



YENİ İNDAN TÜREVLERİ ve FARMAKOLOJİK ETKİLERİNİN

ARAŞTIRILMASI

Yüksek Lisans Tezi

İsmail Okan ATEŞ

Eskişehir 2020

**YENİ İNDAN TÜREVLERİ VE FARMAKOLOJİK ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

İsmail Okan ATEŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Aralık 2020

ÖZET

YENİ İNDAN TÜREVLERİ ve FARMAKOLOJİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

İsmail Okan ATEŞ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aralık 2020

Danışman: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

Nörodejeneratif hastalıklar olan Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında radikal tedaviler mümkün olmamasına rağmen günümüzde klinikte kullanılan ilaçlar ile hastalığın seyrinin yavaşlatılması ve bireylerde yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır. Bu hastalıklarda klinikte genişçe yeri olan kolinesteraz inhibitörleri ile monoaminoksidaz inhibitörlerinin birarada kullanımında tedavide başarılı sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmada, antikolinesteraz etkili moleküllerin yapısında bulunan indan halkası ve monoamin oksidaz-B (MAO-B)'ye karşı inhibe edici etkinlikleri rapor edilmiş olan 2-hidrazinotiyazol yapıları birleştirilmiş ve 4-(süstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol türevleri (**3a-3i**) sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopisi ile doğrulanmıştır. Enzim inhibisyonu aktiviteleri değerlendirildiğinde, 10⁻³ M konsantrasyonda asetilkolinesteraz (AChE) enzimi üzerinde en fazla bileşik **3a** (%42.33) ve **3d**'nin (%42.39); MAO-B enzimi üzerinde ise bileşik **3g** (%75.42) ve **3h**'nin (%60.33) inhibisyon sergilediği belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: İndan, Tiyazol, Antikolinesteraz aktivite, Moleküler modelleme, Monoamin oksidaz inhibisyonu

ABSTRACT

INVESTIGATION OF NEW INDANE DERIVATIVES and THEIR PHARMACOLOGICAL EFFECTS

İsmail Okan ATEŞ

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, December 2020

Supervisor: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

Although radical treatments are not possible in Alzheimer's and Parkinson's diseases, which are neurodegenerative diseases, today it is aimed to slow down the course of the disease and increase the quality of life in individuals with drugs used in the clinic. Successful results have been obtained in the treatment of cholinesterase inhibitors which are widely used in these diseases and monoaminoxidase inhibitors. In this study, indane ring in the structure of anticholinesterase effective molecules and 2-hydrazinotiazole skeleton whose inhibitory activities reported against monoamine oxidase-B (MAO-B) have been combined and 4- (substituted phenyl) -2- [2- (3- phenyl-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene) hydrazinyl] thiazole derivatives (**3a-3i**) were synthesized. The structures of the compounds were confirmed by IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and mass spectroscopy. When the enzyme inhibition activities are evaluated, compounds **3a** (42.33%) and **3d** (42.39%) on acetylcholinesterase (AChE) enzyme; compounds **3g** (75.42%) and **3h** (60.33%) on MAO-B enzyme, at 10⁻³ M concentration were found to exhibit the highest inhibition.

Keywords: Indane, Thiazole, Anticholinesterase activity, Monoaminoxidase inhibition, Molecular modeling

10/07/2020

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.



İsmail Okan ATEŞ

TEŐEKKÜR

10/07/2020

Bu çalışmanın gerçekleőtirilmesinde, iki yıl boyunca değerli bilgilerini bizlerle paylaőan, saygıdeğer danışman hocam; Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ'a, çalıőmam boyunca enzim inhibisyonu çalıőmalarını gerçekleőtiren Arő. Gör. Dr. Begüm Nurpelin SAğLIK ve Uzm. Ecz. Asaf Evrim EVREN'e sonsuz teőekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

<u>Sayfa</u>	
	TEZ BAŞLIĞI..... i
	JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....ii
	ÖZETiii
	ABSTRACT.....iv
	ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....v
	TEŞEKKÜRvi
	İÇİNDEKİLERvii
	TABLolar DİZİNİ x
	ŞEKİLLER DİZİNİ.....xi
	KISALTMALAR DİZİNİ xvi
	1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
	2. KAYNAK BİLGİSİ 5
	2.1. İndan Halkası Hakkında Genel Bilgiler 5
	2.2. İndan Halkasının Bazı Sentez Yöntemleri..... 5
	2.2.1. İndanların sentezleri..... 5
	2.2.2. 1-İndanonların sentezleri 7
	2.3. Kolinesteraz ve Monoamin Oksidaz İnhibisyonu Aktiviteleri Çalışılan
	İndan Türevleri..... 10
	2.4. Tiyazol Halkası Hakkında Genel Bilgi..... 16
	2.5. Tiyazol Halkasının Genel Sentez Yöntemleri..... 17
	2.6. Kolinesteraz ve Monoamin Oksidaz İnhibisyonu Aktiviteleri Çalışılan
	Tiyazol Türevleri..... 17
	3. GEREÇLER 23
	3.1. Kullanılan Maddeler..... 23
	3.2. Kullanılan Cihazlar 24
	4. YÖNTEMLER 25
	4.1. Sentez Çalışmaları 25
	4.1.1. 3-Fenil-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-1-on (1) sentezi (Yöntem A)..... 25
	4.1.2. 2-(3-Fenil-2,3-dihidro-1<i>H</i>-inden-1-iliden)hidrazin-1-karbotiyoamit (2)
	sentezi (Yöntem B) 25

4.1.3. 4-(Sübstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol türevlerinin sentezi (3a-3i) (Yöntem C).....	26
4.2. İTK Çalışmaları	26
4.3. Erime Noktalarının Tayini.....	26
4.4. IR Spektrumlarının Alınması	27
4.5. ¹ H NMR Spektrumlarının Alınması.....	27
4.6. ¹³ C NMR Spektrumlarının Alınması.....	27
4.7. Kütle Spektrumlarının Alınması.....	27
4.8. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmaları	27
4.9. Monoamin Oksidaz İnhibisyonu Çalışmaları	28
5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR	29
5.1. Sentez Çalışmaları	29
5.1.1. 3-Fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (1) sentezi.....	29
5.1.2. 2-(3-Fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazin-1-karbotiyoamit (2) sentezi	29
5.1.3. 4-(Sübstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol türevlerinin sentezi (3a-3i).....	30
5.1.3.1. 4-Fenil-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3a)31	
5.1.3.2 4-(3-Metoksifenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3b)	34
5.1.3.3. 4-(4-Metoksifenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3c).....	37
5.1.3.4. 4-(4-Metilfenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3d).....	40
5.1.3.5. 4-(4-Klorofenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3e).....	43
5.1.3.6. 4-(4-Florofenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3f).....	46
5.1.3.7. 4-(4-Nitrofenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3g).....	49
5.1.3.8. 4-(2,5-Dimetoksifenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3h)	52

5.1.3.9. 4-(3,4-Diklorofenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3i)	55
5.2. Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi	58
5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	58
5.3.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi	58
5.3.2. ¹ H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	59
5.3.3. ¹³ C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	59
5.3.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi	60
5.4. Bileşiklerin Enzim İnhibisyonu Aktivite Değerlendirilmesi	60
5.5. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi	61
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	63
KAYNAKÇA	64
ÖZGEÇMİŞ	

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 5.1. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında AChE ve MAO-B enzimlerine karşı % inhibisyon oranları oranları.....	61
Tablo 5.2. Bileşiklerin fizikokimyasal parametreleri.....	62



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Kolinesteraz inhibitörü bazı ilaçlar.....	1
Şekil 1.2. İndan halkası içeren bazı ilaçlar.....	3
Şekil 1.3. Tiyazol içeren bazı ilaçlar.....	4
Şekil 1.4. Sentezlenen bileşikler.....	4
Şekil 2.1. İndan (a), 1 <i>H</i> -inden (b), 2 <i>H</i> -inden (c), indan-1-on (d) halkaları ve numaralandırılmaları.....	5
Şekil 2.2. İndan halkasının 1 <i>H</i> -inden üzerinden sentezi.....	5
Şekil 2.3. İndan halkasının paladyum katalizli sentezi.....	6
Şekil 2.4. İndan halkasının benzotriazol ile sentezi.....	6
Şekil 2.5. Elektrofil içeren indan türevlerinin sentezi.....	6
Şekil 2.6. Hidrosinnamik asitten sülfürik asit ile 1-indanon sentezi	7
Şekil 2.7. Friedel-Crafts reaksiyonu ile 1-indanon türevlerinin sentezi.....	7
Şekil 2.8. Fenilpropiyonik asit türevlerinden polifosforik asit ile 1-indanon sentezi...8	8
Şekil 2.9. Fenil propiyonik asit klorürden 1-indanon türevlerinin sentezi.....	8
Şekil 2.10. Metil fenil propiyonattan 1-indanon sentezi.....	8
Şekil 2.11. Aldehitlerden 1-indanon türevlerinin sentezi.....	8
Şekil 2.12. Ketonlardan 1-indanon türevlerinin sentezi.....	9
Şekil 2.13. Alkollerden 1-indanon türevlerinin sentezi.....	9
Şekil 2.14. Alkinlerden 1-indanon türevlerinin sentezi.....	9
Şekil 2.15. Nitrillerden 1-indanon türevlerinin sentezi.....	10
Şekil 2.16. Diazo bileşiklerinden 1-indanon türevlerinin sentezi.....	10
Şekil 2.17. Alkil halojenürlerden 1-indanon türevlerinin sentezi.....	10
Şekil 2.18. Rasajilin (a), <i>N</i> -propargil-3- pirol-1-ilindanamin hidro klorür (b) ve <i>N</i> -propargil-3-pirol-1-ilsiklopenta[b]tiyofenamin hidroklorür (c) bileşikleri.....	11
Şekil 2.19. Donepezil hibridi bileşikler.....	11
Şekil 2.20. Sübstitüe spiro [2.3']oksindolspiro[3.2'']-5,6-dimetoksi-indan-1"-on pirolidin türevleri.....	12
Şekil 2.21. 6-Metoksi-5-(2-(piperidin-1-il)etoksi)-2-(piridin-4-ilmetilen)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (6a).....	12

Şekil 2.22. 5,6-Dihidroksi-2-(4-(metil(propil)amino)benziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on.....	12
Şekil 2.23. <i>N</i> -(2-Florofenil)-5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-karboksamit (20).....	13
Şekil 2.24. Tetralon (1) ve indanon (2) türevleri.....	13
Şekil 2.25. 5,6-Dimetoksi-1 <i>H</i> -inden-2-karboksamit türevleri.....	14
Şekil 2.26. 2-[(5-Bromofuran-2-il)metiliden]-5-metoksi-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (11o) bileşiği.....	14
Şekil 2.27. 5-Hidroksi-2-(4-metilbenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (5j) bileşiği.....	14
Şekil 2.28. Donepezil analogu indanon türevleri.....	15
Şekil 2.29. 5,6-Dimetoksi-2-[4-(4-arilpiperazin-1-il)benziliden]-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on türevleri	15
Şekil 2.30. 2-Benziliden-1-indanon yapısındaki türevler.....	16
Şekil 2.31. 5,6-Dimetoksi-2-(4-nitrobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (11) bileşiği.....	16
Şekil 2.32. Tiyazol (a), 2-tiyazolin (b) ve tiyazolidinin (c) kimyasal yapıları.....	16
Şekil 2.33. Hantzsch yöntemine göre tiyazol sentezi.....	17
Şekil 2.34. Cook-Heilbron tiyazol sentezi.....	17
Şekil 2.35. Gabriel tiyazol sentezi.....	17
Şekil 2.36. Aminoketon tiyazolil ve 2-(aminoasetamido/propiyonamido)-tiyazolil türevleri.....	18
Şekil 2.37. 2-(Süstitüe)sikloheksiliden-(4-ariltiyazol-2-il)hidrazon türevleri.....	18
Şekil 2.38. (4-Aril-tiyazol-2-il)hidrazon türevleri.....	18
Şekil 2.39. (Hetero)ariliden-(4-süstitüe tiyazol-2-il)hidrazin türevleri.....	19
Şekil 2.40. 2-(4-Benzilpiperazin-1-il)- <i>N</i> -[4-(2-metiltiyazol-4-il)fenil]asetamit (5o) bileşiği.....	19
Şekil 2.41. 4-(Aril)-2-(2-(ariliden)hidrazinil)tiyazol türevleri.....	19
Şekil 2.42. 2-(4-Metoksifenil)- <i>N</i> -(4-feniltiyazol-2-il)asetamit (6d) bileşiği.....	20
Şekil 2.43. 5-(Süstitüe benzoil)-4-fenil-2-[4-(süstitüe fenil)-piperazin-1-il]tiyazol türevleri.....	20
Şekil 2.44. <i>N</i> -(3,4-difeniltiyazol-2(3 <i>H</i>)-iliden)benzamid türevleri.....	21
Şekil 2.45. (1-(1-(4-Bromofenil)etiliden)-4-(5-nitrotiyazol-2-il)semikarbazit).....	21

Şekil 2.46. 2-(3-(4-(4-Benzilpiperidin-1-il)fenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)-4-(2,4-dimetoksifenil)tiyazol (4i) bileşiği.....	22
Şekil 2.47. 4-(3-Nitrofenil)tiyazol-2-ilhidrazon türevleri.....	22
Şekil 4.1. 3-Fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (1) sentezi (Yöntem A).....	25
Şekil 4.2. 2-(3-Fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazin-1-karbotiyoamit (2) sentezi (Yöntem B).....	25
Şekil 4.3. 4-(Süstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol türevlerinin sentezi (3a-3i) (Yöntem C).....	26
Şekil 5.1. 3-Fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (1).....	29
Şekil 5.2. 3-Fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması.....	29
Şekil 5.3. 2-(3-Fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazin-1-karbotiyoamit..... sentezi.....	29
Şekil 5.4. 4-(Süstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil].. tiyazol türevlerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması.....	30
Şekil 5.5. 4-(Süstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol.....	30
Şekil 5.6. 4-(Süstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol türevlerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması.....	30
Şekil 5.7. 4-Fenil-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3a)..	31
Şekil 5.8. Bileşik 3a 'ya ait IR spektrumu.....	32
Şekil 5.9. Bileşik 3a 'ya ait kütle spektrumu.....	32
Şekil 5.10. Bileşik 3a 'ya ait ¹ H NMR spektrumu.....	33
Şekil 5.11. Bileşik 3a 'ya ait ¹³ C NMR spektrumu	33
Şekil 5.12. 4-(3-Metoksifenil-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3b).....	34
Şekil 5.13. Bileşik 3b 'ye ait IR spektrumu.....	35
Şekil 5.14. Bileşik 3b 'ye ait kütle spektrumu.....	35
Şekil 5.15. Bileşik 3b 'ye ait ¹ H NMR spektrumu.....	36
Şekil 5.16. Bileşik 3b 'ye ait ¹³ C NMR spektrumu.....	36
Şekil 5.17. 4-(4-Metoksifenil-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3c).....	37
Şekil 5.18. Bileşik 3c 'ye ait IR spektrumu.....	38

Şekil 5.19. Bileşik 3c'ye ait kütle spektrumu.....	38
Şekil 5.20. Bileşik 3c'ye ait ¹ H NMR spektrumu.....	39
Şekil 5.21. Bileşik 3c'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	39
Şekil 5.22. 4-(4-Metilfenil-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1- iliden)hidrazinil]tiyazol (3d).....	40
Şekil 5.23. Bileşik 3d'ye ait IR spektrumu.....	41
Şekil 5.24. Bileşik 3d'ye ait kütle spektrumu.....	41
Şekil 5.25. Bileşik 3d'ye ait ¹ H NMR spektrumu.....	42
Şekil 5.26. Bileşik 3d'ye ait ¹³ C NMR spektrumu.....	42
Şekil 5.27. 4-(4-Klorofenil-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1- iliden)hidrazinil]tiyazol (3e).....	43
Şekil 5.28. Bileşik 3e'ye ait IR spektrumu.....	44
Şekil 5.29. Bileşik 3e'ye ait kütle spektrumu.....	44
Şekil 5.30. Bileşik 3e'ye ait ¹ H NMR spektrumu.....	45
Şekil 5.31. Bileşik 3e'ye ait ¹³ C NMR spektrumu.....	45
Şekil 5.32. 4-(4-Florofenil-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1- iliden)hidrazinil]tiyazol (3f).....	46
Şekil 5.33. Bileşik 3f'ye ait IR spektrumu.....	47
Şekil 5.34. Bileşik 3f'ye ait kütle spektrumu.....	47
Şekil 5.35. Bileşik 3f'ye ait ¹ H NMR spektrumu.....	48
Şekil 5.36. Bileşik 3f'ye ait ¹³ C NMR spektrumu.....	48
Şekil 5.37. 4-(4-Nitrofenil-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1- iliden)hidrazinil]tiyazol (3g).....	49
Şekil 5.38. Bileşik 3g'ye ait IR spektrumu.....	50
Şekil 5.39. Bileşik 3g'ye ait kütle spektrumu.....	50
Şekil 5.40. Bileşik 3g'ye ait ¹ H NMR spektrumu.....	51
Şekil 5.41. Bileşik 3g'ye ait ¹³ C NMR spektrumu.....	51
Şekil 5.42. 4-(2,5-Dimetoksifenil-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1- iliden)hidrazinil]tiyazol (3h).....	52
Şekil 5.43. Bileşik 3h'ye ait IR spektrumu.....	53
Şekil 5.44. Bileşik 3h'ye ait kütle spektrumu.....	53
Şekil 5.45. Bileşik 3h'ye ait ¹ H NMR spektrumu.....	54
Şekil 5.46. Bileşik 3h'ye ait ¹³ C NMR spektrumu.....	54

Şekil 5.47. 4-(3,4-Diklorofenil-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3i).....	55
Şekil 5.48. Bileşik 3i 'ye ait IR spektrumu.....	56
Şekil 5.49. Bileşik 3i 'ye ait kütle spektrumu	56
Şekil 5.50. Bileşik 3i 'ye ait ¹ H NMR spektrumu	57
Şekil 5.51. Bileşik 3i 'ye ait ¹³ C NMR spektrumu.....	57
Şekil 5.52. 3,3-difenilpropionik asitten 4-(süstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro 1 <i>H</i> -inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol (3a-3i) türevlerinin sentezi.....	.58



KISALTMALAR DİZİNİ

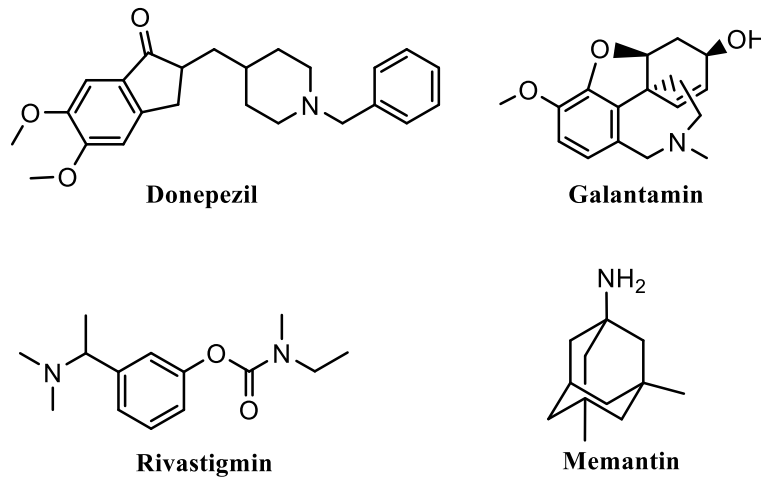
2D	: İki boyut
5-HT	: 5-Hidroksitriptamin
AChE	: Asetilkolinesteraz
AChEI	: Asetilkolinesteraz inhibitörü
ADME	: Absorpsiyon, dağılım, metabolizasyon ve eliminasyon
Ar	: Aril
ATC	: Asetiltiyokolin iyodür
ATR	: Zayıflatılmış toplam yansıma
BuChE	: Bütirilkolinesteraz
¹³ C-NMR	: Karbon nükleer magnetik rezonans
DA	: Dopamin
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DTNB	: 5-5-Ditiyobis(2-nitrobenzoik asit)
E.N.	: Erime noktası
ESI	: Electrospray ionization (Elektron sprey iyonizasyon)
EtOH	: Etanol
Ex/Em	: Flüoresan ölçüm değeri
HBA	: Hidrojen bağı alıcı sayısı
HBD	: Hidrojen bağı donörü sayısı
hMAO-B	: Rekombinant monoamino oksidaz B
¹ H-NMR	: Proton nükleer magnetik rezonans
IR	: İnfrared (Kızıl ötesi)
İK ₅₀	: İnhibisyon konsantrasyonu
İ.O.:	: İlaç olabilirlik
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
HRMS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi
LCMS-IT-TOF	: Yüksek Hızlı Sıvı Kromatografi Ion Trap / Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometre
M.A.	: Molekül ağırlığı

MAO-A	: Monoamin oksidaz A
MAO-B	: Monoamin oksidaz B
MHB	: Mueller-Hinton broth
m/z	: Kütle yük oranı
NA	: Noradrenalin
PFA	: Polifosforik asit
Rf	: Maddenin yürüdüğü uzaklık / Çözücünün yürüdüğü uzaklık
THF	: Tetrahidrofuran
TPYA	: Topolojik polar yüzey alanı



1. GİRİŞ VE AMAÇ

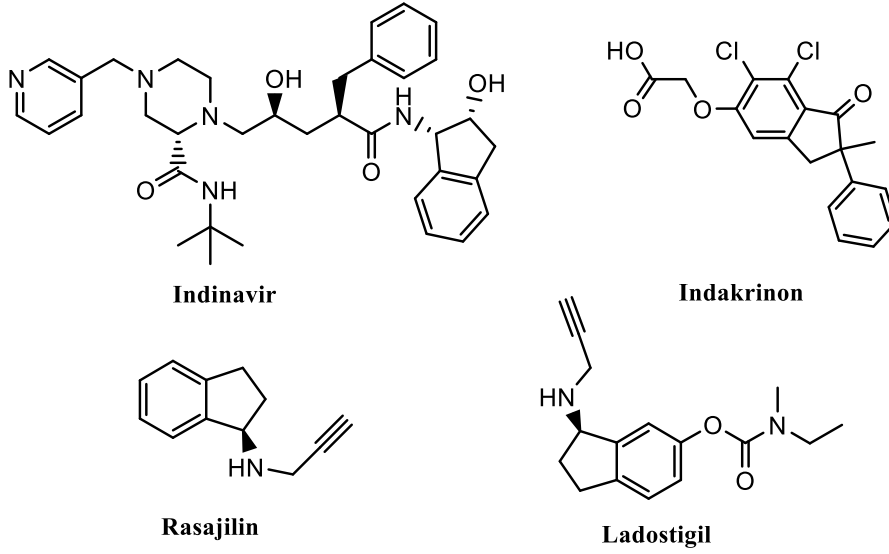
Asetilkolinesteraz, nöromüsküler kavşakta ve kimyasal sinapslarda bulunan asetilkolini kolin esterlerine parçalayan enzimdir. Birincil fizyolojik fonksiyonu, sinapsta ve nöromuskuler kavşakta asetilkolinin hızlı hidrolizi ve böylece sinirsel iletimin sona erdirilmesidir. İnsanlarda, asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesteraz (BuChE) olmak üzere iki tip kolinesteraz vardır. Bu enzimlerin her ikisi de asetilkolinin hidrolizini katalizler. İki enzimin birbirinden ayrıldığı nokta, substrat seçicilikleri, doku lokalizasyonları ve hassasiyetleridir. Merkezi sinir sistemi nöron ve sinaps yapılarında meydana gelen dejenerasyon fonksiyon kayıplarına yol açarak bilişsel aktivitelerin kaybına sebebiyet vermektedir. 1906 Yılında Alois Alzheimer tarafından demansa ait bulgular bildirilerek Alzheimer hastalığı literatüre tanımlanmıştır. Hastalığın beyindeki kolinerjik eksiklik ile ilişkisi 1976'da Peter Davies tarafından keşfedilmiştir. Bu teoriye göre, kritik nörotransmitter bir madde olan asetilkolinin eksikliğinden söz edilir ve kolinerjik hipotezden yola çıkılarak kolinesteraz inhibitörleri ile tedavide hedeflenen; azalmış kolinerjik aktiviteyi, asetilkolin hidrolizini önleyerek arttırmak suretiyle hastalığın semptomlarını iyileştirmek, hastalığı önlemektir. Alzheimer hastalığı ve demansın tedavisinde klinikte kullanılan kolinesteraz inhibitörü ilaçlar donepezil, galantamin, rivastigmin ve memantindir (**Şekil 1.1**). Alzheimer hastalığına ek olarak, çeşitli kimyasal yapıdaki AChE inhibitörleri myastenia gravis, Lewy cisimleri, Parkinson hastalığı ve demans gibi nörolojik bozuklukların belirtilerini hafifletmek için ve zehirlenmelerde de profilaktik olarak kullanılırlar [1,2].



Şekil 1.1. Kolinesteraz inhibitörü bazı ilaçlar

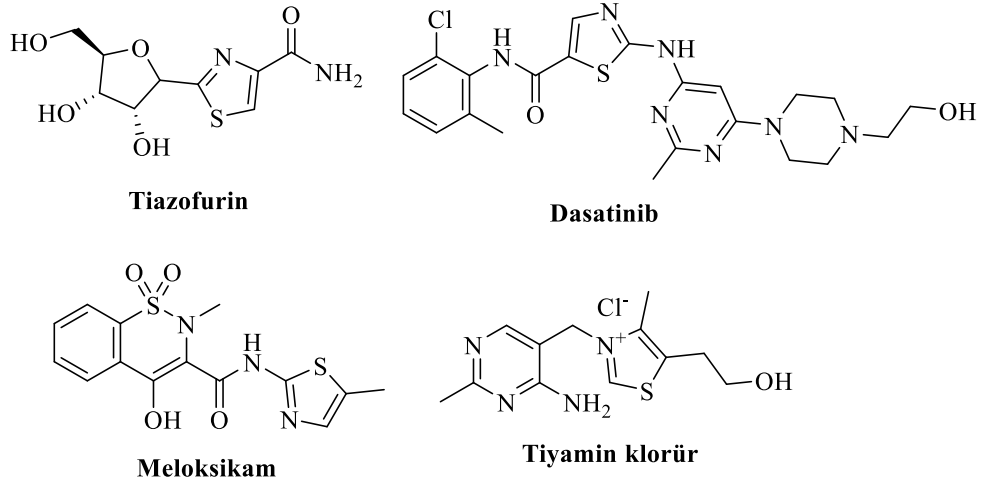
Monoaminoksidazlar en fazla gastrointestinal, hepatik ve nöronal dokularda bulunan mitokondriyal enzimlerdir. Hem endojen hem de ekzojen olan çeşitli monoaminlerin oksidatif deaminasyonunu katalize ederler ve salınan nörotransmitterlerin metabolize edilmesinde ve çok çeşitli endojen ve ekzojen aminlerin detoksifikasyonunda önemli rollere sahiptirler. İki izoenzim MAO-A ve MAO-B insan X-kromozomal Xp1 123 geninde kodlanır ve iki form %70'in üzerinde homojenliğe sahiptir. Biyokimyasal olarak, iki form, substratları ve inhibitör spesifiklikleri ile ayırt edilebilir; MAO-A, noradrenalin (NA) ve serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) gibi hidroksillenmiş aminler için daha fazla afinite gösterirken; MAO-B, benzilamin ve β -fenilettilamin gibi hidroksillenmemiş aminler için daha fazla afinite gösterir. Dopamin (DA) ve tiramin, her bir enzim formu için benzer afinite gösterir. Selejilin (l-deprenil) ve rasajilin, MAO-B'nin seçici inhibitörleri iken, klogilin MAO-A'nın seçici bir inhibitörüdür. Monoamin oksidaz A ve B inhibitörü ilaçlar başlıca psikiyatrik (depresyon) ve nörolojik hastalıklarda (Parkinson) kullanılmaktadır [3]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kolinesteraz ve monoaminoksidaz inhibitörü ilaçların birarada kullanılması Alzheimer hastalığında tedaviye olumlu sonuçlar verdiği ve bazı anti-Alzheimer ilaçların ise hem Alzheimer hem de Parkinson hastalıklarında başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir [4-6].

İndan halkasının fizyolojik özellikleri ilk olarak 1930'larda indan-1,3-dion türevlerinin bakteriyostatik etkisinin belirlenmesinden sonra araştırılmaya başlanılmıştır. Halka birçok doğal bileşiğin ve indinavir (HIV-1 proteaz inhibitörü); indantadol (MAO-inhibitörü), indatralin (amin alım inhibitörü), klidanak (antienflamatuvar), indekainit (antiaritmik), indakrinon (diüretik), donepezil (anti-Alzheimer), rasajilin, ladostigil (nöroprotektif) ve hedulin (antikoagülan) gibi moleküllerin yapısında bulunmaktadır (**Şekil 1.2**) [7,8]. 1-İndanonlar gerek sentetik kimya açısından gerekse biyolojik aktivite açısından en çok çalışılan türevlerdendir [9-11].



