

**ASETİLKOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRÜ OLARAK YENİ ŞALKON
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

Yüksek Lisans Tezi

İlçim CEYHUN

Eskişehir 2022

**ASETİLKOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRÜ OLARAK YENİ ŞALKON
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

İlçim CEYHUN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ocak 2022

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

İlçim CEYHUN'un "Asetilkolinesteraz İnhibitörü Olarak Yeni Şalkon Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları" başlıklı tezi 19.01.2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY
Üye	: Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI
Üye	: Dr. Öğr. Üye. Betül KAYA

Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ
Enstitü Müdürü

ÖZET

Asetilkolinesteraz İnhibitörü Olarak Yeni Şalkon Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları

İlçim CEYHUN

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ocak 2022

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Alzheimer hastalığı; bilişsel, duygusal ve davranışsal bozukluklara sebep olduğu için kişinin kendisinin ve çevresinin yaşam kalitesini düşürmektedir. Modern tıbbın gelişmesiyle birlikte insan ömrünün uzaması ve yaşlı nüfusunun her geçen gün artması sebebiyle bu hastalık tüm dünyada ciddi bir problem haline gelmiştir. Hastalığın artmasıyla birlikte hasta bakım ve sağlık giderleri hususunda ülke ekonomileri bu durumdan olumsuz etkilenmektedir. Mevcut ilaç tedavileri palyatif tedavinin ilerisine geçememiş olup bu alanda ilaç araştırmaları halen hızla devam etmektedir.

Bu çalışmada; şalkon türevi 12 bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin analizi; IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle spektroskopik yöntemleri analiz bulguları ile aydınlatılmıştır.

Elde edilen bileşiklerin kolinesteraz enzimleri üzerindeki inhibisyon etkisi araştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin hiçbiri butirikolinesteraz (BChE) enzimi üzerinde önemli bir aktivite göstermemiştir. Fakat **2d**, **2f**, **2j** ve **2l** kodlu bileşikler; asetilkolinesteraz (AChE) üzerinde kayda değer etki göstermişlerdir. Enzim inhibisyon çalışmalarıyla beraber yüksek inhibisyon aktivitesi gösteren bileşiklerin enzim-kinetik çalışması yapılarak substrat-enzim ilişkisindeki etkinliği araştırılmıştır. Ayrıca yüksek etkinlik gösteren bileşiklerin beta amiloid plak agregasyonu üzerindeki inhibe edici etkisi de araştırılmıştır.

Tez kapsamında AChE enzim aktif yöreleri moleküler modelleme çalışmaları ile yapı olarak aydınlatılmıştır. Seçilen bileşikler için *docking* çalışmaları yapılarak enzim aktif bölgesi ile bağlanma noktaları tespit edilmiştir. AChE enzim aktif bölgeleri ile en güçlü etkileşimin **2f** kodlu bileşik ile gözlemlendiği ortaya konmuştur.

Anahtar Sözcükler: Şalkon, Benzofuran, Benzotiyofen, Asetilkolinesteraz, Doking.

ABSTRACT

Synthesis and Biological Activity Studies of New Chalcone Derivatives as
Acetylcholinesterase Inhibitors

İlçim CEYHUN

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, January 2022

Supervisor: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Alzheimer's disease; as it causes cognitive, emotional and behavioral disorders, it reduces the quality of life of the persons and their environment. With the development of modern medicine, this disease has become a serious problem all over the world due to the prolongation of human life and the increase in the elderly population day by day. Along with the increase in the disease, the country's economies in terms of patient care and health expenses are also adversely affected by this situation. Existing drug treatments could not go beyond palliative treatment and drug researches in this field are still continuing rapidly.

In this study; 12 compounds derived from chalcone were synthesized. Analysis of the obtained compounds; IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS methods have been clarified by the analysis findings. The inhibition effect of the obtained compounds on cholinesterase enzymes was investigated. None of the synthesized compounds showed significant activity on butyrylcholinesterase (BChE) enzyme. But **2d**, **2f**, **2j** and **2l** coded compounds; showed a remarkable effect on acetylcholinesterase (AChE). Along with enzyme inhibition studies, enzyme-kinetic studies of compounds with high inhibition activity were carried out to investigate their effectiveness in the substrate-enzyme relationship. In addition, the inhibitory effect of highly active compounds on beta amyloid plaque aggregation was also investigated.

Within the scope of the thesis, the active sites of AChE enzyme have been clarified as structure by molecular modeling studies. For the selected compounds, docking studies were performed and the enzyme active site and binding points were determined.

Keywords: Chalcone, Benzofuran, Benzothiophene, Acetylcholinesterase, Docking.

TEŞEKKÜR

19/01/2022

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi, birikim ve tecrübesini benimle paylaşan, desteğini hep hissettiğim ve beni sürekli cesaretlendiren, sabır ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyerek bana keyifli bir çalışma ortamı sağlayan değerli danışman hocam Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kıymetli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hiçbir zaman iyi niyetini ve güler yüzünü eksik etmeyen, girdiği ortamın enerjisini anında yükselten, samimiyetine sonsuz inandığım sayın hocam Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLI'ya çok teşekkür ederim.

Tezimin spektral analiz ve biyolojik aktivite çalışmaları kısmında çok büyük emekleri olan samimiyetlerine iyi niyetlerine ve arkadaşlıklarına büyük minnet duyduğum, beni cesaretlendiren ve hiçbirşey için geç değil diyerek motivasyonumu yükselten, ekiplerine çalışma sistemlerine uyumlarına büyük hayranlık duyduğum, tez çalışmamın başından sonuna desteklerini yardımlarını bir an olsun esirgemeyen çok değerli hocalarım; Doç. Dr. Begüm Nurpelin SAĞLIK'a, Öğr. Gör. Serkan LEVENT'e ve Araş. Gör. Dr. Derya OSMANİYE'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarının başladığı ilk günden beri hep yanımda olan, benim için zorları kolaylaştıran, uzun bir aradan sonra girdiğim laboratuvar ortamına adaptasyonumu hızlandıran, sentezlediğim ilk orjinal molekül sonrası heyecanıma, sevincime şahit olan yardımını desteğini hep hissettiğim genç arkadaşım Ecz. Şevval KARACA'ya çok teşekkür ederim.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

19.01.2022

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 çalışmamın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”nda tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkabilecek tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

İlçim CEYHUN

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ASETİLKOLİNESTERAZ İNHİBİTÖRÜ OLARAK YENİ ŞALKON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLOLAR DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	3
2.1. Alzheimer Hastalığı.....	3
2.1.1. Alzheimer hastalığının tanımı.....	3
2.1.2. Alzheimer hastalığının belirtileri.....	3
2.1.3. Alzheimer hastalığının nedenleri.....	3
2.1.4. Alzheimer hastalığının tedavisi.....	6
2.1.5. Kolinesteraz enzimleri	7
2.1.6. Kolinesteraz inhibitörleri	7
2.1.6.1. Takrin	7
2.1.6.2. Galantamin.....	8
2.1.6.3. Rivastigmin	8
2.1.6.4. Donepezil	9

2.2. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Şalkon Türevleri.....	10
2.3. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzofuran Türevleri.....	18
3. GEREÇLER.....	21
3.1. Kullanılan Maddeler.....	21
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	22
4. YÖNTEMLER.....	23
4.1. Sentez Çalışmaları.....	23
4.1.1. 1-(4-(Piperazin-1-il)fenil)etan-1-on türevlerinin (1a–1f) sentezi (Yöntem A).....	23
4.1.2. Hedef bileşiklerin (2a-2l) sentezi (Yöntem B).....	23
4.2. İTK Çalışmaları ve R _f Değerlerinin Saptanması.....	24
4.3. Erime Noktalarının Tespiti.....	24
4.4. IR Spektrumlarının Alınması.....	25
4.5. ¹ H-NMR Spektrumlarının Alınması.....	25
4.6. ¹³ C-NMR Spektrumlarının Alınması.....	25
4.7. Kütle Spektrumlarının Alınması.....	25
4.8. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmaları.....	25
4.8.1. AChE ve BChE enzim solüsyonunun hazırlanması.....	26
4.8.2. Asetiltiyokolin iyodür (ATC) çözeltisinin hazırlanması (0.075 M)...	26
4.8.3. Bütiriltiyokolin iyodür (BTC) çözeltisinin hazırlanması (0.075 M).....	26
4.8.4. 5-5-Ditiyobis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) solüsyonunun hazırlanması (0.01 M).....	26
4.8.5. Fosfat tamponunun hazırlanması (pH=8.0).....	26
4.8.6. İnhibitör bileşiklerin çözeltilerinin hazırlanması.....	26
4.8.7. AChE ve BChE inhibisyon çalışması.....	27

4.9. AChE Kinetik Çalışması	28
4.10. Moleküler Modelleme Çalışmaları	28
5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR	29
5.1. Sentez Çalışmaları.....	29
5.1.1. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2a)	29
5.1.2. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2b)	33
5.1.3. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2c)	37
5.1.4. 1-(4-(4-Allilpiperazin-1-il)fenil)-3-(benzofuran-2-il)prop-2-en-1-on (2d)	41
5.1.5. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2e)	45
5.1.6. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2f)	49
5.1.7. 3-(Benzo[b]thiyofen-2-il)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2g)	53
5.1.8. 3-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2h)	57
5.1.9. 3-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2i)	61
5.1.10. 1-(4-(4-Allilpiperazin-1-il)fenil)-3-(benzo[b]tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (2j)	65
5.1.11. 3-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2k)	69
5.1.12. 3-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2l)	73
5.2. Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	77

5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	78
5.3.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi	79
5.3.2. ¹H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi	79
5.3.3. ¹³C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	80
5.3.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi	80
5.4. Antikolinesteraz Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi	80
5.4.1. IC₅₀ değerlerinin hesaplanması.....	82
5.5. Kinetik Çalışmalar	83
5.6. Beta Amiloid 1-42 (Aβ42) Agregasyonunun İnhibisyonu.....	87
5.7. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi	88
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	98
7. KAYNAKÇA	99
ÖZGEÇMİŞ	0

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Kolinesteraz İnhibitörlerinin Özellikleri.....	9
Tablo 5.1. Elde edilen bileşiklerin AChE ve BChE % inhibisyon oranları	82
Tablo 5.2. Referans ilaçlar ve 2d, 2f, 2j, 2l bileşiklerinin % inhibisyon oranları ve IC ₅₀ değerleri.....	83

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Takrinin kimyasal yapısı	8
Şekil 2.2. Galantaminin kimyasal yapısı	8
Şekil 2.3. Rivastigmin'in Kimyasal Yapısı	9
Şekil 2.4. Donepezil İlacının Kimyasal Yapısı.....	9
Şekil 2.5. 3-(4-Klorofenil)-1-(5-klorotiyofen-2-il)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı.....	10
Şekil 2.6. 1-(4-(Siklolopentiloksi)fenil)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı.....	10
Şekil 0.1. 1-(2-Hidroksifenil)-3-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı.....	11
Şekil 2.8. (E)-3-(4-((dietilamino)metil)-3-hidroksifenil)-1-(3,4- dimeoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı.....	11
Şekil 2.9. (E)-1-(4-(piperazin-1-il)fenil)-3-(p-tolil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı.....	11
Şekil 0.2. Etil (E)-N-(4-(3-(4-metoksifenil)akrilol)fenoksi)asetimidate bileşiğine ait kimyasal yapı.....	12
Şekil 2.11. Metil (E)-2-(2-floro-4'-(3-(3-hidroksi-4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)akriloksi)-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoat bileşiğine ait kimyasal yapı	12
Şekil 2.12. ((E)-3-(2-kloro-4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı	13
Şekil 2.13. (E)-1-(3-bromo-2,4,6-trimetoksifenil)-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı	13
Şekil 2.14. (E)-3-(2-(benziloksi)naftalen-1-il)-1-(4-hidroksi-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı	13
Şekil 0.3. E-1-(4-hidroksi-3,5-bis(morfolinometil)fenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen - 1-on bileşiğine ait kimyasal yapı.....	14
Şekil 0.4. 1-(10H-fenotiyazin-2-il)-3-(4-metoksifenil)-prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı.....	14
Şekil 2.17. (E)-3-(4-(((1Z,2E)-1,3-bis(4-metoksifenil)alliliden)amino)oksi)fenil)-1-(4-florofenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı.....	15

Şekil 0.5. (2E)-3-(4-florofenil)-1-(4-{{(1E)-(4-florofenil)metilen}- amino}fenil) prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı.....	15
Şekil 2.19. (E)-N,N-dietil-2-(4-(3-(2-hidroksi-4,6-dimetoksifenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)fenil)asetamid bileşiğine ait kimyasal yapı.....	16
Şekil 2.20. 1-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-3-(4-(benziloksi)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı	16
Şekil 2.21. (E)-3-(4-(Dimetilamino)fenil)-1-(10-(3-(dimetilamino)propil)-10H-fenotiazin-2-yl)-3-fenilprop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı.....	16
Şekil 2.22. (E)-1-(2-aminofenil)-3-(2,3-diklorofenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı.....	17
Şekil 0.6. 3-(4-(Dimetilamino)fenil)-1-(4-morfolinofenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı.....	17
Şekil 2.24. 1-(4-(Piperazin-1-il)fenil)-3-(p-tolil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı.....	18
Şekil 2.25. N-(2-(4-benzilpiperazin-1-il)etil)-7-metoksibenzofuran-2-karboksiamid bileşiğine ait kimyasal yapı	18
Şekil 2.26. N-(2-(3-(benziloksi)-2-metil-4-okspiridin-1(4H)-il)etil)-7-metoksibenzofuran-2-karboksamid bileşiğine ait kimyasal yapı	18
Şekil 2.27. 5-(5-Bromobenzofuran-2-il)benzen-1,2,3-triol bileşiğine ait kimyasal yapı.....	19
Şekil 2.28. 6-Metoksi-N-(2,4,5-trihidroksi-6-(hidroksimetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)benzofuran-2-karboksamid bileşiğine ait kimyasal yapı	19
Şekil 2.29. 1-(4-(3-Fenilbenzofuran-2-il)benzil)piperidin bileşiğine ait kimyasal yapı.....	20
Şekil 2.30. (N-(3-((6-kloro-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-il)amino)propil)-benzofuran-2-karboksamid bileşiğine ait kimyasal yapı.....	20
Şekil 2.31. 4-(Benzofuran-2-il)-1-benzilpiperidin bileşiğine ait kimyasal yapı.....	20
Şekil 4.1. 1-(4-(Piperazin-1-il)fenil)etan-1-on türevlerinin (1a–1f) sentezi (Yöntem A)	23
Şekil 4.2. Hedef bileşiklerin (2a-2l) sentezi (Yöntem B).....	24
Şekil 5.1. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2a)...	29
Şekil 5.2. Bileşik 2a'ya ait IR spektrumu	30
Şekil 5.3. Bileşik 2a'ya ait ¹ H-NMR spektrumu	31

Şekil 5.4. Bileşik 2a'ya ait ¹³ C-NMR spektrumu	31
Şekil 5.5. Bileşik 2a'ya ait kütle spektrumu	32
Şekil 5.6. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2b)	33
Şekil 5.7. Bileşik 2b'ye ait IR spektrumu	34
Şekil 5.8. Bileşik 2b'ya ait ¹ H-NMR spektrumu.....	35
Şekil 5.9. Bileşik 2b'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu	35
Şekil 5.10. Bileşik 2b'ye ait kütle spektrumu.....	36
Şekil 5.11. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2c)	37
Şekil 5.12. Bileşik 2c'ye ait IR spektrumu	38
Şekil 5.13. Bileşik 2c'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	39
Şekil 5.14. Bileşik 2c'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu	39
Şekil 5.15. Bileşik 2c'ye ait kütle spektrumu	40
Şekil 5.16. 1-(4-(4-Allilpiperazin-1-il)fenil)-3-(benzofuran-2-il)prop-2-en-1-on (2d)..	41
Şekil 5.17. Bileşik 2d'ye ait IR spektrumu.....	42
Şekil 5.18. Bileşik 2d'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	43
Şekil 5.19. Bileşik 2d'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu	43
Şekil 5.20. Bileşik 2d'ye ait kütle spektrumu.....	44
Şekil 5.21. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en -1-on (2e).....	45
Şekil 5.22. Bileşik 2e'ye ait IR spektrumu	46
Şekil 5.23. Bileşik 2e'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	47
Şekil 5.24. Bileşik 2e'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu	47
Şekil 5.25. Bileşik 2e'ye ait kütle spektrumu	48
Şekil 5.26. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil) prop-2-en-1-on (2f)	49
Şekil 5.27. Bileşik 2f'ye ait IR spektrumu	50
Şekil 5.28. Bileşik 2f'ye ait ¹ H-NMR spektrumu.....	51
Şekil 5.29. Bileşik 2f'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	51
Şekil 5.30. Bileşik 2f'ye ait kütle spektrumu	52
Şekil 5.31. 3-(Benzo[b]thiyofen-2-il)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1- on (2g).....	53
Şekil 5.32. Bileşik 2g'ye ait IR spektrumu.....	54

Şekil 5.33. Bileşik 2g'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	55
Şekil 5.34. Bileşik 2g'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu	55
Şekil 5.35. Bileşik 2g'ye ait kütle spektrumu.....	52
Şekil 5.36. 3-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1- on(2h).....	57
Şekil 5.37. Bileşik 2h'ye ait IR spektrumu.....	58
Şekil 5.38. Bileşik 2h'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	59
Şekil 5.39. Bileşik 2h'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	59
Şekil 5.40. Bileşik 2h'ye ait kütle spektrumu.....	60
Şekil 5.41. 3-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1- on (2i).....	61
Şekil 5.42. Bileşik 2i'ye ait IR spektrumu.....	62
Şekil 5.43. Bileşik 2i'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	63
Şekil 5.44. Bileşik 2i'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	63
Şekil 5.45. Bileşik 2i'ye ait kütle spektrumu.....	64
Şekil 0.7. 1-(4-(4-Allilpiperazin-1-il)fenil)-3-(benzo[b]tiyofen-2-il)prop-2-en-1- on (2j).....	65
Şekil 5.47. Bileşik 2j'ye ait IR spektrumu.....	66
Şekil 5.48. Bileşik 2j'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	67
Şekil 5.49. Bileşik 2j'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	67
Şekil 5.50. Bileşik 2j'ye ait kütle spektrumu.....	68
Şekil 5.51. 3-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)fenil)prop-2- en-1-on (2k).....	69
Şekil 5.52. Bileşik 2k'ye ait kütle spektrumu.....	70
Şekil 5.53. Bileşik 2k'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	71
Şekil 5.54. Bileşik 2k'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	71
Şekil 5.55. Bileşik 2k'ye ait IR spektrumu.....	72
Şekil 5.56. 3-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1- il)phenyl)prop-2-en-1-on (2l).....	73
Şekil 5.57. Bileşik 2l'ye ait IR spektrumu.....	75
Şekil 5.58. Bileşik 2l'ye ait ¹ H-NMR spektrumu	75
Şekil 5.59. Bileşik 2l'ye ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	75
Şekil 5.60. Bileşik 2l'ye ait kütle spektrumu.....	76

Şekil 5.61. Bişşik 2a-2l'ye ait sentez şeması	78
Şekil 0.8. Ellman metodu reaksiyon mekanizması.....	81
Şekil 5.63. A) 2f kodlu bileşiğin AChE'nin inhibisyonunu gösteren Lineweaver-Burk grafiği [S], substrat konsantrasyonu (μM); V, reaksiyon hızı ($1/V$ (abs/min) ⁻¹). İnhibitör konsantrasyonları solda gösterilmektedir. (B) 2f kodlu bileşiğin kararlı durum inhibisyon sabitinin (K_i) hesaplanması için ikincil grafik. K_i , 0.021 μM olarak hesaplandı.	86
Şekil 5.64. 2d, 2f, 2j ve 2l kodlu bileşiklerin Beta amiloid plak inhibisyonu (%)	88
Şekil 5.65. AChE'nin aktif bölgesinde 2d, 2f, 2j, 2l ve donepezil bileşiklerinin üç boyutlu üst üste bindirme pozunu (PDB ID: 4EY7).	89
Şekil 5.66. AChE'nin aktif bölgesindeki 2d bileşiğinin iki boyutlu etkileşim modu (PDB ID: 4EY7).....	90
Şekil 5.67. AChE'nin aktif bölgesindeki 2d bileşiğinin üç boyutlu etkileşim modu (PDB ID: 4EY7).....	91
Şekil 5.68. AChE'nin aktif bölgesindeki 2f bileşiğinin iki boyutlu etkileşim modu (PDB ID: 4EY7).....	95
Şekil 5.69. AChE'nin aktif bölgesindeki 2f bileşiğinin üç boyutlu etkileşim modu (PDB ID: 4EY7).....	93
Şekil 5.70. AChE'nin aktif bölgesindeki 2j bileşiğinin iki boyutlu etkileşim modu (PDB ID: 4EY7).....	95
Şekil 5.71. AChE'nin aktif bölgesindeki 2j bileşiğinin üç boyutlu etkileşim modu (PDB ID: 4EY7).....	95
Şekil 5.72. AChE'nin aktif bölgesindeki 2l bileşiğinin iki boyutlu etkileşim modu (PDB ID: 4EY7).....	95
Şekil 5.73. AChE'nin aktif bölgesindeki 2l bileşiğinin üç boyutlu etkileşim modu (PDB ID: 4EY7).....	97

KISALTMALAR DİZİNİ

^{13}C -NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
^1H -NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetil kolinesteraz enzimi
AH	: Alzheimer hastalığı
Apo E	: Apolipoprotein E
APP	: Amiloid prekürsör protein
ATC	: Asetiltiyokolin
A β	: Beta amiloid
BchE	: Bütiril kolinesteraz enzimi
BTC	: Bütiriltiyokolin
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
E.n.	: Erime noktası
FDA	: Gıda ve İlaç Dairesi
HRMS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumu
IC ₅₀	: İnhibisyon konsantrasyonu
IR	: İnfrared
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
KOH	: Potasyum hidroksit
MAO-B	: Monoaminoksidaz-B
MeOH	: Metanol
NFY	: Nörofibriler yumaklar
nm	: Nanometre
NMDA	: N-metil-D-aspartat
PSEN	: Presenilin
R _f	: Yürüme hızı
SP	: Senil plak

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde yaşlı birey sayısı ve yaşlılığa bağlı kronik hastalıkların sayısının arttığı bilinmekte olup, kronik hastalıklar sağlık sisteminde en yüksek maliyete sebep olan hastalıklardır. Alzheimer hastalığı (AH) demans tipi hastalıklar içerisinde en yaygın görülenidir ve nörodejeneratif, kronik bir beyin hastalığıdır [1].

Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre; ülkemizde yaşlı nüfus olarak kabul edilen 65 ve daha yukarı yaştaki nüfus, 2014 yılında 6 milyon 192 bin 962 kişi iken son beş yılda %21,9 artarak 2019 yılında 7 milyon 550 bin 727 kişi olduğu bildirilmiştir. Yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı ise 2014 yılında %8,0 iken, 2019 yılında %9,1'e yükseldiği belirtilmiştir. Nüfus projeksiyonlarına göre yaşlı nüfus oranının 2023 yılında %10,2, 2030 yılında %12,9, 2040 yılında %16,3, 2060 yılında %22,6 ve 2080 yılında %25,6 olacağı öngörülmektedir. Bunun yanı sıra ölüm sebepleri arasında AH'nin de önemli bir yer aldığı ve ölüm nedeni istatistiklerine göre, AH'den hayatını kaybeden yaşlıların sayısı, 2014 yılında 10 bin 236 iken 2018 yılında 13 bin 767'ye yükseldiği bildirilmiştir. AH'den ölen yaşlıların oranı 2014 yılında %3,9 iken bu oran 2018 yılında %4,6'ya yükselmiştir. AH'den ölen yaşlıların oranı 2014 yılında erkeklerde %3,1, kadınlarda %4,6 iken bu oranlar 2018 yılında erkeklerde %3,5'e, kadınlarda ise %5,7'ye yükseldiği tespit edilmiştir [2].

Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı açıklamaya göre; dünya çapında yaklaşık 55 milyon insanın demans hastası olduğu tahmin edilmektedir ve bu sayıya her yıl yaklaşık 10 milyon yeni vaka eklenmektedir. AH, demansın en yaygın türüdür ve demans vakalarının %60-70'inin AH olduğu düşünülmektedir. Demanslı toplam insan sayısının 2030'da 78 milyona ve 2050'de 139 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bu artışın çoğu, düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan demans hastalarının sayısındaki artışla orantılı olduğu Dünya Sağlık Örgütü raporunda belirtilmiştir [3].

Demansın sadece demans hastaları üzerinde değil, aynı zamanda bakıcıları, aileleri ve genel olarak toplum üzerinde de fiziksel, psikolojik, sosyal ve ekonomik etkileri vardır. Kişisel bakım ihtiyaçlarını karşılayamayan hastaların bakımını üstlenen kişiler hastanın bakımında zorlanmakta; ayrıca yorgunluk, halsizlik, uyku sorunları gibi fiziksel ve duygusal sorunlar da yaşamaktadırlar [1].

AH tedavisinde onaylanmış ilaçların tümü, hastalığın hafif-orta evresinde yalnızca palyatif tedavi sağlar ve ilerlemesini durdurma yeteneğine sahip değildir. Akademik araştırma gruplarının ve ilaç şirketlerinin son yıllardaki yoğun çabalarına rağmen, şu

ana kadar hiçbir iyileştirici tedavi bulunamamıştır [4]. Alois Alzheimer 1907'de ilk vakayı rapor ettiğinden beri, AH patogenezi ve hastalığın nasıl oluştuğunu anlamamızdaki büyük kazanımlara rağmen hala hastalığı değiştiren tedavi yoktur [5]. 2003'ten beri ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından AH için hiçbir yeni tedavi onaylanmamıştır ve yetişkin başlangıçlı nörodejeneratif bozukluk için onaylanmış bir tedavi yoktur [6]. Bu sebeple bu alanda yapılan ilaç araştırmaları hızla devam etmektedir.

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Alzheimer Hastalığı

2.1.1. Alzheimer hastalığının tanımı

Alzheimer, en sık görülen demans nedeni olup hafıza, konuşma, yön bulma, insanları tanıma, problem çözme gibi günlük yaşantıda bir çok kez gerçekleştirilen pratiklerin çeşitli zihinsel işlevlerin zamanla zayıfladığı, günlük aktiviteleri kısıtlayabilecek derecede kronik, ilerleyici ve geri dönüşsüz kötüleşme nedeni ile düşünme ve davranış bozukluklarının gerçekleştiği nörodejeneratif, kronik bir beyin hastalığıdır [7]. 1907 yılında Dr. Alois Alzheimer tarafından özellikle yaşlı bireylerde görülen demansın bir türü olarak keşfedilmiştir [8].

2.1.2. Alzheimer hastalığının belirtileri

AH'nin en önemli erken belirtisi hafıza kaybıdır. Bu hafıza kaybı, geçmiş hafızanın korunduğu, hastalığın ilerlemesi ile sıklıkla dillendirilmeye başlanan küçük unutkanlıkların başlaması şeklindedir. Bozukluğun ilerlemesi ile bilişsel (kognitif) yeteneklerdeki kayıp, frontal ve temporal lob işlevleri ile ilişkili, dil alanlarında (afazi), beceri gerektiren hareketlerde (apraksi) ve tanıma fonksiyonlarında bozulmaya doğru uzanım göstermeye başlar. Altta yatan patolojik sürecin yansımaları olarak limbik sistem ile frontal ve temporal loblar arasındaki bağlantılarda kopmalar olur [9].

Bu belirtiler kişiye göre değişken bir şekilde ilerleme gösterir; hastaların yaşamını oldukça zorlaştırır ve yaşam kalitesini ciddi anlamda azaltır AH'nin en önemli özelliği spesifik belirtileri olmadan başlaması ve yavaş seyirli olmasıdır. Hastalar ve yakınları yakınmaların başlangıç zamanını kesin olarak söyleyememektedirler. Yaşlılıkta unutkanlığın normal olduğu düşüncesi ile AH'nin başlangıcının tespit edilmesi zorlaşır. Bu nedenle hekime başvuru zamanı da gecikir [10].

2.1.3. Alzheimer hastalığının nedenleri

AH'nin gerçek nedenleri hala belirsizdir [11]. 1907'de Alois Alzheimer tarafından yaşlılık öncesi bunamanın ilk tanımından bu yana, beyinde ekstrasellüler senil plakların (SP) ve nöronların içinde nörofibriller yumakların (NFY) oluşumu, sinaps ve nöron kaybı ile birlikte bilişsel bozukluk, AH'nin tanımlayıcı klinikopatolojik özellikleri olarak kabul edilmiştir [7].

AH'nin nedeni ile ilgili birçok teori öne sürülmüştür. Fakat bu teoriler genellikle sekiz başlık altında toplanmıştır. Bunlar; yaşlanmanın hızlanması, kolinerjik ve kortiko-

kortikal yollar dahil olmak üzere anatomik yolların dejenerasyonu, alüminyuma maruz kalma, kafa travması ve yetersiz beslenme gibi çevresel faktörler, amiloid öncü protein (APP) ve presenilin (PSEN) genlerinin mutasyonlarını içeren genetik faktörler, ve mitokondriyal disfonksiyondan kaynaklanan metabolik bir bozukluk olan apolipoprotein E'deki (Apo E) allelik varyasyon, riskli kan beyin bariyeri gibi vasküler faktörler, immün sistem disfonksiyonu ve enfeksiyöz ajanlardır [12].

Bilişsel olarak normal beyinde, beyin hacmi ve ağırlığında yaşa bağlı bir azalma, ventriküllerin genişlemesi ve seçilen bölgelerde sinaps ve dendrit kaybı vardır [13]. AH'nin hızlandırılmış bir doğal yaşlanma biçimi olabileceği, AH'deki birçok patolojik değişikliğin, normal yaşlanmada bulunanlara benzer olduğu ancak daha şiddetli gözlemlendiği bilgisine dayanmaktadır [14].

Asetilkolin (ACh) hipokampusu serebral kortekse bağlayan nörotransmitter olması yanında kan damarlarındaki düz kasların dilatasyonundan sorumludur ve gastrointestinal sistem, üriner sistem ve gözdeki kasların kasılmasını uyarmaktadır [7]. Kolinerjik iletim serebral kortikal gelişimde ve aktivitede, serebral kan akımı, uyku döngüsü, öğrenme hafıza ve algılamada önemli rol oynar. Kolin ve asetil koA'dan 'asetil transferaz' enzimi ile 'asetilkolin' oluşur. AH'de primer defekt beyindeki kolinerjik sistemin, özellikle öğrenme ve bellek ile ilgili bölgelerde, bozulmasıdır [15].

AH'da ACh sentezinde meydana gelen azalmanın kolinasetiltransferaz enziminin miktar ve işlevlerinin ve kolin geri alımının düşmesine, kolinerjik nöron ve aksonlarda oluşan hasarlara, korteks ve hipokampusta bulunan kolinerjik nöronlarda meydana gelen kayıplara bağlı olduğu bildirilmiştir [16].

Birçok çevresel faktör AH ile ilişkilendirilmiştir, fakat çoğu çalışma, alüminyuma (Al) maruz kalma, kafa travmasının etkisi, diyet ve yetersiz beslenmenin etkisi gibi üç faktörle ilgilidir [12].

Alzheimer hastalarının beyinlerinde serbest radikal oluşumunu uyaran demir, alüminyum ve civanın konsantrasyonlarının arttığı ve yaşlanmaya bağlı olarak beyinde yüksek oranlarda biriken alüminyum, çinko, bakır ve demir gibi metallerin oksidatif hasara, beta amiloid (A β) agregasyonuna ve NFY oluşumuna neden olabilecekleri bildirilmiştir [17].

Yapılan bir araştırmaya göre; doymamış yağların yüksek alımı Alzheimer hastalığına karşı koruyucu olabilirken, doymuş veya *trans*-doymamış yağ alımının AH riskini artırabildiği belirtilmiştir [18].

Kafa travmasının ne yolla AH'ye yol açtığı biyolojik mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Ancak; travmanın nöronal hasara yol açtığı, bunun A β birikimini artırdığı, bunların da daha sonra amiloid plaklara dönüştüğü, gerek hayvan gerekse de insan çalışmalarında gösterilmiştir [19].

Seneff ve arkadaşları AH'nin beyine giden kolesterol, yağlar ve antioksidanların tedarik zincirindeki bir eksiklikten de kaynaklanabileceğini vurgulamışlardır. Bu besinlerin beyin işlevi için önemi konusunda birçok kanıt sağladıklarını ve AH'ye sahip kişilerin beyin omurilik sıvısında kolesterol ve yağ eksikliği olduğunu öne sürmüşlerdir. Daha az oranda işlenmiş karbonhidrat ve nispeten daha fazla yağ ve kolesterole yönelik basit diyet değişikliği, muhtemelen AH'ye karşı koruyucu bir önlem olacağını ifade etmişlerdir [20].

AH'deki en bilinen nöropatolojik değişiklik olan amiloid plaklar farklı morfolojik yapılar da olabilir ancak ana bileşeni A β proteindir. A β , 19. kromozomda kodlanan bir transmembran protein olan APP'den proteolitik yolla oluşur. A β , APP'nin metabolizması sonucu oluşan ürünlerindendir [21]. A β 40 ve A β 42 peptitlerin beyinde yoğunlaşması nöronal fonksiyon bozukluğuna ve nörodejenerasyona sebep olmaktadır. AH'li olguların beyinlerinde ve beyin zarındaki kan damarlarında A β tespit edilmiştir. Erken demansı olan olguların beyin dokuları ve beyin omurilik sıvısında artmış A β 42 ve A β oligomerleri bulunur ve bu düzeyler kognitif azalmaya bağlıdır [22].

NFY ana bileşeni hiperfosforile 'tau' proteindir. Tau proteini mikrotübül asosiye proteinler ailesine dahil bir proteindir. Bu protein; hücre iskeletinin bütünlüğü, mikrotübüllerin stabilizasyonu ve aksonal transportta rol amaktadır. Tau proteininin hiperfosforilizasyonu sonucu mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozulur. Foforilize olduğu için mikrotübüllere bağlanamamış olan tau proteinleri çözilemeyen bir yapıya döşür. Bunlar zamanla intranöronal NFY'lere döşürler. Bu sürecin yıllar süren uzun bir dönem olduğu düşünölmektedir. NFY'ler sonunda hücre iskeletinin bütünlüğünü ve aksonal transportu bozarak hücre ölümüne neden olur. AH'deki bilişsel bozulma amiloid depozisyonundan ziyade NFY miktarı ile ilişkilidir [23].

AH'nin patogeneğinde inflamasyonun olduğu ve immün sistemin rol oynadığı hipotezler mevcuttur. Senil plakların ve astrositlerin çevresinde mikroglia hücreleri gözlenir. Başta interlökin-1 ve interlökin-6 olmak üzere sitokin konsantrasyonları AH'de artmıştır. Bu inflamatuvar faktörler, APP uyarmaları nedeniyle nörotoksik A β oluşumunda önemli rol oynarlar [6]. Romatoid artritli hastalarda (uzun süre

antiinflamatuvar tedavi alan) AH'nin görülme sıklığı beklenmedik oranda düşüktür. Bu gözlem, AH'ye karşı korunmada nonsteroid antünflamatuvarların etkin olduğu teorisini desteklemektedir [24].

Montagne vd. (2015); yaptıkları birtakım araştırmalar sonucunda öğrenme ve hafızayla ilgili bir bölge olan insan hipokampusundaki kan-beyin bariyerinin normal yaşlanma sırasında yaşa bağlı olarak bozulduğunu, ancak hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda daha hızlı bir bozulma olduğunu doğrulamışlardır. Hafif bilişsel bozukluğu olan grup, uygun yaşlı nörolojik olarak bozulmamış kontrol grubuyla karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar kan beyin bariyerinin erken bozulmasının erken bilişsel bozukluğa sebep olduğunu düşündürmüştür [25].

AH'nin ilerlemesinin oksidatif stres ile arttığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, oksidatif stresin rolü evrensel olarak kabul edilmemiştir. Çoğu çalışma, AH'de serum lipid peroksidasyon belirteçlerinin yükseldiğini göstermektedir. Bununla birlikte, AH'de sonucun belirleyicileri olarak biyobelirteçlerin rutin kullanımını gerekçelendirmek için yeterli kanıt yoktur [26].

Ailesel AH'lerin çok az bir kısmına APP genindeki mutasyonlar sebep olmakla birlikte, PSEN1'deki mutasyonlar ailesel AH'lerin en sık sebebidir [27]. PSEN1 ve PSEN2 genlerinde tanımlanan 160'tan fazla mutasyon vardır. PSEN'ler APP'nin γ -sekretaz ile bölünmesinden sorumlu atipik aspartil proteaz komplekslerinin merkezi bileşenleridir. PSEN mutasyonları sonucunda A β 42 / A β 40 oranı arttığı bilinmektedir [28]. PSEN1 mutasyonlarının prelinik evresinde A β 42 depozisyonu erken bir bulgudur [29].

2.1.4. Alzheimer hastalığının tedavisi

AH'yi sonlandıran ya da tamamen düzelten bir ilaç günümüzde mevcut olmasa da FDA tarafından onaylı AChE inhibitörlerinden; donepezil, rivastigmin, galantamin, takrin ve tek N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan memantin hastalığın semptomlarını gidermek için günümüzde aktif olarak kullanılmaktadır. Bilişsel fonksiyonlarla ilgili önemli fayda sağladığı düşünülen bu ilaçların etkinliği ile alakalı tartışmalar halen mevcuttur [30].

Bunun dışında oksidatif strese karşı antioksidanlarla müdahalenin AH gelişimini yavaşlattığı düşünülmektedir. L-karnitin, E vitamini, C vitamini, Ginkgo biloba eskstreleri oksidatif stresi azaltabilen ajanlardır. Oksidatif stresin artmasına sebep olan monoaminoksidaz-B (MAO-B) enziminin inhibitörü olan selejilin de AH'de

kullanılmaktadır [7]. Yaşın ilerlemesiyle birlikte beyinde biriken alüminyum, demir gibi metallere dolaylı oksidatif hasardan kaynaklı A β agregasyonu ve NFY oluşabileceği bilinmektedir. Bu sebeple deferoksamin, defepiron gibi şelat bileşikler de AH tedavisinde yerini almıştır [31].

2.1.5. Kolinesteraz enzimleri

Asetil kolinesteraz enzimi (AChE) ve bütiril kolinesteraz enzimi (BChE) olmak üzere iki ana enzim, asetilkolini hidrolize eder. AChE beyin, kas ve eritrosit zarında bol miktarda bulunurken, BChE karaciğer, bağırsak, kalp, böbrek ve akciğerde en yüksek aktiviteye sahiptir. BChE'nin ChE toksik maddelerine karşı doğal olarak geliştirilmiş koruyucu bir enzim olduğu varsayılmaktadır. AChE ve BChE enzimlerinin genel yapısı oldukça benzerdir. Kolinerjik hipoteze göre, beyindeki azalan ACh seviyeleri, AH'de hafıza kaybı ve diğer bilişsel işlev bozukluklarına yol açar. Bu nedenle, AChE inhibitörleri yardımıyla ACh düzeylerinin artırılması, AH hastalarının semptomatik tedavisinde umut verici bir yaklaşımdır [32].

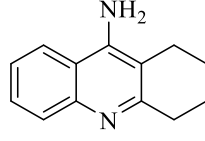
2.1.6. Kolinesteraz inhibitörleri

Alzheimer hastalarının beyinde AChE'nin aşırı ekspresyonunun meydana geldiğine dair kanıtlar vardır. Bu durum, beyin düzgün çalışması için gereken ACh miktarını azaltır, bu nedenle nöron hücreleri düzgün çalışamaz ve beyin hasarı ve hafıza kaybı gibi komplikasyonlar ortaya çıkar. Bu komplikasyonlar AH gelişiminin başlamasına yol açar. AChE'nin aşırı ekspresyonu meydana gelir ve AChE beyin düzgün çalışması için gereken ACh miktarını azaltır, bu nedenle nöron hücreleri düzgün çalışamaz ve beyin hasarı ve hafıza kaybı gibi komplikasyonlar ortaya çıkar. AChE inhibitörleri, AChE aktivitesini baskılayarak AH tedavisine yardımcı olur [33].

2.1.6.1. Takrin

Takrin farmakolojisi, 1945'te Albert ve Gledhill tarafından ilk sentezlendiğinden beri geniş çapta incelenmiştir. Summers vd'nin 1986 yılında AH'nin semptomlarını hafifletebileceğine dair son önerileri ile birlikte Alzheimer tipi senil demans'ın yaşlanan bir popülasyonda büyük bir halk sağlığı sorunu haline gelmesinden dolayı ilaca olan ilgi yeniden canlanmıştır [34]. Takrin etkili bir AChE ve BChE inhibitörleri olarak bilinir. Takrin, hepatotoksitesi nedeniyle AH tedavisi için onaylanmasından on yıl sonra geri çekilmiştir. Bununla birlikte, takrin hala daha etkili ve daha güvenli takrin bazlı AChE inhibitörleri geliştirmek için değerli bir iskelet olarak kabul edilir, bu konu ile ilgili son

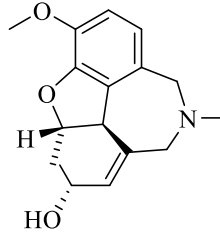
yaklaşımlar, yeni hibritler veya çok hedefli bileşikler tasarlayarak güçlü AChE inhibisyonunu diğer farmakolojik özelliklerle birleştirilebileceği yönündedir [35].



Şekil 2.1. Takrinin kimyasal yapısı

2.1.6.2. Galantamin

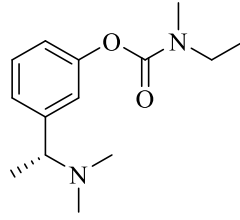
Galantamin, 2000 yılından beri Avrupa, ABD ve Asya'da AH için lisanslı bir semptomatik tedavi olan seçici, uzun etkili ve geri dönüşümlü bir asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Hastalığın ilerlemesini yavaşlatır ve hafıza kaybı, kafa karışıklığı ve davranış değişikliklerinin semptomlarını hafifletmeye yardımcı olur, dolayısıyla yaşam kalitesini iyileştirir ve hastaların daha uzun süre bağımsız yaşamasına olanak tanır [36]. Galantamin aynı zamanda iyi biyoyararlanım ve plazma proteinlerine düşük bağlanma özelliğine sahiptir. [37]



Şekil 2.2. Galantaminin kimyasal yapısı

2.1.6.3. Rivastigmin

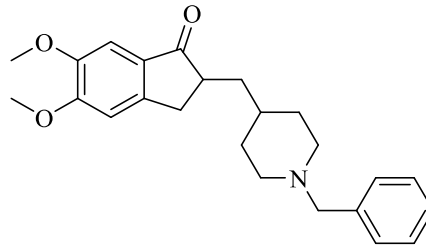
Rivastigmin, AChE enzimini hedefleyen hafif ile orta dereceli AH tedavisi için kullanılan FDA onaylı ilaçtır. Ancak mide bulantısı, ishal, iştahsızlık, senkop, karın ağrısı ve kusma gibi çeşitli yan etkileri vardır [33]. Oral uygulama için tabletler şeklinde veya bir transdermal yama olarak müstahzarları mevcuttur. Kapsamlı hepatik ilk geçiş metabolizması ve kan-beyin bariyerini geçme yeteneğinin sınırlı olması nedeniyle, oral yolun maksimum terapötik faydalar sağlamak için çok etkili olduğu düşünülmektedir [38].



Şekil 2.3. Rivastigmin'in Kimyasal Yapısı

2.1.6.4. Donepezil

Non-kompetitif, reversibl ve selektif AChE inhibitörüdür. AChE inhibitör aktivitesini gerçekleştirmesini sağlayan anahtar grup olan benzil piperidin grubu taşımaktadır [39]. Donepezil, AChE üzerinde etkilidir ve BChE üzerinde yalnızca orta düzeyde bir etkiye sahiptir. Olumlu terapötik profili nedeniyle donepezil, hafif ila orta dereceli AH'li hastalarda sıklıkla birinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Donepezil, özellikle, AChE aktivitesinde eşzamanlı bir azalmaya neden olurken, serebral ACh'da bir artış yoluyla postsinaptik hücre fonksiyonundaki değişiklikleri indükleyerek AH patolojisini değiştirir; ayrıca periferik anyonik bölgeyi bloke eder ve A β aracılı hasarı önler. Donepezil, bağırsak yoluyla emilim ile yaklaşık %100'lük bir oral biyoyararlanıma sahiptir. Diğer AChE inhibitörleri ile karşılaştırıldığında yan etkisi en az olan ilaçtır [40].



