

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ ASETİL KOLİN ESTERAZ İNHİBİTÖRLERİNİN SENTEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HANDENUR YILMAZ

TEMMUZ 2023

ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ ASETİL KOLİN ESTERAZ İNHİBİTÖRLERİNİN SENTEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Handenur YILMAZ

DANIŞMAN: Prof. Dr. Zuhal GERÇEK

ZONGULDAK

Temmuz 2023

KABUL:

Handenur YILMAZ tarafından hazırlanan “Yeni Asetil Kolin Esteraz İnhibitörlerinin Sentezi” başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 19/07/2023

Danışman: Prof. Dr. Zuhâl GERÇEK
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü

Üye: Doç. Dr. Ufuk YILDIZ
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü

Üye: Doç. Dr. Murat IŞIK
Bingöl Üniversitesi, Mühendislik-Mimarlık Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü

ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum./..../20....

Prof. Dr. Fikret GÖLGELEYEN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü



“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”

Handenur YILMAZ

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

YENİ ASETİL KOLİN ESTERAZ İNHİBİTÖRLERİNİN SENTEZİ

Handenur YILMAZ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zuhâl GERÇEK

Temmuz 2023, 61 sayfa

Modern kimyanın gelişmesi ile birlikte, yeni metotlar kullanılarak, doğaya zarar vermeden sentezlenen bileşiklerin sayısı artmıştır. Yeşil kimya ilkelerini kullanarak sentezlenen çok bileşenli reaksiyonlar, gösterdikleri biyolojik aktivitelerinden dolayı ilgi çekici araştırma konusu haline gelmiştir.

Bu çalışmada tek bir kapta tiyobarbitürik asit, glukoz ve çeşitli amino asitler kullanılarak kaynaşmış heteroksiklik pirimidin yapısına sahip üç yeni bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin asetilkolin esterase enzim inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır.

Elde edilen maddelerin saflaştırılması kromatografik yöntemlerle yapılmıştır. Bileşiklerin yapı analizi FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR ile yapılmıştır.

ÖZET (devam ediyor)

Anahtar Kelimeler: Asetilkolin esterez enzim inhibitörü, yeşil kimya, tiyobarbitürik asit, glukoz, amino asit.

Bilim Kodu: 405.02.01



ABSTRACT

M. Sc. Thesis

SYNTHESIS OF NEW ACETYLCHOLIN ESTERASE INHIBITORS

Handenur YILMAZ

**Zonguldak Bülent Ecevit University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry**

Thesis Advisor: Prof. Dr. Zuhall GERÇEK

July 2023, 61 pages

With the development of modern chemistry, the number of compounds synthesized without harming nature has increased by using new methods. The multicomponent reactions synthesized using the principles of green chemistry have become an interesting subject of research because of their biological activity.

In this study, three new compounds with heterocyclic fused pyrimidine structure were synthesized using thiopharbituric acid, glucose and various amino acids in one-pot. Acetylcholinesterase enzyme inhibitory activities of synthesized compounds have been investigated.

Synthesized compounds were purified by using chromatographic methods. Structure analysis of the compounds were identified with FT-IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR.

ABSTRACT (continued)

Keywords: Acetylcholin esterase enzyme inhibitory, green chemistry, thiobarbituric acid, glucose, amino acids.

Science Code: 405.02.01



TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca bana laboratuvarımı açan danışman hocam Prof. Dr. Zuhâl GERÇEK' e teşekkürlerimi sunarım.

Sentezlenen bileşiklerin in-vitro AChE inhibisyon çalışmasını gerçekleştiren Prof. Dr. İlhami GÜLÇİN'e teşekkür ederim.

Bileşiklerin moleküler kenetlenme çalışmalarını gerçekleştiren Araş. Gör. Ahmet Mesut ŞENTÜRK'e teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım boyunca her zaman yanımda olan, bilgi birikimini benden hiçbir zaman esirgemeyen, zorlu süreçlerde yanımda olan değerli hocam Araş. Gör. Leyla ÖZTÜRK'e ve çalışmalarım boyunca hiçbir sorumu cevapsız bırakmayan Araş. Gör. Fatih PEKDEMİR hocama teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca mutluluğumu ve hüznümü paylaştığım, her daim yanımda olan canım arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteğini benden esirgemeyen, her daim bana inanan ve güvenen, her düşüğümde elimden tutan canım annem, babam ve kardeşime çok teşekkür ederim.

Bu çalışmaya maddi kaynak sağlayan Z.B.E.Ü Bilimsel Araştırmalar Proje Birimi'ne (Yeni Asetil Kolinesteraz İnhibitörlerinin Sentezi, 2022-72118496-05'nolu ZBEUN Araştırma Fonu Projesi) teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL:	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xix
BÖLÜM 1 GİRİŞ.....	1
1.1 ÇOK BİLEŞENLİ REAKSİYONLAR	1
1.1.1 Antikanser Aktivite.....	2
1.1.2 Anti-mikrobiyal Aktivite	4
1.1.3 Anti-inflamatuvar Aktivite.....	5
1.1.4 Antioksidan Aktivite.....	7
1.2 AMİNO ASİTLERİN ÖZELLİKLERİ	9
1.3 BARBİTÜRİK VE TİYOBARBİTÜRİK ASİTLER.....	13
1.4 GLUKOZUN ÖZELLİKLERİ VE UYGULAMA ALANLARI	15
1.5 ASETİL KOLİN ESTERAZ VE ASETİL KOLİN ESTERAZ ENZİM İNİHİTÖRLERİNİN ÖZELLİKLERİ	16

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

1.6 KARBONİK ANHİDRAZİN GÖREVİ.....	21
BÖLÜM 2 MATERYAL VE METOD.....	23
2.1 METARYAL.....	23
2.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	23
2.1.2 Kullanılan Cihazlar	23
2.2 BİLEŞİKLERİN SENTEZİ.....	24
2.2.1 4-Amino-5-(2,3,4,5,6-Pentahidroksi-1-(4-Okso-2-Tiyokso-1,2,3,4-Tetrahidropirimidin-5-İl)Hekzil)-2-Tiyokso-2,3-Dihidropirimidin-4(1H)-On (SG-3) Sentezi.....	24
2.2.2 3-Metil-5-(2,3,4,5,6-Pentahidroksi-1-(4-Okso-2-Tiyokso-1,2,3,4-Tetrahidropirimidin-5-İl)Hekzil)-2-Tiyokso-2,3-Dihidropirimidin-4(1H)-On-(2H)-İlamino)Bütanoik Asit (SG-4) Sentezi	25
2.2.3 2-(4-Okso-5-(2,3,4,5,6-Pentahidroksi-1-(4-Okso-2-Tiyokso-1,2,3,4-Tetrahidropirimidin-5-İl)Hekzil)-2-Tiyokso-2,3-Dihidropirimidin-4(1H)-On-2-Fenilasetik Asit (SG-6) Sentezi.....	25
2.3 ÇALIŞMANIN SENTEZ AŞAMASI.....	27
BÖLÜM 3 DENEYSEL BULGULAR.....	31
3.1 DENEYSEL BULGULAR.....	31

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

Sayfa

3.1.1 Sentezlenen Moleküllerin Asetilkolinesteraz Aktivitesi.....	45
3.1.2 Moleküllerin İn-vitro AChE İnhibisyon Sonuçları	52
3.1.3 Moleküllerin Swiss ADME Çalışması.....	52
BÖLÜM 4 TARTIŞMA VE SONUÇ	55
KAYNAKLAR.....	57
ÖZGEÇMİŞ	61



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1 Yeşil kimya prensiplerinin kullanılmasının amacı.....	1
Şekil 1.2 (a) Antikanser (b) Anti-tüberküloz aktiviteye sahip bileşikler	2
Şekil 1.3 Kanser tedavisinde kullanılan (a) gefitinib (b) erlotinib (c) olmutinib.	3
Şekil 1.4 Anti-kanser aktiviteye sahip olduğu belirlenmiş bileşikler.....	4
Şekil 1.5 Anti-mikrobiyal aktiviteye sahip heterosiklik kaynaşmış pirimidin yapısındaki bileşikler	5
Şekil 1.6 Anti-inflamatuar aktiviteye sahip bileşikler.....	6
Şekil 1.7 (a) Etil 7-amino-2,4-diokso-5-(1,2,4,5-tetrahidroksi-3-(3,4,5-trihidroksi-6-(hidroksimetil)-tetrahidro-2H-piran-2- iloksi)) pentil -2,3,4,5,6,7-hekzahidro-1H-pirano [2,3-d] pirimidin-6-karboksilat ve (b) 5-(3- (1H-indol-3-il) -1-fenilalil)pirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion sentezi.....	9
Şekil 1.8 Proteinleri oluşturan 20 amino asit	10
Şekil 1.9 21. ve 22. amino asit olarak tanımlanan selenosistein ve pirolizin.....	10
Şekil 1.10 (a) Valbenazin yetişkinlerde tardif diskinezi tedavi etmek için kullanılır. (b) Betrixaban antikoagülan olarak kullanılan bir ilaçtır. (c) Safinamit parkinson hastalığı için ek tedavi olarak kullanılan bir ilaçtır.....	12
Şekil 1.11 Antimikrobiyal aktiviteye sahip metil 2-(3-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il) propanamido)asetat sentezi.	13
Şekil 1.12 Anti-kanser aktiviteye sahip olduğu belirlenen yapı iskeletinde tiyobarbitürik asit içeren bileşik	14

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.13 Alfa-glukozidaz aktiviteye sahip, yapı iskeletinde barbitürik asit içeren bileşiğin sentez şeması	14
Şekil 1.14 Monosakkarit örnekleri	15
Şekil 1.15 7-amino-2,4-diokso-5-((1S,2R,3R,4R)-1,2,3,4,5-pentahidroksipentil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirano[2,3-d]pirimidin-6-karbonitril sentezi.	16
Şekil 1.16 Alzheimer hastasının beyninde oluşan plak ve nörofibriler yumaklar	17
Şekil 1.17 (a) Sağlıklı bir bireyde kolinerjik sinaps ve muskarinik reseptör (M). (b) Asetilkolinesteraz inhibitörü olan takrin, donepezil, rivastagmin ve galantamin'in asetilkolinesterazı geri dönüşümlü bir şekilde inhibe etmesi.....	18
Şekil 1.18 Donopezilin AChE aktif bölgesindeki aminoasitler ile etkileşimi.....	19
Şekil 1.19 Alzheimer hastalığına neden olabilecek etmenler	19
Şekil 1.20 İlaç olarak kullanılan asetilkolinesteraz enzim inhibitörleri	20
Şekil 1.21 Asetilkolinesteraz enzim inhibitör aktiviteye sahip olduğu belirlenmiş bileşikler .	21
Şekil 1.22 Yapısında aminoasit içeren, karbonik anhidraz inhibitör aktiviteye sahip olduğu belirlenmiş bileşikler	22
Şekil 2.1 4-Amino-5-(2,3,4,5,6-pentahidroksi-1-(4-okso-2-tyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)hekzil)-2-tyokso-2,3-dihidropirimidin-4(1h)-on (SG-3) sentez aşaması.....	27
Şekil 2.2 3-Metil-5-(2,3,4,5,6-pentahidroksi-1-(4-okso-2-tyokso-1,2,3,4-tetrahidro pirimidin-5-il)hekzil)-2-tyokso-2,3-dihidropirimidin-4(1h)-on-(2h)-ilamino) bütanoik asit (SG-4) sentez aşaması.....	28
Şekil 2.3 2-(4-Okso-5-(2,3,4,5,6-pentahidroksi-1-(4-okso-2-thiokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)hekzil)-2-tyokso-2,3-dihidropirimidin-4(1h)-on-2-fenilasetik asit (SG-6) sentez aşaması.....	29
Şekil 3.1 SG-3'ün ¹ H-NMR spektrumu	33
Şekil 3.2 SG-3'ün ¹³ C-NMR spektrumu	34
Şekil 3.3 SG-3'ün kütle spektrumu.....	35
Şekil 3.4 SG-3'ün FT-IR spektrumu.....	36
Şekil 3.5 SG-4'ün ¹ H-NMR spektrumu	37

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 3.6 SG-4'ün ¹³ C-NMR spektrumu	38
Şekil 3.7 SG-4'ün kütle spektrumu.....	39
Şekil 3.8 SG-4'ün FT-IR spektrumu.....	40
Şekil 3.9 SG-6'nın ¹ H-NMR spektrumu	41
Şekil 3.10 SG-6'nın ¹³ C-NMR spektrumu	42
Şekil 3.11 SG-6'nın kütle spektrumu	43
Şekil 3.12 SG-6'nın FT-IR spektrumu	44
Şekil 3.13 Bileşiklerin en iyi kenetlendirilmiş pozlarının ve referans ilaç donepezil'in 4EY7 hedefine etkileşimi.	49
Şekil 3.14 İnsan asetilkolinesterazına karşı referans ilaç donepezil olan ve olmayan en iyi skorlanmış bileşiklerin pozlarının üst üste bindirilmesi.....	49
Şekil 3.15 Bileşiklerin en iyi kenetlendirilmiş pozlarının ve referans ilaç donepezil'in 2FOY hedefine etkileşimi.....	50
Şekil 3.16 Karbonik anhidraz I'e karşı referans ilaç asetazolamid olan ve olmayan en iyi skorlanmış bileşiklerin pozlarının üst üste bindirilmesi.....	50
Şekil 3.17 En iyi yerleştirilmiş bileşik pozlarının ve referans ilaç asetazolamidin 1 EOU hedefine etkileşimi.	51
Şekil 3.18 Karbonik anhidraz II'ye karşı referans ilaç donepezili olan ve olmayan en iyi skorlanmış bileşiklerin pozlarının üst üste bindirilmesi.....	51



ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
Çizelge 3.1 Rekombinant insan asetilkolinesterazın kenetlenme sonuçları, 4 EY7.	46
Çizelge 3.2 İnsan karbonik anhidraz I kenetlenme sonuçları, 2 FOY.....	47
Çizelge 3.3 İnsan karbonik anhidraz II'nin kenetlenme sonuçları, 1EOU.	48
Çizelge 3.4 Moleküllerin yapılan in-vitro AChE inhibisyon sonuçları.	52
Çizelge 3.5 Swiss ADME çevrimiçi yazılım programı tarafından hesaplanan SG bileşiklerinin ilaç benzeri özellikleri.	53



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

dk	: Dakika
°C	: Santigrat derece
s	: Saat
g	: Gram
mm	: Milimetre
cm	: Santimetre
ml	: Mililitre
cm ⁻¹	: Dalga sayısı
MHz	: Megahertz
δ	: Kimyasal kayma
s	: Singlet
d	: Dublet
J	: Etkileşme sabiti
m	: Multiplet
M	: Molar
kcal	: Kilokalori
Å	: Ångström
vdW	: Van der waals

KISALTMALAR

AChE	: Asetilkolinesteraz
ACh	: Asetilkolin

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

AcOH	: Asetik asit
Aβ	: Amiloid beta plak
CA	: Karbonik anhidraz
CDCl₃	: Döterokloroform
COX	: Siklooksijenaz
CYP450	: Sitokrom P450
DABCO	: Trietilendiamin
DIPEAc	: Diizopropiletilamonyum asetat
DMSO	: Dimetil sülfoksit
EtOH	: Etanol
EDCI	: 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid
FT-IR	: Fourier dönüşüm kızılötesi spektrofotometre
GI	: Gastrointestinal absorpsiyon derecesi
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
M	: Muskarinik reseptör
NMM	: N-Metilmorfolin
NMR	: Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
NFY	: Nörofibriler yumak
NSAİD	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
NSAI	: Nonsteroid antiinflamatuvar
OA	: Osteoartrit
PTSA	: Para toluen sülfonik asit
RA	: Romatoid artrit
RMSD	: Küçük kök ortalama kare sapması
ROS	: Reaktif oksijen türü
THF	: Tetrahidrofur
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
Zn⁺²	: Çinko (II) iyonu

BÖLÜM 1

GİRİŞ

1.1 ÇOK BİLEŞENLİ REAKSİYONLAR

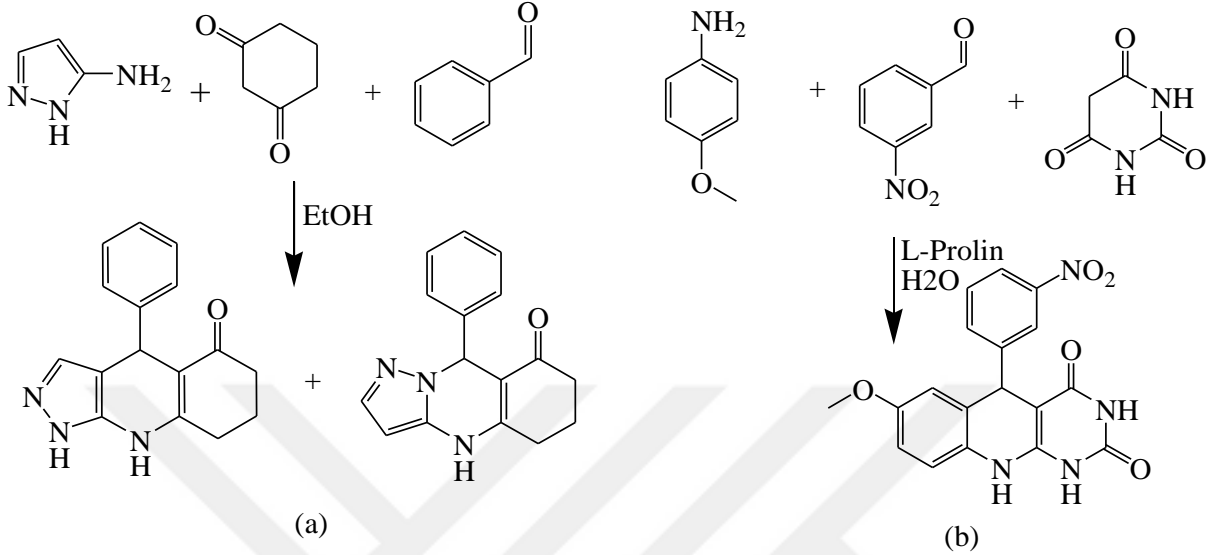
Modern ilaç keşfinin en büyük zorluğu, minimum sentetik adımda farklı biyoaktivite ile yapısal çeşitlilik içeren molekülleri, yüksek verimli kimyasal reaksiyon dizisi ile tasarlamaktır. Yüksek sıcaklık, asit veya baz kullanımı gibi kimyasal reaksiyon hızını arttırmaya yönelik yöntemler istenilen sonuçları vermeyebilir. Bu tür yöntemler genellikle seçici değildir. Yan ürün oluşumunu arttırmakta ve atık oluşumuna neden olmaktadır [1].

Yeşil kimya, son yirmi yılda çeşitli sentezler için hedef haline gelmiştir. Çözücüsüz veya çözücü olarak su kullanarak, çok bileşenli reaksiyonlar ile karmaşık moleküler sistemler oluşturulmuştur. Çok bileşenli reaksiyonların sonucunda ortaya çıkan toksik ara ürünü çevreye maruz bırakmadan tek bir işlemde üç veya daha fazla reaktant molekülünden istenen ürünün sentezlenebileceği yapılan çeşitli araştırmalarla kanıtlanmıştır. 1891 yılında Pietro Biginelli tarafından keşfedilen 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-on çok bileşenli reaksiyonların sentezine öncü olmuştur ve uzun yıllardır heterosiklik kaynaşmış pirimidin türevleri sentezlenmiştir [2].



Şekil 1.1 Yeşil kimya prensiplerinin kullanılmasının amacı.

Şekil 1.2’de olduğu gibi çok bileşenli reaksiyonların sonucunda elde edilen ürünlerin anti kanser, anti-hipertansif, anti- tüberküloz, anti-oksidan gibi çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilim insanları tarafından yapılan araştırmalarla belirlenmiştir [3-4].



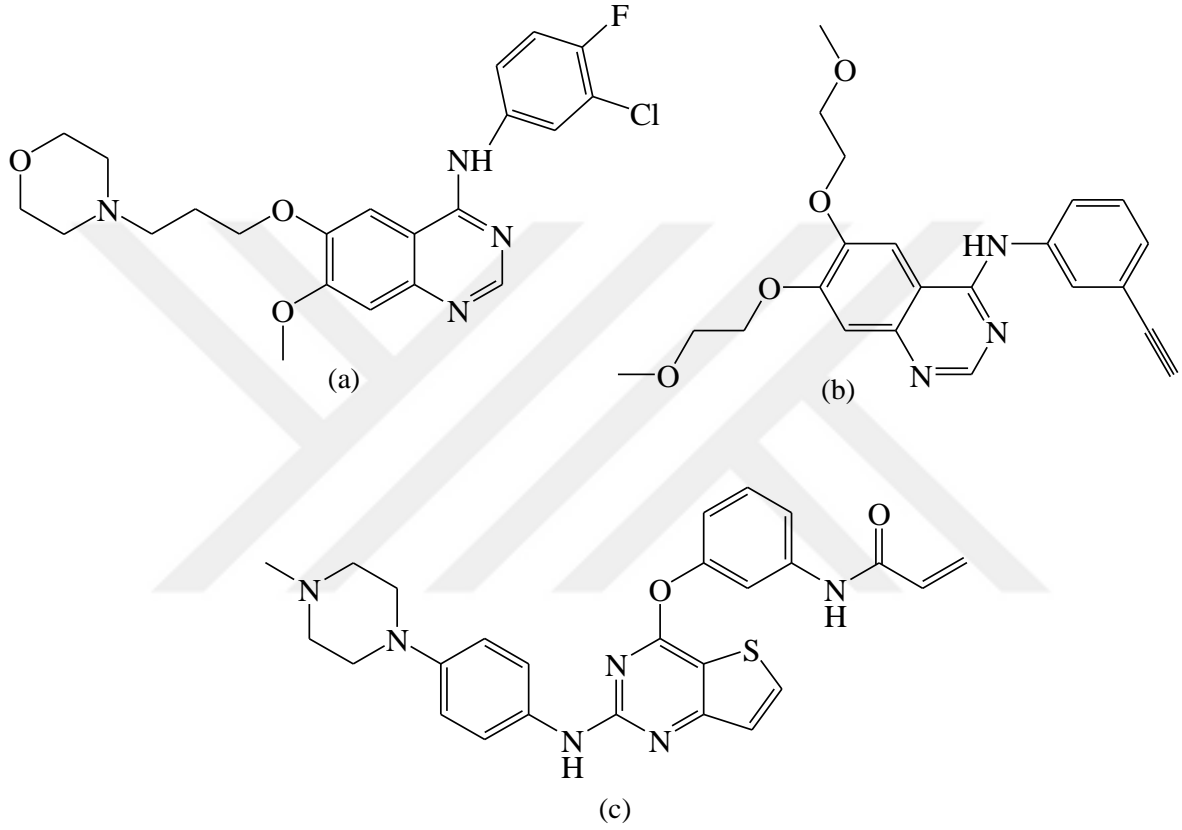
Şekil 1.2 (a) Antikanser, (b) anti-tüberküloz aktiviteye sahip bileşikler.

1.1.1 Anti-Kanser Aktivite

Kanser, anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesi ve çoğalması olarak tanımlanmıştır. DNA birçok kaynaktan zarar görmektedir. Reaktif oksijen türleri, radyasyon, çevrede bulunan veya doğal metabolitler gibi etmenler DNA hasarına yol açmaktadır. Bu tür etkiler DNA onarım mekanizması ile en aza indirilmektedir. DNA Onarım mekanizması ise, DNA'daki hasarlı bazların çıkarılmasıyla kalan boşlukları doldurmak için DNA polimerazın çalışmasına dayanır [5].

