



**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 ğretim 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, ğrencisi 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 KAPLANCIKLI'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.

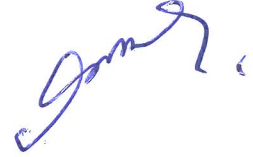
Ve her zaman beni bir yerlerden izlediğine inandığım Babam...

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. Kolinerjik 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. Kolinerjik 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-1H-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-1H-inden-1-on türevlerinin sentezi (B1-B3) (Yöntem B) | 31 |
| 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) | 32 |
| 4.1.4. 2-Süstitüe-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit 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. Sitotoksisite 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 sitotoksosite 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 değerlendirilmesi | 302 |
| 5.3.2.1. ¹ H NMR spektrumlarının değerlendirilmesi..... | 302 |
| 5.3.2.2. ¹³ C NMR spektrumlarının değerlendirilmesi..... | 303 |
| 5.3.2.3. 2D NMR spektrumlarının değerlendirilmesi..... | 304 |
| 5.3.3. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi | 311 |
| 5.4. Biyolojik Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi | 311 |
| 5.4.1. AChE ve BChE enzim aktivite çalışmalarının değerlendirilmesi .. | 311 |
| 5.4.2. MAO-A ve MAO-B enzim aktivite çalışmalarının değerlendirilmesi | 318 |
| 5.4.3. Enzim kinetik çalışmalarının değerlendirilmesi | 324 |
| 5.4.4. Antioksidan aktivite çalışmalarının değerlendirilmesi..... | 329 |
| 5.4.4.1. DPPH serbest radikal giderim aktivitesi yöntemi ile elde edilen sonuçların değerlendirilmesi..... | 330 |
| 5.4.4.2. CUPRAC (Bakır (II) iyonu indirgeme antioksidan kapasite) antioksidan tayin yöntemi ile elde edilen sonuçların değerlendirilmesi | 332 |
| 5.4.5. Beta amyloid 1-42 (Aβ42) inhibitör tarama çalışmalarının değerlendirilmesi | 335 |
| 5.4.6. Sitotoksikite etki çalışmalarının değerlendirilmesi | 336 |
| 5.5. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi..... | 338 |
| 5.5.1. Asetilkolinesteraz (AChE) enzimi üzerine moleküler modelleme çalışmalarının değerlendirilmesi..... | 338 |
| 5.5.2. Bütirikolinesteraz (BChE) enzimi üzerine moleküler modelleme çalışmalarının değerlendirilmesi..... | 364 |
| 5.5.3. Monoamin oksidaz A (MAO-A) enzimi üzerine moleküler modelleme çalışmalarının değerlendirilmesi | 378 |
| 5.5.4. Monoamin oksidaz B (MAO-B) enzimi üzerine moleküler modelleme çalışmalarının değerlendirilmesi | 382 |

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



TABLolar DİZİNİ

| | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 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 eldesi..... | 18 |
| Şekil 2.12. 2,3-Disübstitüe 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-((6-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-(diethylamino)etil)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 ¹ H 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 ¹ H 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 µM)..... | 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 µM)..... | 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 µM)..... | 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 µM)..... | 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-(ϵ -nitrobenzoik asiy) |
| 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 |
| ¹ H 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 |



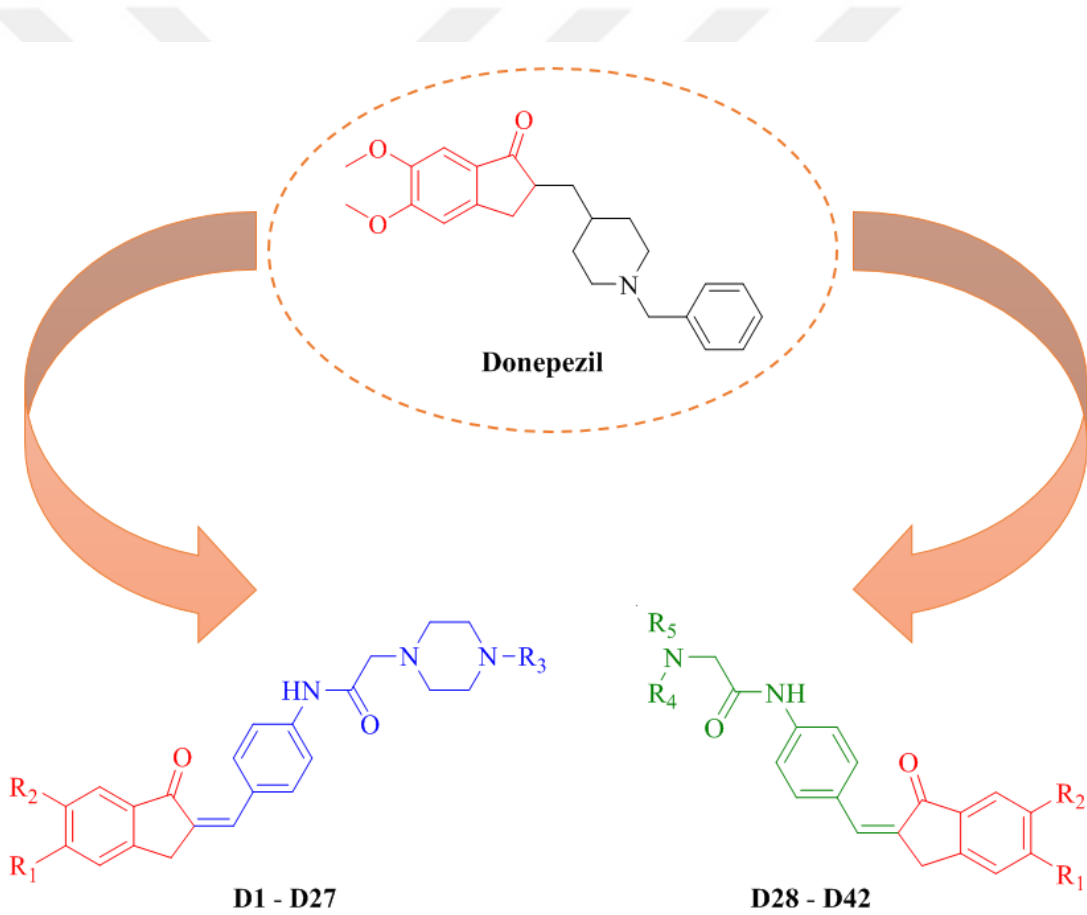
1. GİRİŞ VE AMAÇ

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.

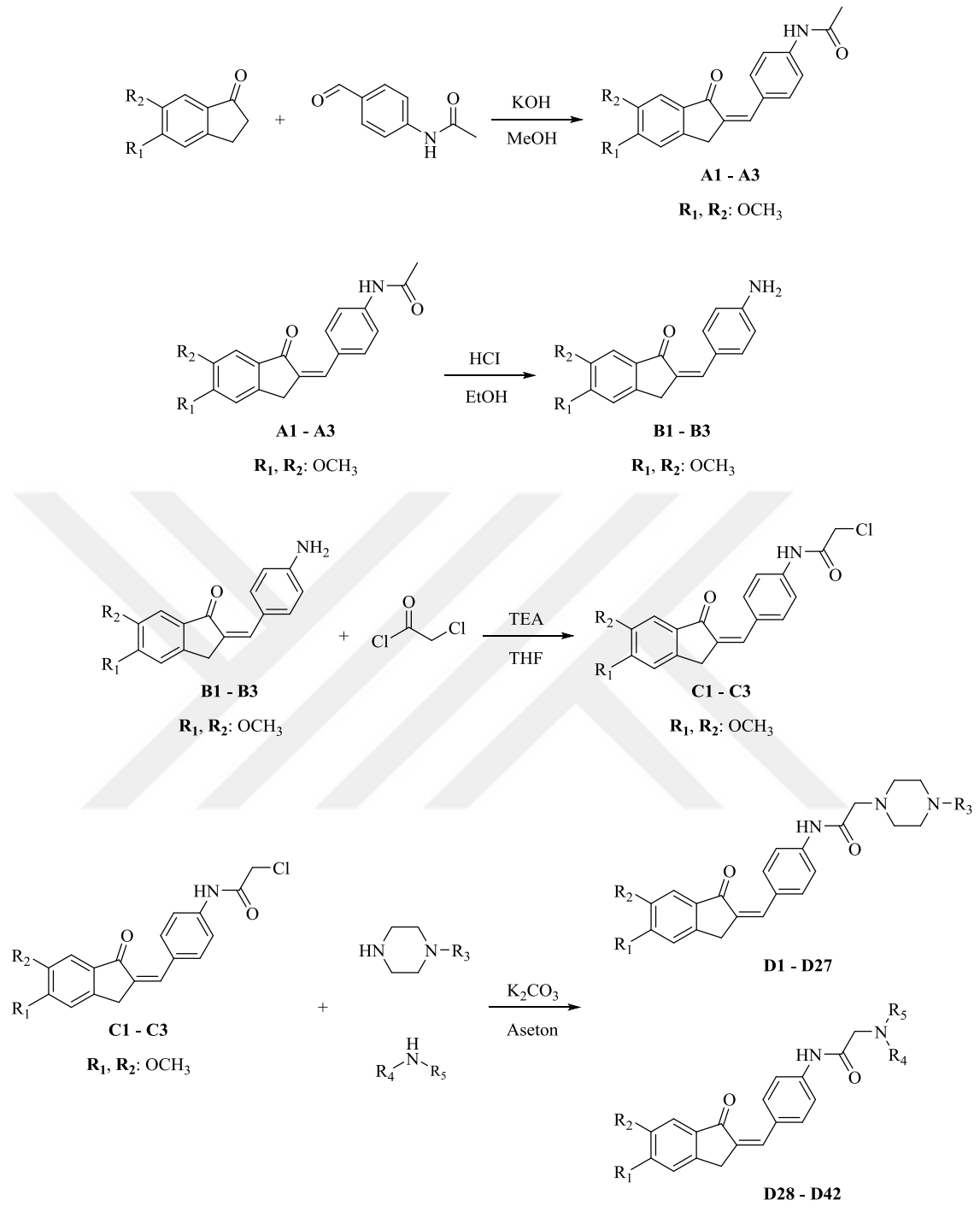
Alzheimer hastalığının en önemli patolojik özellikleri β -amiloid ($A\beta$) ekstraselüler plaklar, tau proteininin aşırı fosforillenmesiyle meydana gelen hücre içi nörofibriller yumaklar, bazal ön beyinde kolinerjik nöronların kaybı ve oksidatif strestir [8, 9]. Yetersiz kolinerjik transmisyon, Alzheimer 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 bileşikleri 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 patogeneğinde 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 etiopatogenezinde ve diğer hastalıklarda da etkili olabilmektedir [27-31].

2.1.2. Alzheimer hastalığının patogenezi

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

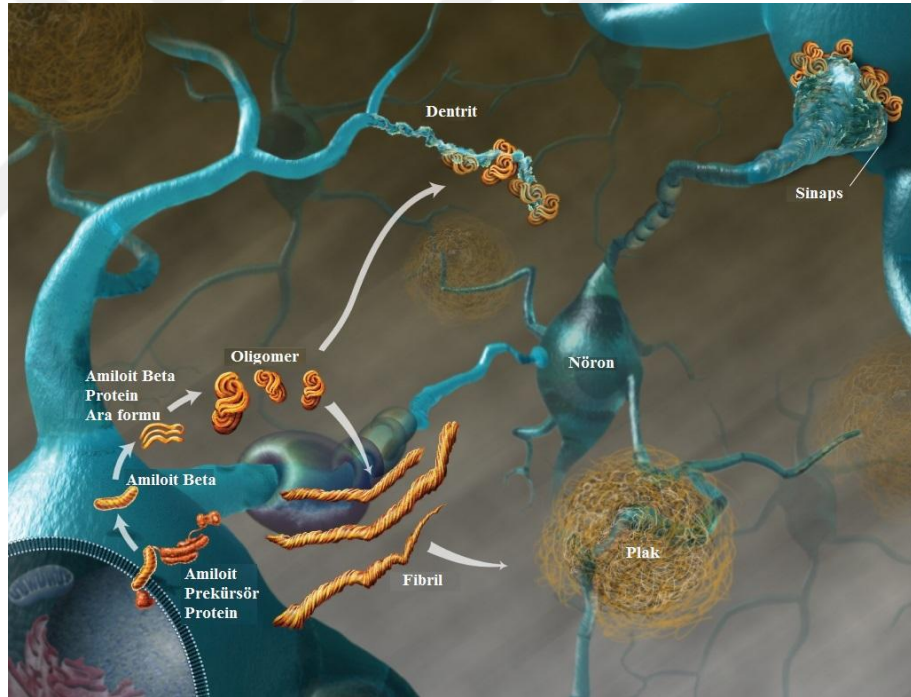
2.1.2.1. Kolinerjik hipotez

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 artıracakını 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 Selejilin 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

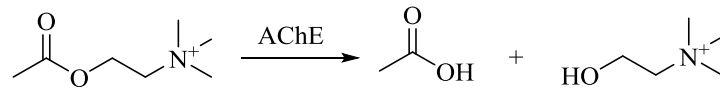
2.1.3.1. Kolinerjik yaklaşım

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; açilkolin 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 spesifikliği, dokularda dağılımı ve inhibitörlere duyarlılıkları bakımından farklılık taşımaktadırlar [69, 70].

Kolinesteraz enzimlerinin mekanizması, serin proteaz enzimlerinde olduğu gibi Ser203'ün asetilkolindeki karbonile nükleofilik atağı sonucu kolin grubunun ayrılması ve açil-asetilkolinesteraz ara ürünü oluşması esasına dayanmaktadır. Bir su molekülü açil grubuyla yer değiştirerek, 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 asitine 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 açil 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 beyninde 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.

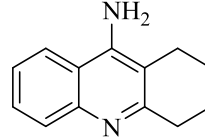
AChE enzimidaki 14 amino asitten 6 tanesinin (Tyr72, Tyr124, Trp286, Phe295, Phe297, Tyr337) BChE enziminde daha küçük alifatik veya polar amino asitlerle (Asn68, Gln119, Ala277, Leu286, Val288, Ala328) yer değiştirmiş olması BChE enzim kavitesini, AChE enzim kavitesine nazaran oldukça geniş kılmaktadır. *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

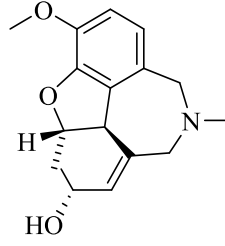
Bir aminoakridin türevi olan takrin non-selektif reversibl ChE inhibisyonu yapmaktadır. Hem AChE hem de BuChE enzimlerini güçlü bir şekilde inhibe edebilmektedir. Takrin ile periferik kolinesterazlar da inhibe edildiğinden, çoğunlukla gastrointestinal rahatsızlıktan kaynaklanan yan etkilerin daha yüksek 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

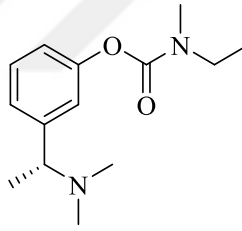
Galantamin hafif-orta şiddetli AH tedavisinde kullanılmak üzere 2001 yılında onaylanmıştır. Galantamin, *Kafkas kardeleninden* (*Galanthus woronowii*) ve *Amaryllidaceae* familyasının çeşitli türlerinin soğanlarından izole edilmiş bir alkaloid olup, merkezi sinir sistemine etki eden, selektif, reversibl 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

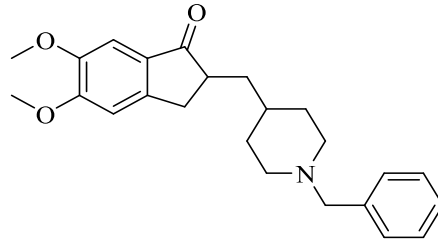
Rivastigmin AuChE ve BChE inhibitör özelliğine sahip olan kolaylıkla kan beyin bariyerini geçebilen küçük bir moleküldür. 2000 yılında hafif-orta şiddetli Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır [42]. Rivastigmin, CYP izoenzimleri tarafından hepatik olarak metabolize edilmez, 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].

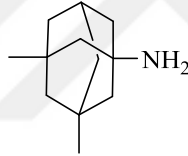


Şekil 2.6. Donepezil molekülünün kimyasal yapısı

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.



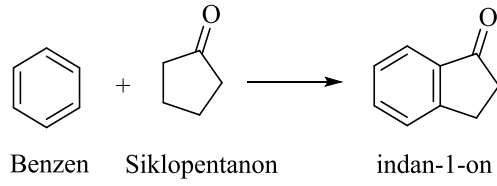
Şekil 2.7. Memantin molekülünün kimyasal yapısı

2.2. İndanon Halka Sistemi

2.2.1. İndanon halka sistemi ile ilgili genel bilgiler

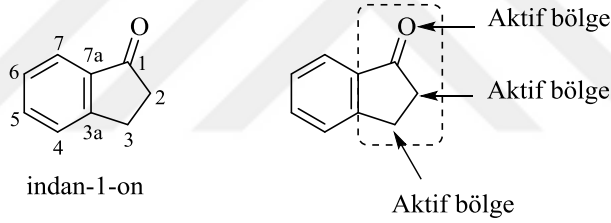
Aromatik bir birim içeren karbosiklik bileşikler, farmakolojik etki gösteren önemli bileşikler arasında yer almaktadır. İndanon bu grupta bulunan ve genellikle sentez çalışmalarında başlangıç maddesi olarak tercih edilen bir halka sistemidir. İndanon türevleri başta Alzheimer olmak üzere çeşitli kanser 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

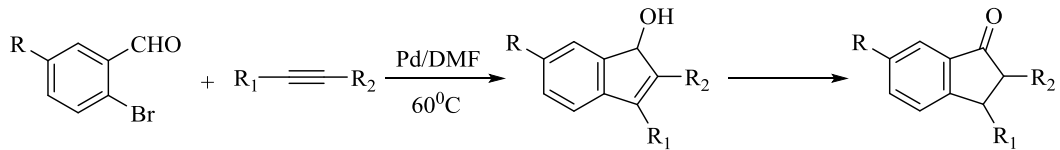
Siklopentanon halkası karbonil grubu, benzilik ve α -keto hidrojen atomları içermeleri sebebiyle çok çeşitli aktiviteler göstermektedir. İndanon halkası α -hidrojen atomunun asitliği sayesinde kondenzasyon reaksiyonu, benzilik konumundan radikalik yer değiştirme tepkimelerini gerçekleştirirken, katılma 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

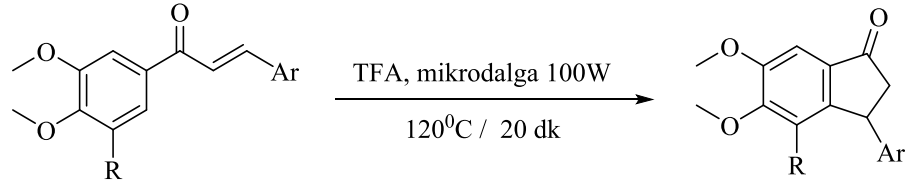
2.2.2. İndanon halkasının genel sentez yöntemleri

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



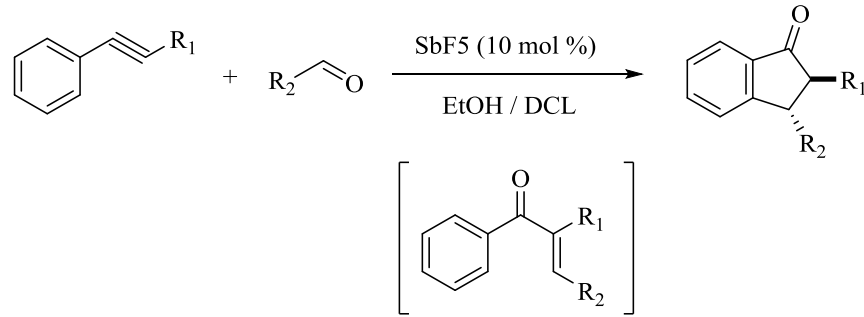
Şekil 2.10. İndenollerin indanon türevlerine dönüşümü

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



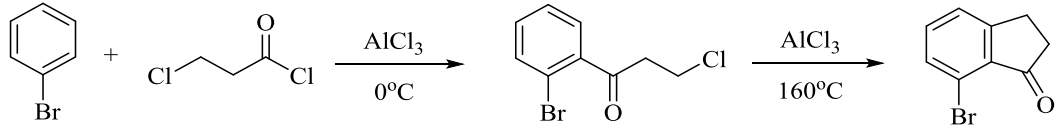
Şekil 2.11. Şalkon türevlerinden nazarov siklizasyon tepkimesi ile indanon eldesi

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-disübstitüe indanon türevlerini elde etmişlerdir [110].



Şekil 2.12. 2,3-Disübstitüe indanon türevlerinin sentezi

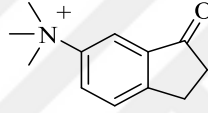
Huang ve diğerleri (2012) bromobenzeni kloropropiyonil klorür ile AlCl_3 katalizörlüğünde reaksiyona sokarak 3-kloro-1-fenilpropan-1-on bileşiğini elde etmişlerdir. Daha sonra bu bileşikten yola çıkarak molekül içi Friedel-Craft alkilasyon reaksiyonu ile indanon sentezini gerçekleştirmişlerdir [111].



Şekil 2.13. Friedel Craft açilasyonuna dayanan indanon sentezi

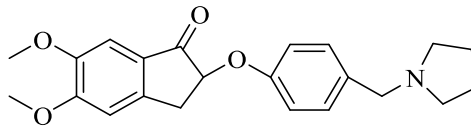
2.3. Antikolinesteraz Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş İndanon Türevleri

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

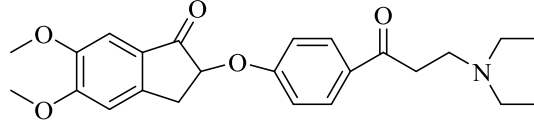
2005 yılında yapılan bir çalışmada AChE inhibitörleri olarak 2-fenoksiindan-1-on türevleri tasarlanıp sentezleri gerçekleştirmişlerdir. Yapılan *in vitro* AChE aktivitesi çalışması sonucunda 5,6-dimetoksi-2-(4-(pirolidin-1-il-metil)fenoksi)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on bileşiği $IC_{50}=0.05$ μ M değeri 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

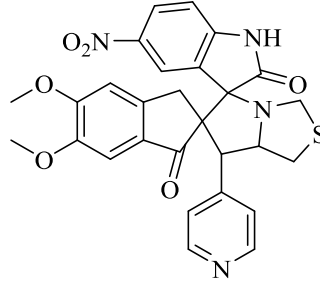
Shen ve diğerleri (2008) bir çalışmalarında AChE inhibitörleri olarak 2-fenoksiindan-1-on türevlerini sentezlemişlerdir. Yapılan *in vitro* AChE inhibisyon çalışması sonucunda, referans olarak kullanılan donepezilin IC_{50} değeri 0.0268 ± 0.0015 μ M iken 2-(4-(3-(diethylamino)propanoil)fenoksi)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on

bileşiğinin IC₅₀ değeri 0.00078 ± 0.00012 µM olarak bulunmuştur. İlgili bileşiğin aktivite çalışmaları sonucunda donepezilden 34 kat daha aktif bulunduğu bildirilmiştir. BChE enzim aktivite testi incelendiğinde aynı bileşiğin inhibisyon potansiyeli IC₅₀=1.520 ± 0.260 µM olarak verilmiştir [114].



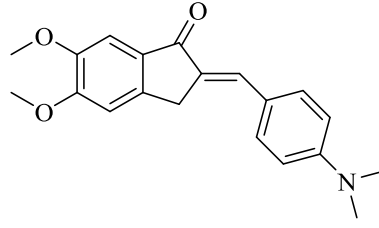
Şekil 2.16. 2-(4-(3-(Diethylamino)propanoil)fenoksi)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı

Ali ve diğerleri (2012) yaptıkları bir çalışmalarında süstitüe 5,6-dimetoksispiro[5.3']-oksindolspiro-[6,3']-2,3-dihidro-1H-inden-1"-on-7-(süstitüearil)-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'-pirol[1,2-c]tiyazol-5',3"-indolin]-1,2"(3H)-dion bileşiğinin AChE enzimine karşı IC₅₀ değeri 0.11 ± 0.1 µM olarak bulunmuş ve seri içindeki en etkili bileşik olarak belirtilmiştir [115].



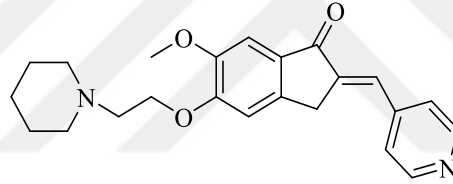
Şekil 2.17. 5,6-Dimetoksi-5"-nitro-7'-(piridin-4-il)-7',7'a-dihidro-1'H,3'H-dispiro[inden-2,6'-pirol[1,2-c]tiyazol-5',3"-indolin]-1,2"(3H)-dion bileşiğinin kimyasal yapısı

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 µM K_i değeri ile en yüksek affiniteye sahip olduğu belirtilmiştir [116].



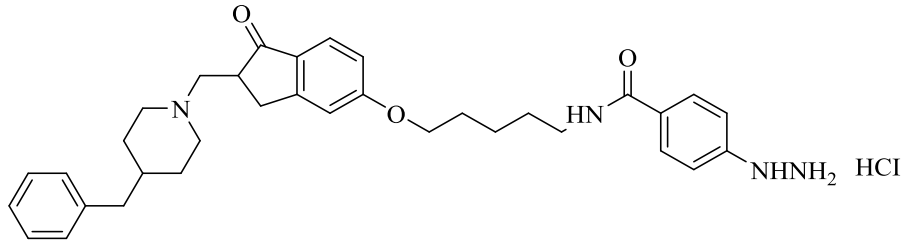
Şekil 2.18. 2-(4-(Dimetilamino)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı

Meng ve diğerleri (2012) bir çalışmada donepezili referans alarak tasarladıkları indanon türevlerinin antikolinesteraz aktivitelerini araştırmışlardır. *In 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 IC₅₀ değerinin 0,0018 ± 0,00007 µM olarak bulunduğu belirtilerek seri içindeki en etkili inhibitör olduğu bildirilmiştir. Yapılan *in vitro* BChE aktivite testinde ise aynı bileşiğin IC₅₀ değeri 9.5 ± 0.241 µM olarak bulunmuştur [117].



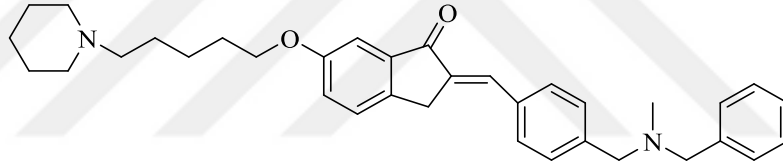
Şekil 2.19. 6-Metoksi-5-(2-(piperidin-1-il)etoksi)-2-(piridin-4-il-metilen)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı

2012 yılında yürütülen bir çalışmada, donepezil-hidrazinonikotinamid 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 × 10⁻⁵ µM IC₅₀ değerine sahip olduğu tespit edilmiştir. BChE enzim aktivite çalışmaları neticesinde ise ilgili bileşiğin IC₅₀ değerinin 2.659 × 10⁻³ µM olduğu belirtilmiştir [118].



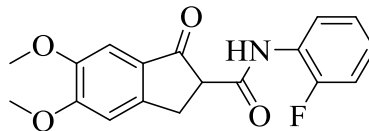
Şekil 2.20. *N*-(5-((2-((4-Benzilpiperidin-1-il)metil)-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)oksi)fenil)-4-hidrazinil benzamid bileşiminin kimyasal yapısı

Rampa ve diğerleri (2015) bir çalışmalarında AChE inhibisyon potansiyellerini araştırmak üzere bir seri 2-(4-((benzil-metilamino)metil)benziliden)-6-(süstitüe-pentiloksi)-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 bileşiminin IC_{50} değeri $0,20 \pm 0,02 \mu M$ olarak bulunmuştur [119].



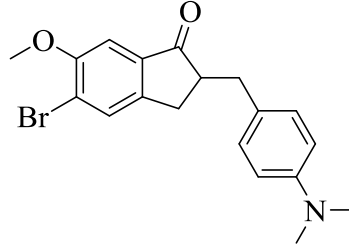
Şekil 2.21. 2-(4-((Benzil-metilamino)metil)benziliden)-6-((5-(piperidin-1-il)pentil)oksi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiminin kimyasal yapısı

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-karboksamid hibrid türevlerini sentezlemişlerdir. Yapılan biyolojik etki çalışmalarına göre seri içerisinde *N*-(2-florofenil)-5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-karboksamid bileşiminin IC_{50} değeri $0,08 \pm 0,003 \mu M$ olarak bulunmuştur [120].



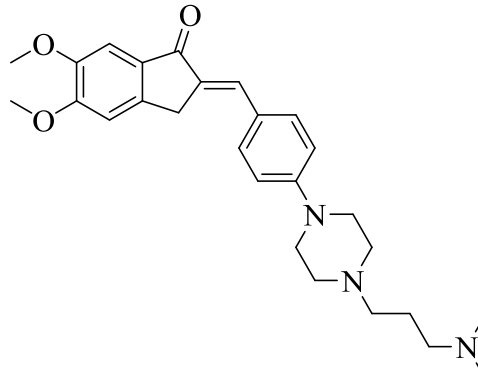
Şekil 2.22. *N*-(2-Florofenil)-5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-karboksamid bileşiminin kimyasal yapısı

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

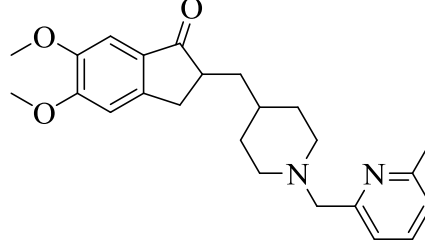
Sağlık ve diğerleri (2016) yaptıkları bir çalışmada yeni donepezil analogları sentezleyerek AH tedavisinde etkinliklerini araştırmışlardır. Seri içerisinde 2-(4-(4-(3-(dimetilamino)propil)piperazin-1-il)benziliden)-5,6-dimetoksi-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiği 4.895 ± 0.14 μ M IC_{50} değeri ile en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

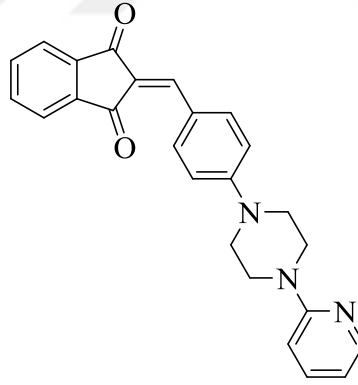
Wang ve diğerleri (2016) bir çalışmalarında AChE ve BChE inhibisyon potansiyellerini araştırmak üzere bir seri 5,6-dimetoksi-2-((1-((6-sübstitüepiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerini sentezlemişlerdir. Yapılan biyolojik etki çalışmalarına göre seri içerisinde 5,6-dimetoksi-2-((1-((6-

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



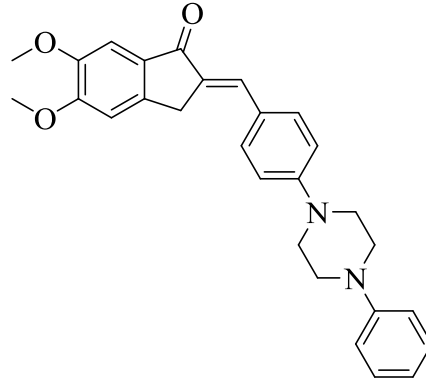
Şekil 2.25. 5,6-Dimetoksi-2-((1-((6-metilpiridin-2-il)metil)piperidin-4-il)metil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı

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)-1H-inden-1,3(2H)-dion bileşiğinin IC₅₀ değerinin 0,036 µM olarak bulunduğu belirtilerek seri içindeki en etkili inhibitör olduğu bildirilmiştir [124].



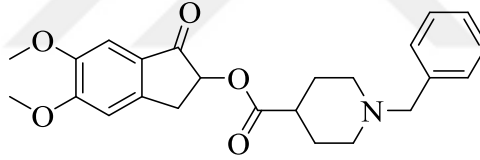
Şekil 2.26. 2-(4-(4-(Piridin-2-il)piperazin-1-il)benziliden)-1H-inden-1,3(2H)-dion bileşiğinin kimyasal yapısı

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-1H-inden-1-on bileşiğinin IC₅₀ değerinin 0,024 µM olarak bulunduğu belirtilerek seri içindeki en etkili inhibitör olduğu bildirilmiştir [125].



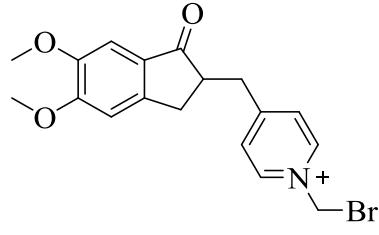
Şekil 2.27. 5,6-Dimetoksi-2-(4-(4-fenilpiperazin-1-il)benziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on bileşiğinin kimyasal yapısı

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 IC₅₀ değeri 0.03±0.07 µM 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-benzilpiperidinyum 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 IC₅₀ 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-Allilpiperazin | : 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 Oksidase-A human | : Sigma, Almanya |
| Monoamine Oksidase-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 |

| | |
|------------|------------------|
| Tripsin | : Sigma, Almanya |
| EDTA | : Sigma, Almanya |
| MTT Boyası | : Sigma, Almanya |



3.2. Kullanılan Cihazlar

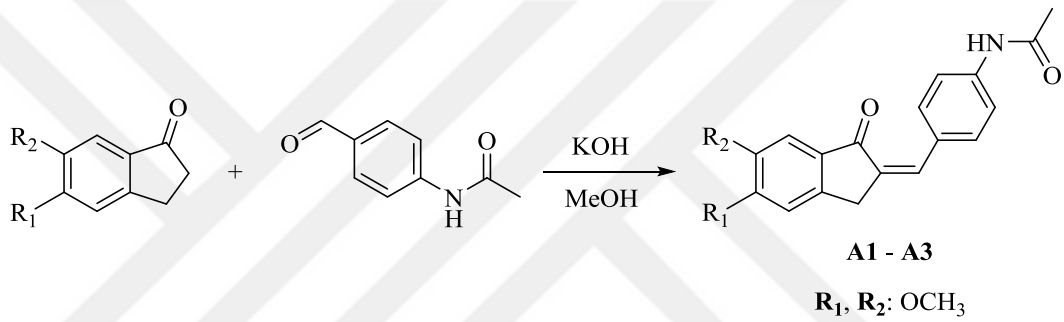
| | |
|--|--|
| Elektronik terazi | : Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya |
| Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı | : Heidolph, MR 3003, Almanya |
| Ultraviyole lambası | : Camag, Cabinet, İsviçre |
| Erime derecesi tayin cihazı | : Mettler Toledo-MP90 Melting Point System |
| Infrared spektrofotometresi | : 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)

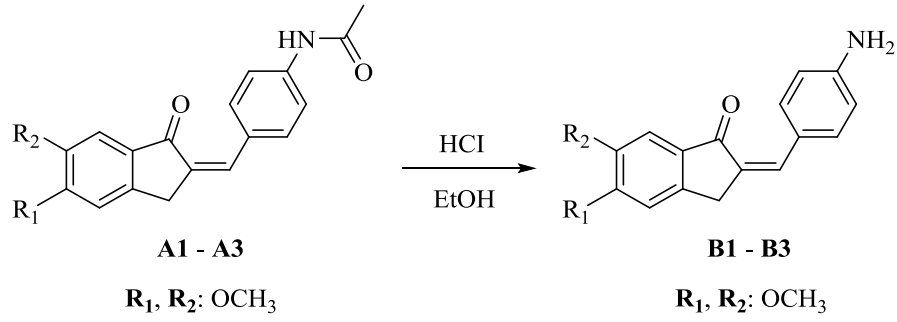
Potasyum hidroksit (100 mmol, 5,6 g) metanol içerisinde çözülmüştür. Çözeltiye uygun inden-1-on türevi (100 mmol) ve 4-asetamidobenzaldehit (100 mmol, 16,3 g) eklenerek oda ısısında karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyon içeriği 48 saat karıştırılmış ve oluşan renkli çökelek süzülerek alınmıştır. Ham ürün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

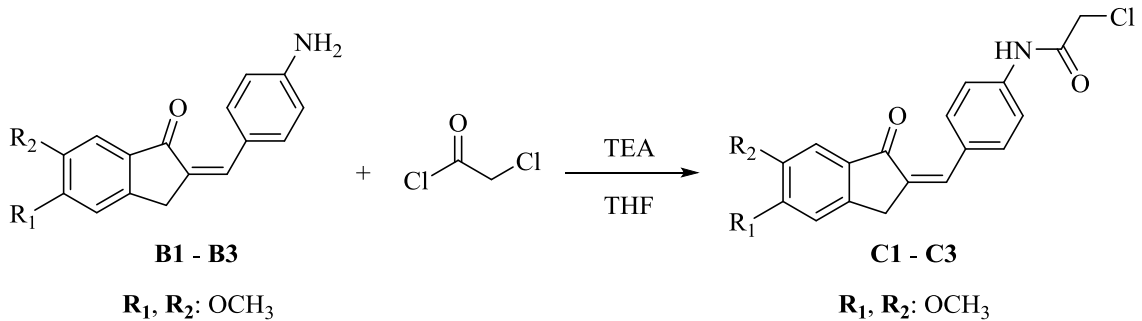
5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevleri (A1-A3) (70 mmol) etanol (50 mL) içerisinde çözüldürülmüş ve üzerine HCl (10 mL) ilave edilmiştir. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında 12 saat kaynatılmış, reaksiyon bitiminde deney ortamına buzlu su eklenmiş ve NH₃ ile nötrale 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-1*H*-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-1*H*-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamid türevlerinin sentezi (**C1-C3**) (Yöntem C)

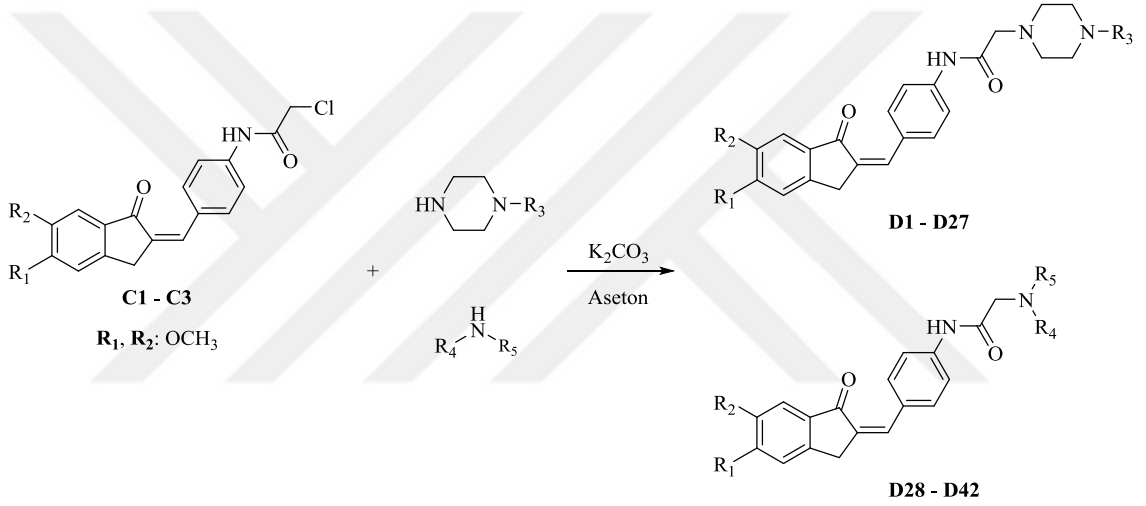
5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-on türevi (**B1-B3**) (50 mmol) 200 mL THF içerisinde çözülerek manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı üzerinde hazırlanan buz banyosuna alınmıştır. Bu çözeltiliye TEA (33 mmol, 4.63 mL) ilave edilmiştir. Kloroasetil 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-1*H*-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-1*H*-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamid türevlerinin (**C1-C3**) sentezi için reaksiyon denklemi

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

2-Kloro-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamid türevi (C1-C3) bileşikler (1 mmol) ve potasyum karbonat (1 mmol, 0.138 g) asetonda çözdürülerek 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-Sübstitüe-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamid türevlerinin (D1-D42) sentezi için reaksiyon denklemi

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

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

4.4. IR Spektrumlarının Alınması

Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumları Shimadzu-IR Affinity-1S cihazı kullanılarak alınmıştır. 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. ¹³C NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen bileşiklerin ¹³C 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 başvurulan, 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 spektrarı 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 diğerinde ise karbon spektrumunun korelasyonundan elde edilen heteronükleer spektroskopi yöntemleridir. HSQC'de protonun doğrudan bağlı olduğu karbon arasındaki etkileşimler hakkında bilgi alınırken, HMBC'de ise 2 ila 4 bağ mesafesindeki hidrojen ve karbon arasındaki etkileşimler görülür.

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

4.9.1.5. Fosfat tamponunun hazırlanması (pH=8.0)

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

4.9.1.6. 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. İnkübasyon 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 tamalanan sonuç bileşikleri ve referans bileşikler hazırlanmıştır. Enzim çözeltileri için rekombinant *h*MAO-A (0.5 U/mL) ve rekombinant *h*MAO-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 *h*MAO-A (100 µL) veya *h*MAO-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 $2xIC_{50}$, 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. Sitotoksisite 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 süspansiyon 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 sitotoksosite 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

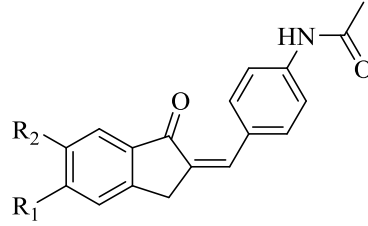
Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşik serisi içerisinde AChE enzimi üzerinde etkili bulunan **D19-D30** ve **D34-D39**, BChE enzimine karşı etkili olan **D34**, **D35** ve **D37-D39**, MAO-A'ya karşı güçlü inhibisyon gösteren **D28** ve **D29**, MAO-B enzimi üzerinde güçlü inhibitör etkinlik 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)

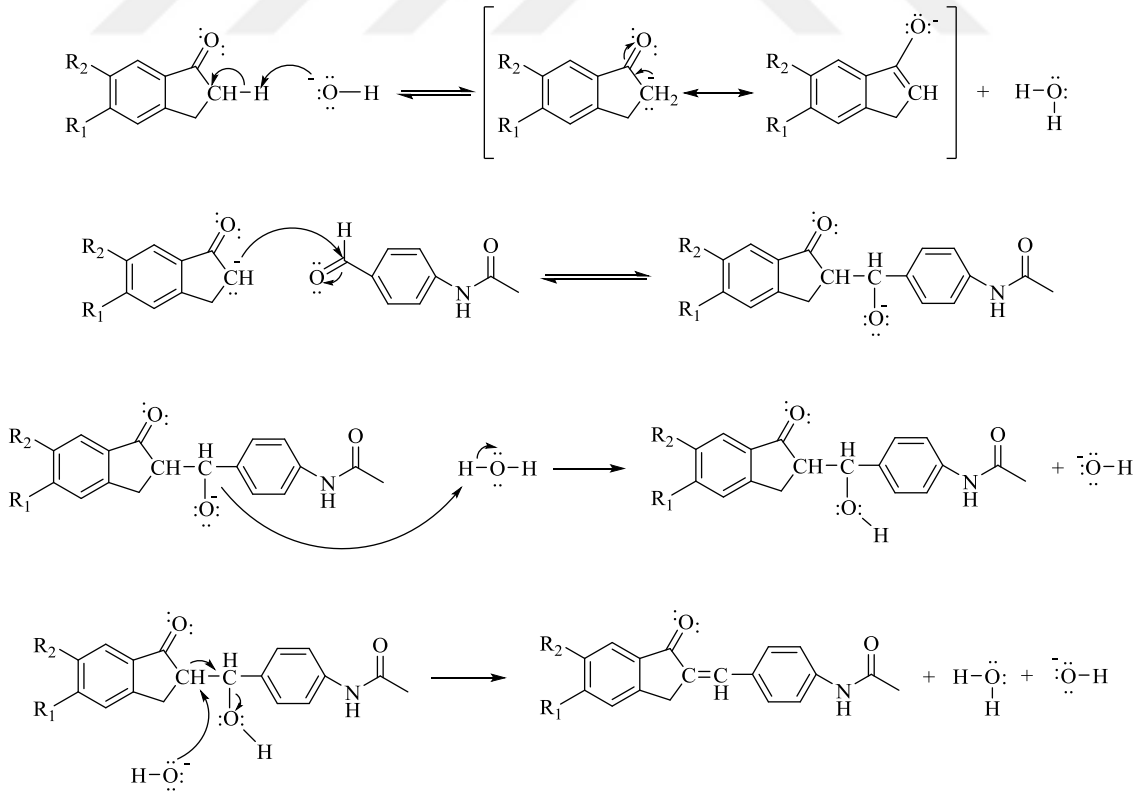


A1 - A3

R₁, R₂: OCH₃

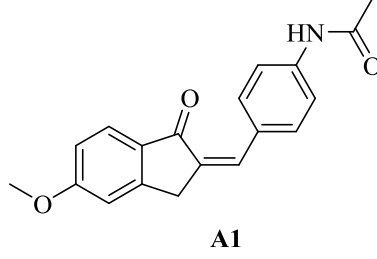
Şekil 5.1. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-asetamidobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin (A1-A3) genel kimyasal yapısı

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).

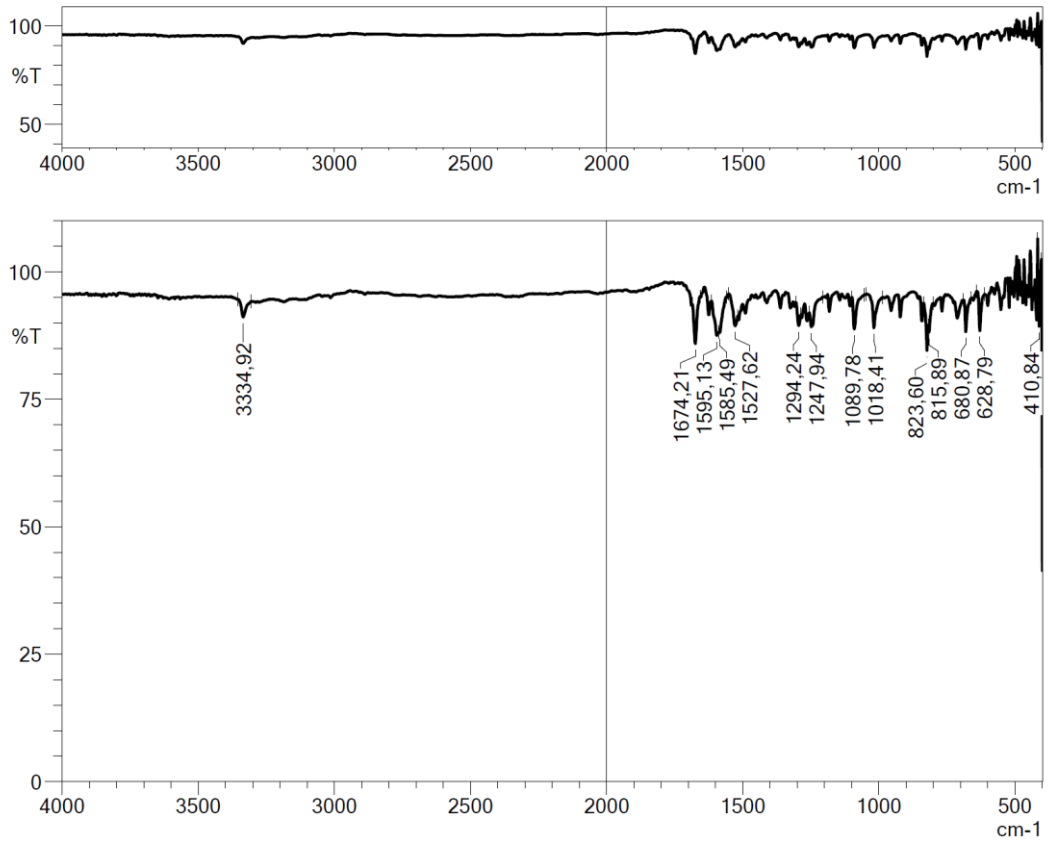
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.08 (3H, s, CH₃), 3.89 (3H, s, OCH₃), 4.05 (2H, s, CH₂), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.18 (1H, d, $J=2.07$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.39 (1H, s, C=CH), 7.71 (5H, s, disüstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden 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.

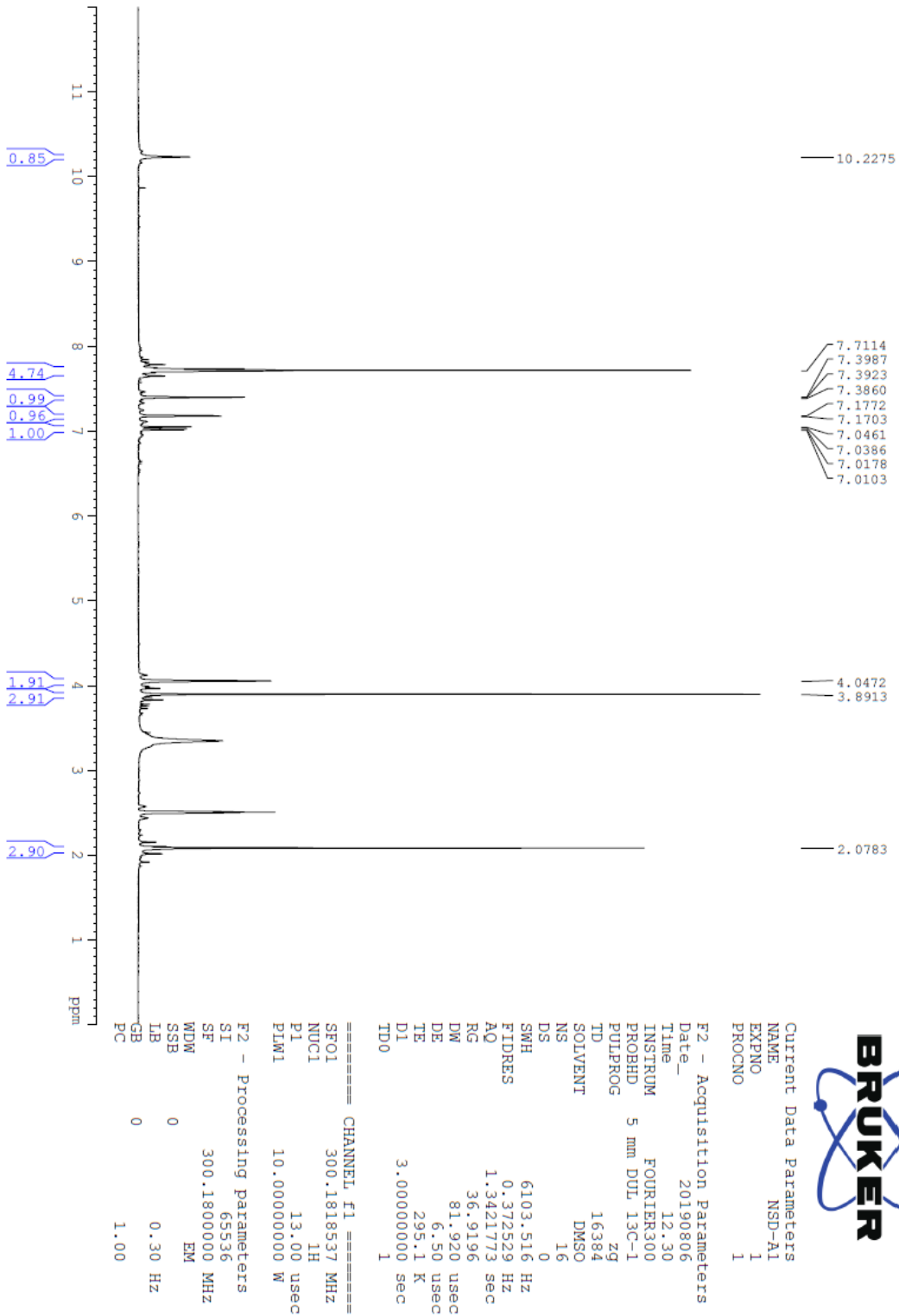
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₁₉H₁₇NO₃ için hesaplanan: 308.1281, bulunan: 308.1275.

DOPNALAB

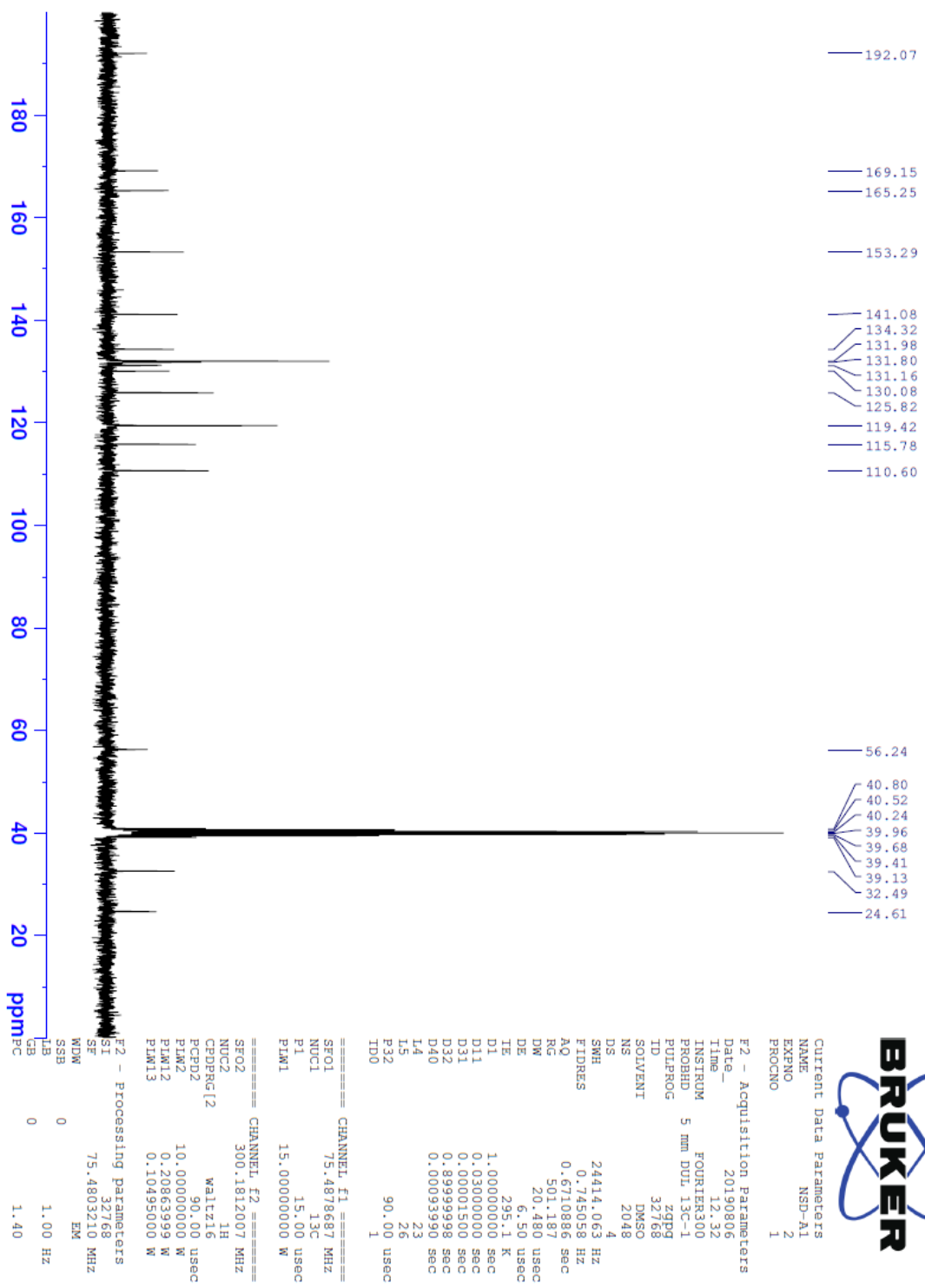
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 10:37:21 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELİN\DOKTORA TEZ\A11.ispd |
| Spectrum name | A11 |
| Sample name | A1 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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 ¹³C NMR spektrumu

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

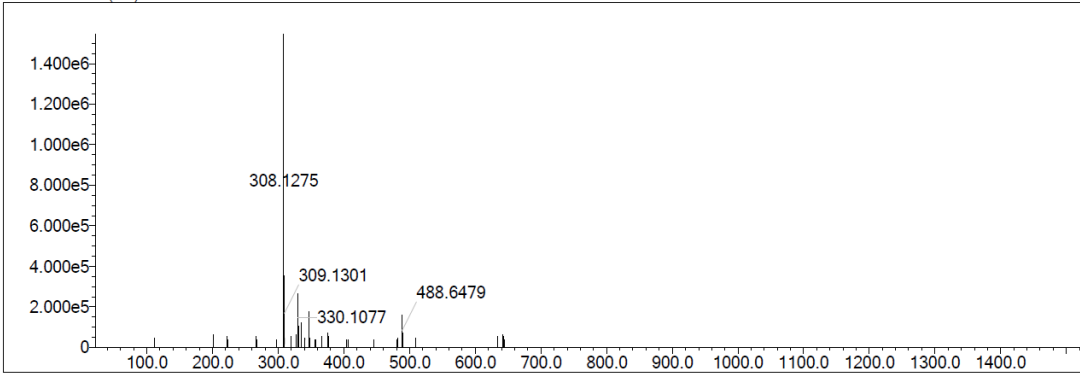
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 0 | 50 | O | 2 | 3 | 8 | S | 2 | 0 | 1 | Ru | 2 | 0 | 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

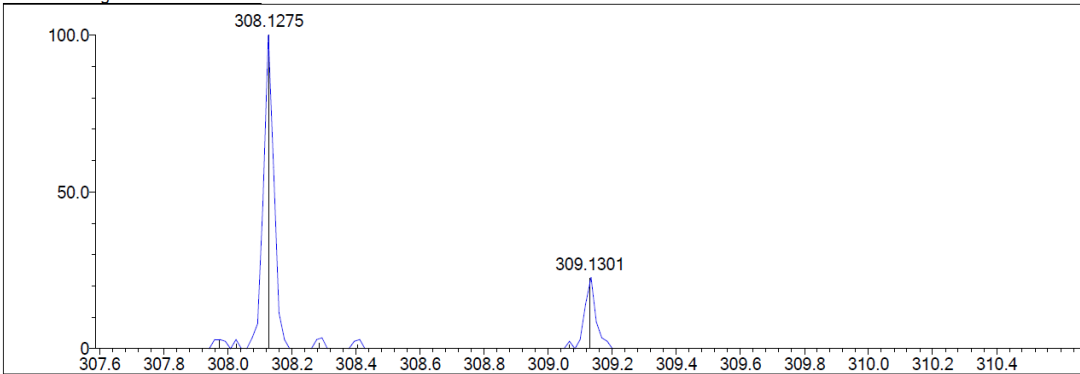
DBE Range: 10.0 - 30.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

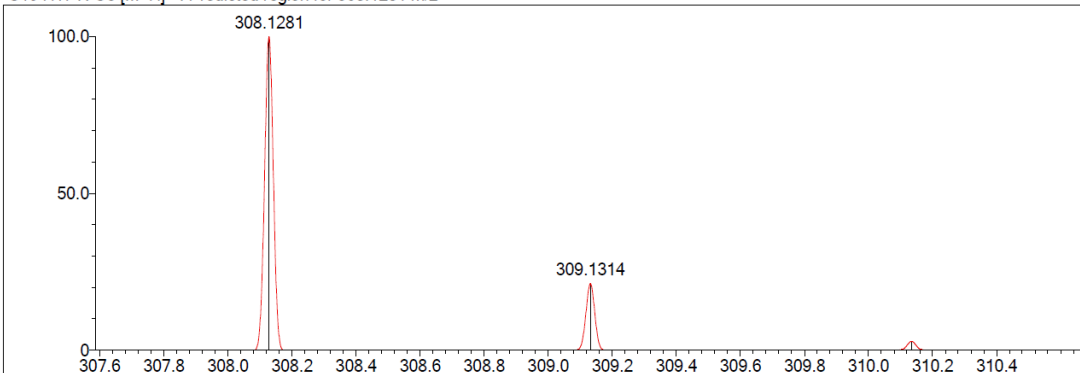
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.573 Scan#: 387



Measured region for 308.1275 m/z



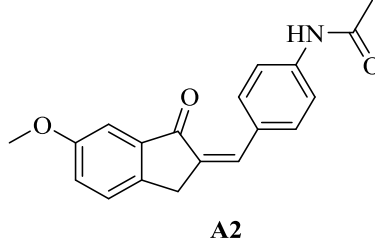
C19 H17 N O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 308.1281 m/z



| 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-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

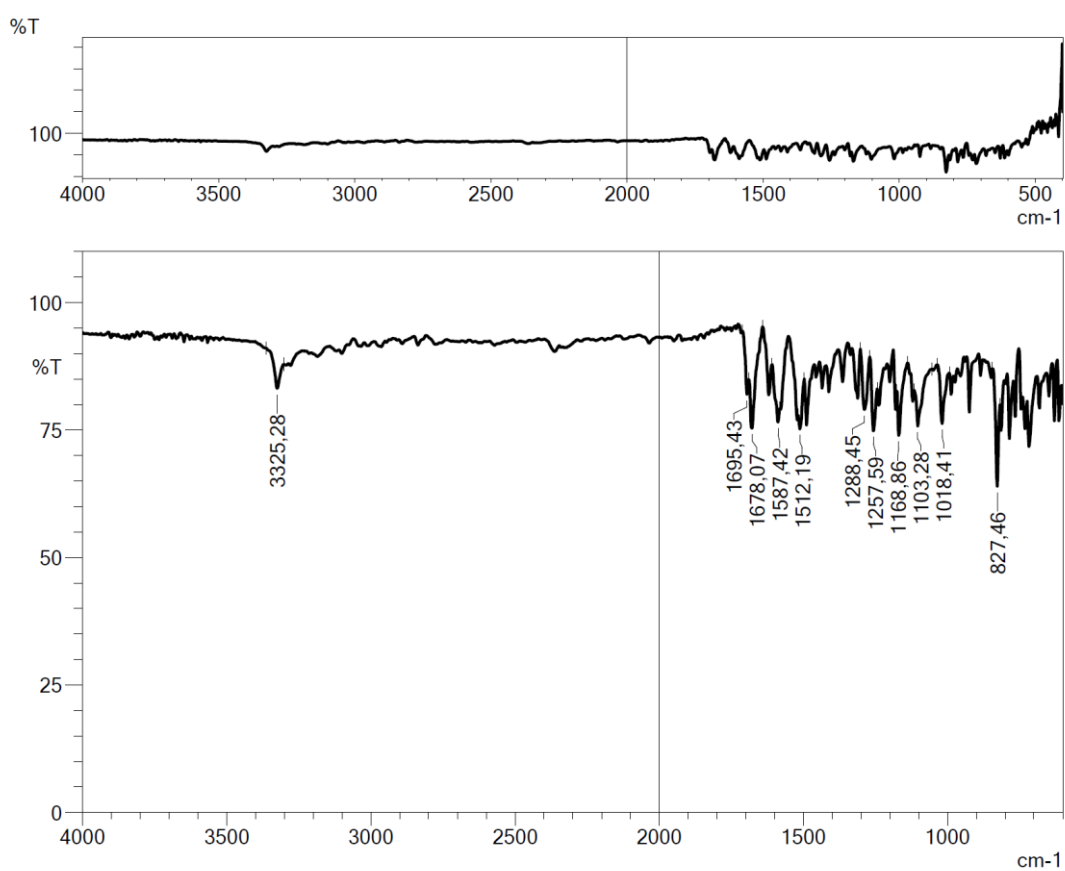
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.08 (3H, s, CH₃), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.99 (2H, s, CH₂), 7.23 (1H, d, $J=2.46$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.27 (1H, dd, $J_1=8.28$ Hz, $J_2=2.55$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.48 (1H, s, C=CH), 7.56 (1H, d, $J=8.34$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.72 (4H, s, disübstitüe benzen CH), 10.21 (1H, s, NH).

¹³C-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.

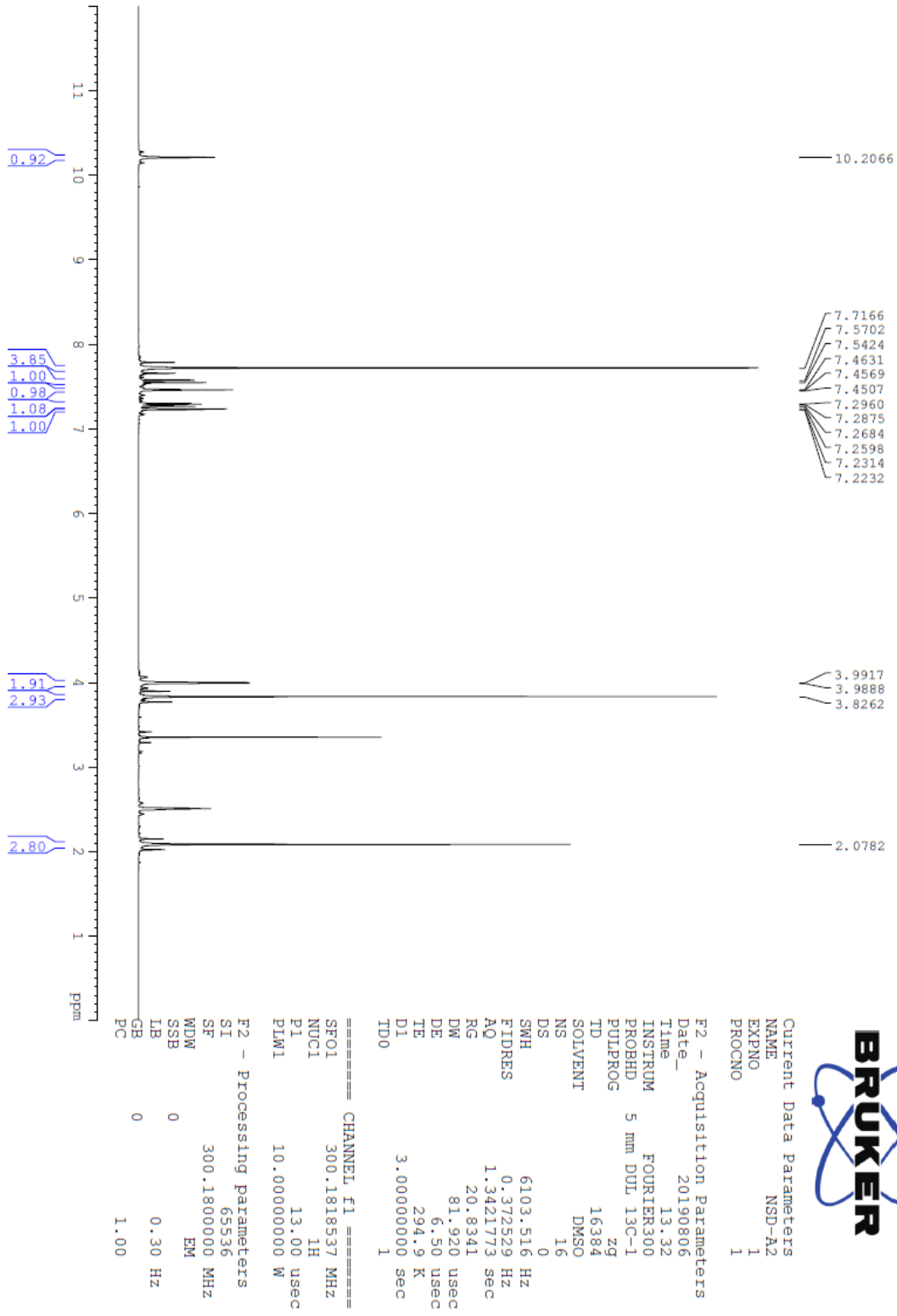
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₁₉H₁₇NO₃ için hesaplanan: 308.1281, bulunan: 308.1269.

DOPNALAB

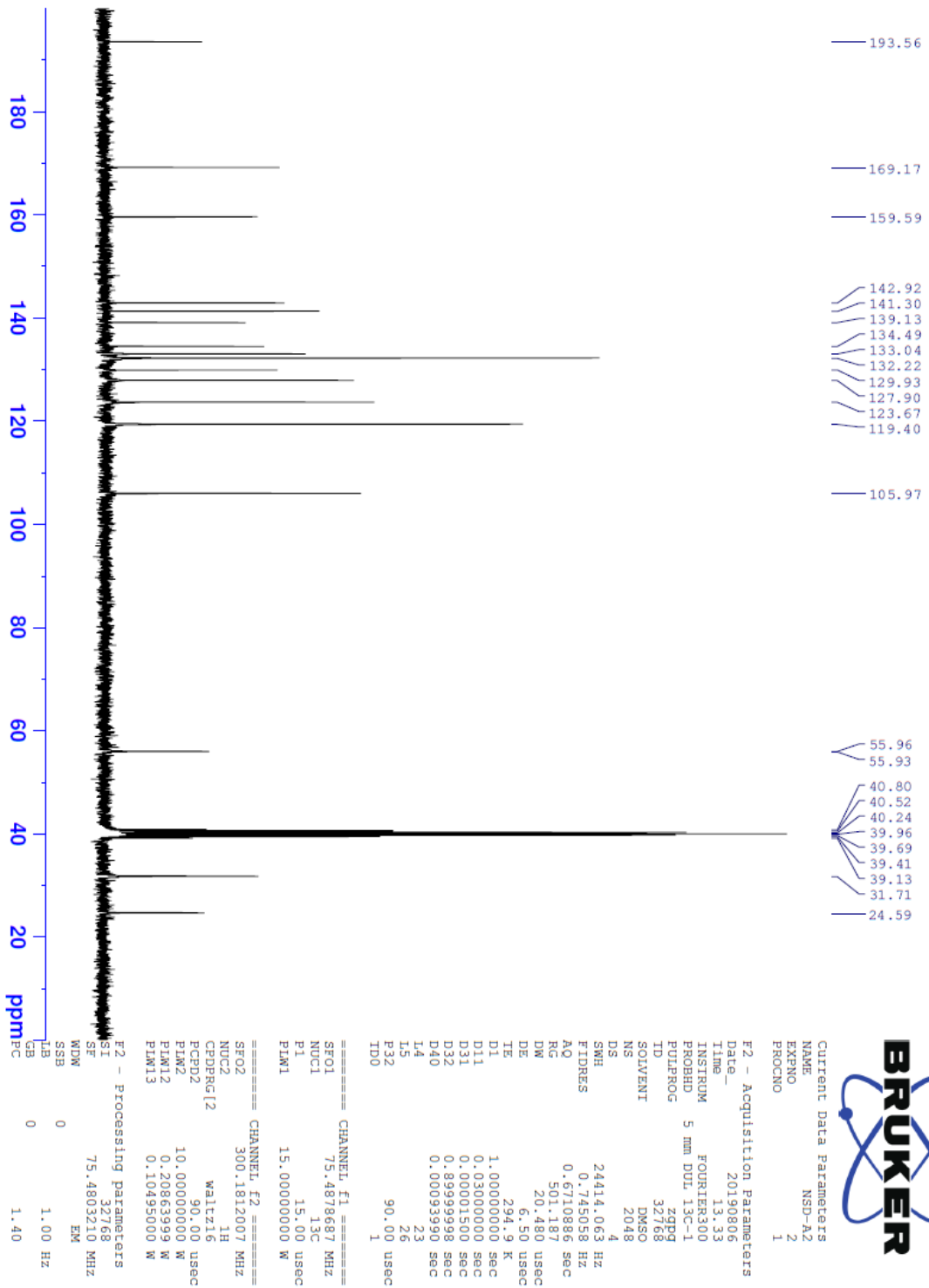
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 10:43:15 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZA21.ispd |
| Spectrum name | A21 |
| Sample name | A2 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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\bns\A-2_3.lcd

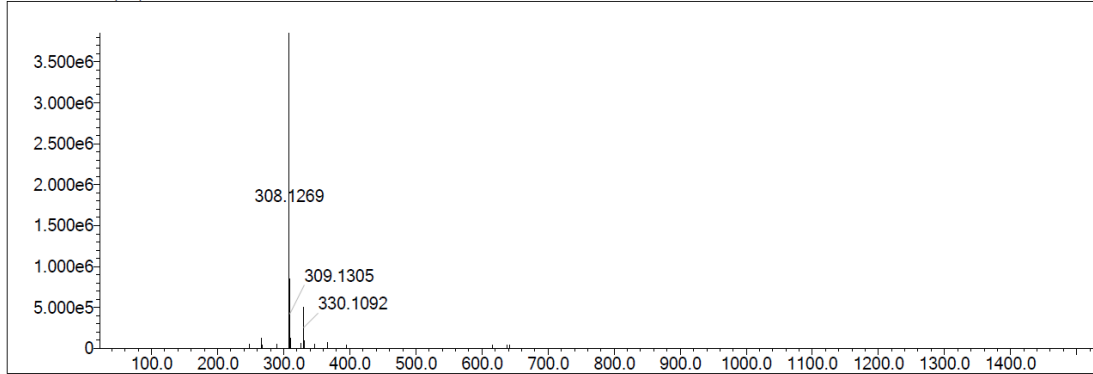
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 0 | 50 | O | 2 | 2 | 8 | S | 2 | 0 | 1 | Ru | 2 | 0 | 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

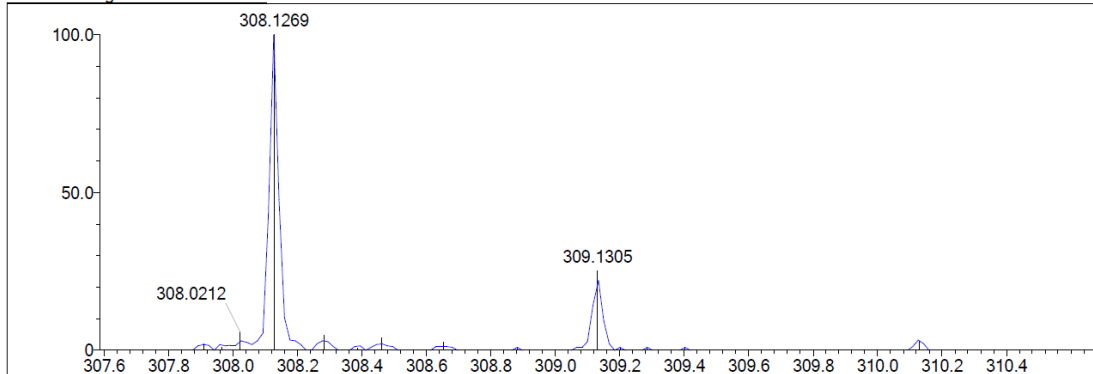
DBE Range: 10.0 - 30.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

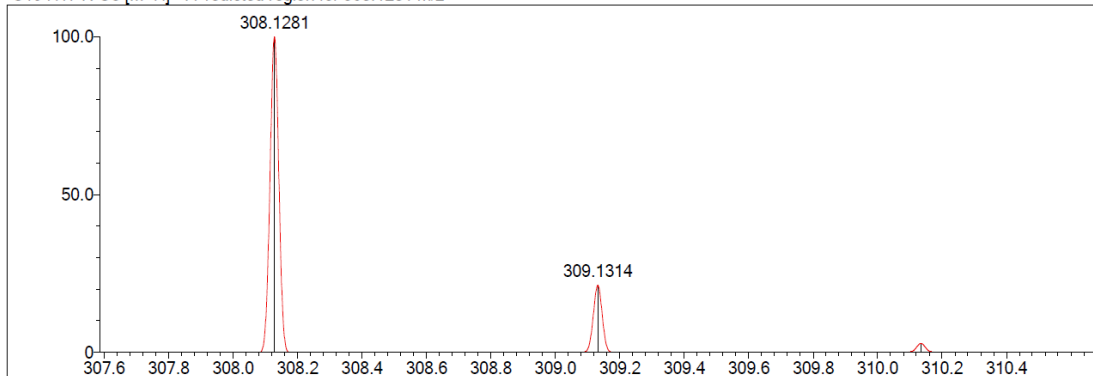
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.173 Scan# : 1077



Measured region for 308.1269 m/z



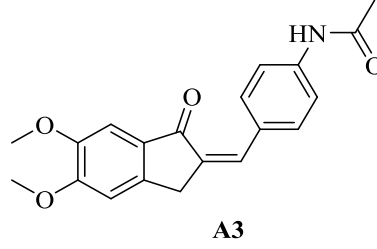
C19 H17 N O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 308.1281 m/z



| 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-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

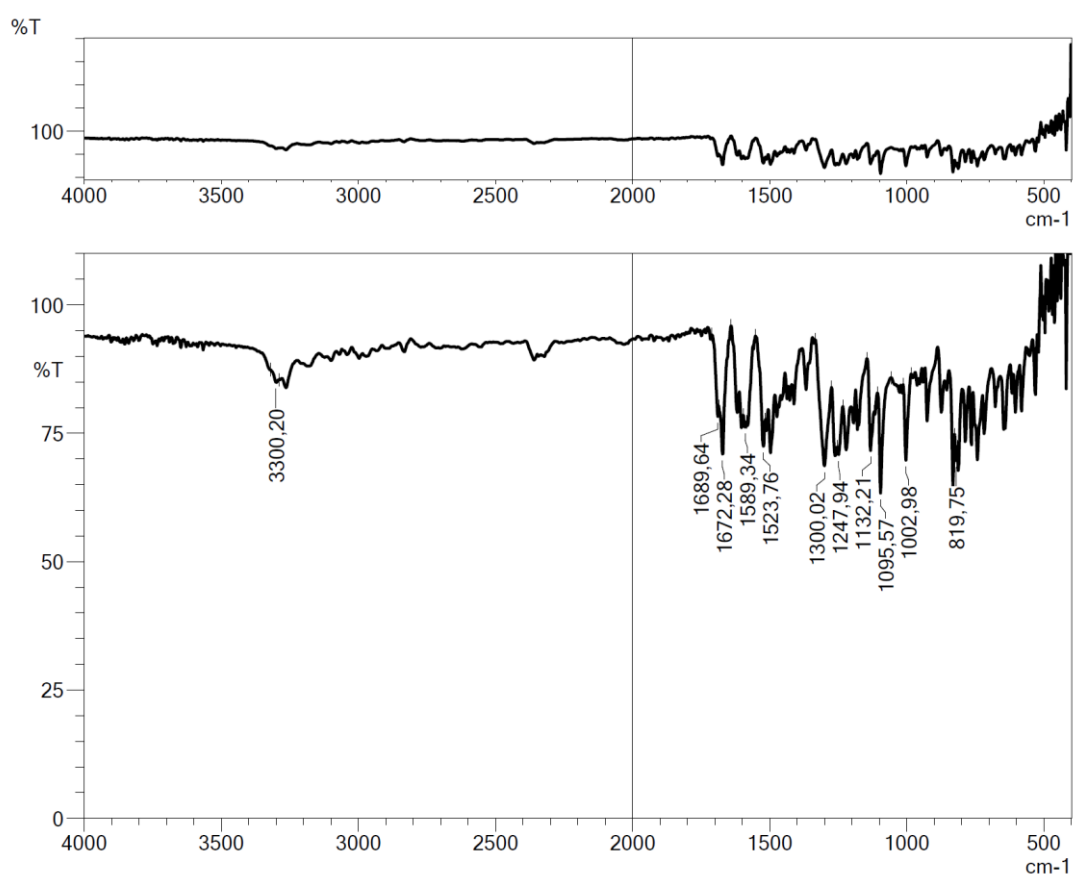
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.08 (3H, s, CH₃), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.97 (2H, s, CH₂), 7.18 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.36 (1H, s, C=CH), 7.70 (4H, s, disübstitüe benzen CH), 10.19 (1H, s, NH).

¹³C-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.

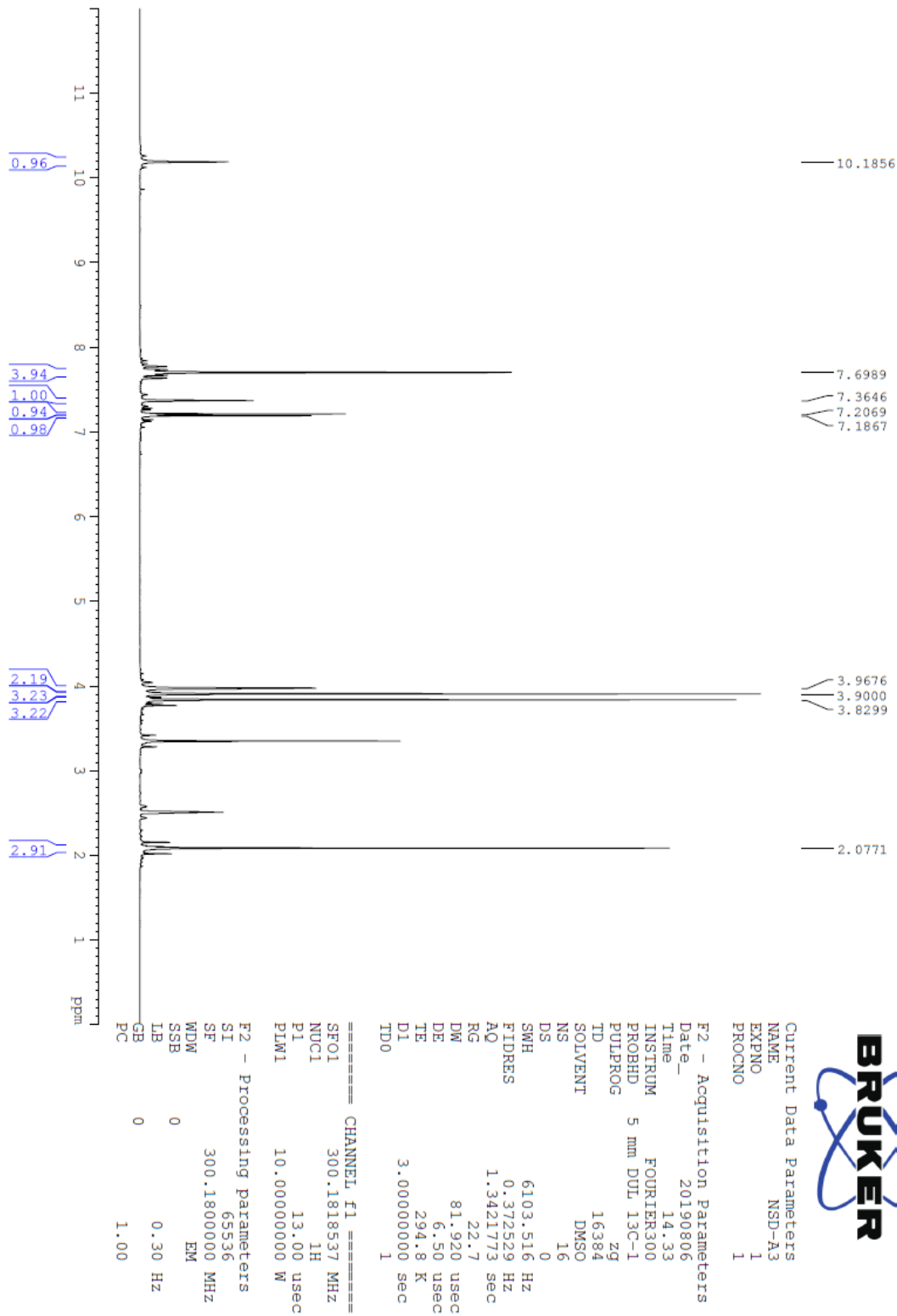
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₀H₁₉NO₄ için hesaplanan: 338.1387, bulunan: 338.1385.

