



ALZAYMİR TEDAVİSİ İÇİN İLAÇ OLABİLECEK YENİ NESİL TAKRİN-SÜLFANAMİT
BİLEŞİKLERİNİN MİKRODALGA DESTEKLİ SENTEZİ VE KOLİNESTERAZ
İZOENZİMLERİ ÜZERİNE İNHİBİSYON UYGULAMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ramazan ULUS

Doktora Tezi

Kimya Anabilim Dalı

Haziran – 2016

ALZAYMIR TEDAVİSİ İÇİN İLAÇ OLABİLECEK YENİ NESİL TAKRİN-SÜLFANAMİT
BİLEŞİKLERİNİN MİKRODALGA DESTEKLİ SENTEZİ VE KOLİNESTERAZ
İZOENZİMLERİ ÜZERİNE İNHİBİSYON UYGULAMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ramazan ULUS

Dumlupınar Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği Uyarınca
Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında
DOKTORA TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman : Doç. Dr. Muharrem KAYA

Haziran - 2016

KABUL VE ONAY SAYFASI

Ramazan ULUS'un DOKTORA tezi olarak hazırladığı “ALZAYMIR TEDAVİSİ İÇİN İLAÇ OLABİLECEK YENİ NESİL TAKRİN-SÜLFANAMİT BİLEŞİKLERİNİN MİKRODALGA DESTEKLİ SENTEZİ VE KOLİNESTERAZ İZOENZİMLERİ ÜZERİNE İNHİBİSYON UYGULAMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ” başlıklı bu çalışma, jürimizce Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

03/06/2016

Üye Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR

Üye Doç. Dr. Cengiz YENİKAYA

Üye Doç. Dr. Muharrem KAYA (Danışman)

Üye Yrd. Doç. Dr. Oğuzhan ALAGÖZ

Üye Yrd. Doç. Dr. Muharrem AKCAN

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../..... Gün ve Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasan GÖÇMEZ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tezin hazırlanmasında Akademik kurallara riayet ettiğimizi, özgün bir çalışma olduğunu ve yapılan tez çalışmasının bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olduğunu, çalışma kapsamında teze ait olmayan veriler için kaynak gösterildiğini ve kaynaklar dizininde belirtildiğini, Yüksek Öğretim Kurulu tarafından kullanılmak üzere önerilen ve Dumlupınar Üniversitesi tarafından kullanılan İntihal Programı ile tarandığını ve benzerlik oranının %17 Çıktığını beyan ederiz. Aykırı bir durum ortaya çıktığı takdirde tüm hukuki sonuçlara razı olduğumuzu taahhüt ederiz.

Doç. Dr. Muharrem KAYA

Ramazan ULUS

ALZAYMIR TEDAVİSİ İÇİN İLAÇ OLABİLECEK YENİ NESİL TAKRİN- SÜLFANAMİT BİLEŞİKLERİNİN MİKRODALGA DESTEKLİ SENTEZİ VE KOLİNESTERAZ İZOENZİMLERİ ÜZERİNE İNHİBİSYON UYGULAMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ramazan ULUS

Kimya Bölümü, Doktora Tezi, 2016

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Muharrem KAYA

ÖZET

Bu çalışmada, sülfanamit grubu içeren yeni aldehit, kromen ve takrin bileşikleri sentezlendi. Bu bileşiklerin sentezi ile Alzaymır tedavisinde daha etkili kolinesteraz inhibitörleri elde edildi. İlk aşamada 4-sülfamoilbenzoik asit bileşiği SOCl_2 varlığında mikrodalga desteği ile 4-sülfamoilbenzoil klorür bileşiğine dönüştürüldü. İkinci aşamada hidroksibenzaldehit bileşikleriyle 4-sülfamoilbenzoil klorür etkileştirilerek yeni aldehit-sülfanamit bileşikleri elde edildi. Üçüncü aşamada yeni aldehit-sülfanamit bileşikleri, dimedon ve malononitril bileşikleriyle mikrodalga desteği ile etkileştirildi ve yeni kromen-sülfanamit bileşikleri elde edildi. Daha sonra elde edilen kromen-sülfanamit bileşikleri ve halkalı keton bileşikleri (siklopentanon, sikloheksanon, sikloheptanon) arasında mikrodalga desteği ile halkalaşma reaksiyonu gerçekleştirildi ve takrin-sülfanamit bileşikleri elde edildi. Elde edilen nihai ürünler kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler (IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR (APT) ve HRMS) kullanılarak aydınlatıldı.

Bu bileşiklerinin kolinesteraz enzimleri üzerine inhibitör etkisi Ellman yöntemine göre incelendi. Sentezlenen bileşikler arasında en iyi inhibitör özelliği gösteren bileşikler; AChE için 4-(11-amino-3,3-dimetil-1-okso-2,3,4,7,8,9,10,12-oktahidro-1*H*-kromen[2,3-*b*]kinolin-12-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiği (VIII*f*, $\text{IC}_{50}=0.009 \mu\text{M}$) ve BuChE için 4-(2-amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-kromen-4-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğidir (VII*b*, $\text{IC}_{50}= 0,243 \mu\text{M}$). Ayrıca, elde edilen moleküllerin AChE ve BuChE enzimleri ile yapı-aktivite ilişkileri incelenerek, farklı sübstituentlerin ve bağlanma pozisyonlarının enzim inhibisyonuna etkileri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Alzaymır, Takrin, Kromen, Sülfanamit, Mikrodalga, Kolinesteraz, İnhibitör.

MICROWAVE-BASED SYNTHESIS OF NOVEL GENERATION TACRINE-SOLFONAMIDE COMPOUNDS THAT COULD BE DRUG FOR TREATING ALZHEIMER'S DISEASE AND ASSESMENT OF INHIBITION APPLICATIONS ON CHOLINESTERASE ISOENZYMES

Ramazan ULUS

Chemistry Department, PhD. Thesis, 2016

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Muharrem KAYA

SUMMARY

In This study, novel aldehyde, chromene and tacrine compounds containing sulfonamide groups were synthesized. The cholinesterase inhibitors, which are more probable to be effective for Alzheimer's treatment, were obtained with the synthesis of these compounds. At the first stage, 4-sulfamoylbenzoic acid was converted to 4-sulfamoylbenzoyl chloride in SOCl₂ with assisted microwave irradiation. At the second stage, novel aldehyde-sulfonamide compounds were obtained with interactions of hydroxybenzaldehydes and 4-sulfamoylbenzoyl chloride. In the third step, the novel cromene-sulfonamide compounds were synthesized by enabling the aldehyde-sulfonamides, malononitrile, and dimedone compounds interact to each other with assisted microwave irradiation. Then, the tacrine-sulfonamides were obtained between the new cromene-sulfonamide compounds and the cyclic ketone compounds (cyclopentanone, cyclohexanone, cycloheptanone) with the help of microwave irradiation. The obtained new products were purified using column chromatography. The structures of the synthesized compounds were characterized by using spectroscopic methods (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (APT) and HRMS).

The inhibition effect of these compounds on cholinesterase enzymes were investigated according to Ellman's method. Among the synthesized compounds, 4-(11-amino-3,3-dimethyl-1-oxo-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 12 - octahydro-1*H*-chromeno[2,3-*b*]quinolin-12-yl)phenyl 4-sulfamoylbenzoate (VIII*f*, IC₅₀=0.009 μM) for AChE, 4-(2-amino-3-cyano-7,7-dimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-chromen-4-yl)phenyl 4-sulfamoylbenzoate (VII*b*, IC₅₀= 0,243 μM) for BuChE were found to be the most active ones. Also, structure-activity relationships were investigated and the effects of different substituents and their binding positions on the enzyme inhibition were discussed.

Keywords: Alzheimer, Tacrine, Chromene, Sulfonamide, Microwave, Cholinesterase, Inhibitor.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın planlanmasında ve sonlandırılmasında yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren; ilgi ve desteğini benden bir an olsun esirgemeyen değerli tez danışmanım sayın Doç. Dr. Muharrem KAYA' ya verdiği emeklerden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İnhibisyon çalışmalarında bana yardımcı olan sayın Dr. Belma ZENGİN KURT'a, diğer laboratuvar çalışmalarında manevi katkılarıyla bana motivasyon sağlayan Burak ADAY, İbrahim ESİRDEN, Erhan BAŞAR, Ersin DEMİR ve diğer arkadaşlarıma anlayışları ve destekleri için teşekkür ederim.

Son olarak, hayatları boyunca hiçbir fedakârlıktan kaçınmayıp bu günleri görmeme vesile olan annem, babam ve kardeşlerime çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET	v
SUMMARY	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Alzaymır Hastalığı	4
2.2. Alzaymır Tedavisi.....	5
2.2.1. Asetilkolinesteraz inhibitörleri.....	6
2.2.2. NMDA reseptör antagonistler.....	8
2.3. Takrin ve Takrin Türevi Bileşikler	9
2.4. Kinolin ve Kinolin-Takrin Türevi Bileşikler	16
2.5. Kromen ve Kromen-Takrin Türevi Bileşikler.....	24
2.6. Kolinesteraz İnhibitörü Sülfanamidler.....	33
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR	37
3.1. Materyal	37
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	37
3.1.2. Kullanılan cihazlar	37
3.2. Yöntem.....	38
3.2.1. 4-Sülfamoilbenzoil klorür (II) sentezi	38
3.2.2. Sülfamoil aldehit bileşiklerinin (IVa-e) sentezi.....	39
3.2.3. Kromen türevlerinin sentezi (VIIa-d)	41
3.2.4. Takrin türevlerinin sentezi (VIIIa-l)	43
3.2.5. Kolinesteraz enzimlerinin aktivite tayini	47
3.2.6. Sentezlenen bileşiklerin inhibisyon etkilerinin belirlenmesi	48

İÇİNDEKİLER (devam)

Sayfa

4. SONUÇLAR	50
4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması	50
4.2. Sentezlenen Bileşiklerin AChE ve BuChE Üzerine Aktivite Sonuçları	82
4.3. Kolinesteraz Enzimleri (AChE, BuChE) ile Sentezlenen Bileşiklerin Yapı- Aktivite İlişkisi	84
5. TARTIŞMA	87
KAYNAKLAR DİZİNİ	90
EKLER	

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İnsan AChE kristal yapısı.....	6
2.2. AChE'nin çalışma mekanizması.	7
2.3. FDA tarafından onaylanan Alzaymır tedavisinde kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörü ilaçlar.....	8
2.4. Alzaymır tedavisinde kullanılan bileşiğinin yapısı.	9
2.5. Adrien Albert tarafından sentezlenen takrin bileşiğinin sentez şeması.....	9
2.6. PTSA katalizörlüğünde takrin türevlerinin sentez şeması.	10
2.7. Takrin dimerlerinin sentez şeması.	11
2.8. Asetilkolinesteraz inhibitörü olarak sentezlenen takrin türevlerinin sentez şeması.....	11
2.9. Etkili kolinesteraz inhibitörü indol-takrin türevi bileşiklerin yapıları.....	12
2.10. Etkili kolinesteraz inhibitörü indanon- takrin ve ftalimit-takrin bileşiklerinin yapıları.	13
2.11. Kolinesteraz inhibitörü piperidin- takrin ve karbazol-takrin bileşiklerinin yapıları.	13
2.12. Kolinesteraz inhibitörü oksoisoaporphin-takrin bileşiğinin yapısı.	14
2.13. Kolinesteraz inhibitörü piperazin-takrin bileşiklerinin yapıları.	14
2.14. Adamantilamin-takrin bileşiklerinin yapıları.	15
2.15. Kumarin-takrin türevi bileşiklerinin yapıları.	15
2.16. Troloks-takrin türevi bileşiklerinin yapıları.	16
2.17. Kinolin ve izokinolin bileşiklerinin yapıları.	16
2.18. Cobes kinolin sentez şeması.....	17
2.19. Doebner reaksiyonu ile kinolin sentez şeması.	17
2.20. Gould–Jacobs reaksiyonu ile kinolin sentez şeması	18
2.21. Skraup reaksiyonu ile kinolin sentez şeması.....	18
2.22. Doebner-Miller reaksiyonu ile kinolin sentez şeması.....	18
2.23. Friedlander kinolin sentez şeması.	19
2.24. Yeni kinolin türevleri sentez şeması.	19
2.25. 2-Amino-3-karbonitril kinolin türevlerinin sentez şeması.	20
2.26. Takrin benzeri kinolin türevi bileşiklerinin yapıları.	20
2.27. Kolinesteraz inhibitörü olarak sentezlenen kinolin-takrin türevlerinin yapıları.....	21
2.28. Kolinesteraz inhibitörü kinolin türevi takrin analoglarının sentez şeması.	22
2.29. Takrin benzeri kinolin-pirazol ve pirazolnaftapiridin türevi bileşikler.	22
2.30. Kinolin-takrin türevlerinin mikrodalga destekli sentez şeması.....	23

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

Şekil	Sayfa
2.31. Kinolin-takrin analoglarının sentez şeması.	23
2.32. Kinolin türevi hibrit takrin bileşiklerin yapıları	24
2.33. Kromen türevleri ve izomer yapıları.	24
2.34. Dieckmann reaksiyonu ile kromen bileşiklerinin sentezi şeması.	25
2.35. Perkin reaksiyonu ile kromen bileşiklerinin sentez şeması.	26
2.36. Piperidin katalizörlüğünde kromen bileşiklerinin sentez şeması.	26
2.37. Witting tepkimesi ile kromen bileşiklerinin sentez şeması.	26
2.38. Paladyum asetat katalizörlüğünde kromen bileşiklerinin sentez şeması.	27
2.39. Metilamin katalizörlüğünde kromen türevlerinin sentez şeması.	27
2.40. Benzo[f]kromen türevlerinin sentez şeması.	28
2.41. Nano katalizör kullanarak kromen türevlerinin sentez şeması.	28
2.42. Mikrodalga desteği ile türevlerinin sentez şeması.	29
2.43. Friedlander reaksiyonu ile kromen-takrin türevleri sentez şeması.	30
2.44. Kolinesteaz inhibitörü kromen-takrin bileşiklerinin yapıları.	30
2.45. Kalay klorür katalizörlüğünde kromen-takrin bileşiklerinin sentez şeması.	31
2.46. <i>p</i> -Toluensülfonik asit katalizörlüğünde kromen-takrin bileşiklerinin sentez şeması.	31
2.47. Benzo[h]kromen-takrin bileşiklerinin yapıları.	32
2.48. Kumarin-kromen-takrin bileşiklerinin yapıları.	32
2.49. Pirazol-kromen-takrin bileşiklerinin yapıları.	33
2.50. Asetilkolinesteraz inhibitörü yeni sülfanamit bileşiğinin sentez şeması.	34
2.51. Ksanten-dikinozalin sülfanamit ve ksanten sülfanamit tuzlarının yapıları.	34
2.52. Sülfanamit-kalkon bileşiklerinin yapıları.	35
2.53. Sülfamoilkarbamat bileşiklerinin yapıları.	35
2.54. Naftil-sülfanamit bileşiklerinin yapıları.	36
2.55. Piridin-sülfanamit bileşiğinin yapısı.	36
3.1. 4-Sülfamoil benzoil klorür bileşiğinin sentez şeması.	38
3.2. Sentezi gerçekleştirilen sülfamoil aldehit bileşiklerinin sentez şeması.	39
3.3. Sentezi gerçekleştirilen kromen türevi bileşiklerin sentez şeması.	41
3.4. Sentezi gerçekleştirilen takrin türevi bileşiklerin sentez şeması.	43
3.5. Ellman reaksiyonu.	48
3.6. VIII molekülünün % İnhibisyon ile derişim grafiği.	49

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam)

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. AChE karşı IC_{50} değerleri hesaplanamayan IVa, IVb, IVc ve IVç bileşiklerinin % inhibisyon ile derişim grafiğı.	84
4.2. Sentezlenen yeni bileşiklerde bulunan halkalakaların sistematik gösterimi.	85



ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. VIIIİI bileşğinin % inhibisyon ve derişim değeri.....	48
4.1. Sentezlenen yeni sülfanamit türevlerinin AChE ve BuChE enzim inhibisyon değeri.....	83



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler

α	Alfa
β	Beta
$^{\circ}\text{C}$	Derece Celsius
%	Yüzde

Açıklama

Kısaltmalar

AChE	Asetilkolinesteraz enzimi
AH	Alzaymır hastalığı
BuChE	Bütirilkolinesteraz enzimi
ChE	Kolinesteraz enzimleri
CTAB	Setiltrimetilamonyum bromür
DBSA	<i>p</i> -Dodesil benzensülfonik asit
DCM	Diklorometan
DMSO	Dimetilsülfoksit
DTNB	5,5'-Ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit)
E.N.	Erime noktası
g	Gram
İTK	İnce tabaka kromatografisi
MHz	Megahertz
mL	Mililitre
mmol	Milimol
MÖ	Milattan önce
MW	Mikrodalga ısıma
nm	Nanometre
nM	Nanomolar
ppm	Milyonda bir kısım
TEA	Trietilamin
TFAA	Tetrametilendiamin
U.S	Ultrasonik
Uv	Ultraviyole
W	Watt

1. GİRİŞ

Halk arasında bunama olarak da bilinen demans, Latince zihin anlamına gelen mens kelimesinden türemiştir. Demans; yerleşmiş, edinilmiş ve var olan zihnin sonradan yitirilmesi anlamını taşımaktadır. Demansın en sık görülen tipi Alzaymır (Alzheimer) hastalığıdır. Alzaymır hastalığı (AH); öğrenme, akıl yürütme, konuşma, yargılama, iletişim kurma, hesaplama, günlük yaşam etkinliklerini sürdürme gibi becerilerde hasara yol açan, davranışsal değişimlerin gözlemlendiği bir hastalıktır. AH, ilk olarak 1906 yılında Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır (Small DH, 2006; Selekler K, 2003). Hastaların yaşam kalitelerinin büyük ölçüde azalmasına ve sonunda ölümlerine neden olan AH'nın tedavisinin maliyeti, ülkemiz ekonomisinde yüksek bir paya sahiptir. Hastalığın her yıl toplam maliyetinin dünyada 100 milyar dolardan fazla olduğu belirlenmiştir (Yaari ve Corey-Bloom, 2007).

Bu hastalığın görülme riskinin, yaşa bağlı bir şekilde logaritmik olarak arttığı bilinmektedir (Katzman ve Saitoh, 1991). Buna ilaveten AH'nın 65 yaşındaki bireylerde görülme oranının %3,6 ile %10,3 arasında olduğu ve bu oranın 65 yaşından sonra her 5 yılda bir ikiye katlandığı rapor edilmiştir (Hendrie, 1997; De Silva vd., 2003).

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada ise Alzaymır hastası sayısının 2013 yılında 5,2 milyon olduğu, bunun 5 milyonun 65 yaş üzeri kişiler ve 200 bininin 65 yaş altı kişiler olduğu tespit edilmiştir (Hebert, vd., 2013; Maslow, 2006). 2050 yılında bu sayının en az iki katına çıkacağı ileri sürülmüştür (Hebert vd., 2001). 2015 yılı Türkiye Demografik ve Sağlık Araştırması verilerine göre Türkiye nüfusunun % 8,2'si 65 yaşın üzerindedir. Bu oranın 2050 yılında %20'lere ulaşacağı bildirilmiştir. 2007 Yılında yapılan bir çalışmada Türkiye'deki Alzaymır hastalarının sayılarının 200 bin civarına ulaştığı tahmin edilmektedir (Yılmaz ve Turan, 2007). Bu veriler doğrultusunda değerlendirildiğinde, AH'nın Türkiye için ne kadar önemli bir boyut kazandığı ortadadır.

Alzaymır tedavisine yönelik günümüze değin yapılan çalışmalarda hastaların iyileşmesini sağlayacak bir tedavi ortaya konulmamıştır. Ancak bu hastalığın ilerleyişi yavaşlatılmaya ya da mümkün olduğu kadar durdurulmaya çalışılmaktadır. Alzaymır hastalığının tedavisinde temelde iki farklı yaklaşım metodu bulunmaktadır. Bunlardan ilki kolinerjik sistemin meydana getirdiği beyindeki nöron kaybını önlemek, diğeri ise glutaminerjik sistemin meydana getirdiği beyindeki nöron kaybını önlemek üzerinedir. Kolinerjik sistem için kullanılan kolinesteraz inhibitörleri (takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin) ve glutaminerjik sistem için kullanılan *N*-metil-D-aspartat reseptörü (NMDA) reseptör agonistleri (memantin) AH'nın tedavisinde kullanılmaktadırlar.

1945 Yılında keşfedilen ve 1993 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanarak ilaç olma özelliği kazanan takrin, asetilkolinesteraz inhibitörü olarak AH'nın tedavisinde kullanılmıştır. Ancak yapılan incelemeler bu bileşiğin yan etkilerinin fazla olduğu ortaya konulmuş ve FDA tarafından yasaklanmıştır. Takrin bileşiğini yasaklanmasının ardından araştırmacılar daha az yan etkilere sahip alternatif asetilkolinesteraz inhibitörleri için çalışmalar gerçekleştirmektedir. Donepezil, rivastigmin ve galantamin bu çalışmalar neticesinde keşfedilmiş ve halen AH'nın tedavisinde kullanılmaktadır. Fakat bu ilaç türevlerinin de bulantı, kusma ve diyare gibi birçok yan etkiye sahip oldukları ortaya çıkmıştır. Bütün bunların yanı sıra rivastigmin dışındaki ilaçların karaciğer metabolizmasını bozması AH'nın tedavisi için yeni ilaç moleküllerinin keşfedilmesi gerektiğini bir kez daha gözler önüne sermiştir (Folstein vd., 1975; Salmon vd., 1990).

Bu alanda devam eden çalışmalar ile asetilkolinesteraz inhibitörü yeni bileşikler literatüre kazandırılmaktadır. Araştırmacılar yaklaşık son 15 yıllık süre içerisinde özellikle kinolin-takrin ve kromen-takrin türevi bileşiklerin sentezlenmesini ve kolinesteraz izoenzimleri üzerindeki inhibisyon uygulamalarını incelenmektedir. Araştırmacılar, sentezini hedefledikleri bileşikler sürekli takrin halka sistemine benzetmekte ya da bu halka sistemini direk kullanmaktadırlar. Bunların yanı sıra son yıllarda yapılan çalışmalarda sülfanamid bileşiklerinin kolinesteraz inhibitörü olma özellikleri ortaya çıkarılmıştır (Göçer vd., 2015). Araştırmacılar gerçekleştirdikleri çalışmalarda AH'nın tedavisinde kullanılmış veya kullanılmaya devam eden ilaçlardan daha etkili bileşiklerin keşfini gerçekleştirmişlerdir.

Bizde bu noktadan hareketle sülfanamid grubu içeren yeni takrin türevi bileşiklerin sentezini ve daha sonra da bu bileşiklerin AH'nın tedavisinde kullanılan ilaçlarla kolinesteraz izoenzimleri etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Bu amaçla yeni formilfenil aldehit-sülfanamid, kromen-sülfanamid ve takrin-sülfanamid türevi bileşiklerin sentezi gerçekleştirildi. Gerçekleştirilen sentez çalışmalarında öncelikle 4-sülfamoilbenzoik asit (**I**) ve SOCl_2 bileşikler mikrodalga desteği ile etkileştirildi ve 4-sülfamoilbenzoil klorür bileşiği (**II**) elde edildi. Çalışmanın ilk reaksiyon basamağı olan bu tepkime $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'da 300 W mikrodalga enerjisi altında 30 dakika da gerçekleştirildi. Çalışmanın ikinci basamağında, ilk basamakta elde edilen 4-sülfamoilbenzoil klorür (**II**) ve hidroksi aldehit bileşikler (**IIIa-d**) diklorometan içerisinde, piridin varlığında, oda sıcaklığında etkileştirildi ve yeni formilfenil 4-sülfamoilbenzoat bileşikler (**IVa-d**) elde edildi (Akamanchi vd., 1999). Çalışmanın üçüncü basamağında, ikinci basamakta elde edilen formilfenil 4-sülfamoilbenzoat bileşikler (**IVa-d**), 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (**V**) ve malononitril (**VI**) bileşikler K_2CO_3

varlığında mikrodalga desteği ile etkileştirildi. 100 °C’da, 100 W mikrodalga enerjisi altında ve 6 dakika da gerçekleştirilen reaksiyon neticesinde yeni kromen-sülfanamid bileşikleri (**VIIa-d**) elde edildi (Ameen vd., 2014). Son reaksiyon basamağında ise, üçüncü basamakta elde edilen kromen-sülfanamid bileşikleri (**VIIa-d**) ve halkalı keton bileşikleri toluen içerisinde $AlCl_3$ katalizörlüğünde etkileştirilerek halkalaşma reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Yine mikrodalga desteği ile gerçekleştirilen son reaksiyon basamağında 130 °C’da, 300 W enerji altında ve 10 dakikada takrin-sülfanamid bileşikleri sentezlenmiştir (Samadi vd., 2011). Kromen ve takrin türevlerinin sentezi mikrodalga desteği kullanılarak gerçekleştirilmiş, kısa sürelerde ve etkili verimlerle hedef bileşikler elde edilmiştir. Elde edilen tüm bileşikler uygun kromatografik yöntemler kullanılarak saflaştırılmış ve yapıları spektroskopik metotlar kullanılarak aydınlatılmıştır.

Son olarak çalışmada, sentezlenen tüm yeni bileşiklerin asetilkolinesteraz enzimi (AChE) ve bütirikolinesteraz enzimi (BuChE) üzerinde inhibisyon etkileri incelendi. Elektrikli yılan balığından elde edilen AChE enzimi ve at serumundan elde edilen BuChE enzimlerinin yeni bileşikler üzerindeki inhibisyon etkileri Ellman metodu kullanarak tesbit edildi (Ellman, 1961). İnhibisyon çalışmaları sonucunda şu an AH’nın tedavisinde kullanılan ilaçlardan (donepezil, rivastigmin ve galantamin) ve takrin bileşiğinden daha iyi inhibisyon etkileri gözlemlenmiştir.

İnhibisyon sonuçlarına göre, sentezlenen takrin-sülfanamid bileşikleri (**VIIIa-l**) kolinesteraz enzimleri üzerinde oldukça yüksek inhibisyon etkisi gösterdi. IC_{50} değerleri AChE için 0.009 ve 0.14 μM , BuChE için 2.25 ve 4.58 μM arasındadır. Sentezlenen bileşikler arasında **VIIIf** (IC_{50} = 0.009 μM) AChE üzerinde en yüksek inhibisyon etkisini gösterdi. Bu değerler yardımı ile **VIIIf** bileşiğinin galantaminden 220 kat ve takrinden 6 kat daha etkili inhibisyon değerlerine sahip olduğu tesbit edildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alzaymır Hastalığı

Demans kavramı ilk kez, antik Yunan ve Roma çağlarında ortaya çıkmıştır (Berchtold ve Cotman, 1998). Ancak, merkezi sinir sisteminde presenil demansa ait doku lezyonları, ilk kez 1906 yılında Alman psikiyatrist Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. Dr. Alzheimer, şiddetli bellek problemleri, paranoya ve organizasyon problemleri olan 51 yaşındaki Auguste D. isimli hastada indirgenmiş gümüş boyama tekniği ile yaptığı post-mortem inceleme sonucunda, beyinde atrofi, serebral kortekste sinir hücrelerinin dışında ve çevresinde yoğun birikimler ve sinir hücrelerinin içerisinde bükülmüş iplikçikler olduğunu tespit etmiştir. Alois Alzheimer bu verileri ilk kez Tübingen’de yapılan bir konferansta dile getirmiştir (Dahm, 2006; Samanta vd., 2006; Goedert ve Ghetti, 2007).

İlerleyen yıllarda, AH terimi yaş ölçütünden bağımsız olarak, hastalığın nöropatolojik bulgularını ve karakteristik semptomlarını taşıyan her olgu için kullanılmaya başlanmıştır (Amaducci vd., 1986). AH, merkezi sinir sisteminin bazı bölgelerinde sinaps ve nöron kayıpları (Gilman, 1997) nedeni ile ortaya çıkan; bilişsel işlevlerde azalma, çeşitli nöropsikiyatrik ve davranışsal rahatsızlıklar, öz bakım yetersizlikleri ile (Lleó vd., 2006) karakterize ilerleyen ve geri dönüşümsüz nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmıştır (Flynn ve Ranno, 1999; Yaari ve Corey-Bloom, 2007).

AH halk arasında bunama olarak bilinen ve günlük yaşam faaliyetlerinin sürdürülmesini engelleyen ilerleyici bir kronik hastalıktır (Yokeş 2007). Hastalıkla ilgili en önemli risk faktörü yaşıdır. Merkezi sinir sistemini etkileyen hastalıkta bilişsel ve işlevsel düzeyde kötüleşme, nöropsikiyatrik ve davranışsal rahatsızlıklar, görsel mekânsal becerilerde bozulma, yeni bilgiler öğrenme, öğrenilmiş bilgileri hatırlama becerisinde bozulmalar, konuşma bozukluğu, hastanın tüm yaşamında belirgin bozulmaya sebep olan ve geçici bir hastalık değildir (Lleó vd., 2006; Weintraub 2000).

AH’da meydana gelen bozukluğun, doğrudan beyinde belirli plaklar içerisinde beta amiloid protein birikimi ile ilişkili olduğunu sürülmektedir. Beta amiloid (A β) proteinleri beyin belli bölgelerinde suda çözünemeyen fibriller meydana getirip sinir hücrelerini hasara uğrattığı ve sonunda işlevsiz hale getirdiği düşünülmektedir (Zengin-Kurt, 2015; Selkoe, 2001).

Bu hastalığın görülme riskinin, yaşa bağlı bir şekilde logaritmik olarak arttığı bilinmektedir (Katzman ve Saitoh, 1991). Buna ilaveten AH’nın 65 yaşındaki bireylerde görülme

oranının %3,6 ile %10,3 arasında olduğu ve bu oranın 65 yaşından sonra her 5 yılda bir ikiye katlandığı rapor edilmiştir (Hendrie, 1997; De Silva vd., 2003).

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada ise Alzaymır hastası sayısının 2013 yılında 5,2 milyon olduğu, bunun 5 milyonun 65 yaş üzeri kişiler ve 200 bininin 65 yaş altı kişiler olduğu tespit edilmiştir (Hebert, vd., 2013; Maslow, 2006). 2050 yılında bu sayının en az iki katına çıkacağı ileri sürülmüştür (Hebert vd., 2001). 2013 yılı Türkiye Demografik ve Sağlık Araştırması verilerine göre Türkiye popülasyonunun %7,68'i 65 yaşın üzerindedir. Bu oranın 2050 yılında %20'lere ulaşacağı bildirilmiştir. 2007 Yılında yapılan bir çalışmada Türkiye'deki Alzaymır hastalarının sayılarının 200 bin civarına ulaştığı tahmin edilmektedir (Yılmaz ve Turan, 2007).

2.2. Alzaymır Tedavisi

Alzaymır hastalığı halk arasında bunama olarak bilinen ve günlük yaşam faaliyetlerini sürdürülmesini engelleyen ilerleyici bir kronik hastalıktır (Yokeş, 2007). Hastalıkla ilgili en önemli risk faktörü yaştır. Merkezi sinir sistemini etkileyen hastalıkta bilişsel ve işlevsel düzeyde kötüleşme, nöropsikiyatrik ve davranışsal rahatsızlıklar, görsel mekânsal becerilerde bozulma, yeni bilgiler öğrenme, öğrenilmiş bilgileri hatırlama becerisinde bozulmalar, konuşma bozukluğu, kişinin sosyal ve mesleki yaşamında belirgin bozulmaya sebebi olan geri dönüşümsüz nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmıştır ve geçici bir hastalık değildir (Lleó vd., 2006; Weintraub 2000).

Alzaymır, merkezi sinir sisteminin bazı kısımlarında nöron ve sinaps kayıpları (Gilman, 1997) ile ortaya çıkan hastalıktır (Flynn ve Ranno 1999, Yaari ve Corey-Bloom, 2007). Hastalığın en erken belirtisi kısa süreli bellekteki kayıplardır. Hastalığın ilk evreleri oldukça hafif olabilir ve hasta tarafından sezdirilmeyebilir. Demans yaşlanmanın doğal bir sonucu olmayıp, normal yaşlanma ile görülen bilinçsel ve psikolojik değişikliklerden ayırt edilmesi gereken bir hastalıktır (Hanağası 2010). Tedavisi için gündelik yaşam kalitesini düşüren unutkanlık ve ilişkili beceri kayıplarını durdurmaya yönelik bir tedavi yolu izlenir. Alzaymır hastalığı için beyinde asetilkolin azalması bir neden olarak bilinmektedir. Alzaymır da kolinerjik sistemde meydana gelen hasar bilinen en belirgin nörokimyasal bozukluktur (Özkay, 2009). Bu hasarı düzeltmek amacıyla geliştirilen farmakolojik yaklaşımların içinde en başarılı olan, AChE inhibitörleri ile yapılan tedavidir (Enz 2000). Tedavi için hastalığın ilerlemesine neden olan asetilkolin bileşiğinin azalmasını engellemek üzere AChE inhibitörü bileşiklerine başvurulur (Enz, 2000).

Günümüzde yapılan araştırmalar ile AH'na sahip kişiler de iki farklı nörokimyasal sistemin deformasyonu gözlemlenmiştir. Kolinerjik ve glutaminerjik sistemlerin deformasyonu sonucunda sinir hücrelerinin kaybedildiği saptanmıştır. Bu veriler doğrultusunda AH'nın tedavisinde bu iki sistemin düzeltilmesi ile gerçekleşecek tedavinin sinir hücresi kaybını engelleyerek hastalığın ilerleyişinin durdurulmasında kısmen başarılı olunmuştur. Alzaymır tedavisi için kullanılan ilaçlar tanımlanan bu iki temel mekanizmaya etki göstermektedirler. Bu ilaçlar ya Alzheimer hastalarının beyinlerinde zayıflamış olan kolinerjik nörotransmisyonu güçlendirmekte ya da artmış olan glutaminerjik nörotransmisyonu zayıflatmaktadırlar.

Alzaymır hastalarında gözlenen bilişsel fonksiyon bozukluğunun ilaç tedavisi için 2 temel sınıflandırma söz konusudur. Bunlar;

- Asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanılarak, Alzheimer hastalarının beyinlerinde zayıflamış olan kolinerjik nörotransmisyonu güçlendirmek,
- NMDA reseptör agonistleri kullanılarak, Alzheimer hastalarının beyinlerinde artmış olan glutaminerjik nörotransmisyonu zayıflatmak, şeklinde ifade edilebilir.

2.2.1. Asetilkolinesteraz inhibitörleri

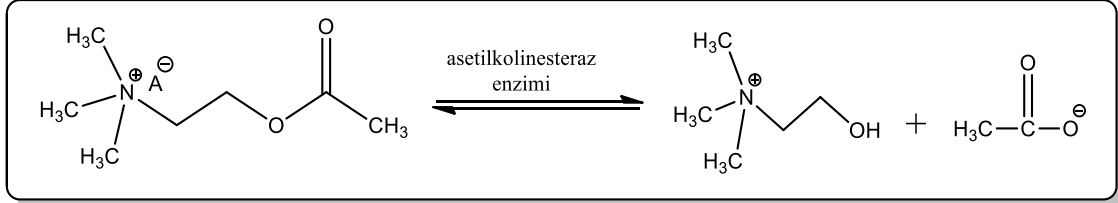
AH'nın en belirgin nörokimyasal bozukluğunun kolinerjik sistemde meydana gelen hasar olduğu bilinmektedir (Özkay, 2009). Bu hasarı düzeltmek amacıyla geliştirilen farmakolojik yaklaşımların içinde en başarılı olan, AChE inhibitörleri ile yapılan tedavidir. AChE (Şekil 2.1) asetilkolinin asetat ve koline hidrolizini katalizleyen enzimdir.



Şekil 2.1. İnsan AChE kristal yapısı.

(<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=4PQE>)

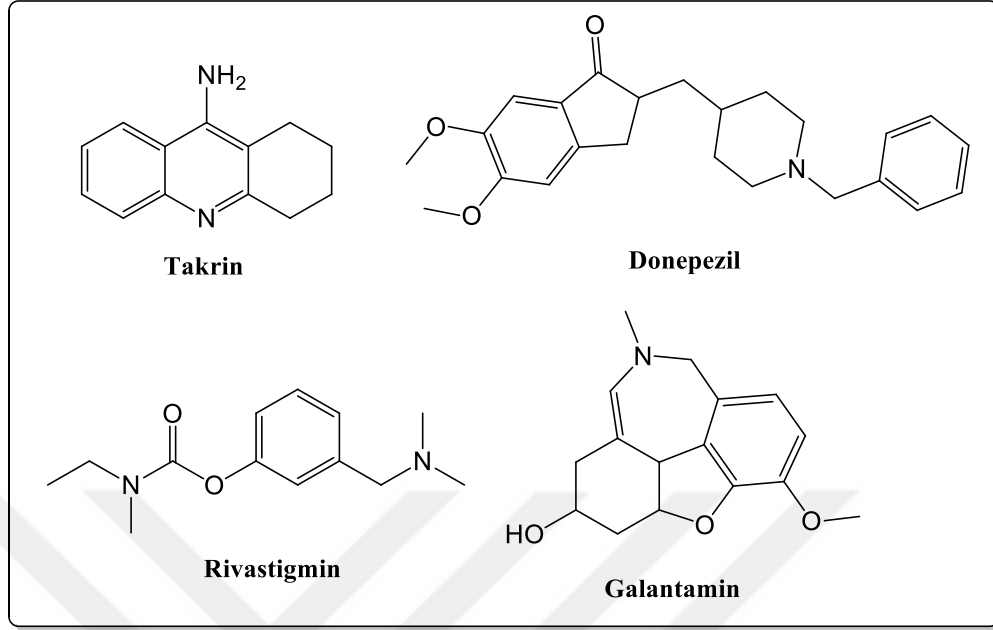
Asetilkonesteraz enzimi inhibitörlerinin (AChEI) primer etki mekanizması; beyinde bulunan asetilkolinin parçalanmasının (Şekil 2.2) durdurulmasına ve böylece intrasinaptik asetilkolin düzeyinin yükseltilmesine dayanmaktadır (Bryant vd., 2001).



Şekil 2.2. AChE'nin çalışma mekanizması.

AH'nin tedavisinde kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörleri, nörotransmitterlerin sinapsta yüksek oranda kalmalarını sağlamak için asetilkolini parçalayan asetilkolinesteraz enziminin inhibisyonuna sebep olurlar. Asetilkolinesteraz inhibitörleri olarak kullanılan birinci nesil AChE inhibitörü bir akridin türevi olan takrin (Şekil 2.3) (9-amino-1,2,3,4-tetrahidroakridin, THA) molekülüdür. Bu ilaç 1993 yılında FDA tarafından onaylanmış ve AH tedavisinde kullanılmıştır. Fakat devam eden çalışmalar neticesinde takrin molekülünü kullanan hastalarda ciddi şekilde karaciğer hasara yol açtığı tespit edilmiştir.

Takrin molekülünün bu etkisinin ortaya çıkması araştırmacıları yeni arayışlara ve keşiflere teşvik etmiştir. Bu çabalar 1996 yılında piperidin halkası içeren **donepezil** bileşiğinin, 2000 yılında karbamat grubu içeren **rivastigmin** bileşiğinin ve 2001 yılında da bir fenantren alkaloidi olan **galantamin** bileşiğinin keşfini sağlamıştır. FDA tarafından onaylanan bu ilaçlar (Şekil 2.3) halen AH'nin tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçlar bulantı, kusma ve diyare gibi birçok yan etkiye sahiptir. Bütün bunların yanı sıra rivastigmin dışındaki bileşiklerin karaciğer metabolizmasını bozma özellikleri oldukça önemiyet teşkil etmektedir (Folstein vd., 1975; Salmon vd., 1990).



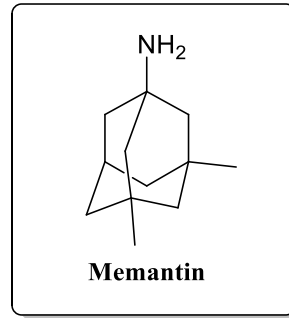
Şekil 2.3. FDA tarafından onaylanan Alzaymır tedavisinde kullanılan asetilkolinesteraz inhibitörü ilaçlar.

2.2.2. NMDA reseptör antagonistler

Santral sinir sisteminde bulunan glutamat, beyindeki uyarıcı iletimin %75'inden sorumlu olup dört eksitator reseptör tipinin hepsi üzerinde etkisi vardır. Glutamaterjik sistem reseptörleri; NMDA reseptörleri, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropiyonik asit (AMPA) reseptörleri, kainat reseptörler ve metabotropik reseptörlerdir (Erdenöz, 2009).

NMDA reseptörleri, öğrenme ve belleğin elektrofizyolojik temelini oluşturur. NMDA reseptör işlevinin patolojisi ve glutamat toksisitesi, epilepsi, inme, Parkinson, Huntington, Alzheimer gibi birçok nörodejeneratif hastalıklarla birlikte görülmektedir (Demir Özkay, 2011; Kocahan, 2009).

Alzheimer hastalığında glutaminerjik sistemin kronik olarak uyarılmasının ve hücre içi Ca^{+2} derişimin artışının nöronal eksitotoksisteye, nöron kaybına ve buna bağlı olarak nöronal disfonksiyona neden olduğu bildirilmiştir. Alzheimer hastalığında ortaya çıkan aşırı glutamaterjik etkinliğin azaltılması amacı ile geliştirilen ve FDA tarafından onaylanan NMDA reseptör antagonisti memantin (Şekil 2.4) AH'nın tedavisinde kullanılmaktadır (Reisberg vd., 2003; Kocahan, 2009).

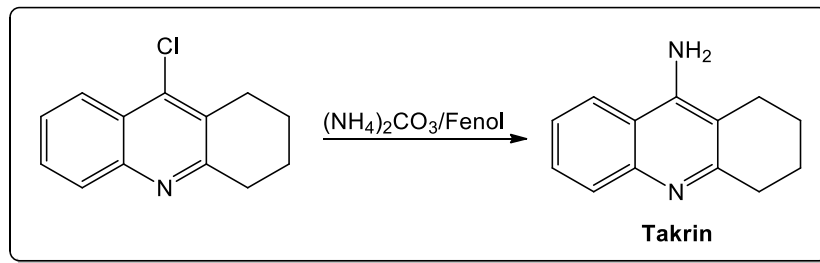


Şekil 2.4. Alzaymır tedavisinde kullanılan bileşiğinin yapısı.

İlk kez 1968 yılında Eli Lilly and Company tarafından sentezlenen ve patentlendirilen **memantin** ilk olarak anti diyabetik bir ilaç piyasaya sürülmüş, fakat yeterince etkin olamamıştır. Daha sonraki çalışmalarda ilaç, hayvan modellerinde algı, hatırlama, muhakeme, düşünme, yargılama ve öğrenme üzerinde pozitif etkilere sahip olduğunun gösterilmesinden sonra, AH üzerinde etkileri araştırılmıştır. Araştırmalar neticesinde bu ilacın AH üzerindeki iyi etkilerinin yası sıra düşük yan etkileri olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında memantin bileşiği 2002 yılında FDA tarafından orta-ileri evre Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (Evans vd., 2004).

2.3. Takrin ve Takrin Türevi Bileşikler

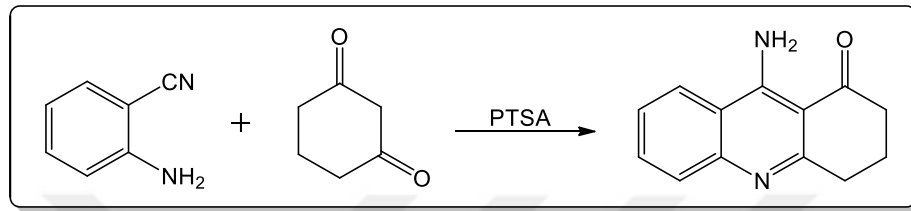
Alzaymır tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitörü olarak kullanılan ilaç (Summers vd., 1986) takrin bileşiği, ilk olarak 1945 yılında Adrien Albert tarafından sentezlenmiştir. Yapılan çalışmada 9-kloroakridin molekülü amonyum karbonat ve fenol varlığında takrin bileşiğine (Şekil 2.5) dönüştürülmüştür (Albert vd., 1945). Gerkli klinik incelemeleri yapılan takrin bileşiği 1953 yılında AH'nın tedavisi için kolinesteraz inhibitörü olarak rapor edilmiştir (Shaw vd. 1953).



Şekil 2.5. Adrien Albert tarafından sentezlenen takrin bileşiğinin sentez şeması.

Takrin molekülünün nihibisyon kolinesteraz inhibisyon özelliğinin tespit edilmesi, bu molekül grubunun türevlendirme çalışmalarını da başlatmıştır. Bu çalışmalardan biri Shutske ve

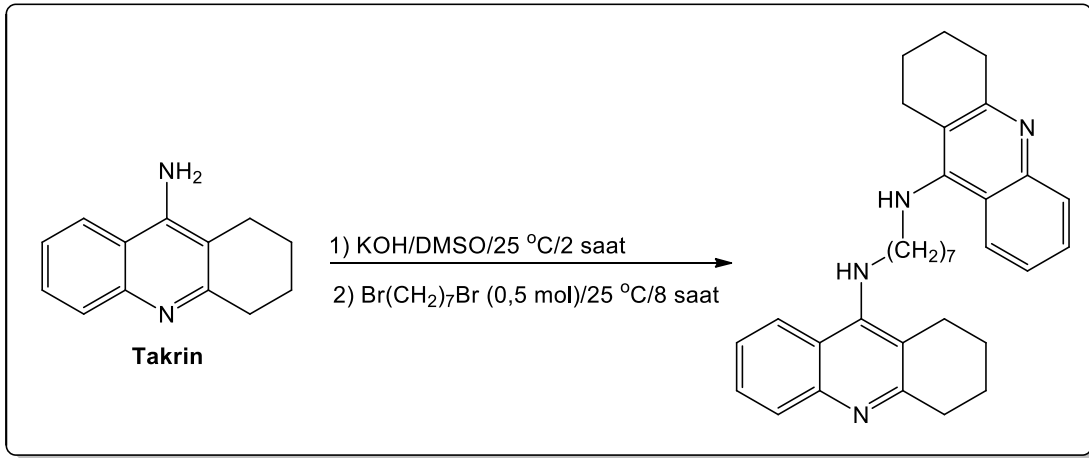
arkadaşları tarafından kaydedilmiştir. Yaptıkları çalışmada sikloheksan-1,3-dion ve 2-aminobenzonitril bileşiği toluen içerisinde ve *p*-toluensülfonik asit (PTSA) katalizörlüğünde etkileştirerek takrin türevlerinin (Şekil 2.6) sentezini gerçekleştirmiştir. Elde edilen bileşiklerin asetilkolinesteraz enzimi üzerinde inhibisyon etkileri incelenmiş ve oldukça etkili inhibisyon değerleri gösterdikleri rapor etmişlerdir (Shutske vd., 1989).



Şekil 2.6. PTSA katalizörlüğünde takrin türevlerinin sentez şeması.

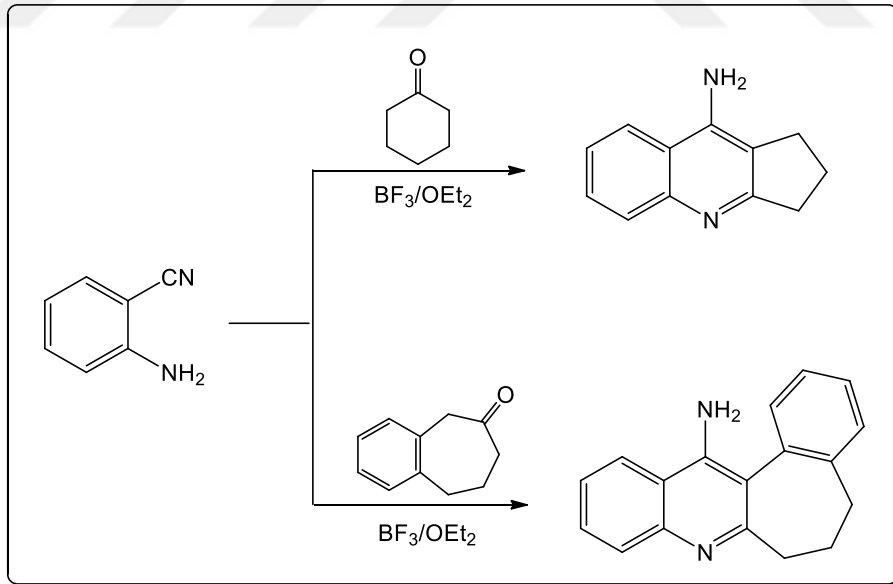
İlerleyen süre zarfında klinik testleri tamamlanan takrin molekülü 1993 yılında FDA tarafından onaylanmış ve Alzaymır tedavisinde kullanılmak üzere piyasaya sürülmüştür (Shaw vd., 1953; Harbaugh vd., 1984). Ancak süregelen yeni çalışmalar sonucunda bileşiğin birçok yan etkiye sahip olduğu tespit edilmiş ve FDA tarafından yasaklanmıştır.

Bu durum neticesinde araştırma grupları yan etkilerini ortadan kaldırmak için takrin türevlerinin geliştirilmesine yönelik birçok çalışma gerçekleştirmiştir. Pang ve arkadaşları 1996 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada iki takrin paçasını birleştirerek eşdimer takrin türevlerinin (Şekil 2.7) sentezini gerçekleştirmişlerdir. AChE ve BuChE üzerinde yapılan inhibisyon çalışmalarında, heptan parçasıyla bağlanan dimerin takrinden daha iyi inhibisyon gösterdiği rapor edilmiştir (Pang vd., 1996).



Şekil 2.7. Takrin dimerlerinin sentez şeması.

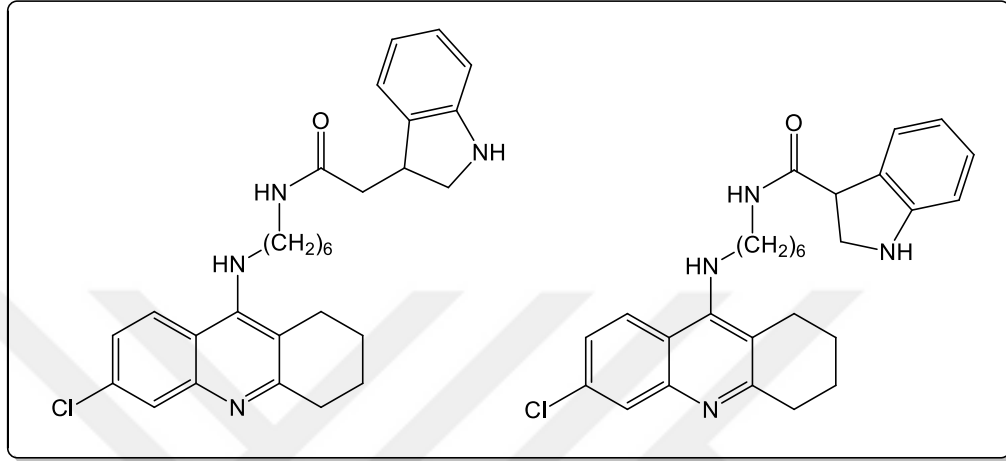
1997 yılında Kenna ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada takrin türevleri (Şekil 2.8) sentezlenmiş ve asetilkolinesteraz inhibisyon etkisi fareler üzerinde incelenmiştir. Çalışmalar sonucunda sentezlenen bazı moleküllerin takrinden daha iyi sonuçlar verdiği tespit edilmiş ve ilaç olarak kullanılabilecekleri rapor edilmiştir (Kenna vd., 1997).



Şekil 2.8. Asetilkolinesteraz inhibitörü olarak sentezlenen takrin türevlerinin sentez şeması.

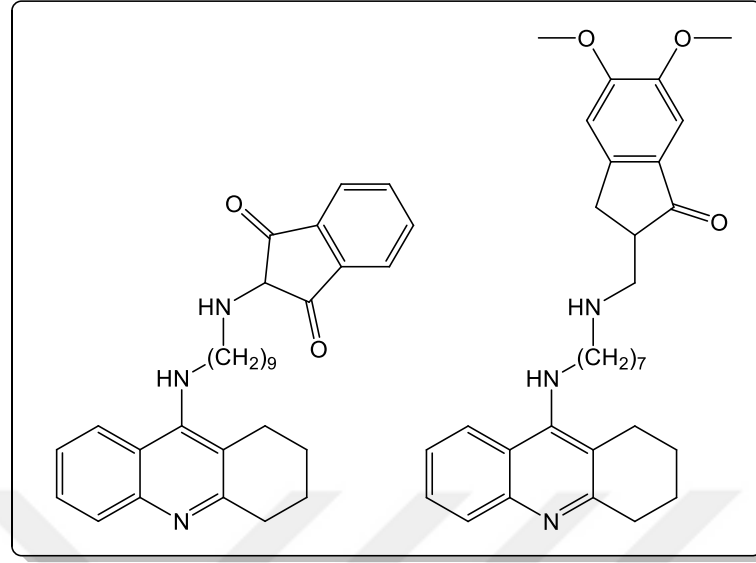
Bilim insanları bu ilaçların daha etkili türevlerinin sentezine yönelik çalışmalar gerçekleştirilmeye devam etmektedir. Munoz-Ruiz ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada amit bağları kullanılarak yeni indol-takrin türevi bileşikler (Şekil 2.9) elde edilmiştir.

Elde edilen indol-takrin türevleri AChE ve BChE izoenzimlerine karşı inhibisyon değerleri tespit edilmiştir. ChE izoenzimlerine karşı inhibitör olarak tasarlanan indol-takrin türevi bileşiklerin etkili inhibisyon değerlerine sahip oldukları rapor edilmiştir (Munoz-Ruiz vd., 2005).



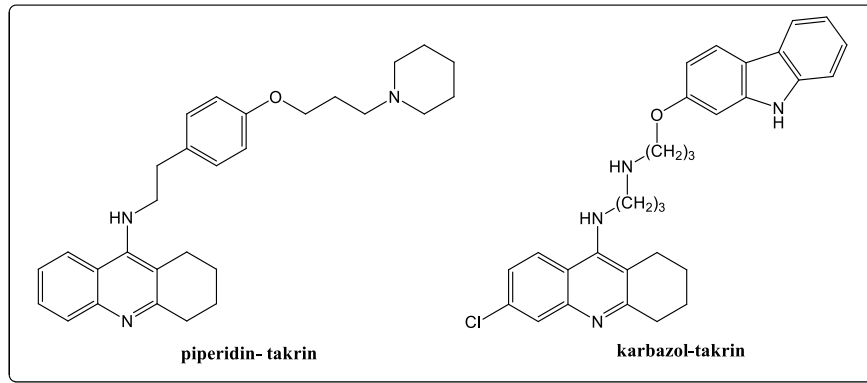
Şekil 2.9. Etkili kolinesteraz inhibitörü indol-takrin türevi bileşiklerin yapıları.

2005 Yılında gerçekleştirilen bir başka çalışmada indanon ve ftalimit grupları barındıran takrin türevleri (Şekil 2.10) sentezlenmiş ve kolinesteraz izoenzimlerine karşı inhibisyon çalışmaları yapılmıştır. Yapılan çalışmalar neticesinde elde edilen takrin türevlerinin takrinden daha etkili inhibisyon değerlerine sahip olduklarını rapor etmişlerdir (Alonso vd., 2005).



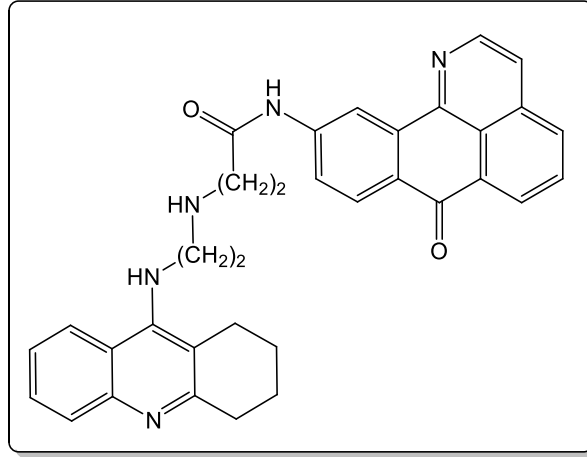
Şekil 2.10. Etkili kolinesteraz inhibitörü indanon- takrin ve ftalimit-takrin bileşiklerinin yapıları.

2006 Yılında yapılan çalışmada piperazin grubu bulunduran takrin türevleri, 2007 yıllarında yapılan çalışmalarda ise karbazol grubu bulunduran takrin türevleri (Şekil 2.11) sentelenmiştir. Gerçekleştirilen her iki çalışmada da kolinesteraz izoenzimleri üzerine inhibisyon çalışmaları gerçekleştirilmiş ve takrine göre daha iyi inhibisyon etkileri oluşturdukları rapor edilmiştir (Petroianu vd., 2006; Rossini vd., 2008).



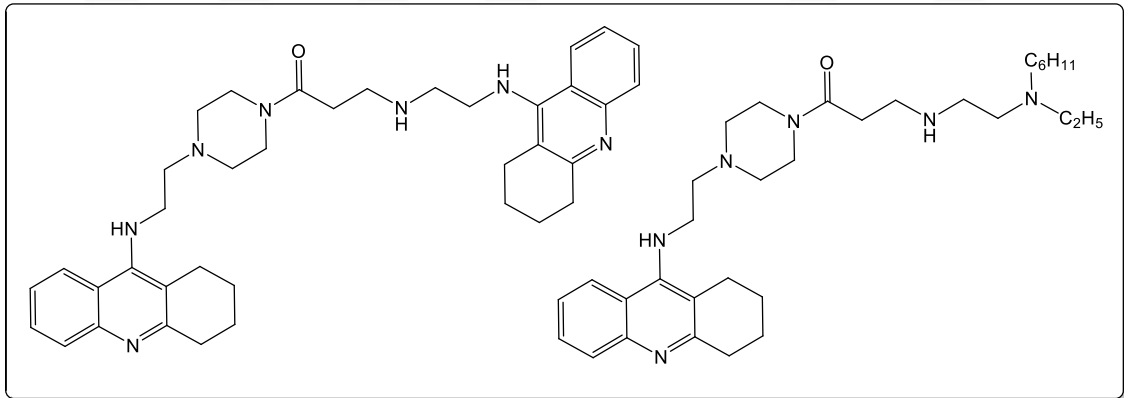
Şekil 2.11. Kolinesteraz inhibitörü piperidin- takrin ve karbazol-takrin bileşiklerinin yapıları.

2011 Yılında Tang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada oksoizoaporphin-takrin türevleri (Şekil 2.12) sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen yeni takrin türevlerinin kolinesteraz izoenzimlerine karşı inhibisyon etkilerinin takrinden daha iyi olduğu rapor edilmiştir (Tang vd., 2011).



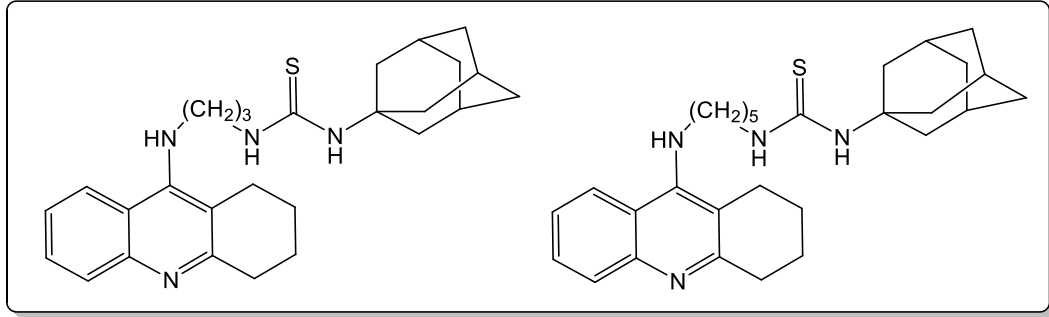
Şekil 2.12. Kolinesteraz inhibitörü oksoisoaporphin-takrin bileşiğinin yapısı.

2012 Yılında Hamulakova ve grubu tarafından gerçekleştirilen çalışmada takrin ve piperazin grupların kombinasyonu ile elde edilen yeni takrin bileşikler (Şekil 2.13) kolinesteraz izoenzimlerine karşı çok daha iyi inhibisyon değerleri gözlemlendiği rapor edilmiştir (Hamulakova vd., 2012).



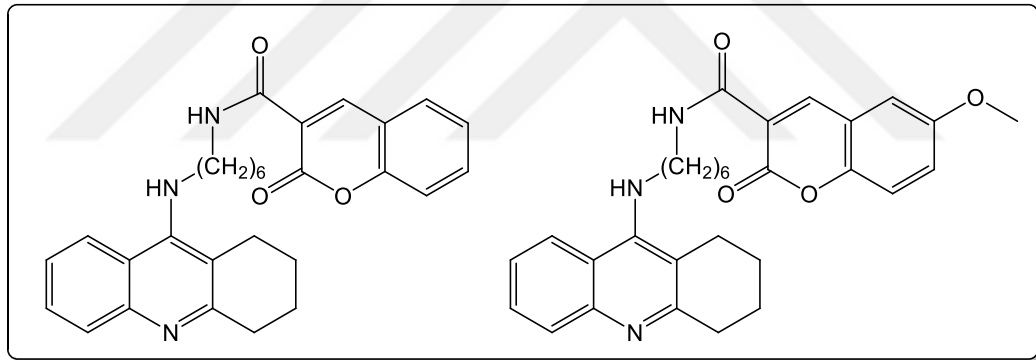
Şekil 2.13. Kolinesteraz inhibitörü piperazin-takrin bileşiklerinin yapıları.

2013 yılında Spilova ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Parkinson tedavisinde kullanılan adamantilamin ile takrin bileşikler kombine edilerek yeni takrin türevleri (Şekil 2.14) elde edilmiştir. Çalışmada elde edilen yeni bileşiklerin kolinesteraz izoenzimleri üzerine inhibisyon etkileri incelenmiş ve takrine eşdeğer sonuçlar elde edildiği rapor edilmiştir (Spilovska vd., 2013).



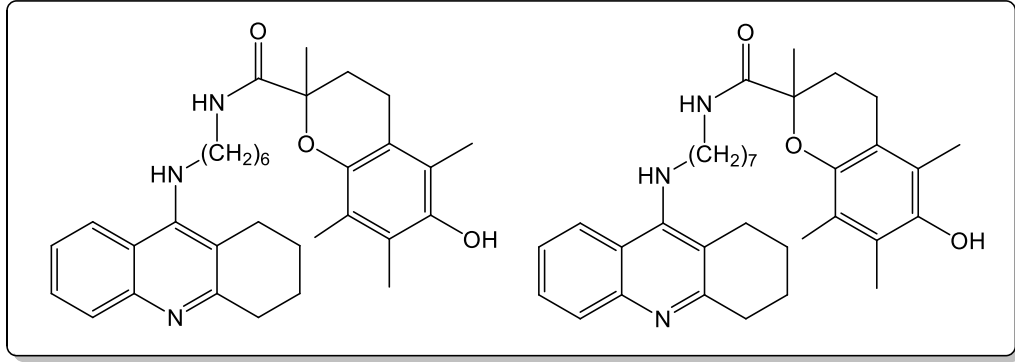
Şekil 2.14. Adamantilamin-takrin bileşiklerinin yapıları.

2015 Yılında yapılan bir başka çalışmada takrin bileşikleri kumarin türevleri ile kombine edilmiştir. Sentezlenen yeni kumarin-takrin bileşiklerinin (Şekil 2.15) kaoninesteraz izoenzimleri üzerine inhibisyon etkileri incelenmiş ve takrinden daha iyi inhibisyon etkisi gösterdikleri rapor edilmiştir (Sun vd., 2014).



Şekil 2.15. Kumarin-takrin türevi bileşiklerinin yapıları.

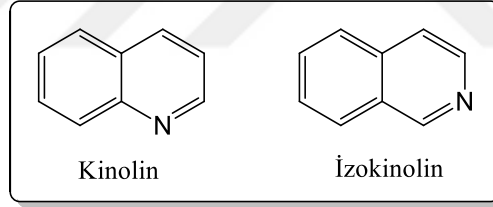
2015 Yılında yapılan bir çalışmada takrin molekülü ile çok güçlü bir antioksidant bileşik olan troloks kombine edilmiştir (Şekil 2.16). Bu kombinasyon neticesinde elde edilen yeni bileşiklerden altılı ve yedili karbon zinciri ile bağlanmış bileşiklerin konlinesteraz izoenzimlerine karşı takrinden daha iyi inhibisyon etkisi gösterdikleri rapor edilmiştir (Xie vd., 2015).



Şekil 2.16. Troloks-takrin türevi bileşiklerinin yapıları.

2.4. Kinolin ve Kinolin-Takrin Türevi Bileşikler

Bir 1-azo-naftalin ya da benzo[*b*]piridin türevi olan kinolin bileşiği ilk kez 1834 yılında Friedlieb Ferdinand Runge tarafından keşfedilmiştir (Collin ve Höke, 2005). Kömür katranından ekstrakte edilerek ortaya çıkarılan bu bileşiğin kinolin ve izokinolin olmak üzere iki farklı izomeri vardır (Şekil 2.17).

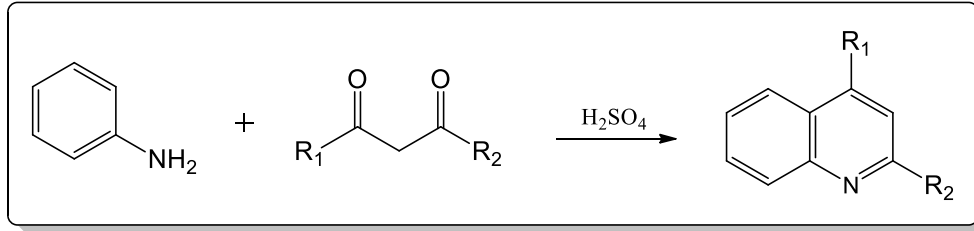


Şekil 2.17. Kinolin ve izokinolin bileşiklerinin yapıları.

Kinolin bileşikleri keşiflerinin ardından birçok biyokimyasal uygulamada materyal olarak önemli biyolojik özelliklere sahip oldukları da belirlenmiştir. Kinolin türevleri yapılan çalışmalarda sıtma (Schmidt, 1969), eklem iltihabı (Baba vd, 1996), şeker hastalığı (Cantin vd., 2007), AIDS (Oh vd., 1998) ve kalp hasatlığı (Musser vd., 1987) gibi birçok hastalığın tedavisinde önemli biyolojik aktiviteler göstermişlerdir.

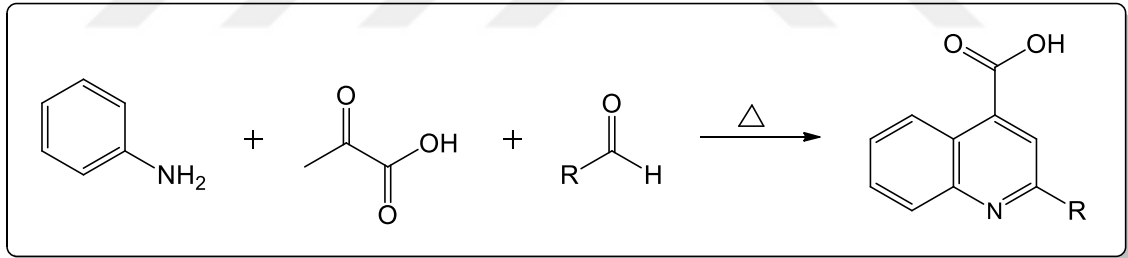
Yapısının ve önemli biyolojik özelliklerinin keşfedilmesinin ardından kinolin türevlerini etkili ve kolay sentezi için birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. 1800'lü yılların sonlarına doğru başlayan ve günümüze kadar devam eden bu çalışma periyodunda yeni kinolin türevleri ve kinolin türevleri için yeni sentez metotları geliştirilmiş ve literatüre kazandırılmıştır.

Combes kinolin sentezi; Fransız kimyacı Alphonse-Edmond Combes tarafından 1888 yılında literatüre kazandırılan çalışmada, anilin ve β -diketon bileşiklerinin sülfürik asit katalizörlüğünde kondenzasyon reaksiyonu ile kinolin bileşikleri (Şekil 2.18) elde edilmiştir (Roberts ve Turner, 1927).