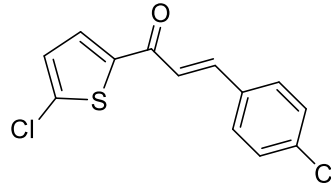
Şekil 2.4. Donepezil İlacının Kimyasal Yapısı

Tablo 2.1. Kolinesteraz İnhibitörlerinin Özellikleri

İlaç	Kimyasal Yapı	İnhibisyon tipi	AChE	BChE
			İnhibisyonu	İnhibisyonu
Takrin	Piridin türevi	Reversibl	✓	✓
Galantamin	Alkaloid	Reversibl	✓	
Rivastigmin	Karbamat türevi	Reversibl	✓	✓
Donepezil	Piperidin türevi	Reversibl	✓	

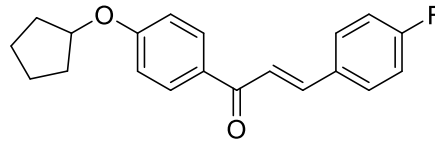
2.2. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Şalkon Türevleri

Parambi vd. (2018), yaptıkları çalışmada bir seri halojenlendirilmiş tiyofen şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden 3-(4-Klorofenil)-1-(5-klorotiyofen-2-il)prop-2-en-1-on bileşiğinin $IC_{50} = 14.76 \mu M$ değerinde AChE inhibitörü aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [41].



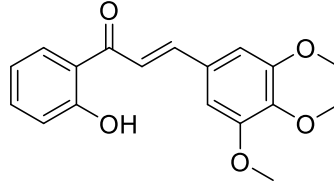
Şekil 2.5. 3-(4-Klorofenil)-1-(5-klorotiyofen-2-il)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı

Riswanto vd. (2019), yaptıkları çalışmada bir seri şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden 1-(4-(Siklolopentiloksi)fenil)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin $IC_{50} = 9.3 \mu M$ değerinde AChE inhibitörü aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [42].



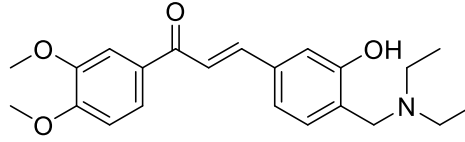
Şekil 2.6. 1-(4-(Siklolopentiloksi)fenil)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı

Singh vd. (2019), yaptıkları çalışmada bir seri şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden 1-(2-Hidroksifenil)-3-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin $IC_{50} = 6.4 \pm 0.32 \mu M$ değeri ile AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [43].



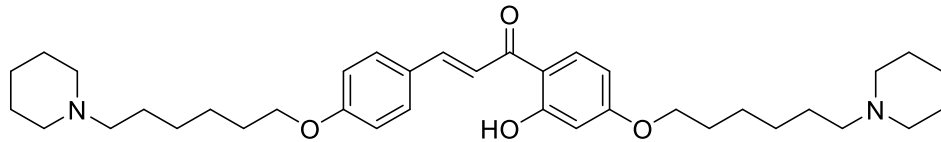
Şekil 2.7. 1-(2-Hidroksifenil)-3-(3,4,5-trimetoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı

Zhang vd. (2019) yaptıkları çalışmada bir seri mannich bazı şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden (*E*)-3-(4-((diethylamino)metil)-3-hidroksifenil)-1-(3,4- dimeoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin $IC_{50} = 0.44 \mu M$ değeri ile önemli AChE aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmada donepezilin AChE inhibitör aktivitesi $IC_{50} = 0.12 \pm 0.01 \mu M$ olarak belirtilmiştir [44].



Şekil 2.8. (*E*)-3-(4-((diethylamino)metil)-3-hidroksifenil)-1-(3,4- dimeoksifenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı

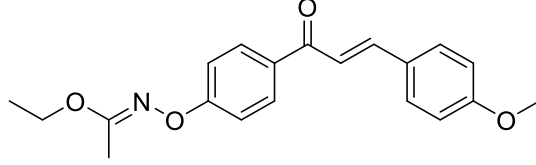
Bai vd. (2019), yaptıkları çalışmada bir seri şalkon-O-alkilamin türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden (*E*)-1-(2-hidroksi-4-((6-(piperidin-1-il)hekzil)oksi)fenil)-3-(4-((6-(piperidin-1-il)hekzill)oksi)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin $IC_{50} = 1.30 \pm 0.01 \mu M$ değeri ile önemli AchE aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmada donepezilin AChE aktivitesi $IC_{50} = 0.019 \pm 0.0003 \mu M$ olarak belirtilmiştir [45].



Şekil 2.9. (*E*)-1-(4-(piperazin-1-il)fenil)-3-(p-tolil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı

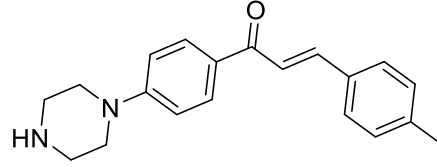
Reeta vd. (2019), yaptıkları çalışmada bir seri etil asetohidroksamat-şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim

aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden Etil (*E*)-*N*-(4-(3-(4-metoksifenil)akrilol)fenoksi)asetimidat bileşiğinin $IC_{50} = 0.30 \pm 0.061 \mu M$ değeri ile önemli AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmada takrinin AChE inbisyon aktivitesi $IC_{50} = 0.22 \pm 0.0043 \mu M$ olarak belirtilmiştir [46].



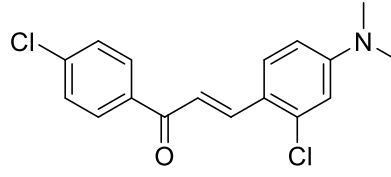
Şekil 2.10. Etil (*E*)-*N*-(4-(3-(4-metoksifenil)akrilol)fenoksi)asetimidat bileşiğine ait kimyasal yapı

Tian vd. (2019), yaptıkları çalışmada bir seri Flurbiprofen-şalkon hibrid Mannich bazı türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden Metil (*E*)-2-(2-floro-4'-(3-(3-hidroksi-4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)akriloksi)-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoat bileşiğinin $IC_{50} = 7.15 \pm 0.23 \mu M$ değeri ile önemli AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [47].



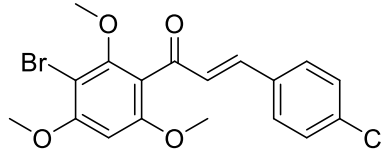
Şekil 2.11. Metil (*E*)-2-(2-floro-4'-(3-(3-hidroksi-4-(pirolidin-1-ilmetil)fenil)akriloksi)-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoat bileşiğine ait kimyasal yapı

Min Oh vd. (2019), yaptıkları çalışmada bir seri şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden ((*E*)-3-(2-kloro-4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin $IC_{50} = 2.46 \pm 0.078 \mu M$ değeri ile önemli AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [48].



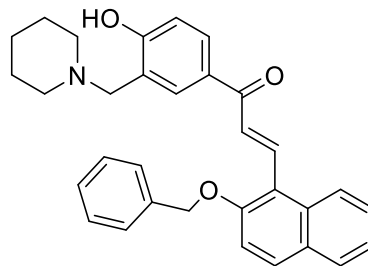
Şekil 2.12. ((E)-3-(2-kloro-4-(dimetilamino)fenil)-1-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı

Burmaoğlu vd. (2020), yaptıkları çalışmada bir seri organohalojen süstitüe şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden (E)-1-(3-bromo-2,4,6-trimetoksifenil)-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin $IC_{50}=2.97$ nM değeri ile AChE inhibitörü aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [49].



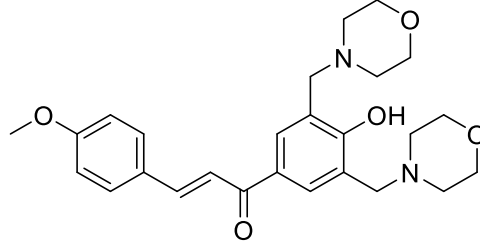
Şekil 2.13. (E)-1-(3-bromo-2,4,6-trimetoksifenil)-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı

Aljohani vd. (2020), yaptıkları çalışmada bir seri piperazin süstitüe şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden (E)-3-(2-(benziloksi)naftalen-1-il)-1-(4-hidroksi-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin $IC_{50}= 1.0 \pm 0.003$ nM değeri ile önemli AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmada donepezilin AChE inhibitör aktivitesi $IC_{50} = 33.4 \pm 0.002$ nM olarak belirtilmiştir [50].



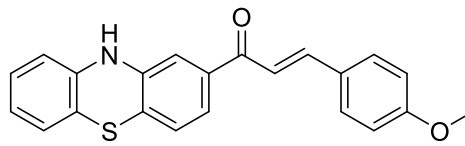
Şekil 2.14. (E)-3-(2-(benziloksi)naftalen-1-il)-1-(4-hidroksi-3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı

Yamalı vd. (2020), yaptıkları çalışmada bir seri fenolik şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden *E*-1-(4-hidroksi-3,5-bis(morfolinometil)fenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on bileşiğinin $IC_{50} = 26.65$ nM değeri ile AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmada takrinin AChE inhibitör aktivitesi $IC_{50} = 40.76$ nM olarak belirtilmiştir [51].



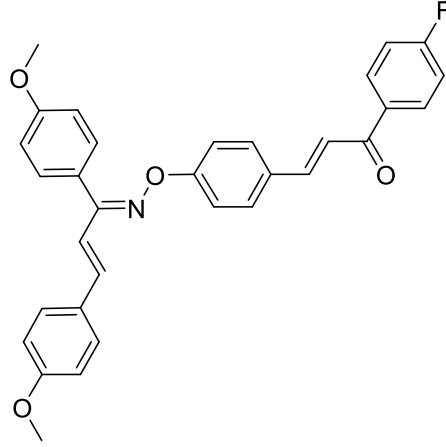
Şekil 2.15. *(E)*-1-(4-hidroksi-3,5-bis(morfolinometil)fenil)-3-(4-metoksifenil)-2-propen-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı

Yamalı vd. (2020), yaptıkları çalışmada bir seri fenotiyazinli şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden 1-(10*H*-fenotiyazin-2-il)-3-(4-metoksifenil)-prop-2-en-1-on bileşiğinin $IC_{50} = 0.221 \pm 0.008$ μ M değeri ile önemli AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmada donepezilin AChE inhibitör aktivitesi $IC_{50} = 0.020 \pm 0.001$ μ M olarak belirtilmiştir [52].



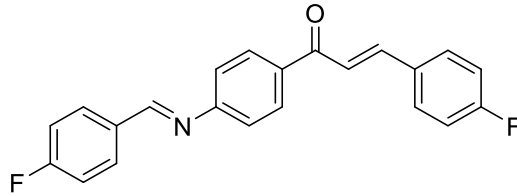
Şekil 2.16. 1-(10*H*-fenotiyazin-2-il)-3-(4-metoksifenil)-prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı

Jong Min Oh vd. (2020), yaptıkları çalışmada bir seri oksim eterli şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden *(E)*-3-(4-(((1*Z*,2*E*)-1,3-bis(4-metoksifenil)alliliden)amino)oksi)fenil)-1-(4-florofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin $IC_{50} = 4.39 \pm 2.68$ μ M değeri ile önemli AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [53].



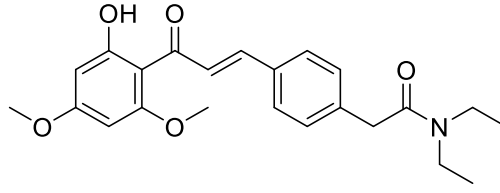
Şekil 2.17. *(E)-3-(4-(((1Z,2E)-1,3-bis(4-metoksifenil)alliliden)amino)oksi)fenil)-1-(4-florofenil)prop-2-en-1-on bileşimine ait kimyasal yapı*

Koçyiğit vd. (2020), yaptıkları çalışmada bir seri Schiff bazı-ıçeren şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden *(2E)-3-(4-florofenil)-1-(4-[(1E)-(4-florofenil)metilen]- amino}fenil)prop-2-en-1-on* bileşiğinin $IC_{50} = 67.33$ nM değeri ile önemli AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmada takrinin AChE inhibitör aktivitesi $IC_{50} = 436.01$ nM olarak belirtilmiştir [54].



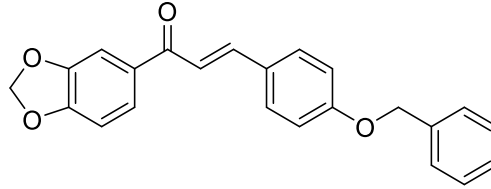
Şekil 2.18. *(2E)-3-(4-florofenil)-1-(4-[(1E)-(4-florofenil)metilen]- amino)fenil)prop-2-en-1-on bileşimine ait kimyasal yapı*

Sukumaran vd. (2020), yaptıkları çalışmada bir seri 2'-hidroksi şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden *(E)-N,N*-dietil-2-(4-(3-(2-hidroksi-4,6-dimetoksifenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)fenil)asetamid bileşiğinin $IC_{50} = 3.3 \pm 1.3\mu M$ değeri ile önemli AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [55].



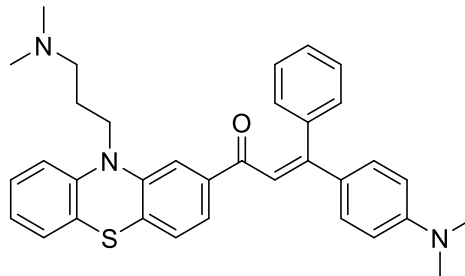
Şekil 2.19. (E)-N,N-diethyl-2-(4-(3-(2-hidroksi-4,6-dimetoksifenil)-3-oksoprop-1-en-1-il)fenil)asetamid bileşiğine ait kimyasal yapı

Jeong vd. (2020), yaptıkları çalışmada bir seri 1,3-Benzodioksi şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden 1-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-3-(4-(benziloksi)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin $IC_{50} = 5.40 \pm 0.088 \mu M$ değeri ile AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [56].



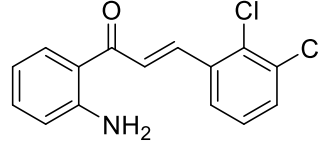
Şekil 2.20. 1-(Benzo[d][1,3]dioksol-5-il)-3-(4-(benziloksi)fenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı

Tran vd. (2020) yaptıkları çalışmada bir seri fenotiyazin şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden (E)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1-(10-(3-(dimetilamino)propil)-10H-fenotiazin-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-on bileşiğinin $IC_{50} = 1.10 \pm 0.24 \mu M$ değeri ile önemli AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [57].



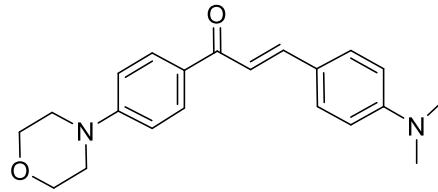
Şekil 2.21 (E)-3-(4-(Dimetilamino)fenil)-1-(10-(3-(dimetilamino)propil)-10H-fenotiazin-2-il)-3-fenilprop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı

Sakata vd. (2020), yaptıkları çalışmada bir seri amino şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(2,3-diklorofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin $IC_{50} = 0.08 \mu M$ değeri ile önemli AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmada takrinin AChE inhibitör aktivitesi $IC_{50} = 0.06 \mu M$ olarak belirtilmiştir [58].



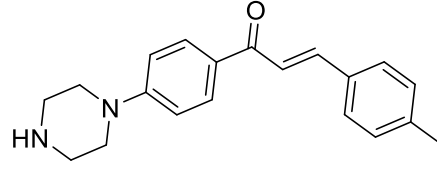
Şekil 2.22. (*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(2,3-diklorofenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı

Sasidharan vd. (2021), yaptıkları çalışmada bir seri morfolinofenil süstitüe şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden 3-(4-(Dimetilamino)fenil)-1-(4-morfolinofenil)prop-2-en-1-on bileşiğinin $IC_{50} = 6.1 \pm 0.0048 \mu M$ değeri ile önemli AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [59].



Şekil 2.23. 3-(4-(Dimetilamino)fenil)-1-(4-morfolinofenil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı

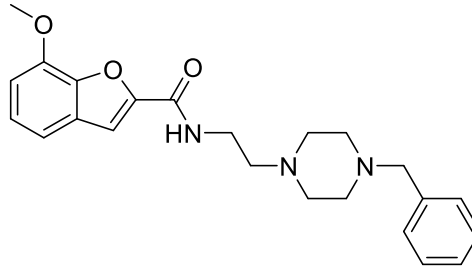
Mathew vd. (2021), yaptıkları çalışmada bir seri morfolin bazlı şalkon türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden 1-(4-(Piperazin-1-il)fenil)-3-(p-tolil)prop-2-en-1-on bileşiğinin $IC_{50} = 8.77 \pm 0.20 \mu M$ değeri ile AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [60].



Şekil 2.24. 1-(4-(Piperazin-1-il)fenil)-3-(p-tolil)prop-2-en-1-on bileşiğine ait kimyasal yapı

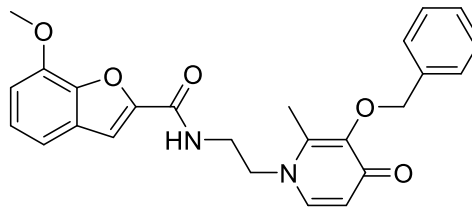
2.3. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzofuran Türevleri

Piemontese vd. (2018), yaptıkları çalışmada bir seri donepezil yapısını baz alan multifonksiyonel hibrit türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden *N*-(2-(4-benzilpiperazin-1-il)etil)-7-metoksibenzofuran-2-karboksiamid bileşiğinin $IC_{50} = 4.0 \pm 0.4 \mu M$ değeri ile önemli AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [61].



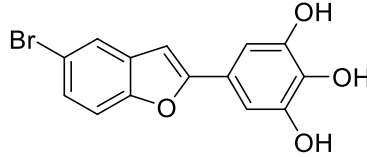
Şekil 2.25. *N*-(2-(4-benzilpiperazin-1-il)etil)-7-metoksibenzofuran-2-karboksiamid bileşiğine ait kimyasal yapı

Hiremthad vd. (2018), yaptıkları çalışmada bir seri hidroksipiridion-benzofuran hibrit türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden *N*-(2-(3-(benziloksi)-2-metil-4-okspiridin-1(4*H*)-il)etil)-7-metoksibenzofuran-2-carboksamid bileşiğinin $IC_{50} = 76 \mu M$ değeri ile AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [62].



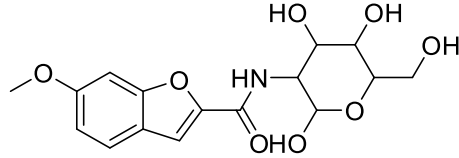
Şekil 2.26. *N*-(2-(3-(benziloksi)-2-metil-4-okspiridin-1(4*H*)-il)etil)-7-metoksibenzofuran-2-karboksamid bileşiğine ait kimyasal yapı

Kumar vd. (2018), yaptıkları çalışmada bir seri 2-fenilbenzofuran türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden 5-(5-Bromobenzofuran-2-il)benzen-1,2,3-triol bileşiğinin $IC_{50} = 25 \pm 1.9 \mu M$ değeri ile AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [63].



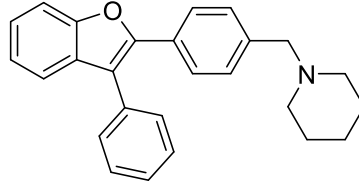
Şekil 2.27. 5-(5-Bromobenzofuran-2-il)benzen-1,2,3-triol bileşiğine ait kimyasal yapı

Wu vd. (2019), yaptıkları çalışmada bir seri *N*-glikosil benzofuran türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden 6-Metoksi-*N*-(2,4,5-trihidroksi-6-(hidroksimetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)benzofuran-2-karboksamid bileşiğinin 1mg/ML'de %84 inhibisyon değeri ile AChE inhibisyonu aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [64].



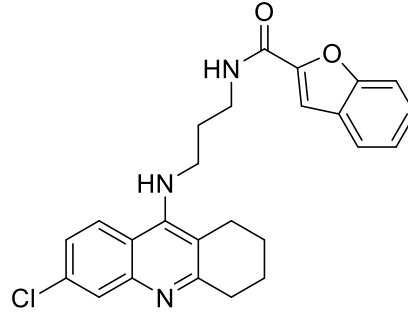
Şekil 2.28. 6-Metoksi-*N*-(2,4,5-trihidroksi-6-(hidroksimetil)tetrahidro-2H-piran-3-il)benzofuran-2-karboksamid bileşiğine ait kimyasal yapı

Pouramiri vd. (2020), yaptıkları çalışmada bir seri benzofuran türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden 1-(4-(3-Fenilbenzofuran-2-il)benzil)piperidin bileşiğinin $IC_{50} = 24.46 \pm 1.8 \mu M$ değeri ile önemli AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [65].



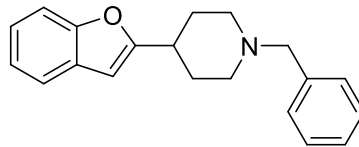
Şekil 2.29. 1-(4-(3-Fenilbenzofuran-2-il)benzil)piperidin bileşiğine ait kimyasal yapı

Fancellu vd. (2020), yaptıkları çalışmada bir seri takrin–benzofuran türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden (*N*-(3-((6-kloro-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-il)amino)propil)-benzofuran-2-karboksamid bileşiğinin $IC_{50} = 0.12 \mu M$ değeri ile önemli AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmada takrinin AChE inhibitör aktivitesi $IC_{50} = 0.35 \mu M$ olarak belirtilmiştir [66].



Şekil 2.30. (*N*-(3-((6-kloro-1,2,3,4-tetrahidroakridin-9-il)amino)propil)-benzofuran-2-karboksamid bileşiğine ait kimyasal yapı

Chowdhury vd. (2021), yaptıkları çalışmada bir seri benzofuran piperidin türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden 4-(Benzofuran-2-il)-1-benzilpiperidin bileşiğinin $IC_{50} = 5.07 \pm 0.12 \mu M$ değeri ile önemli AChE inhibitör aktivitesine sahip olduğu görülmüştür [67].



Şekil 2.31. 4-(Benzofuran-2-il)-1-benzilpiperidin bileşiğine ait kimyasal yapı

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Maddeler

1-(2-Metoksietil)piperazin	: Sigma-Aldrich, Almanya
1-(4-Florofenil)etan-1-on	: Acros, Almanya
1-Allilpiperazin	: Sigma-Aldrich, Almanya
1-Etilpiperazin	: Sigma-Aldrich, Almanya
1-İzopropilpiperazin	: Sigma-Aldrich, Almanya
1-Metilpiperazin	: Sigma-Aldrich, Almanya
5,5'-Ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB)	: Sigma, Almanya
AChE-E.C.3.1.1.7, electric eel	: Sigma, Almanya
Asetiltiyokolin iyodür (ATC)	: Fluka, Almanya
BChE-E.C. 3.1.1.8, equine serum	: Sigma, Almanya
Benzo[b]furan-2-karbaldehit	: BLDpharm, Çin
Benzo[b]tiyofen-2-karbaldehit	: BLDpharm, Çin
Bütiriltiyokolin iyodür (BTC)	: Fluka, Almanya
Dimetilformamid	: Sigma-Aldrich, Almanya
Dimetilsülfoksit	: Sigma, Almanya
DMSO- <i>d</i> ₆	: Merck, Almanya
Donepezil	: Sigma, Almanya
Etilasetat	: Merck, Almanya
Jelatin	: Sigma-Aldrich, Almanya
Metanol	: Merck, Almanya
N,N-Dimetil-2-(piperazin-1-il)etan-1-amin	: Sigma-Aldrich, Almanya
Petrol eteri	: Merck, Almanya
Potasyum dihidrojen fosfat	: Sigma, Almanya
Potasyum hidroksit	: Sigma, Almanya
Potasyum karbonat	: Zag Kimya, Türkiye
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
Sodyum bikarbonat	: Sigma, Almanya
Takrin	: Sigma, Almanya

3.2. Kullanılan Cihazlar

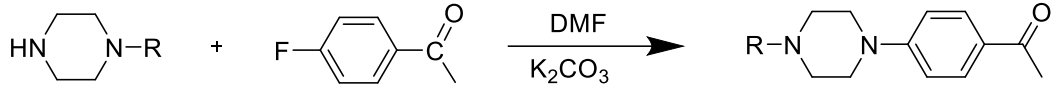
Erime derecesi tayini cihazı	: Mettler Toledo-MP90 Melting Point System
Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Kızıl ötesi spektrofotometresi	: Shimadzu-IR Affinity-1S, Japonya
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Mikroplate okuyucu	: Shimadzu-IR Affinity-1S, Japonya
Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD
Robotik pipetleme tablası	: BioTek-Preccision XS, ABD
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Vorteks	: Wisemix, Kore

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

4.1.1. 1-(4-(Piperazin-1-il)fenil)etan-1-on türevlerinin (1a–1f) sentezi (Yöntem A)

1-sübstitüe-piperazin türevi (10 mmol) / 1-(4-florofenil)etan-1-on ile (10mmol) 10 mL dimetilformamid (DMF) içerisinde çözülmüştür. Bu çözeltiye piperazin türevi / 1-(4-florofenil)etan-1-on ile eşdeğer miktar K_2CO_3 (10 mmol) ilave edilmiştir. Hazırlanan karışım için ortam ısısının magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı vasıtası ile $300^\circ C$ 'ye çıkması sağlanmıştır. Bu şekilde 36 saat boyunca kaynatılmıştır. Reaksiyonun tamamalandığına İTK (ince tabaka kromatografisi) ile karar verildikten sonra karışıma buzlu su eklenmiş ve katılaştan ürün süzülerek alınmıştır. Ham ürün bol su ile yıkandıktan sonra kurutulmuştur.

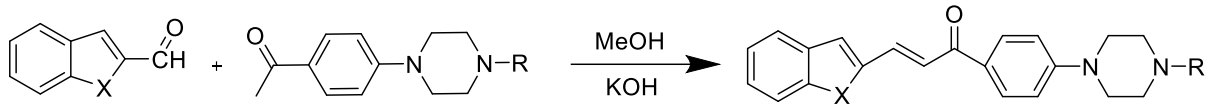


Bileşik	1a	1b	1c	1d	1e	1f
R	CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CHCH ₂	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂

Şekil 4.1. 1-(4-(Piperazin-1-il)fenil)etan-1-on türevlerinin (1a–1f) sentezi (Yöntem A)

4.1.2. Hedef bileşiklerin (2a-2l) sentezi (Yöntem B)

Heterosiklik aldehit türevi (2 mmol) deney balonuna alınarak eşdeğer miktar (2 mmol) 1-(4-(piperazin-1-il)fenil)etan-1-on türevi (1a-1f), KOH (2.4 mmol, 0.134 g) ve metanol reaksiyon ortamına ilave edilmiştir. Karışım magnetik karıştırıcıya alınmış ve oda ısısında 24 saat karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon kontrolü İTK uygulaması ile sağlanmıştır. Oluştan ürün metanolla yıkanarak süzölmüş ve kurutulmuştur.



Bileşik	R	X
2a	-CH ₃	O
2b	-CH ₂ CH ₃	O
2c	-CH(CH ₃) ₂	O
2d	-CH ₂ CHCH ₂	O
2e	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	O
2f	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	O
2g	-CH ₃	S
2h	-CH ₂ CH ₃	S
2i	-CH(CH ₃) ₂	S
2j	-CH ₂ CHCH ₂	S
2k	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	S
2l	-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	S

Şekil 4.2. Hedef bileşiklerin (2a-2l) sentezi (Yöntem B)

4.2. İTK Çalışmaları ve R_f Değerlerinin Saptanması

Sentez basamaklarının hepsinde reaksiyonların kontrolünde İTK uygulamalarından yararlanılmıştır. İTK çalışmalarında adsorban olarak slikajel 60 F₂₅₄ kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklar kullanılmıştır. Sentezlerde kullanılan başlangıç maddelerinin ve reaksiyon ortamından belli sürelerde alınan numunelerin etanoldeki çözeltileri kılcal borular kullanılarak plaklara uygulanmış ve hareketli fazlar içerisinde sürüklenmesi sağlanmıştır. Plaklardaki lekelerin durumunun belirlenmesinde ultraviyole ışığı (254 nm ve 366 nm) kullanılmıştır. İTK uygulamalarına göre reaksiyonların bitişine ya da devamına karar verilmiştir. Tez kapsamındaki sentez basamaklarının her birinde, İTK uygulamalarında kullanılan uygun hareketli fazların, farklı çözücü karışımlarının seçimi denemeler yapılarak belirlenmiştir. Yöntem A ve B’de sentezi gerçekleştirilen maddelerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri : etil asetat (1 : 2) olduğuna karar verilmiştir.

4.3. Erime Noktalarının Tespiti

Elde edilen bileşiklerin erime noktalarının (E.n) saptanmasında Mettler Toledo-MP90 Melting Point System erime derecesi tayin cihazı kullanılmıştır. Sentez maddeleri bir ucu açık kapiller borulara ½ cm kadar konularak cihazın haznelere

yerleştirilmiştir. İşlem bittiğinde bileşiklerin erime noktaları cihazdan alınan videolar izlenerek kaydedilmiştir.

4.4. IR Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları Shimadzu-IR Affinity-1S cihazı kullanılarak alınmıştır. Toz maddelerin IR spektrofotometresi ATR ataçmanına uygulanması ile spektrumlar çekilmiştir.

4.5. ¹H-NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, sentez ürünlerinin dimetilsülfoksit-d₆ (DMSO-*d*₆) içindeki çözeltilerinin, Bruker 300 MHz NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.6. ¹³C-NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları, sentez ürünlerinin dimetilsülfoksit-d₆ (DMSO-*d*₆) içindeki çözeltilerinin, karşı Bruker 75 MHz NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.7. Kütle Spektrumlarının Alınması

Bileşiklerin kütle spektrumları, numunelerin metanol içindeki çözeltilerinden LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Kyoto, Japonya) cihazında elektron sprey iyonizasyon (ESI) iyonlaştırma tekniği kullanılarak negatif ve pozitif modda alınmıştır.

4.8. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmaları

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin AChE ve BChE enzim inhibitör aktiviteleri Ellman metodu ile araştırılmıştır. Yöntemin her aşamasında Milipor, Milli-Q Synthesis A10 saflaştırma cihazından elde edilen distile su kullanılmıştır. Kullanılan bütün çözeltilerin taze hazırlanmasına ve hazırlandıktan sonra 1 hafta içerisinde tüketilmesine özen gösterilmiştir. Enzim inhibisyon çalışmasında hazırlanan çözeltilerin porsiyonlar halinde ayrılması, test bileşiklerinin 96 kuyucuklu plakalara uygulanması, enzim substrat çözeltilerinin ilave edilmesi işlemlerinde BioTek-Precision Power robotik pipetleme sisteminden yararlanılmıştır. Enzim protokolünün oluşturulması, izlenmesi ve spektrofotometrik ölçümlerin alınması işlemleri, BioTek-Synergy H1 Microplate Reader cihazında yapılmıştır.

4.8.1. AChE ve BChE enzim solüsyonunun hazırlanması

Liyofilize haldeki AChE/BChE enzimini çözmek için %1'lik jelatin çözeltisi hazırlanmıştır. AChE/BChE enzimi jelatin çözeltisinde 500 U/mL konsantrasyonda hazırlanmıştır. Enzim çözeltisinden 1 mL alınarak balon jöje içerisinde hacim suyla 100 mL'ye tamamlanmıştır. Böylelikle 5 U/mL'ye seyreltilmiş stok enzim solüsyonu hazırlanmıştır. Hazırlanan stok çözelti 0.7 mL'lik porsiyonlar halinde -20 °C'de saklanmıştır. Enzim çözeltileri, aktivite çalışmalarına başlamadan önce oda ısısına getirilmiş ve metod konsantrasyonu olan 2,5 U/mL'ye seyreltmek için suyla 1.4 mL'ye tamamlanarak kullanılmıştır.

4.8.2. Asetiltiyokolün iyodür (ATC) çözeltisinin hazırlanması (0.075 M)

ATC (0.217 g) bir miktar suda çözülmüş ardından suyla 10 mL'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözelti, kullanılıncaya kadar 0.4 mL'lik kısımlar halinde -20 °C'de saklanmıştır.

4.8.3. Bütiriltiyokolün iyodür (BTC) çözeltisinin hazırlanması (0.075 M)

BTC (0.237 g) bir miktar suda çözülmüş ardından suyla 10 mL'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözelti, kullanılıncaya kadar 0.4 mL'lik kısımlar halinde -20 °C'de saklanmıştır.

4.8.4. 5-5-Ditiyobis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) solüsyonunun hazırlanması (0.01 M)

DTNB (0.396 g) tartılarak bir miktar suda çözülmüştür. Bu çözeltiye sodyum bikarbonat (0.15 g) ilave edilmiş ve hacim suyla 100 mL'ye tamamlanmıştır. Hazırlanan çözelti, kullanılıncaya kadar 3 mL'lik kısımlar halinde -20 °C'de saklanmıştır.

4.8.5. Fosfat tamponunun hazırlanması (pH=8.0)

Potasyum dihidrojen fosfat (13.61 g), 1 L suda çözülmüştür. Hazırlanan çözeltinin pH'sı 0.1 N potasyum hidroksit çözeltisi ile pH metre kullanılarak kontrollü biçimde 8.0±0.1'e ayarlanmıştır. Ayarlı tampon çözelti 0.22 µm por çapı olan tek kullanımlık filtrelerden süzülerek kullanıma hazır hale getirilmiştir. Hazırlanan çözelti, kullanılıncaya kadar 4 °C'de saklanmıştır.

4.8.6. İnhibitör bileşiklerin çözeltilerinin hazırlanması

Antikolinesteraz aktivite çalışmalarında sentezi gerçekleştirilen bileşikler %2'lik dimetilsülfoksit (DMSO) içerisinde 10^{-3} - 10^{-9} M konsantrasyonlarda hazırlanmıştır.

Bileşikler öncelikle 10^{-3} M konsantrasyonda hazırlanmış daha sonra 1/10'luk seri seyreltmeler ile diğer konsantrasyonlara geçilmiştir.

4.8.7. AChE ve BChE inhibisyon çalışması

Elde edilen bileşiklerin enzim inhibitör aktiviteleri, öncelikle ön tarama niteliğinde olan 10^{-3} ve 10^{-4} M'lık iki konsantrasyonda gerçekleştirilmiştir. Aktivite değerleri %0-100 aralığında inhibisyon şeklinde değerlendirilmiştir. Bileşiklerin 10^{-4} M konsantrasyonunda %50 ve daha fazla değerlerde inhibisyon görüldüğü takdirde, 10^{-9} M konsantrasyona kadar alt konsantrasyonlarda inhibisyon oranları araştırılmıştır.

Biyoaktivite çalışmalarında kolorimetrik Ellman metodu modifiye edilerek enzim inhibisyonu incelemesi yapılmıştır. Test işlemine başlamadan önce bütün çözeltiler 25°C 'ye getirilmiştir. Çalışmalarda 96 kuyucuklu plaklar kullanılmıştır. Her bir hücrede $140\ \mu\text{L}$ fosfat tamponu, $20\ \mu\text{L}$ enzim solüsyonu, $20\ \mu\text{L}$ inhibitör çözelti, $20\ \mu\text{L}$ DTNB çözeltisi, $10\ \mu\text{L}$ ATC/BTC çözeltisi olacak şekilde toplam $210\ \mu\text{L}$ hacime ulaşılmıştır. Çözeltiler, 96 kuyucuğa da yetecek miktarlarda iki farklı test çözeltisi meydana getirecek şekilde karıştırılmıştır. Birinci test çözeltisi; 1 kuyucuk için $70\ \mu\text{L}$ fosfat tamponu, $20\ \mu\text{L}$ enzim çözeltisi ve $20\ \mu\text{L}$ DTNB çözeltisi, ikinci çözelti ise; 1 kuyucuk için $70\ \mu\text{L}$ fosfat tamponu ve $10\ \mu\text{L}$ ATC/BTC çözeltisi içerecek şekilde hazırlanmıştır.

Öncelikle birinci test çözeltisi ve farklı konsantrasyonlardaki inhibitör bileşiği çözeltileri ($20\ \mu\text{L}$), 96 kuyucuklu plakalara Biotek Precision XS robotik sistemi kullanılarak eklenmiştir. İnhibitör bileşiklerinin her konsantrasyonu plaklara 4 tekrarlı olarak uygulanmıştır. Plakalar, BioTek-Synergy H1 mikropilaka okuyucusuna konarak önce 5 dakika süreyle karıştırılmış daha sonra 25°C 'de 15 dakika inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresi bitiminde mikropilaka okuyucusu dispenser haznesinde bulunan ikinci test çözeltisinin her bir kuyucuğa $80\ \mu\text{L}$ olacak şekilde ilavesi sağlanmıştır. İkinci test çözeltisi eklendikten sonra 30 sn'lik hızlı bir karıştırma işlemi yapılmıştır. Bu aşamada $412\ \text{nm}$ 'de birinci absorbans okuması gerçekleştirilmiştir. Mikropilakalar, reaksiyonun sürmesi için 5 dakika daha karışmaya bırakılmış ve bu süre sonunda ikinci absorbans okuması yapılmıştır.

İki okuma arasındaki absorbans farkları alınarak aşağıdaki formüle göre % inhibisyon oranları hesaplanmıştır:

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{[(A(K) - A(B)) - (A(I) - A(B))]}{(A(K) - A(B))} \times 100$$

B: Blank (İnhibitör bileşik ve substratın eklenmediği kuyucuk)

K: Kontrol (Sadece inhibitör bileşiğin eklenmediği kuyucuk)

A(B): Blank kuyucuğuna ait absorbans okuma farkı

A(K): Kontrol kuyucuğuna ait absorbans okuma farkı

A(İ): İnhibitör maddelere ait absorbans okuma farkı

Bileşiklerin IC₅₀ değerleri Graphad Prism (Graphad Software, San Diego, CA, USA) programında non-linear regresyon analizinin sigmoid doz-yanıt modeli kullanılarak çizilen inhibisyon eğrilerinden hesaplanmıştır.

4.9. AChE Kinetik Çalışması

Kinetik çalışmalarda, inhibisyon çalışmasında belirtilen deney protokolü aynen uygulanmıştır. Ancak, inhibisyon yönteminden farklı olarak, inhibitör bileşiklerin hesaplanan IC₅₀ değerlerindeki konsantrasyonları kullanılmıştır. Substrat (ATC) çözeltisi ise seri seyreltmeler ile 150-0.2929 mM aralığındaki 10 farklı konsantrasyonda kullanılmıştır. Ölçümler, inhibitör madde varlığında ve inhibitör madde olmaksızın iki farklı şekilde gerçekleştirilmiştir. Testler sonucunda elde edilen absorbans değerlerinin, değişen substrat konsantrasyonlarına karşı Microsoft Office Excel-2013 bilgisayar programında analizleri gerçekleştirilmiş ve Lineweaver-Burk grafikleri çizilmiştir.

4.10. Moleküler Modelleme Çalışmaları

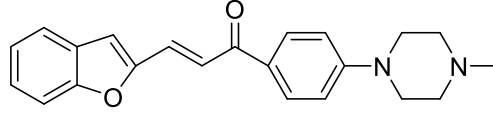
Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşik serisi içerisinde en yüksek AChE inhibisyonu gösteren **2d**, **2f**, **2j** ve **2l** kodlu bileşiklerinin asetilkolinesteraz enzim aktif bölgesindeki bağlanma ve etkileşim noktalarını belirlemek amacıyla yapı temelli *in silico* docking metodu uygulanmış ve asetilkolinesteraz kristal yapısı (PDB Kodu: 4EY7) [68] üzerinde protein-ligand etkileşim analizi gerçekleştirilmiştir.

Kristal yapısı öncelikle *Schrödinger Suite 2020 Update 2*'de (Schrödinger, LLC, New York, NY, 2020) yer alan Protein Preparation Wizard protokolü uygulanarak docking çalışmaları için hazır hale getirilmiş, OPLS_2005 forcefieldi kullanılarak bağ uzunlukları düzenlenmiş, yüklü amino asitlerin üzerindeki atomların belirtilen ortam koşullarındaki olası yükleri otomatik olarak belirlenmiştir. Dock edilecek bileşikler *LigPrep 3.4* modülü ile docking için hazırlanmıştır. Uygun bağlanma pozunun yakalanması için ekstra konformasyonel taramaya ihtiyaç duyulmuştur. Bunun için *Macromodel 10.8* kullanılmıştır. *Glide 6.7* ile grid oluşturulmuş ve yine aynı modül kullanılarak single precision (SP) ile docking işlemi gerçekleştirilmiştir.

5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR

5.1. Sentez Çalışmaları

5.1.1. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2a)



Şekil 5.1. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2a)

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 189.5 °C - 191.9 °C. Verim: %81.

IR (ATR) $V_{maks}(cm^{-1})$: 3032 (Aromatik C-H bandı), 2922 (Alifatik C-H bandı), 1651 (C=O gerilim bandı), 1448 (C=C gerilim bandı), 813 (1,4-Disubstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

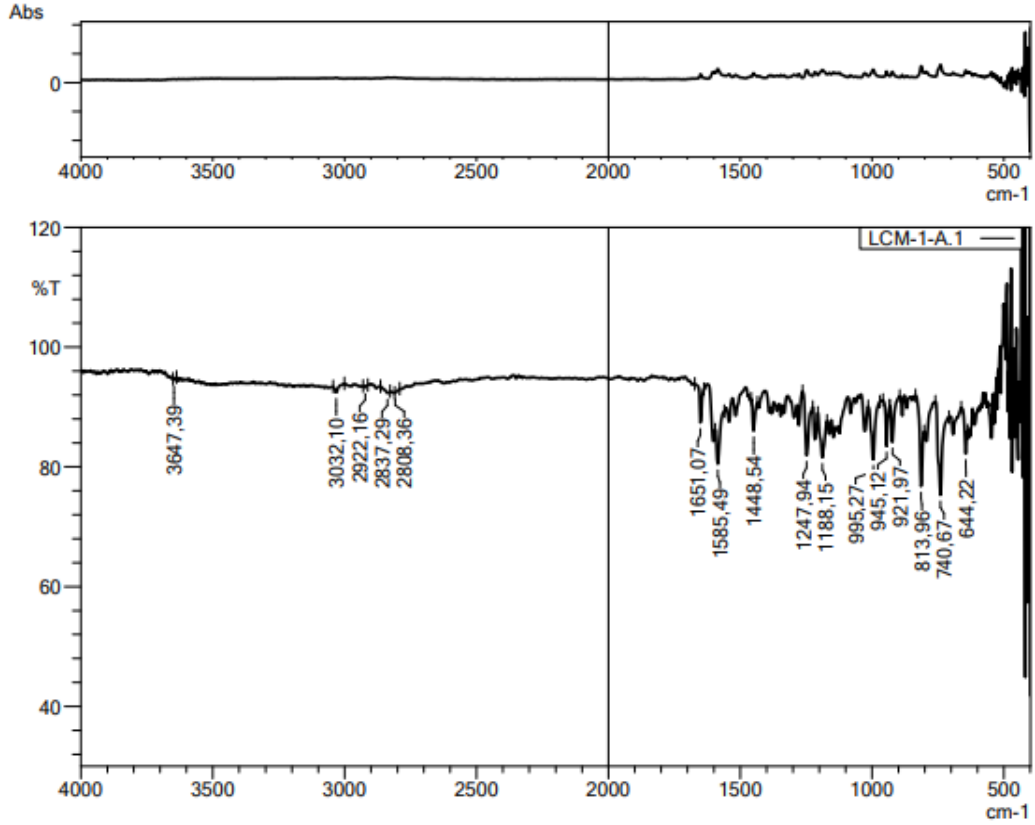
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 2.38 (3H, s, -CH₃), 2.58 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 3.43 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 6.95 (2H, d, $J=9.0$ Hz, 1,4-Disubstitutebenzene), 7.01 (1H, s, Benzofuran-H), 7.23-7.29 (1H, m, Benzofuran-H), 7.39 (1H, td, $J_1=1.3$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, Benzofuran-H), 7.52 (1H, dd, $J_1=0.8$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, Benzofuran-H), 7.61 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Benzofuran-H), 7.69 (1H, d, $J=15.2$ Hz, -CH-), 7.77 (1H, d, $J=15.3$ Hz, -CH-), 8.07 (2H, d, $J=9.0$ Hz, 1,4-Disubstitutebenzene).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 46.15, 46.18, 47.15, 54.73, 111.32, 111.71, 113.49, 121.76, 122.12, 123.32, 126.41, 127.98, 128.66, 129.49, 130.82, 153.48, 154.18, 155.47, 187.15.