DOPNALAB

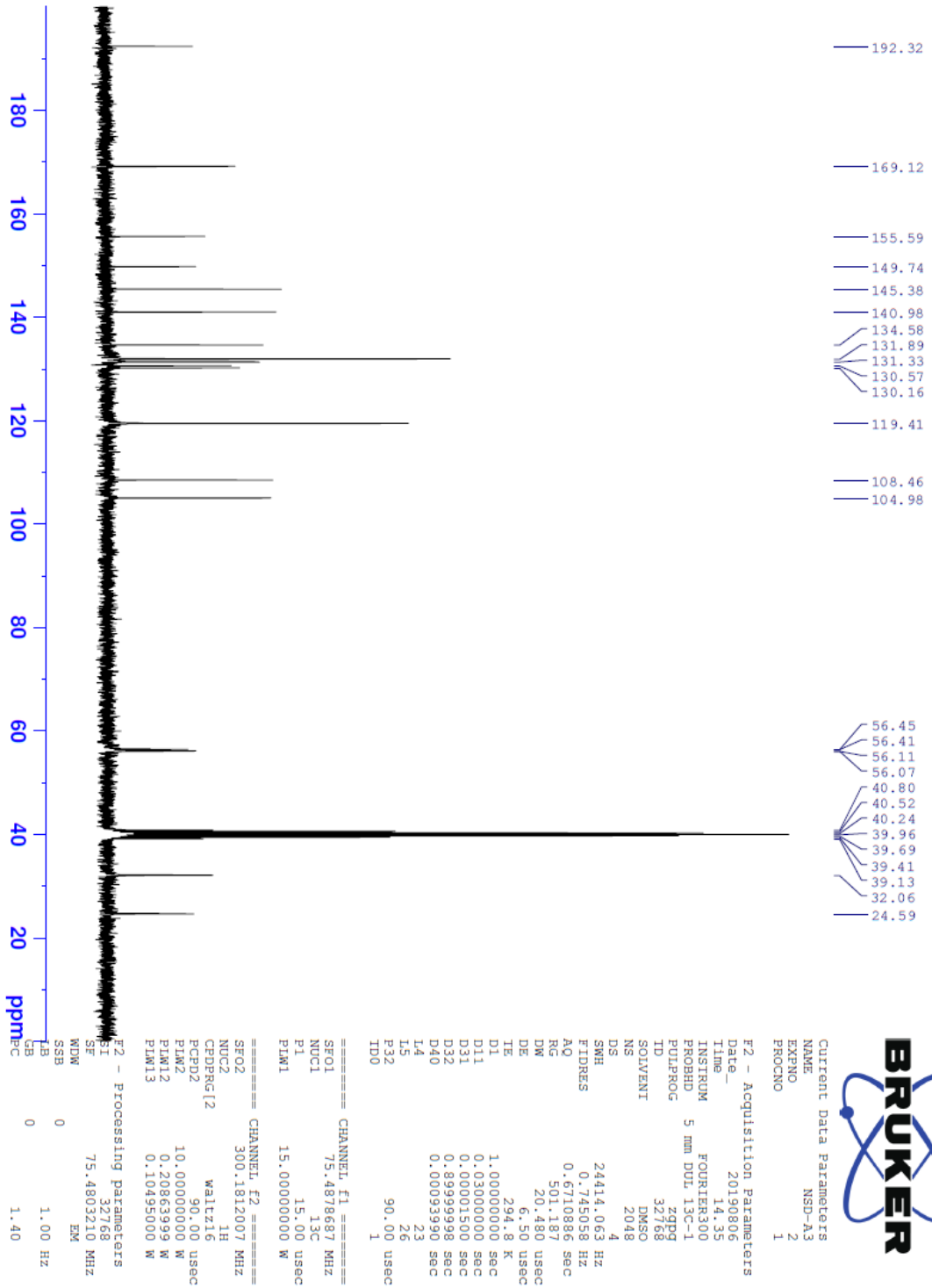
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 10:47:34 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZA\A31.ispd |
| Spectrum name | A31 |
| Sample name | A3 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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



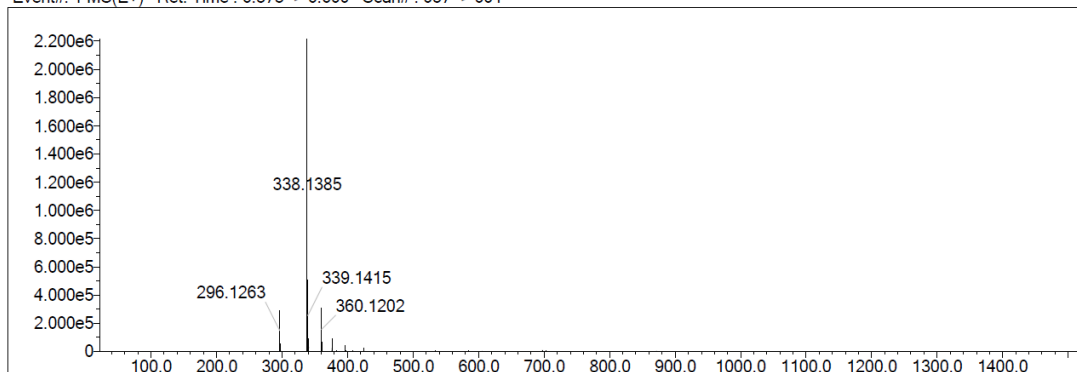
Şekil 5.16. Bileşik A3'e ait ^{13}C NMR spektrumu

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

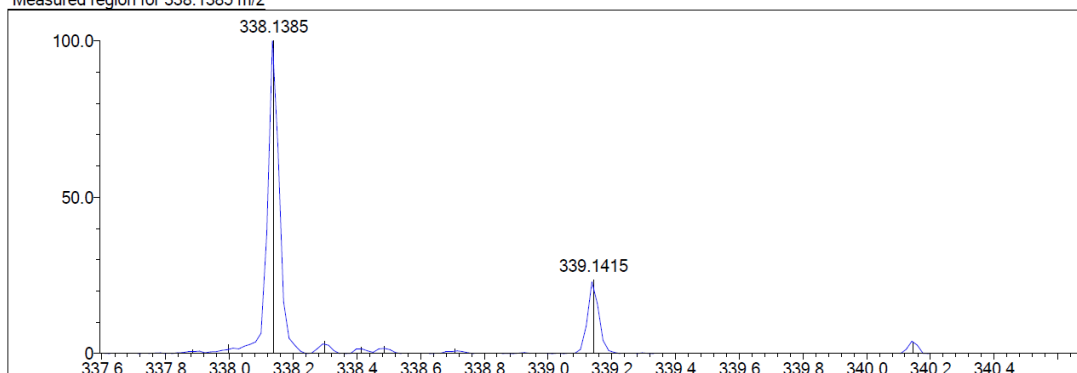
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 0 | 50 | O | 2 | 2 | 8 | S | 2 | 0 | 1 | Ru | 2 | 0 | 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
 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
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Max Results: 500

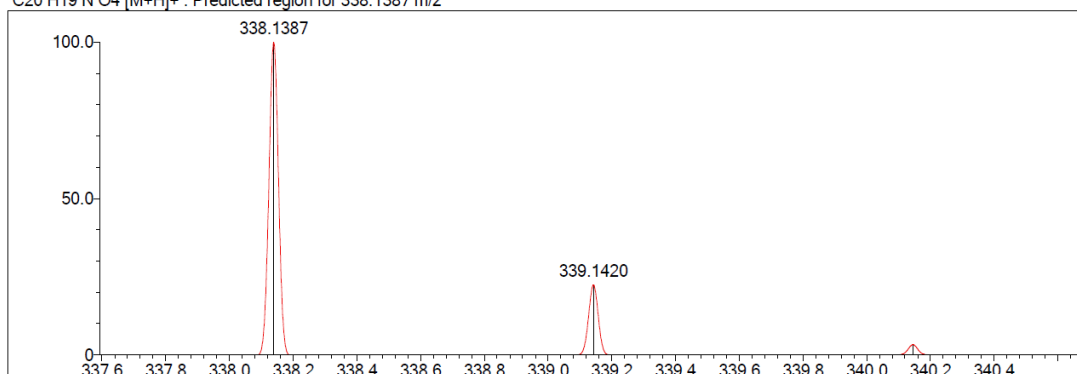
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.373 -> 6.600 Scan# : 957 -> 991



Measured region for 338.1385 m/z



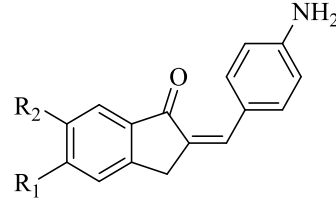
C20 H19 N O4 [M+H]+ : Predicted region for 338.1387 m/z



| 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)

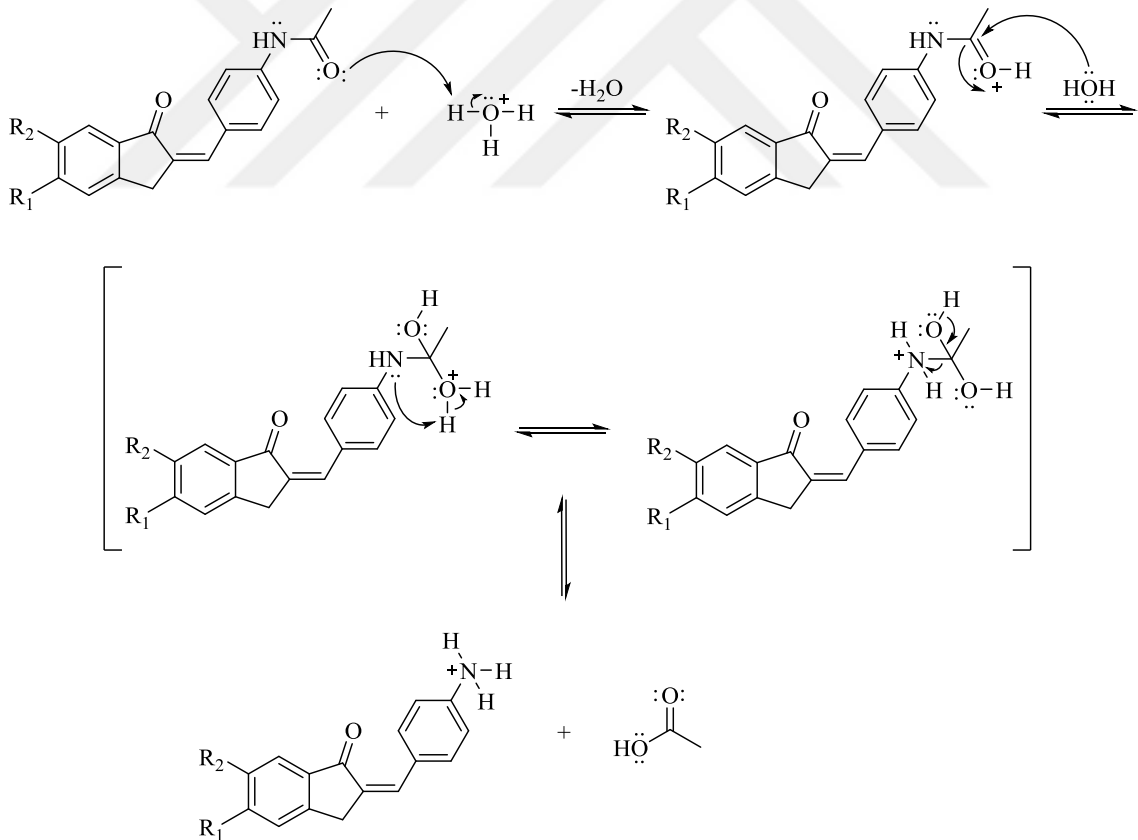


B1 - B3

$R_1, R_2: OCH_3$

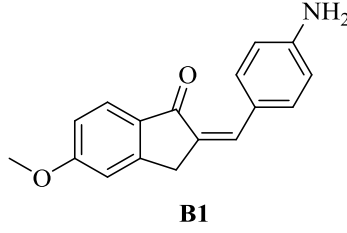
Şekil 5.18. 5-Metoksi, 6-metoksi veya 5,6-dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on türevlerinin (B1-B3) genel kimyasal yapısı

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).

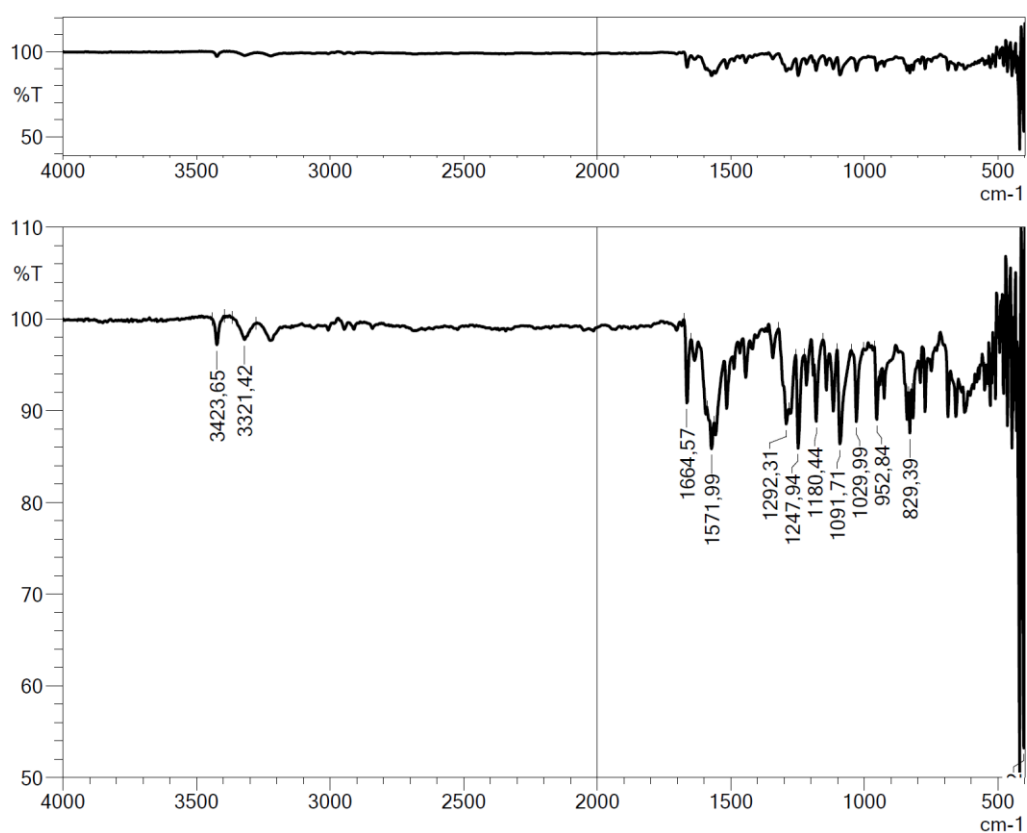
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 3.88 (3H, s, OCH_3), 3.95 (2H, s, CH_2), 5.87 (2H, s, NH_2), 6.64 (2H, d, $J=8.55$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.00 (1H, dd, $J_1=8.46$ Hz, $J_2=2.28$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.16 (1H, d, $J=2.01$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.31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

$^{13}\text{C-NMR}$ (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.

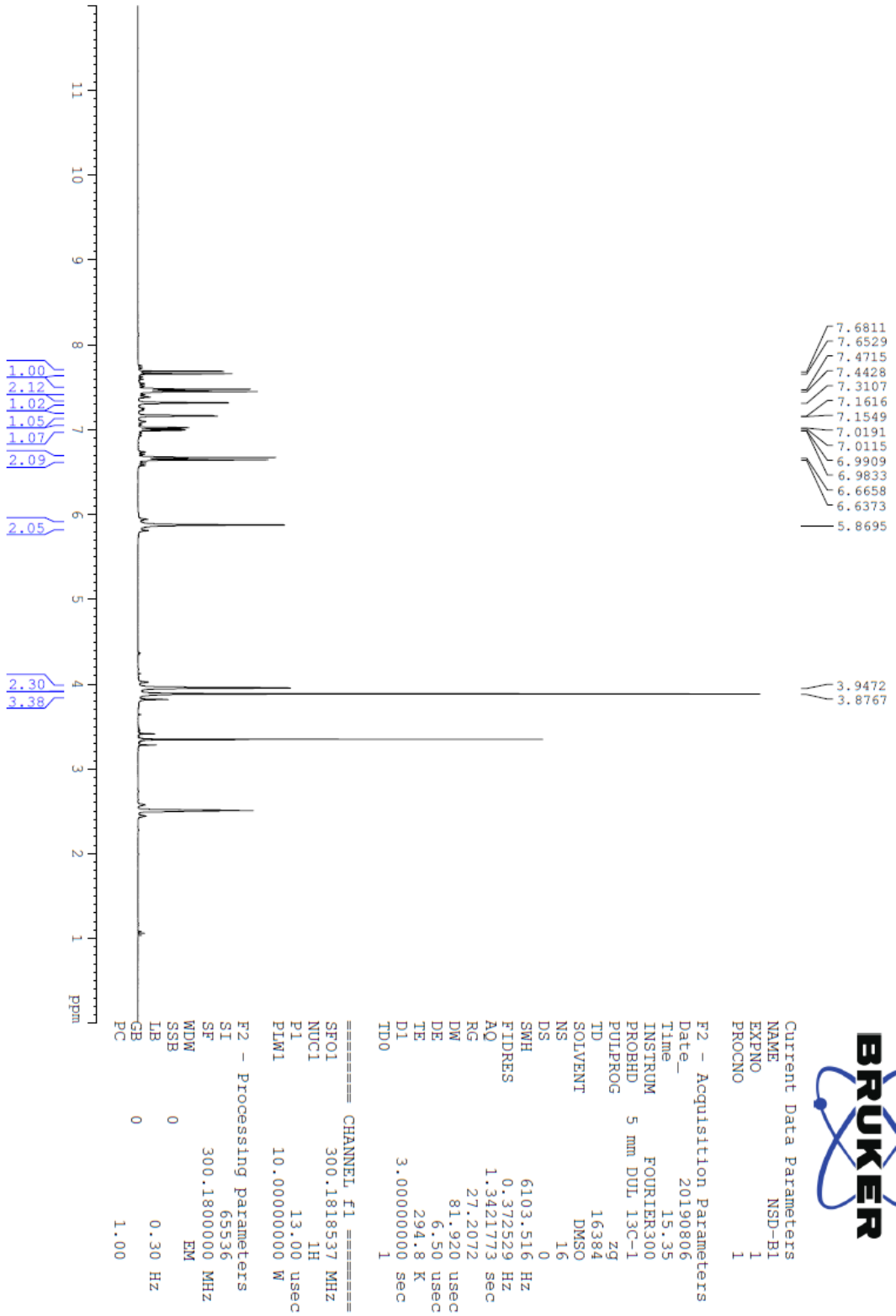
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ için hesaplanan: 266.1176, bulunan: 266.1166.

DOPNALAB

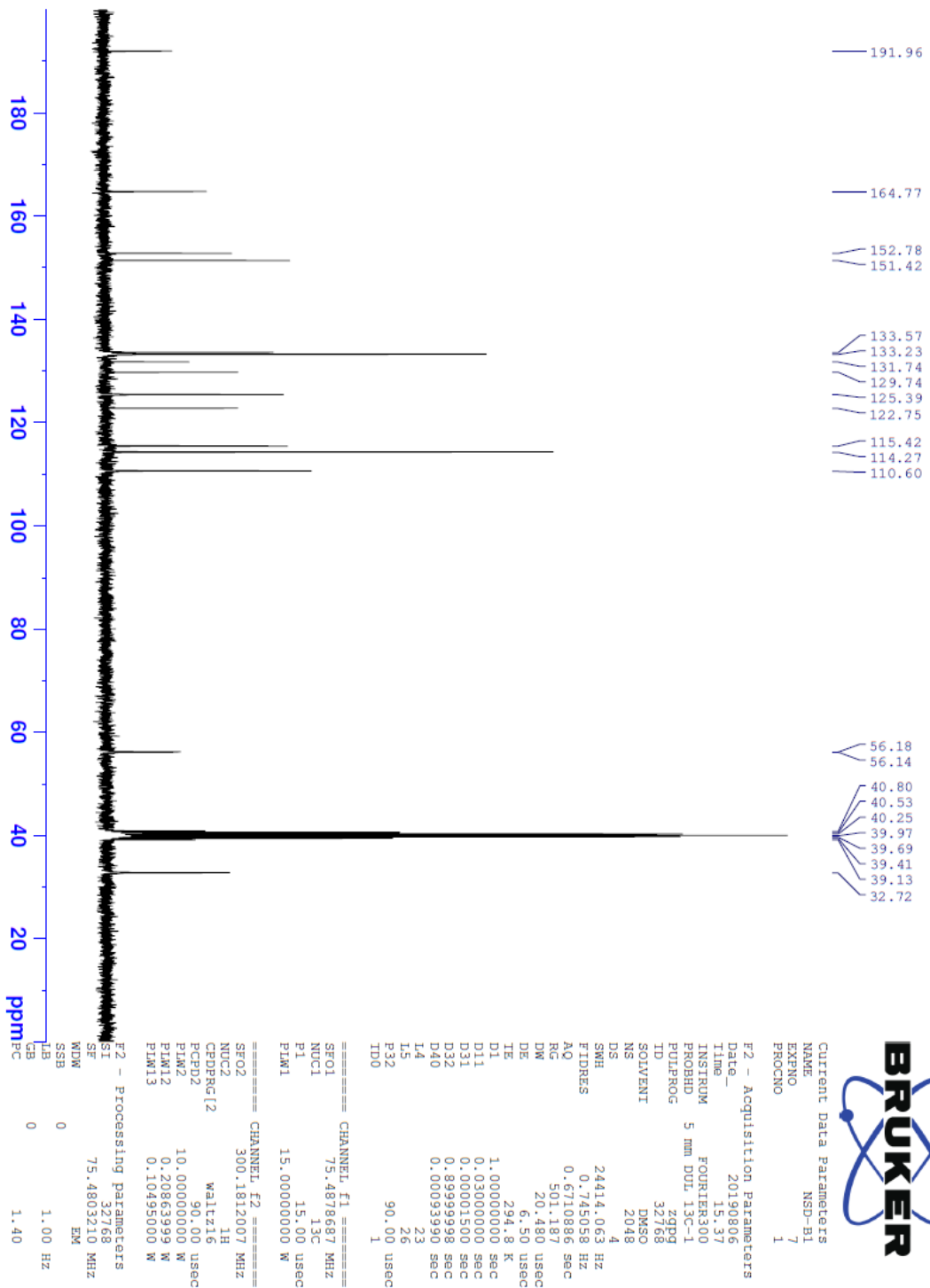
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 10:52:37 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\B11.ispd |
| Spectrum name | B11 |
| Sample name | B1 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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



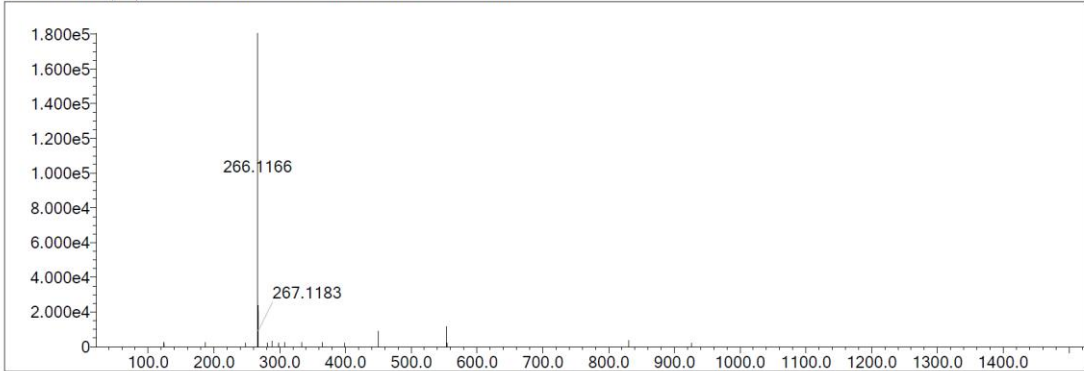
Şekil 5.23. Bileşik B1'e ait ^{13}C NMR spektrumu

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

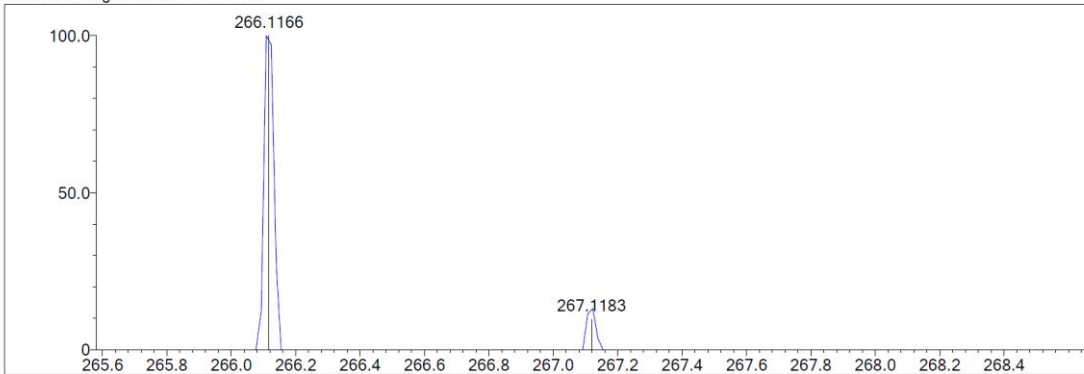
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 0 | 50 | O | 2 | 2 | 8 | S | 2 | 0 | 1 | Ru | 2 | 0 | 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
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

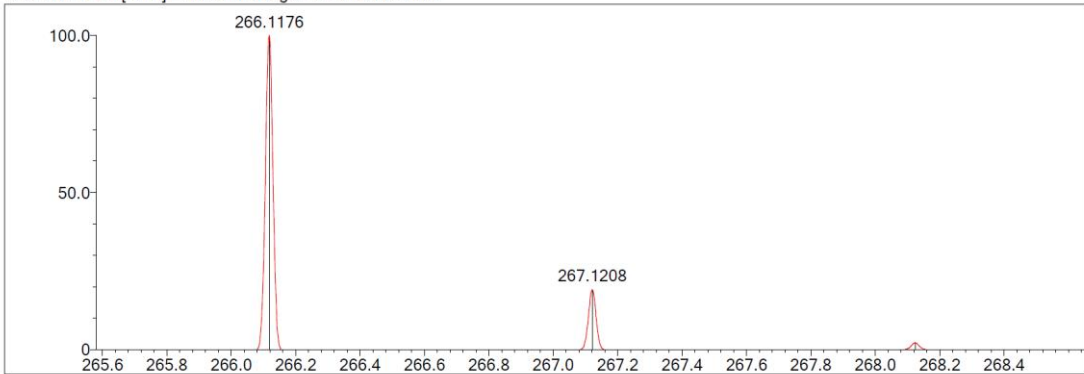
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.827 -> 7.040 Scan# : 1025 -> 1057



Measured region for 266.1166 m/z



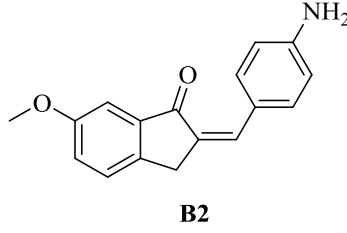
C17 H15 N O2 [M+H]⁺ : Predicted region for 266.1176 m/z



| 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 BI'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 C=O gerilim bandı), 1560-1433 (C=C gerilim bandı), 1182 (C-N gerilim bandı), 1116 (C-O gerilim bandı), 817 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

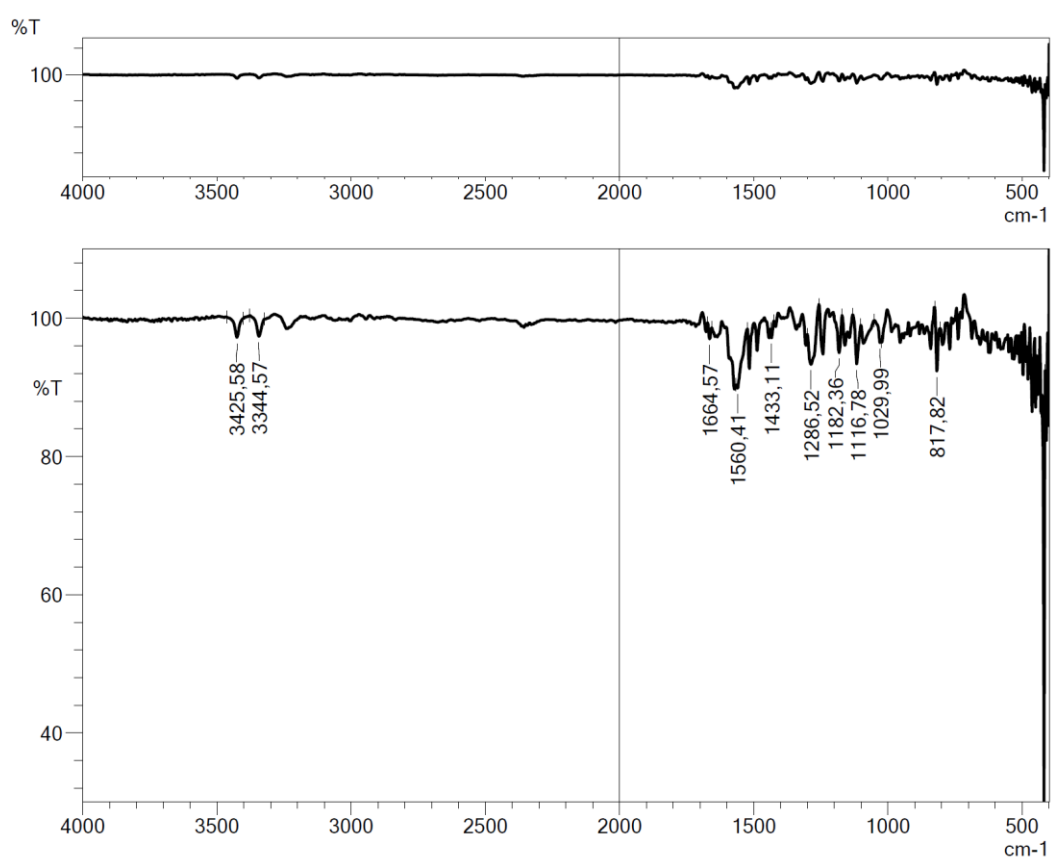
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.82 (3H, s, OCH_3), 3.90 (2H, s, CH_2), 5.94 (2H, s, NH_2), 6.66 (2H, d, $J=8.58$ Hz, disüstitüe benzen CH), 7.21 (1H, dd, $J_1=7.50$ Hz, $J_2=2.50$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.25 (1H, d, $J=2.58$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.39 (1H,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

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, 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.

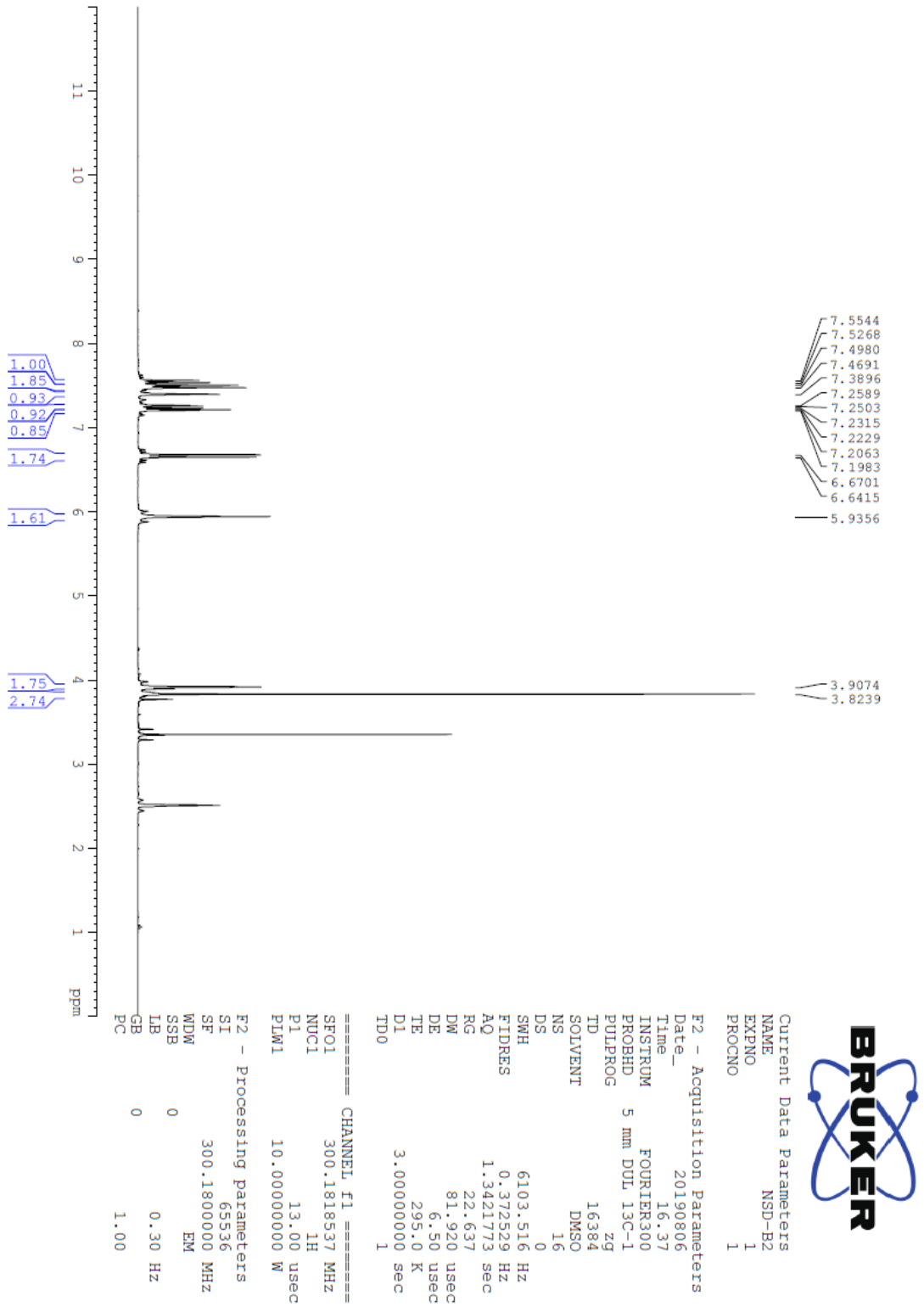
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ için hesaplanan: 266.1176, bulunan: 266.1178.

DOPNALAB

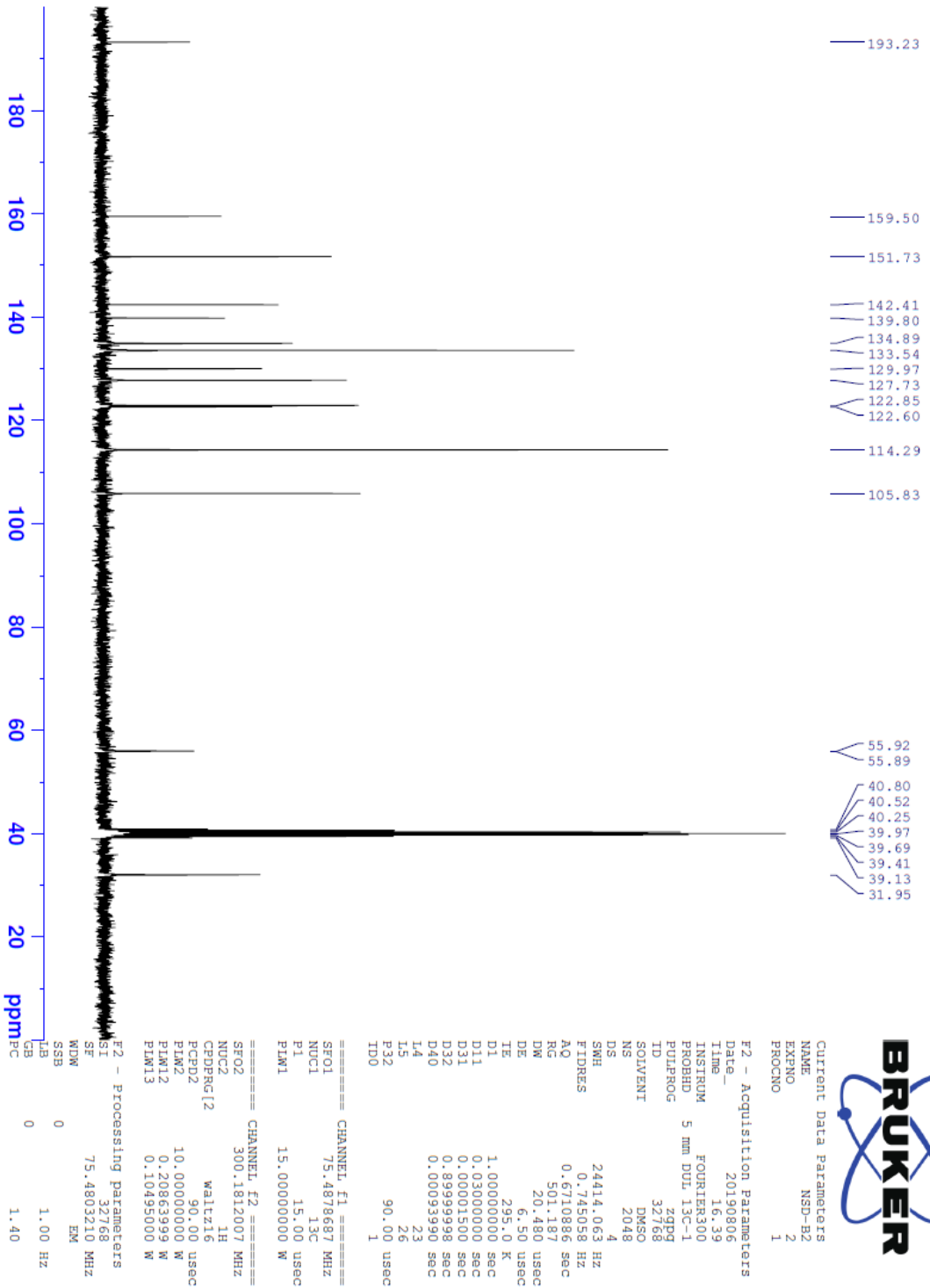
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 10:56:41 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\B21.ispd |
| Spectrum name | B21 |
| Sample name | B2 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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 ¹³C 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

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

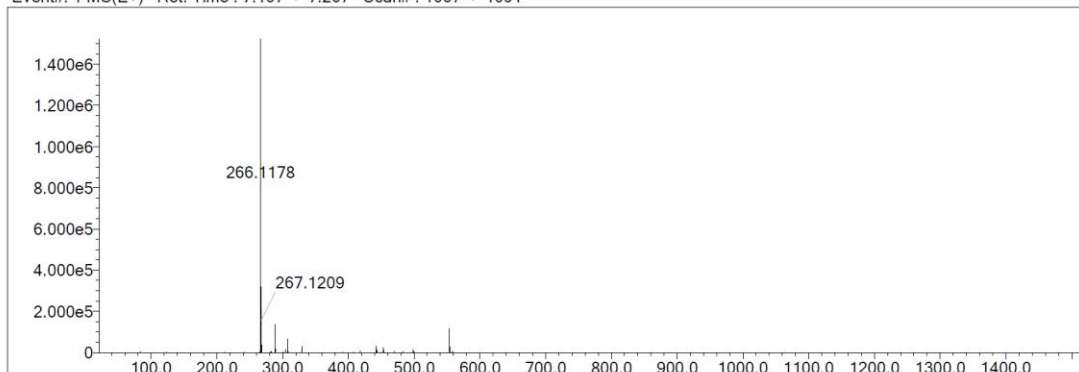
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

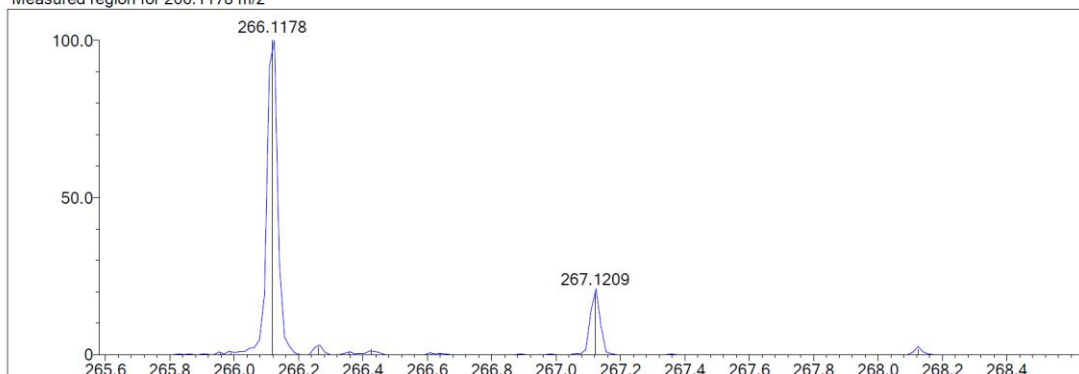
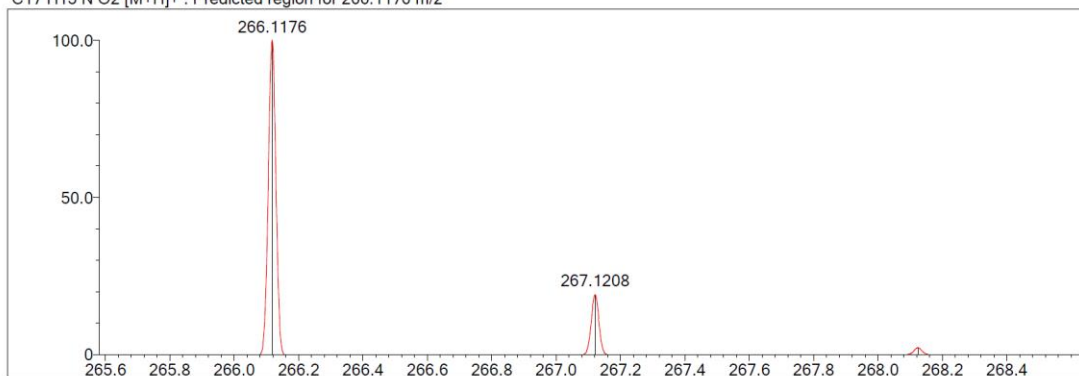
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

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



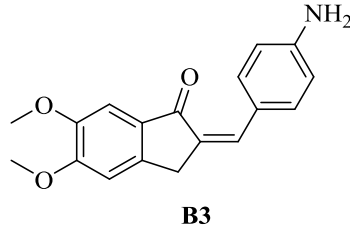
Measured region for 266.1178 m/z

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

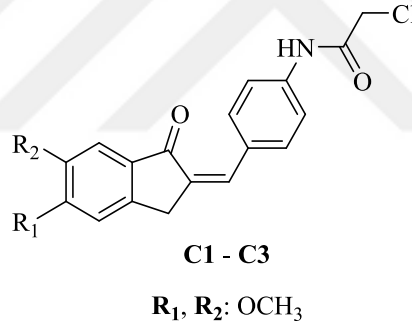
5.1.2.3. 5,6-Dimetoksi-2-(4-aminobenziliden)-2,3-dihidro-1H-inden-1-on (B3)



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

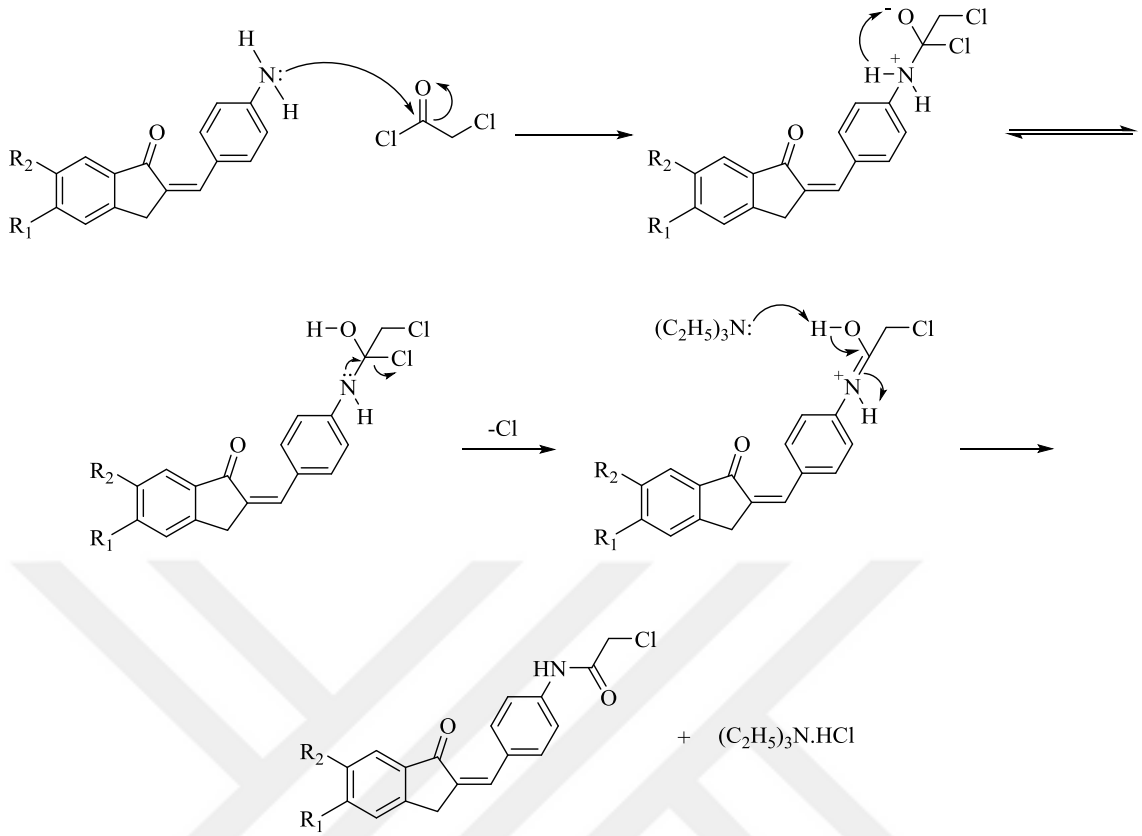
Literatür K.N.: 544,5 °C. Verim: %81.

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)asetamid türevleri (C1-C3)



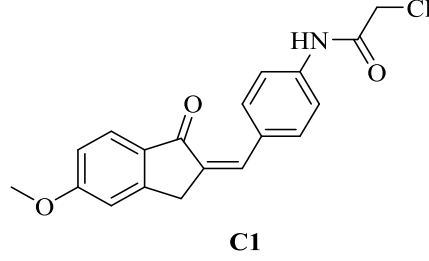
Şekil 5.31. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamid türevlerinin (C1-C3) genel kimyasal yapısı

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).

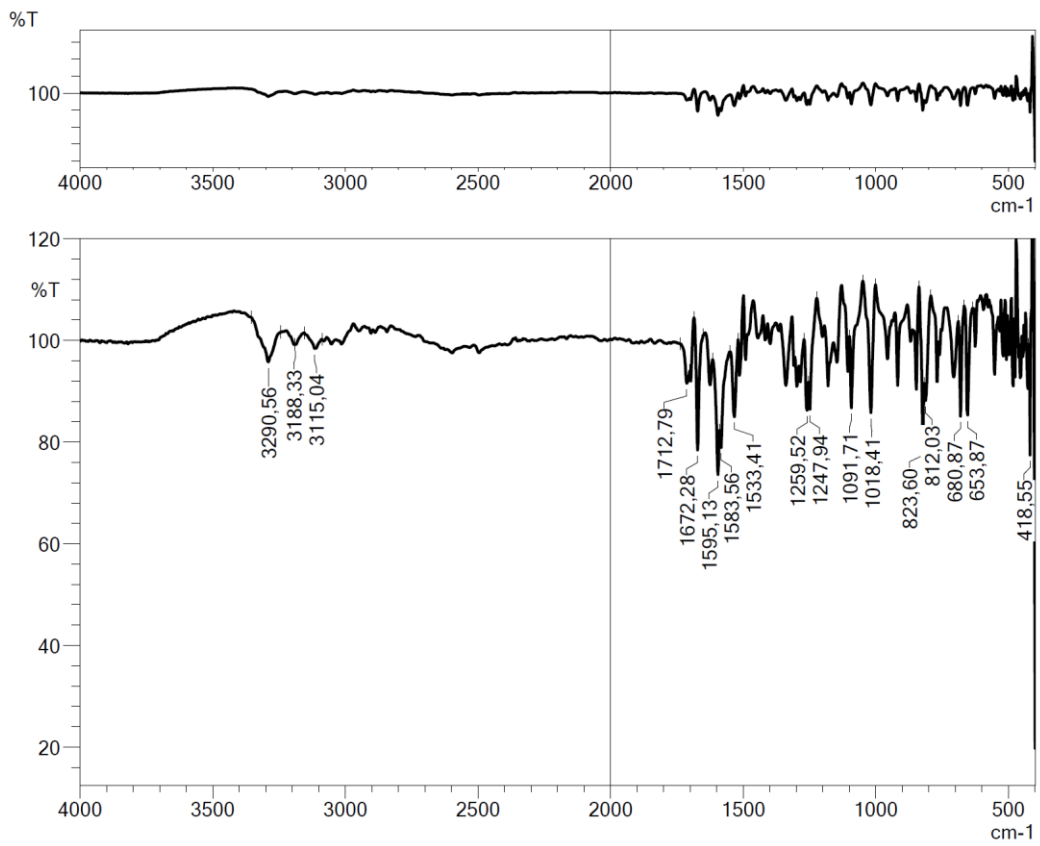
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.90 (3H, s, OCH₃), 4.06 (2H, s, CH₂), 4.30 (2H, s, CH₂), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.17 (1H, d, $J=2.01$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.41 (1H, s, C=CH), 7.71 (1H, d, $J=8.45$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden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

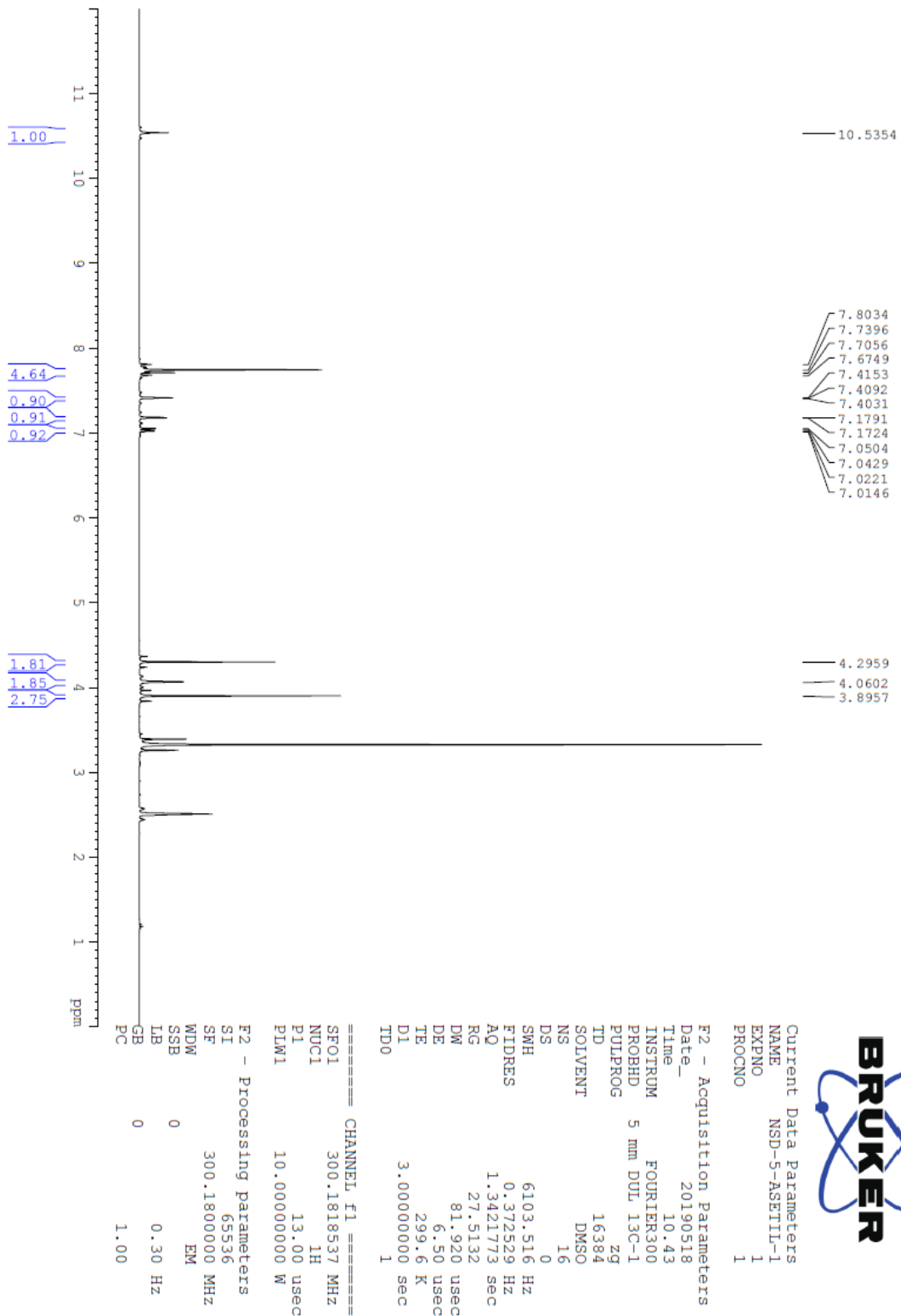
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₁₉H₁₆ClNO₃ için hesaplanan: 342.0891, bulunan: 342.0891.

DOPNALAB

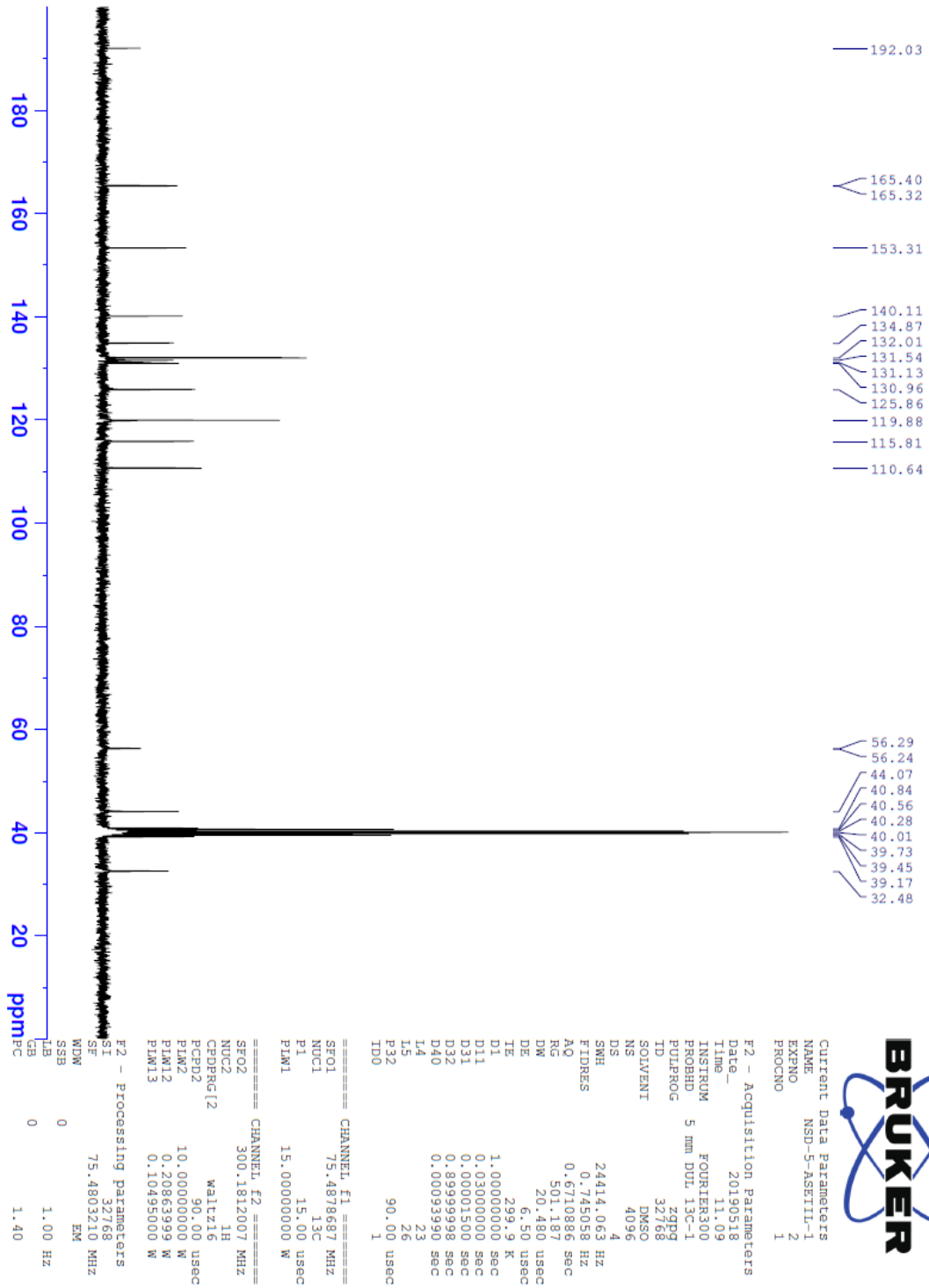
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 13:48:19 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELİN\DOKTORA TEZ\C11.ispd |
| Spectrum name | C11 |
| Sample name | C1 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans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



Şekil 5.34. Bileşik C1'e ait IR spektrumu



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



Şekil 5.36. Bileşik CI'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

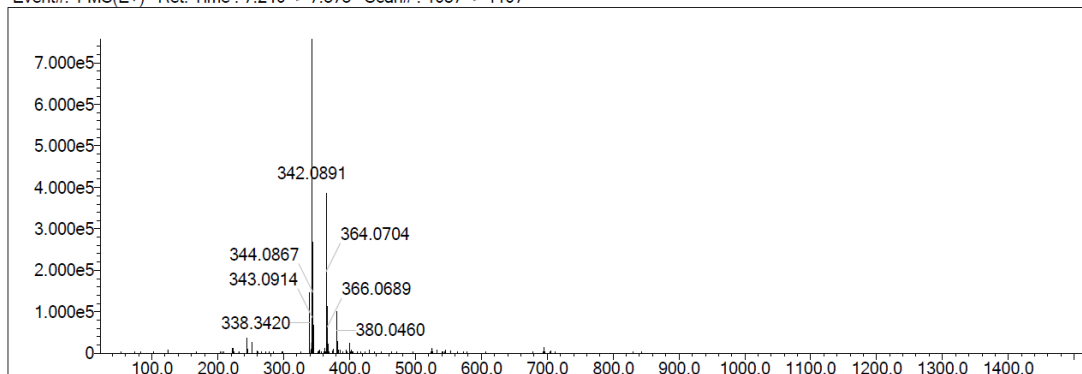
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

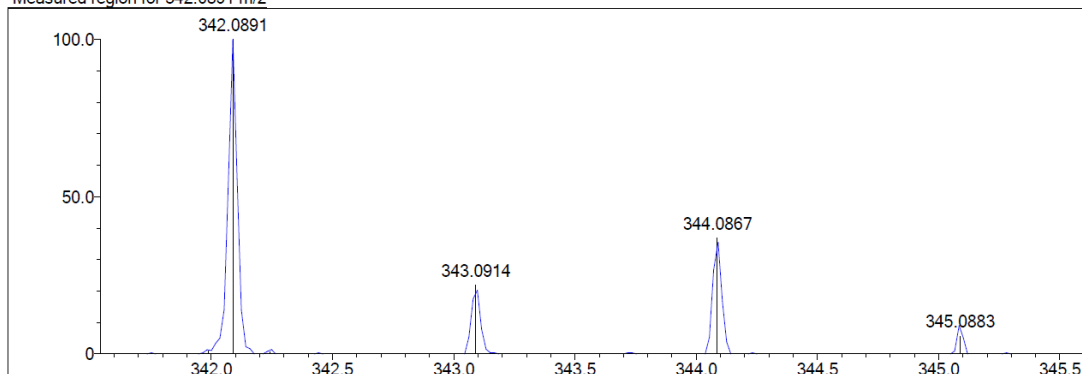
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

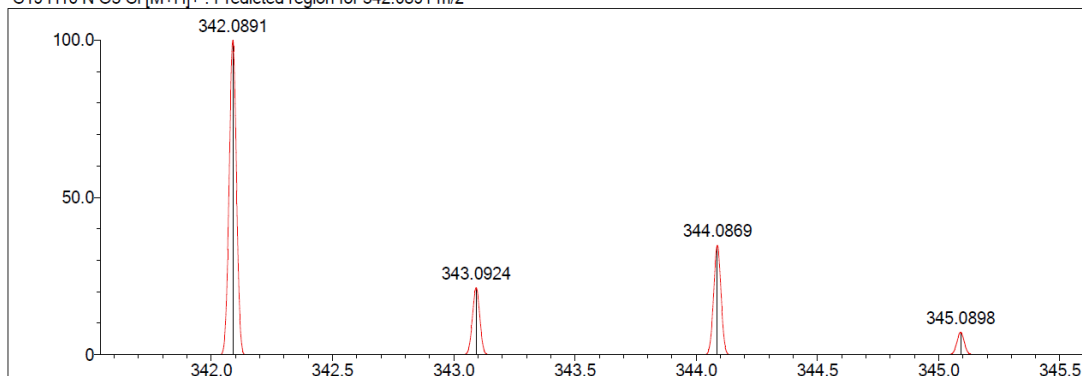
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 7.240 -> 7.373 Scan# : 1087 -> 1107



Measured region for 342.0891 m/z



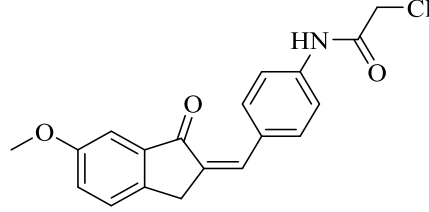
C19 H16 N O3 Cl [M+H]+ : Predicted region for 342.0891 m/z



| 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)asetamid (C2)



C2

Şekil 5.38. 2-Kloro-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamid (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 (amid C=O gerilim bandı), 1589-1487 (C=C gerilim bandı), 1168 (C-N gerilim bandı), 1097 (C-O gerilim bandı), 823 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

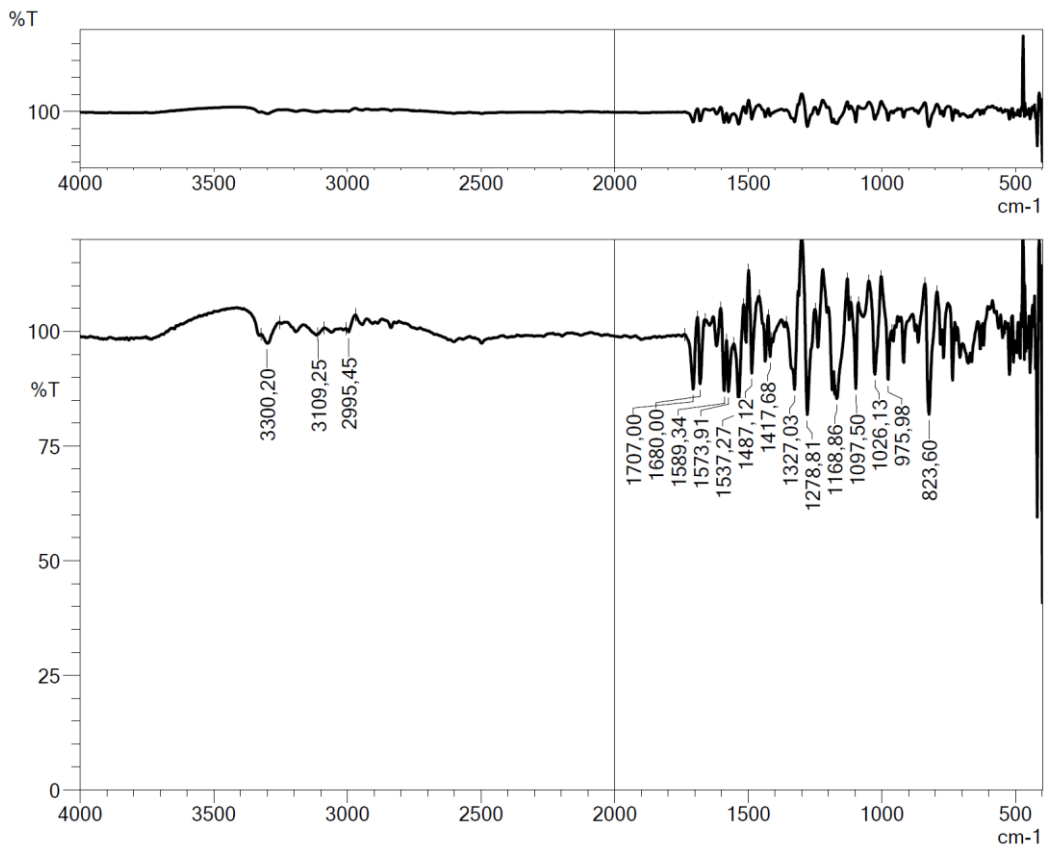
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.81 (3H, s, OCH₃), 3.99 (2H, s, CH₂), 4.29 (2H, s, CH₂), 7.22 (1H, d, $J=2.46$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.27 (1H, dd, $J_1=8.28$ Hz, $J_2=2.58$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.46 (1H, s, C=CH), 7.54 (1H, d, $J=8.34$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden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

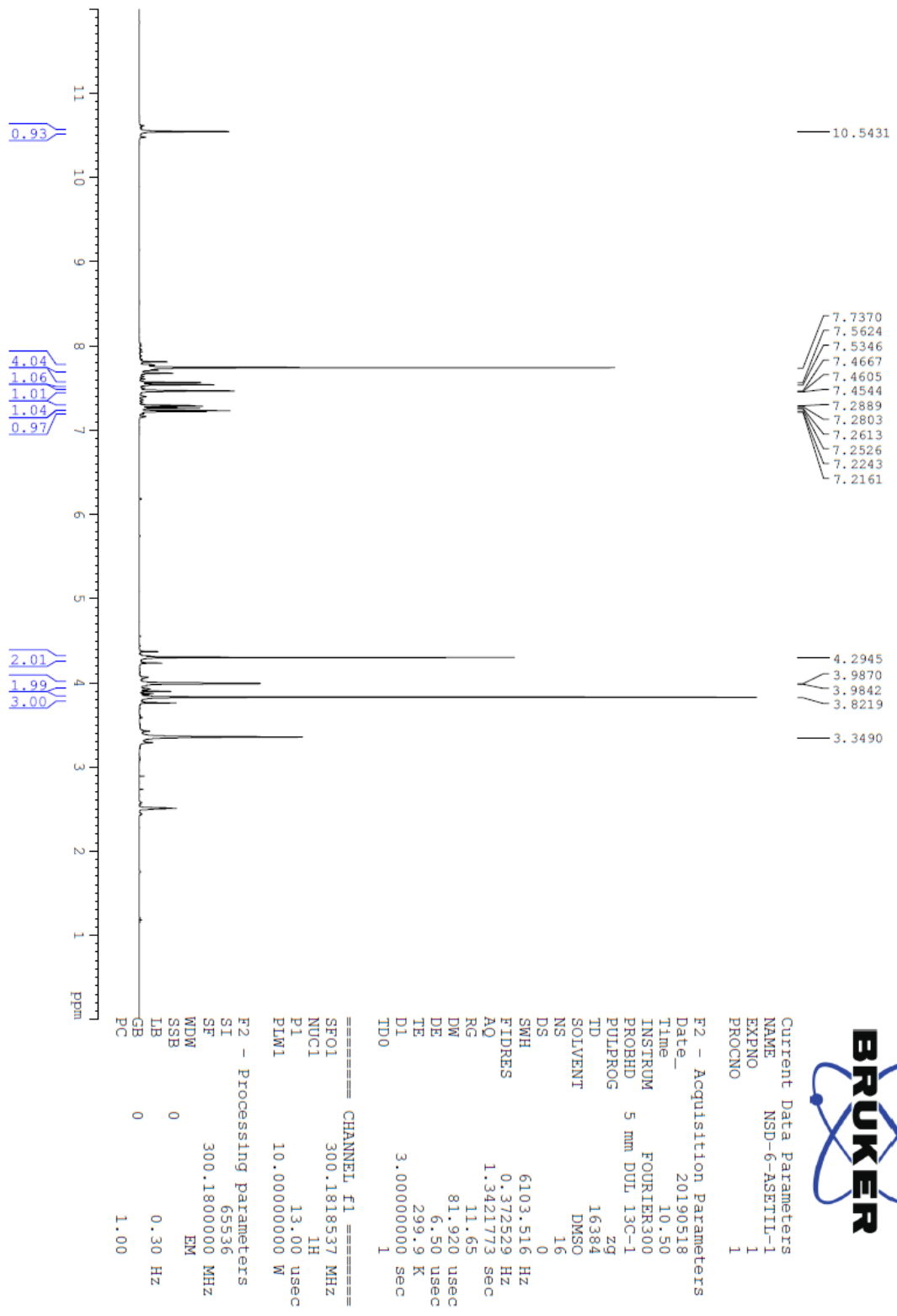
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₁₉H₁₆ClNO₃ için hesaplanan: 342.0891, bulunan: 342.0897.

DOPNALAB

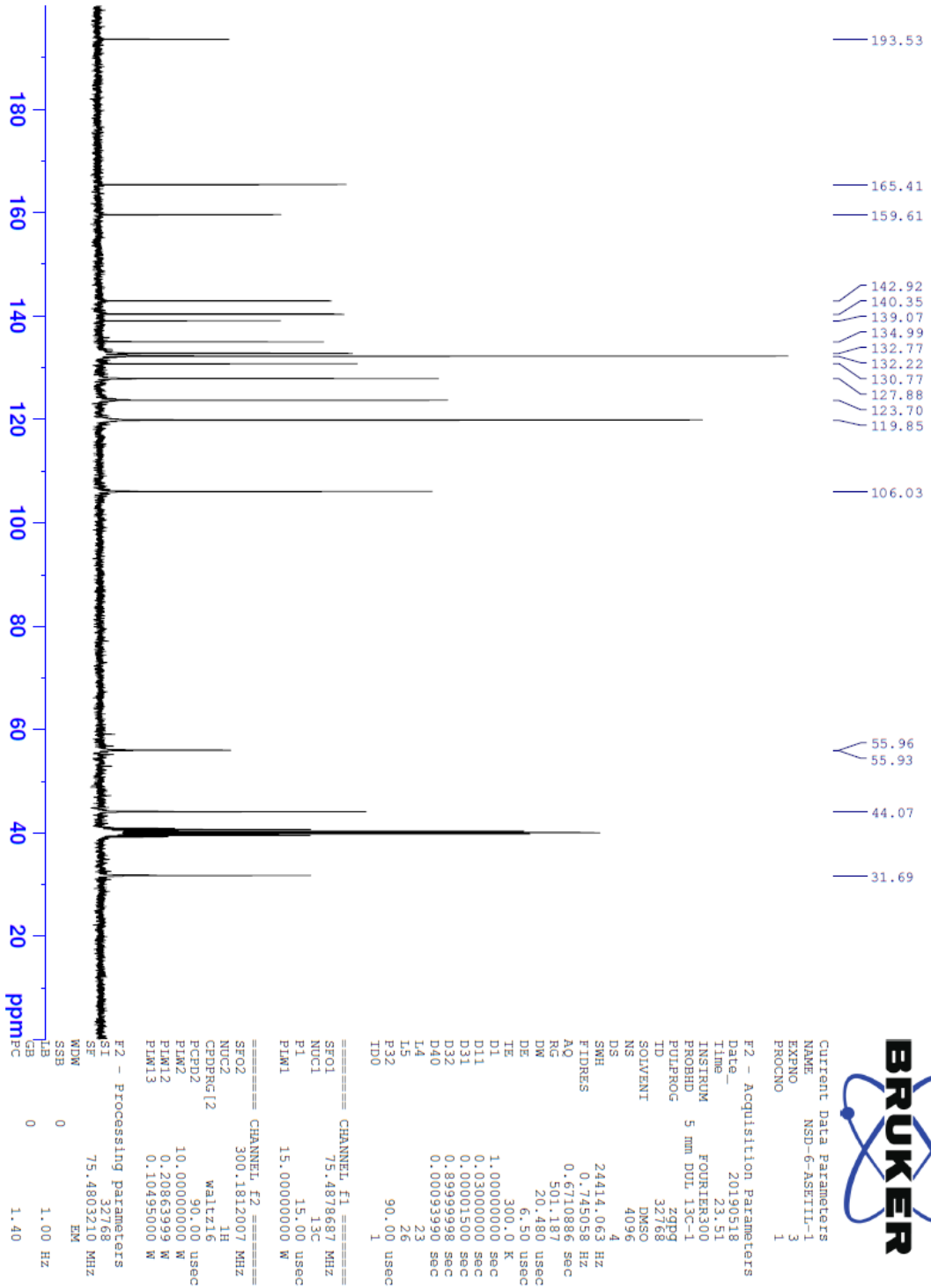
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 13:51:07 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\C21.ispd |
| Spectrum name | C21 |
| Sample name | C2 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

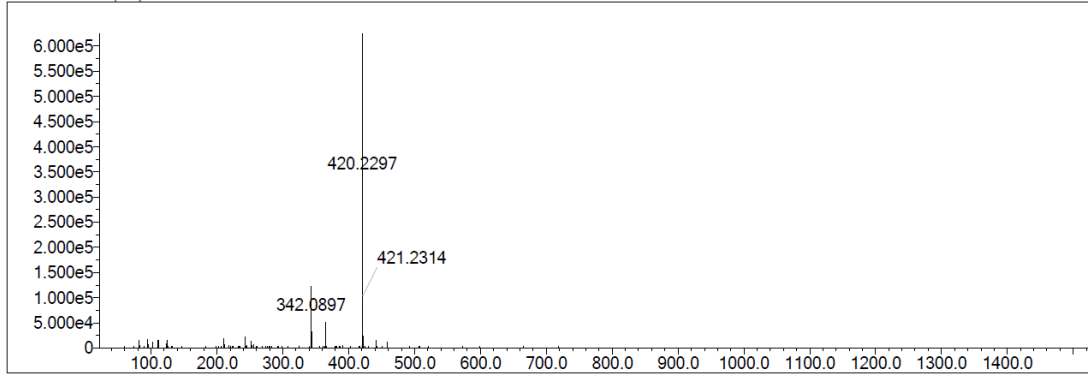
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 0 | 50 | O | 2 | 2 | 8 | S | 2 | 0 | 1 | Ru | 2 | 0 | 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

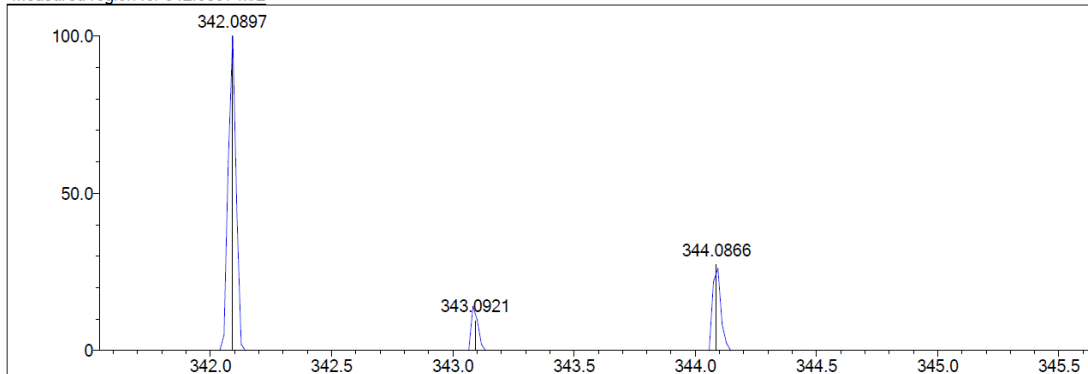
DBE Range: 10.0 - 30.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

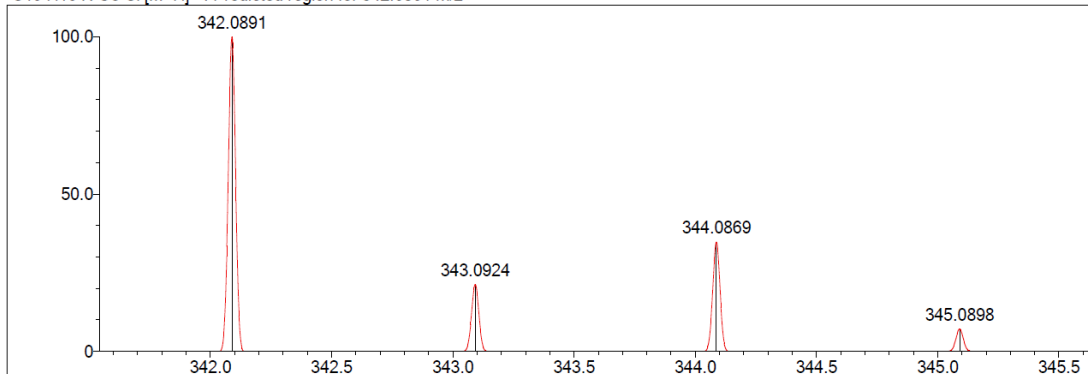
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 3.853 -> 4.040 Scan# : 579 -> 607



Measured region for 342.0897 m/z



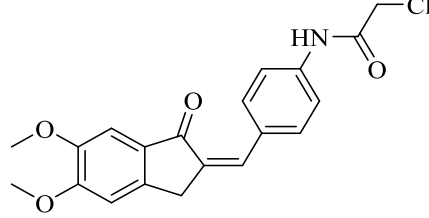
C19 H16 N O3 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 342.0891 m/z



| 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)asetamid (C3)



C3

Şekil 5.43. 2-Kloro-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamid (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 (amit 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).

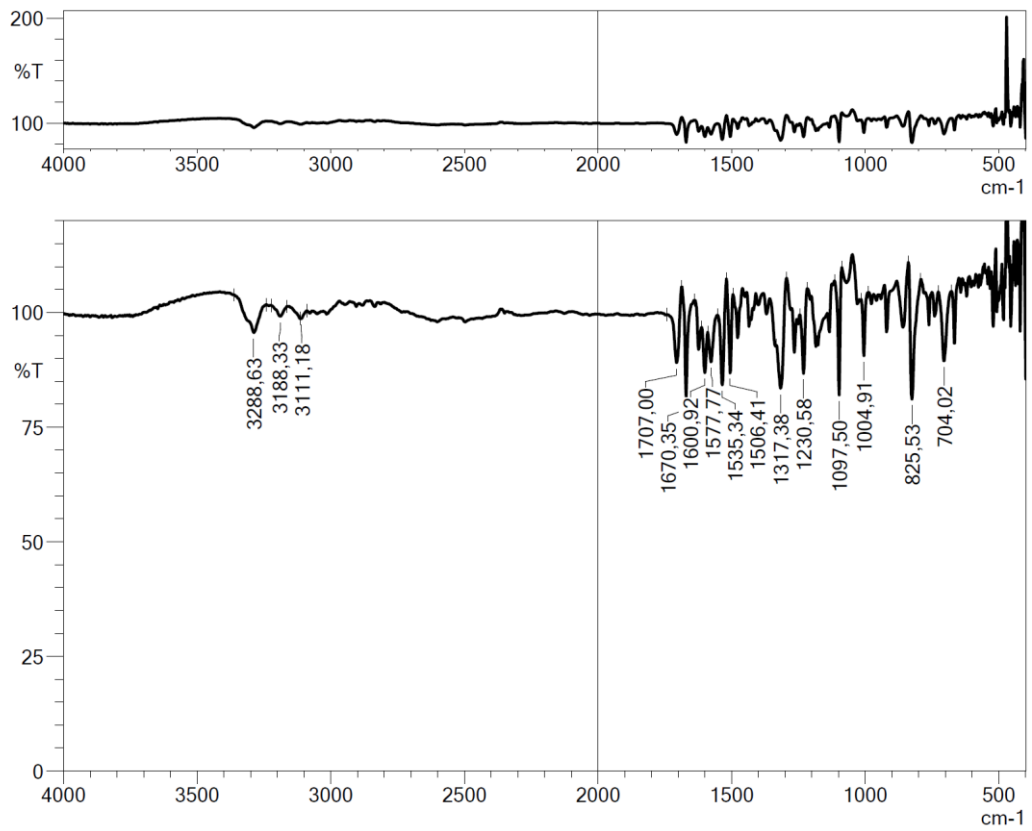
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.97 (2H, s, CH₂), 4.30 (2H, s, CH₂), 7.18 (1H, d, J=7.14 Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, d, J=2.45 Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.37 (1H, s, C=CH), 7.72 (4H, s, disüstitüe benzen CH), 10.56 (1H,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

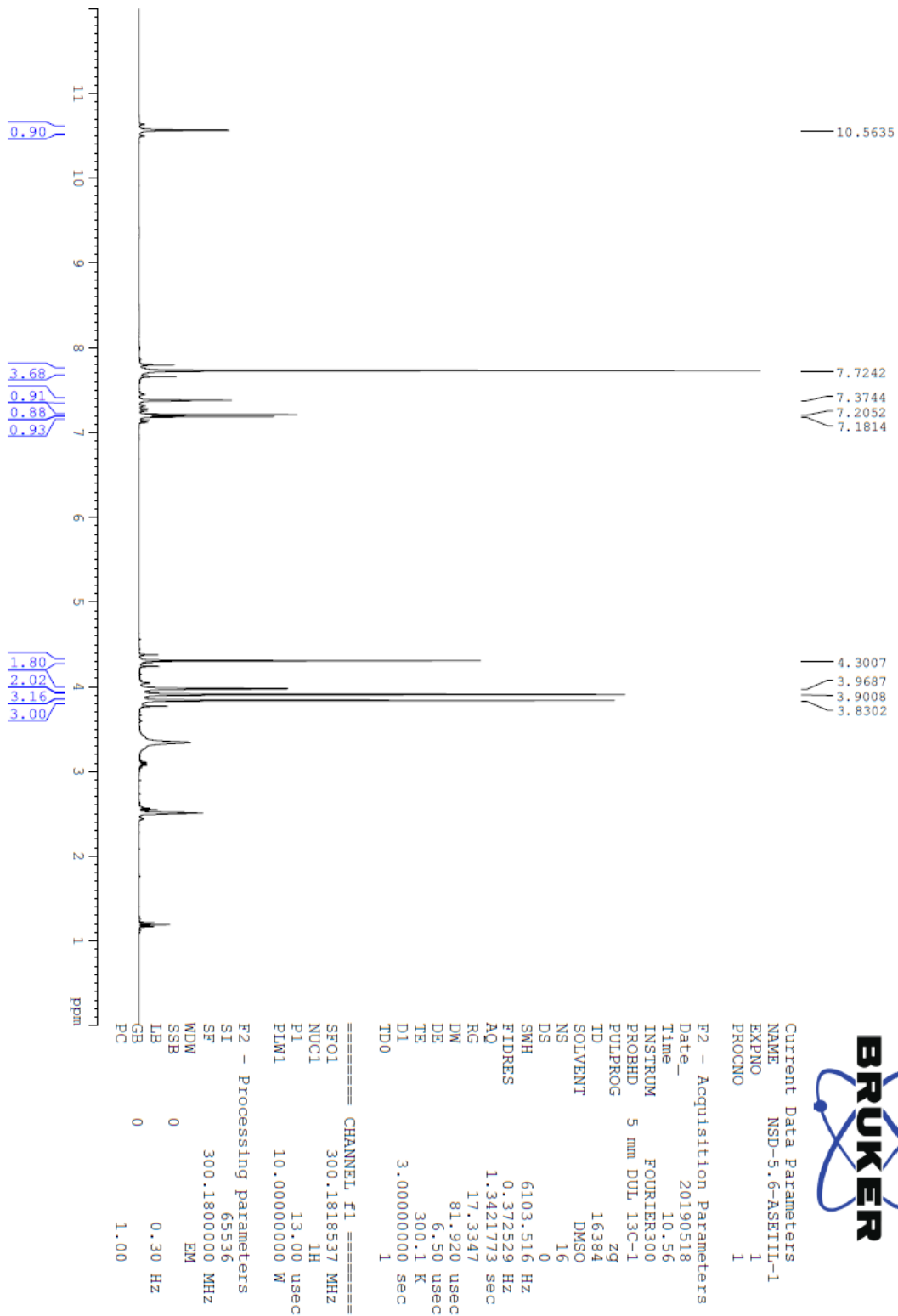
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₀H₁₈ClNO₄ için hesaplanan: 372.0997, bulunan: 372.0994.