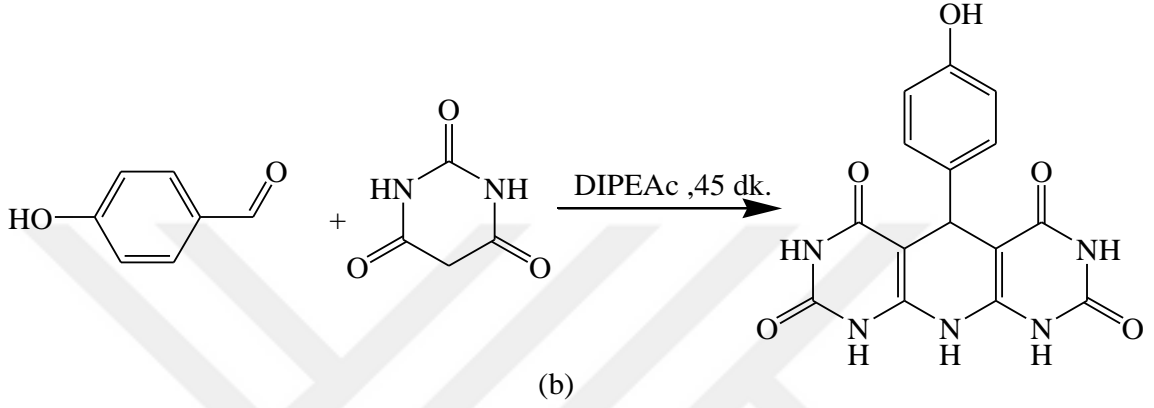
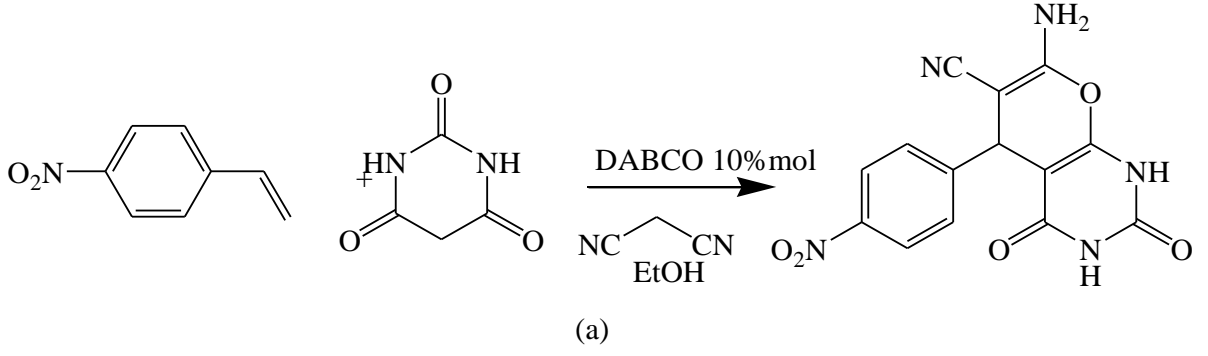
DNA polimeraz, DNA replikasyonunu sağlayan bir enzimdir. Aynı zamanda hücreyi DNA hasarının etkilerine karşı korumaktadır. Yapılan araştırmalara göre kanser patogeneğinde birkaç gen mutasyonunun olduğunu gösteren farklı kanser evreleri tanımlanmış ve bu gen mutasyonlarının anormal hücre çoğalmasına yol açtığı belirlenmiştir. Kalıtım kaynaklı genetik bozukluklar, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasında önemli bir role sahiptir [6].

Kanser patolojisinde en önemli olan etken, iyi huylu ve kötü huylu tümörler arasındaki ayrımdır. Tümörler üç grupta sınıflandırılmıştır. Bu tümörler; iyi huylu, kötü huylu ve prekanseröz olarak tanımlanmıştır. Bir tümörün nasıl bir yol izleyebileceği tam olarak belli değildir fakat hücreli ilişkileri bozar ve hayati genlerin işlevsiz kalmasına neden olduğu belirlenmiştir. Heterosiklik kaynaşmış pirimidin yapısında olan birçok ilaç kanser tedavisinde kullanılmaktadır [7].



Şekil 1.3 Kanser tedavisinde kullanılan (a) gefitinib, (b) erlotinib, (c) olmutinib.

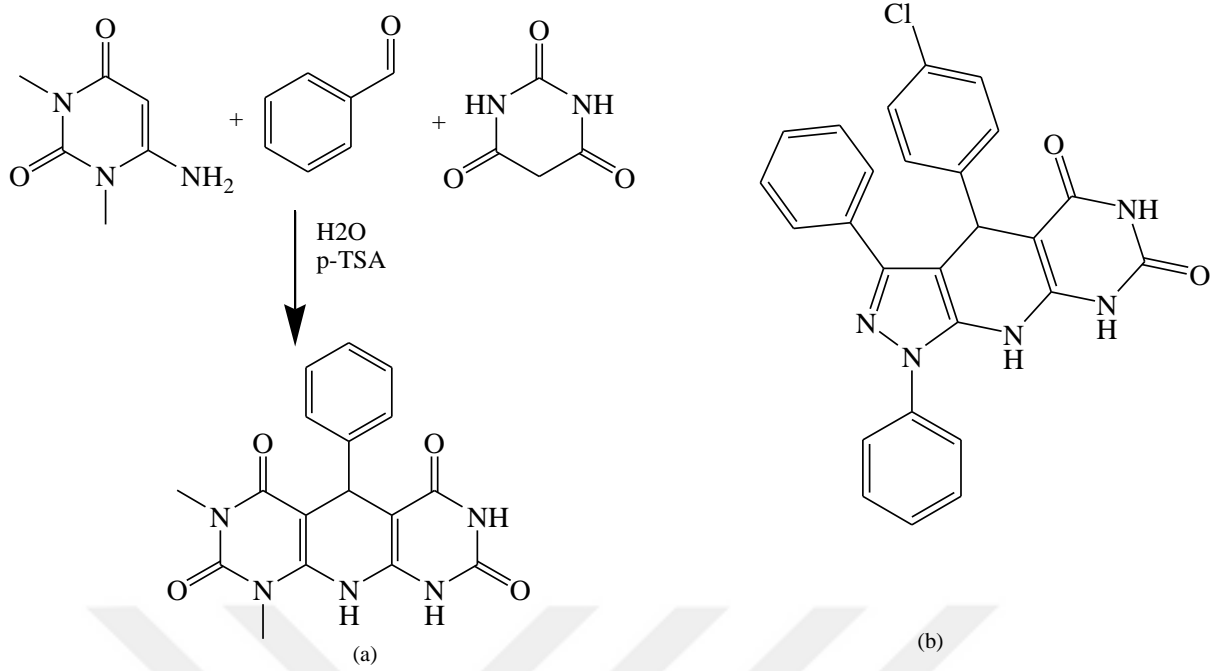
Şekil 1.4'te anti-kanser aktiviteye sahip bileşiklerin sentez şeması gösterilmiştir [8-9].



Şekil 1.4 Anti-kanser aktiviteye sahip olduğu belirlenen bileşikler.

1.1.2 Anti-Mikrobiyal Aktivite

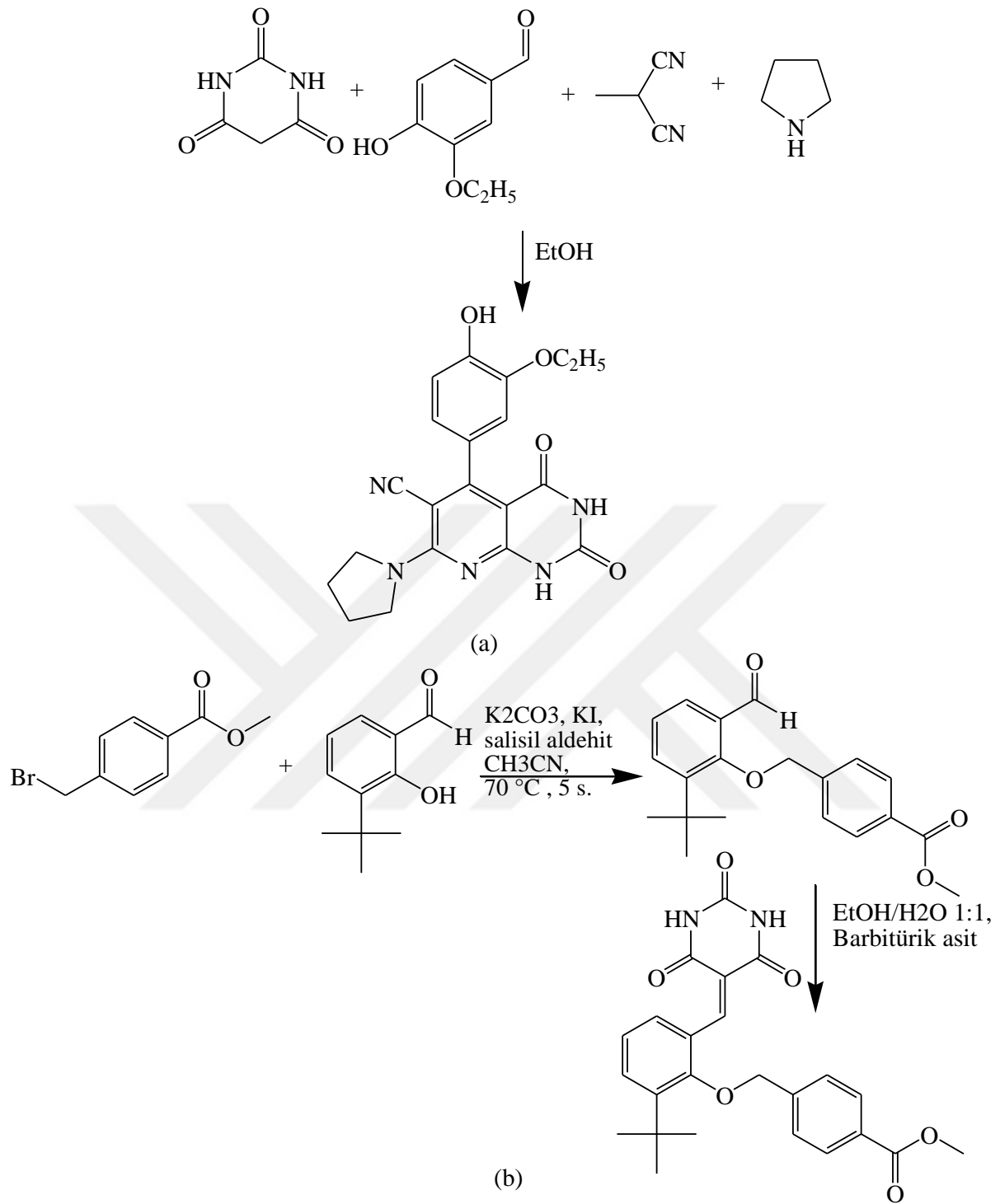
Antimikrobiyal direnç, küresel olarak önemli bir halk sağlığı sorunudur ve dünya çapında endişe verici bir hale gelmiştir. İlaça dirençli bakteriyel enfeksiyonlar dünya çapında artış göstermektedir. Bilim insanlarının yaptığı çeşitli çalışmalar sonucunda heterosiklik kaynaşmış pirimidinlerin antimikrobiyal etkiye sahip olduğu belirlenmiştir ve bazı bileşiklerin sentez şeması Şekil 1.5'te gösterilmiştir [10].



Şekil 1.5 Anti-mikrobiyal aktiviteye sahip heterosiklik kaynaşmış pirimidin yapısındaki bileşikler.

1.1.3 Anti-İnflamatuvar Aktivite

Prostaglandin endoperoksit sentaz enziminin iki izoenzimi bulunur ve bunlar COX-1 ve COX-2'dir. Siklooksijenaz-1 (COX-1) bütün dokularda yaygın olarak bulunurken siklooksijenaz-2 (COX-2) sınırlı olarak bulunmaktadır. COX-2'nin uyarılması ile birlikte prostaglandin artışı meydana gelir ve ağrı, ateş, şişlik gibi enflamasyon belirtileri ortaya çıkmaktadır. Seçici siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri, yeni bir steroidal olmayan anti-enflamatuvar bir ilaç türüdür (NSAID). Non-steroidal anti-enflamatuvar (NSAİ) ilaçlar analjezik etkilerinden dolayı artrit, romatizma gibi çeşitli inflamasyonlu hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların böbreklere ve gastrointestinal sisteme yan etkilerinden dolayı NSAİ ilaçların kullanımını sınırlıdır. Osteoartrit (OA) ve romatoid artrit (RA) gibi iltihaplanmanın tedavisi veya hafifletilmesi üzerindeki terapötik etkisi ve gastrointestinal sisteme minimum yan etkisinden dolayı seçici COX-2 inhibitörleri sentezlenmiştir [11]. Şekil 1.6'da anti-inflamatuvar aktiviteye sahip bileşiklerin sentez şeması görülmektedir [12-13].

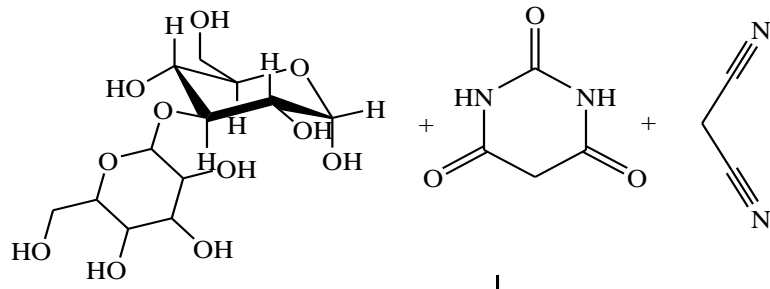


Şekil 1.6 Anti-inflamatuar aktiviteye sahip bileşikler.

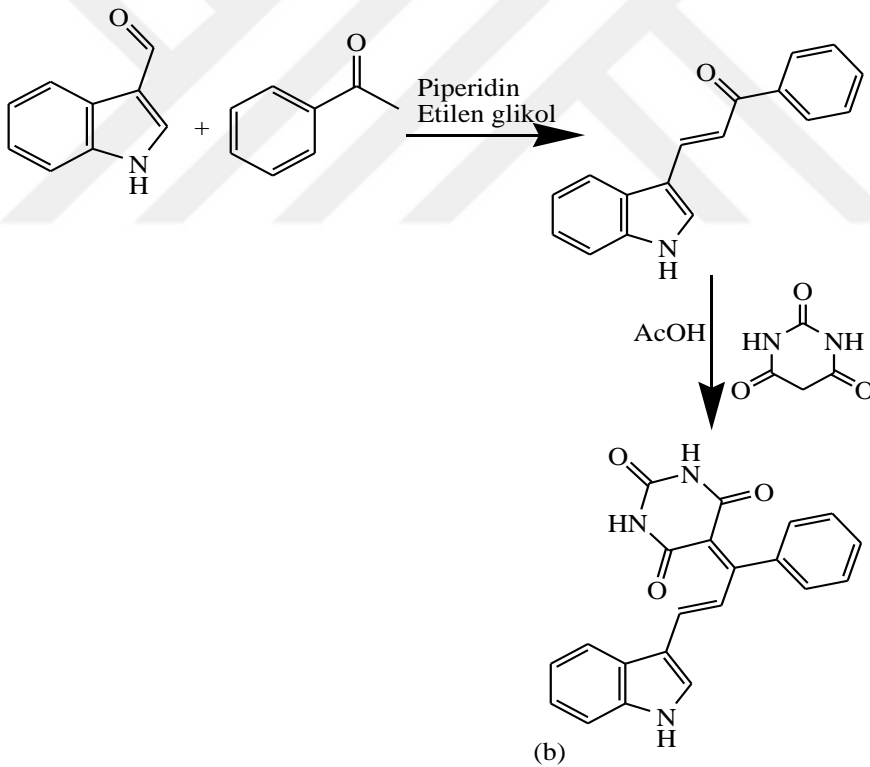
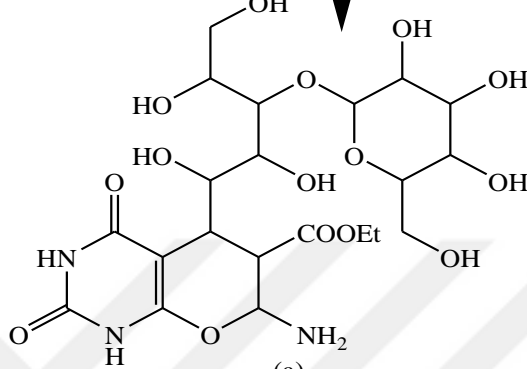
1.1.4 Antioksidan Aktivite

Kaynaşmış pirimidinlerin çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olduğu yapılan araştırmalarla belirlenmiştir. Özellikle pirimidin halkasının pürinler, kinazolinler, piridopirimidinler, triazolopirimidinler, pirazolopirimidinler, pirimidoazepinler, furopirimidinler ve piralopirimidin gibi çeşitli heterosikliklerle kaynaştırıldığı sistemlerin kimyası üzerine araştırmalar yapılmıştır [14].

Sağlıklı dokuların korunması için reaktif oksijen türleri ile endojen antioksidanlar arasındaki homeostatik dengeye ihtiyaç vardır. Reaktif oksijen türlerini temizleyen antioksidanlar, otoimmün, kardiyovasküler, nörovasküler hastalıkların veya nörodejeneratif bozukluk gibi oksidatif hastalıkların başlamasını ve yayılmasını önlemede önemli bir role sahiptir [14]. Çoğu canlı organizması, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimine karşı enzimatik ve enzimatik olmayan savunma sistemlerine sahiptir. Fakat dış etkenler veya yaşlanma gibi durumlarda, bu tür koruyucu sistemlerin etkinliği azalmakta ve sağlıklı koşullarda kurulan redoks dengesi bozulmaktadır. Şekil 1.7’de bazı bileşiklerin sentez aşamaları gösterilmiştir [15-16].



PTSA 30%
EtOH



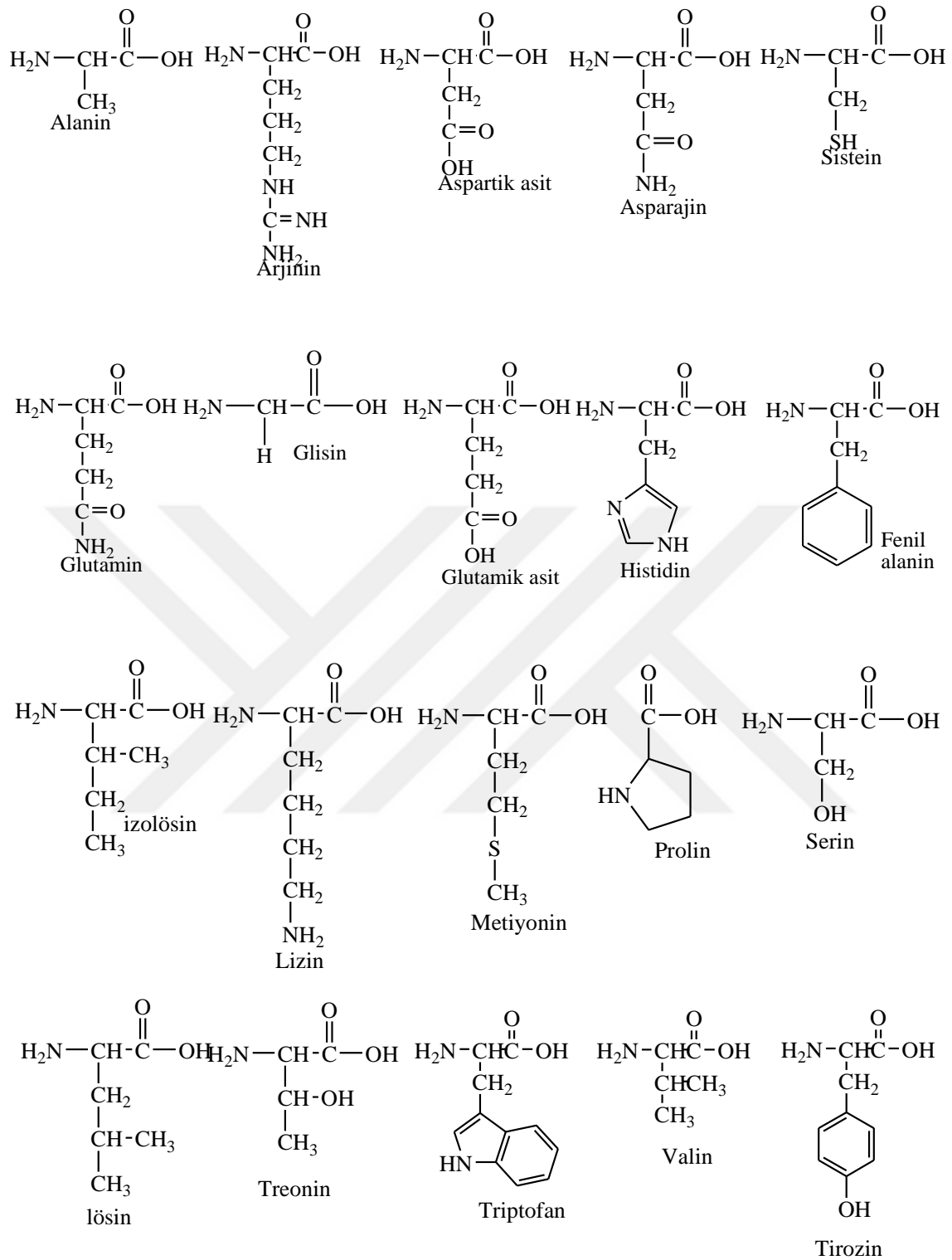
Şekil 1.7 (a) Etil 7-amino-2,4-diokso-5-(1,2,4,5-tetrahidroksi-3-(3,4,5-trihidroksi-6-(hidroksimetil)-tetrahidro-2H-piran-2-iloksi))pentil)-2,3,4,5,6,7-hekzahidro-1H-pirano[2,3-d]pirimidin-6-karboksilat ve (b) 5-(3-(1H-indol-3-il) -1-fenilil) pirimidin-2,4,6 (1H, 3H, 5H)-trion sentezi.

1.2 AMİNO ASİTLERİN ÖZELLİKLERİ

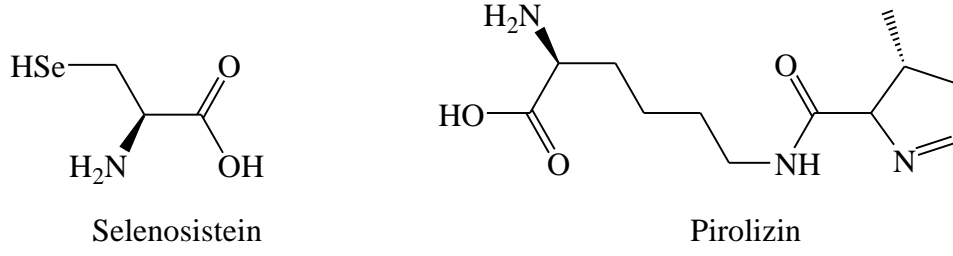
Amino asitler, proteinlerin yapı taşıdır. Nörotransmitterler ve hormonlar gibi bileşikler için azotlu omurga görevi görürler. Bir amino asit, hem amino(-NH₂) hem de karboksil(-COOH) fonksiyonel grubu içeren organik bir bileşik olduğundan dolayı amino asit ismini alır [17].

Proteinler, peptit bağları olarak bilinen amit bağları yoluyla bir araya gelen amino asit zincirine sahiptir. Amino asitlerin yan zincirine bağlı R grubundaki fark, her amino asidin özelliklerini belirleyen faktördür. Proteinlerin farklılığı aminoasitlerin bir zincirde nasıl düzenlendiği, zincirin kendisi ve çevre ile etkileşimi tarafından belirlenir [18].

İnsan vücudunda 100.000'den fazla proteinden sorumlu yaklaşık olarak 20.000 tane proteini kodlayan gen vardır. Doğada bulunan yüzlerce amino asit olmasına rağmen, insan vücudunda ve diğer birçok yaşam formunda bulunan tüm proteinleri elde etmek için sadece 20 amino asit gereklidir. Bu 20 amino asitlerin tümü L-izomer alfa-amino asitlerdir. Glisin hariç hepsi kiral bir alfa karbonu içerir. Selenosistein ve pirolizin amino asitleri sırasıyla 21. ve 22. amino asit olarak kabul edilmiştir ve bu amino asitler ribozomal protein sentezi sırasında protein zincirlerine dahil olabilen yakın zamanda keşfedilmiş aminoasitlerdir. Proteinleri oluşturan 20 ila 22 amino asit, Alanin, arginin, asparajin, aspartik asit, sistein, glutamik asit, glutamin, glisin, histidin, izolösin, lösin, lizin, metiyonin, fenilalanin, prolin, serin, treonin, triptofan, tirozin, valin, selenosistein, pirolizin (İnsan protein sentezinde kullanılmaz.) olarak tanımlanmıştır [19].



Şekil 1.8 Proteinleri oluşturan 20 amino asit.