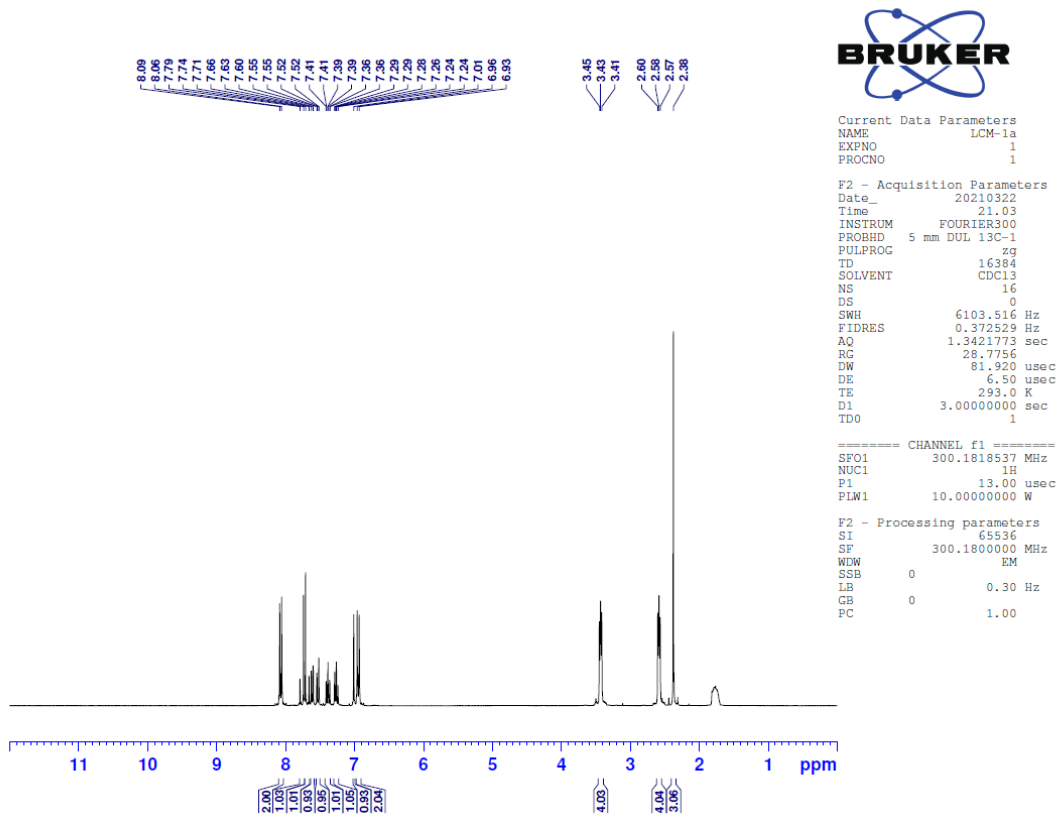
HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₂N₂O₂: 347.1754; found: 347.1768.

DOPNALAB

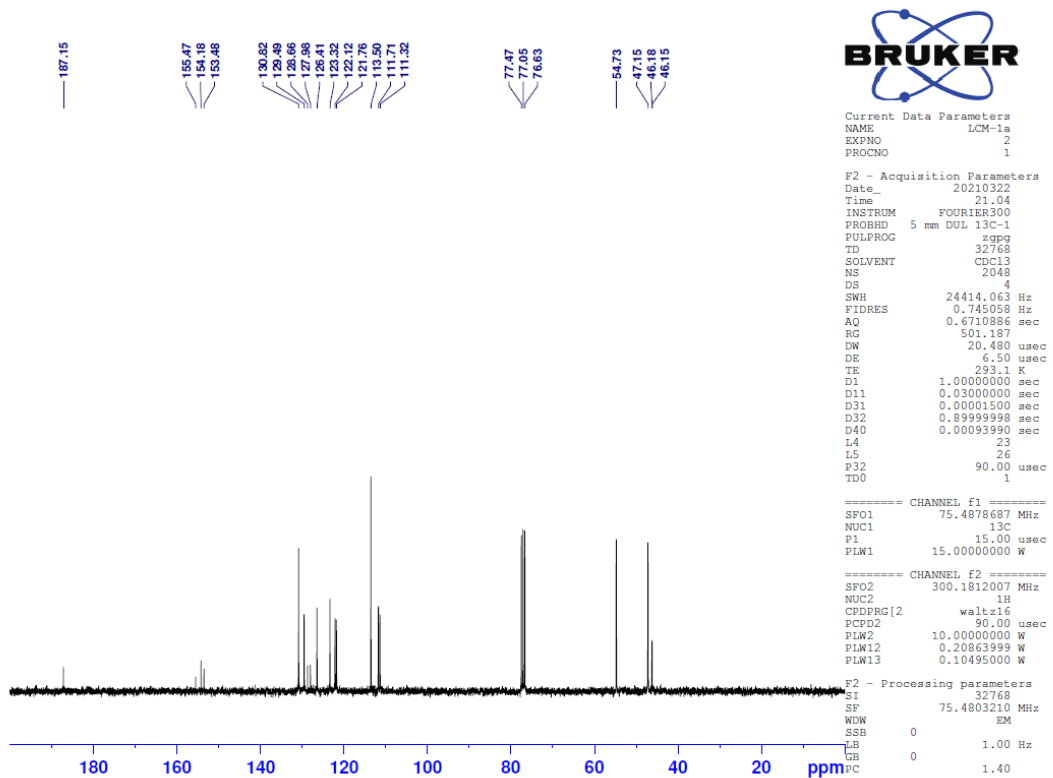
Item	Value
Acquired Date&Time	31.03.2021 14:09:23
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\betül aydın\ölçüm ceyhun31-03-21\LCM-1-A.1.jspd
Spectrum name	LCM-1-A.1
Sample name	LCM-1-A
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.2. Bileşik 2a'ya ait IR spektrumu



Şekil 5.3. Bileşik 2a'ya ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.4. Bileşik 2a'ya ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derys\LCM-1_69.lcd

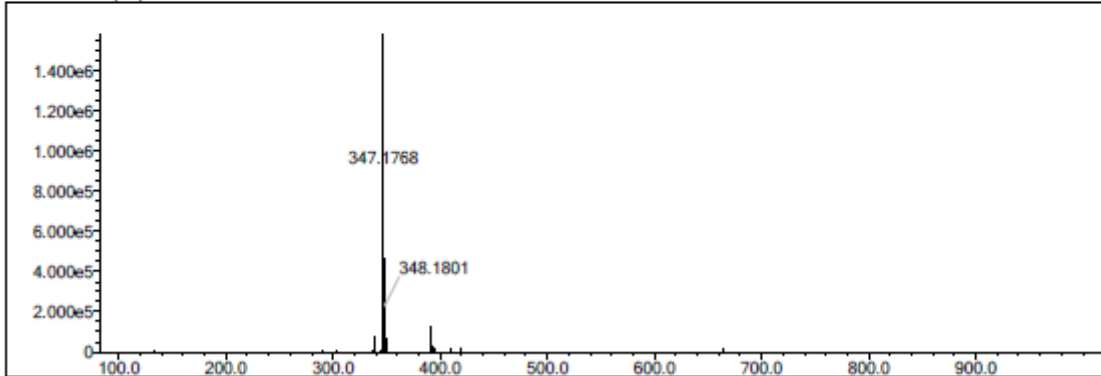
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	40	O	2	0	6	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

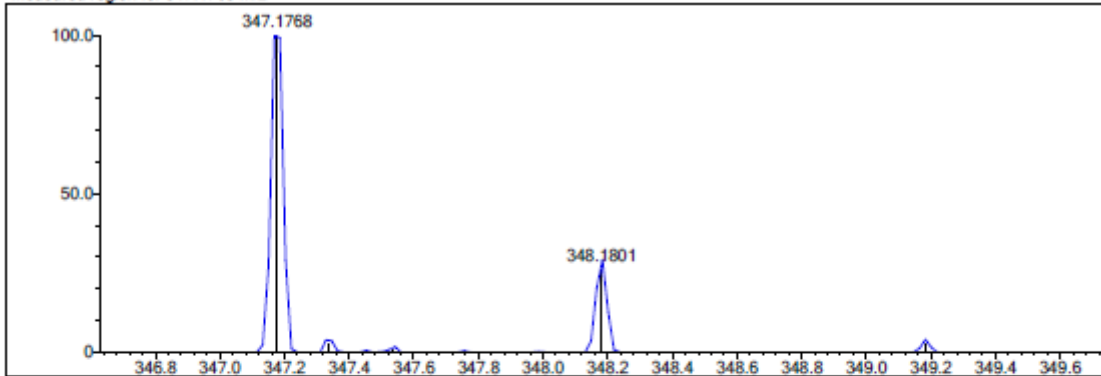
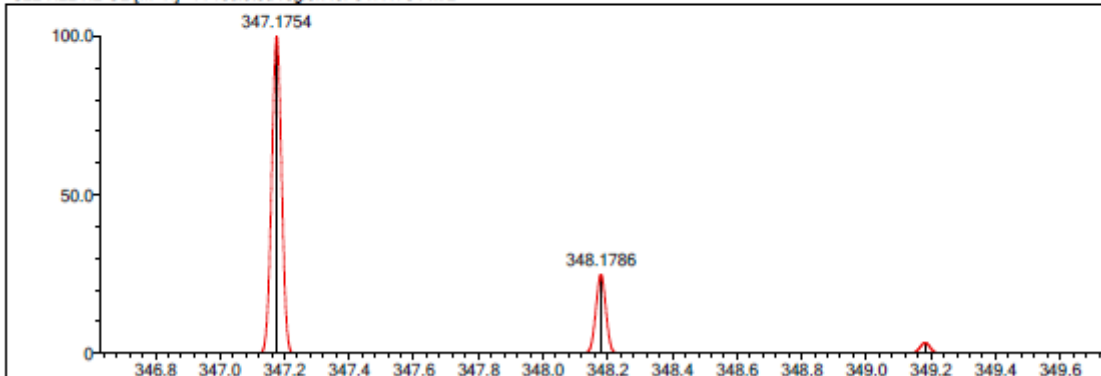
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 150

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.160 -> 4.307 Scan#: 625 -> 647



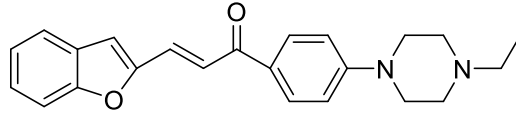
Measured region for 347.1768 m/z

C22 H22 N2 O2 [M+H]⁺ : Predicted region for 347.1754 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	92.42	C22 H22 N2 O2	[M+H] ⁺	347.1768	347.1754	1.4	4.03	100.00	13.0

Şekil 5.5. Bileşik 2a'ya ait kütle spektrum

5.1.2. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2b)



Şekil 5.6. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2b)

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 203.9 °C – 206.4°C . Verim: %79.

IR (ATR) $V_{maks}(cm^{-1})$: 3061 (Aromatik C-H bandı), 2966 (Alifatik C-H bandı), 1651 (C=O gerilim bandı), 1593 (C=C gerilim bandı), 806 (1,4-Disubstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

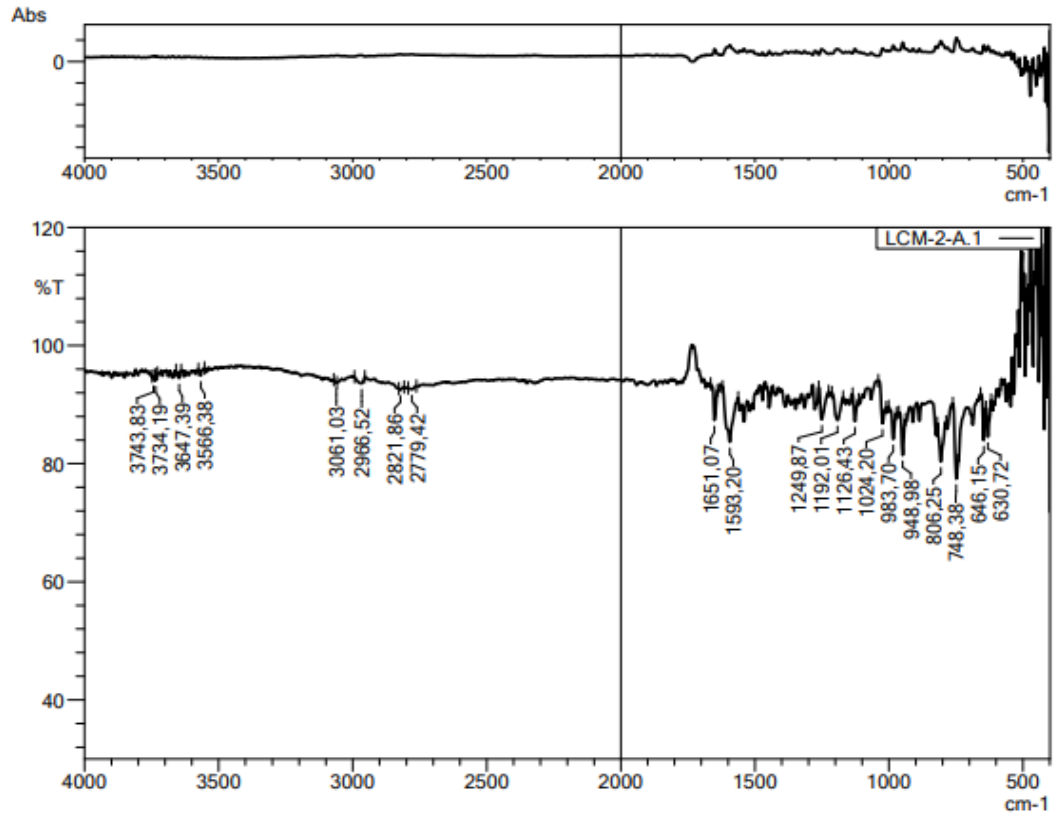
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 1.16 (3H, t, $J=7.2$ Hz, $-CH_3$), 2.50 (2H, q, $J=7.2$ Hz, $-CH_2-$), 2.62 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 3.44 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 6.95 (2H, d, $J=9.0$ Hz, 1,4-Disubstitutebenzene), 7.01 (1H, s, Benzofuran-H), 7.24-7.29 (1H, m, Benzofuran-H), 7.39 (1H, td, $J_1=1.3$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, Benzofuran-H), 7.54 (1H, dd, $J_1=0.8$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, Benzofuran-H), 7.62 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Benzofuran-H), 7.69 (1H, d, $J=15.2$ Hz, $-CH-$), 7.77 (1H, d, $J=15.3$ Hz, $-CH-$), 8.08 (2H, d, $J=9.0$ Hz, 1,4-Disubstitutebenzene).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 12.04, 47.21, 52.37, 52.52, 111.32, 111.67, 113.42, 121.75, 122.15, 123.31, 126.39, 127.93, 128.67, 129.44, 130.82, 153.50, 154.22, 155.46, 187.12.

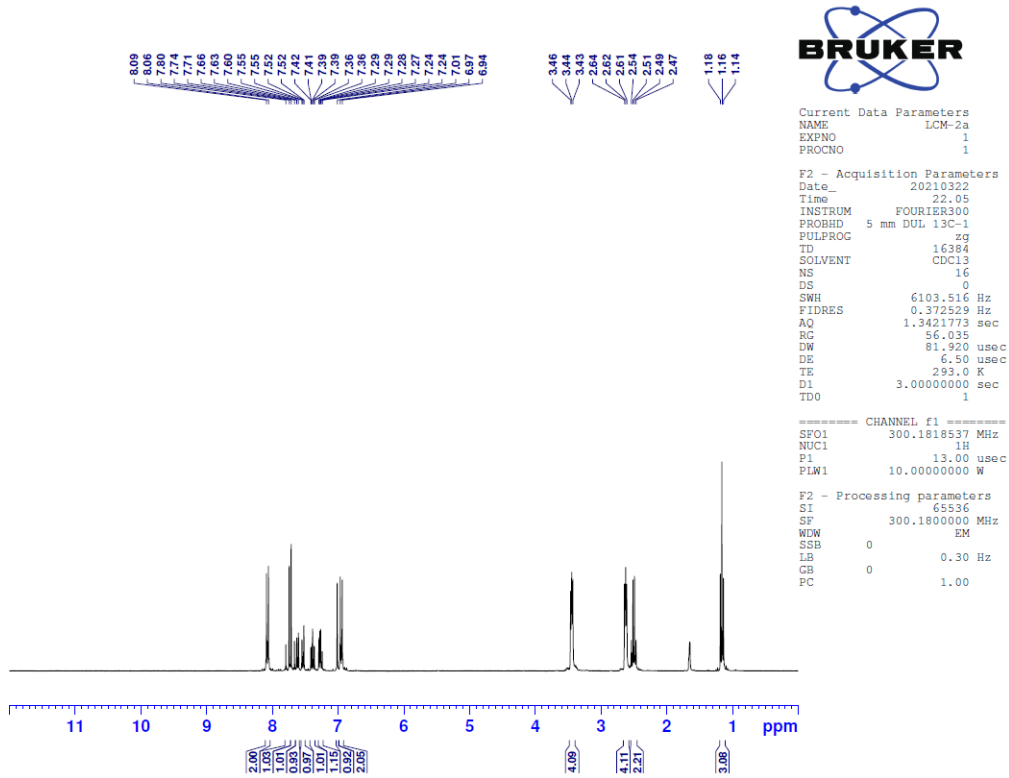
HRMS (m/z): $[M+H]^+$ calcd for $C_{23}H_{24}N_2O_2$: 361.1911; found: 361.1927.

DOPNALAB

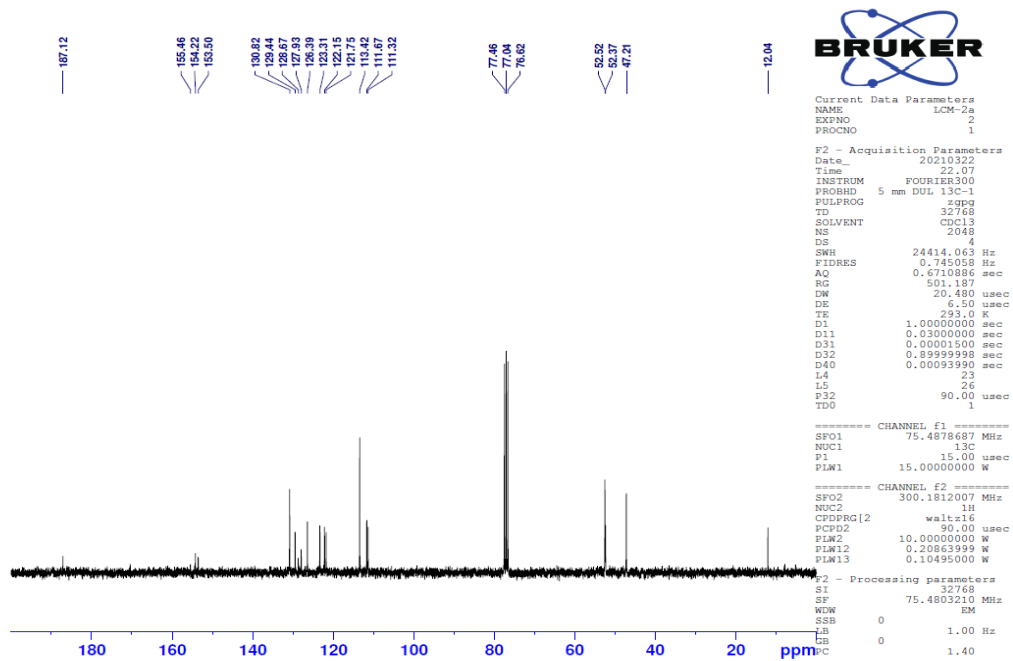
Item	Value
Acquired Date&Time	31.03.2021 14:17:37
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\betül aydın\ölçüm ceyhun31-03-21\LCM-2-A.1.ispd
Spectrum name	LCM-2-A.1
Sample name	LCM-2-A
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.7. Bileşik 2b'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.8. Bileşik 2b'ye ait ^1H -NMR spektru



Şekil 5.9. Bileşik 2b'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\LCM-2_70.lcd

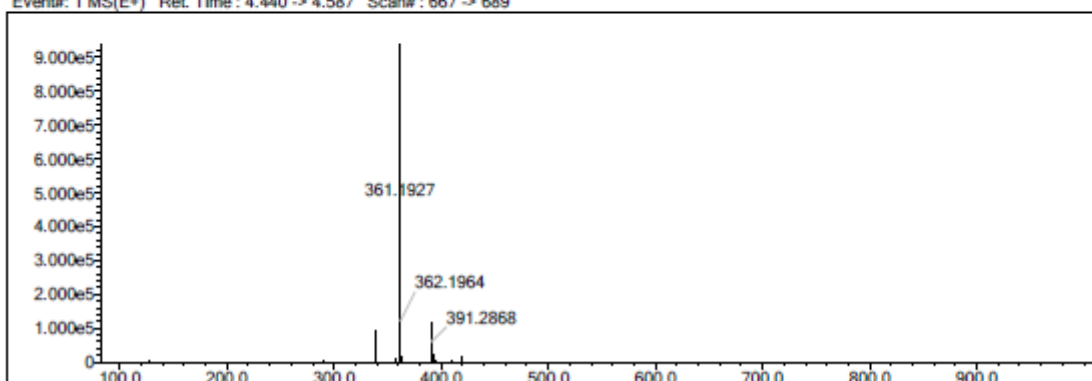
Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	40	O	2	0	6	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

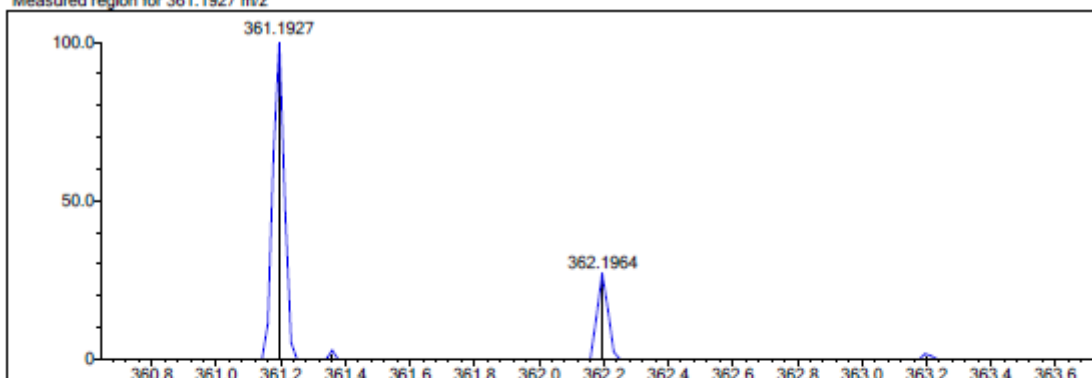
DBE Range: 9.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 150

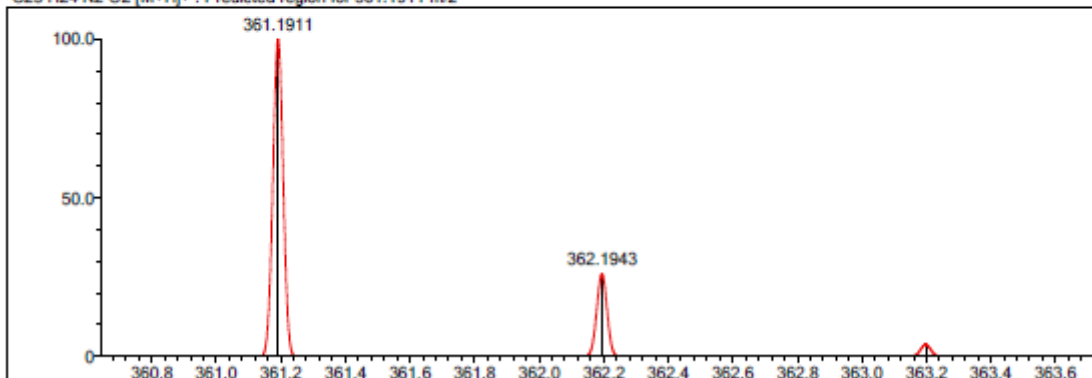
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.440 -> 4.587 Scan#: 667 -> 689



Measured region for 361.1927 m/z



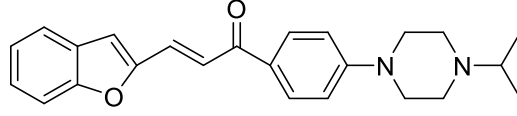
C23 H24 N2 O2 [M+H]⁺ : Predicted region for 361.1911 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	63.58	C23 H24 N2 O2	[M+H] ⁺	361.1927	361.1911	1.6	4.43	69.54	13.0

Şekil 5.10. Bileşik 2b'ye ait kütle spektrumu

5.1.3. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2c)



Şekil 5.11. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2c)

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 177.3 °C – 179.7 °C. Verim: %82.

IR (ATR) $V_{maks}(cm^{-1})$: 3062 (Aromatik C-H bandı), 2970 (Alifatik C-H bandı), 1651 (C=O gerilim bandı), 1591 (C=C gerilim bandı), 802 (1,4-Disubstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

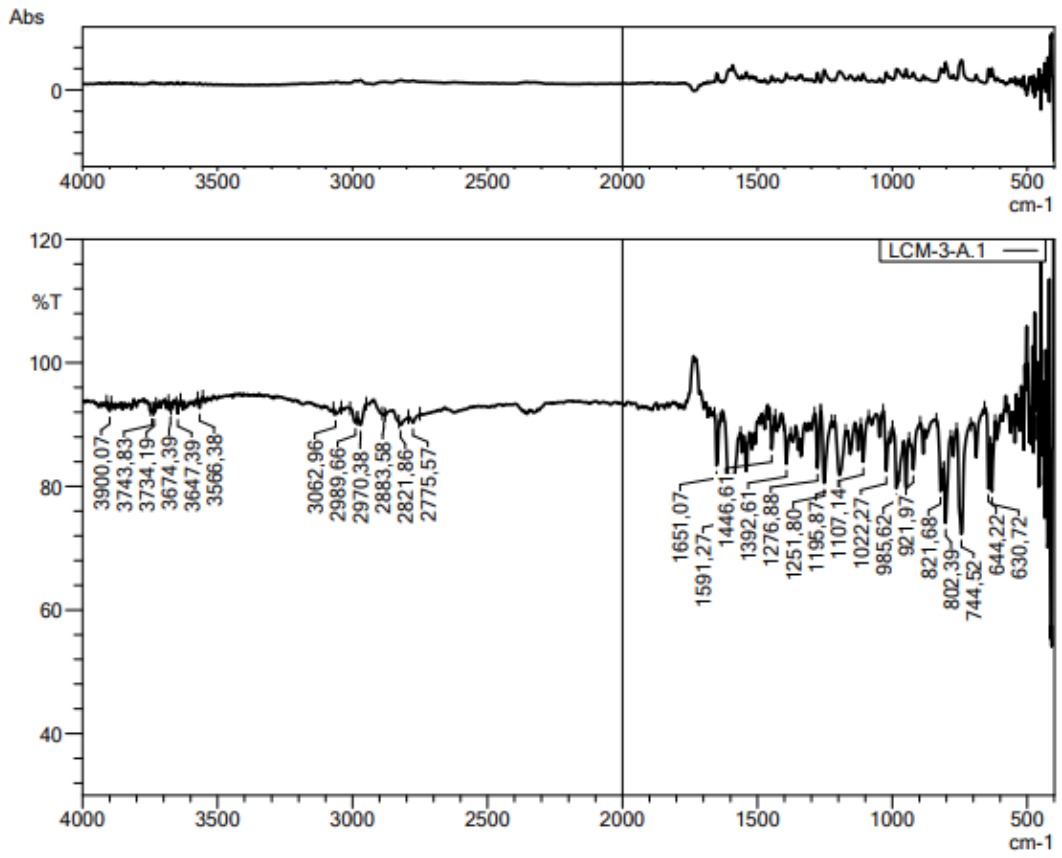
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 1.11 (6H, d, $J=6.5$ Hz, $-CH_3$), 2.69 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 2.73-2.79 (1H, m, $-CH-$), 3.43 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 6.95 (2H, d, $J=9.1$ Hz, 1,4-Disubstitutebenzene), 7.01 (1H, s, Benzofuran-H), 7.24-7.29 (1H, m, Benzofuran-H), 7.39 (1H, td, $J_1=1.3$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, Benzofuran-H), 7.52 (1H, dd, $J_1=0.7$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, Benzofuran-H), 7.62 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Benzofuran-H), 7.69 (1H, d, $J=15.2$ Hz, $-CH-$), 7.77 (1H, d, $J=15.3$ Hz, $-CH-$), 8.07 (2H, d, $J=9.0$ Hz, 1,4-Disubstitutebenzene).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 18.58, 47.53, 48.45, 54.54, 111.32, 111.63, 113.36, 121.74, 122.18, 123.30, 126.38, 127.83, 128.67, 129.39, 130.82, 153.52, 154.27, 155.46, 187.10.

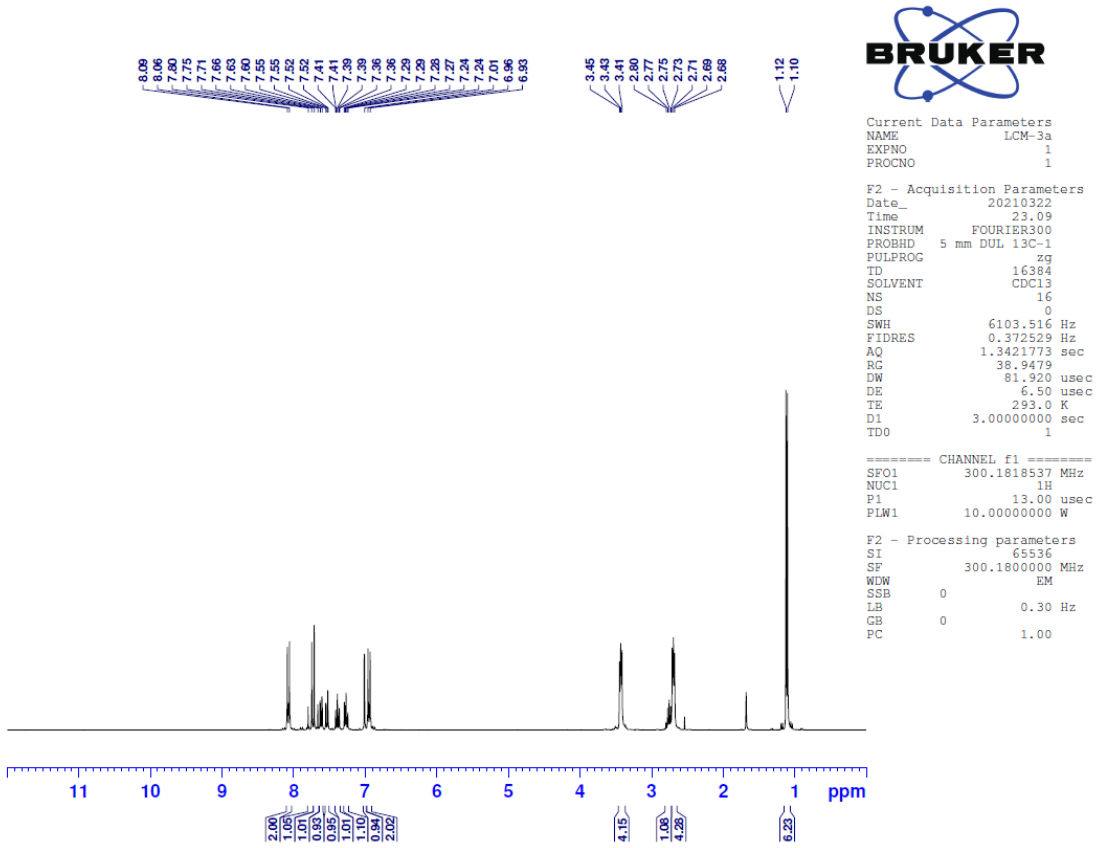
HRMS (m/z): $[M+H]^+$ calcd for $C_{24}H_{26}N_2O_2$: 375.2067; found: 375.2085.

DOPNALAB

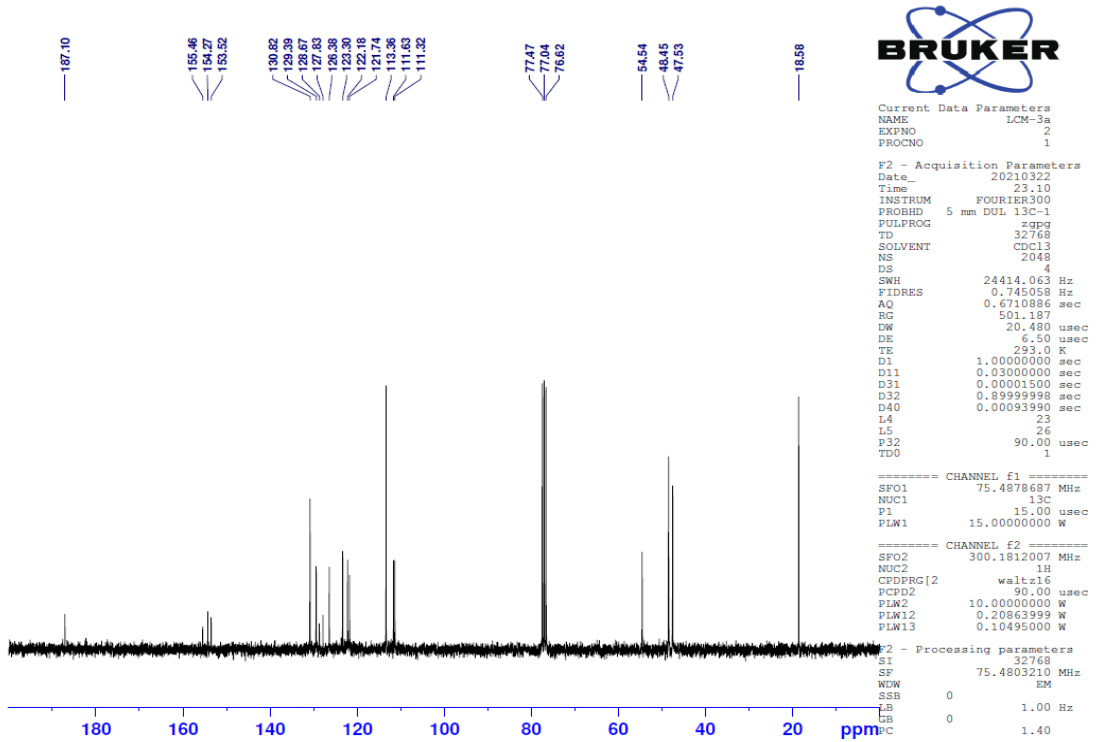
Item	Value
Acquired Date&Time	31.03.2021 14:24:21
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\betül aydın\ölçüm ceyhan31-03-21\LCM-3-A.1.ispd
Spectrum name	LCM-3-A.1
Sample name	LCM-3-A
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.12. Bileşik 2c'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.13. Bileşik 2c'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.14. Bileşik 2c'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\LCM-3_71.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	40	O	2	0	6	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 9.0 - 25.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

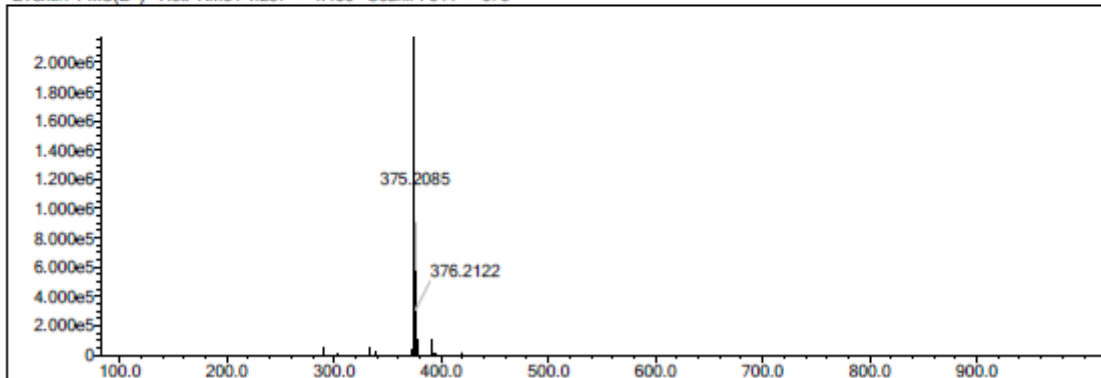
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

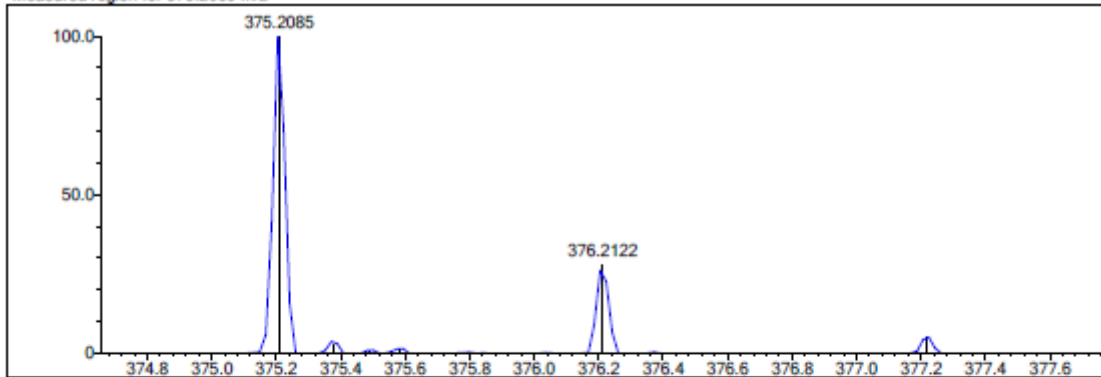
Isotope Res: 9000

Max Results: 150

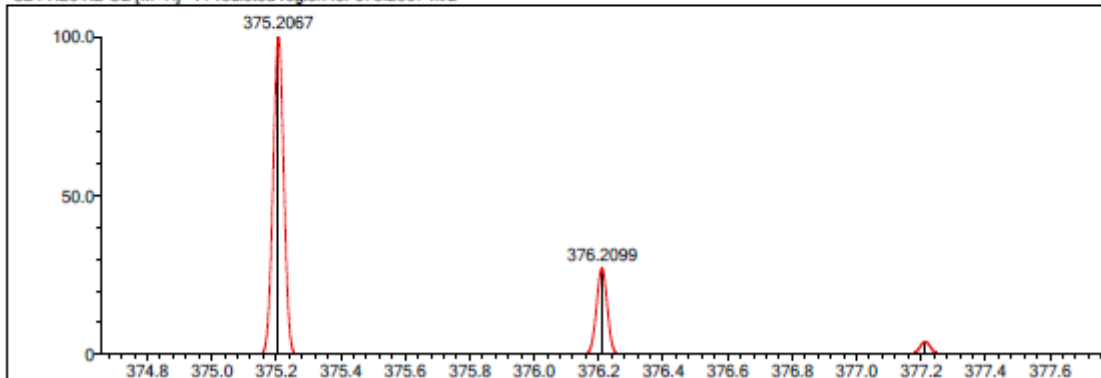
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.267 -> 4.480 Scan#: 641 -> 673



Measured region for 375.2085 m/z



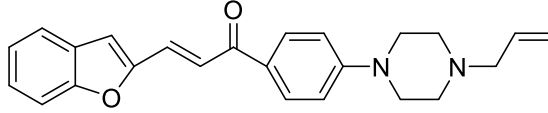
C24 H26 N2 O2 [M+H]+ : Predicted region for 375.2067 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	77.64	C24 H26 N2 O2	[M+H] ⁺	375.2085	375.2067	1.8	4.80	85.78	13.0

Şekil 5.15. Bileşik 2c'ye ait kütle spektrumu

5.1.4. 1-(4-(4-Allilpiperazin-1-il)fenil)-3-(benzofuran-2-il)prop-2-en-1-on (2d)



Şekil 5.16. 1-(4-(4-Allilpiperazin-1-il)fenil)-3-(benzofuran-2-il)prop-2-en-1-on (2d)

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 223.8 °C – 224.9 °C. Verim: %77.

IR (ATR) $V_{maks}(cm^{-1})$: 3072 (Aromatik C-H bandı), 2972 (Alifatik C-H bandı), 1645 (C=O gerilim bandı), 1581 (C=C gerilim bandı), 813 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

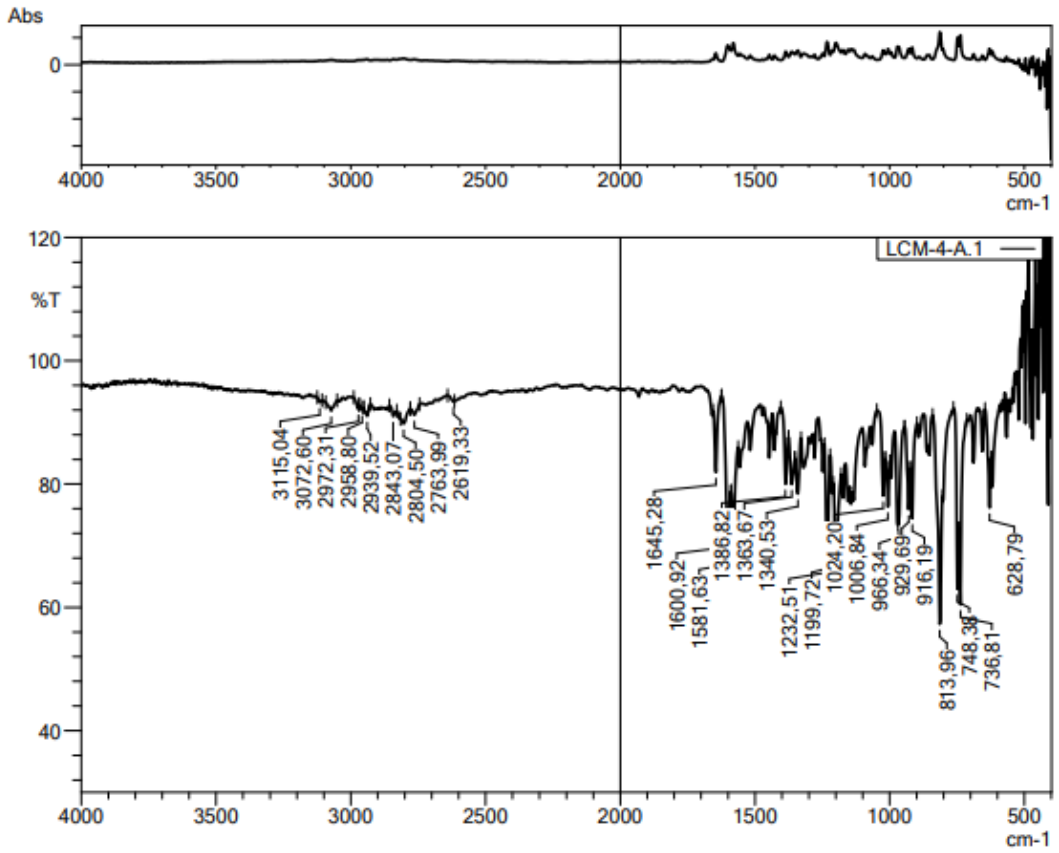
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 2.62 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 3.08 (2H, d, $J=6.6$ Hz, Allyl), 3.43 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 5.20-5.29 (2H, m, Allyl), 6.94 (2H, d, $J=9.1$ Hz, 1,4-Disubstitutebenzene), 7.01 (1H, s, Benzofuran-H), 7.24-7.29 (1H, m, Benzofuran-H), 7.39 (1H, td, $J_1=1.3$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, Benzofuran-H), 7.52-7.55 (1H, m, Benzofuran-H), 7.62 (1H, d, $J=7.6$ Hz, Benzofuran-H), 7.69 (1H, d, $J=15.2$ Hz, -CH-), 7.77 (1H, d, $J=15.3$ Hz, -CH-), 8.07 (2H, d, $J=9.0$ Hz, 1,4-Disubstitutebenzene).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 47.05, 47.19, 52.69, 61.75, 111.32, 111.68, 113.45, 118.56, 121.75, 122.14, 123.31, 126.40, 127.95, 128.67, 129.45, 130.81, 134.61, 153.50, 154.21, 155.47, 187.11.