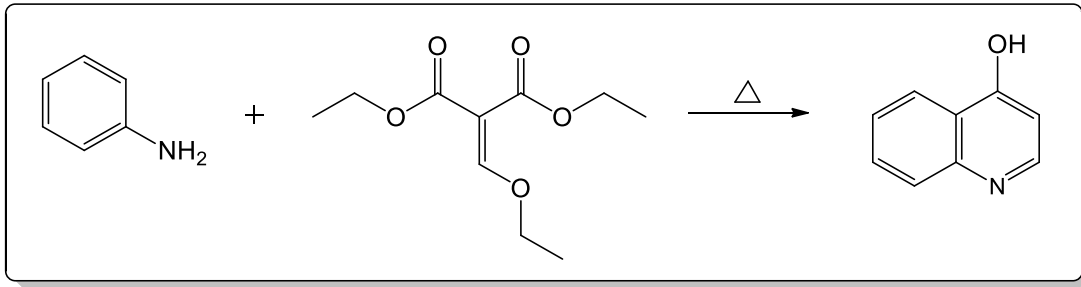
Şekil 2.18. Cobes kinolin sentez şeması.

Doebner reaksiyonu; Alman kimyacı Oskar Gustov Doebner tarafından 1887 yılında yapılan çalışma da anilin, sübtitüe aldehyt ve piruvik asit bileşiklerinin etkileştirilmesi ile kinolin-4-karboksilik asit bileşikleri (Şekil 2.19) elde edilmiştir (Bergstrom, 1944).



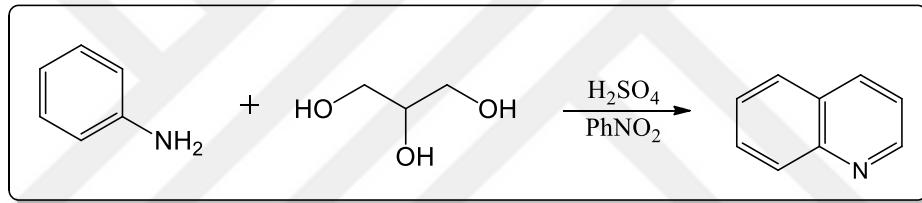
Şekil 2.19. Doebner reaksiyonu iel kinolin sentez şeması.

Gould–Jacobs reaksiyonu; anilin ve etil etoksimetilenmalonat bileşiklerini etkileştirilmesi ile 4 hidroksi kinolin (Şekil 2.20) türevleri elde edilmektedir (Gould ve Jacobs, 1939).



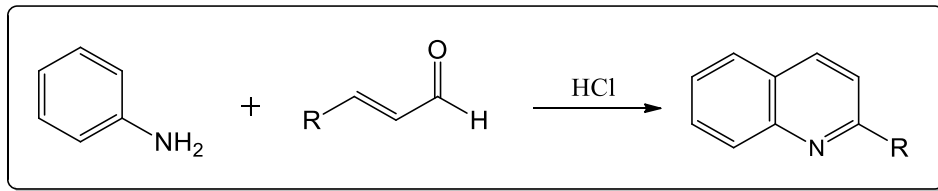
Şekil 2.20. Gould–Jacobs reaksiyonu ile kinolin sentez şeması.

Skraup reaksiyonu; anilin ve gliserol bileşiklerinin etkileştirilmesi ile kinolin bileşiği (Şekil 2.21) elde edilmiştir. Reaksiyonun sülfürik asit ve bir oksitleyici ajan (nitrobenzen) katalizörlüğünde gerçekleştirildiği rapor edilmiştir (Skraup, 1880).



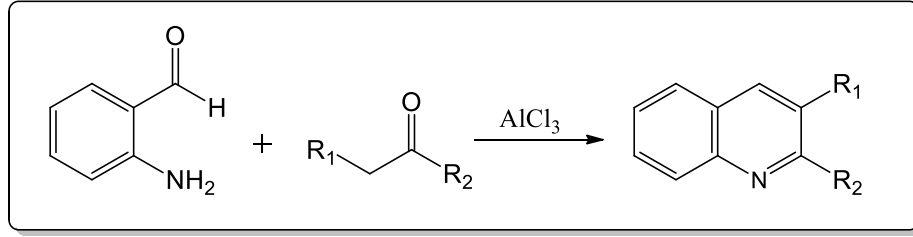
Şekil 2.21. Skraup reaksiyonu ile kinolin sentez şeması.

Doebner–Miller reaksiyonu; anilin ve α,β -doymamış karbonil bileşiklerinin kondensasyon tepkimesidir (Şekil 2.22). Kinolin eldesi ile sonuçlanan tepkimenin Lewis asidi katalizörlüğünde gerçekleştiği rapor edilmiştir (Doebner ve Miller, 1881).



Şekil 2.22. Doebner-Miller reaksiyonu ile kinolin sentez şeması.

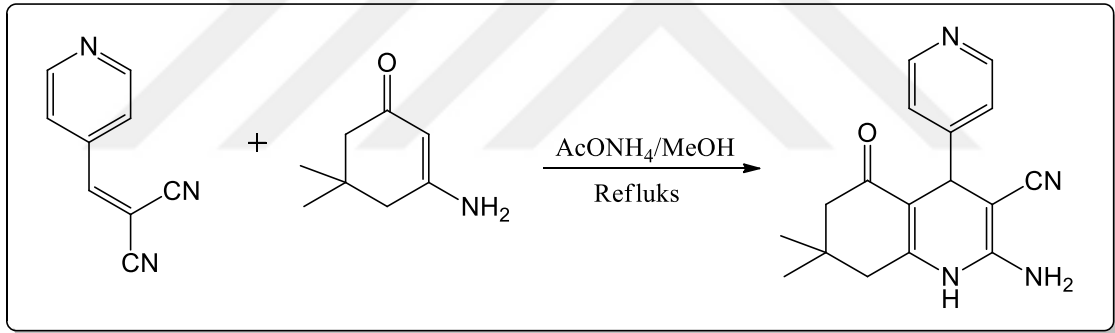
Friedlander kinolin sentezi; Alman kimyacı Paul Friedlander tarafından 1882 yılında gerçekleştirilen çalışma ile 2-aminobenzaldehyt ve keton bileşikleri Lewis asitleri yardımı ile etkileştirilip kinolin türevleri (Şekil 2.23) elde edilmiştir (Friedlander, 1882).



Şekil 2.23. Friedlander kinolin sentez şeması.

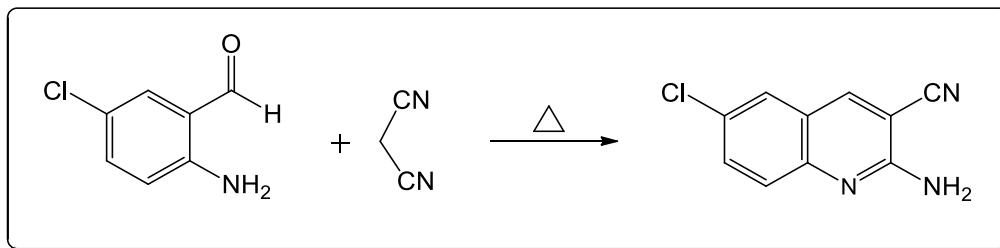
Son yıllarda yapılan çalışmalarda kinolin türevi bileşikleri için halen yeni metotlar ortaya konulmakta ve daha etkili reaksiyon şartları sağlanmaya çalışılmaktadır.

2008 Yılında Leon ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada uygun başlangıç bileşikleri amonyum asetat varlığında metanol içerisinde geri soğutucu altında kaynatarak yeni kinolin (Şekil 2.24) türevlerinin elde edildiği rapor edilmiştir (Leon vd., 2008).



Şekil 2.24. Yeni kinolin türevleri sentez şeması.

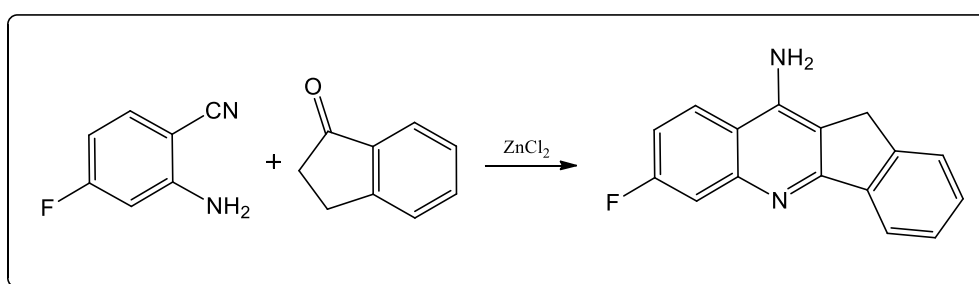
2012 Yılında yapılan çalışmada yeni 2-amino-3-karbonitril kinolin bileşikleri elde edilmiştir. Bhat ve arkadaşları 2-aminobenzaldehyt türevlerini malononitril ile katalizörsüz ve çözücüsüz ortamda ısıtarak etkileştirmiş ve yeni kinolin bileşiklerini (Şekil 2.25) elde ettiklerini rapor etmişlerdir (Bhat, vd., 2012).



Şekil 2.25. 2-Amino-3-karbonitril kinolin türevlerinin sentez şeması.

Özetlenen bu çalışmaların yanı sıra kinolin bileşiklerinin sentezinde; E_{4a} zeolit (Hegedus vd., 2007), etil amonyum nitrat (Zhou vd., 2008), dodesilfosfonik asit (Ghassamipour ve Sardarian, 2009), bor triflorür eter (Kouznetsov ve Mallakmohammadi, 2009), palladyum asetat (Wang vd., 2011), dodekatungstokobalt trihidrat (K₅CoW₁₂O₄₀.3H₂O) (Iraj vd. 2010), bazık iyonik sıvı (Kowsari ve Mallakmohammadi 2011), 1,4-diazabisiklo[2.2.2]oktan (DABCO) (Zhao vd., 2010), titatyum tetra klorür (Zografos vd., 1999) ve nikel bromür (Chen vd., 2006) gibi katalizörler kullanılarak araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (Marella vd., 2013).

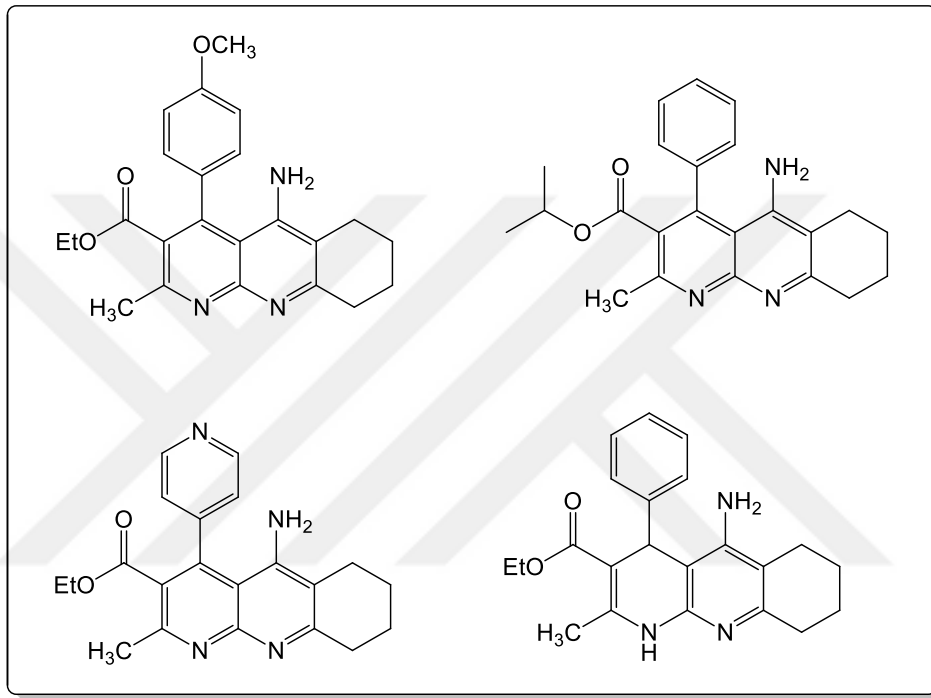
2000 Yılında Rampa ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada takrin benzeri kinolin (Şekil 2.26) türevleri sentezlemişlerdir. Çinko klorür varlığında çözücüsüz ortamda yapılan reaksiyonda yüksek verimlerle elde edilmiştir. Kolinesteraz izoenzimleri üzerinde yapılan inhibisyon çalışmalarında sentezlenen yeni kinolin bileşiklerinin güçlü inhibisyon etkileri gösterdikleri rapor edilmiştir (Rampa vd., 2000).



Şekil 2.26. Takrin benzeri kinolin türevi bileşiklerinin yapıları.

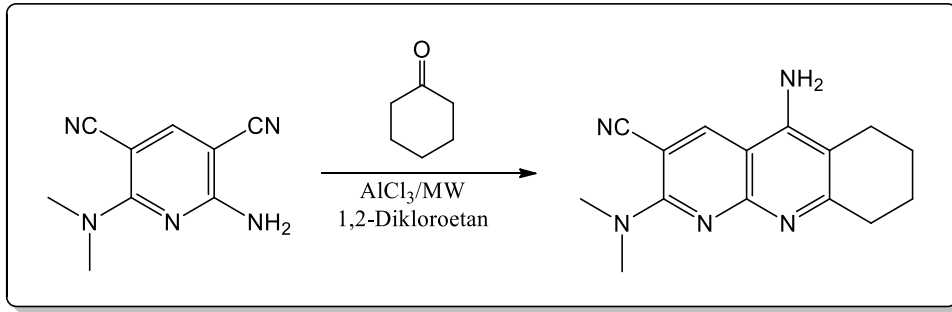
Takrin bileşiğinin keşfedilmesinin ardından türevlerinin sentezi 2-aminobenzonitril ve bu bileşiğin türevlerinden sentezlenmiştir. Yeni çalışmalar bu tanıma en uygun 2-amino-kinolin-3-karbonitril türevleri üzerinden gerçekleştirilmiş ve kinolin-takrin türevleri literatüre kazandırılmıştır. Bu çalışmaları kısaca özetleyecek olursak; 2001 ve 2004 yıllarında Marco ve arkadaşları ayrıca 2005 ve 2008 yıllarında Leon ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir dizi

çalışmalarda sikloheksanon ve kinolin bileşikleri 1,2-dikloroetan içerisinde $AlCl_3$ katalizrlğnde etkileştirilmiş ve kinolin-takrin türevleri (şekil 2.27) sentezlenmiştir. Sentezlenen moleküllerin kolinesteraz izoenzimleri üzerine inhibisyon etkileri incelenmiş ve takrinden daha iyi inhibisyon etkileri gösterdikleri rapor edilmiştir (Marco vd., 2001; 2004; Leon vd., 2005; 2008).



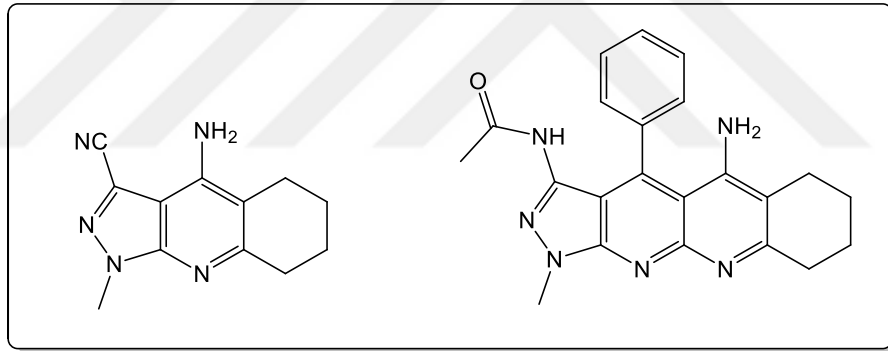
şekil 2.27. Kolinesteraz inhibitörü olarak sentezlenen kinolin-takrin türevlerinin yapıları.

Samadi ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada yeni kinolin-takrin analogları sentezlenmiştir. Çalışmada 2-amino-3,5-dikarbonitril bileşiğ sikloheksanon bileşiğ ile 1,2-dikloroetan çözücüsü içerisinde etkileştirilmiştir. Reaksiyon mikrodalga desteğ ve alüminyum klorür katalizrlğnde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen kinolin türevi takrin analoglarının (şekil 2.28) kolinesteraz enzimleri üzerine inhibisyon etkileri incelenmiş ve takrinden daha iyi inhibisyon değrleri gzlemlendiğ rapor edilmiştir (Samadi vd., 2011).



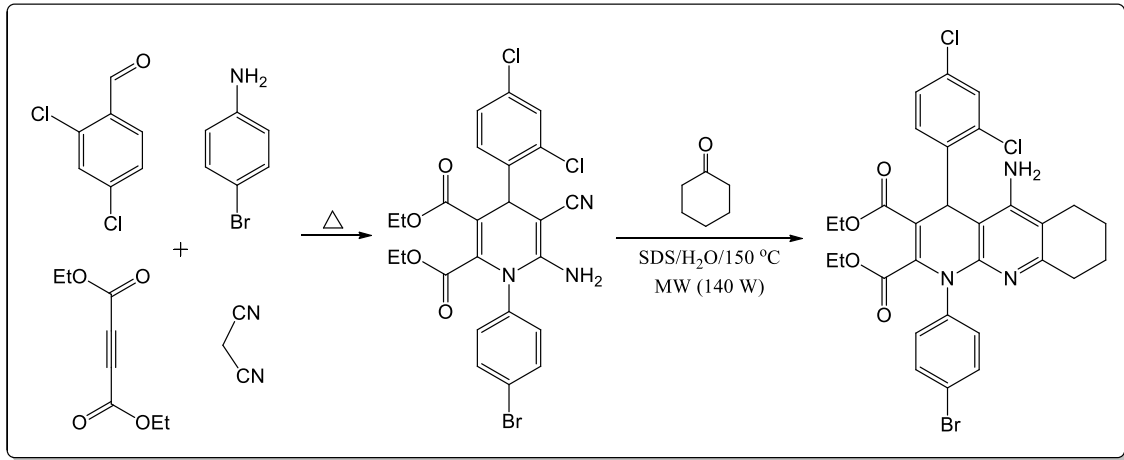
Şekil 2.28. Kolinesteraz inhibitörü kinolin türevi takrin analoglarının sentez şeması.

Silva ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada takrin benzeri kinolin-pirazol ve takrin benzeri pirazol-naftapiridin türevi bileşikler (Şekil 2.29) sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen yeni bileşiklerin kolinesteraz izoenzimleri üzerine inhibisyon etkileri incelenmiş ve orta derecede sonuçlar elde edildiği rapor edilmiştir (Silva vd., 2011).



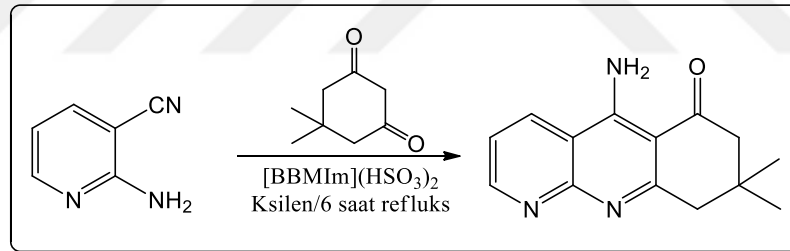
Şekil 2.29. Takrin benzeri kinolin-pirazol ve pirazolnaftapiridin türevi bileşikler.

Kumar ve Sharma tarafından yapılan çalışmada çözücüsüz ve katalizörsüz ortamda kinolin türevleri, devamında ise sodyumdodesil sülfat katalizörlüğün de ve mikrodalga eşliğinde kinolin-takrin türevleri (Şekil 2.30) sentezlenmiştir. Reaksiyonun su içerisinde $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'da 140 W enerji altında gerçekleştirildiği rapor edilmiştir. (Kumar ve Sharma, 2011).



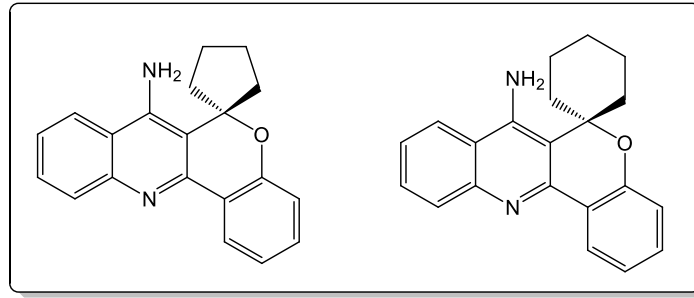
Şekil 2.30. Kinolin-takrin türevlerinin mikrodalga destekli sentez şeması.

2015 Yılında Khaligh tarafından takrin analoglarının sentezlenmesi için yapılan bir çalışmada 1,1'-bütilenbis(3-metil-3H-imidazol-1-iyum) hidrojen sülfatın kullanımı ile yüksek verimlerle takrin analogları (Şekil 2.31) elde edilmiştir (Khaligh, 2015).



Şekil 2.31. Kinolin-takrin analoglarının sentez şeması.

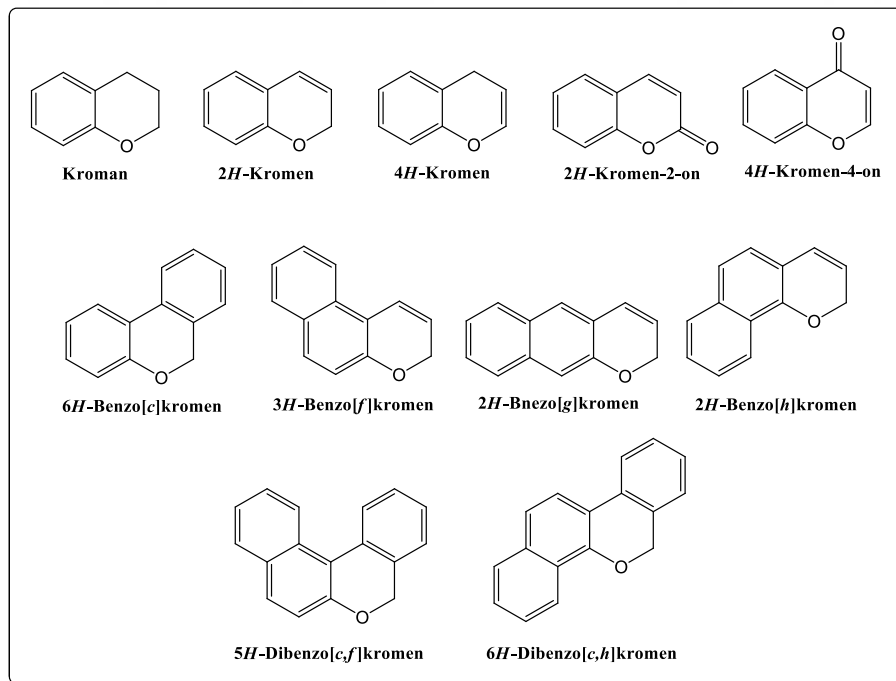
2015 Yılında yapılan bir başka çalışmada Bonacorso ve arkadaşları tarafında kinolin türevi melez takrin türevleri (Şekil 2.32) sentezlenmiştir. Çalışmada sentezlenen hibrit takrin bileşiklerinin kolinesteraz izoenzimleri üzerine inhibisyon etkileri incelenmiş ve takrine yakın inhibisyon değerleri rapor edilmiştir (Bonacorso vd., 2015).



Şekil 2.32. Kinolin türevi hibrit takrin bileşiklerin yapıları.

2.5. Kromen ve Kromen-Takrin Türevi Bileşikler

Kromen bileşikleri benzen ve piran halkalarını birlikte barındıran moleküllerdir. Benzopiran olarak da bilinen bu bileşikler IUPAC sisteminde kromen olarak adlandırılmaktadır. Hetero halkalı bileşikler arasında önemli yeri olan bu bileşik grubu farklı izomeri grubu altında sınıflandırılır. Bu izomeri grupları; kroman, 2*H*-kromen, 4*H*-kromen, 2*H*-kromen-2-on, 4*H*-kromen-4-on, 6*H*-benzo[*c*]kromen, 3*H*-benzo[*f*]kromen, 2*H*-benzo[*g*]kromen, 2*H*-benzo[*h*]kromen, 5*H*-dibenzo[*c,f*]kromen ve 6*H*-dibenzo[*c,h*]kromen şeklindedir (Şekil 2.33).

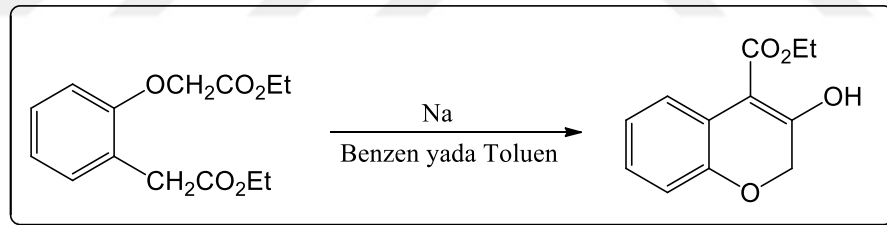


Şekil 2.33. Kromen türevleri ve izomer yapıları.

Kromenler genellikle bitkilerden elde edilen ve önemli biyolojik özelliklere sahip bileşiklerdir. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen kromen türevlerinin anti-mikrobal (Yimdjio vd., 2004), anti-tüberkuloz (Xu vd., 2006), anti-viral (Houghton vd., 1994), anti-inflamatuar (Kontogiorgis vd., 2005), anti-kanser (Rampa vd., 2005), Alzaymır tedavisi için kolinesteraz inhibitörü (Brühlmann vd., 2001), anti-oksidant (Kontogiorgis vd., 2005) ve analjezik (Ghate ve Kunasur, 2005) olma özelliklerine sahiptirler.

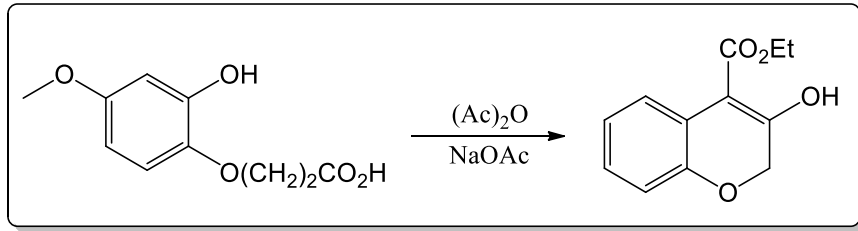
Önemli farmakolojik özelliklere sahip bu bileşiklerin sentezine yönelik yapılan çalışmalarda farklı katalizör ve çözücü koşullarında reaksiyonlar gerçekleştirilmiştir. Laboratuvar ortamında kromen bileşiklerinin sentezlenmesi ilk olarak 1930'lu yıllara dayanmaktadır. Bu yıllarda yapılan çalışmalarda kromen bileşiklerinin sentez metotları literatüre kazandırılmıştır (Pratap ve Ram, 2014).

Dieckmann reaksiyonu ile kromen sentezi; bu sentez yönteminde diesterlerin molekül içi kondenzasyon reaksiyonu ile kromen türevleri elde edilmiştir (Şekil 2.34). Çalışmada reaksiyonun sodyum varlığında benzen ya da toluen çözücülerini kullanılarak gerçekleştirildiği rapor edilmiştir (O'Donnell vd., 1936; Robertson ve Rusby, 1936).



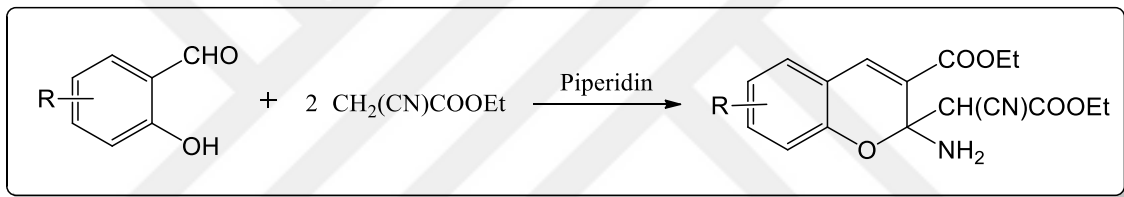
Şekil 2.34. Dieckmann reaksiyonu ile kromen bileşiklerinin sentezi şeması.

Perkin reaksiyonu ile kromen sentezi; bu yöntem ile süstitüe salisil aldehit türevleri asetik anhidrit ve sodyum asetat varlığında 3-konumunda karboksilik asit grubu barındıran kromen türevleri (Şekil 2.35) elde edilmiştir (McGookin vd., 1940).



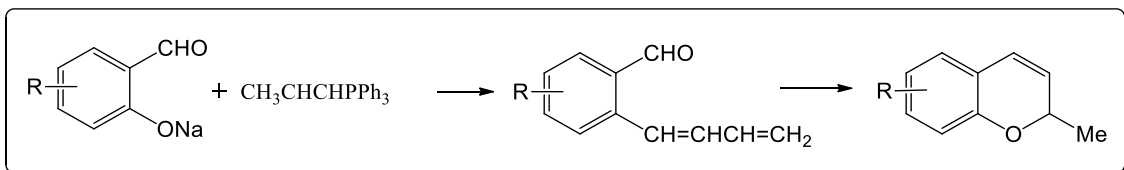
Şekil 2.35. Perkin reaksiyonu ile kromen bileşiklerinin sentez şeması.

Kondenzasyon reaksiyonu ile kromen sentezi; bu reaksiyonda salisil aldehit ile etil siyanoasetat etanol içerisinde piperidin varlığında etkileştirilmesi ile kromen bileşikleri elde edilmiştir. Bu çalışma da kondenzasyon ile kromen sentez tepkimelerinin (Şekil 2.36) baz katalizli gerçekleşebileceği rapor edilmiştir (Profft ve Stuehmer, 1967).



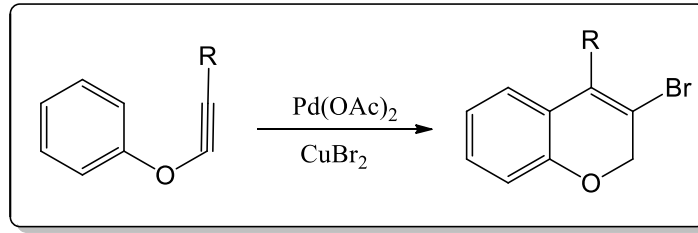
Şekil 2.36. Piperidin katalizörlüğünde kromen bileşiklerinin sentez şeması.

Witting reaksiyonu ile kromen sentezi; 1966 yılında Schweizer ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada kromen türevleri (Şekil 2.37), salisil aldehitin sodyum tuzu ile alliltrifenilfosfonyum bromürün reaksiyonundan elde edilmiştir (Schweizer vd., 1966; 1971).



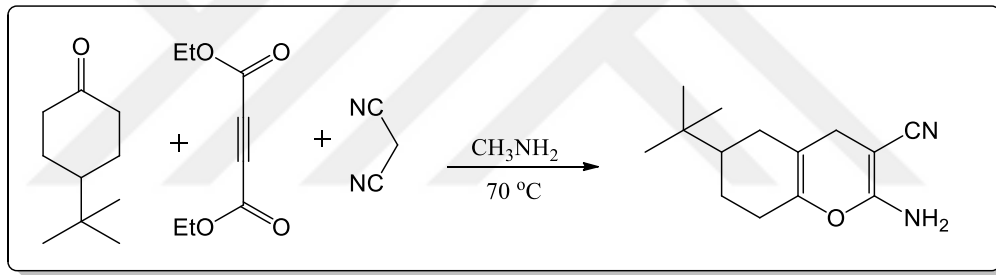
Şekil 2.37. Witting tepkimesi ile kromen bileşiklerinin sentez şeması.

Palladyum asetat katalizörü ile kromen sentezi; Paramasivan ve arkadaşları proparjil eter bileşiklerini katalitik miktarda $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ve CuBr_2 kullanarak yüksek verimlerle kromen türevlerini (Şekil 2.38) elde etmişlerdir (Gurunathan vd., 2009).



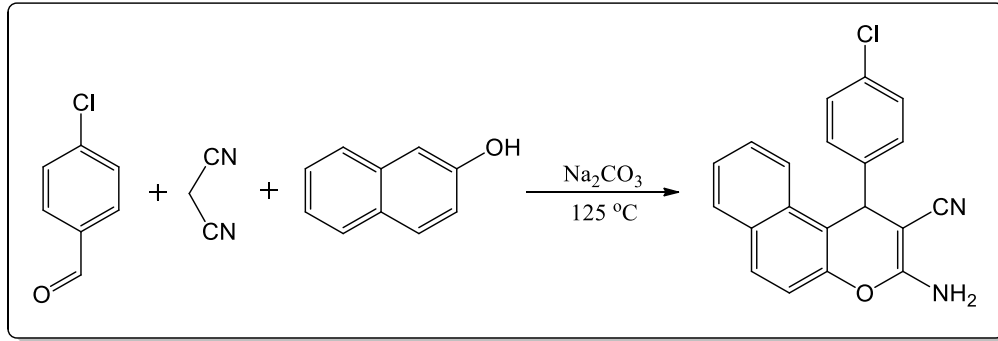
Şekil 2.38. Paladyum asetat katalizörlüğünde kromen bileşiklerinin sentez şeması.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda farklı katalizör ve çözücü ortamları kullanılarak etkili metotlarla yeni kromen türevlerinin sentez çalışmaları sürmektedir. Bu çalışmalardan biride süstitüe keton, malononitril ve dietil asetilen dikarboksilat bileşikleri metilamin varlığında gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon ortamının $70\text{ }^\circ\text{C}$ 'a ısıtılması ile hedef kromen bileşiklerinin (Şekil 2.39) elde edildiği rapor edilmiştir (Boominathan vd., 2011).



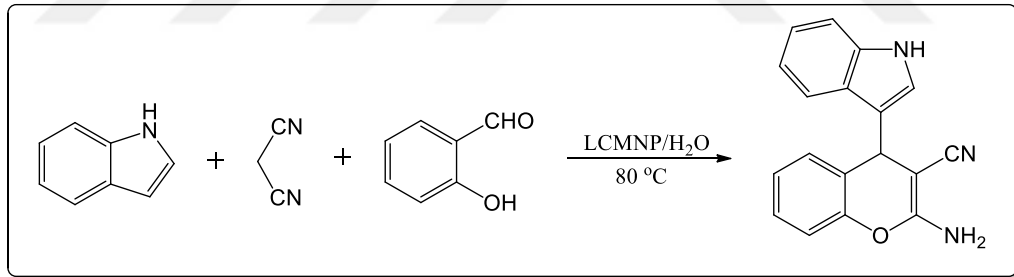
Şekil 2.39. Metilamin katalizörlüğünde kromen türevlerinin sentez şeması.

Benzo[f]kromen türevlerinin sentezlendiği bir çalışmada model reaksiyonda β -naftol, malononitril ve 4-klorobenzaldehit bileşikleri çözücüsüz ortamda etkileştirilmiştir. Çalışmada katalizör olarak % 10 mmol sodyum karbonat kullanılmış ve reaksiyon ortamının $125\text{ }^\circ\text{C}$ 'a çıkarılması ile yüksek verimlerle hedef kromen bileşikleri (Şekil 2.40) elde edildiği rapor edilmiştir (Naimi-Jamal vd., 2010).



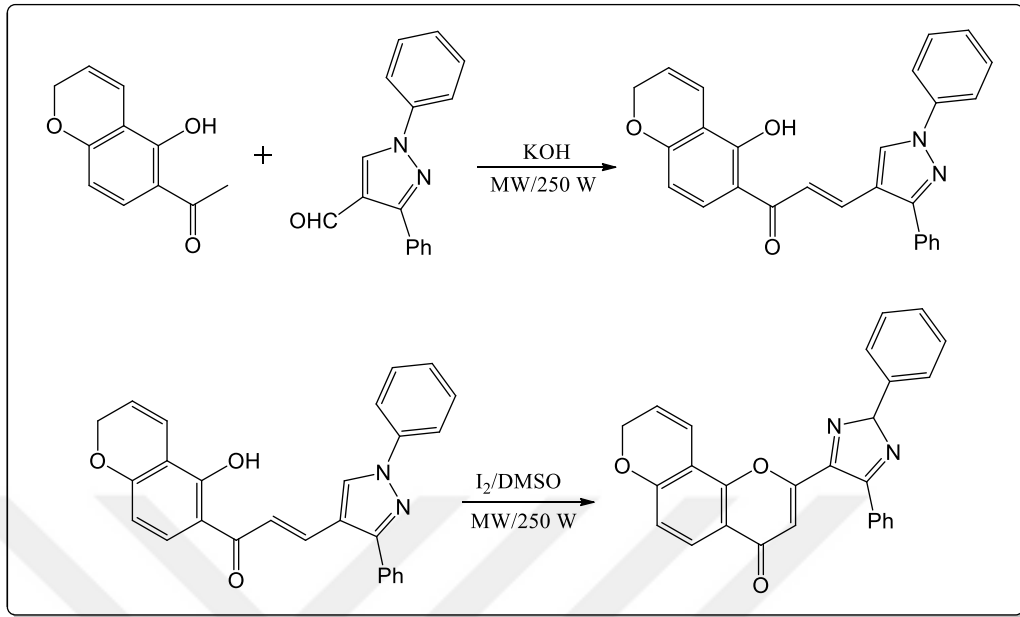
Şekil 2.40. Benzo[f]kromen türevlerinin sentez şeması.

2015 Yılında 2-amino-4*H*-kromen bileşiklerinin sentezine yönelik yapılan çalışmada heterojen katalizörler kullanılarak su içerisinde ve 80°C 'da kromen bileşikleri sentezlenmiştir. L-Sistein ile foksionelleştirilmiş manyetik nano patiküllerin (LCMNP) katalizör olarak kullanıldığı çalışmada yüksek verimlerle hedef bileşiklerin (Şekil 2.41) elde edilmesinin yanı sıra reaksiyon sonrasında katalizörler mıknatıs yardımıyla kolayca ayrılmış ve 7 tekrara kadar etkili şekilde kullanıldığı rapor edilmiştir (Khalafi-Nezhad vd., 2015).



Şekil 2.41. Nano katalizör kullanarak kromen türevlerinin sentez şeması.

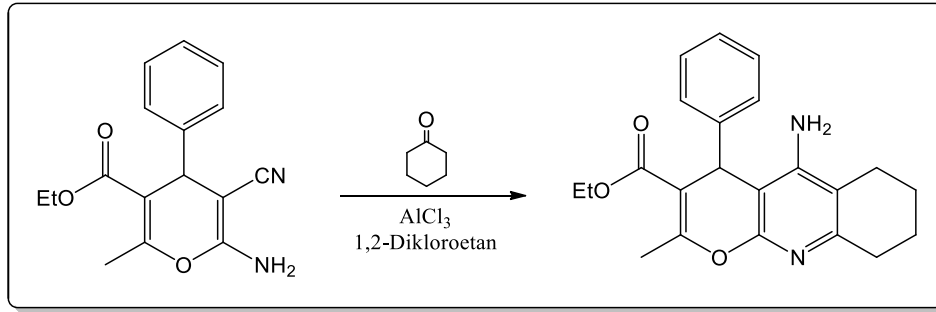
Son yıllarda popüler olan ve oldukça etkili sentez metodlarından birisi mikrodalga sentez metodudur. Bu metod kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda kromen bileşikleri (Şekil 2.42) sentezlenmiştir. Uygun başlangıç bileşikleri, potasyum hidroksit ve iyot katalizörlüğünde iki kademede gerçekleştirilmiştir. Çalışmada mikrodalga desteği ile yüksek verimlerle hedef kromen bileşikleri oluşturulmuştur (Ashok vd., 2016).



Şekil 2.42. Mikrodalga desteği ile türevlerinin sentez şeması.

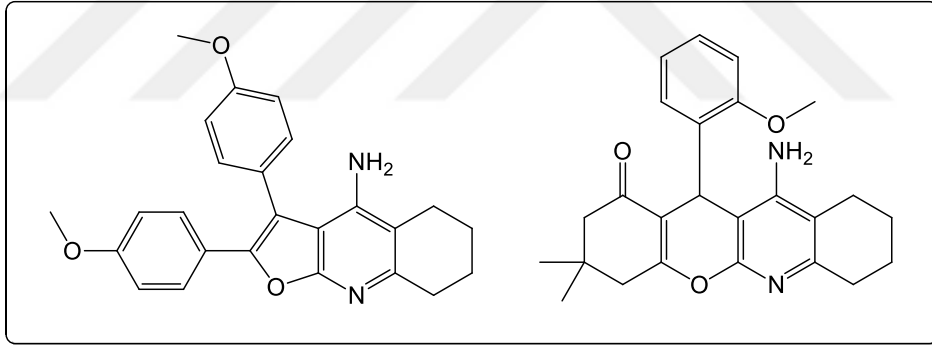
Tüm bu çalışmalara ilave olarak kromen türevlerinin sentezinde; iyonik sıvılar (Peng ve Song, 2007), heksadesiltrimetilamonyum bromür (Jin vd., 2005), karışık Mg/La metal oksitler (Babu vd., 2008), Cu(II)oksimetasilikat (Herazvi vd., 2009), setiltrimetilamonyum bromür (Jin vd., 2004), organik bazlar (Martin vd., 1988; Dyachenko vd., 2006), MgO (Seifi ve Sheibani, 2008; Gong vd., 2009), tetrabütillamonyum florür (Gao vd., 2008), silika nanopartikül (Banerjee vd., 2011) ve mikrodalga enerjisi altında 1,8-diazabisikloundek-7-en (DBU) (Raghuvanshi ve Singh, 2010) gibi katalizörlerinde kullanıldığı araştırmacılarca rapor edilmiştir.

Kinolin-takrin türevi bileşiklerde de bahsedildiği gibi takrin türevlerinin sentezi genellikle 2-aminobenzonitril ve bu bileşiğin türevlerinden sentezlenmiştir. Literatür araştırmasında, 2-amino-4*H*-kromen-3-karbonitril türevleri üzerinden kromen-takrin türevlerinin elde edildiği çalışmalar aşağıda tartışılmıştır. Bu çalışmaları birkaç örnek çalışma ile kısaca özetleyecek olursak ilk çalışma 1997 yılında gerçekleştirilmiş ve Friedlander reaksiyonu ile kromen-takrin türevleri elde edildiği rapor edilmiştir. Çalışmada 4*H*-kromen türevlerini 1,2-dikloroetan içerisinde sikloheksanon ile etkileştirilmiştir. Alüminyum klorür katalizörlüğünde reflüks edilerek gerçekleştirilen reaksiyonlarda kromen-takrin bileşikler (Şekil 2.43) elde edilmiştir. (Martinez-Grau ve Marco, 1997).



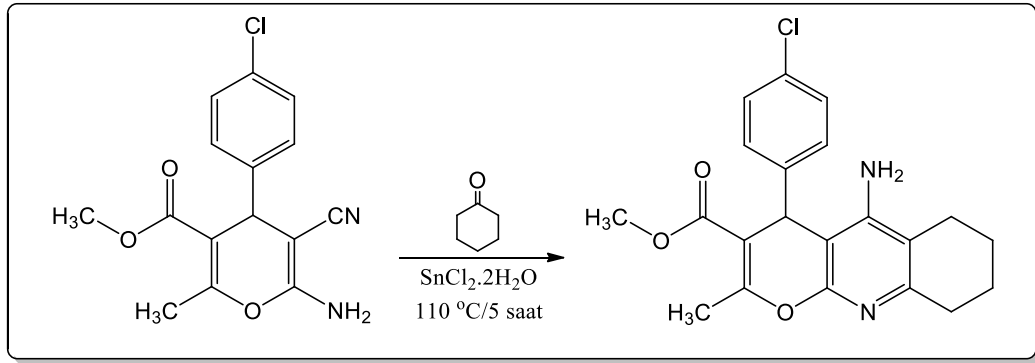
Şekil 2.43. Friedlander reaksiyonu ile kromen-takrin türevleri sentez şeması.

2002 Yılında de los Rios ve arkadaşları tarafından ayrıca 2006 yılında Contelles ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda da kromen-takrin türevleri yine alüminyum klorür katalizörlüğünde ve 1,2-dikloroetan içerisinde sentezlenmiştir. Çalışmanın biyokimyasal kısmında elde edilen kromen-takrin bileşiklerinin (Şekil 2.44) kolinesteaz izoenzimleri üzerine inhibisyon etkileri incelenmiştir (de los Rios vd., 2002; Marco-Contelles vd., 2006).



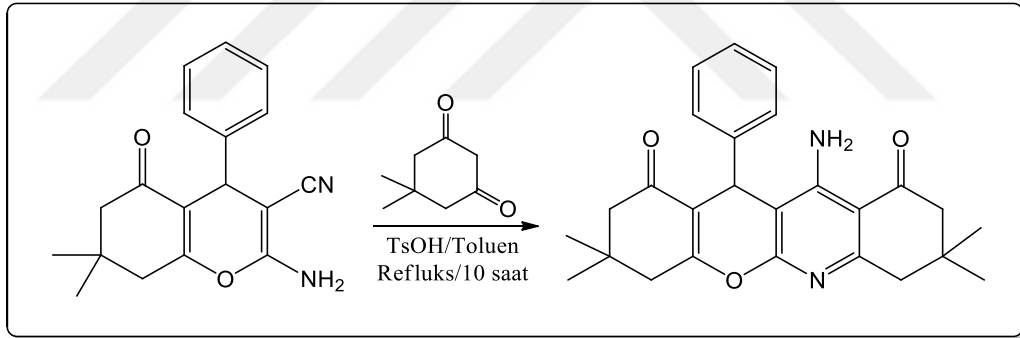
Şekil 2.44. Kolinesteaz inhibitörü kromen-takrin bileşiklerinin yapıları.

2009 Yılında Selvam ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada farklı katalizörler ve farklı çözücü ortamlarında kromen-takrin bileşikleri (Şekil 2.45) sentezlenmiştir. Çalışmada hedef bileşiklerin çözücüsüz ortamda, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ katalizörlüğünde ve 110°C 'da 5 saat sonunda en yüksek verimlerle elde edildiği rapor edilmiştir (Selvam vd., 2009).



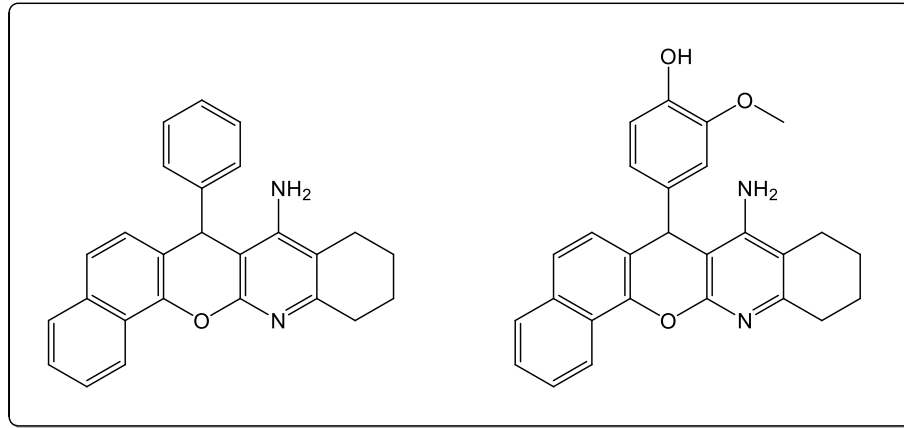
Şekil 2.45. Kalay klorür katalizörlüğünde kromen-takrin bileşiklerinin sentez şeması.

2010 yılında Han ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 4*H*-kromen bileşikleri 1,3-diketone bileşikleriyle etkileştirilmiş ve yeni kromen-takrin benzeri yapılar (Şekil 2.46) elde edilmiştir. Çalışmada reaksiyonlar toluen varlığında *p*-toluensülfonik asit katalizörlüğünde 10 saat geri sağıtucu altında kaynatarak gerçekleştirilmiştir (Han vd., 2010).



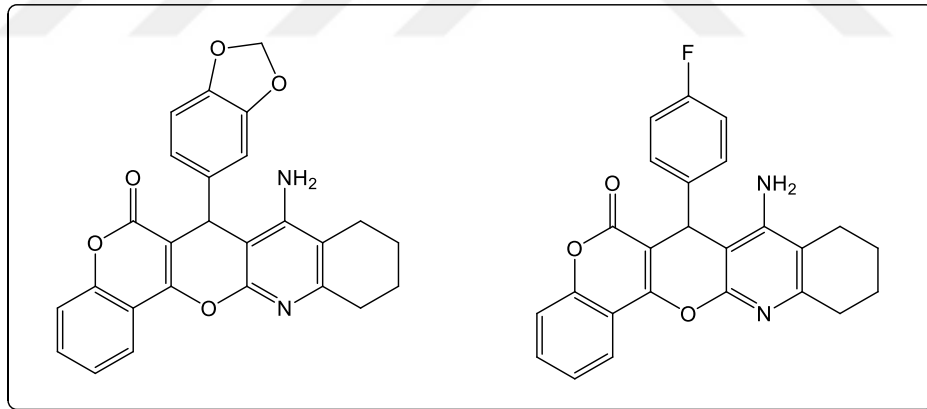
Şekil 2.46. *p*-Toluensülfonik asit katalizörlüğünde kromen-takrin bileşiklerinin sentez şeması.

2012 Yılında Maalej ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada benzo[*h*]kromen bileşiklerinden kromen-takrin türevleri elde edilmiştir. Çalışmada elde edilen kromen-takrin bileşiklerini (Şekil 2.47) kolinesteraz izonezimleri üzerine inhibisyon uygulama gerçekleştirilmiş ve takrinden daha iyi inhibisyon etkilerine sahip oldukları rapor edilmiştir (Maalej, vd., 2012).



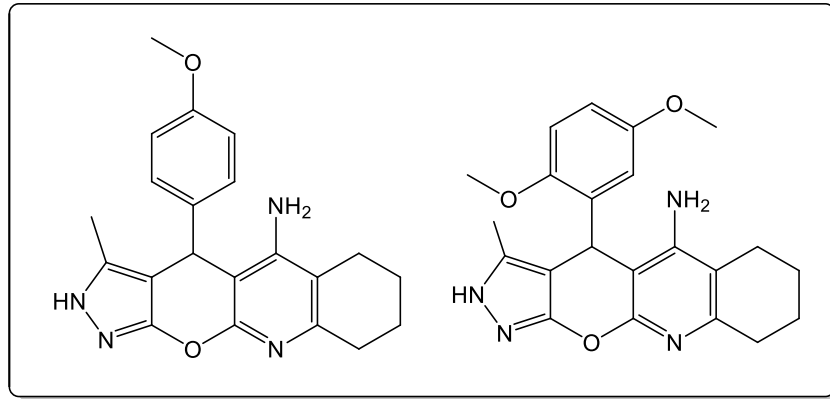
Şekil 2.47. Benzo[h]kromen-takrin bileşiklerinin yapıları.

2013 Yılında Khoobi ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada yeni kumarin-kromen-takrin türevleri (Şekil 2.48) elde etmişlerdir. Elde edilen bileşiklerin kolinesteraz izoenzimlerine karşı inhibisyon uygulamaları gerçekleştirilmiş ve takrinden daha iyi inhibisyon etkilerine sahip oldukları rapor edilmiştir (Khoobi vd., 2013).



Şekil 2.48. Kumarin-kromen-takrin bileşiklerinin yapıları.

Yine Khoobi ve arkadaşlarının 2015 yılında gerçekleştirdikleri bir başka çalışmada, yeni pirazol-kromen-takrin türevleri (Şekil 2.49) elde etmiştir. Çalışmada sentezlen bileşiklerin kolinesteraz izoenzimlerine karşı inhibisyon etkileri incelenmiş ve takrine eşdeğer inhibisyon etkilerine sahip oldukları rapor edilmiştir (Khoobi vd., 2015).



Şekil 2.49. Pirazol-kromen-takrin bileşiklerinin yapıları.

2.6. Kolinesteraz İnhibitörü Sülfanamidler

Sülfanamid bileşikleri çoğunlukla beyaz renkli ve kristalize toz halindedirler. Nötr formları suda çözünmez iken etanol ve asetonda kısmen çözünürler. Bu bileşiklerin sodyum tuzlarının sudaki çözünürlükleri fazladır. Sülfanamidler kimyasal olarak kararlı bileşiklerdir. Sülfanamidlerin asit baz özellikleri pH'a bağımlı çözünürlüğünü, antibakteriyel aktivitesini ve farmakokinetik özelliklerini etkilemektedir. Sülfanamidlerin asidik ortamda protonlanmış formları oldukça aktiftir. (Doğu, 1994).

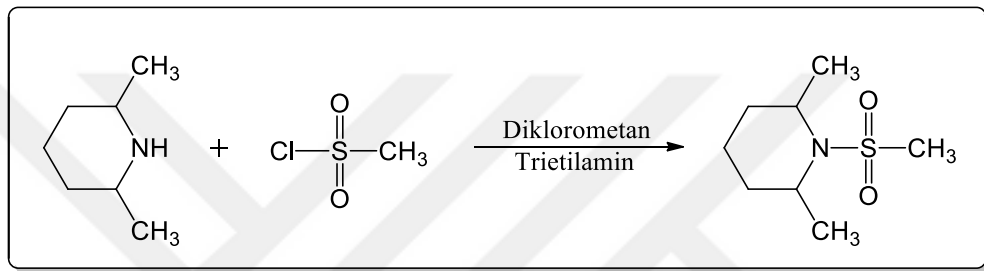
Sülfanmit bileşikleri 1900'lü yıllarda penisilinin keşfine değin bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmıştır. Sülfanamid bileşiğinin ilaç olarak kullanıma girmesinin başlangıcı Ernest Fourneau'nun kan zehirlenmesine karşı sülfanilamid bileşiğini keşfetmesine dayanmaktadır. Bu keşfin ardından çalışmalar sülfanilamid bileşiğinin ve türevlerinin oluşturulmasına yönelik olmuştur (Aday, 2015; Domagk vd., 1935).

Sülfanamidler, esas itibariyle para-aminobenzen-sülfanamid (diğer adıyla sülfanilamid) maddesinin türevleridir. Bu maddenin sülfanamid ($-SO_2NH_2$) grubundaki azot atomunda hidrojen atomlarından birinin yerine uygun gruplar bağlanarak çeşitli sülfanamid türevleri sentezlenmiştir (Kayaalp, 2002). Bu güne kadar devam eden çalışmalarla 5000'den fazla sülfanamid türevi sentezlenmiş ve etki mekanizmaları incelemiştir. Ayrıca etkili olabilmesi için 4 konumunda bir amino grubunun bulunması gerektiği saptanmıştır (Aday, 2015; Başar E., 2015).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda sülfanamid bileşiklerinin bahsedilen özelliklerinin yanı sıra; anti-viral (Revankar vd., 1990), anti-glokom (Kaya vd., 2012; Ulus vd., 2013; Yeşildağ vd., 2014; Esirden vd., 2015; Başar vd., 2016), anti-kanser (Monti vd., 2013), anti-obezite (Scozzafava

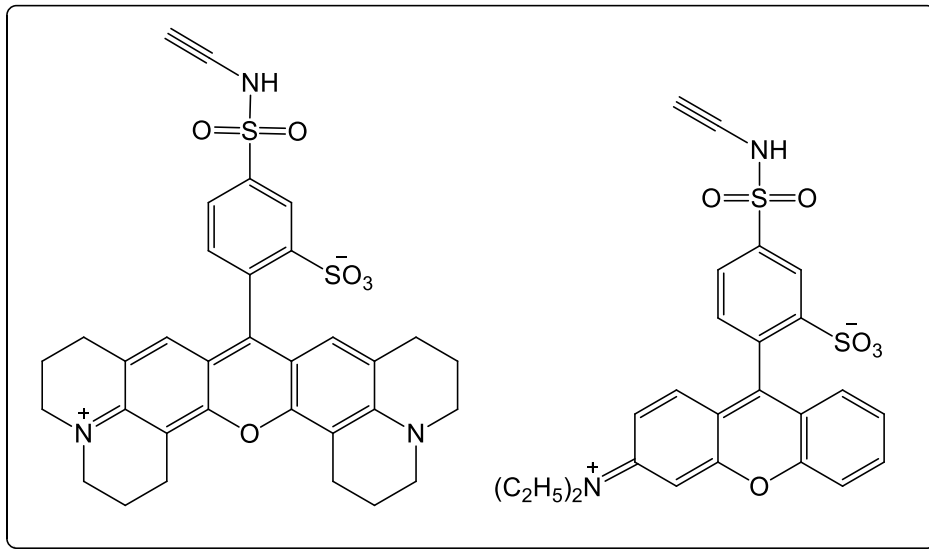
vd., 2013) ve kolinesteraz inhibitörü olarak anti-Alzaymır (Göçer vd, 2015) özelliklerine de sahip oldukları araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir.

Özellikle son yıllarda keşfedilen bazı sülfanamid bileşiklerinin kolinesteraz inhibitörü olma özellikleri, Alzaymır tedavisi için yoğunlaşan araştırma gruplarını bazılarını bu alana yönlendirmiştir. Girisha ve arkadaşlarının 2009 yılında yapılan çalışmada asetilkolinesteraz inhibitörü olarak yeni sülfanamid bileşikleri (Şekil 2.50) sentezlenmişler ve inhibisyon etkilerini incelemişlerdir (Girisha vd., 2009).



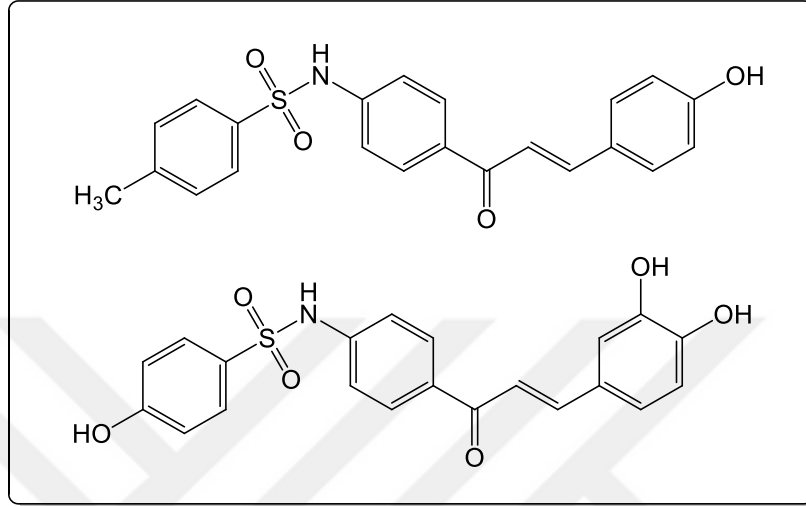
Şekil 2.50. Asetilkolinesteraz inhibitörü yeni sülfanamid bileşiğinin sentez şeması.

2010 Yılında Guo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ksanten-dikinozalin sülfanamid ve ksanten sülfanamid tuzlarını sentezlemiş (Şekil 2.51) ve asetilkolinesteraz inhibisyon etkilerini rapor etmişlerdir (Guo vd., 2010).



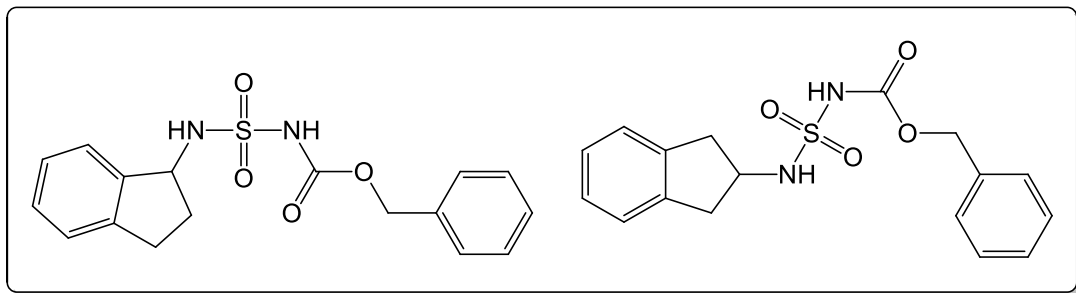
Şekil 2.51. Ksanten-dikinozalin sülfanamid ve ksanten sülfanamid tuzlarının yapıları.

2013 Kang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sülfanamid-kalkon bileşikleri (Şekil 2.52) sentezlenmiş ve kolinesteraz enzimleri üzerine inhibisyon etkileri rapor edilmiştir (Kang vd., 2013).



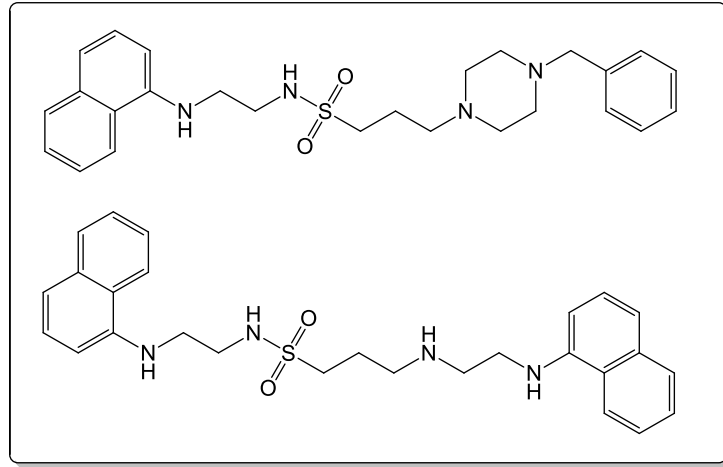
Şekil 2.52. Sülfanamid-kalkon bileşiklerinin yapıları.

Göçer ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada sülfamoilkarbamat bileşikleri (Şekil 2.53) sentezlenmiş ve kolinesteraz enzimleri üzerine inhibisyon etkileri incelenmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşiklerin, kontrol bileşiği kullanılan rivastigminde daha iyi inhibisyon etkilerinin gözlemlendiği rapor edilmiştir (Göçer vd., 2015).



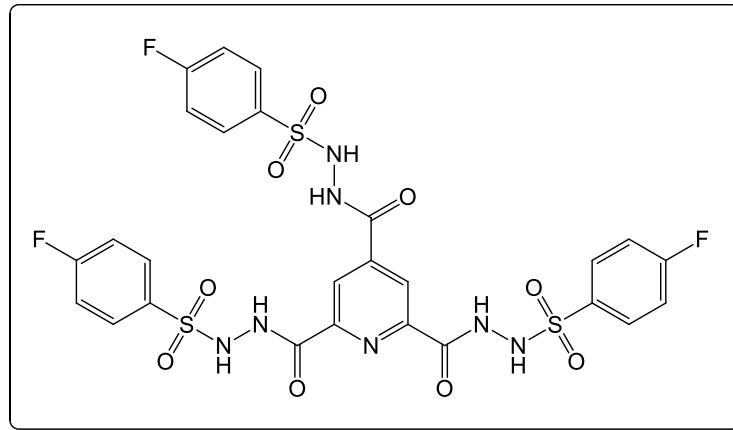
Şekil 2.53. Sülfamoilkarbamat bileşiklerinin yapıları.

2015 yılında Bag ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yeni naftil-sülfanamid bileşikleri (Şekil 2.54) sentezlenmiş ve kolinesteraz enzimleri üzerine inhibisyon etkileri incelenmiştir. Çalışmada elde edilen bileşiklerin galantamin bileşiğinden daha iyi inhibisyon etkileri gözlemlendiği rapor edilmiştir (Bag vd., 2015).



Şekil 2.54. Naftil-sülfanamid bileşiklerinin yapıları.

Yine 2015 yılında yapılan bir başka çalışmada Riaz ve arkadaşları piridin-sülfanamid bileşikleri (Şekil 2.55) sentezlemiş ve kolinesteraz enzimleri üzerine inhibisyon etkilerini incelemişlerdir. Çalışmada sentezlenen sülfanamid bileşikleri Alzaymır tedavisinde kullanılan fisostigmin ilacından daha iyi inhibisyon etkilerine sahip oldukları rapor edilmiştir (Riaz vd., 2015).



Şekil 2.55. Piridin-sülfanamid bileşiğinin yapısı.

Literatür özetinde de görüldüğü gibi yapılan çalışmalarla takrin ve sülfanamid yapıları potansiyel kolinesteraz enzim inhibitörleridir. Özellikle son 15 yılda yapılan çalışmalarda bu molekül gruplarını üzerinde barındıran bileşiklerin birçoğunun Alzaymır tedavisinde kullanılan ilaçlardan daha güçlü kolinesteraz inhibisyon etkilerine sahip oldukları rapor edilmiştir.

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Merck, Sigma-Aldrich ve Fluka firmalarından yüksek saflıkta temin edilmiştir. Elektrik balığından elde edilmiş olan AChE (AChE, Type-VI-S, EC 3.1.1.7, 425,84 U/mg, Sigma) ve at serumundan elde edilmiş olan BuChE (BuChE, EC 3.1.1.8, 11,4 U/mg, Sigma) enzimleri Sigma (Steinheim, Germany) firmasından satın alındı.

3.1.2. Kullanılan cihazlar

Mikrodalga Sentez sistemi; CEM Discover and Explorer SP (Dumlupınar Üniversitesi, Fen- Edebiyat Fakültesi, Biyokimya Bölümü).

Erime noktası tayin cihazı; Bibby Scientific Stuart Digital, Advanced, SMP30 (Dumlupınar Üniversitesi, Fen- Edebiyat Fakültesi, Biyokimya Bölümü).

Infrared Spektrometresi: Bruker-Alpha FT-IR spektrometresi (Dumlupınar Üniversitesi İleri Teknolojiler Merkezi).

¹H-NMR Spektrometresi: ¹H-NMR Bruker-Spectrospin Avance DPX 300 MHz Ultra Shield Spektrometre (Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi Laboratuvarı), Bruker Biospin Avance III 400 MHz NMR Spektrometre (Giresun Üniversitesi Merkezi Laboratuvarı) ve 500 MHz UltraShield NMR Spektrometre (Anadolu Üniversitesi Bitki İlaç ve Bilimsel Araştırma Merkezi).

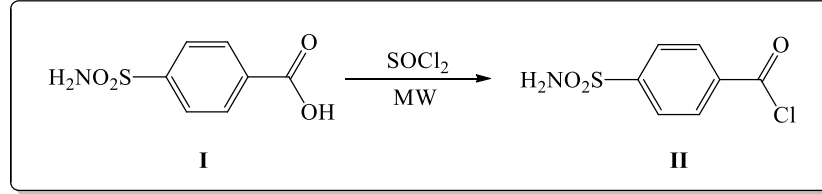
¹³C-NMR Spektrometresi: ¹H-NMR Bruker-Spectrospin Avance DPX 75 MHz Ultra Shield Spektrometre (Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi Laboratuvarı), Bruker Biospin Avance III 100 MHz NMR Spektrometre (Giresun Üniversitesi Merkezi Laboratuvarı) ve 125 MHz UltraShield NMR Spektrometre (Anadolu Üniversitesi Bitki İlaç ve Bilimsel Araştırma Merkezi).

Kütle Spektrometresi: Agilent Technologies 6530 Accurate-Mass Q-TOF LC/HRMS (Dumlupınar Üniversitesi İleri Teknolojiler Merkezi).

Elisa Cihazı: BioTek Power Wave XS (Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Meslek Bilimleri Bölümü).