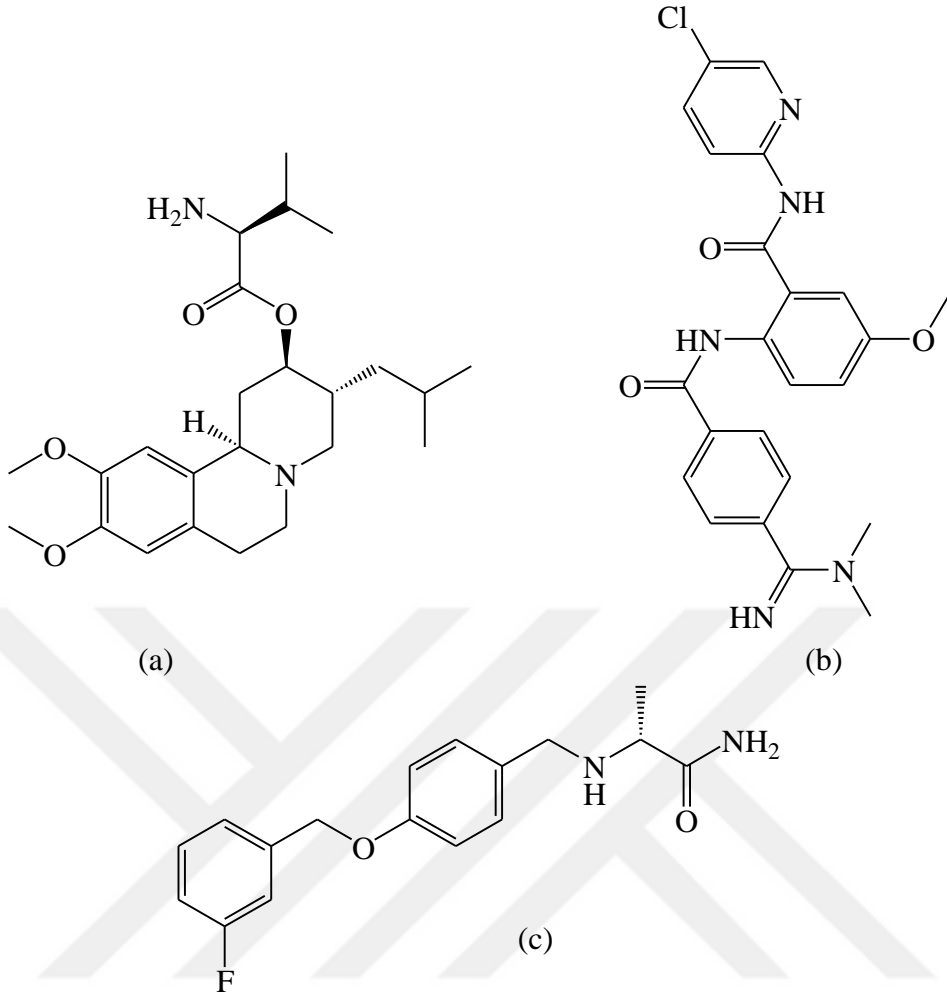


Şekil 1.9 21. ve 22. Amino asit olarak tanımlanan selenosistein ve pirolizin.

Arjinin ve histidin gibi amino asitler zorunlu amino asit olarak kabul edilir, çünkü vücut onları hamilelik, ergenlik dönemi büyümesi veya travmadan kurtulma gibi belirli fizyolojik büyüme dönemlerinde yeterli miktarlarda sentezleyemez [20]. İnsan protein sentezinin gerçekleşmesi için yirmi amino asit gerekli olmasına rağmen, insanlar bu gerekli yapı taşlarının sadece yarısını sentezleyebilmektedir.

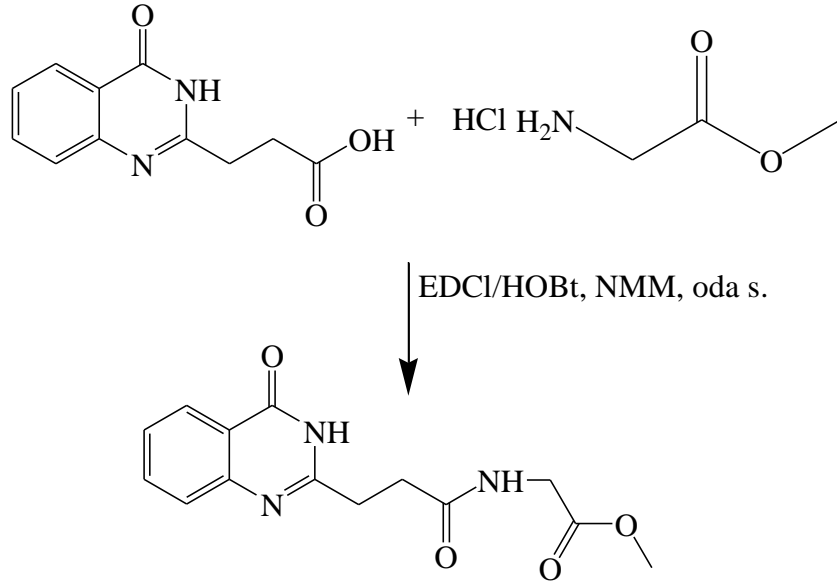
Esansiyel ve esansiyel olmayan amino asitlerin sınıflandırılması ilk olarak 1990'ların başında yapılan beslenme çalışmalarında rapor edilmiştir. Bu çalışma ile, insan vücudunda sadece sekiz amino asitlik bir diyetle nitrojen dengesinin korunabileceği belirlenmiştir. Araştırmacılar, aynı zamanda bir diyetten esansiyel amino asitleri çıkardıklarında, deneklerin büyüemeyeceklerini veya nitrojen dengesinin korunamayacağını belirlemiştir [21].

Amino asitler protein sentezi, metabolizma, vücut gelişimi, ozmotik basınç stabilitesi ve sinir iletiminde rol oynayan bir çok fizyolojik işleve sahiptir. Bu özellikler yaygın olarak ilaç sentezinde ve yapısal modifikasyonda kullanılmaktadır. Bir bileşiğin amino asit ile birleştirilmesinden sonra bileşiğin farmakolojik aktivitesinin arttığı ve sitotoksitesinin azaldığı belirlenmiştir [22]. Şekil 1.10'da görülen ve sentezinde amino asit kullanılan ilaçlar çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [23].



Şekil 1.10 (a) Valbenazin yetişkinlerde tardif diskinezi tedavi etmek için kullanılır. (b) Betrixaban antikoagulan olarak kullanılan bir ilaçtır. (c) Safinamid parkinson hastalığı için ek tedavi olarak kullanılan bir ilaçtır.

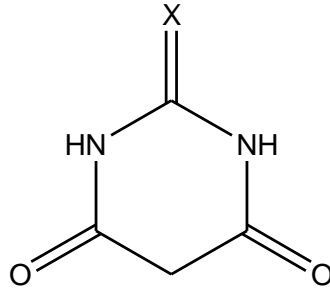
Amino asit kullanılarak sentezlenen bileşiklerin çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olduğu bilim insanları tarafından yapılan çalışmalarla belirlenmiştir ve Şekil 1.11’de yapısında amino asit içeren yeni bir bileşiğin sentez aşaması görülmektedir [24].



Şekil 1.11 Antimikrobiyal aktiviteye sahip metil 2-(3-(4-okso-3,4-dihidrokinazolin-2-il)propanamido)asetat sentezi.

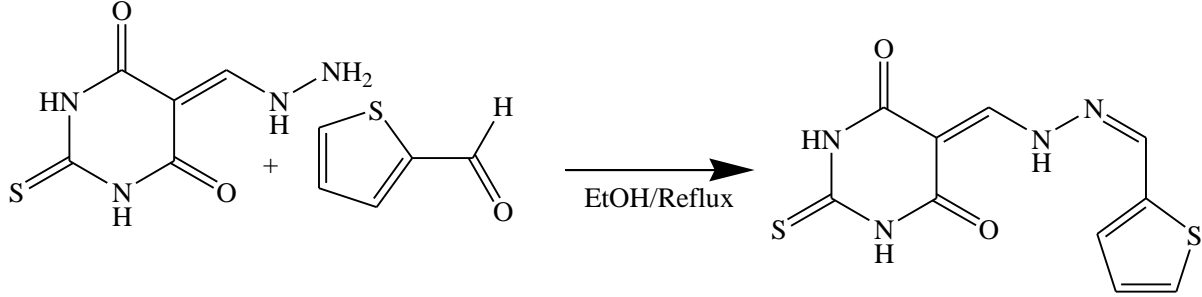
1.3 BARBİTÜRİK VE TİYOBARBİTÜRİK ASİTLER

Barbitürük asit ilk defa 1864 yılında Von Baeyer tarafından sentezlenmiştir [25]. Barbitürük ve 2-tiobarbitürük asitler, hipnotik, antioksidan, sedatif, anestetik, antifungal, antibakteriyal olarak kullanılan barbitürat/tiobarbitürat ilaçların ana iskeletini oluşturan önemli bir organik bileşik sınıfıdır. Yapılan araştırmalara göre, bazı ilaçların yapısında barbitürük asit ve türevlerinin bulunması ilaçların metabolizmasını hızlandırdığı belirlenmiştir [26]. Tiyobarbitürat analogunun topoizomeras II'yi inhibe ederek melanom ve sarkom kanseriyle mücadelede güçlü antitümör ajanı olduğu yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır [27].

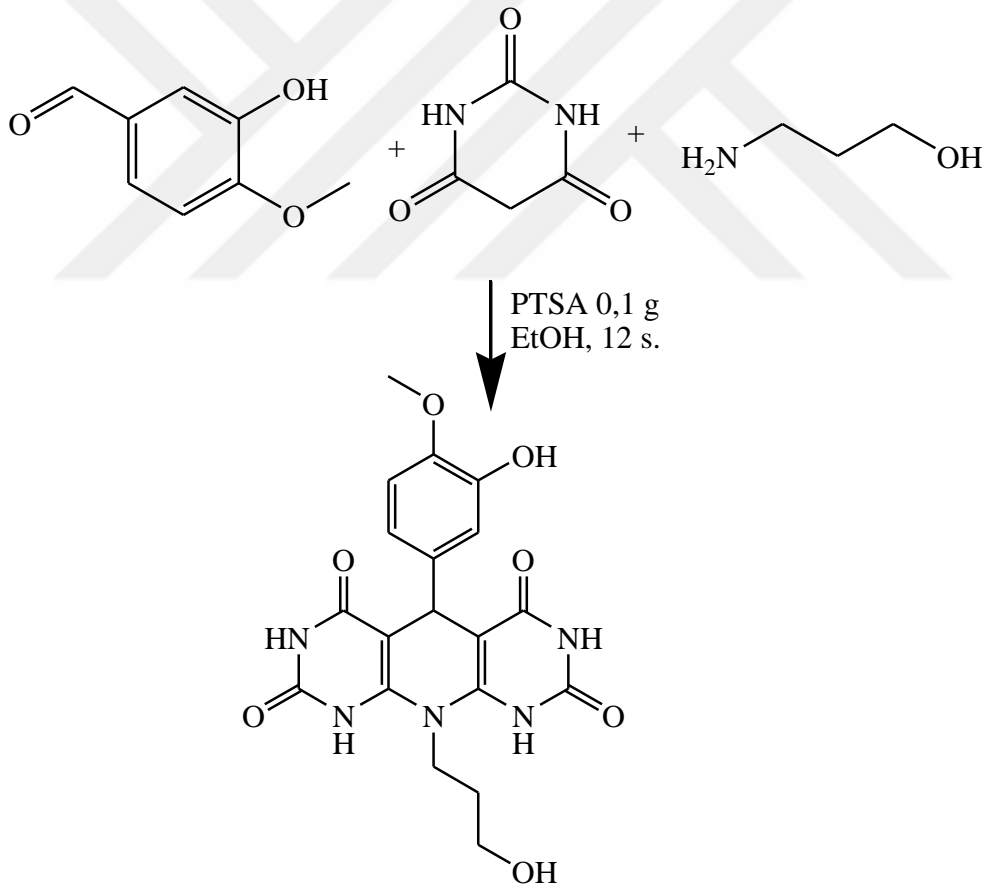


X= O Barbitürük asit
X= S Tiyobarbitürük asit

Yapı iskeletinde barbitürük/tiyobarbitürük asit içeren bileşiklerin çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Şekil 1.12 ve 1.13'te çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiş bileşikler görülmektedir [28-29].



Şekil 1.12 Antikanser aktiviteye sahip olduğu belirlenen yapı iskeletinde tiyobarbitürük asit içeren bileşik.

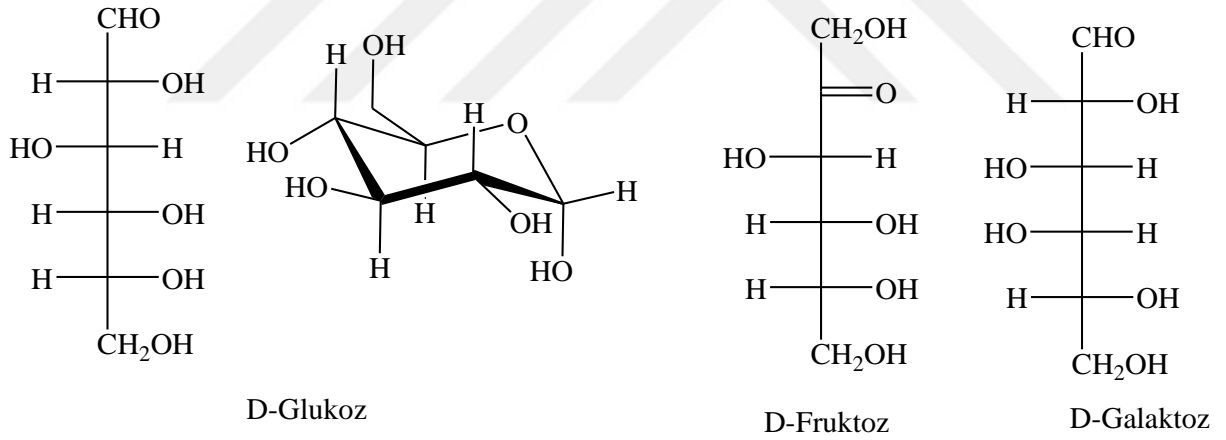


Şekil 1.13 Alfa-glukozidaz inhibitör aktiviteye sahip, yapı iskeletinde barbitürük asit olan bileşiğin sentez şeması.

1.4 GLUKOZUN ÖZELLİKLERİ VE UYGULAMA ALANLARI

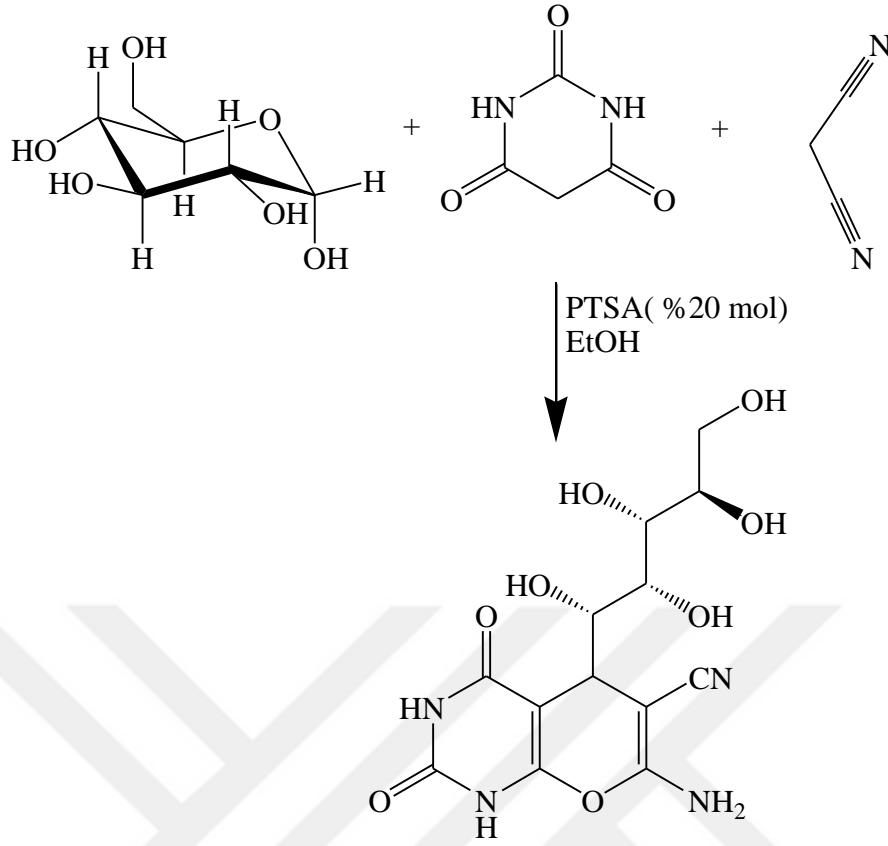
D-Glukoz doğada en bol bulunan karbonhidrattır. Monosakkarit adı verilen karbonhidrat sınıfına aittir. Monosakkaritler hidroliz ile daha basit karbonhidratlara parçalanamazlar. Hücre için enerji kaynağıdır ve hücre metabolizmasının düzenlenmesinde görev alır. Glukoz, memeli hücreleri için enerji kaynağı olduğu kadar protein ve lipid sentezi için de önemli bir substrattır. Esansiyel olmayan amino asitlerin sentezi için ara ürünleri sağlar. Neredeyse tüm memeli hücrelerinin plazma zarları, glukozun hücrelere girip çıkmasına izin vermek için bir veya daha fazla taşıma sistemine sahiptir [30].

Şeker endüstri sektörü, gıda ve ilaç endüstrisine katkı sağlayan bir alandır. Karbonhidrat türevleri HIV enfeksiyonuna, kansere ve diyabete karşı terapötik etki göstermektedir. Bilim insanları tarafından yapılan araştırmalar sonucunda karbonhidrat iskeletine sahip bileşiklerin antiviral, anti-enflamatuar, antimalaryal gibi çeşitli biyolojik aktivite gösterdiği belirlenmiştir [31].



Şekil 1.14 Monosakkarit örnekleri.

Şekil 1.15'te Farhad Panahi ve arkadaşları glukoz içeren heterosiklik kaynaşmış pirimidin yapısında bileşikler sentezlemiştir [32].

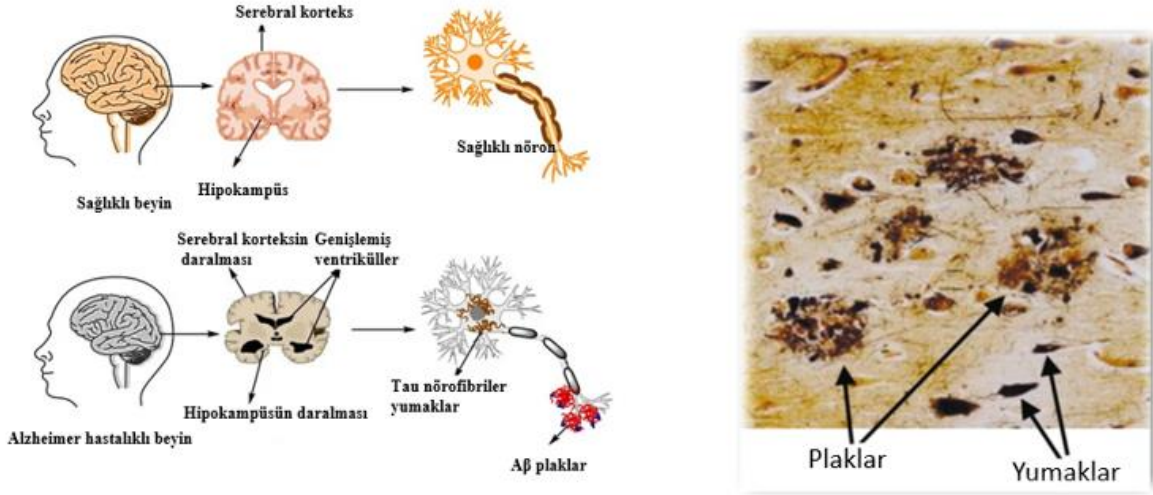


Şekil 1.15 7-Amino-2,4-dioksa-5-((1S,2R,3R,4R)-1,2,3,4,5-pentahidroksipentil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirano[2,3-d]pirimidin-6-karbonitril sentezi.

1.5 ASETİL KOLİN ESTERAZ VE ASETİL KOLİN ESTERAZ ENZİM İNHİBİTÖRLERİNİN ÖZELLİKLERİ

Memelilerde iki kolinesteraz bulunur. Asetilkolini seçici olarak hidrolize eden asetilkolinesteraz iken asetilkolin ve kolin esterlerini hidrolize edebilen butirilkolinesterazdır. Asetilkolinesterazın ana işlevi, kolinerjik nörotransmisyonu sonlandırmasıdır, ancak butirilkolinesterazın işlevi net değildir. Butirilkolinesteraz, asetilkolinesteraz aktivitesinin önemli ölçüde azaldığı veya inhibe edildiği koşullar altında asetilkolini metabolize eden yedek sistem görevi görmektedir [33]. Asetilkolinin parçalanmasında anahtar enzim olan asetilkolinesterazın (AChE) inhibisyonu, alzheimer hastalığı, senil demans, ataksi ve myastenia gravis gibi nörolojik bozuklukların tedavisi için umut verici bir strateji olarak kabul edilmektedir. Bu hastalıkların nöropatolojik ayırt edici özellikleri, çok sayıda amiloid beta (A β) plakların ve nörofibriler yumakların (NFY) oluşumu, sinaps kaybı, bazal ön beyin kolinerjik nöronların dejenerasyonu veya atrofinin meydana gelmesi şeklindedir. Kolinerjik hipoteze göre, beynin belirli bölgelerindeki düşük ACh düzeyinin öğrenmede ve hafızada işlev

bozukluğuna yol açtığı kabul edilmiştir. Şekil 1.16'da Alzheimer hastasının beyinde oluşan plak ve nörofibriler yumaklar görülmektedir [34-36].

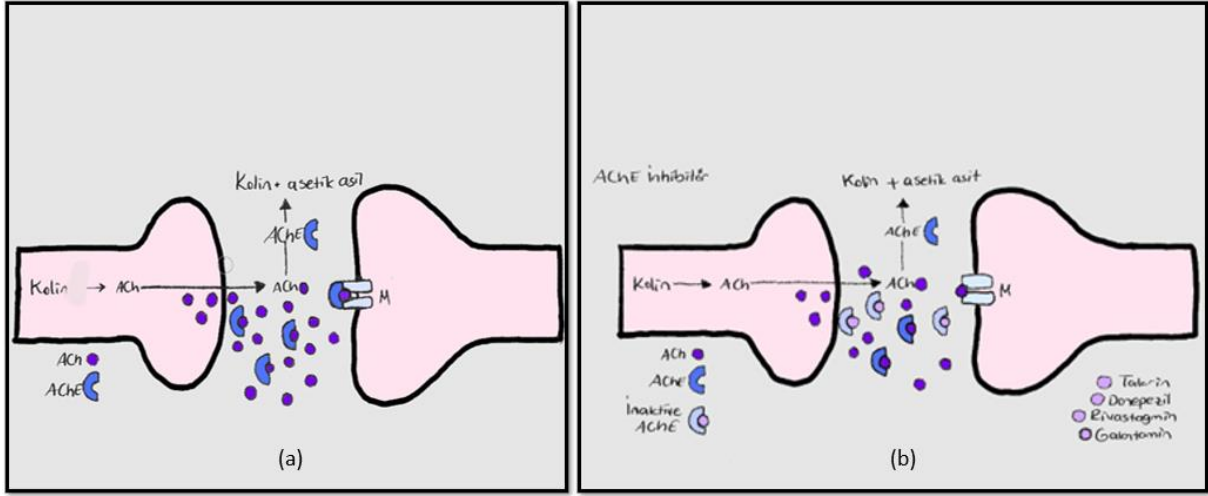


Şekil 1.16 Alzheimer hastasının beyinde oluşan plak ve nörofibriler yumaklar.

AChE'nin iki bağlanma bölgesine sahip olduğu yapılan çeşitli araştırmalarla belirlenmiştir. Bu bağlanma bölgeleri katalitik aktif bölge ve periferik anyonik bölge olarak tanımlanmıştır. AChE'nin katalitik aktif bölgesi, anyonik ve esteratik bölge olmak üzere iki alt bölgeden oluşur. Periferik anyonik bölgede, alzheimer hastalarında plak birikimi ile ilişkili olan amiloid- β fibrillerinin oluşumu yer alır [37]. AChE inhibitörleri, hem katalitik hem de periferik bölgeyi eşzamanlı olarak bloke ederek, ACh seviyesini yükseltir. AChE inhibitörleri alzheimer hastalarının bilişsel bozukluğunu hafifletmekte ve amiloid plak oluşumunu geciktiren ajanlar olarak işlev görmektedir.

