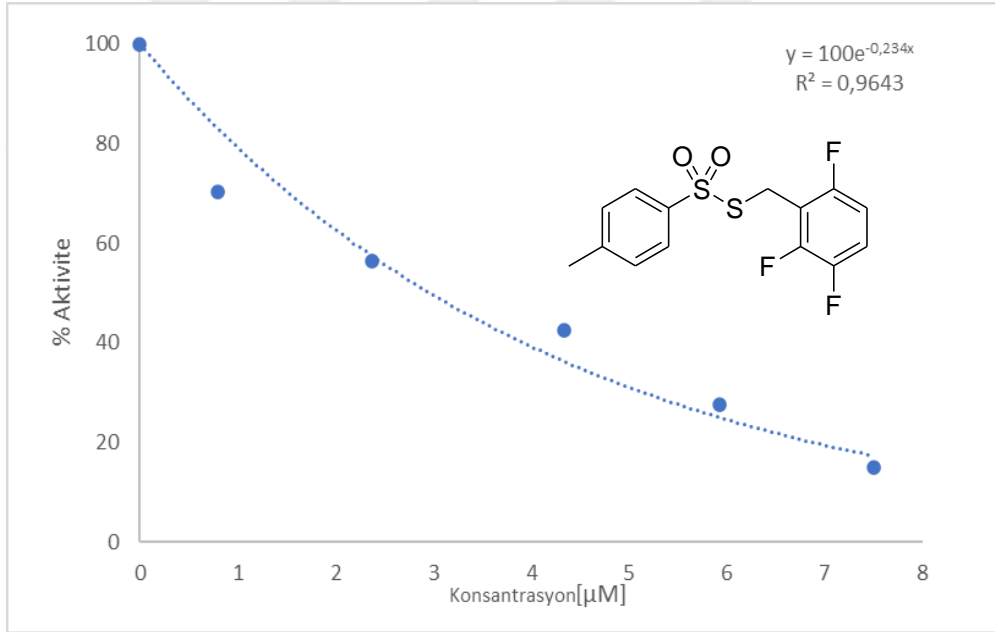
Şekil 4.28: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratına bağlı olarak S-2-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (1) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği



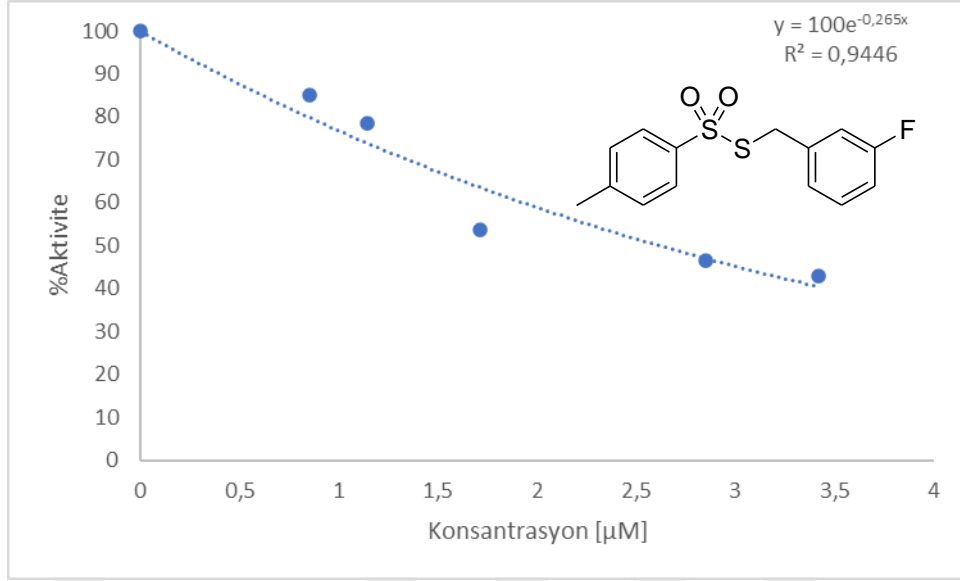
Şekil 4.29: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratına bağlı olarak S-3,5-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (2) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği



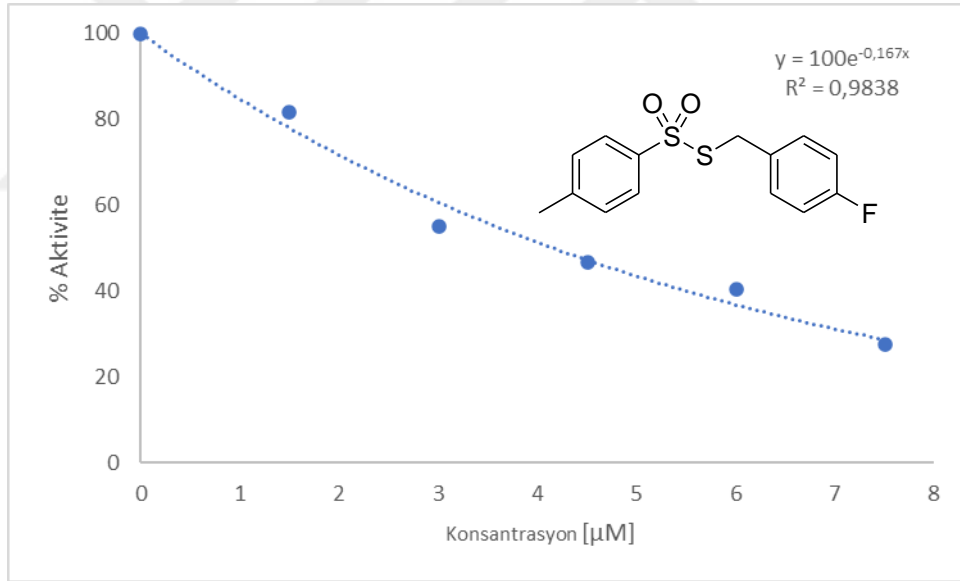
Şekil 4.30: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratına bağlı olarak *S*-2,3,4-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (**3**) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği



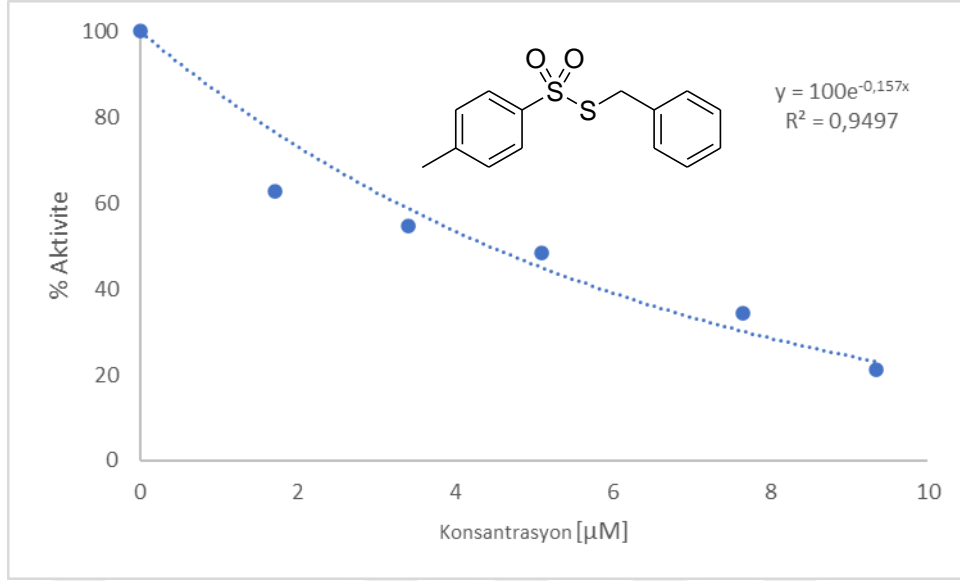
Şekil 4.31: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratına bağlı olarak *S*-2,3,6-triflorobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (**4**) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği



Şekil 4.32: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratına bağlı olarak *S*-3-florobenzil 4-metilbensensulfonotioat (**5**) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği

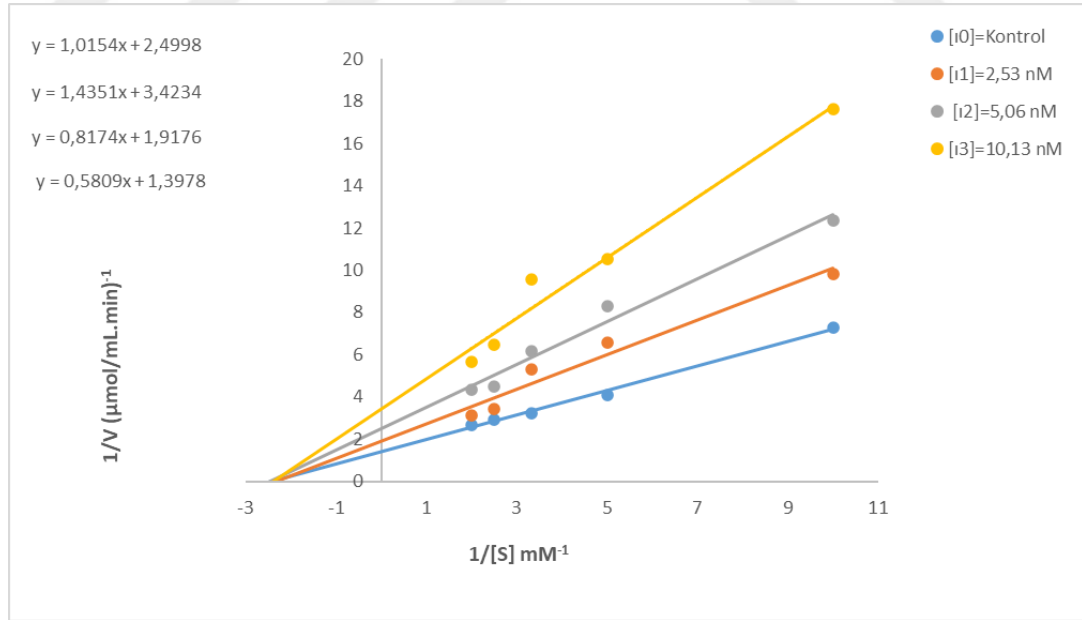


Şekil 4.33: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratına bağlı olarak *S*-4-florobenzil 4-metilbensensulfonotioat (**6**) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği

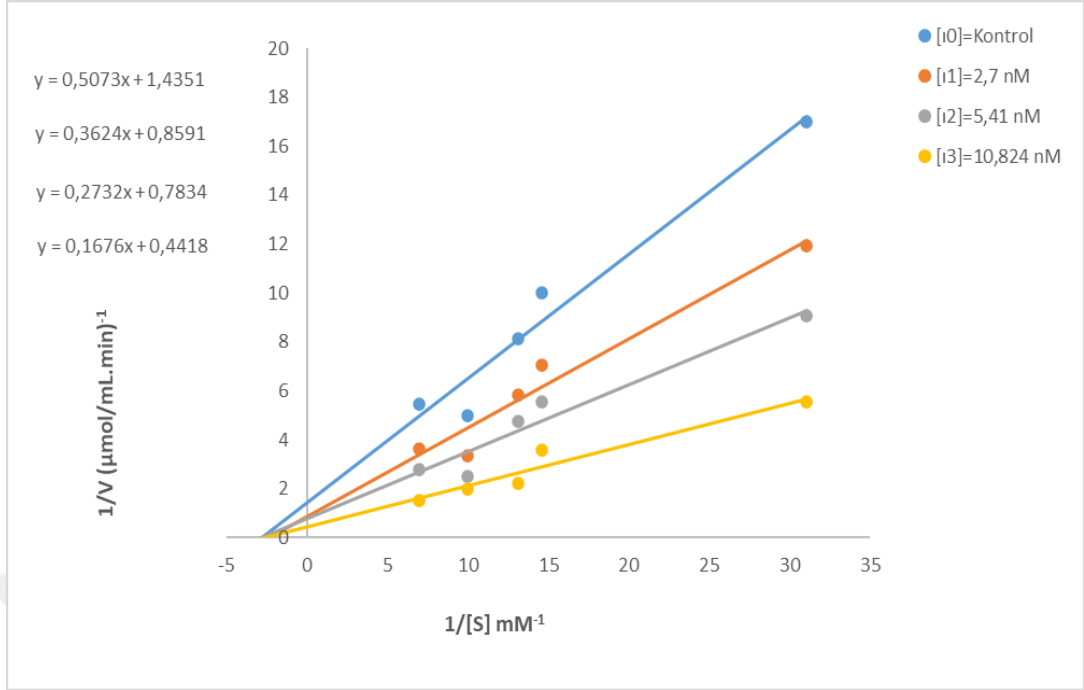


Şekil 4.34: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratına bağlı olarak *S*-benzil 4-metilbenzensülfonotioat (7) inhibitörü ile elde edilen %Aktivite-Konsantrasyon grafiği

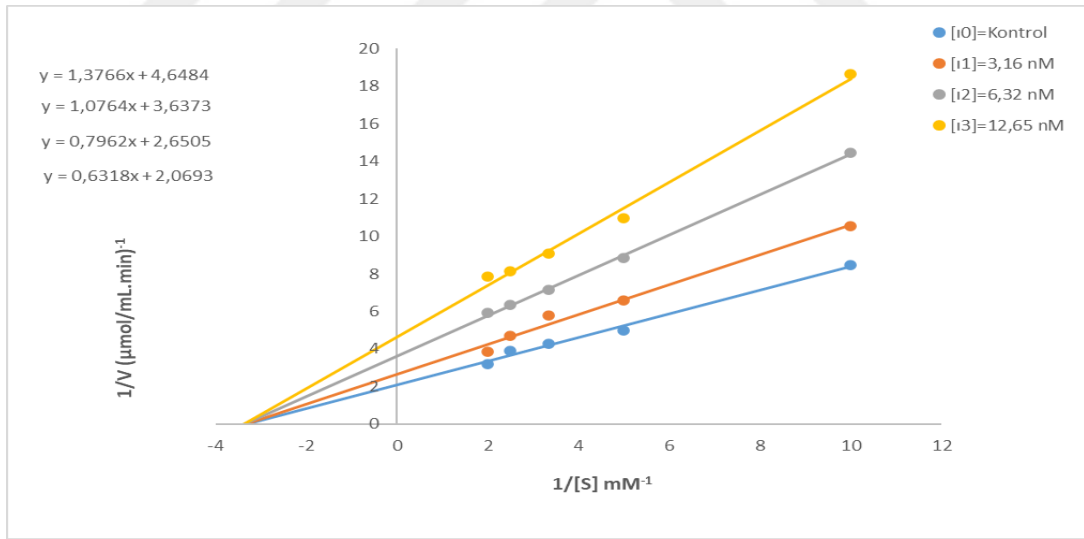
4.3 Sentezlenen Bileşiklerin AChE K_i Grafikleri



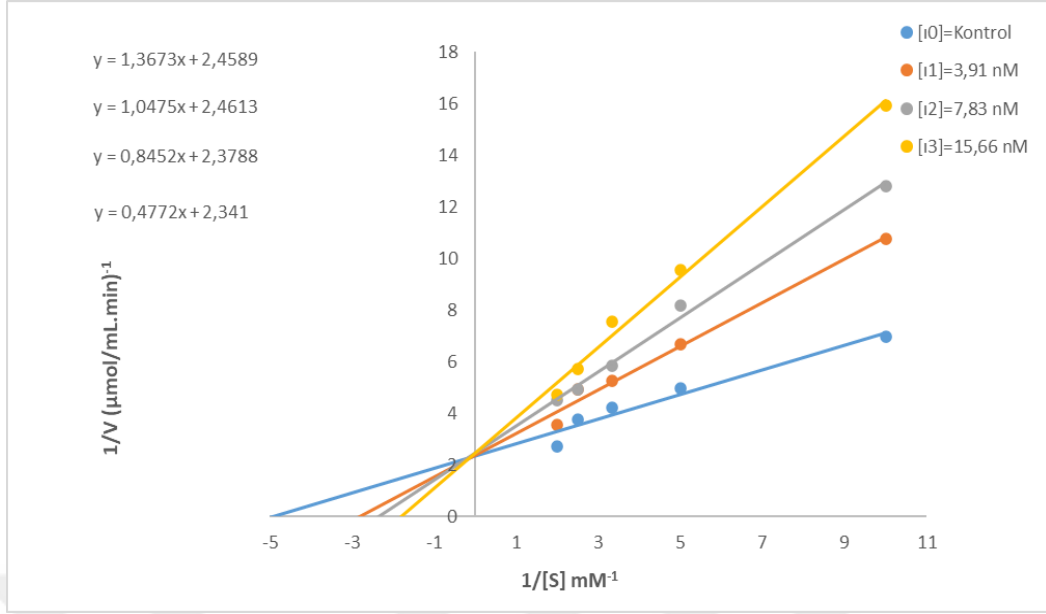
Şekil 4.35: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratıyla *S*-2-florobenzil 4-metilbenzensülfonotioat (1) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği



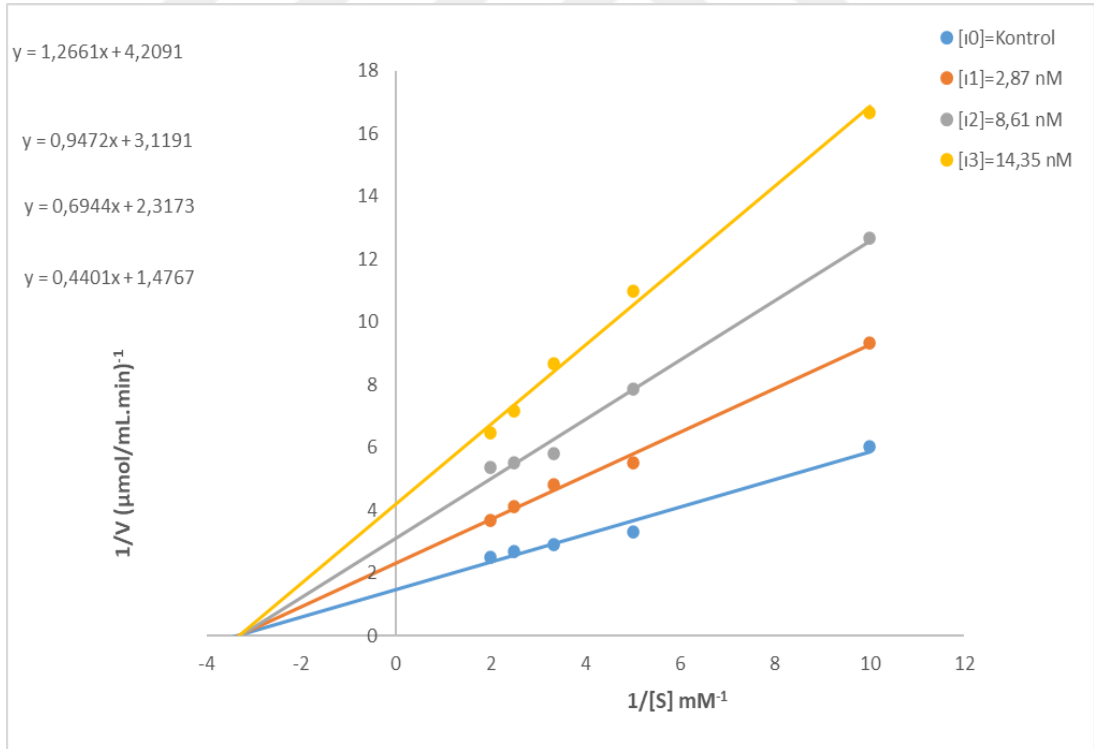
Şekil 4.36: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratıyla *S*-3,5-triflorobenzil 4-metilbenzen Sülfonotioat (**2**) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği



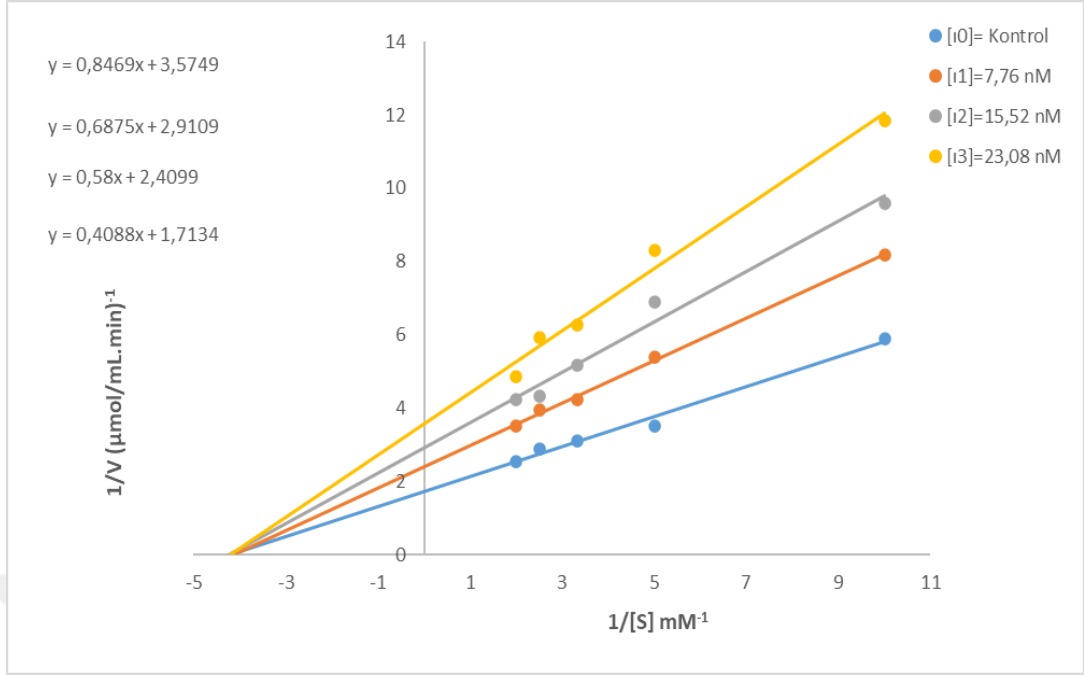
Şekil 4.37: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratıyla *S*-2,3,4-triflorobenzil 4-metilbenzen Sülfonotioat (**3**) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği



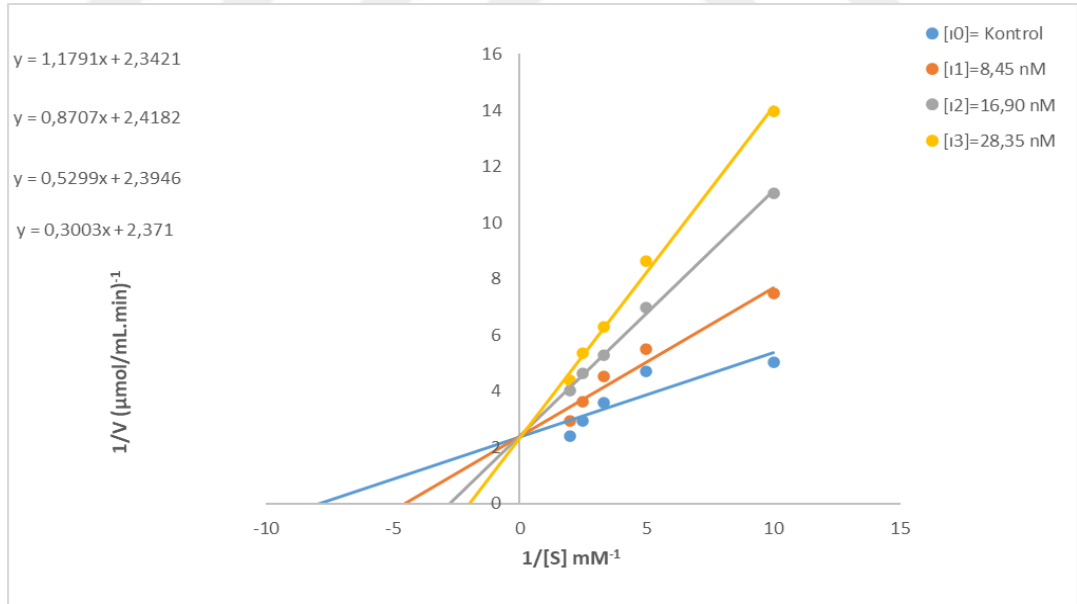
Şekil 4.38: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratıyla *S*-2,3,6-triflorobenzil 4-metilbensensülfonotioat (**4**) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği



Şekil 4.39: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratıyla *S*-3-florobenzil 4-metilbensensülfonotioat (**5**) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği

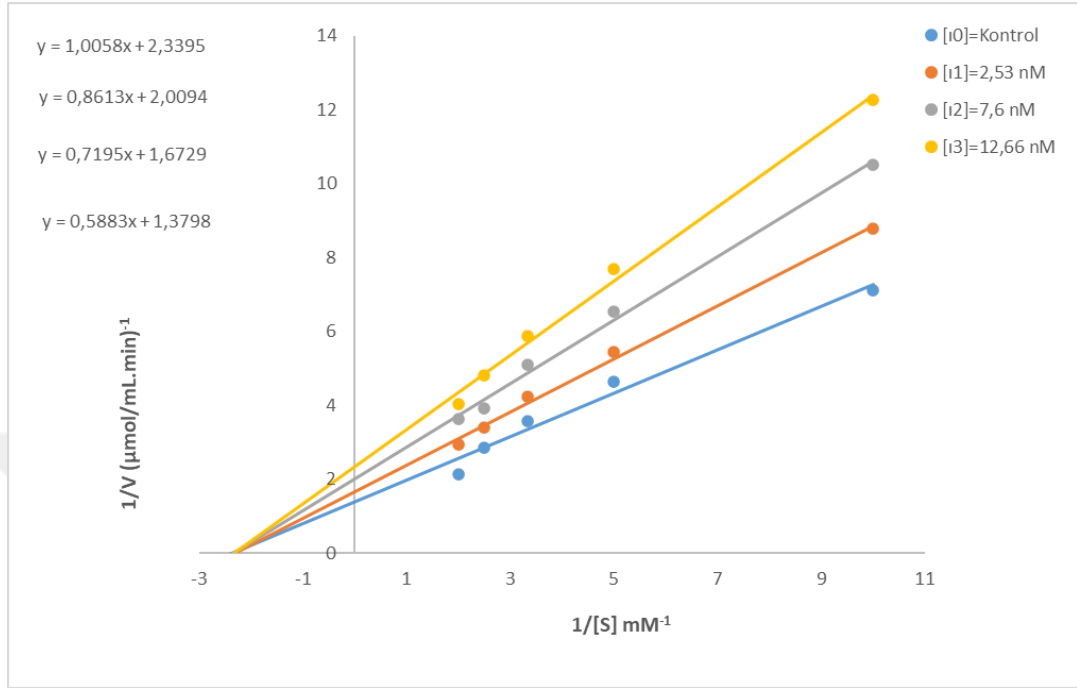


Şekil 4.40: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratıyla *S*-4-florobenzil 4-metilbenzen Sülfonotioat (6) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği

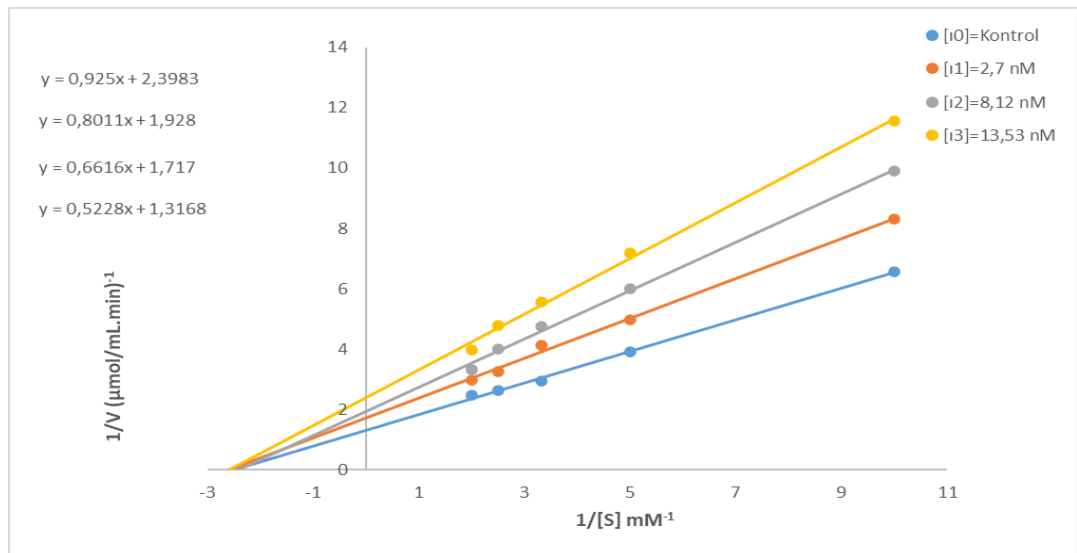


Şekil 4.41: Asetilkolinesteraz enzimi için AChI substratıyla *S*-benzil 4-metilbenzen Sülfonotioat (7) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği

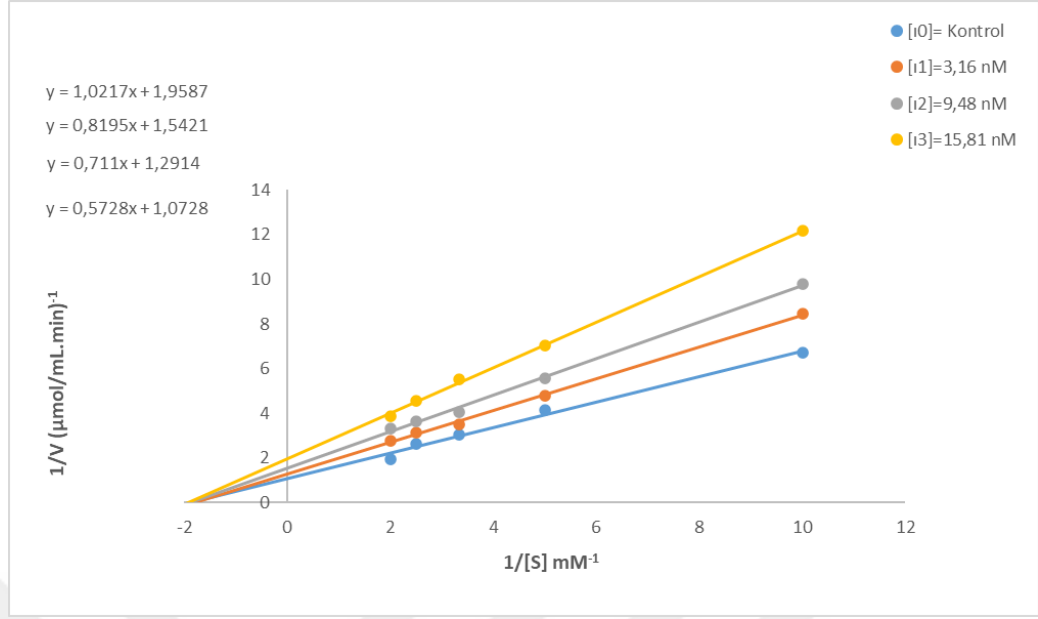
4.4 Sentezlenen Bileşiklerin BChE K_i Grafikleri