3.2. Yöntem

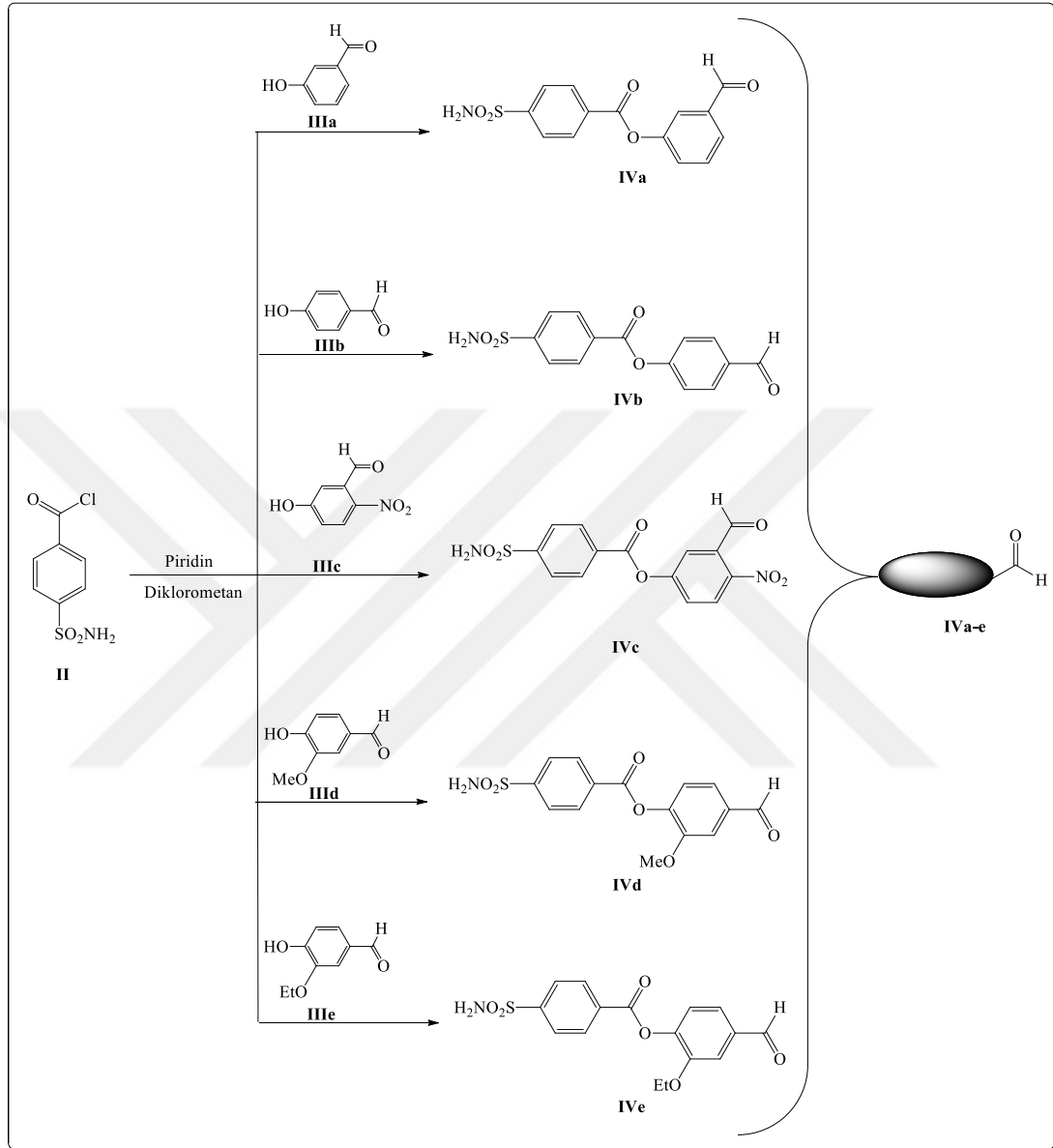
3.2.1. 4-Sülfamoilbenzoil klorür (II) sentezi



Şekil 3.1. 4-Sülfamoil benzoil klorür bileşiğinin sentez şeması.

35 mL'lik bir vial içerisinde 4-sülfamoilbenzoik asit (2,010 g, 10 mmol) (**I**) ve 10 mL tiyonil klorür konularak karışım 1 dakika boyunca karıştırıldı. Daha sonra bu karışım, mikrodalga sentez sisteminde 30 dakika 100 °C'da 300 W mikrodalga ışımasına maruz bırakıldı. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından çözeltinin şeffaf hale geldiği gözlemlendi. Sonra bu çözelti 50 mL'lik bir balona alındı ve fazla tiyonil klorür döner buharlaştırıcı yardımı ile uzaklaştırıldı. Ham ürün diklorometan ile kristallendirilip saflaştırıldı ve 4-sülfamoilbenzoil klorür bileşiği elde edildi (Şekil 3.1). Beyaz renkli ürünün verimi % 90 ve e.n: 136-137 °C olarak bulundu (Lit. e.n. 139 °C).

3.2.2. Sülfamoil aldehit bileşiklerinin (IVa-e) sentezi



Şekil 3.2. Sentezi gerçekleştirilen sülfamoil aldehit bileşiklerinin sentez şeması.

3-Formilfenil 4-sülfamoilbenzoat (IVa)

50 mL'lik bir balon içerisinde 3-hidroksibenzaldehit (**IIIa**) (0,610 g, 5 mmol) 3 mL piridin içerisinde çözüldü. Bu çözelti üzerine 5 mL diklorometan içerisinde çözülmüş 4-sülfamoilbenzoil klorür (**II**) (1,095 g, 5 mmol) damla damla ilave edildi ve reaksiyon 3 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile gözlemlendi. Reaksiyonun tamamlanması ile reaksiyon ortamının pH'sı 1M HCl çözeltisi ile 5'e getirildi.

Çöken katı ürün 500 mL su ile yıkandı, etanol içerisinde kristallendirildi ve aldehit-sülfanamid bileşiği elde edildi (Şekil 3.2). Beyaz renkli ürünün verimi % 90 ve e.n: 178-179 °C olarak tespit edildi (Akamanchi vd., 1999).

4-Formilfenil 4-sülfamoilbenzoat (IVb)

4-Hidroksibenzaldehit (**IIIb**) (0,610 g, 5 mmol) ve 4-sülfamoilbenzoil klorür (**II**) (1,095 g, 5 mmol) başlangıç bileşikleri kullanılarak bölüm 2.2.2.' deki yöntemle göre sentezlendi. Sentezlenen ürün etanol içerisinde kristallendirildi. Beyaz renkli ürünün verimi % 90 ve e.n: 145-146 °C olarak tespit edildi.

3-Formil-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat (IVc)

5-Hidroksi-2-nitrobenzaldehit (**IIIc**) (0,835 g, 5 mmol) ve 4-sülfamoilbenzoil klorür (**II**) (1,095 g, 5 mmol) başlangıç bileşikleri kullanılarak bölüm 2.2.2.' deki yöntemle göre sentezlendi. Sentezlenen ürün etanol içerisinde kristallendirildi. Beyaz renkli ürünün verimi % 85 ve e.n: 140-141 °C olarak tespit edildi.

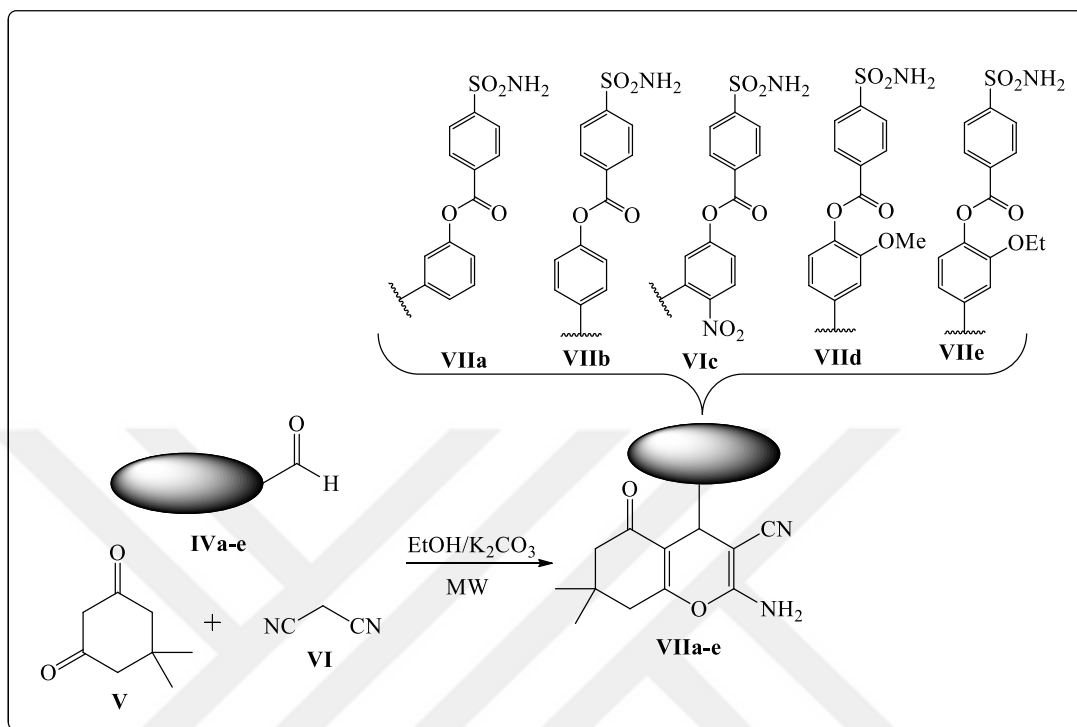
4-Formil-2-metoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (IVç)

4-Hidroksi-3-metoksibenzaldehit (**IIId**) (0,760 g, 5 mmol) ve 4-sülfamoilbenzoil klorür (**II**) (1,095 g, 5 mmol) başlangıç bileşikleri kullanılarak bölüm 2.2.2.' deki yöntemle göre sentezlendi. Sentezlenen ürün etanol içerisinde kristallendirildi. Beyaz renkli ürünün verimi % 91 ve e.n: 160-161 °C olarak tespit edildi.

2-Etoksi-4-formilfenil 4-sülfamoilbenzoat (IVd)

3-Etoksi-4-hidroksibenzaldehit (**IIIe**) (0,830 g, 5 mmol) ve 4-sülfamoilbenzoil klorür (**II**) (1,095 g, 5 mmol) başlangıç bileşikleri kullanılarak bölüm 2.2.2.' deki yöntemle göre sentezlendi. Sentezlenen ürün etanol içerisinde kristallendirildi. Beyaz renkli ürünün verimi % 93 ve e.n: 182-183 °C olarak tespit edildi.

3.2.3. Kromen türevlerinin sentezi (VIIa-d)



Şekil 3.3. Sentezi gerçekleştirilen kromen türevi bileşiklerin sentez şeması.

3-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIa)

35 mL'lik bir vial içerisine potasyum karbonat (0,414 g, 3 mmol), 3-formilfenil 4-sülfamoilbenzoat (0,915 g, 3 mmol) (**IVa**), 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (**V**) (0,420 g, 3 mmol), malononitril (**VI**) (0,198 g, 3 mmol) ve 10 mL susuz etanol konuldu. Karışım, mikrodalga sentez sisteminde 6 dakika 100 °C'da 100 W mikrodalga ışımasına maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi ince tabaka kromatografisi ile gözlemlendi. Reaksiyon ortamında çöken katı ürün süzülerek ayrıldı. Ham ürün, metanol içerisinde kristallendirilip saflaştırıldı ve kromen-sülfanamit bileşiği elde edildi (Şekil 3.3). Beyaz renkli ürünün verimi % 87 ve e.n: 258-259 °C olarak bulundu (Ameen vd., 2014).

4-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIb)

4-Formilfenil 4-sülfamoilbenzoat (0,915 g, 3 mmol) (**IVb**), 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (**V**) (0,420 g, 3 mmol) ve malononitril (**VI**) (0,198 g, 3 mmol) başlangıç bileşikler

kullanılarak bölüm 2.2.3.'teki yöntemle göre sentezlendi. Sentezlenen ürün, metanol içerisinde kristallendirildi. Beyaz renkli ürünün verimi % 85 ve e.n: 254-255 °C olarak tespit edildi.

3-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIc)

3-Formil-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat (1,005 g, 3 mmol) (**IVc**), 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (**V**) (0,420 g, 3 mmol) ve malononitril (**VI**) (0,198 g, 3 mmol) başlangıç bileşikler kullanılarak bölüm 2.2.3.'teki yöntemle göre sentezlendi. Sentezlenen ürün, metanol içerisinde kristallendirildi. Beyaz renkli ürünün verimi % 89 ve e.n: 241-242 °C olarak tespit edildi.

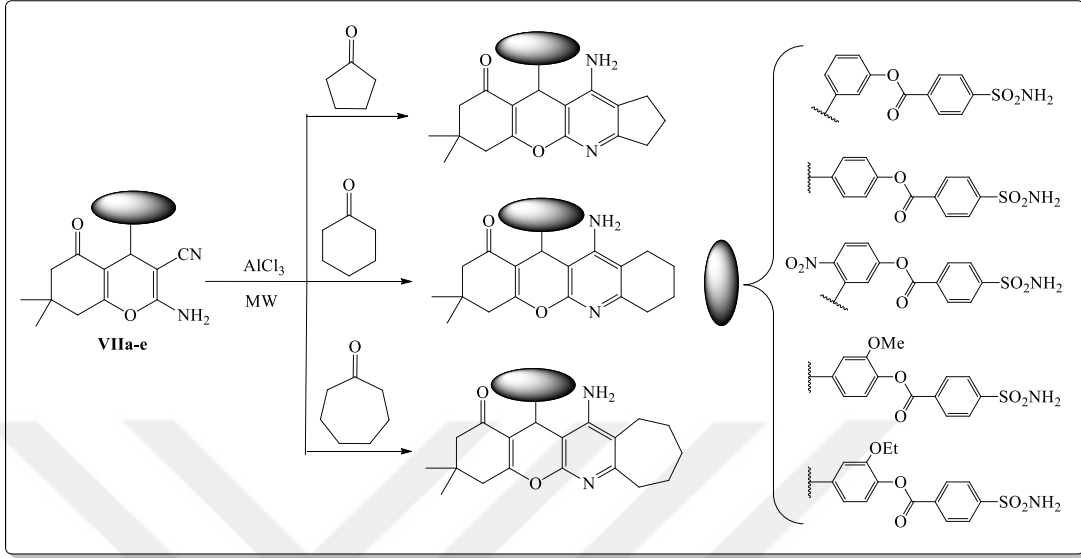
4-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)-2-metoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIç)

4-Formil-2-metoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (1,050 g, 3 mmol) (**IVç**), 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (**V**) (0,420 g, 3 mmol) ve malononitril (**VI**) (0,198 g, 3 mmol) başlangıç bileşikler kullanılarak bölüm 2.2.3.'teki yöntemle göre sentezlendi. Sentezlenen ürün, metanol içerisinde kristallendirildi. Beyaz renkli ürünün verimi % 89 ve e.n: 250-252 °C olarak tespit edildi.

4-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)-2-etoksifenil 4-sülfamoilbenzoati (VIId)

2-Etoksi-4-formilfenil 4-sülfamoilbenzoat (1.047 g, 3 mmol) (**IVd**), 5,5-dimetilsikloheksan-1,3-dion (**V**) (0,420 g, 3 mmol) ve malononitril (**VI**) (0,198 g, 3 mmol) başlangıç bileşikler kullanılarak bölüm 2.2.3.'teki yöntemle göre sentezlendi. Sentezlenen ürün, metanol içerisinde kristallendirildi. Beyaz renkli ürünün verimi % 89 ve e.n: 273-275 °C olarak tespit edildi.

3.2.4. Takrin türevlerinin sentezi (VIIIa-l)



Şekil 3.4. Sentezi gerçekleştirilen takrin türevi bileşiklerin sentez şeması.

3-(11-Amino-7,7-dimetil-9-okso-1,2,3,6,7,8,9,10-oktahidro-kromen [2,3-*b*]siklopenta[*e*]piridin-10-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIa)

35 mL'lik bir vial içerisine 3-(2-amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-kromen-4-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (**VIIa**) (0,493 g, 1 mmol) ve siklopentanon (0,126 g, 1,5 mmol) konuldu. Daha sonra vial içerisine 10 mL saf toluen ile süspanse edilmiş alüminyum klorür (0,200 g, 1,5 mmol) eklendi. Karışım, mikrodalga sentez sisteminde 10 dakika 130 °C'da 300 W mikrodalga ışımasına maruz bırakıldı. Reaksiyonun gidişatı ince tabaka kromatografisi ile gözlemlendi. Reaksiyon ortamında çöken katı ürün süzülerek ayrıldı. Ham ürün etanol içerisinde kristallendirildi ve kristalizasyon sonucunda elde edilen ürün karşımlı flaş kromatografi sistemi ile saflaştırıldı (silika jel 60, mes 70-230, yürütücü faz % 95 etil asetat/metanol) (Şekil 3.4). Sarı renkli ürünün verimi % 76 ve e.n: 295-296 °C olarak bulundu (Samadi vd., 2011).

4-(11-amino-7,7-dimetil-9-okso-1,2,3,6,7,8,9,10-oktahidro-kromen[2,3-*b*]siklopenta[*e*]piridin-10-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIb)

4-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-kromen-4-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (**VIIb**) (0,493 g, 1 mmol) ve siklopentanon (0,126 g, 1,5 mmol) başlangıç bileşikleri bölüm 2.2.4.'teki yöntemle göre sentezlendi. Ham ürün etanol içerisinde kristallendirildi ve kristalizasyon sonucunda elde edilen ürün flaş kromatografi sistemi ile

saflaştırıldı (silika jel 60, mes 70-230, yürütücü faz % 95 etil asetat/metanol). Sarı renkli ürünün verimi % 75 ve e.n: 277-278 °C olarak bulundu.

3-(11-Amino-7,7-dimetil-9-okso-1,2,3,6,7,8,9,10-oktahidro-kromen[2,3-*b*]siklopenta[*e*]piridin-10-il)-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIc)

3-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-kromen-4-il)-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIc) (0,538 g, 1 mmol) ve siklopentanon (0,126 g, 1,5 mmol) başlangıç bileşikler bölüm 2.2.4.'teki yöntemle göre sentezlendi. Ham ürün etanol içerisinde kristallendirildi ve kristalizasyon sonucunda elde edilen ürün flaş kromatografi sistemi ile saflaştırıldı (silika jel 60, mes 70-230, yürütücü faz % 95 etil asetat/metanol). Sarı renkli ürünün verimi % 73 ve e.n: 252-253 °C olarak bulundu.

4-(11-Amino-7,7-dimetil-9-okso-1,2,3,6,7,8,9,10-oktahidro-kromen [2,3-*b*]siklopenta[*e*]piridin-10-il)-2-metoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIç)

4-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-kromen-4-il)-2-metoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIç) (0,523 g, 1 mmol) ve siklopentanon (0,126 g, 1,5 mmol) başlangıç bileşikler bölüm 2.2.4.'teki yöntemle göre sentezlendi. Ham ürün etanol içerisinde kristallendirildi ve kristalizasyon sonucunda elde edilen ürün flaş kromatografi sistemi ile saflaştırıldı (silika jel 60, mes 70-230, yürütücü faz % 95 etil asetat/metanol). Sarı renkli ürünün verimi % 80 ve e.n: 303-304 °C olarak bulundu.

4-(11-Amino-7,7-dimetil-9-okso-1,2,3,6,7,8,9,10-oktahidro-kromen[2,3-*b*]siklopenta[*e*]piridin-10-il)-2-etoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIId)

4-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-kromen-4-il)-2-etoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIId) (0,537 g, 1 mmol) ve siklopentanon (0,126 g, 1,5 mmol) başlangıç bileşikler bölüm 2.2.4.'teki yöntemle göre sentezlendi. Ham ürün etanol içerisinde kristallendirildi ve kristalizasyon sonucunda elde edilen ürün flaş kromatografi sistemi ile saflaştırıldı (silika jel 60, mes 70-230, yürütücü faz % 95 etil asetat/metanol). Sarı renkli ürünün verimi % 72 ve e.n: 300-301 °C olarak bulundu.

3-(11-Amino-3,3-dimetil-1-okso-2,3,4,7,8,9,10,12-oktahidro-1*H*-kromen[2,3-*b*]kinolin-12-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIe)

3-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-kromen-4-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIa) (0,493 g, 1 mmol) ve sikloheksanon (0,147 g, 1,5 mmol) başlangıç bileşikler bölüm 2.2.4.'teki yöntemle göre sentezlendi. Ham ürün etanol içerisinde

kristallendirildi ve kristalizasyon sonucunda elde edilen ürün flaş kromatografi sistemi ile saflaştırıldı (silika jel 60, mes 70-230, yürütücü faz % 95 etil asetat/metanol). Sarı renkli ürünün verimi % 78 ve e.n: 230-232 °C olarak bulundu.

4-(11-Amino-3,3-dimetil-1-okso-2,3,4,7,8,9,10,12-oktahidro-1H-kromeno[2,3-b]kinolin-12-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIII f)

4-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIa) (0,493 g, 1 mmol) ve sikloheksanon (0,147 g, 1,5 mmol) başlangıç bileşikler 2.2.4.'teki yönteme göre sentezlendi. Ham ürün etanol içerisinde kristallendirildi ve kristalizasyon sonucunda elde edilen ürün flaş kromatografi sistemi ile saflaştırıldı (silika jel 60, mes 70-230, yürütücü faz % 95 etil asetat/metanol). Sarı renkli ürünün verimi % 80 ve e.n: 292-291 °C olarak bulundu.

3-(11-Amino-3,3-dimetil-1-okso-2,3,4,7,8,9,10,12-oktahidro-1H-kromeno[2,3-b]kinolin-12-il)-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat (VIII g)

3-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIc) (0,538 g, 1 mmol) ve sikloheksanon (0,147 g, 1,5 mmol) başlangıç bileşikler bölüm 2.2.4.'teki yönteme göre sentezlendi. Ham ürün etanol içerisinde kristallendirildi ve kristalizasyon sonucunda elde edilen ürün flaş kromatografi sistemi ile saflaştırıldı (silika jel 60, mes 70-230, yürütücü faz % 95 etil asetat/metanol). Sarı renkli ürünün verimi % 75 ve e.n: 266-268 °C olarak bulundu.

4-(11-Amino-3,3-dimetil-1-okso-2,3,4,7,8,9,10,12-oktahidro-1H-kromeno[2,3-b]kinolin-12-il)-2-metoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIII ğ)

4-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)-2-metoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIç) (0,538 g, 1 mmol) ve sikloheksanon (0,147 g, 1,5 mmol) başlangıç bileşikler bölüm 2.2.4.'teki yönteme göre sentezlendi. Ham ürün etanol içerisinde kristallendirildi ve kristalizasyon sonucunda elde edilen ürün flaş kromatografi sistemi ile saflaştırıldı (silika jel 60, mes 70-230, yürütücü faz % 95 etil asetat/metanol). Sarı renkli ürünün verimi % 83 ve e.n: 311-313 °C olarak bulundu.

4-(11-Amino-3,3-dimetil-1-okso-2,3,4,7,8,9,10,12-oktahidro-1H-kromen[2,3-b]kinolin-12-i)-2-etoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIII h)

4-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)-2-etoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VII d) (0,523 g, 1 mmol) ve sikloheksanon (0,147 g, 1,5 mmol)

başlangıç bileşikler bölüm 2.2.4.'teki yöntemle göre sentezlendi. Ham ürün etanol içerisinde kristallendirildi ve kristalizasyon sonucunda elde edilen ürün flaş kromatografi sistemi ile saflaştırıldı (silika jel 60, mes 70-230, yürütücü faz % 95 etil asetat/metanol). Sarı renkli ürünün verimi % 72 ve e.n: 310-311°C olarak bulundu.

3-(12-Amino-3,3-dimetil-1-okso-1,2,3,4,7,8,9,10,11,13-dekahidro-kromen[2,3-b]siklohepta [e] piridin-13-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIi)

3-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIa) (0,493 g, 1 mmol) ve sikloheptanon (0,168 g, 1,5 mmol) başlangıç bileşikler bölüm 2.2.4.'teki yöntemle göre sentezlendi. Ham ürün etanol içerisinde kristallendirildi ve kristalizasyon sonucunda elde edilen ürün flaş kromatografi sistemi ile saflaştırıldı (silika jel 60, mes 70-230, yürütücü faz % 95 etil asetat/metanol). Sarı renkli ürünün verimi % 77 ve e.n: 281-282 °C olarak bulundu.

4-(12-Amino-3,3-dimetil-1-okso-1,2,3,4,7,8,9,10,11,13-dekahidro-kromen[2,3-b]siklohepta [e] piridin-13-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIi)

4-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIa) (0,493 g, 1 mmol) ve sikloheptanon (0,168 g, 1,5 mmol) başlangıç bileşikler bölüm 2.2.4.'teki yöntemle göre sentezlendi. Ham ürün etanol içerisinde kristallendirildi ve kristalizasyon sonucunda elde edilen ürün flaş kromatografi sistemi ile saflaştırıldı (silika jel 60, mes 70-230, yürütücü faz % 95 etil asetat/metanol). Sarı renkli ürünün verimi % 77 ve e.n: 299-300 °C olarak bulundu.

3-(12-Amino-3,3-dimetil-1-okso-1,2,3,4,7,8,9,10,11,13-dekahidro-kromen[2,3-b]siklohepta [e] piridin-13-il)-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIj)

3-(2-Amino-3-siyao-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIc) (0,538 g, 1 mmol) ve sikloheptanon (0,168 g, 1,5 mmol) başlangıç bileşikler bölüm 2.2.4.'teki yöntemle göre sentezlendi. Ham ürün etanol içerisinde kristallendirildi ve kristalizasyon sonucunda elde edilen ürün flaş kromatografi sistemi ile saflaştırıldı (silika jel 60, mes 70-230, yürütücü faz % 95 etil asetat/metanol). Sarı renkli ürünün verimi % 72 ve e.n: 275-276 °C olarak bulundu.

4-(12-Amino-3,3-dimetil-1-okso-1,2,3,4,7,8,9,10,11,13-dekahidro-kromen [2,3-b]siklohepta [e] piridin-13-il)-2-metoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIk)

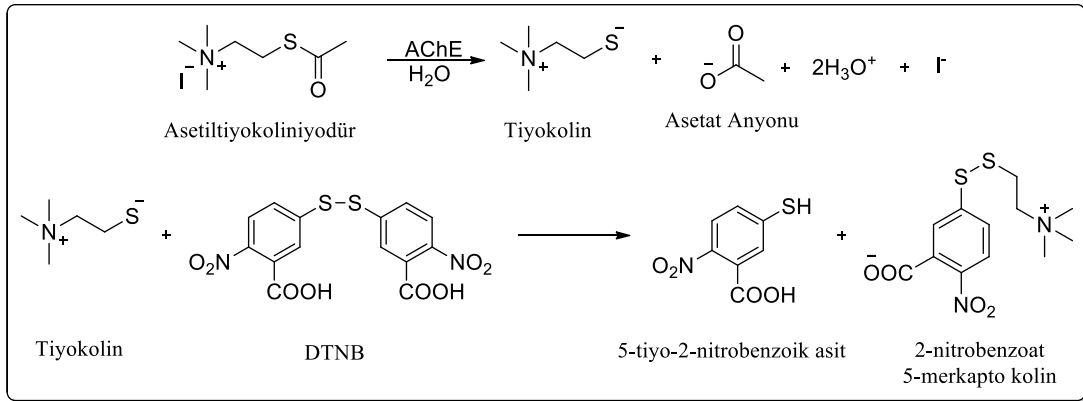
4-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)-2-methoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIç) (0,523 g, 1 mmol) ve sikloheptanon (0,168 g, 1,5 mmol) başlangıç bileşikler bölüm 2.2.4.'teki yönteme göre sentezlendi. Ham ürün etanol içerisinde kristallendirildi ve kristalizasyon sonucunda elde edilen ürün flaş kromatografi sistemi ile saflaştırıldı (silika jel 60, mes 70-230, yürütücü faz % 95 etil asetat/metanol). Sarı renkli ürünün verimi % 79 ve e.n: 320-321 °C olarak bulundu.

4-(12-Amino-3,3-dimetil-1-okso-1,2,3,4,7,8,9,10,11,13-dekahidro-kromen[2,3-b]siklohepta [e]piridin-13-il)-2-etoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIl)

4-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)-2-etoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIId) (0,537 g, 1 mmol) ve sikloheptanon (0,168 g, 1,5 mmol) başlangıç bileşikler bölüm 2.2.4.'teki yönteme göre sentezlendi. Ham ürün etanol içerisinde kristallendirildi ve kristalizasyon sonucunda elde edilen ürün flaş kromatografi sistemi ile saflaştırıldı (silika jel 60, mes 70-230, yürütücü faz % 95 etil asetat/metanol). Sarı renkli ürünün verimi % 70 ve e.n: 322-323 °C olarak bulundu.

3.2.5. Kolinesteraz enzimlerinin aktivite tayini

AChE ve BuChE inhibitörlerinin etkisi, Ellman tarafından geliştirilmiş olan spektrofotometrik metodun uygulanmasıyla ölçülmüştür (Şekil 3.5). AChE ve BuChE enzimleri ile substratları olarak asetiltiyokolin iyodür ve bütiriltiyokolin klorür kullanılmıştır. 5,5'-ditiyo-bis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) kolinesteraz aktivitesinin ölçülmesi için kullanılmıştır. Kontrol ve test bileşiklerini çözmek için etanol/propanol çözücü olarak kullanılmıştır. 150 µL 100 mM sodyum fosfat tamponu (pH 8) farklı derişimlerde 10 µL etanolde çözünmüş örnek çözeltisi ve 20 µL AChE (5.32×10^{-3} U) veya BuChE (6.85×10^{-3} U) çözeltileri karıştırılmış ve 25 °C de 15 dakika inkübe edilmiştir. Reaksiyon 10 µL asetiltiyokolin iyodür (0.7 mM) veya bütiriltiyokolin klorür (0.2 mM) eklenmesiyle başlatılmıştır. Bu substratların hidrolizi ile oluşan tiyokolin ve DTNB'nin reaksiyonu sonucu sarı renkli 5-tiyo-2-nitrobenzoat anyonunun oluşumu 412 nm dalga boyunda absorbansın ölçülmesi ile spektrofotometrik olarak incelendi. Reaksiyon Şekil 3.3'de verilmiştir. Referans bileşiği olarak galantamin kullanılmıştır. Sonuçların doğruluğunu onaylamak için testler üç kez tekrar edilmiştir (Ellman, 1961).



Şekil 3.5. Ellman reaksiyonu.

3.2.6. Sentezlenen bileşiklerin inhibisyon etkilerinin belirlenmesi

Sentezlenen bileşiklerin inhibisyon etkilerini belirlemek için önce Ellman metodu kullanıldı. Maddelerin absorbans değerleri dört derişim derişim ve üç paralel okuma yapılarak gerçekleştirildi. Bu absorbans değerlerinden denklem 3.1'e göre ortalama % inhibisyon değerleri hesaplandı.

$$\% \text{ İnhibisyon} = (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}}) / A_{\text{kontrol}} \times 100 \quad (3.1)$$

A_{kontrol} : Kontrol absorbans değeri

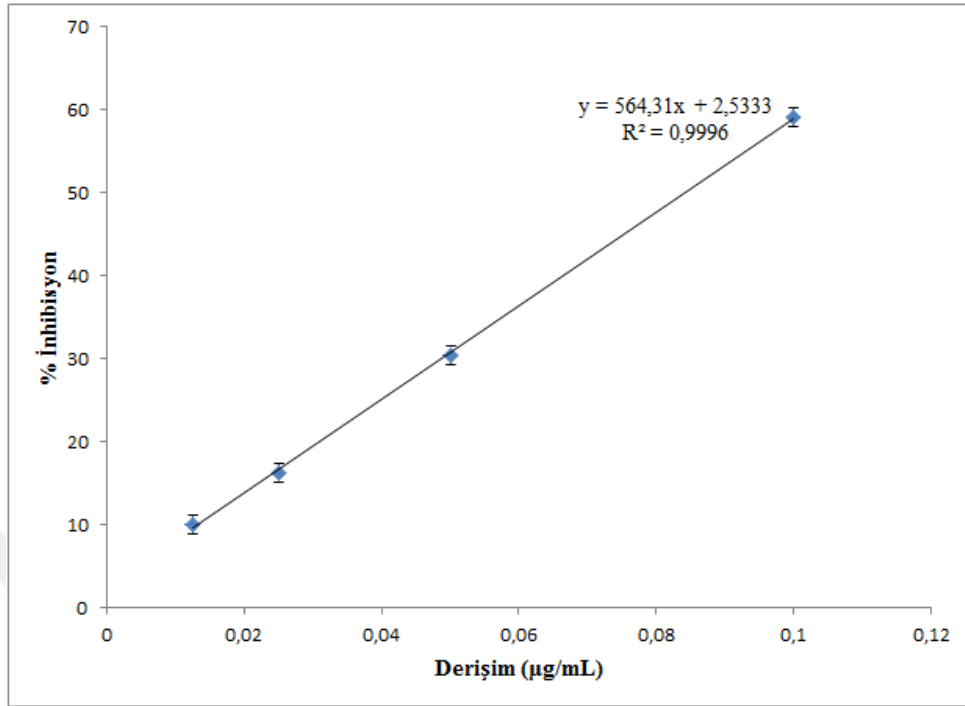
$A_{\text{örnek}}$: Örnek absorbans değeri

Örneğin VIIIİ bileşiğinin % inhibisyon değerleri şu şekildedir:

Çizelge 3.1. VIIIİ bileşiğinin % inhibisyon ve derişim değerleri

Derişim (µg/mL)	0,0125	0,025	0,05	0,1
% İnhibisyon	10,0903	16,2937	30,3889	59,1677

Bu değerlere göre % inhibisyon ile derişim grafiği çizilerek (Şekil 3.6) grafik denkleminde VIIIİ bileşiğinin IC_{50} değeri hesaplanmıştır.



Şekil 3.6. VIII molekölünün % İnhibisyon ile derişim grafiğı.

4. SONUÇLAR

4.1. Sentezlenen Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması

3-Formilfenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (IVa)

Bileşik IVa'nın FTIR spektrumu EK Şekil 1a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu EK Şekil 1b'de, ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 1c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 1ç'de verilmiştir.

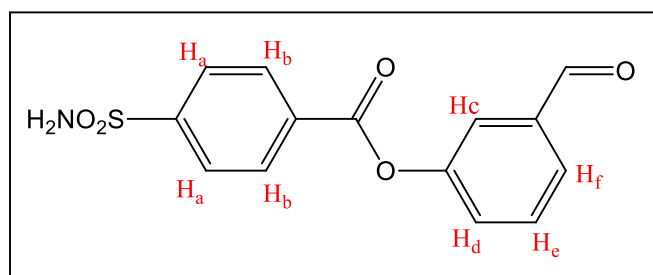
FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bandları 3332 cm^{-1} ve 3256 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimi 3086 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1731 cm^{-1} , aldehit grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1684 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1602 ve 1576 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 1a).

Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): Aromatik halkalara ait H_b protonları $7,60\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,5\text{ Hz}$), H_c , H_d , H_e ve H_f protonları $8,04$ - $8,09\text{ ppm}$ arasında çoklu 4H , H_a protonları $8,34\text{ ppm}$ 'de ikili ($J_{\text{Hab}} = 8,6\text{ Hz}$), sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonlar $7,64$ - $7,66\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H ve aldehit grubuna ait proton $10,10\text{ ppm}$ 'de tekli 1H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 1c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): $131,84$ (Ar-C), $134,65$ (Ar-C), $149,20$ (Ar-C), $155,45$ (Ar-C), $163,70$ (ester $\text{C}=\text{O}$), $192,58$ (aldehit $\text{C}=\text{O}$); negatif genlikte (δ): $123,26$ (Ar-CH), $123,31$ (Ar-CH), $126,67$ (Ar-CH), $129,94$ (Ar-CH), $131,17$ (Ar-CH), $131,65$ (Ar-CH), ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 1ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}-\text{H}]^-$ $304,0288\text{ m/z}$ değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$ ve molekül kütlesi $305,0358\text{ g/mol}$) (EK Şekil 1b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



4-Formilfenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (IVb)

Bileşik IVb'nın FTIR spektrumu EK Şekil 2a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 2b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 2c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 2ç'de verilmiştir.

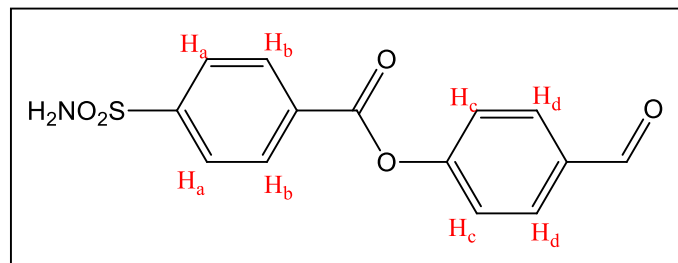
FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bandları 3369 cm^{-1} ve 3252 cm^{-1} yayvan olarak, aromatik C-H gerilme titreşimi 3092 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1735 cm^{-1} , aldehit grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1693 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1595 ve 1501 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 2a).

Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): Aromatik halkalara ait H_b protonları $7,60\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{H}ab} = 8,5\text{ Hz}$), H_c , ve H_d protonları $8,03$ - $8,07\text{ ppm}$ arasında çoklu 4H , H_a protonları $8,34\text{ ppm}$ 'de ikili ($J_{\text{H}ab} = 8,6\text{ Hz}$), sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonlar $7,64$ - $7,66\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H ve aldehit grubuna ait proton $10,10\text{ ppm}$ 'de tekli 1H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 2c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): $131,64$ (Ar-CH), $131,84$ (Ar-C), $134,65$ (Ar-C), $149,22$ (Ar-C), $155,45$ (Ar-C), $163,69$ (ester $\text{C}=\text{O}$), $192,54$ (aldehit $\text{C}=\text{O}$); negatif genlikte (δ): $123,30$ (Ar-CH), $126,67$ (Ar-CH), $131,17$ (Ar-CH), $131,64$ (Ar-CH), ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 2ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}-\text{H}]^-$ $304,0292\text{ m/z}$ değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$ ve molekül kütlesi $305,0358\text{ g/mol}$) (Ek Şekil 2b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



3-Formil-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat (IVc) bileşiğinin yapısının aydınlatılması (IVb)

Bileşik IVc'nin FTIR spektrumu EK Şekil 3a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 3b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 3c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 3ç'de verilmiştir.

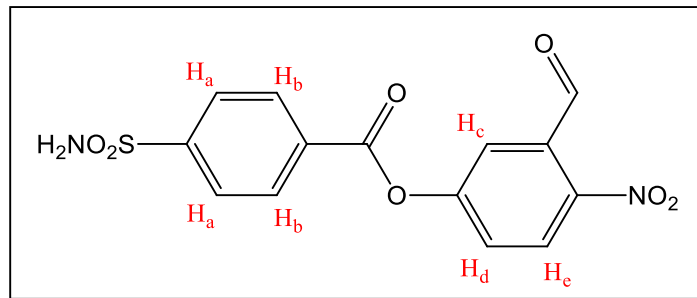
FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3364 cm^{-1} ve 3265 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimi 3047 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1741 cm^{-1} , aldehit grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1686 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1585 ve 1527 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 3a).

Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): Aromatik halkalara ait H_c ve H_d protonları $7,91$ - $7,93$ ppm arasında çoklu 2H , H_b protonları $8,06$ ppm'de ikili 2H ($J_{\text{H}ab} = 8,5\text{ Hz}$), H_a ve H_e protonları $8,33$ - $8,36$ ppm arasında çoklu 3H , sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonlar $7,65$ - $7,67$ ppm arasında yayvan 2H ve aldehit grubuna ait proton $10,25$ ppm'de tekli 1H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 3c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): $131,59$ (Ar-C), $133,22$ (Ar-C), $147,08$ (Ar-C), $149,34$ (Ar-C), $154,59$ (Ar-C), $163,45$ (ester $\text{C}=\text{O}$), $189,47$ (aldehit $\text{C}=\text{O}$); negatif genlikte (δ): $126,37$ (Ar-CH), $126,64$ (Ar-CH), $127,12$ (Ar-CH), $127,68$ (Ar-CH), $131,31$ (Ar-CH) ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 3ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}-\text{H}]^-$ $349,0170\text{ m/z}$ değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ ve molekül kütlesi $350,0209\text{ g/mol}$) (Ek Şekil 3b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



4-Formil-2-metoksifenil 4-sülfamoylbenzoat (IVç) bileşiğinin yapısının aydınlatılması (IVç)

Bileşik IVç'nin FTIR spektrumu Ek Şekil 4a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 4b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 4c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 4ç'de verilmiştir.

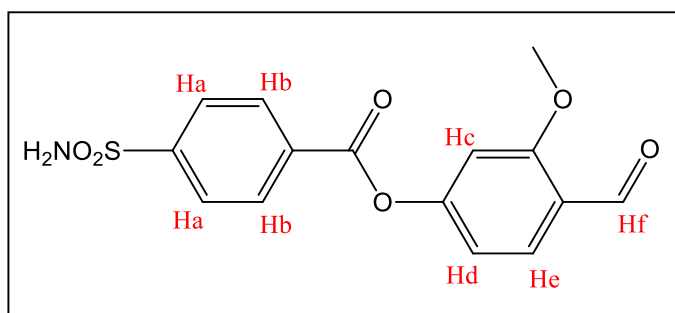
FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3359 cm^{-1} ve 3259 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimi 3096 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1743 cm^{-1} , aldehit grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1684 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1652 ve 1594 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 4a).

Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): Metoksi grubu protonları $3,75\text{ ppm}$ 'de birli 3H. Aromatik halkalara ait H_c protonu $7,57\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{Hcd}} = 8,5\text{ Hz}$), H_d ve H_e protonları $7,65\text{--}7,69\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H, H_b protonları $8,06\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,5\text{ Hz}$), H_a protonları $8,32\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,5\text{ Hz}$) ve sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonlar $7,65\text{--}7,69\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H ve aldehit grubuna ait proton $10,03\text{ ppm}$ 'de tekli 1H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 4c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): $131,40\text{ (C)}$, $135,91\text{ (C)}$, $144,51\text{ (C)}$, $149,33\text{ (C)}$, $151,97\text{ (C)}$, $163,15\text{ (ester C=O)}$, $192,54\text{ (aldehit C=O)}$; negatif genlikte (δ): $56,66\text{ (OCH}_3\text{)}$, $112,56\text{ (Ar-CH)}$, $124,10\text{ (Ar-CH)}$, $124,30\text{ (Ar-CH)}$, $126,80\text{ (Ar-CH)}$, $131,19\text{ (Ar-CH)}$ ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 4ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M-H}]^-$ $334,0387\text{ m/z}$ değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_6\text{S}$ ve molekül kütlesi $335,0464\text{ g/mol}$) (Ek Şekil 4b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



2-Etoksi-4-formilfenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (IVç)

Bileşik IVd'nin FTIR spektrumu Ek Şekil 5a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 5b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 5c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 5ç'de verilmiştir.

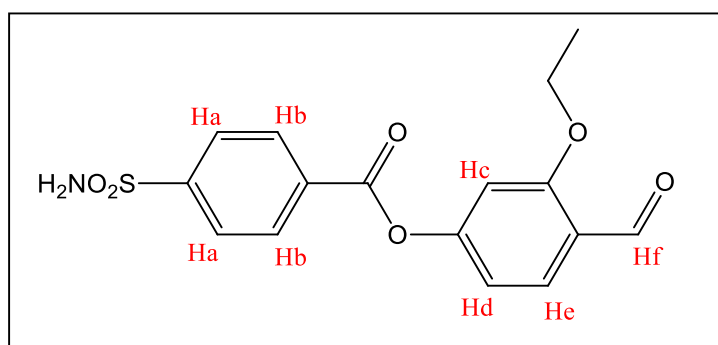
FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3341 cm^{-1} ve 3267 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimi 3071 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme titreşimi 2947 cm^{-1} ve 2937 cm^{-1} ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1741 cm^{-1} , aldehit grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1691 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1597 ve 1536 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 5a).

Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): Etoksi grubuna ait protonları $1,22\text{ ppm}$ 'de üçlü 3H ($J_{\text{CHaCHb}} = 6,9\text{ Hz}$) ve $4,16\text{ ppm}$ 'de dörtlü 2H ($J_{\text{CHaCHb}} = 6,9\text{ Hz}$). Aromatik halkalara ait H_c protonu $7,57\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{Hcd}} = 8,5\text{ Hz}$), H_d ve H_e protonları $7,63$ - $7,67\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H , H_b protonları $8,06\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,5\text{ Hz}$), H_a protonları $8,33\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,5\text{ Hz}$), sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonlar $7,63$ - $7,67\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H ve aldehit grubuna ait proton $10,01\text{ ppm}$ 'de tekli 1H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 5c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): $64,90$ (OCH_2CH_3), $131,55$ (C), $135,85$ (C), $144,86$ (C), $149,25$ (C), $151,16$ (C), $163,22$ (ester $\text{C}=\text{O}$), $192,55$ (aldehit $\text{C}=\text{O}$); negatif genlikte (δ): $14,81$ (OCH_2CH_3), $113,62$ (Ar-CH), $123,93$ (Ar-CH), $124,23$ (Ar-CH), $126,81$ (Ar-CH), $131,08$ (Ar-CH) ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 5ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}-\text{H}]^-$ $348,0502\text{ m/z}$ değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}$ ve molekül kütlesi $349,0620\text{ g/mol}$) (Ek Şekil 5b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



3-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIIa)

Bileşik VIIa'nın FTIR spektrumu Ek Şekil 6a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 6b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 6c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 6ç'de verilmiştir.

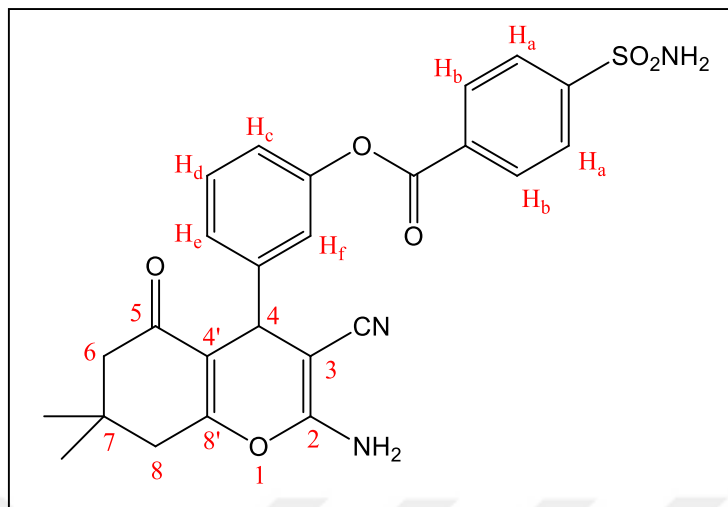
FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3330 cm^{-1} ve 3250 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimi 3092 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme titreşimi 2966 cm^{-1} , siyano grubuna ait gerilme titreşimi 2201 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1743 cm^{-1} , keton grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1648 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1648 ve 1634 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 6a).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): Kromen molekülünün 7 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları $0,98\text{ ppm}$ 'de tekli 3H ve $1,05\text{ ppm}$ 'de tekli 3H; 6 ve 8 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları $2,15\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,5\text{ Hz}$), $2,28\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1\text{ Hz}$) ve $2,54\text{ ppm}$ 'de tekli 2H; 4 konumunda bulunan metin (CH) protonu $4,25\text{ ppm}$ 'de birli 1H; 2 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları $7,24$ - $7,26\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_c ve H_f protonları $7,05$ - $7,13\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H, H_d ve H_e protonları $7,24$ - $7,26\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H, H_b protonları $8,04\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,4\text{ Hz}$), H_a protonları $8,30\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,4\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. Sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise $7,62$ - $7,64\text{ ppm}$ 'de yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 6c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): $32,30\text{ (C)}$, $50,48\text{ (CH}_2\text{)}$, $58,60\text{ (CH}_2\text{)}$, $113,10\text{ (CN)}$, $114,89\text{ (C)}$, $120,11\text{ (C)}$, $132,24\text{ (C)}$, $143,12\text{ (C)}$, $149,07\text{ (C)}$, $149,49\text{ (C)}$, $159,03\text{ (C)}$, $16,05\text{ (C)}$, $164,09\text{ (ester C=O)}$, $196,17\text{ (keton C=O)}$; negatif genlikte (δ): $27,29\text{ (CH}_3\text{)}$, $28,76\text{ (CH}_3\text{)}$, $35,59\text{ (CH)}$, $122,08\text{ (Ar-CH)}$, $123,30\text{ (Ar-CH)}$, $126,65\text{ (Ar-CH)}$, $128,78\text{ (Ar-CH)}$, $130,97\text{ (Ar-CH)}$, $131,64\text{ (Ar-CH)}$ ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 6ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M-H}]^-$ $492,1478\text{ m/z}$ değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ ve molekül kütlesi $493,1308\text{ g/mol}$) (Ek Şekil 6b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



4-(2-Amino-3-siyan-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIIb)

Bileşik VIIb'nın FTIR spektrumu Ek Şekil 7a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 7b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 7c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 7ç'de verilmiştir.

FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3334 cm^{-1} ve 3260 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimi 3050 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme titreşimi 2961 cm^{-1} , siyano grubuna ait gerilme titreşimi 2190 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1727 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1655 ve 1598 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 7a).

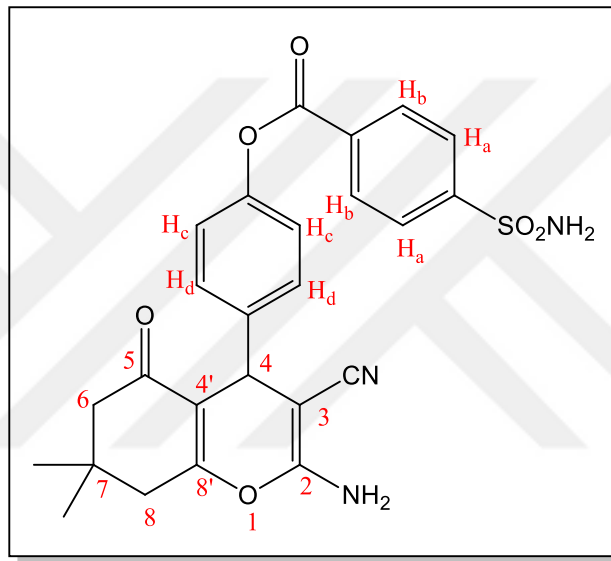
Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): Kromen molekülünün 7 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları $0,97\text{ ppm}$ 'de tekli 3H ve $1,05\text{ ppm}$ 'de tekli 3H; 6 ve 8 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları $2,14\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,5\text{ Hz}$), $2,28\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1\text{ Hz}$) ve $2,54\text{ ppm}$ 'de tekli 2H; 4 konumunda bulunan metin (CH) protonu $4,25\text{ ppm}$ 'de birli 1H; 2 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları $7,24$ - $7,26\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_c protonları $7,09\text{ ppm}$ 'de tekli 2H, H_d protonları $7,24$ - $7,26\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H, H_b protonları $8,04\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,3\text{ Hz}$), H_a protonları $8,29\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,3\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. Sülfanamit (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise $7,68$ - $7,70\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 7c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): $32,30\text{ (C)}$, $50,46\text{ (CH}_2\text{)}$, $58,53\text{ (CH}_2\text{)}$, $113,07\text{ (CN)}$, $120,14\text{ (C)}$, $132,18\text{ (C)}$, $139,24\text{ (C)}$, $143,12\text{ (C)}$, $149,10\text{ (C)}$,

149,47 (C), 159,03 (C), 163,08 (C), 164,11 (ester C=O), 196,21 (keton C=O); negatif genlikte (δ): 27,38 (CH₃), 28,78 (CH₃), 35,57 (CH), 122,09 (Ar-CH), 126,68 (Ar-CH), 128,77 (Ar-CH), 130,94 (Ar-CH), ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 7ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki [M-H]⁻ 492,1229 m/z değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü C₂₅H₂₃N₃O₆S ve molekül kütlesi 493,1308 g/mol) (Ek Şekil 7b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



3-(2-Amino-3-siyan-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIIc)

Bileşik VIIc'nin FTIR spektrumu Ek Şekil 8a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 8b'de ¹H-NMR spektrumu Ek Şekil 8c'de ve ¹³C-NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 8ç'de verilmiştir.

FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH₂) titreşim bantları 3338 cm⁻¹ ve 3219 cm⁻¹, alifatik C-H gerilme titreşimi 2956 cm⁻¹, siyano grubuna ait gerilme titreşimi 2202 cm⁻¹, ester grubuna ait karbonil (C=O) gerilme titreşimi 1740 cm⁻¹, keton grubuna ait karbonil (C=O) gerilme titreşimi 1683 cm⁻¹, aromatik C=C gerilmesi 1649 ve 1615 cm⁻¹ de gözlemlendi (Ek Şekil 8a).

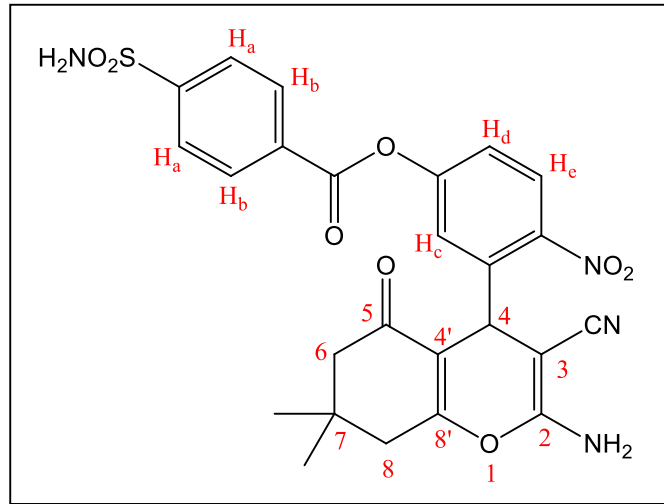
Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ): Kromen molekülünün 7 konumunda bağlı bulunan metil (CH₃) protonları 0,92 ppm'de tekli 3H ve 1,02 ppm'de tekli 3H; 6 ve 8 konumlarında bulunan metilen (CH₂) protonları 2,06 ppm'de ikili 1H

($J_{CHaHb} = 16,1$ Hz), 2,22 ppm'de ikili 1H ($J_{CHaHb} = 16,1$ Hz) ve 2,47-2,51 ppm arasında çoklu 2H; 4 konumunda bulunan metin (CH) protonu 5,05 ppm'de birli 1H; 2 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları 7,21-7,23 ppm arasında yayvan 2H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_c protonu 7,40 ppm'de ikili 1H ($J_{Hcd} = 2,4$ Hz), H_d protonu 7,24 ppm'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{Hcd} = 2,5$ ve $J_{Hde} = 8,8$ Hz), H_e protonu 8,00 ppm'de ikili 1H ($J_{Hde} = 8,8$ Hz), H_b protonları 8,03 ppm'de ikili 2H ($J_{Hab} = 8,5$ Hz), H_a protonları 8,31 ppm'de ikili 2H ($J_{Hab} = 8,5$ Hz) olarak gözlemlendi. Sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise 7,63-7,65 ppm arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 8c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): 32,27 (C), 50,09 (CH_2), 56,39 (CH_2), 112,34 (CN), 119,49 (C), 131,82 (C), 135,57 (C), 139,21 (C), 141,91 (C), 147,13 (C), 149,22 (C), 154,18 (C), 163,44 (ester C=O), 196,37 (keton C=O); negatif genlikte (δ): 27,26 (CH_3), 28,74 (CH_3), 30,74 (CH), 122,7 (Ar-CH), 123,91 (Ar-CH), 126,21 (Ar-CH), 126,56 (Ar-CH), 131,26 (Ar-CH) ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 8ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[M-H]^-$ 537,1081 m/z değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $C_{25}H_{22}N_4O_8S$ ve molekül kütlesi 538,1158 g/mol) (Ek Şekil 8b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



4-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)-2-methoksifenil 4-sulfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIIç)

Bileşik VIIç'nin FTIR spektrumu Ek Şekil 9a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 9b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 9c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 9ç'de verilmiştir.

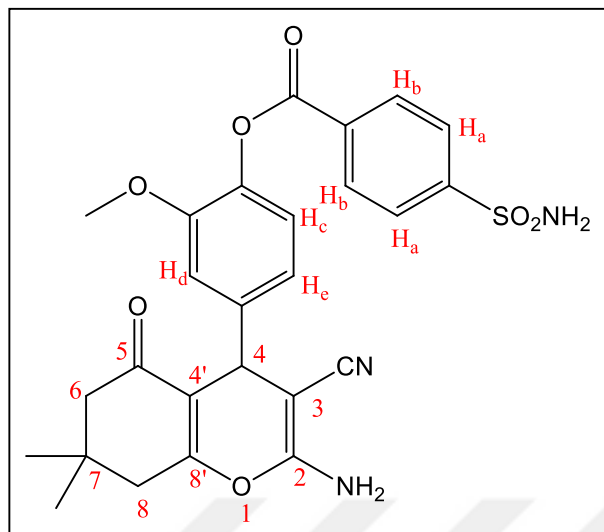
FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3360 cm^{-1} ve 3223 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme titreşimi 2965 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1751 cm^{-1} , siyano grubuna ait gerilme titreşimi 2187 cm^{-1} , keton grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1680 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1668 ve 1635 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 9a).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): Kromen molekülünün 7 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları $1,01\text{ ppm}$ 'de tekli 3H ve $1,06\text{ ppm}$ 'de tekli 3H; 6 ve 8 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları $2,18\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1\text{ Hz}$), $2,30\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1\text{ Hz}$) ve $2,55\text{ ppm}$ 'de birli 2H; 4 konumunda bulunan metin (CH) protonu $4,25\text{ ppm}$ 'de birli 1H; 2 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları $7,05$ - $7,07\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H, aromatik halkaya bağlı metoksi grubu (OCH_3) protonları $3,75\text{ ppm}$ 'de tekli 3H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_e protonu $6,79\text{ ppm}$ 'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{\text{Hde}} = 1,8$ ve $J_{\text{Hce}} = 8,2\text{ Hz}$), H_d protonu $6,95\text{ ppm}$ 'de birli 1H, H_c protonu $7,20\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{Hce}} = 8,1\text{ Hz}$), H_b protonları $8,04\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,5\text{ Hz}$), H_a protonları $8,28\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,6\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. Sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise $7,62$ - $7,64\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 9c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): $32,27\text{ (C)}$, $35,88\text{ (CH)}$, $50,47\text{ (CH}_2\text{)}$, $58,57\text{ (CH}_2\text{)}$, $112,91\text{ (CN)}$, $120,14\text{ (C)}$, $131,87\text{ (C)}$, $138,21\text{ (C)}$, $141,11\text{ (C)}$, $144,60\text{ (C)}$, $149,10\text{ (C)}$, $150,86\text{ (C)}$, $159,1\text{ (C)}$, $163,26\text{ (C)}$, $163,55\text{ (ester C=O)}$, $196,23\text{ (keton C=O)}$; negatif genlikte (δ): $27,29\text{ (CH}_3\text{)}$, $28,86\text{ (CH}_3\text{)}$, $56,28\text{ (OCH}_3\text{)}$, $112,20\text{ (Ar-CH)}$, $119,57\text{ (Ar-CH)}$, $123,20\text{ (Ar-CH)}$, $126,74\text{ (Ar-CH)}$, $131,01\text{ (Ar-CH)}$ ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 9ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $546,1311\text{ m/z}$ değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ ve molekül kütlesi $523,1413\text{ g/mol}$) (Ek Şekil 9b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



4-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)-2-etoksifenil 4-sulfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIId)

Bileşik VIIç'nin FTIR spektrumu Ek Şekil 10a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 10b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 10c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 10ç'de verilmiştir.

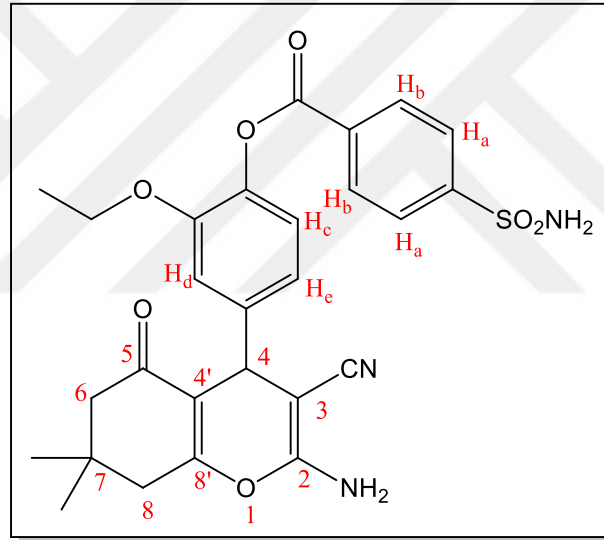
FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3360 cm^{-1} ve 3231 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme titreşimi 2964 cm^{-1} ve 2939 cm^{-1} , siyano grubuna ait gerilme titreşimi 2188 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1749 cm^{-1} , keton grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1668 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1633 ve 1596 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 10a).

Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): Kromen molekülünün 7 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları $1,00\text{ ppm}$ 'de tekli 3H ve $1,06\text{ ppm}$ 'de tekli 3H; 6 ve 8 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları $2,17\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1\text{ Hz}$), $2,29\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1\text{ Hz}$) ve $2,54\text{ ppm}$ 'de birli 2H; 4 konumunda bulunan metin (CH) protonu $4,25\text{ ppm}$ 'de birli 1H; 2 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları $7,04\text{--}7,06\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H; aromatik halkaya bağlı etoksi grubunun metil (OCH_2CH_3) protonları $1,18\text{ ppm}$ 'de üçlü 3H ($J_{\text{CHaCHb}} = 7,0\text{ Hz}$) ve metilen (OCH_2CH_3) protonları $3,90$ ve $4,10\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_e protonu $6,78\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{Hce}} = 8,2\text{ Hz}$), H_d protonu $6,93\text{ ppm}$ 'de birli 1H, H_c protonu $7,20\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{Hce}} = 8,2\text{ Hz}$), H_b protonları $8,04\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,5\text{ Hz}$), H_a protonları $8,28\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,6\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. Sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise $7,62\text{--}7,64\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 10c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): 32,27 (C), 50,48 (CH_2), 58,57 (CH_2), 64,55 (OCH_2CH_3), 112,93 (CN), 120,13 (C), 132,01 (C), 138,65 (C), 141,29 (C), 144,46 (C), 149,03 (C), 150,03 (C), 159,01 (C), 163,21 (C), 163,62 (ester $\text{C}=\text{O}$), 196,22 (keton $\text{C}=\text{O}$); negatif genlikte (δ): 14,92 (OCH_2CH_3), 27,30 (CH_3), 28,85 (CH_3), 35,85 (CH), 113,49 (Ar-CH), 119,58 (Ar-CH), 123,13 (Ar-CH), 126,76 (Ar-CH), 130,91 (Ar-CH) ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 10ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}-\text{H}]^-$ 536,1365 m/z değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ ve molekül kütlesi 537,1570 g/mol) (Ek Şekil 10b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



3-(11-Amino-7,7-dimetil-9-okso-1,2,3,6,7,8,9,10-oktahidrokromen[2,3-b]siklopenta [e] piridin-10-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIIIa)

Bileşik VIIIa'nın FTIR spektrumu Ek Şekil 11a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 11b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 11c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 11ç'de verilmiştir.

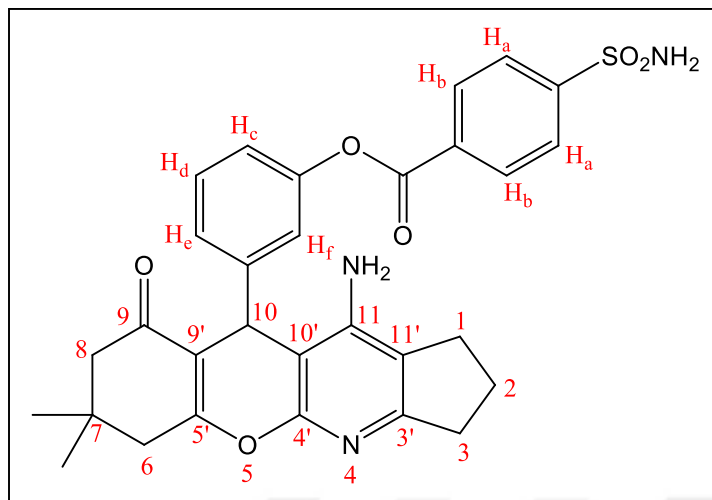
FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3328 cm^{-1} ve 3234 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimi 3077 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme titreşimi 2959 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1734 cm^{-1} , keton grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1668 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1618 ve 1599 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 11a).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 7 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları 0,95 ppm'de tekli 3H ve 1,05 ppm'de tekli 3H olarak gözlemlendi. 1, 2, 3, 6 ve 8 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları sırası ile; 2,15 ppm'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1$ Hz), 2.29 ppm'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1$ Hz), 2,62-2,72 ppm arasında çoklu 4H, 3,31-3,33 ppm arasında çoklu 2H, 3,40-3,44 ppm arasında çoklu 2H olarak gözlemlendi. 10 konumunda bulunan metin (CH) protonu 5,00 ppm'de birli 1H ve 11 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları 6.29-6.31 ppm arasında yayvan 2H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_f protonu 6,87 ppm'de bozulmuş üçlü 1H ($J_{\text{Hf-(c ve e)}} = 1,9$ Hz), H_c protonu 6,93 ppm'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{\text{Hce}} = 2,3$ ve $J_{\text{Hcd}} = 8,1$ Hz), H_e protonu 7,02 ppm'de ikili 1H ($J_{\text{Hde}} = 7,9$ Hz), H_d protonu 7,32 ppm'de bozulmuş üçlü 1H ($J_{\text{Hd-(e ve c)}} = 7,9$ Hz), H_b protonları 8,18 ppm'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,4$ Hz), H_a protonları 8,44 ppm'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,4$ Hz) olarak gözlemlendi. Sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise 7,64-7,66 ppm arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 11c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): 32,92 (C), 36,42 (CH), 42,59 (CH_2), 42,83 (CH_2), 45,98 (CH_2), 51,07 (CH_2), 59,10 (CH_2), 113,63 (C), 120,73 (C), 133,57 (C), 137,16 (C), 140,44 (C), 142,52 (C), 144,94 (C), 147,32 (C), 152,40 (C), 154,24 (C), 159,71 (C), 163,82 (ester $\text{C}=\text{O}$), 196,74 (keton $\text{C}=\text{O}$); negatif genlikte (δ): 27,81 (CH_3), 29,58 (CH_3), 121,24 (Ar-CH), 121,28 (Ar-CH), 124,94 (Ar-CH), 125,20 (Ar-CH), 127,33 (Ar-CH), 130,18 (Ar-CH) ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 11ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}+\text{H}]^+$ 560,1862 m/z değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ ve molekül kütlesi 559,1777 g/mol) (Ek Şekil 11b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



4-(11-Amino-7,7-dimetil-9-okso-1,2,3,6,7,8,9,10-oktahidrokromen[2,3-b]siklopenta[e]piridin-10-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIIIb)

Bileşik VIIIb'nın FTIR spektrumu Ek Şekil 12a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 12b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 12c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 12ç'de verilmiştir.

FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3326 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme titreşimi 2960 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1732 cm^{-1} , keton grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1677 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1649 ve 1610 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 12a).

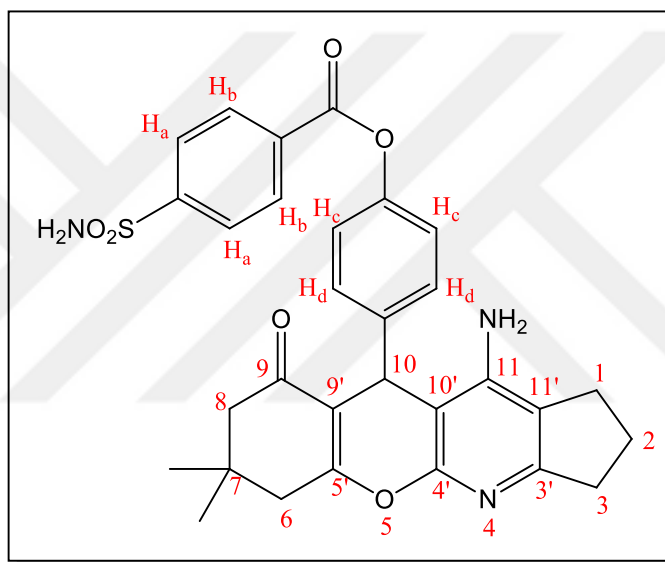
Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 7 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları $0,92\text{ ppm}$ 'de tekli 3H ve $1,07\text{ ppm}$ 'de tekli 3H olarak gözlemlendi. 1, 2, 3, 6 ve 8 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları sırası ile; $1,88\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 17,3\text{ Hz}$), $2,20\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1\text{ Hz}$), $2,36\text{-}2,42\text{ ppm}$ arasında çoklu 4H, $2,80\text{-}3,00\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H, $3,55\text{-}3,65\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H olarak gözlemlendi. 10 konumunda bulunan metin (CH) protonu $5,05\text{ ppm}$ 'de birli 1H ve 11 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları $5,69\text{-}5,71\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_d protonu $7,24\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hcd}} = 8,5\text{ Hz}$), H_c protonu $7,45\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hcd}} = 8,5\text{ Hz}$), H_b protonları $7,79\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,4\text{ Hz}$), H_a protonları $8,16\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,4\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. Sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise $7,74\text{-}7,76\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 12c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): $22,28\text{ (CH}_2\text{)}$, $25,30\text{ (CH}_2\text{)}$, $29,46\text{ (CH}_2\text{)}$, $32,42\text{ (C)}$, $42,53\text{ (CH}_2\text{)}$, $50,60\text{ (CH}_2\text{)}$, $123,73\text{ (C)}$, $126,22\text{ (C)}$, $132,25\text{ (C)}$,

132,48 (C), 134,29 (C), 141,14 (C), 145,68 (C), 147,59 (C), 149,08 (C), 149,21 (C), 160,97 (C), 166,86 (ester C=O), 196,17 (keton C=O); negatif genlikte (δ): 23,97 (CH₃), 27,25 (CH₃), 32,73 (CH), 121,58 (Ar-CH), 125,74 (Ar-CH), 126,65 (Ar-CH), 130,93 (Ar-CH) ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 12ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[M+H]^+$ 560,1854 m/z değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü C₃₀H₂₉N₃O₆S ve molekül kütlesi 559.1777 g/mol) (Ek Şekil 12b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



3-(11-Amino-7,7-dimetil-9-okso-1,2,3,6,7,8,9,10-oktahidrokromen[2,3-b]siklopenta[e]piridin-10-il)-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIIIc)

Bileşik VIIIc'nin FTIR spektrumu Ek Şekil 13a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 13b'de ¹H-NMR spektrumu Ek Şekil 13c'de ve ¹³C-NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 13ç'de verilmiştir.

FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH₂) titreşim bantları 3328 cm⁻¹ ve 3201 cm⁻¹, alifatik C-H gerilme titreşimi 2960 cm⁻¹, ester grubuna ait karbonil (C=O) gerilme titreşimi 1742 cm⁻¹, keton grubuna ait karbonil (C=O) gerilme titreşimi 1665 cm⁻¹, aromatik C=C gerilmesi 1614 ve 1525 cm⁻¹ de gözlemlendi (Ek Şekil 13a).

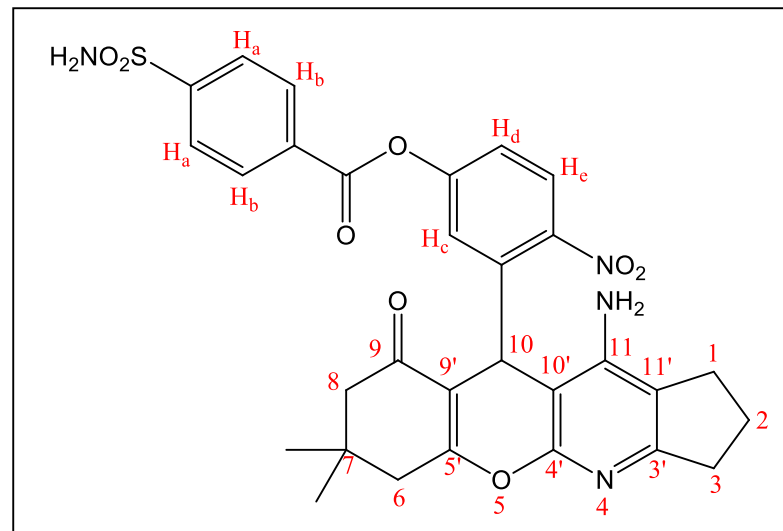
Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 7 konumunda bağlı bulunan metil (CH₃) protonları 0,90 ppm'de tekli 3H ve 1,05 ppm'de tekli 3H olarak gözlemlendi. 1, 2, 3, 6 ve 8 konumlarında bulunan metilen (CH₂) protonları sırası ile; 2,06

ppm'de ikili 1H ($J_{CHaHb} = 16,1$ Hz), 2,24 ppm'de ikili 1H ($J_{CHaHb} = 16,1$ Hz), 2,53-2,54 ppm arasında çoklu 4H, 3,25-3,30 ppm arasında çoklu 2H, 3,60-3,65 ppm arasında çoklu 2H olarak gözlemlendi. 10 konumunda bulunan metin (CH) protonu 5,05 ppm'de birli 1H ve 11 konumunda bağlı olan amin grubu (NH₂) protonları 6,24-6,26 ppm arasında yayvan 2H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_c protonu 7,06 ppm'de birli 1H, H_d protonu 7,22-7,26 ppm arasında çoklu 1H, H_e protonları 7,94 ppm'de ikili 1H ($J_{Hde} = 8,9$ Hz), H_b protonları 8,10 ppm'de ikili 2H ($J_{Hab} = 8,5$ Hz), H_a protonları 8,32 ppm'de ikili 2H ($J_{Hab} = 8,4$ Hz) olarak gözlemlendi. Sülfanamit (SO₂NH₂) grubuna ait protonları ise 7,22-7,26 ppm arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 13c).

¹³C-NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): 23,62 (CH₂), 25,19 (CH₂), 34,30 (C), 45,10 (CH₂), 52,40 (CH₂), 60,28 (CH₂), 114,83 (C), 122,03 (C), 126,79 (C), 128,47 (C), 142,18 (C), 142,85 (C), 148,32 (C), 148,85 (C), 149,33 (C), 160,18 (C), 161,08 (C), 165,28 (C), 165,95 (ester C=O), 198,20 (keton C=O); negatif genlikte (δ): 29,11 (CH₃), 30,91 (CH₃), 38,13 (CH), 127,64 (Ar-CH), 127,93 (Ar-CH), 13,83 (Ar-CH), 132,04 (Ar-CH), 132,74 (Ar-CH), ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 13ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki [M+1]⁺ 605,1688 m/z değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü C₃₀H₂₈N₄O₆S ve molekül kütlesi 604,1628 g/mol) (Ek Şekil 13b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



4-(11-Amino-7,7-dimetil-9-okso-1,2,3,6,7,8,9,10-oktahidro-kromeno[2,3-b]siklopenta [e] piridin-10-il)-2-metoksifenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIIIç)

Bileşik VIIIç'nin FTIR spektrumu Ek Şekil 14a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 14b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 14c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 14ç'de verilmiştir.

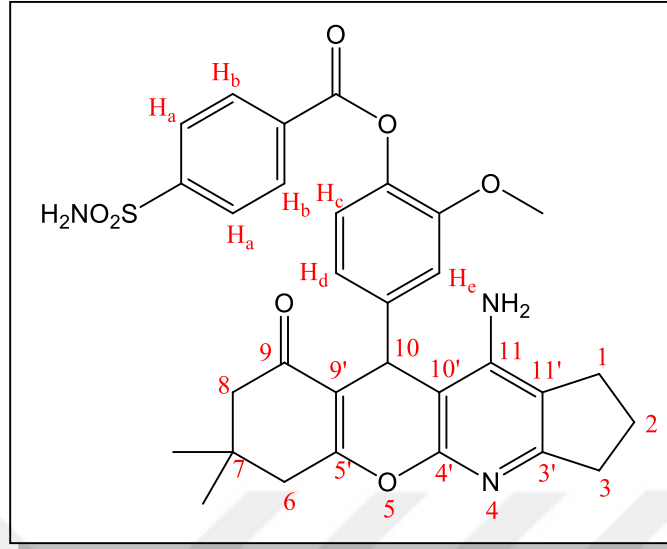
FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3324 cm^{-1} ve 3207 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme titreşimi 2963 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1731 cm^{-1} , keton grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1669 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1603 ve 1535 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 14a).

Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 7 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları $0,90\text{ ppm}$ 'de tekli 3H ve $1,05\text{ ppm}$ 'de tekli 3H olarak gözlemlendi. 1, 2, 3, 6 ve 8 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları sırası ile; $2,15\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1\text{ Hz}$), $2,28\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1\text{ Hz}$), $2,59$ - $2,62\text{ ppm}$ arasında çoklu 4H, $3,25$ - $3,30\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H, $3,30$ - $3,35\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H olarak gözlemlendi. 10 konumunda bulunan metin (CH) protonu $4,95\text{ ppm}$ 'de birli 1H ve 11 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları $5,49$ - $5,51\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H ve aromatik halkaya bağlı metoksi grubu (OCH_3) protonları $3,75\text{ ppm}$ 'de tekli 3H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_d protonu $6,68\text{ ppm}$ 'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{\text{Hde}} = 1,6$ ve $J_{\text{Hcd}} = 8,1\text{ Hz}$), H_e protonu $6,83\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{Hde}} = 1,6\text{ Hz}$), H_c protonları $6,97$ - $6,99\text{ ppm}$ arasında çoklu 1H, H_b protonları $8,11\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hb-Ha}} = 8,6\text{ Hz}$), H_a protonları $8,36\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,6\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. Sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise $6,97$ - $6,99\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 14c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): $31,31$ (CH_2), $31,51$ (C), $40,42$ (CH_2), $42,19$ (CH_2), $48,95$ (CH_2), $49,41$ (CH_2), $112,19$ (C), $113,44$ (C), $125,14$ (C), $131,29$ (C), $141,77$ (C), $142,74$ (C), $144,57$ (C), $146,56$ (C), $146,71$ (C), $149,43$ (C), $162,60$ (C), $163,36$ (C), $164,34$ (ester $\text{C}=\text{O}$), $195,48$ (keton $\text{C}=\text{O}$); negatif genlikte (δ): $25,43$ (CH_3), $28,64$ (CH_3), $31,11$ (CH), $55,37$ (OCH_3), $114,27$ (Ar-CH), $120,98$ (Ar-CH), $128,41$ (Ar-CH), $128,92$ (Ar-CH), $129,90$ (Ar-CH), ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 14ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}+1]^+$ $590,1963\text{ m/z}$ değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ ve molekül kütlesi $589,1883\text{ g/mol}$) (Ek Şekil 14b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



4-(11-Amino-7,7-dimetil-9-okso-1,2,3,6,7,8,9,10-oktahidrokromen[2,3-*b*]siklopenta[*e*]piridin-10-il)-2-etoksifenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIIIId)

Bileşik VIIIId'nın FTIR spektrumu Ek Şekil 15a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 15b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 15c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 15ç'de verilmiştir.

FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3348 cm^{-1} ve 3262 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimi 3081 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme titreşimi 2953 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1732 cm^{-1} , keton grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1667 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1603 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 15a).

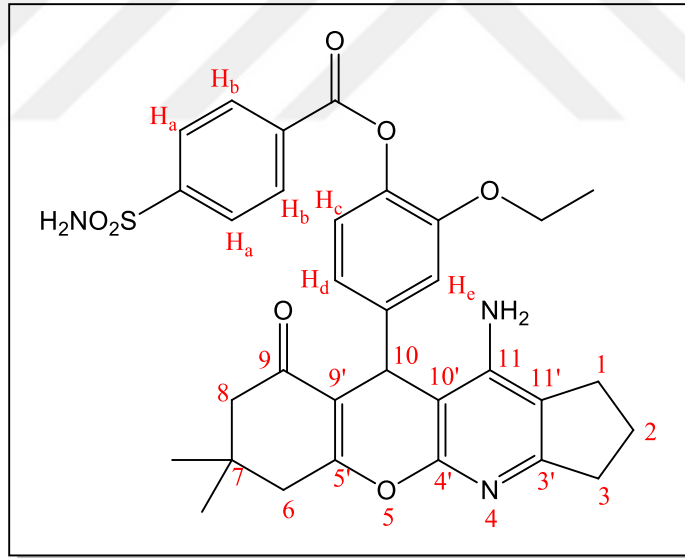
Bileşiğin $\text{DMSO-}d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 7 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları 1,12 ppm'de tekli 3H ve 1,18 ppm'de tekli 3H olarak gözlemlendi. 1, 2, 3, 6 ve 8 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları sırası ile; 2,27 ppm'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1\text{ Hz}$), 2,40 ppm'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1\text{ Hz}$), 2,64-2,66 ppm arasında çoklu 4H, 3,25-3,30 ppm arasında çoklu 2H, 3,30-3,35 ppm arasında çoklu 2H olarak gözlemlendi. 10 konumunda bulunan metin (CH) protonu 5,00 ppm'de birli 1H ve 11 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları 7,10-7,13 ppm arasında yayvan 2H, aromatik halkaya bağlı etoksi grubunun metil (OCH_2CH_3) protonları 1,18 ppm'de üçlü 3H ($J = 6,9\text{ Hz}$) ve metilen (OCH_2CH_3) protonları 4,00-4,15 ppm arasında çoklu 2H şeklinde gözlemlendi. şekilde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_d protonu 6,81 ppm'de ikili 1H ($J_{\text{Hcd}} = 8,1\text{ Hz}$), H_e protonu 6,94 ppm'de ikili 1H ($J_{\text{Hde}} = 1,7\text{ Hz}$), H_c protonları 7,10-7,13 ppm arasında çoklu 1H, H_b protonları 8,09 ppm'de

ikili 2H (J_{Hab} = 8,5 Hz), H_a protonları 8,33 ppm'de ikili 2H (J_{Hab} = 8,5 Hz) olarak gözlemlendi. Sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise 7,67-7,69 ppm arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 15c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): 31,31 (CH_2), 31,51 (C), 40,42 (CH_2), 42,19 (CH_2), 48,95 (CH_2), 49,41 (CH_2), 112,19 (C), 113,44 (C), 125,14 (C), 131,29 (C), 141,77 (C), 142,74 (C), 144,57 (C), 146,56 (C), 146,71 (C), 149,43 (C), 162,60 (C), 163,36 (C), 164,34 (ester C=O), 195,48 (keton C=O); negatif genlikte (δ): 25,43 (CH_3), 28,64 (CH_3), 31,11 (CH), 55,37 (OCH_3), 114,27 (Ar-CH), 120,98 (Ar-CH), 128,41 (Ar-CH), 128,92 (Ar-CH), 129,90 (Ar-CH), ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 15ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[M+1]^+$ 590,1963 m/z değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $C_{31}H_{31}N_3O_7S$ ve molekül kütlesi 589,1883 g/mol) (Ek Şekil 15b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



3-(11-Amino-3,3-dimetil-1-okso-2,3,4,7,8,9,10,12-oktahidro-1H-kromen[2,3-b]kinolin-12-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIIIe)

Bileşik VIIIe'nin FTIR spektrumu Ek Şekil 16a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 16b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 16c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 16ç'de verilmiştir.

FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları $3357cm^{-1}$ ve $3246 cm^{-1}$, aromatik C-H gerilme titreşimi $3069 cm^{-1}$, alifatik C-H gerilme

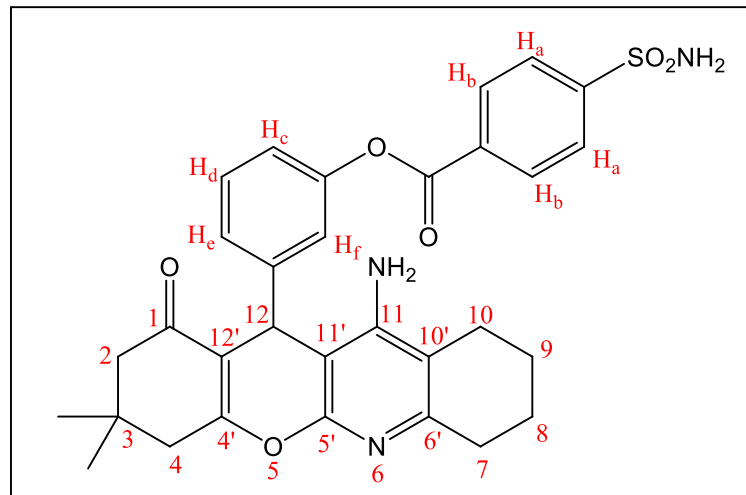
titreşimi 2955 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1736 cm^{-1} , aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilmesi 1642 cm^{-1} ve 1605 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 16a).

Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 3 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları $0,92\text{ ppm}$ 'de tekli 3H ve $1,06\text{ ppm}$ 'de tekli 3H olarak gözlemlendi. 2, 4, 7, 8, 9 ve 10 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları sırası ile; $1,70\text{ ppm}$ 'de birli 4H, $2,08\text{--}2,35\text{ ppm}$ arasında çoklu 4H, $2,52\text{--}2,63\text{ ppm}$ arasında çoklu 4H olarak gözlemlendi. 12 konumunda bulunan metin (CH) protonu $5,10\text{ ppm}$ 'de birli 1H ve 11 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları $7,00\text{--}7,40\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_c , H_d , H_e , ve H_f protonları $7,00\text{--}7,40\text{ ppm}$ arasında çoklu 4H, H_b protonları $8,03\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{H}ab} = 8,4\text{ Hz}$), H_a protonları $8,28\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{H}ab} = 8,4\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. Sülfanamit (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise $7,64\text{--}7,66\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 16c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): $22,24\text{ (CH}_2\text{)}$, $23,32\text{ (CH}_2\text{)}$, $28,25\text{ (CH}_2\text{)}$, $31,94\text{ (CH}_2\text{)}$, $32,28\text{ (CH}_2\text{)}$, $32,40\text{ (C)}$, $50,52\text{ (CH}_2\text{)}$, $99,15\text{ (C)}$, $113,84\text{ (C)}$, $113,92\text{ (C)}$, $132,08\text{ (C)}$, $132,13\text{ (C)}$, $146,15\text{ (C)}$, $149,09\text{ (C)}$, $150,55\text{ (C)}$, $159,05\text{ (C)}$, $163,96\text{ (C)}$, $165,12\text{ (ester C=O)}$, $196,06\text{ (keton C=O)}$; negatif genlikte (δ): $26,88\text{ (CH}_3\text{)}$, $29,13\text{ (CH}_3\text{)}$, $32,90\text{ (CH)}$, $120,43\text{ (Ar-CH)}$, $121,73\text{ (Ar-CH)}$, $126,25\text{ (Ar-CH)}$, $126,69\text{ (Ar-CH)}$, $129,53\text{ (Ar-CH)}$, $130,93\text{ (Ar-CH)}$, ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 16ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}+1]^+$ $574,2034\text{ m/z}$ değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ ve molekül kütlesi $573,1934\text{ g/mol}$) (Ek Şekil 16b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



4-(11-Amino-3,3-dimetil-1-okso-2,3,4,7,8,9,10,12-oktahidro-1H-kromen[2,3-b]kinolin-12-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIII f)

Bileşik VIII f'nin FTIR spektrumu Ek Şekil 17a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 17b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 17c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 17ç'de verilmiştir.

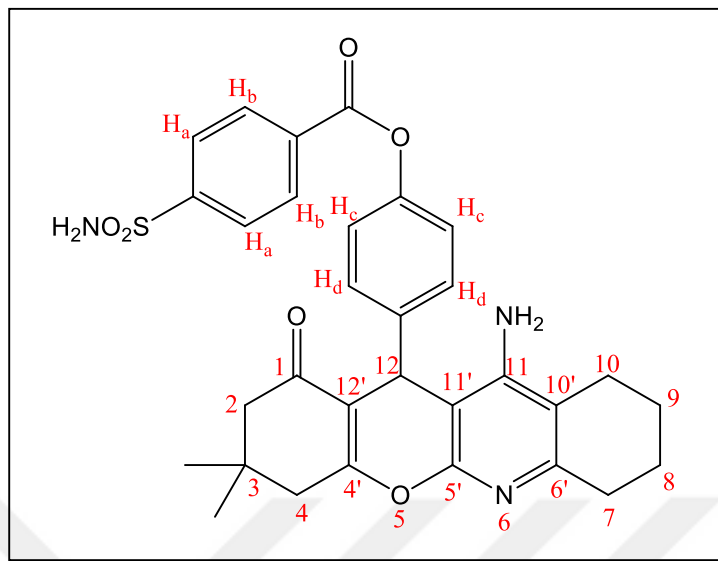
FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3340 cm^{-1} ve 3243 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimi 3017 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme titreşimi 2930 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1724 cm^{-1} , aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilmesi 1630 cm^{-1} ve 1597 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 17a).

Bileşiğin $\text{DMSO-}d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 3 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları $0,91\text{ ppm}$ 'de tekli 3H ve $1,06\text{ ppm}$ 'de tekli 3H olarak gözlemlendi. 2, 4, 7, 8, 9 ve 10 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları sırası ile; $1,69\text{ ppm}$ 'de birli 4H, $2,07\text{--}2,33\text{ ppm}$ arasında çoklu 4H, $2,55\text{--}2,65\text{ ppm}$ arasında çoklu 4H olarak gözlemlendi. 12 konumunda bulunan metin (CH) protonu $5,05\text{ ppm}$ 'de birli 1H ve 11 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları $5,69\text{--}5,71\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_c protonları $7,13\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hcd}} = 8,6\text{ Hz}$), H_d protonları $7,40\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hcd}} = 8,6\text{ Hz}$), H_b protonları $8,01\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,4\text{ Hz}$), H_a protonları $8,26\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,4\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. Sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise $7,60\text{--}7,62\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 17c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): $22,49\text{ (CH}_2\text{)}$, $23,86\text{ (CH}_2\text{)}$, $28,81\text{ (CH}_2\text{)}$, $30,25\text{ (CH}_2\text{)}$, $31,24\text{ (CH}_2\text{)}$, $32,40\text{ (C)}$, $50,57\text{ (CH}_2\text{)}$, $99,41\text{ (C)}$, $113,80\text{ (C)}$, $113,96\text{ (C)}$, $132,19\text{ (C)}$, $142,61\text{ (C)}$, $149,00\text{ (C)}$, $149,12\text{ (C)}$, $151,87\text{ (C)}$, $152,79\text{ (C)}$, $154,33\text{ (C)}$, $164,11\text{ (C)}$, $165,38\text{ (ester C=O)}$, $196,19\text{ (keton C=O)}$; negatif genlikte (δ): $26,94\text{ (CH}_3\text{)}$, $29,14\text{ (CH}_3\text{)}$, $32,79\text{ (CH)}$, $121,61\text{ (Ar-CH)}$, $126,62\text{ (Ar-CH)}$, $129,58\text{ (Ar-CH)}$, $130,94\text{ (Ar-CH)}$ ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 17ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}-1]^+$ $572,2103\text{ m/z}$ değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ ve molekül kütlesi $573,1934\text{ g/mol}$) (Ek Şekil 17b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



3-(11-Amino-3,3-dimetil-1-okso-2,3,4,7,8,9,10,12-oktahidro-1H-kromen[2,3-b]kinolin-12-il)-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIIIg)

Bileşik VIIIg'nın FTIR spektrumu Ek Şekil 18a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 18b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 18c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 18ç'de verilmiştir.

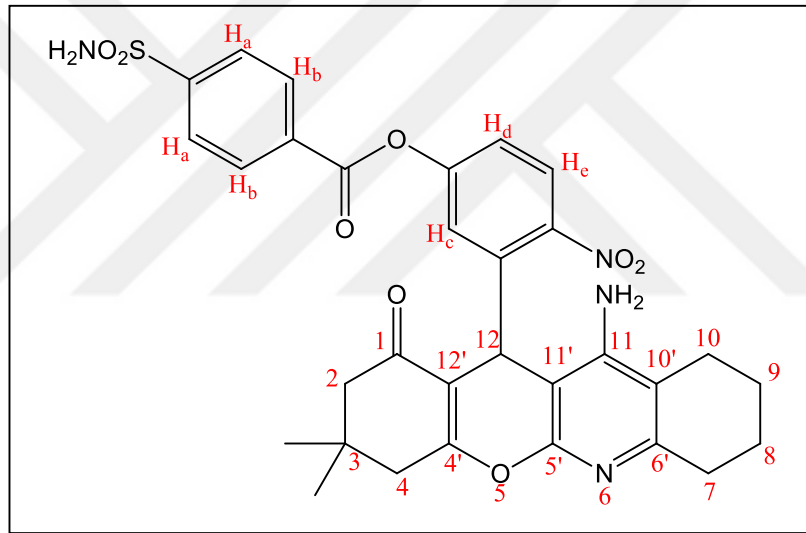
FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3324 cm^{-1} ve 3231 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme titreşimi 2935 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1735 cm^{-1} , keton grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1640 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1604 cm^{-1} ve 1595 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 18a).

Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 3 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları $0,95\text{ ppm}$ 'de tekli 3H ve $1,05\text{ ppm}$ 'de tekli 3H olarak gözlemlendi. 2, 4, 7, 8, 9 ve 10 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları sırası ile; $1,25\text{ ppm}$ 'de birli 4H, $1,92\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 17,4\text{ Hz}$), $2,00$ - $2,05\text{ ppm}$ arasında çoklu 1H, $2,16\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,0\text{ Hz}$), $2,36$ - $2,40\text{ ppm}$ arasında çoklu 4H olarak gözlemlendi. 12 konumunda bulunan metin (CH) protonu $5,25\text{ ppm}$ 'de birli 1H ve 11 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları $6,24$ - $6,26\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_c ve H_d protonları $7,64$ - $7,69\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H, H_e protonu $7,87\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{Hde}} = 8,5\text{ Hz}$), H_b protonları $8,16\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,5\text{ Hz}$), H_a protonları $8,44\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,5\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. Sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise $7,74$ - $7,76\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 18c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): 22,52 (CH_2), 22,75 (CH_2), 32,00 (C), 35,27 (CH_2), 35,47 (CH_2), 44,38 (C), 116,58 (C), 117,79 (C), 132,69 (C), 144,58 (C), 145,87 (C), 148,07 (C), 148,55 (C), 151,15 (C), 153,13 (C), 154,33 (C), 157,24 (C), 163,34 (C), 166,29 (ester $\text{C}=\text{O}$), 198,55 (keton $\text{C}=\text{O}$); negatif genlikte (δ): 29,50 (CH_3), 32,59 (CH_3), 35,07 (CH), 52,95 (CH), 129,07 (Ar-CH) 129,49 (Ar-CH), 130,80 (Ar-CH), 130,98 (Ar-CH), 134,06 (Ar-CH), ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 18ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}+1]^+$ 619,1861 m/z değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ ve molekül kütlesi 618,1784 g/mol) (Ek Şekil 18b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



4-(11-Amino-3,3-dimetil-1-okso-2,3,4,7,8,9,10,12-oktahidro-1H-kromeno[2,3-b]kinolin-12-il)-2-metoksifenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIIIğ)

Bileşik VIIIğ'nın FTIR spektrumu Ek Şekil 19a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 19b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 19c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 19ç'de verilmiştir.

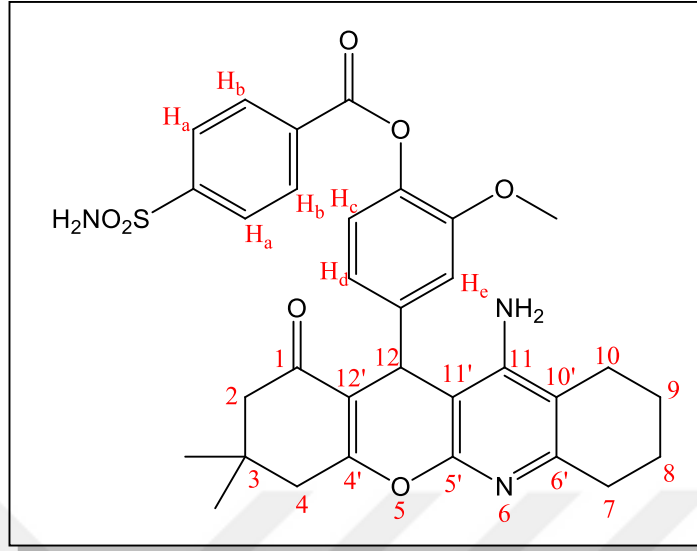
FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3324 cm^{-1} ve 3231 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme titreşimi 2935 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1735 cm^{-1} , keton grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1670 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1604 cm^{-1} ve 1590 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 19a).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 3 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları 0,95 ppm'de tekli 3H ve 1,05 ppm'de tekli 3H olarak gözlemlendi. 2, 4, 7, 8, 9 ve 10 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları sırası ile; 1,67 ppm'de birli 4H, 2,41 ppm'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,3$ Hz), 2,55 ppm'de ikili 1H ($J = 15,7$ Hz), 2,70 ppm'de üçlü 2H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,3$ Hz), 2,96-3,04 ppm arasında çoklu 4H olarak gözlemlendi. 12 konumunda bulunan metin (CH) protonu 5,25 ppm'de birli 1H, 11 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları 5,74-5,76 ppm arasında yayvan 2H ve aromatik halkaya bağlı metoksi grubu (OCH_3) protonları 3,80 ppm'de tekli 3H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_c protonu 6,94 ppm'de ikili 1H ($J_{\text{Hcd}} = 8,1$ Hz), H_e protonu 7,09 ppm'de birli 1H, H_d protonu 7,36 ppm'de ikili 1H ($J_{\text{Hcd}} = 8,1$ Hz), H_b protonları 8,19 ppm'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,5$ Hz), H_a protonları 8,44 ppm'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,5$ Hz) olarak gözlemlendi. Sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise 7,79-7,77 ppm arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 19c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): 24,09 (CH_2), 24,51 (CH_2), 31,27 (C), 33,36 (CH_2), 33,57 (C), 42,54 (CH_2), 51,10 (CH_2), 114,63 (C), 115,92 (C), 121,47 131,03 (C), 136,67 (C), 140,49 (C), 142,93 (C), 143,45 (C), 146,64 (C), 151,40 (C), 155,60 (C), 161,59 (C), 164,38 (C), 166,58 (ester $\text{C}=\text{O}$), 196,64 (keton $\text{C}=\text{O}$); negatif genlikte (δ): 27,59 (CH_3), 30,76 (CH_3), 33,20 (CH), 56,44 (OCH_3), (Ar-CH) 127,15 (Ar-CH), 128,09 (Ar-CH), 129,07 (Ar-CH), 129,57 (Ar-CH) ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 19ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}+1]^+$ 604,2128 m/z değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ ve molekül kütlesi 603,2039 g/mol) (Ek Şekil 19b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



4-(11-Amino-3,3-dimetil-1-okso-2,3,4,7,8,9,10,12-oktahidro-1H-kromen[2,3-b]kinolin-12-il)-2-etoksifenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIIIh)

Bileşik VIIIh'nın FTIR spektrumu Ek Şekil 20a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 20b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 20c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 20ç'de verilmiştir.

FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3367 cm^{-1} ve 3246 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme titreşimi 2930 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1732 cm^{-1} , keton grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1660 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1602 cm^{-1} ve 1570 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 20a).

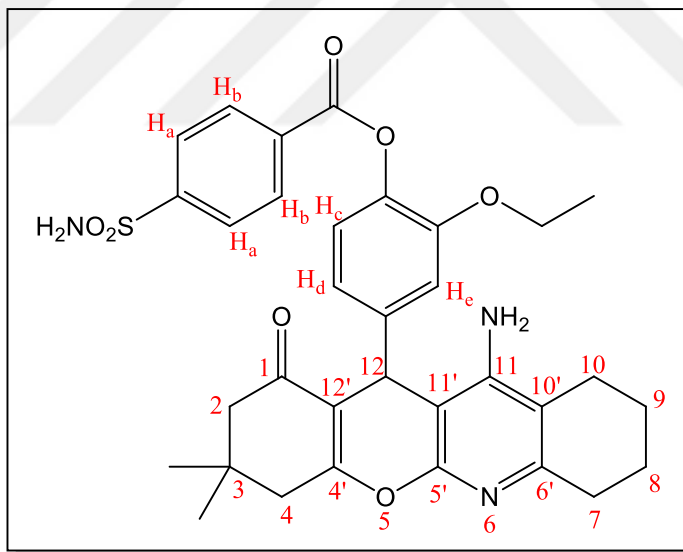
Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 3 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları $0,95\text{ ppm}$ 'de tekli 3H ve $1,05\text{ ppm}$ 'de tekli 3H olarak gözlemlendi. 2, 4, 7, 8, 9 ve 10 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları sırası ile; $1,45\text{ ppm}$ 'de birli 4H, $2,13\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1\text{ Hz}$), $2,25\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1\text{ Hz}$), $2,40\text{-}2,45\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H, $2,56\text{-}2,65\text{ ppm}$ arasında çoklu 4H olarak gözlemlendi. 12 konumunda bulunan metin (CH) protonu $5,05\text{ ppm}$ 'de birli 1H, 11 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları $5,84\text{-}5,86\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H, aromatik halkaya bağlı etoksi grubunun metil (OCH_2CH_3) protonları $1,25\text{ ppm}$ 'de üçlü 3H ($J_{\text{CHaCHb}} = 6,9\text{ Hz}$) ve metilen (OCH_2CH_3) protonları $3,85\text{-}3,95\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_c protonu $6,73\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{Hcd}} = 8,2\text{ Hz}$), H_e protonu $6,89\text{ ppm}$ 'de birli 1H, H_d protonu $7,16\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{Hcd}} = 8,2\text{ Hz}$), H_b protonları $8,00\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,5\text{ Hz}$), H_a

protonları 8,24 ppm’de ikili 2H (J_{Hab} = 8,5 Hz) olarak gözlemlendi. Sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise 7,58-7,60 ppm arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 20c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): 22,73 (CH_2), 23,19 (CH_2), 23,89 (CH_2), 32,20 (C), 41,91 (CH_2), 50,41 (C), 58,50 (CH_2), 64,49 (OCH_2CH_3), 112,86 (C), 120,06 (C), 123,06 (Ar-CH), 131,95 (C), 135,86 (C), 138,59 (C), 141,50 (C), 144,39 (C), 148,96 (C), 149,96 (C), 153,46 (C), 158,94 (C), 163,14 (C), 163,56 (ester C=O), 196,15 (keton C=O); negatif genlikte (δ): 16,86 (OCH_2CH_3), 27,23 (CH_3), 28,78 (CH_3), 35,79 (CH), 113,43 (Ar-CH), 119,51 (Ar-CH), 126,69 (Ar-CH), 130,84 (Ar-CH) ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 20ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}+1]^+$ 618,2253 m/z değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ ve molekül kütlesi 617,2196 g/mol) (Ek Şekil 20b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



3-(12-Amino-3,3-dimetil-1-okso-1,2,3,4,7,8,9,10,11,13-dekahidro-kromen[2,3-b]siklohepta [e]piridin-13-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIII)

Bileşik VIII'nin FTIR spektrumu Ek Şekil 21a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 21b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 21c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 21ç'de verilmiştir.

FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3348 cm^{-1} ve 3246 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimi 3068 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme

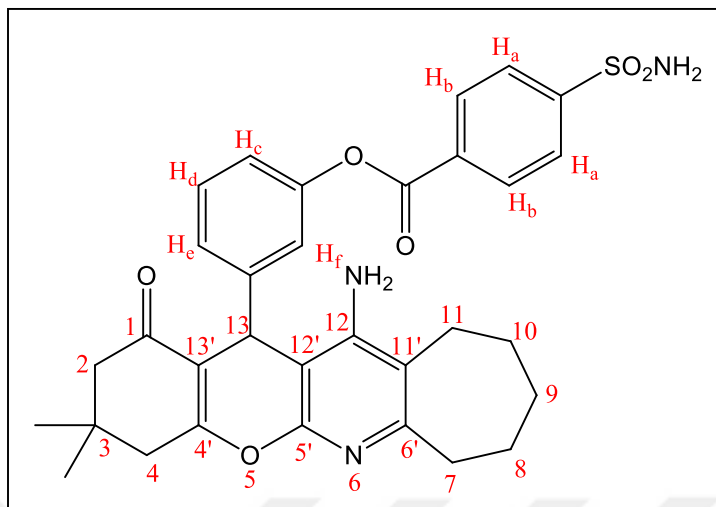
titreşimi 2924 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1733 cm^{-1} , aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilmesi 1638 cm^{-1} ve 1564 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 21a).

Bileşiğin $\text{DMSO-}d_6$ içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (δ): 3 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları $0,91\text{ ppm}$ 'de tekli 3H ve $1,05\text{ ppm}$ 'de tekli 3H olarak gözlemlendi. 2, 4, 7, 8, 9, 10 ve 11 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları sırası ile; $1,30\text{ ppm}$ 'de birli 6H, $2,13\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1\text{ Hz}$), $1,62\text{--}1,71\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H, $1,76\text{--}1,88\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H, $2,08\text{--}2,16\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H, $2,28\text{--}2,33\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H olarak gözlemlendi. 13 konumunda bulunan metin (CH) protonu $5,00\text{ ppm}$ 'de birli 1H ve 12 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları $7,21\text{--}7,34\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_c ve H_f protonu $7,07\text{--}7,12\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H, H_d ve H_e protonu $7,21\text{--}7,34\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H, H_b protonları $8,02\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,6\text{ Hz}$), H_a protonları $8,28\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,6\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. Sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise $7,64\text{--}7,66\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 21c).

$^{13}\text{C-NMR}$ (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): $22,03$ (CH_2), $22,13$ (CH_2), $22,53$ (CH_2), $26,14$ (CH_2), $28,10$ (CH_2), $34,50$ (C), $43,42$ (CH_2), $52,00$ (CH_2), $115,41$ (C), $115,46$ (C), $137,74$ (C), $142,17$ (C), $144,62$ (C), $144,92$ (C), $147,95$ (C), $155,95$ (C), $167,16$ (C), $167,53$ (ester $\text{C}=\text{O}$), $197,51$ (keton $\text{C}=\text{O}$); negatif genlikte (δ): $28,45$ (CH_3), $31,68$ (CH_3), $33,77$ (CH), $122,64$ (Ar-CH), $128,98$ (Ar-CH), $130,65$ (Ar-CH), $131,55$ (Ar-CH), $132,77$ (Ar-CH), $135,21$ (Ar-CH), $152,15$ (Ar-CH), $152,26$ (Ar-CH) ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 21ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}+1]^+$ $588,2184\text{ m/z}$ değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ ve molekül kütlesi $587,2090\text{ g/mol}$) (Ek Şekil 21b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



4-(12-Amino-3,3-dimetil-1-okso-1,2,3,4,7,8,9,10,11,13-dekahidro-kromen[2,3-b]siklohepta [e]piridin-13-il)fenil 4-sulfamoylbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIIIi)

Bileşik VIIIi'nin FTIR spektrumu Ek Şekil 22a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 22b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 22c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 22ç'de verilmiştir.

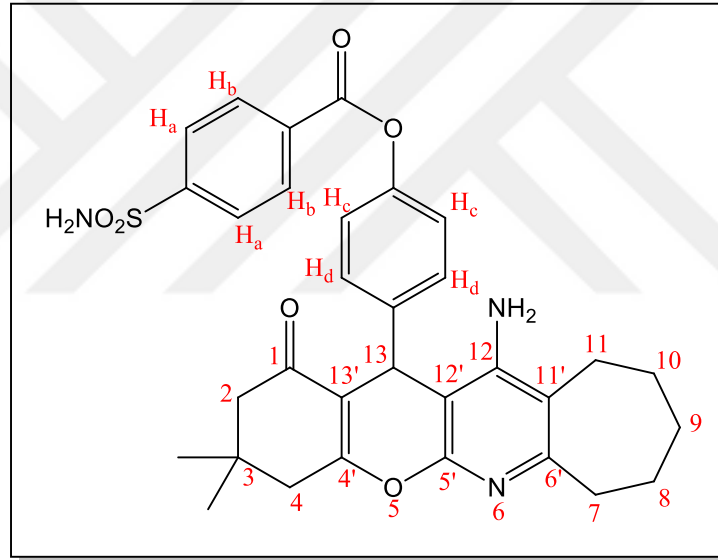
FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3391 cm^{-1} ve 3245 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimi 3068 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme titreşimi 2926 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1737 cm^{-1} , aromatik $\text{C}=\text{C}$ gerilmesi 1640 cm^{-1} ve 1600 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 22a).

Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 3 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları $0,90\text{ ppm}$ 'de tekli 3H ve $1,05\text{ ppm}$ 'de tekli 3H olarak gözlemlendi. 2, 4, 7, 8, 9, 10 ve 11 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları sırası ile; $1,22\text{--}1,33\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H, $1,38\text{--}1,46\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H, $1,53\text{--}1,60\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H, $1,60\text{--}1,72\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H, $1,75\text{--}1,82\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H, $2,30\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1$), $2,41\text{--}2,46\text{ ppm}$ arasında çoklu 1H, $2,58\text{--}2,79\text{ ppm}$ arasında çoklu 4H, 13 konumunda bulunan metin (CH) protonu $5,00\text{ ppm}$ 'de birli 1H ve 12 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları $5,69\text{--}5,71\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_c protonları $7,15\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hcd}} = 8,4\text{ Hz}$), H_d protonları $7,38\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hcd}} = 8,4\text{ Hz}$), H_b protonları $8,00\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,4\text{ Hz}$), H_a protonları $8,25\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,4\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. Sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise $7,62\text{--}7,64\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 22c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): 20,87 (CH_2), 21,41 (CH_2), 21,76 (CH_2), 25,84 (CH_2), 26,66 (CH_2), 31,87 (C), 32,60 (CH_2), 41,30 (CH_2), 50,02 (CH_2), 113,34 (C), 118,65 (C), 131,73 (C), 134,69 (C), 141,88 (C), 144,17 (C), 146,37 (C), 150,93 (C), 153,20 (C), 159,05 (C), 163,66 (C), 164,82 (ester $\text{C}=\text{O}$), 196,01 (keton $\text{C}=\text{O}$); negatif genlikte (δ): 26,37 (CH_3), 28,61 (CH_3), 121,18 (Ar-CH), 126,13 (Ar-CH), 129,14 (Ar-CH), 130,48 (Ar-CH) ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 22ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}+1]^+$ 588,2181 m/z değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$ ve molekül kütlesi 587,2090 g/mol) (Ek Şekil 22b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



3-(12-Amino-3,3-dimetil-1-okso-1,2,3,4,7,8,9,10,11,13-dekahidrokromen[2,3-*b*]siklohepta [e]piridin-13-il)-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIIIj)

Bileşik VIIIj'nin FTIR spektrumu Ek Şekil 23a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 23b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 23c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 23ç'de verilmiştir.

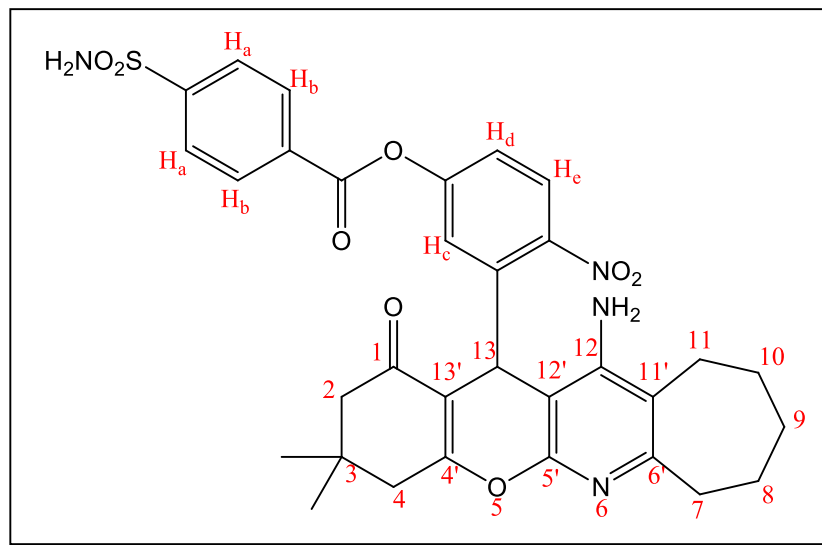
FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3351 cm^{-1} ve 3262 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimi 3079 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme titreşimi 2928 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1741 cm^{-1} , keton grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1655 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1612 cm^{-1} ve 1583 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 23a).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 3 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları 0,90 ppm'de tekli 3H ve 1,05 ppm'de tekli 3H olarak gözlemlendi. 2, 4, 7, 8, 9, 10 ve 11 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları sırası ile; 1,30 ppm arasında çoklu 6H, 1,73 ppm'de ikili 2H ($J_{\text{CHaHb}} = 17,3$ Hz), 1,89-1,95 ppm arasında çoklu 2H, 2,10-2,21 ppm arasında çoklu 2H, 2,65 ppm'de birli 2H olarak gözlemlendi. 13 konumunda bulunan metin (CH) protonu 5,00 ppm'de birli 1H ve 12 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları 5,74-5,76 ppm arasında yayvan 2H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_c ve H_d protonları 7,16 ppm'de birli 2H, H_e protonları 7,91 ppm'de ikili 1H ($J_{\text{Hde}} = 8,8$ Hz), H_b protonları 8,14 ppm'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,4$ Hz), H_a protonları 8,40 ppm'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,4$ Hz) olarak gözlemlendi. Sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise 7,72-7,74 ppm arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 23c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): 21,62 (CH_2), 22,31 (CH_2), 22,98 (CH_2), 26,14 (CH_2), 29,32 (CH_2), 33,50 (C), 42,43 (CH_2), 51,00 (CH_2), 114,43 (C), 128,11 (C), 133,04 (C), 133,68 (Ar-CH), 136,41 (C), 138,40 (C), 140,33 (C), 143,93 (C), 146,72 (C), 148,50 (C), 151,17 (C), 151,27 (C), 166,17 (C), 166,54 (ester C=O), 196,52 (keton C=O); negatif genlikte (δ): 27,41 (CH_3), 30,70 (CH_3), 32,84 (CH), 121,88 (Ar-CH), 129,77 (Ar-CH), 130,05 (Ar-CH), 131,77 (Ar-CH) ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 23ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}+1]^+$ 633,2022 m/z değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ ve molekül kütlesi 632,1941 g/mol) (Ek Şekil 23b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



4-(12-Amino-3,3-dimetil-1-okso-1,2,3,4,7,8,9,10,11,13-dekahidrookromen[2,3-*b*]siklohepta [e]piridin-13-il)-2-metoksifenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIIIk)

Bileşik VIIIk'nın FTIR spektrumu Ek Şekil 24a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 24b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 24c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 24ç'de verilmiştir.

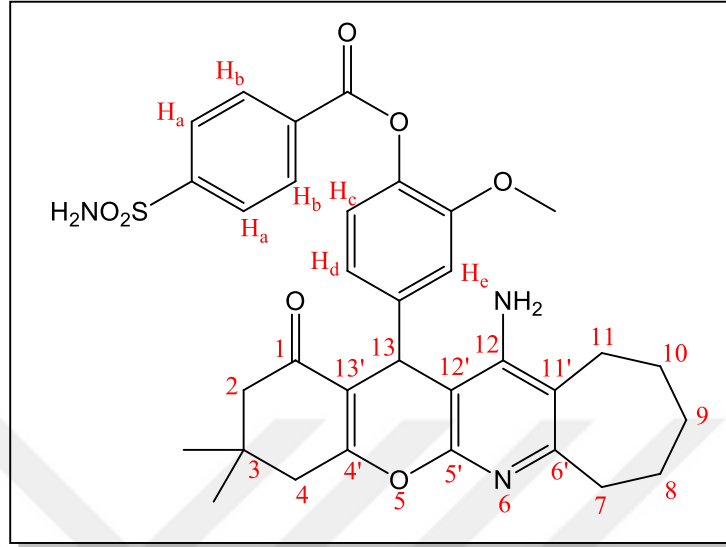
FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3339 cm^{-1} ve 3254 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme titreşimi 3078 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme titreşimi 2956 cm^{-1} ve 2928 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1736 cm^{-1} , keton grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1645 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1600 cm^{-1} ve 1566 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 24a).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 3 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları $0,90\text{ ppm}$ 'de tekli 3H ve $1,05\text{ ppm}$ 'de tekli 3H olarak gözlemlendi. 2, 4, 7, 8, 9, 10 ve 11 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları sırası ile; $1,30\text{ ppm}$ arasında çoklu 6H, $1,75\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{CHaHb}} = 17,4$), $2,17$ - $2,24\text{ ppm}$ arasında çoklu 4H, $2,37\text{ ppm}$ 'de birli 2H olarak gözlemlendi. 13 konumunda bulunan metin (CH) protonu $5,00\text{ ppm}$ 'de birli 1H, 12 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları $5,69$ - $5,71\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H ve aromatik halkaya bağlı metoksi grubu (OCH_3) protonları $3,80\text{ ppm}$ 'de tekli 3H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_d protonu $6,80\text{ ppm}$ 'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{\text{Hde}} = 1,8$ ve $J_{\text{Hcd}} = 8,8\text{ Hz}$), H_e protonu $6,96\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{Hde}} = 1,8\text{ Hz}$), H_c protonu $7,22\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{Hcd}} = 8,8\text{ Hz}$), H_b protonları $8,05\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,6\text{ Hz}$), H_a protonları $8,30\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{\text{Hab}} = 8,6\text{ Hz}$) olarak gözlemlendi. Sülfanamit (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise $7,63$ - $7,65\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 24c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): $21,55$ (CH_2), $22,00$ (CH_2), $22,90$ (CH_2), $26,44$ (CH_2), $29,11$ (CH_2), $33,50$ (C), $42,42$ (CH_2), $51,01$ (CH_2), $114,44$ (C), $114,50$ (C), $132,85$ (C), $133,52$ (C), $137,02$ (C), $143,35$ (C), $143,68$ (C), $143,92$ (C), $151,15$ (C), $151,27$ (C), $163,77$ (C), $164,07$ (C), $167,99$ (ester $\text{C}=\text{O}$), $196,54$ (keton $\text{C}=\text{O}$); negatif genlikte (δ): $27,46$ (CH_3), $30,68$ (CH_3), $32,76$ (CH), $57,02$ (OCH_3), $115,69$ (Ar-CH), $121,31$ (Ar-CH), $129,62$ (Ar-CH), $130,22$ (Ar-CH), $131,77$ (Ar-CH) ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 24ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}+1]^+$ $618,2269\text{ m/z}$ değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ ve molekül kütlesi $617,2196\text{ g/mol}$) (Ek Şekil 24b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



44-(12-Amino-3,3-dimetil-1-okso-1,2,3,4,7,8,9,10,11,13-dekahidro-kromen[2,3-*b*]siklohepta [e]piridin-13-il)-2-etoksifenil 4-sülfamoilbenzoat bileşiğinin yapısının aydınlatılması (VIII).

Bileşik VIII'nin FTIR spektrumu Ek Şekil 25a'da, yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu Ek Şekil 25b'de ^1H -NMR spektrumu Ek Şekil 25c'de ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumu Ek Şekil 25ç'de verilmiştir.

FTIR spektrumu incelendiğinde; bileşiğin yapısında bulunan amin grubu (NH_2) titreşim bantları 3328 cm^{-1} ve 3205 cm^{-1} , alifatik C-H gerilme titreşimi 2928 cm^{-1} , ester grubuna ait karbonil ($\text{C}=\text{O}$) gerilme titreşimi 1733 cm^{-1} , aromatik C=C gerilmesi 1605 cm^{-1} de gözlemlendi (Ek Şekil 25a).

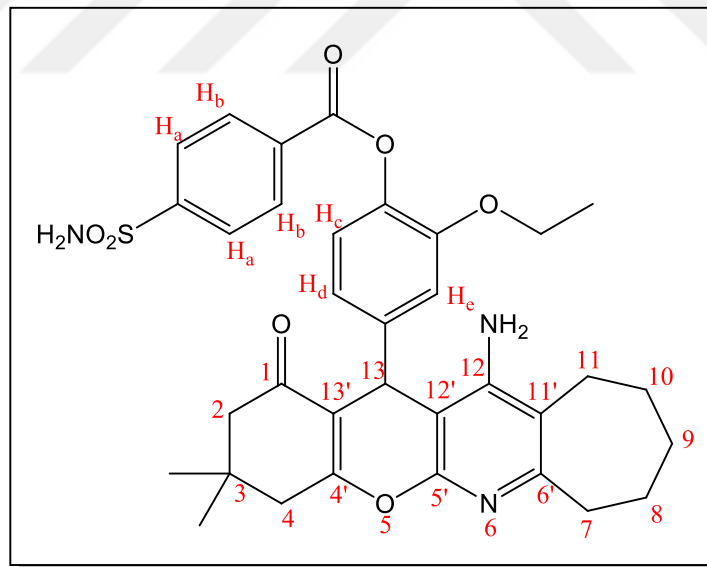
Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ): 3 konumunda bağlı bulunan metil (CH_3) protonları $0,95\text{ ppm}$ 'de tekli 3H ve $1,05\text{ ppm}$ 'de tekli 3H olarak gözlemlendi. 2, 4, 7, 8, 9, 10 ve 11 konumlarında bulunan metilen (CH_2) protonları sırası ile; $1,45\text{ ppm}$ arasında çoklu 6H, $2,15\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1\text{ Hz}$), $2,27\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{CHaHb}} = 16,1\text{ Hz}$), $2,45\text{-}2,48\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H, $2,50\text{-}2,54\text{ ppm}$ arasında çoklu 4H olarak gözlemlendi. 13 konumunda bulunan metin (CH) protonu $5,10\text{ ppm}$ 'de birli 1H, 12 konumunda bağlı olan amin grubu (NH_2) protonları $6,33\text{-}6,35\text{ ppm}$ arasında yayvan 2H, aromatik halkaya bağlı etoksi grubunun metil (OCH_2CH_3) protonları $1,20\text{ ppm}$ 'de üçlü 3H ($J_{\text{CHaCHb}} = 6,9\text{ Hz}$) ve metilen (OCH_2CH_3) protonları $3,85\text{-}3,95\text{ ppm}$ arasında çoklu 2H şeklinde gözlemlendi. Aromatik halkalara ait H_d protonu $6,75\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{\text{Hcd}} = 8,2\text{ Hz}$), H_e protonu $6,89\text{ ppm}$ 'de birli 1H, H_c protonu

7,17 ppm'de ikili 1H ($J_{Hcd}= 8,2$ Hz), H_b protonları 8,02 ppm'de ikili 2H ($J_{Hab}= 8,5$ Hz), H_a protonları 8,26 ppm'de ikili 2H ($J_{Hab}= 8,5$ Hz) olarak gözlemlendi. Sülfanamid (SO_2NH_2) grubuna ait protonları ise 7,60-7,62 ppm arasında yayvan 2H olarak gözlemlendi (Ek Şekil 25c).

^{13}C -NMR (APT) NMR spektrumu incelendiğinde; pozitif genlikte (δ): 22,61 (CH_2), 23,31 (CH_2), 23,68 (CH_2), 32,25 (C), 33,96 (CH_2), 42,21 (CH_2), 50,47 (CH_2), 58,70 (CH_2), 64,35 (OCH_2CH_3), 113,04 (C), 120,12 (C), 127,56 (C), 129,00 (C), 132,29 (C), 134,71 (C), 137,09 (C), 139,61 (C), 141,19 (C), 150,71 (C), 153,63 (C), 158,96 (C), 163,01 (ester C=O), 196,14 (keton C=O); negatif genlikte (δ): 15,06 (OCH_2CH_3), 27,27 (CH_3), 28,87 (CH_3), 35,80 (CH), 113,08 (Ar-CH), 116,18 (Ar-CH), 119,23 (Ar-CH), 121,85 (Ar-CH), 123,43 (Ar-CH) ppm değerlerinde gözlemlendi (Ek Şekil 25ç).

Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumunda bileşiğe ait moleküler iyon piki $[M+1]^+$ 632,2433 m/z değerinde gözlemlendi. (Hesaplanan molekül formülü $C_{34}H_{37}N_3O_7S$ ve molekül kütlesi 631,2352 g/mol) (Ek Şekil 25b).

Tüm bu verilerin sonucunda bileşiğin yapısı aşağıdaki gibi önerilebilir.



4.2. Sentezlenen Bileşiklerin AChE ve BuChE Üzerine Aktivite Sonuçları

Sentezlenen bütün sülfanamid grubu içeren takrin türevleri AChE ve BuChE enzimlerinin oldukça yüksek oranlarda inhibe ettiği düşük IC_{50} değerlerinden anlaşılmıştır. Enzim inhibisyon sonuçları Tablo 4.1'de verilmiştir. Enzimin aktivitesini % 50 oranında düşüren inhibitör derişimi (IC_{50}) değerinin düşük olması inhibisyonun daha iyi olduğunu göstermektedir.

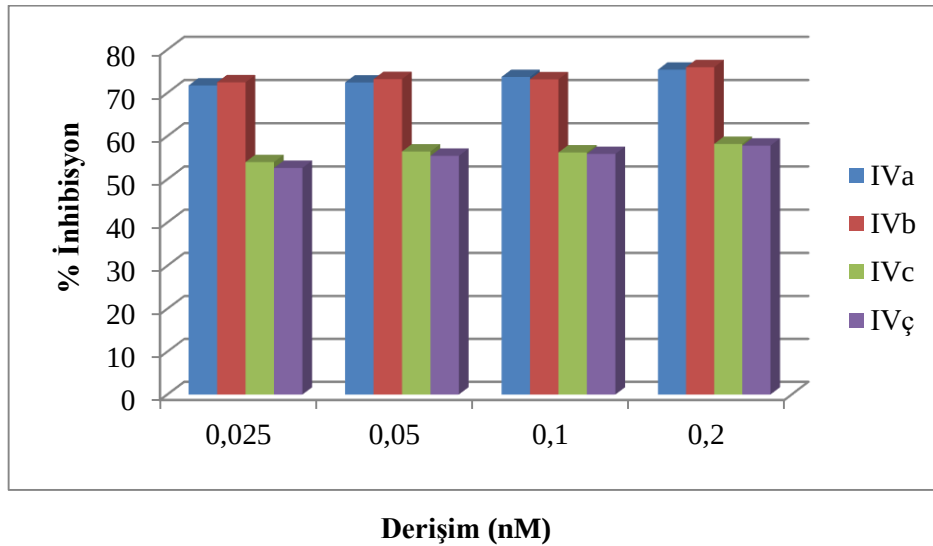
Çizelge 4.1. Sentezlenen yeni sülfanamid türevlerinin AChE ve BuChE enzim inhibisyon değerleri.

Bileşikler	AChE inhibisyon değeri (μM)	BuChE inhibisyon değeri (μM)
IVa	Hesaplanamadı	154,000±1,215
IVb	Hesaplanamadı	161,880±1,760
IVc	Hesaplanamadı	629,500±2,464
IVç	Hesaplanamadı	42,070±1,932
IVd	259,08±1,220	235,390±1,084
VIIa	111,32±1,0563	27,680±0,852
VIIb	İnhibisyon Göstermedi	0,243±0,025
VIIc	İnhibisyon Göstermedi	30,420±1,485
VIIç	İnhibisyon Göstermedi	5,140±0,799
VIIId	İnhibisyon Göstermedi	551,080±2,331
VIIIa	0,014 ± 0,006	3,780±0,842
VIIIb	0,02±0,001	4,290±0,800
VIIIc	0,126±0,505	2,630±0,890
VIIIç	0,142±0,002	2,840±0,636
VIIIId	0,0315±0,003	2,340±0,285
VIIIe	0,0409±0,002	2,250±0,544
VIIIf	0,009± 0,001	3,410±0,332
VIIIg	0,02±0,003	2,430±0,270
VIIIğ	0,091±0,007	2,850±1,008
VIIIh	0,12±0,007	2,360±0,307
VIIIı	0,11± 0,070	2,580±0,767
VIIIi	0,0791±0,003	4,580±0,921
VIIIj	0,0703±0,002	2,360±0,988
VIIIk	0,134±0,04	2,960±0,714
VIIIl	0,085±0,009	2,740±0,931
Takrin	0,055±0,002	0,032±0,002
Galantamin	2,054±0,022	18,130±1,003
Rivastigmin	3,05±0,25	2,020±0,401
Donepezil	0,101± 0,0524	2,680±0,376

4.3. Kolinesteraz Enzimleri (AChE, BuChE) ile Sentezlenen Bileşiklerin Yapı- Aktivite İlişkisi

Sülfanamit grubu içeren yeni bileşiklerde değişen sübstitüentlerin kolinesteraz enzim aktivitesini nasıl etkilediği incelenmiş ve enzim aktivite sonuçları Tablo 4.1’de verilmiştir. Beklenildiği gibi çalışmada elde edilen takrin bileşiklerinin kolinesteraz enzimleri üzerinde çok güçlü inhibisyon etkilerine sahip oldukları görüldü. Referans olarak ilk keşfedilen Alzaymır ilacı olan takrin ve halen Alzaymır tedavisinde ilaç olarak kullanılan donepezil, rivastigmin ve galantamin kullanıldı. Yapılan inhibisyon çalışmalarının ardından bu ilaçlardan çok daha etkili bileşiklerin sentezlendiği görüldü. Ayrıca sentezlenen tüm bileşiklerin aşağıda yapı aktivite ilişkileri tartışıldı.

Sentezlenen bütün sülfanamit grubu içeren aldehit türevleri kolinesteraz enzimlerinin ikisini de inhibe etmiştir. Çalışmalar neticesinde BuChE enzimi için IC_{50} değerleri hesaplanabilirken, AChE için **IVd** ($IC_{50}= 258,08 \mu M$) bileşiği dışında nanomolar seviyesine kadar inilmesine rağmen hesaplama yapılamamıştır. İnilebilen en düşük konsantrasyon değerlerinde gözlemlenen % inhibisyon değerleri Şekil 4.1’de verilen grafikte verilmiştir. Bu moleküller arasında BuChE için en iyi inhibitör özelliği gösteren **IVç** ($IC_{50}= 42.070 \mu M$) bileşikleridir.

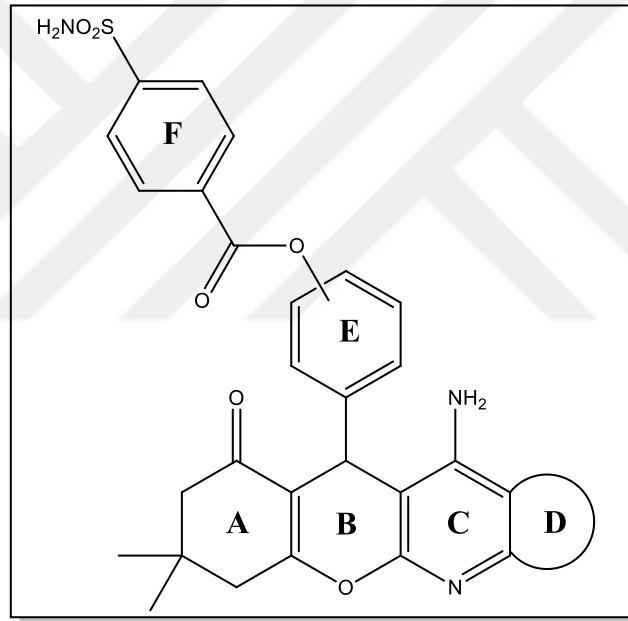


Şekil 4.1. AChE karşı IC_{50} değerleri hesaplanamayan IVa, IVb, IVc ve IVç bileşiklerinin % inhibisyon ile derişim grafiği.

Sentezlenen bütün kromen türevleri BuChE enzimini inhibe ederken AChE enzimine karşı **VIIa** ($IC_{50}= 111,32 \mu M$) dışında inhibisyon etkisi göstermemişlerdir. Bu moleküller arasında BuChE için en iyi inhibitör özelliği gösteren **VIIb** ($IC_{50}= 0,243 \mu M$) bileşiktir.

Sentezlenen bütün takrin türevleri kolinesteraz enzimlerinin ikisini de inhibe etmiştir. Bu moleküller arasında en iyi inhibitör özelliği gösteren AChE için **VIIIe** ($IC_{50}= 0,009 \mu M$), BuChE için **VIIIId** ($IC_{50}=2.250 \mu M$) bileşikleridir.

Sülfanamid grubu içeren takrin bileşiklerinin yapı aktivite ilişkisi şekil 4.2 de örnek bileşik üzerinde halka sistemler **A**, **B**, **C**, **D**, **E** ve **F** harfleri ile kodlanarak şematize edilerek yorumlandı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Sentezlenen yeni bileşiklerde bulunan halkalaların sistematik gösterimi.

D halka sisteminin beşli, altılı ve yedili halkalar ile sübstitüentlenen bileşiklerde AChE için genellikle altılı halka sistemi inhibitör etkisini artırırken (**VIIIIf**, $IC_{50}= 0,009 \mu M$) beşli halka ve yedili halka sistemleri inhibitör etkisini azalttı (**VIIIb**, $IC_{50}= 0,02 \mu M$; **VIIIi**, $IC_{50}= 0.085 \mu M$). BuChE için altılı ve yedili halka sistemi inhibisyon etkisini arttı (**VIIIe**, $IC_{50}= 2,25 \mu M$; **VIIIj**, $IC_{50}= 2,36 \mu M$), fakat beşli halka sisteminde artma etkisi gözlenmedi (**VIIIb**, $IC_{50}= 4,29 \mu M$).

F halkası ile yapıya yerleştirilen sülfanamid grubu, AChE için **D** halkasını beşli halka sisteminde -meta pozisyonunda (**VIIIa**, $IC_{50}= 0,014$; **VIIIe**, $IC_{50}= 0,04$; **VIIIi**, $IC_{50}= 0,11 \mu M$) ve -para pozisyonunda (**VIIIb**, $IC_{50}= 0,02$; **VIIIf**, $IC_{50}= 0,009$; **VIIIi**, $IC_{50}= 0,079 \mu M$) iken

azaltıcı etki gösterdi. Ancak altılı ve yedili halka sisteminde artırıcı etki göstermiştir. Ancak BuChE için AChE'den farklı eğilim gözlemlendi. **F** halkası ile yapıya bağlanan sülfanamid grubu, **D** halka sisteminin tüm varyasyonlarında, BuChE için *-meta* pozisyonundan (**VIIIa**, IC_{50} = 3,78; **VIIIe**, IC_{50} = 2,25; **VIIIi**, IC_{50} = 2,58 μ M) *-para* pozisyonuna kaydırsa (**VIIIb**, IC_{50} = 4,29; **VIIIf**, IC_{50} = 3,41; **VIIIj**, IC_{50} = 4,85 μ M) azaltıcı etki gösterdi.

D halkasının beşli halka sistemi olduğu bileşiklerde AChE karşı, **E** halkasına bağlı elektron verici bir grup olan -etoksi grubu (**VIIIc**, IC_{50} = 0,0315 μ M), elektron çekici bir grup olan -nitro grubundan (**VIIIb**, IC_{50} = 0,126 μ M) daha yüksek inhibisyon etkisi gösterdi. İlave olarak benzer etki BuChE için de gözlemlendi (**VIIIc**, IC_{50} = 2,34; **VIIIc**, IC_{50} = 2,63 μ M). Bunlara karşın **D** halkasının altılı ve yedili halka sistemi olduğu bileşiklerde AChE üzerinde, **E** halkasına bağlı elektron verici -etoksi grubu (**VIIIh**, IC_{50} = 0,12; **VIIIk**, IC_{50} = 0,134 μ M), elektron çekici -nitro grubundan (**VIIIg**, IC_{50} = 0,02; **VIIIj**, IC_{50} = 0,0703 μ M) daha zayıf inhibisyon etkisi gösterdi. Tam tersi eğilim BuChE için de gözlemlendi.

D halkasının beşli ve yedili halka sisteminin olduğu bileşiklerde -etoksi grubu (**VIIIc**; AChE için IC_{50} = 0,0315 μ M, BuChE için IC_{50} = 2,34 μ M ve **VIIIi**; AChE için IC_{50} = 0,085 μ M, BuChE için IC_{50} = 2,74 μ M), -metoksi grubundan (**VIIIç**; AChE için IC_{50} = 0,142 μ M, BuChE için IC_{50} = 2,84 μ M ve **VIIIk**; AChE için IC_{50} = 0,134 μ M, BuChE için IC_{50} = 2,96 μ M) her iki kolinesteraz enzimi üzerinde daha yüksek inhibisyon etkisi gösterdi. Altılı halka sisteminde ise, AChE için -etoksi grubu (**VIIIh**, AChE için IC_{50} = 0,12 μ M, BuChE için IC_{50} = 2,36 μ M) -metoksi grubundan (**VIIIğ**, AChE için IC_{50} = 0,091 μ M, BuChE için IC_{50} = 2,85 μ M) daha zayıf inhibisyon etkisi gösterdi, ancak BuChE üzerinde tam tersi eğilim gözlemlendi.