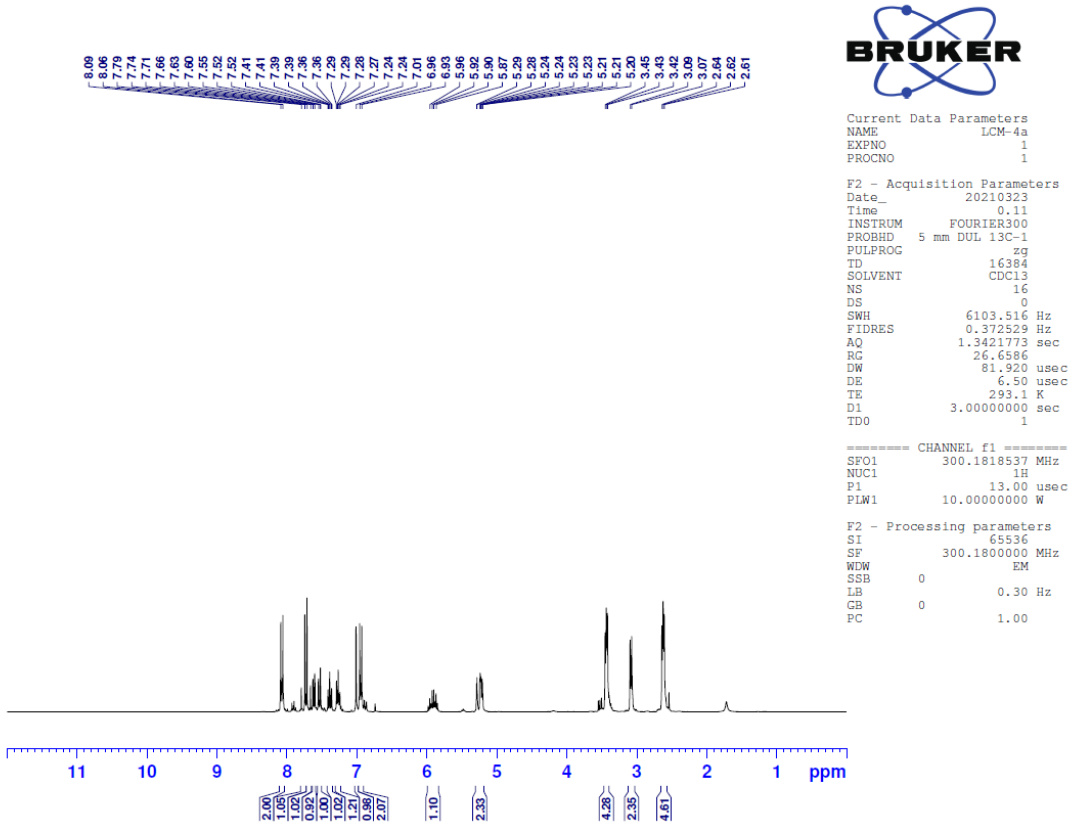
HRMS (m/z): $[M+H]^+$ calcd for $C_{24}H_{24}N_2O_2$: 373.1911; found: 373.1923.

DOPNALAB

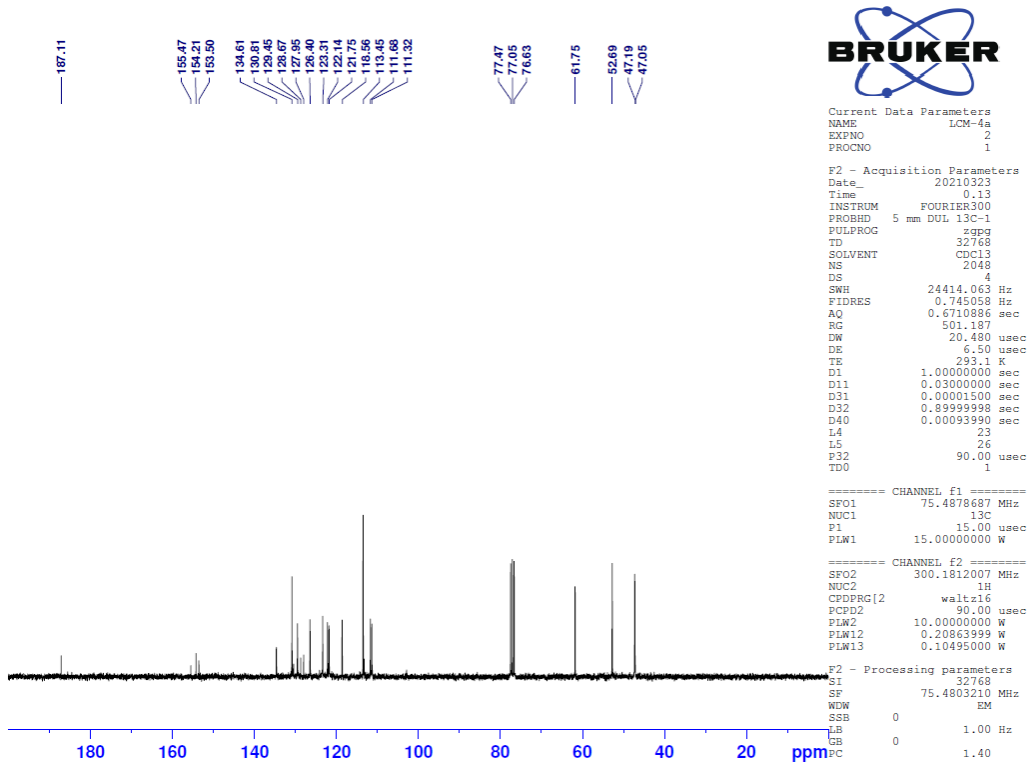
Item	Value
Acquired Date&Time	31.03.2021 14:32:34
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\betül aydın\ölçüm ceyhan\31-03-21\LCM-4-A.1.ispd
Spectrum name	LCM-4-A.1
Sample name	LCM-4-A
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.17. Bileşik 2d'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.18. Bileşik 2d'ye ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.19. Bileşik 2d'ye ait ¹³C-NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deya\LCM-4_72.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	40	O	2	0	6	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 9.0 - 25.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

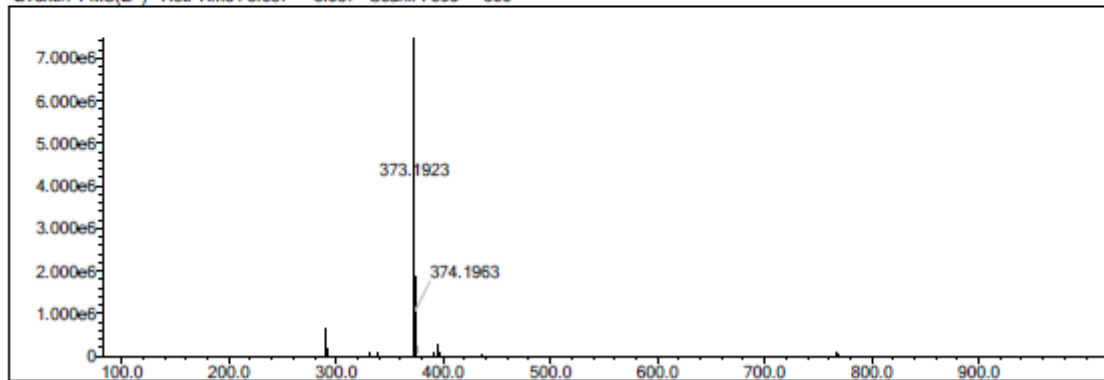
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

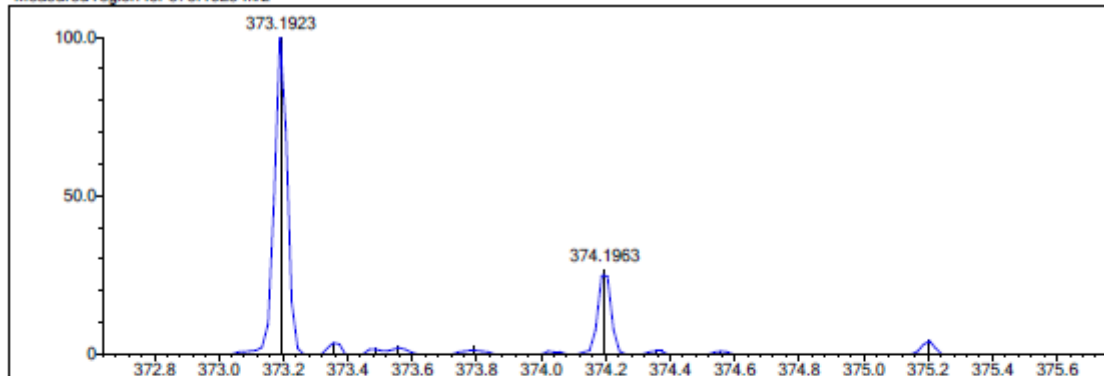
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 150

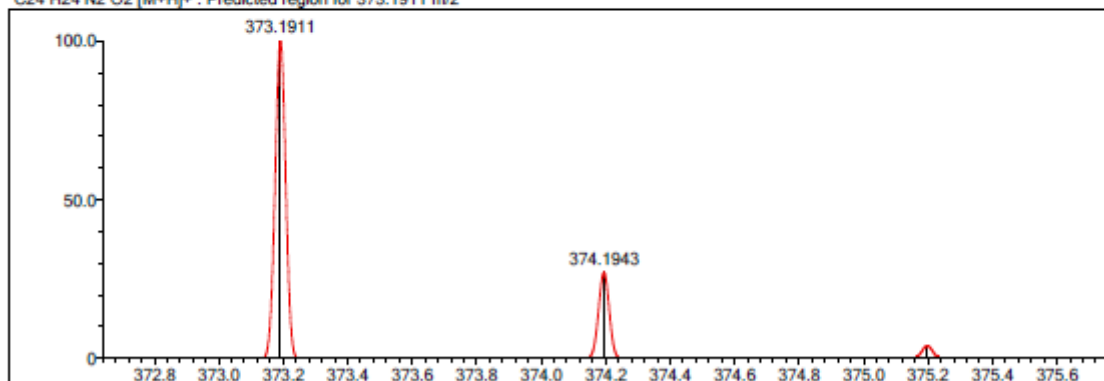
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.987 -> 3.987 Scan#: 599 -> 599



Measured region for 373.1923 m/z



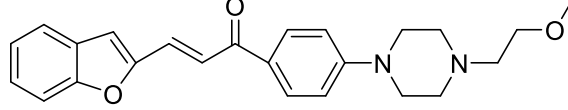
C24 H24 N2 O2 [M+H]+ : Predicted region for 373.1911 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	94.26	C24 H24 N2 O2	[M+H] ⁺	373.1923	373.1911	1.2	3.22	99.80	14.0

Şekil 5.20. Bileşik 2d'ye ait kütle spektrumu

**5.1.5. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on
(2e)**



Şekil 5.21. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2e)

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 195.6 °C – 197.9 °C .Verim: %80.

IR (ATR) $V_{maks}(cm^{-1})$: 2941 (Alifatik C-H bandı),1651 (C=O gerilim bandı), 1593 (C=C gerilim bandı), 812 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

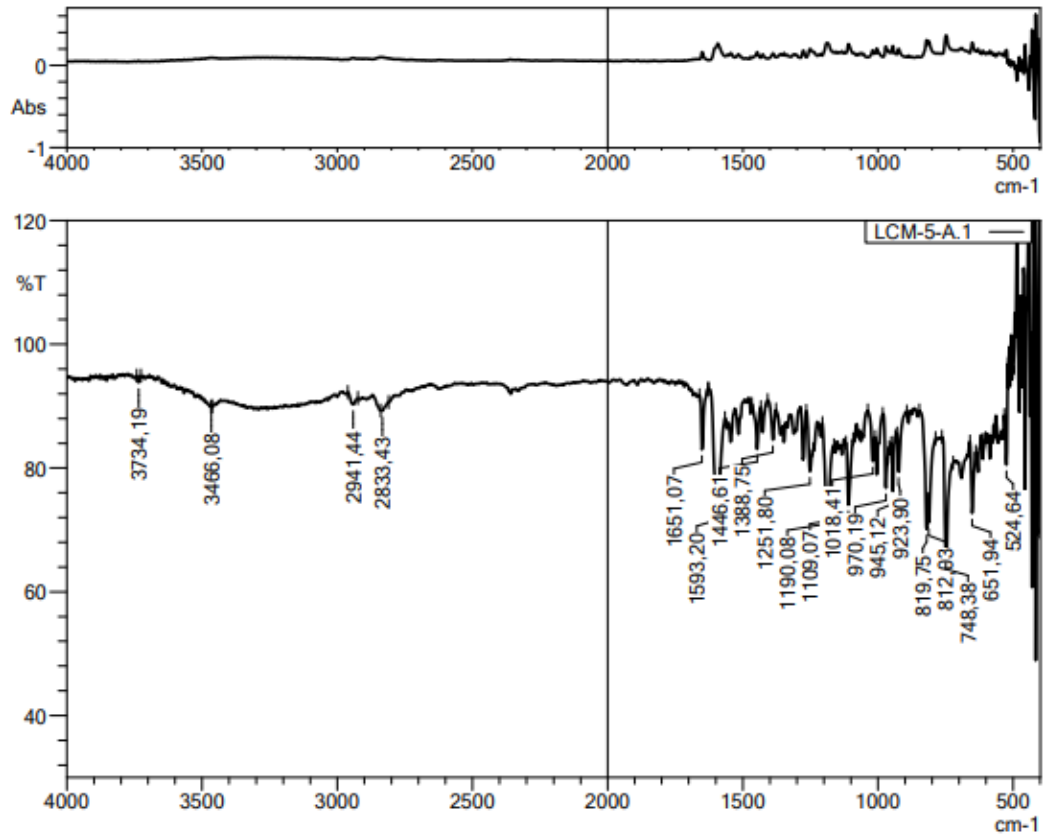
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 2.64-2.69 (6H, m, piperazine+- CH_2 -), 3.39 (3H, s, -OCH₃), 3.45 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 3.58 (2H, d, $J=5.4$ Hz, - CH_2 -), 6.94 (2H, d, $J=9.0$ Hz, 1,4-Disubstitutebenzene), 7.01 (1H, s, Benzofuran-H), 7.24-7.29 (1H, m, Benzofuran-H), 7.39 (1H, td, $J_1=1.3$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, Benzofuran-H), 7.53 (1H, d, $J=8.3$ Hz, Benzofuran-H), 7.61 (1H, d, $J=7.7$ Hz, Benzofuran-H), 7.68 (1H, d, $J=15.2$ Hz, -CH-), 7.77 (1H, d, $J=15.3$ Hz, -CH-), 8.07 (2H, d, $J=9.0$ Hz, 1,4-Disubstitutebenzene).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 47.03, 53.22, 57.97, 59.02, 70.02, 111.32, 111.68, 113.42, 121.76, 122.14, 123.31, 126.40, 127.91, 128.67, 129.46, 130.83, 153.50, 154.21, 155.47, 187.15.

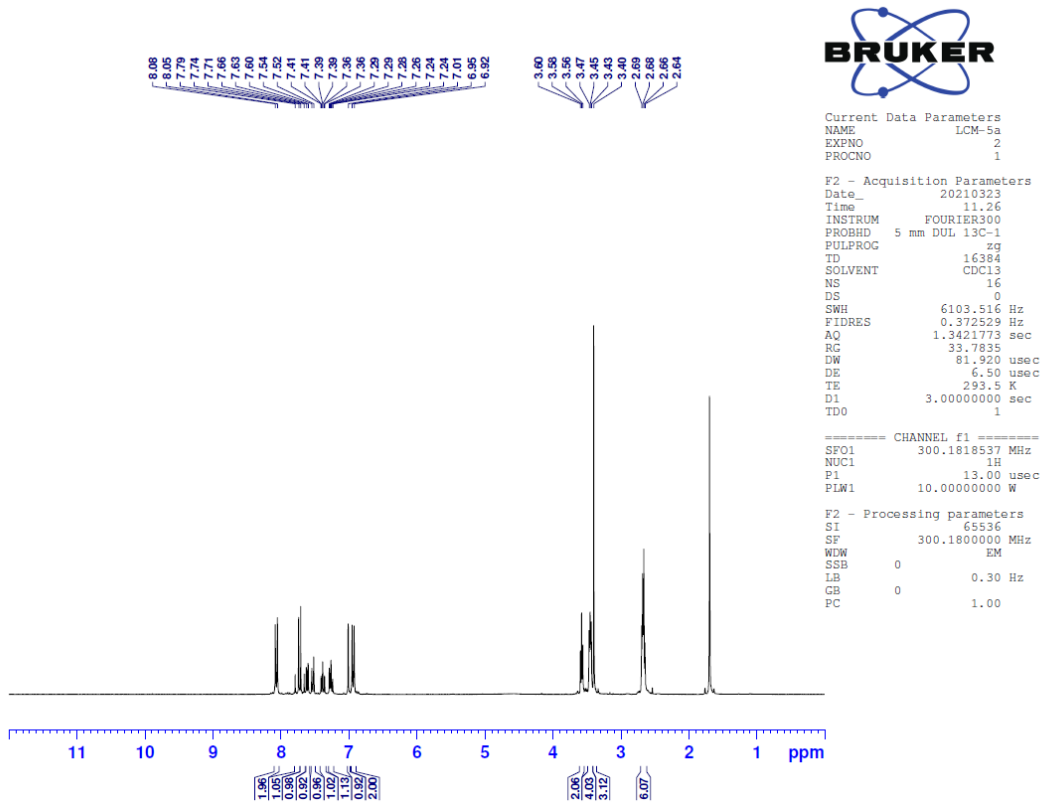
HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₄H₂₆N₂O₃: 391.2016; found: 391.2035.

DOPNALAB

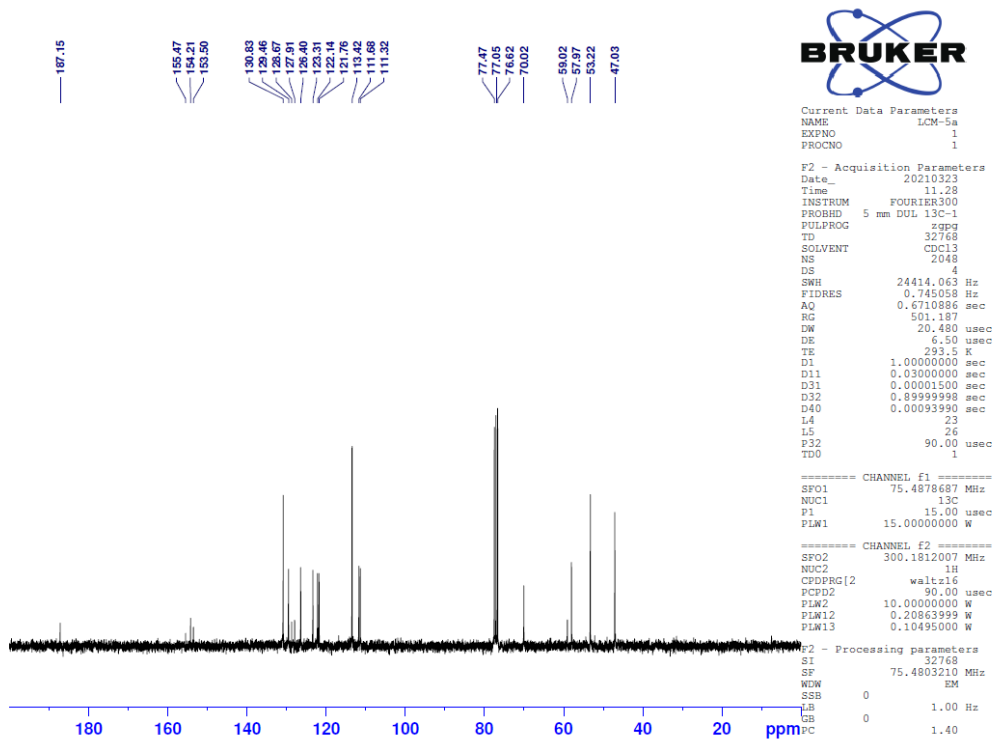
Item	Value
Acquired Date&Time	31.03.2021 14:39:17
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\betül aydın\ölçüm ceyhun31-03-21\LCM-5-A.1.ispd
Spectrum name	LCM-5-A.1
Sample name	LCM-5-A
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.22. Bileşik 2e'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.23. Bileşik 2e'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.24. Bileşik 2e'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\LCM-5_73.lcd

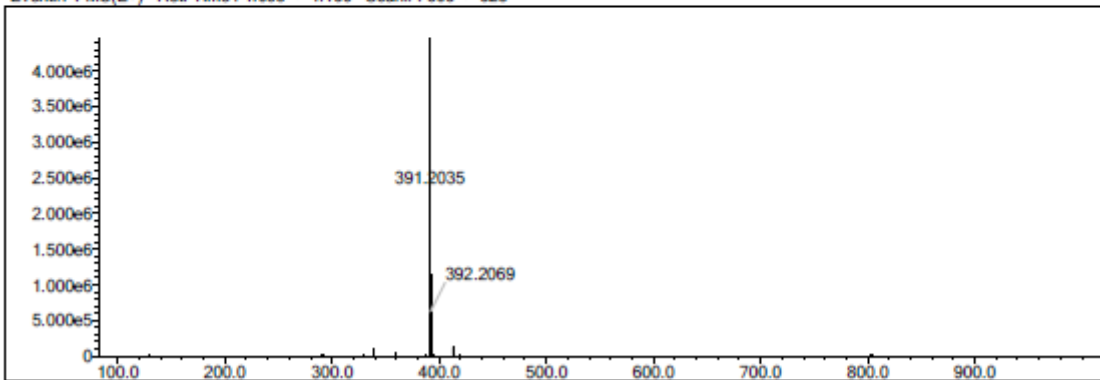
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	40	O	2	0	6	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

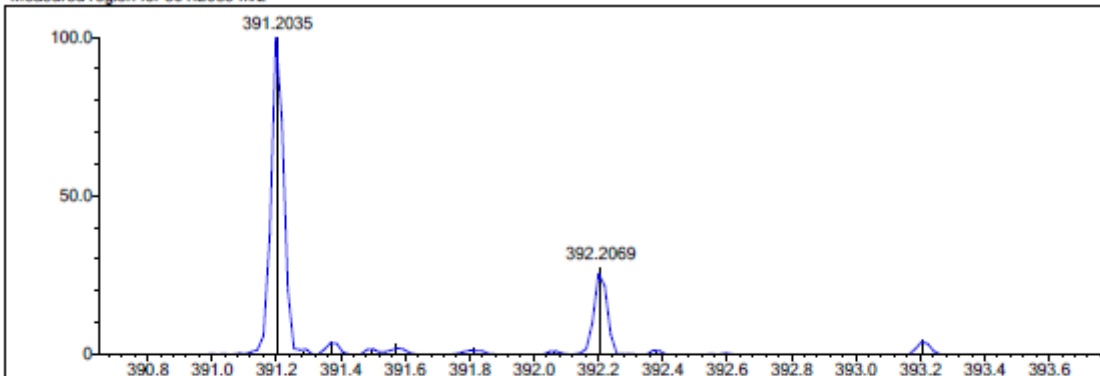
DBE Range: 9.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 150

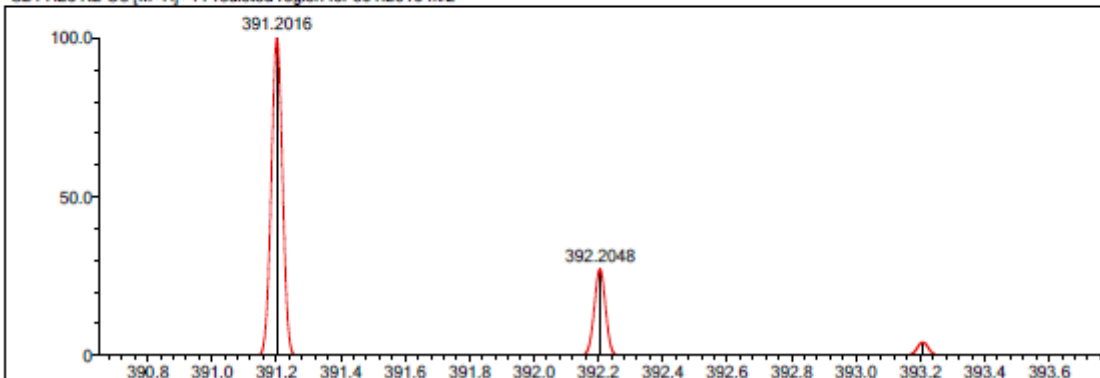
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.053 -> 4.160 Scan#: 609 -> 625



Measured region for 391.2035 m/z



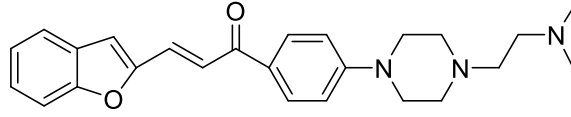
C24 H26 N2 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 391.2016 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	82.82	C24 H26 N2 O3	[M+H] ⁺	391.2035	391.2016	1.9	4.86	91.67	13.0

Şekil 5.25. Bileşik 2e'ye ait kütle spektrumu

5.1.6. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2f)



Şekil 5.26. 3-(Benzofuran-2-il)-1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2f)

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 211.3 °C – 213.8 °C Verim: %79.

IR (ATR) $V_{maks}(cm^{-1})$: 2947 (Alifatik C-H bandı), 1645 (C=O gerilim bandı), 1577 (C=C gerilim bandı), 813 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

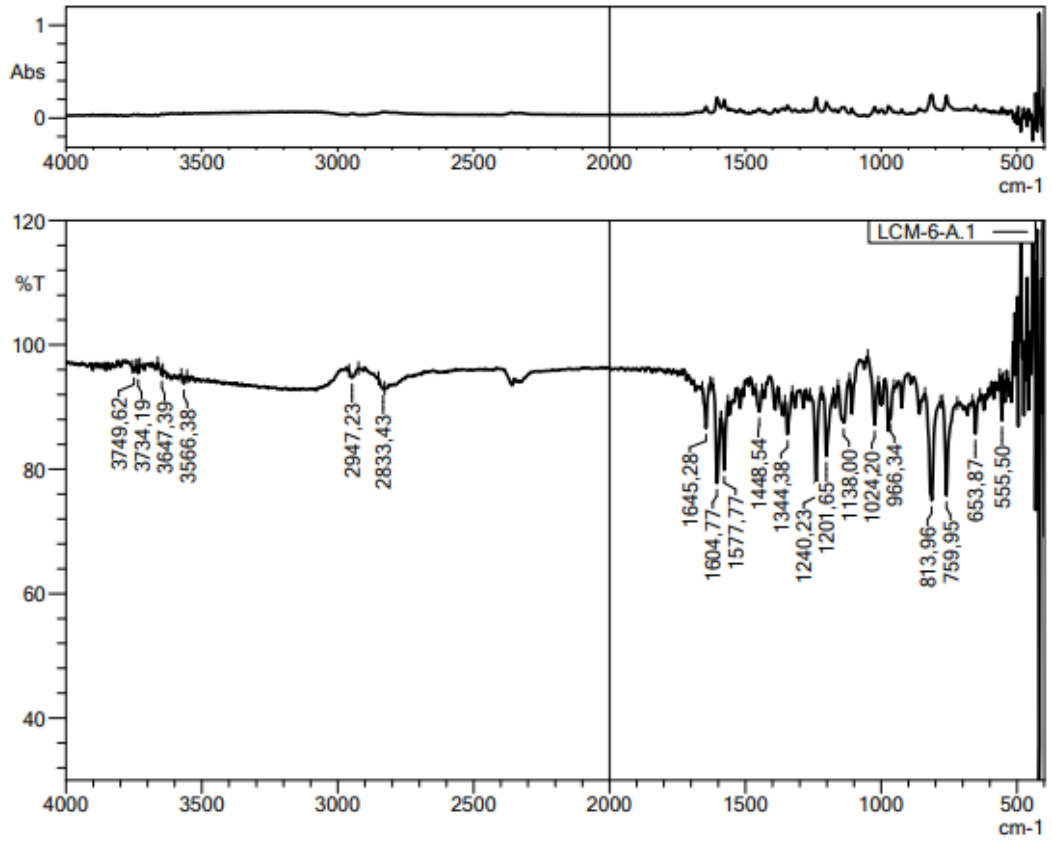
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 2.28 (6H, s, -CH₃), 2.49-2.51 (2H, m, -CH₂-), 2.54-2.56 (2H, m, -CH₂-), 2.65 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 3.43 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 6.93 (2H, d, $J=9.0$ Hz, 1,4-Disubstitutebenzene), 7.01 (1H, s, Benzofuran-H), 7.24-7.29 (1H, m, Benzofuran-H), 7.39 (1H, td, $J_1=1.3$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, Benzofuran-H), 7.53 (1H, dd, $J_1=0.8$ Hz, $J_2=8.3$ Hz, Benzofuran-H), 7.61 (1H, d, $J=7.5$ Hz, Benzofuran-H), 7.68 (1H, d, $J=15.2$ Hz, -CH-), 7.76 (1H, d, $J=15.2$ Hz, -CH-), 8.06 (2H, d, $J=9.0$ Hz, 1,4-Disubstitutebenzene).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 45.93, 45.97, 47.09, 53.29, 56.64, 56.83, 111.32, 111.69, 113.43, 121.75, 122.14, 123.31, 126.40, 127.93, 128.66, 129.46, 130.82, 153.49, 154.19, 155.47, 187.16.

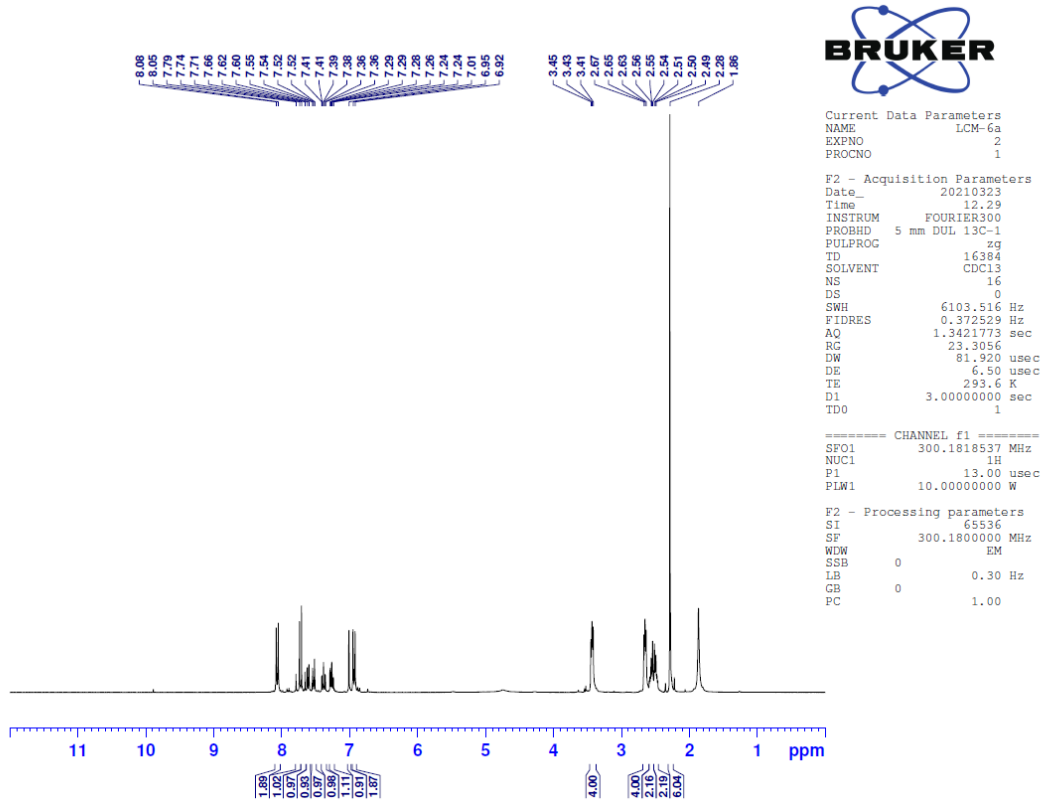
HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₉N₃O₂: 404.2333; found: 404.2348.

DOPNALAB

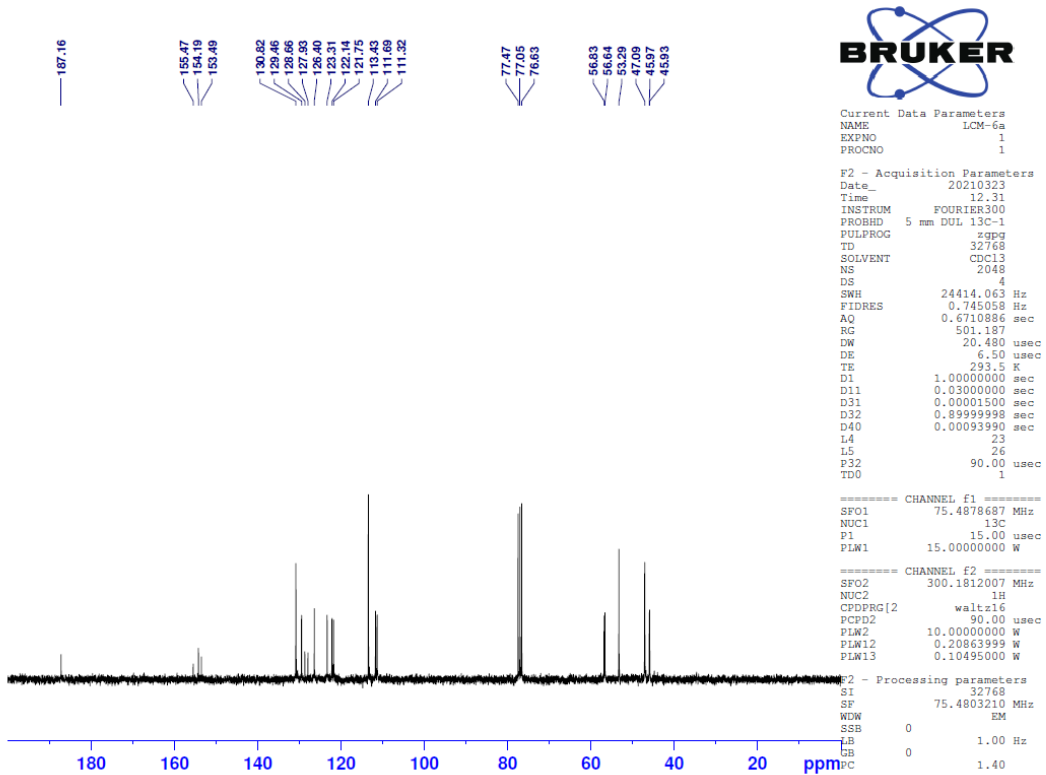
Item	Value
Acquired Date&Time	31.03.2021 14:48:26
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\betül aydın\ölçim ceyhan31-03-21\LCM-6-A.1.ispd
Spectrum name	LCM-6-A.1
Sample name	LCM-6-A
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.27. Bileşik 2f'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.28. Bileşik 2f'ye ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.29. Bileşik 2f'ye ait ¹³C-NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deyry\LCM-6_74.lcd

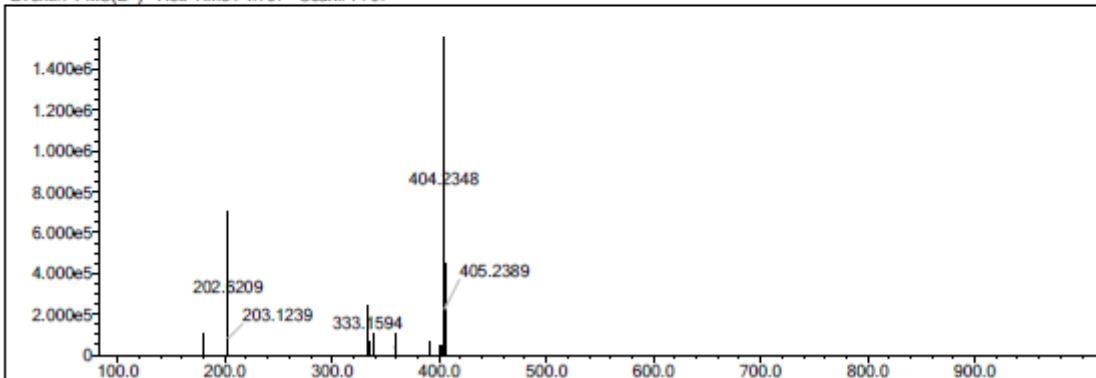
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	40	O	2	0	6	S	2	0	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

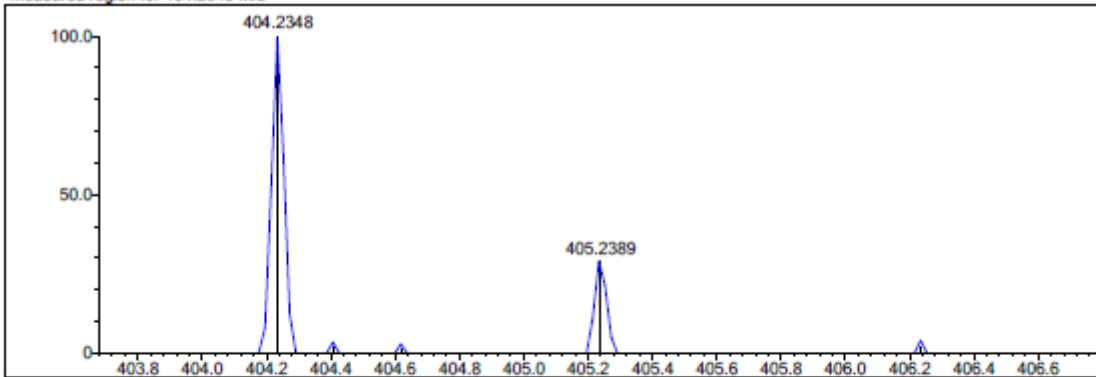
DBE Range: 9.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 150

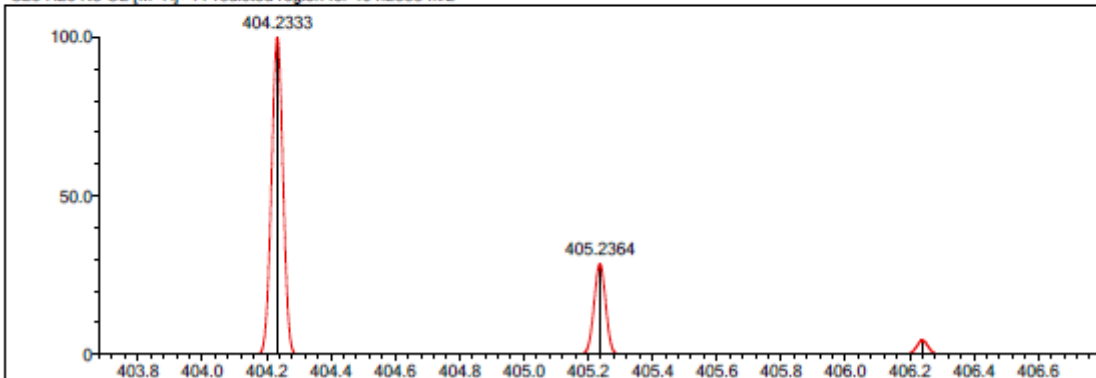
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.707 Scan#: 707



Measured region for 404.2348 m/z



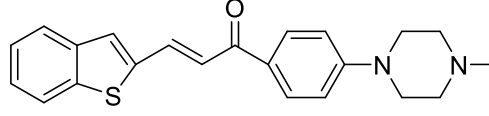
C25 H29 N3 O2 [M+H]⁺ : Predicted region for 404.2333 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	83.13	C25 H29 N3 O2	[M+H] ⁺	404.2348	404.2333	1.5	3.71	89.17	13.0

Şekil 5.30. Bileşik 2f'ye ait kütle spektrumu

**5.1.7. 3-(Benzo[b]thiyofen-2-il)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on
(2g)**



Şekil 5.31. 3-(Benzo[b]thiyofen-2-il)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2g)

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 210.1°C – 212.1 °C. Verim: %78.

IR (ATR) $V_{maks}(cm^{-1})$: 3053 (Aromatik C-H bandı), 2937 (Alifatik C-H bandı), 1643 (C=O gerilim bandı), 1577 (C=C gerilim bandı), 812 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

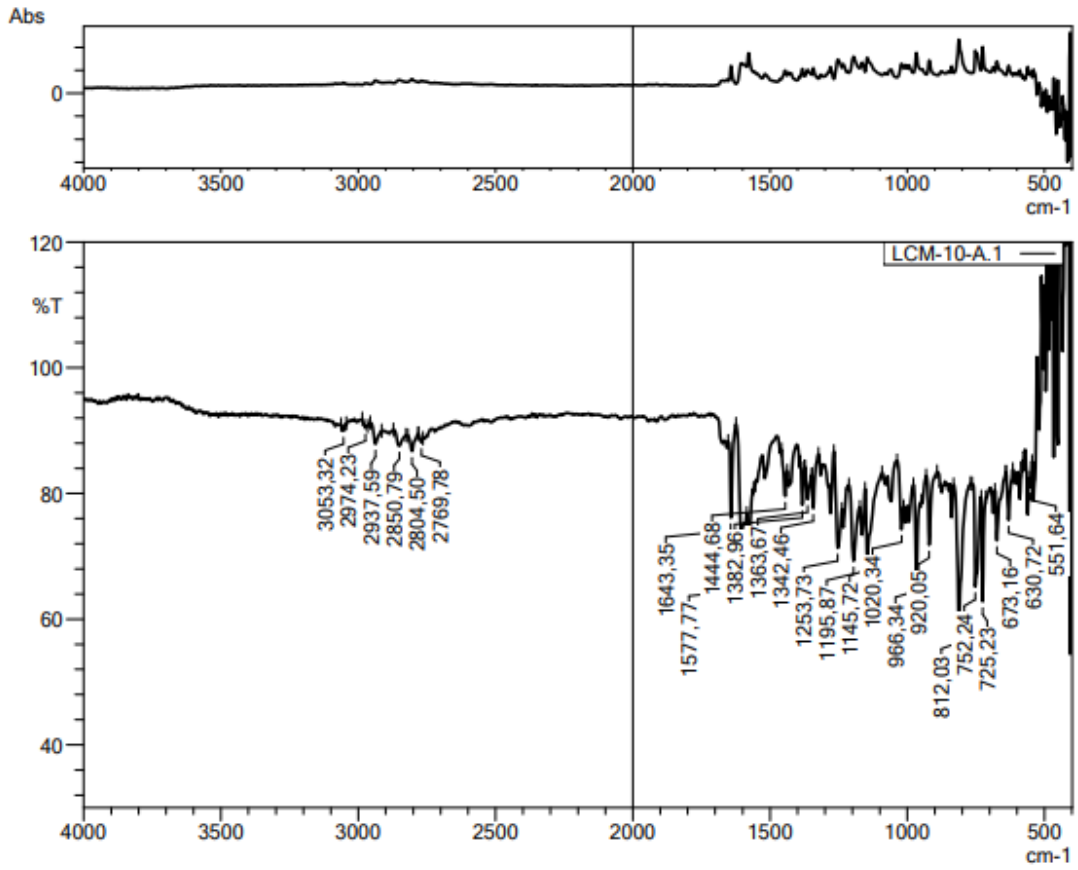
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 2.38 (3H, s, -CH₃), 2.58 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 3.43 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 6.94 (2H, d, $J=9.1$ Hz, 1,4-Disubstitutebenzene), 7.37-7.40 (1H, m, Benzothiophen-H), 7.43 (1H, d, $J=15.1$ Hz, -CH-), 7.55 (1H, s, Benzothiophene-H), 7.77-7.84 (2H, m), 7.87-7.91 (1H, m, Benzothiophene), 7.99-8.04 (3H, m).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 46.17, 47.19, 54.74, 113.51, 122.47, 123.18, 124.42, 124.87, 126.21, 127.91, 129.22, 130.73, 136.09, 139.79, 140.00, 140.77, 154.17, 187.15.