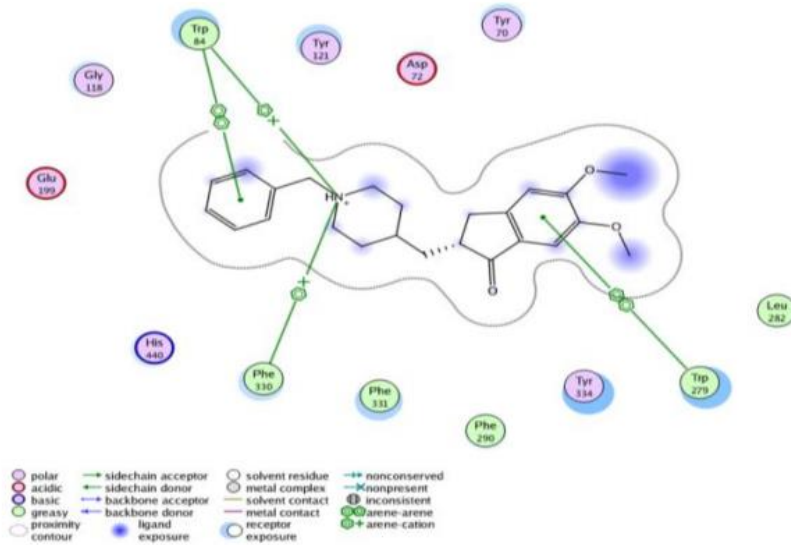
Asetilkolin, beynimizde ve sinir sistemimizde bulunan önemli bir sinir taşıyıcıdır. Nöronlar arası iletişimi sağlar. Sağlıklı bir bireyde asetilkolin dengededir ve bu dengeyi sağlayan ise asetilkolinesterazdır. Asetilkolinesteraz, asetilkolini asetik asit ve kolin olarak parçalamaktadır. Alzheimer hastalarında Asetilkolin miktarının az olduğu yapılan araştırmalarla belirlenmiştir. Asetilkolinesteraz enzim inhibitörü ise asetilkolini inhibe ederek nöronlar arası iletişime yardımcı olur. nemli bir asetilkolin reseptörü olan muskarinik asetilkolin reseptörü ise merkezi ve periferik sinir sisteminin çok sayıda temel fonksiyonunu düzenleyen G proteinine

bağlı reseptörlerin bir alt ailesidir [38]. Günümüzde kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörlerinin demansın belirtilerini 6 ila 12 ay ertelediği belirlenmiştir.



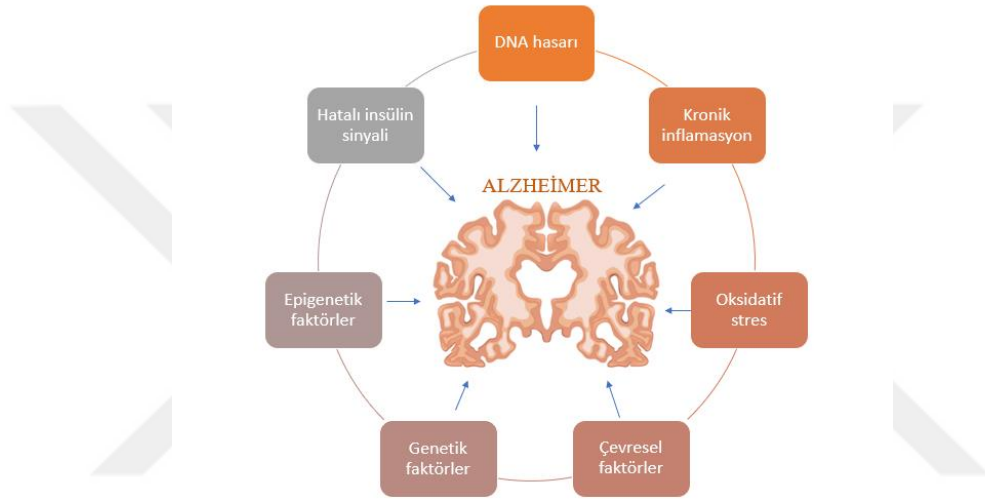
Şekil 1.17 (a) Sağlıklı bir bireyde kolinerjik sinaps ve muskarinik reseptör (M). (b) Asetilkolinesteraz inhibitörü olan takrin, donepezil, rivastagmin ve galantamin'in asetilkolinesterazı geri dönüşümlü bir şekilde inhibe etmesi.

Alzheimer tedavisi için özel olarak onaylanan ilk AChE inhibitörleri 1993'te 1,2,3,4-tetrahydro-9-aminoakridin (takrin) olarak tanıtılmıştır. Şekil 1.18'de Donepezilin, AChE'nin aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimi görülmektedir [39].

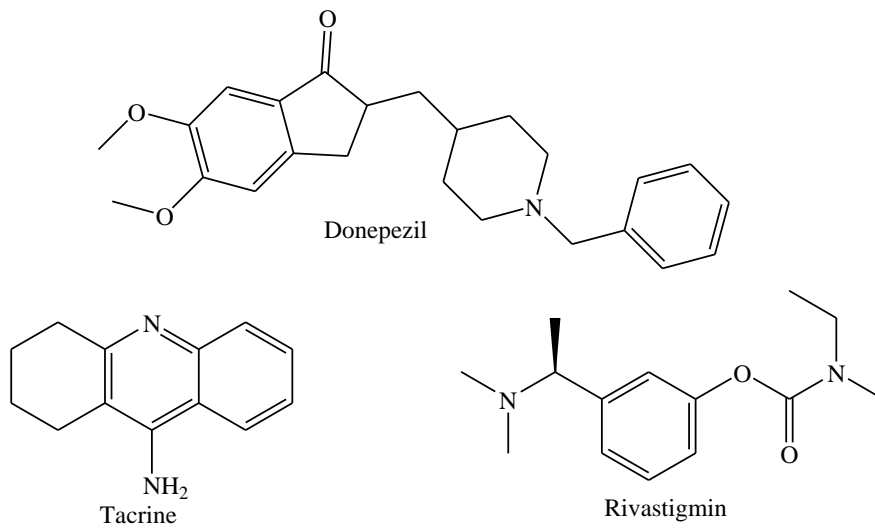


Şekil 1.18 Donepezilin AChE aktif bölgesindeki amino asitler ile etkileşimleri.

Donepezil, rivastigmin, galantamin gibi çeşitli AChE inhibitörleri hafif ve orta dereceli alzheimer tedavisinde kullanılmaktadır. Takrin, donepezil ve galantamin, sitokrom P450 (CYP) karaciğer enzimleri aracılığıyla metabolize edilirken rivastigmin, esterazlarla metabolize olur [40]. Bu ilaçların, mide-bağırsak rahatsızlıkları ve biyoyararlanım ile ilgili sorunlar dahil olmak üzere çeşitli yan etkilere sahip olduğu belirlenmiştir [41]. Günümüzde ise alzheimer hastalığının tedavisi tam olarak belirlenememiştir. Artan yaş ortalaması ile birlikte alzheimer hastalığının yakın gelecekte sosyoekonomik bir yük olacağı düşünülmektedir. Şekil 1.19’da alzheimer hastalığına neden olabilecek faktörler belirtilmiştir [42].

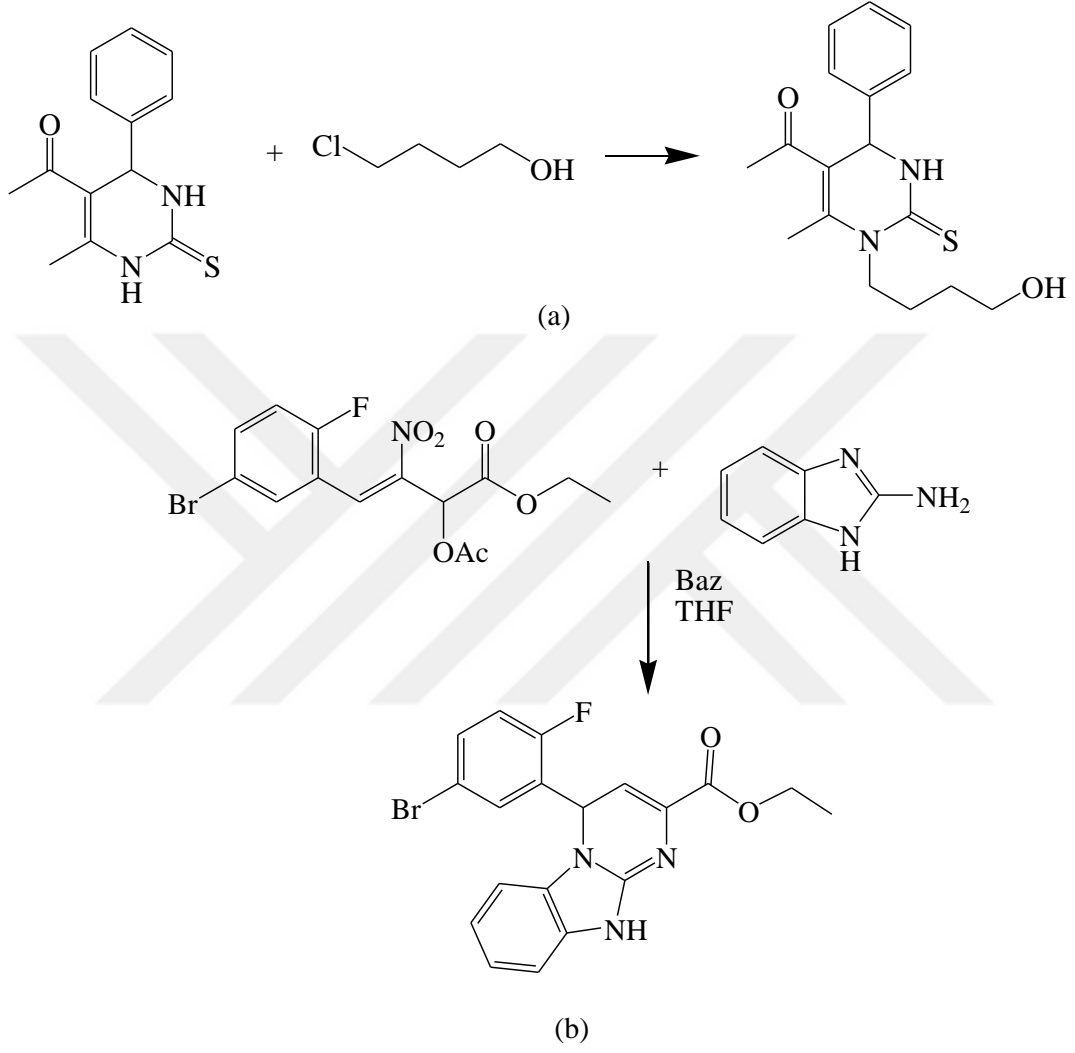


Şekil 1.19 Alzheimer hastalığına neden olabilecek etmenler.



Şekil 1.20 İlaç olarak kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörleri.

Şekil 1.21’de asetilkolinesteraz enzim inhibitör aktiviteye sahip olduğu belirlenmiş çeşitli bileşikler görülmektedir [43-44].



Şekil 1.21 Asetilkolinesteraz inhibitör aktiviteye sahip olduğu belirlenen bileşikler.

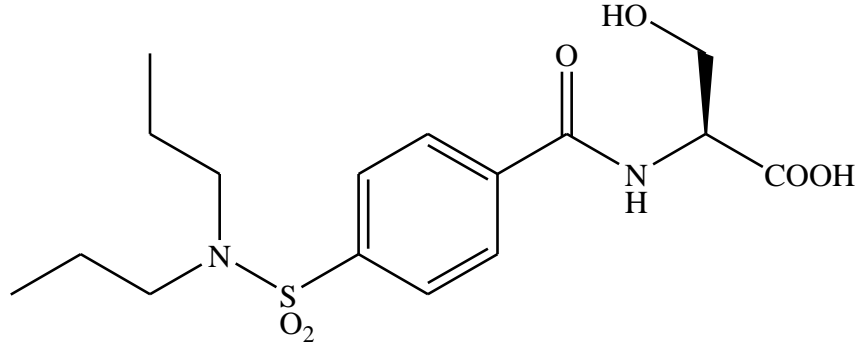
1.6 KARBONİK ANHİDRAZIN GÖREVİ

Karbonik anhidraz (CA), aktif bölgesinde çinko (Zn^{+2}) iyonu içeren, karbondioksiti bikarbonat ve protona geridönüşümlü bir şekilde katalize eden metaloenzim ailesidir.



CA'lar hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda bulunur. İnsanlarda, 13'ü katalitik olarak aktif olan ve pH regülasyonu, kemik erimesi, solunum gibi çoklu fizyolojik süreçlerde yer alan 16 CA izoformu belirlenmiştir ve bu 16 yapıda en baskın olan izoform sitozolik CA I ve II izoenzimidir. Sitozolik ve her yerde bulunan CA I, insan omuriliğindeki motor nöronlarda eksprese edilir. CA I'lerin akut amnezik etkilerine rağmen, mitokondriyal işlev bozukluğuna, oksidatif strese karşı koruyucu olabileceğini ve amiloid kümelerinin neden olduğu hafıza kaybını önleyebileceği belirlenmiştir. CA I'lerin mitokondriyal reaktif oksijen türü (ROS) olan hidrojen peroksite (H_2O_2) aşırı üretimini azaltma ve ilişkili mitokondriyal membran potansiyel kaybını önleme yeteneği sayesinde, CA I'leri kullanarak erken mitokondriyal hasarı ve H_2O_2 üretimini bloke etmek Alzheimer'ın önlenmesi ve tedavisi için etkili bir yaklaşım olduğu belirlenmiştir. Fizyolojik olarak baskın olan CA II izoformu, omurgalıların beynindeki koroid pleksus ve oligodendrositlerde, miyelinli yollarda, astrositler ve miyelin kılıflarda bulunur. CA II'nin yaşlanma ve nörodejenerasyon sırasında mitokondride arttığı, nöronal ve endotelial hücre ölümünün azalmasına katkıda bulunduğu yapılan çalışmalarla belirlenmiştir [45]. Alzheimer hastalarının hipokampusünde, karbonik anhidraz (CA) aktivitesinde bir azalma ve aşırı nitratlanmış ve/veya karbonillenmiş protein (CA II izoformu dahil) tanımlanmıştır. Ayrıca CA'ların plak gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği veya plak oluşumu ile birlikte ortaya çıkabileceği bilindiğinden dolayı inhibisyonlarının anemi, oksidatif stres, glokom, ödem, kanser, epilepsi, osteoporoz, obezite gibi çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanımı hedef haline gelmiştir. Günümüzde ise mevcut olan CA inhibitörlerinin hiçbiri spesifik bir izoenzim seçiciliğine sahip değildir [46].

Mollica ve arkadaşları yeni sentezledikleri ve yapısında amino asit içeren bileşiğin karbonik anhidraz inhibitör aktiviteye sahip olduğunu belirlemiştir [47].



Şekil 1.22 Yapısında amino asit içeren karbonik anhidraz inhibitör aktiviteye sahip olduğu belirlenen bileşik.



BÖLÜM 2

MATERYAL VE METOD

2.1 MATERYALLER

2.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler

Kullanılan kimyasallar ve çözücüler sigma-aldrich'ten temin edilmiştir.

2.1.2 Kullanılan cihazlar

IR spektrumları, Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR ile çekilmiştir.

¹H-NMR spektrumları ise dimetil sülfoksit (DMSO) çözücüsü içerisinde tetrametilsilan standart kabul edilerek Bruker WH-600 NMR spektrometresi ile kaydedilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin, protein-ligand kenetlenme çalışmaları The Autodock Vina yazılım programı ile yapılmıştır.

Hedef proteinlerin üç boyutlu koordinatlar olarak X-ışını kristal yapıları, yapısal biyoinformatik araştırma iş birliği protein veri bankası'ndan alınmıştır.

Tüm sentezlenen maddelerin çözücüleri rotary evaporator kullanılarak uçurulmuştur.

2.2 BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

2.2.1 4-Amino-5-(2,3,4,5,6-Pentahidroksi-1-(4-Okso-2-Tiyokso-1,2,3,4-Tetrahidropirimidin-5-İl)Hekzil)-2-Tiyokso-2,3-Dihidropirimidin-4(1H)-On (SG-3)

Sentezi

30 ml etanolde çözülen 0.4 g (3.02 mmol) L-asparajin, 0.87 g (6.05 mmol) tiyobarbitürik asit, 0.54 g (3.02 mmol) glukoz ve 0.1g para tolüen sülfonik asit 100 ml'lik iki boyunlu bir balona konuldu. Karışım geri soğutucu altında magnetik karıştırıcı yardımıyla 50 °C'de 10 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra karışım oda sıcaklığına getirildi ve süzme işlemi gerçekleştirildi [48]. Elde edilen ürüne etanol çözücüsü kullanılarak rekristalizasyon işlemi gerçekleştirildi. Ürün açık turuncu renkte katı şeklinde elde edildi.

e.n. : 245-247 °C

Verim: %47

FT-IR (ATR) ν / cm^{-1} : 3213 cm^{-1} (OH), 2921 cm^{-1} (NH), 1587 cm^{-1} (C=O)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz; δ , ppm): 12.17, s, 1H, 12.02, s, 4H, 5.7, d, 1H, J= 3.33 Hz, 4.8, s, 1H, 4.3, d, 1H, 4.0, s, 1H, 3.8, d, 1H, J= 8.5 Hz, 3.6, t, 1H, 3.5 d, 2H, 2.3, d, 1H, J= 4.3 Hz, 2.0, s, 1H, 1.3, s, 3H, 1.2, s, 4H. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150MHz; δ , ppm): 206, 181, 175, 166, 162, 110, 104, 85, 82, 80, 73, 68, 64, 31, 27, 26. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{S}_2$ Hesaplanan: 546.08 MS: m/z: 547 (M⁺), 533, 531, 520, 515.

2.2.2 3-Metil-5-(2,3,4,5,6-Pentahidroksi-1-(4-Okso-2-Tiyokso-1,2,3,4-Tetrahidropirimidin-5-İl)Hekzil)-2-Tiyokso-2,3-Dihidropirimidin-4(1H)-On-(2H)-İlamino)Bütanoik Asit (SG-4) Sentezi

30 ml etanolde çözülen 0.4 g (3.41 mmol) L-valin, 0.98 g (6.8 mmol) tiyobarbitürik asit, 0.61 g (3.4 mmol) glukoz ve 0.1 g para tolüen sülfonik asit 100 ml'lik iki boyunlu bir balona konuldu. Karışım geri soğutucu altında magnetik karıştırıcı yardımıyla 50 °C'de 8 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra karışım oda sıcaklığına getirildi ve süzme işlemi gerçekleştirildi. Elde edilen ürüne etanol çözücüsü kullanılarak rekristalizasyon işlemi gerçekleştirildi. Ürün turuncu renkte katı şeklinde elde edildi.

e.n. : 164-165 °C

Verim: %45

FT-IR (ATR) ν /cm⁻¹: 3192 cm⁻¹ (OH), 2880 cm⁻¹ (NH), 1707 cm⁻¹ (C=O)

¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz; δ , ppm): 12.1, s, 6H, 5.7, d, 1H, J= 3.42 Hz, 4.8, s, 1H, 4.3, t, 1H, 4.2, m, 1H, 4.0, s, 1H, 3.8, d, 1H, J= 8.5 Hz, 3.6, m, 1H, 3.53, s, 1H, 3.5 m, 2H, 2.0, s, 2H, 1.3, s, 3H, 1.2, s, 3H. ¹³C NMR (DMSO-d₆, 150MHz; δ , ppm): 206, 175, 166, 162, 110, 104, 85, 82, 80, 73, 68, 64, 31, 27, 26. C₁₉H₂₅N₅O₉S₂ Hesaplanan: 531.11 MS: m/z: 531 (M⁺), 520, 517, 504, 503.

2.2.3 2-(4-Okso-5-(2,3,4,5,6-Pentahidroksi-1-(4-Okso-2-Tiyokso-1,2,3,4-Tetrahidropirimidin-5-İl)Hekzil)-2-Tiyokso-2,3-Dihidropirimidin-4(1H)-On-2-Fenilasetik Asit (SG-6) Sentezi

30 ml etanolde çözülen 0.4 g (2.65 mmol) D,L-fenilglisin, 0.76 g (5.27 mmol) tiyobarbitürik asit, 0.48 g (2.66 mmol) glukoz ve 0.1 g para tolüen sülfonik asit 100 ml'lik iki boyunlu bir balona konuldu. Karışım geri soğutucu altında magnetik karıştırıcı yardımıyla 50 °C'de 6 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra karışım oda sıcaklığına getirildi ve süzme işlemi gerçekleştirildi. Elde edilen ürüne etanol çözücüsü kullanılarak rekristalizasyon işlemi gerçekleştirildi. Ürün, katı ve koyu pembe renginde elde edildi.

e.n. : 231-232 °C

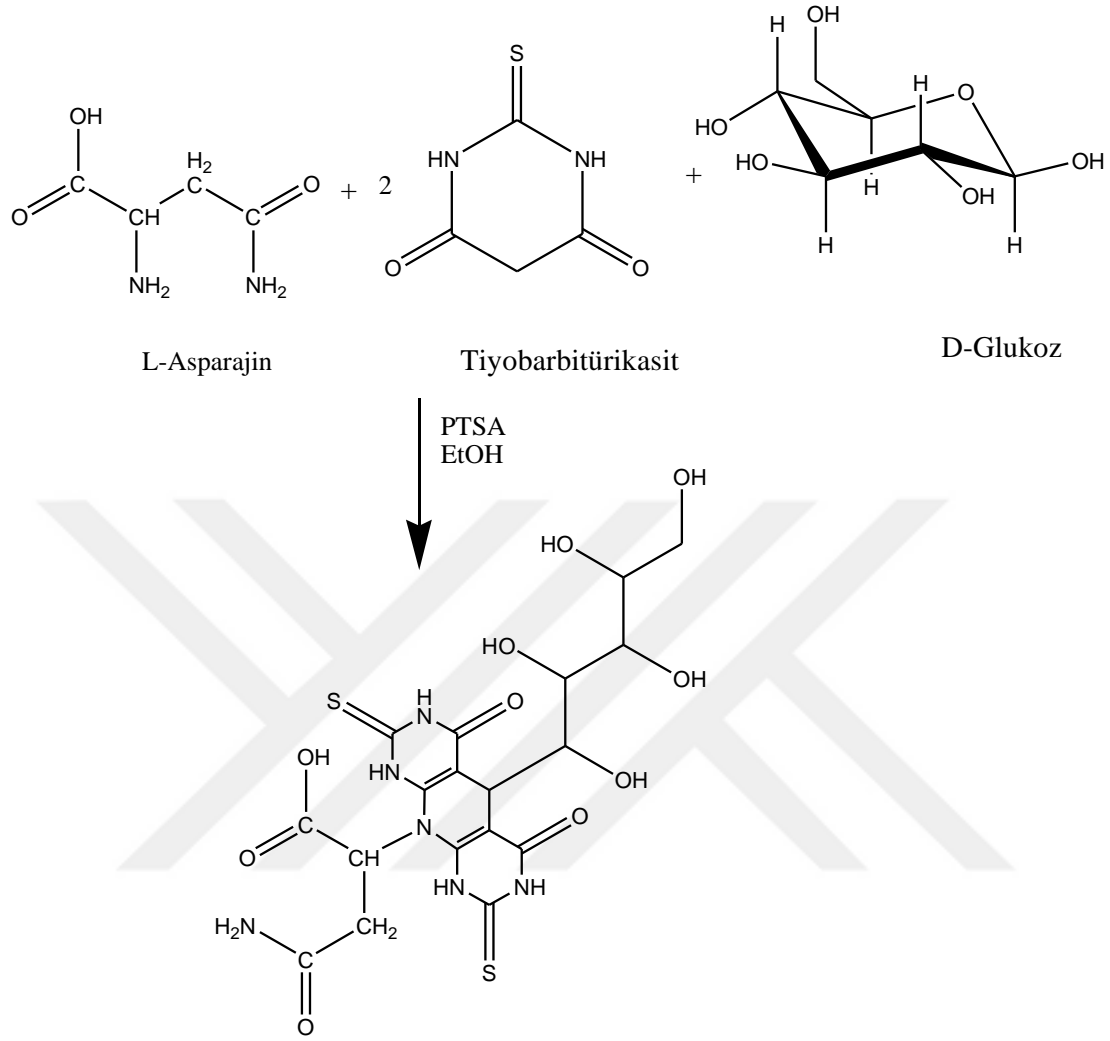
Verim: %54

FT-IR (ATR) ν / cm^{-1} : 3071 cm^{-1} (OH), 2922 cm^{-1} (NH), 1698 cm^{-1} (C=O)

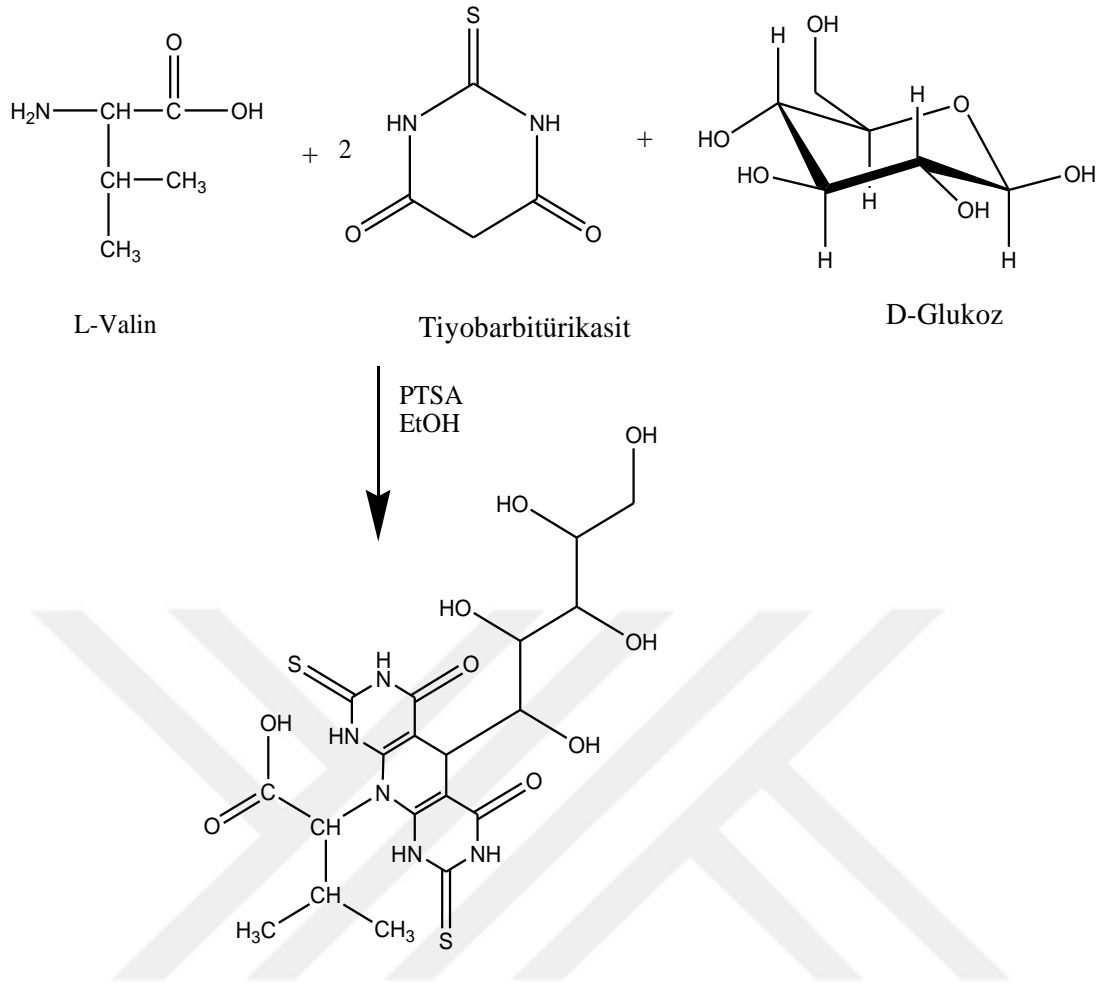
^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz; δ , ppm): 12.1, s, 4H, 11.5, s, 2H, 7.8-6.9, m, 5H, 5.7, d, 1H, J= 3.33 Hz, 4.8, s, 1H, 4.3, t, 4.0, s, 1H, 3.8, d, 1H, J= 8.5 Hz, 3.6, t, 1H, 2.3, d, 1H, J= 4.3 Hz, 2.0-1.3, 5H, m, 1.2, s, 3H. ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 150MHz; δ , ppm): 206, 178, 173, 163, 162, 160, 157, 154, 147, 144, 134, 133, 124, 119, 118, 116, 115, 114, 111, 104, 96, 85, 80, 73, 68, 64, 56, 55, 31, 27. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_9\text{S}_2$ Hesaplanan 565.09 MS: m/z: 565 (M+), 564, 561, 559, 557.