DOPNALAB

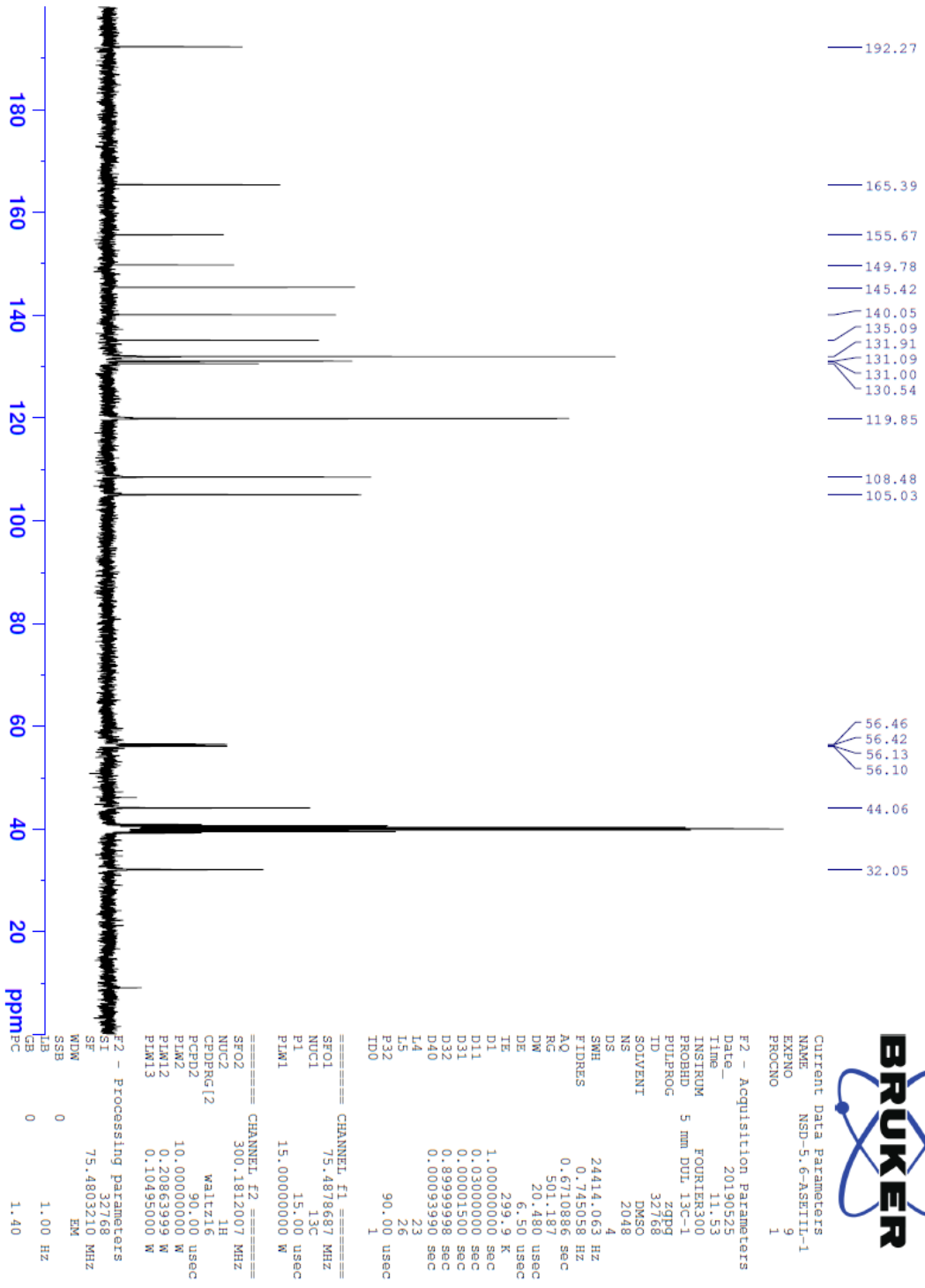
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 13:53:53 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\C31.ispd |
| Spectrum name | C31 |
| Sample name | C3 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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 ¹³C NMR spektrumu

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

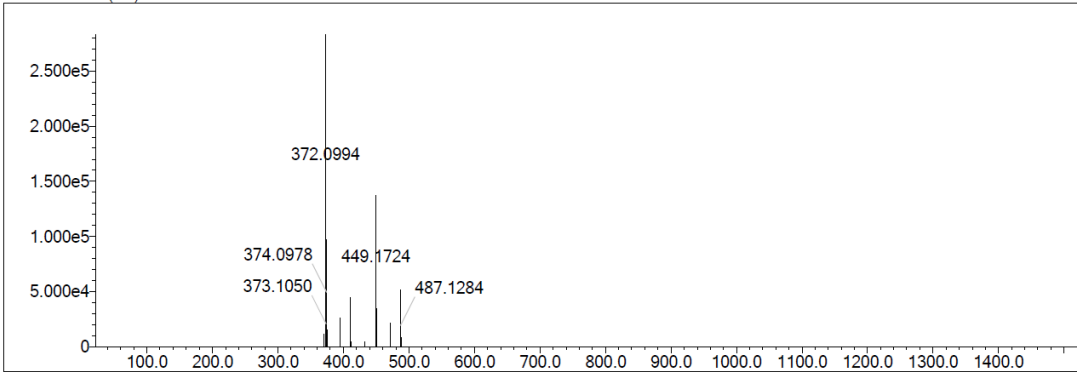
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 0 | 50 | O | 2 | 2 | 8 | S | 2 | 0 | 1 | Ru | 2 | 0 | 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

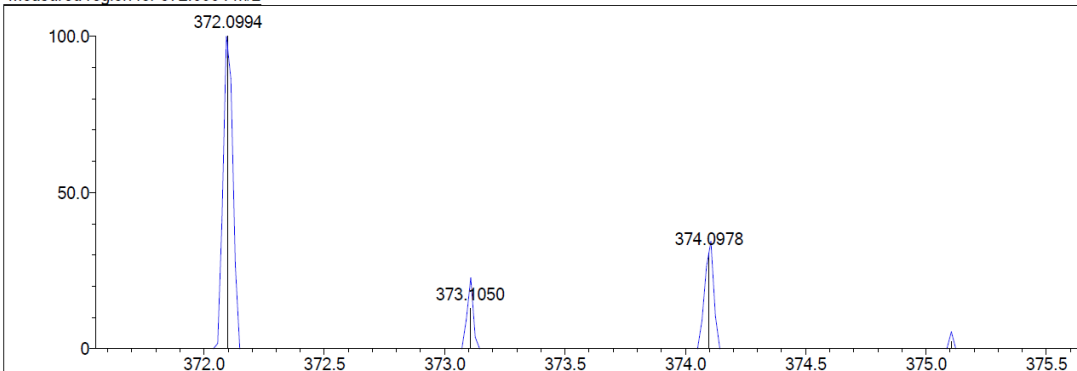
DBE Range: 10.0 - 30.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

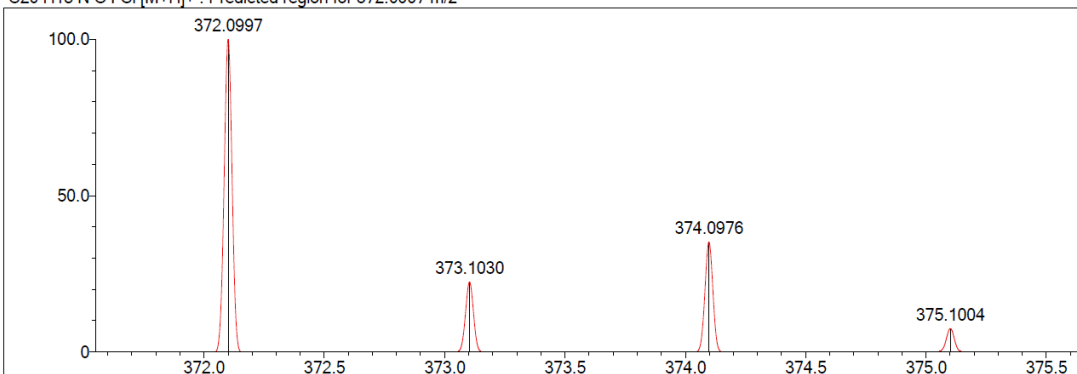
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.827 -> 6.960 Scan# : 1025 -> 1045



Measured region for 372.0994 m/z



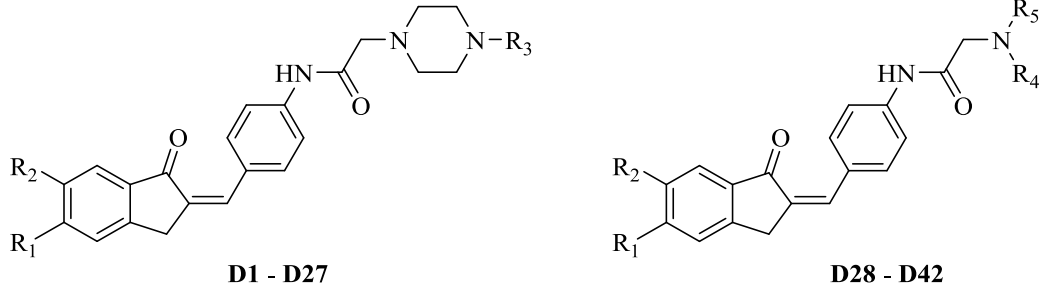
C20 H18 N O4 Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 372.0997 m/z



| 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 |

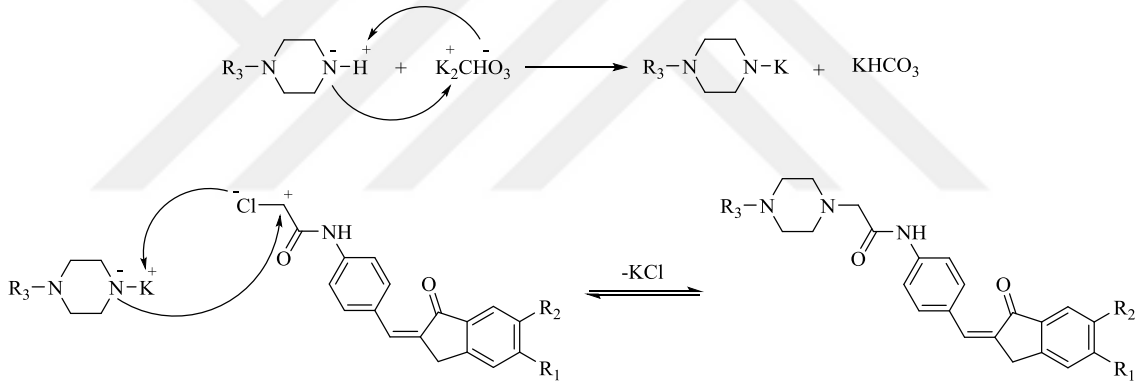
Şekil 5.47. Bileşik C3'e ait kütle spektrumu

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)

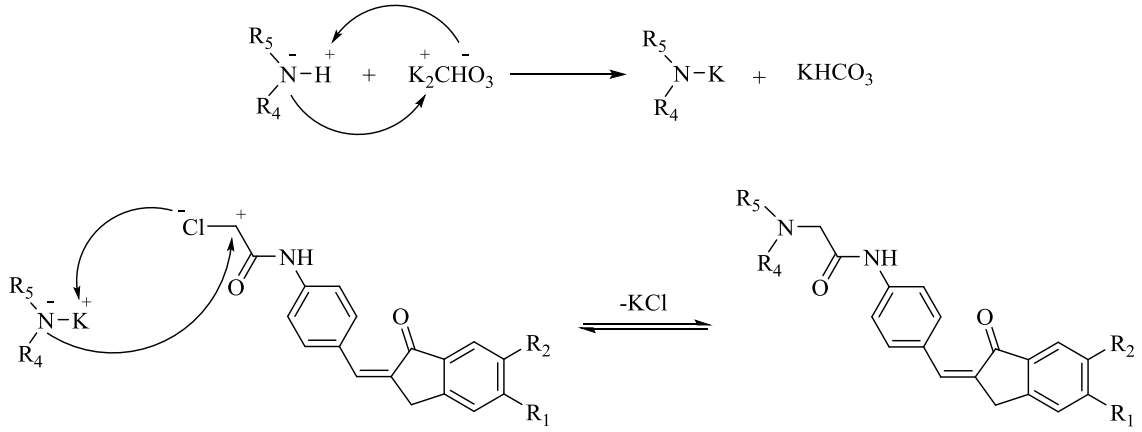


Şekil 5.48. 2-Süstitüe-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevlerinin (D1-D42) genel kimyasal yapısı

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

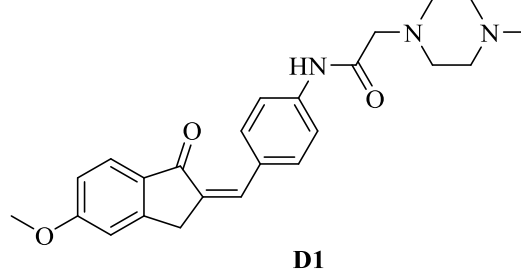


Şekil 5.49. 2-(4-Süstitüe piperazin-1-il)-N-(4-((5-metoksi/6-metoksi/5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamit türevleri (D1-D27) sentezi için önerilen reaksiyon mekanizması



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)asetamid 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 (asetamit C=O gerilim bandı), 1558-1517 (C=C gerilim bandı), 1251 (C-N gerilim bandı), 1103 (C-O gerilim bandı), 842 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

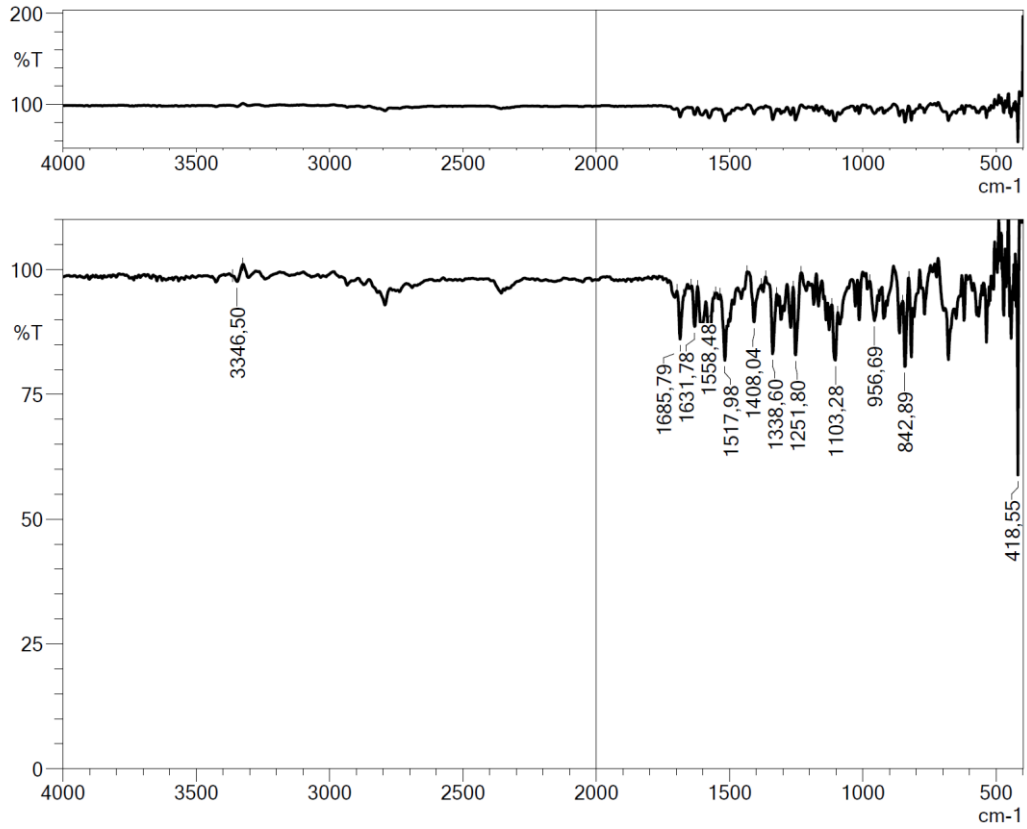
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.17 (3H, s, CH₃), 2.38 (4H, ys, piperazin CH₂), 2.52 (4H, ys, piperazin CH₂), 3.15 (2H, s, CH₂), 3.90 (3H, s, OCH₃), 4.05 (2H, s, CH₂), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.18 (1H, d, $J=2.01$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.73 (3H, m, disübstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.79 (2H, d, $J=8.76$ Hz, disübstitüe 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.

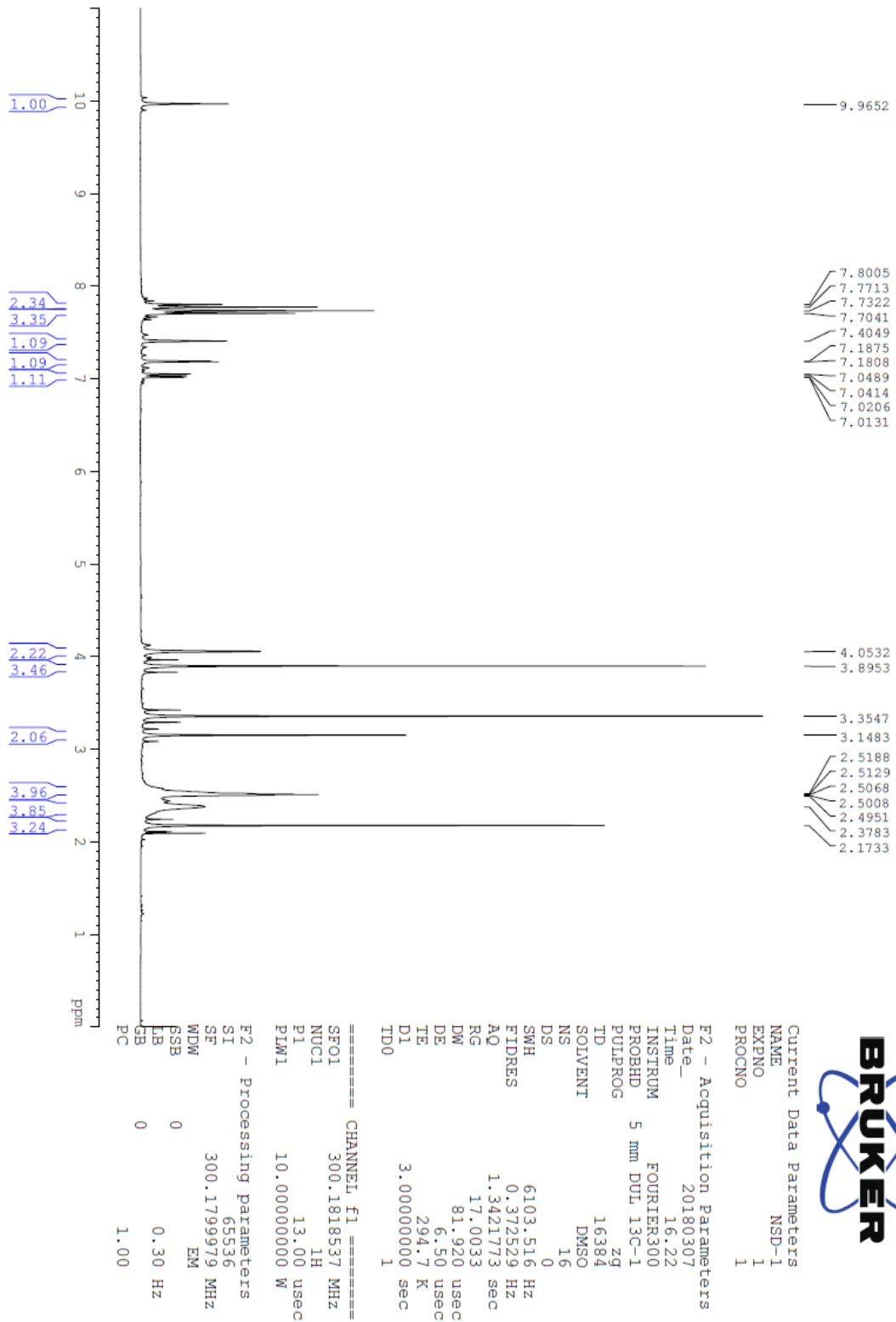
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₄H₂₇N₃O₃ için hesaplanan: 406.2125, bulunan: 406.2137.

DOPNALAB

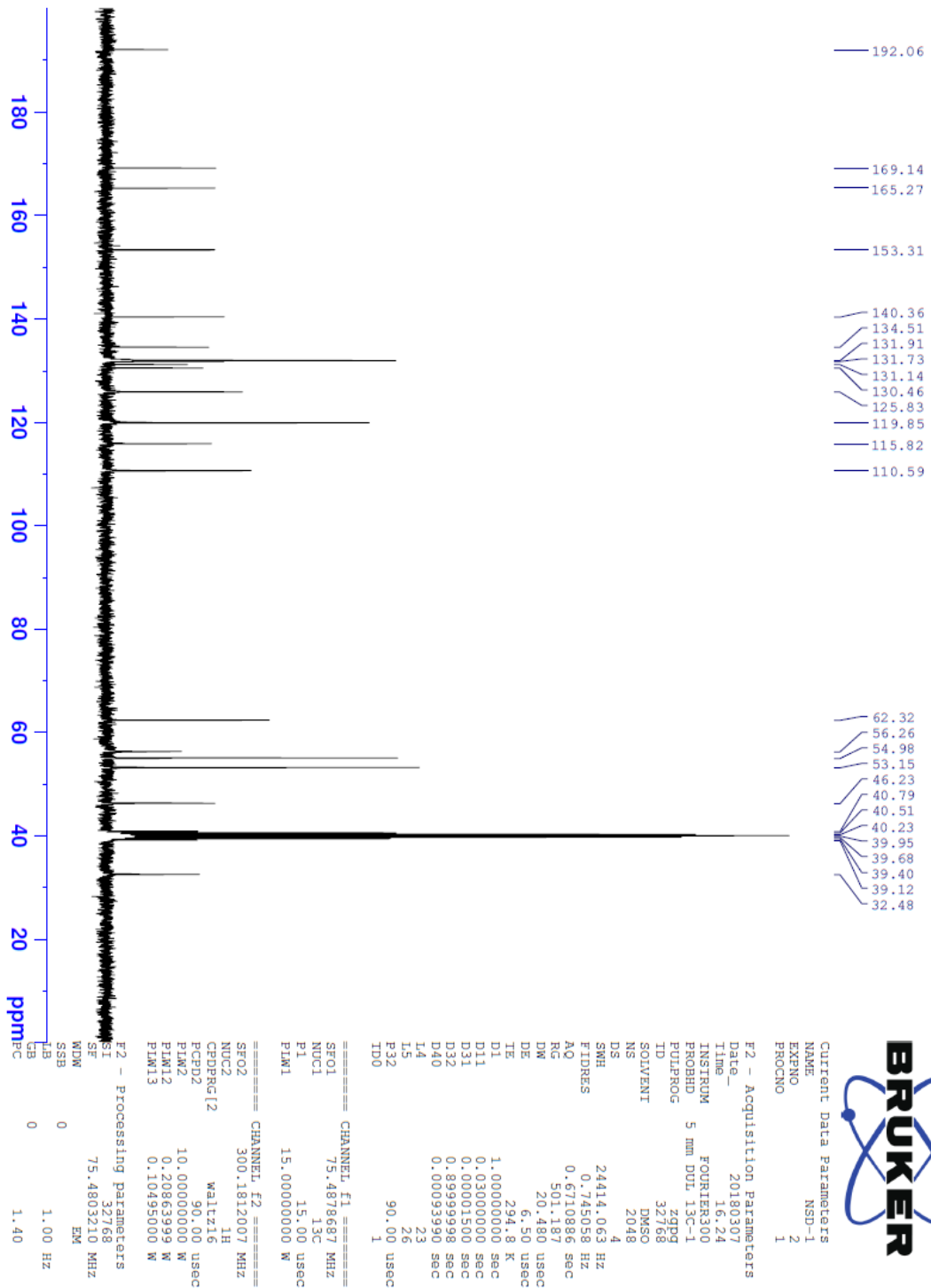
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 11:06:24 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D13.ispd |
| Spectrum name | D13 |
| Sample name | D1 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

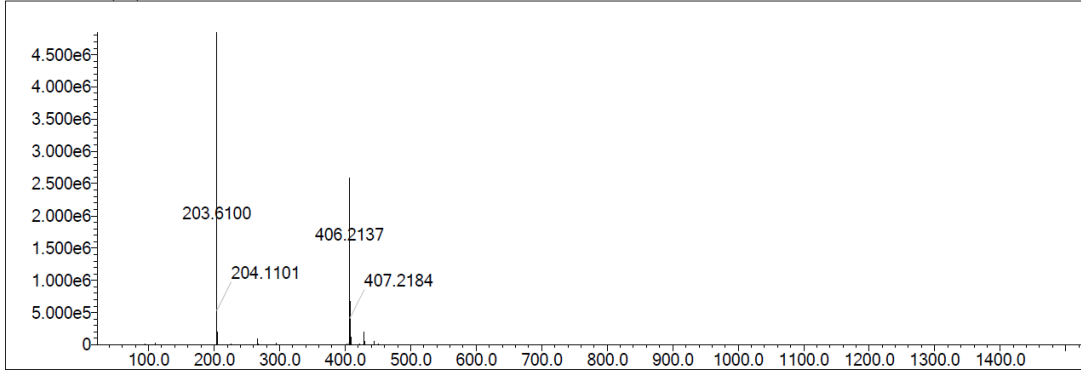
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 0 | 5 | S | 2 | 0 | 3 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

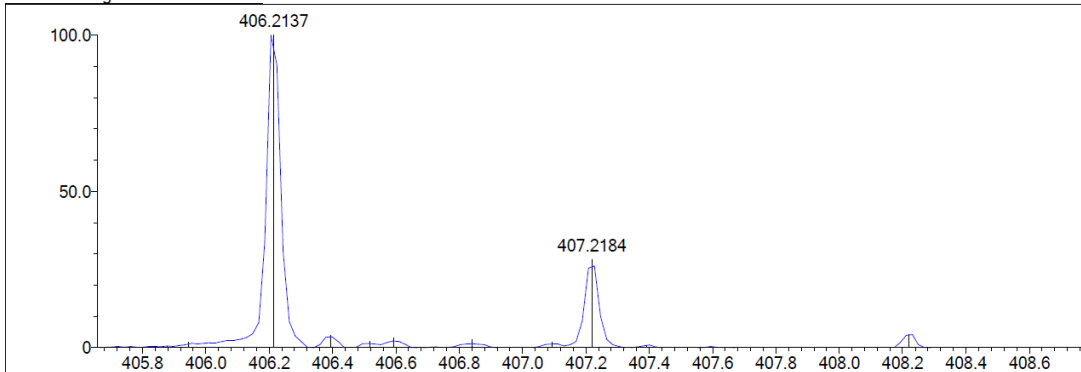
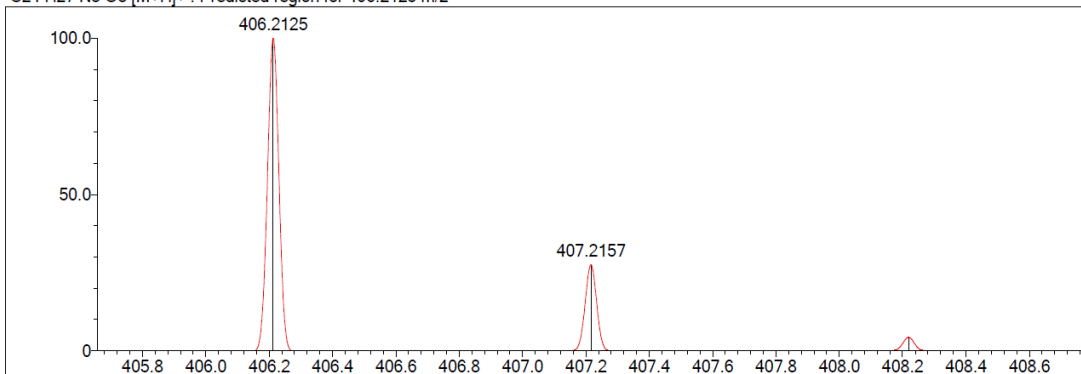
DBE Range: 9.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

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



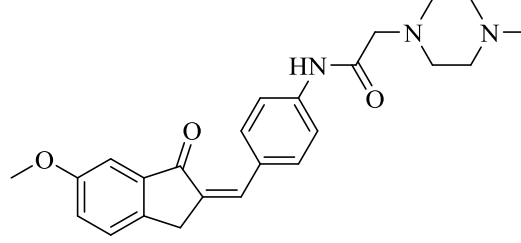
Measured region for 406.2137 m/z

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 *DI*'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)



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 (aset C=O gerilim bandı), 1593-1527 (C=C gerilim bandı), 1282 (C-N gerilim bandı), 1188 (C-O gerilim bandı), 825 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

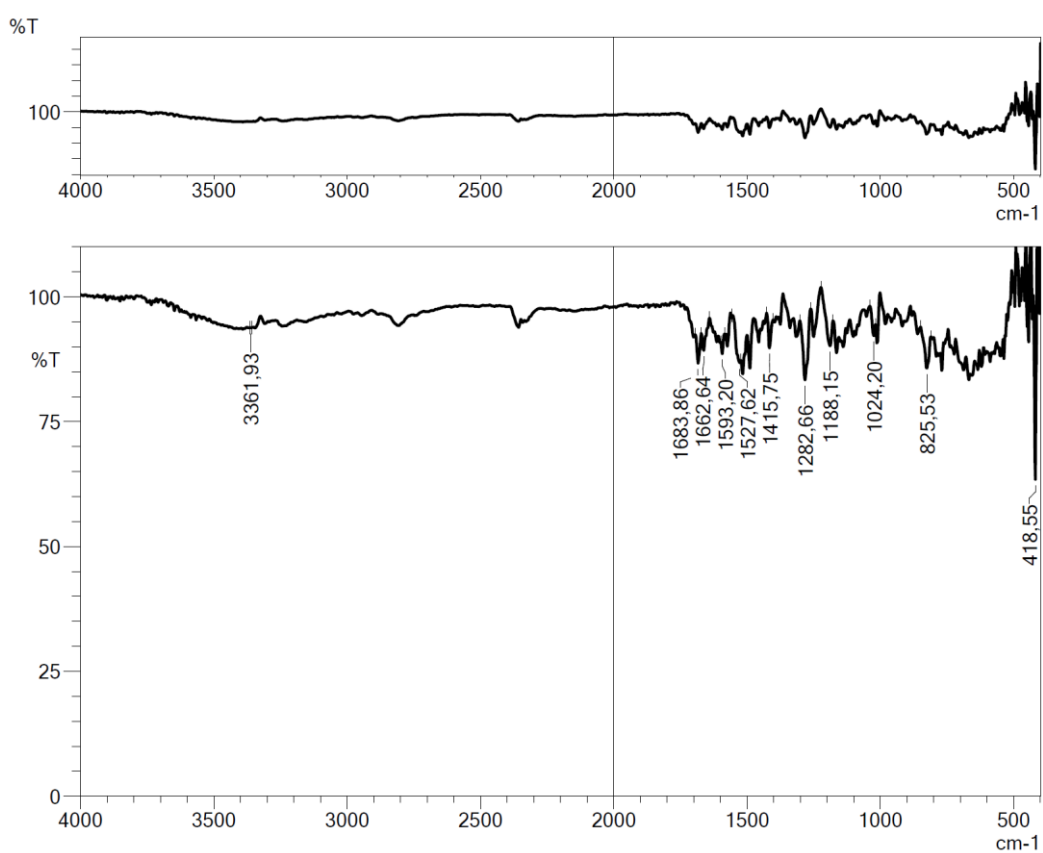
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.17 (3H, s, CH₃), 2.38 (4H, ys, piperazin CH₂), 2.56 (4H, ys, piperazin CH₂), 3.15 (2H, s, CH₂), 3.84 (3H, s, OCH₃), 4.02 (2H, s, CH₂), 7.24 (1H, d, $J=2.46$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.29 (1H, dd, $J_1=8.31$ Hz, $J_2=2.55$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden 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, disübstitüe benzen CH), 7.79 (2H, d, $J=8.97$ Hz, disübstitüe 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.

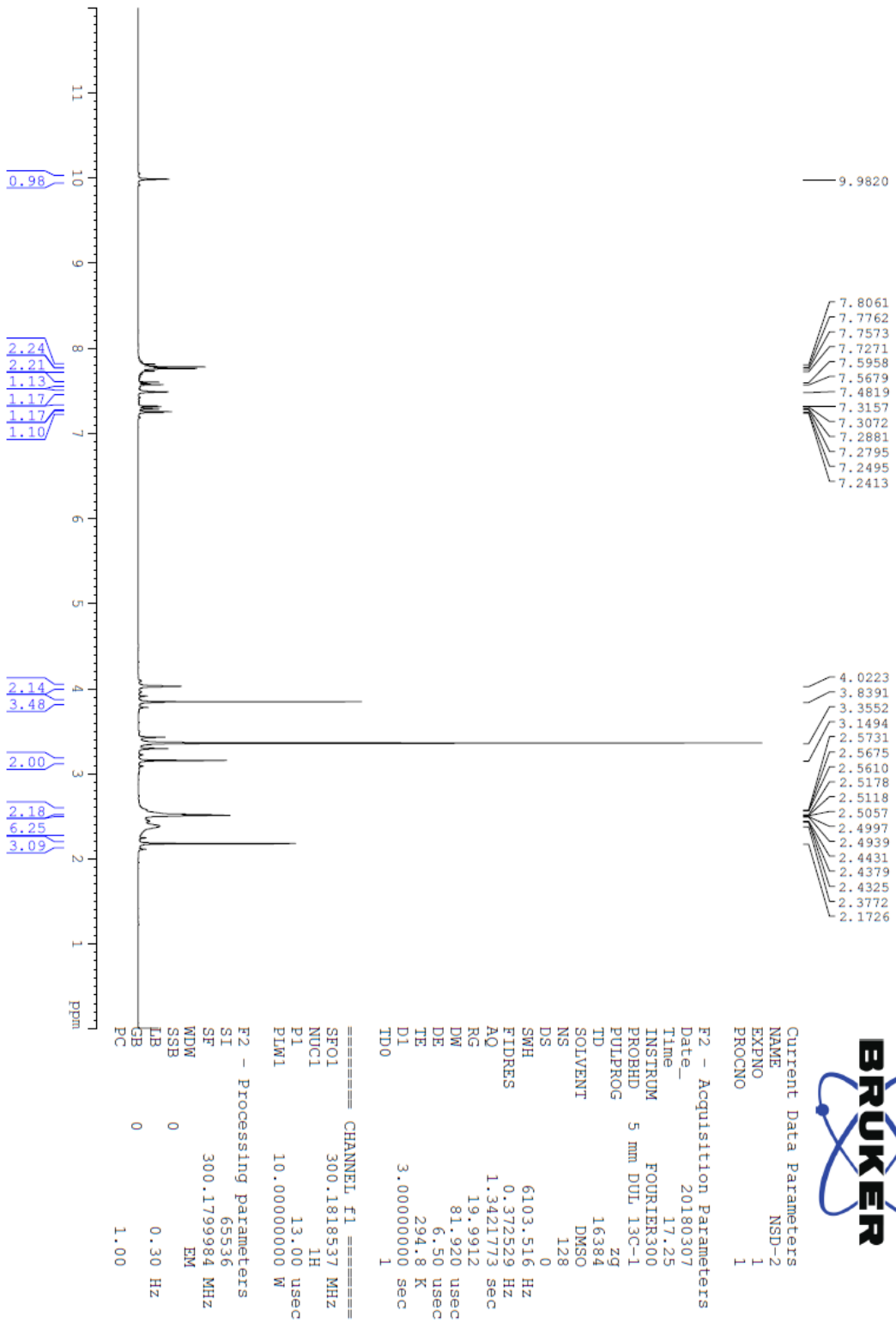
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₄H₂₇N₃O₃ için hesaplanan: 406.2125, bulunan: 406.2136.

DOPNALAB

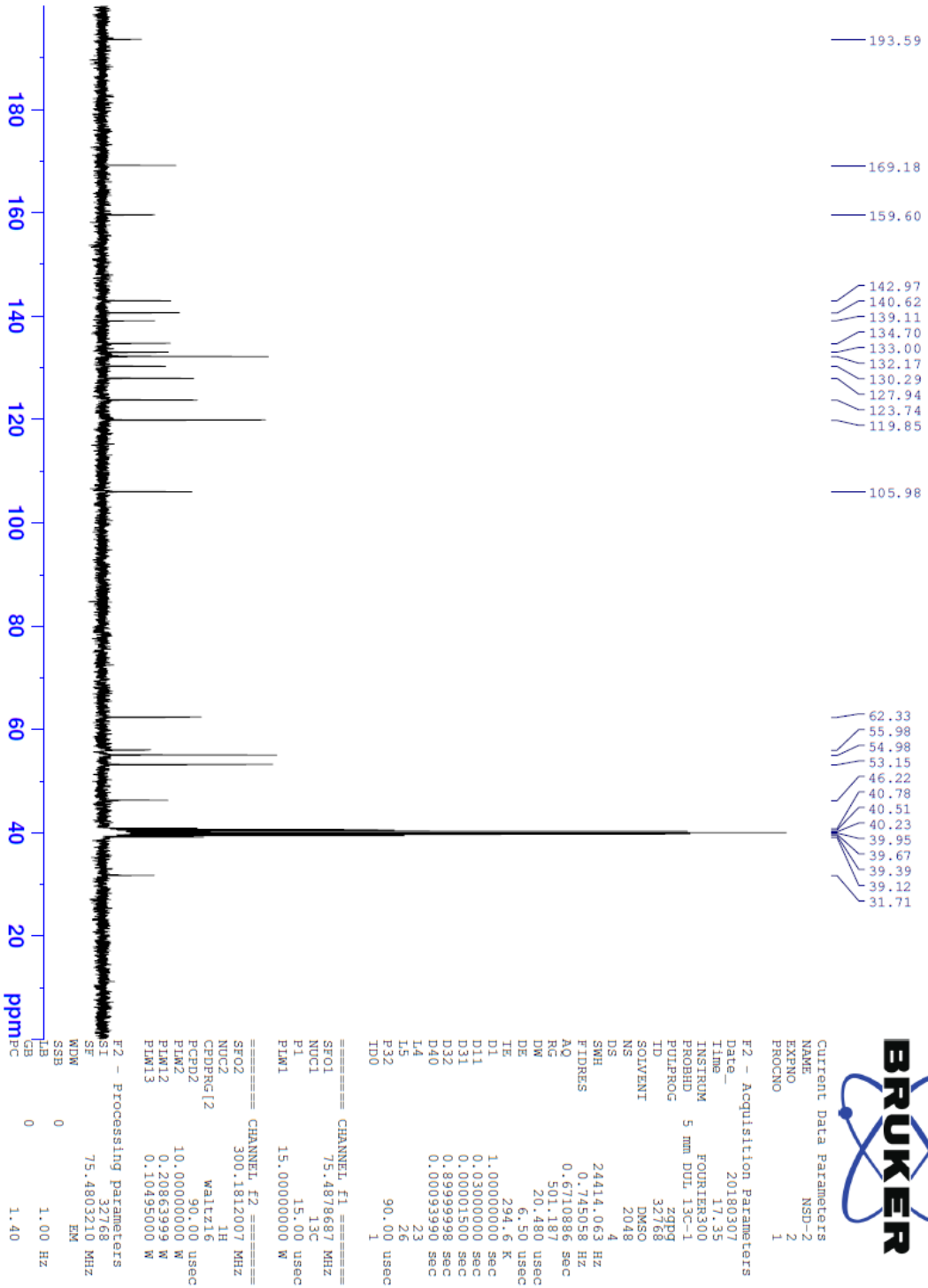
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 11:08:48 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D21.ispd |
| Spectrum name | D21 |
| Sample name | D2 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

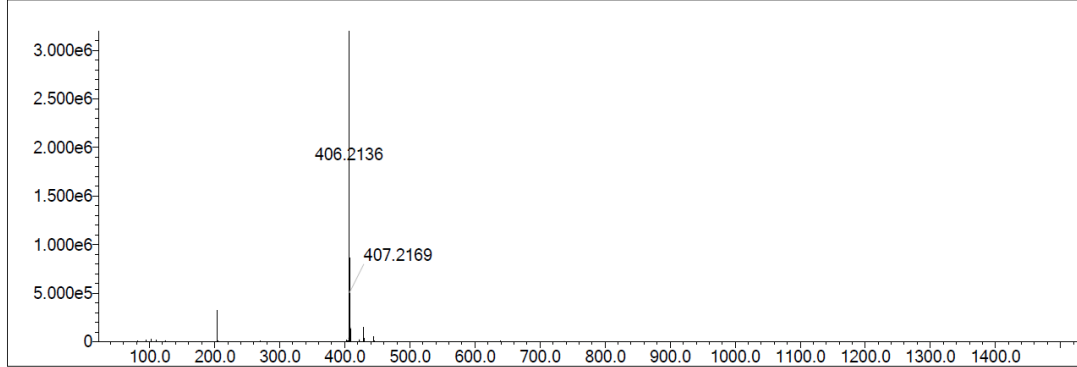
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 0 | 5 | S | 2 | 0 | 3 | Ru | 2 | 0 | 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

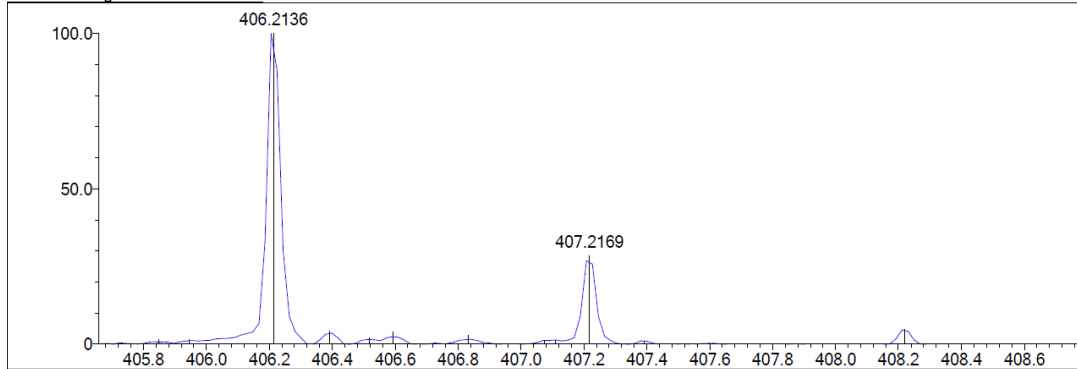
DBE Range: 9.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

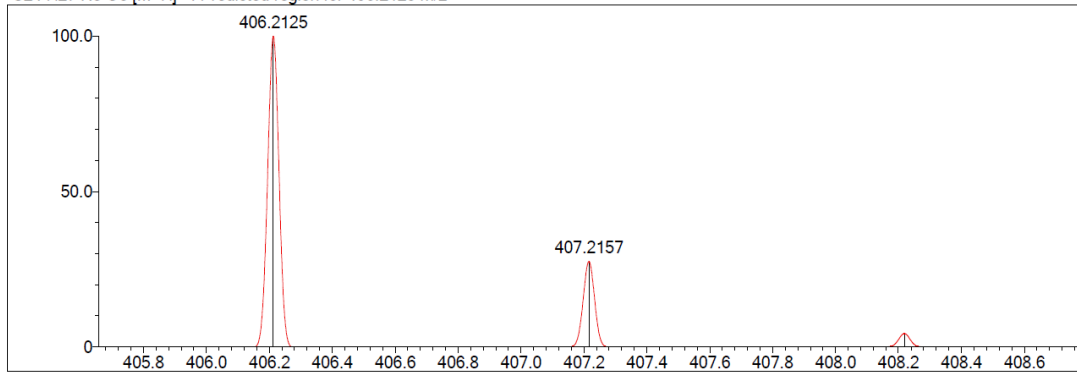
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.213 -> 2.387 Scan# : 333 -> 359



Measured region for 406.2136 m/z



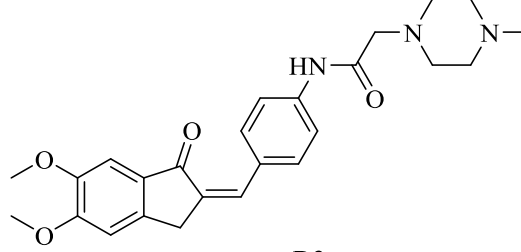
C24 H27 N3 O3 [M+H]+ : Predicted region for 406.2125 m/z



| 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)



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).

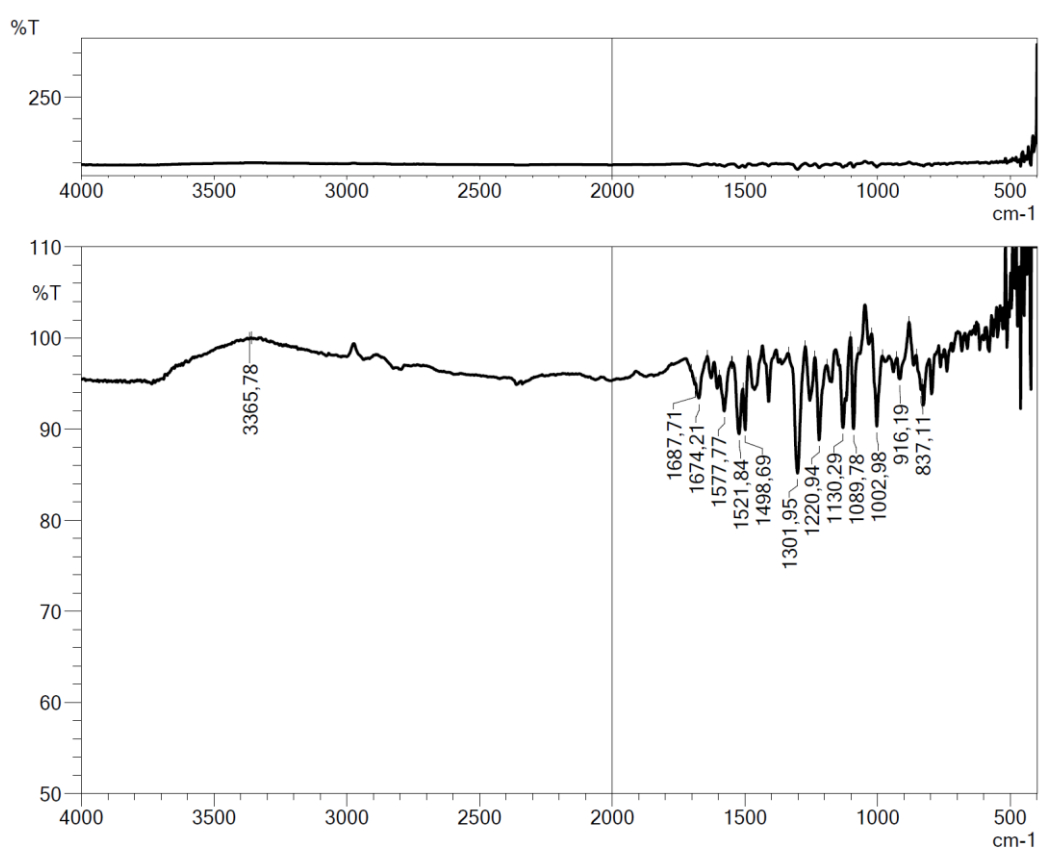
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.17 (3H, s, CH₃), 2.38 (4H, ys, piperazin CH₂), 2.52 (4H, ys, piperazin CH₂), 3.15 (2H, s, CH₂), 3.84 (3H, s, OCH₃), 3.91 (3H, s, OCH₃), 3.98 (2H, s, CH₂), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.22 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.38 (1H, 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.

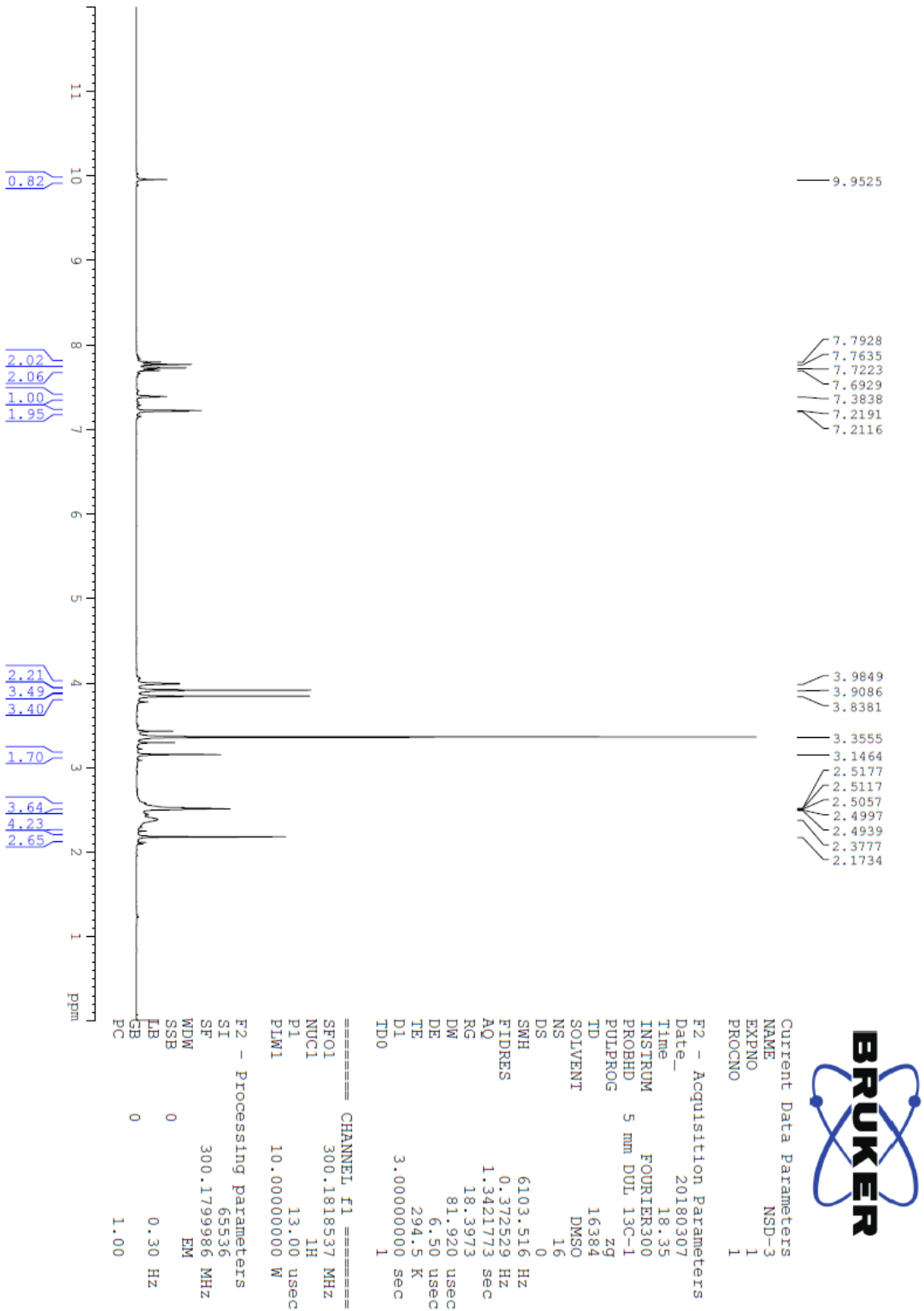
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₅H₂₉N₃O₄ için hesaplanan: 436.2231, bulunan: 436.2251.

DOPNALAB

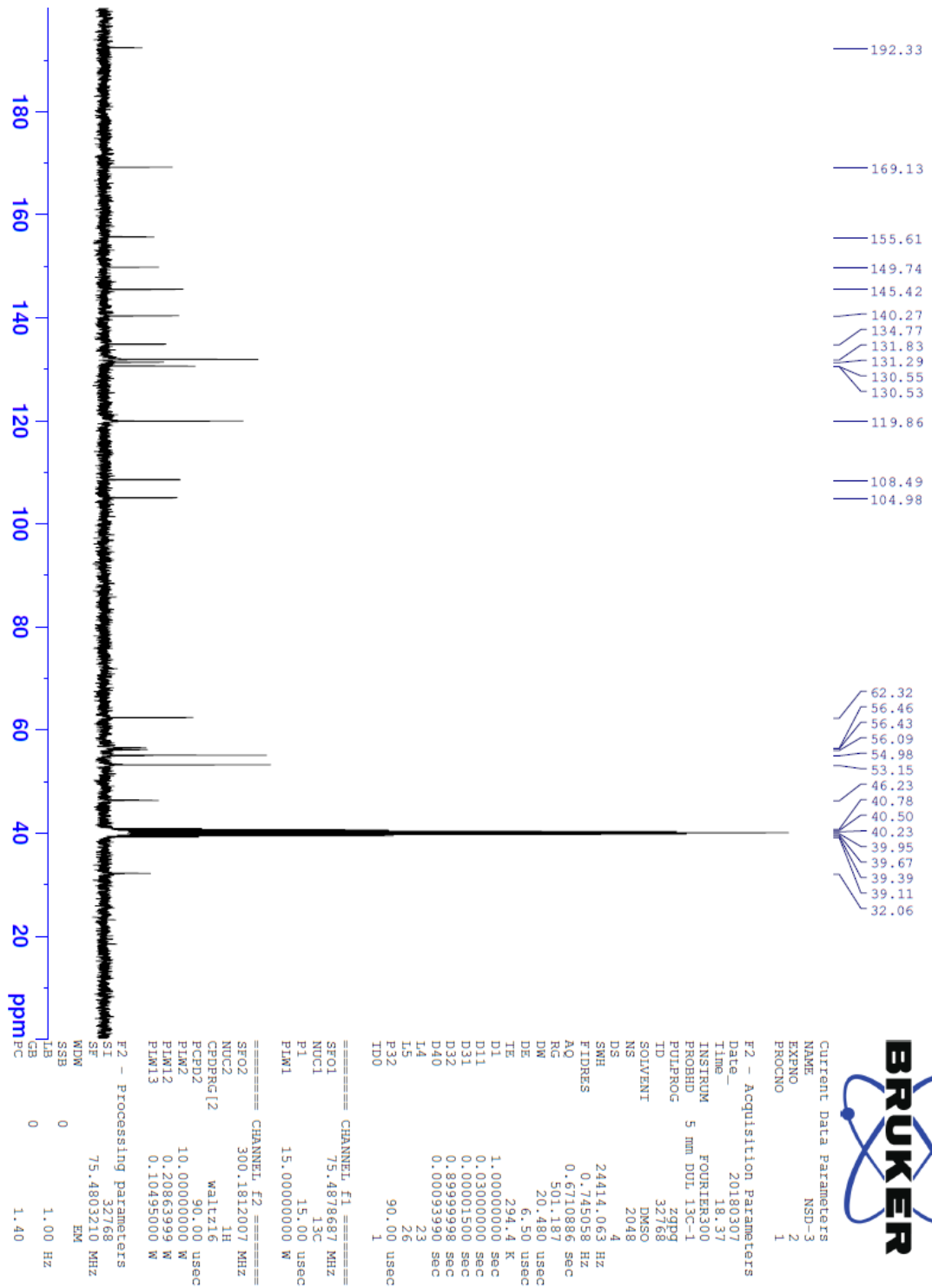
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 11:13:25 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\ID31.ispd |
| Spectrum name | D31 |
| Sample name | D3 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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 ¹³C NMR spektrumu

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

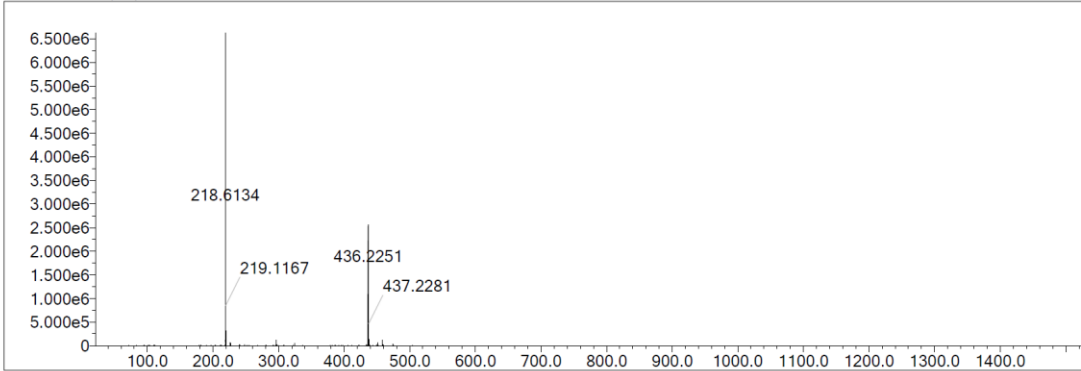
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 3 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

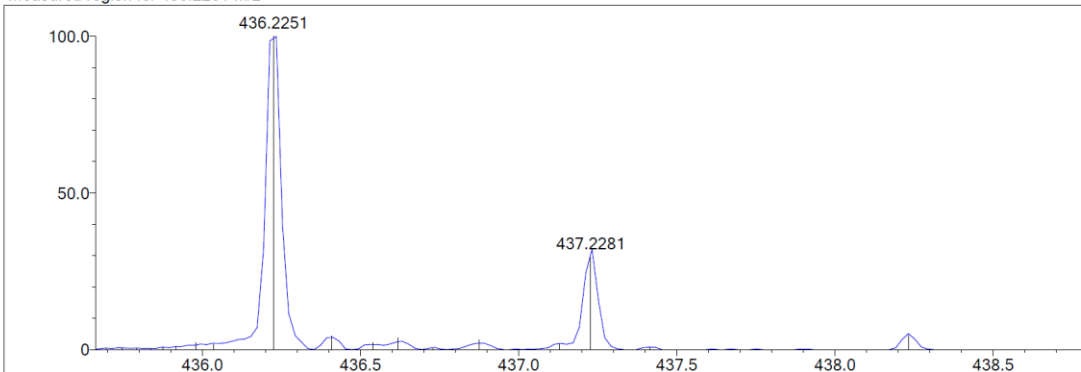
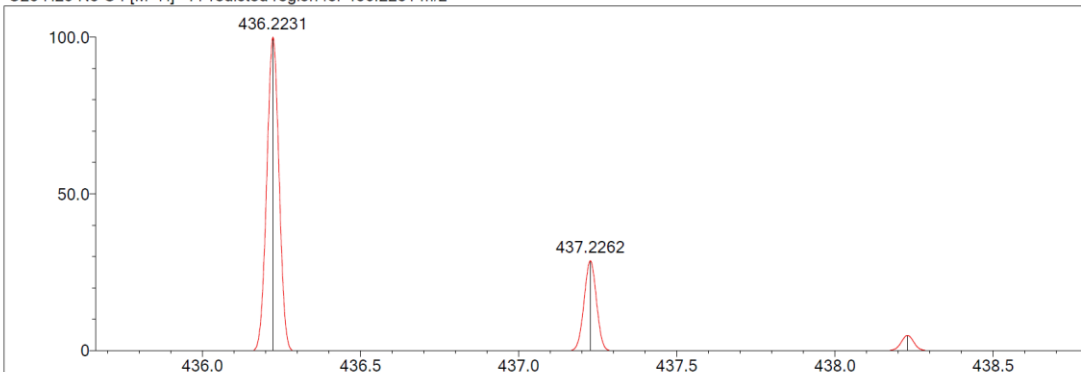
DBE Range: 9.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

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



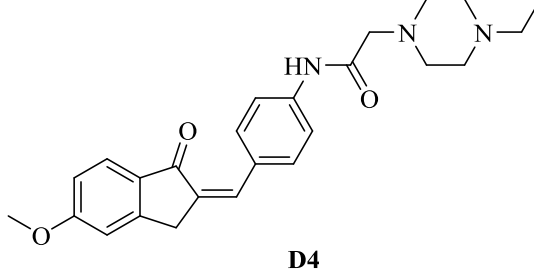
Measured region for 436.2251 m/z

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-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

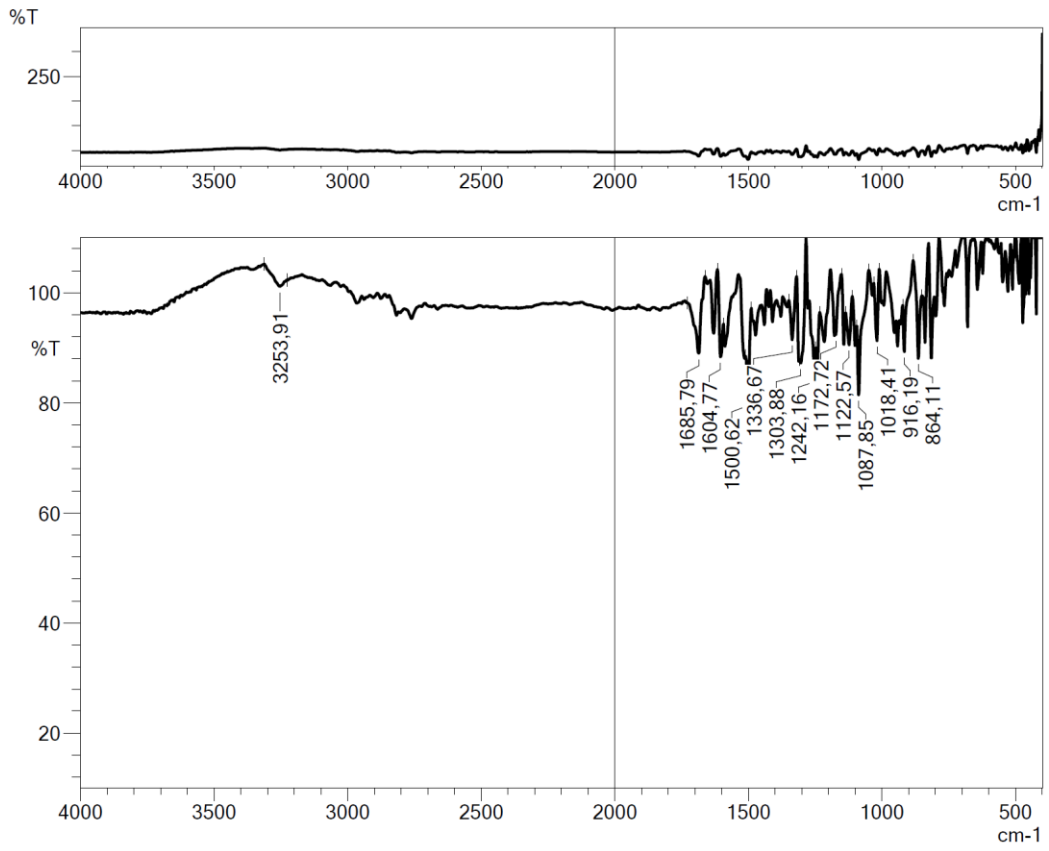
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.98 (3H, t, $J=7.14$ Hz, CH₃), 2.32 (3H, q, $J=7.18$ Hz, CH₂), 2.43 (4H, ys, piperazin CH₂), 2.52 (4H, ys, piperazin CH₂), 3.14 (2H, s, CH₂), 3.89 (3H, s, OCH₃), 4.04 (2H, s, CH₂), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 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, disübstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.78 (2H, d, $J=8.76$ Hz, disübstitüe 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.

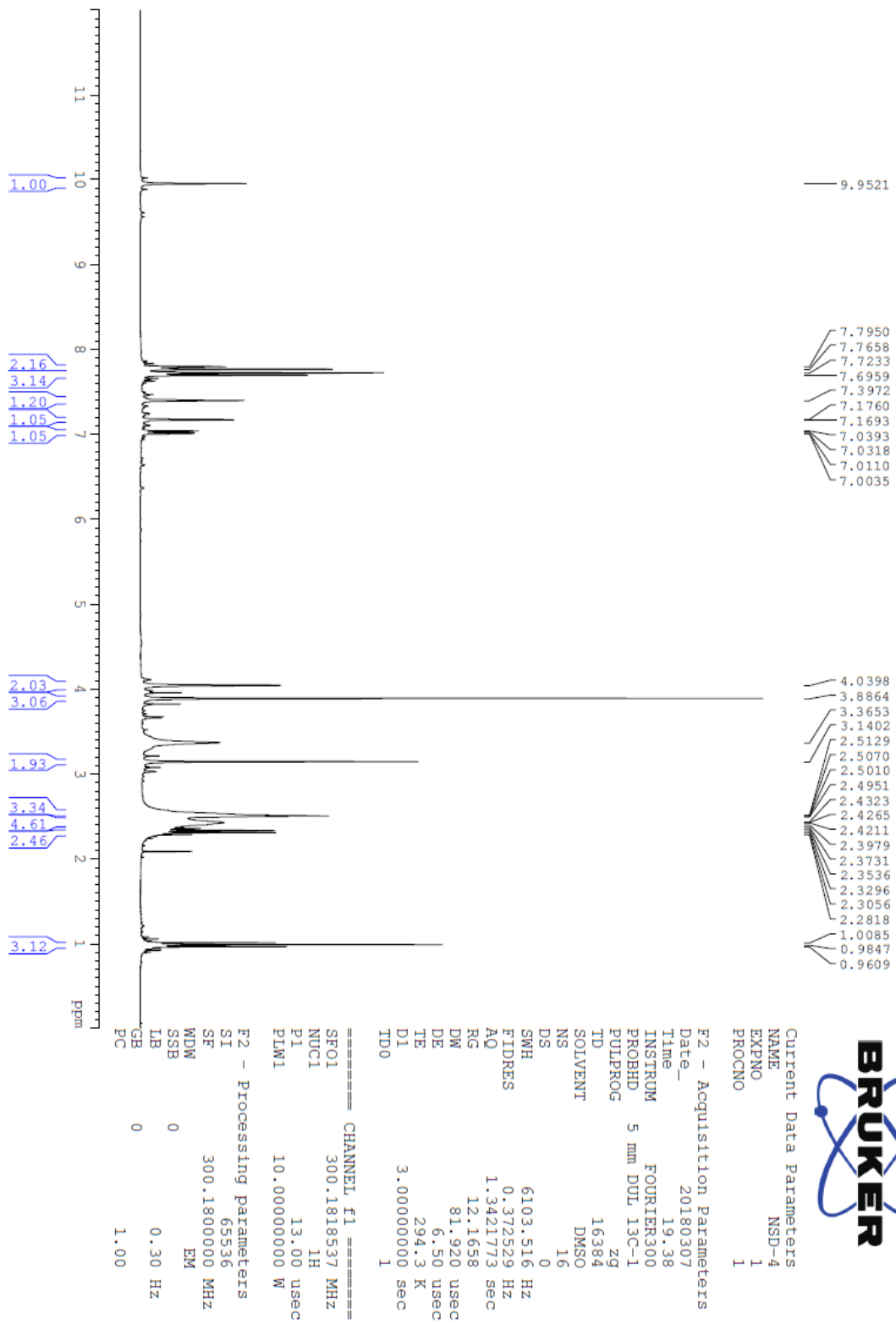
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₅H₂₉N₃O₃ için hesaplanan: 420.2282, bulunan: 420.2298.

DOPNALAB

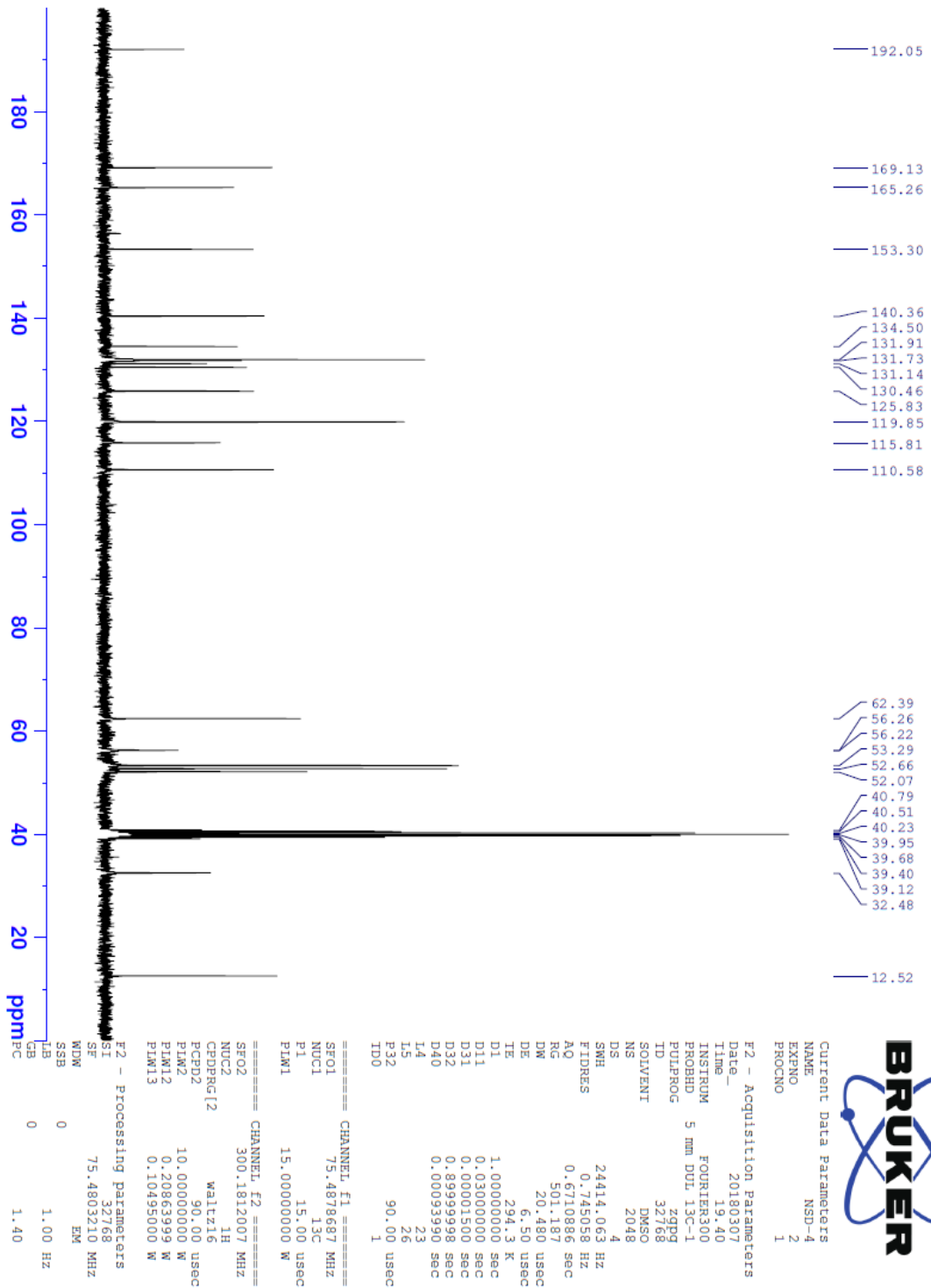
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 11:16:27 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\ID41.ispd |
| Spectrum name | D41 |
| Sample name | D4 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

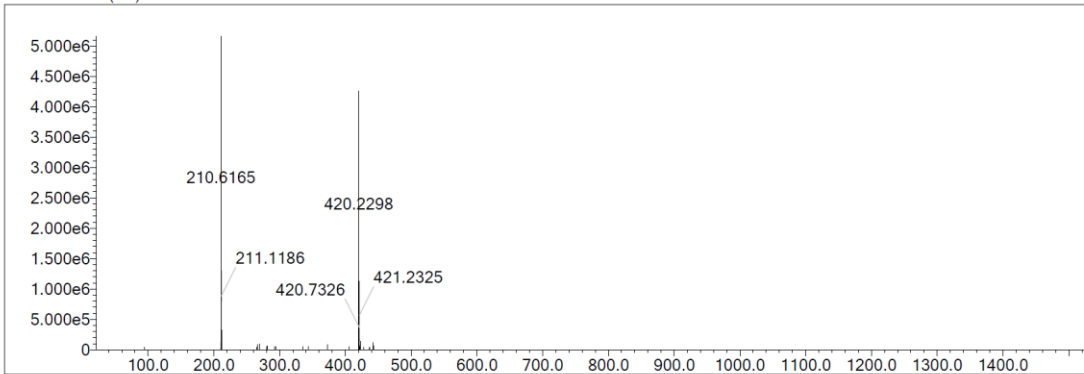
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 3 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

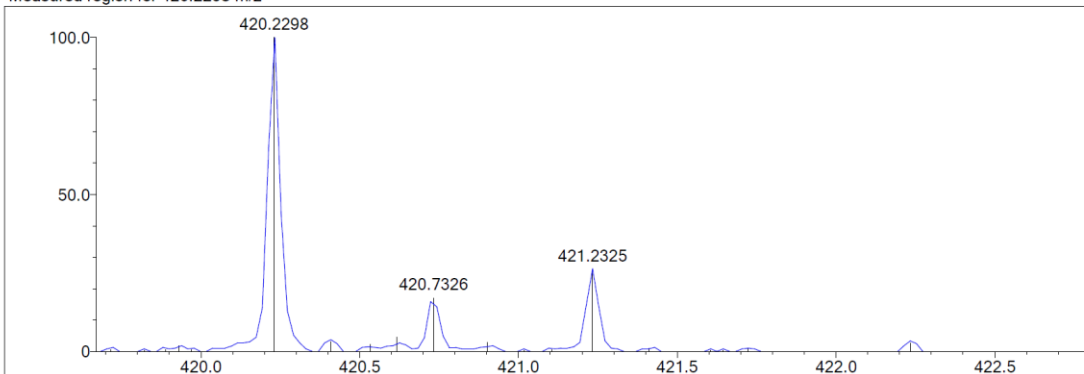
DBE Range: 9.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

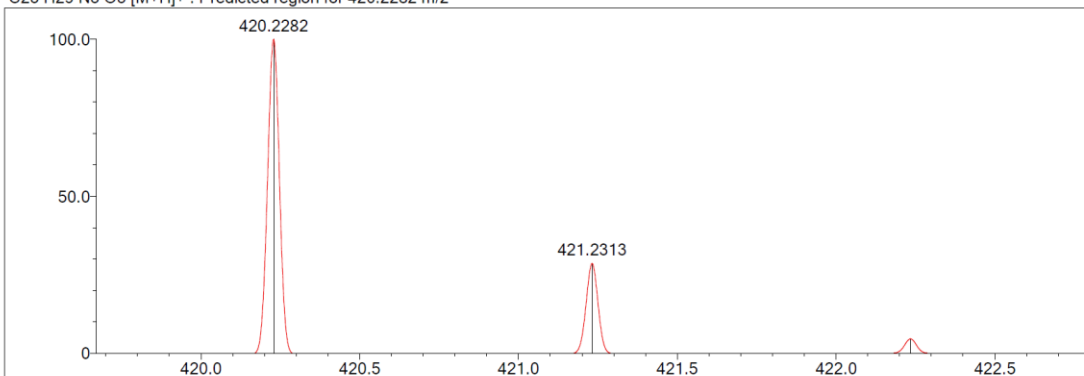
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.173 Scan#: 327



Measured region for 420.2298 m/z



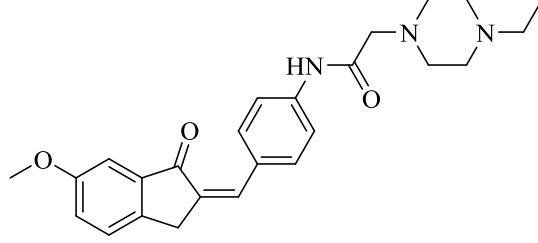
C25 H29 N3 O3 [M+H]+ : Predicted region for 420.2282 m/z



| 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).

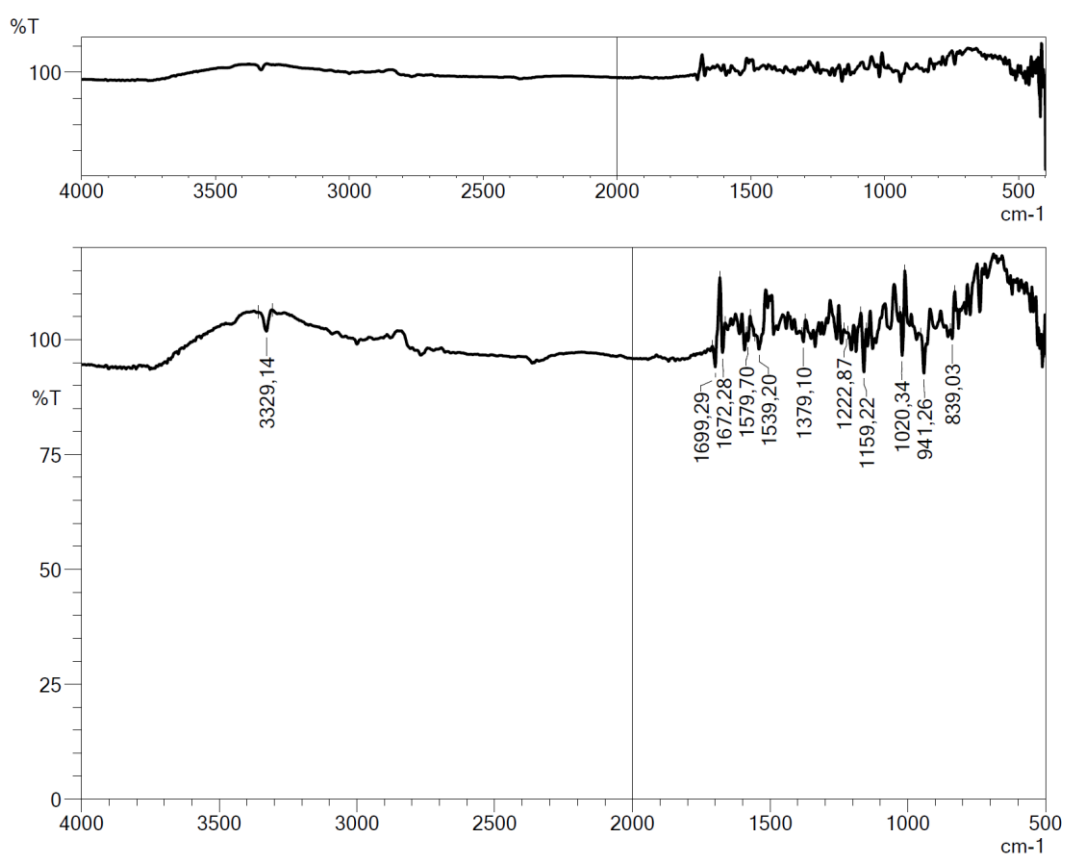
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.99 (3H, t, $J=7.20$ Hz, CH₃), 2.31 (3H, q, $J=7.20$ Hz, CH₂), 2.42 (4H, ys, piperazin CH₂), 2.52 (4H, ys, piperazin CH₂), 3.14 (2H, s, CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃), 4.01 (2H, s, CH₂), 7.24 (1H, d, $J=2.46$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.29 (1H, dd, $J_1=8.31$ 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.