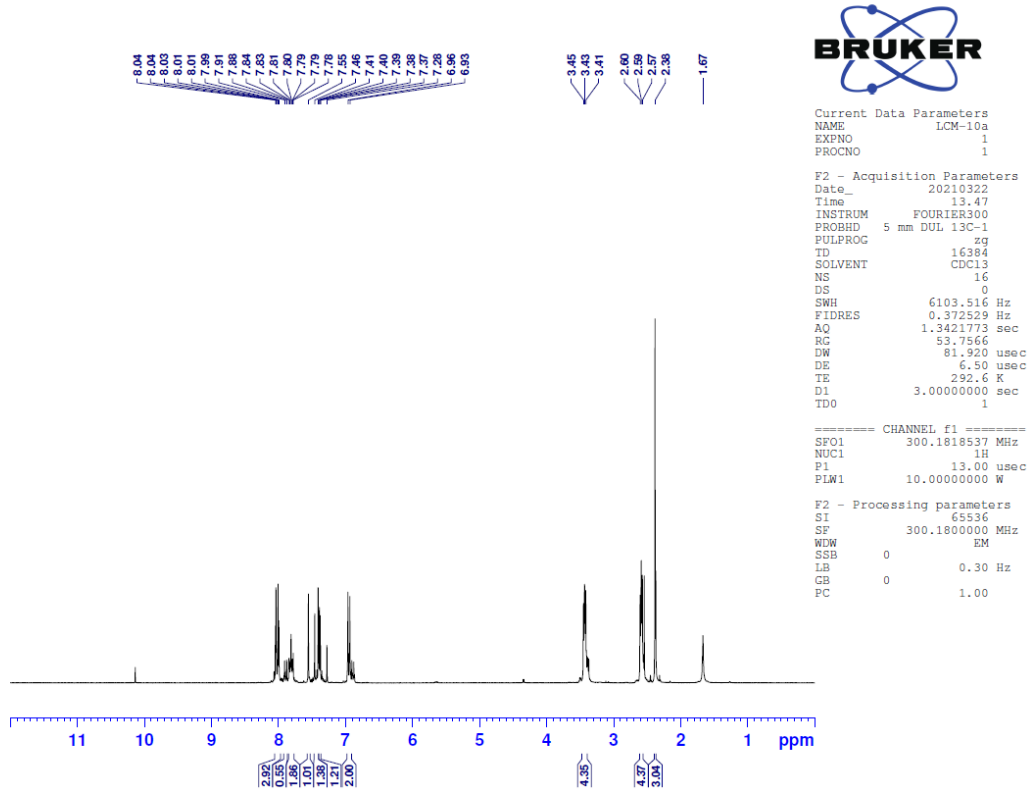
HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₂H₂₂N₂OS: 363.1526; found: 363.1537.

DOPNALAB

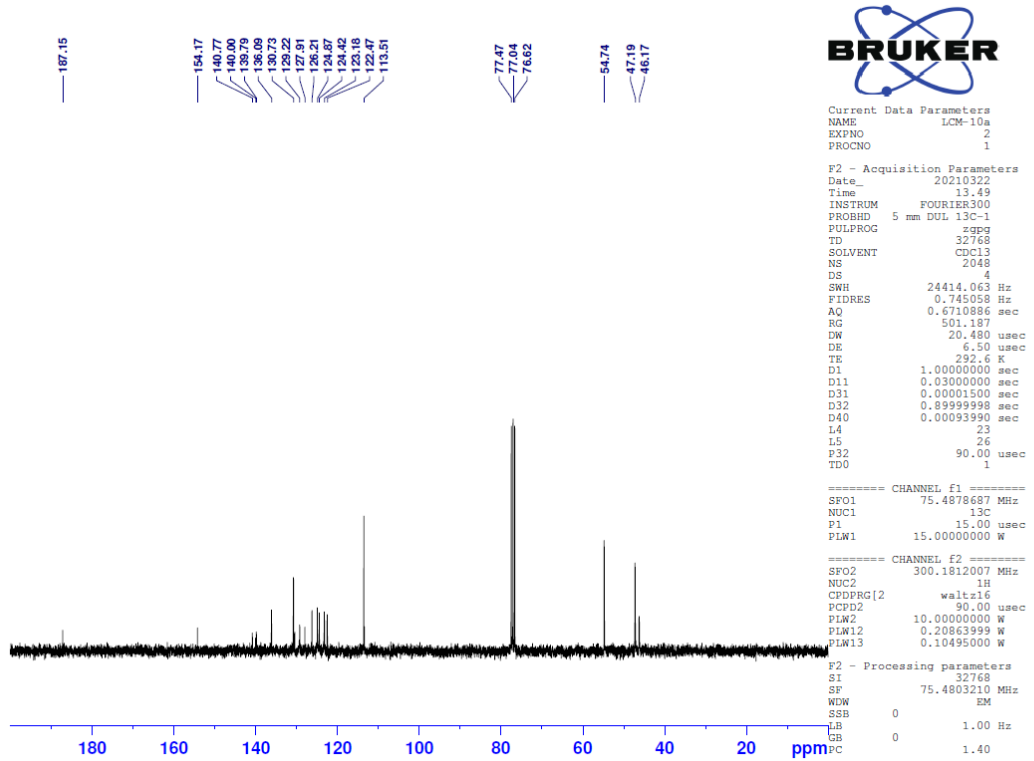
Item	Value
Acquired Date&Time	31.03.2021 14:54:30
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\betül aydın\ilçim ceyhun31-03-21\LCM-10-A.1.ispd
Spectrum name	LCM-10-A.1
Sample name	LCM-10-A
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.32. Bileşik 2g'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.33. Bileşik 2g'ye ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.34. Bileşik 2g'ye ait ¹³C-NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\LCM-10_75.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	40	O	2	0	6	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 9.0 - 25.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

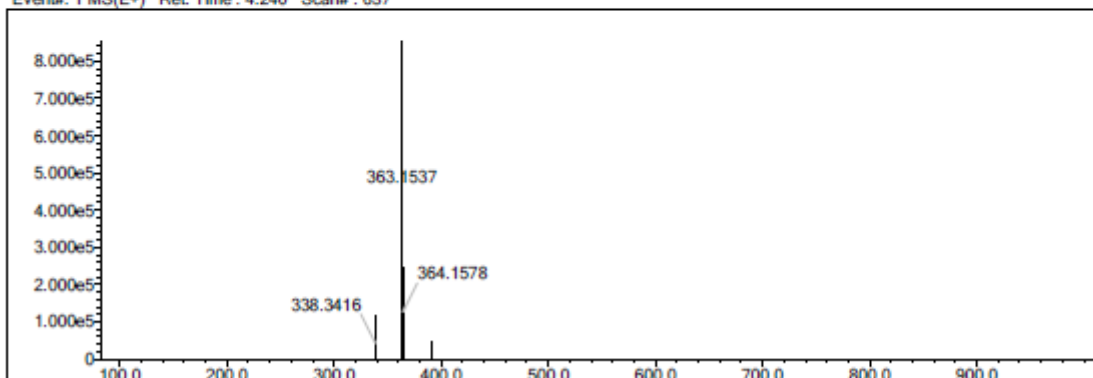
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

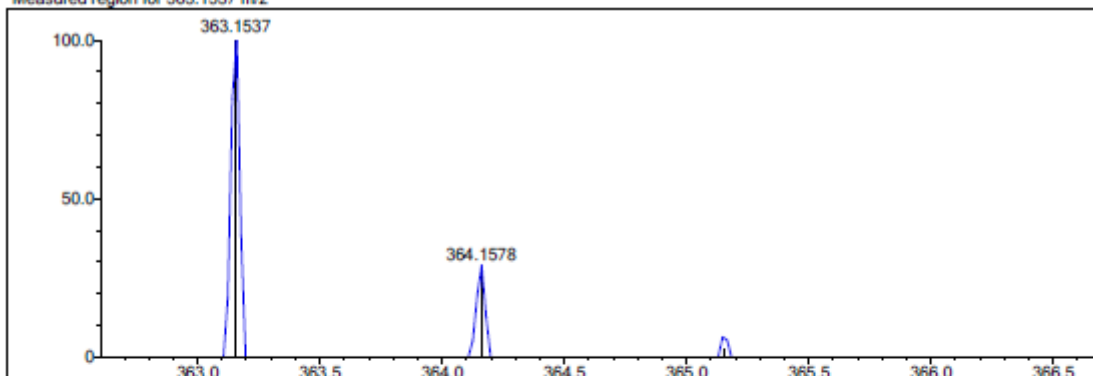
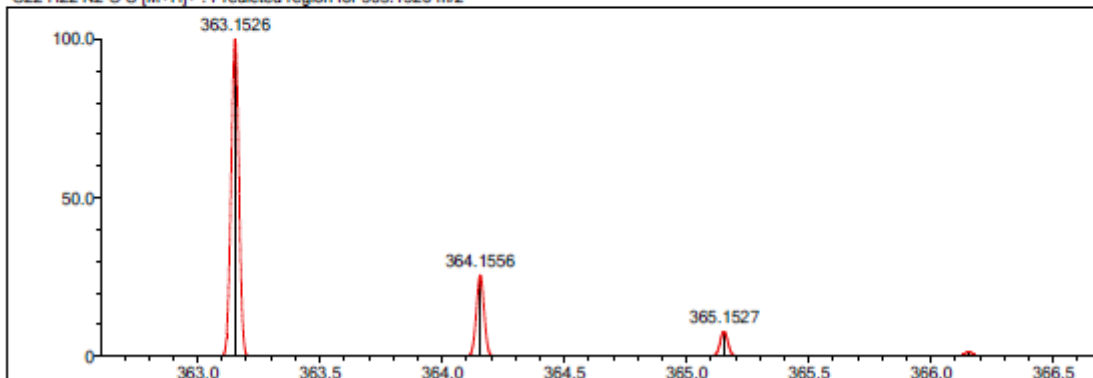
Isotope Res: 9000

Max Results: 150

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.240 Scan#: 637



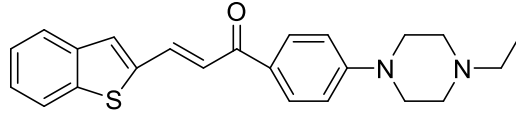
Measured region for 363.1537 m/z

C22 H22 N2 O S [M+H]⁺ : Predicted region for 363.1526 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	70.45	C22 H22 N2 O S	[M+H] ⁺	363.1537	363.1526	1.1	3.03	74.22	13.0

Şekil 5.35. Bileşik 2g'ye ait kütle spektrumu

5.1.8. 3-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2h)



Şekil 5.36. 3-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2h)

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 201.9 °C – 203.8°C. Verim: %81.

IR (ATR) $V_{maks}(cm^{-1})$: 3053 (Aromatik C-H bandı), 2945 (Alifatik C-H bandı), 1643 (C=O gerilim bandı), 1579 (C=C gerilim bandı), 815 (1,4-Disubstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

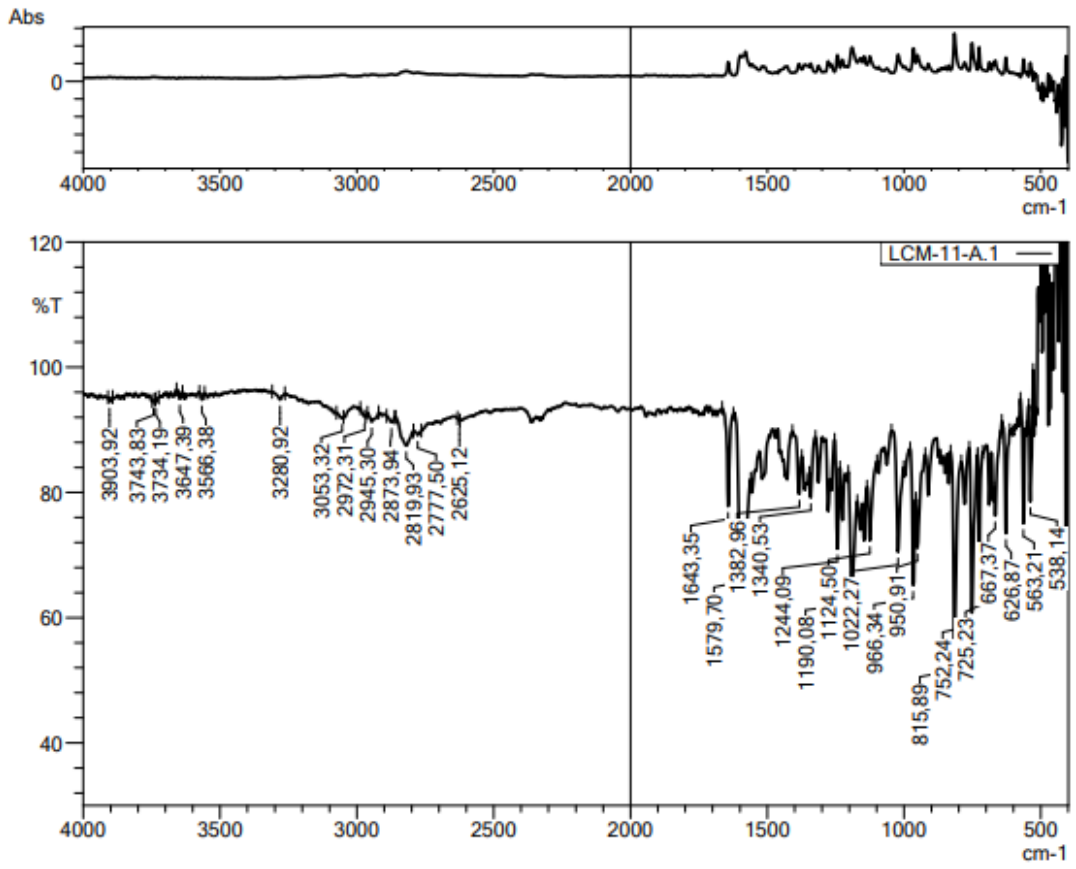
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 1.16 (3H, t, $J=7.2$ Hz, $-CH_3$), 2.49 (2H, q, $J=7.2$ Hz, $-CH_2-$), 2.62 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 3.44 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 6.95 (2H, d, $J=9.0$ Hz, 1,4-Disubstituebenzene), 7.37-7.40 (2H, m, Benzothiophen-H), 7.43 (1H, d, $J=15.5$ Hz, $-CH-$), 7.55 (1H, s, Benzothiophene-H), 7.77-7.84 (2H, m), 7.99-8.04 (3H, m).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 12.04, 47.21, 52.37, 52.51, 113.44, 122.47, 123.20, 124.41, 124.86, 126.19, 127.86, 129.19, 130.72, 136.05, 139.79, 139.99, 140.78, 154.20, 187.13.

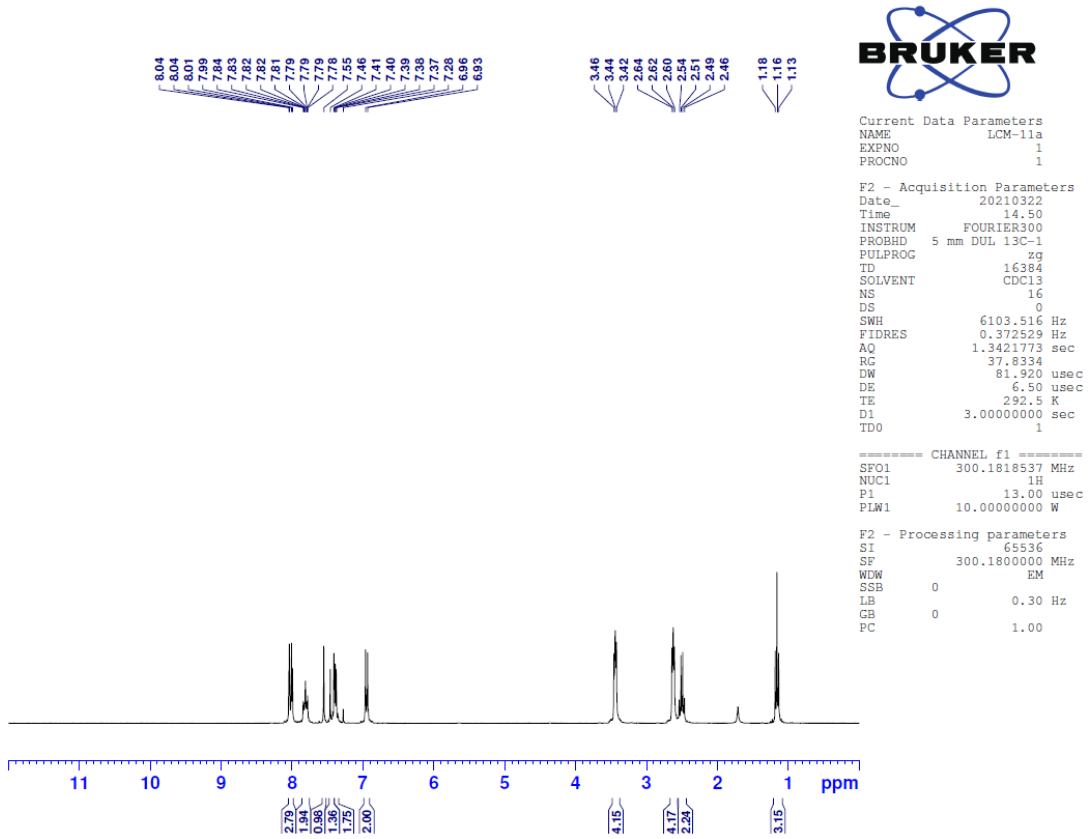
HRMS (m/z): $[M+H]^+$ calcd for $C_{23}H_{24}N_2OS$: 377.1682; found: 377.1700.

DOPNALAB

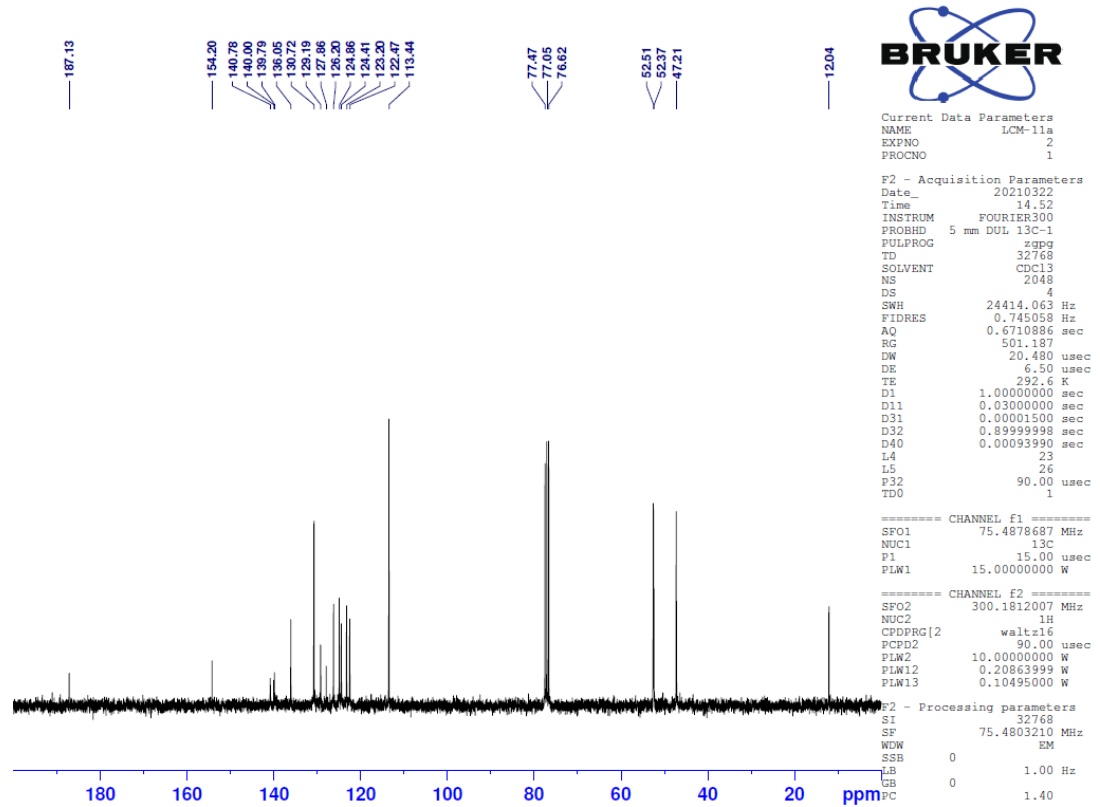
Item	Value
Acquired Date&Time	31.03.2021 15:08:18
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\betül aydın\ilçim ceyhan31-03-21\LCM-11-A.1.ispd
Spectrum name	LCM-11-A.1
Sample name	LCM-11-A
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.37. Bileşik 2h'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.38. Bileşik 2h'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.39. Bileşik 2h'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derys\LCM-11_76.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	40	O	2	0	6	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

DBE Range: 9.0 - 25.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

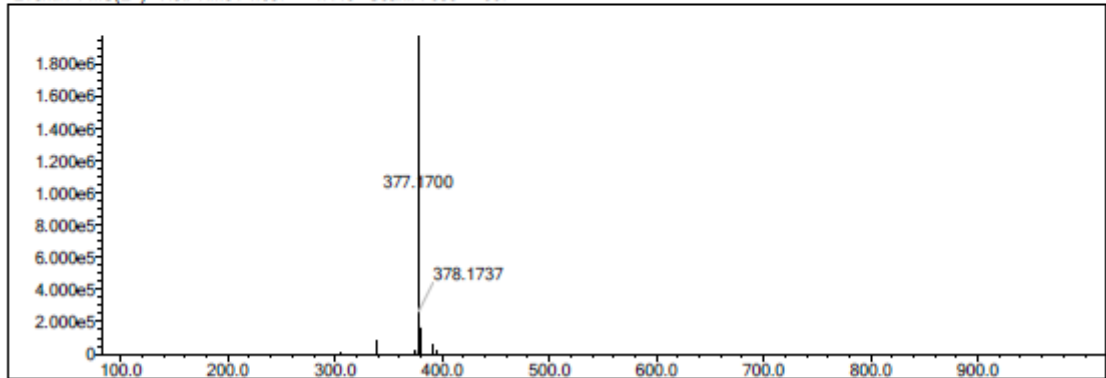
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

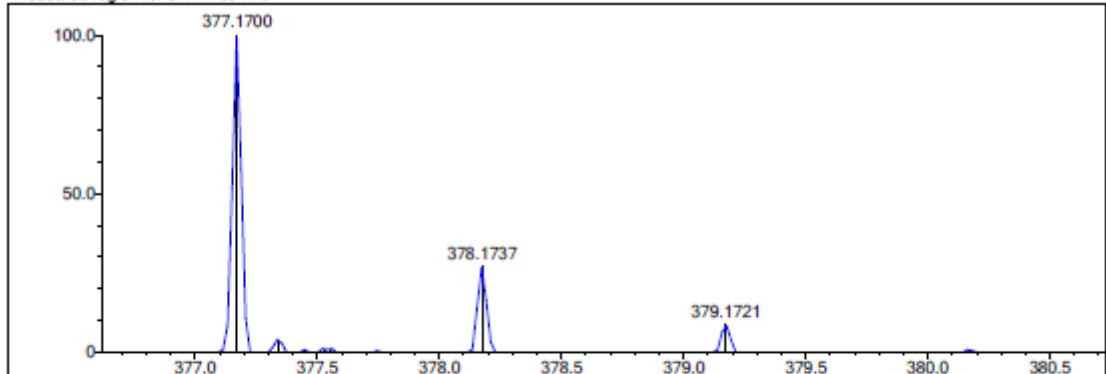
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 150

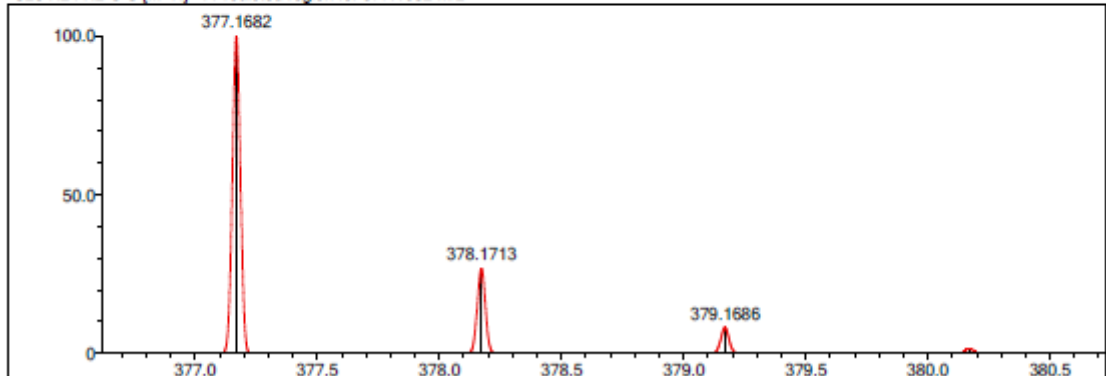
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 4.387 -> 4.440 Scan#: 659 -> 667



Measured region for 377.1700 m/z



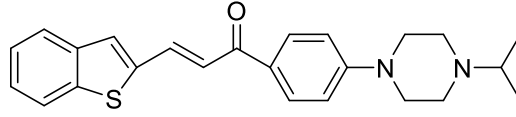
C23 H24 N2 O S [M+H]+ : Predicted region for 377.1682 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	82.16	C23 H24 N2 O S	[M+H] ⁺	377.1700	377.1682	1.8	4.77	90.71	13.0

Şekil 5.40. Bileşik 2h'ye ait kütle spektrumu

**5.1.9. 3-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on
(2i)**



Şekil 5.41. 3-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-(4-izopropilpiperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2i)

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 166.3 °C – 169.1°C. Verim: %84.

IR (ATR) $V_{maks}(cm^{-1})$: 3055 (Aromatik C-H bandı), 2964 (Alifatik C-H bandı), 1643 (C=O gerilim bandı), 1579 (C=C gerilim bandı), 815 (1,4-Disubstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

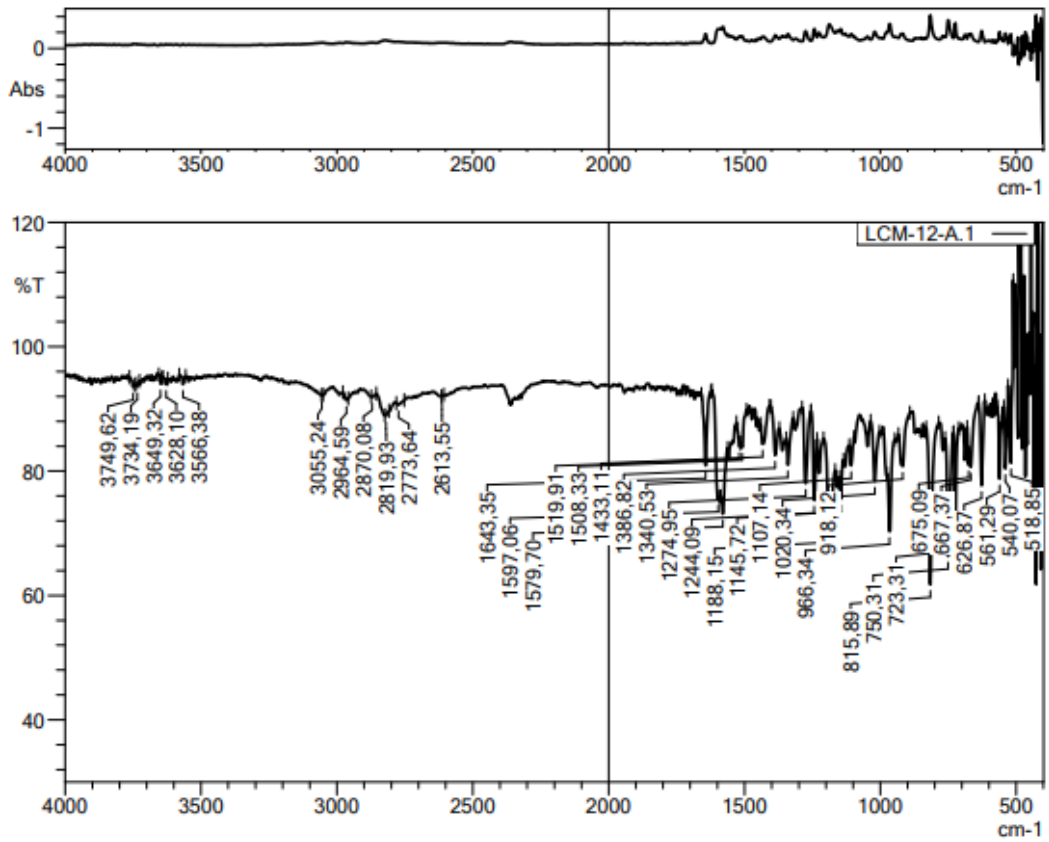
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 1.12 (6H, d, $J=6.5$ Hz, $-CH_3$), 2.70 (4H, t, $J=5.0$ Hz, piperazine), 2.74-2.81 (1H, m, $-CH-$), 3.43 (4H, t, $J=5.0$ Hz, piperazine), 6.95 (2H, d, $J=9.0$ Hz, 1,4-Disubstitutebenzene), 7.37-7.39 (2H, m, Benzothiophen-H), 7.44 (1H, d, $J=15.5$ Hz, $-CH-$), 7.55 (1H, s, Benzothiophene-H), 7.78-7.84 (2H, m), 7.99-8.04 (3H, m).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 18.25, 47.11, 48.24, 55.14, 113.63, 122.46, 123.20, 124.40, 124.86, 126.19, 129.13, 129.18, 130.71, 136.11, 139.79, 140.02, 140.75, 153.96, 187.16.

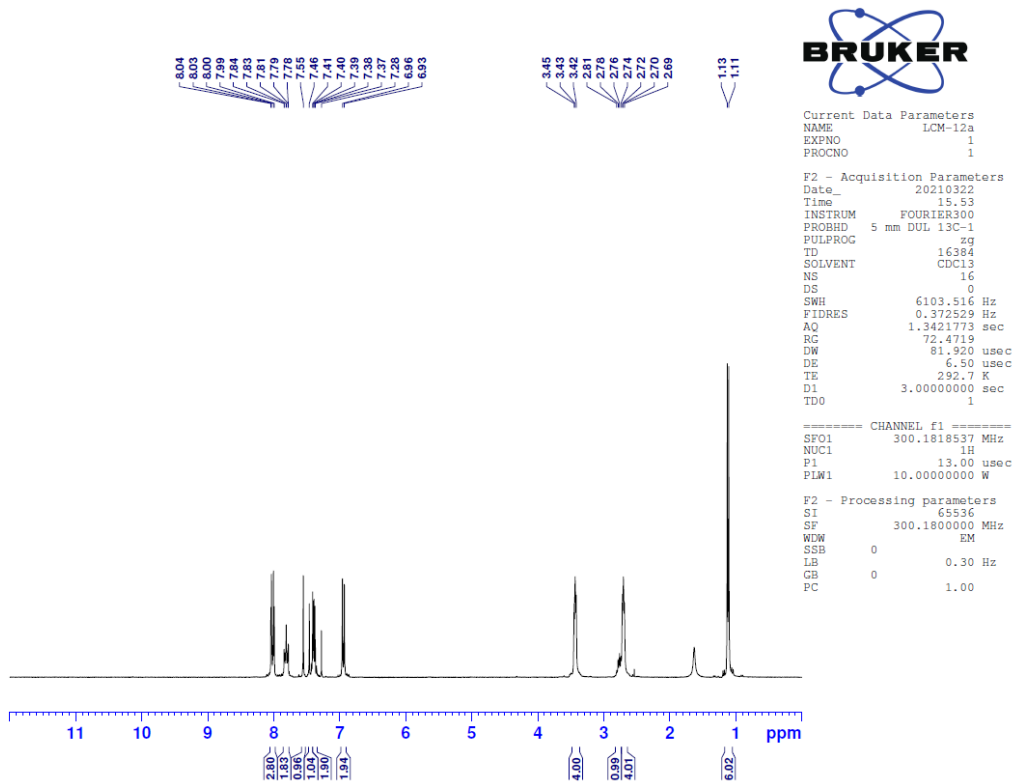
HRMS (m/z): $[M+H]^+$ calcd for $C_{24}H_{26}N_2OS$: 391.1839; found: 391.1856.

DOPNALAB

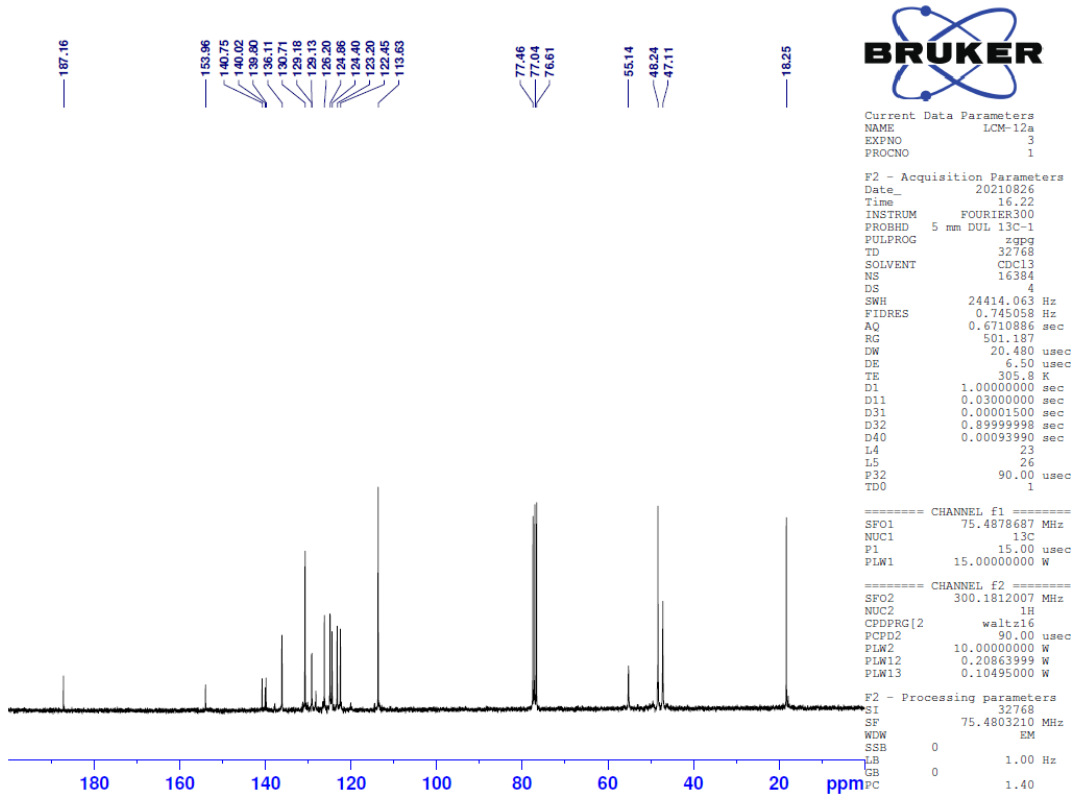
Item	Value
Acquired Date&Time	31.03.2021 15:14:11
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\betül aydın\lçim ceyhun31-03-21\LCM-12-A.1.ispd
Spectrum name	LCM-12-A.1
Sample name	LCM-12-A
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.42. Bileşik 2i'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.43. Bileşik 2i'ye ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.44. Bileşik 2i'ye ait ¹³C-NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\LCM-12_77.lcd

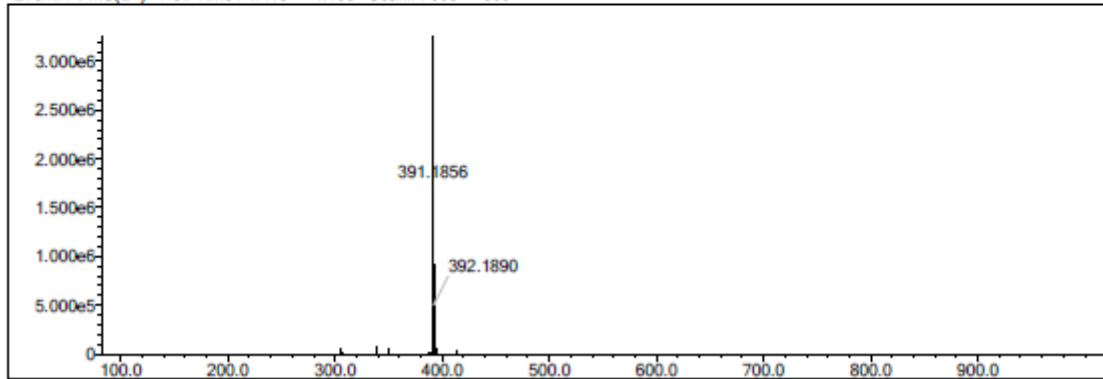
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	40	O	2	0	6	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

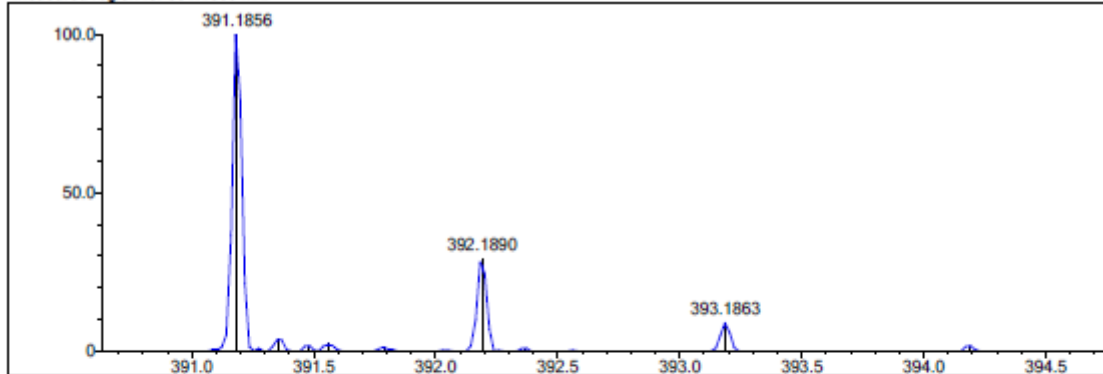
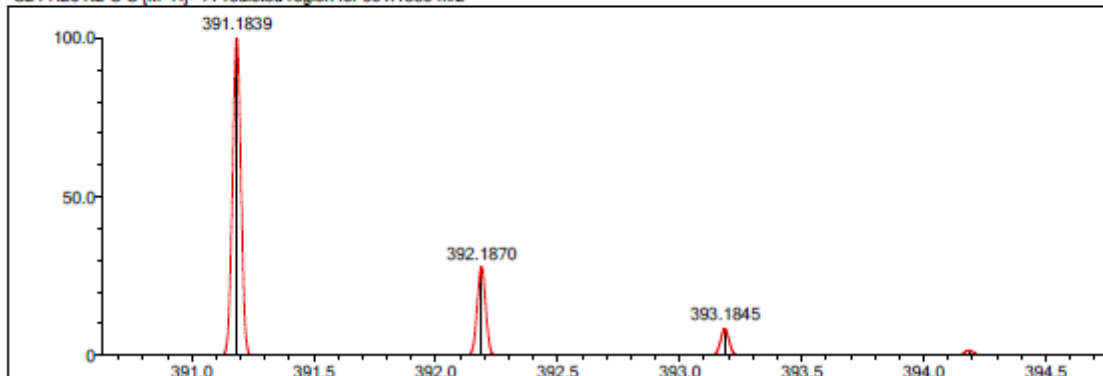
DBE Range: 9.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 150

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 4.413 -> 4.453 Scan#: 663 -> 669



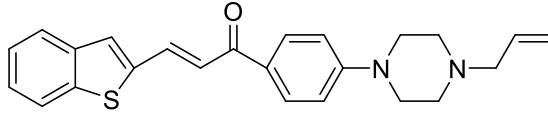
Measured region for 391.1856 m/z

C24 H26 N2 O S [M+H]⁺ : Predicted region for 391.1839 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	88.57	C24 H26 N2 O S	[M+H] ⁺	391.1856	391.1839	1.7	4.35	96.66	13.0

Şekil 5.45. Bileşik 2i'ye ait kütle spektrumu

5.1.10. 1-(4-(4-Allilpiperazin-1-il)fenil)-3-(benzo[b]tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (2j)



Şekil 5.46. 1-(4-(4-Allilpiperazin-1-il)fenil)-3-(benzo[b]tiyofen-2-il)prop-2-en-1-on (2j)

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 104.2 °C – 106.7 °C Verim: %78.

IR (ATR) $V_{maks}(cm^{-1})$: 3061 (Aromatik C-H bandı), 2945 (Alifatik C-H bandı), 1641 (C=O gerilim bandı), 1577 (C=C gerilim bandı), 813 (1,4-Disubstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

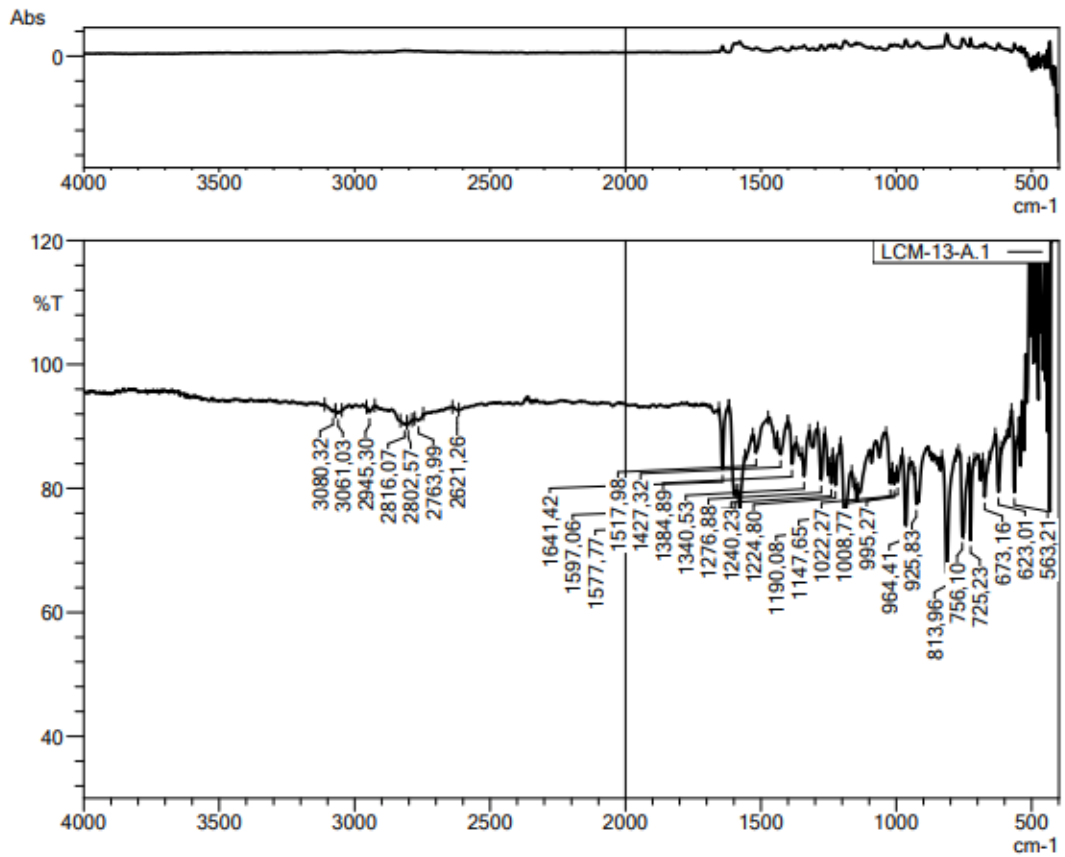
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 2.62 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 3.08 (2H, d, $J=6.6$ Hz, Allyl), 3.43 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 5.20-5.29 (2H, m, Allyl), 5.87-5.96 (1H, m, Allyl), 6.94 (2H, d, $J=9.1$ Hz, 1,4-Disubstitütebenzene), 7.37-7.40 (2H, m, Benzothiophen-H), 7.43 (1H, d, $J=15.2$ Hz, -CH-), 7.55 (1H, s, Benzothiophene-H), 7.78-7.84 (2H, m), 7.99-8.04 (3H, m).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 47.20, 52.69, 61.75, 113.47, 118.56, 122.47, 123.19, 124.41, 124.87, 126.20, 127.88, 129.20, 130.72, 134.61, 136.07, 139.79, 140.00, 140.77, 154.19, 187.13.

