

**ALZHEIMER HASTALIĞI TEDAVİSİNDE
KULLANILACAK YENİ BİLEŞİKLERİN
TASARIMI, SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTE ÇALIŞMALARI**

Doktora Tezi

Uzm. Ecz. Begüm Nurpelin SAĞLIK

Eskişehir 2019

**ALZHEIMER HASTALIĞI TEDAVİSİNDE KULLANILACAK YENİ
BİLEŞİKLERİN TASARIMI, SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE
ÇALIŞMALARI**

Uzm. Ecz. Begüm Nurpelin SAĞLIK

DOKTORA TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Eylül 2019

Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 1803S053 no'lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Begüm Nurpelin SAĞLIK'ın "Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Kullanılacak Yeni Bileşiklerin Tasarımı, Sentezi ve Biyolojik Aktivite Çalışmaları" başlıklı tezi 27.09.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Doktora Yeterlik 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	: Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY	
Üye	: Prof. Dr. Bedia KAYMAKÇIOĞLU	
Üye	: Doç. Dr. Murat Kadir ŞÜKÜROĞLU	

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN
Enstitü Müdürü

ÖZET

ALZHEIMER HASTALIĞI TEDAVİSİNDE KULLANILACAK YENİ BİLEŞİKLERİN TASARIMI, SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Begüm Nurpelin SAĞLIK

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eylül 2019

Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Alzheimer hastalığı (AH) öncelikli olarak yaşlı popülasyonda görülen, klinik olarak bellek ve bilişsel bozukluklar ile karakterize, ilerleyici ve nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın etiolojisinin henüz tam olarak belirlenememiş olması, hasta popülasyonunun yıllar geçtikçe artması, radikal bir tedavinin olmayışı, tedavi ve bakım maliyetinin oldukça yüksek olması, hastaların yaşam kalitesini oldukça düşürmesi gibi sebepler hastalığın önemini artırmakta ve araştırmacıları bu alana yönlendirmektedir.

Bu doktora tezinde, AH tedavisinde en çok tercih edilen ve en olumlu tedavi yanıtının sağlandığı ilaç olan donepezil molekülünün kimyasal yapısı esas alınarak 42 adet yeni indan-1-on türevinin tasarımı ve sentezi gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin yapıları IR, ¹H ve ¹³C NMR ve mass spektroskopik yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Elde edilen bileşiklerin kolinesteraz (ChE) enzimleri, monoamin oksidaz A ve B (MAO) enzimleri üzerine inhibisyon çalışmaları, beta amiloid plak inhibisyon testi, antioksidan aktivite ve sitotoksikite etki çalışmaları yapılmıştır.

Bileşik serisi içerisinde iki grup bileşik gösterdikleri güçlü enzim inhibisyon profilleri ve enzim aktif bölgeleriyle oluşturdukları kuvvetli bağlanma modları ile dikkat çekmektedir. **D28-D30** ve **D37-D39** kodlu bileşikler AChE, BChE ve MAO-B enzimleri üzerinde güçlü inhibitör aktivite, beta amiloid plak agregasyonunu önleme ve yüksek oranda antioksidan aktivite göstermektedir. Sahip oldukları çoklu etkili sayesinde ilgili bileşiklerin AH tedavisinde hem semptomatik hem de palyatif olarak rol alabilecekleri düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı, Beta amiloid plak, Kolinesteraz inhibitörleri, Monoamin oksidaz, Enzim inhibisyon, Moleküler modelleme

ABSTRACT

DESIGN, SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY STUDIES OF NEW COMPOUNDS TO BE USED IN ALZHEIMER'S DISEASE TREATMENT

Begüm Nurpelin SAĞLIK

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, September 2019

Supervisor: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Alzheimer's disease (AD) is a progressive and neurodegenerative disease primarily seen in the elderly population, clinically characterized by memory and cognitive impairment. The importance of disease increase because of some reasons; the etiology of the disease has not been determined yet, increase in patient population over the years, absence of radical treatment, high cost of treatment and care, significant reduction in quality of life of patients, and these lead to direct researchers to this field.

In this PhD thesis, 42 new indan-1-on derivatives were designed and synthesized based on the chemical structure of donepezil molecule, which is the most preferred and most favorable treatment response in the treatment of AD. The structures of the compounds were determined by IR, ^1H and ^{13}C NMR and mass spectroscopic methods. Inhibition studies on the cholinesterase (ChE) enzymes, monoamine oxidase A and B (MAO) enzymes, beta amyloid plaque inhibition test, antioxidant activity and cytotoxicity effect studies of the compounds were performed.

In the compound series, two groups of compounds are noted due to their strong enzyme inhibition profiles and their strong binding modes with the enzyme active sites. Compounds **D28-D30** and **D37-D39** show potent inhibitory activity on AChE, BChE and MAO-B enzymes, inhibition of beta amyloid plaque aggregation and high antioxidant activity. Owing to their multiple effects, it is thought that the related compounds may play a role in the both symptomatic and palliative treatment of AD.

Keywords: Alzheimer's disease, Beta amyloid plaque, Cholinesterase inhibitors, Monoamine oxidase, Enzyme inhibition, Molecular modeling

TEŞEKKÜR

15.09.2019

Eğitim öğretim hayatımın her aşamasında değerli bilimsel katkılarıyla emek veren, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nın kapılarını açarak her türlü imkandan faydalanmamı sağlayan, bana yeni teknikler öğrenmem konusunda her zaman destek olan, öğrencisi olduğum için her zaman şanslı ve özel hissettiğim, tüm samimiyeti ve sabrıyla sorularımı yanıtlayarak değerli bilimsel bilgilerini benimle paylaşan, ilgisi, tüm içtenliği ve manevi desteği ile bana yol gösteren çok değerli ve kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Lisansüstü eğitim öğretimim boyunca değerli bilgi ve tecrübeleriyle yol gösterici olan, kendisine ne zaman ihtiyacım olsa kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenin en iyisini yapan, güler yüzünü ve samimiyetini benden hiçbir zaman esirgemeyen, beni akademik hayata yönlendiren ve akademisyenliğini örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Zafer Asım KAPLANCIKLİ'ya çok teşekkür ederim.

Kıymetli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, pozitif enerjisi ile bana her zaman destek olan, umutsuzluğa düşmeme asla izin vermeyen, tezi bitirme konusunda her zaman motive eden, hiçbir isteğimi geri çevirmeyen, her türlü halime katlanan dert ortağım, değerli arkadaşım Öğr. Gör. Serkan LEVENT'e,

Çalışmalarım boyunca desteklerini her zaman hissettiğim, neşeli ve üzüntülü günleri paylaştığım, beni sonsuz sabırla dinleyerek yanımda olan sevgili arkadaşlarım Arş. Gör. Derya OSMANİYE ve Öğr. Gör. Asaf Evrim EVREN'e,

Doktora tezimin toksisite çalışmalarını çok hızlı ve titiz bir şekilde yürüten, bu süreçte yardımlarını esirgemeyen, her zaman desteklerini hissettiğim Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'nın değerli üyeleri Arş. Gör. Abdullah Burak KARADUMAN ve Doç. Dr. Sinem ILGIN'a,

Her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Ulviye ACAR ÇEVİK ve Arş. Gör. Betül KAYA ÇAVUŞOĞLU'na,

Her türlü bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, sevgi ve desteklerini hissettiğim Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nın saygı değer hocalarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Arkamda koca bir çınar, önümde yol gösterenim olan, hayatım boyunca maddi-
manevi desteğini ve büyük sabrını benden hiç esirgemeyen, elini üzerimde bir gölge gibi
hissettiğim, iyi ki var dediğim canım ağbim Erkan'a,

Her türlü derdimi dinleyen, sabrına hayran olduğum, hiçbir zaman desteğini
esirgemeyen, mutluluğu ve sıkıntıyı her an paylaştığım bir tanecik Arzu ablama,

Aramızda mesafeler olsa da her zaman yanımda hissettiğim, hayata daha esprili
bakmamı sağlayan, diğer yarım, ikizim Erdim Atakan'a,

Büyüyerek en yakın arkadaşım-sırdaşım olan, gece sohbetleriyle beni neşelendiren,
yanında sıkıntılarımı unuttuğum, yaşam kaynağım, gamzeli prensesim Yağmur Lara'ya,

Hayattaki duruşunu ve güçlü kişiliğini örnek aldığım, hiçbir şeyi benden
esirgemeyerek bugünlere gelmemi sağlayan, akademisyen olmam konusunda beni her
zaman yüreklendiren, tez çalışmalarım boyunca her nazımı çekip türlü hallerime katlanan
canım annem Aysel SAĞLIK'a,

En büyük sevgiyi, desteği ve anlayışı gördüğüm, iyi ki hayatımda dediğim,
sonsuzluk yolunu birlikte yürümek istediğim, kimi zaman üzüntüyü kimi zaman sevinci
paylaştığım, güzel kalpli değerli insan Alican BAYRAM'a,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Ve her zaman beni bir yerlerden izlediğine inandığım Babam...

Mekânın cennet olsun.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

15.09.2019

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

Begüm Nurpelin SAĞLIK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ BAŞLIĞI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	xviii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xx
KISALTMALAR DİZİNİ	xli
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	6
2.1. Alzheimer Hastalığı.....	6
2.1.1. Alzheimer hastalığı için risk faktörleri	6
2.1.2. Alzheimer hastalığının patogenezi.....	7
2.1.2.1. Kolinergik hipotez	7
2.1.2.2. Amiloid hipotezi.....	8
2.1.2.3. Tau hipotezi.....	8
2.1.2.4. Oksidatif stres hipotezi.....	9
2.1.3. Alzheimer hastalığında tedavi yaklaşımları	9
2.1.3.1. Kolinergik yaklaşım	10
2.1.3.1.1. Kolinesteraz enzimleri	10
Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi.....	10
Bütirilkolinesteraz (BChE) enzimi.....	12
2.1.3.1.2. Kolinesteraz inhibitörleri.....	14

Takrin	14
Galantamin.....	14
Rivastigmin	15
Donepezil	15
2.1.3.2. NMDA reseptör antagonizması.....	16
2.1.3.2.1. Memantin	16
2.2. İndanon Halka Sistemi	16
2.2.1. İndanon halka sistemi ile ilgili genel bilgiler	16
2.2.2. İndanon halkasının genel sentez yöntemleri.....	17
2.3. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş İndanon Türevleri.....	19
3. GEREÇLER	27
3.1. Kullanılan Maddeler	27
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	30
4. YÖNTEMLER	31
4.1. Sentez Çalışmaları.....	31
4.1.1. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4- asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on türevlerinin sentezi (A1-A3) (Yöntem A).....	31
4.1.2. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)- 2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on türevlerinin sentezi (B1-B3) (Yöntem B)	31
4.1.3. 2-Kloro- <i>N</i> -(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3- dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevlerinin sentezi (C1-C3) (Yöntem C).....	32
4.1.4. 2-Süstitüe- <i>N</i> -(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso- 2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevlerinin sentezi (D1-D42) (Yöntem D).....	33

4.2. İTK Çalışmaları ve Rf Değerlerinin Saptanması.....	35
4.3. Erime Noktalarının Tespiti	35
4.4. IR Spektrumlarının Alınması	36
4.5. ¹ H NMR Spektrumlarının Alınması	36
4.6. ¹³ C NMR Spektrumlarının Alınması.....	36
4.7. 2D NMR Spektrumlarının Alınması	36
4.8. Kütle Spektrumlarının Alınması	37
4.9. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	37
4.9.1. Antikolinesteraz enzim aktivite çalışmaları	37
4.9.1.1. AChE ve BChE enzim solüsyonunun hazırlanması	37
4.9.1.2. Asetiltiyokolin iyodür (ATC) çözeltisinin hazırlanması (0.075 M).....	38
4.9.1.3. Bütiriltiyokolin iyodür (BTC) çözeltisinin hazırlanması (0.075 M).....	38
4.9.1.4. 5-5-ditiyobis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) solüsyonunun hazırlanması (0.01 M)	38
4.9.1.5. Fosfat tamponunun hazırlanması (pH=8.0)	38
4.9.1.6. AChE ve BChE inhibisyon çalışması.....	39
4.9.2. AChE/BChE enzim kinetik çalışmaları	40
4.9.3. Monoamin oksidaz enzim aktivite çalışmaları	40
4.9.4. MAO-A/MAO-B enzim kinetik çalışmaları.....	41
4.9.5. Antioksidan etki çalışmaları	41
4.9.5.1. DPPH serbest radikali giderim aktivitesi yöntemi	41
4.9.5.2. CUPRAC antioksidan tayin yöntemi.....	42
4.9.6. Beta amiloid 1-42 (A β 42) inhibitör tarama çalışmaları.....	42
4.9.7. Sitotoksikite etki çalışmaları.....	42
4.9.7.1. NIH3T3 hücrelerinin çoğaltılması	42

4.9.7.2. NIH3T3 hücrelerinin plakalara ekilmesi	43
4.9.7.3. NIH3T3 hücrelerine MTT sitotoksikite testinin uygulanması	43
4.10. Moleküler Docking Çalışmaları.....	44
5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR	45
5.1. Sentez Çalışmaları.....	45
5.1.1. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on türevleri (A1-A3)	45
5.1.1.1. 5-Metoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (A1)	46
5.1.1.2. 6-Metoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (A2)	51
5.1.1.3. 5,6-Dimetoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (A3)	56
5.1.2. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on türevleri (B1-B3).....	61
5.1.2.1. 5-Metoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (B1)	62
5.1.2.2. 6-Metoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (B2)	67
5.1.2.3. 5,6-Dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-1-on (B3)	72
5.1.3. 2-Kloro- <i>N</i> -(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevleri (C1-C3)....	72
5.1.3.1. 2-Kloro- <i>N</i> -(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (C1)	74
5.1.3.2. 2-Kloro- <i>N</i> -(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (C2)	79

5.1.3.3. 2-Kloro-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (C3)	84
5.1.4. 2-Süstitüe-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevleri (D1-D42)	89
5.1.4.1. 2-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D1).....	91
5.1.4.2. 2-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D2).....	96
5.1.4.3. 2-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D3).....	101
5.1.4.4. 2-(4-Etilpiperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D4).....	106
5.1.4.5. 2-(4-Etilpiperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D5).....	111
5.1.4.6. 2-(4-Etilpiperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D6).....	116
5.1.4.7. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D7).....	121
5.1.4.8. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D8).....	126
5.1.4.9. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D9).....	131
5.1.4.10. 2-(4-Propargilpiperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D10) .	136
5.1.4.11. 2-(4-Propargilpiperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D11) .	141
5.1.4.12. 2-(4-Propargilpiperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D12)	146

5.1.4.13. 2-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D13)	151
5.1.4.14. 2-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D14)	156
5.1.4.15. 2-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D15)	161
5.1.4.16. 2-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D16)	166
5.1.4.17. 2-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D17)	171
5.1.4.18. 2-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D18)	176
5.1.4.19. 2-(4-(3-Hidroksipropil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D19)	181
5.1.4.20. 2-(4-(3-Hidroksipropil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D20)	186
5.1.4.21. 2-(4-(3-Hidroksipropil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D21)	191
5.1.4.22. 2-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D22)	196

5.1.4.23. 2-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D23)	201
5.1.4.24. 2-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D24)	206
5.1.4.25. 2-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D25)	211
5.1.4.26. 2-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D26)	216
5.1.4.27. 2-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D27)	221
5.1.4.28. 2-(N-metil-N-propilamino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D28).....	226
5.1.4.29. 2-(N-metil-N-propilamino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D29).....	231
5.1.4.30. 2-(N-metil-N-propilamino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D30) .	236
5.1.4.31. 2-(N-metil-N-propargil-amino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D31) .	241
5.1.4.32. 2-(N-metil-N-propargil-amino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D32) .	246
5.1.4.33. 2-(N-metil-N-propargil-amino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D33)	251

5.1.4.34. 2-(N-metil-N-(2-(dimetilamino)etil)amino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D34)	256
5.1.4.35. 2-(N-metil-N-(2-(dimetilamino)etil)amino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D35)	261
5.1.4.36. 2-(N-metil-N-(2-(dimetilamino)etil)amino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D36)	266
5.1.4.37. 2-(N-metil-N-(3-(dimetilamino)propil)amino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D37)	271
5.1.4.38. 2-(N-metil-N-(3-(dimetilamino)propil)amino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D38)	276
5.1.4.39. 2-(N-metil-N-(3-(dimetilamino)propil)amino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D39)	281
5.1.4.40. 2-(N-etil-N-(2-(dietilamino)etil)amino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D40)	286
5.1.4.41. 2-(N-etil-N-(2-(dietilamino)etil)amino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D41)	291
5.1.4.42. 2-(N-etil-N-(2-(dietilamino)etil)amino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D42)	296
5.2. Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	301
5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	301
5.3.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi	301

5.3.2. NMR spektrumlarının değeriendirilmesi	302
5.3.2.1. ¹ H NMR spektrumlarının değeriendirilmesi.....	302
5.3.2.2. ¹³ C NMR spektrumlarının değeriendirilmesi.....	303
5.3.2.3. 2D NMR spektrumlarının değeriendirilmesi	304
5.3.3. Kütle spektrumlarının değeriendirilmesi	311
5.4. Biyolojik Aktivite �alışmalarının Değeriendirilmesi	311
5.4.1. AChE ve BChE enzim aktivite çalışmalarının değeriendirilmesi ..	311
5.4.2. MAO-A ve MAO-B enzim aktivite çalışmalarının değeriendirilmesi	318
5.4.3. Enzim kinetik çalışmalarının değeriendirilmesi	324
5.4.4. Antioksidan aktivite çalışmalarının değeriendirilmesi.....	329
5.4.4.1. DPPH serbest radikal giderim aktivitesi yöntemi ile elde edilen sonuçların değeriendirilmesi	330
5.4.4.2. CUPRAC (Bakır (II) iyonu indirgeme antioksidan kapasite) antioksidan tayin yöntemi ile elde edilen sonuçların değeriendirilmesi	332
5.4.5. Beta amyloid 1-42 (A�42) inhibitör tarama çalışmalarının değeriendirilmesi	335
5.4.6. Sitotoksisite etki çalışmalarının değeriendirilmesi	336
5.5. Moleküler Modelleme �alışmalarının Değeriendirilmesi	338
5.5.1. Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi üzerine moleküler modelleme çalışmalarının değeriendirilmesi	338
5.5.2. Bütirilkolinesteraz (BChE) enzimi üzerine moleküler modelleme çalışmalarının değeriendirilmesi	364
5.5.3. Monoamin oksidaz A (MAO-A) enzimi üzerine moleküler modelleme çalışmalarının değeriendirilmesi	378
5.5.4. Monoamin oksidaz B (MAO-B) enzimi üzerine moleküler modelleme çalışmalarının değeriendirilmesi	382

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	411
KAYNAKÇA.....	413
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.1. Elde edilmesi hedeflenen bileşiklerin R grupları.....	4
Tablo 4.1. 2-Süstitüe-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden) metil)fenil)asetamit türevlerinin (D1-D42) R grupları	34
Tablo 5.1. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden) metil)fenil) asetamit (C1) molekülünün iki boyutlu NMR ile tespit edilen hidrojen ve karbon değerleri	305
Tablo 5.2. 2-Kloro-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden) metil)fenil) asetamit (C2) molekülünün iki boyutlu NMR ile tespit edilen hidrojen ve karbon değerleri	307
Tablo 5.3. 2-Kloro-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (C3) molekülünün iki boyutlu NMR ile tespit edilen hidrojen ve karbon değerleri.....	309
Tablo 5.4. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında AChE enzimine karşı % inhibisyon oranları	313
Tablo 5.5. Bileşik D19-D30, D34-D39 ve referans bileşik donepezilin 10^{-3} ve 10^{-9} M konsantrasyonlarında AChE enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri	315
Tablo 5.6. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında BChE enzimine karşı % inhibisyon oranları	316
Tablo 5.7. Bileşik D34, D35, D37-D39 ve referans bileşik takrinin 10^{-3} ve 10^{-9} M konsantrasyonlarında BChE enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri	318
Tablo 5.8. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında MAO-A enzimine karşı % inhibisyon oranları	319
Tablo 5.9. Bileşik D28, D29 ve referans bileşik moklobemidin 10^{-3} ve 10^{-9} M konsantrasyonlarında MAO-A enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri.....	320
Tablo 5.10. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında MAO-B enzimine karşı % inhibisyon oranları	321

Tablo 5.11. Bileşik D28-D32, D37-D41 ve referans bileşik selejilinin 10^{-3} ve 10^{-9} M konsantrasyonlarında MAO-B enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri	323
Tablo 5.12. Seçilen bileşiklerin enzimlere ve MTT sitotoksisite testi ile NIH3T3 hücrelerine karşı belirlenen IC_{50} değerleri	337

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Sentezi planlanan bileşiklerin tasarımı	2
Şekil 1.2. Elde edilmesi hedeflenen bileşiklere ait genel sentez şeması	3
Şekil 2.1. Amiloid plaklar.....	8
Şekil 2.2. Asetilkolin hidrolizi.....	10
Şekil 2.3. Takrin molekülünün kimyasal yapısı	14
Şekil 2.4. Galantamin molekülünün kimyasal yapısı	15
Şekil 2.5. Rivastigmin molekülünün kimyasal yapısı	15
Şekil 2.6. Donepezil molekülünün kimyasal yapısı	16
Şekil 2.7. Memantin molekülünün kimyasal yapısı	16
Şekil 2.8. İndanon halkasının yapısı	17
Şekil 2.9. İndanon halkasının numaralandırma sistemi ve aktif bölgeleri.....	17
Şekil 2.10. İndenollerin indanon türevlerine dönüşümü.....	17
Şekil 2.11. Şalkon türevlerinden nazarov siklizasyon tepkimesi ile indanon eldesesi.....	18
Şekil 2.12. 2,3-Disüstitüe indanon türevlerinin sentezi.....	18
Şekil 2.13. Friedel Craft açılasyonuna dayanan indanon sentezi	19
Şekil 2.14. 6-(Trimetilamonyum)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı	19
Şekil 2.15. 5,6-Dimetoksi-2-(4-(pirolidin-1-il-metil)fenoksi)-2,3-dihidro-1H- inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı.....	19
Şekil 2.16. 2-(4-(3-(Dietilamino)propanoil)fenoksi)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro- 1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı	20
Şekil 2.17. 5,6-Dimetoksi-5"-nitro-7'-(piridin-4-il)-7',7'a-dihidro-1'H,3'H-dispiro [inden-2,6'-pirolo-[1,2-c]tiyazol-5',3"-indolin]-1,2"(3H)-dion bileşiğinin kimyasal yapısı	20
Şekil 2.18. 2-(4-(Dimetilamino)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden- 1-on bileşiğinin kimyasal yapısı	21
Şekil 2.19. 6-Metoksi-5-(2-(piperidin-1-il)etoksi)-2-(piridin-4-il-metilen)-2,3- dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı.....	21

Şekil 2.20. N-(5-((2-((4-Benzilpiperidin-1-il)metil)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oksi)fenil)-4-hidrazinil benzamit bileşiğinin kimyasal yapısı.....	22
Şekil 2.21. 2-(4-((Benzil-metilamino)metil)benziliden)-6-((5-(piperidin-1-il)pentil)oksi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı.....	22
Şekil 2.22. N-(2-Florofenil)-5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-karboksamit bileşiğinin kimyasal yapısı	22
Şekil 2.23. 5-Bromo-2-(4-(dimetilamino)benzil)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı.....	23
Şekil 2.24. 2-(4-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı	23
Şekil 2.25. 5,6-Dimetoksi-2-((1-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı	24
Şekil 2.26. 2-(4-(4-(Piridin-2-il)piperazin-1-il)benziliden)-1H-inden-1,3(2H)-dion bileşiğinin kimyasal yapısı	24
Şekil 2.27. 5,6-Dimetoksi-2-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)benziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı.....	25
Şekil 2.28. 5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il 1-benzilpiperidin-4-karboksilat bileşiğinin kimyasal yapısı	25
Şekil 2.29. 1-(Bromometil)-4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piridin-1-ium bileşiğinin kimyasal yapısı.....	26
Şekil 4.1. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin (A1-A3) sentezi için reaksiyon denklemi.....	31
Şekil 4.2. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin (B1-B3) sentezi için reaksiyon denklemi	32
Şekil 4.3. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil) fenil)asetamit türevlerinin (C1-C3) sentezi için reaksiyon denklemi	32

Şekil 4.4. 2-Süstitüe-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden) metil)fenil)asetamit türevlerinin (D1-D42) sentezi için reaksiyon denklemi.....	33
Şekil 5.1. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin (A1-A3) genel kimyasal yapısı.....	45
Şekil 5.2. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin (A1-A3) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması	45
Şekil 5.3. 5-Metoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (A1) molekülünün kimyasal yapısı	46
Şekil 5.4. Bileşik A1'e ait IR spektrumu.....	47
Şekil 5.5. Bileşik A1'e ait ¹ H NMR spektrumu	48
Şekil 5.6. Bileşik A1'e ait ¹³ C NMR spektrumu	49
Şekil 5.7. Bileşik A1'e ait kütle spektrumu.....	50
Şekil 5.8. 6-Metoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (A2) molekülünün kimyasal yapısı	51
Şekil 5.9. Bileşik A2'ye ait IR spektrumu.....	52
Şekil 5.10. Bileşik A2'ye ait ¹ H NMR spektrumu	53
Şekil 5.11. Bileşik A2'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	54
Şekil 5.12. Bileşik A2'ye ait kütle spektrumu.....	55
Şekil 5.13. 5,6-Dimetoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (A3) molekülünün kimyasal yapısı	56
Şekil 5.14. Bileşik A3'e ait IR spektrumu.....	57
Şekil 5.15. Bileşik A3'e ait ¹ H NMR spektrumu	58
Şekil 5.16. Bileşik A3'e ait ¹³ C NMR spektrumu	59
Şekil 5.17. Bileşik A3'e ait kütle spektrumu.....	60
Şekil 5.18. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin (B1-B3) genel kimyasal yapısı.....	61
Şekil 5.19. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin (B1-B3) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması.....	61

Şekil 5.20. 5-Metoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (B1) molekülünün kimyasal yapısı	62
Şekil 5.21. Bileşik B1'e ait IR spektrumu	63
Şekil 5.22. Bileşik B1'e ait ¹ H NMR spektrumu.....	64
Şekil 5.23. Bileşik B1'e ait ¹³ C NMR spektrumu.....	65
Şekil 5.24. Bileşik B1'e ait kütle spektrumu	66
Şekil 5.25. 6-Metoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (B2) molekülünün kimyasal yapısı	67
Şekil 5.26. Bileşik B2'ye ait IR spektrumu	68
Şekil 5.27. Bileşik B2'ye ait ¹ H NMR spektrumu.....	69
Şekil 5.28. Bileşik B2'ye ait ¹³ C NMR spektrumu.....	70
Şekil 5.29. Bileşik B2'ye ait kütle spektrumu	71
Şekil 5.30. 5,6-Dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (B3) molekülünün kimyasal yapısı.....	72
Şekil 5.31. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3- dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevlerinin (C1-C3) genel kimyasal yapısı	72
Şekil 5.32. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3- dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevlerinin (C1-C3) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması	73
Şekil 5.33. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden) metil)fenil)asetamit (C1) molekülünün kimyasal yapısı	74
Şekil 5.34. Bileşik C1'e ait IR spektrumu	75
Şekil 5.35. Bileşik C1'e ait ¹ H NMR spektrumu.....	76
Şekil 5.36. Bileşik C1'e ait ¹³ C NMR spektrumu.....	77
Şekil 5.37. Bileşik C1'e ait kütle spektrumu	78
Şekil 5.38. 2-Kloro-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden) metil)fenil)asetamit (C2) molekülünün kimyasal yapısı	79
Şekil 5.39. Bileşik C2'ye ait IR spektrumu	80
Şekil 5.40. Bileşik C2'ye ait ¹ H NMR spektrumu.....	81
Şekil 5.41. Bileşik C2'ye ait ¹³ C NMR spektrumu.....	82
Şekil 5.42. Bileşik C2'ye ait kütle spektrumu	83

Şekil 5.43. 2-Kloro-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (C3) molekülünün kimyasal yapısı.....	84
Şekil 5.44. Bileşik C3'e ait IR spektrumu	85
Şekil 5.45. Bileşik C3'e ait ¹ H NMR spektrumu.....	86
Şekil 5.46. Bileşik C3'e ait ¹³ C NMR spektrumu.....	87
Şekil 5.47. Bileşik C3'e ait kütle spektrumu	88
Şekil 5.48. 2-Süstitüe-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevlerinin (D1-D42) genel kimyasal yapısı.....	89
Şekil 5.49. 2-(4-Süstitüe piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevleri (D1-D27) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması	89
Şekil 5.50. 2-(Süstitüe amino)-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevleri (D28-D42) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması.....	90
Şekil 5.51. 2-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D1) molekülünün kimyasal yapısı.....	91
Şekil 5.52. Bileşik D1'e ait IR spektrumu	92
Şekil 5.53. Bileşik D1'e ait ¹ H NMR spektrumu	93
Şekil 5.54. Bileşik D1'e ait ¹³ C NMR spektrumu	94
Şekil 5.55. Bileşik D1'e ait kütle spektrumu.....	95
Şekil 5.56. 2-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D2) molekülünün kimyasal yapısı.....	96
Şekil 5.57. Bileşik D2'ye ait IR spektrumu	97
Şekil 5.58. Bileşik D2'ye ait ¹ H NMR spektrumu	98
Şekil 5.59. Bileşik D2'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	99
Şekil 5.60. Bileşik D2'ye ait kütle spektrumu.....	100
Şekil 5.61. 2-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D3) molekülünün kimyasal yapısı	101

Şekil 5.62. Bileşik D3'e ait IR spektrumu.....	102
Şekil 5.63. Bileşik D3'e ait ¹ H NMR spektrumu	103
Şekil 5.64. Bileşik D3'e ait ¹³ C NMR spektrumu	104
Şekil 5.65. Bileşik D3'e ait kütle spektrumu.....	105
Şekil 5.66. 2-(4-Etilpiperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (D4) molekülünün kimyasal yapısı.....	106
Şekil 5.67. Bileşik D4'e ait IR spektrumu.....	107
Şekil 5.68. Bileşik D4'e ait ¹ H NMR spektrumu	108
Şekil 5.69. Bileşik D4'e ait ¹³ C NMR spektrumu	109
Şekil 5.70. Bileşik D4'e ait kütle spektrumu.....	110
Şekil 5.71. 2-(4-Etilpiperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (D5) molekülünün kimyasal yapısı.....	111
Şekil 5.72. Bileşik D5'e ait IR spektrumu.....	112
Şekil 5.73. Bileşik D5'e ait ¹ H NMR spektrumu	113
Şekil 5.74. Bileşik D5'e ait ¹³ C NMR spektrumu	114
Şekil 5.75. Bileşik D5'e ait kütle spektrumu.....	115
Şekil 5.76. 2-(4-Etilpiperazin-1-il)-N-(4-((5,6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (D6) molekülünün kimyasal yapısı.....	116
Şekil 5.77. Bileşik D6'ya ait IR spektrumu.....	117
Şekil 5.78. Bileşik D6'ya ait ¹ H NMR spektrumu	118
Şekil 5.79. Bileşik D6'ya ait ¹³ C NMR spektrumu	119
Şekil 5.80. Bileşik D6'ya ait kütle spektrumu.....	120
Şekil 5.81. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (D7) molekülünün kimyasal yapısı.....	121
Şekil 5.82. Bileşik D7'ye ait IR spektrumu.....	122
Şekil 5.83. Bileşik D7'ye ait ¹ H NMR spektrumu	123
Şekil 5.84. Bileşik D7'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	124
Şekil 5.85. Bileşik D7'ye ait kütle spektrumu.....	125

Şekil 5.86. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (D8) molekülünün kimyasal yapısı.....	126
Şekil 5.87. Bileşik D8'e ait IR spektrumu.....	127
Şekil 5.88. Bileşik D8'e ait ¹ H NMR spektrumu	128
Şekil 5.89. Bileşik D8'e ait ¹³ C NMR spektrumu	129
Şekil 5.90. Bileşik D8'e ait kütle spektrumu.....	130
Şekil 5.91. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil) fenil)asetamit (D9) molekülünün kimyasal yapısı	131
Şekil 5.92. Bileşik D9'a ait IR spektrumu.....	132
Şekil 5.93. Bileşik D9'a ait ¹ H NMR spektrumu	133
Şekil 5.94. Bileşik D9'a ait ¹³ C NMR spektrumu	134
Şekil 5.95. Bileşik D9'a ait kütle spektrumu.....	135
Şekil 5.96. 2-(4-Propargilpiperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil) fenil)asetamit (D10) molekülünün kimyasal yapısı	136
Şekil 5.97. Bileşik D10'a ait IR spektrumu.....	137
Şekil 5.98. Bileşik D10'a ait ¹ H NMR spektrumu	138
Şekil 5.99. Bileşik D10'a ait ¹³ C NMR spektrumu	139
Şekil 5.100. Bileşik D10'a ait kütle spektrumu.....	140
Şekil 5.101. 2-(4-Propargilpiperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil) fenil)asetamit (D11) molekülünün kimyasal yapısı	141
Şekil 5.102. Bileşik D11'e ait IR spektrumu.....	142
Şekil 5.103. Bileşik D11'e ait ¹ H NMR spektrumu	143
Şekil 5.104. Bileşik D11'e ait ¹³ C NMR spektrumu	144
Şekil 5.105. Bileşik D11'e ait kütle spektrumu.....	145
Şekil 5.106. 2-(4-Propargilpiperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden) metil)fenil)asetamit (D12) molekülünün kimyasal yapısı	146
Şekil 5.107. Bileşik D12'ye ait IR spektrumu.....	147
Şekil 5.108. Bileşik D12'ye ait ¹ H NMR spektrumu	148

Şekil 5.109. Bileşik D12'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	149
Şekil 5.110. Bileşik D12'ye ait kütle spektrumu	150
Şekil 5.111. 2-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden) metil)fenil)asetamit (D13) molekülünün kimyasal yapısı	151
Şekil 5.112. Bileşik D13'e ait IR spektrumu	152
Şekil 5.113. Bileşik D13'e ait ¹ H NMR spektrumu	153
Şekil 5.114. Bileşik D13'e ait ¹³ C NMR spektrumu	154
Şekil 5.115. Bileşik D13'e ait kütle spektrumu	155
Şekil 5.116. 2-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden) metil)fenil)asetamit (D14) molekülünün kimyasal yapısı	156
Şekil 5.117. Bileşik D14'e ait IR spektrumu	157
Şekil 5.118. Bileşik D14'e ait ¹ H NMR spektrumu	158
Şekil 5.119. Bileşik D14'e ait ¹³ C NMR spektrumu	159
Şekil 5.120. Bileşik D14'e ait kütle spektrumu	160
Şekil 5.121. 2-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D15) molekülünün kimyasal yapısı	161
Şekil 5.122. Bileşik D15'e ait IR spektrumu	162
Şekil 5.123. Bileşik D15'e ait ¹ H NMR spektrumu	163
Şekil 5.124. Bileşik D15'e ait ¹³ C NMR spektrumu	164
Şekil 5.125. Bileşik D15'e ait kütle spektrumu	165
Şekil 5.126. 2-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden) metil)fenil)asetamit (D16) molekülünün kimyasal yapısı	166
Şekil 5.127. Bileşik D16'ya ait IR spektrumu	167
Şekil 5.128. Bileşik D16'ya ait ¹ H NMR spektrumu	168
Şekil 5.129. Bileşik D16'ya ait ¹³ C NMR spektrumu	169
Şekil 5.130. Bileşik D16'ya ait kütle spektrumu	170
Şekil 5.131. 2-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden) metil)fenil)asetamit (D17) molekülünün kimyasal yapısı	171

Şekil 5.132. Bileşik D17'ye ait IR spektrumu.....	172
Şekil 5.133. Bileşik D17'ye ait ¹ H NMR spektrumu	173
Şekil 5.134. Bileşik D17'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	174
Şekil 5.135. Bileşik D17'ye ait kütle spektrumu.....	175
Şekil 5.136. 2-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso- 2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D18) molekülünün kimyasal yapısı	176
Şekil 5.137. Bileşik D18'e ait IR spektrumu.....	177
Şekil 5.138. Bileşik D18'e ait ¹ H NMR spektrumu	178
Şekil 5.139. Bileşik D18'e ait ¹³ C NMR spektrumu	179
Şekil 5.140. Bileşik D18'e ait kütle spektrumu.....	180
Şekil 5.141. 2-(4-(3-Hidroksipropil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso- 2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D19) molekülünün kimyasal yapısı	181
Şekil 5.142. Bileşik D19'a ait IR spektrumu.....	182
Şekil 5.143. Bileşik D19'a ait ¹ H NMR spektrumu	183
Şekil 5.144. Bileşik D19'a ait ¹³ C NMR spektrumu	184
Şekil 5.145. Bileşik D19'a ait kütle spektrumu.....	185
Şekil 5.146. 2-(4-(3-Hidroksipropil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso- 2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D20) molekülünün kimyasal yapısı	186
Şekil 5.147. Bileşik D20'ye ait IR spektrumu.....	187
Şekil 5.148. Bileşik D20'ye ait ¹ H NMR spektrumu	188
Şekil 5.149. Bileşik D20'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	189
Şekil 5.150. Bileşik D20'ye ait kütle spektrumu.....	190
Şekil 5.151. 2-(4-(3-Hidroksipropil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1- okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D21) molekülünün kimyasal yapısı	191
Şekil 5.152. Bileşik D21'e ait IR spektrumu.....	192
Şekil 5.153. Bileşik D21'e ait ¹ H NMR spektrumu	193
Şekil 5.154. Bileşik D21'e ait ¹³ C NMR spektrumu	194
Şekil 5.155. Bileşik D21'e ait kütle spektrumu.....	195

Şekil 5.156. 2-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D22) molekülünün kimyasal yapısı	196
Şekil 5.157. Bileşik D22'ye ait IR spektrumu	197
Şekil 5.158. Bileşik D22'ye ait ¹ H NMR spektrumu	198
Şekil 5.159. Bileşik D22'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	199
Şekil 5.160. Bileşik D22'ye ait kütle spektrumu	200
Şekil 5.161. 2-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D23) molekülünün kimyasal yapısı	201
Şekil 5.162. Bileşik D23'e ait IR spektrumu	202
Şekil 5.163. Bileşik D23'e ait ¹ H NMR spektrumu	203
Şekil 5.164. Bileşik D23'e ait ¹³ C NMR spektrumu	204
Şekil 5.165. Bileşik D23'e ait kütle spektrumu	205
Şekil 5.166. 2-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden -2-iliden)metil)fenil)asetamit (D24) molekülünün kimyasal yapısı	206
Şekil 5.167. Bileşik D24'e ait IR spektrumu	207
Şekil 5.168. Bileşik D24'e ait ¹ H NMR spektrumu	208
Şekil 5.169. Bileşik D24'e ait ¹³ C NMR spektrumu	209
Şekil 5.170. Bileşik D24'e ait kütle spektrumu	210
Şekil 5.171. 2-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D25) molekülünün kimyasal yapısı	211
Şekil 5.172. Bileşik D25'e ait IR spektrumu	212
Şekil 5.173. Bileşik D25'e ait ¹ H NMR spektrumu	213
Şekil 5.174. Bileşik D25'e ait ¹³ C NMR spektrumu	214
Şekil 5.175. Bileşik D25'e ait kütle spektrumu	215
Şekil 5.176. 2-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D26) molekülünün kimyasal yapısı	216
Şekil 5.177. Bileşik D26'ya ait IR spektrumu	217
Şekil 5.178. Bileşik D26'ya ait ¹ H NMR spektrumu	218

Şekil 5.179. Bileşik D26'ya ait ¹³ C NMR spektrumu	219
Şekil 5.180. Bileşik D26'ya ait kütle spektrumu	220
Şekil 5.181. 2-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi- 1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D27) molekülünün kimyasal yapısı	221
Şekil 5.182. Bileşik D27'ye ait IR spektrumu	222
Şekil 5.183. Bileşik D27'ye ait ¹ H NMR spektrumu	223
Şekil 5.184. Bileşik D27'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	224
Şekil 5.185. Bileşik D27'ye ait kütle spektrumu	225
Şekil 5.186. 2-(N-metil-N-propilamino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3- dihidro-1H-inden-2-iliden)metil) fenil)asetamit (D28) molekülünün kimyasal yapısı	226
Şekil 5.187. Bileşik D28'e ait IR spektrumu	227
Şekil 5.188. Bileşik D28'e ait ¹ H NMR spektrumu	228
Şekil 5.189. Bileşik D28'e ait ¹³ C NMR spektrumu	229
Şekil 5.190. Bileşik D28'e ait kütle spektrumu	230
Şekil 5.191. 2-(N-metil-N-propilamino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3- dihidro-1H-inden-2-iliden)metil) fenil)asetamit (D29) molekülünün kimyasal yapısı	231
Şekil 5.192. Bileşik D29'a ait IR spektrumu	232
Şekil 5.193. Bileşik D29'a ait ¹ H NMR spektrumu	233
Şekil 5.194. Bileşik D29'a ait ¹³ C NMR spektrumu	234
Şekil 5.195. Bileşik D29'a ait kütle spektrumu	235
Şekil 5.196. 2-(N-metil-N-propilamino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3- dihidro-1H-inden-2-iliden) metil)fenil)asetamit (D30) molekülünün kimyasal yapısı	236
Şekil 5.197. Bileşik D30'a ait IR spektrumu	237
Şekil 5.198. Bileşik D30'a ait ¹ H NMR spektrumu	238
Şekil 5.199. Bileşik D30'a ait ¹³ C NMR spektrumu	239
Şekil 5.200. Bileşik D30'a ait kütle spektrumu	240
Şekil 5.201. 2-(N-metil-N-propargil-amino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3- dihidro-1H-inden-2-iliden) metil)fenil)asetamit (D31) molekülünün kimyasal yapısı	241

Şekil 5.202. Bileşik D31'e ait IR spektrumu.....	242
Şekil 5.203. Bileşik D31'e ait ¹ H NMR spektrumu	243
Şekil 5.204. Bileşik D31'e ait ¹³ C NMR spektrumu	244
Şekil 5.205. Bileşik D31'e ait kütle spektrumu.....	245
Şekil 5.206. 2-(N-metil-N-propargil-amino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden) metil)fenil)asetamit (D32) molekülünün kimyasal yapısı	246
Şekil 5.207. Bileşik D32'ye ait IR spektrumu.....	247
Şekil 5.208. Bileşik D32'ye ait ¹ H NMR spektrumu	248
Şekil 5.209. Bileşik D32'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	249
Şekil 5.210. Bileşik D32'ye ait kütle spektrumu.....	250
Şekil 5.211. 2-(N-metil-N-propargil-amino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden) metil)fenil)asetamit (D33) molekülünün kimyasal yapısı	251
Şekil 5.212. Bileşik D33'e ait IR spektrumu.....	252
Şekil 5.213. Bileşik D33'e ait ¹ H NMR spektrumu	253
Şekil 5.214. Bileşik D33'e ait ¹³ C NMR spektrumu	254
Şekil 5.215. Bileşik D33'e ait kütle spektrumu.....	255
Şekil 5.216. 2-(N-metil-N-(2-(dimetilamino)etil)amino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D34) molekülünün kimyasal yapısı	256
Şekil 5.217. Bileşik D34'e ait IR spektrumu.....	257
Şekil 5.218. Bileşik D34'e ait ¹ H NMR spektrumu	258
Şekil 5.219. Bileşik D34'e ait ¹³ C NMR spektrumu	259
Şekil 5.220. Bileşik D34'e ait kütle spektrumu.....	260
Şekil 5.221. 2-(N-metil-N-(2-(dimetilamino)etil)amino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D35) molekülünün kimyasal yapısı	261
Şekil 5.222. Bileşik D35'e ait IR spektrumu.....	262
Şekil 5.223. Bileşik D35'e ait ¹ H NMR spektrumu	263
Şekil 5.224. Bileşik D35'e ait ¹³ C NMR spektrumu	264
Şekil 5.225. Bileşik D35'e ait kütle spektrumu.....	265

Şekil 5.226. 2-(N-metil-N-(2-(dimetilamino)etil)amino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D36) molekülünün kimyasal yapısı	266
Şekil 5.227. Bileşik D36'ya ait IR spektrumu	267
Şekil 5.228. Bileşik D36'ya ait ¹ H NMR spektrumu	268
Şekil 5.229. Bileşik D36'ya ait ¹³ C NMR spektrumu	269
Şekil 5.230. Bileşik D36'ya ait kütle spektrumu	270
Şekil 5.231. 2-(N-metil-N-(3-(dimetilamino)propil)amino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden -2-iliden)metil)fenil)asetamit (D37) molekülünün kimyasal yapısı	271
Şekil 5.232. Bileşik D37'ye ait IR spektrumu	272
Şekil 5.233. Bileşik D37'ye ait ¹ H NMR spektrumu	273
Şekil 5.234. Bileşik D37'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	274
Şekil 5.235. Bileşik D37'ye ait kütle spektrumu	275
Şekil 5.236. 2-(N-metil-N-(3-(dimetilamino)propil)amino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden -2-iliden)metil)fenil)asetamit (D38) molekülünün kimyasal yapısı	276
Şekil 5.237. Bileşik D38'e ait IR spektrumu	277
Şekil 5.238. Bileşik D38'e ait ¹ H NMR spektrumu	278
Şekil 5.239. Bileşik D38'e ait ¹³ C NMR spektrumu	279
Şekil 5.240. Bileşik D38'e ait kütle spektrumu	280
Şekil 5.241. 2-(N-metil-N-(3-(dimetilamino)propil)amino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (D39) molekülünün kimyasal yapısı	281
Şekil 5.242. Bileşik D39'a ait IR spektrumu	282
Şekil 5.243. Bileşik D39'a ait ¹ H NMR spektrumu	283
Şekil 5.244. Bileşik D39'a ait ¹³ C NMR spektrumu	284
Şekil 5.245. Bileşik D39'a ait kütle spektrumu	285
Şekil 5.246. 2-(N-etil-N-(2-(dietilamino)etil)amino)amino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D40) molekülünün kimyasal yapısı	286
Şekil 5.247. Bileşik D40'a ait IR spektrumu	287
Şekil 5.248. Bileşik D40'a ait ¹ H NMR spektrumu	288

Şekil 5.249. Bileşik D40'a ait ^{13}C NMR spektrumu	289
Şekil 5.250. Bileşik D40'a ait kütle spektrumu	290
Şekil 5.251. 2-(N-etil-N-(2-(dietilamino)etil)amino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D41) molekülünün kimyasal yapısı	291
Şekil 5.252. Bileşik D41'e ait IR spektrumu	292
Şekil 5.253. Bileşik D41'e ait ^1H NMR spektrumu	293
Şekil 5.254. Bileşik D41'e ait ^{13}C NMR spektrumu	294
Şekil 5.255. Bileşik D41'e ait kütle spektrumu	295
Şekil 5.256. 2-(N-etil-N-(2-(dietilamino)etil)amino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D42) molekülünün kimyasal yapısı	296
Şekil 5.257. Bileşik D42'ye ait IR spektrumu	297
Şekil 5.258. Bileşik D42'ye ait ^1H NMR spektrumu	298
Şekil 5.259. Bileşik D42'ye ait ^{13}C NMR spektrumu	299
Şekil 5.260. Bileşik D42'ye ait kütle spektrumu	300
Şekil 5.261. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (C1) molekülünün kimyasal yapısı ve konum numaralandırması	305
Şekil 5.262. Bileşik C1'e ait HSQC spektrumu	306
Şekil 5.263. Bileşik C1'e ait HMBC spektrumu	306
Şekil 5.264. 2-Kloro-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (C2) molekülünün kimyasal yapısı ve konum numaralandırması	307
Şekil 5.265. Bileşik C2'ye ait HSQC spektrumu	308
Şekil 5.266. Bileşik C2'ye ait HMBC spektrumu	308
Şekil 5.267. 2-Kloro-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (C3) molekülünün kimyasal yapısı ve konum numaralandırması	309
Şekil 5.268. Bileşik C3'e ait HSQC spektrumu	310
Şekil 5.269. Bileşik C3'e ait HMBC spektrumu	310
Şekil 5.270. Ellman Metodu Reaksiyon Mekanizması	312

Şekil 5.271. Bileşik D29'un AChE enzimi üzerinde inhibisyonuyla elde edilen Lineweaver-Burk kinetik grafiği	326
Şekil 5.272. Bileşik D29'un AChE enzimi üzerinde dixon grafiği (K_i : 0,0185 μ M).....	326
Şekil 5.273. Bileşik D39'un BChE enzimi üzerinde inhibisyonuyla elde edilen Lineweaver-Burk kinetik grafiği	327
Şekil 5.274. Bileşik D39'un BChE enzimi üzerinde dixon grafiği (K_i : 0,0617 μ M).....	327
Şekil 5.275. Bileşik D28'in MAO-A enzimi üzerinde inhibisyonuyla elde edilen Lineweaver-Burk kinetik grafiği	328
Şekil 5.276. Bileşik D28'in MAO-A enzimi üzerinde dixon grafiği (K_i : 0,1069 μ M).....	328
Şekil 5.277. Bileşik D37'nin MAO-B enzimi üzerinde inhibisyonuyla elde edilen Lineweaver-Burk kinetik grafiği	329
Şekil 5.278. Bileşik D37'nin MAO-B enzimi üzerinde dixon grafiği (K_i : 0,0297 μ M).....	329
Şekil 5.279. DPPH serbest radikal giderim aktivitesi reaksiyon mekanizması.....	331
Şekil 5.280. Bileşik D1-D22, referans bileşikler askorbik asit ve sitrik asidin DPPH yöntemi ile belirlenen % antioksidan aktivitesi	332
Şekil 5.281. Bileşik D21-D42'nin DPPH yöntemi ile belirlenen % antioksidan aktivitesi	332
Şekil 5.282. CUPRAC yönteminin kromojenik oksidasyon aracı olan Cu(II)-Nc reaktifinin antioksidanlarla ($Ar(OH)_n$) reaksiyonu sonucu Cu(I)-Nc renkli şelatının oluşumu	333
Şekil 5.283. Bileşik D1-D22, referans bileşikler askorbik asit ve sitrik asidin CUPRAC yöntemi ile belirlenen % antioksidan aktivitesi.....	334
Şekil 5.284. Bileşik D21-D42'nin CUPRAC yöntemi ile belirlenen % antioksidan aktivitesi	335
Şekil 5.285. Bileşik D19-D30, D34-D39'un % beta amiloid plak inhibisyonu	336
Şekil 5.286. AChE enziminin kristal yapısı ve donepezilin AChE enzimi ile etkileşimi (PDB kodu:4EY7)	339
Şekil 5.287. Donepezilin AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	340

Şekil 5.288. Bileşik D19'un AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	341
Şekil 5.289. Bileşik D20'nin AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	341
Şekil 5.290. Bileşik D21'in AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	342
Şekil 5.291. Bileşik D22'nin AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	342
Şekil 5.292. Bileşik D23'ün AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	343
Şekil 5.293. Bileşik D24'ün AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	343
Şekil 5.294. Bileşik D25'in AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	344
Şekil 5.295. Bileşik D26'nın AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	344
Şekil 5.296. Bileşik D27'nin AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	345
Şekil 5.297. Bileşik D28'in AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	345
Şekil 5.298. Bileşik D29'un AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	346
Şekil 5.299. Bileşik D30'un AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	346
Şekil 5.300. Bileşik D34'ün AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	347
Şekil 5.301. Bileşik D35'in AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	347
Şekil 5.302. Bileşik D36'nın AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	348
Şekil 5.303. Bileşik D37'nin AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	348

Şekil 5.304. Bileşik D38'in AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	349
Şekil 5.305. Bileşik D39'un AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	349
Şekil 5.306. Bileşik D28'in AChE enzim aktif bölgesine yerleşimi	355
Şekil 5.307. Bileşik D28'in AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	356
Şekil 5.308. Bileşik D28'in AChE enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi	356
Şekil 5.309. Bileşik D28'in AChE enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi	357
Şekil 5.310. Bileşik D29'un AChE enzim aktif bölgesine yerleşimi	358
Şekil 5.311. Bileşik D29'un AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	359
Şekil 5.312. Bileşik D29'un AChE enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi	359
Şekil 5.313. Bileşik D29'un AChE enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi	360
Şekil 5.314. Bileşik D30'un AChE enzim aktif bölgesine yerleşimi	361
Şekil 5.315. Bileşik D30'un AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	362
Şekil 5.316. Bileşik D30'un AChE enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi	362
Şekil 5.317. Bileşik D30'un AChE enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi	363
Şekil 5.318. Asetilkolin ve D28-D30 kodlu bileşiklerin yapıları	364
Şekil 5.319. Takrinin BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü.....	365
Şekil 5.320. Bileşik D34'ün BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	366
Şekil 5.321. Bileşik D35'in BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	366

Şekil 5.322. Bileşik D37'nin BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	367
Şekil 5.323. Bileşik D38'in BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	367
Şekil 5.324. Bileşik D39'un BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	368
Şekil 5.325. Bileşik D37'nin BChE enzim aktif bölgesine yerleşimi	370
Şekil 5.326. Bileşik D37'nin BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	371
Şekil 5.327. Bileşik D37'nin BChE enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi	371
Şekil 5.328. Bileşik D37'nin BChE enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi	372
Şekil 5.329.. Bileşik D38'in BChE enzim aktif bölgesine yerleşimi	373
Şekil 5.330. Bileşik D38'in BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	374
Şekil 5.331. Bileşik D38'in BChE enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi	374
Şekil 5.332. Bileşik D38'in BChE enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi	375
Şekil 5.333. Bileşik D39'un BChE enzim aktif bölgesine yerleşimi	376
Şekil 5.334. Bileşik D39'un BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	377
Şekil 5.335. Bileşik D39'un BChE enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi	377
Şekil 5.336. Bileşik D39'un BChE enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi	378
Şekil 5.337. Bileşik D28'in MAO-A enzim aktif bölgesine yerleşimi	379
Şekil 5.338. Bileşik D28'in MAO-A enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	380
Şekil 5.339. Bileşik D28'in MAO-A enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	380
Şekil 5.340. Bileşik D29'un MAO-A enzim aktif bölgesine yerleşimi.....	381

Şekil 5.341. Bileşik D29'un MAO-A enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	382
Şekil 5.342. Bileşik D29'un MAO-A enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	382
Şekil 5.343. MAO-B enziminin kristal yapısı (PDB kodu:2V5Z)	384
Şekil 5.344. Bileşik D28'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	384
Şekil 5.345. Bileşik D29'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	385
Şekil 5.346. Bileşik D30'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	385
Şekil 5.347. Bileşik D31'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	386
Şekil 5.348. Bileşik D32'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	386
Şekil 5.349. Bileşik D37'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	387
Şekil 5.350. Bileşik D38'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	387
Şekil 5.351. Bileşik D39'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	388
Şekil 5.352. Bileşik D40'ın MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	388
Şekil 5.353. Bileşik D41'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü	389
Şekil 5.354. Bileşik D28'in MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi.....	391
Şekil 5.355. Bileşik D28'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	392
Şekil 5.356. Bileşik D28'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi	392
Şekil 5.357. Bileşik D28'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi	393
Şekil 5.358. Bileşik D29'un MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi.....	394

Şekil 5.359. Bileşik D29'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	395
Şekil 5.360. Bileşik D29'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi	395
Şekil 5.361. Bileşik D29'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi	396
Şekil 5.362. Bileşik D30'un MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi.....	397
Şekil 5.363. Bileşik D30'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	398
Şekil 5.364. Bileşik D30'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi	398
Şekil 5.365. Bileşik D30'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi	399
Şekil 5.366. Bileşik D31'in MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi.....	400
Şekil 5.367. Bileşik D31'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	400
Şekil 5.368. Bileşik D31'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi	401
Şekil 5.369. Bileşik D31'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi	401
Şekil 5.370. Bileşik D32'nin MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi.....	402
Şekil 5.371. Bileşik D32'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	402
Şekil 5.372. Bileşik D32'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi	403
Şekil 5.373. Bileşik D32'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi	403
Şekil 5.374. Bileşik D37'nin MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi.....	404
Şekil 5.375. Bileşik D37'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	404
Şekil 5.376. Bileşik D37'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi	405

Şekil 5.377. Bileşik D37'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi	405
Şekil 5.378. Bileşik D38'in MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi.....	406
Şekil 5.379. Bileşik D38'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	406
Şekil 5.380. Bileşik D38'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi	407
Şekil 5.381. Bileşik D38'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi	407
Şekil 5.382. Bileşik D39'un MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi.....	408
Şekil 5.383. Bileşik D39'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü	408
Şekil 5.384. Bileşik D39'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi	409
Şekil 5.385. Bileşik D39'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi	409

KISALTMALAR DİZİNİ

A β	: Beta amiloid
AChE	: Asetilkolinesteraz
AH	: Alzheimer Hastalığı
ATC	: Asetiltiyokolin iyodür
ATR	: Azaltılmış Toplam Refleksiyon
BChE	: Bütirilkolinesteraz
BTC	: Bütiriltiyokolin iyodür
^{13}C -NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
CUPRAC	: Bakır (II) iyonu indirgeme antioksidan kapasite
2D	: İki boyut
3D	: Üç boyut
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO-d ₆	: Dötorodimetilsülfoksit
DPPH	: 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil
DTNB	: 5,5'-Ditiyo-bis-(γ -nitrobenzoik asit)
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
E.N.	: Erime noktası
ESI	: Elektron sprey iyonizasyon
IC ₅₀	: % 50 İnhibisyon konsantrasyonu
IR	: Kırmızı ötesi
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
J	: Eşleşme sabiti
^1H NMR	: Proton Nükleer Magnetik Rezonans
HRMS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi
m/z	: Kütle/yük
MAO-A	: Monoamin oksidaz A
MAO-B	: Monoamin oksidaz B

MTT	: (3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür)
NIH3T3	: Fare fibroblast hücresi
TEA	: Trietil amin
THF	: Tetrahidrofuran
TMS	: Tetrametilsilan

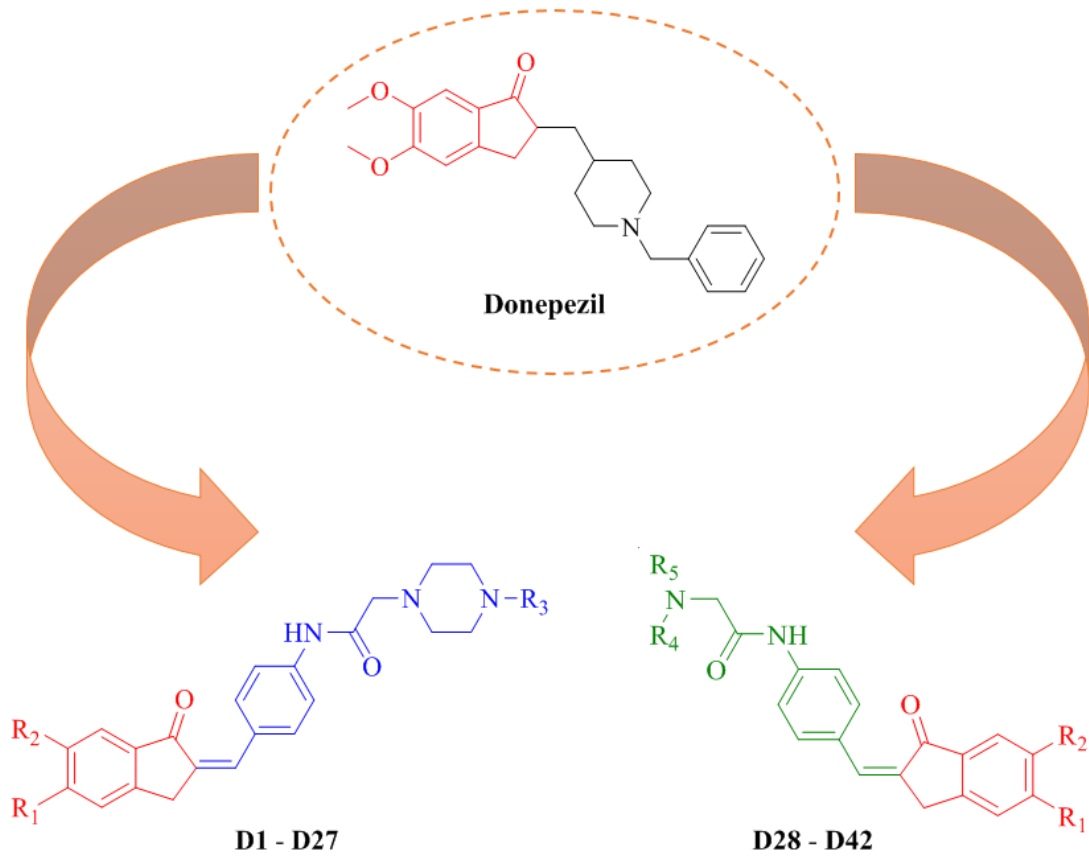
1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alzheimer hastalığı (AH) öncelikli olarak yaşlı popülasyonda görülen, demansın en yaygın nedeni olan, klinik olarak bellek ve bilişsel bozukluklar ile karakterize, ilerleyici ve ölümcül nörodejeneratif bir hastalıktır [1-3]. Hafıza kaybı başta olmak üzere konuşma, karar verme yeteneği, dikkat gibi bilişsel fonksiyonlardaki ilerleyici kayıplarla kendini gösteren, beyindeki nöronlarda hasarların olduğu bir sinir sistemi rahatsızlığıdır [4]. AH'de yaşlanmayla ilişkili ilerleyici ve zihinsel bilişsel işlev bozukluğunun patolojisi belirsizliğini korumaktadır ve bu yüzden hastalığın halen kesin radikal bir tedavisi bulunmamaktadır [5]. Dünya çapında günümüzde yaklaşık olarak 35 milyon kişinin AH'den etkilendiği ve bu sayının 2030'da 65 milyona, 2050 yılında da 115 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir [6, 7]. Bu rakamlar etkili bir tedavi geliştirmenin önemini gözler önüne sermektedir.

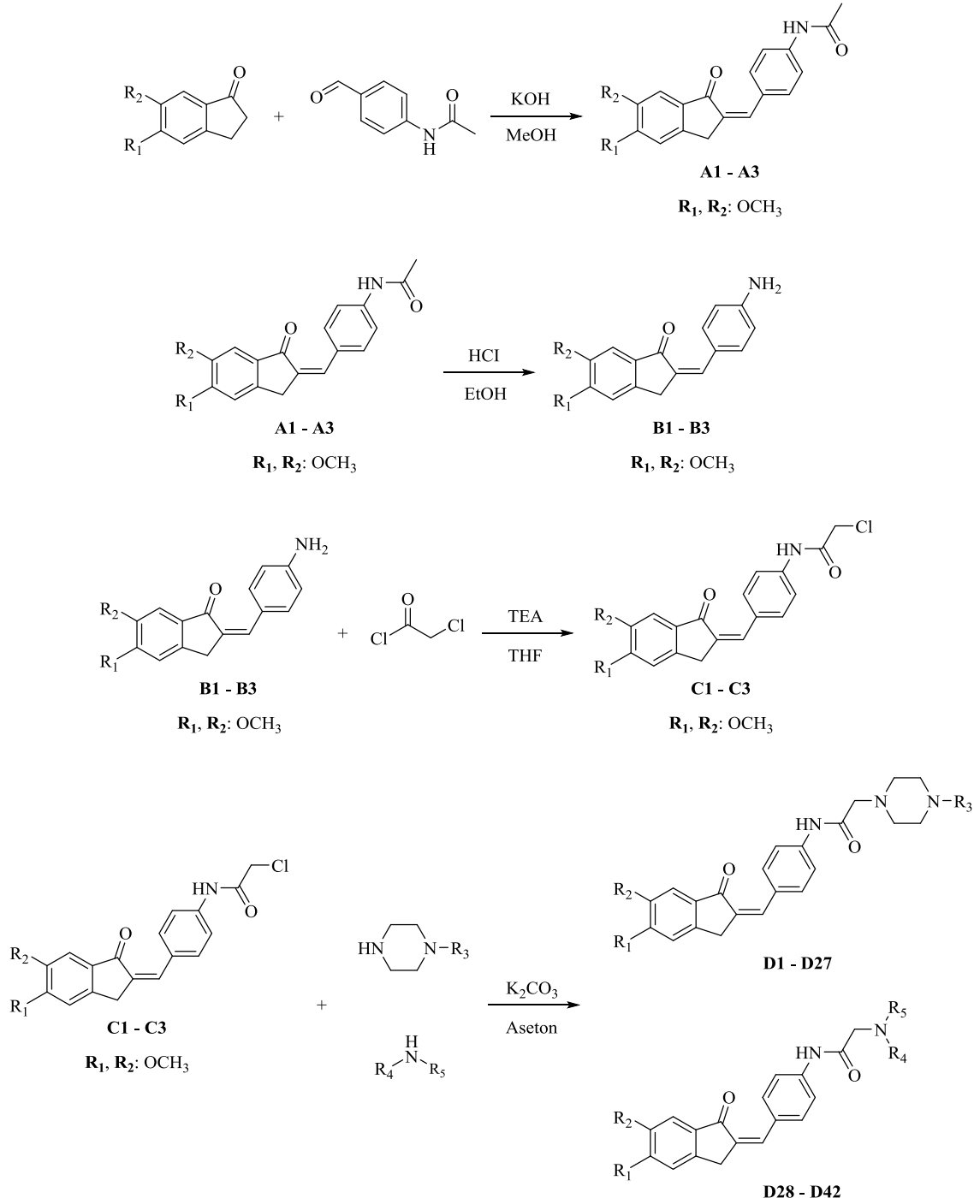
Alzheimer hastalığının en önemli patolojik özellikleri β -amiloid ($A\beta$) ekstraselüler plaklar, tau proteininin aşırı fosforillenmesiyle meydana gelen hücre içi nörofibriller yumaklar, bazal ön beyinde kolinerjik nöronların kaybı ve oksidatif streştir [8, 9]. Yetersiz kolinerjik transmisyon, Alzheimer hastalığında bilişsel, işlevsel ve davranışsal belirtilerin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynamaktadır. Dolayısıyla, kolinerjik hipotezde beyindeki azalan asetilkolin miktarını artırmaya yönelik kolinesteraz enzimlerinin inhibisyonu söz konusudur [10-12]. Tedaviler genellikle ya reseptör agonisti ya da kolinesteraz enzimleri inhibitörleri (ChE) ile kolinerjik sistemin işlevini arttırmaya yönelik planlanmaktadır [13]. Günümüze kadar, asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri olarak kullanılmak üzere takrin, donepezil, rivastigmin ve galantamin bileşikler FDA tarafından onaylanmıştır [14, 15].

Donepezil, Alzheimer hastalığının tüm evrelerinde en sık reçete edilen ve en olumlu tedavi yanıtının alındığı bir ilaçtır. Özellikle AChE enziminin hem katalitik hem de periferik bölgeleriyle etkileşime girmesi sebebiyle güçlü bir inhibisyon profili göstermektedir. Yeni ilaç tasarımı ve tedavi yaklaşımında enzim aktif bölgesine bu ikili bağlanma özelliğinin göz önüne alınması gerekmektedir. Bu doktora tezi kapsamında donepezil molekülünün kimyasal yapısı dikkate alınarak piperazin ve çeşitli sekonder amin türevlerini içeren yeni bileşiklerin tasarımı, sentezi, biyolojik etkilerinin araştırılması ve moleküler modelleme çalışmalarının değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Ayrıca literatürde yer alan bilgilere göre, şalkon yapısının seçici MAO-B enzim inhibisyonu gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle, hedef bileşikler şalkon yapısı içerecek

şekilde tasarlanmış ve MAO-B enzimine karşı seçici bir aktivite hedeflenmiştir. Böylelikle AH tedavisinde dual etki ile güçlü bir tedavi yaklaşımının sağlanması amaçlanmıştır. Bilindiği üzere, AH patogenezinde gözlenen beta amiloid plakların oluşumunun engellenmesi özellikle palyatif tedavi açısından önem taşımaktadır. Bu amaçla tasarlanan bileşiklerin beta amiloid plak inhibisyon profillerinin araştırılması da aktivite çalışmaları arasında yer almaktadır. Bütün bunlara ek olarak, AH tedavi sürecinde nöron dejenerasyonu ve akabinde nöron ölümüne sebep olan oksidatif stresin önüne geçilmesi tedavi yaklaşımı açısından önemlidir. Antioksidan bileşiklerin oksidatif stresi azalttığı bilinmektedir. Bu yüzden tasarımı yapılan bileşiklerin antioksidan etkilerinin incelenmesi tez kapsamında yapılan çalışmalara dahil edilmiştir.



Şekil 1.1. Sentezi planlanan bileşiklerin tasarımı



Şekil 1.2. Elde edilmesi hedeflenen bileşiklere ait genel sentez şeması

Tablo 1.1. *Elde edilmesi hedeflenen bileşiklerin R grupları*

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
D1	OCH ₃	H	CH ₃	-	-
D2	H	OCH ₃	CH ₃	-	-
D3	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	-	-
D4	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	-	-
D5	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	-	-
D6	OCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	-	-
D7	OCH ₃	H	CH ₂ CHCH ₂	-	-
D8	H	OCH ₃	CH ₂ CHCH ₂	-	-
D9	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CHCH ₂	-	-
D10	OCH ₃	H	CH ₂ CHCH	-	-
D11	H	OCH ₃	CH ₂ CHCH	-	-
D12	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CHCH	-	-
D13	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-	-
D14	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-	-
D15	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-	-
D16	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₂ OH	-	-
D17	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	-	-
D18	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	-	-
D19	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-	-
D20	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-	-
D21	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-	-
D22	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-	-
D23	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-	-
D24	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-	-
D25	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-	-
D26	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-	-
D27	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-	-
D28	OCH ₃	H	-	CH ₃	C ₃ H ₇
D29	H	OCH ₃	-	CH ₃	C ₃ H ₇
D30	OCH ₃	OCH ₃	-	CH ₃	C ₃ H ₇
D31	OCH ₃	H	-	CH ₃	CH ₂ CHCH
D32	H	OCH ₃	-	CH ₃	CH ₂ CHCH

D33	OCH ₃	OCH ₃	-	CH ₃	CH ₂ CHCH
D34	OCH ₃	H	-	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
D35	H	OCH ₃	-	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
D36	OCH ₃	OCH ₃	-	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
D37	OCH ₃	H	-	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
D38	H	OCH ₃	-	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
D39	OCH ₃	OCH ₃	-	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
D40	OCH ₃	H	-	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂
D41	H	OCH ₃	-	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂
D42	OCH ₃	OCH ₃	-	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı (AH) adını 20. yüzyılın başlarında 4 Kasım 1906'da bu hastalığı ilk kez tanımlayan Alman doktor Alois Alzheimer'dan almıştır. AH bir sinir sistemi rahatsızlığı olup demansın en önemli sebebidir. Moleküler düzeyde yanlış protein katlanması ve agregasyonu, oksidatif stres, mitokondriyal anormallikler ve nöroinflamatuvar prosesler ile karakterize olan komplike bir nörodejeneratif bozukluktur [16, 17]. Bazal ön beyin, korteks ve amigdala bölgeleri öğrenme, hafıza, duygu durum kontrolü ve dikkat düzenlenmesiyle ilgilidir ve AH'de en çok bu bölgeler etkilenmektedir. AH kademeli olarak ilerleyen bir hastalık olup etkileri arasında eylemsel ve bilişsel özelliklerde eksiklikler, ruh hali ve davranış değişiklikleri, konuşma, uygulama, dikkat eksiklikleri ve en yaygın erken semptom olan yeni öğrenilen bilgileri hatırlamada yaşanan zorluklar şeklinde kendini gösteren bir rahatsızlıktır [18, 19].

AH klinik bulguların şiddetine göre erken, orta ve ileri olmak üzere üç evrede incelenmektedir. Erken evrede yakın bellek bozukluğu ve yeni bir bilginin öğrenilmesinde güçlük ilk göze çarpan bulgular arasındadır. Konuşmaların tekrarlanması, isim unutkanlıkları, konuşma esnasında kelime bulma güçlükleri, eşyaların yerlerini karıştırmak ve unutmak, cep telefonu gibi kullanımı görece karmaşık olan cihazların kullanımının öğrenilememesi gibi güçlükler bu evrede görülen genel özelliklerdir. Orta evrede, yeni bir bilgi öğrenme artık mümkün olmamaktadır. Erken evredeki belirtilerin ağırlaşması, günlük yaşamda birçok işlevin ve aktivitelerdeki bağımsızlığın kaybı söz konusudur. İleri evrede; hastalar en temel günlük yaşam aktivitelerini bile sürdürmeleri için bir başkasının yardımına ihtiyaç duymaktadırlar. Beslenme, yıkanma, giyinme gibi temel fonksiyonlarda tamamen bağımlı hale gelinmiştir. Zihinsel işlevler en alt düzeye inmektedir. Tutarlı bir sohbeti sürdüremeyecek seviyede konuşma işlevindeki bozulmalar ilerlemiştir. Yatak yarası enfeksiyonları, akciğer embolisi veya enfeksiyonu, üriner enfeksiyon, beslenme bozukluklarının yarattığı komplikasyonlar başlıca ölüm nedenlerini oluşturur [20].

2.1.1. Alzheimer hastalığı için risk faktörleri

AH'yi tetikleyen mekanizma henüz net olarak anlaşılamamış olmasına rağmen hastalığa sebep olan bazı risk faktörleri belirlenmiştir [21]. Genetik faktörler ve kalıtım önemli bir rol oynamaktadır [22]. AH genetik olarak apolipoprotein E'nin e4 alelinin

(ApoE e4) varlığına bağlıdır [23-26]. Kardiyovasküler hastalık, beyin hasarı, travma, depresyon, düşük eğitim düzeyi, sigara kullanımı, düşük folat ve vitamin B12 düzeyleri, plazmada yüksek kolesterol, tip 2 diyabet, yüksek tansiyon, fiziksel aktivite eksikliği ve obezite Alzheimer'ın diğer risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bu faktörler aynı zamanda farklı demans alt tiplerinin etiyopatogenezinde ve diğer hastalıklarda da etkili olabilmektedir [27-31].

2.1.2. Alzheimer hastalığının patogenezi

AH'nin etiyolojisinin hala tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen geliştirilen belli başlı hipotezler şu şekildedir: kolinerjik hipotez, amiloid hipotezi, tau hipotezi ve oksidatif stres hipotezi.

2.1.2.1. Kolinerjik hipotez

Kolinerjik hipotez, Alzheimer'ın doğasını açıklayan ve halen kabul gören tek hipotezdir [32, 33]. Günümüzde AH tedavisinde kullanılan ilaçların mekanizmaları bu hipoteze dayanmaktadır [34, 35]. Kolinerjik hipoteze göre; santral sinir sisteminde asetilkolin (ACh) nöromedyatörü öğrenme ve hatırlamada etkili olmaktadır. Dolayısıyla Alzheimer hastalarında gözlenen öğrenme güçlüğü ve unutkanlık, azalan ACh seviyesi ve kolinerjik aktivite ile ilgili olmaktadır [36]. Önemli bir nöromedyatör olan ACh eksikliği ya bu nöromedyatörün üretimindeki azalmayla ilgilidir ya da artan asetilkolinesteraz (AChE) aktivitesi nedeniyle oluşmaktadır [37]. AH'de ACh sentezinden sorumlu kolinasetiltransferaz (ChAT) aktivitesi, özellikle serebral korteks ve hipokampus bölgelerinde önemli ölçüde azalmıştır [38-40].

Bartus ve diğerleri tarafından tüm bu gözlemlerin ve bulguların yayınlanması kolinerjik teoriyi başlatmıştır [41]. ACh miktarının azalmasının kolinerjik nörotransmisyonun bozulmasına ve bunun sonucunda da zihinsel yeteneklerin azalmasına neden olduğunu rapor etmiştir. Sonuç olarak bu hipotez, kolinerjik aktivitede artışın Alzheimer hastalarında bilişsel becerileri artıracığını öne sürmektedir [42]. İlk denemeler ACh'nin yıkımından sorumlu AChE'nin inhibisyonu üzerine yoğunlaşmıştır [37]. Alzheimer hastalarındaki hafıza kaybının tedavisinde en umut vaat eden bileşikler için (reversibl kolinesteraz inhibitörleri) klinik denemeler yapılmıştır.

2.1.2.2. Amiloid hipotezi

Amiloid hipotez, proteinlerin yanlış katlanmasıyla oluşmaktadır [43-45]. Hastalıkta klinik belirtiler bilişsel bozukluklarla tanımlanırken, bellek gerilemesinin nedeni yanlış katlanmış protein agregatlarının birikimine bağlanmaktadır [46, 47]. AH'de A β plaklar ve nörofibriler yumaklar yanlış katlanmış protein agregatlarının birikimiyle oluşmaktadır [48]. Amiloid kaskat hipotezi, AH'nin A β 'nin aşırı üretimi nedeniyle meydana geldiğini ileri sürmektedir [49]. Amiloid hipotezinde, hücre ölümüne beyinde depolanan yanlış katlanmış A β formunun sebep olduğu bilinmektedir. Monomerik amiloid β proteinler normal metabolizmada üretilen proteinler olup nöronlar üzerinde zararlı etkileri bulunmamaktadır [50]. Oligomerik formda toplanan amiloid β proteinler ise nörotik plak oluşumuna sebep olmaktadır [51, 52]. Beyinde nörotoksik etki oluşmakta ve sonuç olarak nörodejenrasyonla birlikte AH ortaya çıkmaktadır [46].



Şekil 2.1. Amiloid plaklar [46, 52]

2.1.2.3. Tau hipotezi

İlk kez 1985 yılında J.P. Brion ve André Delacourte tarafından nörofibriler yumakların ana bileşeninin tau proteini olduğu bildirilmiştir [53]. Tau proteinleri, merkezi sinir sistemi nöronlarında çok sayıda bulunan ve mikrotübüleri stabilize eden proteinlerdir. Bu süreçte, hiperfosforillenmiş (bozulmuş) tau protein diğer tau iplikçikleri

ile eşleşmeye başlar. Sonuç olarak sinir hücrelerinin içinde nörofibriler yumak oluştururlar [54]. Tau proteinleri nörofibriler yumak haline geldiği için mikrotübüleri stabilize edemezler ve dolayısıyla mikrotübüllerin parçalanmasına, nöronların transport sisteminin çökmesine neden olurlar [55]. Bu da nöronlar arasında sinirsel iletimin bozulmasına ve akabinde hücre ölümüne sebep olmaktadır [56].

2.1.2.4. Oksidatif stres hipotezi

Oksidatif stres AH'de artarak nöron dejenerasyonuna ve ölümüne sebep olmaktadır. AH'de oksidatif stresi oluşturan çeşitli etmenler mevcuttur. Bunlardan bazıları şu şekildedir: Serbest radikal oluşumunu stimüle eden metallerin beyinde artması [57, 58], lipid peroksidasyonun artması ve beyindeki çoklu doymamış yağ asitlerinin azalması [59], beyinde protein ve DNA oksidasyonunun artması [60], beyinde enerji metabolizmasının azalması ve sitokrom C oksidazın artması [61], glikoliz ve nihai ürünlerinin artması [57], A β proteinin serbest radikal oluşturabilme özellikleri [62] şeklindedir.

Oksidatif stresin önlenmesinde antioksidan oldukça önemlidir. Ginkgo biloba ekstraktları, vitamin E ve vitamin C bu amaçla sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca, L-karnitin mitokondrilerde uzun zincirli yağ asitlerinin birikimini önlediğinden oksidatif stresi azaltmada önemlidir [63]. Beyinde dopamini parçalayarak serbest radikal oluşturup oksidatif stresin artmasına sebep olan MAO-B enziminin inhibisyonunu sağlayan Selegilin AH'de kullanılmaktadır [64].

2.1.3. Alzheimer hastalığında tedavi yaklaşımları

AH'nin ciddi gelişiminin fark edilmesi ve tüm toplumlarda artan risk oranının belirlenmesi ile bu hastalığın tedavisi önem kazanmıştır. Günümüzde hastalığın kesin bir tedavisi olmamakla birlikte geliştirilen tedavi yöntemlerinde amaç azalmış kognitif fonksiyonları düzenleme, hastalığı önleme ve tedavi etmek şeklindedir. Kullanılmakta olan ve halen geliştirilmekte olan yöntemler arasında; antioksidan takviyesi, östrojen tedavisi, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, amiloid birikim inhibitörleri, muskarinik ve nikotinik kolinerjik agonistleri, kolesterol sentez inhibitörleri, α -sekretaz aktivatörleri, β ve γ -sekretaz inhibitörleri, metal şelatörler, MAO B inhibitörleri sayılabilmektedir [65, 66].

AH tedavi yaklaşımı temelde iki gruba ayrılmaktadır:

1. Kolinerjik yaklaşım
2. NMDA reseptör antagonizması

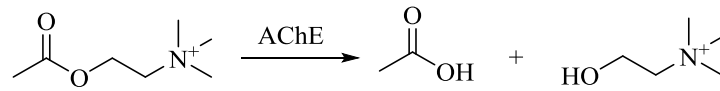
2.1.3.1. Kolinerjik yaklaşım

Hastalığın tedavisinde en sık kullanılan tedavi şekli kolinesteraz inhibitörleridir. Bu tip ilaçların tedavide yaklaşımı ise kolinerjik sistemde kolinesteraz enzimlerini inhibisyonuyla asetilkolin seviyesini düzenleyerek kognitif fonksiyonları artırmak ve hastalığı önlemek şeklindedir [67]. Terapötik olarak kullanılmakta olan birkaç çeşit ilaç bulunmaktadır.

2.1.3.1.1. Kolinesteraz enzimleri

Omurgalılarda, asetilkolinesteraz (AChE; asetilkolin hidrolaz) ve bütirikolinesteraz (BChE; ačilkolin açilhidrolaz) olmak üzere iki tip kolinesteraz enzimi bulunmaktadır [42, 68]. Bunlar kolin esterlerini hidroliz eden özelleşmiş karboksilik ester hidrolazlardır. İkisi de asetilkolin hidrolizini katalize etmektedir. AChE ile BChE oldukça benzer yapıya sahiptirler. Substrat spesifikliğı, dokularda dağılımı ve inhibitörlere duyarlılıkları bakımından farklılık taşımaktadırlar [69, 70].

Kolinesteraz enzimlerinin mekanizması, serin proteaz enzimlerinde olduğı gibi Ser203'ün asetilkolindeki karbonile nükleofilik atağı sonucu kolin grubunun ayrılması ve açıl-asetilkolinesteraz ara ürünü oluşması esasına dayanmaktadır. Bir su molekülü açıl grubuyla yer değıştirerek, enzimi rejenere etmekte ve asetik asit oluşumuna neden olmaktadır [71].



Şekil 2.2. Asetilkolin hidrolizi

Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi

Asetilkolinesteraz (EC 3.1.1.7; AChE) süper protein ailesinde, α/β hidrolaz katlanmış bir enzimdir. Bu aile kolinesterazlar, karboksilesteraz ve lipazları içeren ortak yapısal homolojiler ile tanımlanan bir gruptur. AChE'nin fizyolojik fonksiyonu sinapsta

ve nöromusküler kavşakta asetilkolinin hızlı hidrolizi ile sinirsel sinyalin sonlanmasını sağlamaktır [72].

AChE'ler, sinapslarda, nöromusküler kavşaklar ve kas tendon bağlantılarında, serebrospinal sıvılarda, merkezi sinir sistemi nöron hücre gövdelerinde ve aksonlarında, iskelet ve düz kaslarda bulunmaktadır. AChE'ler aynı zamanda, eritrositlerde, megakaryositlerde, lenfosit ve plateletlerde de bulunmaktadır [68].

AChE'nin üç boyutlu yapısı ilk defa 1991 yılında *Torpedo californica* (Tc) üzerinde yapılan detaylı çalışmalar sonucunda belirlenmiştir [73, 74]. *T. californica*, fare ve insan AChE enzimlerinin katalitik bölge yapıları oldukça benzerlik göstermektedir [71]. AChE'in aktif yöresi iki ayrı ligand bağlanma bölgesi taşıyan dar bir çukurdan meydana gelmektedir.

Katalitik aktif bölge (CAS)

AChE, dar uzun enzim çukurunun (yaklaşık 20 Å uzunluğunda ve en dar yerinin çapı 4.5 Å) dip kısmında düzlemsel bir biçimde dizilmiş üç amino asitten (Ser200, His440 ve Glu327) ve 14 aromatik amino asit artığından oluşan bir esteratik bölgeye sahiptir [75]:

AChE aktif yöresi üç majör bölgeden meydana gelmektedir:

1. Serin amino asidi taşıyan bir esteratik bölge [72],
2. Esteratik serin amino asidine 14.7 Å mesafede bulunan anyonik bölge [76, 77],
3. Esteratik ve anyonik bölgeye yakın ya da bitişik bulunan, aril substratların ve aktif yöre ligandlarının bağlanmasında önem taşıyan hidrofobik bölge.

Katalitik üçlü denilen, derin ve dar boğazın tabanında bulunan yapı Ser200, His440, Glu327 amino asitlerinden oluşmaktadır. Katalitik üçlünün yapısını oluşturan kritik noktalar şöyledir; serin aminoasidinin hidroksil grubu, histidin aminoasidinin imidazol grubu ve glutamat aminoasidinin karboksil grubudur. Histidin ve imidazol grubunun katkısıyla oluşan elektriksel yük transfer sistemi, serinin hidroksil grubunu nükleofilik hale getirerek, nükleofilik atak sonucu kolin esterinin ester bağının kırılmasında rol oynamaktadır. Nükleofilik atak sırasında serin aminoasidi açıl grubunu geçici olarak kendisine bağlamaktadır.

Aktif yörede ayrıca anyonik substrat bağlanma bölgesi bulunur. Bu bölge, enzim çukurunun dip kısmına yakın konumlanmıştır. Yapısında bulunan Trp84 amino asit artığı, asetilkolinde ve diğer ligandlarda bulunan katerner amonyum grubu ile katyon- π

etkileşiminde anahtar rol oynamaktadır. Bu etkileşim Phe330 amino asit artığında da görülmektedir [42, 78, 79].

AChE enziminin yapısal özellikleri ve esteratik bölgenin özelliklerinin öğrenilmesi, Alzheimer hastalığı tedavisinde potansiyel ajanlar olarak kullanılmak üzere yeni AChE inhibitörlerinin tasarlanmasına olanak sağlamıştır [80].

Periferal anyonik bölge (PAS)

AChE'nin β -anyonik bölgesi olarak da bilinen periferal anyonik bölge katalitik çukurun giriş kısmında konumlanmıştır ve aktif merkezden yaklaşık 14 Å uzaklıktadır [1, 80-82]. Ligandın, Tyr70, Asp72, Tyr121, Trp279 ve Tyr334 amino asitlerini taşıyan PAS'a bağlanması aktif merkezin konformasyonunu değiştirmektedir [83]. Bu amino asitler arasında Trp279, AChE enzimine ligandın tutunmasında anahtar rol oynamaktadır [72]. PAS yöresi siklik yapılar içerir ve konformasyonel esnekliğe sahiptir. PAS enzimatik yolağın ilk basamağında substrata kısa süreli geçici olarak bağlanır, substratın aktif yöreye doğru ilerlemesini sağlayarak enzimatik etkinliği artırır.

A β peptidin periferal anyonik yöre ile etkileşimi AChE-A β stabil kompleksi ile amiloid plakların oluşmasına ve kolinerjik nöronlarda hasara neden olmaktadır [42, 84, 85]. Bu nedenle PAS umut vadeden ilaçların hedefleri arasındadır [1, 80]. Son yıllarda AChE enziminin hem aktif yöresi hem periferal yöresi ile aynı anda etkileşebilen (dual binding site) yeni AChE inhibitörlerinin tasarlanması yeni stratejiler arasında yer almaktadır. Bu yaklaşımlar, AChE periferal bölge blokajı ile A β agregasyonunun engellenmesini sağlamakta ve enzim afinitesi artışının bir sonucu olarak daha geniş farmakolojik profile sahip yeni antikolinesteraz ajanların geliştirilmesine yön vermektedir [86].

Bütirilkolinesteraz (BChE) enzimi

BChE hem kolin hem de alifatik esterleri hidroliz eden, spesifik olmayan, psödokolinesteraz veya serum kolinesterazdır. Başta karaciğer ve plazma olmak üzere birçok doku ile periferal sinir sisteminde yaygın olarak bulunmaktadır. BChE ve AChE enzimleri, sinaplarda, motor uçlarında ve kas fibrillerinde birlikte bulunmaktadırlar.

Vücutta asetilkolinin hidrolizinden sorumlu esas enzim (%95) AChE olmakla birlikte BChE enzimi de asetilkolin hidrolizini katalizlemektedir [82]. BChE'nin beyin asetilkolin düzeyinin düzenlenmesinde küçük bir rolü olmasının yanı sıra ilaç

metabolizması ve detoksifikasyon ile obezite, kardiyovasküler hastalık ve hepatik adipozite gibi hastalıklarla da yakından ilişkili olduğu bilinmektedir [87].

BChE enzimi normal beyinlerde düşük miktarlarda bulunurken Alzheimer hastalarının beyinlerinde daha yüksek miktarda ve daha yaygın olarak bulunmaktadır. Alzheimer hastalığının ileri evresinde kolinerjik sinaps ve nöron kaybının artması nedeniyle AChE aktivitesi azalırken, glial hücre aktivitesindeki artıştan dolayı BChE aktivitesi artmaktadır [78]. Bu bulgular BChE'nin Alzheimer hastalığının geç evresinde asetilkolin hidrolizi için AChE'nin yerine geçtiğini ve kritik bir rol oynadığını göstermektedir [86]. İnsan beyinde spesifik bir AChE inhibitörünün varlığında BChE'nin AChE'nin yerine geçerek asetilkolini hidroliz edebildiği gözlenmiş [88], böylelikle BChE'nin AChE eksikliğini telafi ettiği gösterilmiştir [87].

AChE ve BChE enzimlerinin genel yapısı çok benzerdir ve amino asit diziliminde yaklaşık %65 homoloji vardır [89]. BChE enziminde AChE'de olduğu gibi katalitik bir aktif bölge (CAS), derin bir çukur ve bir periferik anyonik bölge (PAS) bulunmaktadır.

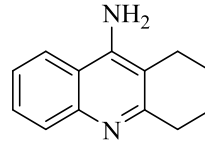
AChE enzimindeki 14 amino asitten 6 tanesinin (Tyr72, Tyr124, Trp286, Phe295, Phe297, Tyr337) BChE enziminde daha küçük alifatik veya polar amino asitlerle (Asn68, Gln119, Ala277, Leu286, Val288, Ala328) yer değiştirmiş olması BChE enzim kavitesini, AChE enzim kavitesine nazaran oldukça geniş kılmaktadır. *T. californica* AChE enziminde Ser200-His440-Glu327 tarafından oluşturulan katalitik üçlüyü BChE enziminde Ser198-His438-Glu325 amino asitleri oluşturmaktadır. AChE enziminde anyonik substrat bağlanma bölgesinde bulunan Trp84'ün görevini BChE'de Trp82, Phe330 amino asidinin görevini ise Ala328 yapmaktadır [90]. Ayrıca, AChE enziminin açıl bağlanma bölgesinde bulunan Phe288 ve Phe290 amino asitlerinin, BChE enziminde Leu286 ve Val288 amino asitleri ile yer değiştirmiş olması, BChE enziminin daha büyük açıl gruplarının katalizini gerçekleştirmesine olanak sağlamaktadır. AChE'de bu iki aromatik amino asit artığı enzim çukurunu daraltacak şekilde konumlanırken, BChE'de bu yapıların yerini daha küçük amino asit artıkları aldığından daha geniş bir alan sağlar ve daha büyük substratların bağlanmasına ve hidroliz edilmesine olanak tanır. İki enzimin farklı yapısal özellikleri substrat özgüllüğüne katkıda bulunur: AChE, ACh gibi küçük moleküller için daha yüksek selektivite gösterirken, BChE çeşitli nöroaktif peptidlere karşı daha fazla afiniteye sahiptir [77, 91-93].

2.1.3.1.2. Kolinesteraz inhibitörleri

Kolinesteraz inhibitörleri ile tedavide hedeflenen; azalmış kolinerjik aktiviteyi, asetilkolin hidrolizini önleyerek artırmak suretiyle hastalığın semptomlarını iyileştirmek, hastalığı önlemektir [94]. Ayrıca kolinesterazların β amiloid plakların birikimi, tau fosforilasyonu ile nörofibriler yumakların oluşum mekanizmasında rol aldığı bulunması üzerine bu inhibitörlerin söz konusu hastalık etkenlerini de önleyebileceği bildirilmiştir [95]. Bu ilaçlar, aynı zamanda büyüme faktörlerinin sentezini artırmakta ve sinir hücrelerinin dejenerasyonunu azalmaktadırlar [96].

Takrin

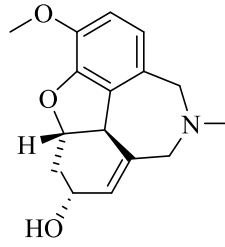
Bir aminoakridin türevi olan takrin non-selektif reversibl ChE inhibisyonu yapmaktadır. Hem AChE hem de BuChE enzimlerini güçlü bir şekilde inhibe edebilmektedir. Takrin ile periferik kolinesterazlar da inhibe edildiğinden, çoğunlukla gastrointestinal rahatsızlıktan kaynaklanan yan etkilerin daha yüksek oranda görülmesine neden olmaktadır. Takrinin en önemli yan etkisi, Alzheimer tedavisinde kullanımını sınırlayan hepatotoksisitedir. Bu ciddi yan etkisinden ötürü onaylandıktan kısa bir süre sonra piyasadan çekilmiştir [97].



Şekil 2.3. Takrin molekülünün kimyasal yapısı

Galantamin

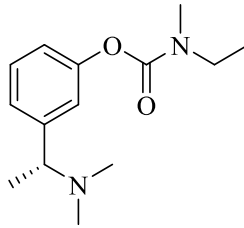
Galantamin hafif-orta şiddetli AH tedavisinde kullanılmak üzere 2001 yılında onaylanmıştır. Galantamin, *Kafkas kardeleninden* (*Galanthus woronowii*) ve *Amaryllidaceae* familyasının çeşitli türlerinin soğanlarından izole edilmiş bir alkaloid olup, merkezi sinir sistemine etki eden, selektif, reversibl ve kompetitif bir AChE inhibitörüdür. Bunun yanı sıra asetilkolin nöronal nikotinik reseptörünün allosterik modülatörü özelliği de sergilemektedir [98]. Galantamin diğer AChE inhibitörleriyle kıyaslandığında daha zayıf AChE inhibisyonu yapmakta, buna karşın takrine kıyasla daha az toksisite göstermektedir. Ayrıca A β tarafından indüklenen hücre ölümünü de önlediği rapor edilmiştir [99]. Karaciğerdeki CYP izoenzimleri yoluyla metabolize olmaktadır.



Şekil 2.4. Galantamin molekülünün kimyasal yapısı

Rivastigmin

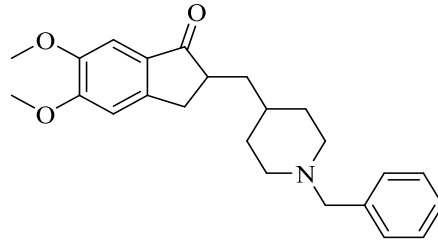
Rivastigmin AuChE ve BChE inhibitör özelliğine sahip olan kolaylıkla kan beyin bariyerini geçebilen küçük bir moleküldür. 2000 yılında hafif-orta şiddetli Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır [42]. Rivastigmin, CYP izoenzimleri tarafından hepatik olarak metabolize edilmez, ancak kolinesteraz ile hidroliz edilir; bu nedenle, hepatik veya böbrek yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmemektedir.



Şekil 2.5. Rivastigmin molekülünün kimyasal yapısı

Donepezil

Donepezil, özellikle AH için tasarlanmış bir piperidin sınıfı AChE inhibitörüdür. Hafif-orta şiddetli AH tedavisinde kullanılmak üzere 1996'da onaylanmıştır. Reversibl ve non-kompetitif olarak AChE'yi BChE'den daha fazla inhibe etmektedir [100]. Donepezil kan beyin bariyerini kolayca geçmekte ve *in vivo* ortamda plazma kolinesterazına kıyasla beyin kolinesterazını güçlü ve seçici bir şekilde inhibe etmektedir [101]. Donepezil'in ~70 saatlik uzun plazma yarı ömrü, günde bir kez uygulanmasına olanak sağlamaktadır [102]. Donepezil, hafif ve orta şiddetli AH'de bilişsel işlevleri geliştirir ve hepatotoksisite meydana getirmeden çok iyi tolere edilmektedir [101]. Bunun dışında karaciğer yetmezliği olan ve ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda da güvenlidir ve iyi tolere edilmektedir [103].

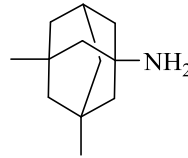


Şekil 2.6. Donepezil molekülünün kimyasal yapısı

2.1.3.2. NMDA reseptör antagonizması

2.1.3.2.1. Memantin

Memantin orta ve ileri derecede AH tedavisi için kullanılan, glutamatın aracılık ettiği eksitotoksisiteyi önleyebilen glutamat NMDA reseptörünün bir antagonistidir. FDA tarafından 2003 yılında onaylanan ve piyasaya ulaşmış tek NMDA reseptör antagonistidir.



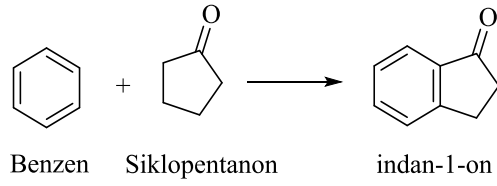
Şekil 2.7. Memantin molekülünün kimyasal yapısı

2.2. İndanon Halka Sistemi

2.2.1. İndanon halka sistemi ile ilgili genel bilgiler

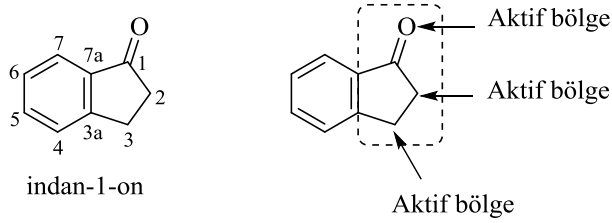
Aromatik bir birim içeren karbosiklik bileşikler, farmakolojik etki gösteren önemli bileşikler arasında yer almaktadır. İndanon bu grupta bulunan ve genellikle sentez çalışmalarında başlangıç maddesi olarak tercih edilen bir halka sistemidir. İndanon türevleri başta Alzheimer olmak üzere çeşitli kanser türleri tedavisinde ilaç olarak kullanılmakta ve bu alanlarda geliştirilmesi düşünülen yeni bileşiklerin yapılarında sıklıkla yer almaktadır [104-106]. Ayrıca indanonlar, diskotik sıvı kristaller ve olefinik polimerizasyon katalizörlerinin ligantları [49], ilaç ara ürünü [107] olarak önemli bileşikler arasında bulunmaktadır.

1-İndanon bileşiği, siklopentanon halkasının 2. ve 3. konumundan benzen halkasına bağlanmasıyla meydana gelen bir yapıdır. İsimlendirmede karbonil karbonundan başlanarak yapılan numaralandırma sistemi kullanılmaktadır.



Şekil 2.8. İndanon halkasının yapısı

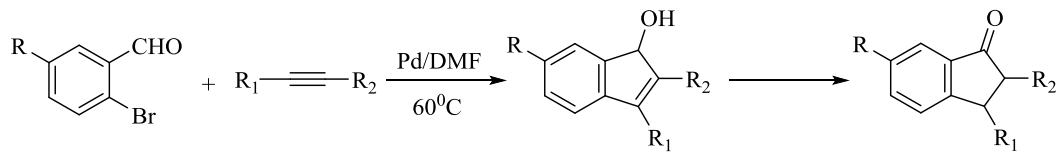
Siklopentanon halkası karbonil grubu, benzik ve α -keto hidrojen atomları içermeleri sebebiyle çok çeşitli aktiviteler göstermektedir. İndanon halkası α -hidrojen atomunun asitliği sayesinde kondenzasyon reaksiyonu, benzik konumundan radikalik yer değiştirme tepkimelerini gerçekleştirirken, katılma reaksiyonlarını ise karbonil grubu üzerinden vermektedir. Yapıdaki bu üç bölge farmasötik kimya açısından aktif merkezler olarak tanımlanmakta ve yeni ilaç geliştirme çalışmalarında tercih edilmelerine katkı sağlamaktadır.



Şekil 2.9. İndanon halkasının numaralandırma sistemi ve aktif bölgeleri

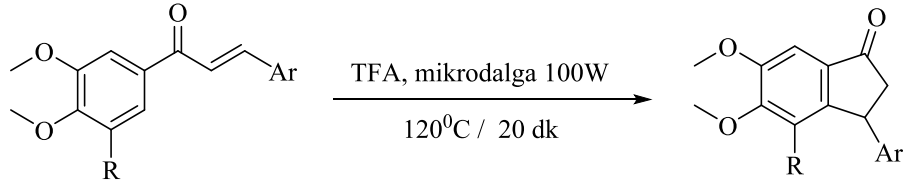
2.2.2. İndanon halkasının genel sentez yöntemleri

Gevorgyan ve diğerleri (1999) aromatik aldehytlerle alkinleri, palladyum katalizörü kullanarak DMF içerisinde 60°C 'de reaksiyona sokarak indenol türevlerini elde etmişlerdir. Reaksiyon süresini uzatarak indenollerin indanon türevlerine dönüşmesini sağlamışlardır [108].



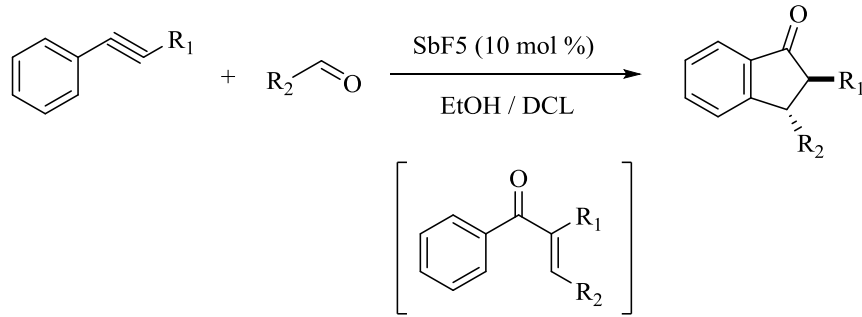
Şekil 2.10. İndenollerin indanon türevlerine dönüşümü

Lawrence ve diğerleri (2006) şalkonların kuru TFA ile katalizlendiği mikrodalgada gerçekleştirilen Nazarov siklizasyon tepkimeleri ile indanon türevlerini sentezlemişlerdir [109].



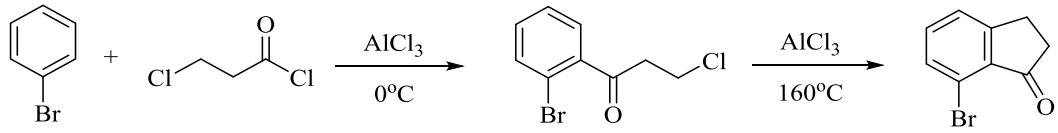
Şekil 2.11. Şalkon türevlerinden nazarov siklizasyon tepkimesi ile indanon eldesi

Saito ve diğerleri (2008) fenilalkin türevleri ile aldehitleri, antimon pentaflorür (SbF_5) kullanarak etanol içerisinde reaksiyona sokmuşlardır. Reaksiyon ortamına 90°C 'de diklorometan ilave etmişlerdir. Deneyin 60°C 'de yürüdüğünde enon türevlerinin oldukça yüksek verimle edildiğini, 90°C 'de devam ettiğinde ise indanon türevlerine dönüşüm olduğunu gözlemlemişlerdir. 90°C 'de yürüttükleri reaksiyon sonucunda 2,3-disüstitüe indanon türevlerini elde etmişlerdir [110].



Şekil 2.12. 2,3-Disüstitüe indanon türevlerinin sentezi

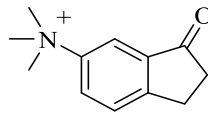
Huang ve diğerleri (2012) bromobenzeni kloropropiyonil klorür ile AlCl_3 katalizörlüğünde reaksiyona sokarak 3-kloro-1-fenilpropan-1-on bileşiğini elde etmişlerdir. Daha sonra bu bileşikten yola çıkarak molekül içi Friedel-Craft alkilasyon reaksiyonu ile indanon sentezini gerçekleştirmişlerdir [111].



Şekil 2.13. Friedel Craft açılasyonuna dayanan indanon sentezi

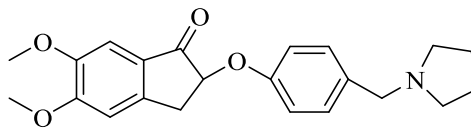
2.3. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş İndanon Türevleri

Hasbun ve diğerleri (1973) yaptıkları çalışmada bir seri trimetilamonyumfenil keton türevleri sentezleyip antikolinesteraz aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Yapılan enzim aktivite testi sonucunda sentezlenen bileşiklerden 6-(trimetilamonyum)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on bileşiğinin $K_i=1,6 \times 10^{-7}$ M değeri ile önemli AChE aktivitesine sahip olduğu görülmüştür. Aynı bileşiğin BChE enzimine karşı aktivitesi ise $K_i=6.5 \times 10^{-6}$ M olarak bulunmuştur [112].



Şekil 2.14. 6-(Trimetilamonyum)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı

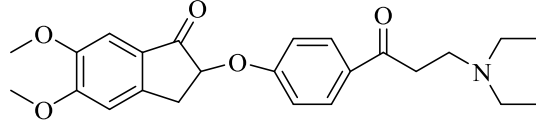
2005 yılında yapılan bir çalışmada AChE inhibitörleri olarak 2-fenoksiindan-1-on türevleri tasarlanıp sentezleri gerçekleştirmiştir. Yapılan *in vitro* AChE aktivitesi çalışması sonucunda 5,6-dimetoksi-2-(4-(pirolidin-1-il-metil)fenoksi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on bileşiği $IC_{50}=0.05$ μ M değeri ile en etkili bileşik olarak belirtilmiştir. BChE enzim inhibitör etkisi incelediğinde ilgili bileşiğin IC_{50} değeri 84.3 μ M olarak belirtilmiştir [113].



Şekil 2.15. 5,6-Dimetoksi-2-(4-(pirolidin-1-il-metil)fenoksi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı

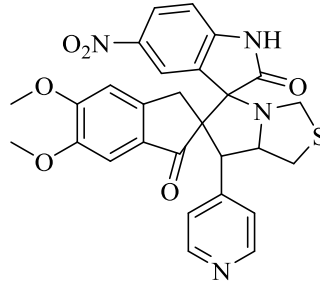
Shen ve diğerleri (2008) bir çalışmalarında AChE inhibitörleri olarak 2-fenoksiindan-1-on türevlerini sentezlemişlerdir. Yapılan *in vitro* AChE inhibisyon çalışması sonucunda, referans olarak kullanılan donepezilin IC_{50} değeri 0.0268 ± 0.0015 μ M iken 2-(4-(3-(dietilamino)propanoil)fenoksi)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on

bileşiğinin IC_{50} değeri $0.00078 \pm 0.00012 \mu M$ olarak bulunmuştur. İlgili bileşiğin aktivite çalışmaları sonucunda donepezilden 34 kat daha aktif bulunduğu bildirilmiştir. BChE enzim aktivite testi incelendiğinde aynı bileşiğin inhibisyon potansiyeli $IC_{50}=1.520 \pm 0.260 \mu M$ olarak verilmiştir [114].



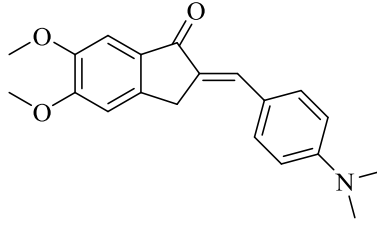
Şekil 2.16. 2-(4-(3-(Diethylamino)propanoil)fenoksi)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı

Ali ve diğerleri (2012) yaptıkları bir çalışmalarında sübstitüe 5,6-dimetoksispiro[5.3']-oksindolspiro-[6,3']-2,3-dihidro-1H-inden-1"-on-7-(sübstitüearil)-tetrahidro-1H-pirol[1,2-c][1,3]tiyazol türevlerini tasarlayarak *in vitro* AChE inhibisyon araştırması yapmışlardır. Aktivite çalışmaları neticesinde sentezlenen bileşikler içinde 5,6-dimetoksi-5"-nitro-7'-(piridin-4-il)-7',7'a-dihidro-1'H,3'H-dispiro[inden-2,6'-pirolo-[1,2-c]tiyazol-5',3"-indolin]-1,2"(3H)-dion bileşiğinin AChE enzimine karşı IC_{50} değeri $0.11 \pm 0.1 \mu M$ olarak bulunmuş ve seri içindeki en etkili bileşik olarak belirtilmiştir [115].



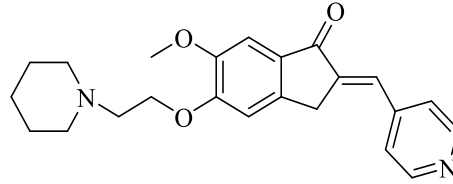
Şekil 2.17. 5,6-Dimetoksi-5"-nitro-7'-(piridin-4-il)-7',7'a-dihidro-1'H,3'H-dispiro[inden-2,6'-pirolo-[1,2-c]tiyazol-5',3"-indolin]-1,2"(3H)-dion bileşiğinin kimyasal yapısı

Jin-Ping ve diğerleri (2012) gerçekleştirdikleri bir çalışmada yeni donepezil benzeri indanon türevleri sentezlemişlerdir. Biyolojik aktivite çalışmalarında bileşiklerin *in vitro* β -amiloid plakalarına bağlanma potansiyelleri incelenmiş ve çalışma sonucunda 2-(4-(dimetilamino)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin $0.016 \mu M K_i$ değeri ile en yüksek affiniteye sahip olduğu belirtilmiştir [116].



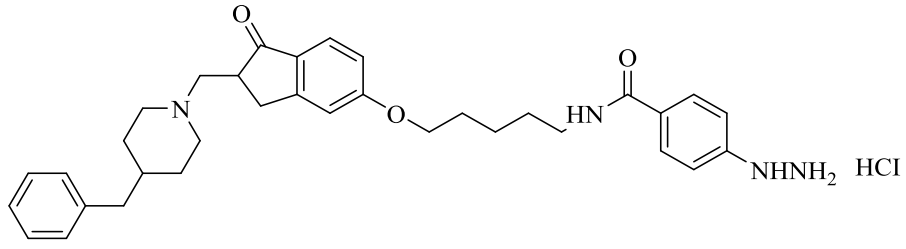
Şekil 2.18. 2-(4-(Dimetilamino)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı

Meng ve diğerleri (2012) bir çalışmada donepezili referans olarak tasarladıkları indanon türevlerinin antikolinesteraz aktivitelerini araştırmışlardır. *İn vitro* AChE test sonuçlarına göre 6-metoksi-5-(2-(piperidin-1-il)etoksi)-2-(piridin-4-il-metilen)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin IC_{50} değerinin $0,0018 \pm 0,00007 \mu M$ olarak bulunduğu belirtilerek seri içindeki en etkili inhibitör olduğu bildirilmiştir. Yapılan *in vitro* BChE aktivite testinde ise aynı bileşiğin IC_{50} değeri $9.5 \pm 0.241 \mu M$ olarak bulunmuştur [117].



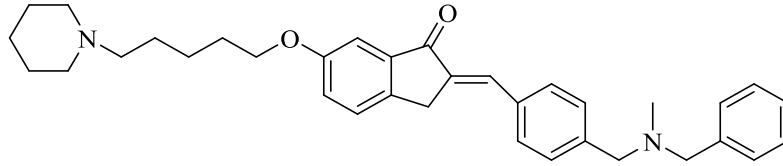
Şekil 2.19. 6-Metoksi-5-(2-(piperidin-1-il)etoksi)-2-(piridin-4-il-metilen)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı

2012 yılında yürütülen bir çalışmada, donepezil-hidrazinonikotinamit hibrid türevleri sentezlenip biyolojik etkileri araştırılmıştır. AChE inhibisyon çalışmaları sonucunda *N*-(5-((2-((4-benzilpiperidin-1-il)metil)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oksi)fenil)-4-hidrazinilbenzamid bileşiğinin $1.087 \times 10^{-5} \mu M$ IC_{50} değerine sahip olduğu tespit edilmiştir. BChE enzim aktivite çalışmaları neticesinde ise ilgili bileşiğin IC_{50} değerinin $2.659 \times 10^{-3} \mu M$ olduğu belirtilmiştir [118].



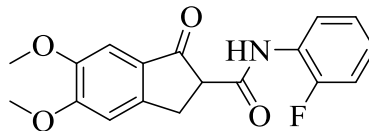
Şekil 2.20. *N-(5-((2-((4-Benzilpiperidin-1-il)metil)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oksi)fenil)-4-hidrazinil benzamit bileşiğinin kimyasal yapısı*

Rampa ve diğerleri (2015) bir çalışmalarında AChE inhibisyon potansiyellerini araştırmak üzere bir seri 2-(4-((benzil-metilamino)metil)benziliden)-6-(süstitüepentiloksi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on hibrid türevlerini sentezlemişlerdir. Yapılan biyolojik etki çalışmalarına göre seri içerisinde 2-(4-((benzil-metilamino)metil)benziliden)-6-((5-(piperidin-1-il)pentil)oksi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin IC_{50} değeri $0,20 \pm 0,02 \mu M$ olarak bulunmuştur [119].



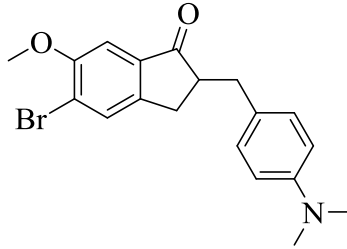
Şekil 2.21. *2-(4-((Benzil-metilamino)metil)benziliden)-6-((5-(piperidin-1-il)pentil)oksi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı*

Yerdelen ve diğerleri (2015) bir çalışmalarında AChE inhibisyon potansiyellerini araştırmak üzere bir seri *N*-(süstitüefenil)-5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-karboksamit hibrid türevlerini sentezlemişlerdir. Yapılan biyolojik etki çalışmalarına göre seri içerisinde *N*-(2-florofenil)-5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-karboksamit bileşiğinin IC_{50} değeri $0,08 \pm 0,003 \mu M$ olarak bulunmuştur [120].



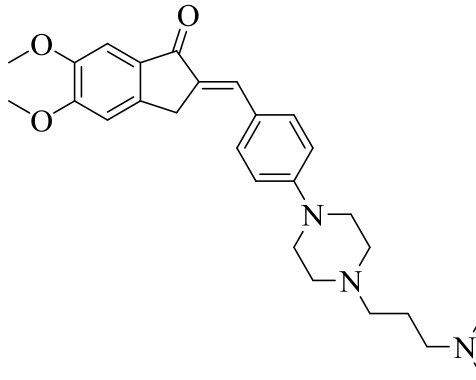
Şekil 2.22. *N-(2-Florofenil)-5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-karboksamit bileşiğinin kimyasal yapısı*

2016 yılında yürütülen bir çalışmada, 6-metoksi indanon türevleri sentezlenip biyolojik etkileri araştırılmıştır. AChE inhibisyon çalışmaları sonucunda 5-bromo-2-(4-(dimetilamino)benzil)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin 5.82 ± 0.19 nM IC_{50} değerine sahip olduğu tespit edilmiştir [121].



Şekil 2.23. 5-Bromo-2-(4-(dimetilamino)benzil)-6-metoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı

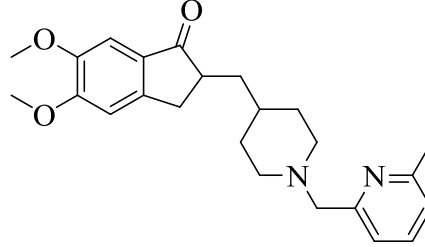
Sağlık ve diğerleri (2016) yaptıkları bir çalışmada yeni donepezil analogları sentezleyerek AH tedavisinde etkinliklerini araştırmışlardır. Seri içerisinde 2-(4-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiği 4.895 ± 0.14 μ M IC_{50} değeri ile en etkili AChE inhibisyonu gösteren bileşik olarak belirlenmiştir [122].



Şekil 2.24. 2-(4-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı

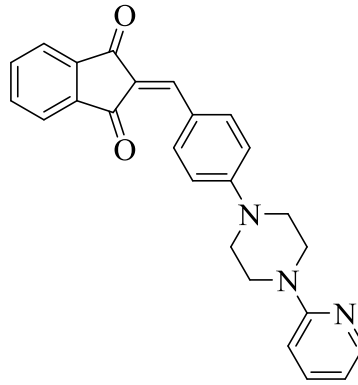
Wang ve diğerleri (2016) bir çalışmalarında AChE ve BChE inhibisyon potansiyellerini araştırmak üzere bir seri 5,6-dimetoksi-2-((1-((6-sübstitüepiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerini sentezlemişlerdir. Yapılan biyolojik etki çalışmalarına göre seri içerisinde 5,6-dimetoksi-2-((1-((6-

metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on bileşiğinin IC₅₀ değeri 85 nM olarak bulunmuştur [123].



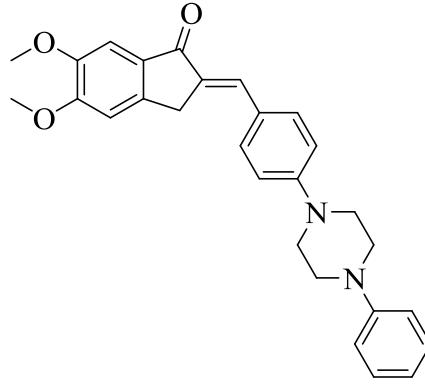
Şekil 2.25. 5,6-Dimetoksi-2-((1-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı

Mishra ve diğerleri (2016) bir çalışmada donepezili referans olarak tasarladıkları indandion türevlerinin antikolinesteraz aktivitelerini araştırmışlardır. *In vitro* AChE test sonuçlarına göre 2-(4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)benziliden)-1*H*-inden-1,3(2*H*)-dion bileşiğinin IC₅₀ değerinin 0,036 µM olarak bulunduğu belirtilerek seri içindeki en etkili inhibitör olduğu bildirilmiştir [124].



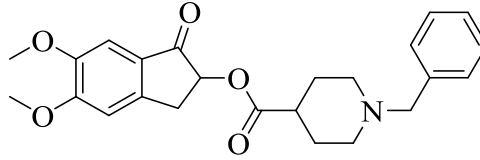
Şekil 2.26. 2-(4-(4-(Piridin-2-il)piperazin-1-il)benziliden)-1*H*-inden-1,3(2*H*)-dion bileşiğinin kimyasal yapısı

Mishra ve diğerleri (2017) yaptıkları bir çalışmada yeni donepezil analogu indanon türevlerinin antikolinesteraz aktivitelerini araştırmışlardır. AChE test sonuçlarına göre 5,6-dimetoksi-2-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)benziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on bileşiğinin IC₅₀ değerinin 0,024 µM olarak bulunduğu belirtilerek seri içindeki en etkili inhibitör olduğu bildirilmiştir [125].



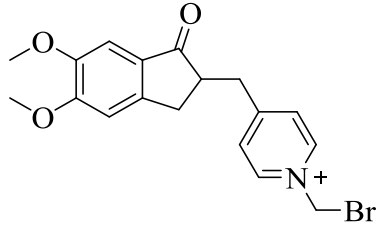
Şekil 2.27. 5,6-Dimetoksi-2-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)benziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı

Van Greunen ve diğerleri (2017) bir çalışmalarında AChE inhibisyon potansiyellerini araştırmak üzere bir seri yeni donepezil hibrid türevlerini sentezlemişlerdir. Yapılan biyolojik etki çalışmalarına göre seri içerisinde 5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il 1-benzilpiperidin-4-karboksilat bileşiğinin IC_{50} değeri $0.03 \pm 0.07 \mu M$ olarak bulunmuştur [126].



Şekil 2.28. 5,6-Dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il 1-benzilpiperidin-4-karboksilat bileşiğinin kimyasal yapısı

Azzouz ve diğerleri (2018) tarafından yapılan bir çalışmada donepezil molekülü esas alınarak yeni *N*-benzilpiridinyum tuzlarının sentezi yapılmış ve AH tedavisindeki etkinliği araştırılmıştır. AChE enzim inhibitör aktivite sonuçlarına göre 1-(bromometil)-4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piridin-1-ium bileşiği $0,36 nM$ IC_{50} değeri ile seri içerisindeki en etkili türev olarak tespit edilmiştir [127].



Şekil 2.29. 1-(Bromometil)-4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)piridin-1-ium bileşğinin kimyasal yapısı

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Maddeler

5-Metoksi-1-indanon	: Sigma-Aldrich, Almanya
6-Metoksi-1-indanon	: Sigma-Aldrich, Almanya
5,6-Dimetoksi-1-indanon	: Sigma-Aldrich, Almanya
4-Asetamidobenzaldehit	: Fluka, Almanya
Potasyum hidroksit	: Sigma, Almanya
Metanol	: Merck, Almanya
Hidroklorik asit	: Merck, Almanya
Ethanol	: Tekim, Türkiye
Kloroasetil klorür	: Merck, Almanya
Trietilamin	: Merck, Almanya
Tetrahidrofuran	: Merck, Almanya
1-Metilpiperazin	: Merck, Almanya
1-Etilpiperazin	: Merck, Almanya
1-Alilpiperazin	: Alfa Aesar, USA
1-(Prop-2-in-1-il)piperazin	: Alfa Aesar, USA
1-(2-Metoksietil)piperazin	: Merck, Almanya
2-(1-Piperazinil)-etanol	: Merck, Almanya
3-(1-Piperazinil)-propanol	: Merck, Almanya
1-[2-(Dimetilamino)etil]-piperazin	: Fluka, Almanya
1-[3-(Dimetilamino)propil]-piperazin	: Fluka, Almanya
<i>N</i> -Metilpropan-1-amin	: Alfa Aesar, USA
<i>N</i> -Metilpropargil-1-amin	: Alfa Aesar, USA
<i>N,N,N'</i> -trimetiletan-1,2-diamin	: Acros, USA
<i>N,N,N'</i> -trimetilpropan-1,3-diamin	: Acros, USA
<i>N,N,N'</i> -trietiletan-1,2-diamin	: Acros, USA
Aseton	: Sigma-Aldrich, Almanya
Potasyum karbonat	: Merck, Almanya
Petrol eteri	: Merck, Almanya

Etil asetat	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silikajel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
DMSO-d ₆	: Merck, Almanya
AChE-E.C.3.1.1.7, electric eel	: Sigma, Almanya
BChE-E.C. 3.1.1.8, equine serum	: Sigma, Almanya
Jelatin	: Sigma-Aldrich, Almanya
Asetiltiyokolin iyodür (ATC)	: Fluka, Almanya
Bütiriltiyokolin iyodür (BTC)	: Fluka, Almanya
5,5'-Ditiyobis-(2-nitrobenzoik asit) (DTNB)	: Sigma, Almanya
Sodyum bikarbonat	: Sigma, Almanya
Potasyum dihidrojen fosfat	: Sigma, Almanya
Dimetilsülfoksit	: Sigma, Almanya
Donepezil	: Sigma, Almanya
Takrin	: Sigma, Almanya
Monoamine Oxidase-A human	: Sigma, Almanya
Monoamine Oxidase-B human	: Sigma, Almanya
Horseradish Peroksidaz	: Sigma, Almanya
Ampliflu™ Red	: Sigma, Almanya
Triamin	: Sigma, Almanya
Moklobemid	: Sigma, Almanya
Selejilib	: Sigma, Almanya
DPPH	: Sigma, Almanya
CuCl ₂ •2H ₂ O	: Sigma, Almanya
Amonyumasetat	: Sigma, Almanya
Neocuproin	: Sigma, Almanya
Askorbik asit	: Sigma, Almanya
Sitrik asit	: Sigma, Almanya
Beta Amyloid 1-42 (Aβ42) Ligand Screening Assay kit	: Biovision, USA
NIH3T3 Hücre Hattı	: ATCC, ABD
PBS	: Gibco, Birleşik Krallık

Trypsin	: Sigma, Almanya
EDTA	: Sigma, Almanya
MTT Boyası	: Sigma, Almanya

3.2. Kullanılan Cihazlar

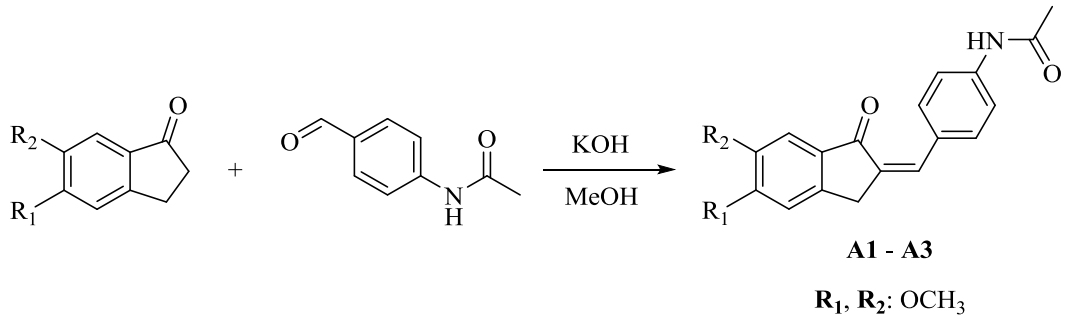
Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler Toledo-MP90 Melting Point System
Infrared spektrofotometresi	: Shimadzu-IR Affinity-1S, Japonya
Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Vortex	: Wisemix, Kore
Steril Kabin	: Class II TypeA2 (CHC-222A2-60), Kore
İnkübatör	: Heraeus, Almanya
Robotik pipetleme tablası	: BioTek-Preccision XS ABD
Mikroplate okuyucu	: BioTek-Synergy H1 ABD

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

4.1.1. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin sentezi (A1-A3) (Yöntem A)

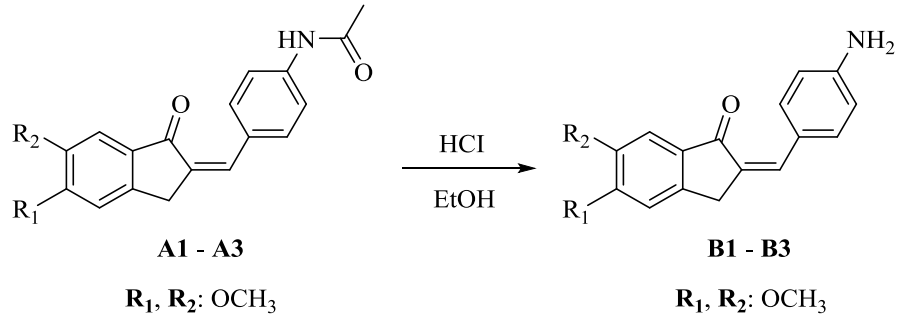
Potasyum hidroksit (100 mmol, 5,6 g) metanol içerisinde çözülmüştür. Çözeltiye uygun inden-1-on türevi (100 mmol) ve 4-asetamidobenzaldehit (100 mmol, 16,3 g) eklenerek oda ısısında karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon içeriği 48 saat karıştırılmış ve oluşan renkli çökelek süzülerek alınmıştır. Ham ürün kurutulduktan sonra etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 4.1. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin (A1-A3) sentezi için reaksiyon denklemi

4.1.2. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin sentezi (B1-B3) (Yöntem B)

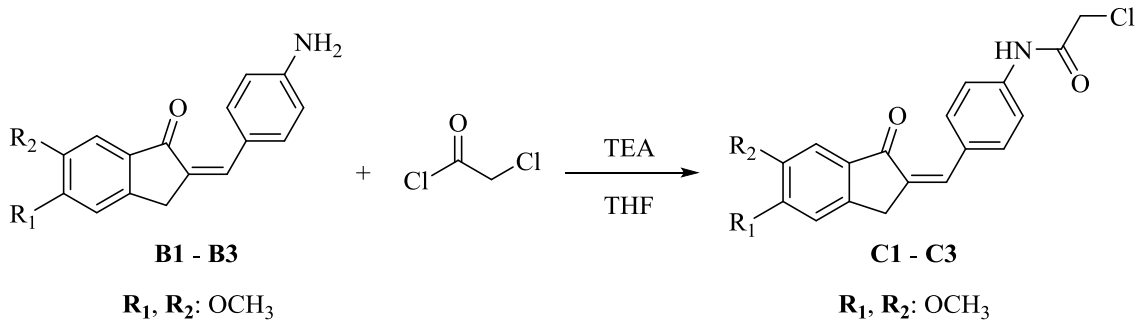
5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevleri (A1-A3) (70 mmol) etanol (50 mL) içerisinde çözündürülmüş ve üzerine HCl (10 mL) ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında 12 saat kaynatılmış, reaksiyon bitiminde deney ortamına buzlu su eklenmiş ve NH₃ ile nötralize edilmiştir. Çöken madde süzülerek alınmış, su ile yıkanmış, kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 4.2. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin (**B1-B3**) sentezi için reaksiyon denklemi

4.1.3. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevlerinin sentezi (C1-C3) (Yöntem C)

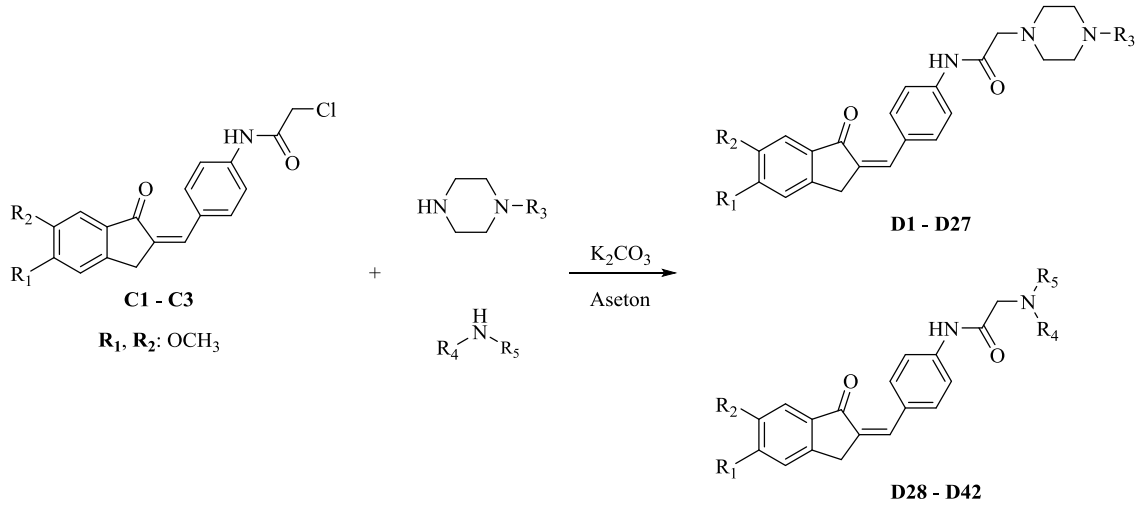
5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevi (**B1-B3**) (50 mmol) 200 mL THF içerisinde çözülerek manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı üzerinde hazırlanan buz banyosuna alınmıştır. Bu çözeltiye TEA (33 mmol, 4.63 mL) ilave edilmiştir. Kloroasetil klorür (33 mmol, 2.63 mL) 10 mL THF içinde çözülerek damlatma hunisine alınmıştır. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevi (**B1-B3**) çözeltisi üzerine kloroasetil klorür çözeltisi damla damla ilave edilmiş ve sürekli karıştırılmıştır. Damlatma işlemi bittikten sonra reaksiyona 1 saat daha devam edilmiştir. THF alçak basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra kalan bakiyeye buzlu su eklenmiş ve katılaştıran ürün süzülerek alınmıştır. Ham ürün bol su ile yıkandıktan sonra kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 4.3. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevlerinin (**C1-C3**) sentezi için reaksiyon denklemi

4.1.4. 2-Süstitüe-*N*-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevlerinin sentezi (D1-D42) (Yöntem D)

2-Kloro-*N*-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevi (C1-C3) bileşikler (1 mmol) ve potasyum karbonat (1 mmol, 0.138 g) asetonda çözündürülerek üzerine uygun piperazin veya sekonder amin türevi (1 mmol) ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında 40 °C’de 12 saat tutulmuştur. Reaksiyon bitimi İTK kontrolü ile tayin edildikten sonra aseton ağzı açık bir kap içerisinde çeker ocak içinde uçurulmuştur. Elde edilen kalıntı su ile yıkanmış ve süzülerek alınmıştır. Ham ürün kurutulmuş ve etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 4.4. 2-Süstitüe-*N*-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-iliden) metil)fenil)asetamit türevlerinin (D1-D42) sentezi için reaksiyon denklemi

Tablo 4.1. 2-Sübstitüe-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevlerinin (D1-D42) R grupları

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
D1	OCH ₃	H	CH ₃	-	-
D2	H	OCH ₃	CH ₃	-	-
D3	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	-	-
D4	OCH ₃	H	C ₂ H ₅	-	-
D5	H	OCH ₃	C ₂ H ₅	-	-
D6	OCH ₃	OCH ₃	C ₂ H ₅	-	-
D7	OCH ₃	H	CH ₂ CHCH ₂	-	-
D8	H	OCH ₃	CH ₂ CHCH ₂	-	-
D9	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CHCH ₂	-	-
D10	OCH ₃	H	CH ₂ CHCH	-	-
D11	H	OCH ₃	CH ₂ CHCH	-	-
D12	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CHCH	-	-
D13	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-	-
D14	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-	-
D15	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	-	-
D16	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₂ OH	-	-
D17	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	-	-
D18	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	-	-
D19	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-	-
D20	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-	-
D21	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	-	-
D22	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-	-
D23	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-	-
D24	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-	-
D25	OCH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-	-
D26	H	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-	-
D27	OCH ₃	OCH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-	-
D28	OCH ₃	H	-	CH ₃	C ₃ H ₇
D29	H	OCH ₃	-	CH ₃	C ₃ H ₇
D30	OCH ₃	OCH ₃	-	CH ₃	C ₃ H ₇
D31	OCH ₃	H	-	CH ₃	CH ₂ CHCH

D32	H	OCH ₃	-	CH ₃	CH ₂ CHCH
D33	OCH ₃	OCH ₃	-	CH ₃	CH ₂ CHCH
D34	OCH ₃	H	-	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
D35	H	OCH ₃	-	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
D36	OCH ₃	OCH ₃	-	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
D37	OCH ₃	H	-	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
D38	H	OCH ₃	-	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
D39	OCH ₃	OCH ₃	-	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
D40	OCH ₃	H	-	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂
D41	H	OCH ₃	-	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂
D42	OCH ₃	OCH ₃	-	C ₂ H ₅	CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂

4.2. İTK Çalışmaları ve Rf Değerlerinin Saptanması

Sentez basamaklarının hepsinde reaksiyonların kontrolünde İTK uygulamalarından yararlanılmıştır. İTK çalışmalarında adsorban olarak silikajel 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, B ve C'deki anlatılan sentezlerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri:etil asetat (3:1), yöntem D'deki sentezlerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri:etil asetat (1:1) 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 haznelerine 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. IR spektrofotometresi ATR ataçmanına toz maddeler uygulanarak spektrumlar çekilmiştir.

4.5. ^1H NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin ^1H NMR spektrumları, sentez ürünlerinin DMSO- d_6 içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana (TMS) karşı Bruker 300 MHz'lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.6. ^{13}C NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları, sentez ürünlerinin DMSO- d_6 içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana (TMS) karşı Bruker 300 MHz'lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.7. 2D NMR Spektrumlarının Alınması

İki boyutlu NMR yöntemi tek boyutlu NMR tekniklerinden kesin yapı tayini için gerekli verilerin alınamadığı durumlarda sıklıkla başvurulmuş, iki tane tek boyutlu NMR spektrumunun korelasyonu ile ortaya çıkan NMR tekniğidir. Temel olarak, korelasyonda kullanılan çekirdeklere göre homonükleer ve heteronükleer olarak ikiye ayrılır. COSY (Correlation Spectroscopy) en sık kullanılan homonükleer spektroskopi tekniğidir. COSY'de her iki ekseninde de proton NMR spektrisi mevcuttur ve bir protonun hangi diğer protonlarla eşleştiği (coupling) hakkında bilgi verir. HSQC (Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy) ve HMBC (Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy) eksenlerin birinde proton diğ erinde ise karbon spektrumunun korelasyonundan elde edilen heteronükleer spektroskopi yöntemleridir. HSQC'de protonun doğ rudan bağ lı oldu ğ u karbon arasındaki etkileşimler hakkında bilgi alınırken, HMBC'de ise 2 ila 4 bağ mesafesindeki hidrojen ve karbon arasındaki etkileşimler görölür.

4.8. Kütle Spektrumlarının Alınması

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

4.9. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin kolinesteraz, monoamin oksidaz ve beta amyloid 1-42 (A β 42) inhibisyon potansiyelleri, antioksidan etkileri ve sitotoksiteleri araştırılmıştır. Biyolojik aktivite çalışmalarının 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 (Amerika Birleşik Devletleri) robotik pipetleme sisteminden yararlanılmıştır. Enzim protokolünün oluşturulması, izlenmesi ve spektrofotometrik ölçümlerin alınması işlemleri, BioTek-Synergy H1 Microplate Reader (Amerika Birleşik Devletleri) cihazında yapılmıştır.

Bileşiklerin biyolojik aktiviteleri, öncelikle ön tarama niteliğinde olan 10^{-3} ve 10^{-4} M'lık iki konsantrasyonda %2'lik dimetilsülfoksit (DMSO) içerisinde hazırlanarak gerçekleştirilmiştir. Aktivite değerleri %0-100 aralığında inhibisyon şeklinde değerlendirilmiştir. Bileşiklerin 10^{-4} M konsantrasyonda %50 ve daha fazla değerde inhibisyon görüldüğü takdirde, 10^{-9} M konsantrasyona kadar alt konsantrasyonlarda inhibisyon oranları araştırılmıştır.

4.9.1. Antikolinesteraz enzim aktivite çalışmaları

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin AChE ve BChE enzim inhibitör aktiviteleri modifiye Ellman metodu ile araştırılmıştır [122, 128-138].

4.9.1.1. 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 joje 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.

4.9.1.2. Asetiltiyokolin iyodür (ATC) çözeltisinin hazırlanması (0.075 M)

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

4.9.1.3. Bütiriltiyokolin iyodür (BTC) çözeltisinin hazırlanması (0.075 M)

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

4.9.1.4. 5-5-ditiyobis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB) solüsyonunun hazırlanması (0.01 M)

DTNB (0.396 g) tartılarak bir miktar suda çözölmüştür. 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.

4.9.1.5. Fosfat tamponunun hazırlanması (pH=8.0)

Potasyum dihidrojen fosfat (13.61 g), 1 L suda çözölmüştür. 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 süzölerek kullanıma hazır hale getirilmiştir. Hazırlanan çözelti, kullanılıncaya kadar 4 °C'de saklanmıştır.

4.9.1.6. AChE ve BChE inhibisyon çalışması

Antikolinesteraz enzim aktivite çalışmalarında kolorimetrik Ellman metodu modifiye edilerek enzim inhibisyonu incelemesi yapılmıştır [122, 128-138]. Test işlemine başlamadan önce bütün çözeltiler 20-25 °C'ye getirilmiştir. Çalışmalarda 96 kuyucuklu plaklar kullanılmıştır. Her bir hücrede 140 µL fosfat tamponu, 20 µL enzim solüsyonu, 20 µL inhibitör çözelti, 20 µL DTNB çözeltisi, 10 µL ATC/BTC çözeltisi olacak şekilde toplam 210 µL hacme ulaşılmıştır. Çözeltiler, 96 kuyucuğa yetecek miktarlarda iki farklı test çözeltisi meydana getirecek şekilde karıştırılmıştır. Birinci test çözeltisi; 1 kuyucuk için 70 µL fosfat tamponu, 20 µL enzim çözeltisi ve 20 µL DTNB çözeltisi, ikinci çözelti ise; 1 kuyucuk için 70 µL fosfat tamponu ve 10 µL ATC/BTC çözeltisi içerecek şekilde hazırlanmıştır.

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

İki okuma arasındaki absorbans farkları alınarak aşağıdaki formüle (1) göre % inhibisyon oranları hesaplanmıştır:

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{[(A(K)-A(B))-(A(I)-A(B))]}{(A(K)-A(B))} \times 100 \quad (1)$$

- 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(I) : İnhibitör maddelere ait absorbans okuma farkı

Bileşiklerin IC₅₀ değerleri Microsoft Office Excel-2013 programında non-lineer regresyon analizinin sigmoid doz-yanıt modeli kullanılarak çizilen inhibisyon eğrilerinden hesaplanır.

4.9.2. AChE/BChE enzim kinetik çalışmaları

Kinetik çalışmalarda, inhibisyon çalışmasında belirtilen deney protokolü aynen uygulanmıştır. Ancak, inhibisyon yönteminden farklı olarak, inhibitör bileşiklerin hesaplanan 2xIC₅₀, IC₅₀, ve IC₅₀/2 değerlerindeki konsantrasyonları kullanmıştır. Substrat (ATC ve BTC) çözeltisi ise seri seyreltmeler ile 600, 300, 150, 75, 37.5 ve 18.75 µM değerlerinde 6 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.

4.9.3. Monoamin oksidaz enzim aktivite çalışmaları

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin MAO-A ve MAO-B enzim inhibitör aktiviteleri fluorometrik metod ile araştırılmıştır [137-150].

Enzim inhibisyon deneyinde günlük hazırlanan üç farklı çözelti kullanılmıştır. İlk çözelti için, sentezlenmesi tamamlanan sonuç bileşikleri ve referans bileşikler hazırlanmıştır. Enzim çözeltileri için rekombinant hMAO-A (0.5 U/mL) ve rekombinant hMAO-B (0.64 U/mL) enzimleri fosfat tamponu içinde çözündürülerek hacimleri 10 mL'ye tamamlanmıştır. Son olarak da çalışma çözeltileri: Horseradish Peroksidaz (200 U/mL, 100 µL), Ampliflu™ Red (20 mM, 200 µL) ve tiramin (100 mM, 200 µL), fosfat tamponu içinde çözündürülerek hacmi 10 mL'ye tamamlanmıştır.

İnhibitör çözeltilerinden (20 µL) ve hMAO-A (100 µL) veya hMAO-B (100 µL) siyah renkli düz tabanlı 96 kuyucuklu mikro test plakasına konulmuş ve 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyonun sonunda çalışma çözeltileri (100 µL) eklenerek reaksiyon başlatılmıştır. Bu karışın 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiş ve her 5 dakikada flüoresan (Ex/Em=535/587 nm) ölçümü yapılmıştır. Kontrol deneyinde inhibitör solüsyonu yerine %2'lik DMSO kullanılmıştır. İnhibitörlerin horseradish peroksidaz üzerine inhibitör etkisini kontrol etmek için enzim solüsyonu yerine %3 H₂O₂ (20 mM) kullanılarak paralel okuma yapılmıştır. Blank, kontrol ve tüm inhibitör konsantrasyonları

dörtlü tekrar şeklinde yapılmış ve aşağıdaki denkleme (2) göre yüzde inhibisyonları hesaplanmıştır:

$$\%Inhibition = \frac{(F_{Ct_2} - F_{Ct_1}) - (F_{It_2} - F_{It_1})}{F_{Ct_2} - F_{Ct_1}} \times 100 \quad (2)$$

F_{Ct_2} : Kontrolün t_2 zamanında ölçülen flüoresansı
 F_{Ct_1} : Kontrolün t_1 zamanında ölçülen flüoresansı
 F_{It_2} : İnhibitörün t_2 zamanında ölçülen flüoresansı
 F_{It_1} : İnhibitörün t_1 zamanında ölçülen flüoresansı

Bileşiklerin IC_{50} değerleri Microsoft Office Excel-2013 programında non-lineer regresyon analizinin sigmoid doz-yanıt modeli kullanılarak çizilen inhibisyon eğrilerinden hesaplanmıştır.

4.9.4. MAO-A/MAO-B enzim kinetik çalışmaları

Kinetik çalışmalarda, inhibisyon çalışmasında belirtilen deney protokolü aynen uygulanmıştır. Ancak, inhibisyon yönteminden farklı olarak, inhibitör bileşiklerin hesaplanan $2 \times IC_{50}$, IC_{50} , ve $IC_{50}/2$ değerlerindeki konsantrasyonları kullanılmıştır. Substrat (tiramin) çözeltisi ise seri seyreltmeler ile 20-0.625 μM aralığındaki 6 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.

4.9.5. Antioksidan etki çalışmaları

4.9.5.1. DPPH serbest radikali giderim aktivitesi yöntemi

Antioksidanların kararlı bir organik azot radikali olan DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) radikalinin süpürücü etkilerini ölçmeye dayanan bir yöntemdir. 9,86 mg DPPH tartılarak 25 mL'ye metanol ile tamamlanmış ve DPPH çözeltisi hazırlanmıştır. Test kuyucuklarına 100 μL DPPH çözeltisi ve 100 μL analiz edilecek bileşiklerin çözeltilerinden ilave edilmiştir. Blank kuyucuklarına sadece 200 μL metanol koyulurken; kontrol kuyucuklarına 100 μL metanol ve 100 μL DPPH çözeltisinden eklenmiştir. İnkübasyon sonrasında 517 nm'de spektrofometrik okuma gerçekleştirilmiştir.

4.9.5.2. CUPRAC antioksidan tayin yöntemi

Öncelikle CUPRAC reaktifini hazırlamak için 0,4262 g $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ tartılarak 250 mL saf su içerisinde çözülmüştür (10 mM). Daha sonra asetat tamponu hazırlamak üzere 19,27 g NH_4Ac 250 mL suda çözülmüştür. 7.5 mM neocuproin çözeltisi 0,039 g Neocuproin bileşiğinin 25 mL'lik balon jojede %96 saflıkta etanol ile hazırlanmasıyla elde edilmiştir. Daha sonra 60 μL CuCl_2 , 60 μL asetat tamponu, 60 μL neocuproin çözeltisi ve 66 μL numuneden oluşan çözelti karıştırılmıştır. 30 dakika inkübe edilmiş ve 450 nm dalga boyunda ölçümleri alınmıştır.

4.9.6. Beta amiloid 1-42 ($\text{A}\beta 42$) inhibitör tarama çalışmaları

Deney prosedürü fluorometrik metoda dayanan “Beta Amyloid 1- 42 ($\text{A}\beta 42$) Ligand Screening Assay” kit (BioVision, Milpitas, CA, USA) protokolü esas alınarak oluşturulmuştur.

4.9.7. Sitotoksosite etki çalışmaları

4.9.7.1. NIH3T3 hücrelerinin çoğaltılması

Deneylerde kullanılan NIH3T3 (fare embriyonik fibroblast hücre hattı) hücre dizisinin çoğaltılması ve deneye hazırlanması için 2-3 günde bir rutin olarak pasajlama işlemi yapılmıştır. İnkübatörden alınan hücre kültür şişesi, ölü hücrelerin besiyeri çözeltisine geçmesini sağlamak için hafifçe çalkalanmış ve sonra steril bir pipetle kültür şişesi içindeki besiyeri alınarak atılmıştır. Hücrelerin yıkanması için kültür şişesine 5 mL fosfat tamponu ilave edilerek yıkanmıştır ve yıkama çözeltisi ortamdan uzaklaştırılmıştır. Kültür şişesine tripsin EDTA çözeltisi (1X) (75 cm^2 'lik kültür şişelerine 3-5 mL, 25 cm^2 'lik 1-3 mL) konularak hafifçe çalkalandıktan sonra inkübatörde yaklaşık 5 dk. bekletilmiştir (%5 CO_2 , %95 nem ve 37 $^\circ\text{C}$). İnkübatörden alınan kültür şişelerinin üzerine 20-25 mL besiyeri ilave edilerek hücreler süspanse edilmiş ve 1:2, 1:3 oranlarında bölünerek yeni kültür şişelerine alınmıştır. Kültür şişeleri inkübatöre konularak inkübasyona bırakılmıştır (%5 CO_2 , %95 nem ve 37 $^\circ\text{C}$).

4.9.7.2. NIH3T3 hücrelerinin plakalara ekilmesi

İnkübatörden alınan hücre kültür şişesi, ölü hücrelerin besiyeri çözeltisine geçmesi sağlanmak için hafifçe çalkalanmış ve sonra steril bir pipetle kültür şişesi içindeki besiyeri alınarak atılmıştır. Kültür şişesine tripsin-EDTA çözeltisi (1X) (75 cm²'lik kültür şişelerine 3-5 mL, 25 cm²'lik 1-3 mL) konularak hafifçe çalkalandıktan sonra inkübatörde yaklaşık 5 dk. bekletilmiştir (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C). İnkübatörden alınan kültür şişelerinin içine besiyeri ilave edilerek (ilave edilen tripsin EDTA çözeltisinin en az iki katı kadar besiyeri ilave edilmiştir) pipet yardımıyla santrifüj tüpüne alınmıştır. Santrifüj tüpü içindeki hücre süspansiyonu çalkalandıktan sonra 10 µL alınarak otomatik hücre sayma cihazında sayılmıştır. Hücre süspansiyonu küvetlere alınmış ve 200 µL/kuyucuk olacak şekilde 96 kuyucuklu hücre kültür plakasına dağıtılarak (1.10⁴ hücre/100 µL) 24 saat inkübasyona bırakılmıştır (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C).

4.9.7.3. NIH3T3 hücrelerine MTT sitotoksikite testinin uygulanması

24 saatlik inkübasyon süresi sonunda plakalar ters çevrilerek besiyeri ortamdan uzaklaştırılmıştır. Bileşiklerin 0.000316 mM-1 mM 8 seri konsantrasyonu (stok çözeltiler DMSO içinde hazırlanmıştır) pozitif kontroller ile birlikte plakalara uygulanmıştır. 24 saat inkübasyona bırakılmıştır (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C). 24 saatlik inkübasyon süresinden sonra hücre kültürlerinin üst kısmı ters çevrilerek atılmıştır. Hücreler fosfat tamponu ile yıkanmış ve yıkama çözeltisi ortamdan uzaklaştırılmıştır. MTT çözeltisi (5 mg/mL) ve besiyeri 1:10 oranında karıştırılmıştır. Hücre kültür plakasına 100 µL/kuyucuk olacak şekilde bu çözelti karışımından ilave edilmiştir. 3 saat inkübasyona bırakılmıştır (%5 CO₂, %95 nem ve 37 °C). 3 saatlik inkübasyon süresi sonunda plakalar ters çevrilerek üst kısmı atılmıştır. Hücre kültür plakasına DMSO çözeltisinden 100 µL/kuyucuk olacak ilave edilmiş ve kuyucukların ELISA'da 540 nm' de OD değerleri okunmuştur. Test maddelerinin her bir konsantrasyonu için % inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. Non-lineer regresyon analizi ile maddelerin inhibitör konsantrasyon (IC₅₀) değerleri hesaplanmış ve maddelerin sitotoksik özellikleri yorumlanmıştır [122, 130, 133, 138, 140-144, 147-161].

4.10. Moleküler Docking Çalışmaları

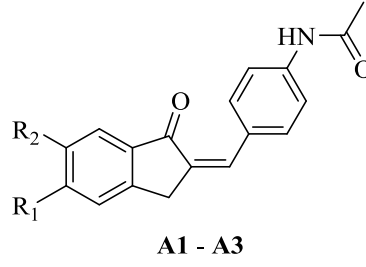
Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşik serisi içerisinde AChE enzimi üzerinde etkili bulunan **D19-D30** ve **D34-D39**, BChE enzimine karşı etkili olan **D34**, **D35** ve **D37-D39**, MAO-A'ya karşı güçlü inhibisyon gösteren **D28** ve **D29**, MAO-B enzimi üzerinde güçlü inhibitör etkinlik gösteren **D28-D32** ve **D37-D41** kodlu bileşiklerin ilgili enzimlerin aktif bölgeleriyle olası bağlanma ve etkileşim noktalarını belirlemek amacıyla yapı temelli *in silico* docking metodu uygulanmıştır. Bu amaçla AChE enzimi için PDB: 4EY7 [162], BChE enzimi için PDB: 4BDS [163], MAO-A enzimi için PDB: 2Z5X [164] ve MAO-B enzimi için de PDB: 2V5Z [165] kristal yapıları üzerinde protein-ligand etkileşim analizi gerçekleştirilmiştir.

Kristal yapısı öncelikle *Schrödinger Suite 2015 Update 2*'de [166] yer alan *Protein Preparation Wizard* protokolü uygulanarak docking çalışmaları için hazır hale getirilmiş, OPLS 2005 kuvvet alanı kullanılarak bağ uzunlukları düzenlenmiş, yüklü amino asitlerin üzerindeki atomların belirtilen ortam koşullarındaki olası yükleri otomatik olarak belirlenmiştir. Dock edilecek bileşikler *LigPrep 3.8* [167] modülü ile docking için hazırlanmıştır. *Glide 7.1* [168] ile grid oluşturulmuş ve yine aynı modül kullanılarak single precision (SP) ile docking işlemi gerçekleştirilmiştir.

5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR

5.1. Sentez Çalışmaları

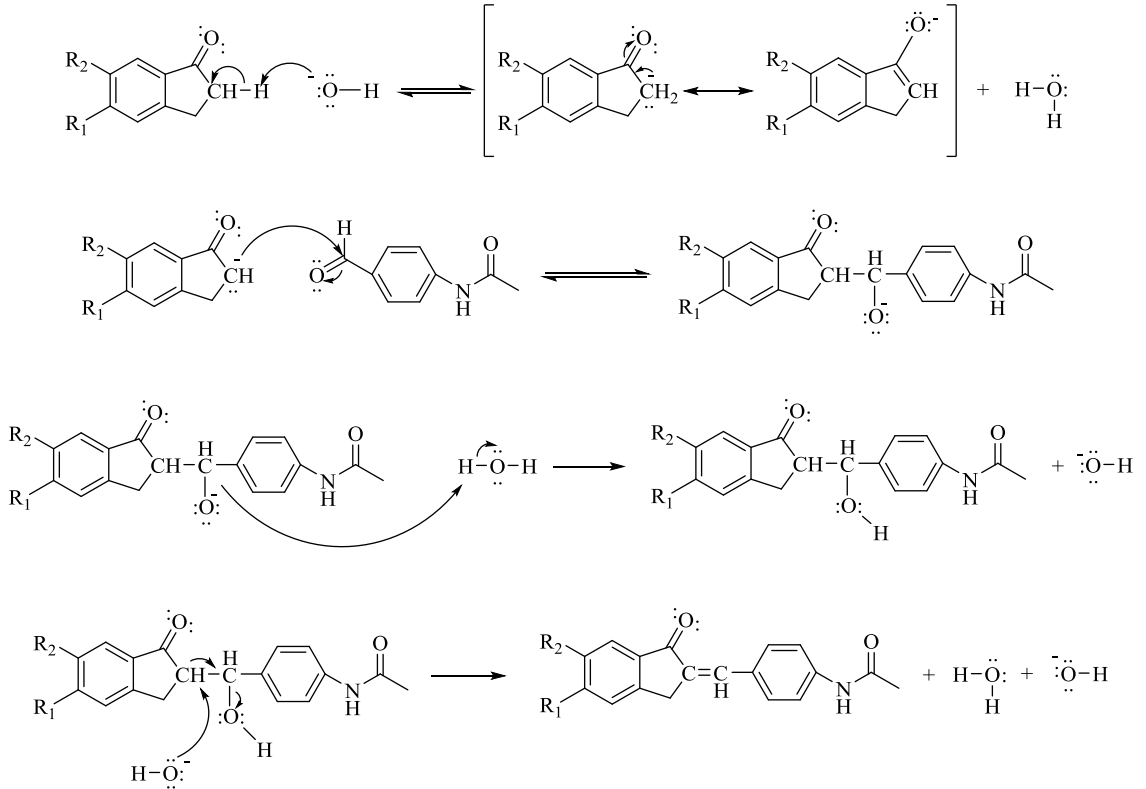
5.1.1. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevleri (A1-A3)



$R_1, R_2: OCH_3$

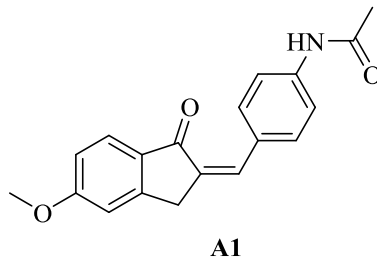
Şekil 5.1. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin (A1-A3) genel kimyasal yapısı

Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Verim: %72-79.



Şekil 5.2. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin (A1-A3) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

5.1.1.1. 5-Metoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (A1)



Şekil 5.3. 5-Metoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (A1) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 171,8 °C. **Verim:** %75.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3334 (N-H gerilim bandı), 1674 (indanon C=O gerilim bandı), 1595 (amit C=O gerilim bandı), 1585-1527 (C=C gerilim bandı), 1247 (C-N gerilim bandı), 1089 (C-O gerilim bandı), 823 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

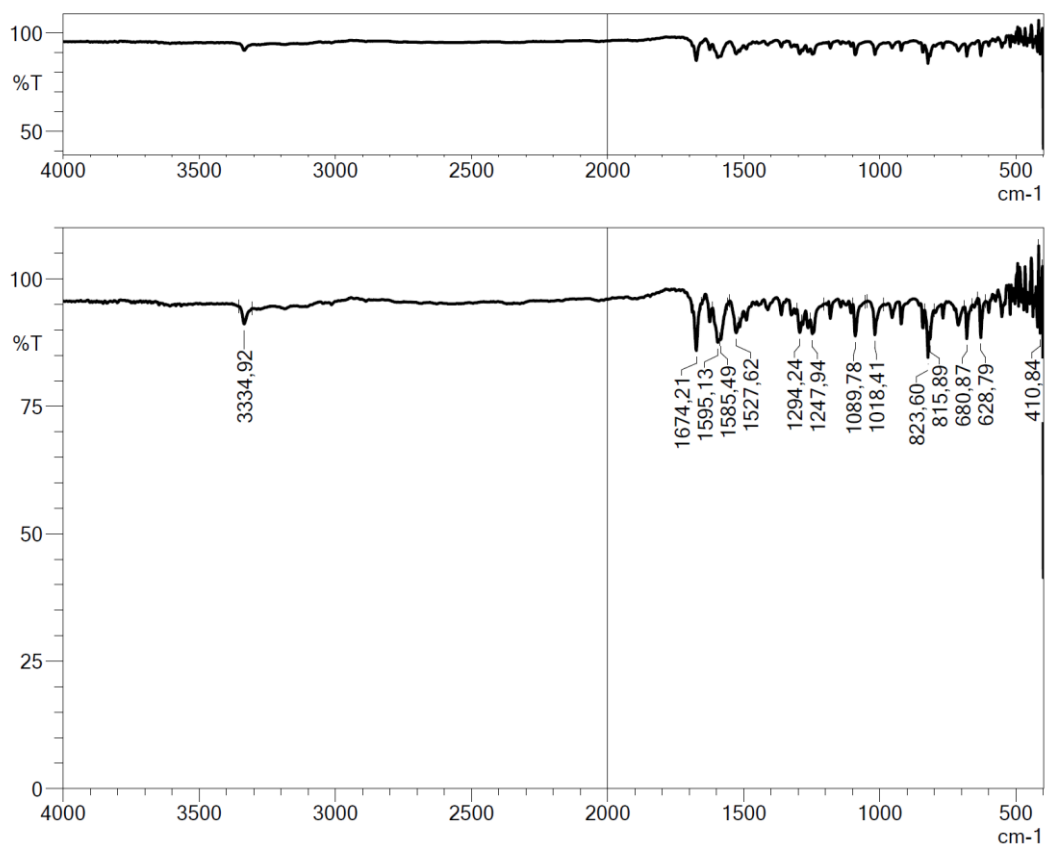
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.08 (3H, s, CH_3), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.05 (2H, s, CH_2), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.18 (1H, d, $J=2.07$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.39 (1H, s, C=CH), 7.71 (5H, s, disüstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 10.23 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 24.6, 32.4, 56.2, 110.6, 115.7, 119.4, 125.8, 130.0, 131.1, 131.8, 131.9, 134.3, 141.0, 153.2, 165.2, 169.1, 192.0.

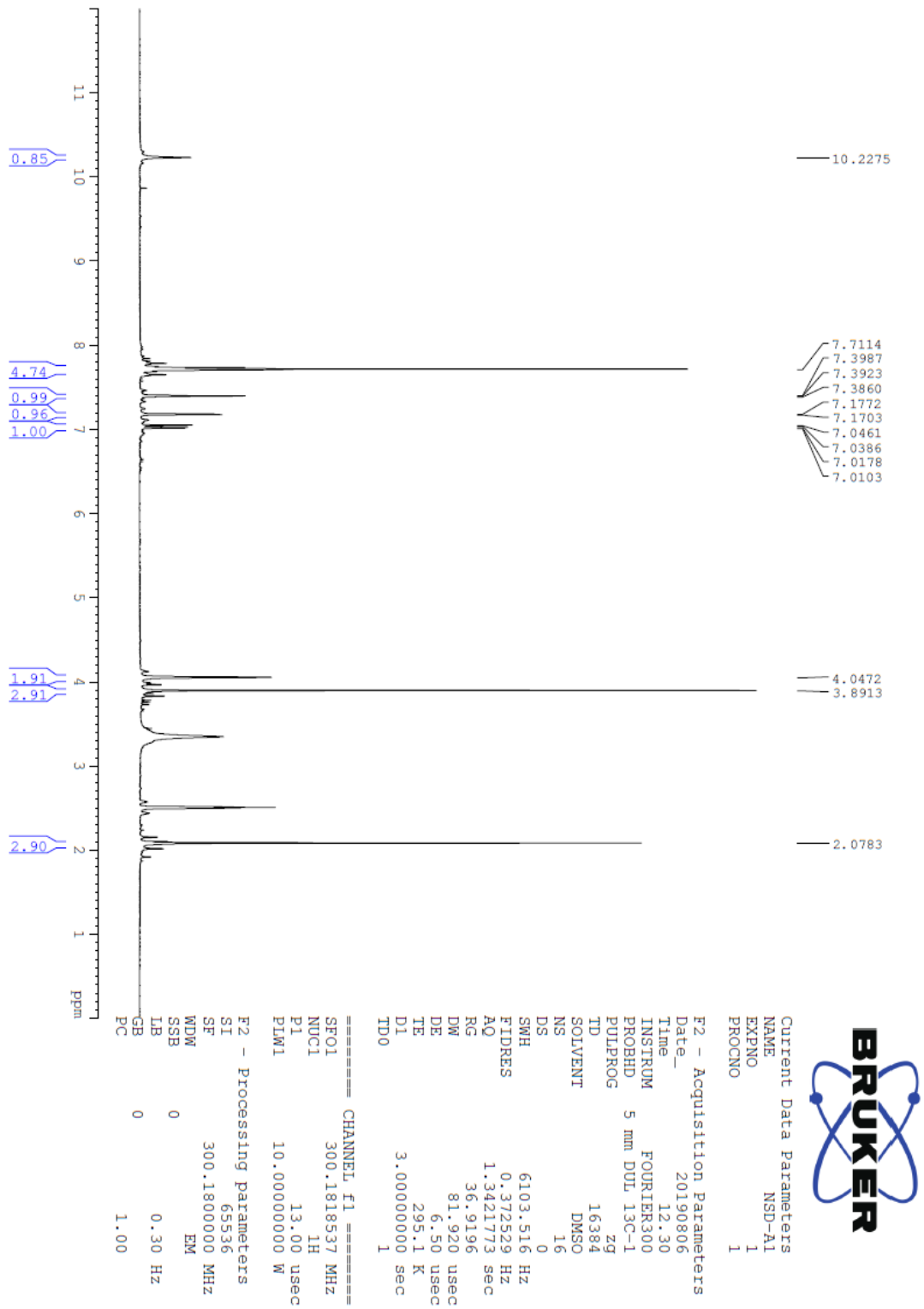
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ için hesaplanan: 308.1281, bulunan: 308.1275.

DOPNALAB

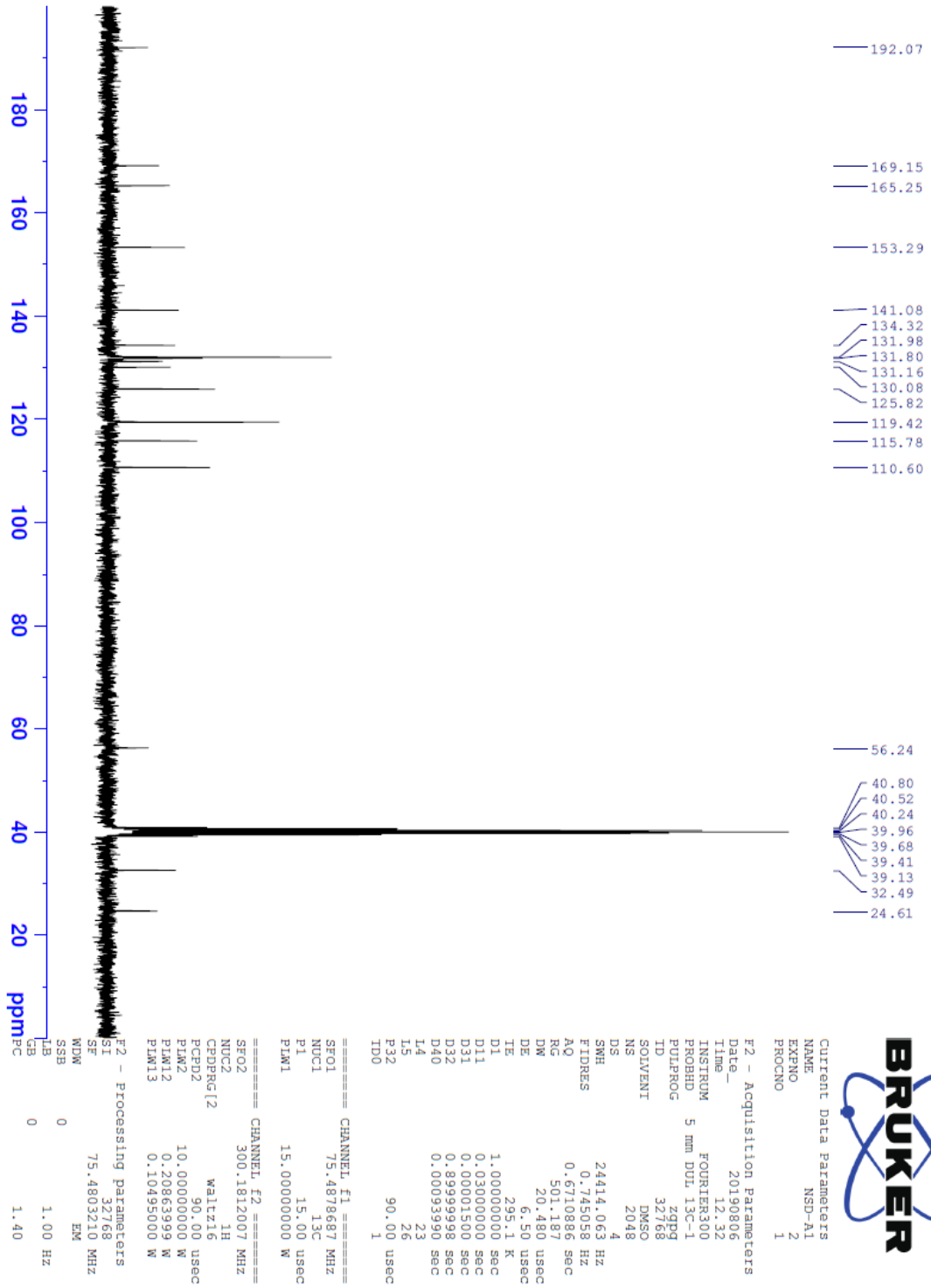
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 10:37:21
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELİN\DOKTORA TEZ\A11.ispd
Spectrum name	A11
Sample name	A1
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.4. Bileşik A1'e ait IR spektrumu



Şekil 5.5. Bileşik A1'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.6. Bileşik A1'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analz\bns\A-1_2.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	50	O	2	3	8	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	50	F	1	0	0	Cl	1	0	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	4	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 - 30.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

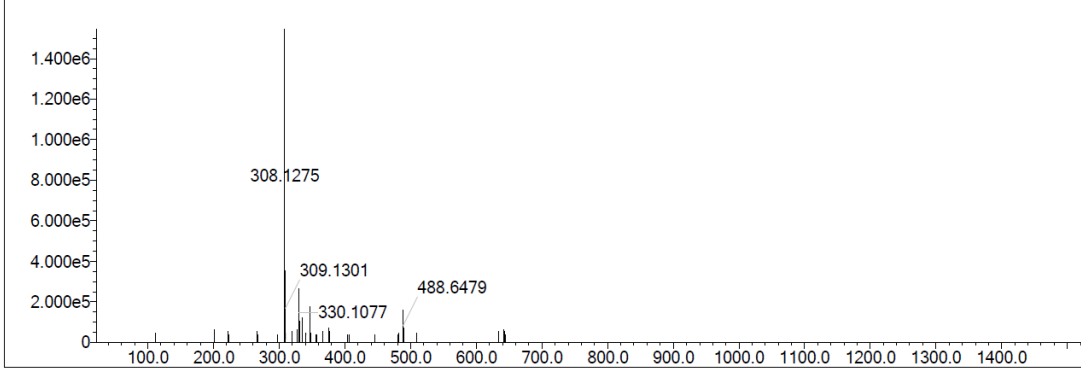
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

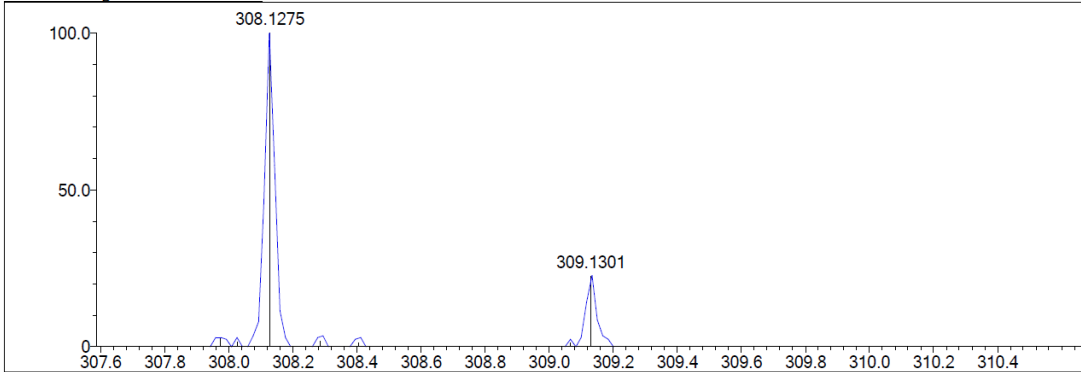
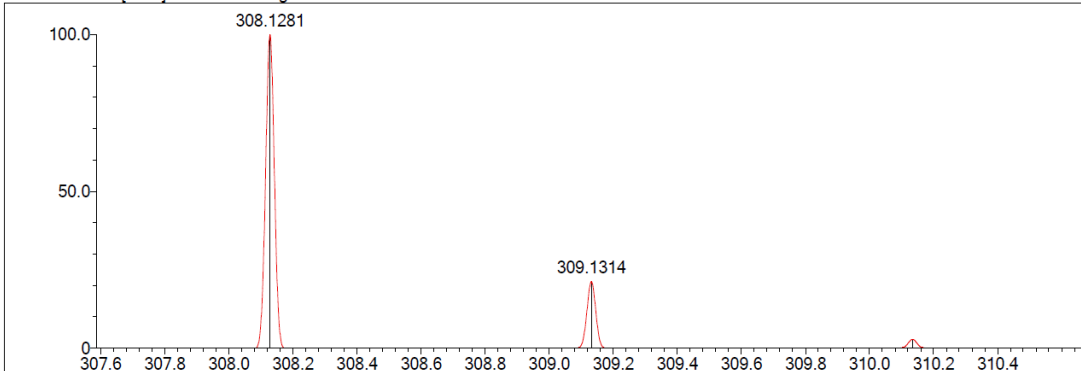
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.573 Scan#: 387



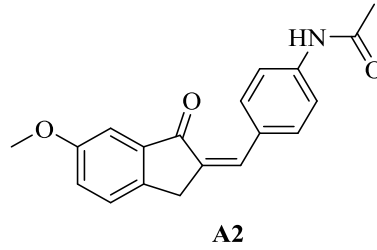
Measured region for 308.1275 m/z

C19 H17 N O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 308.1281 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	71.73	C19 H17 N O3	[M+H] ⁺	308.1275	308.1281	-0.6	-1.95	73.47	12.0

Şekil 5.7. Bileşik A1'e ait kütle spektrumu

5.1.1.2. 6-Metoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (A2)



Şekil 5.8. 6-Metoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (A2) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 185,9 °C. **Verim:** %79.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3325 (N-H gerilim bandı), 1695 (indanon C=O gerilim bandı), 1678 (aset C=O gerilim bandı), 1587-1512 (C=C gerilim bandı), 1168 (C-N gerilim bandı), 1103 (C-O gerilim bandı), 827 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

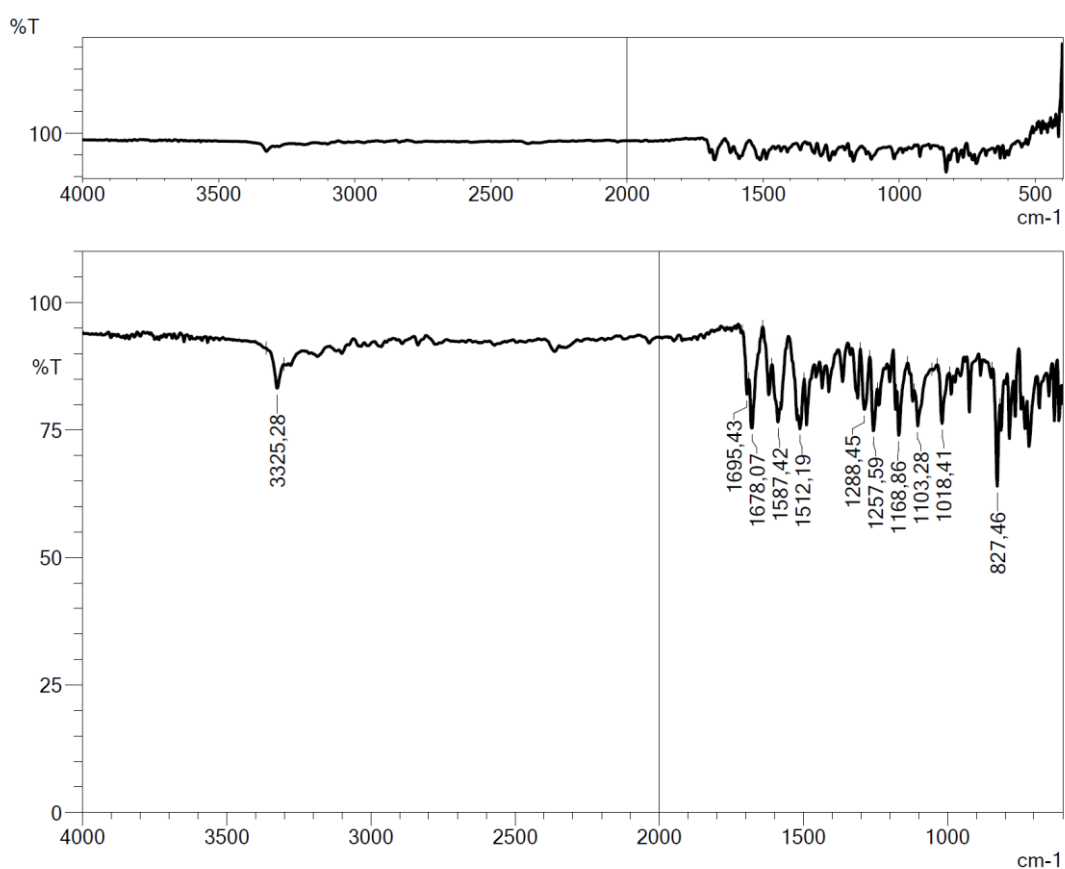
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.08 (3H, s, CH_3), 3.83 (3H, s, OCH_3), 3.99 (2H, s, CH_2), 7.23 (1H, d, $J=2.46$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.27 (1H, dd, $J_1=8.28$ Hz, $J_2=2.55$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.48 (1H, s, C=CH), 7.56 (1H, d, $J=8.34$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.72 (4H, s, disüstitüe benzen CH), 10.21 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 24.5, 31.7, 55.9, 55.9, 105.9, 119.4, 123.6, 127.9, 129.9, 132.2, 133.0, 134.4, 139.1, 141.3, 142.9, 159.5, 169.1, 193.5.

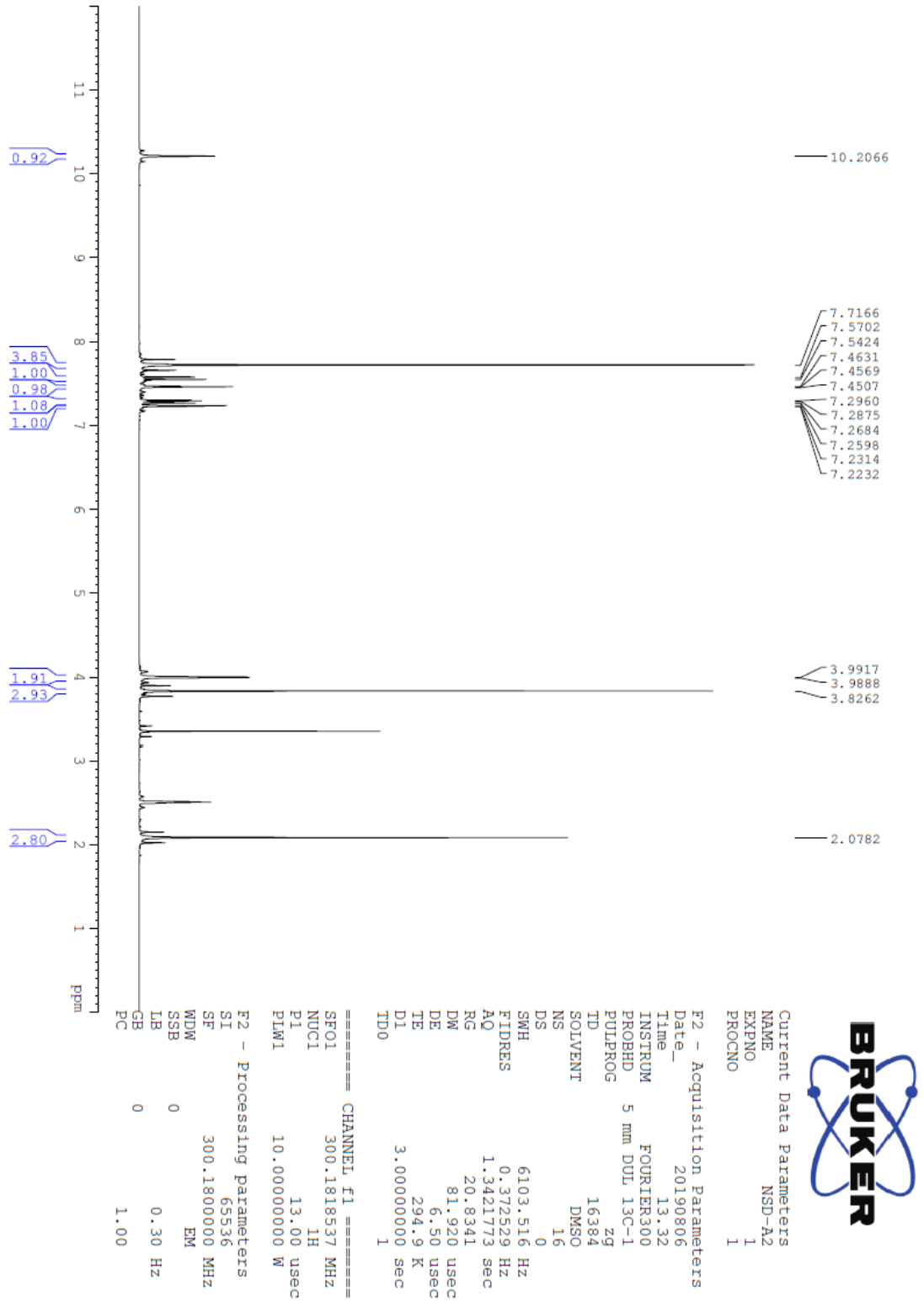
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ için hesaplanan: 308.1281, bulunan: 308.1269.