5. TARTIŞMA

Yapılan araştırmalar sonucunda AH'nın görülme riskinin, yaşa bağlı bir şekilde logaritmik olarak arttığı bilinmektedir (Katzman ve Saitoh, 1991). Buna ilaveten AH'nın 65 yaşındaki bireylerde görülme oranının %3,6 ile %10,3 arasında olduğu ve bu oranın 65 yaşından sonra her 5 yılda bir ikiye katlandığı rapor edilmiştir (Hendrie, 1997; De Silva vd., 2003). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan bir çalışmada ise Alzaymır hastası sayısının 2013 yılında 5,2 milyon olduğu, bunun 5 milyonun 65 yaş üzeri kişiler ve 200 bininin 65 yaş altı kişiler olduğu tespit edilmiştir (Hebert, vd., 2013; Maslow, 2006). 2050 yılında bu sayının en az iki katına çıkacağı ileri sürülmüştür (Hebert vd., 2001). 2013 yılı Türkiye Demografik ve Sağlık Araştırması verilerine göre Türkiye popülasyonunun %8,2'i (yaklaşık 6,5 milyon) 65 yaşın üzerindedir. Bu oranın 2050 yılında %20'lere ulaşacağı bildirilmiştir. 2007 Yılında yapılan bir çalışmada Türkiye'deki Alzaymır hastalarının sayısının 200 bin civarına ulaştığı tahmin edilmektedir (Yılmaz ve Turan, 2007). Ayrıca, yaşam kalitesini ve kolaylığını olumsuz yönde etkileyen hastalık, 2010 yılında yapılan bir araştırmada Alzaymır hastalığının dünya ekonomisine maliyetinin 604 milyon dolar olduğu tespit edilmiş ve 2030 yılında bu rakamın ise 1,117 milyar dolar olacağı tahmin edilmektedir (Prince vd, 2013). 2007 Yılı verilerine göre ülkemizde 200 bin civarında olduğu belirtilen Alzaymır hastası sayısının, 2014 yılında belirtilen sayının çok çok üzerine ulaştığı aşikârdır. Çünkü artan yaşlanma oranı ile birlikte bu hastalık orantısız şekilde artış göstermektedir (Yılmaz ve Turan, 2007). İlerleyen zamanlarda bu hastalığın tedavisi için yapılan harcamaların ekonomiye getireceği yük logaritmik bir artışla katlanarak büyüyecektir. Bu veriler doğrultusunda değerlendirildiğinde, AH'nın Türkiye için ne kadar önemli bir boyut kazandığı ortadadır. Bu önemli problemin çözümüne yönelik tarafımca yapılan tez çalışması önemli sonuçlar elde edilmiştir.

Literatür özeti kısmında FDA tarafından onaylı takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin ilaçlarının bulantı, kusma, diare ve karaciğerde fonksiyon bozukluğuna yol açması gibi birçok yan etkiye sahip oldukları rapor edilmiştir (Folstein vd., 1975; Salmon vd., 1990). Alzaymır tedavisinde kullanılan bu ilaçların fazlaca yan etkilere sahip olmaları ilaç keşfi ve gelişmesi üzerinde çalışan bilim insanları için acil çözülmesi gereken problemler arasındadır. Tarafımca gerçekleştirdiğim incelemeler bu ilaçların yerine alternatif ilaçların keşfedilmesi gerekliliğini göstermiştir. Literatür özetinde bahsedilen takrin türevi bileşiklerin (takrin-kromen ya da takrin-kinolin yapıları) kolinesteraz izoenzimleri üzerinde güçlü inhibisyon etkileri vardır. Bunun yanı sıra son yıllarda yapılan çalışmalarda sülfanamit bileşiklerinin de kolinesteraz enzimleri üzerinde güçlü inhibisyon etkileri rapor edilmiştir. Gerçekleştirilen bu çalışmada inhibisyon etkileri ayrı ayrı incelenmiş olan bu iki ilaç grubu (takrin ve sülfanamit) birleştirildi.

Çalışmada Alzaymır tedavisinde ilaç olabilecek sülfanamit grubu barındıran yeni takrin bileşikler sentezlendi.

Çalışmada nihai ürün olarak hedeflenen takrin türevi bileşikler dört basamaklı bir sentez stratejisi ile sentezlendi. Öncelikle 4-sülfamoilbenzoil klorür bileşiği (**II**) 4-sülfamoilbenzoik bileşiğinden (**I**) literatürde ilk defa mikrodalga sentez sistemi kullanılarak sentezlendi ve tüm çalışma için temel oluşturdu. İkinci basamakta yapılan esterleşme reaksiyonu ile beş yeni aldehit-sülfanamit türevi (**IVa-d**) sentezlendi ve yapıları aydınlatıldı. Üçüncü basamakta; yeni kromen-sülfanamit türevleri (**VIIa-d**) yüksek verimlerle elde edilirken ilk kez bu çalışmada aynı yapıda kromen ve sülfanamit gruplarını barındıran bileşikler literatüre kazandırıldı. Son basamakta ise, mikrodalga desteği kullanılarak kısa sürelerde yüksek ürün verimlilikleri ile hedef takrin-sülfanamit türevleri (**VIIIa-l**) elde edildi. Bu basamakta elde edilen yeni bileşikler ile ilk defa kolinesteraz inhibitörü takrin ve sülfanamit gibi iki önemli ilaç grubunun kombinasyonu gerçekleştirildi ve inhibisyon etkileri ortaya konuldu.

Inhibisyon sonuçlarına göre, sentezlenen takrin-sülfanamit bileşikler (**VIIIa-l**) kolinesteraz enzimleri üzerinde oldukça yüksek inhibisyon etkisi gösterdi. IC_{50} değerleri AChE için 0,009-0,14 μ M, BuChE için 2,25-4,58 μ M arasındadır. Sentezlenen takrin-sülfanamit bileşikler arasında **VIIIf** (IC_{50} = 0.009 μ M) AChE üzerinde en yüksek inhibisyon etkisine sahiptir. Bu sonuçlar yardımı ile **VIIIf** bileşiğinin galantaminden 220 kat ve takrinden 6 kat daha etkili inhibisyon değerlerine sahip olduğu ortaya konuldu. Bunlara ilave olarak **VIIIa**, **VIIIb**, **VIIIç**, **VIIId** ve **VIIIf** bileşikler takrinden 1,4-3,8 kat daha iyi AChE inhibisyon etkisi gösterdiler.

Kolinesteraz enzimleri üzerinde inhibisyon özelliklerine sahip iki grubun birleşmesi enzimler üzerindeki inhibisyon etkilerini 220 kata varan artışlara sebep oldu. FDA tarafından onaylı Alzaymır ilaçlarından (takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin) çok daha etkili bileşiklerin elde edildiği bu çalışma neticesinde tamamen milli bir Alzaymır ilacının ilk adımları atılmış oldu.

Bunların yanı sıra çalışmada gerçekleştirilen üç sentez basamağında mikrodalga desteği kullanıldı. Kullanılan mikrodalga sentez sistemi ile reaksiyonlar; kısa sürelerde, çok daha düşük enerji sarfiyatı ve yüksek ürün verimleri ile gerçekleştirildi. Bu sayede uzun reaksiyon sürelerini ve fazlaca enerji sarfiyatlarının önüne geçildi. Ülkemizin ve dünyanın önemli problemlerinden birisi olan fazla ve bilinçsiz enerji sarfiyatı probleminin ortadan kaldırılmasına çalışma ekibi olarak bir nebze katkı sağlanmaya çalışıldı.

Bu tez çalışması ile literatüre yeni AChE ve BuChE inhibitör özelliği gösteren moleküller kazandırıldı. AH'nın tedavisinde ilaç olarak kullanılabilecek yeni ve etkili bu bileşiklerin faz çalışmaları uygun çalışma grupları ile gerçekleştirilecektir. Ayrıca yeni yapılacak ilaç sentezi çalışmaları için önemli bir referans olma niteliğindedir. Bu tez kapsamında elde edilen sonuçların uluslararası saygın bilimsel dergilerde yayınlanması için gerekli olan çalışmalar devam etmektedir.



KAYNAKLAR DİZİNİ

Aday, B., (2015), Karbamat, sülfonamit, sülfonat, grupları içeren 5-amino-1,3,4-tiyadiyazol-2-sülfanomit esaslı akrinin bileşiklerinin sentezi ve karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.

Akamanchi K.G., Padmawar P.A., Thatte U.M., Rege N.N., Dahanukar S.A., (1999), Synthesis and In-vitro Evaluation of Platelet Aggregation Inhibitory Activity of Paeonol and its Analogues, Pharm. Pharmacol. Commun. 5, s.323-329.

Albert, A., Gledhill, W., (1945), Improved synthesis of aminoacridines, Part IV. Substituted 5-aminoacridines, J.Chem.Indus.. 64, s.169-172.

Amaducci, L.A., Rocca, W.A., Schoenberg, B.S., (1986), Origin of the distinction between Alzheimer's disease and senile dementia: how history can clarify nosology, Neurology. 36, s.1497-1499.

Ameen, M.A., Motamed, S.M., Abdel-latif, F.F., (2014), Highly efficient one-pot synthesis of dihydropyran heterocycles, Chinese Chem. Lett. 25, s.212–214.

Ashok, D., Rangu, K., Rao, V.H., Gundu, S., Srilatai, B., Vijjulatha, M., (2016), Microwave-assisted synthesis, molecular docking and antimicrobial activity of novel 2-(3-aryl,1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-8H-pyrano[2,3-f]chromen-4-ones, Med. Chem. Res. 25, s.501–514.

Baba, A., Kawamura, N., Makino, H., Ohta, Y., Taketomi, S., Sohda, T., (1996), Studies on disease-modifying antirheumatic drugs: Synthesis of novel quinoline and quinazoline derivatives and their antiinflammatory activity. J. Med. Chem. 39, s.5176–5182.

Babu, N.S., Pasha, N., Rao, K.T.V., Prasad, P.S.S., Lingaiah, N., (2008), A heterogeneous strong basic Mg/La mixed oxide catalyst for efficient synthesis of polyfunctionalized pyrans, Tetrahedron Lett. 49, s.2730–2733.

Bag, S., Tulsan, R., Sood, A., Cho, H., Redjeb, H., Zhou, W., LeVine, H., Török, B., Török, M., (2015), Sulfonamides as multifunctional agents for Alzheimer's disease, Bioorg. Med. Chem. Lett. 25, s.626–630.

Banerjee, S., Horn, A., Khatri, H., Sereda, G., (2011), A green one-pot multicomponent synthesis of 4H-pyrans and polysubstituted aniline derivatives of biological, pharmacological, and optical applications using silica nanoparticles as reusable catalyst, Tetrahedron Lett. 52, s.1878–1881.

Başar, E., Tunca, E., Bülbül, M., Kaya, M., (2016), Synthesis of novel sulfonamides under mild conditions with effective inhibitory activity against the carbonic anhydrase isoforms I and II, J. Enzyme Inhib. Med. Chem. DOI:10.3109/14756366.2015.1134524

Başar, E., (2015), 4-Aminobenzensülfonamit esaslı yeni sülfonamit bileşiklerinin sentezi ve karbonik anhidraz aktivitelerinin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kütahya.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Berchtold, N.C., Cotman, C.W., (1998), Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960's, *Neurobiol. Aging*. 19, s.173-189.

Bergstrom, F.W. (1944), Heterocyclic Nitrogen Compounds, Part IIA, Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline, and Isoquinoline, *Chem. Rev.* 35, s.77-277.

Bhat, S.I., Choudhuryb, A.R., Trivedi D.R., (2012), Condensation of malononitrile with salicylaldehydes and o-aminobenzaldehydes revisited: solvent and catalyst free synthesis of 4H-chromenes and quinolones, *RSC Adv.* 2, s.10556–10563.

Boominathan, M., Nagaraj, M., Muthusubramanian, S., Krishnakumar, R.V., (2011), Efficient atom economical one-pot multicomponent synthesis of densely functionalized 4H-chromene derivatives, *Tetrahedron*. 67, s.6057-6064.

Brühlmann, C., Ooms, F., Carrupt, P.A., Testa, B., Catto, M., Leonetti, F., Altomare, C., Carotti, A., (2001), Coumarins Derivatives as Dual Inhibitors of Acetylcholinesterase and Monoamine Oxidase, *J. Med. Chem.* 44, s.3195-3198.

Bonacorso, H.G., Silva, L.B., Rocha, J.B.T., Nogara, P.A., Waczuk, E.P., Silva, F.D.A., Bueno, D.C., Kader, Y.N.A.M., Martins, M.A.P., Zanatta, N., (2015), Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of 7- amine-spiro[chromeno[4,3-*b*]quinoline-6,1'-cycloalkanes] as new tacrine hybrids, *Tetrahedron Lett.* 56, s.7024-7027.

Bryant, J., Cleeg, A., Nicholson, T., McIntyre, L., (2001), Clinical and cost effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine for AD: a rapid and systematic review, *Health Technol. Assess.* 5, s.1-137.

Cantin, L.D., Magnuson, S., Gunn, D., Barucci, N., Breuhaus, M., Bullock, W.H., Burke, J., Claus, T.H., Daly, M., DeCarr, L., Gore-Willse, A., Hoover-Litty, H., Kumarasinghe, E.S., Li, Y., Liang, S., Livingston, J.N., Lowinger, T., MacDougall, M., Ogutu, H.O., Olague, A., Ott-Morgan, R., Schoenleber, R.W., Tersteegen, A., Wickens, P., Zhang, Z., Zhu, J., Zhu, L., Sweet, L.J., (2007), PDE-10A inhibitors as insulin secretagogues, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17, s.2869-2873.

Chen, Y., Zhao, Y., Lu, C., Tzeng, C., Wang, J.P., (2006), Synthesis, cytotoxicity, and antiinflammatory evaluation of 2-(furan-2-yl)-4-(phenoxy)quinoline derivatives. Part 4., *Bioorg. Med. Chem.* 14, s.4373–4378.

Collin, G., Höke, H., (2005), Quinoline and Isoquinoline, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim.

Dahm, R., (2006), Alzheimer's discovery, *Curr. Biol.* 16, s.906-910.

De los Rios, C., Marco, J.L., Carreiras, M.D.C., Chinchon, P.M., Garcia, A.G., Villarroyaa, M., (2002), Novel Tacrine Derivatives that Block Neuronal Calcium Channels, *Bioorg. Med. Chem.* 10, s.2077-2088.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

De Silva, H.A., Gunatilake, S.B., Smith, A.D., (2003), Prevalence of dementia in a semiurban population in Sri Lanka: Report from a regional survey, *Int. J. Geriatr. Psyc.* 18, s.711-715.

Demir Özkay, Ü., Öztürk, Y., Can, Ö.D., (2011), Yaşlanan dünyanın hastalığı: Alzheimer Hastalığı", *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 18, s.35-42.

Doebner, O., Miller, W., (1881), Ueber eine dem Chinolin homologe Base, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 14, s.2812-2817.

Doğu, H., (1994), Türkiye’de satılan bazı sülfö grubu ilaçların fizikokimyasal parametrelerinin tayinleri üzerinde çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.

Domagk, G.J., (1935), Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen infektionen, *Dtsch. med. Wochenschr.* 61, s.250-253.

Dökmeci, İ., Akçasu, A., Banoğlu, N. ve Berkarda, Ş., (1992), Farmakoloji, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.

Dyachenko, V.D., (2006), Cyclohexanecarbaldehyde in multicomponent syntheses of functionalized cyclohexyl-substituted acrylonitriles, 4H-chalcogenopyrans, 1,4-dihydropyridines, and pyridines, *Russ. J. Gen. Chem.* 76, s.282-291.

Enz, A., (2000), İlaç grupları: Alzheimer Hastalığının Farmakoterapisi, Yelkovan Yayıncılık, İstanbul.

Erdenöz, S., (2009), Deneyisel akut retinal iskemi modelinde memantin uygulamasının nöron koruyucu etkisi ve hiperbarik oksijen tedavisi ile karşılaştırılması, Göz Hastalıkları Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Esirden, İ., Ulus R., Aday, B., Tanç, M., Supuran, C.T., Kaya, M., (2015), Synthesis of novel acridine bis-sulfonamides with effective inhibitory activity against the carbonic anhydrase isoforms I, II, IX and XII, *Bioorg. Med. Chem.* 23, s.6573–6580.

Evans, J.G., Wilcock, G., Birks, J., (2004), Evidence-based pharmacology of Alzheimer’s disease. *Int. J. Neuropharmacology*. 7, s.351-69

Flynn, B.L., Ranno, A.E., (1999), Pharmacologic management of Alzheimer disease. Part II. Antioxidants, antihypertensives, and ergoloid derivatives, *Ann. Pharmacother.* 33, s.188–197.

Folstein, M.E., Folstein, S.E., McHugh, P.R., (1975), Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J. Psychiatr. Res.* 12, s.189-98.

Friedlander, P., (1882), Ueber o-Amidobenzaldehyd, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 15, s.2572-2575.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Gao, S., Tsai, C.H., Yao, C.T.C.F., (2008), Fluoride ion catalyzed multicomponent reactions for efficient synthesis of 4*H*-chromene and N-arylquinoline derivatives in aqueous media, *Tetrahedron*. 64, s.9143-9149.
- Ghassamipour, S., Sardarian, A.R., (2009) Friedlander synthesis of poly-substituted quinolines in the presence of dodecylphosphonic acid (DPA) as a highly efficient, recyclable and novel catalyst in aqueous media and solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.* 50, s.514–519.
- Ghate, M., Kusanur, R.A., Kulkarni, M.V., (2005), Synthesis and in vivo analgesic and anti-inflammatory activity of some bi heterocyclic coumarin derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* 40, s.882-887.
- Giacobini, E., (1997), From molecular structure to Alzheimer therapy, *Jpn. J Pharmacol.* 74, s.225-241.
- Girisha, H.R., Chandra, J.N.N.S., Boppana, S., Malviya, M., Sadashiva, C.T., Rangappa, K.S., (2009), Active site directed docking studies: Synthesis and pharmacological evaluation of cis-2,6-dimethyl piperidine sulfonamides as inhibitors of acetylcholinesterase, *Eur. J. Med. Chem.* 44, s.4057–4062.
- Goedert, M., Ghetti, B., (2007), Alois Alzheimer: His life and times, *Brain Pathol.* 17, s.57-62.
- Gong, K., Wang, H.L., Luo, J., Liu, Z.L., (2009), One-pot synthesis of polyfunctionalized pyrans catalyzed by basic ionic liquid in aqueous media, *J. Heterocyclic Chem.* 46, s.1145-1150.
- Gould, R.G., Jacobs, W.A., (1969), The Synthesis of Certain Substituted Quinolines and 5,6-Benzoquinolines, *J. Am. Chem. Soc.* 61, s.2890-2895.
- Göçer, H., Akincioğlu, A., Göksu, S., Gülçin, İ., Supuran, C.T., (2015), Carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitory effects of carbamates and sulfamoylcarbamates, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 30, s.316-320.
- Guo, L., Suarez, A.I., Thompson, C.M., (2010), Inactivation of acetylcholinesterase by various fluorophores, *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 25, s.116–120.
- Gurunathan, S. Kulandhai, F., Paramasivan, T.P., (2009), Synthesis of Novel 3-Bromo-2*H*-chromene Derivatives: Palladium-Mediated Intramolecular Cyclization of Aryl Propargyl Ethers, *Synlett.* 13, s.2079-2082.
- Hamulakova, S., Janovec, L., Hrabínova, M., Kristian, P., Kuca, K., Banasova, M., Imric, J., (2012), Synthesis, design and biological evaluation of novel highly potent tacrine congeners for the treatment of Alzheimer's disease, *Eur. J. Med. Chem.* 55, s.23-31.
- Han, G., Cui, B., Chen, L., Jin, Y., (2010), Synthesis of Benzopyran[2,3-*b*]quinolinone Derivatives, *J. Heterocyclic Chem.* 47, s.1335-1339.
- Hanağası, A.H., (2010), Demans Kavramı ve Hastaya Yaklaşım, *Klinik Gelişim.* 10 s.44-47.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Harbaugh, R.E., Roberts, D.W., Coombs, D.W., Sanders, R.L., Reeder, T.M., (1984), Preliminary-report-intracranial cholinergic drug infusion in patients with alzheimers-disease, *Neurosurgery*. 15, s.514-516.

Hebert, L.E., Beckett, L.A., Scherr, P.A., Evans, D.A., (2001), Annual incidence of Alzheimer disease in the United States projected to the years 2000 through 2050”, *Alz. Dis Assoc. Dis.* 15, s.169-73.

Hebert, L.E., Weuve, J., Scherr, P.A., Evans, D.A., (2013), Alzheimer’s disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 Census, *Neurology*. 80, s.1778-1783.

Hegedus, A., Hell, Z., Vargadi, T., Potor, A., Gresits, I., (2007), A new, simple synthesis of 1,2-dihydroquinolines via cyclocondensation using zeolite catalyst, *Catal. Lett.* 117, s.99–101.

Hendrie, HC., (1997), Epidemiology of Alzheimer’s disease, *Geriatrics*. 52, s.4-8.

Heravi, M.M., Beheshtiha, Y.S., Pirnia, Z., Sadjadi, S., Adibi, M., (2009), One-Pot, Three-Component Synthesis of 4*H*-Pyrans Using Cu(II) Oxymetasilicate, *Synthetic Commun.* 39, s.3663-3667.

Houghton, P.J., Woldemariam, T.Z., Khanb, A.I., Burkeb, A., Mahmoodb, N., (1994), Antiviral activity of natural and semi-synthetic chromone alkaloids, *Antivir. Res.* 25, s.235-244.

<http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=4PQE>.

Iraj, M.B., Shahram, T., Majid, M., Valiollah, M., Salma, A., Arsalan, M., (2010), Microwave-promoted alkynylation-cyclization of 2- aminoaryl ketones: a green strategy for the synthesis of 2,4- disubstituted quinolines, *Synlett.* 20, s.3104-3112.

Jin, T.S., Xiao, J.C., Wang, S.J., Li, T.S., (2004), Ultrasound-assisted synthesis of 2-amino-2-chromenes with cetyltrimethylammonium bromide in aqueous media, *Ultraso. Sonochem.* 11, s.393–397.

Jin, T.S., Liu, L.B., Zhao, Y., Li, T.S., (2005), Clean, one-pot synthesis of 4*H*-pyran derivatives catalyzed by hexadecyltrimethyl ammonium bromide in aqueous media, *Synthetic Commun.* 35, s.1859-1861.

Kang, J.E., Cho, J.K., Curtis-Long, M.J., Ryu, H.W., Kim, J.H., Kim, H.J., Yuk, H.J., Kim, D.W., Park, K.H., (2013), Inhibitory Evaluation of Sulfonamide Chalcones on β -Secretase and Aclcholinesterase, *Molecules*. 18, s.140-153.

Katzman, R., Saitoh, T., (1991), Advences in Alzheimer's disease, *The FASEB Journal*. 5, s.278-286.

Kaya, M., Basar, E., Çakir, E., Tunca, E., Bülbül, M., (2012), Synthesis and characterization of novel dioxoacridine sulfonamide derivatives as new carbonic anhydrase inhibitors, *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 27, s.509-514.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Kayaalp, O., (1991), Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Feryal Matbaacılık, Ankara.

Kenna, M.T.M., Proctor, G.R., Young, L.C., Harvey, A.L., (1997), Novel Tacrine Analogues for Potential Use against Alzheimer's disease: Potent and Selective Acetylcholinesterase Inhibitors and 5-HT Uptake Inhibitors, *J. Med. Chem.* 40, s.3516-3523.

Khalafi-Nezhad, A., Nourisefat, M., Panahi, F., (2015), L-Cysteine functionalized magnetic nanoparticles (LCMNP): a novel magnetically separable organocatalyst for one-pot synthesis of 2-amino-4H-chromene-3-carbonitriles in water, *Org. Biomol. Chem.* 13, s.7772-7779.

Khaligh, N.G., (2015), 1,1'-Butylenebis(3-methyl-3H-imidazol-1-ium) hydrogen sulfate as an efficient binuclear Brønsted ionic liquid for the synthesis of tacrine analogues, *Monatsh. Chem.* 146, s.321-326.

Khoobi, M., Alipour M., Moradi, A., Sakhteman, A., Nadri, H., Razavi, S.F., Ghandi M., Foroumadi A., Shafiee A., (2013), Design, synthesis, docking study and biological evaluation of some novel tetrahydrochromeno [3',4':5,6]pyrano[2,3-b]quinolin-6(7H)-one derivatives against acetyl- and butyrylcholinesterase, *Eur. J. Med. Chem.* 68, s.291-300.

Khoobi, M., Ghanoni, F., Nadri, H., Moradi, A., Hamedani, M.P., Moghadam, F.H., Emami, S., Vosooghi, M., Zadmard, R., Foroumadi, A., Shafiee, A., (2015), New tetracyclic tacrine analogs containing pyrano[2,3-c]pyrazole: Efficient synthesis, biological assessment and docking simulation study, *Eur. J. Med. Chem.* 89, s.296-303.

Kocahan, S., (2009), Sıçanda sinir sistemi gelişiminin son olgunlaşma döneminde n-metil-d-aspartat reseptör blokajı ve yetiştirme çevresi etkileşiminin yetişkin dönemde anksiyete ile ilişkili davranışlar üzerine etkisi, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana.

Kontogiorgis, C.A., Hadjipavlou-Litina, D.J., (2005), Synthesis and Antiinflammatory Activity of Coumarin Derivatives, *J. Med. Chem.* 48, s.6400-6408.

Kouznetsov, V.V., (2009), Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids, *Tetrahedron.* 65, 2721-2750.

Kowsari, E., Mallakmohammadi, M., (2011), Ultrasound promoted synthesis of quinolines using basic ionic liquids in aqueous media as a green procedure, *Ultrason. Sonochem.* 18, s.447-454.

Kumar, A., Sharma, S., (2011), A grinding-induced catalyst- and solvent-free synthesis of highly functionalized 1,4-dihydropyridines via a domino multicomponent reaction, *Green Chem.* 13, s.2017-2020.

Leon, R., Marco-Contelles, J., Garcıab, A. G., Villarroya, M., (2005), Synthesis, acetylcholinesterase inhibition and neuroprotective activity of new tacrine analogues, *Bioorg. Med. Chem.* 13, s.1167-1175.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Leon, R., de los Rios, C., Marco-Contelles, J., Lopez, M.G., Garcia, A.G., Villarroya, M., (2008), Synthesis of 6-amino-1,4-dihydropyridines that prevent calcium overload and neuronal death, *Eur. J. Med. Chem.* 43, s.668-674.

Leon, R., de los Rios, C., Marco-Contelles, J., Huertas, O., Barrile, X., Luque, F.J., Lopez, M.G., Garcia, A.G., Villarroya, M., (2008), New tacrine-dihydropyridine hybrids that inhibit acetylcholinesterase, calcium entry, and exhibit neuroprotection properties, *Bioorg. Med. Chem.* 16, s.7759-7769.

Lleo, A., Greenberg, S.M., Growdon, J.H. (2006), Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease, *Annu. Rev. Med.* 57, s.513-533.

Maalej, E., Chabchoub, F., Oset-Gasque, M.J., Esquivias-Pérez, M., González, M.P., Monjas, L., Perez, C., de los Rios, C., Rodríguez-Franco, M.I., Iriepa, I., Moraleda, I., Chioua, M., Romero, A., Marco-Contelles, J., Samadi, A., (2012), Synthesis, biological assessment, and molecular modeling of racemic 7-aryl-9,10,11,12-tetrahydro-7H-benzo[7,8]chromeno[2,3-b]quinolin-8-amines as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease, *Eur. J. Med. Chem.* 54, s.750-763.

Marco, J.L., de los Rios, C., Garcia, A.G., Villarroya, M., Carreiras, M.C., Martins, C., Eleuterio, A., Morreale, A., Orozco, M., Luque, F.J., (2004), Synthesis, biological evaluation and molecular modelling of diversely functionalized heterocyclic derivatives as inhibitors of acetylcholinesterase/butyrylcholinesterase and modulators of Ca^{2+} channels and nicotinic receptors, *Bioorg. Med. Chem.* 12, s.2199-2218.

Marco-Contelles, J., Leo, R., de los Rios, C., Garci, A. G., Lopez, M. G., Villarroya, M., (2006) New multipotent tetracyclic tacrines with neuroprotective activity, *Bioorg. Med. Chem.* 14, s.8176-8185.

Marco, J.L., de los Rios, C., Carreiras, M.C., Banos, C.E., Badia, A., Vivas, N.M., (2001), Synthesis and Acetylcholinesterase/Butylcholinesterase Inhibition Activity of New Tacrine-like Analogues, *Bioorg. Med. Chem.* 9, 721-732.

Marella, A., Tanwar, O.P., Saha, R., Ali, M.R., Srivastava, S., Akhter, M., Shaquiquzzaman, M., Alam, M.M., (2013), Quinoline: A versatile heterocyclic, *Saudi Pharm. J.* 21, s.1-12.

Martin, N., Seoane, C., Soto, J.L., (1988), A convenient, one step synthesis of pyrano[2,3-b]pyridines, *Tetrahedron.* 44, s.5861-5868.

Martinez-Grau, A., Marco, J.L., (1997), Friedlander Reaction on 2-Amino-3-Cyano-4H-Pyrans: Synthesis of Derivatives of 4H-Pyran [2,3-b] quinoline, New Tacrine Analogues, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7, s.3165-3170.

Maslow, K., (2006), Early-onset dementia: A national challenge, a future crisis, *Alzheimer's Association*, s.1-14.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

McGookin, A., Robertson, A., Whalley, W.B., (1940), The chemistry of the “insoluble red” woods. Part I. Pterocarpin and homopterocarpin, J. Chem. Soc. 1, s.787-795.

Monti, S.M., Supuran, C.T., Simone, G.D., (2013), Anticancer carbonic anhydrase inhibitors: a patent review (2008-2013). Expert Opin. Ther. Patents. 23, s.737-749.

Munoz-Ruiz, P., Rubio, L., Palomero, E.G., (2005), Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Dual Binding Site Acetylcholinesterase Inhibitors: New Disease-Modifying Agents for Alzheimer’s disease, J Med Chem. 48, s.7223-7233.

Musser, J.H., Chakraborty, U., Bailey, K., Sciortino, S., Whyzmuzis, C., Amin, D., Sunderland, C.A., (1987), Synthesis and antilipolytic activities of quinolyl carbanilates and related analogues, J. Med. Chem. 30, s.62-67.

Naimi-Jamal, M.R., Mashkouri, S., Sharifi, A., (2010), An efficient, multicomponent approach for solvent-free synthesis of 2-amino-4*H*-chromene scaffold, Mol. Divers. 14, 473-477.

O’Donnell, R.W.H., Reed, F.P., Robertson, A., (1936), Experiments on the synthesis of rotenone and its derivatives, Part IX, J. Chem. Soc. 1, s.419-422.

Oh, Y-S, Lee, C-W, Chung, Y-H, Yoon, S-J, Cho, S-H., (1988), Syntheses of ney pyridonecarboxylic acid derivatives containing 3-, 5-, or 6-quinolyl substituents at N-1 and their anti-HIV-RT activities, J. Heterocycl. Chem. 35, s.541-550.

Özkay, E.D., (2009), Bazı benzotiyazol türevi bileşiklerin streptozotosin ile deneysel alzheimer modeli oluşturulmuş sıçanlara ait öğrenme ve bellek parametreleri üzerine etkileri, doktora tezi, Anadolu üniversitesi sağlık bilimleri enstitüsü, Eskişehir.

Pang, Y.P., Quiram, P., Jelacic, T., Hong, F., Brimijoin, S., (1996), Highly potent, selective, and low cost bis-tetrahydroaminacrine inhibitors of acetylcholinesterase. Steps toward novel drugs for treating Alzheimer’s disease, J. Biol. Chem. 271, s.23646-23649.

Peng, Y., Song, G., (2007), Amino-functionalized ionic liquid as catalytically active solvent for microwave-assisted synthesis of 4*H*-pyrans, Catal. Commun. 8, s.111-114.

Petroianu, G., Arafat, K., Sasse, B.C., Stark, H., (2006), Multiple enzyme inhibitions by histamine H3 receptor antagonists as potential procognitive agents, Pharmazie. 61, s.179-182 (2006).

Pratap, R., Ram, V.J., (2014), Natural and Synthetic Chromenes, Fused Chromenes, and Versatility of Dihydrobenzo[*h*]chromenes in Organic Synthesis, Chem. Rev. 114, s.10476-10526.

Profft, E., Stuehmer, K., (1967), Zur Kenntnis aromatischer 1,3-Dialdehyde: Reaktionen des 5-Methoxy-6-hydroxy-isophthalaldehyds, Arch. Pharm. 300, s.1-30.

Raghuvanshi, D.S., Singh, K.N., (2010), An expeditious synthesis of novel pyranopyridine derivatives involving chromenes under controlled microwave irradiation, Arkivoc. s.305-317.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Rampa, A., Bisi, A., Belluti, F., Gobbi, S., Valenti, P., Andrisano, V., Cavrini, V., Cavalli, A., Recanatini, M., (2000), Acetylcholinesterase Inhibitors for Potential Use in Alzheimer's Disease: Molecular Modeling, Synthesis and Kinetic Evaluation of 11*H*-Indeno-[1,2-*b*]-quinolin-10-ylamine Derivatives, *Bioorg. Med. Chem.* 8, s.497-506.

Rampa, A., Bisi, A., Belluti, F., Gobbi, S., Piazzzi, L., Valenti, P., Zampiron, A., Caputo, A., Varani, K., Borea, P.A., Carrara, M., (2005), Homopterocarpanes as bridged triarylethylene analogues: synthesis and antagonistic effects in human MCF-7 breast cancer cells, *Farmaco.* 60, 135-147.

Reeves, D., (1982), Sulphonamides and Trimethoprim, *Lancet.* 2, s.370-373.

Reisberg, B., Doody, R., Stöffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., Möbius, H.J., (2003), Memantine in moderater-to-severe Alzheimer's disease, *New Engl. J. Med.* 348, s.1333-1341.

Revankar, G.R., Hanna, N.B., Ramasamy, K., Larson, S.B., Smee, D.F., Finch, R.A., Avery, T.L., Robins, R.K., (1990), Synthesis and In Vivo antitumor and antiviral activities of 2'-deoxyribofuranosyl and arabinofuranosyl nucleosides of certain purine-6-sulfenamides, sulfanamides and sulfonamides, *J. Heterocycl. Chem.* 27, s.909-918.

Riaz, S., Khan, I.U., Bajda, M., Ashraf, M., Ain, Q.U., Shaukat, A., Rehman, T.U., Mutahir, S., Hussain, S., Mustafa, G., Yar, M., (2015), Pyridine sulfonamide as a small key organic molecule for the potential treatment of type-II diabetes mellitus and Alzheimer's disease: In vitro studies against yeast α -glucosidase, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase, *Bioorg. Chem.* 63, s.64-71.

Roberts, E., Turner, E., (1927), Factors controlling the formation of some derivatives of quinoline and new aspect of the problem of substitution in quinoline series, *J. Chem Soc.* s.1832-1857.

Robertson, A., Rusby, G.I., (1936), Experiments on the synthesis of rotenone and its derivatives. Part VIII. Netoric acid and toxicaric acid, *J. Chem. Soc. I*, s.212-214.

Rosini, M., Simoni, E., Bartolini, M., Cavalli, A., Ceccarini, L., Pascu, N., McClymont, D.W., Tarozzi, A., Bolognesi, M.L., Minarini, A., Tumiatti, V., Andrisano, V., Mellor, I.R., Melchiorre, C., (2008), Inhibition of Acetylcholinesterase, β -Amyloid Aggregation, and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease: A Promising Direction for the Multi-target-Directed Ligands Gold Rush, *J. Med. Chem.* 51, s.4381-4384.

Salmon, D.P., Thai, L.J., Butters, N., (1990), Longitudinal evaluation of dementia of Alzheimer type, *Neurology.* 40, s.1225-1230.

Samadi, A., Valderas, C., de los Rios, C., Bastida, A., Chioua, M., Gonzalez-Lafuent, L., Colmena, Gandia, L., Romero, A., del Barrio, L., Martín-de-Saavedra, M.D., Lopez, M.G., Villarroja, M., Marco-Contelles, J.I., (2011), Cholinergic and neuroprotective drugs for the treatment of Alzheimer and neuronal vascular diseases. II. Synthesis, biological assessment, and molecular modelling of new tacrine analogues from highly substituted 2-aminopyridine-3-carbonitriles, *Bioorg. Med. Chem.* 19, s.122-133.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Samanta, M.K., Wilson, B., Santhi, K., Kumar, K.P., Suresh, B., (2006), Alzheimer disease and its management: a review, *Am. J. Therap.* 13, s.516-526.

Schmidt, L.H., (1969), Chemotherapy of the drug-resistant malarias. *Ann. Rev. Microbiol.* 23, 427-454.

Schweizer, E.E., Shaffer, E.T., Hughes, C.T., Berninger, C.J., (1966), Reactions of Phosphorus Compounds. IX. Synthesis of a Series of 2H-1-benzopyrans and Determination of the Mechanism of Reaction, *J. Org. Chem.* 31, s.2907-2911 (a).

Schweizer, E.E., Minami, T., Crouse, D.M., (1971), Reactions of phosphorus compounds. 28. Mechanism of the formation of 2-methyl-2H-1-benzopyran by the reaction of 3-(o-formylphenoxy)propylphosphonium salts in alcoholic alkoxide, *J. Org. Chem.* 36, s.4028-4032 (b).

Scozzafava, A., Supuran, C.T., Carta, F., (2013), Antiobesity carbonic anhydrase inhibitors: a literature and patent review. *Expert Opin. Ther. Patents.* 23, s.725-735.

Seifi, M., Sheibani, H., (2008), High Surface Area MgO as a Highly Effective Heterogeneous Base Catalyst for Three-Component Synthesis of Tetrahydrobenzopyran and 3,4-Dihydropyrano[c]chromene Derivatives in Aqueous Media, *Catal. Lett.* 126, s.275-279.

Selekler, K., (2003), Alzheimer Hastalığı: patoloji, klinik, tanı ve ayırıcı tanı. *Modern Tıp Semineri*.26. Alzheimer ve diğer demanslar, Güneş Kitabevi, Ankara.

Selkoe, D.J., (2001), Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy. *Physiol. Rev.*, 81, s.741-766.

Selvam, N.P., Babu, T.H., Perumal, P.T., (2009), A simple and convenient approach to the Friedländer synthesis of pyrano[2,3-b]pyridines, *Tetrahedron.* 65, 8524-8530.

Shaw, F.H., Bentley, G., (1953), Pharmacology of some new anticholinesterases, *Aust. J. Exper. Biol. Med. Sci.* 31, s.573-575.

Shutske, G.M., Pierrat, F.A., Kapples, K.J., Cornfeldt, M.L., Szewczak, M.R., Huger, F.P., Bores, G.M., Haroutunian, V., Davis, K.L., (1989), 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ols- synthesis and evaluation as potential alzheimers-disease therapeutics", *J. Med. Chem.* 32, s.1805-1808.

Silva, D., Chioua, M., Samadi, A., Carreiras, M.C., Jimeno, M-L., Mendes, E., de los Rios, C., Romero, A., Villarroya, M., Lopez, M.G., Marco-Contelles, J., (2011), Synthesis and pharmacological assessment of diversely substituted pyrazolo[3,4-b]quinoline, and benzo[b]pyrazolo[4,3-g][1,8]naphthyridine derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* 46, s.4676-4681.

Skraup, Z.H., (1880), Eine Synthese des Chinolins, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 13, s.2086-2087.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Small, D.H, Cappai, R., (2006), Alois Alzheimer and Alzheimer's disease: a centennial perspective, *J. Neurochem.* 99, s.708-710.

Spilovska, K., Korabecny, J., Kral, J., Horova, A., Musilek, K., Soukup, O., Drtinova, L., Gazova, Z., Siposova, K., Kuca, K., (2013), 7-Methoxytacrine-Adamantylamine Heterodimers as Cholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease Treatment-Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Modeling Studies, *Molecules.* 18, s.2397-2418.

Sun, Q., Peng, D-Y, Yang, S-G, Zhua, X-L, Yang, W-C, Yang, G-F, (2014), Syntheses of coumarin-tacrine hybrids as dual-site acetylcholinesterase inhibitors and their activity against butylcholinesterase, A β aggregation, and β -secretase, *Bioorg. Med. Chem.* 22, s.4784-4791.

Tang, H., Zhao, L-Z, Zhao, H-T, Huang, S-L, Zhong, S-M, Qin, J-K, Chen, Z-F, Huang, Z-S, Liang, H, (2011), Hybrids of oxoisoaporphine-tacrine congeners: Novel acetylcholinesterase and acetylcholinesterase-induced β -amyloid aggregation inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.* 46, s.4970-4979.

Ulus, R., Yeşildağ, İ., Tanç, M., Bülbül, M., Kaya, M., Supuran, C.T., (2013), Synthesis of novel acridine and bis acridine sulfonamides with effective inhibitory activity against the cytosolic carbonic anhydrase isoforms II and VII, *Bioorg. Med. Chem.* 21, s.5799-5805.

Wang, Y., Ai, J., Wang, Y., Chen, Y., Wang, L., Liu, G., Geng, M., Zhang, A., (2011), Synthesis and c-Met kinase inhibition of 3,5- disubstituted and 3,5,7-trisubstituted quinolines: identification of 3- (4 acetyl piperazin-1-yl)-5-(3-nitrobenzylamino)-7 (trifluoromethyl) quinoline as a novel anticancer agent, *J. Med. Chem.* 54, s.2127-2142.

Weintroub, S., (2000), Principles of Behavioral and Cognitive Neurology, Oxford University Press, New York.

Xie, S-S, Lan, J-S, Wang, X-B, Jiang, N., Dong, G., Li, Z-R, Wang, K.D.G., Guo, P-P, Kong, L-Y, (2015), Multifunctional tacrineetrolox hybrids for the treatment of Alzheimer's disease with cholinergic, antioxidant, neuroprotective and hepatoprotective properties, *Eur. J. Med. Chem.* 93, s.42-50.

Xu, Z-Q, Pupek, K., Suling, W.J., Enacheb, L., Flavin, M.T., (2006), Pyranocoumarin, a novel anti-TB pharmacophore: Synthesis and biological evaluation against *Mycobacterium tuberculosis*, *Bioorg. Med. Chem.* 14, s.4610-4626.

Yaari, R., Corey-Bloom, J., (2007), Alzheimer's disease", *Semin. Neurol.* 27, s.32-41.

Yeşildağ, İ., Ulus, R., Başar, E., Aslan, M., Kaya, M., Bülbül, M., (2014), Facile, highly efficient, and clean one-pot synthesis of acridine sulfonamide derivatives at room temperature and their inhibition of human carbonic anhydrase isoenzymes, *Monatsh. Chem.* 145, 1027-1034.

Yılmaz, A., Turan, E. (2007), Alzheimer Hastalarına Bakım Verenlerde Tükenmişlik, Tükenmişliğe Neden Olan Faktörler ve Bahsetme Yolları", *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* , 27, s.445-454.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Yimdjo, M.C., Azebaze, A.G., Nkengfack, A.E., Meyer, A.M., Bodo, B., Fomum, Z.T., (2004) Antimicrobial and cytotoxic agents from *Calophyllum inophyllum*, *Phytochem.* 65 2789-2795.

Yokeş, M.B., (2007), Molecular genetics of Alzheimer Disease, *J. Cell Mol Bio.* 6, s.73-79.

Zengin-Kurt, B., (2015), Yeni kumarin ve benzofuran türevlerinin sentezi ve kolinesteraz izoenzimleri üzerine etkileri, doktora tezi, Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.

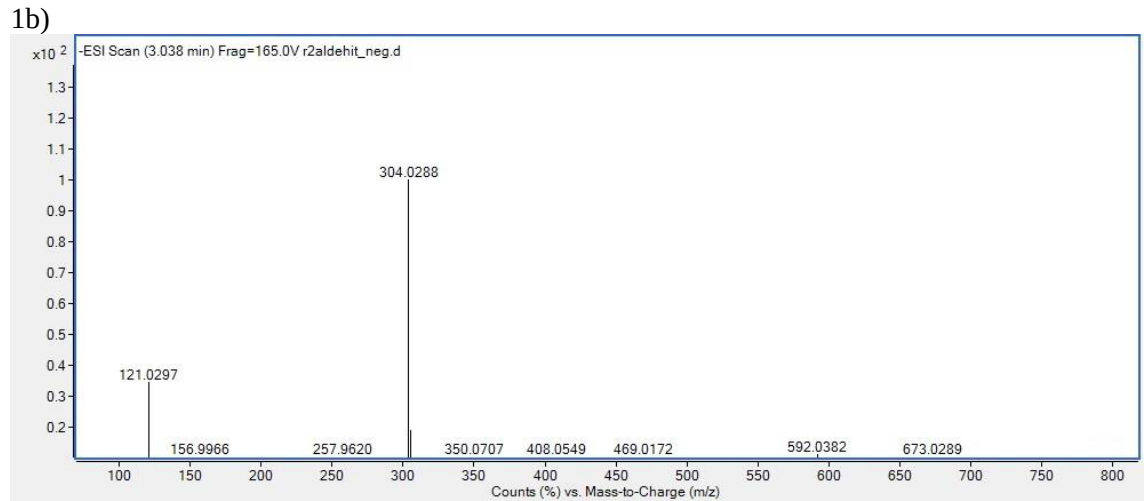
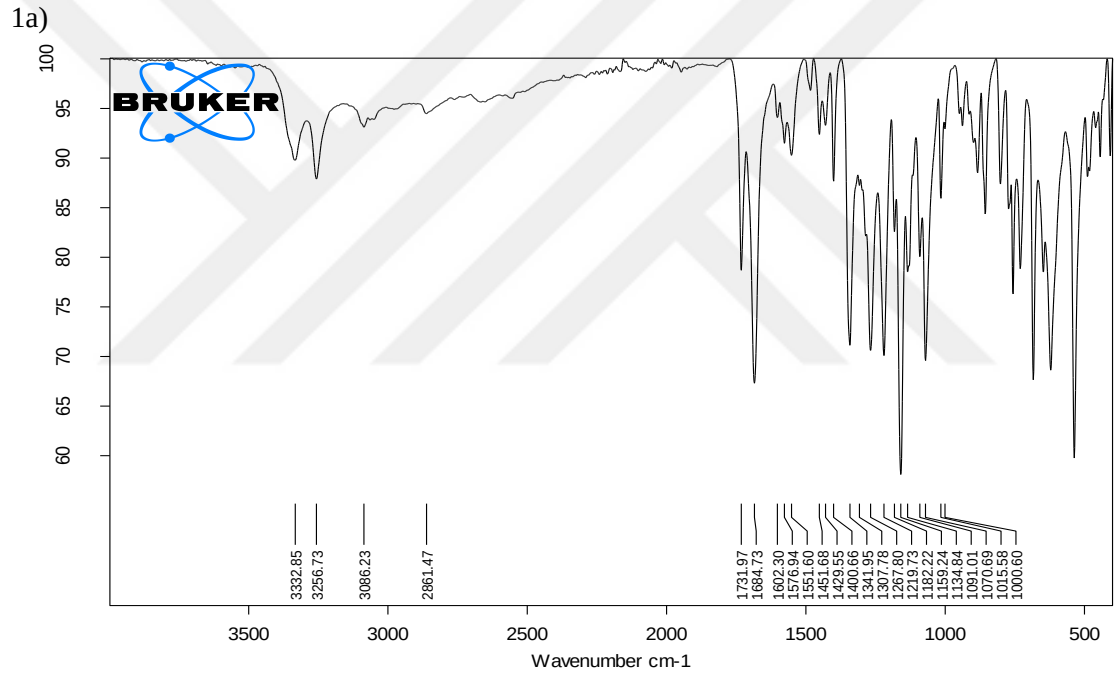
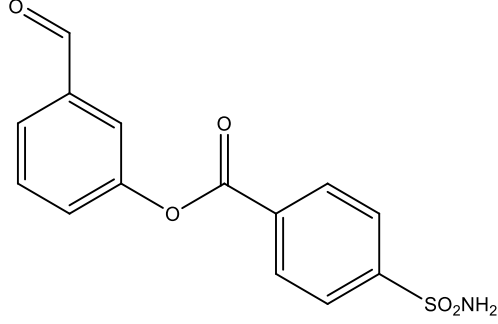
Zhao, J., Peng, C., Liu, L., Wang, Y., Zhu, Q., (2010), Synthesis of 2- alkoxy(aroxy)-3-substituted quinolines by DABCO promoted cyclization of o-alkynylaryl isocyanides, *J. Org. Chem.* 75, s.7502-7504.

Zhou, T., Lin, J., Chen, Z., (2008), A convenient synthesis of quinolones via ionic liquid-catalysed friedlander annulation. *Lett. Org. Chem.* 5, s.47-50.

Zografos, A.L., Mitsos, C.A., Markopoulou, O.I., (1999), One step synthesis for the preparation of quinoline alkaloid analogues. *Org. Lett.* 1, s.1953-1955.

EKLER

3-formilfenil 4-sülfamoilbenzoat (IVa) bileşğinin analiz spektrumları



[illegible]

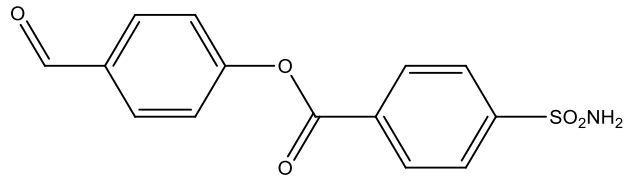
3h

Chemical structure: O=S(=O)c1ccc(cc1)C(=O)Oc2ccc(cc2)C=O

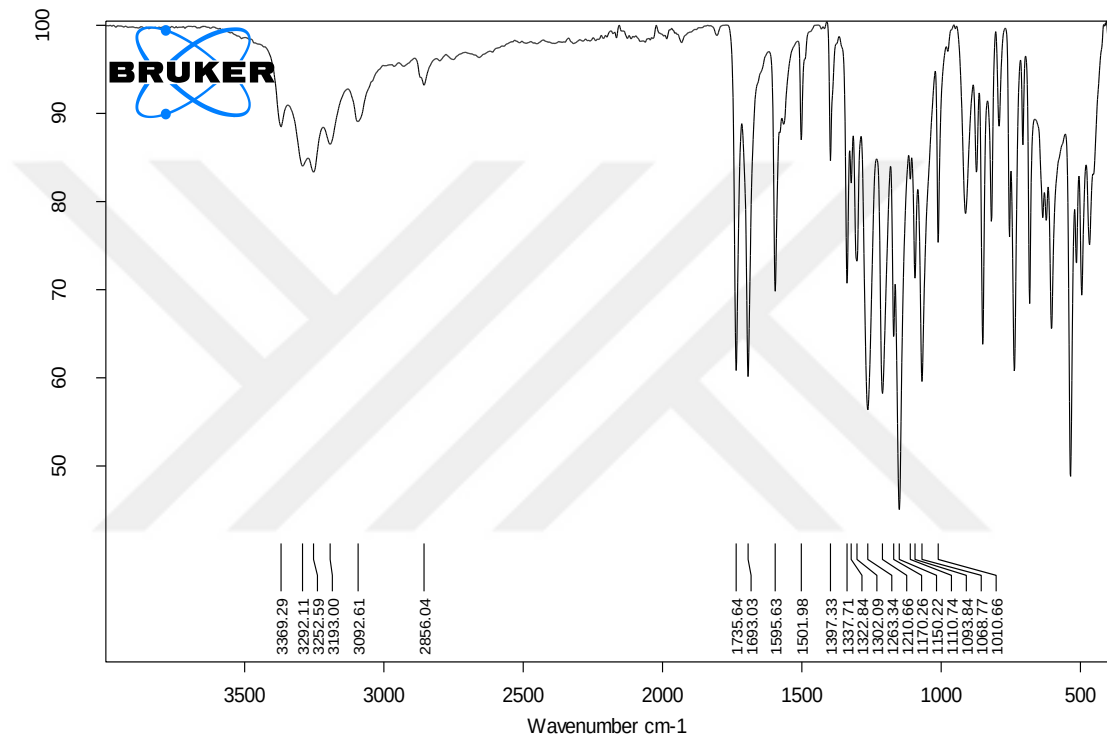
¹³C NMR peaks (ppm):

- 192.58
- 163.70
- 155.45
- 149.20
- 134.65
- 131.84
- 131.65
- 131.17
- 129.94
- 126.67
- 123.31
- 123.26
- 40.74
- 40.46
- 40.19
- 39.91
- 39.63
- 39.35
- 38.07
- 23.86
- 14.34

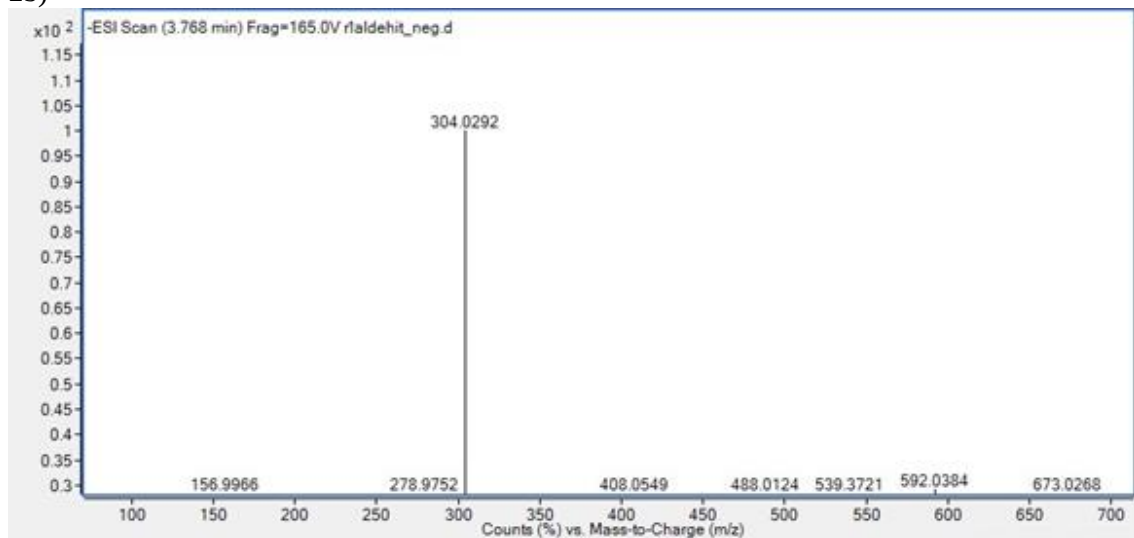
4-formilfenil 4-sülfamoilbenzoat (IVb) bileşğinin analiz spektrumları



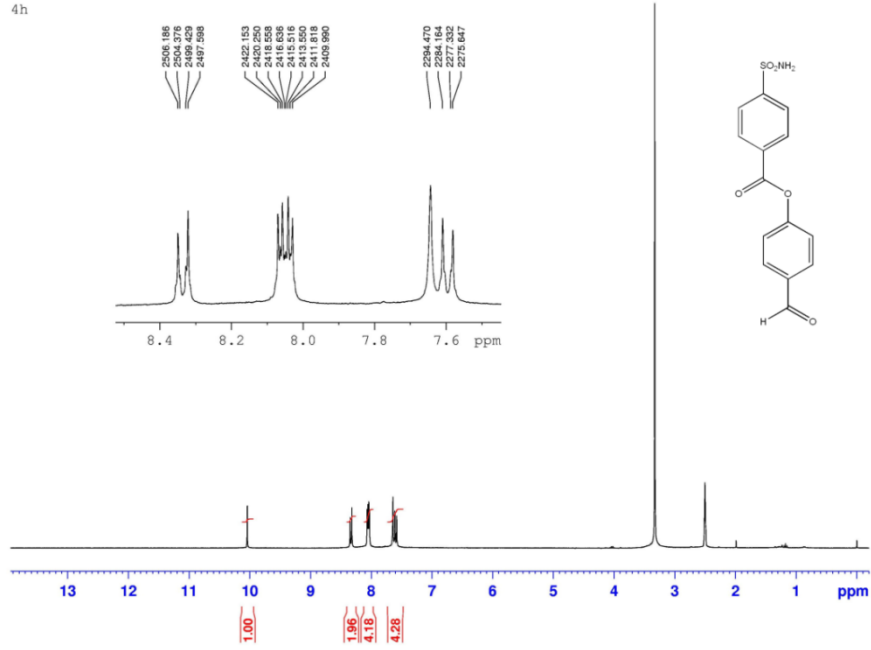
2a)



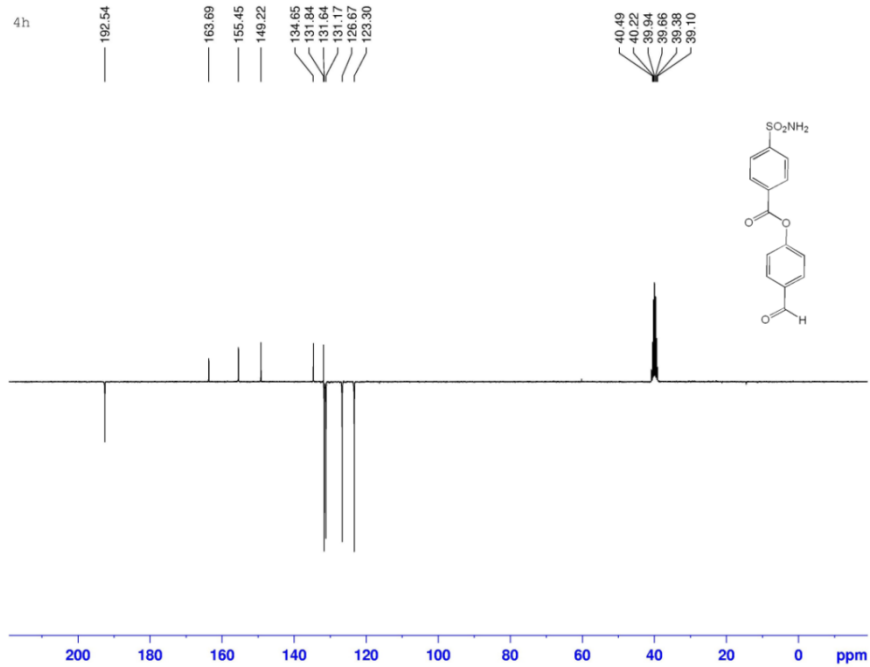
2b)



2c)

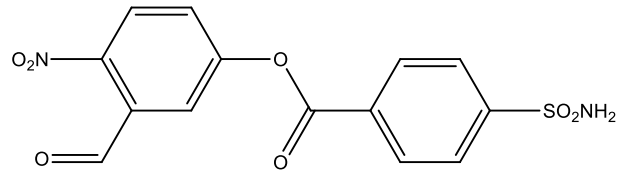


2ç)

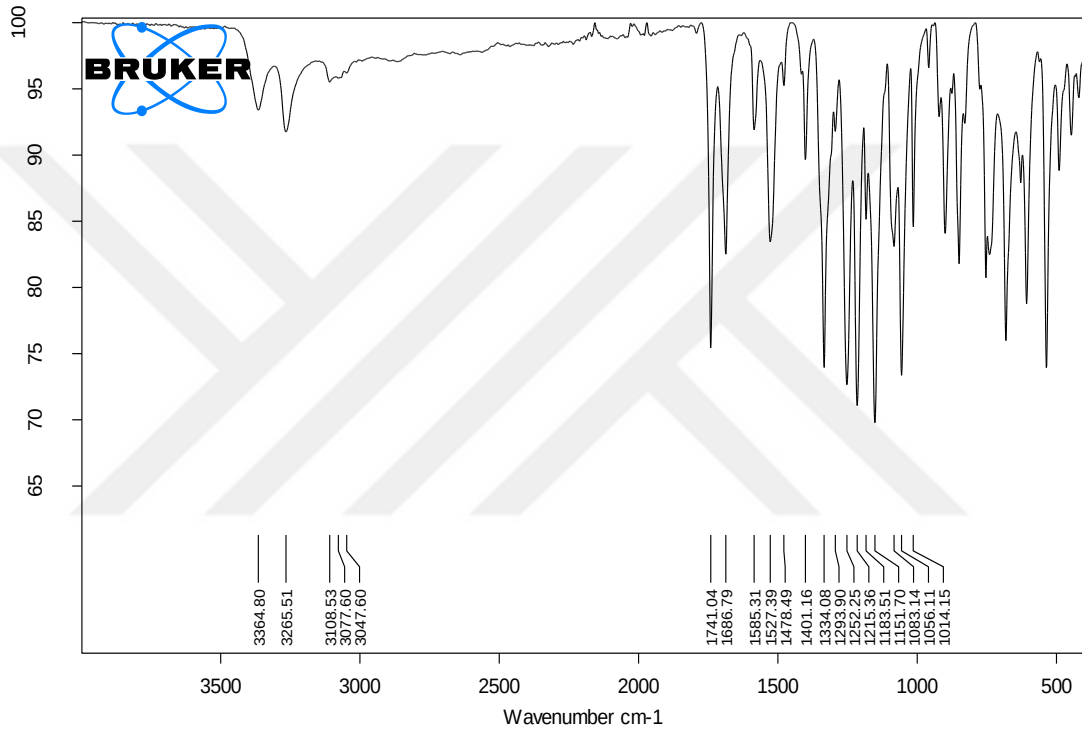


Şekil Ek 2. IVb numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ^1H NMR, c) ^{13}C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

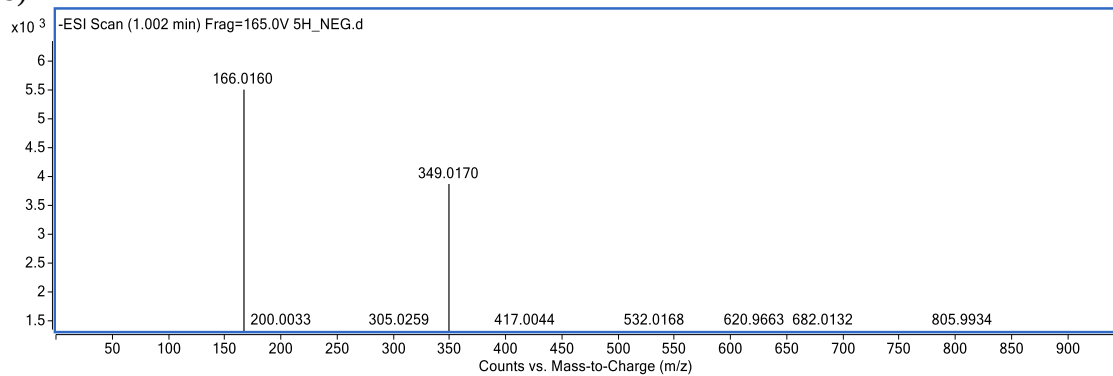
3-Formil-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat (IVc) bileşiğinin analiz spektrumları



3a)

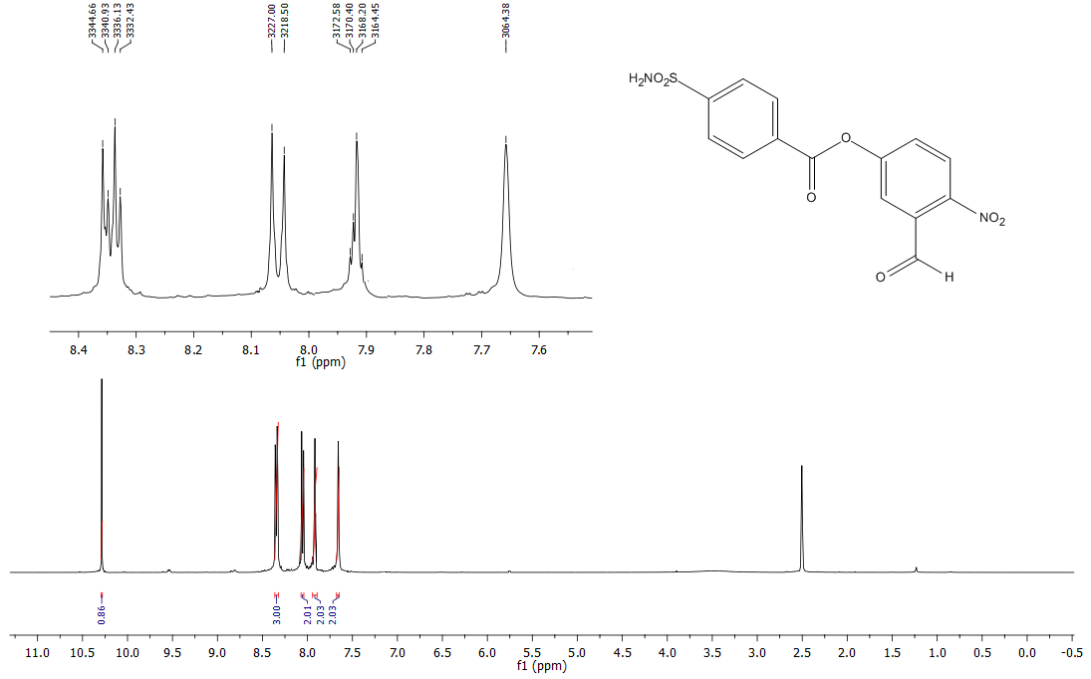


3b)



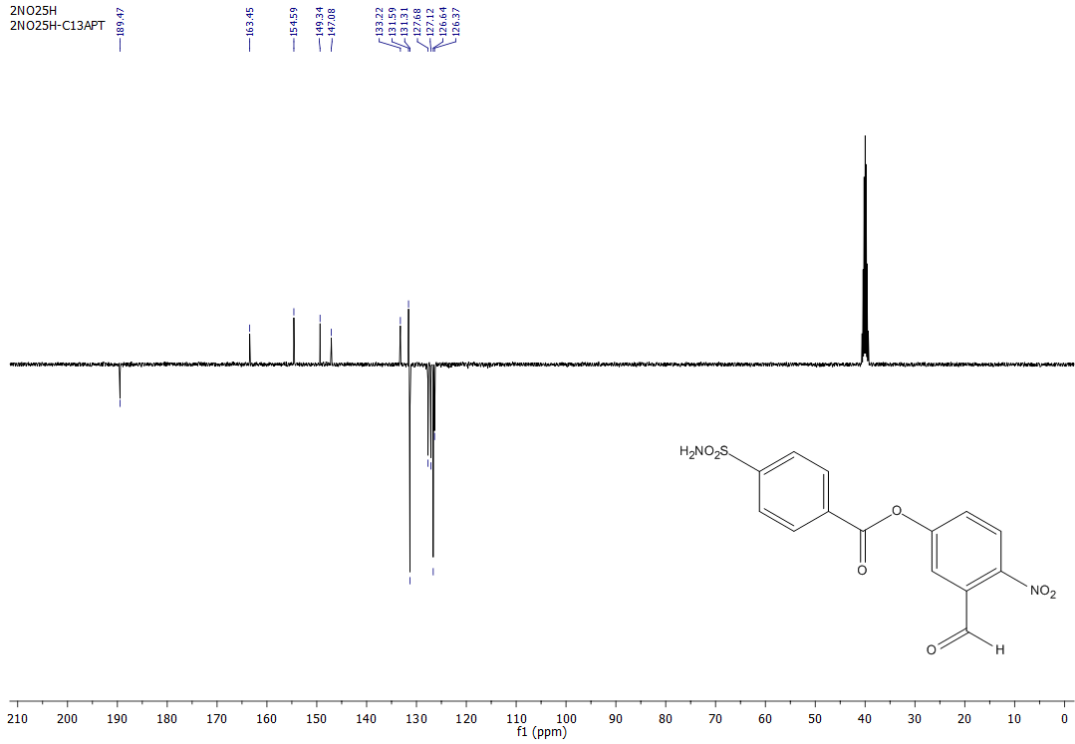
3c)

2NO25H
2NO25H-PROTON



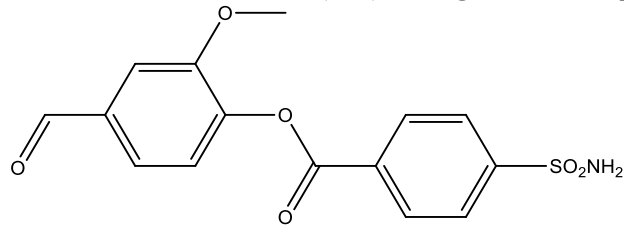
ç)