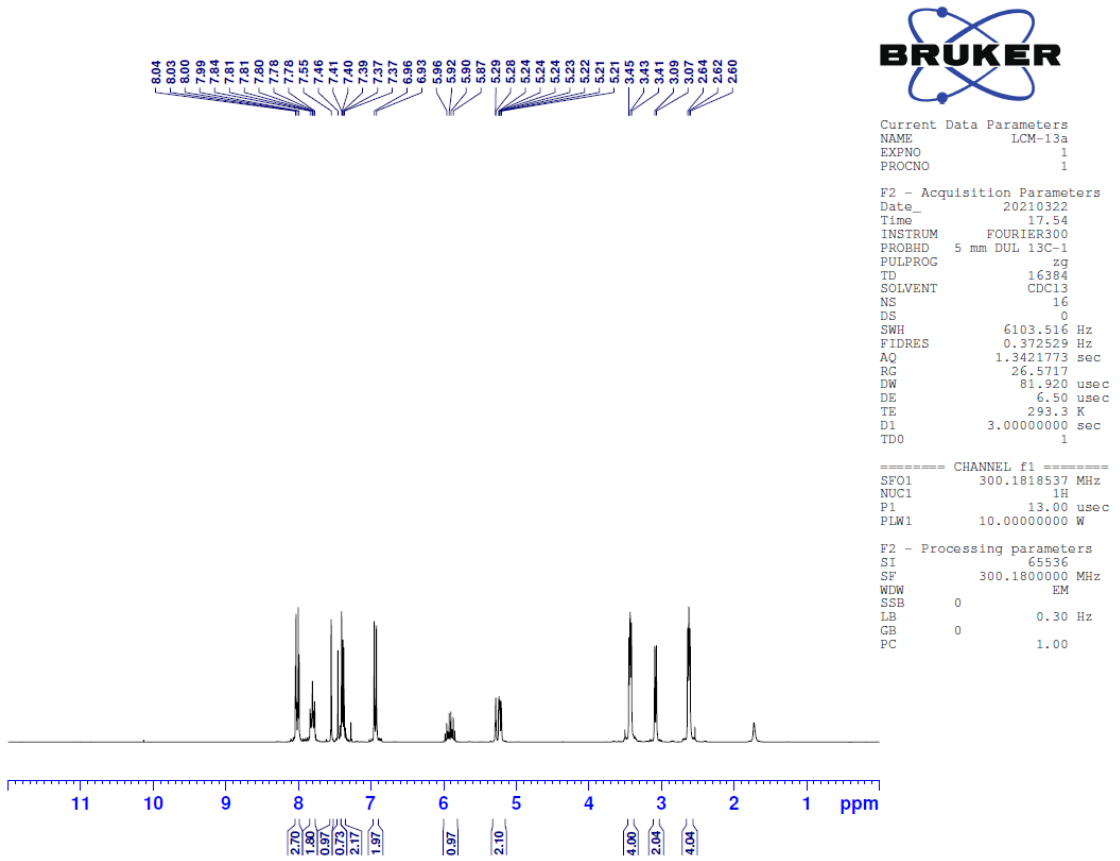
HRMS (m/z): $[M+H]^+$ calcd for $C_{24}H_{24}N_2OS$: 389.1682; found: 389.1705.

DOPNALAB

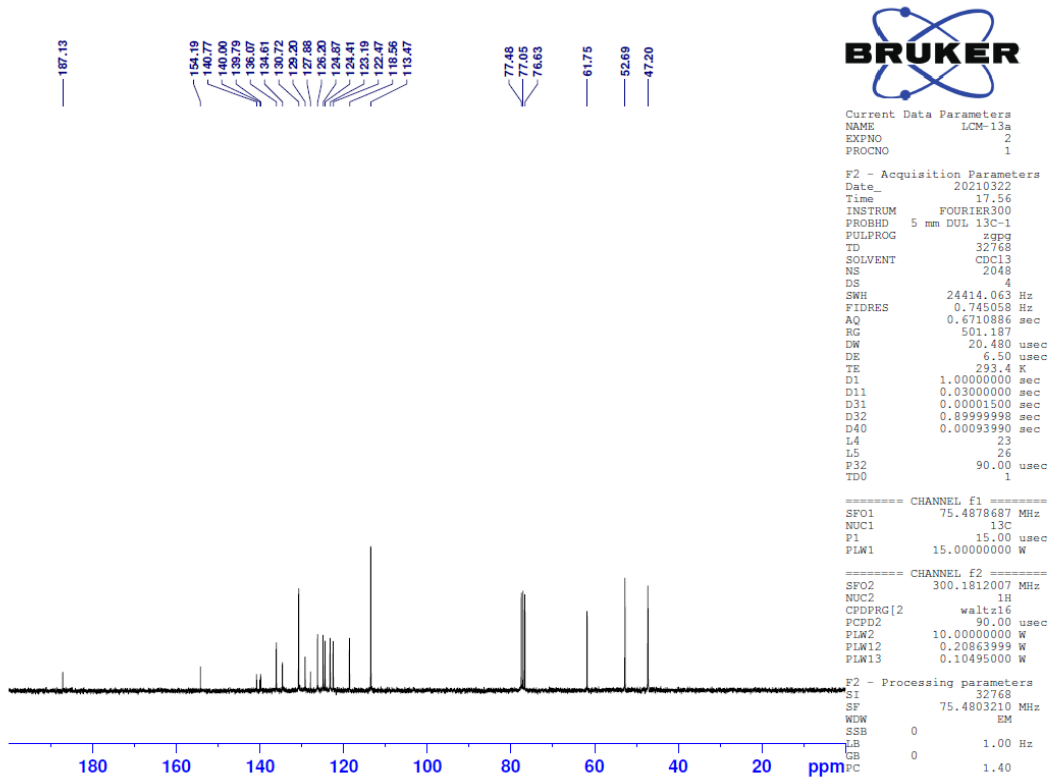
Item	Value
Acquired Date&Time	31.03.2021 15:23:27
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\betül aydın\ilçim ceyhan\31-03-21\LCM-13-A.1.ispd
Spectrum name	LCM-13-A.1
Sample name	LCM-13-A
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.47. Bileşik 2j'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.48. Bileşik 2j'ye ait ^1H -NMR spektrumu



Şekil 5.49. Bileşik 2j'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\LCM-13_78.lcd

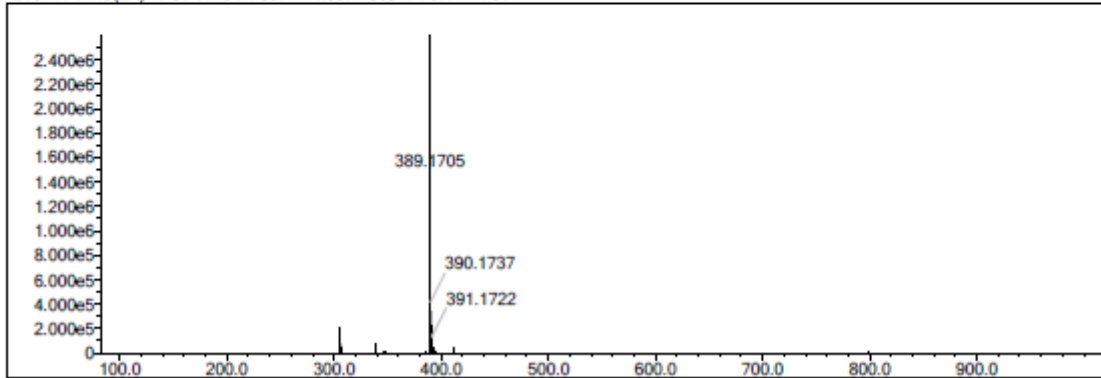
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	40	O	2	0	6	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

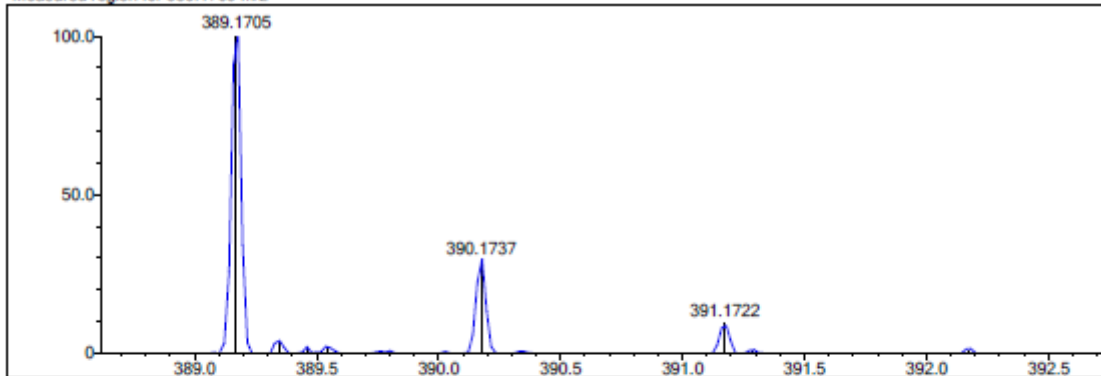
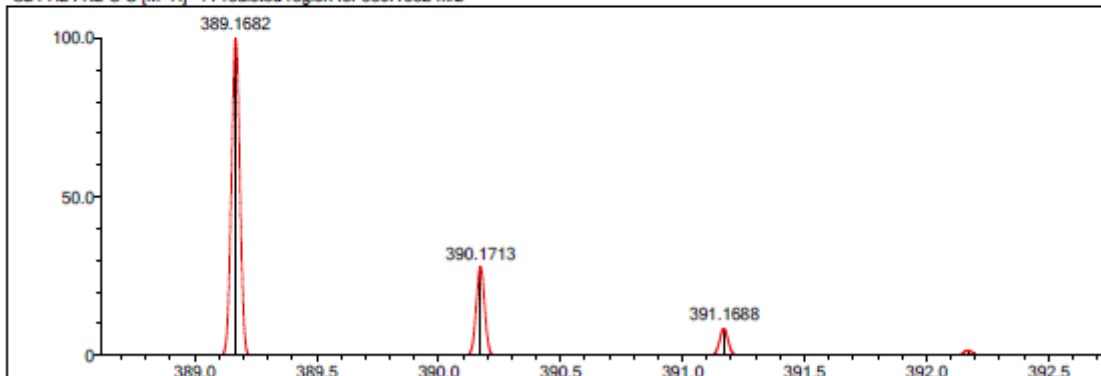
DBE Range: 10.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 150

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.507 -> 4.667 Scan#: 677 -> 701



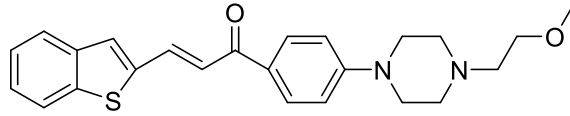
Measured region for 389.1705 m/z

C24 H24 N2 O S [M+H]⁺ : Predicted region for 389.1682 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	76.84	C24 H24 N2 O S	[M+H] ⁺	389.1705	389.1682	2.3	5.91	94.99	14.0

Şekil 5.50. Bileşik 2j'ye ait kütle spektrumu

5.1.11. 3-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2k)



Şekil 5.51. 3-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-(4-(2-metoksietil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2k)

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 183.3 °C – 186.9 °C Verim: %82.

IR (ATR) $V_{maks}(cm^{-1})$: 3055 (Aromatik C-H bandı), 2943 (Alifatik C-H bandı), 1645 (C=O gerilim bandı), 1429 C=C gerilim bandı), 819 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

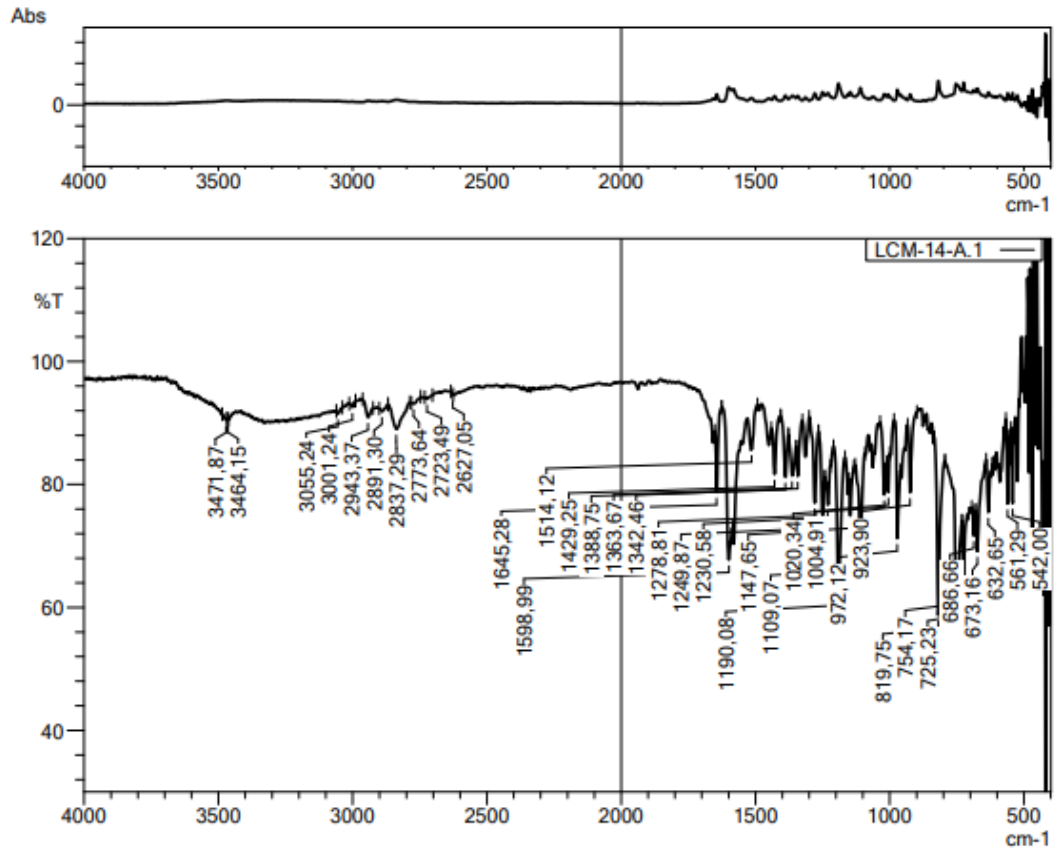
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 2.65-2.70 (6H, m, piperazine+ $-CH_2-$), 3.40 (3H, s, $-OCH_3$), 3.45 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 3.56-3.60 (2H, m, $-CH_2-$), 6.94 (2H, d, $J=9.0$ Hz, 1,4-Disubstitutebenzene), 7.37-7.40 (2H, m, Benzothiophen-H), 7.43 (1H, d, $J=15.0$ Hz, $-CH-$), 7.55 (1H, s, Benzothiophene-H), 7.78-7.84 (2H, m), 7.99-8.04 (3H, m).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 47.59, 48.85, 53.08, 57.32, 59.16, 67.20, 118.27, 120.17, 120.35, 122.09, 122.45, 122.55, 123.50, 124.64, 125.09, 128.38, 128.90, 131.59, 139.77, 151.63, 193.00.

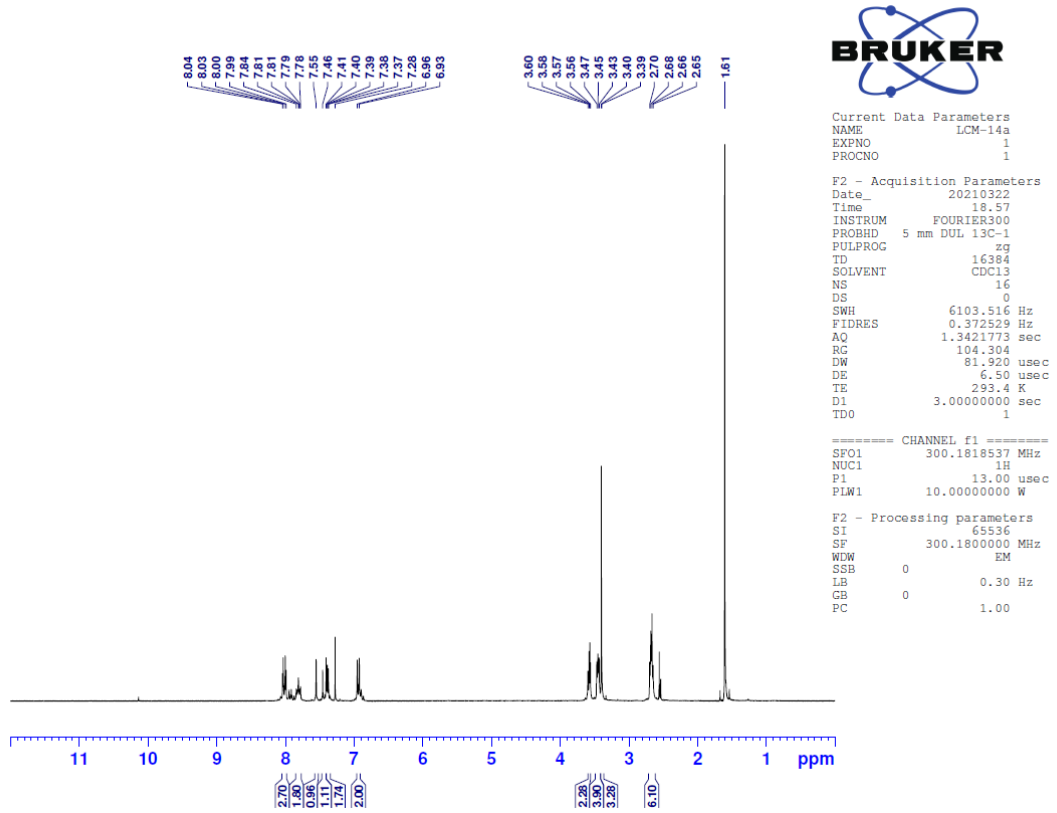
HRMS (m/z): $[M+H]^+$ calcd for $C_{24}H_{26}N_2O_2S$: 407.1788; found: 407.1804.

DOPNALAB

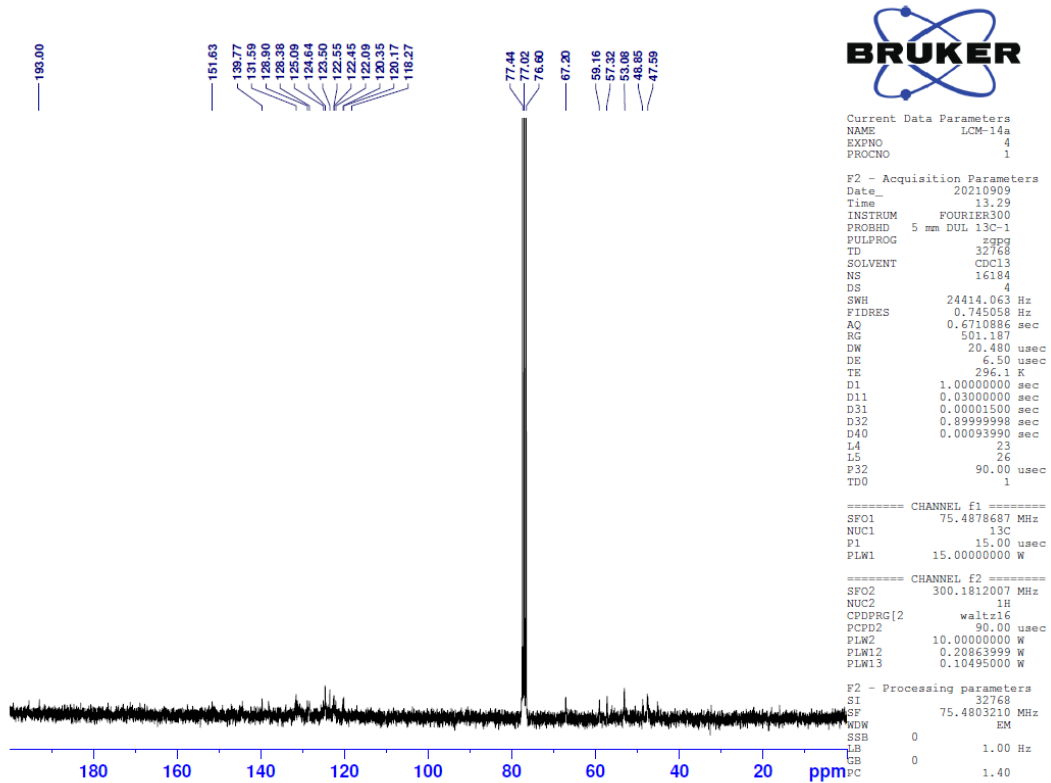
Item	Value
Acquired Date&Time	31.03.2021 15:28:09
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\betül aydın\ölçüm ceyhun31-03-21\LCM-14-A.1.ispd
Spectrum name	LCM-14-A.1
Sample name	LCM-14-A
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.52. Bileşik 2k'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.53. Bileşik 2k'ye ait ^1H -NMR spektrumu



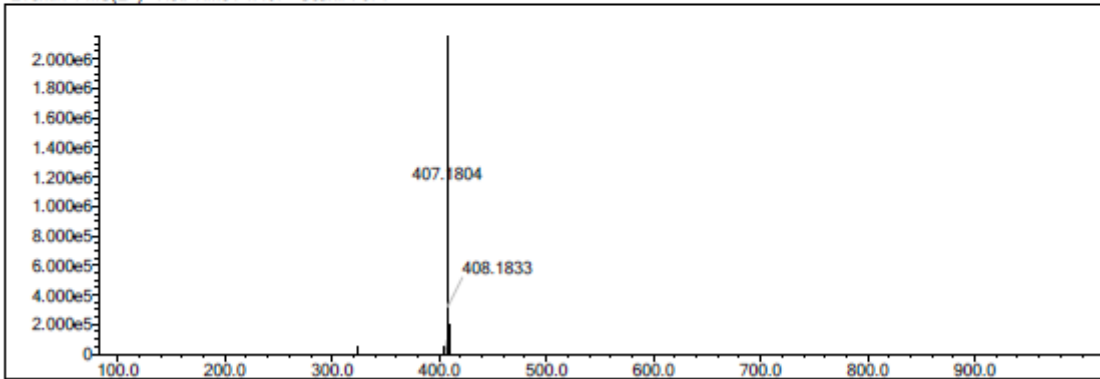
Şekil 5.54. Bileşik 2k'ye ait ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\derya\LCM-14_79.lcd

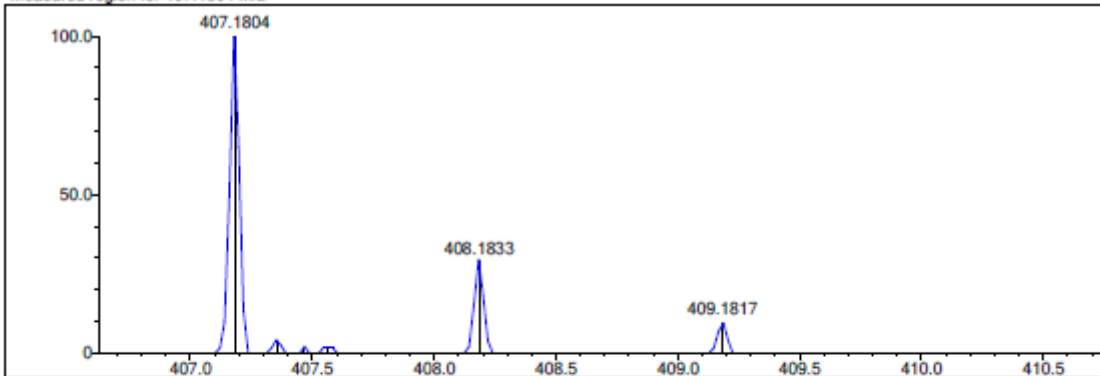
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	40	O	2	0	6	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 DBE Range: 10.0 - 20.0
 Electron Ions: both
 HC Ratio: unlimited
 Apply N Rule: yes
 Use MSn Info: yes
 Max Isotopes: 3
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Max Results: 150

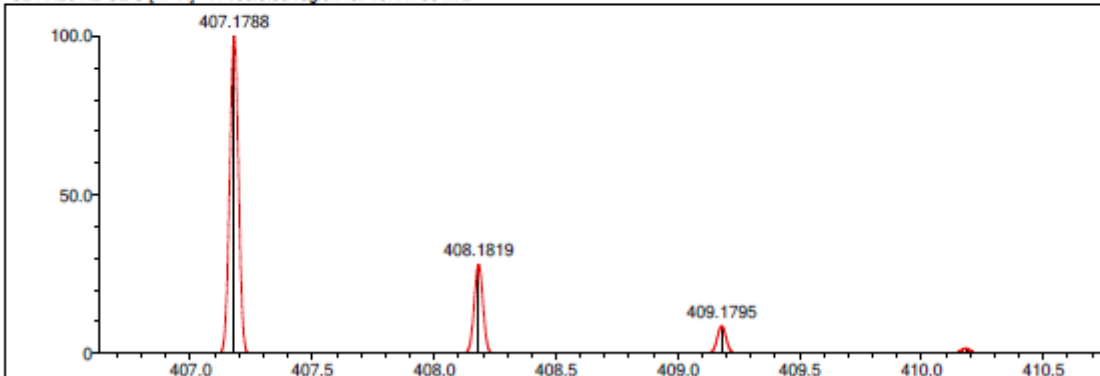
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.467 Scan#: 671



Measured region for 407.1804 m/z



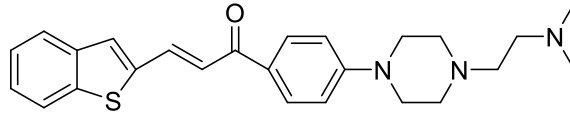
C24 H26 N2 O2 S [M+H]⁺ : Predicted region for 407.1788 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	92.67	C24 H26 N2 O2 S	[M+H] ⁺	407.1804	407.1788	1.6	3.93	100.00	13.0

Şekil 5.55. Bileşik 2k'ye ait kütle spektrumu

5.1.12. 3-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2I)



Şekil 5.56. 3-(Benzo[b]tiyofen-2-il)-1-(4-(4-(2-(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)fenil)prop-2-en-1-on (2I)

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 132.5 °C – 134.8 °C Verim: %77.

IR (ATR) $V_{maks}(cm^{-1})$: 3061 (Aromatik C-H bandı), 2943 (Alifatik C-H bandı), 1643 (C=O gerilim bandı), 1429 C=C gerilim bandı), 815 (1,4-Disubstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

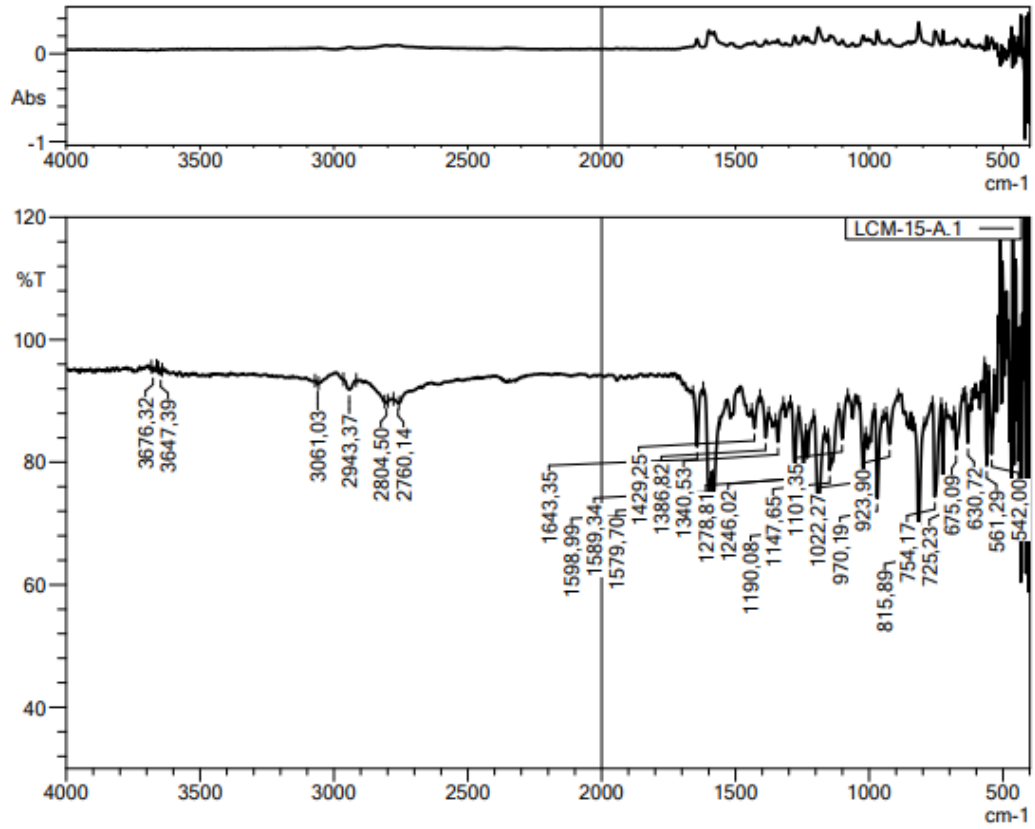
1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 2.29 (6H, s, -CH₃), 2.49-2.51 (2H, m, -CH₂-), 2.54-2.57 (2H, m, -CH₂-), 2.65 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 3.43 (4H, t, $J=5.1$ Hz, piperazine), 3.56-3.60 (2H, m, -CH₂-), 6.94 (2H, d, $J=9.1$ Hz, 1,4-Disubstitutebenzene), 7.37-7.40 (2H, m, Benzothiophen-H), 7.43 (1H, d, $J=15.0$ Hz, -CH-), 7.55 (1H, s, Benzothiophene-H), 7.78-7.84 (2H, m), 7.99-8.04 (3H, m).

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3-d_6$): δ = 46.02, 47.12, 53.32, 56.75, 56.92, 113.43, 122.47, 123.19, 124.41, 124.86, 126.20, 127.85, 129.19, 130.72, 136.06, 139.79, 140.03, 140.77, 154.18, 185.94.

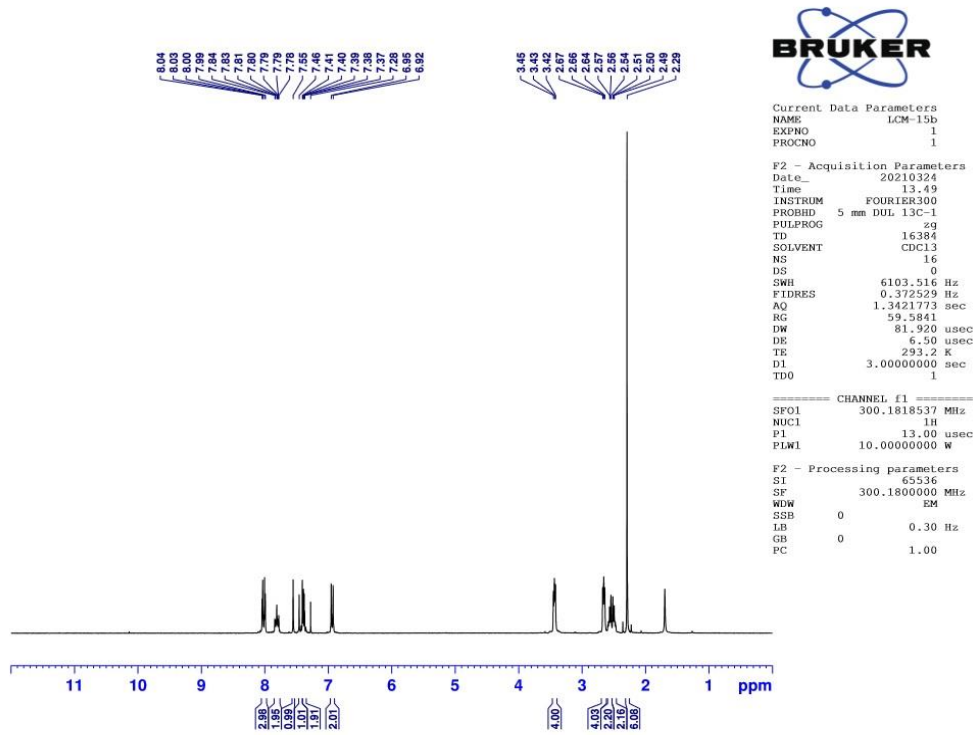
HRMS (m/z): [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₉N₃OS: 420.2104; found: 420.2120.

DOPNALAB

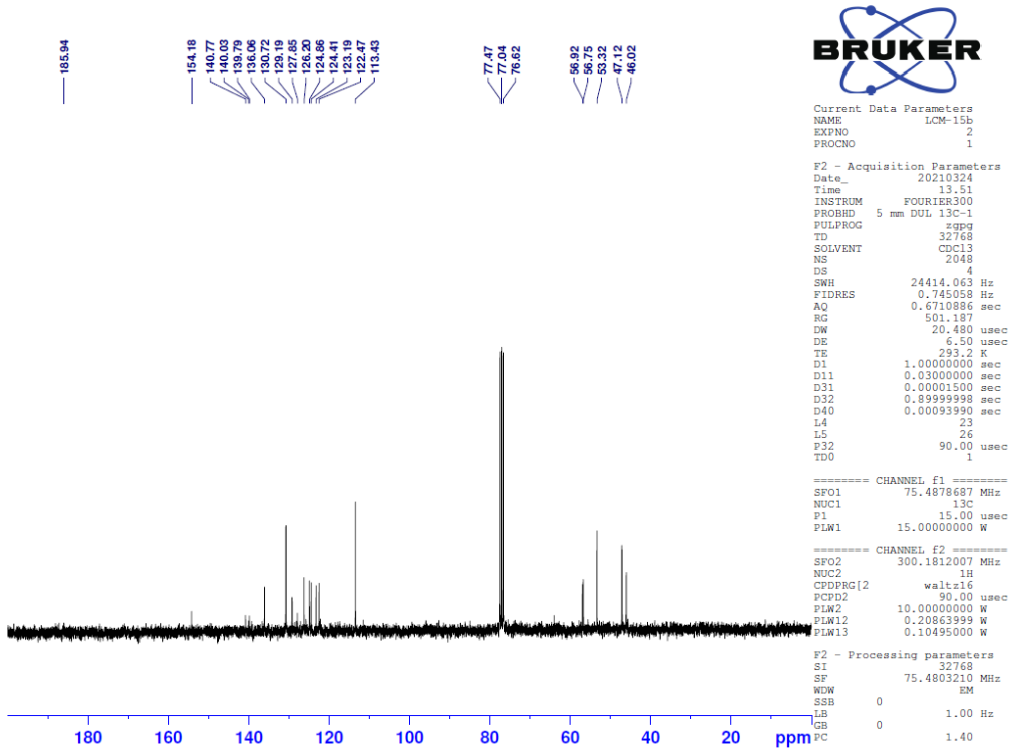
Item	Value
Acquired Date&Time	31.03.2021 15:34:12
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\betül aydın\ilçim ceyhan31-03-21\LCM-15-A.1.ispd
Spectrum name	LCM-15-A.1
Sample name	LCM-15-A
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	15
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.57. Bileşik 2I'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.58. Bileşik 21'ye ait ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.59. Bileşik 21'ye ait ¹³C-NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\deyir\LCM-15_80.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	40	O	2	0	6	S	2	1	2	Ru	2	0	0	H
C	4	0	40	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	7	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 15

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 10.0 - 20.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

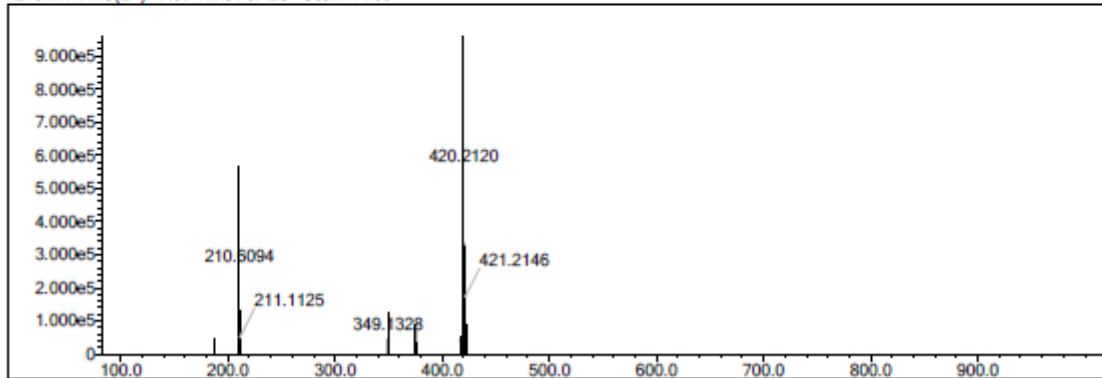
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

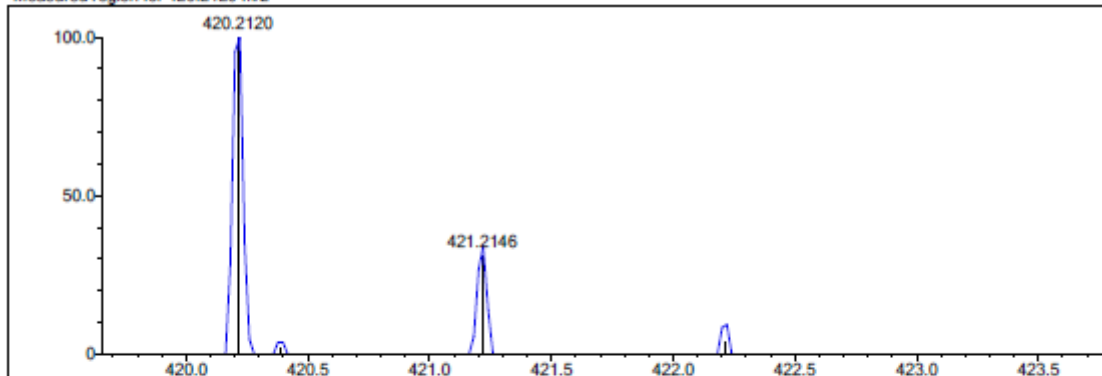
Isotope Res: 9000

Max Results: 150

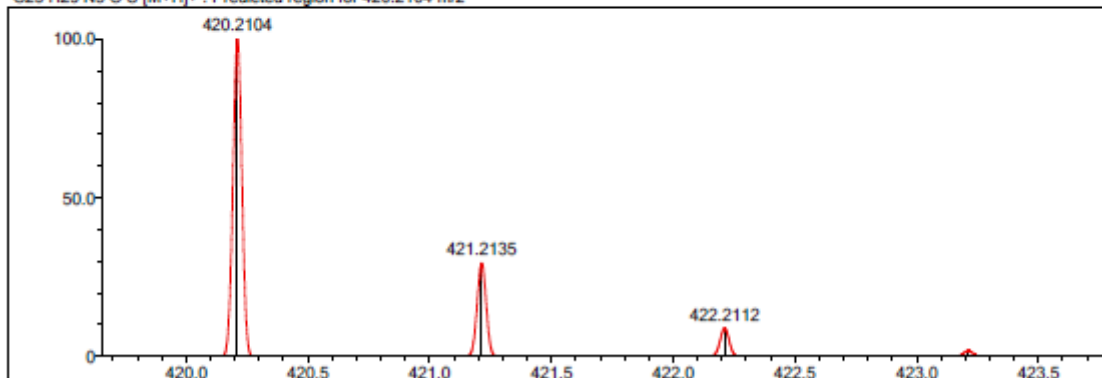
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.120 Scan#: 769



Measured region for 420.2120 m/z



C25 H29 N3 O S [M+H]+ : Predicted region for 420.2104 m/z

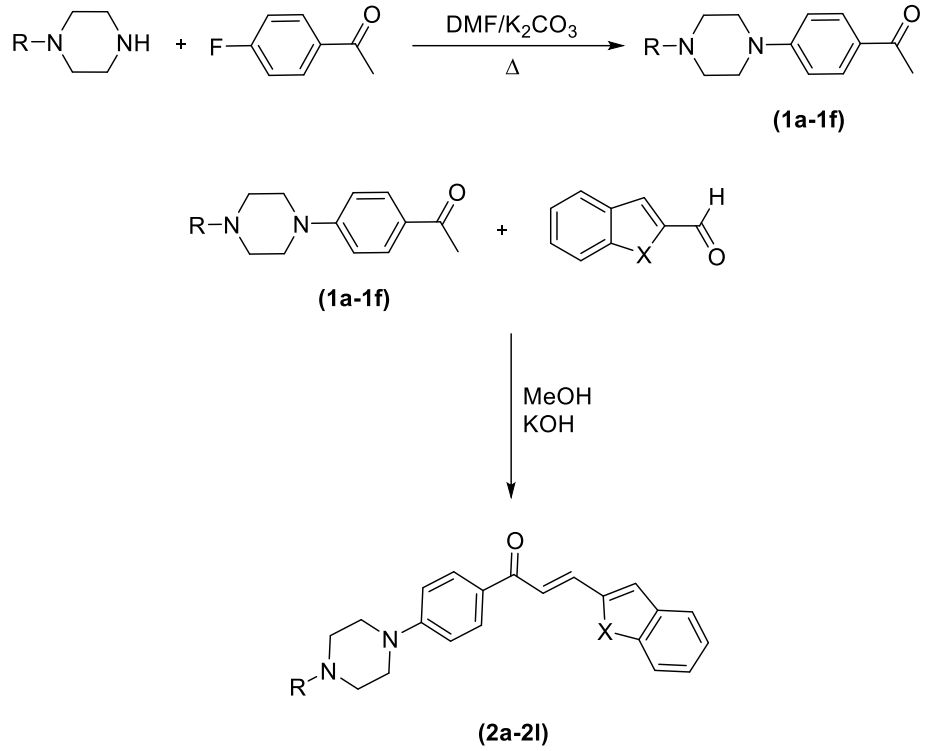


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	89.59	C25 H29 N3 O S	[M+H] ⁺	420.2120	420.2104	1.6	3.81	96.36	13.0

Şekil 5.60. Bileşik 2I'ye ait kütle spektrumu

5.2. Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Yürütülen tez kapsamında sentezlenen bileşikler şalkon yapısı temel alınarak tasarlanmıştır. Benzofuranlı ve benzotiyofenli şalkon türevleri olmak üzere 12 bileşik sentezlenmiştir. Bileşikler iki basamaklı reaksiyon yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. **2a-2l** bileşiklerinin sentez şeması Şekil 5.61'de sunulmuştur. Başlangıçta, keton türevleri (**1a-1f**), 4-floroasetofenon ve uygun bir sekonder amin arasındaki reaksiyon sonucunda elde edilmiştir. İkinci olarak, hedef bileşikleri (**2a-2l**) elde etmek için benzofuran-2-karbaldehit/benzotiyofen-2-karbaldehit ve uygun keton türevleri (**1a-1f**) arasında Claisen-Schmidt reaksiyonu gerçekleştirildi. Elde edilen bileşiklerin yapıları, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HRMS spektroskopik yöntemleri ile kanıtlanmıştır.



Bileşik	X	R
2a	-O	-Metil
2b	-O	-Etil
2c	-O	-Izopropil
2d	-O	-Allil
2e	-O	-2-Metoksietil
2f	-O	-2-(Dimetilamino)etil
2g	-S	-Metil
2h	-S	-Etil
2i	-S	-Izopropil
2j	-S	-Allil
2k	-S	-2-Metoksietil
2l	-S	-2-(Dimetillamino)etil

Şekil 5.61. Bileşik 2a-2l'ye ait sentez şeması

5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Sentezleri gerçekleştirilen 2a-2l kodlu, 12 adet orijinal bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HRMS spektroskopik yöntemleri verileri ile aydınlatılmıştır. Spektrum yapı değerlendirmeleri, ilgili spektroskopik yöntem başlığı altında verilmiştir.

5.3.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları incelendiğinde, bütün bileşiklerde ortak olarak şalkon yapısının mevcut olduğu göze çarpmaktadır. Bileşiklerin IR spektrumlarında bu grup üzerinde yer alan karbonile (C=O) ait spesifik gerilim bandı 1641-1651 cm^{-1} aralığında elde edilmiştir. Bu grup üzerinde yer alan C=C ait spesifik gerilim bandı 1429-1593 cm^{-1} aralığında elde edilmiştir. Sentez ürünlerinin hepsi (**2a-2l**) yapısında 1,4-disübstitüe benzen halkası taşımaktadır. Bu halkaya ait spesifik düzlem dışı deformasyon bandınının 802-819 cm^{-1} aralığında geldiği gözlenmiştir ve literatür değerleri [69] ile uyumludur.