Şekil 1.2. İndan halkası içeren bazı ilaçlar

Tiyazol ilk elde edildiği 1887 yılından itibaren türevlerinin sentetik kolaylığı, medisinal ve endüstriyel kimyada geniş uygulama alanı bulması ve doğal bileşiklerde sıklıkla görülen bir yapı olması nedeniyle hakkında çok sayıda çalışma rapor edilen bir halka sistemidir. Tiyazol ve analog halka sistemleri penisilinler ve tiyamin (vitamin B₁) gibi birçok biyolojik aktif bileşikte ve günümüzde kullanılmakta olan antifungal etkili abafungin, ravukonazol, tiyabendazol; antiviral etkili ritonavir, simeprevir; antiinflamatuvar etkili meloksikam, fanetizol, sudoksikam; antiparkinson etkili pramipeksol; antihistaminik etkili famotidin, nizatidin, ebrotidin; antiparazitik etkili nitazoksanit; antibakteriyel etkili sülfatiyazol, antikanser etkili bleomisin, dasatinib, tiazofurin gibi birçok ilacın ve sefdinir, sefepim, seftriakson, sefiksim, seftazimit gibi antibiyotiklerin yapısında bulunmaktadır (**Şekil 1.3**) [12,13]. Halkanın biyolojik çeşitliliği göz önüne alındığında, birçok çalışmada kolinesteraz inhibitörü olarak sentezlenen yeni tiyazol türevleri bildirilmiştir. Son yıllarda, tiyazol bazlı akotiamit hidroklorür molekülünün fonksiyonel dispepsi tedavisinde midede bulunan kolinerjik nöronların etkilerini arttırarak seçici asetilkolinesteraz inhibitörü (AChEI) olarak etki ettiği keşfedilmiş ve benzer türevler de bu molekül üzerinden çalışılmıştır [14]. Ayrıca 2-hidrazinotiyazol türevlerinin monoaminoksidaz inhibitörü etkilerine ait çok sayıda çalışma rapor edilmiştir [15].



Şekil 1.3. Tiyazol içeren bazı ilaçlar

Edinilen verilerden yola çıkılarak, bu yüksek lisans tezi kapsamında yeni indan türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve bileşiklerin AChE ve MAO-B enzimleri üzerinde inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşikler (**3a-3i**) aşağıda gösterilmiştir:

The image shows the general chemical structure of the synthesized compounds, which are indan derivatives. The structure consists of an indan core with a thiazole ring attached to the 3-position of the indan. The thiazole ring is further substituted with a phenyl ring at the 5-position, which has an 'R' group at the para position. The indan core has a hydroxyl group at the 1-position and a methyl group at the 2-position.

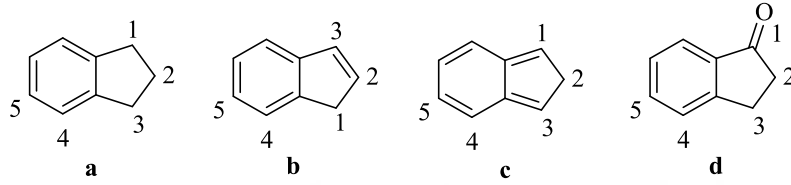
Madde kodu	R	Madde kodu	R
3a	H	3f	4-F
3b	3-OCH ₃	3g	4-NO ₂
3c	4-OCH ₃	3h	2,5-diOCH ₃
3d	4-CH ₃	3i	3,4-diCl
3e	4-Cl		

Şekil 1.4. Sentezlenen bileşikler

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. İndan Halkası Hakkında Genel Bilgiler

İndan halkası, genellikle indenin hidrojenlenmesiyle oluşturulan bisiklik yapıda petrokimyasal bir bileşiktir. 2,3-Dihidro-1*H*-inden, benzosiklopentan, 2,3-dihidroinden olarak da bilinmektedir.



Şekil 2.1. İndan (a), 1*H*-inden (b), 2*H*-inden (c), indan-1-on (d) halkaları ve numaralandırılmaları

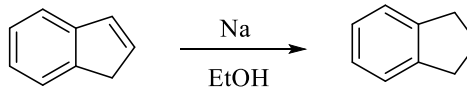
İndan türevlerinin sentezi; intramoleküler Friedel-Crafts, Michael katımı ve Heck tipi siklizasyon, asetilenik substrat üzerinden siklizasyon, metal katalizli Nazarov tipi ve baz katalizli siklizasyon, geçiş metali aracılığıyla siklizasyon, radikal siklizasyon yöntemleri, çeşitli halkaların genişletme ve küçültme metotları ve siklik prekürsörlerin işlevleştirilmesi ile yapılabilmektedir [16].

2.2. İndan Halkasının Bazı Sentez Yöntemleri

İndan türevi bileşiklerden ilk olarak indandion halkasının sentezi 1888 yılında [17], daha sonra indanonun sentezi 1889 yılında [18] ve indan halkasının sentezi 1890 yılında [19] gerçekleştirilmiştir.

2.2.1. İndanların sentezleri

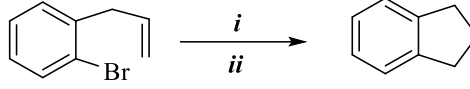
İndan halkası ilk defa 1890 yılında Kramer ve Spilker [19] tarafından 1*H*-indenin sodyum ile etanol içerisinde indirgenmesiyle elde edilmiştir.



Şekil 2.2. İndan halkasının 1*H*-inden üzerinden sentezi

Sonraki yıllarda indanın çok farklı bileşikler üzerinden sentezleri gerçekleştirilmiştir. Bunlardan bazıları aşağıda belirtilmiştir:

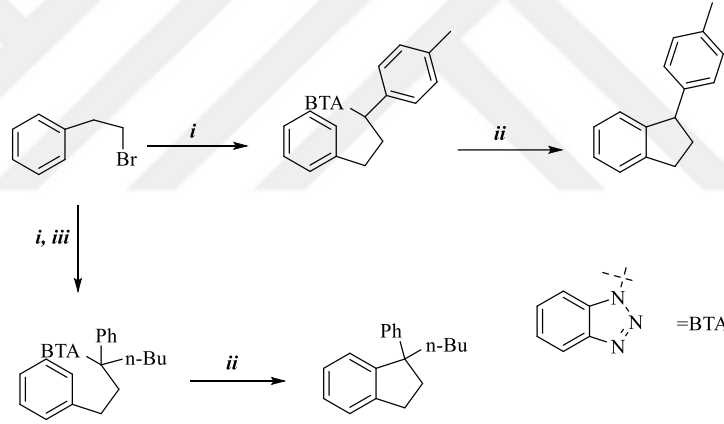
Süstitüent içermeyen indan halkasına paladyum katalizli çapraz eşleşme tepkimesi kullanılarak ulaşılabilmektedir [20].



Şekil 2.3. İndan halkasının paladyum katalizli sentezi

i: 9-Borabisiklo[3.3.1]nonan, THF, 0°C-23°C, 4h, *ii*: PdCl₂, NaOH

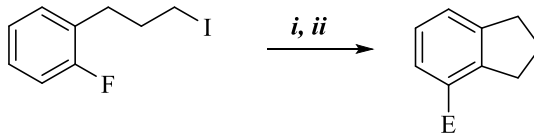
Katritzky tarafından birinci ve ikinci konumunda süstitüent içeren indan türevleri sentezlenmiştir. Sentez (benzotriazol-1-il)-metan türevleri üzerinden gerçekleştirilmiştir [21].



Şekil 2.4. İndan halkasının benzotriazol ile sentezi

i: *n*-BuLi, 1-benzil-1*H*-1,2,3-benzotriazol, THF, -78°C, sonra oda sıcaklığında karıştırma, *ii*: ZnBr₂, 130°C, *iii*: *n*-BuLi, *n*-BuI, -78°C, 3 saat

1998 yılında Bailey ve Longstaff, organolityumlu bir ara ürün aracılığıyla 4. konumunda elektrophil içeren indan türevleri sentezlemiştir [22].



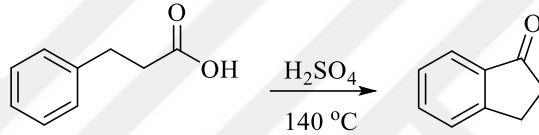
Şekil 2.5. Elektrophil içeren indan türevlerinin sentezi

i: *t*-BuLi, *n*-pentan-Et₂O, -78°C, *ii*: THF, Elektrophil⁺. E: H, D, Br, CO₂C₂H₅, CHO, PhCH(OH)

2.2.2. 1-İndanonların sentezleri

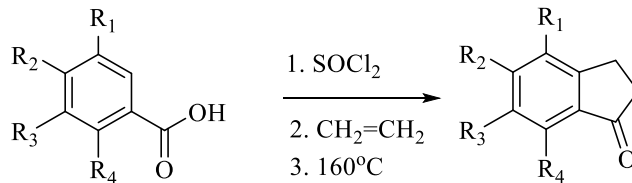
1-İndanonların sentezleri 1920'li yıllardan itibaren farklı bileşikler üzerinden gerçekleştirilmiştir. En sık kullanılan reaksiyon Bronsted veya Lewis asitlerinin varlığında α,β -doymamış ketonların substrat olarak kullanıldığı Nazarov reaksiyonudur. İndanonların sentezleri karbonil bileşikleri, alkoller, alkil klorürler, alkinler, nitriller, diazo bileşikleri, epoksitler, siklopropan türevleri ve bazı diğer bileşikler üzerinden yapılabilmektedir [23].

İndanonlar karboksilli asitler üzerinden sentezlenebilmektedir. Price ve Lewis tarafından 1939 yılında hidrosinnamik asit üzerinden non-sübstitüe 1-indanon sentezi gerçekleştirilmiştir [24].



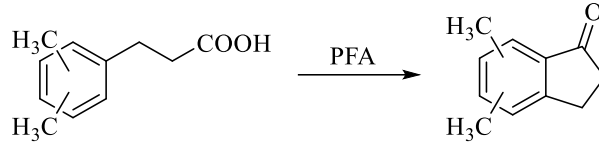
Şekil 2.6. Hidrosinnamik asitten sülfürik asit ile 1-indanon sentezi

Huang ve çalışma grubu tarafından yapılan bir çalışmada [25], benzoik asit türevleri üzerinden tiyonil klorür, AlCl_3 ve etilen ile Friedel-Crafts alkilasyonu ile tek basamakta indanon türevlerine ulaşılmıştır. Reaksiyon ortamı değişkenlerinden AlCl_3 'ün benzoik asidin üç katı kullanıldığı ve sıcaklığın $140\text{-}160\text{ }^\circ\text{C}$ arasında tutulduğu bir saatlik reaksiyon ile ürünün en yüksek verimle (%86) oluştuğu gözlenmiştir.



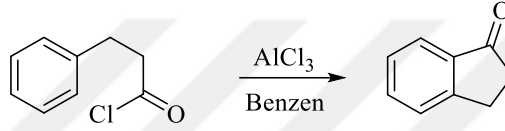
Şekil 2.7. Friedel-Crafts reaksiyonu ile 1-indanon türevlerinin sentezi

Neudeck yaptığı çalışmada bir dizi sentez prosedürü sonucunda ulaştığı karboksilik asit türevlerini polifosforik asit ile reaksiyona sokarak indanon türevleri elde etmiştir [26].



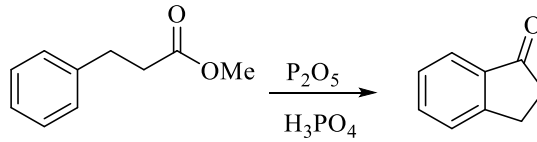
Şekil 2.8. Fenilpropiyonik asit türevlerinden polifosforik asit ile 1-indanon sentezi

1927 yılında Amagat, ilk olarak bir açıl halojenür olan fenil propiyonik asit klorürden alüminyum klorür ile benzen içerisinde non-sübstitüe 1-indanon sentezini gerçekleştirmiştir [27]. Aynı yıl içerisinde Mayer ve Müller de doymamış ketonlar ve asit klorürlerinin reaksiyonuyla 1-indanon türevlerine ulaşmışlardır [28].



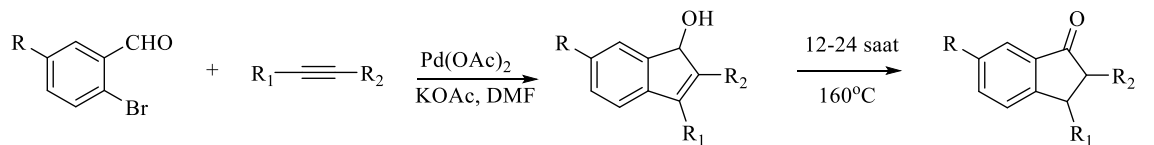
Şekil 2.9. Fenil propiyonik asit klorürden 1-indanon türevlerinin sentezi

Gilmore tarafından yapılan çalışmada [29], indanon sentezinde aril propiyonik asit türevleri yerine ester türevlerinin kullanıldığı ve fosfor pentaoksit varlığında %85 fosforik asit içerisinde yapılan reaksiyonların daha verimli olduğu belirlenmiştir.



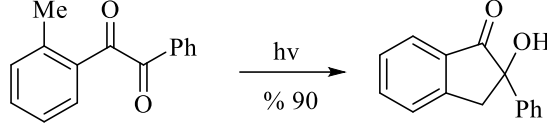
Şekil 2.10. Metil fenil propiyonattan 1-indanon sentezi

1999 Yılında yapılan bir çalışmada, 2-bromobenzaldehyt türevleri ve farklı alkinlerin paladyum katalizli reaksiyonu sonucu önce indenol türevlerine, reaksiyonun ısıtılmaya devam edilmesiyle de 1-indanon türevlerine ulaşılmıştır [30].



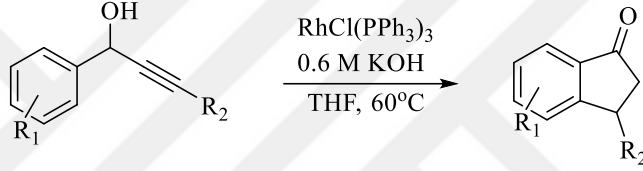
Şekil 2.11. Aldehitlerden 1-indanon türevlerinin sentezi

Wintgens ve diğerlerinin yaptığı çalışmada, 2-metilbenzilden fitokimyasal izomerizasyon ile 2-hidroksi-2-fenilindan-1-on sentezlenmiştir [31].



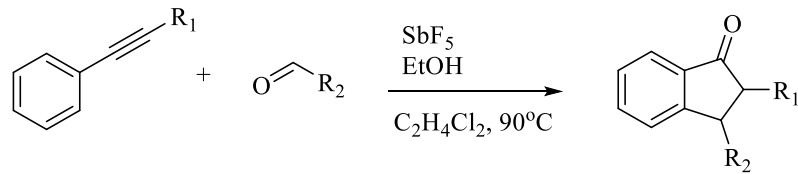
Şekil 2.12. Ketonlardan 1-indanon türevlerinin sentezi

Shintani ve diğerleri tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada, α -arilpropargil alkollerden rodyum katalizli izomerizasyon reaksiyonuyla 1-indanonlar sentezlenmiştir [32].



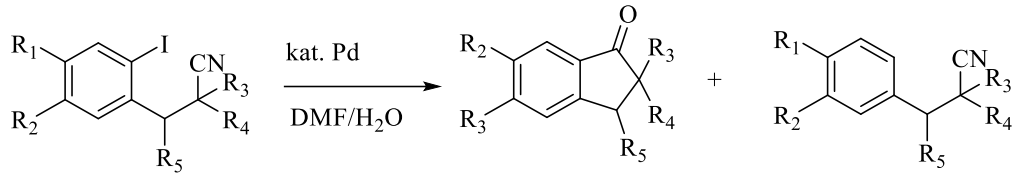
Şekil 2.13. Alkollerden 1-indanon türevlerinin sentezi

2008 Yılında yapılan çalışmada, fenilalkin türevleri ve aldehitler, antimon pentaflorür ve etanolün katalitik miktarda ilave edildiği reaksiyonla 2,3-disübstitüe 1-indanonlar elde edilmiştir [33].



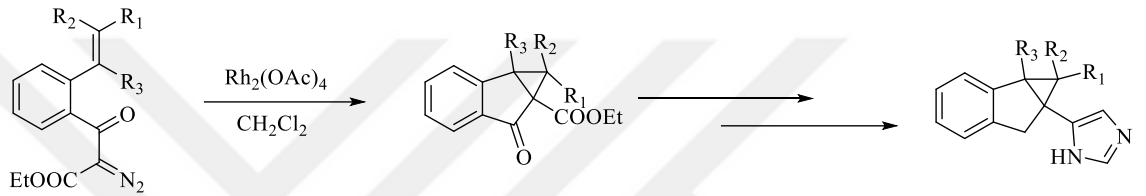
Şekil 2.14. Alkinlerden 1-indanon türevlerinin sentezi

Pletnev ve Larock tarafından gerçekleştirilen çalışmada, 3-(2-iyodoaril)propan nitrillerin paladyum katalizli siklizasyonu ile indanonlara ulaşılmıştır [34].



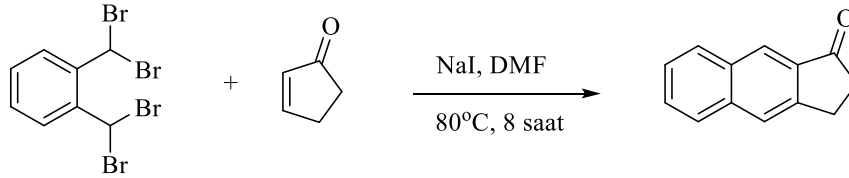
Şekil 2.15. Nitrillerden 1-indanon türevlerinin sentezi

Bonnaud ve diğerleri diazo türevi bileşiklerden yola çıkarak, α_2 -adrenerjik reseptör antagonisti veterinerlikte kullanılan atipamezol isimli ilacı sentezlemişlerdir. Bu bileşiğin sentezinde ara ürün olarak indanon türevlerini elde etmişlerdir [35].



Şekil 2.16. Diazo bileşiklerinden 1-indanon türevlerinin sentezi

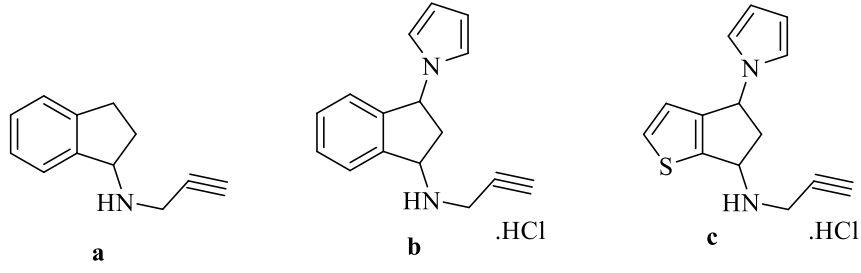
2012 Yılında yapılan çalışmada, *o*-bis(dibromometil)benzen ve siklopentenondan yola çıkılarak benz[*f*]indan-1-on türevleri sentezlenmiştir [36].



Şekil 2.17. Alkil halojenürlerden 1-indanon türevlerinin sentezi

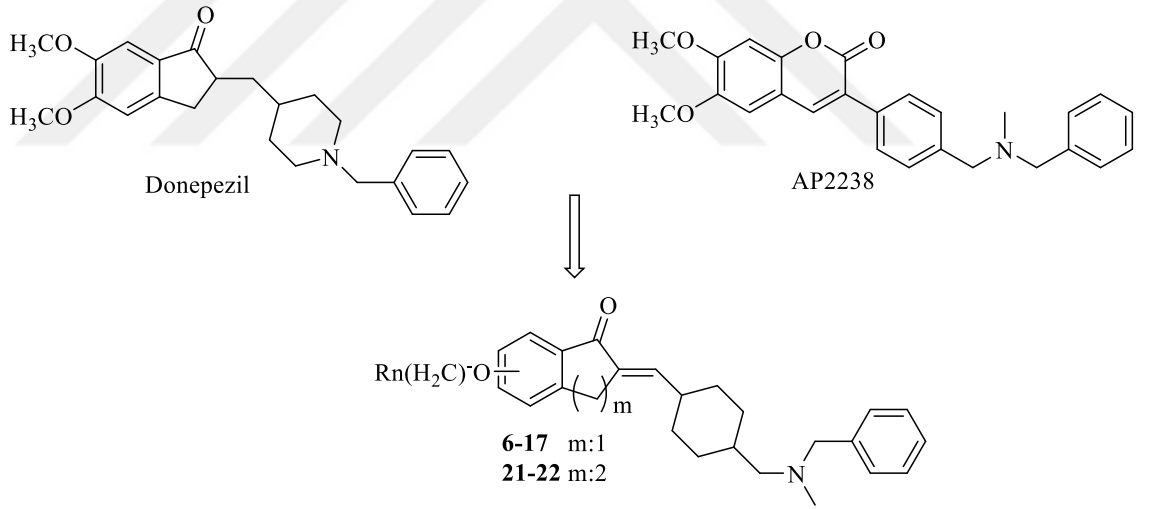
2.3. Kolinesteraz ve Monoamin Oksidaz İnhibisyonu Aktiviteleri Çalışılan İndan Türevleri

2003 Yılında Guillon ve çalışma grubu tarafından MAO-B inhibitörü rasajilin ilacı benzeri iki bileşik sentezlenmiştir. Bileşikler *in vivo* ortamda MAO-B enzimi üzerinde rasajiline karşı test edilmiştir. Bileşiklerin düşük dozlarda rasajiline benzer inhibisyon, yüksek dozlarda ise nörotoksisite gösterebileceği tespit edilmiştir [37].



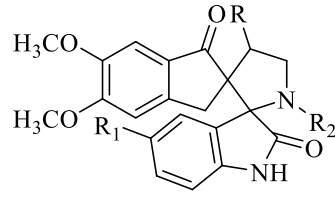
Şekil 2.18. Rasajilin (a), N-propargil-3- pirol-1-ilindanamin hidro klorür (b), ve N-propargil-3- pirol-1-ilsiklopenta[b]tiyofenamin hidroklorür (c) bileşikleri

Rizzo ve diğerleri 2010 yılında, AChE inhibitörü donepezil ve AP2238 moleküllerinden yola çıkarak yeni hibrit indanon tüevleri sentezlemişler ve bileşiklerin antikolinesteraz etkilerini incelemişlerdir. Bileşiklerden siklik yapıda altı üyenin olduğu 21 ve 22 nolu bileşiklerin aktivitesinin diğer bileşiklerden yüksek olduğu tespit edilmiştir [38].



Şekil 2.19. Donepezil hibridi bileşikler

2010 Yılında yapılan çalışmada, spiro sistem içeren indan-1-on tüevleri sentezlenmiş ve bileşiklerin AChE inhibisyonu etkilerine bakılmıştır. Bileşiklerden **4k** ve **6k** en aktif tüevler olarak belirlenmiş ve bu bileşiklerin potansiyel anti-Alzheimer ilaçlar olabileceği belirtilmiştir [39].



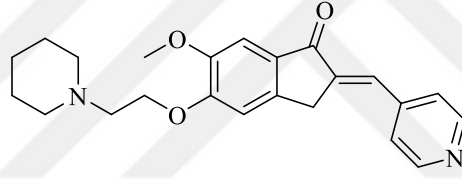
4k: R: Piridil, R₁:NO₂, R₂:CH₃

6k: R: Piridil, R₁:NO₂, R₂:H

4a-o, 6a-o

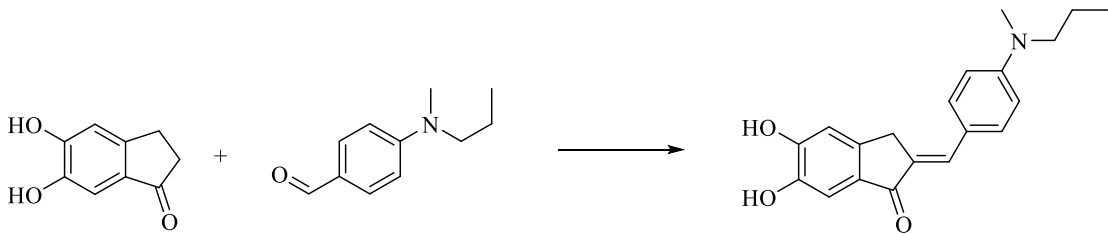
Şekil 2.20. Süstitüe spiro [2.3']oksindolspiropiperidin-5,6-dimetoks-indan-1"-on-pirolidin türevleri

2012 Yılında yapılan çalışmada, yeni bir grup indanon türevi sentezlenmiş ve bileşiklerin Alzheimer hastalığına karşı potansiyeli araştırılmıştır. Bileşiklerden piperidin grubunun iki karbon mesafeyle ana halkaya bağlandığı türevin (**6a**) AChE'ye karşı inhibisyon konsantrasyonu 0.0018 µM bulunmuştur, bu değer belirtilen bileşiğin standart ilaç donepezilden onaltı kat daha aktif olduğunu göstermiştir [40].



Şekil 2.21. 6-Metoksi-5-(2-(piperidin-1-il)etoksi)-2-(piridin-4-ilmetilen)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**6a**)

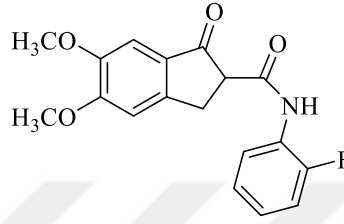
2012 Yılında yapılan bir çalışmada, benzilidenindanon türevleri sentezlenmiş ve bileşiklerin Alzheimer hastalığına karşı etkileri değerlendirilmiştir. Bileşiklerin çoğunun amiloid beta (Aβ) inhibisyonu yaptığı ayrıca İK₅₀:7.5-40.5 µM aralığında MAO-B inhibisyonuna sebep oldukları bildirilmiştir [41].



Şekil 2.22. 5,6-Dihidroksi-2-(4-(metil(propil)amino)benziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on

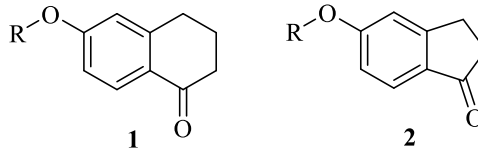
Anti-Aβ agregasyonu: % 80.1. 20 µM konsantrasyon MAO-B İK₅₀:7.5 µM.

Yerdelen ve diğeri tarafından yapılan çalışmada, donepezil benzeri sekonder amit bileşikleri sentezlemişler ve bileşiklerin kolinesteraz ve amiloid beta ($A\beta$) inhibisyonu etkilerini araştırmışlardır. Ayrıca bileşiklerin metal şelasyonu yapabilme yetenekleri ve antioksidan özelliklerini de incelemişlerdir. Bileşiklerden **20** nolu bileşik en aktif molekül olarak tespit edilmiş ve bileşiğin ileri anti-Alzheimer ilaç çalışmalarında kullanılmak üzere ümit vaat ettiği belirtilmiştir [42].



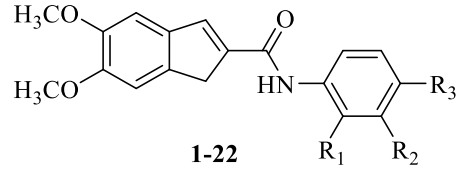
Şekil 2.23. *N*-(2-Florofenil)-5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-karboksamit (**20**)

Mostert ve diğeri önceki çalışmalarında tetralon türevlerinin (1) MAO enzimlerini inhibe ettiğini tespit ettikten sonra halka analogu indanon (2) üzerinden yeni türevler sentezlemişler ve C6 süstitüe indanon türevlerinde yüksek MAO-B inhibisyonu aktivite belirlemişlerdir [43].



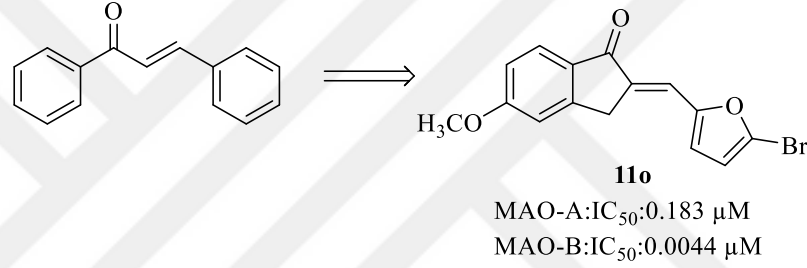
Şekil 2.24. *Tetralon* (1) ve *indanon* (2) türevleri

Koca ve diğeri tarafından yapılan çalışmada, 3-(3,4-dimetoksifenil)-propiyonik asitten başlayarak bir seri 5,6-dimetoksi-1*H*-inden-2-karboksamit türevi sentezlemişlerdir. Bileşiklerin kolinesteraz inhibisyonu aktiviteleri Ellman kolorimetrik metoduna göre yapılmış, amiloid beta ($A\beta_{1-42}$) agregasyonu inhibe edici etkileri ise tiyoflavin T metoduna göre yapılmıştır. Bileşikler iyi derecede antikolinesteraz etki göstermişlerdir. Bütirikolinesteraza karşı $R_3:F$ olan **20** nolu ve $R_3:Cl$ olan **21** nolu bileşiğin inhibisyon konsantrasyonları sırasıyla 1.08 μM ve 1.09 μM olarak bulunmuştur ve birçok bileşiğin $A\beta_{1-42}$ agregasyonu inhibe edici etkileri olduğu tespit edilmiştir [44].



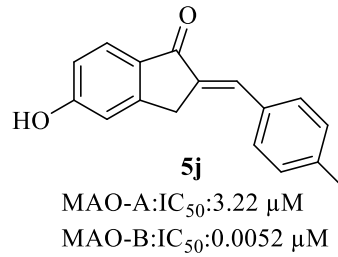
Şekil 2.25. 5,6-Dimetoksi-1H-inden-2-karboksamid türevleri

Nel ve diğerleri tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada, onbeş adet 2-heteroariliden-1-indanon türevi sentezlenmiş ve bileşiklerin MAO inhibisyonu etkileri araştırılmıştır. Bileşiklerin MAO-B'yi selektif olarak inhibe ettiği ve bileşiklerin inhibisyon konsantrasyonlarının 0.0044-1.53 μM arasında değiştiği tespit edilmiştir [45].