2NO25H
2NO25H-C13APT

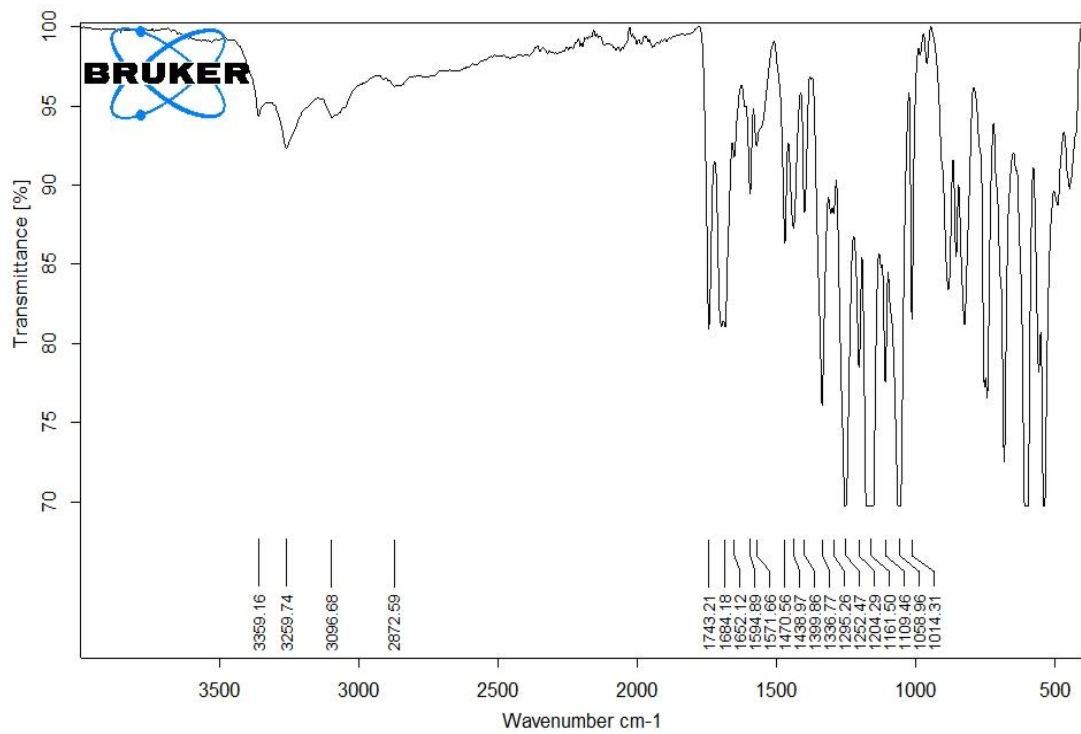


Şekil Ek 3. IVc numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ^1H NMR, c) ^{13}C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

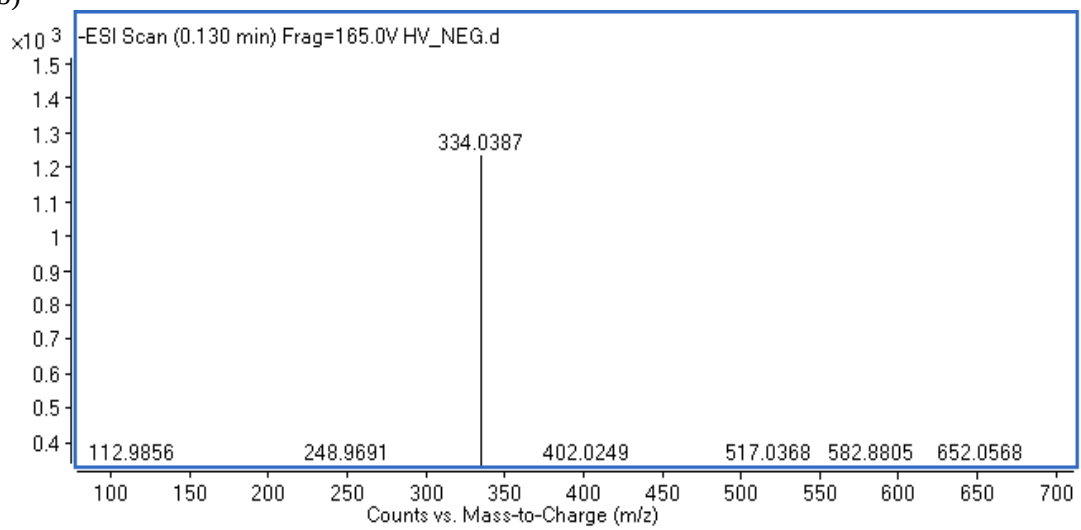
4-Formil-2-methoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (IVc) bileşiğinin analiz spektrumları



4a)

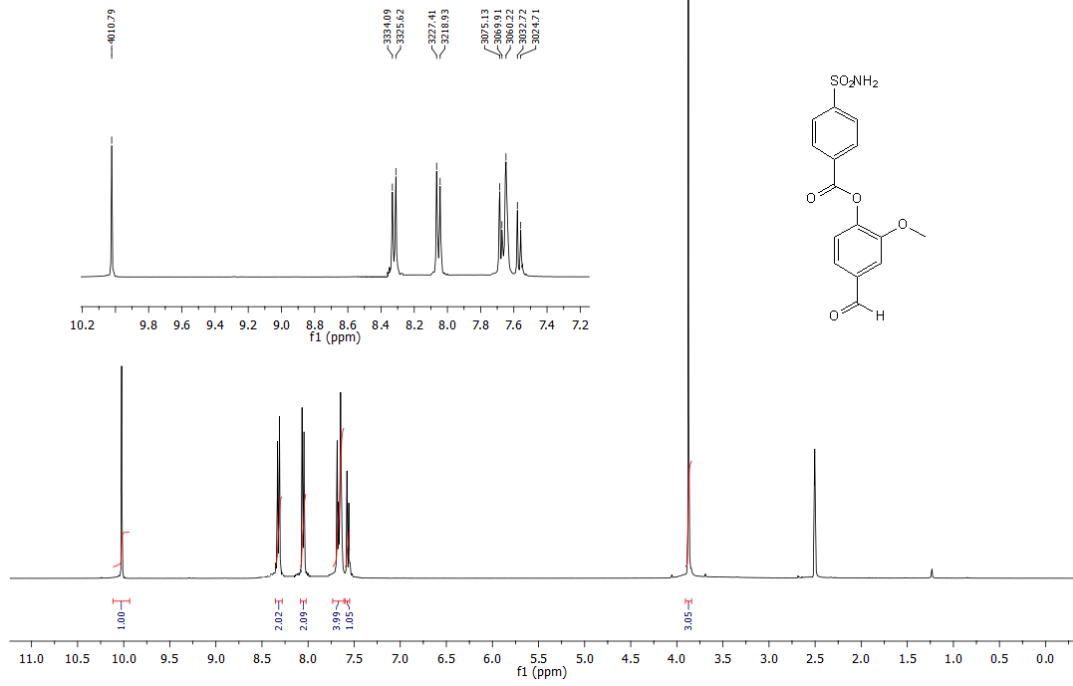


4b)



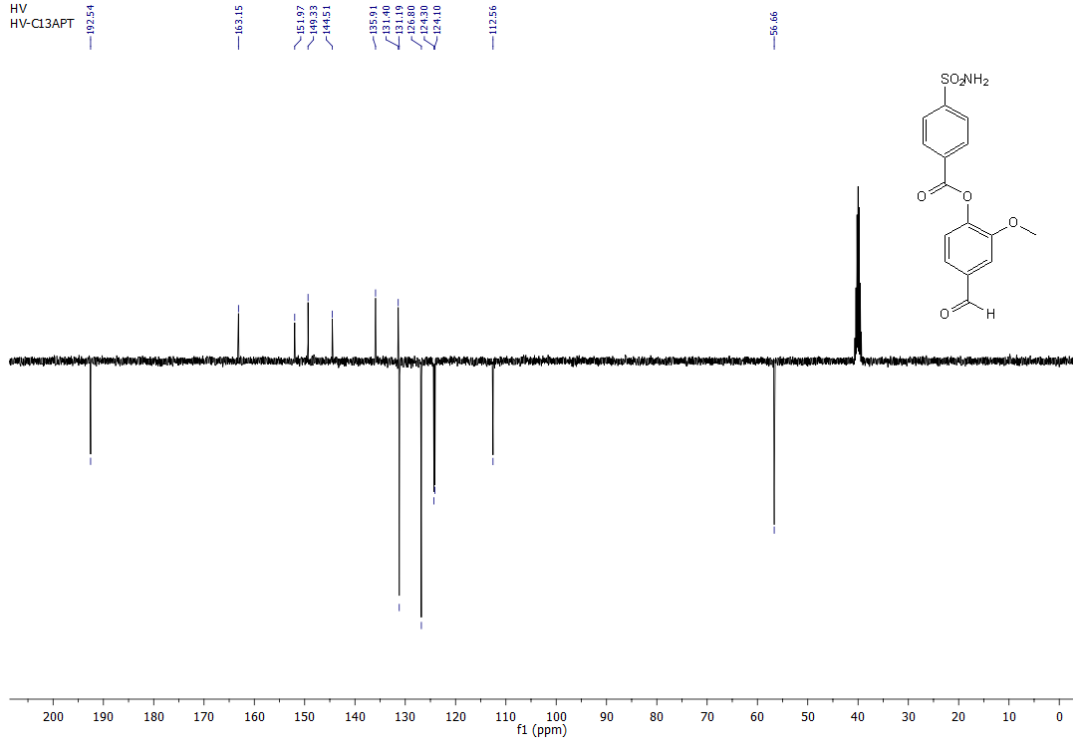
4c)

HV
HV-PROTON



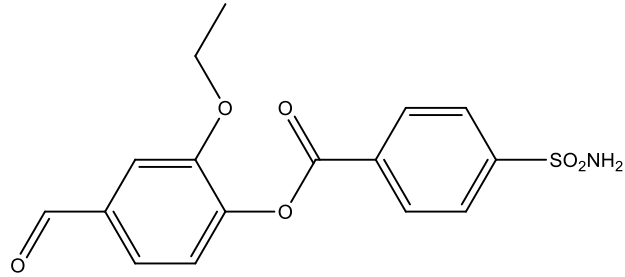
4ç)

HV
HV-Cl3APT

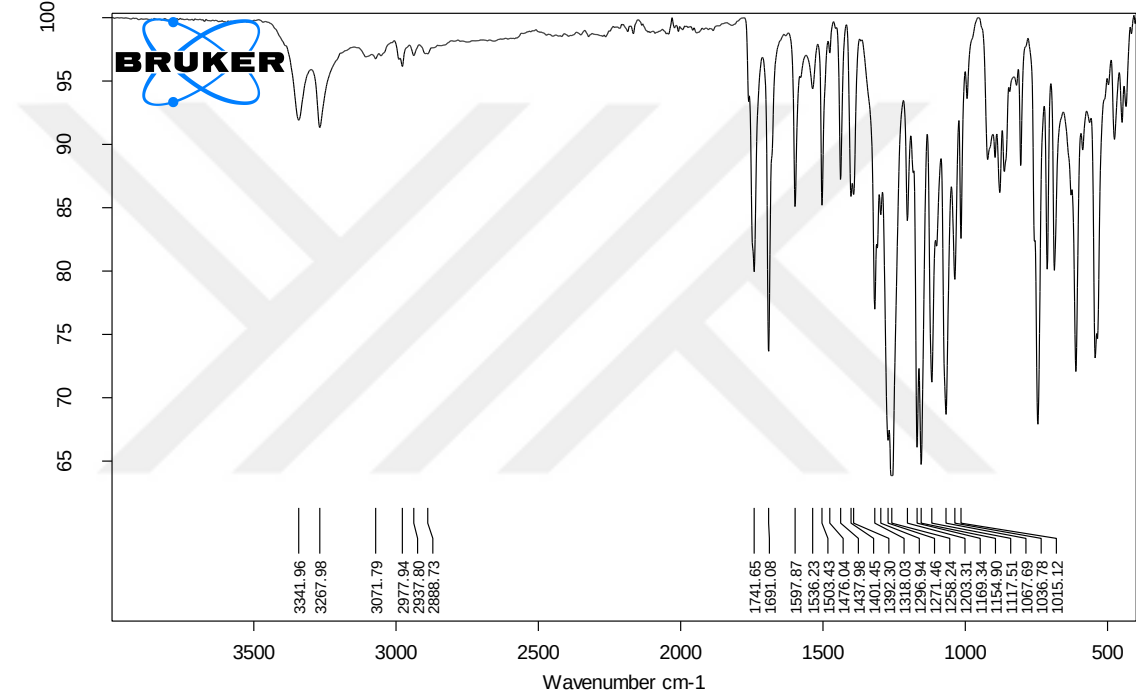


Şekil Ek 4. IVc numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ¹H NMR, c) ¹³C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

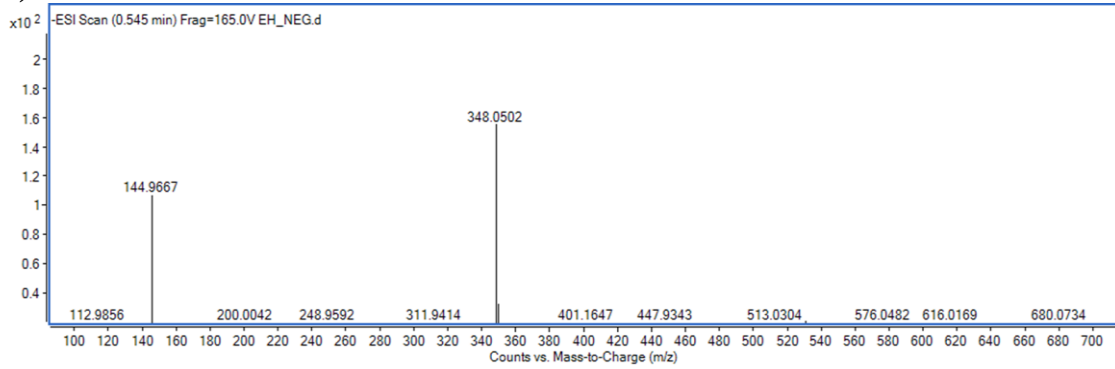
2-Etoksi-4-formilfenil 4-sülfamoilbenzoat (IVc) bileşğinin analiz spektrumları



5a)

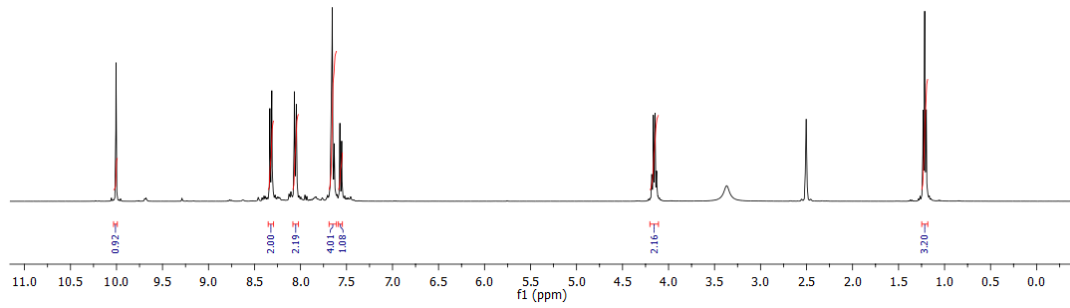
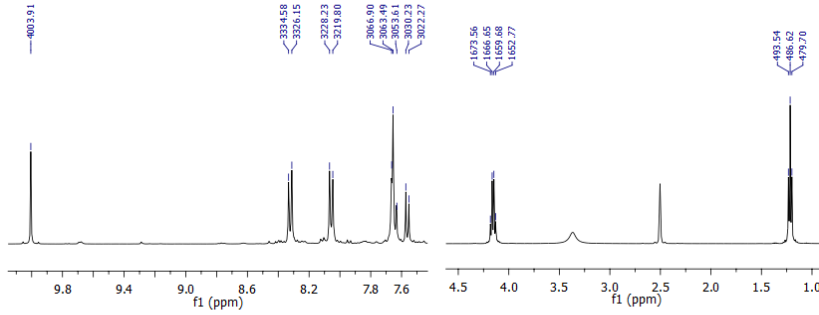


5b)



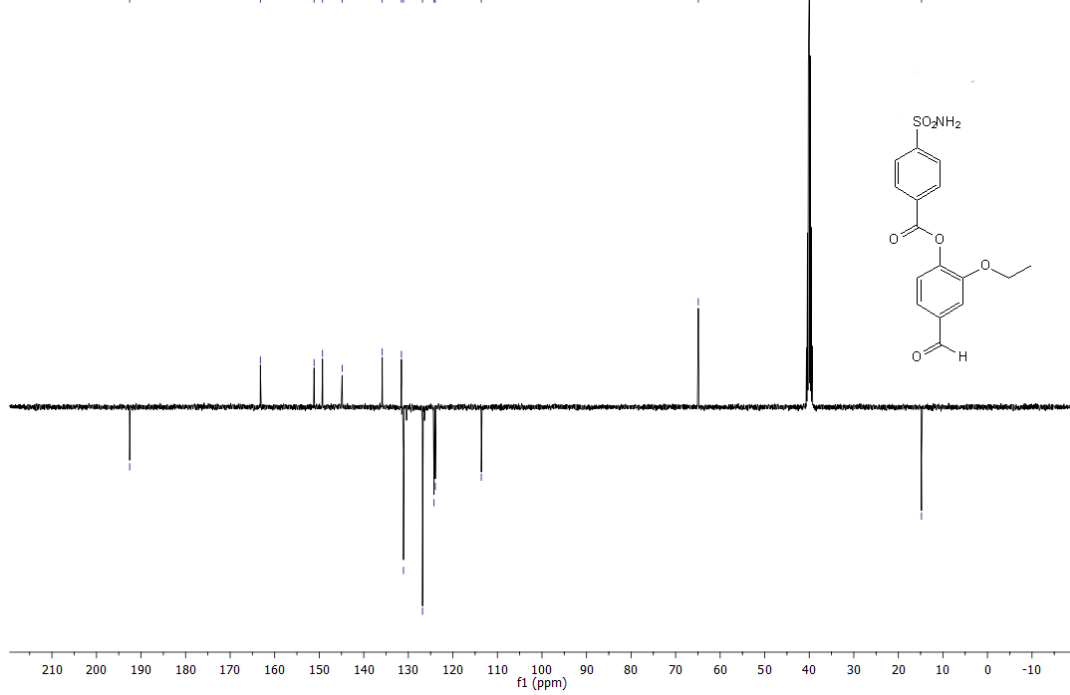
5c)

3EH
3EH-PROTON



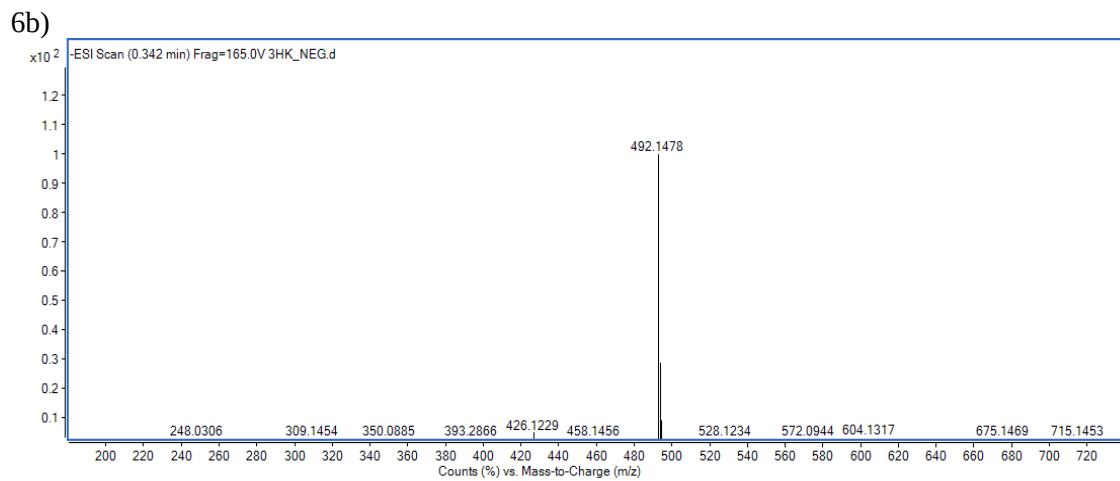
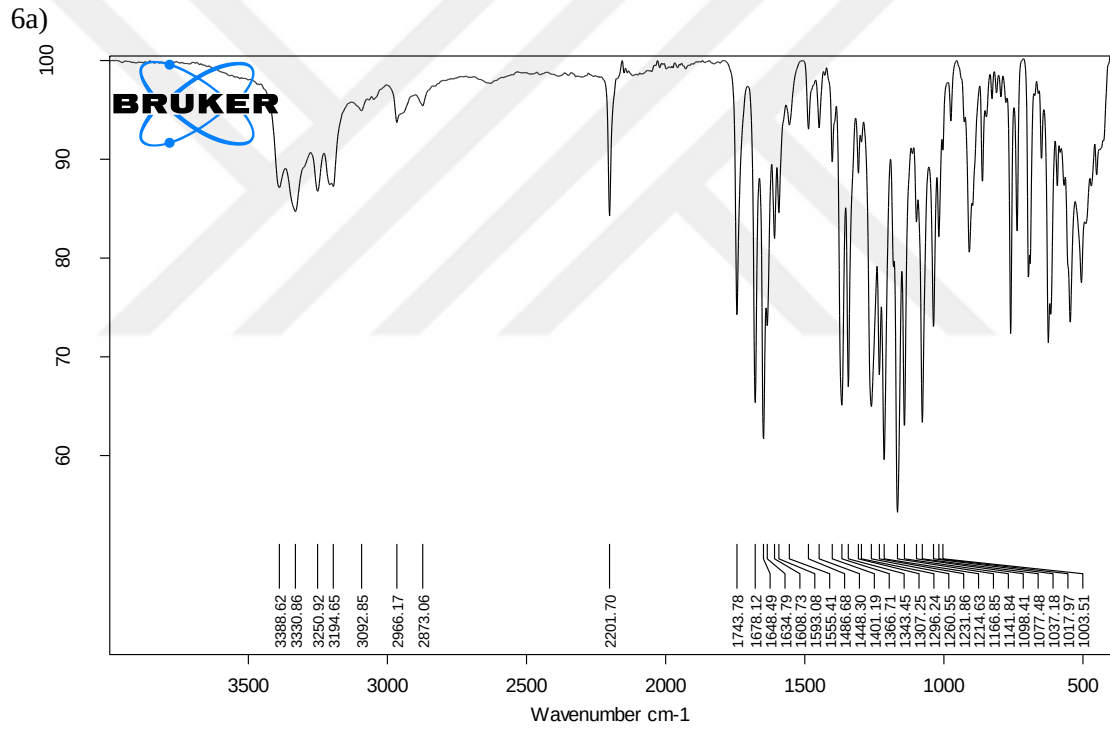
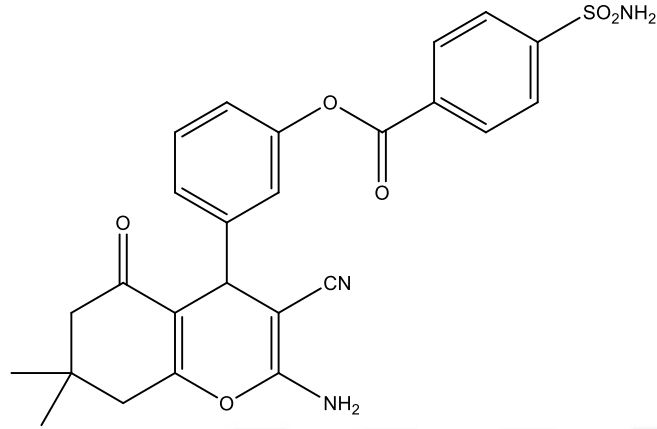
5ç)

3EH
3EH-C13APT



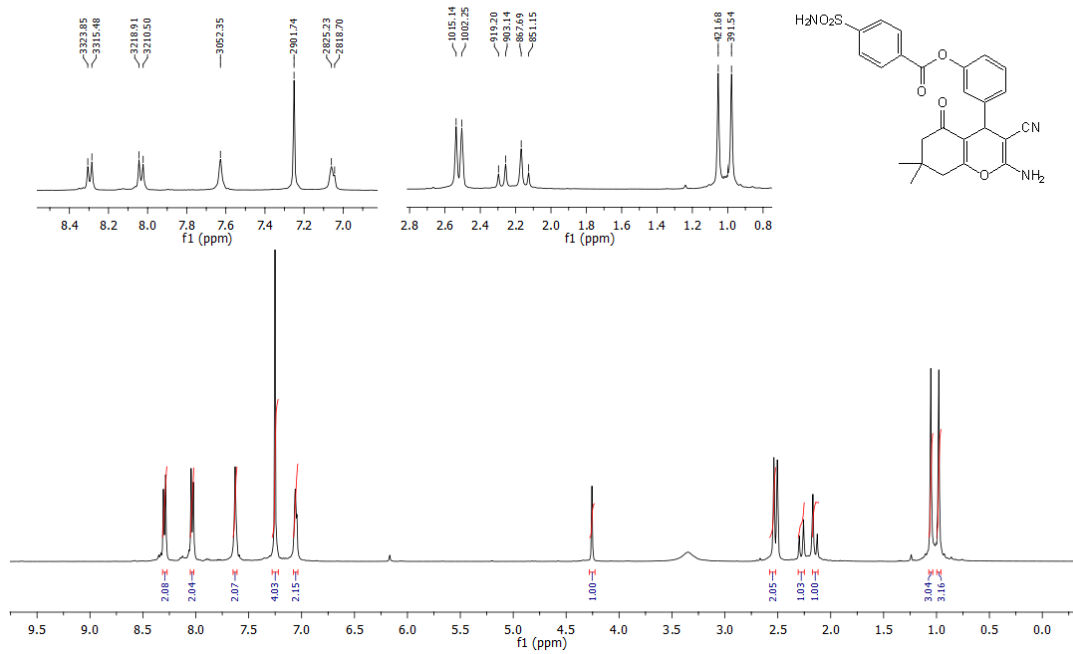
Şekil Ek 5. IVd numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ^1H NMR, c) ^{13}C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

3-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)fenill 4-sülfamoilbenzoat (VIIa) bileşiğinin analiz spektrumları



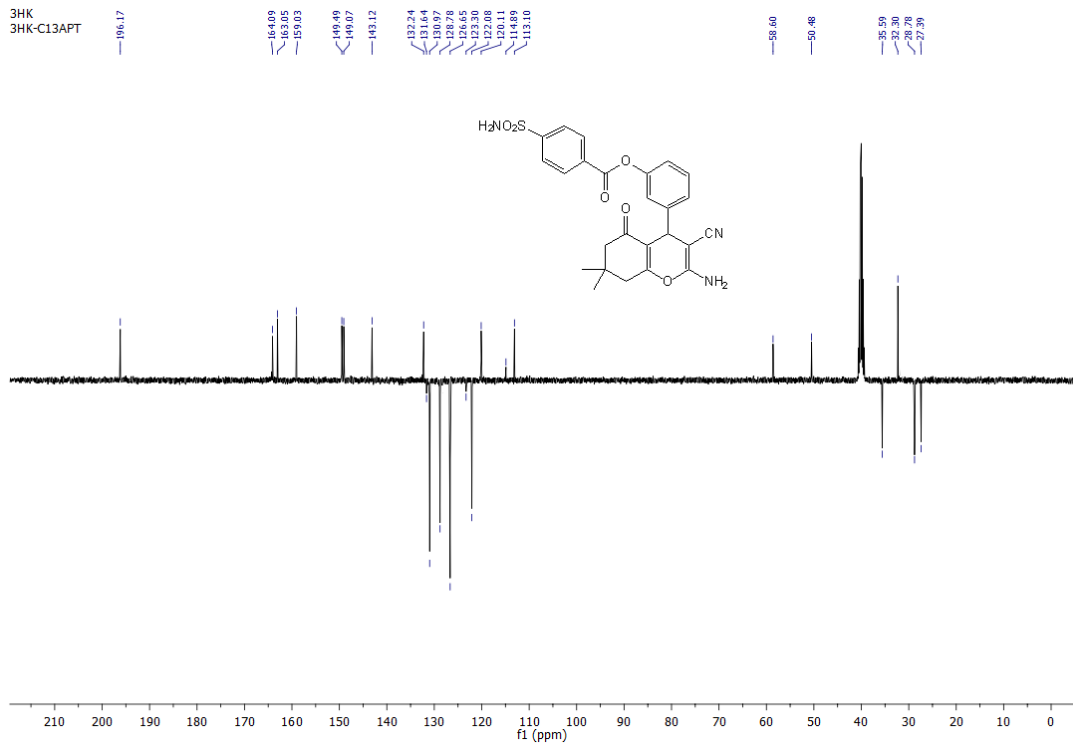
6c)

3HK
3HK-PROTON



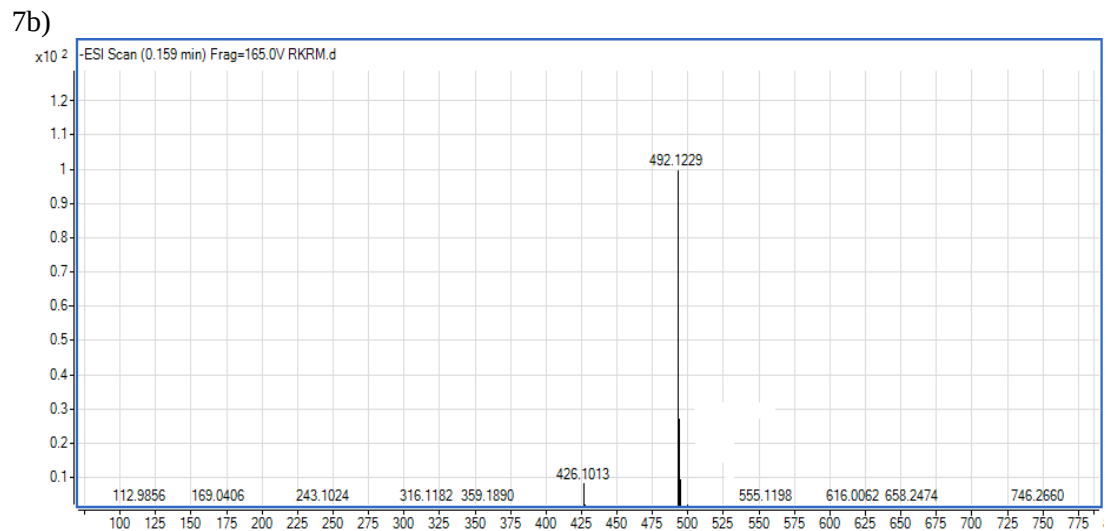
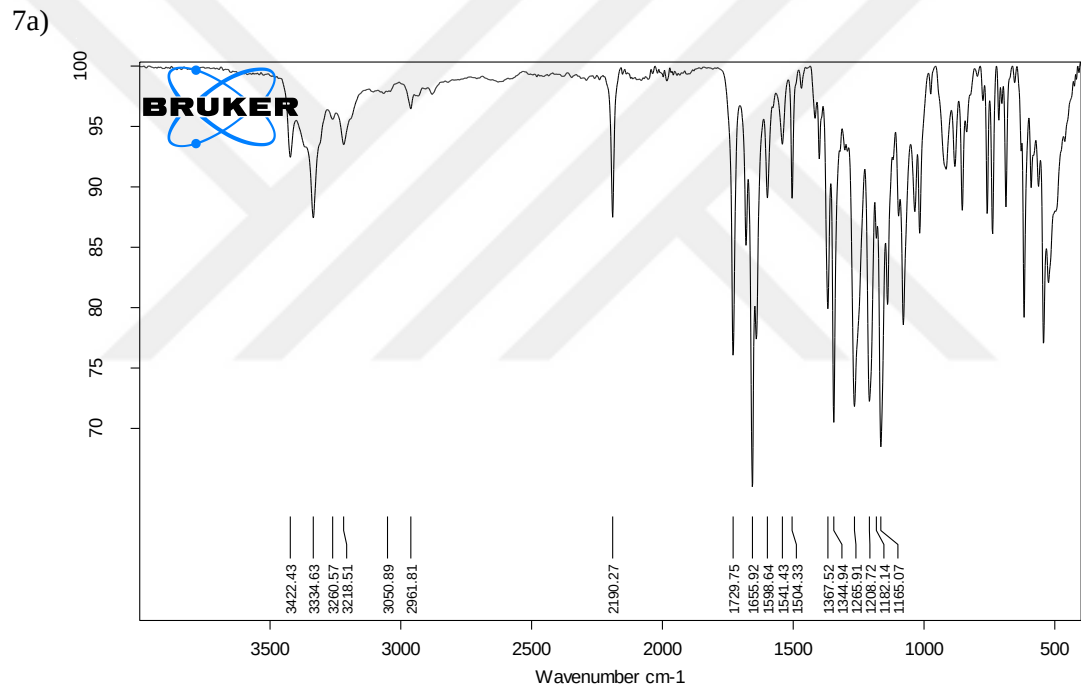
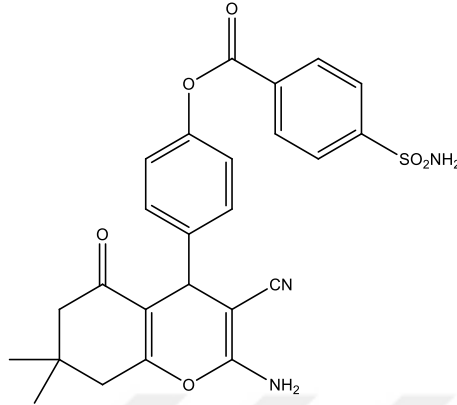
6ç)

3HK
3HK-C13APT



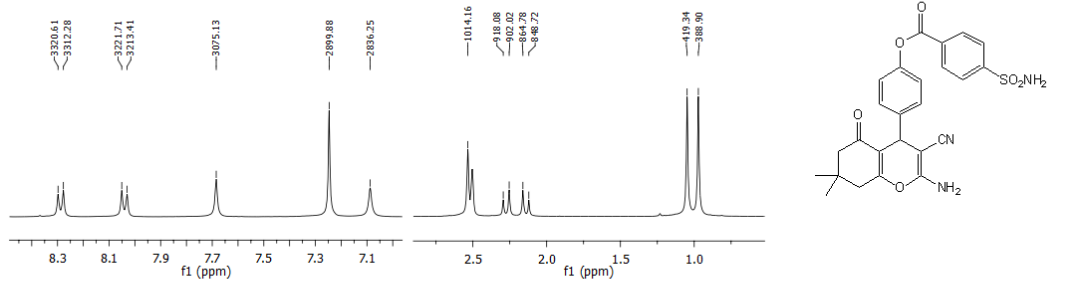
Şekil Ek 6. VIa numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ¹H NMR, c) ¹³C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

4-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIb) bileşiğinin analiz spektrumları



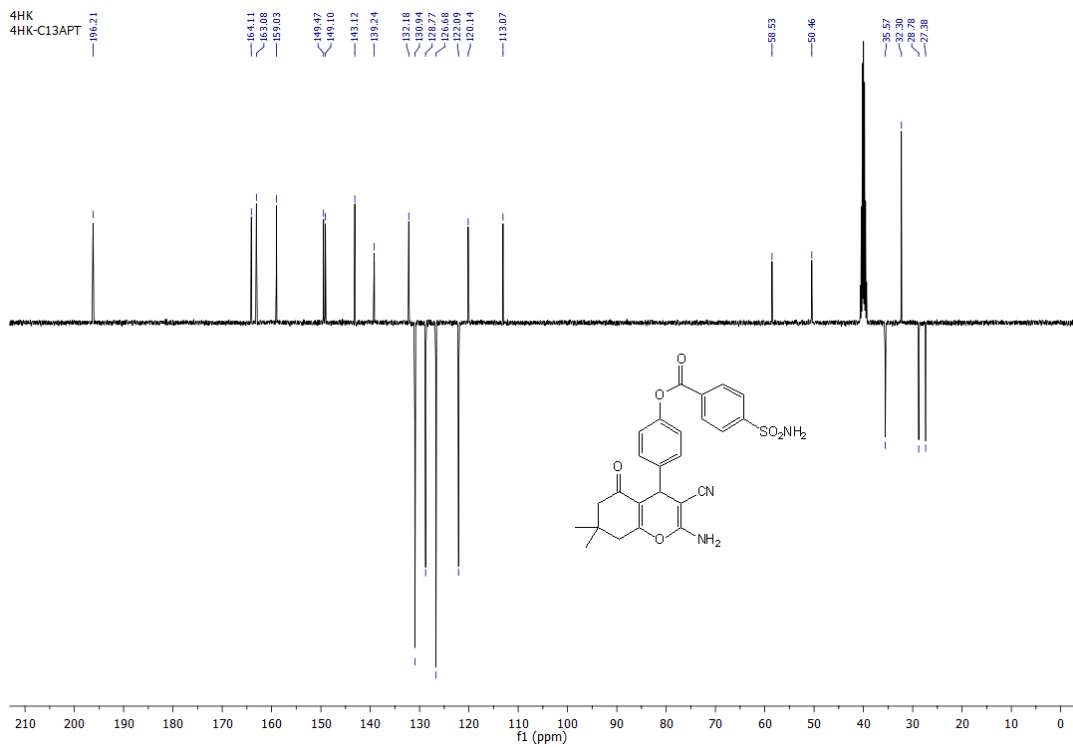
7c)

4HK
4HK-PROTON



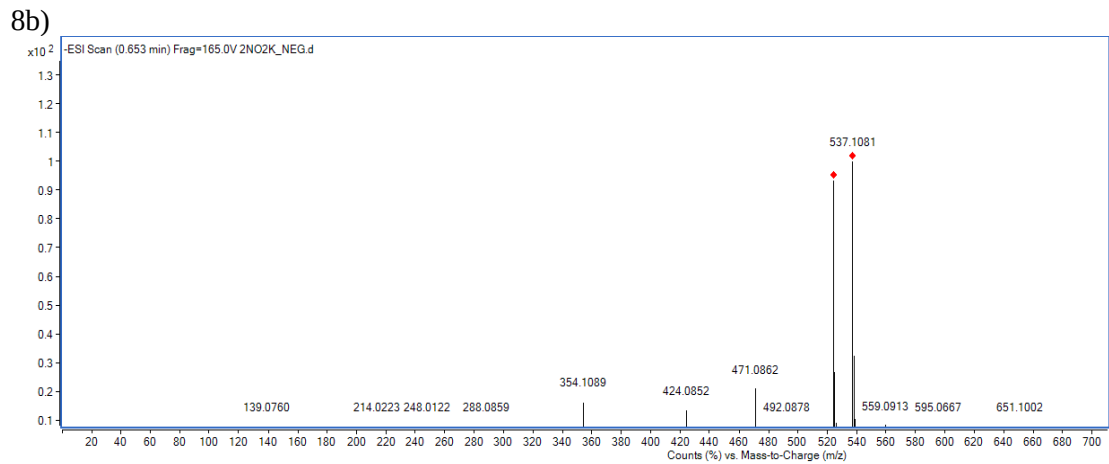
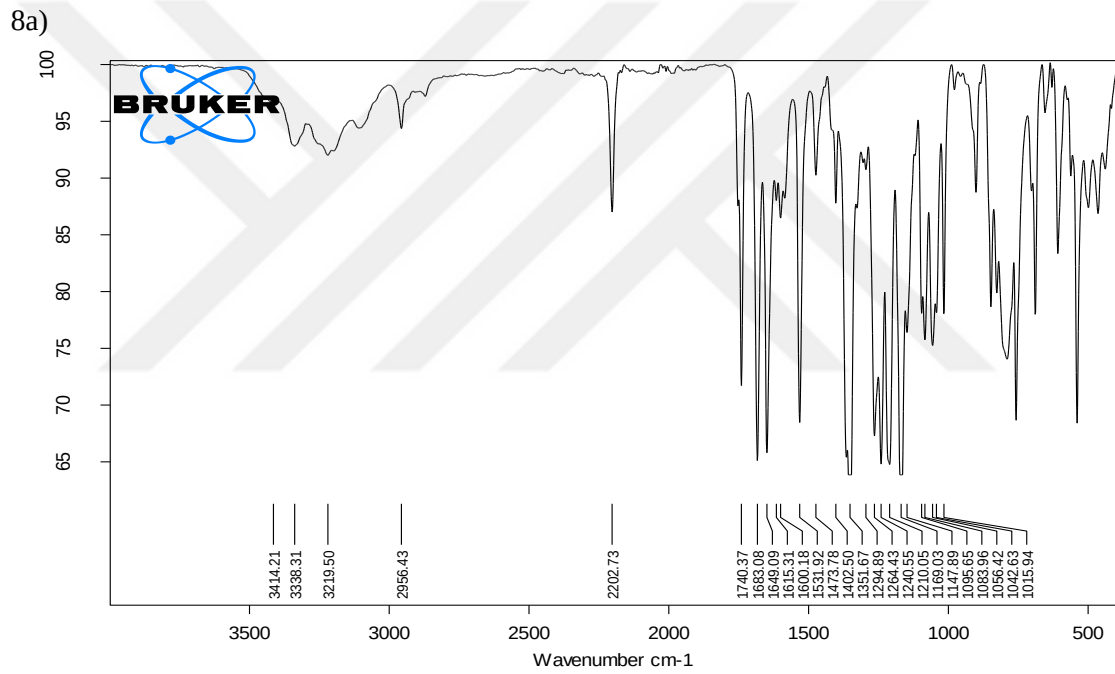
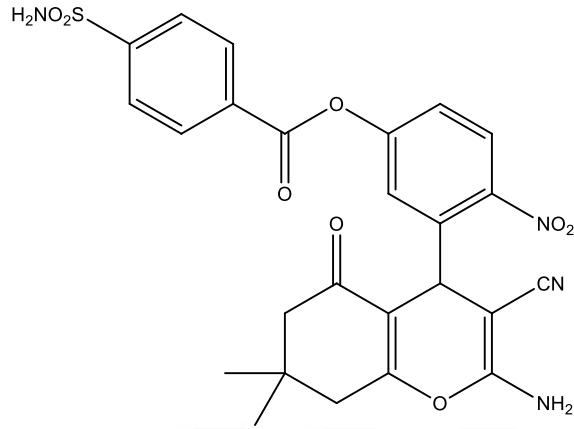
7ç)

4HK
4HK-C13APT

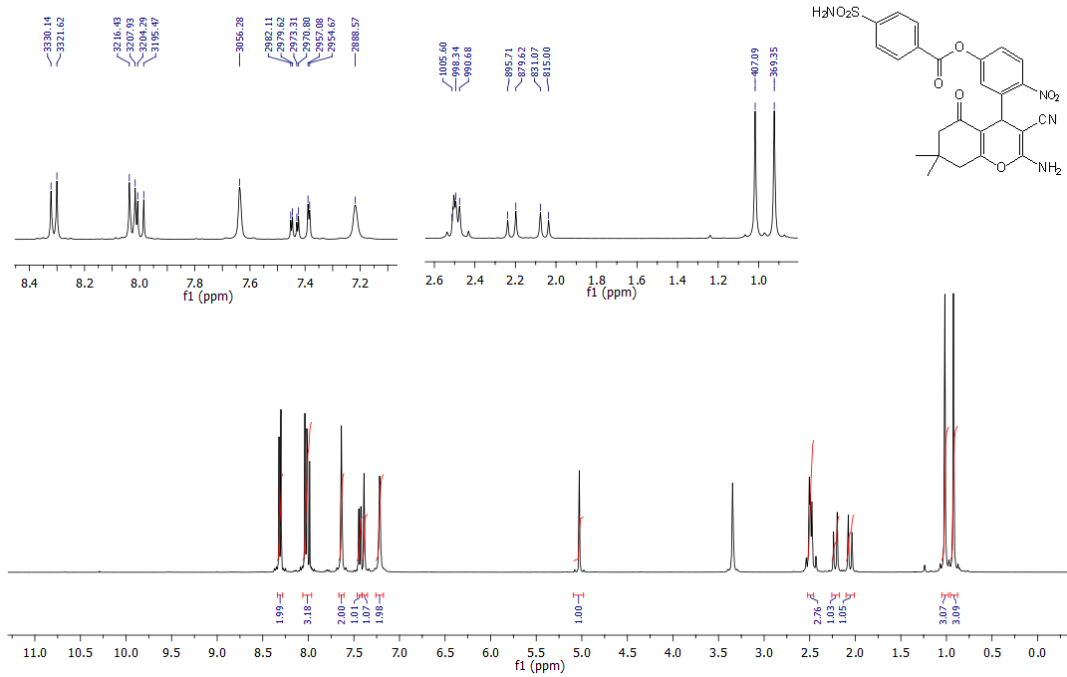


Şekil Ek 7. VIIb numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ^1H NMR, c) ^{13}C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

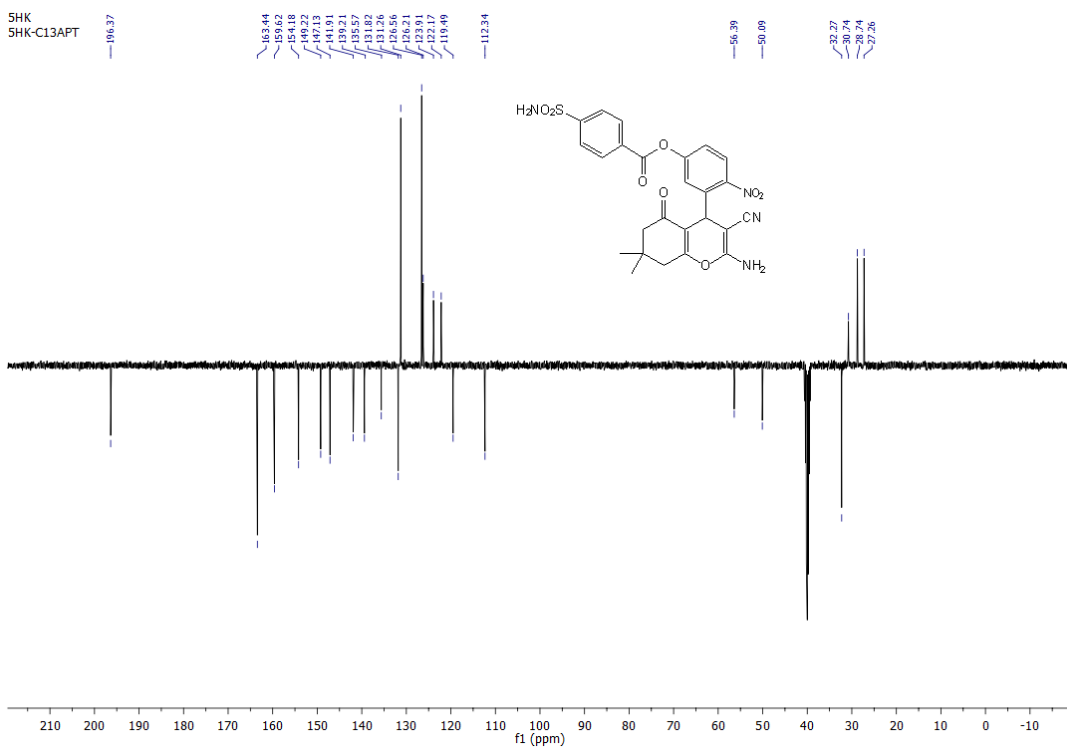
3-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIc) bileşiğinin analiz spektrumları



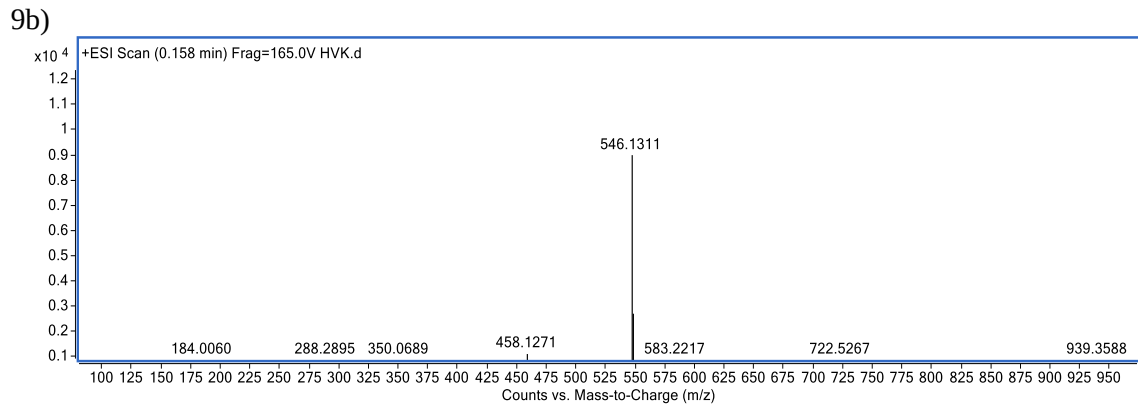
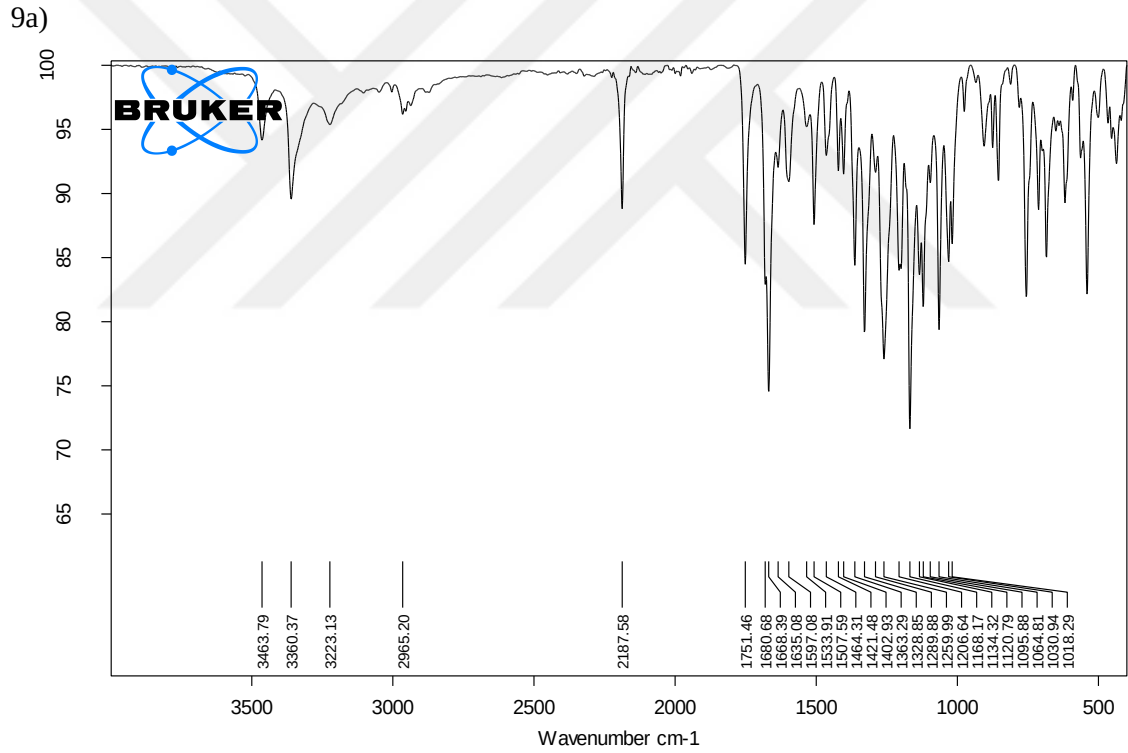
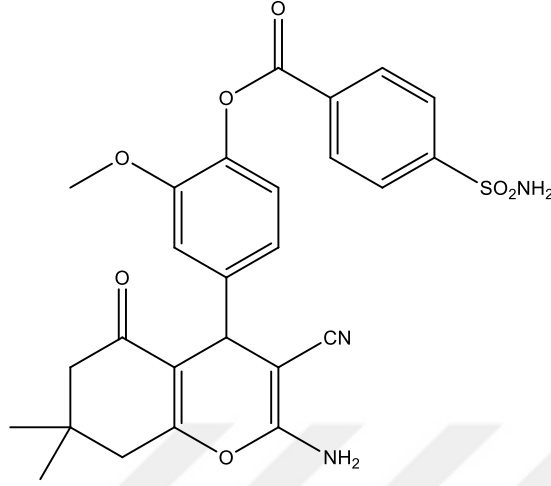
5HK
5HK-PROTON



5HK
5HK-C13APT

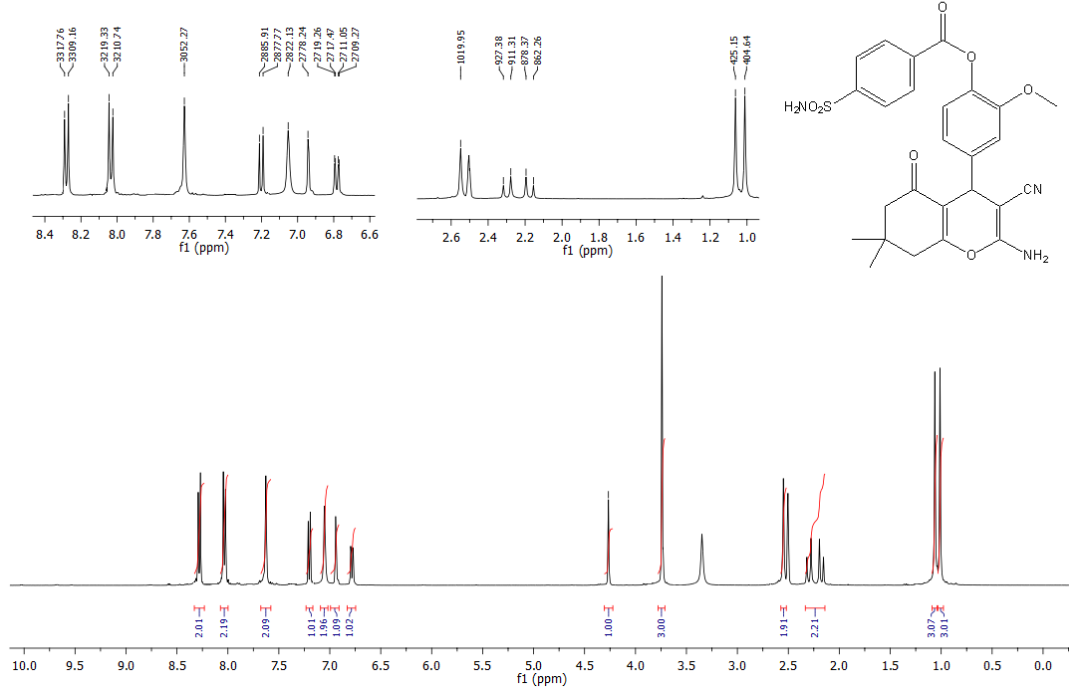


4-(2-amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-okso-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-il)-3-metoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIc) bileşğinin analiz spektrumları



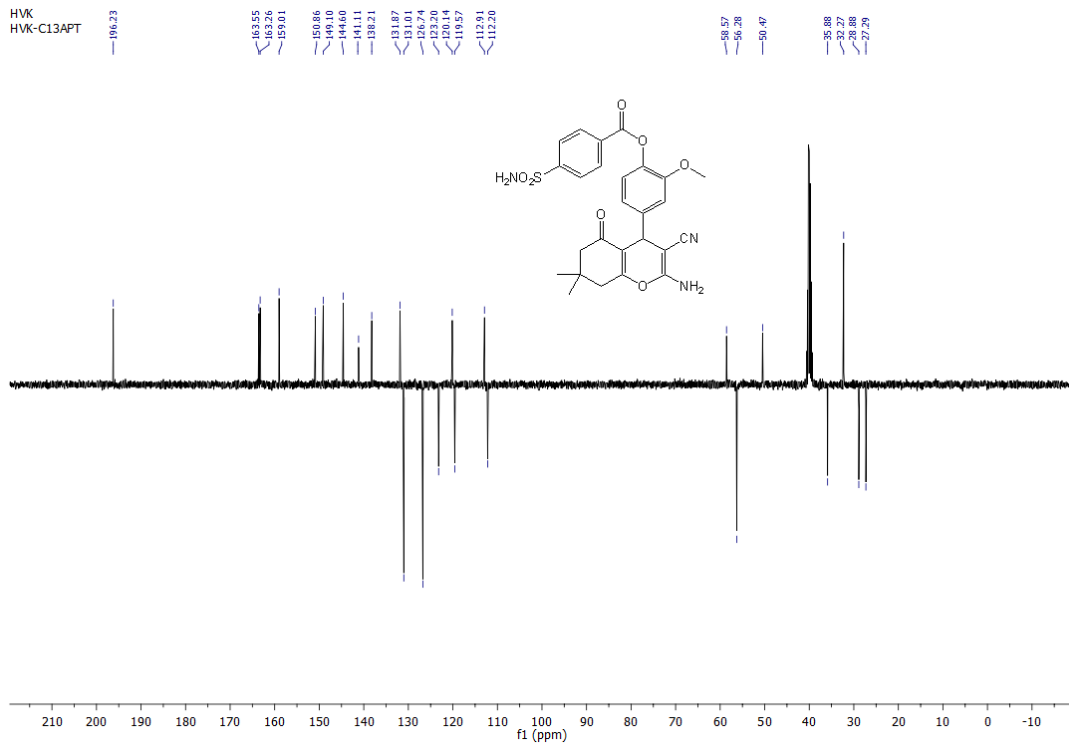
9c)

HVK
HVK-PROTON



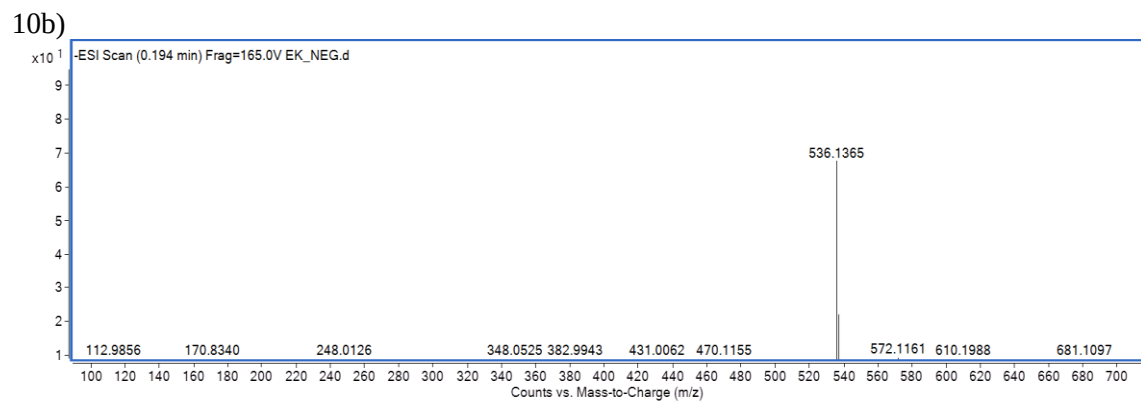
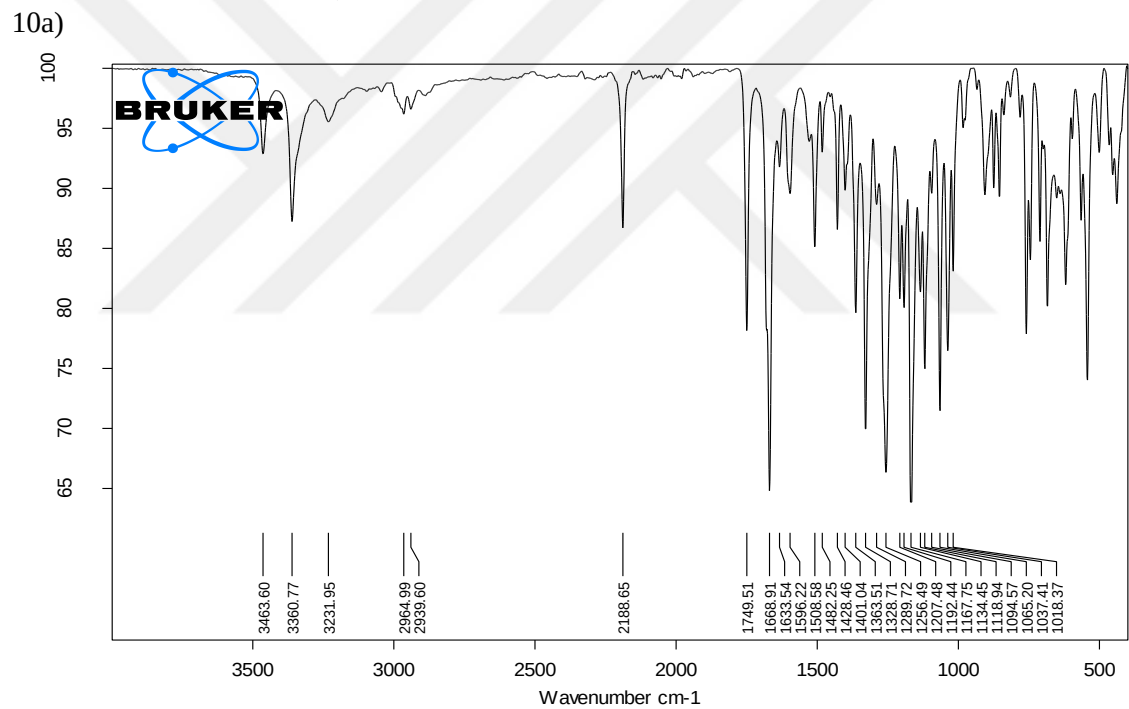
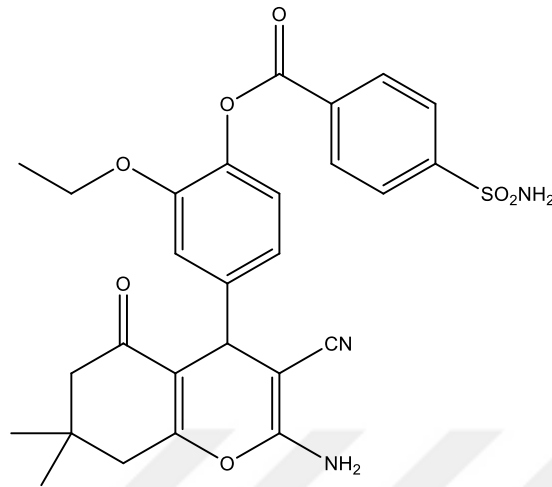
9ç)

HVK
HVK-C13APT



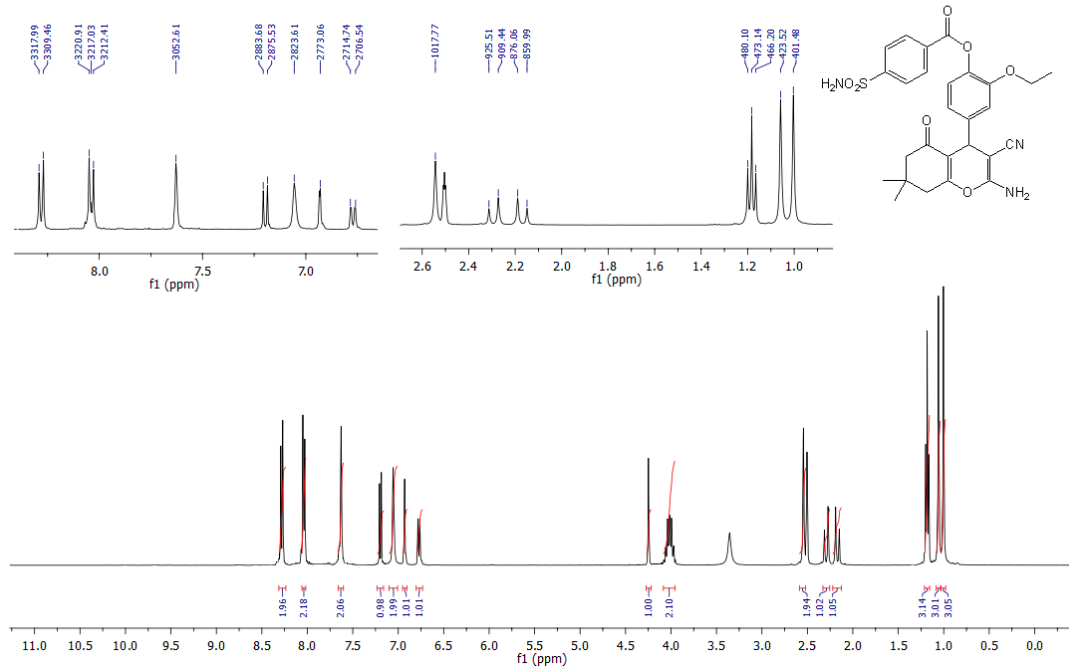
Şekil Ek 9. VIIç numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ¹H NMR, c) ¹³C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

4-(2-Amino-3-siyano-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-kromen-4-yl)-3-etoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIId) bileşiğinin analiz spektrumları



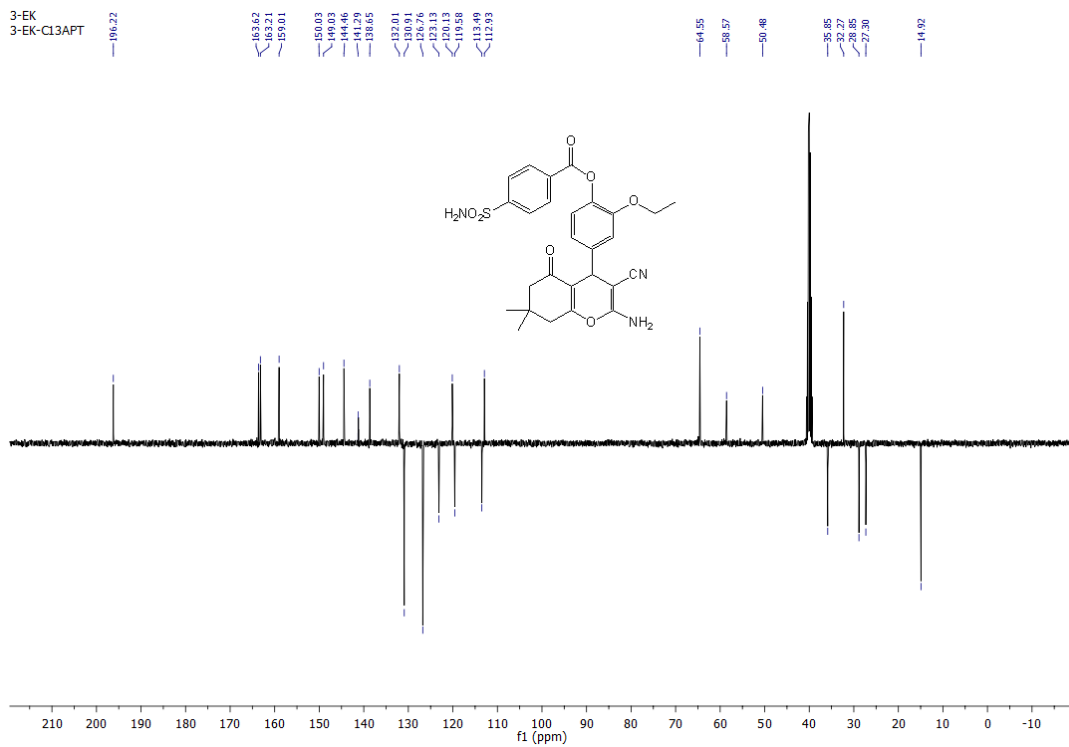
10c)