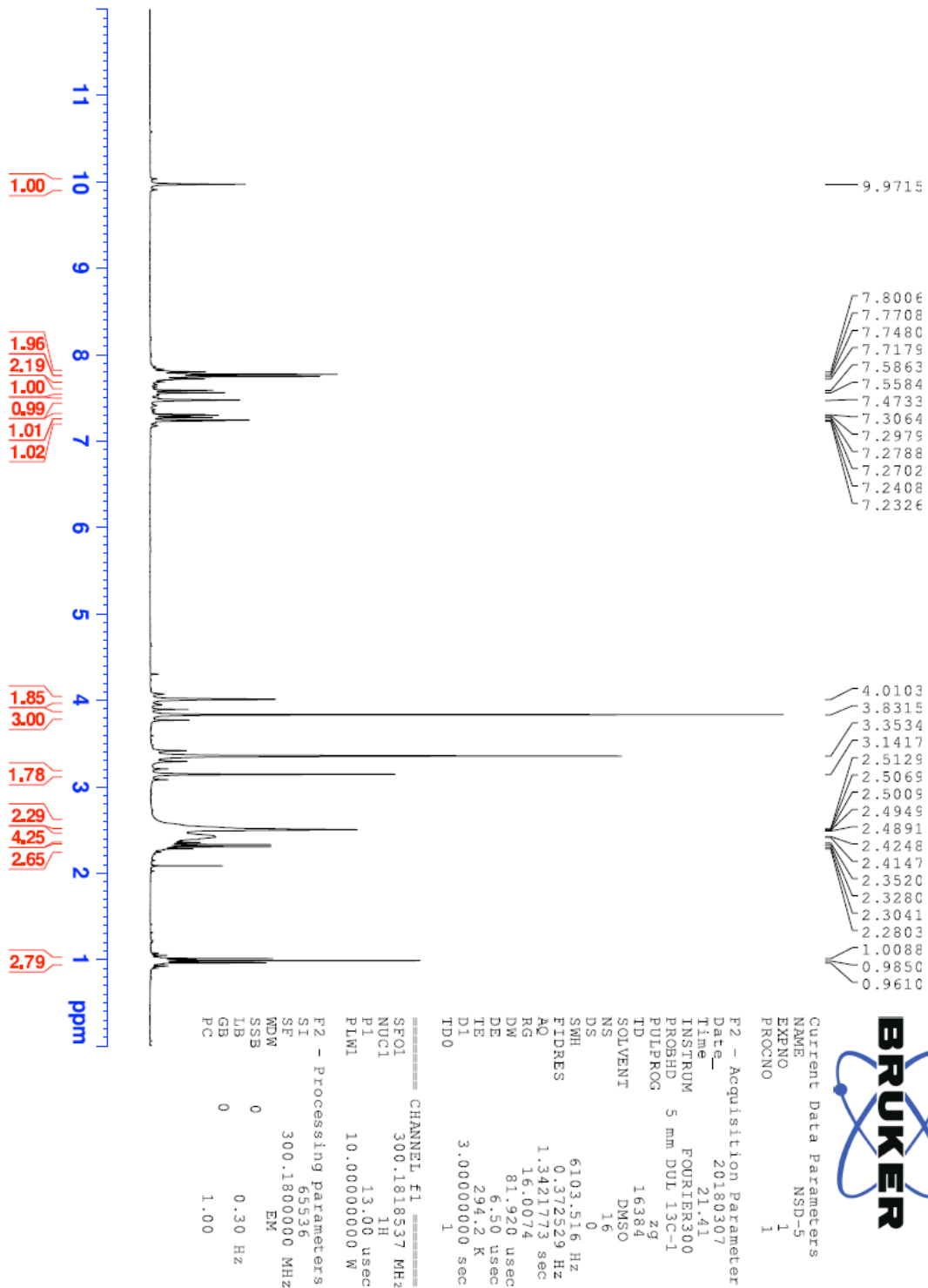
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₅H₂₉N₃O₃ için hesaplanan: 420.2282, bulunan: 420.2299.

DOPNALAB

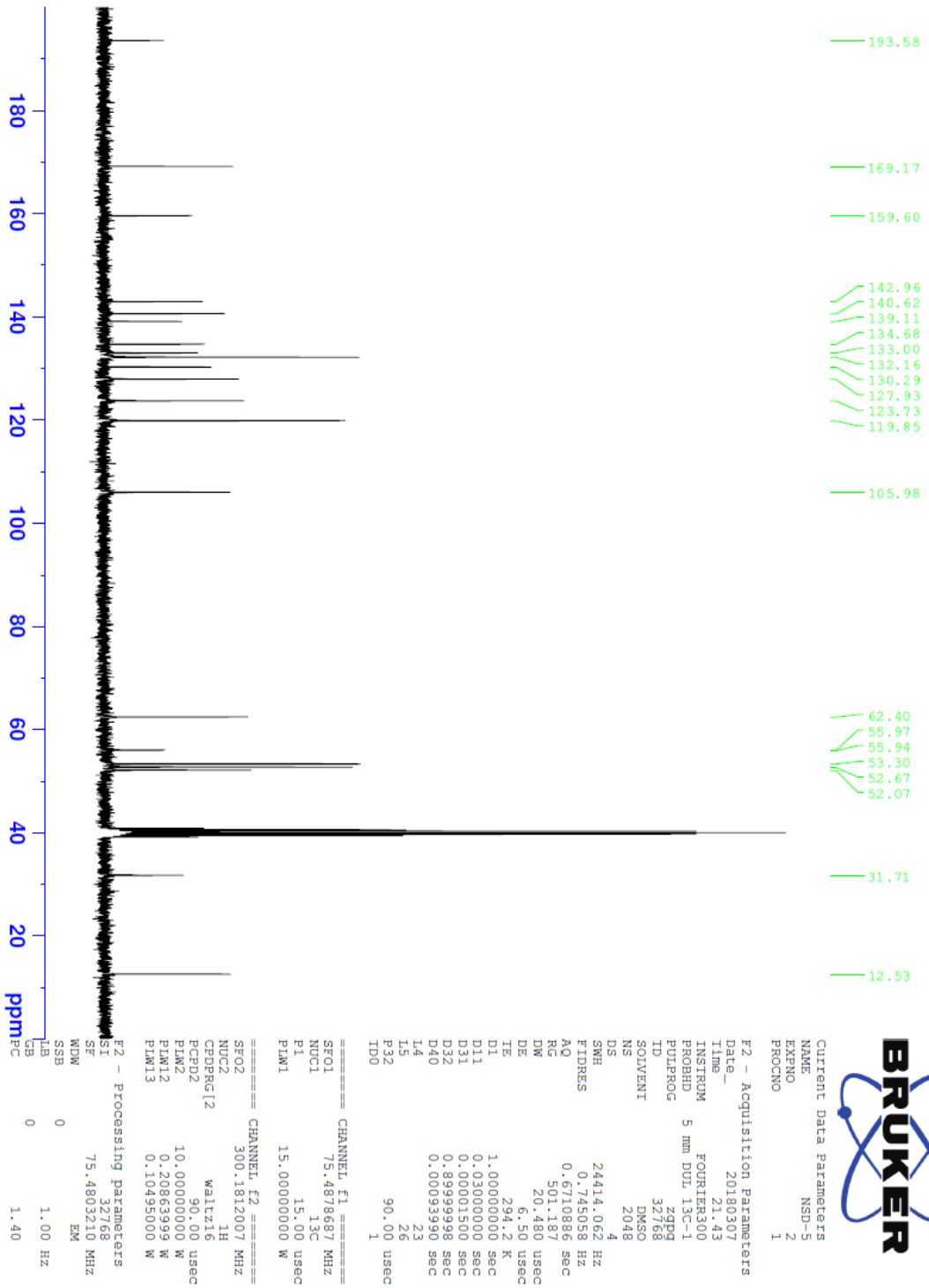
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 11:19:11 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D51.ispd |
| Spectrum name | D51 |
| Sample name | D5 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

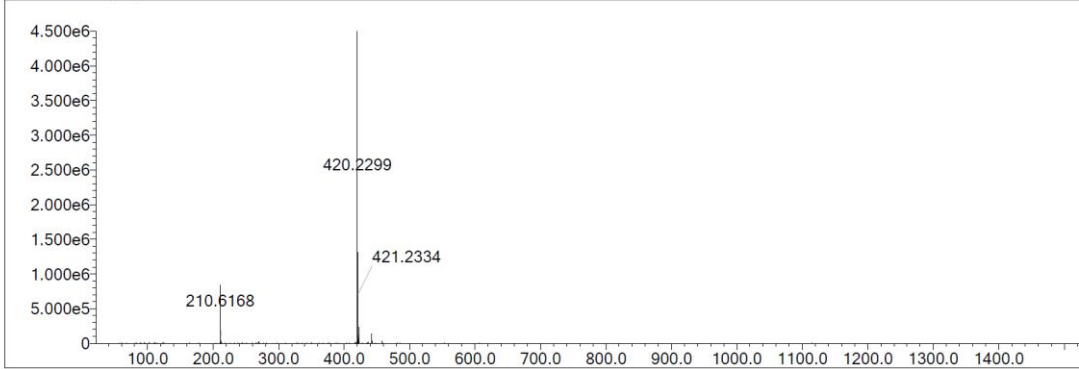
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 3 | Ru | 2 | 0 | 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

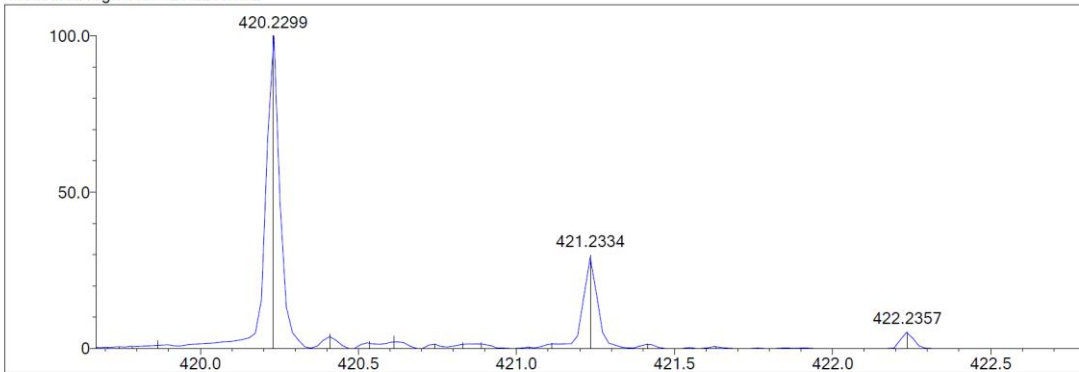
DBE Range: 9.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

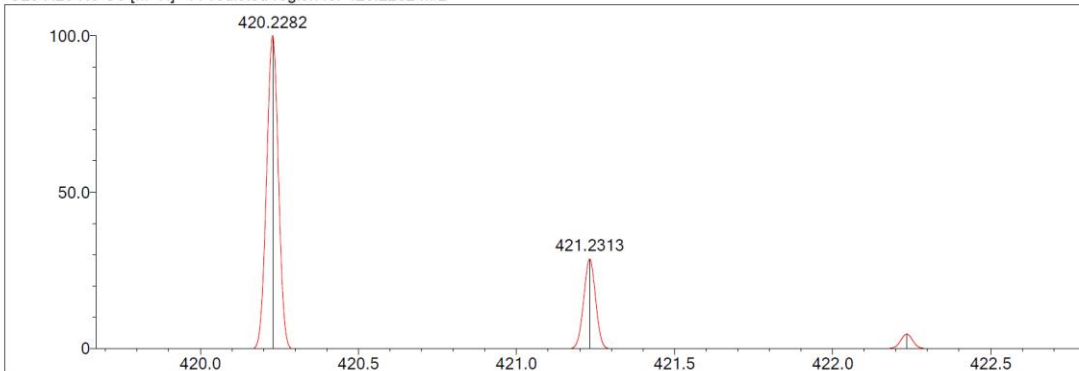
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.200 -> 2.387 Scan# : 331 -> 359



Measured region for 420.2299 m/z



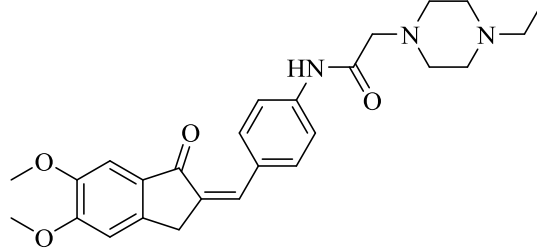
C25 H29 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 420.2282 m/z



| 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)



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 (asetamit C=O gerilim bandı), 1635-1471 (C=C gerilim bandı), 1220 (C-N gerilim bandı), 1128 (C-O gerilim bandı), 848 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

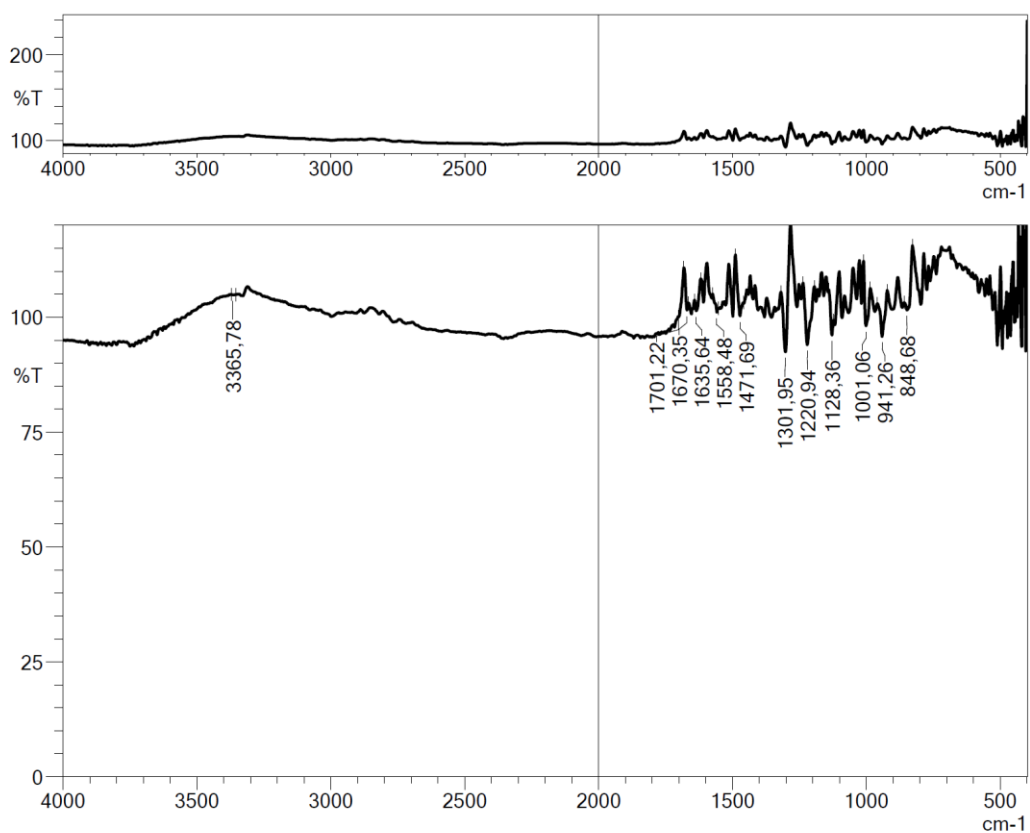
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.98 (3H, t, $J=7.19$ Hz, CH₃), 2.31 (3H, q, $J=7.15$ Hz, CH₂), 2.42 (4H, ys, piperazin CH₂), 2.52 (4H, ys, piperazin CH₂), 3.14 (2H, s, CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.97 (2H, s, CH₂), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.37 (1H, s, C=CH), 7.70 (2H, d, $J=8.88$ Hz, disübstitüe benzen CH), 7.77 (2H, d, $J=8.78$ Hz, disübstitüe 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.

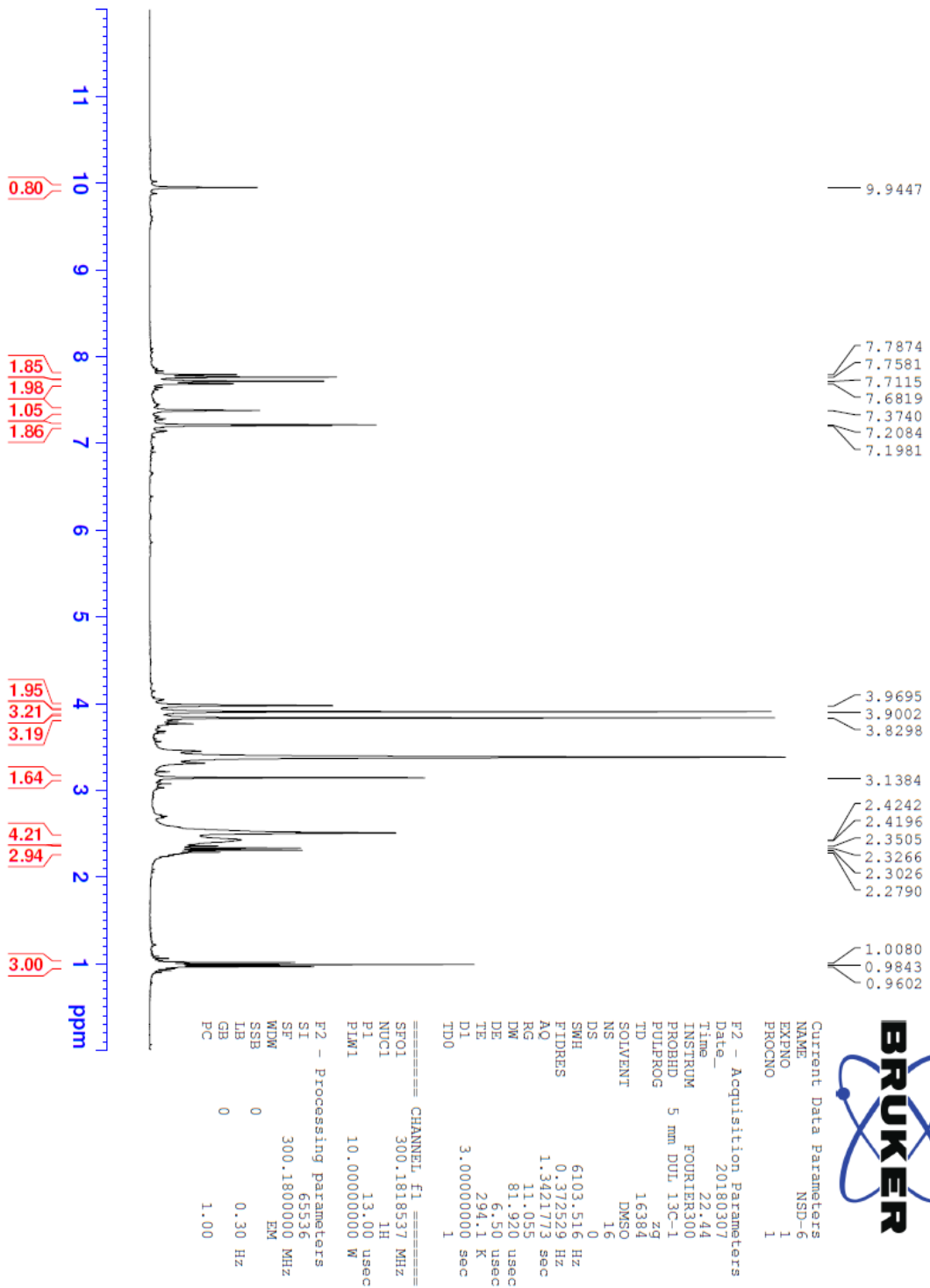
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₆H₃₁N₃O₄ için hesaplanan: 450.2387, bulunan: 450.2409.

DOPNALAB

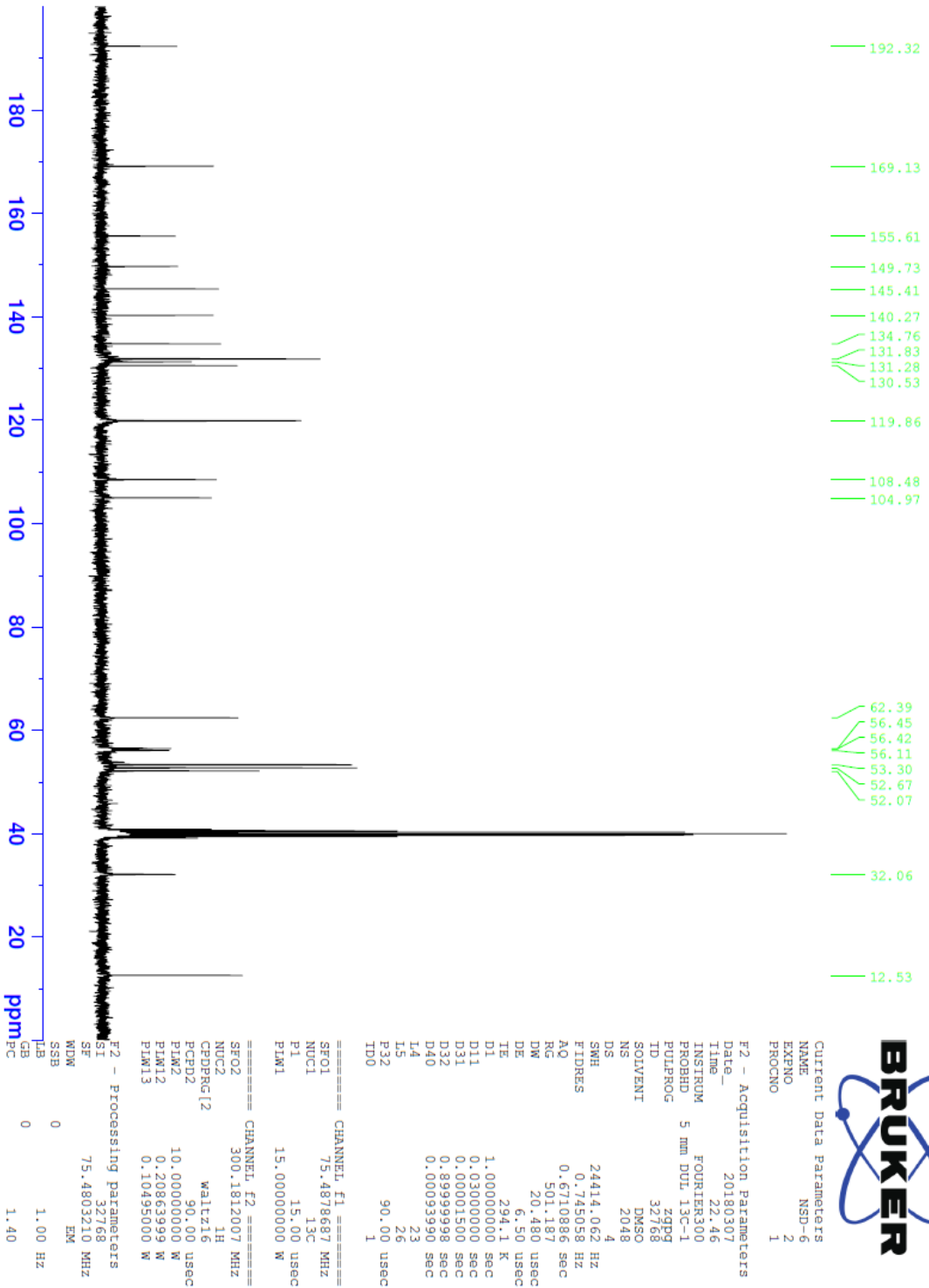
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 11:21:48 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D61.ispd |
| Spectrum name | D61 |
| Sample name | D6 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

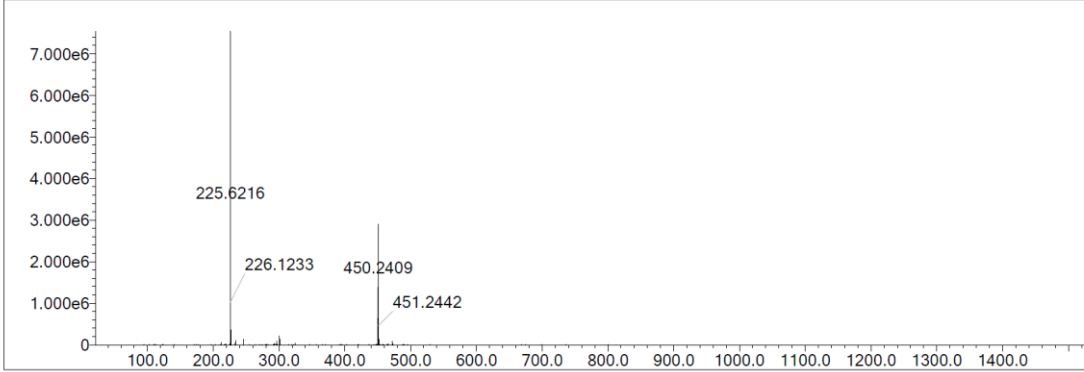
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 3 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

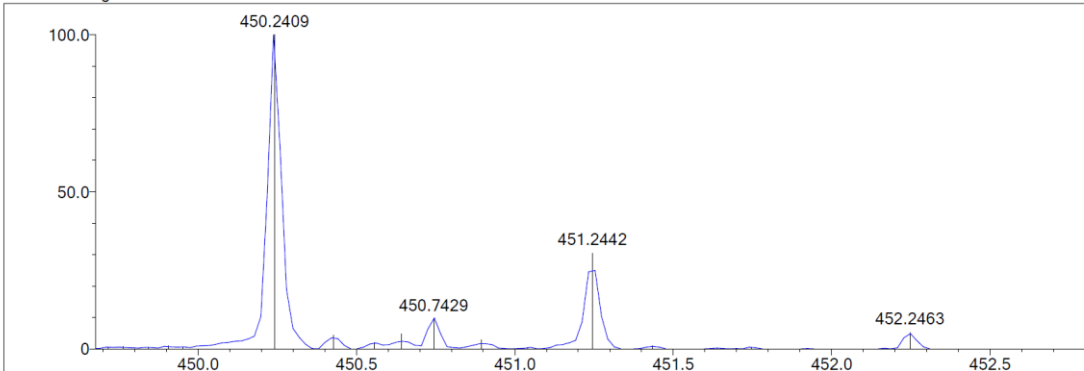
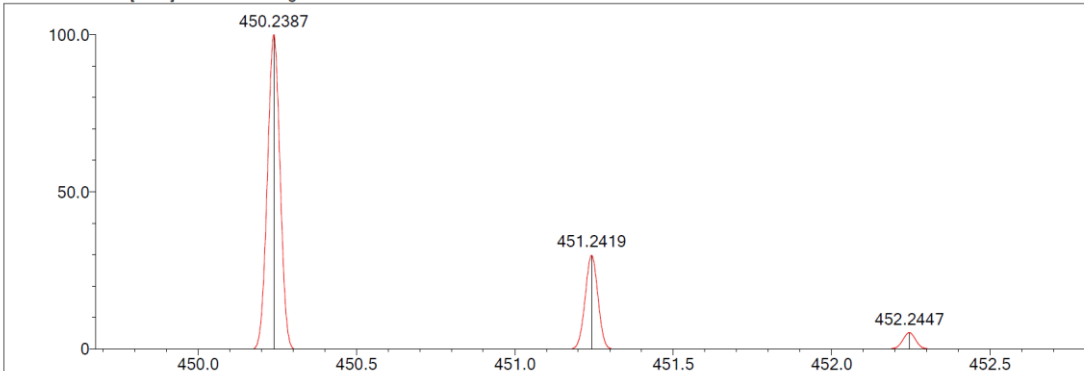
DBE Range: 9.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

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



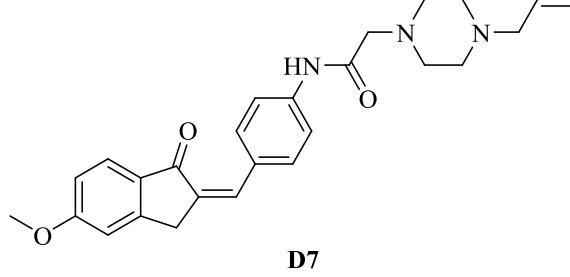
Measured region for 450.2409 m/z

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).

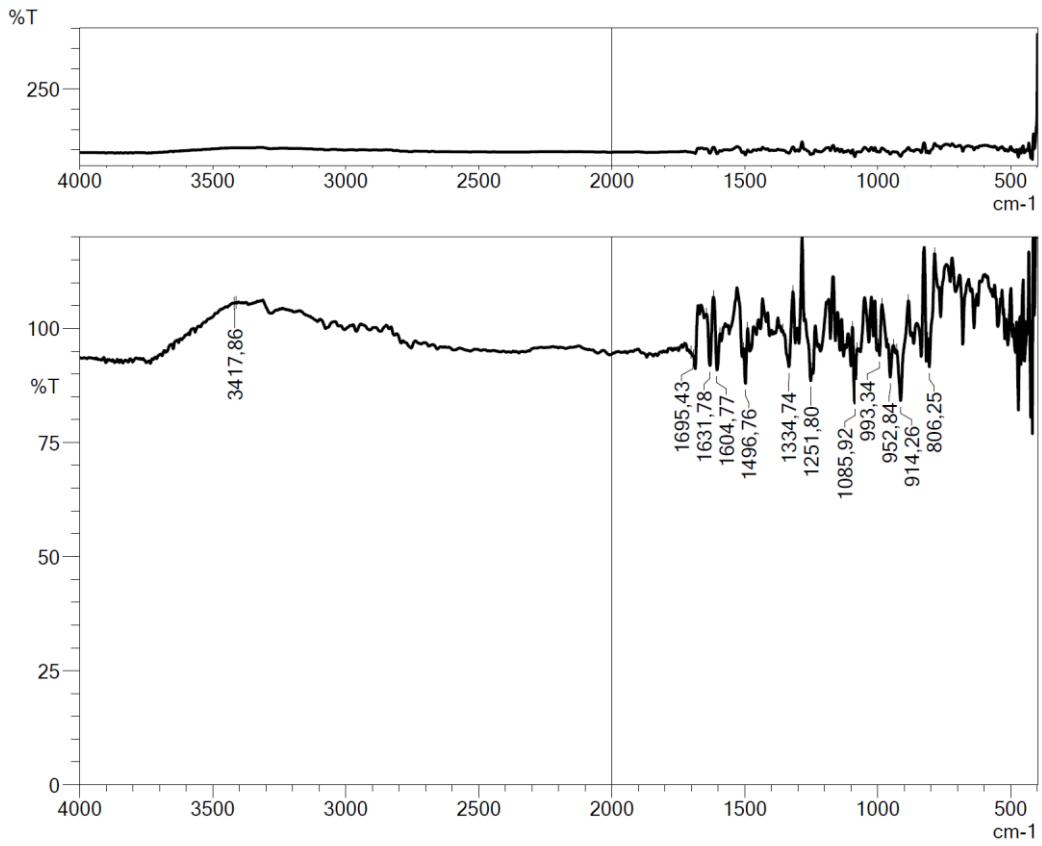
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.43 (4H, ys, piperazin CH₂), 2.52 (4H, ys, piperazin CH₂), 2.94 (2H, d, $J=6.39$ Hz, =CH-CH₂), 3.14 (2H, s, CH₂), 3.89 (3H, s, OCH₃), 4.05 (2H, s, CH₂), 5.10-5.21 (2H, m, HC=CH₂), 5.74-5.90 (1H, m, HC=CH₂), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.22$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden 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.

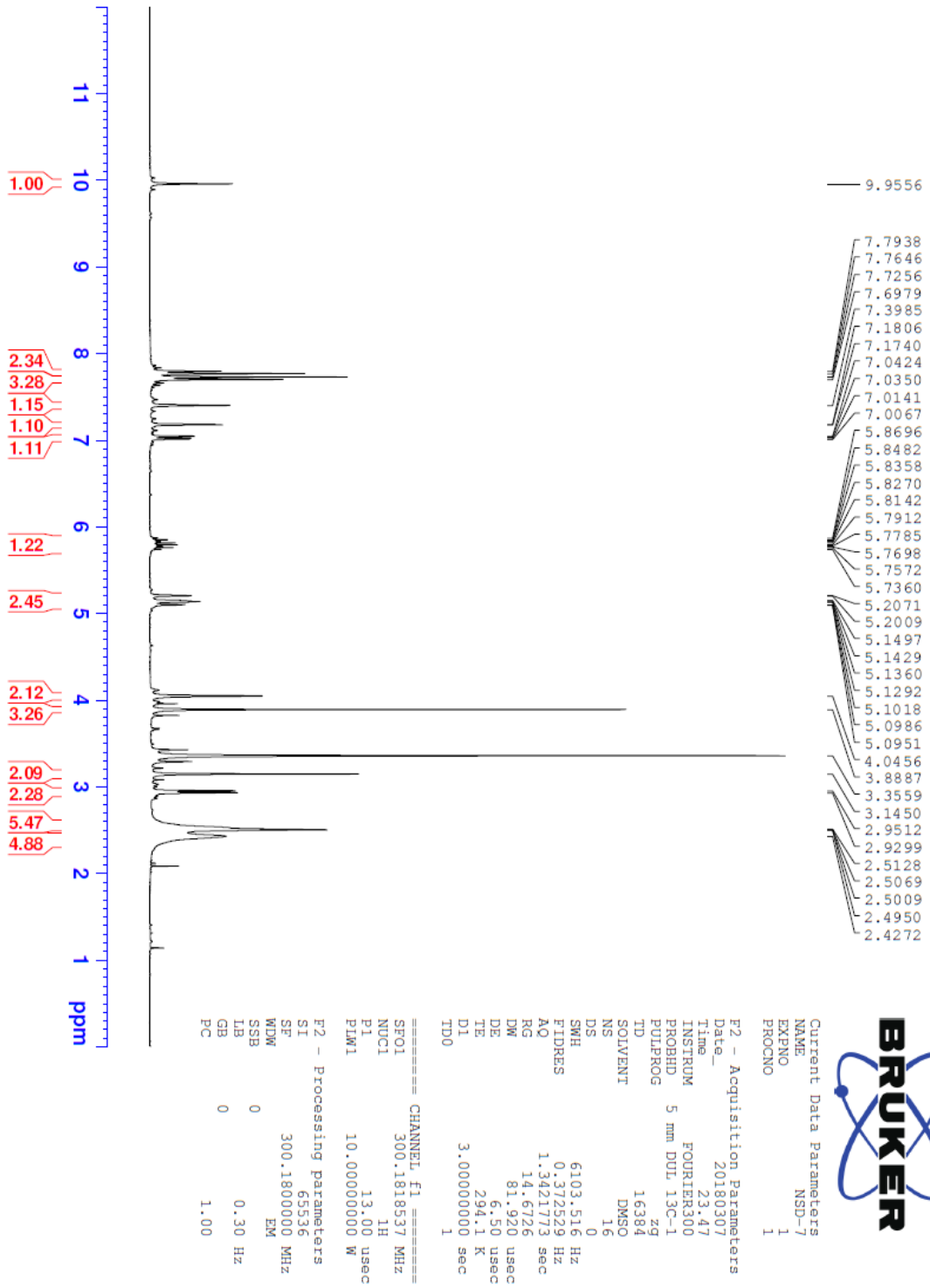
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₆H₂₉N₃O₃ için hesaplanan: 432.2282, bulunan: 432.2300.

DOPNALAB

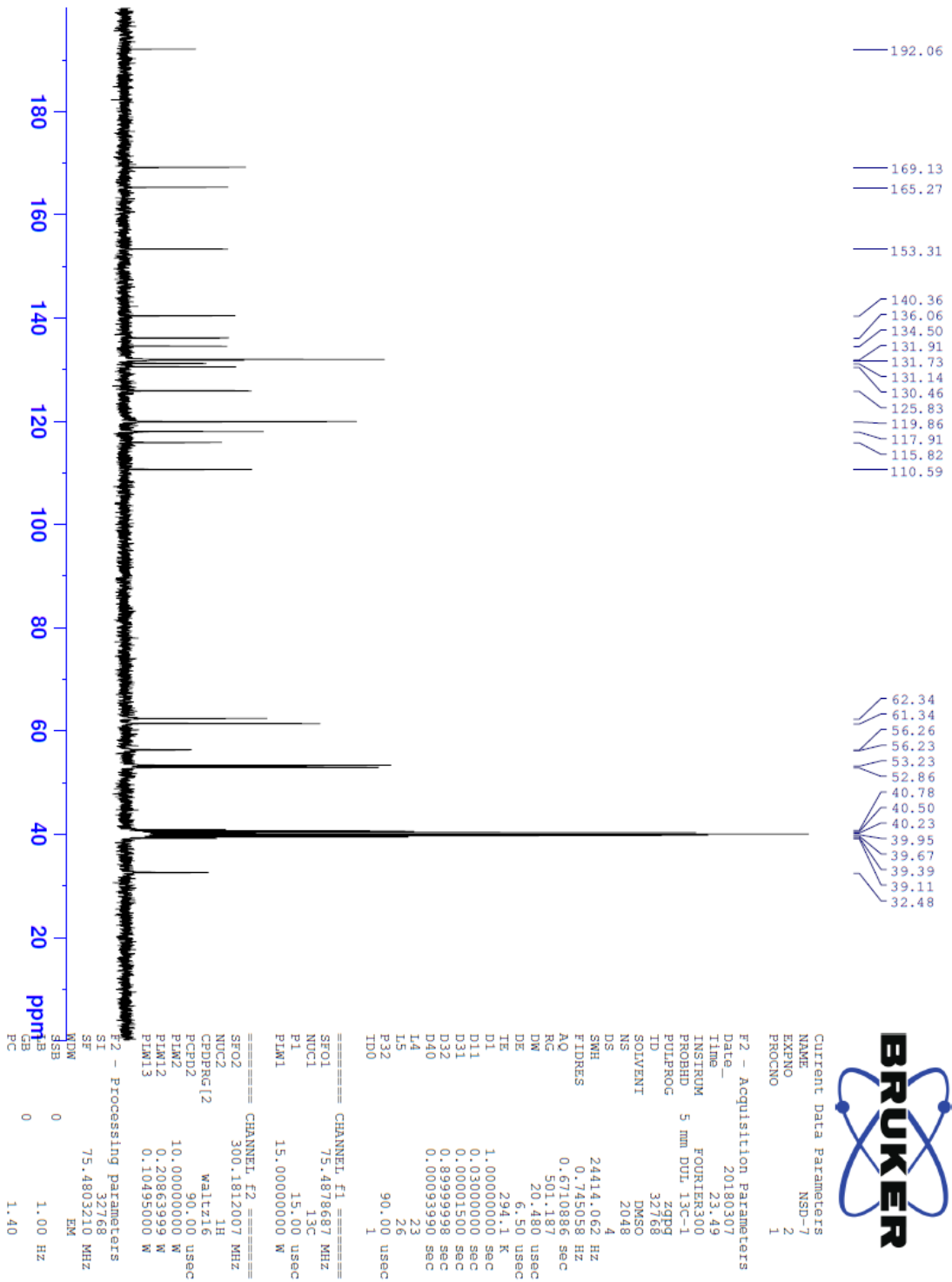
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 11:25:40 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D71.ispd |
| Spectrum name | D71 |
| Sample name | D7 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

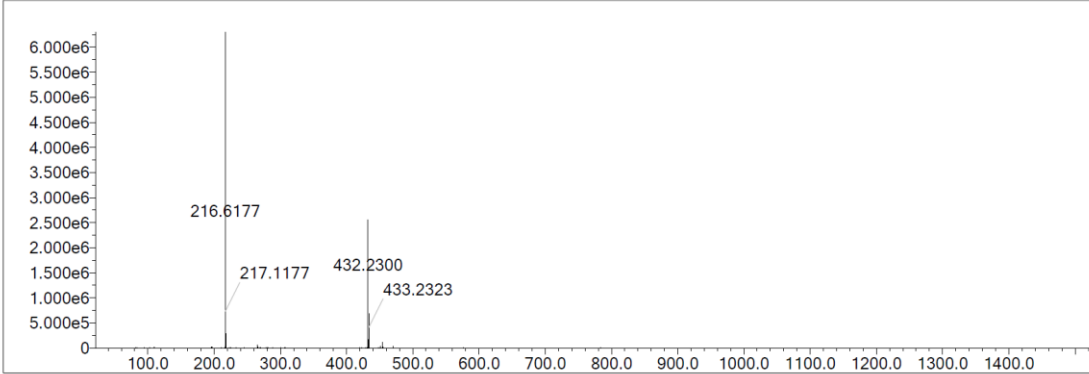
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 3 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

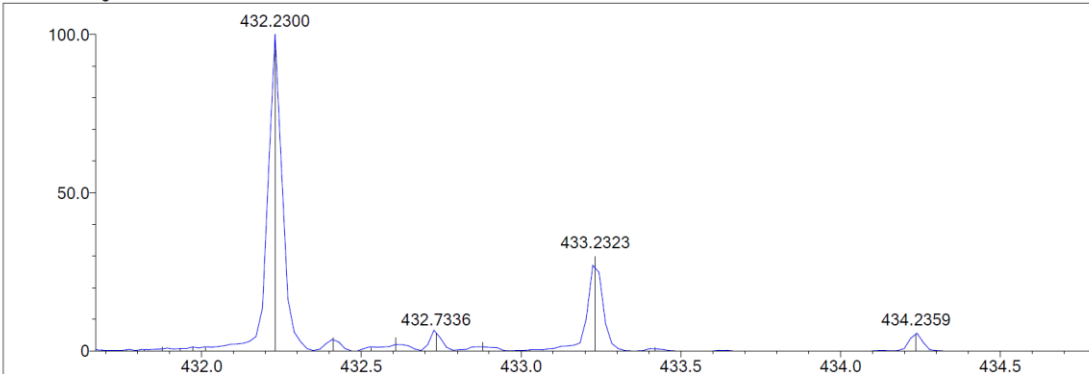
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

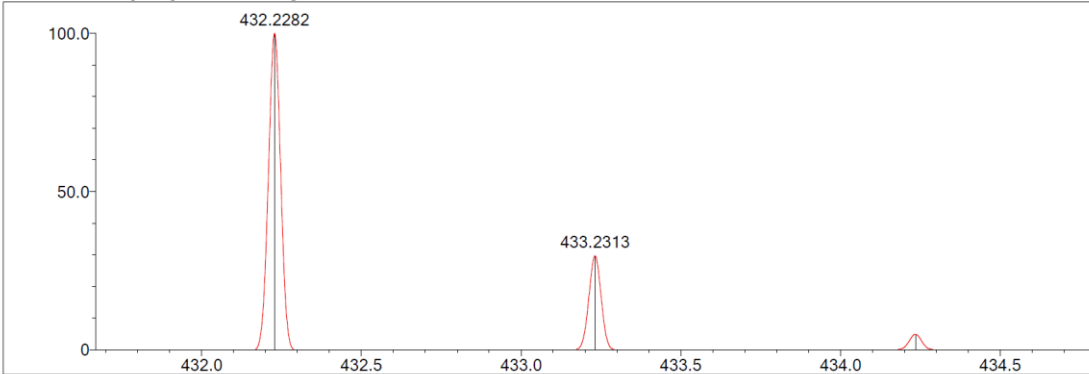
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.173 -> 2.400 Scan# : 327 -> 361



Measured region for 432.2300 m/z



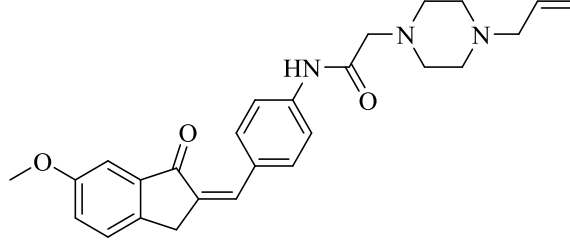
C26 H29 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 432.2282 m/z



| 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

Deneysel 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 (aset C=O gerilim bandı), 1593-1525 (C=C gerilim bandı), 1199 (C-N gerilim bandı), 1157 (C-O gerilim bandı), 840 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

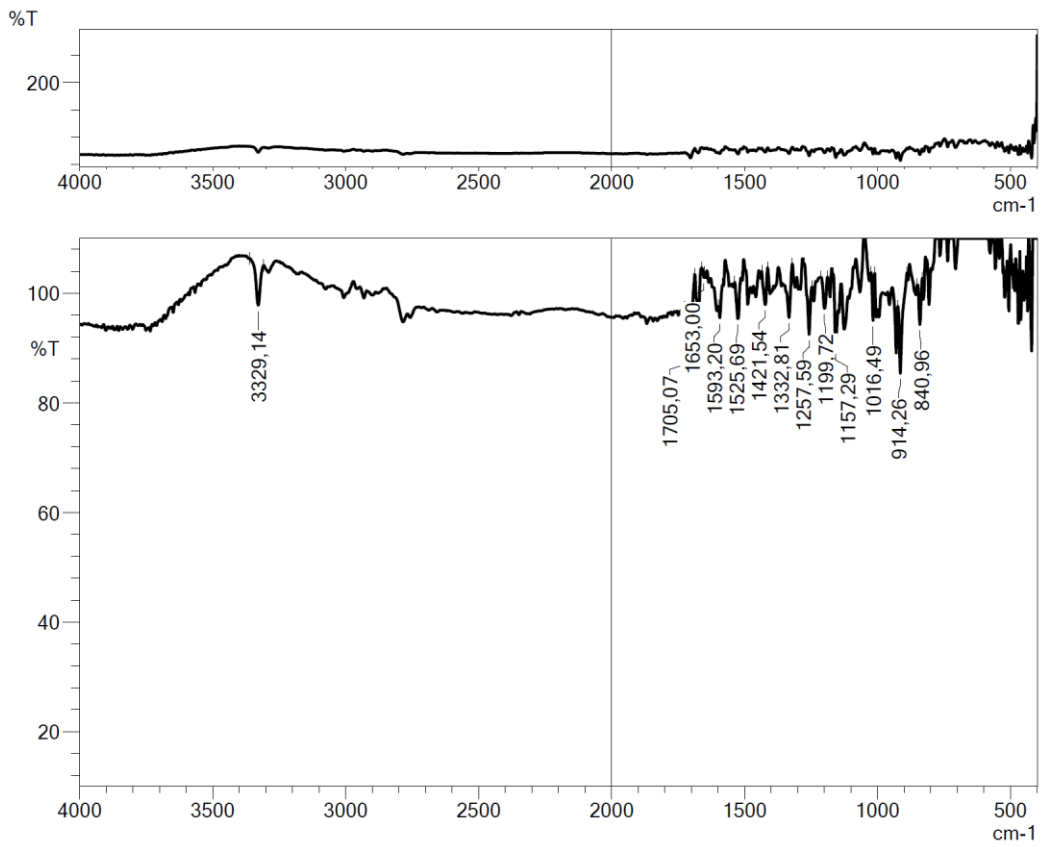
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.43 (4H, ys, piperazin CH₂), 2.52 (4H, ys, piperazin CH₂), 2.94 (2H, d, $J=6.36$ Hz, =CH-CH₂), 3.15 (2H, s, CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃), 4.01 (2H, s, CH₂), 5.10-5.21 (2H, m, HC=CH₂), 5.74-5.87 (1H, m, HC=CH₂), 7.24 (1H, d, $J=2.46$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden 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, disübstitüe benzen CH), 7.79 (2H, d, $J=8.97$ Hz, disübstitüe 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.

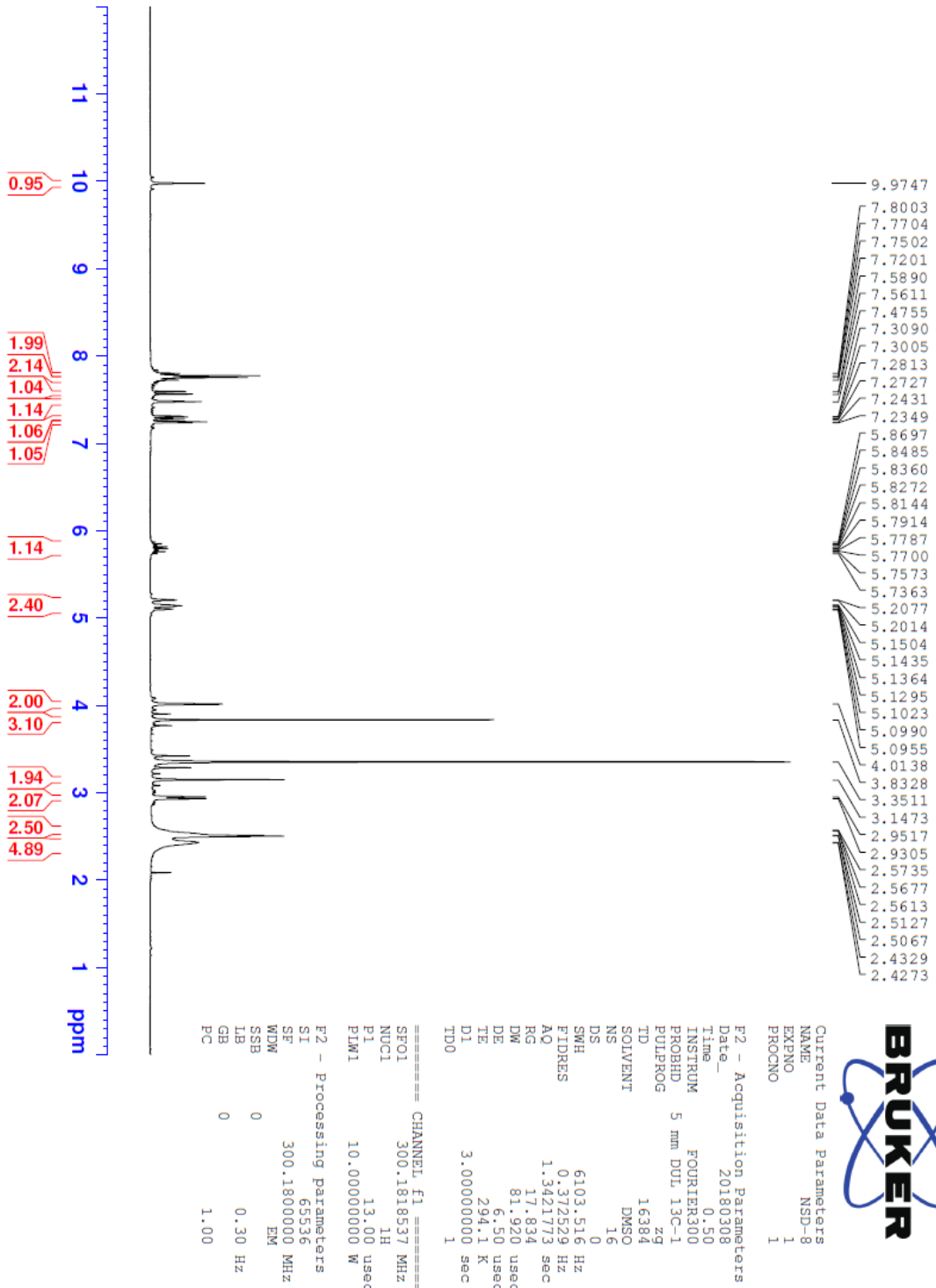
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₆H₂₉N₃O₃ için hesaplanan: 432.2282, bulunan: 432.2297.

DOPNALAB

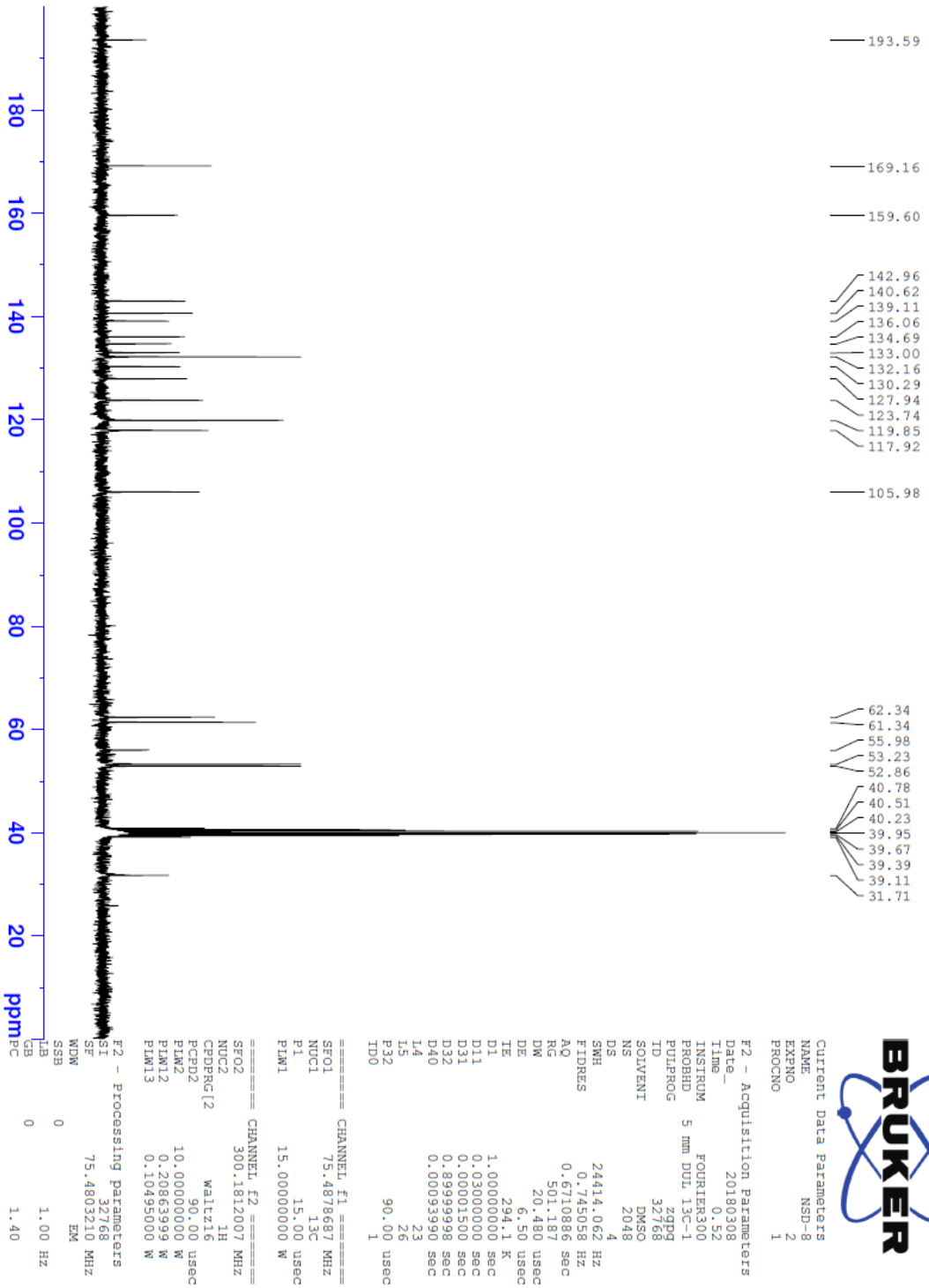
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 11:29:45 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\ID81.ispd |
| Spectrum name | D81 |
| Sample name | D8 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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



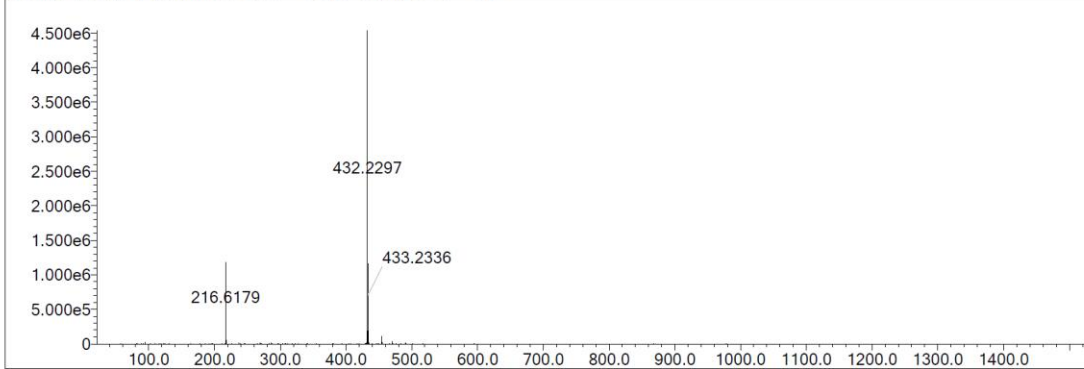
Şekil 5.89. Bileşik D8'e ait ^{13}C NMR spektrumu

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

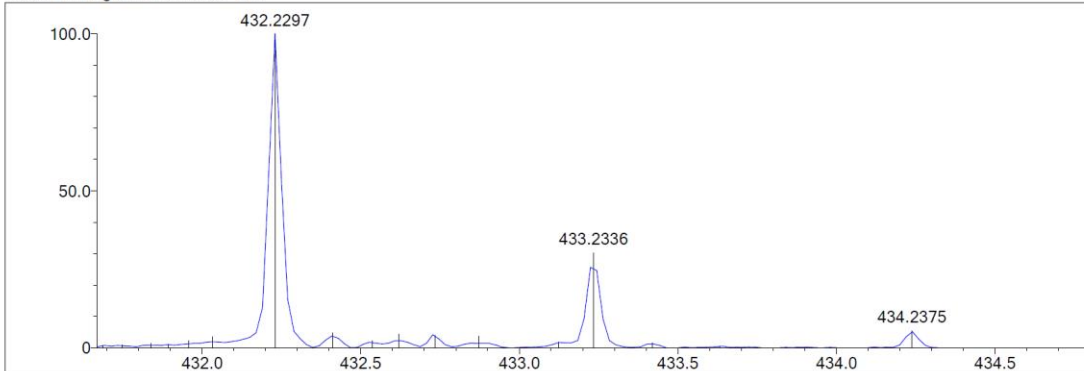
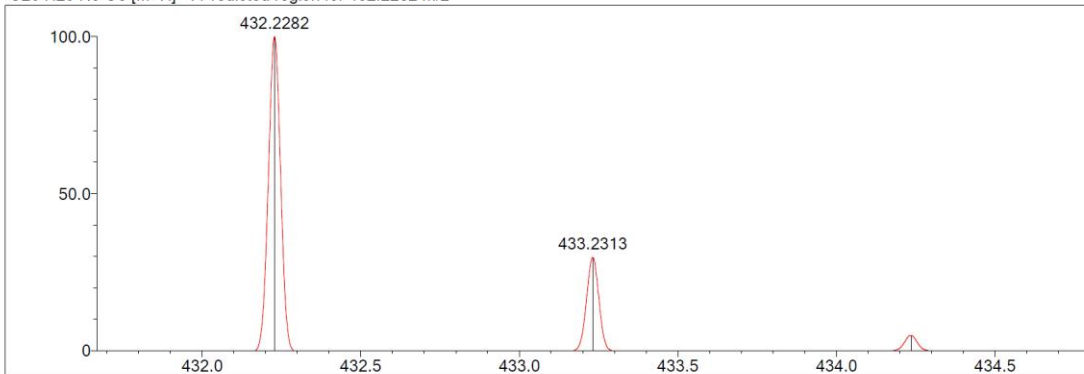
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 3 | Ru | 2 | 0 | 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
 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



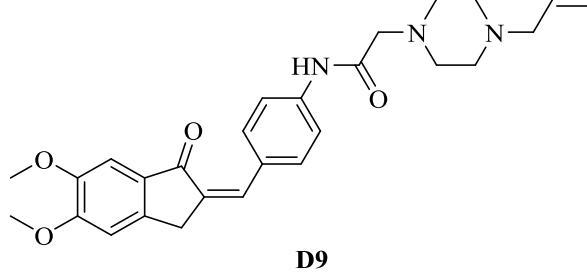
Measured region for 432.2297 m/z

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)asetamid (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)asetamid (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 (aset C=O gerilim bandı), 1525-1498 (C=C gerilim bandı), 1220 (C-N gerilim bandı), 1091 (C-O gerilim bandı), 840 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

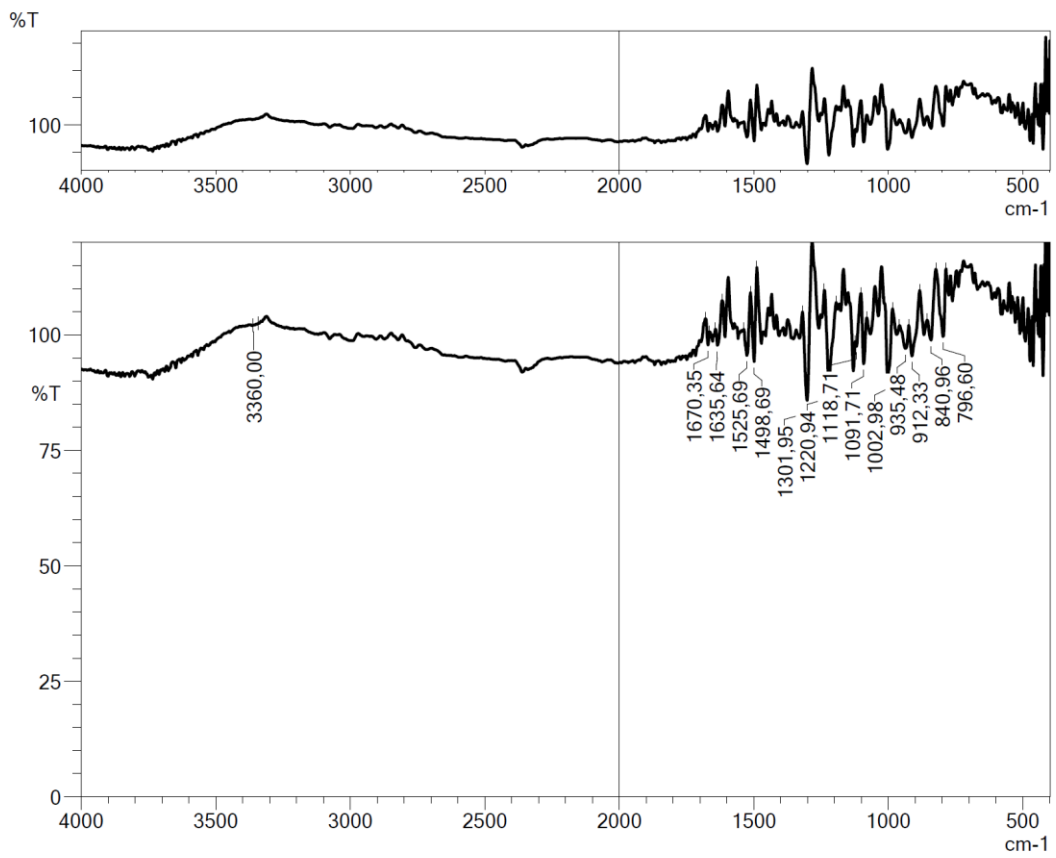
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.43 (4H, ys, piperazin CH₂), 2.52 (4H, ys, piperazin CH₂), 2.94 (2H, d, $J=6.38$ Hz, =CH-CH₂), 3.14 (2H, s, CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.97 (2H, s, CH₂), 5.10-5.21 (2H, m, HC=CH₂), 5.74-5.87 (1H, m, HC=CH₂), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden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

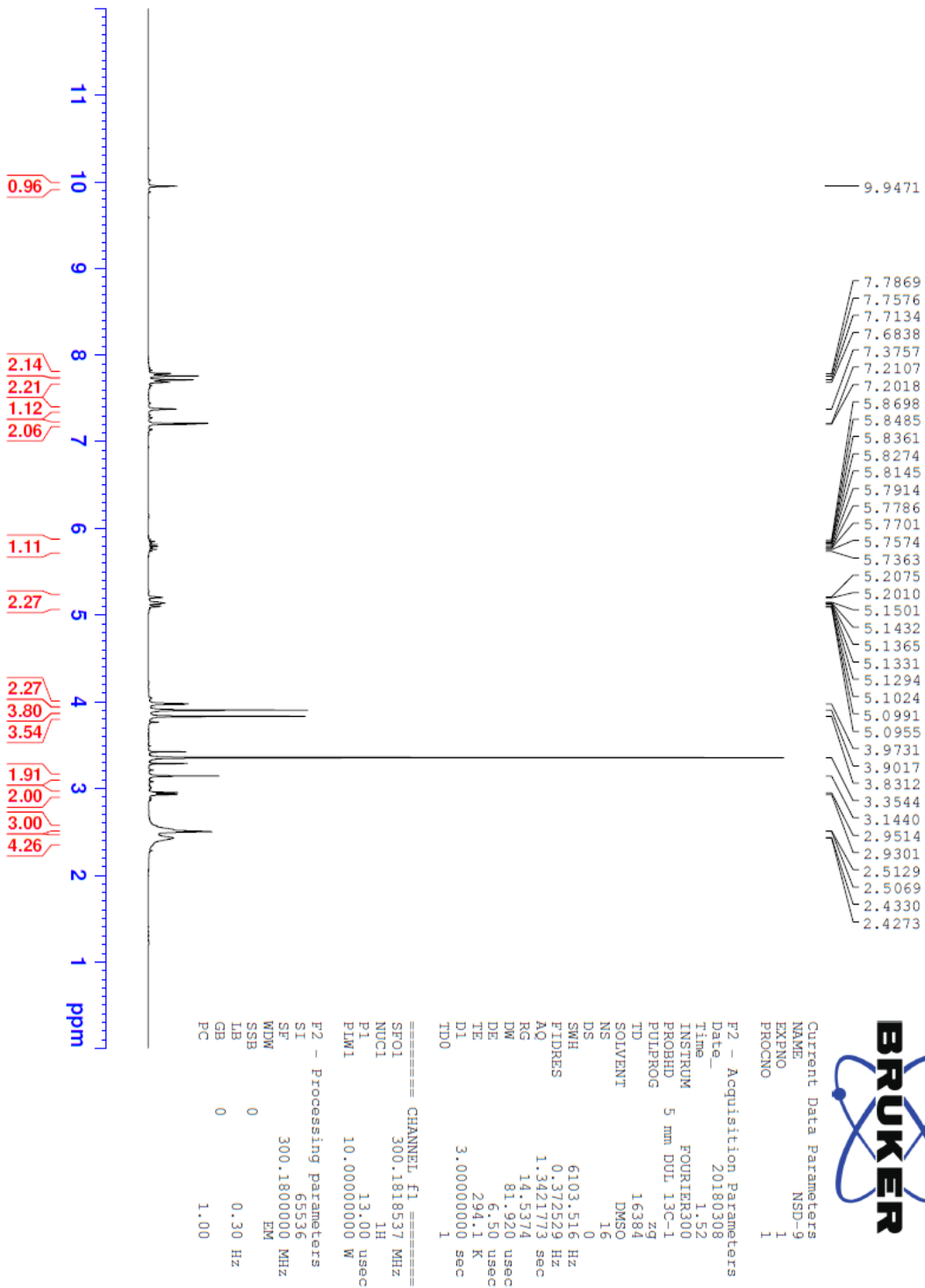
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₇H₃₁N₃O₄ için hesaplanan: 462.2387, bulunan: 462.2409.

DOPNALAB

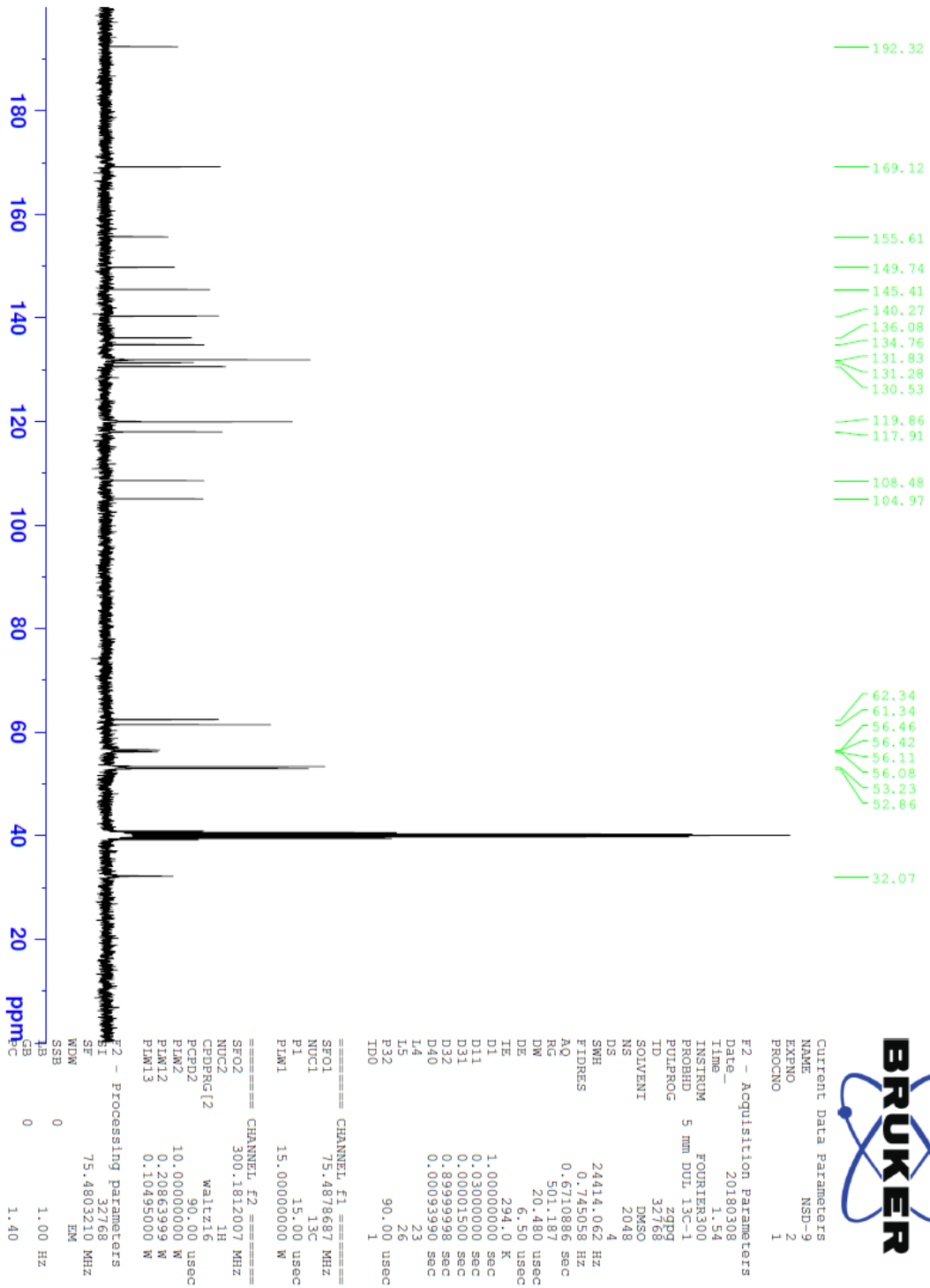
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 11:32:22 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D91.ispd |
| Spectrum name | D91 |
| Sample name | D9 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

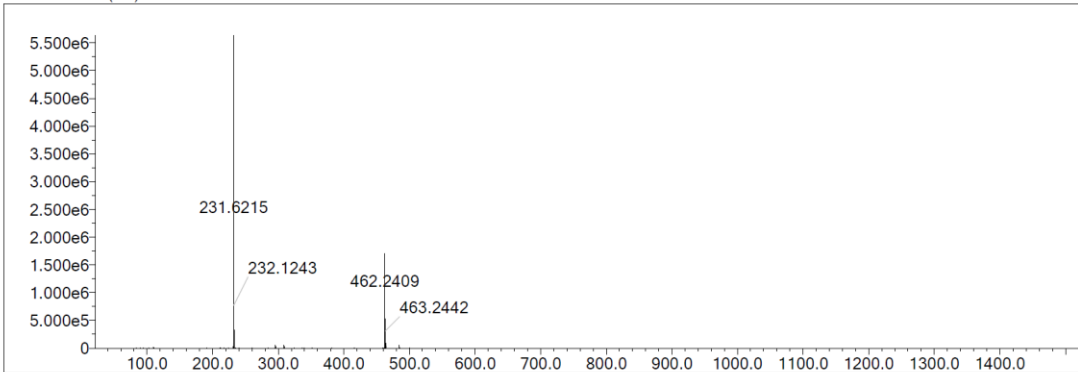
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 3 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

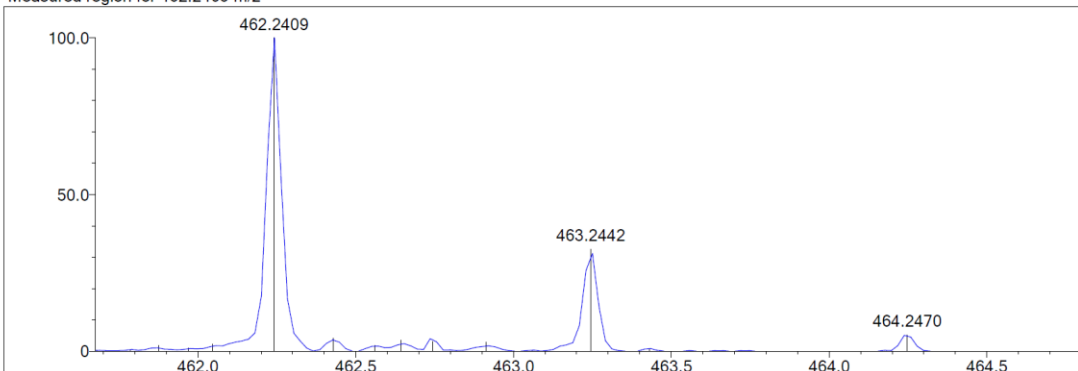
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

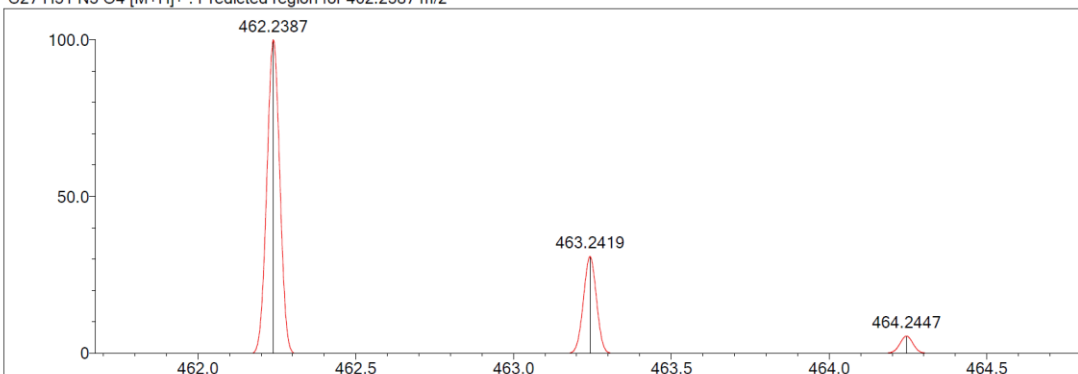
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.080 -> 2.293 Scan# : 313 -> 345



Measured region for 462.2409 m/z



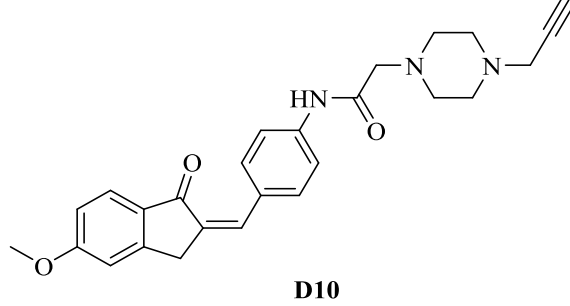
C27 H31 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 462.2387 m/z



| 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-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

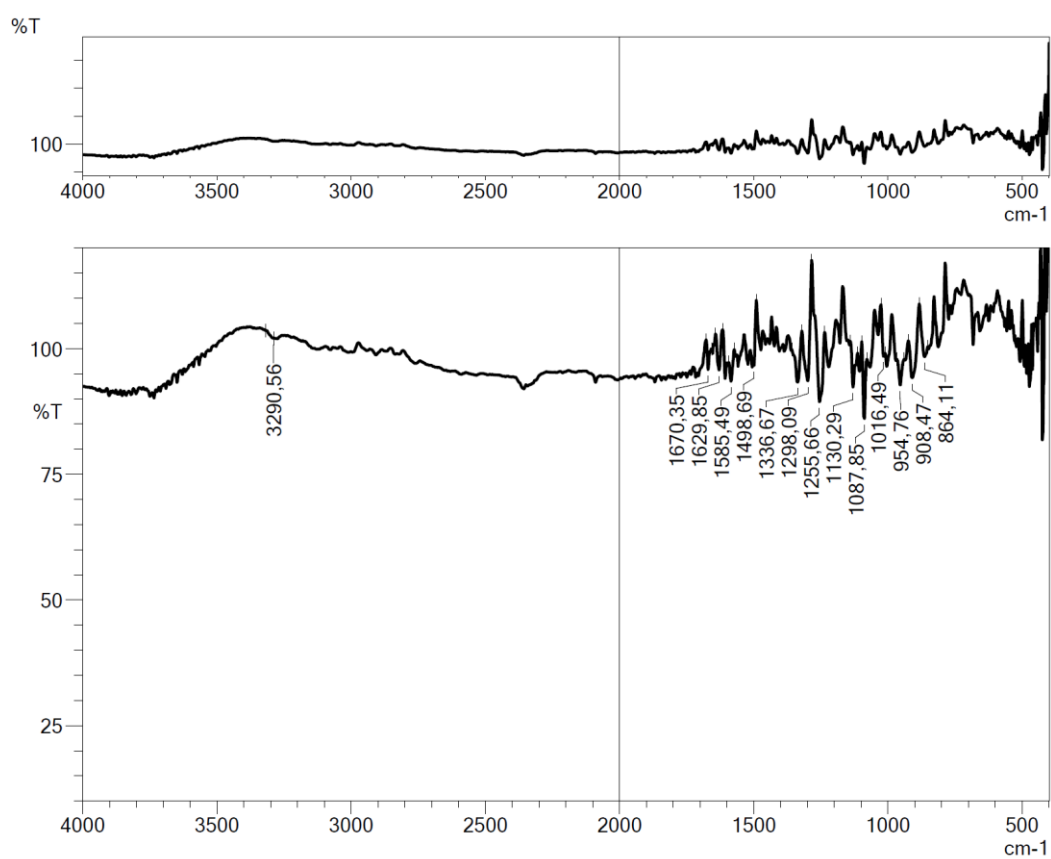
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.54 (8H, ys, piperazin CH₂), 3.16-3.17 (3H, m, CH, CH₂), 3.89 (3H, s, OCH₃), 4.05 (2H, s, CH₂), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.22$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.18 (1H, d, $J=1.98$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.73 (3H,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

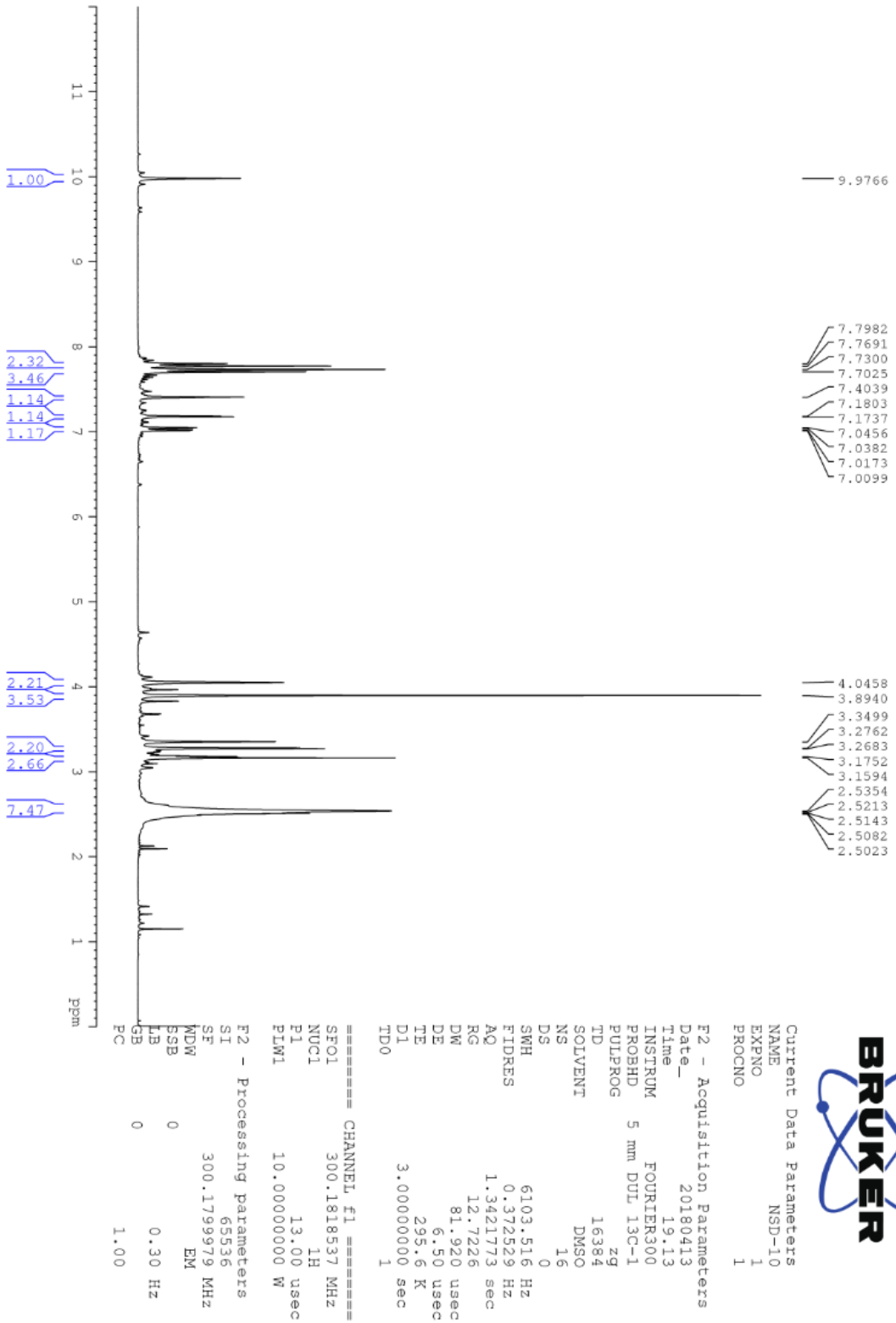
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₆H₂₇N₃O₃ için hesaplanan: 430.2125, bulunan: 430.2136.