5.3.2. $^1\text{H-NMR}$ spektrumlarının değerlendirilmesi

Birinci seri bileşiklerin kimyasal yapılarında ortak olarak piperazin halkası ve α,β -doymamış kalbonil yapısı bulunmaktadır. Piperazin halkasına ait protonlar 2.58-2.70 ppm değerleri arasında 4 hidrojenlik triplet ve 3.43-3.45 ppm değerleri arasında 4 hidrojenlik triplet şeklinde gözlemlenmiştir. α,β -doymamış kalbonil yapısına ait protonlar benzofuran halkası içeren bileşiklerde (**2a-2f**) 7.68-7.69 ppm arasında dublet ve 7.76-7.77 ppm değerleri arasında dublet şeklinde gözlenmiştir. α,β -doymamış kalbonil yapısına ait protonlar benzotiyofen halkası içeren bileşiklerde (**2g-2l**) 7.43-7.44 ppm arasında dublet ve 7.77-7.84 ppm değerleri arasında multipler şeklinde gözlenmiştir.

Benzofuran halkası içeren bileşiklerde (**2a-2f**), bu halka sistemine ait protonlar 7.01 ppm değerinde singlet, 7.23-7.29 ppm değerinde multipler, 7.39 ppm değerinde tripletin dubleti, 7.52-7.55 ppm değerinde dubletin dubleti, 7.61-7.62 ppm değerinde dublet olarak gözlenmiştir. Benzotiyofen halkası içeren bileşiklerde (**2g-2l**) bu halka sistemine ait protonlar 7.37-8.04 ppm değeri arasında gözlenmiştir.

Benzen halkası 1,4-disübstitüe halde iken AA'BB', mono sübstitüe halde iken A2B2C spin sistemlerine uyar. Her iki durumda da halkaya bağlı olan sübstitüent veya sübstitüentlerin elektron verici veya çekici özelliklerine göre, benzen halkasına ait aromatik protonların 7.27 ppm de singlet olarak verdikleri pikin değeri ve şeklinde değişiklikler olur. Proton etrafındaki yüksek elektron yoğunluğu protonu perdeleyerek daha yüksek alan şiddetinde rezonansa yol açar ve ppm değeri azalır. Proton etrafındaki düşük elektron yoğunluğu ise protonu perdelemeyerek daha düşük alan şiddetinde rezonansa yol açar ve ppm değeri artar. Aromatik halkaya elektron çekici bir grup bağlandığı zaman halkada elektron yoğunluğu azalacağından, halka protonlarının

perdelenmesi de azalır ve buna bağlı olarak aromatik halka protonlarının kimyasal kayma değerleri aşağı alana doğru kayar. Benzen halkası 1,4-disübstitüe halde iken, halka üzerindeki sübstitüentlerin, elektronik özelliklerine bağlı olarak spektrumda singlet, iki dublet veya kuartet şeklinde pikler gözlenebilir. Genellikle 2 dublet şeklinde gözlenen 1,4-disübstitüe benzen halkası pikleri, sübstitüentlerin elektronik özelliklerinin birbirine çok yakın olması durumunda, kuartet ve hatta singlet şeklinde bile elde edilebilir [70] [71].

Benzofuran halkası içeren bileşiklerde (**2a-2f**) 1,4-disübstitüe benzen halkasına ait protonlar 6.93-6.95 ppm değerleri arasında dublet, 8.06-8.08 ppm değerleri arasında dublet olarak gözlenmiştir. Benzotiyofen halkası içeren bileşiklerde (**2g-2l**) 1,4-disübstitüe benzen halkasına ait protonlar 6.94-6.95 ppm değerleri arasında dublet ve 7.99-8.04 ppm değerleri arasında multiplet şeklinde gözlenmiştir.

5.3.3. ¹³C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerde ortak yapısal parçacıklar ¹³C-NMR spektrumlarında genel olarak beklendiği gibi pikler vermiştir. Bileşiklere ait spektrumlarda spesifik fonksiyonel gruptan α,β -doymamış kalbonil (C=O) sistemine ait karbonlar 187.10-193.00 ppm aralığında gözlenmiş olup literatür verileri ile uyum içerisindedir [72]. Bunun dışında kalan alifatik karbonlar 12.04-70.02 ppm aralığında, aromatik karbonlar ise 111.32-193.00 ppm aralığında pik vermiştir.

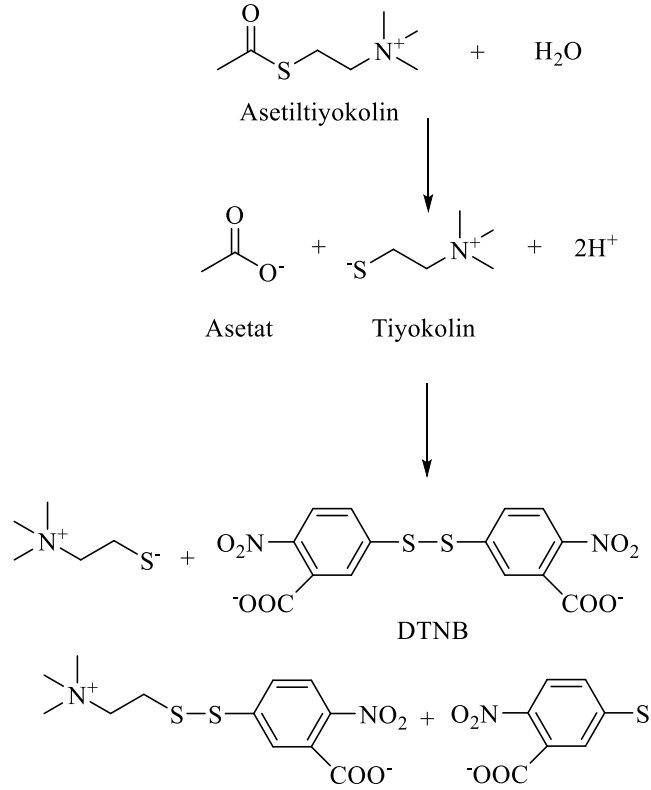
5.3.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentez edilen bileşiklerin kütle spektrumları, elektron spray yöntemi kullanılarak pozitif iyonlaştırma tekniği ile çekilmiştir. Bu nedenle hesaplanan moleköl ağırlıklarından bir fazla sayısal değere sahip piklerin (moleküler iyon pikleri; M+1 pikleri) spektrumlarda gözlenmesi beklenir. Spektrumlar incelendiğinde beklenen şekilde, bileşiklerin moleköl ağırlıkları ile elde edilen M+1 piklerinin uyumlu olduğu görölmektedir.

5.4. Antikolinesteraz Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin kolinesteraz aktiviteleri, 1961 yılında Ellman ve arkadaşları tarafından geliştirilen kolorimetrik metot modifiye edilerek incelenmiştir [73]. Bu metot gerçekleşen kimyasal reaksiyonla meydana gelen absorbans değişiminin ölçülmesi temeline dayanmaktadır. Ellman yönteminde asetilkolinesteraz enzimi, asetiltiyokolin iyodür substratını asetat ve tiyokolin

oluşturarak hidroliz etmektedir. Meydana gelen tiyokolin, spesifik kromojnik belirteci olan DTNB'yi, 412 nm'de absorbanı veren nitrobenzoata dönüştürmektedir.



Şekil 5.62. Ellman metodu reaksiyon mekanizması

Elde edilen tüm şalkon türevlerinin (**2a-2l**) kolinesteraz enzimlerine karşı önleyici aktiviteleri, daha önce tarif edilen *in vitro* modifiye Ellman'ın spektrofotometrik yöntemi [74] kullanılarak değerlendirilmiştir.

Aktivite testleri iki adımda gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, tüm şalkonlar (**2a-2l**) ve referans ajanlar (donepezil ve takrin) 1000 ve 100 µM konsantrasyonlarda hazırlanarak enzim inhibisyon testleri gerçekleştirilmiştir. İlk adımın enzim aktivite sonuçları Tablo 5.1'de sunulmuştur. Daha sonra, 1000 ve 100 µM konsantrasyonlarda %50'den fazla inhibitör aktivite sergileyen bileşikler (**2d**, **2f**, **2j** ve **2l**) referans ajanlarla birlikte 10 ila 0.001 µM konsantrasyonlarda test edilmiştir. Test bileşiklerinin ve referans maddelerinin IC₅₀ değerleri Tablo 5.2'de sunulmuştur.

Enzim inhibisyon testi sonucunda tüm bileşiklerin AChE'ye karşı daha etkili olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerin hiçbiri, birinci aşamada BChE'ye karşı %50'den fazla inhibitör aktivite sergilememiştir. Bununla birlikte, özellikle dimetilaminoetil

sübstitüentine sahip bileşikler, AChE'ye karşı donepezil ile karşılaştırılabilir düzeyde inhibitör aktivite göstermiştir. Bileşiklerimiz içerisinde **2d**, **2f**, **2j** ve **2l** kodlu bileşikler enzim aktivite analizinin ikinci adımını geçmiştir ve bunların IC₅₀ değerleri, 10 ila 0.001 µM konsantrasyonlarda bir enzim inhibisyon çalışması gerçekleştirilerek hesaplanmıştır. **2d**, **2f**, **2j** ve **2l** bileşiklerinin IC₅₀ değerleri sırasıyla 0.042, 0.024, 0.053 ve 0.033 µM olarak hesaplanmıştır. Bu türevler arasından **2f** kodlu bileşiğin, 0.024 µM IC₅₀ değeri ile serideki en aktif ajan olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 5.1. Elde edilen bileşiklerin AChE ve BChE % inhibisyon oranları

Bileşikler	AChE % inhibisyon		BChE % inhibisyon	
	10 ⁻³ M	10 ⁻⁴ M	10 ⁻³ M	10 ⁻⁴ M
2a	75.218	48.669	38.213	22.375
	±1.478	±0.891	±0.836	±0.745
2b	78.064	45.728	35.175	25.915
	±1.034	±0.736	±0.710	±0.688
2c	68.285	43.610	40.654	26.054
	±0.995	±0.824	±0.802	±0.812
2d	92.344	84.137	42.915	28.713
	±1.874	±1.102	±0.619	±0.924
2e	79.340	40.792	34.290	30.648
	±1.208	±0.903	±0.920	±0.831
2f	95.347	86.210	38.348	20.775
	±1.275	±1.802	±0.832	±0.750
2g	74.654	46.823	43.511	38.648
	±1.067	±0.725	±0.799	±0.803
2h	80.045	47.347	41.738	35.064
	±1.392	±1.075	±0.816	±0.761
2i	72.348	48.037	35.084	26.510
	±1.055	±0.976	±0.634	±0.891
2j	90.387	83.654	36.919	31.794
	±2.052	±1.836	±0.905	±0.762
2k	77.622	47.208	31.540	23.034
	±0.892	±1.104	±0.879	±0.824
2l	93.214	88.647	37.200	30.499
	±1.805	±1.625	±0.735	±0.776
Donepezil	99.254	97.426	-	-
	±2.104	±1.890		
Takrin	-	-	98.255	95.465
			±1.895	±1.344

5.4.1. IC₅₀ değerlerinin hesaplanması

Ön tarama neticesinde 10⁻⁴ M konsantrasyonda %50'den daha fazla inhibisyon oranına sahip bileşiklerin IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. **2d**, **2f**, **2j** ve **2l** bileşiklerinin 10⁻³- 10⁻⁹ M konsantrasyonlarındaki % inhibisyon oranlarının, Graphad Prism (Graphad Software, San Diego, CA, USA) programında non-lineer regresyon analizleri gerçekleştirilmiş ve sigmoid doz-yanıt modeli kullanılarak çizilen inhibisyon

eğrilerinden IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. İnhibisyon eğrileri x eksenine konsantrasyon değerleri, y eksenine % inhibisyon oranları girilerek çizilmiştir.

Tablo 5.2. Referans ilaçlar ve **2d**, **2f**, **2j**, **2l** bileşiklerinin % inhibisyon oranları ve IC₅₀ değerleri

Bileşikler	AChE % Inhibition							IC ₅₀ (µM)
	10 ⁻³ M	10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁸ M	10 ⁻⁹ M	
2d	92.344 ±1.874	84.137 ±1.102	76.289 ±1.455	70.219 ±1.376	61.941 ±0.923	45.332 ±0.872	24.198 ±0.621	0.042 ±0.001
2f	95.347 ±1.275	86.210 ±1.802	73.922 ±1.738	70.849 ±1.128	65.217 ±1.056	47.239 ±0.934	24.808 ±0.722	0.024 ±0.001
2j	90.387 ±2.052	83.654 ±1.836	78.213 ±1.247	72.818 ±1.105	59.197 ±1.004	46.732 ±0.893	22.197 ±0.721	0.053 ±0.002
2l	93.214 ±1.805	88.647 ±1.625	80.248 ±1.207	74.310 ±1.057	67.209 ±0.933	43.028 ±1.048	24.394 ±0.721	0.033 ±0.001
Donepezil	99.254 ±2.104	97.426 ±1.890	92.258 ±1.510	90.318 ±1.104	81.365 ±1.104	43.875 ±0.601	21.418 ±0.548	0.021 ±0.001

Aktivite çalışmalarında referans ilaç olarak kolinesteraz inhibitörleri donepezil kullanılmıştır. Donepezilin AChE enzimine karşı IC₅₀ değeri 0.021 µM'dır. IC₅₀ değerleri tespit edilen test bileşikleri arasında 0.024 µM IC₅₀ değeri ile **2f** bileşiği en güçlü inhibisyon yapan bileşik olmuştur. **2d**, **2j** ve **2l** bileşikleri ise sırası ile 0.042 µM, 0.053 µM ve 0.033 µM IC₅₀ değerleri ile inhibitör aktivite göstermiştir (Tablo 5.2).

5.5. Kinetik Çalışmalar

Tez kapsamında gerçekleştirilen enzim kinetiği çalışmalarının amacı reaksiyon hızını kantitatif şekilde ölçerek hıza etki eden faktörleri incelemektir. Enzim inhibitör aktivitesi çalışmaları sonucu %50 inhibisyonun tespit edildiği konsantrasyonlarda test edilen bileşiklerin değişen substrat konsantrasyonuna karşı verdiği tepkime hızının ölçülmesi hedeflenmiştir. Tepkime hızına etki eden faktörler arasında enzim derişimi, substrat derişimi, sıcaklık, pH ve inhibitör varlığı gibi etmenler yer almaktadır [75]. Tez

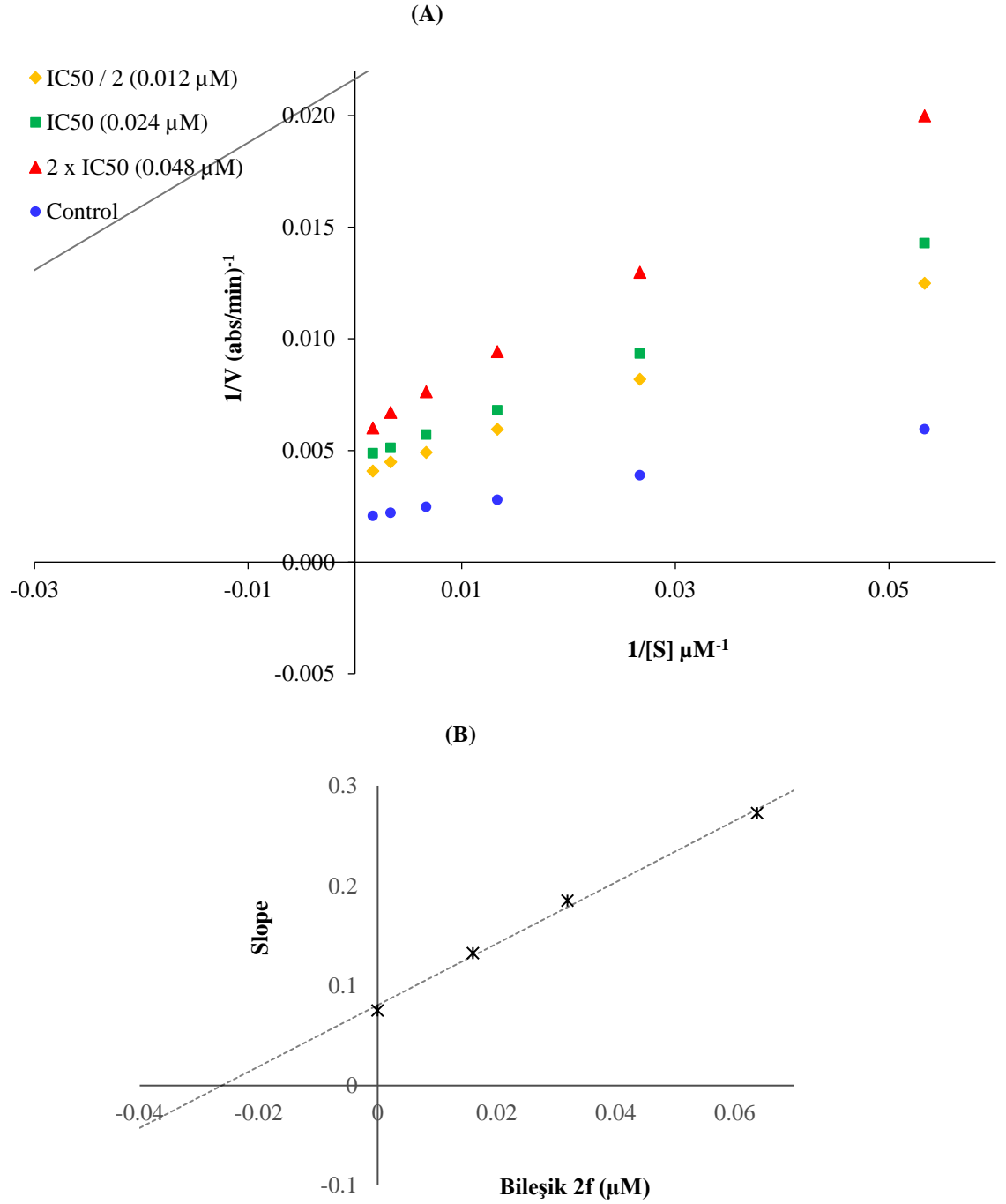
kapsamındaki çalışmalarda enzim derişimi, sıcaklık ve pH sabit tutulmuş değişken parametreler olarak substrat derişimi ve inhibitör varlığı veya yokluğu kullanılmıştır.

Michaelis-Menten kinetiğinde artan substrat konsantrasyonu ile tepkime hızının ölçümü ve değişimi incelenmektedir. Substrat konsantrasyonu reaksiyon hızı belli bir noktaya ulaşmakta ve doğunluğa eriştiğinde de sabit kalmaktadır. En yüksek hıza ulaştığı bu nokta V_{max} olarak ifade edilmektedir ve katalitik aktivitenin bir ifadesidir. K_m ; maksimum hızın yarısına karşılık gelen substrat konsantrasyonu olarak tanımlanır ve birimi mol/L dir. K_m enzimle substrat arasındaki ilişkiyi temsil eden bir parametredir. Yüksek K_m değeri enzimin substratla zayıf bir bağlanma gerçekleştirdiğini ifade ederken, düşük K_m ise daha kuvvetli bir bağlanmayı işaret etmektedir. V_{max} ve K_m değerleri enzimin kinetik özelliklerini ifade eden değerlerdir ve deneysel olarak hesaplanabilmektedir. Michaelis-Menten denklemi bir hiperbolik eğrinin denklemidir. Hiperbolik eğrinin karakteristik noktalarını tespit etmek güç olduğundan bir enzime ait V_{max} ve K_m 'yi deneysel olarak incelemeyi kolaylaştırmak için grafiği doğrusal olan başka bir denkleme çevirmek gerekir. Michaelis-Menten denklemini tersine çevirip çarpanlarına ayırmakla elde edilen Michaelis-Menten eşitliğinin bir doğru denklemine dönüştürülmesi ve grafik haline getirilmesi ile V_{max} ve K_m değerleri bulunabilmektedir. Çizilen bu grafiğe Lineweaver-Burk Eğrisi adı verilmektedir [76].

Enzim kinetiği çalışmaları, kolinesteraz enzim inhibisyon analizine benzer bir prosedür kullanılarak yapılmıştır ve AChE inhibisyonunun mekanizması belirlenmiştir. En güçlü ajan olan bileşik **2f** bu çalışmalara dahil edilmiştir. Aktivite metodundan farklı olarak inhibitör bileşik IC_{50} değerlerindeki konsantrasyonlarında hazırlanmıştır. Substrat (ATC) ise 150 mM, 75 mM, 37.5 mM, 18.75 mM, 9.375 mM, 4.6875 mM, 2.3437 mM, 1.1718 mM, 0.5859 mM, 0.2929 mM şeklinde 10 farklı konsantrasyonda çözeltiler hazırlanarak denenmiştir. Metod inhibitörlü ve inhibitörsüz olarak iki farklı şekilde yapılmıştır.

Bu bileşiğin inhibisyon tipini tahmin etmek için lineer Lineweaver-Burk grafikleri kullanılmıştır. Bileşik **2f**'nin yokluğunda ve varlığında substrat hız eğrileri kaydedilmiştir. Bu bileşik, enzim kinetik çalışmaları için $IC_{50}/2$, IC_{50} ve $2 \times IC_{50}$ konsantrasyonlarında hazırlanmıştır. Her durumda, başlangıç hız ölçümleri, 600 ila 18.75 uM arasında değişen farklı substrat (ATC) konsantrasyonlarında elde edilmiştir. Eğimin (K_m/V_{max}) değişen konsantrasyonlara (0 , $IC_{50}/2$, IC_{50} ve $2 \times IC_{50}$) karşı ikincil grafikleri, bu bileşiğin K_i (x eksenindeki kesişme) değerini hesaplamak için

oluşturulmuştur. Bileşik **2f** için kararlı durum inhibisyon verilerinin grafik analizleri Şekil 5.63'te gösterilmiştir. Lineweaver–Burk grafiklerine göre, karma tip bir inhibisyon için x ekseninde veya y ekseninde kesişmeyen çizgilerden oluşan bir grafik oluşmalıdır. Bu nedenle, Şekil 5.63'te gösterildiği gibi, bileşik **2f** geri dönüşümlü ve substratlara üzerinde benzer inhibisyon özelliklerine göre karışık tip inhibisyon potansiyeli göstermiştir. Bileşik **2f** için K_i değeri, AChE'nin inhibisyonu için $0.021 \mu\text{M}$ olarak hesaplanmıştır. Geri dönüşümsüz enzimatik inhibisyonun, substrat ve enzim arasındaki kovalent etkileşimleri içerdiği bilinmektedir. Hidrofobik etkileşimler, iyonik bağlar ve hidrojen bağları gibi kovalent olmayan etkileşimleri içeren inhibisyon, geri dönüşebilen inhibisyonudur. Bu tip inhibisyonda inhibitörler, herhangi bir kimyasal bağ oluşturmadan enzimlere bağlanırlar; dolayısıyla enzim-inhibitör kompleksi hızla ayrışabilir çünkü kovalent olmayan etkileşimler hızla oluşabilir ve kolayca kırılabilirler. Bu kovalent olmayan bağlanma yetenekleri, geri dönüşümsüz inhibitörlere göre daha düşük yan etki riski olan tersinir inhibitörleri daha avantajlı kılmaktadır. Sonuç olarak, inhibisyon tipinin geri dönüşümlü ve karışık tip olduğu belirlenen **2f** bileşiği, AChE'nin bir inhibitör adayı olarak farmasötik öneme sahiptir.

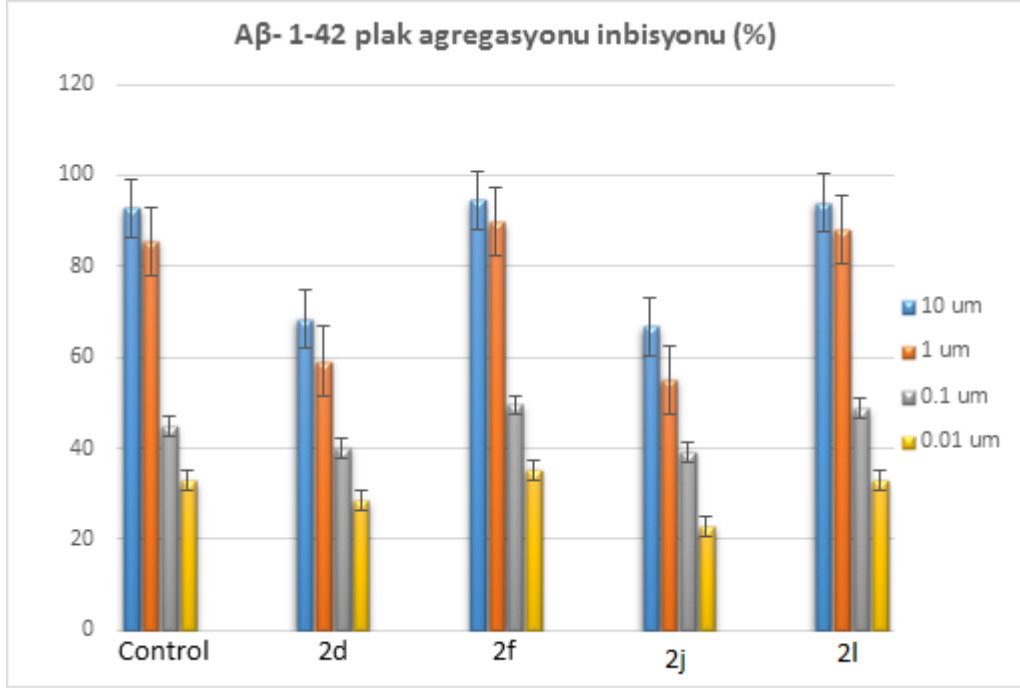


Şekil 5.63. A) 2f kodlu bileşiğin AChE'nin inhibisyonunu gösteren Lineweaver-Burk grafiği $[S]$, substrat konsantrasyonu (μM); V , reaksiyon hızı ($1/V$ (abs/min) $^{-1}$). İnhibitör konsantrasyonları solda gösterilmektedir. (B) 2f kodlu bileşiğin kararlı durum inhibisyon sabitinin (K_i) hesaplanması için ikincil grafik. K_i , 0.021 μM olarak hesaplandı.

5.6. Beta Amiloid 1-42 (A β 42) Agregasyonunun İnhibisyonu

Alzheimer hastalarında kolinerjik iletimdeki azalmanın yanı sıra beta amiloid (A β) peptitlerden oluşan amiloid plak birikimi de önemli nedenler arasında sayılabilir. Son çalışmalar, AH'den muzdarip hastaların beyin dokularında, beyin omurilik sıvısında ve plazmasında iki beta amiloid peptidinin (A β (1-40) ve A β (1-42)) bulunduğunu göstermiştir. Bu nedenle, bu çalışmada, AChE'ye karşı güçlü inhibitör aktivite sergileyen seçilen **2d**, **2f**, **2j** ve **2l** bileşikleri için beta amiloid 1-42 (A β 42) agregasyonunun inhibisyonu, beta amiloid 1-42 kullanılarak değerlendirilmiştir. (A β 42) ligand tarama tahlil kiti (BioVision, Milpitas, CA, ABD). Florometrik yöntemeye dayalı test kiti, prosedüre uygun olarak kullanılmıştır. Bir A β 42 ligandı mevcutsa, bu reaksiyon inhibe edilir/yok edilir, böylece floresansı azaltır veya tamamen ortadan kaldırır. Beta amiloid 1-42 (A β 42) peptit agregasyonunun yüzde inhibisyonu, **2d**, **2f**, **2j** ve **2l** bileşikleri için Şekil 5.64'te verilmiştir. Bu bileşikler 10, 1, 0.1 ve 0.01 μ M konsantrasyonlarda test edilmiştir ve kitte bulunan A β 42 inhibitörü standart olarak kullanılmıştır. Tüm test bileşiği konsantrasyonları, plakalar üzerinde dört kopya halinde uygulanmıştır.

Şekil 5.64'e karşılık gelen **2d**, **2f**, **2j** ve **2l** bileşikleri, 10 μ M'lik bir konsantrasyonda %50'den fazla inhibisyon sergilemiştir. **2d**, **2f**, **2j** ve **2l** bileşikleri bu konsantrasyonda şu şekilde inhibisyon göstermiştir: sırasıyla %68.42, %94.62, %66.85 ve %93.85. **2d**, **2f**, **2j** ve **2l** bileşikleri, 1 μ M konsantrasyonda şu şekilde inhibisyon göstermiştir: sırasıyla %59.13, %89.74, %55.14 ve %88.04. **2d**, **2f**, **2j** ve **2l** bileşikleri 0.1 μ M konsantrasyonda aşağıdaki gibi inhibisyon göstermiştir: sırasıyla %40.00, %49.48, %39.21 ve %48.69. **2d**, **2f**, **2j** ve **2l** bileşikleri, 0.01 μ M konsantrasyonda şu şekilde inhibisyon göstermiştir: sırasıyla %28.34, %35.27, %22.64 ve %32.90. Bileşikler **2f** ve **2l**, bileşikler **2d** ve **2j** ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir inhibisyon potansiyeline sahip oldukları gözlenmiştir.

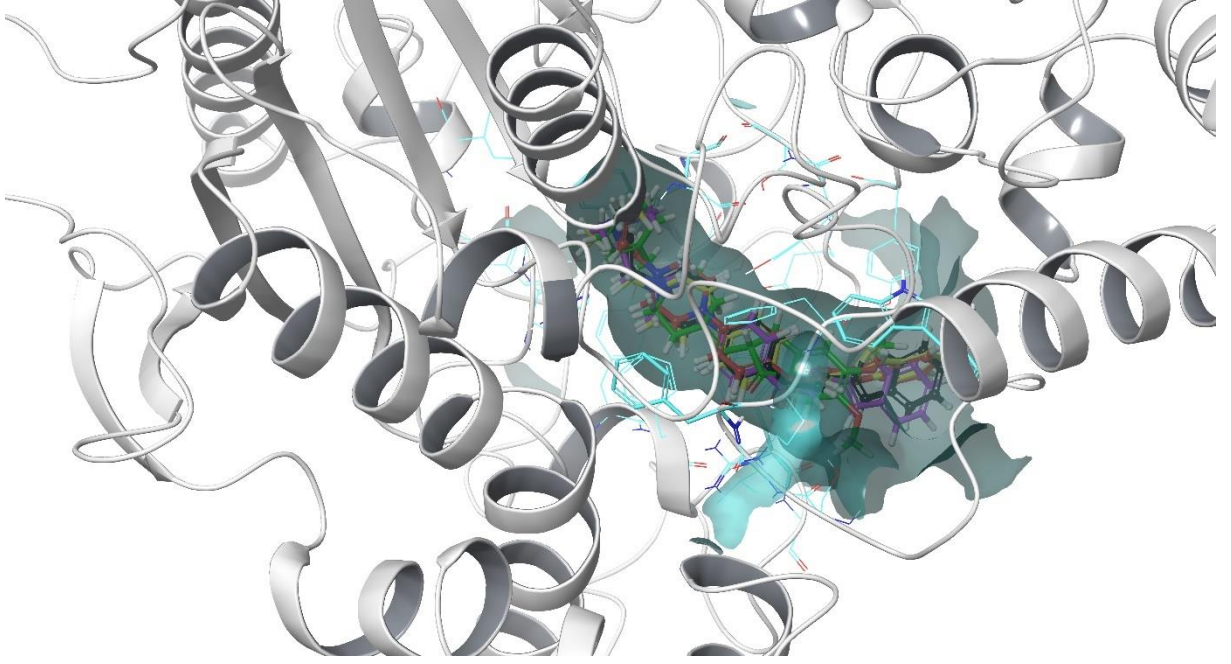


Şekil 5.64. 2d, 2f, 2j ve 2l kodlu bileşiklerin Beta amiloid plak inhibisyonu (%)

5.7. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Bileşiğin silikodaki inhibisyon kapasitesini doğrulamak için moleküler yerleştirme çalışmaları yapıldı. Bu amaçla, Protein Veri Bankası sunucusundan (www.pdb.org) insan AchE enziminin (PDB ID: 4EY7) [68] kristal yapısı alınmıştır. Ortaya çıkan kenetlenme pozları, Şekil 5.66-5.73'de sunulmaktadır.

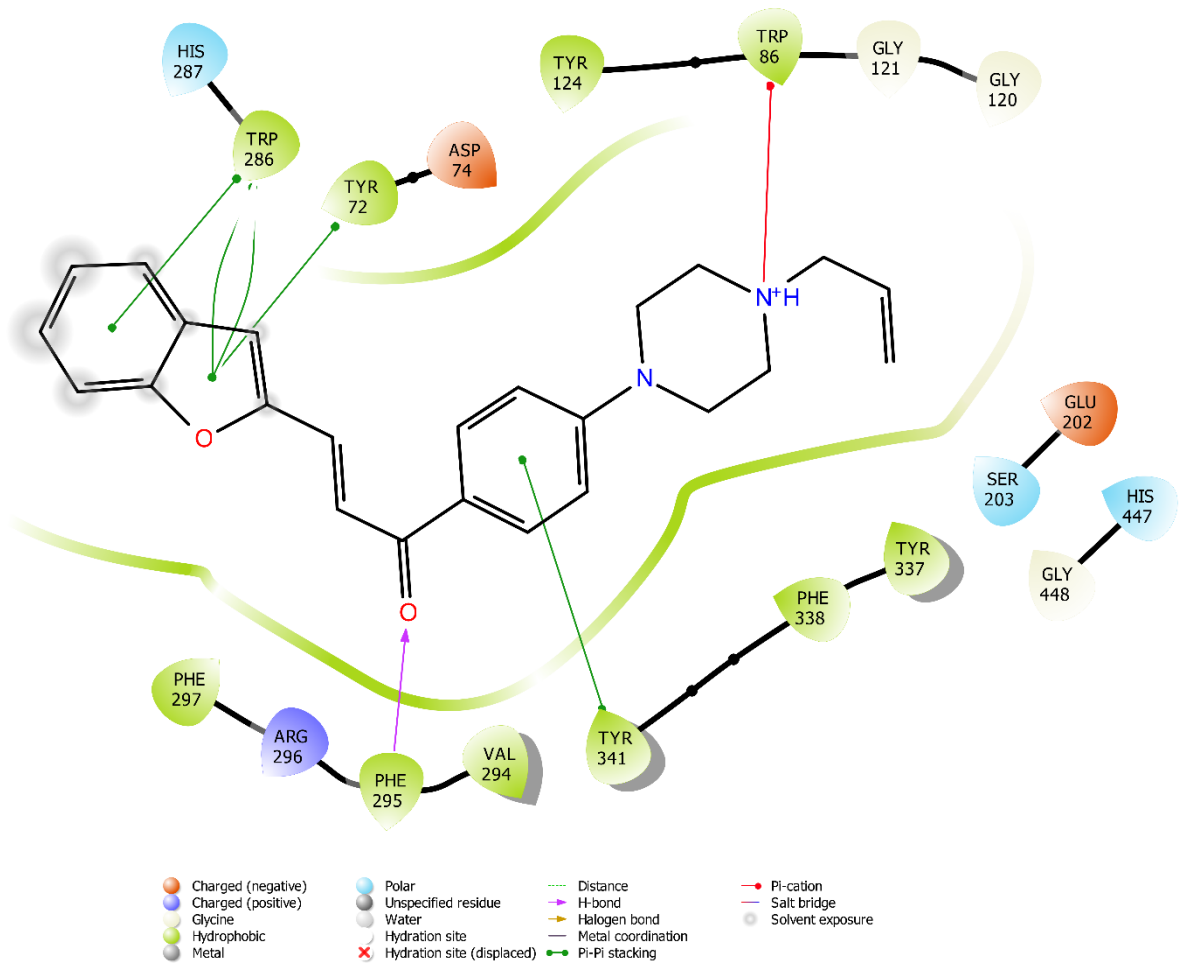
Şekil 5.65, tüm aktif bileşiklerin (2d, 2f, 2j ve 2l) ve donepezilin enzim aktif bölgesine yerleşimini göstermektedir. Tüm bileşiklerin, donepezil'e benzer konumda enzim aktif bölgesine yerleştiği gözlenmiştir.



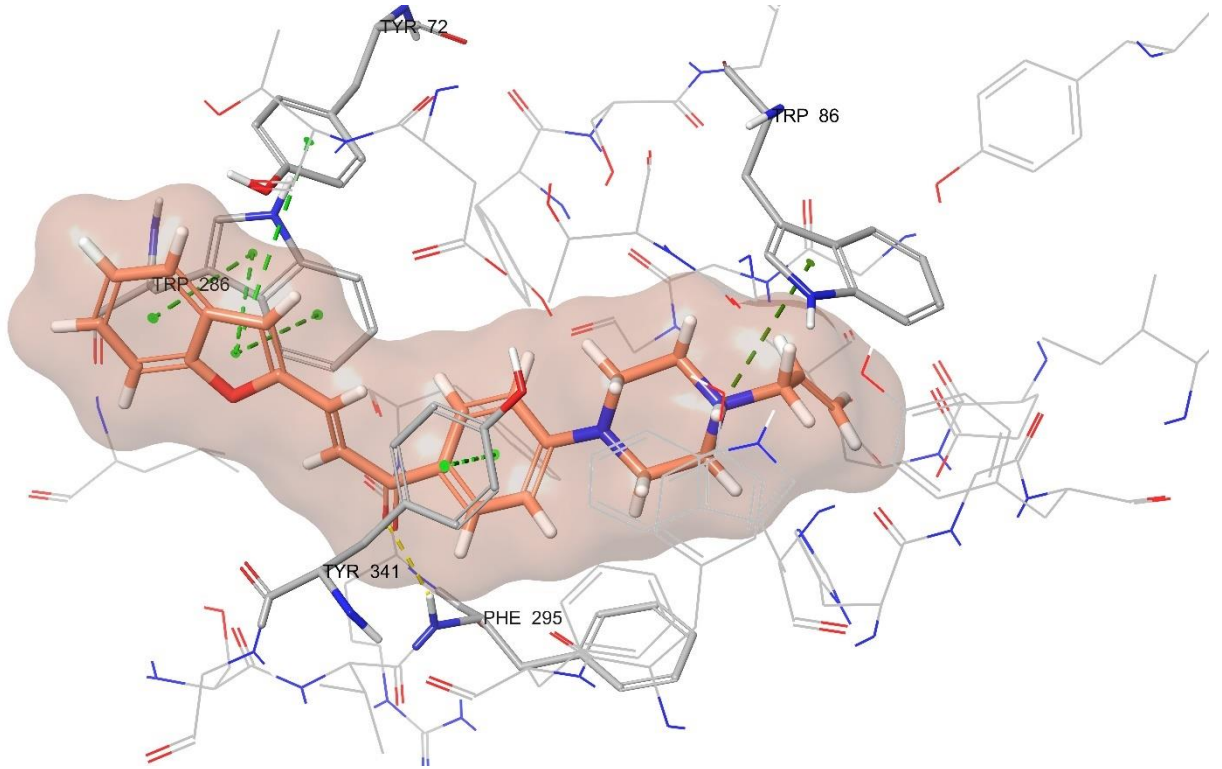
Şekil 5.65. *AchE*'nin aktif bölgesinde **2d**, **2f**, **2j**, **2l** ve donepezil bileşiklerinin üç boyutlu üst üste bindirme pozu (PDB ID: 4EY7).

Aktif bölgedeki önemli kalıntılar ve ilgili bileşikler tüp modeli ile gösterilmiş ve sırasıyla kırmızı, sarı, siyah, mor ve yeşil ile renklendirilmiştir.

Şekil 5.66 ve Şekil 5.67'de, bileşik **2d**'nin benzofuran halkasının, amino asit Trp286'nın indol halkası ile üç π - π etkileşimi sergilediğini gösterilmiştir. Bu etkileşim, periferik anyonik bölgedeki donepezil bileşiğinin en güçlüsüdür. Sentez bileşiklerimiz de bu etkileşimi sergilemiştir. Bu etkileşimlere ek olarak, benzofuran halkasının furan kısmı, Trp72 amino asidinin fenil halkası ile bir π - π etkileşimi oluşturmuştur. Şalkon yapısının karbonil grubu, donepezilin indan karbonilinin de yaptığı Phe295'in amin grubu ile bir hidrojen bağı oluşturmuştur. Fenil halkası, Tyr341'in fenil halkası ile bir π - π etkileşimi oluşturmuştur. Piperazin halkasının nitrojeni, Trp86'nın indol halkası ile bir katyon- π etkileşimi oluşturmuştur.



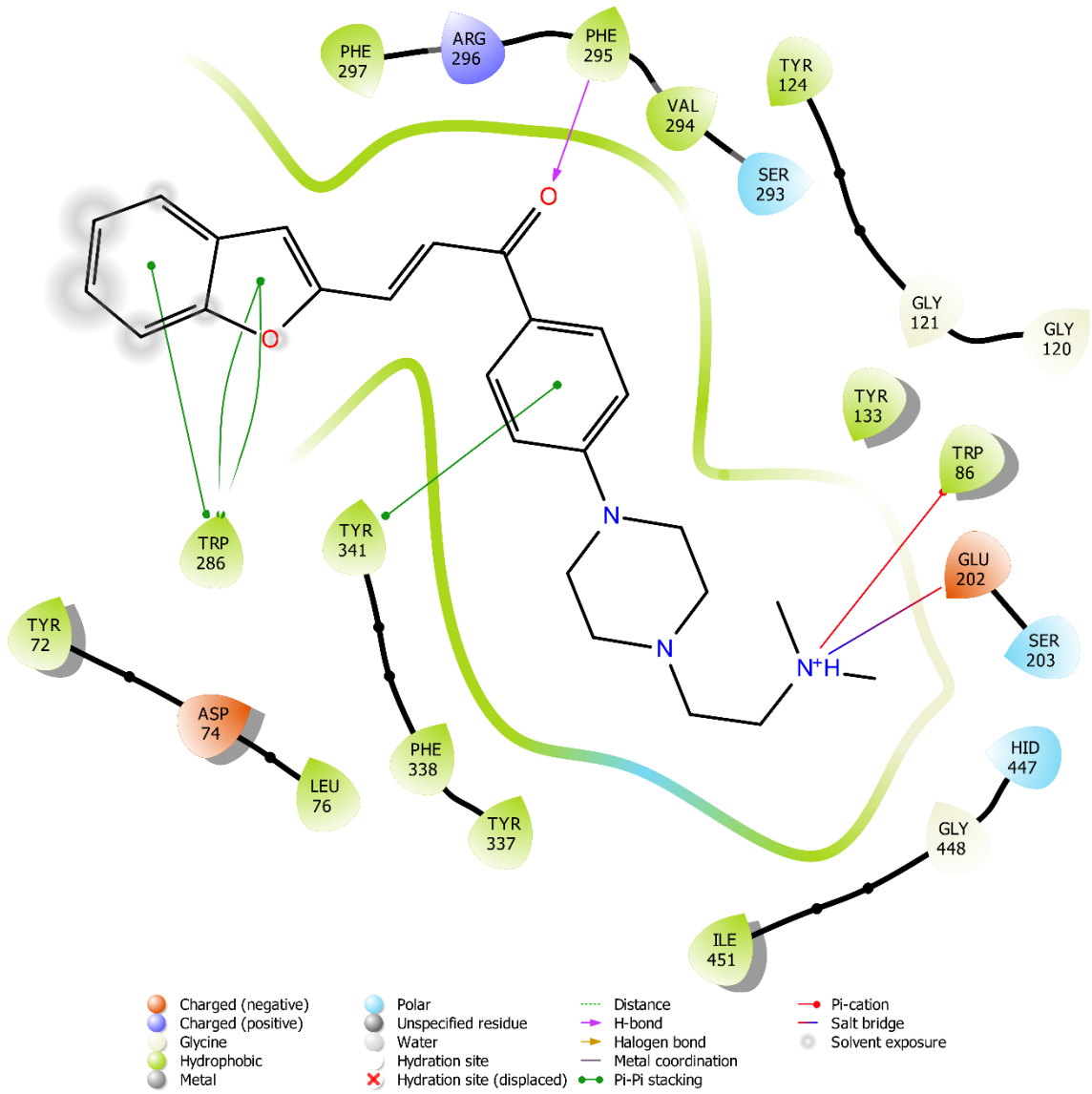
Şekil 5.66. AChE'nin aktif bölgesindeki **2d** bileşiğinin iki boyutlu etkileşim modu (PDB ID: 4EY7).