DOPNALAB

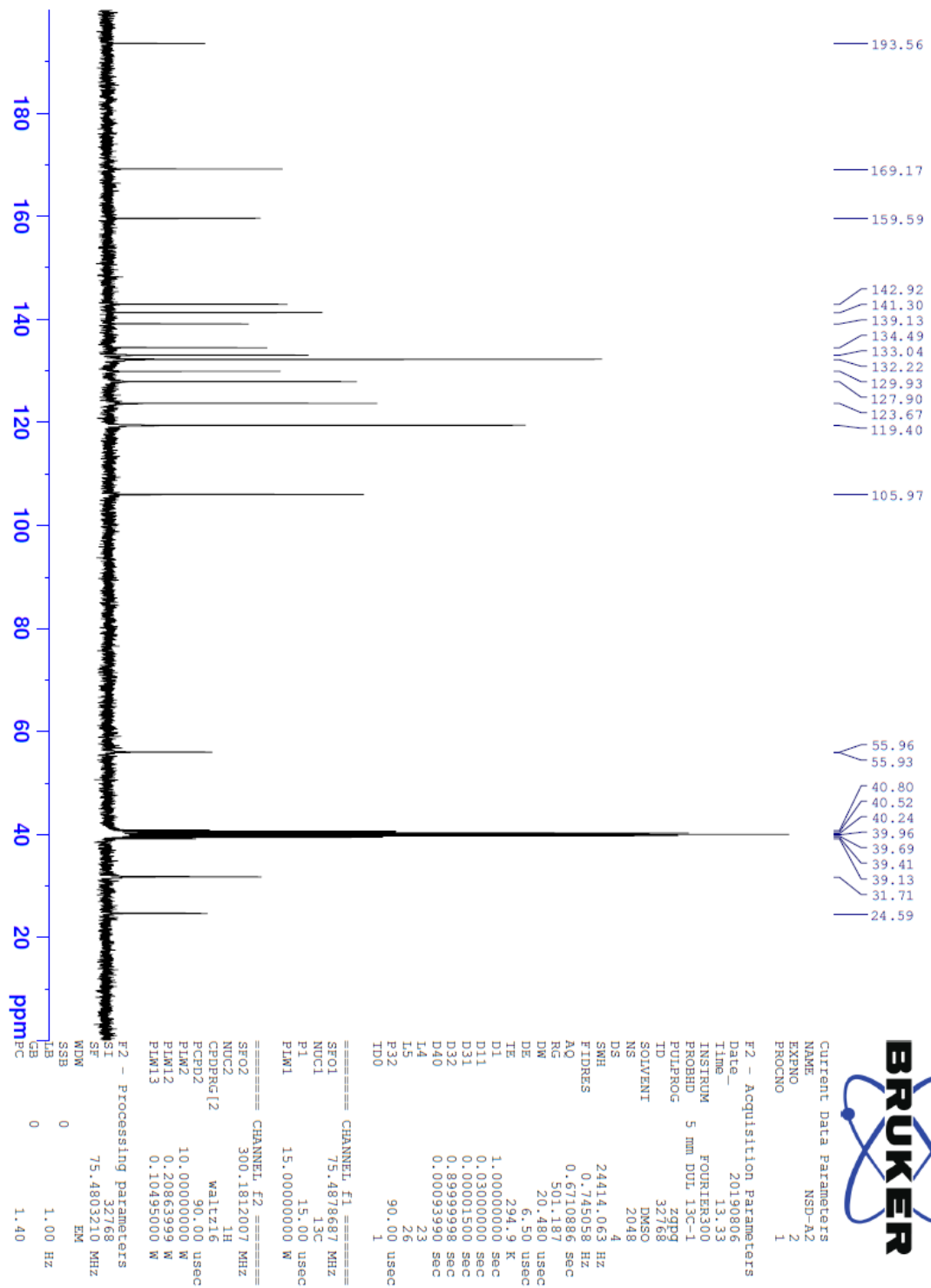
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 10:43:15
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\A21.ispd
Spectrum name	A21
Sample name	A2
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.9. Bileşik A2'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.10. Bileşik A2'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.11. *Bileşik A2'ye ait ^{13}C NMR spektrumu*

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bnr\A-2_3.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	50	O	2	2	8	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	50	F	1	0	0	Cl	1	0	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	4	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 - 30.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

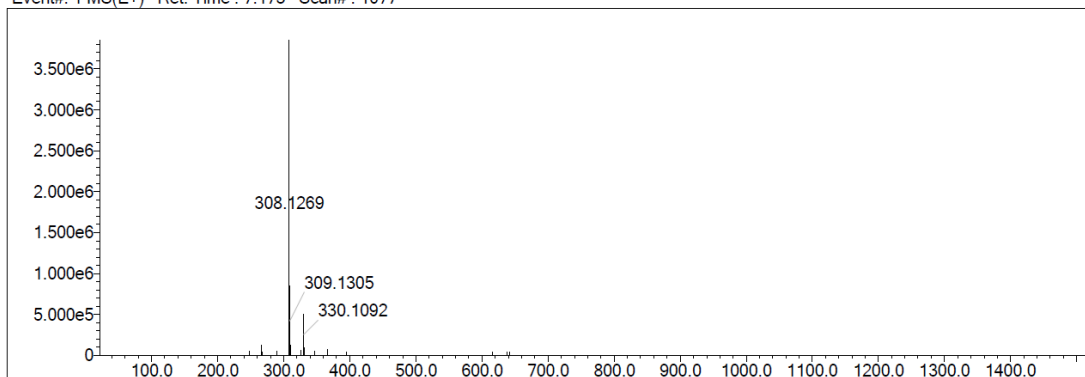
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

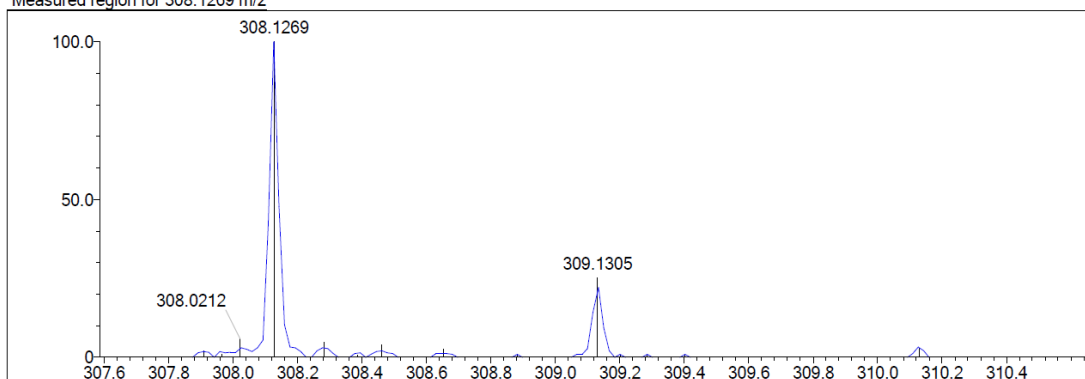
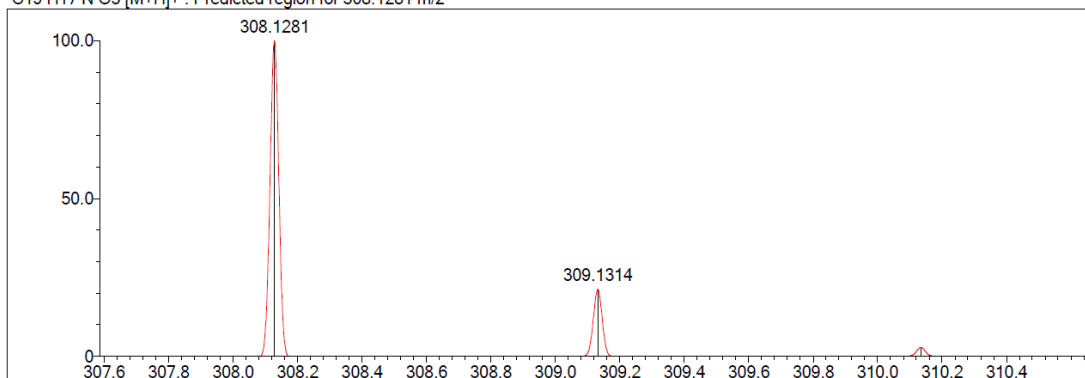
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.173 Scan# : 1077



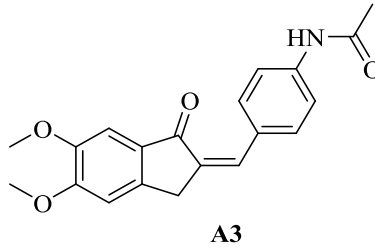
Measured region for 308.1269 m/z

C19 H17 N O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 308.1281 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	63.07	C19 H17 N O3	[M+H] ⁺	308.1269	308.1281	-1.2	-3.89	67.98	12.0

Şekil 5.12. Bileşik A2'ye ait kütle spektrumu

5.1.1.3. 5,6-Dimetoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (A3)



Şekil 5.13. 5,6-Dimetoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**A3**) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 120,4 °C. **Verim:** %72.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3300 (N-H gerilim bandı), 1689 (indanon C=O gerilim bandı), 1672 (aset C=O gerilim bandı), 1589-1523 (C=C gerilim bandı), 1132 (C-N gerilim bandı), 1095 (C-O gerilim bandı), 819 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

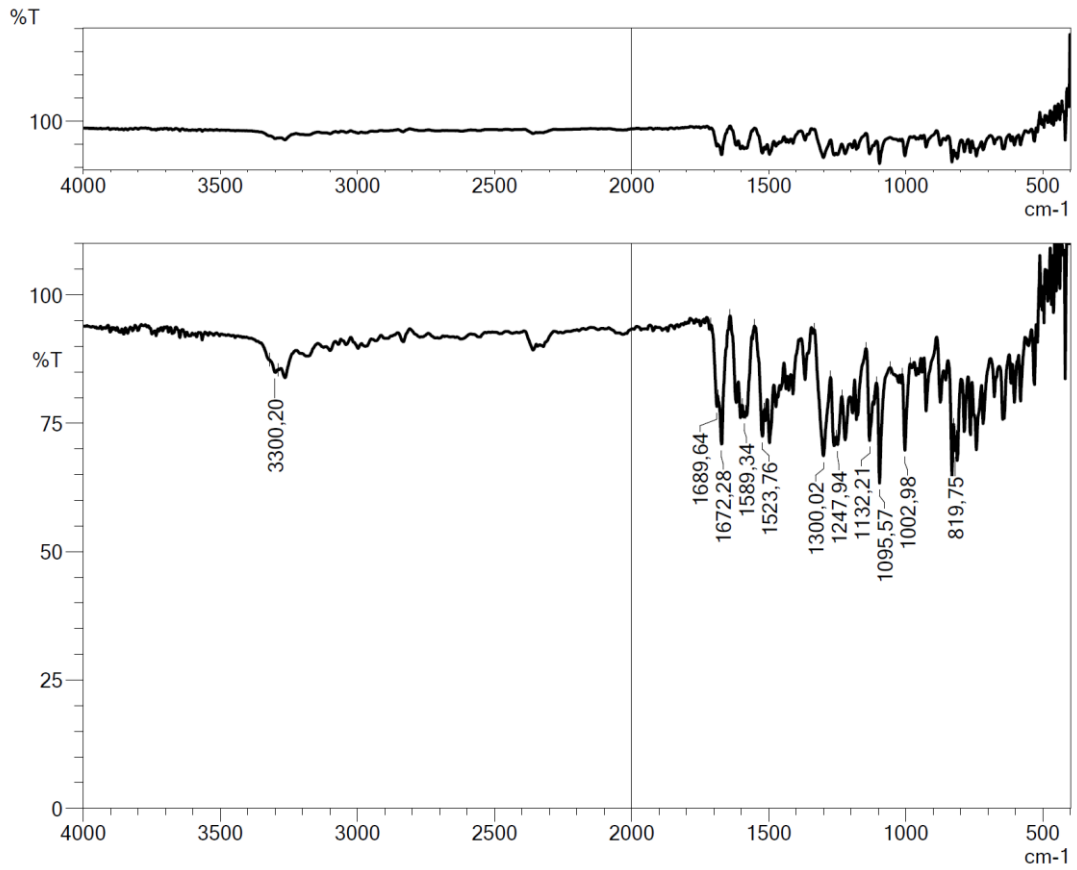
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.08 (3H, s, CH₃), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.97 (2H, s, CH₂), 7.18 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.36 (1H, s, C=CH), 7.70 (4H, s, disüstitüe benzen CH), 10.19 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 24.5, 32.0, 56.0, 56.1, 56.4, 56.4, 104.9, 108.4, 119.4, 130.1, 130.5, 131.3, 131.8, 134.5, 140.9, 145.3, 149.7, 155.5, 169.1, 192.3.

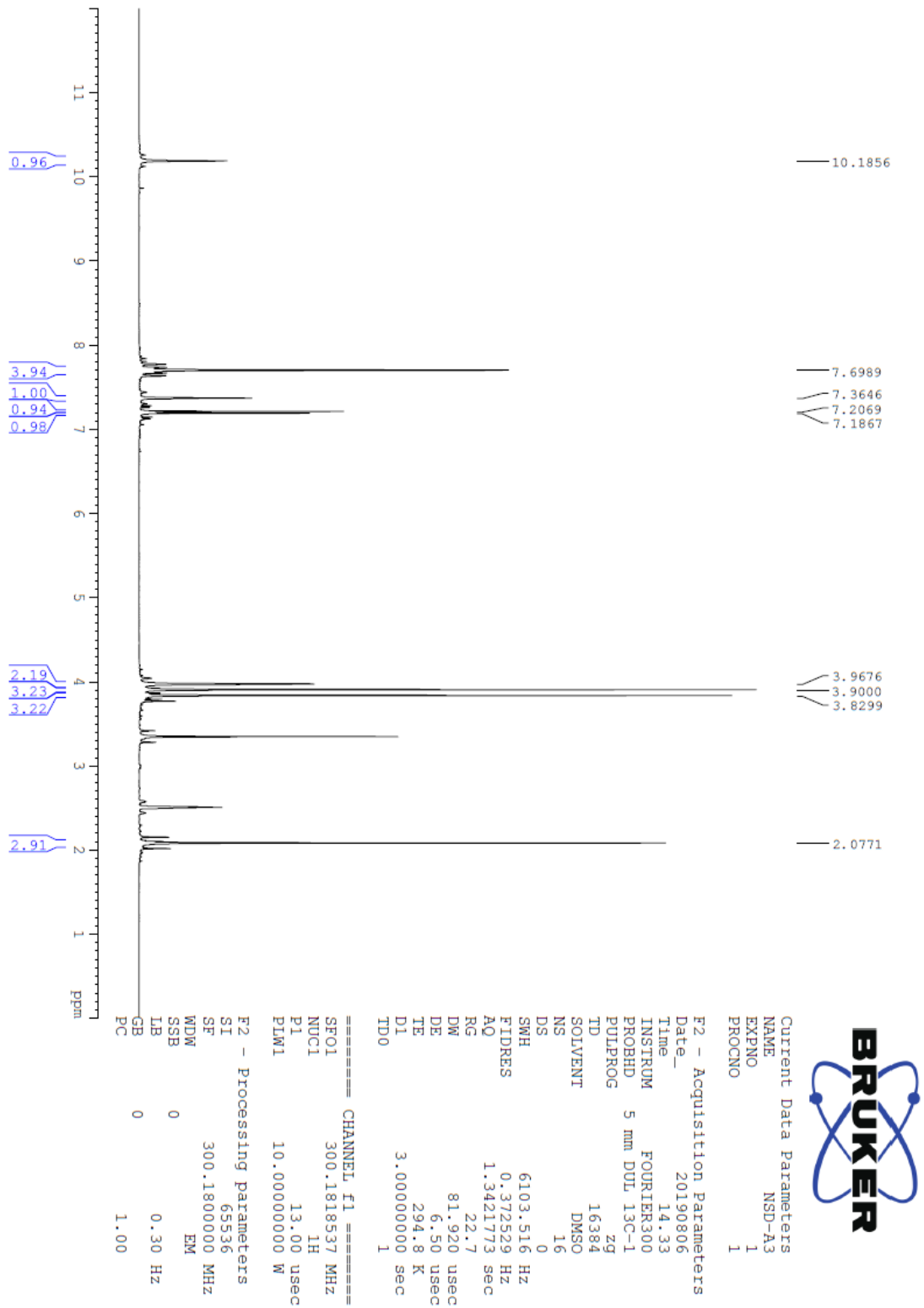
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₀H₁₉NO₄ için hesaplanan: 338.1387, bulunan: 338.1385.

DOPNALAB

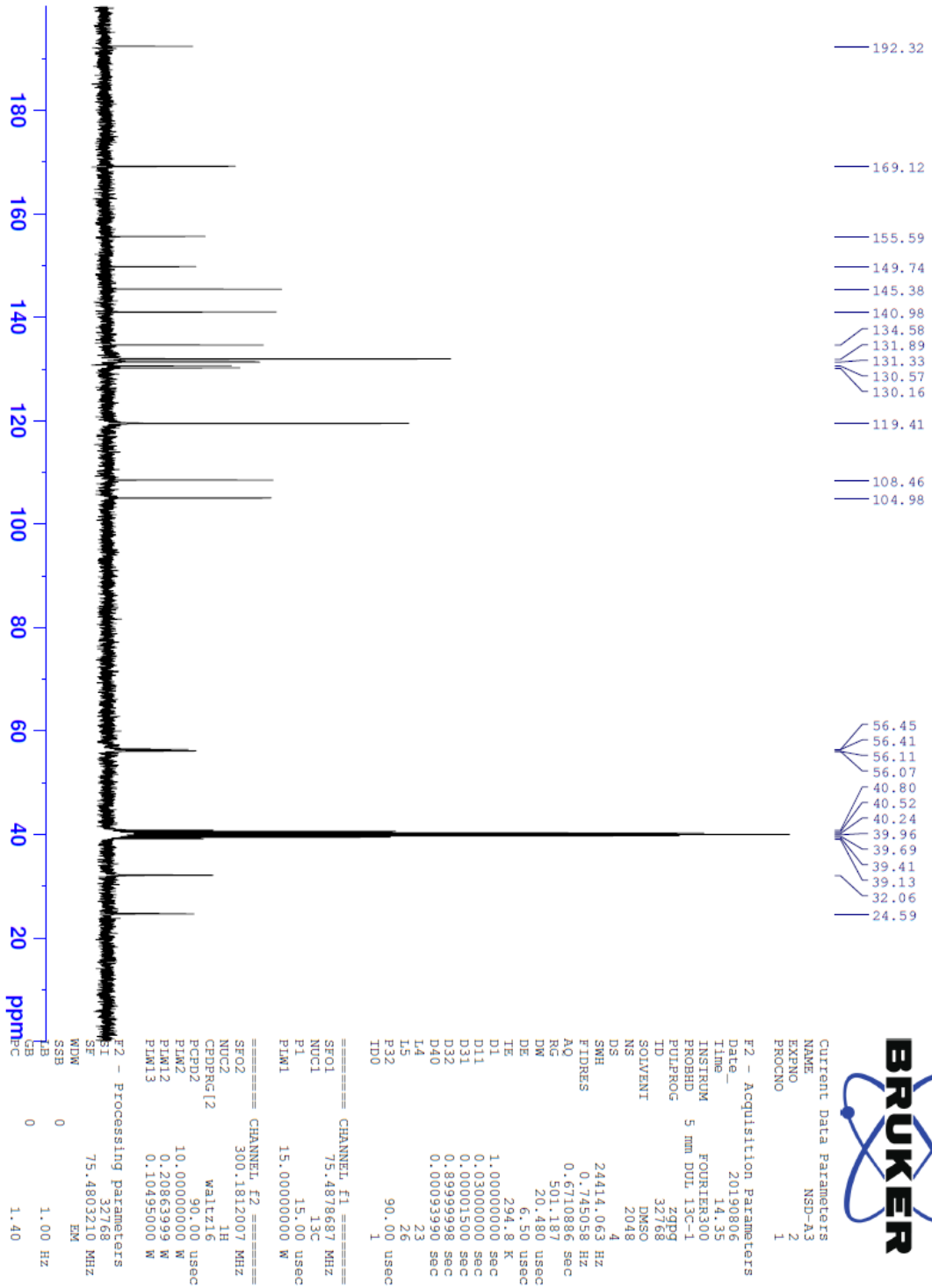
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 10:47:34
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\A31.ispd
Spectrum name	A31
Sample name	A3
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.14. Bileşik A3'e ait IR spektrumu



Şekil 5.15. Bileşik A3'e ait ¹H NMR spektrumu



Şekil 5.16. Bileşik A3'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bns\A-3_4.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	50	O	2	2	8	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	50	F	1	0	0	Cl	1	0	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	4	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 - 30.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

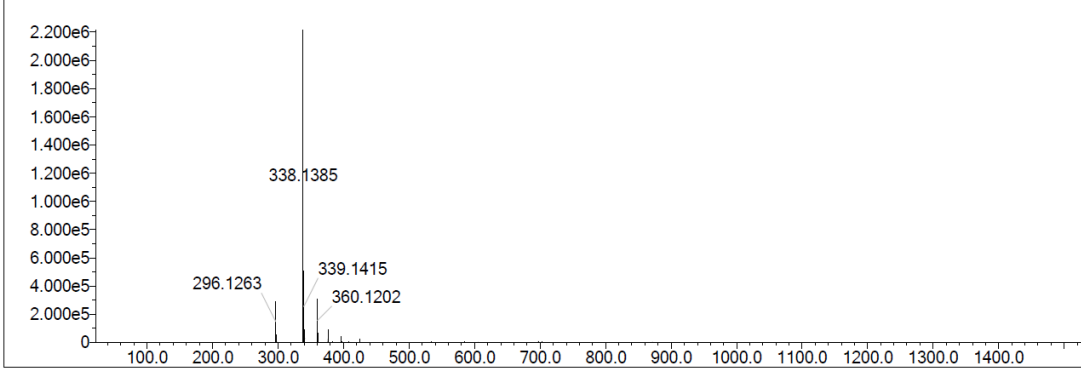
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

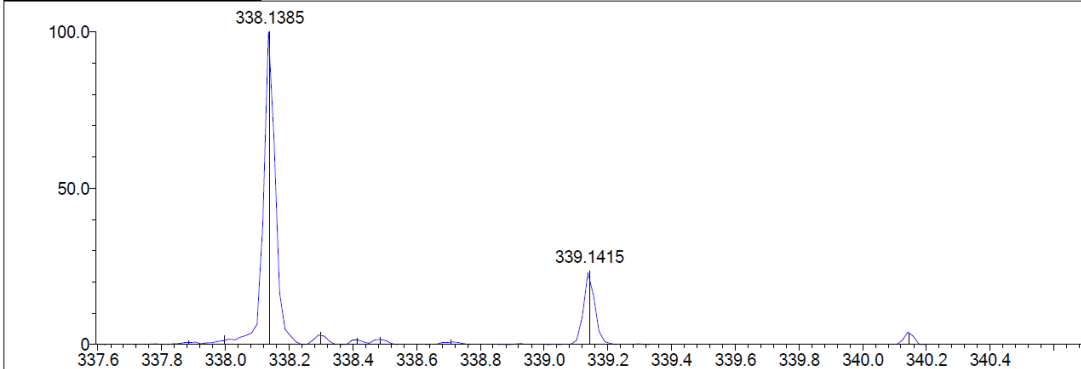
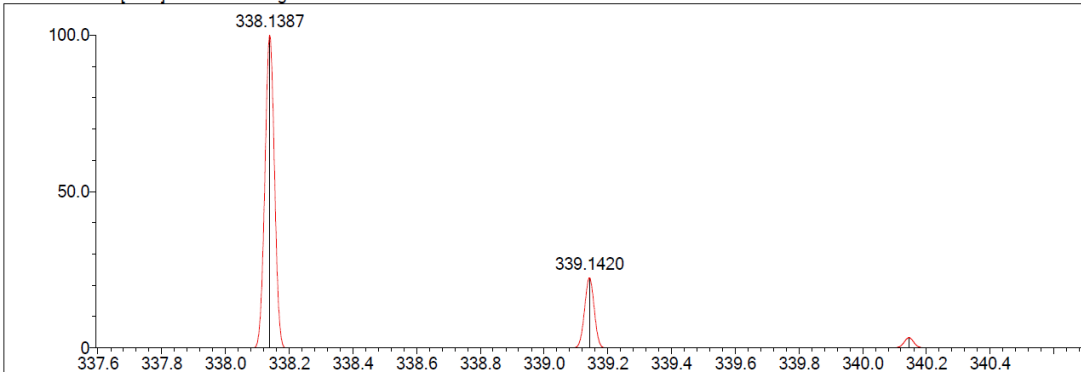
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.373 -> 6.600 Scan# : 957 -> 991



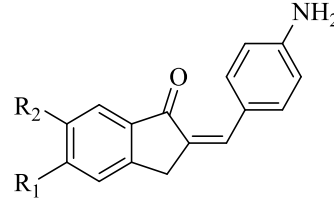
Measured region for 338.1385 m/z

C20 H19 N O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 338.1387 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	82.64	C20 H19 N O4	[M+H] ⁺	338.1385	338.1387	-0.2	-0.59	82.64	12.0

Şekil 5.17. Bileşik A3'e ait kütle spektrumu

5.1.2. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevleri (B1-B3)

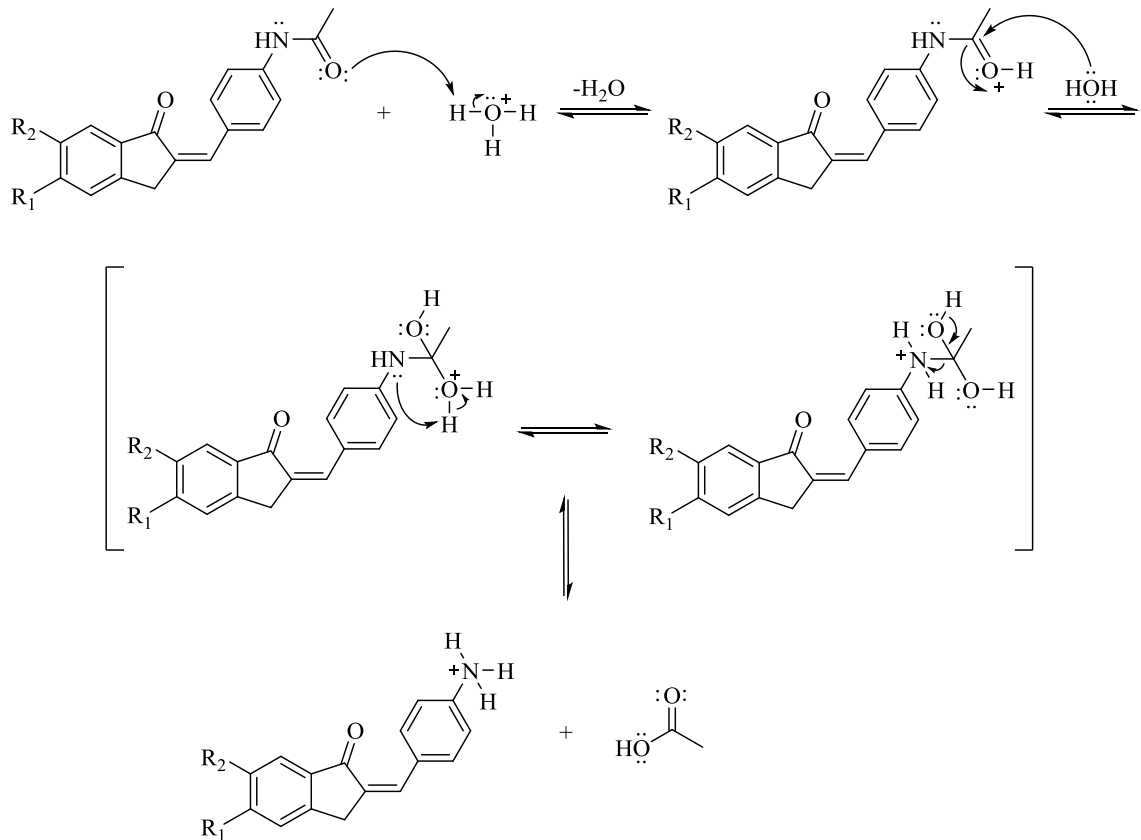


B1 - B3

$R_1, R_2: OCH_3$

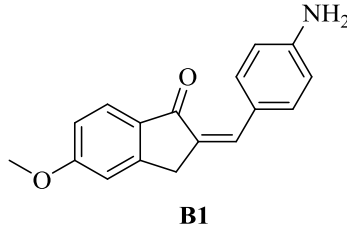
Şekil 5.18. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin (B1-B3) genel kimyasal yapısı

Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %75-81.



Şekil 5.19. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin (B1-B3) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

5.1.2.1. 5-Metoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (B1)



Şekil 5.20. 5-Metoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**B1**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 188,9 °C. **Verim:** %80.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3423 (NH_2 gerilim bandı), 1664 (indanon $\text{C}=\text{O}$ gerilim bandı), 1571-1512 ($\text{C}=\text{C}$ gerilim bandı), 1180 ($\text{C}-\text{N}$ gerilim bandı), 1091 ($\text{C}-\text{O}$ gerilim bandı), 829 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

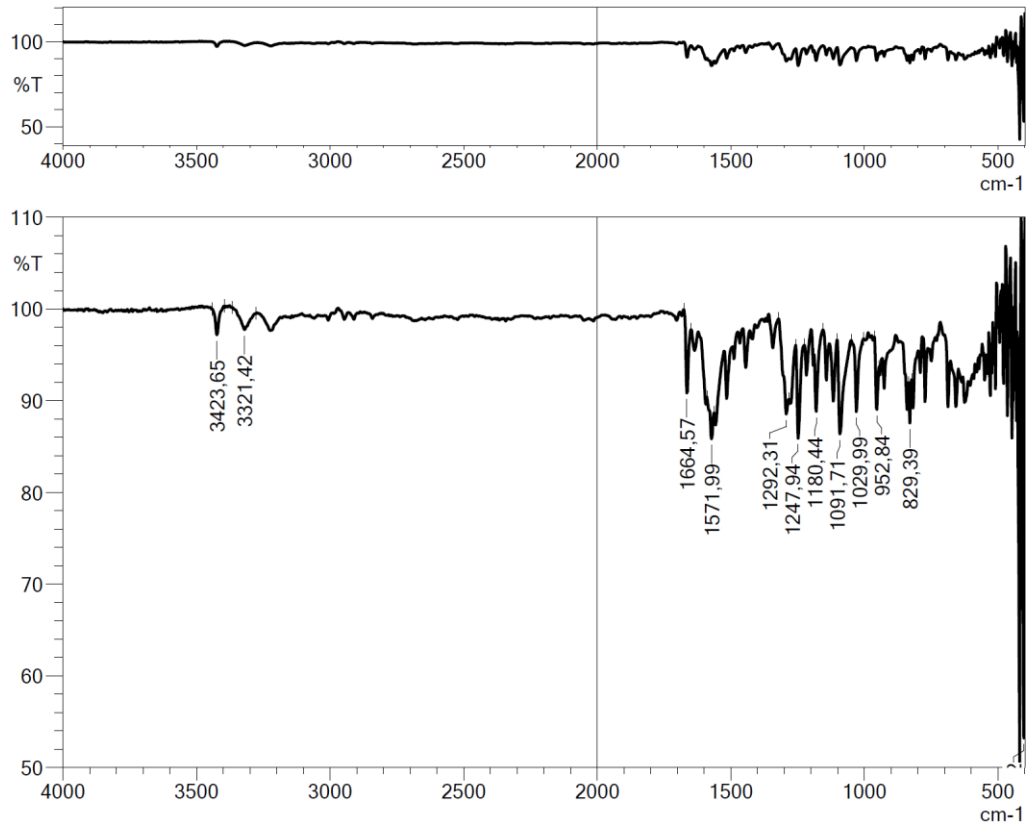
^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.88 (3H, s, OCH_3), 3.95 (2H, s, CH_2), 5.87 (2H, s, NH_2), 6.64 (2H, d, $J=8.55$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.00 (1H, dd, $J_1=8.46$ Hz, $J_2=2.28$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.16 (1H, d, $J=2.01$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.31 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}$), 7.46 (2H, d, $J=8.61$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.67 (1H, d, $J=8.46$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH).

^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 32.7, 56.1, 56.1, 110.6, 114.2, 115.4, 122.7, 125.3, 129.7, 131.7, 133.2, 133.5, 151.4, 152.7, 164.7, 191.9.

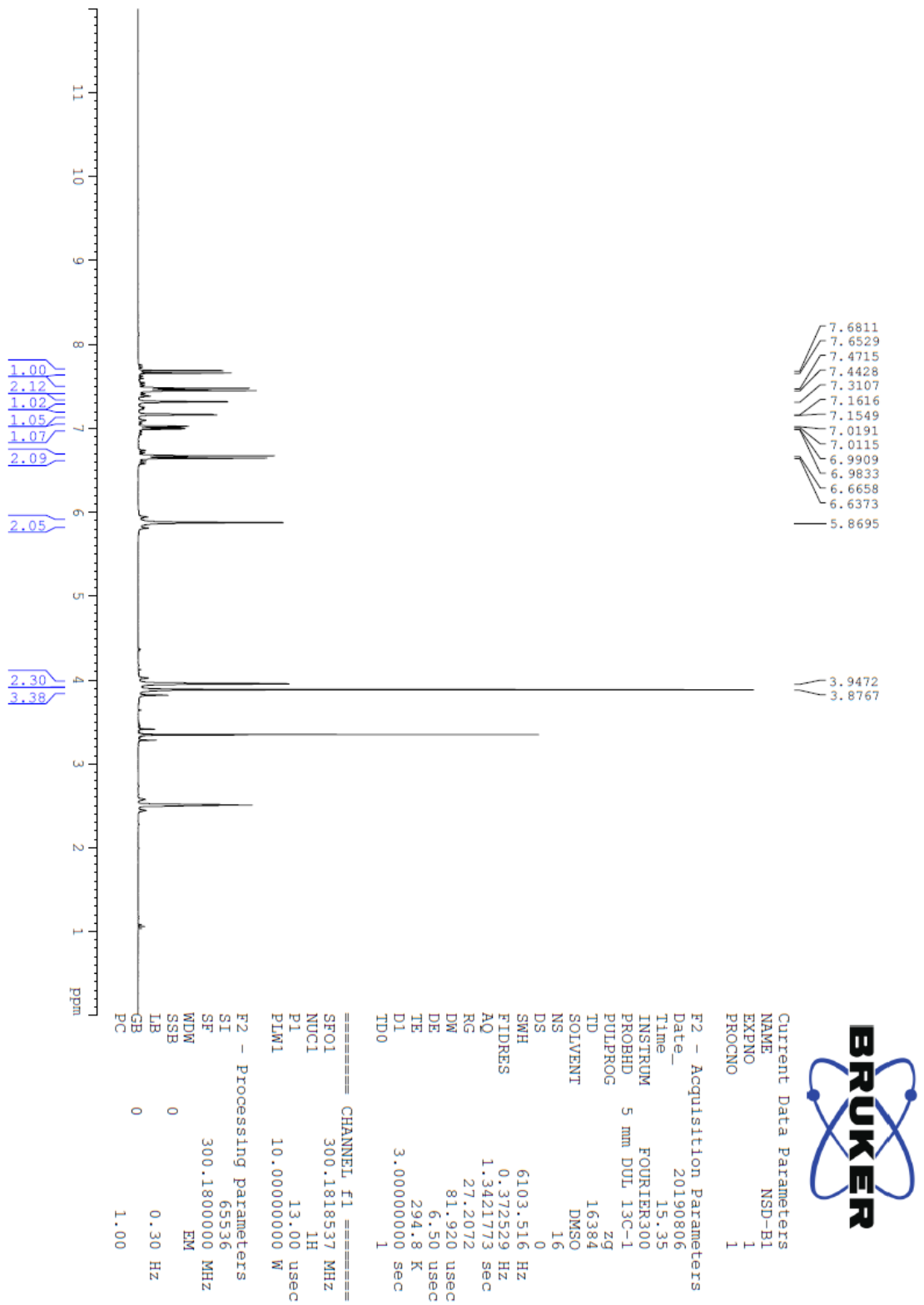
HRMS (ESI) (m/z) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ için hesaplanan: 266.1176, bulunan: 266.1166.

DOPNALAB

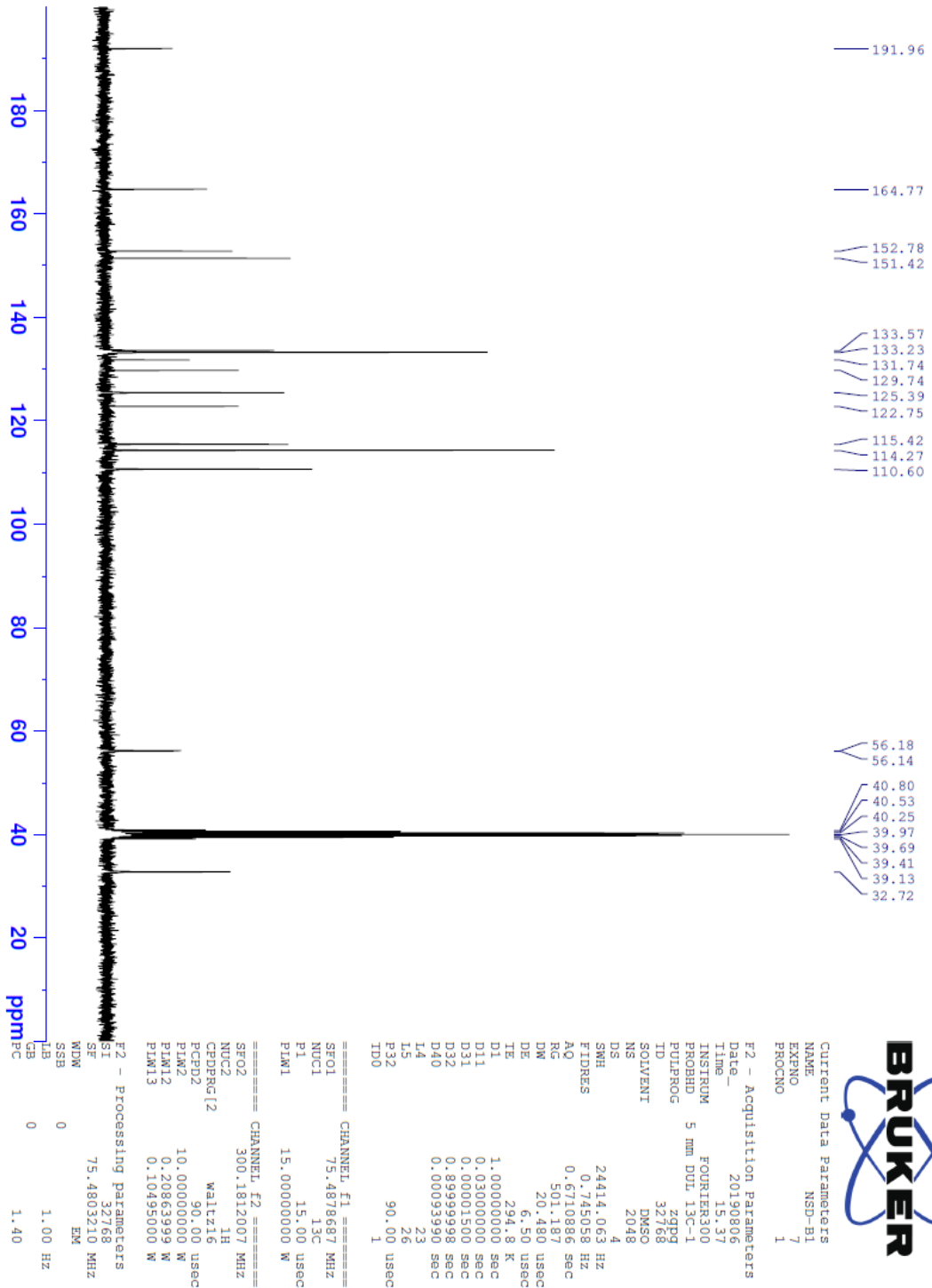
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 10:52:37
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELİN\DOKTORA TEZ\B11.ispd
Spectrum name	B11
Sample name	B1
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.21. Bileşik **B1**’e ait IR spektrumu



Şekil 5.22. Bileşik B1'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.23. Bileşik B1'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bns\A-1_H_2.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	50	O	2	0	8	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	50	F	1	0	0	Cl	1	0	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	4	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

DBE Range: 10.0 - 30.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

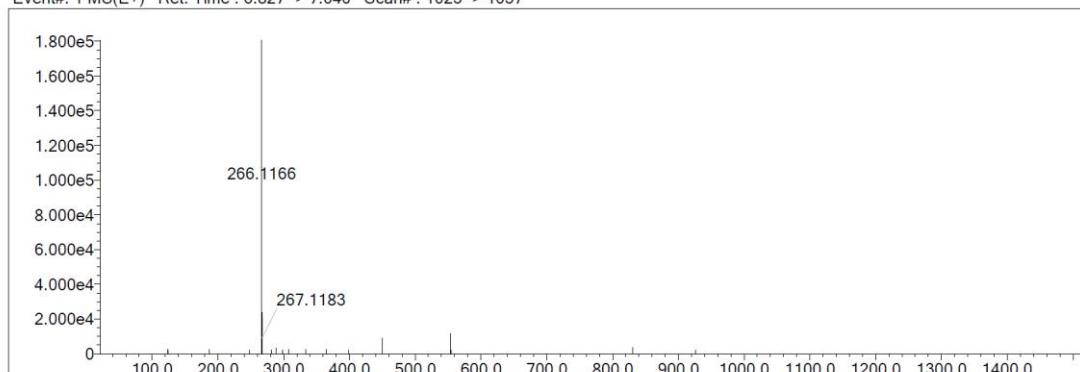
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

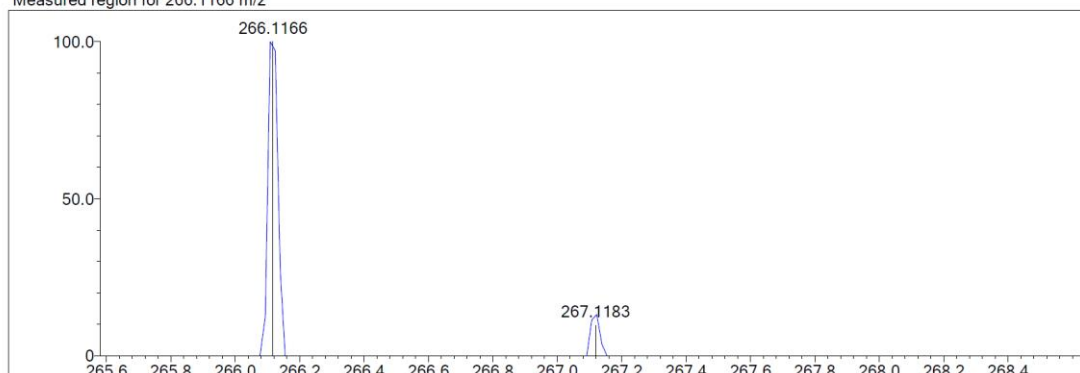
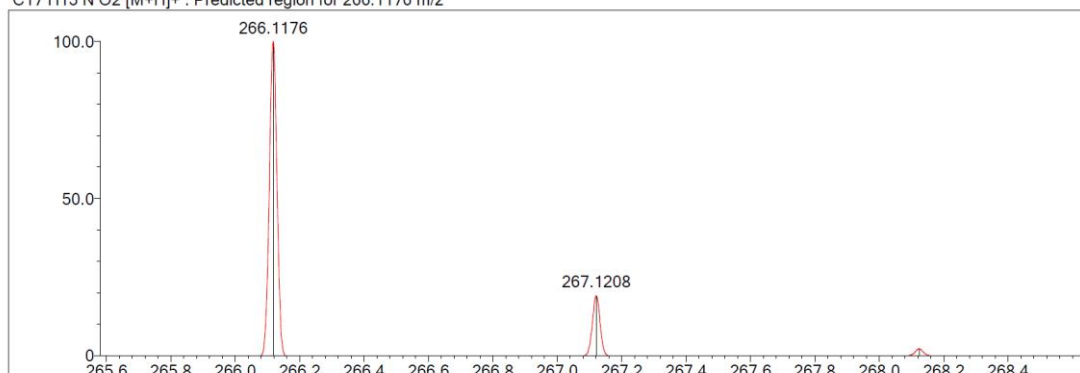
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.827 -> 7.040 Scan# : 1025 -> 1057



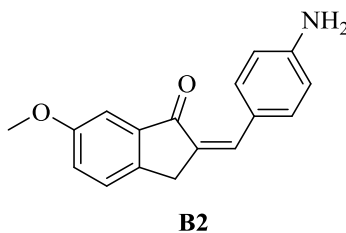
Measured region for 266.1166 m/z

C17 H15 N O2 [M+H]⁺ : Predicted region for 266.1176 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	64.94	C17 H15 N O2	[M+H] ⁺	266.1166	266.1176	-1.0	-3.76	69.76	11.0

Şekil 5.24. Bileşik **B1**'e ait kütle spektrumu

5.1.2.2. 6-Metoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (B2)



Şekil 5.25. 6-Metoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**B2**) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 205,7 °C. **Verim:** %75.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3425 (NH_2 gerilim bandı), 1664 (indanon $\text{C}=\text{O}$ gerilim bandı), 1560-1433 ($\text{C}=\text{C}$ gerilim bandı), 1182 ($\text{C}-\text{N}$ gerilim bandı), 1116 ($\text{C}-\text{O}$ gerilim bandı), 817 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

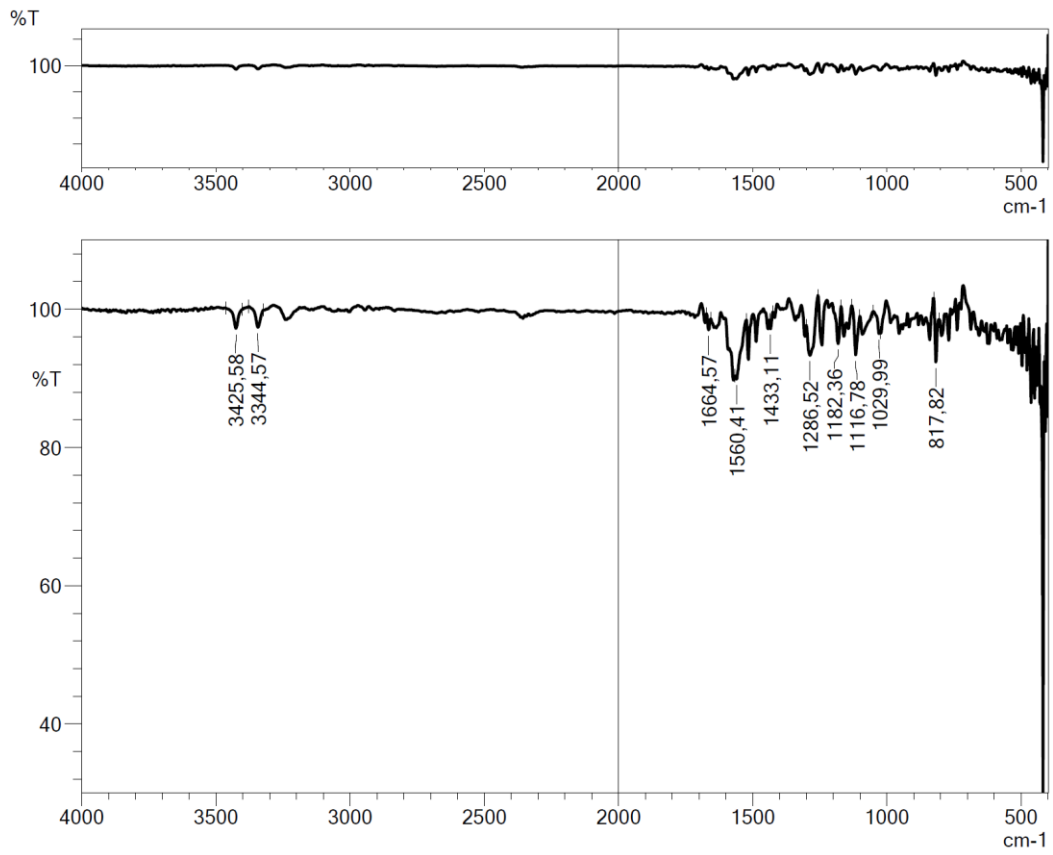
^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.82 (3H, s, OCH_3), 3.90 (2H, s, CH_2), 5.94 (2H, s, NH_2), 6.66 (2H, d, $J=8.58$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.21 (1H, dd, $J_1=7.50$ Hz, $J_2=2.50$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.25 (1H, d, $J=2.58$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.39 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}$), 7.48 (2H, d, $J=8.67$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.54 (1H, d, $J=8.28$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH).

^{13}C -NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 31.9, 55.8, 55.9, 105.8, 114.2, 122.6, 122.8, 127.7, 129.9, 133.5, 134.8, 139.8, 142.4, 151.7, 159.5, 193.2.

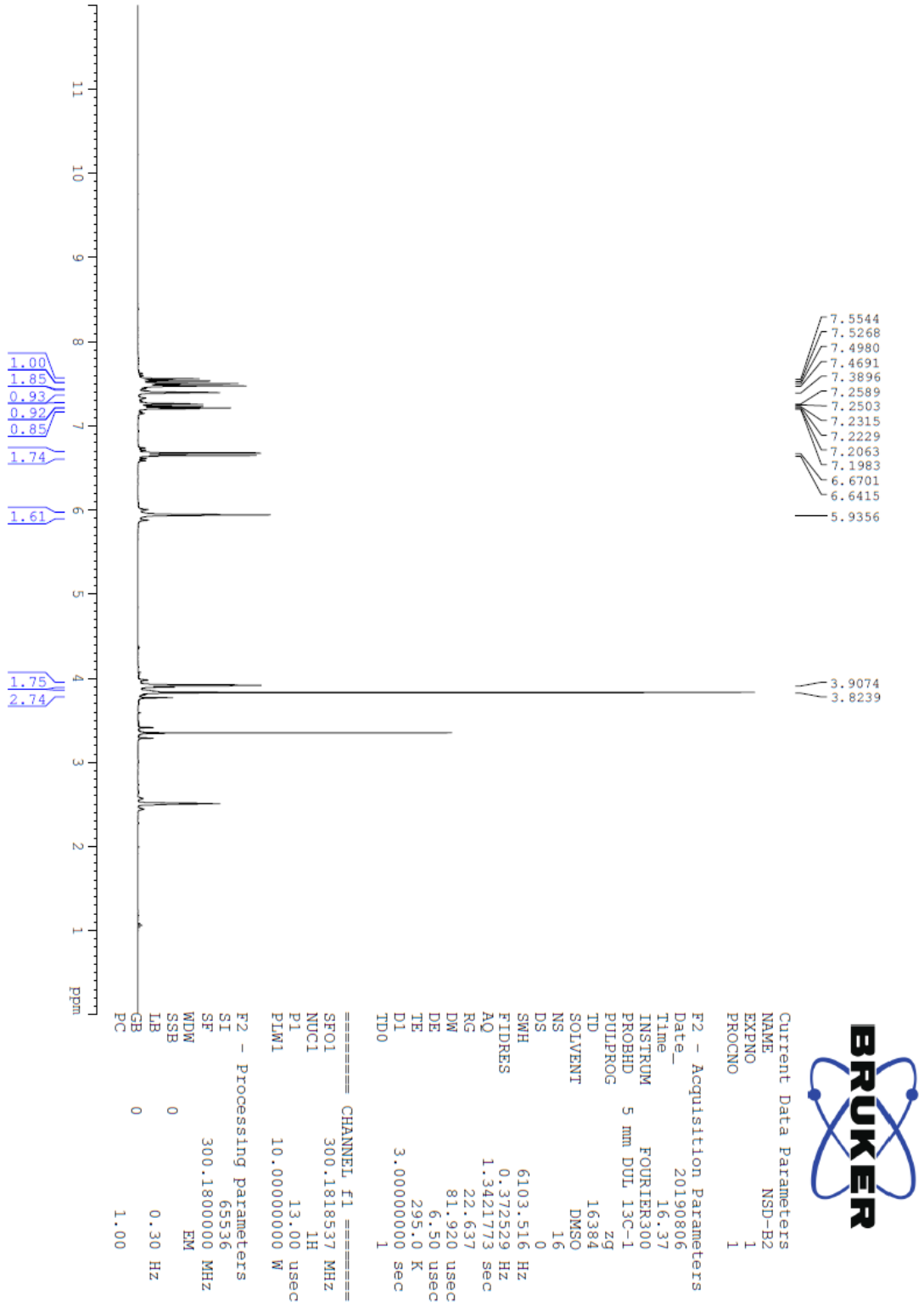
HRMS (ESI) (m/z) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ için hesaplanan: 266.1176, bulunan: 266.1178.

DOPNALAB

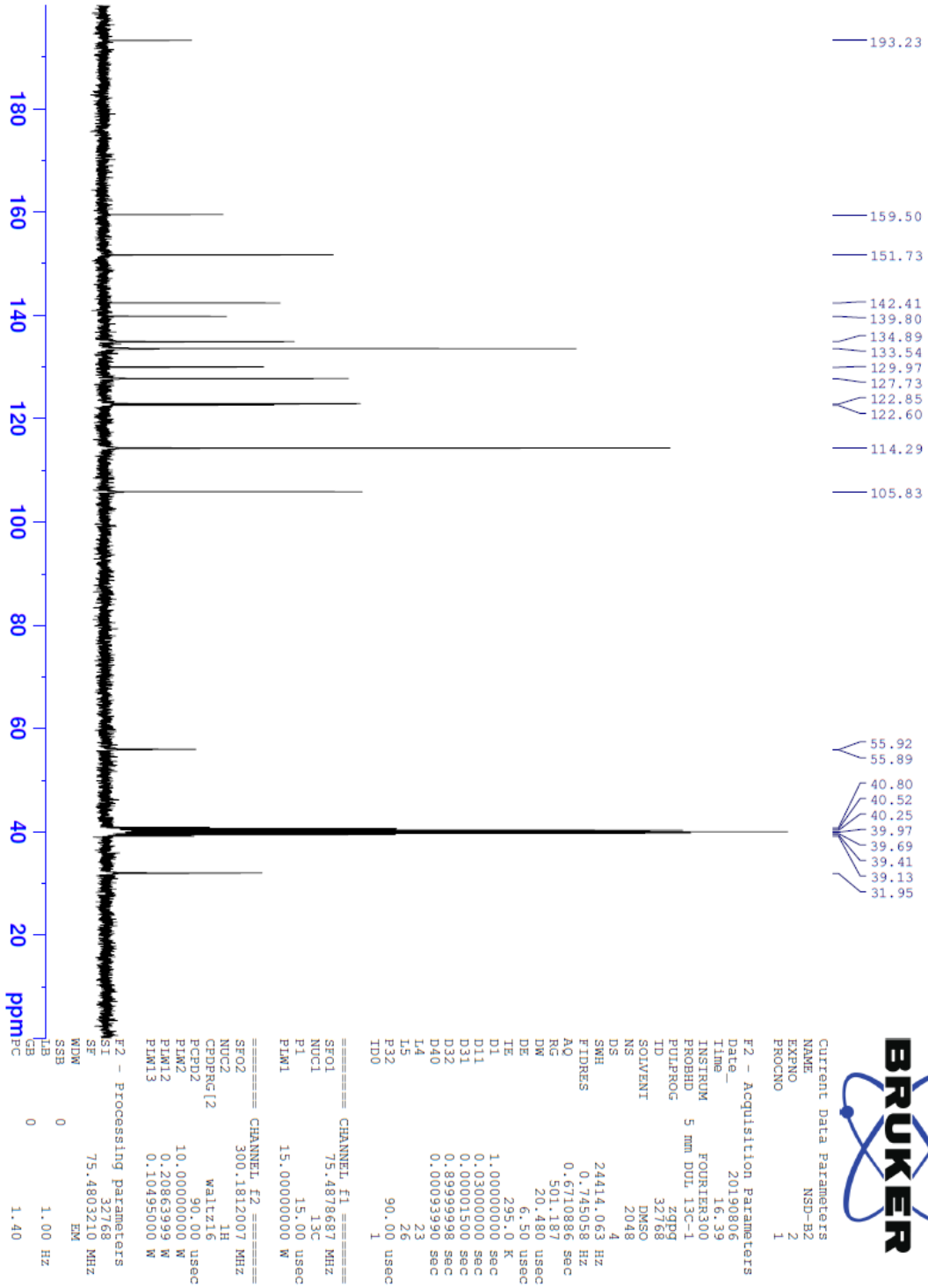
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 10:56:41
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\B21.ispd
Spectrum name	B21
Sample name	B2
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.26. Bileşik B2'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.27. Bileşik B2'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.28. Bileşik B2'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bns\A-2_H_2.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	50	O	2	2	8	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	50	F	1	0	0	Cl	1	0	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	4	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

DBE Range: 10.0 - 30.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

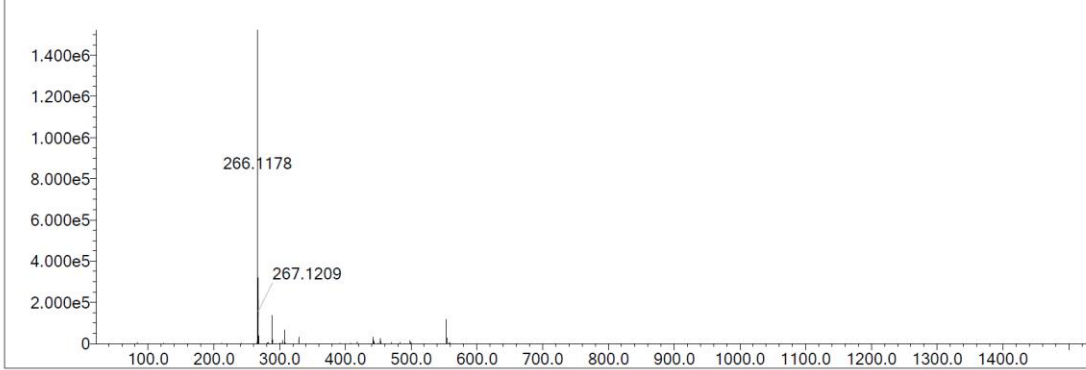
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

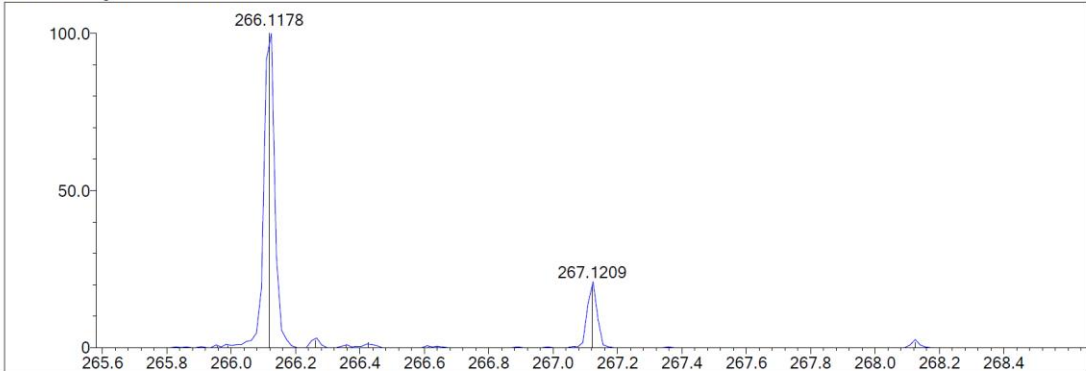
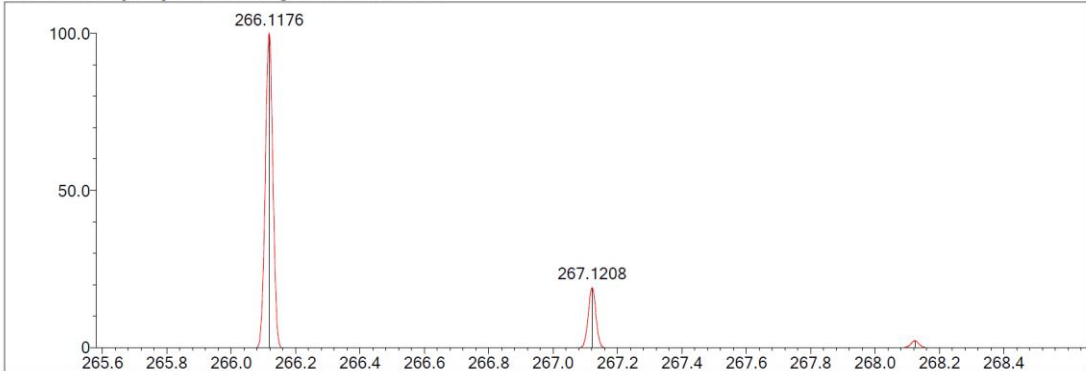
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.107 -> 7.267 Scan# : 1067 -> 1091



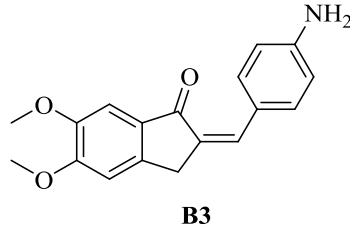
Measured region for 266.1178 m/z

C17 H15 N O2 [M+H]⁺ : Predicted region for 266.1176 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	99.63	C17 H15 N O2	[M+H] ⁺	266.1178	266.1176	0.2	0.75	99.63	11.0

Şekil 5.29. Bileşik B2'ye ait kütle spektrumu

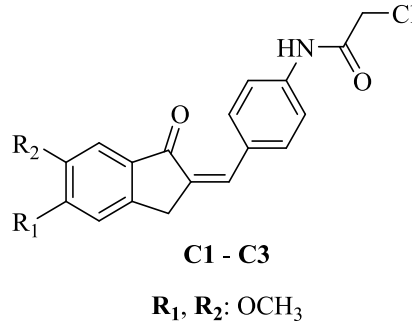
5.1.2.3. 5,6-Dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (B3)



Şekil 5.30. 5,6-Dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (**B3**) molekülünün kimyasal yapısı

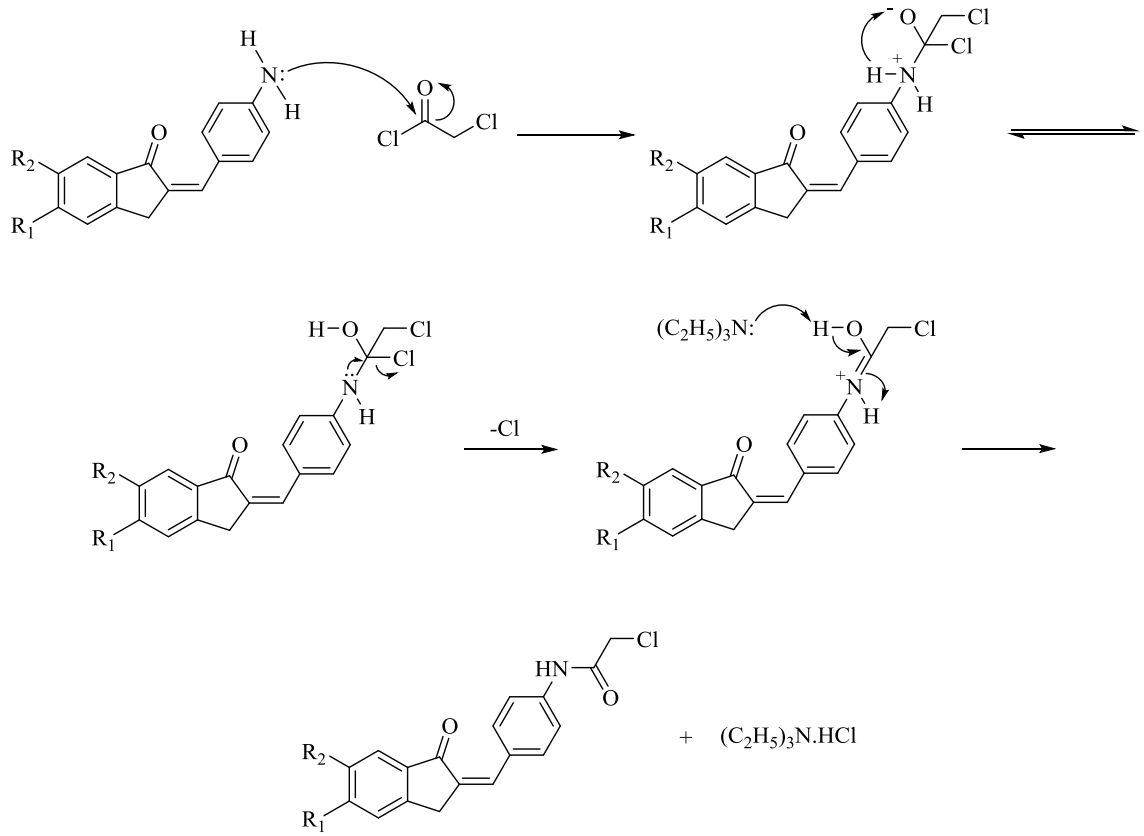
Literatür K.N.: 544,5 °C. **Verim:** %81.

5.1.3. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevleri (C1-C3)



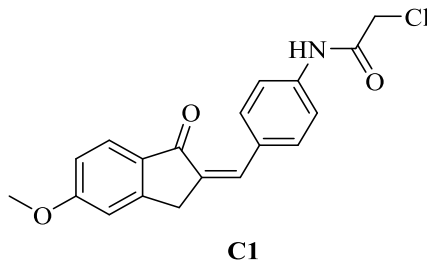
Şekil 5.31. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevlerinin (**C1-C3**) genel kimyasal yapısı

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %80-83.



Şekil 5.32. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamid türevlerinin (**C1-C3**) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

5.1.3.1. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (C1)



Şekil 5.33. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (C1) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 175,4 °C. **Verim:** %82.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3390 (N-H gerilim bandı), 3188-3115 (aromatik C-H gerilim bandı), 1712 (indanon C=O gerilim bandı), 1672 (amit C=O gerilim bandı), 1595-1533 (C=C gerilim bandı), 1247 (C-N gerilim bandı), 1091 (C-O gerilim bandı), 823 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

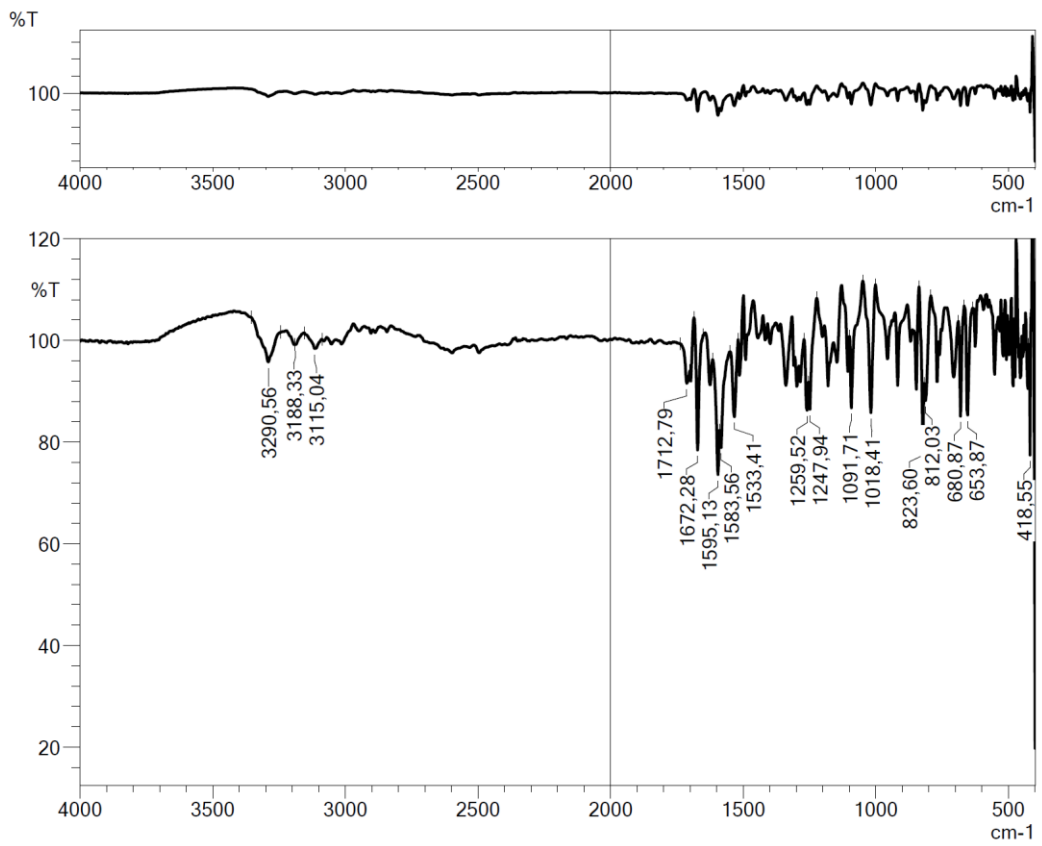
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.90 (3H, s, OCH₃), 4.06 (2H, s, CH₂), 4.30 (2H, s, CH₂), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.17 (1H, d, $J=2.01$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.41 (1H, s, C=CH), 7.71 (1H, d, $J=8.45$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.74 (4H, s, disüstitüe benzen CH), 10.54 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 32.4, 56.2, 56.2, 110.6, 115.8, 119.8, 125.8, 130.9, 131.1, 131.5, 132.0, 134.8, 140.1, 153.3, 165.3, 165.4, 192.0.

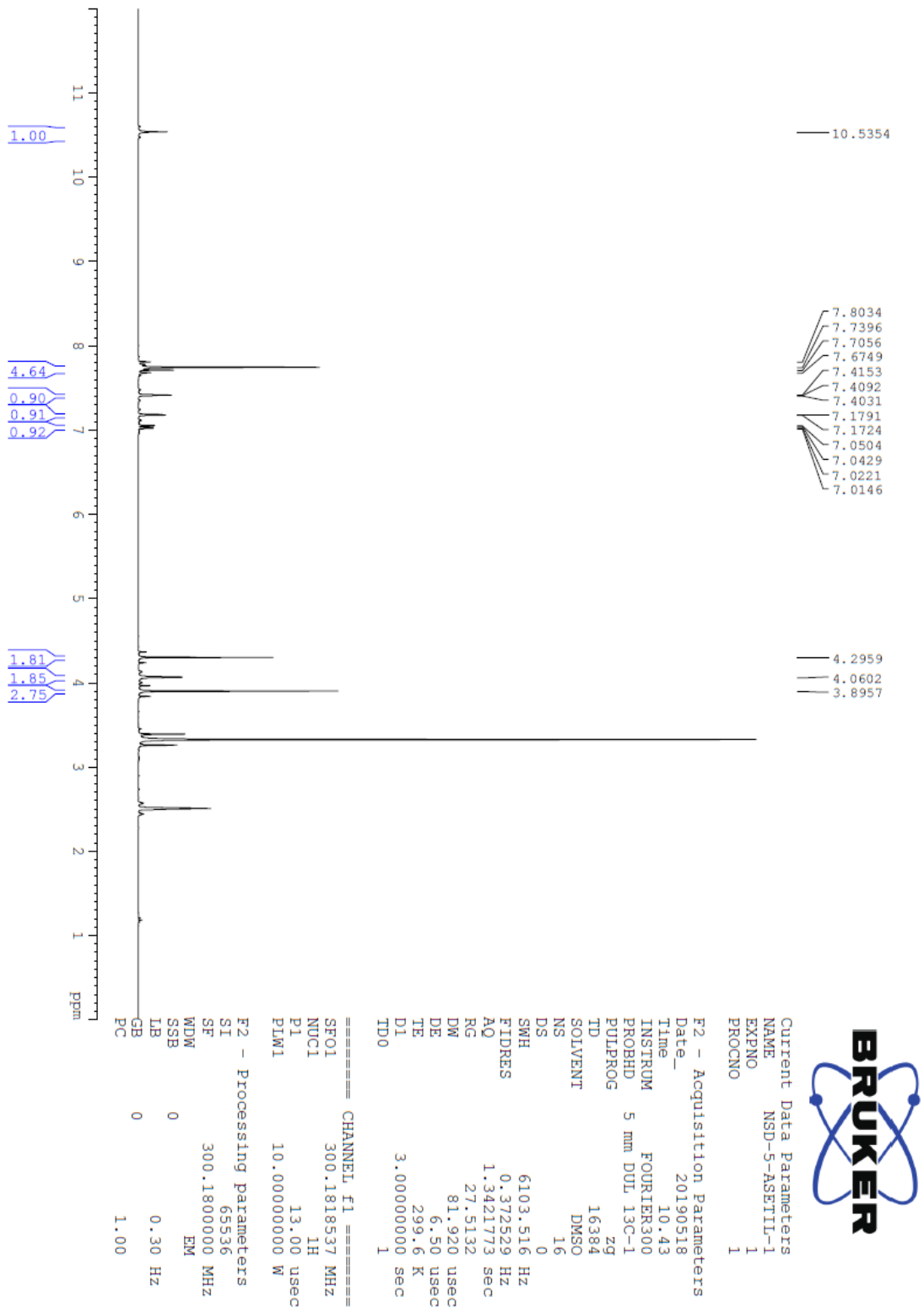
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₁₉H₁₆ClNO₃ için hesaplanan: 342.0891, bulunan: 342.0891.

DOPNALAB

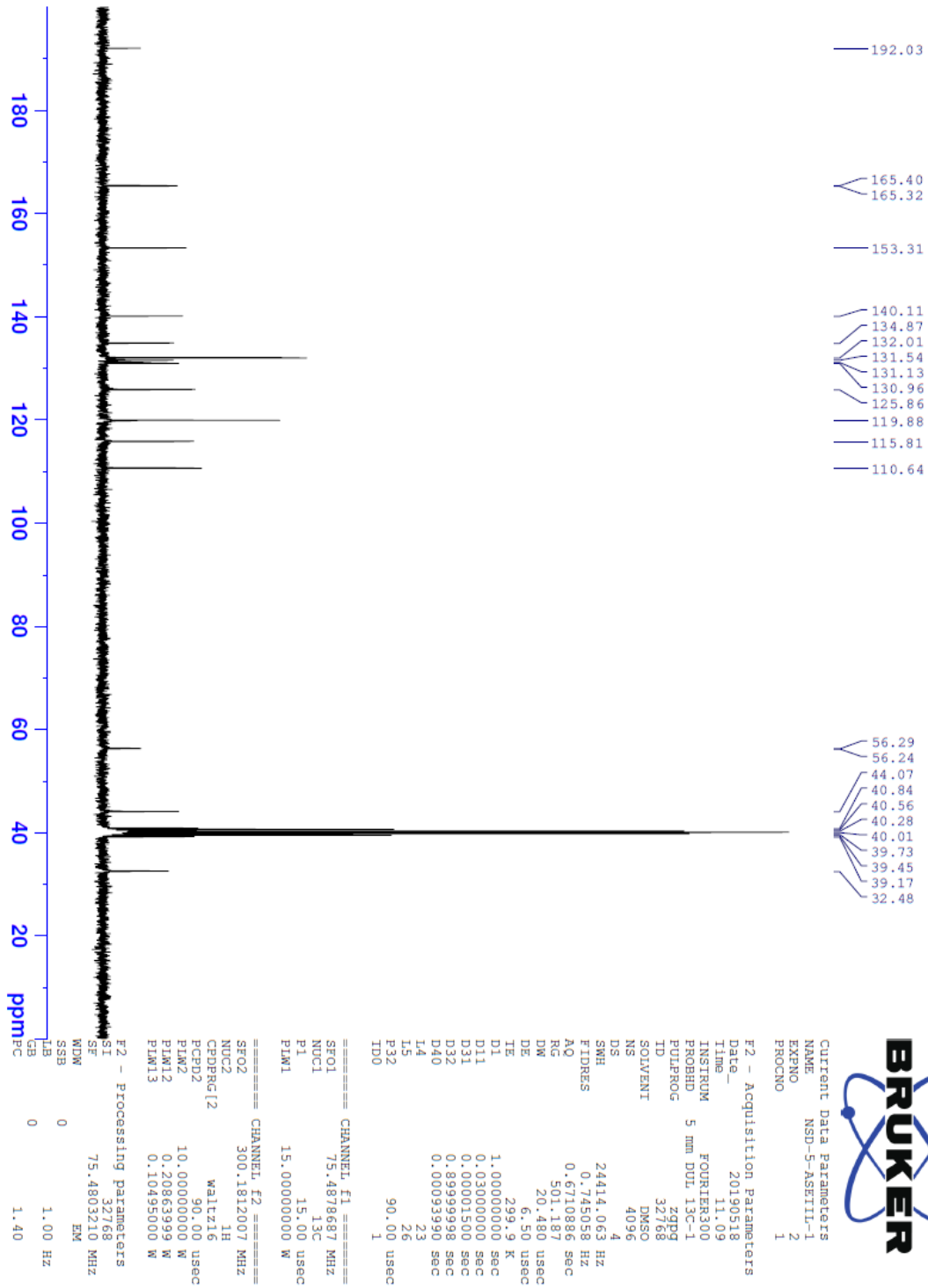
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:48:19
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELİN\DOKTORA TEZ\C11.ispd
Spectrum name	C11
Sample name	C1
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.34. Bileşik C1'e ait IR spektrumu



Şekil 5.35. Bileşik C1'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.36. Bileşik C1'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bns\NSD-28_7.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	50	O	2	2	8	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	50	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	4	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 30.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

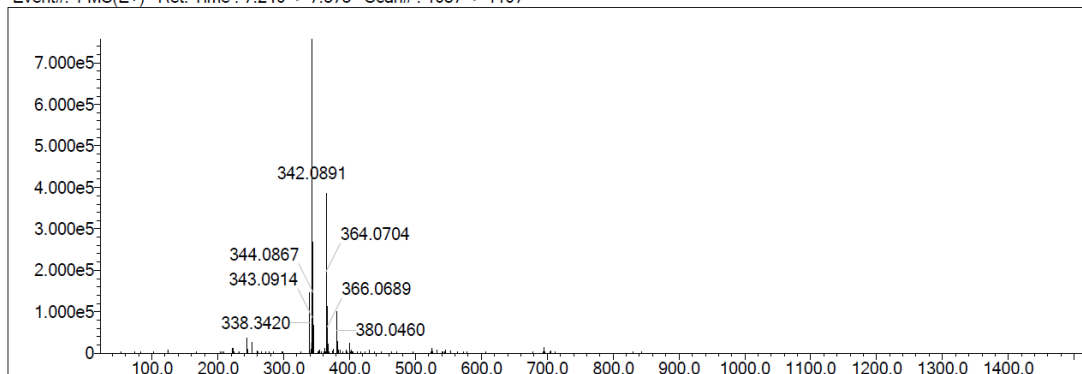
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

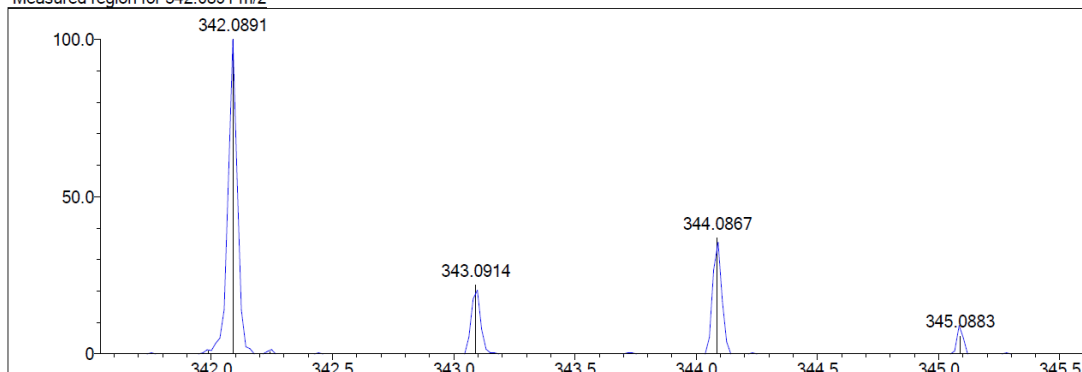
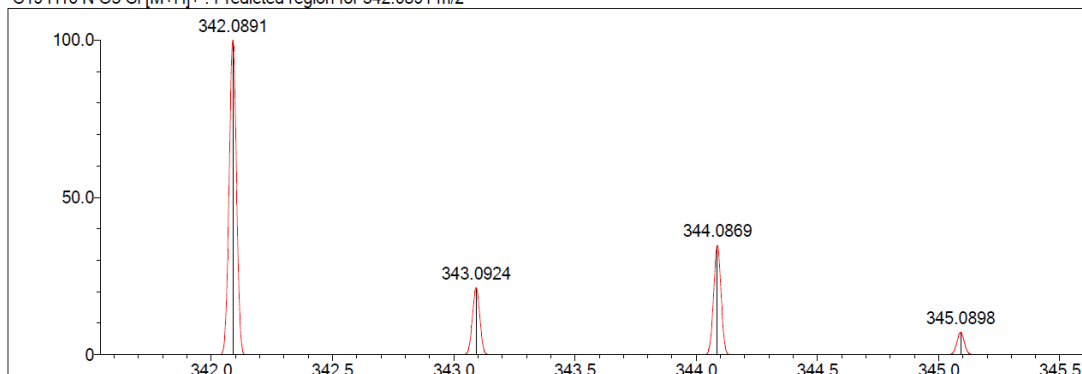
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.240 -> 7.373 Scan# : 1087 -> 1107



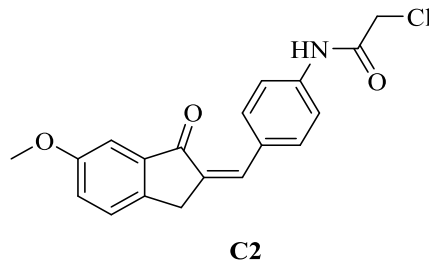
Measured region for 342.0891 m/z

C19 H16 N O3 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 342.0891 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	100.00	C19 H16 N O3 Cl	[M+H] ⁺	342.0891	342.0891	-0.0	0.00	100.00	12.0

Şekil 5.37. Bileşik C1'e ait kütle spektrumu

5.1.3.2. 2-Kloro-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (C2)



Şekil 5.38. 2-Kloro-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (C2) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 169,2 °C. **Verim:** %80.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3300 (N-H gerilim bandı), 3109-2995 (aromatik C-H gerilim bandı), 1707 (indanon C=O gerilim bandı), 1680 (amit C=O gerilim bandı), 1589-1487 (C=C gerilim bandı), 1168 (C-N gerilim bandı), 1097 (C-O gerilim bandı), 823 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

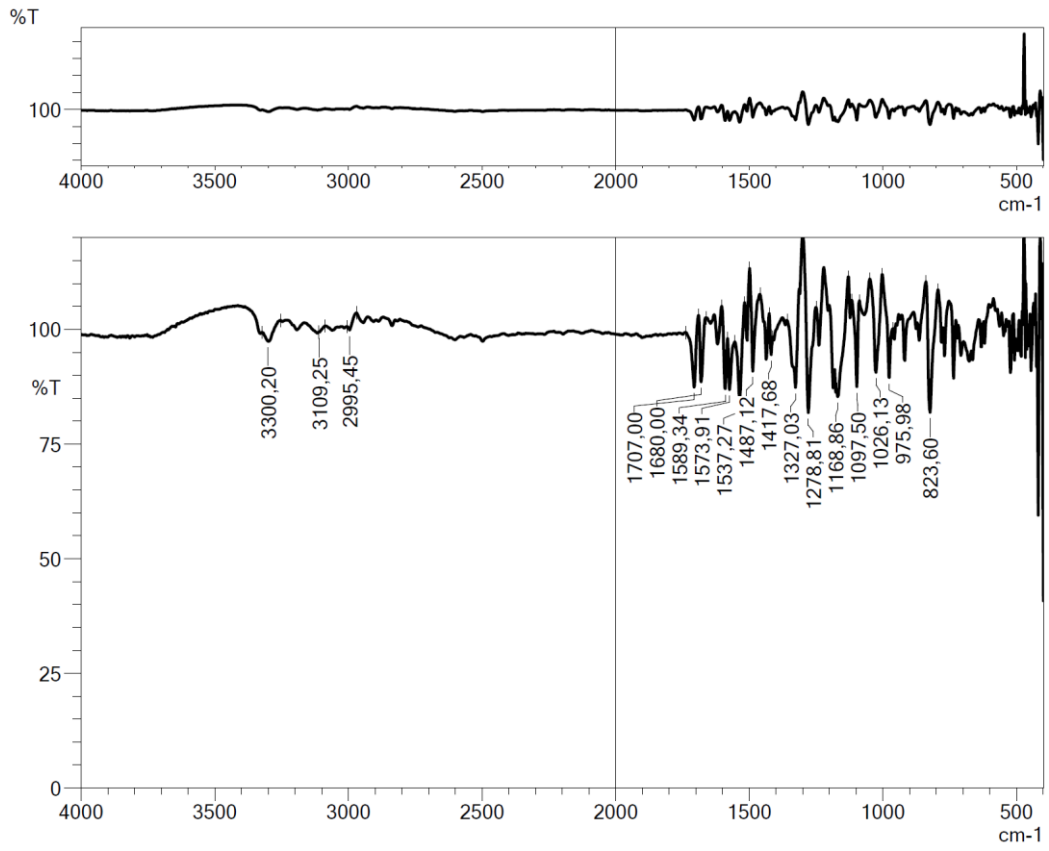
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.81 (3H, s, OCH₃), 3.99 (2H, s, CH₂), 4.29 (2H, s, CH₂), 7.22 (1H, d, $J=2.46$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.27 (1H, dd, $J_1=8.28$ Hz, $J_2=2.58$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.46 (1H, s, C=CH), 7.54 (1H, d, $J=8.34$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.74 (4H, s, disüstitüe benzen CH), 10.54 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 31.6, 44.0, 55.9, 55.9, 106.0, 119.8, 123.7, 127.8, 130.7, 132.2, 132.7, 134.9, 139.0, 140.3, 142.9, 159.6, 165.4, 193.5.

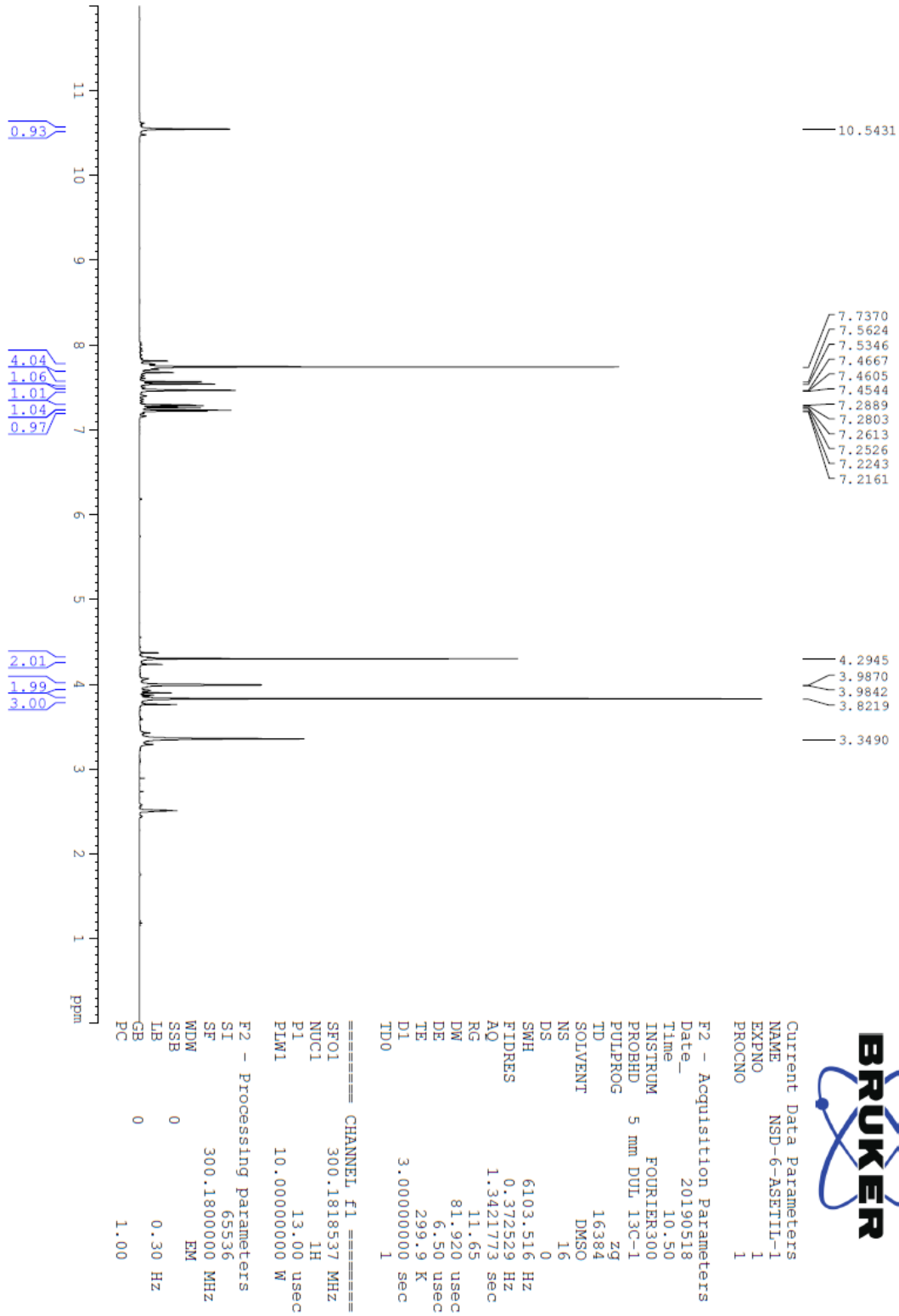
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₁₉H₁₆ClNO₃ için hesaplanan: 342.0891, bulunan: 342.0897.

DOPNALAB

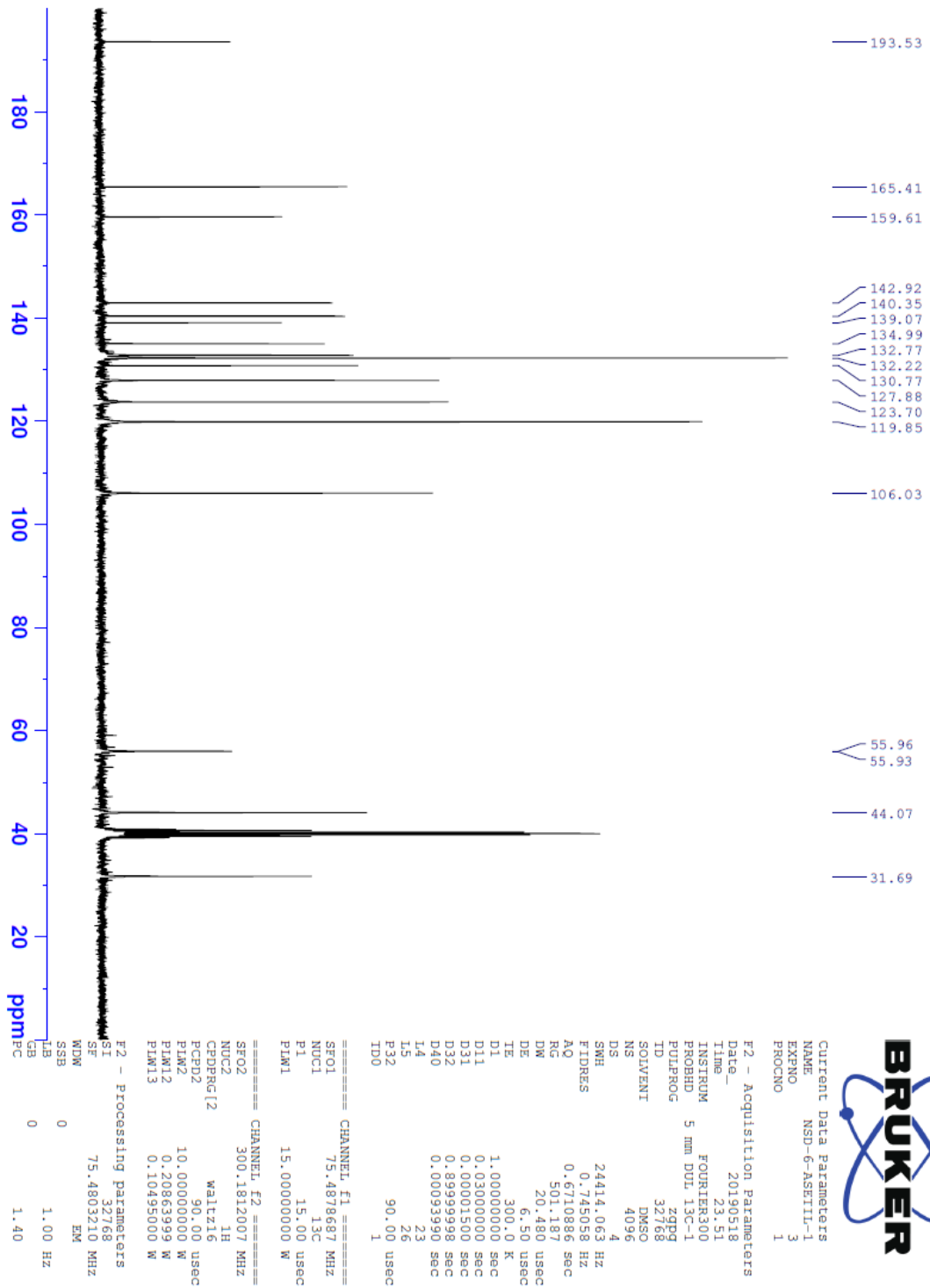
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:51:07
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\C21.ispd
Spectrum name	C21
Sample name	C2
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.39. Bileşik C2'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.40. Bileşik C2'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.41. Bileşik C2'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-5_23.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	50	O	2	2	8	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	50	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	4	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: 10.0 - 30.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

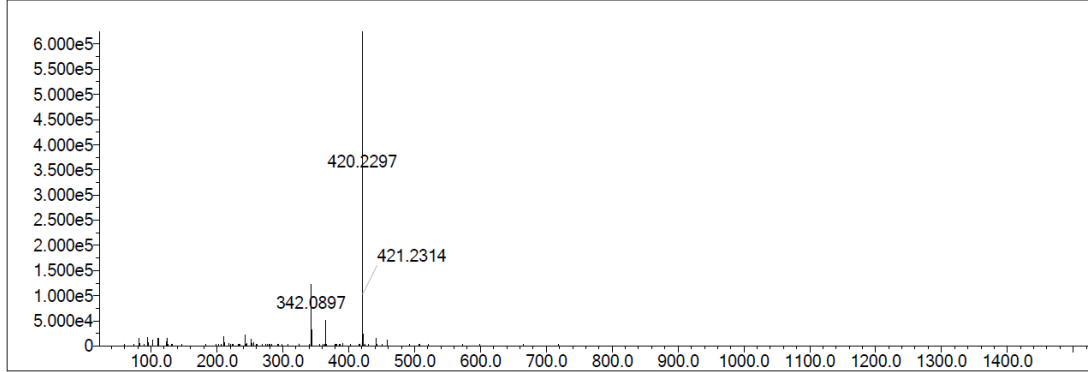
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

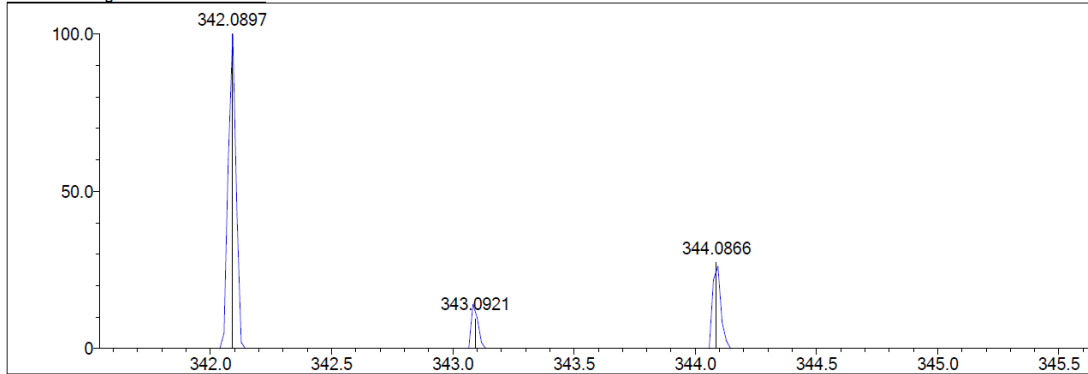
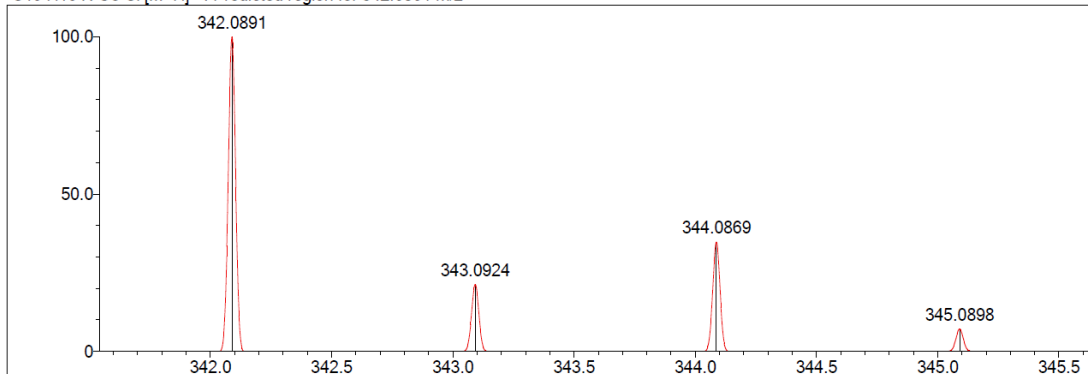
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.853 -> 4.040 Scan# : 579 -> 607



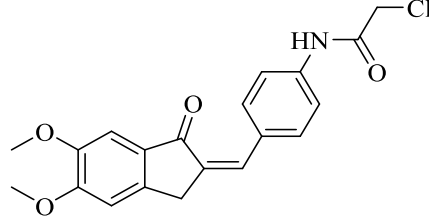
Measured region for 342.0897 m/z

C19 H16 N O3 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 342.0891 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	47.18	C19 H16 N O3 Cl	[M+H] ⁺	342.0897	342.0891	0.6	1.75	48.08	12.0

Şekil 5.42. Bileşik C2'ye ait kütle spektrumu

5.1.3.3. 2-Kloro-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (C3)



C3

Şekil 5.43. 2-Kloro-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (C3) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 117,2 °C. **Verim:** %83.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3288 (N-H gerilim bandı), 3188-3111 (aromatik C-H gerilim bandı), 1707 (indanon C=O gerilim bandı), 1670 (aset C=O gerilim bandı), 1600-1506 (C=C gerilim bandı), 1230 (C-N gerilim bandı), 1097 (C-O gerilim bandı), 825 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

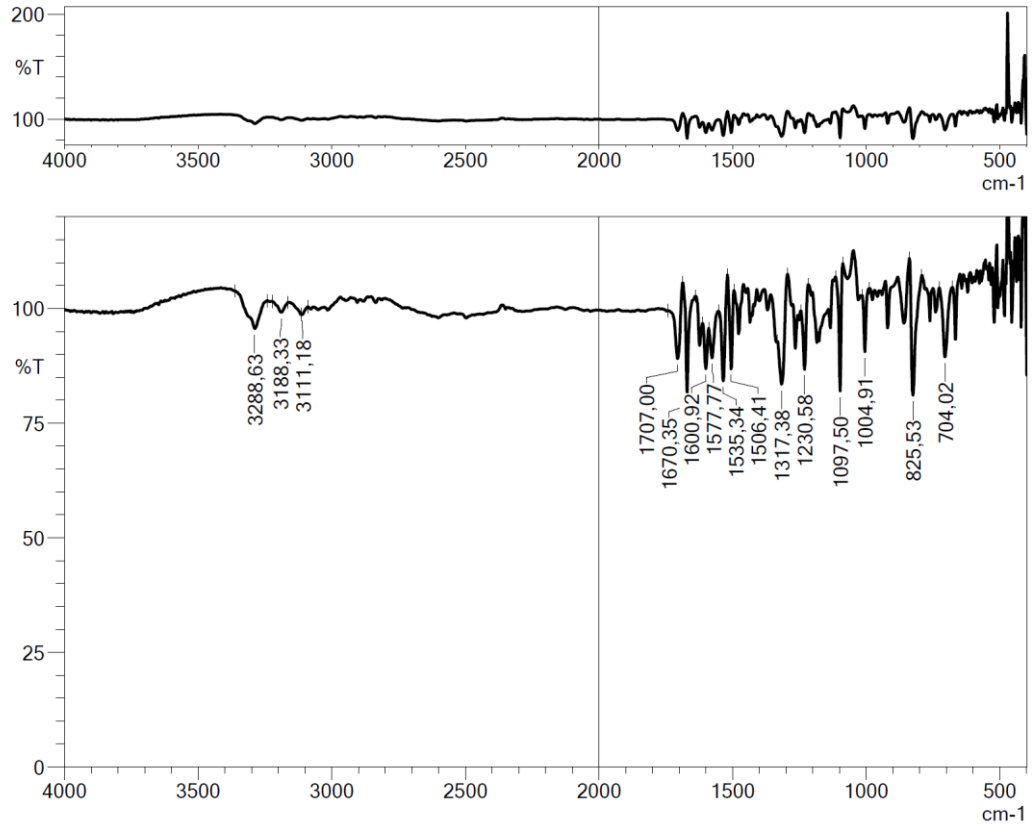
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.97 (2H, s, CH₂), 4.30 (2H, s, CH₂), 7.18 (1H, d, J=7.14 Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, d, J=2.45 Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.37 (1H, s, C=CH), 7.72 (4H, s, disüstitüe benzen CH), 10.56 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 32.0, 44.0, 56.1, 56.1, 56.4, 56.4, 105.0, 108.4, 119.8, 130.5, 131.0, 131.0, 131.9, 135.0, 140.0, 145.4, 149.7, 155.6, 165.3, 192.2.

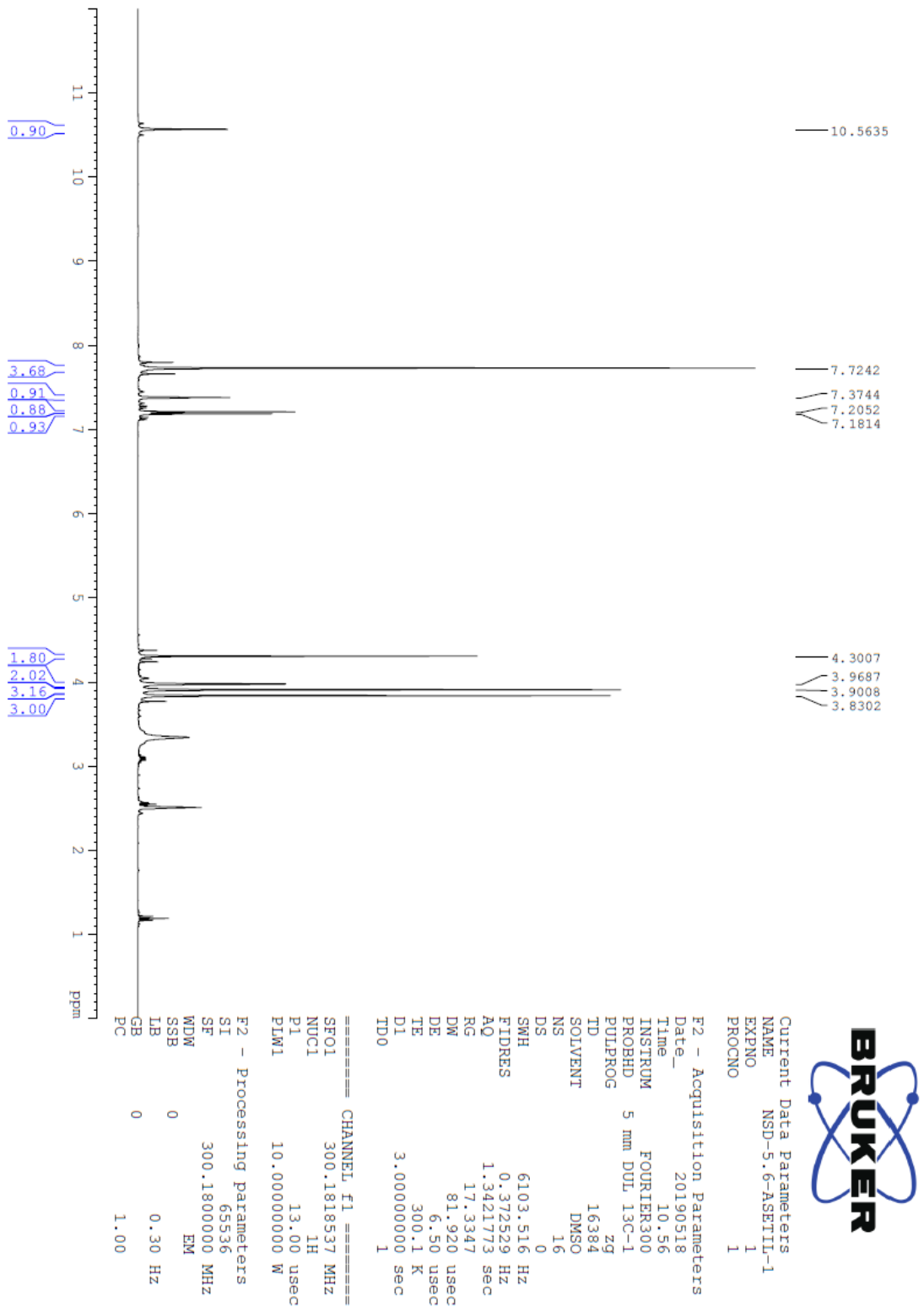
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₀H₁₈ClNO₄ için hesaplanan: 372.0997, bulunan: 372.0994.

DOPNALAB

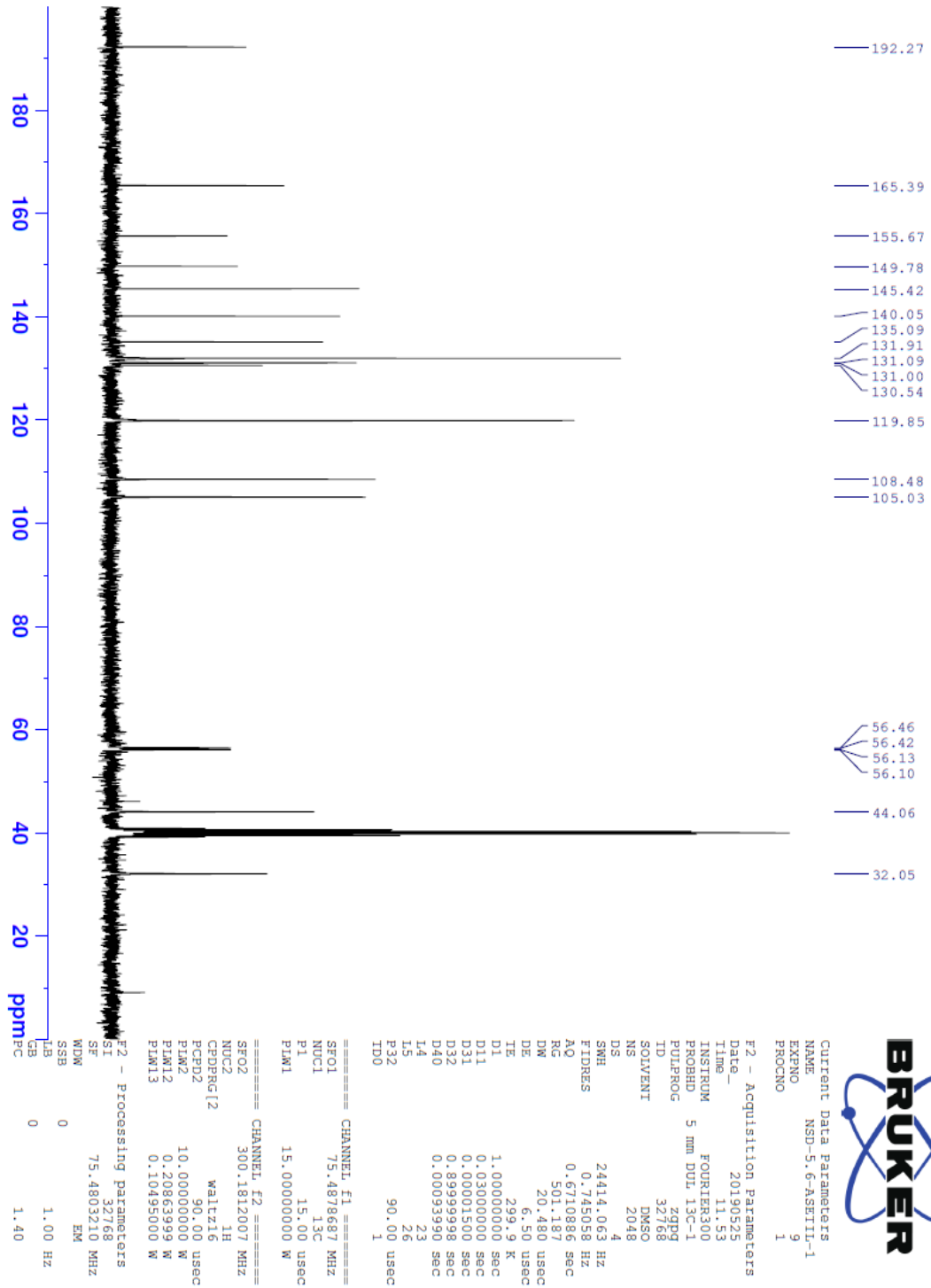
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:53:53
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\C31.ispd
Spectrum name	C31
Sample name	C3
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.44. Bileşik C3'e ait IR spektrumu



Şekil 5.45. Bileşik C3'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.46. Bileşik C3'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bns\NSD-33_9.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	50	O	2	2	8	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	50	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	4	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: 10.0 - 30.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

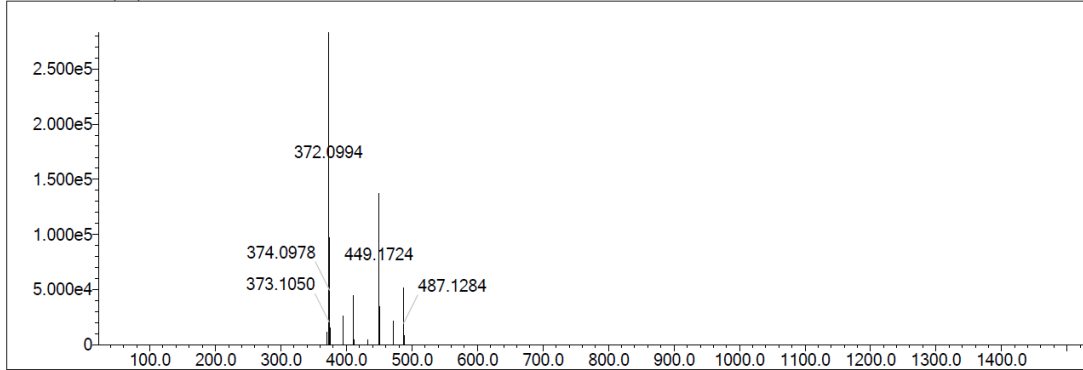
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

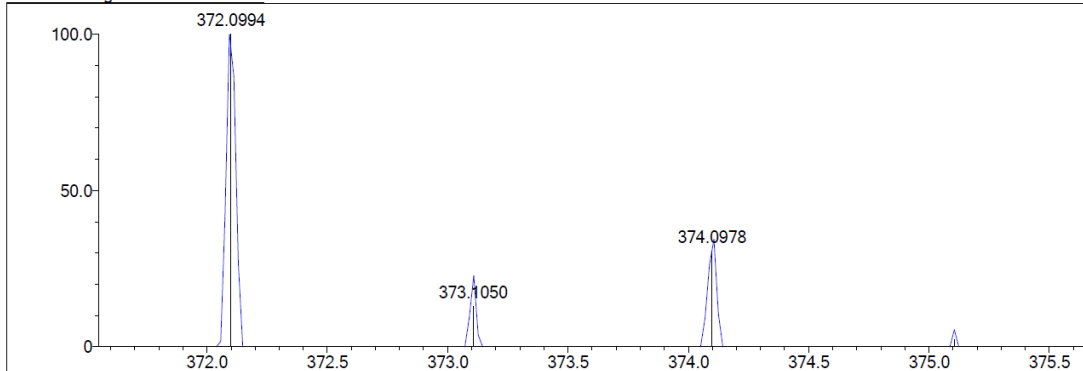
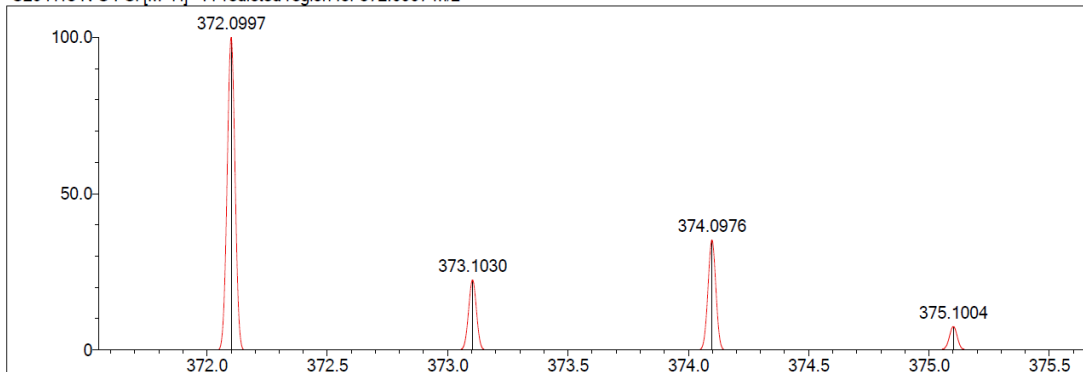
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.827 -> 6.960 Scan# : 1025 -> 1045



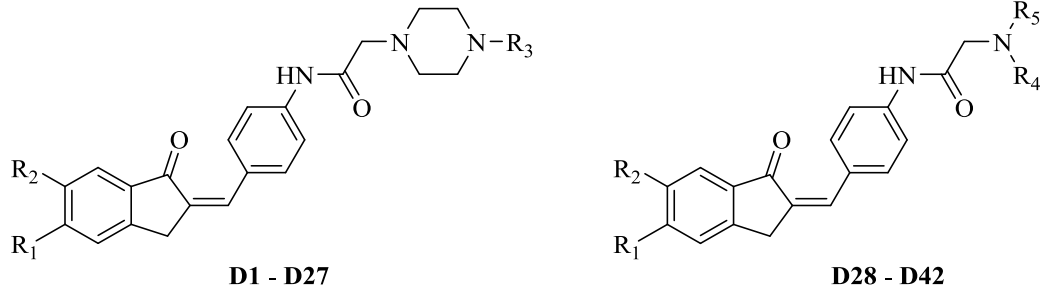
Measured region for 372.0994 m/z

C20 H18 N O4 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 372.0994 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	72.91	C20 H18 N O4 Cl	[M+H] ⁺	372.0994	372.0997	-0.3	-0.81	72.91	12.0

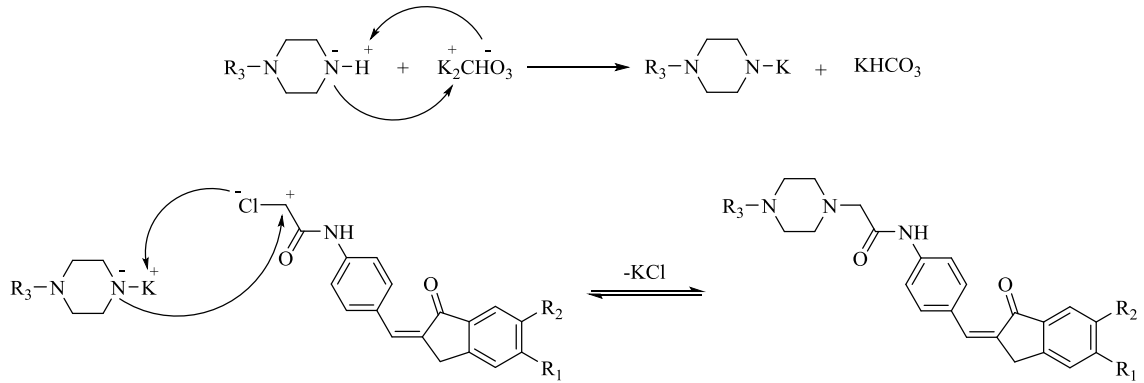
Şekil 5.47. Bileşik C3'e ait kütle spektrumu

5.1.4. 2-Süstitüe-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevleri (D1-D42)

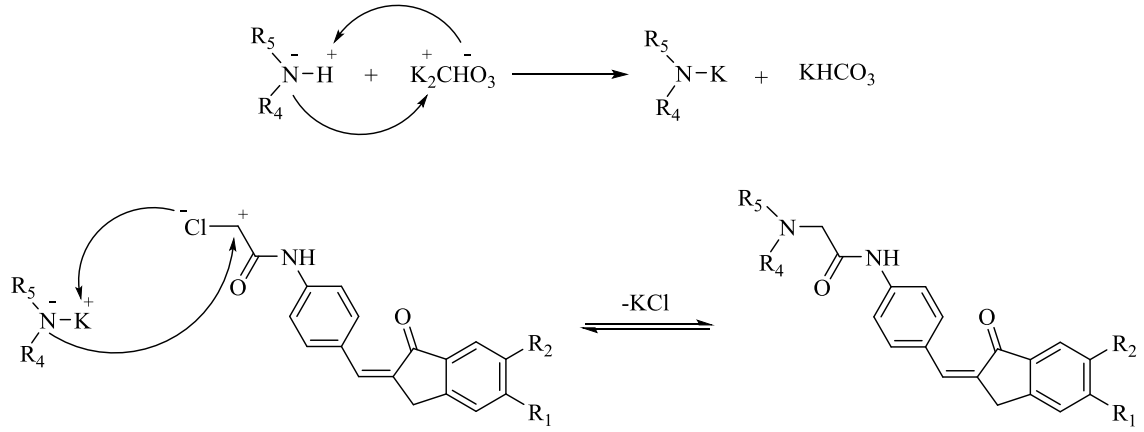


Şekil 5.48. 2-Süstitüe-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevlerinin (D1-D42) genel kimyasal yapısı

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Verim: %75-89.

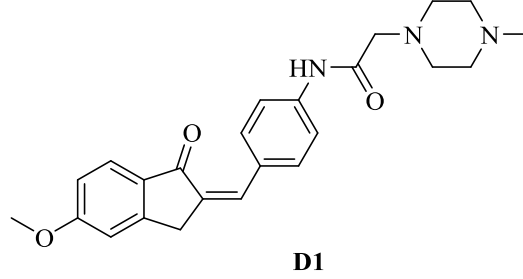


Şekil 5.49. 2-(4-Süstitüe piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevleri (D1-D27) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması



Şekil 5.50. 2-(Süstitüe amino)-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevleri (**D28-D42**) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması

5.1.4.1. 2-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D1)



Şekil 5.51. 2-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D1**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 145,7 °C. **Verim:** %89.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3346 (N-H gerilim bandı), 1685 (indanon C=O gerilim bandı), 1631 (amit C=O gerilim bandı), 1558-1517 (C=C gerilim bandı), 1251 (C-N gerilim bandı), 1103 (C-O gerilim bandı), 842 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

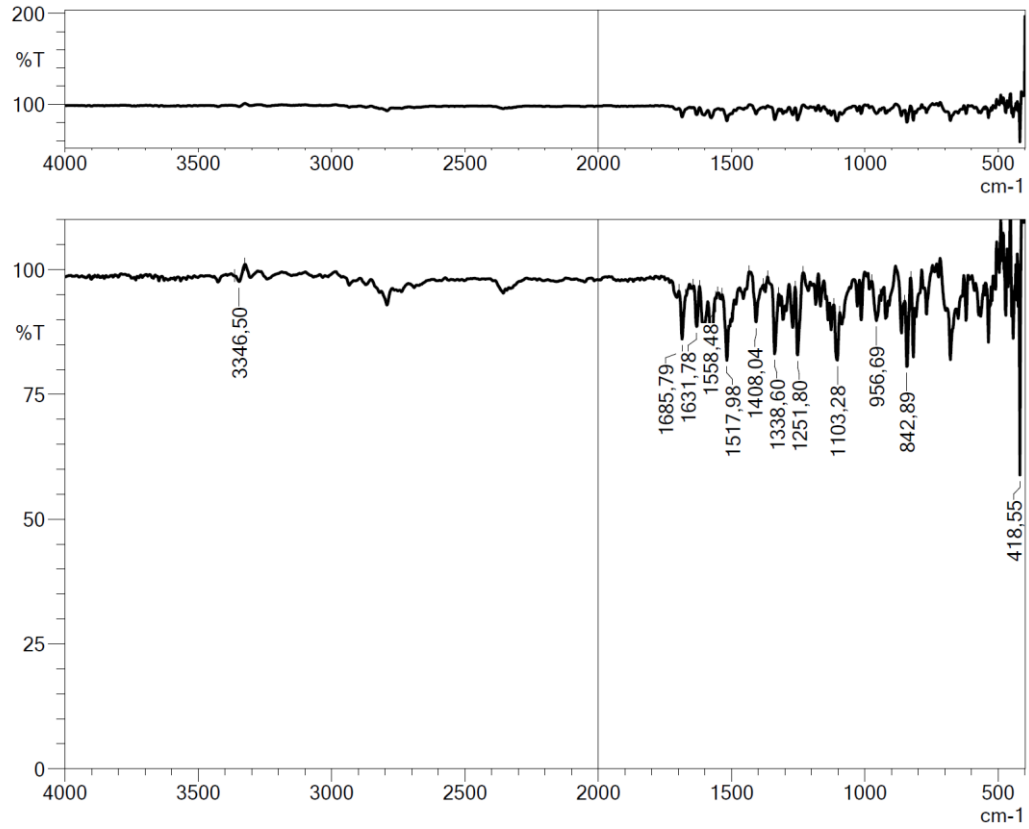
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.17 (3H, s, CH_3), 2.38 (4H, ys, piperazin CH_2), 2.52 (4H, ys, piperazin CH_2), 3.15 (2H, s, CH_2), 3.90 (3H, s, OCH_3), 4.05 (2H, s, CH_2), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.18 (1H, d, $J=2.01$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.73 (3H, m, disüstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.79 (2H, d, $J=8.76$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.97 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 32.5, 46.2, 53.2, 55.0, 56.3, 62.3, 110.6, 115.8, 119.9, 125.8, 130.5, 131.1, 131.7, 131.9, 134.5, 140.4, 153.3, 165.3, 169.1, 192.1.

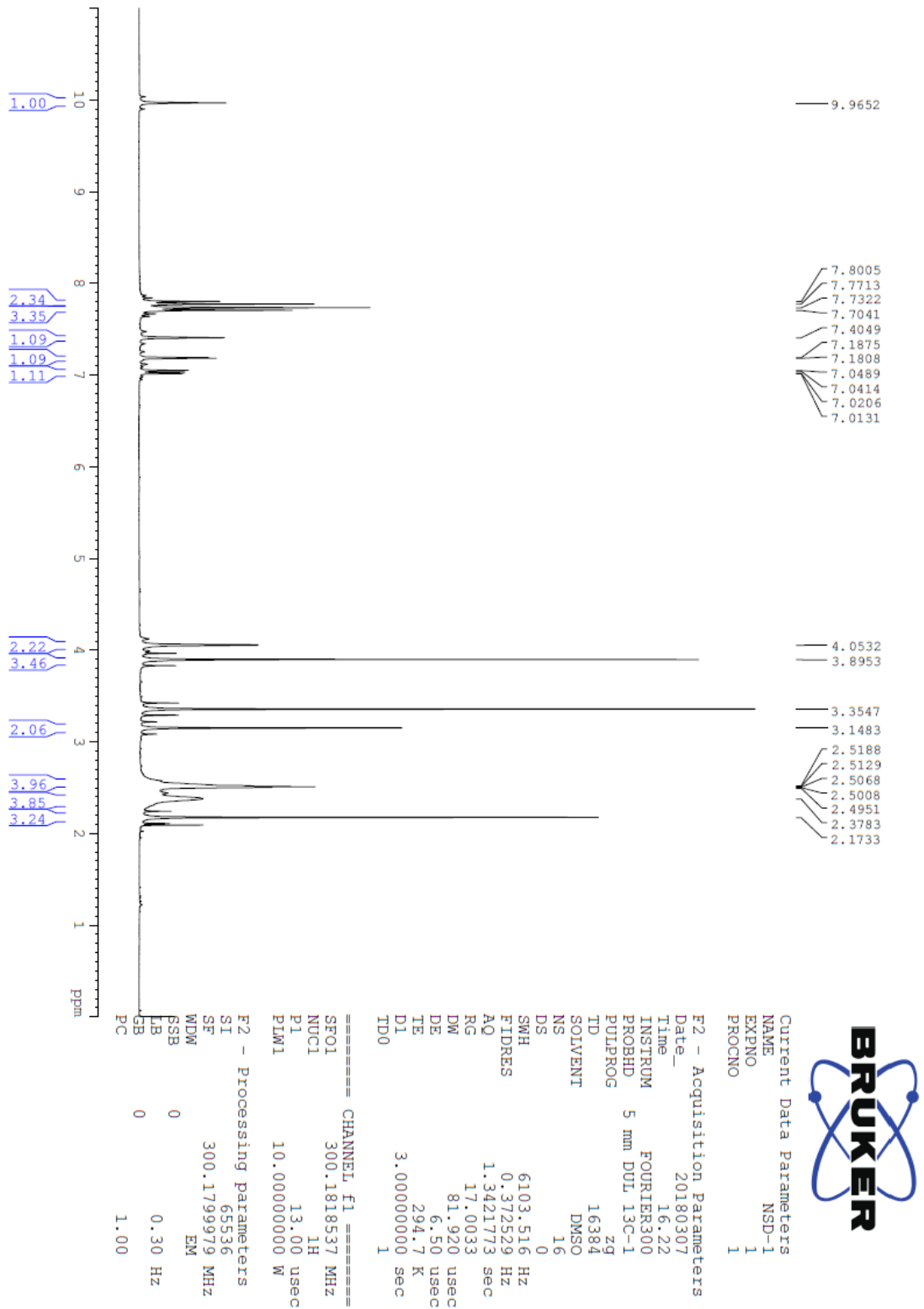
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: 406.2125, bulunan: 406.2137.

DOPNALAB

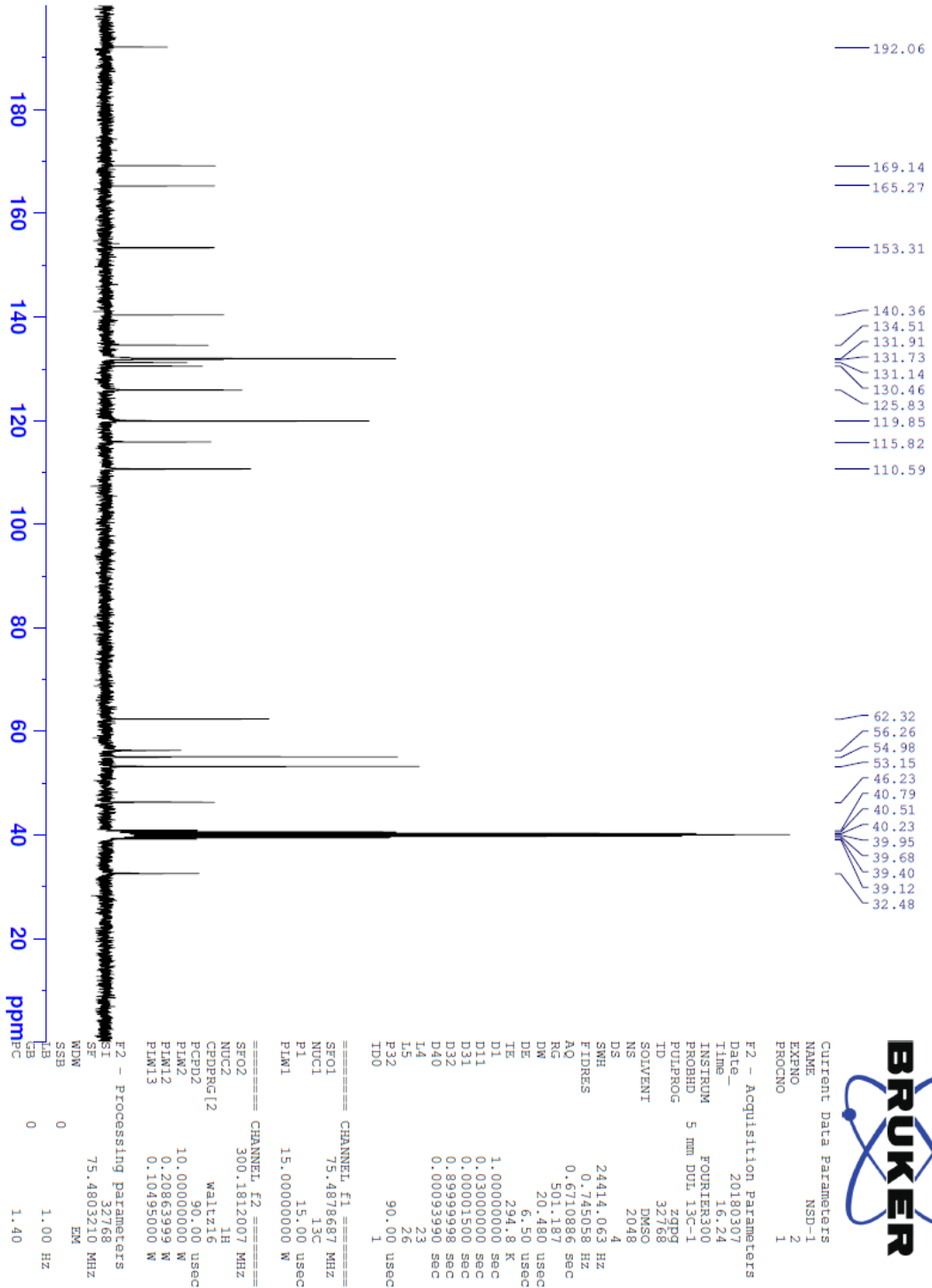
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 11:06:24
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D13.ispd
Spectrum name	D13
Sample name	D1
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.52. Bileşik **D1**'e ait IR spektrumu



Şekil 5.53. Bileşik D1'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.54. Bileşik D1'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-1_19.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 9.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

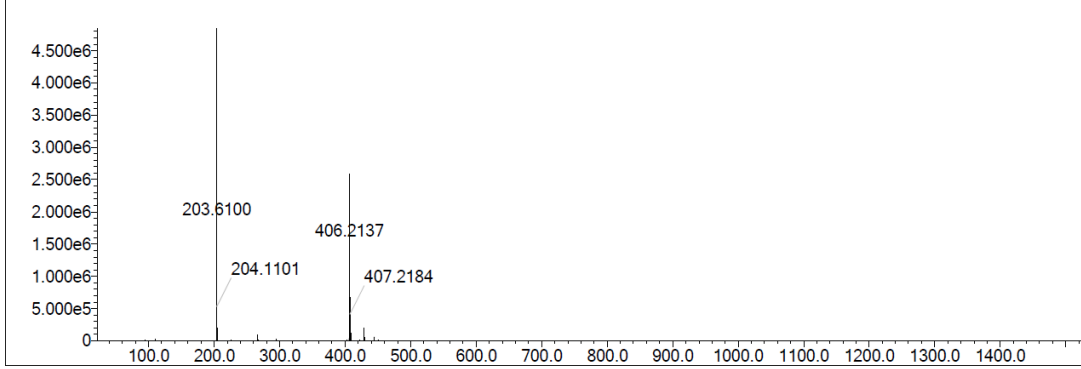
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

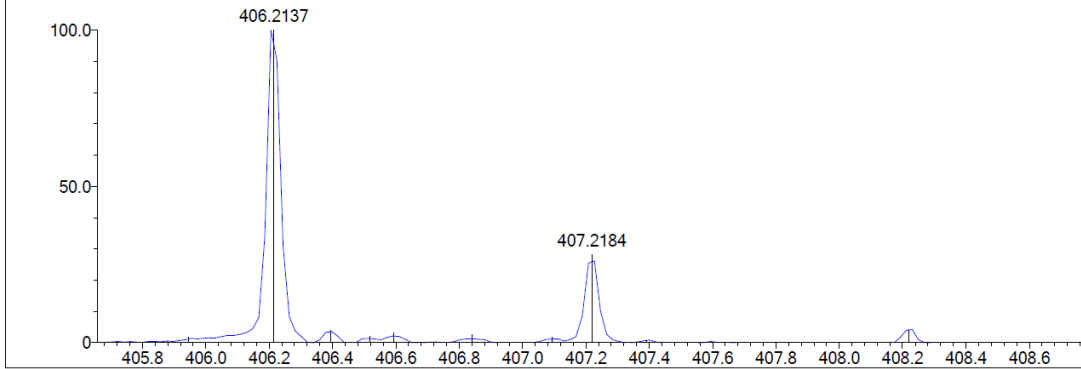
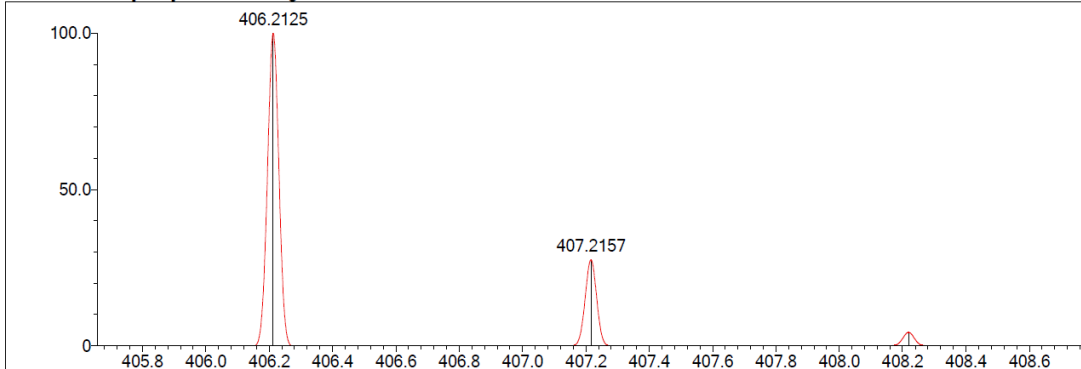
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.147 -> 2.360 Scan# : 323 -> 355



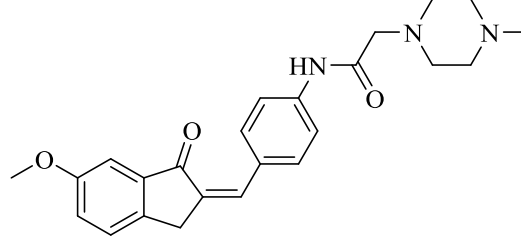
Measured region for 406.2137 m/z

C24 H27 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 406.2125 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	94.10	C24 H27 N3 O3	[M+H] ⁺	406.2137	406.2125	1.2	2.95	98.92	13.0

Şekil 5.55. Bileşik D1'e ait kütle spektrumu

5.1.4.2. 2-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D2)



Şekil 5.56. 2-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D2**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 116,2 °C. **Verim:** %83.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3361 (N-H gerilim bandı), 1683 (indanon C=O gerilim bandı), 1662 (amit C=O gerilim bandı), 1593-1527 (C=C gerilim bandı), 1282 (C-N gerilim bandı), 1188 (C-O gerilim bandı), 825 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

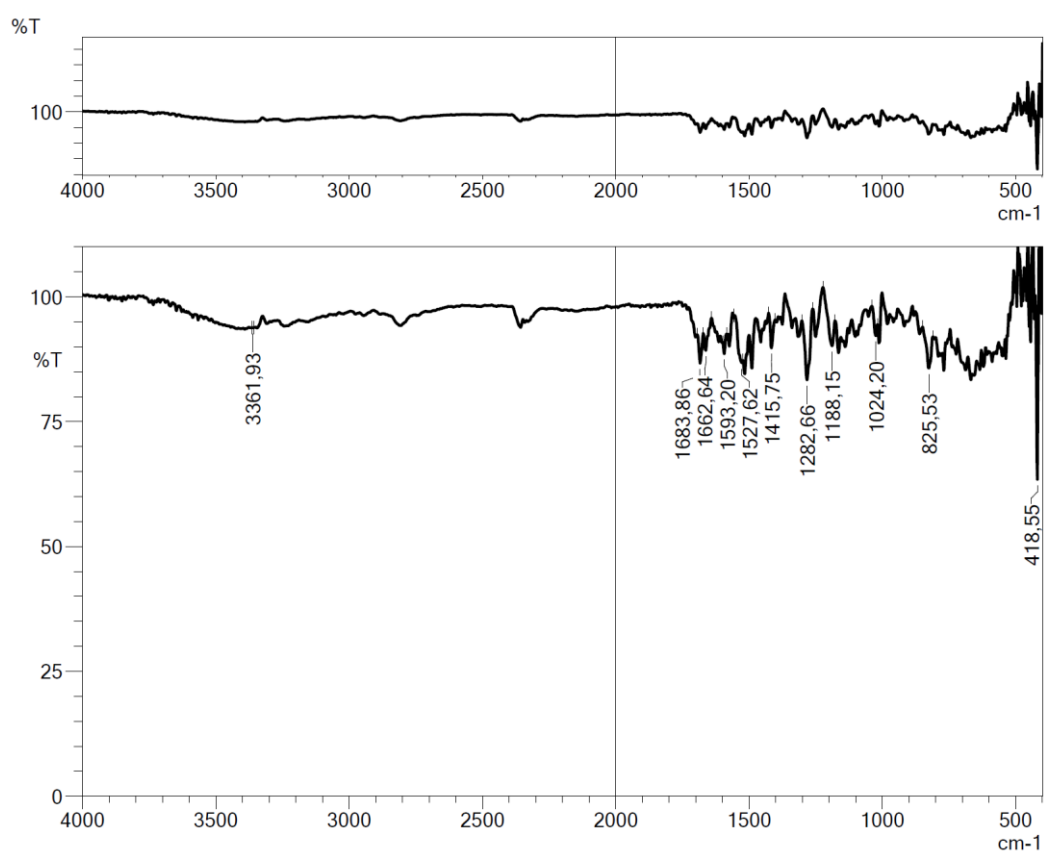
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.17 (3H, s, CH_3), 2.38 (4H, ys, piperazin CH_2), 2.56 (4H, ys, piperazin CH_2), 3.15 (2H, s, CH_2), 3.84 (3H, s, OCH_3), 4.02 (2H, s, CH_2), 7.24 (1H, d, $J=2.46$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.29 (1H, dd, $J_1=8.31$ Hz, $J_2=2.55$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.48 (1H, s, C=CH), 7.58 (1H, d, $J=8.37$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.74 (2H, d, $J=9.06$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.79 (2H, d, $J=8.97$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.98 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 31.7, 46.2, 53.1, 55.0, 56.0, 62.3, 106.0, 119.9, 123.7, 127.9, 130.3, 132.2, 133.0, 134.7, 139.1, 140.6, 143.0, 159.6, 169.2, 193.6.

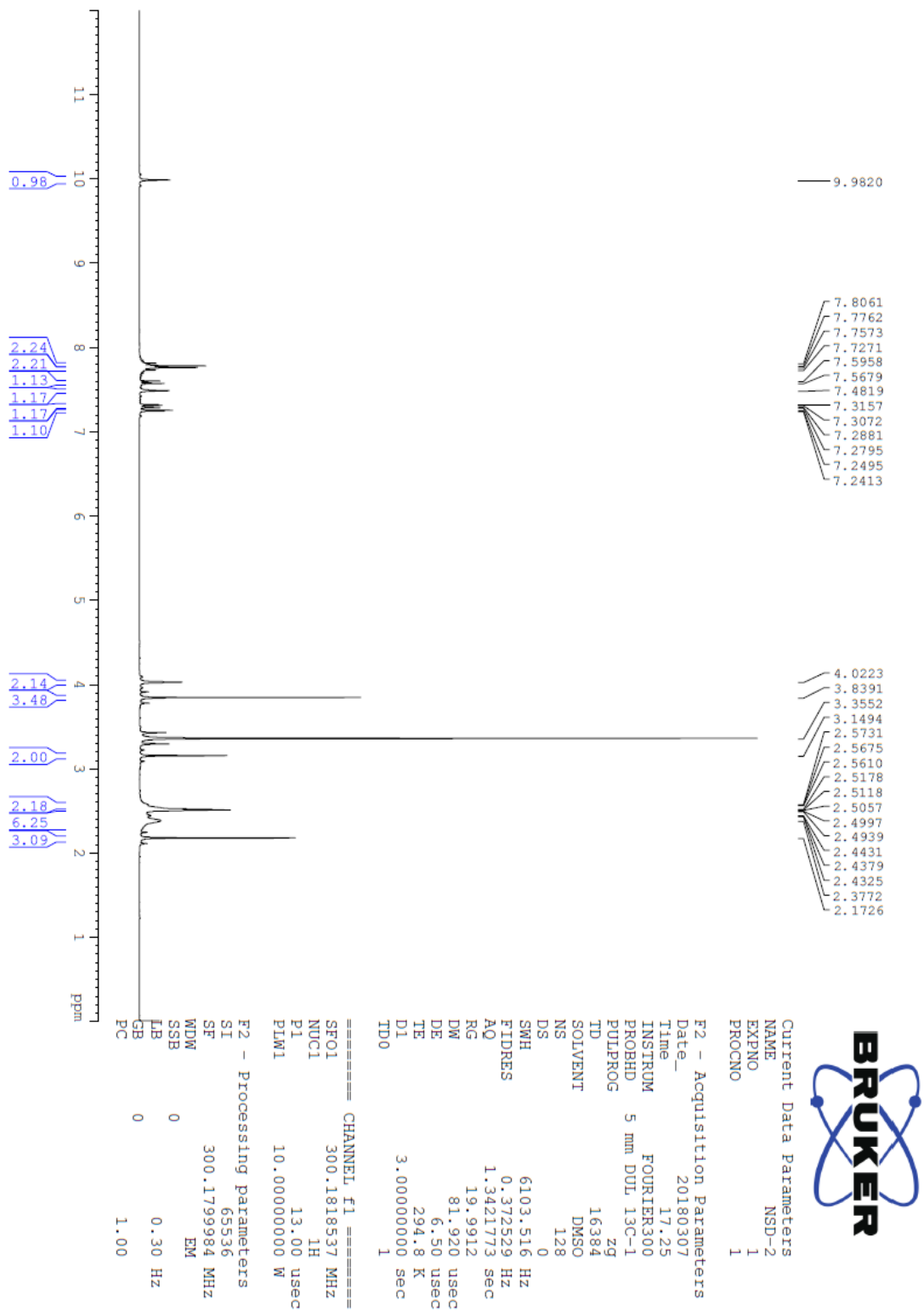
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: 406.2125, bulunan: 406.2136.

DOPNALAB

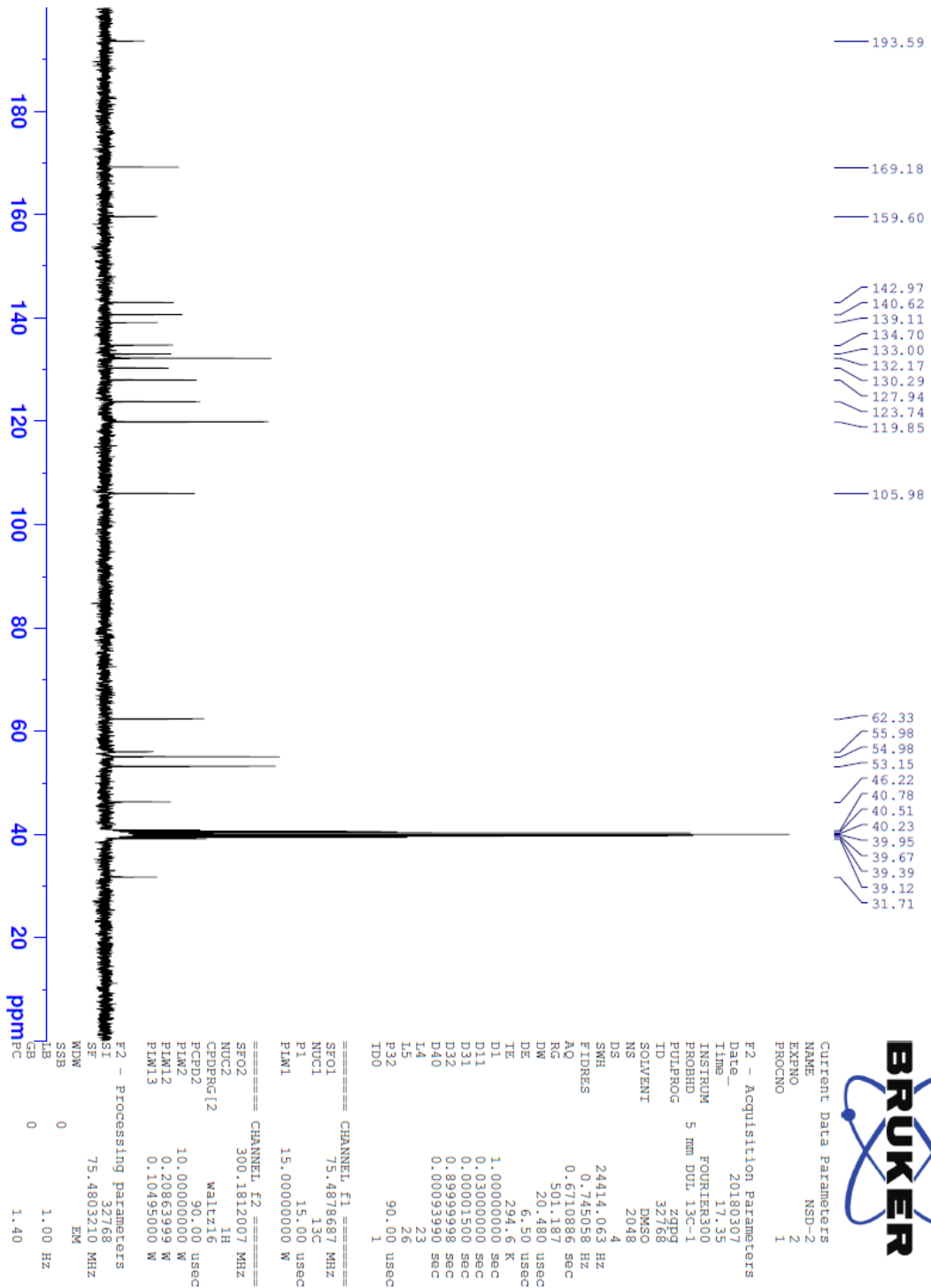
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 11:08:48
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D21.ispd
Spectrum name	D21
Sample name	D2
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.57. Bileşik D2'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.58. Bileşik D2'ye ait ¹H NMR spektrumu



Şekil 5.59. Bileşik D2'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-2_20.lcd

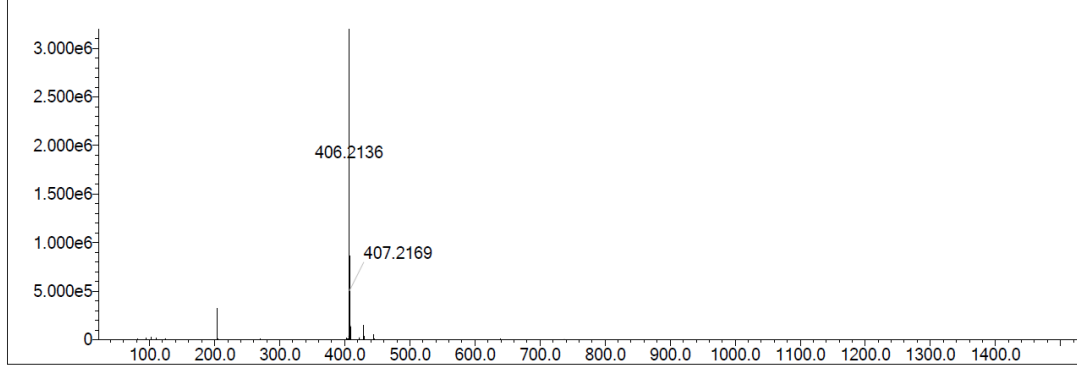
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	0	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

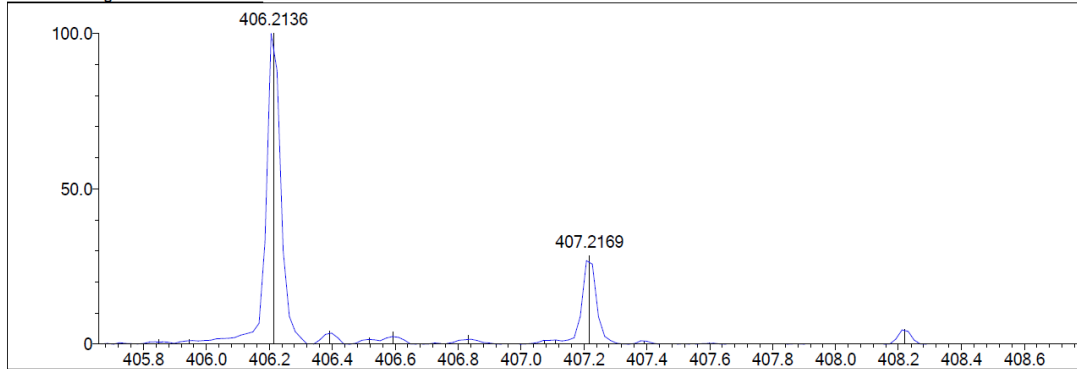
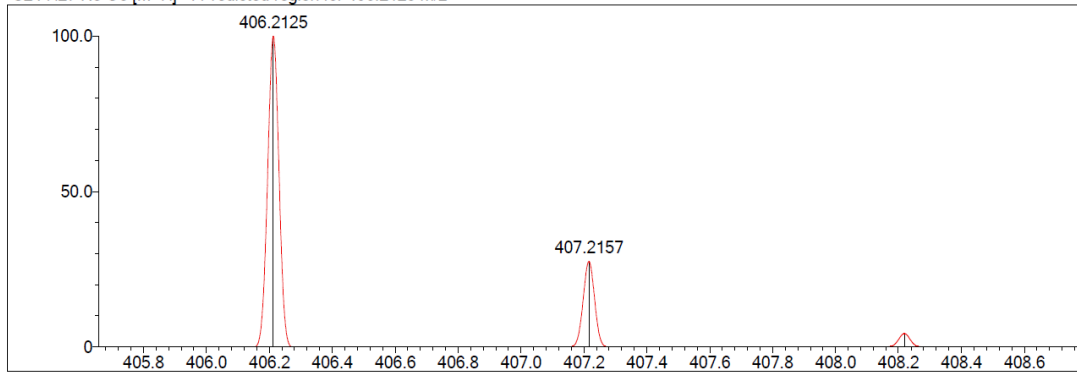
DBE Range: 9.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.213 -> 2.387 Scan# : 333 -> 359



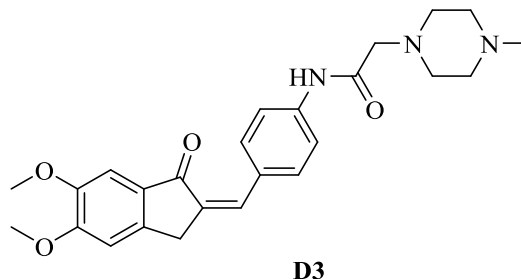
Measured region for 406.2136 m/z

C24 H27 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 406.2125 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	91.82	C24 H27 N3 O3	[M+H] ⁺	406.2136	406.2125	1.1	2.71	95.92	13.0

Şekil 5.60. Bileşik D2'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.3. 2-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D3)



Şekil 5.61. 2-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D3**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 127,6 °C. **Verim:** %78.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3365 (N-H gerilim bandı), 1687 (indanon C=O gerilim bandı), 1674 (asetamit C=O gerilim bandı), 1577-1498 (C=C gerilim bandı), 1220 (C-N gerilim bandı), 1089 (C-O gerilim bandı), 837 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

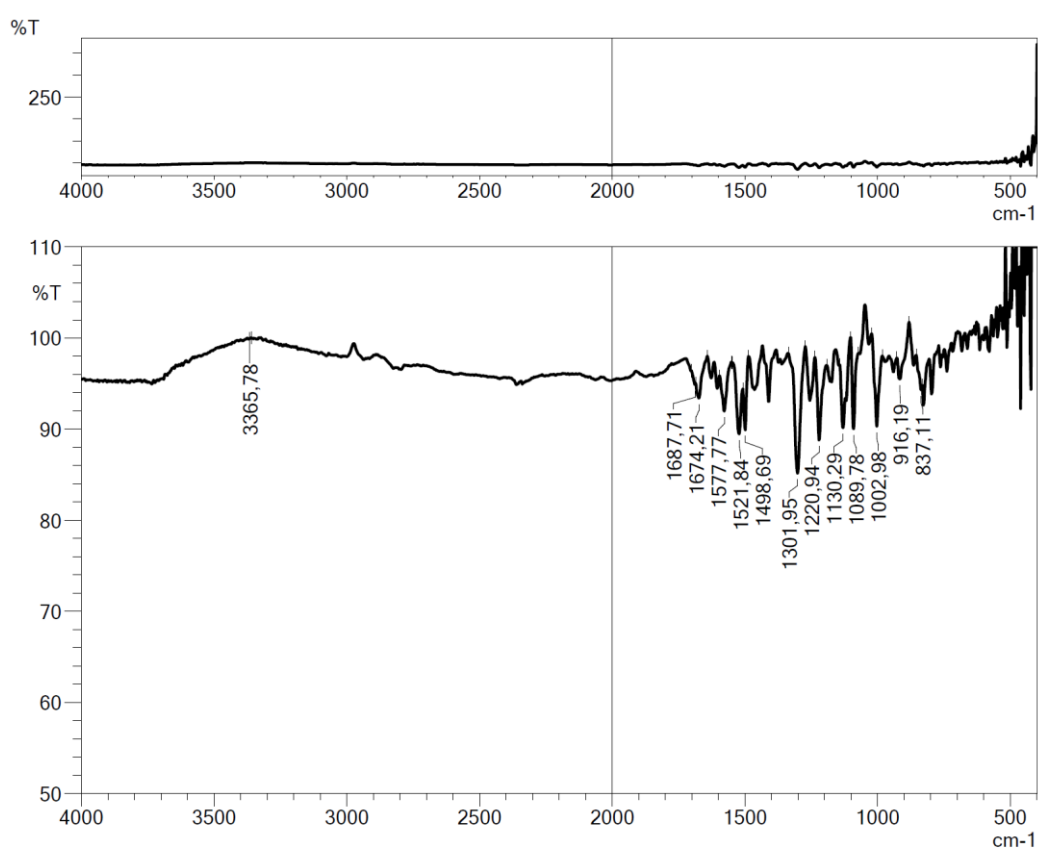
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.17 (3H, s, CH_3), 2.38 (4H, ys, piperazin CH_2), 2.52 (4H, ys, piperazin CH_2), 3.15 (2H, s, CH_2), 3.84 (3H, s, OCH_3), 3.91 (3H, s, OCH_3), 3.98 (2H, s, CH_2), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.22 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.38 (1H, s, C=CH), 7.71 (2H, d, $J=8.83$ Hz, disüstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.78 (2H, d, $J=8.80$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.95 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 32.1, 46.2, 53.2, 55.0, 56.1, 56.5, 62.3, 105.0, 108.5, 119.9, 130.5, 130.6, 131.3, 131.8, 134.8, 134.8, 140.3, 145.4, 149.7, 155.6, 169.1, 192.3.

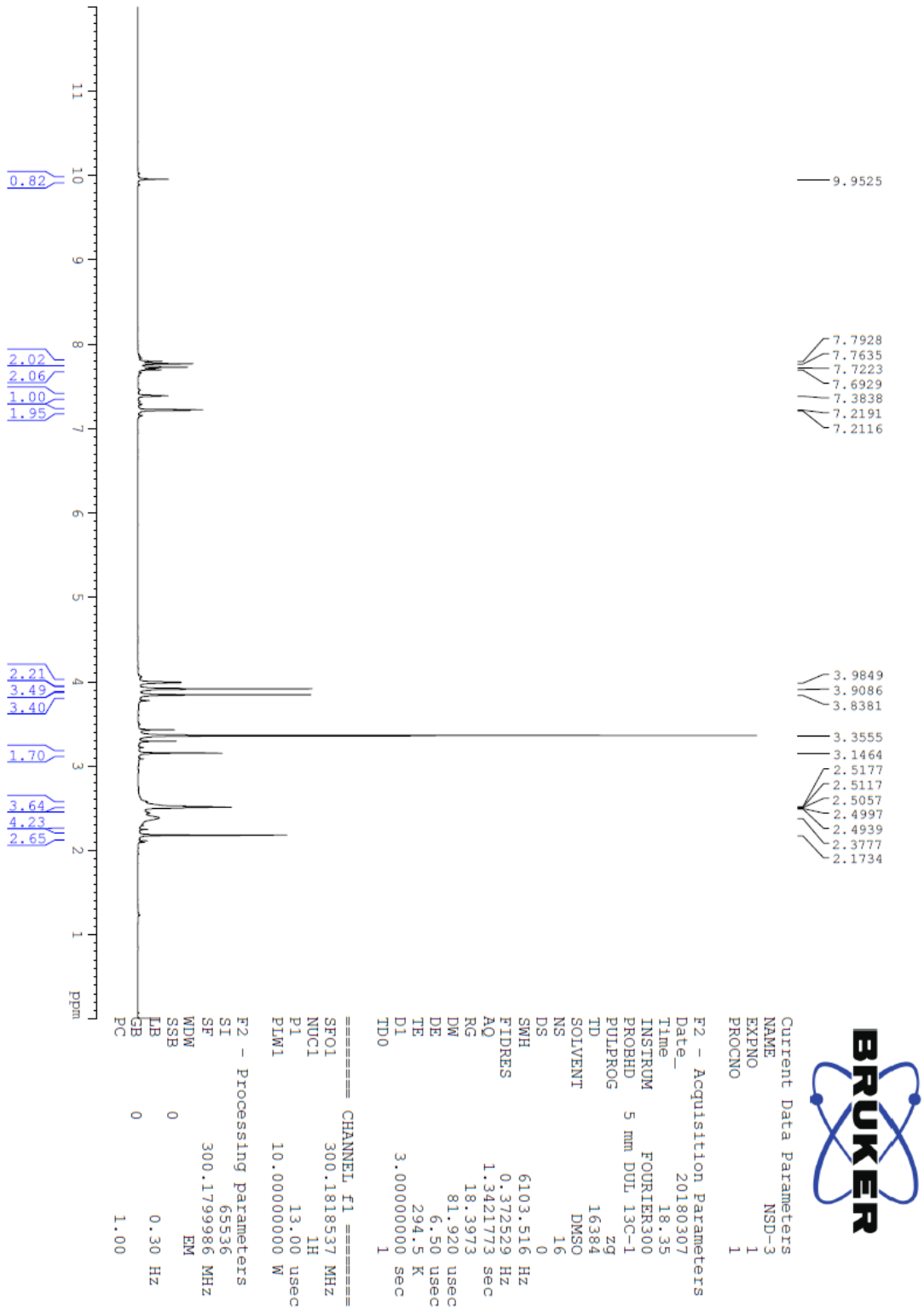
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 436.2231, bulunan: 436.2251.

DOPNALAB

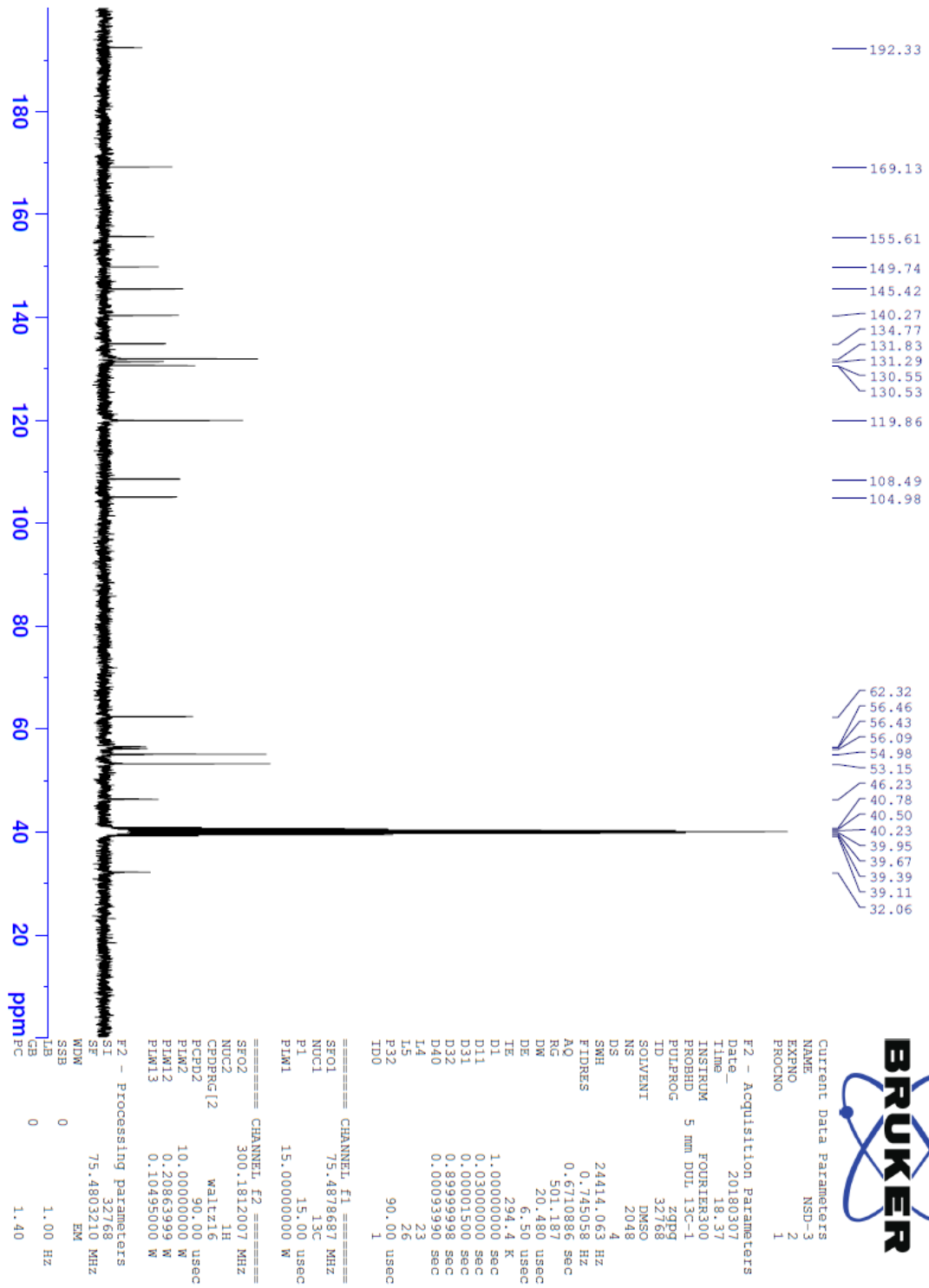
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 11:13:25
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\ID31.ispd
Spectrum name	D31
Sample name	D3
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.62. Bileşik D3'e ait IR spektrumu



Şekil 5.63. Bileşik D3'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.64. Bileşik D3'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-3_21.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 9.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

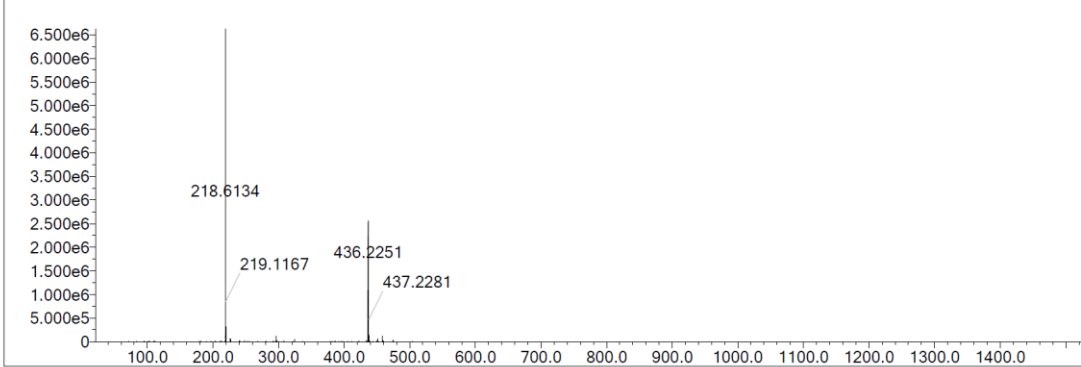
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

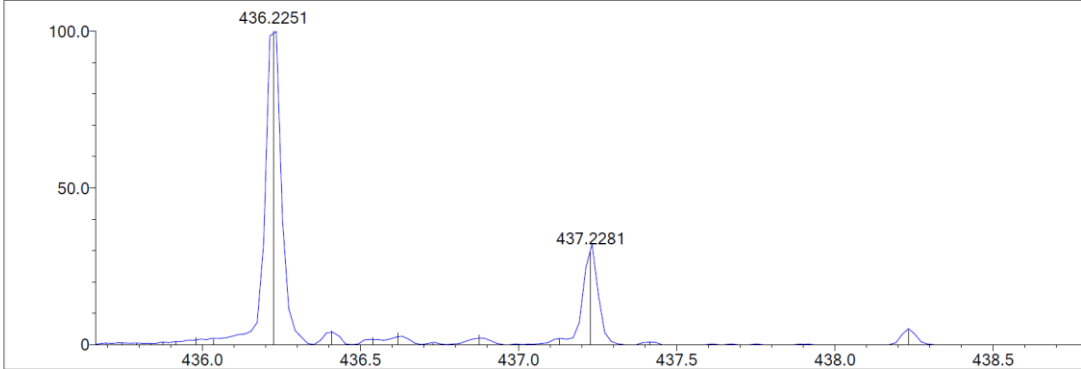
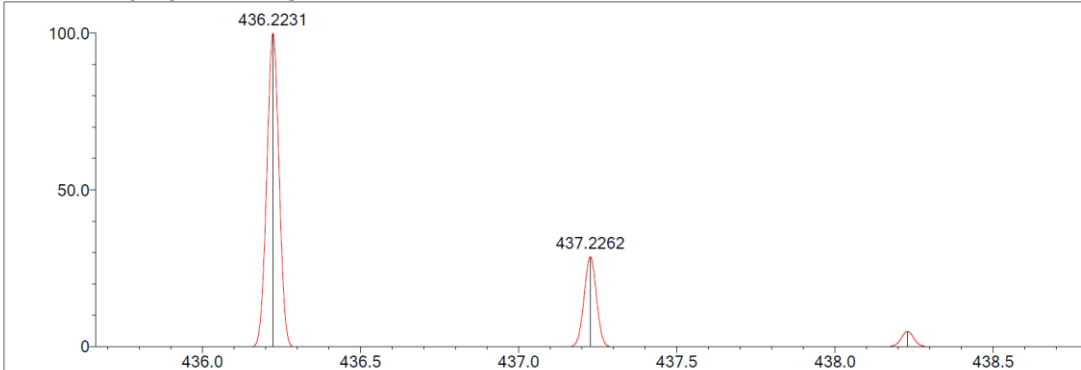
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.093 -> 2.227 Scan# : 315 -> 335



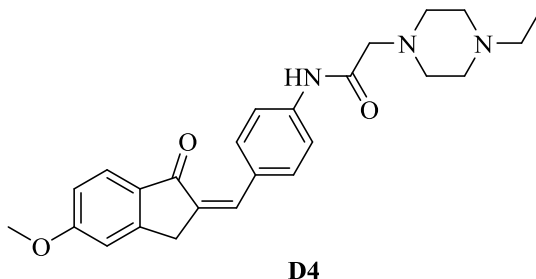
Measured region for 436.2251 m/z

C25 H29 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 436.2231 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	91.05	C25 H29 N3 O4	[M+H] ⁺	436.2251	436.2231	2.0	4.58	100.00	13.0

Şekil 5.65. Bileşik D3'e ait kütle spektrumu

5.1.4.4. 2-(4-Etilpiperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D4)



Şekil 5.66. 2-(4-Etilpiperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D4**) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 205,6 °C. **Verim:** %79.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3253 (N-H gerilim bandı), 1685 (indanon C=O gerilim bandı), 1604 (amit C=O gerilim bandı), 1570-1500 (C=C gerilim bandı), 1172 (C-N gerilim bandı), 1087 (C-O gerilim bandı), 864 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

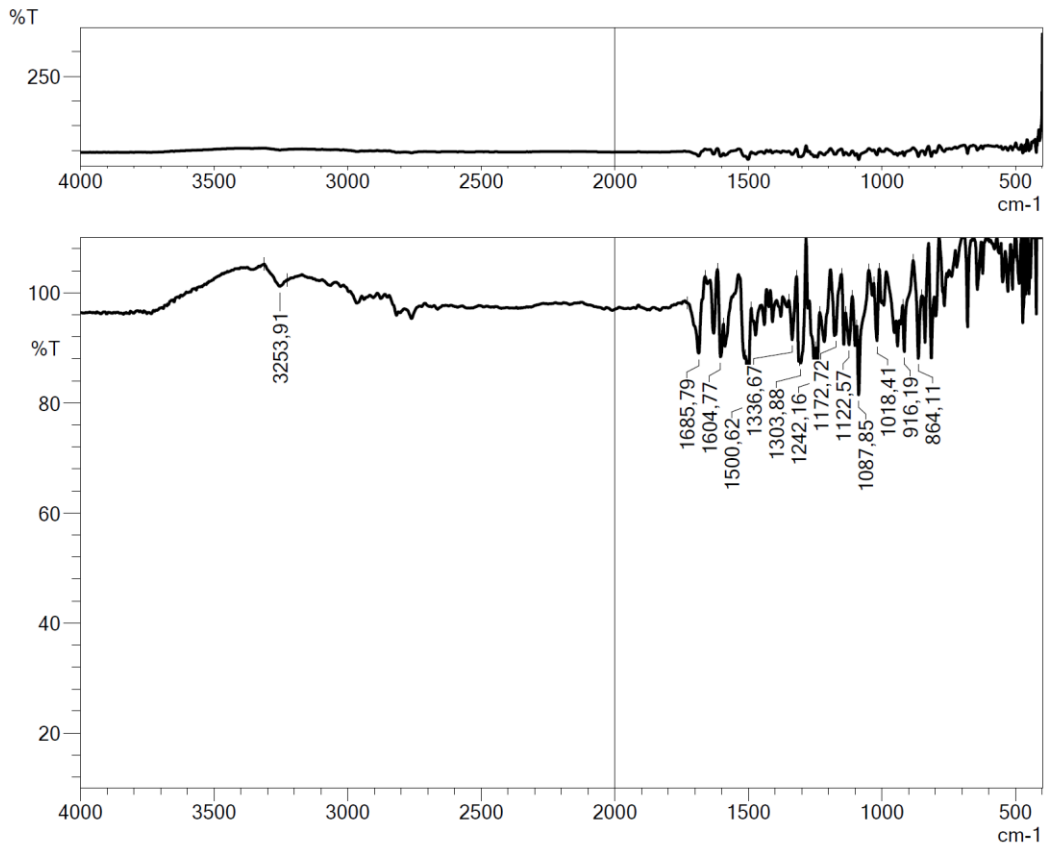
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.98 (3H, t, $J=7.14$ Hz, CH_3), 2.32 (3H, q, $J=7.18$ Hz, CH_2), 2.43 (4H, ys, piperazin CH_2), 2.52 (4H, ys, piperazin CH_2), 3.14 (2H, s, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.04 (2H, s, CH_2), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.17 (1H, d, $J=2.01$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.72 (3H, m, disüstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.78 (2H, d, $J=8.76$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.95 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.5, 32.5, 52.1, 52.7, 53.3, 56.3, 62.4, 110.6, 115.8, 119.9, 125.8, 130.5, 131.1, 131.7, 131.9, 134.5, 140.4, 153.3, 165.3, 169.1, 192.0.

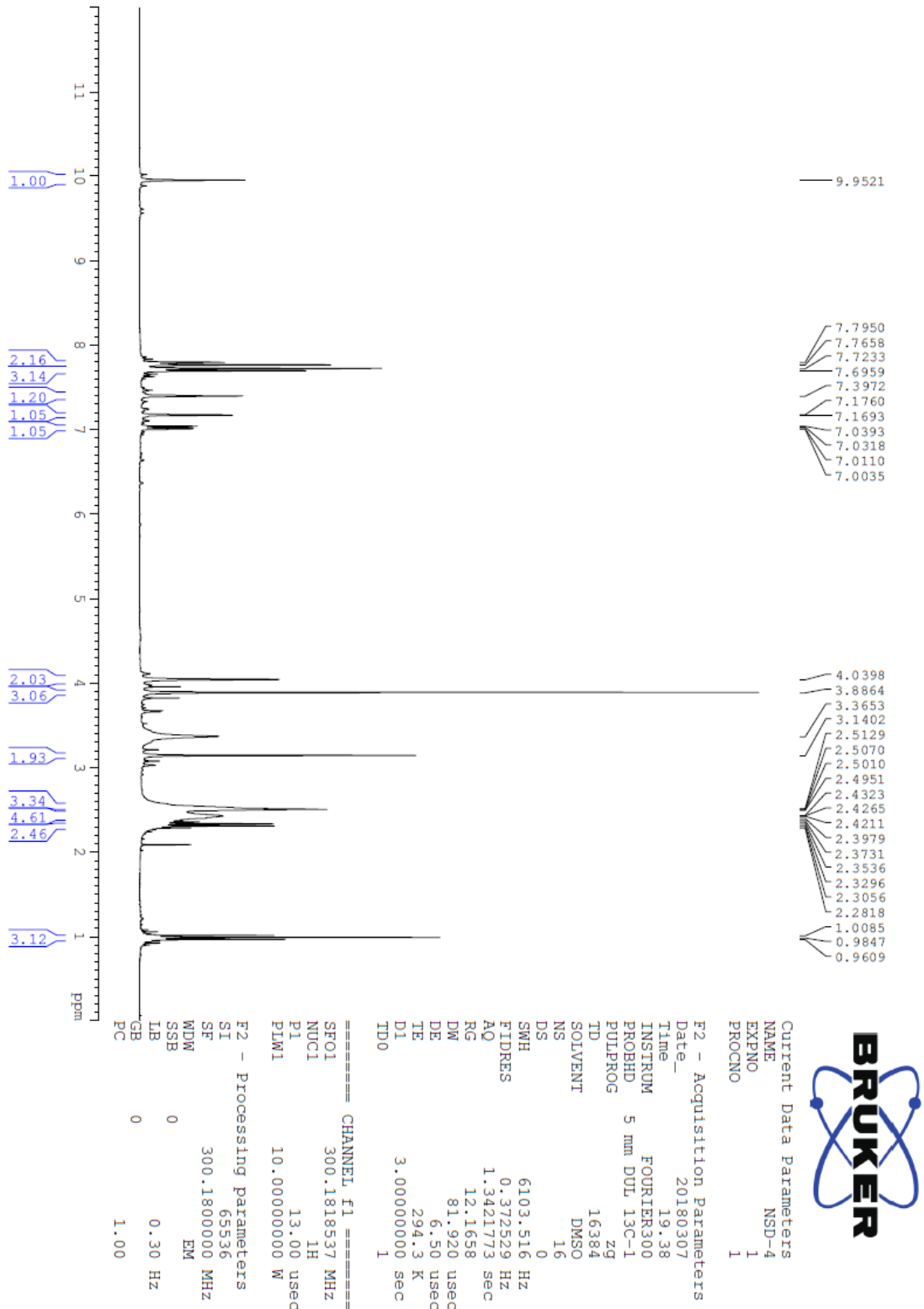
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: 420.2282, bulunan: 420.2298.

DOPNALAB

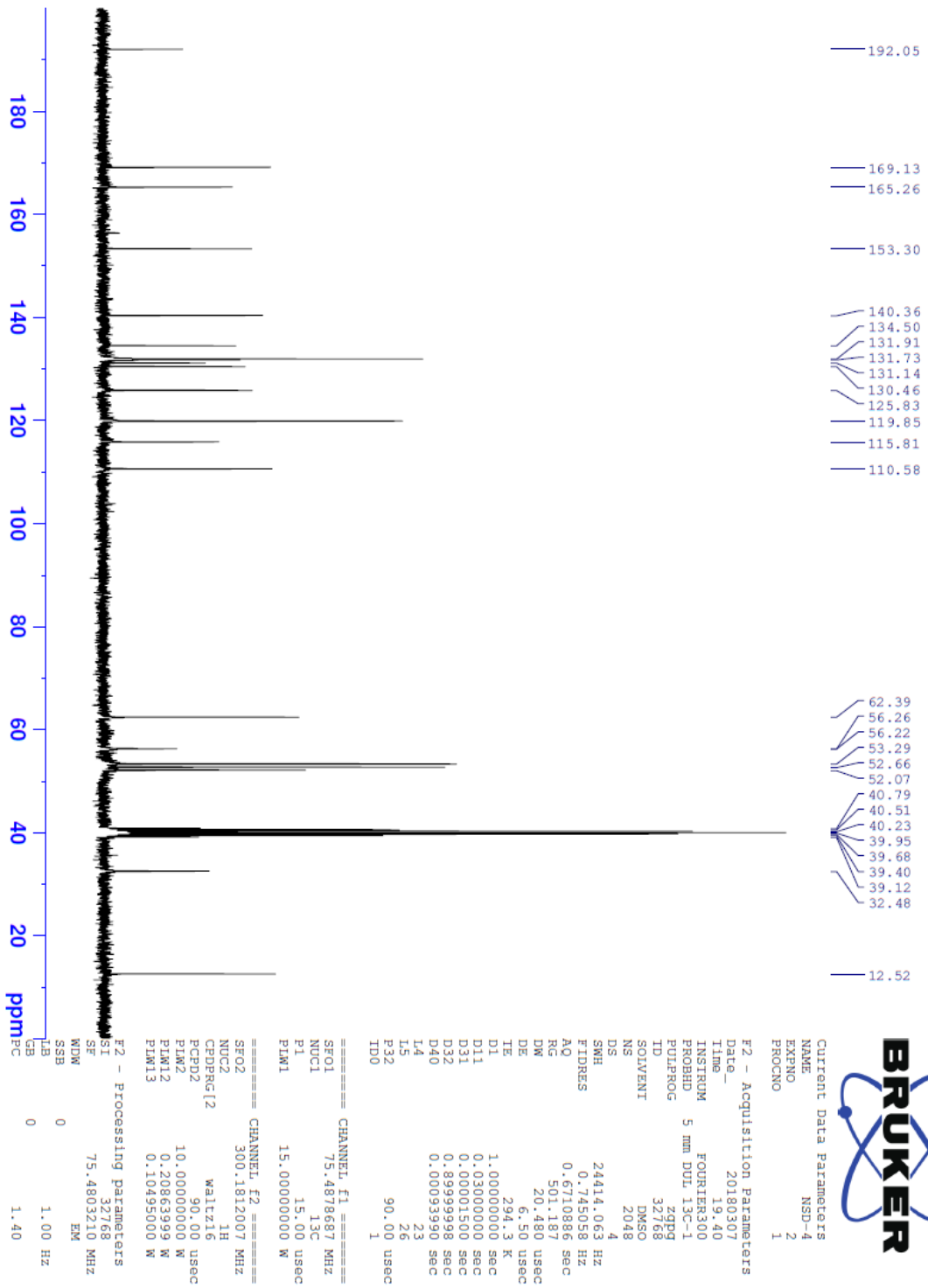
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 11:16:27
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\ID41.ispd
Spectrum name	D41
Sample name	D4
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.67. Bileşik **D4**'e ait IR spektrumu



Şekil 5.68. Bileşik D4'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.69. Bileşik D4'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-4_22.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 9.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

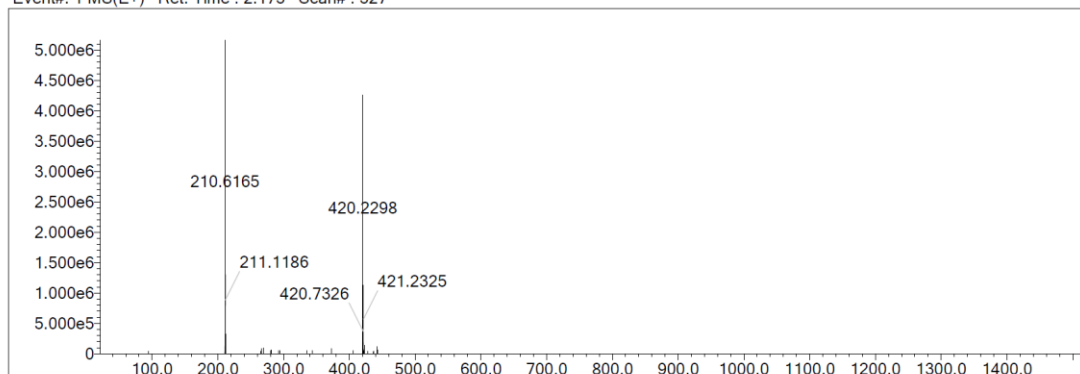
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

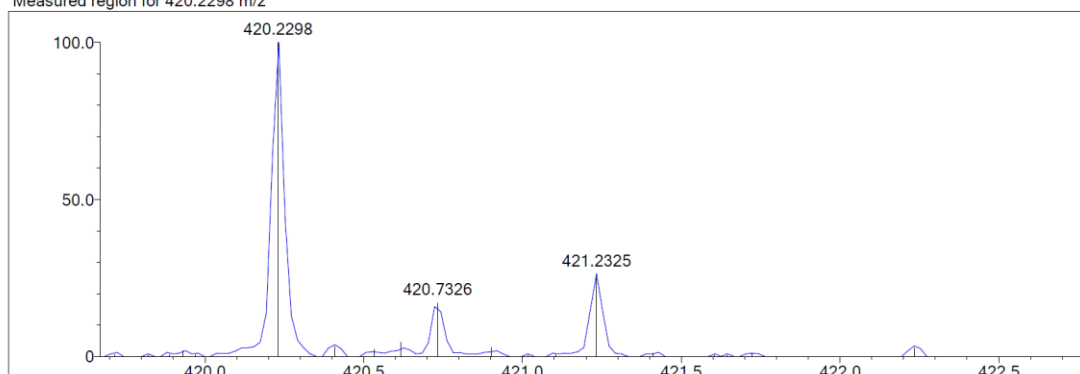
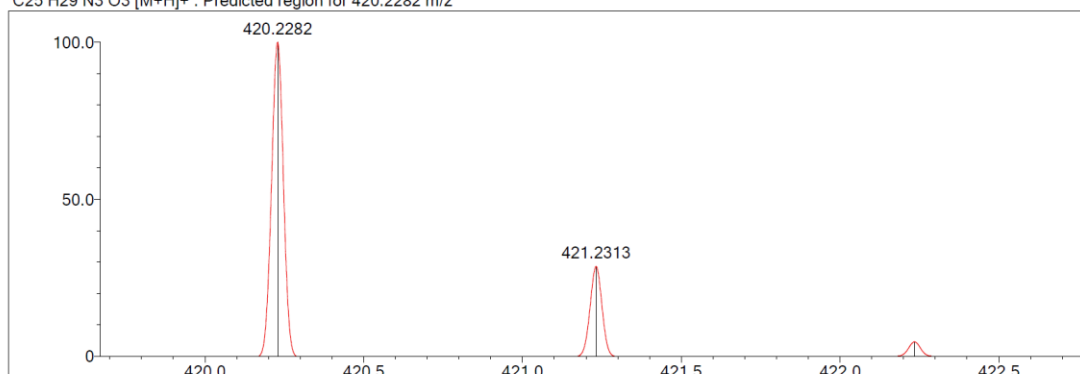
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.173 Scan#: 327



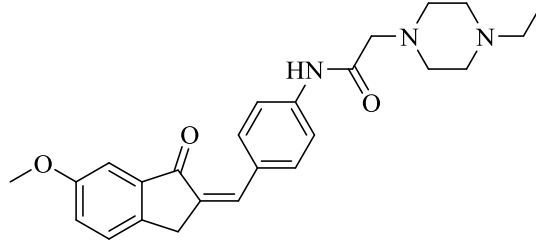
Measured region for 420.2298 m/z

C25 H29 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 420.2282 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	75.97	C25 H29 N3 O3	[M+H] ⁺	420.2298	420.2282	1.6	3.81	81.71	13.0

Şekil 5.70. Bileşik D4'e ait kütle spektrumu

5.1.4.5. 2-(4-Etilpiperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D5)



D5

Şekil 5.71. 2-(4-Etilpiperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D5) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 191,2 °C. **Verim:** %77.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3329 (N-H gerilim bandı), 1699 (indanon C=O gerilim bandı), 1672 (amit C=O gerilim bandı), 1579-1539 (C=C gerilim bandı), 1222 (C-N gerilim bandı), 1020 (C-O gerilim bandı), 839 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

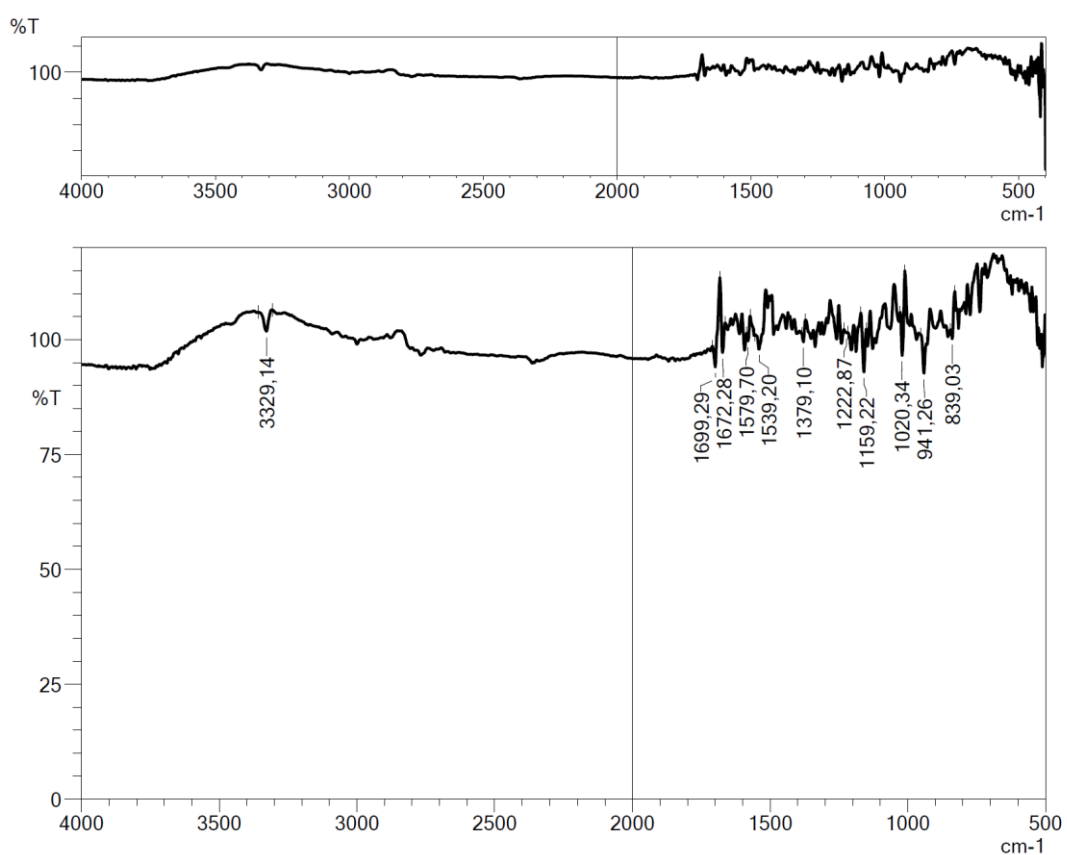
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.99 (3H, t, $J=7.20$ Hz, CH_3), 2.31 (3H, q, $J=7.20$ Hz, CH_2), 2.42 (4H, ys, piperazin CH_2), 2.52 (4H, ys, piperazin CH_2), 3.14 (2H, s, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 4.01 (2H, s, CH_2), 7.24 (1H, d, $J=2.46$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.29 (1H, dd, $J_1=8.31$ Hz, $J_2=2.55$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.47 (1H, s, C=CH), 7.57 (1H, d, $J=2.37$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.73 (2H, d, $J=9.03$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.78 (2H, d, $J=8.94$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.97 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.5, 31.7, 52.1, 52.7, 53.3, 55.9, 62.4, 106.0, 119.8, 123.7, 127.9, 130.3, 132.2, 133.0, 134.7, 139.1, 140.6, 143.0, 160.0, 169.2, 193.6.