DOPNALAB

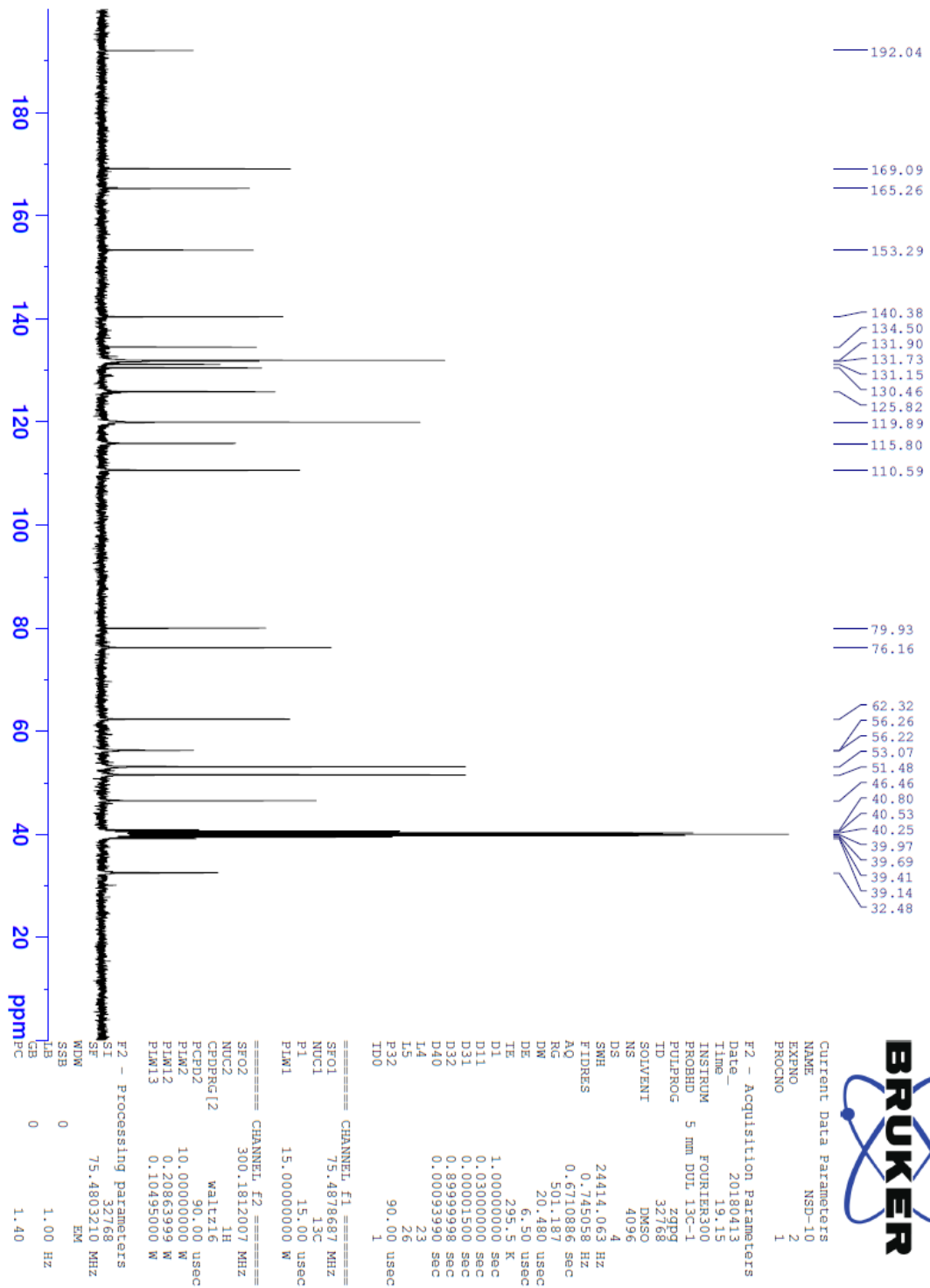
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 11:35:16 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D101.ispd |
| Spectrum name | D101 |
| Sample name | D10 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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 ¹³C NMR spektrumu

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

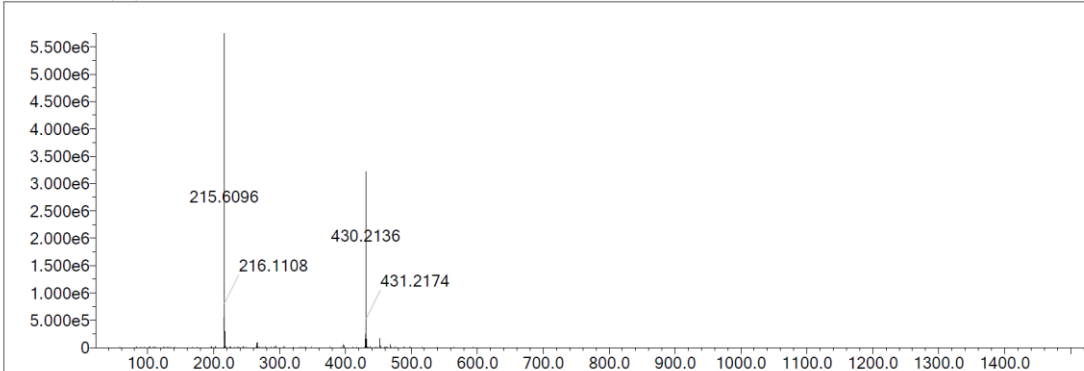
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 3 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

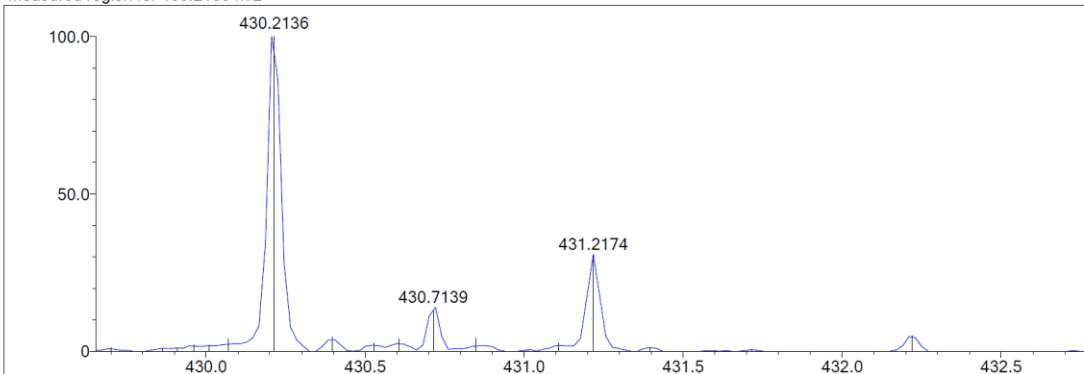
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

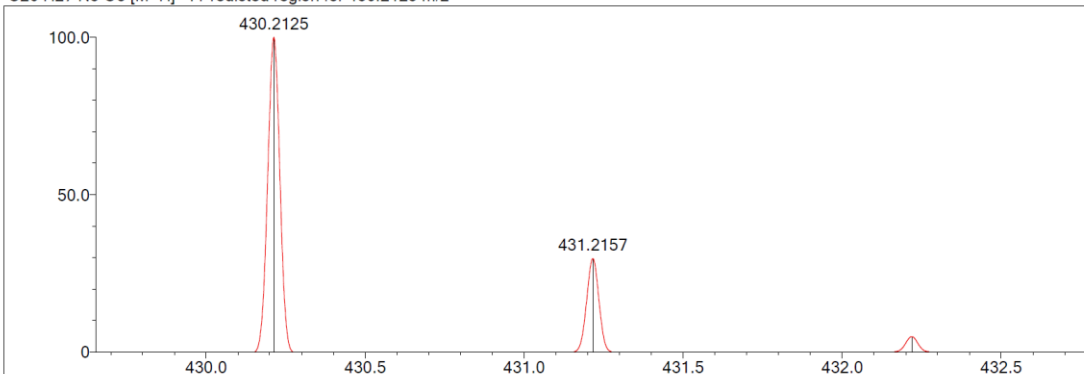
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.267 -> 2.373 Scan# : 341 -> 357



Measured region for 430.2136 m/z



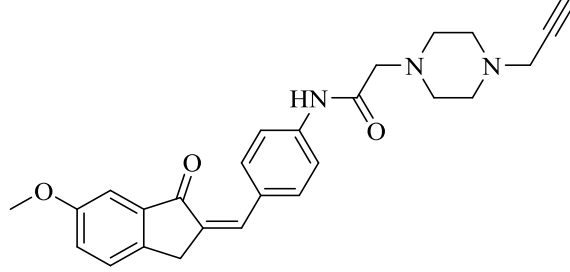
C26 H27 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 430.2125 m/z



| 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-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

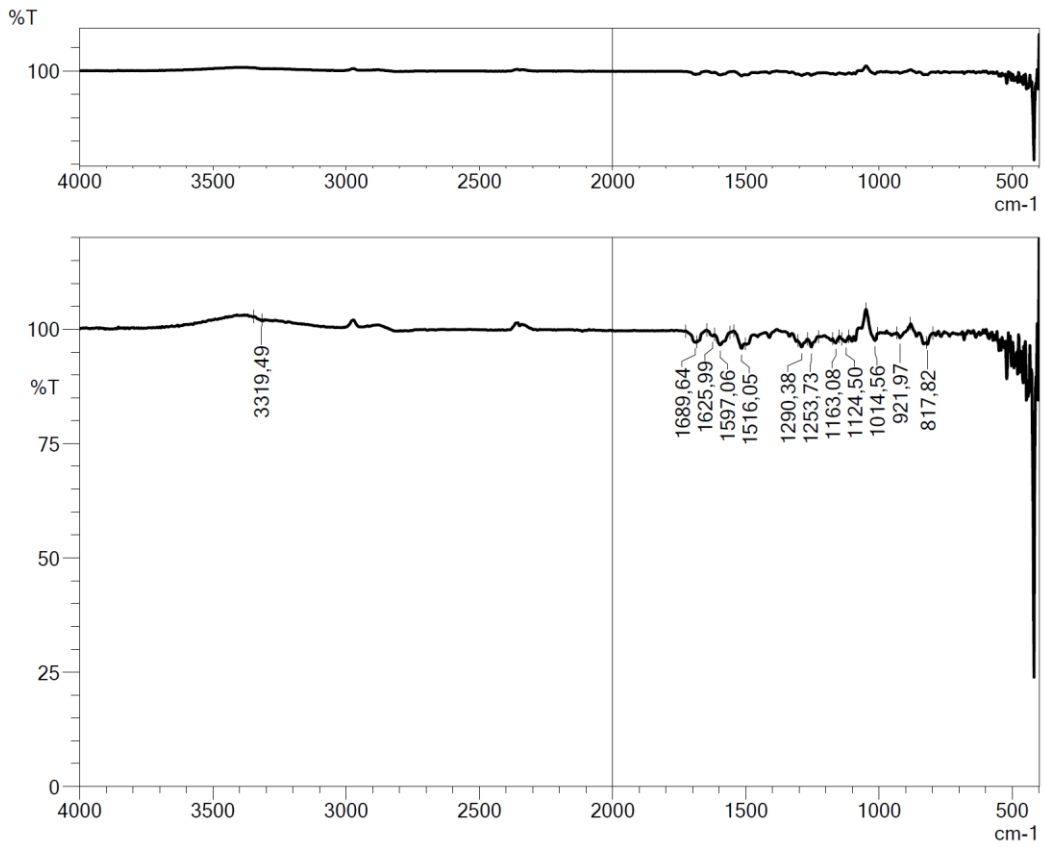
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.53 (8H, ys, piperazin CH₂), 3.16-3.27 (3H, m, CH, CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃), 4.02 (2H, s, CH₂), 7.24 (1H, d, $J=2.43$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.28$ Hz, $J_2=2.55$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.48 (1H, s, C=CH), 7.58 (1H, d, $J=8.34$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.74 (2H, d, $J=9.09$ Hz, disübstitüe benzen CH), 7.79 (2H, d, $J=9.03$ Hz, disübstitüe 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.

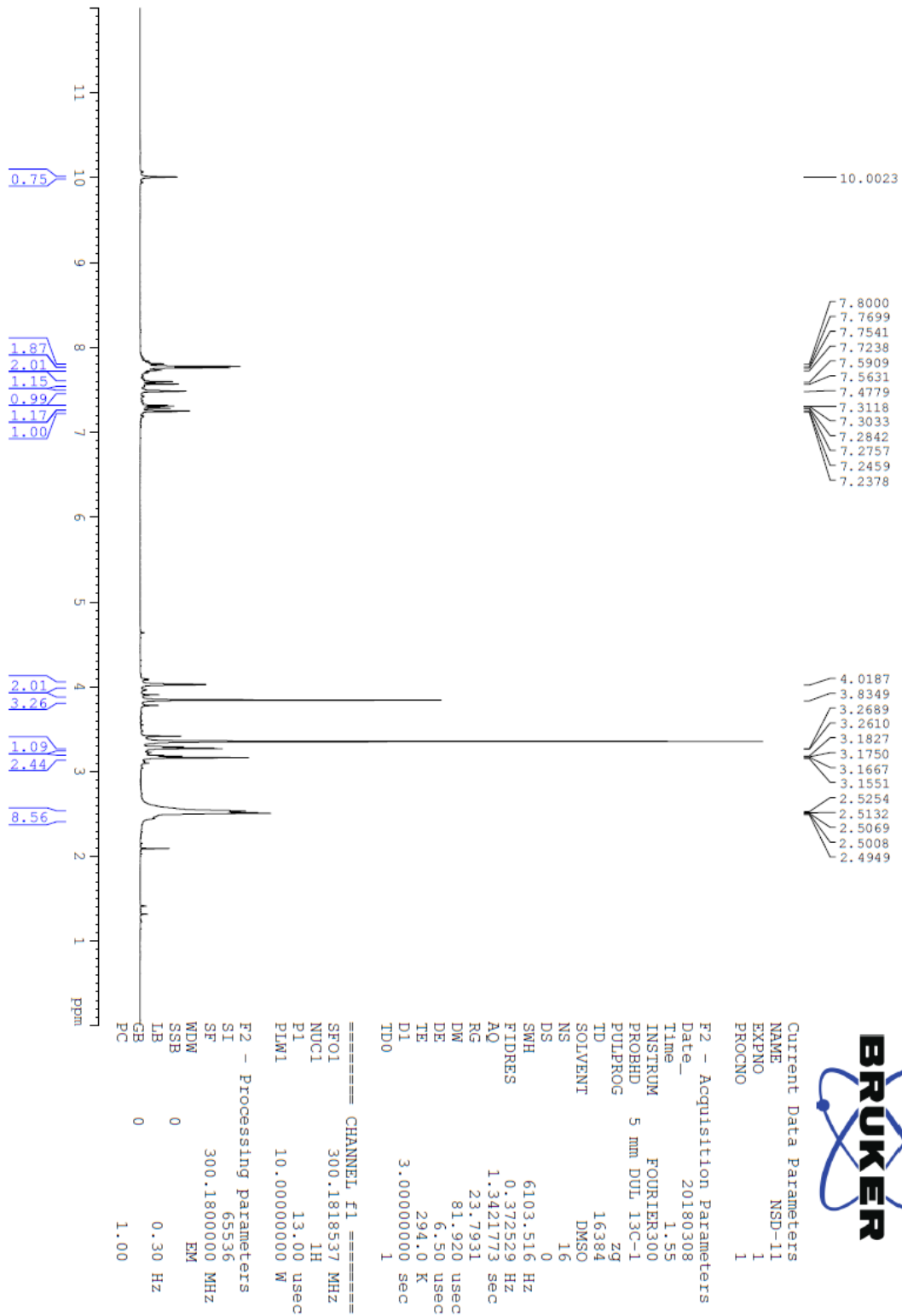
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₆H₂₇N₃O₃ için hesaplanan: 430.2125, bulunan: 430.2130.

DOPNALAB

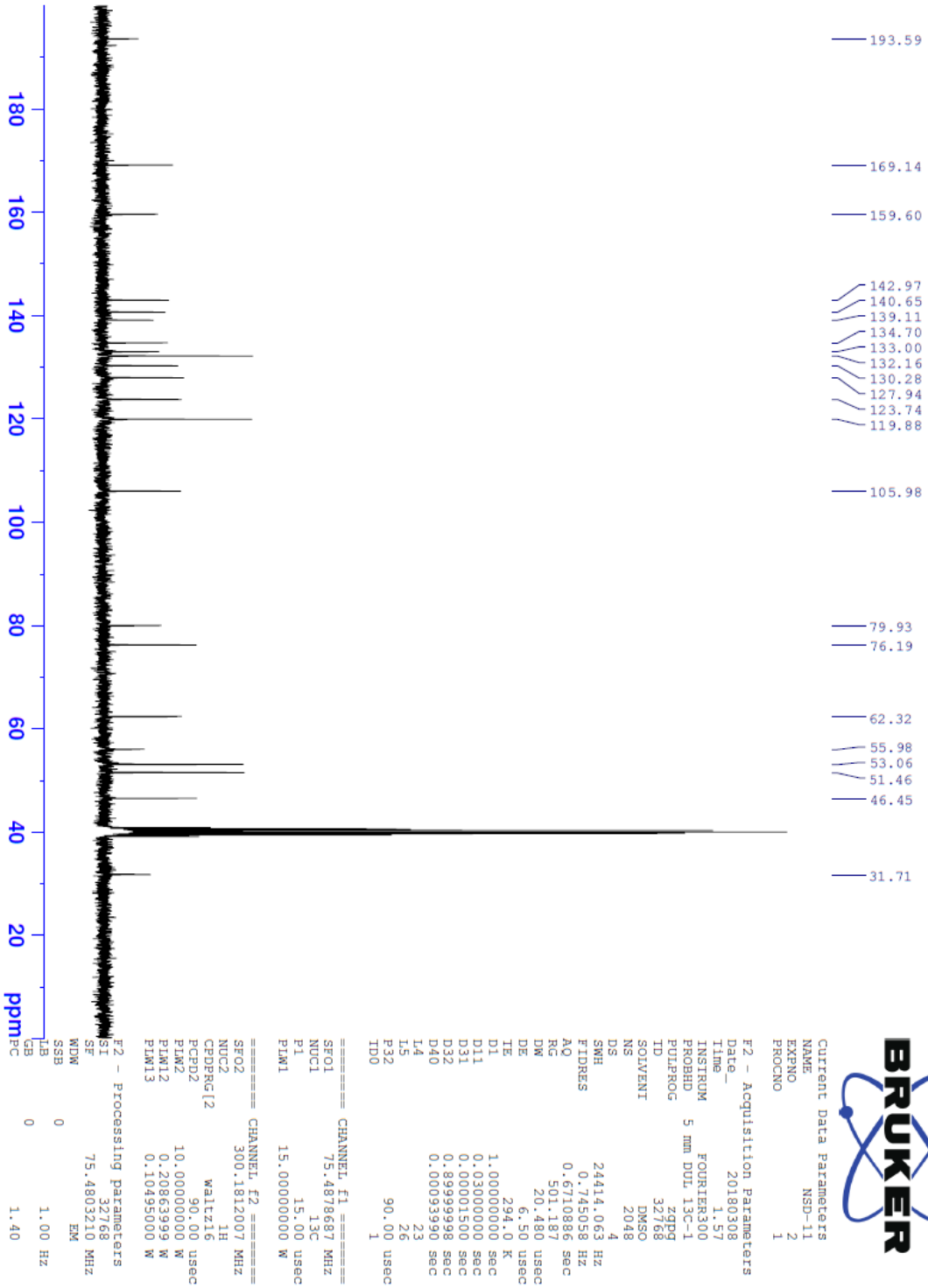
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 11:39:45 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D111.ispd |
| Spectrum name | D111 |
| Sample name | D11 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

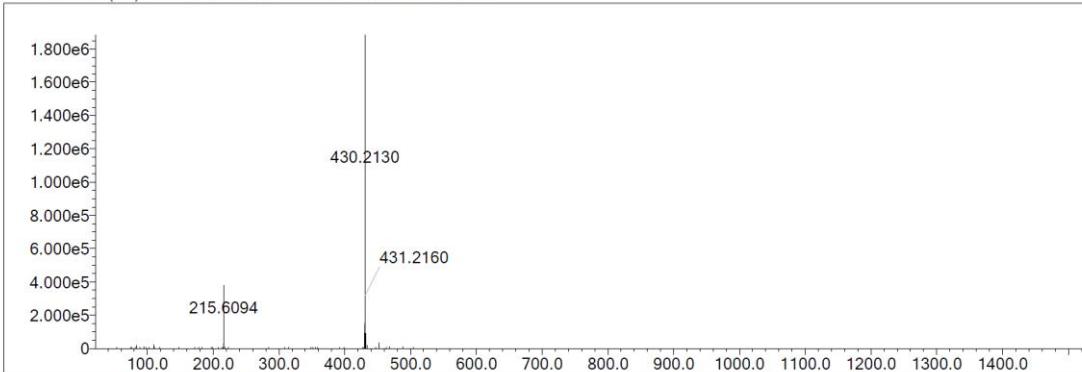
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 3 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

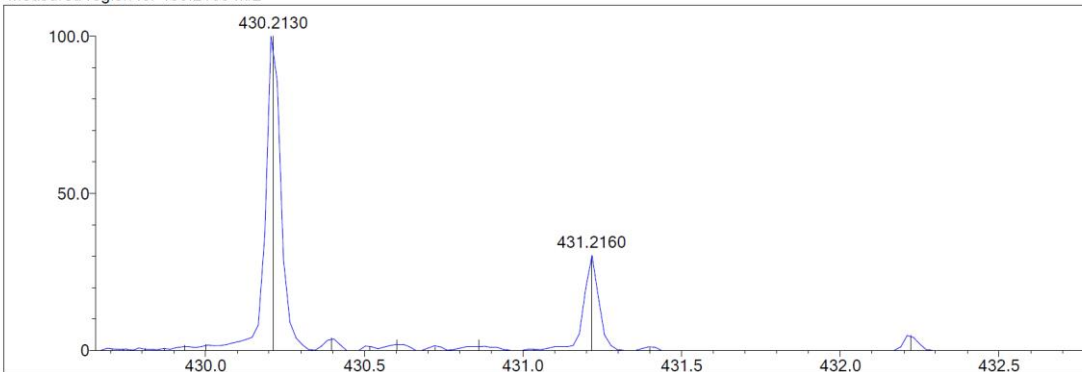
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

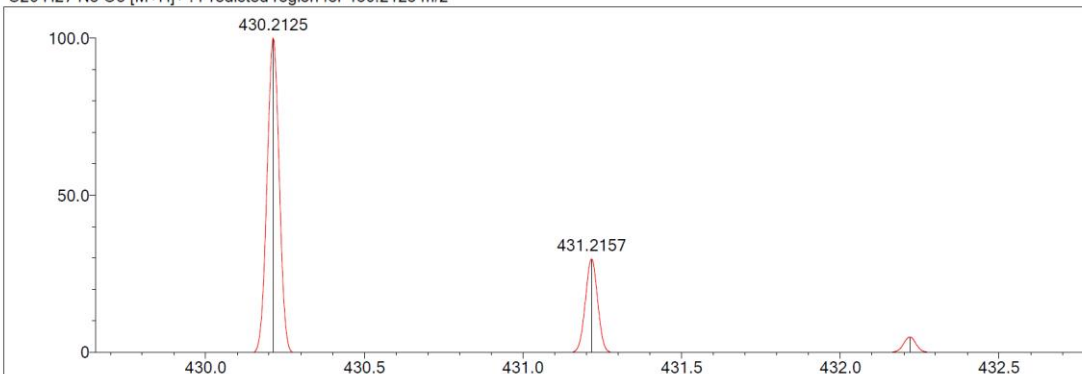
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.120 -> 2.200 Scan# : 319 -> 331



Measured region for 430.2130 m/z



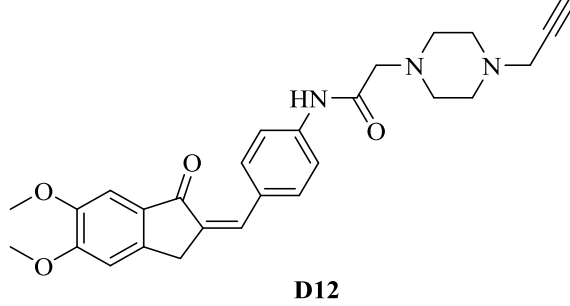
C26 H27 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 430.2125 m/z



| 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)asetamid (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)asetamid (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 (asetamid C=O gerilim bandı), 1519-1498 (C=C gerilim bandı), 1220 (C-N gerilim bandı), 1118 (C-O gerilim bandı), 831 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

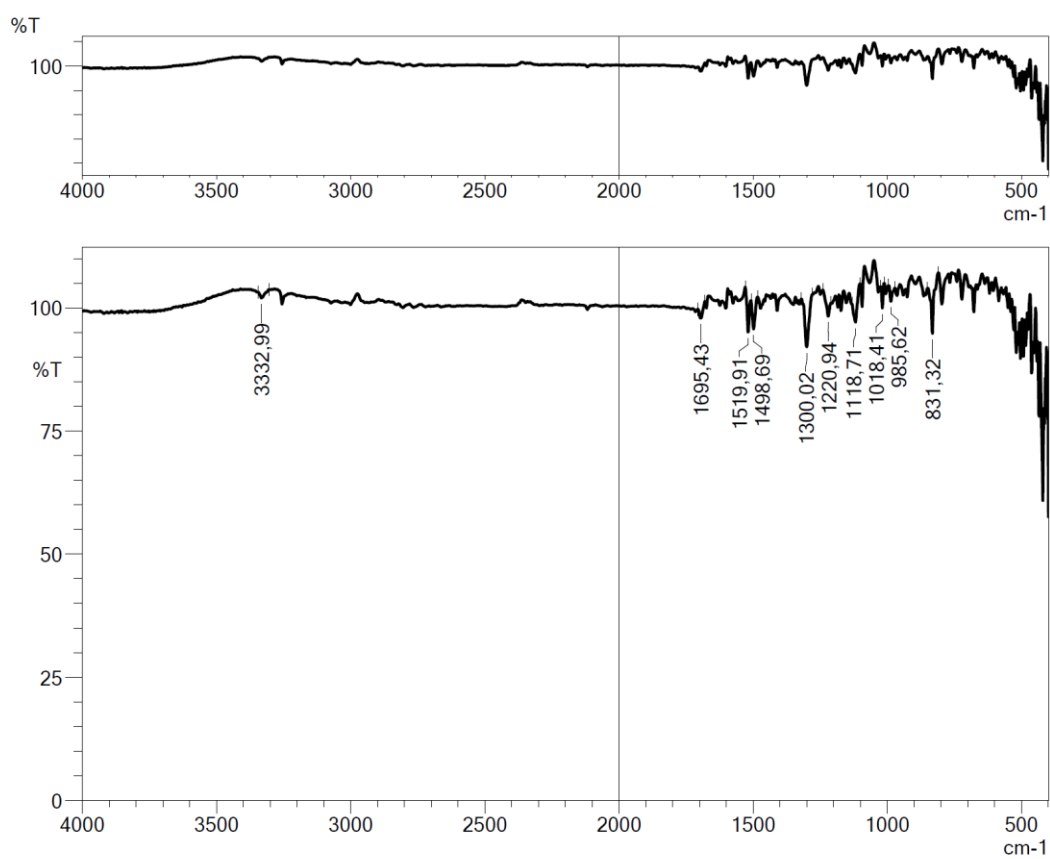
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.54 (8H, ys, piperazin CH_2), 3.16-3.17 (3H, m, CH, CH_2), 3.27 (1H, d, $J=2.43$ Hz, CH_2) 3.84 (3H, s, OCH_3), 3.91 (3H, s, OCH_3), 3.98 (2H, s, CH_2), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.22 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.38 (1H,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

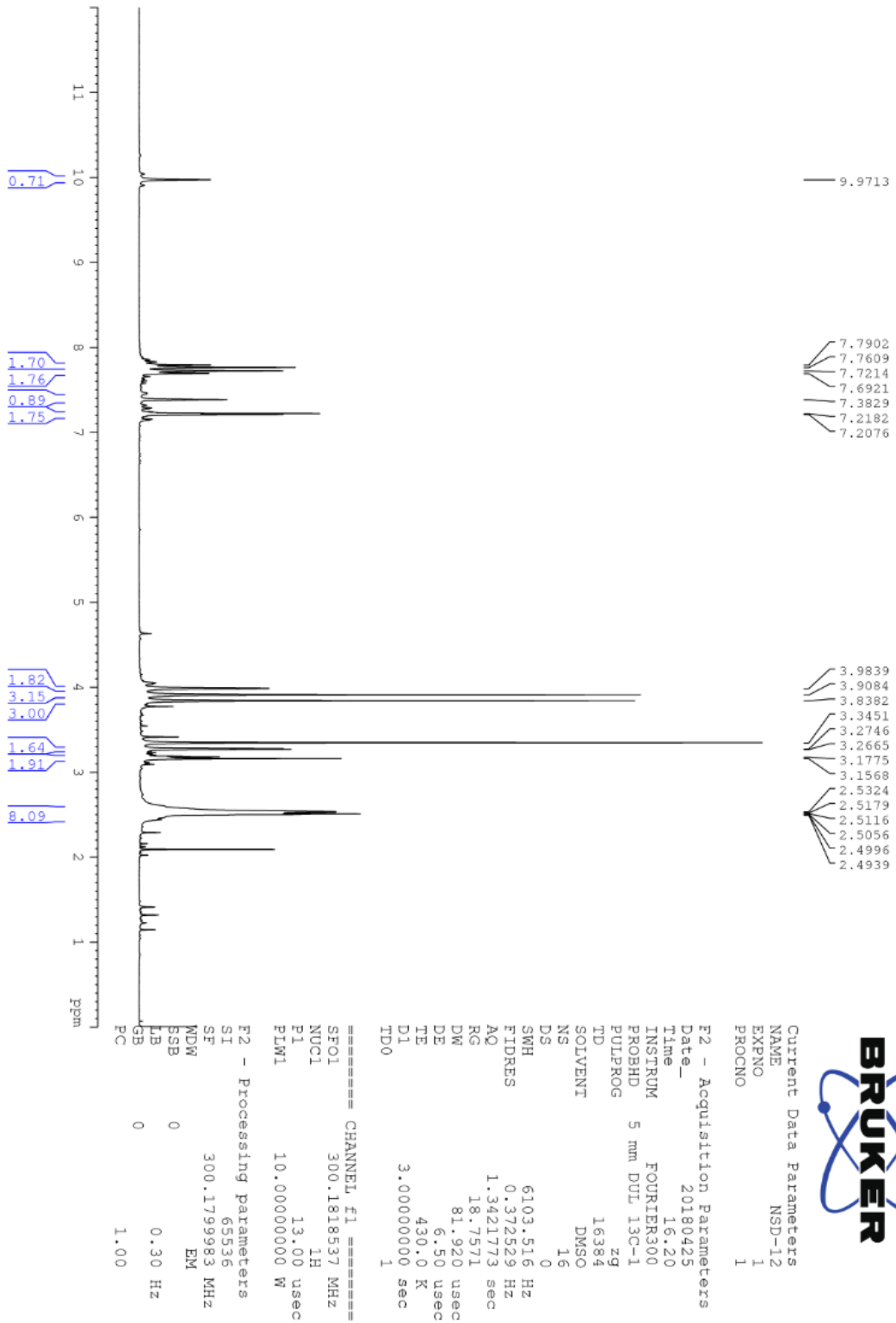
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 460.2231, bulunan: 460.2249.

DOPNALAB

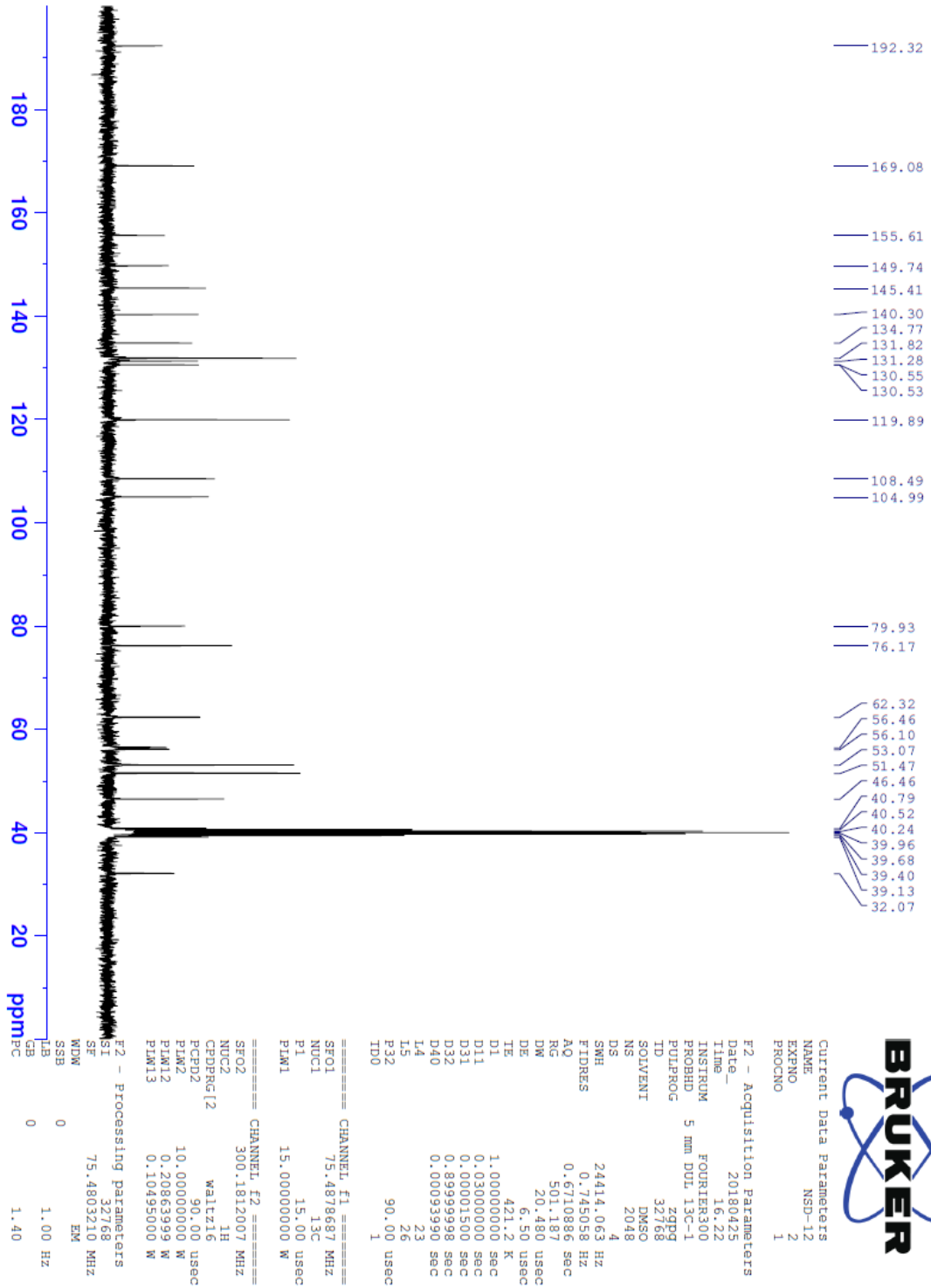
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 11:42:24 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D121.ispd |
| Spectrum name | D121 |
| Sample name | D12 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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



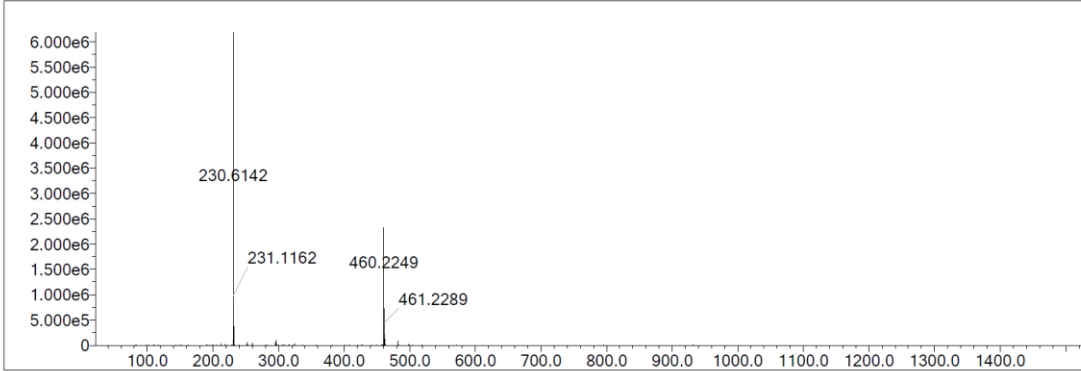
Şekil 5.109. Bileşik D12'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

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

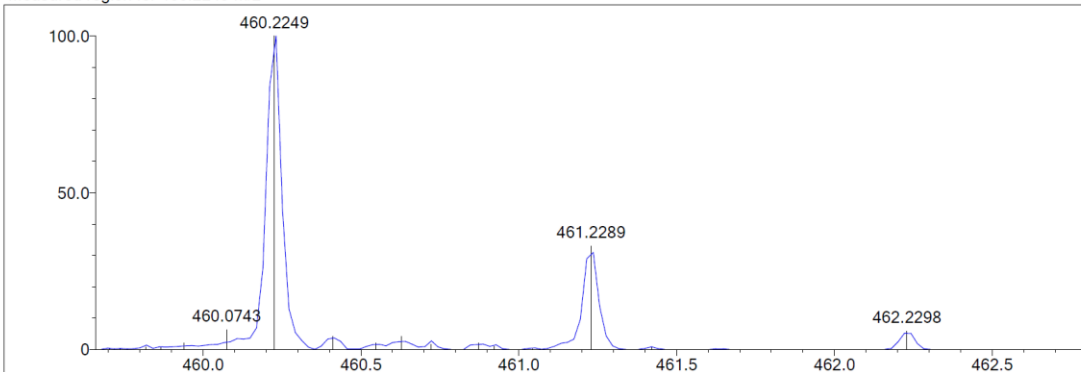
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

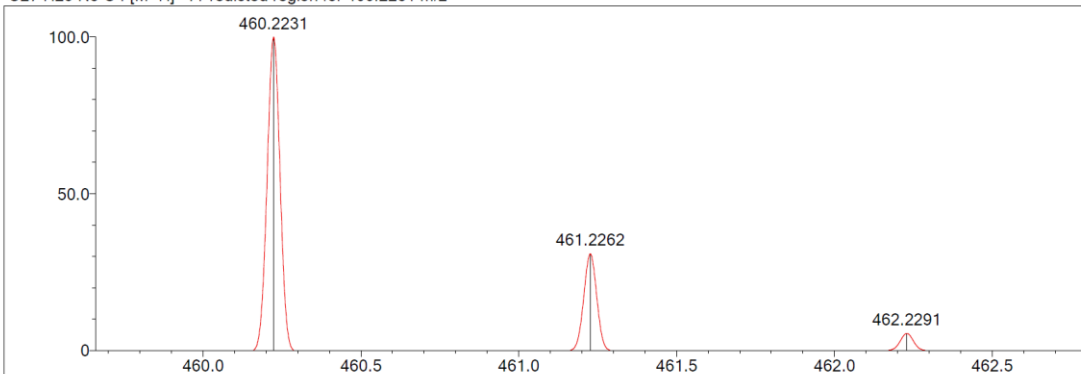
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.200 -> 2.333 Scan# : 331 -> 351



Measured region for 460.2249 m/z



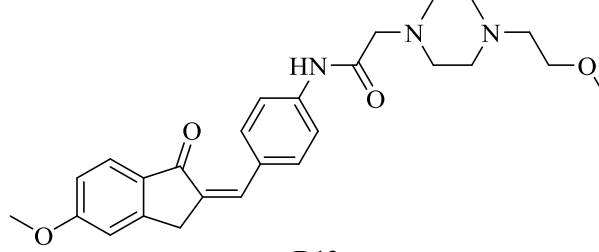
C27 H29 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 460.2231 m/z



| 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)



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 (asetamit C=O gerilim bandı), 1539-1498 (C=C gerilim bandı), 1269 (C-N gerilim bandı), 1103 (C-O gerilim bandı), 840 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

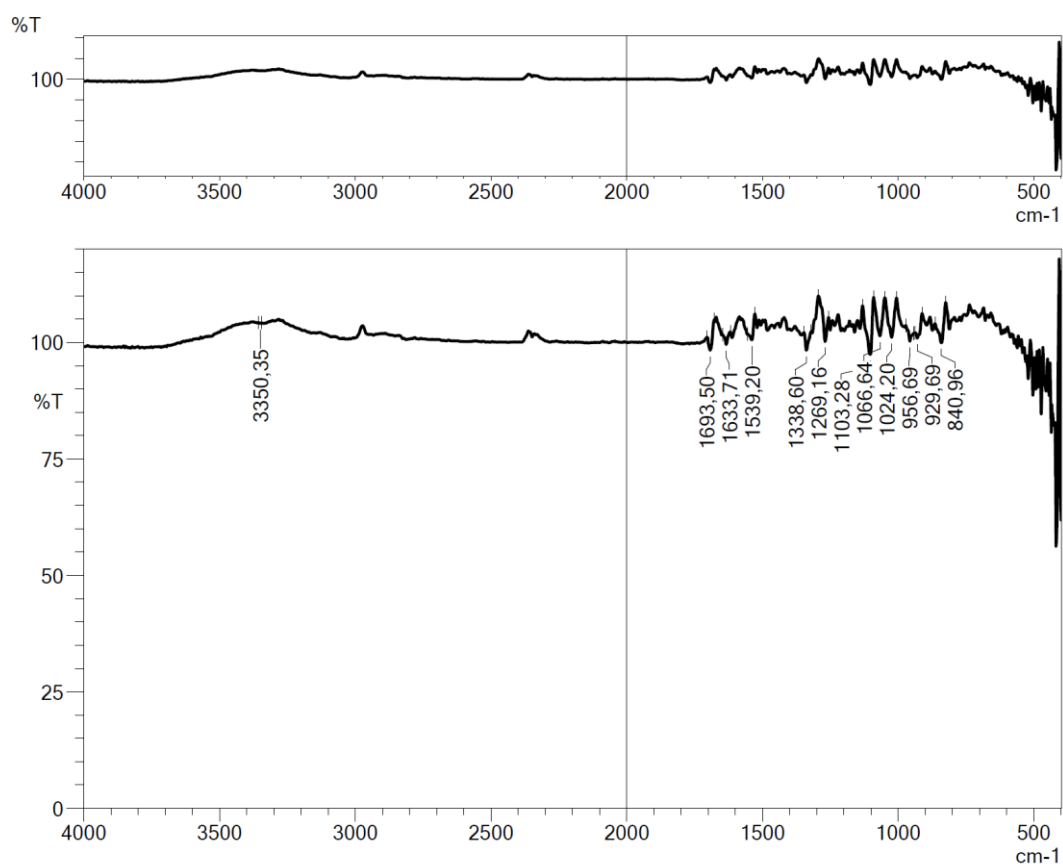
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.54 (10H, ys, CH₂, piperazin CH₂), 3.14 (2H, m, CH₂), 3.42 (2H, t, $J=5.82$ Hz, CH₂), 3.89 (3H, s, OCH₃), 4.05 (2H, s, CH₂), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.46$ Hz, $J_2=1.71$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.17 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.73 (3H, m, disübstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.79 (2H, d, $J=8.58$ Hz, disübstitüe benzen CH), 9.95 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, 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.

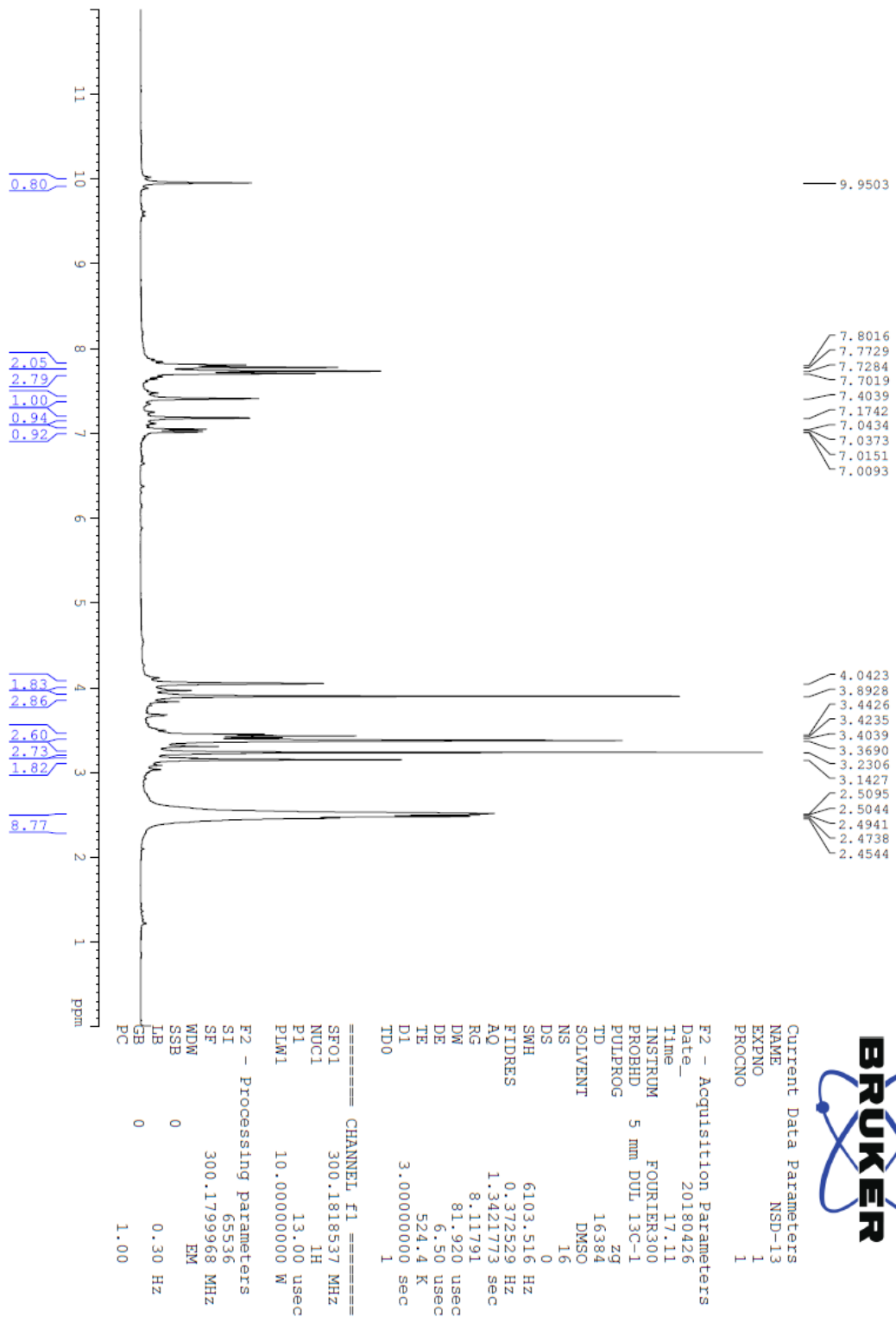
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₆H₃₁N₃O₄ için hesaplanan: 450.2387, bulunan: 450.2396.

DOPNALAB

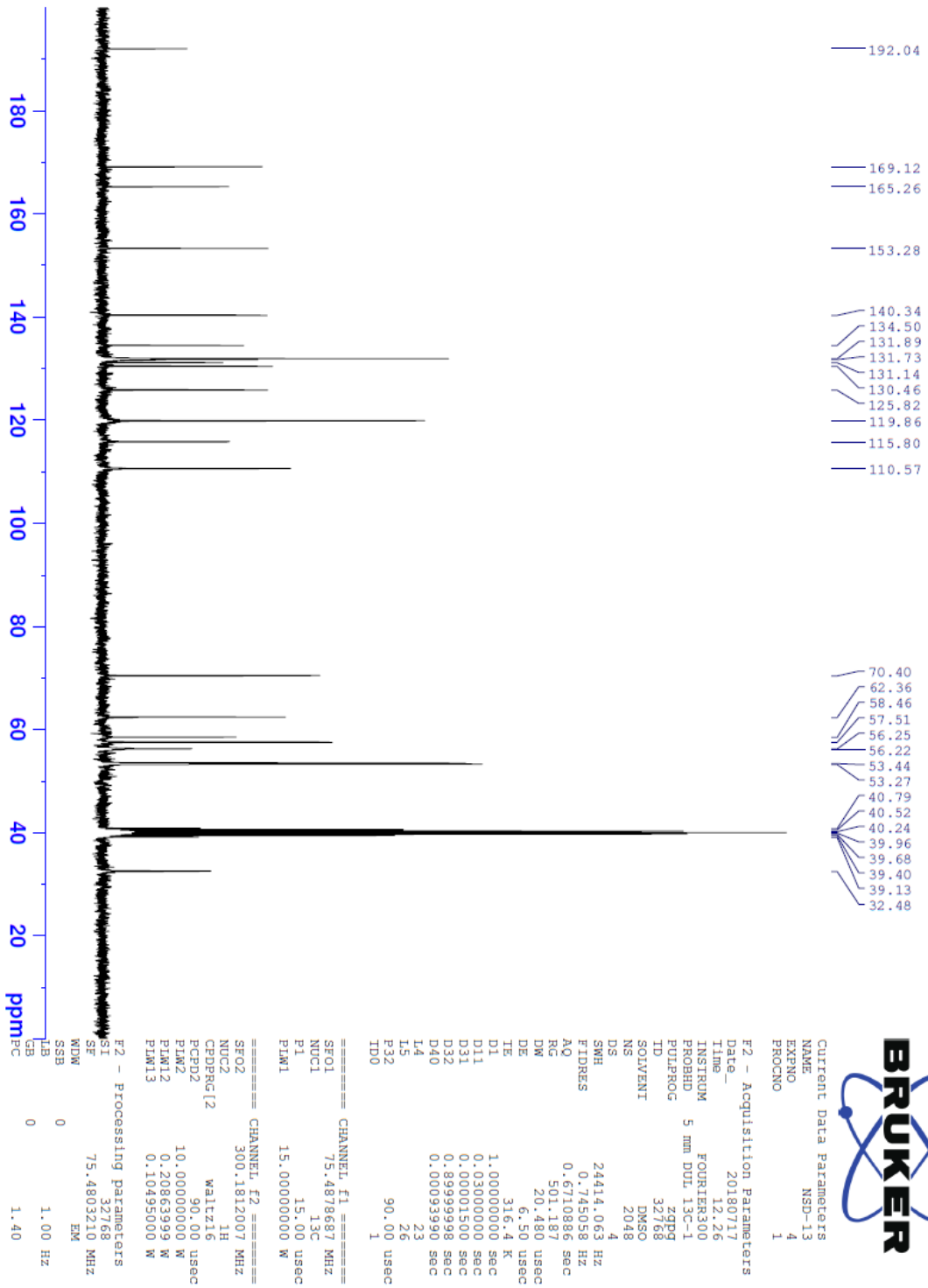
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 11:45:16 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELINDOKTORA TEZD131.ispd |
| Spectrum name | D131 |
| Sample name | D13 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

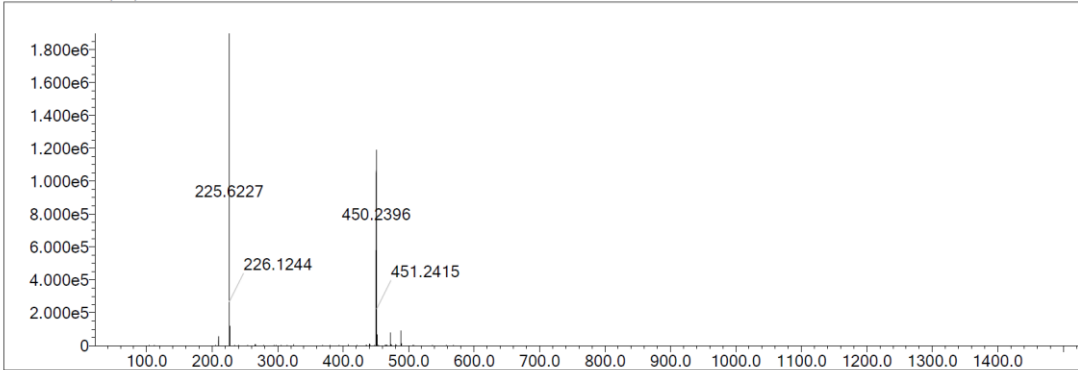
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 0 | 50 | O | 2 | 3 | 8 | S | 2 | 0 | 1 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

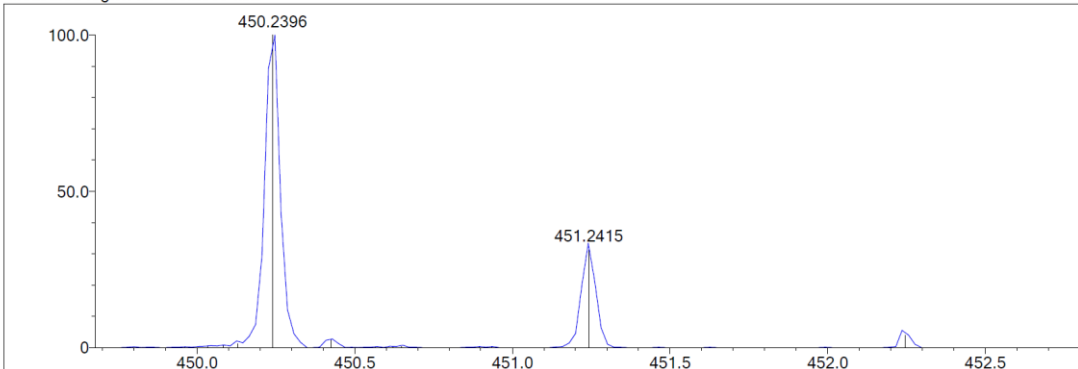
DBE Range: 10.0 - 30.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

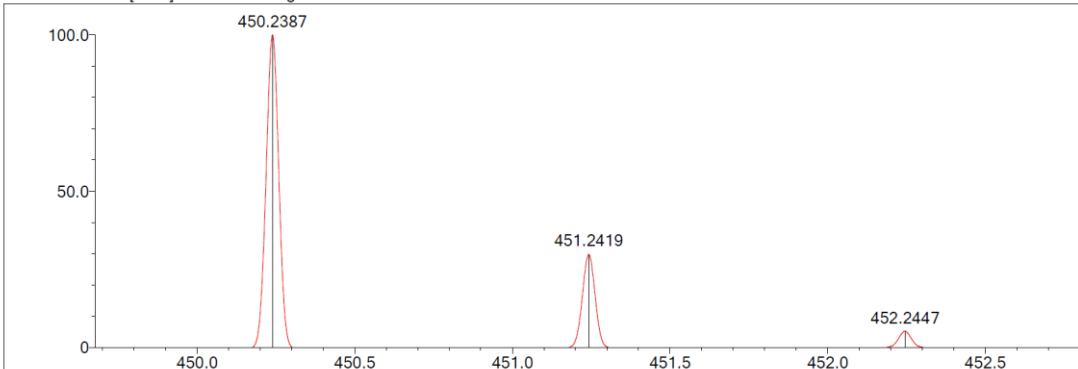
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.053 -> 6.827 Scan#: 909 -> 1025



Measured region for 450.2396 m/z



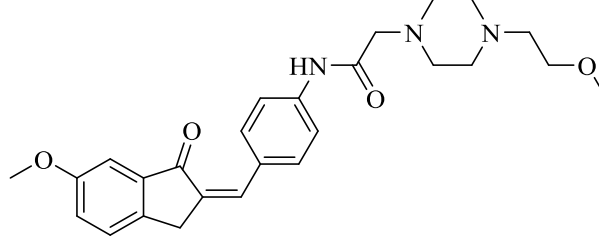
C26 H31 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 450.2387 m/z



| 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 (asetamit C=O gerilim bandı), 1487-1411 (C=C gerilim bandı), 1195 (C-N gerilim bandı), 1109 (C-O gerilim bandı), 842 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

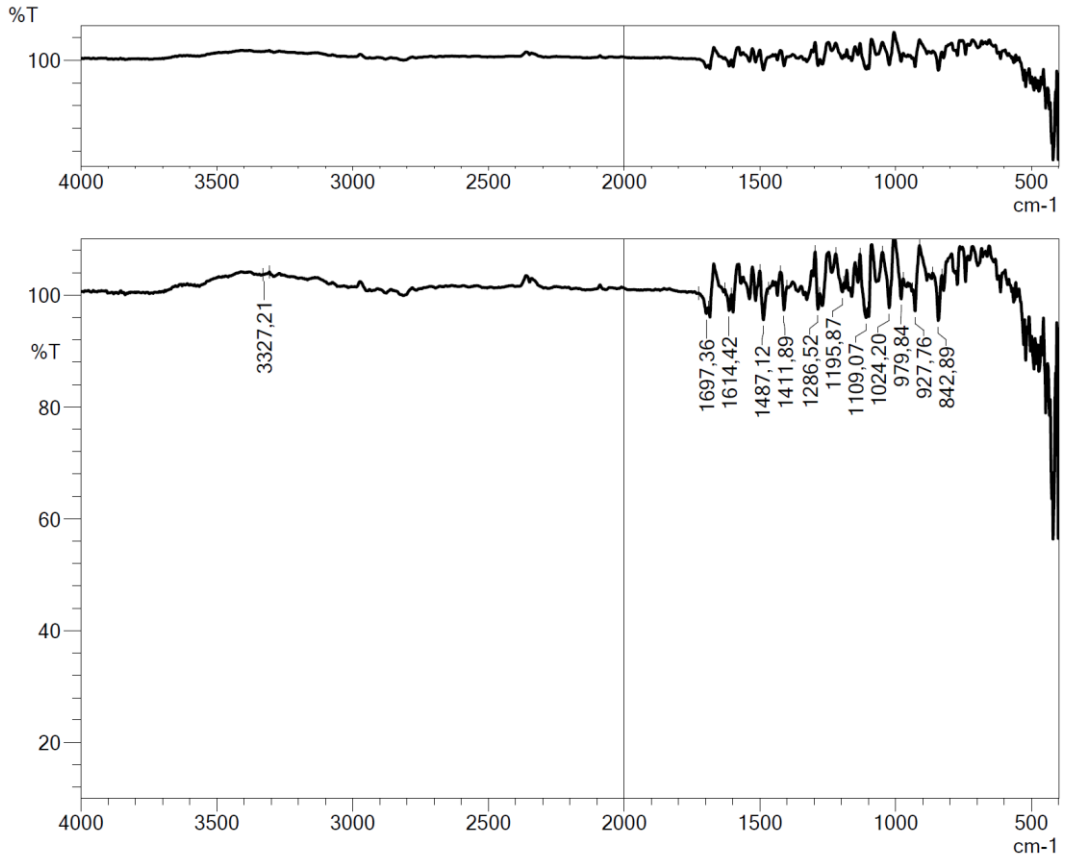
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.54 (10H, ys, CH₂, piperazin CH₂), 3.14 (2H, s, CH₂), 3.22 (2H, s, OCH₃), 3.42 (2H, t, $J=5.88$ Hz, CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃), 4.01 (2H, s, CH₂), 7.24 (1H, d, $J=2.49$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.29 (1H, dd, $J_1=8.31$ Hz, $J_2=2.58$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden 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, disübstitüe benzen CH), 7.79 (2H, d, $J=8.97$ Hz, disübstitüe benzen CH), 9.97 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, 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.

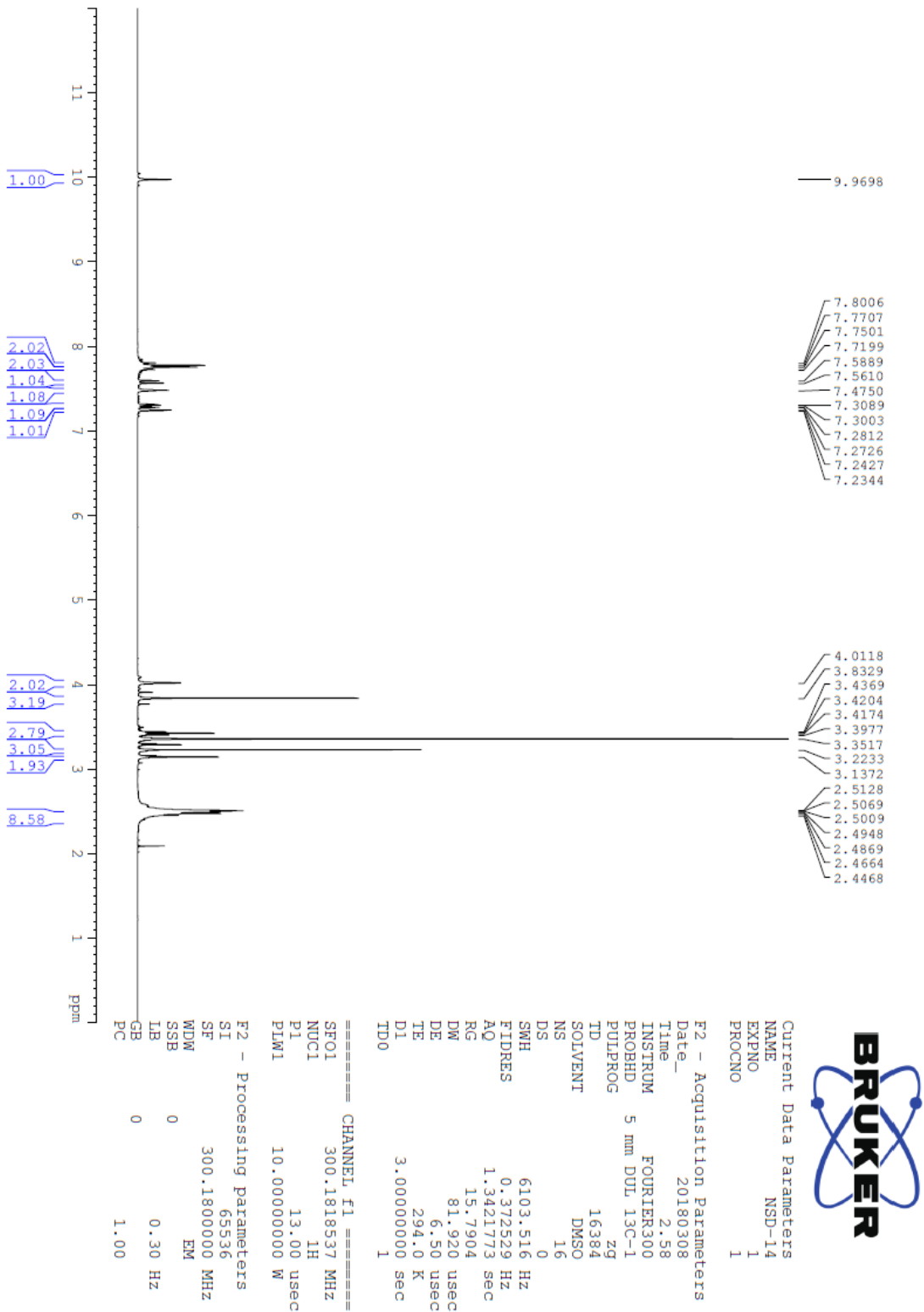
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₆H₃₁N₃O₄ için hesaplanan: 450.2387, bulunan: 450.2396.

DOPNALAB

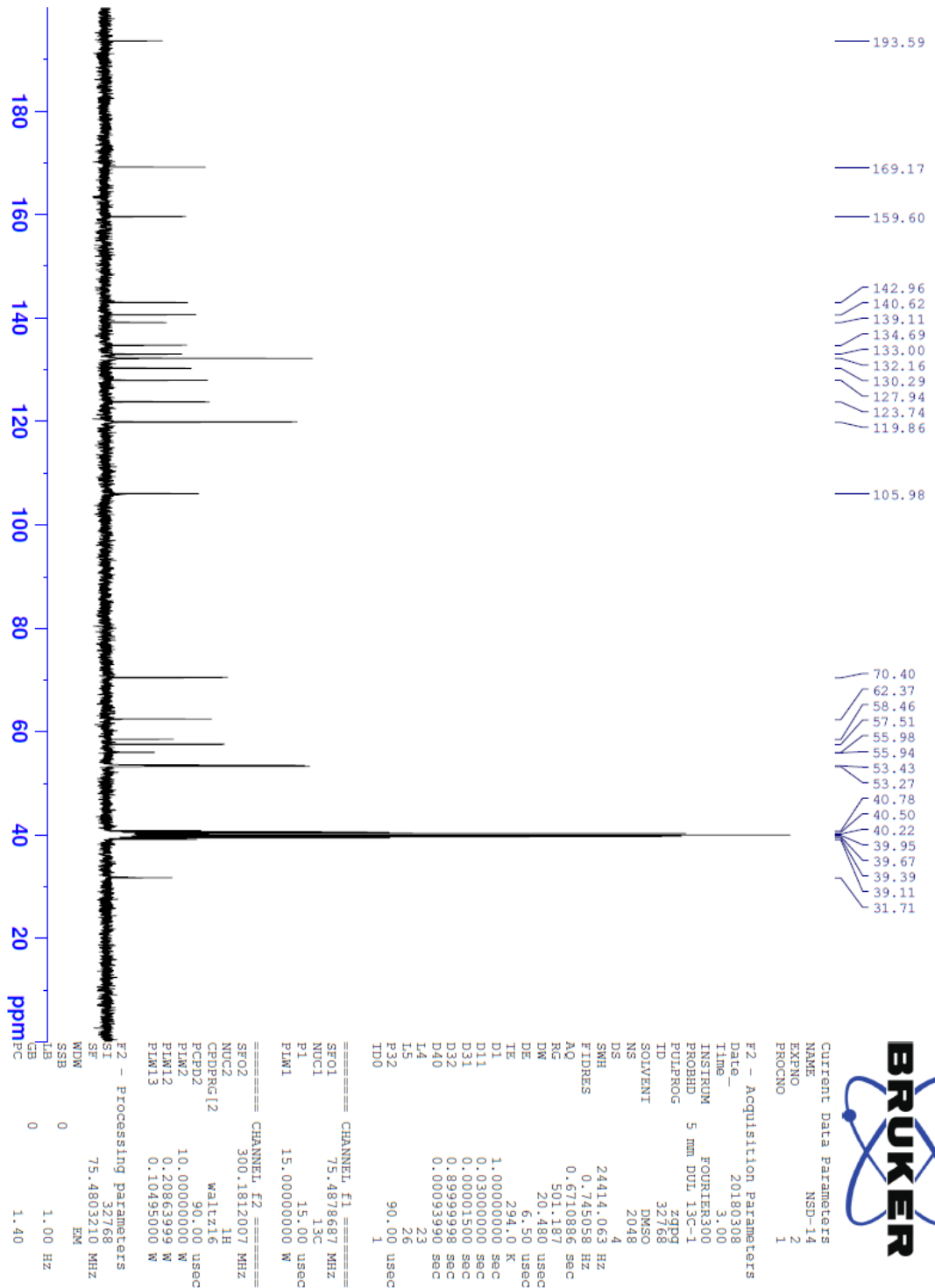
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 11:47:53 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D141.ispd |
| Spectrum name | D141 |
| Sample name | D14 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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 ¹³C NMR spektrumu

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

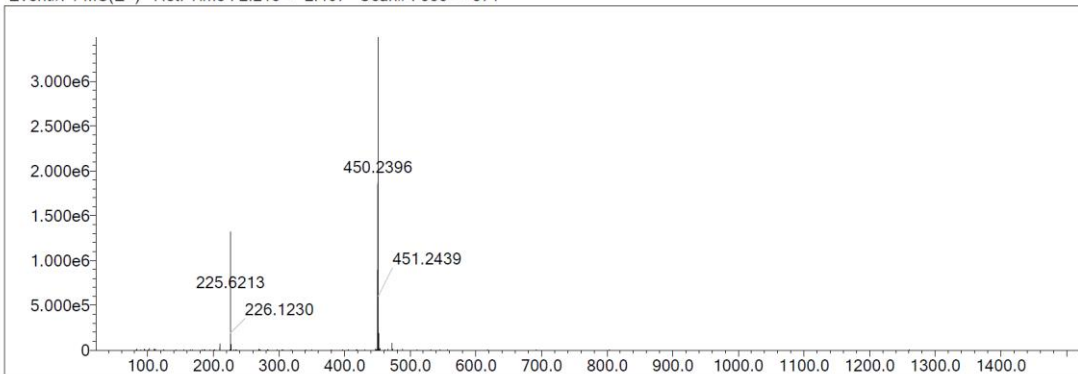
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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

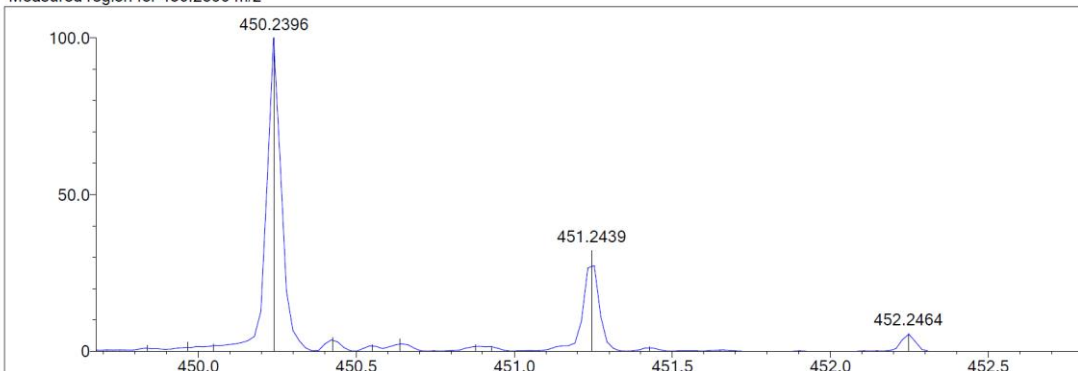
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

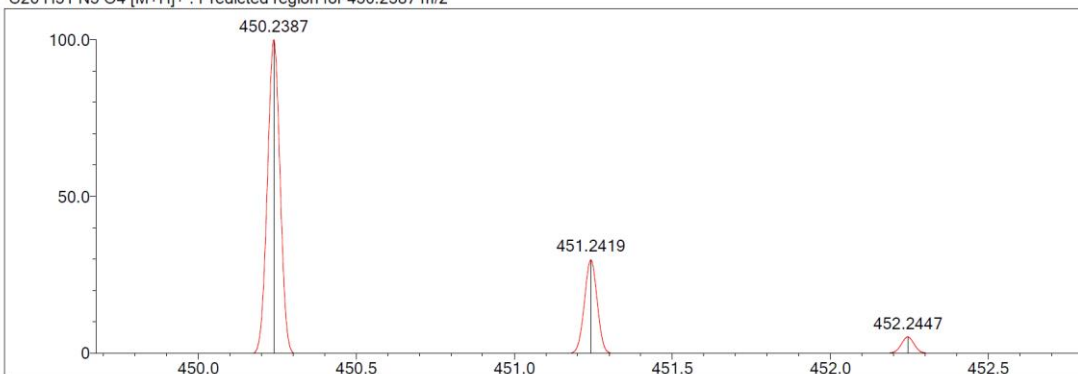
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.213 -> 2.467 Scan# : 333 -> 371



Measured region for 450.2396 m/z



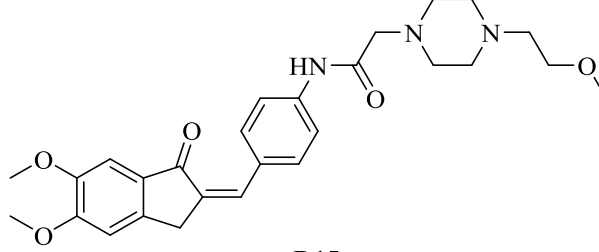
C26 H31 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 450.2387 m/z



| 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)



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 (asetamit C=O gerilim bandı), 1533-1471 (C=C gerilim bandı), 1250 (C-N gerilim bandı), 1114 (C-O gerilim bandı), 844 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

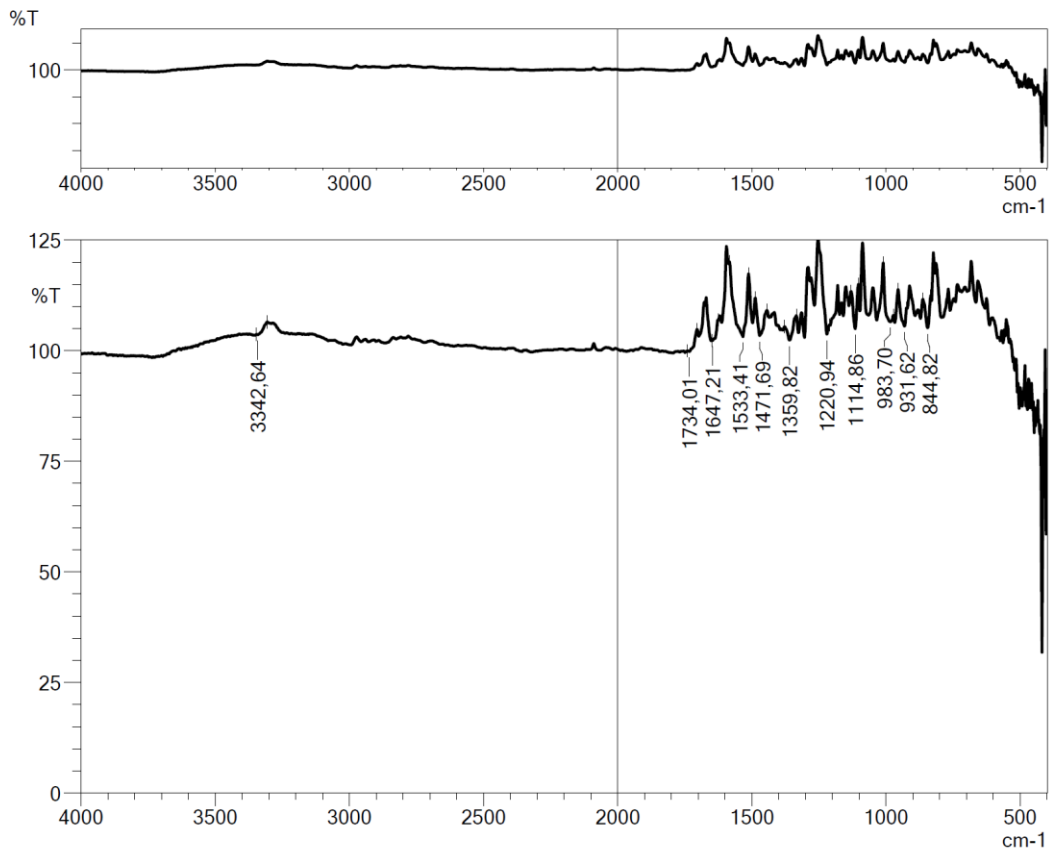
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.54 (10H, ys, CH₂, piperazin CH₂), 3.14 (2H, s, CH₂), 3.23 (3H, s, OCH₃), 3.42 (2H, t, $J=5.84$ Hz, CH₂), 3.84 (3H, s, OCH₃), 3.91 (3H, s, OCH₃), 3.98 (2H, s, CH₂), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.38 (1H, s, C=CH), 7.70 (2H, d, $J=8.56$ Hz, disübstitüe benzen CH), 7.78 (2H, d, $J=8.80$ Hz, disübstitüe benzen CH), 9.94 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, 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.

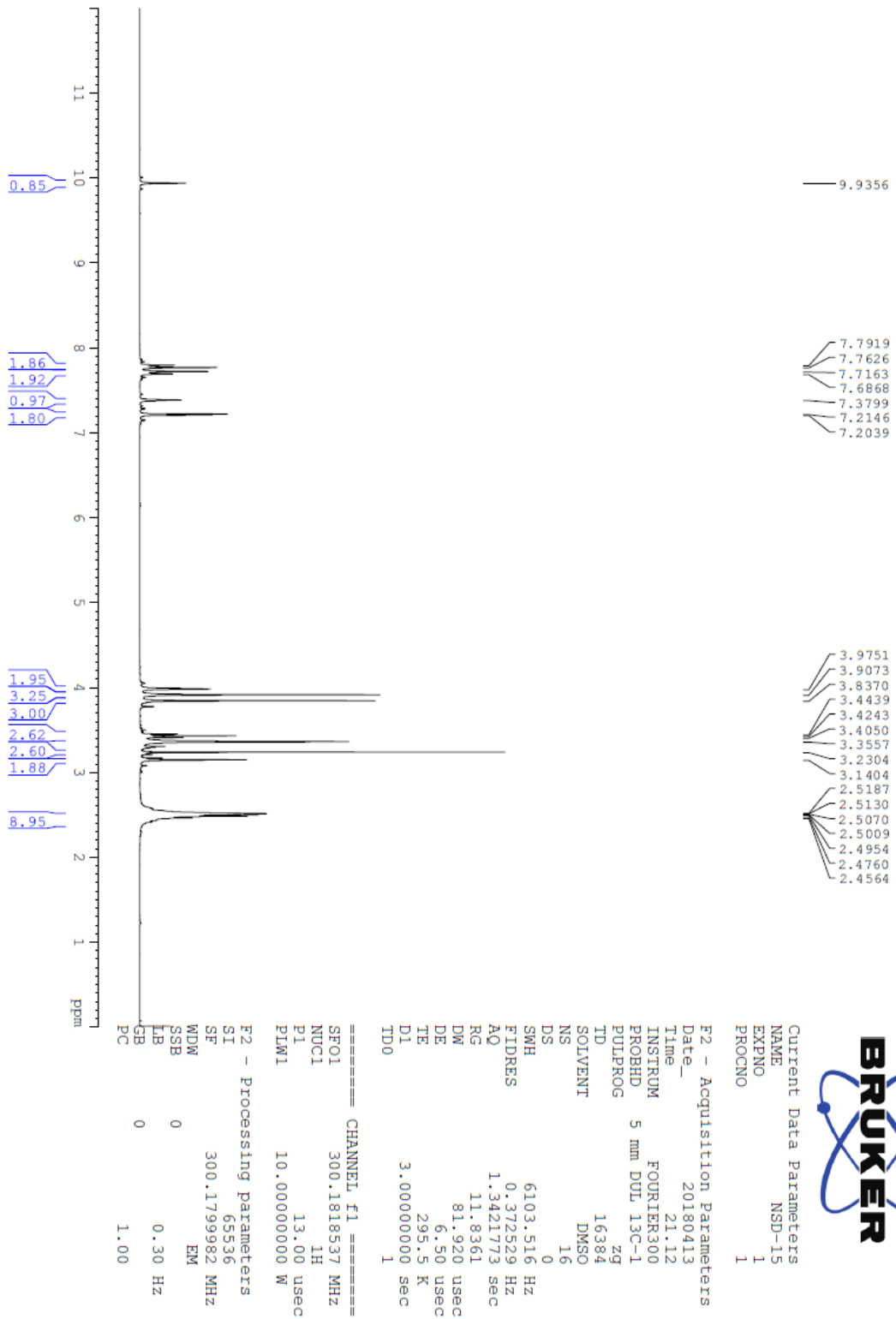
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₇H₃₃N₃O₅ için hesaplanan: 480.2493, bulunan: 480.2505.