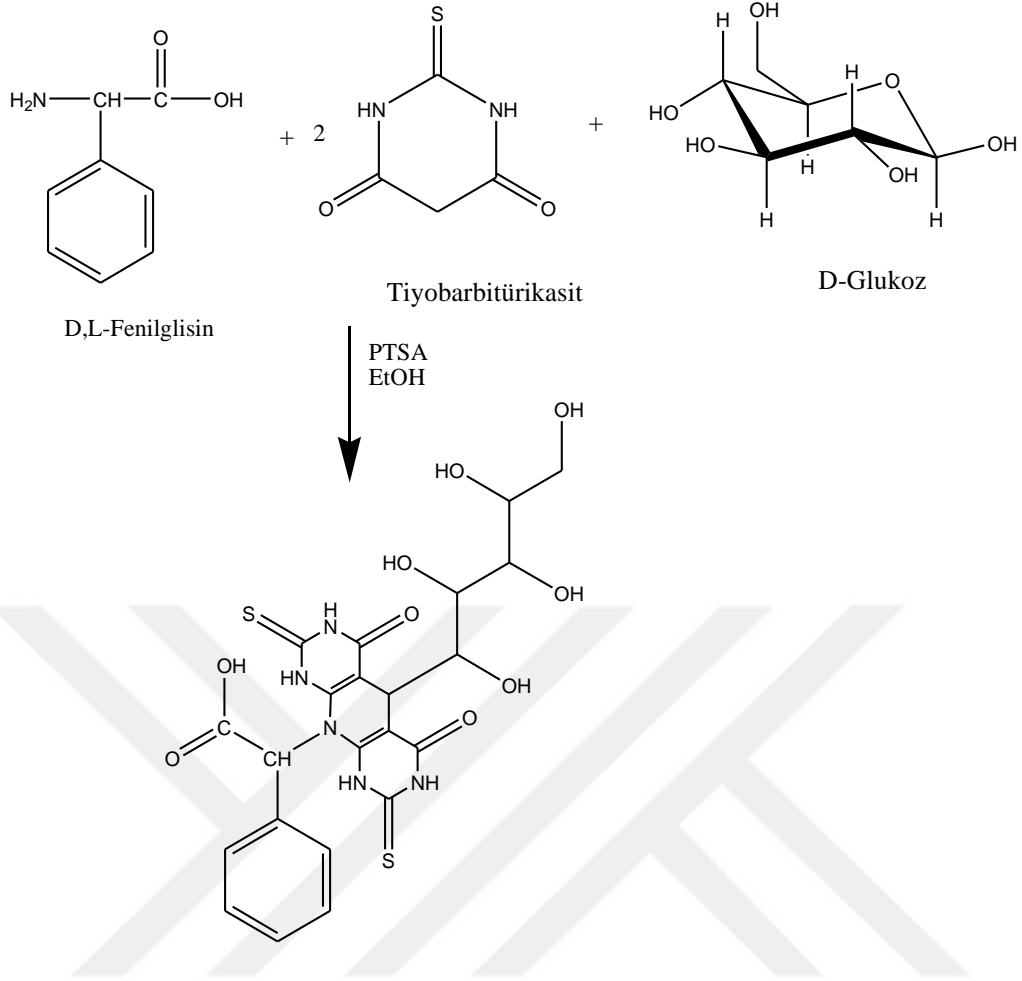
2.3 ÇALIŞMANIN SENTEZ AŞAMASI



Şekil 2.1 4-Amino-5-(2,3,4,5,6-pentahidroksi-1-(4-okso-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)heksil)-2-tiyokso-2,3-dihidropirimidin-4(1h)-on (SG-3) sentez aşaması.



Şekil 2.2 3-Metil-5-(2,3,4,5,6-pentahidroksi-1-(4-okso-2-tiyokso-1,2,3,4-tetrahidro pirimidin-5-il)heksil)-2-tiyokso-2,3-dihidropirimidin-4(1h)-on-(2h)-ilamino) bütanoik asit (SG-4) sentez aşaması.



Şekil 2.3 2-(4-Okso-5-(2,3,4,5,6-pentahidroksi-1-(4-okso-2-tiokso-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)hekzil)-2-tiyokso-2,3-dihidropirimidin-4(1h)-on-2-fenilasetik asit (SG-6) sentez aşaması.



BÖLÜM 3

DENEYSEL BULGULAR

3.1 DENEYSEL BULGULAR

Sentezlediğimiz maddeler tek basamakta, tek kap kullanılarak elde edildi. Reaksiyon takibi 1: 1 etilasetat: hekzan: metanol çözücü sistemi kullanılarak ince tabaka kromatografisi (TLC) ile yapıldı. Sentezlediğimiz üç yeni bileşiğin ¹H-NMR sonuçları incelendiğinde;

SG-3 için, 12.17-12.02 ppm'de gelen piklerin -NH protonuna, 4.3 ppm'de 1H 'lık triplet pikinin glukoz iskeletindeki-CH protonuna, 3.6 ppm'de 1H'lık triplet pikinin amino asit iskeletindeki -CH protonuna, 3.5-2.0 ppm'de gelen piklerin glukozdaki -OH protonuna ait olduğu belirlenmiştir.

SG-4 için, 12.1 ppm'de gelen singlet piki -NH protonuna, 4.3 ppm'de 1H'lık pikin triplet glukoz iskeletindeki -CH protonuna, 4.2 ppm'de gelen 1H'lık multipler pikinin glukoz iskeletindeki -CH₂ protonuna, 3.8 ppm'de gelen 1H'lık dublet pikinin amin grubuna bağlı -CH protonuna, 3.6-2.0 ppm'de gelen piklerin glukoz iskeletindeki -OH protonuna, 1.3 ppm'de 3H'lık ve 1.2 ppm'de gelen 3H'lık pikin amino asit iskeletindeki -CH₃ protonuna ait olduğu belirlenmiştir.

SG-6 için, 12.1 ppm'de gelen piklerin -NH protonuna, 7.8-6.9 ppm'de gelen 5H'lık m. pikinin fenilglisindeki aromatik halkaya, 3.6 ppm'de 1H'lık triplet pikinin glukozdaki -CH protonuna, 3.6 ppm'de 1H'lık triplet pikinin glukoz iskeletindeki -CH protonuna, 4.8 ppm'de gelen pikin fenilglisindeki -CH protonuna ait olduğu belirlenmiştir.

¹³C -NMR sonuçları incelendiğinde;

SG-3 için, 206 ve 181 ppm'de gelen piklerin C=S karbonuna, 166 ppm'de gelen pikin C=O pikine, 82-68 ppm'de gelen piklerin glukoz iskeletindeki -CH karbonuna, 64 ppm'de gelen pikin asparajindeki amino grubunun bağlı olduğu -CH karbonuna, 26 ppm'de gelen pikin glukozun bağlandığı -CH karbonuna ait olduğu belirlenmiştir.

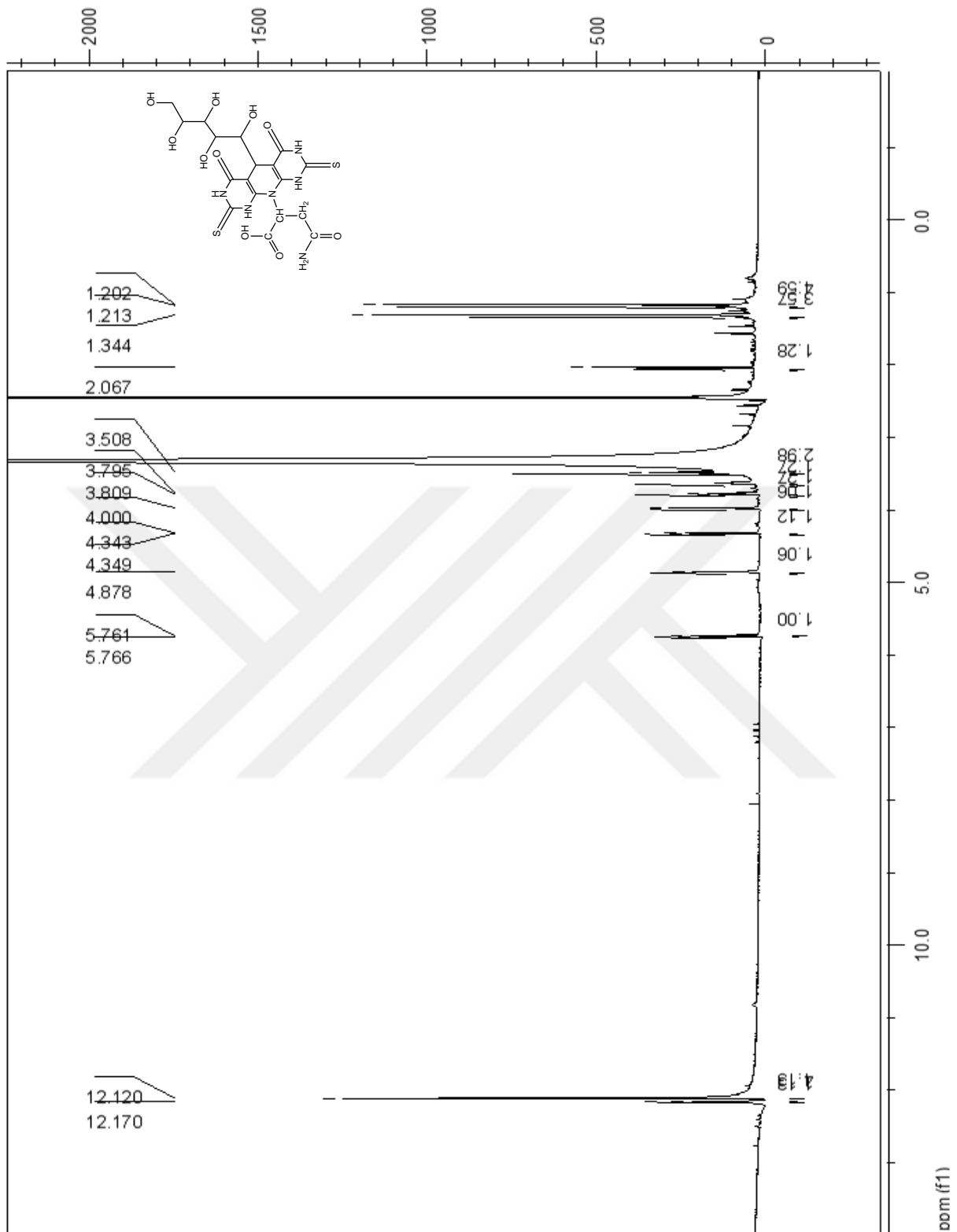
SG-4 için, 206 ve 175 ppm'de gelen piklerin C=S karbonuna, 166 ppm'de gelen piklerin C=O karbonuna, 82-68 ppm'de elde edilen pikin glukoz iskeletindeki -CH karbonuna, 64 ppm'de gelen pikin valin amino asitindeki amin grubunun bağlı olduğu -CH karbonuna, 26 ppm'de gelen pikin glukozun bağlandığı -CH karbonuna ait olduğu belirlenmiştir.

SG-6 için, 206 ve 178 ppm'de gelen piklerin C=S karbonuna, 173 ppm'de gelen pikin C=O karbonuna, 134 ve 124 ppm'de gelen piklerin fenilglisinindeki aromatik halkadaki karbonlara, 80-64 ppm'de gelen piklerin glukoz iskeletindeki -CH karbonuna, 56 ppm'de gelen pikin fenilglisinindeki amin grubunun bağlı olduğu -CH karbonuna, 27 ppm'de gelen pikin glukozun bağlandığı -CH karbonuna ait olduğu belirlenmiştir.

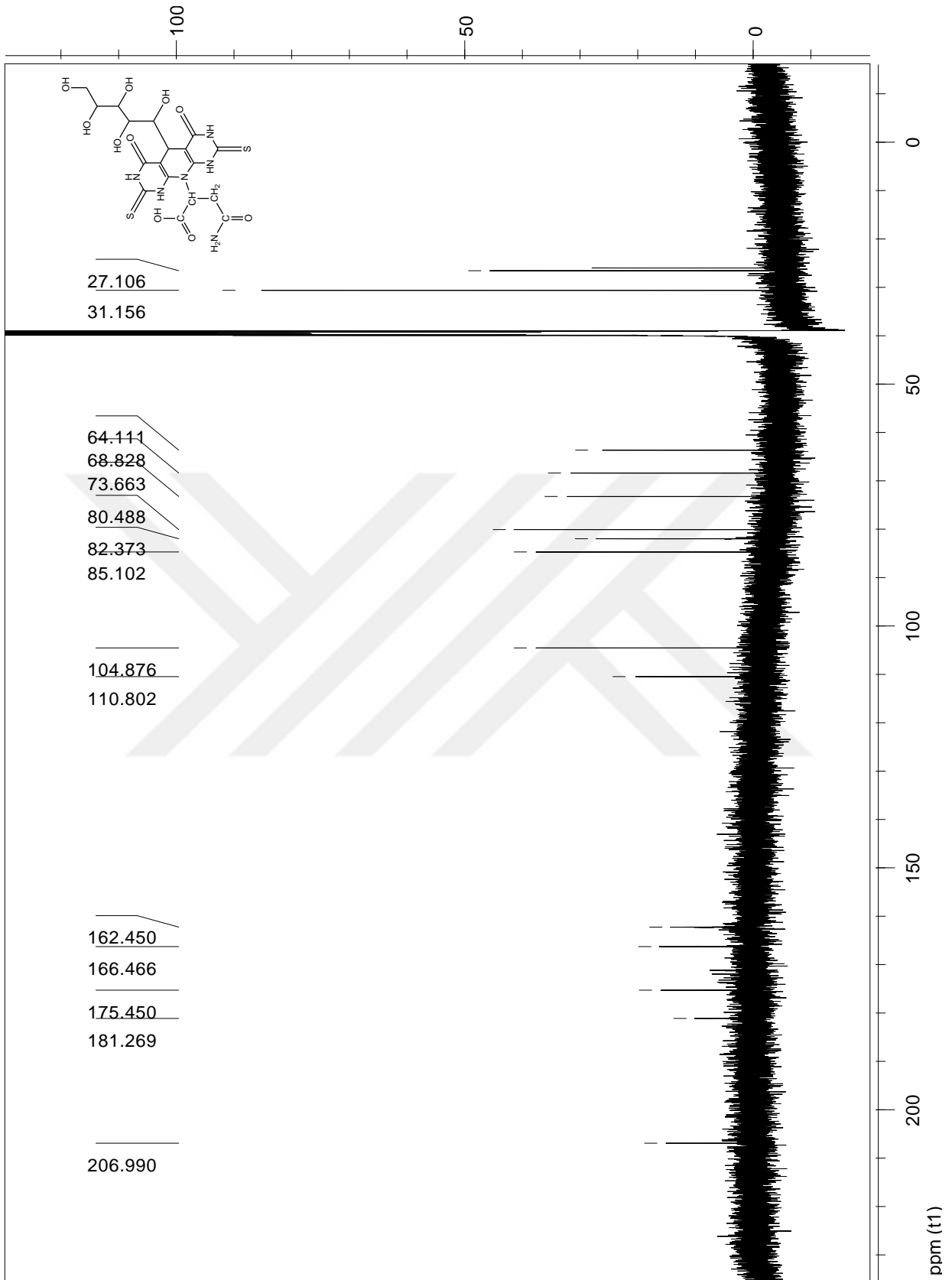
SG-3 için hesaplanan Ma: 546.08 g/mol iken kütle spektrumunda elde edilen değer [M+H]: 547.8215 'tür ve bileşiğin Ma değeri doğrulanmıştır.

SG-4 için hesaplanan Ma:531.11 g/mol iken kütle spektrumunda elde edilen değer [M+H]: 530.9373 'tür ve bileşiğin Ma değeri doğrulanmıştır.

SG-6 için hesaplanan Ma:565.56 g/mol iken kütle spektrumunda elde edilen değer [M+H]: 565.4654 'tür ve bileşiğin Ma değeri doğrulanmıştır.

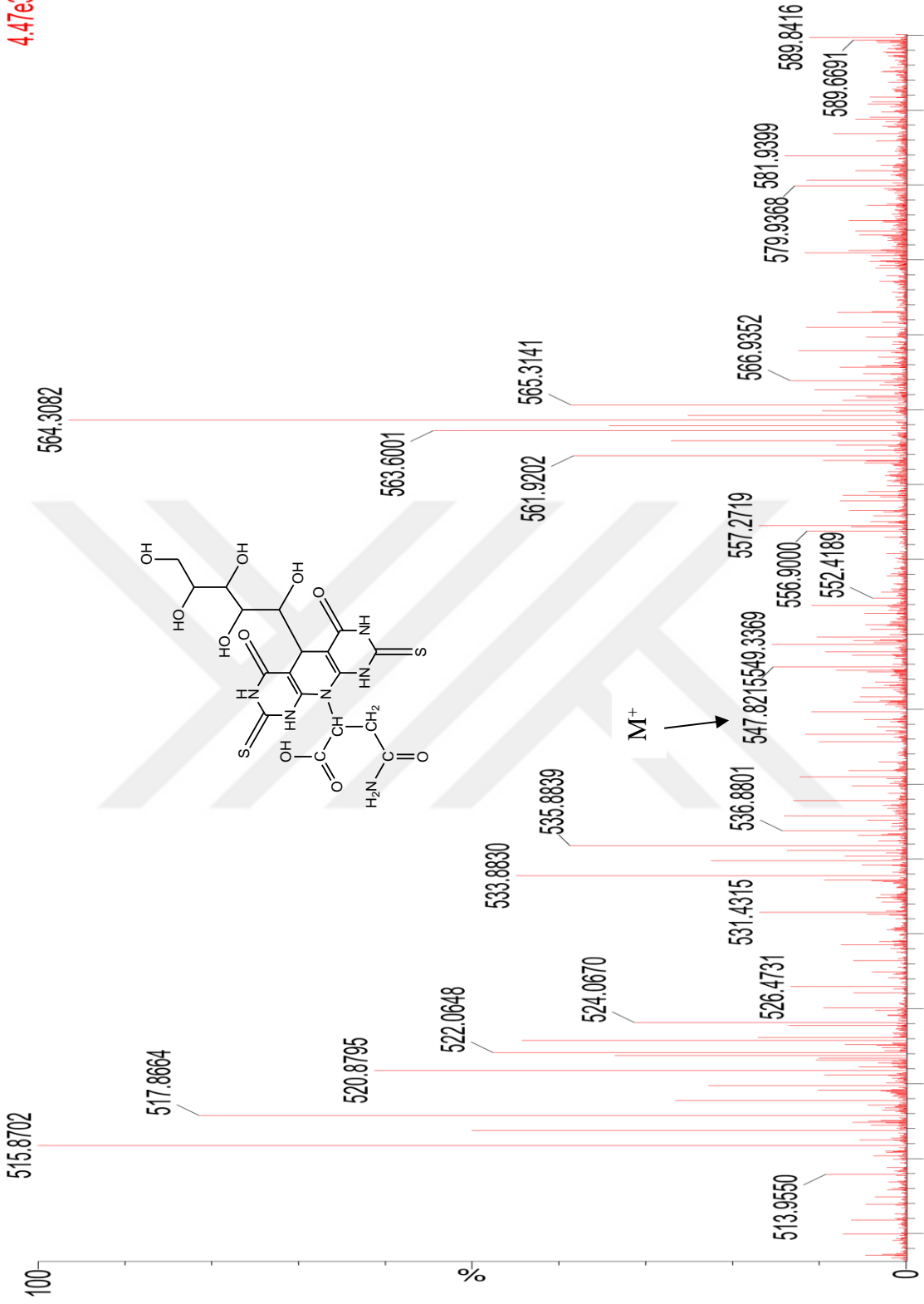


Şekil 3.1 SG-3'ün ¹H-NMR spektrumu.

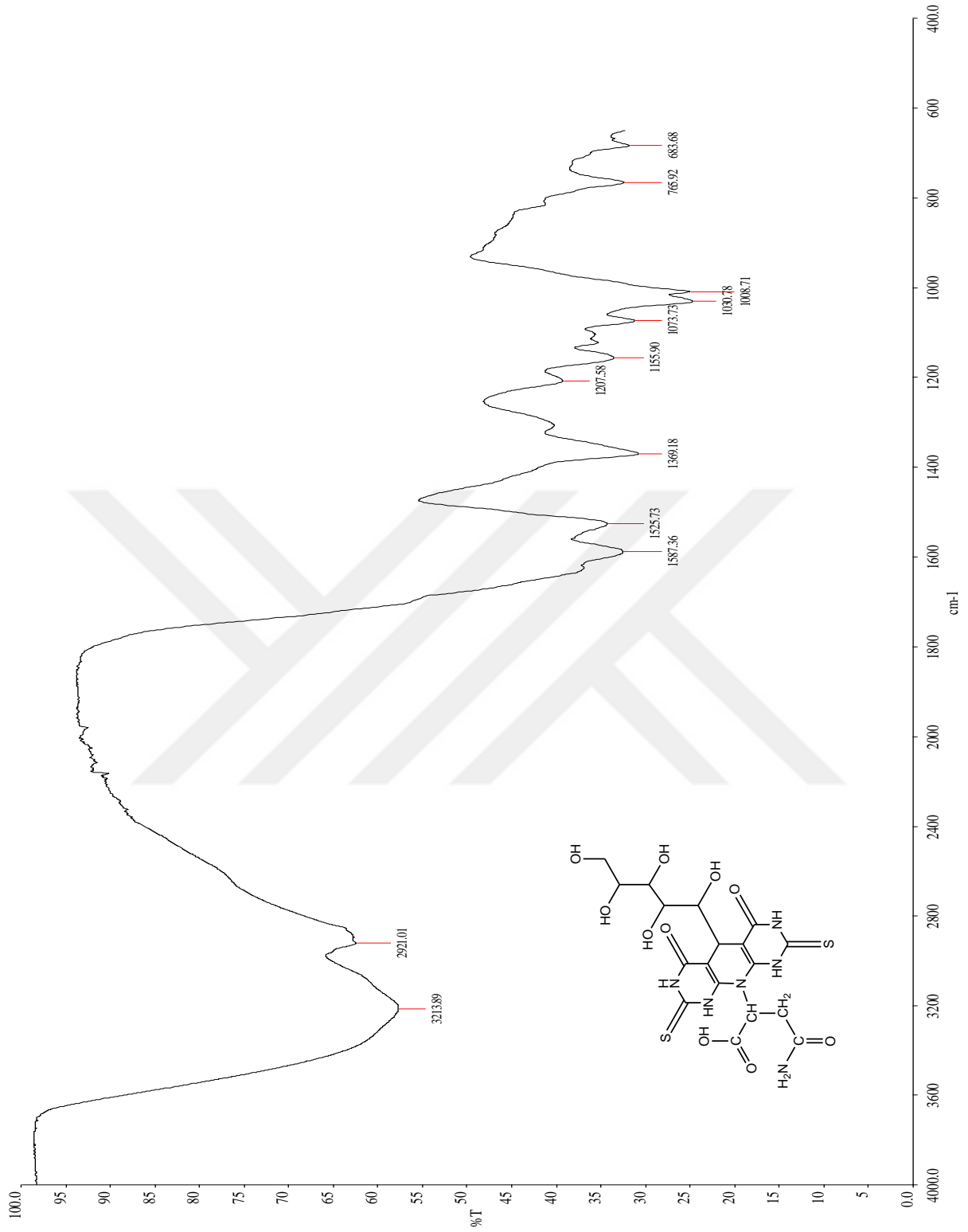


Şekil 3.2 SG-3'ün ^{13}C -NMR spektrumu.