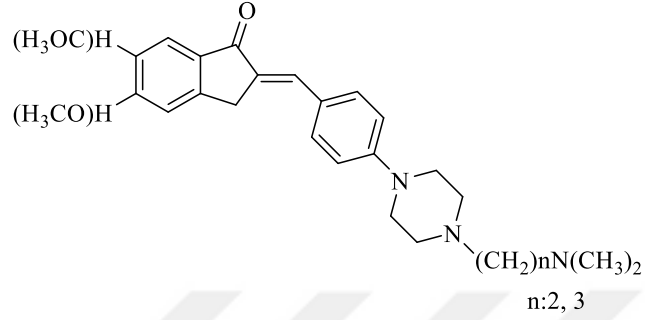
Şekil 2.26. 2-[(5-Bromofuran-2-il)metiliden]-5-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**11o**) bileşiği

Aynı çalışma grubunun 2016 yılında yaptığı diğer bir çalışmada, yirmi iki adet 2-benziliden-1-indanon türevi sentezlenmiş ve MAO inhibisyonu etkileri incelenmiştir. Bileşiklerin MAO-B'ye selektif oldukları ve IK_{50} değerlerinin 2.74 μM 'dan düşük olduğu tespit edilmiştir. En aktif türev olan **5j**'nin MAO-B'ye karşı inhibisyon konsantrasyonu 0.0052 μM olarak bulunmuştur [46].



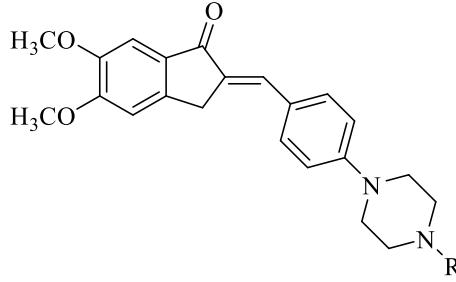
Şekil 2.27. 5-Hidroksi-2-(4-metilbenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**5j**) bileşiği

Sağlık ve diğerleri tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada, otuz sekiz yeni donepezil analogu sentezlenmiştir. Bileşiklerin antikolinesteraz etkileri AChE ve BuChE enzimleri üzerinde araştırılmıştır. Bileşiklerden dimetilaminoetil/propil kalıntısı taşıyan türevlerde daha yüksek etki tespit edilmiştir [47].



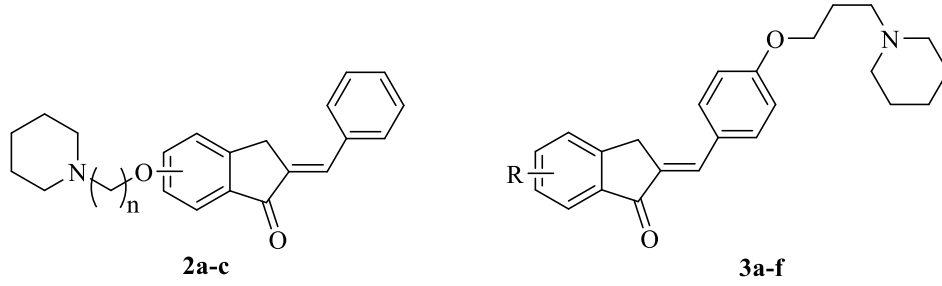
Şekil 2.28. Donepezil analogu indanon türevleri

Mishra ve çalışma grubu 2017 yılında (E)-5,6-dimetoksi-2-(4-(4-süstitüe piperazin-1-il)benziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevleri sentezlemişler ve bileşiklerin anti-Alzheimer etkilerini incelemişlerdir. Bileşikler orta dereceden iyi dereceye değişen oranlarda aktivite göstermişlerdir [48].



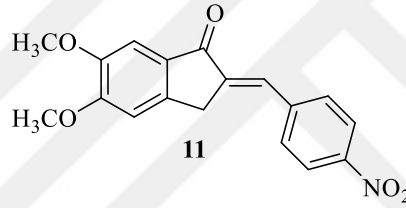
Şekil 2.29. 5,6-Dimetoksi-2-[4-(4-aryl piperazin-1-il)benziliden]-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevleri

Affini ve diğerleri tarafından 2018 yılında, MAO-B enzimi ve histamin H₃ reseptörünü hedef alarak üç seri indanon türevi sentezlemişlerdir. Bileşiklerden 2-benziliden-1-indanon ana yapısını içeren türevlerin MAO-B'yi nanomolar konsantrasyonda inhibe ettiğini tespit etmişlerdir [49].



Şekil 2.30. 2-Benziliden-1-indanon yapısındaki türevler

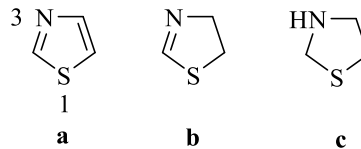
2019 Yılında Wang ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada, indanon-şalkon türevi bileşikler sentezlenmiştir. Bileşiklerin MAO ve $A\beta_{1-42}$ agregasyonu inhibe edici etkileri araştırılmıştır. Bileşiklerden nitro süstitüenti içeren 11 nolu bileşik en etkili molekül olarak tespit edilmiştir [50].



Şekil 2.31. 5,6-Dimetoksi-2-(4-nitrobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (11) bileşiği

2.4. Tiyazol Halkası Hakkında Genel Bilgi

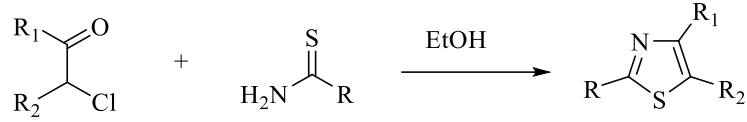
Tiyazol halkası azot ve kükürt içeren beş üyeli aromatik bir yapıdır. Tiyazolin ve tiyazolidin aromatik olmayan halka analoglarıdır. Tiyazol türevleri birçok ilaç ve biyolojik materyalin ana yapısını oluşturmaktadır ve sentetik olarak kolay elde edilebilir bileşiklerdir [51]. Tiyazol halkası ilk olarak 1887 yılında Hantzsch ve Weber tarafından sentezlenmiştir [52].



Şekil 2.32. Tiyazol (a), 2-tiyazolin (b) ve tiyazolidinin (c) kimyasal yapıları

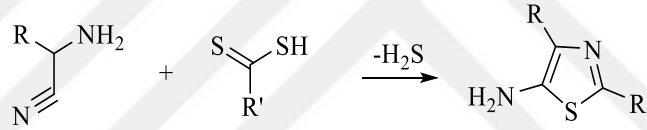
2.5. Tiyazol Halkasının Bazı Sentez Yöntemleri

α -Halokarbonil içeren bileşiklerin tiyoamit ve tiyüre gibi N-C-S yapısındaki bileşiklerle alkol içerisinde reaksiyonuyla tiyazoller elde edilirler. Günümüzde de Hantzsch tiyazol sentezi olarak bilinir ve en sık kullanılan yöntemlerdendir [53].



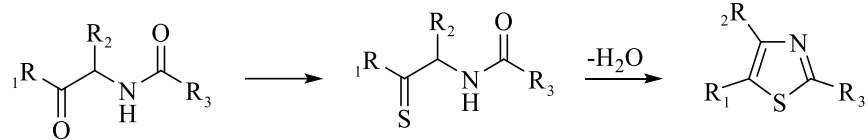
Şekil 2.33. Hantzsch yöntemine göre tiyazol sentezi

α -Aminonitriller ile karbon disülfür ditiyoasit ve esterlerinin reaksiyonuyla sübstitüe 2/4-(amino/merkpto) tiyazoller elde edilmektedir. Bu yöntem Cook-Heilbron yöntemi olarak bilinir ve sonuç ürünleri 5-aminotiyazol türevleridir [54].



Şekil 2.34. Cook-Heilbron tiyazol sentezi

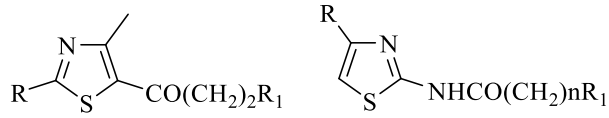
Gabriel tarafından geliştirilen yöntemde, α -açilaminoketonların eşdeğer oranda fosfor pentasülfür ile yüksek sıcaklıkta reaksiyona sokulmasıyla 2, 4 ve 5. konumlarından alkil, aril ve alkoksi grupları ile sübstitüe tiyazol türevleri elde edilmektedir [55].



Şekil 2.35. Gabriel tiyazol sentezi

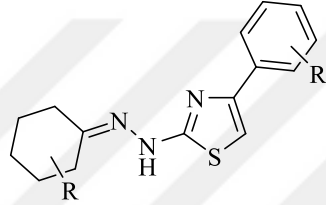
2.6. Kolinesteraz ve Monoamin Oksidaz İnhibisyonu Aktiviteleri Çalışılan Tiyazol Türevleri

1999 Yılında yapılan çalışmada bir seri tiyazol türevi sentezlenmiş ve bileşiklerin MAO üzerinde etkileri incelenmiştir. Bileşiklerin MAO-B'yi non-kompetitif olarak inhibe ettiği belirlenmiştir [56].



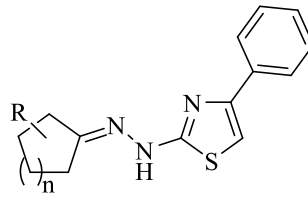
Şekil 2.36. Aminoketon tiyazolil ve 2-(aminoasetamido/propiyonamido)-tiyazolil türevleri

Chimenti ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada, 2-sübstitüesikloheksiliden-(4-ariltiyazol-2-il)hidrazon türevleri sentezlenmiş ve bileşiklerin MAO inhibisyon potansiyelleri araştırılmıştır. Bileşiklerin MAO-B'ye selektif oldukları ve 26.81-14.20 μ M aralığında inhibisyon gösterdikleri bildirilmiştir [57].



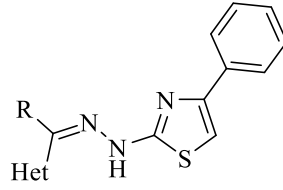
Şekil 2.37. 2-(Sübstitüe)sikloheksiliden-(4-ariltiyazol-2-il)hidrazon türevleri

Chimenti ve diğerleri 2010 yılında yaptıkları çalışmada benzer şekilde 2-hidrazinotiyazol çekirdek yapıyı içeren çok sayıda (4-aril-tiyazol-2-il)hidrazon türevi sentezlemişlerdir. Çok sayıda bileşiğin MAO-B'ye mikromolar ve nanomolar dozlarda etki ettiğini tespit etmişlerdir [58].



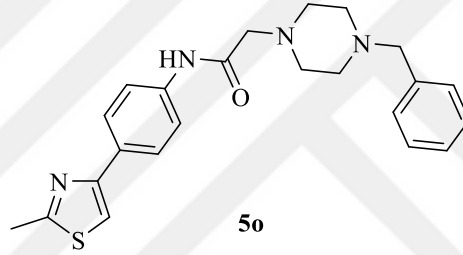
Şekil 2.38. (4-Aril-tiyazol-2-il)hidrazon türevleri

Secci ve diğerleri tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada, büyük bir seri (hetero)ariliden-(4-sübstitüe tiyazol-2-il)hidrazin türevleri rapor edilmiştir. Bileşiklerin sentezinde sübstitüe karbonil bileşikleri önce tiyosemikarbazonla muamele edilmiş, elde edilen ürünler de çeşitli α -halo sübstitüe asetofenonlarla reaksiyona sokulmuştur. Çoğu bileşiğin nanomolar düzeyde selektif MAO-B inhibisyonu yaptığı belirlenmiştir [59].



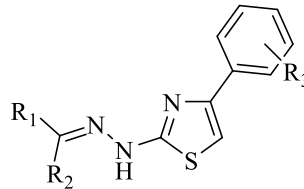
Şekil 2.39. (Hetero)ariliden-(4-sübstitüe tiyazol-2-il)hidrazin türevleri

Yurttaş ve diğerleri tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada, 2-(4-sübstitüe piperazin-1-il)-N-[4-(2-metiltiyazol-4-il)fenil]asetamid türevi bileşikler sentezlenmiş ve bileşiklerin antikolinesteraz etkileri incelenmiştir. Bileşiklerden **50** kodlu olan türevin AChE'ye karşı standart ilaç donepezilden beş kat daha aktif olduğu tespit edilmiştir. Bileşiklerin BuChE'ye karşı hiç etkili olmadığı belirlenmiştir [60].



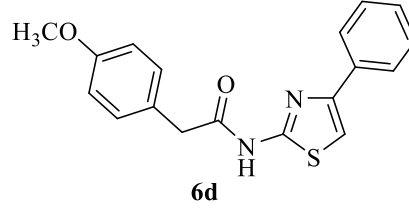
Şekil 2.40. 2-(4-Benzilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-metiltiyazol-4-il)fenil]asetamid (**50**) bileşiği

Rahim ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada otuz adet tiyazol türevi sentezlenmiş ve bileşiklerin antikolinesteraz aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin BuChE enzimi üzerinde AChE göre daha fazla inhibisyon yaptığı tespit edilmiş ve bileşiklerin inhibisyon konsantrasyonlarının 1.59-389.25 μM aralığında olduğu belirlenmiştir [61].



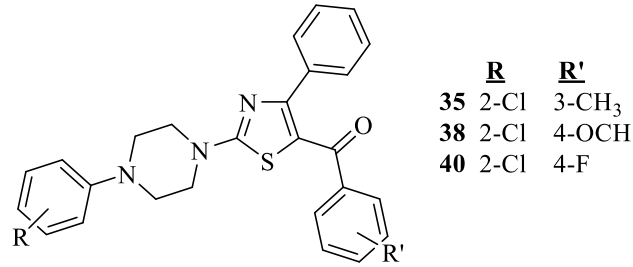
Şekil 2.41. 4-(Aril)-2-(2-(ariliden)hidrazinil)tiyazol türevleri

Sun ve diğeri tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada tiyazol-asetamid türevleri sentezlenmiş ve bileşiklerin AChE ve BuChE enzimleri üzerinde inhibisyon etkileri araştırılmıştır. Bileşiklerden **6d** kodlu olan türevin AChE üzerinde inhibisyon konsantrasyonu 3.14 µM ve BuChE'ye karşı selektivite indeksi de 2.94 olarak bulunmuştur [62].



Şekil 2.42. 2-(4-Metoksifenil)-N-(4-feniltiyazol-2-il)asetamid (**6d**) bileşiği

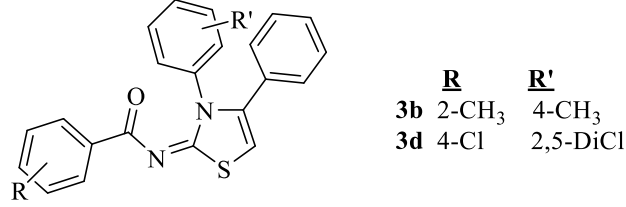
Şahin ve diğeri tarafından 2018 yılında yaptıkları çalışmada altmış altı adet tiyazol-piperazin türevi sentezlenmiş ve bileşiklerin antikolinesteraz etkilerini Ellman yöntemine göre incelemiştir. Bileşiklerden **35**, **38** ve **40** nolu bileşiklerin AChE üzerinde inhibisyon konsantrasyonları sırasıyla 0.9767 µM, 0.9493 µM ve 0.8023 µM olarak belirlenmiştir [63].



Şekil 2.43. 5-(Substitue benzoil)-4-fenil-2-[4-(substitue fenil)-piperazin-1-il]tiyazol türevleri

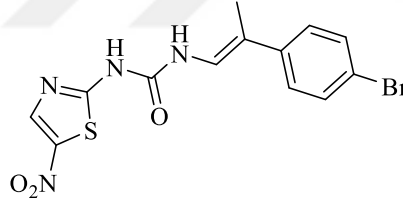
Mumtaz ve diğeri tarafından yapılan çalışmada, tetrasubstitue tiyazol türevleri sentezlenmiş ve bileşiklerin Alzheimer hastalığı üzerinde etkileri incelenmiştir. Bileşik

3b ve **3d**'nin hem AChE hem de BuChE enzimlerine karşı en aktif moleküller olduğu tespit edilmiştir [64].



Şekil 2.44. *N-(3,4-difeniltiyazol-2(3H)-iliden)benzamid türevleri*

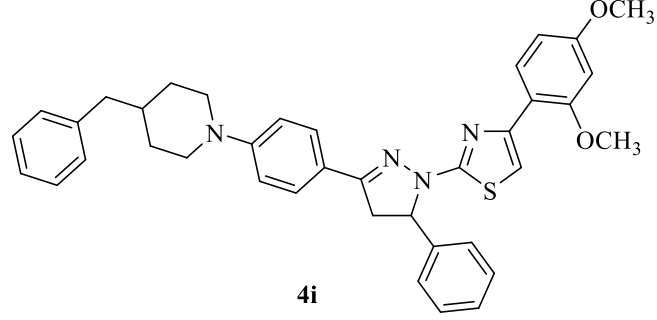
Tripathi ve diğerleri yaptıkları çalışmada 2-amino-5-nitrotiyazol-semikarbazon türevleri sentezlemiş ve bileşiklerin MAO ve ChE inhibisyonu etkileri araştırmışlardır. (1-(1-(4-Bromofenil)etiliden)-4-(5-nitrotiyazol-2-il)semikarbazit) bileşiğinin MAO-B'ye karşı inhibisyon konsantrasyonunu 0.212 µM olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca bileşiklerin AChE ve BuChE enzimlerine karşı karışık tipte inhibisyon yaptıklarını belirlemişlerdir. [65].



Şekil 2.45. *(1-(1-(4-Bromofenil)etiliden)-4-(5-nitrotiyazol-2-il)semikarbazit)*

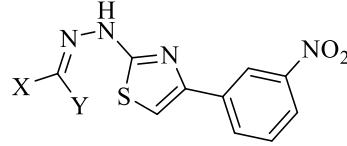
Acar-Çevik ve diğerleri tarafından tiyazol-pirazolin türevleri sentezlenmiş ve bileşiklerin MAO-A ve MAO-B enzimleri üzerinde inhibisyon etkileri incelenmiştir.

Bileşiklerin çoğunun MAO-A üzerinde inhibe edici etki gösterdiği belirlenmiş ve **4i** en aktif bileşik olarak tespit edilmiştir [66].



Şekil 2.46. 2-(3-(4-(4-Benzilpiperidin-1-il)fenil)-5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)-4-(2,4-dimetoksifenil)tiyazol (**4i**) bileşiği

Secci ve diğerleri tarafından 4-(3-nitrofenil)tiyazol-2-ilhidrazon türevleri sentezlenmiş ve bileşiklerin MAO inhibisyonu etkileri araştırılmıştır. Bileşiklerin MAO-B enzimi üzerinde selektif etkisi tespit edilmiş, ayrıca AChE ve BuChE enzimleri üzerindeki etkileri *in silico* ortamda çalışılmıştır [67].



X: H, CH₃, C₂H₅
Y: Aril, heteroaril

Şekil 2.47. 4-(3-Nitrofenil)tiyazol-2-ilhidrazon türevleri

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Maddeler

2-Bromoasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-3',4'-dikloroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-2',5'-dimetoksiasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-4'-kloroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-4'-nitroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-4'-metilasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-3'-metoksiasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-4'-metoksiasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
3,3-Difenilpropiyonik asit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Polifosforik asit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Asetonitril	: Sigma-Aldrich, Almanya
Sodyum hidroksit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Dimetilformamit	: Sigma-Aldrich, Almanya
DMSO- <i>d</i> ₆	: Merck, Almanya
Etanol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Metanol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Petrol eteri	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
Donepezil	: Sigma-Aldrich, Almanya
Trietilamin	: Sigma-Aldrich, Almanya
Tiyosemikarbazit	: Sigma-Aldrich, Almanya
AChE-E.C.3.1.1.7, electric eel	: Sigma-Aldrich, Almanya
Jelatin	: Merck, Almanya

Sodyum bikarbonat	: Merck, Almanya
Potasyum dihidrojen fosfat	: Merck, Almanya
Selejilin	: Merck, Almanya

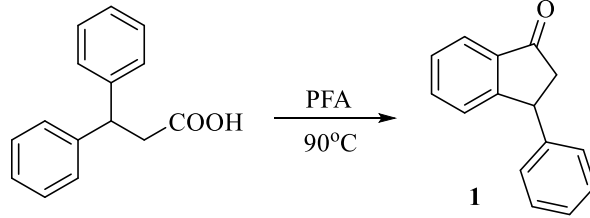
3.2. Kullanılan Cihazlar

Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler Toledo-MP90 Melting Point System
Etüv	: Heraeus, Almanya
İnfrared spektrofotometresi	: Shimadzu-IR Affinity-1S, Japonya
İnkübatör	: Heraeus, Almanya
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Moleküler görüntüleme cihazı	: BIO-RAD, ChemiDoc XRS+, ABD
Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD
Steril kabin	: Class II TypeA2 (CHC-222A2-60), Güney Kore
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Vorteks	: Wisemix, Kore

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

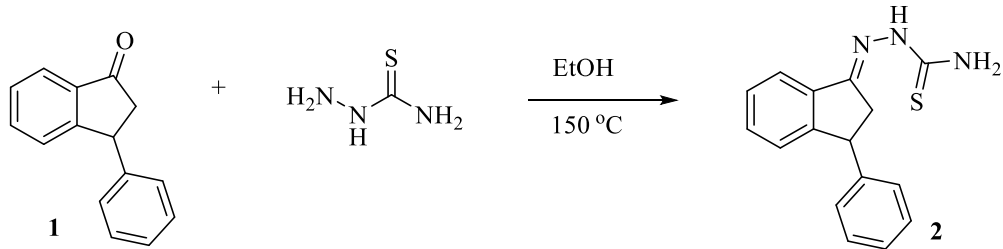
4.1.1. 3-Fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (1) sentezi (Yöntem A)



Şekil 4.1. 3-Fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (1) sentezi (Yöntem A)

Bir balon içerisindeki 3,3-difenilpropionik asit (0.065 mol; 14.69 g) ve ona ağırlıkça 10 kat fazla oranda polifosforik asit eklenilerek su banyosu içerisine yerleştirilmiş ve karışım eridikten sonra manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcıda 7-8 saat ısıtılmıştır. Sıvılaştıran reaksiyon karışımından bir miktar alınarak ince tabaka kromatografisi ile reaksiyonun bitimi kontrol edilmiştir. Bittiği tespit edilen eriyik karışım soğutulmadan buzlu suya dökülmüş ve sodyum hidroksit çözeltisinin dikkatle ilavesi ile pH'nın nötr olması sağlanmıştır. Ürün kurutulduktan sonra etanolden kristallendirilmiştir [68].

4.1.2. 2-(3-Fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazin-1-karbotiyoamit (2) sentezi (Yöntem B)

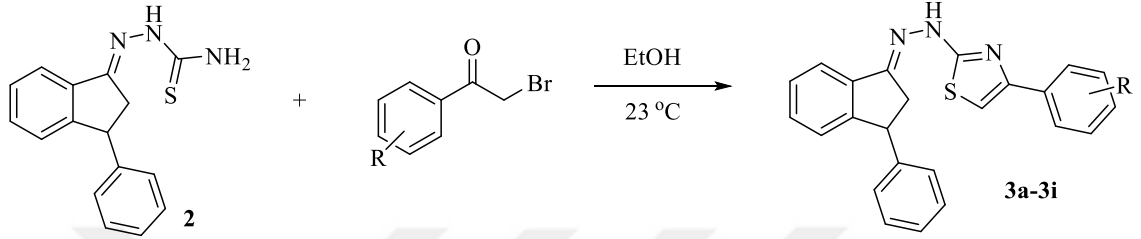


Şekil 4.2. 2-(3-Fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazin-1-karbotiyoamit sentezi (Yöntem B)

2-Fenil-1-indanon (1) (0.06 mol; 12.48 g), tiyosemikarbazit (0.08 mol; 7.28 g) etanol içerisinde 2 saat kaynatılmıştır. Reaksiyonun bitimi İTK ile kontrol edilmiş,

reaksiyon karışımı soğumaya bırakılmıştır. Balon içerisinde oluşan kristaller alkolle yıkanılarak süzülüş, etanolden kristallendirilmiştir [69].

4.1.3. 4-(Süstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol türevlerinin sentezi (3a-3i) (Yöntem C)



Şekil 4.3. 4-(Süstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol türevlerinin sentezi (3a-3i) (Yöntem C)

2-(3-Fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazin-1-karbotiyoamit (2) (0.002 mol; 0.56 g) ve uygun α -bromoasetofenon türevleri (0.002 mol) etanol içerisinde oda sıcaklığında 6 saat karıştırılmış, İTK kontrolüyle reaksiyon sonlandırılmıştır. Daha sonra soğutulan reaksiyon karışımından çöken ham ürün süzülerek alınmış, kurutulduktan sonra etanolden kristallendirilmiştir [70].

4.2. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Çalışmaları

Sentez çalışmalarında bütün reaksiyonların takibi için İTK uygulaması kullanılmıştır. Uygulama reaksiyon ortamından az miktarda alınan reaksiyon karışımının etanol veya dimetilformamit içerisinde çözündürülüp, silikajel kaplı alüminyum plaklara tatbik edilmesi ve hareketli fazlar içeren tanklar içerisinde sürüklenmesi esasına göre gerçekleştirilmiştir. Hareketli faz olarak polardan apolara doğru etanol, 1:1 oranında etil asetat, petrol eteri ve 1:3 oranında etil asetat, petrol eteri içeren çözeltiler kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin polaritelerine göre alıkonma faktörü (R_f) değerlerindeki farklılıktan yola çıkılarak bileşiklerde reaksiyon takibi yapılmıştır. İTK plakları UV kabin altında 254 nm ve 366 nm’de incelenmiştir.

4.3. Erime Noktalarının Tayini

Çalışmadaki final bileşiklerinin ve ara ürünlerin erime derecesi Mettler Toledo-MP90 erime derecesi cihazı kullanılarak tespit edilmiştir. Bir ucu yakılarak kapatılan

kılcal borulara az miktarda konulan maddeler cihazda altılı olarak ısıtılmış ve görüntüler izlenerek bileşiklerin erime dereceleri kaydedilmiştir.

4.4. IR Spektrumlarının Alınması

Sonuç bileşiklerinin infrared spektrumları Shimadzu-IR Affinity-IS cihazı kullanılarak elde edilmiştir. Maddeler IR spektrofotometresi ATR ataçmanına toz olarak uygulanmış ve çekilen spektrumlar IR Solution bilgisayar programında düzenlenmiştir.

4.5. ¹H NMR Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen final bileşikleri ¹H-NMR spektrumları alınmak üzere DMSO-*d*₆ içinde çözülmüş ve Bruker 300 MHz'lik NMR spektrometresinde işleme tabi tutulmuştur.

4.6. ¹³C NMR Spektrumlarının Alınması

Bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları, DMSO-*d*₆ içindeki çözeltilerinin, Bruker 75 MHz'lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.7. Kütle Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen bileşiklerin kütle spektrumları alınmak üzere viallerde metanol, asetonitril veya ikisinin karışımı içerisinde çözeltileri hazırlanmıştır. LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Kyoto, Japonya) cihazına uygulanan madde çözeltilerinin elektrosprey iyonizasyon (ESI) iyonlaştırma tekniği kullanılarak pozitif modda kütle spektrumları çekilmiştir.

4.8. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmaları

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilecek bileşiklerin antikolinesteraz aktiviteleri AChE enzimi üzerinde modifiye Ellman metoduna göre gerçekleştirilmiştir [71]. AChE enzimi (E.C.3.1.1.7, electric eel) %1'lik jelatin çözeltisi içerisinde 500 U/mL konsantrasyonda çözülmüş, daha sonra 5 U/mL olacak şekilde seyreltilmiştir. Hazırlanan bu stok çözelti deneyden hemen önce metot konsantrasyonu olan 2.5 U/mL'ye seyreltilerek kullanılmıştır. Substrat olarak kullanılan asetiltiyokolin iyodür (ATC) 0.075 M hazırlanılmak üzere 0.217 g'ı suda çözülerek hacim 10 mL'ye tamamlanmıştır. 0.01 M'lık 5-5-ditiyobis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) solüsyonunun hazırlanmasında 0.396 g madde tartılıp suda çözülmüştür. Bu çözeltiye 0.15 g sodyum bikarbonat ilave edilerek hacim suyla 100 mL'ye tamamlanmıştır. Fosfat tamponu hazırlanırken 13.61 g potasyum dihidrojen fosfat 1 L suda çözülmüş, hazırlanan çözeltinin pH'sı 0.1 N potasyum hidroksit çözeltisi 8.0±0.1'e ayarlanmıştır. Çalışmalarda kullanılan bütün çözeltilen -20°C'de saklanmış, deneyden önce oda sıcaklığına getirilmiştir. İnhibisyon çalışmasında 96

kuyucuklu plaklara her bir hücrede 140 µL fosfat tamponu, 20 µL enzim solüsyonu, 20 µL inhibitör çözelti, 20 µL DTNB çözeltisi, 10 µL ATC çözeltisi olacak şekilde hazırlanmıştır. Plakalardaki çözeltilerin karışması sağlandıktan sonra etüvde 15 dakika inkübe edilmiş ve 412 nm’de absorbans okuması gerçekleştirilmiştir. İnhibitör bileşikleri 10^{-3} M ve 10^{-4} M konsantrasyonda uygulanmış ve tüm deneyler dört tekrarlı çalışılmıştır.

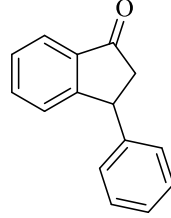
4.9. Monoamin Oksidaz İnhibisyonu Çalışmaları

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin MAO-B enzim inhibitör aktiviteleri fluorometrik metot ile araştırılmıştır [72]. Çalışma için gerekli olan rekombinant hMAO-B (0.64 U/mL) enzimi, Horseradish Peroksidaz (200 U/mL, 100 µL), Ampliflu™ Red (20 mM, 200 µL) ve tiramin (100 mM, 200 µL) çözeltileri fosfat tamponu içinde çözündürülüp seyreltilmeleriyle hazırlanmıştır. Bütün çözeltiler günlük hazırlanmıştır. Test bileşikleri (20 µL) ve hMAO-B (100 µL) enzimi siyah renkli düz tabanlı 96 kuyucuklu mikro test plakasına konularak 37°C’de 30 dakika inkübe edilmiştir. Daha sonra bu karışıma çalışma çözeltilerinden 100 µL ilave edilerek ve karışım tekrar 37°C’de 30 dakika inkübe edilmiştir. 5 dakikada bir flüoresan (Ex/Em=535/587 nm) ölçüm yapılmıştır. Deneyler dört tekrarlı çalışılmıştır.