DOPNALAB

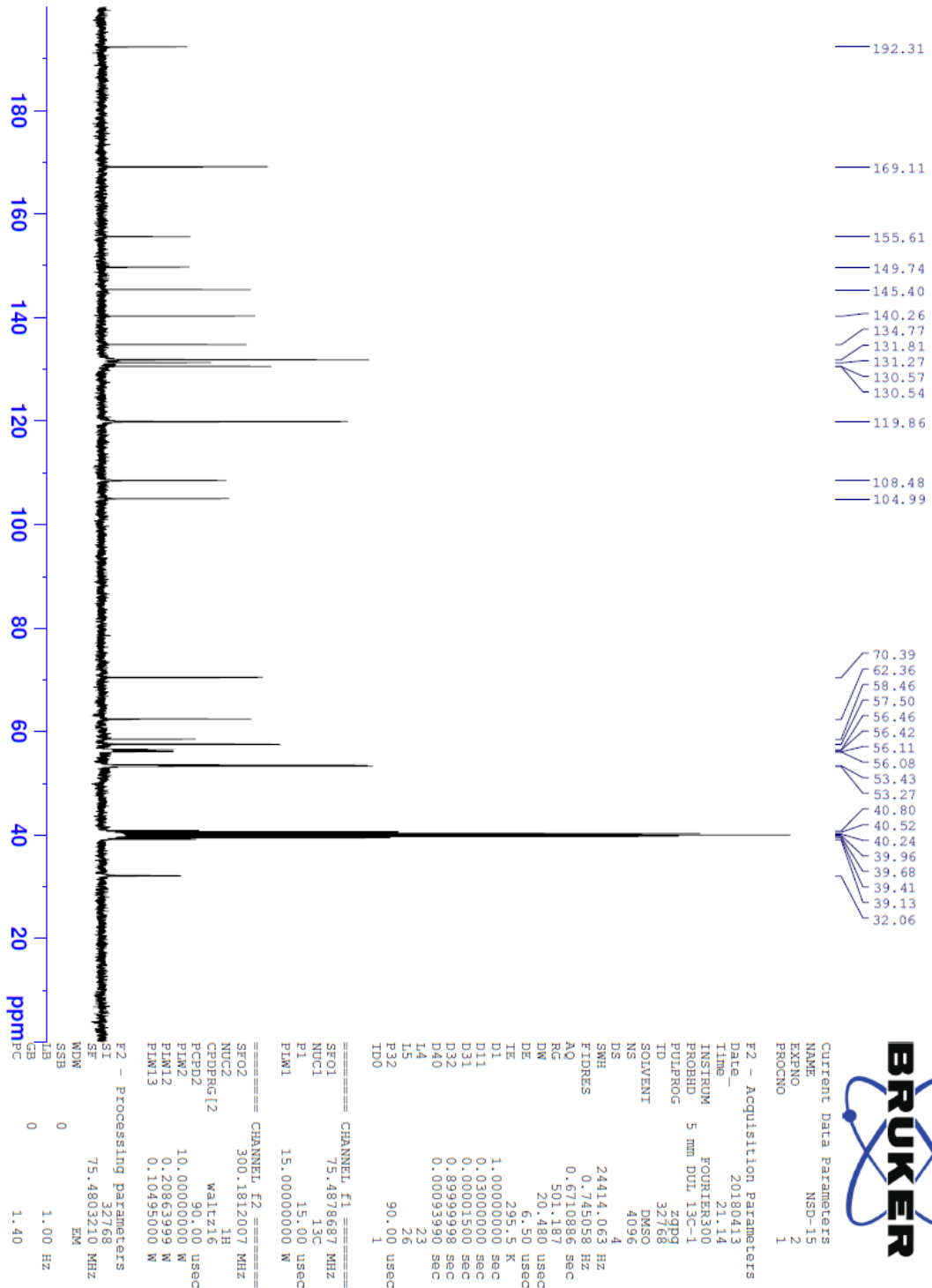
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 11:50:30 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\ID151.ispd |
| Spectrum name | D151 |
| Sample name | D15 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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 ¹³C NMR spektrumu

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

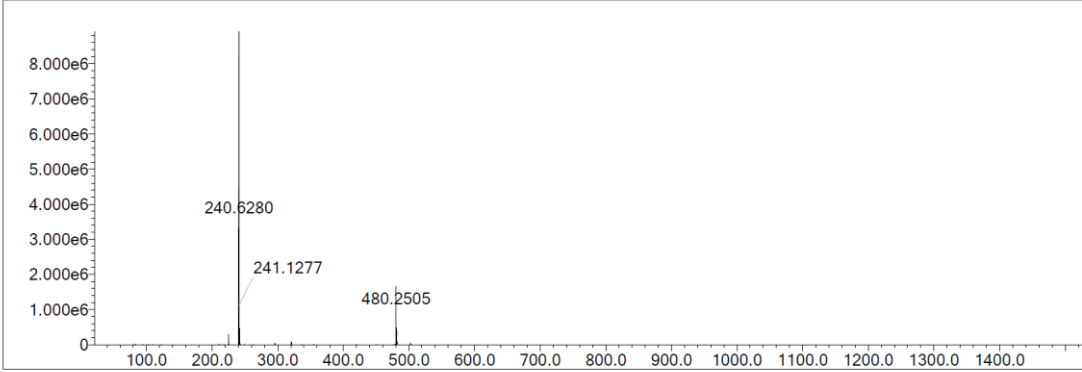
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

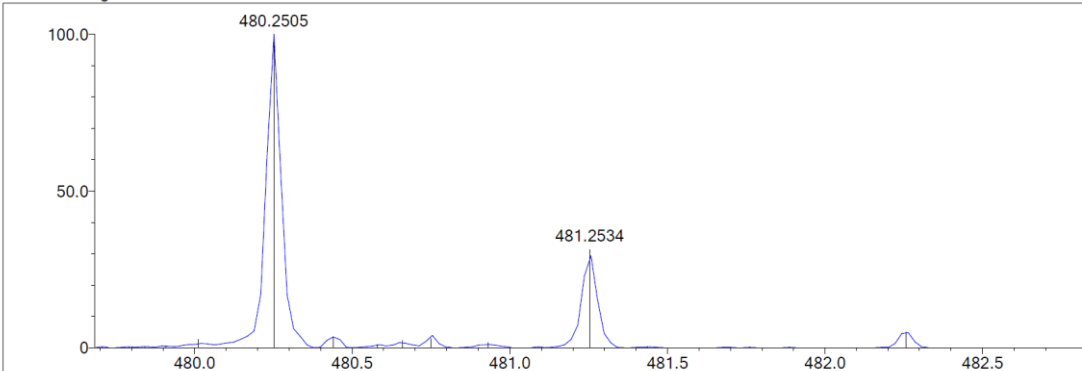
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

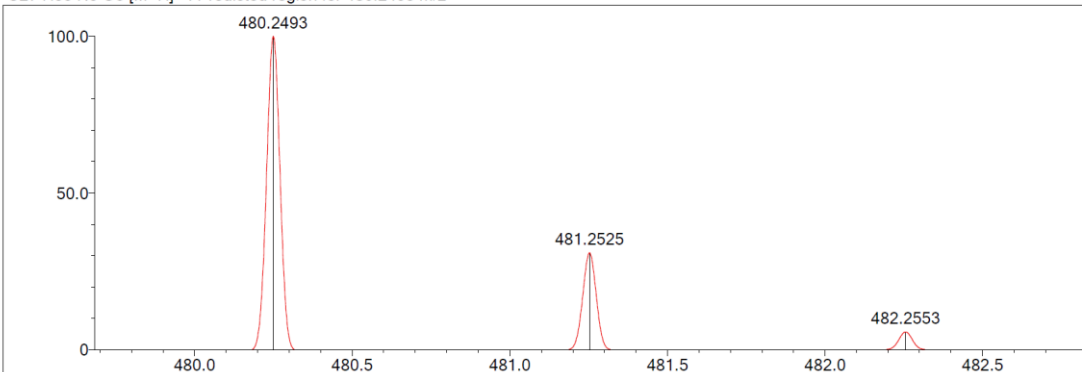
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.213 -> 2.480 Scan# : 333 -> 373



Measured region for 480.2505 m/z



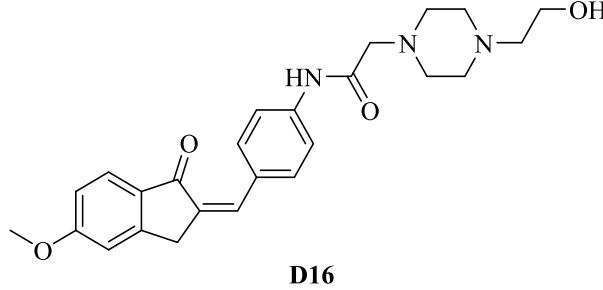
C27 H33 N3 O5 [M+H]⁺ : Predicted region for 480.2493 m/z



| 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)asetamid (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)asetamid (**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 (asetamid C=O gerilim bandı), 1541-1498 (C=C gerilim bandı), 1211 (C-N gerilim bandı), 1064 (C-O gerilim bandı), 842 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

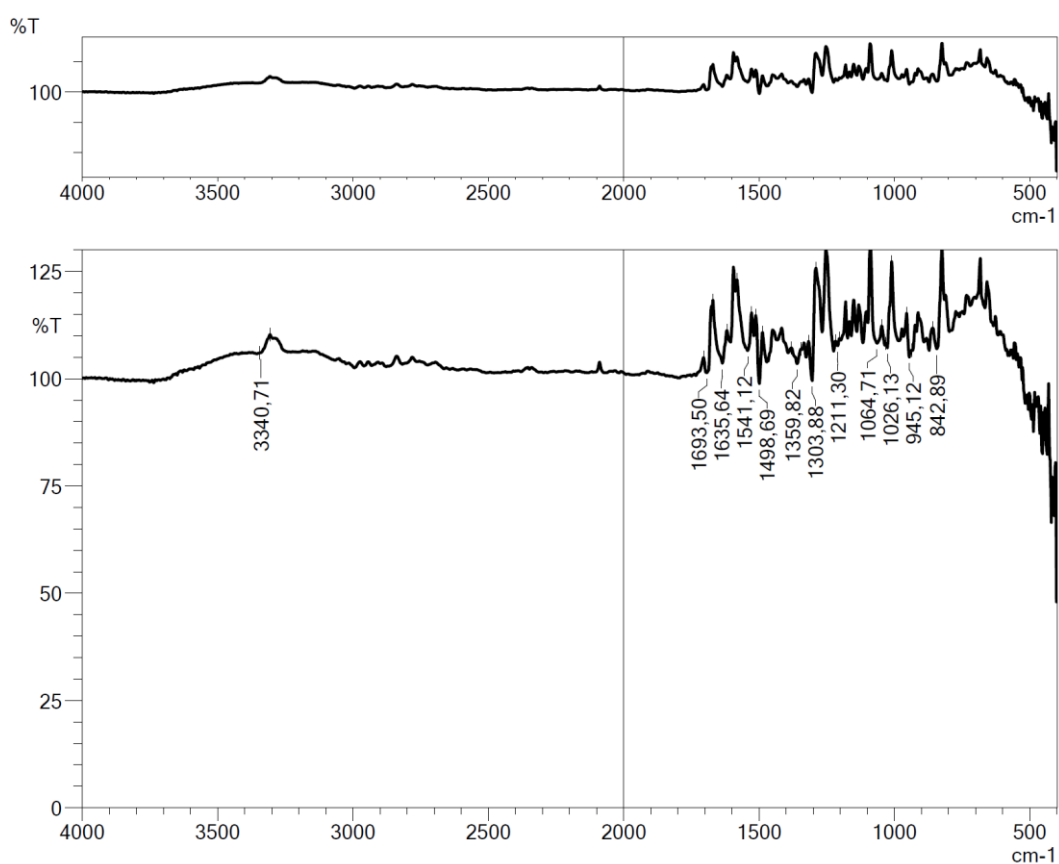
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.40 (2H, t, $J=6.33$ Hz, CH_2), 2.52 (8H, ys, piperazin CH_2), 3.14 (2H, s, CH_2), 3.42 (2H, t, $J=5.82$ Hz, CH_2), 3.50 (2H, s, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.05 (2H, s, CH_2), 4.39 (1H, s, OH), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden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

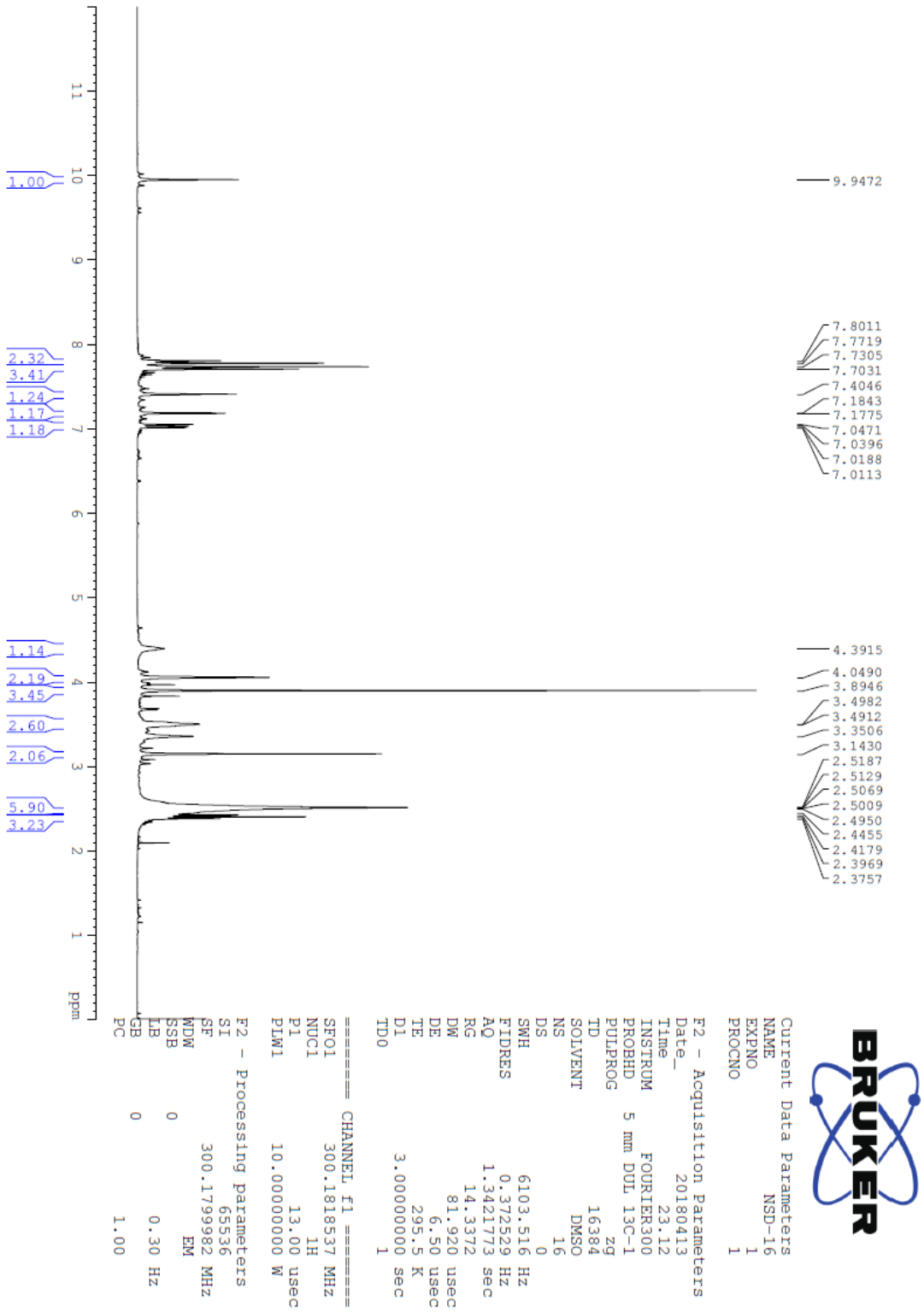
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 436.2231, bulunan: 436.2245.

DOPNALAB

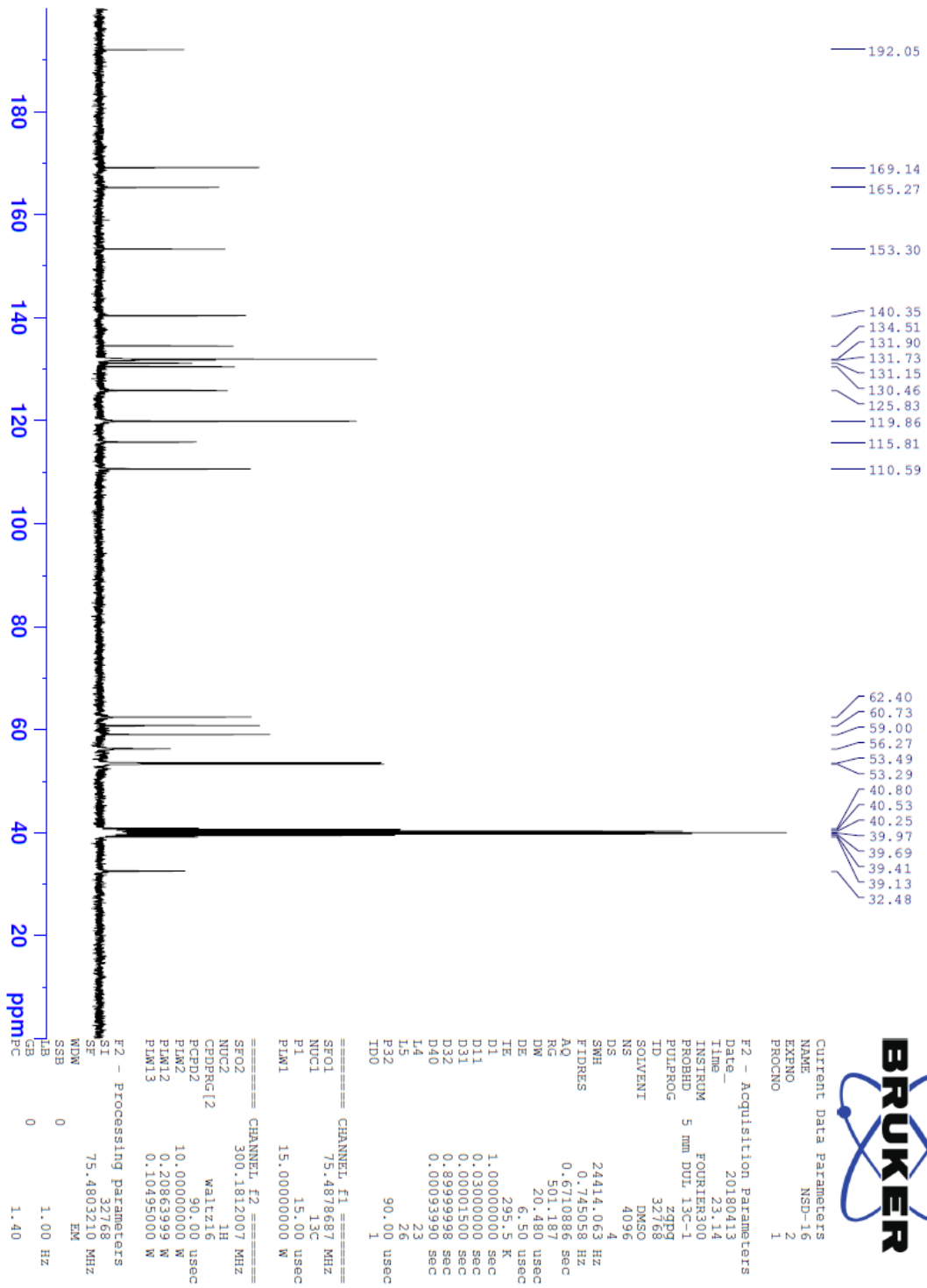
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 11:54:41 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D161.ispd |
| Spectrum name | D161 |
| Sample name | D16 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

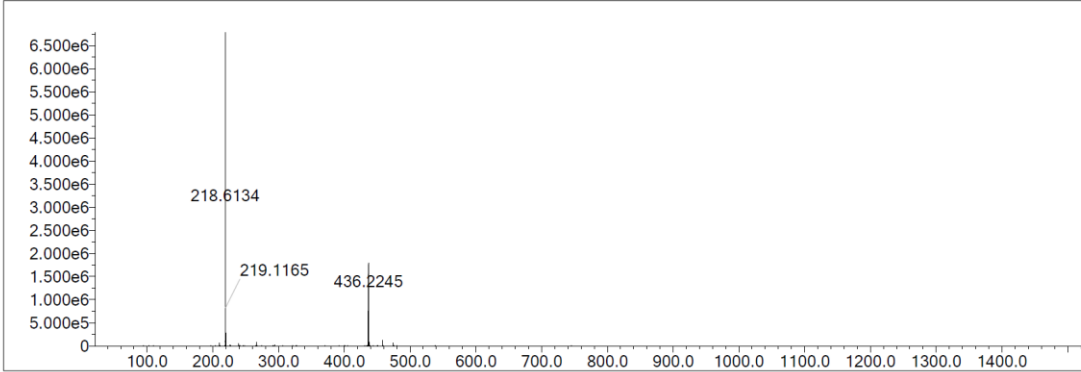
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

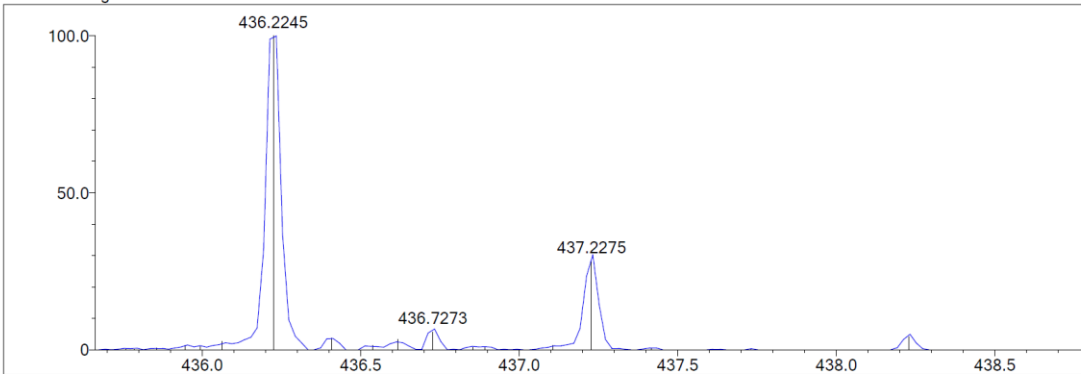
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

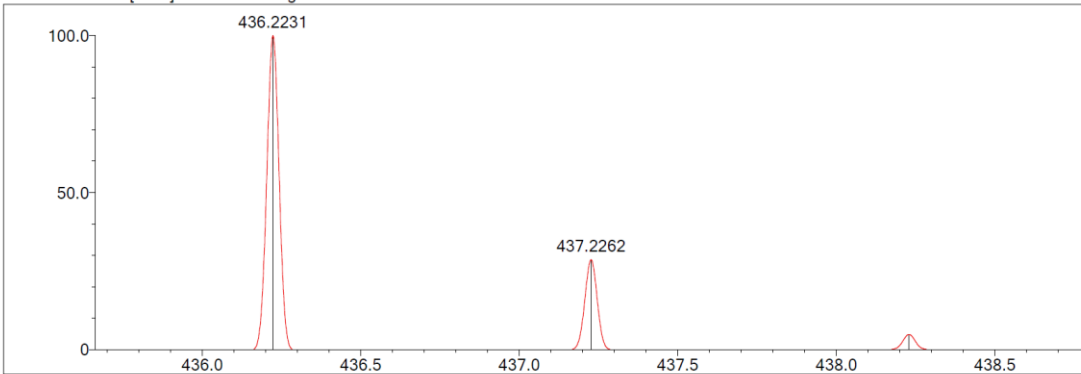
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.200 -> 2.387 Scan# : 331 -> 359



Measured region for 436.2245 m/z



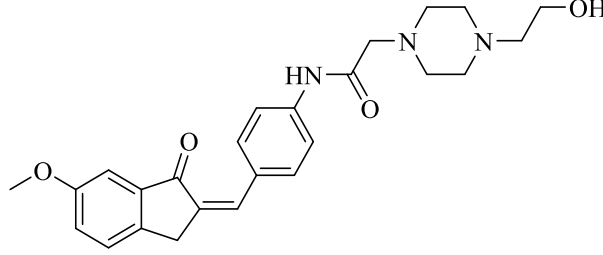
C25 H29 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 436.2231 m/z



| 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 (asetamit C=O gerilim bandı), 1548-1490 (C=C gerilim bandı), 1209 (C-N gerilim bandı), 1058 (C-O gerilim bandı), 831 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

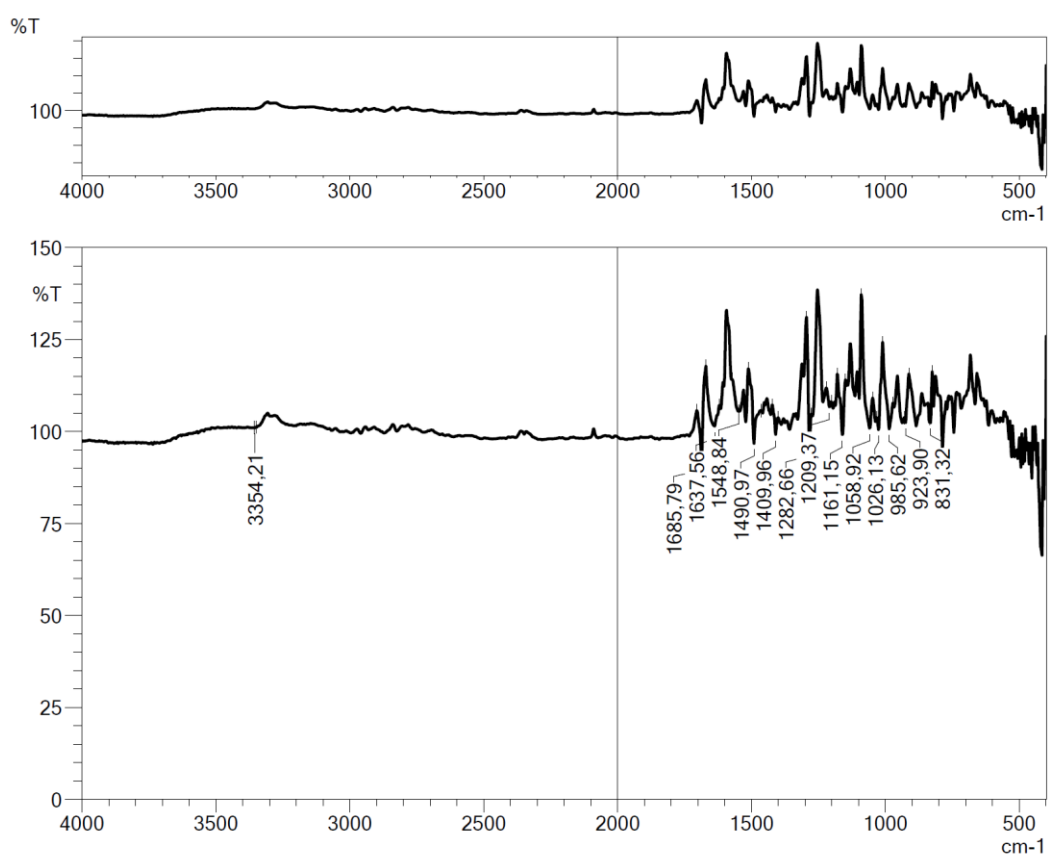
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.39 (2H, t, $J=6.30$ Hz, CH_2), 2.52 (8H, ys, piperazin CH_2), 3.14 (2H, s, CH_2), 3.49 (2H, t, $J=6.20$ Hz, CH_2), 3.82 (3H, s, OCH_3), 3.99 (2H, s, CH_2), 4.39 (1H, s, OH), 7.22 (1H, d, $J=2.34$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.27 (1H, dd, $J_1=8.31$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

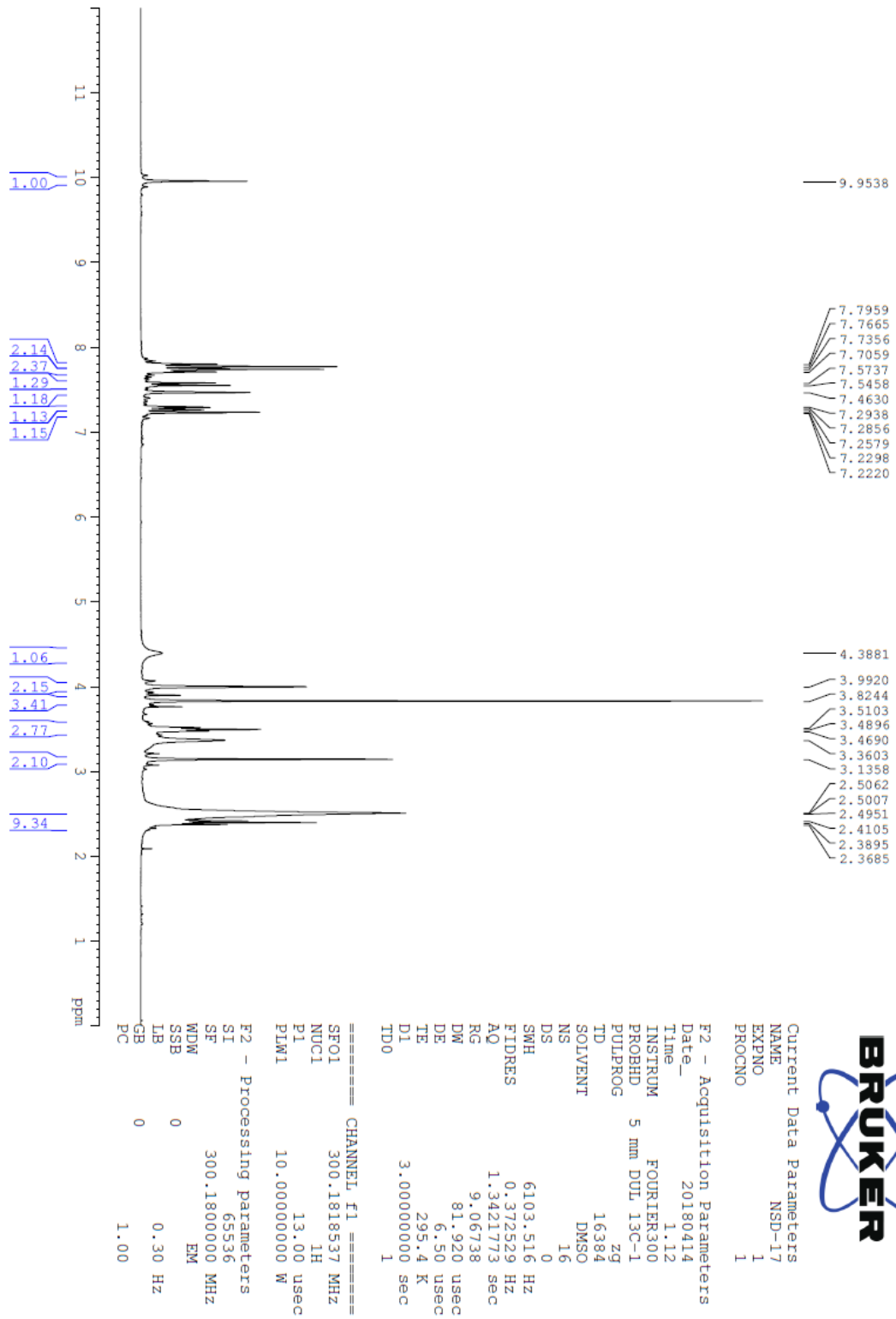
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 436.2231, bulunan: 436.2251.

DOPNALAB

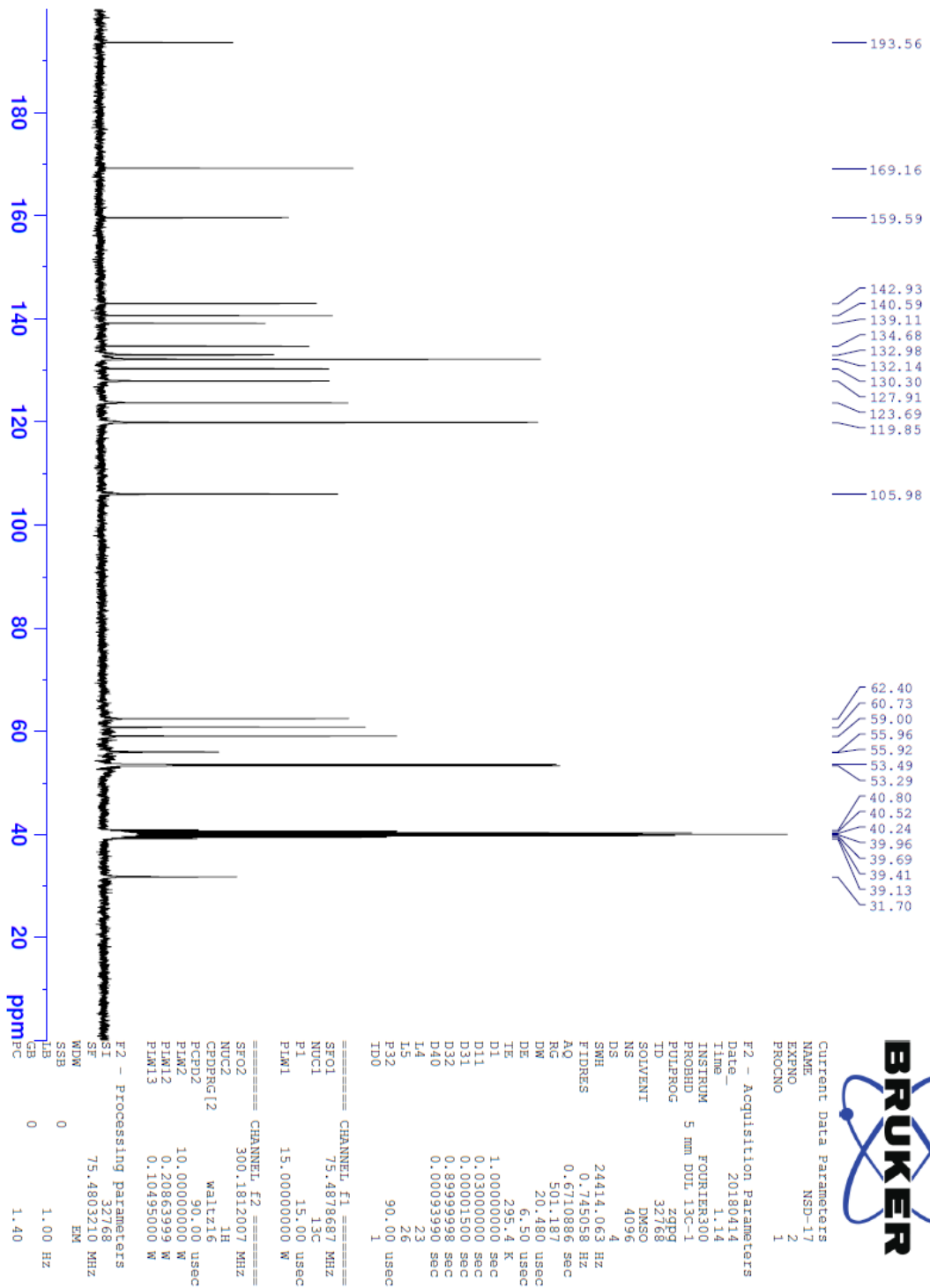
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 11:57:22 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELİN\DOKTORA TEZ\D171.ispd |
| Spectrum name | D171 |
| Sample name | D17 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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\Analizi\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

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

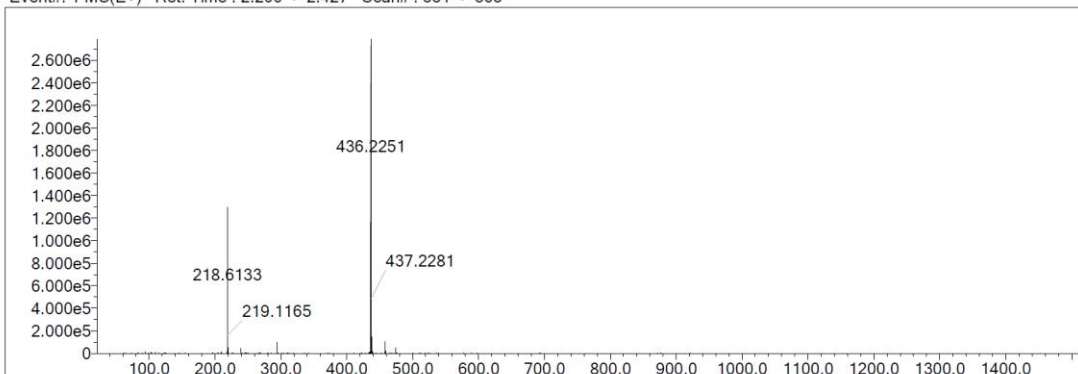
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

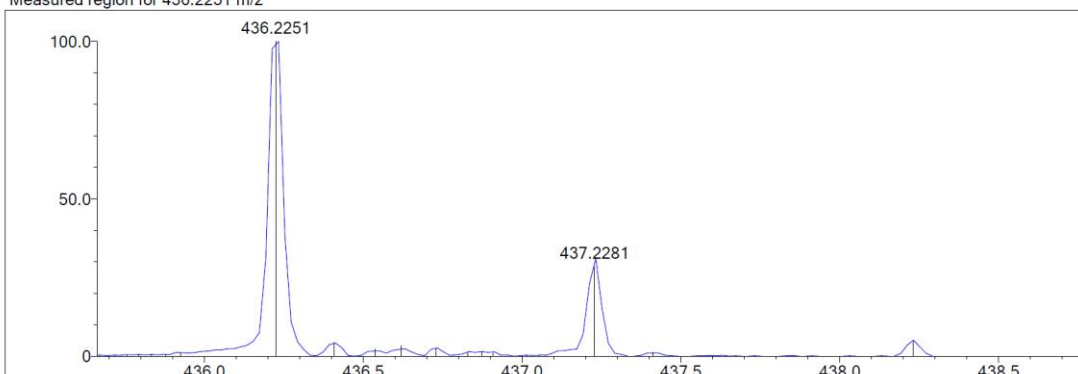
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

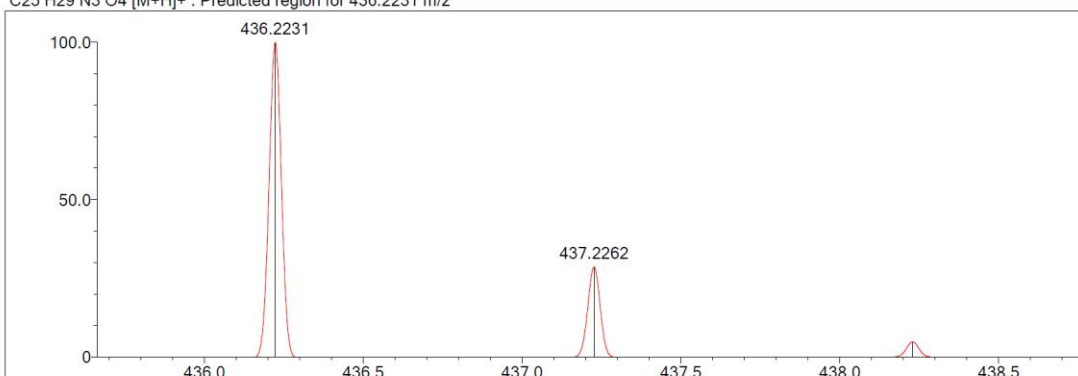
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.200 -> 2.427 Scan# : 331 -> 365



Measured region for 436.2251 m/z



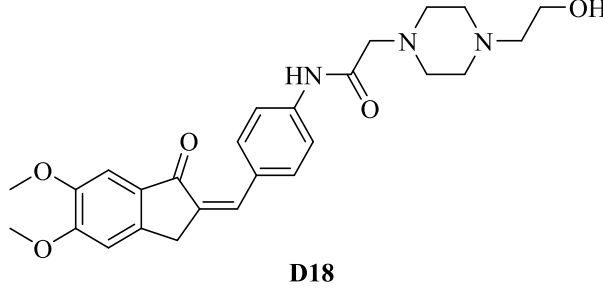
C25 H29 N3 O4 [M+H]+ : Predicted region for 436.2231 m/z



| 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 (aset 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).

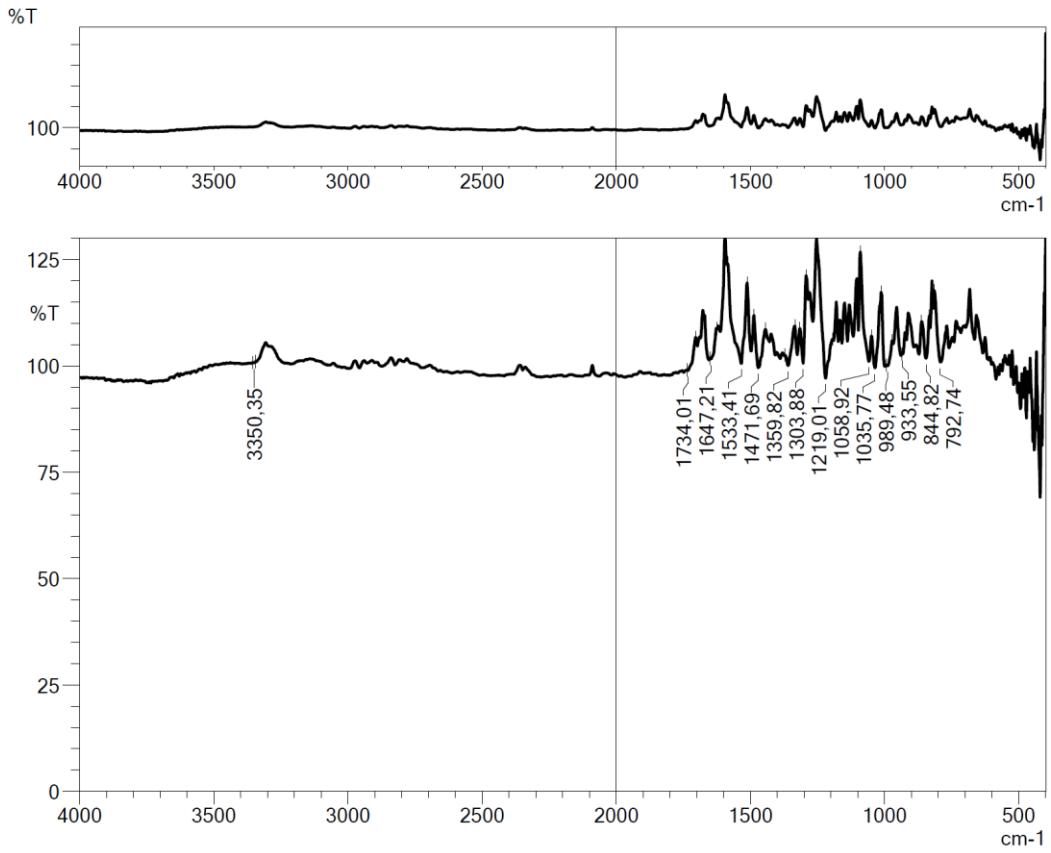
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.40 (2H, t, $J=6.32$ Hz, CH_2), 2.52 (8H, ys, piperazin CH_2), 3.14 (2H, s, CH_2), 3.49 (2H, ys, CH_2), 3.84 (3H, s, OCH_3), 3.91 (3H, s, OCH_3), 3.97 (2H, s, CH_2), 4.40 (1H, s, OH), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden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

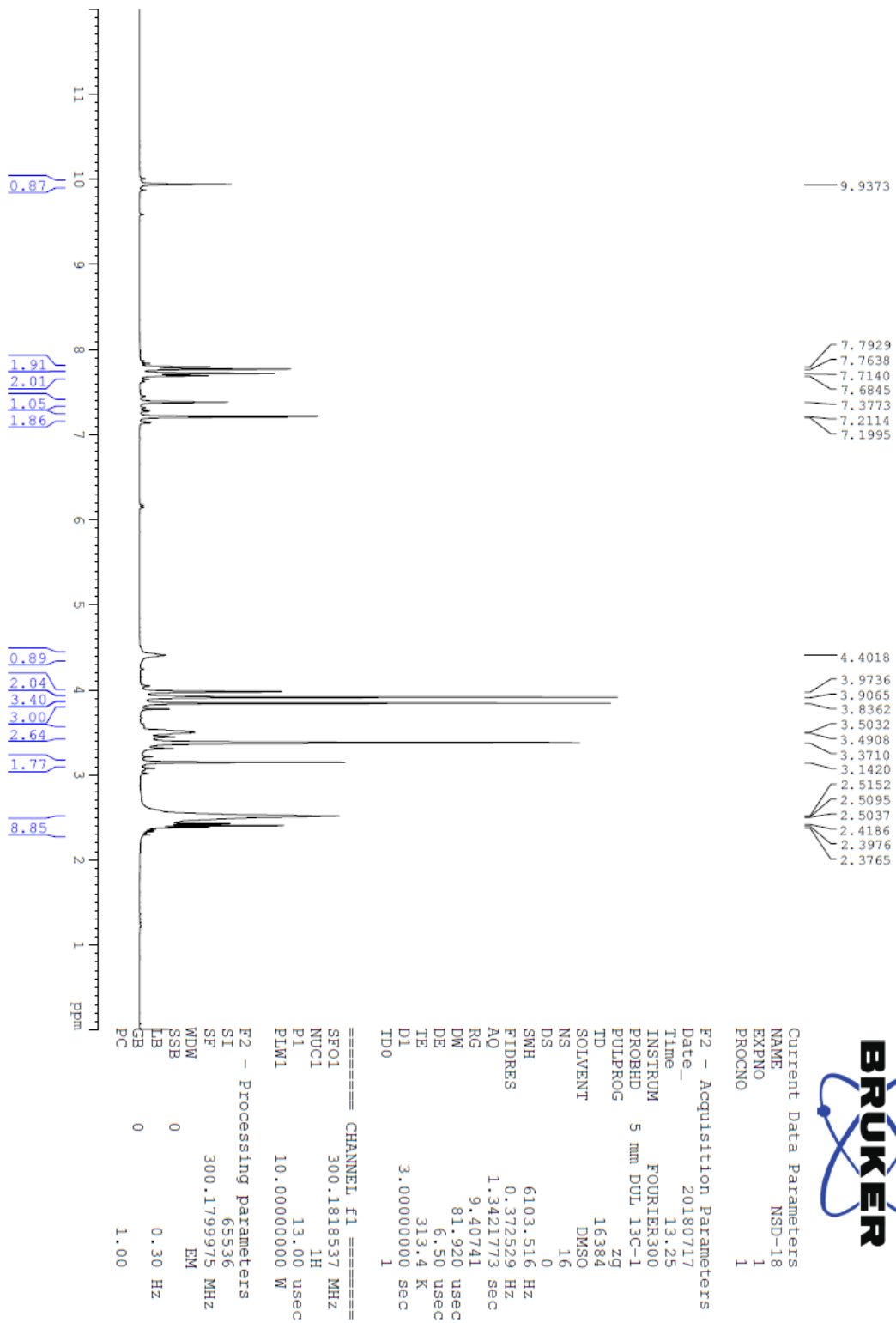
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5$ için hesaplanan: 466.2336, bulunan: 466.2334.

DOPNALAB

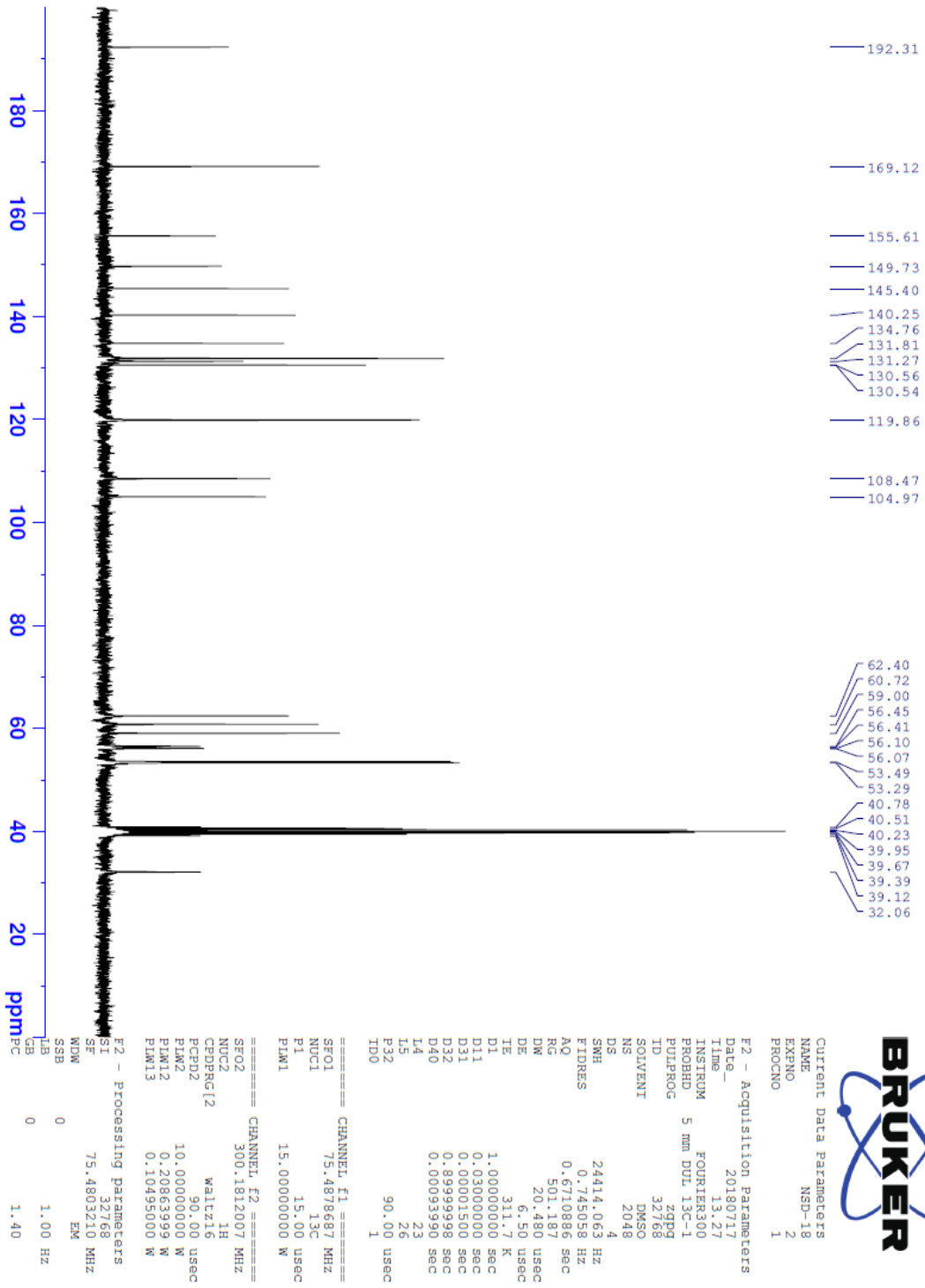
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 12:00:31 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D181.ispd |
| Spectrum name | D181 |
| Sample name | D18 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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



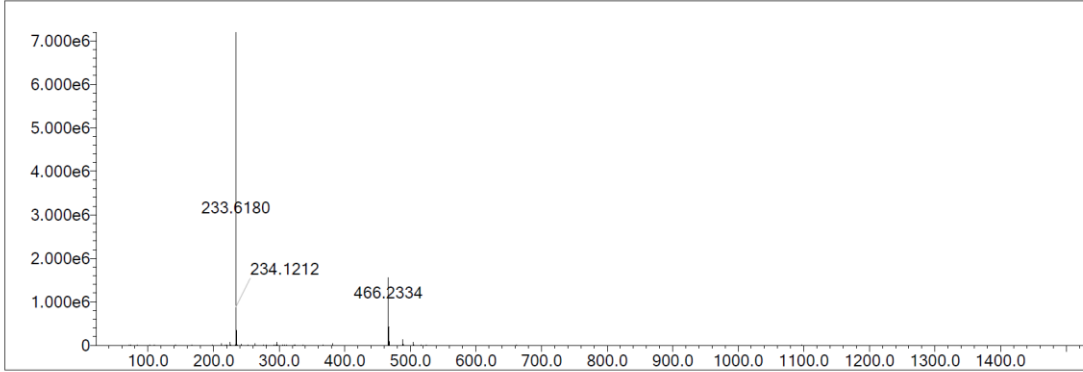
Şekil 5.139. Bileşik D18'e ait ¹³C NMR spektrumu

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

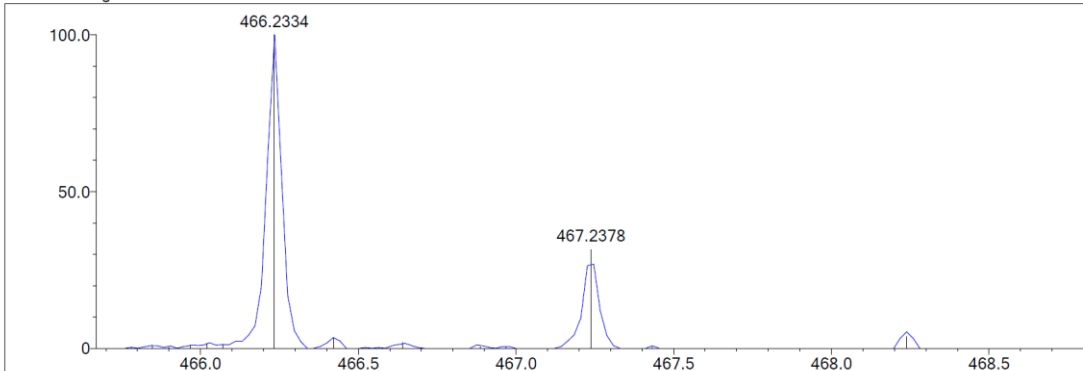
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Max Results: 500

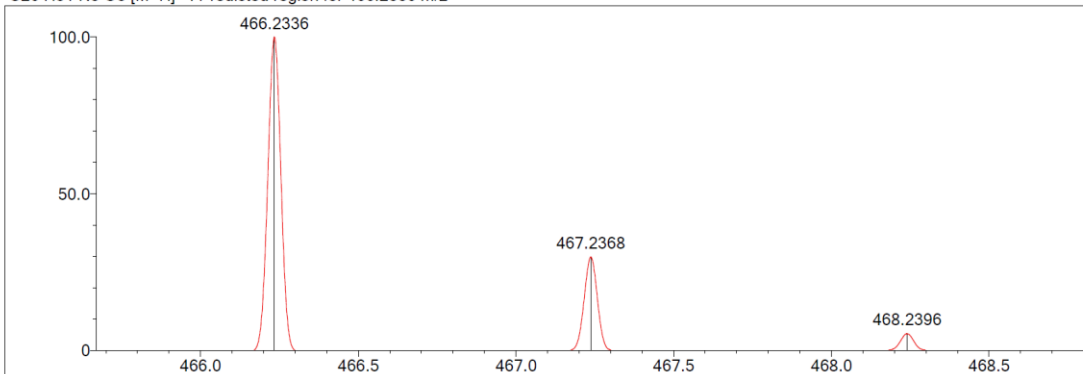
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.920 -> 5.027 Scan# : 739 -> 755



Measured region for 466.2334 m/z



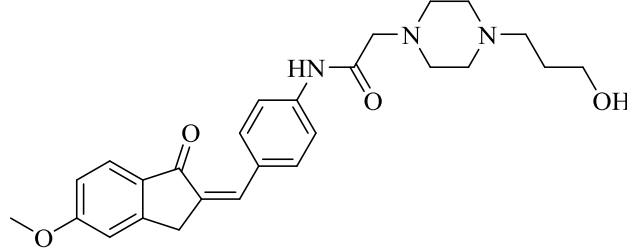
C26 H31 N3 O5 [M+H]⁺ : Predicted region for 466.2336 m/z



| 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 (asetamit C=O gerilim bandı), 1543-1483 (C=C gerilim bandı), 1211 (C-N gerilim bandı), 1068 (C-O gerilim bandı), 837 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

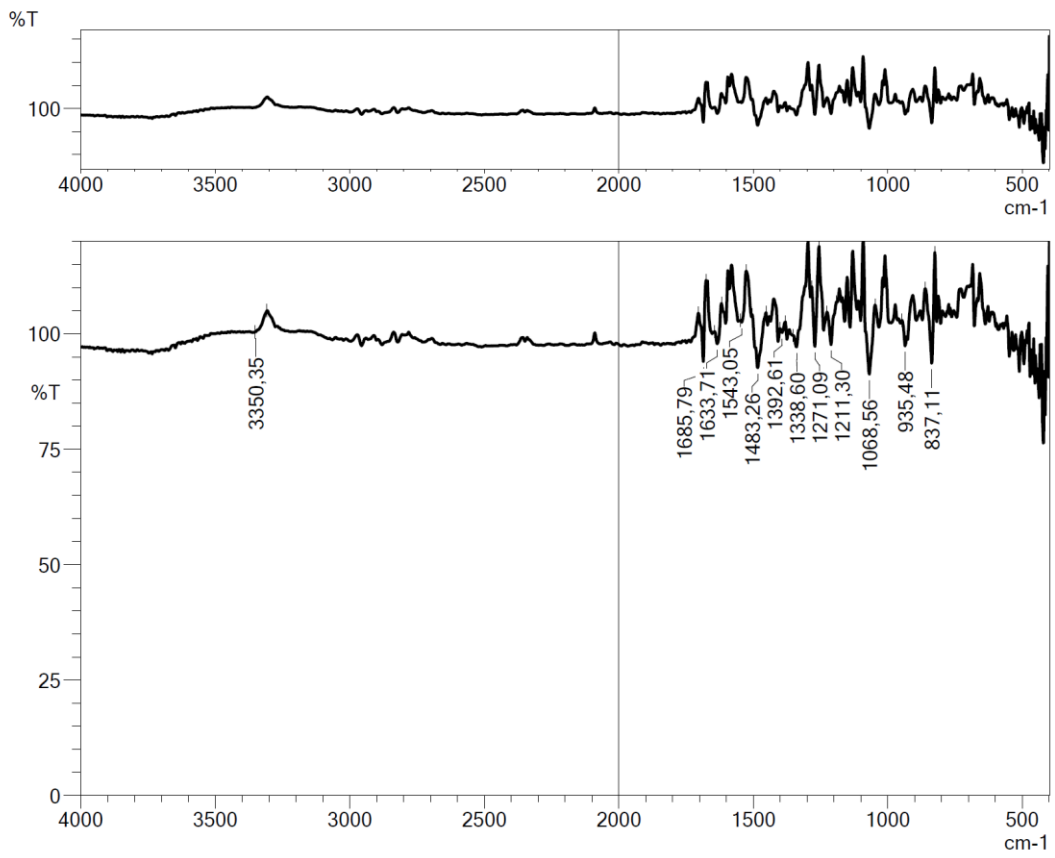
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.56 (2H, p, $J=6.71$ Hz, CH_2), 2.34 (2H, t, $J=7.19$ Hz, CH_2), 2.54 (8H, ys, CH_2 , piperazin CH_2), 3.14 (2H, m, CH, CH_2), 3.43 (2H, t, $J=6.29$ Hz, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.05 (2H, s, CH_2), 4.47 (1H, s, OH), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.19$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

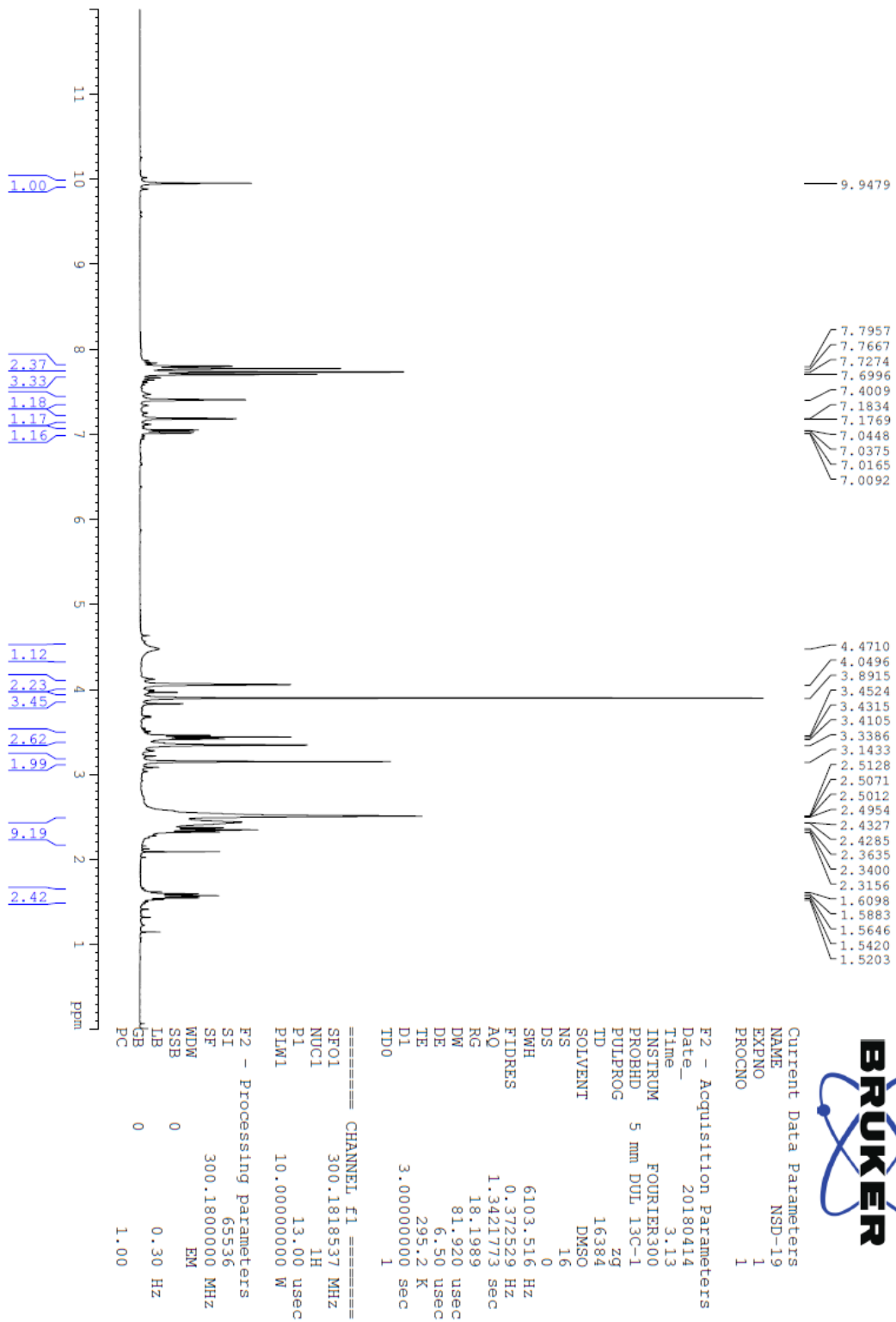
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 450.2387, bulunan: 450.2399.

DOPNALAB

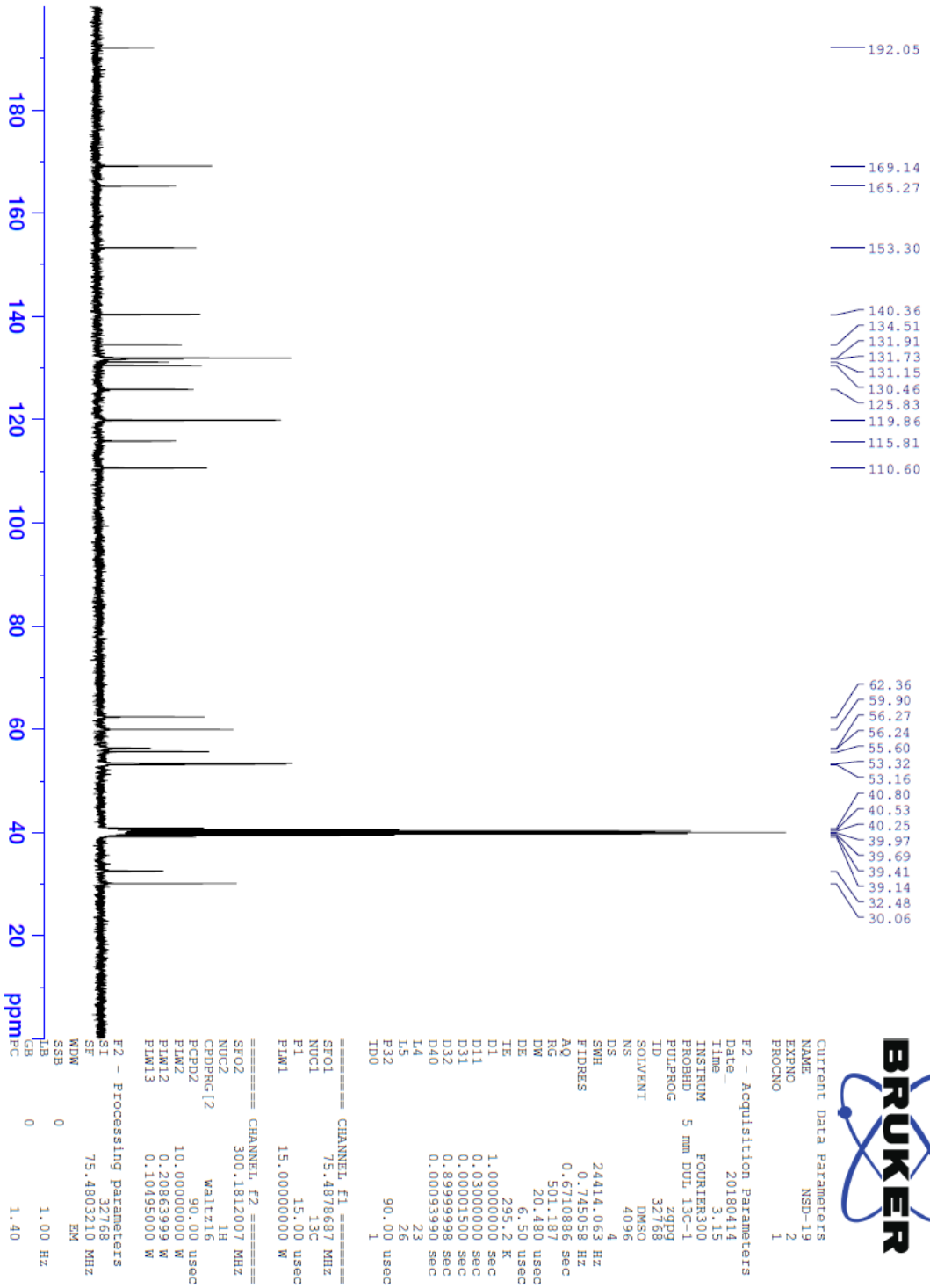
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 12:03:15 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELİN\DOKTORA TEZ\ID191.ispd |
| Spectrum name | D191 |
| Sample name | D19 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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



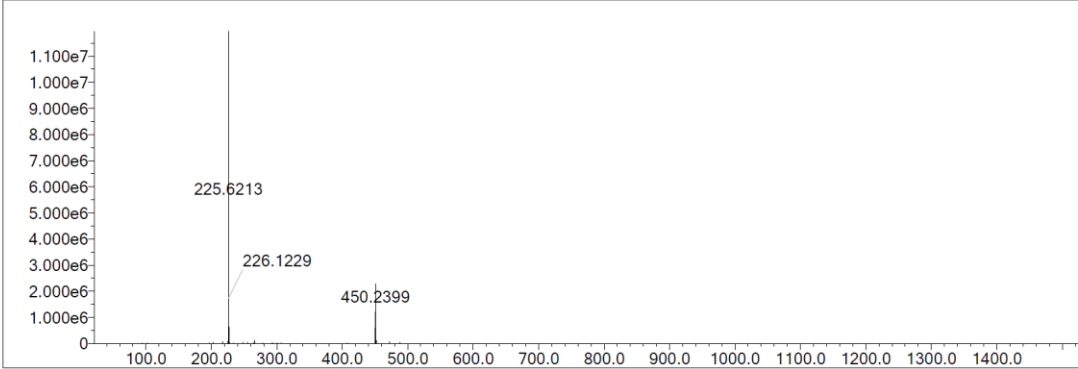
Şekil 5.144. Bileşik D19'a ait ^{13}C NMR spektrumu

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

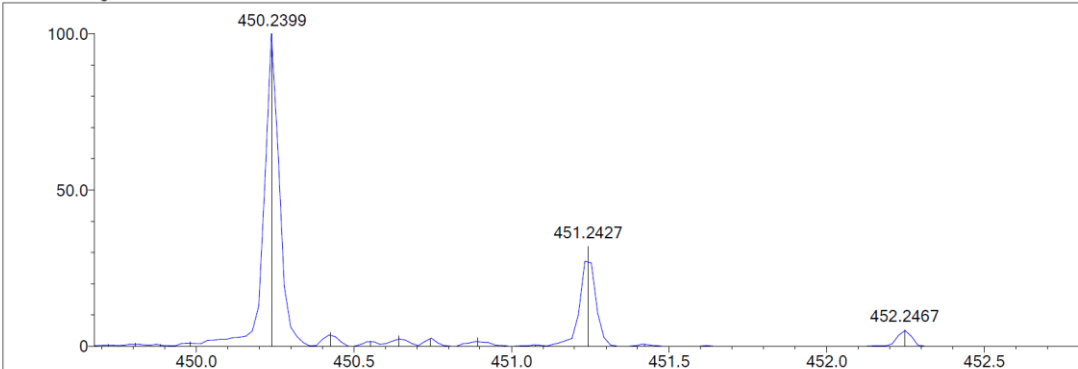
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 MSn Logic Mode: AND
 MSn Iso RI (%): 10.00
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

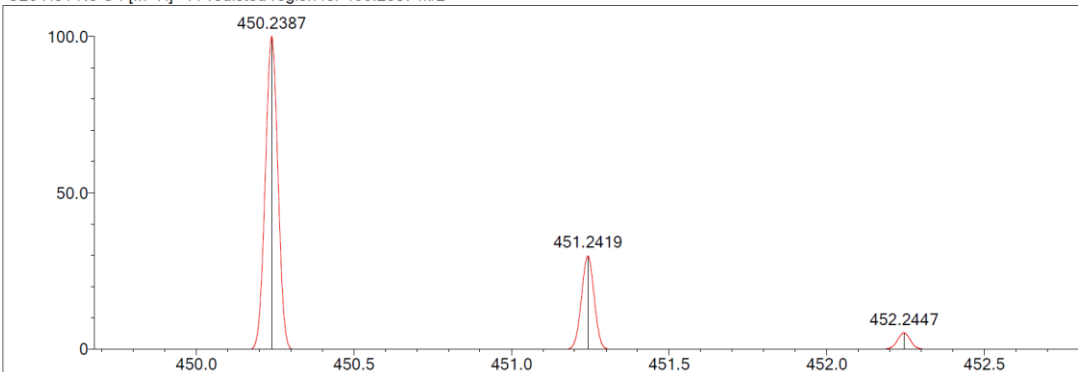
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.200 -> 2.427 Scan# : 331 -> 365



Measured region for 450.2399 m/z



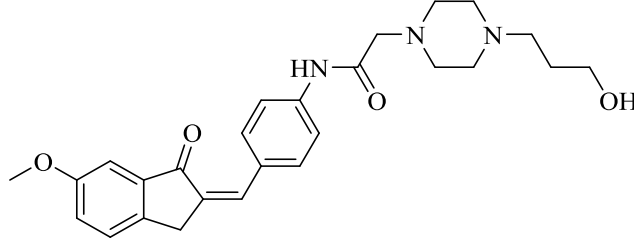
C26 H31 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 450.2387 m/z



| 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

Deneysel 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 (asetamit C=O gerilim bandı), 1616-1436 (C=C gerilim bandı), 1190 (C-N gerilim bandı), 1095 (C-O gerilim bandı), 835 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

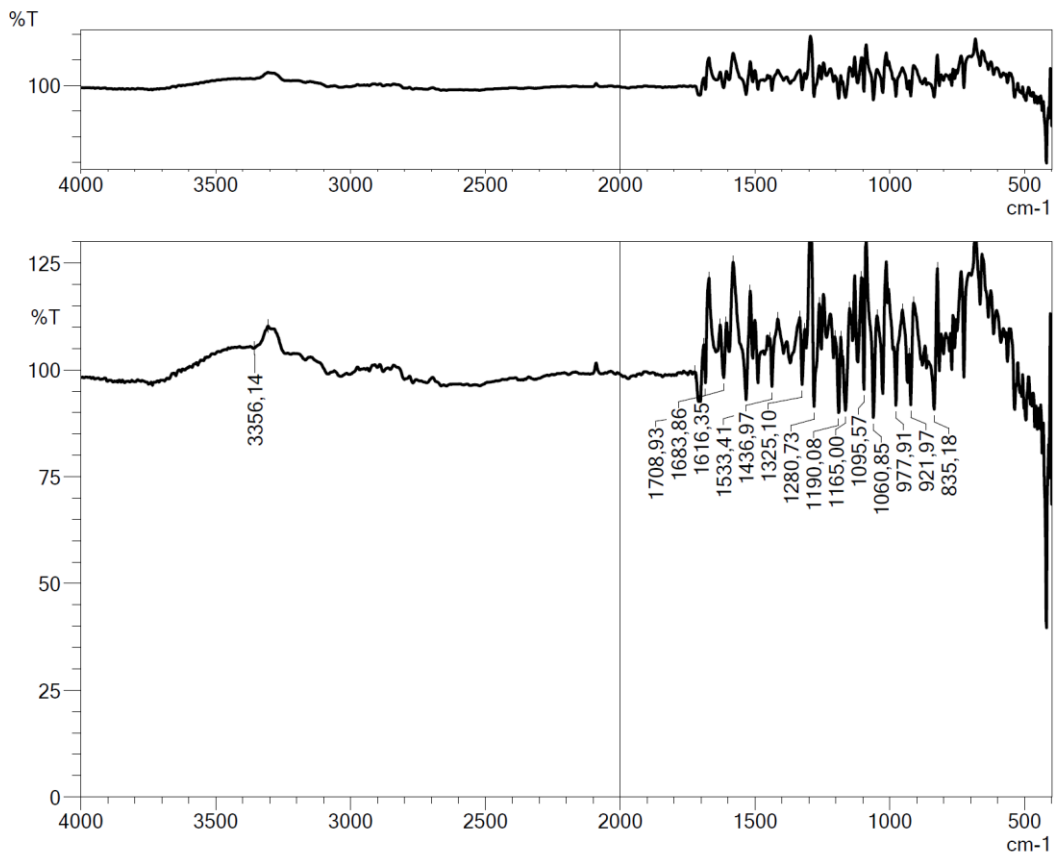
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 1.56 (2H, p, $J=6.72$ Hz, CH_2), 2.34 (2H, t, $J=7.20$ Hz, CH_2), 2.43 (8H, ys, CH_2 , piperazin CH_2), 3.15 (2H, s, CH_2), 3.43 (2H, t, $J=6.29$ Hz, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 4.01 (2H, s, CH_2), 4.49 (1H, s, OH), 7.24 (1H, $J=2.46$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden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

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) 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.

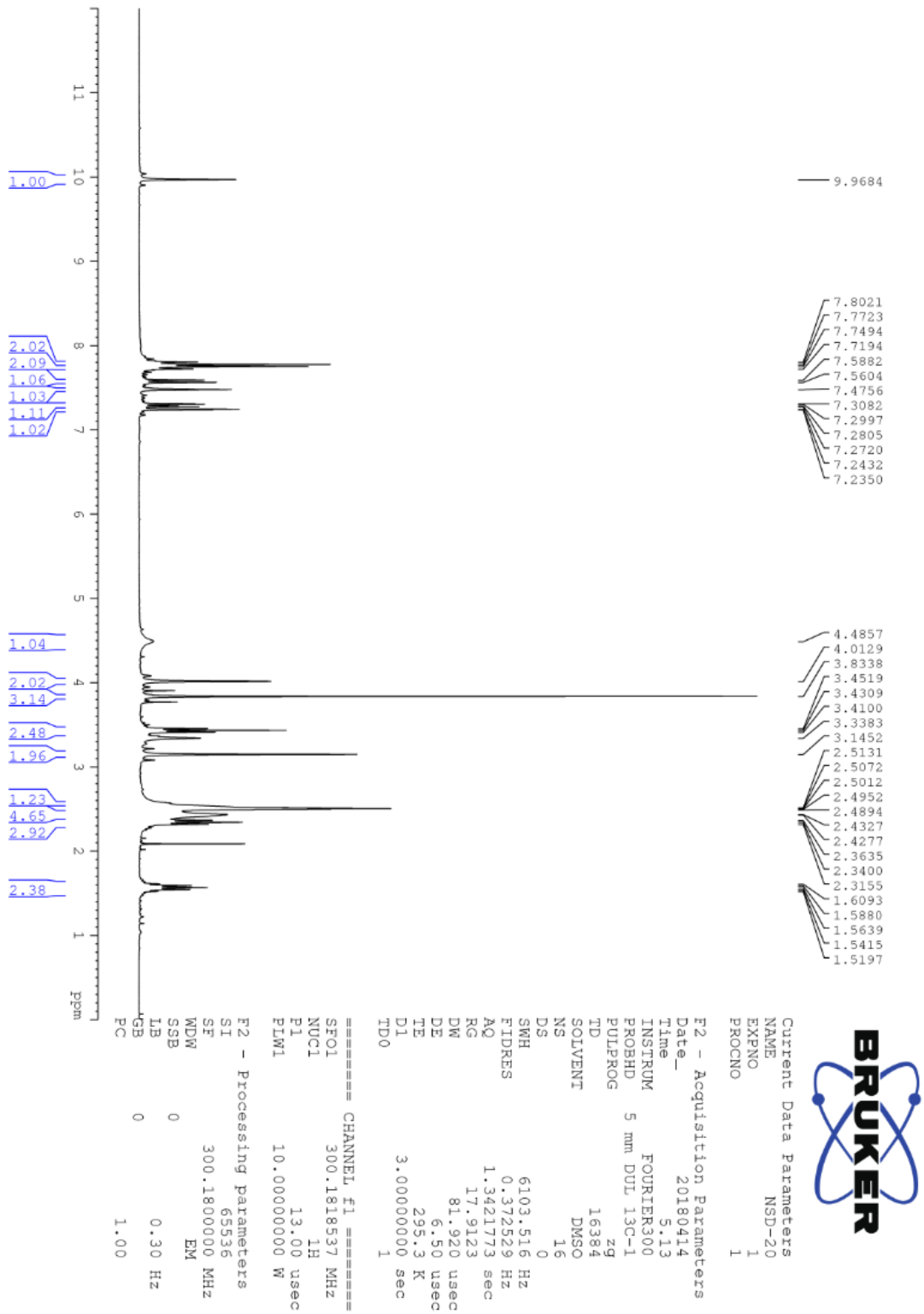
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4$ için hesaplanan: 450.2387, bulunan: 450.2395.

DOPNALAB

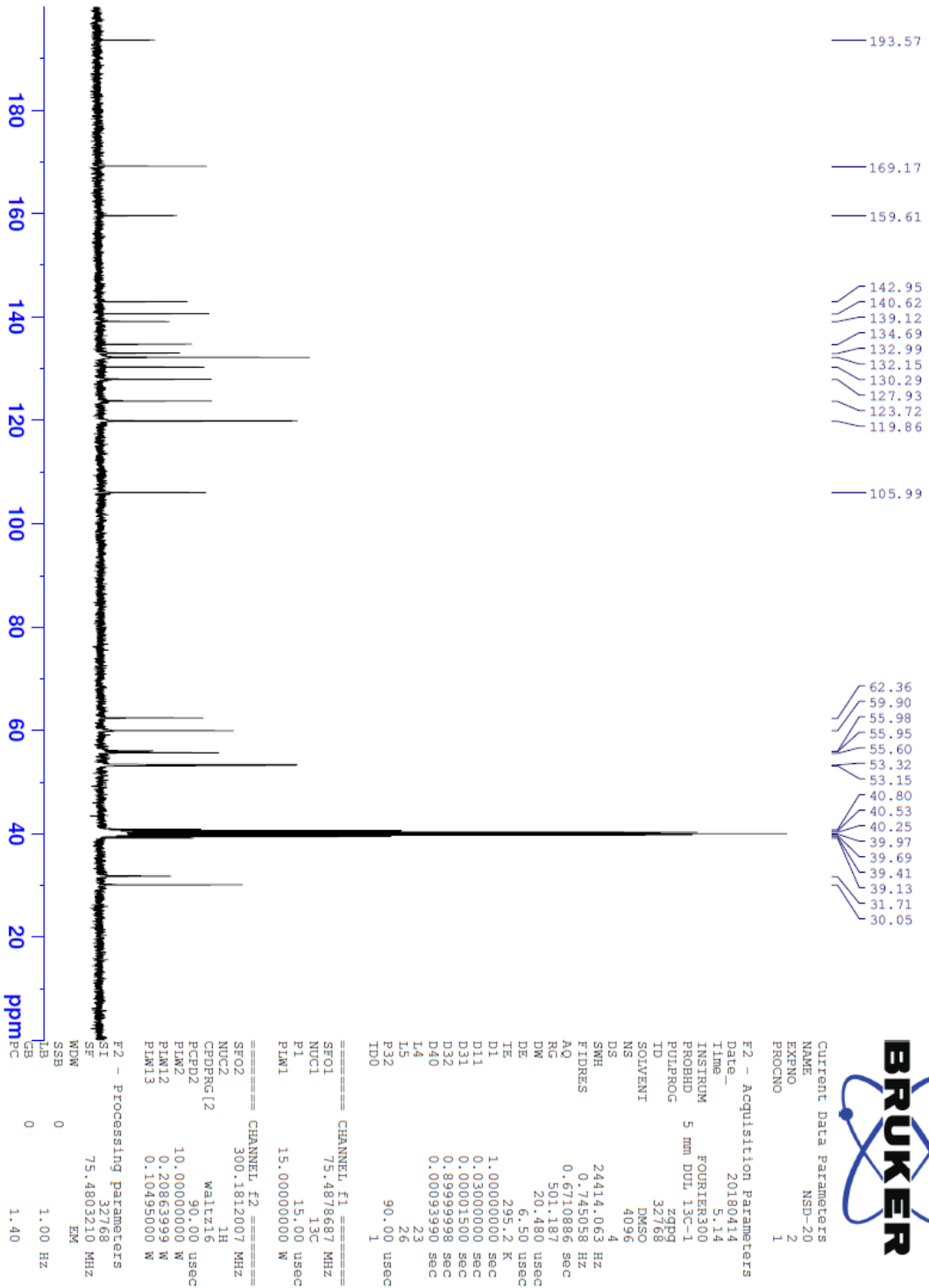
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 12:06:20 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D201.ispd |
| Spectrum name | D201 |
| Sample name | D20 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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 ¹³C NMR spektrumu

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

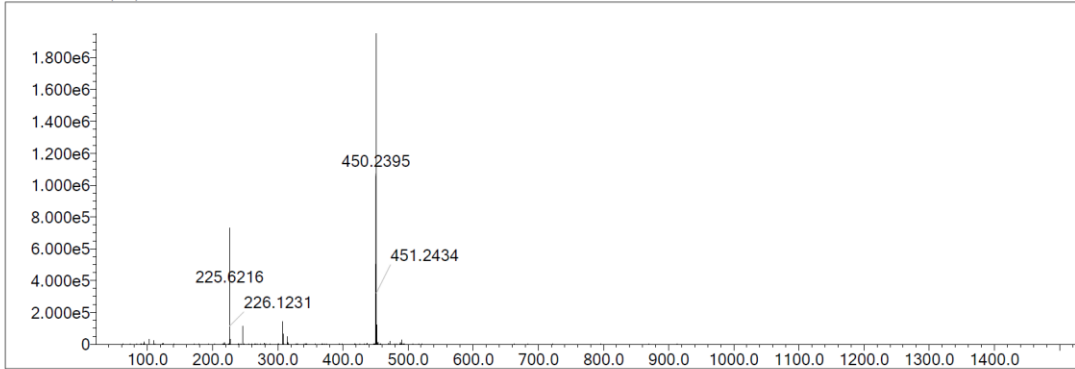
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

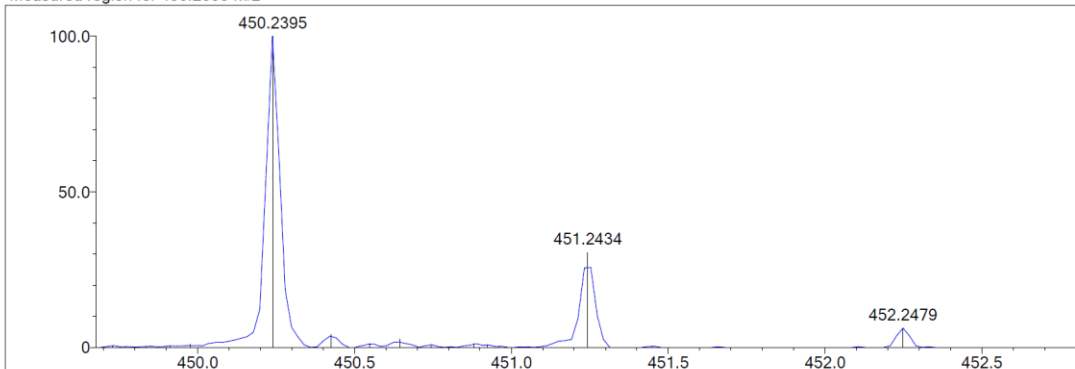
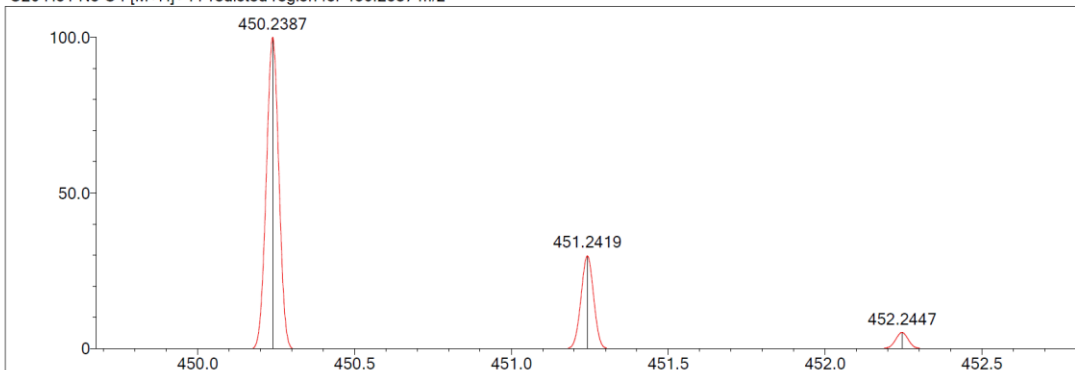
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

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



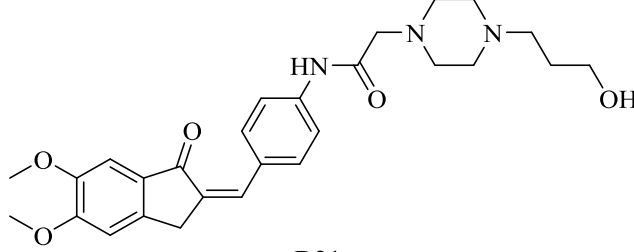
Measured region for 450.2395 m/z

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)



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 (asetamit C=O gerilim bandı), 1533-1469 (C=C gerilim bandı), 1220 (C-N gerilim bandı), 1069 (C-O gerilim bandı), 848 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

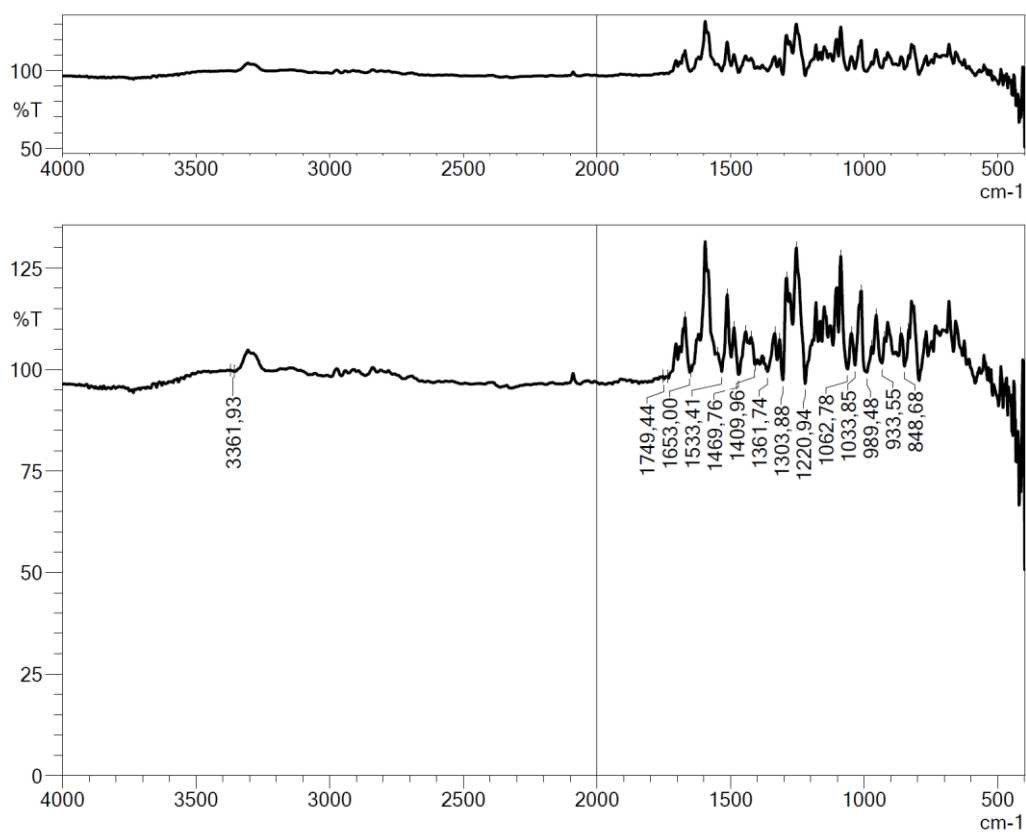
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.57 (2H, p, $J=6.62$ Hz, CH_2), 2.34 (2H, t, $J=7.19$ Hz, CH_2), 2.43 (8H, ys, CH_2 , piperazin CH_2), 3.14 (2H, s, CH_2), 3.43 (2H, t, $J=6.29$ Hz, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 3.90 (3H, s, OCH_3), 3.98 (2H, s, CH_2), 4.44 (1H, s, OH), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden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

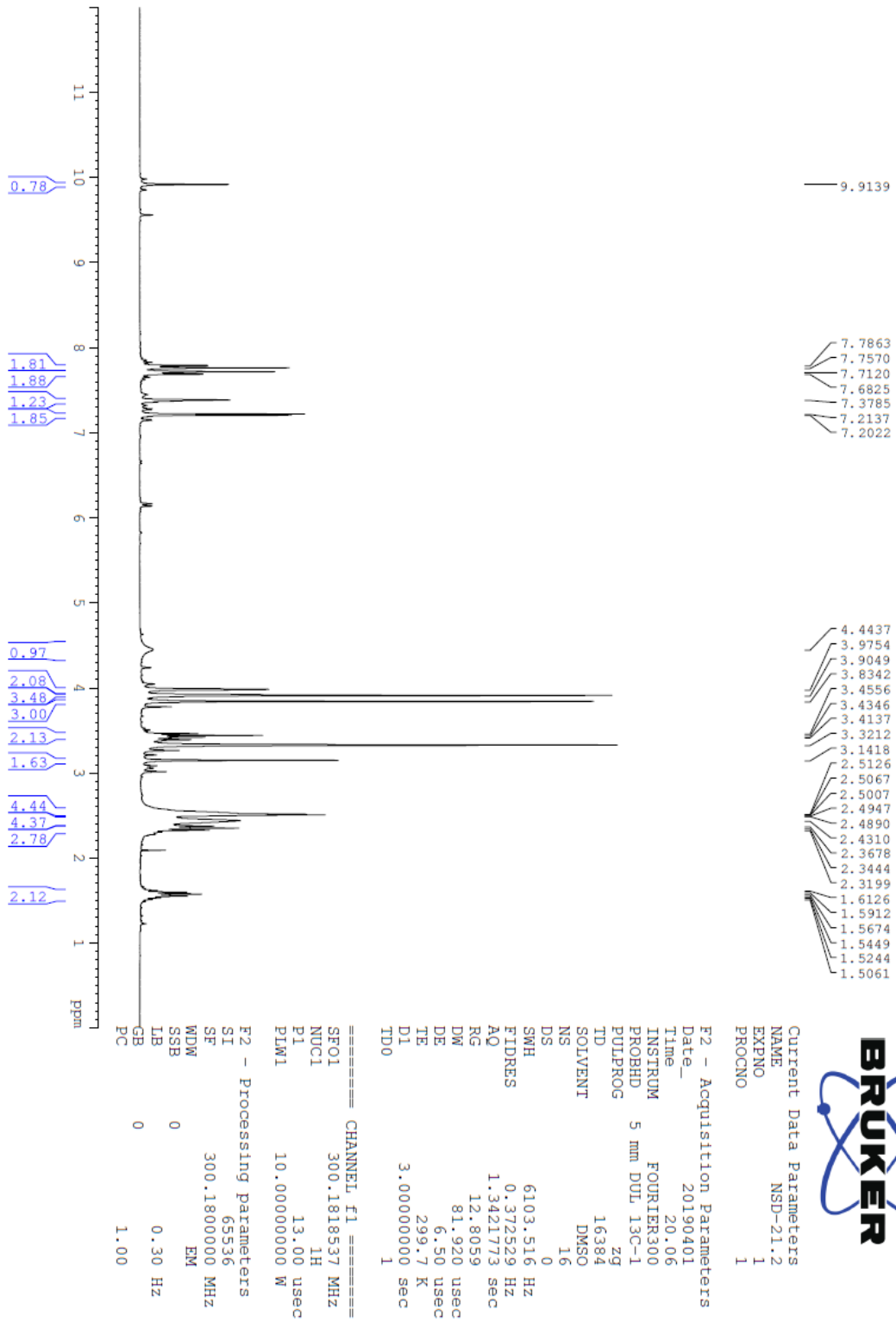
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ için hesaplanan: 480.2493, bulunan: 480.2507.