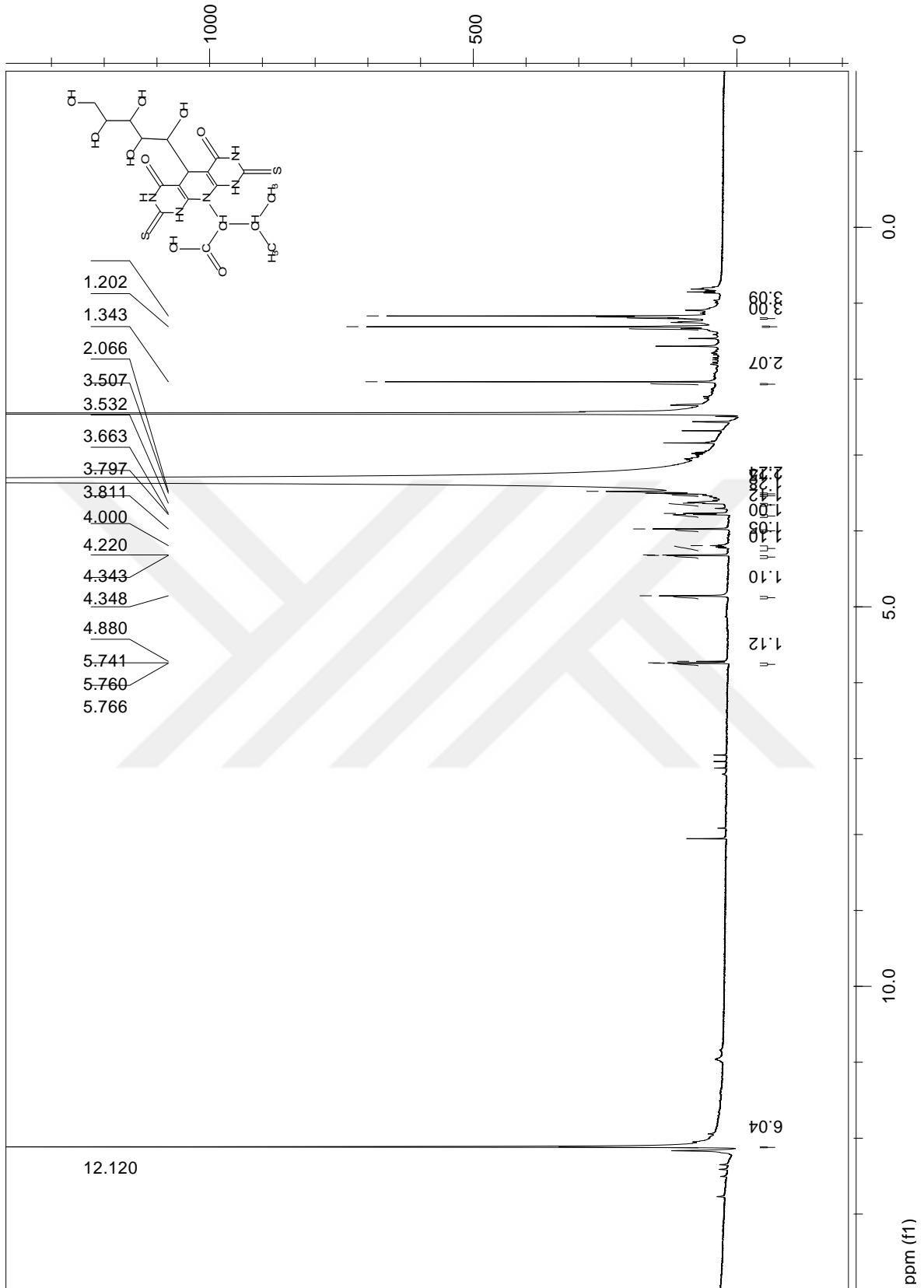
4.47e3



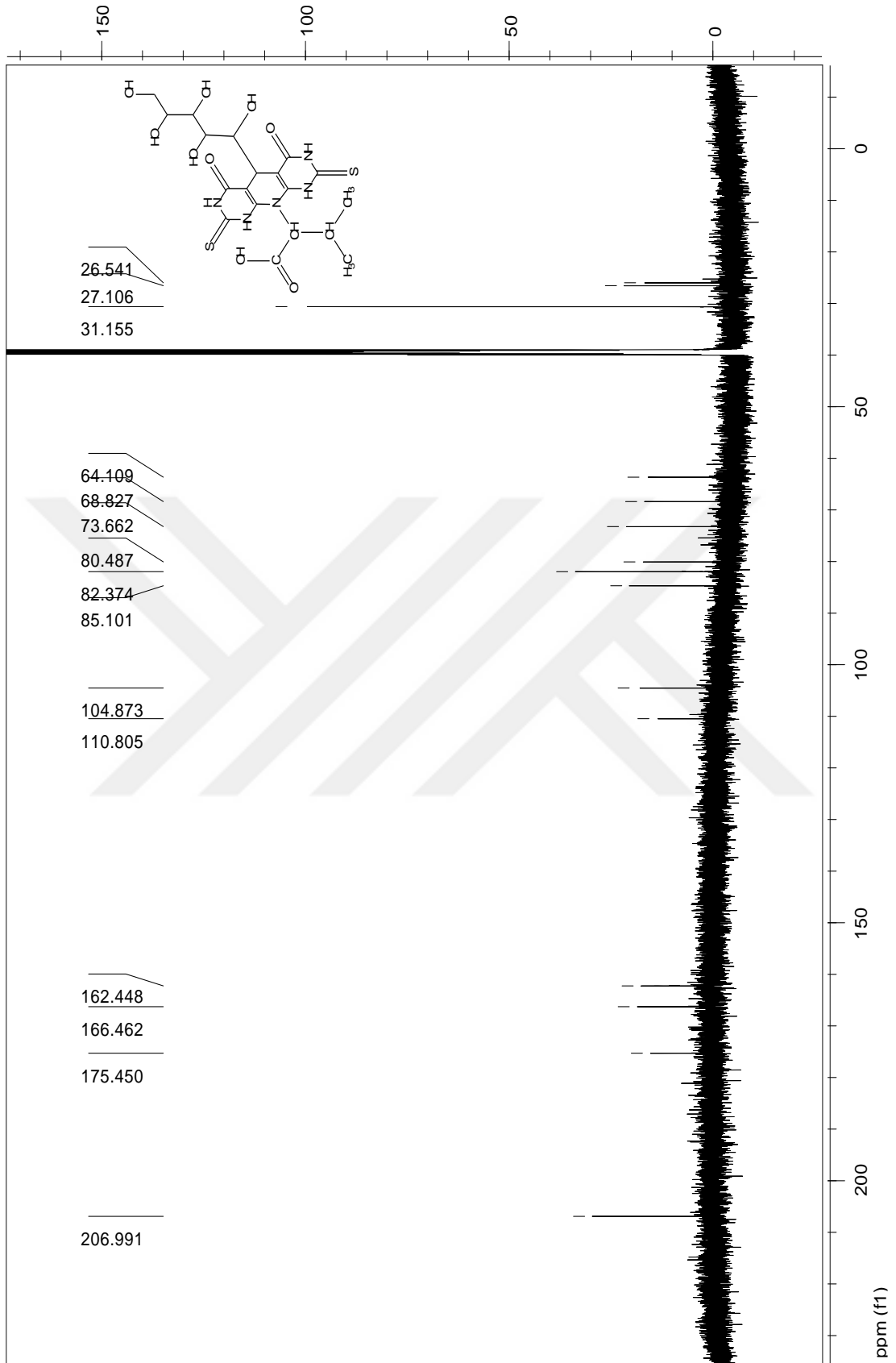
Şekil 3.3 SG-3'ün kütle spektrumu.



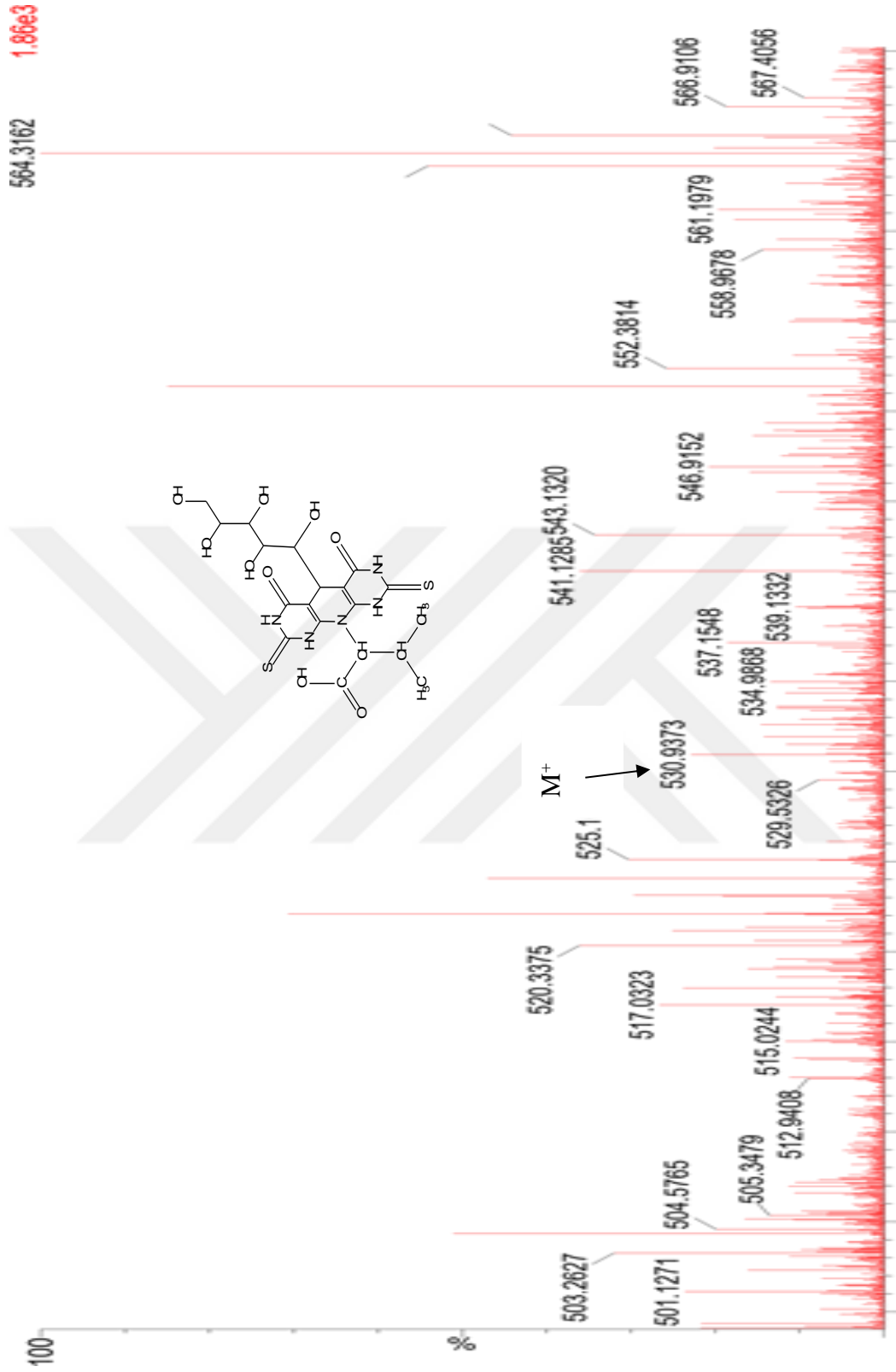
Şekil 3.4 SG-3'ün FT-IR spektrumu.



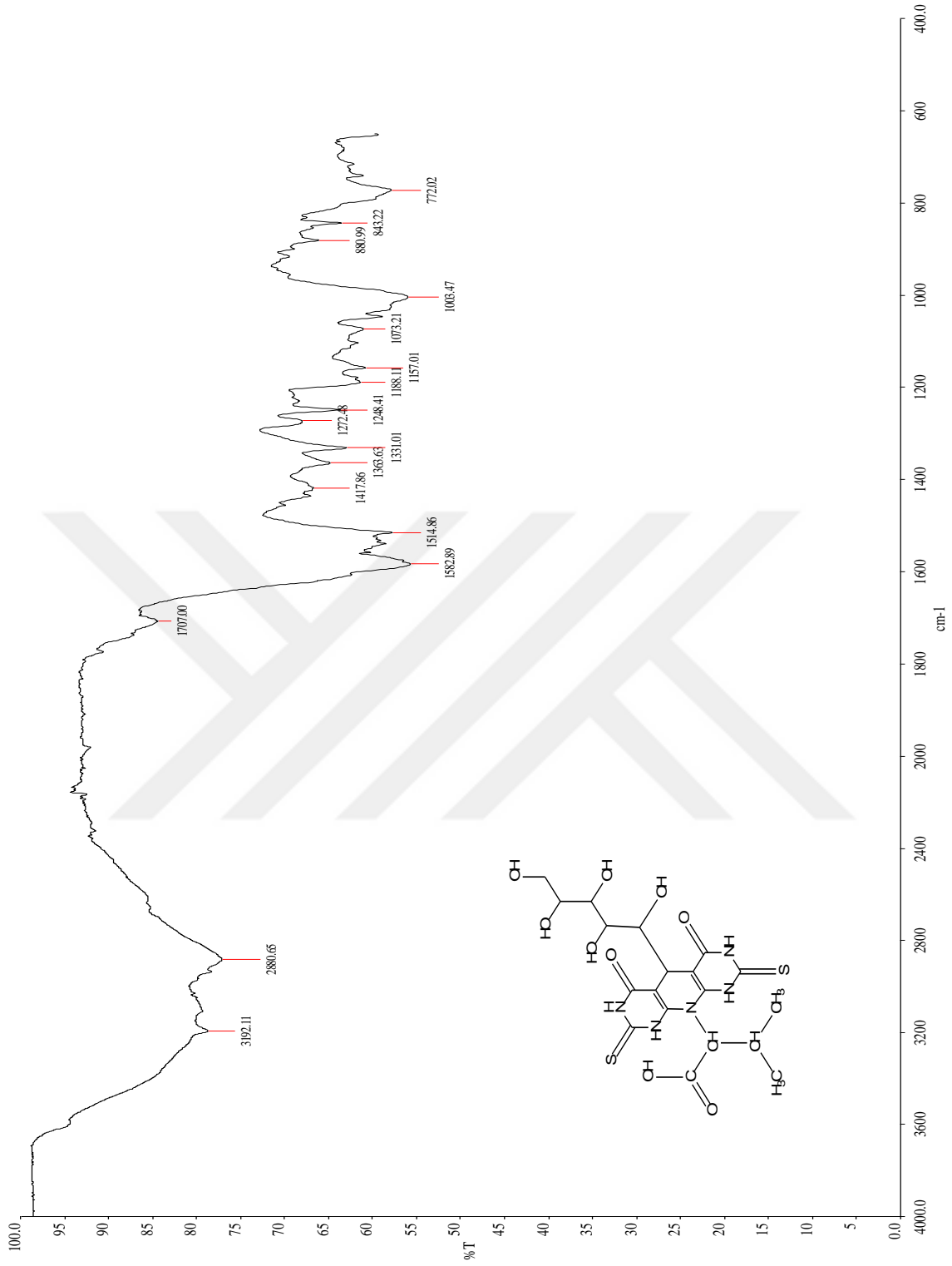
Şekil 3.5 SG-4'ün ¹H-NMR spektrumu.



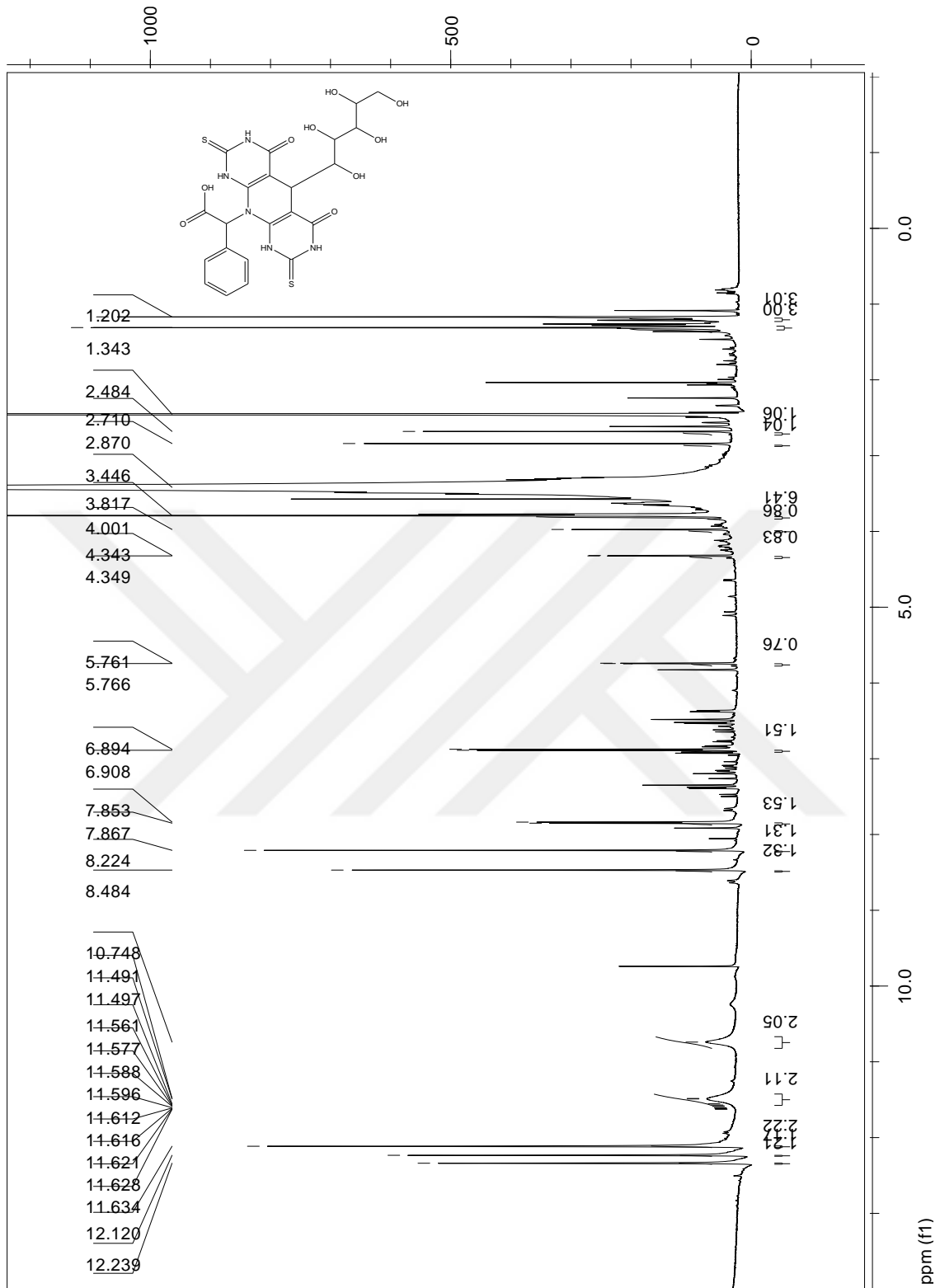
Şekil 3.6 SG-4'ün $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu.



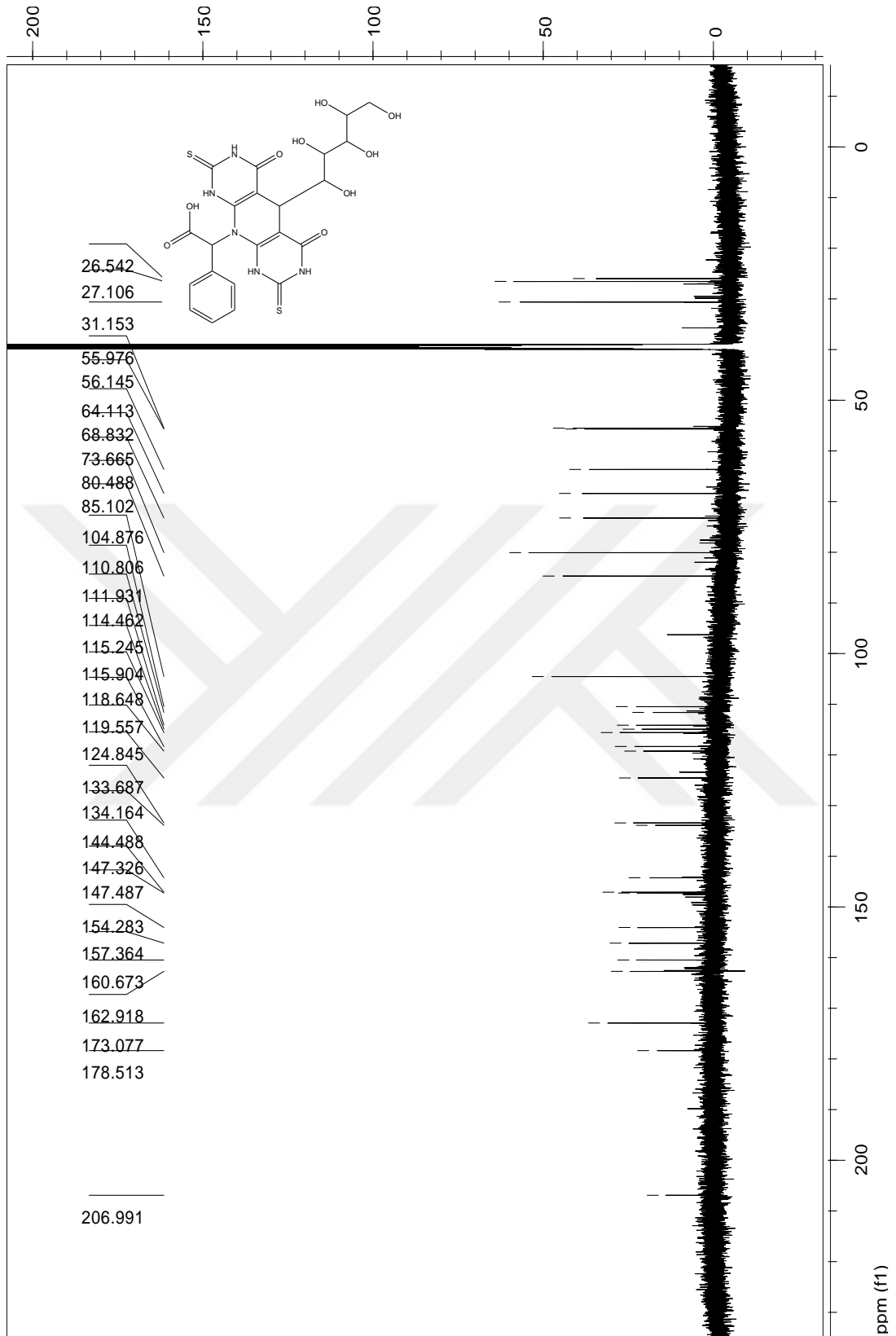
Şekil 3.7 SG-4'ün kütle spektrumu.



Şekil 3.8 SG-4'ün FT-IR spektrumu.