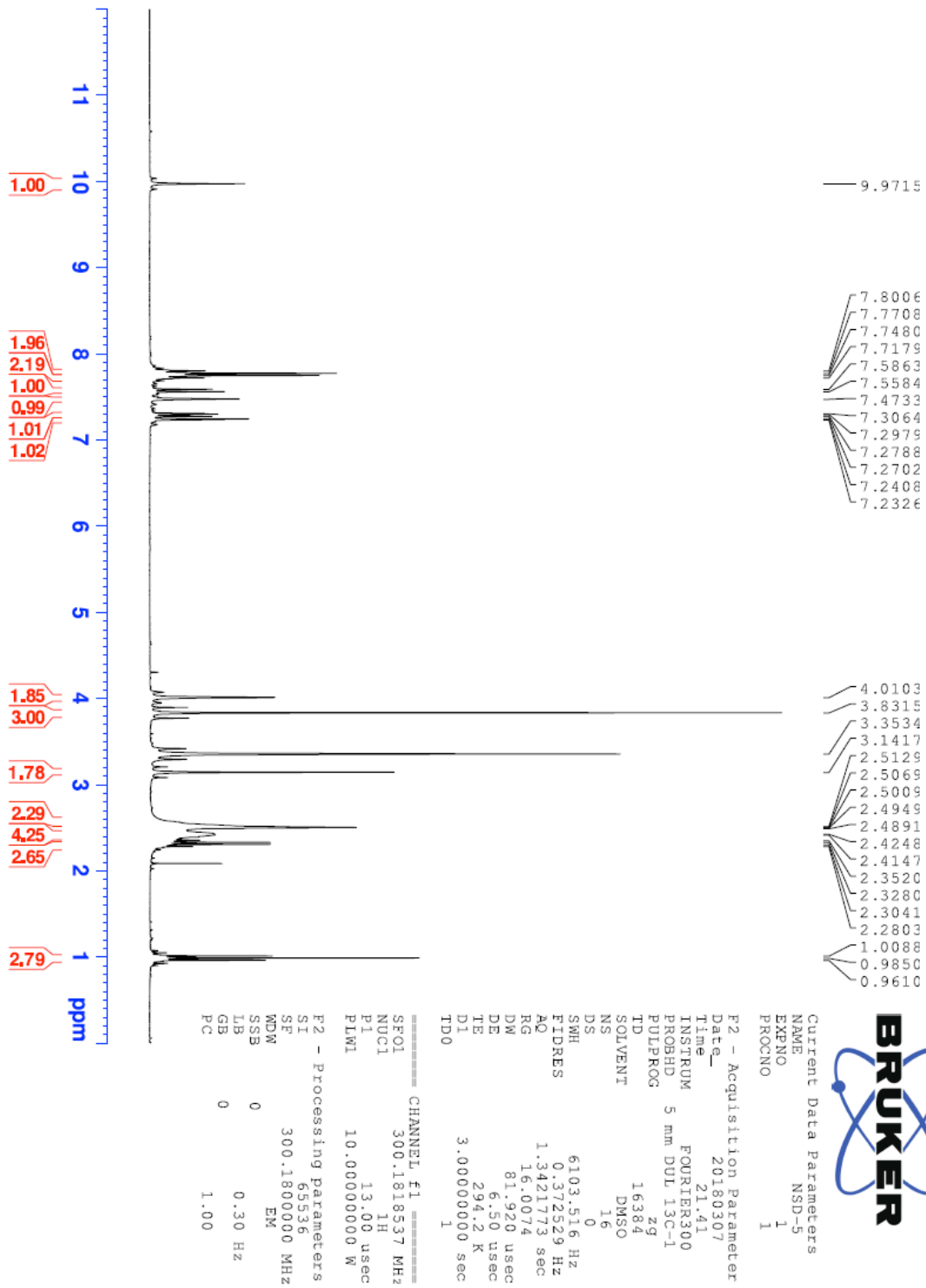
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: 420.2282, bulunan: 420.2299.

DOPNALAB

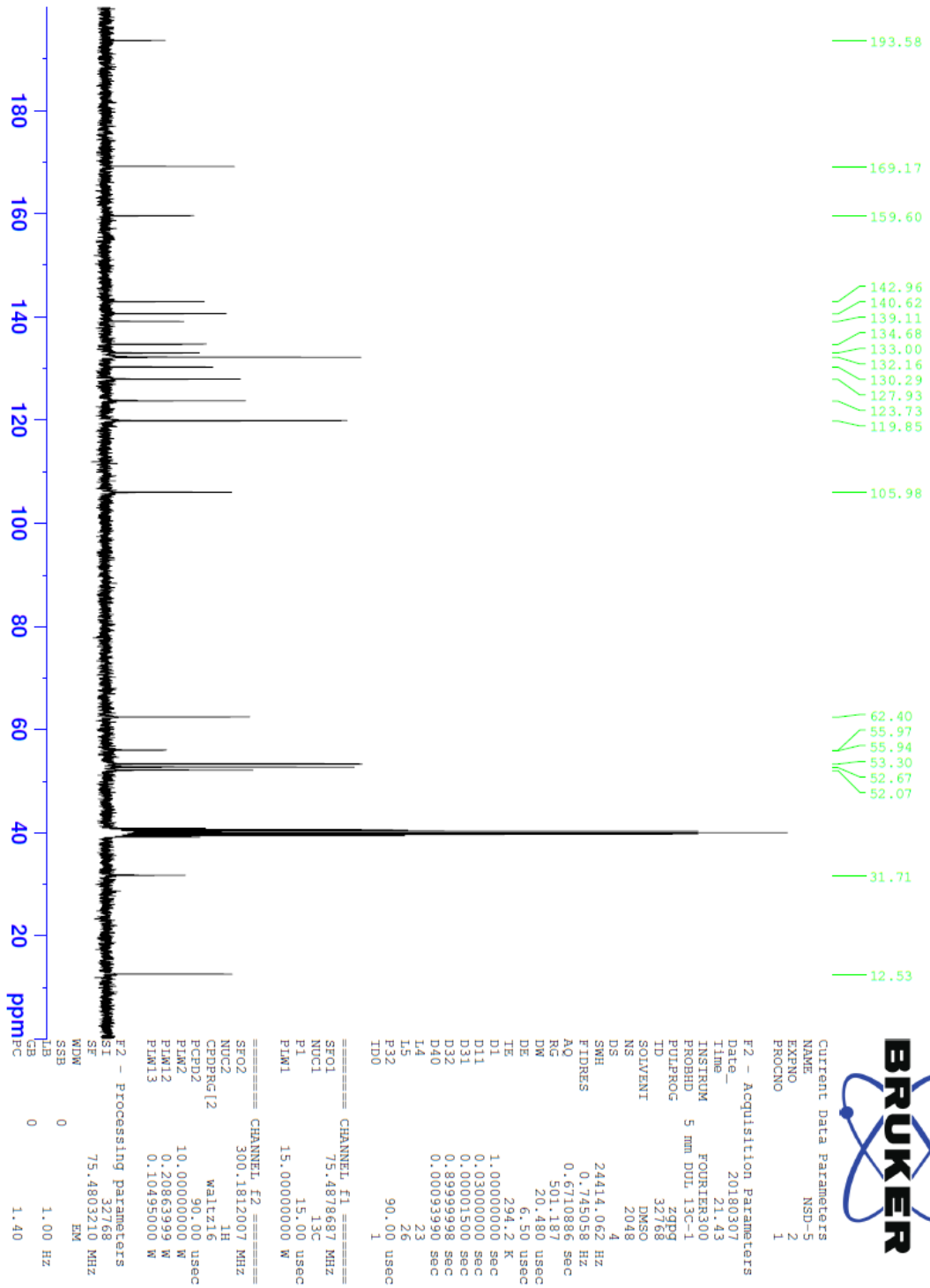
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 11:19:11
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D51.ispd
Spectrum name	D51
Sample name	D5
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.72. Bileşik D5'e ait IR spektrumu



Şekil 5.73. Bileşik D5'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.74. Bileşik D5'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-5_23.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 9.0 - 17.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

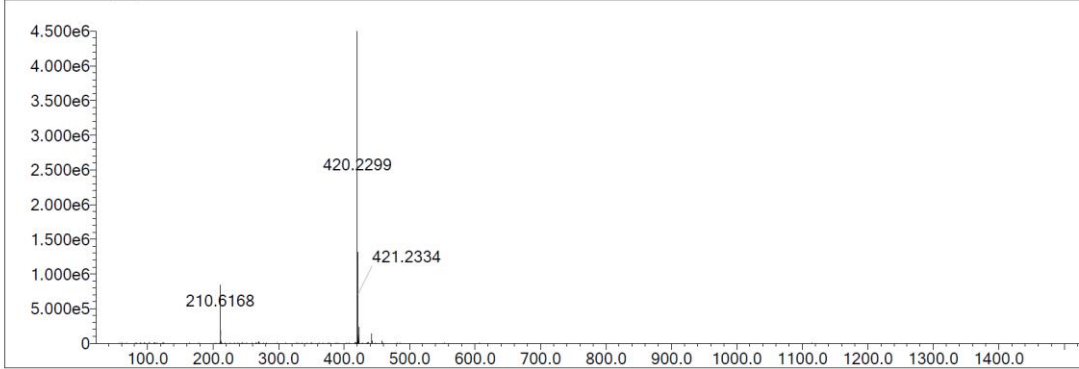
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

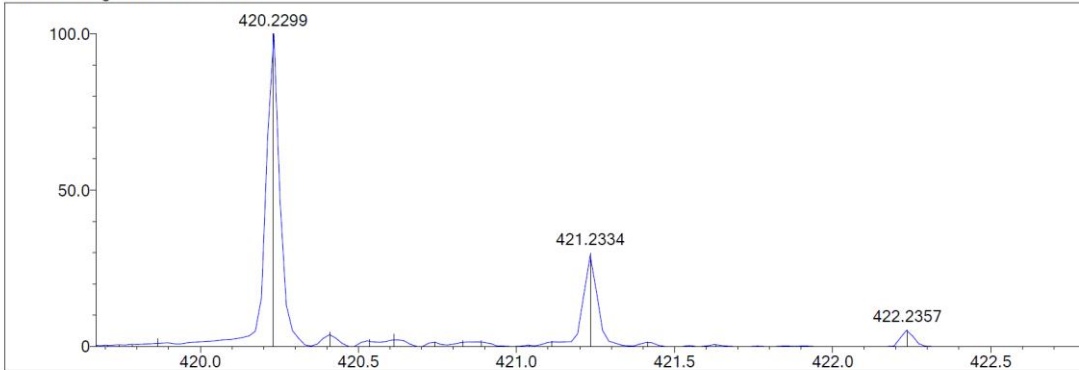
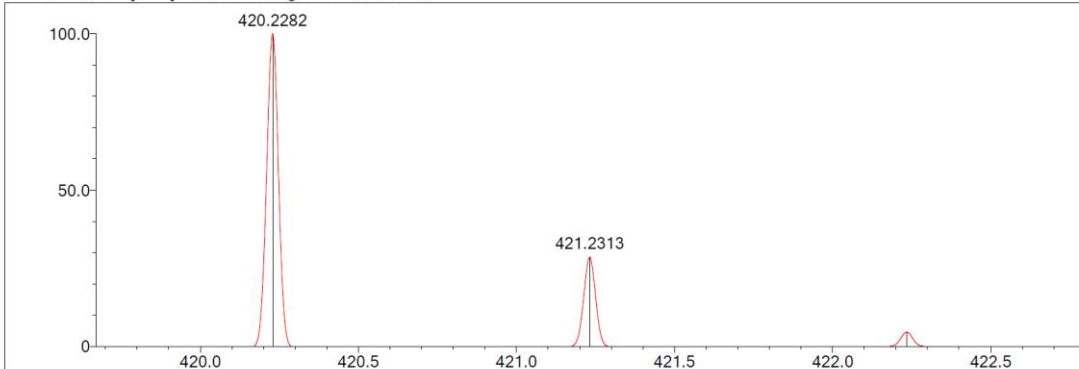
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.200 -> 2.387 Scan#: 331 -> 359



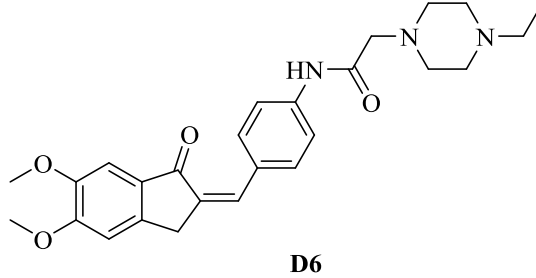
Measured region for 420.2299 m/z

C25 H29 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 420.2282 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	78.75	C25 H29 N3 O3	[M+H] ⁺	420.2299	420.2282	1.7	4.05	85.25	13.0

Şekil 5.75. Bileşik D5'e ait kütle spektrumu

5.1.4.6. 2-(4-Etilpiperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D6)



Şekil 5.76. 2-(4-Etilpiperazin-1-il)-N-(4-((5,6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D6**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 133,1 °C. **Verim:** %76.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3365 (N-H gerilim bandı), 1701 (indanon C=O gerilim bandı), 1670 (amit C=O gerilim bandı), 1635-1471 (C=C gerilim bandı), 1220 (C-N gerilim bandı), 1128 (C-O gerilim bandı), 848 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

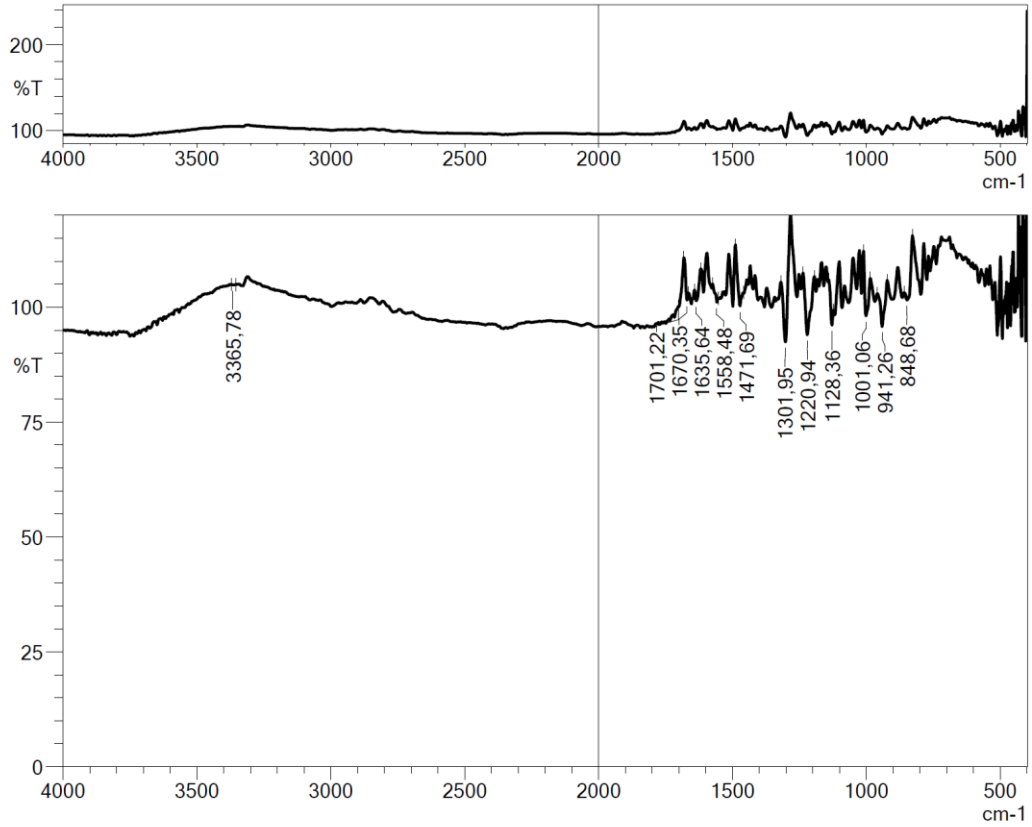
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.98 (3H, t, $J=7.19$ Hz, CH_3), 2.31 (3H, q, $J=7.15$ Hz, CH_2), 2.42 (4H, ys, piperazin CH_2), 2.52 (4H, ys, piperazin CH_2), 3.14 (2H, s, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 3.90 (3H, s, OCH_3), 3.97 (2H, s, CH_2), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.37 (1H, s, C=CH), 7.70 (2H, d, $J=8.88$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.77 (2H, d, $J=8.78$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.94 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.5, 32.1, 52.1, 52.7, 53.3, 56.1, 56.4, 62.4, 105.0, 108.5, 119.9, 130.5, 130.6, 131.3, 131.8, 134.8, 145.7, 149.7, 155.6, 169.1, 192.3.

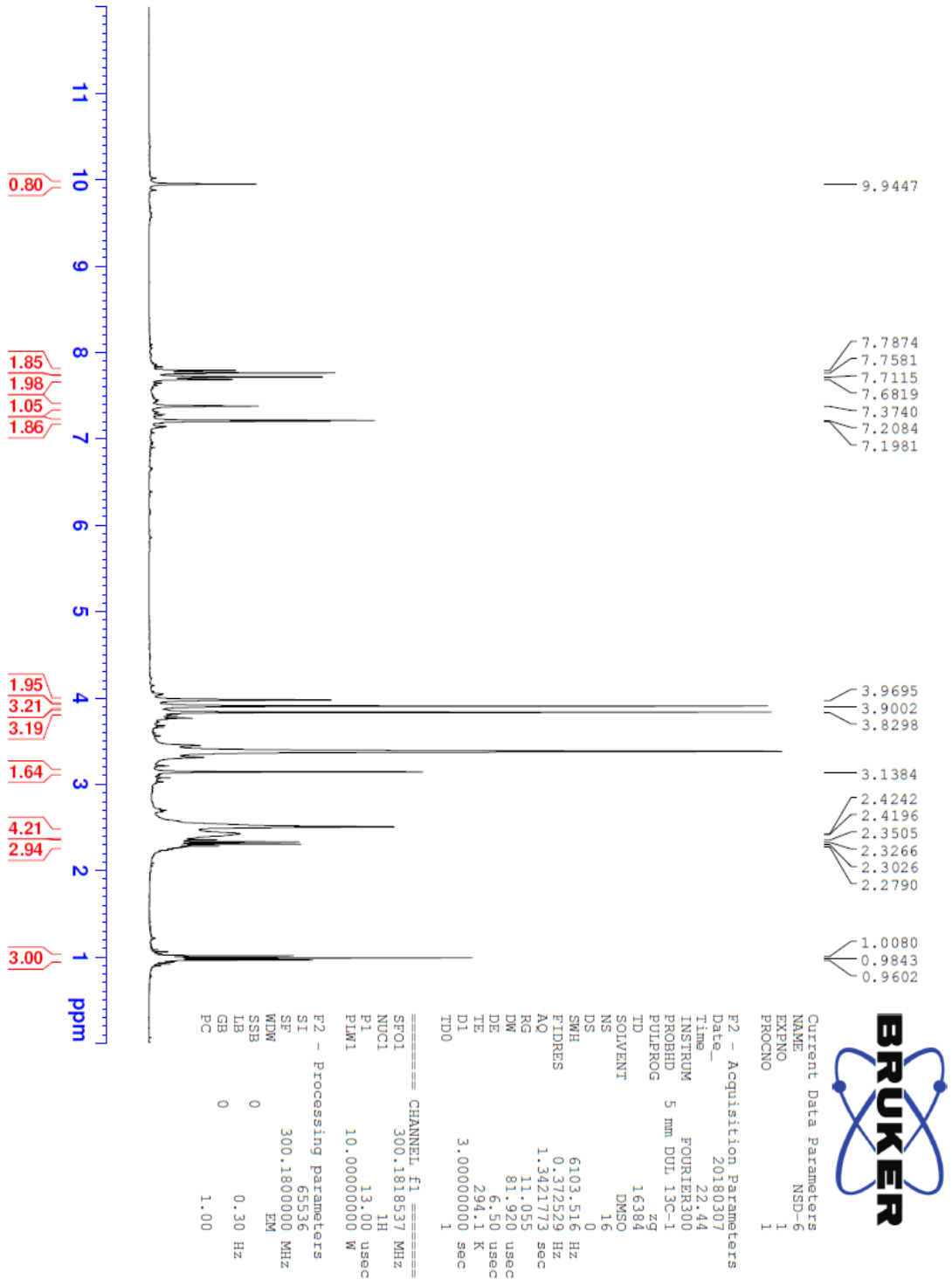
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 450.2387, bulunan: 450.2409.

DOPNALAB

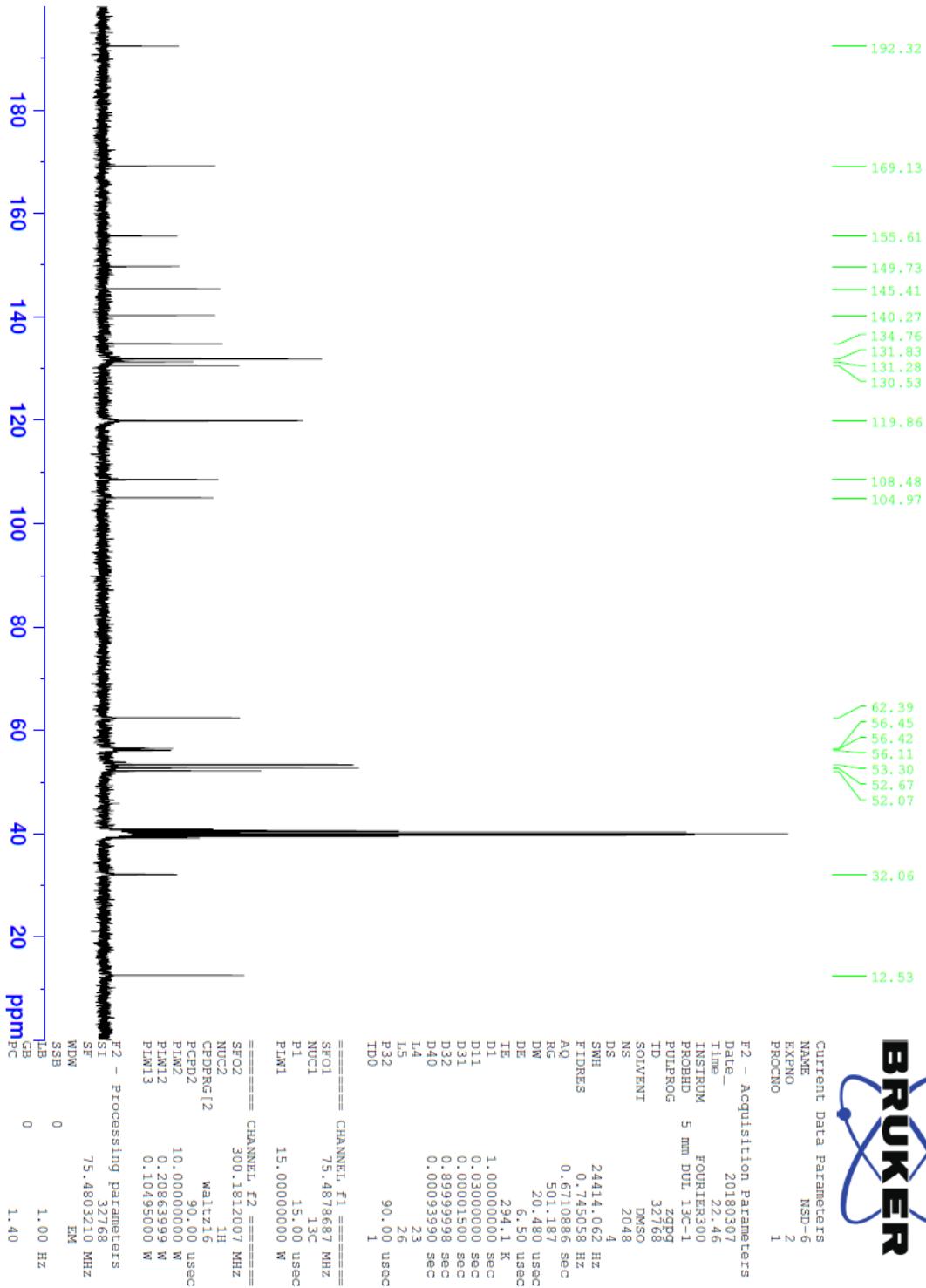
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 11:21:48
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D61.ispd
Spectrum name	D61
Sample name	D6
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.77. Bileşik D6'ya ait IR spektrumu



Şekil 5.78. Bileşik D6'ya ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.79. Bileşik D6'ya ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-6_24.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 9.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

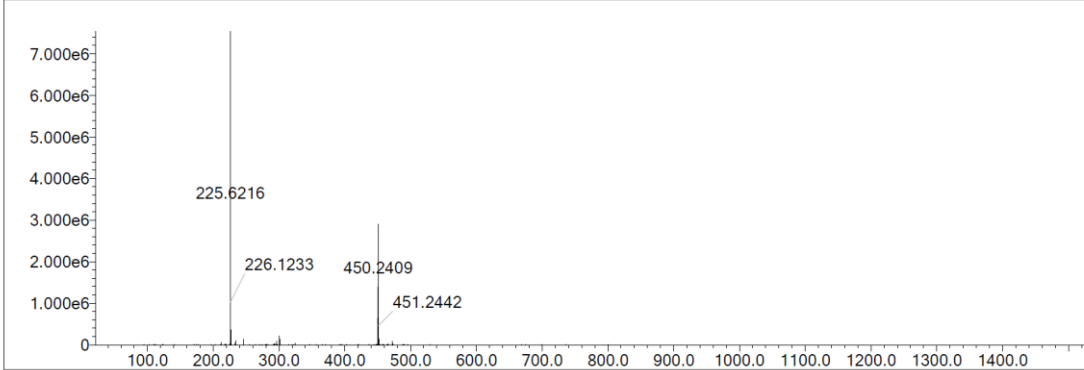
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

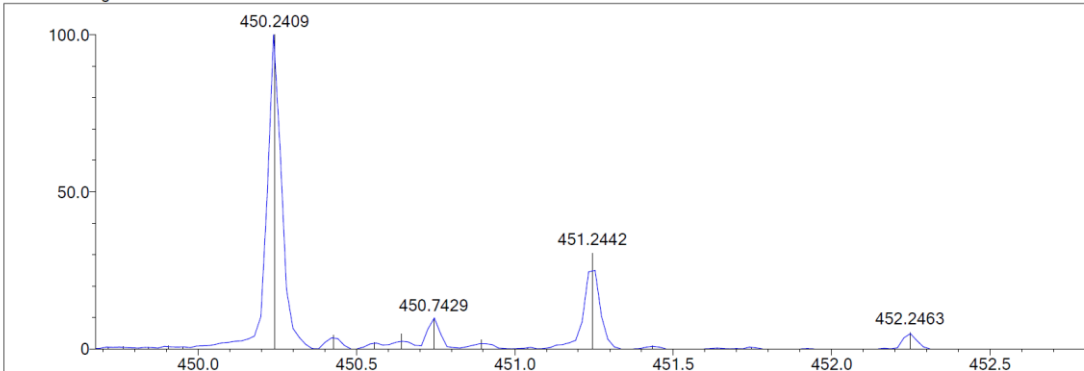
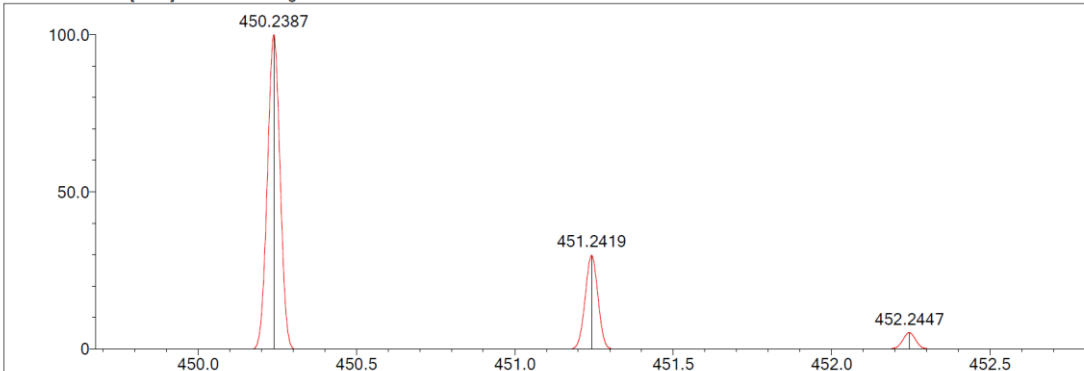
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.107 -> 2.240 Scan#: 317 -> 337



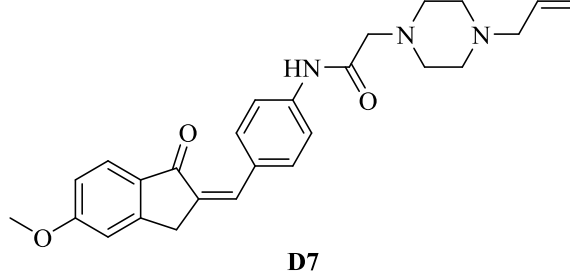
Measured region for 450.2409 m/z

C26 H31 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 450.2387 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	84.33	C26 H31 N3 O4	[M+H] ⁺	450.2409	450.2387	2.2	4.89	93.42	13.0

Şekil 5.80. Bileşik D6'ya ait kütle spektrumu

5.1.4.7. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D7)



Şekil 5.81. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D7) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 104,6 °C. **Verim:** %75.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3417 (N-H gerilim bandı), 1695 (indanon C=O gerilim bandı), 1631 (amit C=O gerilim bandı), 1604-1496 (C=C gerilim bandı), 1251 (C-N gerilim bandı), 1085 (C-O gerilim bandı), 806 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

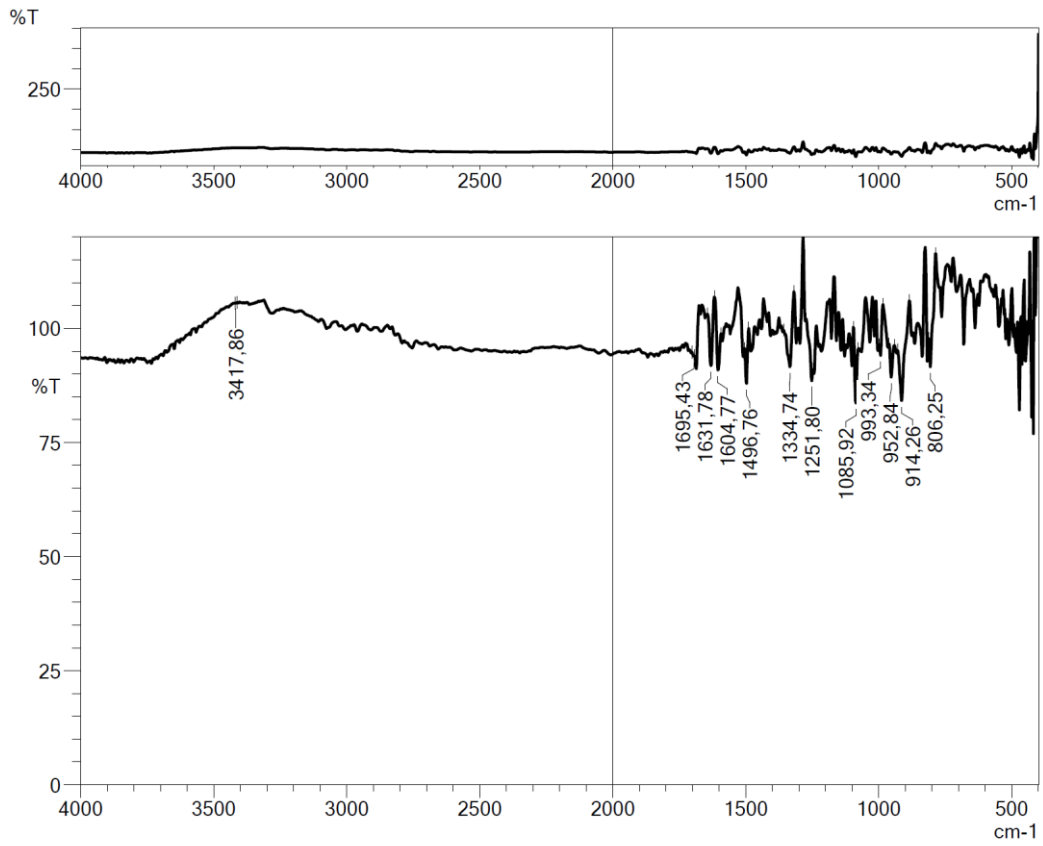
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.43 (4H, ys, piperazin CH_2), 2.52 (4H, ys, piperazin CH_2), 2.94 (2H, d, $J=6.39$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 3.14 (2H, s, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.05 (2H, s, CH_2), 5.10-5.21 (2H, m, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 5.74-5.90 (1H, m, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.22$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.18 (1H, d, $J=1.98$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.73 (3H, m, disüstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.78 (2H, d, $J=8.76$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.96 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 32.5, 52.9, 53.2, 56.3, 61.3, 62.3, 110.6, 115.8, 117.9, 119.9, 125.8, 130.5, 131.1, 131.7, 131.9, 134.5, 140.4, 153.3, 165.3, 169.1, 192.1.

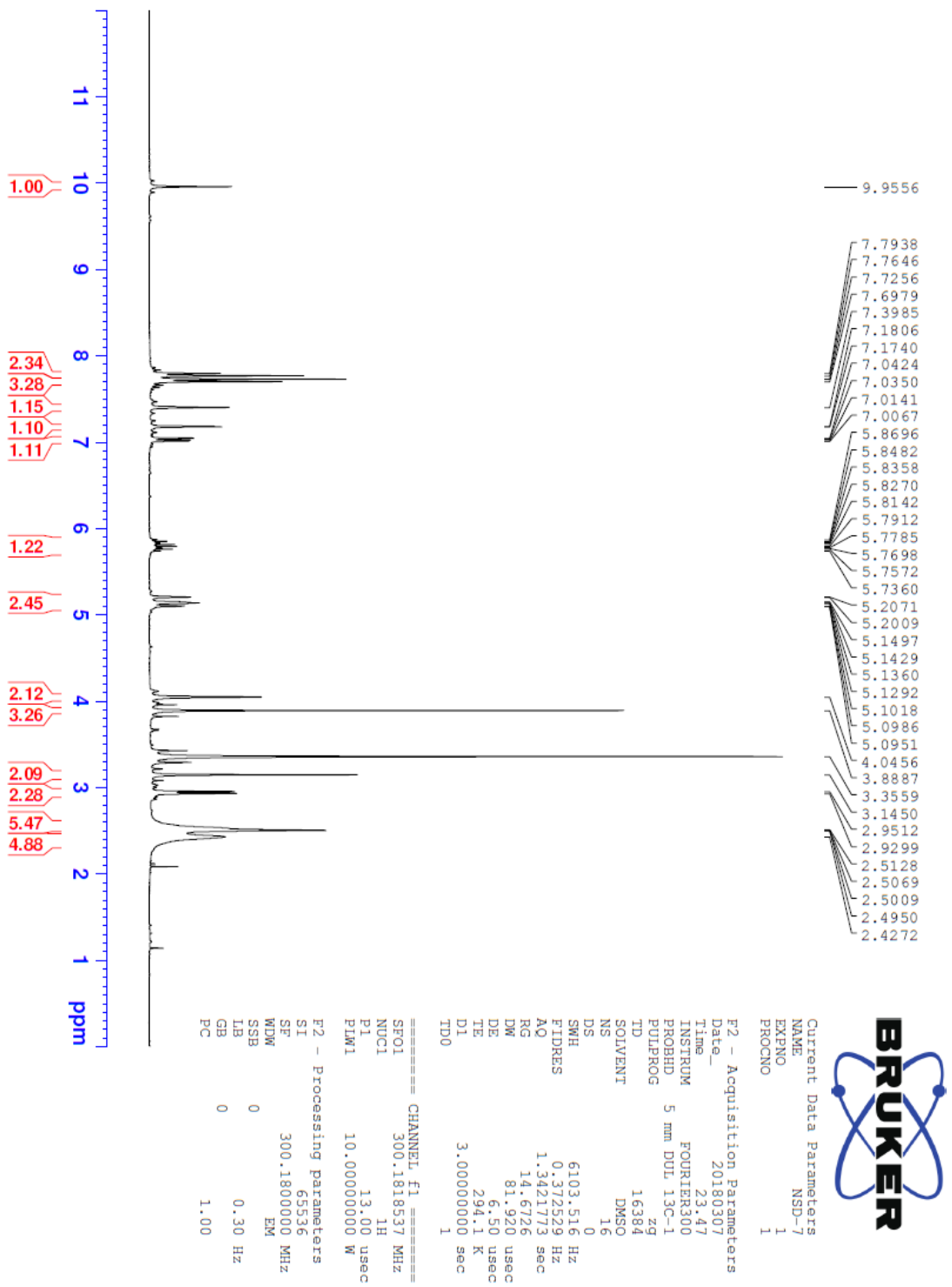
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: 432.2282, bulunan: 432.2300.

DOPNALAB

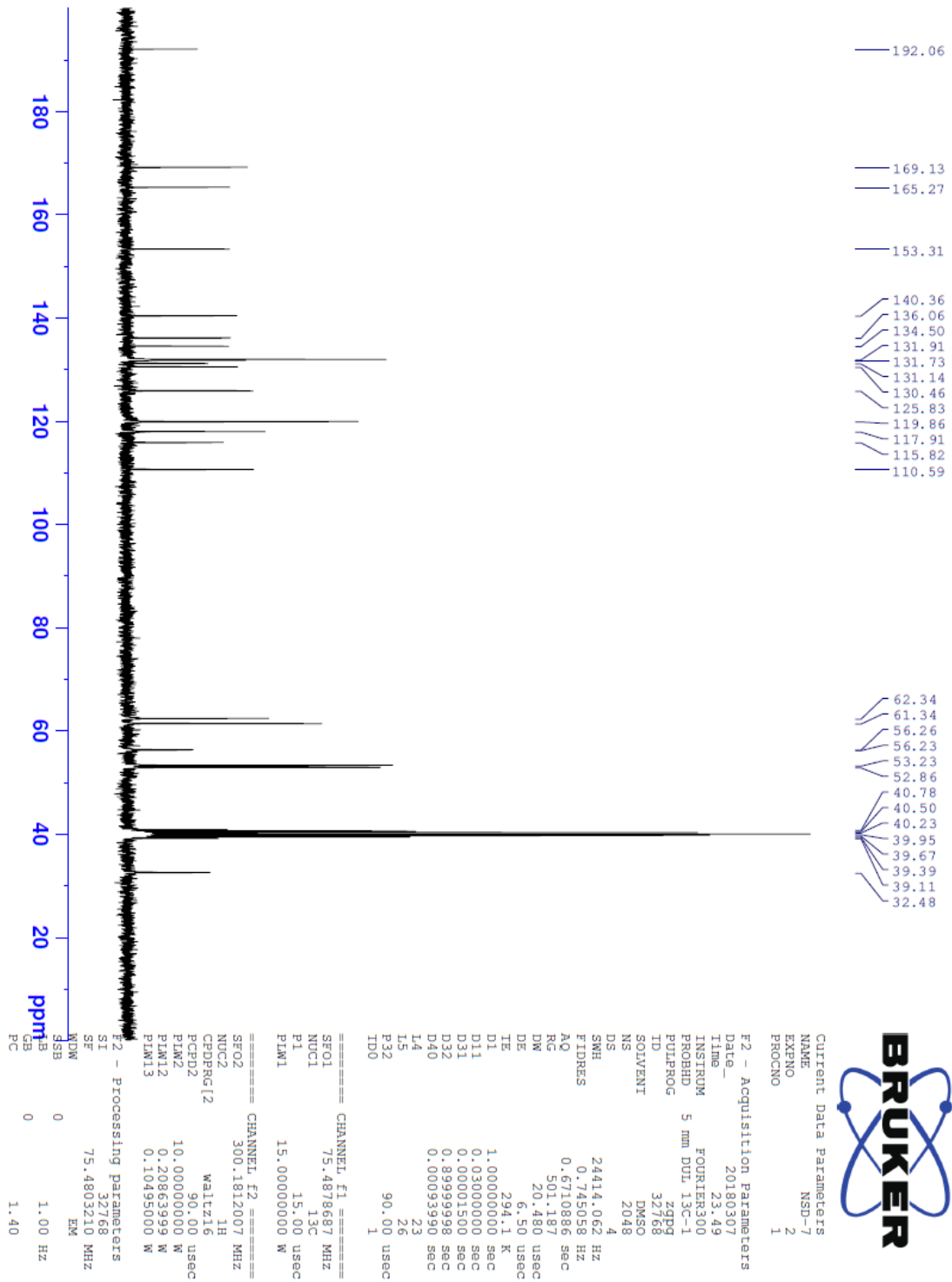
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 11:25:40
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D71.jspd
Spectrum name	D71
Sample name	D7
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.82. Bileşik D7'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.83. Bileşik D7'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.84. Bileşik D7'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-7_25.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

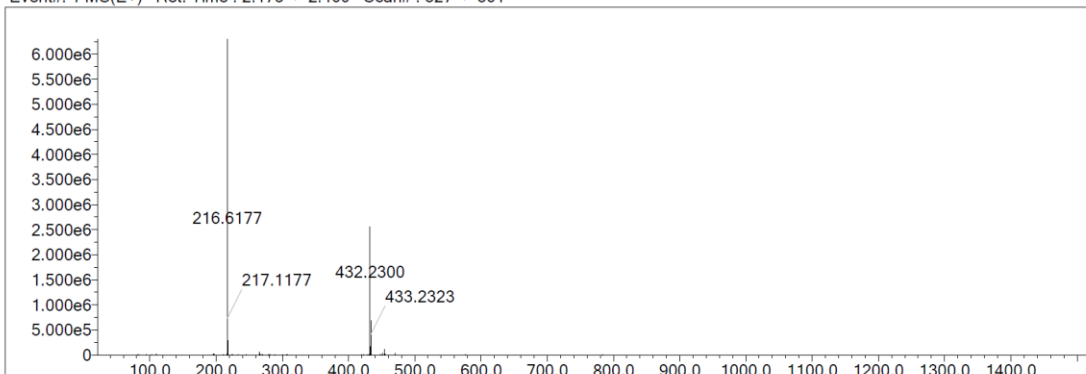
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

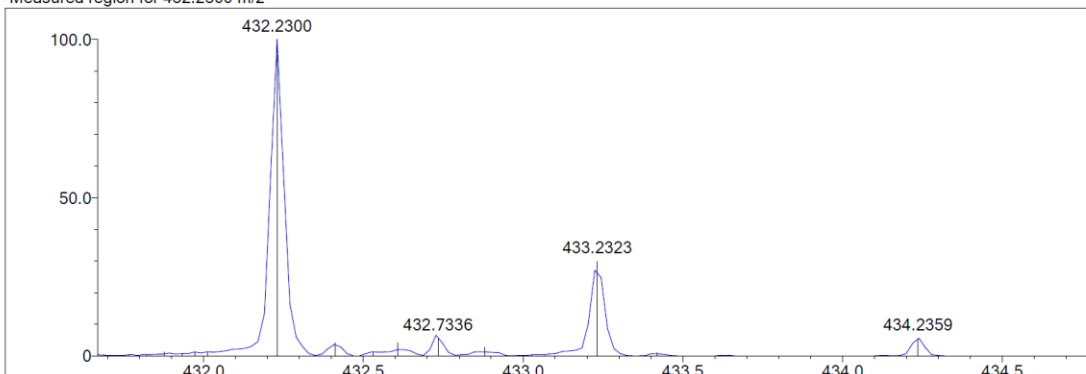
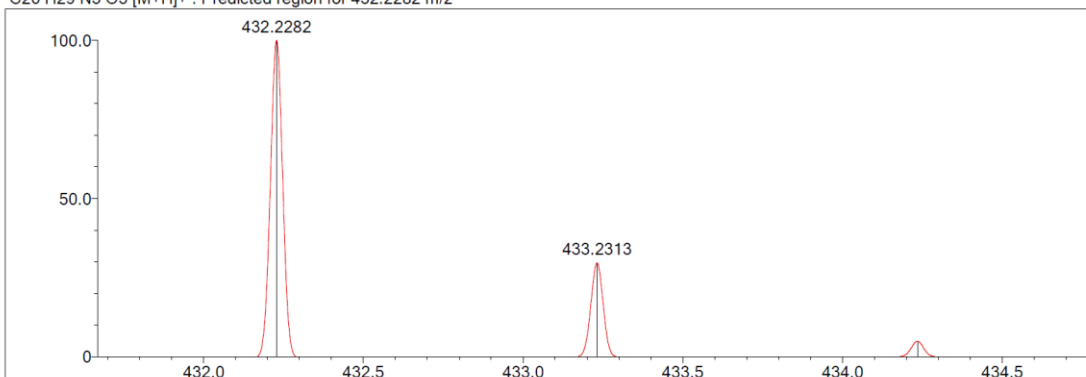
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.173 -> 2.400 Scan#: 327 -> 361



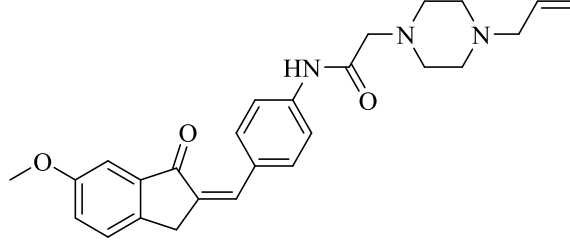
Measured region for 432.2300 m/z

C26 H29 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 432.2282 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	86.24	C26 H29 N3 O3	[M+H] ⁺	432.2300	432.2282	1.8	4.16	93.64	14.0

Şekil 5.85. Bileşik D7'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.8. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D8)



D8

Şekil 5.86. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D8**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneyisel E.N.: 180,3 °C. **Verim:** %86.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3329 (N-H gerilim bandı), 1705 (indanon C=O gerilim bandı), 1653 (amit C=O gerilim bandı), 1593-1525 (C=C gerilim bandı), 1199 (C-N gerilim bandı), 1157 (C-O gerilim bandı), 840 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

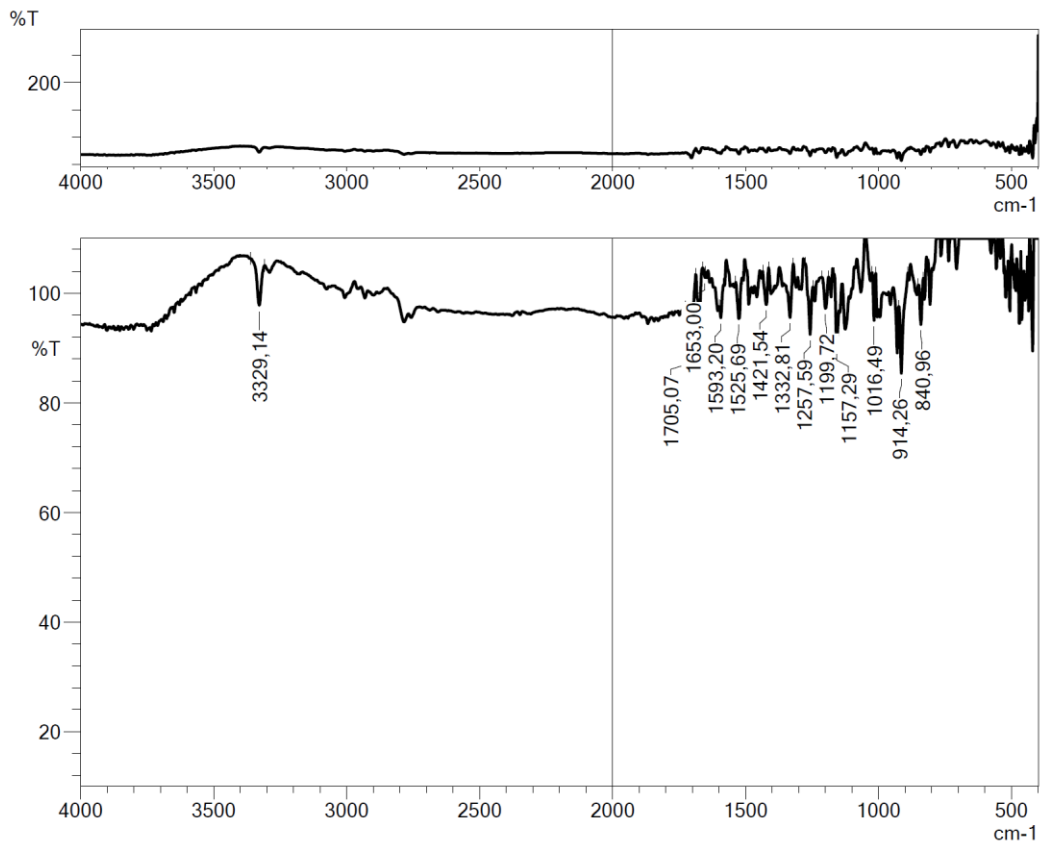
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.43 (4H, ys, piperazin CH_2), 2.52 (4H, ys, piperazin CH_2), 2.94 (2H, d, $J=6.36$ Hz, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 3.15 (2H, s, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 4.01 (2H, s, CH_2), 5.10-5.21 (2H, m, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 5.74-5.87 (1H, m, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 7.24 (1H, d, $J=2.46$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.29 (1H, dd, $J_1=8.34$ Hz, $J_2=2.55$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.48 (1H, s, C=CH), 7.59 (1H, d, $J=8.37$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.74 (2H, d, d, $J=9.03$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.79 (2H, d, $J=8.97$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.97 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 31.7, 52.9, 53.2, 56.0, 61.3, 62.3, 106.0, 117.9, 119.9, 123.7, 130.3, 132.2, 133.0, 134.7, 136.1, 139.1, 140.6, 143.0, 159.6, 169.2, 193.6.

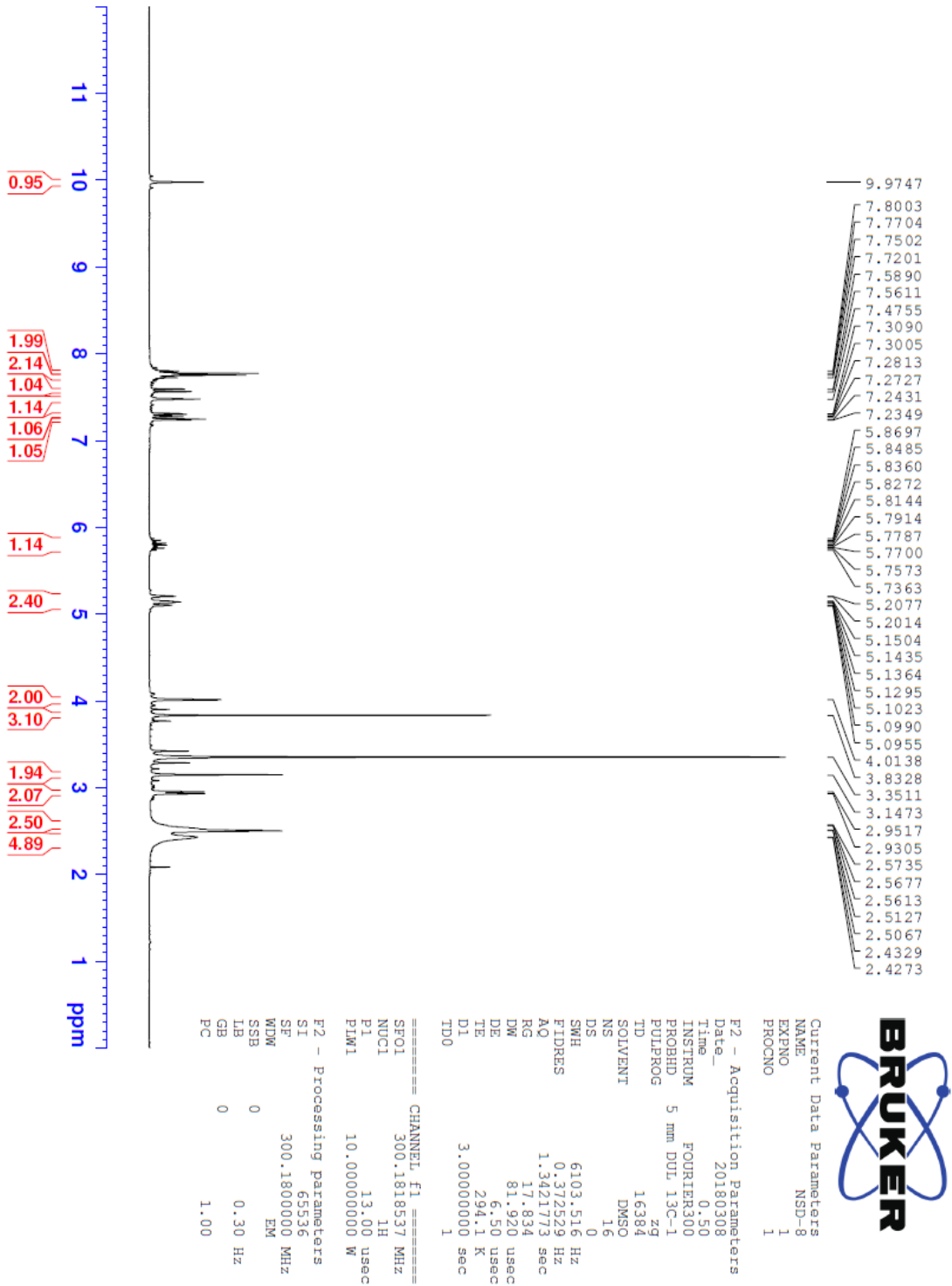
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: 432.2282, bulunan: 432.2297.

DOPNALAB

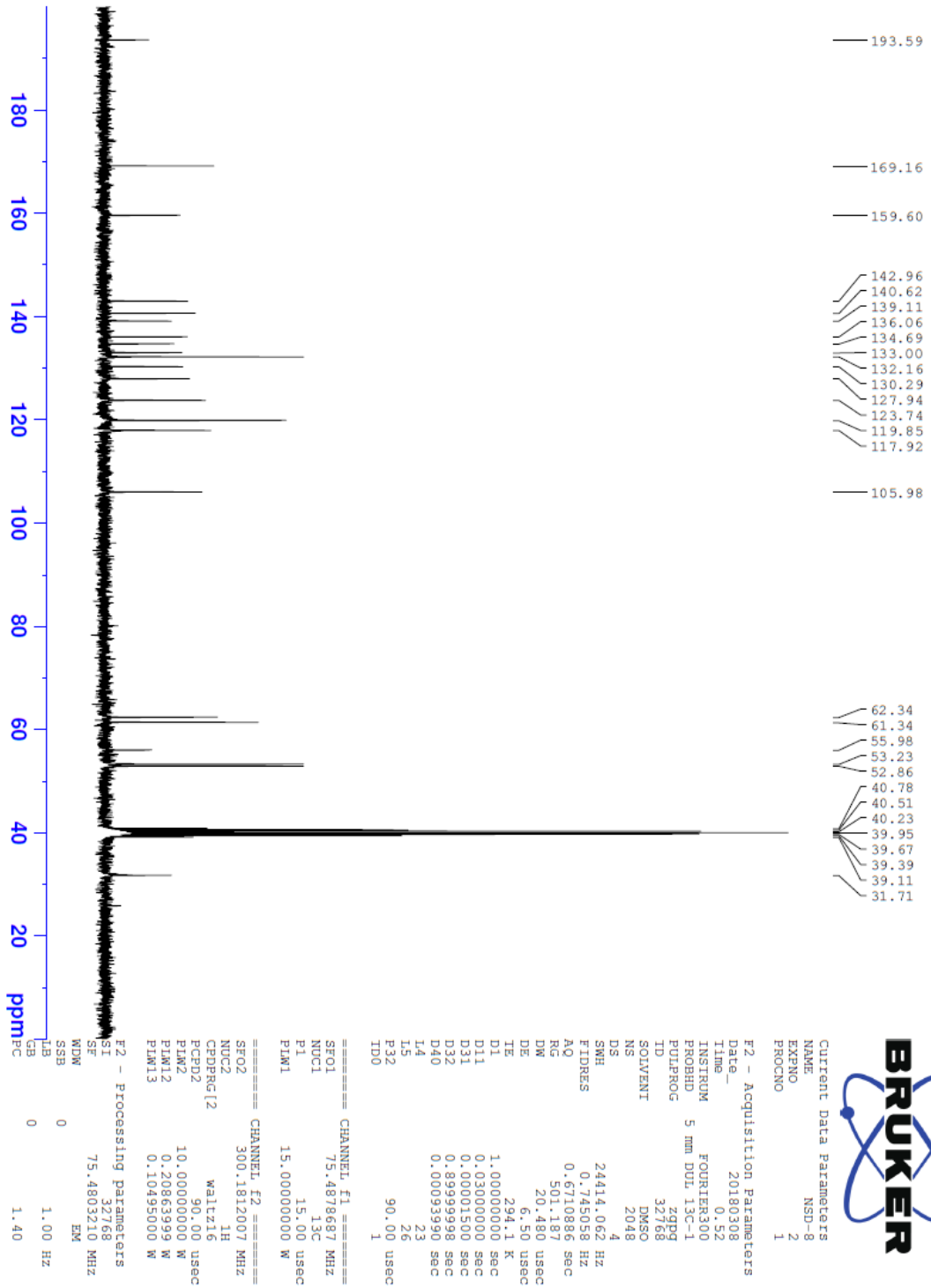
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 11:29:45
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\ID81.ispd
Spectrum name	D81
Sample name	D8
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.87. Bileşik **D8**'e ait IR spektrumu



Şekil 5.88. Bileşik D8'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.89. Bileşik D8'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-8_26.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

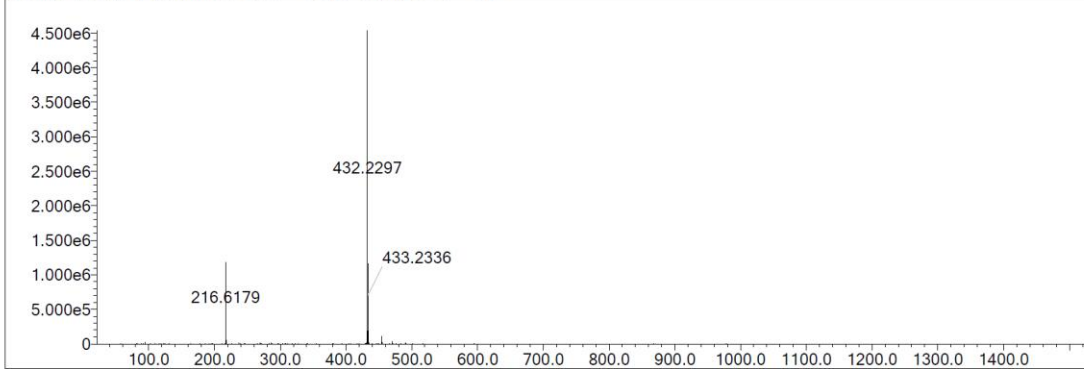
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

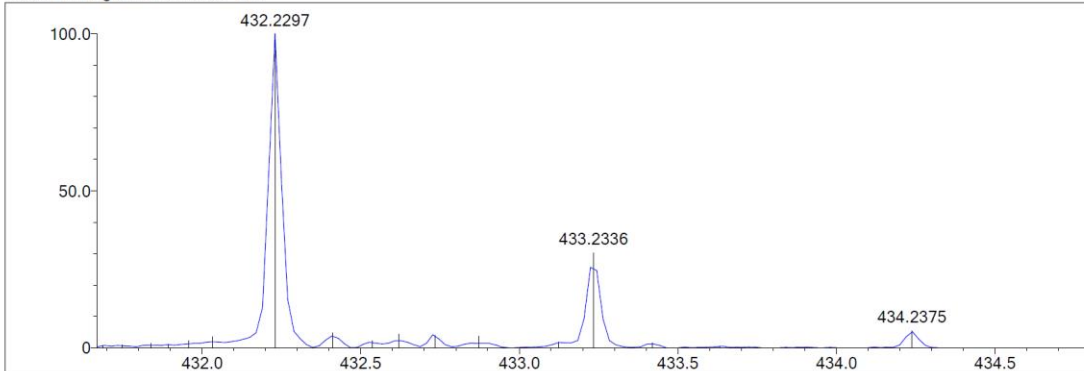
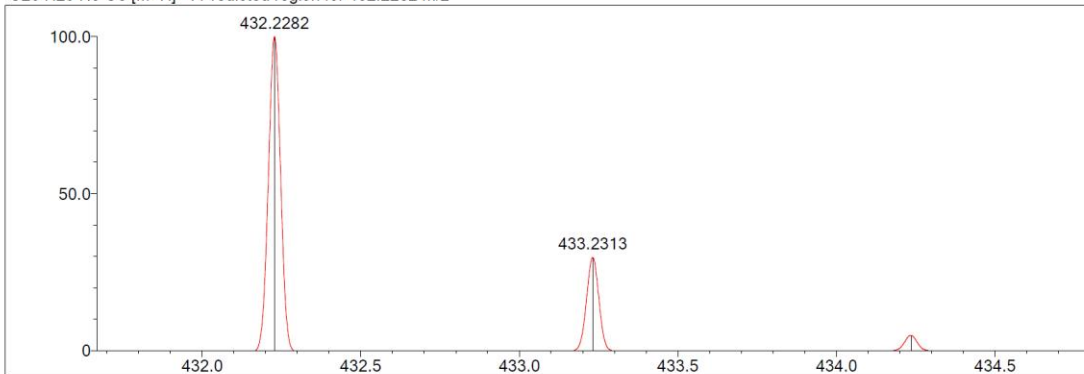
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.227 -> 2.373 Scan# : 335 -> 357



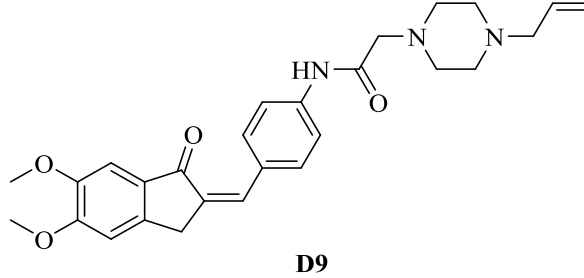
Measured region for 432.2297 m/z

C26 H29 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 432.2282 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	84.80	C26 H29 N3 O3	[M+H] ⁺	432.2297	432.2282	1.5	3.47	90.39	14.0

Şekil 5.90. Bileşik D8'e ait kütle spektrumu

5.1.4.9. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D9)



Şekil 5.91. 2-(4-Allilpiperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D9**) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 138,5 °C. **Verim:** %83.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3360 (N-H gerilim bandı), 1670 (indanon C=O gerilim bandı), 1635 (amit C=O gerilim bandı), 1525-1498 (C=C gerilim bandı), 1220 (C-N gerilim bandı), 1091 (C-O gerilim bandı), 840 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

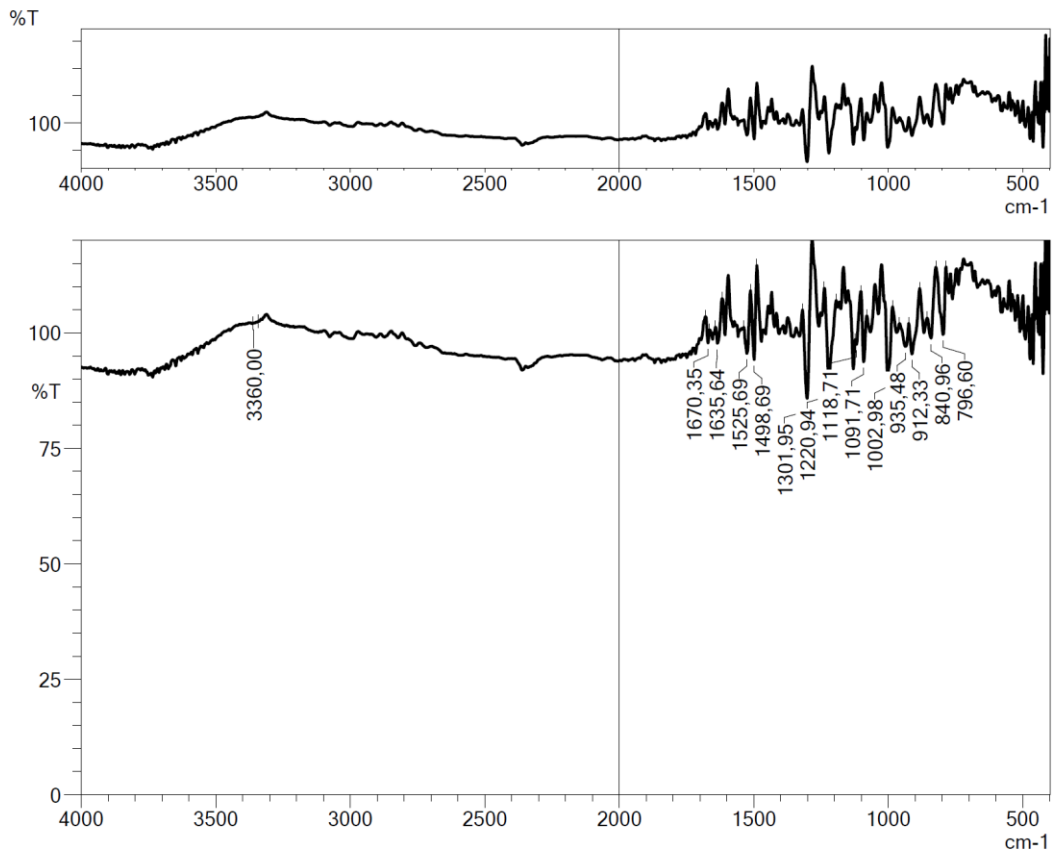
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.43 (4H, ys, piperazin CH₂), 2.52 (4H, ys, piperazin CH₂), 2.94 (2H, d, $J=6.38$ Hz, =CH-CH₂), 3.14 (2H, s, CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.97 (2H, s, CH₂), 5.10-5.21 (2H, m, HC=CH₂), 5.74-5.87 (1H, m, HC=CH₂), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.38 (1H, s, C=CH), 7.70 (2H, d, $J=8.88$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.77 (2H, d, $J=8.81$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.95 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 32.1, 52.9, 53.2, 56.1, 56.4, 61.3, 62.3, 105.0, 108.5, 117.9, 119.9, 130.5, 131.3, 131.8, 134.8, 136.1, 140.3, 145.4, 149.7, 155.6, 169.1, 192.3.

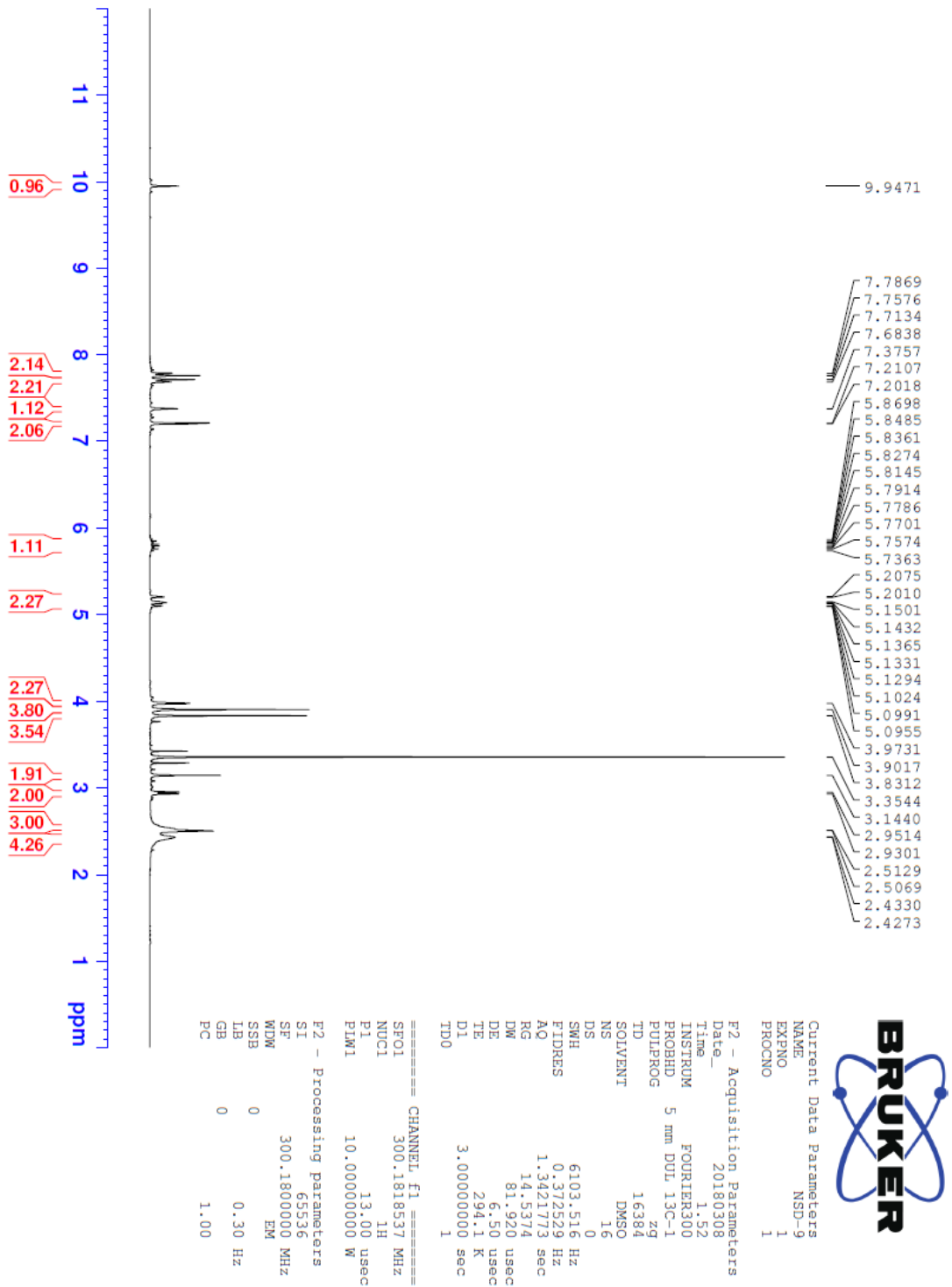
HRMS (ESI) (m/z) [$M+H$]⁺: C₂₇H₃₁N₃O₄ için hesaplanan: 462.2387, bulunan: 462.2409.

DOPNALAB

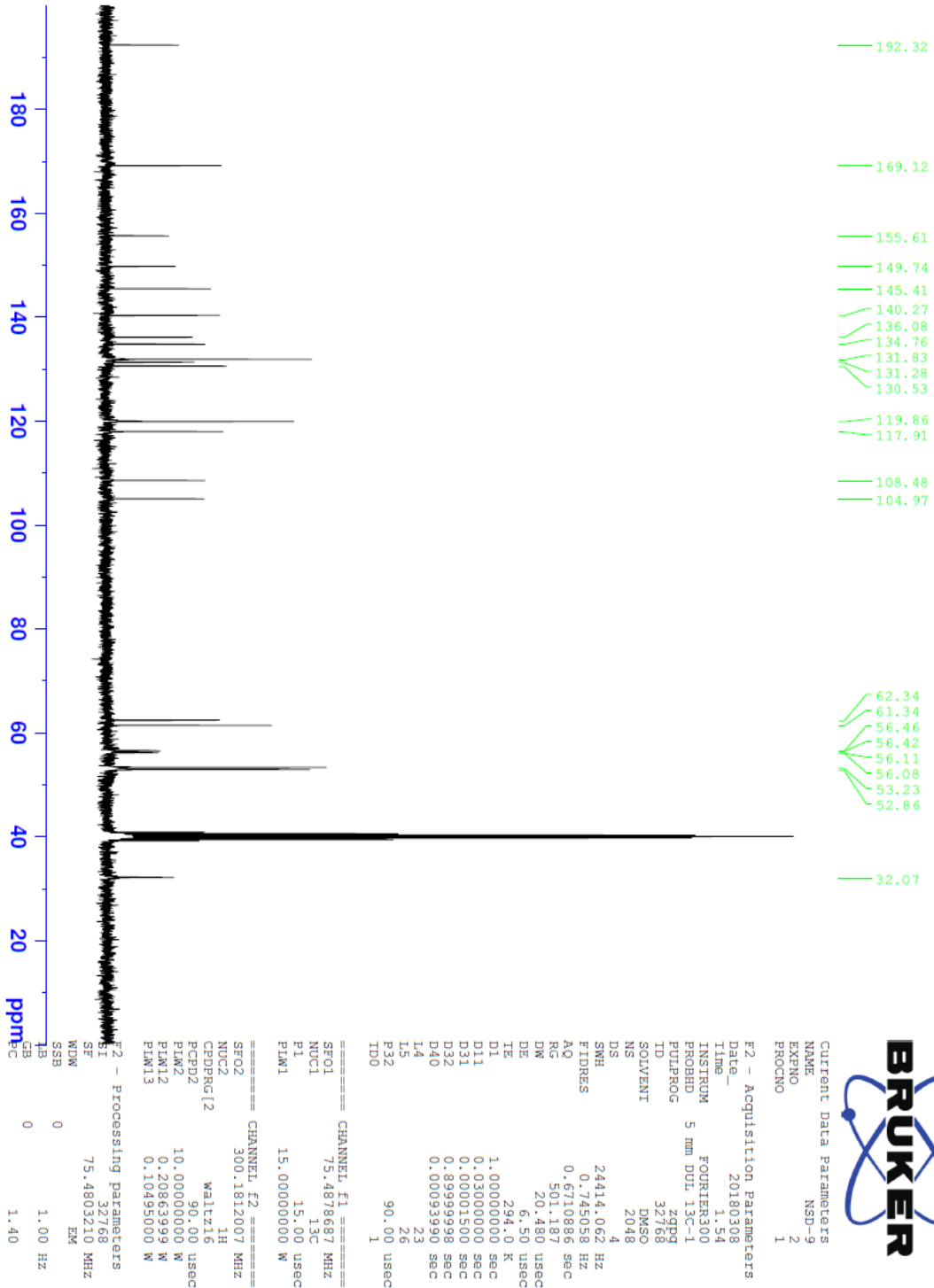
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 11:32:22
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELİN\DOKTORA TEZ\D91.ispd
Spectrum name	D91
Sample name	D9
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.92. Bileşik D9'a ait IR spektrumu



Şekil 5.93. Bileşik D9'a ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.94. Bileşik D9'a ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-9_49.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

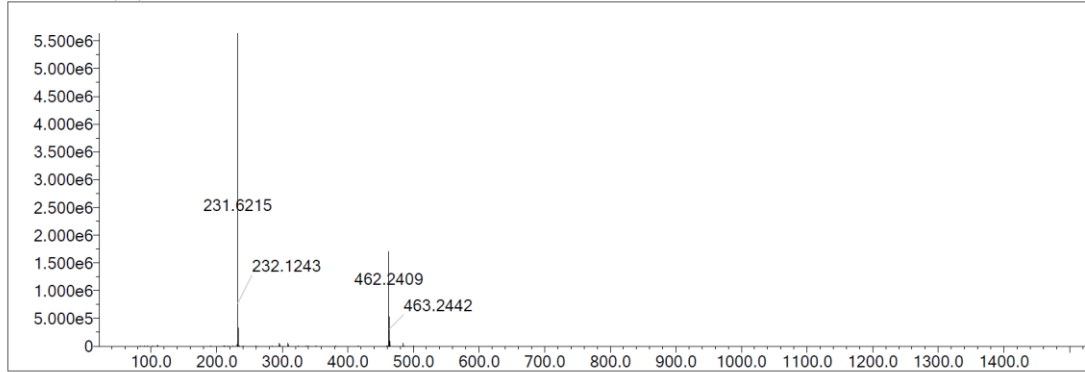
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

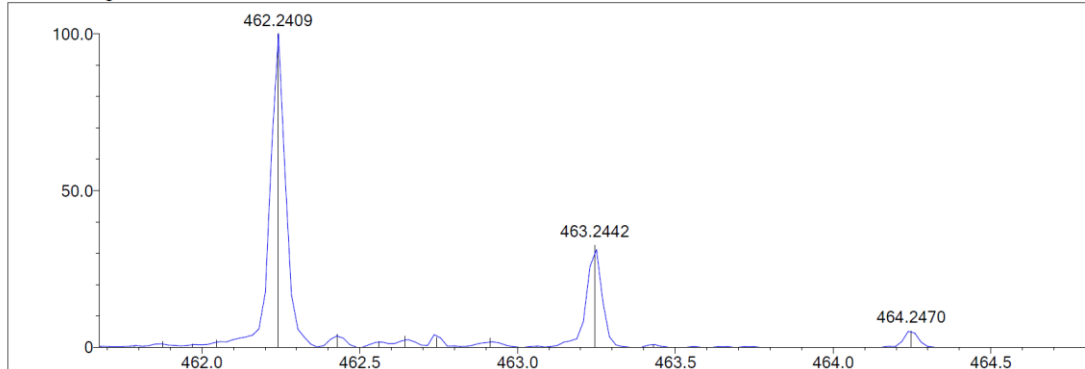
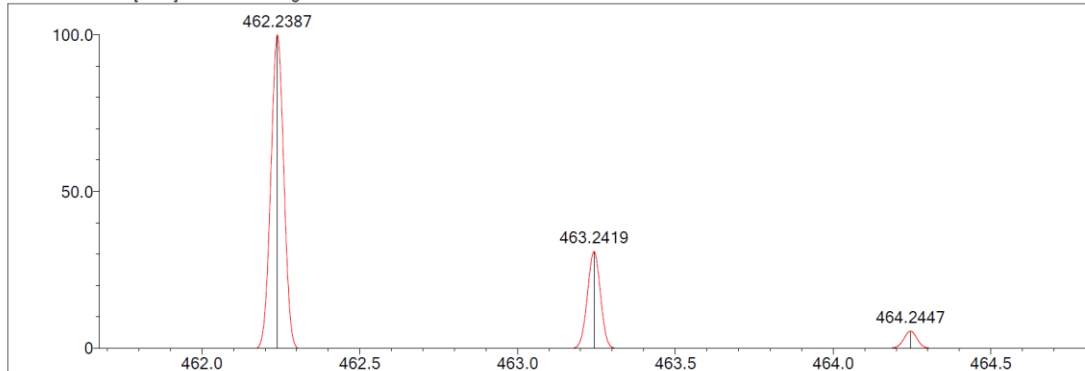
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.080 -> 2.293 Scan# : 313 -> 345



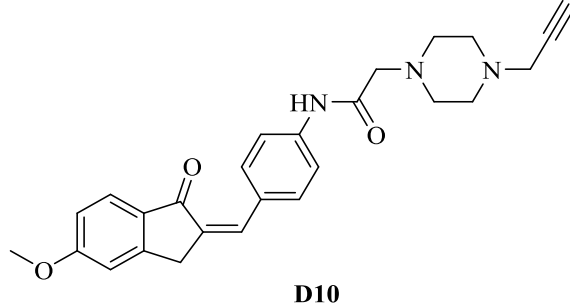
Measured region for 462.2409 m/z

C27 H31 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 462.2387 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	82.04	C27 H31 N3 O4	[M+H] ⁺	462.2409	462.2387	2.2	4.76	90.55	14.0

Şekil 5.95. Bileşik D9'a ait kütle spektrumu

5.1.4.10. 2-(4-Propargilpiperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D10)



Şekil 5.96. 2-(4-Propargilpiperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D10**) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 141,5 °C. **Verim:** %80.

IR (ATR) ν_{maks} (cm⁻¹): 3290 (N-H gerilim bandı), 1670 (indanon C=O gerilim bandı), 1629 (amit C=O gerilim bandı), 1585-1498 (C=C gerilim bandı), 1255 (C-N gerilim bandı), 1087 (C-O gerilim bandı), 864 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

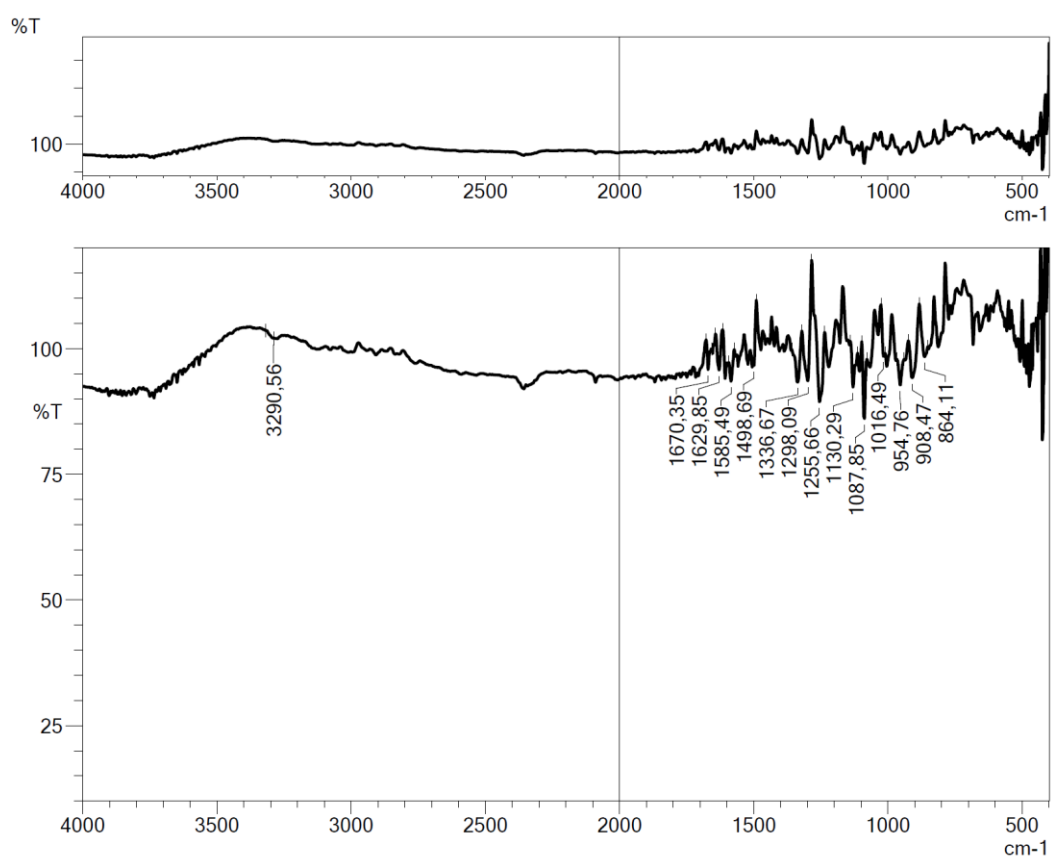
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.54 (8H, ys, piperazin CH₂), 3.16-3.17 (3H, m, CH, CH₂), 3.89 (3H, s, OCH₃), 4.05 (2H, s, CH₂), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.22$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.18 (1H, d, $J=1.98$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.73 (3H, m, disüstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.78 (2H, d, $J=8.73$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.98 (1H, s, NH).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 32.5, 46.5, 51.5, 53.1, 56.3, 62.3, 76.2, 79.9, 110.6, 115.8, 119.9, 125.8, 130.5, 131.1, 131.7, 131.9, 134.5, 140.4, 153.3, 165.3, 169.1, 192.0.

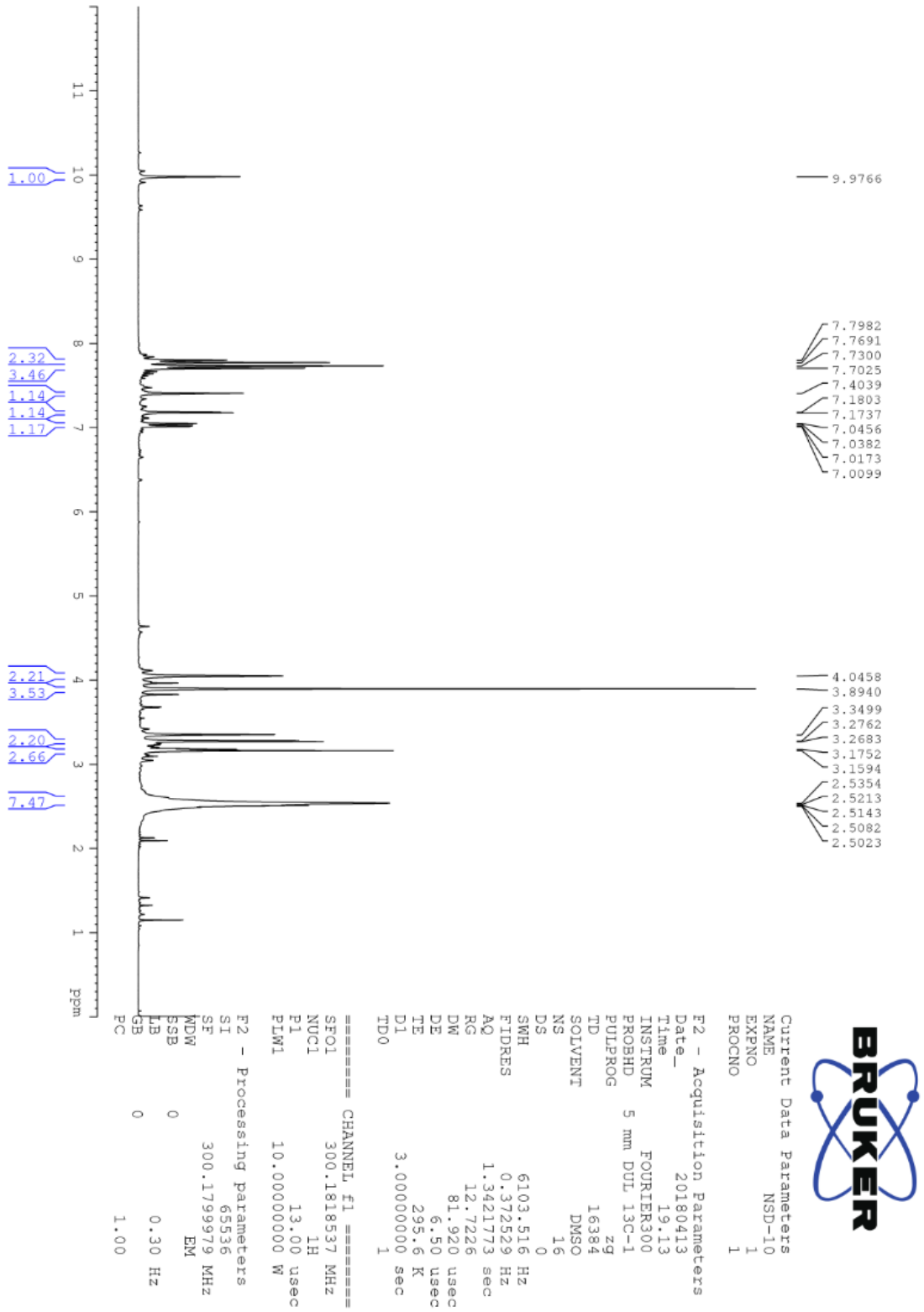
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₆H₂₇N₃O₃ için hesaplanan: 430.2125, bulunan: 430.2136.

DOPNALAB

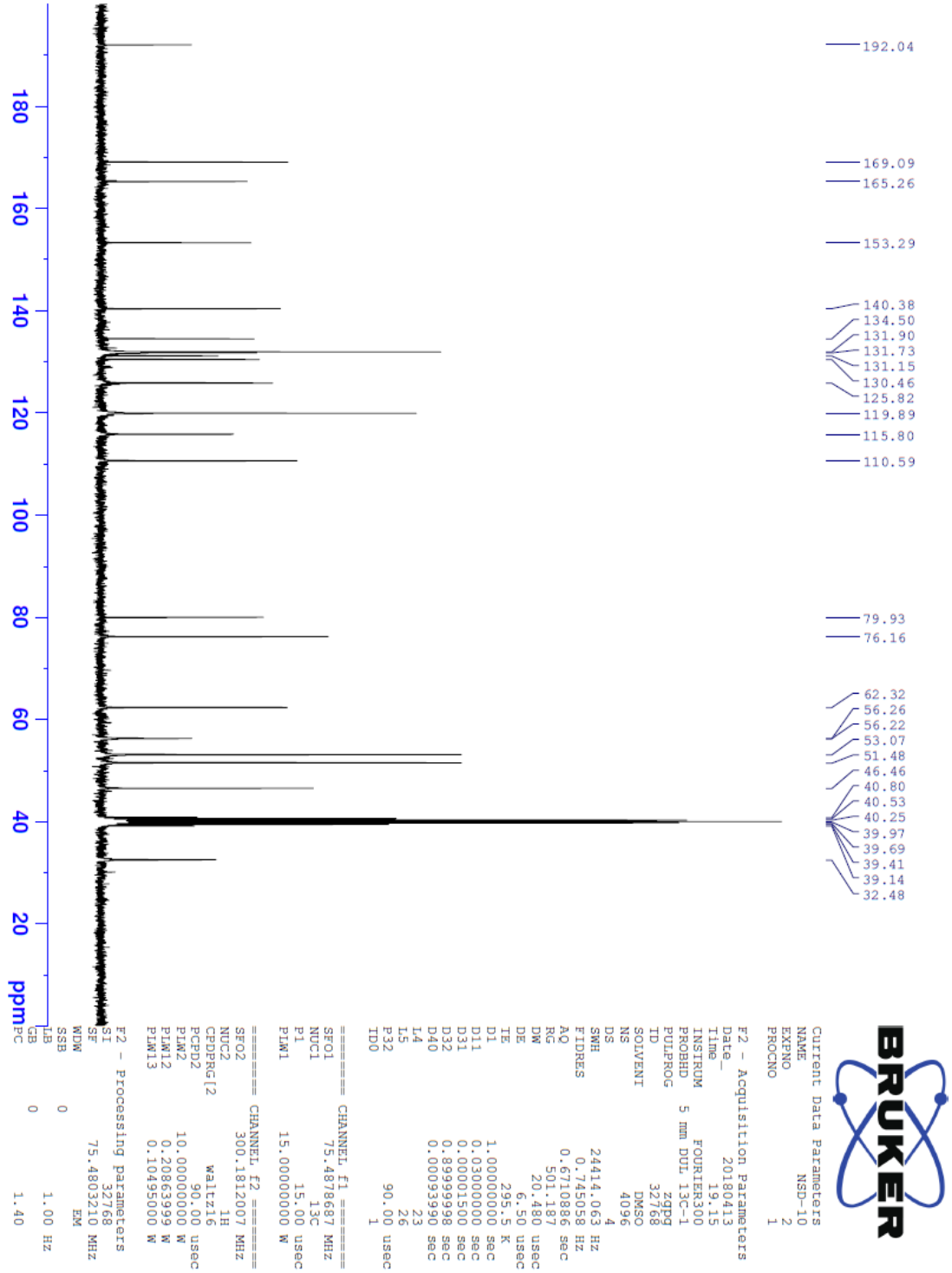
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 11:35:16
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D101.ispd
Spectrum name	D101
Sample name	D10
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.97. Bileşik D10'a ait IR spektrumu



Şekil 5.98. Bileşik D10'a ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.99. Bileşik D10'a ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-10_50.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

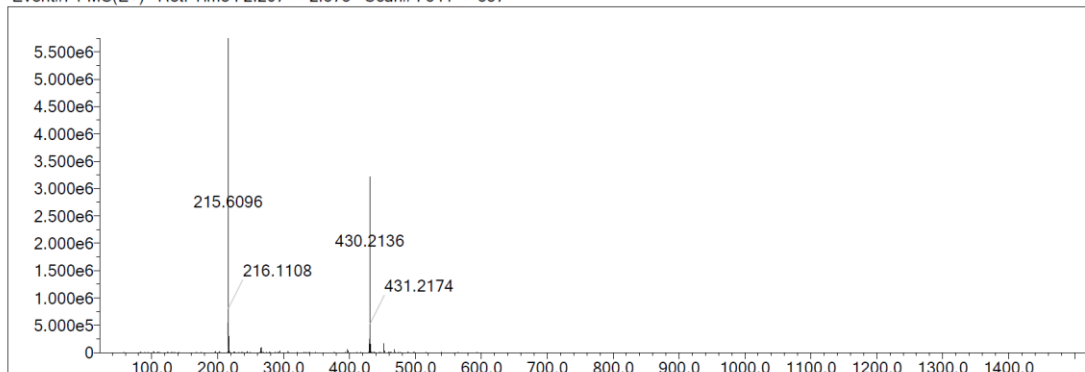
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

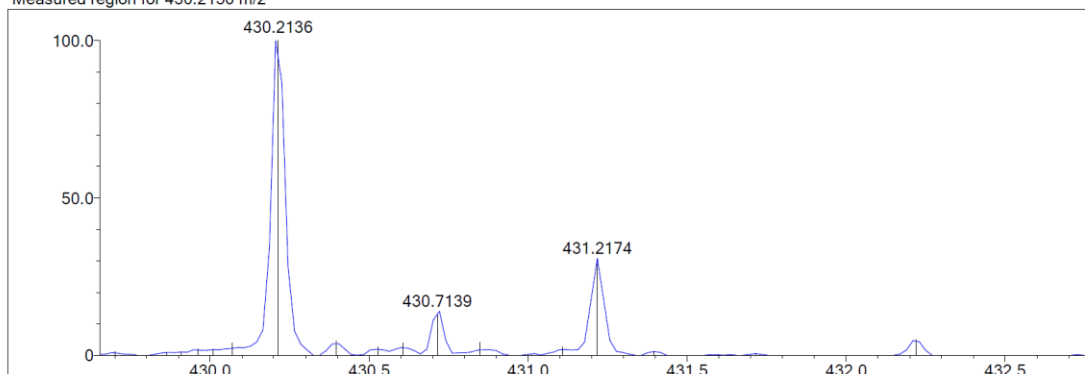
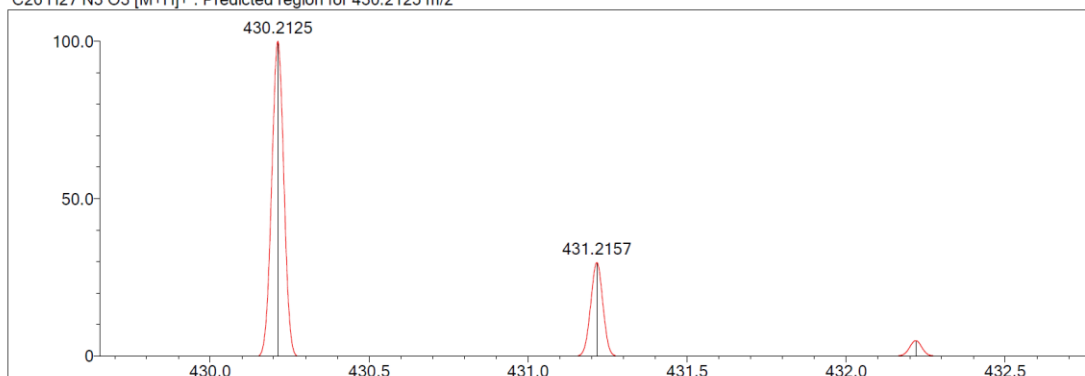
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.267 -> 2.373 Scan# : 341 -> 357



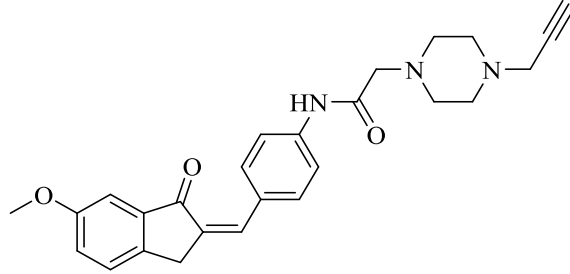
Measured region for 430.2136 m/z

C26 H27 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 430.2125 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	91.58	C26 H27 N3 O3	[M+H] ⁺	430.2136	430.2125	1.1	2.56	95.30	15.0

Şekil 5.100. Bileşik D10'a ait kütle spektrumu

5.1.4.11. 2-(4-Propargilpiperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D11)



D11

Şekil 5.101. 2-(4-Propargilpiperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D11**) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 139,7 °C. **Verim:** %86.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3319 (N-H gerilim bandı), 1689 (indanon C=O gerilim bandı), 1625 (amit C=O gerilim bandı), 1597-1516 (C=C gerilim bandı), 1253 (C-N gerilim bandı), 1124 (C-O gerilim bandı), 817 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

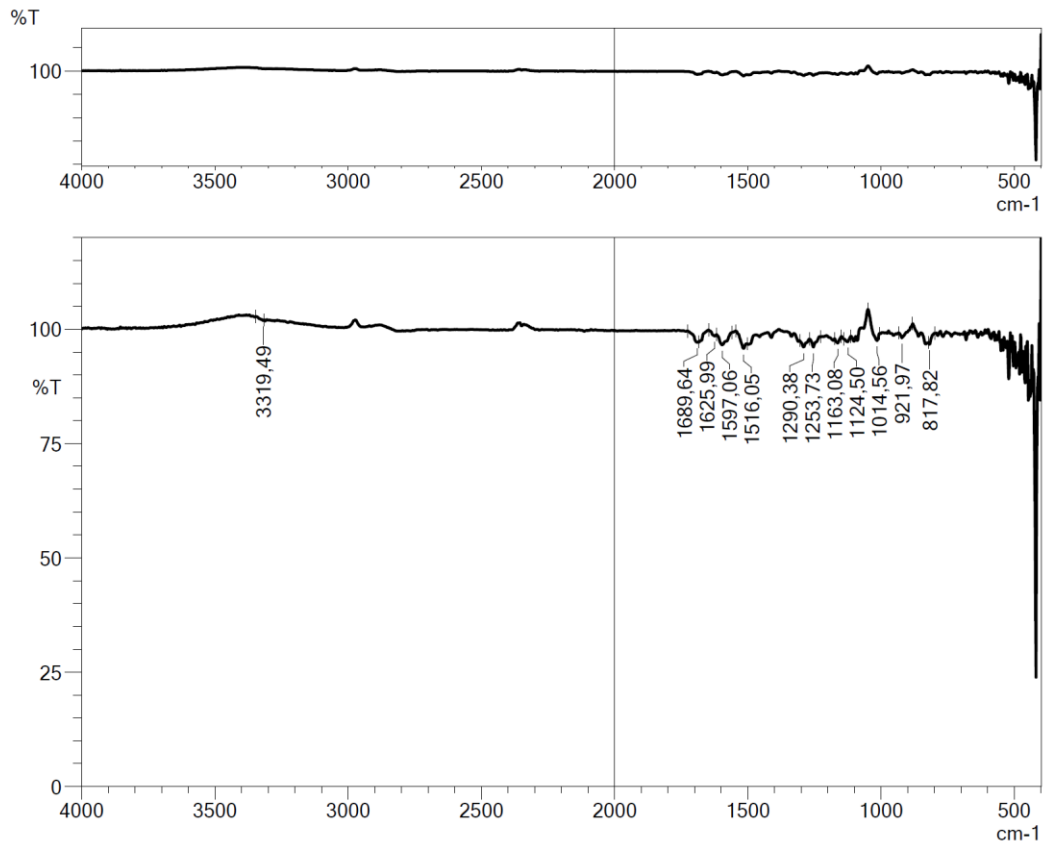
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.53 (8H, ys, piperazin CH_2), 3.16-3.27 (3H, m, CH, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 4.02 (2H, s, CH_2), 7.24 (1H, d, $J=2.43$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.28$ Hz, $J_2=2.55$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.48 (1H, s, C=CH), 7.58 (1H, d, $J=8.34$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.74 (2H, d, $J=9.09$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.79 (2H, d, $J=9.03$ Hz, disüstitüe benzen CH), 10.00 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 31.7, 46.5, 51.5, 53.1, 56.0, 62.3, 76.2, 79.9, 106.0, 119.9, 123.7, 127.9, 130.3, 132.2, 133.0, 134.7, 139.1, 140.7, 143.0, 159.6, 169.1, 193.6.

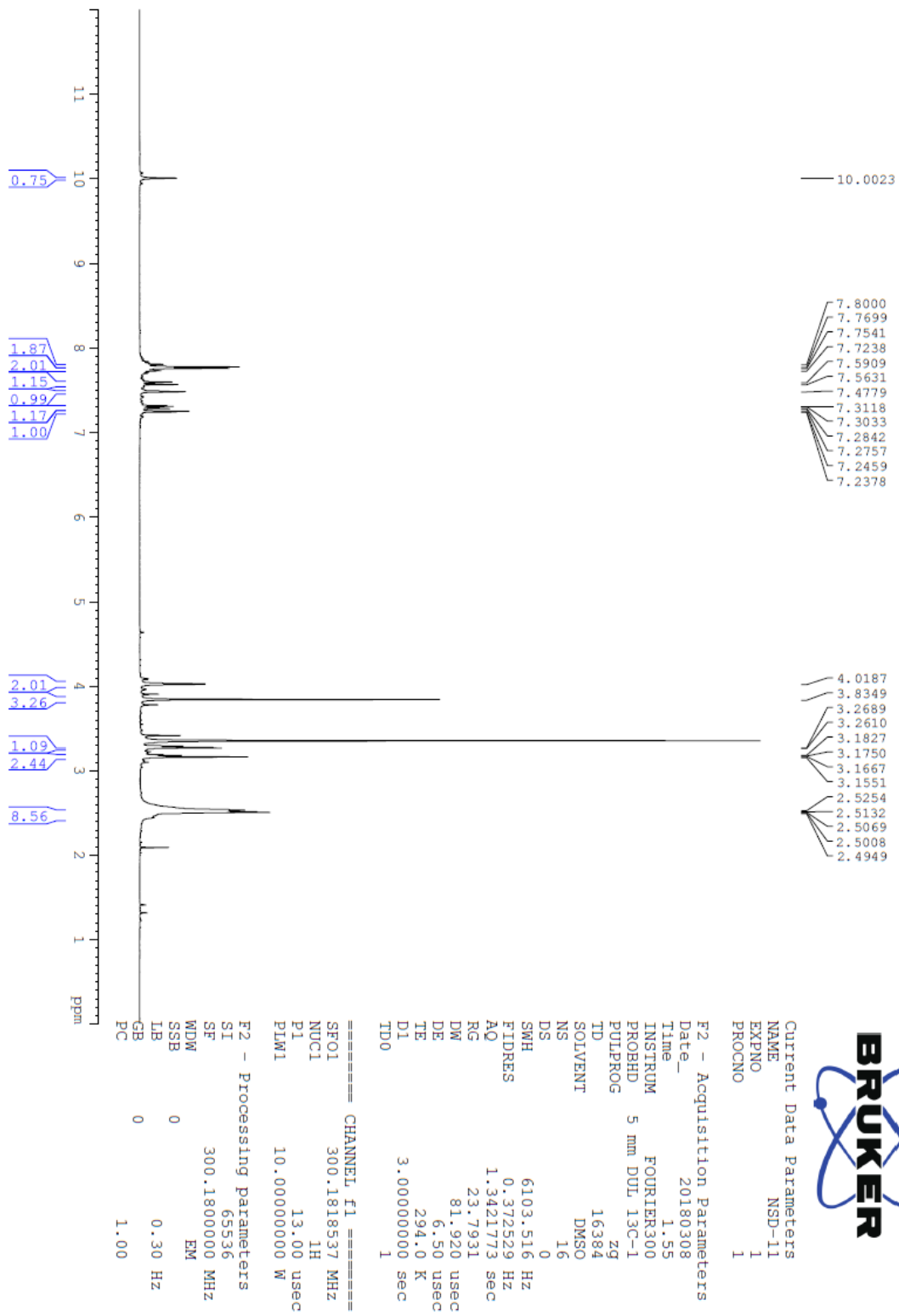
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: 430.2125, bulunan: 430.2130.

DOPNALAB

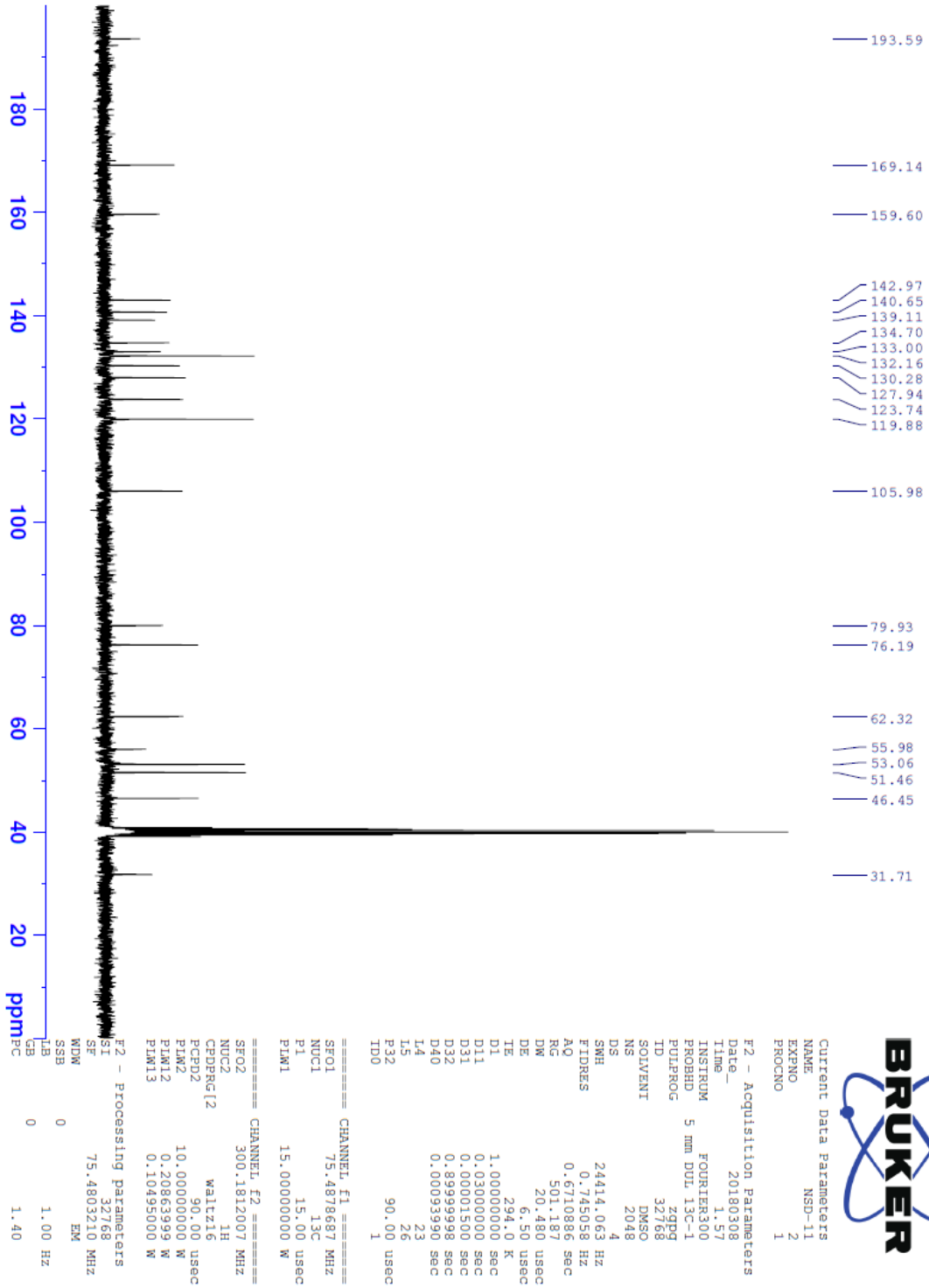
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 11:39:45
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D111.ispd
Spectrum name	D111
Sample name	D11
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.102. Bileşik **D11** 'e ait IR spektrumu



Şekil 5.103. Bileşik D11'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.104. Bileşik D11'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-11_51.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	3	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	2	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

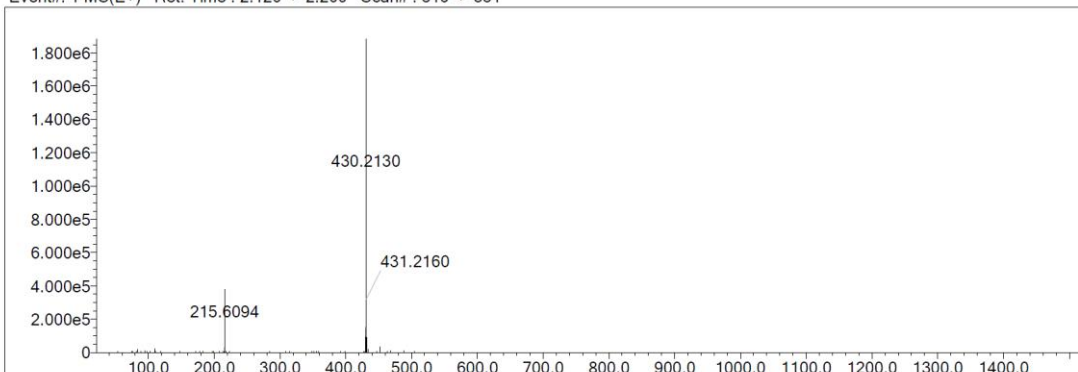
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

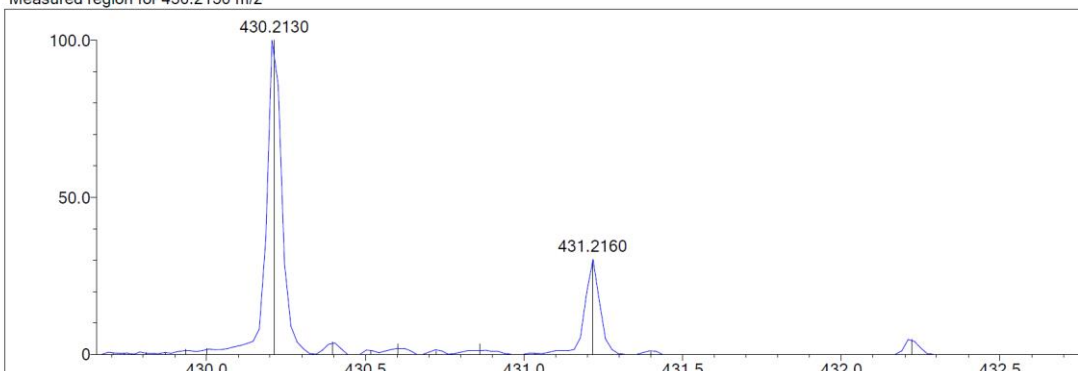
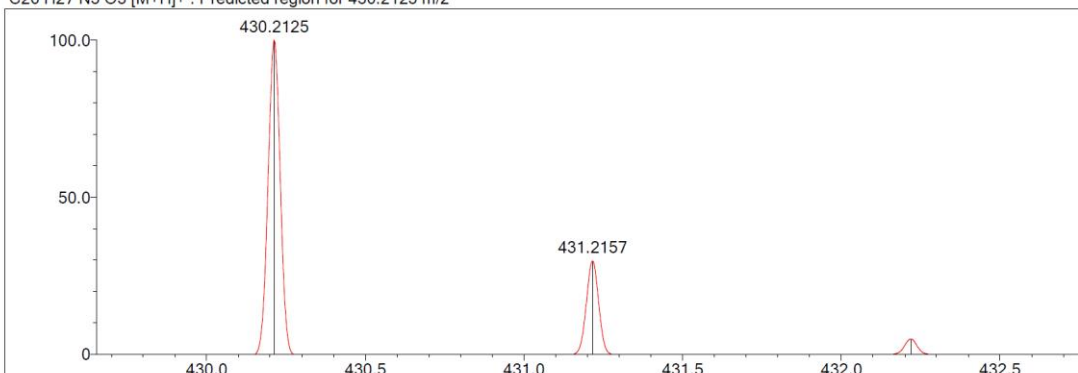
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.120 -> 2.200 Scan#: 319 -> 331



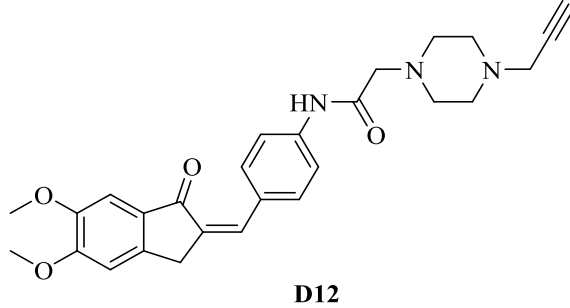
Measured region for 430.2130 m/z

C26 H27 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 430.2125 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	93.50	C26 H27 N3 O3	[M+H] ⁺	430.2130	430.2125	0.5	1.16	93.88	15.0

Şekil 5.105. Bileşik D11'e ait kütle spektrumu

5.1.4.12. 2-(4-Propargilpiperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D12)



Şekil 5.106. 2-(4-Propargilpiperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D12**) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 105,4 °C. **Verim:** %87.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3332 (N-H gerilim bandı), 1695 (indanon C=O gerilim bandı), 1625 (amit C=O gerilim bandı), 1519-1498 (C=C gerilim bandı), 1220 (C-N gerilim bandı), 1118 (C-O gerilim bandı), 831 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

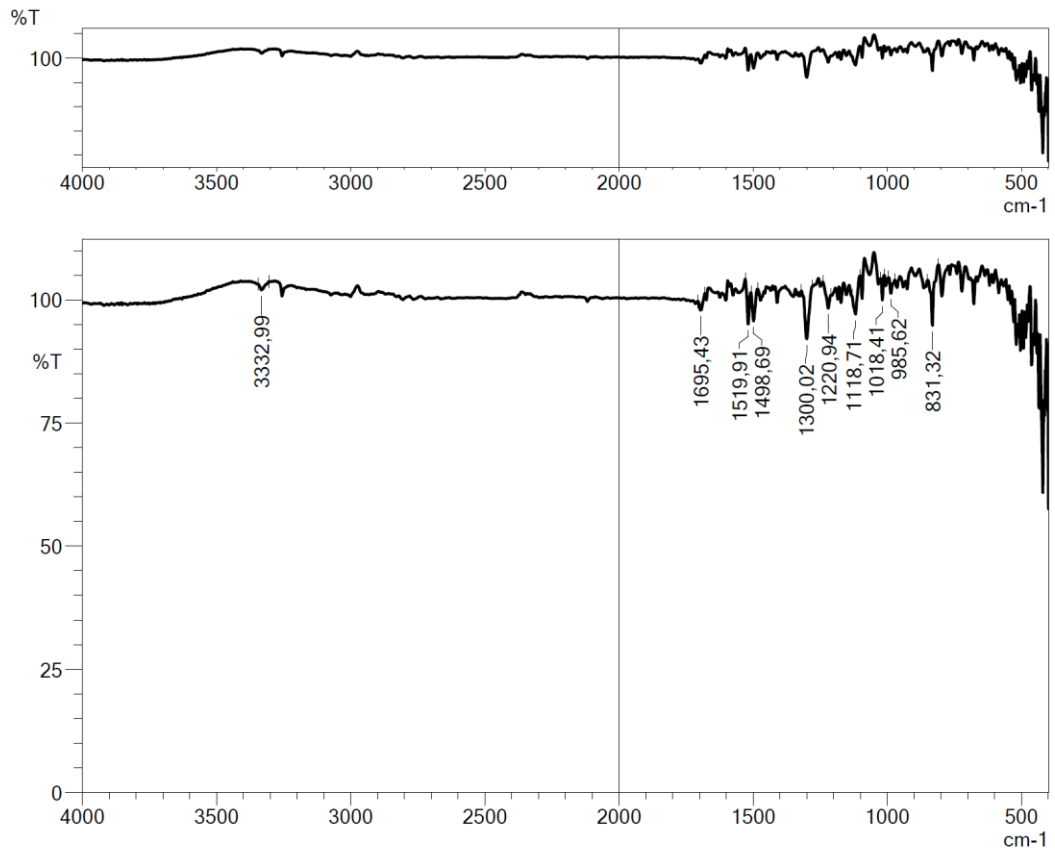
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.54 (8H, ys, piperazin CH_2), 3.16-3.17 (3H, m, CH, CH_2), 3.27 (1H, d, $J=2.43$ Hz, CH_2) 3.84 (3H, s, OCH_3), 3.91 (3H, s, OCH_3), 3.98 (2H, s, CH_2), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.22 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.38 (1H, s, C=CH), 7.71 (2H, d, $J=8.80$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.78 (2H, d, $J=8.80$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.97 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 32.1, 46.5, 51.5, 53.1, 56.1, 56.5, 62.3, 76.2, 79.9, 105.0, 108.5, 119.9, 130.5, 130.6, 131.3, 131.8, 134.8, 140.3, 145.4, 149.7, 155.6, 169.1, 192.3.

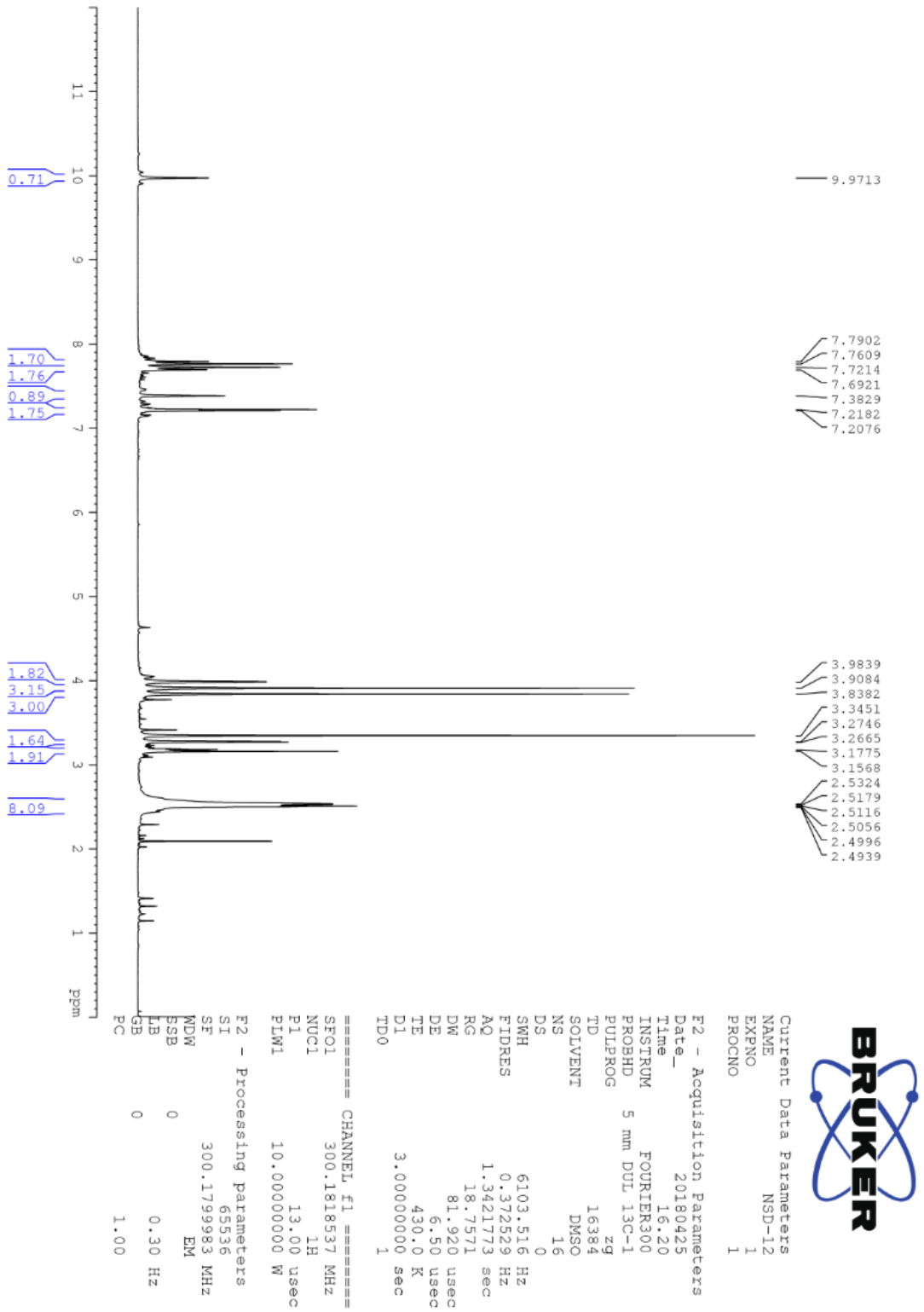
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 460.2231, bulunan: 460.2249.

DOPNALAB

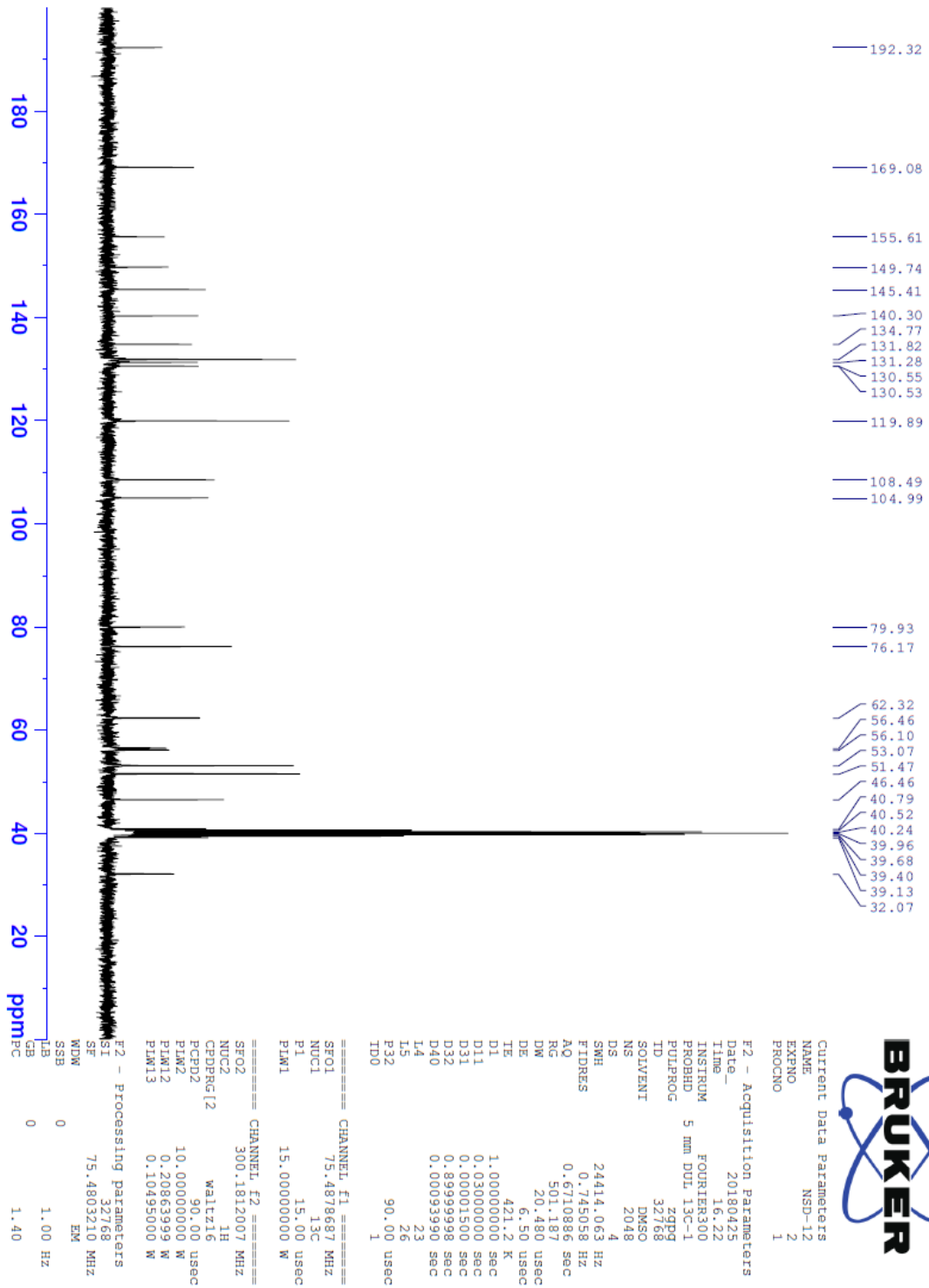
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 11:42:24
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnlab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D121.ispd
Spectrum name	D121
Sample name	D12
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.107. Bileşik **D12**'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.108. Bileşik D12'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.109. Bileşik D12'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-12_52.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

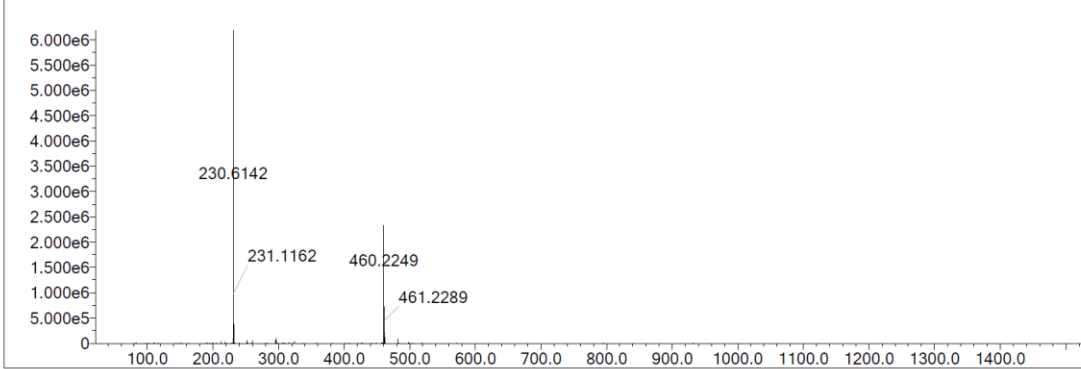
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

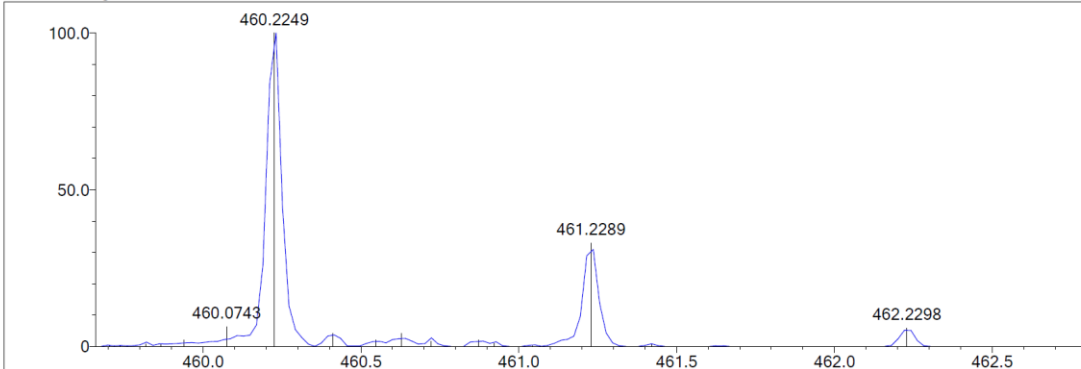
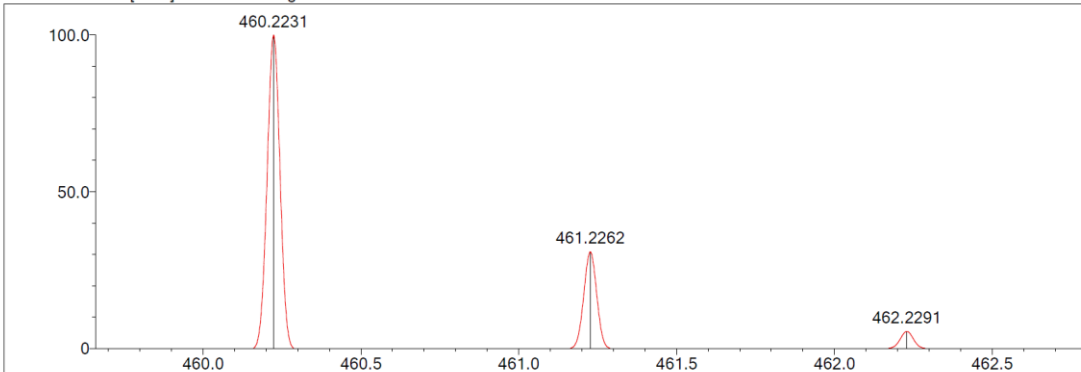
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.200 -> 2.333 Scan#: 331 -> 351



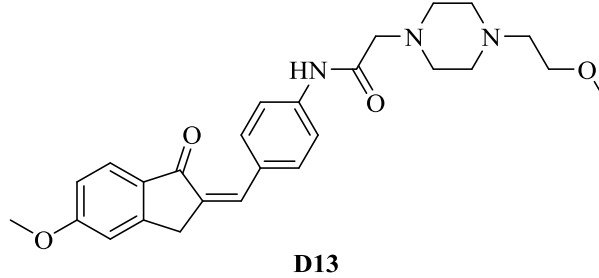
Measured region for 460.2249 m/z

C27 H29 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 460.2231 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	84.00	C27 H29 N3 O4	[M+H] ⁺	460.2249	460.2231	1.8	3.91	90.60	15.0

Şekil 5.110. Bileşik D12'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.13. 2-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D13)



Şekil 5.111. 2-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D13**) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 198,5 °C. **Verim:** %85.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3350 (N-H gerilim bandı), 1693 (indanon C=O gerilim bandı), 1633 (amit C=O gerilim bandı), 1539-1498 (C=C gerilim bandı), 1269 (C-N gerilim bandı), 1103 (C-O gerilim bandı), 840 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

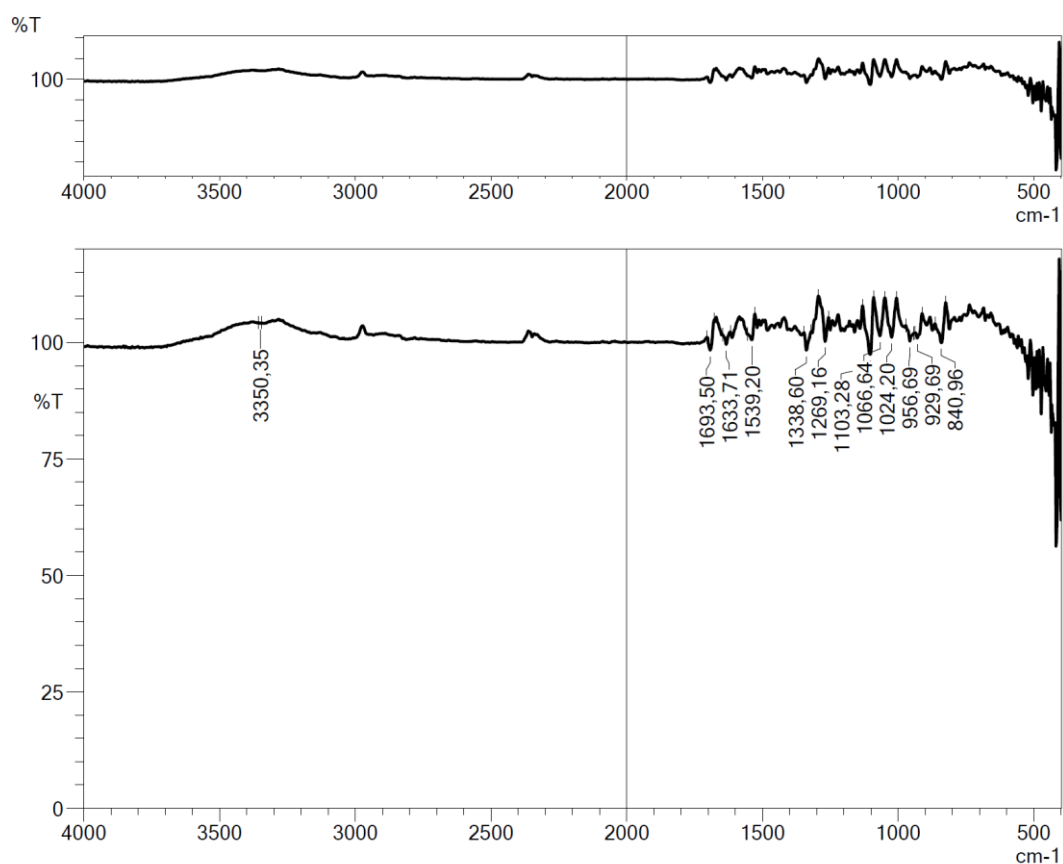
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 2.54 (10H, ys, CH_2 , piperazin CH_2), 3.14 (2H, m, CH_2), 3.42 (2H, t, $J=5.82$ Hz, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.05 (2H, s, CH_2), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.46$ Hz, $J_2=1.71$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.17 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.73 (3H, m, disüstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.79 (2H, d, $J=8.58$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.95 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 32.5, 53.3, 53.4, 56.3, 57.5, 58.5, 62.4, 70.4, 110.6, 115.8, 119.9, 125.8, 130.5, 131.1, 131.7, 131.9, 134.5, 140.3, 153.3, 165.3, 169.1, 192.0.

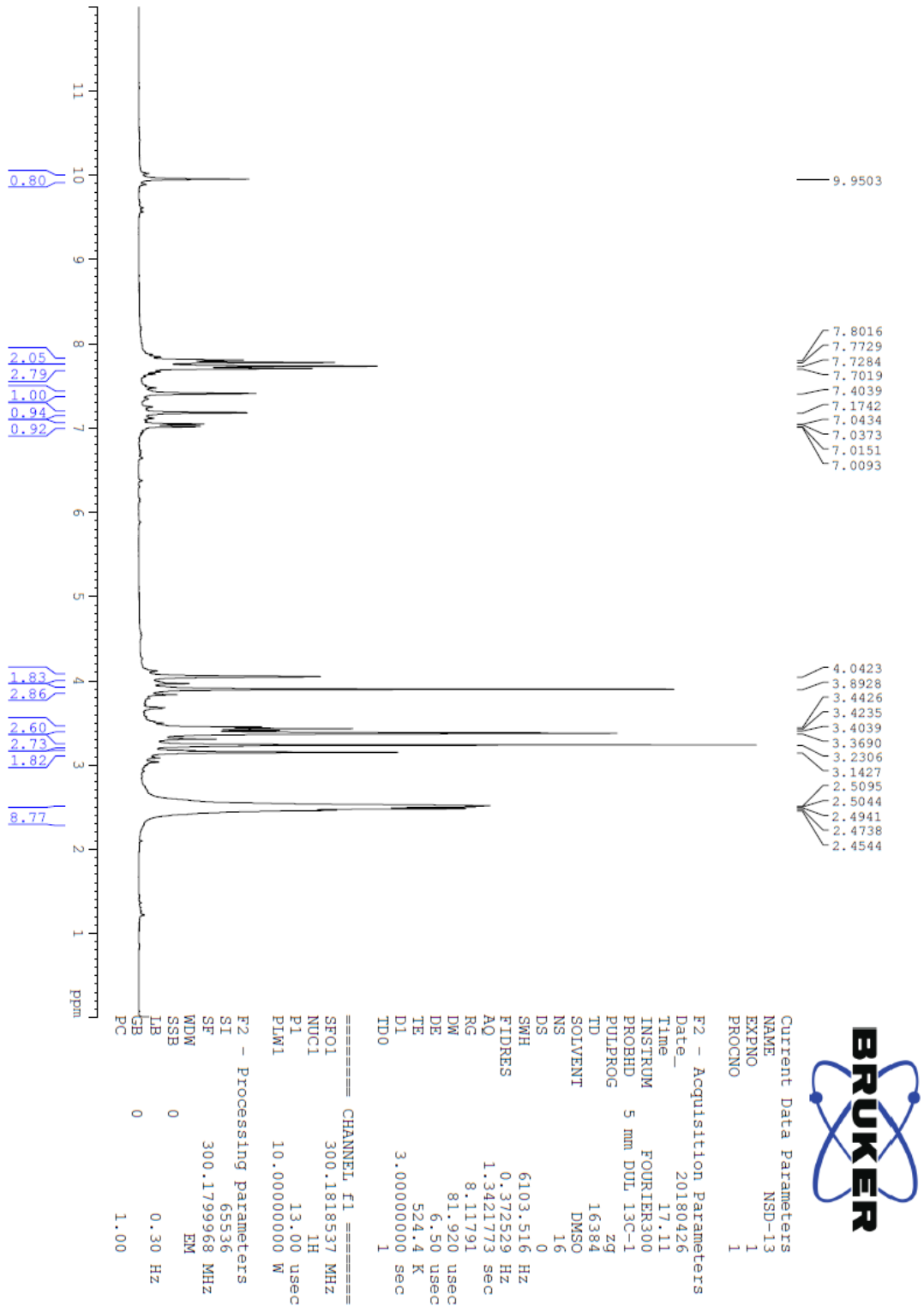
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 450.2387, bulunan: 450.2396.

DOPNALAB

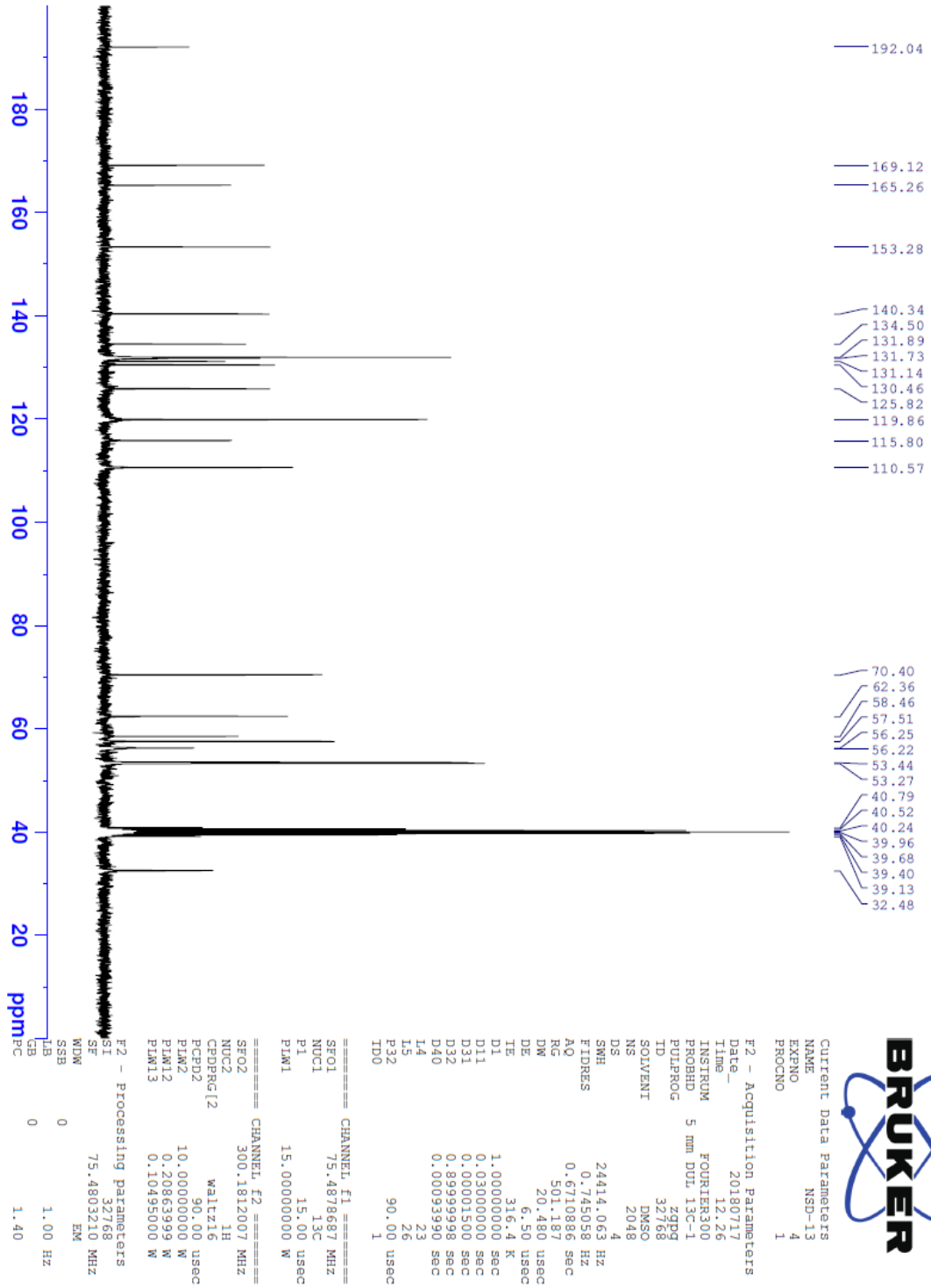
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 11:45:16
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D131.ispd
Spectrum name	D131
Sample name	D13
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.112. Bileşik **D13**'e ait IR spektrumu



Şekil 5.113. Bileşik D13'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.114. Bileşik D13'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bns\NSD-13_5.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	50	O	2	3	8	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	50	F	1	0	0	Cl	1	0	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	4	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 30.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

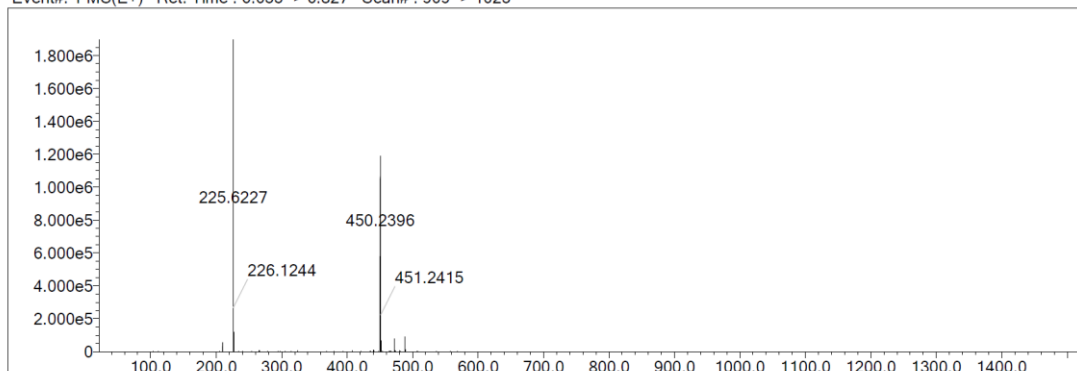
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

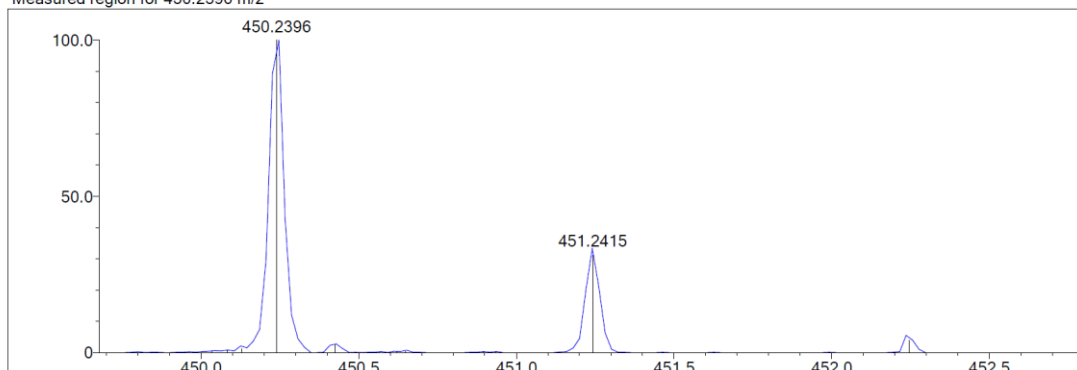
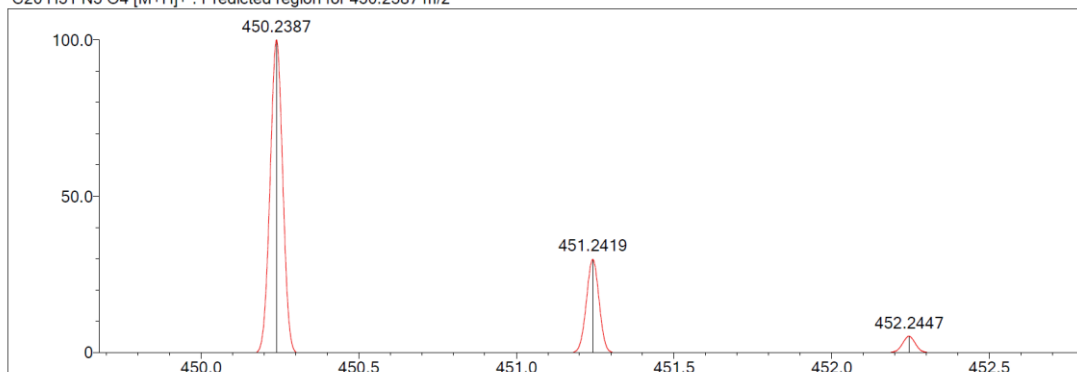
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.053 -> 6.827 Scan# : 909 -> 1025



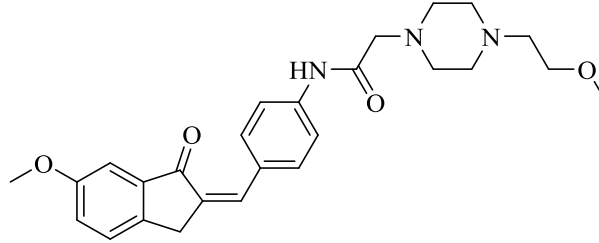
Measured region for 450.2396 m/z

C26 H31 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 450.2387 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	89.32	C26 H31 N3 O4	[M+H] ⁺	450.2396	450.2387	0.9	2.00	91.61	13.0

Şekil 5.115. Bileşik D13'e ait kütle spektrumu

5.1.4.14. 2-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D14)



D14

Şekil 5.116. 2-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D14**) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 119,7 °C. **Verim:** %86.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3327 (N-H gerilim bandı), 1697 (indanon C=O gerilim bandı), 1614 (amit C=O gerilim bandı), 1487-1411 (C=C gerilim bandı), 1195 (C-N gerilim bandı), 1109 (C-O gerilim bandı), 842 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

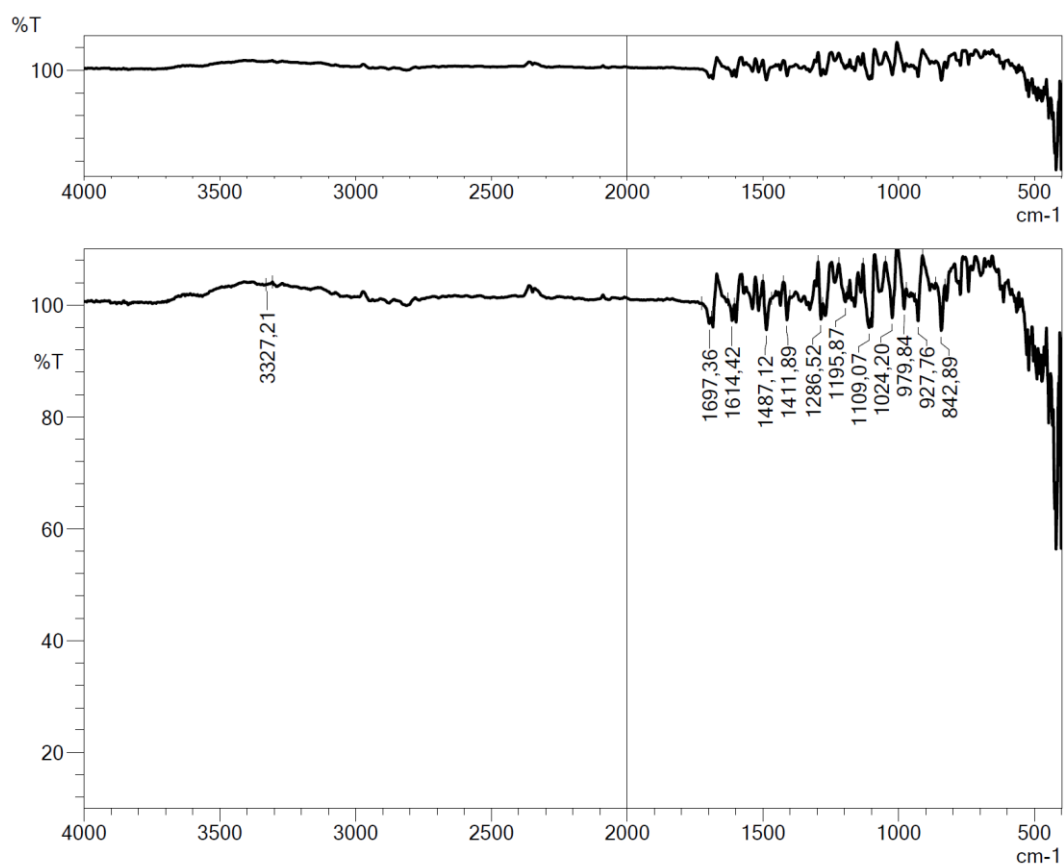
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 2.54 (10H, ys, CH_2 , piperazin CH_2), 3.14 (2H, s, CH_2), 3.22 (2H, s, OCH_3), 3.42 (2H, t, $J=5.88$ Hz, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 4.01 (2H, s, CH_2), 7.24 (1H, d, $J=2.49$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.29 (1H, dd, $J_1=8.31$ Hz, $J_2=2.58$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.48 (1H, s, C=CH), 7.57 (1H, d, $J=8.37$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.74 (2H, d, $J=8.58$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.79 (2H, d, $J=8.97$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.97 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 31.7, 53.3, 53.4, 56.0, 57.5, 58.5, 62.4, 70.4, 106.0, 119.9, 123.7, 127.9, 130.3, 132.2, 133.0, 134.7, 139.1, 140.6, 143.0, 159.6, 169.2, 193.6.

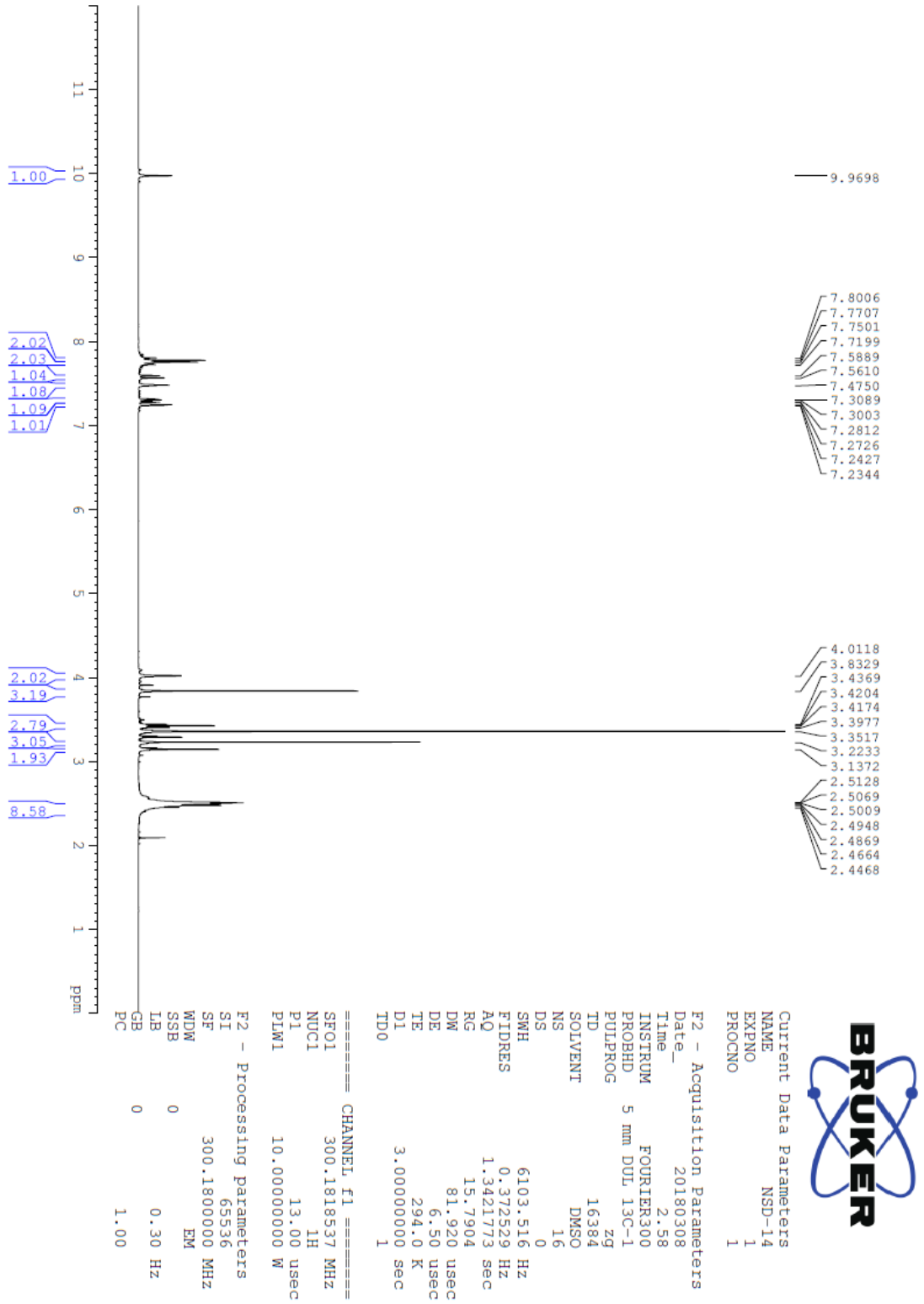
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 450.2387, bulunan: 450.2396.

DOPNALAB

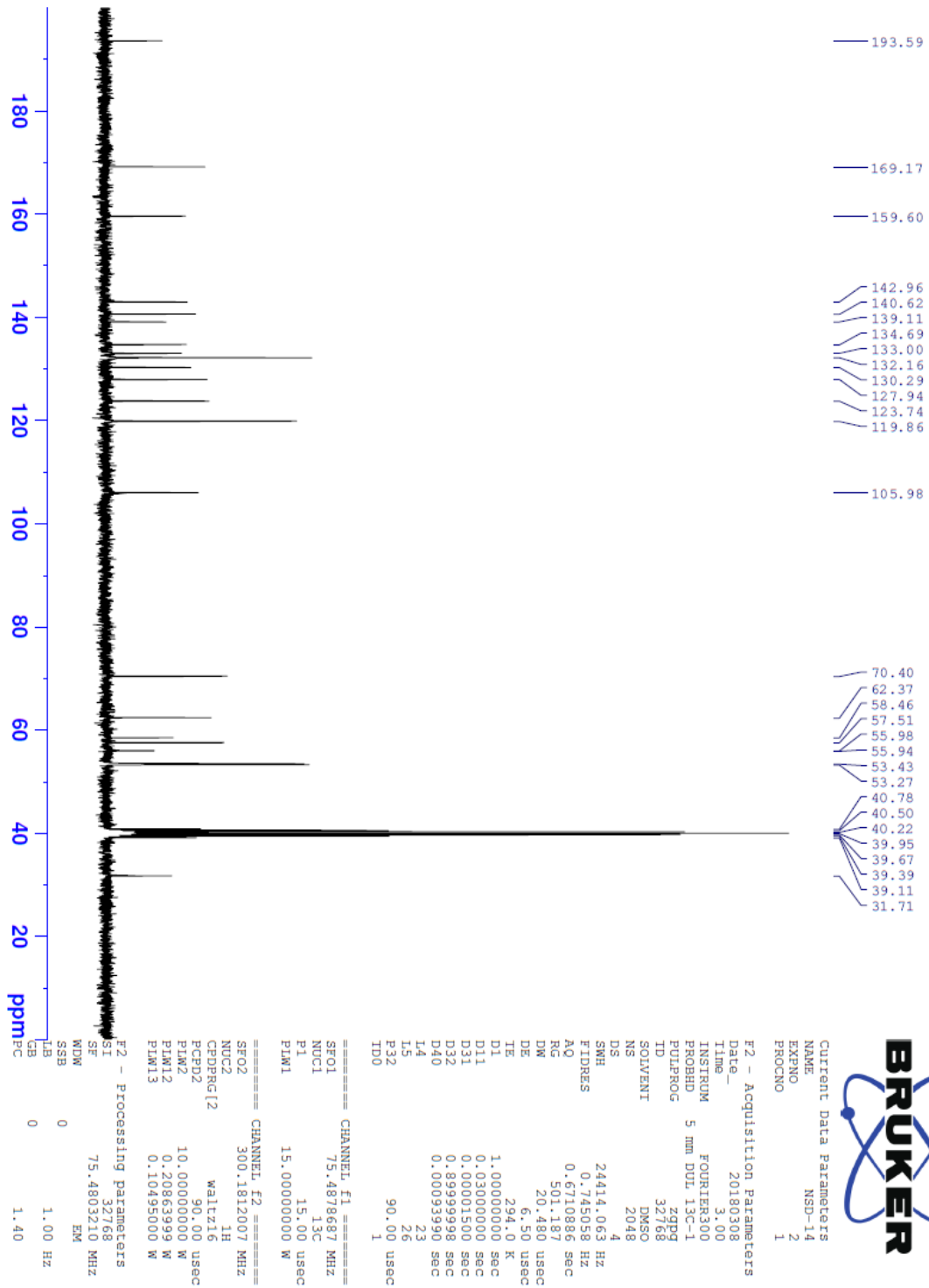
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 11:47:53
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELİN\DOKTORA TEZ\D141.ispd
Spectrum name	D141
Sample name	D14
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.117. Bileşik **D14**'e ait IR spektrumu



Şekil 5.118. Bileşik D14'e ait ¹H NMR spektrumu



Şekil 5.119. Bileşik D14'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-14_53.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 10.0 - 17.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

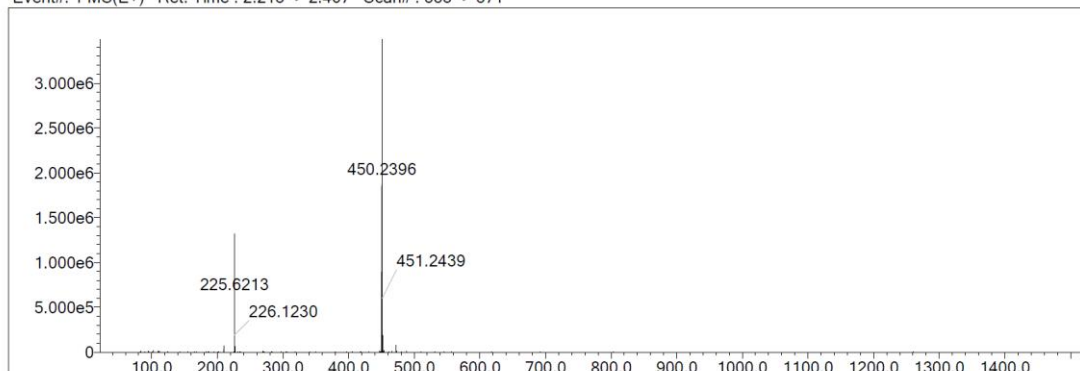
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

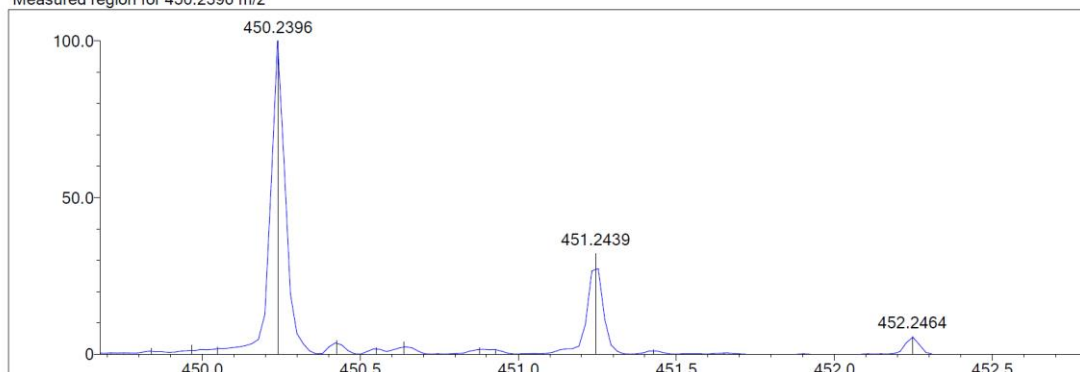
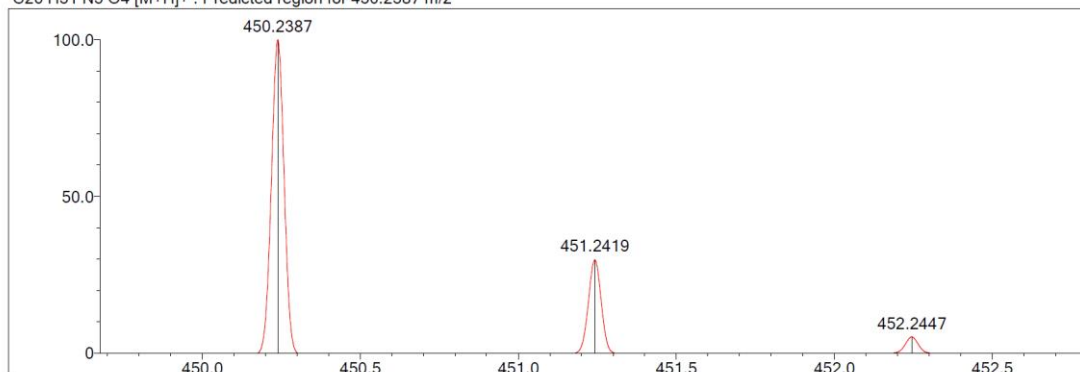
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.213 -> 2.467 Scan# : 333 -> 371



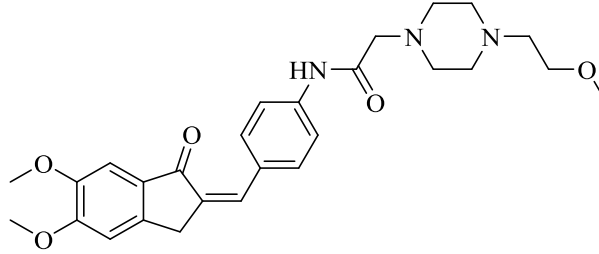
Measured region for 450.2396 m/z

C26 H31 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 450.2387 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	97.50	C26 H31 N3 O4	[M+H] ⁺	450.2396	450.2387	0.9	2.00	100.00	13.0

Şekil 5.120. Bileşik D14'e ait kütle spektrumu

5.1.4.15. 2-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D15)



Şekil 5.121. 2-(4-(2-Metoksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D15**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 124,7 °C. **Verim:** %78.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3342 (N-H gerilim bandı), 1734 (indanon C=O gerilim bandı), 1647 (amit C=O gerilim bandı), 1533-1471 (C=C gerilim bandı), 1250 (C-N gerilim bandı), 1114 (C-O gerilim bandı), 844 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

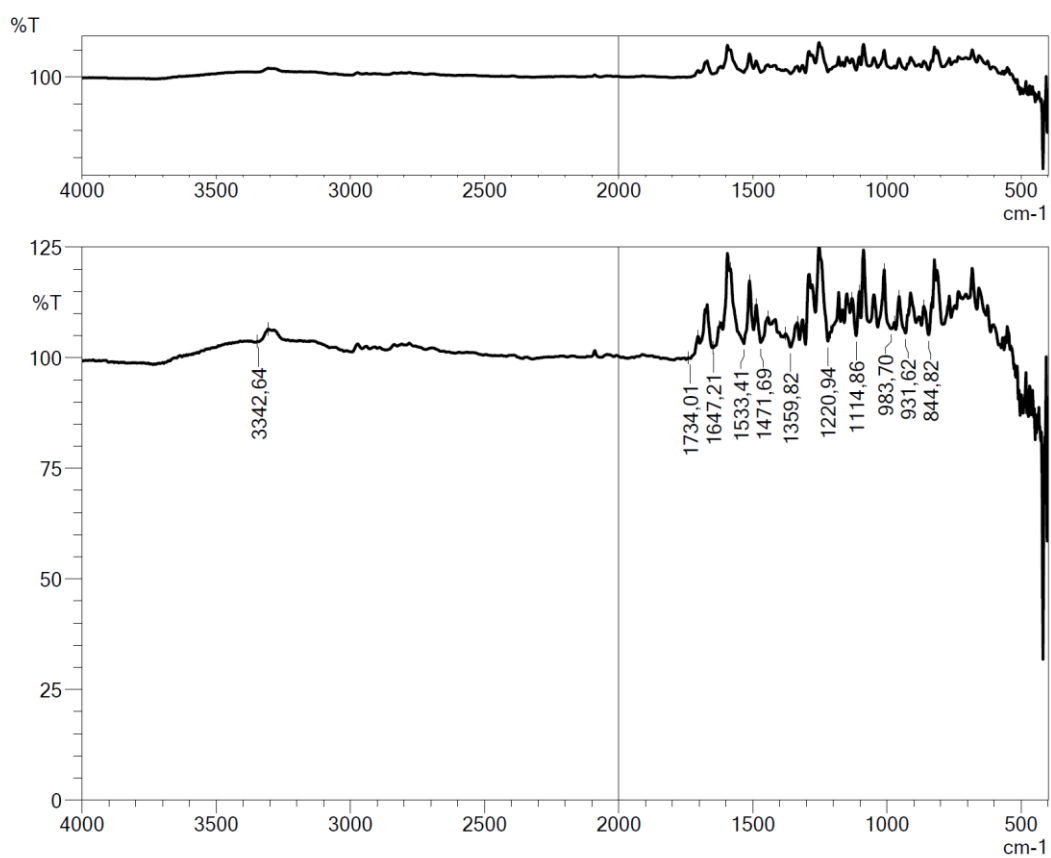
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 2.54 (10H, ys, CH_2 , piperazin CH_2), 3.14 (2H, s, CH_2), 3.23 (3H, s, OCH_3), 3.42 (2H, t, $J=5.84$ Hz, CH_2), 3.84 (3H, s, OCH_3), 3.91 (3H, s, OCH_3), 3.98 (2H, s, CH_2), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.38 (1H, s, C=CH), 7.70 (2H, d, $J=8.56$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.78 (2H, d, $J=8.80$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.94 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 32.1, 53.3, 53.4, 56.0, 56.4, 57.5, 58.5, 62.4, 70.4, 105.0, 108.5, 119.9, 130.5, 130.6, 131.3, 131.8, 134.8, 140.3, 145.4, 149.7, 155.6, 169.1, 192.3.

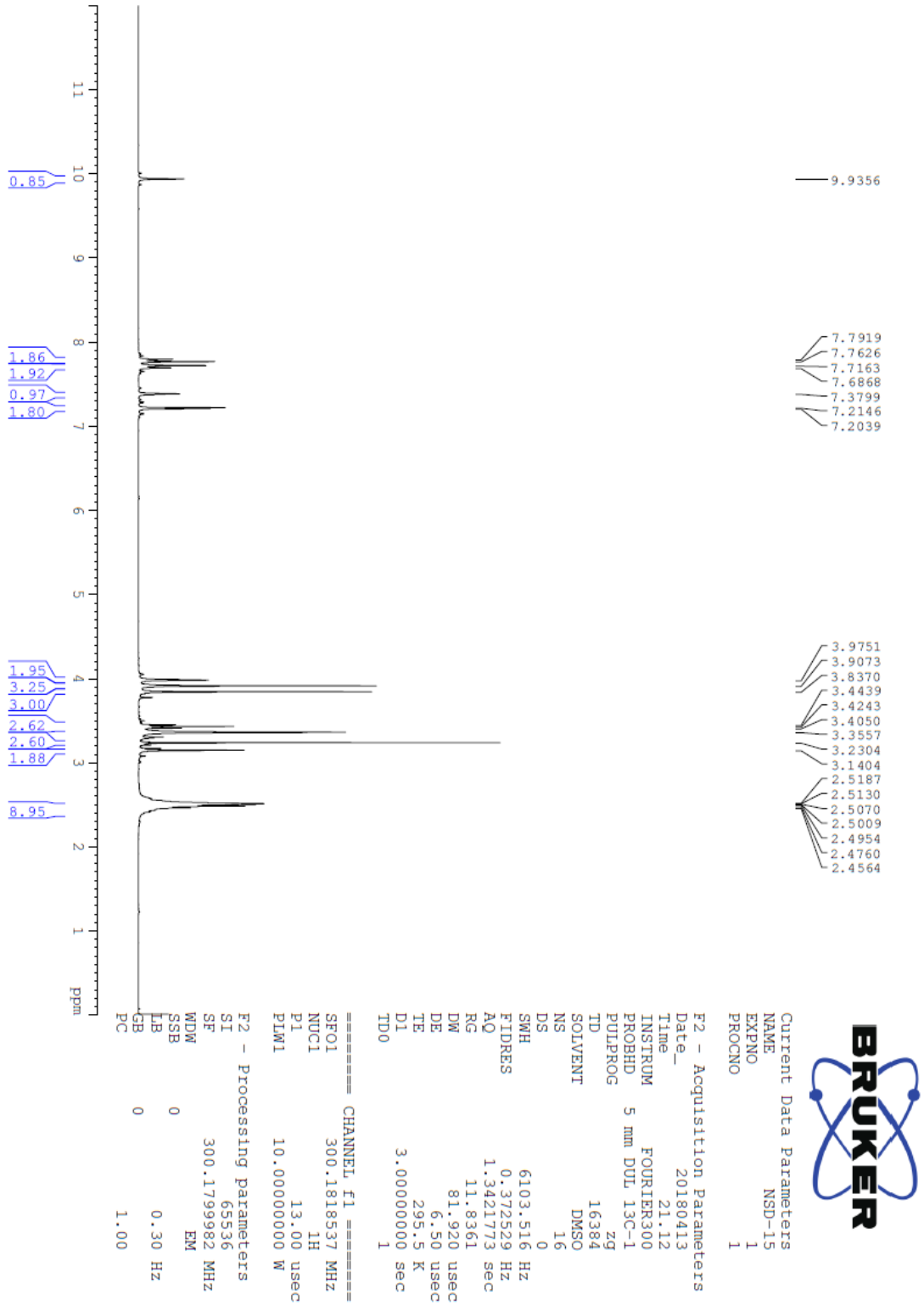
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ için hesaplanan: 480.2493, bulunan: 480.2505.

DOPNALAB

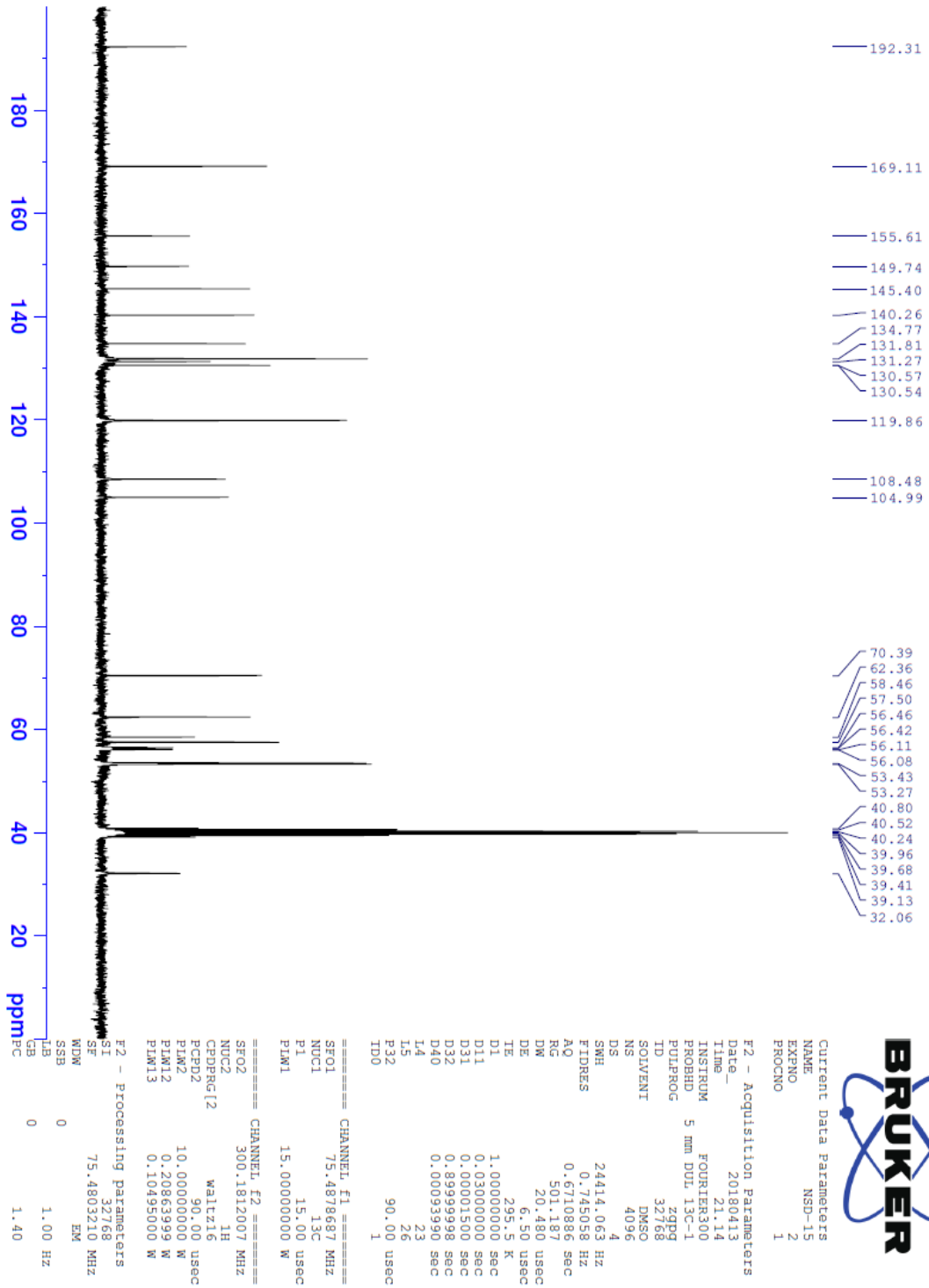
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 11:50:30
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D151.ispd
Spectrum name	D151
Sample name	D15
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.122. Bileşik **D15**'e ait IR spektrumu



Şekil 5.123. Bileşik D15'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.124. Bileşik D15'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-15_54.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

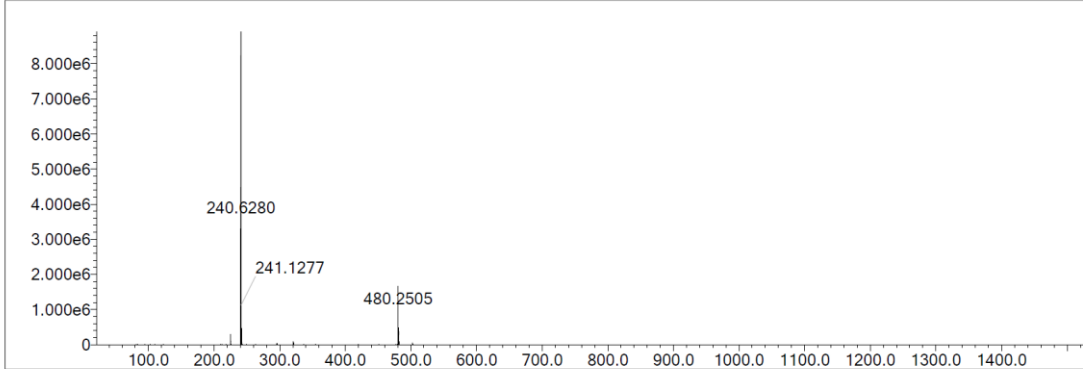
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

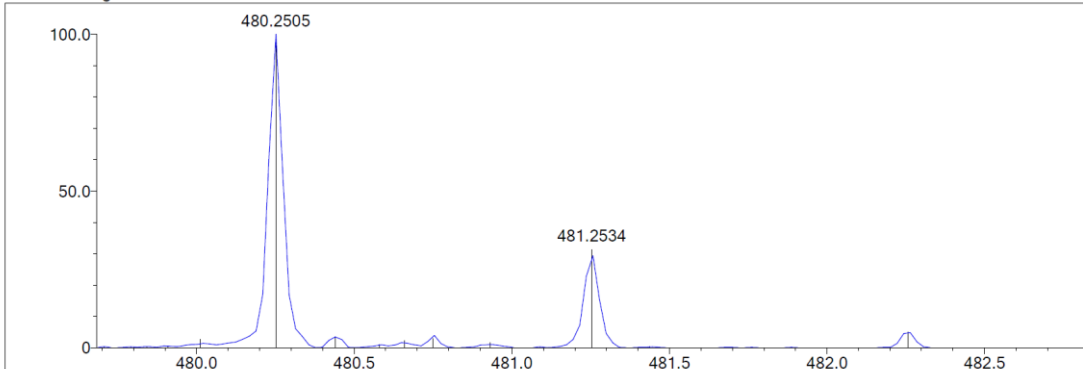
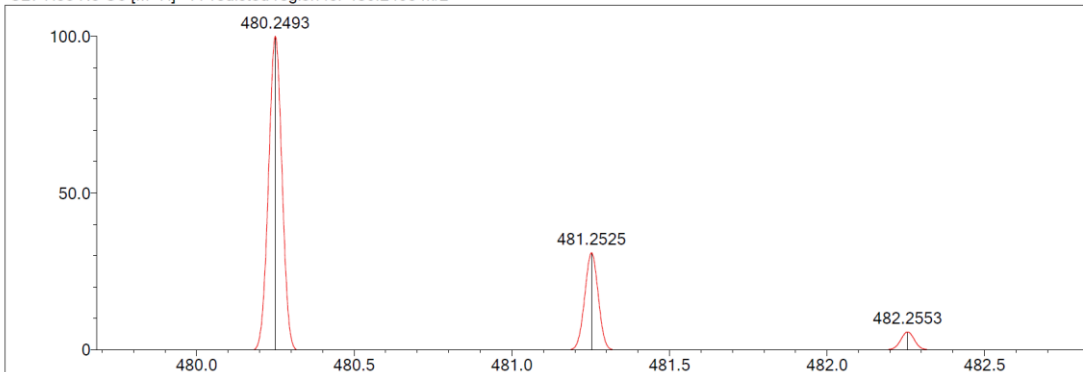
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.213 -> 2.480 Scan# : 333 -> 373



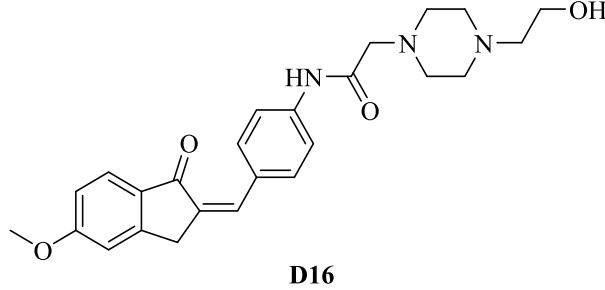
Measured region for 480.2505 m/z

C27 H33 N3 O5 [M+H]⁺ : Predicted region for 480.2493 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	91.82	C27 H33 N3 O5	[M+H] ⁺	480.2505	480.2493	1.2	2.50	95.39	13.0

Şekil 5.125. Bileşik D15'e ait kütle spektrumu

5.1.4.16. 2-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D16)



Şekil 5.126. 2-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D16**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 138,6 °C. **Verim:** %82.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3340 (N-H gerilim bandı), 1693 (indanon C=O gerilim bandı), 1635 (amit C=O gerilim bandı), 1541-1498 (C=C gerilim bandı), 1211 (C-N gerilim bandı), 1064 (C-O gerilim bandı), 842 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

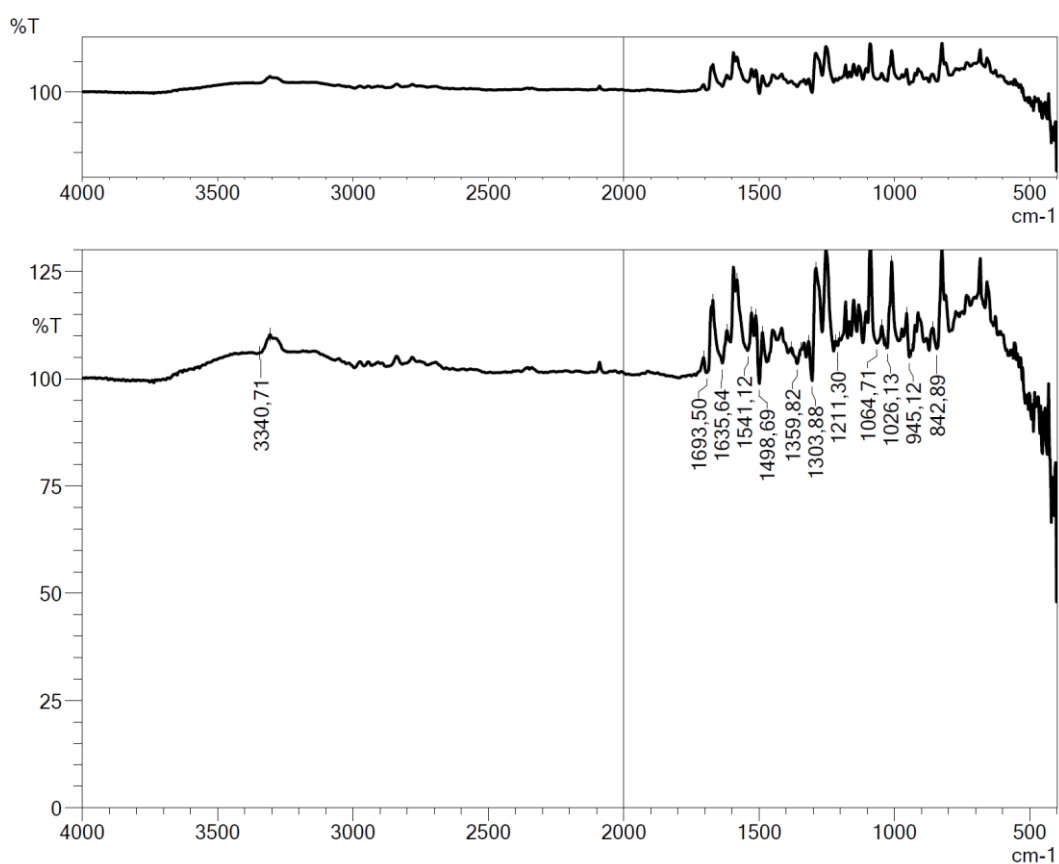
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.40 (2H, t, $J=6.33$ Hz, CH_2), 2.52 (8H, ys, piperazin CH_2), 3.14 (2H, s, CH_2), 3.42 (2H, t, $J=5.82$ Hz, CH_2), 3.50 (2H, s, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.05 (2H, s, CH_2), 4.39 (1H, s, OH), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.18 (1H, d, $J=2.04$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.73 (3H, m, disüstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.79 (2H, d, $J=8.76$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.95 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 32.5, 53.3, 53.5, 56.3, 59.0, 60.7, 62.4, 110.6, 115.8, 119.9, 125.8, 130.5, 131.1, 131.7, 131.9, 134.5, 140.4, 153.3, 165.3, 169.1, 192.0.