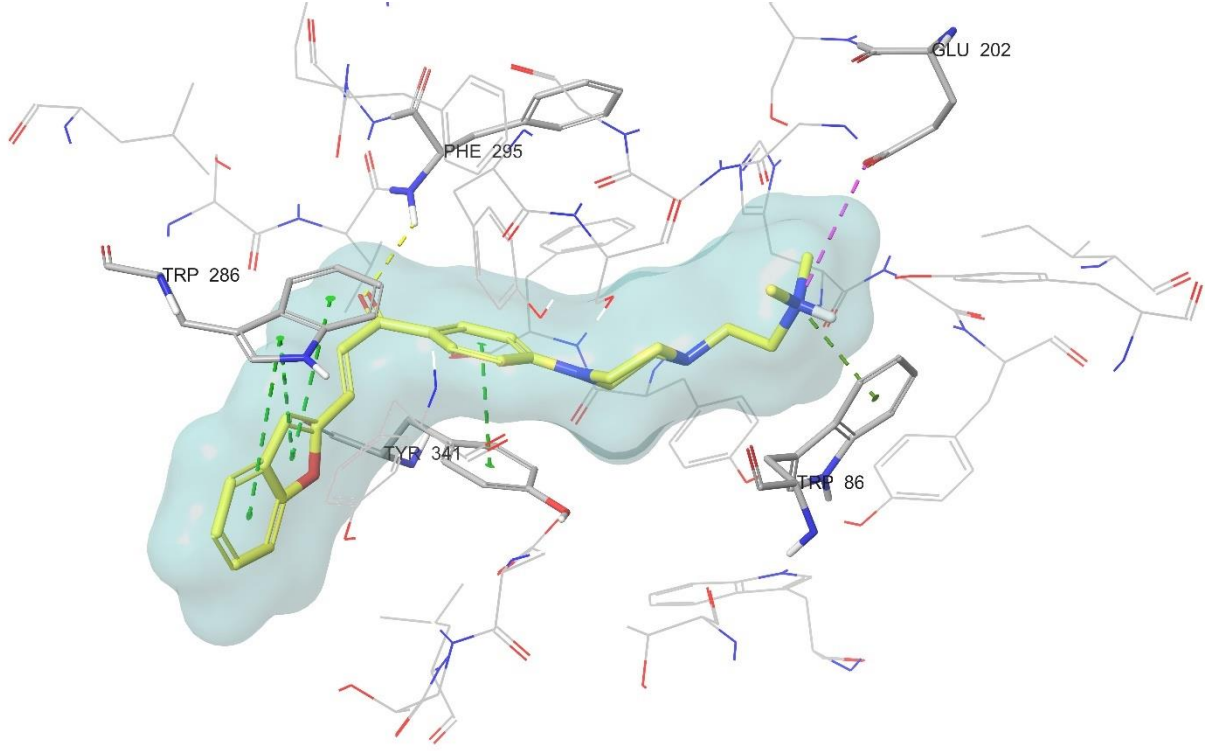
Şekil 5.67. *AChE'nin aktif bölgesindeki 2d bileşiğinin üç boyutlu etkileşim modu (PDB ID: 4EY7).*

Enzimin aktif bölgesindeki inhibitör ve önemli kalıntılar sırasıyla turuncu ve gri ile renklendirilmiş tüp modeli ile sunulmuştur.

Şekil 5.68 ve Şekil 5.69'da, **2f** bileşiğinin benzofuran halkasının, Trp286 amino asidinin indol halkası ile üç π - π etkileşimi sergilemektedir. Şalkon yapısının karbonil grubu, Phe295'in amin grubu ile bir hidrojen bağı oluşturmuştur. Fenil halkası, Tyr341'in fenil halkası ile bir π - π etkileşimi oluşturmuştur. 2-(dimetilamino) etil zincirinin nitrojeni, Trp86'nın indol halkası ile bir katyon- π etkileşimi ve Glu202'nin hidroksi grubu ile bir tuz köprüsü oluşturmuştur.



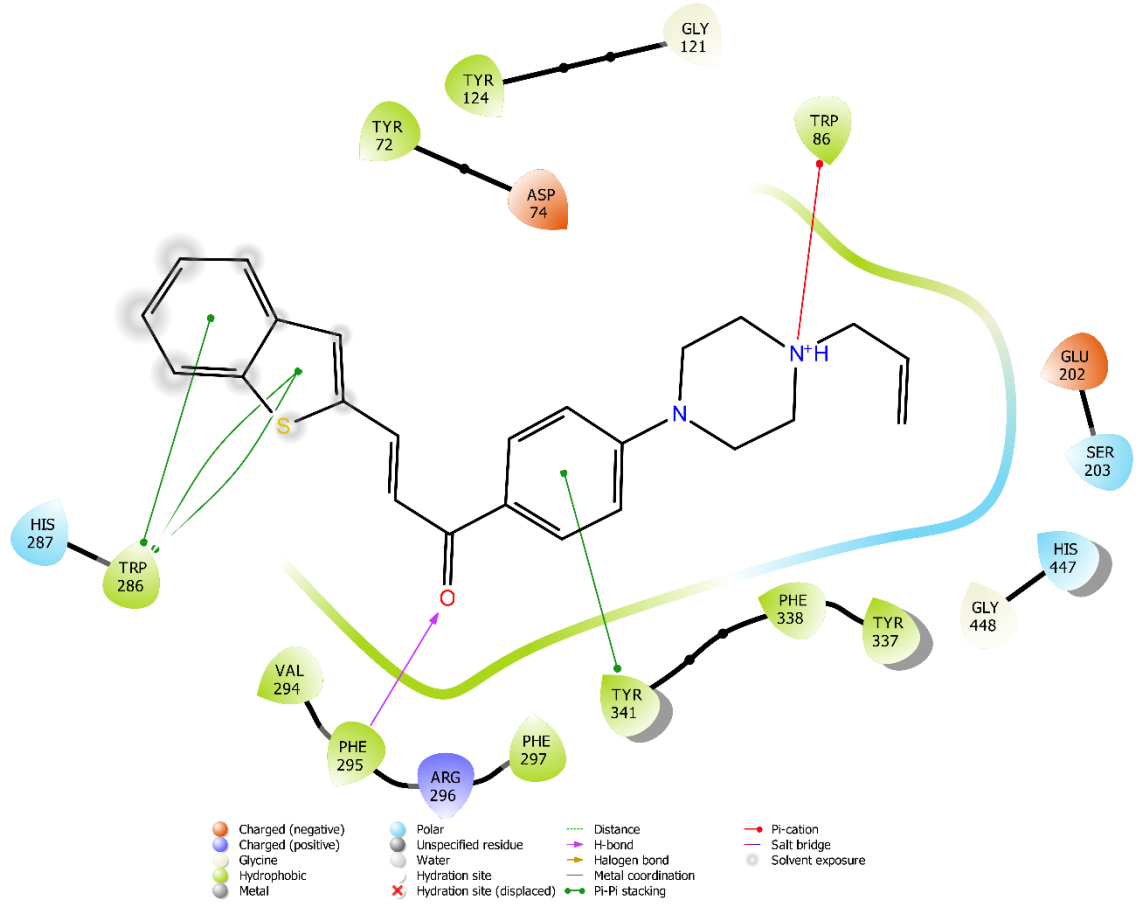
Şekil 5.68. AChE'nin aktif bölgesindeki 2f bileşiğinin iki boyutlu etkileşim modu (PDB ID: 4EY7).



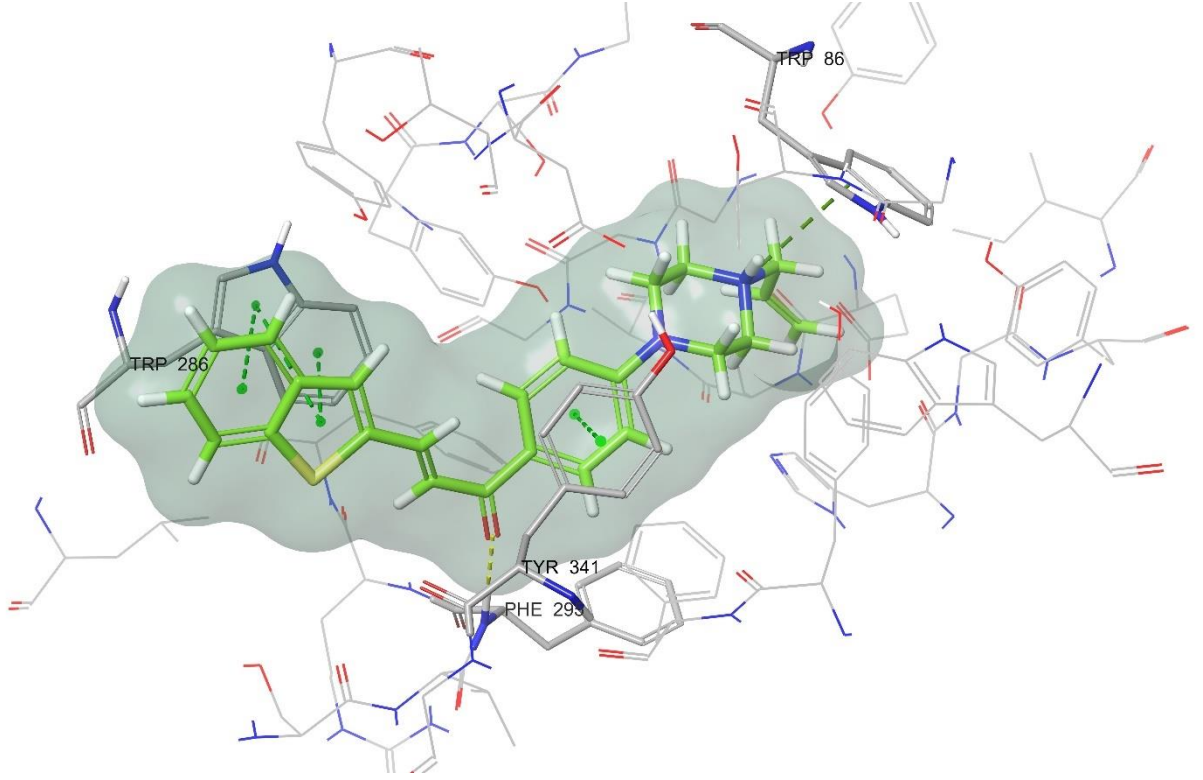
Şekil 5.69. AChE'nin aktif bölgesindeki **2f** bileşiğinin üç boyutlu etkileşim modu (PDB ID: 4EY7).

Enzimin aktif bölgesindeki inhibitör ve önemli kalıntılar sırasıyla sarı ve gri ile renklendirilmiş tüp modeli ile sunulmuştur.

Şekil 5.70 ve Şekil 5.71'de bileşik **2j**'nin benzofuran halkasının, amino asit Trp286'nın indol halkası ile üç π - π etkileşimi sergilediğini gösterilmiştir. **2d** ve **2f** bileşiklerinde Tyr72 ile gözlenen etkileşim bu bileşikte görülmemiştir. Şalkon yapısının karbonil grubu, Phe295'in amin grubu ile bir hidrojen bağı oluşturmuştur. Fenil halkası, Tyr341'in fenil halkası ile bir π - π etkileşimi oluşturmuştur. Piperazin halkasının nitrojeni, Trp86'nın indol halkası ile bir katyon- π etkileşimi oluşturmuştur.



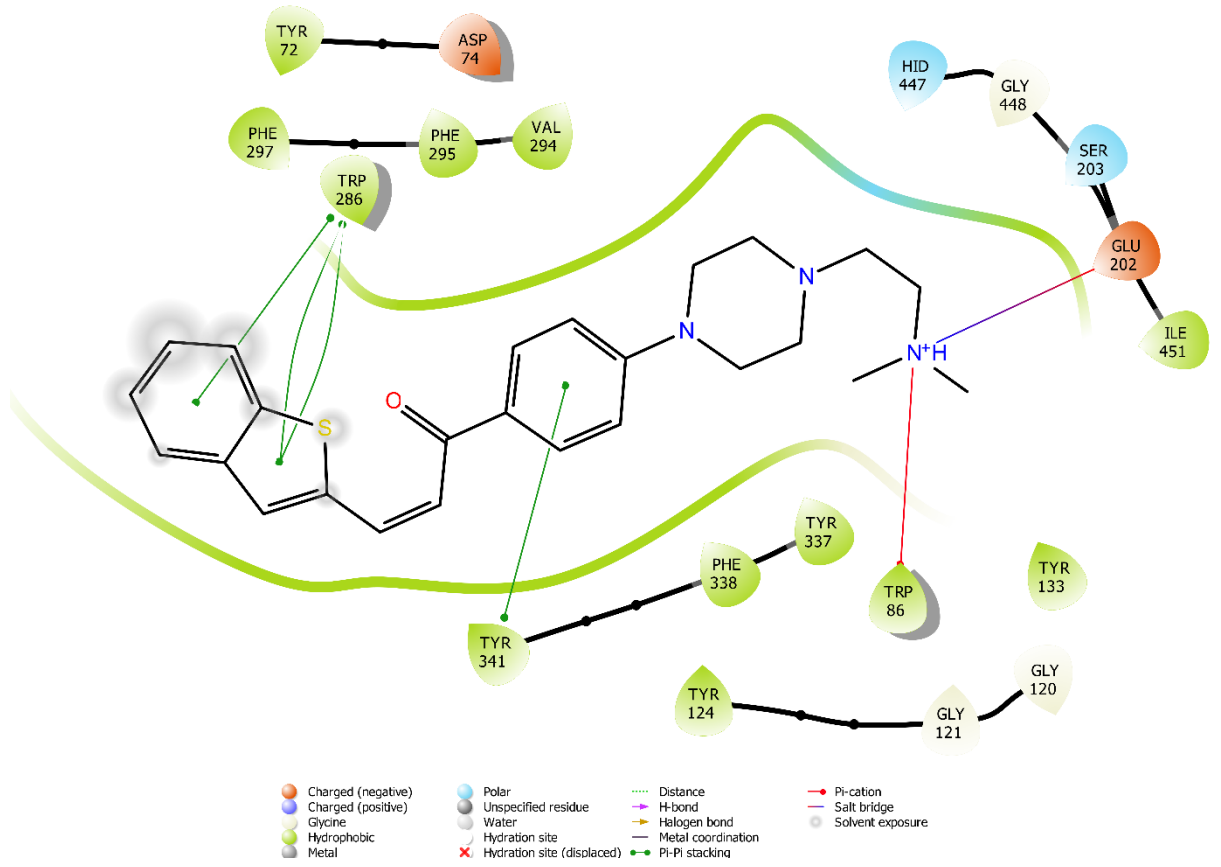
Şekil 5.70. AChE'nin aktif bölgesindeki 2j bileşiğinin iki boyutlu etkileşim modu (PDB ID: 4EY7).



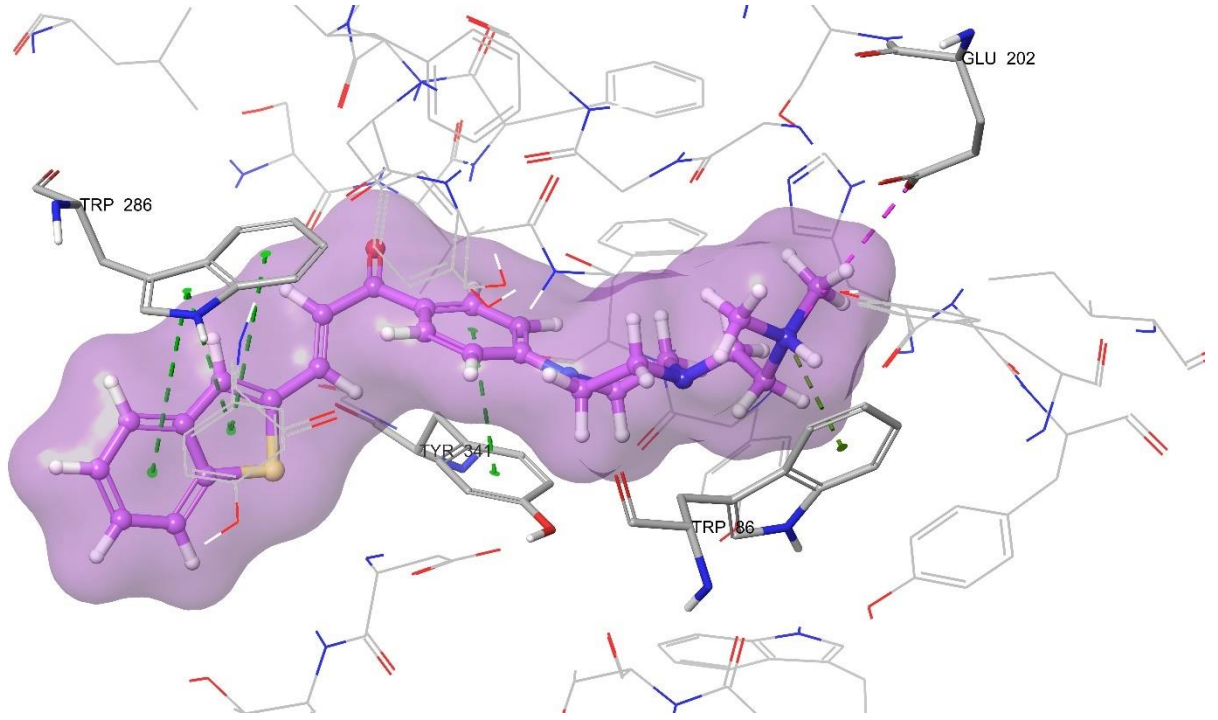
Şekil 5.71. AChE'nin aktif bölgesindeki **2j** bileşiğinin üç boyutlu etkileşim modu (PDB ID: 4EY7).

Enzimin aktif bölgesindeki inhibitör ve önemli kalıntılar, sırasıyla yeşil ve gri ile renklendirilmiş tüp modeli ile sunulmaktadır.

Şekil 5.72 ve Şekil 5.73'te görüldüğü gibi, **2j** bileşiğinin benzofuran halkası, Trp286 amino asidinin indol halkası ile üç $\pi-\pi$ etkileşimi sergilemiştir. Fenil halkası, Tyr341'in fenil halkası ile bir $\pi-\pi$ etkileşimi oluşturmuştur. 2-(dimetilamino)etil yan zincirinin nitrojeni, Trp86'nın indol halkası ile bir katyon- π etkileşimi oluşturmuştur ve Glu202'nin hidroksi grubu ile bir tuz köprüsü oluşturmuştur.



Şekil 5.72. AChE'nin aktif bölgesindeki 2l bileşiğinin iki boyutlu etkileşim modu (PDB ID: 4EY7).



Şekil 5.73. AChE'nin aktif bölgesindeki **2l** bileşiğinin üç boyutlu etkileşim modu (PDB ID: 4EY7).

Enzimin aktif bölgesindeki inhibitör ve önemli kalıntılar sırasıyla mor ve gri ile renklendirilmiş tüp modeli ile sunulmuştur.

Sonuç olarak tüm aktif bileşikler AChE için önemli bağlar olan Trp286 ve Trp86 ile etkileşime girmiştir. Allil sübtitüentini taşıyan iki bileşik (**2d** ve **2j**) ayrıca Phe295 ile hidrojen bağları oluşturmuştur. Allil içeren bileşikler karşılaştırıldığında, benzofuran içeren türev (**2d**) Tyr72 ile bir π - π etkileşimi göstermiştir. Bu bulgu aynı zamanda iki bileşik arasındaki aktivite farkını da desteklemektedir. 2-(dimetilamino)etil sübtitüentini (**2f** ve **2l**) taşıyan bileşikler ayrıca Glu202 ile bir tuz köprüsü oluşturmuştur. Bu tuz köprüsü, 2-(dimetilamino)etil yan zincirinin amin grubu tarafından oluşturulmuştur. Bu sübtitüentnin aktiviteye katkısı açıkça görülmektedir. Bu iki bileşik karşılaştırıldığında benzofuran içeren türevinin (**2f**) Phe295 ile hidrojen bağı oluşturduğu görülmüştür.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Alzheimer hastalığı, dünyadaki en yaygın nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Radikal bir tedavinin olmaması ve artan vaka sayısı, farmasötik kimyacıları bu alanda araştırma yapmaya teşvik eden sebepler arasındadır. AChE'nin yapısı incelendiğinde, bu enzimin periferik anyonik bölgesi ile etkileşebilmesi için heterosiklik bir sisteme ihtiyaç duyduğu görülmüştür. Bu çalışmada, AChE aktivitesi bilinen benzofuran ve onun biyoizosteri benzotiyofen bu bölge ile etkileşime girebileceği öngörülerek seçilmiştir. Şalkon yapısının bilinen birçok aktivitesinden dolayı yapıya dahil edilerek aktivite potansiyelinin artış göstermesi beklenmiştir.

Elde edilen bileşiklerin karakterizasyonları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HRMS spektroskopik metodları kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen türevlerin inhibitör aktiviteleri *in vitro* Ellman metodu kullanılarak incelenmiştir. Yapılan aktivite testleri sonucunda elde edilen türevlerin hiçbiri BChE'ye karşı inhibitör aktivite göstermezken, AChE'ye karşı inhibitör aktivite sergilemişlerdir. Allil sübtitüenti taşıyan türevleri (**2d** ve **2j**) ve 2-(dimetilamino)etil sübtitüenti taşıyan türevler (**2f** ve **2l**), serideki en aktif türevler olarak ön plana çıkmışlardır. Aktif bulunan türevler Aβ plak agregasyon inhibisyonu potansiyelleri incelenmek üzere *in-vitro* testlere tabi tutulmuşlardır. Yapılan testler sonucunda özellikle 2-(dimetilamino)etil sübtitüenti (**2f** ve **2l**) taşıyan türevler inhibitör etkinlikleri ile dikkat çekmişlerdir. Bileşiklerin enzim aktif bölgesi ile bağlanma modları incelenmek üzere *in-siliko* moleküler doking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Yapılan moleküler doking çalışmaları sonucunda 2-(dimetilamino)etil sübtitüentinin doğrudan katalitik anyonik bölgesinde etkileşim oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bu bileşiklerden (**2f** ve **2l**), benzofuran halkasını içeren türev ek bir hidrojen bağı oluşturmuştur. Bu türevin, IC₅₀ değeri donapezil ile karşılaştırıldığında çok benzer düzeyde olduğu gözlemlenmiştir.

Yapılan aktivite ve moleküler modelleme çalışmaları neticesinde, ileriki çalışmalarda daha yüksek aktivite gösteren bileşiklerin elde edilebilmesi adına benzer kimyasal yapıya yeni bileşiklerin tasarlanması, sentezlenmesi ve aktivitelerinin araştırılması hedeflenmektedir.

7. KAYNAKÇA

- [1] Eroymak, S., Yiğit, V. (2017). Alzheimer hastalığının maliyet analizi. *Journal of Suleyman Demirel University Institute of Social Sciences*, 29(4), 167-196.
- [2] Türkiye İstatistik Kurumu, İstatistiklerle Yaşlılar, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İstatistiklerle-Yaslılar-2019-33712>, (Erişim tarihi:18.03.2020)
- [3] World Health Organization report 2021, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (Erişim tarihi: 02.09.2021)
- [4] Jiang, X., Zhou, J., Wang, Y., Chen, L., Duan, Y., Huang, J., Liu, C., Chen, Y., Liu, W., Sun, H., Feng, F., Qu, W. (2020). Rational design and biological evaluation of a new class of thiazolopyridyl tetrahydroacridines as cholinesterase and GSK-3 dual inhibitors for Alzheimer's disease. *European journal of medicinal chemistry*, 207, 112751.
- [5] Lane, C.A., Hardy, J., Schott, J.M. (2018). Alzheimer's disease. *European journal of neurology*, 25 (1), 59-70.
- [6] Schneider, L.S. (1998). New therapeutic approaches to cognitive impairment. *Journal of clinical psychiatry*, 59 (11), 8-13.
- [7] Çalış, Ü., Aytemir, M. (2019). Alzheimer Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. *Farmasötik ve Medisinal Kimya I*, 978-975-491-489-4, 646-654 Hacettepe Üniversitesi Basımevi, Ankara
- [8] Şener, M., Tekin, H.H. (2020). Sosyal Belediyecilik Bağlamında Yaşlı Bakım ve Alzheimer Gündüz Yaşam Merkezleri. *Geriatric bilimler dergisi*, 3(3), 138-146.
- [9] Ali Gür, Z.D. (2009). Alzheimer Hastalığı, T. Göksoy (Ed.), *Nörolojik rehabilitasyon: Sinir sistemi hastalıklarında; tanı ,tedavi ve rehabilitasyon*, 125-171, Yüce Yayınları, Ankara.
- [10] Adalı, A., Yirün, A., Koçer-Gümüşel, B., Erkekoğlu, P. (2020). Alzheimer hastalığının gelişiminde biyolojik ajanların olası etkileri. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 44 (1), 167-187.
- [11] Huang, L.-K., Chao, S.-P., Hu, C.-J. (2020). Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *Journal of biomedical science*, 27 (1), 1-13.
- [12] Armstrong, R.A. (2013). What causes alzheimer's disease? *Folia neuropathologica* , 51 (3), 169-188.
- [13] Imhof, A., Kovari, E., von Gunten, A., Gold, G., Rivara, C.B., Herrmann, F.R., Hof, P.R., Bouras, C., Giannakopoulos, P. (2007). Morphological substrates of cognitive decline in nonagenarians and centenarians: a new paradigm? *Journal of the neurological sciences*, 257 (1-2), 72-79.
- [14] Reisberg, B. (1985). Alzheimer's disease update. *Psychiatric annals*, 15(5), 319-322.
- [15] Öztürk, G.B., Karan, M.A. (2009). Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi. *Klinik gelişim*, 22 (3), 36-45.
- [16] Fisher, A. (2008). Cholinergic treatments with emphasis on m1 muscarinic agonists as potential disease-modifying agents for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*, 5 (3), 433-442.
- [17] Biran, Y., Masters, C.L., Barnham, K.J., Bush, A.I., Adlard, P.A. (2009). Pharmacotherapeutic targets in Alzheimer's disease. *Journal of cellular and molecular medicine*, 13 (1), 61-86.

- [18] Morris, M.C., Evans, D.A., Bienias, J.L., Tangney, C.C., Bennett, D.A., Aggarwal, N., Schneider, J., Wilson, R.S. (2003). Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 60 (2), 194-200.
- [19] Maigler, K.C., Buhr, T.J., Park, C.S., Miller, S.A., Kozlowski, D.A., Marr, R.A. (2021). Assessment of the Effects of Altered Amyloid-Beta Clearance on Behavior following Repeat Closed-Head Brain Injury in Amyloid-Beta Precursor Protein Humanized Mice. *Journal of neurotrauma*, 38 (5), 665-676.
- [20] Seneff, S., Wainwright, G., Mascitelli, L. (2011). Nutrition and Alzheimer's disease: the detrimental role of a high carbohydrate diet. *European journal of internal medicine*, 22 (2), 134-140.
- [21] Glenner, G.G., Wong, C.W. (1984). Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and biophysical research communications*, 120 (3), 885-890.
- [22] Näslund, J., Haroutunian, V., Mohs, R., Davis, K.L., Davies, P., Greengard, P., Buxbaum, J.D. (2000). Correlation between elevated levels of amyloid β -peptide in the brain and cognitive decline. *Journal of American medical association*, 283 (12), 1571-1577.
- [23] Bennett, D.A., Schneider, J.A., Wilson, R.S., Bienias, J.L., Arnold, S.E. (2004). Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Archives of neurology*, 61 (3), 378-384.
- [24] Aksaray, G., Kaptanoğlu, C. (1999). Alzheimer hastalığının ilaç tedavisinde yenilikler. *The journal of psychiatry and neurological sciences*, 12 (1), 35-41.
- [25] Montagne, A., Barnes, S.R., Sweeney, M.D., Halliday, M.R., Sagare, A.P., Zhao, Z., Toga, A.W., Jacobs, R.E., Liu, C.Y., Amezcua, L., Harrington, M.G., Chui, H.C., Law, M., Zlokovic, B.V. (2015). Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron*, 85 (2), 296-302.
- [26] Chang, Y.-T., Chang, W.-N., Tsai, N.-W., Huang, C.-C., Kung, C.-T., Su, Y.-J., Lin, W.-C., Cheng, B.-C., Su, C.-M., Chiang, Y.-F. (2014). The roles of biomarkers of oxidative stress and antioxidant in Alzheimer's disease: a systematic review. *Biomed research international*, 2014, 182303
- [27] Goedert, M., Spillantini, M.G. (2006). A century of Alzheimer's disease. *Science*, 314 (5800), 777-781.
- [28] Citron, M., Westaway, D., Xia, W., Carlson, G., Diehl, T., Levesque, G., Johnson-Wood, K., Lee, M., Seubert, P., Davis, A. (1997). Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid β -protein in both transfected cells and transgenic mice. *Nature medicine*, 3 (1), 67-72.
- [29] Lippa, C., Nee, L. (1998). A β 42 deposition precedes other changes in PS-1 Alzheimer's disease. *The Lancet*, 352 (9134), 1117-1118.
- [30] Özçelik, A.B., Akdağ, M., Ergün, M., Uysal, M. (2019). Alzheimer Hastalığının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Yeni Yaklaşımlar. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 12(2), 1149-1159
- [31] Özkay, Ü.D., Öztürk, Y., Can, Ö. (2011). Yaşlanan Dünyanın Hastalığı: Alzheimer Hastalığı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 18 (1), 35-42.
- [32] Kia, Y., Osman, H., Kumar, R.S., Basiri, A., Murugaiyah, V. (2014). Synthesis and discovery of highly functionalized mono- and bis-spiro-pyrrolidines as potent cholinesterase enzyme inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 24 (7), 1815-1819.

- [33] Sarkar, B., Alam, S., Rajib, T.K., Islam, S.S., Araf, Y., Ullah, M.A. (2021). Identification of the most potent acetylcholinesterase inhibitors from plants for possible treatment of Alzheimer's disease: a computational approach. *Egyptian journal of medical human genetics*, 22 (1),1-20.
- [34] Freeman, S.E., Dawson, R. (1991). Tacrine: a pharmacological review. *Progress in neurobiology*, 36 (4), 257-277.
- [35] Babaee, S., Chehardoli, G., Akbarzadeh, T., Zolfigol, M.A., Mahdavi, M., Rastegari, A., Homayouni Moghadam, F., Najafi, Z. (2021). Design, Synthesis, and Molecular Docking of Some Novel Tacrine Based Cyclopentapyranopyridine and Tetrahydropyranoquinoline-Kojic Acid Derivatives as Anti-Acetylcholinesterase Agents. *Chemistry and biodiversity*, 18, 2000924
- [36] Fraser, M.D., Vallin, H.E., Davies, J.R.T., Rowlands, G.E., Chang, X. (2021). Integrating Narcissus-derived galanthamine production into traditional upland farming systems. *Scientific reports*, 11(1), 1-9.
- [37] Shahnawaz Khan, M., Mabood Husain, F., Alhumaydhi, F.A., Alwashmi, A.S.S., Tabish Rehman, M., Alruwetei, A.M., Imtaiyaz Hassan, M., Islam, A., Shamsi, A. (2021). Exploring the molecular interactions of Galantamine with human Transferrin: In-silico and in vitro insight. *Journal of molecular liquids*, 335, 116227.
- [38] Gao, Y., Almalki, W.H., Afzal, O., Panda, S.K., Kazmi, I., Alrobaian, M., Katouah, H.A., Altamimi, A.S.A., Al-Abbasi, F.A., Alshehri, S. (2021). Systematic development of lectin conjugated microspheres for nose-to-brain delivery of rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 141, 111829.
- [39] Jiang, X., Liu, C., Zou, M., Xie, H., Lin, T., Lyu, W., Xu, J., Li, Y., Feng, F., Sun, H. (2021). Discovery of 2-(cyclopropanecarboxamido)-N-(5-((1-(4-fluorobenzyl) piperidin-4-yl) methoxy) pyridin-3-yl) isonicotinamide as a potent dual AChE/GSK3 β inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease: Significantly increasing the level of acetylcholine in the brain without affecting that in intestine. *European journal of medicinal chemistry*, 113663.
- [40] Brewster, J.T., 2nd, Dell'Acqua, S., Thach, D.Q., Sessler, J.L. (2019). Classics in Chemical Neuroscience: Donepezil. *American chemical society chemical neuroscience*, 10 (1), 155-167.
- [41] Parambi, D.G.T., Aljoufi, F., Murugaiyah, V., Mathew, G.E., Dev, S., Lakshminarayanan, B., Hendawy, O.M., Mathew, B. (2019). Cholinesterase Inhibitory Activities of Selected Halogenated Thiophene Chalcones. *Central nervous system agents*, 19 (1), 67-71.
- [42] Riswanto, F.D.O., Rawa, M.S.A., Murugaiyah, V., Salin, N.H., Istyastono, E.P., Hariono, M., Wahab, H.A. (2021). Anti-Cholinesterase Activity of Chalcone Derivatives: Synthesis, In Vitro Assay and Molecular Docking Study. *Medicinal chemistry*, 17 (5), 442-452.
- [43] Singh, M., Saini, B., Singh, T.G., Chander, J., Satija, S., Arora, S. (2019). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Chalcone Based Compounds in Alzheimer's Disease. *Plant archives*, 19 (2), 1317-1322.
- [44] Zhang, X., Song, Q., Cao, Z., Li, Y., Tian, C., Yang, Z., Zhang, H., Deng, Y. (2019). Design, synthesis and evaluation of chalcone Mannich base derivatives as multifunctional agents for the potential treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic chemistry*, 87, 395-408.

- [45] Bai, P., Wang, K., Zhang, P., Shi, J., Cheng, X., Zhang, Q., Zheng, C., Cheng, Y., Yang, J., Lu, X. (2019). Development of chalcone-O-alkylamine derivatives as multifunctional agents against Alzheimer's disease. *European journal of medicinal chemistry*, 183, 111737.
- [46] Reeta, Baek, S.C., Lee, J.P., Rangarajan, T.M., Ayushee, Singh, R.P., Singh, M., Mangiardi, G.F., Nicolotti, O., Kim, H., Mathew, B. (2019). Ethyl Acetohydroxamate Incorporated Chalcones: Unveiling a Novel Class of Chalcones for Multitarget Monoamine Oxidase-B Inhibitors Against Alzheimer's Disease. *CNS & neurological disorders-drug targets*, 18 (8), 643-654.
- [47] Tian, C., Qiang, X., Song, Q., Cao, Z., Ye, C., He, Y., Deng, Y., Zhang, L. (2020). Flurbiprofen-chalcone hybrid Mannich base derivatives as balanced multifunctional agents against Alzheimer's disease: Design, synthesis and biological evaluation. *Bioorganic chemistry*, 94, 103477.
- [48] Oh, J.M., Kang, M.G., Hong, A., Park, J.E., Kim, S.H., Lee, J.P., Baek, S.C., Park, D., Nam, S.J., Cho, M.L., Kim, H. (2019). Potent and selective inhibition of human monoamine oxidase-B by 4-dimethylaminochalcone and selected chalcone derivatives. *International journal of biological macromolecules*, 137, 426-432.
- [49] Burmaoglu, S., Kazancioglu, E.A., Kaya, R., Kazancioglu, M., Karaman, M., Algul, O., Gulcin, I. (2020). Synthesis of novel organohalogen chalcone derivatives and screening of their molecular docking study and some enzymes inhibition effects. *Journal of molecular structure*, 1208, 127868.
- [50] Aljohani, G., Ali, A.A.-S., Said, M.A., Hughes, D.L., Alraqa, S.Y., Amran, S., Ahmad, F., Basar, N. (2020). 2-Benzyloxynaphthalene aminoalkylated chalcone designed as acetylcholinesterase inhibitor: Structural characterisation, in vitro biological activity and molecular docking studies. *Journal of molecular structure*, 1222, 128898.
- [51] Yamali, C., Gul, H.I., Cakir, T., Demir, Y., Gulcin, I. (2020). Aminoalkylated Phenolic Chalcones: Investigation of Biological Effects on Acetylcholinesterase and Carbonic Anhydrase I and II as Potential Lead Enzyme Inhibitors. *Letters in drug design & discovery*, 17 (10), 1283-1292.
- [52] Yamali, C., Engin, F.S., Bilginer, S., Tugrak, M., Ozmen Ozgun, D., Ozli, G., Levent, S., Saglik, B.N., Ozkay, Y., Gul, H.I. (2020). Phenothiazine-based chalcones as potential dual-target inhibitors toward cholinesterases (AChE, BuChE) and monoamine oxidases (MAO-A, MAO-B). *Journal of heterocyclic chemistry*, 58 (1), 161-171.
- [53] Oh, J.M., Rangarajan, T.M., Chaudhary, R., Singh, R.P., Singh, M., Singh, R.P., Tondo, A.R., Gambacorta, N., Nicolotti, O., Mathew, B., Kim, H. (2020). Novel Class of Chalcone Oxime Ethers as Potent Monoamine Oxidase-B and Acetylcholinesterase Inhibitors. *Molecules*, 25 (10), 2356.
- [54] Kocyigit, U.M., Gezegen, H., Taslimi, P. (2020). Synthesis, characterization, and biological studies of chalcone derivatives containing Schiff bases: Synthetic derivatives for the treatment of epilepsy and Alzheimer's disease. *Archiv der pharmazie*, 353 (12), 2000202.
- [55] Sukumaran, S.D., Nasir, S.B., Tee, J.T., Buckle, M.J.C., Othman, R., Rahman, N.A., Lee, V.S., Bukhari, S.N.A., Chee, C.F. (2020). Analogues of 2'-hydroxychalcone with modified C4-substituents as the inhibitors against human

- acetylcholinesterase. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 36 (1), 130-137.
- [56] Jeong, G.S., Kaipakasser, S., Lee, S.R., Marraiki, N., Batiha, G.E., Dev, S., Palakkathondi, A., Kavully, F.S., Gambacorta, N., Nicolotti, O., Mathew, B., Kim, H. (2020). Selected 1,3-Benzodioxine-Containing Chalcones as Multipotent Oxidase and Acetylcholinesterase Inhibitors. *ChemMedChem*, 15 (23), 2257-2263.
- [57] Tran, T.S., Le, M.T., Nguyen, T.C., Tran, T.H., Tran, T.D., Thai, K.M. (2020). Synthesis, In Silico and In Vitro Evaluation for Acetylcholinesterase and BACE-1 Inhibitory Activity of Some N-Substituted-4-Phenothiazine-Chalcones. *Molecules*, 25 (17)
- [58] Sakata, R.P., Antonioli, G., Lancellotti, M., Kawano, D.F., Barbosa, E.G., Almeida, W.P. (2020). Synthesis and biological evaluation of 2'-Aminochalcone: A multi-target approach to find drug candidates to treat Alzheimer's disease. *Bioorganic chemistry*, 103, 104201.
- [59] Sasidharan, R., Eom, B.H., Heo, J.H., Park, J.E., Abdelgawad, M.A., Musa, A., Gambacorta, N., Nicolotti, O., Manju, S.L., Mathew, B., Kim, H. (2021). Morpholine-based chalcones as dual-acting monoamine oxidase-B and acetylcholinesterase inhibitors: synthesis and biochemical investigations. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 36 (1), 188-197.
- [60] Mathew, B., Oh, J.M., Baty, R.S., Batiha, G.E., Parambi, D.G.T., Gambacorta, N., Nicolotti, O., Kim, H. (2021). Piperazine-substituted chalcones: a new class of MAO-B, AChE, and BACE-1 inhibitors for the treatment of neurological disorders. *Environmental science and pollution research*, 28 (29), 38855-38866.
- [61] Piemontese, L., Tomás, D., Hiremathad, A., Capriati, V., Candeias, E., Cardoso, S.M., Chaves, S., Santos, M.A. (2018). Donepezil structure-based hybrids as potential multifunctional anti-Alzheimer's drug candidates. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 33 (1), 1212-1224.
- [62] Hiremathad, A., Chand, K., Tolayan, L., Rajeshwari, Keri, R.S., Esteves, A.R., Cardoso, S.M., Chaves, S., Santos, M.A. (2018). Hydroxypyridinone-benzofuran hybrids with potential protective roles for Alzheimer's disease therapy. *Journal of inorganic biochemistry*, 179, 82-96.
- [63] Kumar, A., Pintus, F., Di Petrillo, A., Medda, R., Caria, P., Matos, M.J., Vina, D., Pieroni, E., Delogu, F., Era, B., Delogu, G.L., Fais, A. (2018). Novel 2-phenylbenzofuran derivatives as selective butyrylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Scientific reports*, 8 (1), 4424.
- [64] Wu, Y.-R., Ren, S.-T., Wang, L., Liu, X.-J., Wang, Y.-X., Liu, S.-H., Liu, W.-W., Shi, D.-H., Cao, Z.-L. (2019). Synthesis and AChE inhibitory activity of N-glycosyl benzofuran derivatives. *Heterocyclic communications*, 25 (1), 162-166.
- [65] Pouramiri, B., Zahedifar, M., Ayati, A., Pouramiri, F., Ahmadi, M. (2020). Design, synthesis and biological evaluation of new substituted benzofuran-based derivatives via C-H bond activation. *Journal of the Serbian chemical society*, 85 (11), 1405-1415.
- [66] Fancellu, G., Chand, K., Tomas, D., Orlandini, E., Piemontese, L., Silva, D.F., Cardoso, S.M., Chaves, S., Santos, M.A. (2020). Novel tacrine-benzofuran hybrids as potential multi-target drug candidates for the treatment of Alzheimer's Disease. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 35 (1), 211-226.
- [67] Chowdhury, S.R., Gu, J., Yixin, H., Wang, J., Lei, S., Tavallaie, M.S., Lam, C., Lu, D., Jiang, F., Fu, L. (2021). Synthesis, biological evaluation and molecular

- modeling of Benzofuran piperidine derivatives as A β antiaggregant. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 113541.
- [68] Cheung, J., Rudolph, M.J., Burshteyn, F., Cassidy, M.S., Gary, E.N., Love, J., Franklin, M.C., Height, J.J. (2012). Structures of human acetylcholinesterase in complex with pharmacologically important ligands. *Journal of medicinal chemistry*, 55 (22), 10282-10286.
- [69] Küçükgülzel, Ş.G., Rollas, S. (2002). Synthesis, characterization of novel coupling products and 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-ones as potential antimycobacterial agents. *Il Farmaco*, 57 (7), 583-587.
- [70] Erdik, E. (1993). *Organik kimyada spektroskopik yöntemler*. Gazi Büro Kitabevi.
- [71] Ören, İ., Temiz, Ö., Yalçın, I., Şener, E., Altanlar, N. (1999). Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2, 5-and/or 6-substituted benzoxazole and benzimidazole derivatives. *European journal of pharmaceutical sciences*, 7 (2), 153-160.
- [72] Uzgoren Baran, A. (2013). Comparative study of microwave-assisted and conventional synthesis of ibuprofen-based acyl hydrazone derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 37, 927-935.
- [73] Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres Jr, V., Featherstone, R.M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical pharmacology*, 7 (2), 88-95.
- [74] Tok, F., Koçyiğit-Kaymakçioğlu, B., Sağlık, B.N., Levent, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A. (2019). Synthesis and biological evaluation of new pyrazolone Schiff bases as monoamine oxidase and cholinesterase inhibitors. *Bioorganic chemistry*, 84, 41-50.
- [75] Lucier, G., McDaniel, O., Matthews, H. (1971). Microsomal rat liver UDP glucuronyltransferase: effects of piperonyl butoxide and other factors on enzyme activity. *Archives of biochemistry and biophysics*, 145 (2), 520-530.
- [76] Schneider, R. Effects of Nonpathogenic Strains of *Fusarium oxysporum* on Celery Root.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı : İlçim CEYHUN
Doğum Yeri ve Yılı : Erzurum, 1986
e-Posta : ilcimceyhun@gmail.com
ORCID No : 0000-0003-1884-188X

Eğitim Durumu:

Lisans : Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Lise : Erzurum Anadolu Lisesi
İlk ve Orta Öğretim : Erzincan Şeker İlkokulu, Erzincan Anadolu Lisesi
Yabancı Diller : İngilizce

Yayınlar

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

Ceyhun, İ., Karaca, Ş., Osmaniye, D., Sağlık, B. N., Levent, S., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2021). Design and synthesis of novel chalcone derivatives and evaluation of their inhibitory activities against acetylcholinesterase. *Archiv der Pharmazie*, e2100372.