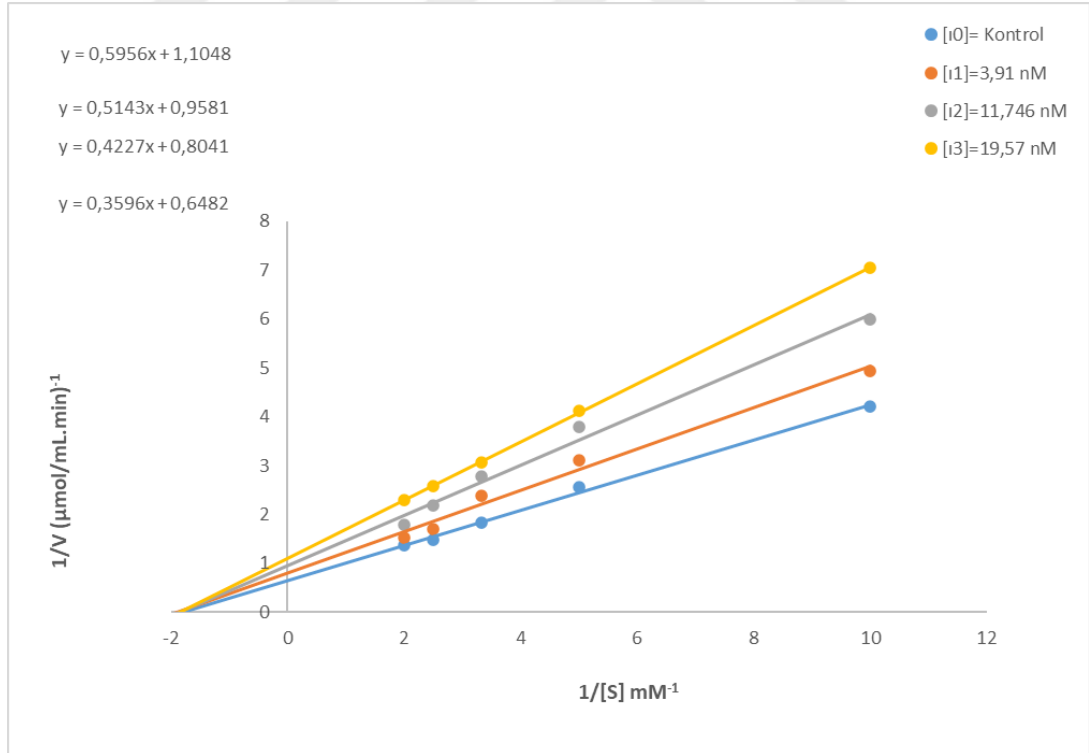
Şekil 4.42: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratıyla *S*-2-florobenzil 4-metilbenzenülfonotioat (1) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği



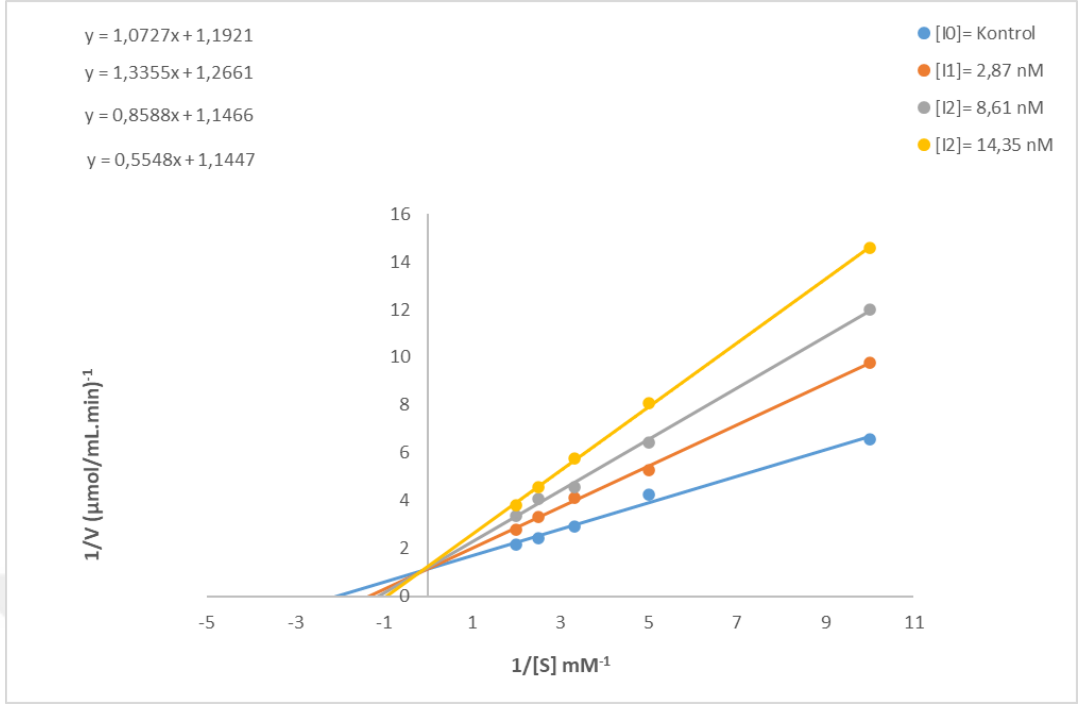
Şekil 4.43: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratıyla *S*-3,5-triflorobenzil 4-metilbenzenülfonotioat (2) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği



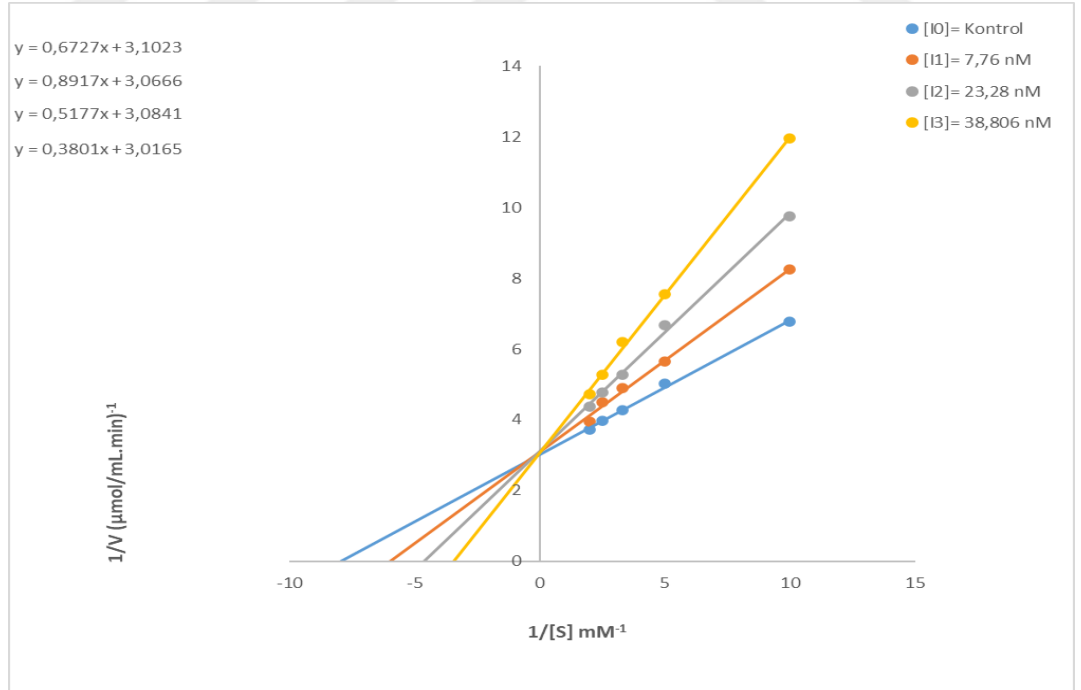
Şekil 4.44: Bütirilkolinesteraz enzimi için BChI substratıyla *S*-2,3,4-triflorobenzil 4-metilbenzenülfonotioat (**3**) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği



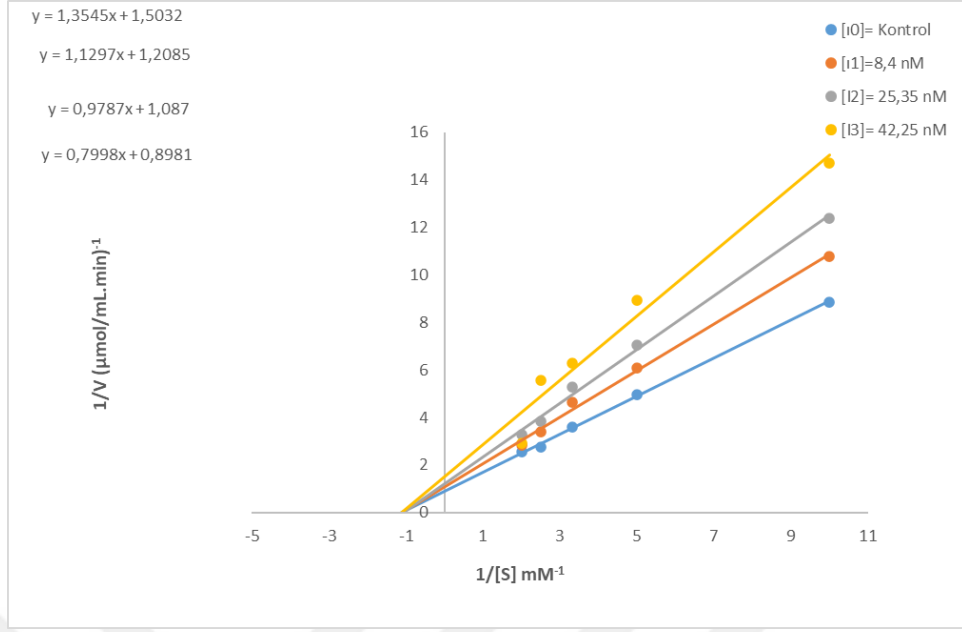
Şekil 4.45: Bütirilkolinesteraz enzimi için BChI substratıyla *S*-2,3,6-triflorobenzil 4-metilbenzenülfonotioat (**4**) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği



Şekil 4.46: Bütirilkolinesteraz enzimi için BChI substratıyla *S*-3-florobenzil 4-metilbensensulfonotioat (**5**) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği



Şekil 4.47: Bütirilkolinesteraz enzimi için BChI substratıyla *S*-4-florobenzil 4-metilbensensulfonotioat (**6**) eşliğinde elde edilen $1/V-1/[S]$ grafiği



Şekil 4.48: Bütirikolinesteraz enzimi için BChI substratıyla *S*-benzil 4-metilbensensülfonotioat (7) eşliğinde elde edilen 1/V-1/[S] grafiği

5. SONUÇ, TARTIŞMA ve ÖNERİLER

Tiyolsülfonatlar biyokimyasal süreçlerde kilit rol oynayan bileşiklerdir. Antioksidan özellikleri sayesinde serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri gibi zararlı molekülleri etkisiz hale getirerek hücreleri oksidatif strese karşı korurlar. Glutasyon gibi tiyol gruplarını içeren bileşikler hücrel redoks homeostazının korunmasında ve detoksifikasyon mekanizmalarında kritik bir rol oynar. Ayrıca tiyolsülfonatlar ağır metallerle kompleksleşerek bu metallerin toksik etkilerini azaltır ve organizmadan atılımını kolaylaştırır. Enzim aktivitesinin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynayan bu bileşikler özellikle redoks reaksiyonlarına katılan enzimlerin işlevselliğini sağlar. Hücrel redoks sinyalleşmesinde etkin olan tiyolsülfonatlar, hücre zarında bulunan iyon kanalları ve reseptörlerin işlevlerini modüle ederek hücre içi iletişimi düzenler. Proteinlerin üçüncül ve dördüncül yapılarının stabilizasyonunda disülfid bağları aracılığıyla katkıda bulunan bu bileşikler, proteinlerin fonksiyonel yapıya ulaşmasını sağlar. Hücre ölüm süreçleri (apoptoz) ve hücrel stres yanıtlarının düzenlenmesinde de kritik işlevlere sahip olan tiyolsülfonatlar, hücrelerin hayatta kalma mekanizmalarını destekler. Bu çok yönlü biyokimyasal fonksiyonlar, tiyolsülfonatların canlı organizmaların biyolojik işleyişinde ve sağlığında vazgeçilmez bir konumda olduğunu göstermektedir.

Tiyosülfonat türevleri geniş farmasötik kullanım alanları ile dikkat çeken bileşiklerdir. Bu bileşikler antimikrobiyal, antifungal ve antiviral etkiler sergileyerek çeşitli tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadır. Özellikle kanser tedavisinde önemli bir rol oynamaktadırlar. Organik sentezde tiyosülfat türevleri önemli yapı taşları olarak kullanılırken, sülfenilleyici ajanlar olarak da yaygın bir şekilde tercih edilmektedir. Bu bileşik sınıfı, kükürt kaynağı olarak kullanımı ve stabilitesi ile reaktivitesi nedeniyle organik kimyada öne çıkmaktadır. Tiyosülfat türevlerinin sentezi için birçok farklı yöntem geliştirilmiş olup, bu alandaki çalışmalar sürekli olarak genişlemektedir (Lv ve ark., 2021; Strehl ve Hilt, 2022; Yadav ve ark., 2022).

Bu tez kapsamında elde edilen **1-5** molekülleri ilk kez sentezlenmiş bileşiklerdir. Yüksek verimle elde edilen ürünlerin yapıları ¹H-NMR ve ¹³C-NMR

yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Ayrıca yüksek rezonans kütle spektrumu yapıyı doğrulamış ve katı moleküllerin erime noktaları belirlenmiştir.

1-7 tiyosülfonatin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları, beklendiği gibi doğru rezonans sayısını göstermiştir. Serideki **1-7** bileşiklerinin ^1H NMR spektrumlarında, δ 4.20-4.30 ppm aralığında gözlenen singlet sinyali benzilik CH_2 protonlarının varlığını doğrulamıştır. Yine yapıya uygun olarak, **1-7** bileşiklerinin benzilik CH_2 karbonu, ^{13}C NMR spektrumlarında δ 27,3–40,5 ppm aralığında rezonans olmuştur. Bileşik **4**'ün ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, benzen halkasına bağlı flor atomlarının benzilik CH_2 piklerini yardığı belirlenmiştir. Ayrıca ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarında aromatik bölgede gözlemlenen benzen halkalarının sinyal sayısı moleküllerin yapılarıyla uyumludur.

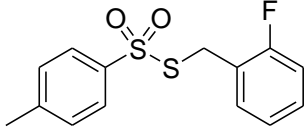
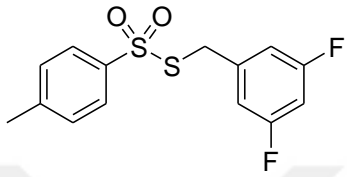
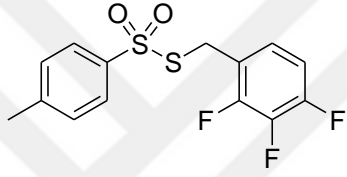
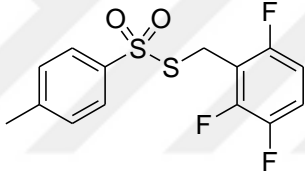
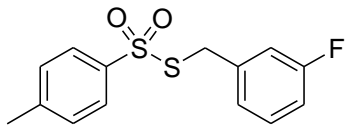
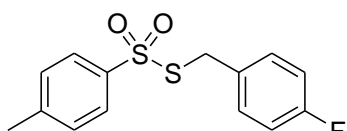
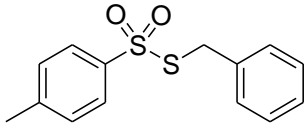
AChE, çeşitli insan kanseri türlerinin tespiti, teşhisi ve tedavisi için önemli bir moleküler hedef olarak kabul edilmektedir. ACh, normal insan epitel hücrelerinde ve insan kanserlerinde otokrin ve parakrin büyüme faktörü olarak işlev gören bir nörotransmitterdir. AChE ve BChE enzimleri üzerinde inhibitör etkileri olan bitkiler, potansiyel terapötik ajanlar olarak değerlendirilmektedir. Sarımsak, kanserle mücadelede çeşitli mekanizmalar aracılığıyla etkili olabilen bir bitkidir ve terapötik etkileri büyük ölçüde organosülfür bileşiklerine atfedilir. Bu bileşiklerin bazı tiyosülfonat türevleri çeşitli enzimlerin tiyol grupları sülfonasyonunu tetikleme yeteneği, ACh enziminin inhibisyonunu sağlayabilir. Bu bağlamda simetrik olmayan tiyosülfonat türevlerinin sentezlenmesi, potansiyel antikanser ilaç moleküllerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilmesinin yanı sıra kolinesteraz inhibitörleri, Alzheimer demansının tedavisinde temel yaklaşımdır. Alzheimer dışı demans, psikiyatrik bozukluklar, Huntington hastalığı, serebral otozomal dominant arteriyopati ve lökoensefalopati, frontotemporal demans, multipl skleroz ile ilişkili demans ve ilerleyici supranükleer palsi gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde de reçete edilmektedir (de Almeida ve diğ., 2023).

Kolinesteraz aktivite tayini, biyokimyasal araştırmalarda ve klinik uygulamalarda önemli bir araç olarak kabul edilmektedir. AChE ve BChE enzimlerinin aktivitelerinin ölçülmesi nörolojik hastalıkların teşhisi ve tedavisinde kritik bir rol oynamaktadır. Özellikle Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında bu enzimlerin

aktivitelerinin belirlenmesi, hastalık progresyonunun izlenmesi ve uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından büyük önem taşır. Kolinesteraz aktivitesi tayini ayrıca organofosfat ve karbamat pestisitlerine maruz kalan bireylerin sağlık durumlarının değerlendirilmesinde de kullanılır, bu da tarım işçileri ve pestisit maruziyeti riski taşıyan diğer bireylerin sağlığının korunmasında hayati bir rol oynar. Farmakolojik araştırmalarda kolinesteraz inhibitörlerinin geliştirilmesi ve mevcut inhibitörlerin etkinliklerinin değerlendirilmesi amacıyla bu enzimlerin aktivitelerinin ölçülmesi gereklidir. Toksikolojik değerlendirmelerde çeşitli kimyasalların ve savaş ajanlarının toksik etkilerini belirlemek için kolinesteraz aktivite tayinleri uygulanır. Sinaptik iletimde asetilkolinin hidrolizi yoluyla nörotransmisyonun sonlandırılmasında merkezi bir rol oynayan kolinesteraz enzimleri, sinir sistemi fonksiyonlarının ve nörotransmitter homeostazının incelenmesinde temel bir araçtır. Klinik tanı ve izlemede plazma kolinesteraz seviyeleri karaciğer fonksiyonlarının ve bazı genetik durumların değerlendirilmesinde kullanılmakta olup, cerrahi ve anestezi uygulamalarında da bu enzimlerin aktivitelerinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Dolayısıyla kolinesteraz aktivite tayinleri, geniş bir yelpazede biyokimyasal ve klinik uygulamalar için vazgeçilmezdir.

Bu tez çalışmasında AChE ve BChE inhibitörlerinin önemi göz önünde bulundurularak, asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz enzim aktiviteleri üzerine *in vitro* koşullarda tiyosülfonat türevlerinin inhibisyon etkileri araştırılmıştır. Çalışmamızda, AChE ve BChE enzimleri üzerinde inhibisyon etkisi gösteren tiyosülfonat türevlerinin inhibitör sabitleri (K_i), inhibisyon tiplerini ve IC_{50} değerleri belirlenmiştir. 1-7'nin AChE'ye karşı inhibisyon çalışmasının sonuçları Çizelge 5.1'de sunulmaktadır.