DOPNALAB

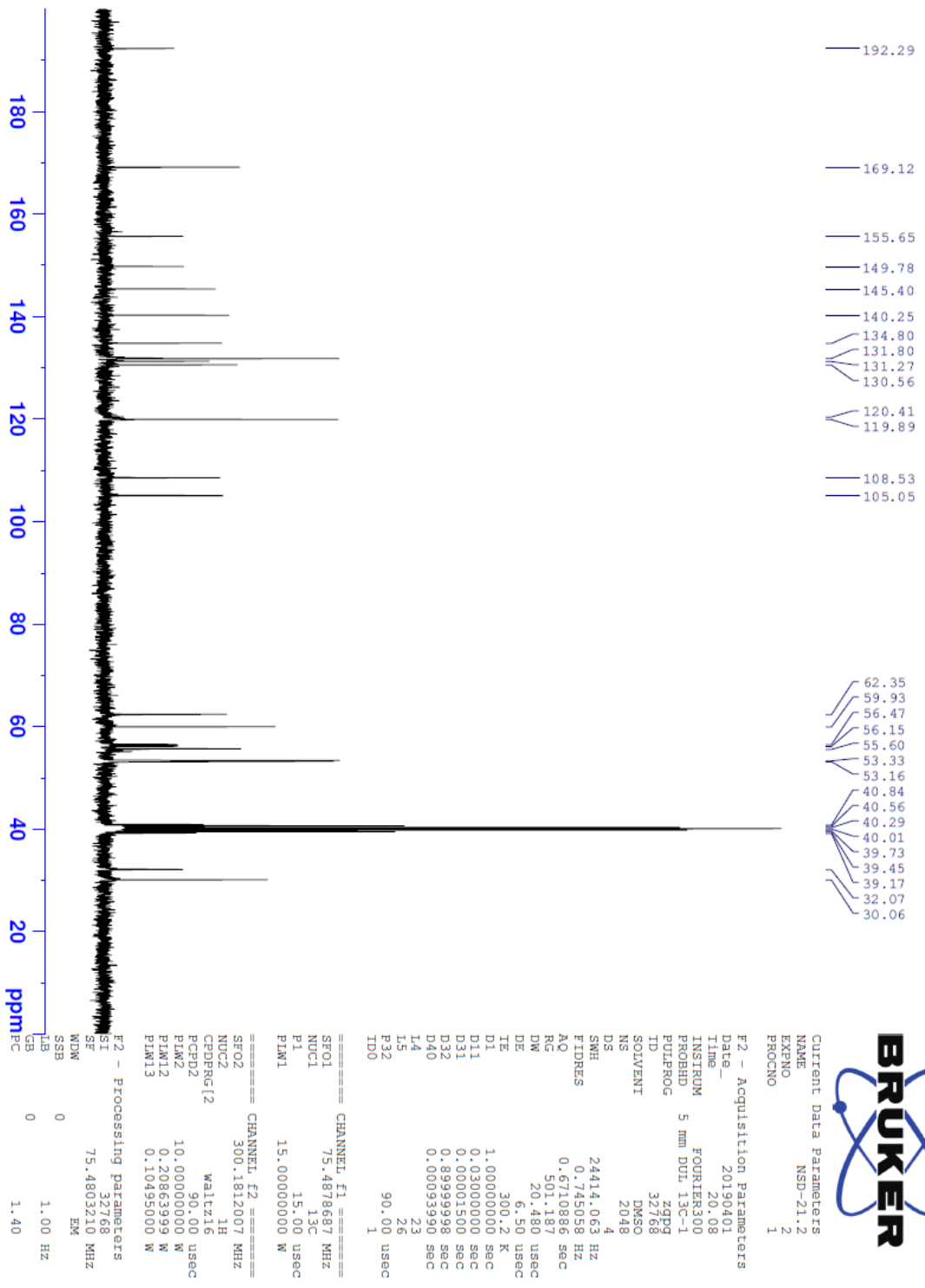
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 12:09:04 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\ID211.ispd |
| Spectrum name | D211 |
| Sample name | D21 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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



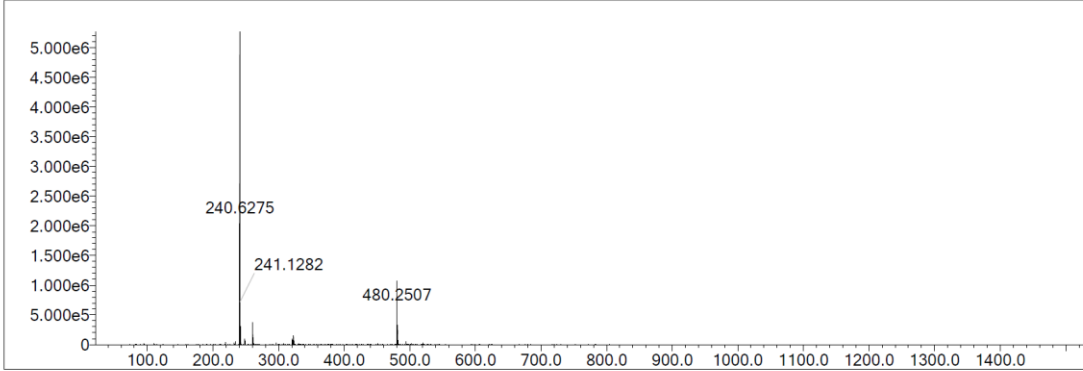
Şekil 5.154. Bileşik D21'e ait ¹³C NMR spektrumu

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

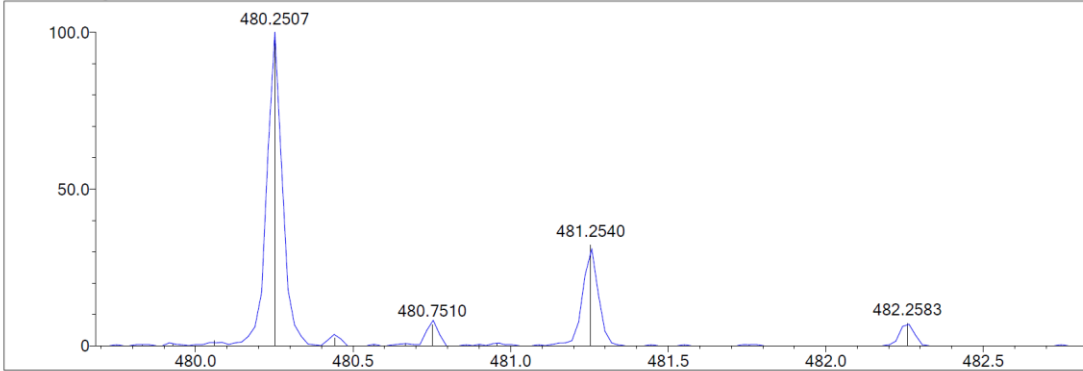
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

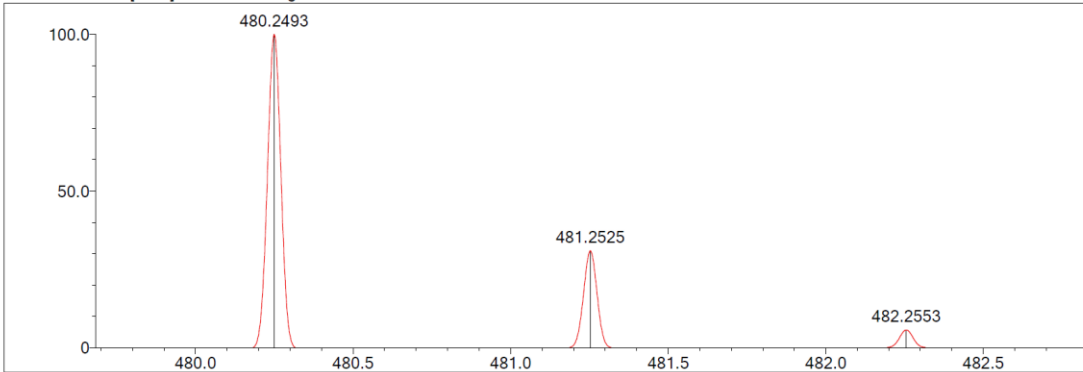
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.107 -> 2.307 Scan# : 317 -> 347



Measured region for 480.2507 m/z



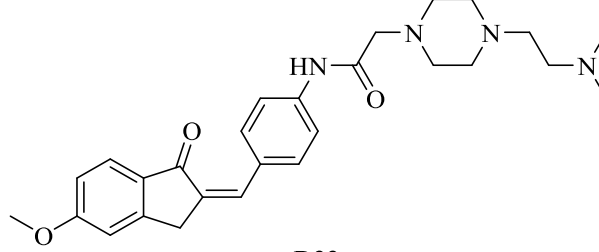
C27 H33 N3 O5 [M+H]⁺ : Predicted region for 480.2493 m/z



| 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)asetamid (D22)



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)asetamid (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 (asetamid C=O gerilim bandı), 1541-1489 (C=C gerilim bandı), 1159 (C-N gerilim bandı), 1026 (C-O gerilim bandı), 840 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

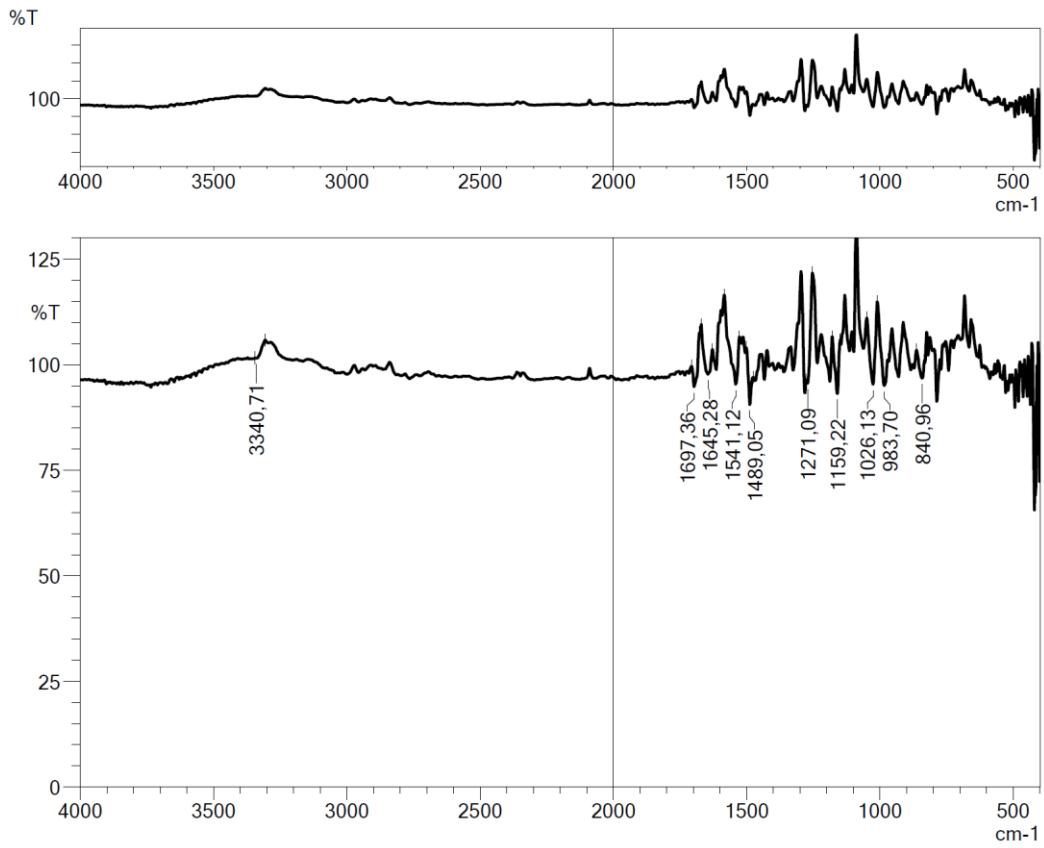
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.13 (6H, s, CH₃), 2.32-2.40 (4H, m, CH₂), 2.59 (8H, ys, CH₂, piperazin CH₂), 3.14 (2H, m, CH₂), 3.90 (3H, s, OCH₃), 4.06 (2H, s, CH₂), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.19$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.18 (1H, $J=1.89$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden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

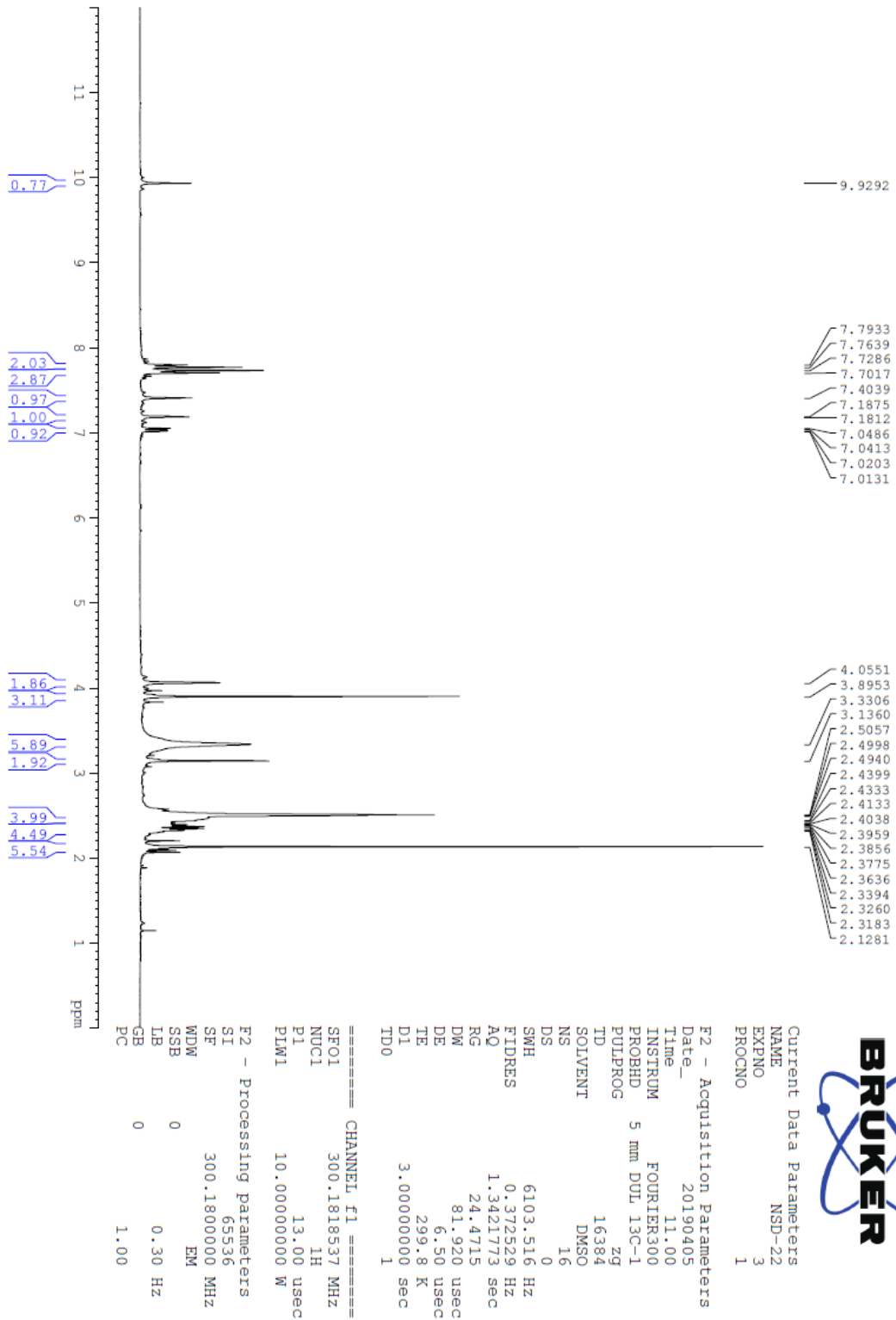
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₇H₃₄N₄O₃ için hesaplanan: 463.2704, bulunan: 463.2687.

DOPNALAB

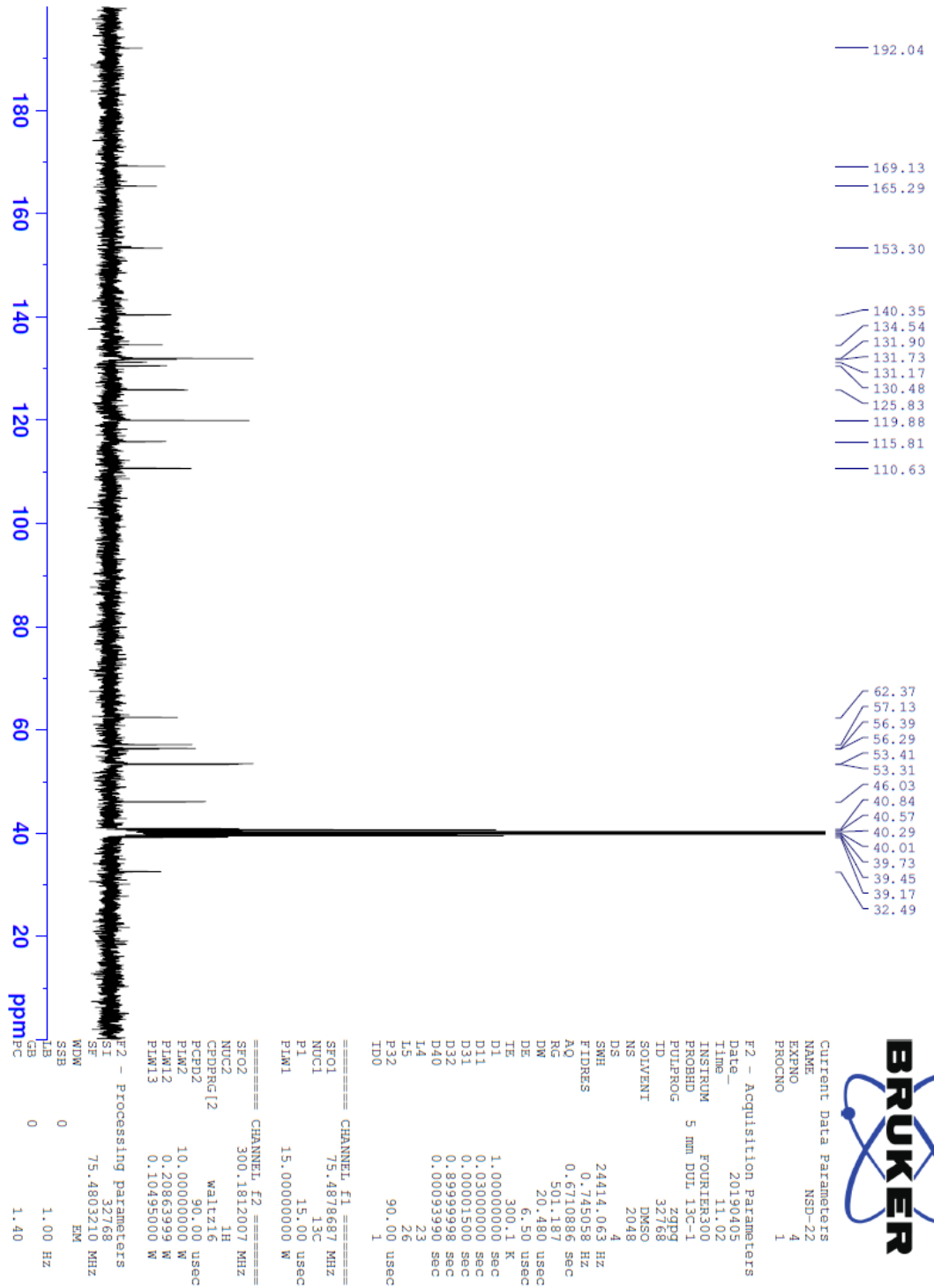
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 12:11:59 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\NDOKTORA TEZ\D221.ispd |
| Spectrum name | D221 |
| Sample name | D22 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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



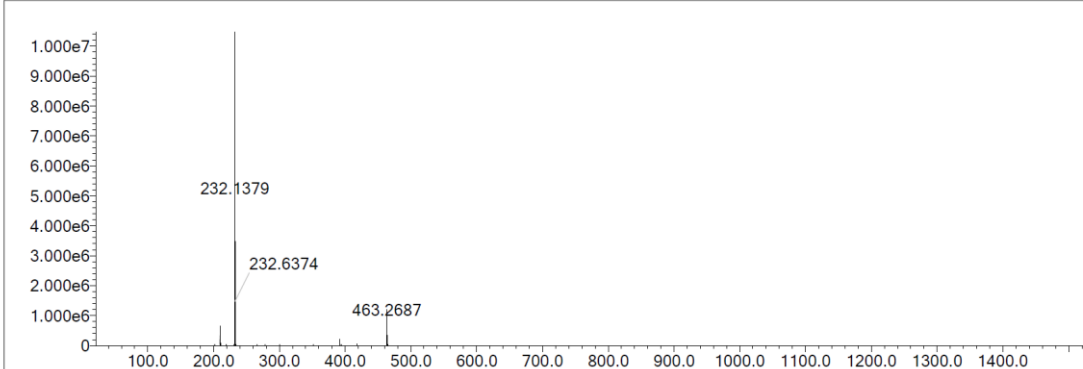
Şekil 5.159. Bileşik D22'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

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

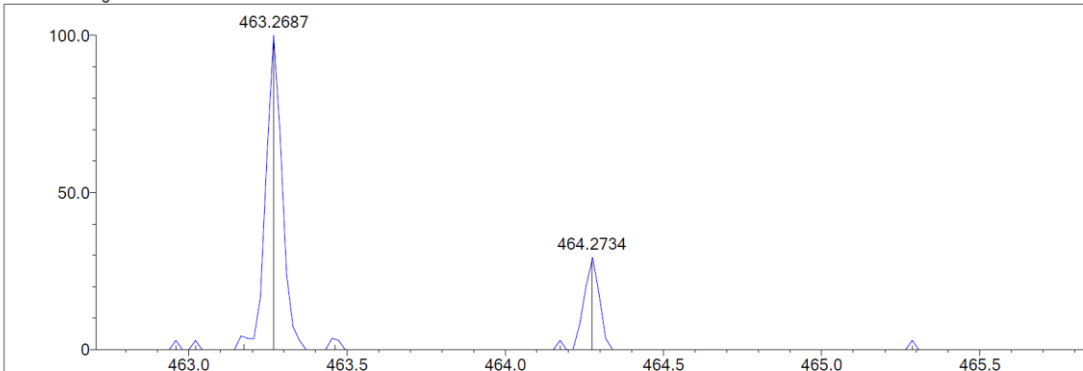
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

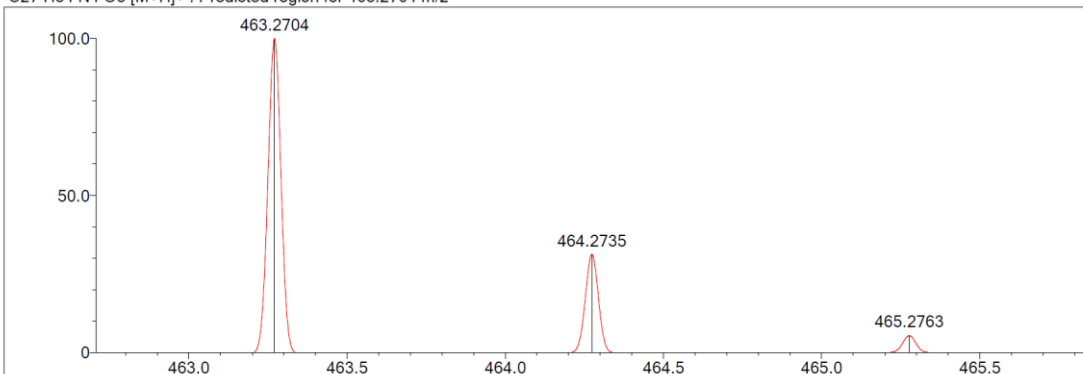
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.600 -> 4.600 Scan# : 691 -> 691



Measured region for 463.2687 m/z



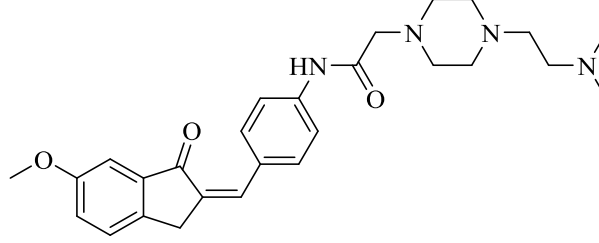
C27 H34 N4 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 463.2704 m/z



| 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)asetamid (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)asetamid (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 (asetamid C=O gerilim bandı), 1541-1489 (C=C gerilim bandı), 1188 (C-N gerilim bandı), 1026 (C-O gerilim bandı), 840 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

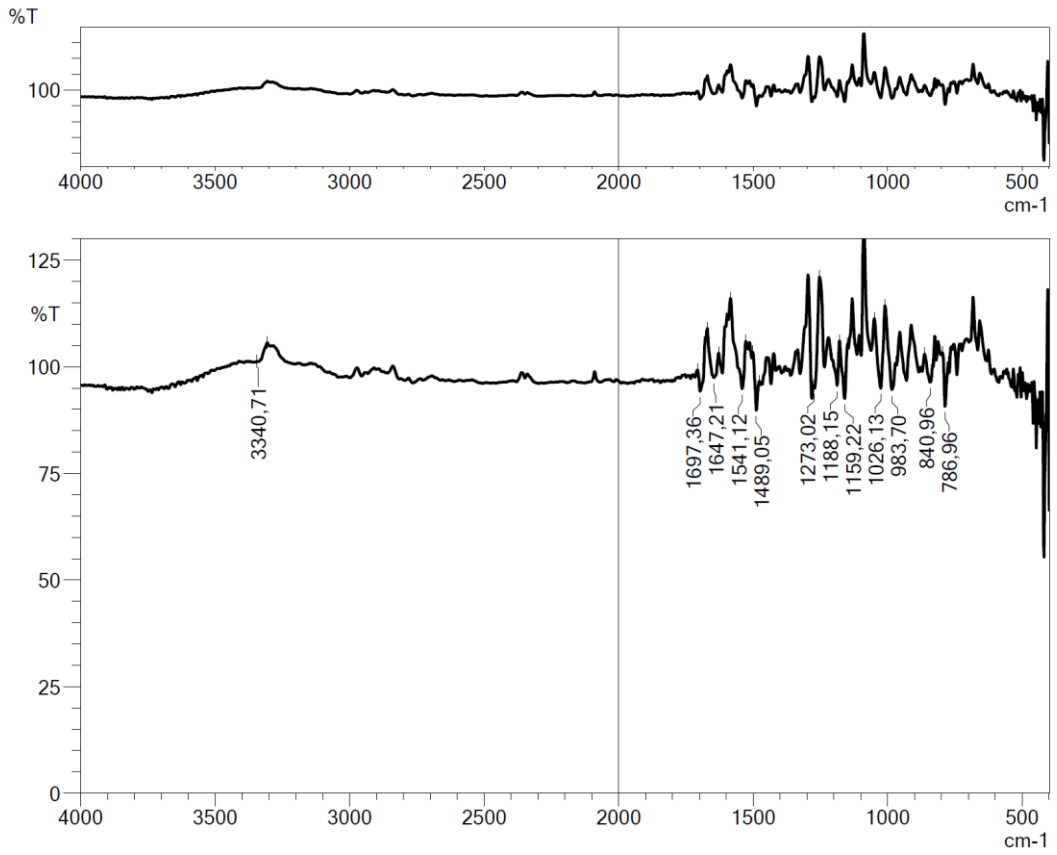
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.12 (6H, s, CH₃), 2.31-2.38 (4H, m, CH₂), 2.51 (8H, ys, CH₂, piperazin CH₂), 3.14 (2H, m, CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.99 (2H, s, CH₂), 7.23 (1H, $J=2.46$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.28 (1H, dd, $J_1=8.28$ Hz, $J_2=2.55$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden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

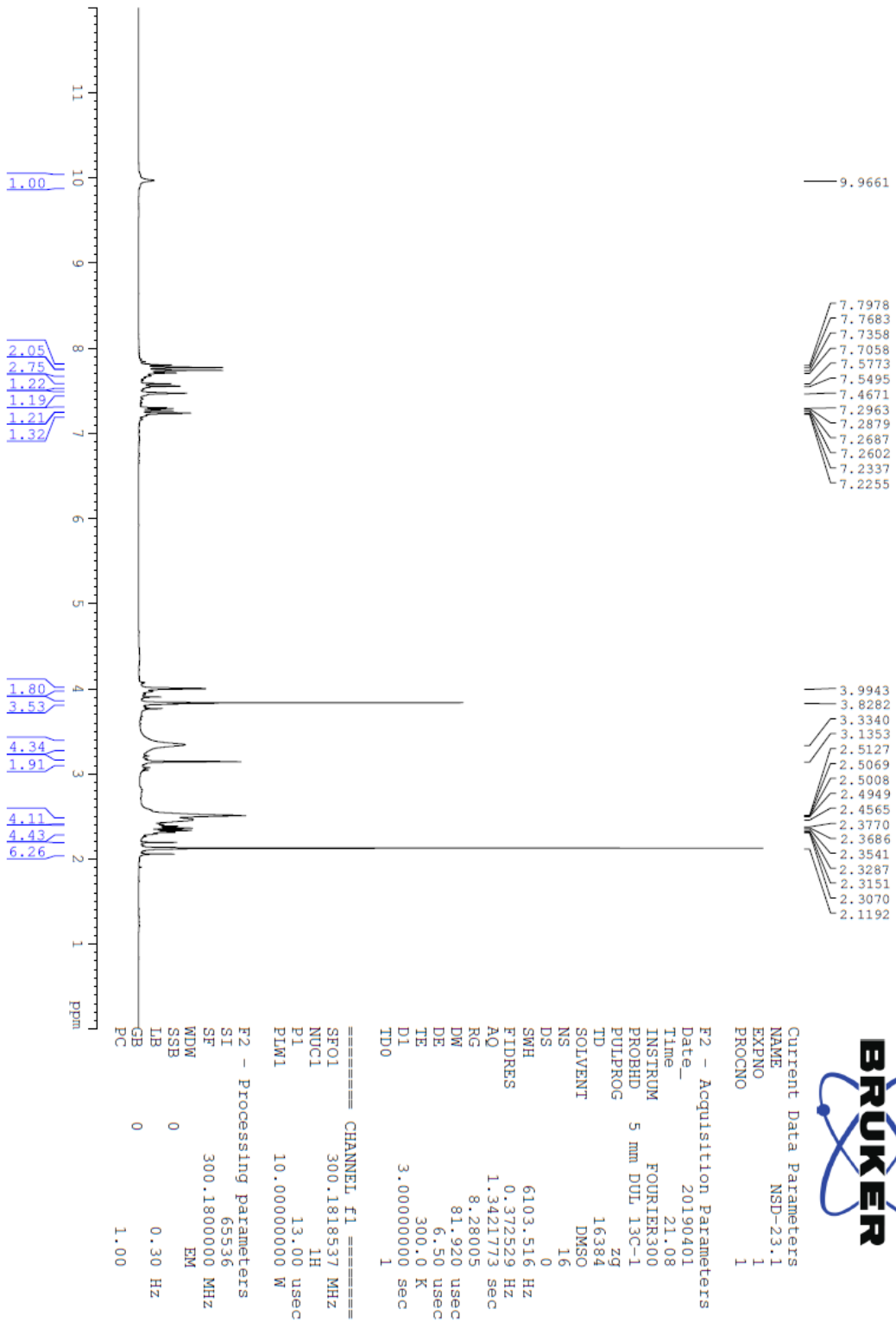
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₇H₃₄N₄O₃ için hesaplanan: 463.2704, bulunan: 463.2714.

DOPNALAB

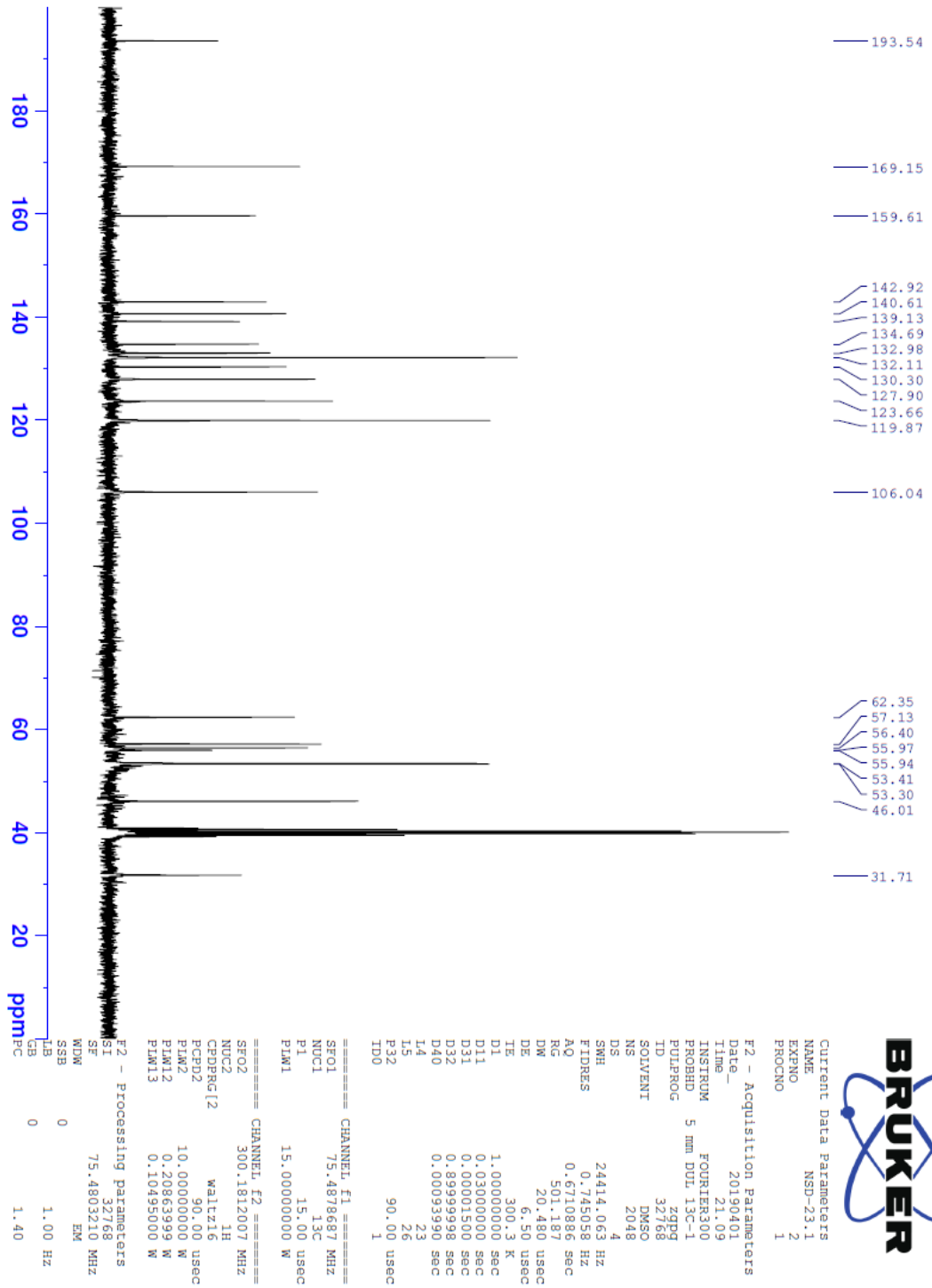
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 12:14:40 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D231.ispd |
| Spectrum name | D231 |
| Sample name | D23 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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



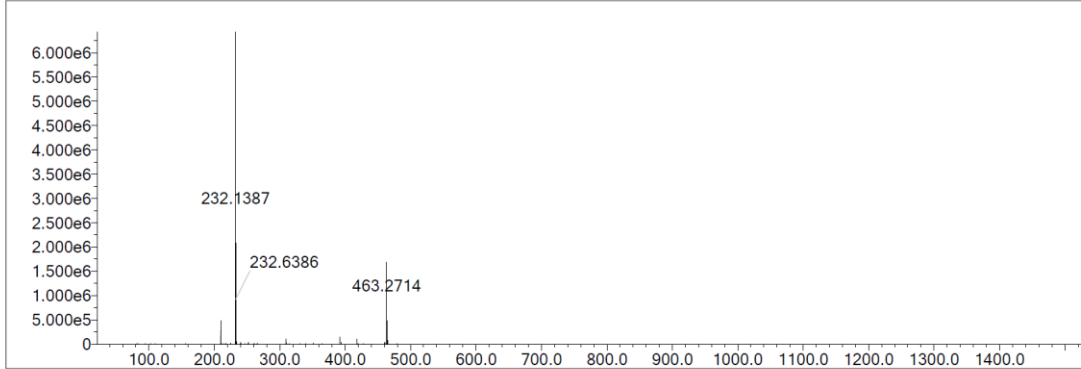
Şekil 5.164. Bileşik D23'e ait ^{13}C NMR spektrumu

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

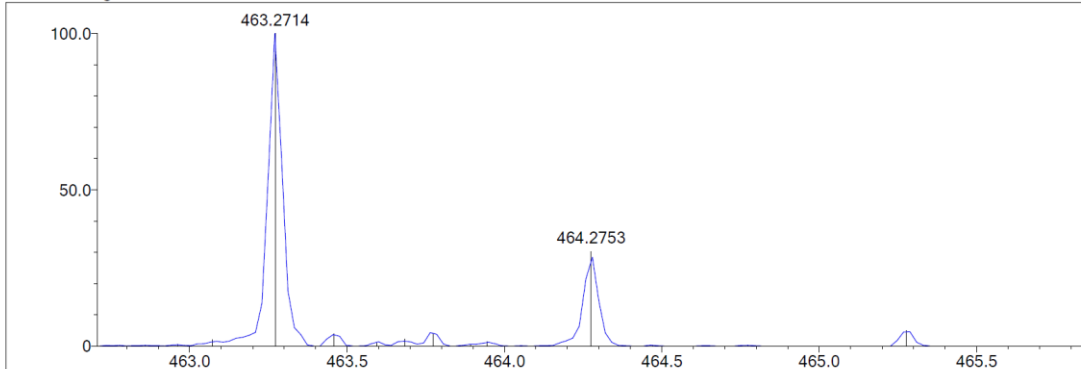
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

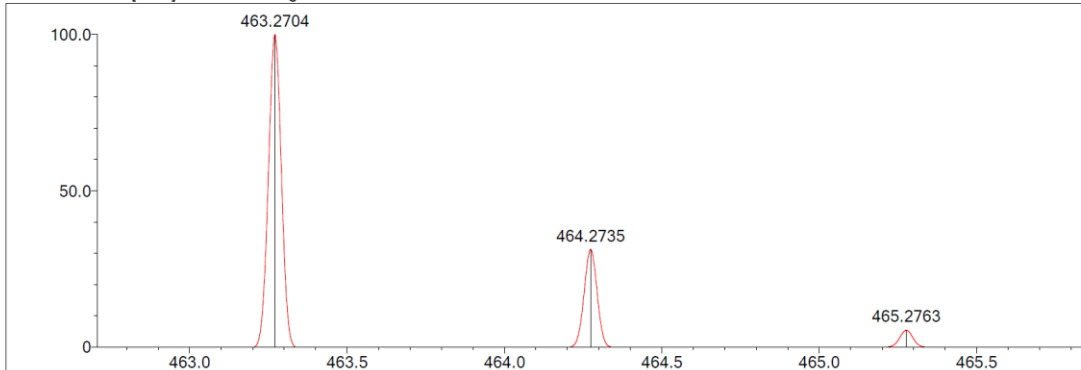
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.493 -> 1.733 Scan#: 225 -> 261



Measured region for 463.2714 m/z



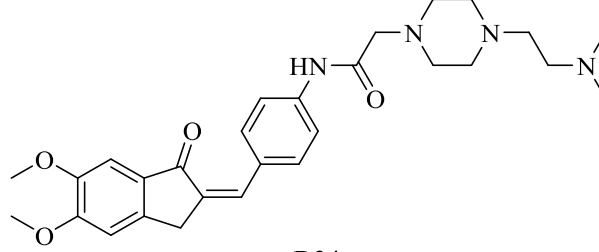
C27 H34 N4 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 463.2704 m/z



| 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)asetamid (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)asetamid (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 (asetamid C=O gerilim bandı), 1541-1458 (C=C gerilim bandı), 1219 (C-N gerilim bandı), 1062 (C-O gerilim bandı), 842 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

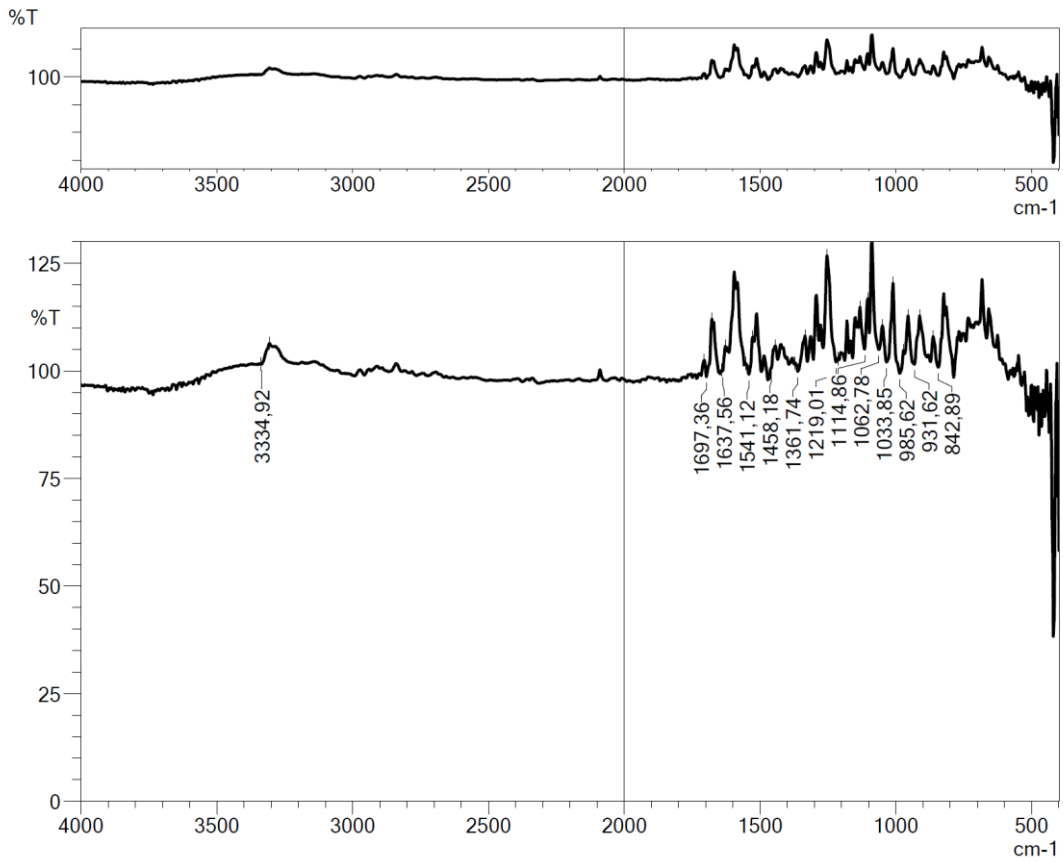
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.12 (6H, s, CH₃), 2.31-2.38 (4H, m, CH₂), 2.51 (8H, ys, CH₂, piperazin CH₂), 3.14 (2H, m, CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.96 (2H, s, CH₂), 7.19 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.37 (1H,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

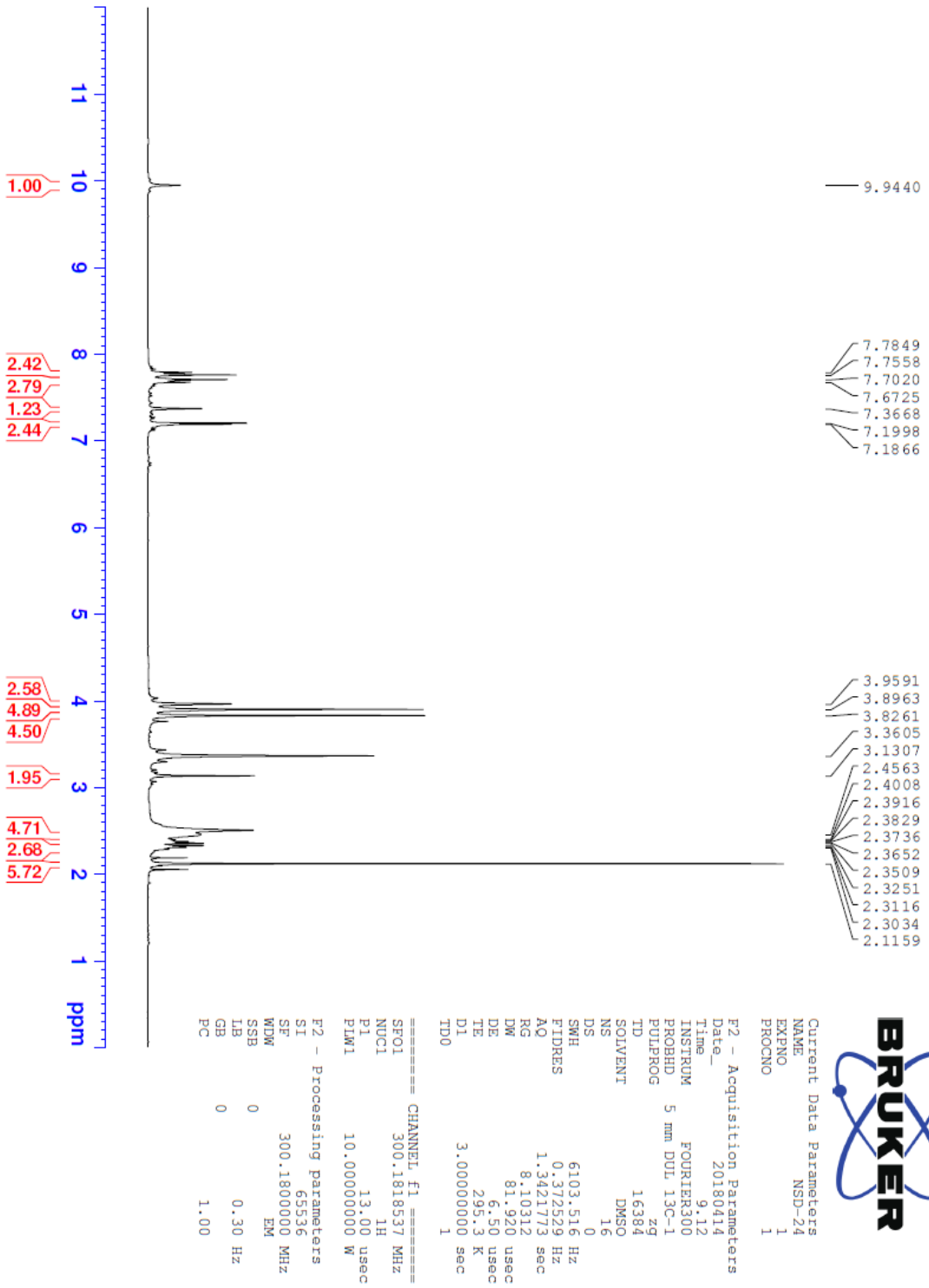
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₈H₃₆N₄O₄ için hesaplanan: 493.2809, bulunan: 493.2824.

DOPNALAB

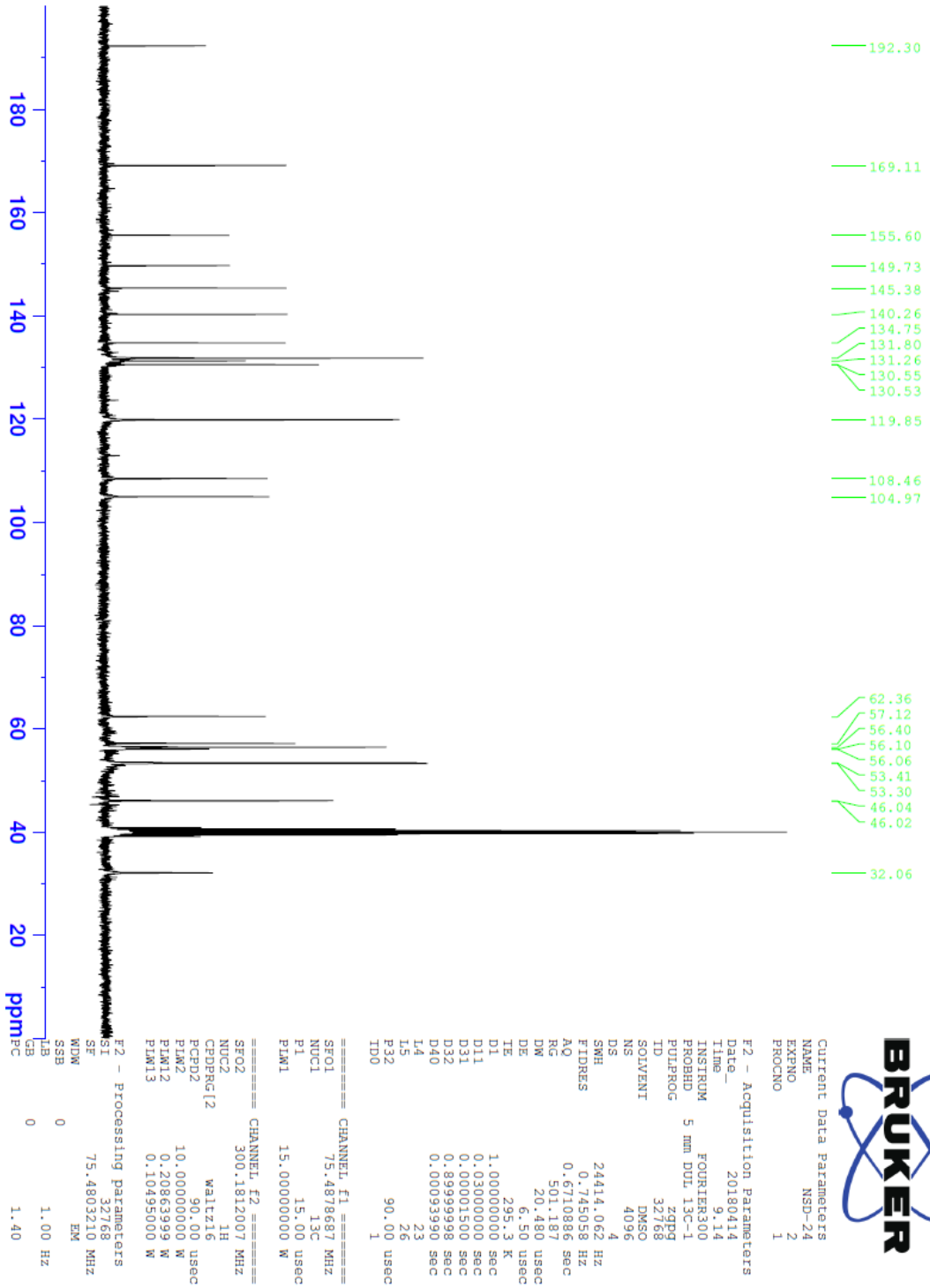
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 12:17:33 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D241.ispd |
| Spectrum name | D241 |
| Sample name | D24 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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



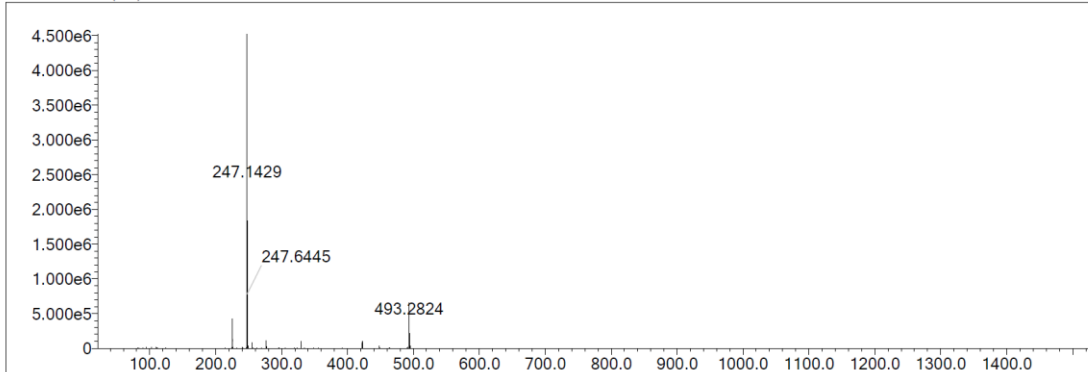
Şekil 5.169. Bileşik D24'e ait ^{13}C NMR spektrumu

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

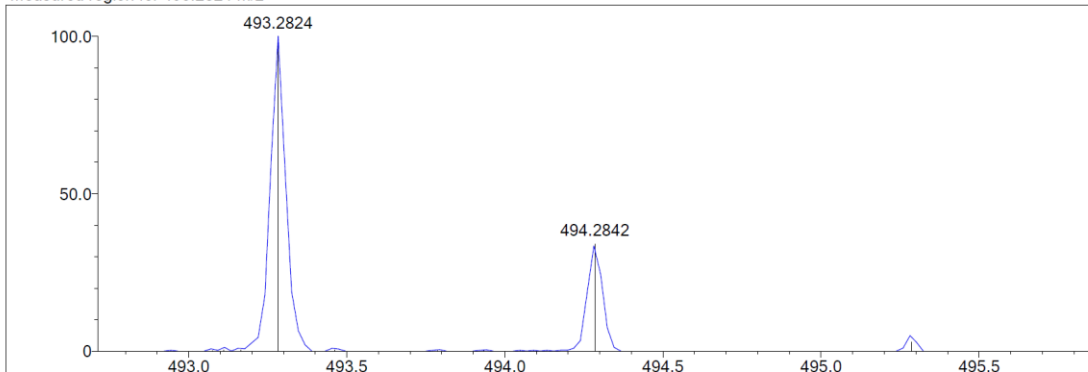
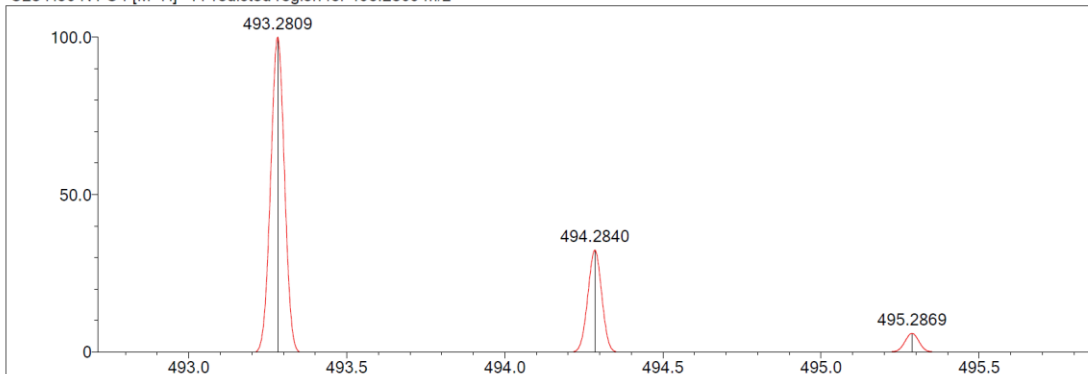
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

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



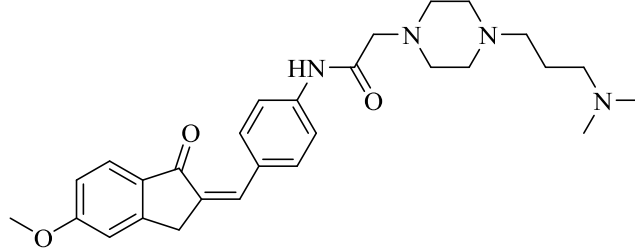
Measured region for 493.2824 m/z

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)asetamid (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)asetamid (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 (asetamid C=O gerilim bandı), 1519-1458 (C=C gerilim bandı), 1163 (C-N gerilim bandı), 1087 (C-O gerilim bandı), 827 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

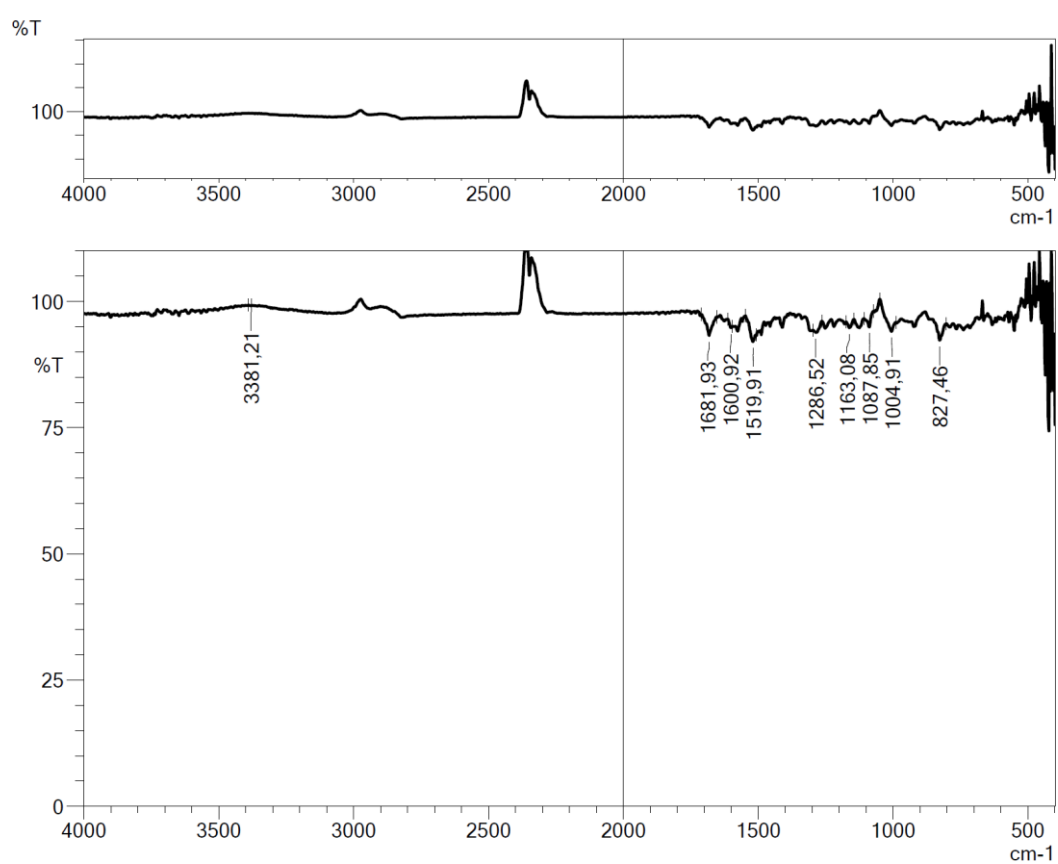
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.52 (2H, p, $J=7.15$ Hz, CH_2), 2.09 (6H, s, CH_3), 2.18 (2H, t, $J=7.14$ Hz, CH_2), 2.27 (2H, t, $J=7.43$ Hz, CH_2), 2.42 (8H, ys, CH_2 , piperazin CH_2), 3.14 (2H, m, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.04 (2H, s, CH_2), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.46$ Hz, $J_2=2.19$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

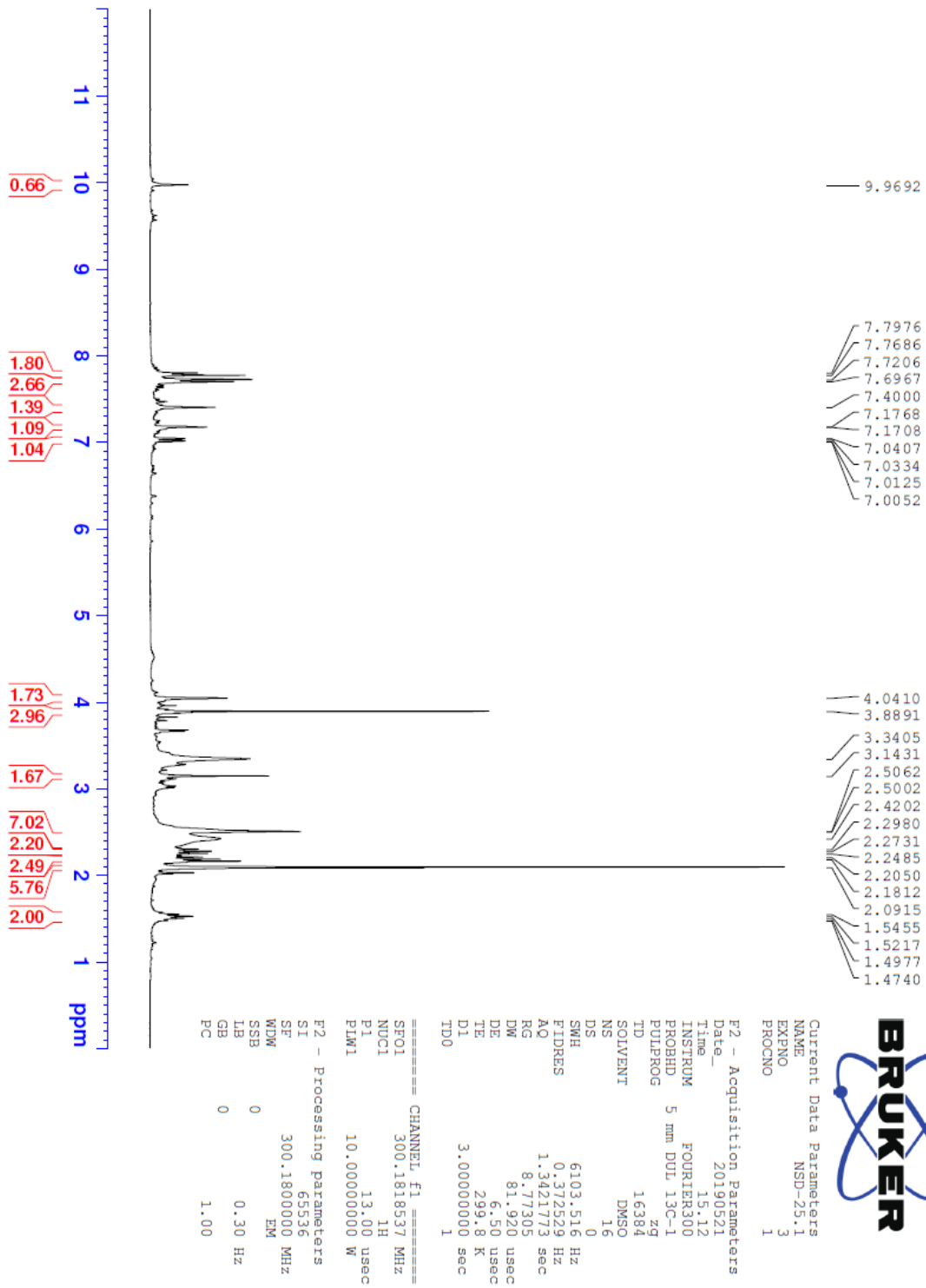
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$ için hesaplanan: 477.2860, bulunan: 477.2855.

DOPNALAB

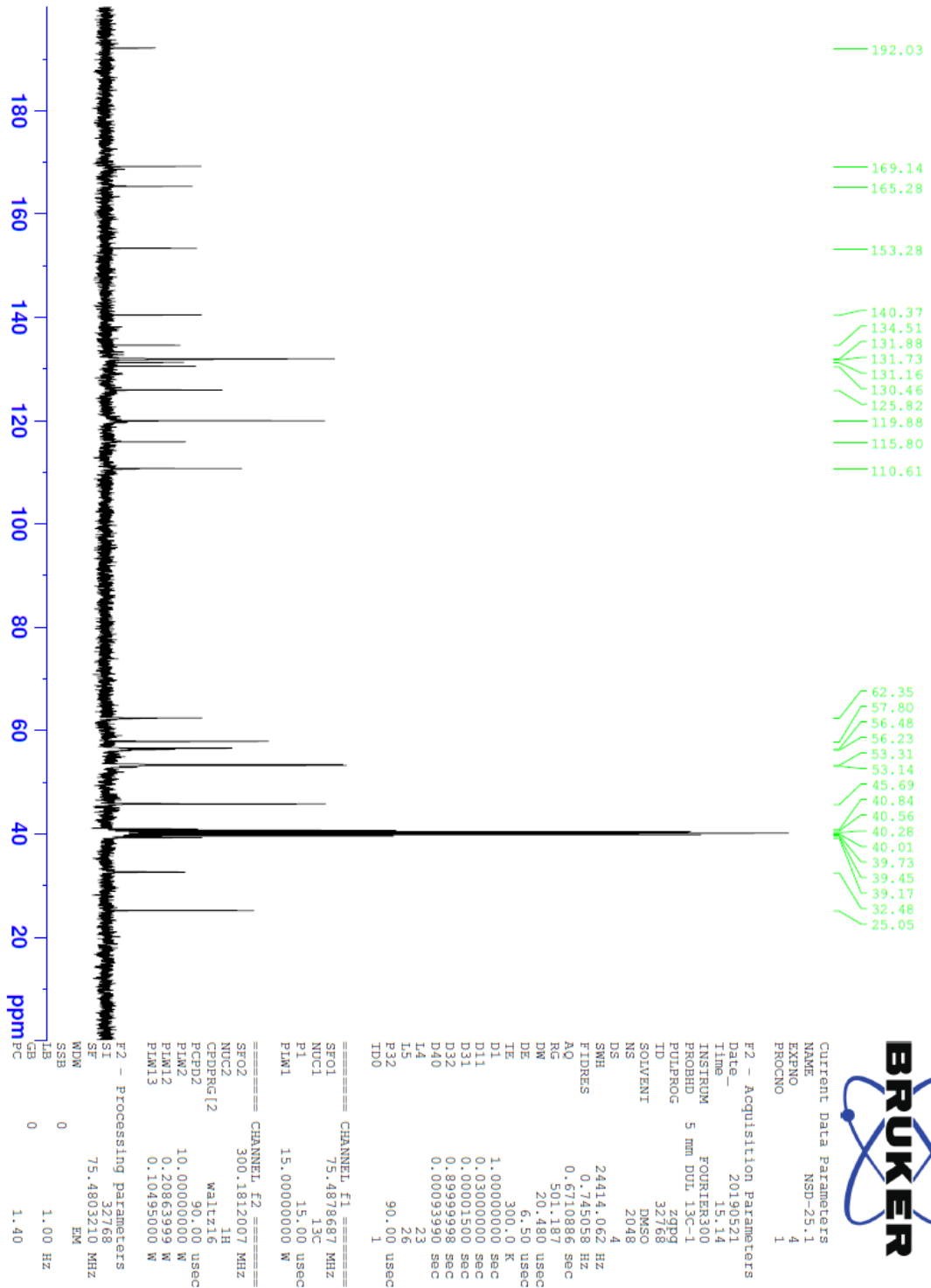
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 12:54:39 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D251.ispd |
| Spectrum name | D251 |
| Sample name | D25 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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



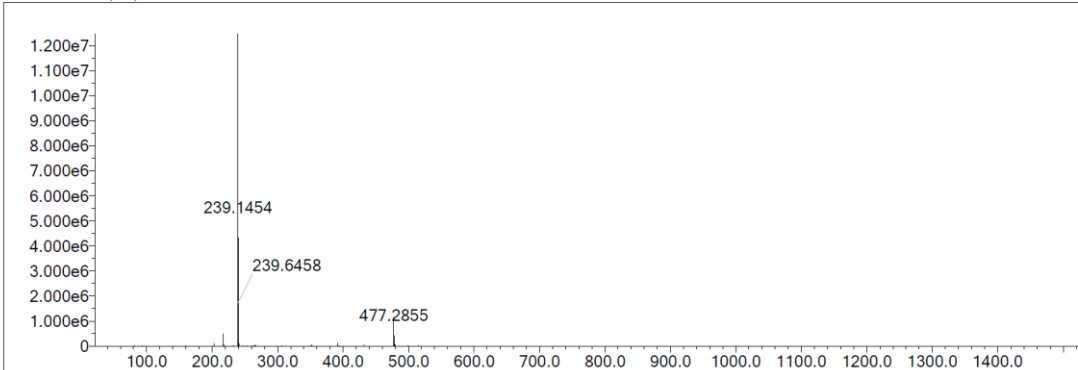
Şekil 5.174. Bileşik D25'e ait ^{13}C NMR spektrumu

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

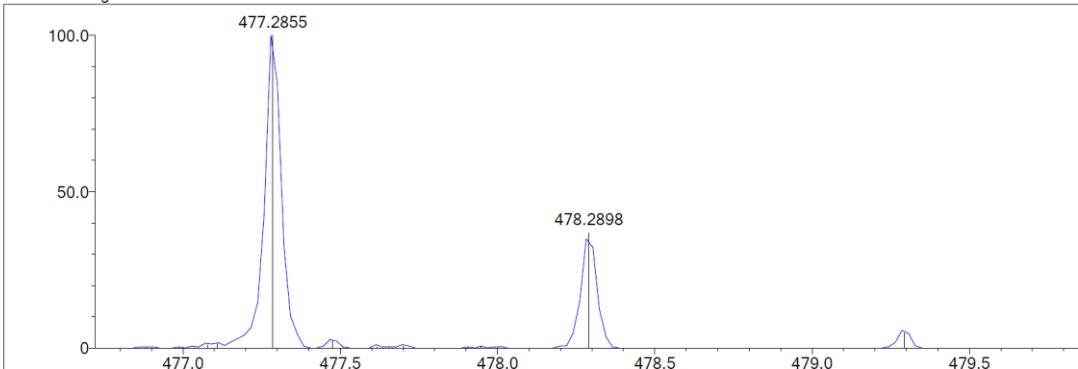
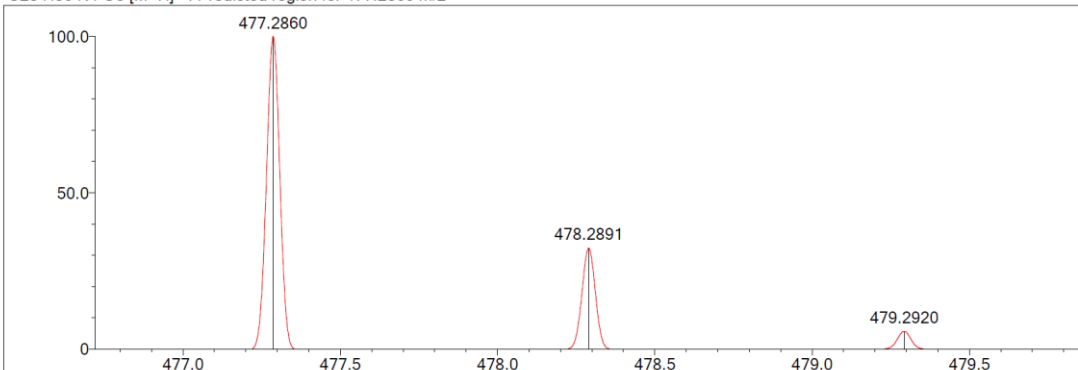
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

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



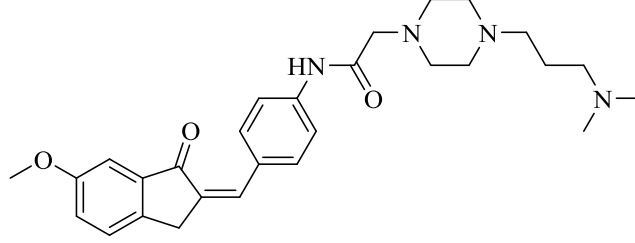
Measured region for 477.2855 m/z

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)asetamid (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)asetamid (D26) molekülünün kimyasal yapısı

Deneysel 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 (asetamid 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).

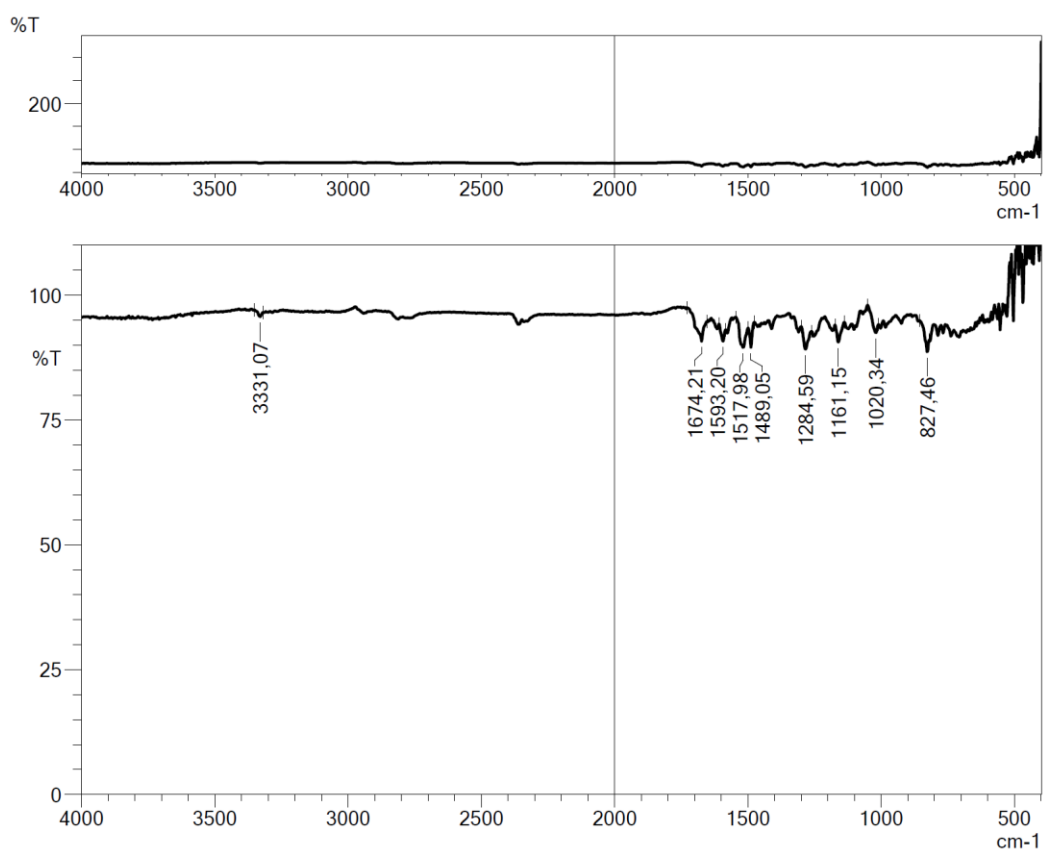
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.52 (2H, p, $J=7.26$ Hz, CH_2), 2.09 (6H, s, CH_3), 2.18 (2H, t, $J=6.84$ Hz, CH_2), 2.27 (2H, t, $J=7.40$ Hz, CH_2), 2.41 (8H, ys, piperazin CH_2), 3.14 (2H, m, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 4.01 (2H, s, CH_2), 7.24 (1H, d, $J=2.43$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden 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.