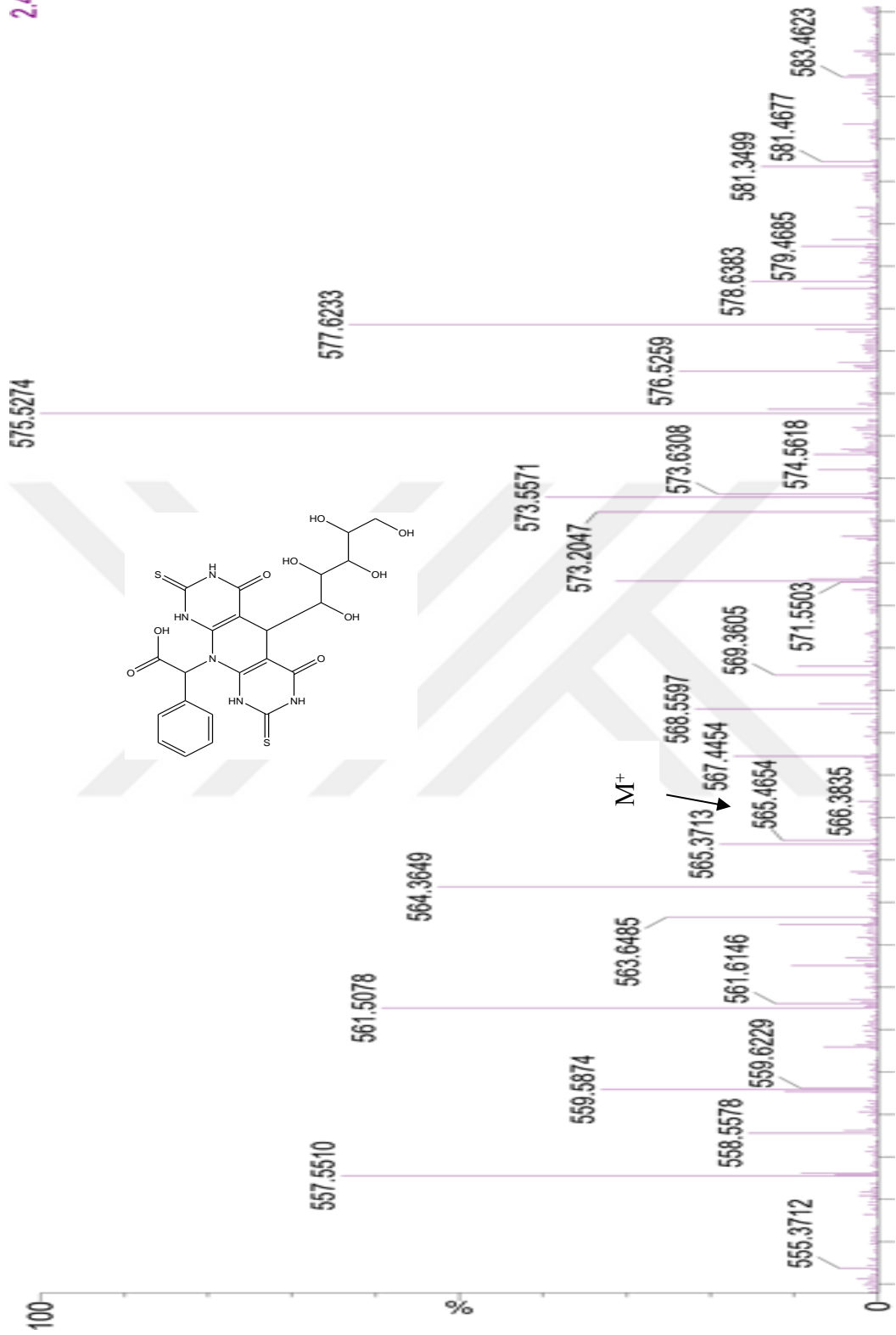


Şekil 3.9 SG-6'nin ¹H-NMR spektrumu.

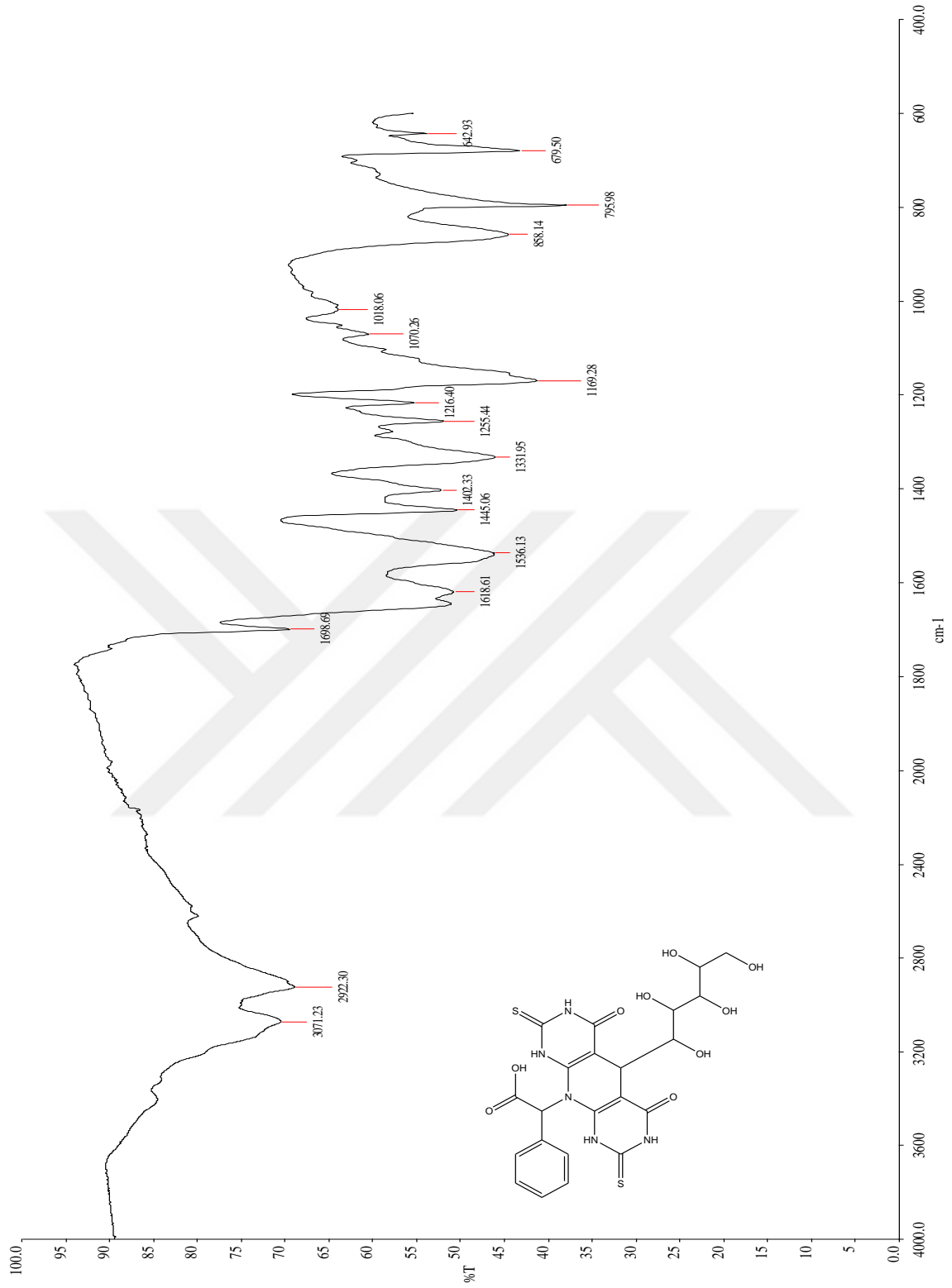


Şekil 3.10 SG-6'nin ¹³C-NMR spektrumu.

2.40e3



Şekil 3.11 SG-6'nın kütle spektrumu.



Şekil 3.12 SG-6'nın FT-IR spektrumu.

3.1.1 Sentezlenen Moleküllerin Asetil Kolinesteraz Aktivitesi

Heterosiklik kaynaşmış pirimidin türevlerinin çeşitli biyolojik aktiviteye sahip olduğu yapılan çeşitli araştırmalar ile belirlenmiştir. Moleküler kenetlenme çalışmaları, SG serisi moleküllerin ve hedef proteinler arasındaki potansiyel moleküllerin etkileşimleri hakkında teorik bir bakış açısı sağlamak için yapılmıştır. Chem Draw programı, SG serisini moleküler kenetlenme ve model inhibitör bileşiklerini hazırlamak için kullanılmıştır. Chem 3D Suit programı, yerleştirme işleminden önce SD Dosya formatında SG serisini çizmek ve düzenlemek için kullanılmıştır. Bu moleküler yapıların protonlanmış, yüklenmiş ve kök ortalama kare gradyanı kullanılarak konformasyonu minimize edilmiştir. Üç boyutlu koordinatlar olarak hedef proteinlerin X-ışını kristal yapıları, yapısal biyoinformatik araştırma iş birliği protein veri bankası'ndan alınmıştır.

Hedef proteinlerdeki yapısal kusurlar Autodock Vina yazılımı ile ortadan kaldırılmıştır. Kenetlenme hesaplamaları devam ederken kullanılan varsayılan parametreler ise; sıcaklık 300 Kelvin, pH 7, çözücü 0.1 M, elektrostatik enerji kesme 15 Å şeklindedir. Son moleküler kenetlenme skoru sonuçları, her bir kimyasal için bağlanma minimum enerjisi (kcal/mol) ile belirlenen en iyi son 10 kenetlenme durumunun ortalama skoru kullanılarak hesaplanmıştır.

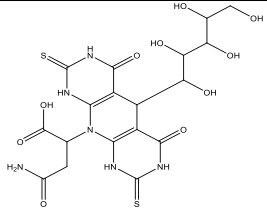
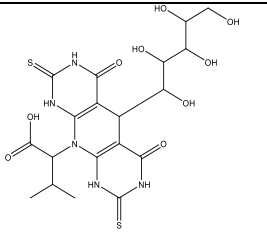
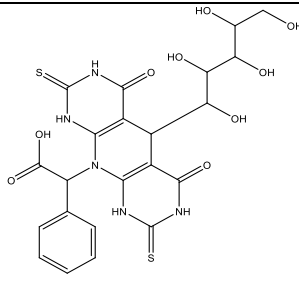
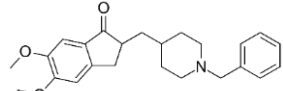
Sentezlenen yeni moleküllerin bağlanma kapasiteleri moleküler kenetlenme çalışmaları ile araştırılmış ve moleküllerin en iyi kenetlenmiş yapıları değerlendirilmiştir. Her bileşiğin en iyi bağlanma afinitesi ve reseptör-ligand etkileşimi değerlendirilmiş olup hedef reseptör proteinlerinin aktif bölgesi ile bileşiklerin en iyi etkileşimleri çizelge 1, 2 ve 3'de gösterilmiştir.

Sentezlenen moleküllerin yapısına benzer bileşiklerin önceki araştırmalarına dayanarak hedefler seçilmiştir. Rekombinant insan asetilkolinesteraz, karbonik anhidraz I ve karbonik anhidraz II için olası bağlayıcı motifler kullanılmıştır. Sonuçlar sık kullanılan anti-kolinerjik ilaç olan donapezil ve asetolamid ile karşılaştırılmıştır.

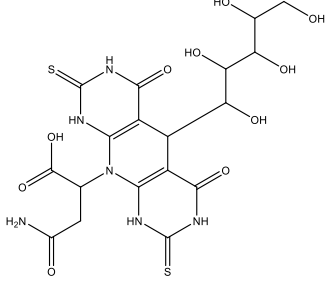
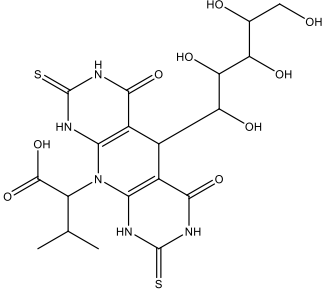
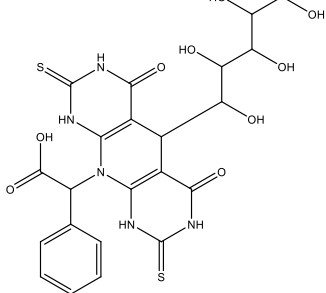
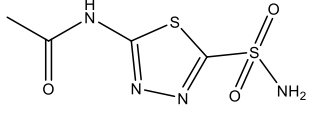
Bileşiklerin neredeyse tamamı uygun serbest bağlanma enerjisi göstermiştir; 4EY7; (-13.89) - (-14.69) kcal/mol, 2FOY; (-7.31) – (-8.65) kcal/mol ve 1EOU; (-8.94) – (-9.85) kcal/mol aralığındadır. İlk bulguların sonucu, bu bileşiklerin uygun ligand-reseptör bağlanma etkileşimlerine sahip olduğunu göstermektedir.

Bileşiklerin bazıları, çizelgelerde belirtildiği gibi benzer amino asit kalıntıları ile güçlü hidrojen bağları oluşturmuştur. Her bileşiğin aktif konformasyonları, aktif bölgeleri ile birleştirmiştir ve şekillerde gösterildiği gibi birbirleriyle örtüşmüştür. Bu sonuçlara göre bileşiklerin en iyi ligand-reseptör bağlanma etkileşimleri belirlenmiştir.

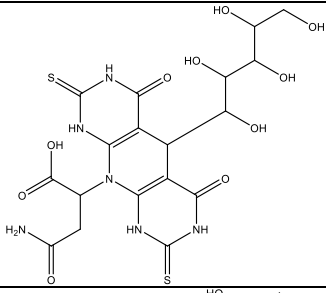
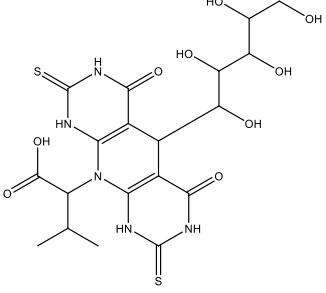
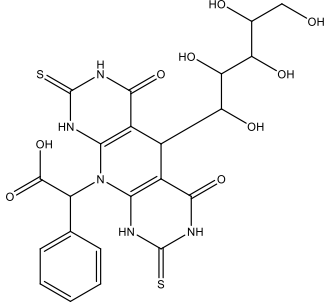
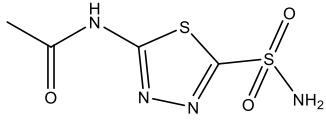
Çizelge 3.1 Rekombinant insan asetilkolinesterazın kenetlenme sonuçları, 4 EY7

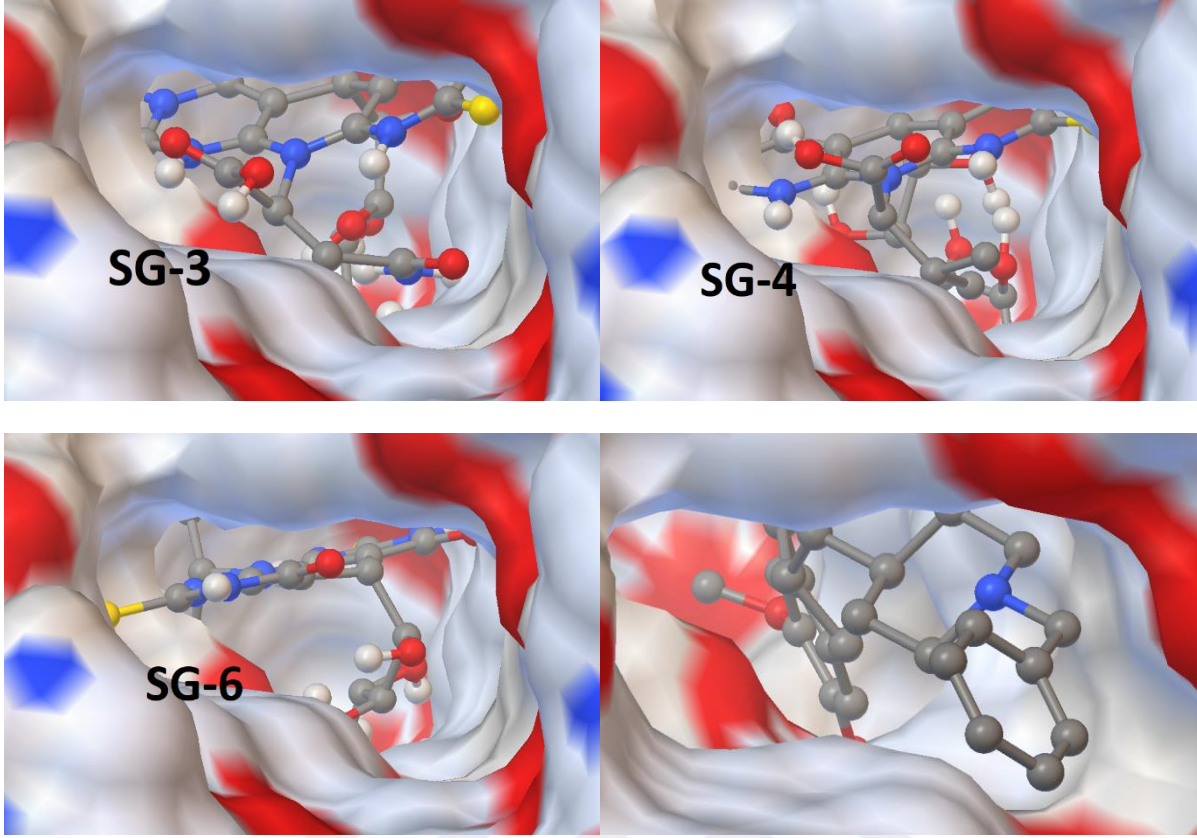
Moleküller	Molekül şekli	Kenetlenmiş aminoasit kalıntıları (vdW etkileşimleri)	Enerji skoru	RMSD değeri	H bağı (mesafe Å)
SG-3		TYR124, PHE338, TYR341	-14.26	1.15	HIS447'deki NH'nin H ile OH'nin O ile (2.190)
SG-4		TYR124, PHE338, TYR341	-13.89	1.54	Yok
SG-6		PHE338, TYR341, HIS447	-14.69	1.48	TYR124'deki OH'nin O ile OH'daki H arasında (2.058)
Donapezil		SER203, TYR341, HIS447	-12.71	0.93	GLY122'deki NH'nin H ile OH'nin O arasında(1.950)

Çizelge 3.2 İnsan karbonik anhidraz I kenetlenme sonuçları, 2 FOY

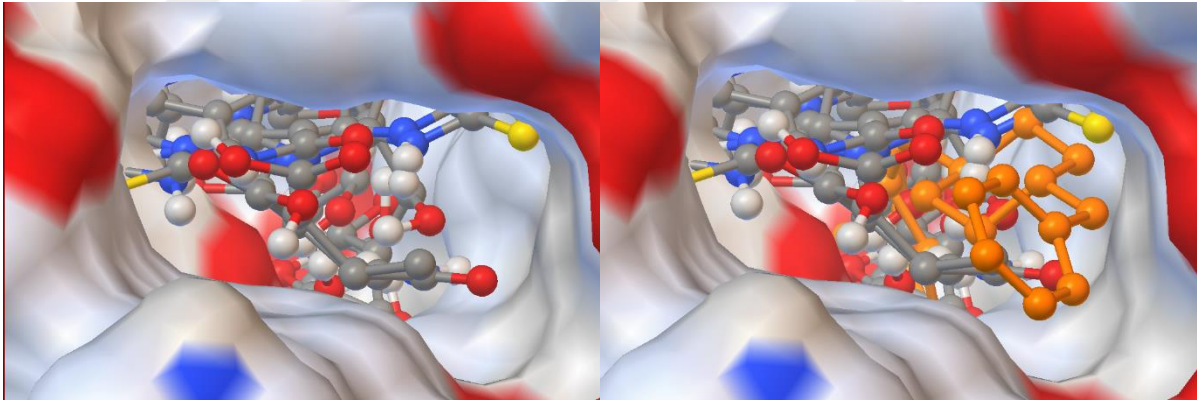
Moleküller	Molekül şekli	Kenetlenmiş aminoasit kalıntıları (vdW etkileşimleri)	Enerji skoru	RMSD değeri	H bağı (mesafe Å)
SG-3		HIS64, HIS67, GLN92	-8.65	1.22	PRO201'deki karbonilin O ile NH'daki H arasında (2.236) HIS200'deki diazol NH'm H ile karbonilin O arasında (1.995)
SG-4		HIS67, GLN92, HIS200	-7.80	1.53	Yok
SG-6		HIS67, HIS94, HIS200	-7.31	1.84	GLN92'deki NH'm H ile OH'm O arasında (2.139)
Acet.		GLN92, HIS200, PRO201	-8.55	0.15	THR199'deki NH'm H ile Tiyadiazol'un N arasında (2.086)

Çizelge 3.3 İnsan karbonik anhidraz II'nin kenetlenme sonuçları, 1EOU

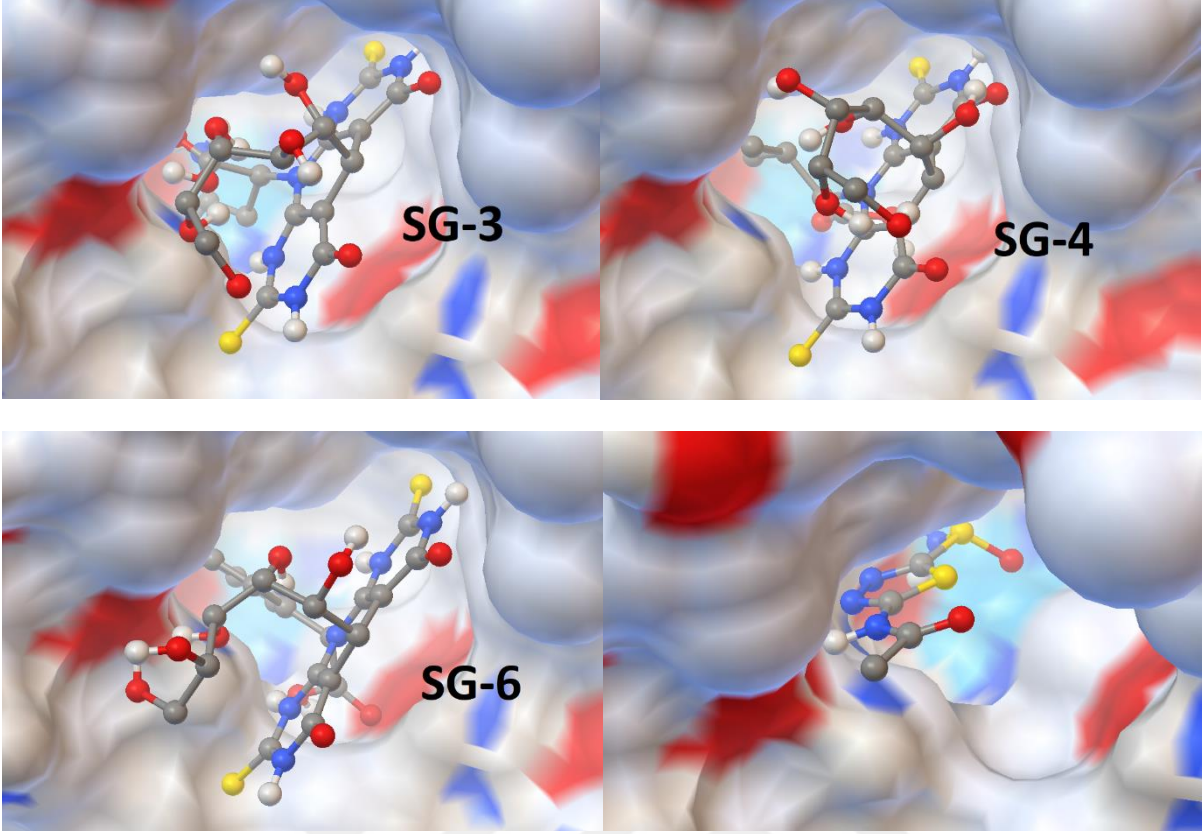
Moleküller	Molekül şekli	Kenetlenmiş aminoasit kalıntıları (vdW etkileşimleri)	Enerji skoru	RMSD değeri	H bağı (mesafe Å)
SG-3		HIS64, GLN92, LEU197	-8.94	1.40	THR199'deki OH'ın O ile OH'ın H arasında (1.928)
SG-4		ASN62, HIS64, THR198	-8.96	1.82	THR199'deki OH'ın O ile OH'ın H arasında (2.039) GLN92'deki NH'ın H ile Karbonilin O arasında (2.124)
SG-6		HIS64, GLN92, THR198	-9.85	1.75	THR199'deki NH'ın H ile OH'ın O arasında (2.153) LEU197'deki NH'ın H ile OH'ın O arasında (2.179)
Acet.		GLN92, HIS94, THR198	-8.93	0.13	LEU197'deki NH'ın H ile Thiodiazol'un N arasında (2.003)



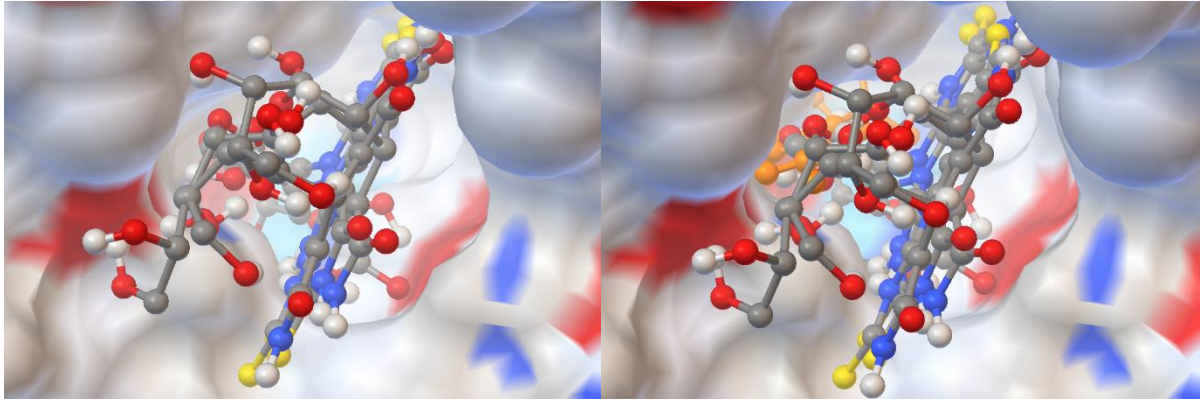
Şekil 3.13 Bileşiklerin en iyi kenetlendirilmiş pozlarının ve referans ilaç donepezil'in 4EY7 hedefi ile etkileşimi.