3-EK
3-EK-PROTON



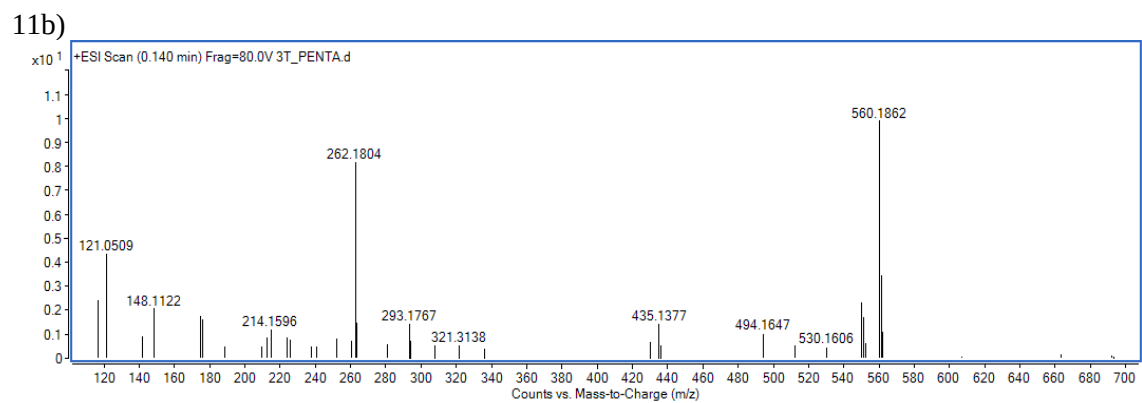
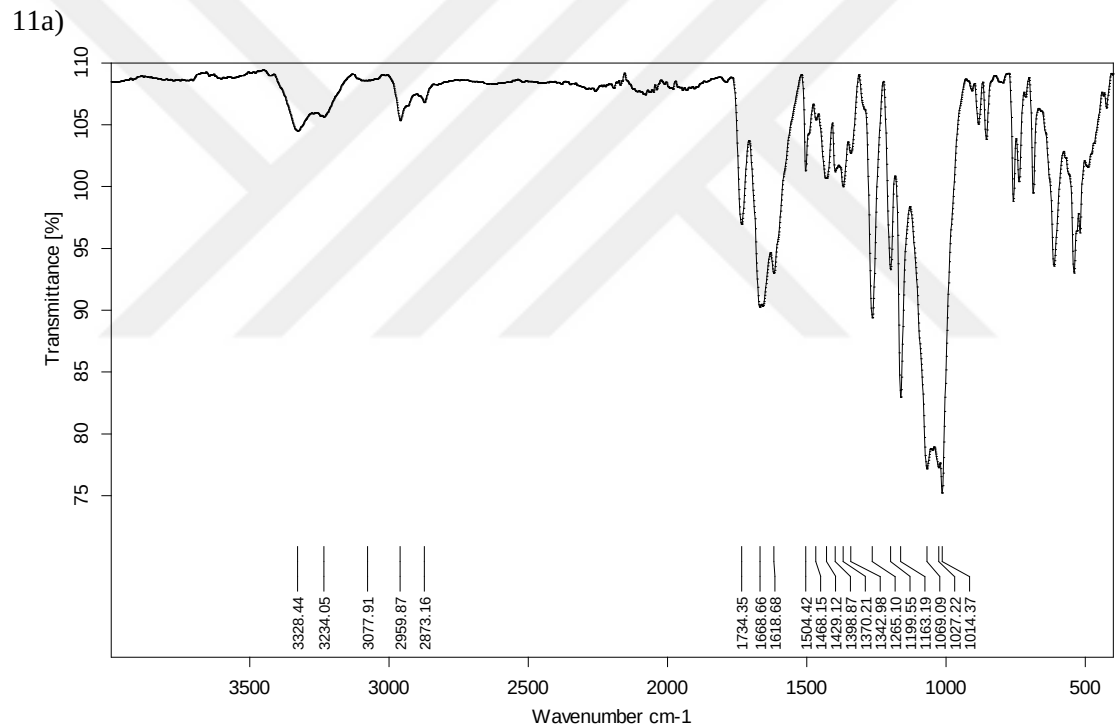
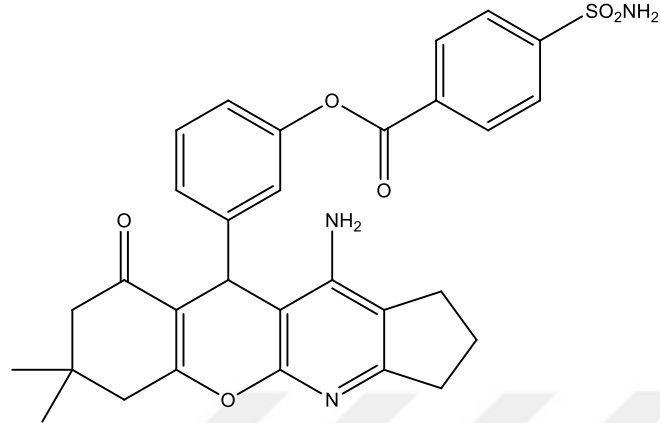
10ç)

3-EK
3-EK-Cl3APT

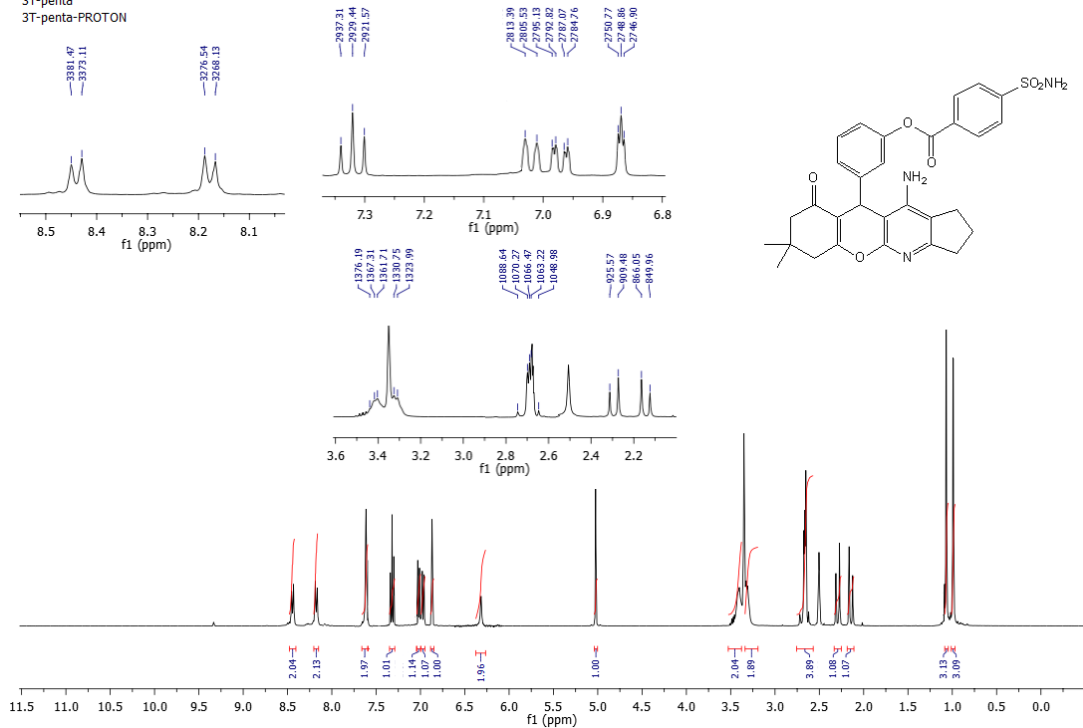


Şekil Ek 10. VIId numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ¹H NMR, c) ¹³C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

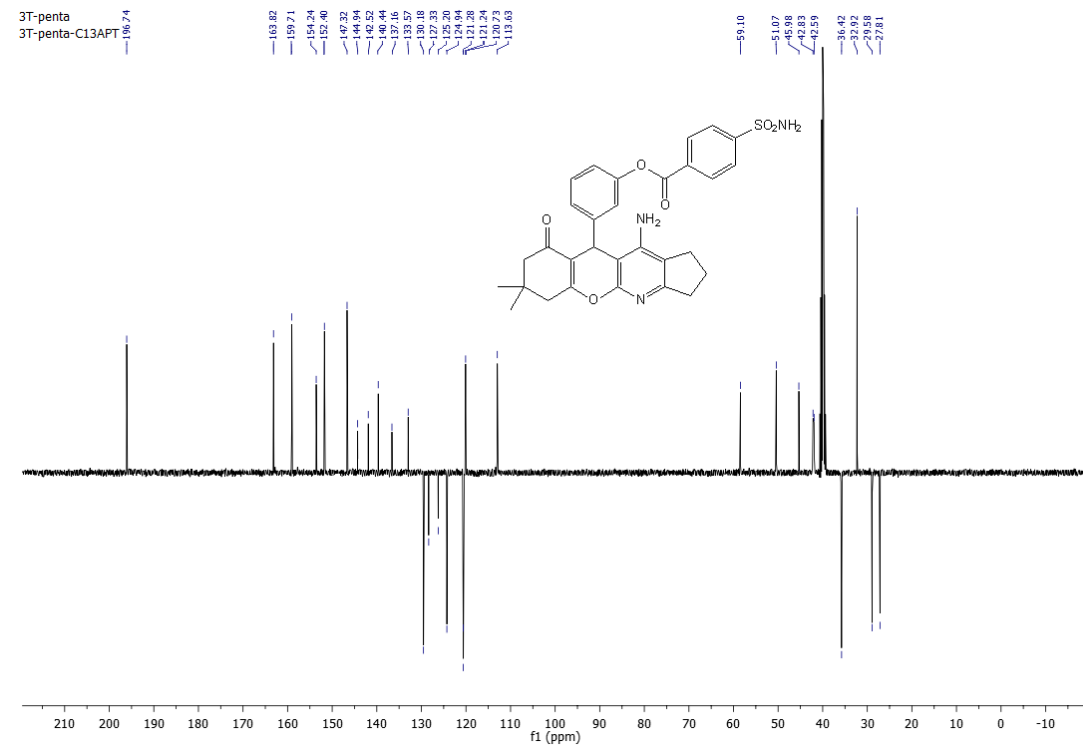
3-(11-Amino-7,7-dimetil-9-okso-1,2,3,6,7,8,9,10-oktahidro-kromen[2,3-b]siklopenta[e]piridin-10-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIa) bileşiğinin analiz spektrumları



3T-penta
3T-penta-PROTON

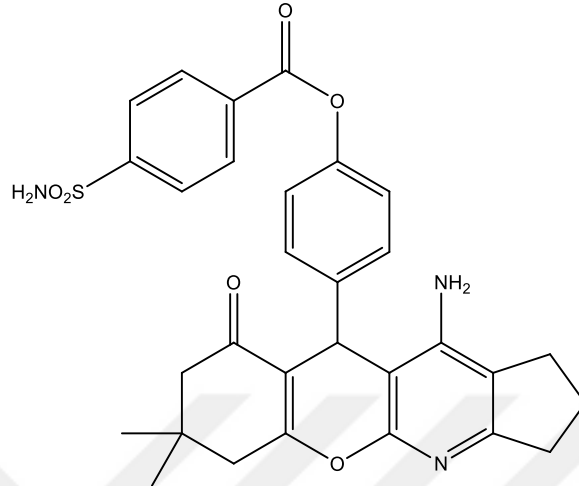


3T-penta
3T-penta-C13APT

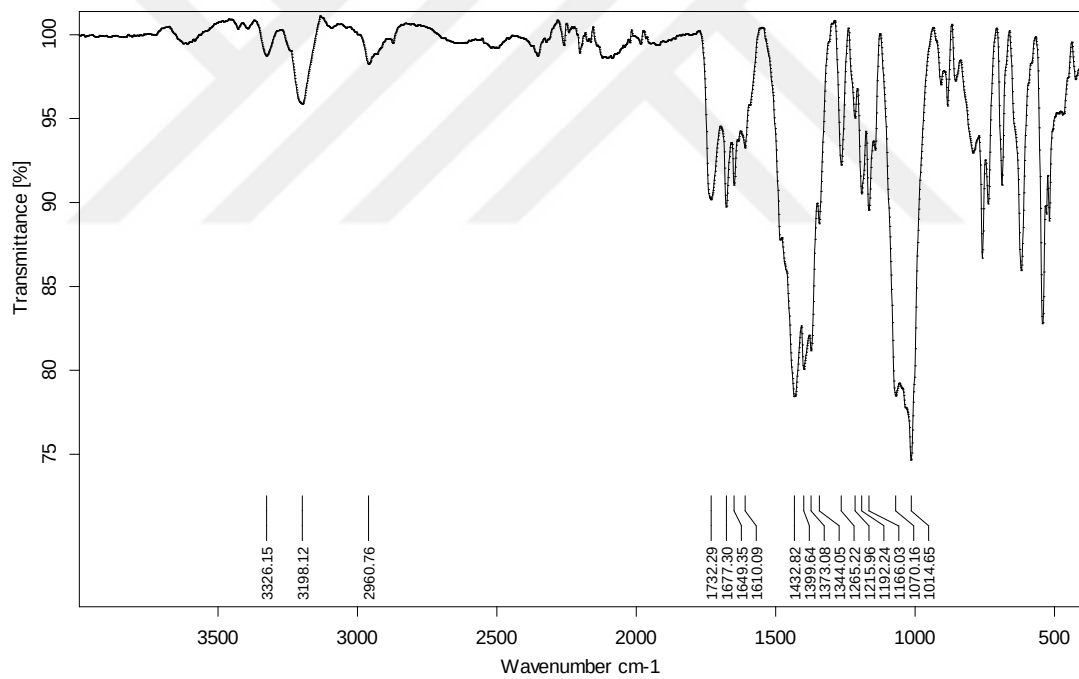


Şekil Ek 11. VIIIa numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ^1H NMR, c) ^{13}C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

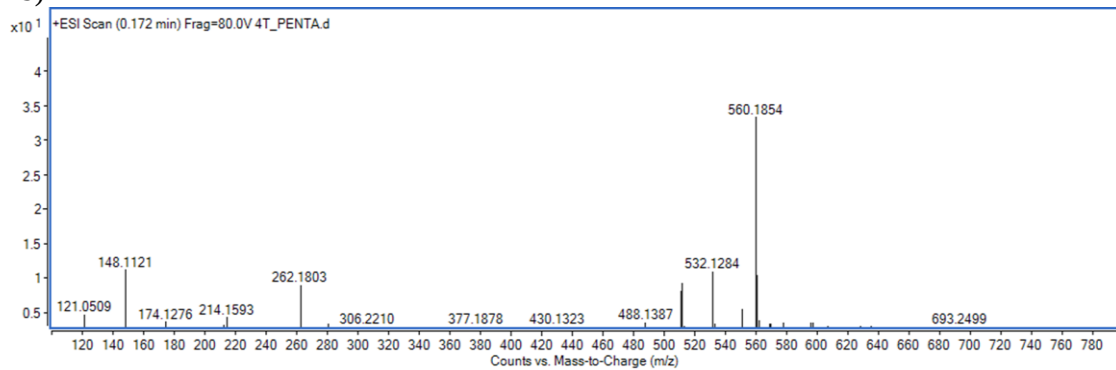
4-(11-Amino-7,7-dimethyl-9-okso-1,2,3,6,7,8,9,10-oktahidrookromen [2,3-b]siklopenta[e]piridin-10-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIb) bileşiğinin analiz spektrumları



12a)

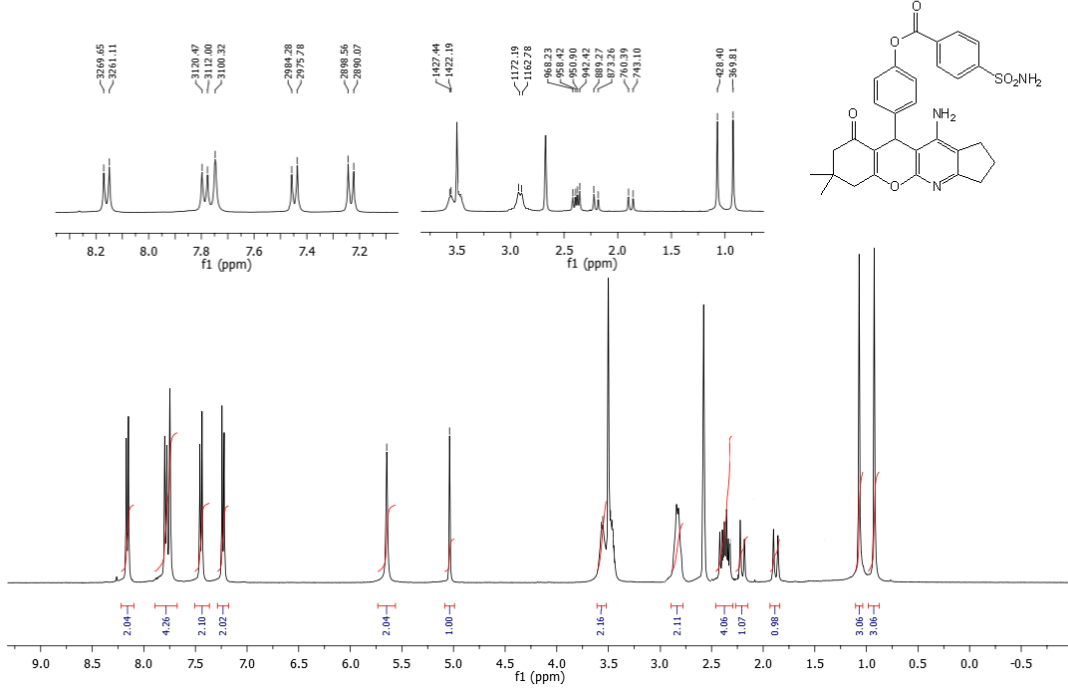


12b)



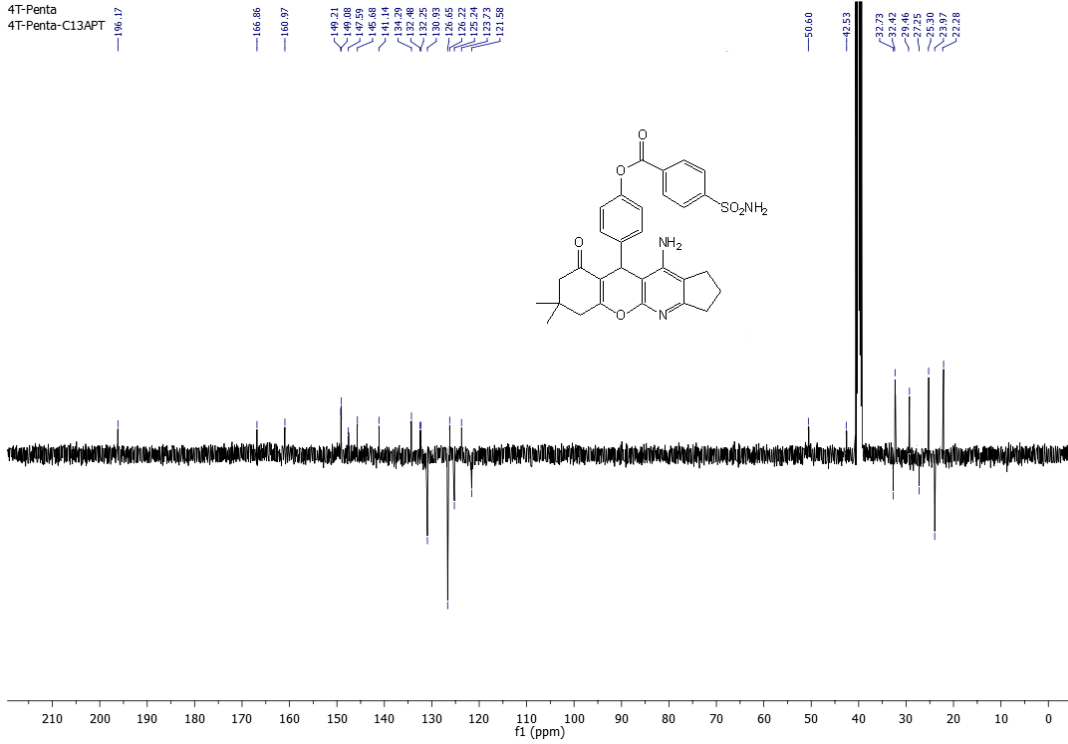
12c)

4T-PENTA
4T-PENTA-PROTON



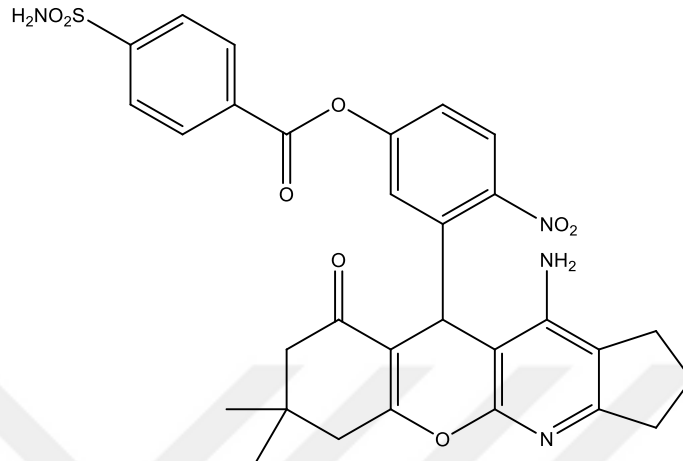
12ç)

4T-Penta
4T-Penta-C13APT

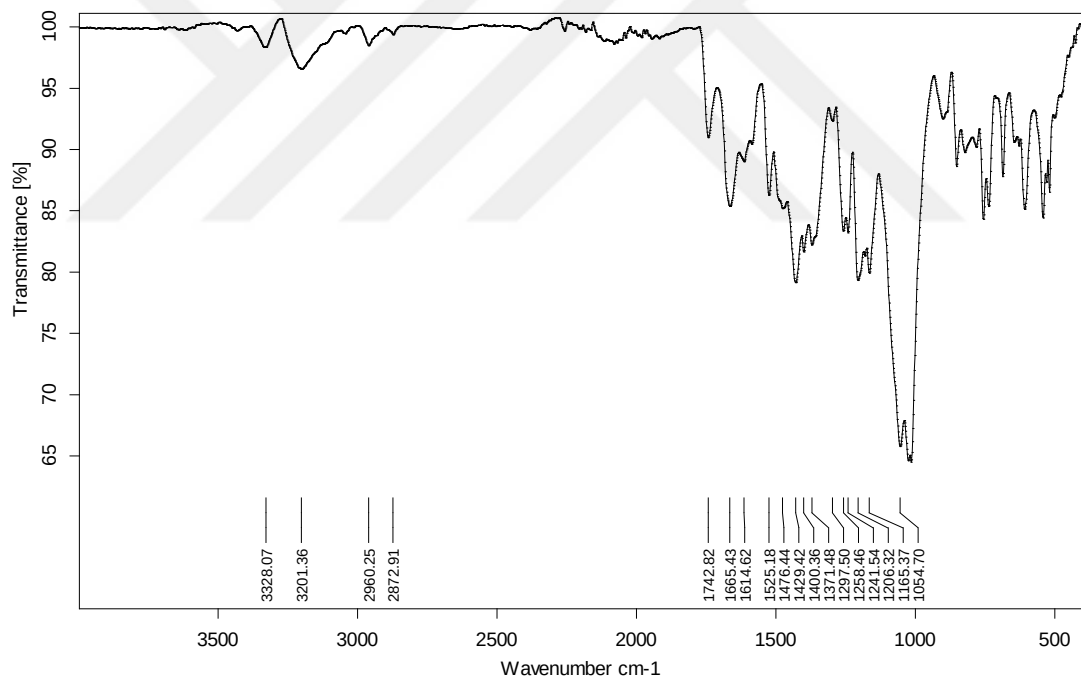


Şekil Ek 12. VIIIb numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ¹H NMR, c) ¹³C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

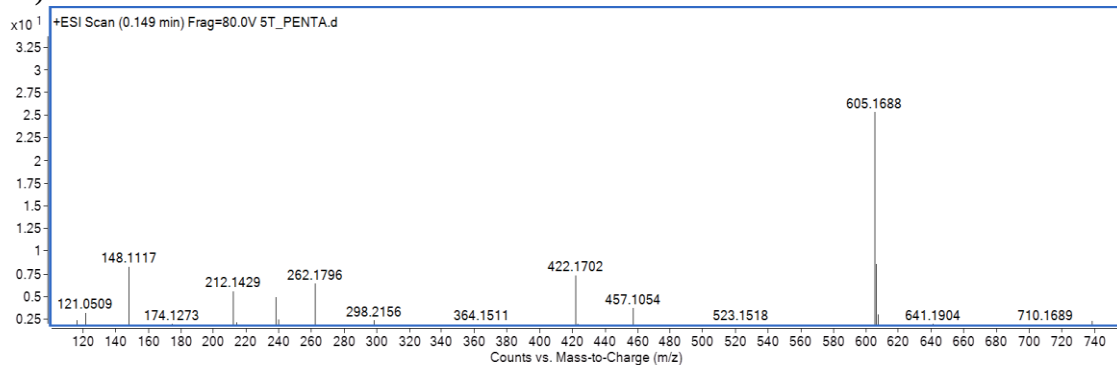
3-(11-Amino-7,7-dimetil-9-okso-1,2,3,6,7,8,9,10-oktahidro-kromen[2,3-b]siklopenta[e]piridin-10-il)-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIc) bileşiğinin analiz spektrumları



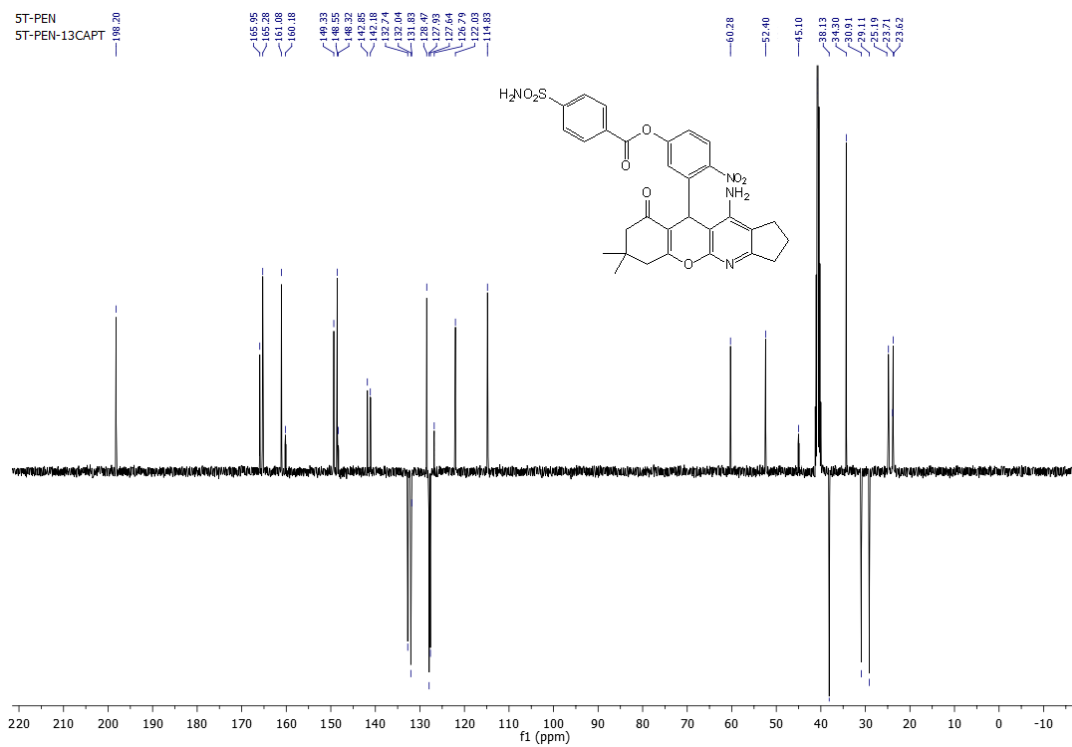
13a)



13b)

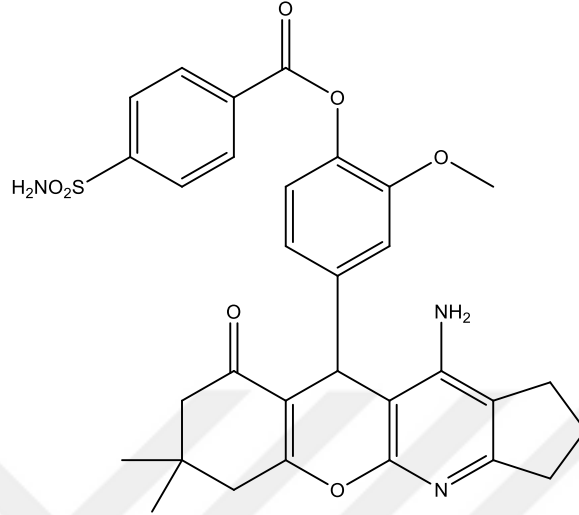


5T-penta
5T-penta-PROTON

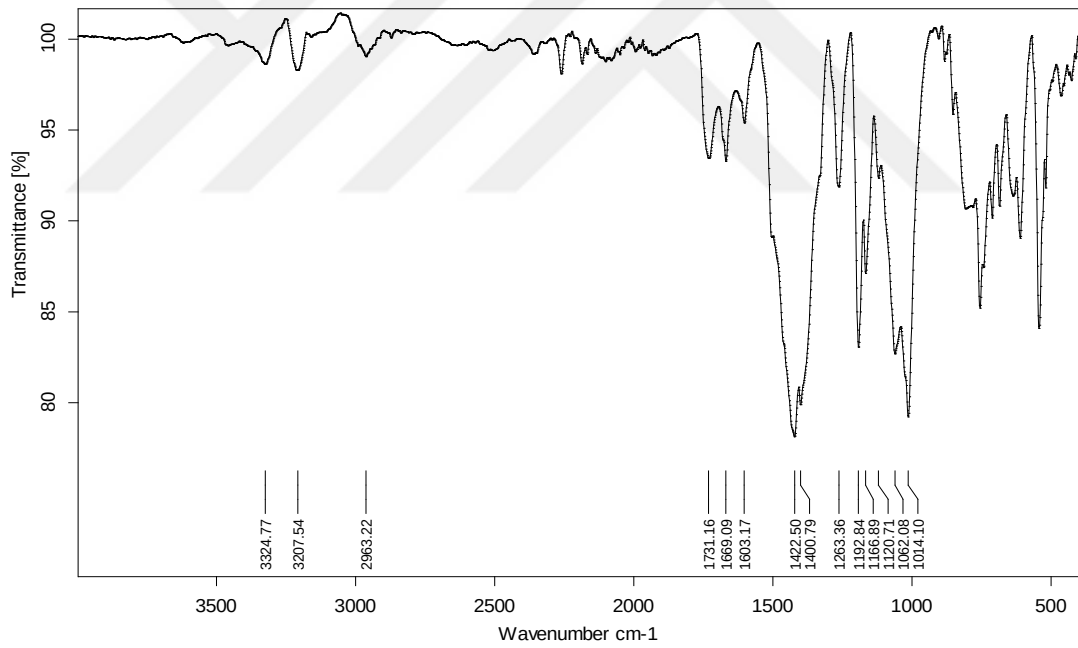


Şekil Ek 13. VIIIc numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ^1H NMR, c) ^{13}C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

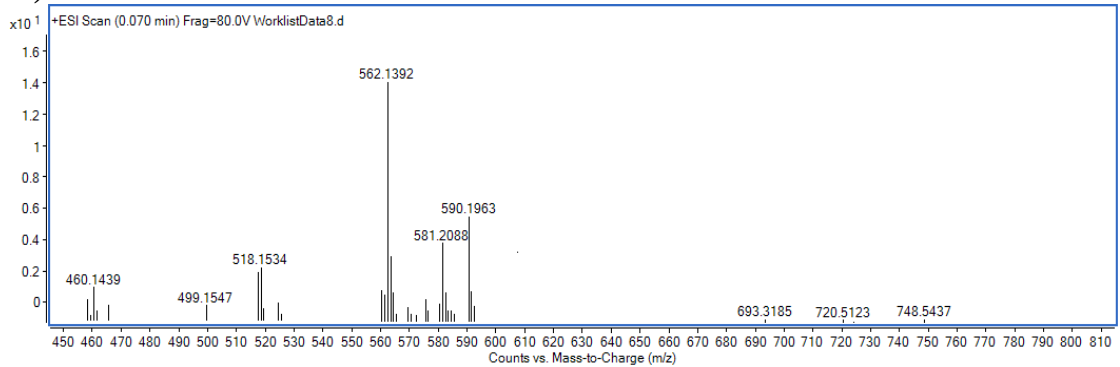
4-(11-Amino-7,7-dimetil-9-okso-1,2,3,6,7,8,9,10-oktahidro-kromen[2,3-b]siklopenta[e]piridin-10-il)-3-metoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIç) bileşiğinin analiz spektrumları



14a)

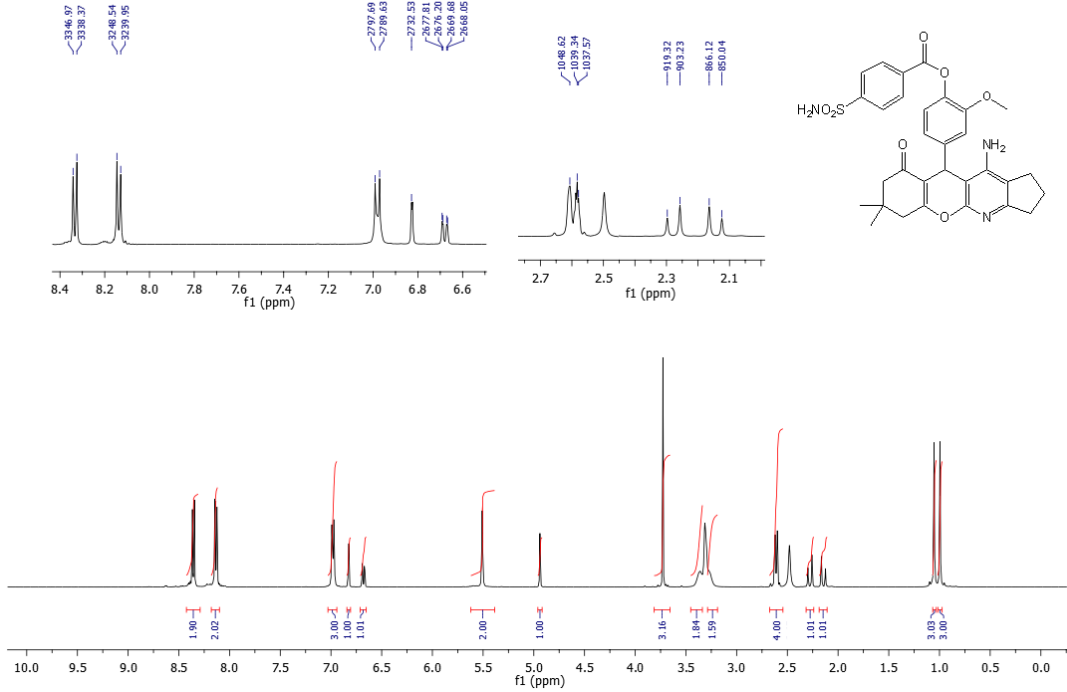


14b)



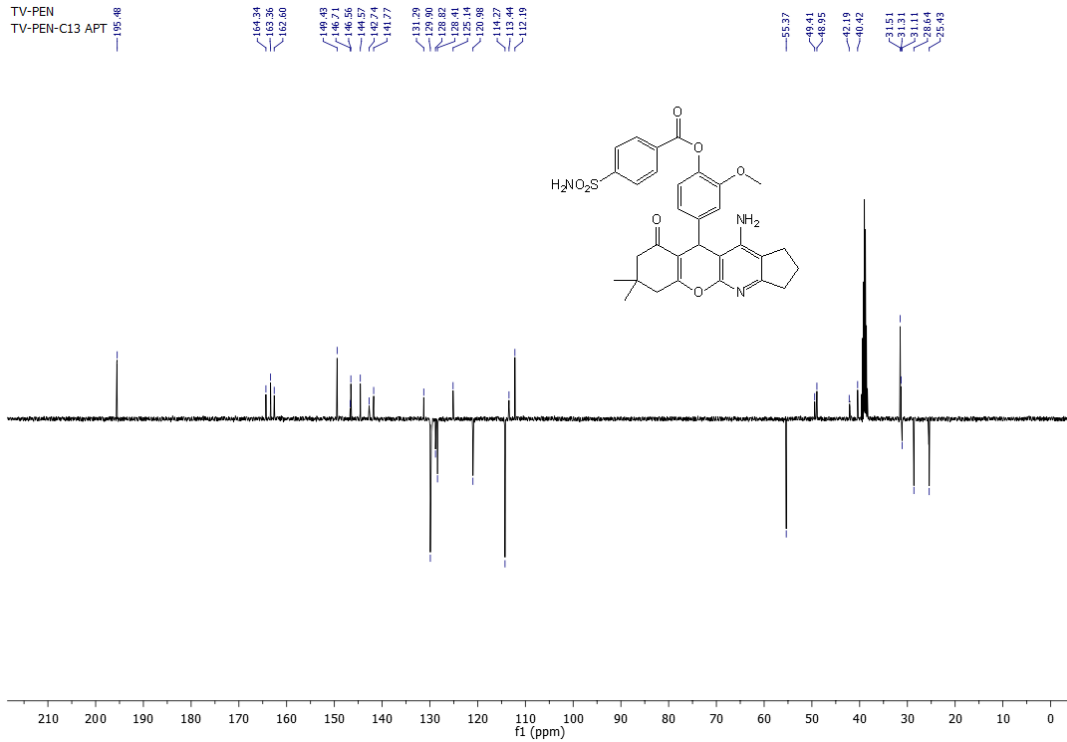
14c)

TV-penta
TV-penta-PROTON



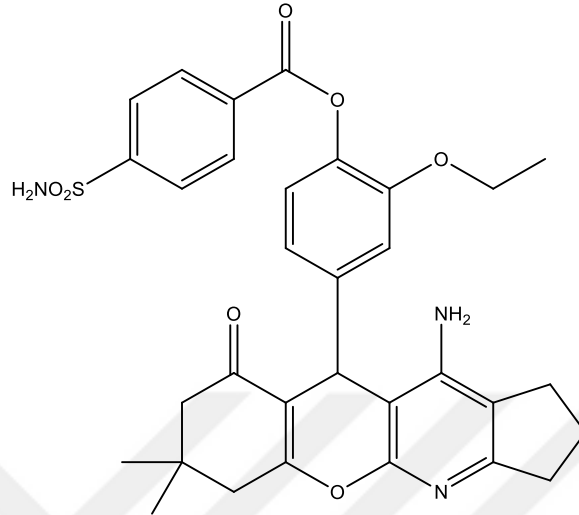
14ç)

TV-PEN
TV-PEN-C13 APT

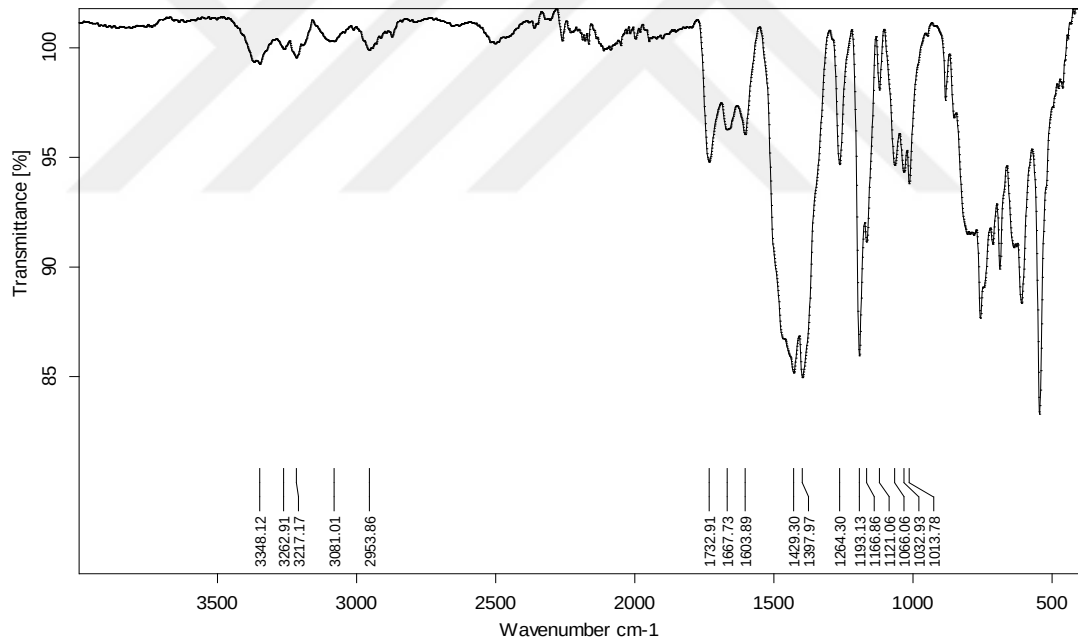


Şekil Ek 14. VIIIç numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ¹H NMR, c) ¹³C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

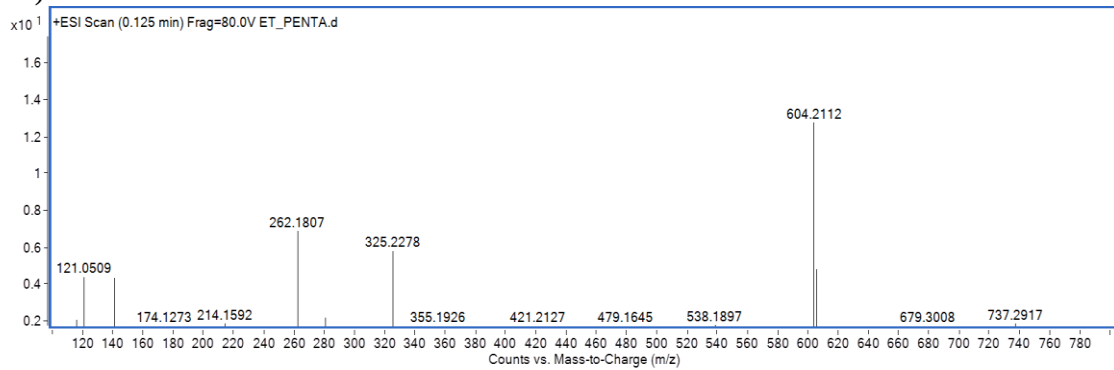
4-(11-Amino-7,7-dimetil-9-okso-1,2,3,6,7,8,9,10-oktahidro-kromen[2,3-b]siklopenta[e]piridin-10-il)-3-etoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIII d) bileşiğinin analiz spektrumları



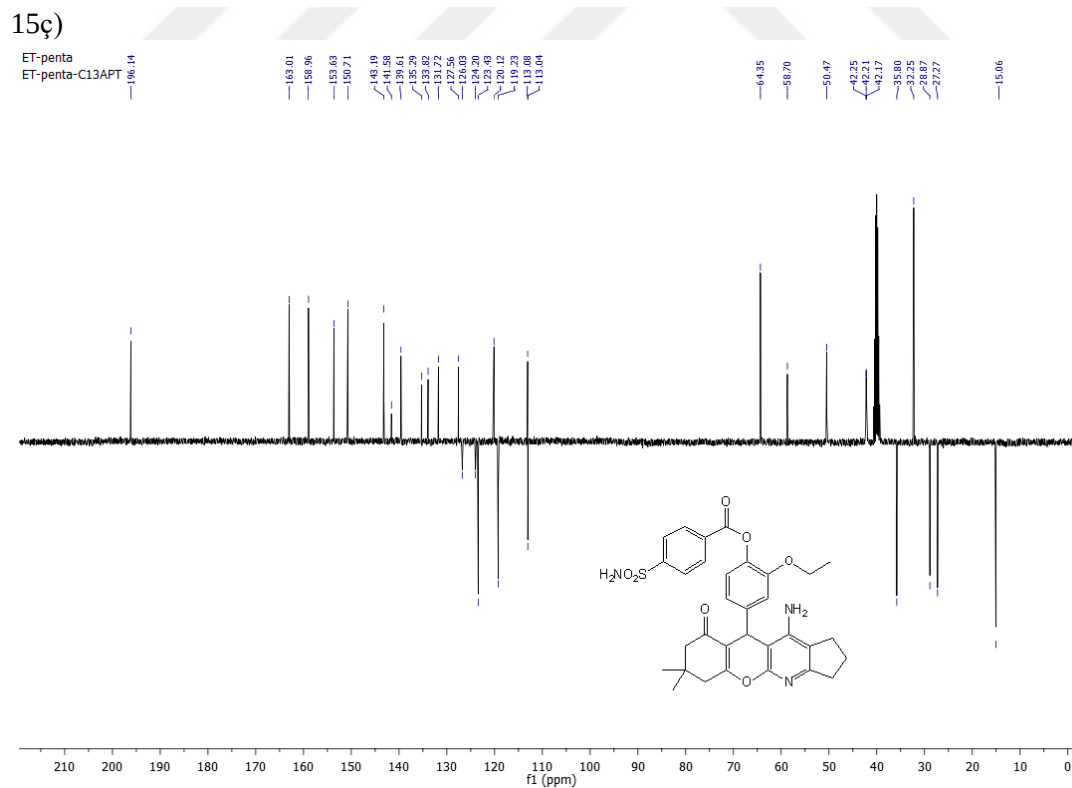
15a)



15b)

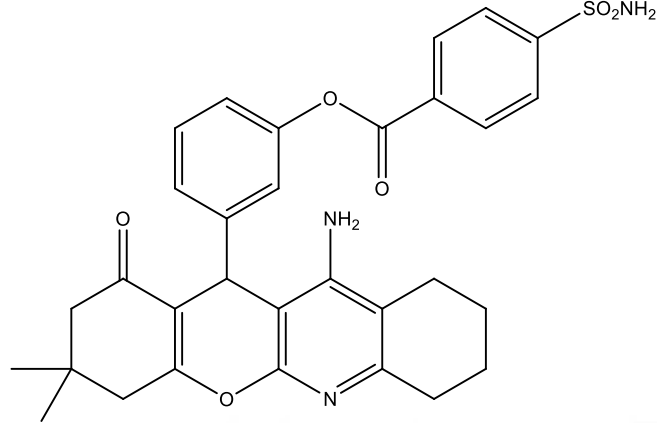


3ET-Penta
3ET-penta-PROTON

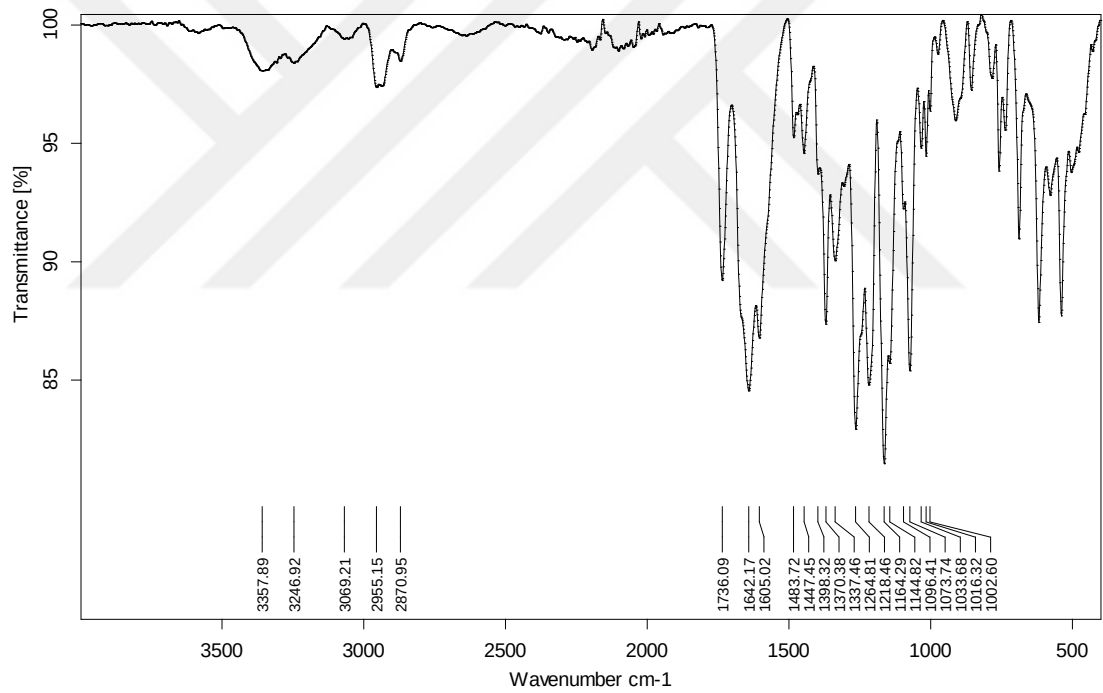


Şekil Ek 15. VIIId numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ^1H NMR, c) ^{13}C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

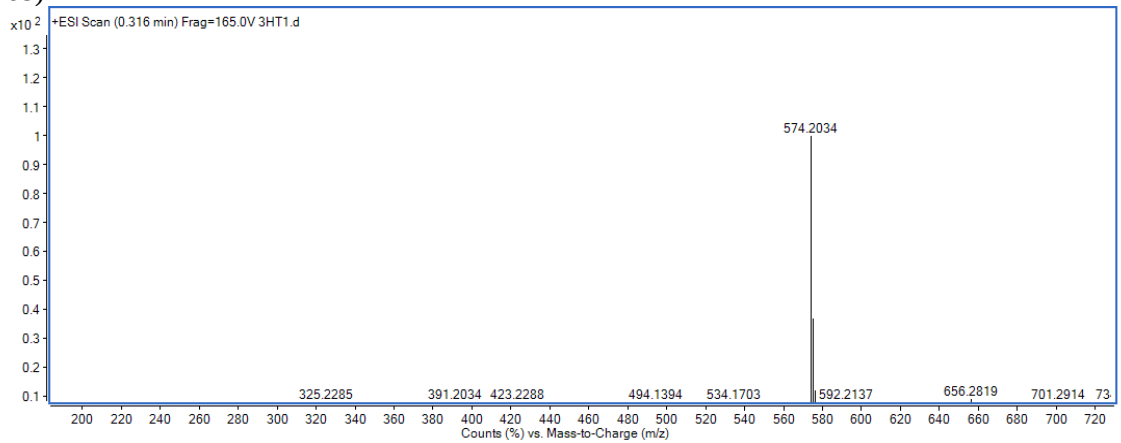
3-(11-Amino-3,3-dimetil-1-okso-2,3,4,7,8,9,10,12-oktahidro-1*H*-kromen[2,3-*b*]kinolin-12-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIe) bileşiğinin analiz spektrumları



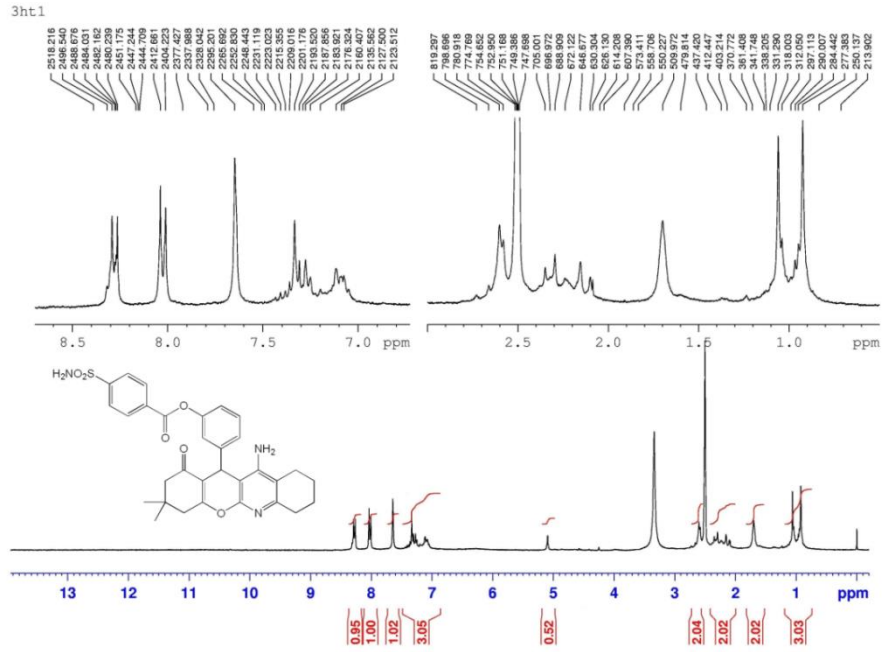
16a)



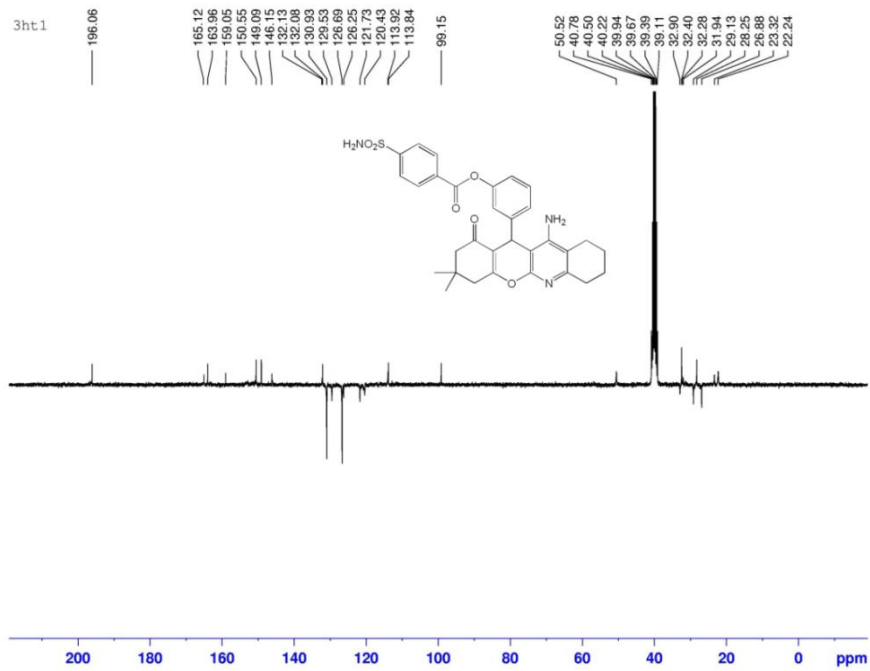
16b)



16c)

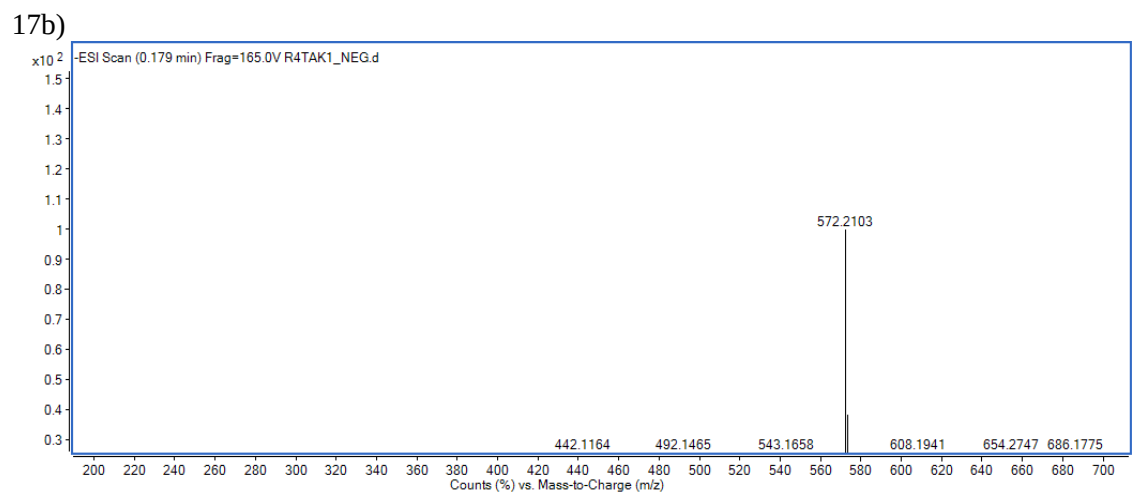
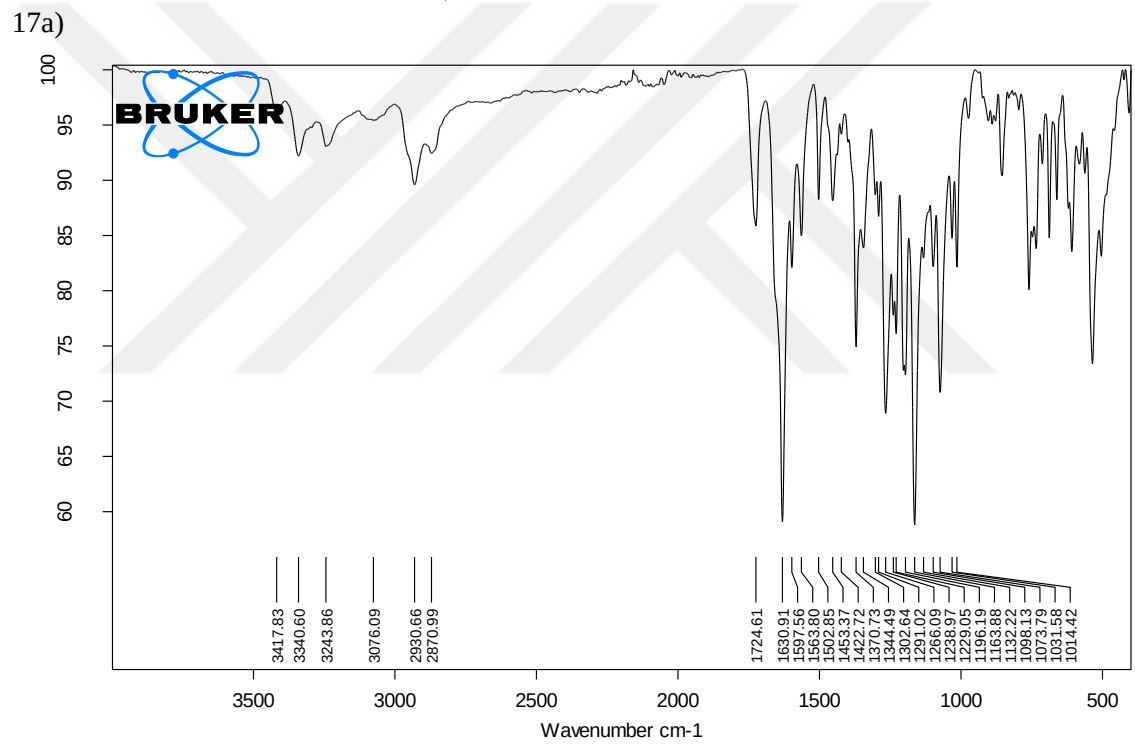
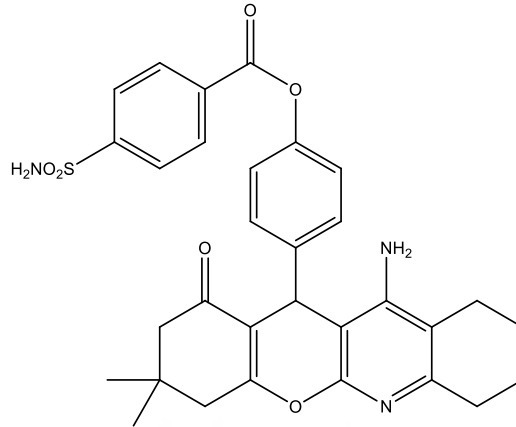


16ç)

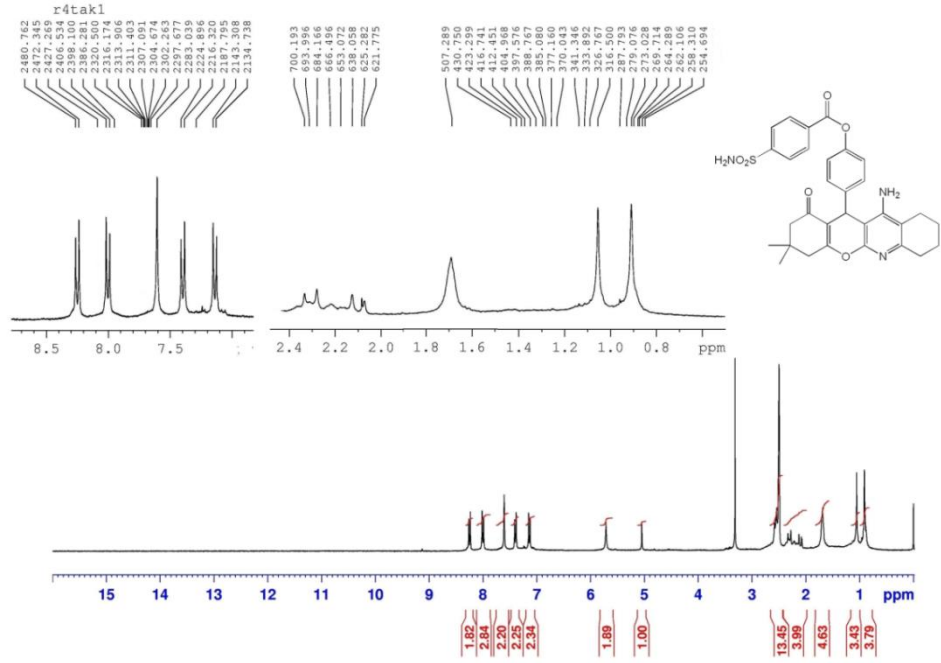


Şekil Ek 16. VIIIe numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ^1H NMR, c) ^{13}C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

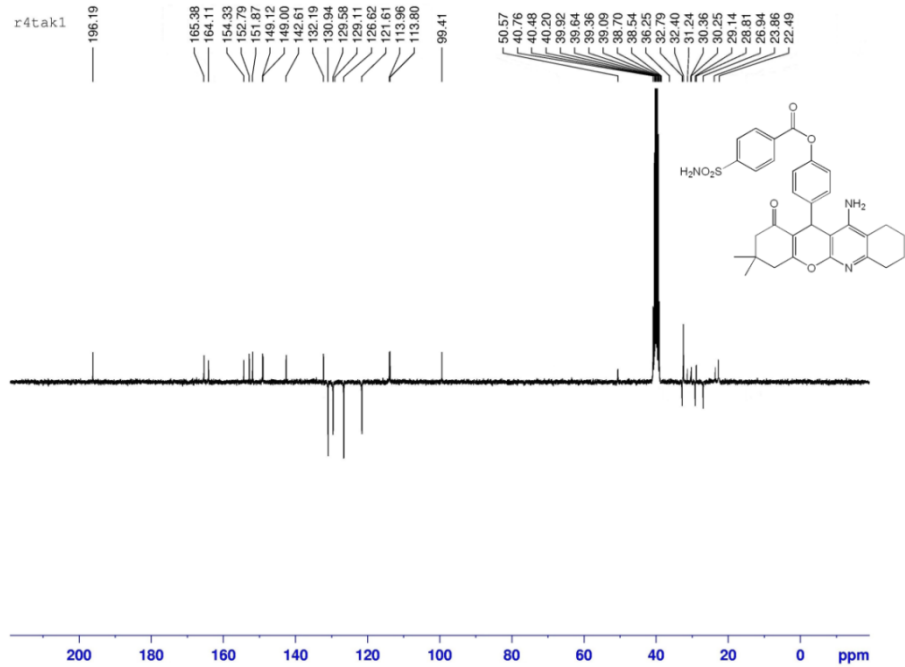
4-(11-Amino-3,3-dimetil-1-okso-2,3,4,7,8,9,10,12-oktahidro-1H-kromen [2,3-b]kinolin-12-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIII f) bileşiminin analiz spektrumları



17c)

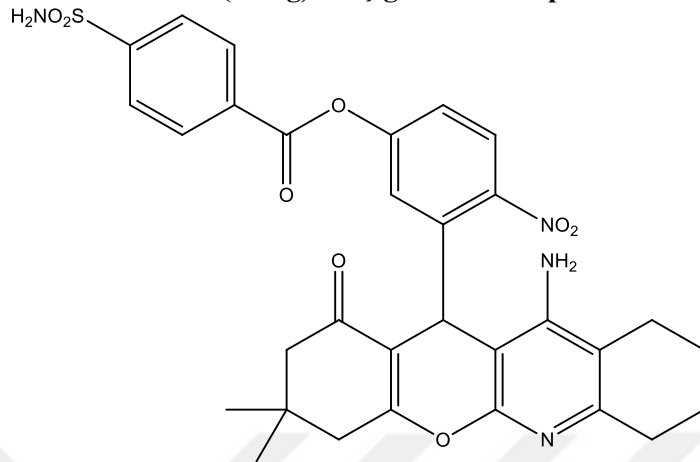


17ç)

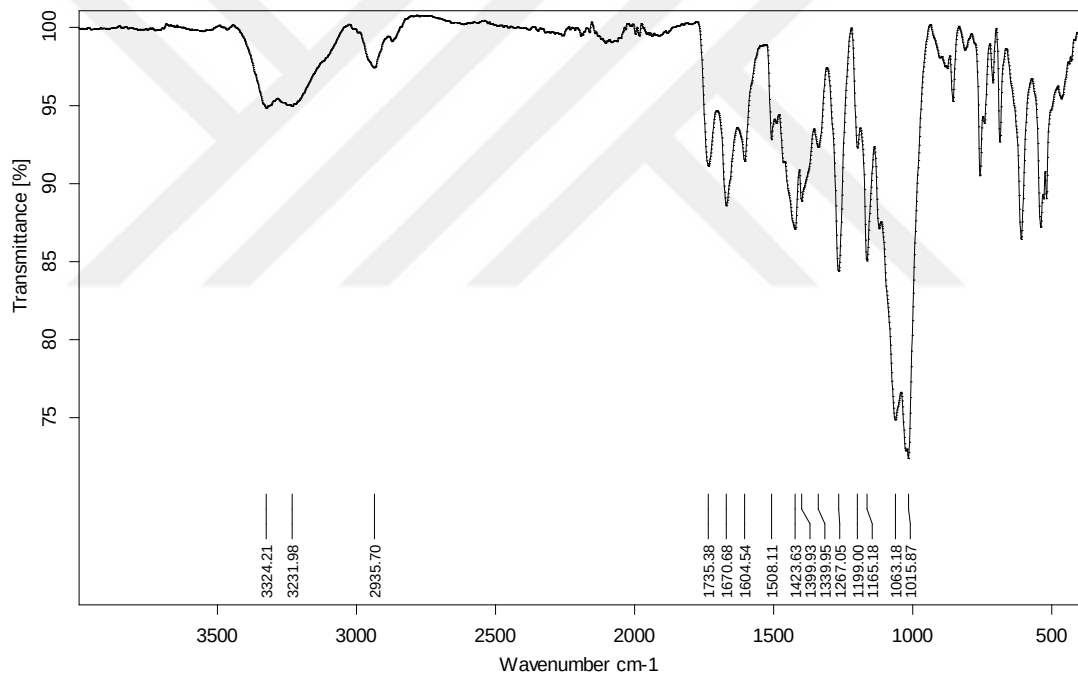


Şekil Ek 17. VIIIIf numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ^1H NMR, c) ^{13}C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

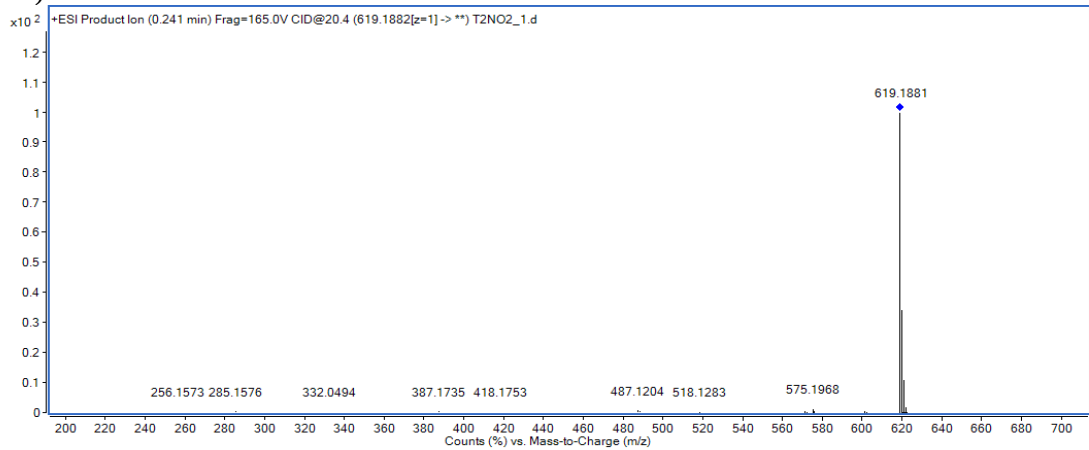
3-(11-Amino-3,3-dimetil-1-okso-2,3,4,7,8,9,10,12-oktahidro-1H-kromen[2,3-b]kinolin-12-il)-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIg) bileşiğinin analiz spektrumları



18a)