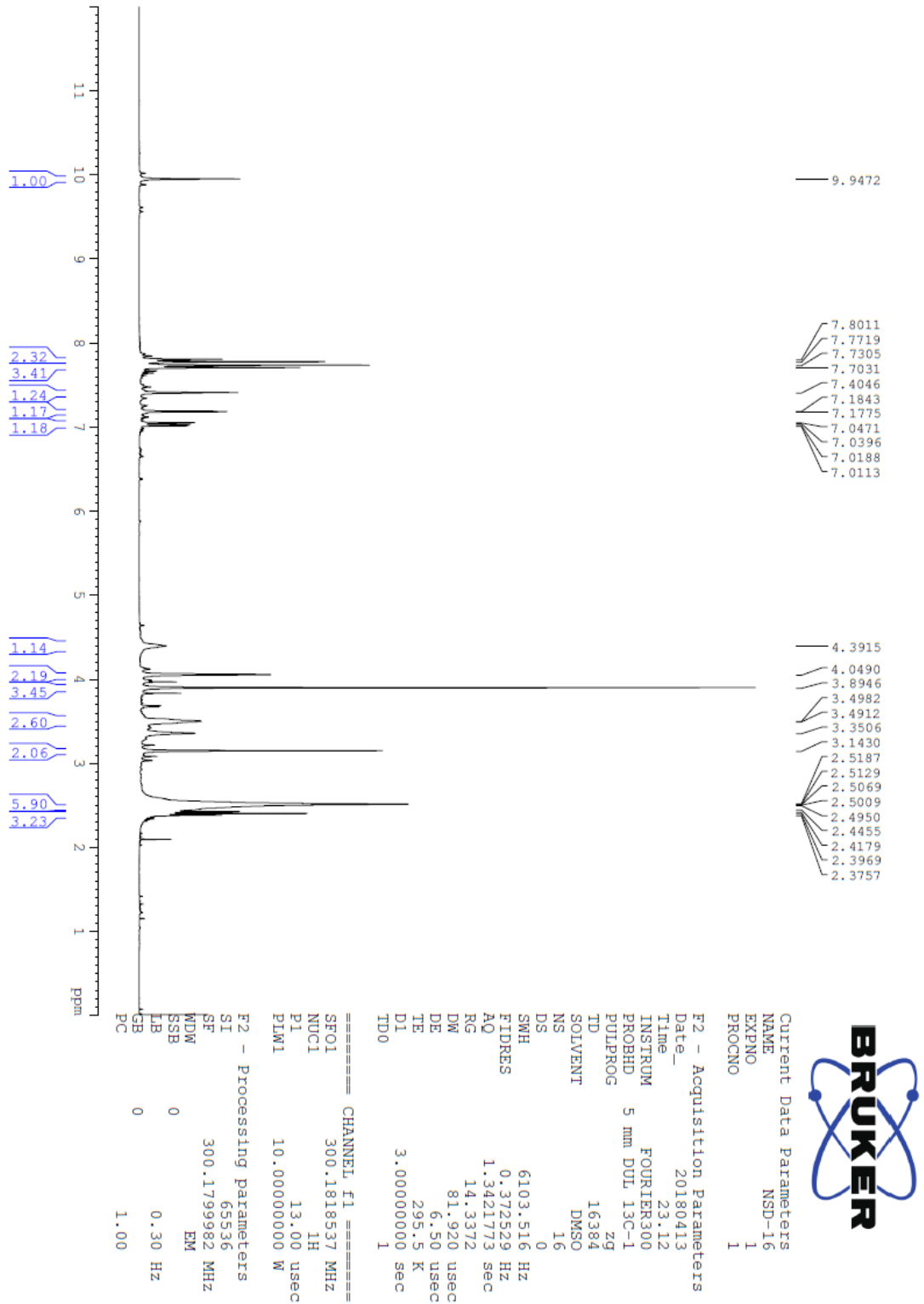
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 436.2231, bulunan: 436.2245.

DOPNALAB

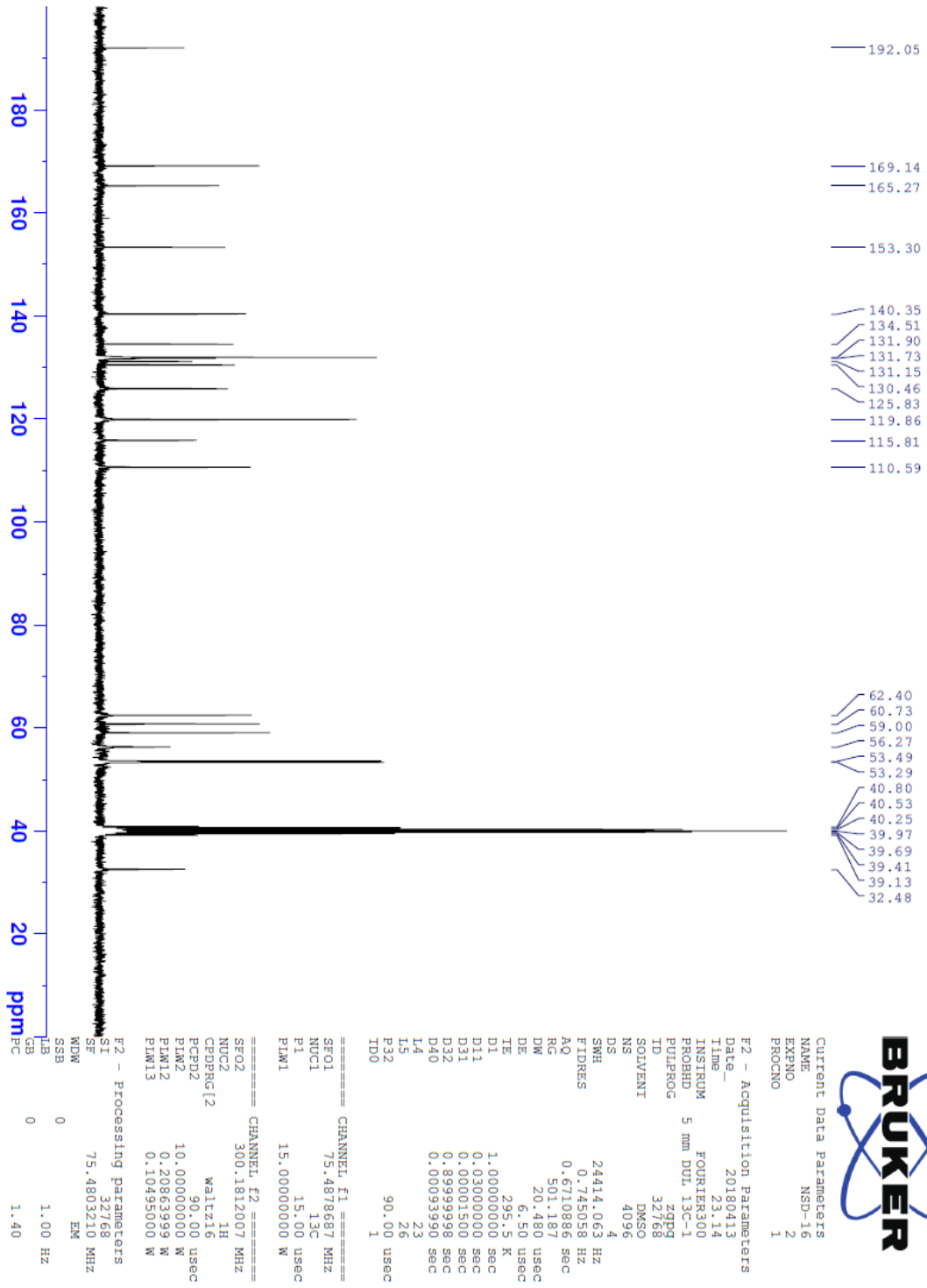
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 11:54:41
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D161.ispd
Spectrum name	D161
Sample name	D16
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.127. Bileşik **D16**'ya ait IR spektrumu



Şekil 5.128. Bileşik D16'ya ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.129. Bileşik D16'ya ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-16_55.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

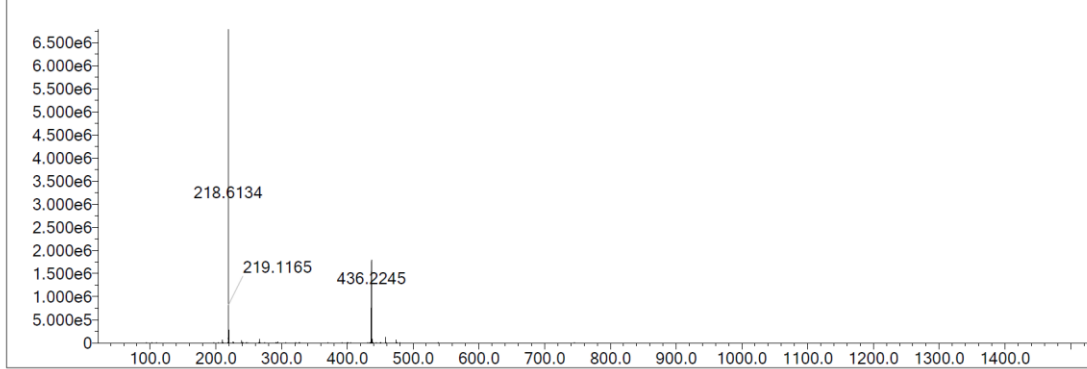
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

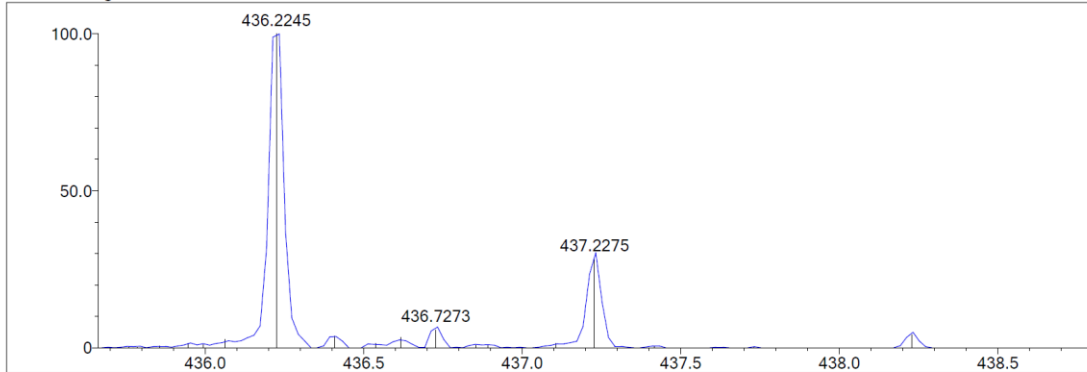
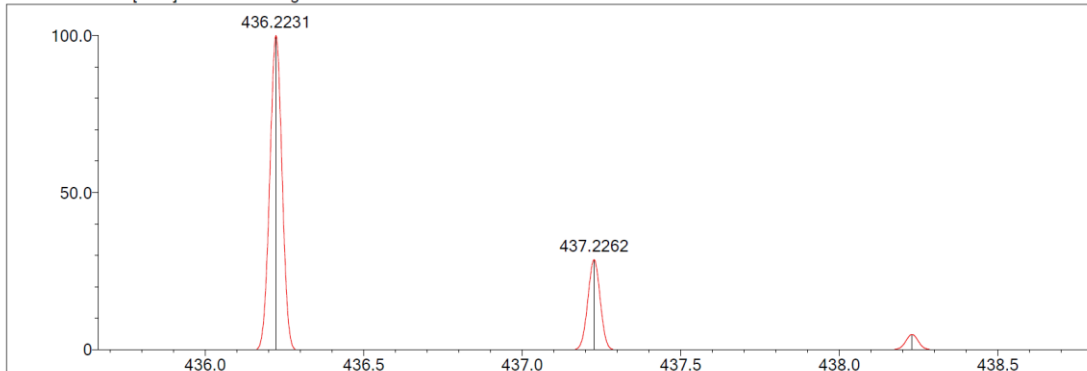
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.200 -> 2.387 Scan# : 331 -> 359



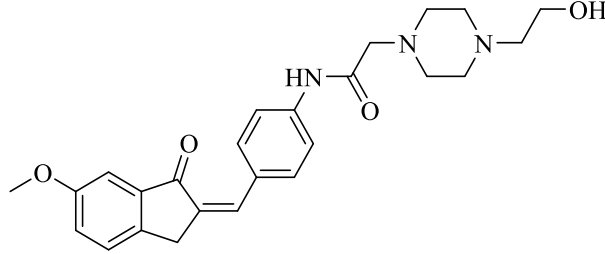
Measured region for 436.2245 m/z

C25 H29 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 436.2231 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	94.47	C25 H29 N3 O4	[M+H] ⁺	436.2245	436.2231	1.4	3.21	100.00	13.0

Şekil 5.130. Bileşik D16'ya ait kütle spektrumu

5.1.4.17. 2-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D17)



D17

Şekil 5.131. 2-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D17**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 152,9 °C. **Verim:** %89.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3354 (N-H gerilim bandı), 1685 (indanon C=O gerilim bandı), 1637 (amit C=O gerilim bandı), 1548-1490 (C=C gerilim bandı), 1209 (C-N gerilim bandı), 1058 (C-O gerilim bandı), 831 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

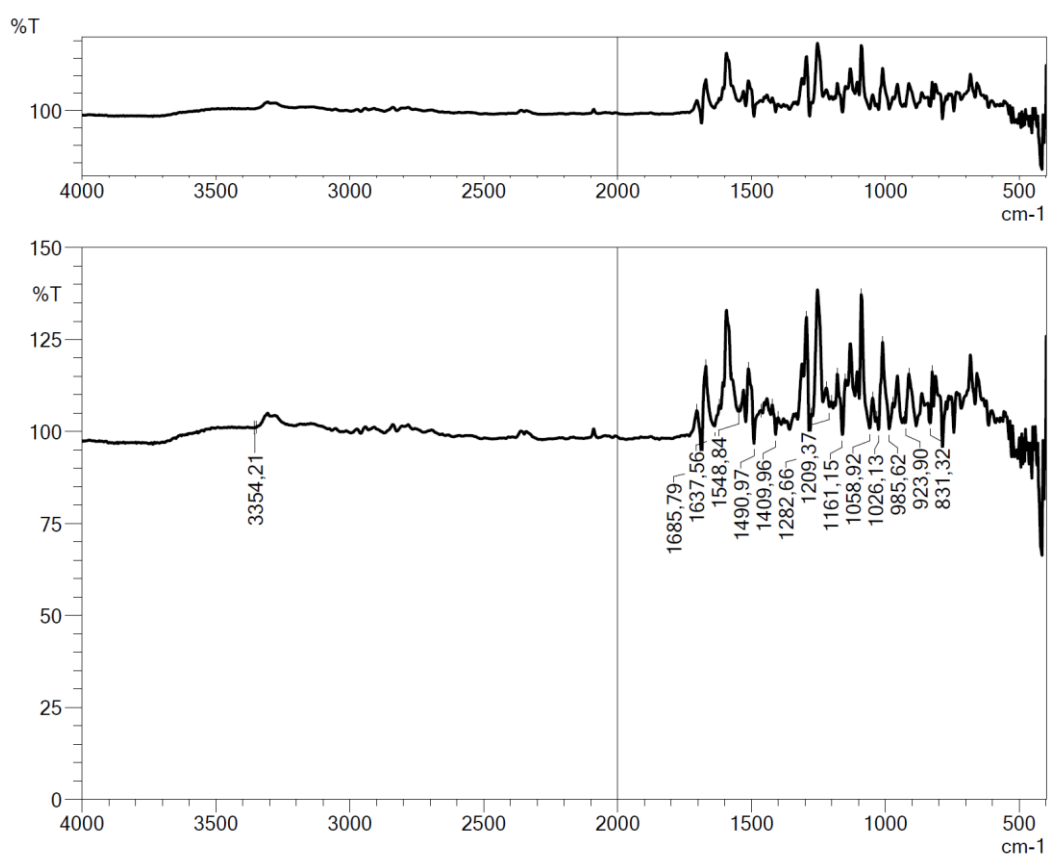
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.39 (2H, t, $J=6.30$ Hz, CH_2), 2.52 (8H, ys, piperazin CH_2), 3.14 (2H, s, CH_2), 3.49 (2H, t, $J=6.20$ Hz, CH_2), 3.82 (3H, s, OCH_3), 3.99 (2H, s, CH_2), 4.39 (1H, s, OH), 7.22 (1H, d, $J=2.34$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.27 (1H, dd, $J_1=8.31$ Hz, $J_2=2.43$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.46 (1H, s, C=CH), 7.56 (1H, d, $J=8.37$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.72 (2H, d, $J=8.92$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.78 (2H, d, $J=8.83$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.95 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 31.7, 53.3, 53.5, 56.0, 59.0, 60.7, 62.4, 106.0, 119.9, 123.7, 127.9, 130.3, 132.1, 133.0, 134.7, 139.1, 140.6, 142.9, 159.6, 169.2, 193.6.

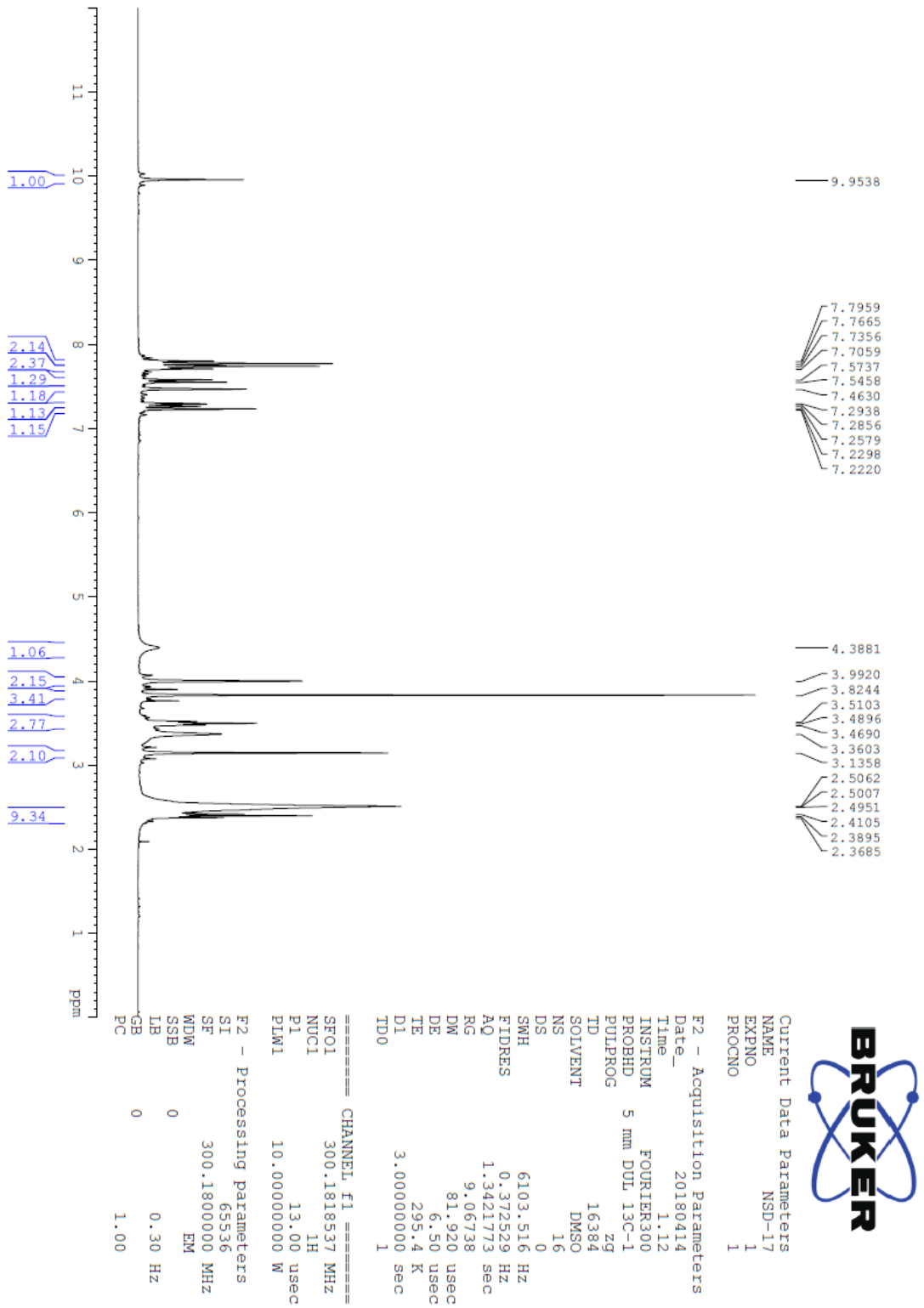
HRMS (ESI) (m/z) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 436.2231, bulunan: 436.2251.

DOPNALAB

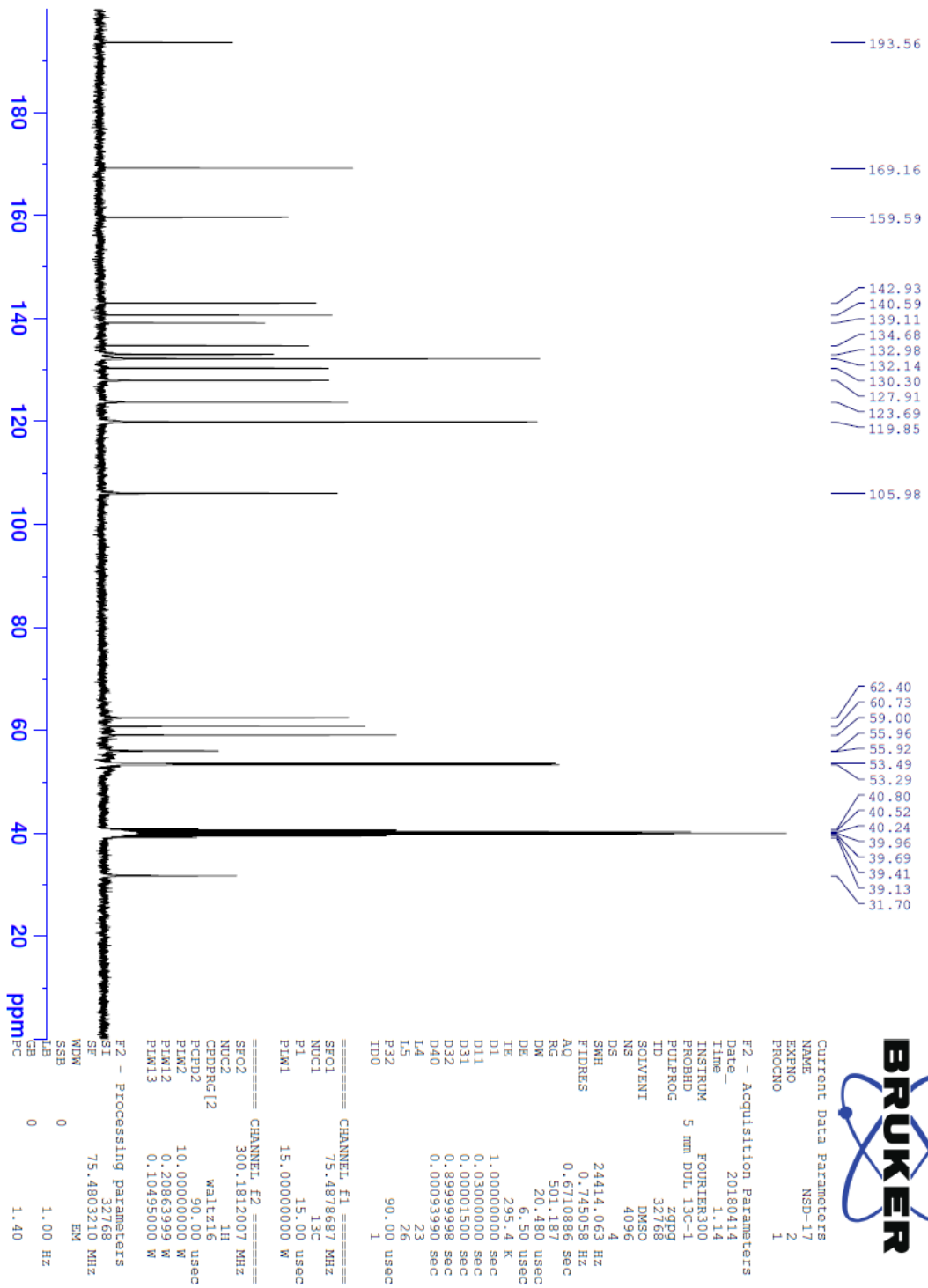
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 11:57:22
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELİN\DOKTORA TEZ\D171.ispd
Spectrum name	D171
Sample name	D17
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.132. Bileşik D17'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.133. Bileşik **D17**'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.134. Bileşik D17'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-17_56.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

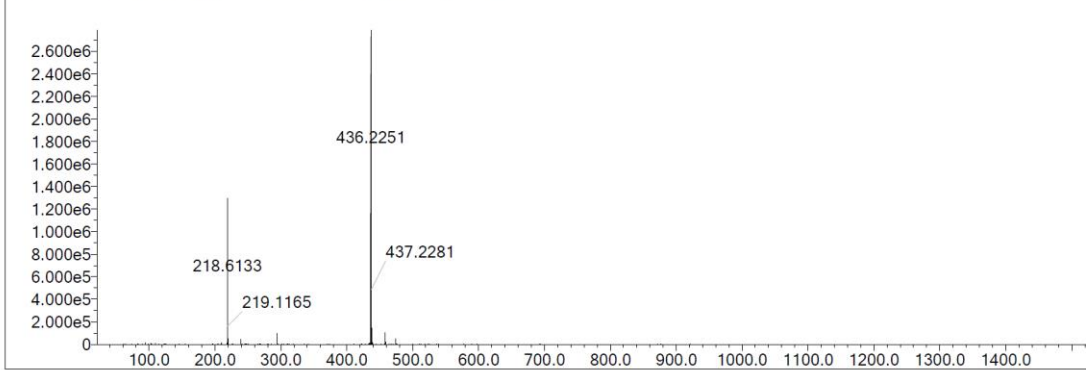
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

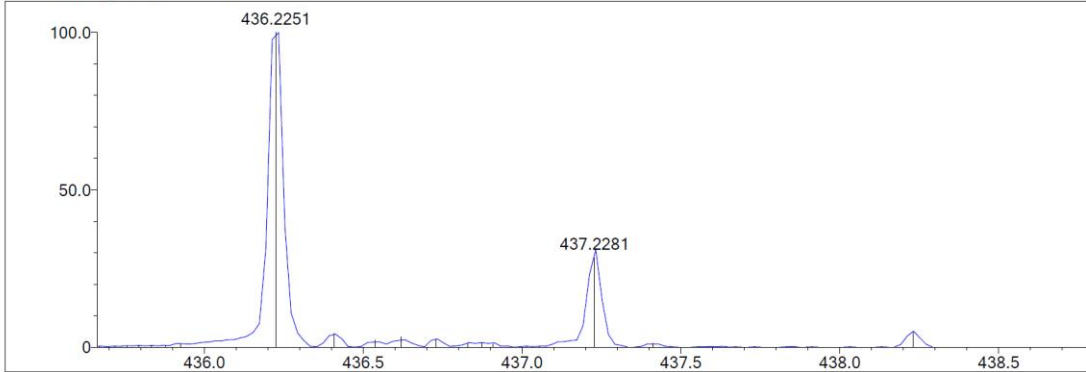
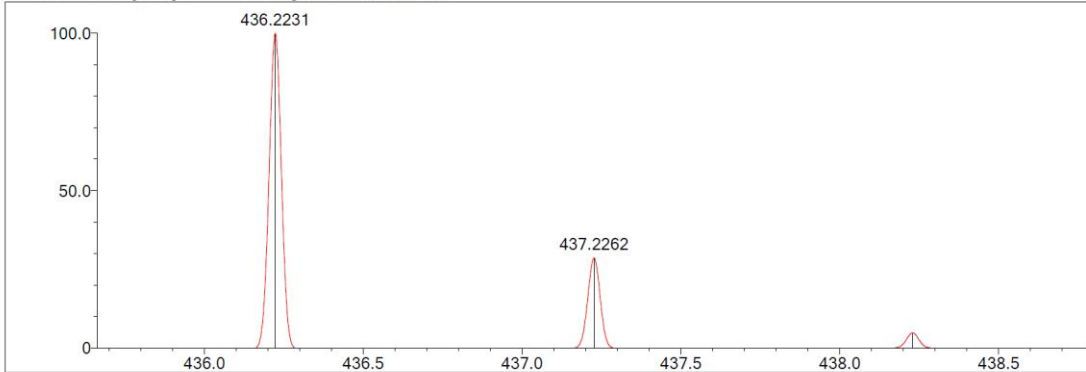
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.200 -> 2.427 Scan#: 331 -> 365



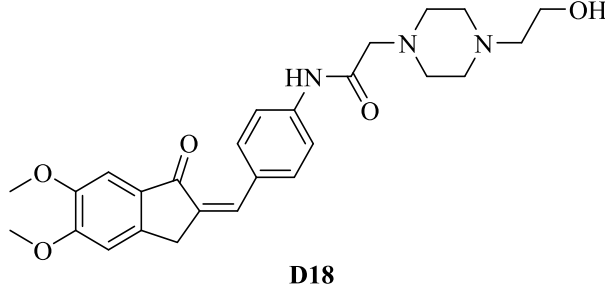
Measured region for 436.2251 m/z

C25 H29 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 436.2231 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	91.05	C25 H29 N3 O4	[M+H] ⁺	436.2251	436.2231	2.0	4.58	100.00	13.0

Şekil 5.135. Bileşik D17'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.18. 2-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D18)



Şekil 5.136. 2-(4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D18**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 165,7 °C. **Verim:** %79.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3350 (N-H gerilim bandı), 1734 (indanon C=O gerilim bandı), 1647 (amit C=O gerilim bandı), 1533-1471 (C=C gerilim bandı), 1219 (C-N gerilim bandı), 1058 (C-O gerilim bandı), 844 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

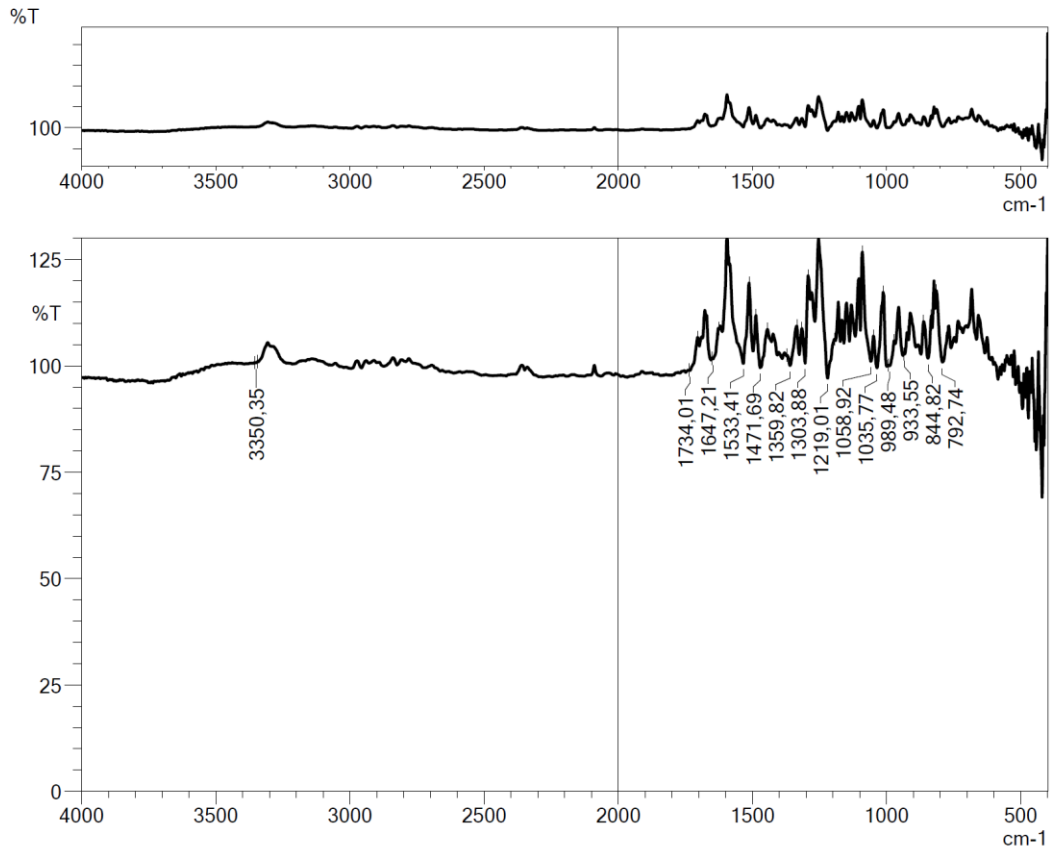
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.40 (2H, t, $J=6.32$ Hz, CH_2), 2.52 (8H, ys, piperazin CH_2), 3.14 (2H, s, CH_2), 3.49 (2H, ys, CH_2), 3.84 (3H, s, OCH_3), 3.91 (3H, s, OCH_3), 3.97 (2H, s, CH_2), 4.40 (1H, s, OH), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.38 (1H, s, C=CH), 7.70 (2H, d, $J=8.86$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.78 (2H, d, $J=8.74$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.94 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 32.1, 53.3, 53.5, 56.0, 56.4, 59.0, 60.7, 62.4, 105.0, 119.9, 130.5, 130.6, 131.3, 131.8, 134.8, 140.3, 145.4, 149.7, 155.6, 169.1, 192.3.

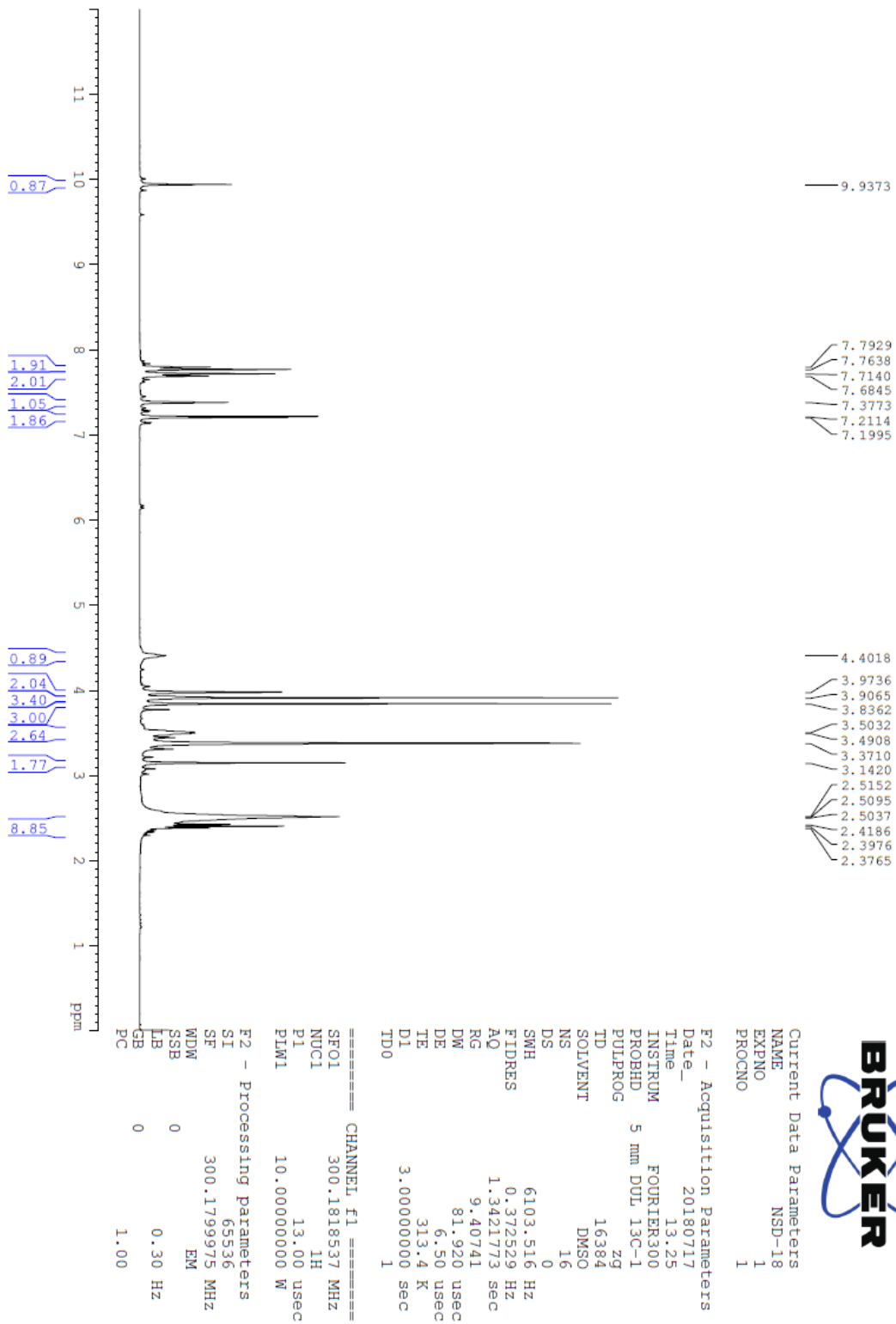
HRMS (ESI) (m/z) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ için hesaplanan: 466.2336, bulunan: 466.2334.

DOPNALAB

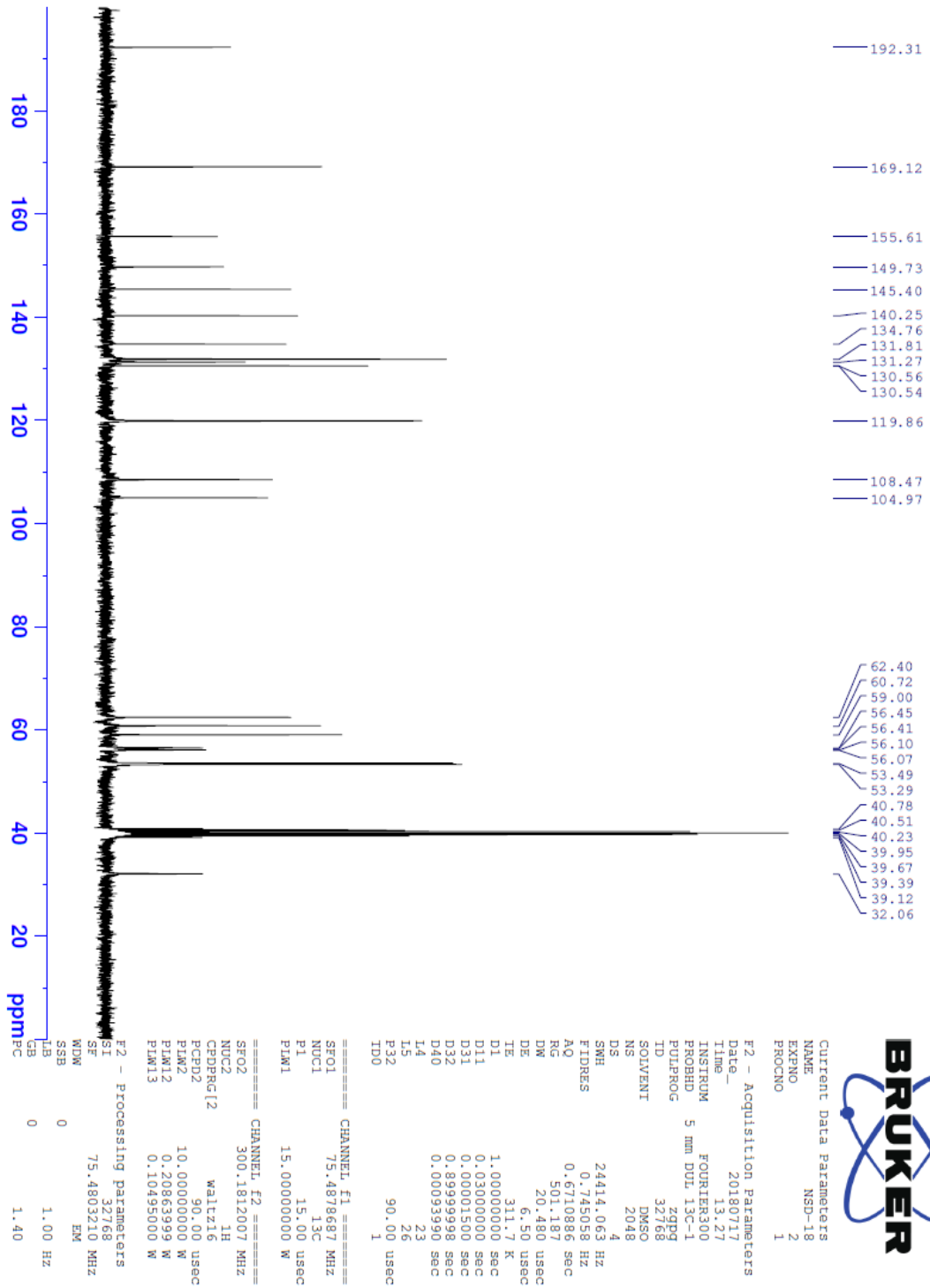
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 12:00:31
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D181.ispd
Spectrum name	D181
Sample name	D18
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.137. Bileşik **D18**'e ait IR spektrumu



Şekil 5.138. Bileşik D18'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.139. Bileşik D18'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bns\NSD-18_3.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

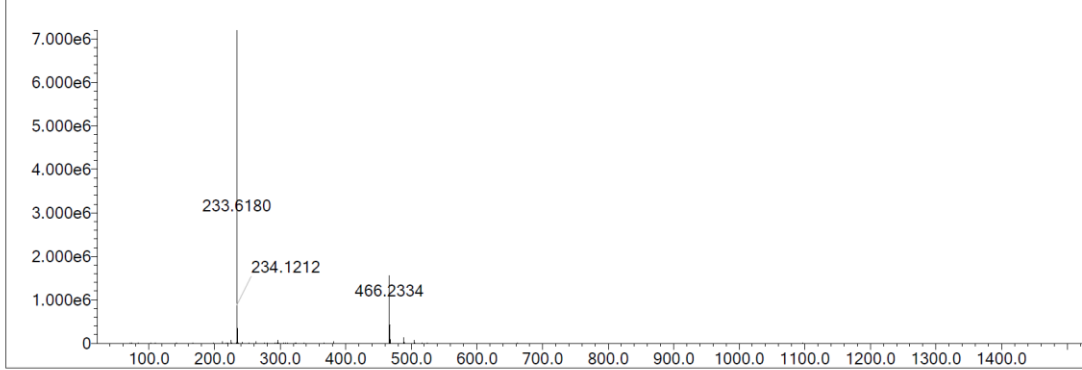
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

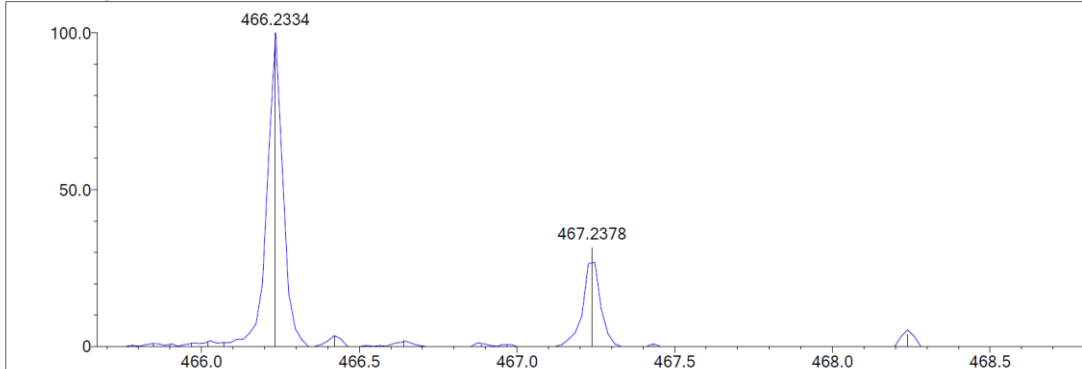
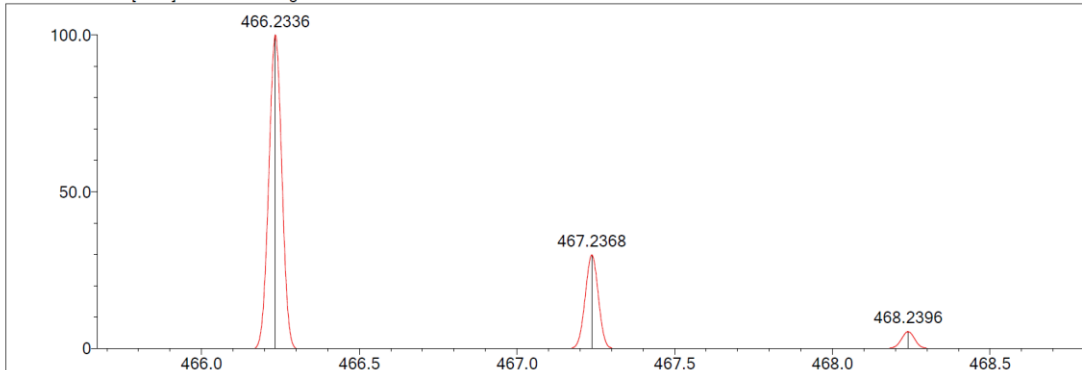
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.920 -> 5.027 Scan# : 739 -> 755



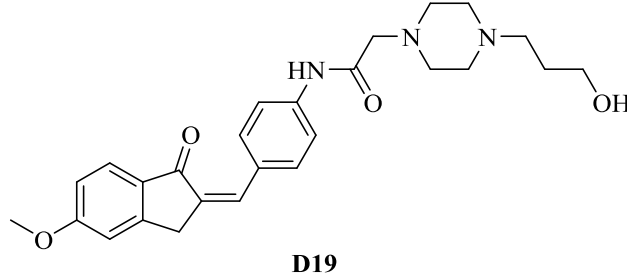
Measured region for 466.2334 m/z

C26 H31 N3 O5 [M+H]⁺ : Predicted region for 466.2336 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	100.00	C26 H31 N3 O5	[M+H] ⁺	466.2334	466.2336	-0.2	-0.43	100.00	13.0

Şekil 5.140. Bileşik D18'e ait kütle spektrumu

5.1.4.19. 2-(4-(3-Hidroksipropil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D19)



Şekil 5.141. 2-(4-(3-Hidroksipropil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D19**) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 175,2 °C. **Verim:** %84.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3350 (N-H gerilim bandı), 1685 (indanon C=O gerilim bandı), 1633 (amit C=O gerilim bandı), 1543-1483 (C=C gerilim bandı), 1211 (C-N gerilim bandı), 1068 (C-O gerilim bandı), 837 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

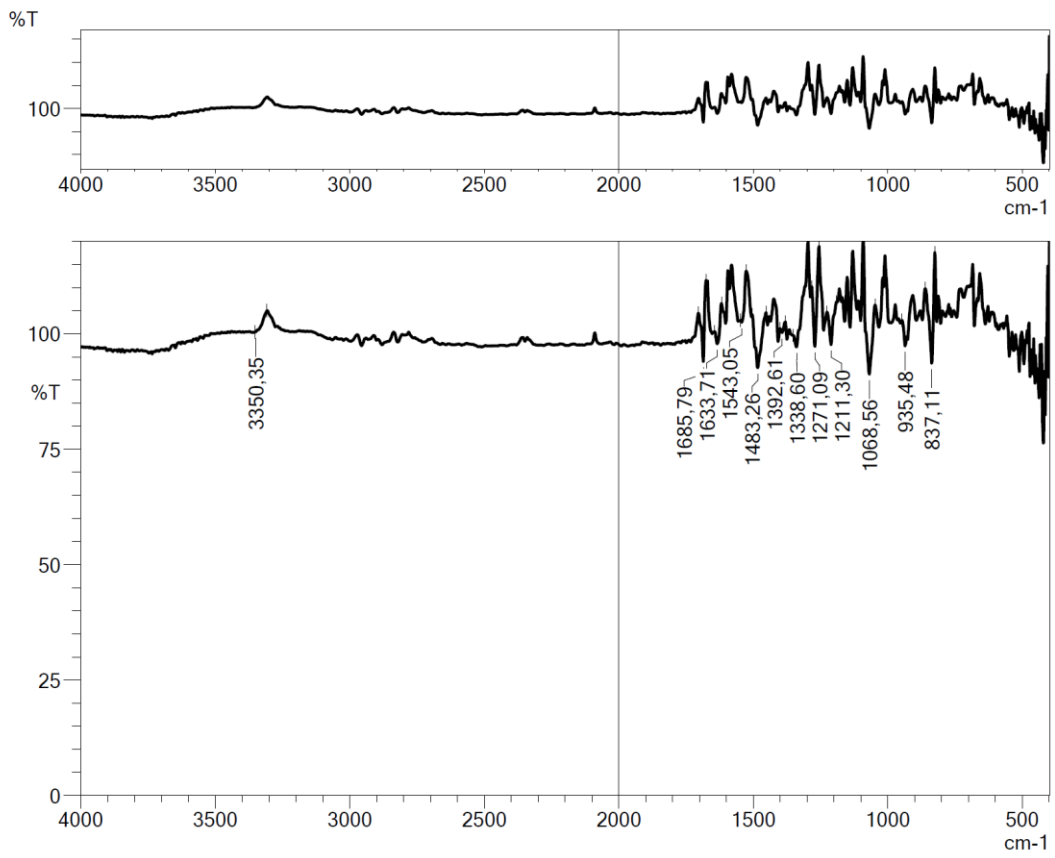
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.56 (2H, p, $J=6.71$ Hz, CH_2), 2.34 (2H, t, $J=7.19$ Hz, CH_2), 2.54 (8H, ys, CH_2 , piperazin CH_2), 3.14 (2H, m, CH, CH_2), 3.43 (2H, t, $J=6.29$ Hz, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.05 (2H, s, CH_2), 4.47 (1H, s, OH), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.19$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.18 (1H, $J=1.95$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.73 (3H, m, disüstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.79 (2H, d, $J=8.70$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.95 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 30.1, 32.5, 53.2, 53.3, 55.6, 56.3, 59.9, 62.4, 110.6, 115.8, 119.9, 125.8, 130.5, 131.1, 131.7, 131.9, 134.5, 140.4, 153.3, 165.3, 169.1, 192.0.

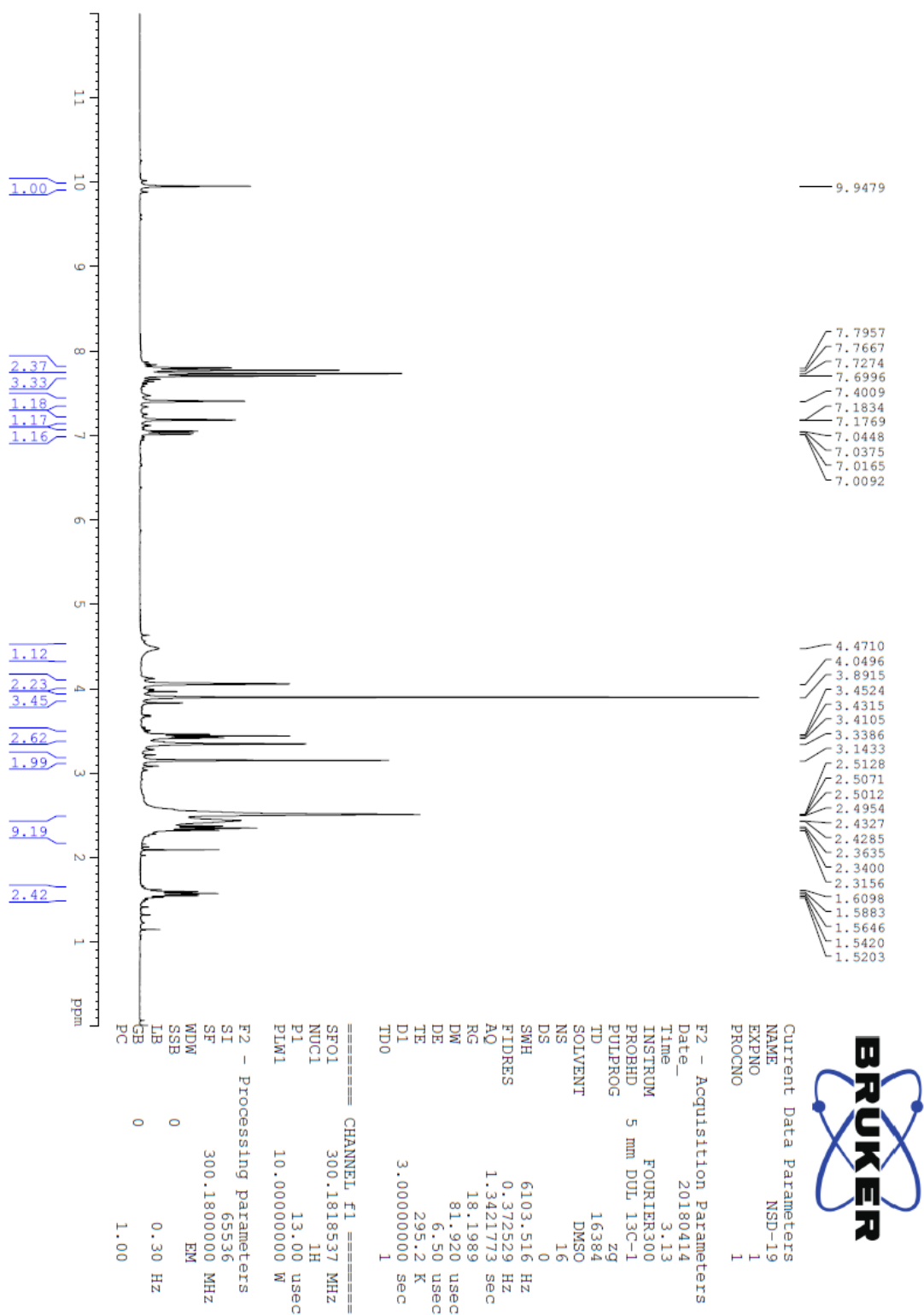
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 450.2387, bulunan: 450.2399.

DOPNALAB

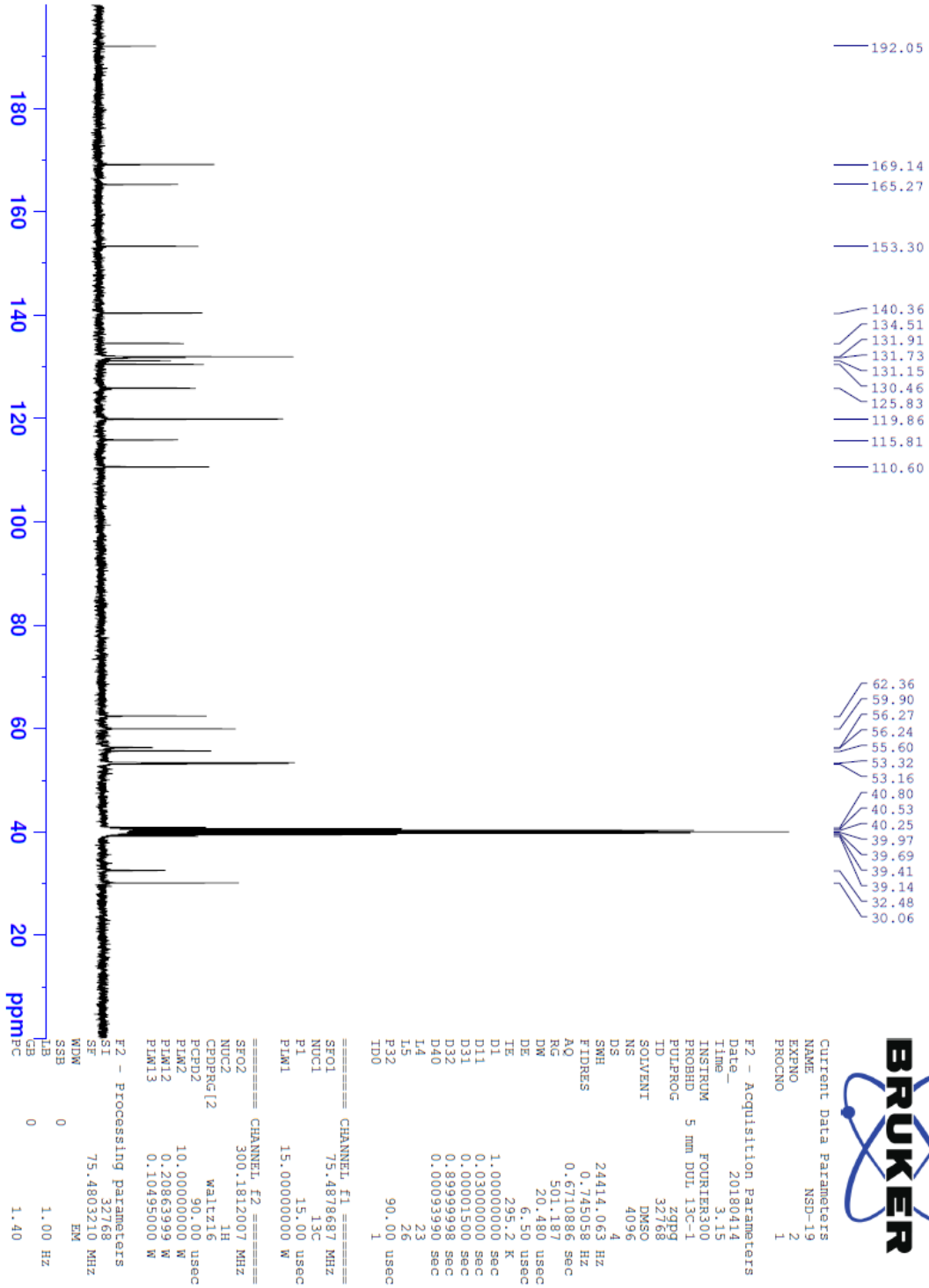
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 12:03:15
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELİN\DOKTORA TEZ\ID191.ispd
Spectrum name	D191
Sample name	D19
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.142. Bileşik **D19**'a ait IR spektrumu



Şekil 5.143. Bileşik D19'a ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.144. Bileşik D19'a ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-19_57.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

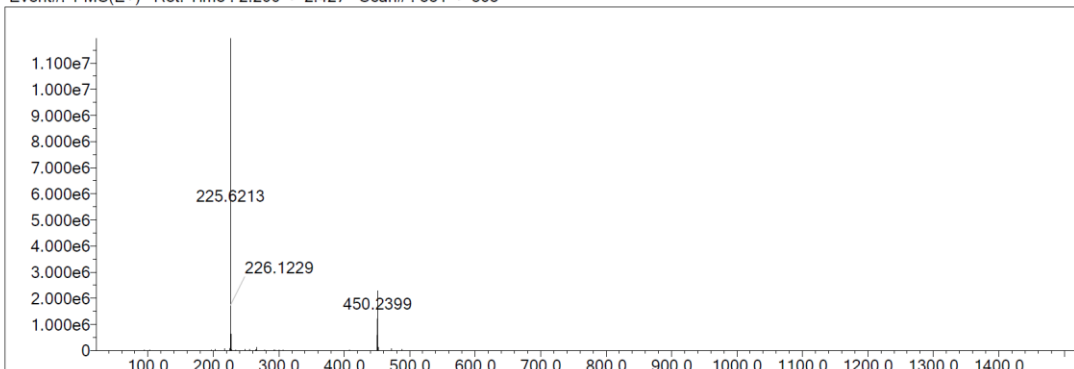
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

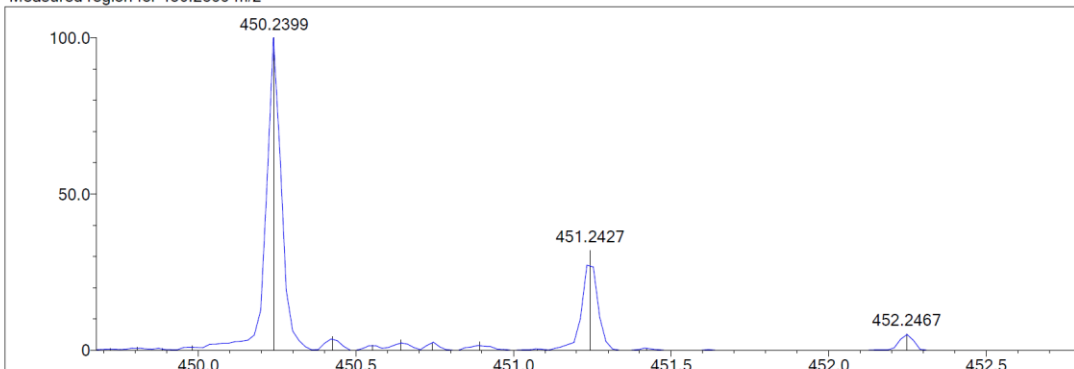
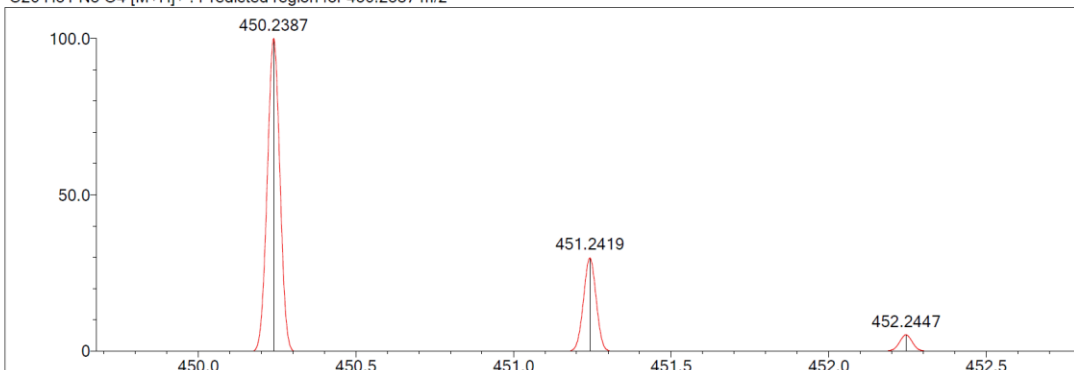
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.200 -> 2.427 Scan# : 331 -> 365



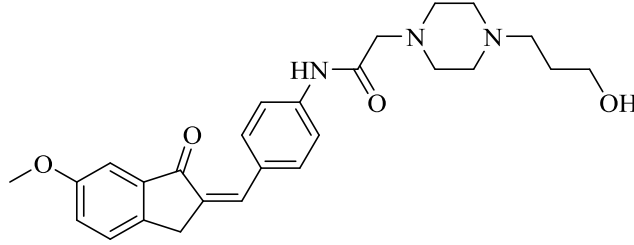
Measured region for 450.2399 m/z

C26 H31 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 450.2387 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	95.83	C26 H31 N3 O4	[M+H] ⁺	450.2399	450.2387	1.2	2.67	100.00	13.0

Şekil 5.145. Bileşik D19'a ait kütle spektrumu

5.1.4.20. 2-(4-(3-Hidroksipropil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D20)



D20

Şekil 5.146. 2-(4-(3-Hidroksipropil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D20) molekülünün kimyasal yapısı

Deneyisel E.N.: 181,6 °C. **Verim:** %79.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3356 (N-H gerilim bandı), 1703 (indanon C=O gerilim bandı), 1683 (amit C=O gerilim bandı), 1616-1436 (C=C gerilim bandı), 1190 (C-N gerilim bandı), 1095 (C-O gerilim bandı), 835 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

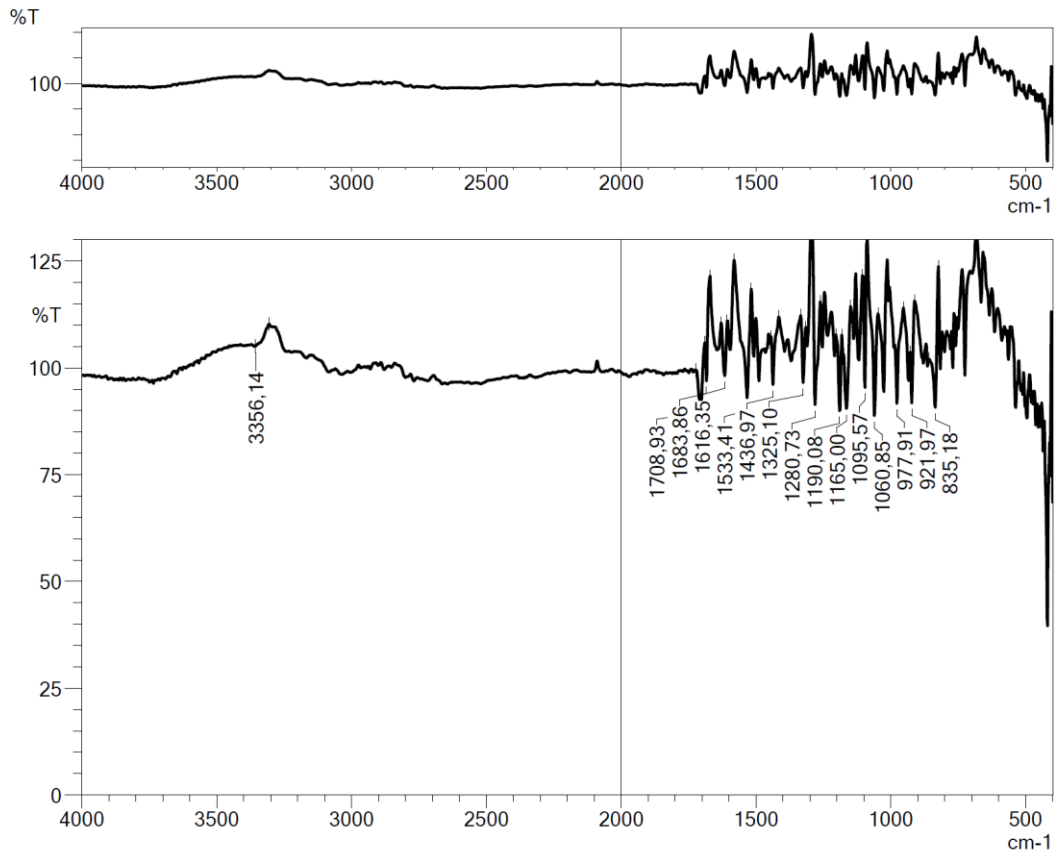
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.56 (2H, p, $J=6.72$ Hz, CH_2), 2.34 (2H, t, $J=7.20$ Hz, CH_2), 2.43 (8H, ys, CH_2 , piperazin CH_2), 3.15 (2H, s, CH_2), 3.43 (2H, t, $J=6.29$ Hz, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 4.01 (2H, s, CH_2), 4.49 (1H, s, OH), 7.24 (1H, $J=2.46$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.29 (1H, dd, $J_1=8.31$ Hz, $J_2=2.55$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.48 (1H, s, C=CH), 7.57 (1H, d, $J=8.35$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.73 (2H, d, $J=9.00$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.79 (2H, d, $J=8.95$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.97 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 30.0, 31.7, 53.2, 53.3, 55.6, 56.0, 59.9, 62.4, 106.0, 119.9, 123.7, 127.9, 130.3, 132.2, 133.0, 134.7, 139.1, 140.6, 143.0, 159.6, 169.2, 193.6.

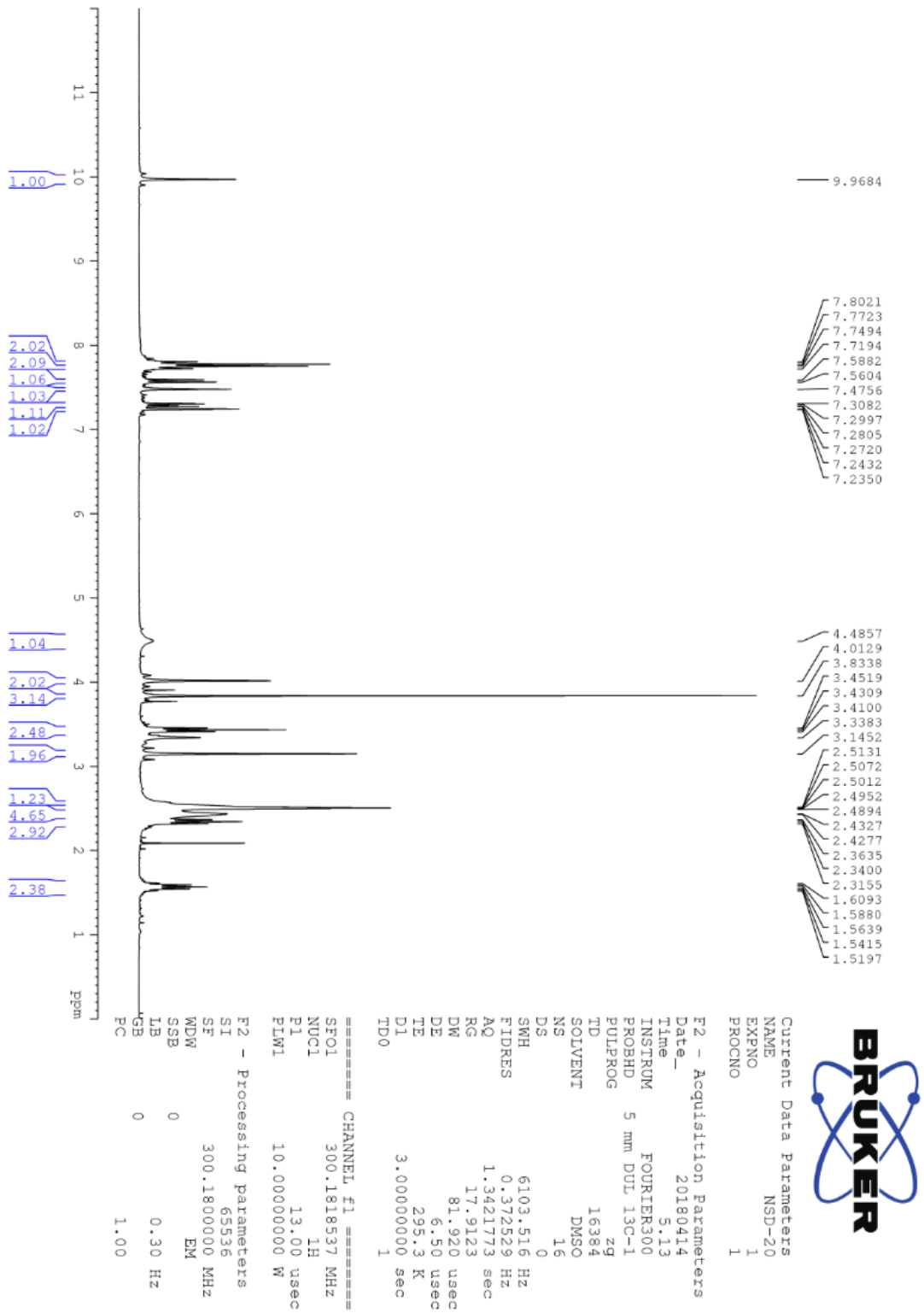
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 450.2387, bulunan: 450.2395.

DOPNALAB

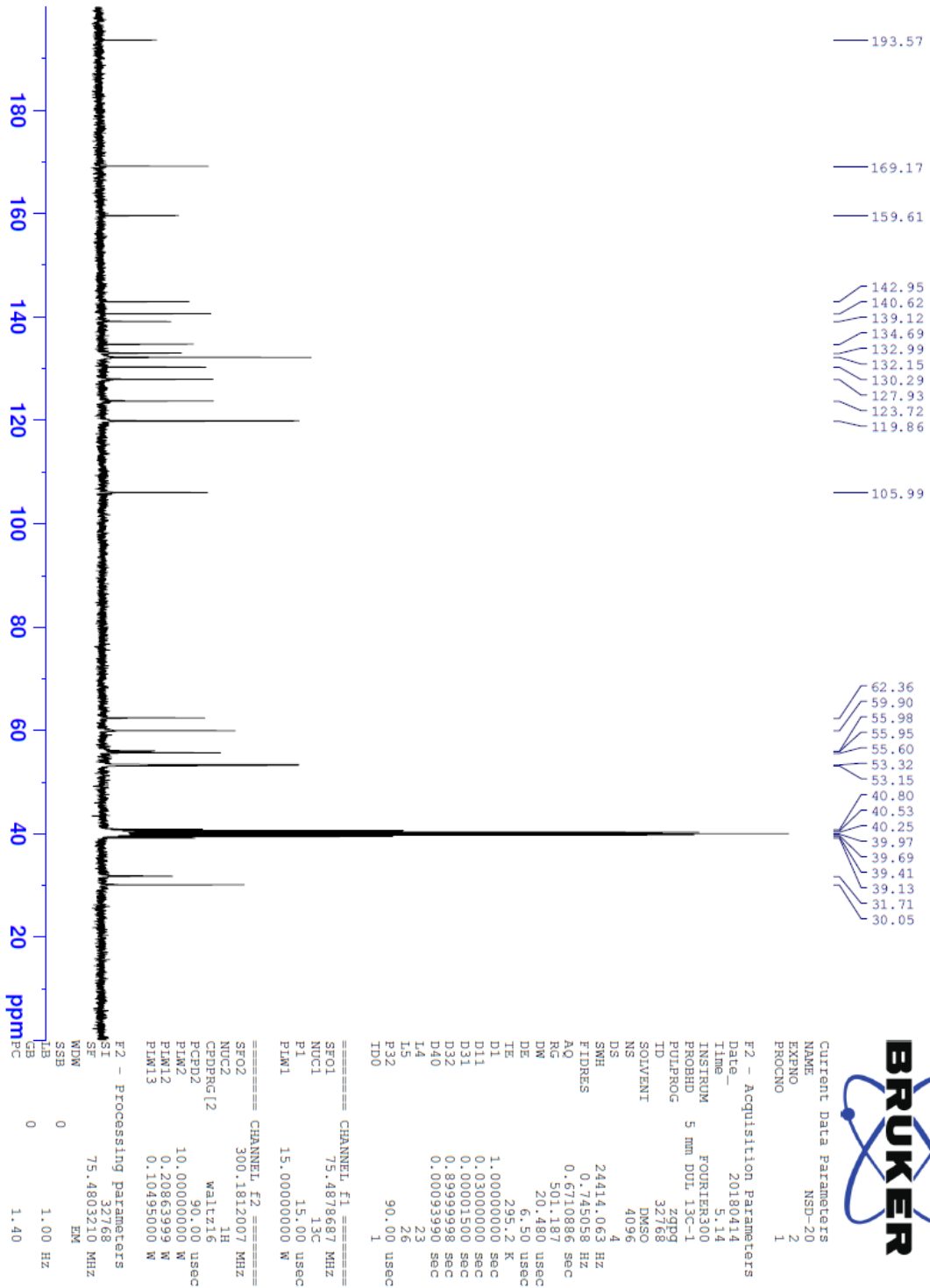
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 12:06:20
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D201.ispd
Spectrum name	D201
Sample name	D20
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.147. Bileşik D20'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.148. Bileşik D20'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.149. Bileşik D20'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-20_58.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

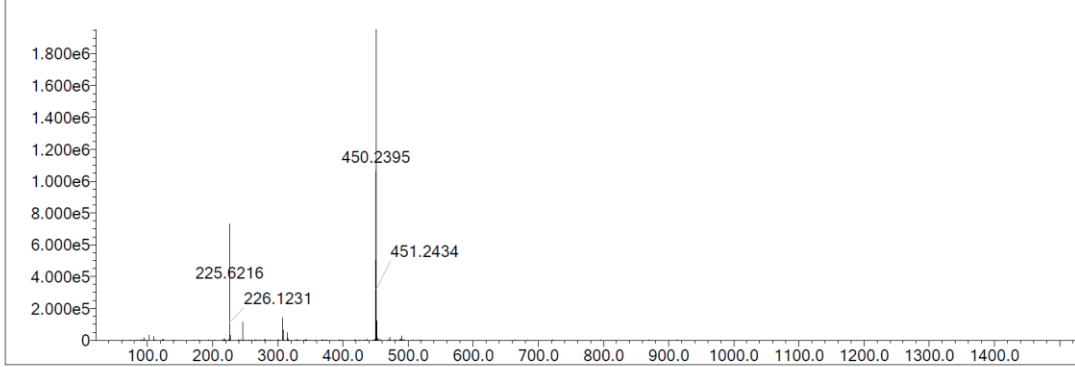
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

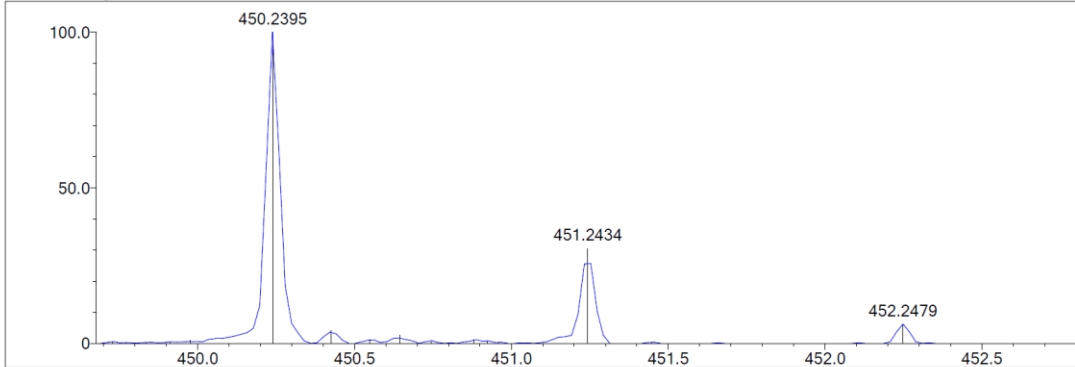
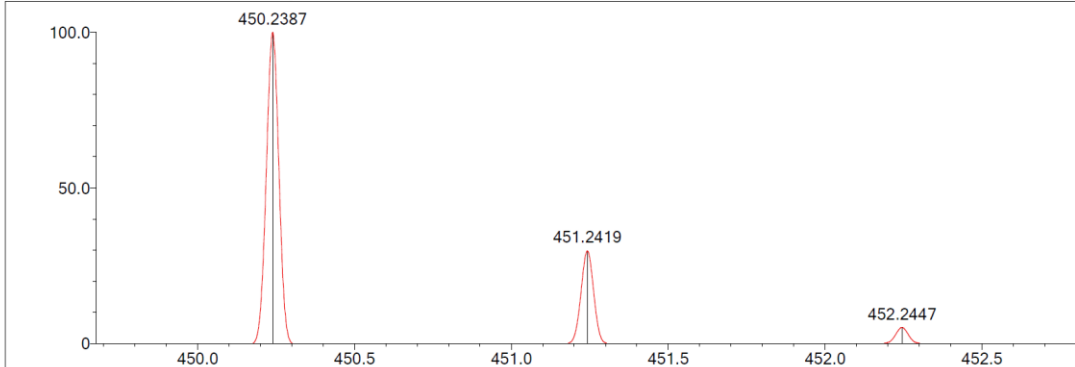
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.147 -> 2.320 Scan#: 323 -> 349



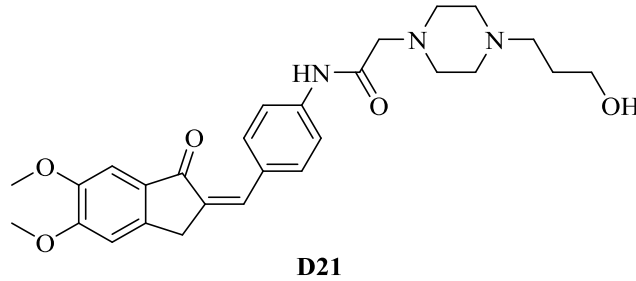
Measured region for 450.2395 m/z

C26 H31 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 450.2387 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	94.61	C26 H31 N3 O4	[M+H] ⁺	450.2395	450.2387	0.8	1.78	96.49	13.0

Şekil 5.150. Bileşik D20'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.21. 2-(4-(3-Hidroksipropil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D21)



Şekil 5.151. 2-(4-(3-Hidroksipropil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D21**) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 165,9 °C. **Verim:** %87.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3361 (N-H gerilim bandı), 1749 (indanon C=O gerilim bandı), 1653 (amit C=O gerilim bandı), 1533-1469 (C=C gerilim bandı), 1220 (C-N gerilim bandı), 1069 (C-O gerilim bandı), 848 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

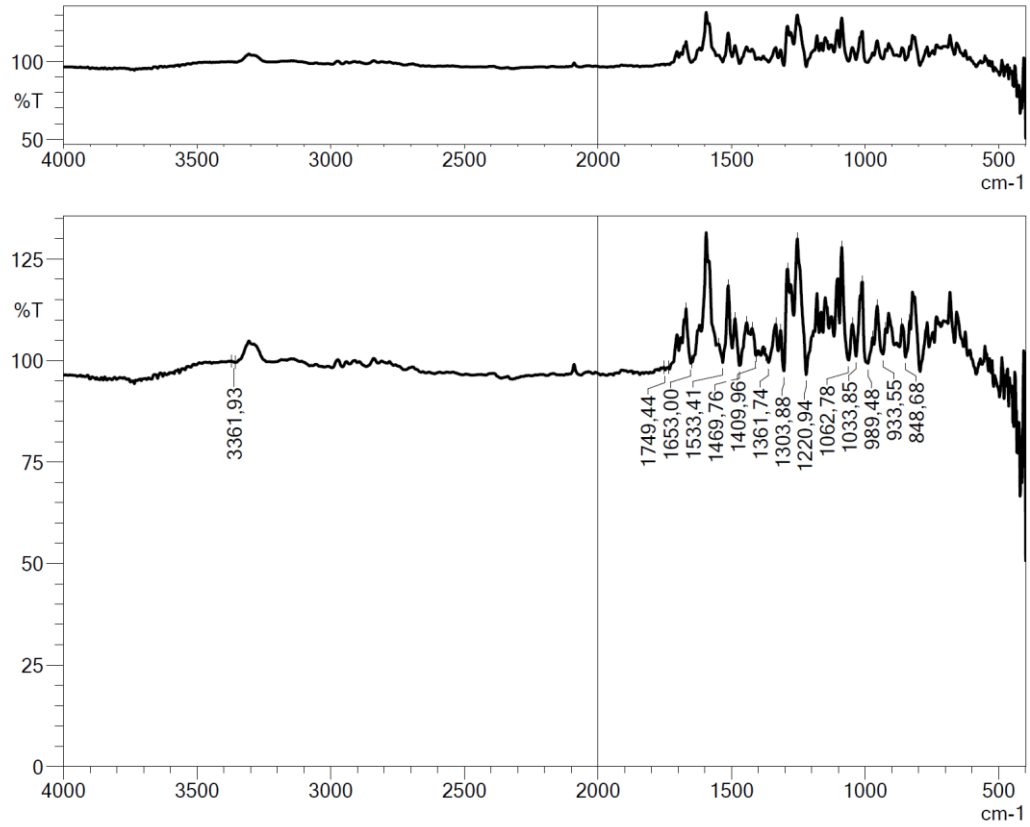
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.57 (2H, p, $J=6.62$ Hz, CH_2), 2.34 (2H, t, $J=7.19$ Hz, CH_2), 2.43 (8H, ys, CH_2 , piperazin CH_2), 3.14 (2H, s, CH_2), 3.43 (2H, t, $J=6.29$ Hz, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 3.90 (3H, s, OCH_3), 3.98 (2H, s, CH_2), 4.44 (1H, s, OH), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.38 (1H, s, C=CH), 7.70 (2H, d, $J=8.86$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.77 (2H, d, $J=8.80$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.91 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 30.0, 32.1, 53.2, 53.3, 55.6, 56.1, 56.5, 59.9, 62.3, 105.1, 108.5, 119.9, 130.5, 130.6, 131.3, 131.8, 134.8, 140.3, 145.4, 149.8, 155.7, 169.1, 192.3.

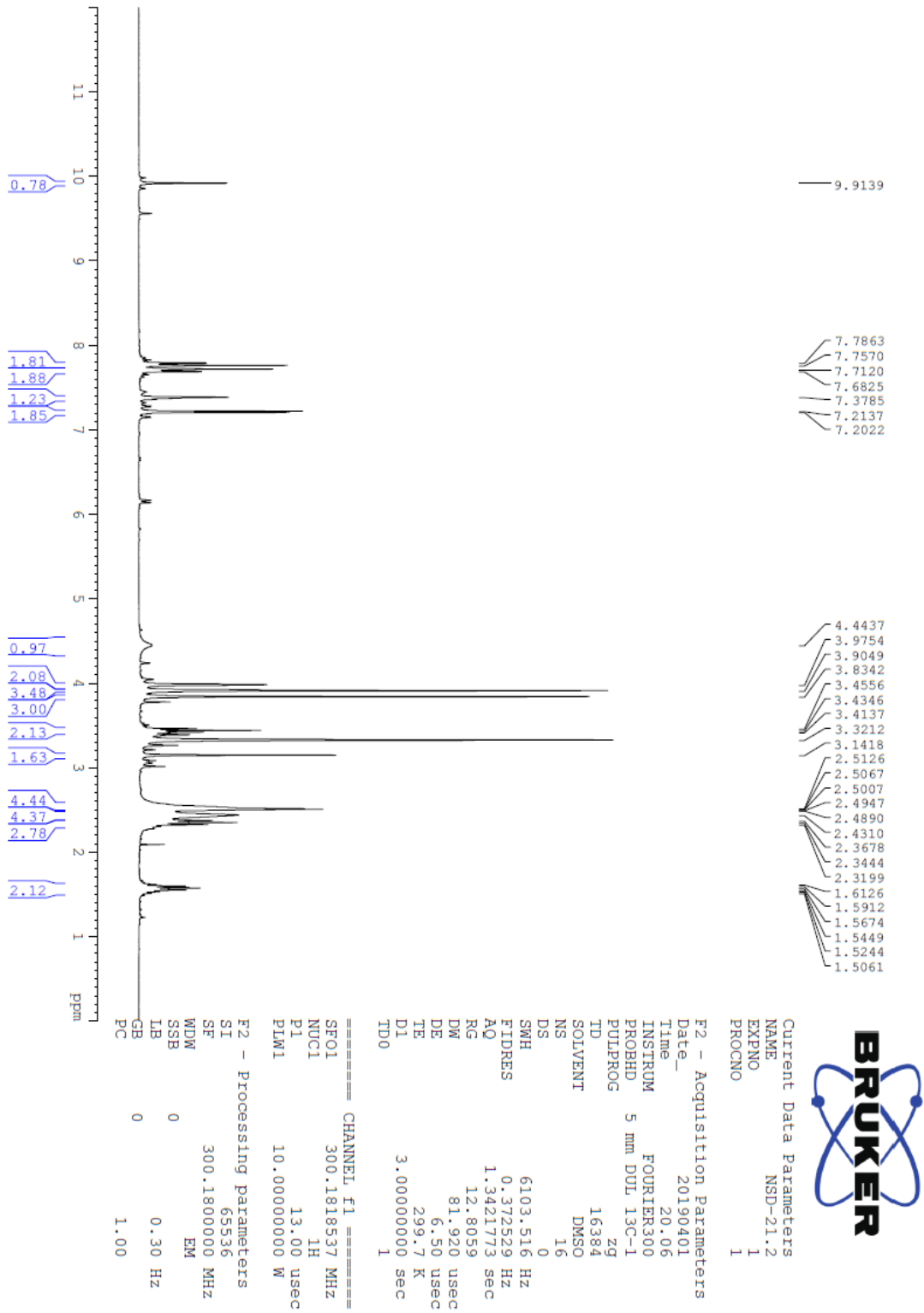
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ için hesaplanan: 480.2493, bulunan: 480.2507.

DOPNALAB

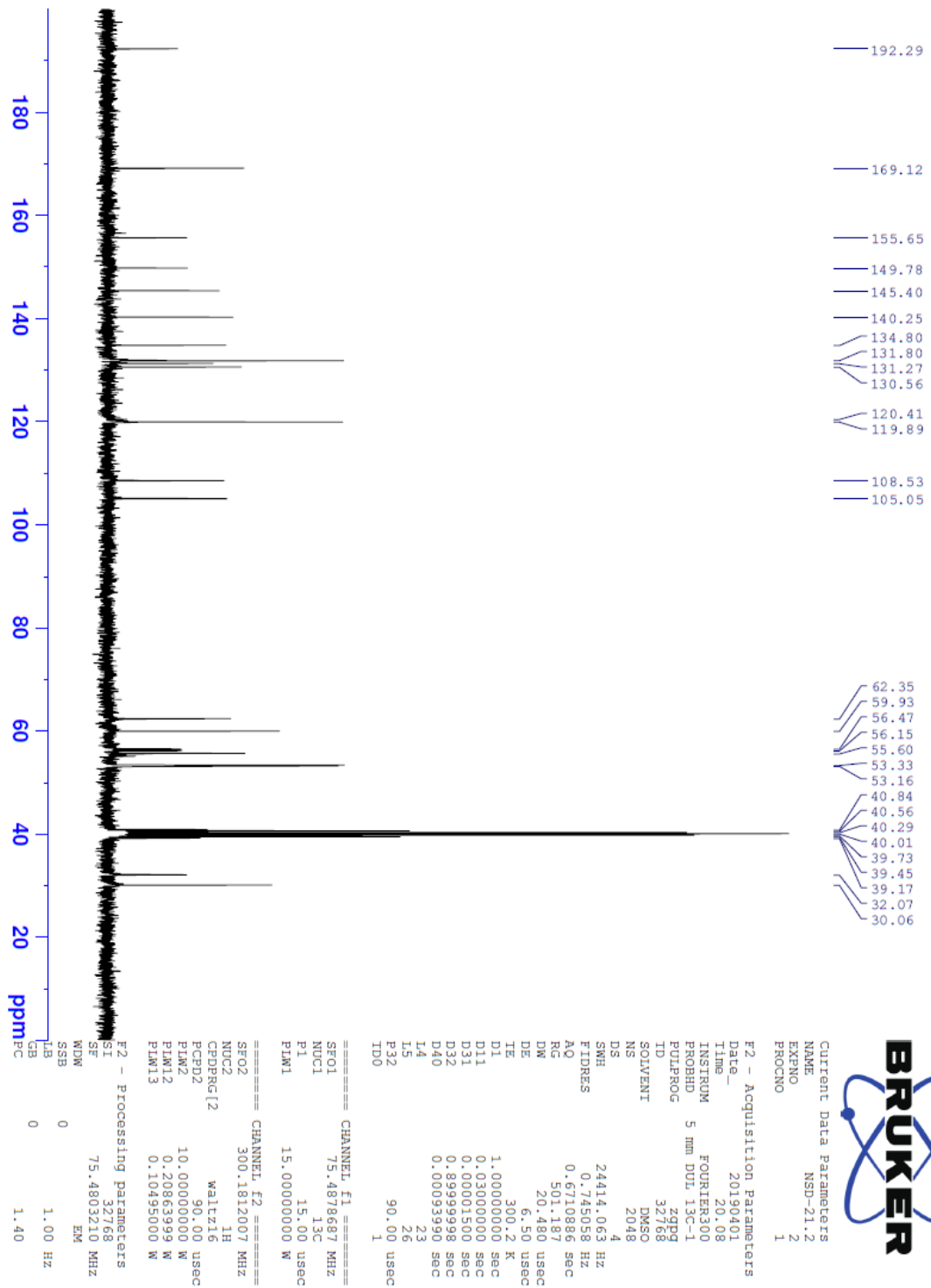
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 12:09:04
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\ID211.ispd
Spectrum name	D211
Sample name	D21
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.152. Bileşik D21'e ait IR spektrumu



Şekil 5.153. Bileşik D21'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.154. Bileşik D21'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-21_59.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

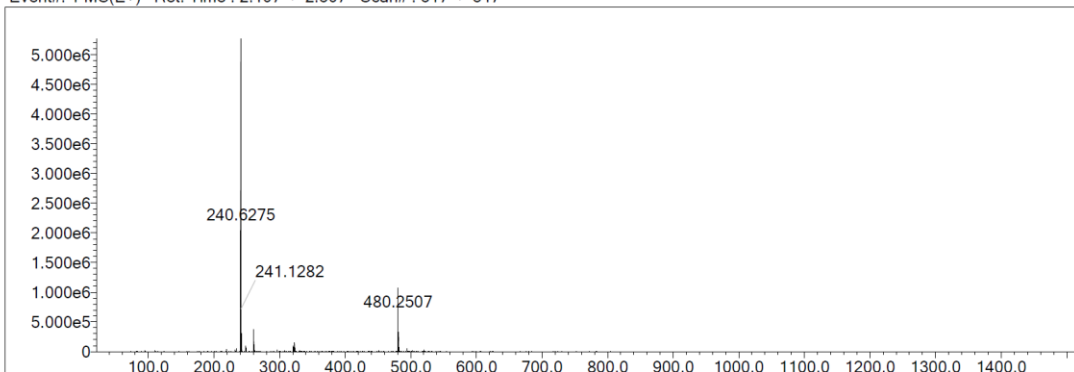
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

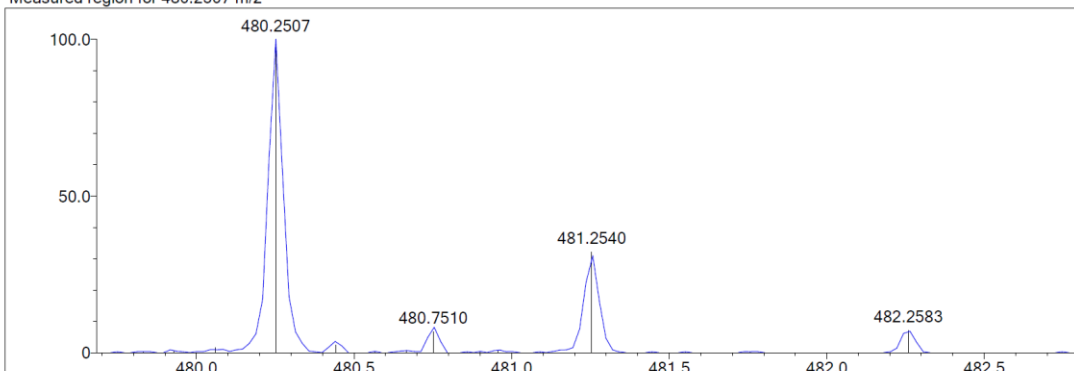
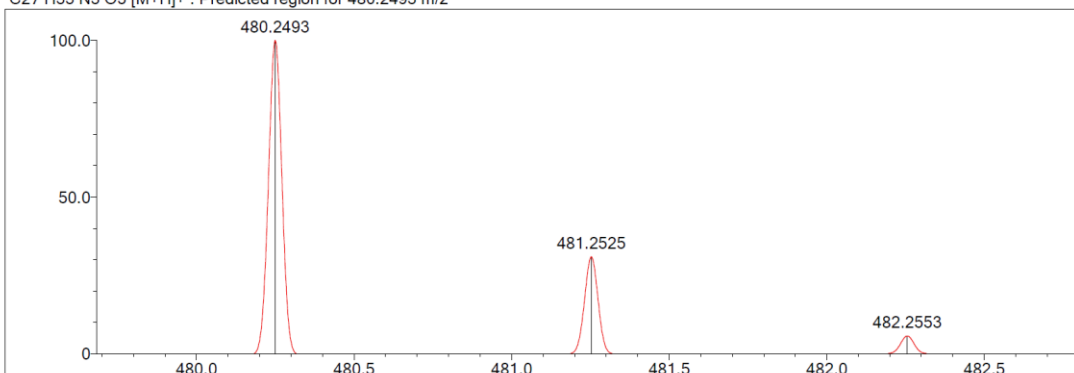
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.107 -> 2.307 Scan# : 317 -> 347



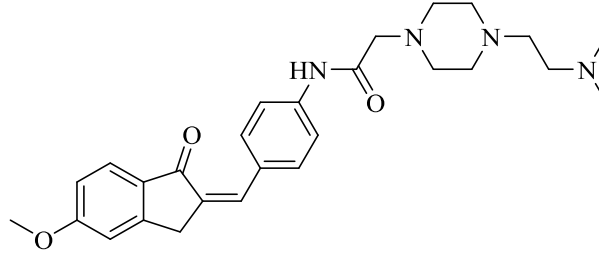
Measured region for 480.2507 m/z

C27 H33 N3 O5 [M+H]⁺ : Predicted region for 480.2493 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	94.20	C27 H33 N3 O5	[M+H] ⁺	480.2507	480.2493	1.4	2.92	98.95	13.0

Şekil 5.155. Bileşik D21'e ait kütle spektrumu

5.1.4.22. 2-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D22)



Şekil 5.156. 2-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D22) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 206,3 °C. **Verim:** %77.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3340 (N-H gerilim bandı), 1697 (indanon C=O gerilim bandı), 1645 (amit C=O gerilim bandı), 1541-1489 (C=C gerilim bandı), 1159 (C-N gerilim bandı), 1026 (C-O gerilim bandı), 840 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

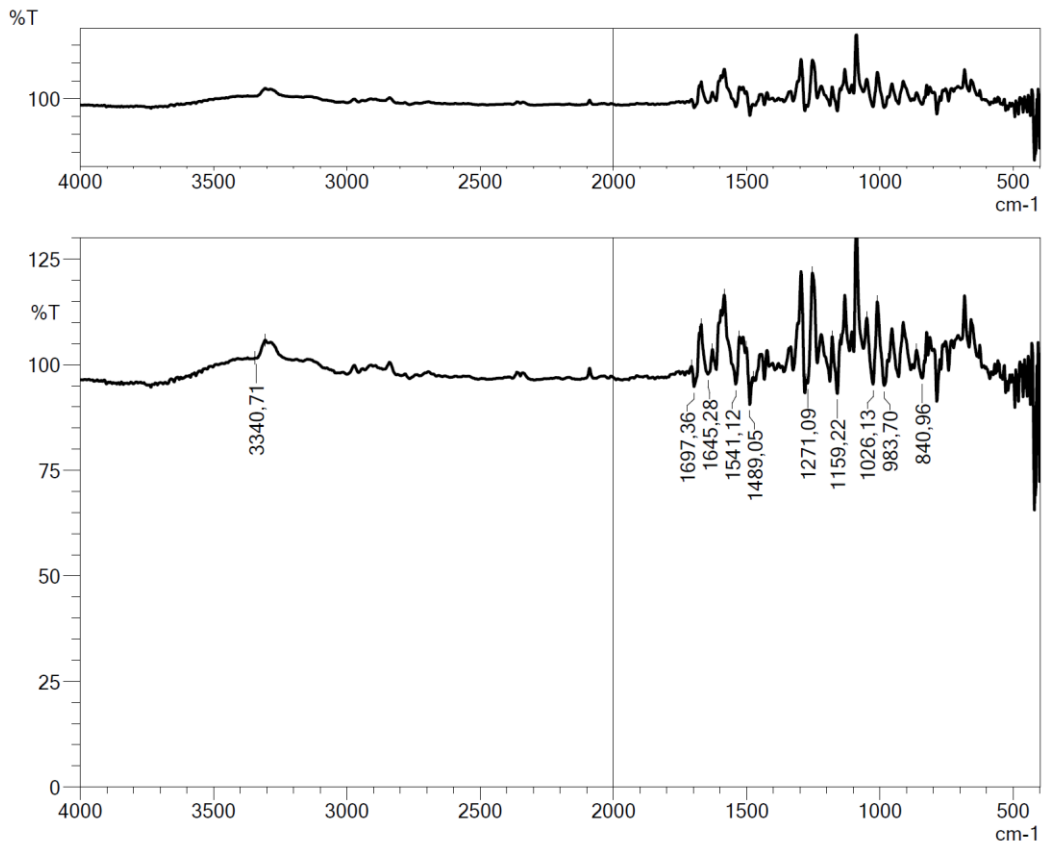
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.13 (6H, s, CH₃), 2.32-2.40 (4H, m, CH₂), 2.59 (8H, ys, CH₂, piperazin CH₂), 3.14 (2H, m, CH₂), 3.90 (3H, s, OCH₃), 4.06 (2H, s, CH₂), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.19$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.18 (1H, $J=1.89$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.73 (3H, m, disüstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.79 (2H, d, $J=8.82$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.93 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 32.5, 46.0, 53.4, 56.3, 56.4, 57.1, 62.4, 110.6, 115.8, 119.9, 125.8, 130.5, 131.2, 131.7, 131.9, 134.5, 140.4, 153.3, 165.3, 169.1, 192.0.

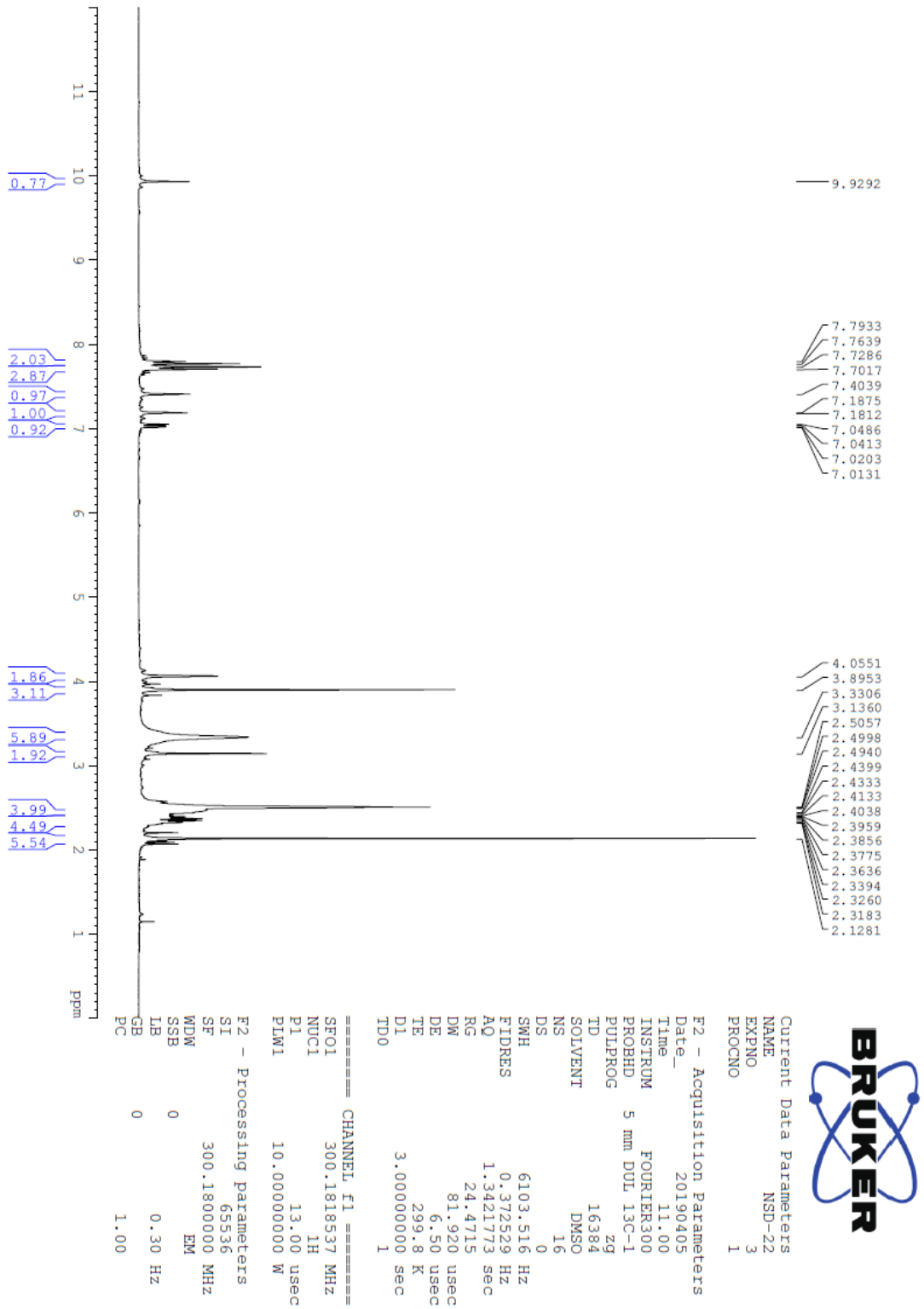
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₇H₃₄N₄O₃ için hesaplanan: 463.2704, bulunan: 463.2687.

DOPNALAB

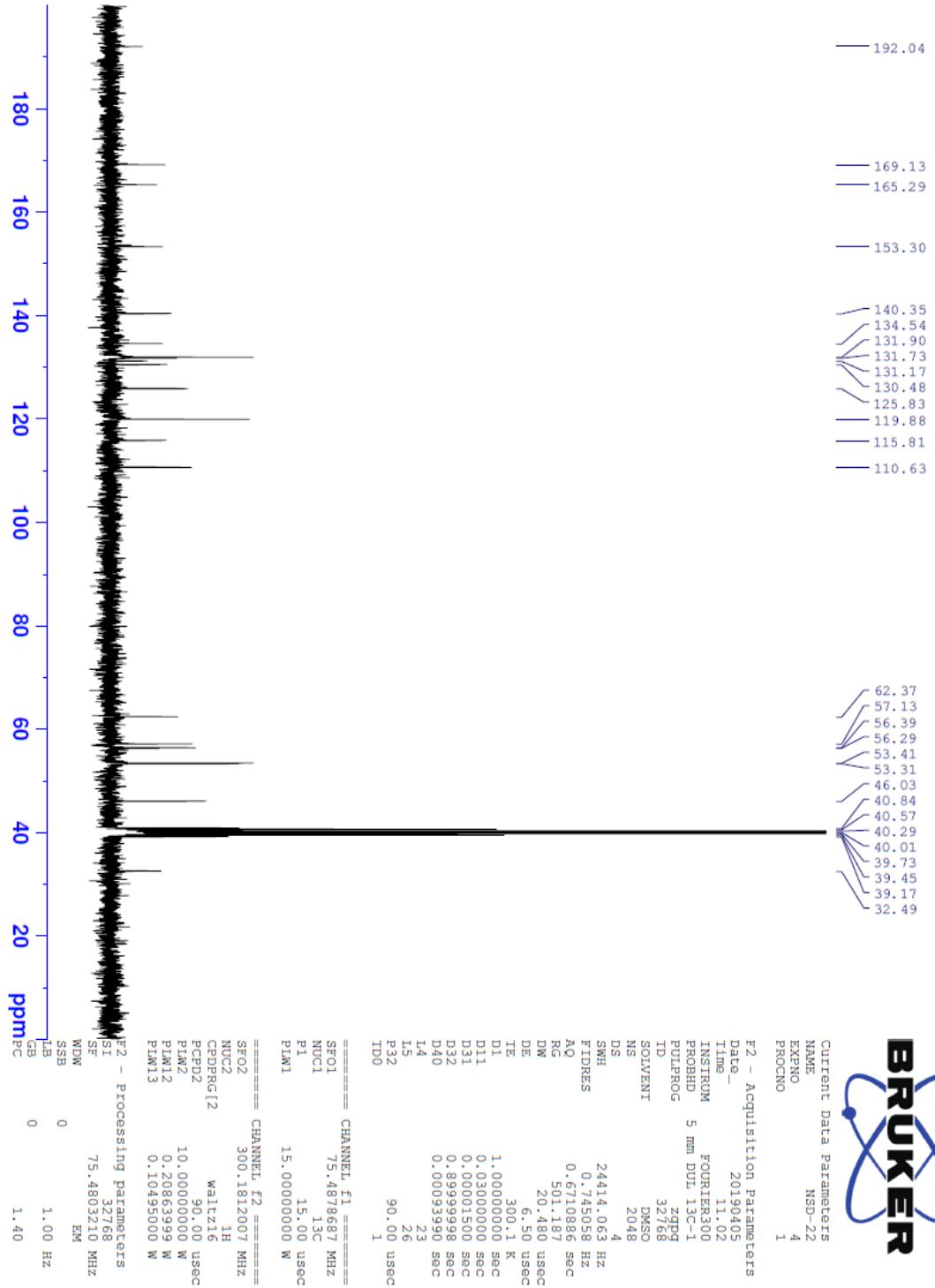
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 12:11:59
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D221.ispd
Spectrum name	D221
Sample name	D22
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.157. Bileşik D22'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.158. Bileşik D22'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.159. Bileşik D22'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bins\NSD-22_4.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

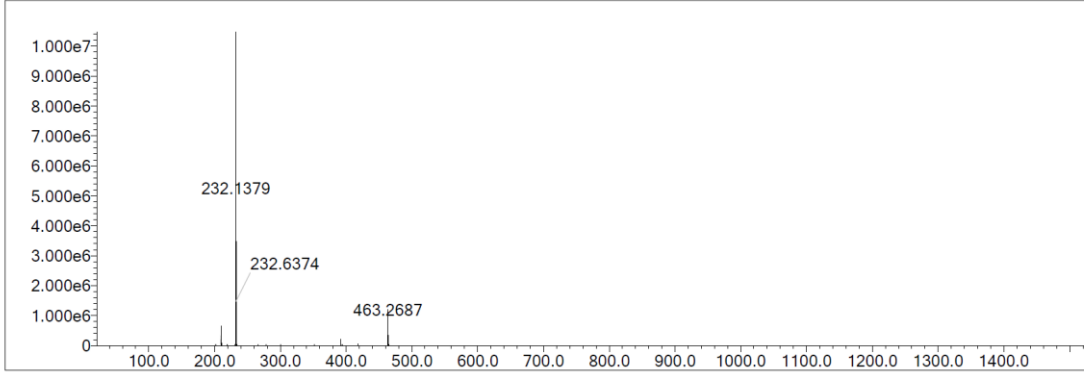
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

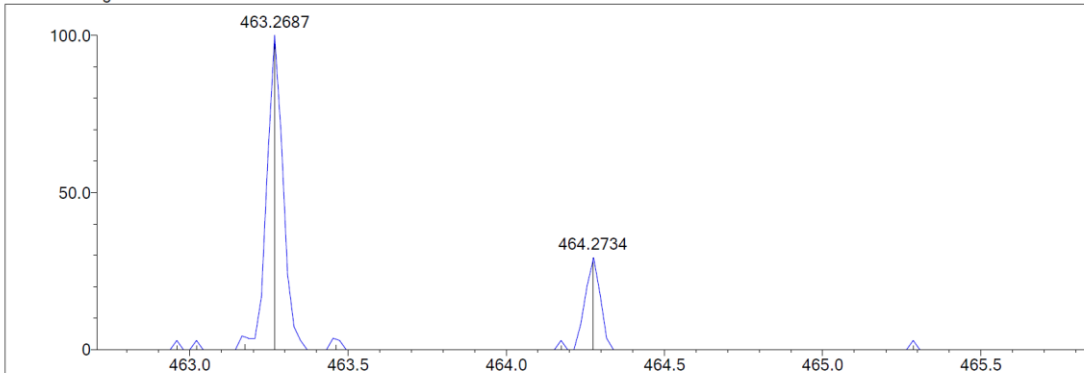
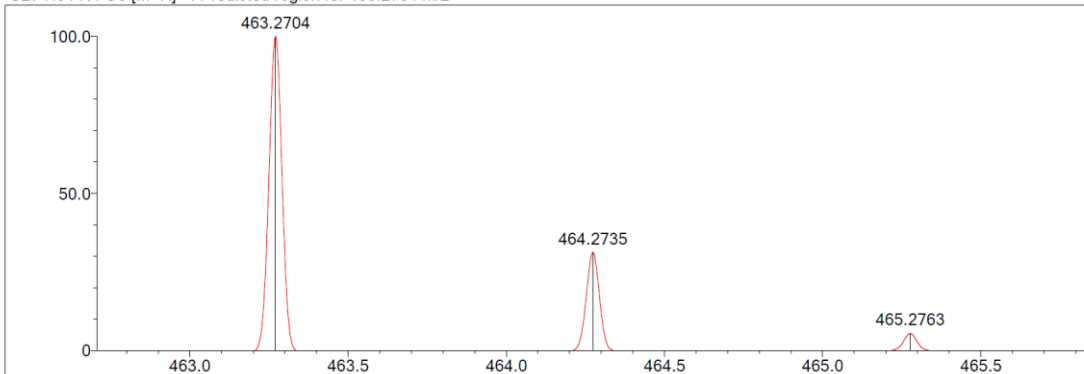
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.600 -> 4.600 Scan#: 691 -> 691



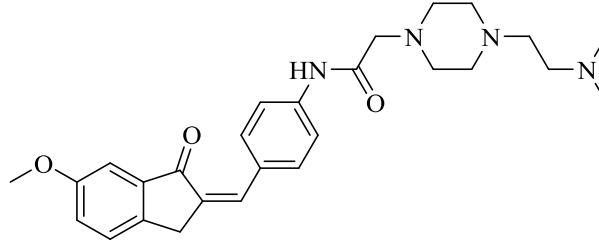
Measured region for 463.2687 m/z

C27 H34 N4 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 463.2704 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	58.97	C27 H34 N4 O3	[M+H] ⁺	463.2687	463.2704	-1.7	-3.67	63.19	13.0

Şekil 5.160. Bileşik D22'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.23. 2-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D23)



D23

Şekil 5.161. 2-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D23**) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 107,4 °C. **Verim:** %81.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3340 (N-H gerilim bandı), 1697 (indanon C=O gerilim bandı), 1647 (amit C=O gerilim bandı), 1541-1489 (C=C gerilim bandı), 1188 (C-N gerilim bandı), 1026 (C-O gerilim bandı), 840 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

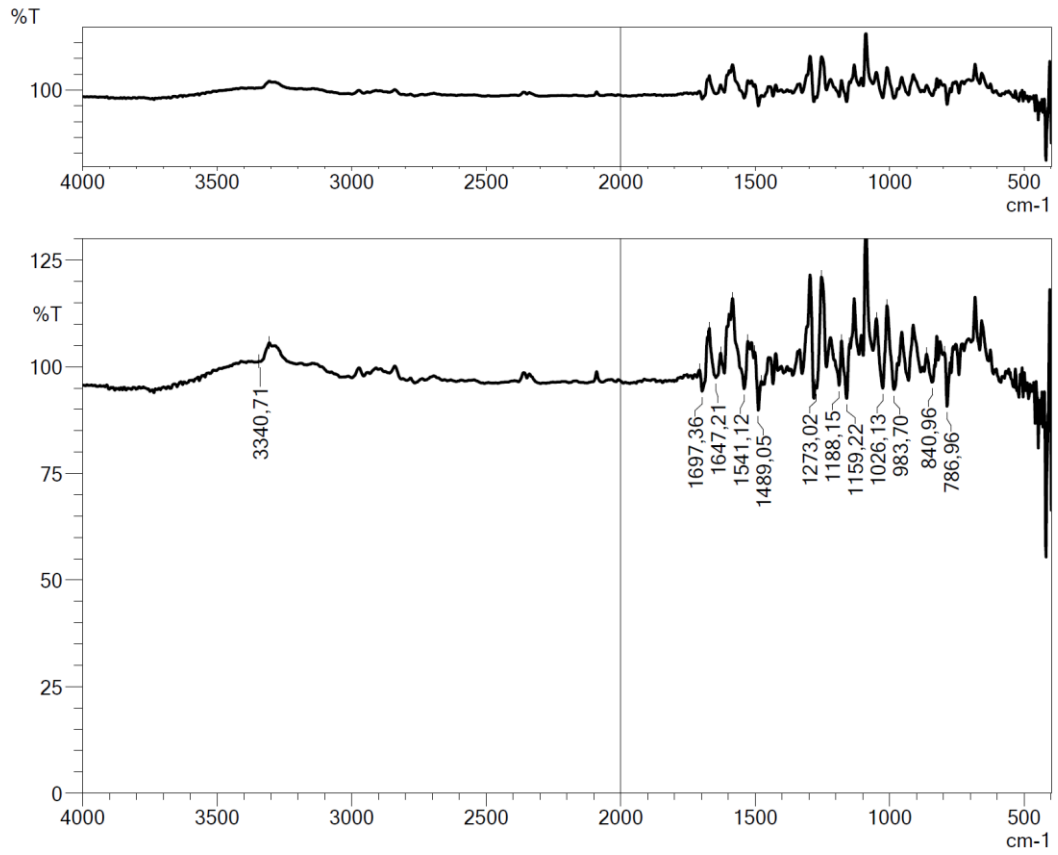
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.12 (6H, s, CH₃), 2.31-2.38 (4H, m, CH₂), 2.51 (8H, ys, CH₂, piperazin CH₂), 3.14 (2H, m, CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.99 (2H, s, CH₂), 7.23 (1H, $J=2.46$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.28 (1H, dd, $J_1=8.28$ Hz, $J_2=2.55$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.47 (1H, s, C=CH), 7.47 (1H, $J=8.35$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.72 (2H, d, $J=9.00$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.78 (2H, d, $J=8.86$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.97 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 31.7, 46.0, 53.3, 53.4, 56.0, 56.4, 57.1, 62.4, 106.0, 119.9, 123.7, 127.9, 130.3, 132.1, 133.0, 134.7, 139.1, 140.6, 142.9, 159.6, 169.2, 193.5.

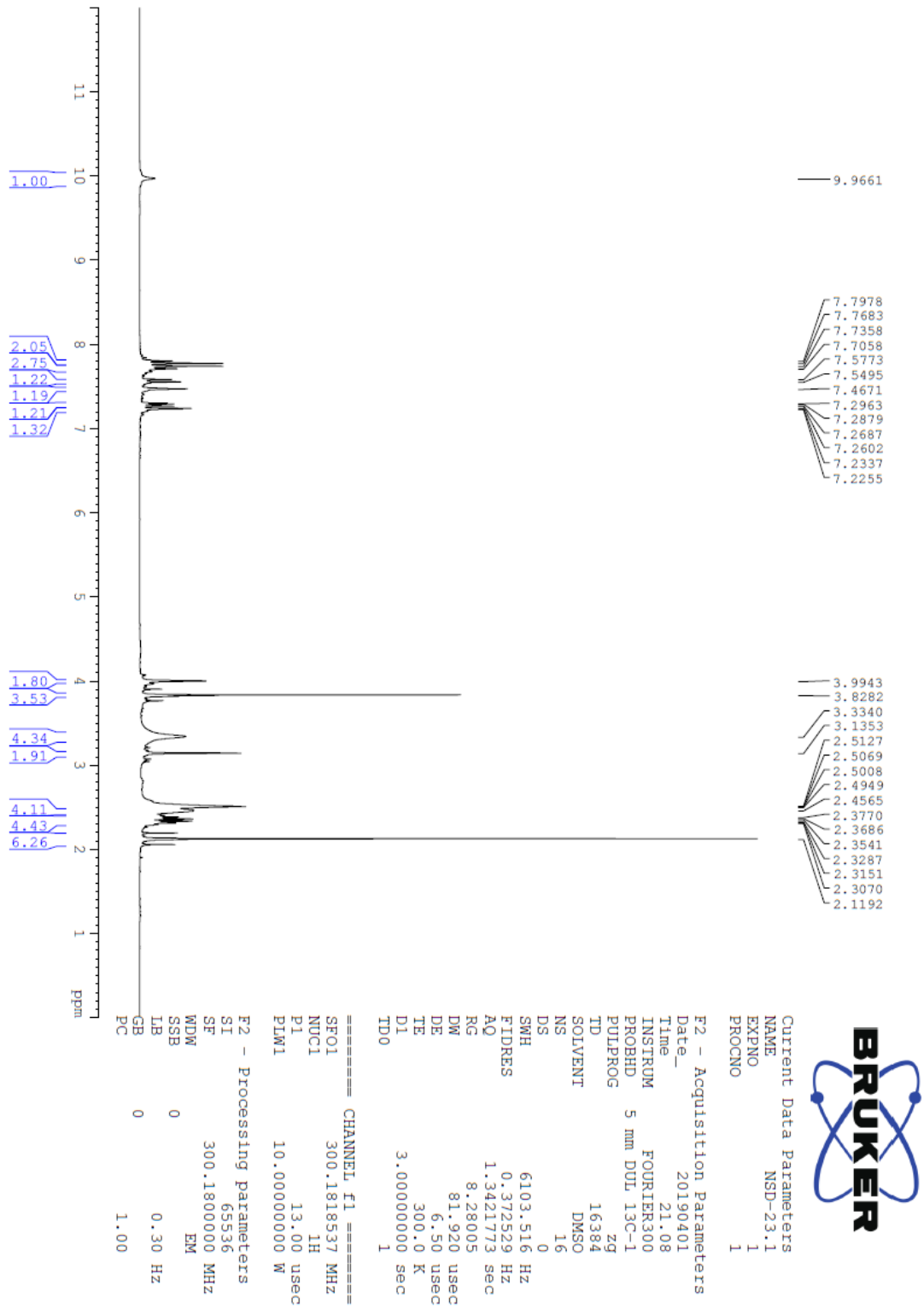
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₇H₃₄N₄O₃ için hesaplanan: 463.2704, bulunan: 463.2714.

DOPNALAB

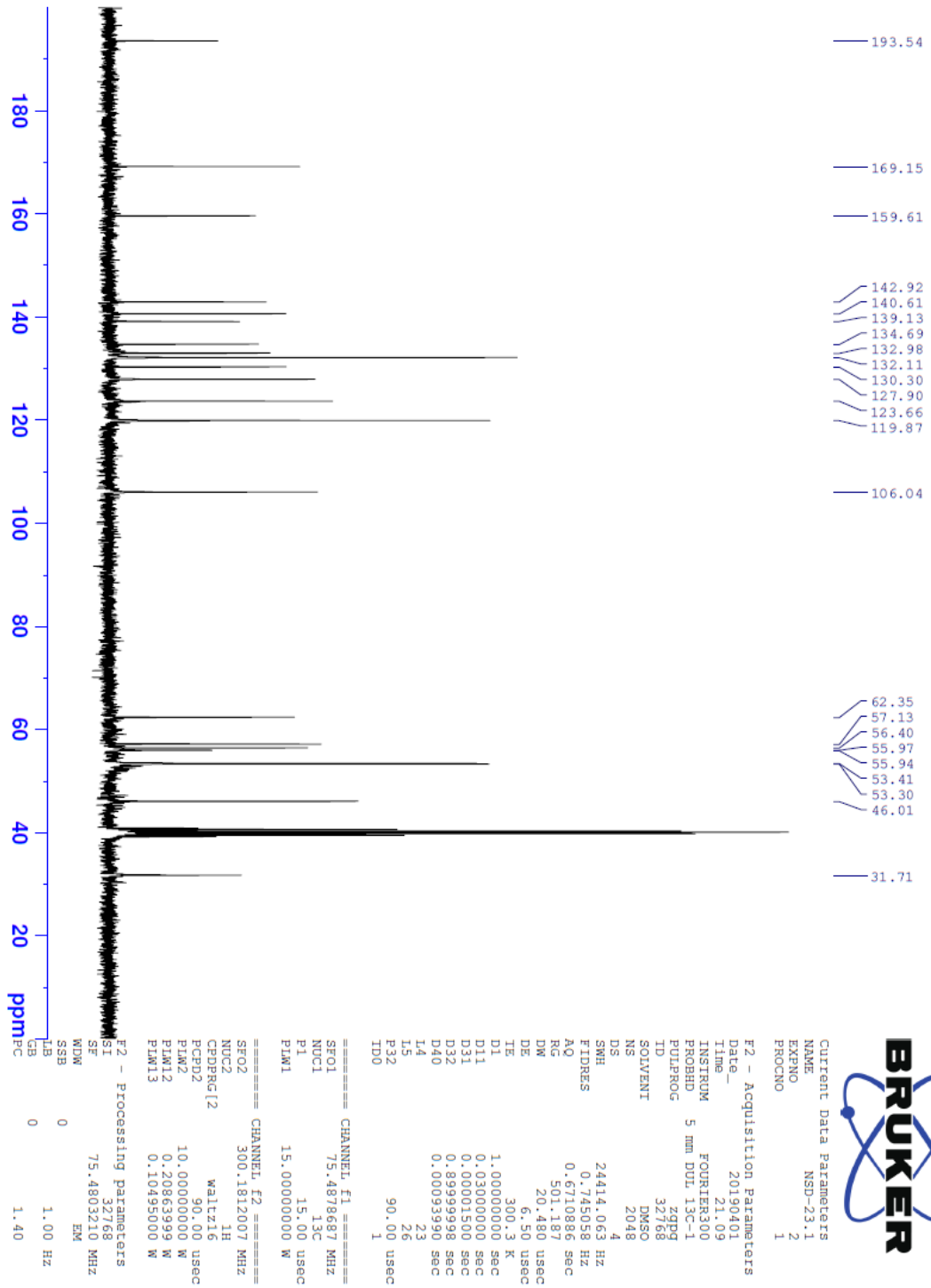
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 12:14:40
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D231.ispd
Spectrum name	D231
Sample name	D23
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.162. Bileşik **D23**'e ait IR spektrumu



Şekil 5.163. Bileşik D23'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.164. Bileşik D23'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-23_63.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

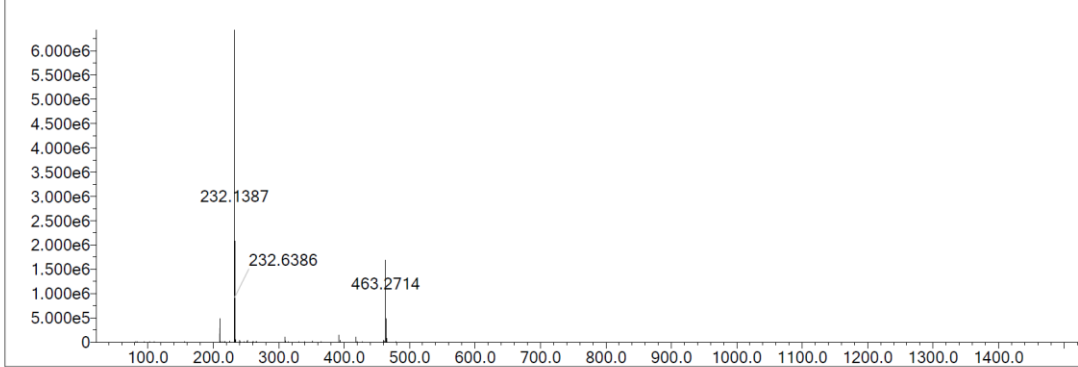
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

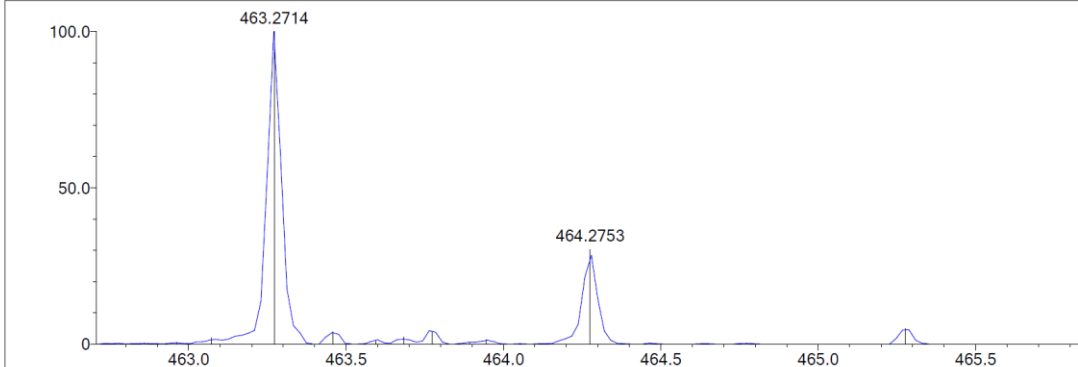
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

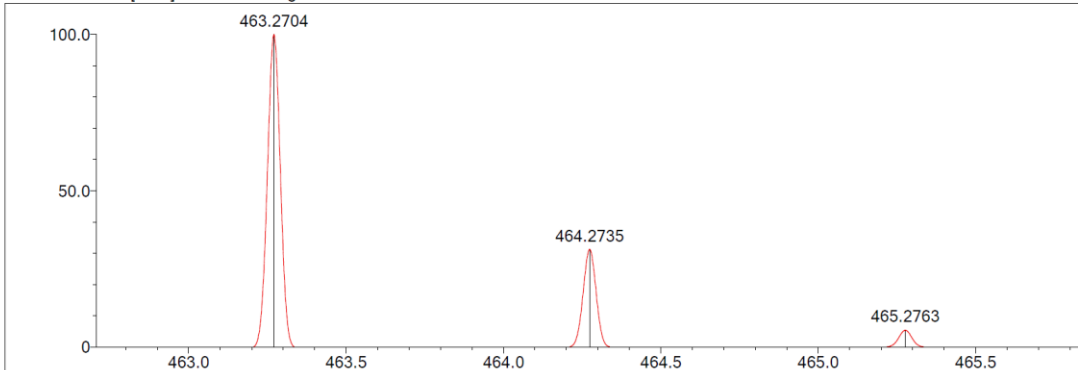
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.493 -> 1.733 Scan#: 225 -> 261



Measured region for 463.2714 m/z



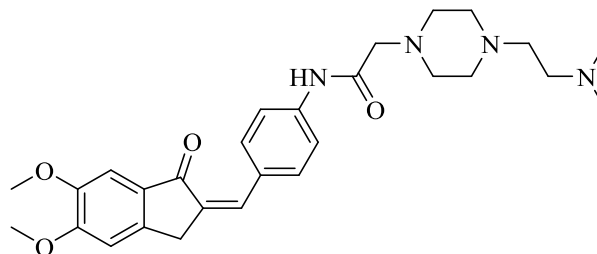
C27 H34 N4 O3 [M+H]+ : Predicted region for 463.2704 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	92.31	C27 H34 N4 O3	[M+H]+	463.2714	463.2704	1.0	2.16	95.06	13.0

Şekil 5.165. Bileşik D23'e ait kütle spektrumu

5.1.4.24. 2-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D24)



Şekil 5.166. 2-(4-(2-(Dimetilamino)etil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D24**) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 98,2 °C. **Verim:** %88.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3334 (N-H gerilim bandı), 1697 (indanon C=O gerilim bandı), 1637 (amit C=O gerilim bandı), 1541-1458 (C=C gerilim bandı), 1219 (C-N gerilim bandı), 1062 (C-O gerilim bandı), 842 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

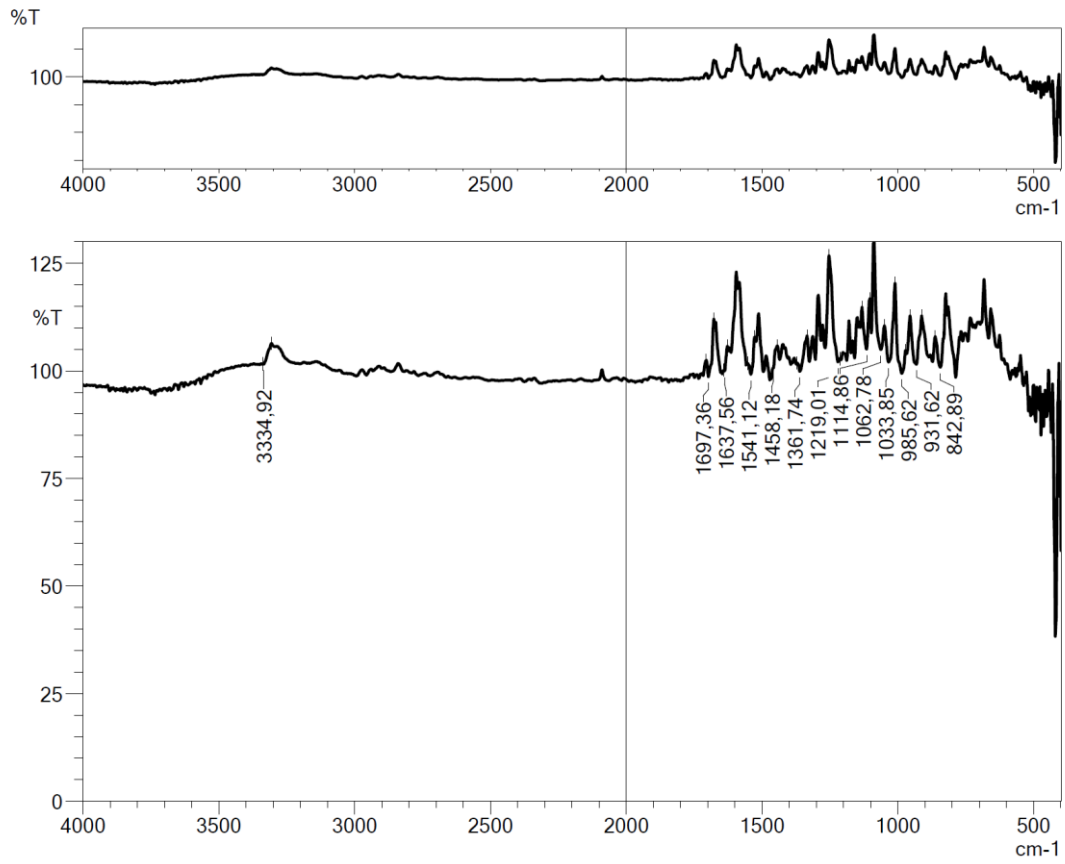
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.12 (6H, s, CH₃), 2.31-2.38 (4H, m, CH₂), 2.51 (8H, ys, CH₂, piperazin CH₂), 3.14 (2H, m, CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.96 (2H, s, CH₂), 7.19 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.37 (1H, s, C=CH), 7.69 (2H, d, $J=8.85$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.77 (2H, d, $J=8.74$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.94 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 32.1, 46.0, 53.3, 53.4, 56.1, 56.4, 56.5, 57.1, 62.4, 105.0, 108.5, 119.9, 123.7, 127.9, 130.5, 130.6, 131.3, 131.8, 134.7, 140.3, 145.4, 149.7, 155.6, 169.1, 192.3.

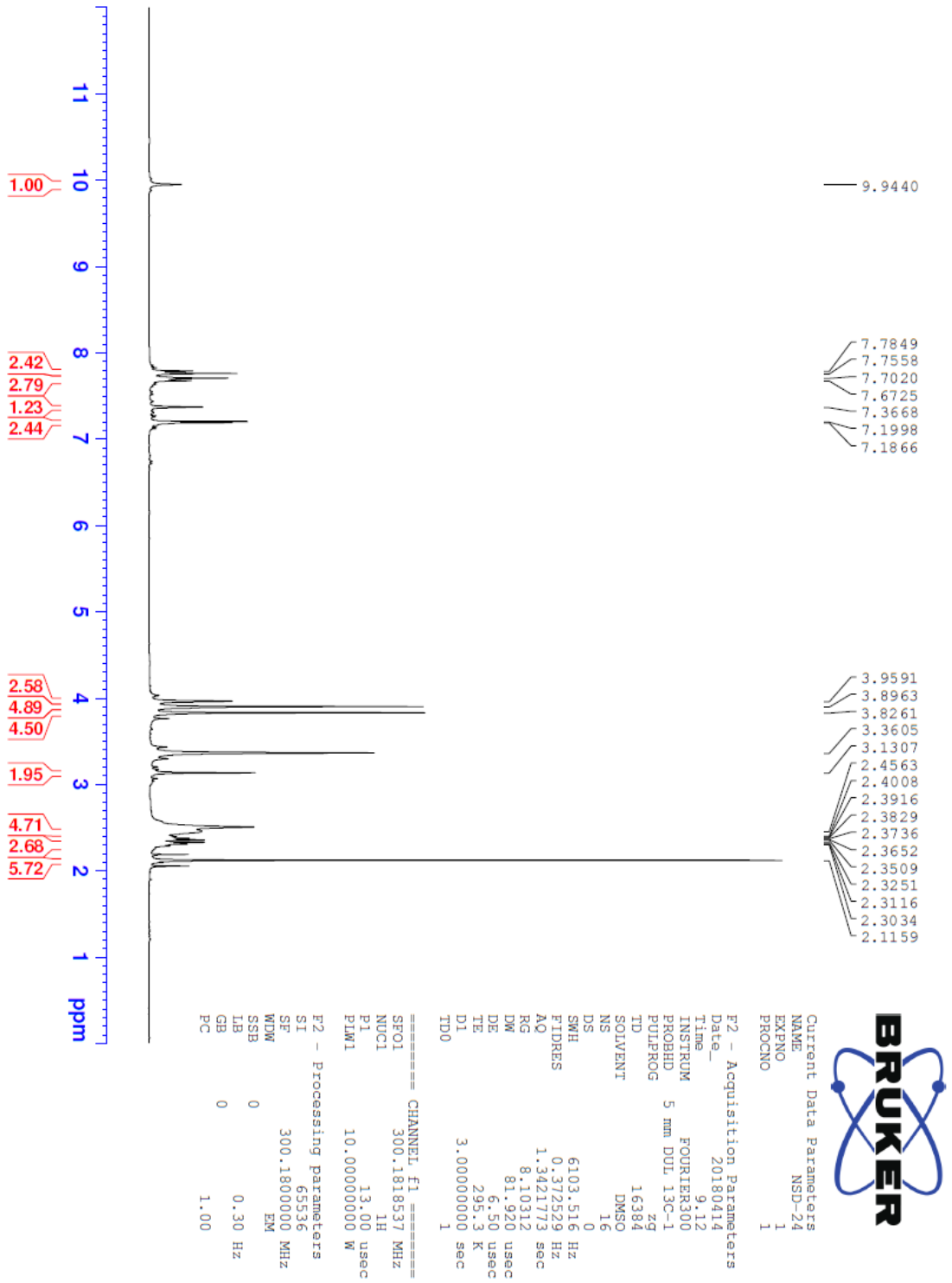
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₈H₃₆N₄O₄ için hesaplanan: 493.2809, bulunan: 493.2824.

DOPNALAB

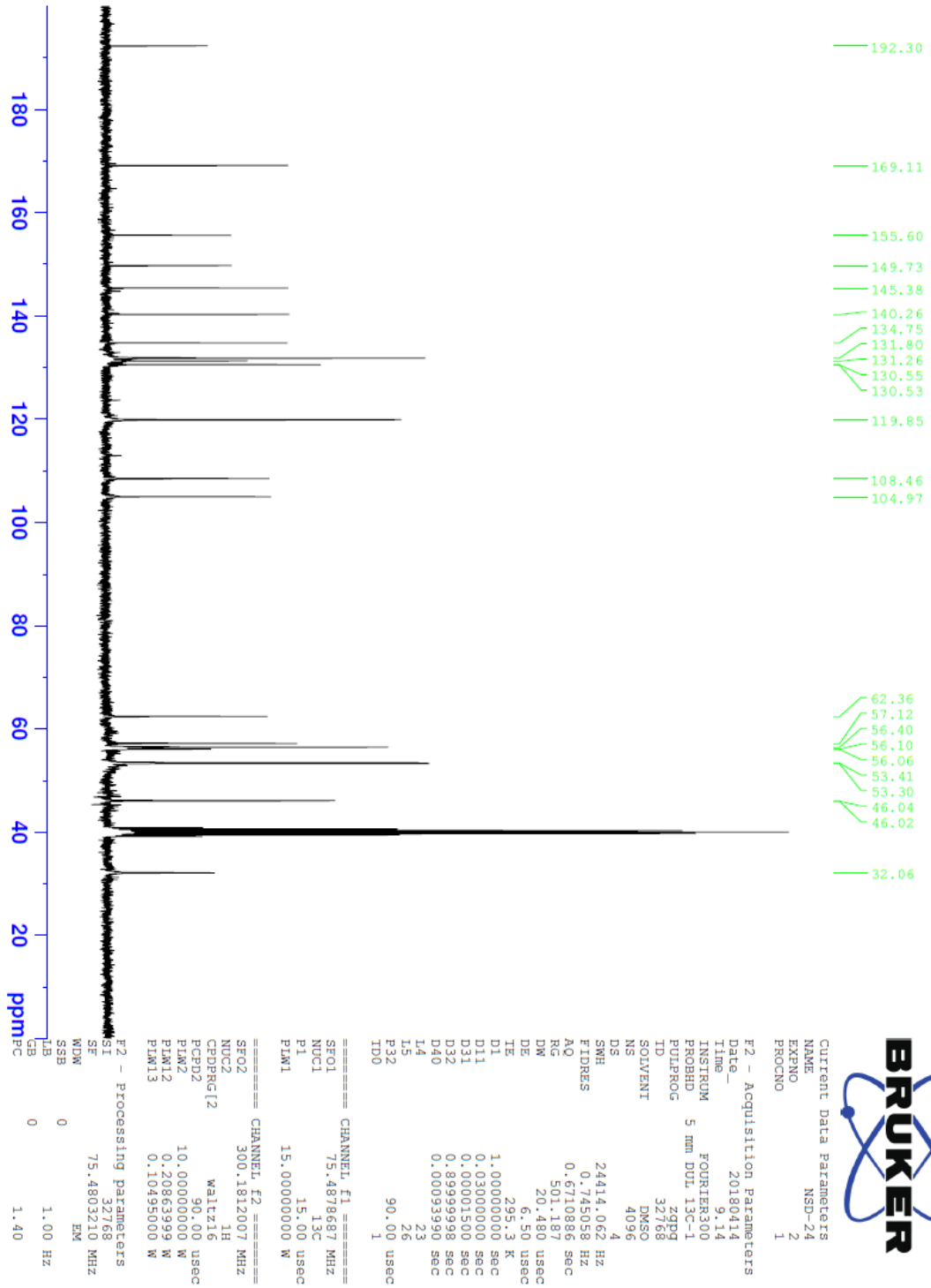
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 12:17:33
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D241.ispd
Spectrum name	D241
Sample name	D24
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.167. Bileşik D24'e ait IR spektrumu



Şekil 5.168. Bileşik D24'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.169. Bileşik D24'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-24_64.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

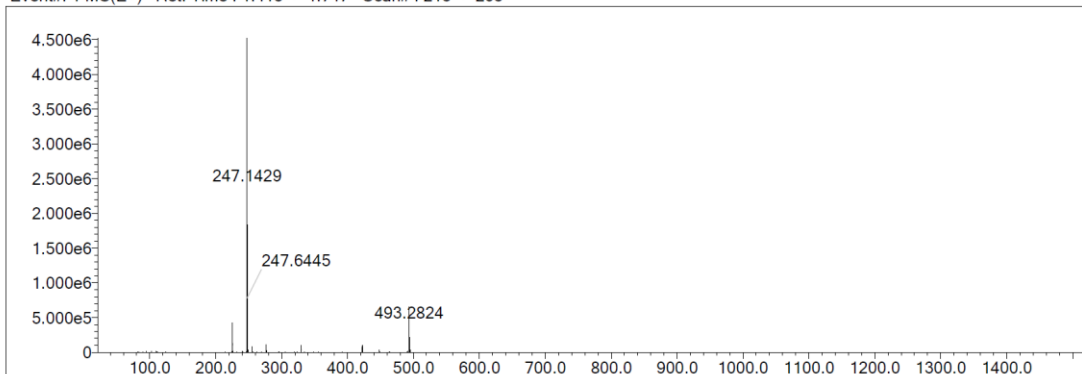
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

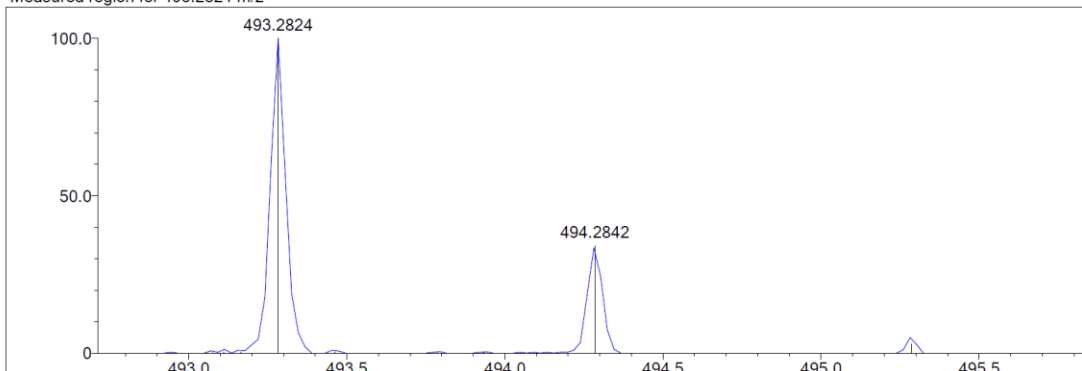
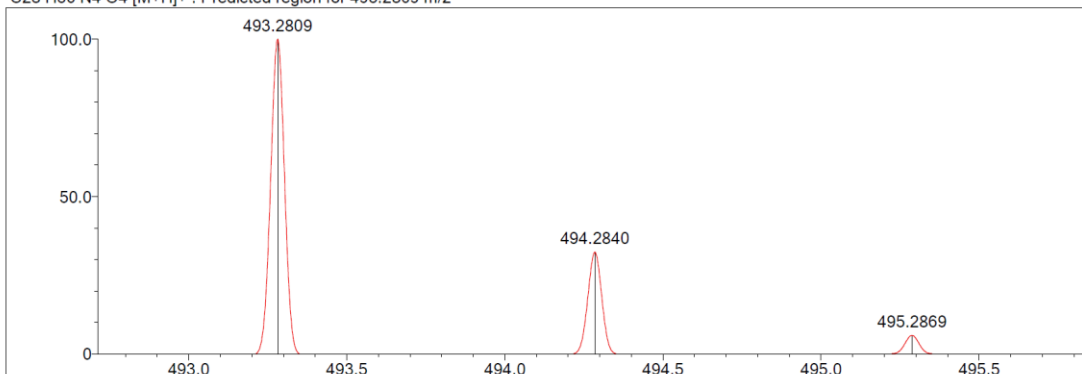
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.413 -> 1.747 Scan# : 213 -> 263



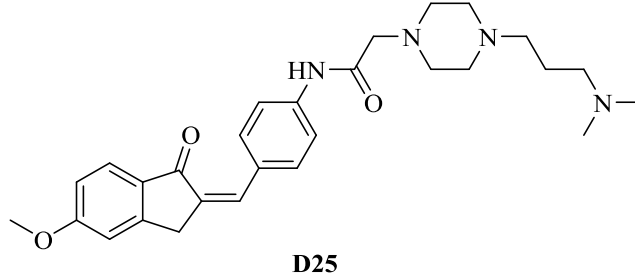
Measured region for 493.2824 m/z

C28 H36 N4 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 493.2809 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	90.94	C28 H36 N4 O4	[M+H] ⁺	493.2824	493.2809	1.5	3.04	95.82	13.0

Şekil 5.170. Bileşik D24'e ait kütle spektrumu

5.1.4.25. 2-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D25)



Şekil 5.171. 2-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D25) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 129,3 °C. **Verim:** %79.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3381 (N-H gerilim bandı), 1681 (indanon C=O gerilim bandı), 1600 (amit C=O gerilim bandı), 1519-1458 (C=C gerilim bandı), 1163 (C-N gerilim bandı), 1087 (C-O gerilim bandı), 827 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

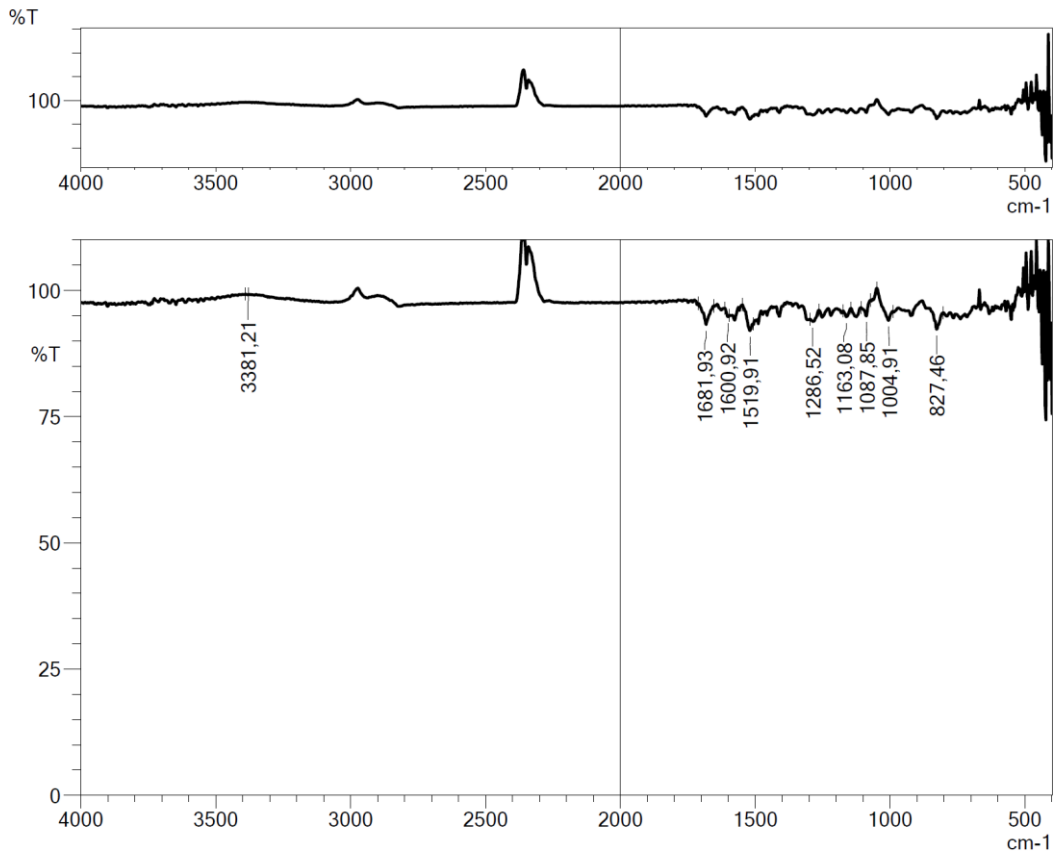
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.52 (2H, p, $J=7.15$ Hz, CH_2), 2.09 (6H, s, CH_3), 2.18 (2H, t, $J=7.14$ Hz, CH_2), 2.27 (2H, t, $J=7.43$ Hz, CH_2), 2.42 (8H, ys, CH_2 , piperazin CH_2), 3.14 (2H, m, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.04 (2H, s, CH_2), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.46$ Hz, $J_2=2.19$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.17 (1H, $J=1.80$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.72 (3H, m, disüstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.79 (2H, d, $J=8.70$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.97 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 25.0, 32.5, 45.7, 53.1, 53.3, 56.2, 56.5, 57.8, 62.4, 110.6, 115.8, 119.9, 125.8, 130.5, 131.2, 131.7, 131.9, 134.5, 140.4, 153.3, 165.3, 169.1, 192.0.

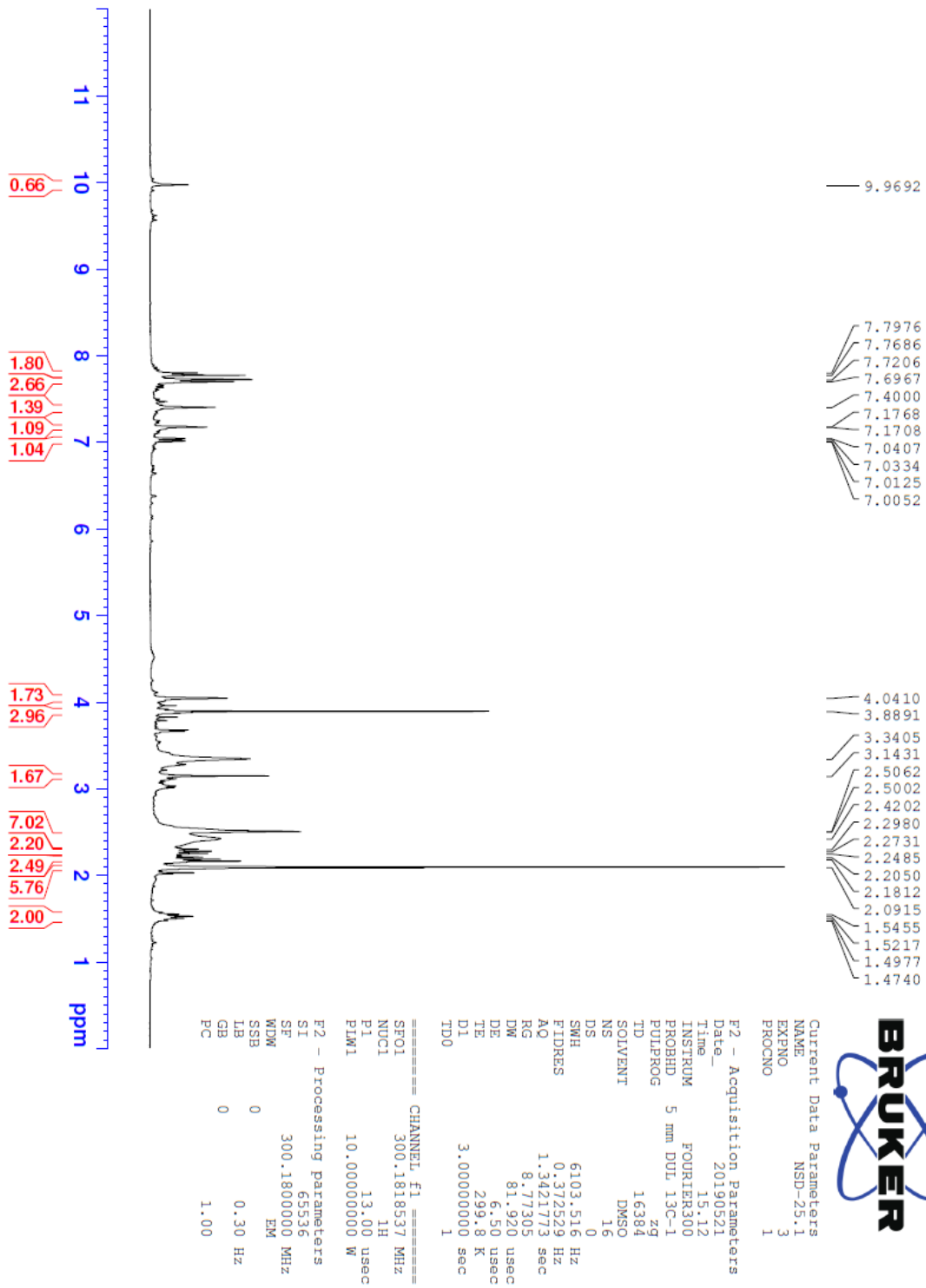
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$ için hesaplanan: 477.2860, bulunan: 477.2855.

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 12:54:39
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D251.ispd
Spectrum name	D251
Sample name	D25
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.172. Bileşik D25'e ait IR spektrumu



Şekil 5.173. Bileşik D25'e ait ^1H NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bns\NSD-25_5.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

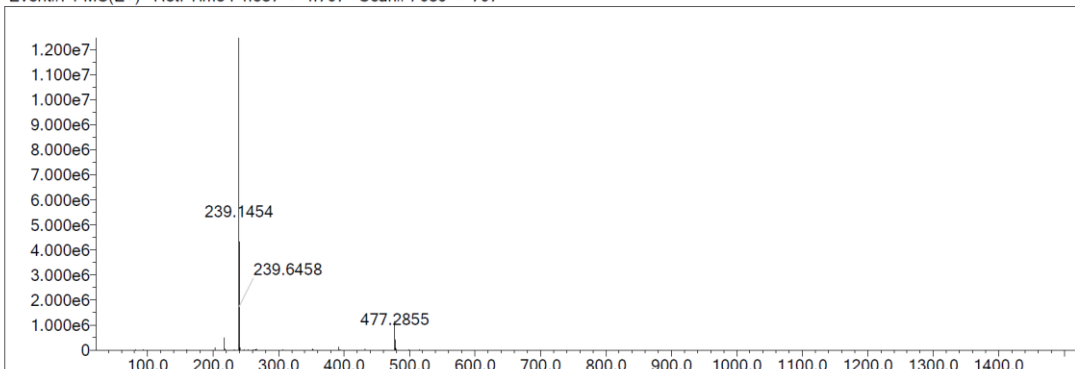
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

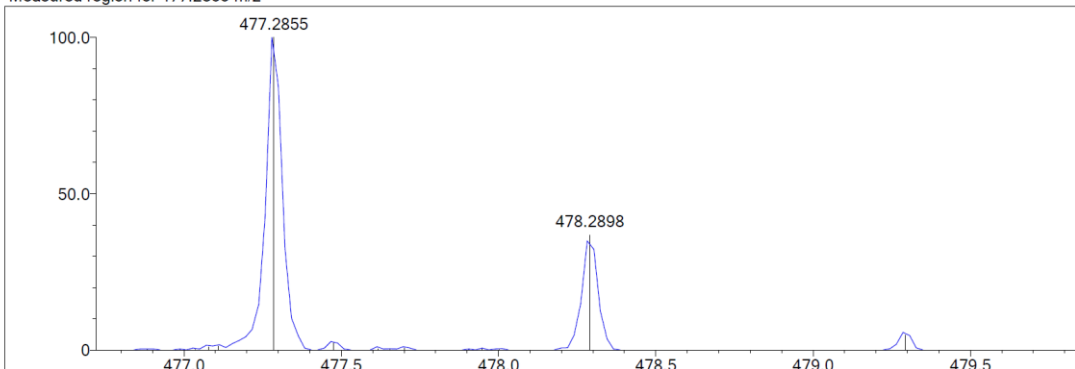
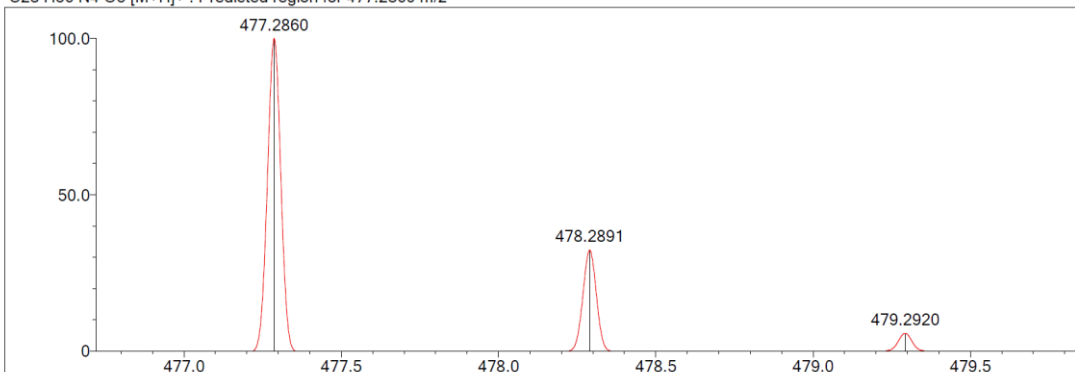
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.587 -> 4.707 Scan#: 689 -> 707



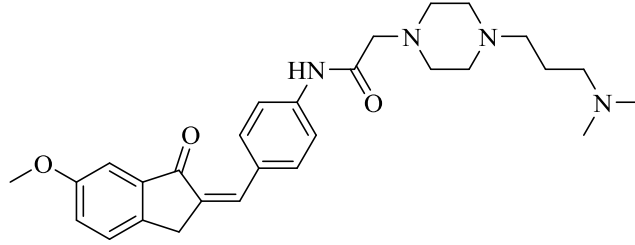
Measured region for 477.2855 m/z

C28 H36 N4 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 477.2860 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	91.05	C28 H36 N4 O3	[M+H] ⁺	477.2855	477.2860	-0.5	-1.05	91.16	13.0

Şekil 5.175. Bileşik D25'e ait kütle spektrumu

5.1.4.26. 2-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D26)



D26

Şekil 5.176. 2-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D26) molekülünün kimyasal yapısı

Deneyisel E.N.: 118,7 °C. **Verim:** %75.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3331 (N-H gerilim bandı), 1674 (indanon C=O gerilim bandı), 1593 (amit C=O gerilim bandı), 1517-1489 (C=C gerilim bandı), 1161 (C-N gerilim bandı), 1020 (C-O gerilim bandı), 827 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

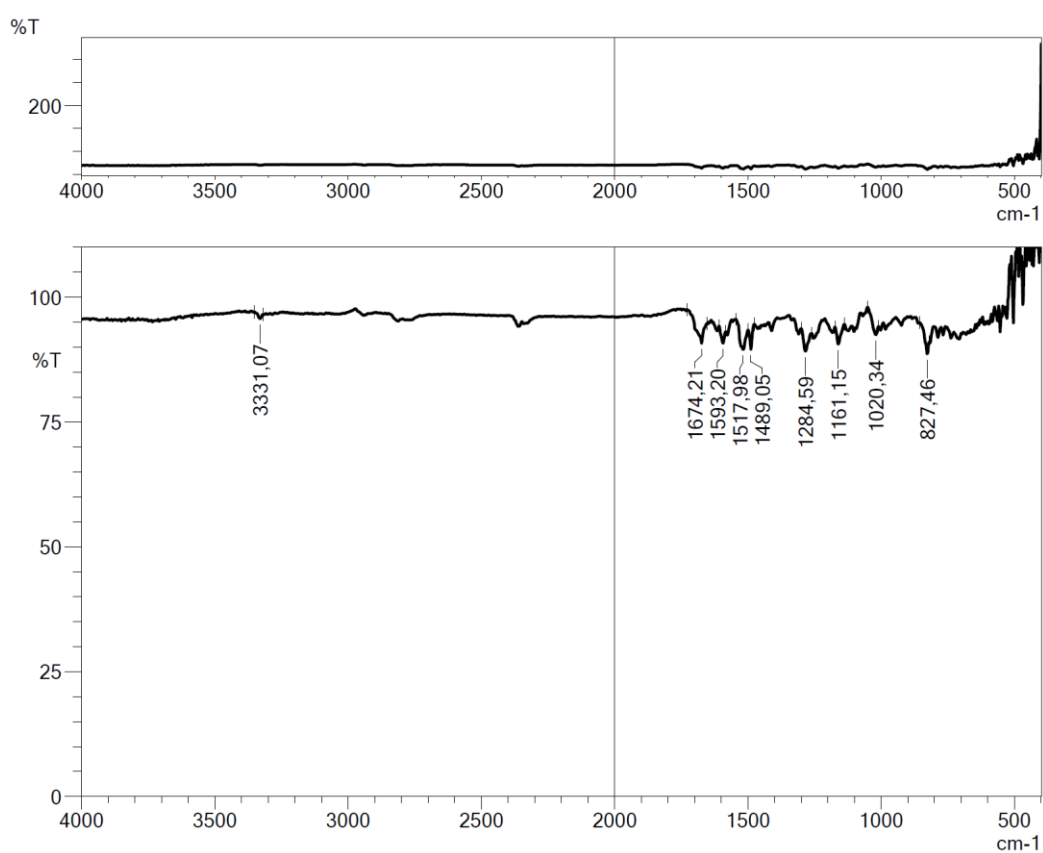
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.52 (2H, p, $J=7.26$ Hz, CH_2), 2.09 (6H, s, CH_3), 2.18 (2H, t, $J=6.84$ Hz, CH_2), 2.27 (2H, t, $J=7.40$ Hz, CH_2), 2.41 (8H, ys, piperazin CH_2), 3.14 (2H, m, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 4.01 (2H, s, CH_2), 7.24 (1H, d, $J=2.43$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.28 (1H, dd, $J_1=8.37$ Hz, $J_2=2.43$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.48 (1H, s, C=CH), 7.57 (1H, $J=8.38$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.73 (2H, d, $J=9.00$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.79 (2H, d, $J=8.89$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.99 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 25.0, 31.7, 45.7, 53.1, 53.3, 56.0, 56.5, 57.8, 62.4, 106.0, 119.9, 123.7, 127.9, 130.3, 132.1, 133.0, 134.7, 139.1, 140.6, 142.9, 159.6, 169.2, 193.6.

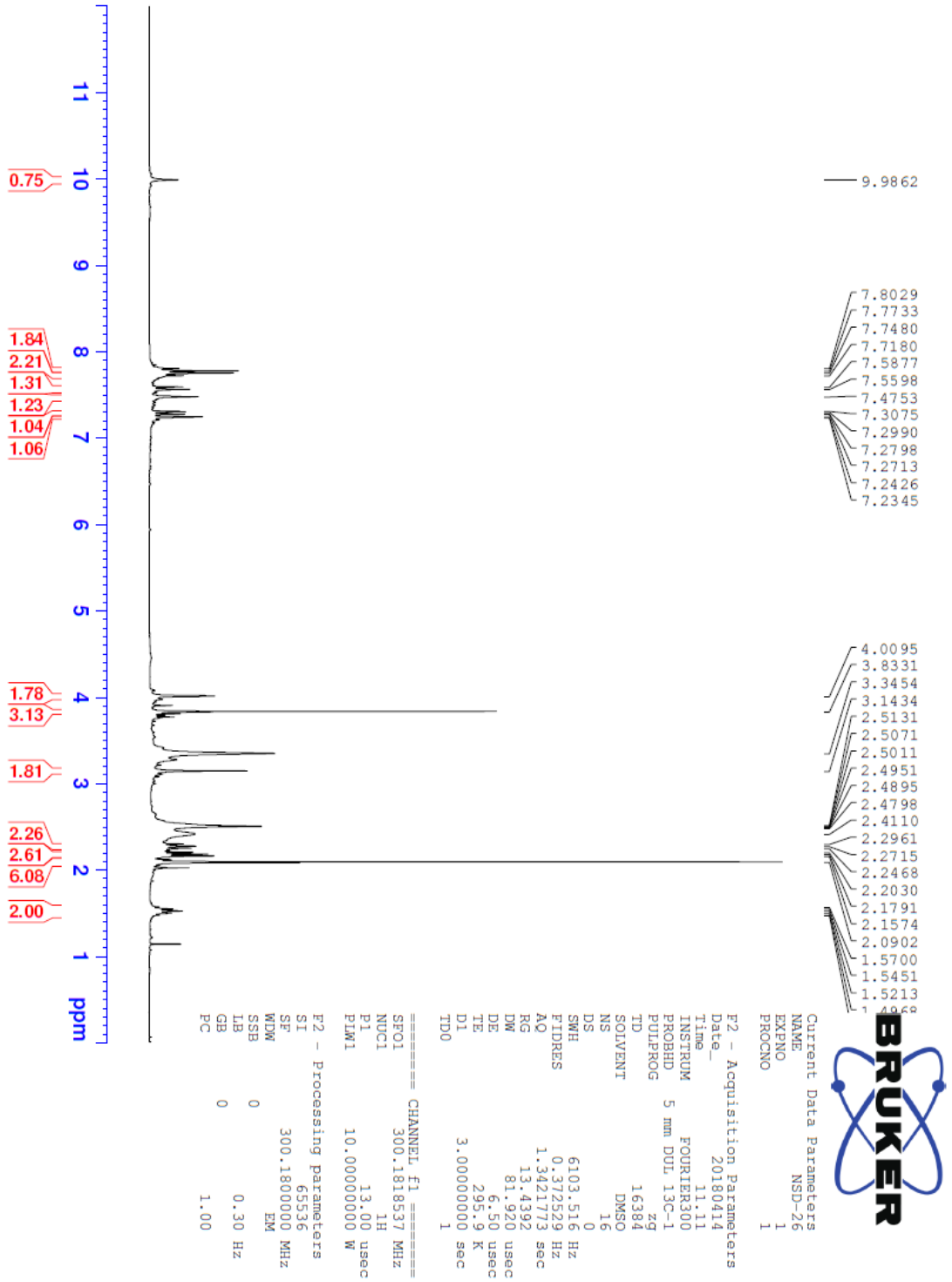
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$ için hesaplanan: 477.2860, bulunan: 477.2865.

DOPNALAB

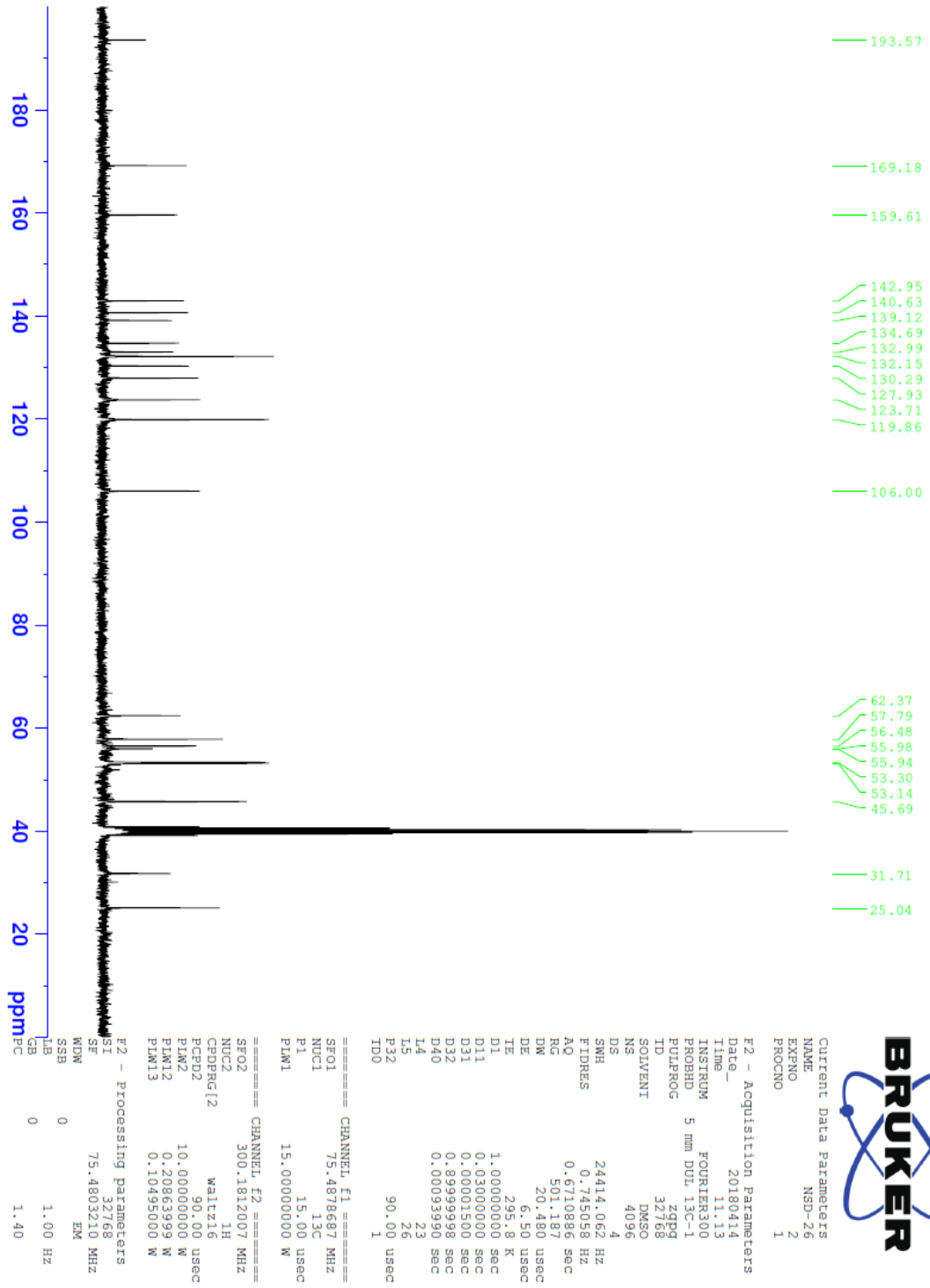
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 12:59:11
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\ID261.ispd
Spectrum name	D261
Sample name	D26
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.177. Bileşik D26'ya ait IR spektrumu



Şekil 5.178. Bileşik D26'ya ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.179. Bileşik D26'ya ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-26_66.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

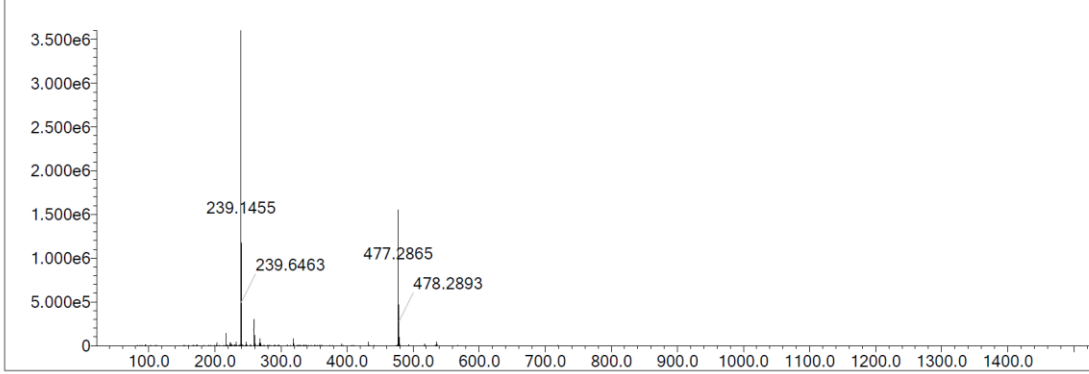
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

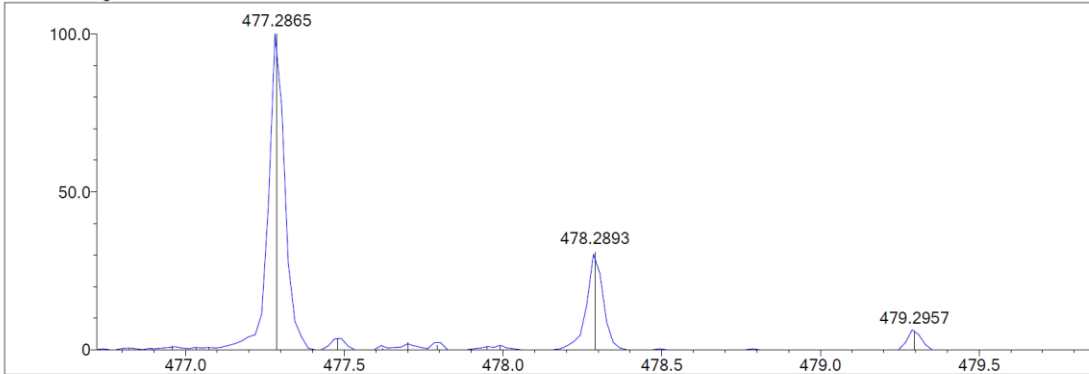
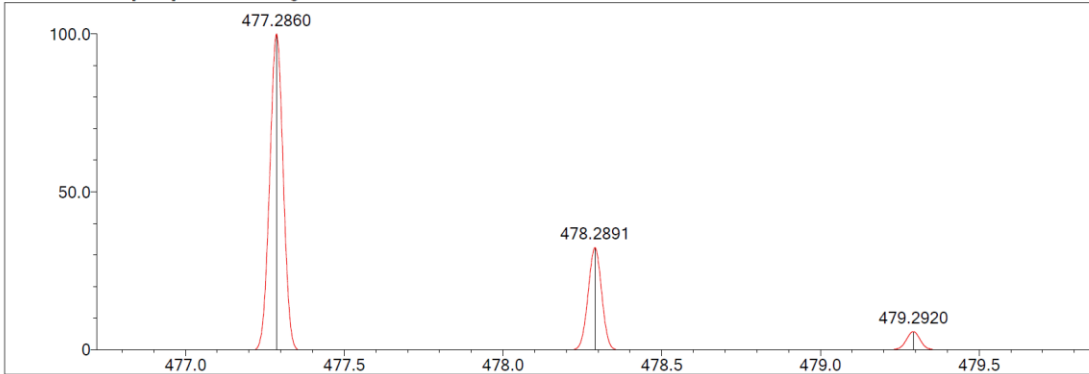
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.587 -> 1.707 Scan# : 239 -> 257



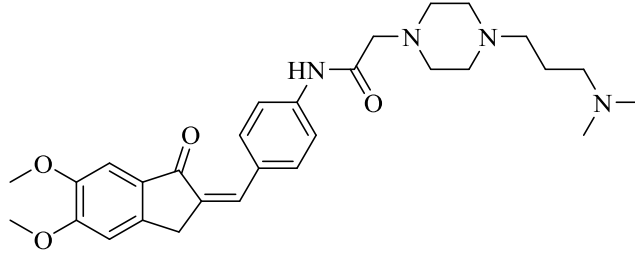
Measured region for 477.2865 m/z

C28 H36 N4 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 477.2860 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	89.49	C28 H36 N4 O3	[M+H] ⁺	477.2865	477.2860	0.5	1.05	89.60	13.0

Şekil 5.180. Bileşik D26'ya ait kütle spektrumu

5.1.4.27. 2-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D27)



D27

Şekil 5.181. 2-(4-(3-(Dimetilamino)propil)piperazin-1-il)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D27**) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 138,7 °C. **Verim:** %89.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3323 (N-H gerilim bandı), 1643 (indanon C=O gerilim bandı), 1616 (amit C=O gerilim bandı), 1556-1456 (C=C gerilim bandı), 1184 (C-N gerilim bandı), 1020 (C-O gerilim bandı), 856 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

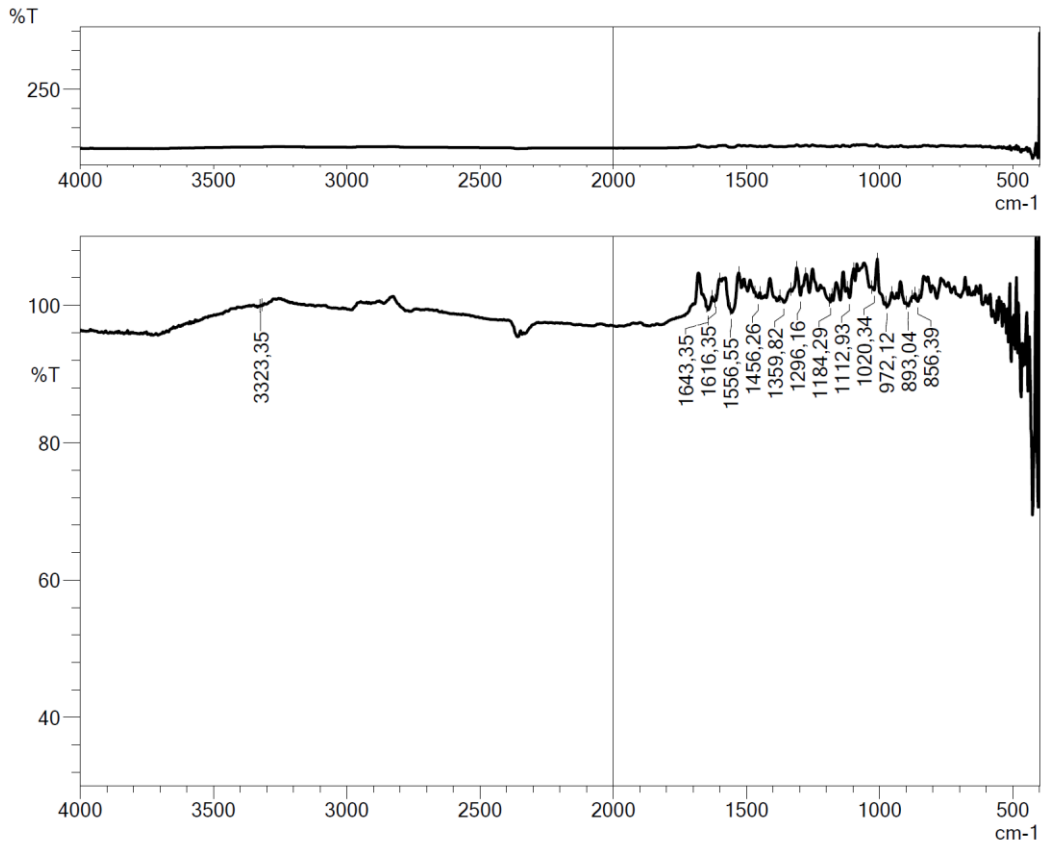
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.53 (2H, p, $J=7.28$ Hz, CH_2), 2.09 (6H, s, CH_3), 2.18 (2H, t, $J=7.26$ Hz, CH_2), 2.28 (2H, t, $J=7.40$ Hz, CH_2), 2.42 (8H, ys, piperazin CH_2), 3.14 (2H, m, CH_2), 3.84 (3H, s, OCH_3), 3.89 (3H, s, OCH_3), 3.97 (2H, s, CH_2), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.38 (1H, s, C=CH), 7.70 (2H, d, $J=8.85$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.78 (2H, d, $J=8.80$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.96 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 25.0, 32.1, 45.7, 53.1, 53.3, 56.1, 56.4, 56.5, 57.8, 62.4, 104.8, 108.5, 119.9, 130.5, 130.5, 131.3, 131.8, 134.8, 140.3, 145.4, 149.7, 155.6, 169.1, 192.3.