5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR

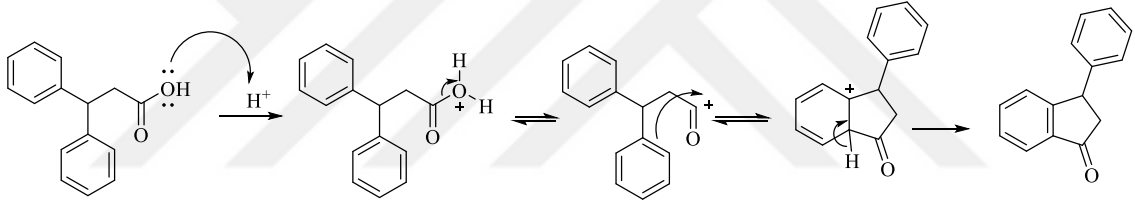
5.1. Sentez Çalışmaları

5.1.1. 3-Fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (1)



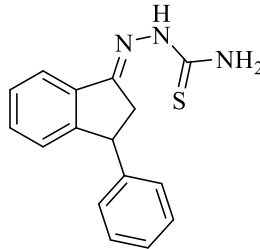
Şekil 5.1. 3-Fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (1)

Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Verim %65. Deneysel E.N.: 69-76°C; literatür E.N.: 75-78°C [73].



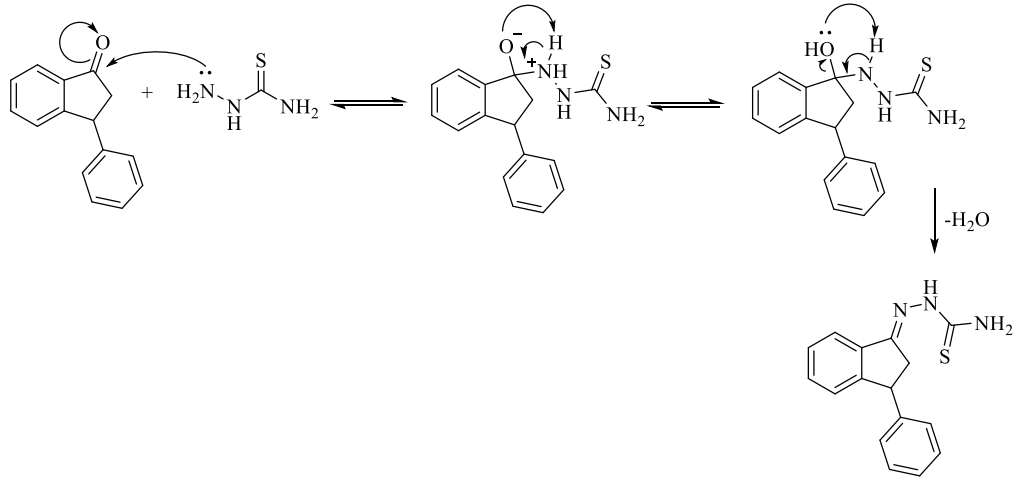
Şekil 5.2. 3-Fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-on sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

5.1.2. 2-(3-Fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazin-1-karbotiyoamit (2) sentezi



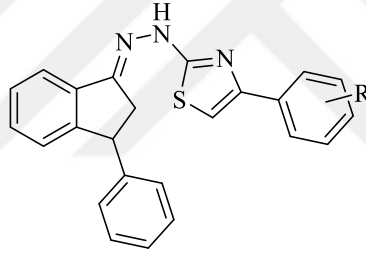
Şekil 5.3. 2-(3-Fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazin-1-karbotiyoamit

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Verim %74. Deneysel E.N.: 156-160°C; literatür E.N.: 160-163°C [74].



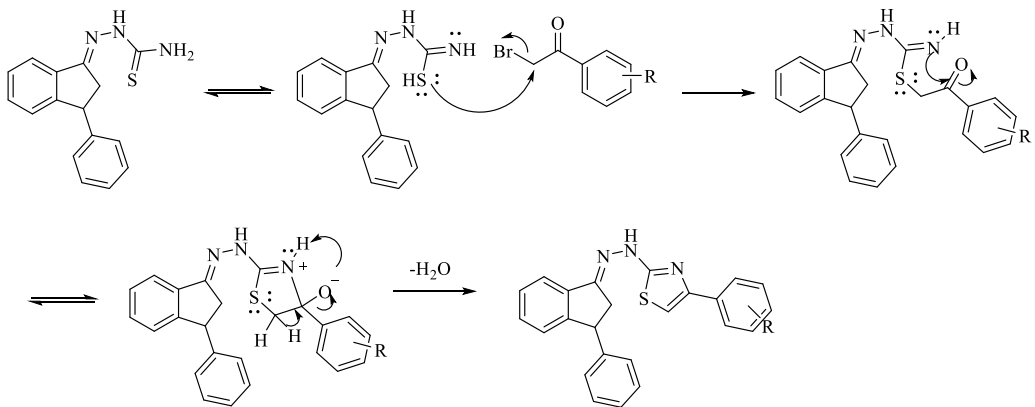
Şekil 5.4. 2-(3-Fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazin-1-karbotiyoamid sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

5.1.3. 4-(Süstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol türevlerinin sentezi (3a-3i)



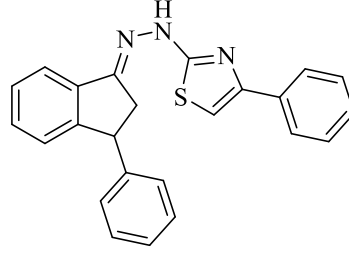
Şekil 5.5. 4-(Süstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir.



Şekil 5.6. 4-(Süstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol türevlerinin sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

5.1.3.1. 4-Fenil-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3a)



Şekil 5.7. 4-Fenil-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3a)

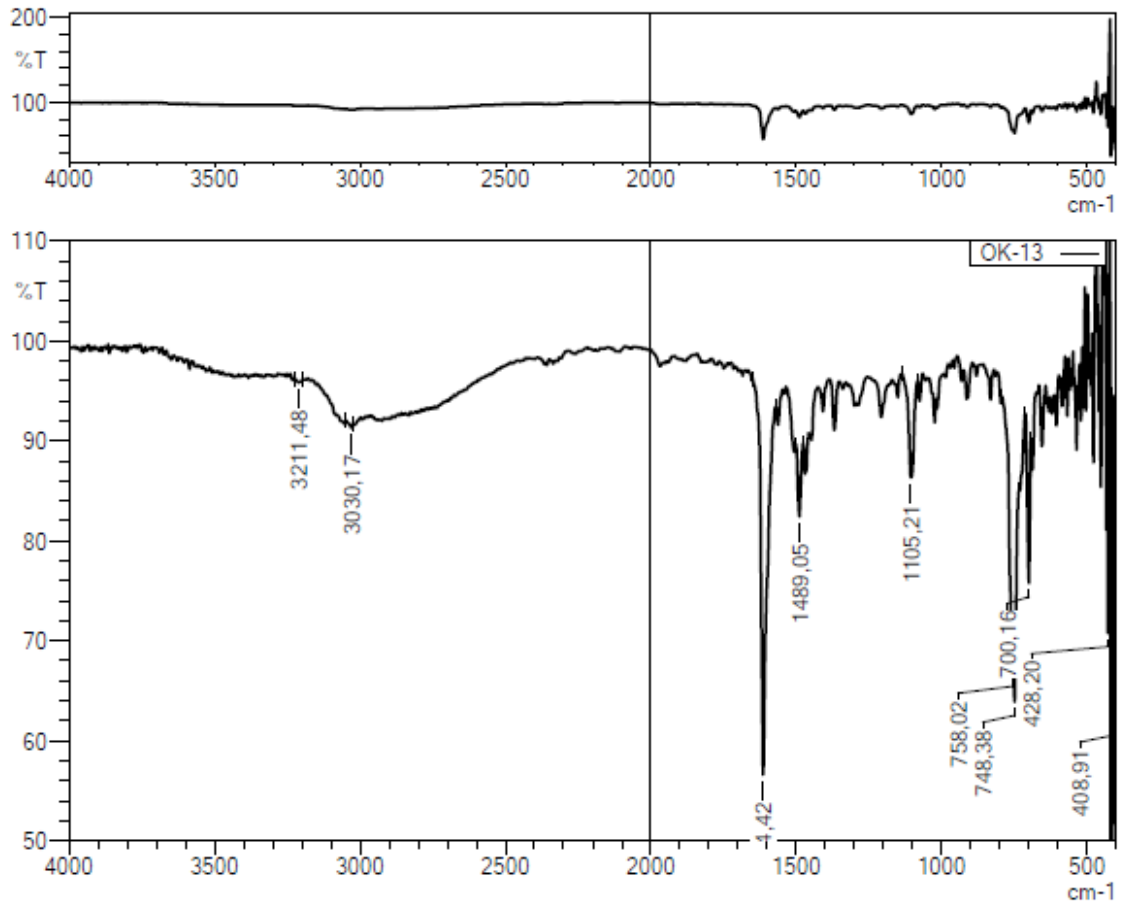
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %63. E.N.: 246-247 °C.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3211 (N-H gerilim bandı), 3030 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1641-1489 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1105 (C-N gerilim bandı), 758, 748 ve 700 (monosüstitüe ve 1,2-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bantları).

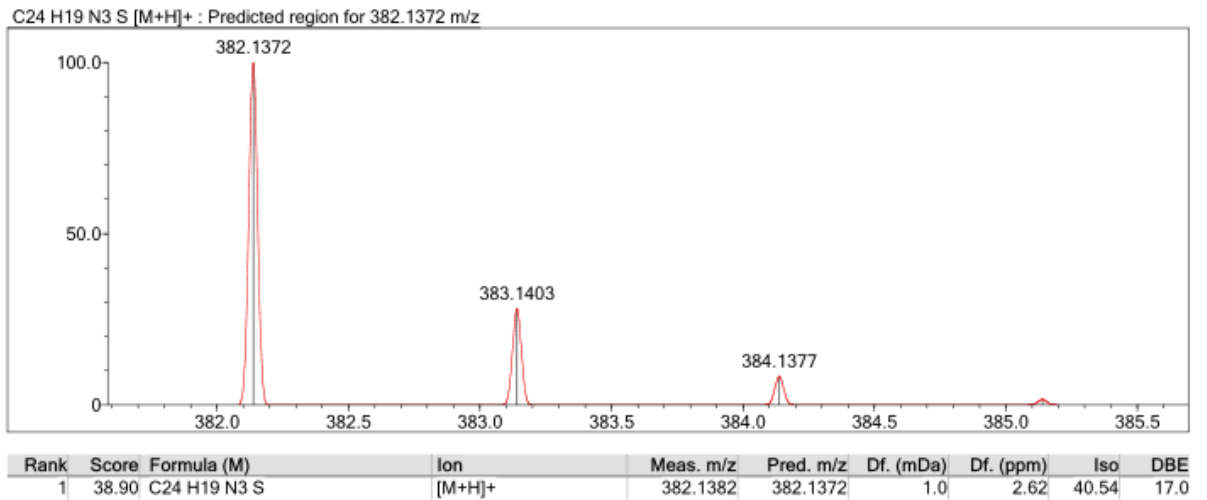
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2.86 (1H, dd, J: 3.95, 18.91 Hz, indan C₂-H), 3.48 (1H, dd, J: 8.88, 18.82 Hz, indan C₂-H), 4.64 (1H, dd, J: 3.57, 8.49 Hz, indan C₃-H), 7.04-7.06 (1H, m, Ar-H), 7.16 (2H, d, J: 7.47 Hz, Ar-H), 7.23-7.25 (1H, m, Ar-H), 7.30-7.35 (5H, m, Ar-H), 7.38-7.43 (2H, m, Ar-H), 7.68-7.70 (1H, m, Ar-H), 7.87 (2H, d, J: 7.91 Hz, Ar-H), 11.33 (1H, yayvan, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6), δ : 38.39, 46.86, 104.37, 121.09, 126.03, 127.07, 127.95, 128.03, 128.11, 128.34, 128.79, 129.09, 129.24, 130.83, 135.0, 137.86, 145.39, 151.39, 155.01, 169.87.

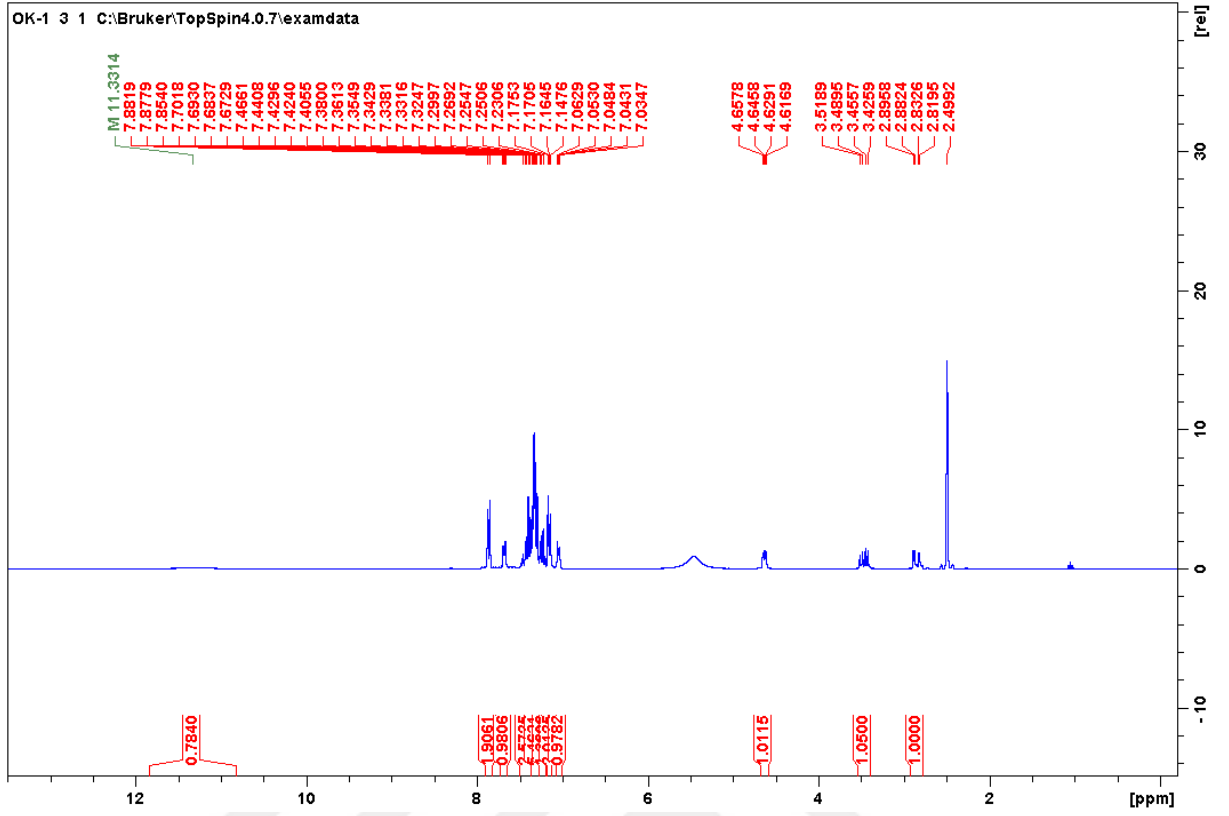
HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₄H₁₉N₃S için hesaplanan: 382.1372, bulunan: 382.1382.



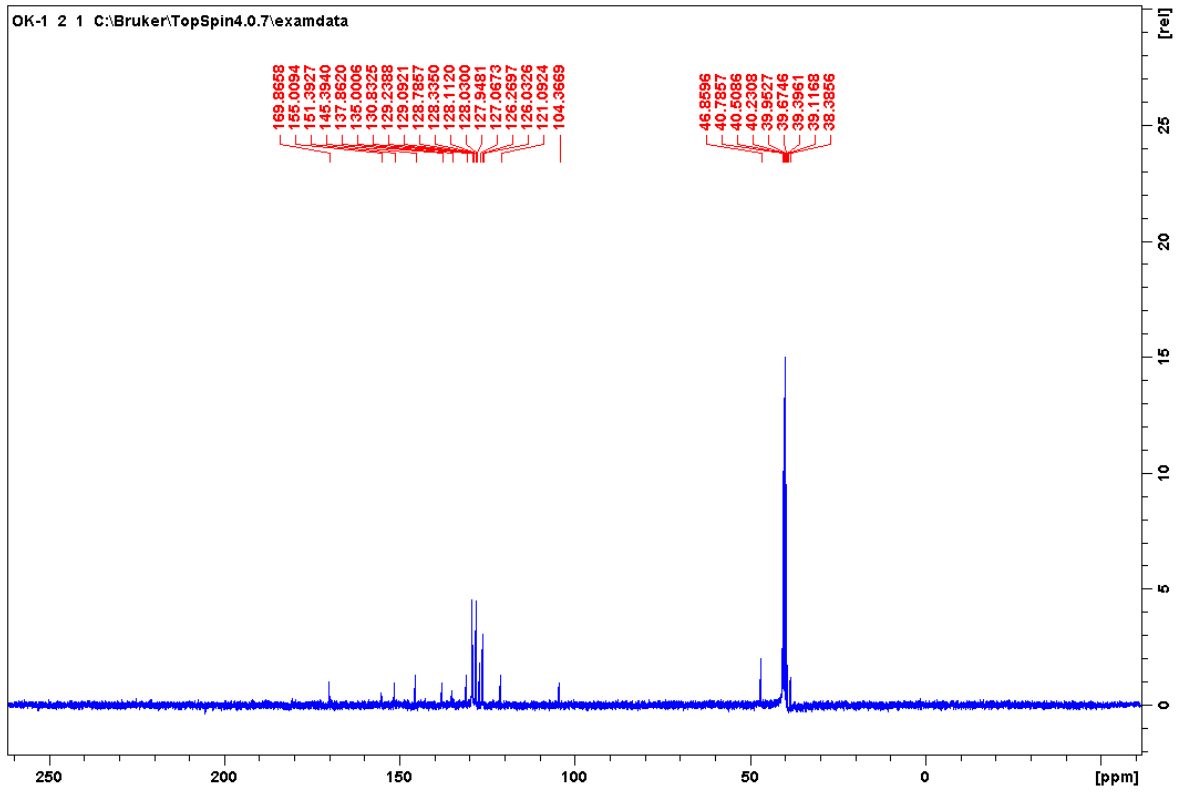
Şekil 5.8. Bileşik 3a'ya ait IR spektrumu



Şekil 5.9. Bileşik 3a'ya ait kütle spektrumu

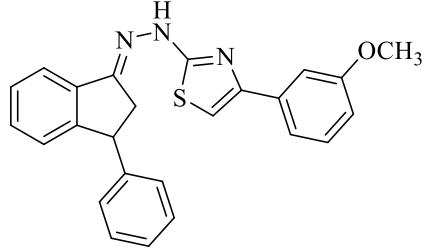


Şekil 5.10. Bileşik 3a'ya ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.11. Bileşik 3a'ya ait ^{13}C NMR spektrumu

5.1.3.2. 4-(3-Metoksifenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol (3b)



Şekil 5.12. 4-(3-Metoksifenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol (3b)

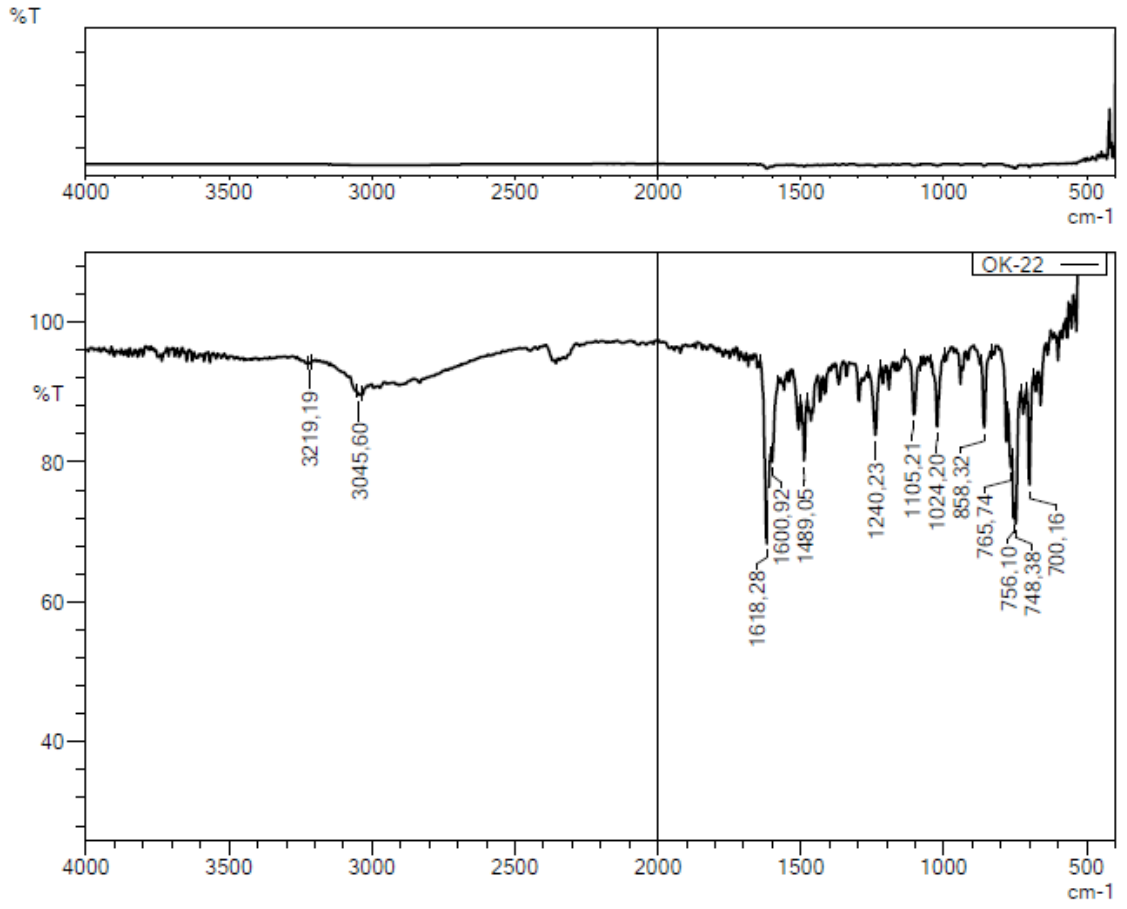
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %67. E.N.: 233-235 °C.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3219 (N-H gerilim bandı), 3045 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1618-1489 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1240-1024 (C-N ve C-O gerilim bandı), 765, 756, 748 ve 700 (1,3-disüstitüe, 1,2-disüstitüe ve mono süstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bantları).

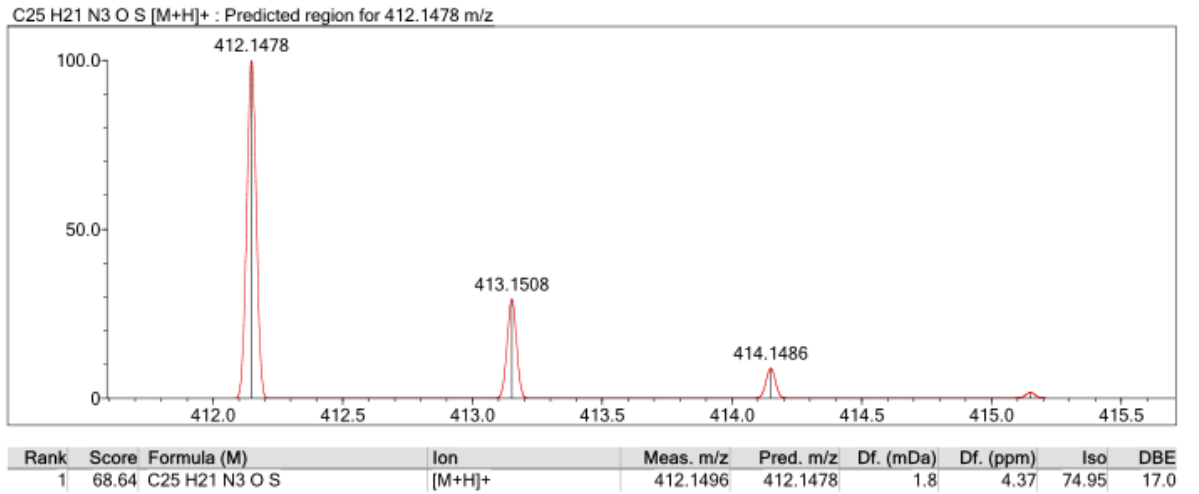
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2.86 (1H, dd, J: 3.69, 18.43 Hz, indan C₂-H), 3.48 (1H, dd, J: 8.75, 18.89 Hz, indan C₂-H), 3.79 (3H, s, OCH₃), 4.64 (1H, dd, J: 3.64, 8.60 Hz, indan C₃-H), 6.85-6.89 (1H, m, Ar-H), 7.04-7.06 (1H, m, Ar-H), 7.15-7.18 (2H, m, Ar-H), 7.20-7.26 (1H, m, Ar-H), 7.30-7.35 (5H, m, Ar-H), 7.28-7.37 (2H, m, Ar-H), 7.67-7.70 (1H, m, Ar-H), 7.87 (1H, d, J: 7.91 Hz, Ar-H), 11.34 (1H, yayvan, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6), δ : 38.39, 46.86, 55.54, 55.57, 104.83, 111.22, 113.62, 113.96, 114.46, 118.43, 120.67, 121.12, 126.27, 127.07, 127.94, 128.11, 129.24, 130.15, 130.87, 136.26, 137.82, 145.25, 145.37, 151.43, 151.57, 155.23, 159.48, 159.97, 168.59, 169.75.

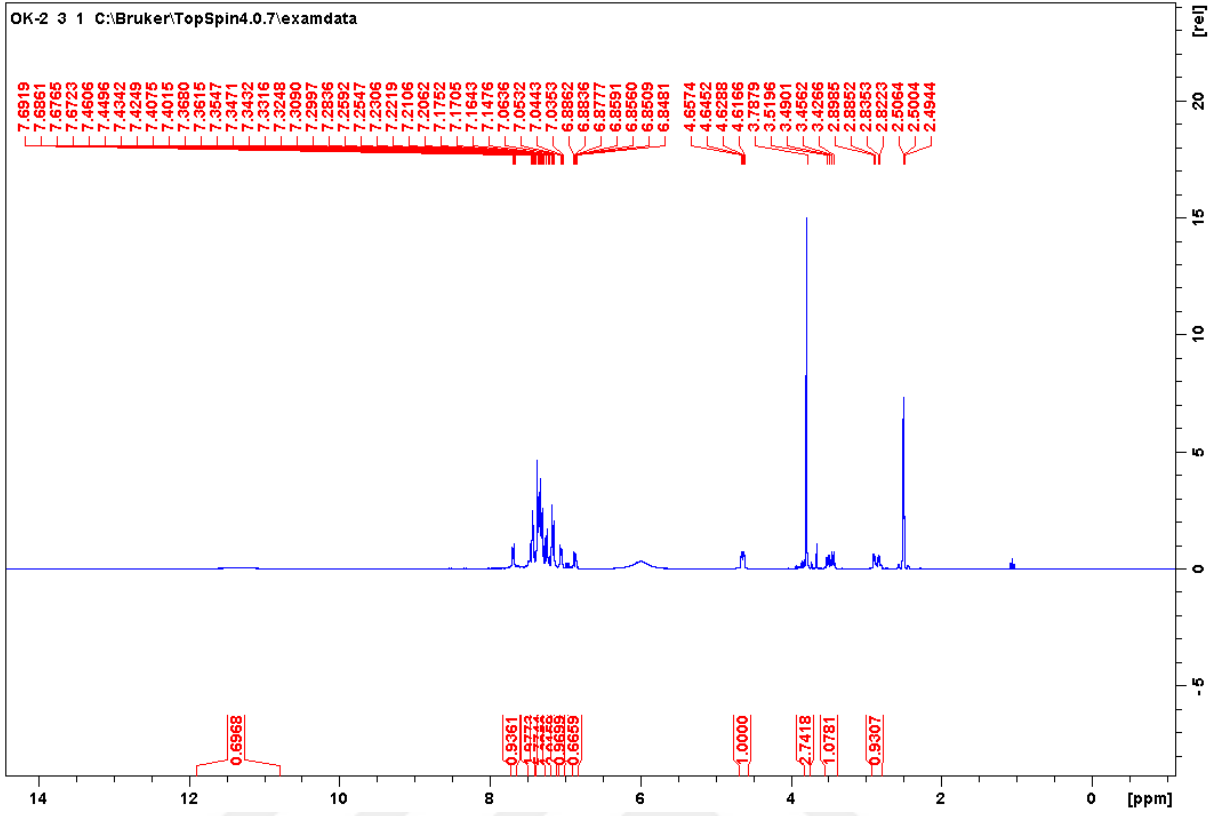
HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₅H₂₁N₃OS için hesaplanan: 412.1478, bulunan: 412.1496.