Çizelge 5.1 Sentezlenen tiyosülfonat (1-7) bileşiklerin AChE için IC₅₀, K_i değerleri ve inhibisyon türü

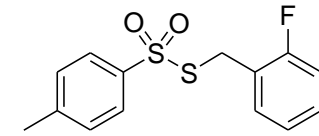
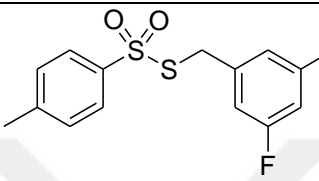
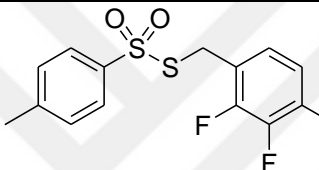
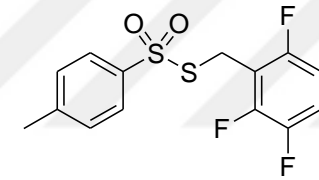
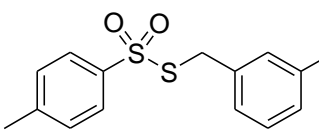
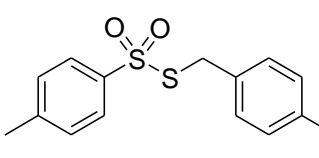
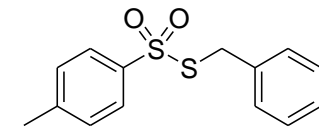
Bileşik No.	Kimyasal Yapı	IC ₅₀ (nM)	K _i ± S.D. (mM)	İnhibisyon Türü
1		0.108	5.24 ± 2.39	Yarışmasız
2		1.424	4.67 ± 1.12	Yarışmasız
3		1.471	9.91 ± 1.46	Yarışmasız
4		2.093	7.17 ± 1.90	Yarışmalı
5		1.431	6.84 ± 1.56	Yarışmasız
6		1.105	20.84 ± 1.59	Yarışmasız
7		3.209	10.00 ± 1.14	Yarışmalı
Std	Rivastigmine *	1002	--	--

* (Oztekin ve Stellenboom, 2024)

Elde edilen sonuçlar tüm tiyosülfonat bileşiklerinin (1-7) AChE'yi nanomolar aralıkta inhibe ettiğini ortaya koydu. Tiyosülfonat bileşikleri 0,108 nM ile 3,209 nM arasında değişen IC_{50} değerleri ve $4,67 \pm 1,12$ mM ile $20,84 \pm 1,59$ mM arasında değişen K_i değerleri göstermiştir. IC_{50} değerlerine göre 1-7 tiyosülfonatlar tarafından AChE inhibisyonunun azalan sırası şu şekildedir: **1 > 6 > 2 > 5 > 3 > 4 > 7**. Aromatik halkanın orto pozisyonunda tek bir flor atomu bulunan **1** nolu bileşik en güçlü inhibitör aktiviteyi göstermiştir ($IC_{50} = 0,108$ nM). Flor atomu para pozisyonunda olduğu **6** nolu bileşiğin aktivitesi 10 kat azalmıştır ($IC_{50} = 1.105$ nM). Bileşik **5** ve bileşik **2** inhibisyon değerleri incelendiğinde, flor atomunun tek meta pozisyonunda olduğu ve her iki meta pozisyonunda olduğu durumlarda benzer aktivite gösterdiği belirlenmiştir ($IC_{50} = 2$ için 1,424 nM ve $IC_{50} = 5$ için 1,431 nM). Her bir aromatik halkaya bağlı üç flor atomu bulunan **3** ($IC_{50} = 1,471$ nM) ve **4** ($IC_{50} = 2,093$ nM) bileşiklerini karşılaştırdığımızda para pozisyonunda flor atomu bulunan **3** nolu bileşiğin, AChE'nin daha güçlü bir inhibitörü olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum para pozisyonundaki flor atomunun enzimin inhibisyonunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Aromatik halkaya herhangi bir flor atomu olmadığı **7** nolu bileşik, AChE'ye karşı en düşük aktiviteyi göstermiştir $IC_{50} = 3.209$ nM. Bu sonuçlardan flor atomunun AChE inhibisyonu üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu anlaşılmaktadır. Tüm tiyosülfonat bileşikleri, standart olarak kullanılan rivastigmine ($IC_{50} = 1002$ nM) kıyasla daha iyi inhibisyon değerleri göstermişlerdir.

1-7'nin BChE'ye karşı inhibisyon çalışmasının sonuçları Çizelge 5.2'de sunulmaktadır.

Çizelge 5.2 Sentezlenen tiyosülfonat (1-7) bileşiklerin BChE için IC₅₀, K_i değerleri ve inhibisyon türü

Bileşik No.	Kimyasal Yapı	IC ₅₀ (nM)	K _i ± S.D. (mM)	İnhibisyon Türü
1		1.631	15.58±3.27	Yarışmasız
2		2.960	14.28±4.70	Yarışmasız
3		2.284	18.77±3.09	Yarışmasız
4		0.718	22.66±5.87	Yarışmasız
5		2.614	9.77±6.12	Yarışmalı
6		4.157	31.66±19.39	Yarışmalı
7		4.419	51.56±11.07	Yarışmasız
Std	Rivastigmine *	370	-	-

* (Oztekin ve Stellenboom, 2024)

Çizelge 5.2'den **1-7** bileşiklerin, 0,718 nM ile 4,419 nM arasında değişen IC_{50} değerleri ve $9,77 \pm 6,12$ mM ile $51,56 \pm 11,07$ mM arasında değişen K_i değerlerine sahip oldukları görülebilir. Elde edilen tüm tiyosülfonat bileşikleri, 370 nM'lik bir IC_{50} değerine sahip olan rivastigmine kıyasla daha iyi inhibisyon değerleri göstermiştir. En zayıf inhibitör olan bileşik **7**, rivastigmin'den 84 kat daha güçlü aktivite göstermiştir. IC_{50} değerlerine göre **1-7** tiyosülfonatlar tarafından BChE inhibisyonunun azalan sırası şu şekildedir: **4 > 1 > 3 > 5 > 2 > 6 > 7**. Buna göre aromatik halkanın orto pozisyonlarında iki ve meta pozisyonunda bir olmak üzere üç flor atomu bulunan **4** nolu tiyosülfonat bileşiği ($IC_{50} = 0,718$ nM) en iyi BChE inhibitörüdür. Aromatik halkanın orto pozisyonunda tek bir flor atomu bulunan **1** nolu tiyosülfonat bileşiği, 1,631 nM'lik IC_{50} değeriyle en güçlü inhibisyonu gösteren ikinci moleküldür. Bunu, aromatik halkanın her bir pozisyonunda (orto, meta ve para) bir tane olmak üzere üç flor atomu bulunan **3** nolu tiyosülfonat bileşiği ($IC_{50} = 2,284$ nM) izlemiştir. AChE için, aromatik halkanın meta pozisyonlarında flor atomları bulunan **2** nolu ve **5** nolu tiyosülfonatlar benzer inhibisyon etkileri göstermiştir. **5** nolu tiyosülfonat ($IC_{50} = 2,614$ nM) tek bir flor atomuna sahipken, **2** nolu tiyosülfonat ($IC_{50} = 2,960$ nM) iki flor atomuna sahiptir. Para pozisyonunda flor atomu bulunan **6** nolu tiyosülfonat ($IC_{50} = 4.157$ nM), en güçlü inhibitör olan **4** nolu tiyosülfonattan 6 kat daha az etkilidir. AChE'ye benzer şekilde aromatik halkaya bağlı flor atomu olmayan **7** nolu tiyosülfonat, BChE'ye karşı en az aktif olandı ($IC_{50} = 4.419$ nM). Bu durum flor atomunun AChE ve BChE enzimlerinin inhibisyonu üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu kanıtlamıştır.

Tiyosülfonatlar AChE enzimine karşı daha iyi inhibisyon etkisi göstermiş ve sonuçlar aromatik halkadaki flor atomlarının varlığının ve konumunun bu bileşiklerin inhibisyonunda rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu çalışma, flor substitüe tiyosülfonatların Alzheimer hastalığını tedavi etmek için güçlü AChE inhibitörleri olduğunu ve yeni moleküllerin bu amaç için tasarlanabileceğini göstermiştir.

KAYNAKÇA

- Ahmed, S., Khan, S. T., Zargaham, M. K., Khan, A. U., Khan, S., Hussain, A., Jalaluddin, A., Khan, A., & Al-Harrasi, A. (2021). Potential therapeutic natural products against Alzheimer's disease with Reference of Acetylcholinesterase. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 111609.
- Al-ani, R. R. (2023). S-Methyl Propane Thiosulfonate (SMPT): An analytical study of the Biological activity of the isolated extract from the sagebrush, against three of the candida species. *Journal of Survey in Fisheries Sciences*, 10(3S), 1588-1599.
- Ali, S., & Zhou, J. (2023). Highlights on US FDA-approved fluorinated drugs over the past five years (2018–2022). *European journal of medicinal chemistry*, 256, 115476.
- Arisawa, M., & Yamaguchi, M. (2020). Rhodium-catalyzed synthesis of organosulfur compounds involving SS bond cleavage of disulfides and sulfur. *Molecules*, 25(16), 3595.
- Bakr, R. B. (2020). Cholinesterases inhibitors for treating Alzheimer's disease. *International Journal of Pharmaceutical Research (09752366)*, 12(4).
- Belakhov, V. V., Boikova, I. V., Krasnobaeva, I. L., & Kolodyaznaya, V. A. (2022). Preparation and Insecticidal Activity of Organosulfur Derivatives of β -D-Ribofuranoside. *Russian Journal of General Chemistry*, 92(13), 3100-3110.
- Bentley, M. D, Douglass, I. B, & Lacadie, J. A (1972). Tiyosülfonatların sentezi. *Organik Kimya Dergisi*, 37(2), 333-334.
- Bhattacharya, A. K., & Hortmann, A. G. (1978). Peroxy acid oxidation of alkyl phenyl disulfides. *The Journal of Organic Chemistry*, 43(13), 2728-2730.
- Bolibrukh, K., Polovkovych, S., Khoumeri, O., Halenova, T., Nikolaeva, I., Savchuk, O., Terme, T., Vanelle, P., Lubenets, V. ve Novikov, V. (2015). Synthesis and

anti-platelet activity of thiosulfonate derivatives containing a quinone moiety. *Scientia pharmaceutica*, 83(2), 221.

Bonifácio, V. D. B., Morgado, J. ve Scherf, U. (2010). Synthesis of Thiosulfonate-Bridged Bromofluorene Endcapping Reagents. *Synlett*, 2010(09), 1333-1336.

Cabello-Gómez, J. F., Aguinaga-Casañas, M. A., Falcón-Piñeiro, A., González-Gragera, E., Márquez-Martín, R., Agraso, M. D. M., vd. (2022). Antibacterial and antiparasitic activity of propyl-propane-thiosulfinate (PTS) and propyl-propane-thiosulfonate (PTSO) from *Allium cepa* against gilthead sea bream pathogens in *in vitro* and *in vivo* studies. *Molecules*, 27(20), 6900.