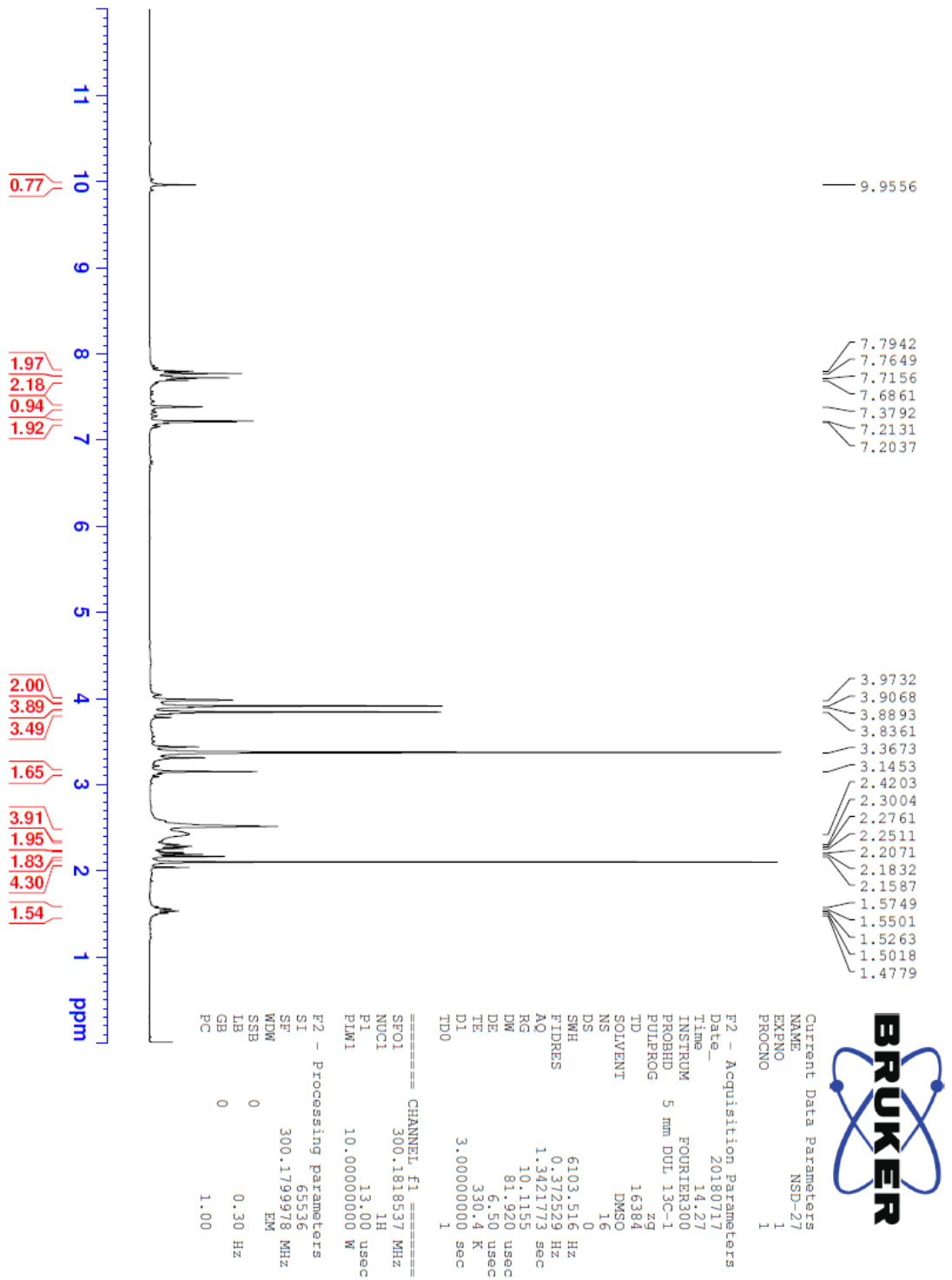
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$ için hesaplanan: 507.2966, bulunan: 507.2986.

DOPNALAB

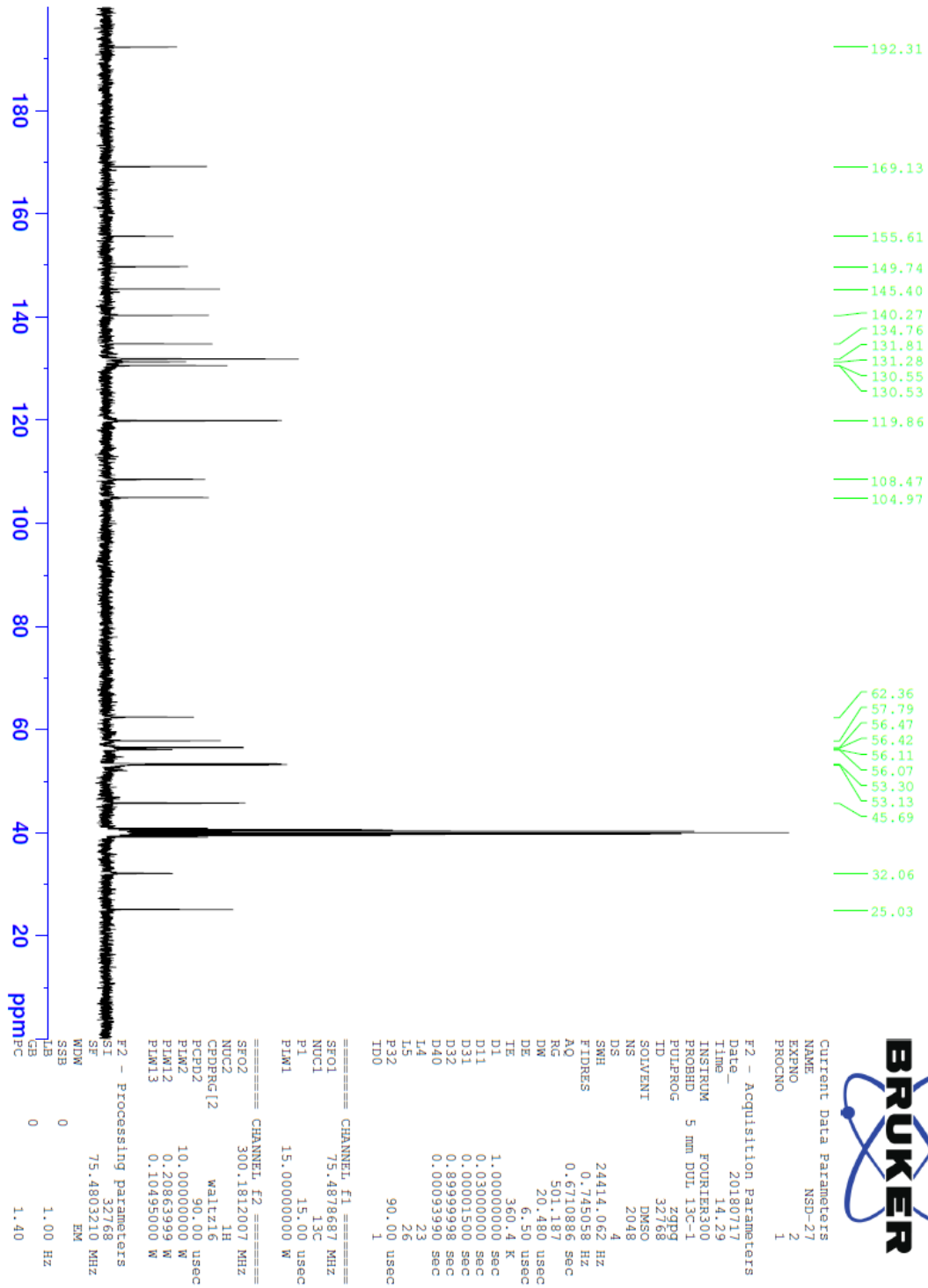
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:01:32
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\ID271.ispd
Spectrum name	D271
Sample name	D27
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.182. Bileşik D27'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.183. Bileşik D27'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.184. Bileşik D27'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analz\bns\NSD-27_6.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	3	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 5

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

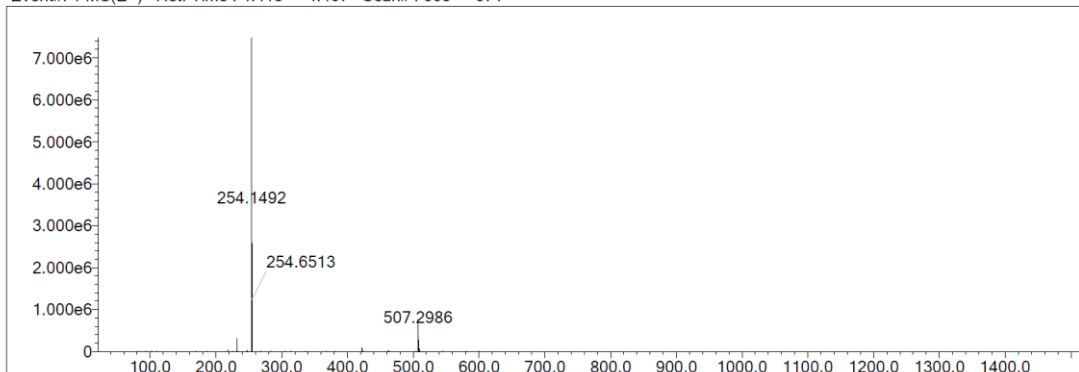
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

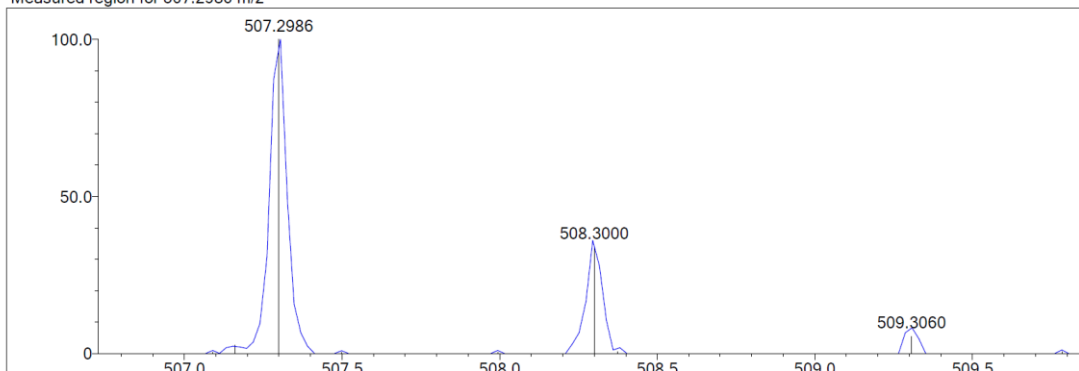
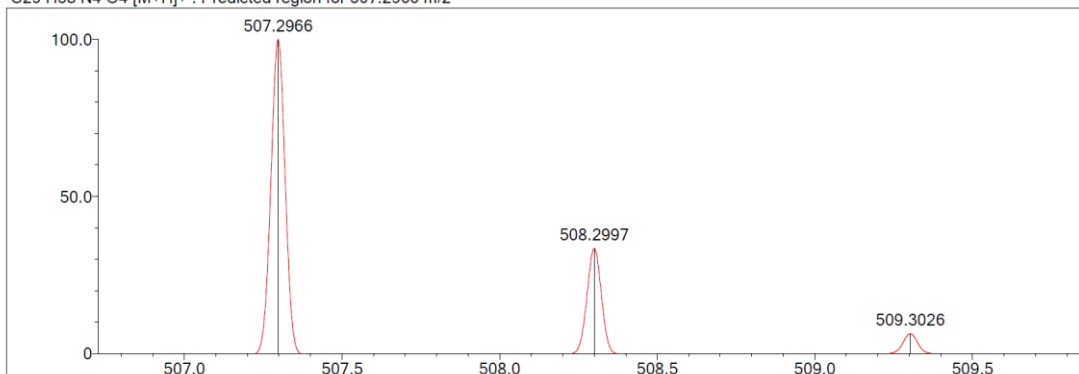
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.413 -> 4.467 Scan#: 663 -> 671



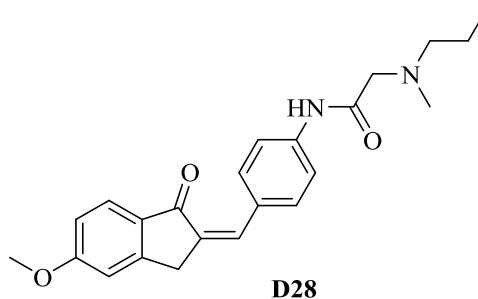
Measured region for 507.2986 m/z

C29 H38 N4 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 507.2966 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	84.86	C29 H38 N4 O4	[M+H] ⁺	507.2986	507.2966	2.0	3.94	91.59	13.0

Şekil 5.185. Bileşik D27'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.28. 2-(N-metil-N-propilamino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D28)



Şekil 5.186. 2-(N-metil-N-propilamino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D28) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 155,6 °C. **Verim:** %82.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3284 (N-H gerilim bandı), 1687 (indanon C=O gerilim bandı), 1631 (amit C=O gerilim bandı), 1506-1402 (C=C gerilim bandı), 1141 (C-N gerilim bandı), 1085 (C-O gerilim bandı), 817 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

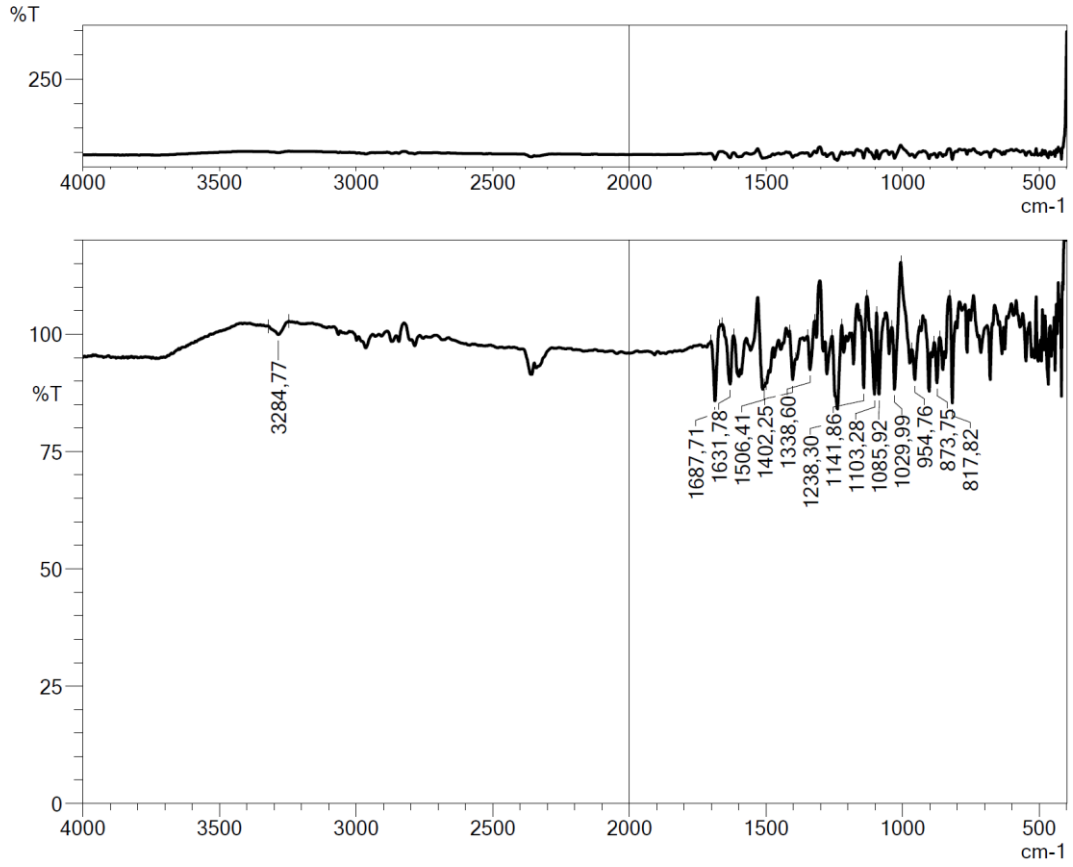
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (2H, t, $J=7.35$ Hz, CH_3), 1.47 (2H, st, $J=7.35$ Hz, CH_2), 2.30 (3H, s, CH_3), 2.40 (2H, t, $J=7.41$ Hz, CH_2), 3.15 (2H, m, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.04 (2H, s, CH_2), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.17 (1H, $J=1.98$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.72 (3H, m, disüstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.79 (2H, d, $J=8.76$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.89 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.2, 20.4, 32.5, 42.9, 56.3, 59.6, 62.0, 110.6, 115.8, 119.8, 125.8, 130.4, 131.1, 131.7, 131.9, 134.5, 140.3, 153.3, 165.3, 169.9, 192.0.

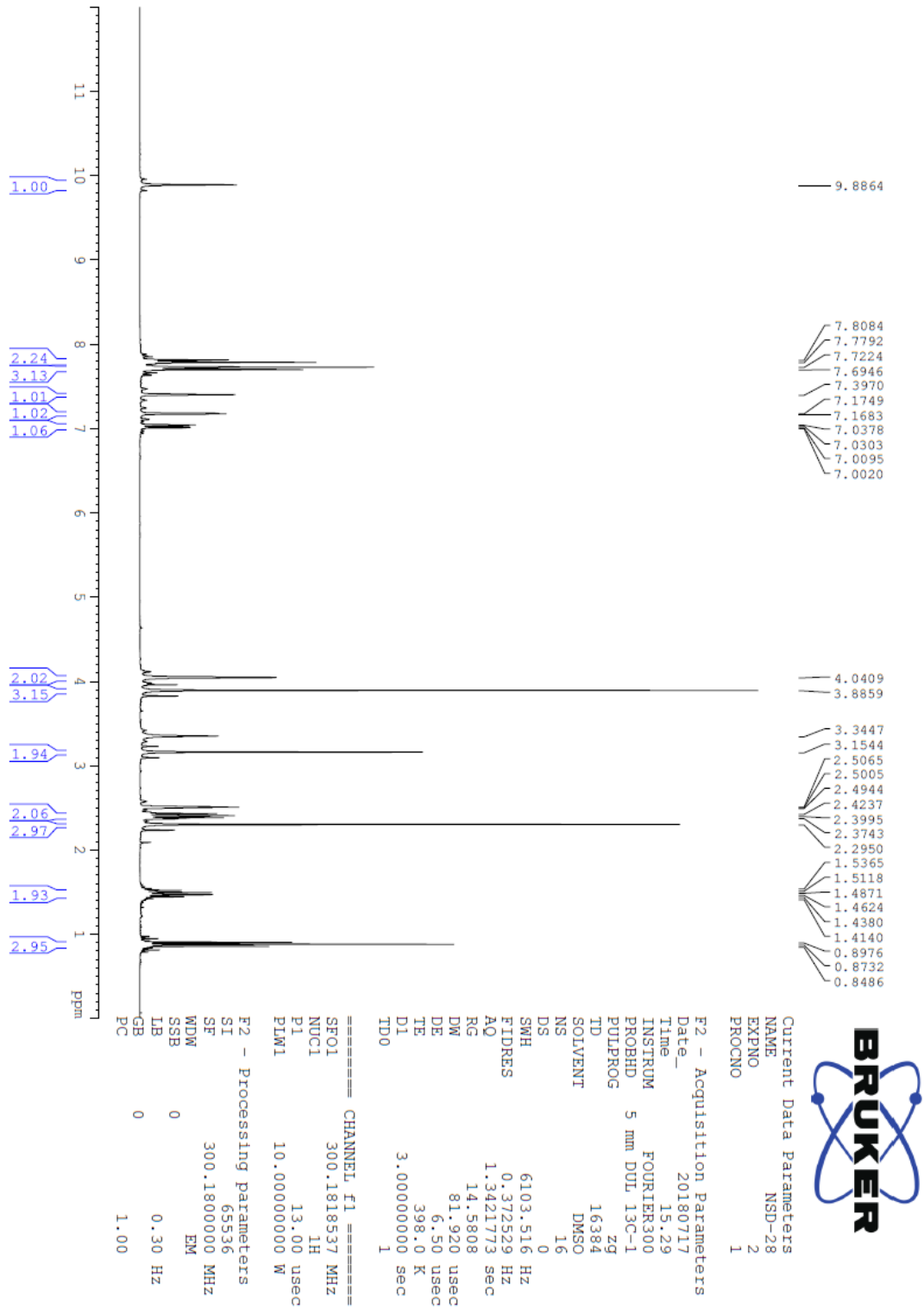
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ için hesaplanan: 379.2016, bulunan: 379.2010.

DOPNALAB

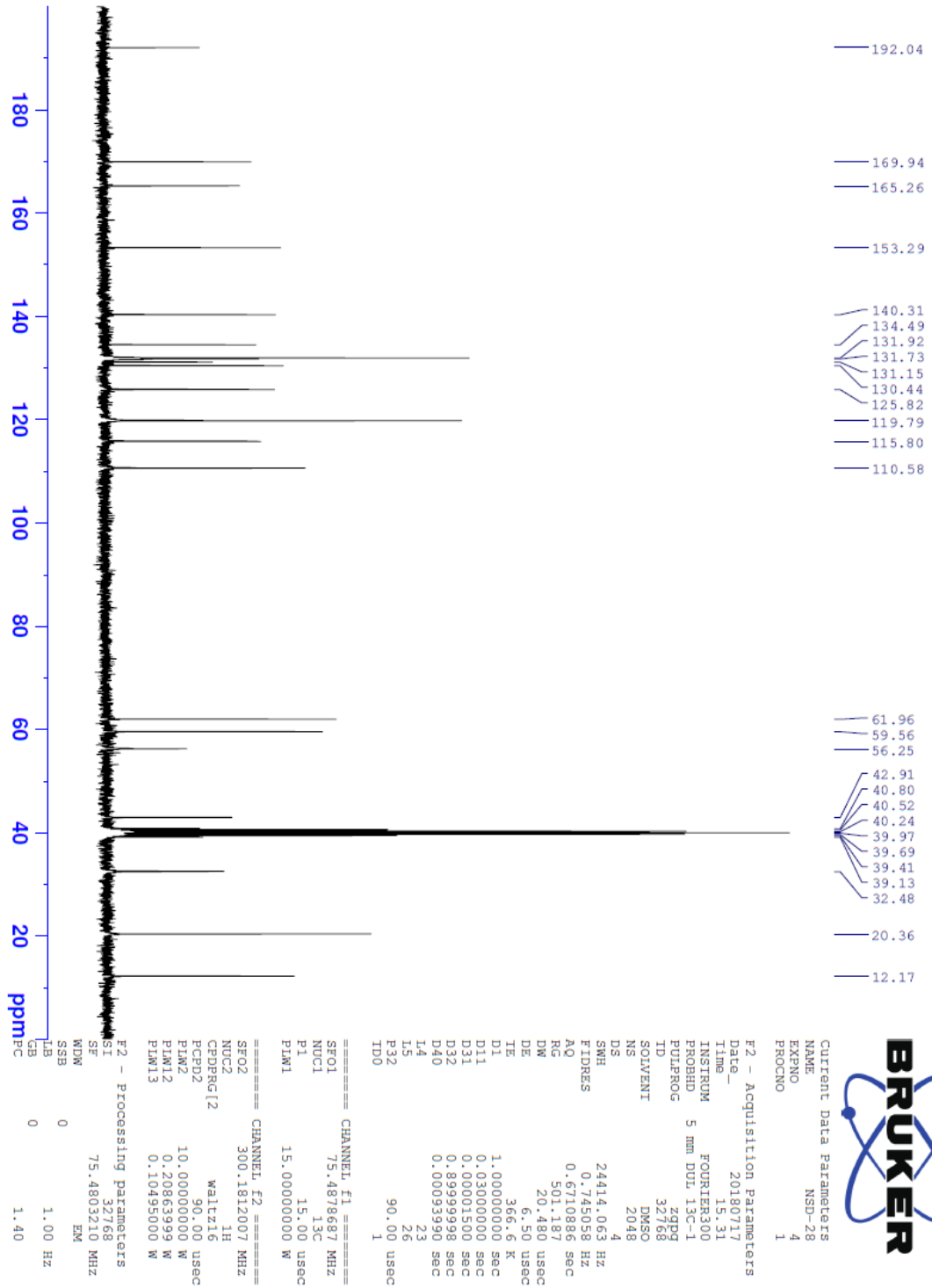
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:04:41
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELİN\DOKTORA TEZ\D281.ispd
Spectrum name	D281
Sample name	D28
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.187. Bileşik D28'e ait IR spektrumu



Şekil 5.188. Bileşik D28'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.189. Bileşik D28'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bnslNSD-28_7.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	2	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 10

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

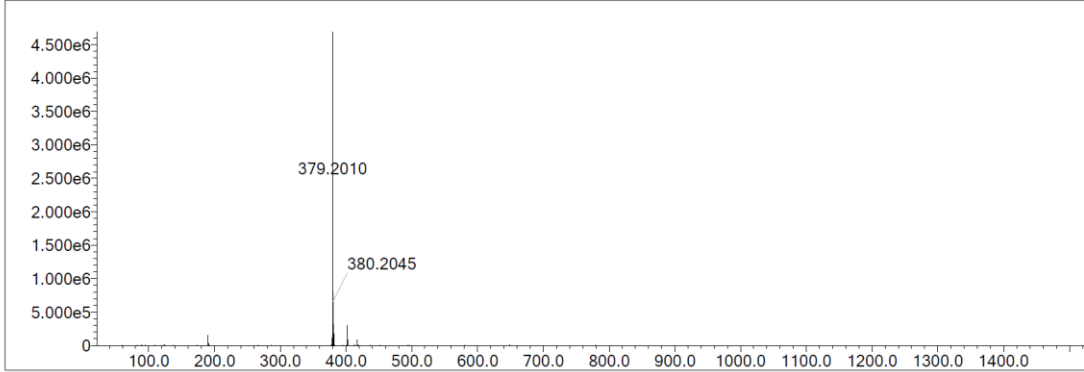
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

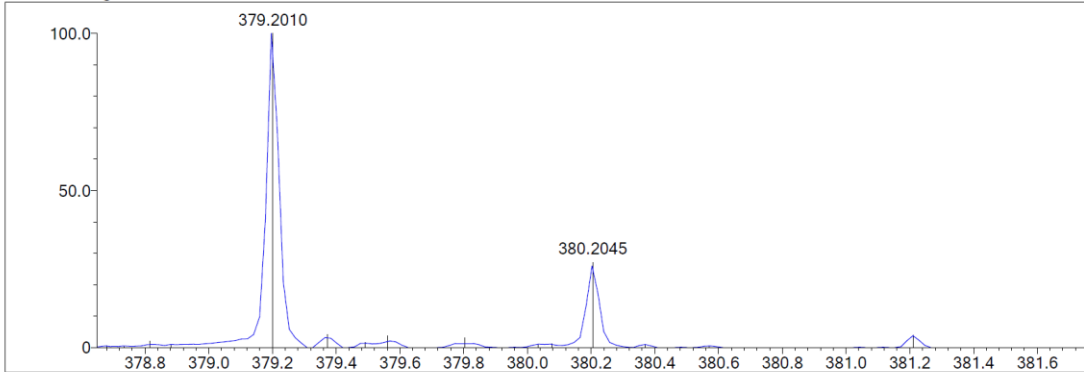
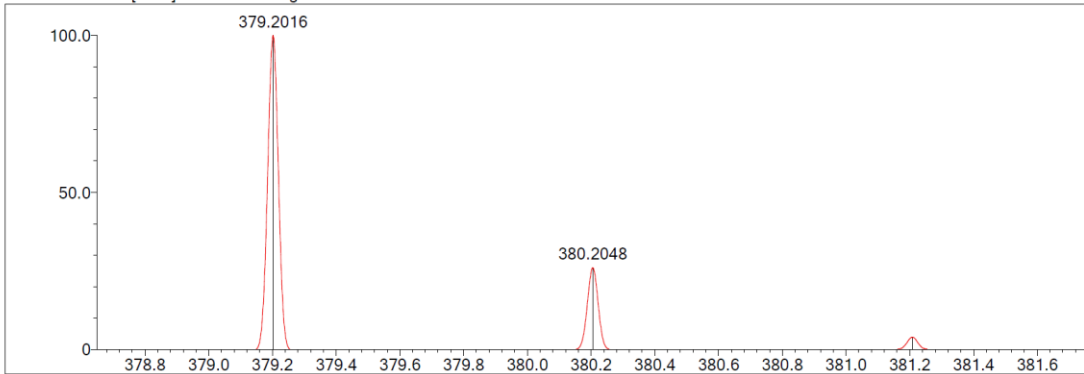
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.453 -> 5.573 Scan# : 819 -> 837



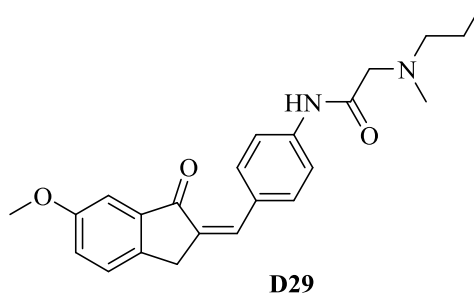
Measured region for 379.2010 m/z

C23 H26 N2 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 379.2016 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	81.56	C23 H26 N2 O3	[M+H] ⁺	379.2010	379.2016	-0.6	-1.58	82.76	12.0

Şekil 5.190. Bileşik D28'e ait kütle spektrumu

5.1.4.29. 2-(N-metil-N-propilamino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D29)



Şekil 5.191. 2-(N-metil-N-propilamino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D29**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 95,1 °C. **Verim:** %78.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3296 (N-H gerilim bandı), 1687 (indanon C=O gerilim bandı), 1630 (aset C=O gerilim bandı), 1517-1487 (C=C gerilim bandı), 1184 (C-N gerilim bandı), 1026 (C-O gerilim bandı), 835 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

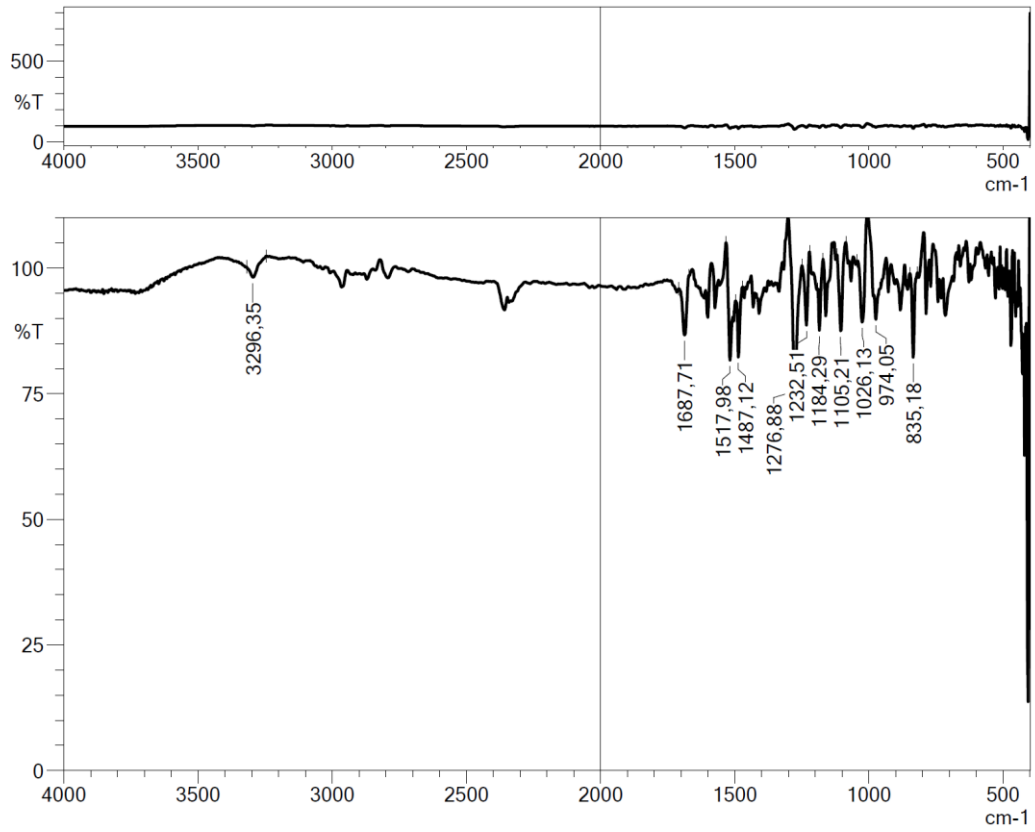
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.88 (3H, t, $J=7.35$ Hz, CH_3), 1.46 (2H, st, $J=7.34$ Hz, CH_2), 2.30 (3H, s, CH_3), 2.40 (2H, t, $J=7.43$ Hz, CH_2), 3.16 (2H, m, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 4.01 (2H, s, CH_2), 7.24 (1H, $J=2.46$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.29 (1H, dd, $J_1=8.31$ Hz, $J_2=2.55$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.48 (1H, s, C=CH), 7.57 (1H, d, $J=8.38$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.74 (2H, d, $J=8.98$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.80 (2H, d, $J=8.86$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.90 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.8, 20.4, 31.7, 42.9, 56.0, 59.6, 62.0, 106.0, 119.8, 123.7, 127.9, 130.3, 132.2, 133.0, 134.7, 139.1, 140.6, 143.0, 159.6, 170.0, 193.6.

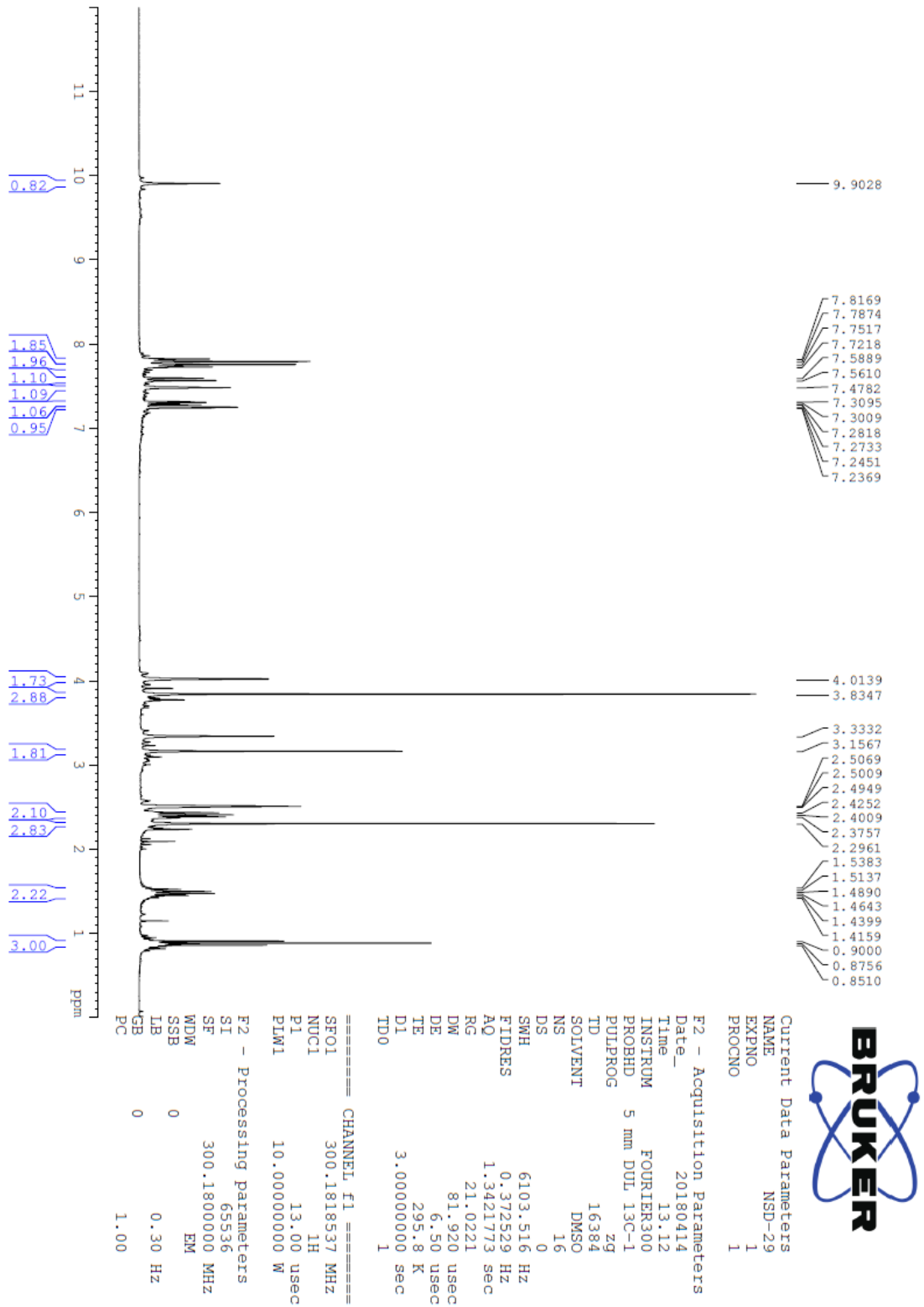
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ için hesaplanan: 379.2016, bulunan: 379.2023.

DOPNALAB

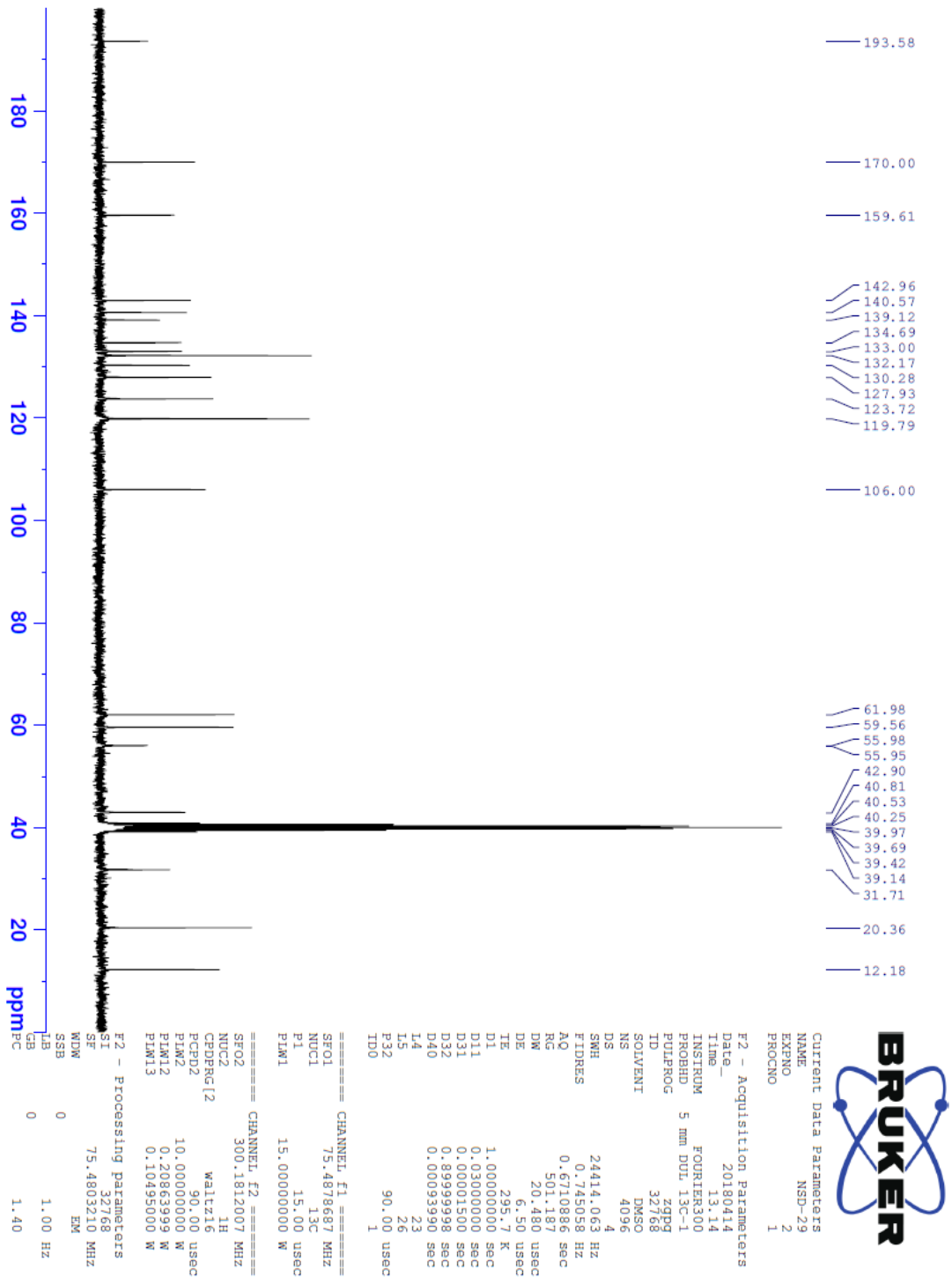
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:07:19
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\ID291.ispd
Spectrum name	D291
Sample name	D29
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.192. Bileşik **D29**'a ait IR spektrumu



Şekil 5.193. Bileşik D29'a ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.194. Bileşik D29'a ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-29_67.lcd

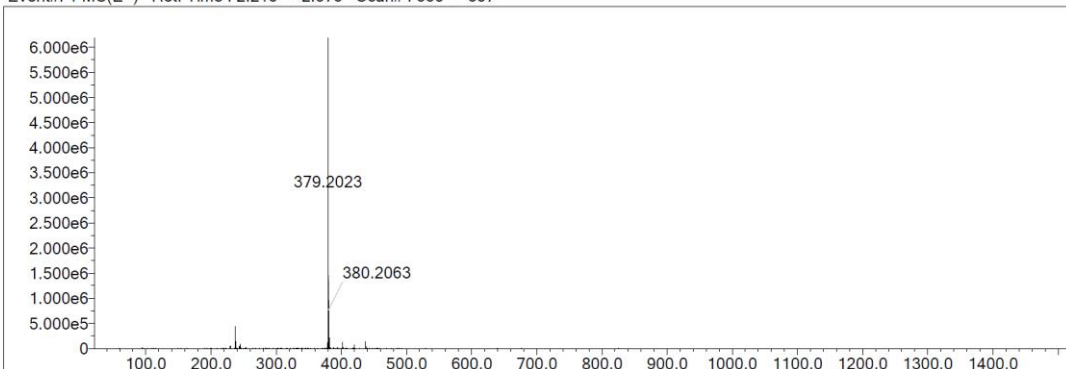
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	2	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

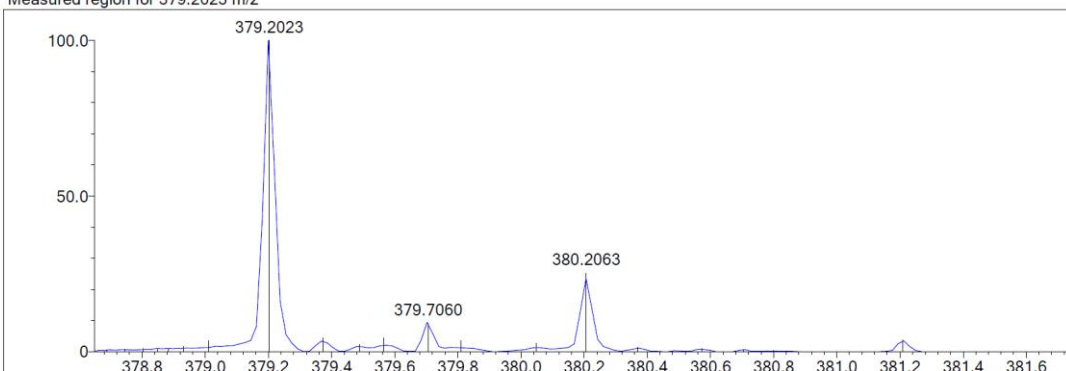
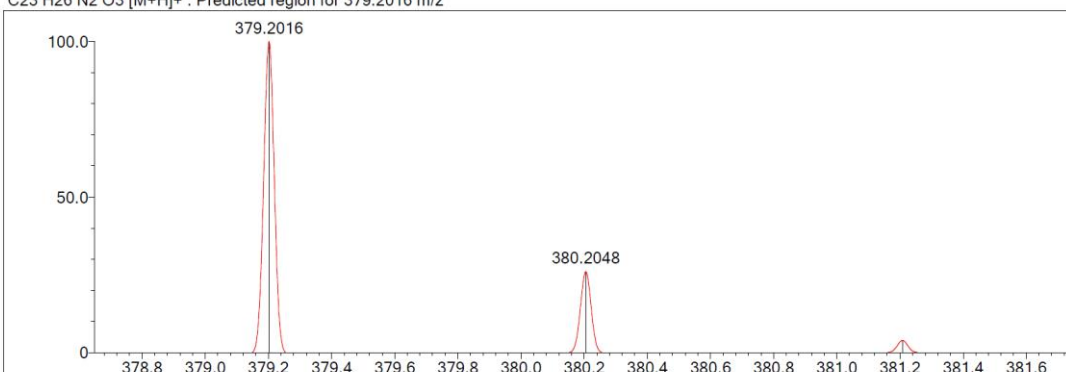
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.213 -> 2.373 Scan# : 333 -> 357



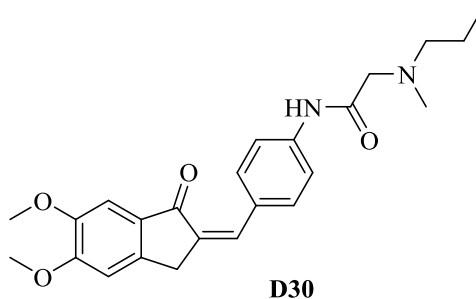
Measured region for 379.2023 m/z

C23 H26 N2 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 379.2016 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	89.55	C23 H26 N2 O3	[M+H] ⁺	379.2023	379.2016	0.7	1.85	91.50	12.0

Şekil 5.195. Bileşik D29'a ait kütle spektrumu

5.1.4.30. 2-(N-metil-N-propilamino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D30)



Şekil 5.196. 2-(N-metil-N-propilamino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D30**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 130,4 °C. **Verim:** %84.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3317 (N-H gerilim bandı), 1710 (indanon C=O gerilim bandı), 1630 (amit C=O gerilim bandı), 1583-1496 (C=C gerilim bandı), 1159 (C-N gerilim bandı), 1093 (C-O gerilim bandı), 842 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

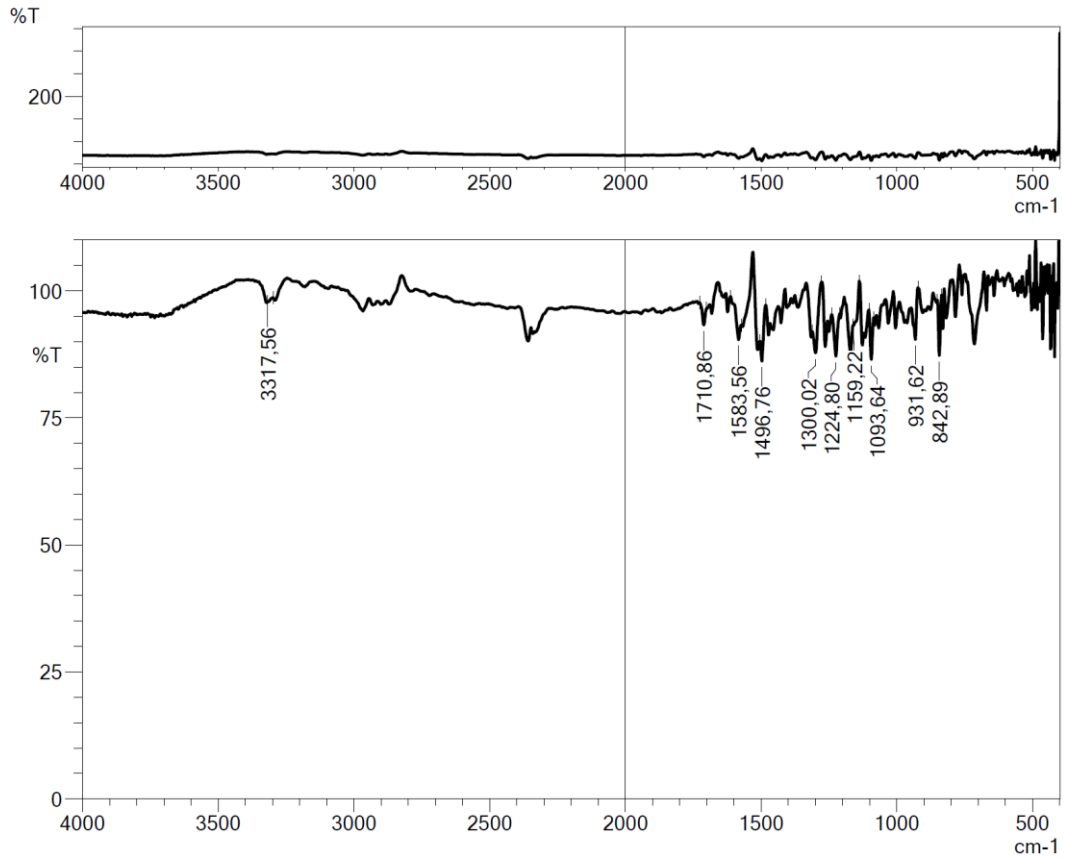
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 0.88 (3H, t, $J=7.35$ Hz, CH_3), 1.46 (2H, st, $J=7.34$ Hz, CH_2), 2.30 (3H, s, CH_3), 2.40 (2H, t, $J=7.43$ Hz, CH_2), 3.15 (2H, m, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 3.90 (3H, s, OCH_3), 3.97 (2H, s, CH_2), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.38 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}$), 7.70 (2H, d, $J=8.77$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.79 (2H, d, $J=8.77$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.87 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 12.2, 20.4, 32.1, 42.9, 56.1, 56.4, 59.6, 62.0, 105.0, 108.5, 119.8, 130.5, 130.6, 131.3, 131.8, 134.8, 140.2, 145.4, 149.7, 155.6, 169.9, 192.3.

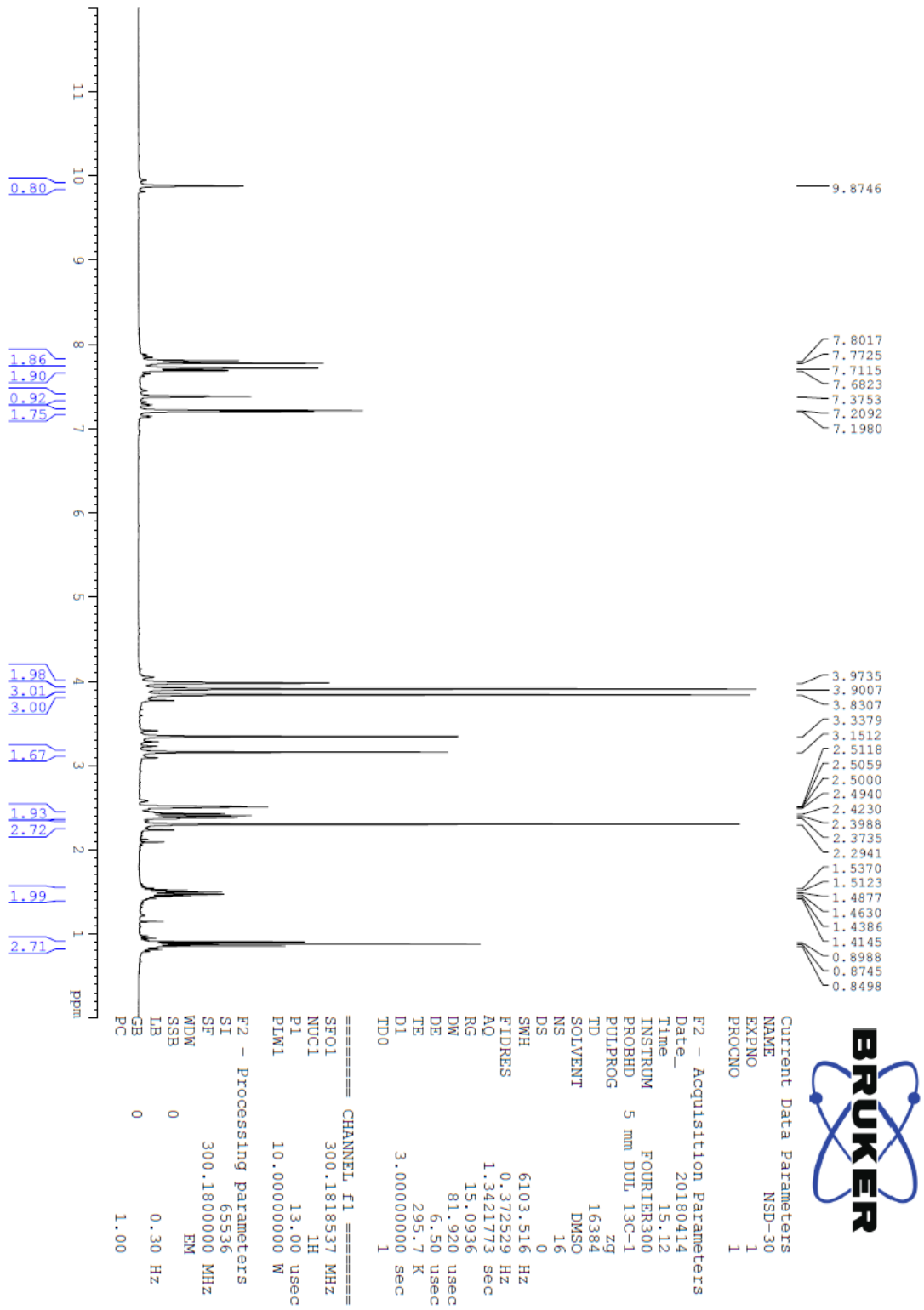
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ için hesaplanan: 409.2122, bulunan: 409.2132.

DOPNALAB

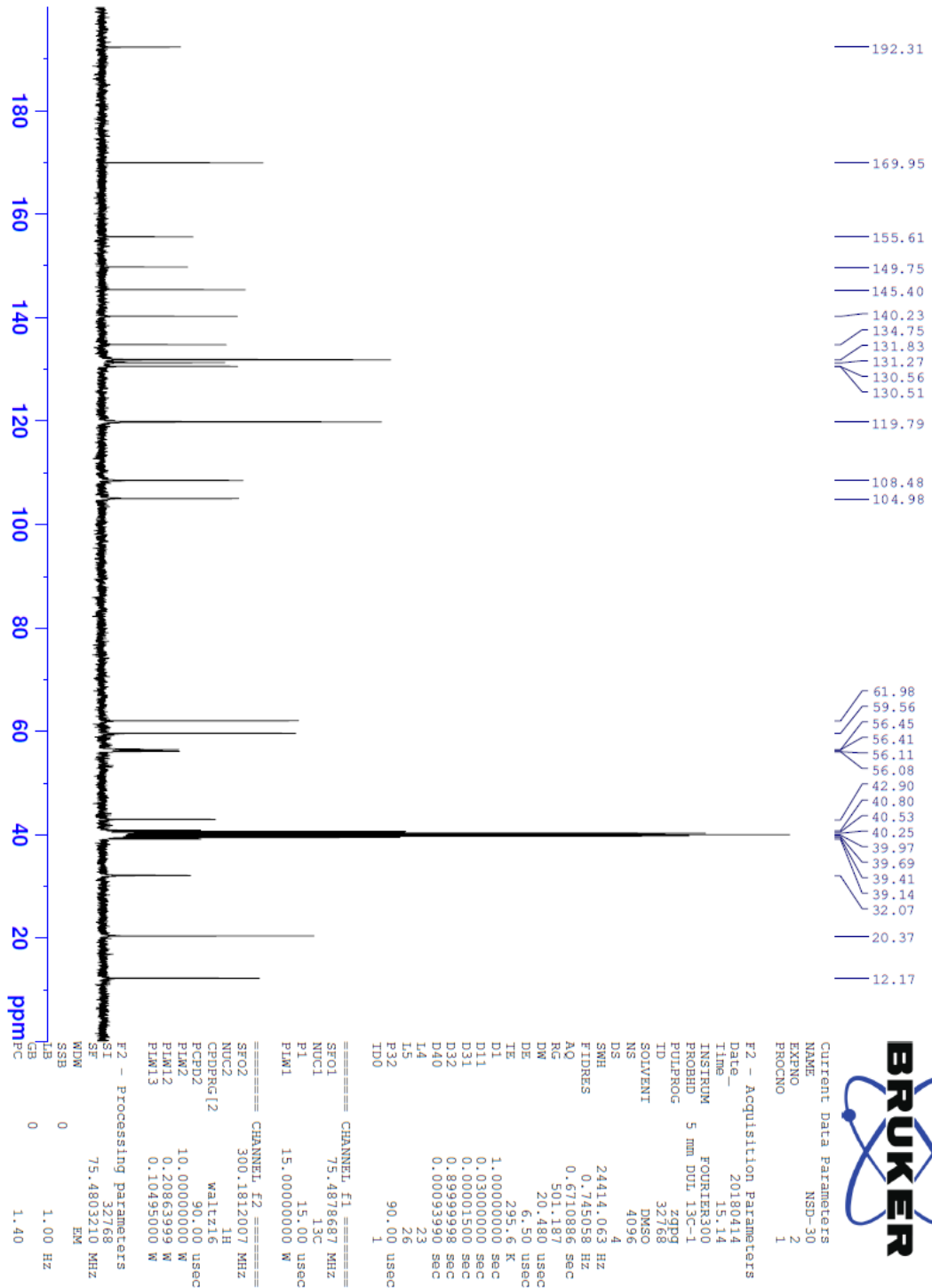
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:10:06
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D301.ispd
Spectrum name	D301
Sample name	D30
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.197. Bileşik D30'a ait IR spektrumu



Şekil 5.198. Bileşik D30'a ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.199. Bileşik D30'a ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-30_68.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	2	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 10

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

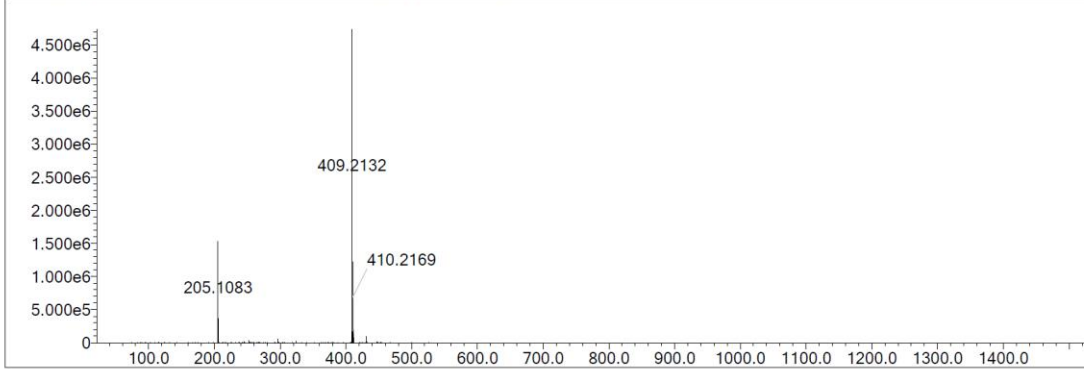
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

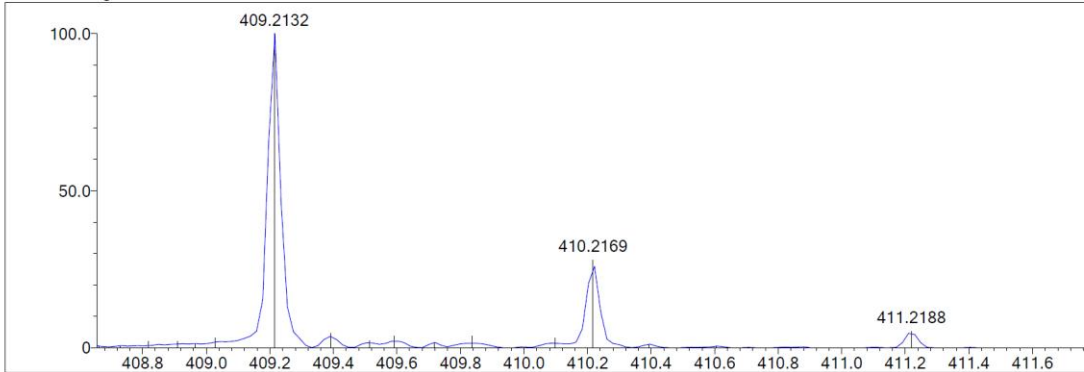
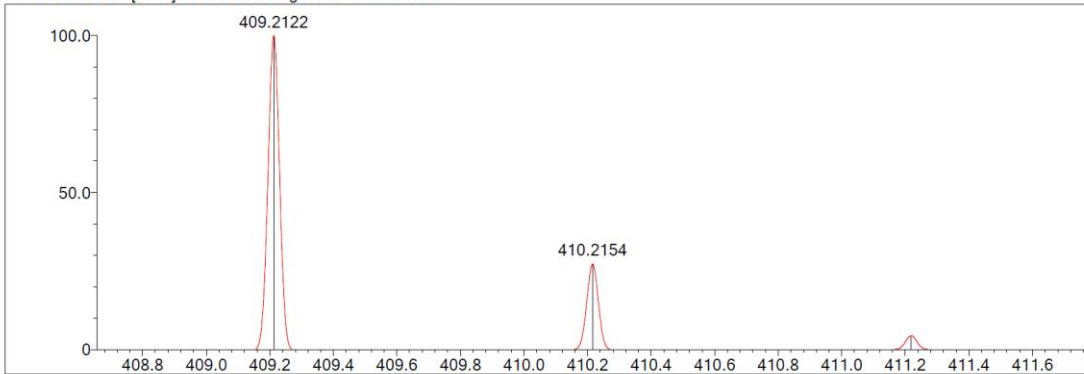
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.147 -> 2.333 Scan# : 323 -> 351



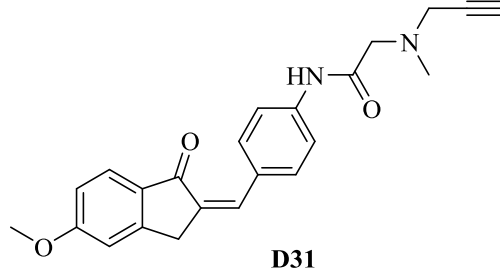
Measured region for 409.2132 m/z

C24 H28 N2 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 409.2122 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	83.22	C24 H28 N2 O4	[M+H] ⁺	409.2132	409.2122	1.0	2.44	86.32	12.0

Şekil 5.200. Bileşik D30'a ait kütle spektrumu

5.1.4.31. 2-(N-metil-N-propargil-amino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D31)



Şekil 5.201. 2-(N-metil-N-propargil-amino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D31**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 102,4 °C. **Verim:** %79.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3288 (N-H gerilim bandı), 2968-2872 (alifatik C-H gerilim bandı), 1685 (indanon C=O gerilim bandı), 1630 (amit C=O gerilim bandı), 1583-1512 (C=C gerilim bandı), 1226 (C-N gerilim bandı), 1091 (C-O gerilim bandı), 842 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

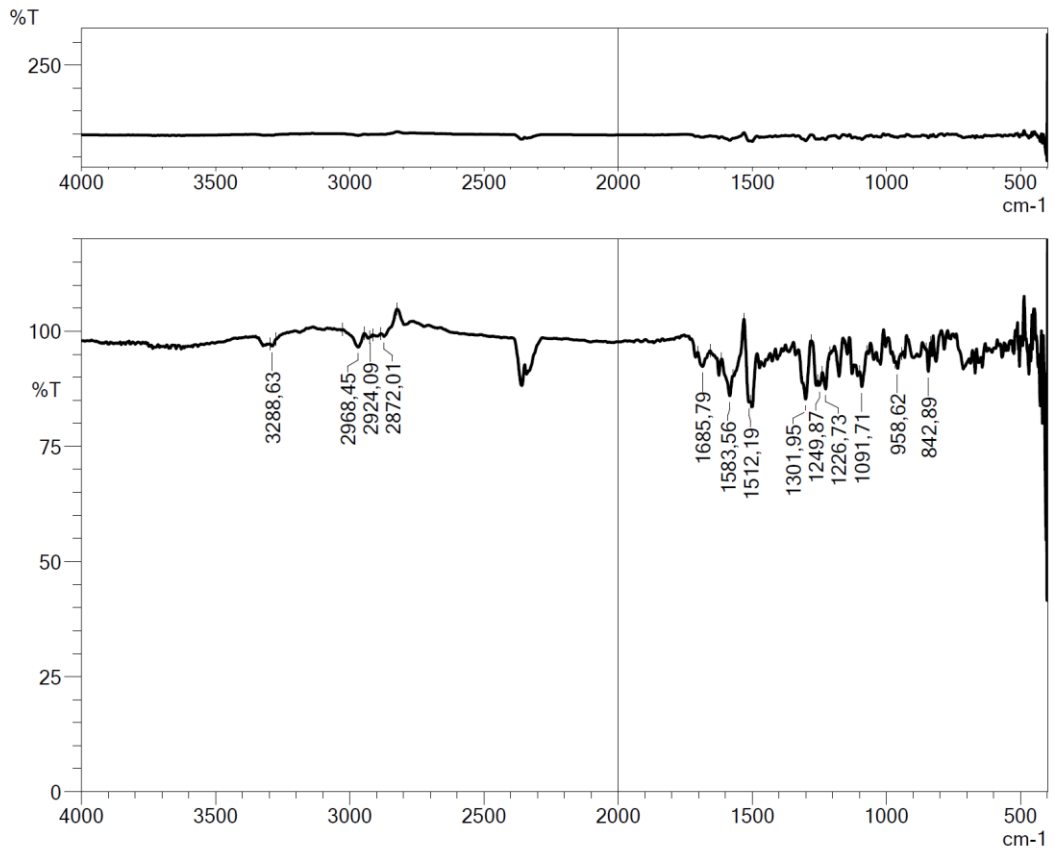
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (2H, s, $J=7.35$ Hz, CH_3), 1.47 (2H, s, $J=7.35$ Hz, CH_2), 2.30 (3H, s, CH_3), 2.40 (2H, t, $J=7.41$ Hz, CH_2), 3.15 (2H, m, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.04 (2H, s, CH_2), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.17 (1H, $J=1.98$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.72 (3H, m, disüstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.79 (2H, d, $J=8.76$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.89 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.2, 20.4, 32.5, 42.9, 56.3, 59.6, 62.0, 110.6, 115.8, 119.8, 125.8, 130.4, 131.1, 131.7, 131.9, 134.5, 140.3, 153.3, 165.3, 169.9, 192.0.

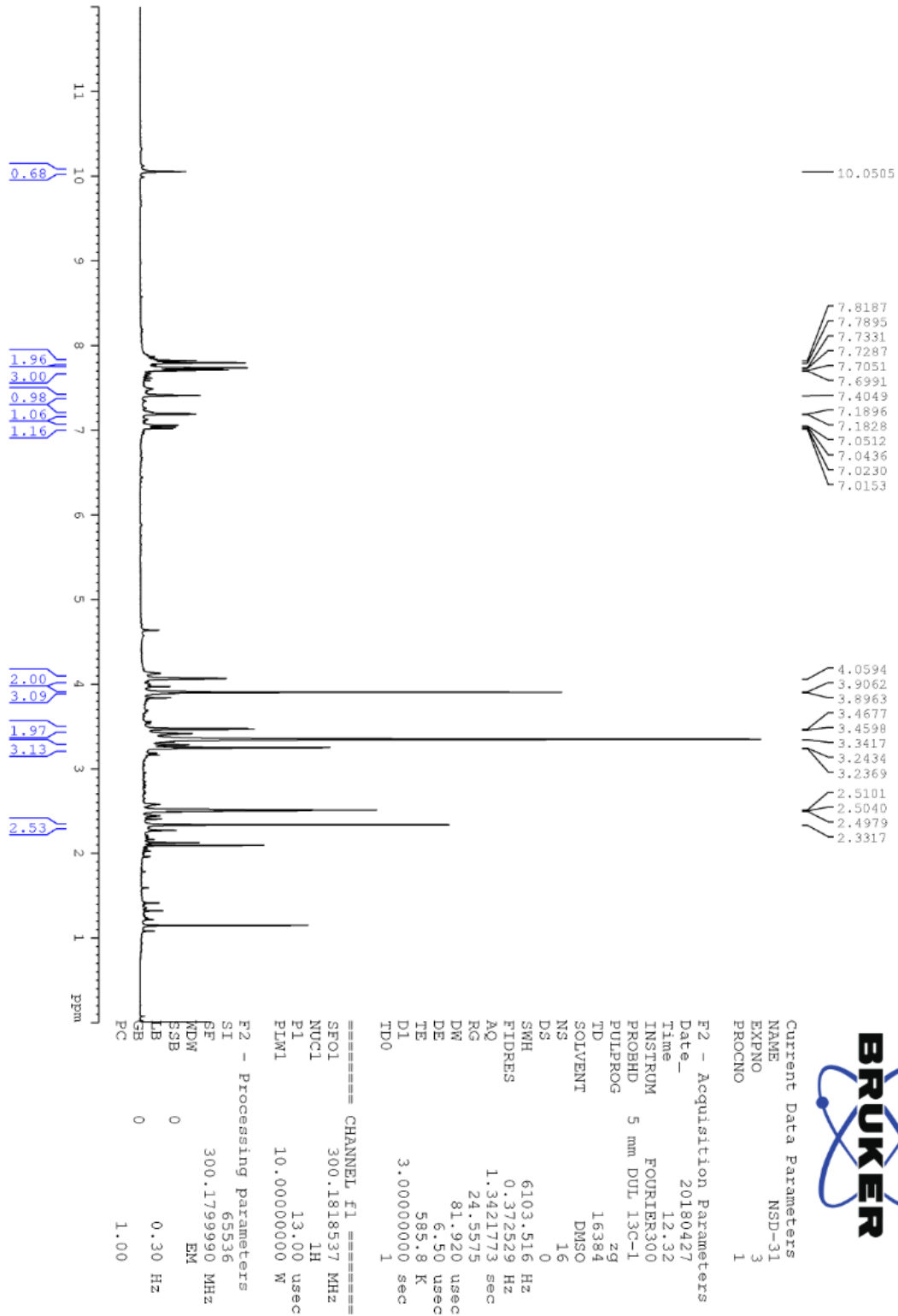
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ için hesaplanan: 375.1703, bulunan: 375.1712.

DOPNALAB

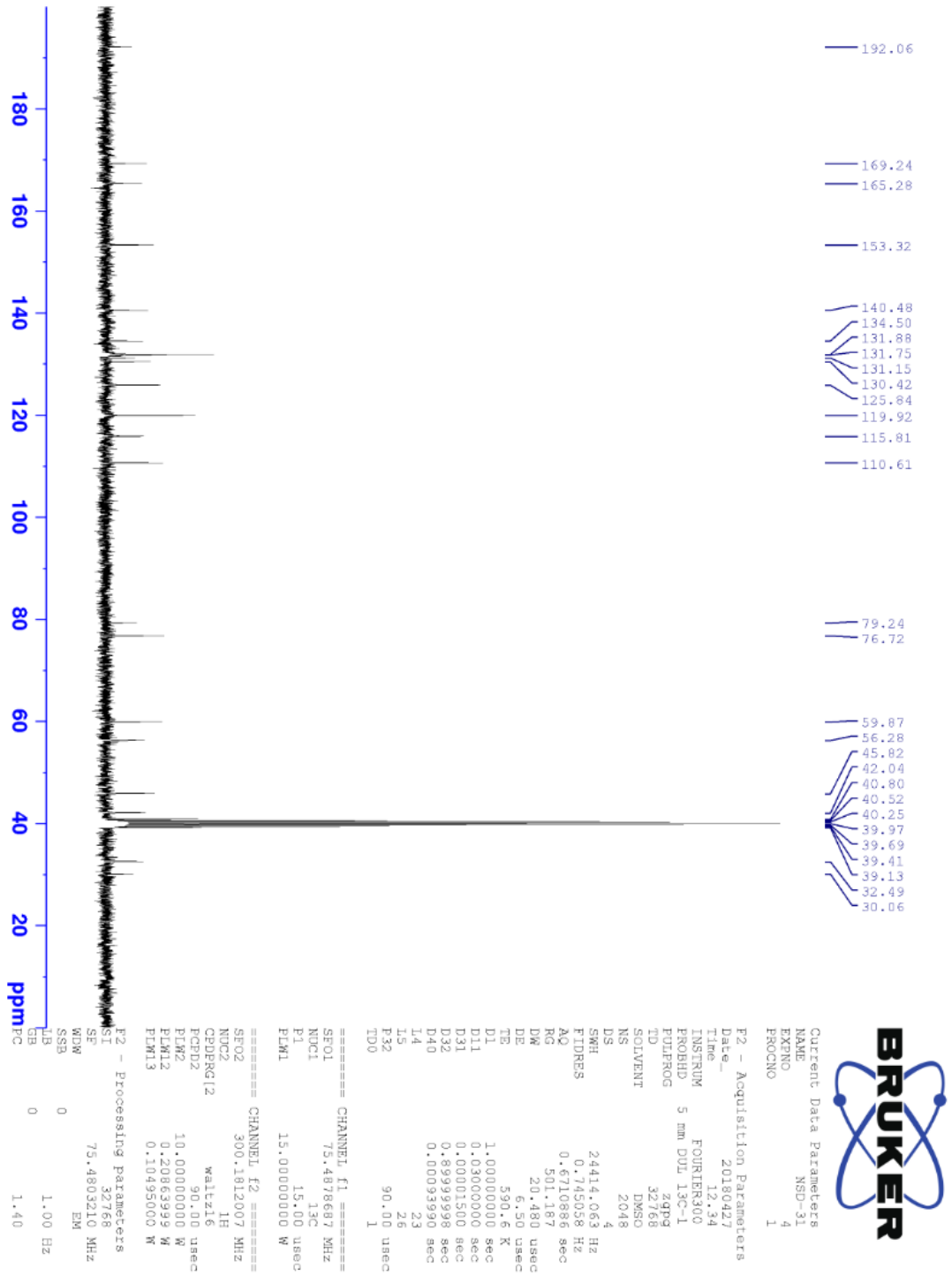
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:13:08
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\ID311.ispd
Spectrum name	D311
Sample name	D31
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.202. Bileşik **D31** 'e ait IR spektrumu



Şekil 5.203. Bileşik **D31** 'e ait ¹H NMR spektrumu



Şekil 5.204. Bileşik D31'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-31_69.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	2	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 10

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

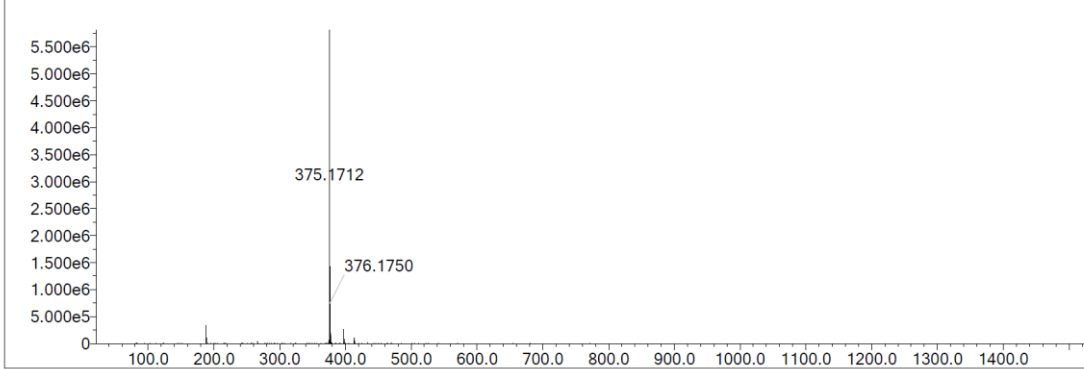
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

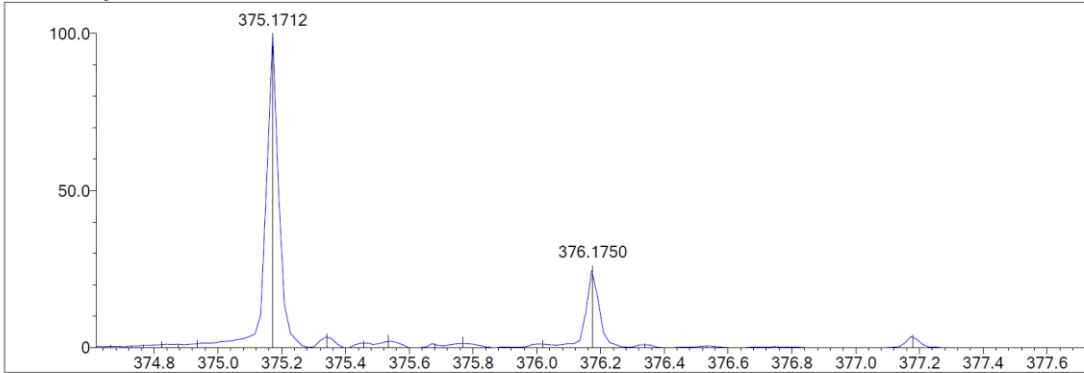
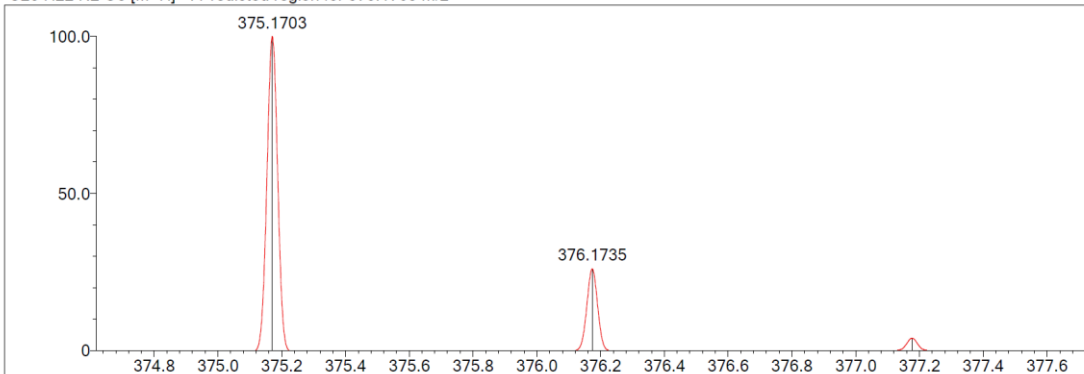
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.320 -> 2.480 Scan# : 349 -> 373



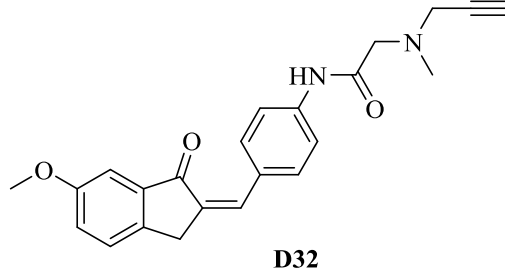
Measured region for 375.1712 m/z

C23 H22 N2 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 375.1703 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	96.50	C23 H22 N2 O3	[M+H] ⁺	375.1712	375.1703	0.9	2.40	100.00	14.0

Şekil 5.205. Bileşik D31'e ait kütle spektrumu

5.1.4.32. 2-(N-metil-N-propargil-amino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D32)



Şekil 5.206. 2-(N-metil-N-propargil-amino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D32**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 118,7 °C. **Verim:** %81.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3305 (N-H gerilim bandı), 2970-2897 (alifatik C-H gerilim bandı), 1681 (indanon C=O gerilim bandı), 1624 (amit C=O gerilim bandı), 1585-1514 (C=C gerilim bandı), 1178 (C-N gerilim bandı), 1091 (C-O gerilim bandı), 821 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

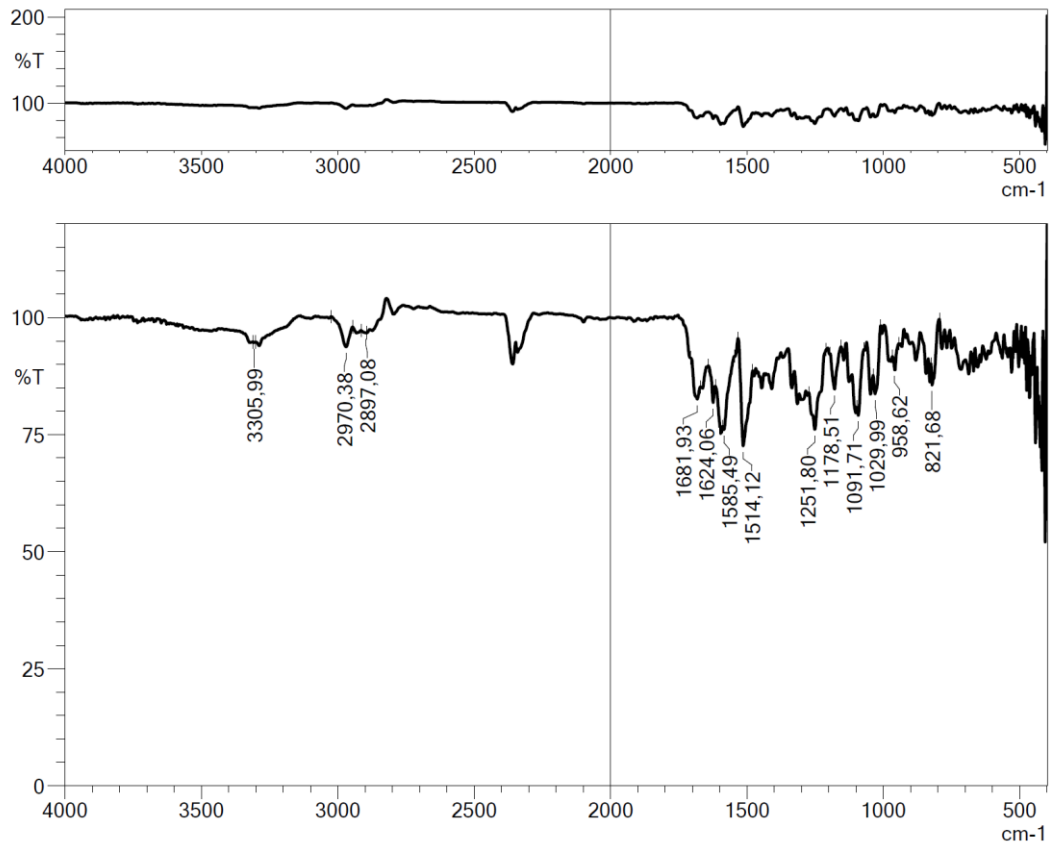
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.33 (3H, s, CH₃), 3.23-3.24 (3H, m, CH, CH₂), 3.46 (1H, d, $J=2.34$ Hz, CH₂), 3.84 (3H, s, OCH₃), 4.02 (2H, s, CH₂), 7.25 (1H, d, $J=2.49$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.28 (1H, dd, $J_1=8.34$ Hz, $J_2=2.55$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.48 (1H, s, C=CH), 7.58 (1H, d, $J=8.38$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.74 (2H, d, $J=8.86$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.81 (2H, d, $J=8.80$ Hz, disüstitüe benzen CH), 10.04 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 31.75, 42.0, 45.8, 56.0, 59.9, 63.2, 76.7, 79.2, 106.0, 119.9, 123.7, 127.9, 130.3, 132.1, 133.0, 134.7, 139.1, 140.7, 143.0, 159.6, 169.3, 193.6.

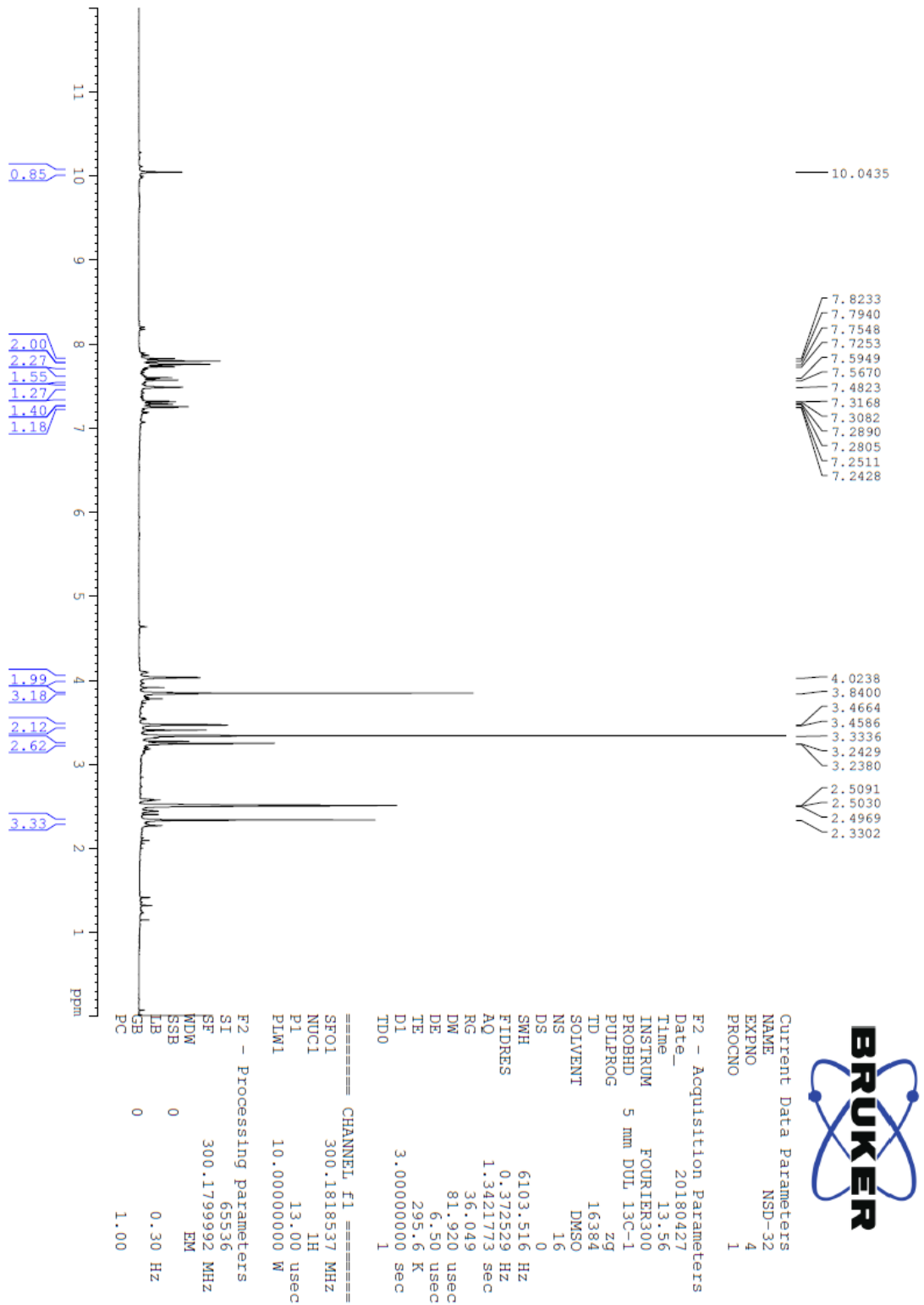
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₃H₂₂N₂O₃ için hesaplanan: 375.1703, bulunan: 375.1711.

DOPNALAB

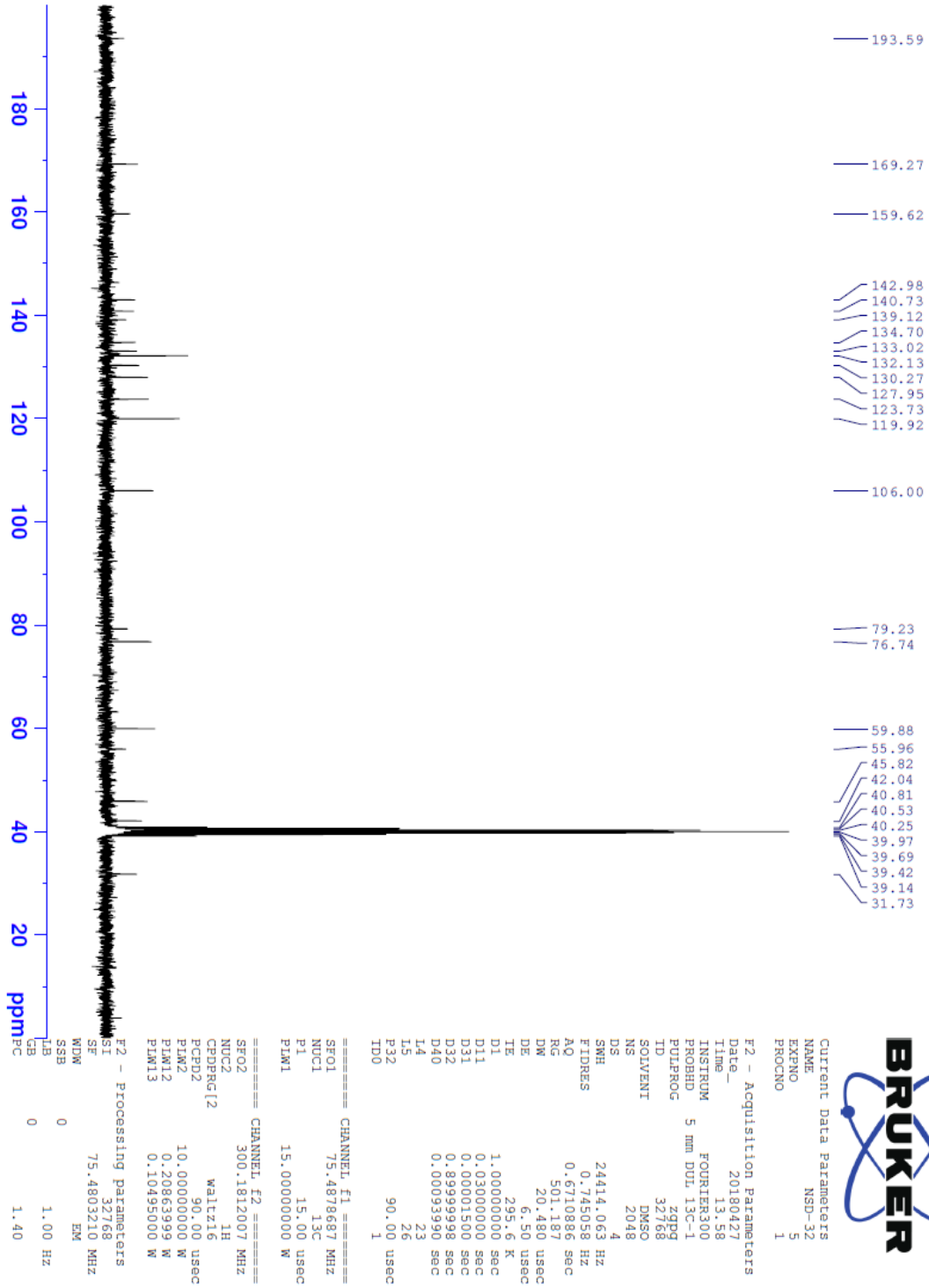
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:15:50
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D321.ispd
Spectrum name	D321
Sample name	D32
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.207. Bileşik **D32**'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.208. Bileşik D32'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.209. Bileşik D32'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-32_71.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	2	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 10

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

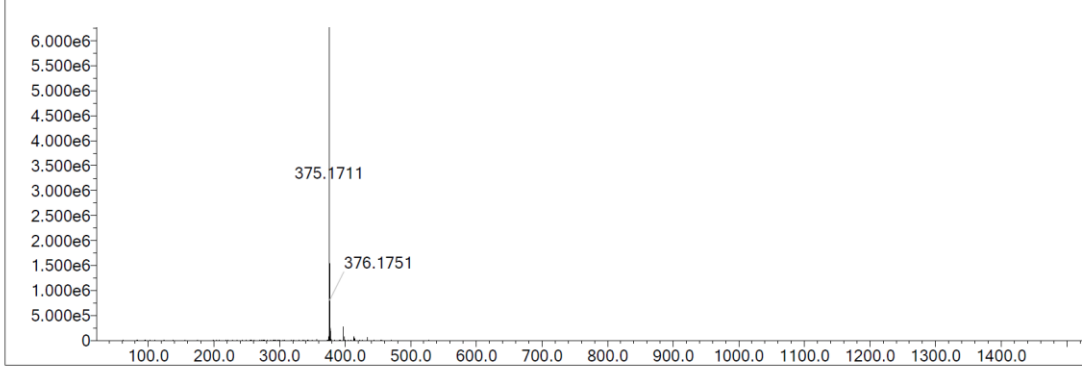
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

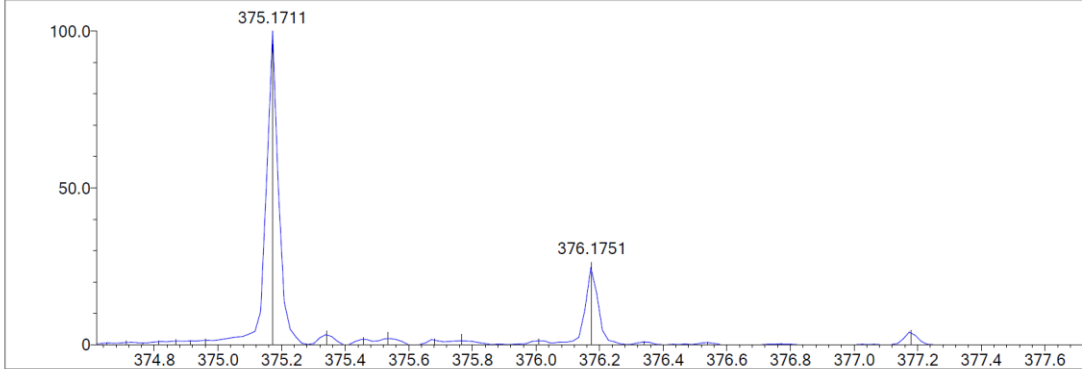
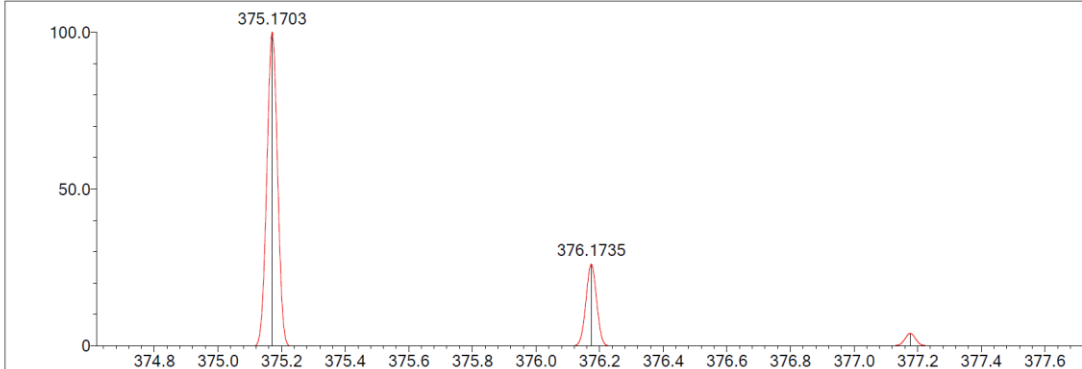
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.307 -> 2.427 Scan# : 347 -> 365



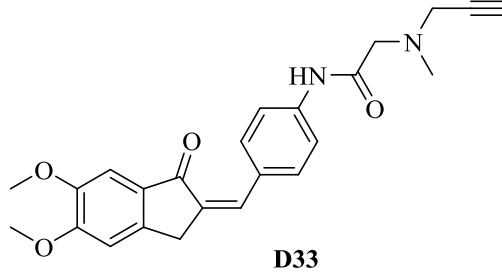
Measured region for 375.1711 m/z

C23 H22 N2 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 375.1703 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	97.17	C23 H22 N2 O3	[M+H] ⁺	375.1711	375.1703	0.8	2.13	100.00	14.0

Şekil 5.210. Bileşik D32'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.33. 2-(N-metil-N-propargil-amino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D33)



Şekil 5.211. 2-(N-metil-N-propargil-amino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D33**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 197,8 °C. **Verim:** %78.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3319 (N-H gerilim bandı), 2835 (alifatik C-H gerilim bandı), 1674 (indanon C=O gerilim bandı), 1625 (amit C=O gerilim bandı), 1589-1498 (C=C gerilim bandı), 1132 (C-N gerilim bandı), 1095 (C-O gerilim bandı), 827 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

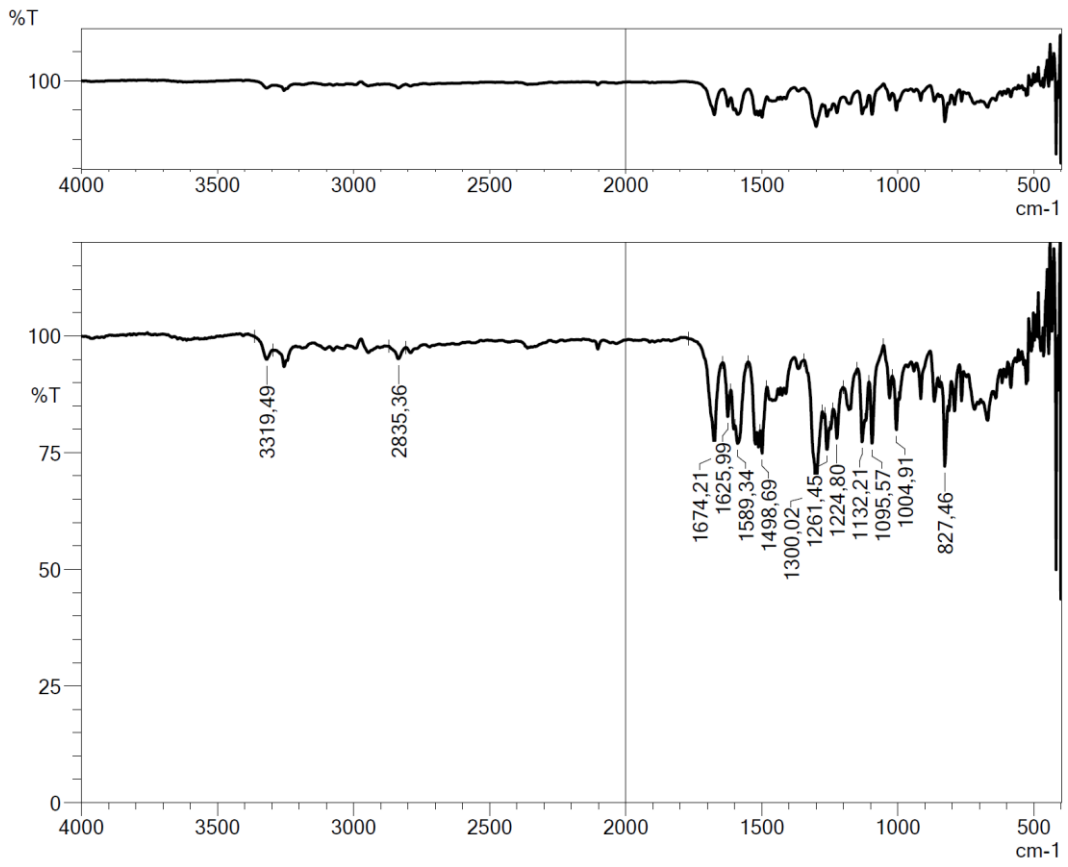
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.33 (3H, s, CH_3), 3.23-3.24 (3H, m, CH, CH_2), 3.46 (1H, d, $J=2.28$ Hz, CH_2), 3.84 (3H, s, OCH_3), 3.91 (3H, s, OCH_3), 3.99 (2H, s, CH_2), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.22 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.48 (1H, s, C=CH), 7.70 (2H, d, $J=8.86$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.79 (2H, d, $J=8.71$ Hz, disüstitüe benzen CH), 10.02 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 32.1, 42.0, 45.8, 56.1, 56.4, 59.9, 76.7, 79.2, 105.0, 108.5, 119.9, 130.5, 130.6, 131.3, 131.8, 134.9, 140.4, 145.4, 149.7, 155.6, 169.2, 192.3.

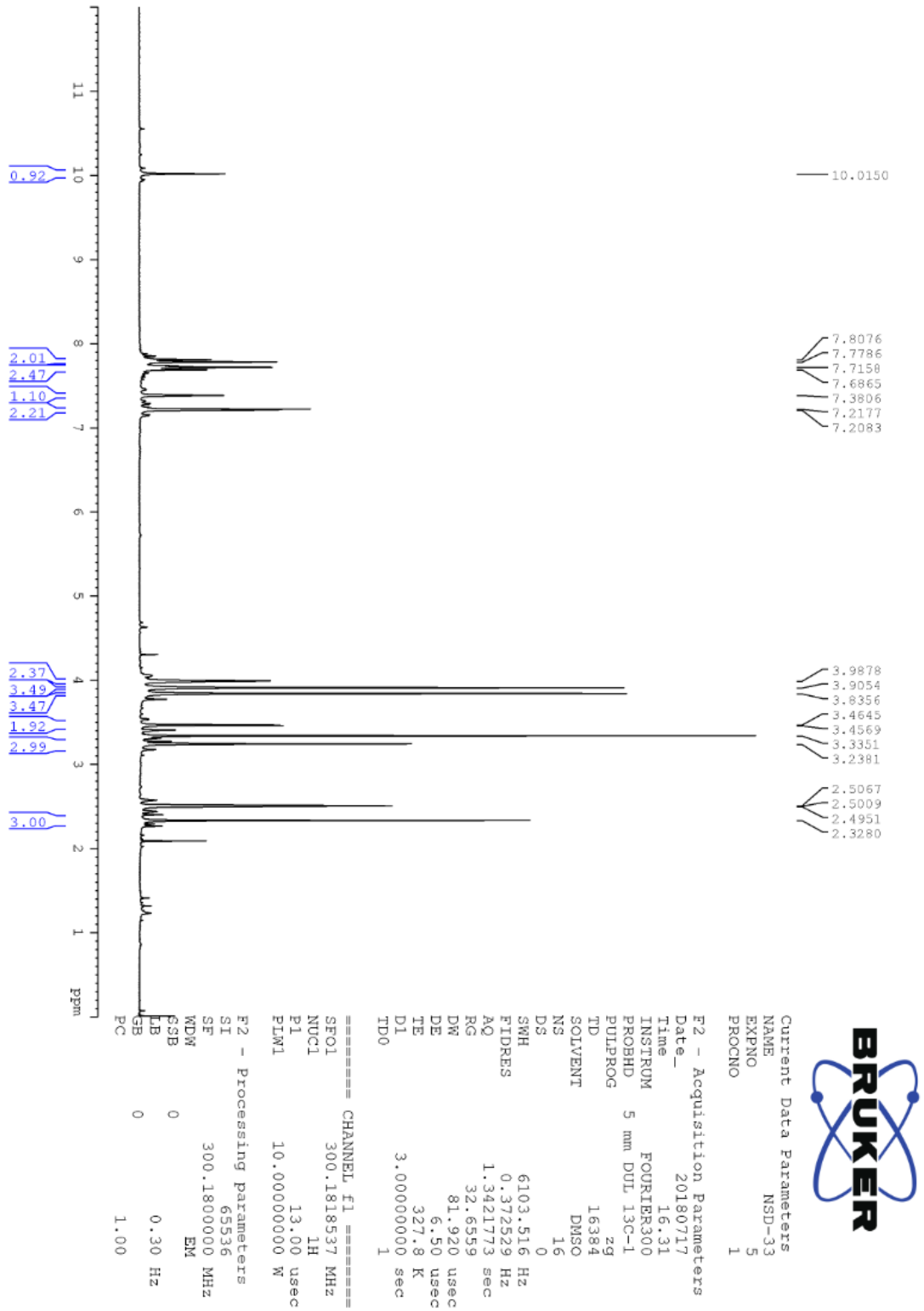
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ için hesaplanan: 405.1809, bulunan: 405.1821.

DOPNALAB

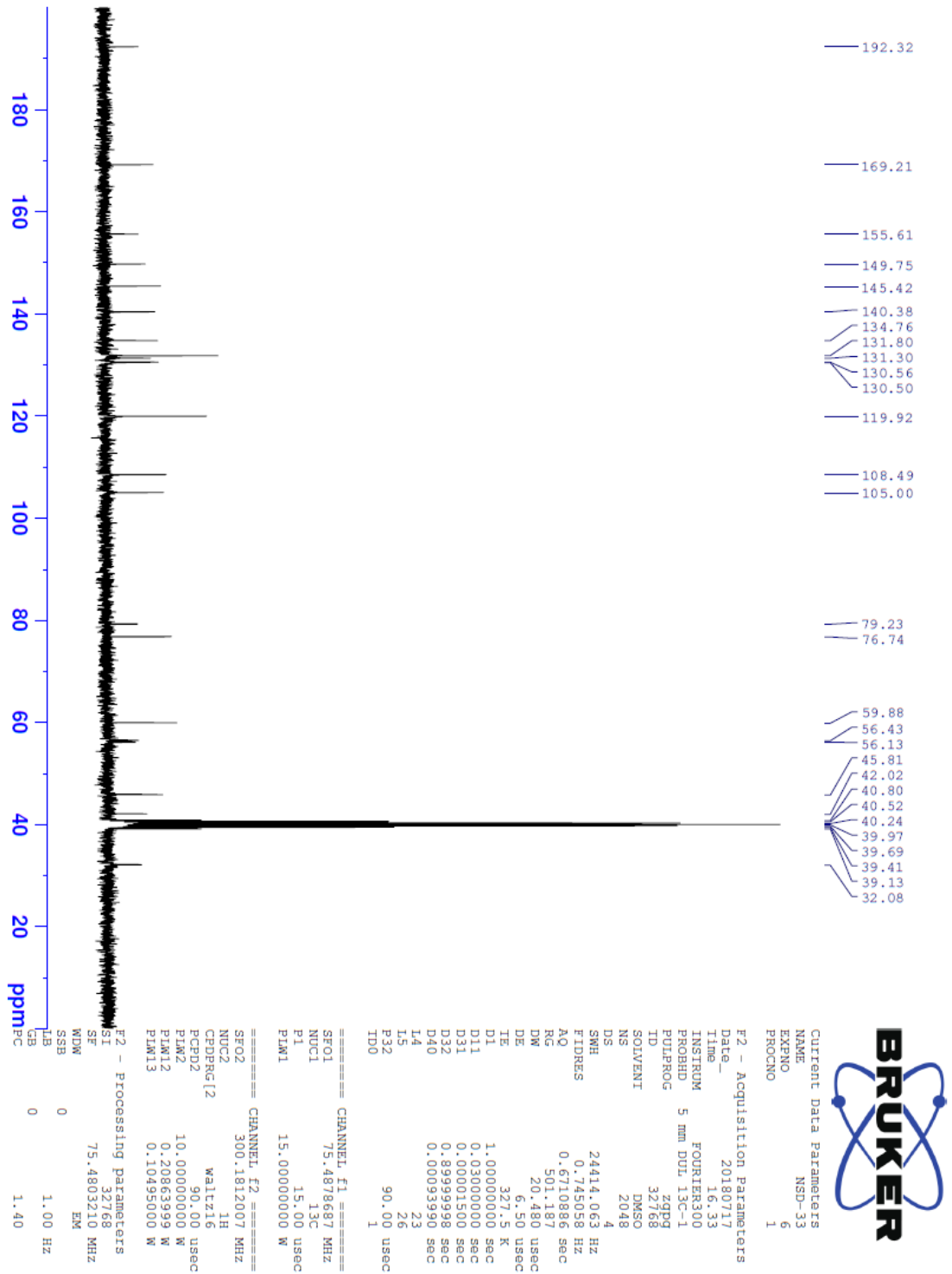
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:20:32
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D331.ispd
Spectrum name	D331
Sample name	D33
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.212. Bileşik **D33**'e ait IR spektrumu



Şekil 5.213. Bileşik D33'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.214. Bileşik D33'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-33_72.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	2	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 10

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

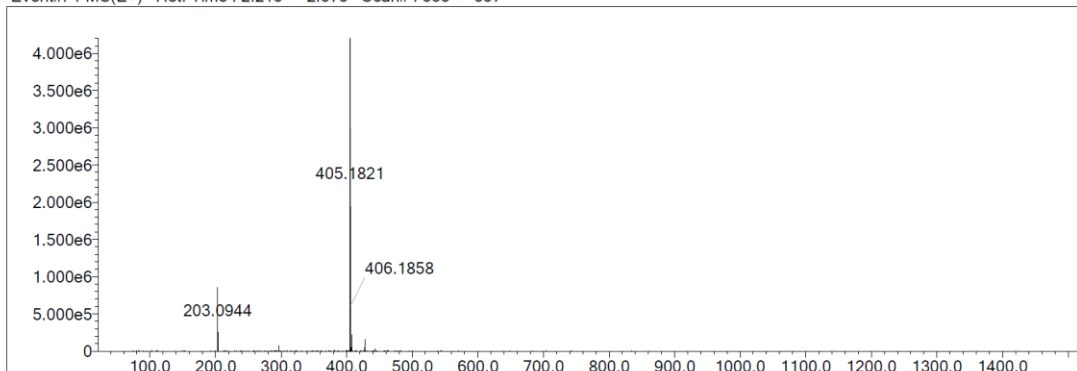
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

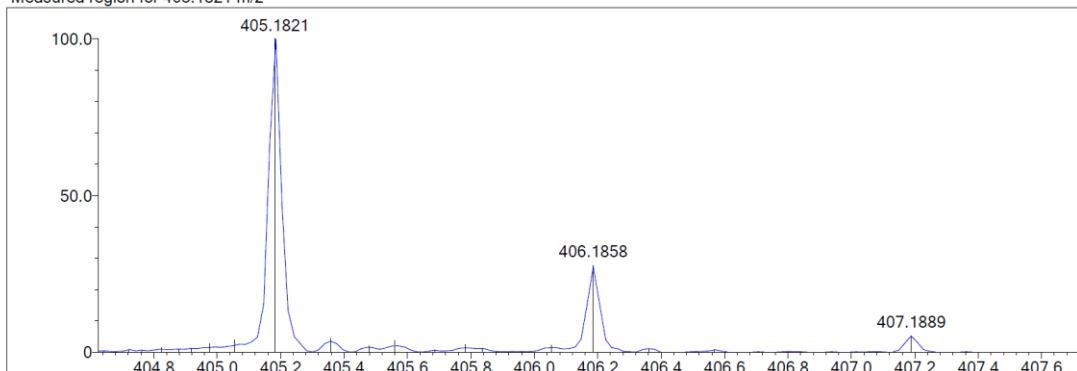
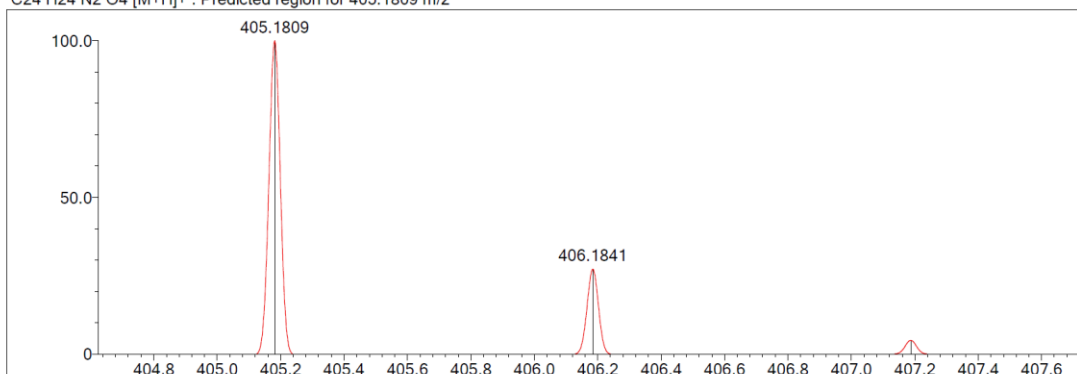
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.213 -> 2.373 Scan#: 333 -> 357



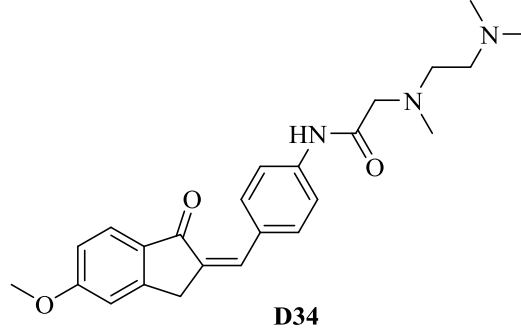
Measured region for 405.1821 m/z

C24 H24 N2 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 405.1809 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	82.79	C24 H24 N2 O4	[M+H] ⁺	405.1821	405.1809	1.2	2.96	87.06	14.0

Şekil 5.215. Bileşik D33'e ait kütle spektrumu

5.1.4.34. 2-(N-metil-N-(2-(dimetilamino)etil)amino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D34)



Şekil 5.216. 2-(N-metil-N-(2-(dimetilamino)etil)amino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D34**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 141,1 °C. **Verim:** %87.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3319 (N-H gerilim bandı), 2831 (alifatik C-H gerilim bandı), 1678 (indanon C=O gerilim bandı), 1635 (amit C=O gerilim bandı), 1579-1514 (C=C gerilim bandı), 1165 (C-N gerilim bandı), 1095 (C-O gerilim bandı), 825 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

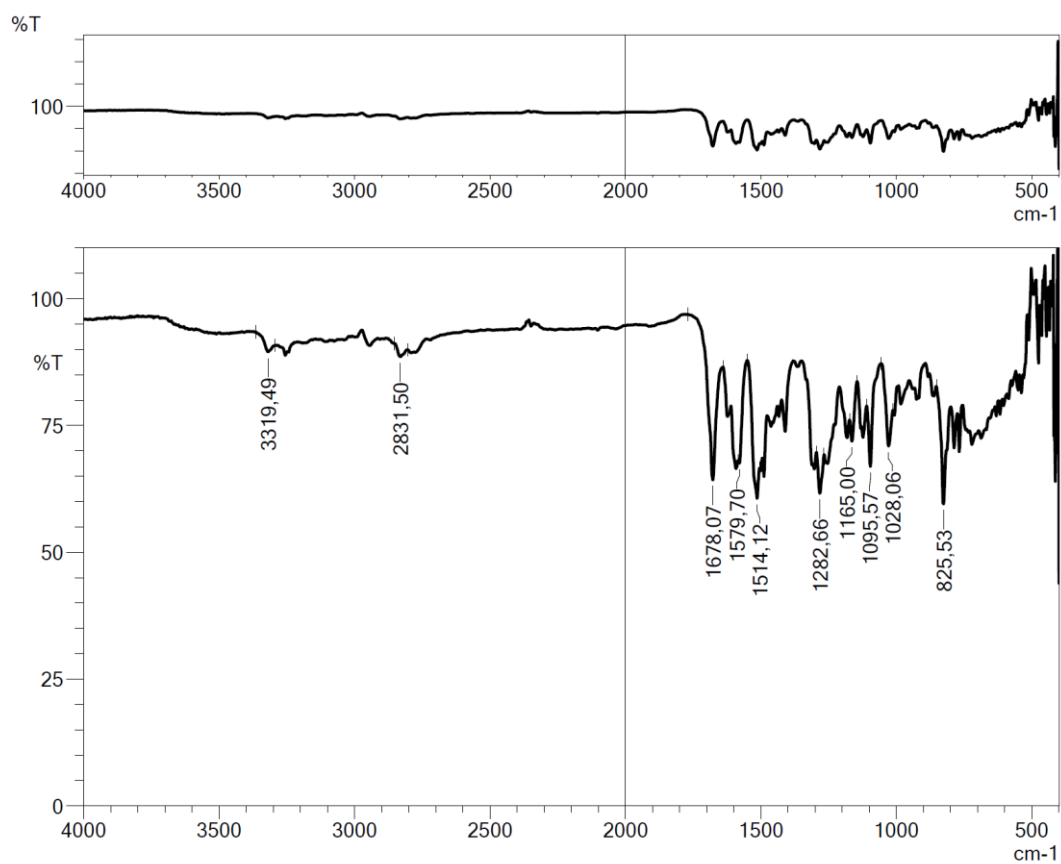
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (2H, s, $J=7.35$ Hz, CH_3), 1.47 (2H, s, $J=7.35$ Hz, CH_2), 2.30 (3H, s, CH_3), 2.40 (2H, t, $J=7.41$ Hz, CH_2), 3.15 (2H, m, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.04 (2H, s, CH_2), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.17 (1H, $J=1.98$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.72 (3H, m, disüstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.79 (2H, d, $J=8.76$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.89 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.2, 20.4, 32.5, 42.9, 56.3, 59.6, 62.0, 110.6, 115.8, 119.8, 125.8, 130.4, 131.1, 131.7, 131.9, 134.5, 140.3, 153.3, 165.3, 169.9, 192.0.

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: 408.2282, bulunan: 408.2283.

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:23:32
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\NDOKTORA TEZ\D341.ispd
Spectrum name	D341
Sample name	D34
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



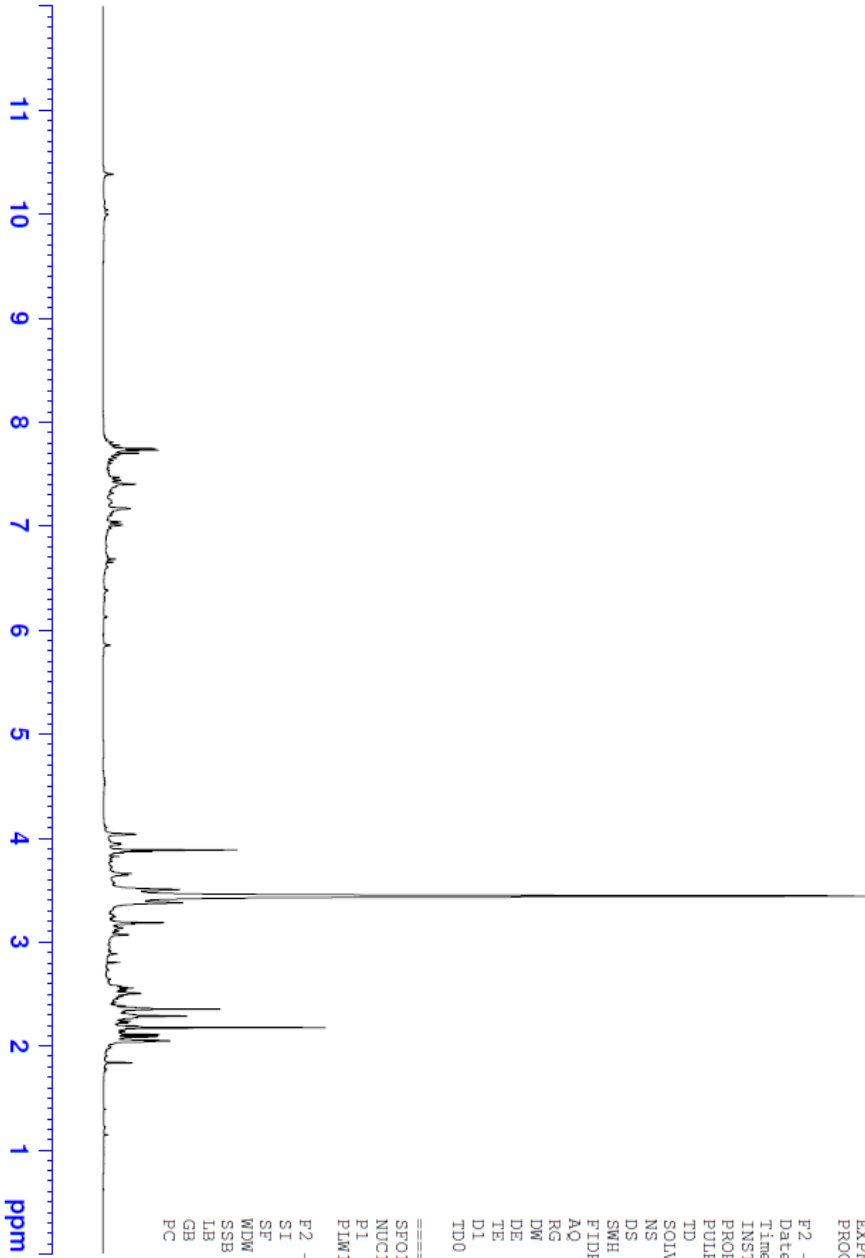
Şekil 5.217. Bileşik D34'e ait IR spektrumu



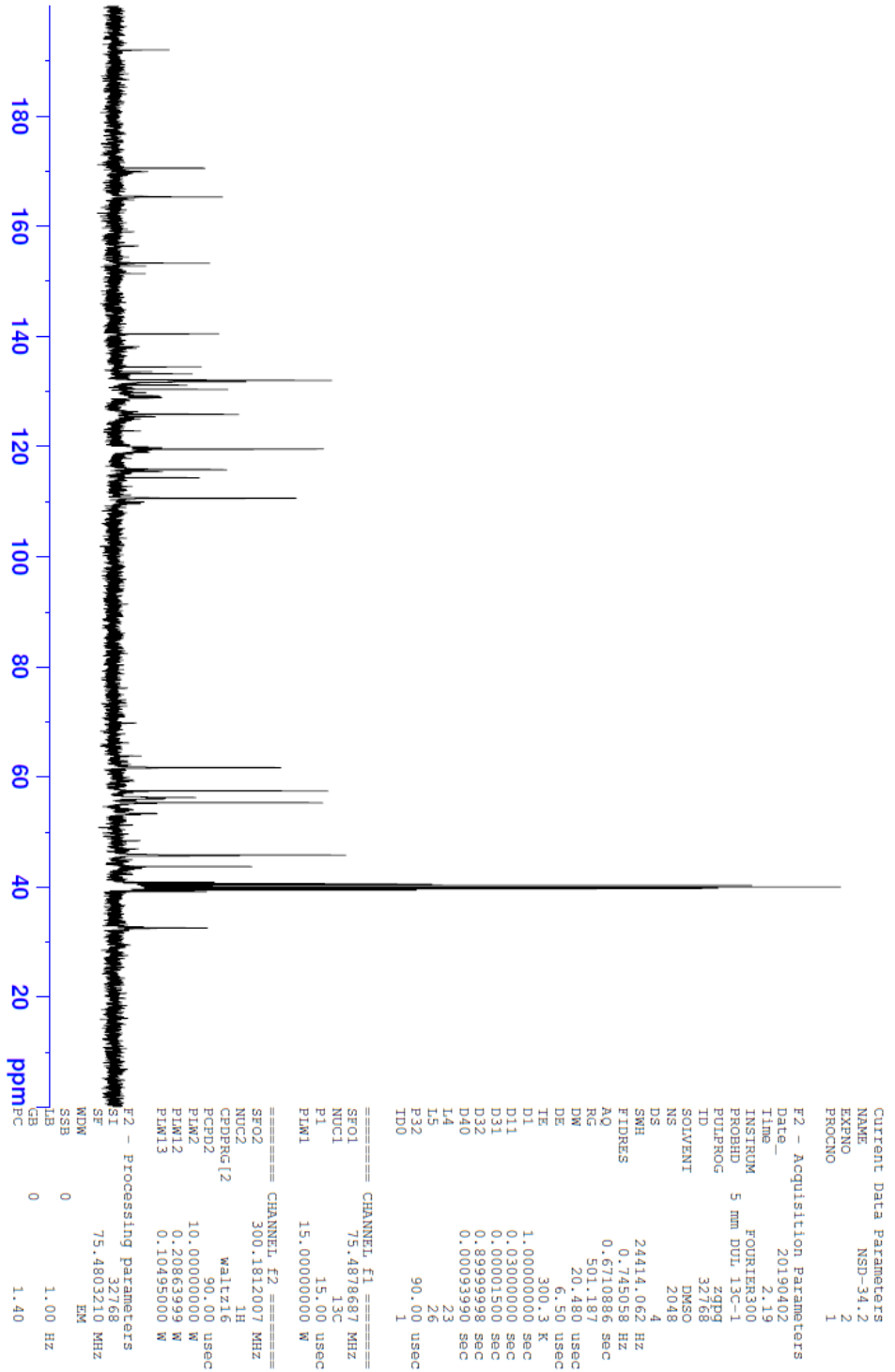
Current Data Parameters
NAME NSD-34.2
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20190402
Time 2.17
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 3.981
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 299.8 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



Şekil 5.218. Bileşik D34'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.219. Bileşik D34'e ait ¹³C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bins\NSD-34_9.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	2	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 10

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

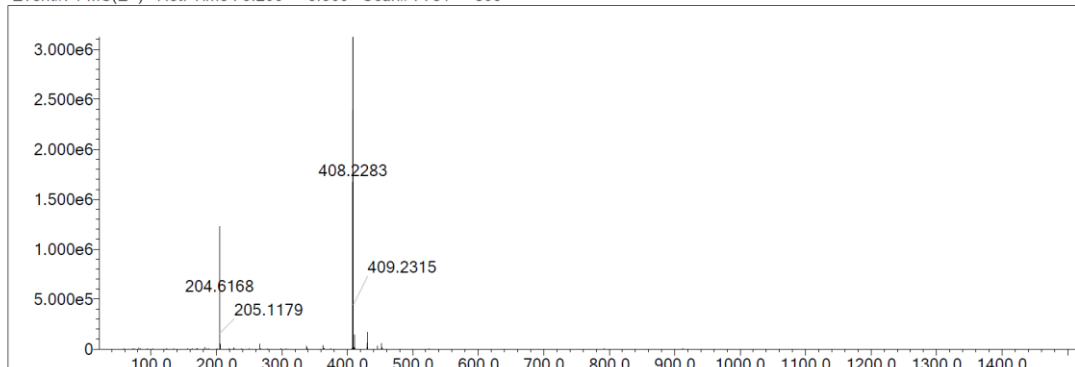
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

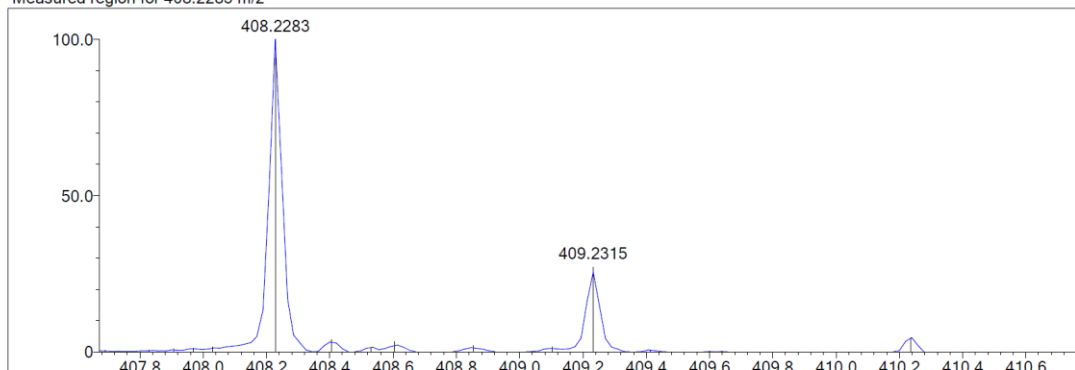
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

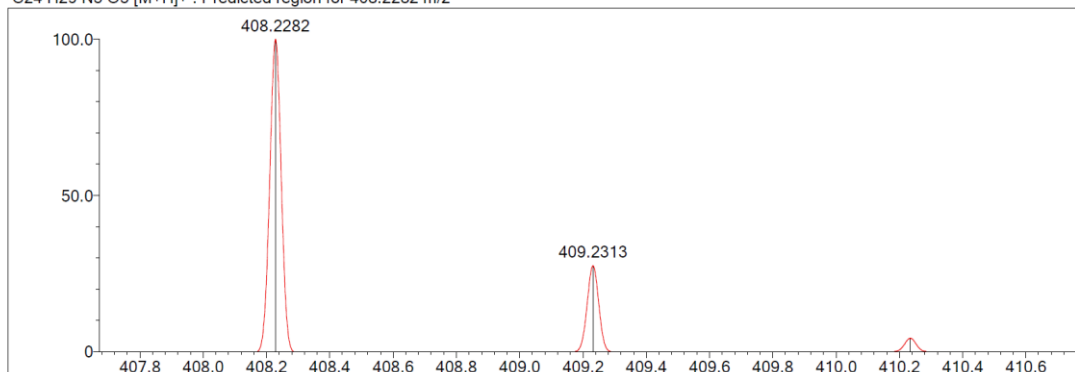
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.200 -> 5.360 Scan#: 781 -> 805



Measured region for 408.2283 m/z



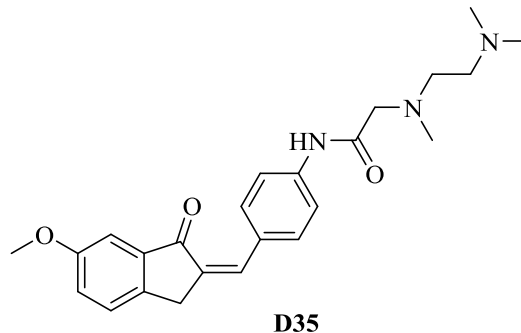
C24 H29 N3 O3 [M+H]+ : Predicted region for 408.2282 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	100.00	C24 H29 N3 O3	[M+H] ⁺	408.2283	408.2282	0.1	0.24	100.00	12.0

Şekil 5.220. Bileşik D34'e ait kütle spektrumu

5.1.4.35. 2-(N-metil-N-(2-(dimetilamino)etil)amino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D35)



Şekil 5.221. 2-(N-metil-N-(2-(dimetilamino)etil)amino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D35**) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 107,2 °C. **Verim:** %83.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3255 (N-H gerilim bandı), 1678 (indanon C=O gerilim bandı), 1630 (amit C=O gerilim bandı), 1591-1514 (C=C gerilim bandı), 1165 (C-N gerilim bandı), 1095 (C-O gerilim bandı), 825 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

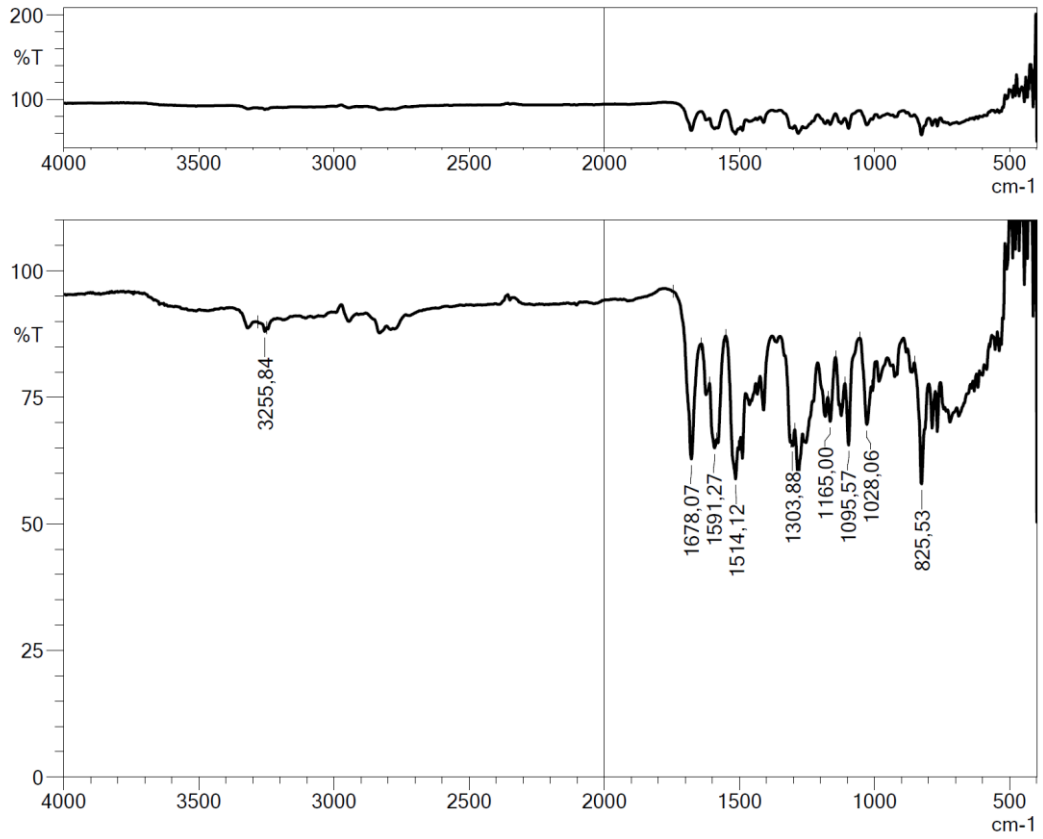
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 2.19 (6H, s, CH_3), 2.36 (3H, s, CH_3), 2.39 (2H, t, $J=5.94$ Hz, CH_2), 2.57 (2H, t, $J=6.09$ Hz, CH_2), 3.19 (2H, m, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 4.00 (2H, s, CH_2), 7.23 (1H, $J=2.52$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.28 (1H, dd, $J_1=8.31$ Hz, $J_2=2.58$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.47 (1H, s, C=CH), 7.56 (1H, $J=8.41$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.75 (4H, s, disübstitüe benzen CH), 10.40 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 31.7, 43.7, 45.7, 55.2, 56.0, 57.4, 61.6, 106.0, 119.5, 123.7, 127.9, 130.2, 132.3, 133.0, 134.6, 139.1, 140.7, 142.9, 159.6, 170.6, 193.6.

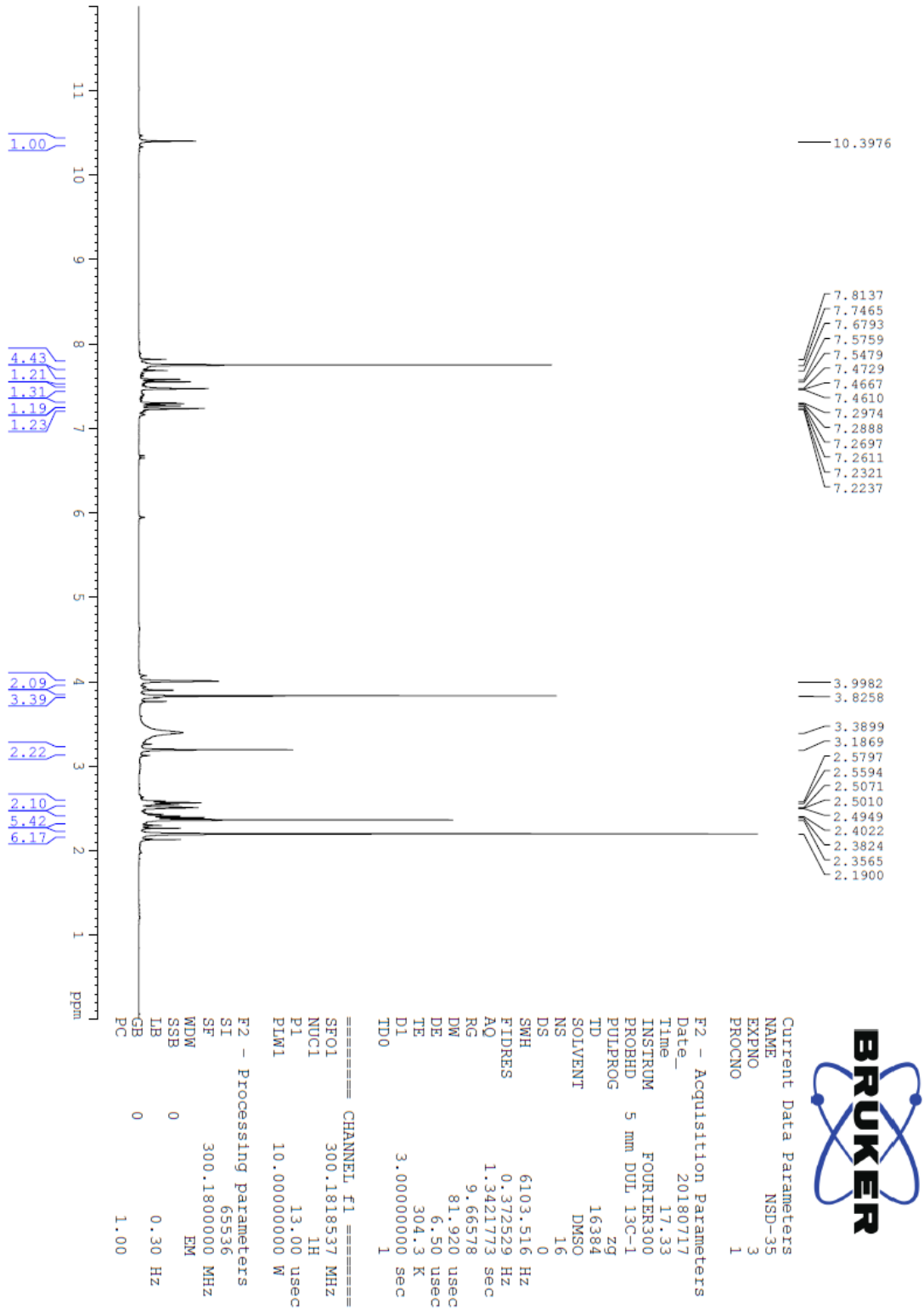
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: 408.2282, bulunan: 408.2288.

DOPNALAB

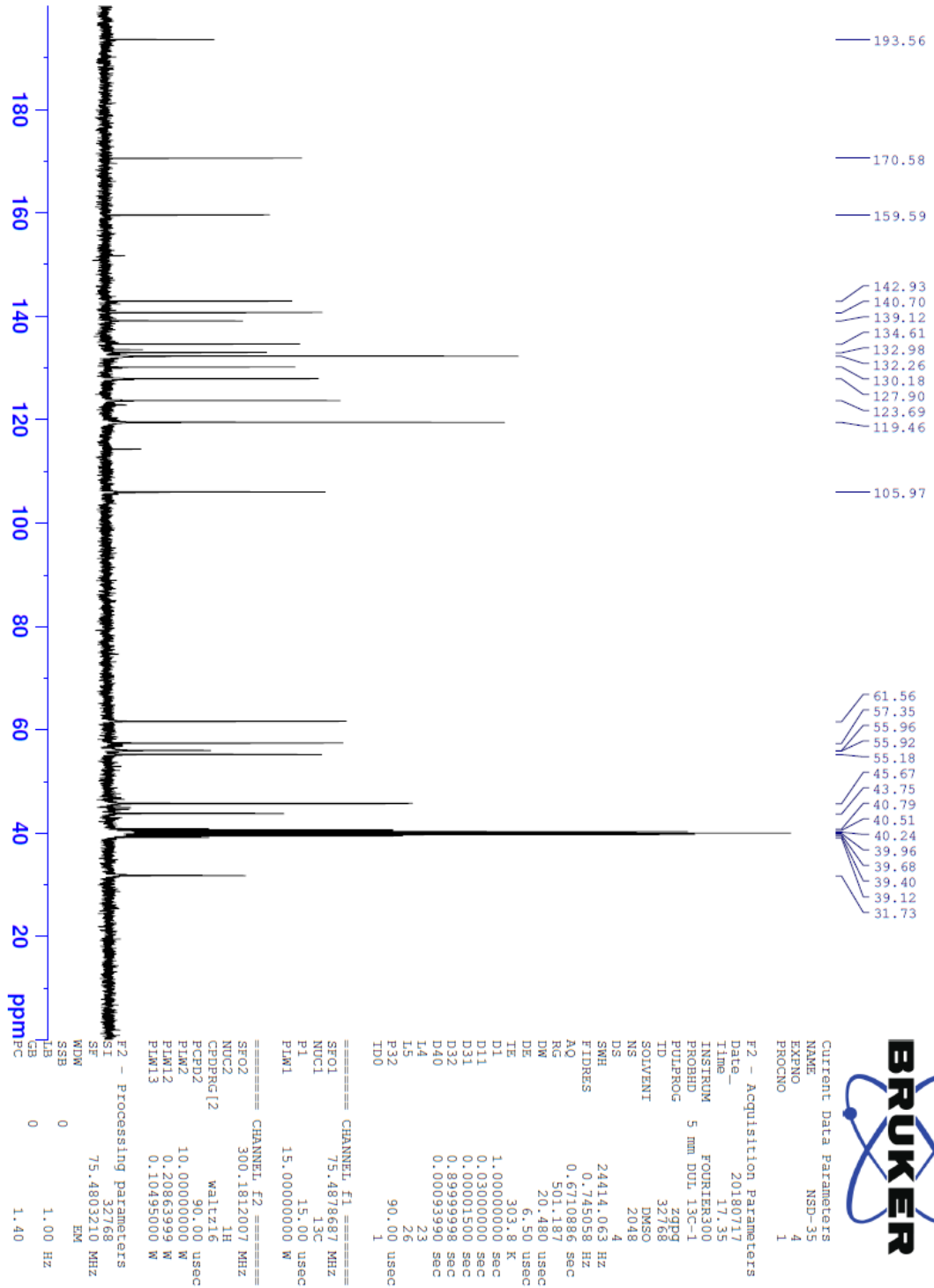
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:25:56
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D351.ispd
Spectrum name	D351
Sample name	D35
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.222. Bileşik D35'e ait IR spektrumu



Şekil 5.223. Bileşik D35'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.224. Bileşik D35'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bns\NSD-35_10.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	2	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 10

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

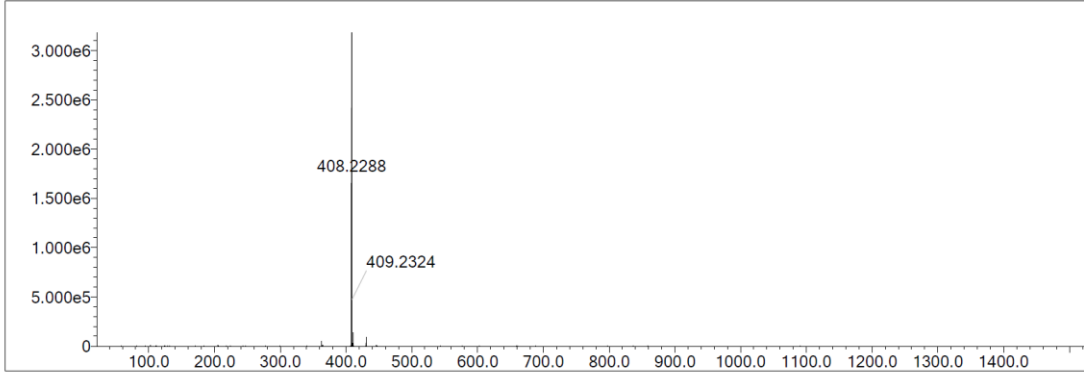
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

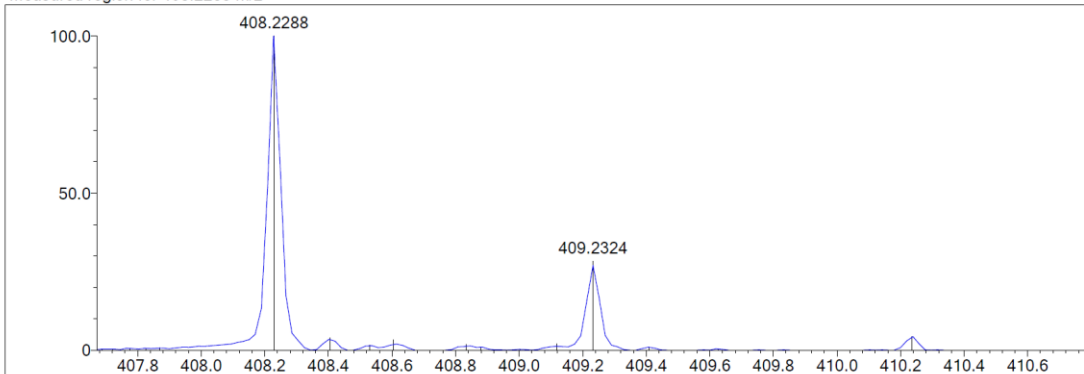
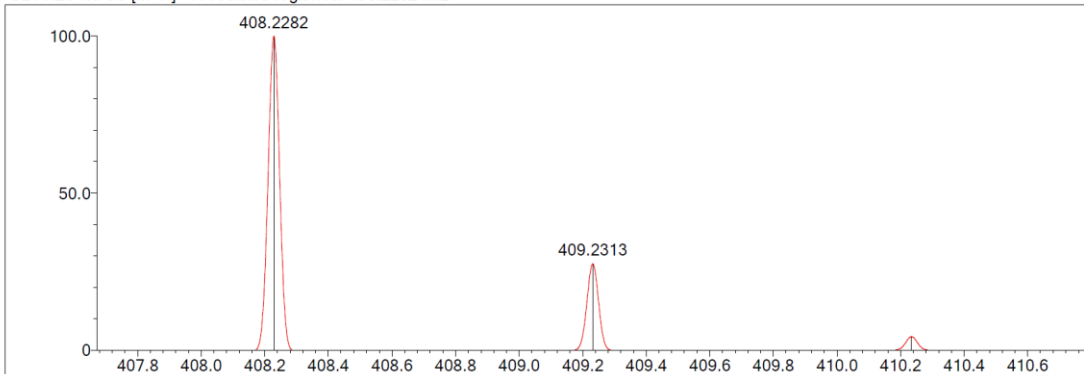
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.307 -> 5.520 Scan#: 797 -> 829



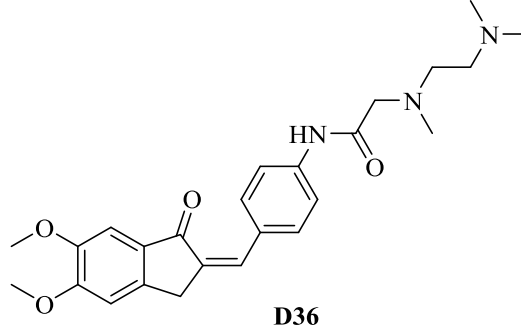
Measured region for 408.2288 m/z

C24 H29 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 408.2282 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	98.83	C24 H29 N3 O3	[M+H] ⁺	408.2288	408.2282	0.6	1.47	100.00	12.0

Şekil 5.225. Bileşik D35'e ait kütle spektrumu

5.1.4.36. 2-(N-metil-N-(2-(dimetilamino)etil)amino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D36)



Şekil 5.226. 2-(N-metil-N-(2-(dimetilamino)etil)amino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D36**) molekülünün kimyasal yapısı

DeneySEL E.N.: 180,5 °C. **Verim:** %81.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3255 (N-H gerilim bandı), 2829 (alifatik C-H gerilim bandı), 1678 (indanon C=O gerilim bandı), 1630 (amit C=O gerilim bandı), 1591-1514 (C=C gerilim bandı), 1165 (C-N gerilim bandı), 1095 (C-O gerilim bandı), 825 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

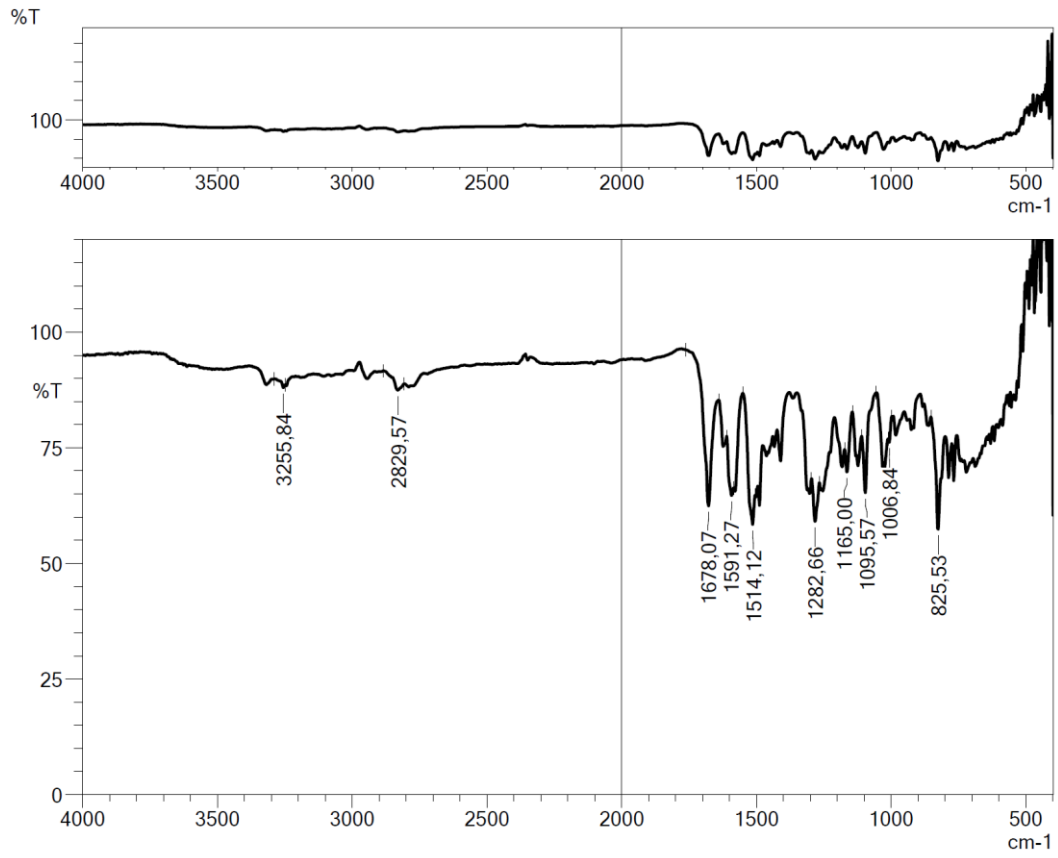
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.21 (6H, s, CH_3), 2.36 (3H, s, CH_3), 2.42 (2H, t, $J=6.04$ Hz, CH_2), 2.57 (2H, t, $J=6.03$ Hz, CH_2), 3.19 (2H, m, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 3.90 (3H, s, OCH_3), 3.98 (2H, s, CH_2), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.38 (1H, s, C=CH), 7.71 (2H, d, $J=9.03$ Hz, disübstitüe benzen CH), 7.75 (2H, d, $J=8.95$ Hz, disübstitüe benzen CH), 10.40 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 32.1, 43.7, 45.6, 55.1, 56.1, 56.4, 57.3, 61.6, 105.0, 108.5, 119.5, 130.4, 130.6, 131.3, 131.9, 134.7, 140.4, 145.4, 149.8, 155.6, 170.5, 192.3.

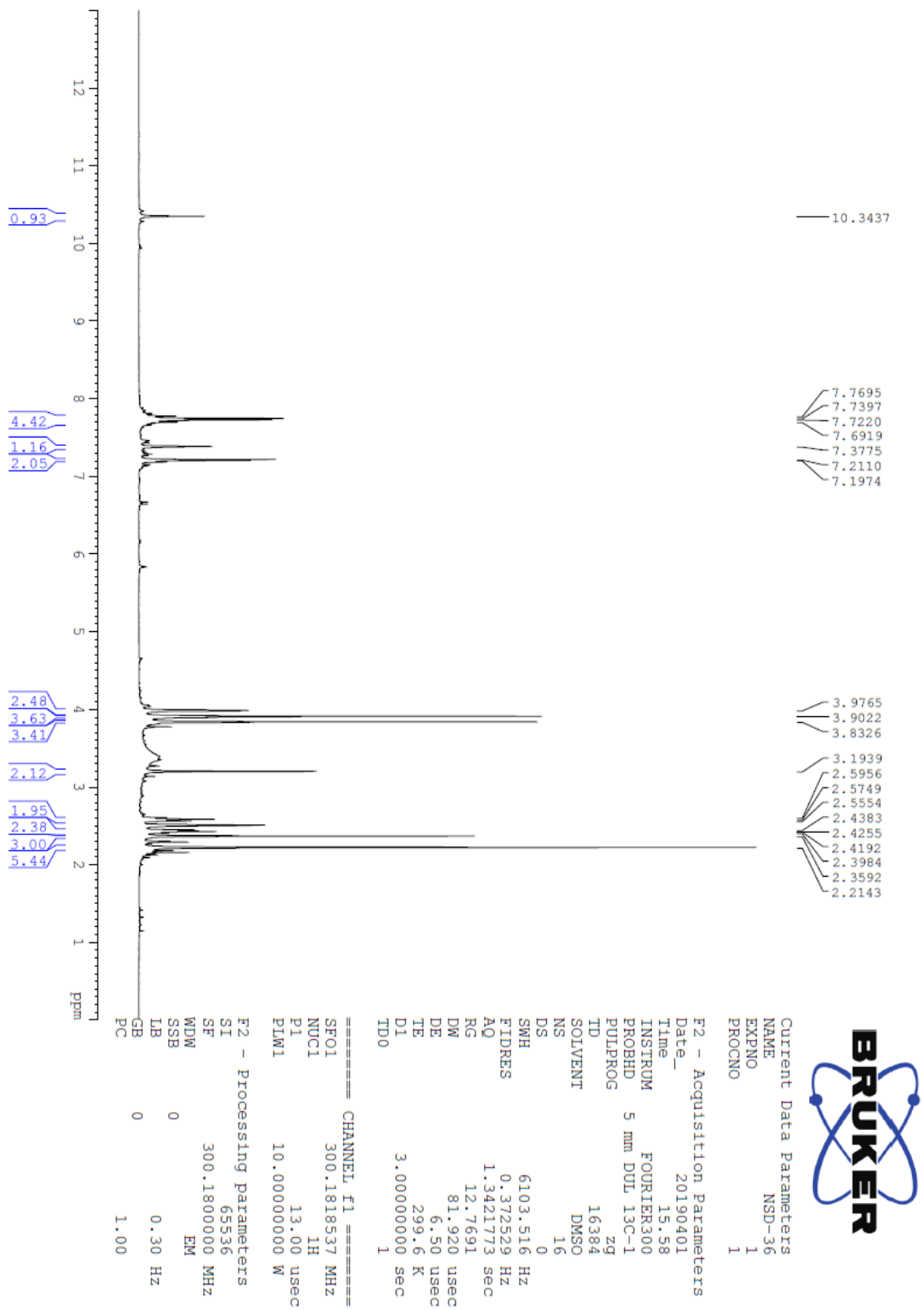
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 438.2387, bulunan: 438.2398.

DOPNALAB

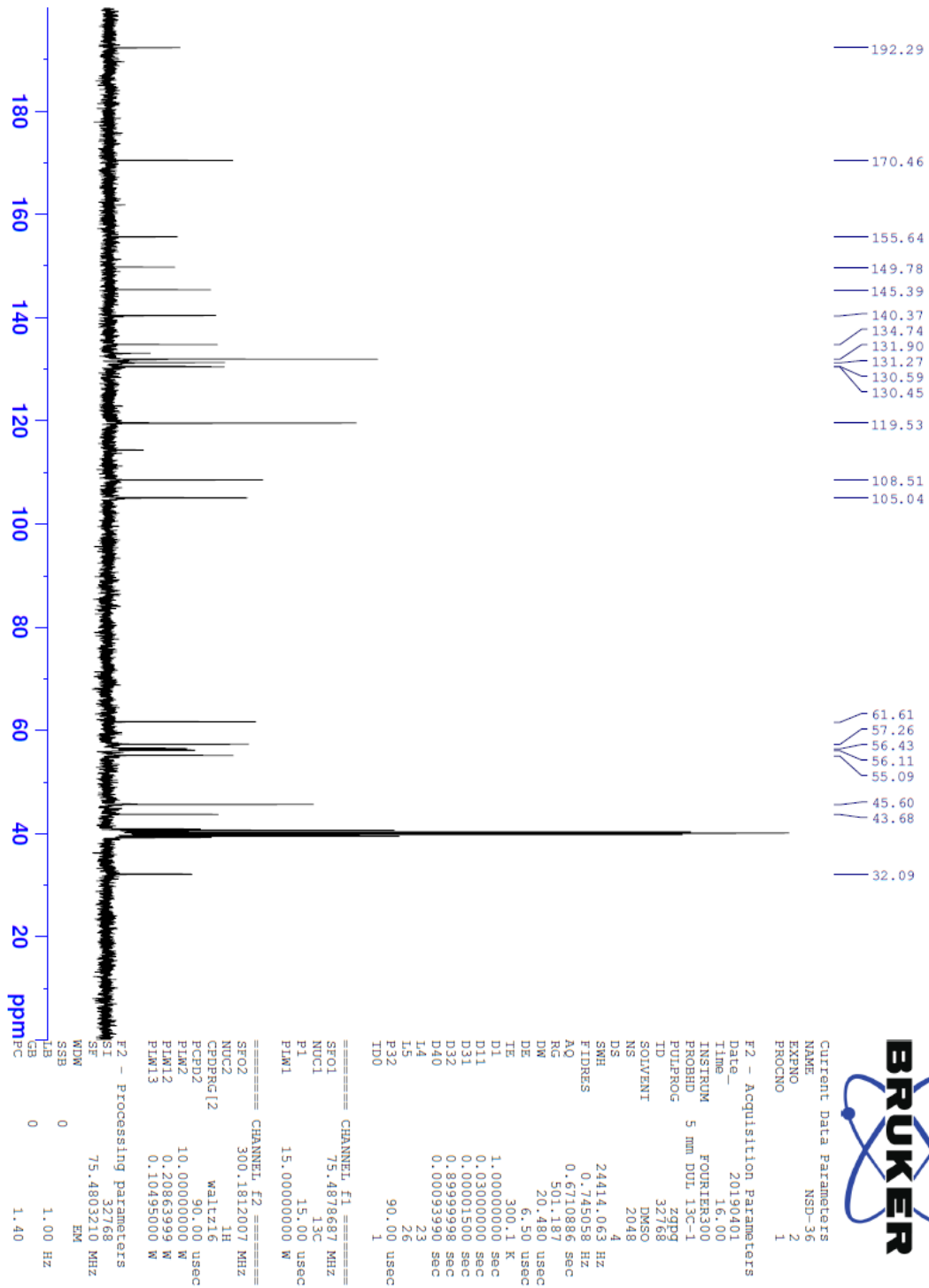
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:28:12
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D361.ispd
Spectrum name	D361
Sample name	D36
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.227. Bileşik D36'ya ait IR spektrumu



Şekil 5.228. Bileşik D36'ya ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.229. Bileşik D36'ya ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bns\NSD-36_11.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	2	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 10

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

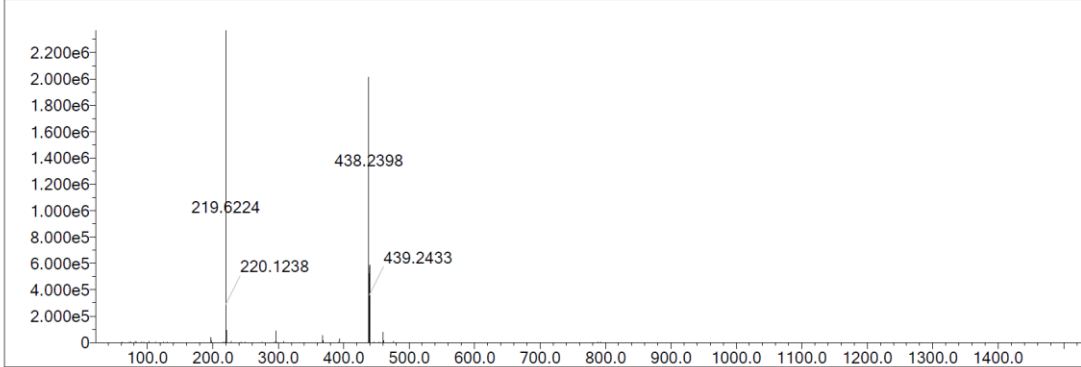
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

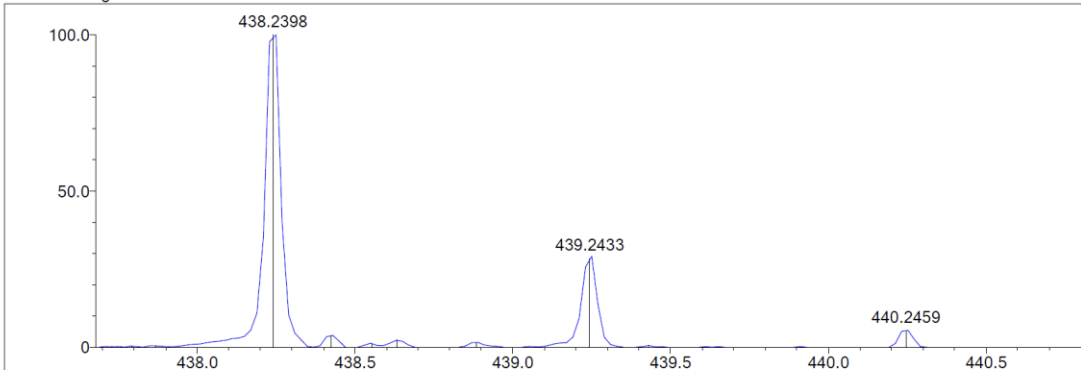
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

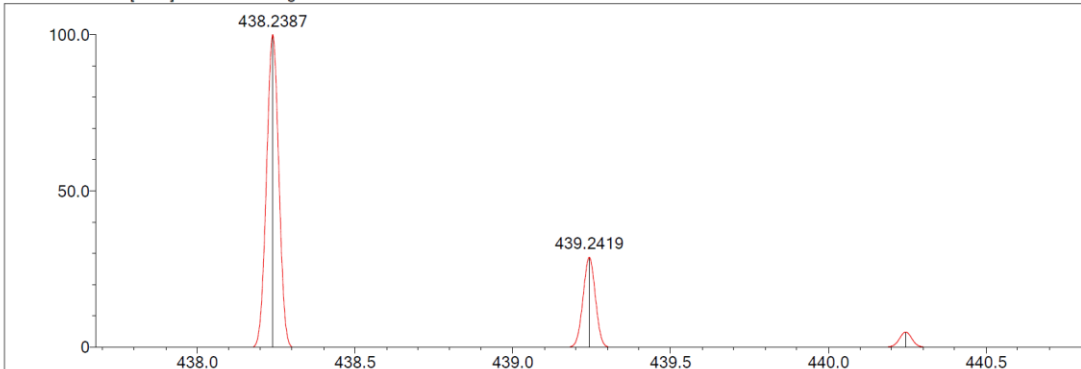
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.880 -> 5.040 Scan# : 733 -> 757



Measured region for 438.2398 m/z



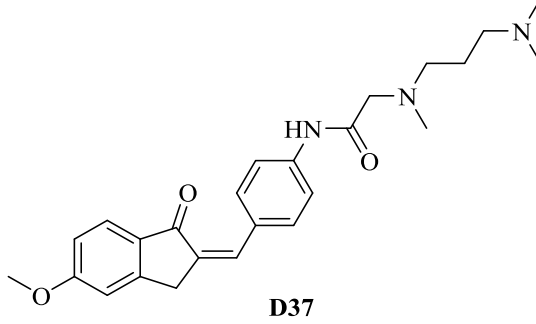
C25 H31 N3 O4 [M+H]+ : Predicted region for 438.2387 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	96.22	C25 H31 N3 O4	[M+H]+	438.2398	438.2387	1.1	2.51	100.00	12.0

Şekil 5.230. Bileşik D36'ya ait kütle spektrumu

5.1.4.37. 2-(N-metil-N-(3-(dimetilamino)propil)amino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D37)



Şekil 5.231. 2-(N-metil-N-(3-(dimetilamino)propil)amino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D37**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 168,7 °C. **Verim:** %89.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3317 (N-H gerilim bandı), 2943-2789 (alifatik C-H gerilim bandı), 1678 (indanon C=O gerilim bandı), 1597 (amit C=O gerilim bandı), 1579-1489 (C=C gerilim bandı), 1251 (C-N gerilim bandı), 1087 (C-O gerilim bandı), 821 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

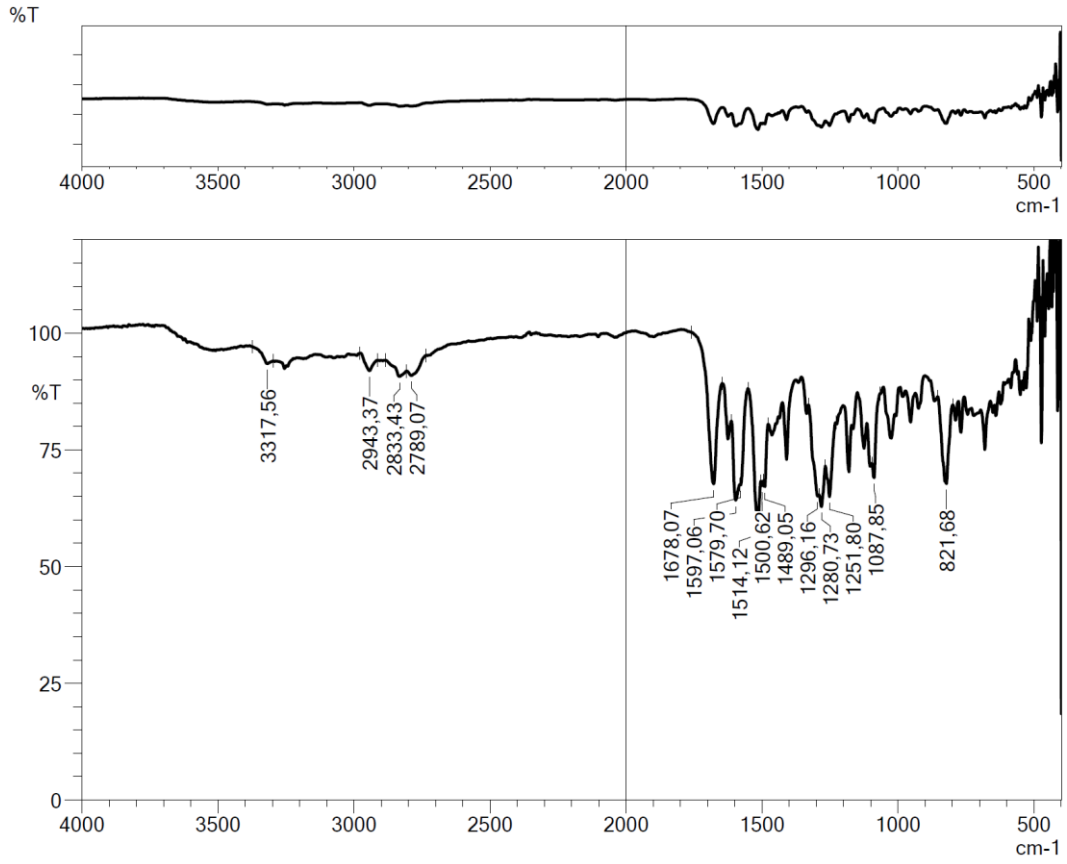
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 1.59 (2H, p, $J=7.16$ Hz, CH_3), 2.09 (6H, s, CH_3), 2.22 (2H, t, $J=7.07$ Hz, CH_2), 2.30 (3H, s, CH_3), 2.45 (2H, t, $J=7.32$ Hz, CH_2), 3.16 (2H, s, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.05 (2H, s, CH_2), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.18 (1H, $J=2.07$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.73 (3H, m, disübstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.78 (2H, d, $J=8.79$ Hz, disübstitüe benzen CH), 9.91 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 25.2, 32.5, 43.0, 45.7, 55.6, 56.3, 57.6, 62.1, 110.6, 115.8, 120.0, 125.8, 130.5, 131.1, 131.7, 131.9, 134.5, 140.3, 153.3, 165.3, 170.0, 192.1.

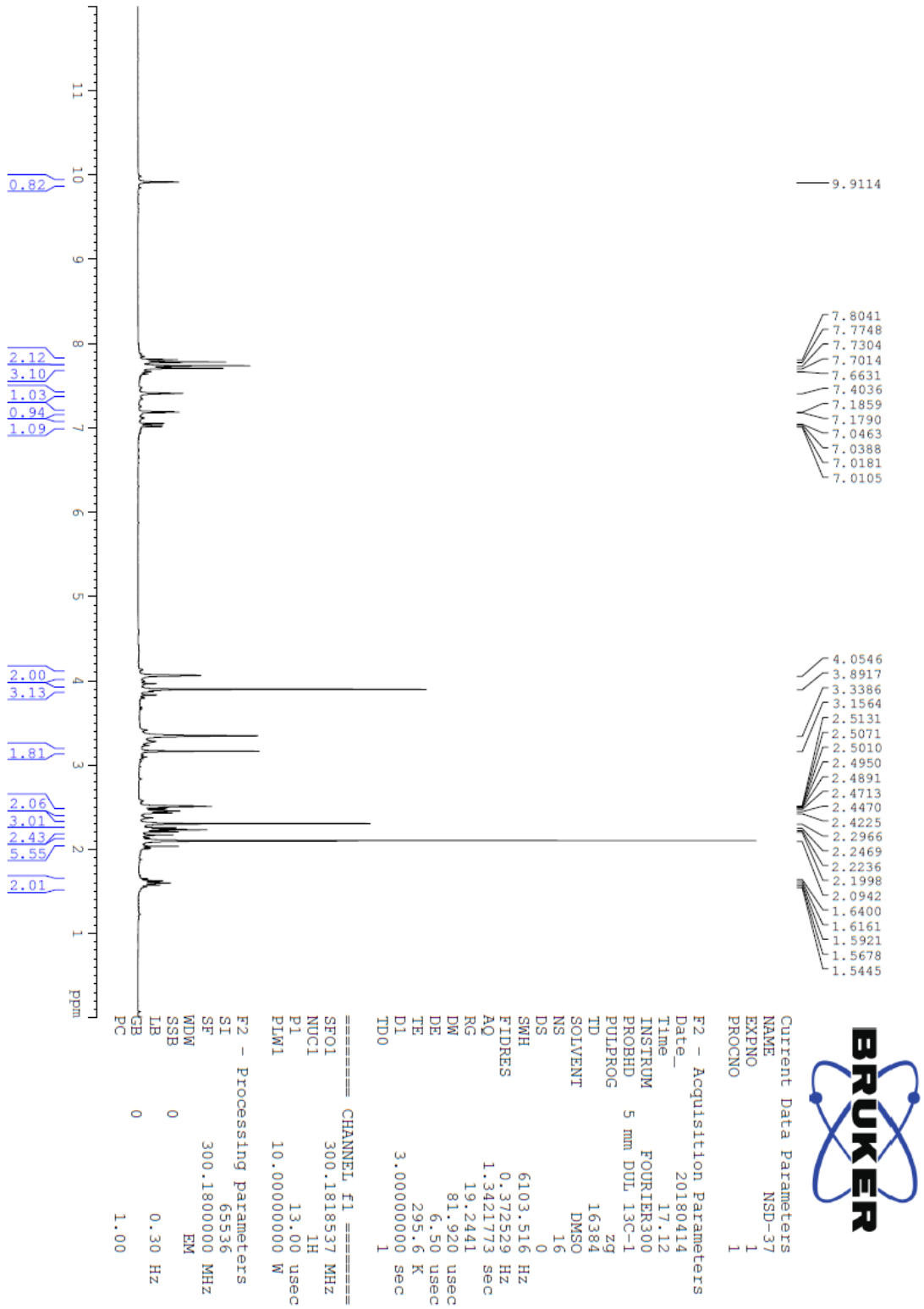
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: 422.2438, bulunan: 422.2458.

DOPNALAB

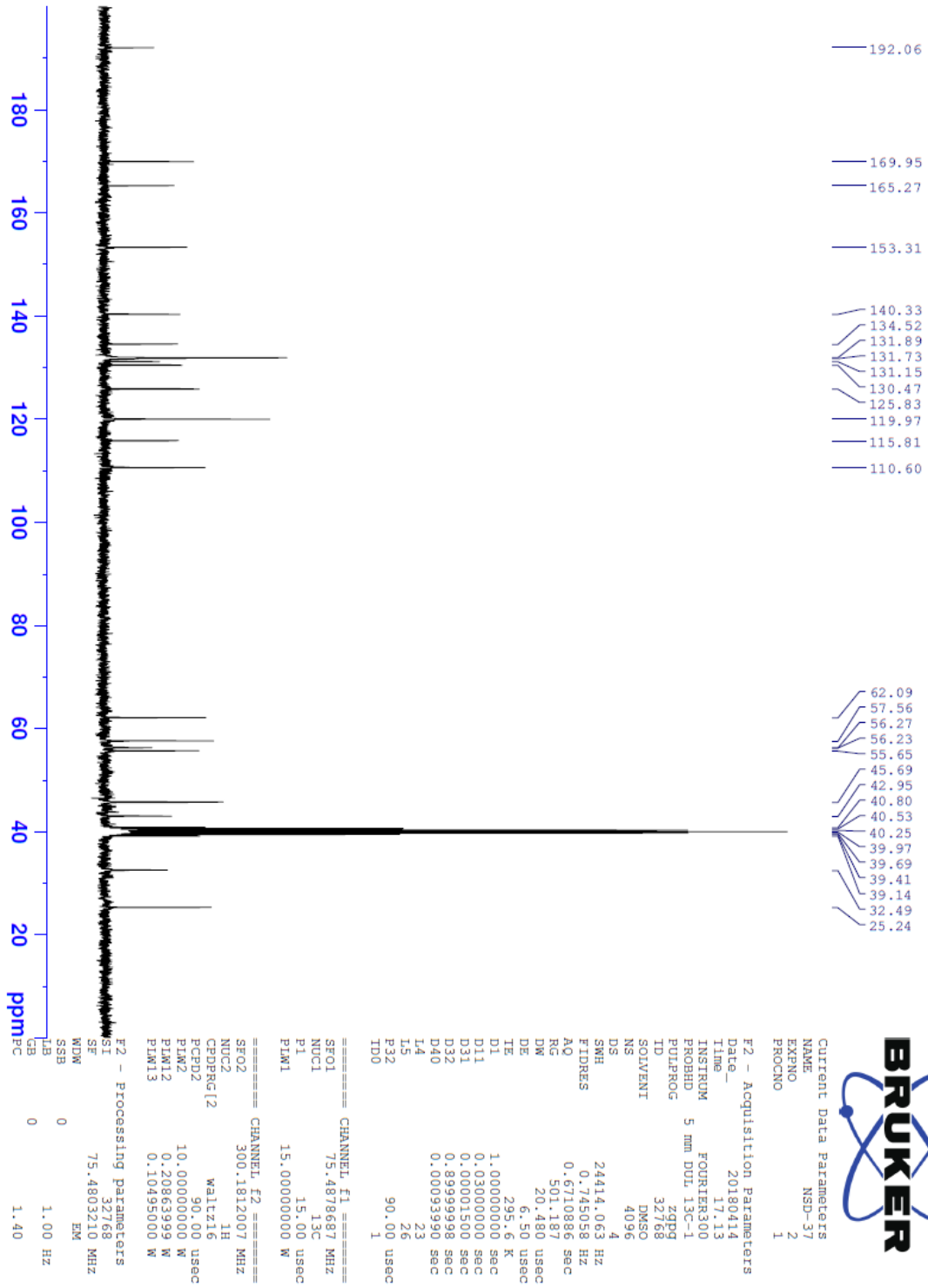
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:30:47
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELİN\DOKTORA TEZ\D371.ispd
Spectrum name	D371
Sample name	D37
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.232. Bileşik D37'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.233. Bileşik D37'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.234. Bileşik D37'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-37_74.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	2	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 10

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

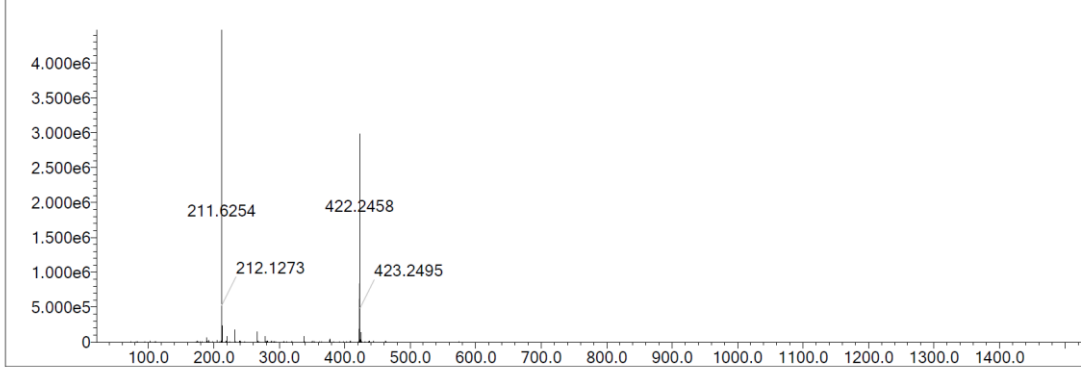
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

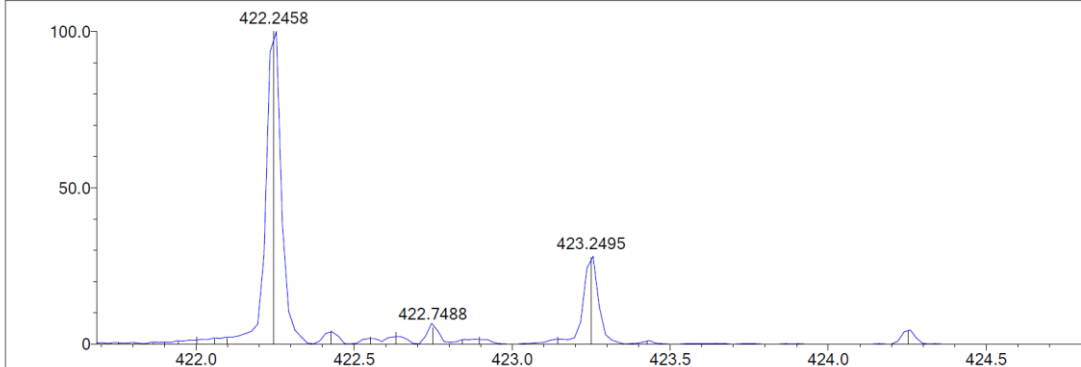
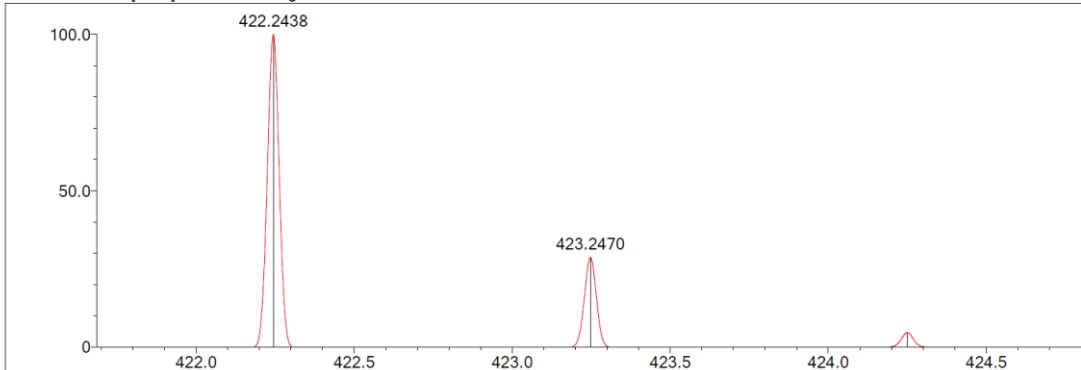
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.320 -> 1.653 Scan# : 199 -> 249



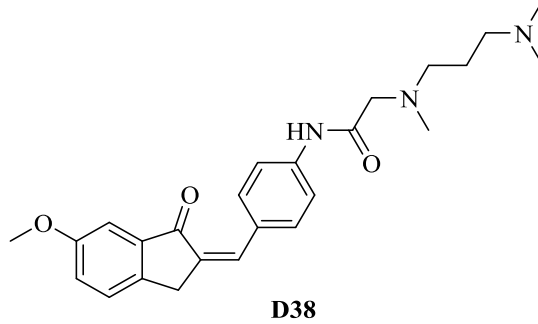
Measured region for 422.2458 m/z

C25 H31 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 422.2438 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	90.65	C25 H31 N3 O3	[M+H] ⁺	422.2458	422.2438	2.0	4.74	100.00	12.0

Şekil 5.235. Bileşik D37'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.38. 2-(N-metil-N-(3-(dimetilamino)propil)amino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D38)



Şekil 5.236. 2-(N-metil-N-(3-(dimetilamino)propil)amino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D38**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 125,5 °C. **Verim:** %75.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3319 (N-H gerilim bandı), 2943-2789 (alifatik C-H gerilim bandı), 1678 (indanon C=O gerilim bandı), 1597 (amit C=O gerilim bandı), 1514-1409 (C=C gerilim bandı), 1251 (C-N gerilim bandı), 1087 (C-O gerilim bandı), 821 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

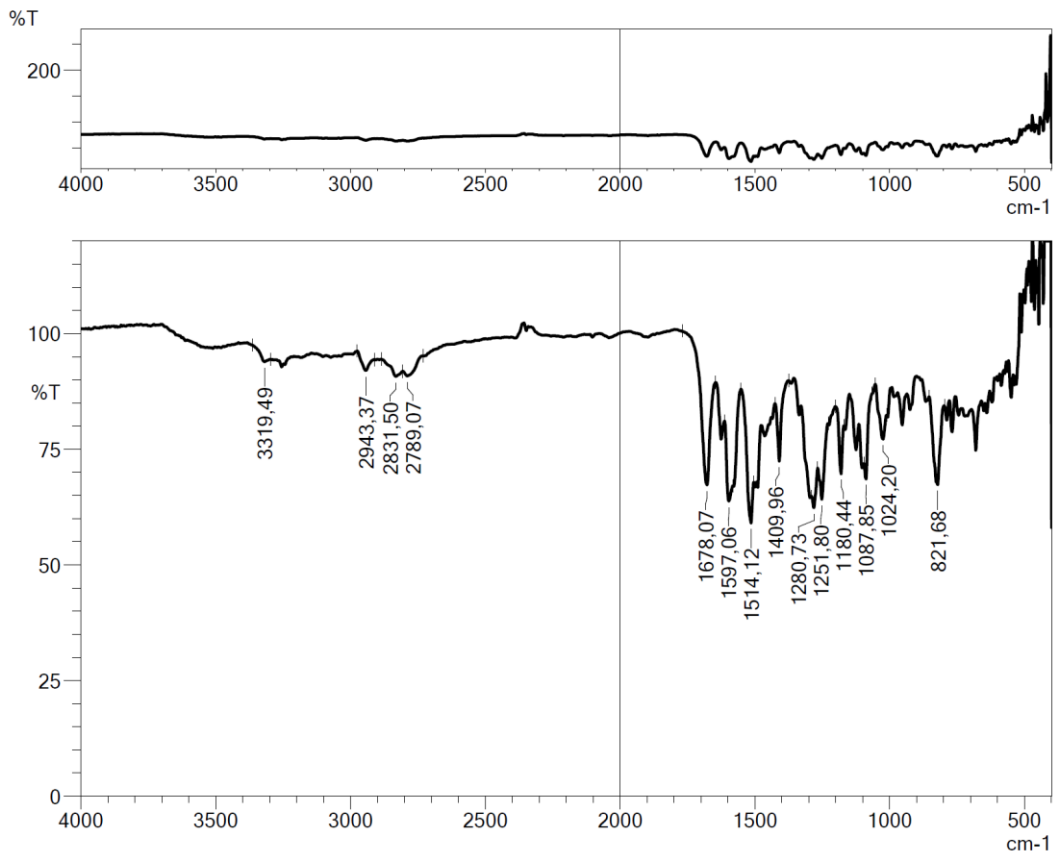
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.59 (2H, p, $J=7.22$ Hz, CH_3), 2.10 (6H, s, CH_3), 2.22 (2H, t, $J=7.08$ Hz, CH_2), 2.30 (3H, s, CH_3), 2.45 (2H, t, $J=7.28$ Hz, CH_2), 3.16 (2H, s, CH_2), 3.84 (3H, s, OCH_3), 4.02 (2H, s, CH_2), 7.24 (1H, $J=2.31$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.29 (1H, dd, $J_1=8.31$ Hz, $J_2=2.55$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.48 (1H, s, C=CH), 7.58 (1H, $J=8.35$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.74 (2H, d $J=9.00$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.79 (2H, d, $J=8.89$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.92 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 25.3, 31.7, 43.0, 45.7, 55.7, 56.0, 57.6, 62.1, 106.0, 120.0, 123.7, 127.9, 130.3, 132.1, 133.0, 134.7, 139.1, 140.6, 143.0, 159.6, 170.0, 193.6.