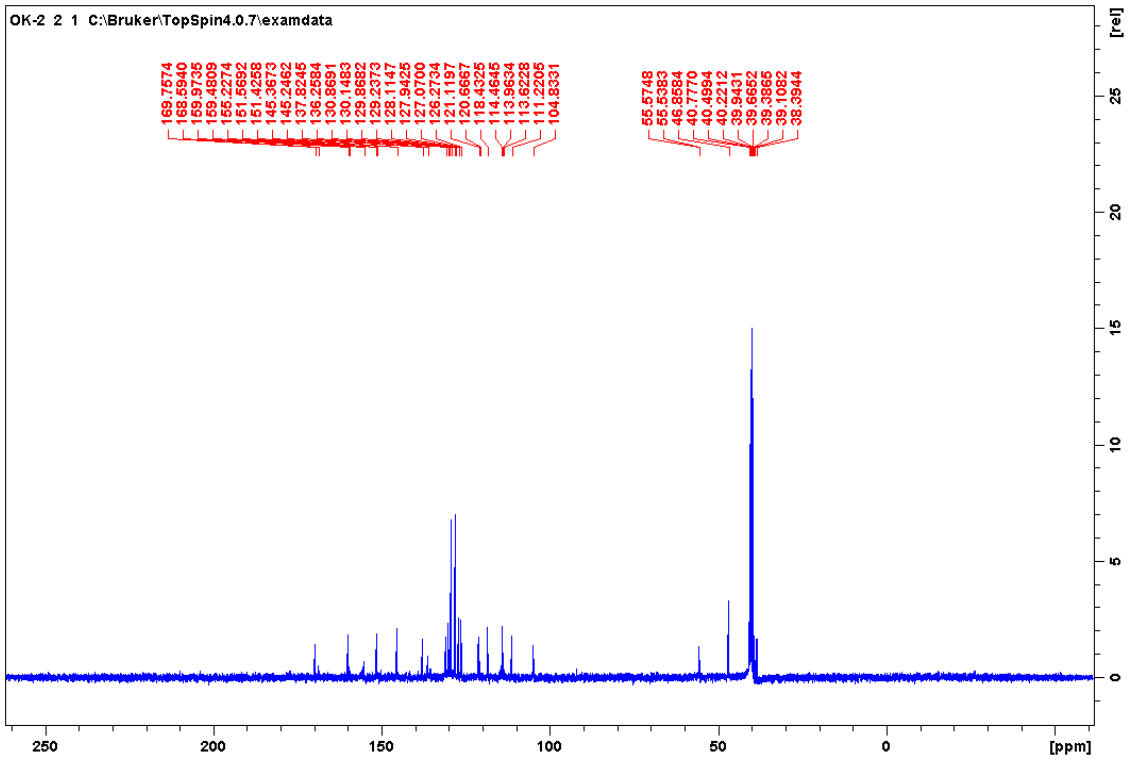
Şekil 5.13. Bileşik 3b'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.14. Bileşik 3b'ye ait kütle spektrumu

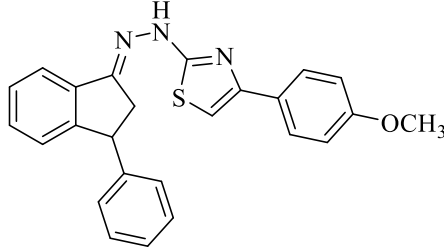


Şekil 5.15. Bileşik 3b'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.16. Bileşik 3b'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

5.1.3.3. 4-(4-Metoksifenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol (3c)



Şekil 5.17. 4-(4-Metoksifenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol (3c)

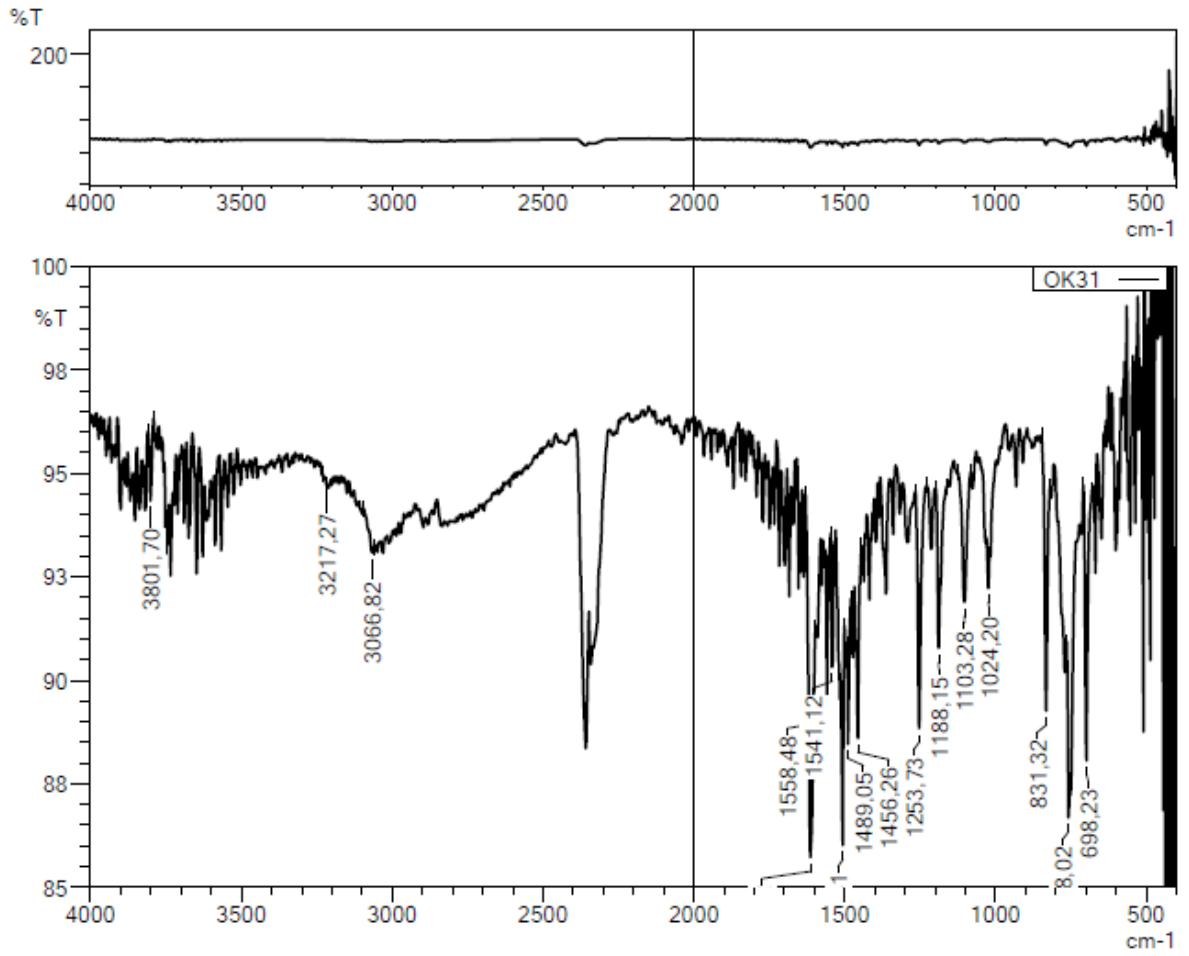
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %69. E.N. : 247-249 °C.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3217 (N-H gerilim bandı), 3067 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1610-1456 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1240-1024 (C-N ve C-O gerilim bandı), 831, 718 ve 698 (1,4-disüstitüe, 1,2-disüstitüe ve monosüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bantları).

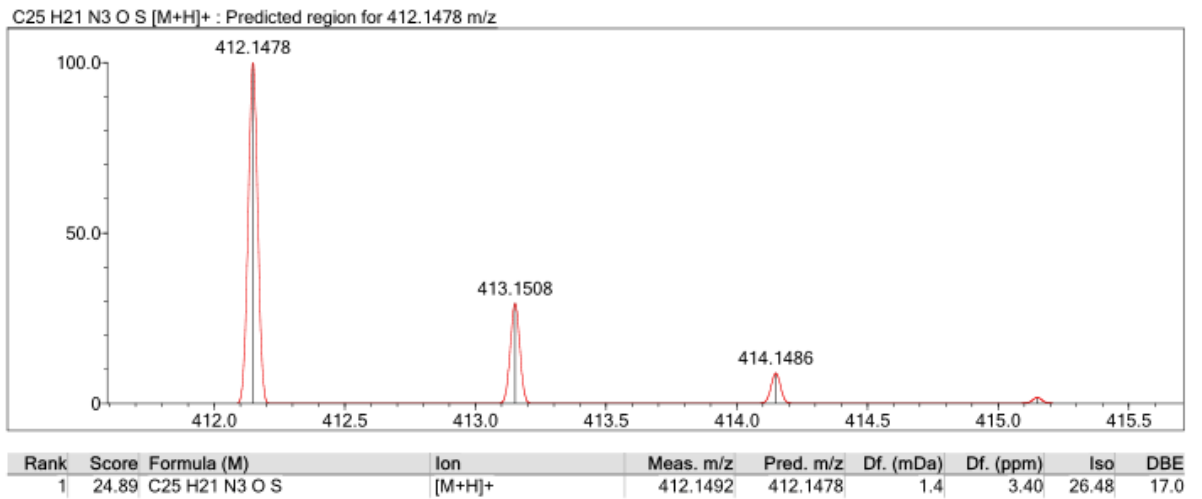
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2.86 (1H, dd, J: 3.85, 18.98 Hz, indan C₂-H), 3.48 (1H, dd, J: 8.75, 18.89 Hz, indan C₂-H), 3.72 ve 3.79 (3H, 2s, OCH₃), 4.64 (1H, dd, J: 3.43, 9.05 Hz, indan C₃-H), 6.92 (1H, d, J: 9.0 Hz, Ar-H), 6.97 (1H, d, J: 8.89 Hz, Ar-H), 7.02-7.06 (1H, m, Ar-H), 7.11-7.18 (3H, m, Ar-H), 7.23-7.25 (1H, m, Ar-H), 7.30-7.38 (4H, m, Ar-H), 7.62-7.66 (1H, m, Ar-H), 7.69-7.72 (1H, m, Ar-H), 7.78 (1H, d, J: 8.55 Hz, Ar-H), 11.29 (1H, yayvan, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6), δ : 38.45, 46.85, 55.60, 102.40, 114.27, 114.48, 121.23, 126.28, 127.08, 127.50, 127.94, 128.12, 128.31, 129.24, 129.37, 129.70, 130.98, 131.42, 137.67, 137.73, 145.32, 151.53, 155.79, 159.41, 168.50, 169.66.

HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₅H₂₁N₃OS için hesaplanan: 412.1478, bulunan: 412.1492.

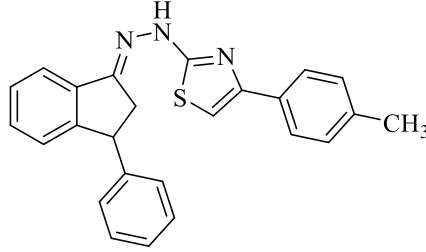


Şekil 5.18. Bileşik 3c'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.19. Bileşik 3c'ye ait kütle spektrumu

5.1.3.4. 4-(4-Metilfenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3d)



Şekil 5.22. 4-(4-Metilfenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol (3d)

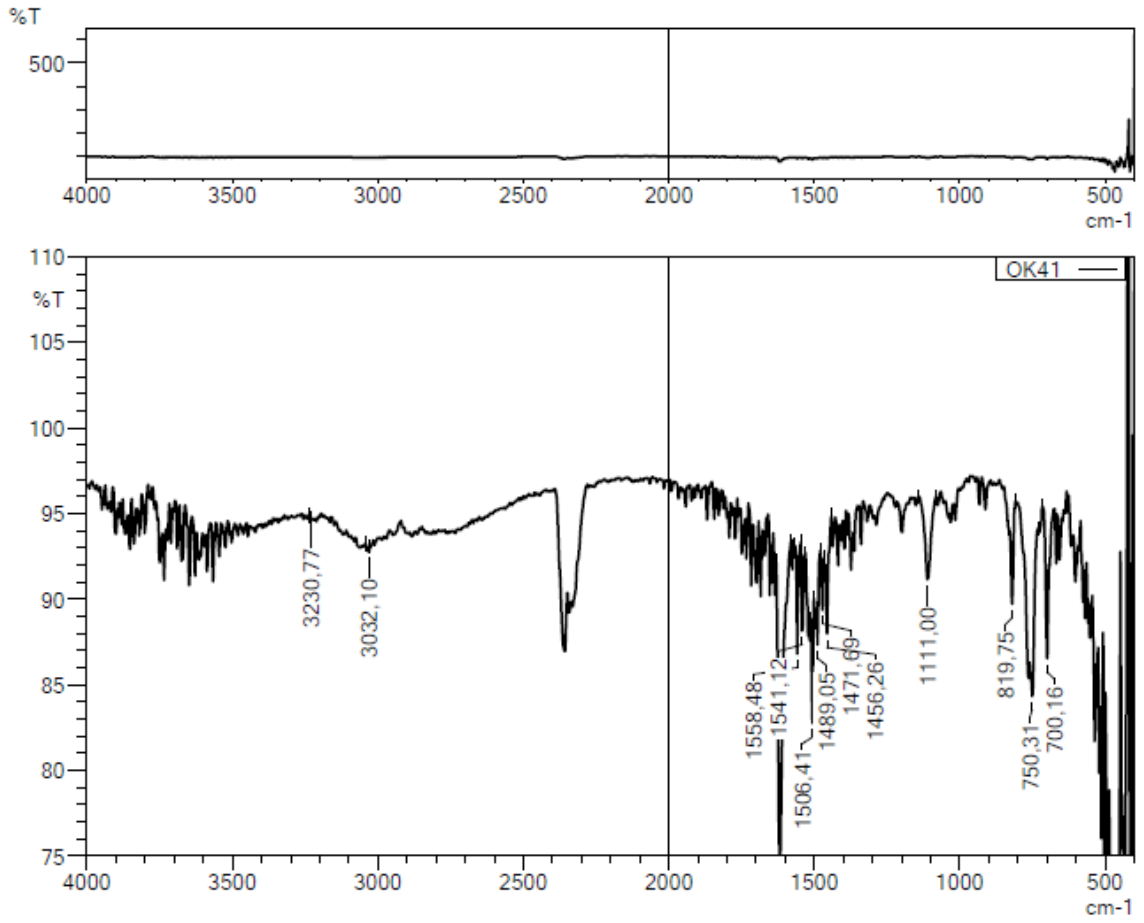
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %72. E.N.: 216-217 °C.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3230 (N-H gerilim bandı), 3032 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1558-1456 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1111 (C-N gerilim bandı), 819, 750 ve 700 (1,4-disüstitüe, 1,2-disüstitüe ve monosüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bantları).

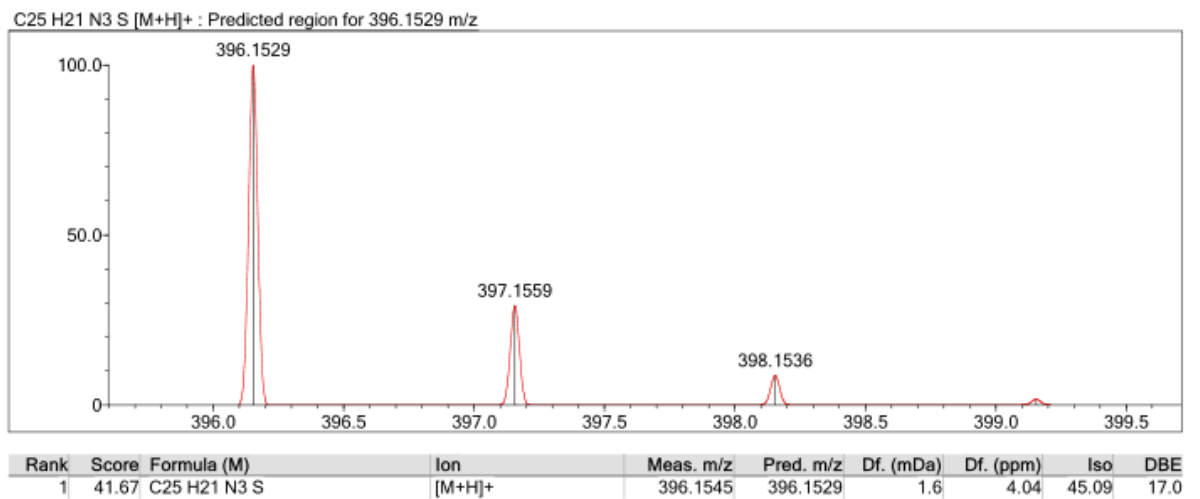
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2.31 (3H, s, CH₃), 2.86 (1H, dd, J: 3.98, 18.91 Hz, indan C₂-H), 3.47 (1H, dd, J: 8.80, 19.60 Hz, indan C₂-H), 4.64 (1H, dd, J: 3.58, 8.79 Hz, indan C₃-H), 7.03-7.06 (1H, m, Ar-H), 7.14-7.17 (2H, m, Ar-H), 7.20-7.26 (4H, m, Ar-H), 7.28-7.36 (4H, m, Ar-H), 7.67-7.70 (1H, m, Ar-H), 7.75 (2H, d, J: 8.05 Hz, Ar-H), 11.21 (1H, yayvan, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6), δ : 21.29, 38.37, 46.85, 103.46, 121.10, 126.0, 126.27, 127.07, 127.94, 128.11, 129.24, 129.66, 130.83, 132.28, 137.32, 137.85, 145.39, 151.39, 155.05, 169.75.

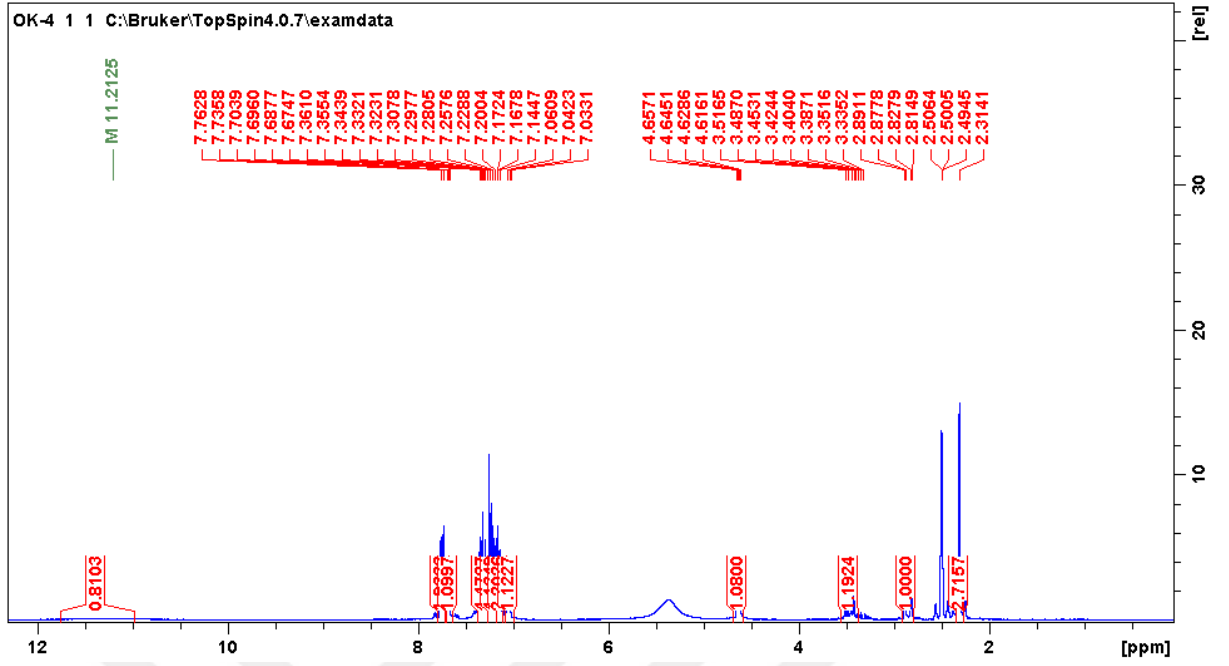
HRMS (m/z): [M+H]⁺: C₂₅H₂₁N₃S için hesaplanan: 396.1529, bulunan: 396.1545.



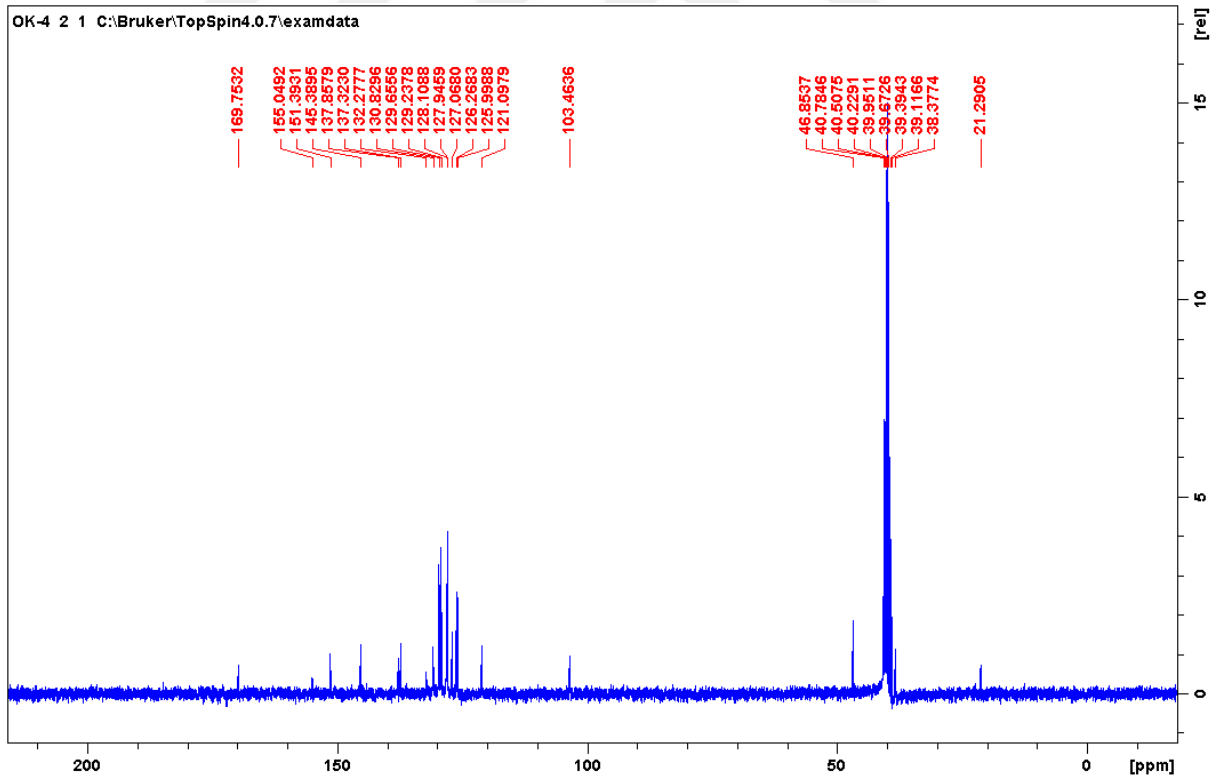
Şekil 5.23. Bileşik 3d'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.24. Bileşik 3d'ye ait kütle spektrumu

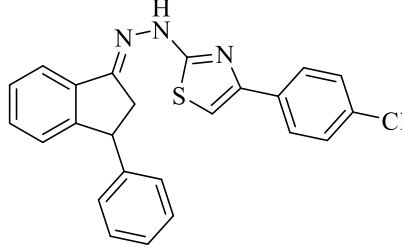


Şekil 5.25. Bileşik 3d'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.26. Bileşik 3d'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

5.1.3.5. 4-(4-Klorofenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3e)



Şekil 5.27. 4-(4-Klorofenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol (3e)

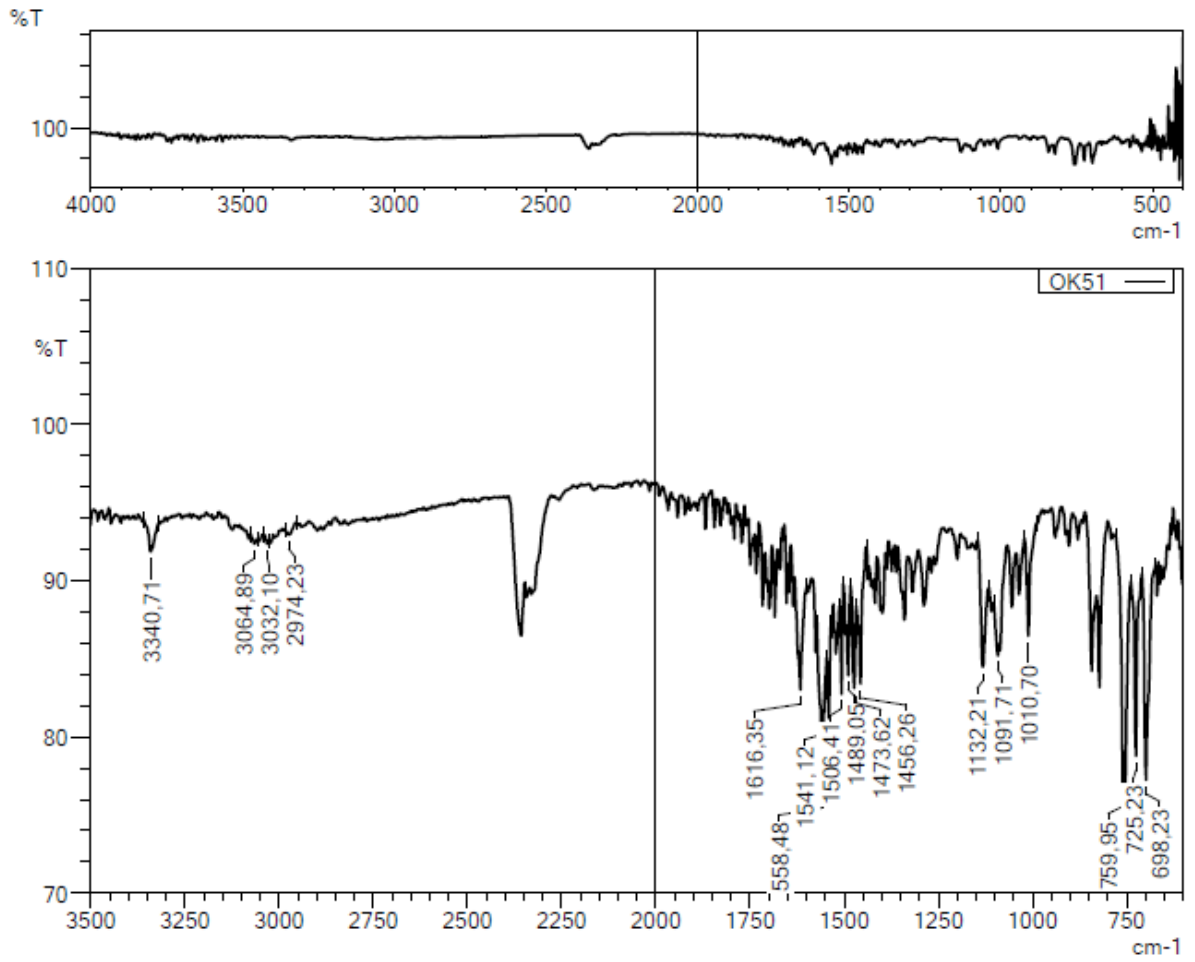
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %75. E.N.: 155-157 °C.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3341 (N-H gerilim bandı), 3064 ve 3032 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2974 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1516-1456 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1132-1010 (C-N gerilim bandı), 759, 725 ve 698 (1,4-disüstitüe, 1,2-disüstitüe ve monosüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bantları).

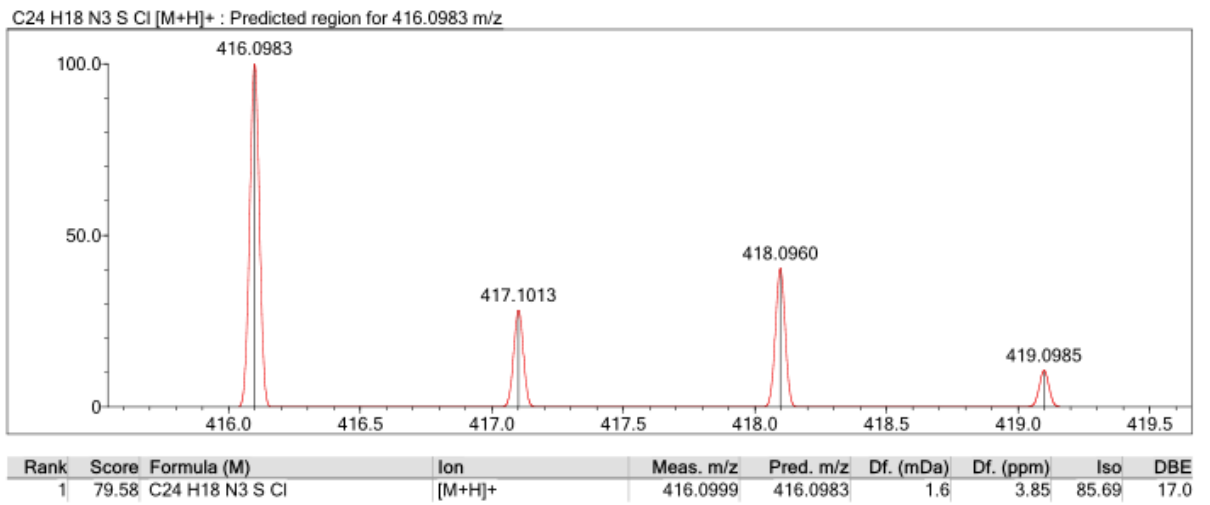
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2.85 (1H, dd, J: 4.03, 18.78 Hz, indan C₂-H), 3.47 (1H, dd, J: 9.06, 18.01 Hz, indan C₂-H), 4.64 (1H, dd, J: 3.80, 8.62 Hz, indan C₃-H), 7.03-7.06 (1H, m, Ar-H), 7.15-7.17 (2H, m, Ar-H), 7.23-7.26 (1H, m, Ar-H), 7.30-7.36 (4H, m, Ar-H), 7.40 (1H, s, Ar-H), 7.46 (2H, d, J: 8.64 Hz, Ar-H), 7.66-7.70 (1H, m, Ar-H), 7.88 (2H, d, J:8.64 Hz, Ar-H), 11.25 (1H, yayvan, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6), δ : 38.36, 46.87, 105.13, 121.05, 126.26, 127.06, 127.70, 128.11, 129.09, 129.23, 130.80, 132.30, 134.14, 137.88, 145.39, 151.35, 154.83, 170.02.