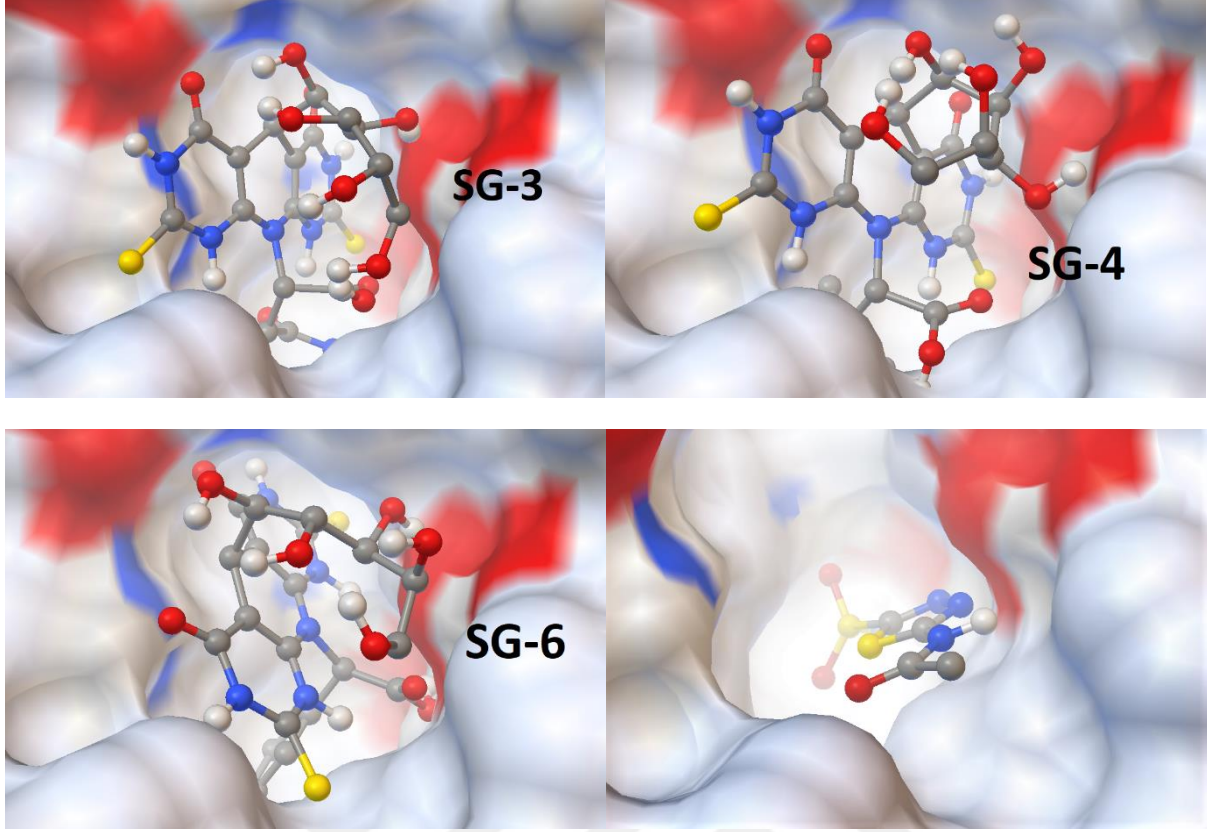
Şekil 3.14 İnsan asetilkolinesterazına karşı referans ilaç donepezil olan ve olmayan en iyi skorlanmış bileşiklerin pozlarının üst üste bindirilmesi.



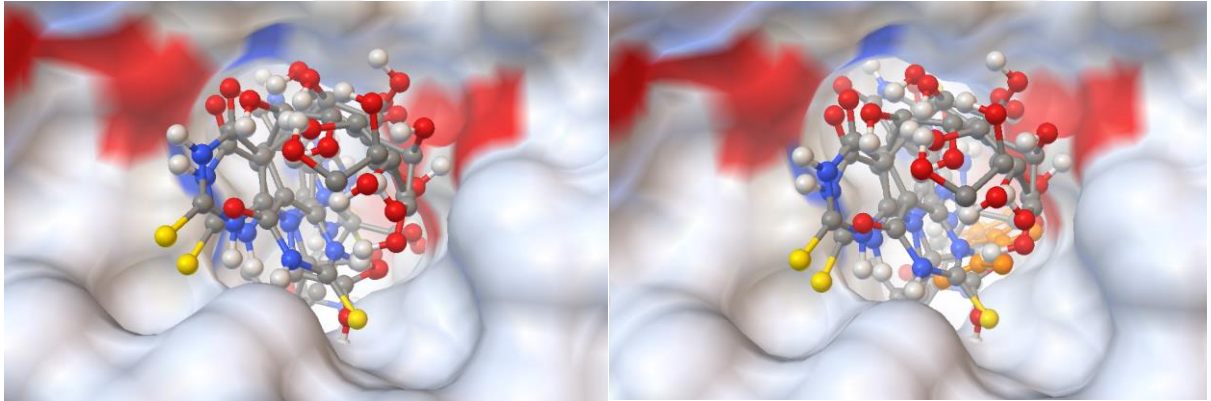
Şekil 3.15 Bileşiklerin en iyi kenetlendirilmiş pozlarının ve referans ilaç donepezil'in 2FOY hedefi ile etkileşimi.



Şekil 3.16 Karbonik anhidraz I'e karşı referans ilaç asetazolamid olan ve olmayan en iyi skorlanmış bileşiklerin pozlarının üst üste bindirilmesi.



Şekil 3.17 En iyi yerleştirilmiş bileşik pozlarının ve referans ilaç asetazolamidin 1 EOU hedefi ile etkileşimi.



Şekil 3.18 Karbonik anhidraz II'ye karşı referans ilaç donepezil olan ve olmayan en iyi skorlanmış bileşiklerin pozlarının üst üste bindirilmesi.

3.1.2 Moleküllerin İn-Vitro AChE İnhibisyon Sonuçları

Yeşil Kimya yöntemi ile tek basamakta sentezlenen maddeler için yapılan in-vitro çalışmasının sonuçlarına göre sentezlenen maddeler Alzheimer hastalığının tedavisi için gelecek vaat etmektedir.

Moleküllerin IC₅₀ değerleri 0,1234 nM- 0,4168 nM arasında değişmektedir.

Sentezlenen moleküllerden, K_i değeri 0,0267±0,0042 nM aralığında olan SG-3'ün en etkin değere sahip olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 3.4 Moleküllerin yapılan in-vitro AChE inhibisyon sonuçları

		SG 3	SG 4	SG 6
AChE	IC₅₀ (nM)	0,1234	0,3294	0,4168
	R²	0,9222	0,9982	0,9898
	K_i (nM)	0,0267± 0,0042	0,0407± 0,0009	0,1567 ± 0,0014
	İnhibisyon türü	Yarışmalı	Yarışmalı	Yarışmasız

K_i: İnhibitörün ne kadar güçlü olduğunu gösterir.

IC₅₀: Enzimatik aktiviteyi inhibe edilmemiş değer yarısını indirmek için gereken inhibitör konsantrasyonudur.

3.1.3 Moleküllerin Swiss ADME Çalışması

Bileşiklerin yapı-aktivite ilişkilerini daha iyi anlamak için, ilaç benzerliği sıralamaları Swiss ADME hesaplama programı kullanılarak hesaplanmıştır. Tüm bileşiklerin moleküler ağırlıkları, logP değerleri, TPSA'lar, kan-beyin bariyerinden geçme yetenekleri, GI emilim özellikleri ve CYP450 alt tip inhibisyonu çizelge 4'de verilmiştir.

Çizelge 3.5 Swiss ADME çevrimiçi yazılım programı tarafından hesaplanan SG bileşiklerinin ilaç benzeri özellikleri

Moleküller	MA (g/mol) ^a	LogP ^b	TPSA ^c	BBB ^d	GI Abs. ^e	CYP İnhibisyonu Türü. ^f	Beş Kuralı ^g
SG-3	548.55	-2.77	356.06	HAYIR	DÜŞÜK	YOK	HAYIR
SG-4	533.58	-1.23	321.97	HAYIR	DÜŞÜK	YOK	HAYIR
SG-6	567.59	-1.25	321.97	HAYIR	DÜŞÜK	YOK	HAYIR
Donapezil	365.51	4.58	21.70	EVET	YÜKSEK	CYP1A2, CYP2D6	EVET
Asetazolamit	222.25	-0.62	151.66	HAYIR	DÜŞÜK	YOK	EVET

^aMoleküler ağırlık (önerilen değer <500)

^b Bileşiğin n-oktanol ve su arasındaki bölme katsayısının logaritması (önerilen değer <5)

^c Polar yüzey alanı (önerilen değer $\leq 140 \text{Å}^2$)

^d Bileşiğin kan beyin bariyerini geçip geçmediğini gösterir.

^e Gastrointestinal absorpsiyon derecesi.

^f CYP450 alt tiplerinin inhibisyonunu temsil eder.

^g Bileşiğin Lipinski' nin beş kuralına uyup uymadığını gösterir.



BÖLÜM 4

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada heterosiklik kaynaşmış pirimidin türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H-NMR ¹³C-NMR ve kütle spektroskopisi ile analiz edilmiştir.

Bileşiklerin sentezi tek basamakta gerçekleşmiştir. Glukoz, tiyobarbitürik asit ve amino asit kullanarak üç yeni bileşik elde edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin, moleküler kenetlenme çalışması ile bileşiklerin ligand-reseptör bağlanma etkileşimleri belirlenmiştir. SG-6 olarak kodlanan bileşiğin düşük enerji skoru değerine sahip olduğu belirlenmiştir. SG-3, SG-4 ve SG-6'nın rekombinant insan asetilkolinesteraz, insan karbonik anhidraz I ve insan karbonik anhidraz II'nin kenetlenme sonuçlarına göre ligand-reseptör arasında oluşabilecek hidrojen bağı ve vdW etkileşim bölgeleri belirlenmiştir. Elde edilen gibbs serbest enerji değerlerine göre bileşiklerin etkileşimleri ekzotermik ve istemli bir şekilde gerçekleşmektedir. Ligand-1EOU arasındaki en güçlü etkileşim -9.85 kcal/mol değerinde SG-6, ligand-2FOY arasındaki en güçlü etkileşim -8.65 kcal/mol değerinde SG-3 ve ligand-4EY7 arasındaki en güçlü etkileşim -14.69 kcal/mol değerindeki SG-6 olduğu belirlenmiştir. SG-6'nın hidroksi protonu ile 4EY7 proteinin TYR124'in OH oksijeni arasında 2.058 Å uzunluğunda, SG-6'nın hidroksi oksijeni ile 1EOU proteinin THR199'un NH protonu arasında 2.153 Å uzunluğunda ve LEU197'nin NH protonu arasında 2.179 Å uzunluğunda hidrojen bağı oluşmuştur.

Bileşiklerin in-vitro AChE inhibisyon çalışması sonucunda, inhibitörün ne kadar güçlü olduğunun göstergesi olan K_i değerinin en düşük değerde olması, inhibitörün bağlanma afinitesinin güçlü olduğunu göstermektedir. En düşük K_i değerine sahip SG-3'ün bağlanma afinitesinin güçlü olduğu belirlenmiştir.

Swiss ADME çalışması ile bileşiklerin ilaç olabilirliği değerlendirilmiştir. Elde ettiğimiz bileşiklerin molekül kütlesi yüksek değerde olduğundan dolayı bileşiklerin ilaç olabilirliği düşük olduğu belirlenmiştir fakat molekül kütlesi yüksek değerde olan birçok ilaç günümüzde kullanılmaktadır.

Sonuç olarak, tez kapsamında sentezlediğimiz bileşiklerin moleküler kenetlenme değerlerine ve in-vitro çalışmasına göre, bileşiklerin asetilkolinesteraz enzim inhibitör ajanı olarak kullanılabileceği belirlenmiştir ve yeni inhibitörlerin sentezine önemli bir yol açmıştır. Farklı amino asit ve şeker yapısı kullanılarak sentezlenen bileşiklerin yapısı değiştirilebilir.



KAYNAKLAR

- [1] **Gore R P, Rajput A P** (2013) A review on recent progress in multicomponent reactions of pyrimidine synthesis. *Drug Invention Today*, 5(2): 148-152.
- [2] **Nezhad A K, Sarikhani S, Shahidzadeh E S, Panah F** (2012) L-proline-promoted three-component reaction of anilines, aldehydes and barbituric acids/malononitrile: Regioselective synthesis of 5- arylpyrimido[4,5-b] quinoline-diones and 2-amino-4-arylquinoline-3- carbonitriles in water. *Green Chemistry*, 14(10): 1-10.
- [3] **Jiang B, Rajale T, Wever W, Tu S J, Li G** (2010) Multicomponent Reactions for the Synthesis of Heterocycles. *Chemistry an Asian Journal*, 5(11): 2318–2335.
- [4] **Gore P, Rajput P** (2013) A review on recent progress in multicomponent reactions of pyrimidine synthesis. *Drug Invention Today*, 5(2): 148–152.
- [5] **Hassanpour S H, Dehghani M** (2017) Review of cancer from perspective of molecular. *Journal of Cancer Research and Practice*, 4(4): 127-129.
- [6] **Prachayasittikul S, Pingaew R, Worachartcheewan A, Sinthupoom N, Prachayasittikul V, Ruchirawat S, Prachayasittikul V** (2017) Roles of Pyridine and Pyrimidine Derivatives as Privileged Scaffolds in Anticancer Agents. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 17(10): 869-901.
- [7] **Seboletswe P, Awolade P, Singh P** (2021) Recent Developments on the Synthesis and Biological Activities of Fused Pyrimidinone Derivatives. *ChemMedChem*, 16(13): 2050-2067.
- [8] **Bhosle M, Khillare D, Mali R, Sarkate A, Lokwani K, Tiwari V** (2018) DIPEAc promoted one-pot synthesis of dihydropyrindo[2,3-d:6,5-d'] dipyrimidinetetraone and pyrimido [4,5 d] pyrimidine derivatives as potent tyrosinase inhibitors and anticancer agents: in vitro screening, Molecular docking and ADMET predictions. *New Journal of Chemistry*, 42: 18621-18632.
- [9] **Sanad S, Ahmed A, Mekky A** (2019) Efficient synthesis and molecular docking of novel antibacterial pyrimidines and their related fused heterocyclic derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 57: 590-605.
- [10] **Gökşen U, Keleşçi N**, Antiinflatuvar Tedavide Yeni Bir Yaklaşım: Siklooksijenaz ve 5-Lipooksijenazın Dual İnhibitörleri. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 30(1): 81-118.
- [11] **Getter T, Margalit R, Kahremany S, Levy L, Blum E, Khazanov N, Gruzman A** (2019) Novel inhibitors of leukocyte transendothelial migration. *Bioorganic Chemistry*, 92, 103250.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [12] **Seboletswe P, Awolade P, Singh P** (2021) Recent Developments on the Synthesis and Biological Activities of Fused Pyrimidinone Derivatives. *ChemMedChem*, 16(13): 2050-2067.
- [13] **Lavanya M, Asharani V, Thirumalai D** (2018) One pot multi component synthesis of functionalized spiropyridine and pyrido [2,3-d] pyrimidine scaffolds and their potent in-vitro anti-inflammatory and anti-oxidant investigations. *Chemical Biology & Drug Design*, 93(4): 464-472.
- [14] **Qomi H R, Habibi A** (2017) Synthesis of a novel functionalized tricyclic pyrimidine-fused 1,5-benzodiazepine library. *Tetrahedron*, 73(21): 2991–3001.
- [15] **Kotaiah Y, Harikrishna N, Nagaraju K, Venkata Rao C** (2012) Synthesis and antioxidant activity of 1,3,4-oxadiazole tagged thieno[2,3-d] pyrimidine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 58: 340–345.
- [16] **Kotaiah Y, Harikrishna N, Nagaraju K, Venkata Rao C** (2012) Synthesis and antioxidant activity of 1,3,4-oxadiazole tagged thieno[2,3-d] pyrimidine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 58: 340–345.
- [17] **Lieu L, Nguyen T, Rhyne S, Kim J** (2020) Amino acids in cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(1): 15–30.
- [18] **Pidugu R, Yarla S, Pedada R, Kalle A M, Satya K** (2016) Design and synthesis of novel HDAC8 inhibitory 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles containing glycine and alanine hybrids with anticancer activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 24(21): 5611–5617.
- [19] **Cunico W, Gomes B, Ferreira M, De G, Capri R, Soares M, Wardell V** (2007) One-pot synthesis of 2-isopropyl-3-benzyl-1,3-thiazolidin-4-ones and 2-phenyl-3-isobutyl-1,3-thiazolidin-4-ones from valine, arenealdehydes and mercaptoacetic acid. *Tetrahedron Letters*, 48(35): 6217–6220.
- [20] **Lieu L, Nguyen T, Rhyne S, Kim J** (2020) Amino acids in cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(1): 15–30.
- [21] **Kidera A, Konishi Y, Oka M, Ooi T, Scheraga A** (1985) Statistical analysis of the physical properties of the 20 naturally occurring amino acids. *Journal of Protein Chemistry*, 4(1): 23–55.
- [22] **Asano Y, Yasukawa K** (2019) Identification and development of amino acid oxidases. *Current Opinion in Chemical Biology*, 49: 76–83.
- [23] **De la Torre B, Albericio F** (2018) The Pharmaceutical Industry in 2017. An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules. *Molecules*, 23(3): 533.
- [24] **Pidugu R, Yarla S, Pedada R, Kalle M, Satya K** (2016) Design and synthesis of novel HDAC8 inhibitory 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles containing glycine and alanine hybrids with anticancer activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(21): 5611–5617.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [25] **Shahidpour S, Panahi F, Yousefi R, Nourisefat M, Nabipoor M, Khalafi-Nezhad A** (2015) Design and synthesis of new antidiabetic α -glucosidase and α -amylase inhibitors based on pyrimidine-fused heterocycles. *Medicinal Chemistry Research*, 24(7): 3086–3096.
- [26] **Daneshvar N, Shirini F, Langarudi N, Karimi-Chayjani R** (2018) Taurine as a green bio-organic catalyst for the preparation of bio-active barbituric and thiobarbituric acid derivatives in water media. *Bioorganic Chemistry*, 77: 68–73.
- [27] **Anary-Abbasinejad M, Nejad-Shahrokhadi F** (2020) Reaction of barbituric/thiobarbituric acid with phosphines or phosphites and dialkyl acetylenedicarboxylates for synthesis of phosphorus zwitterions or phosphonate derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 195(8): 1-6.
- [28] **Shahidpour S, Panahi F, Yousefi R, Nourisefat M, Nabipoor M, Khalafi-Nezhad A** (2015) Design and synthesis of new antidiabetic α -glucosidase and α -amylase inhibitors based on pyrimidine-fused heterocycles. *Medicinal Chemistry Research*, 24(7): 3086–3096.
- [29] **Anary-Abbasinejad M, Nejad-Shahrokhadi F** (2020) Reaction of barbituric/thiobarbituric acid with phosphines or phosphites and dialkyl acetylenedicarboxylates for synthesis of phosphorus zwitterions or phosphonate derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 195(8): 1-6.
- [30] **Shendurse M, Khedkar D** (2016) Glucose: Properties and Analysis. *Encyclopedia of Food and Health*, 3: 239–247.
- [31] **Zhao F, Keating A** (2007) Functional Properties and Genomics of Glucose Transporters. *Current Genomics*, 8: 113-128.
- [32] **Khajeh Dangolani S, Panahi F, Tavaf Z, Nourisefat M, Yousefi R, Khalafi-Nezhad A** (2018) Synthesis and Antioxidant Activity Evaluation of Some Novel Aminocarbonitrile Derivatives Incorporating Carbohydrate Moieties. *ACS Omega*, 3(8): 10341–10350.
- [33] **Wilkinson G, Francis T, Schwam E, Payne-Parrish J** (2004) Cholinesterase Inhibitors Used in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Drugs and Aging*, 21(7): 453–478.
- [34] **Taslimi P, Sujayev A, Turkan F, Garibov E, Huyut Z, Farzaliyev V, Gulçin İ**, (2017) Synthesis and investigation of the conversion reactions of pyrimidine-thiones with nucleophilic reagent and evaluation of their acetylcholinesterase, carbonic anhydrase inhibition, and antioxidant activities. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 32(2): e22019.
- [35] **Shen Q, Peng Q, Shao J, Liu X, Huang Z, Pu X, Gu L** (2005) Synthesis and biological evaluation of functionalized coumarins as acetylcholinesterase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(12): 1307–1315.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- [36] **Blennow K, de Leon J, Zetterberg H** (2006) Alzheimer's disease. *The Lancet*, 368(9533): 387–403.
- [37] **Breijyeh Z, Karaman R** (2020) Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*, 25(24): 5789.
- [38] **Huang L, Shi A, He F, Li X** (2010) Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of berberine derivatives as potent acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(3): 1244–1251.
- [39] **Kruse C, Kobilka K, Gautam, Sexton M, Christopoulos A, Wess J** (2014) Muscarinic acetylcholine receptors: novel opportunities for drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13(7): 549–560.
- [40] **Ismail M, Kamel M, Mohamed W, Faggal I, Galal A** (2012) Synthesis and Biological Evaluation of Thiophene Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors. *Molecules*, 17(6): 7217–7231.
- [41] **Nordberg A, Svensson L** (1998) Cholinesterase Inhibitors in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Drug Safety*, 19(6): 465–480.
- [42] **Mukherjee K, Kumar V, Mal M, Houghton J** (2007) Acetylcholinesterase inhibitors from plants. *Phytomedicine*, 14(4): 289–300.
- [43] **Morales I, Farías G, Maccioni B** (2010) Neuroimmunomodulation in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Neuroimmunomodulation*, 17(3): 202–204.
- [44] **Eeda K, Chandran R, Shaik A, Dileep K, Sajith A** (2016) Functionalised dihydroazo pyrimidine derivatives from Morita–Baylis–Hillman acetates: synthesis and studies against acetylcholinesterase as its inhibitors. *RSC Advances*, 6(81): 77431–77439.
- [45] **Solesio M E, Peixoto M, Debure L, Madamba S M, de Leon J, Wisniewski T, Fossati S** (2018) Carbonic anhydrase inhibition selectively prevents amyloid β neurovascular mitochondrial toxicity. *Aging Cell*, 17(4): e12787.
- [46] **Provensi G, Carta F, Nocentini A, Supuran C T, Casamenti F, Passani M B, & Fossati S** (2019) A New Kid on the Block? Carbonic Anhydrases as Possible New Targets in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19): 4724.
- [47] **Mollica A, Costante R, Akdemir A, Carradori S, Stefanucci A, Macedonio G, Supuran T** (2015) Exploring new Probenecid-based carbonic anhydrase inhibitors: Synthesis, biological evaluation and docking studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23(17): 5311–531.
- [48] **Nourisefat Panahi, F and Khalafi-Nezhad A** (2014) Carbohydrates as a reagent in multicomponent reactions: one-pot access to a new library of hydrophilic substituted pyrimidine-fused heterocycles. *Org. Biomol. Chem.*, 12(46): 9419–9426.

ÖZGEÇMİŞ

Handenur YILMAZ, İlk, orta ve lise eğitimini İstanbul'da tamamladı. 2017 yılında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümüne girdi. 2021 yılında lisans eğitimini bölüm birincisi olarak tamamladıktan sonra Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Anabilim dalında tezli yüksek lisans eğitimine başladı.