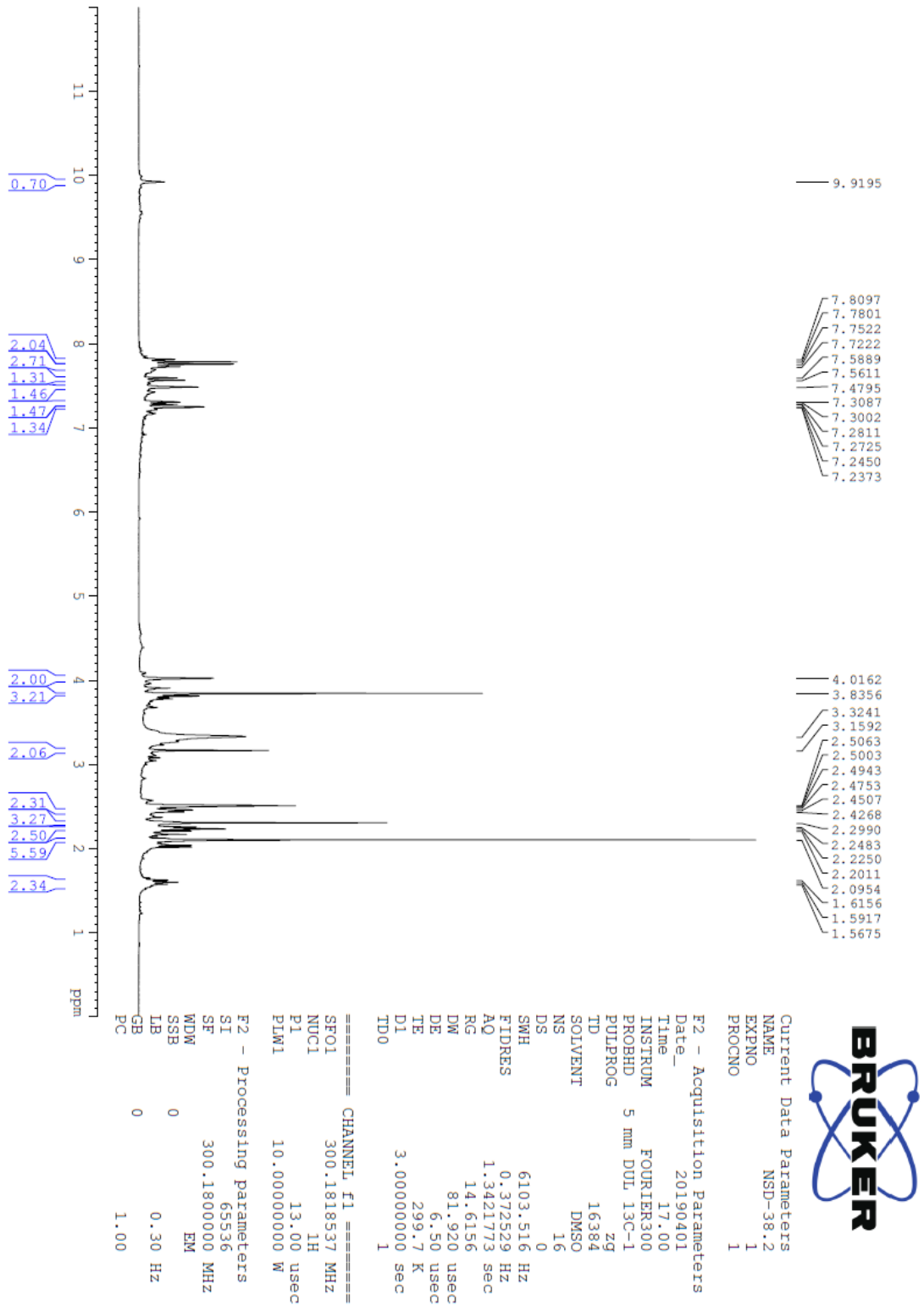
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: 422.2438, bulunan: 422.2449.

DOPNALAB

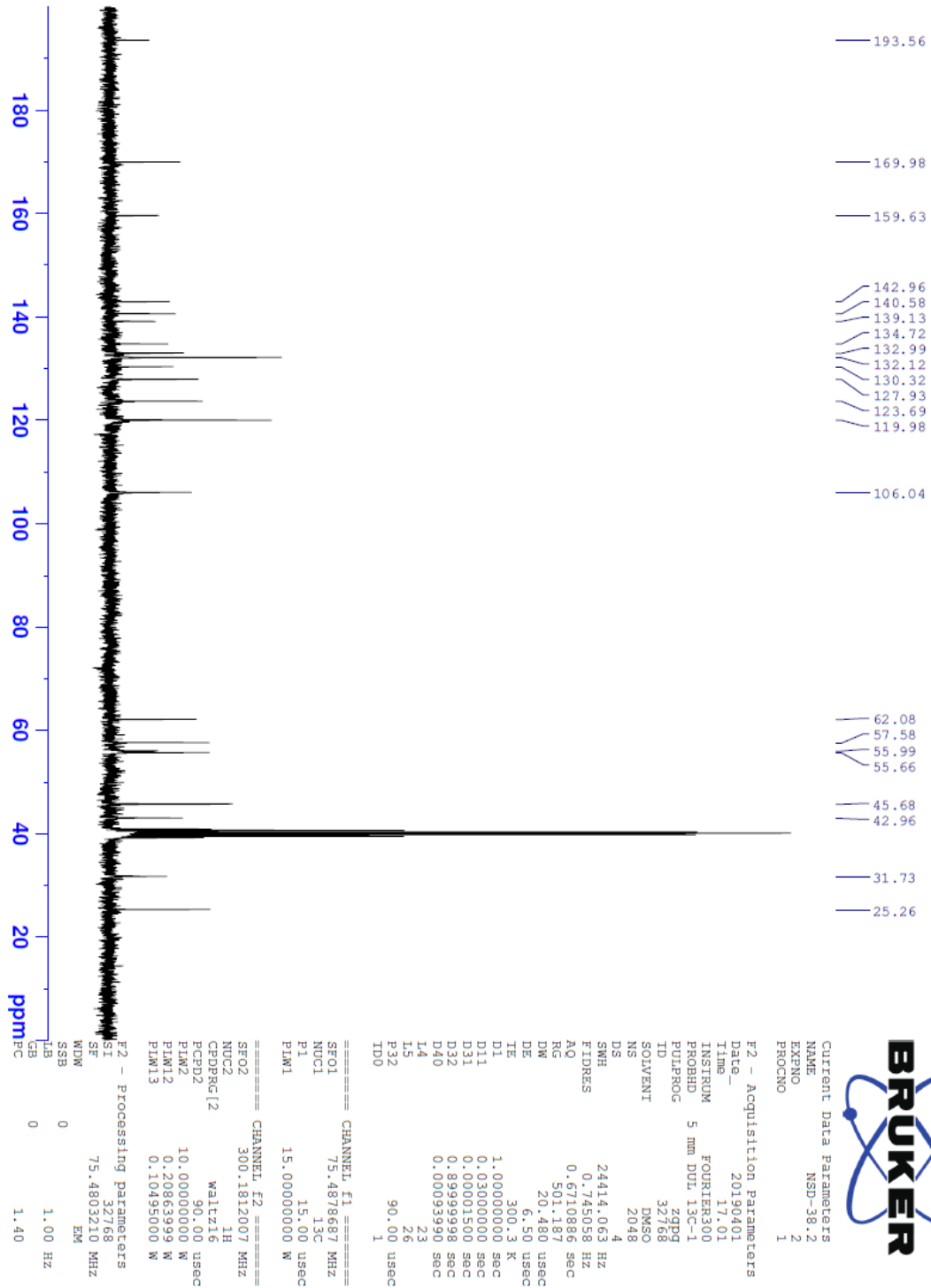
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:32:47
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D381.ispd
Spectrum name	D381
Sample name	D38
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.237. Bileşik **D38**'e ait IR spektrumu



Şekil 5.238. Bileşik D38'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.239. Bileşik D38'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analz\bins\NSD-38_12.lcd

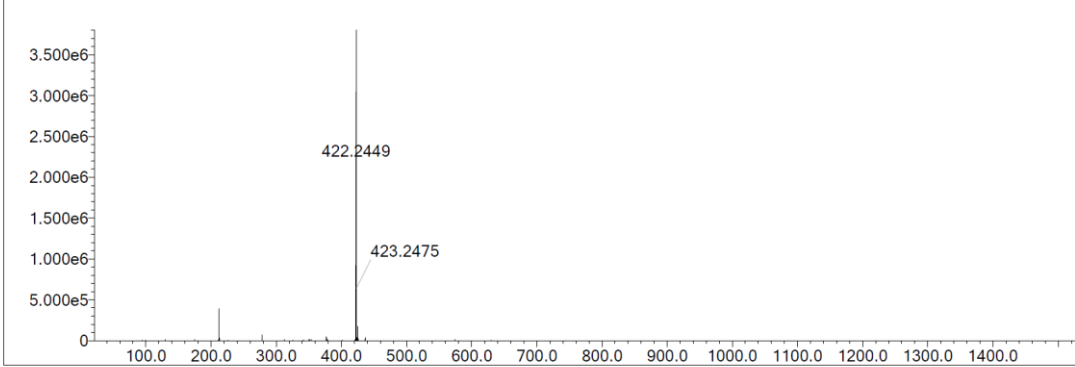
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	2	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

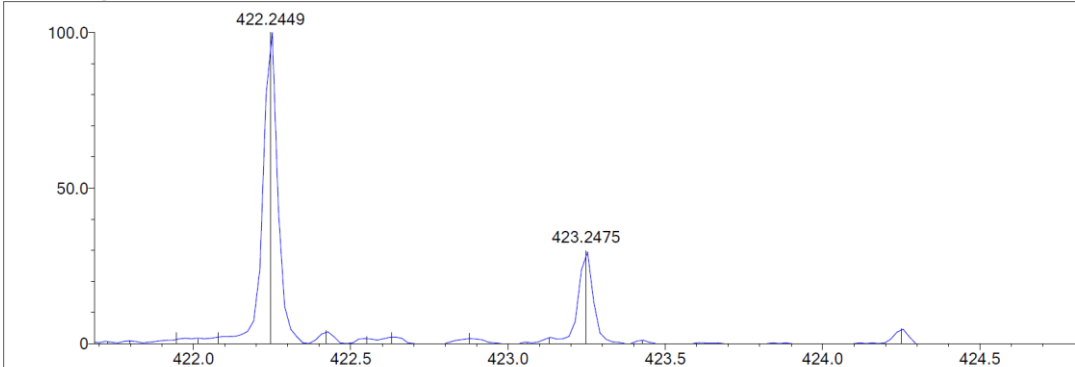
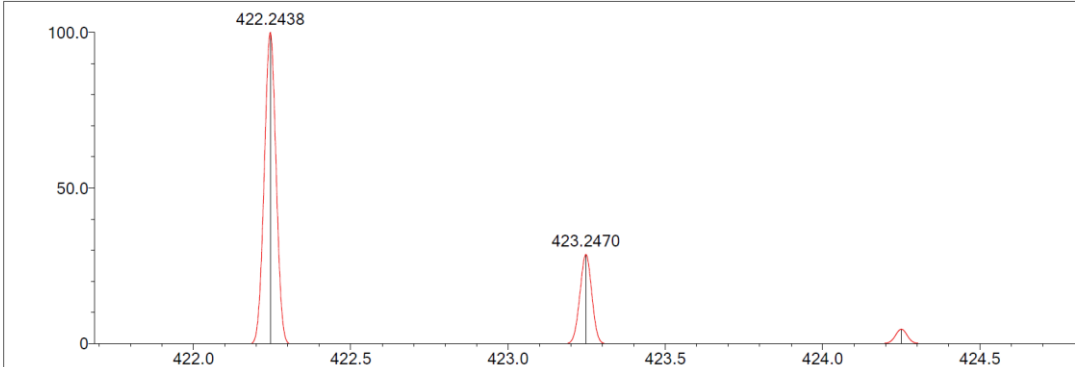
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.653 -> 4.707 Scan# : 699 -> 707



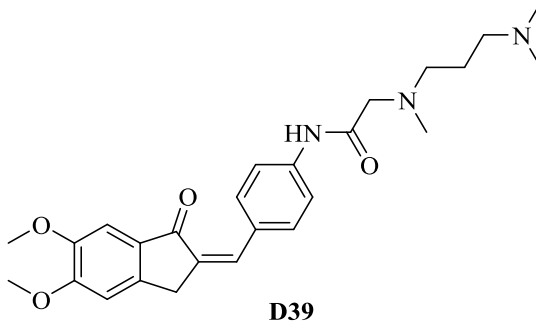
Measured region for 422.2449 m/z

C25 H31 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 422.2438 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	85.28	C25 H31 N3 O3	[M+H] ⁺	422.2449	422.2438	1.1	2.61	88.86	12.0

Şekil 5.240. Bileşik D38'e ait kütle spektrumu

5.1.4.39. 2-(N-metil-N-(3-(dimetilamino)propil)amino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D39)



Şekil 5.241. 2-(N-metil-N-(3-(dimetilamino)propil)amino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D39**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 121,6 °C. **Verim:** %88.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3319 (N-H gerilim bandı), 1678 (indanon C=O gerilim bandı), 1625 (amit C=O gerilim bandı), 1585-1498 (C=C gerilim bandı), 1222 (C-N gerilim bandı), 1091 (C-O gerilim bandı), 829 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

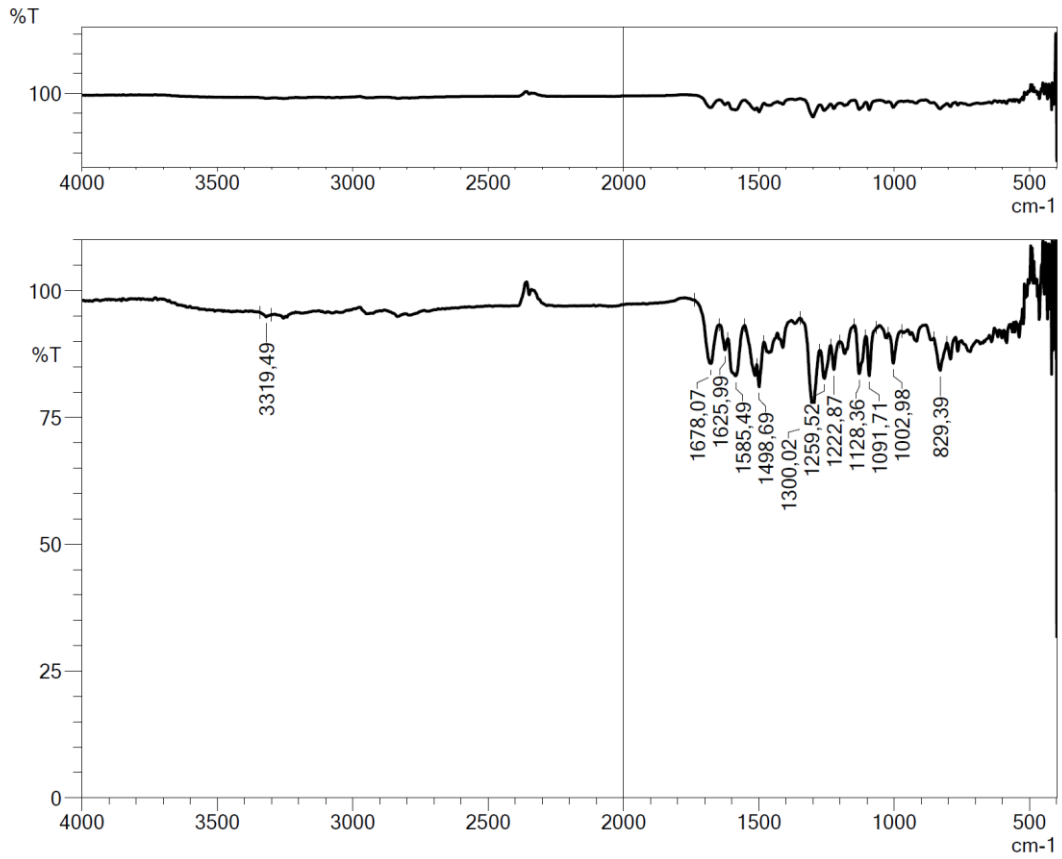
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.59 (2H, p, $J=7.22$ Hz, CH_3), 2.09 (6H, s, CH_3), 2.22 (2H, t, $J=7.08$ Hz, CH_2), 2.30 (3H, s, CH_3), 2.45 (2H, t, $J=7.28$ Hz, CH_2), 3.16 (2H, s, CH_2), 3.84 (3H, s, OCH_3), 3.90 (3H, s, OCH_3), 3.97 (2H, s, CH_2), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.38 (1H, s, C=CH), 7.70 (2H, d, $J=8.82$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.78 (2H, d, $J=8.85$ Hz, disüstitüe benzen CH), 9.93 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 25.3, 31.7, 43.0, 45.7, 55.7, 56.0, 57.6, 62.1, 106.0, 120.0, 123.7, 127.9, 130.3, 132.1, 133.0, 134.7, 139.1, 140.6, 143.0, 159.6, 170.0, 193.6.

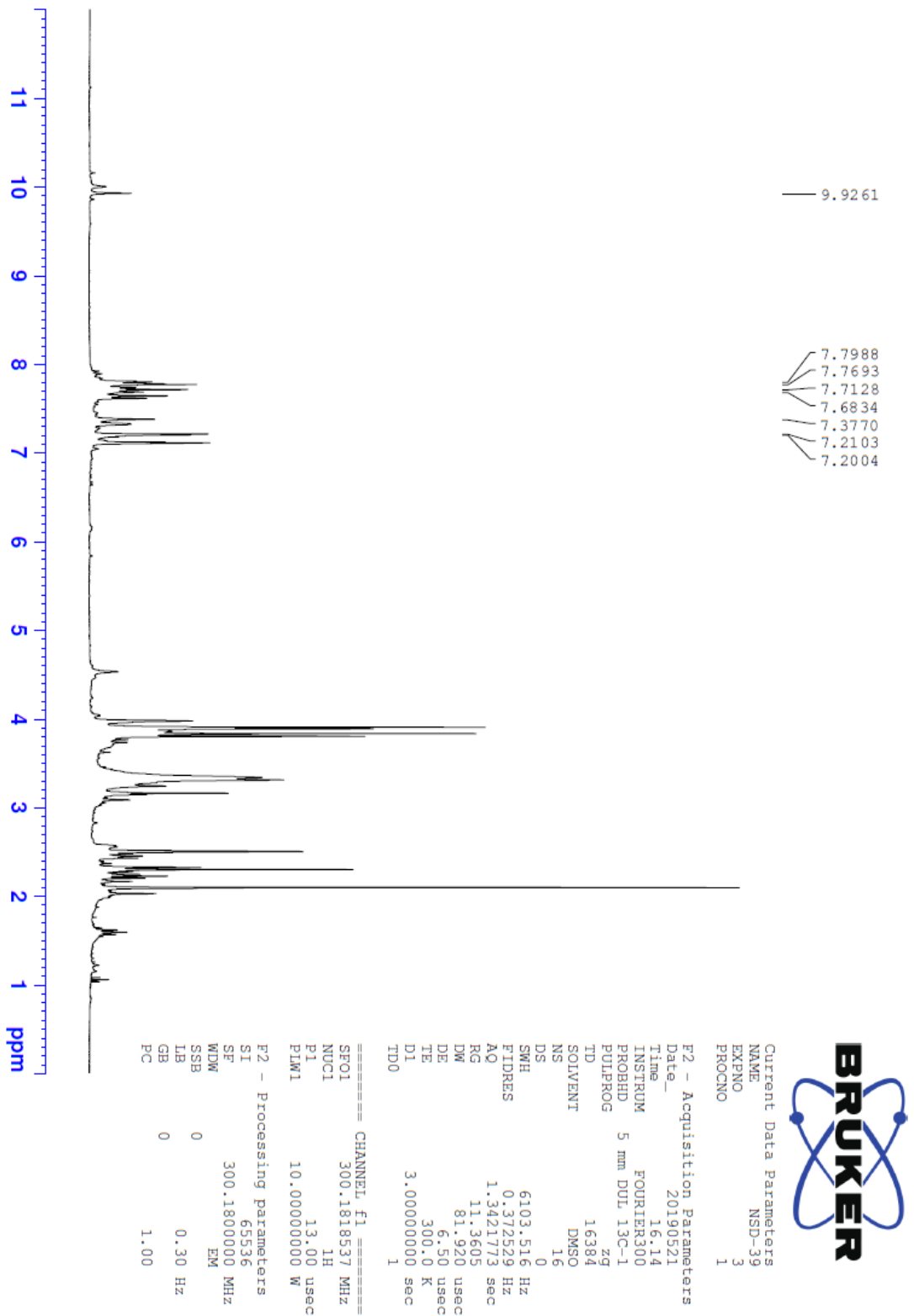
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 452.2544, bulunan: 452.2562.

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:36:18
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D391.ispd
Spectrum name	D391
Sample name	D39
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.242. Bileşik D39'a ait IR spektrumu



Şekil 5.243. Bileşik D39'a ait ^1H NMR spektrumu



Current Data Parameters
NAME NSD-39
EXPNO 4
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20190521
Time 16.16

INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg
ID 32768
SOLVENT DMSO
NS 2048

DS 4
SWH 24414.062 Hz
FIDRES 0.745058 Hz
AQ 0.6710886 sec
RG 501.187
DM 20.480 usec
DE 6.50 usec
TE 300.3 K

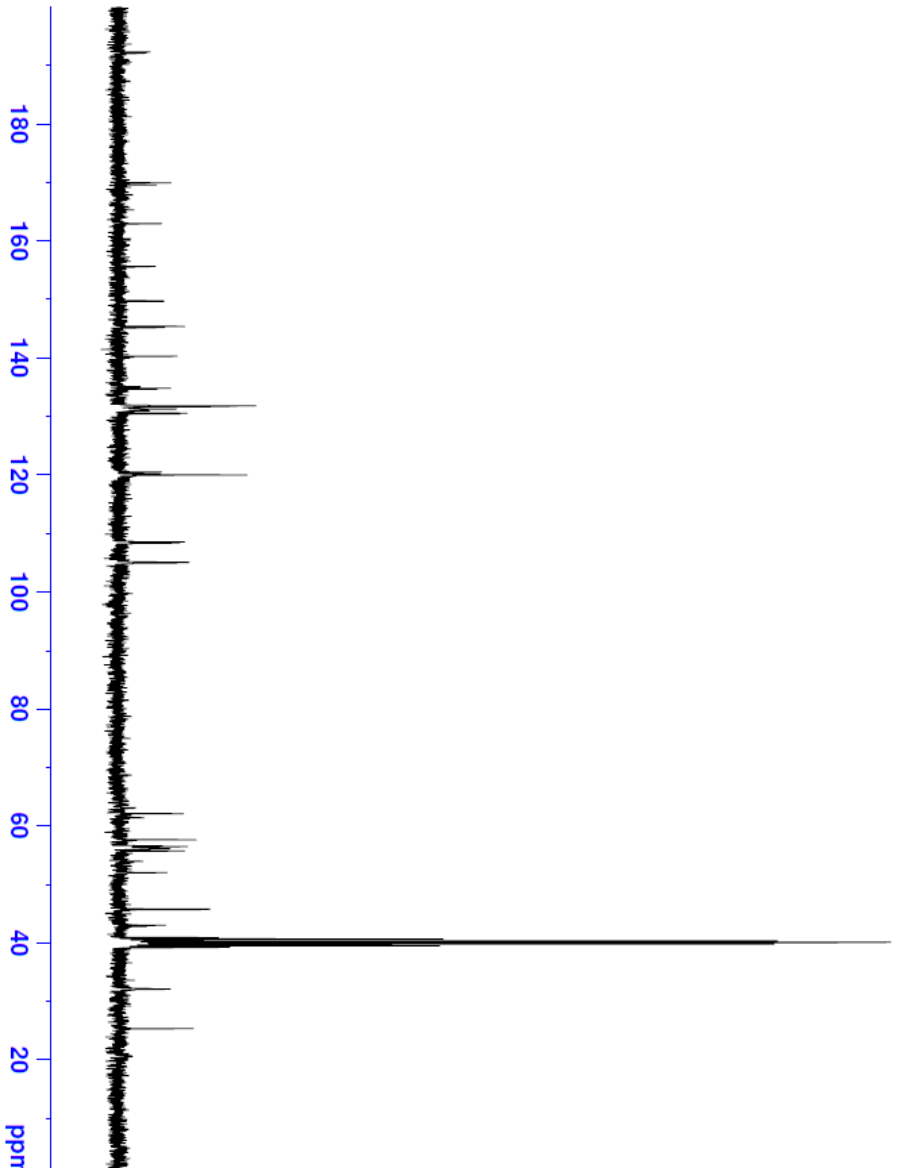
DE 1.00000000 sec
D1 0.03000000 sec
D31 0.00001500 sec
D32 0.89999998 sec
D40 0.00093990 sec
L4 23
L5 26
L6 26

P32 90.00 usec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 75.4878687 MHz
NUC1 13C
P1 15.00 usec
P1M1 15.00000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 300.1812007 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz16
PCPD2 90.00 usec
P1M2 10.00000000 W
P1M12 0.20863999 W
P1M13 0.10495000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4803210 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0 1.00 Hz
GB 0 1.40



Şekil 5.244. Bileşik D39'a ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bns\NSD-39_10.lcd

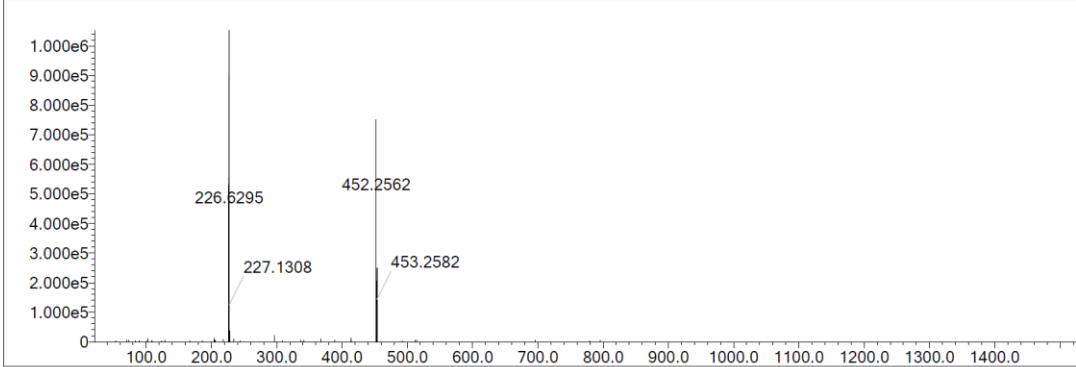
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	2	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

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

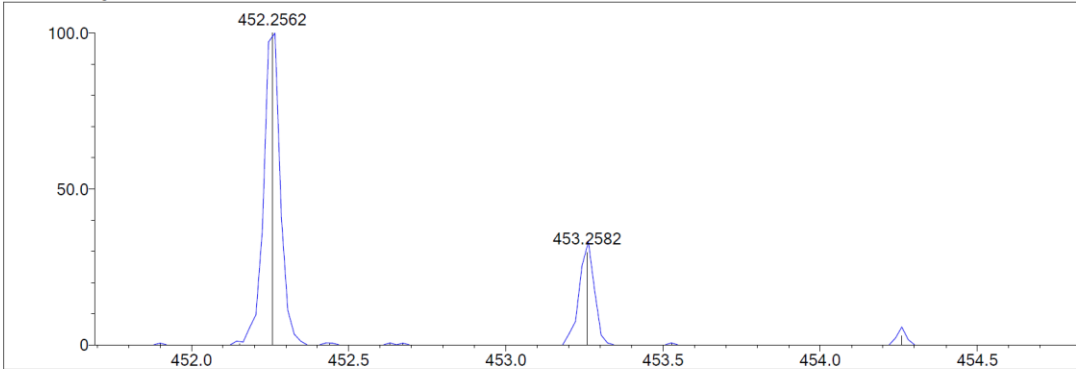
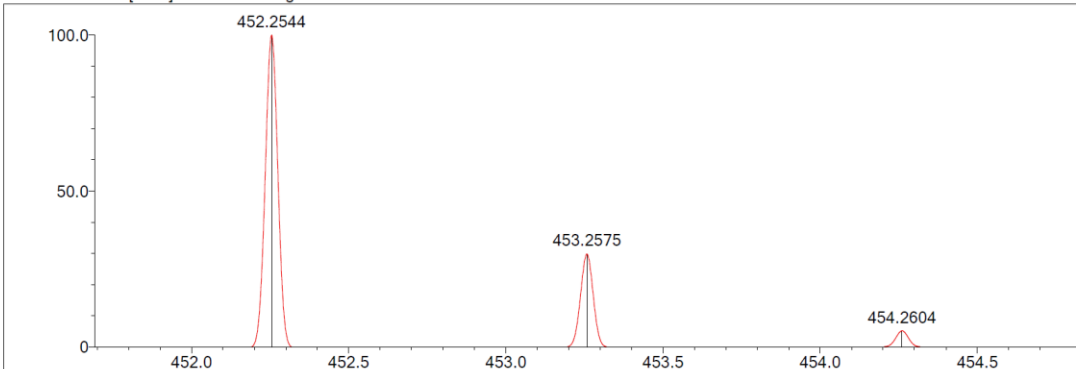
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.320 -> 4.413 Scan#: 649 -> 663



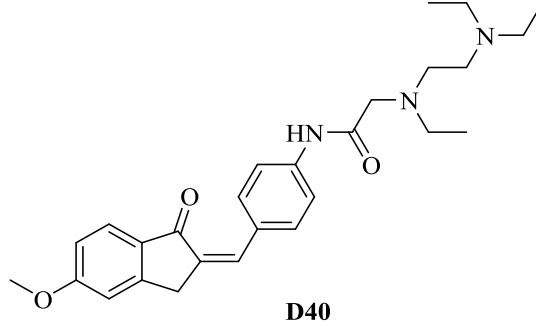
Measured region for 452.2562 m/z

C26 H33 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 452.2544 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	92.55	C26 H33 N3 O4	[M+H] ⁺	452.2562	452.2544	1.8	3.98	100.00	12.0

Şekil 5.245. Bileşik D39'a ait kütle spektrumu

5.1.4.40. 2-(N-etil-N-(2-(dietilamino)etil)amino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D40)



Şekil 5.246. 2-(N-etil-N-(2-(dietilamino)etil)amino)amino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D40**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneyisel E.N.: 152,7 °C. **Verim:** %80.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3224 (N-H gerilim bandı), 2821 (alifatik C-H gerilim bandı), 1675 (indanon C=O gerilim bandı), 1620 (amit C=O gerilim bandı), 1514-1498 (C=C gerilim bandı), 1220 (C-N gerilim bandı), 1089 (C-O gerilim bandı), 831 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

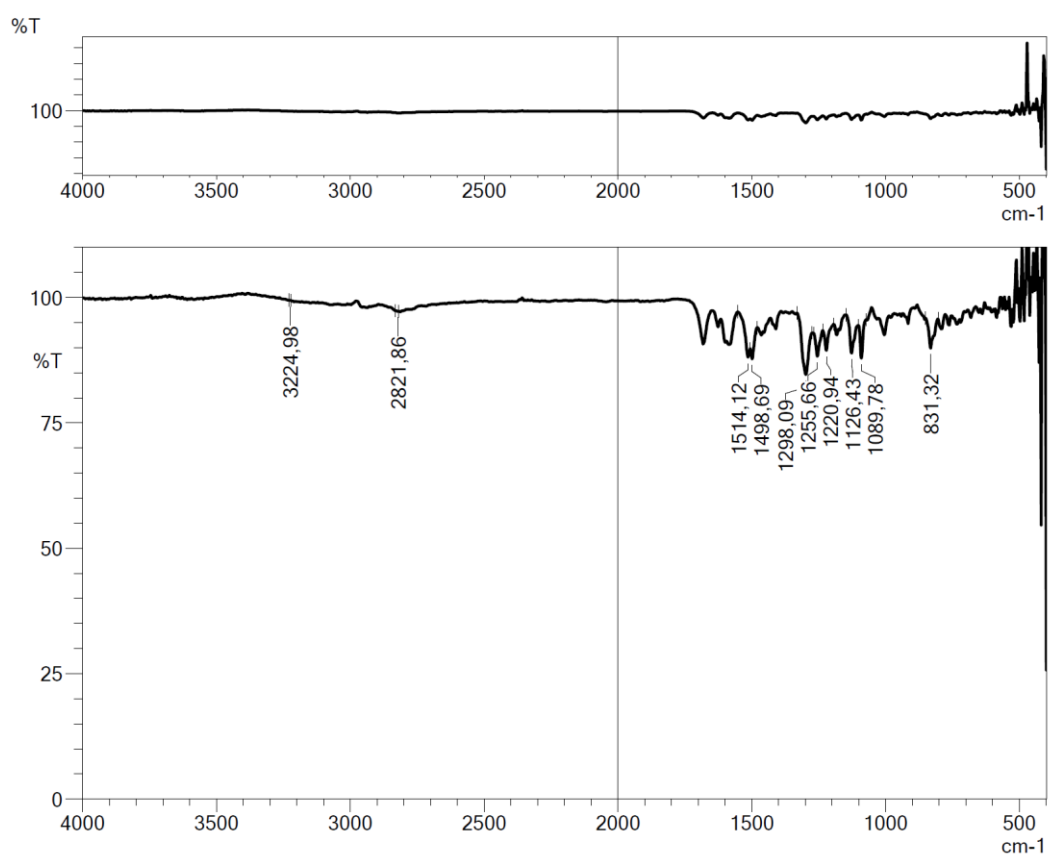
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.95 (6H, t, $J=7.11$ Hz, CH_3), 1.00 (3H, t, $J=7.02$ Hz, CH_3), 2.49-2.65 (10H, m, CH_2), 3.22 (2H, s, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.06 (2H, s, CH_2), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.16$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.18 (1H, $J=1.86$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.73 (5H, m, disüstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 10.37 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.7, 12.5, 32.5, 47.2, 49.4, 50.4, 52.9, 56.3, 58.3, 110.6, 115.8, 119.5, 125.8, 130.4, 131.2, 131.7, 132.0, 134.5, 140.2, 153.3, 165.3, 171.4, 192.1.

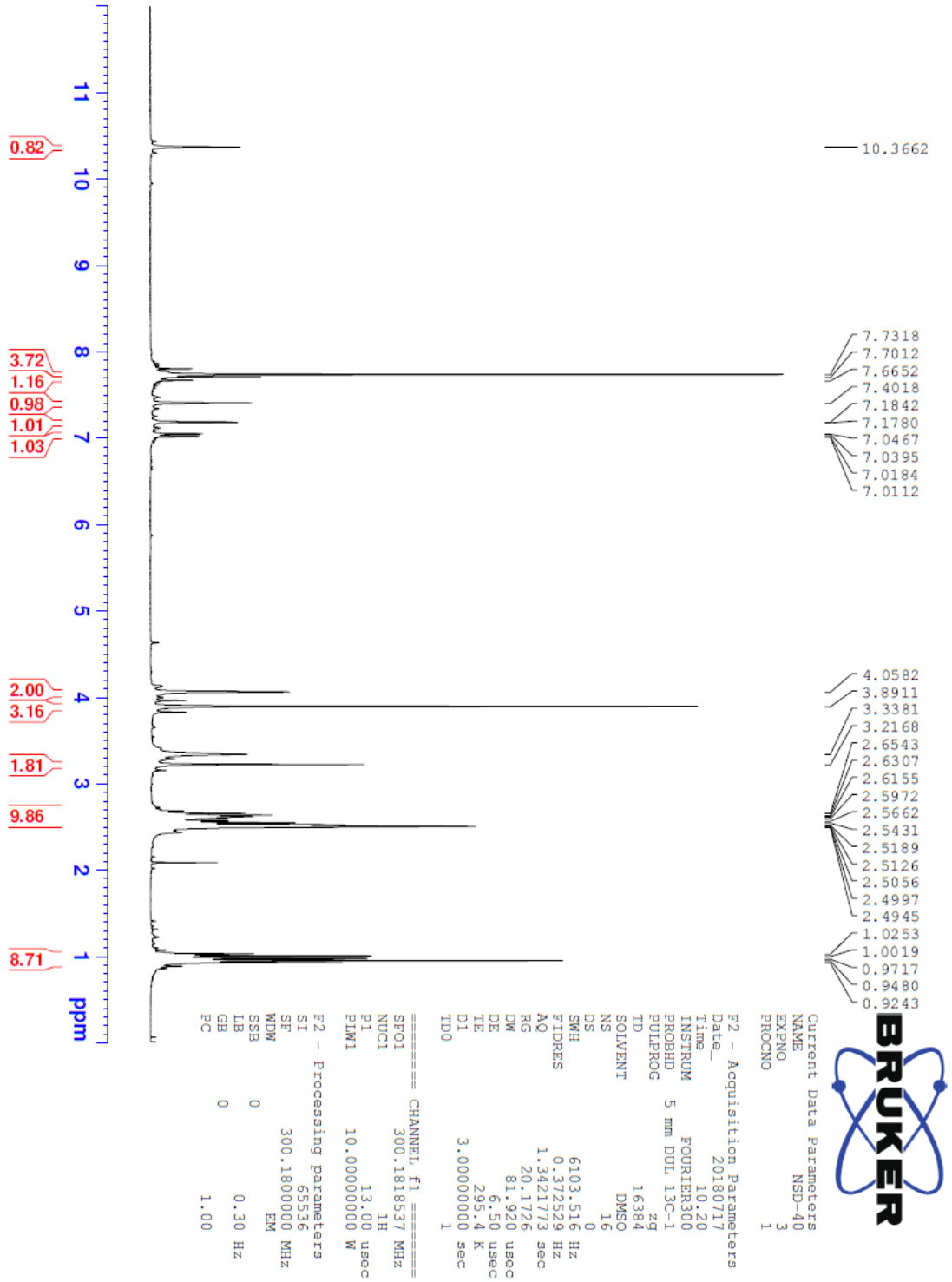
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: 450.2751, bulunan: 450.2763.

DOPNALAB

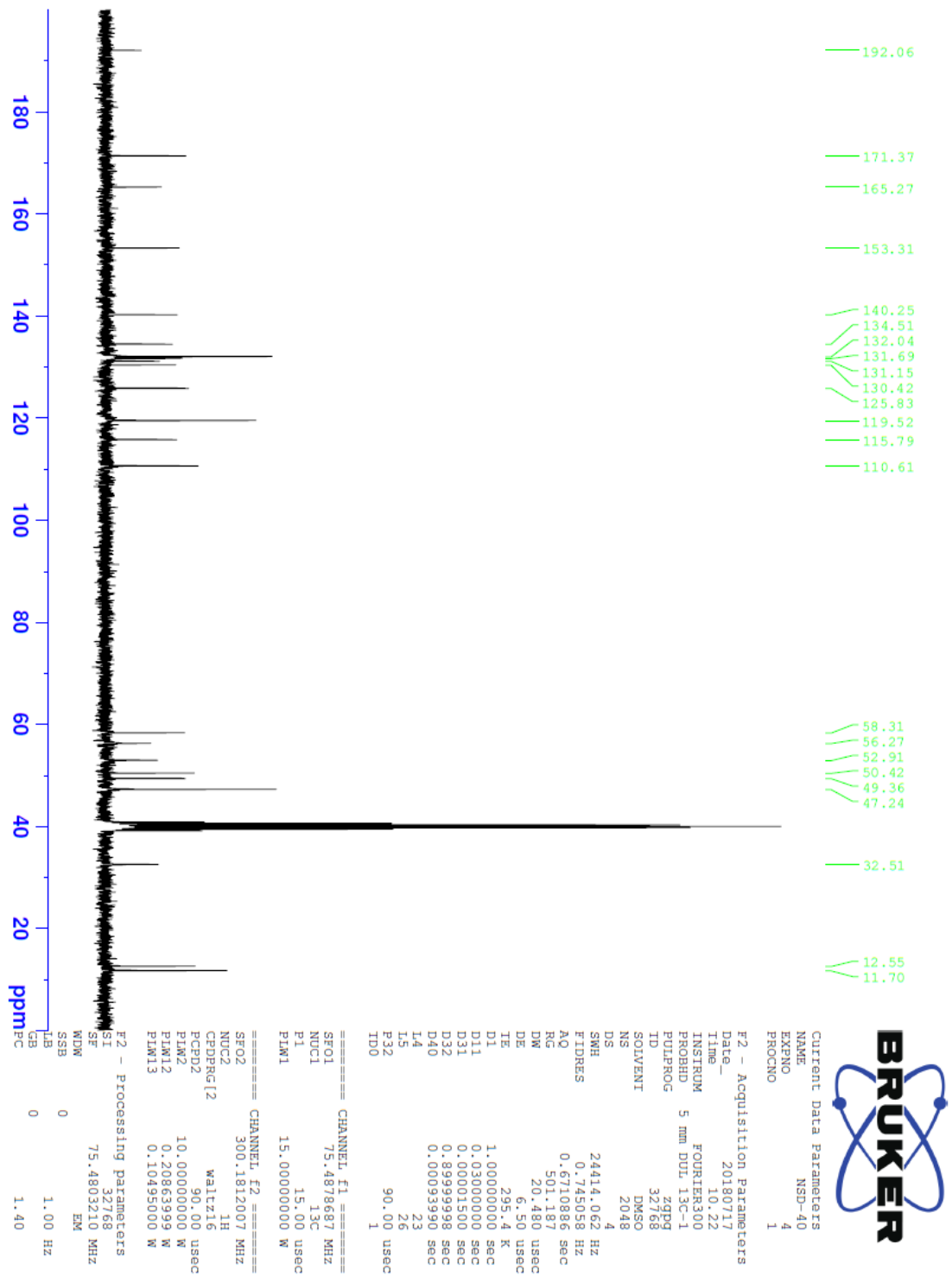
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:40:47
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELİN DOKTORA TEZ\D401.ispd
Spectrum name	D401
Sample name	D40
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.247. Bileşik **D40**'a ait IR spektrumu



Şekil 5.248. Bileşik D40'a ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.249. Bileşik D40'a ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\lbn\NSD-40_11.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	2	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 10

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

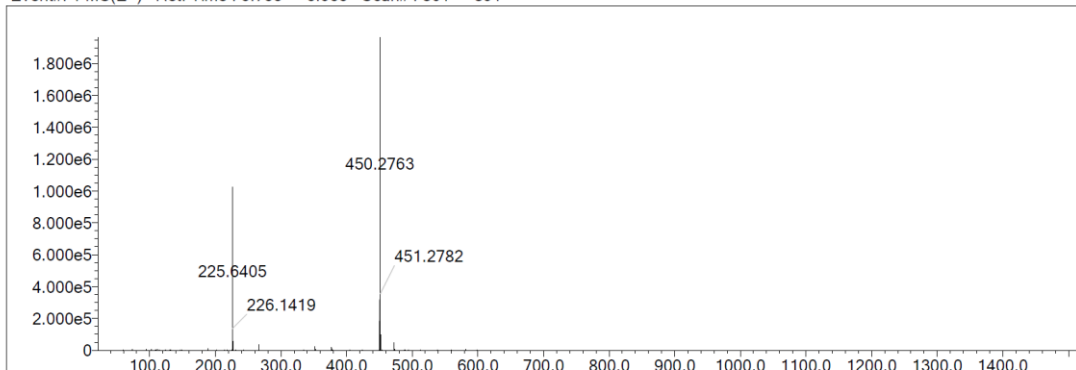
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

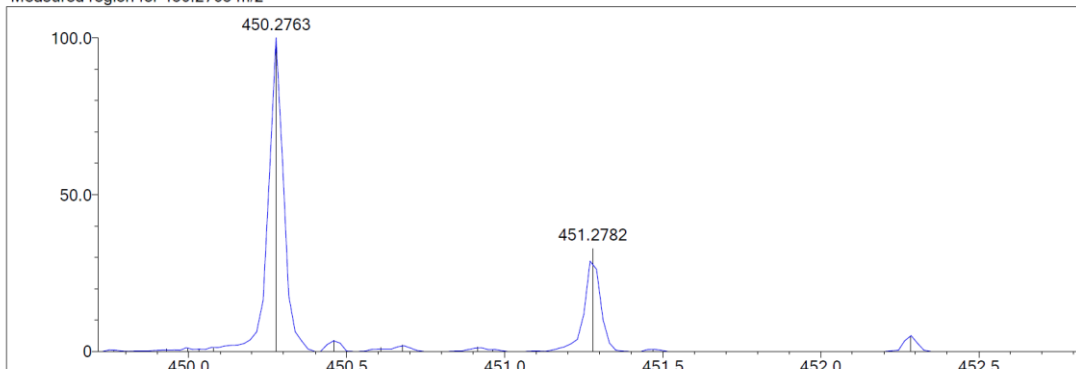
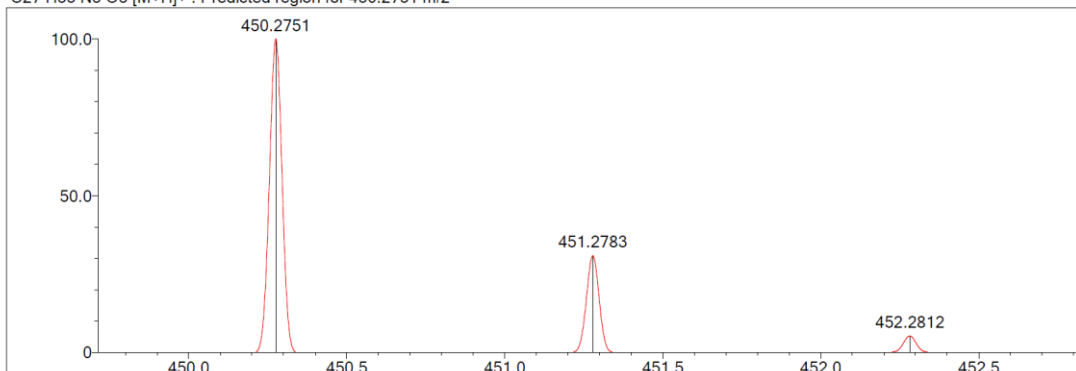
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.733 -> 5.933 Scan# : 861 -> 891



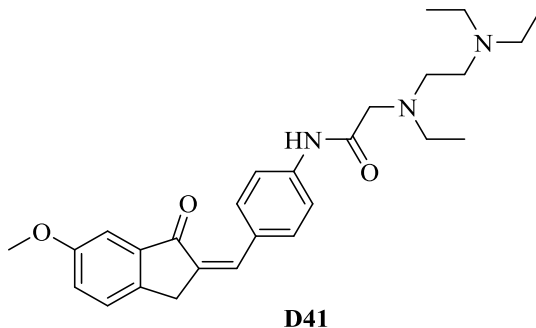
Measured region for 450.2763 m/z

C27 H35 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 450.2751 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	95.83	C27 H35 N3 O3	[M+H] ⁺	450.2763	450.2751	1.2	2.67	100.00	12.0

Şekil 5.250. Bileşik D40'a ait kütle spektrumu

5.1.4.41. 2-(N-etil-N-(2-(dietilamino)etil)amino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D41)



Şekil 5.251. 2-(N-etil-N-(2-(dietilamino)etil)amino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D41**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneyisel E.N.: 130,5 °C. **Verim:** %76.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3336 (N-H gerilim bandı), 2935 (alifatik C-H gerilim bandı), 1681 (indanon C=O gerilim bandı), 1625 (asetamit C=O gerilim bandı), 1583-1498 (C=C gerilim bandı), 1220 (C-N gerilim bandı), 1089 (C-O gerilim bandı), 831 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

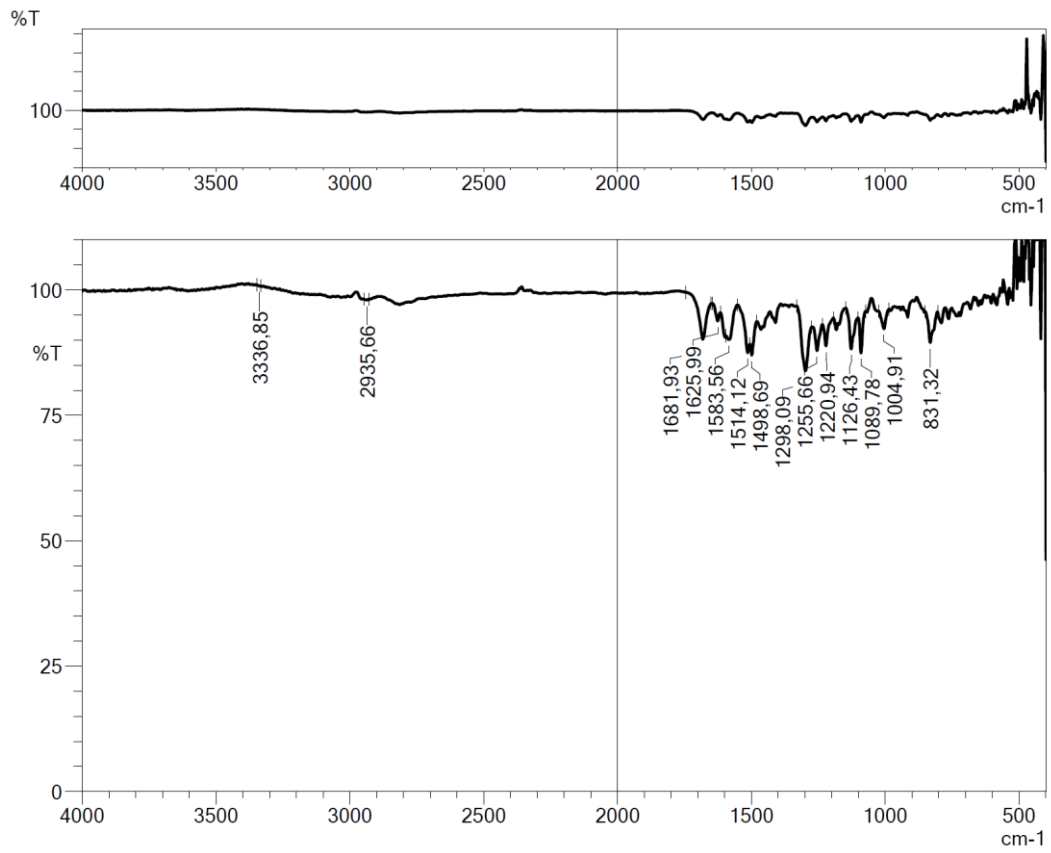
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.95 (6H, t, $J=7.11$ Hz, CH_3), 1.00 (3H, t, $J=7.02$ Hz, CH_3), 2.49-2.65 (10H, m, CH_2), 3.22 (2H, s, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.06 (2H, s, CH_2), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.16$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.18 (1H, $J=1.86$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.73 (5H, m, disüstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 10.37 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.7, 12.5, 32.5, 47.2, 49.4, 50.4, 52.9, 56.3, 58.3, 110.6, 115.8, 119.5, 125.8, 130.4, 131.2, 131.7, 132.0, 134.5, 140.2, 153.3, 165.3, 171.4, 192.1.

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: 450.2751, bulunan: 450.2763.

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:43:23
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D411.ispd
Spectrum name	D411
Sample name	D41
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.252. Bileşik **D41** 'e ait IR spektrumu

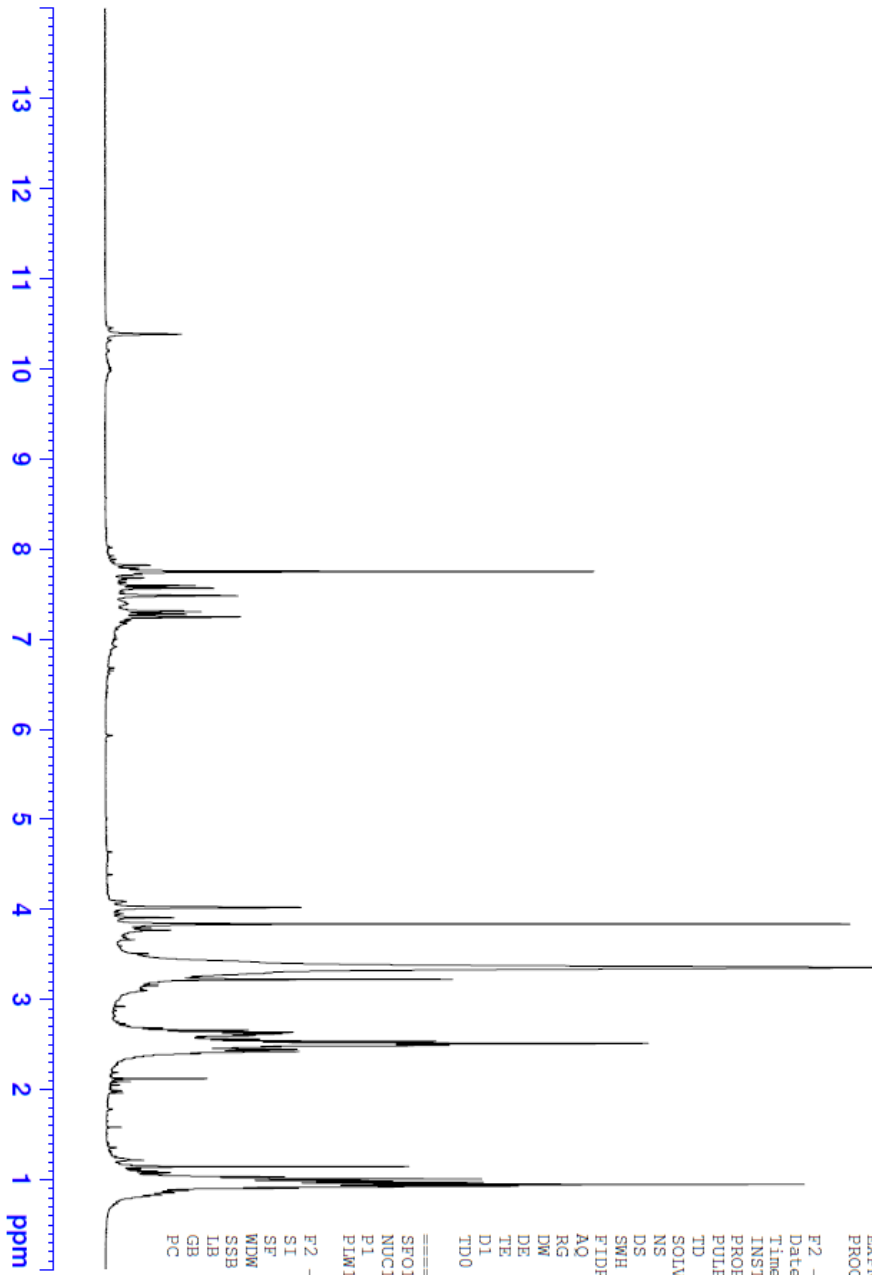


Current Data Parameters
NAME NSD-41.3
EXPNO 1
PROCNO 1

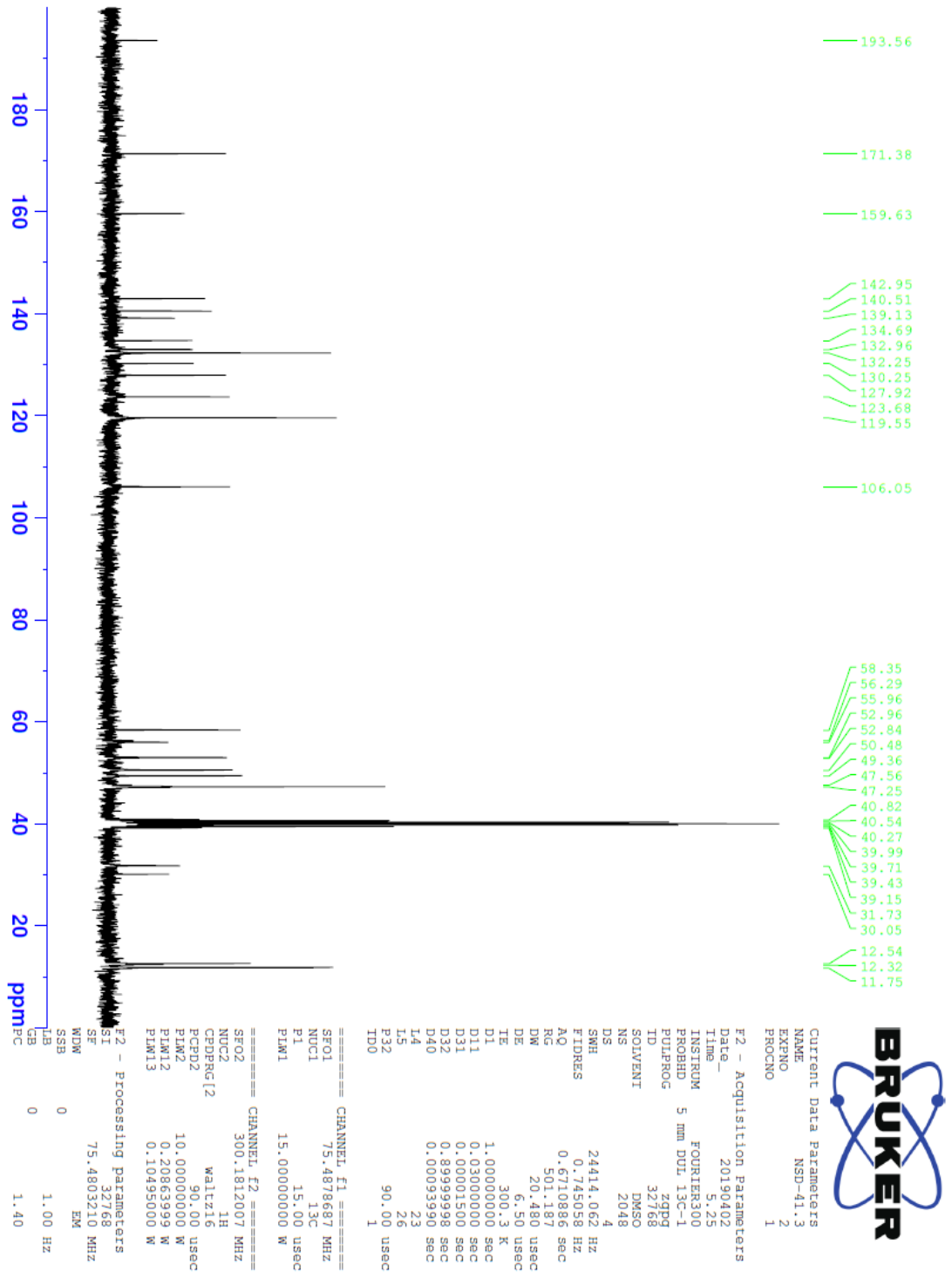
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20190402
Time 5.23
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.342173 sec
RG 7.93745
DM 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 299.9 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 300.1818537 MHz
NUC1 1H
P1 13.00 usec
PLW1 10.00000000 W

F2 - Processing Parameters
SI 65536
SF 300.1800000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



Şekil 5.253. Bileşik D41'e ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.254. Bileşik D41'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-41_76.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	2	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 10

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

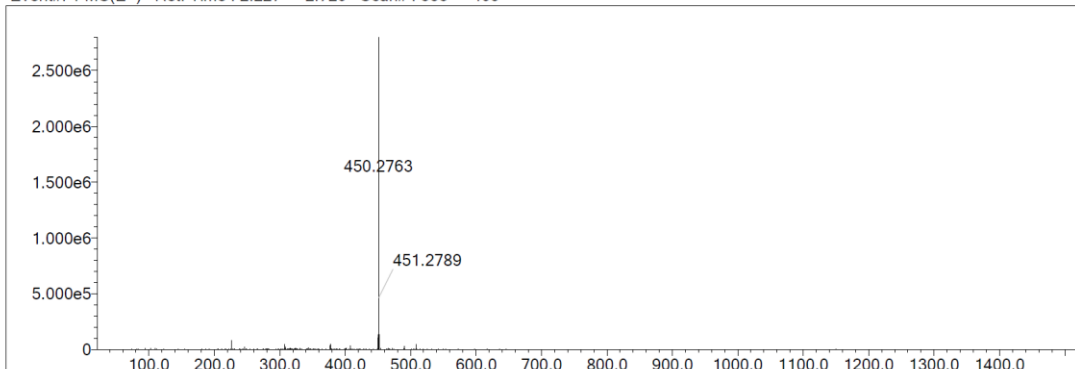
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

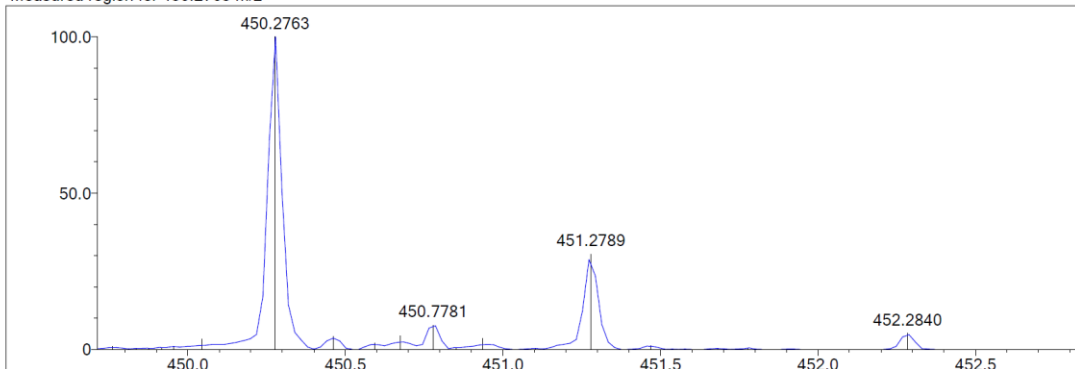
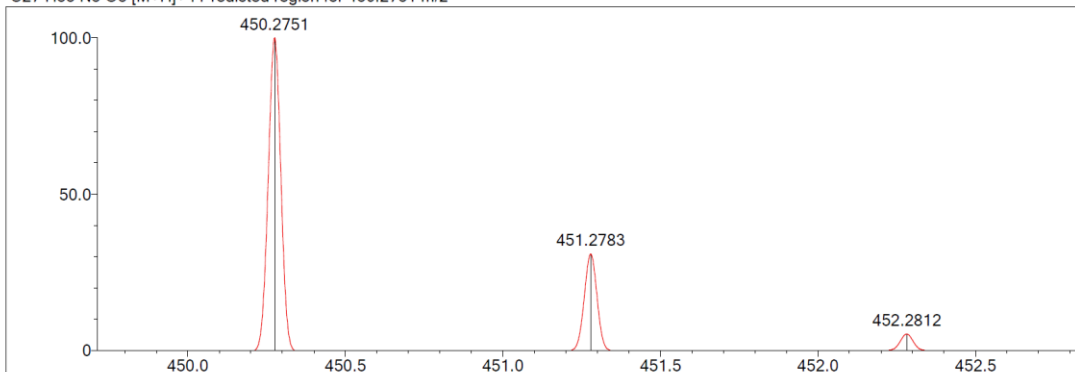
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.227 -> 2.720 Scan# : 335 -> 409



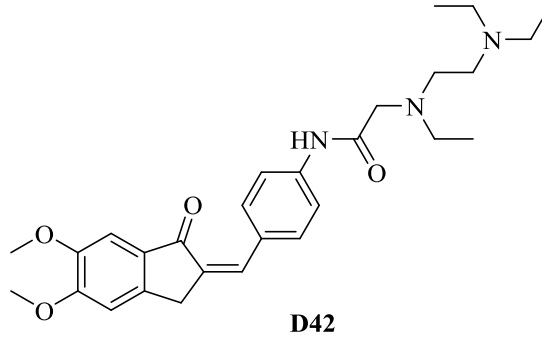
Measured region for 450.2763 m/z

C27 H35 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 450.2751 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	84.04	C27 H35 N3 O3	[M+H] ⁺	450.2763	450.2751	1.2	2.67	87.70	12.0

Şekil 5.255. Bileşik **D41**'e ait kütle spektrumu

5.1.4.42. 2-(N-etil-N-(2-(dietilamino)etil)amino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (D42)



Şekil 5.256. 2-(N-etil-N-(2-(dietilamino)etil)amino)-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D42**) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel E.N.: 154,3 °C. **Verim:** %78.

IR (ATR) ν_{maks} (cm^{-1}): 3194 (N-H gerilim bandı), 2937-2812 (alifatik C-H gerilim bandı), 1681 (indanon C=O gerilim bandı), 1585 (amit C=O gerilim bandı), 1514-1498 (C=C gerilim bandı), 1220 (C-N gerilim bandı), 1089 (C-O gerilim bandı), 831 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

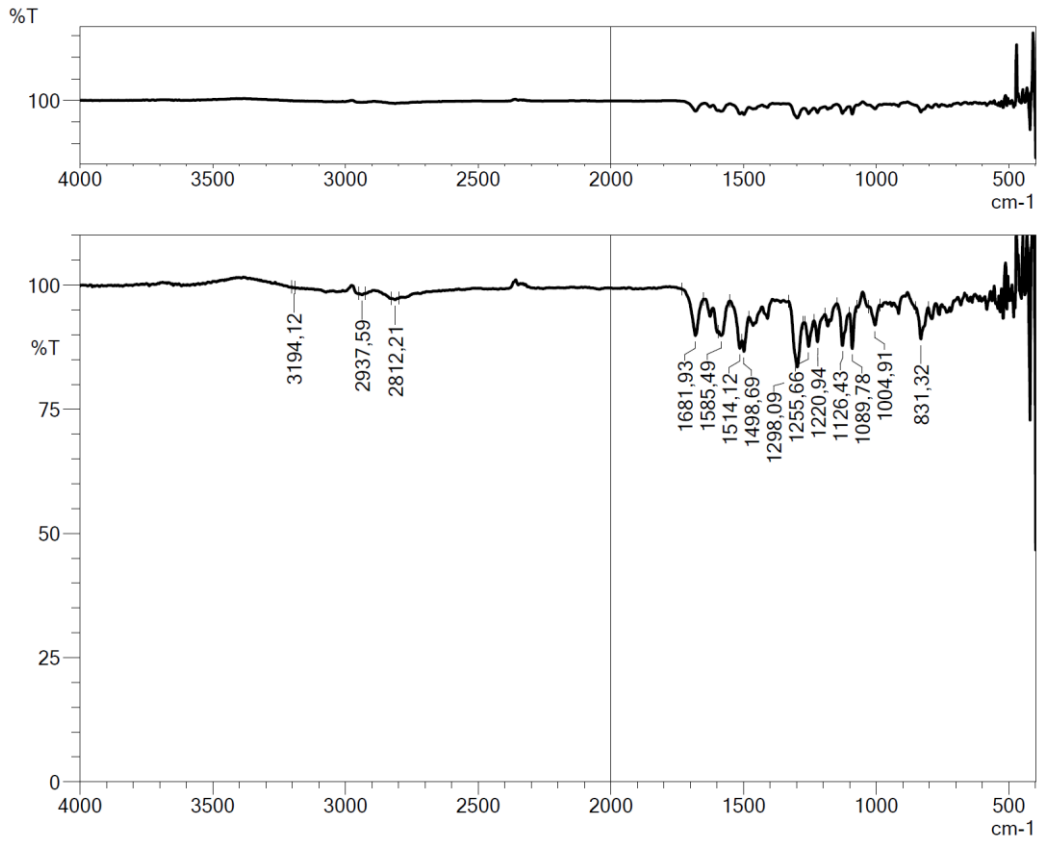
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.92 (6H, t, $J=7.11$ Hz, CH_3), 1.00 (3H, t, $J=7.02$ Hz, CH_3), 2.49-2.65 (10H, m, CH_2), 3.21 (2H, s, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 3.90 (3H, s, OCH_3), 3.97 (2H, s, CH_2), 7.19 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.37 (1H, s, C=CH), 7.71 (4H, s, disübstitüe benzen CH), 10.36 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.7, 12.5, 32.1, 47.2, 49.4, 50.4, 53.0, 56.1, 56.4, 58.3, 105.0, 108.5, 119.5, 130.5, 130.6, 131.2, 131.9, 134.8, 140.2, 145.4, 149.7, 155.6, 171.3, 192.1.

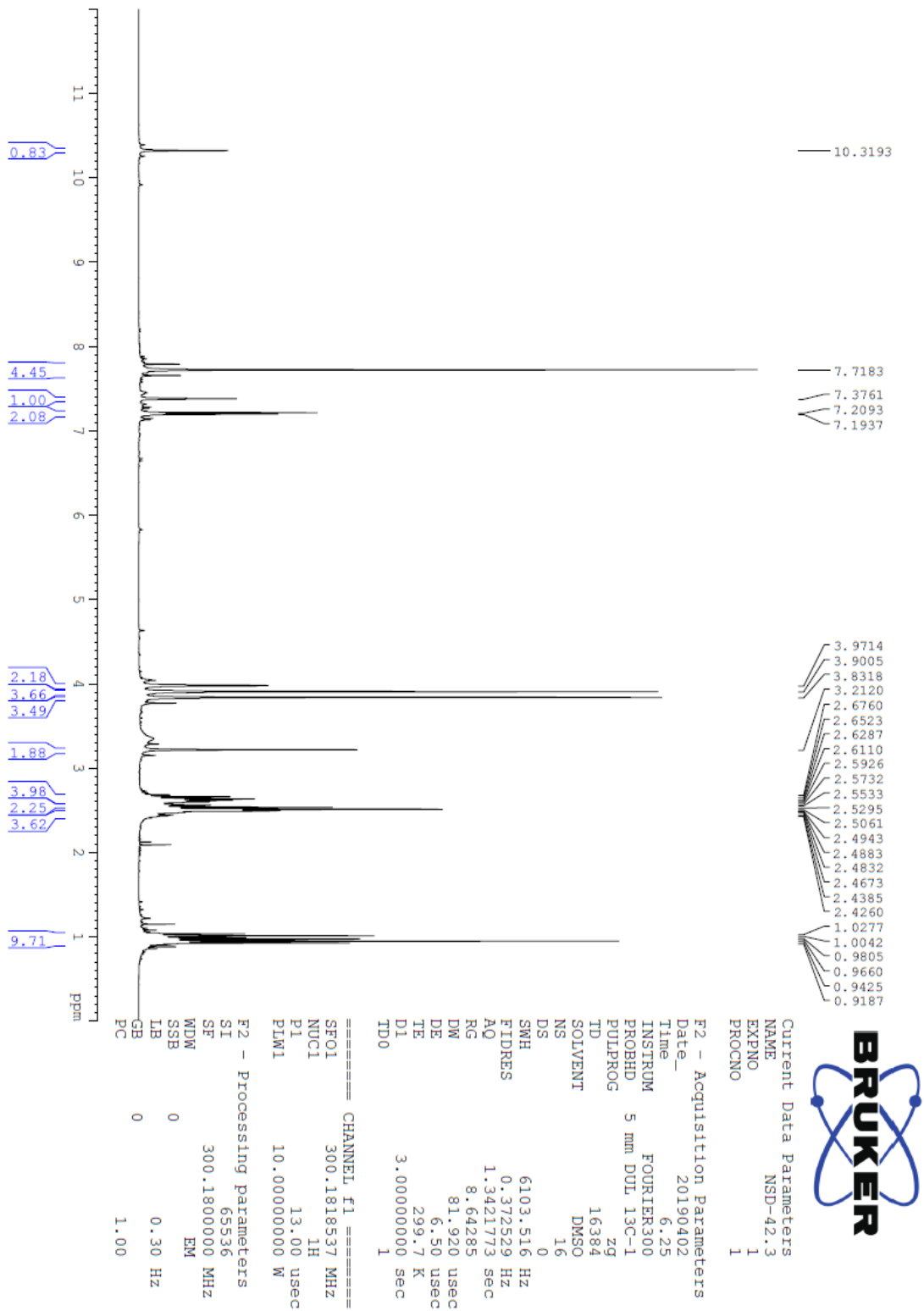
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 480.2857, bulunan: 480.2868.

DOPNALAB

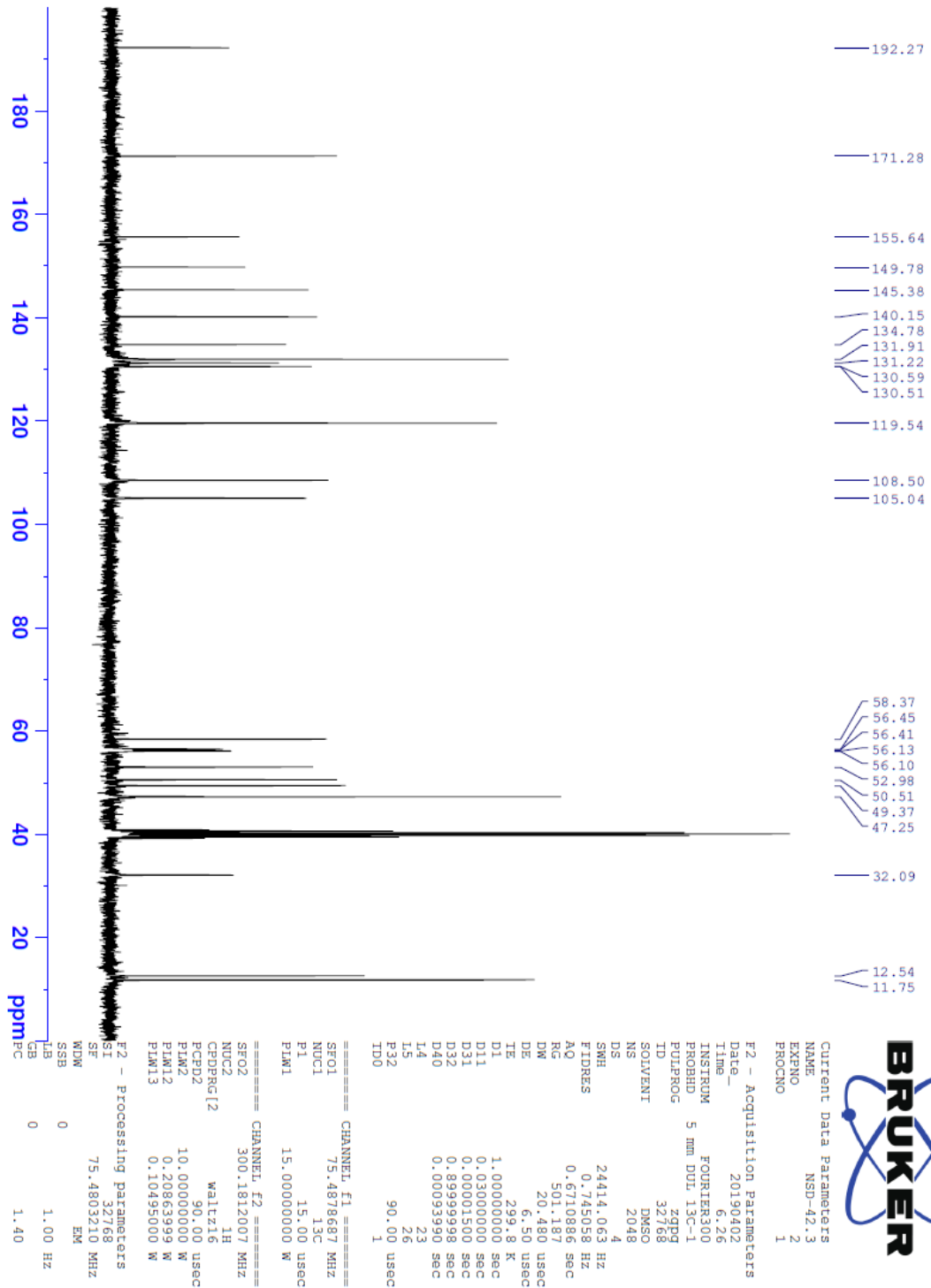
Item	Value
Acquired Date&Time	22.08.2019 13:45:51
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\IDOKTORA TEZ\ID421.ispd
Spectrum name	D421
Sample name	D42
Sample ID	
Option	
Comment	
No. of Scans	50
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.257. Bileşik D42'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.258. Bileşik D42'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.259. Bileşik D42'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bns\NSD-42_16.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	5	40	O	2	3	5	S	2	0	0	Ru	2	0	0	H
C	4	0	35	F	1	0	0	Cl	1	0	0	I	3	0	0	
N	3	2	6	P	3	0	0	Br	1	0	0					

Error Margin (ppm): 10

DBE Range: 10.0 - 17.0

Electron Ions: both

HC Ratio: unlimited

Apply N Rule: yes

Use MSn Info: yes

Max Isotopes: 3

Isotope RI (%): 1.00

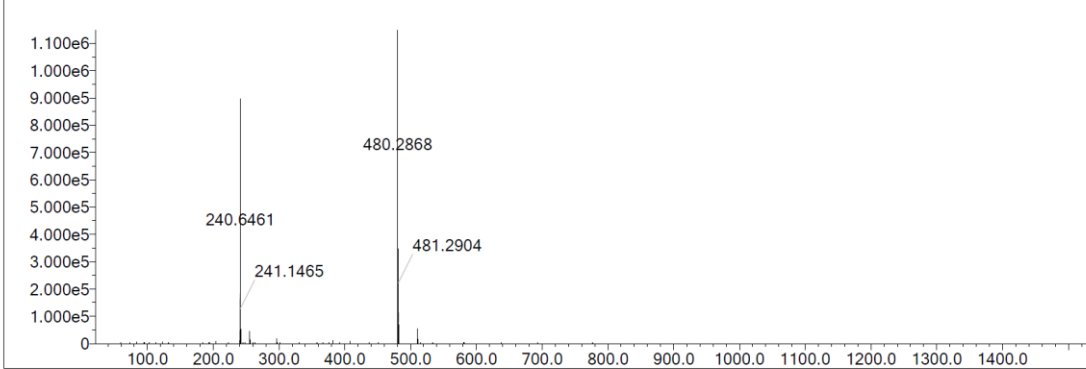
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

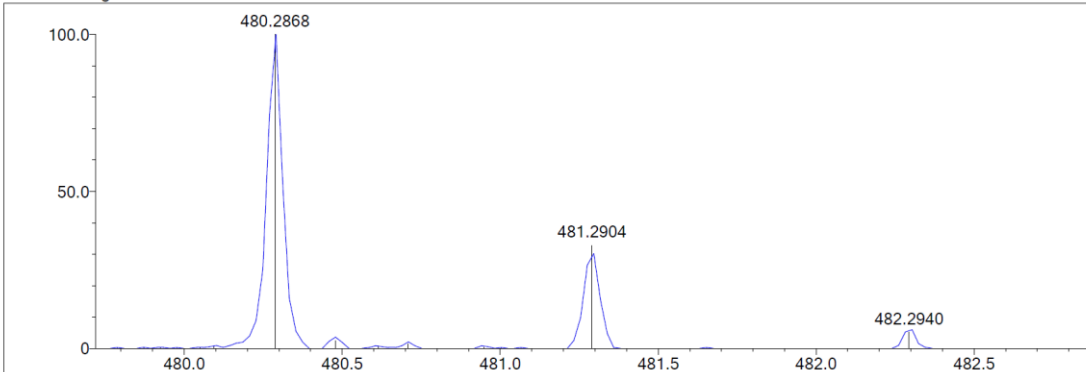
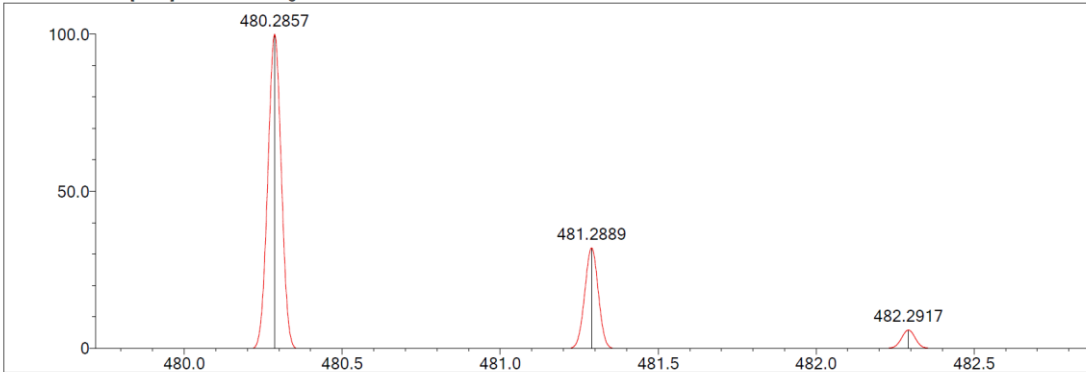
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.507 -> 5.653 Scan#: 827 -> 849



Measured region for 480.2868 m/z

C28 H37 N3 O4 [M+H]⁺: Predicted region for 480.2857 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	86.83	C28 H37 N3 O4	[M+H] ⁺	480.2868	480.2857	1.1	2.29	89.73	12.0

Şekil 5.260. Bileşik D42'ye ait kütle spektrumu

5.2. Sentez Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Yürütülen tez kapsamında sentezleri gerçekleştirilen bileşikler, günümüzde Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan AChE enzim inhibitörü donepezil adlı ilacın kimyasal yapısı göz önünde tutularak yeni indanon türevleri olarak tasarlanmıştır.

Sentez çalışmaları dört basamakta tamamlanmıştır. Birinci basamakta 5-metoksi, 6-metoksi ve 5,6-dimetoksi-indan-1-on türevleri metanol içerisinde potasyum hidroksit katalizörlüğünde 4-asetamidobenzaldehit ile *Claisen Schmidt* kondensasyonuna tabi tutularak 5-metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on türevlerinin (**A1-A3**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bu türevler etanol içerisinde çözülerek HCl ile hidroliz edilemiş ve gerçekleşen ikinci reaksiyon basamağında 5-metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on türevleri (**B1-B3**) kazanılmıştır. Sentez çalışmalarının üçüncü basamağında 5,6-dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on türevleri (**B1-B3**) ile kloroasetil klorür arasında tetrahidrofuran içerisinde gerçekleşen asetilasyon reaksiyonu sonucu 2-kloro-*N*-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevlerinin (**C1-C3**) eldesi sağlanmıştır. Son reaksiyon basamağında ise 4-süstitüe piperazin-1-il türevleri ve süstitüe amino bileşikleri **C1-C3** türevleri ile aseton içerisinde ve potasyum karbonat varlığında süstitüsyon reaksiyona tabi tutulmuş ve hedef bileşiklerin, 2-süstitüe-*N*-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D1-D42**), sentezi gerçekleştirilmiştir.

5.3. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Sentezleri gerçekleştirilen ve literatürde kayıtlı olmayan 2-süstitüe-*N*-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit (**D1-D42**) türevlerinin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS spektrumları 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 1-indanon halkasının mevcut olduğu göze çarpmaktadır. Bileşiklerin IR spektrumlarında bu grup üzerinde yer alan karbonile (C=O) ait spesifik gerilim bandı

1664-1749 cm^{-1} aralığında görülmüştür. Bütün serideki bileşiklerde 1-indanon karboniline ek olarak, asetamit ($-\text{NHCOCH}_3$) fonksiyonel grubu içerisinde yer alan karbonile ($\text{C}=\text{O}$) ait spesifik gerilim bandı 1585-1683 cm^{-1} aralığında elde edilmiştir. Yine asetamit fonksiyonel grubu üzerinde yer alan N-H gerilim bandı spektrumlarında 3194-3417 cm^{-1} aralığında gözlenmiştir. Spektrumlardan gözlenen bu gerilim bandlarına ait veriler ile literatür verilerinin [169] uyum içerisinde olduğu görülmektedir.

Bütün sentez bileşiklerinde yer alan aromatik halka sistemine ait $\text{C}=\text{C}$ gruplarına ait gerilim bandları 1402-1616 cm^{-1} aralığında elde edilmiştir. İlgili bantlara ait gözlemlenen veriler geçmiş çalışmalarda [170] bildirilen veriler ile benzerlik göstermektedir.

Tüm sentez ürünlerinin yapısında yer alan 1,4-disüstitüe benzen halkasına ait spesifik düzlem dışı deformasyon bandının 806-864 cm^{-1} aralığında geldiği gözlenmiştir ve literatür değerleri [171] ile uyum göstermektedir.

Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin yapılarında yer alan C-N yapısına ait gerilim bandı 1126-1282 cm^{-1} aralığında gözlenmişken, C-O gerilim bandı ise 1020-1188 cm^{-1} aralığında tespit edilmiştir. Tüm elde edilen bu bulgular literatürde verilen bilgiler ile benzerdir [172].

5.3.2. NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

5.3.2.1. ^1H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerde yer alan alifatik ve aromatik protonlar ^1H NMR spektrumlarında genel olarak beklendiği gibi pikler vermiştir. Elde edilen bileşiklerin spektrumlarında, toplam hidrojen sayısı belirlenmiş ve beklenen sayıda pik gözlenmiştir.

Sentezi yapılan bileşiklerde ortak kimyasal yapıda 5-metoksi, 6-metoksi ya da 5,6-dimetoksii indanon halkası olmak üzere üç ana türev yer almaktadır. Metoksinin indanon halkasının 5. konumunda olduğu türevlerin hidrojen NMR sonuçları incelendiğinde göze çarpan detaylar şu şekildedir; başlangıç maddesinde 3.90 ppm'de gözlenen metoksi protonları değişen süstitüenlere olan mesafesinden dolayı elektronik çevresinde kayda değer bir değişiklik olmamakta ve 3.89 veya 3.90 ppm'de pik vermektedir. İndanon halkası içerisinde yer alan metilen protonları yine başlangıç maddesine benzer olarak 4.04-4.06 ppm arasında gözlenmiştir. Halkanın 4., 6. ve 7. konumunda yer alan aromatik protonlar çoğunlukla sırasıyla dublet, dubletin dubleti ve dublet olarak, bazı durumlarda

ise başka protonlarla iç içe girerek multipleret olarak gözlenmiştir. Bunların kimyasal kayma değerleri ise sırasıyla 7.17-7.18, 7.02-7.03 ve 7.70-7.73 ppm'dir. İndanon halkası ile disüstitüe benzen halkasını bağlayan hidrojen 7.41 ppm'de singlet olarak kaydedilmiştir. Disüstitüe benzen halkasına ait hidrojenler ise 7.70 ila 7.79 ppm arasında gözlenmiştir.

Metoksi grubu 5. konumdan 6. konuma geçtiğinde protonlar 3.82-3.84 ppm arasında gözlenmiştir. Halka içerisindeki metilen protonları da yine benzer şekilde ciddi değişikliğe uğramadan 3.99-4.02 ppm arasında tespit edilmiştir. İndanon halkası içerisinde yer alan aromatik protonlar tıpkı bir önceki türevlerde olduğu gibi dublet, dubletin dubleti ve dublet şeklinde pik vermiştir. 4., 5. ve 7. konumdaki protonlar sırasıyla ve 7.54-7.58, 7.27-7.29 ve 7.22-7.25 ppm olarak kimyasal kayma değerleri vermiştir. İndanona bağlı alken hidrojeni ise 7.46-7.48 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Disüstitüe benzen halkasına ait hidrojenler önceki türevlerde olduğu gibi 7.70 ila 7.79 ppm arasında beklendiği gibi iki adet dublet olarak tespit edilmiştir.

Son ana iskeletin 5. ve 6. konumunda metoksilerin değerleri yapılan iki boyut NMR çalışmalarıyla tespit edilmiştir ve 5. konumun bir miktar daha yukarı alanda olduğu tespit edilmiştir. 5. konum 3.83 ppm'de bulunurken 6. konumdaki metoksi 3.90 ppm dolaylarında kaydedilmiştir. İndanon içerisindeki aromatik protonlar 7.20 ppm civarında iki adet singlet, alifatik metilen protonları ise 3.97-3.98 ppm'de singlet olarak gözlenmiştir. Bunlar dışında tüm türevlerde amit protonu 10 ppm civarında tespit edilmiştir. Ortak kimyasal yapının dışında kalan ve değişken grup olarak yer alan süstitüe piperazin ve amin türevlerine ait diğer bütün alifatik ve aromatik proton pikleri beklenen bölgelerde gözlemlenmiştir.

5.3.2.2. ¹³C NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerde ortak yapısal parçacıklar ¹³C NMR spektrumlarında genel olarak beklendiği gibi pikler vermiştir. Sentezlenen bileşiklerin spektrumlarında, karbon atomlarından elektronik çevrelerine göre özdeş olanlar dikkate alınarak toplam karbon sayısı belirlenmiş ve beklenen sayıda pik gözlenmiştir.

Bileşiklere ait spektrumlarda spesifik fonksiyonel gruplardan amit ve keton karbonilleri (C=O), sırası ile 155.00-171.40 ppm ve 191.90-193.60 ppm aralığında gözlenmiş olup literatür verileri ile uyum içerisinde [173]. Bunların dışında kalan

alifatik karbonlar 11.70-79.90 ppm aralığında, aromatik karbonlar ise 104.80-165.30 ppm aralığında pik vermiş olup literatür bulguları ile uyumludur.

Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşiklerin kimyasal yapısında yer alan indan-1-on halka sisteminin 5. ve 6. konumlarında monosüstitüe ya da disüstitüe şeklinde metoksi grubu yer almaktadır. Bu fonksiyonel gruba ait karbon atomları spektrumlarda 55.90-56.50 ppm aralığında tespit edilmiştir. Bu verilerin literatürde rapor edilen bulgular ile benzer olduğu görülmektedir.

Elde edilen bileşiklerin kimyasal yapısı incelendiğinde tüm bileşiklerde ortak bir diğer yapının benziliden olduğu görülmektedir. Bu benziliden yapısının CH karbonuna ait pikler 131.00-133.00 ppm aralığında gözlenmiş olup literatür verileri ile uyum göstermektedir.

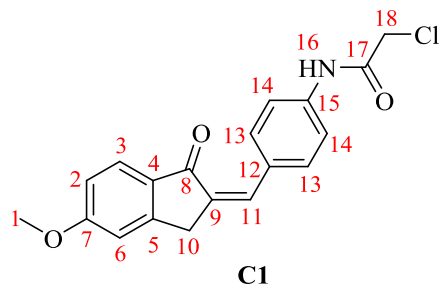
Test bileşiklerinin her birinde yer alan 1,4-disüstitüe benzen halkası yapısal olarak indanon halkası ile piperazin gruplarını veya amino türevlerini birbirine bağlamaktadır. Söz konusu 1,4-disüstitüe benzen halkasının özdeş iki karbon atomlarının 129.90-133.50 ppm ve 119.40-141.00 ppm aralığında pik verdiği tespit edilmiş ve bu bulguların literatür verileriyle uyum içinde olduğu görülmüştür.

5.3.2.3. 2D NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerde yer alan tüm hidrojen ve karbon atomlarının kimyasal yapıda ait oldukları bölgeleri teşhis etmek ve eşleştirmek amacıyla iki boyutlu ileri NMR çalışmaları (HSQC ve HMBC) gerçekleştirilmiştir. Bu amaç doğrultusunda, sentez yolağının üçüncü basamağında elde edilen ve hedeflenen bileşiklerin bu bileşiklerden türevlendirilmesi sebebiyle tüm test bileşiklerinin yapılarında ortak olarak bulunan **C1-C3** bileşikleri HSQC ve HMBC teknikleri ile analiz edilmiştir.

HSQC'den yararlanarak doğrudan hidrojen ve karbonların bağlı olduğu konumların hidrojen ve karbonları tespit edilmiştir. Komşu hidrojen ve karbonların korelasyonu sayesinde diğer karbon ve hidrojenlerin konumları HMBC tekniği ile bulunmuştur.

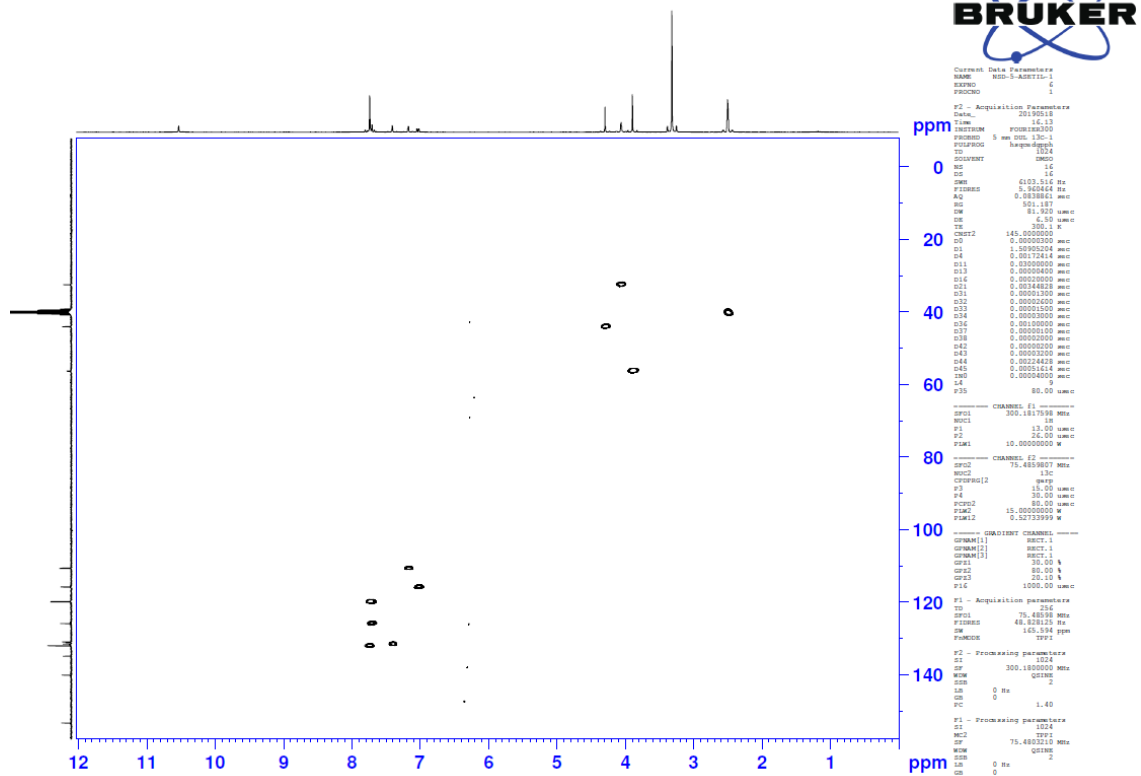
2D analiz sonucunda elde edilen veriler ¹H NMR ve ¹³C NMR bulgularını desteklemiş ve test edilen **C1-C3** bileşikleri ile tez kapsamında sentezi tamamlanan tüm bileşiklerin farklı konumlarındaki hidrojen ve karbonlara ait piklerin tespitleri sonucu tüm bileşiklerin yapıları net biçimde aydınlatılmıştır.



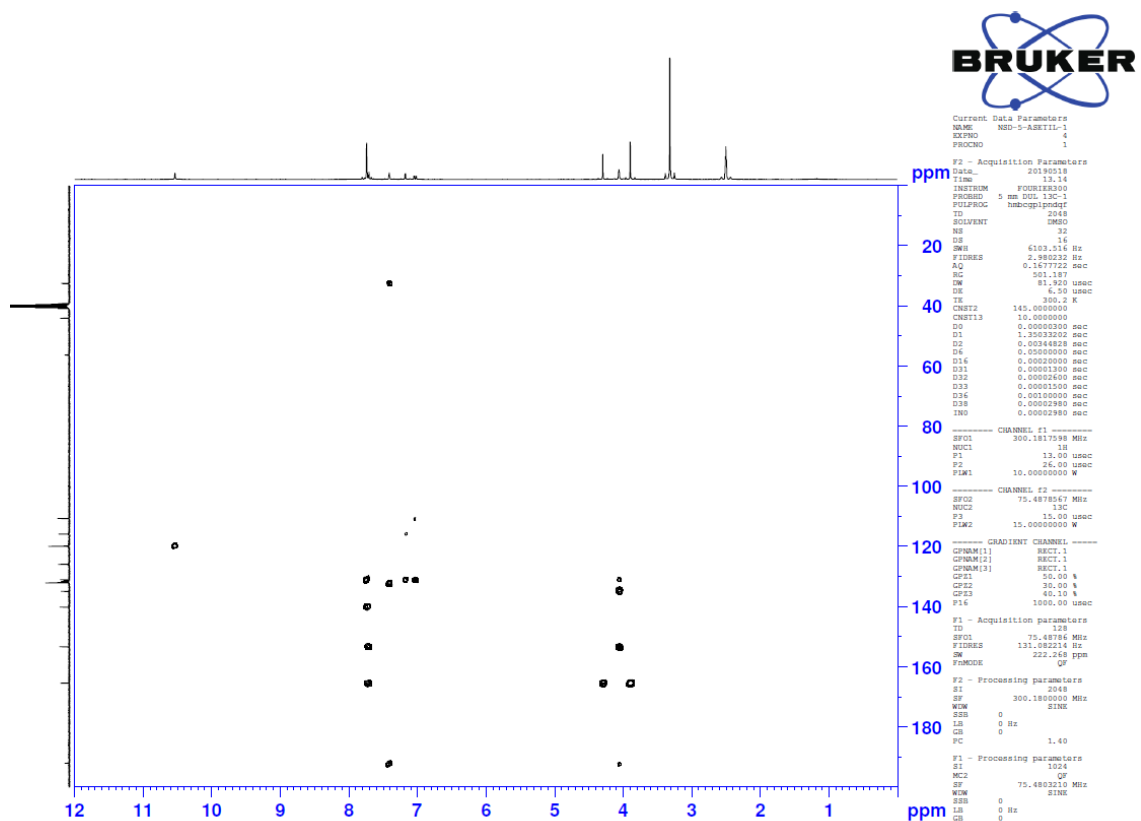
Şekil 5.261. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (**C1**)
molekülünün kimyasal yapısı ve konum numaralandırması

Tablo 5.1. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (**C1**)
molekülünün iki boyutlu NMR ile tespit edilen hidrojen ve karbon değerleri

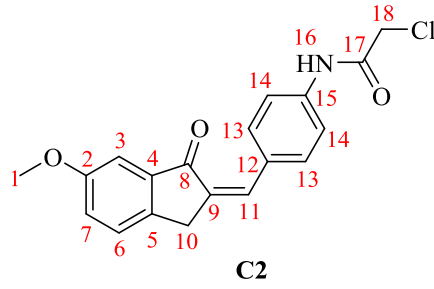
Bileşik	¹ H	¹³ C
1	3,90	56,3
2	7,03	115,8
3	7,71	125,9
4	-	153,3
5	-	131,1
6	7,17	110,6
7	-	165,4
8	-	192,0
9	-	134,9
10	4,06	32,5
11	7,41	131,5
12	-	131,0
13	7,74	132,0
14	7,74	119,9
15	-	140,1
16	10,54	-
17	-	165,3
18	4,30	44,1



Şekil 5.262. Bileşik C1'e ait HSQC spektrumu



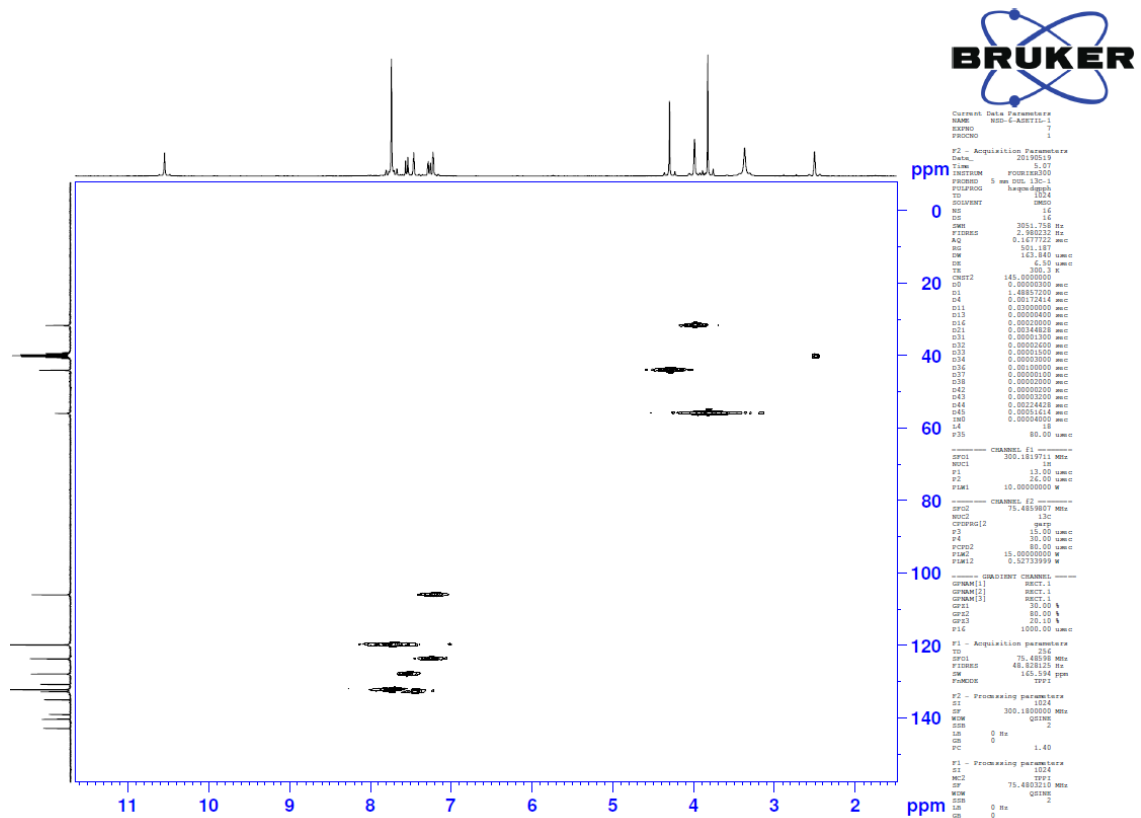
Şekil 5.263. Bileşik C1'e ait HMBC spektrumu



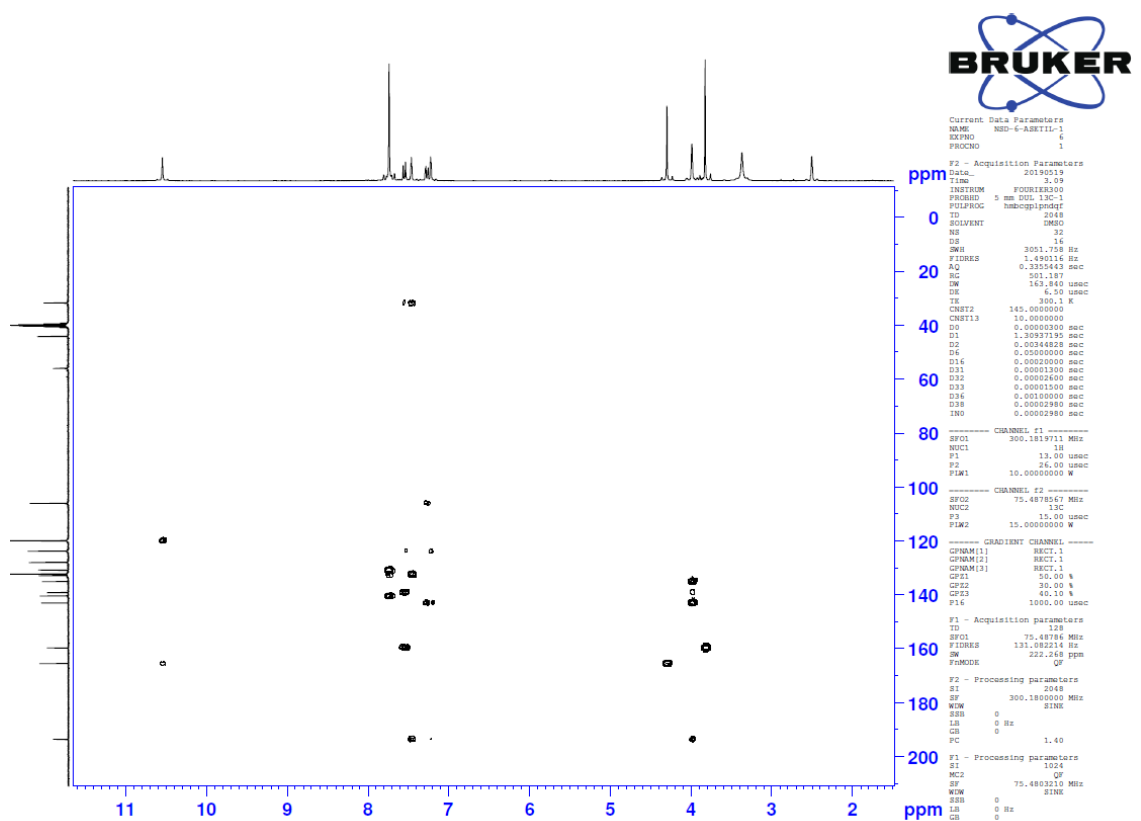
Şekil 5.264. 2-Kloro-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamid (**C2**)
molekülünün kimyasal yapısı ve konum numaralandırması

Tablo 5.2. 2-Kloro-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamid (**C2**)
molekülünün iki boyutlu NMR ile tespit edilen hidrojen ve karbon değerleri

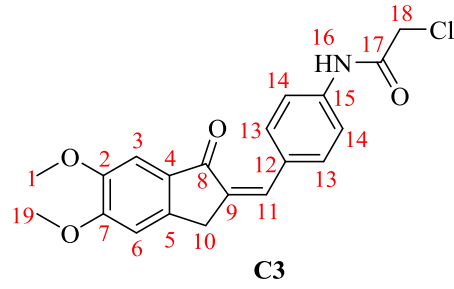
Bileşik	¹ H	¹³ C
1	3,81	56,0
2	-	159,6
3	7,22	106,0
4	-	142,9
5	-	139,1
6	7,54	127,9
7	7,27	123,7
8	-	193,5
9	-	135,0
10	3,99	31,7
11	7,46	132,8
12	-	130,8
13	7,74	132,2
14	7,74	119,8
15	-	140,3
16	10,54	-
17	-	165,4
18	4,29	44,1



Şekil 5.265. Bileşik C2'ye ait HSQC spektrumu



Şekil 5.266. Bileşik C2'ye ait HMBC spektrumu



Şekil 5.267. 2-Kloro-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (C3) molekülünün kimyasal yapısı ve konum numaralandırması

Tablo 5.3. 2-Kloro-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamit (C3) molekülünün iki boyutlu NMR ile tespit edilen hidrojen ve karbon değerleri

Bileşik	¹ H	¹³ C
1	3,90	56,4
2	-	155,7
3	7,21	105,0
4	-	145,4
5	-	130,5
6	7,18	108,5
7	-	149,8
8	-	192,3
9	-	135,1
10	3,97	32,1
11	7,37	131,1
12	-	131,0
13	7,72	131,9
14	7,72	119,8
15	-	140,1
16	10,56	-
17	-	165,4
18	4,30	44,1
19	3,83	56,1

5.3.3. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentez edilen bileşiklerin kütle spektrumları, elektron spray yöntemi kullanılarak pozitif iyonlaştırma tekniği ile çekilmiştir.

Kütle spektrumları, gerçekte katyonların ve radikal katyonların molekül ağırlığı değerlerine göre değil, m/e değerlerine karşı bağlı bolluklarının grafiğe alınması sonucu elde edilir. Molekül iyonu ve kaydedilen molekül bölünmeleri +1 y k taşıdıklarından m/e değerleri molekül ağırlığı değerleri ile uyumluluk gösterir. Bu nedenle hesaplanan molekül ağırlıklarından bir fazla sayısal değere sahip piklerin (moleküler iyon pikleri; M+1 pikleri) spektrumlarda gözlenmesi beklenir. Spektrumlar incelendiğinde beklenen şekilde, bileşiklerin molekül ağırlıkları ile elde edilen M+1 piklerinin uyumlu olduğu görülmektedir.

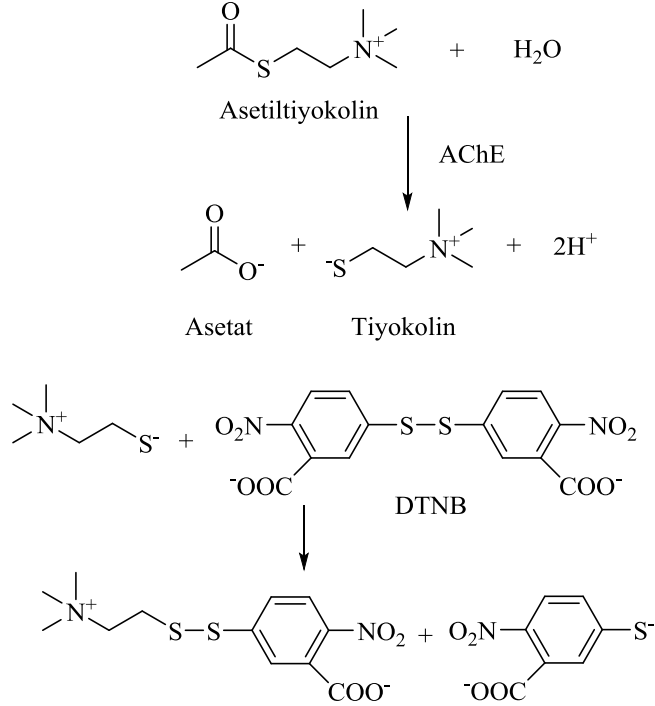
5.4. Biyolojik Aktivite  alışmalarının Değerlendirilmesi

Biyolojik aktivite çalışmaları kapsamında enzim inhibisyon deneylerinde referans bileşikler olarak AChE için donepezil, BChE için takrin, MAO-A için moklobemid ve MAO-B enzim aktivite deneyi için selejilin kullanılmıştır. Tez kapsamında elde edilen türevler ve referans bileşikleri enzim inhibisyon deneylerinin ilk aşamasında 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında hazırlanmıştır. Bu ilk aşamada 10^{-4} M konsantrasyonda %50 ve üzerinde inhibisyon oranı gösteren bileşikler seçilerek ikinci deney aşamasına geçilmiştir. Seri seyreltmeler ile seçilen maddelerin ve referans bileşiklerinin 10^{-5} - 10^{-9} M aralıklarındaki konsantrasyonları hazırlanarak ikinci aşama tamamlanmıştır. 10^{-3} - 10^{-9} M konsantrasyonlarındaki yüzde inhibisyon değerlerinin hesaplanmasının ardından non-lineer regresyon analizi ile elde edilen grafik yardımıyla seçilen bileşiklerin IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır.

5.4.1. AChE ve BChE enzim aktivite çalışmalarının değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezi yapılan bileşiklerin kolinesteraz inhibitör aktiviteleri, 1961 yılında Ellman ve diğerleri tarafından geliştirilen kolorimetrik metot ile incelenmiştir [132]. Bu metot gerçekleşen kimyasal reaksiyonla meydana gelen absorbans değişiminin ölçülmesi temeline dayanmaktadır. Ellman yönteminde AChE enzimi, asetiltiyokolin iyodür substratını asetat ve tiyokolin oluşturarak hidroliz etmektedir. Meydana gelen

tiyokolin, spesifik kromojnik belirteci olan DTNB'yi, 412 nm'de absorbanans veren nitrobenzoata dönüştürmektedir.



Şekil 5.270. Ellman Metodu Reaksiyon Mekanizması

AChE enzim inhibisyon sonuçları incelendiğinde, 10^{-3} M konsantrasyonunda seri içerisindeki bileşiklerin büyük bir çoğunluğunun yüksek oranda aktivite gösterdiği görülmektedir. Bu konsantrasyonda **D1-D4**, **D6-D13**, **D15-D30**, **D33-D42** kodlu bileşikler %50'den fazla oranda inhibisyon göstermiştir. Bu bileşikler arasında **D3**, **D6**, **D12**, **D15**, **D18-D30**, **D34-D39** ve **D42** kodlu olanlar ilgili konsantrasyonda %90 ve üzerin oranda aktivite göstererek oldukça güçlü AChE enzim inhibisyon profili sergilemişlerdir. 10^{-4} M konsantrasyonda ise **D19-D30** ve **D34-D39** kodlu bileşikler %50 ve üzerinde inhibisyon göstererek enzim aktivite deneyinin ikinci aşaması için seçilmiştir. Referans bileşik donepezil ise 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında sırasıyla $99,156 \pm 1,302$ ve $97,395 \pm 1,255$ oranlarında aktivite göstermiştir ve ikinci deney aşaması için konsantrasyonları seri seyreltmeler ile hazırlanmıştır.

Tablo 5.4. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında AChE enzimine karşı % inhibisyon oranları

Bileşik	AChE % İnhibisyon	
	10^{-3} M	10^{-4} M
D1	83,204 ± 1,087	47,270 ± 0,887
D2	50,345 ± 0,731	42,927 ± 0,601
D3	99,263 ± 2,338	44,144 ± 0,906
D4	74,466 ± 1,019	38,187 ± 0,479
D5	38,630 ± 0,518	31,715 ± 0,499
D6	97,472 ± 2,235	31,298 ± 0,697
D7	61,340 ± 1,007	34,801 ± 0,472
D8	51,014 ± 0,995	41,963 ± 0,661
D9	81,316 ± 1,128	45,181 ± 0,996
D10	71,341 ± 1,012	29,397 ± 0,587
D11	66,572 ± 0,985	49,906 ± 0,809
D12	96,538 ± 2,702	49,674 ± 0,988
D13	71,220 ± 1,075	42,997 ± 0,998
D14	44,187 ± 0,999	36,281 ± 0,664
D15	91,618 ± 2,563	43,422 ± 0,877
D16	88,026 ± 1,091	42,630 ± 1,850
D17	73,714 ± 1,057	48,056 ± 0,669
D18	94,686 ± 1,973	45,304 ± 1,007
D19	95,234 ± 1,652	92,743 ± 1,253
D20	98,265 ± 1,112	91,115 ± 1,365
D21	95,659 ± 1,198	91,743 ± 1,466
D22	91,897 ± 1,468	86,624 ± 1,567
D23	92,458 ± 1,568	87,634 ± 1,677
D24	93,224 ± 1,719	90,486 ± 1,298
D25	92,555 ± 1,623	88,713 ± 1,185
D26	93,294 ± 1,498	80,485 ± 1,208
D27	91,220 ± 1,298	87,293 ± 1,118
D28	98,627 ± 1,207	95,284 ± 1,311
D29	97,184 ± 1,318	94,285 ± 1,458
D30	98,211 ± 1,366	96,552 ± 1,285

D31	41,288 ± 0,966	27,107 ± 0,803
D32	33,750 ± 0,885	26,356 ± 0,565
D33	52,441 ± 1,236	31,964 ± 0,462
D34	98,265 ± 1,112	91,115 ± 1,365
D35	95,659 ± 1,198	91,743 ± 1,466
D36	91,897 ± 1,468	86,624 ± 1,567
D37	92,458 ± 1,568	87,634 ± 1,677
D38	93,224 ± 1,719	90,486 ± 1,298
D39	92,555 ± 1,623	88,713 ± 1,185
D40	81,266 ± 1,112	41,557 ± 0,995
D41	80,969 ± 1,598	36,590 ± 0,399
D42	99,818 ± 2,008	44,208 ± 0,710
Donepezil	99,156 ± 1,302	97,395 ± 1,255

Seçilen bileşikler **D19-D30** ve **D34-D39**'un alt konsantrasyonları hazırlanarak ikinci aşama enzim inhibisyon deneyi yapılmıştır. Elde edilen inhibisyon oranları ile bileşiklerin ve donepezilin IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. Donepezilin IC₅₀ değeri 0,0201±0,0001 µM olarak bulunmuştur. **D19-D30** ve **D34-D39** kodlu bileşiklerin IC₅₀ değerleri ise 0,0224±0,0008 - 0,2347±0,0113 µM aralığında bulunmuştur. Bu bileşikler arasında en düşük IC₅₀ değerleri ile **D28-D30** kodlu bileşikler en güçlü AChE inhibisyonu gösteren bileşikler olarak tespit edilmiştir. Sırasıyla bileşik **D28**, **D29** ve **D30**'un IC₅₀ değerleri: 0,0248±0,0010 µM, 0,0224±0,0008 µM ve 0,0257±0,0009 µM olarak hesaplanmıştır. Söz konusu bileşikler donepezile çok yakın IC₅₀ değerleri ile inhibisyon profili göstermektedir.

Tablo 5.5. *Bileşik D19-D30, D34-D39 ve referans bileşik donepezilin 10^{-3} ve 10^{-9} M konsantrasyonlarında AChE enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri*

Bileşik	AChE % İnhibisyon							IC_{50} (μM)
	10^{-3} M	10^{-4} M	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-7} M	10^{-8} M	10^{-9} M	
D19	95,234	92,743	89,186	82,147	70,698	33,624	20,593	0,0324
	$\pm 1,652$	$\pm 1,253$	$\pm 1,085$	$\pm 0,988$	$\pm 1,075$	$\pm 0,624$	$\pm 0,596$	$\pm 0,0012$
D20	98,265	91,115	86,270	77,151	68,264	40,196	21,089	0,0311
	$\pm 1,112$	$\pm 1,365$	$\pm 1,249$	$\pm 0,975$	$\pm 0,633$	$\pm 0,528$	$\pm 0,429$	$\pm 0,0011$
D21	95,659	91,743	87,251	81,790	70,626	38,271	19,285	0,0292
	$\pm 1,198$	$\pm 1,466$	$\pm 1,298$	$\pm 1,098$	$\pm 1,004$	$\pm 0,678$	$\pm 0,593$	$\pm 0,0008$
D22	91,897	86,624	78,991	70,412	63,360	42,985	18,756	0,0527
	$\pm 1,468$	$\pm 1,567$	$\pm 1,165$	$\pm 1,075$	$\pm 0,988$	$\pm 0,633$	$\pm 0,521$	$\pm 0,0016$
D23	92,458	87,634	82,446	70,113	68,927	35,468	20,646	0,0510
	$\pm 1,568$	$\pm 1,677$	$\pm 1,206$	$\pm 1,063$	$\pm 0,945$	$\pm 0,518$	$\pm 0,418$	$\pm 0,0014$
D24	93,224	90,486	82,415	72,846	63,963	41,281	18,773	0,0469
	$\pm 1,719$	$\pm 1,298$	$\pm 1,102$	$\pm 1,267$	$\pm 1,088$	$\pm 0,623$	$\pm 0,411$	$\pm 0,0019$
D25	92,555	88,713	71,067	58,928	43,220	35,281	23,416	0,1826
	$\pm 1,623$	$\pm 1,185$	$\pm 1,014$	$\pm 0,952$	$\pm 0,548$	$\pm 0,417$	$\pm 0,389$	$\pm 0,0074$
D26	93,294	80,485	78,128	60,629	40,281	35,642	24,486	0,1763
	$\pm 1,498$	$\pm 1,208$	$\pm 1,018$	$\pm 0,974$	$\pm 0,598$	$\pm 0,758$	$\pm 0,622$	$\pm 0,0062$
D27	91,220	87,293	82,141	73,266	41,223	31,625	22,488	0,1305
	$\pm 1,298$	$\pm 1,118$	$\pm 1,026$	$\pm 0,994$	$\pm 0,562$	$\pm 0,389$	$\pm 0,419$	$\pm 0,0042$
D28	98,627	95,284	92,778	87,149	72,022	35,961	19,450	0,0248
	$\pm 1,207$	$\pm 1,311$	$\pm 1,026$	$\pm 1,058$	$\pm 0,958$	$\pm 0,623$	$\pm 0,455$	$\pm 0,0010$
D29	97,184	94,285	91,758	88,269	75,558	34,289	20,115	0,0224
	$\pm 1,318$	$\pm 1,458$	$\pm 1,205$	$\pm 1,017$	$\pm 0,974$	$\pm 0,857$	$\pm 0,357$	$\pm 0,0008$
D30	98,211	96,552	91,783	88,266	74,285	36,588	16,447	0,0257
	$\pm 1,366$	$\pm 1,285$	$\pm 1,208$	$\pm 1,104$	$\pm 1,052$	$\pm 0,627$	$\pm 0,421$	$\pm 0,0009$
D34	98,265	91,115	75,964	63,446	41,213	32,472	23,471	0,1911
	$\pm 1,112$	$\pm 1,365$	$\pm 1,119$	$\pm 0,985$	$\pm 0,528$	$\pm 0,588$	$\pm 0,429$	$\pm 0,0087$
D35	95,659	91,743	73,197	61,759	42,872	33,640	21,483	0,2150
	$\pm 1,198$	$\pm 1,466$	$\pm 1,116$	$\pm 1,085$	$\pm 0,628$	$\pm 0,520$	$\pm 0,448$	$\pm 0,0088$
D36	91,897	86,624	78,629	58,757	38,195	33,123	20,615	0,2347
	$\pm 1,468$	$\pm 1,567$	$\pm 1,028$	$\pm 0,893$	$\pm 0,539$	$\pm 0,491$	$\pm 0,374$	$\pm 0,0113$
D37	92,458	87,634	83,474	75,115	61,476	39,522	19,740	0,0482
	$\pm 1,568$	$\pm 1,677$	$\pm 1,229$	$\pm 1,076$	$\pm 0,965$	$\pm 0,489$	$\pm 0,508$	$\pm 0,0017$
D38	93,224	90,486	81,649	73,998	68,182	37,216	19,713	0,0473
	$\pm 1,719$	$\pm 1,298$	$\pm 1,174$	$\pm 0,956$	$\pm 0,862$	$\pm 0,562$	$\pm 0,711$	$\pm 0,0016$

D39	92,555	88,713	81,661	73,281	64,264	40,199	20,482	0,0458
	$\pm 1,623$	$\pm 1,185$	$\pm 1,156$	$\pm 0,952$	$\pm 0,687$	$\pm 0,528$	$\pm 0,492$	$\pm 0,0009$
Donepezil	99,156	97,395	93,583	91,277	76,982	35,459	18,410	0,0201
	$\pm 1,302$	$\pm 1,255$	$\pm 1,167$	$\pm 1,074$	$\pm 0,951$	$\pm 0,453$	$\pm 0,411$	$\pm 0,0001$

BChE enzim aktivite sonuçlarına bakıldığında, 10^{-3} M konsantrasyonunda bileşik **D10**'nun dışında kalan tüm türevler %50'den fazla oranda aktivite göstermektedir. Bu konsantrasyonda AChE enzim inhibisyon deneyinde elde edilen sonuçlarla kıyaslamak gerekirse seri içerisindeki bileşiklerin nerdeyse hepsi BChE enzimine karşı AChE enzimine göre daha seçici inhibisyon göstermişlerdir. Ancak 10^{-4} M konsantrasyonundaki aktivite sonuçları incelendiğinde bu seçiciliğin bu aşamada sona erdiği söylenebilmektedir. Çünkü bu ikinci konsantrasyonda sadece **D34, D35, D37-D39** kodlu bileşikler %50'nin üzerinde inhibisyon göstermiştir. Referans bileşik takrin ise 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında sırasıyla $99,827 \pm 1,378$ ve $98,651 \pm 1,402$ oranında aktivite sahiptir. Tüm sonuçlara göre takrin, **D34, D35** ve **D37-D39** kodlu bileşikler ikinci deney aşaması için seçilmiştir.

Tablo 5.6. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında BChE enzimine karşı % inhibisyon oranları

Bileşik	BChE % İnhibisyon	
	10^{-3} M	10^{-4} M
D1	$94,585 \pm 0,972$	$32,756 \pm 0,455$
D2	$61,303 \pm 0,180$	$23,599 \pm 0,226$
D3	$98,127 \pm 1,567$	$40,425 \pm 0,548$
D4	$92,856 \pm 2,411$	$21,206 \pm 0,110$
D5	$55,589 \pm 0,549$	$26,295 \pm 0,211$
D6	$96,511 \pm 0,317$	$32,801 \pm 0,908$
D7	$56,779 \pm 0,971$	$21,198 \pm 0,378$
D8	$51,038 \pm 0,667$	$28,437 \pm 0,409$
D9	$82,834 \pm 1,026$	$28,169 \pm 0,679$
D10	$41,288 \pm 0,755$	$26,603 \pm 1,349$
D11	$91,661 \pm 1,205$	$33,867 \pm 0,569$
D12	$98,437 \pm 1,789$	$48,756 \pm 0,529$
D13	$90,132 \pm 1,459$	$23,872 \pm 0,934$

D14	73,658 ± 1,506	33,015 ± 0,721
D15	94,575 ± 1,603	43,516 ± 0,966
D16	87,633 ± 0,618	23,618 ± 0,448
D17	75,532 ± 0,061	21,065 ± 0,804
D18	99,207 ± 0,887	41,754 ± 0,766
D19	83,484 ± 1,368	32,541 ± 0,337
D20	82,569 ± 1,048	20,069 ± 0,277
D21	99,740 ± 2,822	40,588 ± 0,978
D22	99,494 ± 1,226	39,459 ± 0,970
D23	98,983 ± 1,678	41,485 ± 0,741
D24	97,932 ± 2,016	49,401 ± 0,559
D25	95,732 ± 2,131	32,005 ± 0,667
D26	56,178 ± 0,826	31,070 ± 0,415
D27	94,828 ± 0,731	35,863 ± 0,444
D28	61,288 ± 0,997	36,636 ± 0,667
D29	61,128 ± 0,990	26,914 ± 0,019
D30	99,551 ± 2,015	46,430 ± 0,408
D31	98,767 ± 2,689	41,566 ± 0,988
D32	90,854 ± 1,288	24,694 ± 0,455
D33	99,019 ± 1,755	46,563 ± 0,845
D34	91,635 ± 1,028	84,778 ± 1,249
D35	90,168 ± 1,388	81,242 ± 1,245
D36	99,979 ± 1,249	41,018 ± 0,608
D37	94,227 ± 1,391	89,716 ± 1,247
D38	93,266 ± 1,374	90,553 ± 1,299
D39	92,759 ± 1,365	87,290 ± 1,247
D40	95,128 ± 1,244	44,328 ± 0,642
D41	99,149 ± 0,704	46,331 ± 1,367
D42	99,413 ± 1,293	45,905 ± 0,206
Takrin	99,827 ± 1,378	98,651 ± 1,402

İkinci aşama BChE enzim inhibisyon deneyeinden elde edilen bulgularla seçilen bileşikler ve takrinin IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. Takrin 0,0064±0,0002 µM IC₅₀ değeri ile BChE enzim inhibitör aktivitesi göstermektedir. **D34** ve **D35** kodlu bileşiklerin IC₅₀

değerleri ise sırasıyla $0,1323 \pm 0,0051 \mu\text{M}$ ve $0,1505 \pm 0,0048 \mu\text{M}$ olarak bulunmuştur ve takrine kıyasla düşük bir inhibisyon profiline sahip oldukları tespit edilmiştir. Seçilen bileşikler arasında **D37-D39** kodlu olanlar düşük IC_{50} değerleri ile BChE enzimine karşı en etkili türevler olarak belirlenmiştir. Bu bileşiklerin IC_{50} değerleri sırasıyla; $0,0839 \pm 0,0034 \mu\text{M}$, $0,0782 \pm 0,0029 \mu\text{M}$ ve $0,0750 \pm 0,0032 \mu\text{M}$ olarak hesaplanmıştır. Bu bileşikler takrininkine çok yakın IC_{50} değerlerine sahip olmalarına rağmen takrinden daha düşük BChE enzim aktivitesi göstermişlerdir.

Tablo 5.7. Bileşik **D34**, **D35**, **D37-D39** ve referans bileşik takrinin 10^{-3} ve 10^{-9} M konsantrasyonlarında BChE enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri

Bileşik	BChE % İnhibisyon							IC_{50} (μM)
	10^{-3} M	10^{-4} M	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-7} M	10^{-8} M	10^{-9} M	
D34	91,635	84,778	76,288	71,886	49,668	31,472	20,451	0,1323
	$\pm 1,028$	$\pm 1,249$	$\pm 1,136$	$\pm 1,007$	$\pm 0,856$	$\pm 0,405$	$\pm 0,399$	$\pm 0,0051$
D35	90,168	81,242	74,627	65,884	54,926	33,415	17,994	0,1505
	$\pm 1,388$	$\pm 1,245$	$\pm 1,128$	$\pm 1,007$	$\pm 0,974$	$\pm 0,814$	$\pm 0,411$	$\pm 0,0048$
D37	94,227	89,716	82,699	71,392	59,282	32,478	18,477	0,0839
	$\pm 1,391$	$\pm 1,247$	$\pm 1,007$	$\pm 1,348$	$\pm 0,754$	$\pm 0,355$	$\pm 0,471$	$\pm 0,0034$
D38	93,266	90,553	85,415	78,621	58,663	28,779	18,417	0,0782
	$\pm 1,374$	$\pm 1,299$	$\pm 1,301$	$\pm 1,114$	$\pm 0,952$	$\pm 0,714$	$\pm 0,633$	$\pm 0,0029$
D39	92,759	87,290	81,445	73,693	55,411	34,666	21,642	0,0750
	$\pm 1,365$	$\pm 1,247$	$\pm 1,331$	$\pm 1,148$	$\pm 0,678$	$\pm 0,511$	$\pm 0,485$	$\pm 0,0032$
Takrin	99,827	98,651	96,282	92,487	82,614	42,753	26,536	0,0064
	$\pm 1,378$	$\pm 1,402$	$\pm 1,399$	$\pm 1,125$	$\pm 1,058$	$\pm 0,794$	$\pm 0,633$	$\pm 0,0002$

5.4.2. MAO-A ve MAO-B enzim aktivite çalışmalarının değerlendirilmesi

MAO-A enzimi üzerinde yapılan aktivite çalışma sonuçları analiz edildiğinde, 10^{-3} M konsantrasyonunda bileşiklerin büyük bir çoğunluğunun (**D1**, **D3-D8**, **D11-D13**, **D15-D42**) %50'nin üzerinde inhibisyona sahip olduğu görülmektedir. Aynı konsantrasyonda referans bileşik moklobemid $\%94,121 \pm 2,760$ oranında aktivite göstermektedir. Moklobemide benzer şekilde bu konsantrasyonda %90 ve üzeri oranda inhibisyon sergileyen bileşikler ise **D6**, **D12**, **D21**, **D26**, **D27**, **D29**, **D31**, **D37**, **D38** ve **D42** koldu bileşiklerdir. Enzim aktivite sonuçlarında 10^{-4} M konsantrasyonu incelendiğinde moklobemid $\%82,143 \pm 2,691$ oranında aktivite gösterirken; bileşik serisi içinde sadece

D28 ve **D29** kodlu bileşikler %50'den fazla oranda inhibisyon göstererek aktivite çalışmalarının ikinci aşaması için seçilmiştir.

Tablo 5.8. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında MAO-A enzimine karşı % inhibisyon oranları

Bileşik	MAO-A % İnhibisyon	
	10^{-3} M	10^{-4} M
D1	59,022 ± 0,598	21,358 ± 0,424
D2	46,596 ± 0,853	27,718 ± 0,909
D3	57,517 ± 0,875	26,480 ± 0,365
D4	67,637 ± 1,058	20,921 ± 0,455
D5	66,594 ± 1,487	24,732 ± 0,514
D6	93,265 ± 0,309	33,855 ± 1,132
D7	61,886 ± 0,618	41,402 ± 0,808
D8	57,153 ± 1,338	26,647 ± 0,455
D9	22,570 ± 0,389	24,514 ± 0,459
D10	48,926 ± 0,966	22,424 ± 0,662
D11	76,981 ± 1,588	25,497 ± 0,520
D12	95,759 ± 0,490	45,146 ± 0,466
D13	82,658 ± 1,210	35,532 ± 0,6232
D14	48,492 ± 0,749	27,945 ± 0,243
D15	70,522 ± 0,536	20,255 ± 0,412
D16	65,764 ± 0,779	22,015 ± 0,233
D17	82,451 ± 0,529	34,394 ± 0,508
D18	63,834 ± 0,683	28,393 ± 0,097
D19	60,937 ± 1,865	25,327 ± 0,632
D20	81,865 ± 0,243	43,291 ± 0,429
D21	91,205 ± 1,208	26,946 ± 0,541
D22	76,898 ± 0,232	37,460 ± 0,411
D23	78,171 ± 0,969	22,933 ± 0,497
D24	64,076 ± 0,323	25,257 ± 0,621
D25	80,381 ± 0,646	43,105 ± 0,646
D26	95,124 ± 0,828	44,349 ± 0,914
D27	95,085 ± 0,687	44,381 ± 2,292

D28	89,622 ± 1,288	81,755 ± 1,305
D29	90,224 ± 1,358	84,633 ± 1,247
D30	74,057 ± 2,094	28,267 ± 1,077
D31	92,739 ± 1,309	23,855 ± 0,572
D32	76,742 ± 1,666	29,662 ± 0,752
D33	84,292 ± 1,288	29,910 ± 0,552
D34	82,123 ± 1,246	38,288 ± 0,458
D35	88,458 ± 0,758	21,678 ± 0,623
D36	82,441 ± 0,873	42,985 ± 0,771
D37	96,511 ± 0,736	37,778 ± 0,960
D38	94,976 ± 2,393	24,067 ± 0,853
D39	89,769 ± 1,437	36,216 ± 0,756
D40	84,265 ± 1,267	41,275 ± 0,577
D41	82,827 ± 2,121	22,505 ± 0,622
D42	97,714 ± 0,411	40,176 ± 0,736
Moklobemid	94,121 ± 2,760	82,143 ± 2,691

MAO-A enzimi üzerinde moklobemidin IC_{50} değeri $6,0613 \pm 0,262 \mu M$ şeklinde hesaplanmıştır. Seçilen bileşikler **D28** ve **D29**'un IC_{50} değerleri ise sırasıyla; $0,1108 \pm 0,0047 \mu M$ ve $0,1116 \pm 0,0042 \mu M$ olarak bulunmuştur. Elde edilen bu veri **D28** ve **D29** kodlu bileşiklerin MAO-A enzimine karşı seri içerisinde en etkili türevler olduklarını ve söz konusu bileşiklerin moklobemide kıyasla yaklaşık 50 kat daha güçlü inhibitör etkiye sahip olduklarını göstermektedir.

Tablo 5.9. Bileşik **D28**, **D29** ve referans bileşik moklobemidin 10^{-3} ve 10^{-9} M konsantrasyonlarında MAO-A enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri

Bileşik	MAO-A % İnhibisyon							IC_{50} (μM)
	10^{-3} M	10^{-4} M	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-7} M	10^{-8} M	10^{-9} M	
D28	89,622	81,755	72,658	63,449	58,995	39,186	18,744	0,1108
	$\pm 1,288$	$\pm 1,305$	$\pm 1,114$	$\pm 1,085$	$\pm 0,895$	$\pm 0,714$	$\pm 0,521$	$\pm 0,0047$
D29	90,224	84,633	77,417	67,298	49,422	33,993	24,647	0,1116
	$\pm 1,358$	$\pm 1,247$	$\pm 1,126$	$\pm 1,084$	$\pm 0,567$	$\pm 0,422$	$\pm 0,328$	$\pm 0,0042$
Moklobemid	94,121	82,143	60,458	36,151	22,135	18,166	14,128	6,0613
	$\pm 2,760$	$\pm 2,691$	$\pm 2,559$	$\pm 1,984$	$\pm 1,337$	$\pm 0,812$	$\pm 0,725$	$\pm 0,262$

MAO-B enzim aktivite sonuçları incelendiğinde, 10^{-3} M konsantrasyonunda referans bileşik selejil $98,589 \pm 2,055$ oranında inhibisyona sahiptir. Tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerin hepsi bu konsantrasyonda %50'den fazla oranda aktivite göstererek MAO-A enzime kıyasla MAO-B'ye seçici etki göstermektedirler. Bileşikler arasında **D6, D12, D19, D21, D26-D32, D35, D37-D42** söz konusu konsantrasyonda %90 ve üzerinde aktiviteye sahip olan bileşiklerdir. 10^{-4} M konsantrasyonundaki yüzdelere bakıldığında ise **D28-D32** ve **D37-D41** kodlu bileşiklerin %50 oranını geçtiği görülmektedir. Selejilin ise bu konsantrasyonda $94,850 \pm 1,114$ oranında inhibitör etkinliğe sahiptir. MAO-B enzim inhibisyon deneyinin ikinci aşaması için selejilin, **D28-D32** ve **D37-D41** kolu bileşikler seçilmiş olmaktadır.

Tablo 5.10. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında MAO-B enzime karşı % inhibisyon oranları

Bileşik	MAO-B % İnhibisyon	
	10^{-3} M	10^{-4} M
D1	$65,123 \pm 0,623$	$38,652 \pm 0,512$
D2	$75,268 \pm 0,987$	$45,327 \pm 0,859$
D3	$67,248 \pm 0,751$	$36,244 \pm 0,452$
D4	$77,148 \pm 1,059$	$36,285 \pm 0,496$
D5	$75,629 \pm 1,085$	$44,367 \pm 0,627$
D6	$95,456 \pm 1,248$	$48,623 \pm 1,132$
D7	$66,327 \pm 0,557$	$47,895 \pm 0,952$
D8	$78,628 \pm 1,148$	$46,221 \pm 0,547$
D9	$58,627 \pm 0,523$	$34,759 \pm 0,384$
D10	$68,956 \pm 0,578$	$42,627 \pm 0,652$
D11	$79,624 \pm 1,128$	$35,627 \pm 0,488$
D12	$96,236 \pm 1,338$	$48,962 \pm 0,623$
D13	$84,627 \pm 1,114$	$44,622 \pm 0,557$
D14	$68,975 \pm 0,847$	$39,337 \pm 0,652$
D15	$80,221 \pm 1,456$	$40,118 \pm 0,508$
D16	$75,628 \pm 1,102$	$42,875 \pm 0,629$
D17	$84,627 \pm 1,045$	$45,378 \pm 0,669$
D18	$75,627 \pm 1,204$	$47,336 \pm 0,457$

D19	90,237 ± 1,455	43,175 ± 0,877
D20	83,624 ± 1,045	41,627 ± 0,508
D21	93,517 ± 1,375	46,208 ± 0,587
D22	85,345 ± 0,957	48,627 ± 0,605
D23	81,324 ± 1,046	43,248 ± 0,884
D24	75,628 ± 1,426	46,324 ± 0,521
D25	78,956 ± 1,308	40,112 ± 0,630
D26	94,268 ± 0,997	41,345 ± 0,874
D27	94,628 ± 1,025	43,126 ± 0,452
D28	92,551 ± 1,334	89,261 ± 1,241
D29	91,822 ± 1,368	87,593 ± 1,249
D30	97,513 ± 1,388	90,225 ± 1,471
D31	93,568 ± 1,477	88,717 ± 1,356
D32	94,777 ± 1,421	89,638 ± 1,266
D33	82,128 ± 1,185	39,264 ± 0,665
D34	78,456 ± 1,308	47,265 ± 0,676
D35	90,652 ± 1,245	42,526 ± 0,547
D36	84,627 ± 1,014	45,238 ± 0,584
D37	98,398 ± 1,629	91,559 ± 1,238
D38	94,796 ± 1,429	88,636 ± 1,375
D39	95,294 ± 1,059	87,214 ± 1,821
D40	92,88/ ± 1,236	88,757 ± 1,301
D41	90,177 ± 1,365	81,794 ± 1,288
D42	95,214 ± 1,624	40,177 ± 0,824
Selejilin	98,589 ± 2,055	94,850 ± 1,114

MAO-B enzim aktivitesi ikinci aşamasına göre selejilinin IC₅₀ değeri 0,0374±0,0016 µM olarak tespit edilmiştir. Bileşik **D40** ve **D41** ise sırasıyla 0,2030±0,0098 µM ve 0,2089±0,0095 µM IC₅₀ değerleri ile seçilen bileşikler arasında düşük MAO-B inhibitör etkinlik gösteren bileşikler olmuşlardır. Bu bileşikleri 0,0619±0,0028 µM ve 0,0665±0,0024 µM IC₅₀ değerleri ile sırasıyla **D31** ve **D32** kodlu bileşikler izlemektedir. **D28**, **D29** ve **D30** kodlu bileşikler ise sırasıyla 0,0409±0,0019 µM, 0,0412±0,0018 µM ve 0,0456±0,0017 µM'lık enzim aktiviteleri ile selejiline oldukça yakın bir seviyede MAO-B inhibisyonu göstermişlerdir. Bu bileşikler aynı

zamanda AChE enzimine karşı da en etkili bileşikler olarak tespit edilmiştir. Dolayısıyla, bileşik **D28**, **D29** ve **D30** hem AChE hem de MAO-B enzimi üzerinde etkili olan türevler olup dual inhibisyon kabiliyetleri nedeniyle AH tedavisinde oldukça önemli bileşiklerdir. Seçilen bileşikler içerisinde $0,0312 \pm 0,0008 \mu\text{M}$, $0,0359 \pm 0,0013 \mu\text{M}$ ve $0,0393 \pm 0,0011 \mu\text{M}$ IC_{50} değerleri ile sırasıyla **D37**, **D38** ve **D39** kodlu bileşikler MAO-B enzimi üzerinde en etkili bileşikler olarak tespit edilmiştir. Bileşik **D39** selejiline oldukça yakın bir oranda inhibisyon göstermektedir. **D37** ve **D38** kodlu bileşiklerde ise sırasıyla $0,0312 \pm 0,0008 \mu\text{M}$ ve $0,0359 \pm 0,0013 \mu\text{M}$ IC_{50} değerleri ile selejilinden (IC_{50} değeri: $0,0374 \pm 0,0016 \mu\text{M}$) daha güçlü bir MAO-B enzim inhibitör aktivitesi göze çarpmaktadır.

Tablo 5.11. Bileşik **D28-D32**, **D37-D41** ve referans bileşik selejilinin 10^{-3} ve 10^{-9} M konsantrasyonlarında MAO-B enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri

Bileşik	MAO-B % İnhibisyon							IC_{50} (μM)
	10^{-3} M	10^{-4} M	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-7} M	10^{-8} M	10^{-9} M	
D28	92,551	89,261	80,474	75,198	66,984	41,454	18,774	0,0409
	$\pm 1,334$	$\pm 1,241$	$\pm 1,015$	$\pm 1,078$	$\pm 0,958$	$\pm 0,547$	$\pm 0,421$	$\pm 0,0019$
D29	91,822	87,593	82,171	74,229	65,991	40,287	20,445	0,0412
	$\pm 1,368$	$\pm 1,249$	$\pm 1,211$	$\pm 1,302$	$\pm 1,842$	$\pm 0,745$	$\pm 0,628$	$\pm 0,0018$
D30	97,513	90,225	82,456	74,626	65,979	38,111	19,753	0,0456
	$\pm 1,388$	$\pm 1,471$	$\pm 1,378$	$\pm 1,288$	$\pm 0,966$	$\pm 0,458$	$\pm 0,632$	$\pm 0,0017$
D31	93,568	88,717	81,483	75,944	61,928	35,478	18,775	0,0619
	$\pm 1,477$	$\pm 1,356$	$\pm 1,244$	$\pm 1,058$	$\pm 1,014$	$\pm 0,485$	$\pm 0,511$	$\pm 0,0028$
D32	94,777	89,638	81,482	72,663	59,585	34,199	21,476	0,0665
	$\pm 1,421$	$\pm 1,266$	$\pm 1,805$	$\pm 1,324$	$\pm 0,977$	$\pm 0,514$	$\pm 0,429$	$\pm 0,0024$
D37	98,398	91,559	85,497	78,261	72,182	40,115	18,247	0,0312
	$\pm 1,629$	$\pm 1,238$	$\pm 1,118$	$\pm 1,074$	$\pm 1,099$	$\pm 0,561$	$\pm 0,418$	$\pm 0,0008$
D38	94,796	88,636	84,555	78,197	62,490	42,286	20,744	0,0359
	$\pm 1,429$	$\pm 1,375$	$\pm 1,582$	$\pm 1,407$	$\pm 0,925$	$\pm 0,623$	$\pm 0,318$	$\pm 0,0013$
D39	95,294	87,214	84,774	78,638	60,223	36,193	25,623	0,0393
	$\pm 1,059$	$\pm 1,821$	$\pm 1,637$	$\pm 1,248$	$\pm 0,956$	$\pm 0,488$	$\pm 0,359$	$\pm 0,0011$
D40	92,88/	88,757	80,622	65,215	43,136	25,742	19,881	0,2030
	$\pm 1,236$	$\pm 1,301$	$\pm 1,475$	$\pm 0,975$	$\pm 0,662$	$\pm 0,425$	$\pm 0,365$	$\pm 0,0098$
D41	90,177	81,794	73,287	65,423	42,214	32,664	21,484	0,2089
	$\pm 1,365$	$\pm 1,288$	$\pm 1,418$	$\pm 0,975$	$\pm 0,563$	$\pm 0,427$	$\pm 0,385$	$\pm 0,0095$
Selejilin	98,589	94,850	87,412	79,558	66,248	43,015	15,107	0,0374
	$\pm 2,055$	$\pm 1,114$	$\pm 1,028$	$\pm 1,057$	$\pm 1,112$	$\pm 0,958$	$\pm 0,340$	$\pm 0,0016$

5.4.3. Enzim kinetik çalışmalarının değerlendirilmesi

Tez kapsamında gerçekleştirilen enzim kinetiği çalışmalarının amacı reaksiyon hızını kantitatif şekilde ölçerek hıza etki eden faktörleri incelemektir. Enzim inhibitör aktivite çalışmaları sonucu %50 inhibisyonun tespit edildiği konsantrasyonlarda (IC_{50}) 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 [174]. 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 konsantrasyonuyla tepkime hızının ölçümü ve değişimi incelenmektedir. Substrat konsantrasyonu reaksiyon hızını belli bir noktaya ulaştırmakta ve doygunluğa 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 tanımlanmaktadır. 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 [175]. Lineweaver-Burk grafiklerinden elde edilen K_m ve V_{max} değerlerini kullanarak K_m / V_{max} (eğime) karşılık $2 \times IC_{50}$, IC_{50} ve $IC_{50}/2$ konsantrasyonlarının oluşturduğu ikinci bir grafik ile ilgili bileşiklerin K_i inhibitör sabitleri hesaplanabilmektedir. Bu ikinci grafik dixon grafiği olarak tanımlanmaktadır [176].

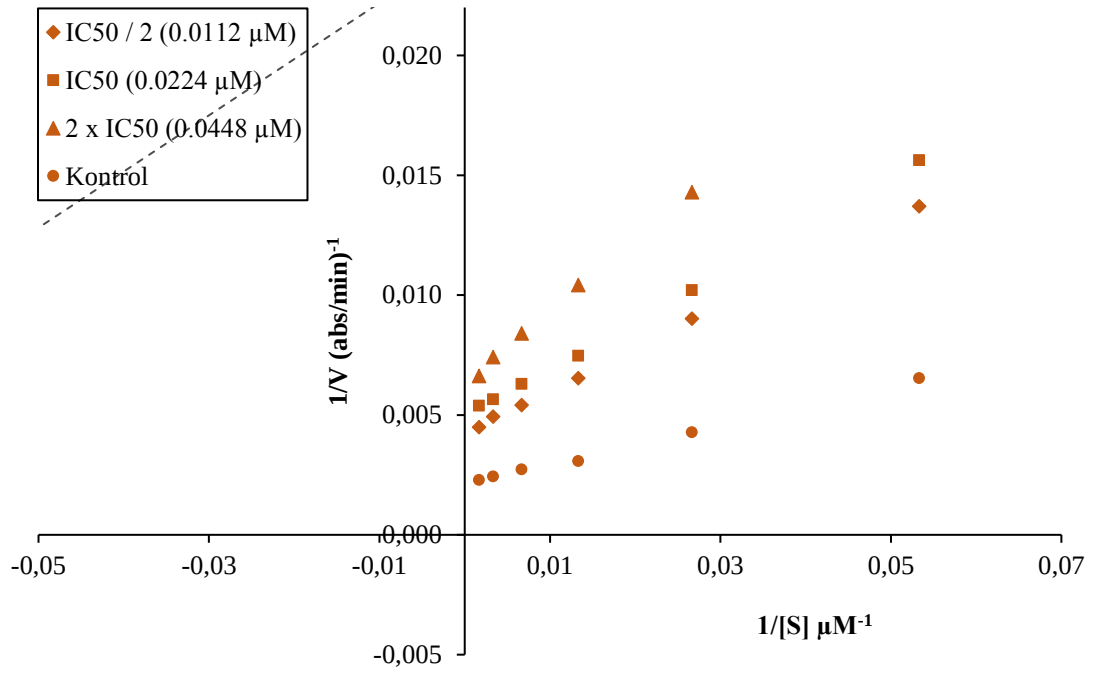
Kinetik çalışmalar için AChE enzimini üzerinde en yüksek inhibitör aktivite gösterdiği tespit edilen **D29** kodlu bileşik, BChE enzimine karşı en yüksek inhibisyon profilini göstren **D39**, MAO-A enzimi üzerinde en etkili türev olan **D28** kodlu bileşik ve MAO-B enzimi için de en güçlü inhibitör aktiviteyi gösteren **D37** kodlu bileşik seçilmiştir. Enim aktivite deneylerinden farklı olarak inhibitör bileşikler $2 \times IC_{50}$, IC_{50} ve $IC_{50}/2$ değerlerinde olmak üzere üç farklı konsantrasyonda hazırlanmıştır. Substrat

çözeltileri ise AChE ve BChE enzim kinetik çalışmaları için (sırasıyla ATC ve BTC) 600, 300, 150, 75, 37.5 ve 18.75 μM değerlerinde 6 farklı konsantrasyonda; MAO-A ve MAO-B enzim kinetik deneylerinde ise (triamin) 20-0.625 μM aralığındaki 6 farklı konsantrasyonda kullanılmıştır. Metod inhibitör varlığında ve yokluğunda olmak üzere iki farklı şekilde uygulanmıştır.

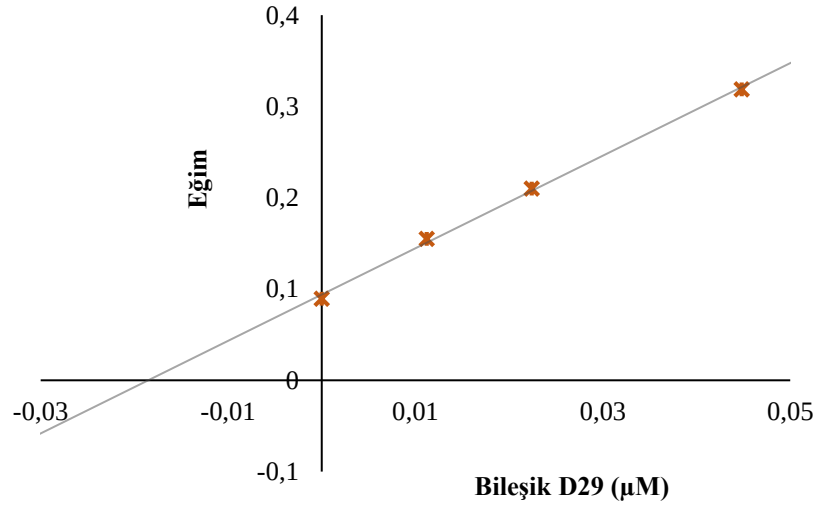
Testler sonucunda elde edilen absorbans değerleri ve substrat konsantrasyonları kullanılarak Lineweaver-Burk grafiği çizilmiştir. Grafiklerde x ekseninde $1/S$ ($1/\text{substrat konsantrasyonları}$), y ekseninde ise $1/V$ 'yi temsil eden $1/\text{absorbans}$ değerleri yer almaktadır. Grafiklerde test bileşiklerinin $2 \times \text{IC}_{50}$, IC_{50} ve $\text{IC}_{50}/2$ değerlerindeki konsantrasyonlarına ve kontrol grubuna yani inhibitör madde yokken yapılan enzim kinetik deneyine ait olmak üzere dört farklı doğru bulunmaktadır. Bu dört doğrunun grafik üzerinde kesiştikleri yere göre substrat ve inhibitör arasında, enzime karşı gerçekleşen reaksiyon tipine karar verilmektedir.

Enzim inhibisyonu genel olarak geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Geri dönüşümsüz inhibisyonunda inhibitör enzime ya kovalent olarak bağlanır ya da zor ayrışabilen bir kompleks oluşturur. Geri dönüşümlü inhibisyon ise dört gruba ayrılmaktadır: karma tip, yarışmalı (kompetitif), yarışmasız (nonkompetitif) ve yarı yarışmalı (unkompetitif) inhibisyon tipleridir. Lineweaver-Burk grafiklerinde dört doğru birbirine paralel ise yarı yarışmalı (unkompetitif) inhibisyon, y ekseninde kesişirlerse yarışmalı (kompetitif) inhibisyon, eğer kesişme x ekseninde olursa yarışmasız (nonkompetitif) inhibisyon ve eksenler üzerinde olmadan grafiğin bölgeleri içerisinde bir kesişme olur ise karma tip inhibisyon olarak tanımlanmaktadır [122, 128-131, 133, 135, 136, 140-143, 145-148, 152-154].

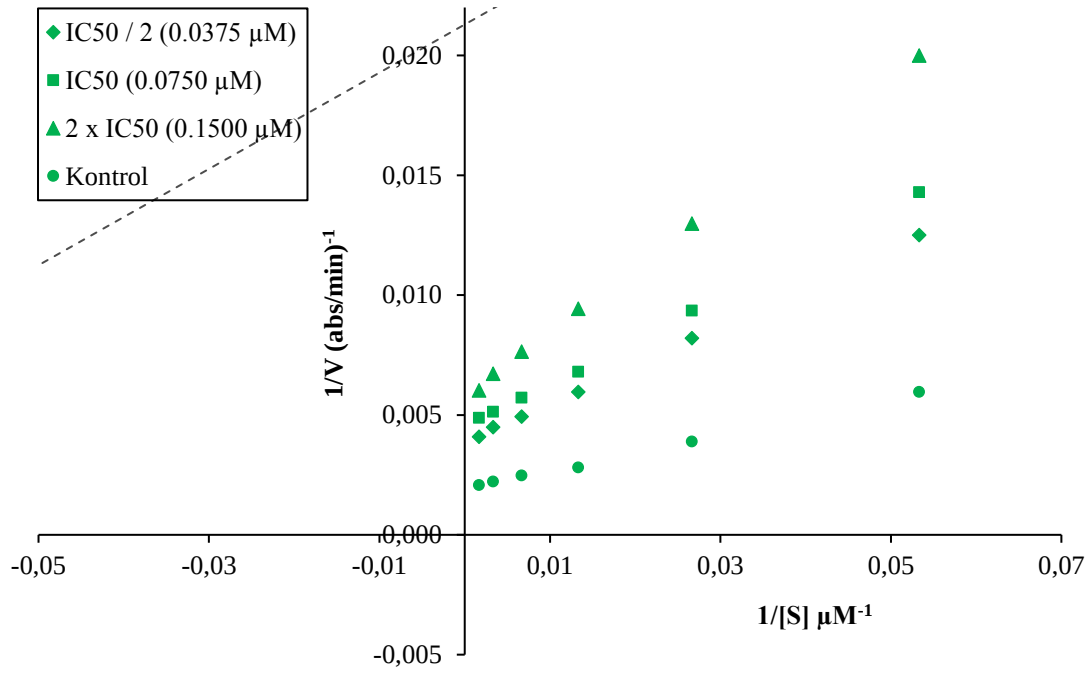
AChE enzimi üzerinde **D29** ve BChE enzimi üzerinde **D39** kodlu bileşiklerle yapılan enzim kinetik çalışmaları sonucunda elde edilen Lineweaver-Burk eğrileri incelendiğinde, grafikleri oluşturan dört doğrunun eksenler üzerinde olmadan bir bölgede kesiştikleri görülmektedir. Lineweaver-Burk eğrilerine göre **D29** kodlu bileşik AChE enzimine, **D39** kodlu bileşik de BChE enzimine karşı karma tipte inhibisyon göstermektedir.



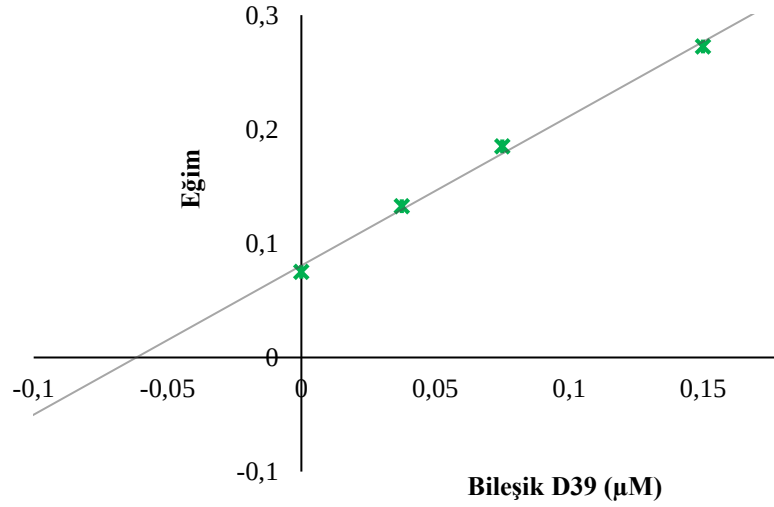
Şekil 5.271. Bileşik D29'un AChE enzimi üzerinde inhibisyonuyla elde edilen Lineweaver-Burk kinetik grafiği



Şekil 5.272. Bileşik D29'un AChE enzimi üzerinde dixon grafiği (K_i : 0,0185 μM)



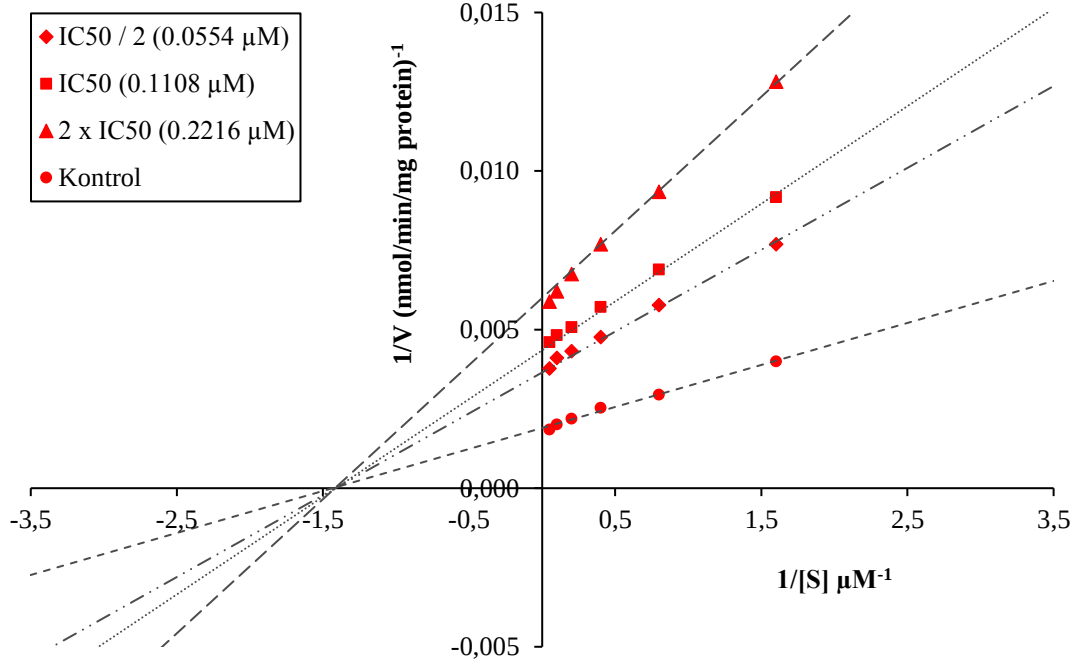
Şekil 5.273. Bileşik D39'un BChE enzimi üzerinde inhibisyonuyla elde edilen Lineweaver-Burk kinetik grafiği



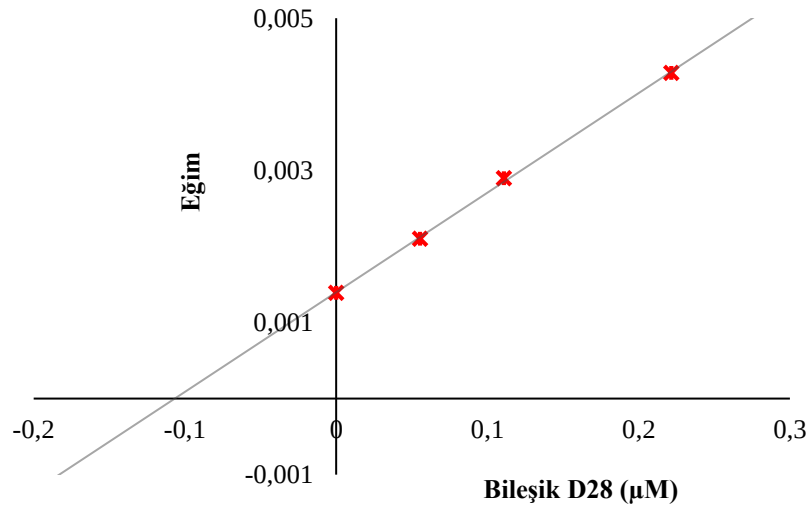
Şekil 5.274. Bileşik D39'un BChE enzimi üzerinde dixon grafiği (K_i : 0,0617 μM)

MAO-A enzimi üzerinde **D28** ve MAO-B enzimi üzerinde **D37** kodlu bileşiklerle yapılan enzim kinetik çalışmaları sonucunda elde edilen Lineweaver-Burk eğrileri incelendiğinde, grafikleri oluşturan dört doğrunun x eksenini üzerinde kesiştikleri görülmektedir. Lineweaver-Burk eğrilerine göre **D28** kodlu bileşik MAO-A enzimine,

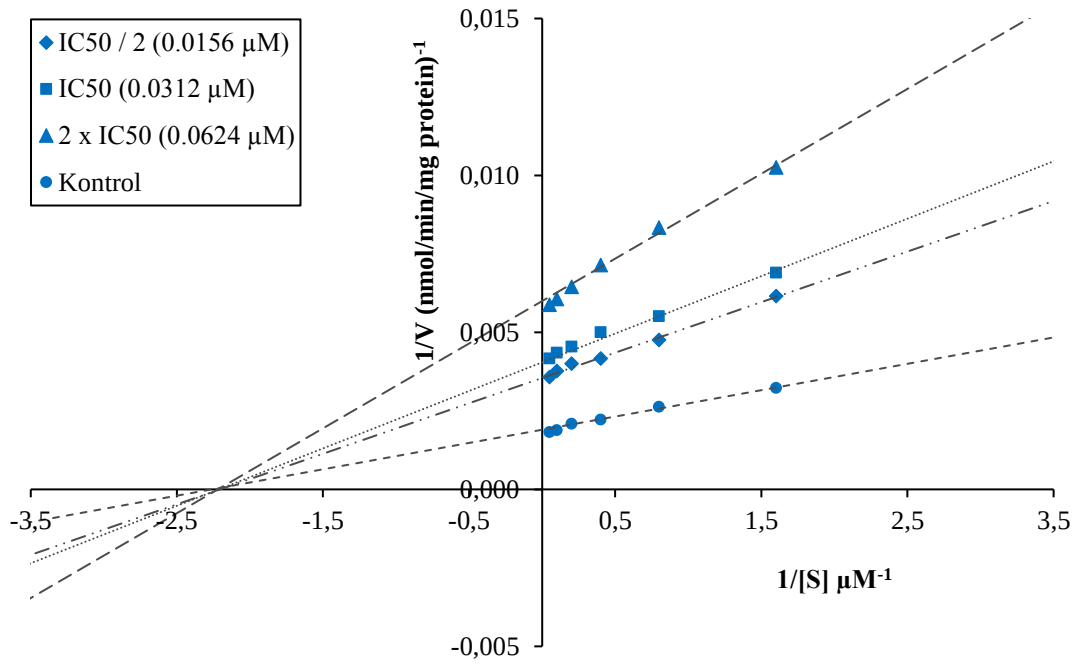
D37 kodlu bileşik de MAO-B enzimine yarışmasız (nonkompetitif) tipte inhibisyon göstermektedir.



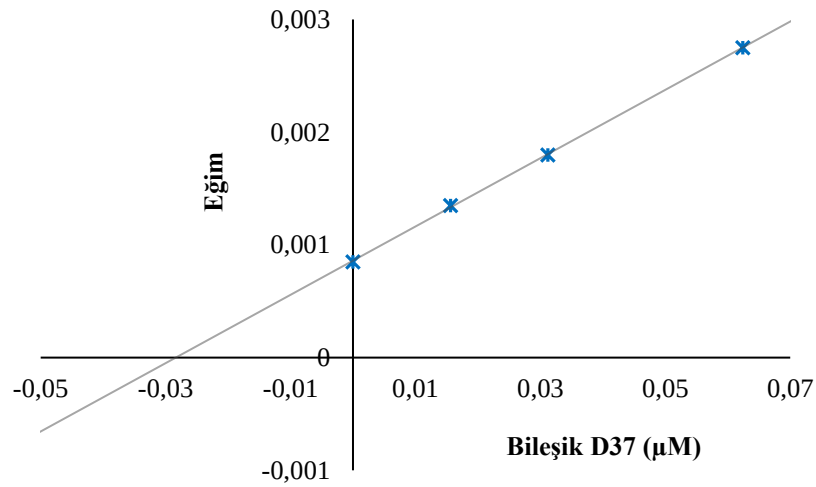
Şekil 5.275. Bileşik **D28**'in MAO-A enzimi üzerinde inhibisyonu ile elde edilen Lineweaver-Burk kinetik grafiği



Şekil 5.276. Bileşik **D28**'in MAO-A enzimi üzerinde dixon grafiği (K_i : 0,1069 μM)



Şekil 5.277. Bileşik D37'nin MAO-B enzimi üzerinde inhibisyonuyla elde edilen Lineweaver-Burk kinetik grafiği



Şekil 5.278. Bileşik D37'nin MAO-B enzimi üzerinde dixon grafiği (K_i : 0,0297 μM)

5.4.4. Antioksidan aktivite çalışmalarının değerlendirilmesi

Antioksidan aktivitenin ölçümü oksidan maddenin indirgenmesi sonucu oluşan rengin değişiminin ölçülmesi ile yapılır. Renk değişiminin derecesi örnekteki antioksidan maddenin konsantrasyonuna bağlıdır. Bu amaç için geliştirilen ve kullanılan birçok

yöntem mevcuttur. Bunlar arasında en sık elektron transferine dayanan yöntemler kullanılmaktadır.

Elektron transferine dayanan yöntemler:

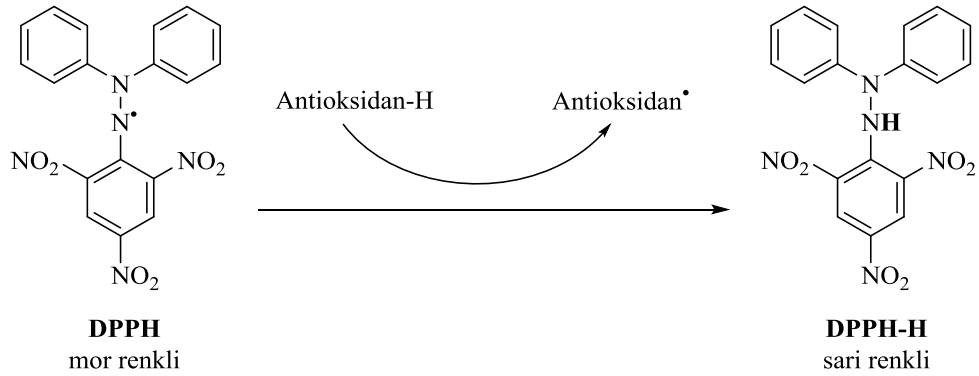
- » DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) serbest radikal giderim aktivitesi yöntemi
- » CUPRAC (cupric reducing antioxidant capacity) (Bakır II iyonu indirgeme antioksidan kapasitesi) yöntemi
- » FRAP (ferric reducing antioxidant power) (Demir (III) iyonu indirgeme antioksidan gücü) yöntemi
- » TEAC/ABTS rolaks eşdeğeri antioksidan kapasite yöntemi

Tez çalışması kapsamında DPPH ve CUPRAC yöntemleri kullanılarak elde edilen bileşiklerin antioksidan aktivite kapasiteleri araştırılmıştır.

5.4.4.1. DPPH serbest radikal giderim aktivitesi yöntemi ile elde edilen sonuçların değerlendirilmesi

Bu yöntem ilk kez Blois (1958) tarafından 1,1-Difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH•) radikallerinin antioksidan moleküllerin tayininde kullanılabileceğini önerilmesi ile ortaya çıkmıştır. Antioksidan aktivite çalışmalarının yoğunlaştığı yıllarda Brand-Williams ve diğerleri (1995) yöntemi geliştirmiş ve bu yöntem pek çok araştırmacı tarafından referans olarak kullanılmıştır [177, 178]. DPPH• radikali giderim aktivitesi tayini; antioksidanların kararlı bir organik azot radikali olan DPPH• (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) radikalinin süpürücü etkilerini ölçmeye dayalı bir yöntemdir. DPPH• radikali, birkaç kararlı organik azot radikalinden bir tanesidir ve koyu menekşe renktedir. Bu metot DPPH radikalinin antioksidanlar tarafından bir redoks reaksiyonuna bağlı olarak süpürülmesi temeline dayanmaktadır. Bu radikal hidrojen donörlerle etkileştiğinde hidrazine indirgenir. Metanolik DPPH• çözeltisinin koyu menekşe rengi antioksidan ilave edilmesiyle sarıya döner ve absorbanstaki değişim spektrofotometrik olarak ölçülür. Daha fazla renk açılması, reaksiyon karışımının absorbansında daha fazla düşme ile belirlenir ve daha yüksek radikal süpürme kapasitesi olduğunu gösterir [179, 180].

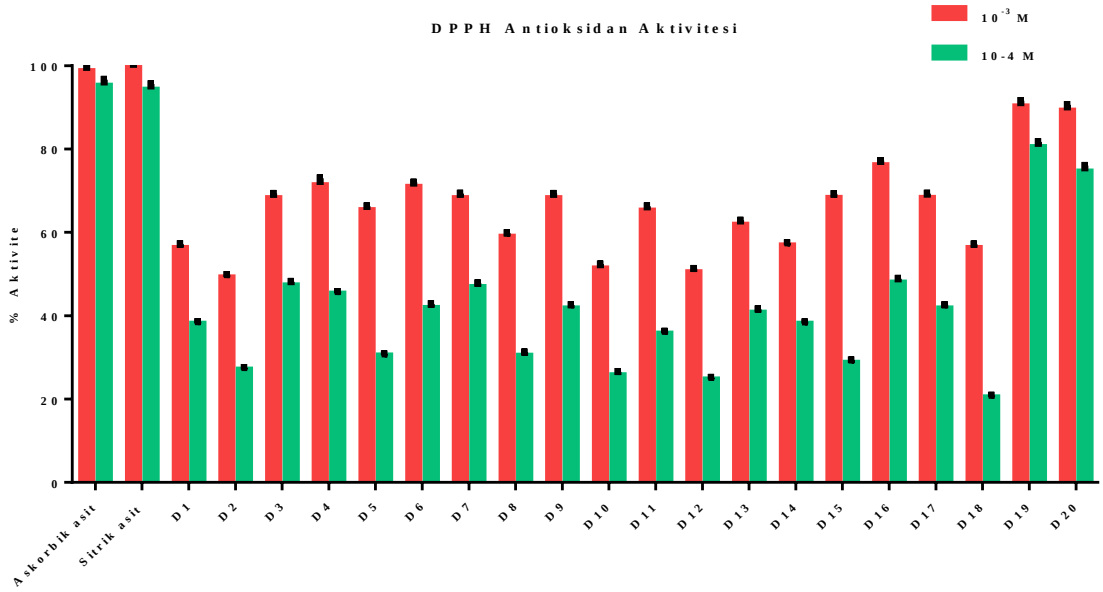
Tepkime mekanizması aşağıdaki gibi olmaktadır:



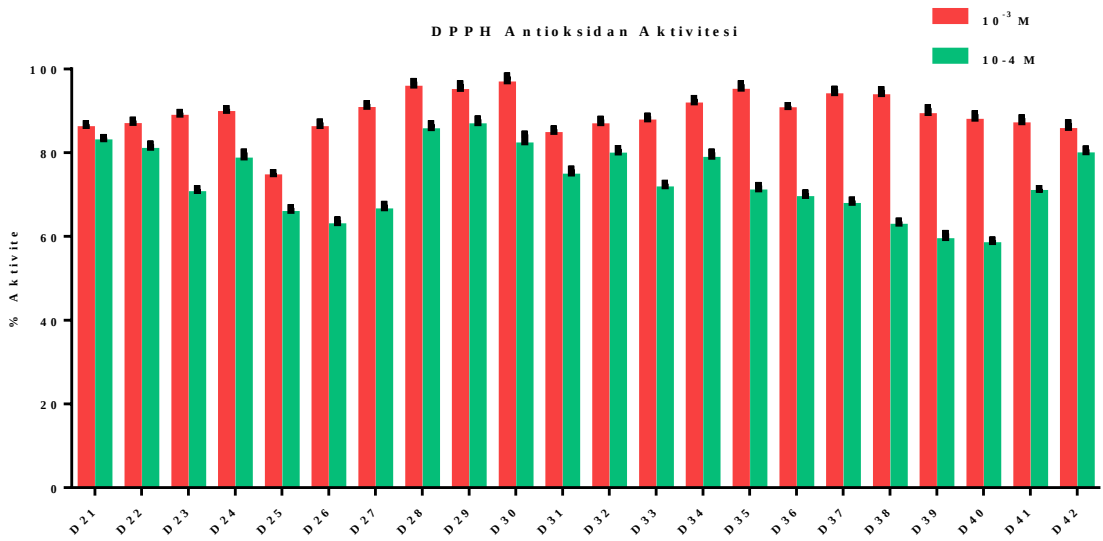
Şekil 5.279. DPPH serbest radikal giderim aktivitesi reaksiyon mekanizması

DPPH serbest radikal giderim aktivitesi deneyi için test bileşikler 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında hazırlanmıştır. Spektroskopik ölçüm sonucunda belirlenen absorbans değişimleri kullanılarak tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin ve referans maddelerin (askorbik asit ve sitrik asit) % DPPH serbest radikal giderim aktivitesi belirlenmiştir. Kontrol esas alınarak test edilen tüm bileşiklerin % antioksidan aktiviteleri hesaplanmıştır.

Deney sonucuna göre referans bileşikler askorbik asit ve sitrik asit 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında sırasıyla %98,75±1,67-%95,22±1,47 ve %99,48±1,45-%94,26±1,37 oranlarında antioksidan aktivitesi göstermişlerdir ve deney protokolünün doğru bir şekilde uygulandığını ve yürüdüğünü kanıtlamıştır. Test bileşikler içerisinde 10^{-3} M konsantrasyonunda **D2** kodlu bileşik haricindeki tüm bileşikler %50'nin üzerinde antioksidan aktivite göstermişlerdir. 10^{-4} M konsantrasyonda ise **D19-D42** kodlu bileşiklerin hepsinde %50'nin üzerinde antioksidan aktivite görülmektedir. Genel olarak DPPH serbest radikal giderim aktivitesi sonuçları değerlendirildiğinde test bileşiklerinin güçlü antioksidan aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Bileşikler arasında **D19, D27-D30, D34-D38** kodlu bileşikler %90 ve üzerinde DPPH serbest radikal giderim aktivitesi göstererek en güçlü antioksidan etki gösteren bileşikler olarak tespit edilmişlerdir.



Şekil 5.280. Bileşik D1-D22, referans bileşikler askorbik asit ve sitrik asidin DPPH yöntemi ile belirlenen % antioksidan aktivitesi



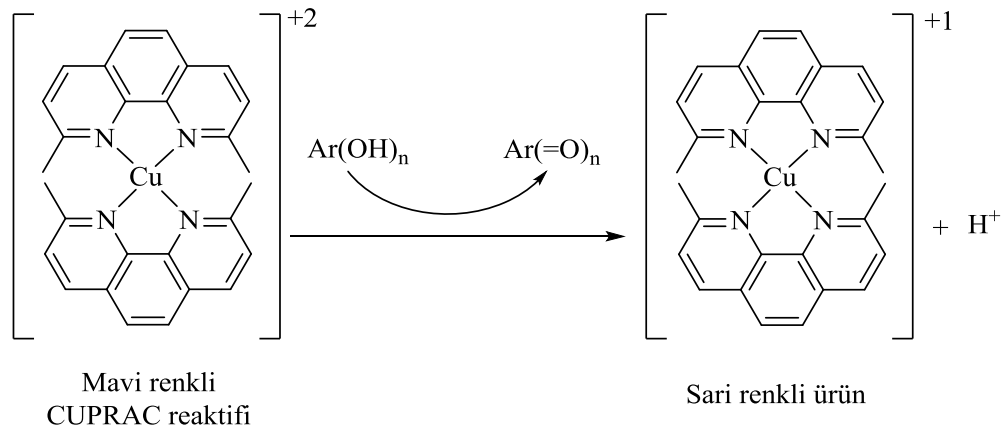
Şekil 5.281. Bileşik D21-D42'nin DPPH yöntemi ile belirlenen % antioksidan aktivitesi

5.4.4.2. CUPRAC (Bakır (II) iyonu indirgeme antioksidan kapasite) antioksidan tayin yöntemi ile elde edilen sonuçların değerlendirilmesi

İlk olarak Apak ve diğerleri tarafından geliştirilen bu yöntem temel olarak 2,9-dimetil-1,10-fenantrolin (Neokuproin Nc)'in Cu(II) ile oluşturduğu bakır(II)-neokuproin kompleksinin (Cu(II)-Nc), 450 nm'de maksimum absorbands veren bakır(I)neokuproin

(Cu(I)-Nc) şelatına indirgenme yeteneğinden yararlanılarak antioksidan kapasite hesaplanmaktadır [181]. Toplam antioksidan kapasite (TAC) tayininde kullanılan bu yöntem dünya literatürüne Cupric Reducing Antioxidant Capacity: CUPRAC (bakır(II) iyonu indirgeme antioksidan kapasite) adıyla 2004 yılında kazandırılmıştır. Bu yöntem örnekte bulunan antioksidanlar (redüktan) tarafından Cu (II)'nin Cu (I)'e indirgenmesini temel almaktadır. CUPRAC metodunun toplam antioksidan kapasite (TAC) analizinde diğer elektron transferi yöntemlerinden ayırıcı avantajı pH'ın kolay ayarlanabilmesi, re ajanların kolay kullanılabilmesi ve stabil olması, basit, düşük maliyetli olması ve hidrofilik antioksidanların yanında lipofilik antioksidanlara uygulanabilmesidir [182].

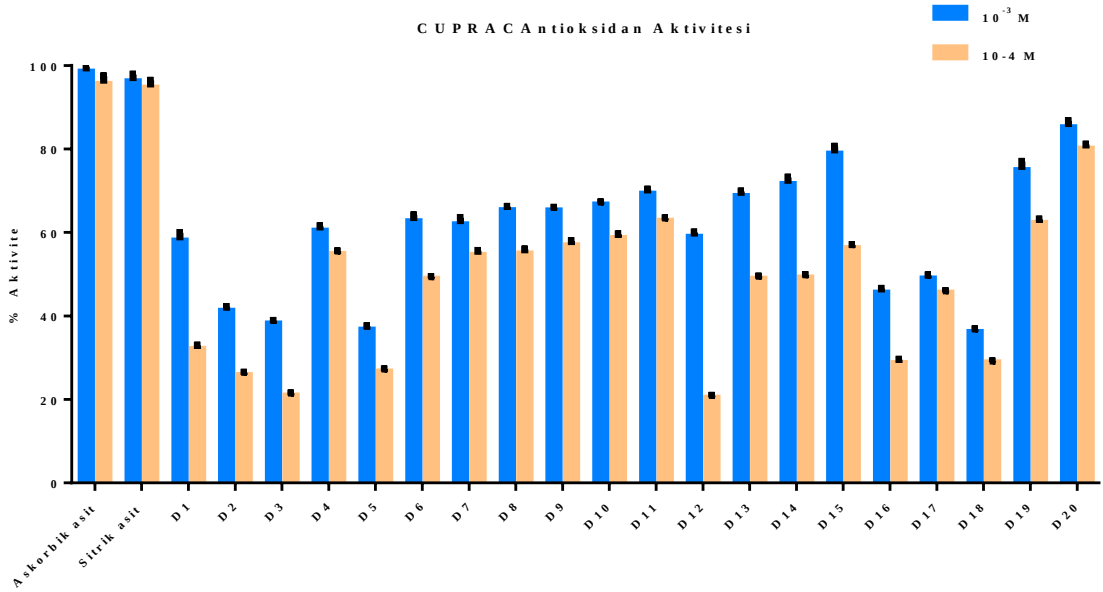
Bu reaksiyonda, Ar(O)_n hidroksi grubu içeren antioksidan polifenolden oluşan kinonu ifade etmektedir. Tepkime sonunda iki proton açığa çıkmakta ve Ar(OH)_n yapısında bulunan hidroksil grubu kinon formuna dönüşmektedir. Cu(II)-Nc ise 450 nm'de maksimum absorbans veren şiddetli renk oluşumuyla birlikte Cu(I)-Ncn şelatına dönüşmektedir. Bu reaksiyonda, n-OH grubu içeren antioksidan karakterli bileşikler, elektron donörü olarak hareket etmektedir [183].



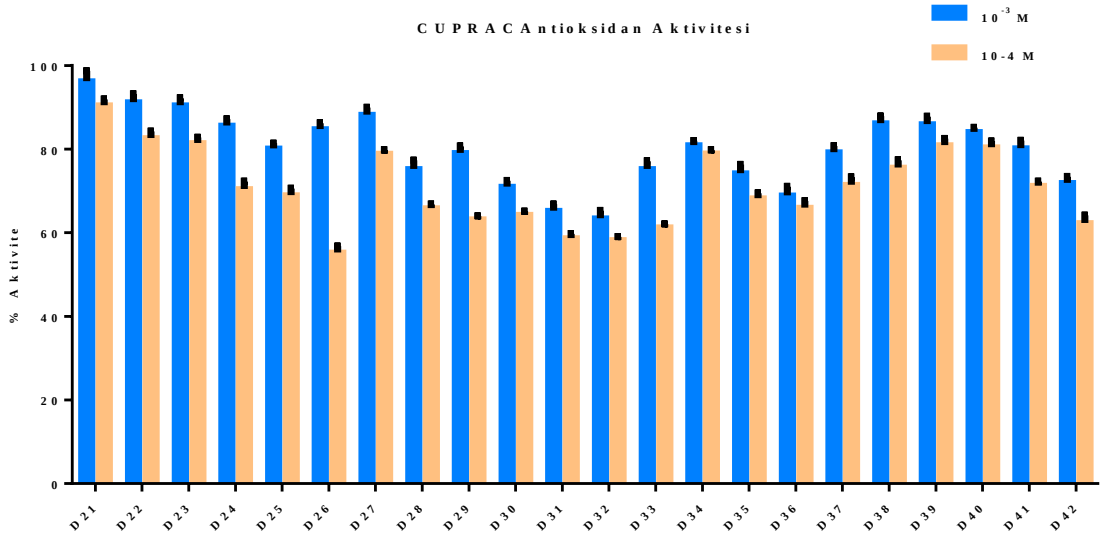
Şekil 5.282. CUPRAC yönteminin kromojenik oksidasyon aracı olan Cu(II)-Nc reaktifinin antioksidanlarla (Ar(OH)_n) reaksiyonu sonucu Cu(I)-Nc renkli şelatının oluşumu

CUPRAC antioksidan aktivite deneyinde tez çalışmasında sentezlenen maddeler ve referans bileşikler olan askorbik asit ve sitrik asit 10⁻³ ve 10⁻⁴ M konsantrasyonlarında hazırlanmıştır. 450 nm'de spektrofotometrik okuma yapılarak absorbans değişiklikleri belirlenmiş ve kontrol grubuna göre test bileşiklerinin % antioksidan aktiviteleri hesaplanmıştır.