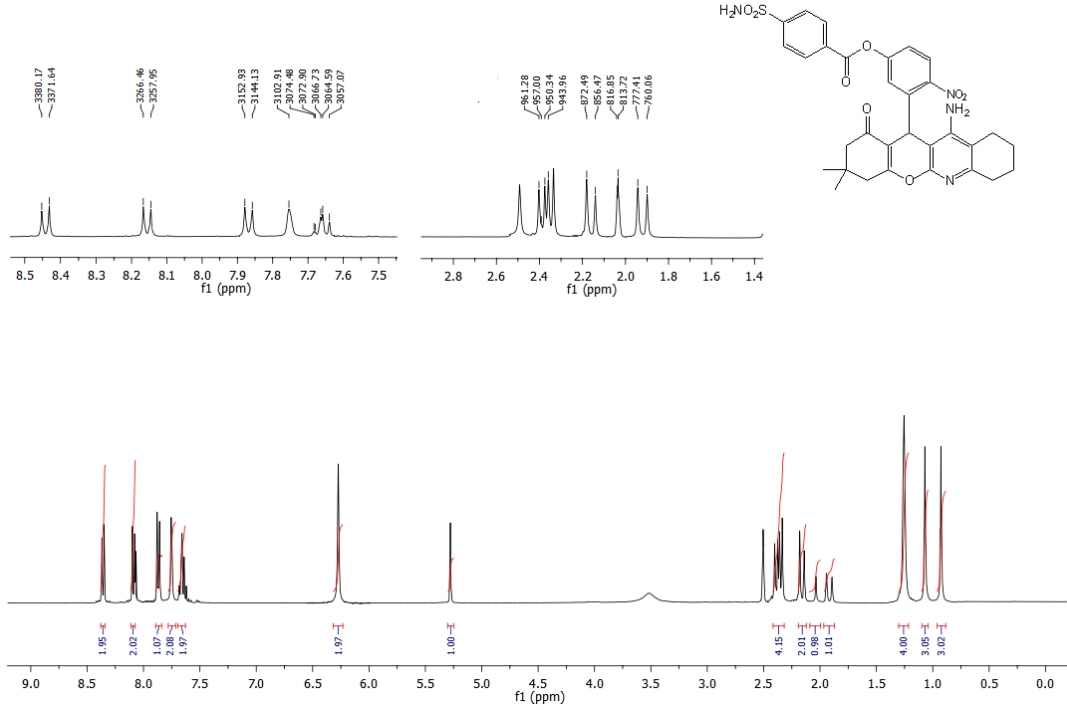


18b)



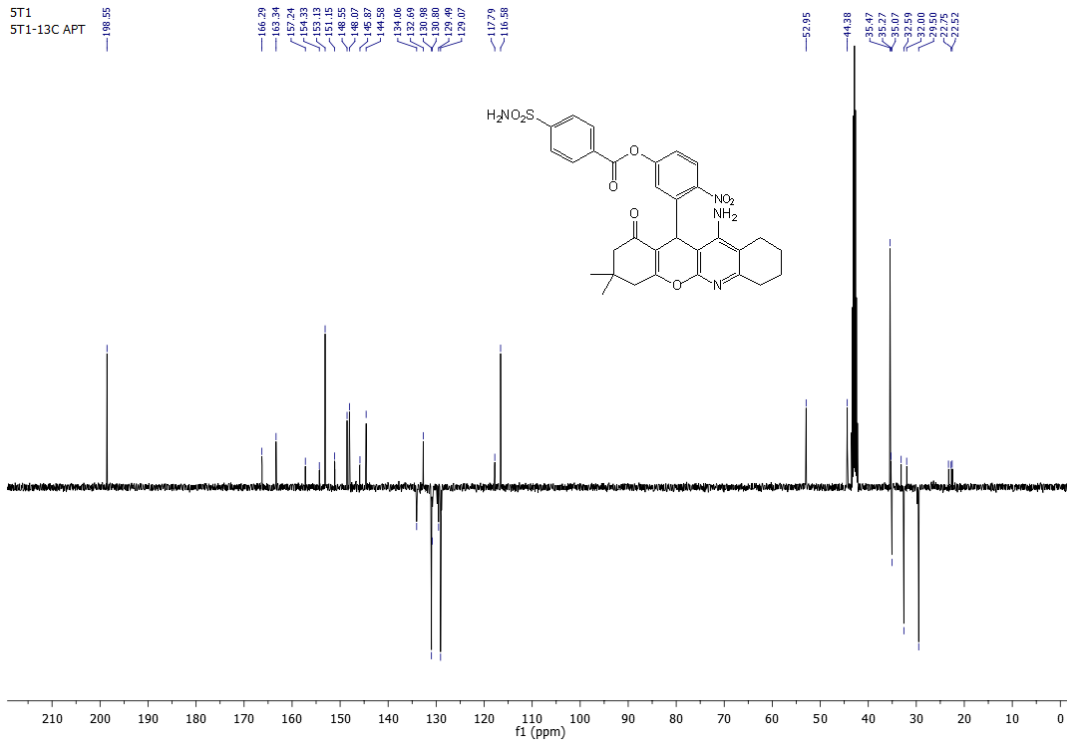
18c)

ST1
ST1-PROTON



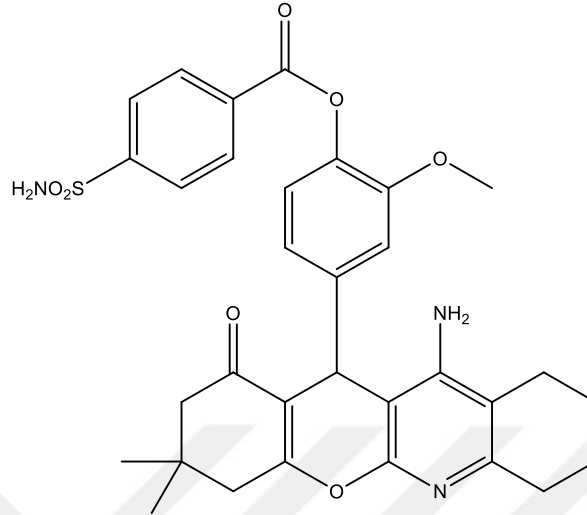
18ç)

ST1
ST1-13C APT

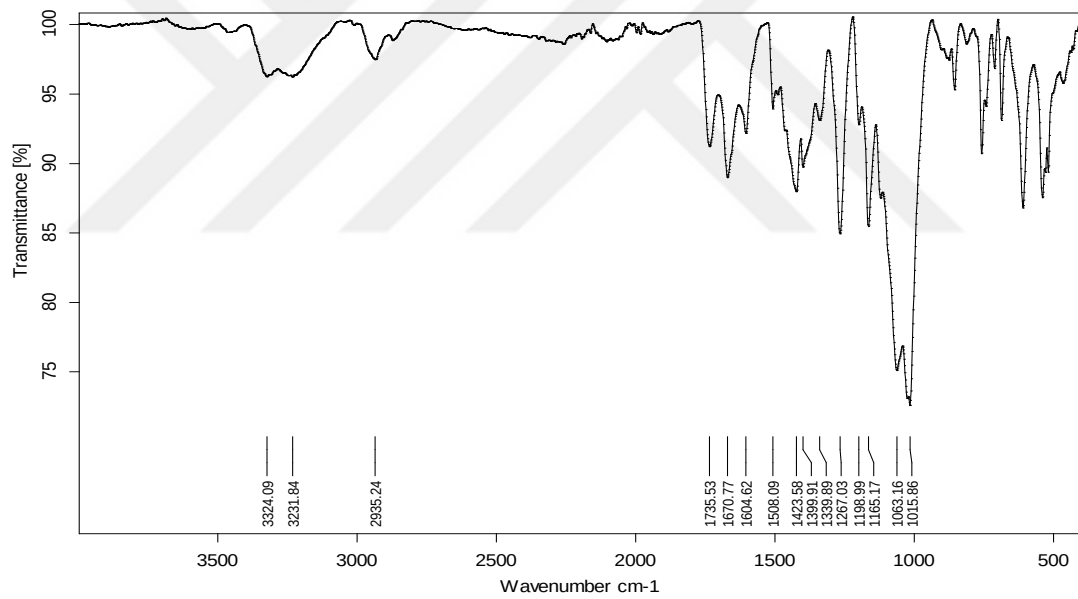


Şekil Ek 18. VIIIlg numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ¹H NMR, c) ¹³C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

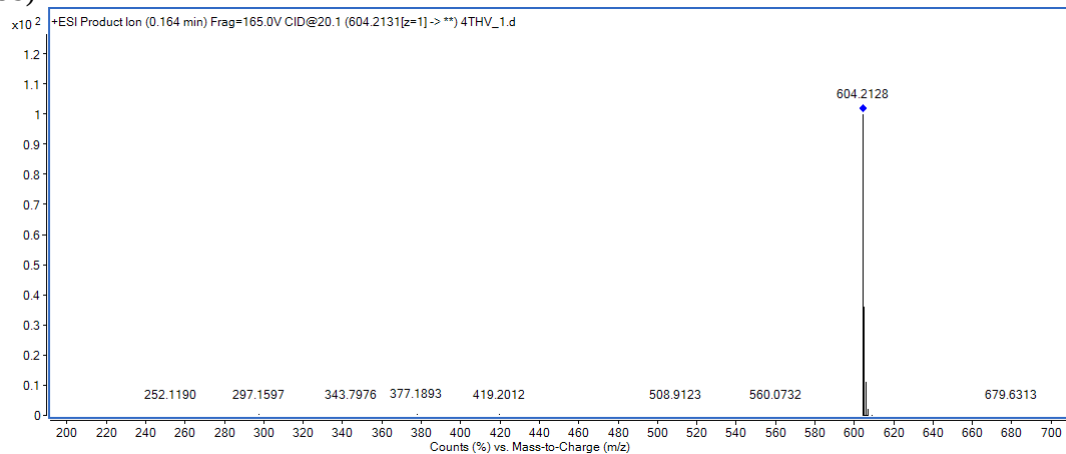
4-(11-Amino-3,3-dimetil-1-okso-2,3,4,7,8,9,10,12-oktahidro-1H-kromen[2,3-b]kinolin-12-il)-3-metoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIğ) bileşiğinin analiz spektrumları



19a)

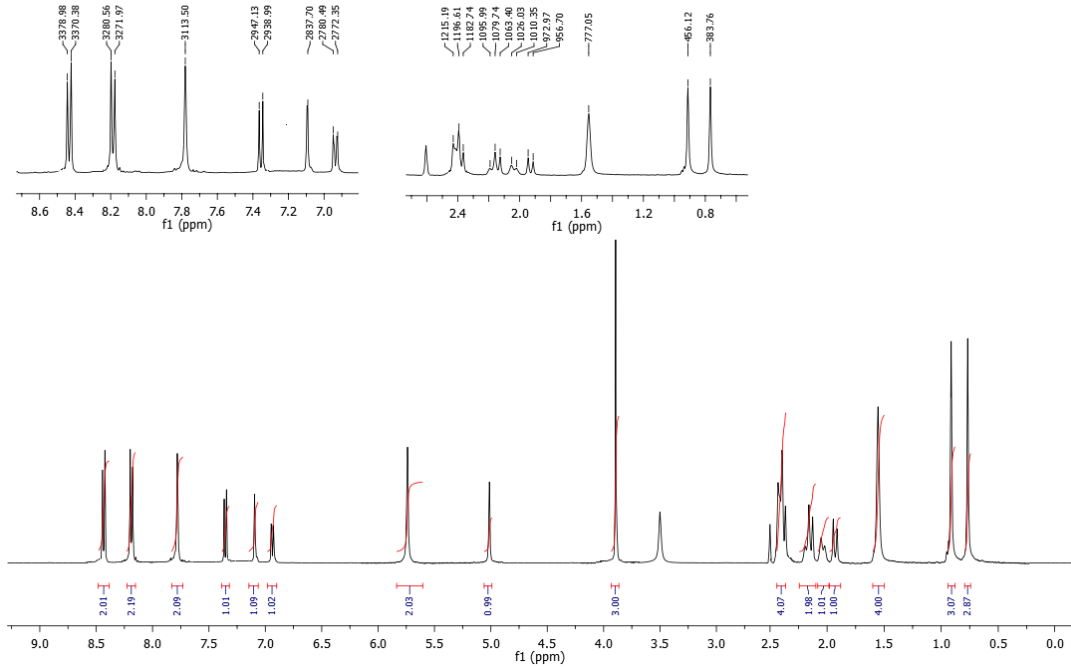


19b)



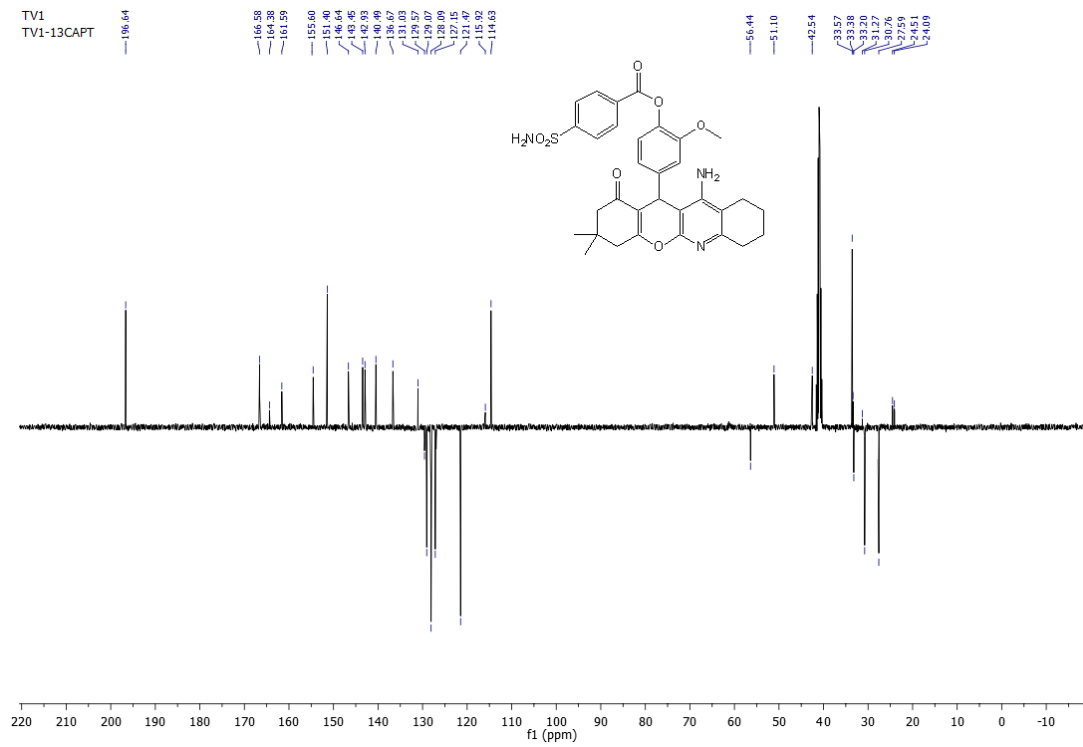
19c)

4TV-1
4TV-1-PROTON



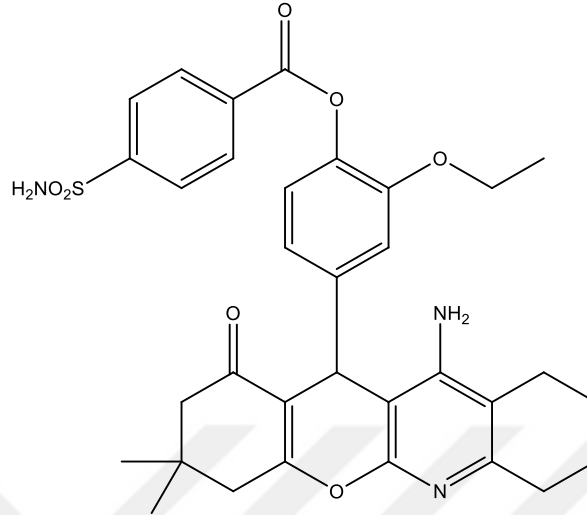
19ç)

TV1
TV1-13CAPT

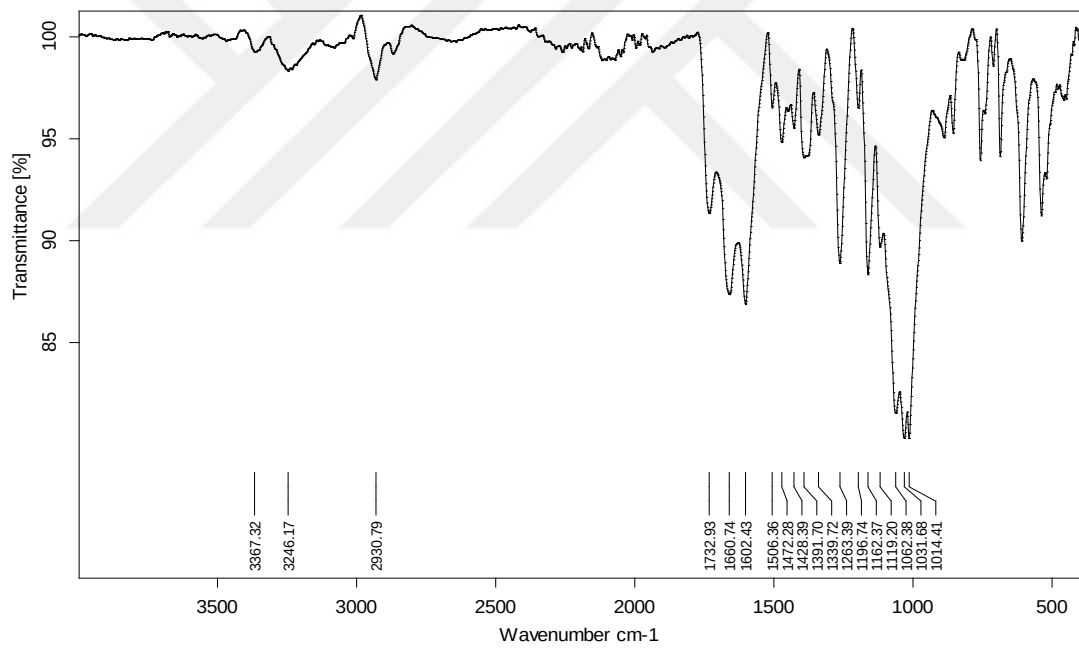


Şekil Ek 19. VIIIğ numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ¹H NMR, c) ¹³C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

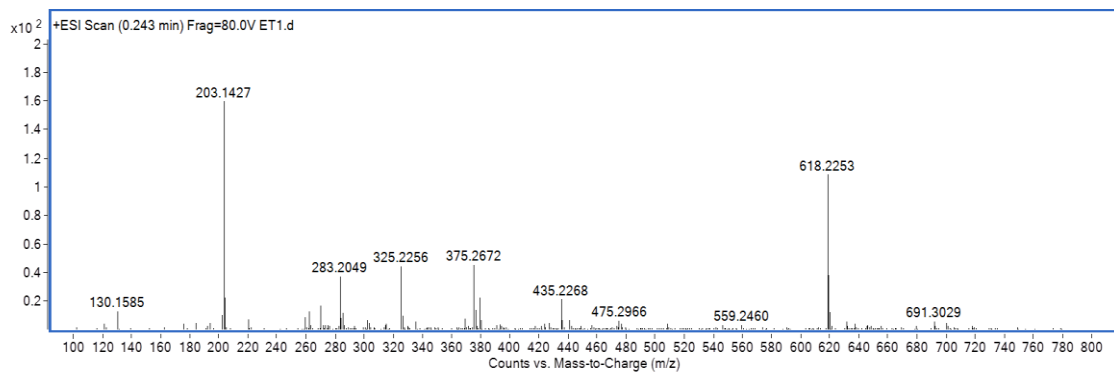
4-(11-Amino-3,3-dimetil-1-okso-2,3,4,7,8,9,10,12-oktahidro-1H-kromen[2,3-b]kinolin-12-il)-3-etoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIh) bileşiğinin analiz spektrumları



20a)

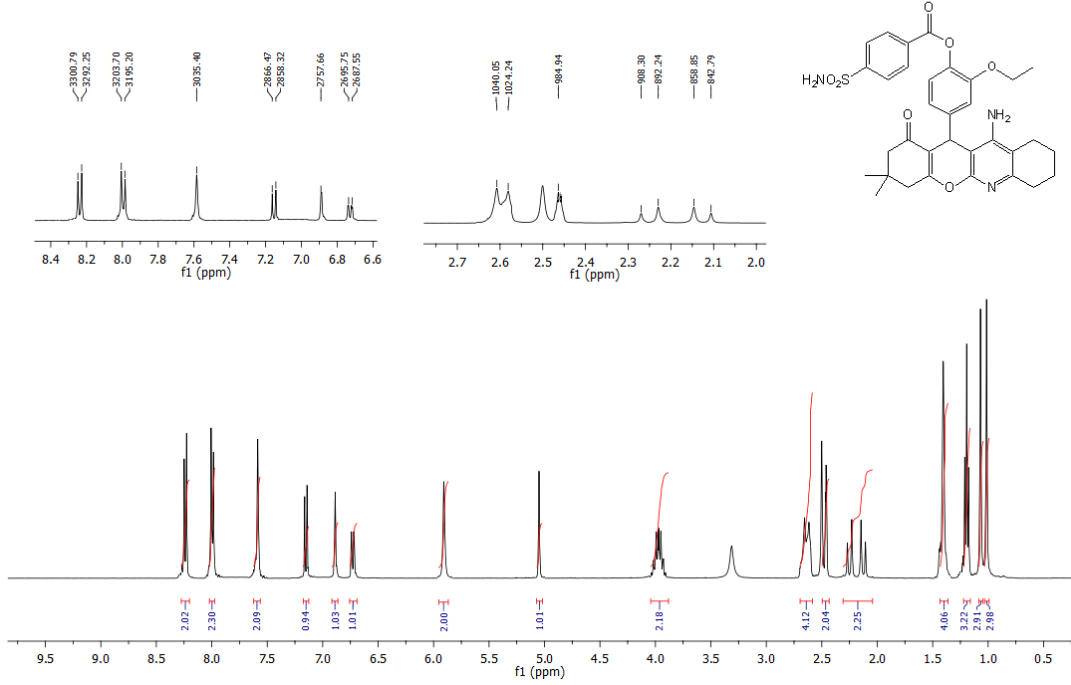


20b)



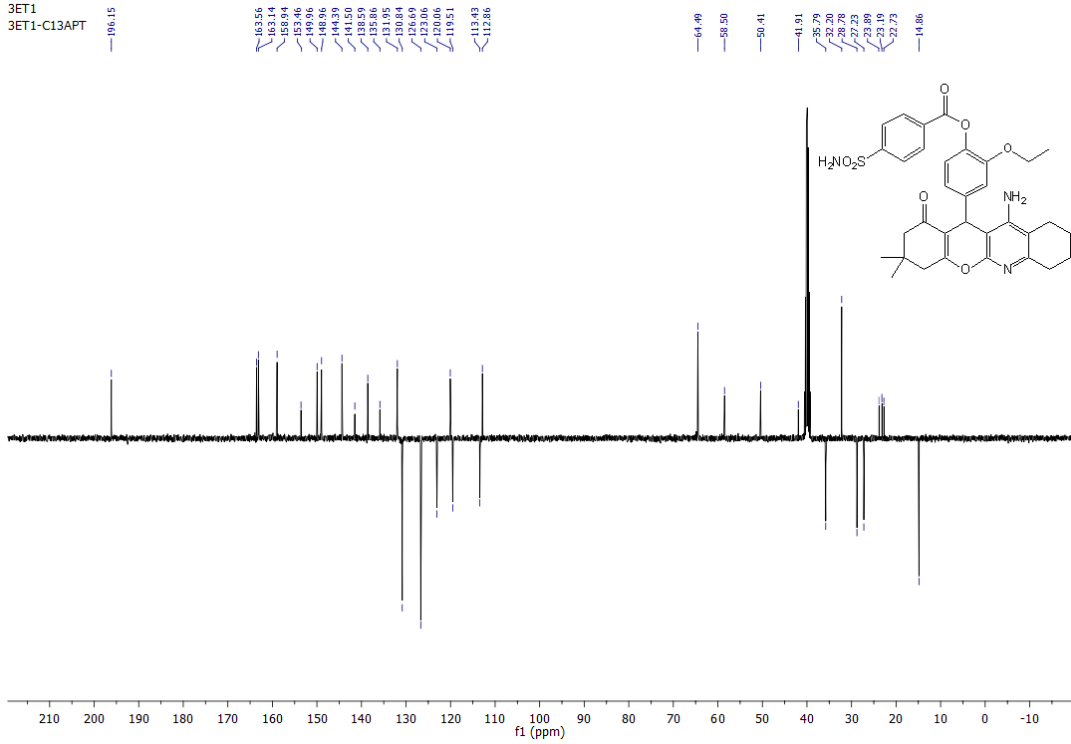
20c)

ET1
ET1-PROTON



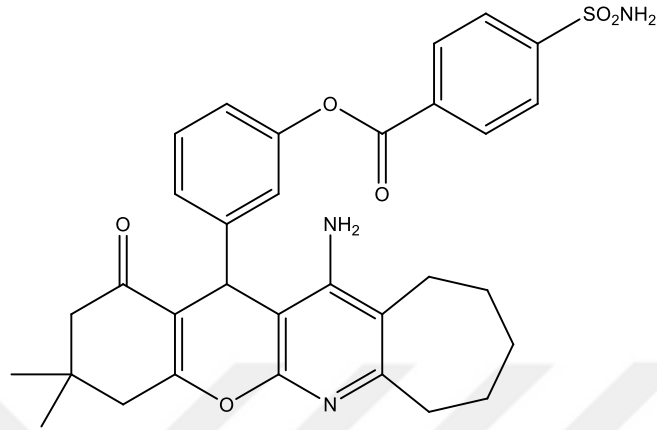
20ç)

3ET1
3ET1-C13APT

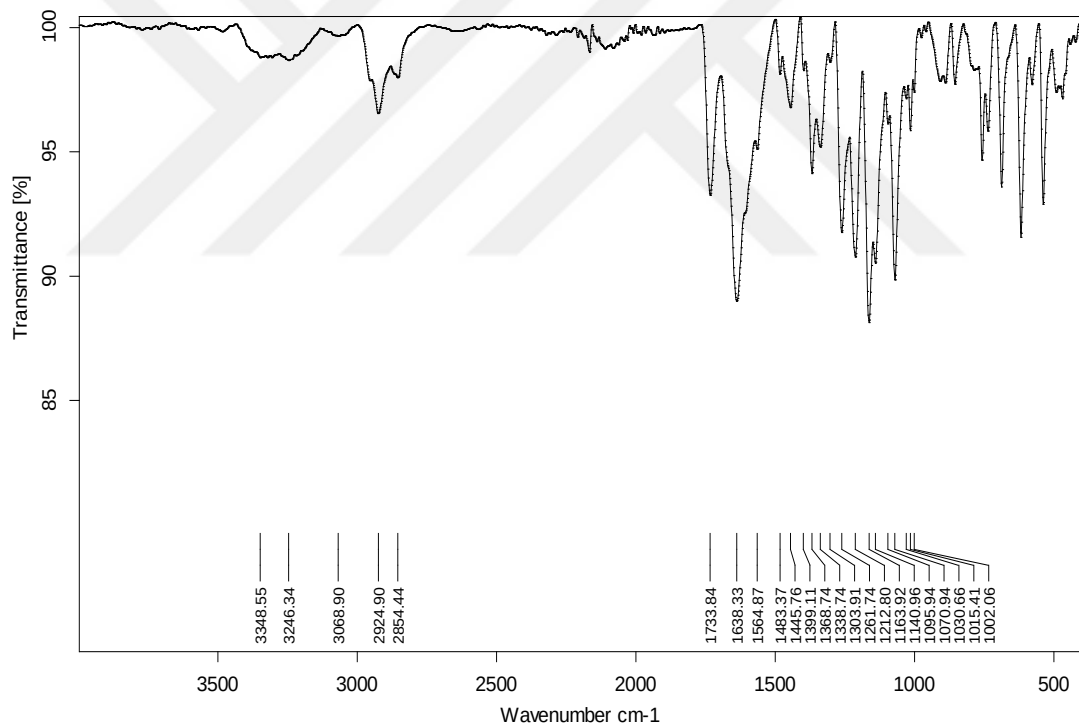


Şekil Ek 20. VIIIh numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ¹H NMR, c) ¹³C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

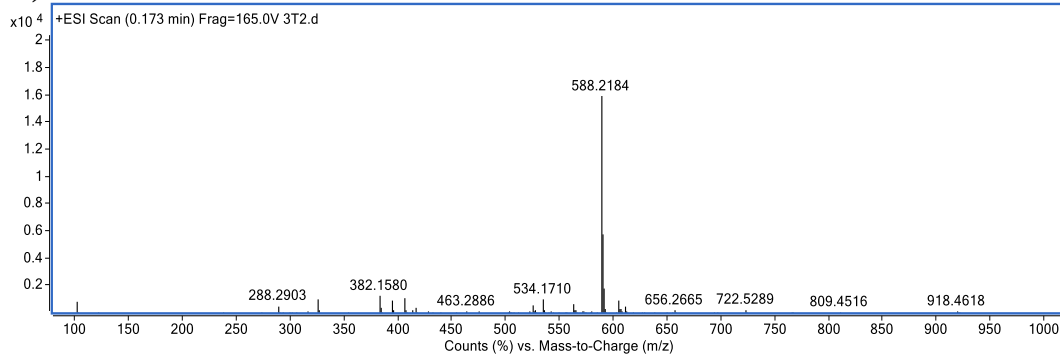
3-(12-Amino-3,3-dimetil-1-okso-1,2,3,4,7,8,9,10,11,13-dekahidrokrömen [2,3-b]siklohepta[e]piridin-13-il)fenil 4-sülfamoilbenzoat (VIII) bileşiminin analiz spektrumları



21a)

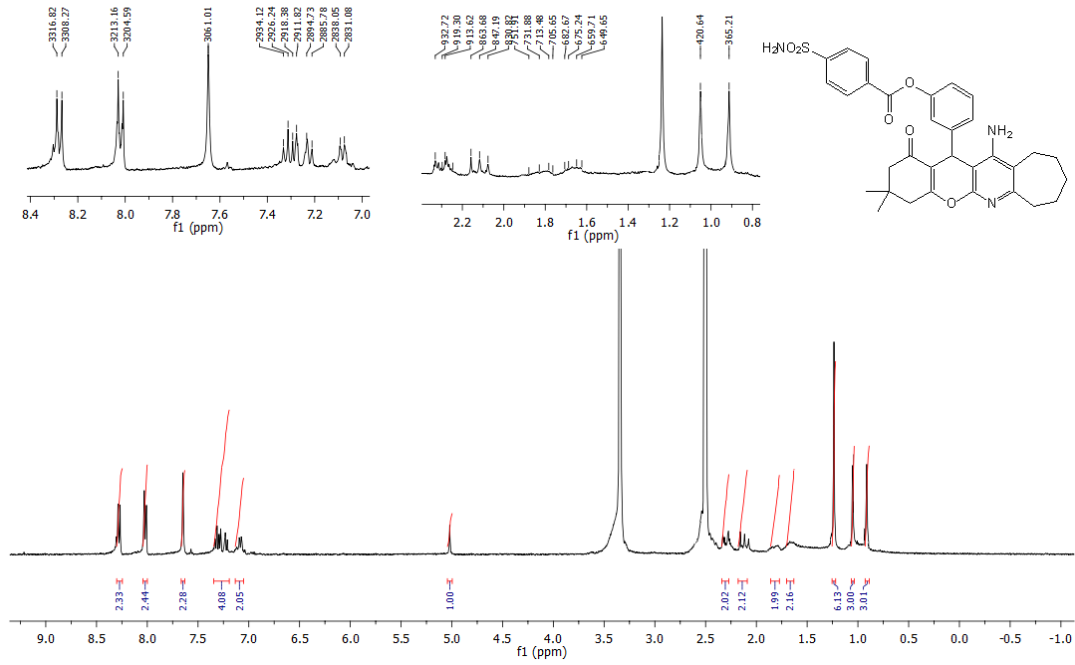


21b)



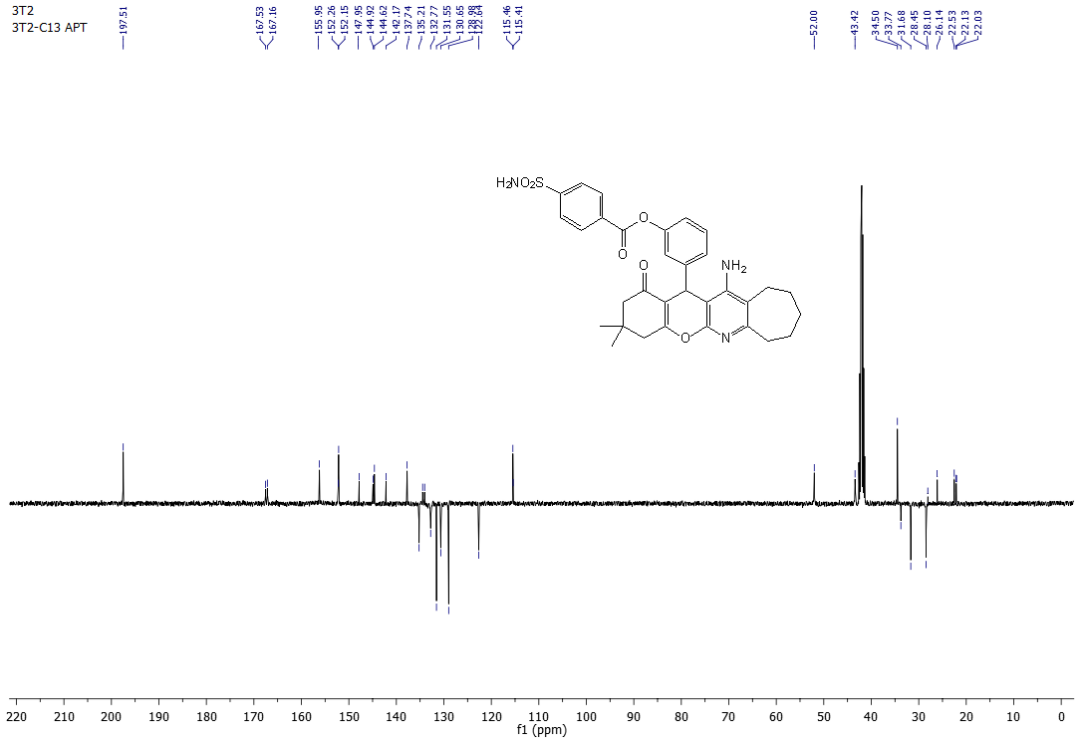
21c)

3T-2
3T-2-PROTON



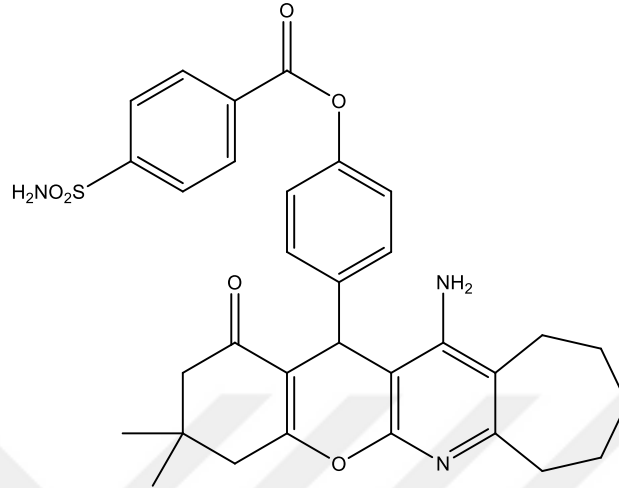
21ç)

3T2
3T2-C13 APT

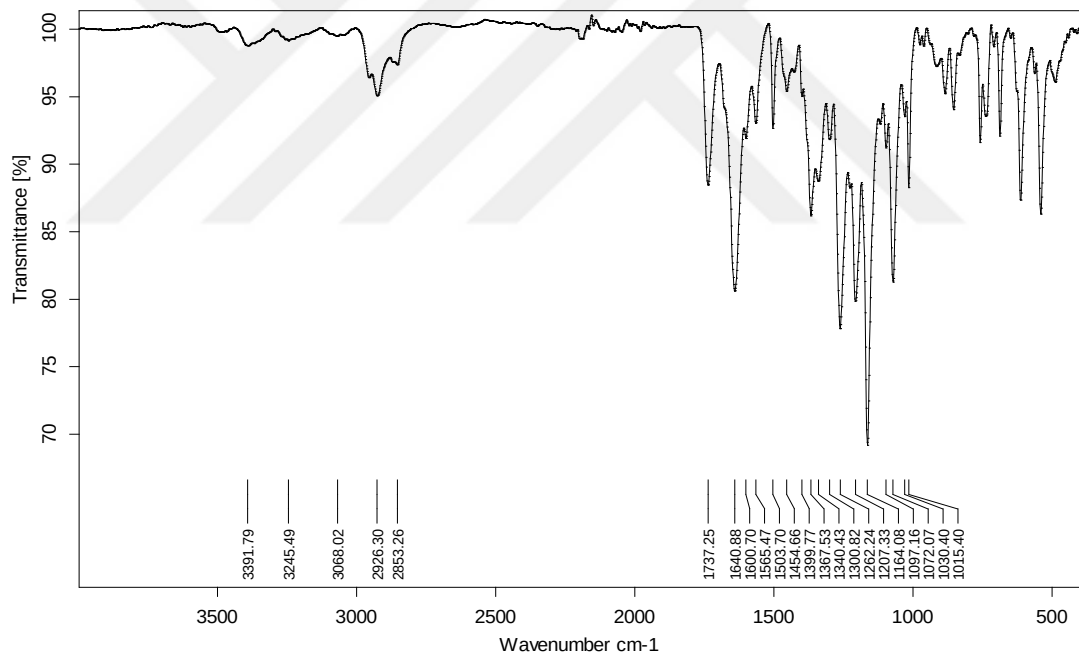


Şekil Ek 21. VIII numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ¹H NMR, c) ¹³C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

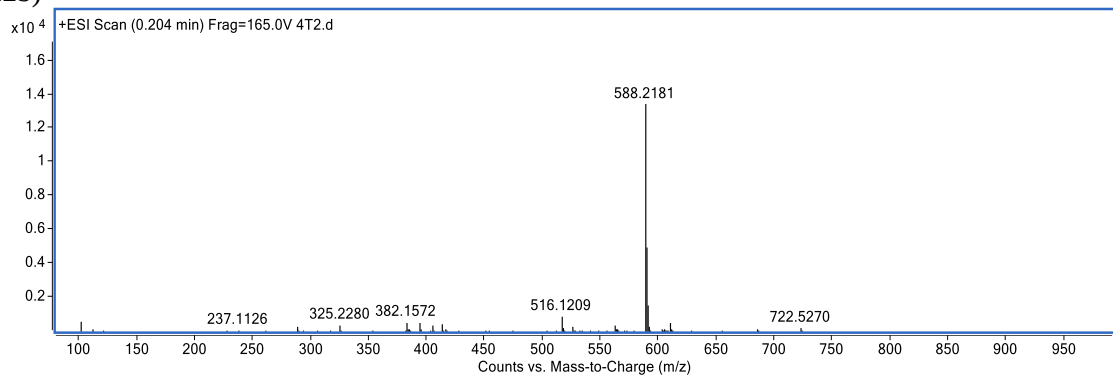
4-(12-Amino-3,3-dimetil-1-okso-1,2,3,4,7,8,9,10,11,13-dekahidrookromen [2,3-b]siklohepta[e]piridin-13-il)fenil 4-sülfamoilbenzoate (VIIIi) bileşğinin analiz spektrumları



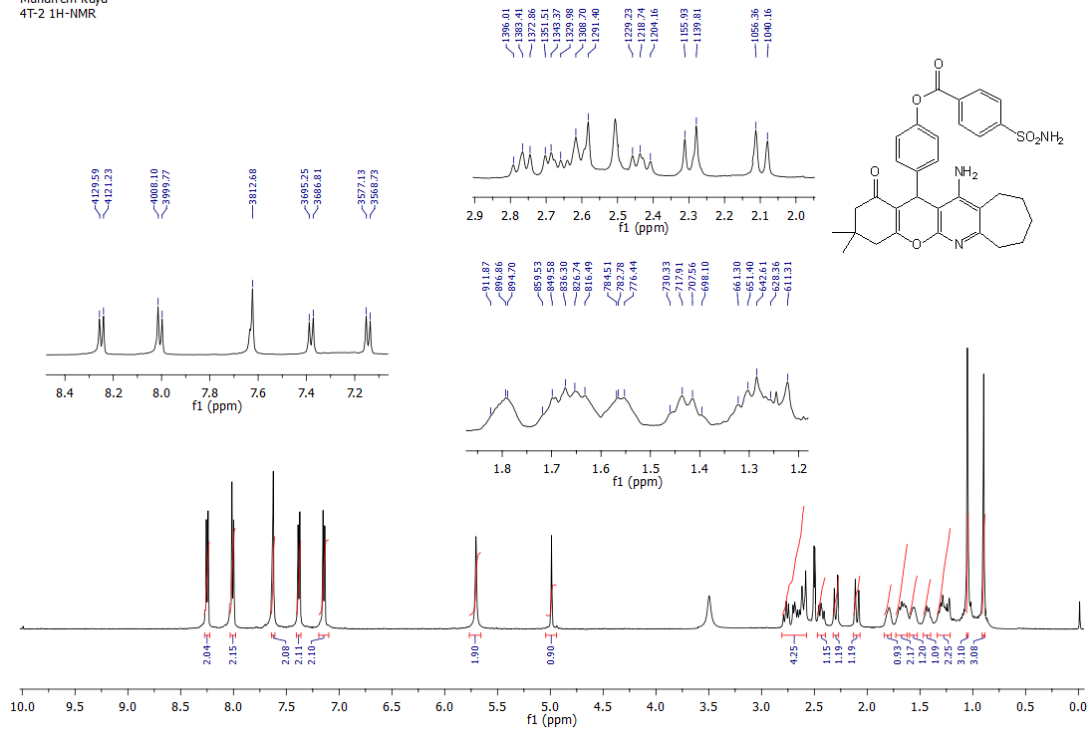
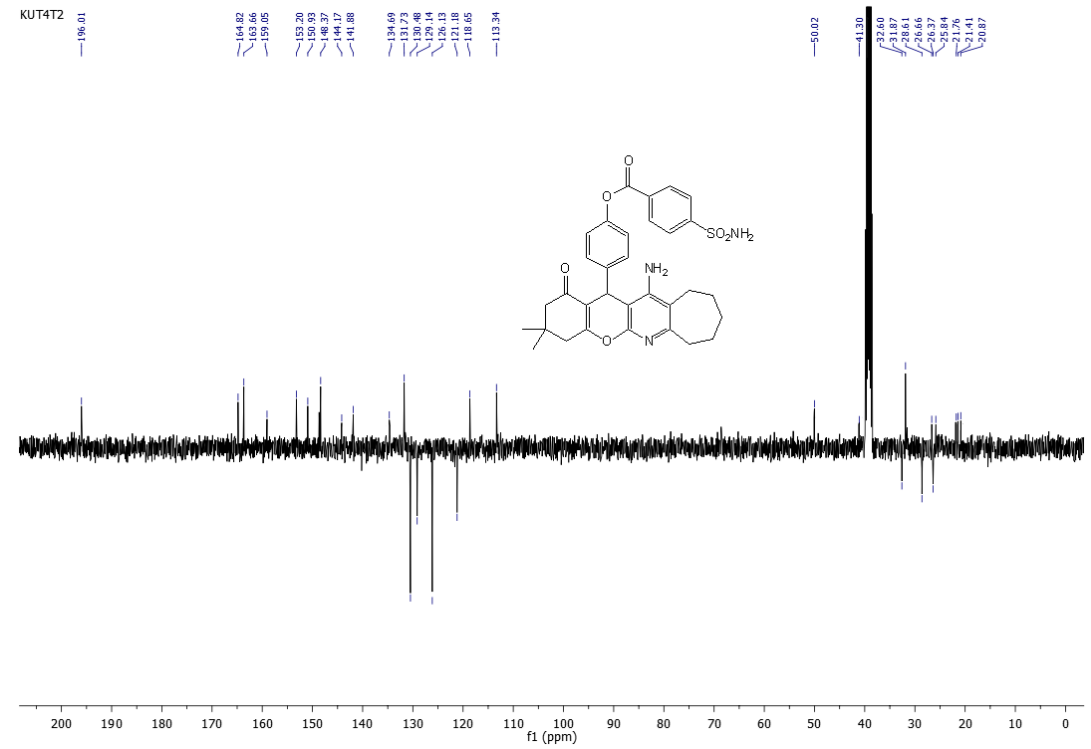
22a)



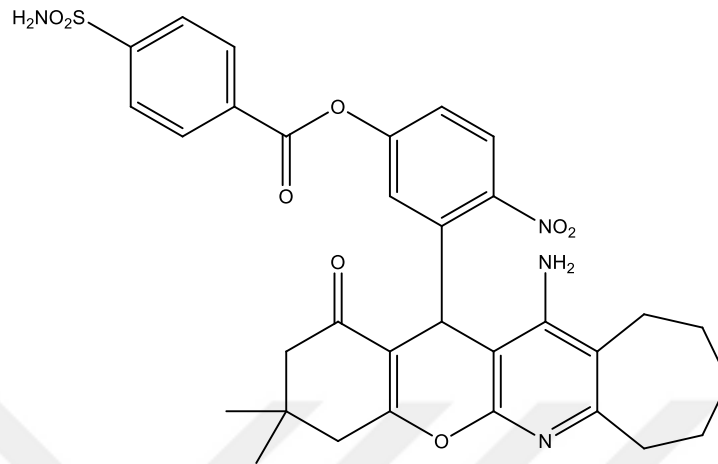
22b)



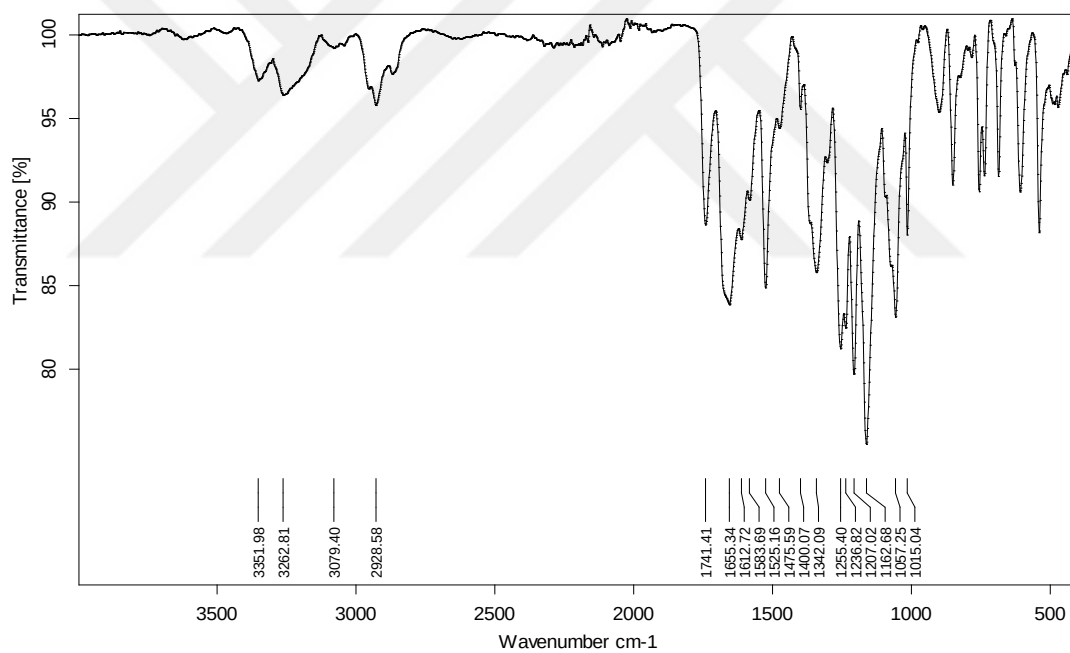
Muharrem Kaya
4T-2 1H-NMR

KUT4T2
—196.01

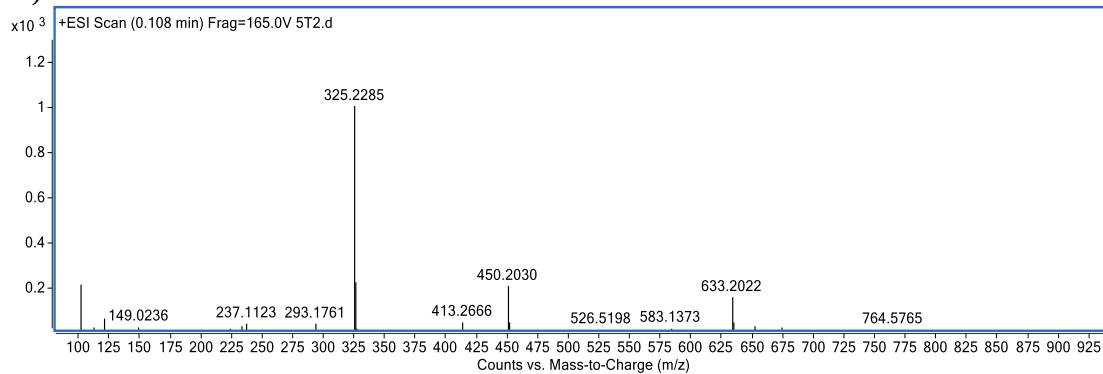
3-(12-Amino-3,3-dimetil-1-okso-1,2,3,4,7,8,9,10,11,13-dekahidrookromen [2,3-b]siklohepta[e]piridin-13-il)-4-nitrofenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIj) bileşiğinin analiz spektrumları



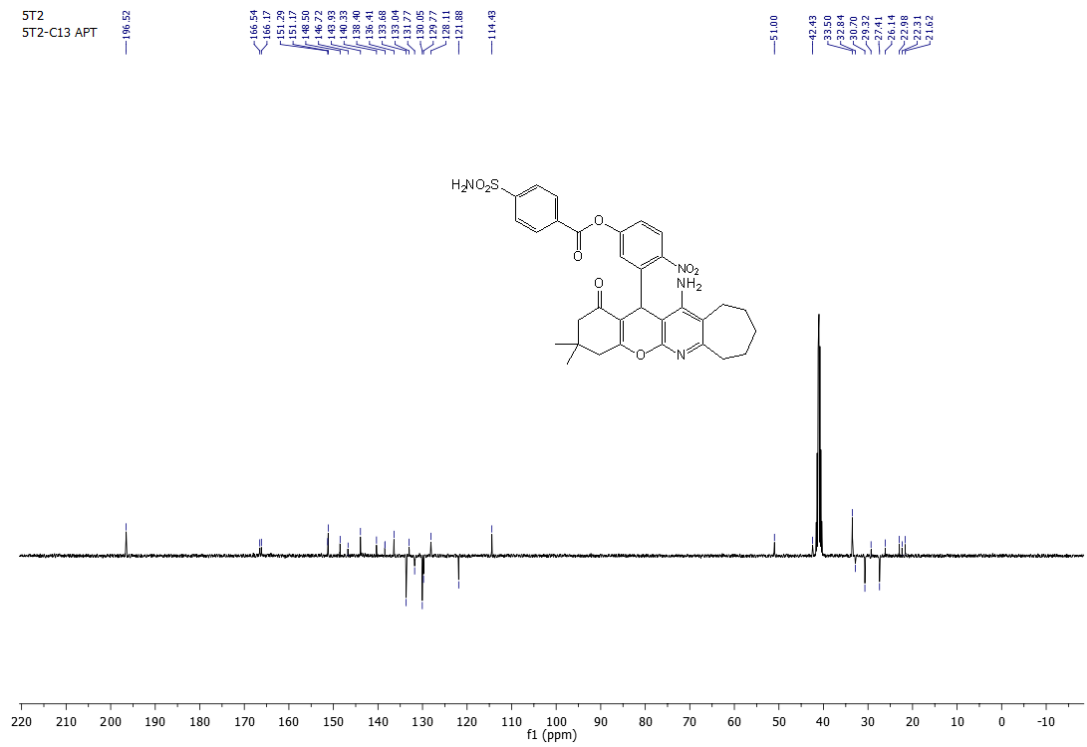
23a)



23b)

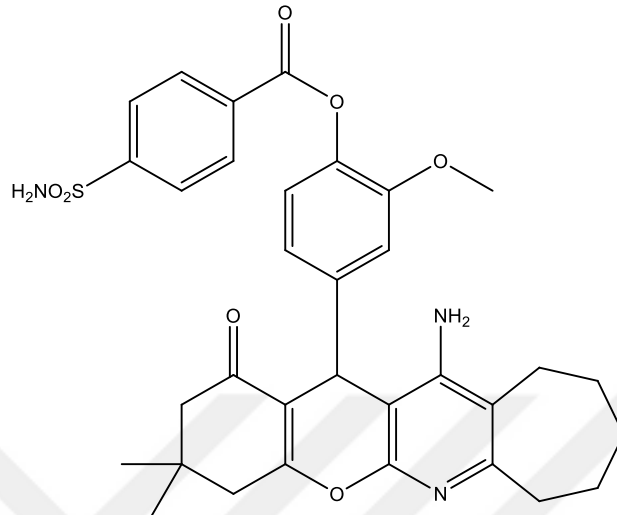


5T2
5T2-PROTON

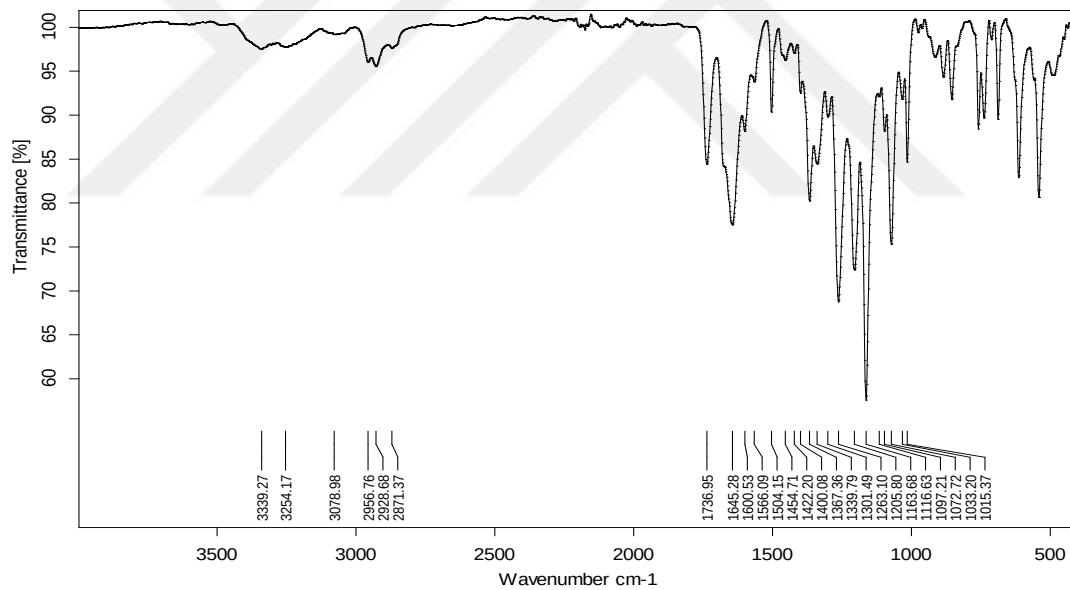


Şekil Ek 23. VIIIj numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ^1H NMR, c) ^{13}C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

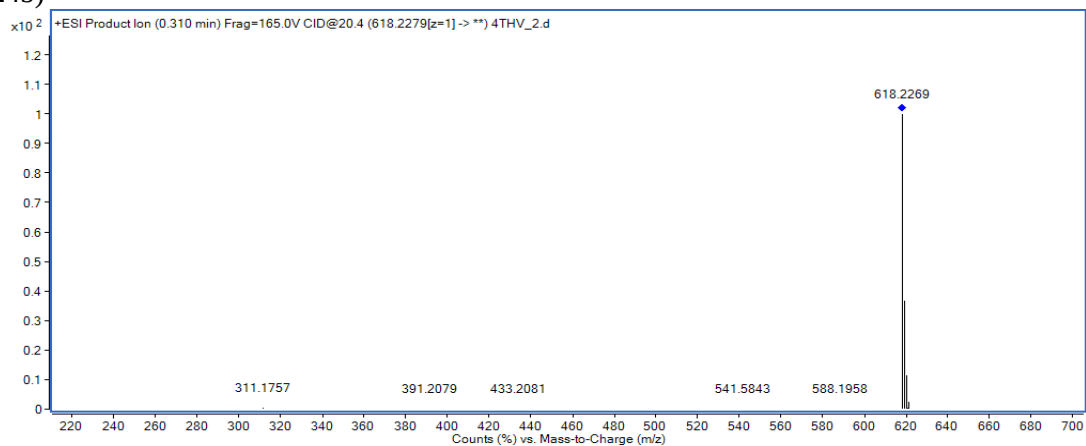
4-(12-Amino-3,3-dimetil-1-okso-1,2,3,4,7,8,9,10,11,13-dekahidrokrömen[2,3-b]siklohepta[e]piridin-13-il)-3-metoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIIIk) bileşiminin analiz spektrumları

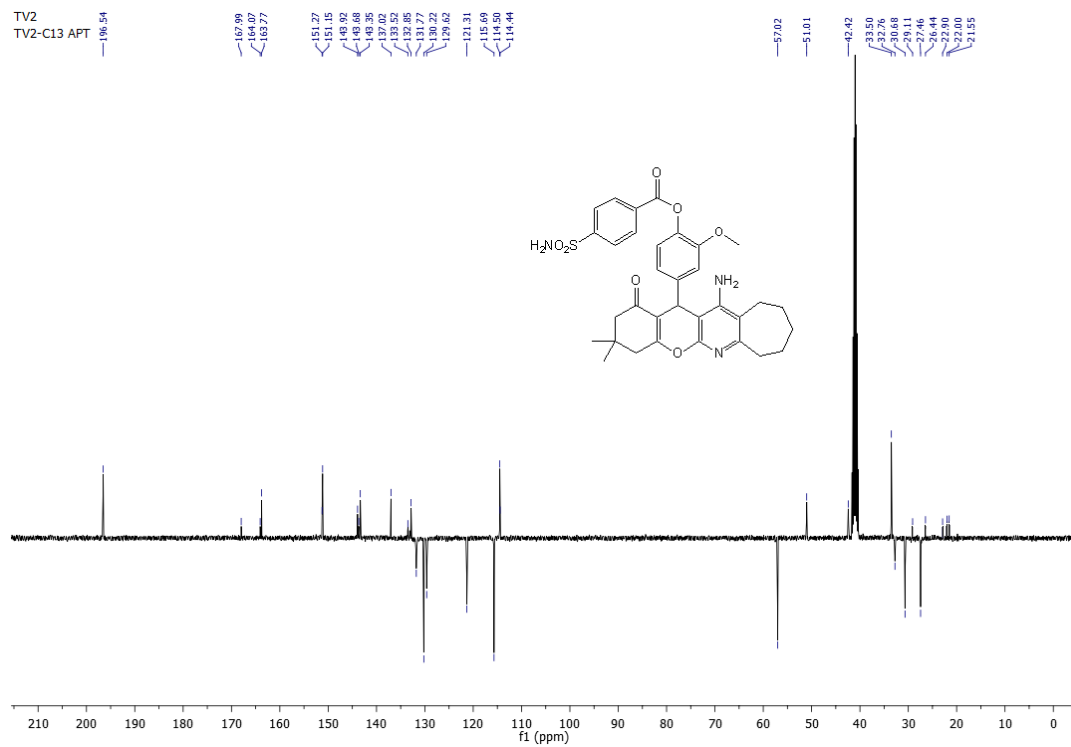


24a)



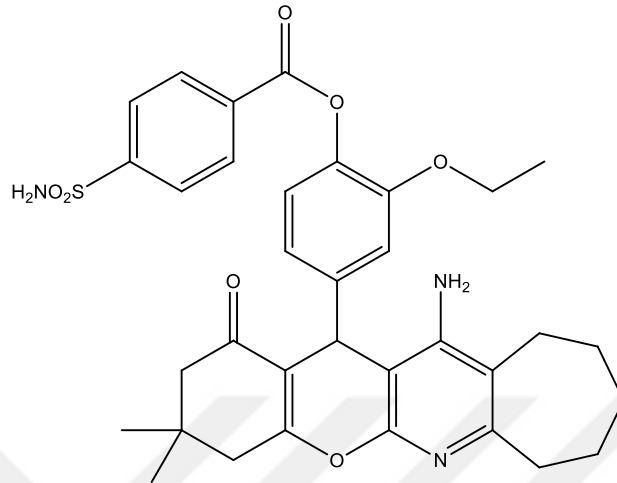
24b)



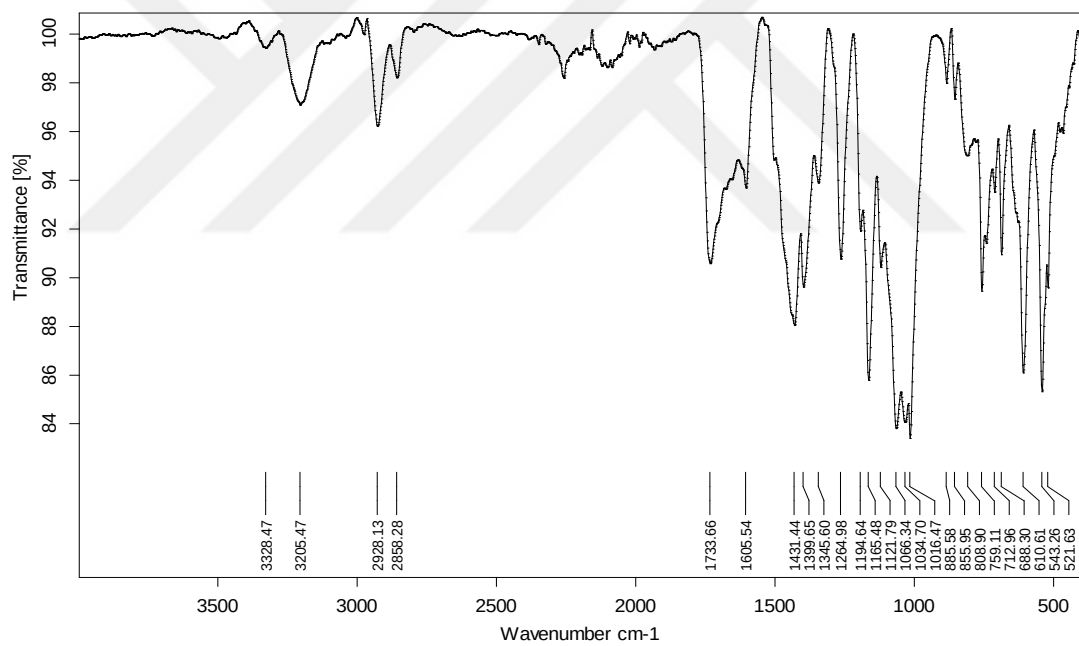
TV2
TV2-PROTON

Şekil Ek 24. VIIIk numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ^1H NMR, c) ^{13}C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

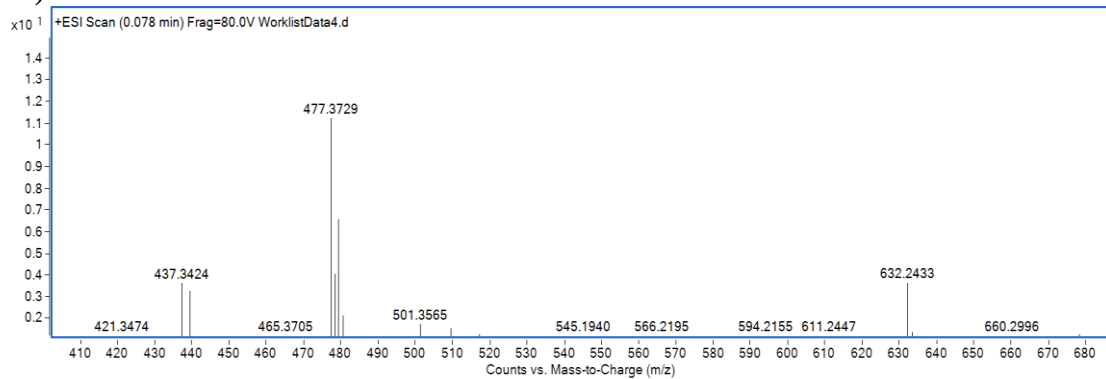
4-(12-Amino-3,3-dimetil-1-okso-1,2,3,4,7,8,9,10,11,13-dekahidrookromen[2,3-b]siklohepta[el]piridin-13-il)-3-etoksifenil 4-sülfamoilbenzoat (VIII) bileşğinin analiz spektrumları



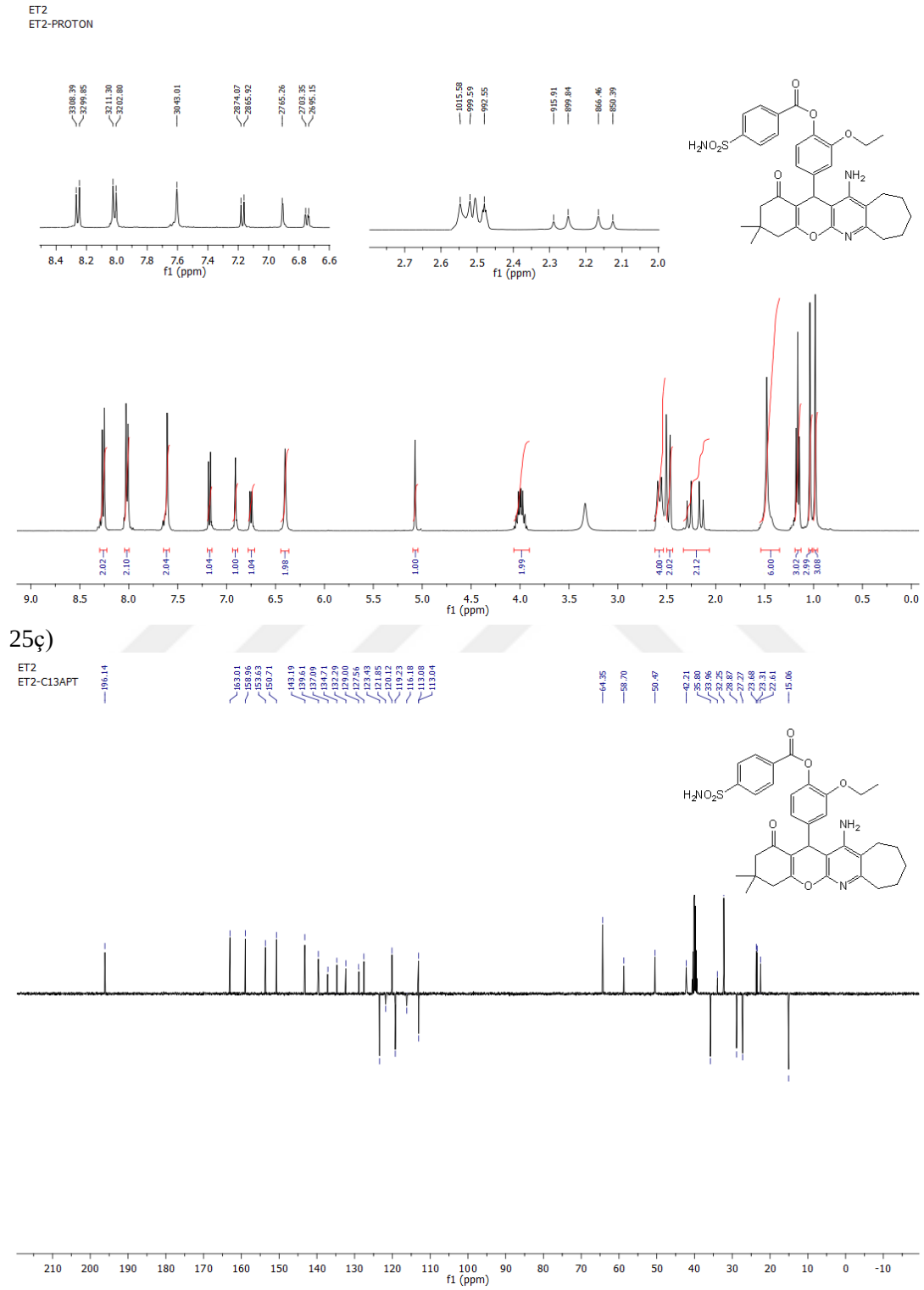
25a)



25b)



25c)



Şekil Ek 25. VIII numaralı bileşiğin a) FT-IR, b) ¹H NMR, c) ¹³C NMR (APT), ç) Q-TOF LC/HRMS spektrumları