Cai, M.-T., Lv, G.-S., Chen, J.-X., Gao, W.-X., Ding, J.-C., & Wu, H.-Y. (2010). Tiyosülfonatları sentezlemek için yeni bir yöntem. *Kimyasal Mektuplar* , 39(4), 368-369 .

Castro, V., Carpena, B., Fraga-Corral, B., Lopez-Soria, A., Garcia-Perez, P., Barral-Martinez, B., Perez-Gregorio, R., Cao, H., Simal-Gandara, J., ve Prieto, M. A. (2023). Sulfur-containing compounds from plants. In *Natural Secondary Metabolites: From Nature, Through Science, to Industry* (pp. 363-402). Cham: Springer International Publishing.

Chau, M. M., & Kice, J. L. (1976). A search for an. alpha.-disulfoxide as an intermediate in the oxidation of an aryl thiosulfinate. *Journal of the American Chemical Society*, 98(24), 7711-7716.

Chen, R., Li, X., Chen, L., Ma, G., Xu, S., & Wang, K. K. (2024). Synthesis of thiosulfonates through aerobic oxidation of thiophenol under metal-free conditions. *Journal of Molecular Structure*, 1313, 138661.

Chen, X., & Li, B. (2023). How nature incorporates sulfur and selenium into bioactive natural products. *Current Opinion in Chemical Biology*, 76, 102377.

Dabur, M., Loureiro, J. A., & Pereira, M. C. (2020). Fluorinated molecules and nanotechnology: future ‘avengers’ against the Alzheimer’s disease?. *International journal of molecular sciences*, 21(8), 2989.

- de Almeida, R. B. M., Barbosa, D. B., do Bomfim, M. R., Amparo, J. A. O., Andrade, B. S., Costa, S. L., vd. (2023). Identification of a novel dual inhibitor of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase: *In vitro* and in silico studies. *Pharmaceuticals*, 16(1), 95.
- De Kok, L. J., Durenkamp, M., Yang, L., & Stulen, I. (2007). Atmospheric sulfur. *Sulfur in plants an ecological perspective*, 91-106.
- Dos Santos, E. D. A., Gonçalves, F., Prado, P. C., Sasaki, D. Y., De Lima, D. P., & Macedo, M. L. R. (2012). Synthesis method for thiosulfonate and report of its insecticidal activity in *Anagasta kuehniella* (Lepidoptera: Pyralidae). *International Journal of Molecular Sciences*, 13(11), 15241-15251.
- Esin, e. r. e. n., Yılmaz, n., & Kalaycı, m. z. Functional foods: garlıc. *Anadolu tıbbi dergisi*, 2(1), 15-21.
- Falcón-Piñeiro, A., Remesal, E., Noguera, M., Ariza, J. J., Guillamón, E., Baños, A., & Navas-Cortes, J. A. (2021). Antifungal activity of propyl-propane-thiosulfinate (PTS) and propyl-propane-thiosulfonate (PTSO) from *Allium cepa* against *Verticillium dahliae*: *In vitro* and in planta assays. *Journal of Fungi*, 7(9), 736.
- Francis, P. T., Palmer, A. M., Snape, M., & Wilcock, G. K. (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: A review of progress. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 66(2), 137-147.
- Freeman, F., & Angeletakis, CN (1985). S-alkil tiyosülfatların kimyası üzerine çalışmalar. III. Nükleofillerle reaksiyonlar. *Organik Kimya Dergisi*, 50 (5), 793-798.
- Freeman, F., Angeletakis, CN, & Maricich, T. (1981). S-alkil tiyosülfatların kimyası üzerine çalışmalar. II. S-alkil tiyosülfatların hazırlanması ve bazı reaksiyonları. *Amerikan Kimya Derneği Dergisi*, 103 (20), 6232-6235.

- Freeman, F., Maricich, T., & Angeletakis, CN (1983). S-alkil tiyosülfatların kimyası üzerine çalışmalar. IV. Tiyosülfat esterlerinin sentezi ve reaktivitesi. *Organik Kimya Dergisi*, 48 (12), 2105-2111.
- Fujiki, K., Tanifuji, N., Sasaki, Y., & Yokoyama, T. (2002). Tiyosülfatların verimli sentezi. *Sentez*, 343-344.
- Galván, J. E., Aguilar, E. C., Lestard, M. D., Tuttolomondo, M. E., Ulic, S. E., & Altabef, A. B. (2017). Theoretical and experimental study of a new thiosulfonate derivative: Methyl trifluoromethanethiosulfonate, CF₃SO₂SCH₃. Conformational transferability in CX₃SO₂S-R compounds. *Inorganica Chimica Acta*, 455, 254-261.
- Gambari, L., Grigolo, B., & Grassi, F. (2022). Dietary organosulfur compounds: Emerging players in the regulation of bone homeostasis by plant-derived molecules. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 937956.
- Guillamón, E., Mut-Salud, N., Rodríguez-Sojo, M. J., Ruiz-Malagón, A. J., Cuberos-Escobar, A., Martínez-Férez, A., Rodríguez-Nogales, A., Gálvez, J., ve Baños, A. (2023). *In vitro* antitumor and anti-inflammatory activities of allium-derived compounds propyl propane thiosulfonate (PTSO) and propyl propane thiosulfinate (PTS). *Nutrients*, 15(6), 1363.
- Ha, Z. Y., Mathew, S., & Yeong, K. Y. (2020). Butyrylcholinesterase: a multifaceted pharmacological target and tool. *Current Protein and Peptide Science*, 21(1), 99-109.
- Hill, C. R., Shafaei, A., Balmer, L., Lewis, J. R., Hodgson, J. M., Millar, A. H., & Blekkenhorst, L. C. (2023). Sulfur compounds: From plants to humans and their role in chronic disease prevention. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(27), 8616-8638.
- Işık, A. T., & Bozoğlu, E. (2012). Her Yönüyle Alzheimer Hastalığı. İstanbul: Som Kitap.

- Jann, M. W., Shirley, K. L., & Small, G. W. (2002). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics*, 41(10), 719-739.
- Jayanetti, K., Takemura, K., Bendale, H., Garg, A., & Ojima, I. (2023). Recent advances in the strategic incorporation of fluorine into new-generation taxoid anticancer agents. *Journal of Fluorine Chemistry*, 267, 110106.
- Jereb, M., & Dolenc, D. (2015). Electrophilic trifluoromethylthiolation of thiols with trifluoromethanesulfenamide. *RSC advances*, 5(72), 58292-58306.
- Kalaramna, P., & Goswami, A. (2021). Temperature-Controlled Chemoselective Synthesis of Thiosulfonates and Thiocyanates: Novel Reactivity of KXCN (X= S, Se) towards Organosulfonyl Chlorides. *European Journal of Organic Chemistry*, 2021(38), 5359-5366.
- Kaschula, C. H., Hunter, R., Stellenboom, N., Cairra, M. R., Winks, S., Ogunleye, T., Richards, P., Cotton, J., Zilbeyaz, K., Wang, Y., Siyo, V., Ngarande, E., ve Parker, M. I. (2012). Structure–activity studies on the anti-proliferation activity of ajoene analogues in WHCO1 oesophageal cancer cells. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 50, 236-254.
- Khodyuk, R. G. D., Bai, R., Hamel, E., Lourenço, E. M. G., Barbosa, E. G., Beatriz, A., dos Santos, E. A., ve de Lima, D. P. (2020). Diaryl disulfides and thiosulfonates as combretastatin A-4 analogues: Synthesis, cytotoxicity and antitubulin activity. *Bioorganic Chemistry*, 101, 104017.
- Khomenko, T. M., Korchagina, D. V., Baev, D. S., Vassiliev, P. M., Volcho, K. P., & Salakhutdinov, N. F. (2019). Antimicrobial activity of substituted benzopentathiepin-6-amines. *The Journal of Antibiotics*, 72(8), 590-599.
- Levin, Y. A., Pozdeev, O. K., Shvink, N. A., Andreev, S. V., & Skorobogatova, M. S. (1991). Antiviral activity of thiosulfates and thiosulfonates. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 25, 792-794.

- Li, Y., Qiu, G., Wang, H., & Sheng, J. (2017). Generation of trifluoromethyl thiosulphonate through one-pot reaction of sulfonyl chloride and trifluoromethanesulfanylamides. *Tetrahedron letters*, 58(7), 690-693.
- Liubas, N., Iskra, R., & Lubenets, V. (2023). Antioxidant defense system of rat liver under the influence of thiosulfonate esters. *Біологічні студії/Studia Biologica*, 17(2), 43-56.
- Loy, C., & Schneider, L. (2006). Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 25(1), CD001747.
- Lubenets, V. I., Stadnitskaya, N. E., & Novikov, V. P. (2000). Synthesis of thiosulfonates belonging to quinoline derivatives. *Russian Journal of Electrochemistry*, 36, 851-853.
- Lv, M., Liu, Y., Li, K., & Yang, G. (2021). Synthesis of symmetrical/unsymmetrical thiosulfonates through the disproportionate coupling reaction of sulfonyl hydrazide mediated by phosphomolybdic acid. *Tetrahedron Letters*, 65, 152757.
- Mampuy, P., Mcelroy, C. R., Clark, J. H., Orru, R. V. A., & Maes, B. U. W. (2020). Thiosulfonates as emerging reactants: synthesis and applications. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 362(1), 3-64.
- Manral, A., Saini, V., Meena, P., & Tiwari, M. (2015). Multifunctional novel Diallyl disulfide (DADS) derivatives with β -amyloid-reducing, cholinergic, antioxidant and metal chelating properties for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(19), 6389-6403.
- Marucci, G., Buccioni, M., Dal Ben, D., Lambertucci, C., Volpini, R., & Amenta, F. (2021). Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 190, 108352.