CUPRAC antioksidan aktivite yöntemine göre referans bileşiklerden askorbik asit 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında sırasıyla $98,55 \pm 1,26$ ve $95,63 \pm 1,87$, sitrik asit ise $96,24 \pm 1,65$ ve $94,74 \pm 1,66$ oranlarında antioksidan aktivite göstermiş olup deney prosedürünün doğru bir şekilde uygulandığını göstermektedir. 10^{-3} M konsantrasyonunda **D2, D3, D5, D16-D18** kodlu bileşikler dışındaki tüm bileşikler %50'den fazla antioksidan aktivite göstermiştir. Bileşik **D4, D7-D11, D15, D19-D22** 10^{-4} M konsantrasyonda %50 antioksidan oranını geçebilmişlerdir. Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin büyük çoğunluğu CUPRAC yöntemine göre yüksek antioksidan aktivitesi göstermiştir. Bileşikler arasında **D21-D23** kodlu bileşikler ilgili konsantrasyonlarda %80 ve 90'dan fazla oranda aktivite göstermiştir. **D21** kodlu bileşik $96,26 \pm 2,45$ ve $90,47 \pm 1,51$, **D22** kodlu bileşik $91,25 \pm 1,95$ ve $82,66 \pm 1,62$, **D23** kodlu bileşik ise $90,48 \pm 1,77$, $81,47 \pm 1,33$ oranında antioksidan aktivite göstererek seri içerisinde en yüksek etki gösteren bileşikler olduğu belirlenmiştir.



Şekil 5.283. Bileşik **D1-D22**, referans bileşikler askorbik asit ve sitrik asidin CUPRAC yöntemi ile belirlenen % antioksidan aktivitesi

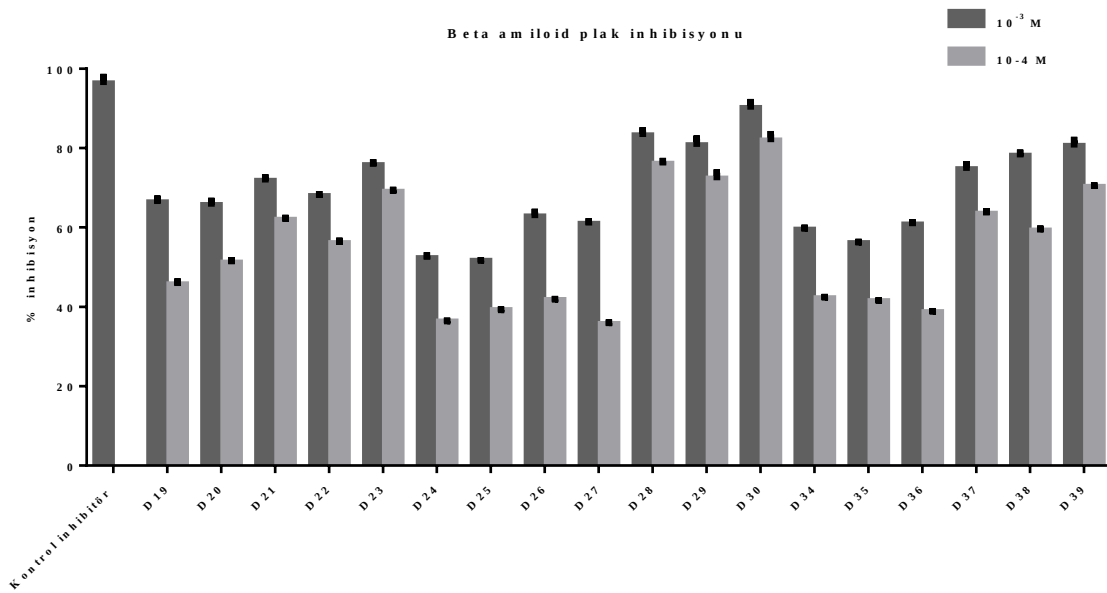


Şekil 5.284. Bileşik D21-D42'nin CUPRAC yöntemi ile belirlenen % antioksidan aktivitesi

5.4.5. Beta amyloid 1-42 (Aβ42) inhibitör tarama çalışmalarının değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezi tamamlanan bileşikler arasında AChE ve BChE enzimlerine karşı yüksek inhibitör aktivite gösteren **D19-D30** ve **D34-D39** kodlu bileşiklerin beta amiloid agregasyonunu önleme etkinlikleri fluorometrik yönteme dayanan “Beta Amyloid 1- 42 (Aβ42) Ligand Screening Assay” kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Deney prosedürü kit protokolü esas alınarak oluşturulmuş ve pozitif kontrol olarak kit içeriğinde bulunan inhibitör kullanılmıştır. Bileşik **D19-D30** ve **D34-D39** 10⁻³ ve 10⁻⁴ M konsantrasyonlarında hazırlanarak beta amiloid plak inhibisyon profilleri araştırılmıştır. Kit protokolü tamamlandığında kontrol grubu esas alınarak inhibitör ve test bileşiklerinin % inhibisyon oranları hesaplanmıştır. Kit içeriğinde bulunan inhibitör %95,88±1,96 oranında inhibisyon göstermiştir. Test edilen bileşiklerin hepsinde 10⁻³ M konsantrasyonunda %50'nin üzerinde inhibisyon görülmüştür. Bu konsantrasyonda **D28-D30** ve **D39** kodlu bileşiklerin %80 ve üzerinde inhibisyon gösterdiği saptanmıştır. 10⁻⁴ M konsantrasyonda ise bileşik **D20-D23**, **D28-D30**, **D37-D39**'un %50 oranını geçtiği tespit edilmiştir. Test edilen tüm bileşikler içerisinde **D28-D30** ve **D39** kodlu bileşiklerin en yüksek inhibisyon oranına sahip bileşikler olduğu belirlenmiştir. **D28** kodlu bileşik 10⁻³ ve 10⁻⁴ M konsantrasyonlarında sırasıyla %82,74±1,68 ve %75,62±1,04, **D29** kodlu bileşik %80,26±2,04 ve %71,89±1,88, **D30** kodlu bileşik %89,63±1,85 ve %81,48±1,95, bileşik **D39** ise %80,11±1,87 ve %69,76±0,77 oranlarında inhibisyon göstermişlerdir. Elde edilen bu bulgu, ilgili

bileşiklerin AChE ve BChE enzim inhibitör potansiyellerine ek olarak beta amiloid plak agregasyonunu da önleyebilme kabiliyetleri olduğunu göstermektedir. AH'nin önemli sebeplerinden biri olan beta amiloid plak birikimini önleme, enzim inhibisyonu ile birlikte kolinerjik aktivitenin artışına eşlik ederek AH tedavisinde daha güçlü bir yaklaşım gösterebilecektir. Tez kapsamında sentezi yapılan bileşikler arasında **D28-D30** ve **D39** kodlu bileşikler hem kolinesteraz enzimlerini inhibe edebilme hem de beta amiloid plak birikimini önleme özellikleriyle AH tedavisinde etkili olabilecek bileşikler olarak bulunmuştur.



Şekil 5.285. Bileşik D19-D30, D34-D39'un % beta amiloid plak inhibisyonu

5.4.6. Sitotoksikite etki çalışmalarının değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen ve *in vitro* deneylerde enzimlere karşı etkili bulunan bileşiklerin sitotoksikite çalışmalarında NIH3T3 fare fibroblast sağlıklı hücre hattı kullanılmıştır. Gerçekleştirilen deneysel çalışmaların ardından test maddelerinin her bir konsantrasyonu için % inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. Hesaplanan % inhibisyon değerleri üzerinden non-lineer regresyon analizi ile maddelerin IC₅₀ değerleri tespit edilmiş ve ilgili bileşiklerin sitotoksik özellikleri yorumlanmıştır.

Yukarıda bahsedildiği üzere **D19-D30** ve **D34-D39** kodlu bileşikler AChE enzimi, **D34**, **D35** ve **D37-D39** kodlu bileşikler BChE enzimi, **D28** ve **D29** kodlu bileşikler MAO-A enzimi ve **D28-D32** ve **D37-D41** kodlu bileşikler ise MAO-B enzimi üzerinde etkili

olarak bulunmuştur. Bu bileşiklerin ilgili enzimler üzerindeki inhibitör etkinlikleri (IC_{50} değerleri 0,0224-0,2347 μ M aralığında) ve NIH3T3 fibroblast hücre dizisi üzerindeki IC_{50} değerleri (0,6012-75,4598 μ M aralığında) **Tablo 5.12**'de verildiği gibi bulunmuştur. Bu bulgu, bileşiklerin NIH3T3 hücrelerine karşı sitotoksik etkinlik gösterdiği konsantrasyondan 25-320 kat daha düşük konsantrasyonda AChE, BChE, MAO-A ve MAO-B enzimlerine karşı inhibisyon gösterdiklerini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak bu bileşiklerin ilgili enzimlere karşı etkin oldukları IC_{50} konsantrasyonlarında toksik olmadıkları tespit edilmiştir.

Tablo 5.12. Seçilen bileşiklerin enzimlere ve MTT sitotoksikite testi ile NIH3T3 hücrelerine karşı belirlenen IC_{50} değerleri

Bileşik	IC_{50} Değerleri (μ M)				NIH3T3 Hücre dizisi
	AChE enzimi	BChE enzimi	MAO-A enzimi	MAO-B enzimi	
D19	0,0324±0,0012	-	-	-	10,4692±0,5169
D20	0,0311±0,0011	-	-	-	20,0437±1,0018
D21	0,0292±0,0008	-	-	-	39,5103±1,8234
D22	0,0527±0,0016	-	-	-	32,5436±0,5229
D23	0,0510±0,0014	-	-	-	2,1463±0,1270
D24	0,0469±0,0019	-	-	-	18,6417±0,1188
D25	0,1826±0,0074	-	-	-	13,7831±0,3688
D26	0,1763±0,0062	-	-	-	21,7890±0,5558
D27	0,1305±0,0042	-	-	-	10,4602±0,4670
D28	0,0248±0,0010	-	0,1108±0,0047	0,0409±0,0019	6,5162±0,1750
D29	0,0224±0,0008	-	0,1116±0,0042	0,0412±0,0018	73,5769±1,7563
D30	0,0257±0,0009	-	-	0,0456±0,0017	0,6012±0,0145
D31	-	-	-	0,0619±0,0028	26,0454±1,2761
D32	-	-	-	0,0665±0,0024	281,6974±7,0432
D34	0,1911±0,0087	0,1323±0,0051	-	-	75,4598±2,1756
D35	0,2150±0,0088	0,1505±0,0048	-	-	53,9423±1,2166
D36	0,2347±0,0113	-	-	-	3,6181±0,1289
D37	0,0482±0,0017	0,0839±0,0034	-	0,0312±0,0008	2,2865±0,1365
D38	0,0473±0,0016	0,0782±0,0029	-	0,0359±0,0013	6,8118±0,1183
D39	0,0458±0,0009	0,0750±0,0032	-	0,0393±0,0011	12,3498±0,4158

D40	-	-	-	0,2030±0,0098	6,8741±0,2974
D41	-	-	-	0,2089±0,0095	5,8898±0,1187

5.5. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi

5.5.1. Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi üzerine moleküler modelleme çalışmalarının değerlendirilmesi

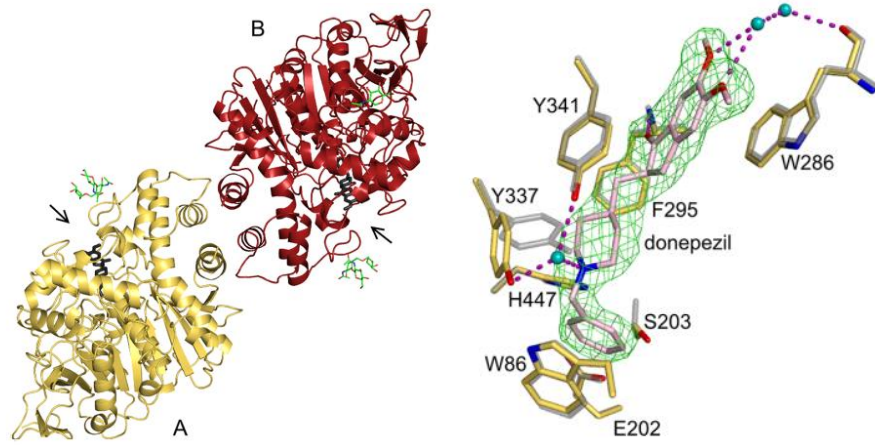
Tez kapsamında sentezi tamamlanan ve AChE enzim inhibisyon aktivitesi yüksek bulunan **D16-D30**, **D34-D39** kodlu bileşiklerin enzim aktif bölgesiyle olası etkileşimlerini belirlemek için AChE enzimine ait (PDB Kodu: 4EY7) [162] kristal yapısı üzerinde docking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Modelleme çalışmaları esnasında güncel literatür bilgileri incelenmiş ve aktivite çalışmalarında kullandığımız enzim yapısına uygun kristal yapının *Homo sapiens* sınıfı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yapısında enzim aktif bölgesinin iki paketinin de bulunması, içerisinde donepezil ligandının yer alması ve insan vücudundan elde edilerek yapısı aydınlatılmış olması sebebiyle de bu tip kristal yapısı tercih edilmiştir. Çalışmalarda *Glide 7.1* [168] programı ile gerçekleştirilen docking tekniği uygulanmış ve GlideScore SP ile en olası pozlar üretilmiştir. Ayrıca ilgili bileşiklerin enzim aktif bölgesindeki amino asitlerle olan elektrostatik ve van der Waals etkileşimleri *Per-Residue Interaction* paneliyle görüntülenmiştir.

AChE enzim yapısı incelendiğinde katalitik bölge (CAS) ve periferik anyonik bölge (PAS) olmak üzere iki farklı bağlanma bölgesine sahip olduğu göze çarpmaktadır. Ser203, Glu334, His447, Trp86, Tyr130, Tyr133, Tyr337, Phe338 amino asitleri CAS bölgesine bağlanmada etkili iken; Tyr72, Asp74, Tyr124, Tyr341, Trp286 amino asitlerinin PAS bölgesine bağlanmada gerekli olduğu bildirilmiştir [184-187]. Her iki bölgenin birlikte oluşturduğu geçide aktif ve ilgili bileşikler yerleşerek enzime bağlanmakta ve etki göstermektedir.

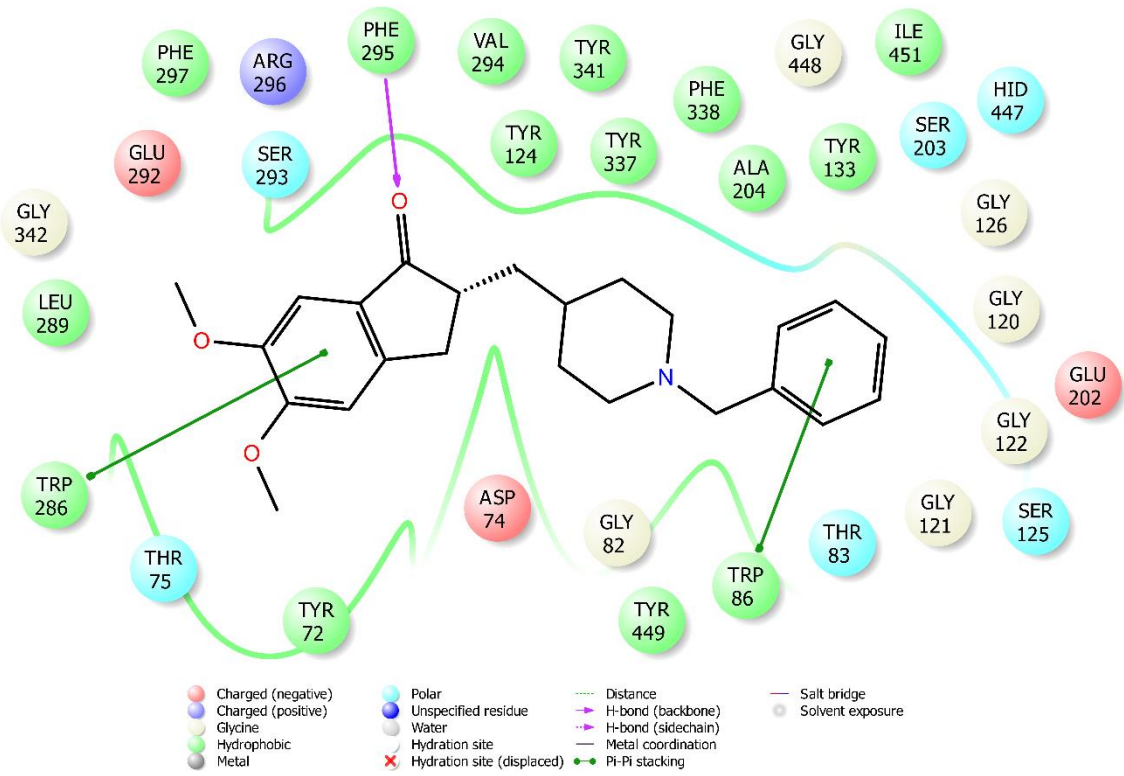
Donepezilin çift bağlanma bölgesi (dual binding site-DBS) özelliği ile AChE enziminin her iki bölgesi ile de etkileşerek geçide çok iyi yerleştiği yapılmış birçok modelleme çalışmasında tespit edilmiştir [188-190].

Cheung ve diğerleri (2012) yaptıkları bir çalışmada donepezilin enzim aktif bölgelerine bağlanma noktalarını inceleyerek donepezilin aktif bölgelerle olan etkileşimlerini açıklamışlardır. CAS bölgesinde benzil halkası aktif bölgede Trp86 amino asidindeki indol halkası ile π - π etkileşimi yapmaktadır. Yapıda yer alan karbonil oksijeni

önemli bir etkileşime sahiptir. İndanondaki karbonil oksijeni ile Phe338'nin amino grubu arasında hidrojen bağı kurularak yapıya bağlanma söz konusudur. PAS bölgesinde ise indanon yapısı Trp286'daki indol ile π - π etkileşimi yaparak bağlanmaktadır. Yapının ortasındaki piperidin halkası yaklaşık 142°'lik bir ters dönüş yaparak geçide yerleşmektedir. Ayrıca piperidin halkası hem CAS hem de PAS bölgesiyle van der Waals etkileşimi içerisindedir [162].



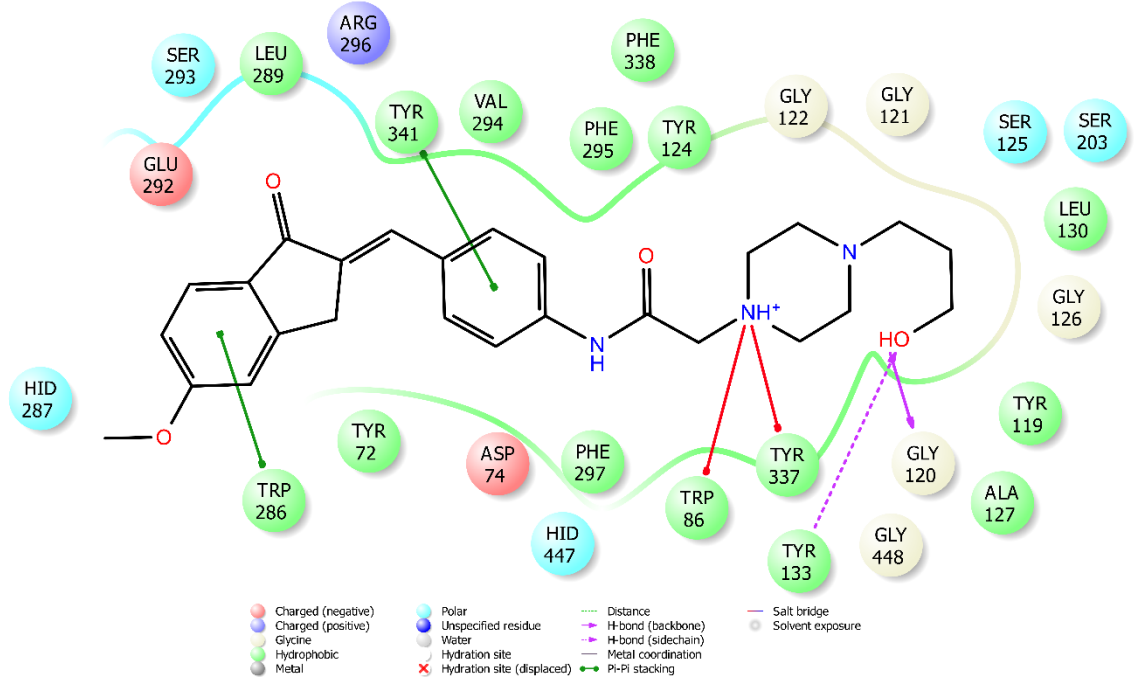
Şekil 5.286. AChE enziminin kristal yapısı ve donepezilin AChE enzimi ile etkileşimi (PDB kodu:4EY7) [162]



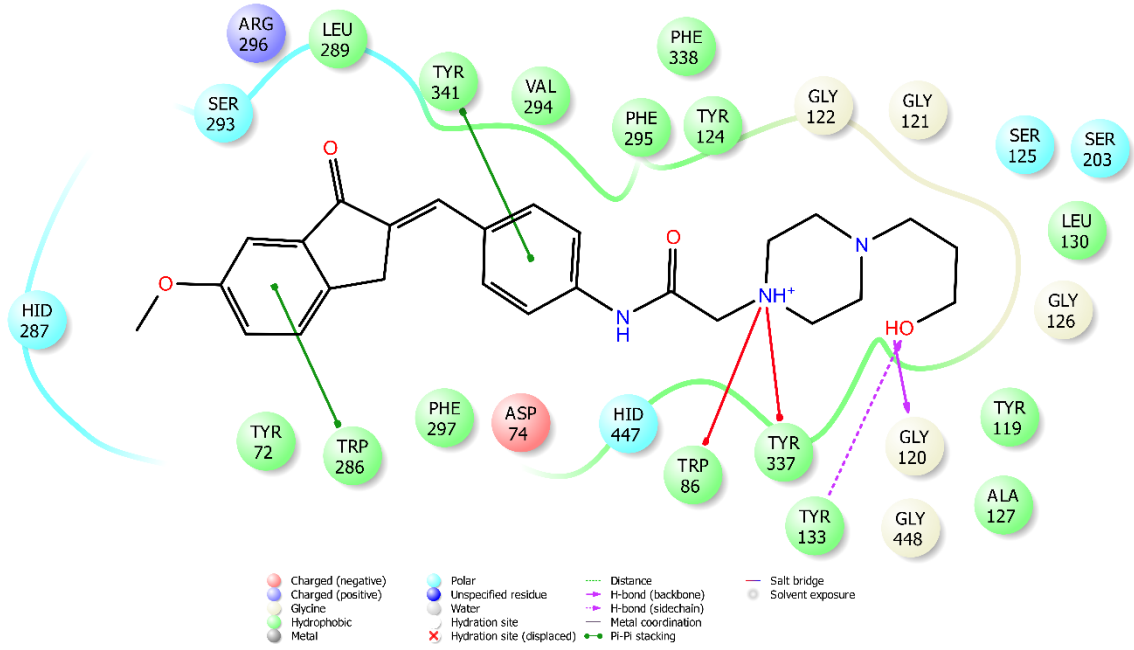
Şekil 5.287. Donepezilin AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü

Sentezi yapılan bileşikler arasında en yüksek aktivite gösteren **D16-D30**, **D34-D39** kodlu bileşiklerin iki boyutlu docking pozları incelendiğinde donepezile benzer bir konumda AChE enzimine bağlandıkları görülmüştür. Donepezilde olduğu gibi tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin de enzimin hem CAS hem PAS bölgelerine bağlanarak geçide yerleştiği ve böylelikle çift bölgeye bağlanma (dual binding side-DBS) özellikleri sayesinde enzimle tam bir etkileşim kurabildikleri görülmektedir.

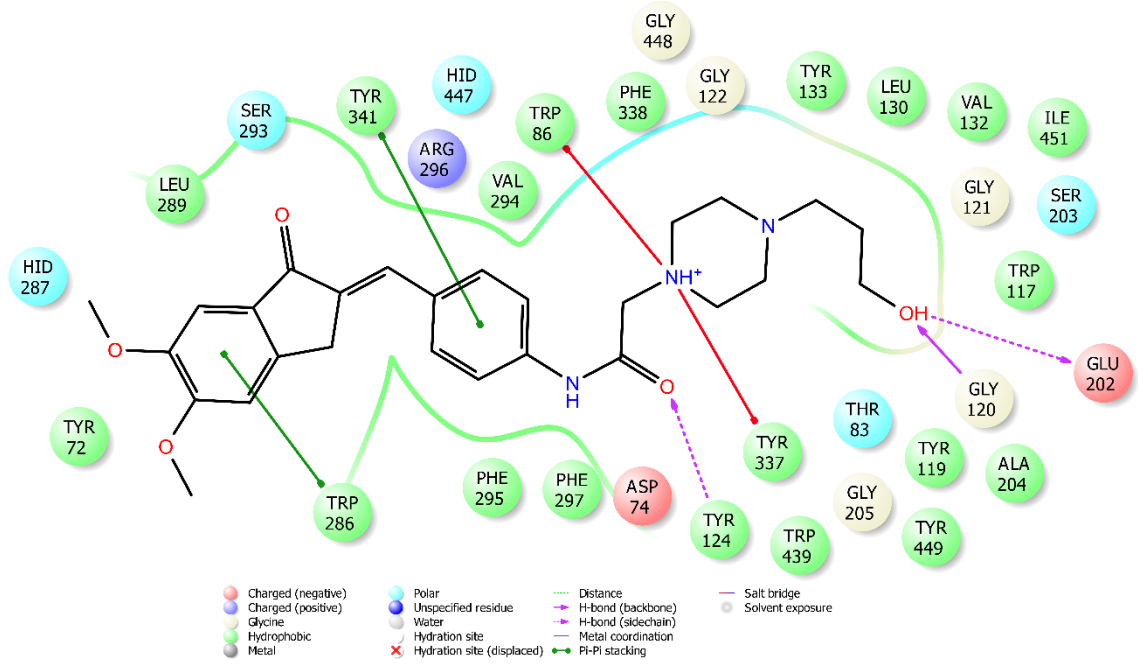
Moleküler modelleme çalışmalarına dahil edilen **D16-D30**, **D34-D39** kodlu bileşiklerin kimyasal yapısı incelendiğinde indanon ve benzen halkalarının oluşturduğu aromatik bir yapı ile piperazin ve alifatik amino gruplarının oluşturduğu polar bir yapının bir araya geldiği görülmektedir. Bileşiklerin iki boyutlu docking pozlarına göre enzim aktif bölgesinin PAS bölgesine aromatik yapının yerleştiği, CAS bölgesi ile de polar yapının etkileşim kurduğu göze çarpmaktadır. İlgili bileşikler donepezil molekülüne benzer şekilde, çift bağlanma bölgeleriyle (dual binding side-DBS) etkileşim yaparak enzim aktif bölgesine yerleşmektedirler.



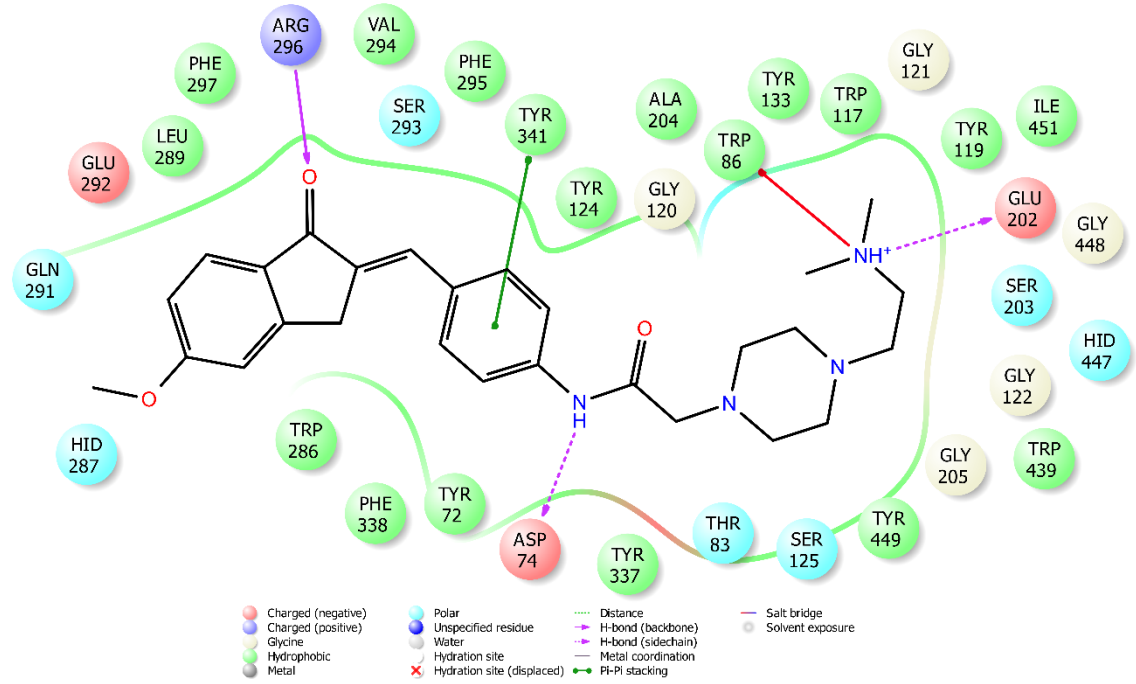
Şekil 5.288. Bileşik **D19**'un AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



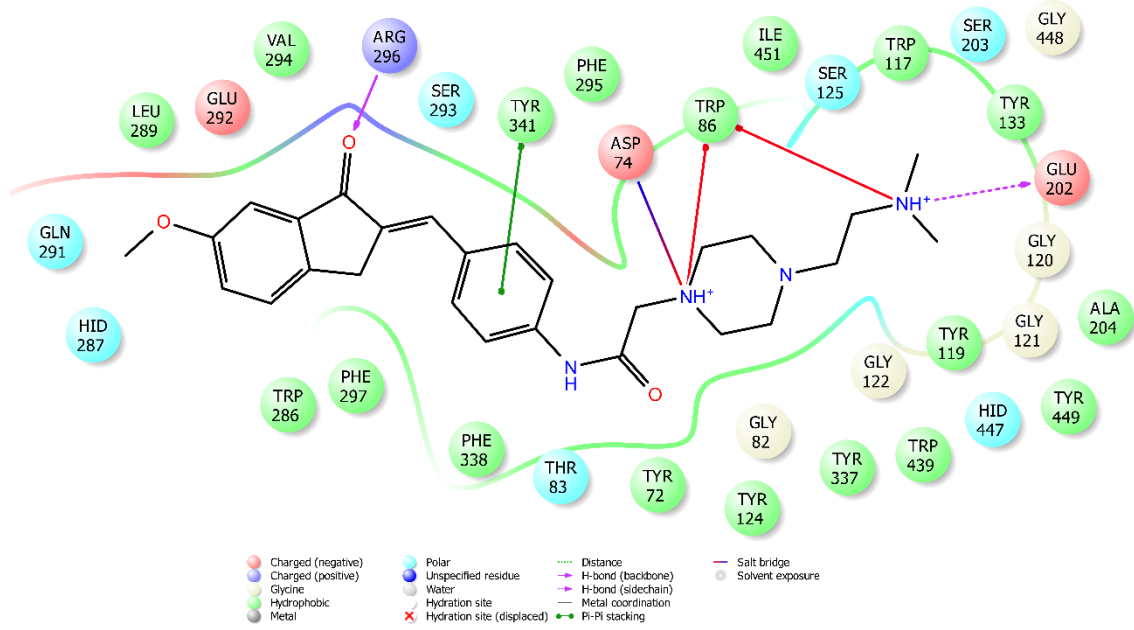
Şekil 5.289. Bileşik **D20**'nin AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



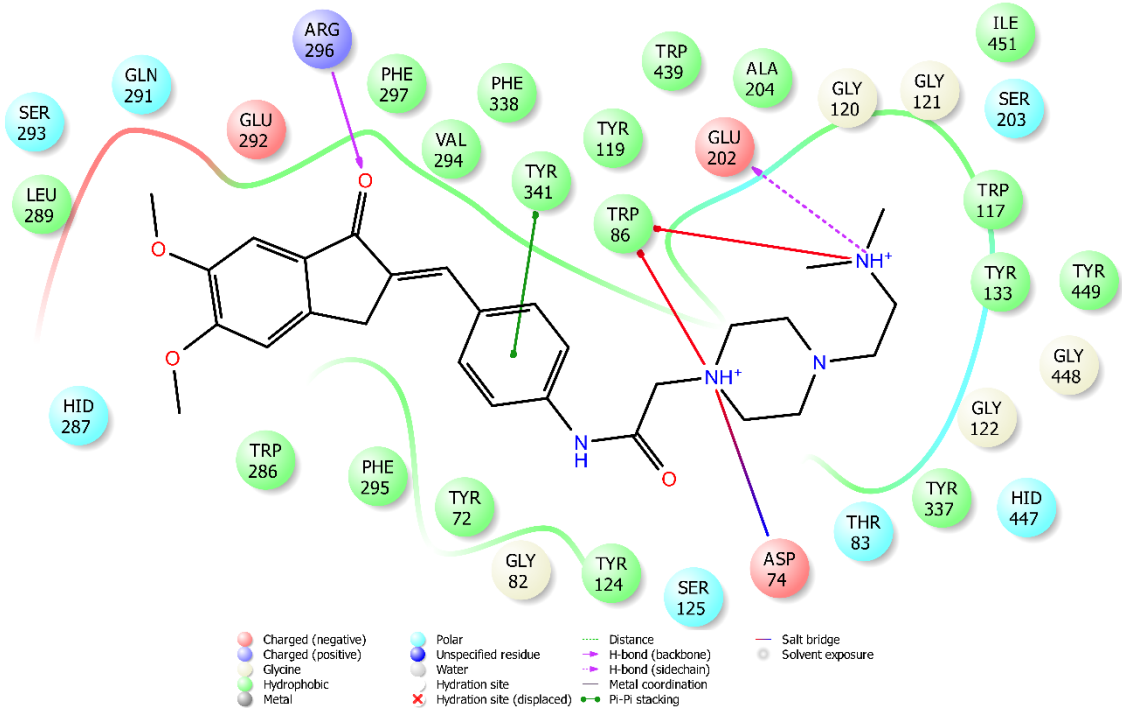
Şekil 5.290. Bileşik D21'in AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



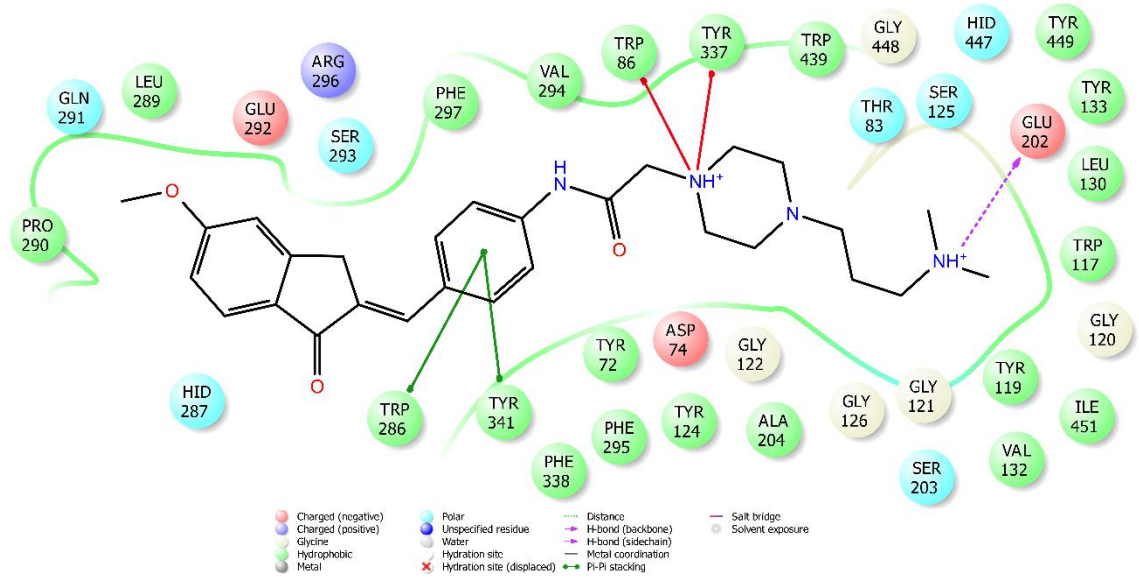
Şekil 5.291. Bileşik D22'nin AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



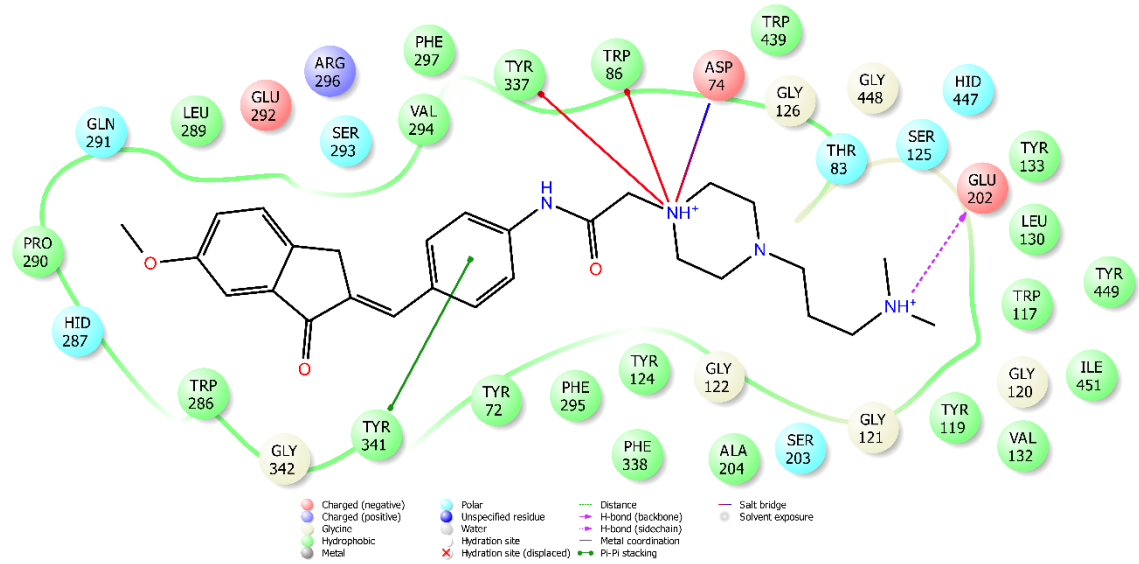
Şekil 5.292. Bileşik D23'ün AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



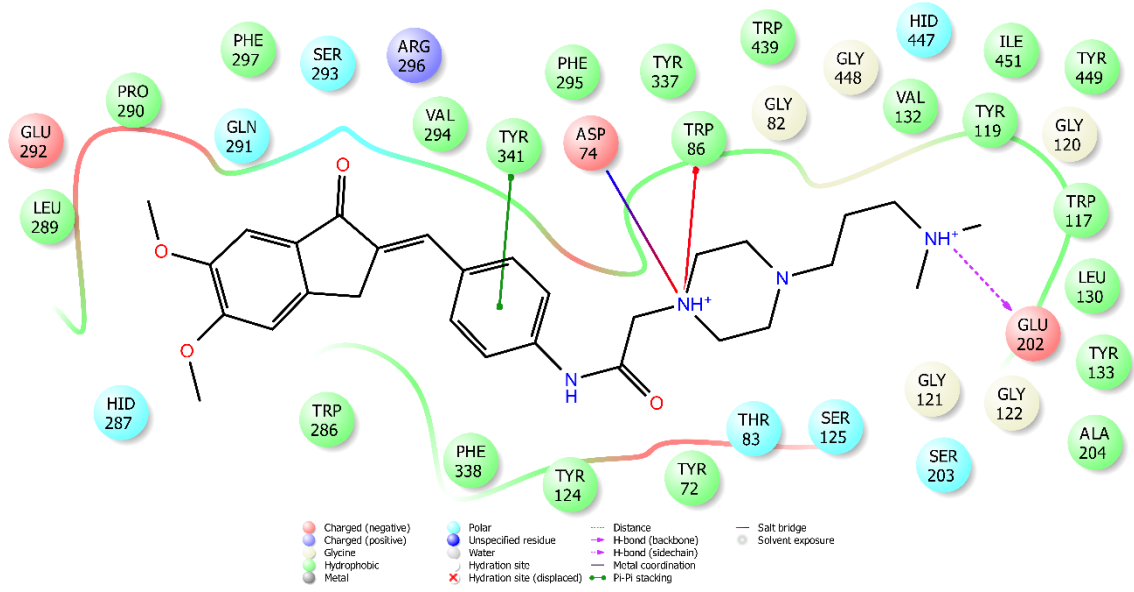
Şekil 5.293. Bileşik D24'ün AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



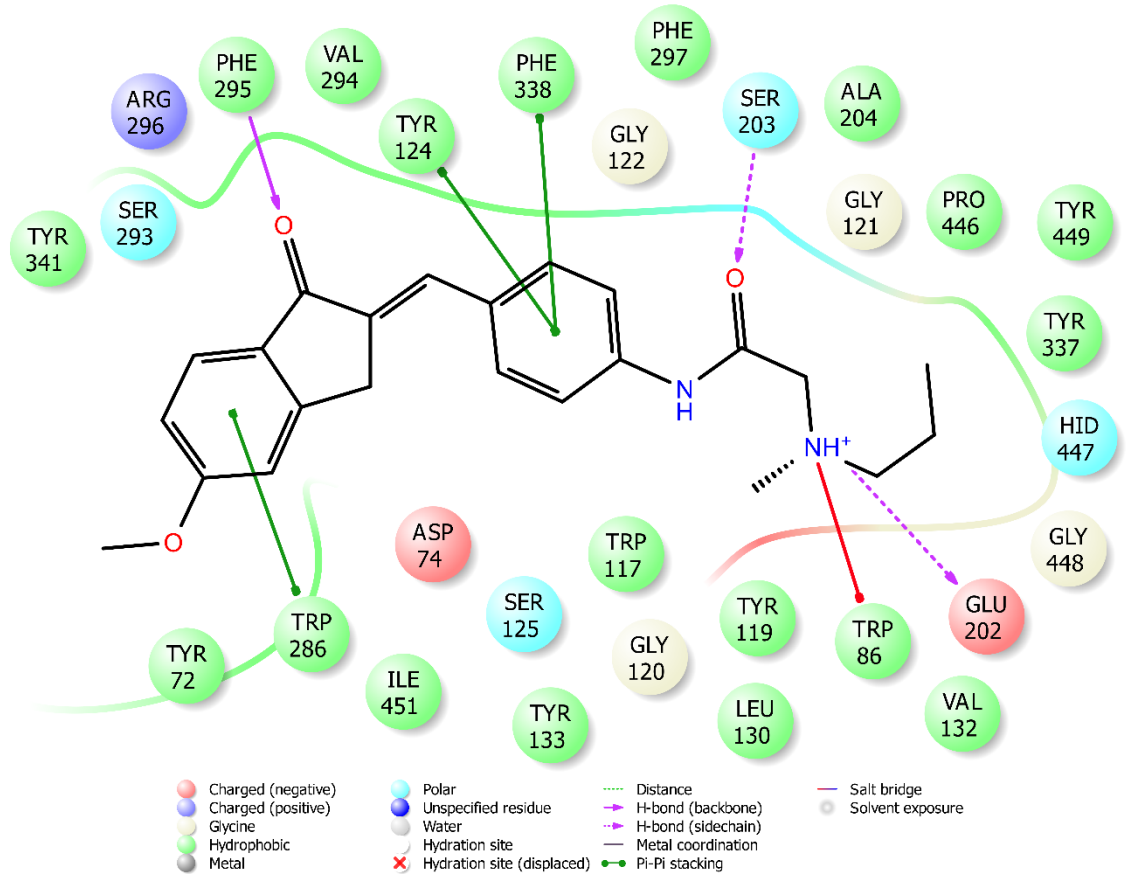
Şekil 5.294. Bileşik D25'in AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



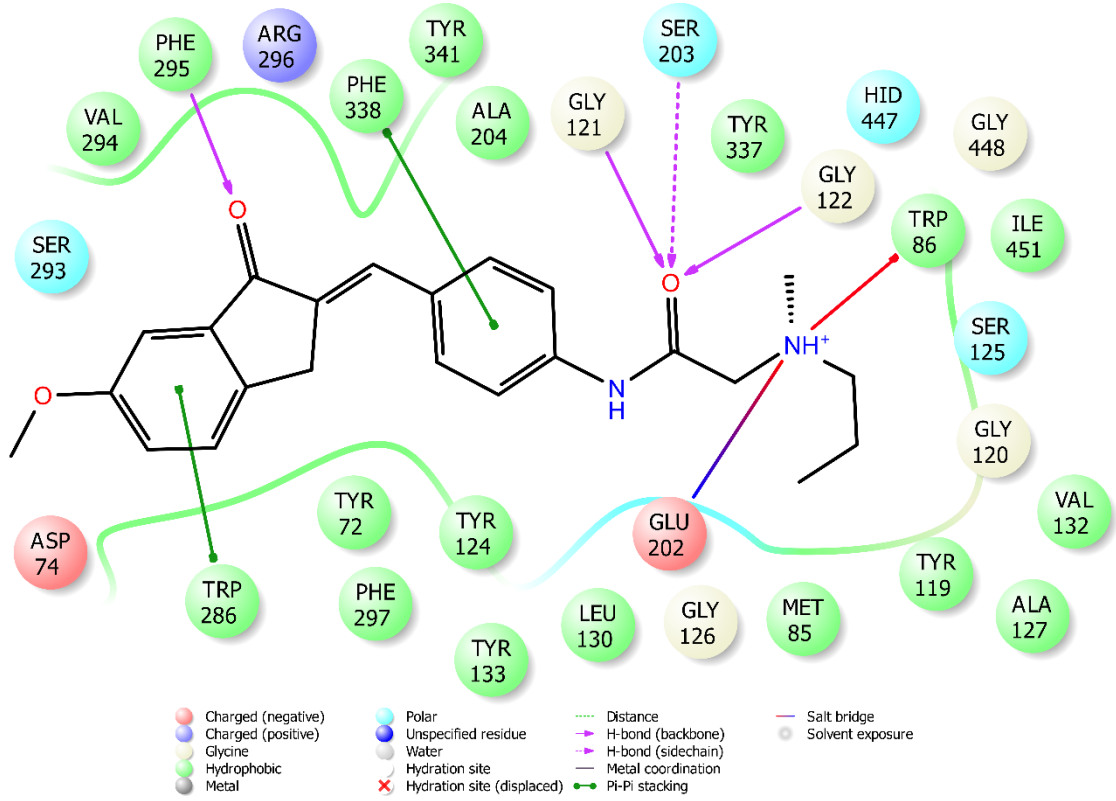
Şekil 5.295. Bileşik D26'nın AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



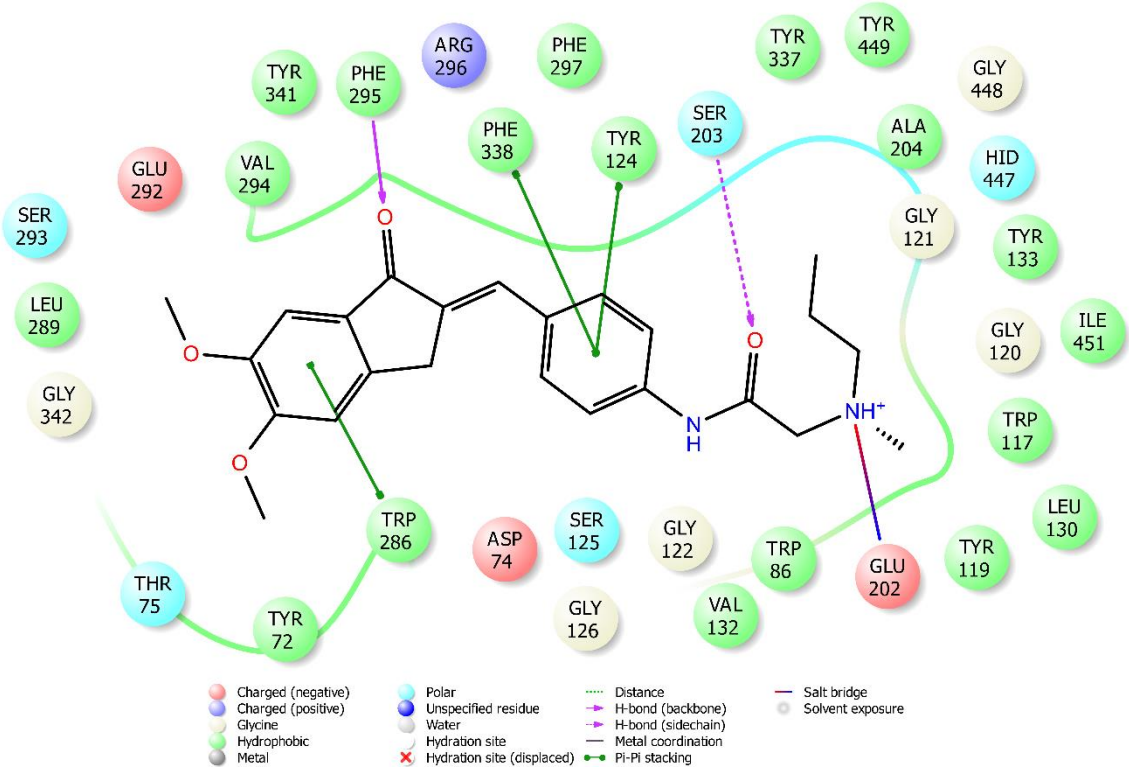
Şekil 5.296. Bileşik D27'nin AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



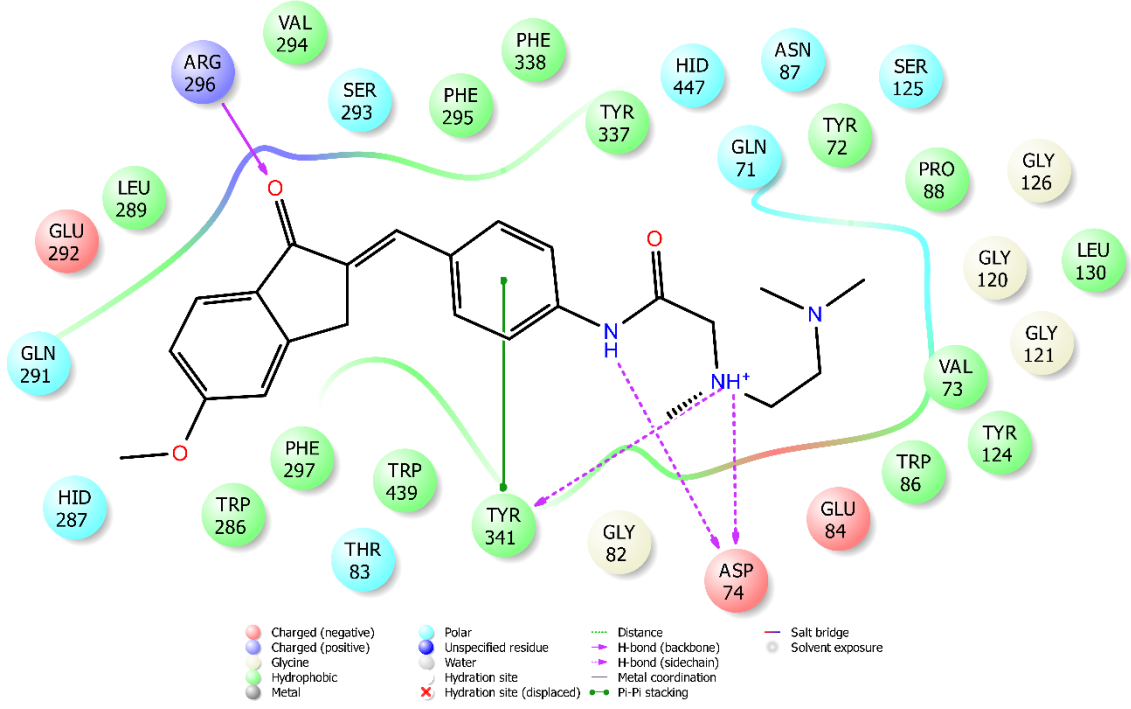
Şekil 5.297. Bileşik D28'in AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



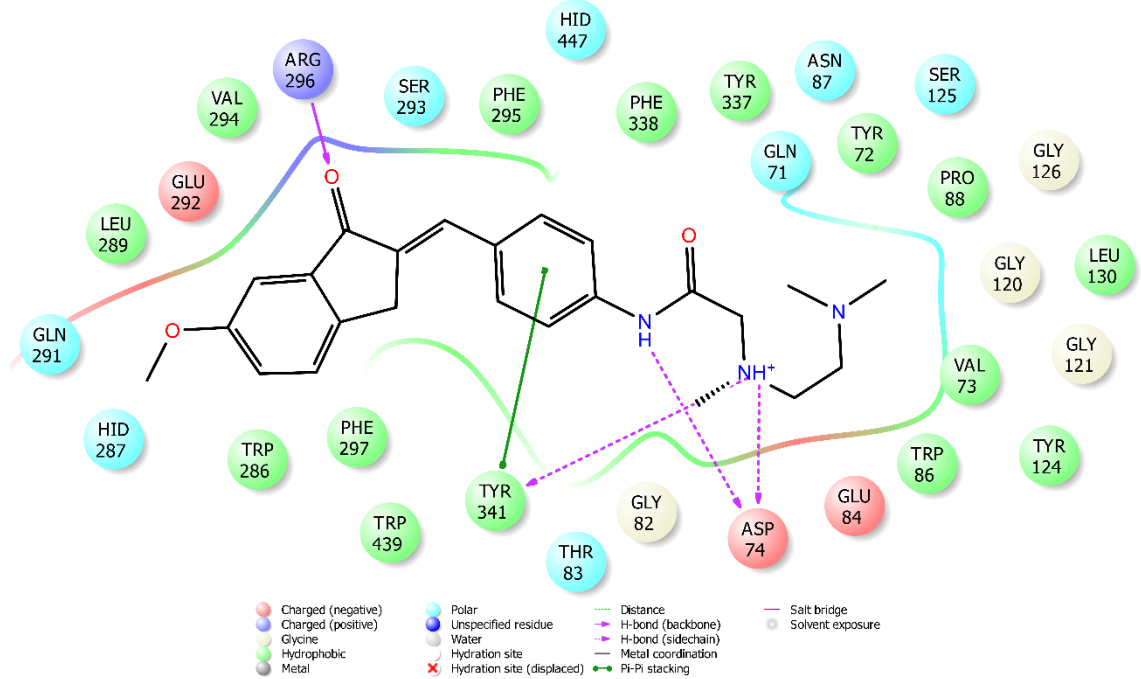
Şekil 5.298. Bileşik D29'un AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



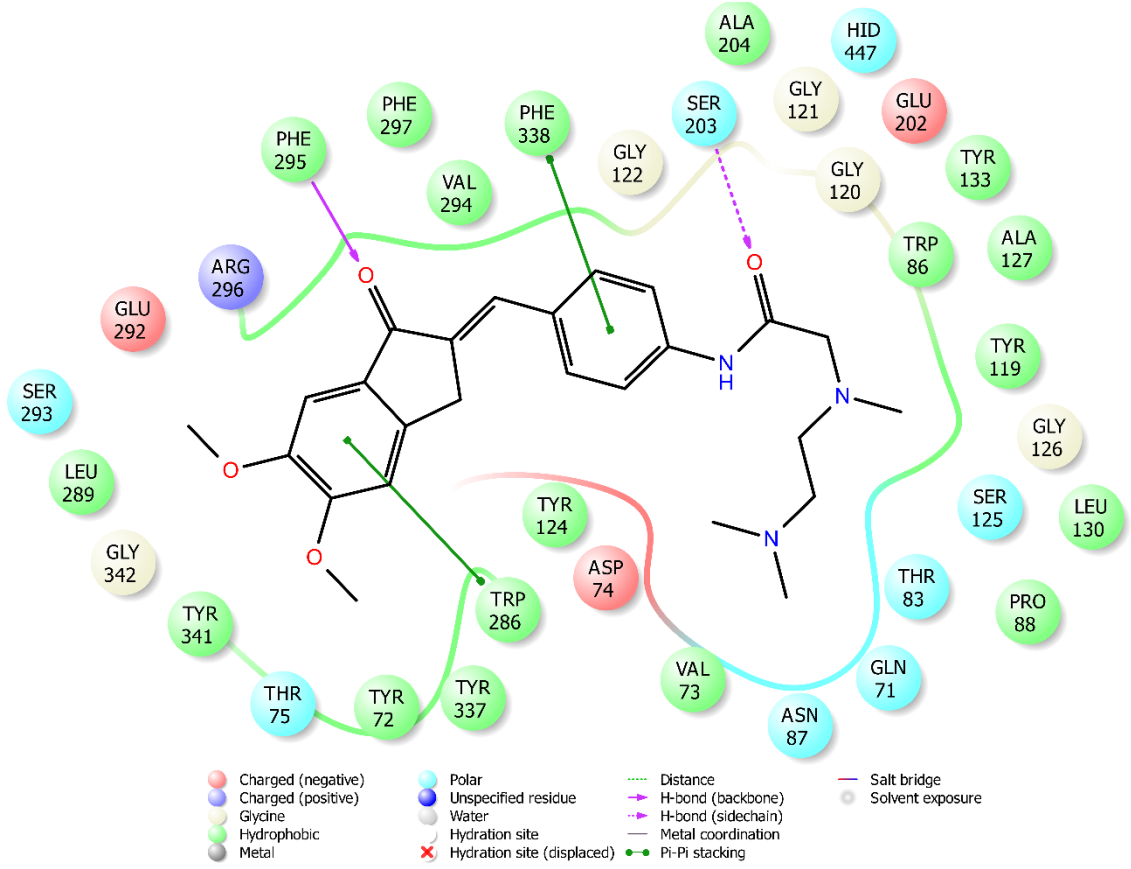
Şekil 5.299. Bileşik D30'un AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



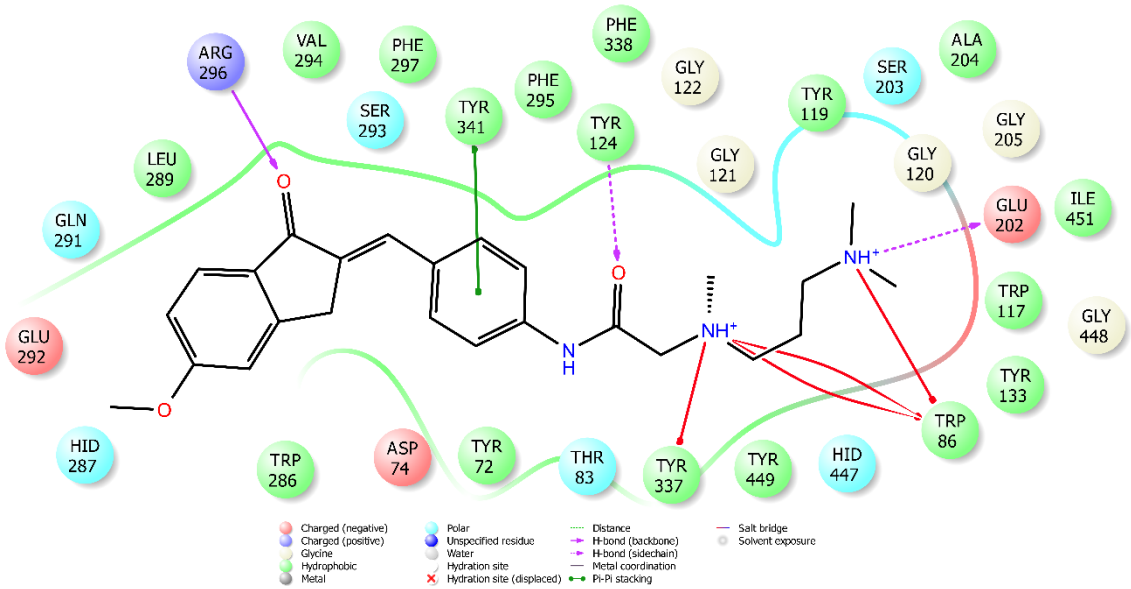
Şekil 5.300. Bileşik D34'ün AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



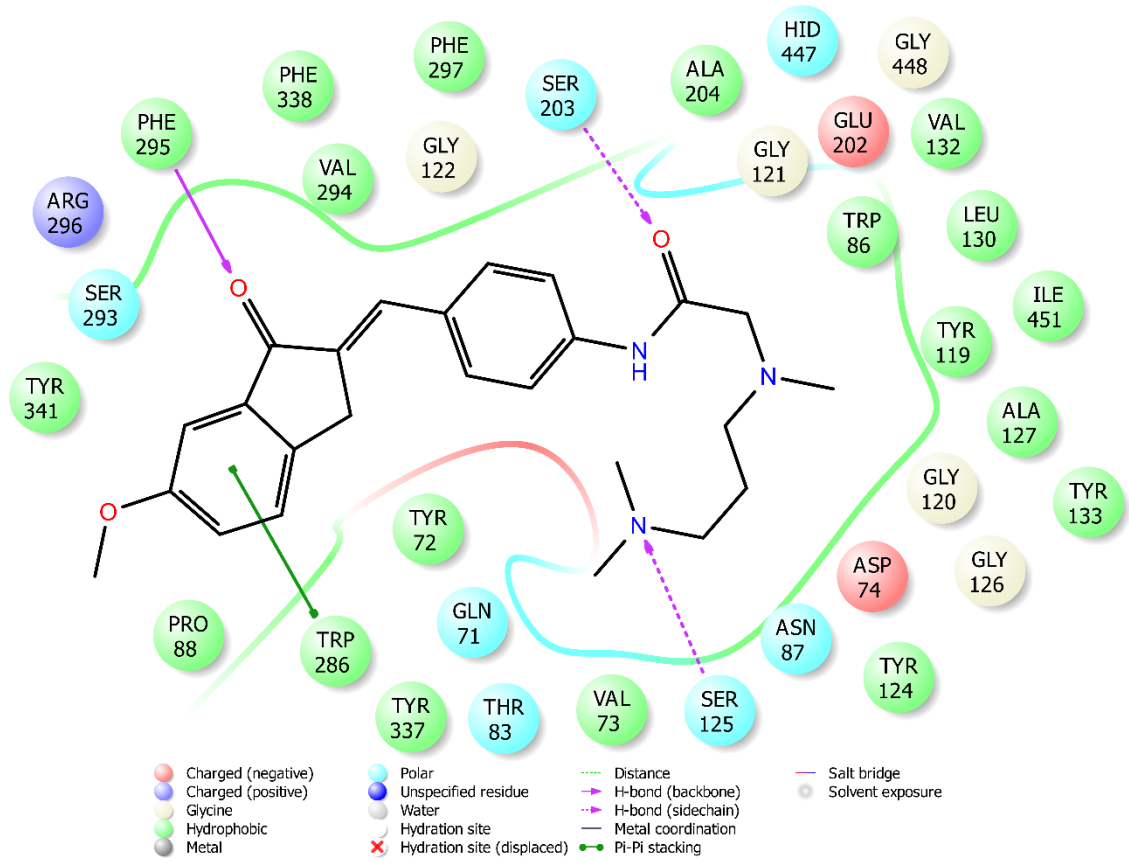
Şekil 5.301. Bileşik D35'in AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



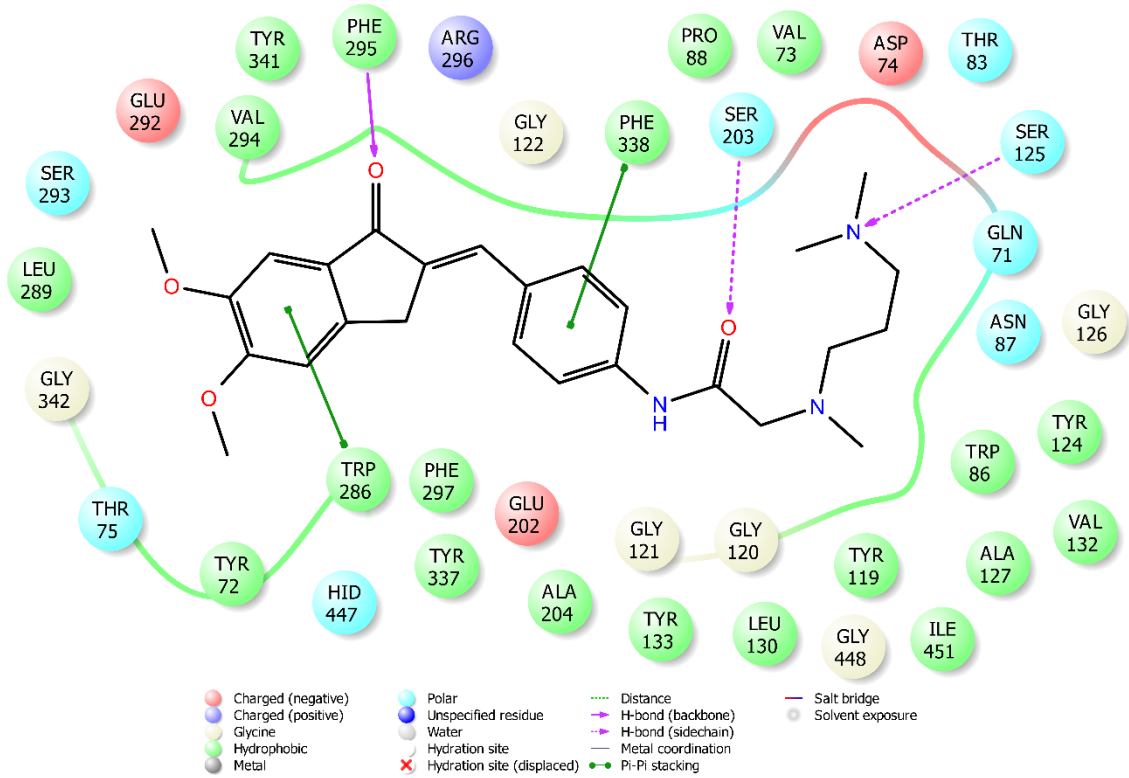
Şekil 5.302. Bileşik D36'nın AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



Şekil 5.303. Bileşik D37'nin AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



Şekil 5.304. Bileşik D38'in AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



Şekil 5.305. Bileşik D39'un AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü

Donepezil üzerinde yapılmış moleküler modelleme çalışmaları, enzim aktif yöresinin PAS bölgesinde indanon halkası ile Trp286 amino asidinin indol halkası arasında kurulan π - π etkileşiminin bağlanma için önem taşıdığını göstermektedir [188-190]. Modelleme çalışmaları sırasında hem donepezille hem de tez kapsamındaki bileşiklerle yapılan denemelerde Trp286 ile bu etkileşimin görülmesi seçilen metodun ve izlenilen yolun doğru olduğunu işaret etmektedir. **D19-D21, D28-D30, D36, D38 ve D39** kodlu bileşiklerin docking pozlarında indanon halkası ile Trp286 indolü arasında π - π etkileşimi net bir şekilde görülmektedir. Bileşik **D25**'te ise bu etkileşim yapıda yer alan benziliden ile Trp286 indolü arasında belirlenmiştir.

İndanon halkasında bulunan karbonil grubu etkileşim açısından çok aktif bir yapıdır. Docking pozları incelendiğinde **D28-D30, D36, D38 ve D39** kodlu bileşiklerde karbonil oksijeni ile Phe295 amino asidinin amino grubu arasında hidrojen bağı kurulduğu görülürken; **D22-D24, D34, D35 ve D37** kodlu bileşiklerde ise karbonil oksijeni ile Arg296'nın amino grubu arasında hidrojen bağı oluştuğu belirlenmiştir. Bu hidrojen bağları enzim aktif bölgesine bağlanmada son derece önem taşımaktadır.

Modelleme çalışmaları gerçekleştirilen bileşiklerde indanon halkası 5-metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi olmak üzere üç farklı süstitüsyon içermektedir. Metoksideki oksijen, amino asitlerle etkileşime çok açık bir atomdur. Docking pozlarına bakıldığında genel olarak metoksi gruplarının His287, Leu289, Pro290, Gln291, Glu292 ve Ser293 amino asitleri ile polar bir etkileşim içinde olduğu görülmektedir. Dimetoksi süstitüe yapılarında etkileşim daha fazla olduğundan disüstitüe haldeki bileşiklerde enzim aktif bölgesine daha kuvvetli bir bağlanma söz konusudur.

Kimyasal yapıda yer alan benzen halkası ile Tyr341 amino asidinin fenil halkası arasındaki π - π etkileşimi enzim aktif bölgesine bağlanmada önemli bir faktördür. **D19-D27, D34, D35 ve D37** kodlu bileşiklerde benzen halkası ile Tyr341 arasında; **D29, D36 ve D39** kodlu bileşiklerde ise bu etkileşim Phe338 amino asidinin fenil halkası ile görülmektedir. Bileşik **D28 ve D30**'da yapıdaki benzen halkası enzim aktif bölgesindeki Tyr124 ve Phe338 amino asitlerinin fenil halkalarının her ikisiyle birlikte π - π etkileşim oluşturmaktadır.

Tez kapsamında sentezi yapılan bileşiklerde yapıdaki indanon ve benzen halkalarının oluşturduğu aromatik yapı ile süstitüe piperazin/alifatik sekonder amin gruplarının oluşturduğu polar yapıyı birbirine amit grubu bağlamaktadır. Amit yapısı,

hem amino hem de karbonil grubu içermesi sebebiyle hidrojen akseptörü ve donörü olarak davranarak hidrojen bağları kurmaya oldukça elverişlidir. Bileşik **D22**, **D34** ve **D35**'te amit grubundaki amino ile Asp74 amino asidinin karbonili arasında hidrojen bağı olduğu görülmektedir. **D21** ve **D37** kodlu bileşiklerde amit grubunun karbonili ile Tyr124 amino asidinin amino grubu arasında hidrojen bağı kurulduğu tespit edilmiştir. Yine amit grubunun karbonili ile kurulan hidrojen bağına bileşik **D28-D30**, **D36**, **D38** ve **D39** ile Ser203 amino asidinin amino grubu arasında gözlenmiştir. Bileşik **D29**'da yer alan amit grubu bahsedilen hidrojen bağlarına ek olarak bünyesindeki karbonil ile Gly121 ve Gly122 amino asitlerindeki amino grubu ile iki hidrojen bağı daha oluşturmaktadır. Tez çalışmasında bileşiklerin tasarımı açısından yapıda amit grubunun yer alması, asetilkolin molekülünün yapısına benzemeleri adına oldukça önem taşımaktadır. Asetilkolinin enzimatik mekanizmasında yapıdaki ester grubu Ser203 amino asidi tarafından nükleofilik atağa uğrayarak kolin grubu ve asetik asit olarak parçalanmaktadır [71, 72]. AChE enzim inhibisyon profilleri yüksek tespit edilerek moleküler modelleme çalışmalarına dahil edilen ilgili bileşiklerin yapılarındaki amit grubunun karbonilinin özellikle Ser203 amino asidi olmak üzere diğer amino asitlerle oluşturdukları belirlenen hidrojen bağları asetilkolin mekanizmasıyla uyum göstermektedir. Elde edilen bu bulgular, ilgili bileşiklerin asetilkoline göre AChE enzimine daha kuvvetli ve seçici olarak yerleşebileceğini ifade etmektedir.

Moleküler modelleme çalışmalarında değerlendirilen bileşiklerden **D19-D27** kodlu olanlar yapılarında amit grubunun yanında süstitüe piperazin halkası taşımaktadır. Bu yapı CAS bölgesine yerleşme açısından oldukça önem taşımaktadır. Piperazin halkasının amit grubuna komşu olan N atomu katarnize olarak yöredeki çeşitli amino asitlerle katyon- π etkileşimi oluşturmaktadır. Bileşik **D19-D21**, **D25** ve **D26**'da piperazin N atomu hem Trp86 amino asidinin indolü hem de Try337 amino asidinin fenil halkası ile katyon- π etkileşimi kurmaktadır. **D23**, **D24** ve **D27** kodlu bileşiklerde ise bu etkileşim yapıdaki piperazin N atomu ile sadece Trp86'nın indolü arasında gözlenmiştir. Katarnize durumdaki piperazin N atomu ortamdaki amino asitlerle yük transferi gerçekleştirebilme potansiyeline de sahiptir. **D23**, **D24**, **D26** ve **D27** kodlu bileşiklerde söz konusu N atomu ile Asp74 amino asidi arasında tuz köprüsü oluşumu tespit edilmiştir. Ayrıca piperazin halkası da kavitedeki amino asitlerle van der Waals etkileşimi kurarak yapıya bağlanmayı sağlamaktadır.

D19-D21 kodlu bileşiklerde piperazin halkasına 3-hidroksipropil grubu bağlıdır. Buradaki hidroksil grubu polar etkileşimler açısından oldukça önemlidir. Hem hidrojen akseptörü hem de donörü olarak davranarak hidrojen bağları oluşturabilme potansiyeline sahiptir. Bileşik **D19** ve **D20**'de terminal hidroksil grubu aktif bölgedeki Gly120 amino asidinin karbonili ve Tyr133 amino asidinin hidroksili ile iki hidrojen bağı kurmaktadır. **D21** kodlu bileşikte ise bu iki hidrojen bağının Gly120'nin amino grubu ve Glu202'nin karbonili ile oluştuğu görülmektedir.

D22-D27 kodlu bileşikler kimyasal yapıları bakımından incelendiğinde, **D22-D24** kodlu bileşiklerde piperazin halkasına dimetilaminoetil alkil yapısının, bileşik **D25-D27**'de ise dimetilaminopropil alkil grubunun bağlı olduğu görülmektedir. İki N atomu arasındaki etil ve propil alkil zincirinin aktif bölge amino asitleriyle olan van der Waals etkileşimini artırması sebebiyle daha iyi bağlanmayı sağlamaktadır. Bu bileşiklerde alkil zincirindeki terminal N atomu katarnize olarak hidrojen bağı oluşturabilmektedir. **D22-D27** kodlu bileşiklerde bu N atomu Glu202 amino asidinin karbonili ile hidrojen bağı kurmaktadır. Ayrıca bileşik **D22-D24**'te bu N atomu ile Trp86 amino asidinin indol halkası arasında katyon- π etkileşimi görülmektedir.

D28-D30 kodlu bileşiklerde amide *N*-metil-*N*-propilamin alkil grubu süstitüedir. Alkil grubundaki metil ve propil zincirleri hem ilgili bileşiklerin konformasyonlarını etkilemekte hem de enzim aktif bölgesindeki amino asitlerle olan van der Waals etkileşimine katkı sağlamaktadır. Alkil grubunda bulunan N atomu katarnize olarak Glu202 amino asidinin hidroksili ile hidrojen bağı oluşturmaktadır. Ayrıca bileşik **D28** ve **D29**'da N atomunun Trp86 amino asidinin indol halkası ile katyon- π etkileşimi kurduğu görülmektedir.

D34-D36 kodlu bileşiklerde amit grubuna *N*-metil-*N*-(2-(dimetilamino)etil)amin grubu bağlanmıştır. Yapıda uç amindeki dimetil ve iki N atomu arasında yer alan etil grupları enzim aktif yöresiyle olan van der Waals etkileşimlerini kuvvetlendirmektedir. Bileşik **D34** ve **D35**'te amide komşu olan N atomu Asp74 amino asidinin hidroksil grubuyla hidrojen bağı oluşturmaktadır. Yine bu bileşiklerde aynı N atomu enzim aktif bölgesindeki Tyr341 amino asidinin hidroksili ile hidrojen bağı kurmaktadır.

D37-D39 kodlu bileşiklerde ortak olan ana yapıya *N*-metil-*N*-(3-(dimetilamino)propil)amin eklenerek bileşikler elde edilmiştir. **D34-D36** kodlu bileşiklerinde olduğu gibi uç aminde bağlı dimetil ve iki N atomu arasındaki propil alkil grupları ilgili yöreye bağlanmada van der Waals etkileşimlerini güçlendirerek katkı

sağlamaktadır. Bileşik **D38** ve **D39**'da uç amindeki N atomu Ser125'in hidroksili ile, **D37**'de ise Glu202'nin karbonili ile hidrojen bağları oluşturmaktadır. **D37** kodlu bileşikte alkil grubundaki iki N atomu da Trp86 amino asidinin indol halkası ile katyon- π etkileşimi kurmaktadır. Yine aynı bileşikte amide komşu olan N atomunun Tyr337'nin fenil halkası ile katyon- π etkileşimi oluşturduğu görülmektedir.

Moleküler modelleme çalışmaları neticesinde elde edilen tüm veriler dikkate alındığında enzim aktif bölgesi ile olan etkileşimlerdeki farklılıklar ile aktivite sonuçları arasında bir ilişki göze çarpmaktadır. Docking çalışmalarına dahil edilen tüm bileşiklerin donepezilde olduğu gibi enzim aktif bölgesinin hem PAS hem de CAS bölgeleriyle etkileşerek ikili bağlanma özellikleri gösterdikleri tespit edilmiştir.

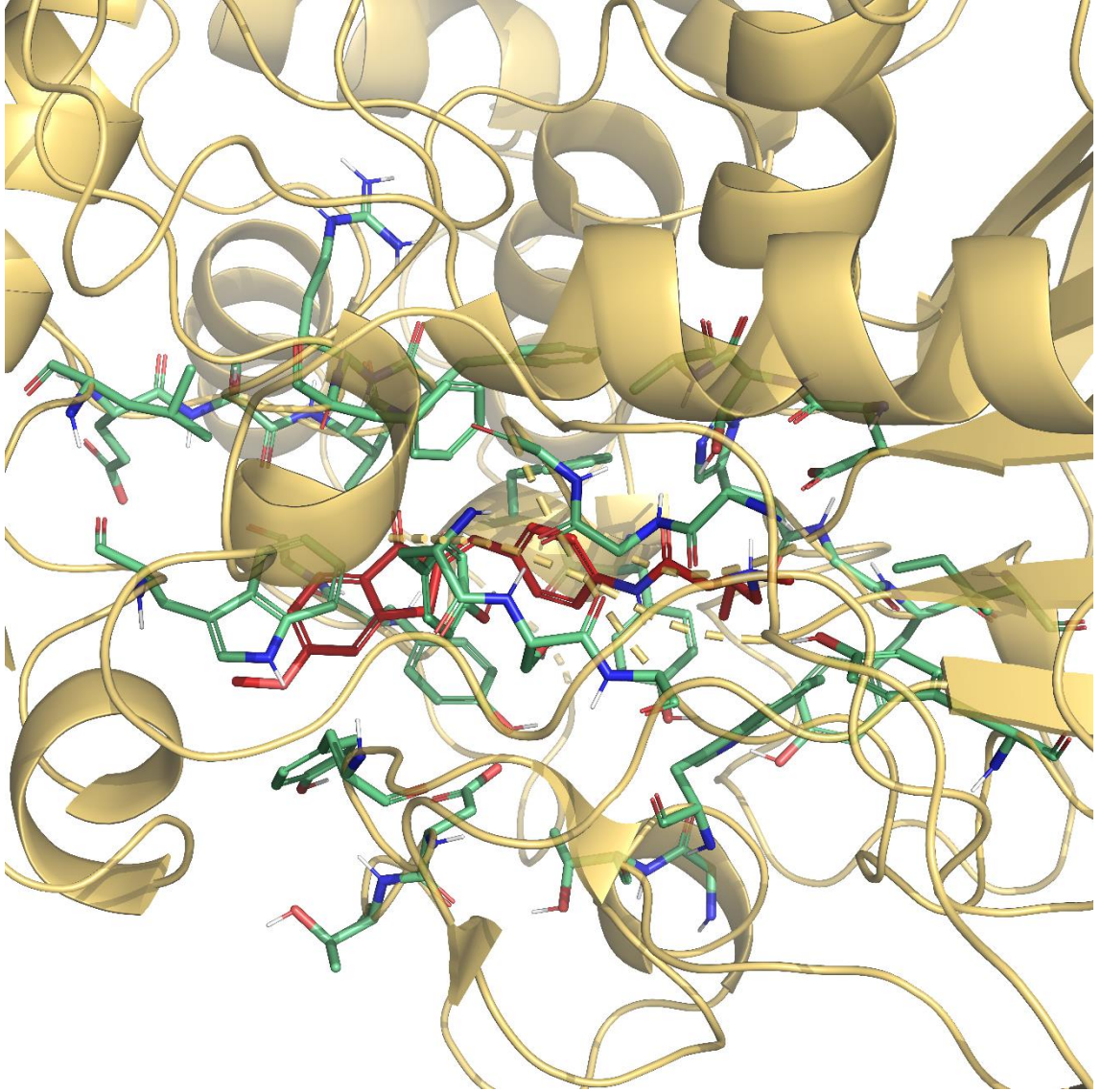
D19-D30 ve **D34-D39** kodlu bileşikler AChE enzimine karşı serideki diğer bileşiklere oranla daha güçlü inhibisyon göstermeleri nedeniyle enzim aktif bölgesinde gösterdikleri olası bağlanma modlarını incelemek amacıyla moleküler docking çalışmalarına dahil edilmişlerdir. Modelleme çalışmalarının sonuçları analiz edildiğinde, **D25-D27** ve **D34-D36** kodlu bileşiklerde yapıdaki indanon halkası ve indanon karboniline ait etkileşimlerin bu bileşiklerde gözlenmemesi ve aynı zamanda **D34-D36** bileşikleri için uç amine ait polar etkileşimlerin tespit edilmemesi nedeniyle ilgili bileşiklerin diğer türevlere oranla daha zayıf bağlanma modları gösterdikleri belirlenmiştir. Söz konusu bileşikler 0,1305-0,2347 μ M aralığındaki IC₅₀ değerleriyle öne çıkan 18 türev arasında diğer bileşiklerin gerisinde kalmıştır.

D19-D21 kodlu bileşiklerde ortak yapıda gözlenen indanon karbonilinin Phe295 ve Arg296 amino asitleriyle kurdukları hidrojen bağları bu bileşiklerde gözlenmemiştir. Bileşik **D22-D24**'te ise yapıda yer alan indanon halkası ile Trp286'nın indolü arasında kurulan π - π etkileşimi tespit edilmemiştir. Gözlenen bu bulgular nedeniyle **D19-D21** (sırasıyla 0,0324 $\pm$ 0,0012 μ M, 0,0311 $\pm$ 0,0011 μ M ve 0,0292 $\pm$ 0,0008 μ M IC₅₀ değerleri ile) ve **D22-D24** (sırasıyla 0,0527 $\pm$ 0,0016 μ M, 0,0510 $\pm$ 0,0014 μ M ve 0,0469 $\pm$ 0,0019 μ M IC₅₀ değerleri ile) kodlu bileşikler seri içerisinde bileşik **D28-D30**'dan sonra etkili bulunan türevler olmuşlardır.

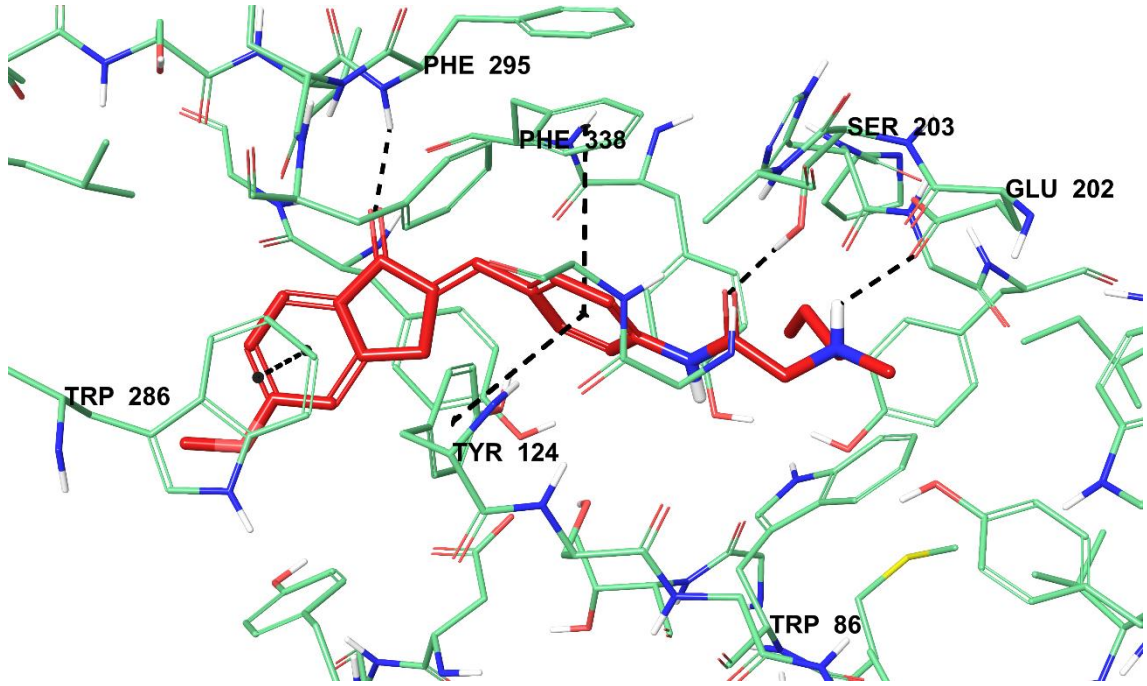
Modelleme çalışmalarının sonuçlarına göre gözlenen ortak etkileşimlerin haricinde özellikle yapıda yer alan amit grubuna ait karbonil üzerinde gözlenen etkileşimlerin AChE enzim inhibisyonunu pozitif anlamda etkilediği öne sürülebilmektedir. Bileşik serisi içerisinde **D28-D30** ve **D37-D39** kodlu bileşiklerin (0,0224-0,0482 μ M aralığındaki IC₅₀ değerleriyle) diğer bileşiklere oranla daha güçlü enzim inhibisyon profili

göstermelerinin sebebi; yapıdaki amit grubu üzerinden özellikle Ser203 amino asidi ile gösterdikleri etkileşimin önemli olduğu belirlenmiştir. Bu iki grup arasında da **D28-D30** kodlu bileşiklerde Trp86 amino asidi ile kurulan kilit etkileşim neticesinde CAS bölgesine daha kuvvetli bir yerleşim söz konusu olmaktadır. Dolayısıyla **D28**, **D29** ve **D30** kodlu bileşikler donepezile en benzer etkileşimleri göstererek hem PAS hem de CAS bölgeleriyle serideki diğer bileşiklere nazaran daha güçlü bir bağlanma göstermişlerdir ve tez kapsamındaki seri içerisinde en aktif bileşikler olarak bulunmuştur. Bu bileşikler yapılarındaki indanon halkası, indanon karbonili, fenil halkası, amit karbonili ve alifatik amin grupları üzerinden kimyasal yapıda yer alan tüm önemli noktalarda etkileşim göstermektedir. **D28**, **D29** ve **D30** kodlu bileşikler sırasıyla $0,0248 \pm 0,0010 \mu\text{M}$, $0,0224 \pm 0,0008 \mu\text{M}$ ve $0,0257 \pm 0,0009 \mu\text{M}$ IC_{50} değerleri ile tez kapsamında sentezi yapılan bileşikler arasında en etkili AChE enzim inhibitör adayları olarak belirlenmiştir.

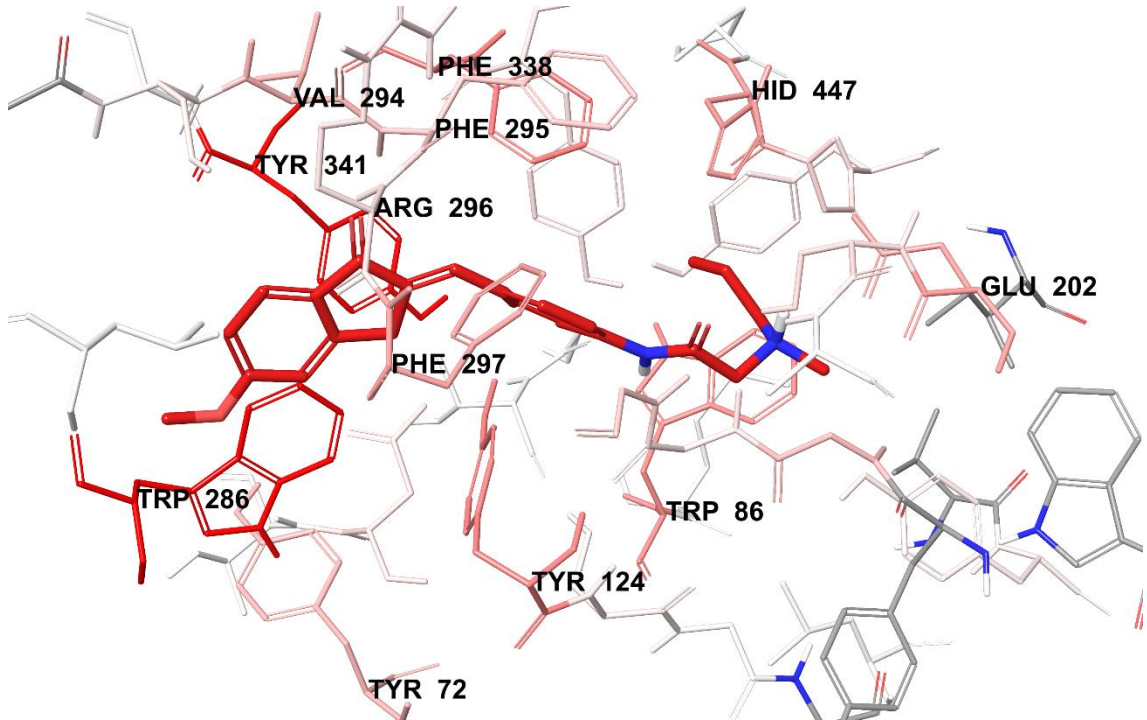
D28-D30 bileşiklerin enzim aktif bölgesindeki amino asitlerle olan van der Waals ve elektrostatik etkileşimleri *Per-Residue Interaction* paneliyle görüntülenmiştir. Bu panele göre van der Waals etkileşimleri için kırmızı ve pembe renkler kuvvetli van der Waals etkileşiminin olduğunu işaret ederken; elektrostatik etkileşimlerde ise mavi, kırmızı ve pembe renkler güçlü elektrostatik etkileşimleri temsil etmektedir. Bileşik **D28-D30** için van der Waals etkileşimleri analiz edildiğinde enzim aktif yoresindeki Tyr72, Trp86, Tyr124, Glu202, Trp286, Val294, Phe295, Arg296, Phe297, Phe338, Tyr341 ve His447 amino asitleriyle güçlü van der Waals etkileşimlerinin bulunduğu görülmektedir. Aynı bileşiklerin elektrostatik etkileşimleri incelendiğinde ise Asp74, Glu202 ve Arg296 amino asitleriyle kuvvetli etkileşimlerin olduğu tespit edilmiştir.



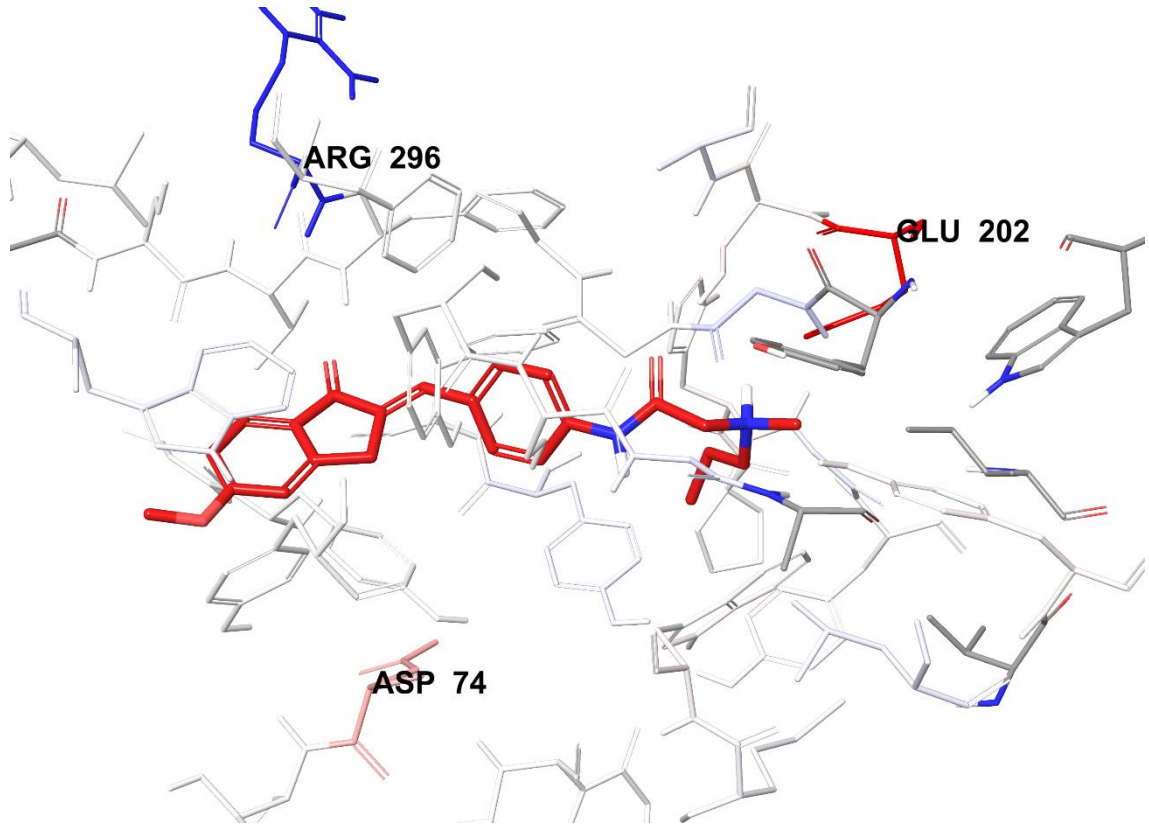
Şekil 5.306. *Bileşik D28'in AChE enzim aktif bölgesine yerleşimi*



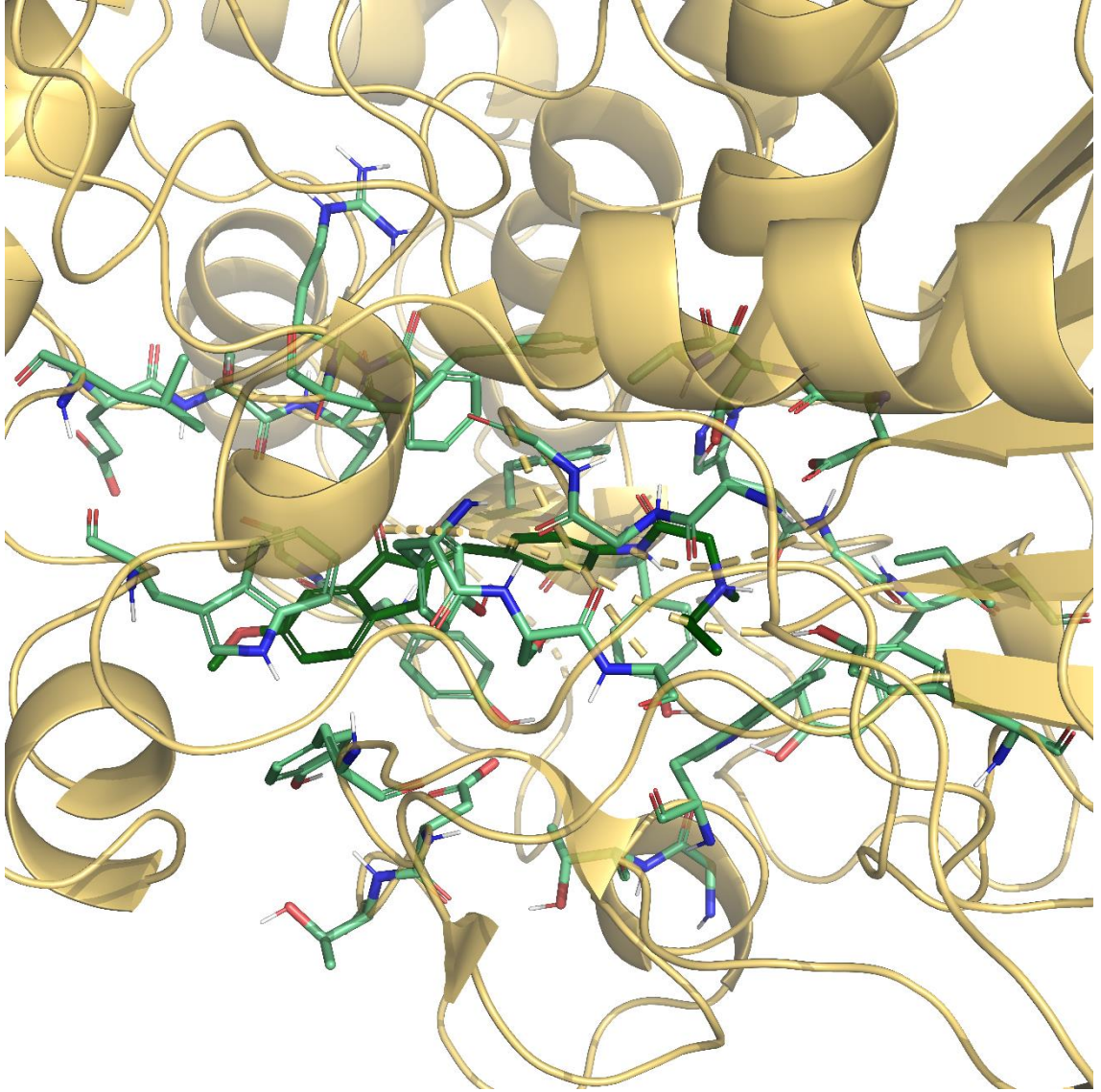
Şekil 5.307. Bileşik D28'in AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



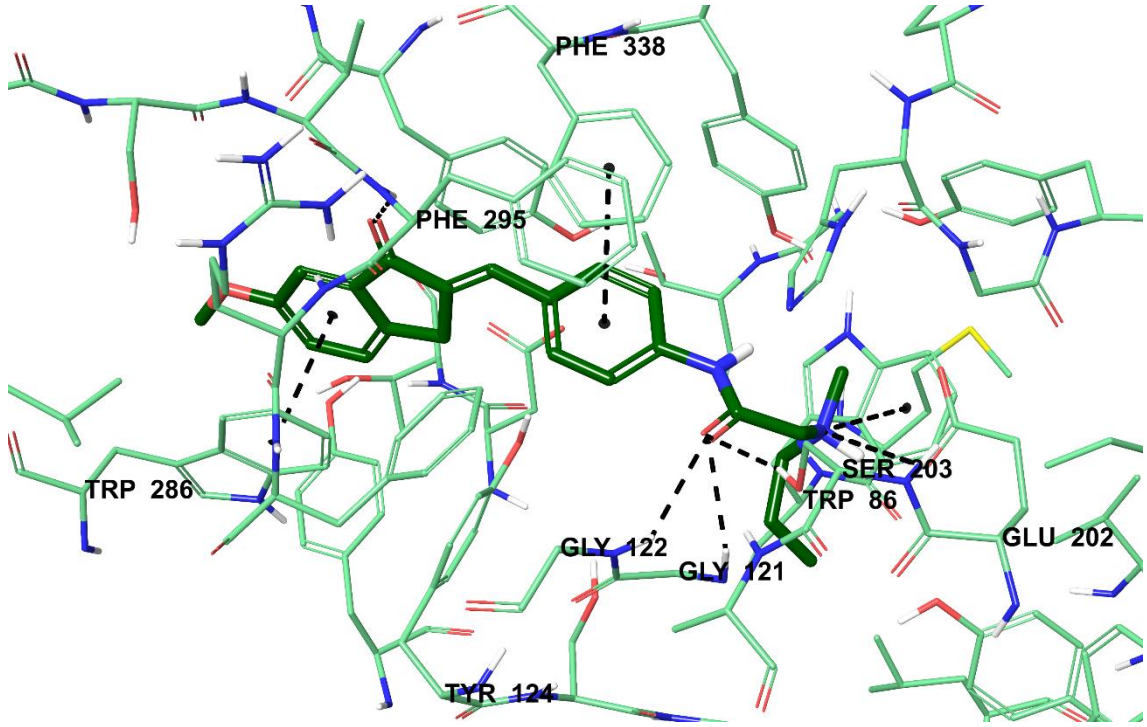
Şekil 5.308. Bileşik D28'in AChE enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



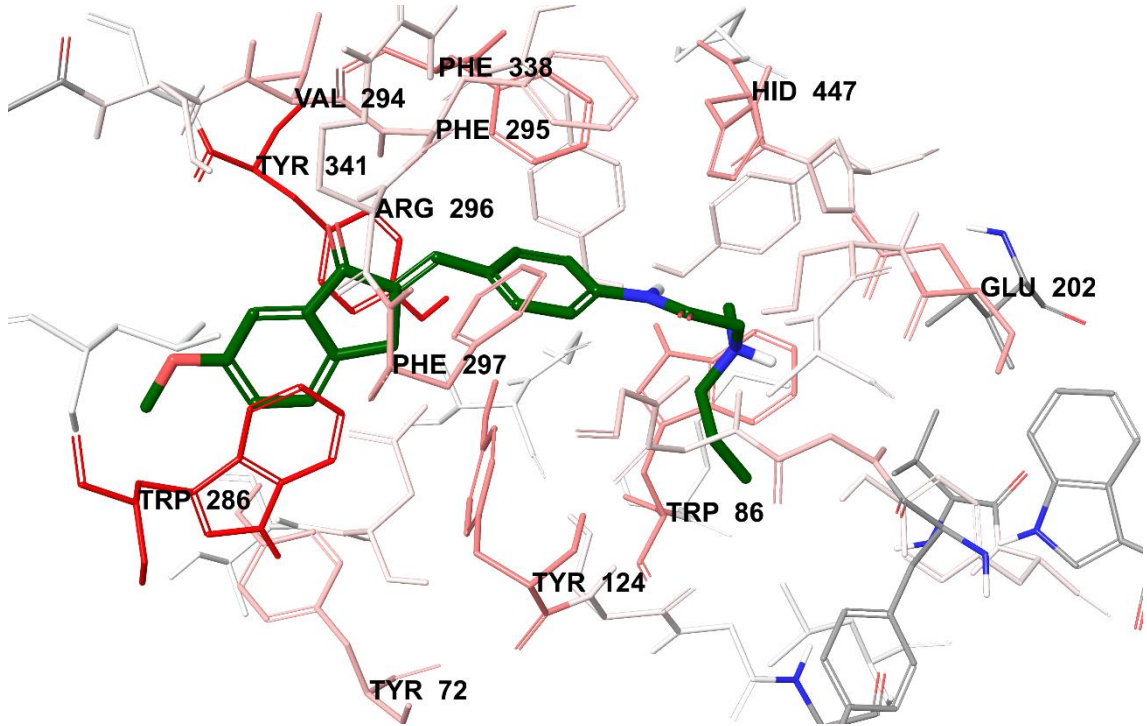
Şekil 5.309. *Bileşik D28'in AChE enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi*



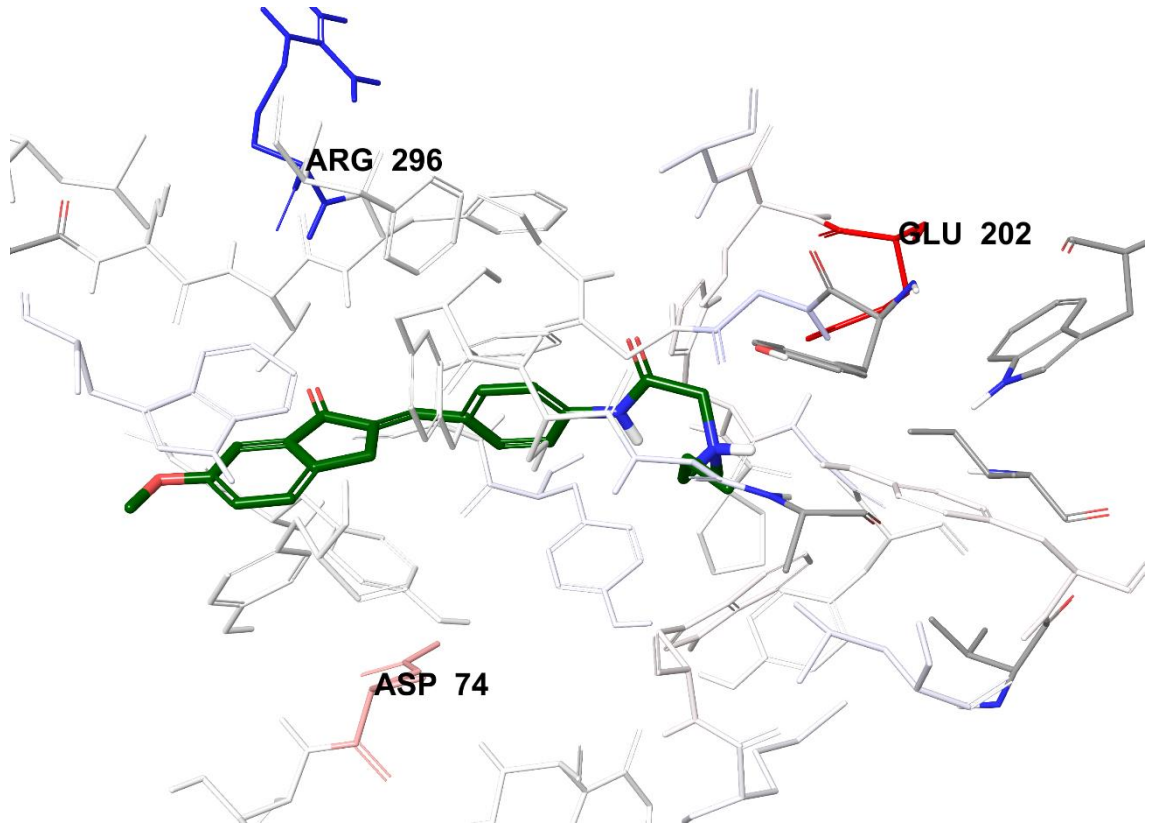
Şekil 5.310. *Bileşik D29'un AChE enzim aktif bölgesine yerleşimi*



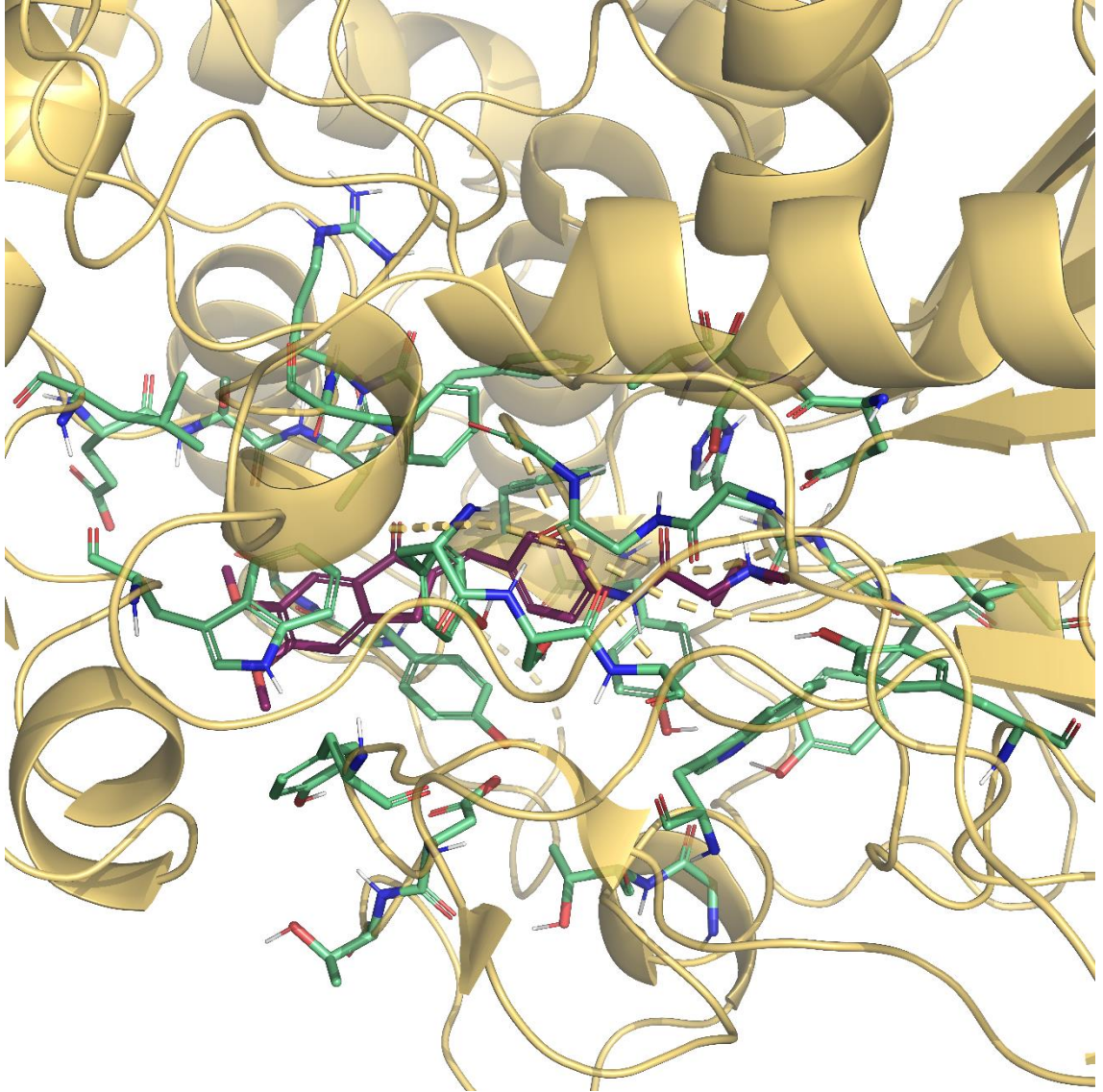
Şekil 5.311. Bileşik D29'un AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



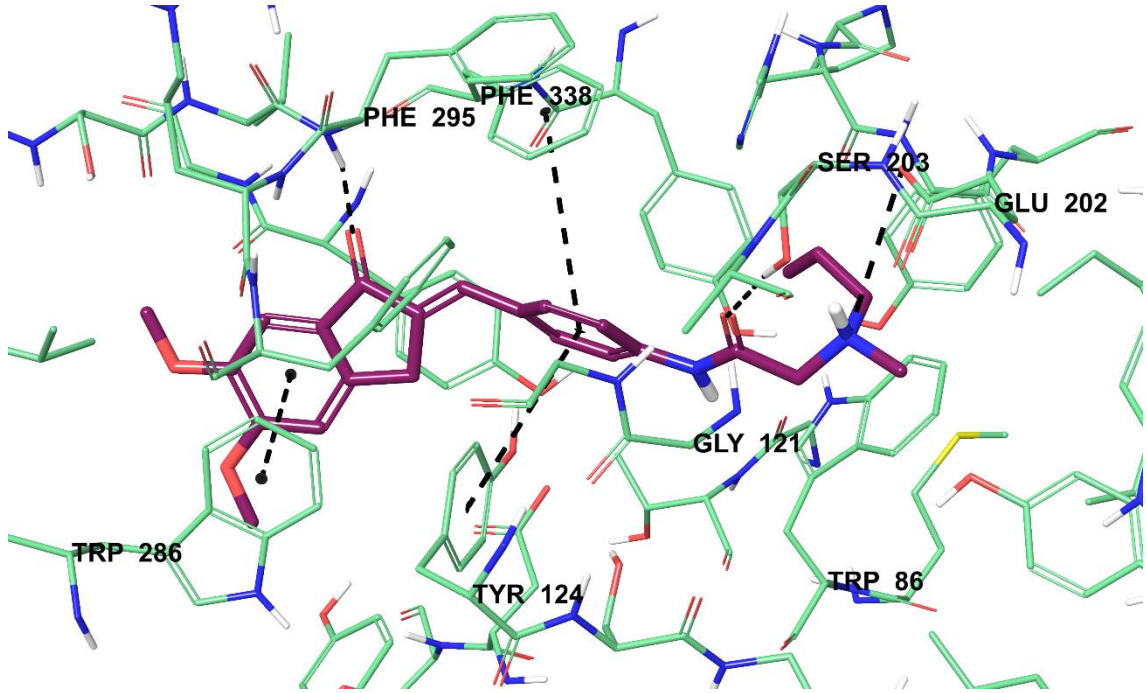
Şekil 5.312. Bileşik D29'un AChE enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



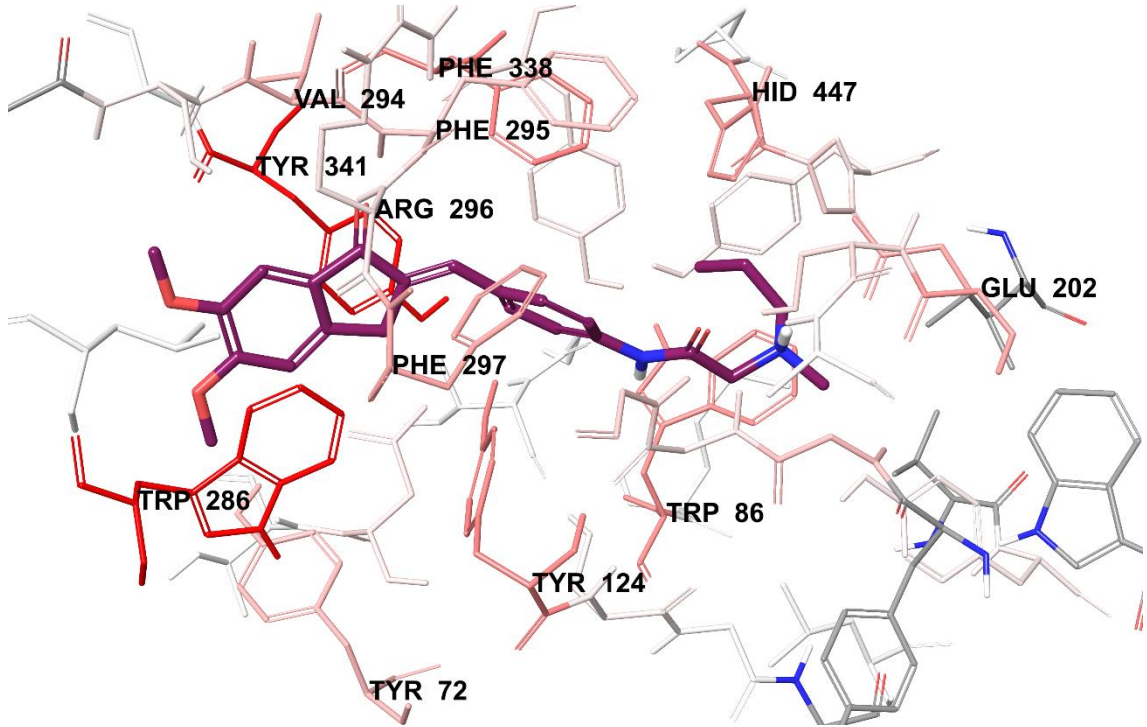
Şekil 5.313. Bileşik D29'un AChE enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



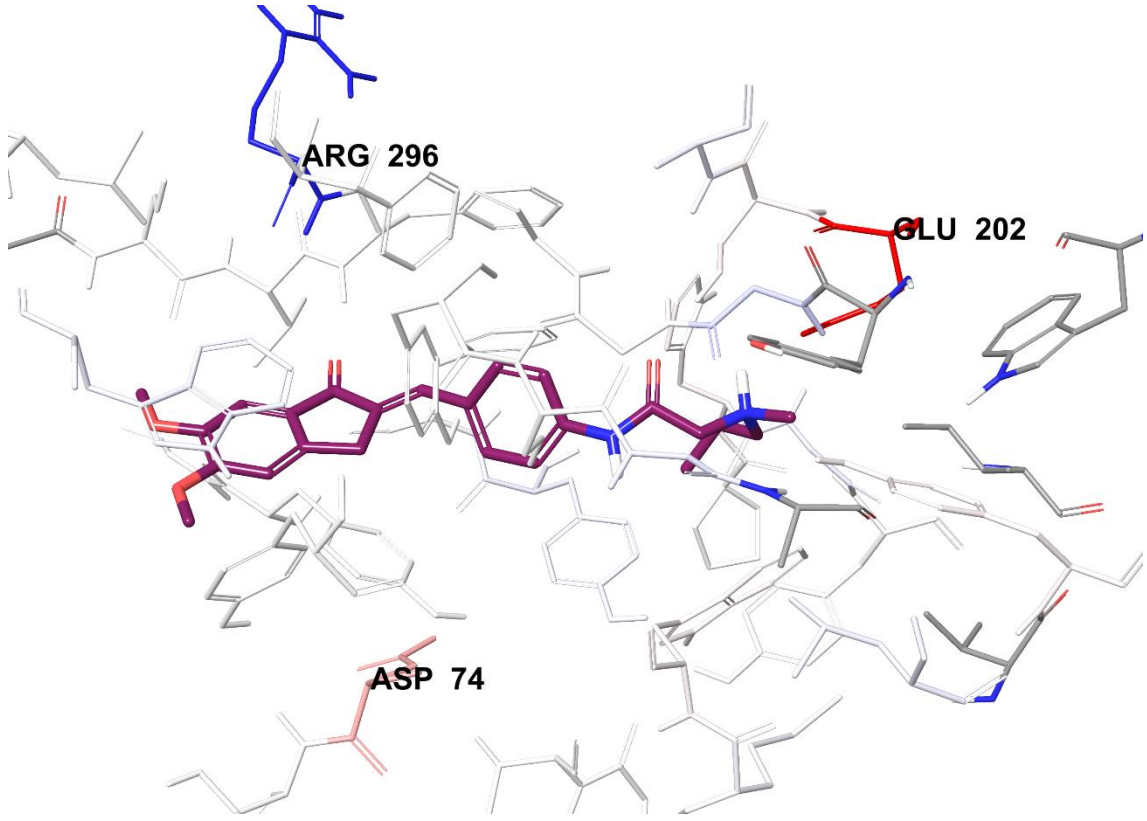
Şekil 5.314. *Bileşik D30'un AChE enzim aktif bölgesine yerleşimi*



Şekil 5.315. Bileşik D30'un AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü

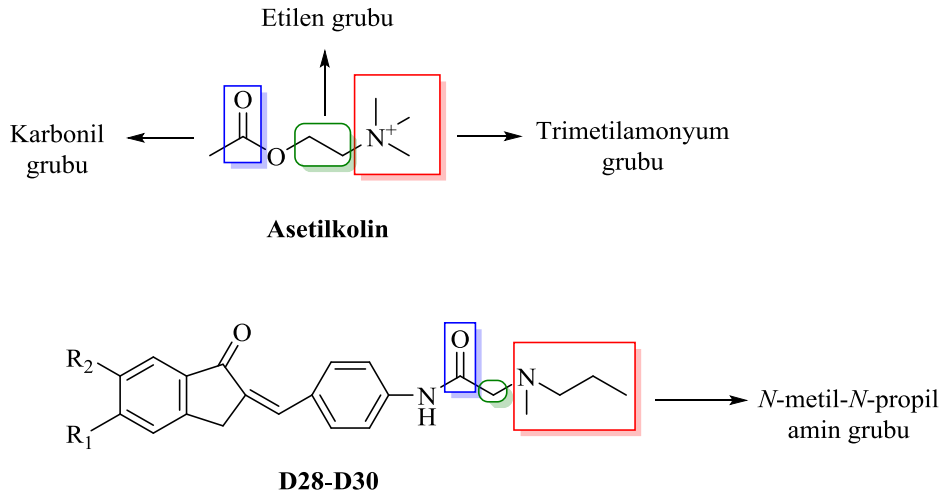


Şekil 5.316. Bileşik D30'un AChE enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



Şekil 5.317. Bileşik D30'un AChE enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi

Biyolojik aktivite çalışmalarında en etkili türevler olarak tespit edilen **D28-D30** kodlu bileşiklerin kimyasal yapıları incelendiğinde, seri içerisindeki diğer bileşiklerden farklı olarak yapılarında amit grubuna komşu *N*-metil-*N*-propilamin alkil yapısına sahip oldukları görülmektedir. Yukarıda bahsedilen moleküler modelleme çalışmalarında belirtildiği gibi bu yapı AChE enzimi aktif yöreleri ile etkileşimde önemli rol oynamaktadır. Bu grupların asetilkolin ile yapıca benzerlikleri dikkat çekicidir. Bu benzerliğin, AChE enzimi ile etkileşimde büyük öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, AChE enziminin metaboliti olan asetilkolin üzerine etkisinin **D28-D30** kodlu bileşikler tarafından engellendiği yani bu bileşiklerin antimetabolit etkiye sahip oldukları öne sürülebilir.



Şekil 5.318. Asetilkolin ve D28-D30 kodlu bileşiklerin yapıları

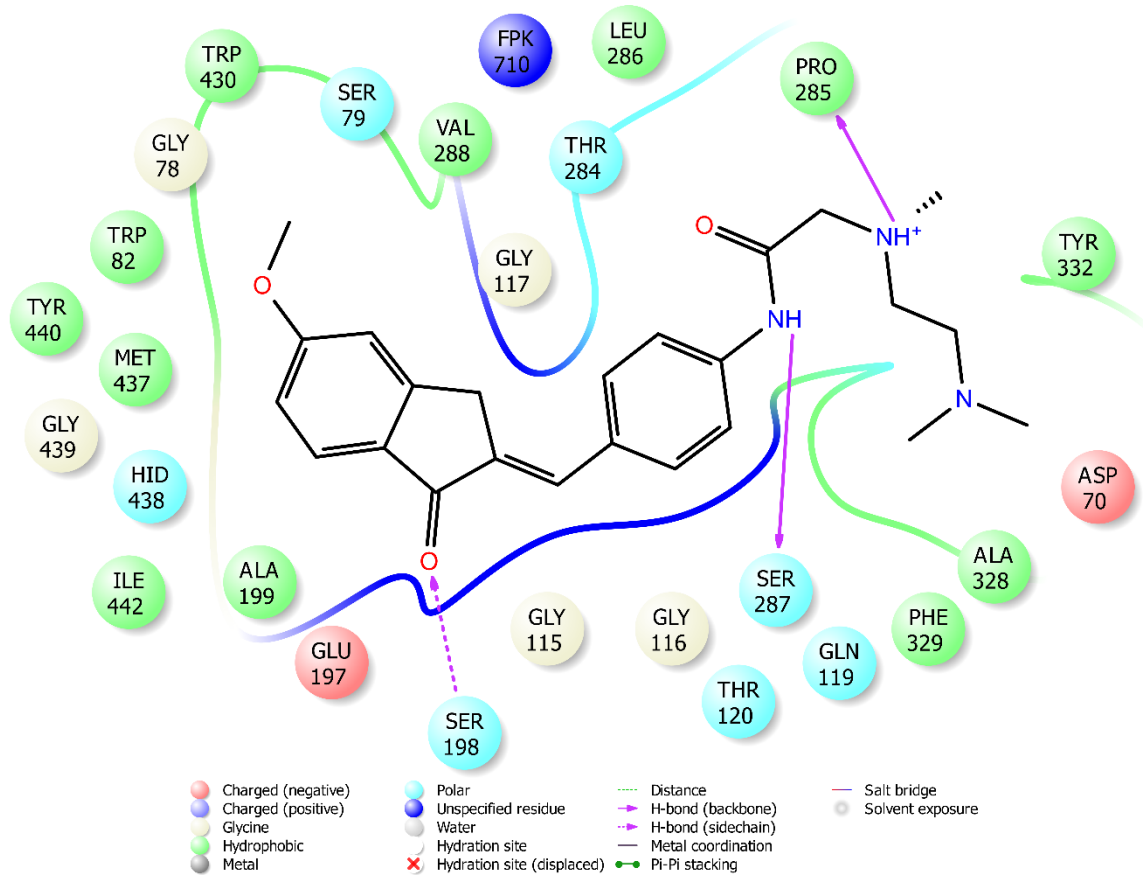
5.5.2. Bütirilkolinesteraz (BChE) enzimi üzerine moleküler modelleme çalışmalarının değerlendirilmesi

Tez çalışmasında değerlendirilen ve BChE enzimi üzerinde etkili bulunan **D34**, **D35**, **D37-D39** kodlu bileşiklerin enzim aktif bölgesiyle olası etkileşimlerini belirlemek için BChE enzimine ait (PDB Kodu: 4BDS) [163] kristal yapısı üzerinde docking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. İnsan vücudundan (*Homo sapiens* sınıfı) elde edilerek yapısı aydınlatılmış olması ve içerisinde ligand olarak enzim aktivite çalışmalarında kullandığımız takrini bulundurması sebebiyle bu kristal yapısı tercih edilmiştir.

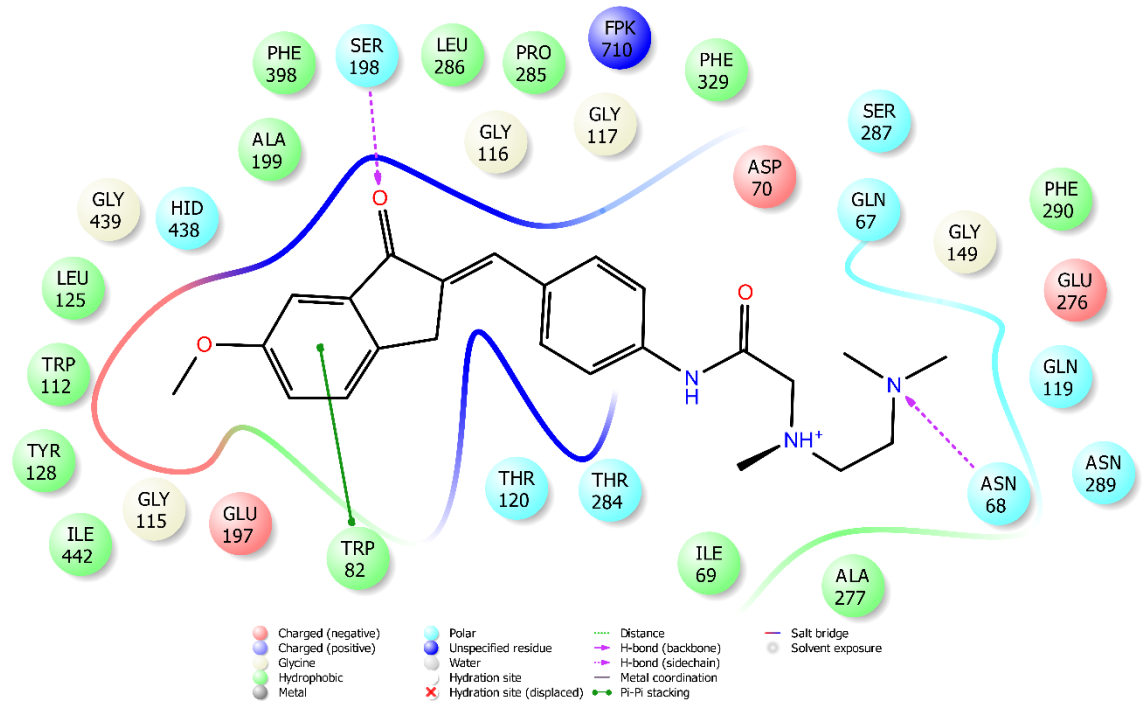
Çalışmalarda *Glide 7.1* [168] programı ile gerçekleştirilen docking tekniği uygulanmış ve GlideScore SP ile en olası pozlar üretilmiştir. Ayrıca ilgili bileşiklerin enzim aktif bölgesindeki amino asitlerle olan elektrostatik ve van der Waals etkileşimleri *Per-Residue Interaction* paneliyle görüntülenmiştir.

Nachon ve diğerleri (2013) yaptıkları bir çalışmada takrinin BChE enzim aktif bölgesiyle olan bağlanma modlarını analiz ederek yapıdaki etkileşimleri açıklamışlardır [163]. 1,2,3,4-tetrahidroakridin halkası enzim aktif bölgesinde Trp82 amino asidinin indol halkası ile π - π etkileşimi oluşturmaktadır. Yine akridin halkası içinde yer alan N atomu Trp82 amino asidi ile katyon- π etkileşimi kurmaktadır. 1,2,3,4-tetrahidroakridin halkasının 9. konumunda yer alan amino grubu ile His438 amino asidinin karbonili arasında hidrojen bağı oluşumu görülmektedir.

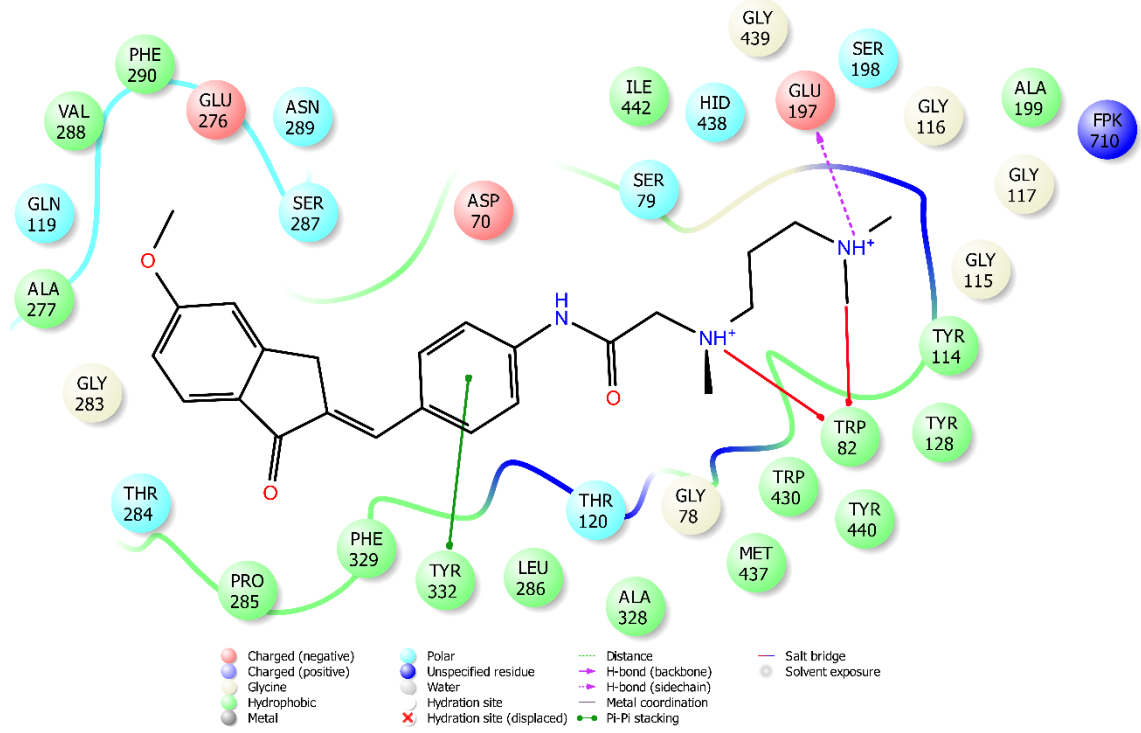




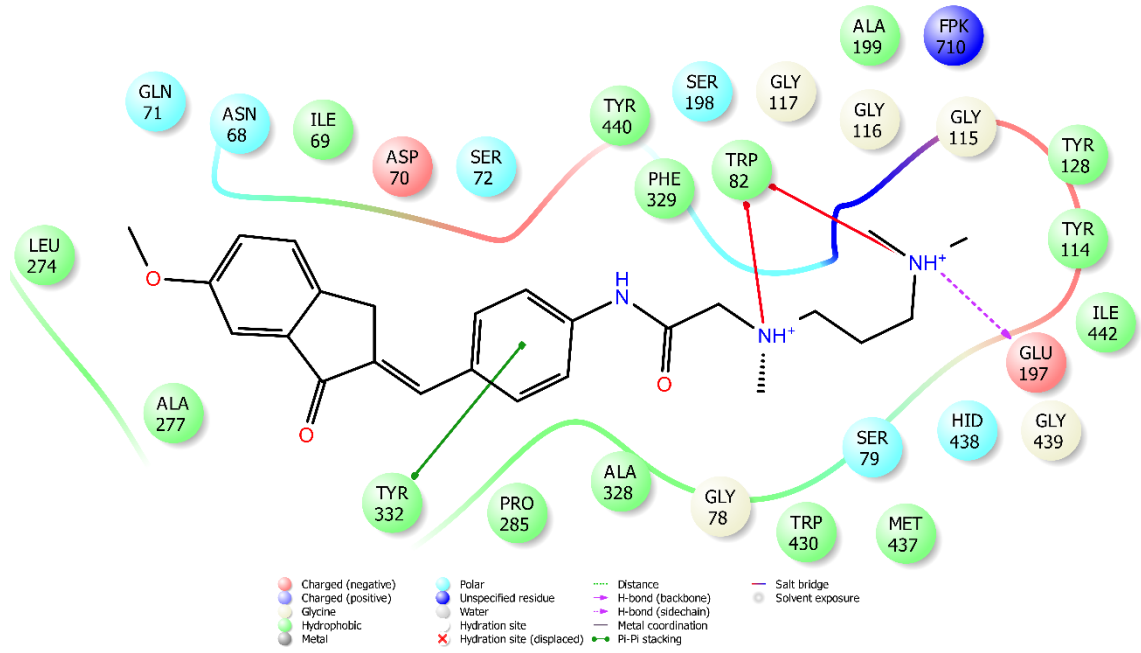
Şekil 5.320. Bileşik D34'ün BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



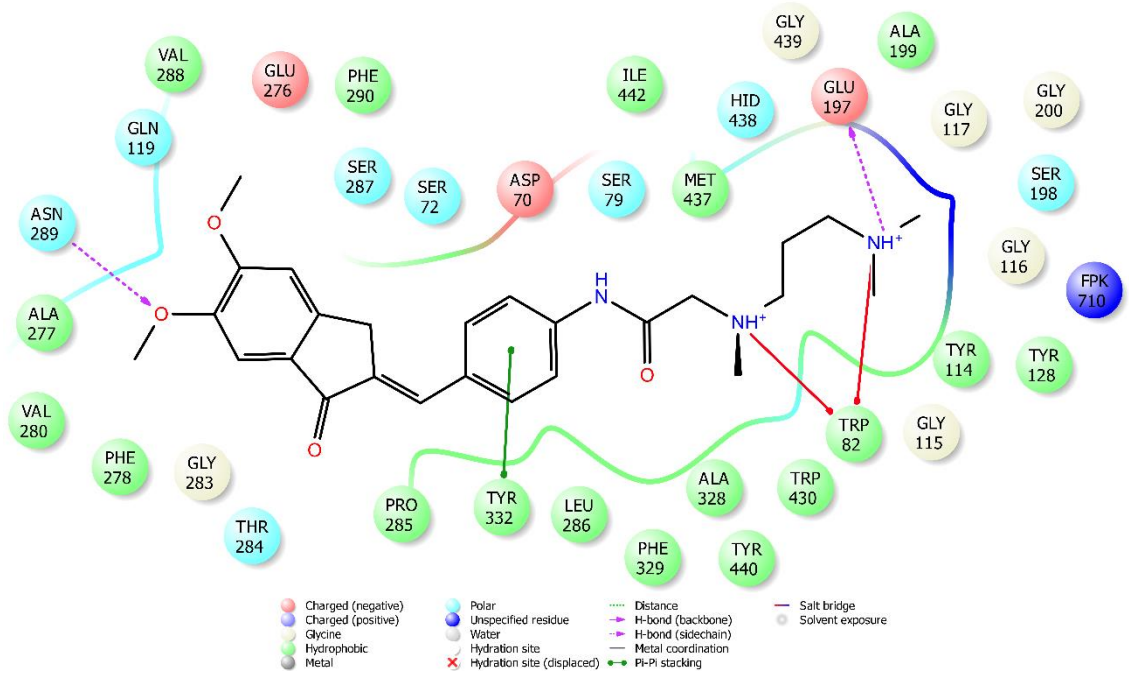
Şekil 5.321. Bileşik D35'in BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



Şekil 5.322. Bileşik D37'nin BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



Şekil 5.323. Bileşik D38'in BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



Şekil 5.324. Bileşik D39'un BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü

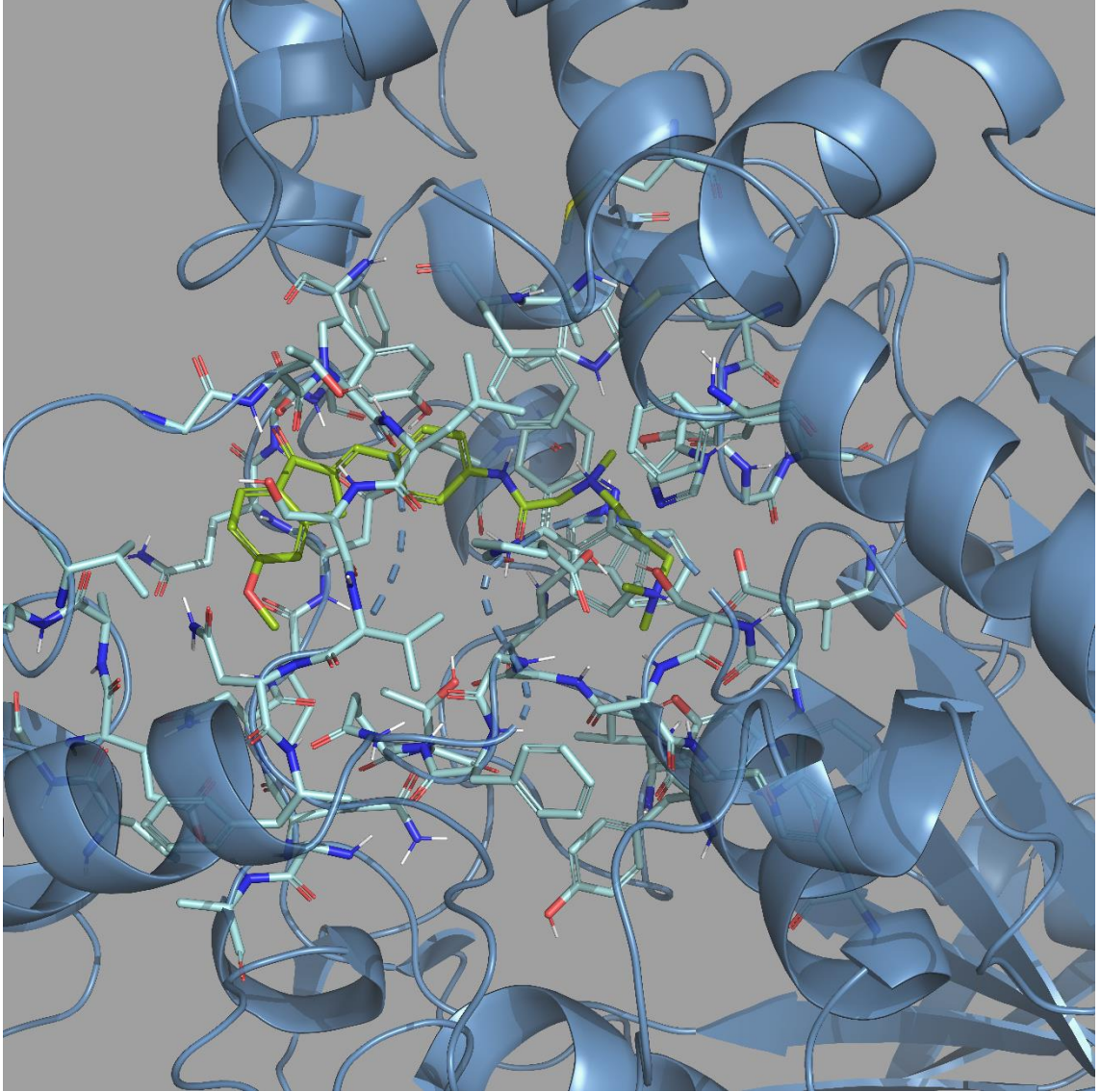
D34, D35, D37-D39 kodlu bileşiklerin BChE enzimi üzerine yapılan docking çalışmaları neticesinde elde edilen iki boyutlu etkileşim pozlarını incelediğimizde, **D34** ve **D35** kodlu bileşiklerde indanon karbonilinin Ser198 amino asidinin amino grubuyla hidrojen bağı oluşturduğu görülmektedir. Bileşik **D35**'te **D34**'ten farklı olarak indanon halkası Trp82 amino asidinin indol halkası ile π - π etkileşimi oluşturmaktadır. **D34** kodlu bileşikte yapının ortasında yer alan amidin amino grubu ser287'nin karbonili ile hidrojen bağı kurmaktadır. Aynı bileşikte amidin komşuluğunda yer alan N atomunun katarnize olarak Pro285 amino asidinin hidroksili ile hidrojen bağı oluşturduğu tespit edilmiştir. Bileşik **D35**'te ise yapının uç kısmında bulunan dimetilamino grubundaki N atomu ile Asn68 amino asidinin amino grubu arasında hidrojen bağı olduğu görülmektedir.

D37-D39 kodlu bileşiklere ait docking görüntüleri incelendiğinde üç bileşiğinde ortak dört etkileşim gösterdiği belirlenmiştir. Kimyasal yapının ortasında bulunan fenil halkası Tyr322 amino asidinin fenil halkası ile π - π etkileşimi oluşturmaktadır. Dimetlamino grubuna ait terminal N atomu Glu197 amino asidinin amino grubuyla hidrojen bağı kurmaktadır. Yapıda amide bağı *N*-metil-*N*-(3-(dimetilamino)propil)amino grubundaki iki N atomu da katarnize olarak Trp82 amino asidi ile katyon- π etkileşimi içerisindedir. Bileşik **D39**, bahsedilen tüm bu etkileşimlere ilave olarak indanon halkasının 6. konumunda yer alan metoksi grubu üzerinden bir etkileşim daha

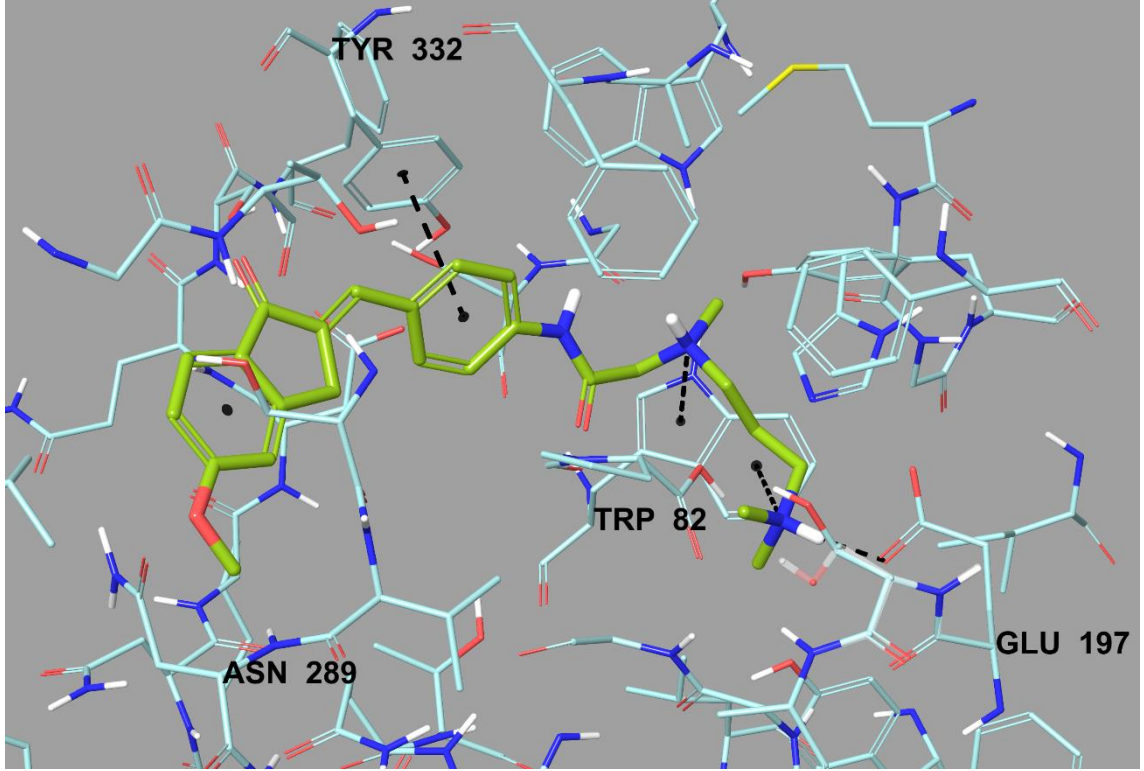
göstermektedir. Metoksi oksijeni ile Asn289 amino asidinin amino grubu arasında hidrojen bağı olduğu görülmektedir.

Bileşik **D37-D39**'da amide *N*-metil-*N*-(3-(dimetilamino)propil)amino grubu bağlanmışken; **D34** ve **D35** kodlu bileşiklerde *N*-metil-*N*-(2-(dimetilamino)etil)amino grubu süstitüe halledir. İki ana yapı arasındaki tek fark iki N atomu arasında yer alan alkil zincirinin uzunluğudur. **D37-D39** kodlu bileşiklerde uzayan alkil zinciri ile bileşiklerin konformer yapılarının değişerek enzim aktif bölgesine daha iyi yerleştiği söylenebilmektedir. Bu durum sonucu olarak özellikle terminal N atomlarının aktif bölgeyle bileşik **D34** ve **D35**'e oranla daha kuvvetli polar etkileşimler yaptığı görülmektedir. Elde edilen bu bulgu **D37-D39** kodlu bileşiklerin ($0,0839 \pm 0,0034 \mu\text{M}$, $0,0782 \pm 0,0029 \mu\text{M}$ ve $0,0750 \pm 0,0032 \mu\text{M}$ IC₅₀ değerleri ile) **D34** ve **D35** ((IC₅₀ değerleri sırası ile $0,1323 \pm 0,0051 \mu\text{M}$ ve $0,1505 \pm 0,0048 \mu\text{M}$) kodlu bileşiklerden daha etkili ve seri içerisindeki en güçlü BChE enzim inhibisyonu yapan bileşikler olmalarını açıklayabilmektedir.

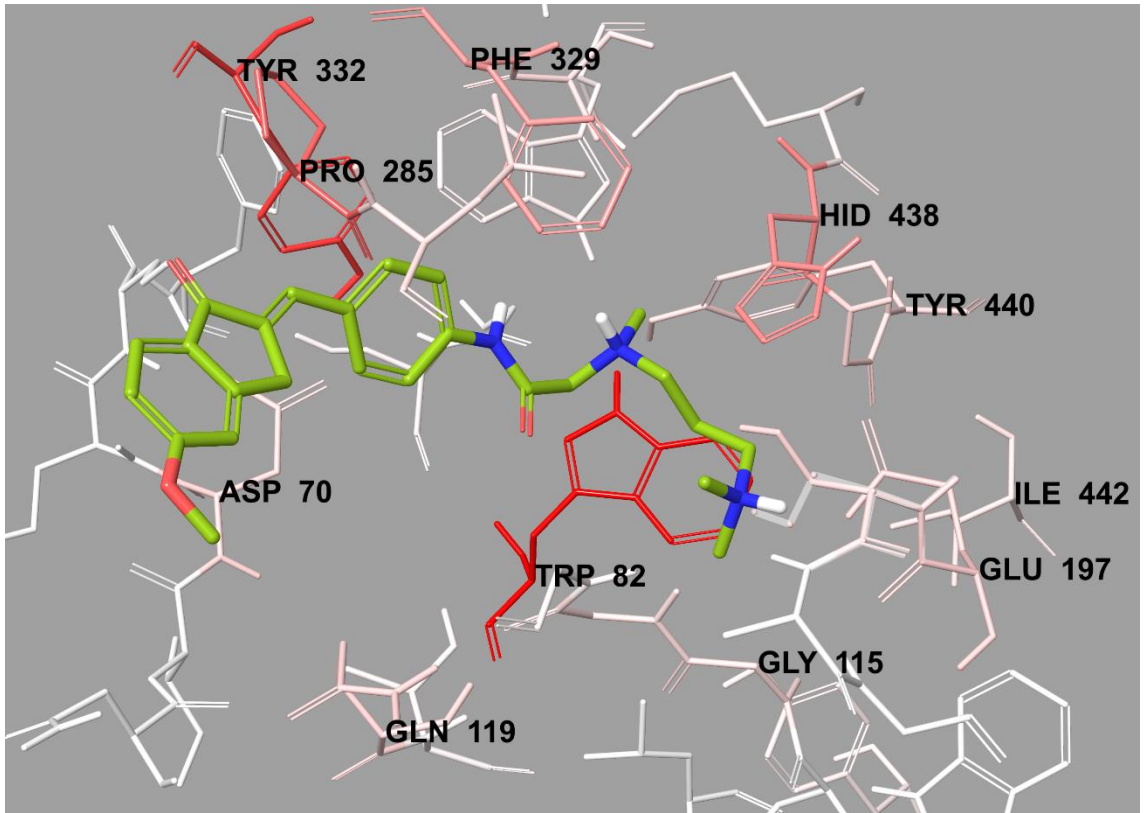
D37-D39 bileşiklerin enzim aktif bölgesindeki amino asitlerle olan van der Waals ve elektrostatik etkileşimleri *Per-Residue Interaction* paneliyle görüntülenmiştir. Buna göre bileşik **D37-D39** için Asp70, Trp82, Gly115, Gln119, Glu197, Pro285, Phe329, Tyr332, His438, Tyr440 ve Ile442 amino asitleriyle (pembe ve kırmızı renkte) güçlü van der Waals etkileşimlerinin olduğu görülmektedir. Elektrostatik etkileşimler açısından ise Asp70, Glu197, Ser198 ve His438 amino asitleriyle (pembe, mavi ve kırmızı renkli) bu bileşiklerin kuvvetli etkileşim içinde olduğu tespit edilmiştir.



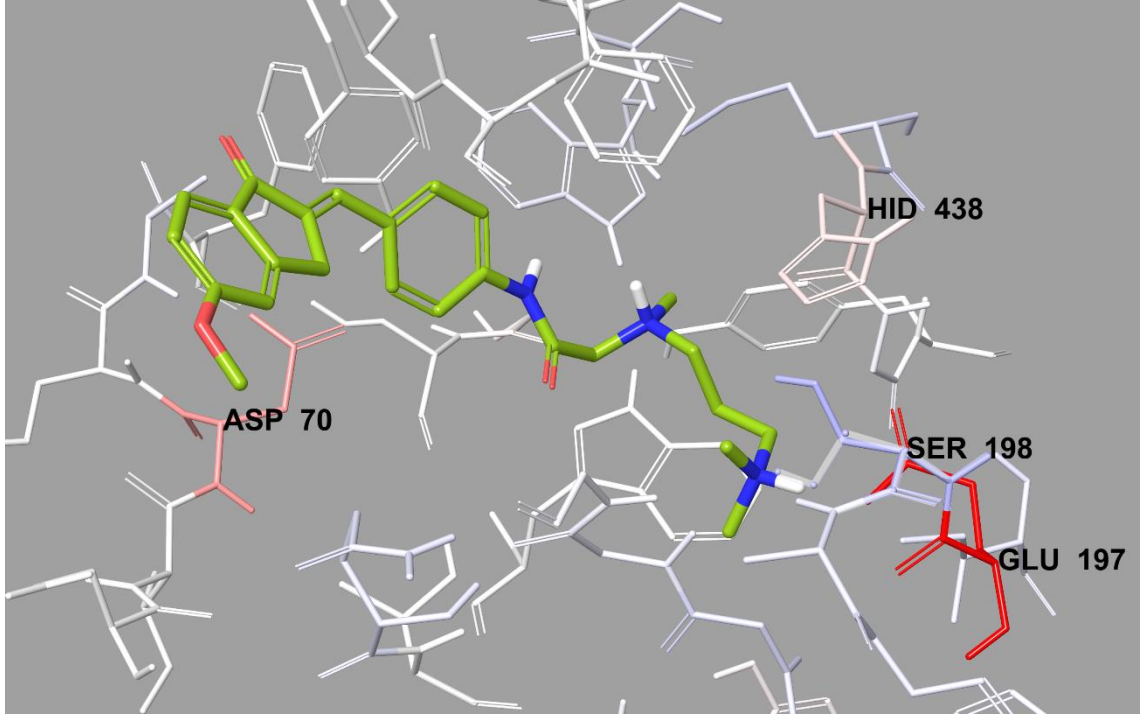
Şekil 5.325. *Bileşik D37'nin BChE enzim aktif bölgesine yerleşimi*



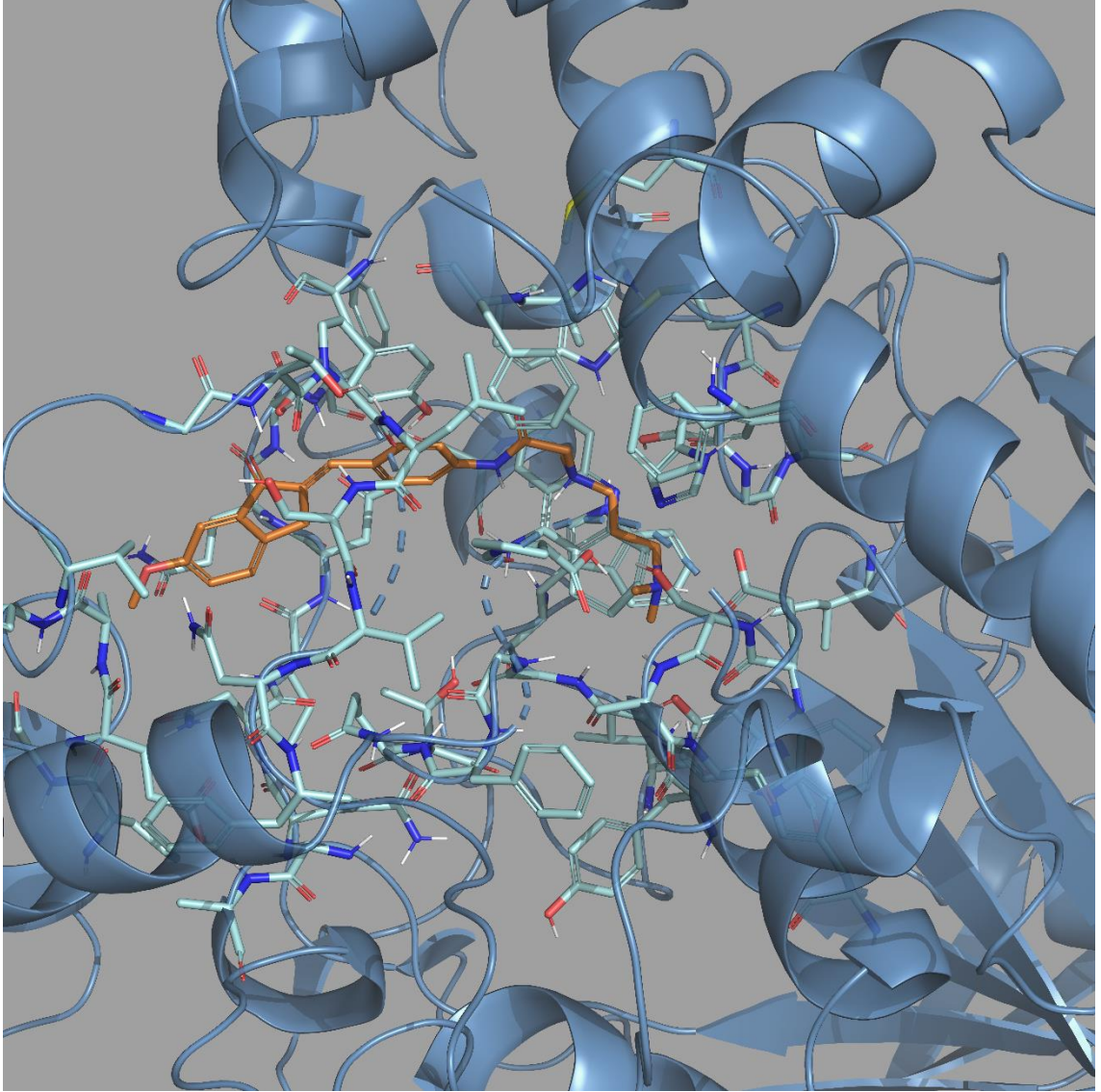
Şekil 5.326. Bileşik D37'nin BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



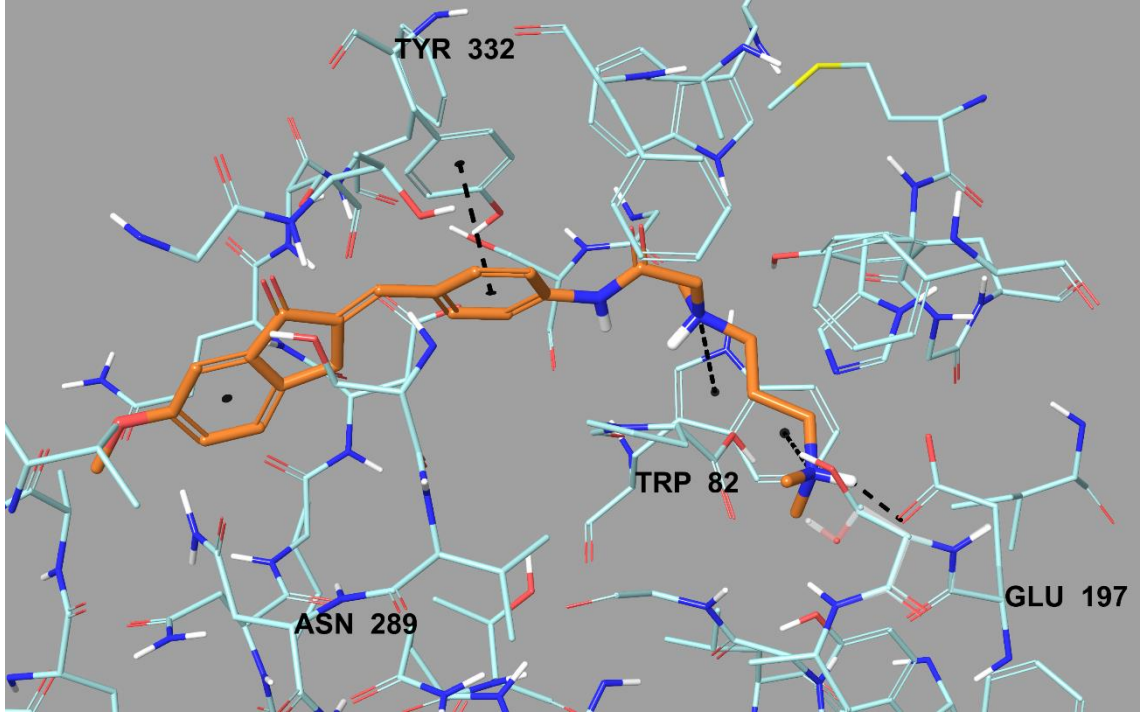
Şekil 5.327. Bileşik D37'nin BChE enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



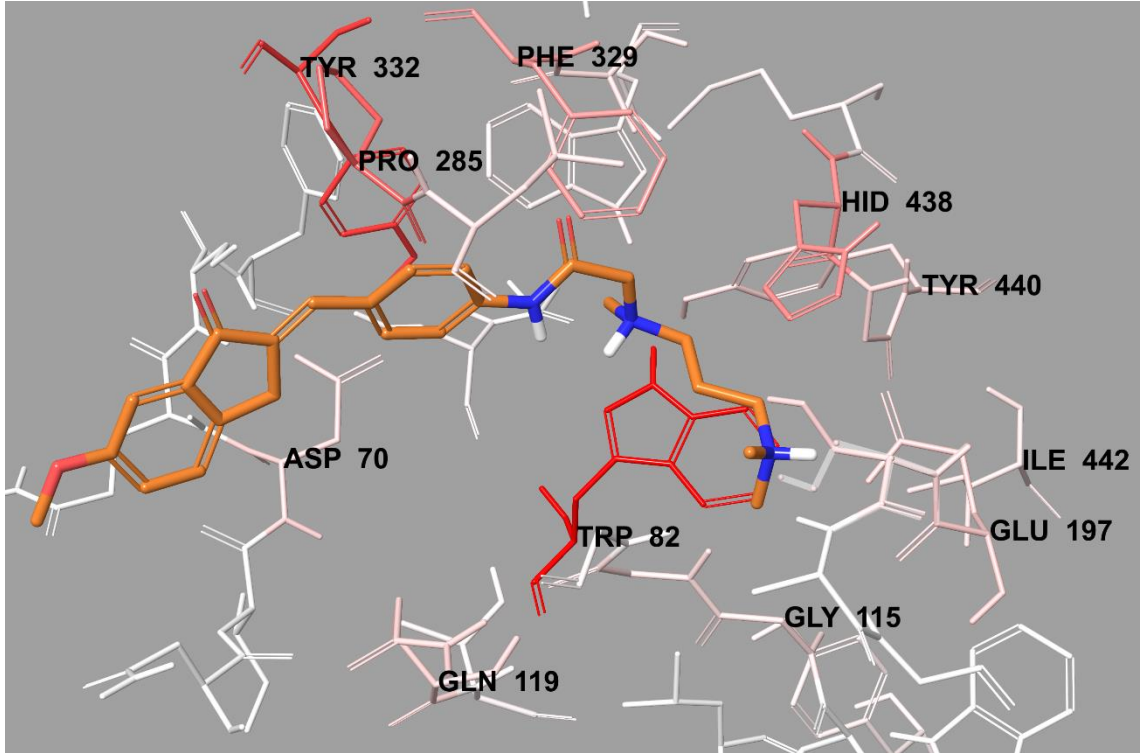
Şekil 5.328. Bileşik D37'nin BChE enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



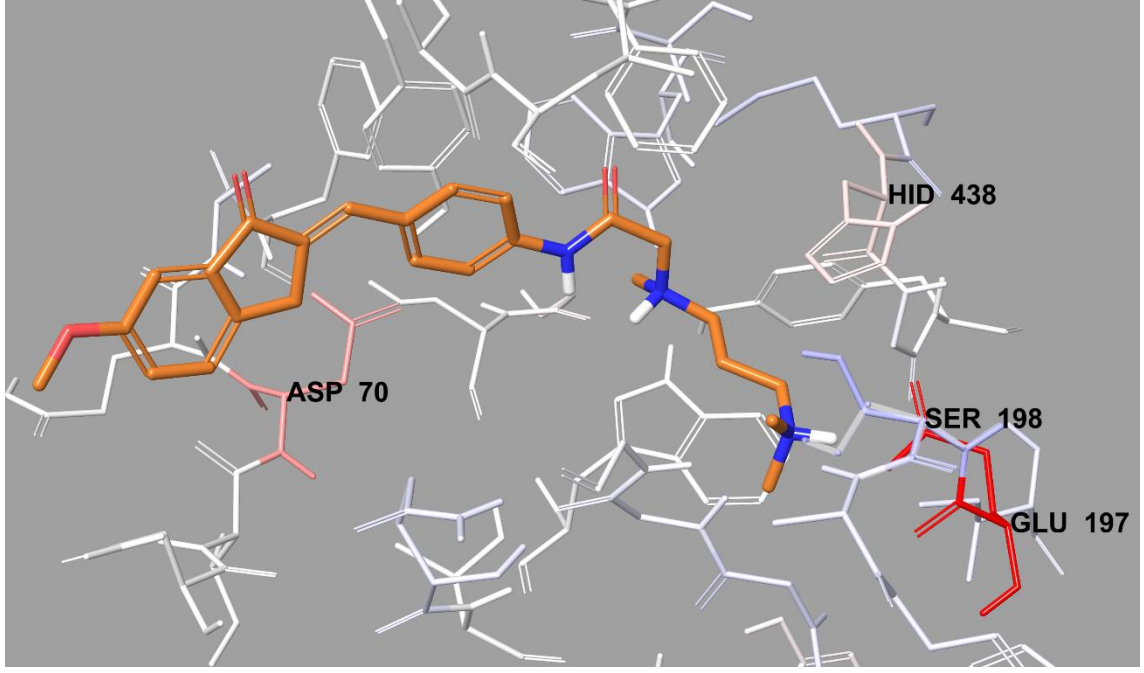
Şekil 5.329.. *Bileşik D38'in BChE enzim aktif bölgesine yerleşimi*



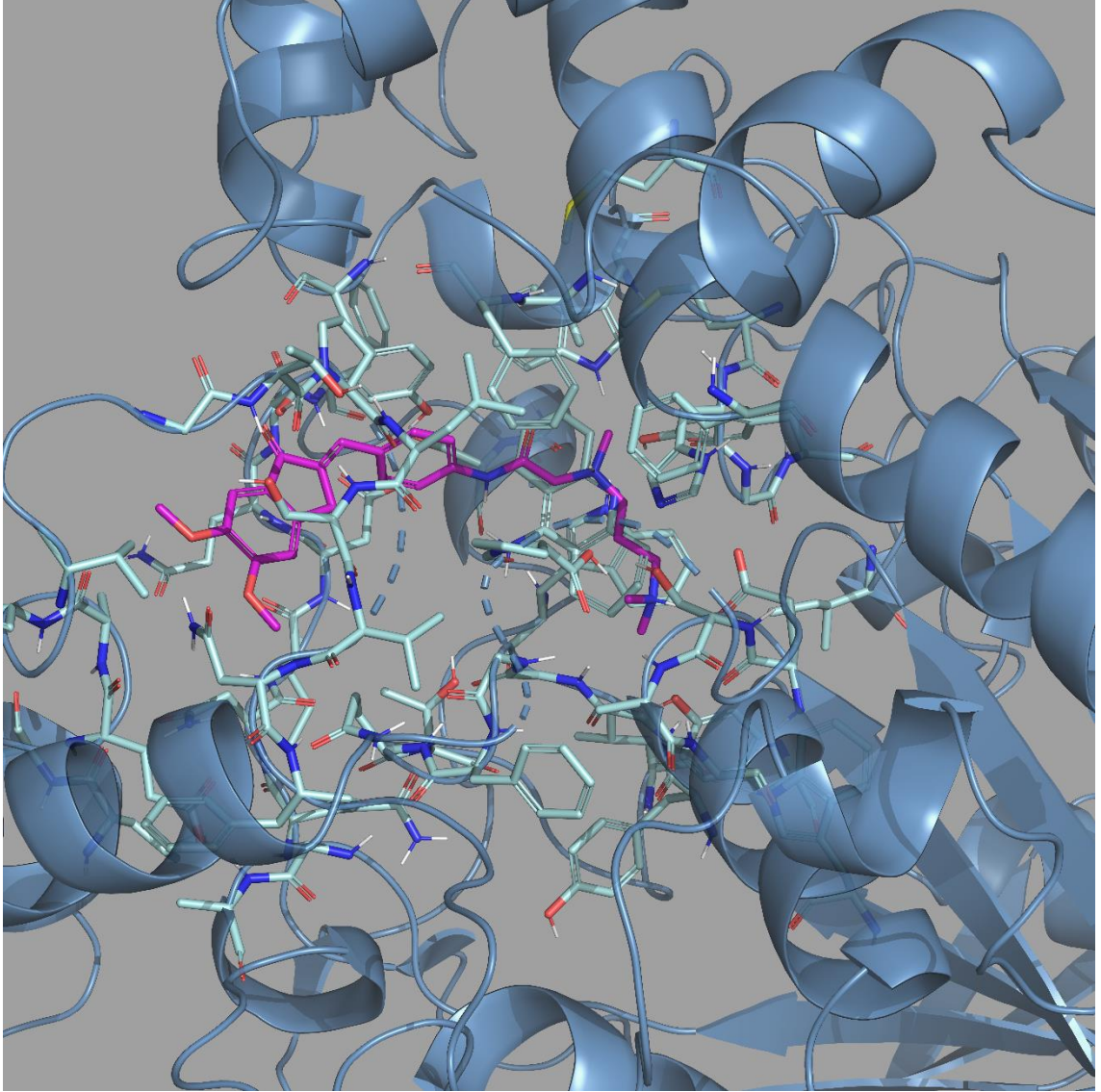
Şekil 5.330. Bileşik D38'in BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



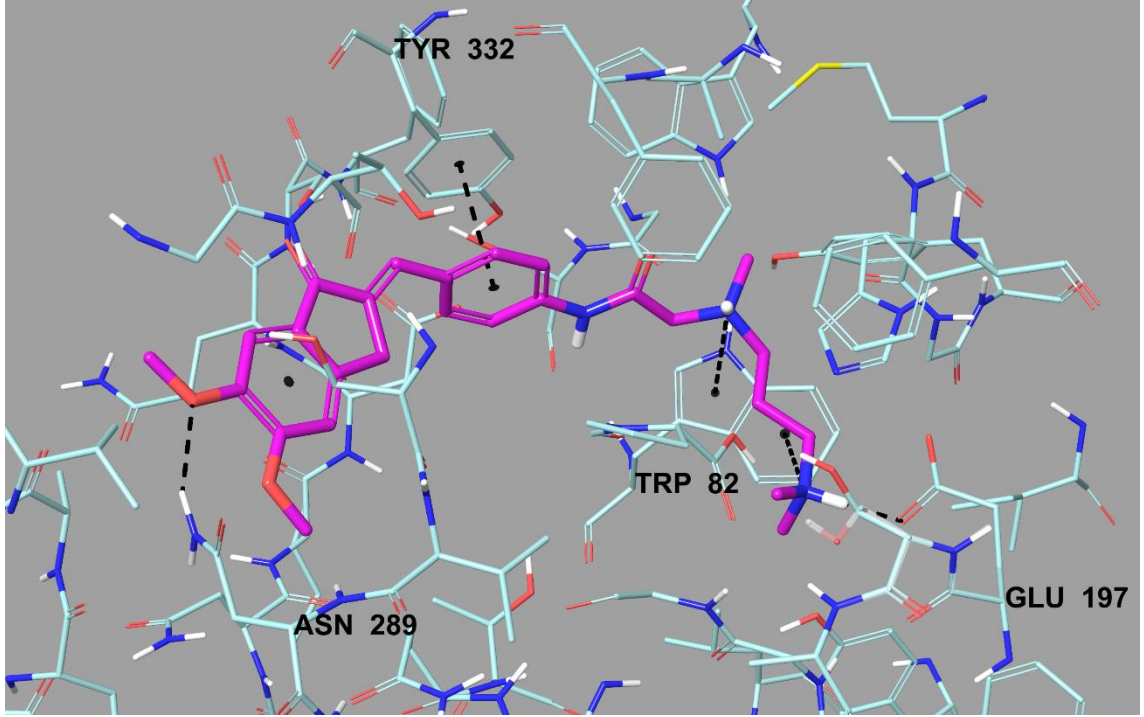
Şekil 5.331. Bileşik D38'in BChE enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



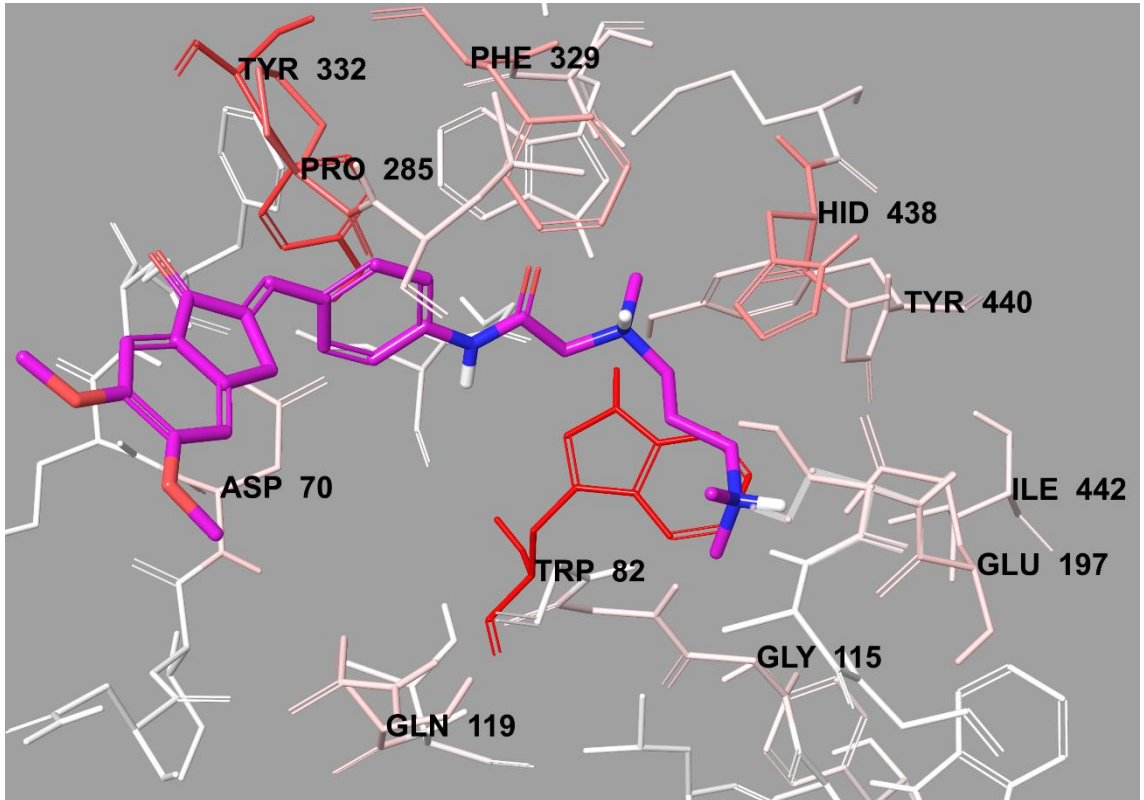
Şekil 5.332. Bileşik D38'in BChE enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



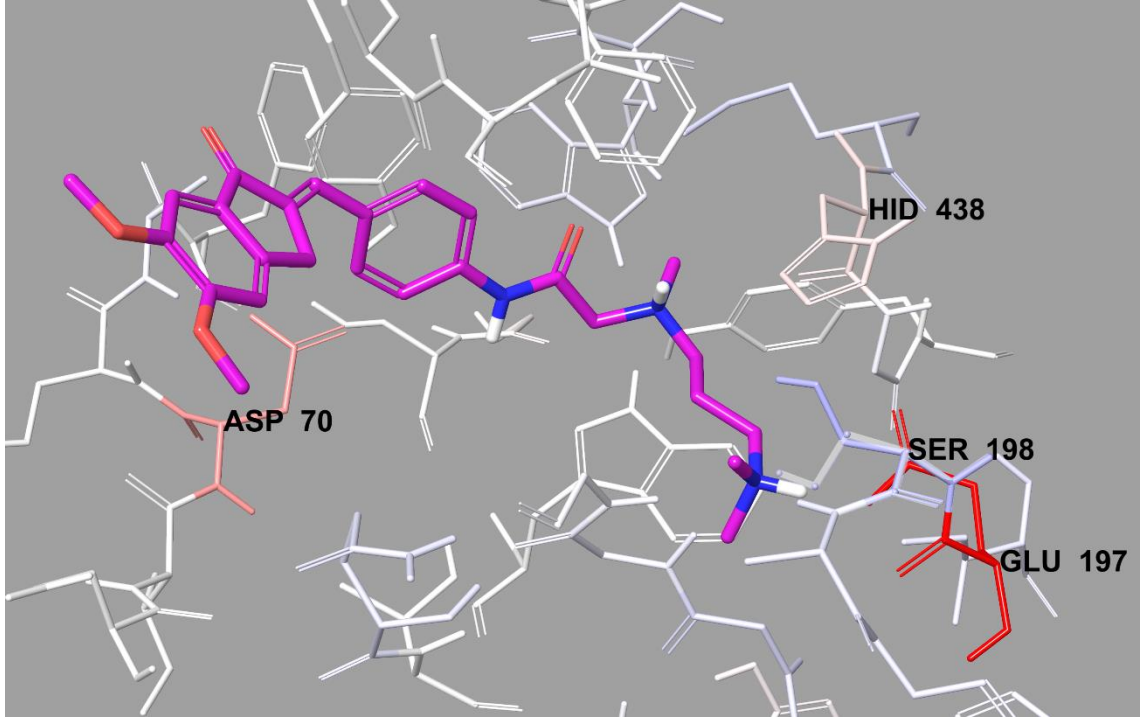
Şekil 5.333. *Bileşik D39*'un *BChE* enzim aktif bölgesine yerleşimi



Şekil 5.334. Bileşik D39'un BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



Şekil 5.335. Bileşik D39'un BChE enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



Şekil 5.336. Bileşik D39'un BChE enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi

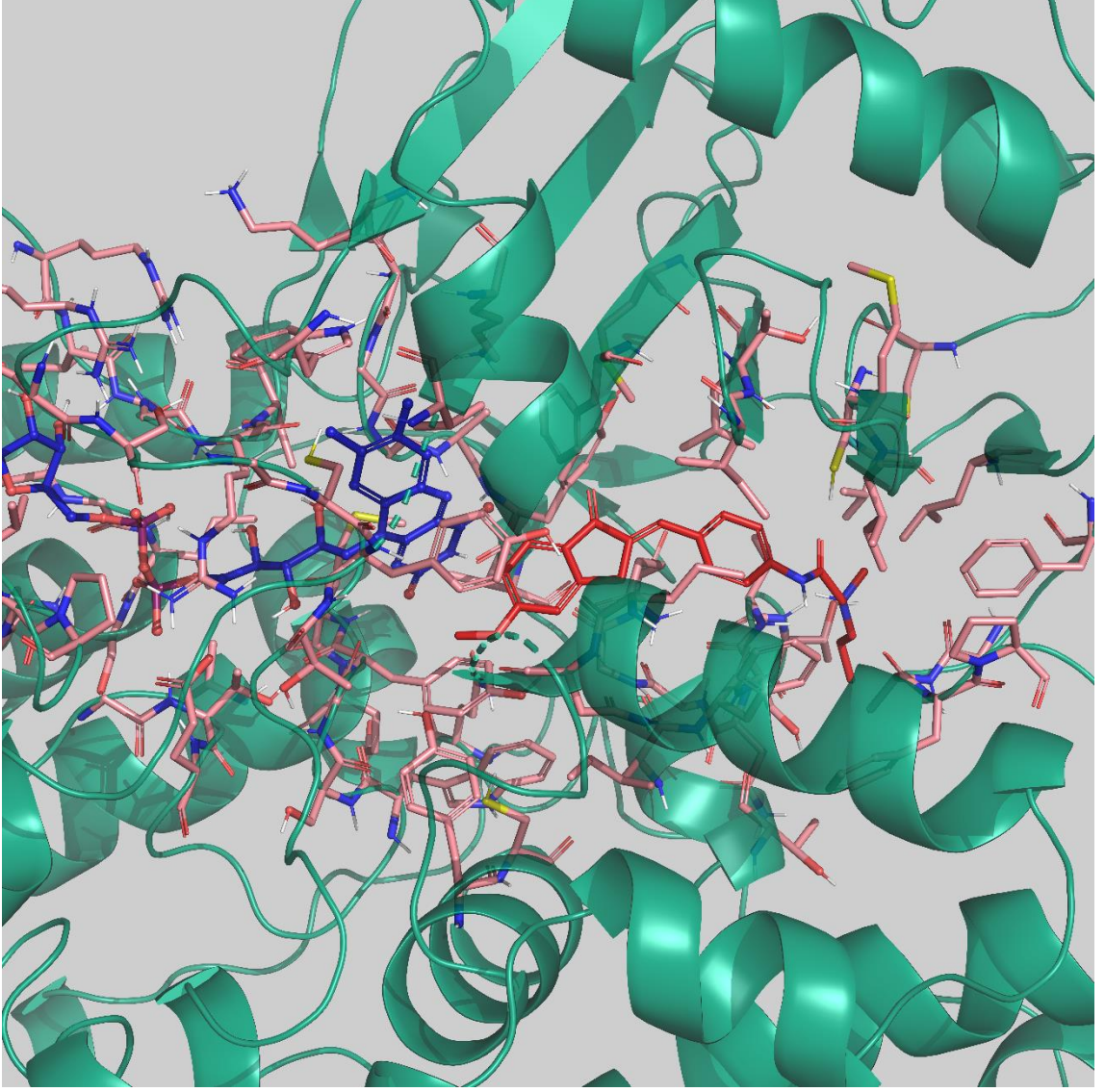
5.5.3. Monoamin oksidaz A (MAO-A) enzimi üzerine moleküler modelleme çalışmalarının değerlendirilmesi

Tez kapsamında sentezi tamamlanan ve enzim aktivite çalışmaları gerçekleştirilen bileşikler arasında MAO-A enzimi üzerinde etkili bulunan **D28** ve **D29** kodlu bileşiklerin enzim aktif bölgesiyle olası etkileşimlerini belirlemek için MAO-A enzimine ait (PDB Kodu: 2Z5X) [164] kristal yapısı üzerinde docking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. İnsan vücudundan (*Homo sapiens* sınıfı) elde edilerek yapısı aydınlatılmış olması ve çözünürlüğünün yüksek olması sebebiyle bu kristal yapısı tercih edilmiştir.

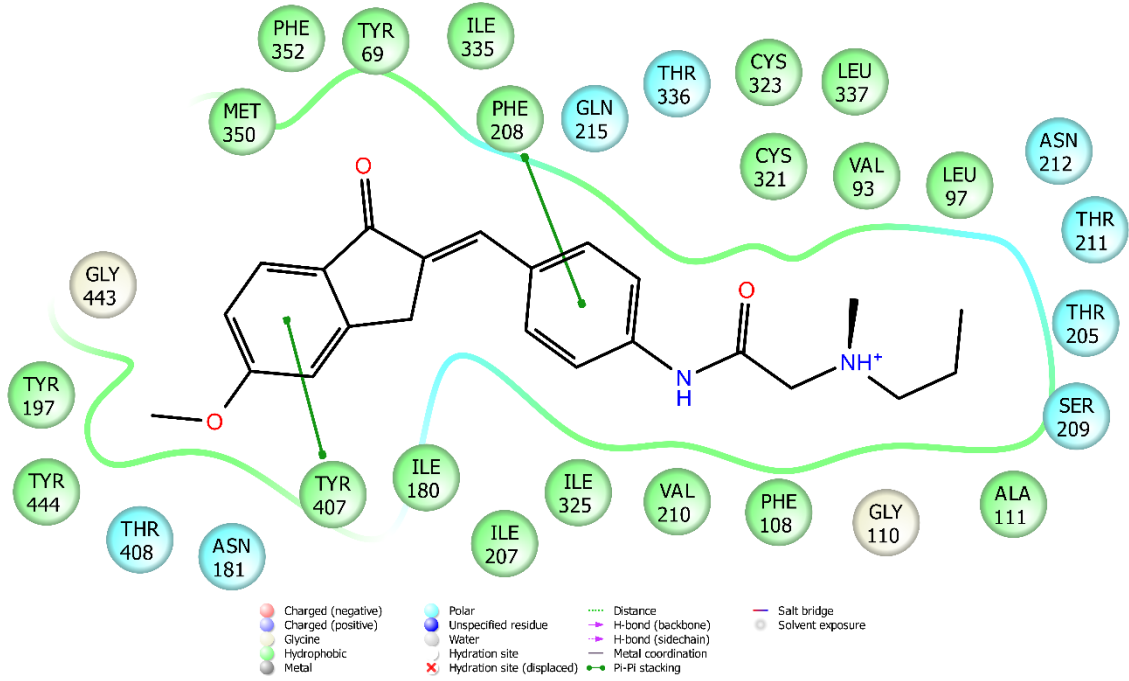
Çalışmalarda *Glide 7.1* [168] programı ile gerçekleştirilen docking tekniği uygulanmış ve grid enzim katalitik bölgesinde yer alan flavinin (FAD) N5 atomu merkez alınarak oluşturulmuştur [191-193]. GlideScore SP ile en olası pozlar üretilmiştir. Ayrıca ilgili bileşiklerin enzim aktif bölgesindeki amino asitlerle olan elektrostatik ve van der Waals etkileşimleri *Per-Residue Interaction* paneliyle görüntülenmiştir.