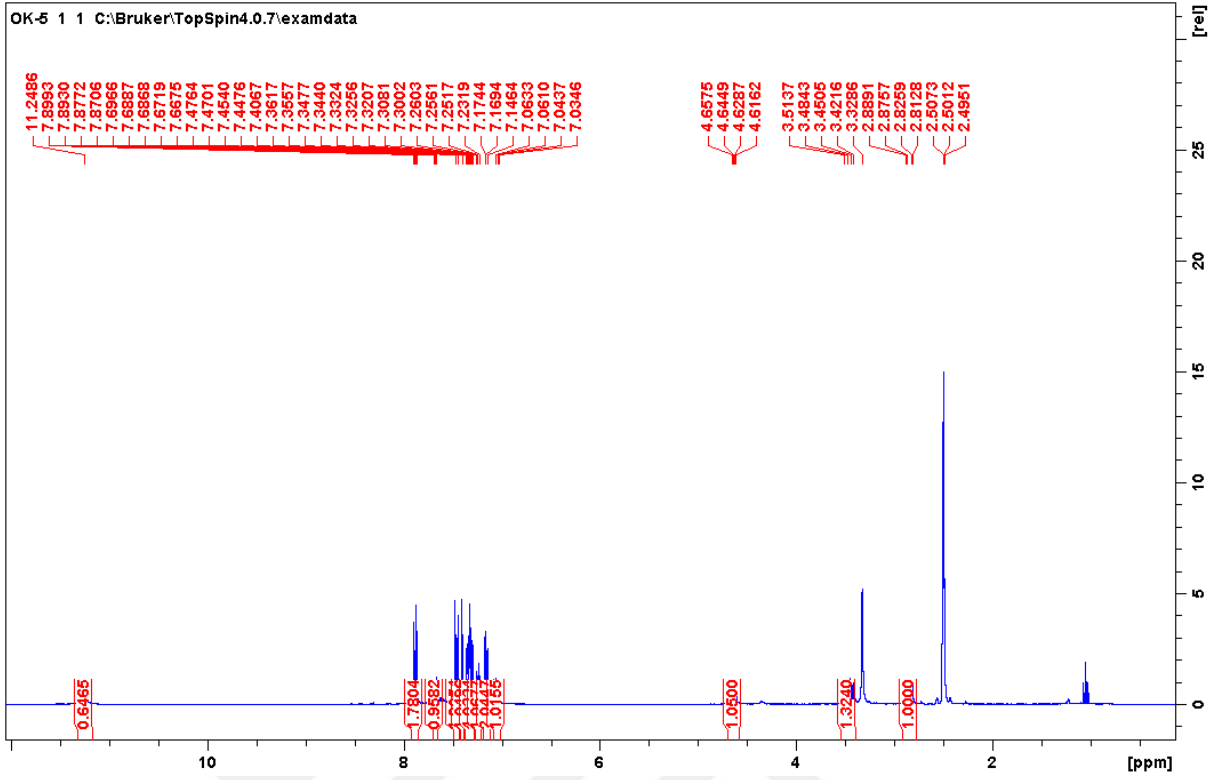
HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₄H₁₈ClN₃S için hesaplanan: 416.0983, bulunan: 416.0999.



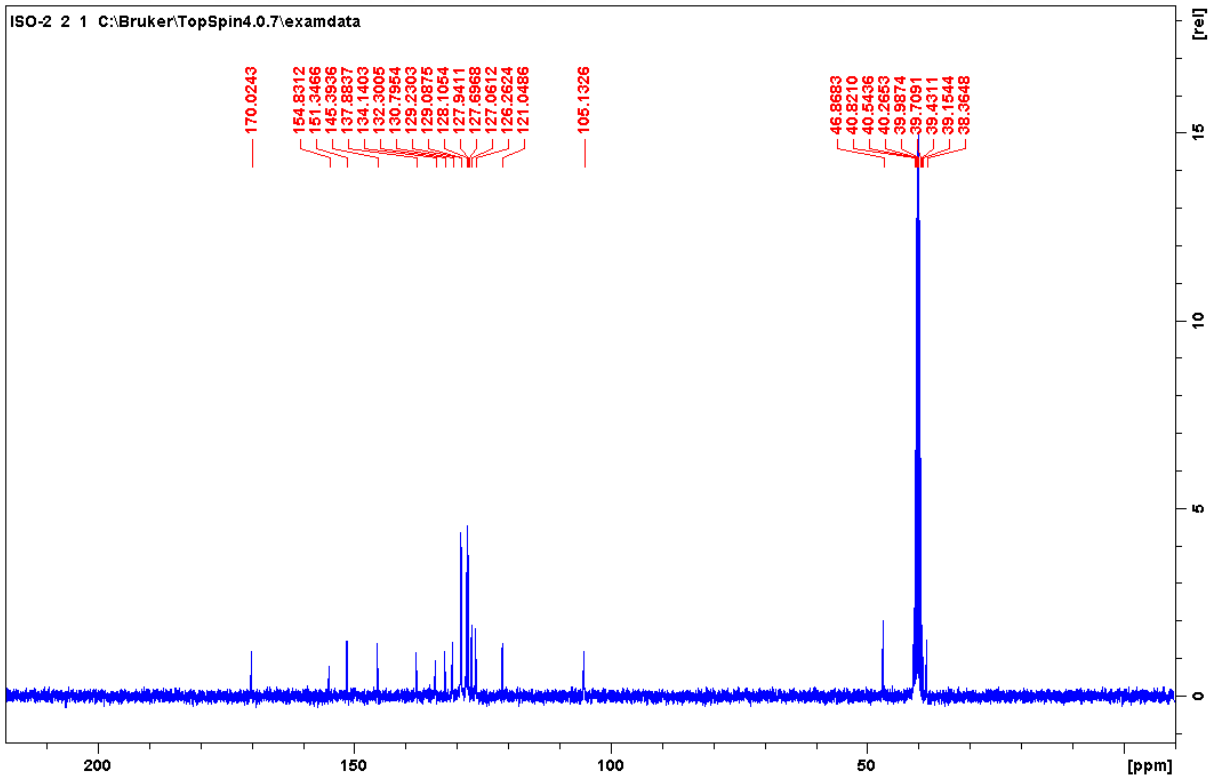
Şekil 5.28. Bileşik 3e'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.29. Bileşik 3e'ye ait kütle spektrumu

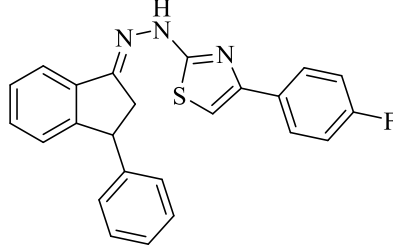


Şekil 5.30. Bileşik 3e 'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.31. Bileşik 3e 'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

5.1.3.6. 4-(4-Florofenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3f)



Şekil 5.32. 4-(4-Florofenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol (3f)

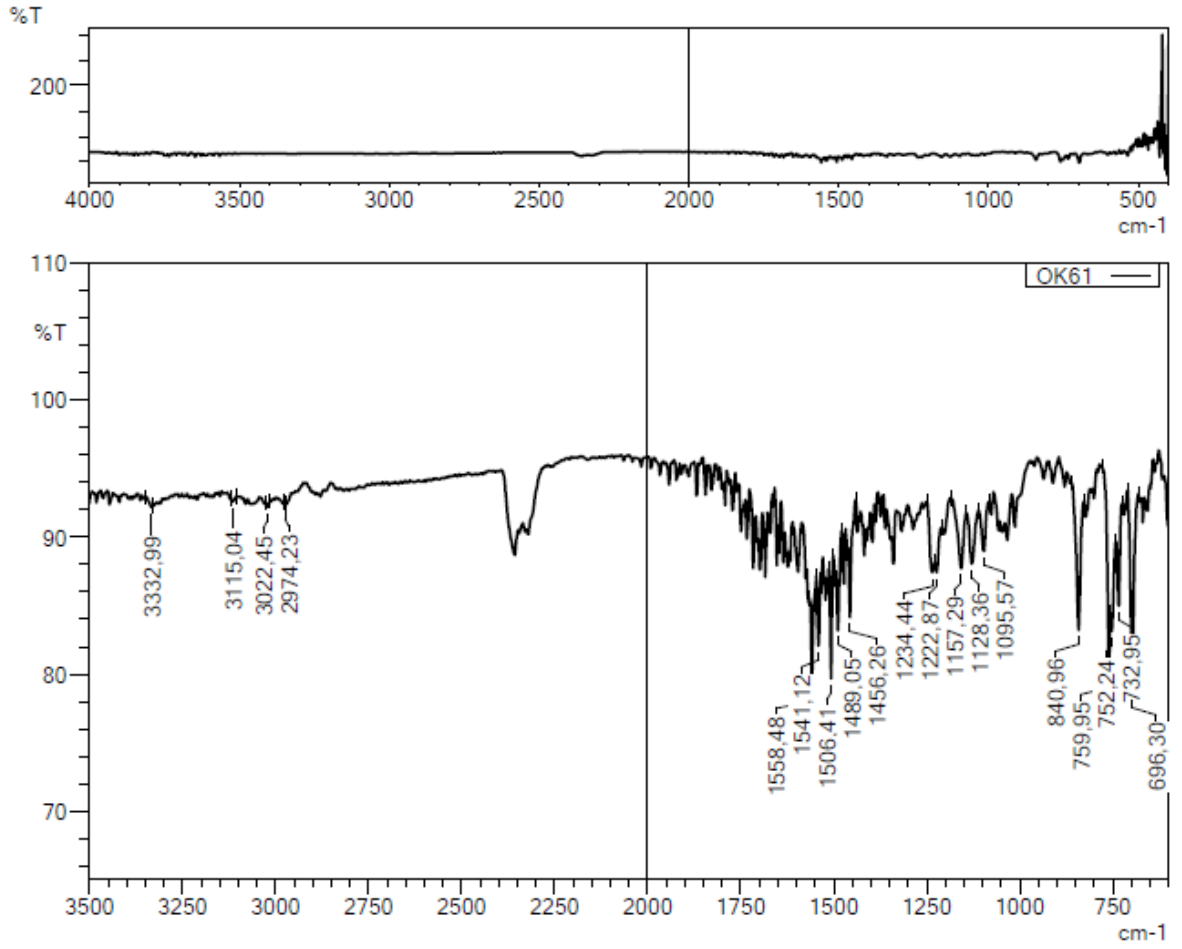
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %65. E.N.: 117-120 °C.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3332 (N-H gerilim bandı), 3022 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2974 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1558-1456 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1234-1095 (C-N gerilim bandı), 840, 759, 752, 732 ve 696 (1,4-disüstitüe, 1,2-disüstitüe ve monosüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bantları).

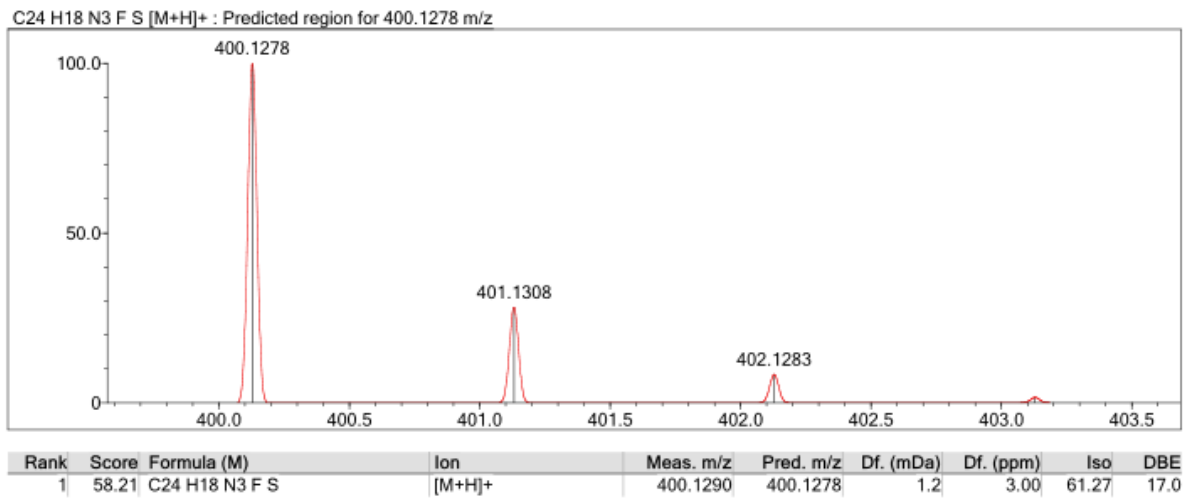
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2.85 (1H, dd, J: 4.09, 18.58 Hz, indan C₂-H), 3.44 (1H, d, J: 9.06 Hz, indan C₂-H), 4.64 (1H, dd, J: 3.74, 9.09 Hz, indan C₃-H), 7.03-7.06 (1H, m, Ar-H), 7.15-7.38 (10H, m, Ar-H), 7.67-7.69 (1H, m, Ar-H), 7.88-7.92 (2H, m, Ar-H), 11.15 (1H, yayvan, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6), δ : 38.36, 46.87, 104.05, 115.75, 116.03, 121.04, 126.26, 127.06, 127.94, 128.10, 129.22, 130.77, 137.91, 145.41, 151.32, 154.72, 163.63, 169.99.

HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₄H₁₈FN₃S için hesaplanan: 400.1290, bulunan: 400.1278.

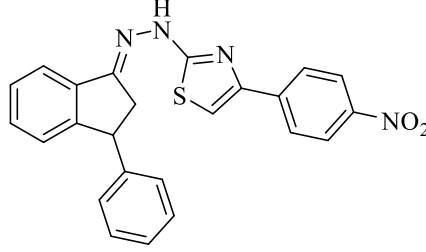


Şekil 5.33. Bileşik 3f'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.34. Bileşik 3f'ye ait kütle spektrumu

5.1.3.7. 4-(4-Nitrofenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (3g)



Şekil 5.37. 4-(4-Nitrofenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol (3g)

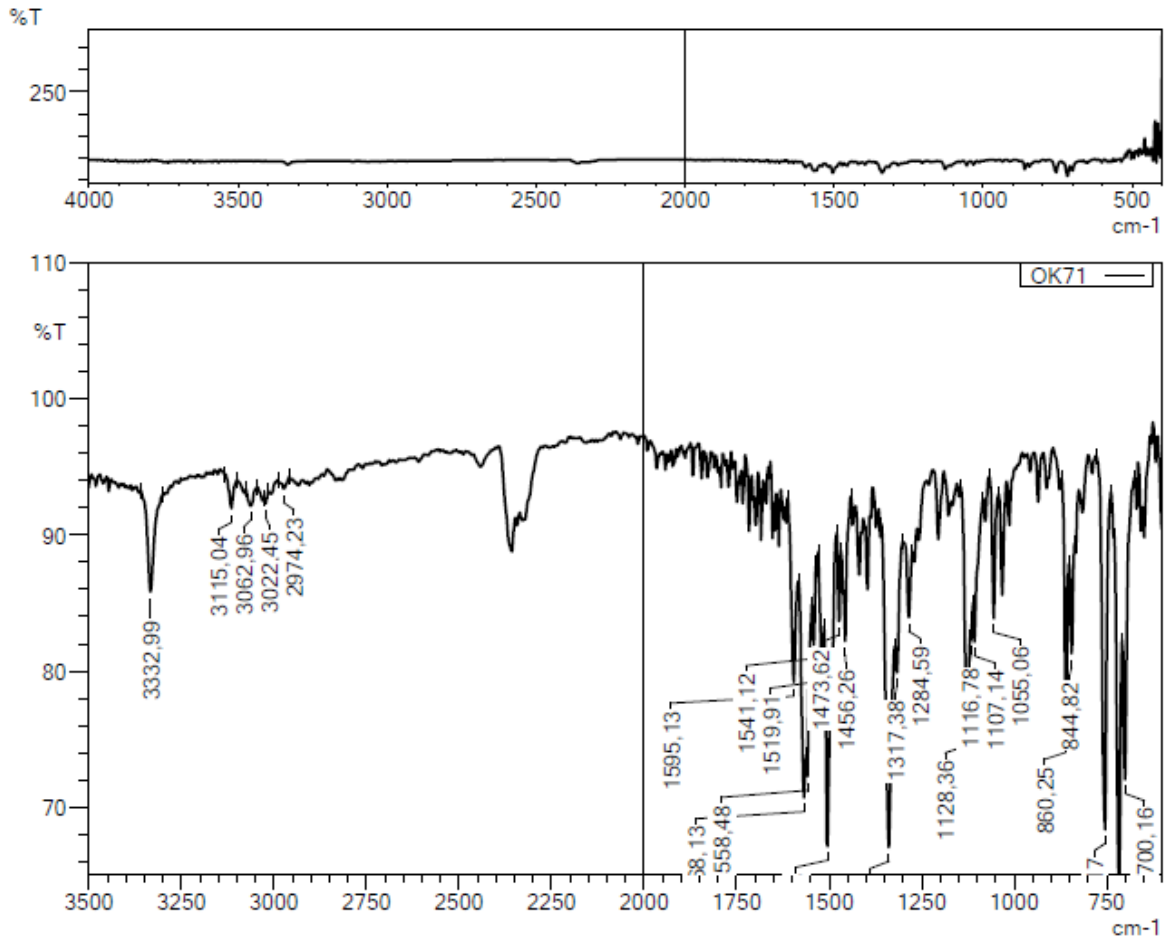
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %64. E.N.: 243-248 °C.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3332 (N-H gerilim bandı), 3062, 3022 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2974 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1595-1338 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1504 ve 1338 (NO_2 gerilim bandı), 1284-1055 (C-N gerilim bandı), 860, 754 ve 700 (1,4-disüstitüe, 1,2-disüstitüe ve monosüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bantları).

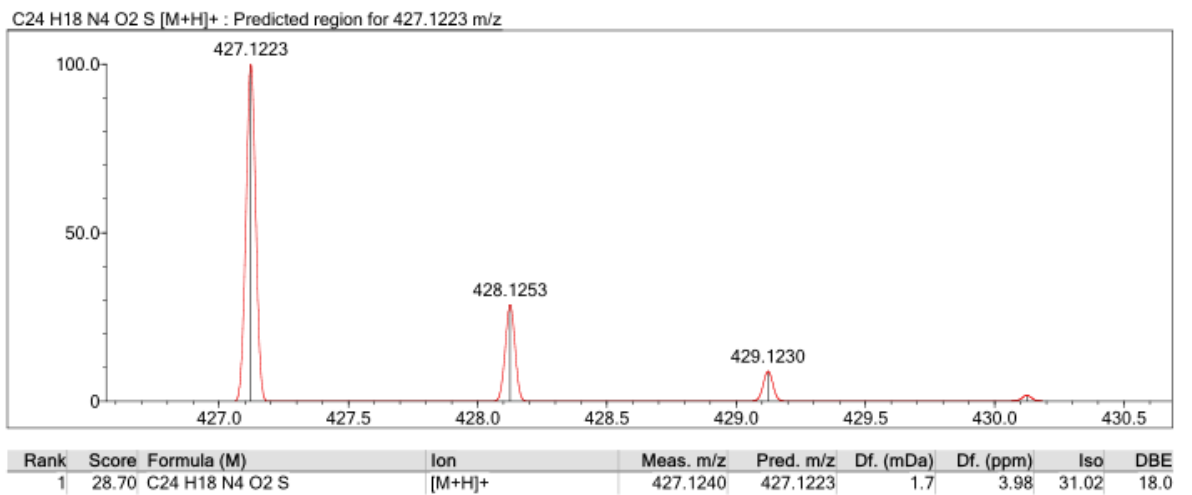
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 2.85 (1H, dd, J: 3.98, 19.01 Hz, indan $\text{C}_2\text{-H}$), 3.48 (1H, dd, J: 8.84, 19.01 Hz, indan $\text{C}_2\text{-H}$), 4.64 (1H, dd, J: 3.69, 8.64 Hz, indan $\text{C}_3\text{-H}$), 7.04-7.07 (1H, m, Ar-H), 7.15-7.18 (2H, m, Ar-H), 7.24-7.26 (1H, m, Ar-H), 7.30 (1H, s, Ar-H), 7.32-7.37 (3H, m, Ar-H), 7.68-7.71 (1H, m, Ar-H), 7.74 (1H, s, Ar-H), 8.13 (2H, d, J: 9.07 Hz, Ar-H), 8.29 (2H, d, J: 9.07 Hz, Ar-H), 11.38 (1H, yayvan, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ : 38.42, 46.87, 109.25, 121.09, 124.62, 126.78, 127.96, 128.13, 129.24, 130.90, 137.78, 141.29, 145.35, 146.59, 149.08, 151.44, 155.16, 170.30.

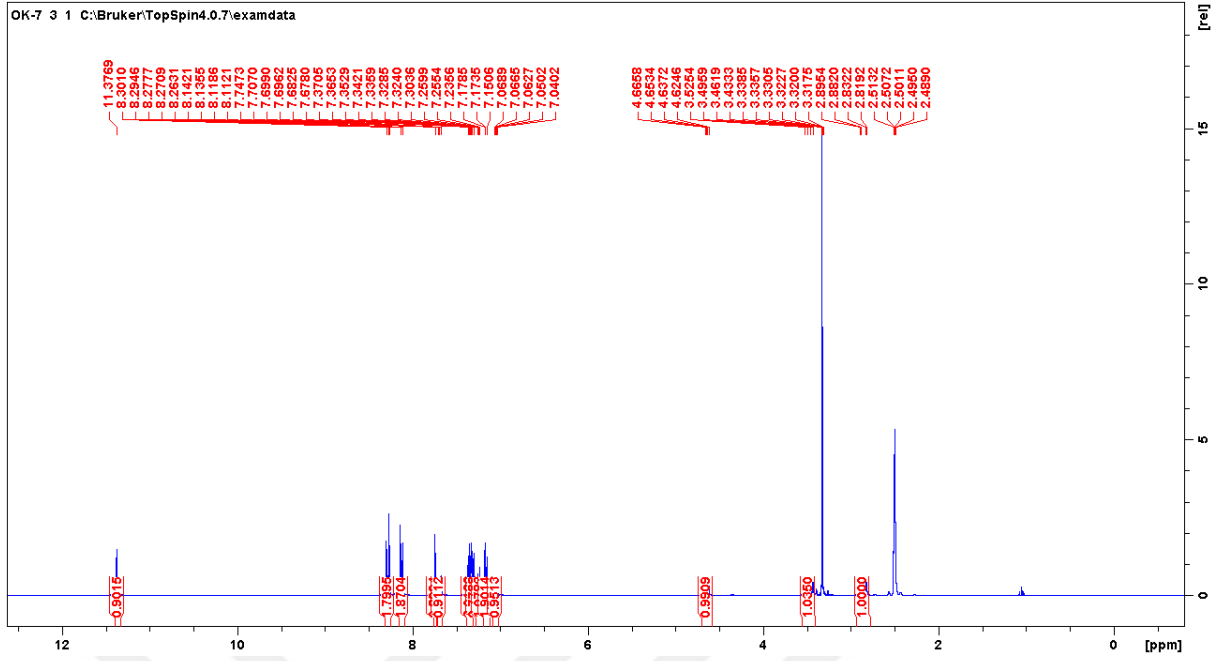
HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ için hesaplanan: 427.1223, bulunan: 427.1240.



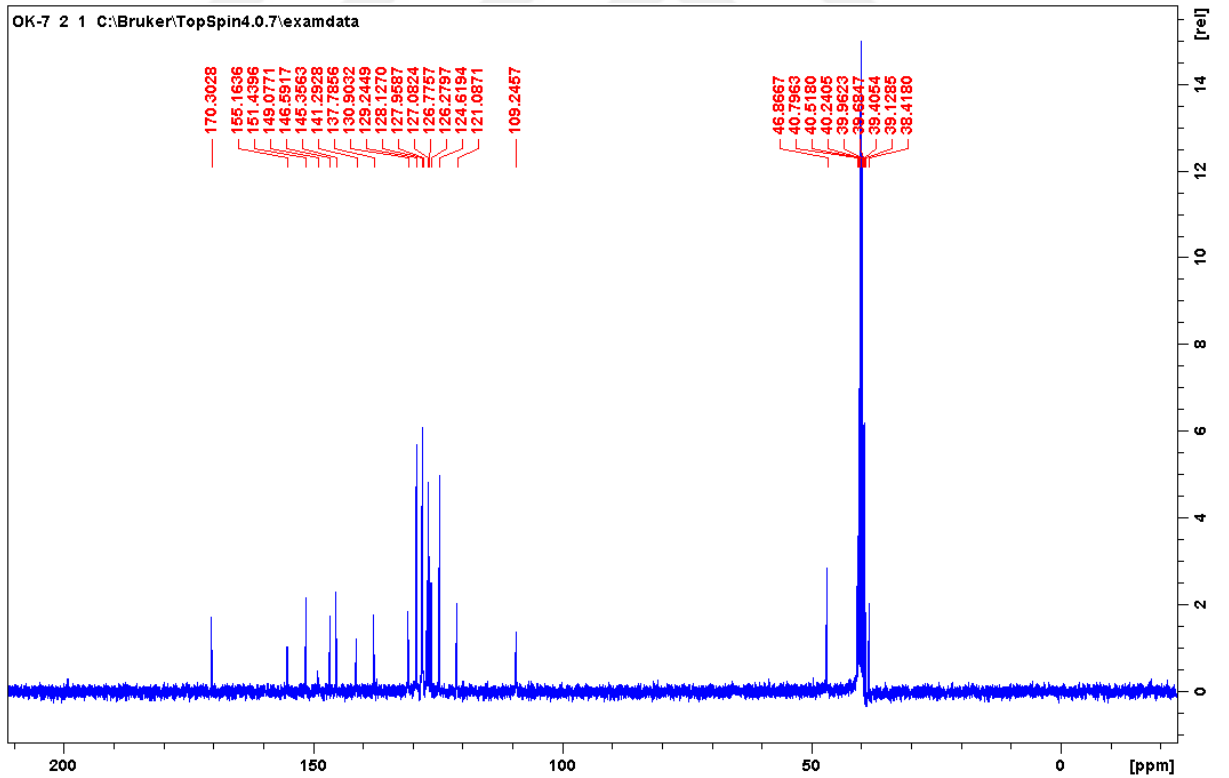
Şekil 5.38. Bileşik 3g'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.39. Bileşik 3g'ye ait kütle spektrumu

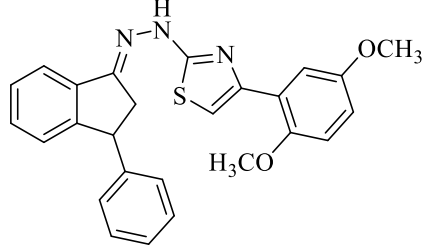


Şekil 5.40. Bileşik 3g'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.41. Bileşik 3g'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

5.1.3.8. 4-(2,5-Dimetoksifenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol (3h)



Şekil 5.42. 4-(2,5-Dimetoksifenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol (3h)

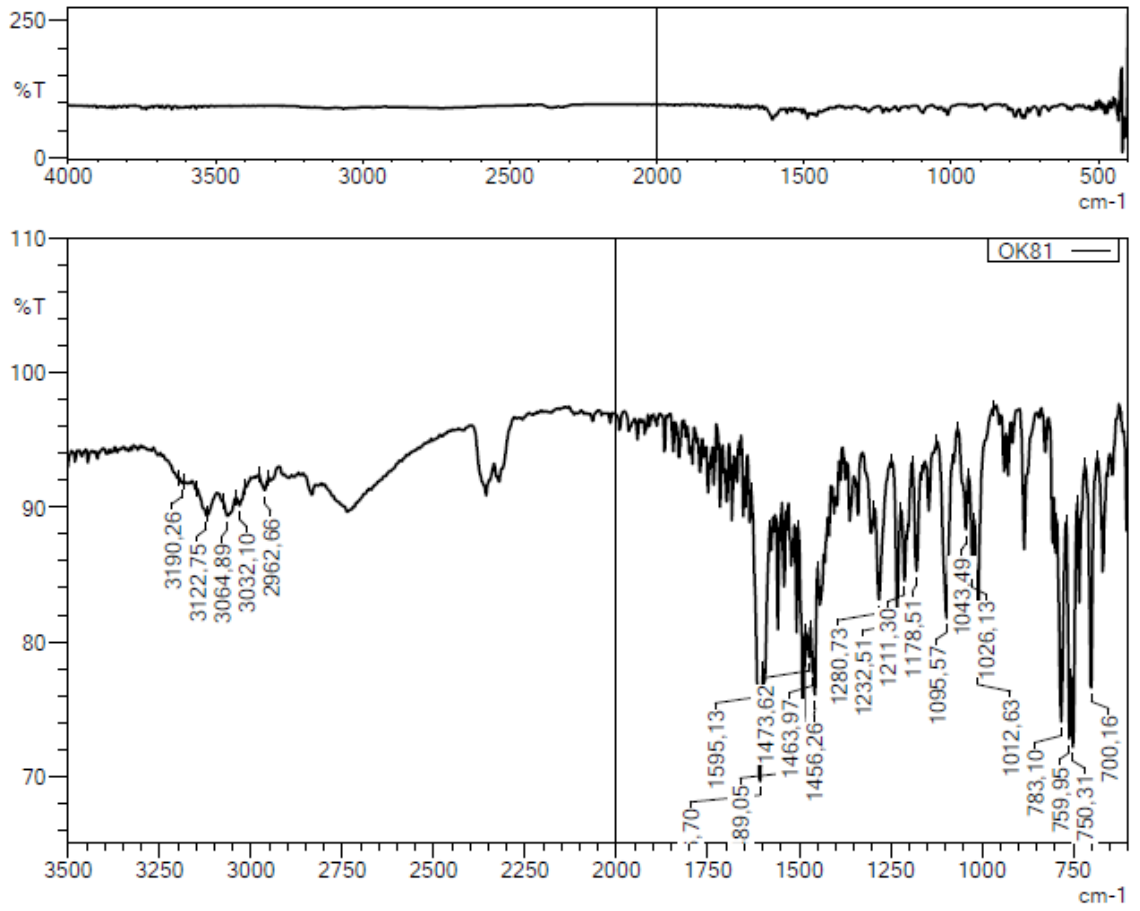
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %67. E.N.: 227-229 °C.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3190 (N-H gerilim bandı), 3064, 3032 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1606-1456 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1280-1012 (C-N gerilim bandı), 783, 759, 750 ve 700 (1,2,4-trisüstitüe, 1,2-disüstitüe ve monosüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bantları).