- Massoulie, J., Pezzementi, L., Bon, S., Krejci, E., & Valette, F. M. (1993). Molecular and cellular biology of cholinesterases. *Progress in Neurobiology*, 41(1), 31-91.
- McNeil, N., McDonnell, C., Hambrook, M. ve Back, T. (2015). Tiyosülfonatların kimyasındaki gelişmeler. *Moleküller*, 20(6), 10748-10758.
- Meier, H., & Menzel, I. (1972). Herstellung von Arenthiosulfonsäure-S-arylestern durch Thermolyse von Arensulfonsäure-hydraziden. *Synthesis*, 1972(05), 267-268.
- Misson, J., & Kendall, M. J. (1997). Therapeutic advances: Donepezil for the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 22(4), 251-255.
- Mustafa, M., & Winum, J. Y. (2022). The importance of sulfur-containing motifs in drug design and discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 17(5), 501-512.
- Natarajan, P. (2015). Facile synthesis of symmetric thiosulfonates by oxidation of disulfide with oxone/MX (MX= KBr, KCl, NaBr and NaCl). *Tetrahedron Letters*, 56(27), 4131-4134.
- Oae, S., & Takata, T. (1980). Reaction of thiosulfinates with electrophiles. *Tetrahedron Letters*, 21(28), 3213-3216.
- Oae, S., Kim, Y.H., Takata, T., & Fukushima, D. (1977). Reactions of thiosulfinates with electrophiles. *Tetrahedron Letters*, 18(13), 1195-1198.
- Oae, S., Takata, T., & Kim, Y. H. (1981). Reaction of organic sulfur compounds with superoxide anion. III. Oxidation of organic sulfur compounds to sulfinic and sulfonic acids. *Tetrahedron*, 37(1), 37-44.
- Obaid, R. J., Naeem, N., Mughal, E. U., Al-Rooqi, M. M., Sadiq, A., Jassas, R. S., Moussa, Z., & Ahmed, S. A. (2022). Inhibitory potential of nitrogen, oxygen,

and sulfur containing heterocyclic scaffolds against acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *RSC Advances*, 12(19764–19855).

Pal, S., Chandra, G., Patel, S., & Singh, S. (2022). Fluorinated nucleosides: synthesis, modulation in conformation and therapeutic application. *The Chemical Record*, 22(5), e202100335.

Pannecoucke, X., & Besset, T. (2019). Use of ArSO₂ SR f reagents: an efficient tool for the introduction of SR f moieties. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 17(7), 1683-1693.

Pohanka, M. (2020). Diagnoses of pathological states based on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Current medicinal chemistry*, 27(18), 2994-3011.

Quinn, D. M. (1987). Acetylcholinesterase: Enzyme structure, reaction dynamics, and virtual transition states. *Chemical Reviews*, 87(5), 955-979.

Racci, M., Mazzucchelli, M., Porello, E., Lanni, C., & Govoni, S. (2004). Acetylcholinesterase inhibitors: Novel activities of old molecules. *Pharmacological Research*, 50(4), 441-451.

Richbart, S. D., Merritt, J. C., Nolan, N. A., & Dasgupta, P. (2021). Acetylcholinesterase and human cancers. *Advances in Cancer Research*, 152, 1-66.

Sancineto, L., Kibambe, J. K., Scimmi, C., & Santi, C. (2023). In situ generated hclo for the conversion of thiols and disulfides into thiosulfonates. *Arkivoc*, (part v), 0-0.

Sheng, J., Li, Y., & Qiu, G. (2017). Reductive insertion of sulfur dioxide for the synthesis of trifluoromethyl thiol-sulphonates through a one-pot reaction of aniline and trifluoromethanesulfanylamide. *Organic Chemistry Frontiers*, 4(1), 95-100.

- Shiwei, Y., Zhaohua, C., Qi, C., Shuting, L., Jinping, H., Guanshen, T., & Zhaoyang, W. (2022). Research progress in synthesis and application of thiosulfonates. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 42(8), 2322.
- Small, L. D., Bailey, J. H., & Cavallito, C. J. (1949). Comparison of some properties of thiosulfonates and thiosulfinates. *Journal of the American Chemical Society*, 71(10), 3565-3566.
- Song, X., Yue, Z., Nie, L., Zhao, P., Zhu, K., & Wang, Q. (2021). Biological functions of diallyl disulfide, a garlic-derived natural organic sulfur compound. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021(1), 5103626.
- Sontakke, V. A., Shinde, V. S., Lönnberg, H., & Ora, M. (2015). Synthesis and Stability of Nucleoside 3', 5'-Cyclic Phosphate Triesters Masked with Enzymatically and Thermally Labile Phosphate Protecting Groups. *European Journal of Organic Chemistry*, 2015(2), 389-394.
- Sorlozano-Puerto, A., Albertuz-Crespo, M., Lopez-Machado, I., Gil-Martinez, L., Ariza-Romero, J. J., Maroto-Tello, A., vd. (2021). Antibacterial and antifungal activity of propyl-propane-thiosulfinate and propyl-propane-thiosulfonate, two organosulfur compounds from *Allium cepa*: *In vitro* antimicrobial effect via the gas phase. *Pharmaceuticals*, 14(1), 21.
- Sotirova, A., Avramova, T., Lazarkevich, I., Lubenets, V., Karpenko, E., & Galabova, D. (2010). Antimicrobial potential of selected thiosulfonates-based biocides and biosurfactants against bacteria and fungi. *Reports BAS. Biologie Microbiologie*, 63(9), 1307-1314.
- Stefels, J. (2007). Sulfur in the marine environment. In *Sulfur in Plants An Ecological Perspective* (pp. 77-90). Dordrecht: Springer Netherlands.
- Stellenboom, N. (2008). Synthesis and inclusion studies of stable allicin mimics as novel antimicrobial agents.

- Stellenboom, N. (2019). Inhibition of carbonic anhydrase, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase by BisPMB, a synthetic analogue of ajoene. *Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry*, 6(2), 143-148.
- Stirling, CJM (1957). Sülfenil halojenürlerden tiyosülfonatların hazırlanması. *Kimya Derneği Dergisi* , 3597-3604.
- Strehl, J., & Hilt, G. (2022). Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical Thiosulfonates from Disulfides through Electrochemically Induced Disulfide Bond Metathesis and Site-Selective Oxidation. *European Journal of Organic Chemistry*, 2022(1), e202101007.
- Summers, W. K. (2006). Tacrine and Alzheimer's treatments. *Journal of Alzheimer's Disease*, 9(3), 439-445.
- Takano, S., Hiroya, K., & Ogasawara, K. (1983). Facile and efficient synthesis of alkyl thiotosylates using anion exchange resin. *Chemistry Letters*, (2), 255-256.
- Takata, T., Kim, Y. H., Oae, S., & Suzuki, K. T. (1978). Unusual chemical shifts in ¹H- and ¹³C-NMR spectra of unsymmetrical disulfides, thiosulfonates and thiosulfonates. *Tetrahedron Letters*, 19(44), 4303-4306.
- Takata, T., Kim, Y.H., & Oae, S. (1981). Studies on the reactivity of N-bromosuccinimide and SelectFluor™. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 54(6), 1443-1447.
- Tausz, M. (2007). Sulfur in forest ecosystems. In *Sulfur in Plants An Ecological Perspective* (pp. 59-75). Dordrecht: Springer Netherlands.
- Vecchio, I., Sorrentino, L., Paoletti, A., Marra, R., & Arbitrio, M. (2021). The state of the art on acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Central nervous system disease*, 13, 11795735211029113.
- Walag, A. M. P., Ahmed, O., Jeevanandam, J., Akram, M., Ephraim-Emmanuel, B. C., Egbuna, C., vd. (2020). Health benefits of organosulfur compounds. In C.

- Egbuna, & J. S. Mishra (Eds.), *Functional Foods and Nutraceuticals: Bioactive Components, Formulations and Innovations* (pp. 445-472).
- Wang, Y., & Espenson, J. H. (2000). Oxidation of symmetric disulfides with hydrogen peroxide catalyzed by methyltrioxorhenium (VII). *The Journal of Organic Chemistry*, 65(1), 104-107.
- Weidner, J. P., & Block, S. S. (1967). Trifluoromethyl thiosulfonates and their reactions with mercaptans and amines. *Journal of Medicinal Chemistry*, 10(6), 1167-1170.
- Xia, M., & Chen, Z. C. (1997). Hypervalent Iodine in Synthesis XXI: A Facile Method for the Preparation of Thiosulfonic S-Esters by the Oxidation of Diaryl Disulfides or Thiophenols with Phenyliodine (III) bis (Trifluoroacetate). *Synthetic communications*, 27(8), 1301-1308.
- Yadav, N., Payra, S., & Narasimha Moorthy, J. (2022). An Expedient Iodine-Catalyzed Synthesis of Unsymmetrical Thiosulfonates by Sulfonylation of Thiols using Sulfonyl hydrazides in the Presence of Oxone. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 11(12), e202200554.
- Yang, Q., Liu, D., Sun, D., Yang, S., Hu, G., Wu, Z., & Zhao, L. (2010). Synthesis of the marine bromotyrosine Psammoplin F and crystal structure of a Psammoplin A analogue. *Molecules*, 15(12), 8784-8795.
- Zefirov, N. S., Zyk, N. V., Beloglazkina, E. K., & Kutateladze, A. G. (1993). Thiosulfonates: synthesis, reactions and practical applications. *Sulfur reports*, 14(1), 223-240.
- Zhu, H., Dronamraju, V., Xie, W., & More, S. S. (2021). Sulfur-containing therapeutics in the treatment of Alzheimer's disease. *Medicinal Chemistry Research*, 30, 305-352.
- Zilbeyaz, K., Oztekin, A., & Kutluana, E. G. (2021). Design and synthesis of garlic-related unsymmetrical thiosulfonates as potential Alzheimer's disease

therapeutics: In vitro and in silico study. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 40, 116194.





T.C.
AĞRI İBRAHİM ÇEÇEN ÜNİVERSİTESİ
ÖZGEÇMİŞ FORMU

Doküman No	FR-201
İlk Yayın Tarihi	
Revizyon Tarihi	
Revizyon No	00
Sayfa No	1 / 2

Adı Soyadı	Emine BALKİS	İmza	
Doğum Yeri			
Doğum Tarihi			
Sabit ve GSM Telefon Numarası			
E-Posta			
Adres			

Öğrenim Durumu

Derece	Okulun Adı	Program	Yer	Yıl
Lise	Ağrı Fen Lisesi	Fen Bilimleri	Ağrı	2011-2015
Lisans	Selçuk Üniversitesi	Beslenme ve Diyetetik	Konya	2015-2019
Lisans	Anadolu Üniversitesi	Sağlık Yönetimi	Eskişehir	2016-2021
Lisans	Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi	Ebelik	Ağrı	2021-
Yüksek Lisans	Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi	Biyokimya	Ağrı	2021-2024
İş Deneyimleri	Özel Ağrı Yaşam Hastanesi- Diyetisyen (Eylül-Ocak 2019) Mehmet KARHAN Catering- Diyetisyen (Eylül- Ocak 2021) Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi- Memur (2022-)			
Yayınlar				
Makaleler				
Projeler				
Aldığı Ödüller				
H indeksi				
Referanslar				

HAZIRLAYAN	KONTROL EDEN	ONAYLAYAN
------------	--------------	-----------