Bileşik **D28** ve **D29**'un docking pozlarına bakıldığında her iki bileşiğinde yapılarındaki indanon halkasının fenili ile Tyr407 amino asidinin fenili arasında π - π etkileşimi olduğu görülmektedir. **D28** kodlu bileşikte **D29**'dan farklı olarak yapının ortasında yer alan fenil halkasının Phe208'in fenili ile π - π etkileşimi kurduğu tespit edilmiştir. Bu bileşikler tez çalışması kapsamında tasarlanan ve sentezi gerçekleştirilen

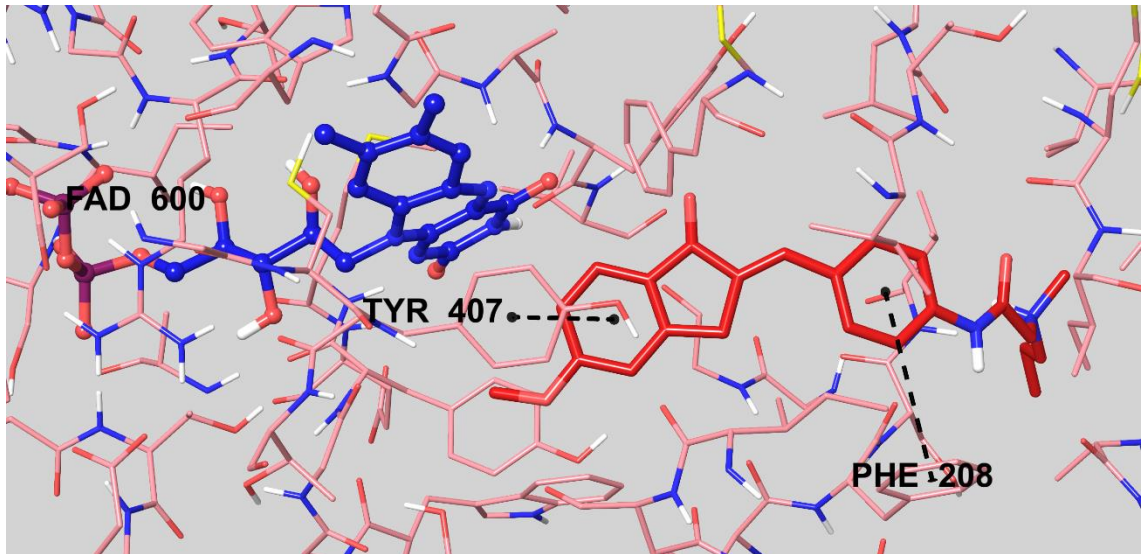
bileşikler arasında sırasıyla $0,1108 \pm 0,0047 \mu\text{M}$ ve $0,1116 \pm 0,0042 \mu\text{M}$ IC_{50} değerleriyle en etkili türevler olarak bulunmuştur.



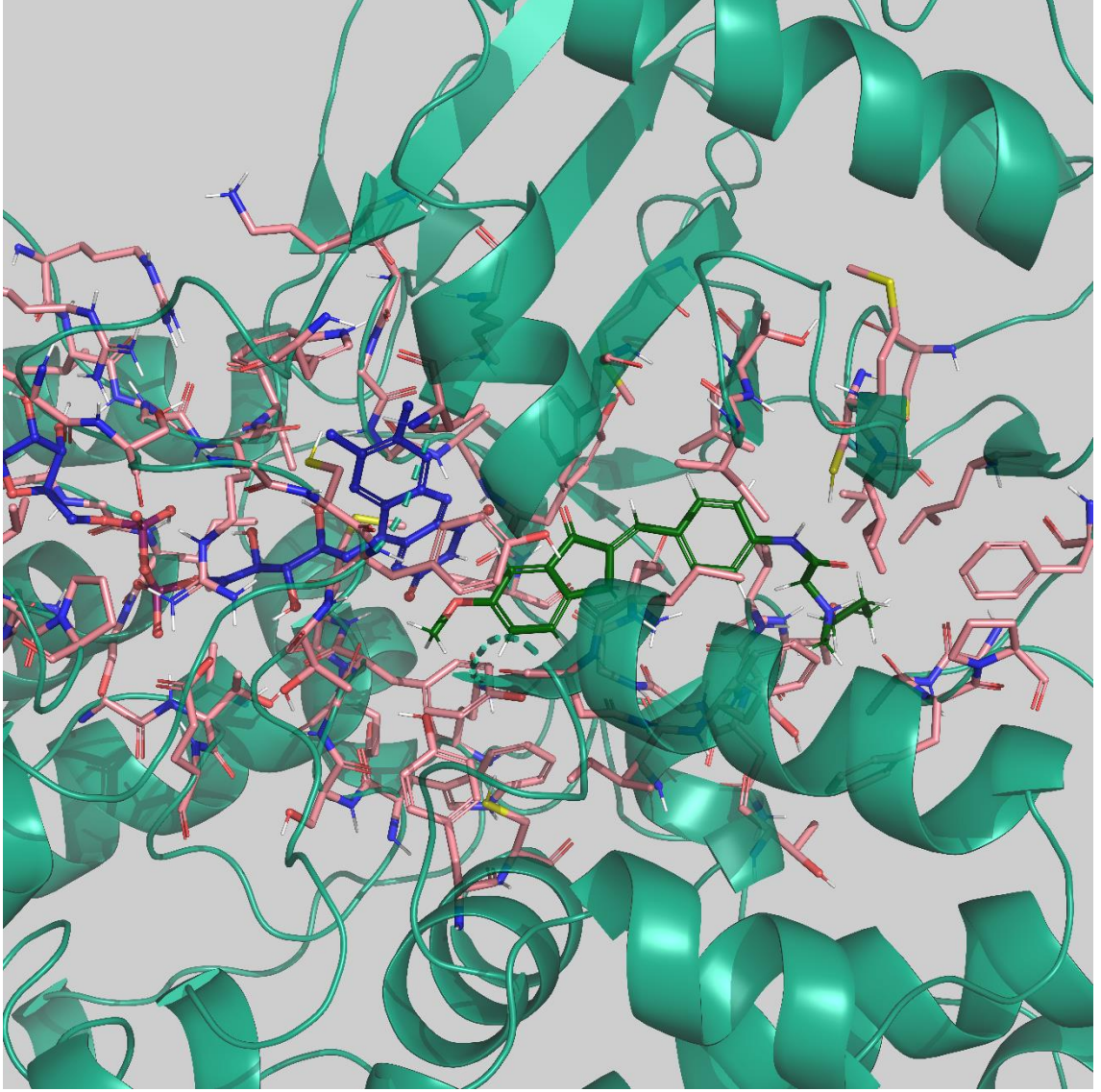
Şekil 5.337. *Bileşik D28'in MAO-A enzim aktif bölgesine yerleşimi*



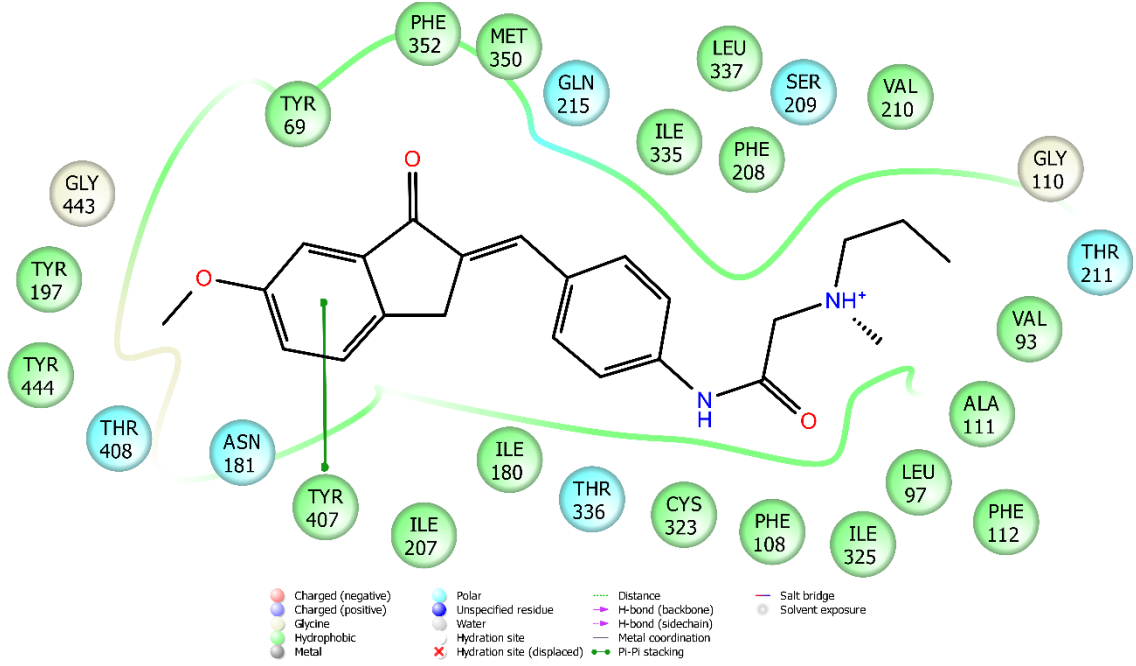
Şekil 5.338. Bileşik **D28**'in MAO-A enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



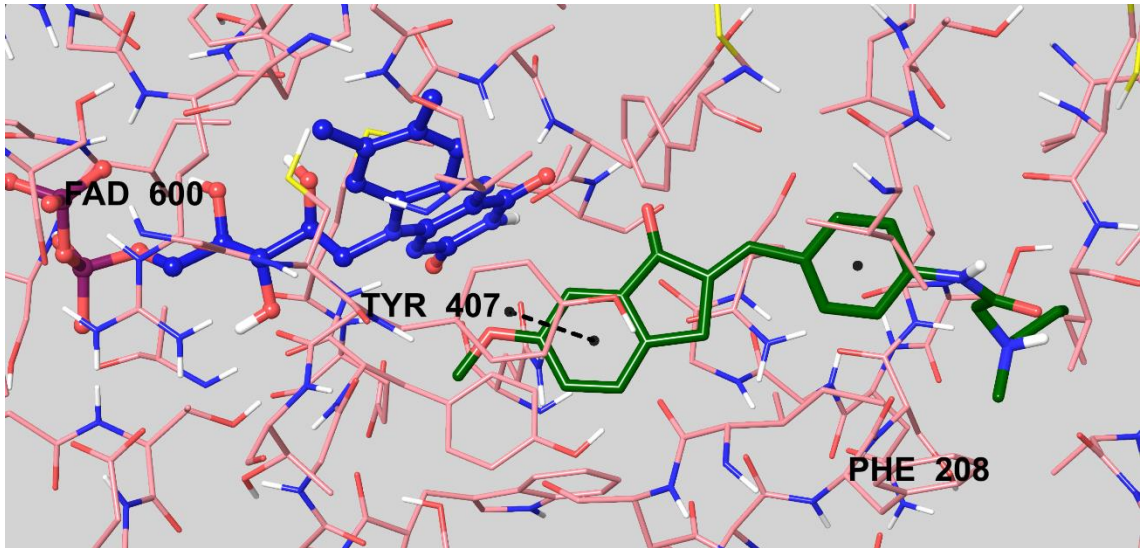
Şekil 5.339. Bileşik **D28**'in MAO-A enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



Şekil 5.340. *Bileşik D29'un MAO-A enzim aktif bölgesine yerleşimi*



Şekil 5.341. Bileşik D29'un MAO-A enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



Şekil 5.342. Bileşik D29'un MAO-A enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü

5.5.4. Monoamin oksidaz B (MAO-B) enzimi üzerine moleküler modelleme çalışmalarının değerlendirilmesi

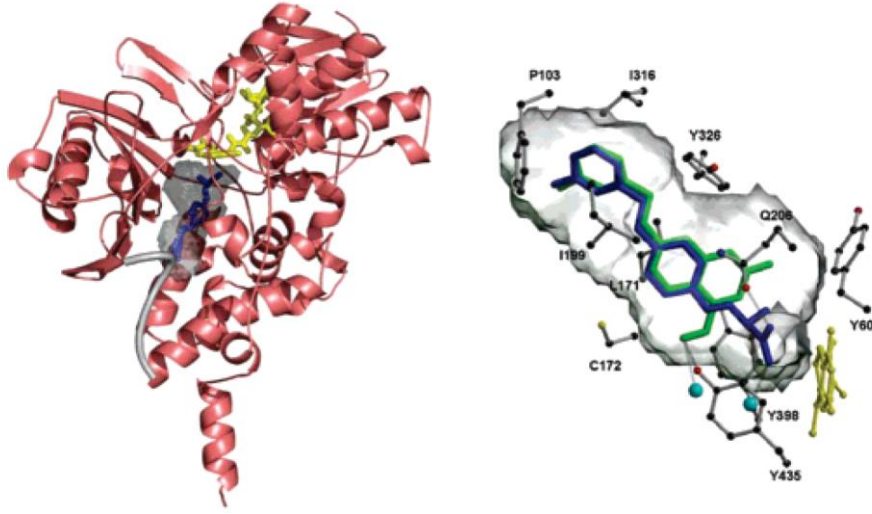
Tez çalışması kapsamında enzim aktiviteleri değerlendirilen bileşikler arasında MAO-B enzimi üzerinde etkili bulunan **D28-D32 ve D37-D41** kodlu bileşiklerin enzim aktif bölgesiyle olası etkileşimlerini belirlemek için MAO-B enzimine ait (PDB Kodu: 2V5Z) [165] kristal yapısı üzerinde docking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. İnsan

vücudundan (*Homo sapiens* sınıfı) elde edilerek yapısı aydınlatılmış olması ve çözünürlüğünün yüksek olması sebebiyle bu kristal yapısı tercih edilmiştir.

Çalışmalarda *Glide 7.1* [168] programı ile gerçekleştirilen docking tekniği uygulanmış ve grid enzim katalitik bölgesinde yer alan flavinin (FAD) N5 atomu merkez alınarak oluşturulmuştur [191-193]. GlideScore SP ile en olası pozlar üretilmiştir. Ayrıca ilgili bileşiklerin enzim aktif bölgesindeki amino asitlerle olan elektrostatik ve van der Waals etkileşimleri *Per-Residue Interaction* paneliyle görüntülenmiştir.

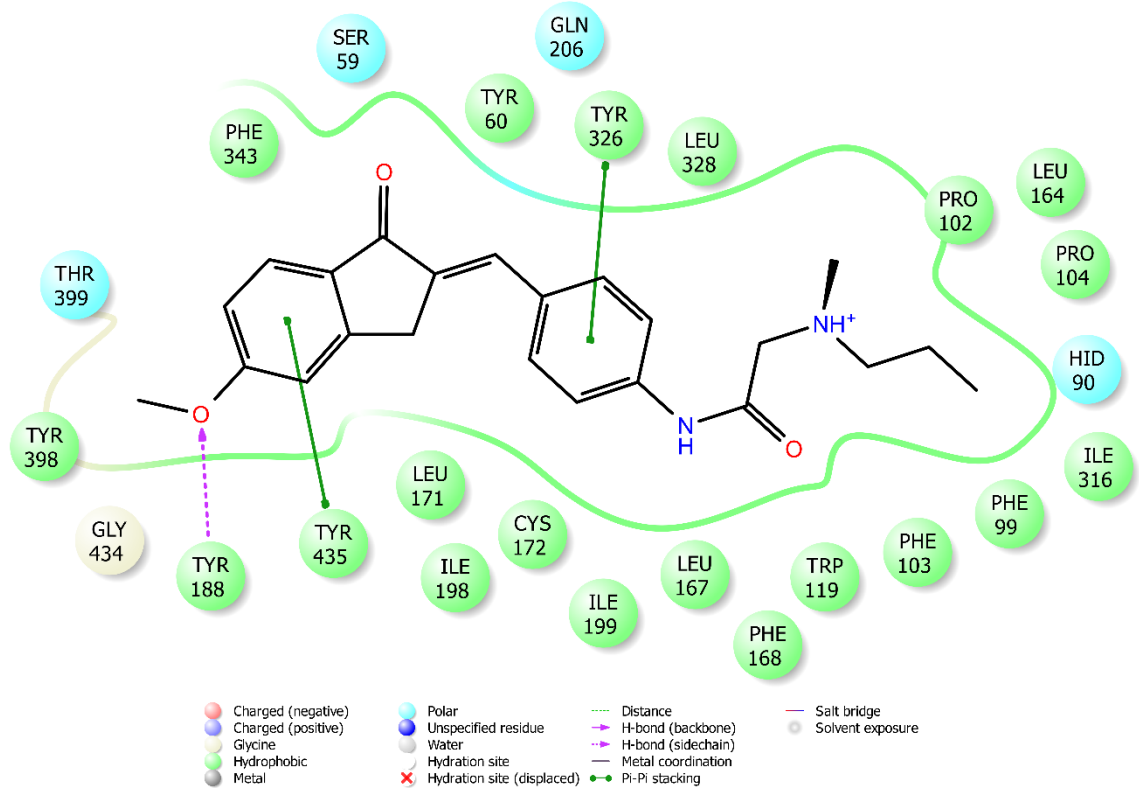
Binda ve diğerleri (2007) çalışmalarında MAO-B enziminin yapısını analiz ederek enzim aktif bölgelerini açıklamışlardır [165]. MAO-B enzimini için en önemli nokta yapısında birbirine komşu iki kavitenin olmasıdır. En büyük kavite flavin (FAD) kofaktörünün önünde yer alan substrat bağlama bölgesidir. Bu kısım, 390 Å büyüklüğünde olup lizin, tirozin ve fenil alanin gibi amino asitler içermektedir ve bu nedenle hidrofobik özellik göstermektedir. Substrat bağlanma kavitesi, giriş boşluğuna zıt yöndedir [194]. Giriş kavitesi olarak isimlendirilen diğer kavite, 290 Å büyüklüğünde olup hidrofobik özelliğe sahiptir [195].

İzolösün amino asidi bu iki kavite arasında kapı görevi üstlenmektedir ve izolösünün yönelmesine göre veya substrat/inhibitör oranına bağlı olarak kapı açılıp, kapanabilmektedir. Kapı görevini gören bu amino asit, MAO-B enziminin inhibitör seçiciliğinde oldukça önemli bir konuma sahiptir. Substrat kavitesinin sonunda Cys397'ye kovalen bağlı FAD koenzimi yer almaktadır. Katalitik öneme sahip ve flavine yakın birbirine paralel Tyr398 ve Tyr435 amino asitlerini içeren bu kavite aromatik kısım olarak adlandırılmaktadır. Aktif yörenin bu bölgesi doğrudan substrat oksidasyonu için gereklidir [194]. Aromatik kısım, substratın amin grubunun yönelmesi ve tanınmasında önemli olmaktadır. Substratın amin grubunun, bu amino asitler ve flavin arasındaki konumlanması kovalan inhibisyon kadar katalitik mekanizma için de önem taşımaktadır. Kovalan olmayan inhibisyonda da aromatik kısım yer almasına rağmen, bu çeşit inhibitörlerin hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşmeler yoluyla bağlandıkları gösterilmiştir [195].

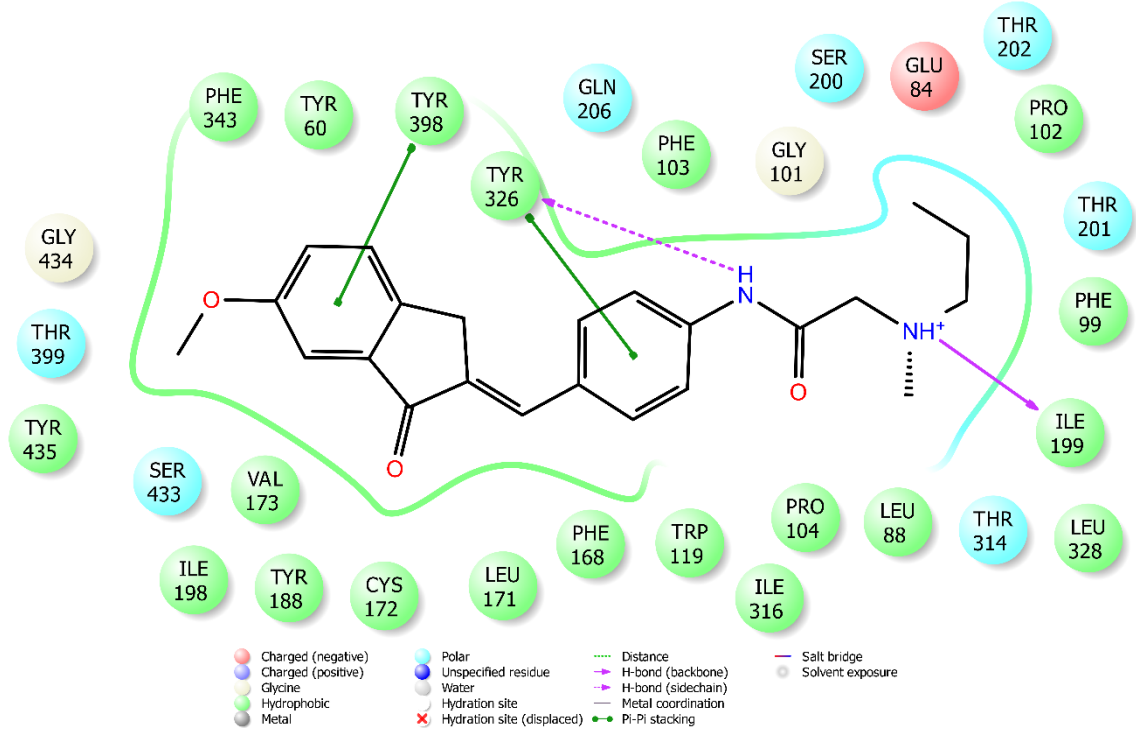


Şekil 5.343. MAO-B enziminin kristal yapısı (PDB kodu: 2V5Z) [165]

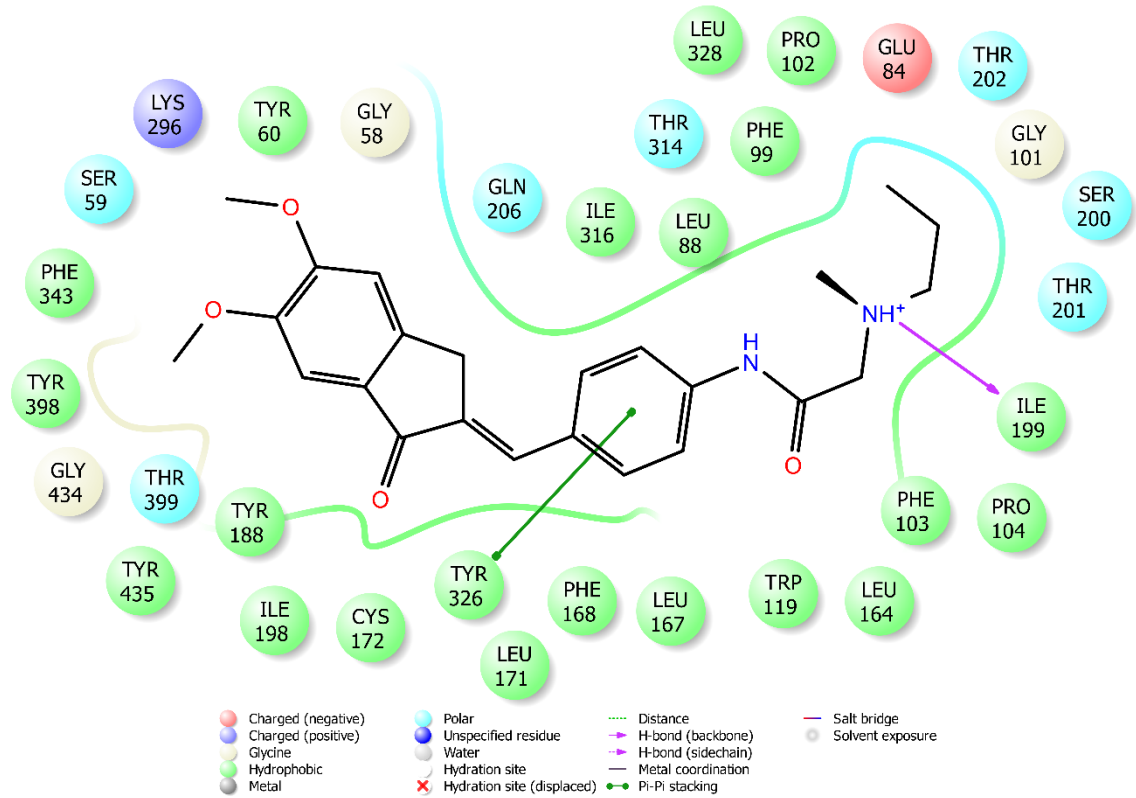
Moleküler modelleme çalışmalarına dahil edilen **D28-D32** ve **D37-D41** kodlu bileşiklerin enzim aktif bölgeleriyle olan iki boyutlu etkileşim görüntüleri incelendiğinde söz konusu bileşiklerin yukarıda bahsedilen enzim substrat bağlanma ve giriş kavitelerine bağlanarak aktif yöreye uyumlu bir biçimde bağlanma gösterdikleri görülmektedir.



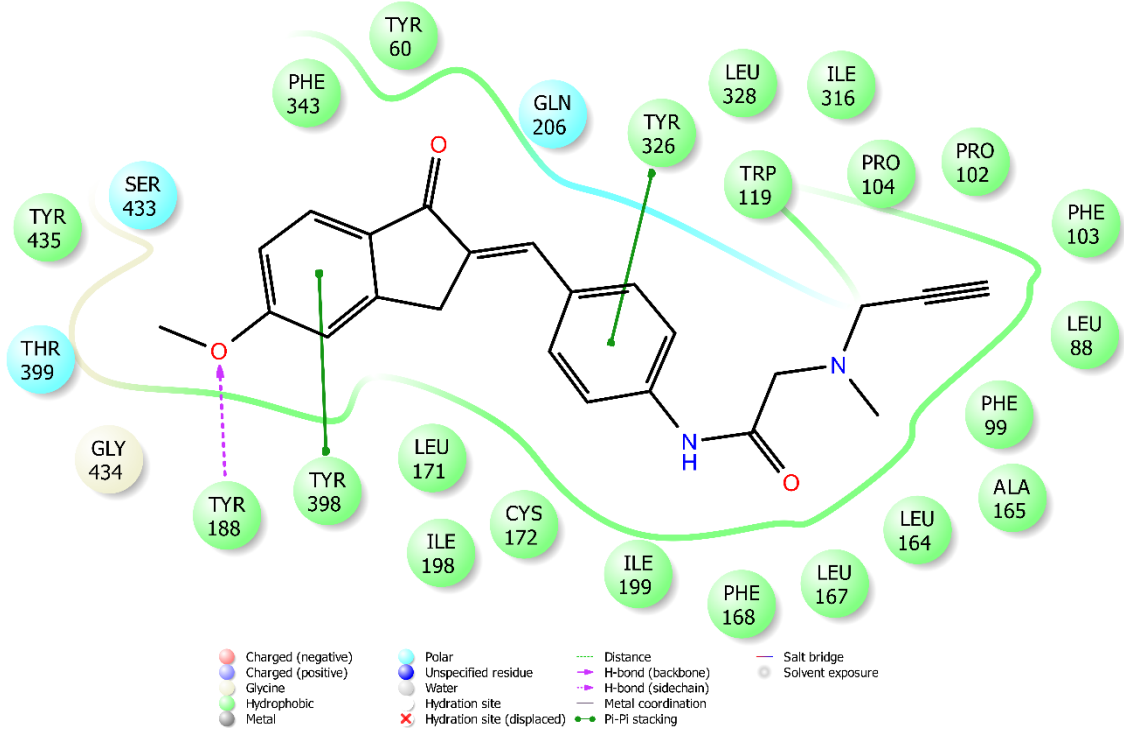
Şekil 5.344. Bileşik D28'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



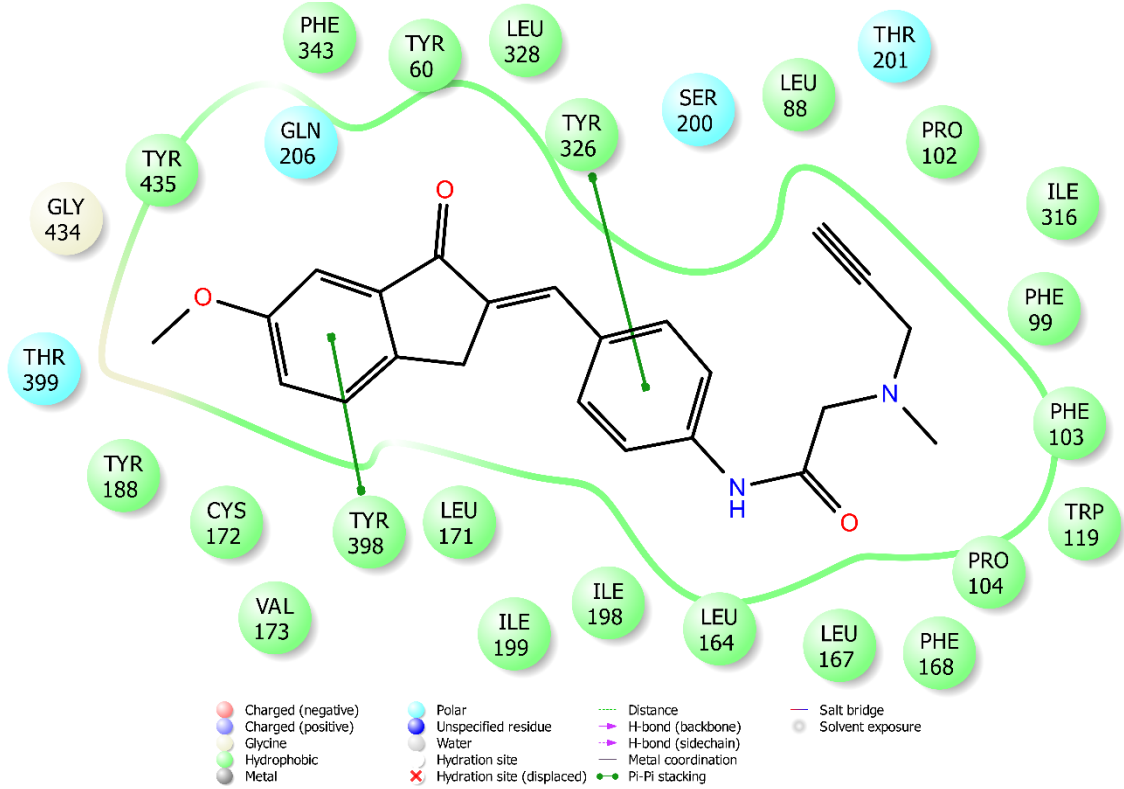
Şekil 5.345. Bileşik D29'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



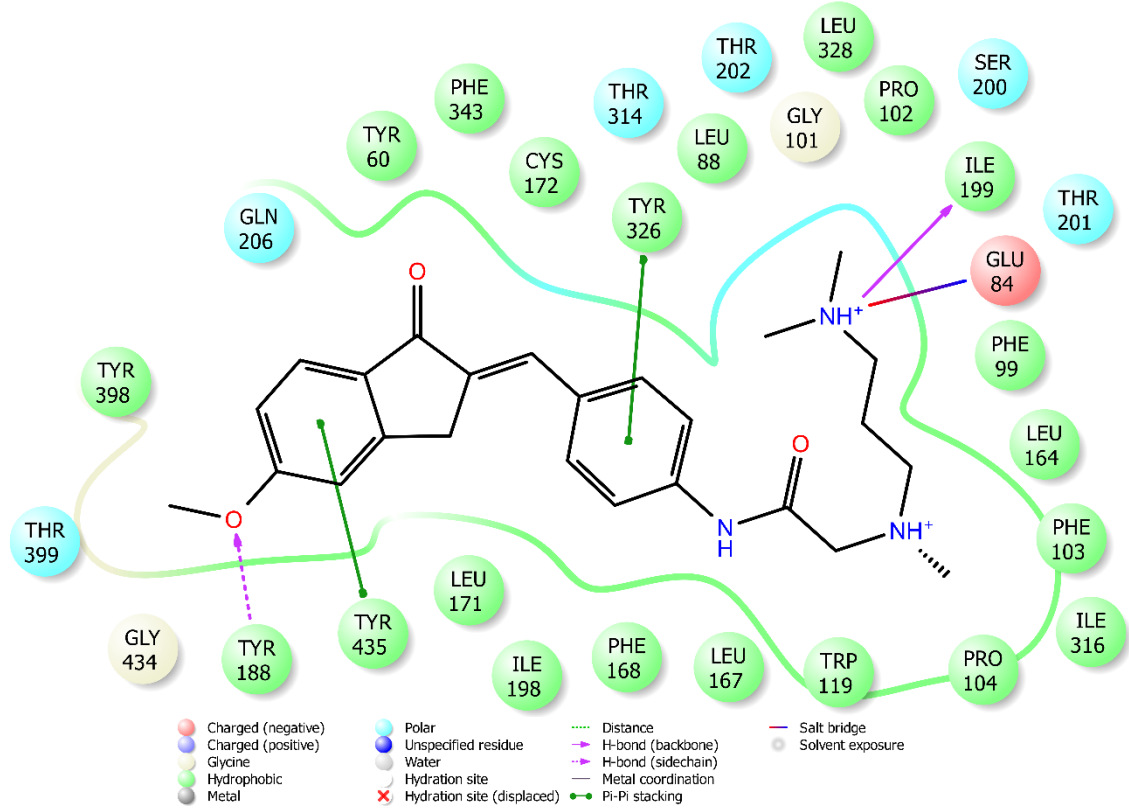
Şekil 5.346. Bileşik D30'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



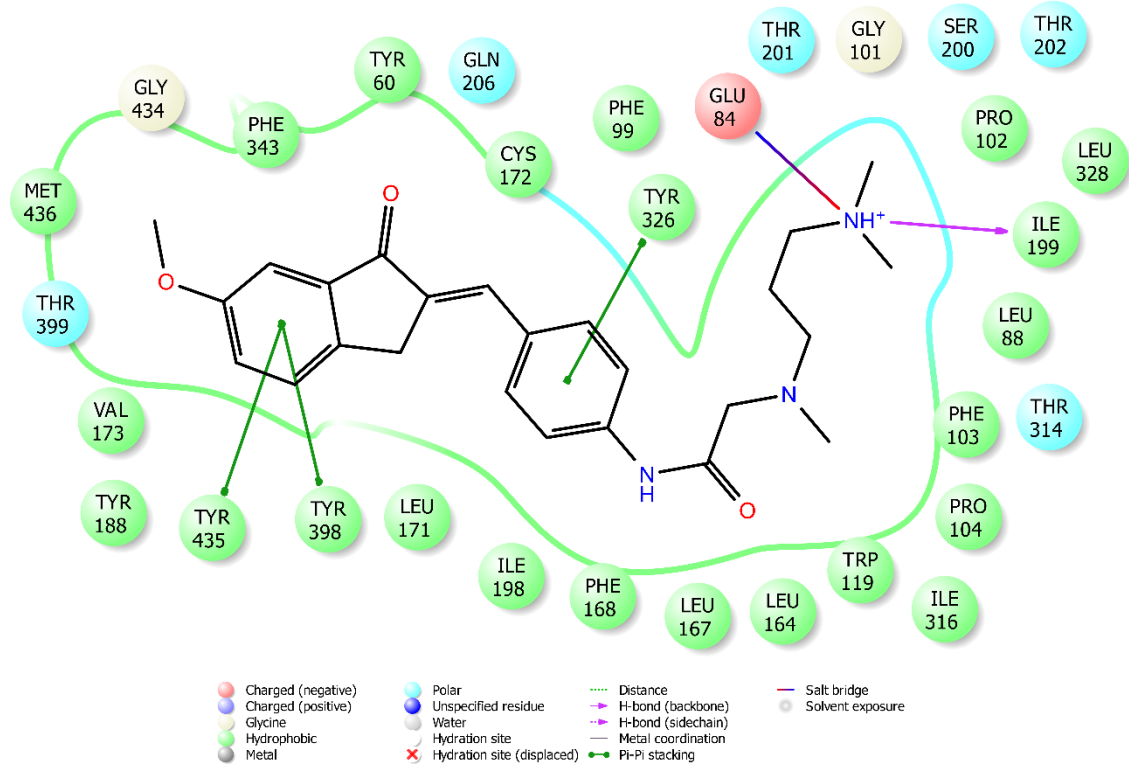
Şekil 5.347. Bileşik D31'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



Şekil 5.348. Bileşik D32'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü

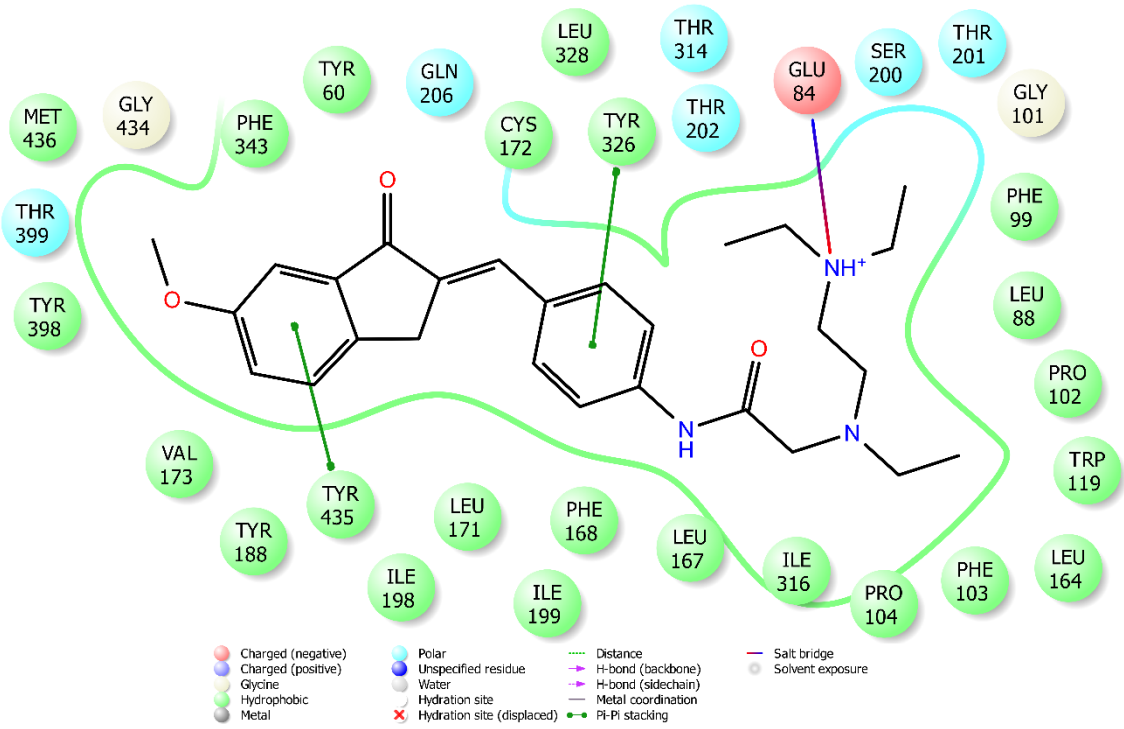


Şekil 5.349. Bileşik D37'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



Şekil 5.350. Bileşik D38'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü





Şekil 5.353. Bileşik **D41** 'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü

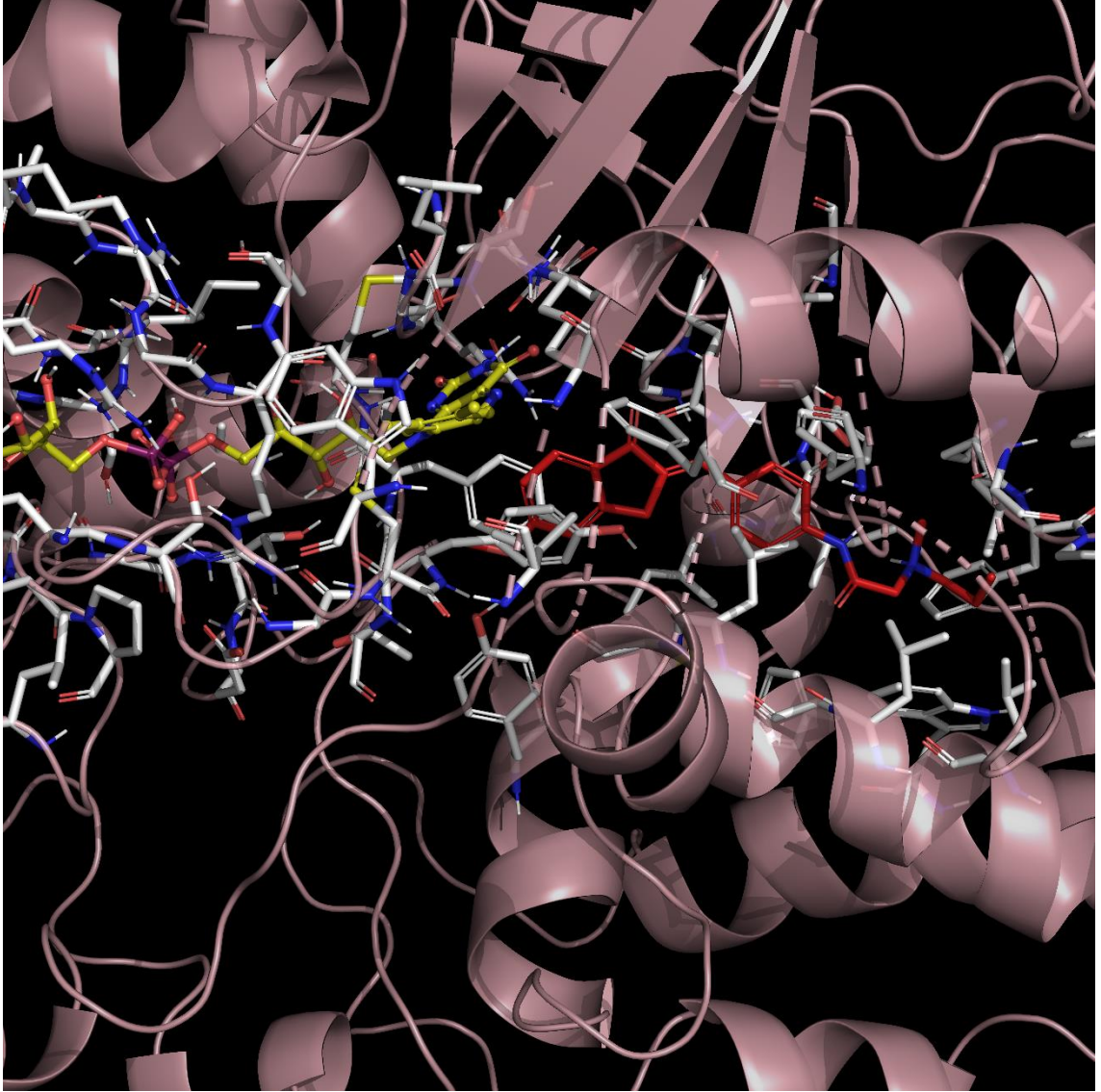
MAO-B enzimi üzerinde yapılan docking çalışmalarının sonuçlarına göre analizi gerçekleştirilen **D28-D32** ve **D37-D41** kodlu bileşiklerden **D30** ve **D39** kodlu bileşikler haricinde kalanlar yapılarında yer alan indanon halkasının fenili ile enzim aktif bölgesindeki amino asitlerle π - π etkileşimi kurarak substrat bağlanma bölgesindeki önemli bağlanma noktasını sağlamış olmaktadır. Bileşik **D28**, **D37** ve **D42**'de indanon halkasının fenili ile Tyr435 amino asidinin fenili arasında π - π etkileşimi olduğu görülmektedir. **D29**, **D31**, **D32** ve **D41** kodlu bileşiklerde ise bu etkileşim Tyr398'in fenili ile gözlenmiştir. Bileşik **D38**'de bu etkileşim hem Tyr398 hem de Tyr435 amino asitlerinin her birinin fenil halkası ile iki π - π etkileşimi şeklinde tespit edilmiştir.

Söz konusu bileşiklerde indanon halkası üzerinde 5., 6. ve 5,6 konumlarında yer alan metoksi grupları polar etkileşimler açısından oldukça önemlidir. Metoksi oksijeni aktif bölgedeki amino asitlerle özellikle hidrojen bağı kurabilme kabiliyeti göstermektedir. Ancak **D28-D32** ve **D37-D41** kodlu bileşiklerin moleküler modelleme çalışmaları neticesinde elde edilen iki boyutlu etkileşim pozları incelendiğinde bu durumun sadece 5. konumda yer alan metoksi grubuyla sağlanabildiği gözlenmiştir. Bileşik **D28**, **D31**, **D37** ve **D40**'da yapıda yer alan 5-metoksi grubunun oksijeni Tyr198 amino asidinin hidroksili ile hidrojen bağı oluşturmaktadır. 6. konumda ve 5,6

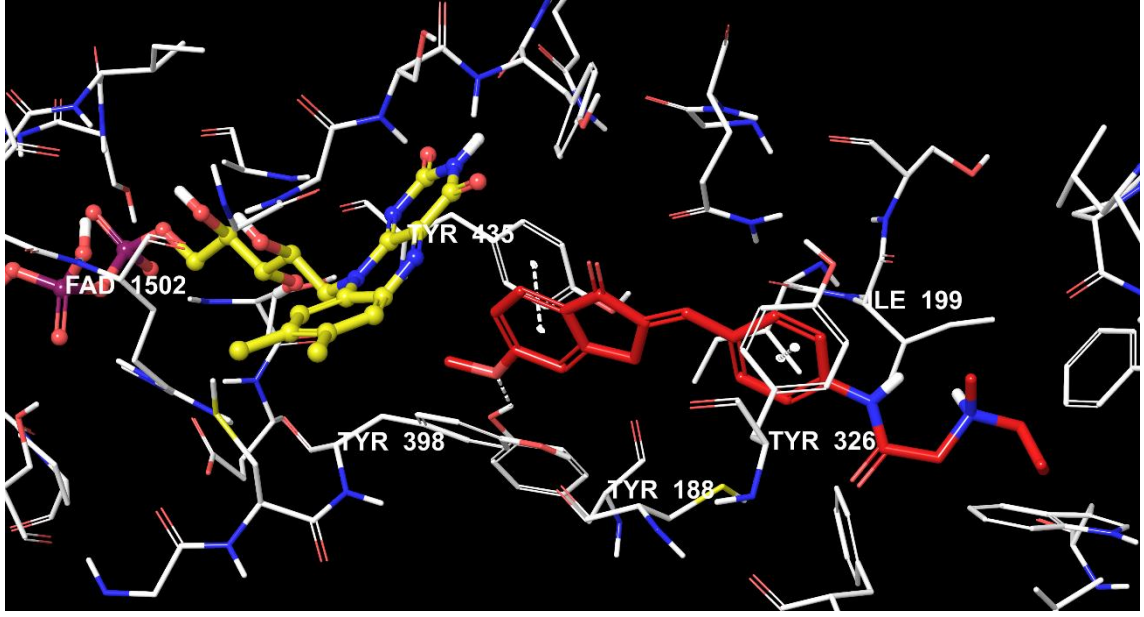
konumlarında metoksi grubu içeren bileşiklerde konformasyonel olarak bu etkileşimin görülmediği ileri sürülebilmektedir.

İncelenen **D28-D32** ve **D37-D41** kodlu bileşiklerin yapılarında ortada yer alan ve indanon halkası ile amide bağlı süstitüe grupları birbirine bağlayan fenil halkası substrat bağlanma bölgesinde apolar etkileşimleri güçlendirerek bağlanmayı kuvvetlendirmektedir. Analizi yapılan söz konusu bileşiklerin hepsinde yapıda yer alan fenil halkası enzim aktif yöresindeki Tyr326'nın fenili ile π - π etkileşimi kurmaktadır. Ayrıca bu amino asidin karbonili ile **D29** kodlu bileşikte yapıda yer alan amit grubundaki amino arasında hidrojen bağı olduğu gözlenmiştir.

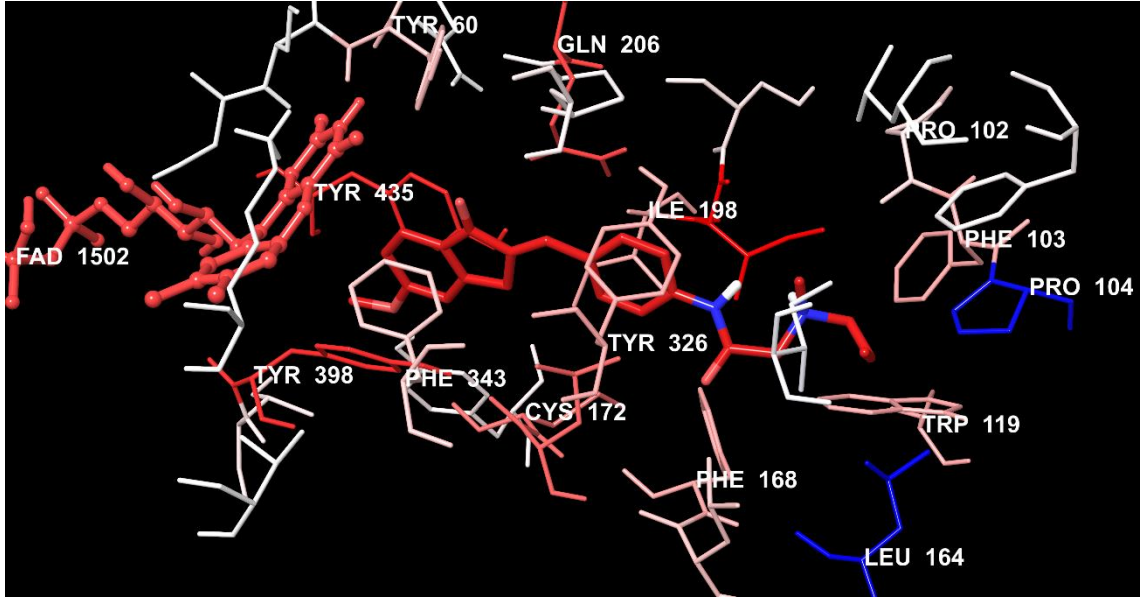
Docking çalışmaları yapılan **D28-D32** ve **D37-D41** kodlu bileşiklerde amide süstitüe sekonder amin grupları bağlanmıştır. Özellikle yapılarda yer alan N atomları enzim aktif bölgesinde yer alan ve substrat bağlanma ile giriş kavitelerini birbirine bağlayan aynı zamanda bir kapı görevi yapan Ile199 amino asidi ile hidrojen bağı oluşturarak önemli etkileşimler kurabilme potansiyeline sahiptir. **D29, D30, D37-D39** kodlu bileşiklerde yapı yer alan terminal N atomları aktif yöredeki Ile199'un karbonili ile hidrojen bağı oluşturarak substrat/inhibitör yönlenmesindeki kilit etkileşimi sağlamış olmaktadırlar. Ayrıca söz konusu N atomları katarnize olarak enzim aktif bölgesindeki amino asitlerle yük trasnfer etkileşimleri de gerçekleştirebilmektedir. Bileşik **D37-D39** ve **D41**'de yapının uç kısmında yer alan N atomları Glu84 amino asidiyle tuz köprüsü oluşturmaktadır.



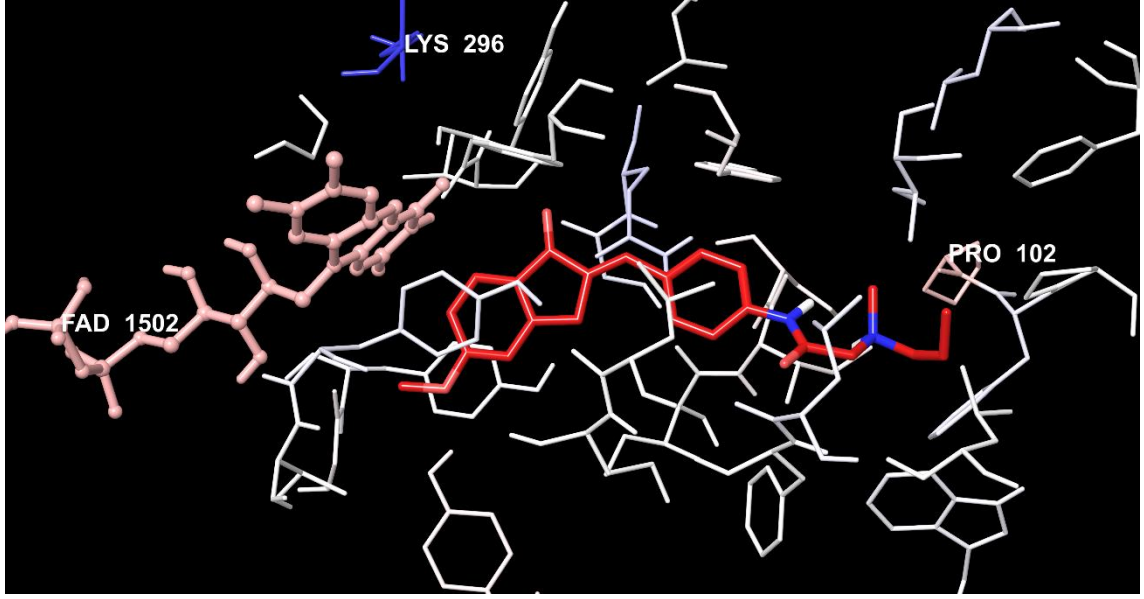
Şekil 5.354. *Bileşik D28'in MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi*



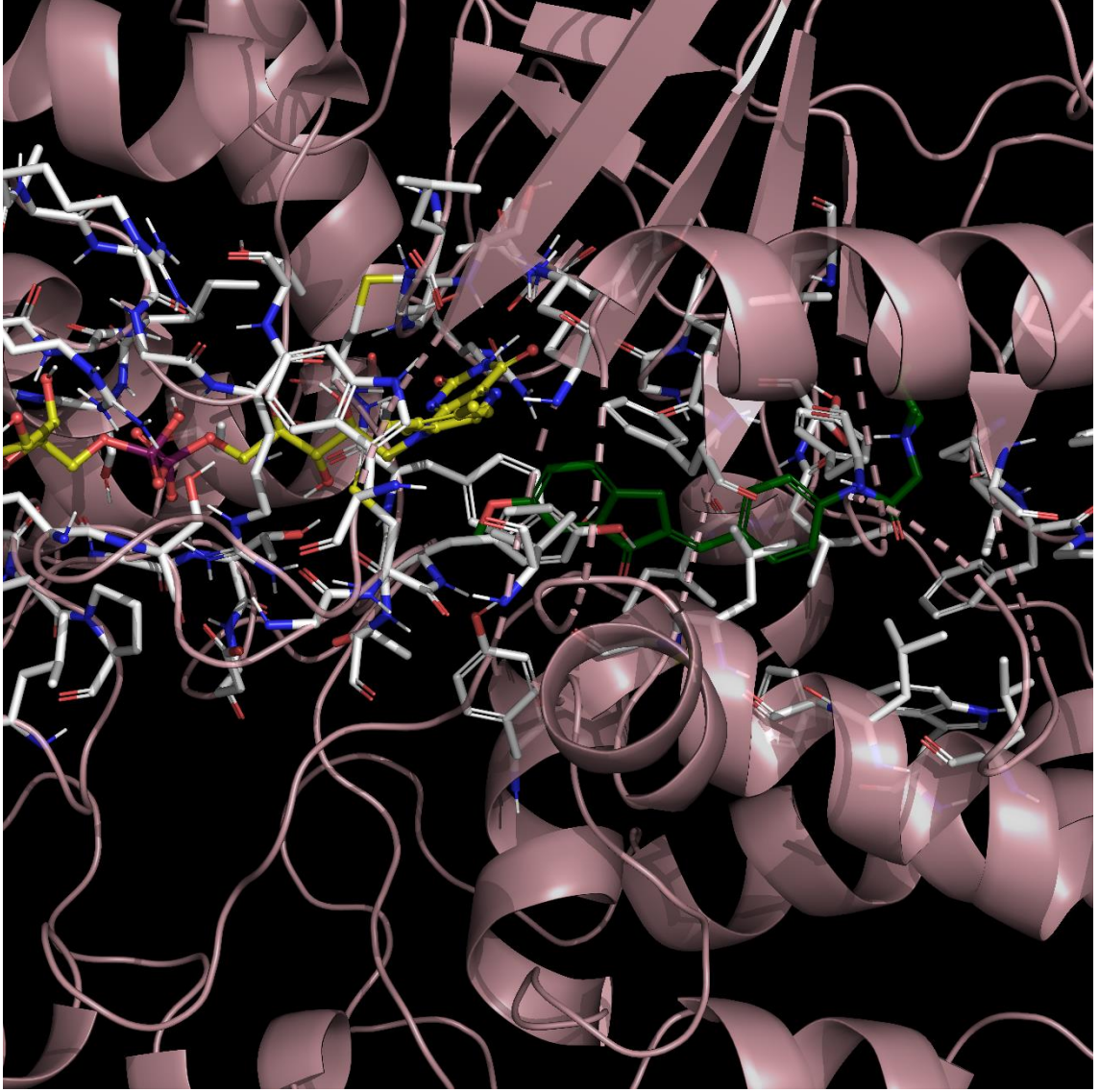
Şekil 5.355. Bileşik D28'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



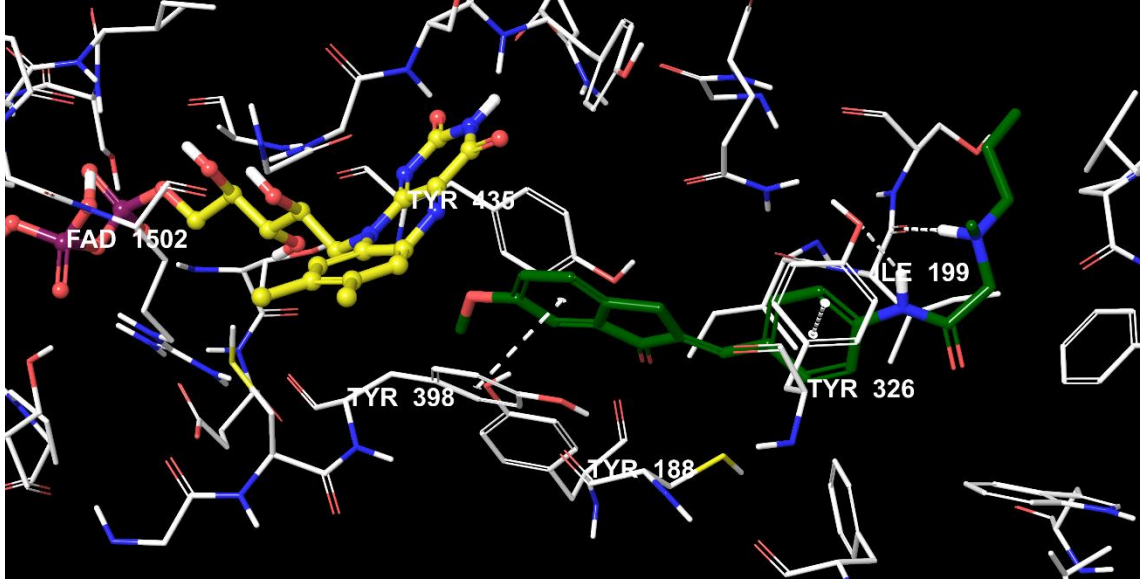
Şekil 5.356. Bileşik D28'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



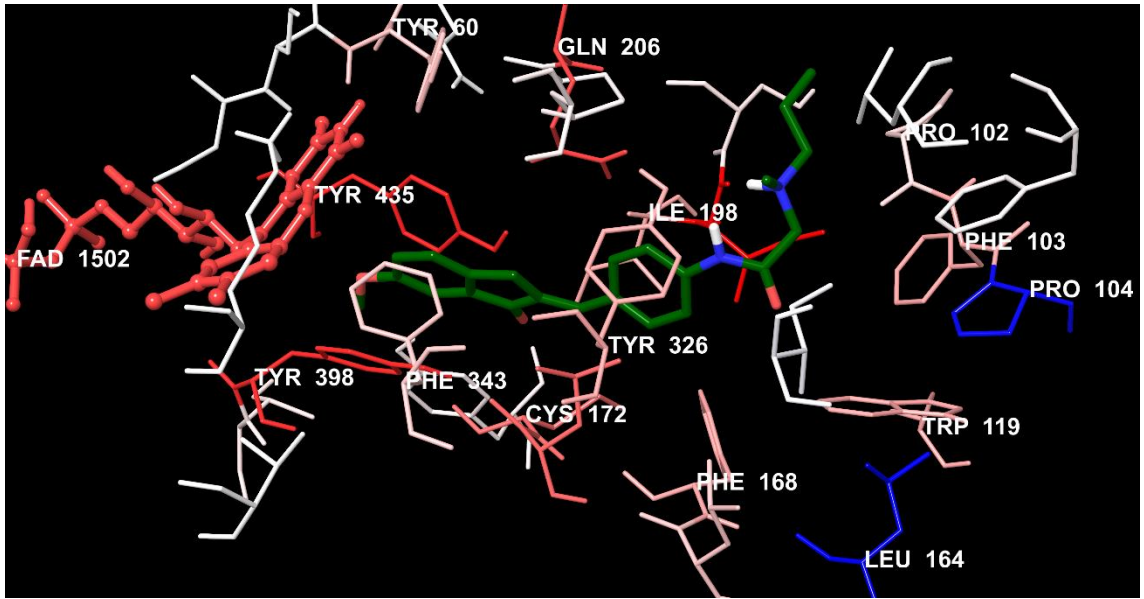
Şekil 5.357. Bileşik D28'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



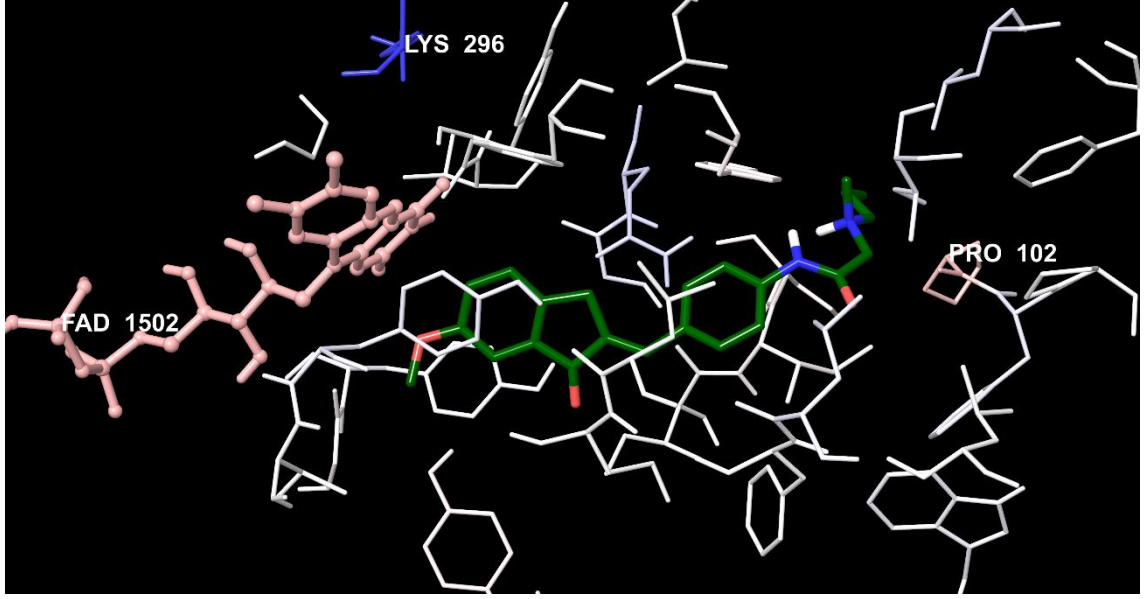
Şekil 5.358. *Bileşik D29'un MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi*



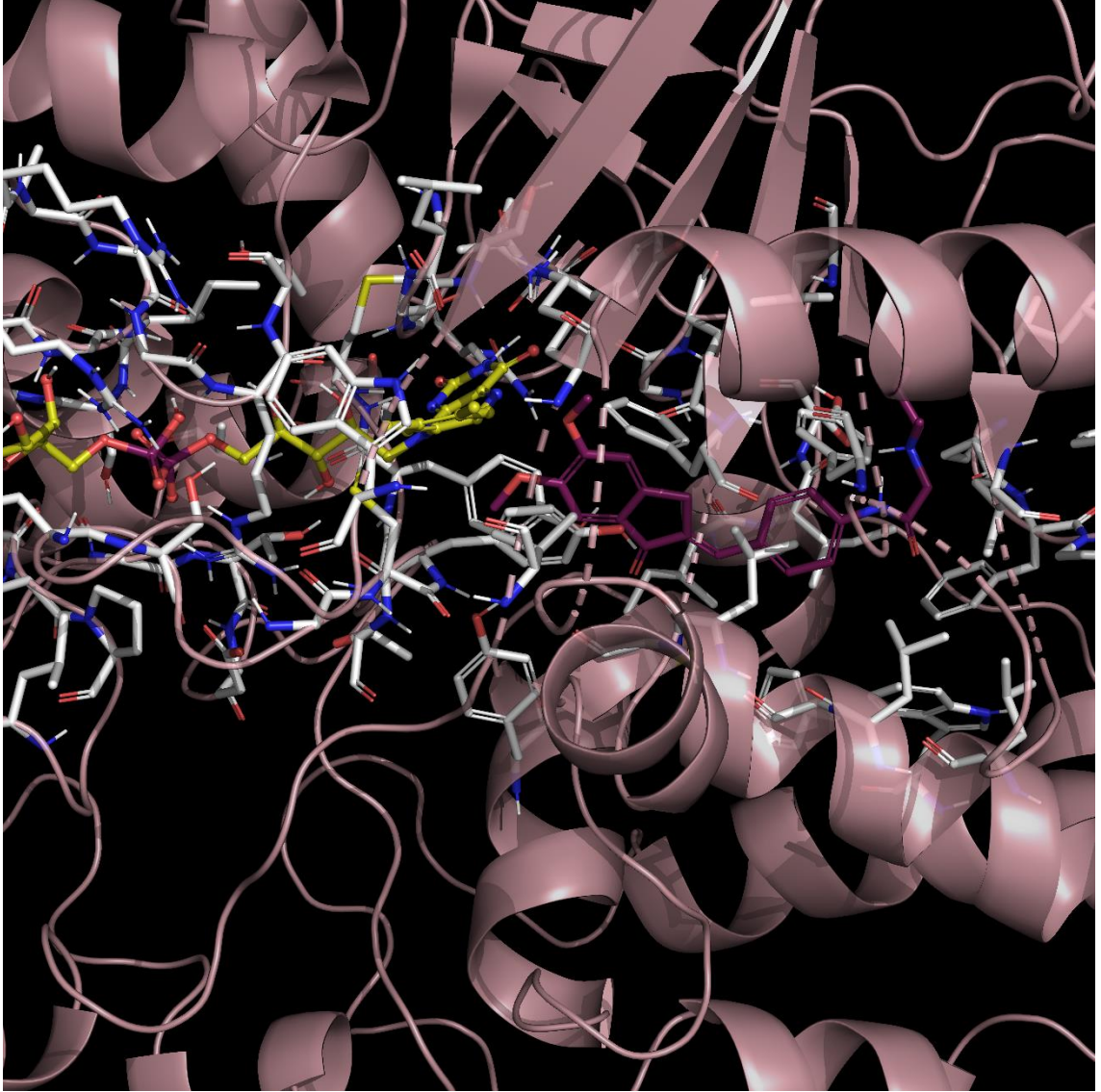
Şekil 5.359. Bileşik D29'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



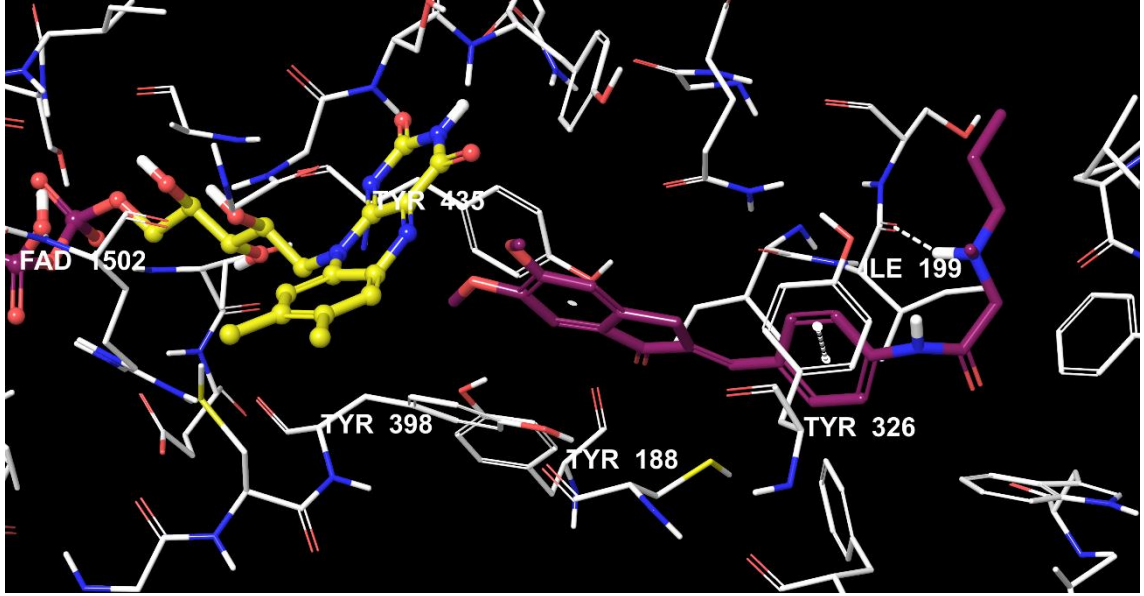
Şekil 5.360. Bileşik D29'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



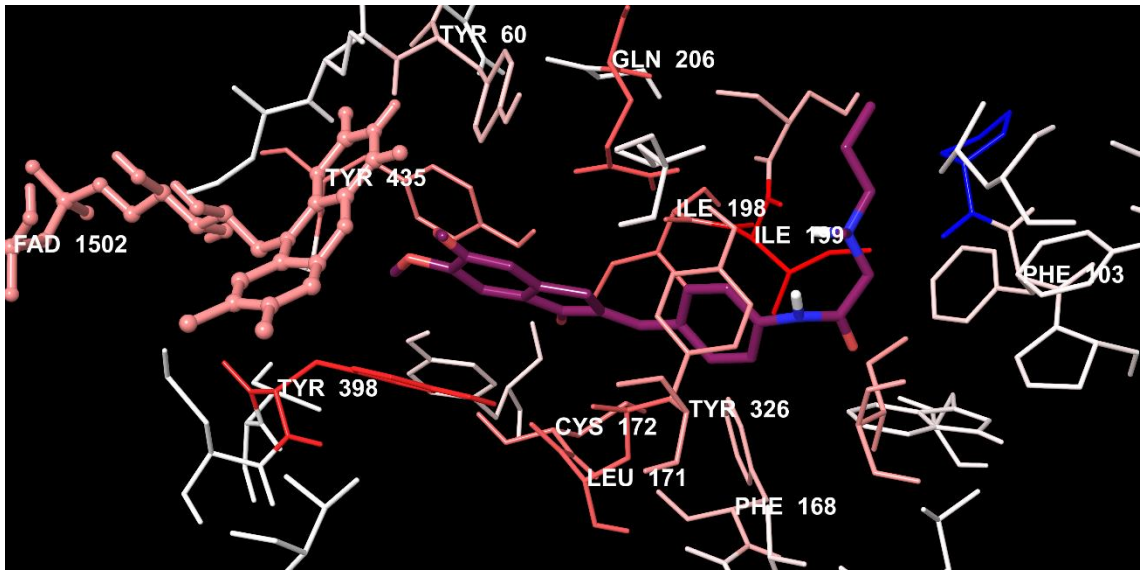
Şekil 5.361. Bileşik **D29**'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



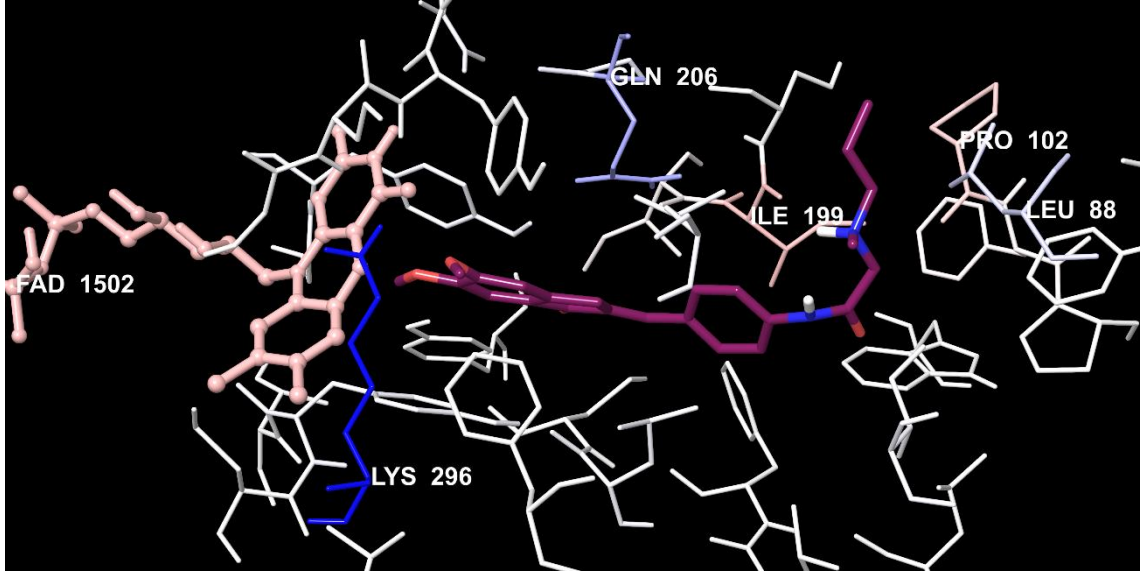
Şekil 5.362. *Bileşik D30'un MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi*



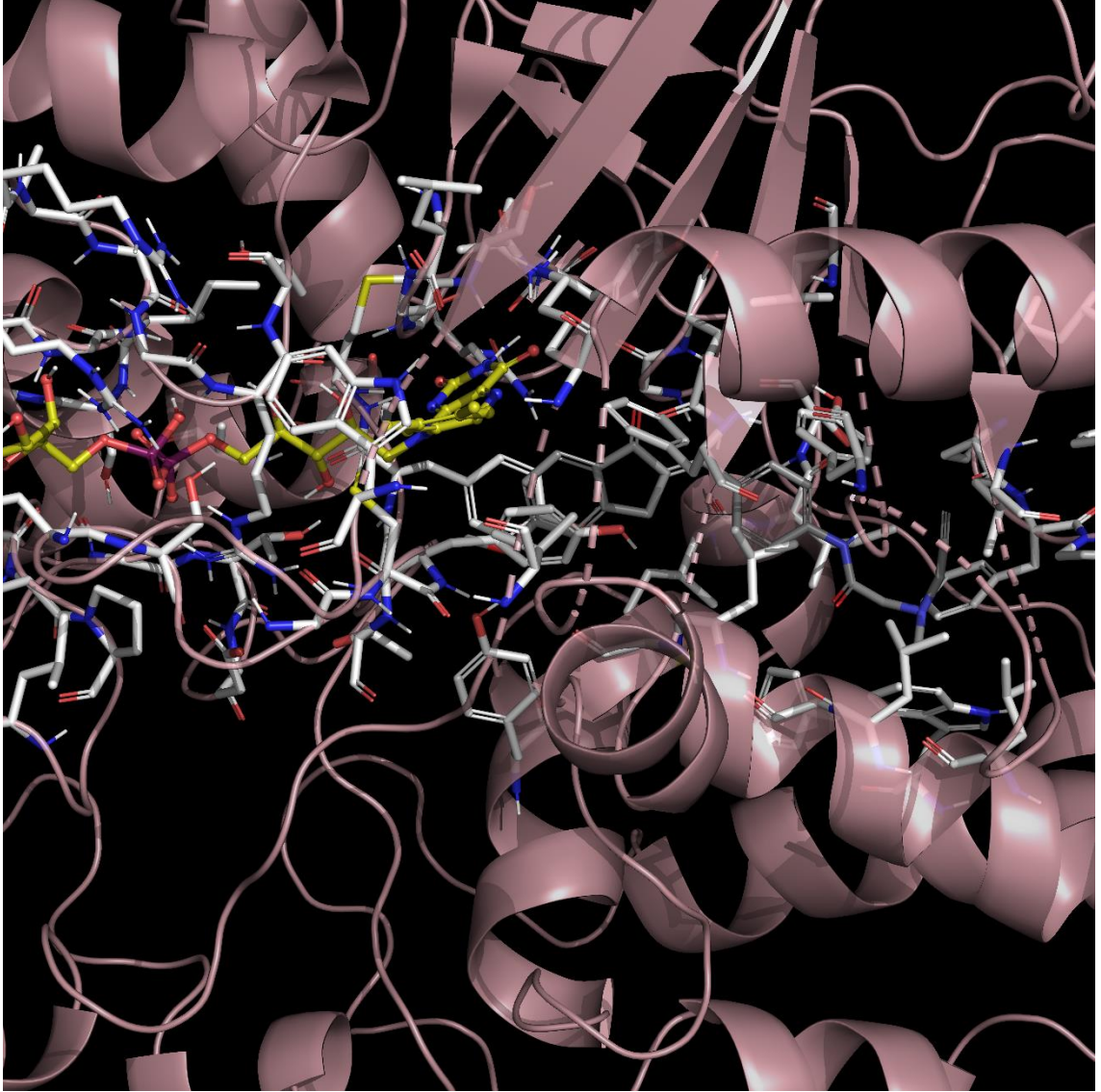
Şekil 5.363. Bileşik D30'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



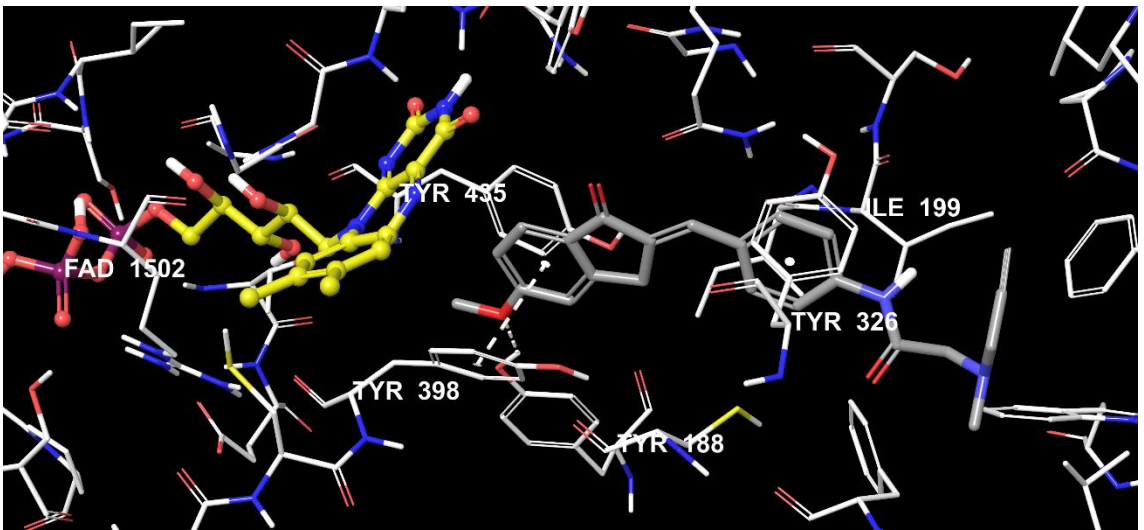
Şekil 5.364. Bileşik D30'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



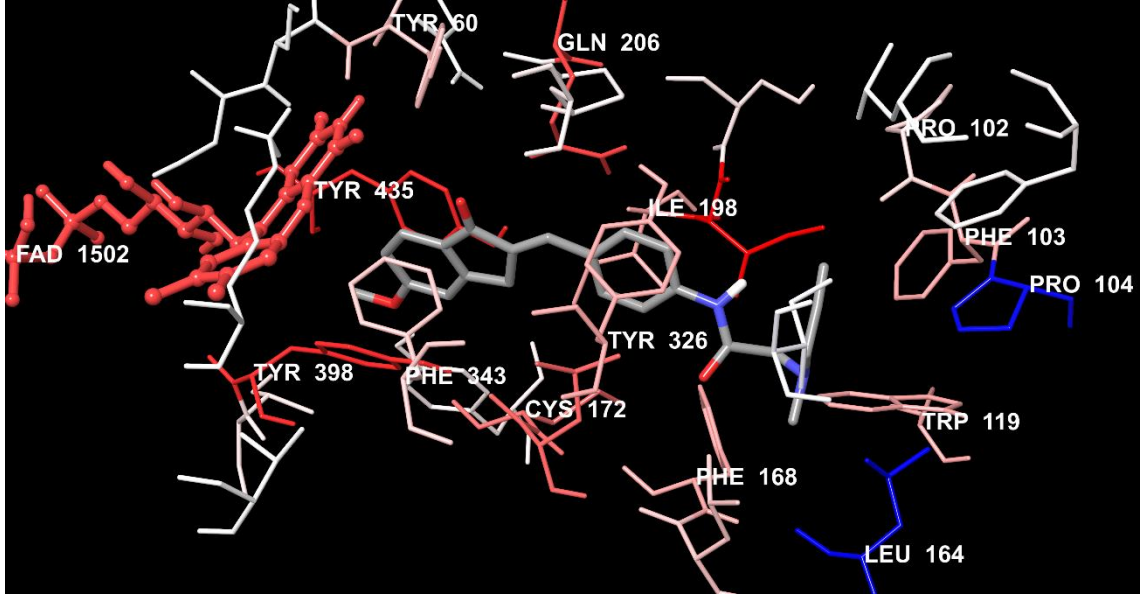
Şekil 5.365. Bileşik D30'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



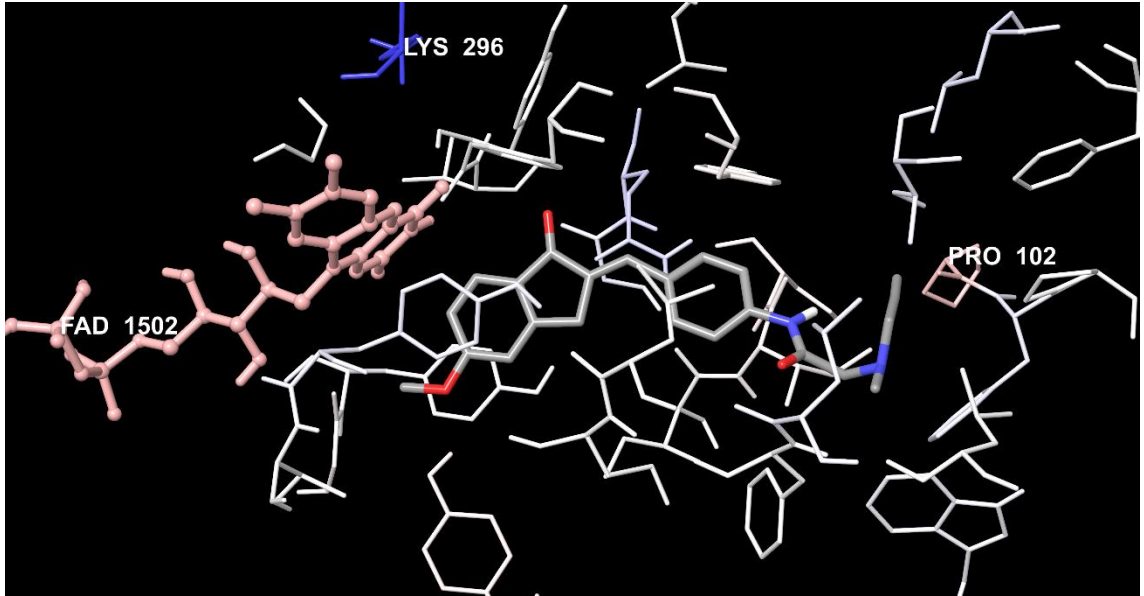
Şekil 5.366. Bileşik D31 'in MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi



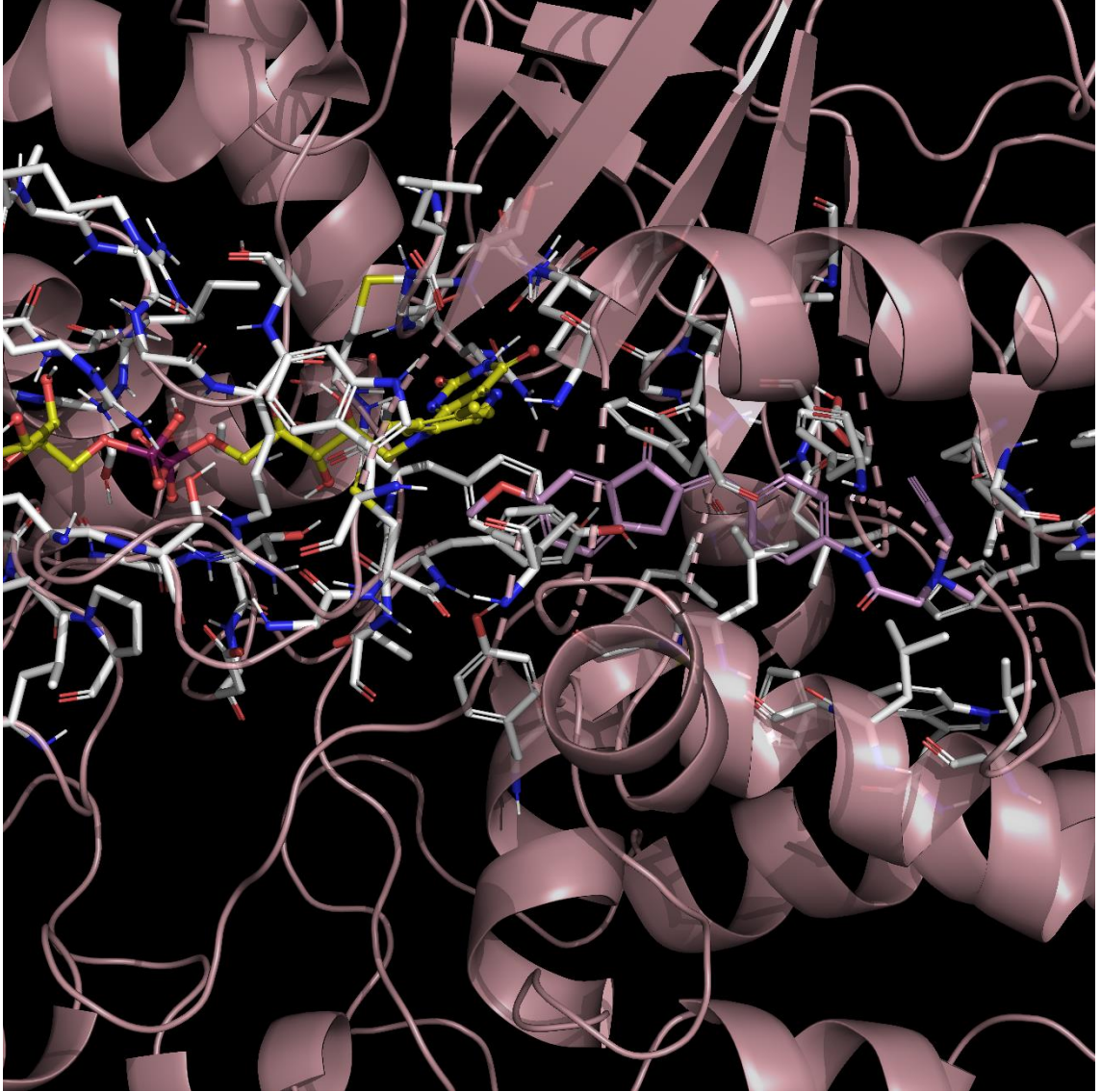
Şekil 5.367. Bileşik D31 'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



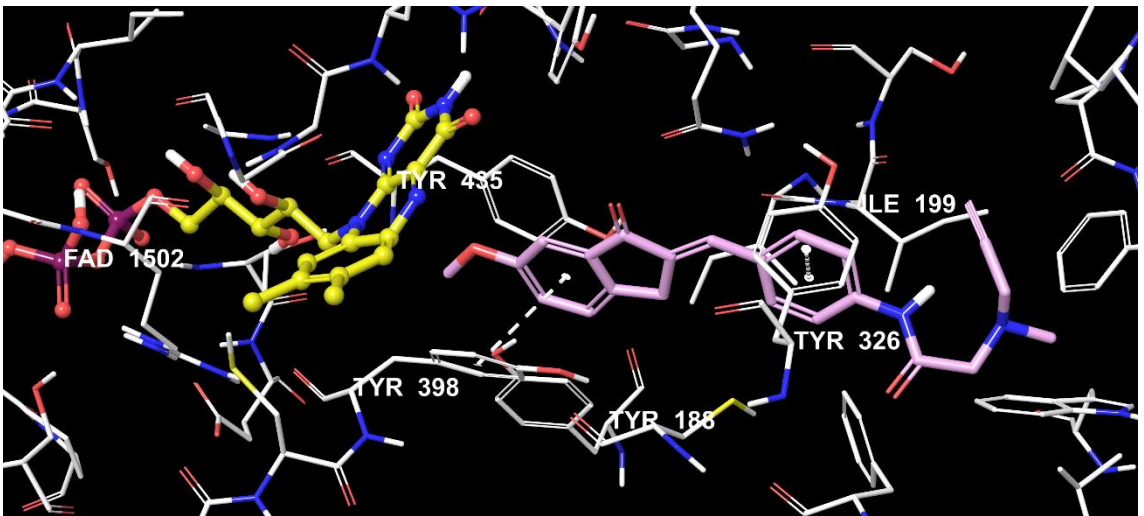
Şekil 5.368. Bileşik D31'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



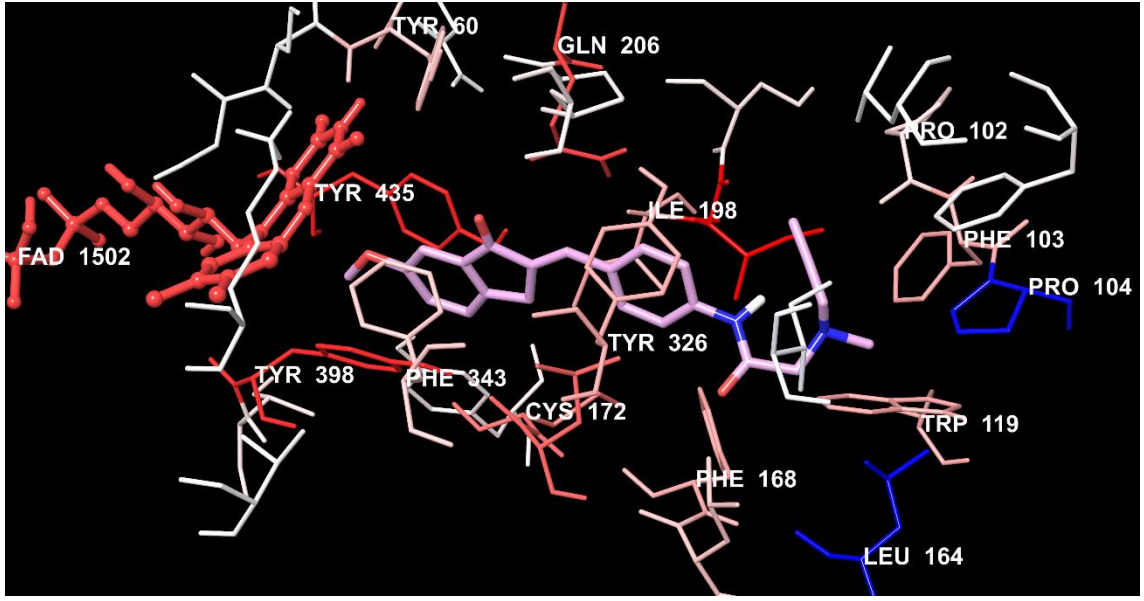
Şekil 5.369. Bileşik D31'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



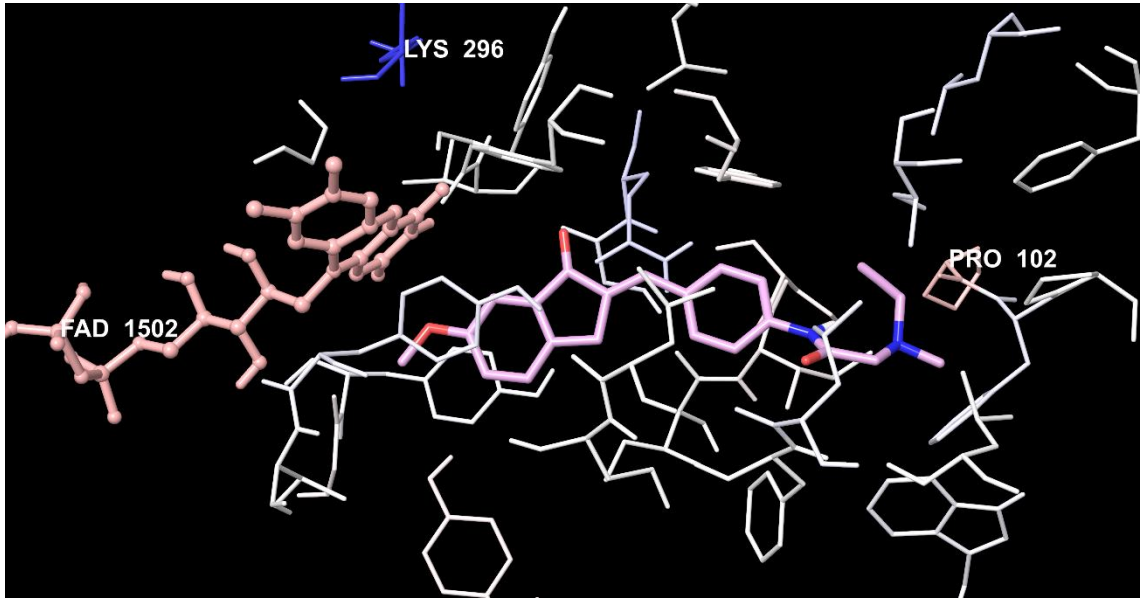
Şekil 5.370. Bileşik D32'nin MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi



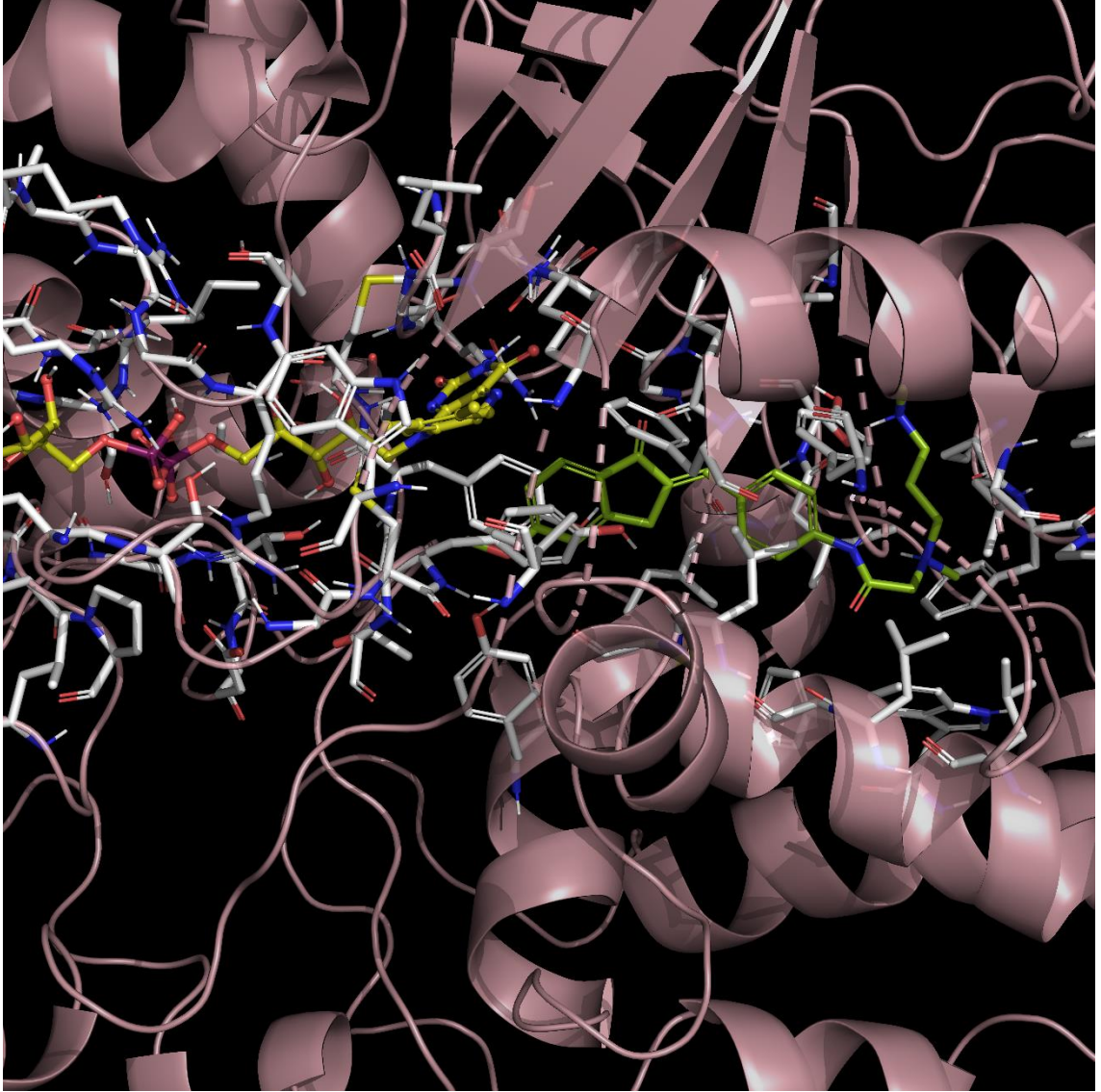
Şekil 5.371. Bileşik D32'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



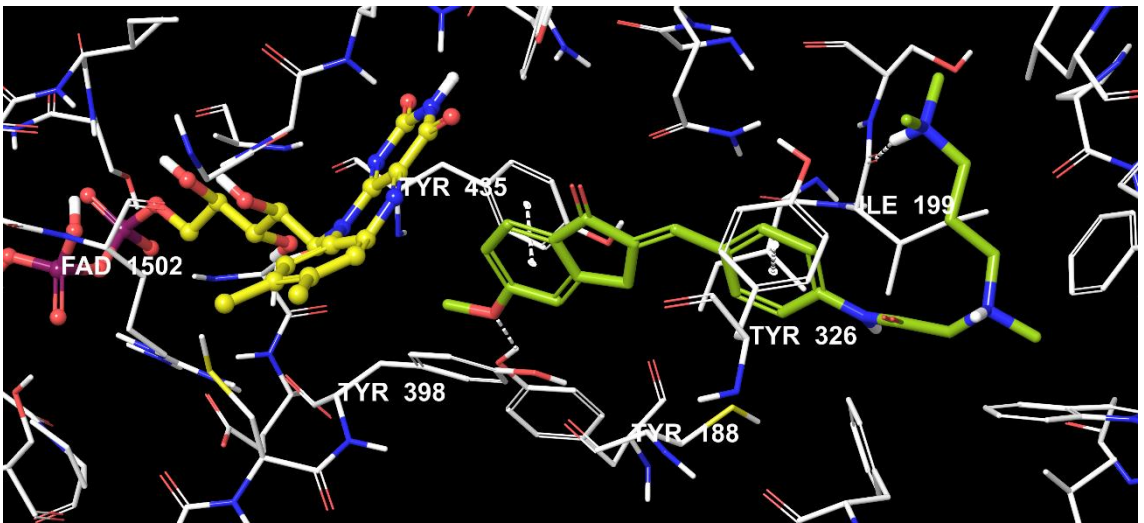
Şekil 5.372. Bileşik D32'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



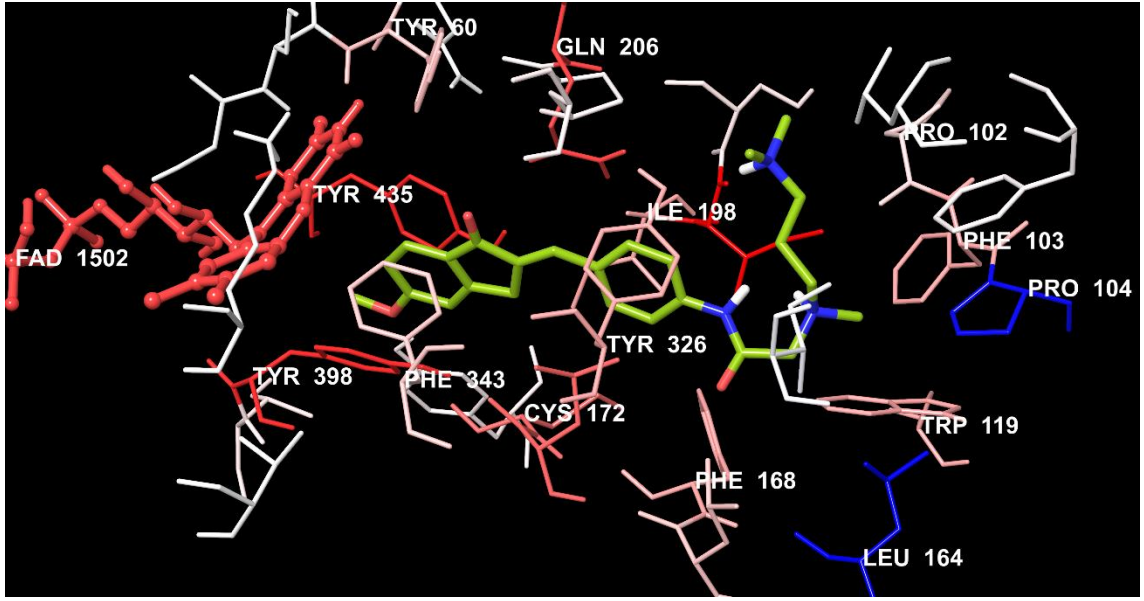
Şekil 5.373. Bileşik D32'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



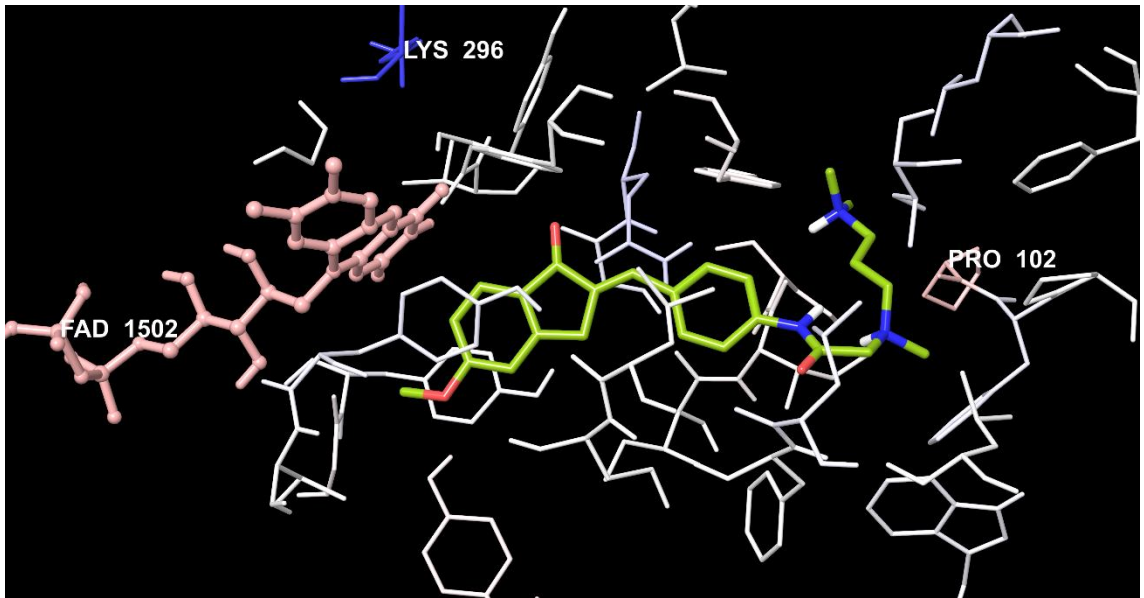
Şekil 5.374. Bileşik D37'nin MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi



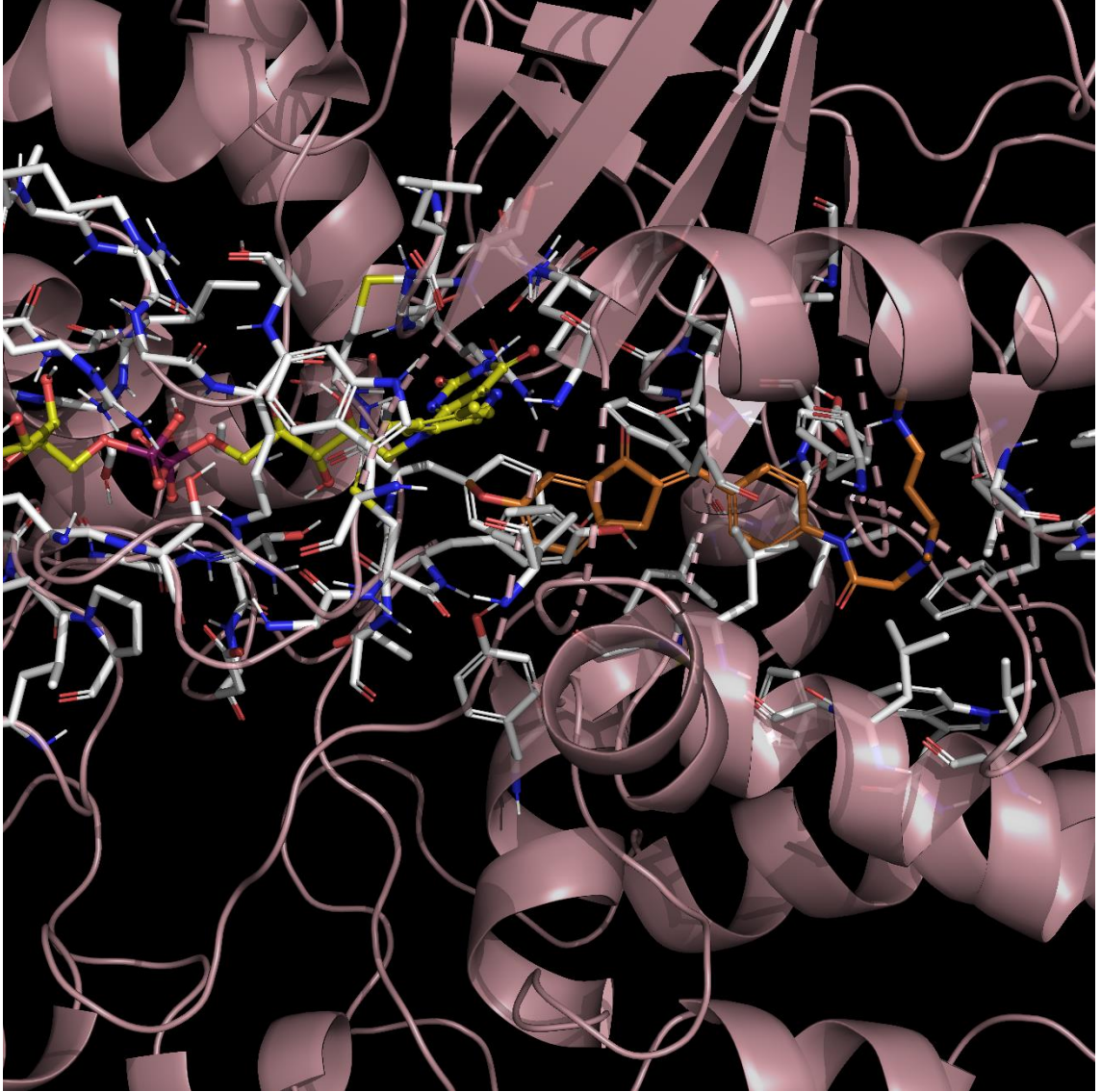
Şekil 5.375. Bileşik D37'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görüntüsü



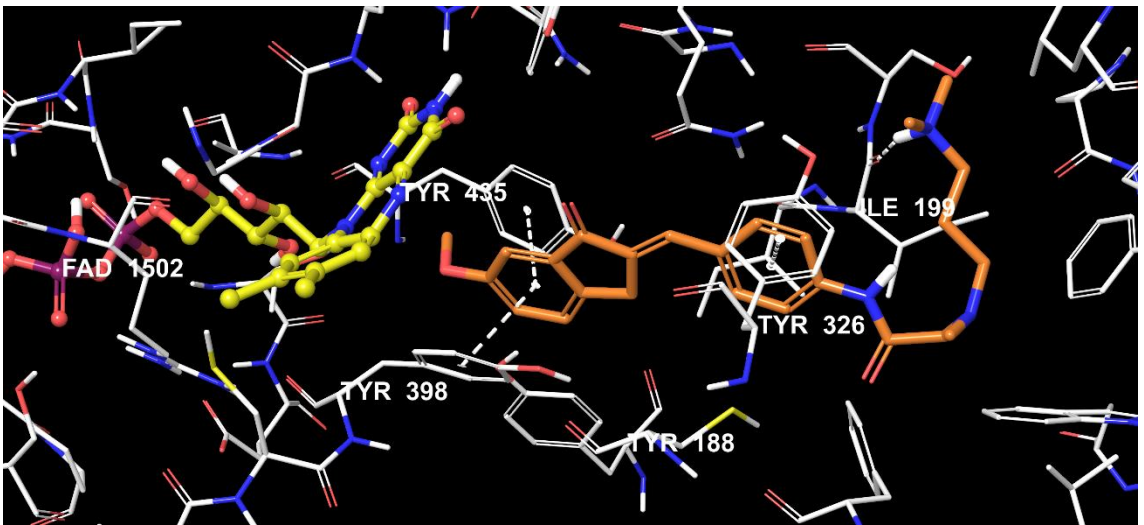
Şekil 5.376. Bileşik D37'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



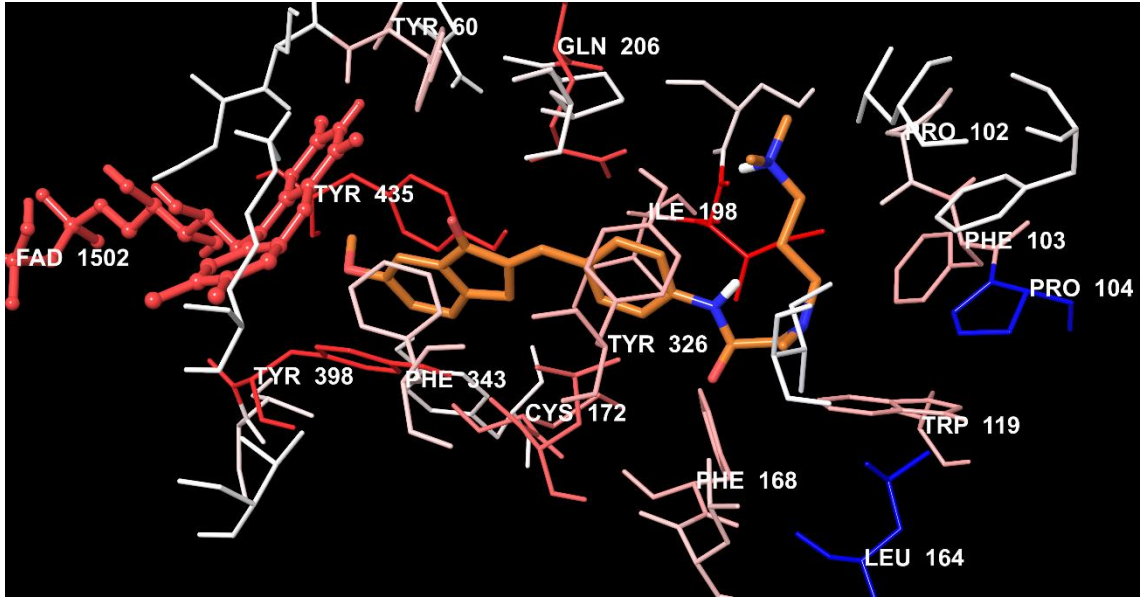
Şekil 5.377. Bileşik D37'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



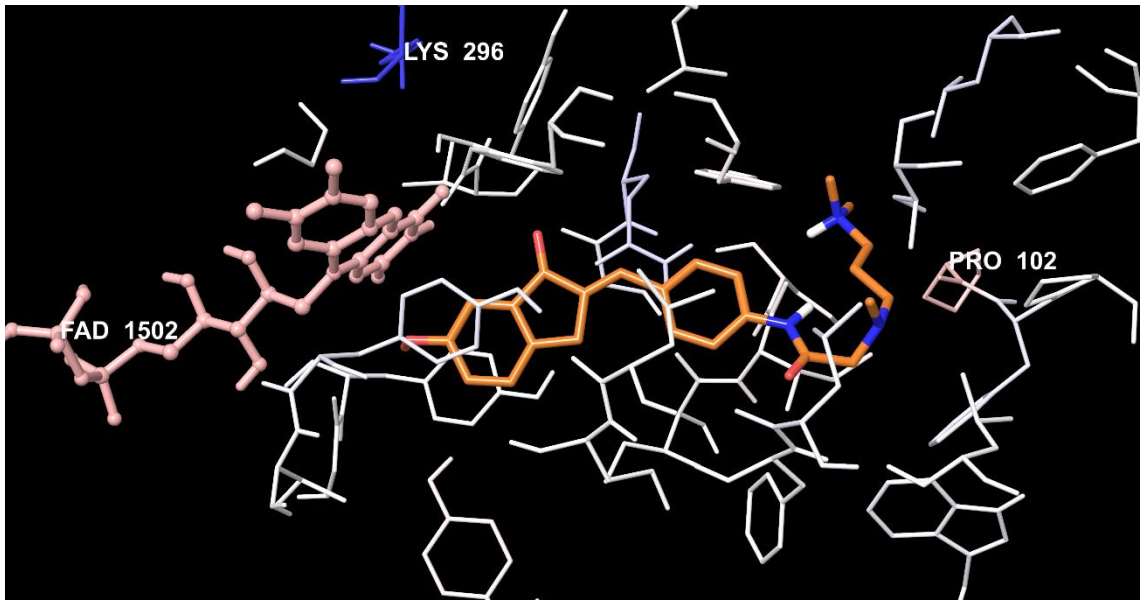
Şekil 5.378. Bileşik D38'in MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi



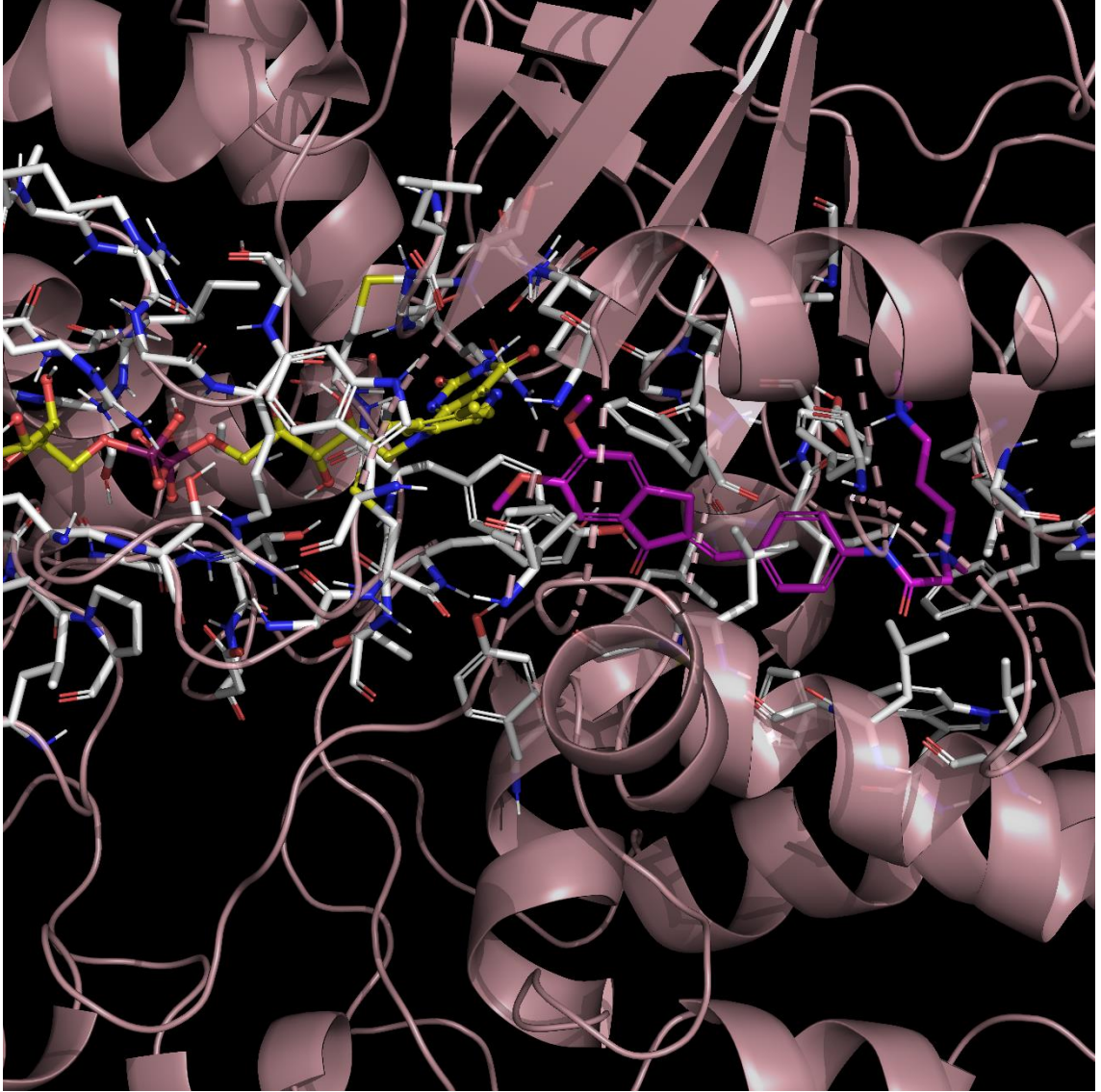
Şekil 5.379. Bileşik D38'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



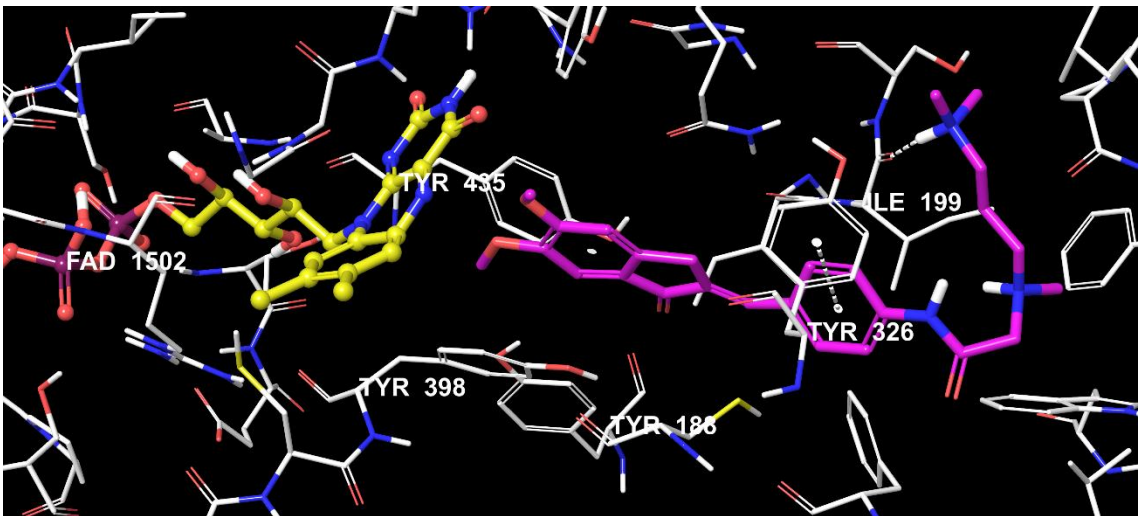
Şekil 5.380. Bileşik D38'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



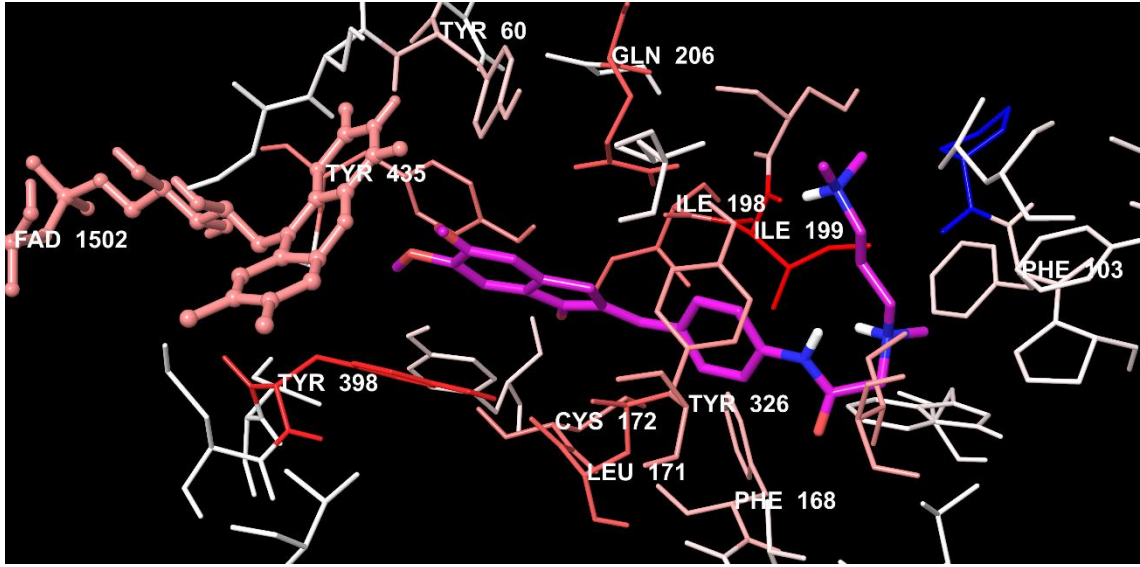
Şekil 5.381. Bileşik D38'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



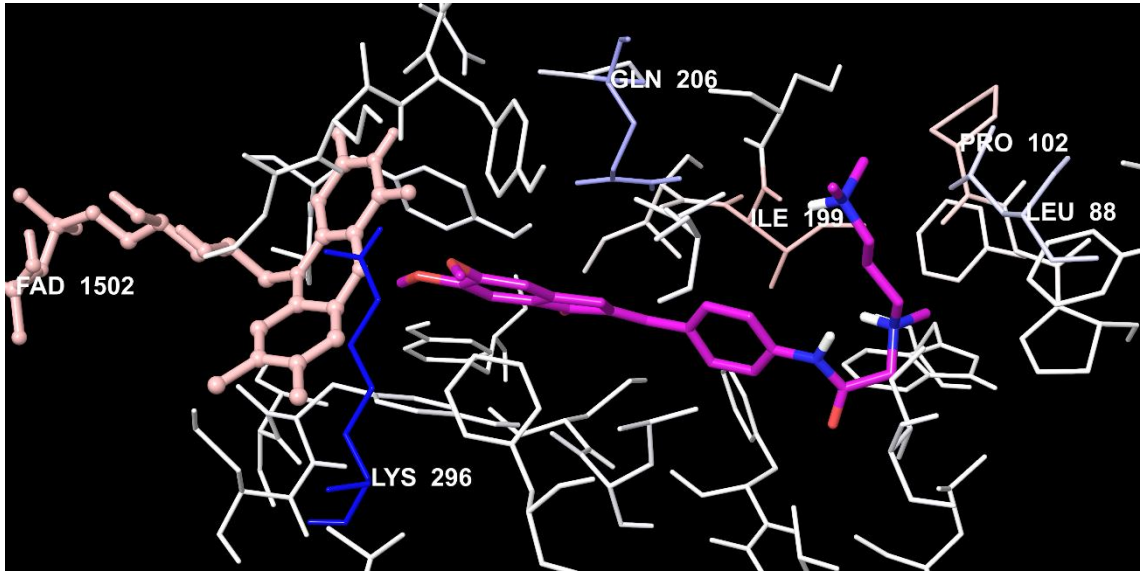
Şekil 5.382. Bileşik D39'un MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi



Şekil 5.383. Bileşik D39'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



Şekil 5.384. Bileşik D39'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



Şekil 5.385. Bileşik D39'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi

D28-D32 ve **D37-D39** bileşiklerin enzim aktif bölgesindeki amino asitlerle olan van der Waals ve elektrostatik etkileşimleri *Per-Residue Interaction* paneliyle görüntülenmiştir. Bu panele göre van der Waals etkileşimleri (kırmızı ve pembe renkli amino asitler) Tyr60, Pro102, Phe103, Trp119, Phe168, Leu171, Cys172, Ile198, Ile199, Gln206, Tyr326, Phe343, Tyr398 ve Tyr435 amino asitleriyle olmaktadır. Leu88, Pro102, Ile199, Gln206 ve Lys296 amino asitleriyle de (mavi, kırmızı ve pembe renkli amino asitler) elektrostatik etkileşimlerin olduğu belirlenmiştir.

MAO-B enzimi üzerinde gerçekleştirilen tüm moleküler modelleme çalışmalarının sonuçları incelendiğinde enzim aktif bölgesine bağlanma profili ile ilgili enzim inhibisyon potansiyeli arasında tutarlı bulguların olduğu tespit edilmiştir. **D40** ve **D41** kodlu bileşiklerde söz konusu diğer bileşiklere nazaran yapıda yer alan terminal N atomu ile kilit amino asit Ile199 arasında hidrojen bağı oluşumu gözlenmemesi bu iki bileşiğin (sırasıyla $0,2030 \pm 0,0098 \mu\text{M}$ ve $0,2089 \pm 0,0095 \mu\text{M}$ IC_{50} değerleriyle) ön plana çıkan bileşikler arasında enzim aktivitesi açısından zayıf kalmasını açıklamaktadır.

D31 ve **D32** kodlu bileşiklerde amit grubuna bağlı sekonder amin türevi olarak propargil grubu yer almaktadır. Propargil grubu MAO enzim inhibisyonu açısından oldukça önemli bir farmakofordur. Seçici MAO-B inhibitörleri rasajilin ve selejilinin yapılarında propargil grubu yer almaktadır. Ayrıca bu yapının santral sinir sisteminde nöroprotektif etki de oluşturdukları birçok çalışmada yer almaktadır [142, 192, 196-199]. Bunlara ek olarak moleküler docking çalışmaları da bu grubun enzim aktif bölgesiyle olan van der Waals etkileşimlerini artırdığını göstermektedir. Bu durum **D31** ve **D32** kodlu bileşiklerin sırasıyla $0,0619 \pm 0,0028 \mu\text{M}$ ve $0,0665 \pm 0,0024 \mu\text{M}$ IC_{50} değerleriyle seri içerisinde etkili MAO-B enzim inhibitör adayı olmalarını açıklayabilmektedir.

D28-D30 ve **D37-D39** kodlu bileşiklerin yapısal olarak indanon ve fenil halkaları, süstitüe amin grupları üzerinden etkileşimler kurarak aktif yöreye tam bir bağlanma gerçekleştirdikleri görülmektedir. Bu bileşikler enzim aktif bölgelerinde önemli olan amino asitlerle kilit etkileşimleri oluşturarak substrat bağlanma ve giriş kavitelerine güçlü bağlanma modları göstermiş ve seri içerisinde etkili enzim inhibisyon profiline sahip bileşikler olarak tayin edilmişlerdir. **D28-D30** kodlu bileşikler sırasıyla $0,0409 \pm 0,0019 \mu\text{M}$, $0,0412 \pm 0,0018 \mu\text{M}$ ve $0,0456 \pm 0,0017 \mu\text{M}$ ve **D37-D39** bileşikleri sırasıyla $0,0312 \pm 0,0008 \mu\text{M}$, $0,0359 \pm 0,0013 \mu\text{M}$ ve $0,0393 \pm 0,0011 \mu\text{M}$ IC_{50} değerleriyle tez çalışmasına alınan bileşikler arasında en etkili MAO-B enzim aktivitesi gösteren bileşikler olmuşlardır. Ayrıca bu bileşiklerin AChE enzimi üzerinde de güçlü inhibisyon profili sergiledikleri ve AChE enzimiyle oldukça güçlü bağlanma noktalarına sahip oldukları önceki bölümlerde ifade edilmiştir. Dolayısıyla **D28-D30** ve **D37-D39** kodlu bileşiklerin hem AChE hem de MAO-B enzimleri üzerinde dual inhibisyon gösterdikleri söylenebilmektedir. Bu bulgu, Alzheimer hastalığında söz konusu bileşiklerin bahsi geçen her iki enzim mekanizması üzerinden etki göstererek tedavide önemli inhibitör adayları olabileceklerini göstermektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu doktora tez çalışmasında AH tedavisinde etkili olabilecek yeni 42 indanon türevinin tasarımı ve sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve kütle spektroskopik yöntemleri doğrulanmıştır. Final bileşiklerinin referans maddelerle birlikte biyolojik aktivite çalışmaları ve moleküler modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

AChE enzim aktivite çalışmaları neticesinde seri içerisinde **D19-D30** ve **D34-D39** kodlu bileşikler oldukça etkili türevler olarak tespit edilmiştir. Bu bileşiklerle yapılan moleküler docking çalışmaları neticesinde enzim aktif bölgesine donepezile benzer şekilde ikili bağlanma özelliği görülmüştür. **D28-D30** kodlu bileşikler diğer bileşiklere oranla daha güçlü etkileşimler göstermiş ve düşük IC₅₀ değerleriyle en etkili türevler olmuştur. **D29** bileşiği ile yapılan kinetik çalışmalarıyla enzim üzerinde karma tip inhibisyonun olduğu saptanmıştır.

BChE enzim inhibisyon sonuçlarına göre **D34**, **D35** ve **D37-D39** kodlu bileşikler yüksek aktivite göstermiştir. Bu bileşikler arasında **D37-D39** kodlu olanlar moleküler modelleme çalışmalarının sonuçlarıyla da uyumlu olarak en etkili türevler olarak belirlenmiştir. Bileşik **D39** ile yapılan kinetik çalışması neticesinde karma tip inhibisyon tespit edilmiştir.

Bileşik **D28** ve **D29** seri içerisinde MAO-A enzimine karşı en aktif bulunan bileşiklerdir. Docking çalışmaları bu bileşiklerin MAO-A enzim aktif bölgesine oldukça etkili bir yerleşim yaptığını göstermektedir. **D28** bileşiği ile yapılan kinetik çalışmaları sonucunda yarışmasız (non-kompetitif) tipte inhibisyon görülmüştür.

MAO-B enzimi üzerinde **D28-D32** ve **D37-D41** kodlu bileşikler en güçlü inhibitör aktiviteye sahip bileşikler olarak belirlenmiştir. **D37-D39** kodlu türevler enzim aktif bölgesiyle diğer bileşiklere oranla daha kuvvetli bir yerleşim ve etkileşim profili göstermiştir. Bu bulgu, enzim aktivite çalışmalarıyla da uyumluluk göstermektedir. Bileşik **D39** ile MAO-B enzimi üzerinde yapılan kinetik çalışması sonucunda yarışmasız (non-kompetitif) tipte inhibisyon elde edilmiştir.

Tez çalışmasında belirlenen hedef bileşiklerin DPPH ve CUPRAC antioksidan aktivite yöntemleriyle etkinlikleri araştırılmış ve AH'de oksidatif stres üzerindeki profilleri incelenmiştir. Seri içerisindeki bileşiklerin büyük bir çoğunluğun oldukça güçlü antioksidan aktivite gösterdiği saptanmıştır.

AChE ve BChE enzimlerine karşı güçlü inhibitör aktivite gösteren **D19-D30** ve **D34-D39** kodlu bileşiklerin beta amiloid plaklar üzerinde etkilerini araştırmak amacıyla aktivite kiti kullanılmıştır. Deney sonucuna göre **D28-D30** ve **D39** bileşikleri beta amiloid plak agregasyonunu oldukça yüksek oranda inhibe edebilmiştir.

Tez kapsamında sentezlenen ve biyolojik aktivite gösteren **D19-D30** ve **D34-D41** kodlu bileşiklerin sitotoksiteleri MTT yöntemiyle test edilmiştir. Söz konusu bileşiklerin etki gösterdiği enzimler üzerinde ve konsantrasyonlarında toksik etkiye sahip olmadıkları bulunmuştur.

AChE ve MAO-B enzim inhibitörleri AH tedavisinde ayrı ayrı etkili olabilen bileşiklerdir. Her iki enzim inhibitör aktivitesini birlikte gösteren maddeler dual inhibisyon özellikleri nedeniyle AH’de oldukça önemli ve kıymetli bileşikler olmaktadır. Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen seri içerisinde **D28-D30** kodlu bileşikler hem AChE hem de MAO-B enzimi üzerinde etkinlik göstererek AH tedavisinde etkili olabilecek önemli bileşikler olmuşlardır. Ayrıca MAO-B enzimine karşı aktif bulunan **D37-D39** kodlu bileşikler Parkinson hastalığı tedavisi için umut vadetmektedir.

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

KAYNAKÇA

- [1] Berman, H.A., Yguerabide, J., Taylor, P. (1980). Fluorescence energy transfer on acetylcholinesterase: spatial relationship between peripheral site and active center. *Biochemistry*, 19 (10), 2226-2235.
- [2] Mayeux, R. (2003). Epidemiology of neurodegeneration. *Annu. Rev. Neurosci.*, 26, 81-104.
- [3] Skovronsky, D.M., Lee, V.M., Trojanowski, J.Q. (2006). Neurodegenerative diseases: new concepts of pathogenesis and their therapeutic implications. *Annu. Rev. Pathol.: Mech. Dis.*, 1, 151-170.
- [4] Pievani, M., de Haan, W., Wu, T., Seeley, W.W., Frisoni, G.B. (2011). Functional network disruption in the degenerative dementias. *Lancet Neurol.*, 10 (9), 829-843.
- [5] Budimir, A. (2011). Metal ions, Alzheimer's disease and chelation therapy. *Acta. Pharm.*, 61 (1), 1-14.
- [6] Rafii, M.S., Aisen, P.S. (2015). Advances in Alzheimer's disease drug development. *BMC Med.*, 13, 62.
- [7] Wimo, A., Jonsson, L., Bond, J., Prince, M., Winblad, B., Alzheimer Disease, I. (2013). The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's Dementia*, 9 (1), 1-11 e13.
- [8] Hardy, J., Bogdanovic, N., Winblad, B., Portelius, E., Andreasen, N., Cedazo-Minguez, A., Zetterberg, H. (2014). Pathways to Alzheimer's disease. *J Intern Med*, 275 (3), 296-303.
- [9] Samadi, A., Estrada, M., Perez, C., Rodriguez-Franco, M.I., Iriepa, I., Moraleda, I., Chioua, M., Marco-Contelles, J. (2012). Pyridonepezils, new dual AChE inhibitors as potential drugs for the treatment of Alzheimer's disease: synthesis, biological assessment, and molecular modeling. *Eur. J. Med. Chem.*, 57, 296-301.
- [10] Akasofu, S., Kimura, M., Kosasa, T., Sawada, K., Ogura, H. (2008). Study of neuroprotection of donepezil, a therapy for Alzheimer's disease. *Chem.-Biol. Interact.*, 175 (1-3), 222-226.
- [11] Darvesh, S., Hopkins, D.A., Geula, C. (2003). Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nat. Rev. Neurosci.*, 4 (2), 131-138.
- [12] Fernandez-Bachiller, M.I., Perez, C., Gonzalez-Munoz, G.C., Conde, S., Lopez, M.G., Villarroja, M., Garcia, A.G., Rodriguez-Franco, M.I. (2010). Novel tacrine-8-hydroxyquinoline hybrids as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's

disease, with neuroprotective, cholinergic, antioxidant, and copper-complexing properties. *J. Med. Chem.*, 53 (13), 4927-4937.

[13] Holzgrabe, U., Kapkova, P., Alptuzun, V., Scheiber, J., Kugelmann, E. (2007). Targeting acetylcholinesterase to treat neurodegeneration. *Expert Opin. Ther. Targets*, 11 (2), 161-179.

[14] Colombres, M., Sagal, J.P., Inestrosa, N.C. (2004). An overview of the current and novel drugs for Alzheimer's disease with particular reference to anti-cholinesterase compounds. *Curr. Pharm. Des.*, 10 (25), 3121-3130.

[15] Contestabile, A. (2011). The history of the cholinergic hypothesis. *Behav. Brain Res.*, 221 (2), 334-340.

[16] Rampa, A., Piazzzi, L., Belluti, F., Gobbi, S., Bisi, A., Bartolini, M., Andrisano, V., Cavrini, V., Cavalli, A., Recanatini, M., Valenti, P. (2001). Acetylcholinesterase inhibitors: SAR and kinetic studies on omega-[N-methyl-N-(3-alkylcarbamoyloxyphenyl)methyl]aminoalkoxyaryl derivatives. *J. Med. Chem.*, 44 (23), 3810-3820.

[17] Utku, S., Gokce, M., Orhan, I., Sahin, M.F. (2011). Synthesis of novel 6-substituted-3(2H)-pyridazinone-2-acetyl-2-(substituted/-nonsubstituted benzal)hydrazone derivatives and acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitory activities in vitro. *Arzneimittelforschung*, 61 (1), 1-7.

[18] Khalid, H., Ur Rehman, A., Abbasi, M.A., Hussain, R., Mohammad Khan, K., Ashraf, M., Ejaz, S.A., Fatmi, M.Q. (2014). Synthesis, biological evaluation, and molecular docking of $N^{N'}-(\text{Aryl/alkylsulfonyl})-1-(\text{phenylsulfonyl})$ piperidine-4-carbohydrazide derivatives. *Turk. J. Chem.*, 38, 189-201.

[19] Parlar, S., Bayraktar, G., Tarikogullari, A.H., Alptuzun, V., Erciyas, E. (2016). Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking Study of Hydrazone-Containing Pyridinium Salts as Cholinesterase Inhibitors. *Chem. Pharm. Bull.*, 64 (9), 1281-1287.

[20] Pratico, D. (2008). Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends Pharmacol. Sci.*, 29 (12), 609-615.

[21] Birks, J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, (1), CD005593.

[22] Terry, R.D. (1963). The Fine Structure of Neurofibrillary Tangles in Alzheimer's Disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 22, 629-642.

- [23] Bertram, L., Tanzi, R.E. (2012). The genetics of Alzheimer's disease. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 107, 79-100.
- [24] Corder, E.H., Saunders, A.M., Risch, N.J., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Jr., Rimmler, J.B., Locke, P.A., Conneally, P.M., Schmechel, K.E., et al. (1994). Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat. Genet.*, 7 (2), 180-184.
- [25] Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W., Roses, A.D., Haines, J.L., Pericak-Vance, M.A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261 (5123), 921-923.
- [26] Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Schmechel, D., George-Hyslop, P.H., Pericak-Vance, M.A., Joo, S.H., Rosi, B.L., Gusella, J.F., Crapper-MacLachlan, D.R., Alberts, M.J., et al. (1993). Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*, 43 (8), 1467-1472.
- [27] Clarke, R., Smith, A.D., Jobst, K.A., Refsum, H., Sutton, L., Ueland, P.M. (1998). Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 55 (11), 1449-1455.
- [28] Green, R.C., Cupples, L.A., Kurz, A., Auerbach, S., Go, R., Sadovnick, D., Duara, R., Kukull, W.A., Chui, H., Edeki, T., Griffith, P.A., Friedland, R.P., Bachman, D., Farrer, L. (2003). Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch. Neurol.*, 60 (5), 753-759.
- [29] Kivipelto, M., Ngandu, T., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Kareholt, I., Winblad, B., Helkala, E.L., Tuomilehto, J., Soininen, H., Nissinen, A. (2005). Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, 62 (10), 1556-1560.
- [30] Launer, L.J., Andersen, K., Dewey, M.E., Letenneur, L., Ott, A., Amaducci, L.A., Brayne, C., Copeland, J.R., Dartigues, J.F., Kragh-Sorensen, P., Lobo, A., Martinez-Lage, J.M., Stijnen, T., Hofman, A. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. European Studies of Dementia. *Neurology*, 52 (1), 78-84.

- [31] Whitmer, R.A., Gustafson, D.R., Barrett-Connor, E., Haan, M.N., Gunderson, E.P., Yaffe, K. (2008). Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology*, 71 (14), 1057-1064.
- [32] Pendlebury, S.T., Rothwell, P.M. (2009). Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.*, 8 (11), 1006-1018.
- [33] Raji, C.A., Ho, A.J., Parikshak, N.N., Becker, J.T., Lopez, O.L., Kuller, L.H., Hua, X., Leow, A.D., Toga, A.W., Thompson, P.M. (2010). Brain structure and obesity. *Hum. Brain Mapp.*, 31 (3), 353-364.
- [34] Anstey, K.J., von Sanden, C., Salim, A., O'Kearney, R. (2007). Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Epidemiol.*, 166 (4), 367-378.
- [35] Rusanen, M., Kivipelto, M., Quesenberry, C.P., Jr., Zhou, J., Whitmer, R.A. (2011). Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch. Intern. Med.*, 171 (4), 333-339.
- [36] Perry, E., Tomlinson, B., Blessed, G., Perry, R., Cross, A., Crow, T. (1981). Noradrenergic and Cholinergic Systems in Senile Dementia of Alzheimer Type. *Lancet*, 318 (8238)
- [37] Arce, M.P., Rodriguez-Franco, M.I., Gonzalez-Munoz, G.C., Perez, C., Lopez, B., Villarroja, M., Lopez, M.G., Garcia, A.G., Conde, S. (2009). Neuroprotective and cholinergic properties of multifunctional glutamic acid derivatives for the treatment of Alzheimer's disease. *J. Med. Chem.*, 52 (22), 7249-7257.
- [38] Bowen, D.M., Smith, C.B., White, P., Davison, A.N. (1976). Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain*, 99 (3), 459-496.
- [39] Davies, P. (1976). Selective Loss of Central Cholinergic Neurons in Alzheimer's Disease. *Lancet*, 308 (8000)
- [40] Perry, E.K., Gibson, P.H., Blessed, G., Perry, R.H., Tomlinson, B.E. (1977). Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. *J. Neurol. Sci.*, 34 (2), 247-265.
- [41] Bartus, R.T., Dean, R.L., 3rd, Beer, B., Lippa, A.S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 217 (4558), 408-414.

- [42] Singh, M., Kaur, M., Kukreja, H., Chugh, R., Silakari, O., Singh, D. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors as Alzheimer therapy: from nerve toxins to neuroprotection. *Eur. J. Med. Chem.*, 70, 165-188.
- [43] Bucciantini, M., Giannoni, E., Chiti, F., Baroni, F., Formigli, L., Zurdo, J., Taddei, N., Ramponi, G., Dobson, C.M., Stefani, M. (2002). Inherent toxicity of aggregates implies a common mechanism for protein misfolding diseases. *Nature*, 416 (6880), 507-511.
- [44] Chiti, F., Dobson, C.M. (2006). Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Annu. Rev. Biochem.*, 75, 333-366.
- [45] Selkoe, D.J. (2004). Cell biology of protein misfolding: the examples of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Nat. Cell Biol.*, 6 (11), 1054-1061.
- [46] Alzheimer's, A. (2011). 2011 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dementia*, 7 (2), 208-244.
- [47] Ross, C.A., Poirier, M.A. (2004). Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat. Med.*, 10 Suppl, S10-17.
- [48] Francis, P.T., Ramirez, M.J., Lai, M.K. (2010). Neurochemical basis for symptomatic treatment of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 59 (4-5), 221-229.
- [49] Saxena, H.O., Faridi, U., Srivastava, S., Kumar, J.K., Darokar, M.P., Luqman, S., Chanotiya, C.S., Krishna, V., Negi, A.S., Khanuja, S.P.S. (2008). Gallic acid-based indanone derivatives as anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18 (14), 3914-3918.
- [50] Shoji, M., Golde, T.E., Ghiso, J., Cheung, T.T., Estus, S., Shaffer, L.M., Cai, X.D., McKay, D.M., Tintner, R., Frangione, B., et al. (1992). Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing. *Science*, 258 (5079), 126-129.
- [51] Lansbury, P.T. (1997). Inhibition of amyloid formation: a strategy to delay the onset of Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 1 (2), 260-267.
- [52] Schenk, D.B., Rydel, R.E., May, P., Little, S., Panetta, J., Lieberburg, I., Sinha, S. (1995). Therapeutic Approaches Related to Amyloid-. beta. Peptide and Alzheimer's Disease. *J. Med. Chem.*, 38 (21), 4141-4154.
- [53] Crespo-Biel, N., Theunis, C., Van Leuven, F. (2012). Protein tau: prime cause of synaptic and neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.*, 2012, 251426.
- [54] Goedert, M., Spillantini, M.G., Crowther, R.A. (1991). Tau Proteins and Neurofibrillary Degeneration. *Brain Pathol.*, 1 (4), 279-286.

- [55] Iqbal, K., Alonso Adel, C., Chen, S., Chohan, M.O., El-Akkad, E., Gong, C.X., Khatoon, S., Li, B., Liu, F., Rahman, A., Tanimukai, H., Grundke-Iqbal, I. (2005). Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim. Biophys. Acta*, 1739 (2-3), 198-210.
- [56] Chun, W., Johnson, G.V. (2007). The role of tau phosphorylation and cleavage in neuronal cell death. *Front. Biosci.*, 12, 733-756.
- [57] Smith, M.A., Taneda, S., Richey, P.L., Miyata, S., Yan, S.-D., Stern, D., Sayre, L.M., Monnier, V.M., Perry, G. (1994). Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology. *Proc. Georgian Natl. Acad. Sci.*, 91 (12), 5710-5714.
- [58] Sayre, L.M., Zelasko, D.A., Harris, P.L., Perry, G., Salomon, R.G., Smith, M.A. (1997). 4-Hydroxynonenal-derived advanced lipid peroxidation end products are increased in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.*, 68 (5), 2092-2097.
- [59] Olanow, C. (1993). A radical hypothesis for neurodegeneration. *Trends Neurosci.*, 16 (11), 439-444.
- [60] Mecocci, P., MacGarvey, U., Beal, M.F. (1994). Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, 36 (5), 747-751.
- [61] Simonian, N.A., Hyman, B.T. (1994). Functional alterations in Alzheimer's disease: selective loss of mitochondrial-encoded cytochrome oxidase mRNA in the hippocampal formation. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 53 (5), 508-512.
- [62] Nunomura, A., Tamaoki, T., Tanaka, K., Motohashi, N., Nakamura, M., Hayashi, T., Yamaguchi, H., Shimohama, S., Lee, H.-g., Zhu, X. (2010). Intraneuronal amyloid β accumulation and oxidative damage to nucleic acids in Alzheimer disease. *Neurobiol. Dis.*, 37 (3), 731-737.
- [63] Doody, R.S., Stevens, J., Beck, C., Dubinsky, R., Kaye, J., Gwyther, L., Mohs, R., Thal, L., Whitehouse, P., DeKosky, S. (2001). Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56 (9), 1154-1166.
- [64] Huang, M., Xie, S.-S., Jiang, N., Lan, J.-S., Kong, L.-Y., Wang, X.-B. (2015). Multifunctional coumarin derivatives: monoamine oxidase B (MAO-B) inhibition, anti- β -amyloid ($A\beta$) aggregation and metal chelation properties against Alzheimer's disease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25 (3), 508-513.

- [65] McGleenon, B., Dynan, K., Passmore, A. (1999). Acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 48 (4), 471.
- [66] Dolmella, A., Bandoli, G., Nicolini, M. (1994). Alzheimer's disease: a pharmacological challenge. *Adv. Drug Res.*, 25, 203-294.
- [67] Lleo, A., Greenberg, S., Growdon, J. (2006). Current pharmacotherapy for Alzheimer's disease. *Annu. Rev. Med.*, 57, 513-533.
- [68] Cummings, J.L. (2000). Cholinesterase inhibitors: A new class of psychotropic compounds. *Am. J. Psychiatry*, 157 (1), 4-15.
- [69] Miller, L.M., Wang, Q., Telivala, T.P., Smith, R.J., Lanzirotti, A., Miklossy, J. (2006). Synchrotron-based infrared and X-ray imaging shows focalized accumulation of Cu and Zn co-localized with beta-amyloid deposits in Alzheimer's disease. *J. Struct. Biol.*, 155 (1), 30-37.
- [70] Stoltenberg, M., Bruhn, M., Sondergaard, C., Doering, P., West, M.J., Larsen, A., Troncoso, J.C., Danscher, G. (2005). Immersion autometallographic tracing of zinc ions in Alzheimer beta-amyloid plaques. *Histochem. Cell Biol.*, 123 (6), 605-611.
- [71] Shen, T., Tai, K., Henchman, R.H., McCammon, J.A. (2002). Molecular Dynamics of Acetylcholinesterase. *Acc. Chem. Res.*, 35 (6), 332-340.
- [72] Johnson, G., Moore, S.W. (2006). The peripheral anionic site of acetylcholinesterase: structure, functions and potential role in rational drug design. *Curr. Pharm. Des.*, 12 (2), 217-225.
- [73] Friedlich, A.L., Lee, J.Y., van Groen, T., Cherny, R.A., Volitakis, I., Cole, T.B., Palmiter, R.D., Koh, J.Y., Bush, A.I. (2004). Neuronal zinc exchange with the blood vessel wall promotes cerebral amyloid angiopathy in an animal model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, 24 (13), 3453-3459.
- [74] Suh, S.W., Jensen, K.B., Jensen, M.S., Silva, D.S., Kessler, P.J., Danscher, G., Frederickson, C.J. (2000). Histochemically-reactive zinc in amyloid plaques, angiopathy, and degenerating neurons of Alzheimer's diseased brains. *Brain Res.*, 852 (2), 274-278.
- [75] Quinn, D.M. (1987). Acetylcholinesterase: enzyme structure, reaction dynamics, and virtual transition states. *Chem. Rev.*, 87 (5), 955-979.
- [76] Lane, R.M., Potkin, S.G., Enz, A. (2006). Targeting acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in dementia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 9 (1), 101-124.

- [77] Shafferman, A., Barak, D., Kaplan, D., Ordentlich, A., Kronman, C., Velan, B. (2005). Functional requirements for the optimal catalytic configuration of the AChE active center. *Chem.-Biol. Interact.*, 157-158, 123-131.
- [78] Martinez, A., Castro, A. (2006). Novel cholinesterase inhibitors as future effective drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin. Invest. Drugs*, 15 (1), 1-12.
- [79] Massoulie, J., Bon, S. (1982). The molecular forms of cholinesterase and acetylcholinesterase in vertebrates. *Annu. Rev. Neurosci.*, 5, 57-106.
- [80] Pohanka, M. (2011). Cholinesterases, a target of pharmacology and toxicology. *Biomed. Pap.*, 155 (3), 219-229.
- [81] Mooser, G., Sigman, D.S. (1974). Ligand binding properties of acetylcholinesterase determined with fluorescent probes. *Biochemistry*, 13 (11), 2299-2307.
- [82] Taylor, P., Lappi, S. (1975). Interaction of fluorescence probes with acetylcholinesterase. The site and specificity of propidium binding. *Biochemistry*, 14 (9), 1989-1997.
- [83] Schaffer, N.K., Michel, H.O., Bridges, A.F. (1973). Amino acid sequence in the region of the reactive serine residue of eel acetylcholinesterase. *Biochemistry*, 12 (15), 2946-2950.
- [84] Inestrosa, N.C., Dinamarca, M.C., Alvarez, A. (2008). Amyloid-cholinesterase interactions. Implications for Alzheimer's disease. *FEBS J.*, 275 (4), 625-632.
- [85] Wilson, B.W. (2010). Cholinesterases, *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology* içinde (s. 1457-1478).
- [86] Castro, A., Martinez, A. (2001). Peripheral and Dual Binding Site Acetylcholinesterase Inhibitors: Implications in treatment of Alzheimers Disease. *Mini-Rev. Med. Chem.*, 1 (3), 267-272.
- [87] Carolan, C.G., Dillon, G.P., Khan, D., Ryder, S.A., Gaynor, J.M., Reidy, S., Marquez, J.F., Jones, M., Holland, V., Gilmer, J.F. (2010). Isosorbide-2-benzyl carbamate-5-salicylate, a peripheral anionic site binding subnanomolar selective butyrylcholinesterase inhibitor. *J. Med. Chem.*, 53 (3), 1190-1199.
- [88] Mesulam, M., Guillozet, A., Shaw, P., Quinn, B. (2002). Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. *Neurobiol. Dis.*, 9 (1), 88-93.

- [89] Nicolet, Y., Lockridge, O., Masson, P., Fontecilla-Camps, J.C., Nachon, F. (2003). Crystal structure of human butyrylcholinesterase and of its complexes with substrate and products. *J. Biol. Chem.*, 278 (42), 41141-41147.
- [90] Radic, Z., Pickering, N.A., Vellom, D.C., Camp, S., Taylor, P. (1993). Three distinct domains in the cholinesterase molecule confer selectivity for acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors. *Biochemistry*, 32 (45), 12074-12084.
- [91] Brus, B., Kosak, U., Turk, S., Pislari, A., Coquelle, N., Kos, J., Stojan, J., Colletier, J.P., Gobec, S. (2014). Discovery, biological evaluation, and crystal structure of a novel nanomolar selective butyrylcholinesterase inhibitor. *J. Med. Chem.*, 57 (19), 8167-8179.
- [92] Ludwig, S., Nicolet, Y., Masson, P., Fontecilla-Camps, J.C., Bon, S., Nachon, F., Goeldner, M. (2003). Photoreversible inhibition of cholinesterases: catalytic serine-labeled caged butyrylcholinesterase. *Chembiochem*, 4 (8), 762-767.
- [93] Taylor, P., Radic, Z. (1994). The cholinesterases: from genes to proteins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 34, 281-320.
- [94] Brufani, M., Filocamo, L., Lappa, S., Maggi, A. (1997). New acetylcholinesterase inhibitors. *Drugs Future*, 22 (4), 397-410.
- [95] Bourne, Y., Taylor, P., Bougis, P.E., Marchot, P. (1999). Crystal structure of mouse acetylcholinesterase a peripheral site-occluding loop in a tetrameric assembly. *J. Biol. Chem.*, 274 (5), 2963-2970.
- [96] Rogers, S., Farlow, M., Doody, R., Mohs, R., Friedhoff, L. (1998). A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 50 (1), 136-145.
- [97] Blackard Jr, W.G., Sood, G.K., Crowe, D.R., Fallon, M.B. (1998). Tacrine: a cause of fatal hepatotoxicity? *J. Clin. Gastroenterol.*, 26 (1), 57-59.
- [98] Lilienfeld, S. (2002). Galantamine—a novel cholinergic drug with a unique dual mode of action for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev.*, 8 (2), 159-176.
- [99] Arias, E., Alés, E., Gabilan, N.H., Cano-Abad, M.F., Villarroja, M., García, A.G., López, M.G. (2004). Galantamine prevents apoptosis induced by β -amyloid and thapsigargin: involvement of nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*, 46 (1), 103-114.
- [100] Misson, J., Kendall, M. (1997). Therapeutic advances: donepezil for the treatment of Alzheimer's disease. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 22 (4), 251-255.

- [101] Sugimoto, H., Ogura, H., Arai, Y., Iimura, Y., Yamanishi, Y. (2002). Research and development of donepezil hydrochloride, a new type of acetylcholinesterase inhibitor. *Jpn. J. Pharmacol.*, 89 (1), 7-20.
- [102] Jackson, S., Ham, R.J., Wilkinson, D. (2004). The safety and tolerability of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 58, 1-8.
- [103] Reyes, J.F., Vargas, R., Kumar, D., Cullen, E.I., Perdomo, C.A., Pratt, R.D. (2004). Steady-state pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of donepezil hydrochloride in hepatically impaired patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 58, 9-17.
- [104] Clark, W.M., Tickner-Eldridge, A.M., Huang, G.K., Pridgen, L.N., Olsen, M.A., Mills, R.J., Lantos, I., Baine, N.H. (1998). A Catalytic Enantioselective Synthesis of the Endothelin Receptor Antagonists SB-209670 and SB-217242. A Base-Catalyzed Stereospecific Formal 1,3-Hydrogen Transfer of a Chiral 3-Arylindenol. *J. Am. Chem. Soc.*, 120 (18), 4550-4551.
- [105] Rojas-Fernandez, C.H. (2016). Successful Use of Donepezil for the Treatment of Dementia with Lewy Bodies. *Ann. Pharmacother.*, 35 (2), 202-205.
- [106] Senaiar, R.S., Teske, J.A., Young, D.D., Deiters, A. (2007). Synthesis of Indanones via Solid-Supported [2+2+2] Cyclootrimerization. *J. Org. Chem.*, 72 (20), 7801-7804.
- [107] Pinkerton, A.B., Cube, R.V., Hutchinson, J.H., James, J.K., Gardner, M.F., Rowe, B.A., Schaffhauser, H., Rodriguez, D.E., Campbell, U.C., Daggett, L.P., Vernier, J.-M. (2005). Allosteric potentiators of the metabotropic glutamate receptor 2 (mGlu2). Part 3: Identification and biological activity of indanone containing mGlu2 receptor potentiators. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15 (6), 1565-1571.
- [108] Gevorgyan, V., Quan, L.G., Yamamoto, Y. (1999). Synthesis of indenols and indanones via catalytic cyclic vinylpalladation of aromatic aldehydes. *Tetrahedron Lett.*, 40 (21), 4089-4092.
- [109] Lawrence, N.J., Armitage, E.S.M., Greedy, B., Cook, D., Ducki, S., McGown, A.T. (2006). The synthesis of indanones related to combretastatin A-4 via microwave-assisted Nazarov cyclization of chalcones. *Tetrahedron Lett.*, 47 (10), 1637-1640.
- [110] Saito, A., Umakoshi, M., Yagyu, N., Hanzawa, Y. (2008). Novel One-Pot Approach to Synthesis of Indanones through Sb(V)-Catalyzed Reaction of Phenylalkynes with Aldehydes. *Org. Lett.*, 10 (9), 1783-1785.

- [111] Huang, Y.-S., Liu, J.-Q., Zhang, L.-J., Lu, H.-L. (2012). Synthesis of 1-Indanones from Benzoic Acids. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 51 (3), 1105-1109.
- [112] Hasbun, J.A., Barker, K.K., Mertes, M.P. (1973). Trimethylammonium phenyl ketones. Actions on the cholinergic receptor and acetylcholinesterase. *J. Med. Chem.*, 16 (7), 847-849.
- [113] Sheng, R., Lin, X., Li, J., Jiang, Y., Shang, Z., Hu, Y. (2005). Design, synthesis, and evaluation of 2-phenoxy-indan-1-one derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15 (17), 3834-3837.
- [114] Shen, Y., Sheng, R., Zhang, J., He, Q., Yang, B., Hu, Y. (2008). 2-Phenoxy-indan-1-one derivatives as acetylcholinesterase inhibitors: A study on the importance of modifications at the side chain on the activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 16 (16), 7646-7653.
- [115] Ali, M.A., Ismail, R., Choon, T.S., Kumar, R.S., Osman, H., Arumugam, N., Almansour, A.I., Elumalai, K., Singh, A. (2012). AChE inhibitor: A regio-and stereo-selective 1, 3-dipolar cycloaddition for the synthesis of novel substituted 5, 6-dimethoxy spiro [5.3']-oxindole-spiro-[6.3 "]-2, 3-dihydro-1H-inden-1 "-one-7-(substituted aryl)-tetrahydro-1H-pyrrolo [1, 2-c][1, 3] thiazole. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22 (1), 508-511.
- [116] Qiao, J.P., Gan, C.S., Wang, C.W., Ge, J.F., Nan, D.D., Pan, J., Zhou, J.N. (2012). Novel Indanone Derivatives as Potential Imaging Probes for β -Amyloid Plaques in the Brain. *Chembiochem*, 13 (11), 1652-1662.
- [117] Meng, F.-C., Mao, F., Shan, W.-J., Qin, F., Huang, L., Li, X.-S. (2012). Design, synthesis, and evaluation of indanone derivatives as acetylcholinesterase inhibitors and metal-chelating agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22 (13), 4462-4466.
- [118] Żurek, E., Szymański, P., Mikiciuk-Olasik, E. (2013). Synthesis and biological activity of new donepezil-hydrazinonicotinamide hybrids. *Drug Res.*, 34 (03), 137-144.
- [119] Rampa, A., Mancini, F., De Simone, A., Falchi, F., Belluti, F., Di Martino, R.M.C., Gobbi, S., Andrisano, V., Tarozzi, A., Bartolini, M. (2015). From AChE to BACE1 inhibitors: The role of the amine on the indanone scaffold. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25 (14), 2804-2808.
- [120] Yerdelen, K.O., Koca, M., Anil, B., Sevindik, H., Kasap, Z., Halici, Z., Turkaydin, K., Gunesacar, G. (2015). Synthesis of donepezil-based multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25 (23), 5576-5582.

- [121] Nan, D.D., Gan, C.S., Wang, C.W., Qiao, J.P., Wang, X.M., Zhou, J.N. (2016). 6-Methoxy-indanone derivatives as potential probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.*, 124, 117-128.
- [122] Saglik, B.N., Ilgin, S., Ozkay, Y. (2016). Synthesis of new donepezil analogues and investigation of their effects on cholinesterase enzymes. *Eur. J. Med. Chem.*, 124, 1026-1040.
- [123] Wang, Z.M., Cai, P., Liu, Q.H., Xu, D.Q., Yang, X.L., Wu, J.J., Kong, L.Y., Wang, X.B. (2016). Rational modification of donepezil as multifunctional acetylcholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.*, 123, 282-297.
- [124] Mishra, C.B., Manral, A., Kumari, S., Saini, V., Tiwari, M. (2016). Design, synthesis and evaluation of novel indandione derivatives as multifunctional agents with cholinesterase inhibition, anti-beta-amyloid aggregation, antioxidant and neuroprotection properties against Alzheimer's disease. *Bioorg. Med. Chem.*, 24 (16), 3829-3841.
- [125] Mishra, C.B., Kumari, S., Manral, A., Prakash, A., Saini, V., Lynn, A.M., Tiwari, M. (2017). Design, synthesis, in-silico and biological evaluation of novel donepezil derivatives as multi-target-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.*, 125, 736-750.
- [126] van Greunen, D.G., Cordier, W., Nell, M., van der Westhuyzen, C., Steenkamp, V., Panayides, J.L., Riley, D.L. (2017). Targeting Alzheimer's disease by investigating previously unexplored chemical space surrounding the cholinesterase inhibitor donepezil. *Eur. J. Med. Chem.*, 127, 671-690.
- [127] Azzouz, R., Peauger, L., Gembus, V., Tintas, M.L., Sopkova-de Oliveira Santos, J., Papamichael, C., Levacher, V. (2018). Novel donepezil-like N-benzylpyridinium salt derivatives as AChE inhibitors and their corresponding dihydropyridine "bio-oxidizable" prodrugs: Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationship. *Eur. J. Med. Chem.*, 145, 165-190.
- [128] Acar Çevik, U., Levent, S., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A. (2017). Synthesis of novel 4-(dimethylaminoalkyl)piperazine-1-carbodithioate derivatives as cholinesterase inhibitors. *Lett. Drug Des. Discovery*, 14 (5), 528-539.
- [129] Acar Cevik, U., Saglik, B.N., Levent, S., Osmaniye, D., Kaya Cavusoglu, B., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2019). Synthesis and AChE-Inhibitory Activity of New Benzimidazole Derivatives. *Molecules*, 24 (5)

- [130] Demir Ozkay, U., Can, O.D., Saglik, B.N., Acar Cevik, U., Levent, S., Ozkay, Y., Ilgin, S., Atli, O. (2016). Design, synthesis, and AChE inhibitory activity of new benzothiazole-piperazines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26 (22), 5387-5394.
- [131] Demir Ozkay, U., Can, O.D., Saglik, B.N., Turan, N. (2017). A benzothiazole/piperazine derivative with acetylcholinesterase inhibitory activity: Improvement in streptozotocin-induced cognitive deficits in rats. *Pharmacol. Rep.*, 69 (6), 1349-1356.
- [132] Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V., Feather-Stone, R.M. (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.*, 7 (2), 88-95.
- [133] Hussein, W., Saglik, B.N., Levent, S., Korkut, B., Ilgin, S., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2018). Synthesis and Biological Evaluation of New Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease. *Molecules*, 23 (8)
- [134] Levent, S., Acar Çevik, U., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Can, Ö.D., Özkay, Ü.D., Uçucu, Ü. (2016). Anticholinesterase activity screening of some novel dithiocarbamate derivatives including piperidine and piperazine moieties. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 192 (4), 469-474.
- [135] Osmaniye, D., Saglik, B.N., Acar Cevik, U., Levent, S., Kaya Cavusoglu, B., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A., Turan, G. (2019). Synthesis and AChE Inhibitory Activity of Novel Thiazolylhydrazone Derivatives. *Molecules*, 24 (13)
- [136] Sağlık, B.N., Özkay, Y., Demir Özkay, Ü., Karaca Gençer, H. (2014). Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Dithiocarbamate Derivatives. *J. Chem.*, 2014, 1-9.
- [137] Tok, F., Kocyigit-Kaymakcioglu, B., Saglik, B.N., Levent, S., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2019). Synthesis and biological evaluation of new pyrazolone Schiff bases as monoamine oxidase and cholinesterase inhibitors. *Bioorg. Chem.*, 84, 41-50.
- [138] Turan-Zitouni, G., Hussein, W., Saglik, B.N., Baysal, M., Kaplancikli, Z.A. (2018). Fighting Against Alzheimer's Disease: Synthesis of New Pyrazoline and Benzothiazole Derivatives as New Acetylcholinesterase and MAO Inhibitors. *Lett. Drug Des. Discovery*, 15 (4), 414-427.
- [139] Altintop, M.D., Sever, B., Osmaniye, D., Saglik, B.N., Ozdemir, A. (2018). Design, synthesis, in vitro and in silico evaluation of new pyrrole derivatives as monoamine oxidase inhibitors. *Arch. Pharm.*, 351 (7), e1800082.

- [140] Can, N.O., Osmaniye, D., Levent, S., Saglik, B.N., Inci, B., Ilgin, S., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2017). Synthesis of New Hydrazone Derivatives for MAO Enzymes Inhibitory Activity. *Molecules*, 22 (8)
- [141] Can, N.O., Osmaniye, D., Levent, S., Saglik, B.N., Korkut, B., Atli, O., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2018). Design, synthesis and biological assessment of new thiazolylhydrazine derivatives as selective and reversible hMAO-A inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 144, 68-81.
- [142] Can, O.D., Osmaniye, D., Demir Ozkay, U., Saglik, B.N., Levent, S., Ilgin, S., Baysal, M., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2017). MAO enzymes inhibitory activity of new benzimidazole derivatives including hydrazone and propargyl side chains. *Eur. J. Med. Chem.*, 131, 92-106.
- [143] Cavusoglu, B.K., Saglik, B.N., Osmaniye, D., Levent, S., Acar Cevik, U., Karaduman, A.B., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2017). Synthesis and Biological Evaluation of New Thiosemicarbazone Derivative Schiff Bases as Monoamine Oxidase Inhibitory Agents. *Molecules*, 23 (1)
- [144] Ilgin, S., Osmaniye, D., Levent, S., Saglik, B.N., Acar Cevik, U., Cavusoglu, B.K., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2017). Design and Synthesis of New Benzothiazole Compounds as Selective hMAO-B Inhibitors. *Molecules*, 22 (12)
- [145] Kaya, B., Saglik, B.N., Levent, S., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2016). Synthesis of some novel 2-substituted benzothiazole derivatives containing benzylamine moiety as monoamine oxidase inhibitory agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 31 (6), 1654-1661.
- [146] Kaya, B., Yurttas, L., Saglik, B.N., Levent, S., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2017). Novel 1-(2-pyrimidin-2-yl)piperazine derivatives as selective monoamine oxidase (MAO)-A inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 32 (1), 193-202.
- [147] Kaya Cavusoglu, B., Saglik, B.N., Ozkay, Y., Inci, B., Kaplancikli, Z.A. (2018). Design, synthesis, monoamine oxidase inhibition and docking studies of new dithiocarbamate derivatives bearing benzylamine moiety. *Bioorg. Chem.*, 76, 177-187.
- [148] Saglik, B.N., Kaya Cavusoglu, B., Osmaniye, D., Levent, S., Acar Cevik, U., Ilgin, S., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A., Ozturk, Y. (2019). In vitro and in silico evaluation of new thiazole compounds as monoamine oxidase inhibitors. *Bioorg. Chem.*, 85, 97-108.
- [149] Turan-Zitouni, G., Hussein, W., Saglik, B.N., Tabbi, A., Korkut, B. (2018). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel N-Pyridyl-Hydrazone Derivatives as Potential Monoamine Oxidase (MAO) Inhibitors. *Molecules*, 23 (1)

- [150] Turan-Zitouni, G., Tabbi, A., Hussein, W., Karaduman, A.B., Sağlık, B.N., Özkay, Y. (2018). Synthesis and Evaluation of N-[1-(((3,4-Diphenylthiazol-2(3H)-ylidene)amino)methyl)cyclopentyl]acetamide Derivatives for the Treatment of Diseases Belonging to MAOs. *J. Chem.*, 2018, 1-10.
- [151] Acar Çevik, U., Sağlık, B.N., Ardiç, C.M., Özkay, Y., Atli, Ö. (2018). Synthesis and evaluation of new benzimidazole derivatives with hydrazone moiety as anticancer agents. *Turk. J. Biochem.*, 43 (2), 151-158.
- [152] Acar Çevik, U., Sağlık, B.N., Korkut, B., Özkay, Y., Ilgin, S. (2018). Antiproliferative, Cytotoxic, and Apoptotic Effects of New Benzimidazole Derivatives Bearing Hydrazone Moiety. *J. Heterocycl. Chem.*, 55 (1), 138-148.
- [153] Can, N.Ö., Acar Çevik, U., Sağlık, B.N., Levent, S., Korkut, B., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Koparal, A.S. (2017). Synthesis, Molecular Docking Studies, and Antifungal Activity Evaluation of New Benzimidazole-Triazoles as Potential Lanosterol 14 α -Demethylase Inhibitors. *J. Chem.*, 2017, 1-15.
- [154] Can, N.O., Cevik, U.A., Saglik, B.N., Ozkay, Y., Atli, O., Baysal, M., Ozkay, U.D., Can, O.D. (2017). Pharmacological and Toxicological Screening of Novel Benzimidazole-Morpholine Derivatives as Dual-Acting Inhibitors. *Molecules*, 22 (8)
- [155] Kaplancikli, Z.A., Levent, S., Osmaniye, D., Saglik, B.N., Cevik, U.A., Cavusoglu, B.K., Ozkay, Y., Ilgin, S. (2017). Synthesis and Anticandidal Activity Evaluation of New Benzimidazole-Thiazole Derivatives. *Molecules*, 22 (12)
- [156] Karaburun, A.C., Kaya Cavusoglu, B., Acar Cevik, U., Osmaniye, D., Saglik, B.N., Levent, S., Ozkay, Y., Atli, O., Koparal, A.S., Kaplancikli, Z.A. (2019). Synthesis and Antifungal Potential of Some Novel Benzimidazole-1,3,4-Oxadiazole Compounds. *Molecules*, 24 (1)
- [157] Karaca Gencer, H., Acar Cevik, U., Kaya Cavusoglu, B., Saglik, B.N., Levent, S., Atli, O., Ilgin, S., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2017). Design, synthesis, and evaluation of novel 2-phenylpropionic acid derivatives as dual COX inhibitory-antibacterial agents. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 32 (1), 732-745.
- [158] Karaca Gencer, H., Acar Cevik, U., Levent, S., Saglik, B.N., Korkut, B., Ozkay, Y., Ilgin, S., Ozturk, Y. (2017). New Benzimidazole-1,2,4-Triazole Hybrid Compounds: Synthesis, Anticandidal Activity and Cytotoxicity Evaluation. *Molecules*, 22 (4)

- [159] Levent, S., Kaya Cavusoglu, B., Saglik, B.N., Osmaniye, D., Acar Cevik, U., Atli, O., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2017). Synthesis of Oxadiazole-Thiadiazole Hybrids and Their Anticandidal Activity. *Molecules*, 22 (11)
- [160] Osmaniye, D., Kaya Cavusoglu, B., Saglik, B.N., Levent, S., Acar Cevik, U., Atli, O., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2018). Synthesis and Anticandidal Activity of New Imidazole-Chalcones. *Molecules*, 23 (4)
- [161] Turan-Zitoun, G., Sağlik, B.N., Çevik, U.A., Levent, S., Ilgin, S., Hussein, W. (2018). Synthesis and antimicrobial activity of new 2-((1-furan-2-yl)ethylidene)hydrazono)-4-phenylthiazol-3(2H)-amine derivatives and their schiff bases with 4-nitrobenzaldehyde. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 193 (11), 744-751.
- [162] 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. *J. Med. Chem.*, 55 (22), 10282-10286.
- [163] Nachon, F., Carletti, E., Ronco, C., Trovaslet, M., Nicolet, Y., Jean, L., Renard, P.Y. (2013). Crystal structures of human cholinesterases in complex with huprine W and tacrine: elements of specificity for anti-Alzheimer's drugs targeting acetyl- and butyrylcholinesterase. *Biochem. J.*, 453 (3), 393-399.
- [164] Son, S.Y., Ma, J., Kondou, Y., Yoshimura, M., Yamashita, E., Tsukihara, T. (2008). Structure of human monoamine oxidase A at 2.2-Å resolution: the control of opening the entry for substrates/inhibitors. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 105 (15), 5739-5744.
- [165] Binda, C., Wang, J., Pisani, L., Caccia, C., Carotti, A., Salvati, P., Edmondson, D.E., Mattevi, A. (2007). Structures of human monoamine oxidase B complexes with selective noncovalent inhibitors: safinamide and coumarin analogs. *J. Med. Chem.*, 50 (23), 5848-5852.
- [166] Schrödinger, L. (2016). New York, NY, USA, 2012. *LigPrep*. version, 3
- [167] Release, S. (2016). 2: LigPrep, version 3.8 (2016) Schrödinger. LLC, New York, NY,
- [168] Schrödinger, L. (2016). Glide, version 7.1. *Schrödinger, LLC: New York, NY, USA*,
- [169] Zurek, E., Szymanski, P., Mikiciuk-Olasik, E. (2013). Synthesis and biological activity of new donepezil-hydrazinonicotinamide hybrids. *Drug Res.*, 63 (3), 137-144.

- [170] Sugumaran, M., Yokesh Kumar, M. (2012). Synthesis and biological activity of novel 2, 5-disubstituted benzimidazole derivatives. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.*, 4 (1), 80-83.
- [171] Güniz Küçükgül, Ş., Rollas, S. (2002). Synthesis, characterization of novel coupling products and 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-ones as potential antimycobacterial agents. *Farmaco*, 57 (7), 583-587.
- [172] Turan-Zitouni, G., Demirayak, S., Ozdemir, A., Kaplancikli, Z.A., Yildiz, M.T. (2004). Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetyl amino]thiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity. *Eur. J. Med. Chem.*, 39 (3), 267-272.
- [173] UzgÖRen Baran, A. (2013). Comparative study of microwave-assisted and conventional synthesis of ibuprofen-based acyl hydrazone derivatives. *Turk. J. Chem.*, 37, 927-935.
- [174] Lucier, G.W., McDaniel, O.S., Matthews, H.B. (1971). Microsomal rat liver UDP glucuronyltransferase: Effects of piperonyl butoxide and other factors on enzyme activity. *Arch. Biochem. Biophys.*, 145 (2), 520-530.
- [175] Lineweaver, H., Burk, D. (1934). The Determination of Enzyme Dissociation Constants. *J. Am. Chem. Soc.*, 56 (3), 658-666.
- [176] Telefoncu, A. (1986). Temel ve uygulamalı enzimoloji. *Ege Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fak. Yayını*, 59.
- [177] Blois, M.S. (1958). Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. *Nature*, 181 (4617), 1199-1200.
- [178] Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E., Berset, C. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT--Food Sci. Technol.*, 28 (1), 25-30.
- [179] Kosar, M., Dorman, H.J.D., Bachmayer, O., Baser, K.H.C., Hiltunen, R. (2003). *Chem. Nat. Compd.*, 39 (2), 161-166.
- [180] Kumarasamy, Y., Byres, M., Cox, P.J., Jaspars, M., Nahar, L., Sarker, S.D. (2007). Screening seeds of some Scottish plants for free radical scavenging activity. *Phytother. Res.*, 21 (7), 615-621.
- [181] Apak, R., Guclu, K., Ozyurek, M., Karademir, S.E. (2004). Novel total antioxidant capacity index for dietary polyphenols and vitamins C and E, using their cupric ion reducing capability in the presence of neocuproine: CUPRAC method. *J. Agric. Food Chem.*, 52 (26), 7970-7981.

- [182] Guclu, K., Sozgen, K., Tutem, E., Ozyurek, M., Apak, R. (2005). Spectrophotometric determination of ascorbic acid using copper(II)-neocuproine reagent in beverages and pharmaceuticals. *Talanta*, 65 (5), 1226-1232.
- [183] Apak, R., Guclu, K., Ozyurek, M., Karademir, S.E., Altun, M. (2005). Total antioxidant capacity assay of human serum using copper(II)-neocuproine as chromogenic oxidant: the CUPRAC method. *Free Radical Res.*, 39 (9), 949-961.
- [184] Atanasova, M., Stavrakov, G., Philipova, I., Zheleva, D., Yordanov, N., Doytchinova, I. (2015). Galantamine derivatives with indole moiety: Docking, design, synthesis and acetylcholinesterase inhibitory activity. *Bioorg. Med. Chem.*, 23 (17), 5382-5389.
- [185] Colovic, M.B., Krstic, D.Z., Lazarevic-Pasti, T.D., Bondzic, A.M., Vasic, V.M. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr. Neuropharmacol.*, 11 (3), 315-335.
- [186] Dvir, H., Silman, I., Harel, M., Rosenberry, T.L., Sussman, J.L. (2010). Acetylcholinesterase: from 3D structure to function. *Chem.-Biol. Interact.*, 187 (1-3), 10-22.
- [187] Wu, M.Y., Esteban, G., Brogi, S., Shionoya, M., Wang, L., Campiani, G., Unzeta, M., Inokuchi, T., Butini, S., Marco-Contelles, J. (2016). Donepezil-like multifunctional agents: Design, synthesis, molecular modeling and biological evaluation. *Eur. J. Med. Chem.*, 121, 864-879.
- [188] Alipour, M., Khoobi, M., Foroumadi, A., Nadri, H., Moradi, A., Sakhteman, A., Ghandi, M., Shafiee, A. (2012). Novel coumarin derivatives bearing N-benzyl pyridinium moiety: potent and dual binding site acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 20 (24), 7214-7222.
- [189] Al-Rashid, Z.F., Hsung, R.P. (2015). A computational view on the significance of E-ring in binding of (+)-arisugacin A to acetylcholinesterase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 25 (21), 4848-4853.
- [190] Genest, D., Rochais, C., Lecoutey, C., Oliveira Santos, J.S.-d., Ballandonne, C., Butt-Gueulle, S., Legay, R., Since, M., Dallemagne, P. (2013). Design, synthesis and biological evaluation of novel indano- and thiaindano-pyrazoles with potential interest for Alzheimer's disease. *MedChemComm*, 4 (6)

- [191] Evranos-Aksoz, B., Yabanoglu-Ciftci, S., Ucar, G., Yelekci, K., Ertan, R. (2014). Synthesis of some novel hydrazone and 2-pyrazoline derivatives: monoamine oxidase inhibitory activities and docking studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 24 (15), 3278-3284.
- [192] Gokhan-Kelekci, N., Simsek, O.O., Ercan, A., Yelekci, K., Sahin, Z.S., Isik, S., Ucar, G., Bilgin, A.A. (2009). Synthesis and molecular modeling of some novel hexahydroindazole derivatives as potent monoamine oxidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 17 (18), 6761-6772.
- [193] Toprakci, M., Yelekci, K. (2005). Docking studies on monoamine oxidase-B inhibitors: estimation of inhibition constants (K_i) of a series of experimentally tested compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15 (20), 4438-4446.
- [194] De Colibus, L., Li, M., Binda, C., Lustig, A., Edmondson, D.E., Mattevi, A. (2005). Three-dimensional structure of human monoamine oxidase A (MAO A): relation to the structures of rat MAO A and human MAO B. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 102 (36), 12684-12689.
- [195] Binda, C., Newton-Vinson, P., Hubalek, F., Edmondson, D.E., Mattevi, A. (2002). Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatment of neurological disorders. *Nat. Struct. Biol.*, 9 (1), 22-26.
- [196] Liu, W., Lang, M., Youdim, M.B.H., Amit, T., Sun, Y., Zhang, Z., Wang, Y., Weinreb, O. (2016). Design, synthesis and evaluation of novel dual monoamine-cholinesterase inhibitors as potential treatment for Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 109, 376-385.
- [197] Marco-Contelles, J., Unzeta, M., Bolea, I., Esteban, G., Ramsay, R.R., Romero, A., Martinez-Murillo, R., Carreiras, M.C., Ismaili, L. (2016). ASS234, As a New Multi-Target Directed Propargylamine for Alzheimer's Disease Therapy. *Front. Neurosci.*, 10, 294.
- [198] Unzeta, M., Esteban, G., Bolea, I., Fogel, W.A., Ramsay, R.R., Youdim, M.B., Tipton, K.F., Marco-Contelles, J. (2016). Multi-Target Directed Donepezil-Like Ligands for Alzheimer's Disease. *Front. Neurosci.*, 10, 205.
- [199] Youdim, M.B., Gross, A., Finberg, J.P. (2001). Rasagiline [N-propargyl-1R(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B. *Br. J. Pharmacol.*, 132 (2), 500-506.