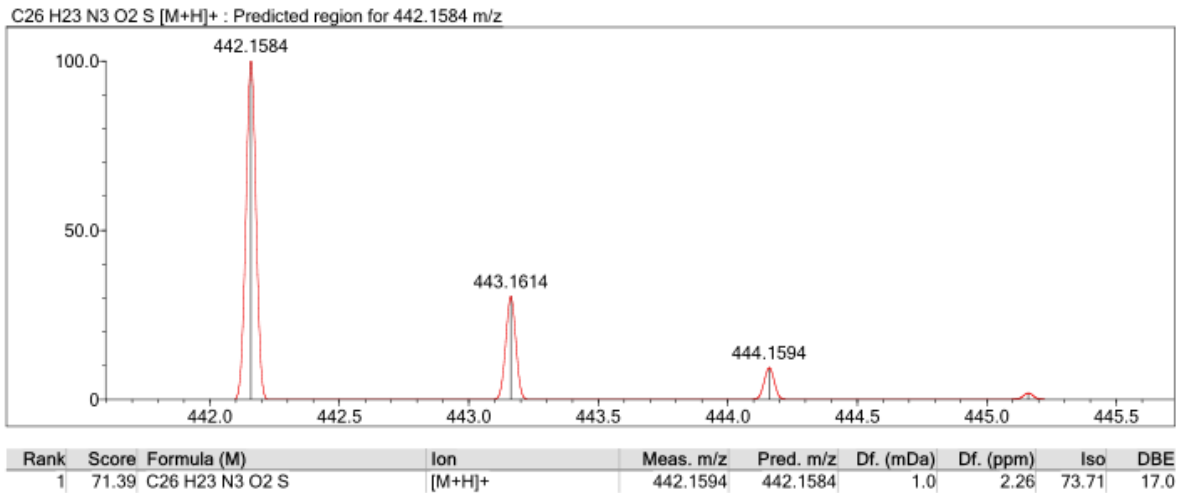
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2.88 (1H, dd, J: 3.93, 19.03 Hz, indan C₂-H), 3.50 (1H, dd, J: 8.08, 18.58 Hz, indan C₂-H), 3.73 (3H, s, OCH₃), 3.86 (3H, s, OCH₃), 4.65 (1H, dd, J: 3.57, 8.56 Hz, indan C₃-H), 6.86-6.91 (1H, m, Ar-H), 7.02-7.07 (2H, m, Ar-H), 7.13-7.18 (2H, m, Ar-H), 7.22-7.26 (1H, m, Ar-H), 7.30-7.37 (4H, m, Ar-H), 7.44 (1H, s, Ar-H), 7.58-7.59 (1H, m, Ar-H), 7.70-7.73 (1H, m, Ar-H), 11.32 (1H, yayvan, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6), δ : 38.49, 46.85, 55.91, 55.95, 56.37, 56.41, 108.65, 113.29, 114.53, 116.70, 121.27, 126.31, 127.09, 127.93, 128.14, 129.23, 131.08, 137.65, 145.27, 151.27, 151.60, 153.46, 168.18, 168.29.

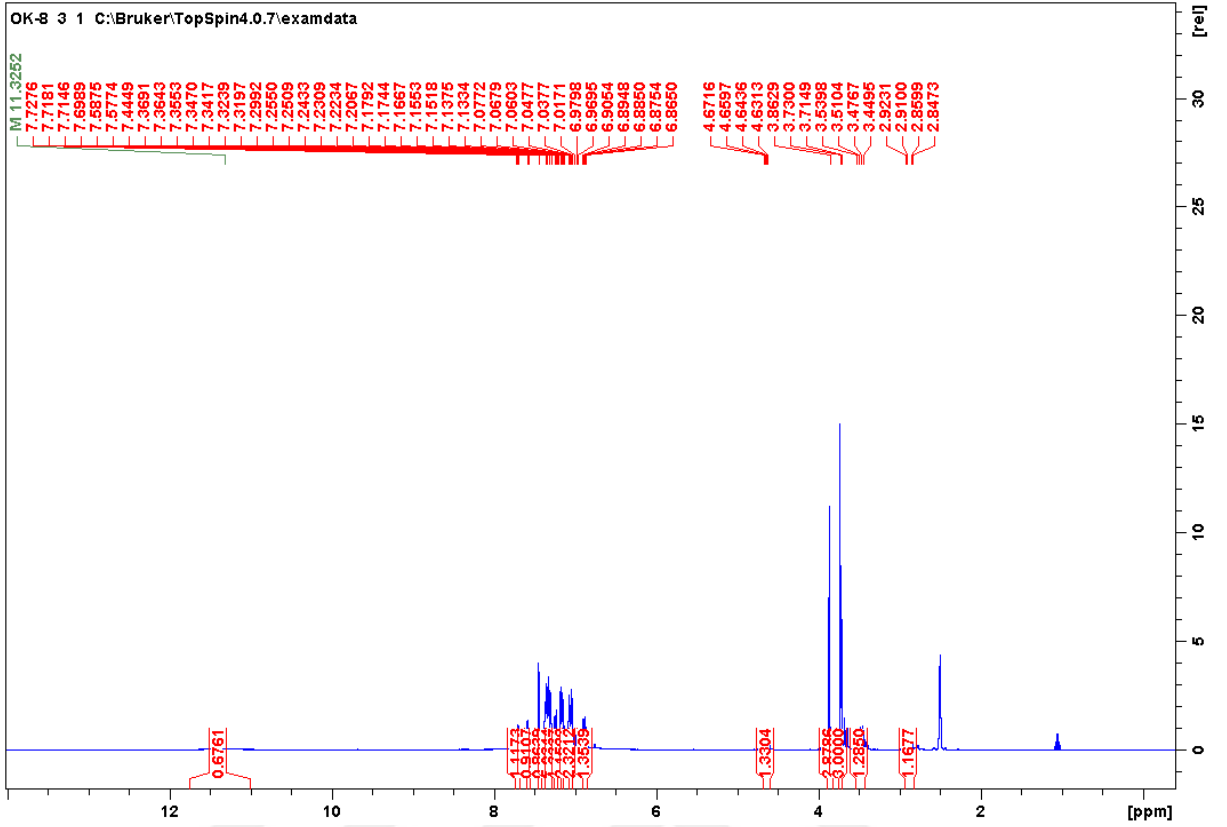
HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₆H₂₃N₃O₂S için hesaplanan: 442.1594, bulunan: 442.1584.



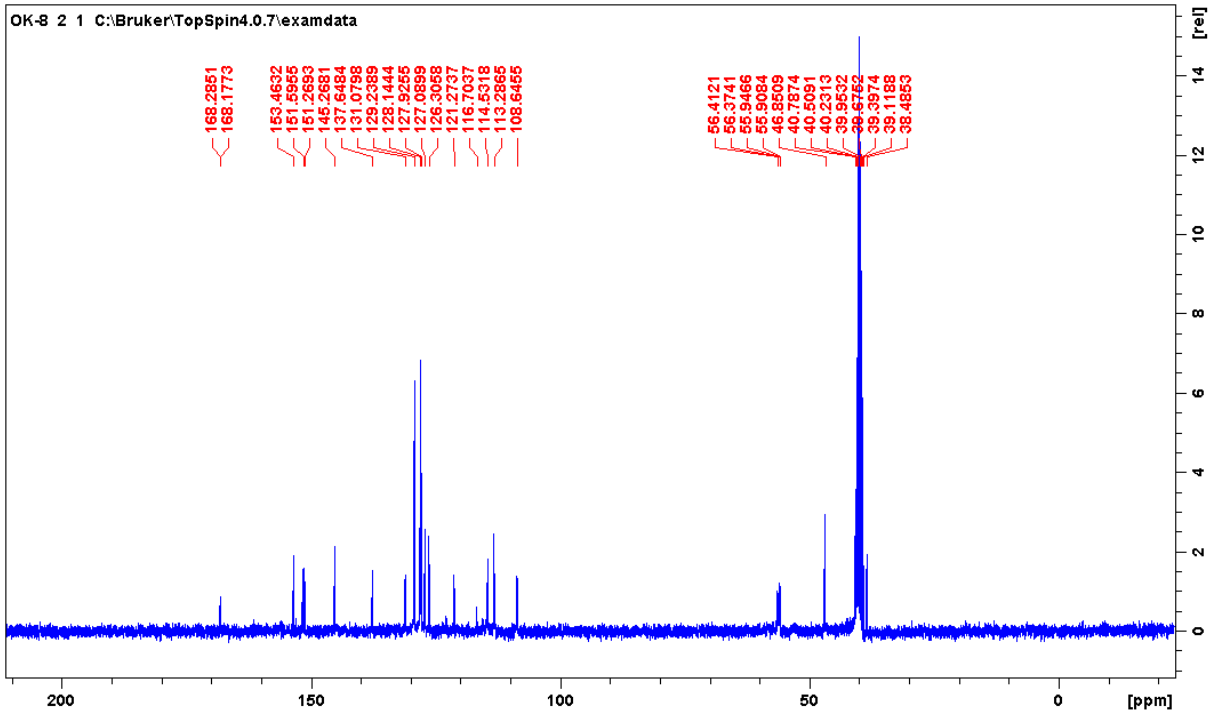
Şekil 5.43. Bileşik 3h'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.44. Bileşik 3h'ye ait kütle spektrumu

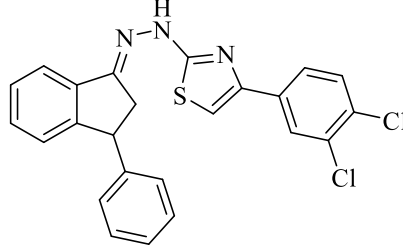


Şekil 5.45. Bileşik 3h'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.46. Bileşik 3h'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

5.1.3.9. 4-(3,4-Diklorofenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol (3i)



Şekil 5.47. 4-(3,4-Diklorofenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol (3i)

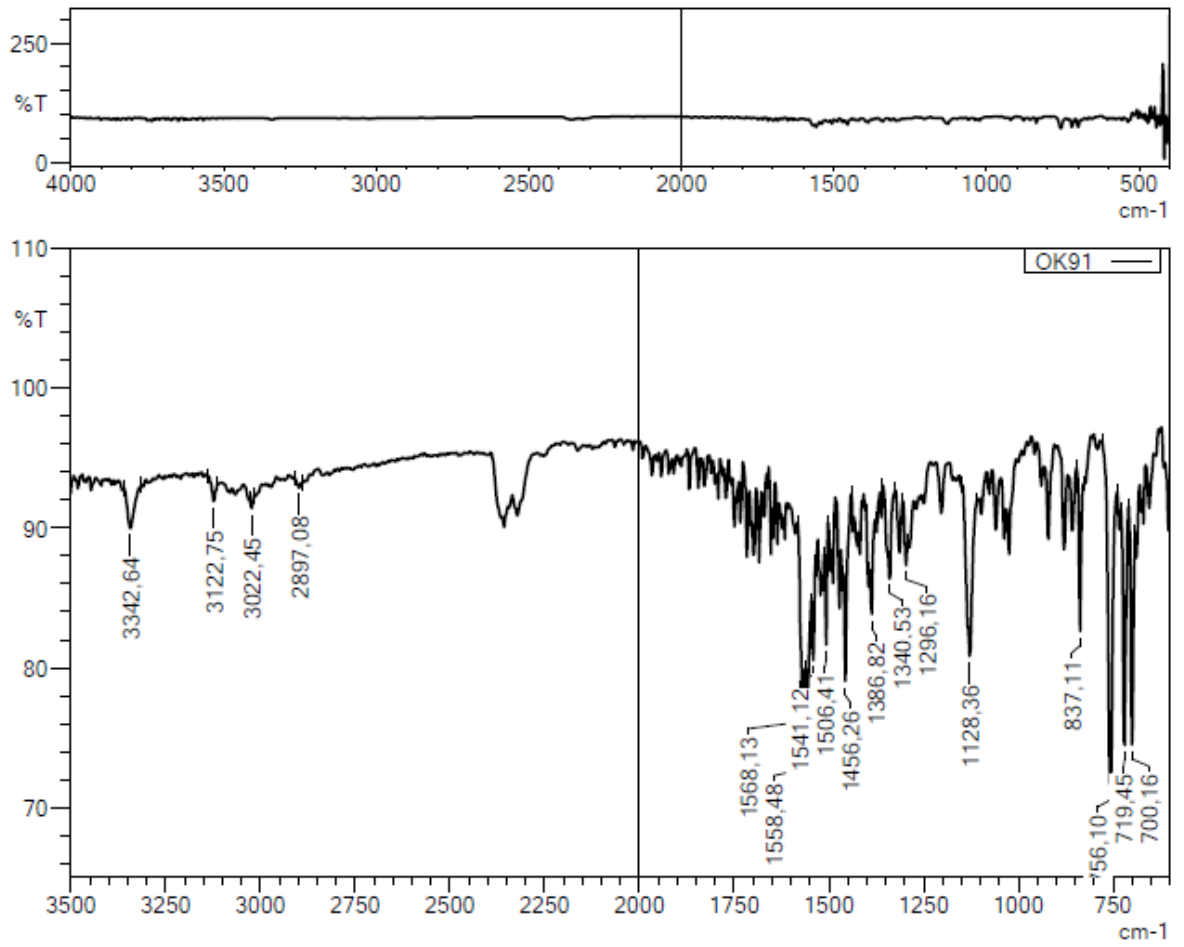
Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %67. E.N.: 185-188 °C.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3344 (N-H gerilim bandı), 3024 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1568-1340 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1296-1128 (C-N gerilim bandı), 837, 756, 719 ve 700 (1,2,4-trisüstitüe, 1,2-disüstitüe ve monosüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bantları).

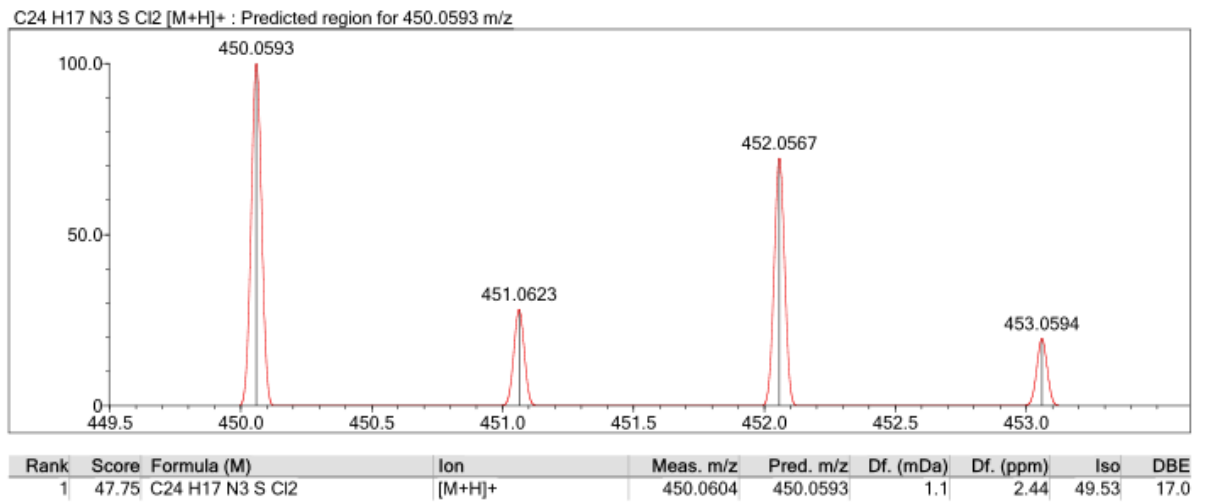
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6), δ : 2.85 (1H, dd, J: 3.86, 19.12 Hz, indan C₂-H), 3.46 (1H, dd, J: 9.04, 17.72 Hz, indan C₂-H), 4.64 (1H, dd, J: 3.76, 9.04 Hz, indan C₃-H), 7.03-7.06 (1H, m, Ar-H), 7.14-7.17 (2H, m, Ar-H), 7.20-7.25 (1H, m, Ar-H), 7.30-7.36 (4H, m, Ar-H), 7.56 (1H, s, Ar-H), 7.65-7.70 (1H, m, Ar-H), 7.85 (2H, dd, J: 2.12, 8.20 Hz, Ar-H), 8.10 (1H, s, Ar-H), 11.27 (1H, yayvan, N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6), δ : 38.36, 46.86, 106.57, 121.07, 126.0, 126.27, 127.07, 127.65, 127.93, 128.11, 129.23, 130.05, 131.33, 131.88, 135.83, 137.82, 145.36, 138.44, 151.38, 155.02, 170.10.

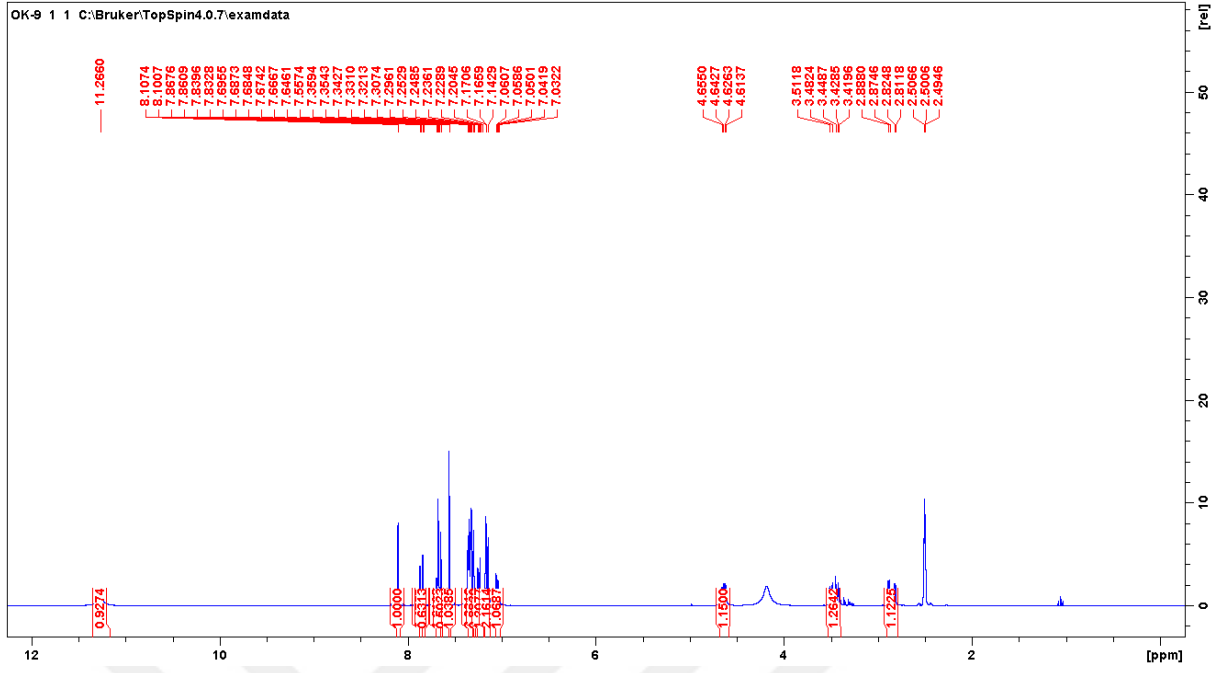
HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₄H₁₇Cl₂N₃S için hesaplanan: 450.0593, bulunan: 450.0604.



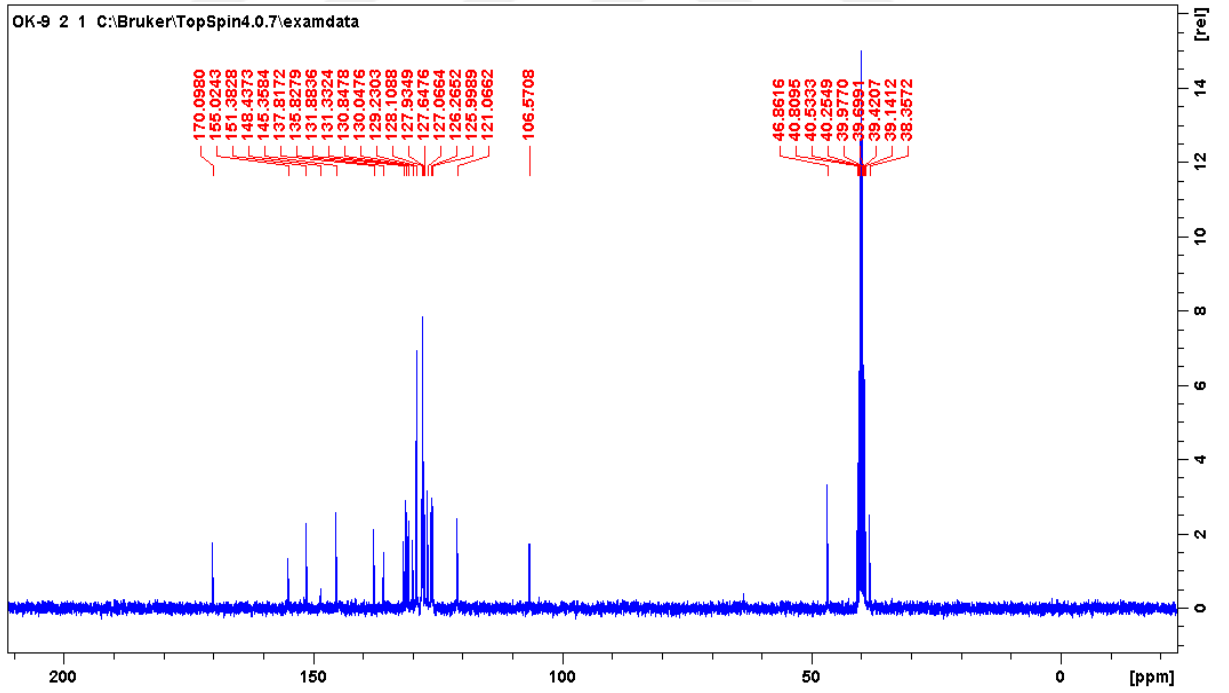
Şekil 5.48. Bileşik 3i'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.49. Bileşik 3i'ye ait kütle spektrumu



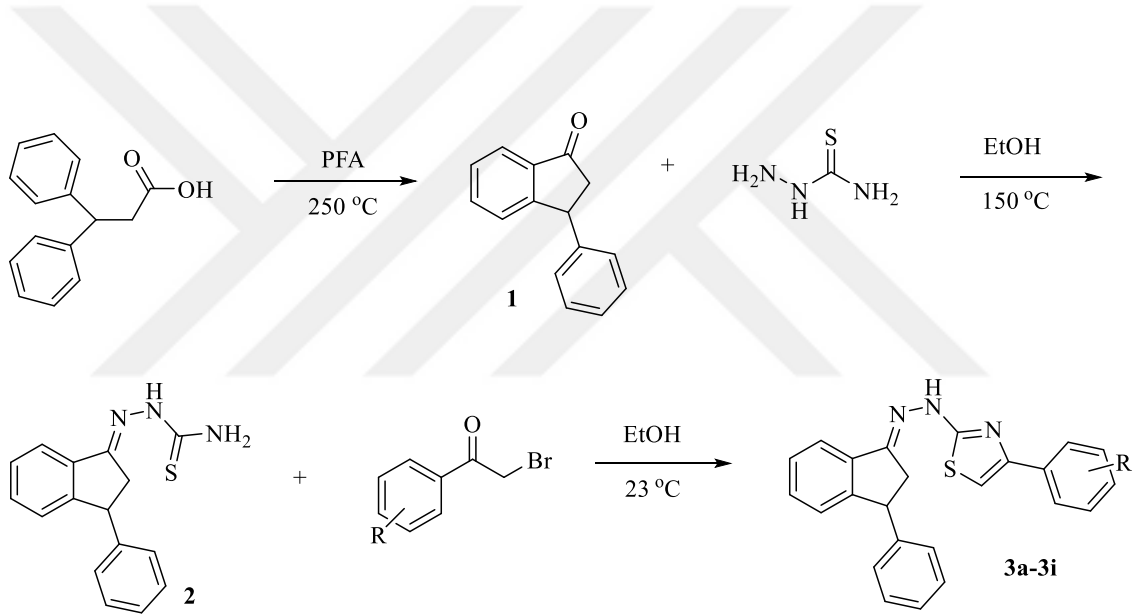
Şekil 5.50. Bileşik 3i'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.51. Bileşik 3i'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

5.2. Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmada yer alan bileşikler üç basamaklı sentez prosedürü ile elde edilmiştir. Birinci basamakta 3,3-difenilpropiyonik asit polifosforik asit ile ısıtılarak intramoleküler Friedel-Crafts reaksiyonuna tabi tutulmuş ve siklizasyon sağlanmıştır. Elde edilen 3-fenil-1-indanon (**1**) bileşiğinden tiyosemikarbazit ile Schiff bazı oluşturulmuş, son basamakta elde edilen tiyoamit kalıntısı içeren ara ürün (**2**) ve α -haloketon yapısındaki 2'-bromoasetofenonlar Hantzsch tiyazol sentezine göre reaksiyona sokularak final bileşiklerine ulaşılmıştır. Elde edilen 4-(süstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol (**3a-3i**) türevlerinin yapıları IR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve HRMS spektral yöntemleriyle doğrulanmıştır.



Şekil 5.52. 3,3-difenilpropiyonik asitten 4-(süstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol (**3a-3i**) türevlerinin sentezi

5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.3.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi

Elde edilen bileşiklerin (**3a-3i**) IR spektrumları incelendiğinde ortak bağları içeren N-H, C=C ve C=N, C-N bantları ve benzen halkası düzlem dışı deformasyon bantları hepsinde gözlenmiştir. N-H bağına ait gerilmeler 3344-3190 cm^{-1} aralığında, C=C ve C=N gruplarına ait gerilmeler 1641-1456 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Bileşiklerden metoksi içeren türevlerde (**3b**, **3c** ve **3h**) görülen C-O bağına ait bant, tüm bileşiklerde

bulunan C-N bağıny gösteren bantlarla birarada 1284-1010 cm⁻¹ aralığında ve sübstiüte benzen halkasına ait düzlem dışı gerilme bantları 837-696 cm⁻¹ aralığında belirlenmiştir. Bileşiklerden **3g**'nin spektrumunda NO₂ sübstitüentine ait 1504 ve 1308 cm⁻¹ de orta şiddette bantlar tespit edilmiştir. Elde edilen verilerin benzer bileşiklere ait IR spektrumlarıyla uyumlu olduğu belirlenmiştir [75].

5.3.2. ¹H-NMR spektrumlarının değeriendirilmesi

Elde edilen 4-(sübstiüte fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (**3a-3i**) türevlerinin ana yapısını indan ve tiyazol halkaları oluşturmaktadır. Bu iki halkanın yanında iki fenil halkası ve hidrazin köprüsü de bütün bileşiklerde görülen iskeletin parçasıdır. Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, indan halkasının C₃ protonu dubletin dubleti olarak (J_{1,2}: 4 ve 8 Hz civarında) 4.64 ppm civarında gözlenmiş, C₂'de bulunan protonları yine dubletin dubleti olarak 2.85-2.88 ppm (J_{1,2}: 4 ve 18 Hz civarında) ve 3.44-3.50 ppm (J_{1,2}: 8 ve 18 Hz civarında) aralığında iki ayrı bölgede tespit edilmiştir. Bu yarıma kalıbı benzer bileşikler için literatürde gözlenen ¹H-NMR spektrumları ile tam uyum içerisindedir [76]. Bu durumun moleküldeki siklik yapıdan kaynaklanan geometrik izomerizmle ilgili olduğu düşünölmektedir [77]. C₂ protonlarından 3.44-3.50 ppm aralığında bulunan C₃ protonuna göre *trans* konumda, 2.85-2.88 ppm'dekinin de *cis* konumda olduğu belirlenmiştir [78]. Bileşiklerde ortak olarak görülen amino protonu 11.15-11.38 ppm aralığında gözlenmiş, aromatik protonlara ait piklerin de 6.85-8.13 ppm'de sinyal verdiği görölmüştür. Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları değeriendirildiğinde literatürdeki benzer bileşikler ile aynı kimyasal kayma ve yarıma kalıplarına sahip olduğu görölmüştür [79]. Bileşiklerde imin (-C=N-) yapısından dolayı *E/Z* izomerizm görölebilmektedir. Bileşiklerin NMR spektrumu değeriendirildiğinde bileşiklerin karışım halinde değil tek tip izomerinin elde edildiği belirlenmiştir [80].

5.3.3. ¹³C-NMR spektrumlarının değeriendirilmesi

Bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları incelendiğinde hepsinde ortak olarak indan halkasına ait C₂ karbonu 38.36-38.40 ppm'de, C₃ karbonu 46.85-46.87 ppm'de rezonansa gelmiştir. 168.29-170.30 ppm aralığında bulunan pik tiyazol halkasının 2. karbon atomuna atanmış ve bileşiklerdeki çok sayıda aromatik karbon atomuna ait pikler 102.40-163.63 ppm aralığında gözlenmiştir. 1,4-Sübstiüte fenil içeren türevlerde aromatik bölgede eş karbonlardan kaynaklanan sinyaller belirlenebilmiştir. Metoksi sübstitüenti içeren **3b**, **3c**

ve **3h** bileşiklerinde 55.60 ppm civarında, metil sübstitüenti içeren **3d** bileşiginde 21.29 ppm'de bu gruplara ait sinyaller tespit edilmiştir. Bulgular literatür verileri ile uyum içerisindedir [81].

5.3.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Tüm final bileşiklerinin kütle spektrumları yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi cihazında ESI yöntemine göre çekilmiştir. Bileşiklerin hepsinde molekül ağırlıkları ile uyumlu olarak kütle spektrumlarında M+1 iyonuna ait pik tespit edilmiştir [82].

5.4. Bileşiklerin Enzim İnhibisyonu Aktivite Değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen 4-(sübstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iliden)hidrazinil] tiyazol (**3a-3i**) türevlerinin asetilkolinesteraz ve monoamin oksidaz B enzimleri üzerinde inhibisyon etkileri araştırılmış ve sonuçlar **Tablo 5.1**'de sunulmuştur. Bileşikler her iki enzime karşı 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarda çalışılmış ve sonuçlar yüzde inhibisyon konsantrasyonu olarak verilmiştir. Donepezil AChE inhibisyonu için, selejilin de MAO-B inhibisyonu için standart ilaçlar olarak kullanılmıştır.

Bileşiklerin AChE inhibisyonu değerlendirildiğinde, 10^{-3} M konsantrasyonda %32.82-42.39, 10^{-4} M konsantrasyonda ise % 20.36-31.15 arasında inhibisyon yaptıkları belirlenmiştir. Bu değer donepezil 10^{-3} M için %99.16 bulunmuş olup, bileşiklerden hiçbiri %50 ve üzeri inhibisyon sağlayamadığı için $İK_{50}$ değerleri hesaplanamamıştır. Bunun yanında bileşiklerden non-sübstitüe (**3a**), 4-metil (**3d**) ve 4-kloro (**3e**) fenil kalıntısı içeren türevlerde 10^{-3} M konsantrasyonda %40'ın üzerinde inhibisyon tespit edilmiştir.

MAO-B açısından inceleme yapıldığında, bileşiklerin 10^{-3} M konsantrasyonda %45.12-75.42, 10^{-4} M konsantrasyonda ise %30.24-42.31 arasında inhibisyona sebep olurken, selejilinin 10^{-3} M konsantrasyonda %98.59 inhibisyon yaptığı saptanmıştır. Bileşiklerden 4-metoksi (**3c**), 4-metil (**3d**), 4-kloro (**3e**), 4-nitro (**3g**), 2,5-dimetoksi (**3h**) ve 3,4-dikloro (**3i**) fenil kalıntısı taşıyan türevler % 50'nin üzerinde inhibisyon sağlamışlardır. Bu bileşiklerden hiçbiri alt konsantrasyonda %42.31'in üzerine çıkamamıştır.

Tablo 5.1. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında AChE ve MAO-B enzimlerine karşı % inhibisyon oranları

Bileşik	AChE % İnhibisyon		MAO-B % İnhibisyon	
	10^{-3} M	10^{-4} M	10^{-3} M	10^{-4} M
3a	42.33 ± 0.93	25.79 ± 0.81	48.13 ± 0.99	27.10 ± 0.88
3b	39.12 ± 0.72	21.37 ± 0.69	45.12 ± 0.81	31.08 ± 0.87
3c	35.34 ± 0.72	22.10 ± 0.60	53.03 ± 1.03	32.12 ± 0.86
3d	42.39 ± 1.00	25.10 ± 0.73	55.32 ± 0.91	35.71 ± 0.81
3e	40.95 ± 0.71	20.36 ± 0.63	52.12 ± 0.92	30.04 ± 0.62
3f	37.75 ± 0.69	31.15 ± 0.81	48.57 ± 0.87	29.17 ± 0.80
3g	33.36 ± 0.89	24.74 ± 0.72	75.42 ± 1.10	42.31 ± 0.95
3h	38.64 ± 0.64	30.11 ± 0.87	60.33 ± 1.01	35.99 ± 0.84
3i	32.82 ± 0.75	22.20 ± 0.57	56.13 ± 0.84	30.24 ± 0.63
Donepezil	99.16 ± 1.30	97.40 ± 1.26	-	-
Selejilin	-	-	98.59 ± 2.06	94.85 ± 1.11

5.5. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Yeni sentezlenen bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerinin bilgisayar ortamında hesaplanması bir molekülün absorpsiyon, dağılım, metabolizasyon ve eliminasyon (ADME) özelliklerinin önceden tespit edilmesini ve böylelikle bileşiğin farmakokinetiğinin belirlenmesini sağlar. Bu tez kapsamında, dokuz final bileşiğinin fizikokimyasal parametreleri *in silico* ortamda tahmini olarak hesaplanmıştır [83]. Molekül ağırlığı (M.A.), hidrojen bağı alıcısı (HBA) ve H bağı donörü sayısı (HBD), topolojik polar yüzey alanı (TPYA), mide-bağırsak sisteminden emilimi (MBE), partisyon katsayısı (log P), deriden emilim katsayısı (log K_p) gibi değerler belirlenmiş ve ayrıca moleküllerin ilaç olabilirlikleri beş farklı filtreye göre tespit edilmiştir (**Tablo 5.2**). Bileşiklerin hepsinde hidrazin grubundan kaynaklı bir hidrojen grubu vericiliği, içerdikleri sübstitüente göre 2-4 arasında hidrojen bağı alıcılığı söz konusudur. TPYA'nın 65.52-111.34 aralığında, log P'nin ise 4.17-6.39 aralığında olduğu tespit edilmiştir. Bileşiklerin gastrointestinal sistemden emilimi yüksek, deriden emiliminin de orta düzeyde olduğu belirlenmiştir. İlaç olabilirlik Lipinski, Ghose, Veber, Egan ve Muegge filtreleri üzerinden değerlendirildiğinde bileşiklerin 2, 3 ve 5'inden geçtiği görülmüştür. Bununla birlikte bütün bileşiklerin Lipinski'nin beşli ilaç olabilirlik kuralını geçtiği tespit

edilmiş ve bu da bileşiklerin oral ilaç olabilme parametreleri açısından uygun olduğunu göstermiştir [84].

Tablo 5.2. Bileşiklerin fizikokimyasal parametreleri

	MA	HBA	HBD	TPYA	Log P	MBE	Log K _p	İO
3a	381.50	2	1	65.52	4.17	Yüksek	-4.72	5/5
3b	411.52	3	1	74.75	5.35	Yüksek	-4.36	2/5
3c	411.52	3	1	74.75	5.34	Yüksek	-4.36	2/5
3d	395.52	2	1	65.52	5.68	Yüksek	-3.98	2/5
3e	415.94	2	1	65.52	5.89	Yüksek	-3.92	2/5
3f	399.48	3	1	65.52	5.67	Yüksek	-4.19	2/5
3g	426.49	4	1	111.34	4.78	Yüksek	-4.82	3/5
3h	441.54	4	1	83.98	5.28	Yüksek	-4.56	2/5
3i	450.38	2	1	65.62	6.39	Düşük	-3.69	2/5

MA: Molekül ağırlığı, **HBA:** Hidrojen bağı alıcısı atom sayısı, **HBD:** Hidrojen bağı vericisi atom sayısı, **TPYA:** Topolojik polar yüzey alanı(Å²), **Log P:** Partisyon katsayısı, **Log S:** Sudaki çözünürlük katsayısı, **MBE:** Mide-Barsak Sisteminden Emilim Seviyesi, **Log K_p:** Deriden Emilim Kat Sayısı (cm/sn), **İO:** İlaç Olabilirlik. Hesaplamalar <http://www.swissadme.ch/index.php#> aracılığıyla yapılmıştır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında yeni 4-(süstitüe fenil)-2-[2-(3-fenil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iliden)hidrazinil]tiyazol (**3a-3i**) türevlerinin sentezlenmiş ve bileşiklerin AChE ve MAO-B enzimleri üzerinde inhibisyon aktiviteleri araştırılmıştır. Elde edilen dokuz bileşiğin yapıları; IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

Bileşiklerin MAO-B enzimine karşı AChE enziminden daha yüksek etki gösterdiği belirlenmiştir. 10⁻³ ve 10⁻⁴ M konsantrasyonda yüzde inhibisyon olarak değerlendirilen bileşiklerden AChE'ye karşı **3a** ve **3d**'nin, MAO-B'ye karşı **3g** ve **3h**'nin en aktif bileşikler olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte hiçbir bileşik standart ilaçlar donepezil ve selejilin kadar etki göstermemiş olup, etki düzeylerinin düşük olmasından dolayı inhibisyon konsantrasyon hesabı yapılamamıştır. Bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri *in silico* olarak değerlendirildiğinde oral ilaç özelliklerine uyum sağladığı belirlenmiştir.

Bileşiklerin potansiyel enzim inhibisyon etkileri gerek varolan ilaçlar üzerinden gerekse literatürde rapor edilmiş moleküller açısından değerlendirildiğinde etki düzeyinin daha yüksek çıkması beklenilmiştir. Gelecek çalışmalarda elde edilen bileşikler üzerinden moleküler docking programı doğrultusunda indan halkası ve 2-hidrazinotiyazol iskeletini içeren ve farklı süstitüentlere sahip türevlerin sentezlenmesi ve enzim inhibisyonu çalışmalarının yapılması düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- [1] Ahmad, M. (2020). Donepezil: A review of the recent structural modifications and their impact on anti-Alzheimer activity. *Braz. J. Pharm. Sci.*, 56, e18325.
- [2] Sağlık, B.N. (2015). Donepezil analogu içeren indan-1-on türevlerinin sentezleri ve kolinesteraz enzimleri üzerinde etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- [3] Finberg, J.P.M. ve Rabey, J.M. (2016). Inhibitors of MAO-A and MAO-B in psychiatry and neurology. *Front. Pharmacol.*, 7, 340.
- [4] Youdim, M.B.H. (2013). Multi target neuroprotective and neurorestorative anti-parkinson and anti-alzheimer drugs ladostigil and M30 derived from rasagiline. *Exp. Neurobiol.*, 22(1), 1-10.
- [5] Knez, D., Sova, M., Kořak, U., & Gobec, S. (2017). Dual inhibitors of cholinesterases and monoamine oxidases for Alzheimer's disease. *Future Med. Chem.*, 9(8), 811-832.
- [6] Ramsay, R.R., Tipton, K.F. (2017). Assessment of enzyme inhibition: A review with examples from the development of monoamine oxidase and cholinesterase inhibitory drugs. *Molecules*, 22, 1192.
- [7] Vilums, M., Heuberger, J., Heitman, L. H., IJzerman, A. P. (2015). Indanes-properties, preparation, and presence in ligands for G protein coupled receptors. *Med. Res. Rev.*, 35(6), 1097-1126.
- [8] Ahmed, N. (2016). Synthetic advances in the indane natural product scaffolds as drug candidates: a review. Rahman, A.U. (Editor), *Studies in natural products Chemistry* içinde (s383-434). Elsevier.
- [9] Sugimoto, H., Imura, Y., Yamanishi, Y., & Yamatsu, K. (1992). Synthesis and anti-acetylcholinesterase activity of 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon-2-yl) methyl] piperidine hydrochloride (E2020) and related compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2(8), 871-876.
- [10] Menezes, J. C. (2017). Arylidene indanone scaffold: medicinal chemistry and structure-activity relationship view. *RSC Adv.*, 7(15), 9357-9372.
- [11] Kerby, P. (2015). *Chiral indanones and their derivatives*. Doktora Tezi. Coventry (İngiltere): Warwick Üniversitesi.

[12] Şahin, Z. (2015). *Bazı tiyazol türevlerinin sentezi ve aromataz inhibisyonu ve antikanser etkilerinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi.

[13] Evren, A.E. (2019). *Bazı yeni kinolin türevlerinin sentezi, antimikrobiyal ve DNA giraz inhibitörü etkilerinin araştırılması*. Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

[14] Demirayak, Ş., Şahin, Z., Ertaş, M., Bülbül, E. F., Bender, C., Biltekin, S. N., Berk, B., Sağlık, B.N., Levent, S., Yurttaş, L. (2019). Novel thiazole-piperazine derivatives as potential cholinesterase inhibitors. *J. Heterocycl. Chem.*, 56(12), 3370-3386.

[15] Chimenti, F., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Carradori, S., D'Ascenzio, M., Yáñez, M., Orallo, F. (2010). Synthesis and selective inhibition of human monoamine oxidases of a large scaffold of (4,5-substituted-thiazol-2-yl)hydrazones. *Med. Chem. Commun.*, 1, 61-72.

[16] Gabriele, B., Mancuso, R., Veltri, L. (2016). Recent advances in the synthesis of indanes and indenenes. *Chem. Eur. J.*, 22, 5056-5094.

[17] Wislicenus, W. (1888). Einwirkung von essigester aufPhtalsaureester. *Justus Liebigs. Ann. Chem.*, 246(3), 347-355.

[18] Gabriel, S. ve Hausmann, J. (1889). Einwirkung des *o*-cyanbenzylchlorids auf natracetessigester. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 22(2), 2017-2019.

[19] Kramer, G. ve Spilker, A. (1890). Ueber das inden und styrol im steinkohlentheer. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 23(2), 3276-3283.

[20] Miyaura, N., Ishiyama, T., Sasaki, H., Ishikawa, M., Satoh, M., Suzuki, A. (1989). Palladium-catalyzed intermolecular and intramolecular cross-coupling reactions of β -alkyl-9-borabicyclo[3.3.1]nonane derivatives with 1-halo-1-alkenes or haloarenes-Syntheses of functionalized alkenes, arenes, and cycloalkenes via a hydroboration coupling sequence. *J. Am. Chem. Soc.*, 111(1), 314-321.

[21] Katritzky, A.R., Wang, X.J., Xie, L.H., Toader, D. (1998). Functionalized (benzotriazol-1-yl)methanes as 1,1- dipole synthon equivalents in diverse annulations to aromatic and heteroaromatic rings. *J. Org. Chem.*, 63(10), 3445-3449.

[22] Bailey, W.F. ve Longstaff, S.C. (1998). Generation and cyclization of a benzyne-tethered alkyllithium: Preparation of 4-substituted indans. *J. Org. Chem.*, 63(3), 432-433.

- [23] Turek, M., Szczęsna, D., Koprowski, M., Bałczewski, P. (2017). Synthesis of 1-indanones with a broad range of biological activity. *Beilstein J. Org. Chem.*, 13, 451-494.
- [24] Price, C.C. ve Lewis, F.M. (1939). α -Hydindone. *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 2553-2554.
- [25] Huang, Y.-S.; Liu, J.-Q.; Zhang, L.-J.; Lu, H.-L. (2012). Synthesis of 1-indanones from benzoic acids. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 51, 1105-1109.
- [26] H. K. Neudeck. (1996). Aromatische spirane, 20. Mitt. [1]: Darstellung von dimethylsubstituierten 2-carboxymethyindan-1-onen und benzylchloriden als synthone für synthesen von di- bis tetramethylierten 2,2'-spirobiindandionen. *Monatsh. Chem.*, 127, 185-200.
- [27] Amagat, M. P. (1927). Preparation of indanone and ketotetrahydronaphthalene (tetralone). *Bull. Soc. Chim. Fr.* 41, 940-943.
- [28] Mayer, F. ve Müller, P. (1927). Über eine synthese von α -indanonen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B.*, 60, 2278-2283.
- [29] Gilmore, R. C., Jr. (1951). Cyclization of aryl-aliphatic esters with phosphorus pentoxide in phosphoric acid. *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 5879-5880.
- [30] Gevorgyan, V., Quan, L.G., Yamamoto, Y. (1999). Synthesis of indenols and indanones via catalytic cyclic vinylpalladation of aromatic aldehydes. *Tetrahedron Lett.*, 40, 4089-4092.
- [31] Wintgens, V., Netto-Ferreira, J.C., Scaiano, J.C. (2002). Laser flash photolysis study of the photochemistry of o-methylbenzils. *Photochem. Photobiol. Sci.*, 1, 184-189.
- [32] Shintani, R., Okamoto, K., Hayashi, T.J. (2005). Rhodium-catalyzed isomerization of α -arylpropargyl alcohols to indanones: involvement of an unexpected reaction cascade. *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 2872-2873.
- [33] Saito, A., Umakoshi, M., Yagyu, N., Hanzawa, Y. (2008). Novel one-pot approach to synthesis of indanones through Sb(V)-catalyzed reaction of phenylalkynes with aldehydes. *Org. Lett.* 10, 1783-1785.
- [34] Pletnev, A.A. ve Larock, R.C. (2002). Synthesis of benzocyclic ketones via palladium-catalyzed cyclization of ω -(2-iodoaryl)alkanenitriles. *Tetrahedron Lett.*, 43, 2133-2136.

[35] Bonnaud, B., Funes, P., Jubault, N., Vacher, B. Preparation of conformationally constrained α_2 antagonists: The bicyclo[3.1.0]hexane approach. *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 3360-3369.

[36] Unlu, C. S., Tutar, A., Erenler, R. (2012). Facile and efficient bromination of benz[f]indan-1-one. *J. Chem. Soc. Pak.* 34, 705-708.

[37] Guillon, J., Hébert, G., Dallemagne, P., Léger, J. M., Vidaillac, C., Thé, C., ... & Jarry, C. (2003) Synthesis and initial results for MAO-B inhibition by new *N*-propargyl-3-pyrrol-1-ylindanamine derivatives, analogues of rasagiline. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 18(2), 147-153.

[38] Rizzo, S., Bartolini, M., Ceccarini, L., Piazzzi, L., Gobbi, S., Cavalli, A., Rampa, A. (2010). Targeting Alzheimer's disease: Novel indanone hybrids bearing a pharmacophoric fragment of AP2238. *Bioorg. Med. Chem.*, 18(5), 1749-1760.

[39] Ali, M. A., Ismail, R., Choon, T. S., Yoon, Y. K., Wei, A. C., Pandian, S., Kumar, R.S., Osman, H., Manogaran, E. (2010). Substituted spiro [2.3'] oxindolespiro [3.2'']-5,6-dimethoxy-indane-1''-one-pyrrolidine analogue as inhibitors of acetylcholinesterase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20(23), 7064-7066.

[40] Meng, F. C., Mao, F., Shan, W. J., Qin, F., Huang, L., Li, X. S. (2012). Design, synthesis, and evaluation of indanone derivatives as acetylcholinesterase inhibitors and metal-chelating agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 4462-4466.

[41] Huang, L., Lu, C., Sun, Y., Mao, F., Luo, Z., Su, T., Li, X. (2012). Multitarget-directed benzylideneindanone derivatives: anti- β -amyloid ($A\beta$) aggregation, antioxidant, metal chelation, and monoamine oxidase B (MAO-B) inhibition properties against Alzheimer's disease. *J. Med. Chem.*, 55(19), 8483-8492.

[42] Yerdelen, K.O., Koca, M., Anil B., Sevindik, H., Kasap, Z., Halici, Z. (2015). Synthesis of donepezil-based multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25(23), 5576-5582.

[43] Mostert, S., Petzer, A., Petzer, J.P. (2015). Indanones as high-potency reversible inhibitors of monoamine oxidase. *ChemMedChem.*, 10, 862-873.

[44] Koca, M., Yerdelen, K.Ö., Anil, B., Kasap, Z., Sevindik, H., Ozyurek, İ., Gunesacar, G., Turkaydin, K. (2016) Design, synthesis and biological activity of 1H-indene-2-carboxamides as multi-targeted anti-Alzheimer agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 31(sup2), 13-23.

- [45] Nel, M.S., Petzera, A., Petzer, J.P., Legoabe, L.J. (2016). 2-Heteroarylidene-1-indanone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorg. Chem.*, 69, 20-28.
- [46] Nel, M.S., Petzera, A., Petzer, J.P., Legoabe, L.J. (2016). 2-Benzylidene-1-indanone derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26(19), 4599-4605.
- [47] Sağlık, B.N., İlgin, S., Özkay, Y. (2016). Synthesis of new donepezil analogues and investigation of their effects on cholinesterase enzymes. *Eur. J. Med. Chem.*, 124, 1026-1040.
- [48] Mishra, C.B., Kumari S., Manral A., Prakash A., Saini V., Lynn A.M. (2017). Design, synthesis, *in-silico* and biological evaluation of novel donepezil derivatives as multi-target-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.*, 125, 736-750.
- [49] Affinia, A., Hagenow, S., Zivkovic, A., Marco-Contelles, J., Stark, H. (2018). Novel indanone derivatives as MAO B/H3R dual-targeting ligands for treatment of Parkinson's disease. *Eur. J. Med. Chem.*, 148, 487-497.
- [50] Wang, K., Yu, L., Shi, J., Liu, W., Sang, Z. (2019). Multifunctional indanone–chalcone hybrid compounds with anti- β -amyloid (A β) aggregation, monoamine oxidase B (MAO-B) inhibition and neuroprotective properties against Alzheimer's disease. *Med. Chem. Res.*, 28(11), 1912-1922.
- [51] Leoni, A., Locatelli, A., Morigi, R., Rambaldi, M. (2014). Novel thiazole derivatives: a patent review (2008-2012; Part 1). *Expert Opin. Ther. Pat.*, 24(2), 201-216.
- [52] Hantzsch, A.R. ve Weber, J.H. (1887). Uerbindungen des thiazols (pyridins der thiophenreihe). *Dtsch. Chem. Ges.*, 20, 3118-3132.
- [53] Egan, R.S., Garmaise, D.L., Gaunce, A.P. (1968). Intermediates in the Hantzsch thiazole synthesis. *J. Org. Chem.*, 33 (12), 4422–26.
- [54] Cook, A. H., Heilbron, I., MacDonald, S.F., Mahadevan, A.P. (1949). Studies in the azole series. Part XII. Some thiazolopyrimidines. *J. Chem. Soc.*, 1064
- [55] Gabriel, S. (1910). Eine synthese von oxazolen und thiazolen. I. *Ber. Dtsch. Chem.*, 43, 134-138.
- [56] Cambria, A., Raudino A., Geronikaki, A., Buemi, G., Raciti, G., Mazzone, P., Guccione, S., Ragusa S. (1999). Thiazole derivatives as inhibitors of purified bovine liver mitochondrial monoamine oxidase-B: structure activity relationships and theoretical study. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 14(4), 307-321.

[57] Chimenti, F., Maccioni, E., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti, P., Granese, A., Orallo, F. (2008). Synthesis, stereochemical identification, and selective inhibitory activity against human monoamine oxidase-B of 2-methylcyclohexylidene-(4-arylthiazol-2-yl) hydrazones. *J. Med. Chem.*, 51(16), 4874-4880.

[58] Chimenti, F., Secci, D., Bolasco, A., Chimenti P., Granese, A., Carradori, S., Maccioni, E., Cardia, M.C., Yanez, M., Orallo, F., Alcaro, S., Ortuso, F., Cirilli, R., Ferretti, R., Distinto, S., Kirchmair, J., Langer, T. (2010). Synthesis, semipreparative HPLC separation, biological evaluation, and 3D-QSAR of hydrazothiazole derivatives as human monoamine oxidase B inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 18, 5063-5070.

[59] Secci, D., Bolasco, A., Carradori, S., D'Ascenzio, M., Nescatelli, R., Yáñez, M. (2012). Recent advances in the development of selective human MAO-B inhibitors:(Hetero) arylidene-(4-substituted-thiazol-2-yl) hydrazines. *Eur. J. Med. Chem.* 58, 405-417.

[60] Yurттаş, L. Kaplancıklı, Z.A. and Özkay, Y. (2013). Design, synthesis and evaluation of new thiazole-piperazines as acetylcholinesterase inhibitors. *J. Enzyme Inhib Med Chem.*, 28, 1040-1047.

[61] Rahim, F., Javed, M.T., Ullah, H., Wadood, A., Taha, M., Ashraf, M., Ain, Q., Khan, M.A., Khan, F., Mirza, S., Khan, K.M. (2015). Synthesis, molecular docking, acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory potential of thiazole analogs as new inhibitors for Alzheimer disease. *Bioorg. Chem.*, 62, 106-116.

[62] Zhi-Qing, S., Li-Xiang, T., Feng-Juan, Z., Song-Xia, L. (2016). Design and discovery of Novel thiazole acetamide derivatives as anticholinesterase agent for possible role in the management of Alzheimer's. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26, 747-750.

[63] Şahin, Z., Ertaş, M., Bender, C., Bülbül, E.F., Berk, B., Biltekin, S., Yurттаş, L., Demirayak, Ş. (2018). Thiazole substituted benzoylpiperazine derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Drug Develop. Res.*, 79, 406-425.

[64] Mumtaz, A., Shoaib, M., Zaib, S., Shah, M. S., Bhatti, H. A., Saeed, A., Iqbal, J. (2018). Synthesis, molecular modelling and biological evaluation of tetrasubstituted thiazoles towards cholinesterase enzymes and cytotoxicity studies. *Bioorg. Chem.*, 78, 141-148.

[65] Tripathi, R.K., M. Sasi, V., Gupta, S.K., Krishnamurthy, S., & Ayyannan, S. R. (2018). Design, synthesis, and pharmacological evaluation of 2-amino-5-nitrothiazole

derived semicarbazones as dual inhibitors of monoamine oxidase and cholinesterase: effect of the size of aryl binding site. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 33(1), 37-57.

[66] Çevik, U.A., Osmaniye, D., Sağlık, B.N., Levent, S., Çavuşoğlu, B.K., Özkay, Y., Kaplancikli, Z.A., Synthesis and evaluation of new pyrazoline-thiazole derivatives as monoamine oxidase inhibitors. *J. Heterocycl. Chem.*, 56, 3000-3007.

[67] Secci, D., Carradori, S., Petzer, A., Guglielmi, P., D'Ascenzio, M., Chimenti, P., Ortuso, F. (2019). 4-(3-Nitrophenyl) thiazol-2-ylhydrazones derivatives as antioxidants and selective hMAO-B inhibitors: synthesis, biological activity and computational analysis. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 597-612.

[68] Zhao, R., Guo, P., Dong, J., Zhang, X., Sun, X., Tian, Y., Zeng, Q. (2011) Synthesis of 2-amino-1-indanone from DL-phenylalanine. *Org. Prep. Proced. Int.*, 43(4), 377-380.

[69] Ahlam M.N. Yahya, Akram N. Mohammad. (2010). Synthesis of some fused heterocyclic compounds from α -bromo tetralone and indanone. *Jou. Raf. Sci.*, 21, 39-48,

[70] Urooj, N., Mansoor, A., Basharat, A., Khalid M.K., Mohsin, A., Farzad, K., Arshia, A.M.A., Amir, H., Almas, J., Ayesha, F. (2019). Thiosemicarbazone and thiazolyhydrazones of 1-indanone: As a new class of nonacidic anti-inflammatory and antiplatelet aggregation agents. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 32, 015-019.

[71] Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., Feather-Stone, R.M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.*, 7 (2), 88-95.

[72] Kaya, B., Yurttas, L., Sağlık, B.N., Levent, S., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2017). Novel 1-(2-pyrimidin-2-yl)piperazine derivatives as selective monoamine oxidase (MAO)-A inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 32 (1), 193-202.

[73] Campaigne, E. E., Moss, Rodney D. (1954). Thiocarbonyls. VI. Studies in the indanone and tetralone series. *J. Am. Chem. Soc.* 76, 1269-1271.

[74] Karl, H., Eugen, T. (1952). Thiosemicarbazones of alicyclic monoketones with a benzene nucleus condensed in the α,β -position. US2741635A United States.

[75] Caputto, M.E., Ciccarelli, A., Frank, F., Moglioni, A.G., Moltrasio, G.Y., Vega, D., Finkielstein, L. M. (2012). Synthesis and biological evaluation of some novel 1-indanone thiazolyhydrazones derivatives as anti-Trypanosoma cruzi agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 55, 155-163.

- [76] Gorbunova, Y., Zakusilo, D. N., Boyarskay, I. A., Vasilyev, A.V. (2020). Reactions of 3-arylpropenenitriles with arenes under superelectrophilic activation conditions: Hydroarylation of the carbon-carbon double bond followed by cyclization into 3-arylindanones. *Tetrahedron*, 76, 131264.
- [77] Hutton, H. M., & Schaefer, T. (1963). Proton coupling constants in substituted cyclopropanes. *Can. J. Chem.*, 41(3), 684-689.
- [78] Balçı, M. (2004). *Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi*. Ankara: ODTÜ Yayıncılık.
- [79] Noguera, G.J., Fabian, L.E., Lombardo, E., Finkielstein, L. (2015). QSAR study and conformational analysis of 4-arylthiazolylhydrazones derived from 1-indanones with anti-Trypanosoma cruzi activity. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 78, 190-197.
- [80] Trabelsi, M., Salem, M., & Champagne, B. (2003). Investigation of the configuration of alkyl phenyl ketone phenylhydrazones from ab initio ¹H NMR chemical shifts *Org. Biomol. Chem.*, 1(21), 3839-3844.
- [81] Caputto, M. E., Fabian, L. E., Benítez, D., Merlino, A., Ríos, N., Cerecetto, H., Finkielstein, L. M. (2011). Thiosemicarbazones derived from 1-indanones as new anti-Trypanosoma cruzi agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 19(22), 6818-6826.
- [82] Erdik, E. (1998). *Organik kimyada spektroskopik yöntemler*. Ankara: Gazi Kitabevi.
- [83] Daina, A.N., Michielin, O., Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.*, 7, Article number: 42717
- [84] Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 23 (1-3), 3-25.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : İsmail Okan ATEŞ
Doğum Yeri ve Yılı : ANTALYA, 1988
e-Posta : ioates@anadolu.edu.tr
Orcid Numarası : 0000-0003-2833-2528

Eğitim Durumu:

Lisans : Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (2016)
Lise : Serik Lisesi (2005)
İlk ve Orta Öğretim : 9 Mart İlköğretim Okulu (2002)
Yabancı Diller : İngilizce