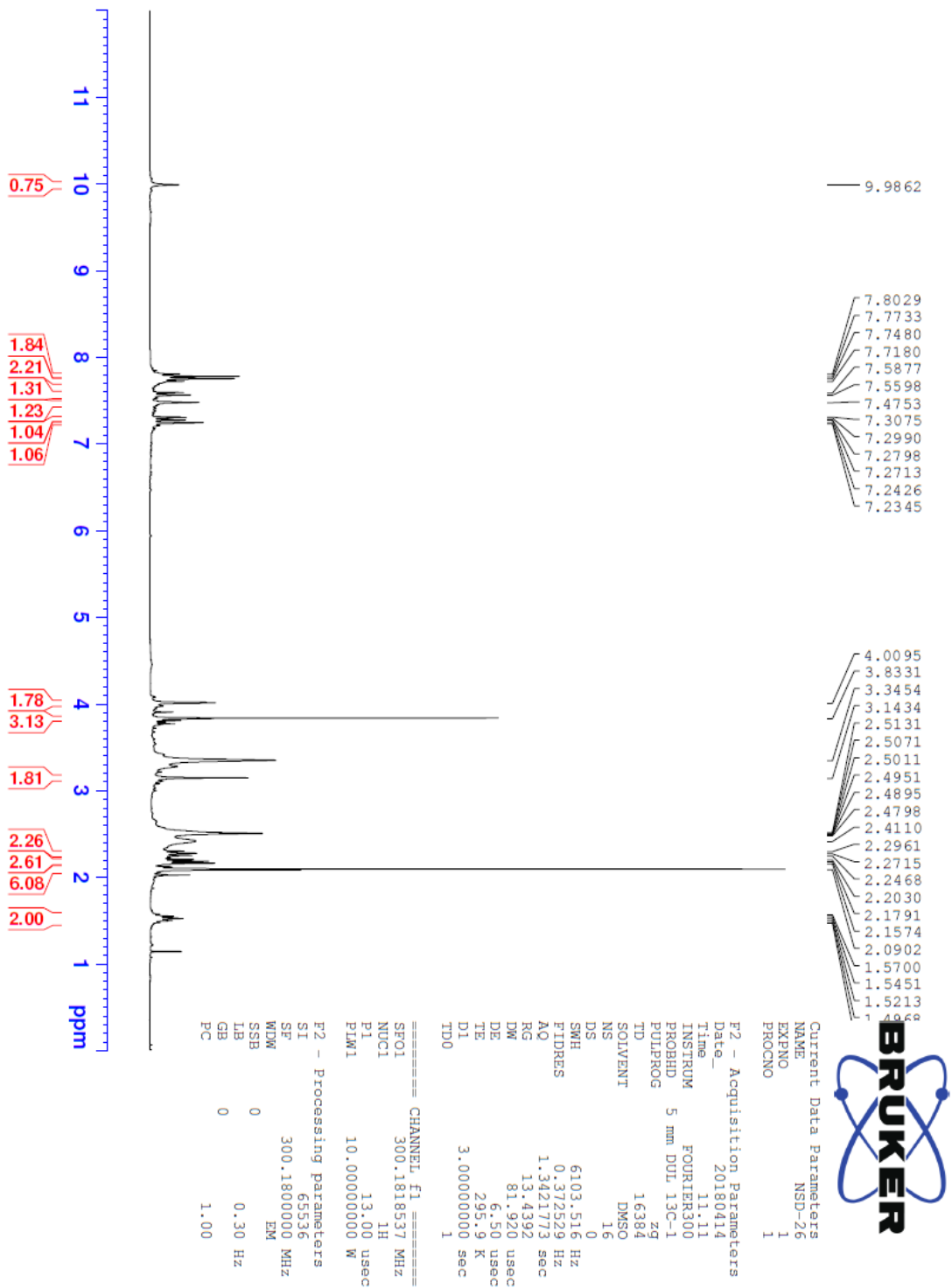
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$ için hesaplanan: 477.2860, bulunan: 477.2865.

DOPNALAB

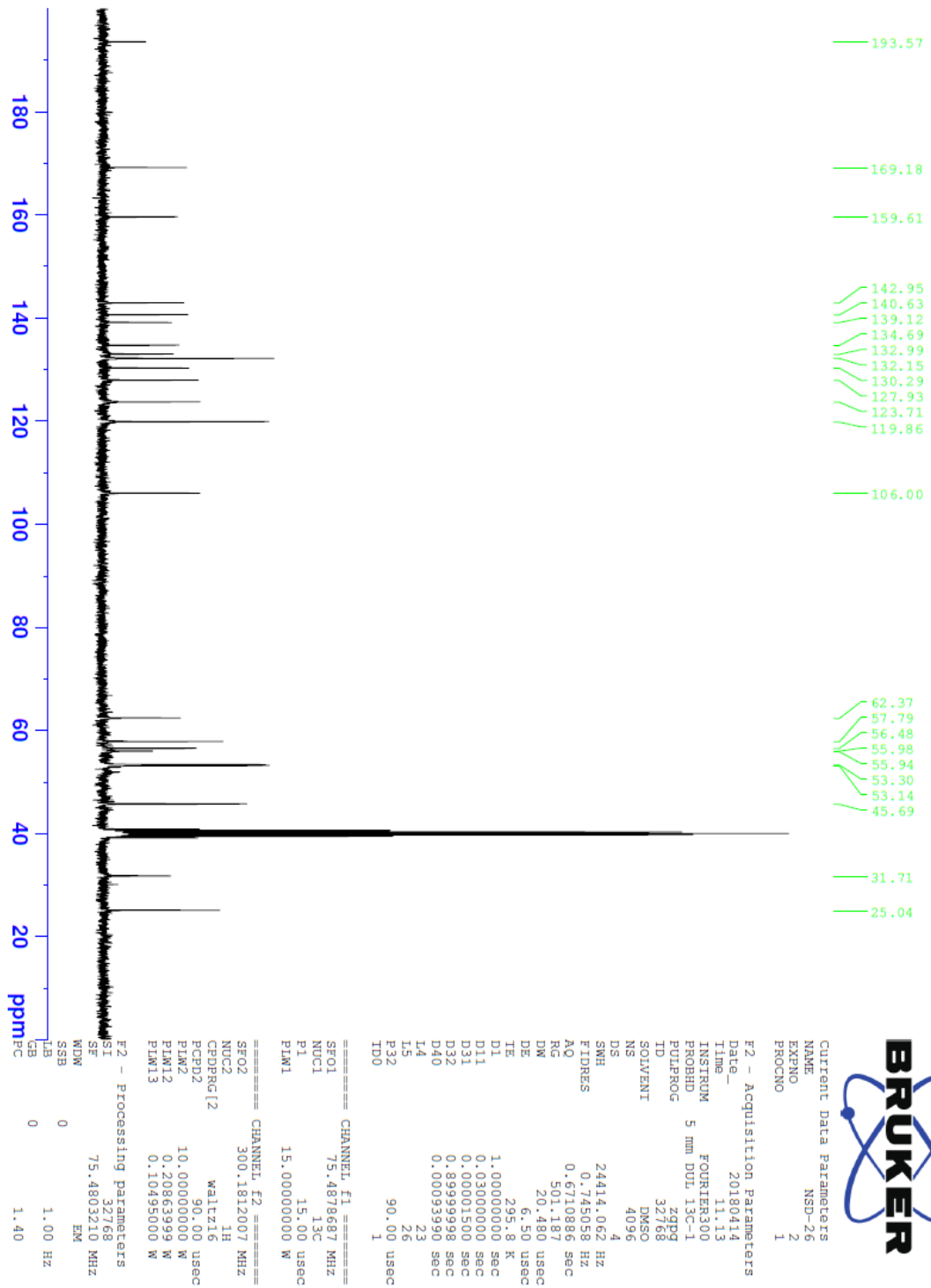
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 12:59:11 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D261.ispd |
| Spectrum name | D261 |
| Sample name | D26 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

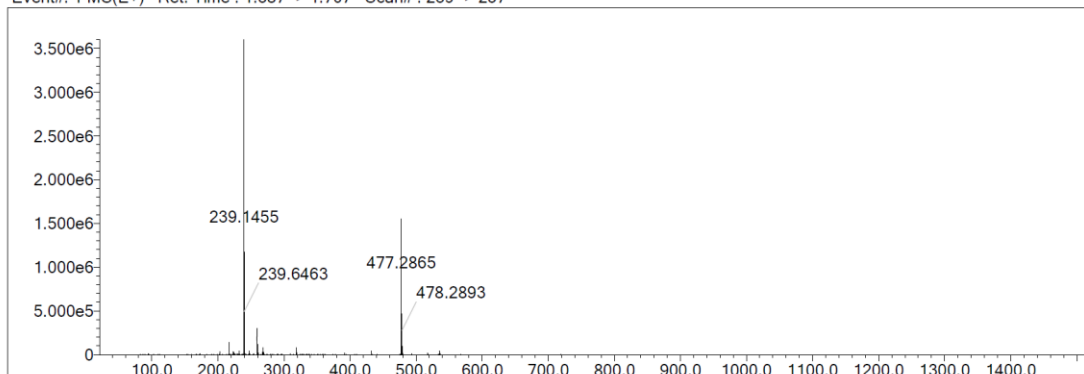
Isotope Res: 9000

MSn Iso RI (%): 10.00

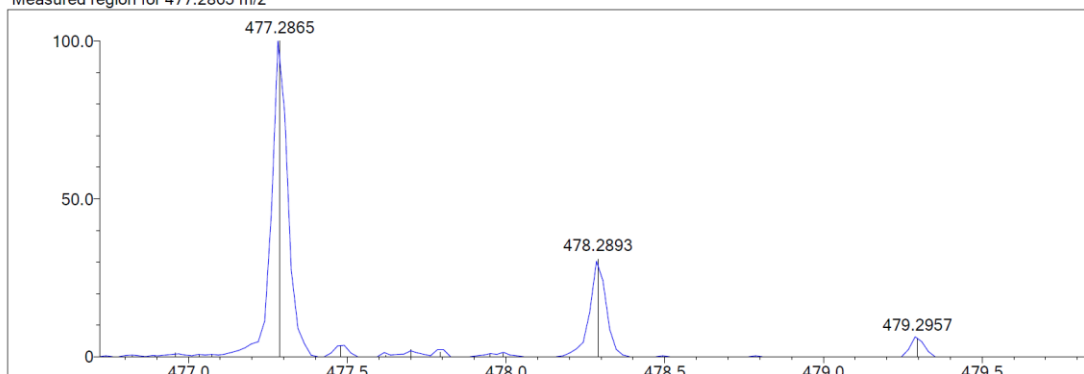
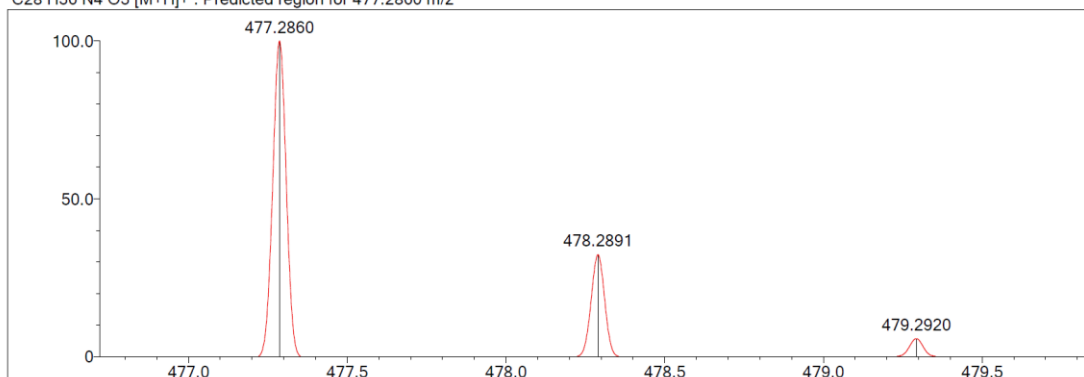
MSn Logic Mode: AND

Max Results: 500

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



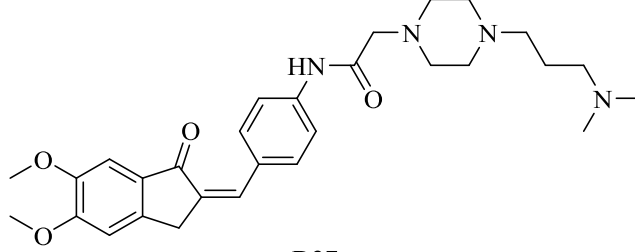
Measured region for 477.2865 m/z

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)asetamid (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)asetamid (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 (asetamid C=O gerilim bandı), 1556-1456 (C=C gerilim bandı), 1184 (C-N gerilim bandı), 1020 (C-O gerilim bandı), 856 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

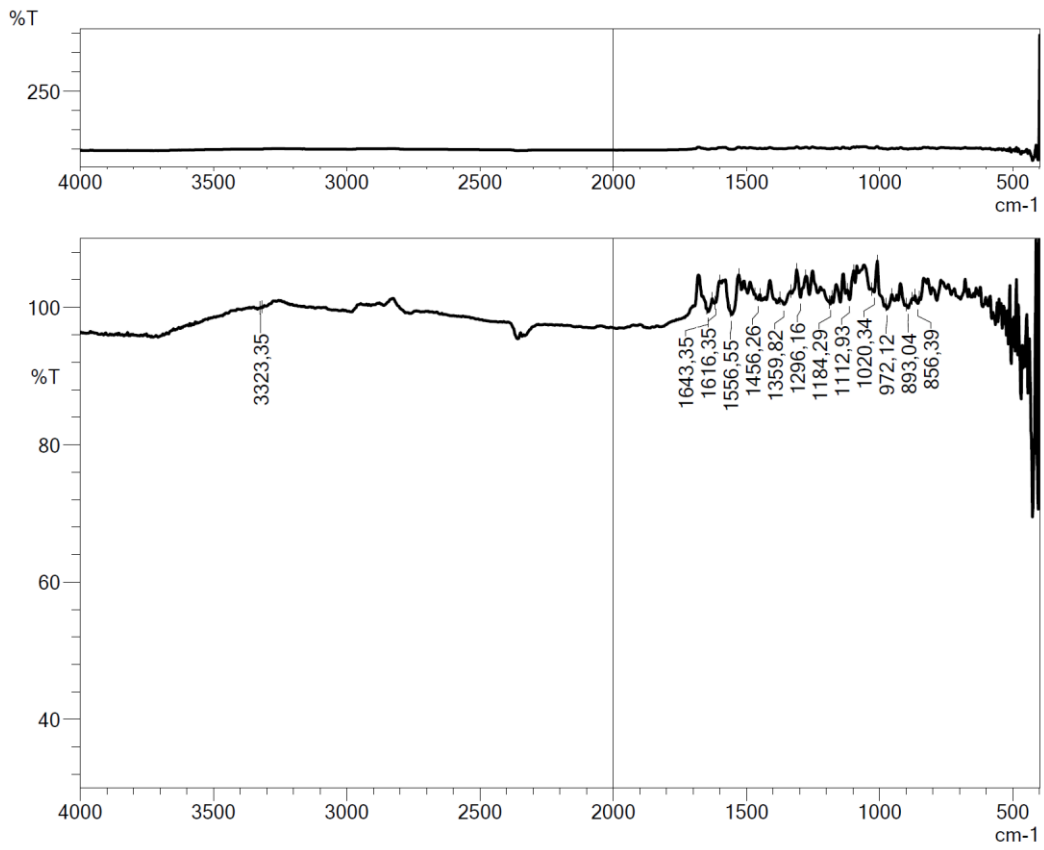
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.53 (2H, p, $J=7.28$ Hz, CH_2), 2.09 (6H, s, CH_3), 2.18 (2H, t, $J=7.26$ Hz, CH_2), 2.28 (2H, t, $J=7.40$ Hz, CH_2), 2.42 (8H, ys, piperazin CH_2), 3.14 (2H, m, CH_2), 3.84 (3H, s, OCH_3), 3.89 (3H, s, OCH_3), 3.97 (2H, s, CH_2), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden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

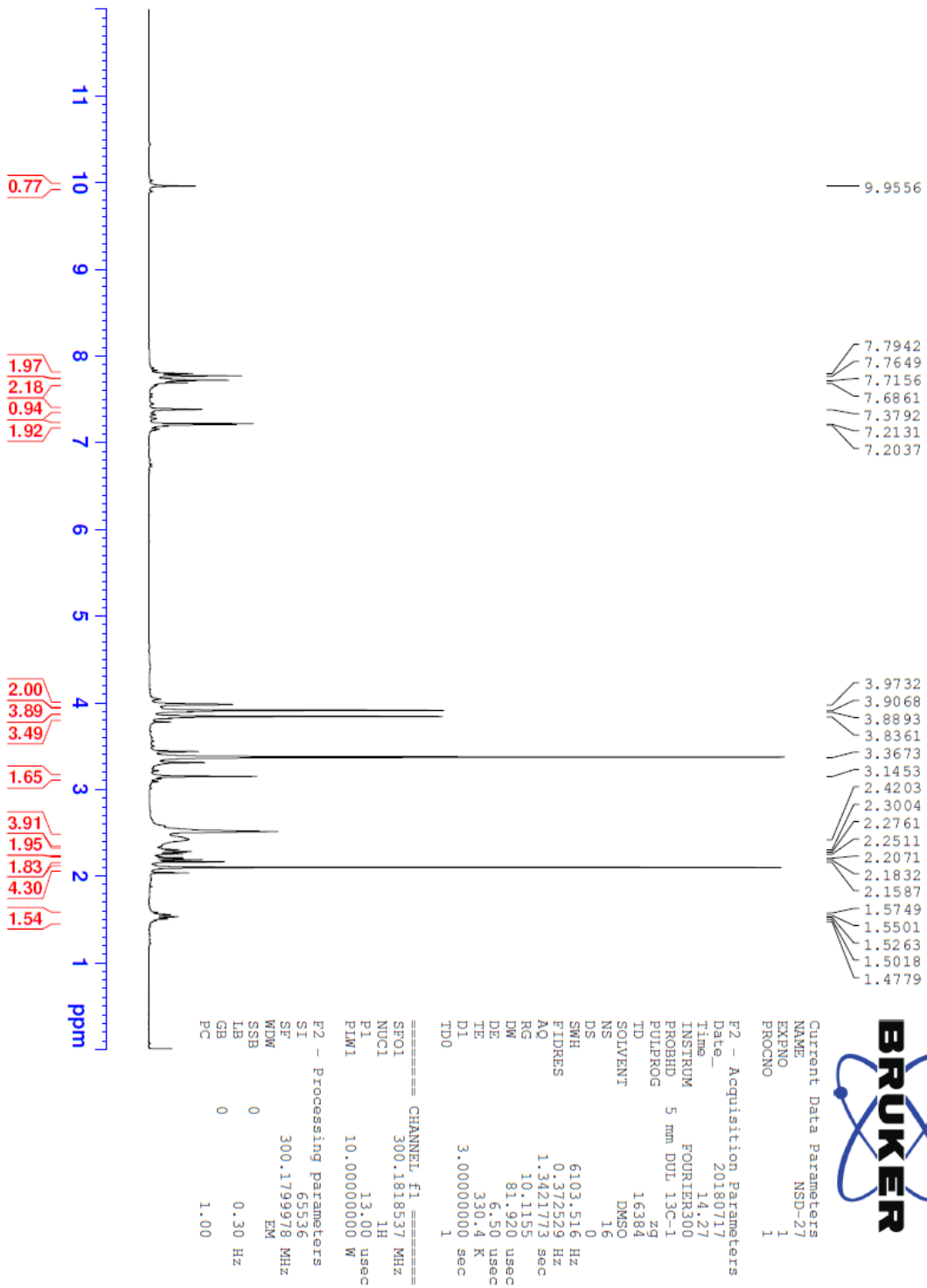
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$ için hesaplanan: 507.2966, bulunan: 507.2986.

DOPNALAB

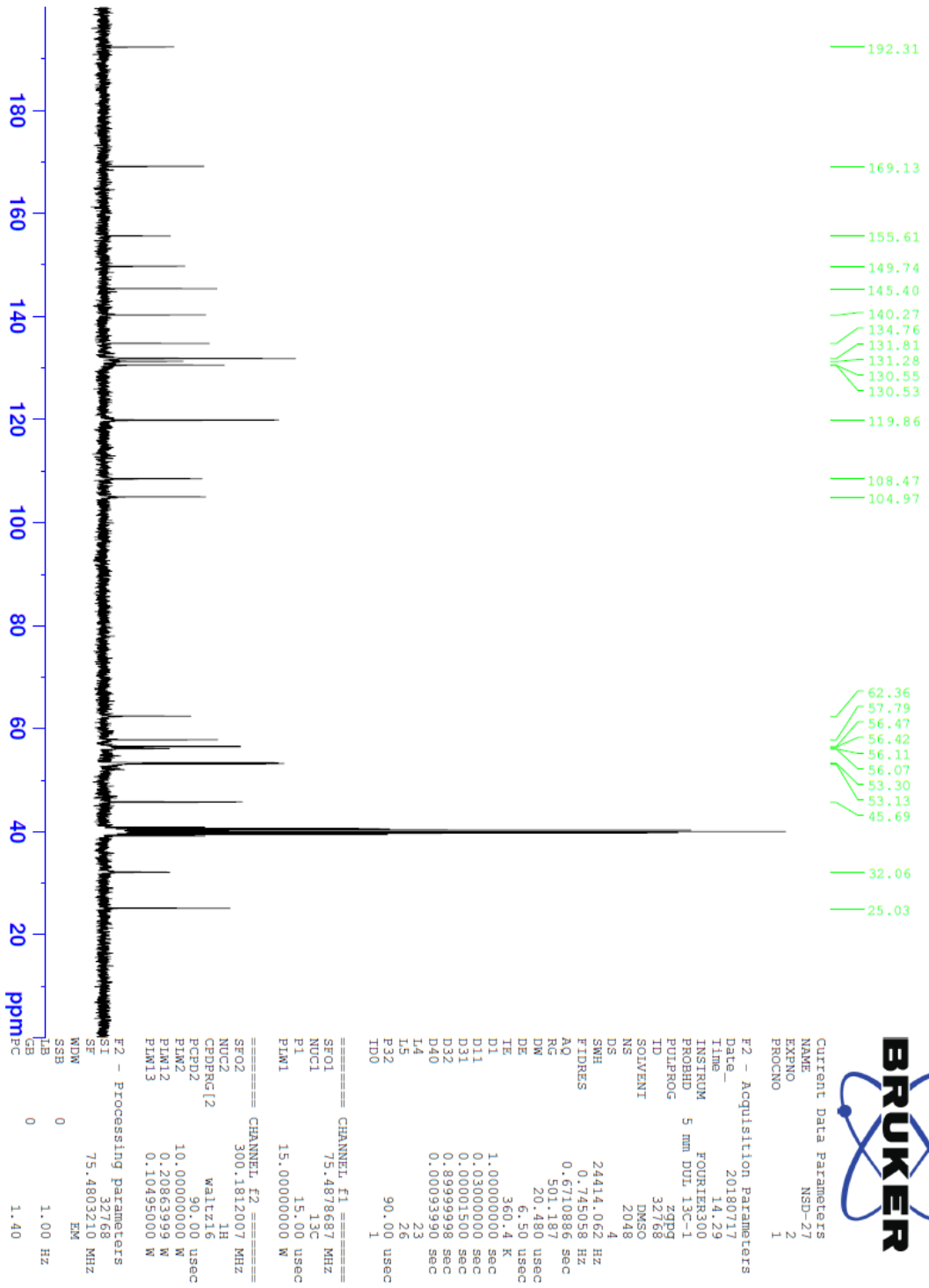
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 13:01:32 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\ID271.ispd |
| Spectrum name | D271 |
| Sample name | D27 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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



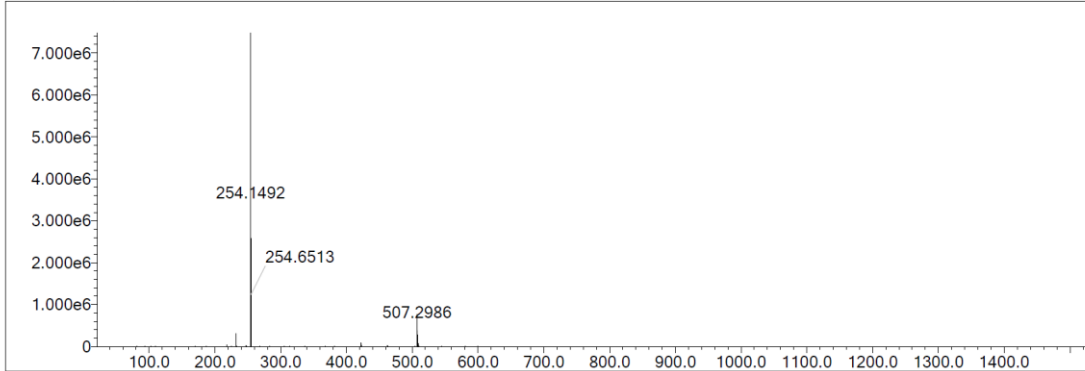
Şekil 5.184. Bileşik D27'ye ait ¹³C NMR spektrumu

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

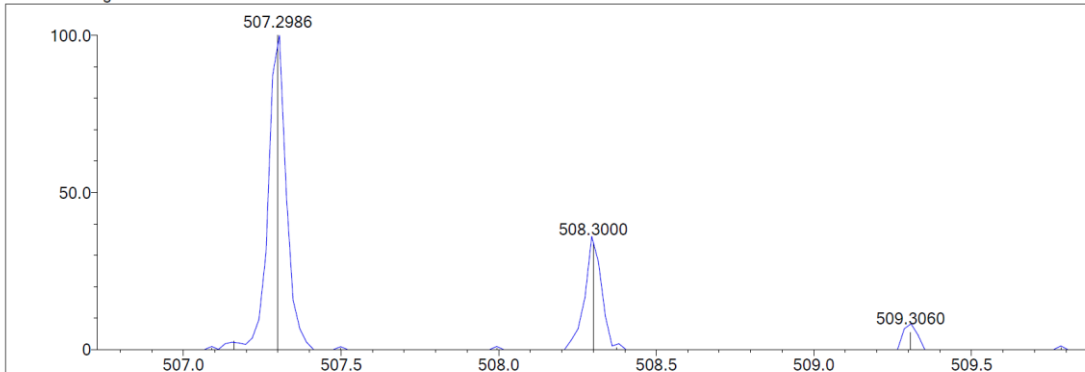
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

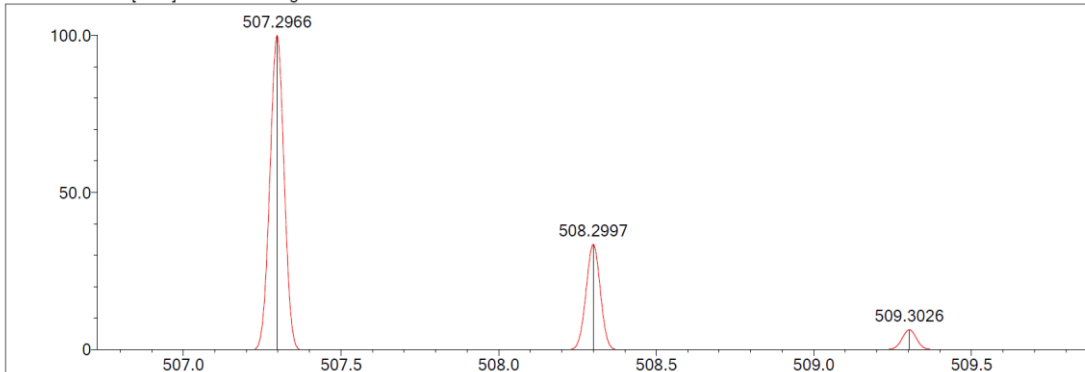
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.413 -> 4.467 Scan# : 663 -> 671



Measured region for 507.2986 m/z



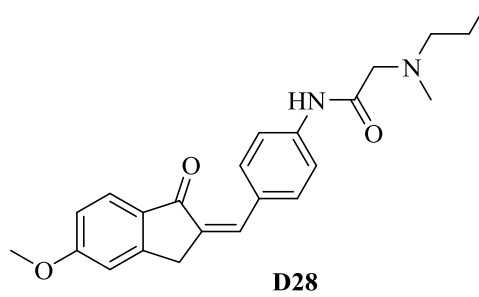
C29 H38 N4 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 507.2966 m/z



| 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)asetamid (D28)



Şekil 5.186. 2-(N-metil-N-propilamino)-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamid (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 (aset C=O gerilim bandı), 1506-1402 (C=C gerilim bandı), 1141 (C-N gerilim bandı), 1085 (C-O gerilim bandı), 817 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

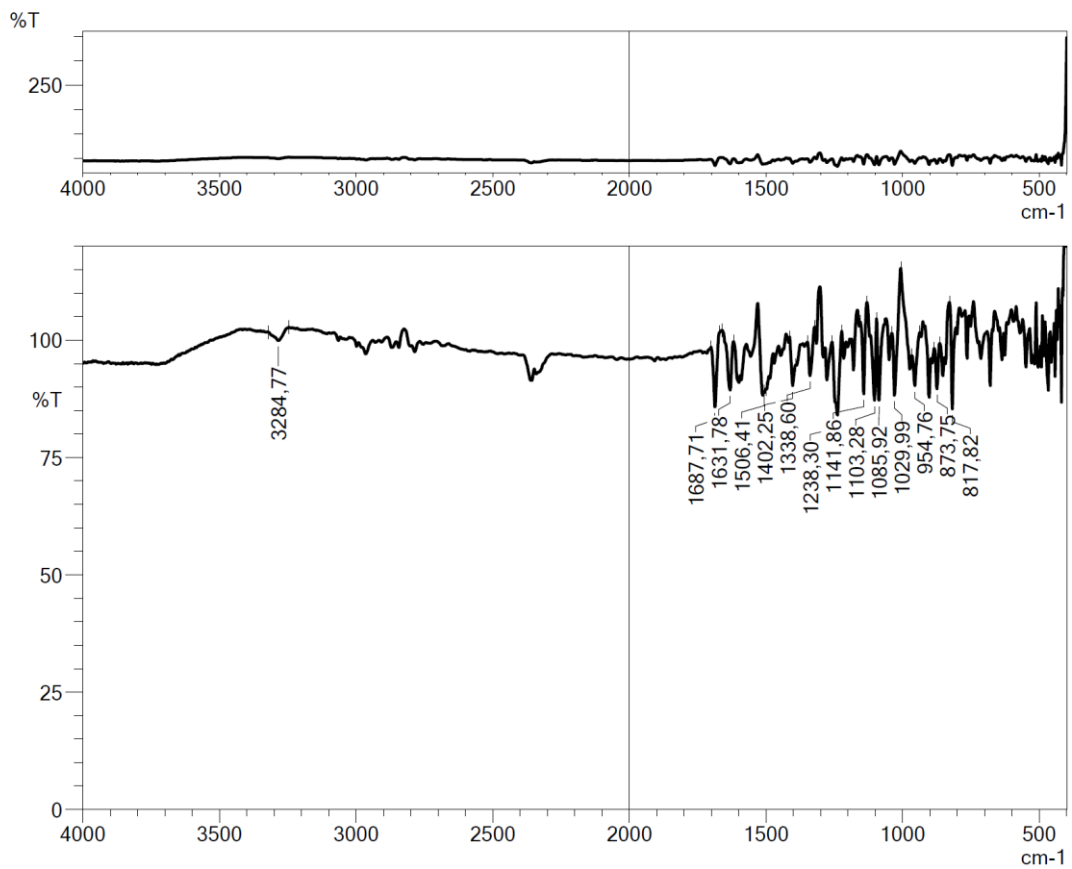
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (2H, t, $J=7.35$ Hz, CH_3), 1.47 (2H, st, $J=7.35$ Hz, CH_2), 2.30 (3H, s, CH_3), 2.40 (2H, t, $J=7.41$ Hz, CH_2), 3.15 (2H, m, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.04 (2H, s, CH_2), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH),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

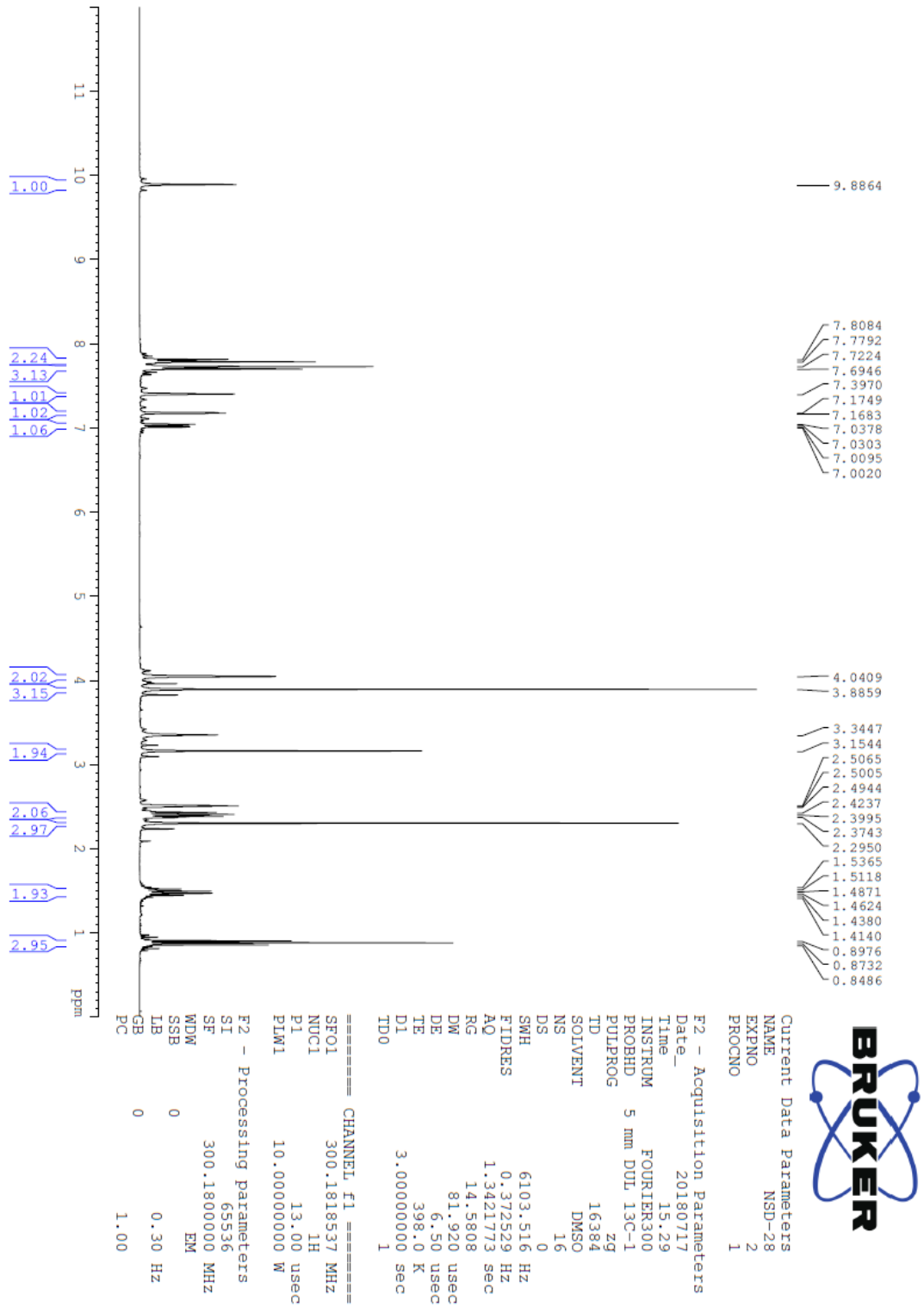
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ için hesaplanan: 379.2016, bulunan: 379.2010.

DOPNALAB

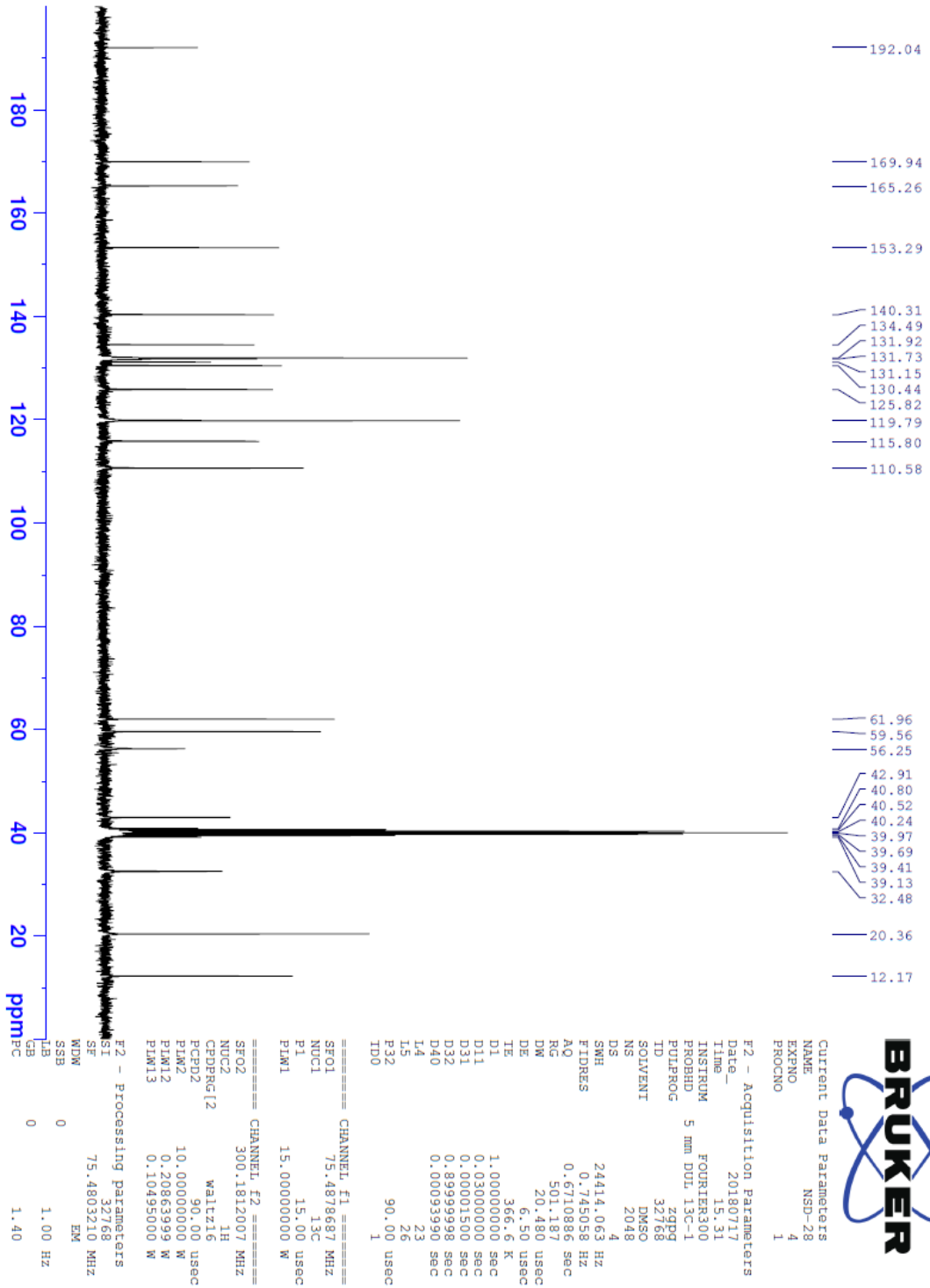
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 13:04:41 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D281.ispd |
| Spectrum name | D281 |
| Sample name | D28 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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



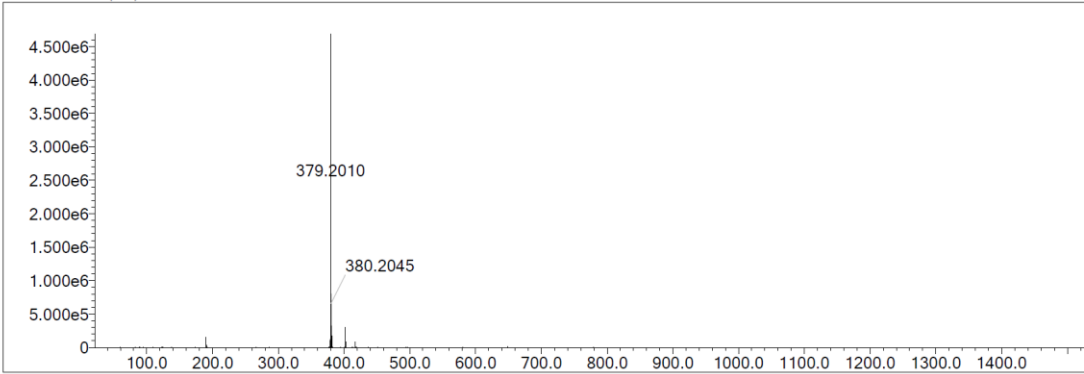
Şekil 5.189. Bileşik D28'e ait ^{13}C NMR spektrumu

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

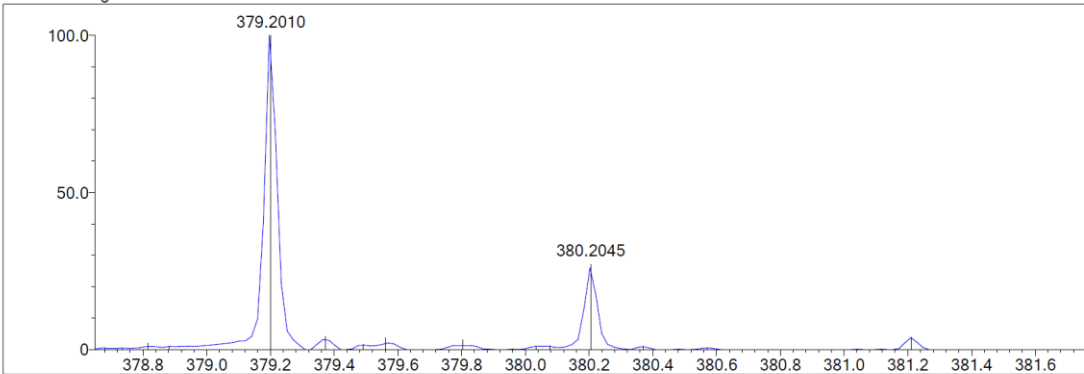
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

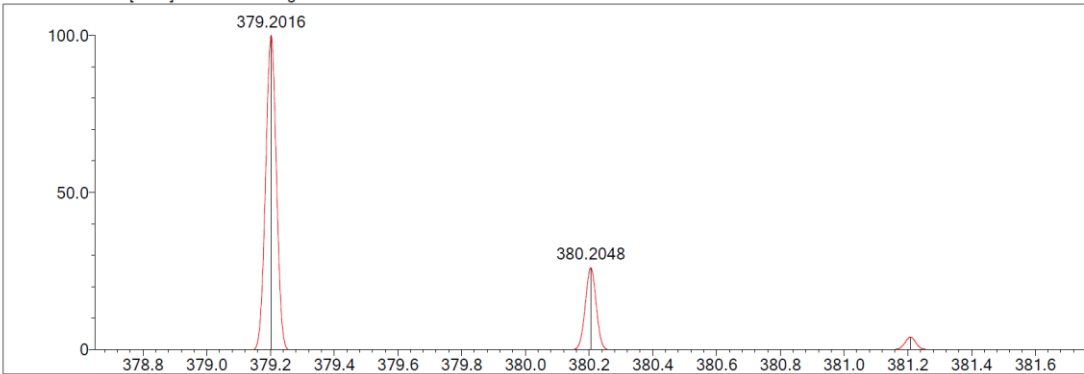
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.453 -> 5.573 Scan# : 819 -> 837



Measured region for 379.2010 m/z



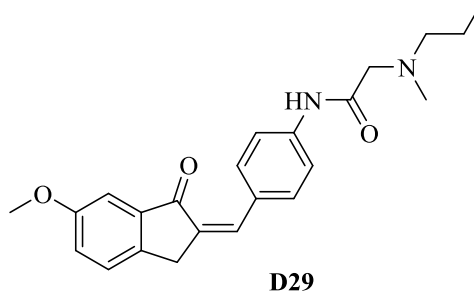
C23 H26 N2 O3 [M+H]+ : Predicted region for 379.2016 m/z



| 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)asetamid (D29)



Şekil 5.191. 2-(N-metil-N-propilamino)-N-(4-((6-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil)asetamid (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 (asetamid C=O gerilim bandı), 1517-1487 (C=C gerilim bandı), 1184 (C-N gerilim bandı), 1026 (C-O gerilim bandı), 835 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

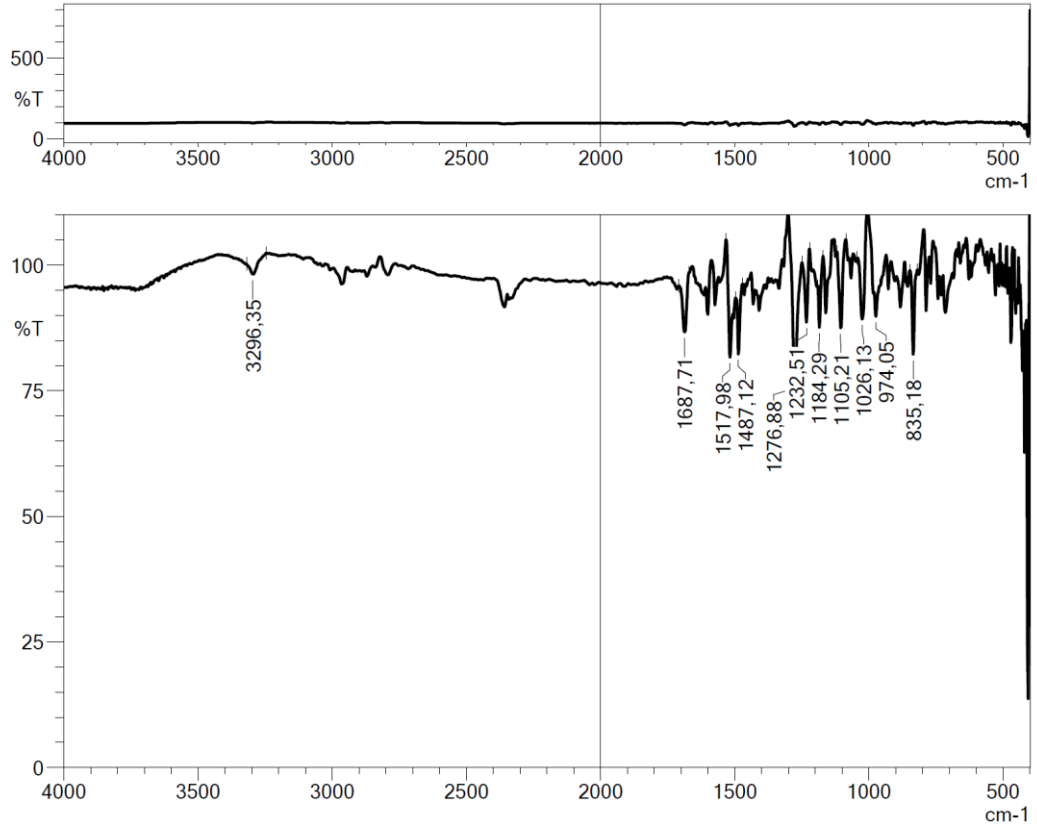
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.88 (3H, t, *J*=7.35 Hz, CH₃), 1.46 (2H, st, *J*=7.34 Hz, CH₂), 2.30 (3H, s, CH₃), 2.40 (2H, t, *J*=7.43 Hz, CH₂), 3.16 (2H, m, CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃), 4.01 (2H, s, CH₂), 7.24 (1H, *J*=2.46 Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.29 (1H, dd, *J*₁=8.31 Hz, *J*₂=2.55 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, disübstitüe benzen CH), 7.80 (2H, d, *J*=8.86 Hz, disübstitüe benzen CH), 9.90 (1H, s, NH).

¹³C-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.

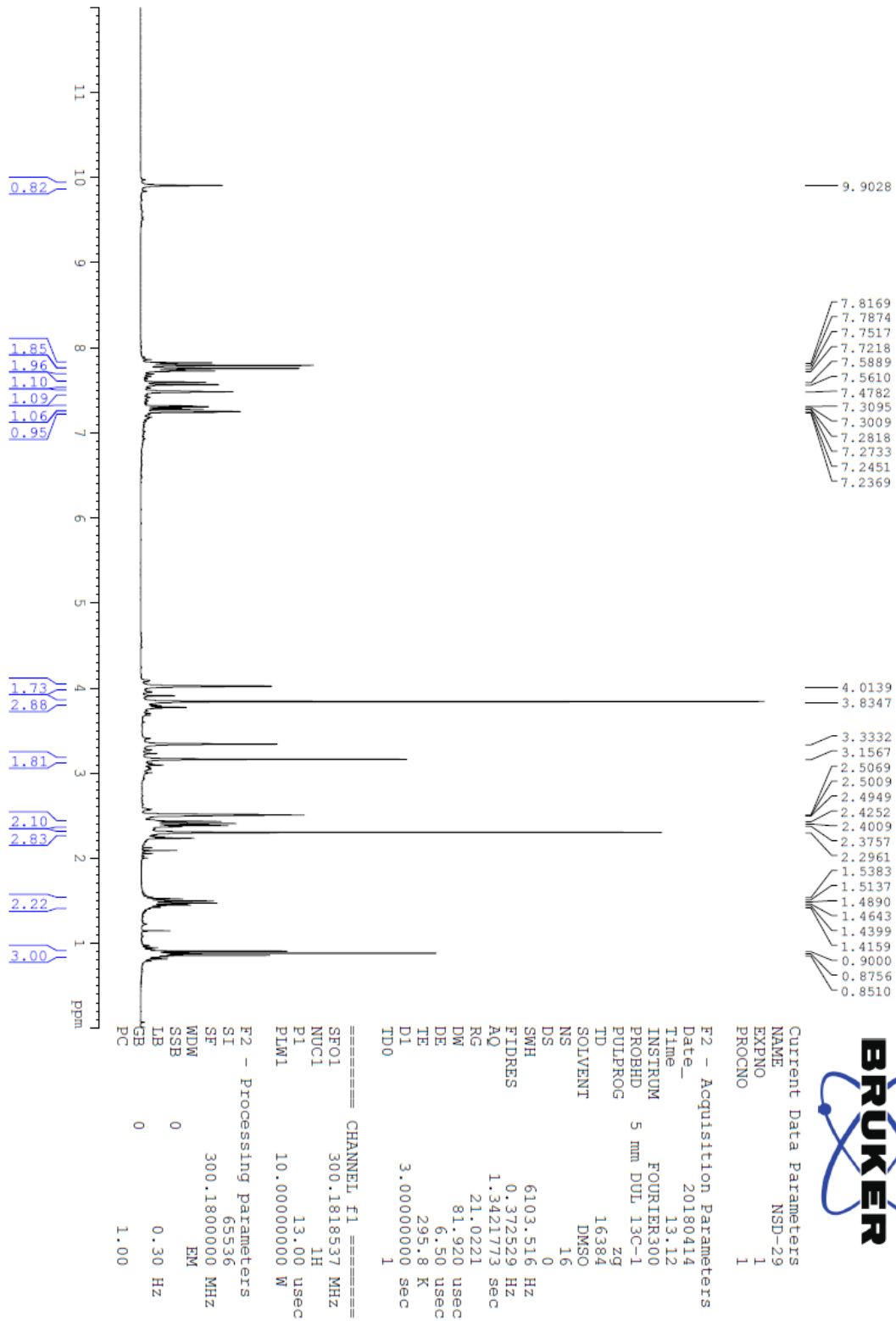
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₃H₂₆N₂O₃ için hesaplanan: 379.2016, bulunan: 379.2023.

DOPNALAB

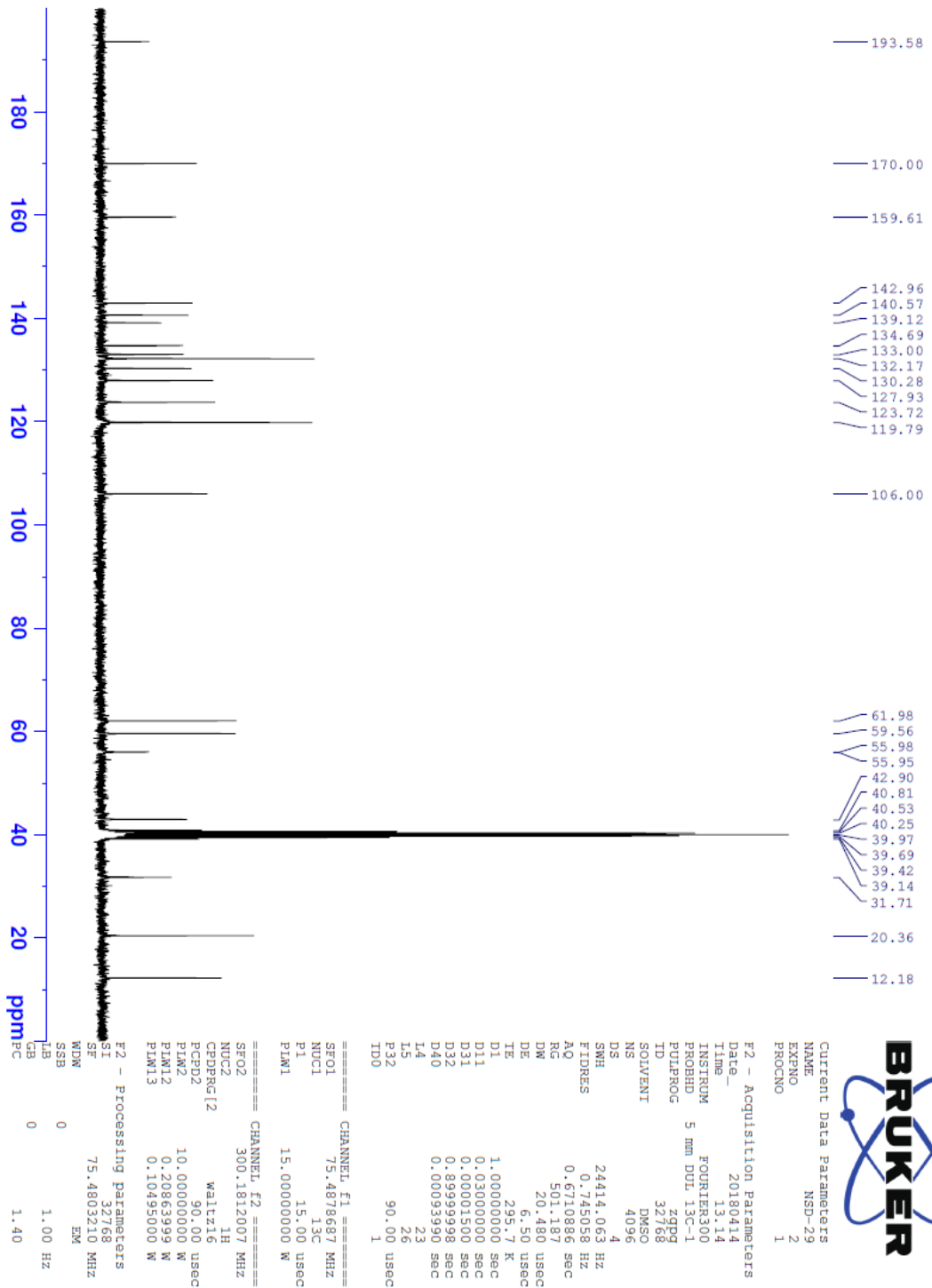
| Item | Value |
|--------------------|---|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 13:07:19 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\ID291.ispd |
| Spectrum name | D291 |
| Sample name | D29 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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



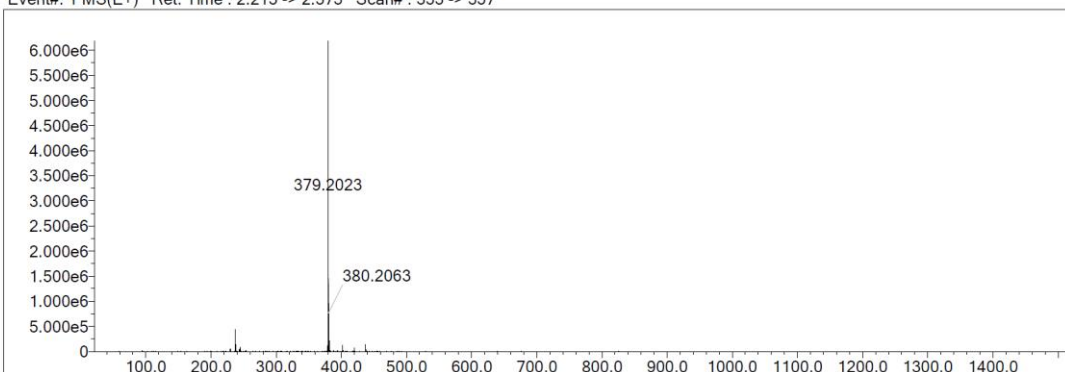
Şekil 5.194. Bileşik D29'a ait ¹³C NMR spektrumu

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

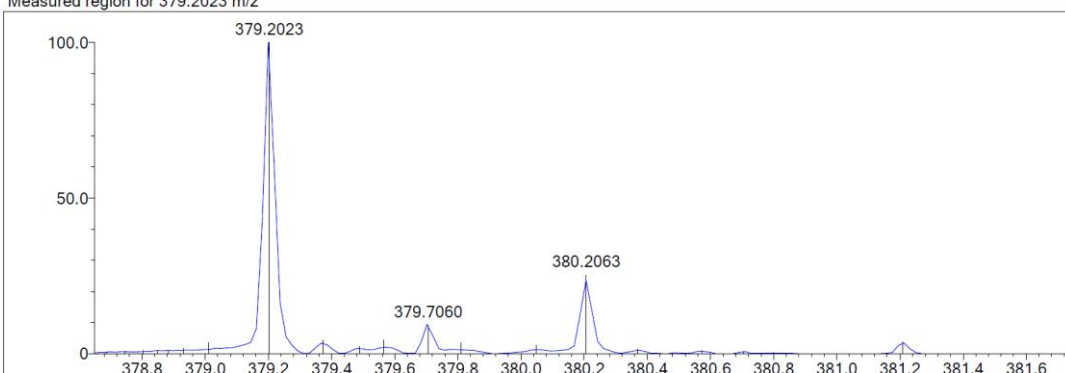
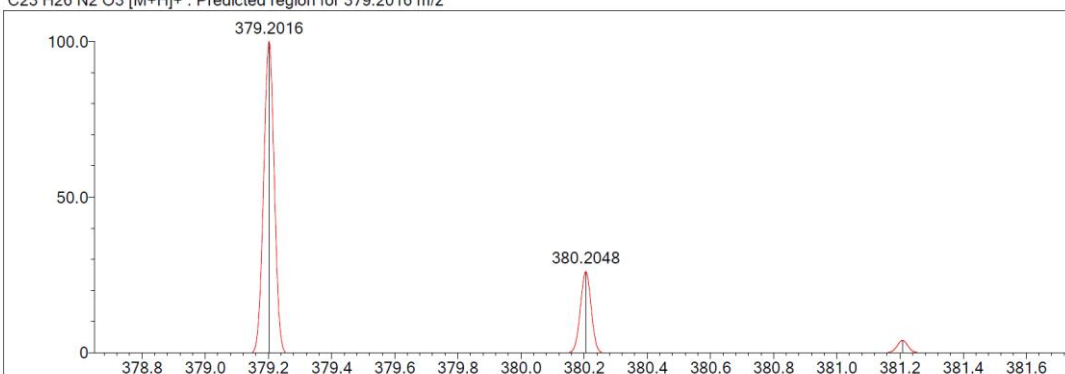
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 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



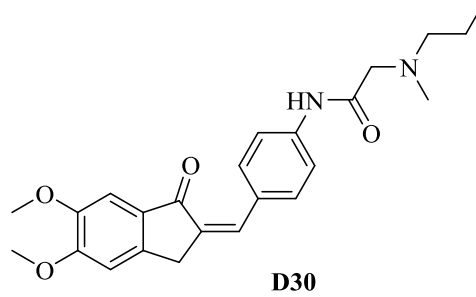
Measured region for 379.2023 m/z

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)asetamid (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)asetamid (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 (asetamid C=O gerilim bandı), 1583-1496 (C=C gerilim bandı), 1159 (C-N gerilim bandı), 1093 (C-O gerilim bandı), 842 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

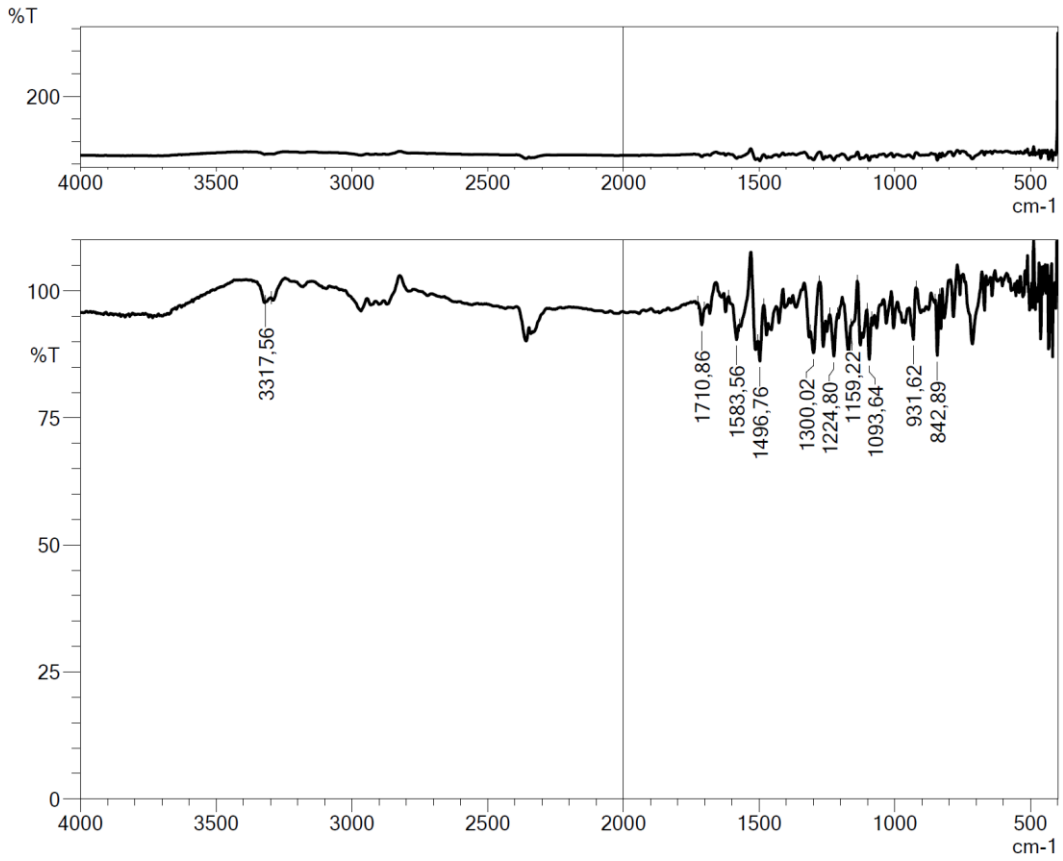
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.88 (3H, t, $J=7.35$ Hz, CH_3), 1.46 (2H, st, $J=7.34$ Hz, CH_2), 2.30 (3H, s, CH_3), 2.40 (2H, t, $J=7.43$ Hz, CH_2), 3.15 (2H, m, CH_2), 3.83 (3H, s, OCH_3), 3.90 (3H, s, OCH_3), 3.97 (2H, s, CH_2), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.38 (1H, s, C=CH), 7.70 (2H, d, $J=8.77$ Hz, disübstitüe benzen CH), 7.79 (2H, d, $J=8.77$ Hz, disübstitüe benzen CH), 9.87 (1H, s, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, 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.

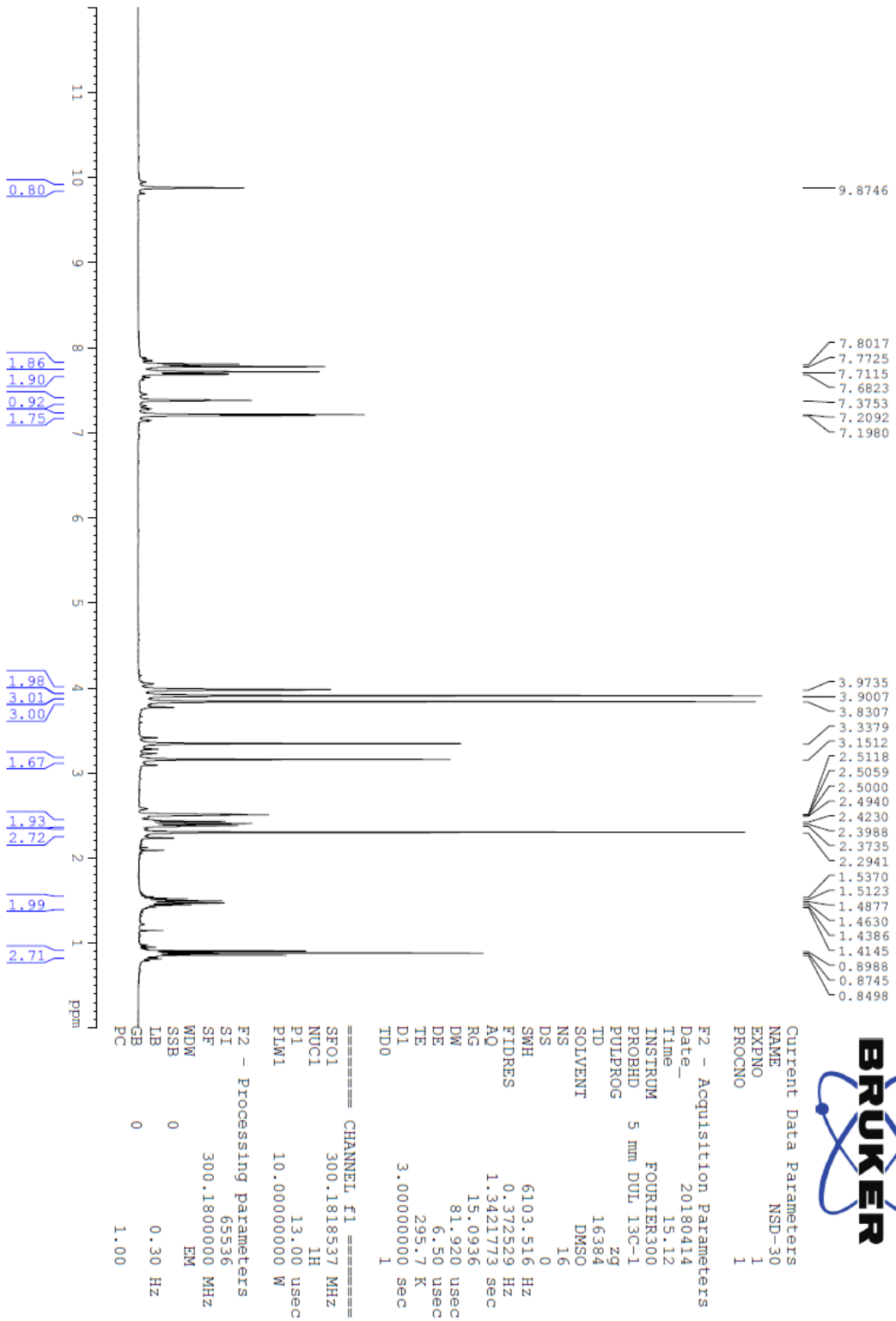
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ için hesaplanan: 409.2122, bulunan: 409.2132.

DOPNALAB

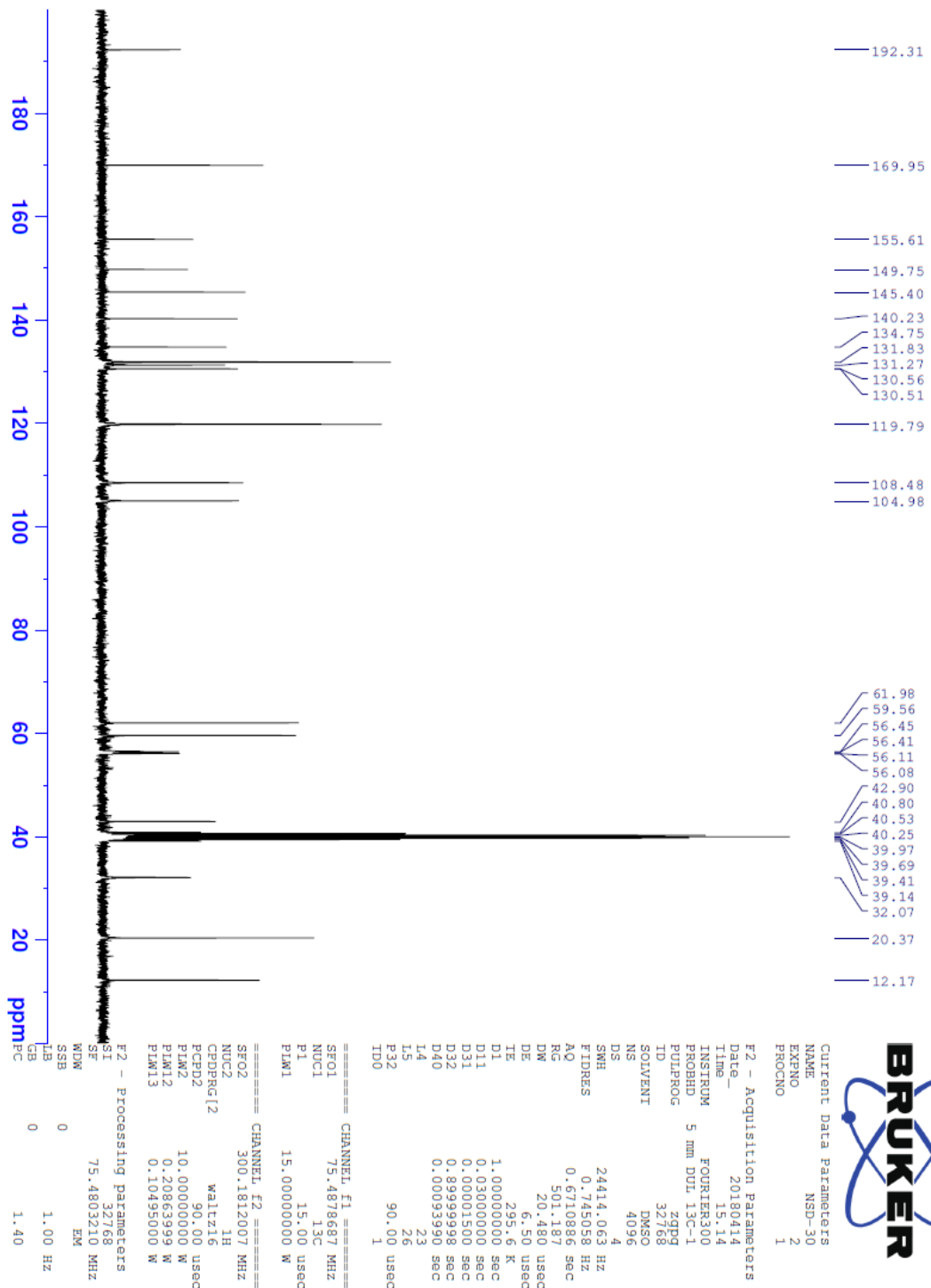
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 13:10:06 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D301.ispd |
| Spectrum name | D301 |
| Sample name | D30 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

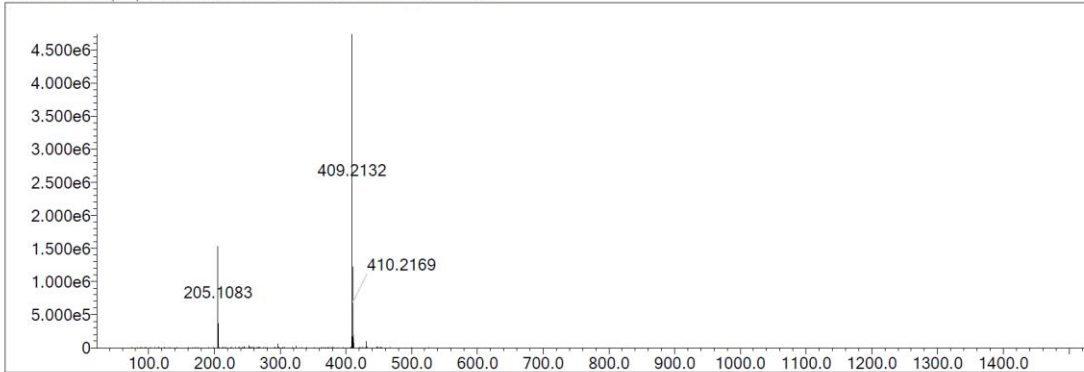
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

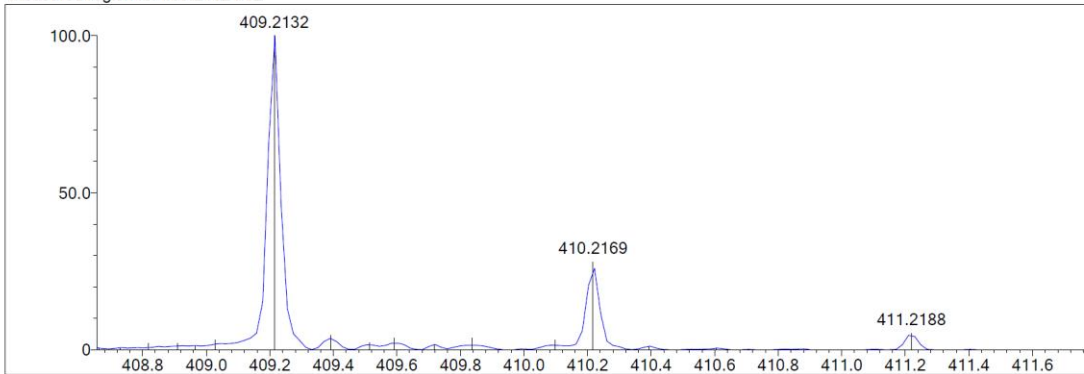
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

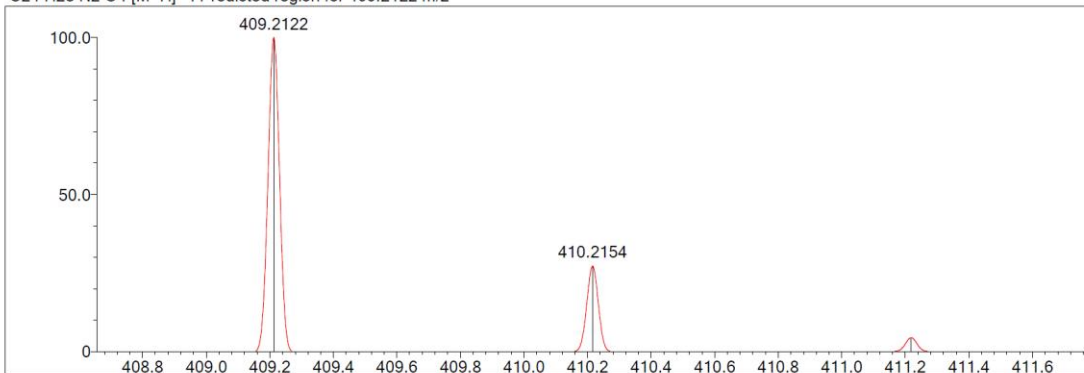
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.147 -> 2.333 Scan# : 323 -> 351



Measured region for 409.2132 m/z



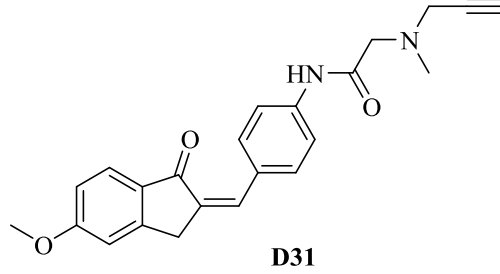
C24 H28 N2 O4 [M+H]+ : Predicted region for 409.2122 m/z



| 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)asetamid (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)asetamid (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 (asetamid C=O gerilim bandı), 1583-1512 (C=C gerilim bandı), 1226 (C-N gerilim bandı), 1091 (C-O gerilim bandı), 842 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

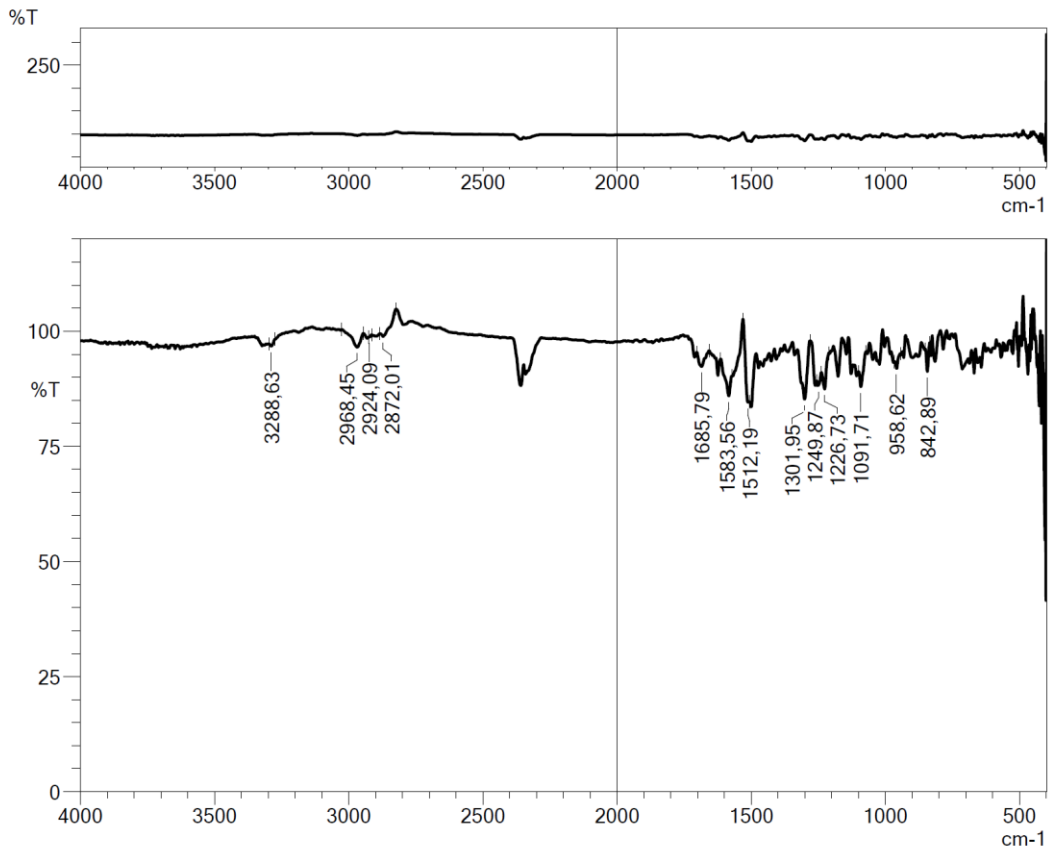
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.87 (2H, s, $J=7.35$ Hz, CH_3), 1.47 (2H, s, $J=7.35$ Hz, CH_2), 2.30 (3H, s, CH_3), 2.40 (2H, t, $J=7.41$ Hz, CH_2), 3.15 (2H, m, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.04 (2H, s, CH_2), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH),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

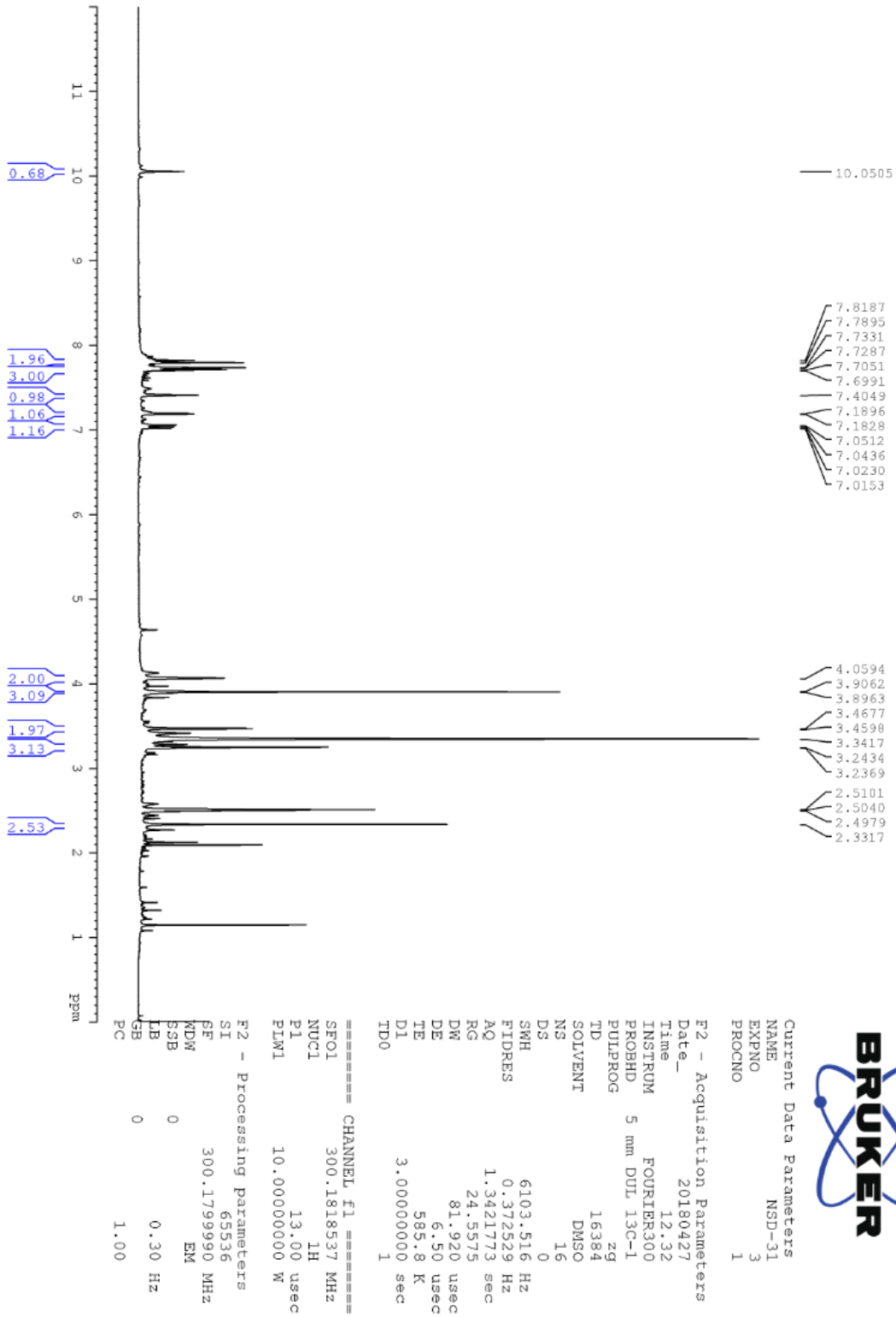
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ için hesaplanan: 375.1703, bulunan: 375.1712.

DOPNALAB

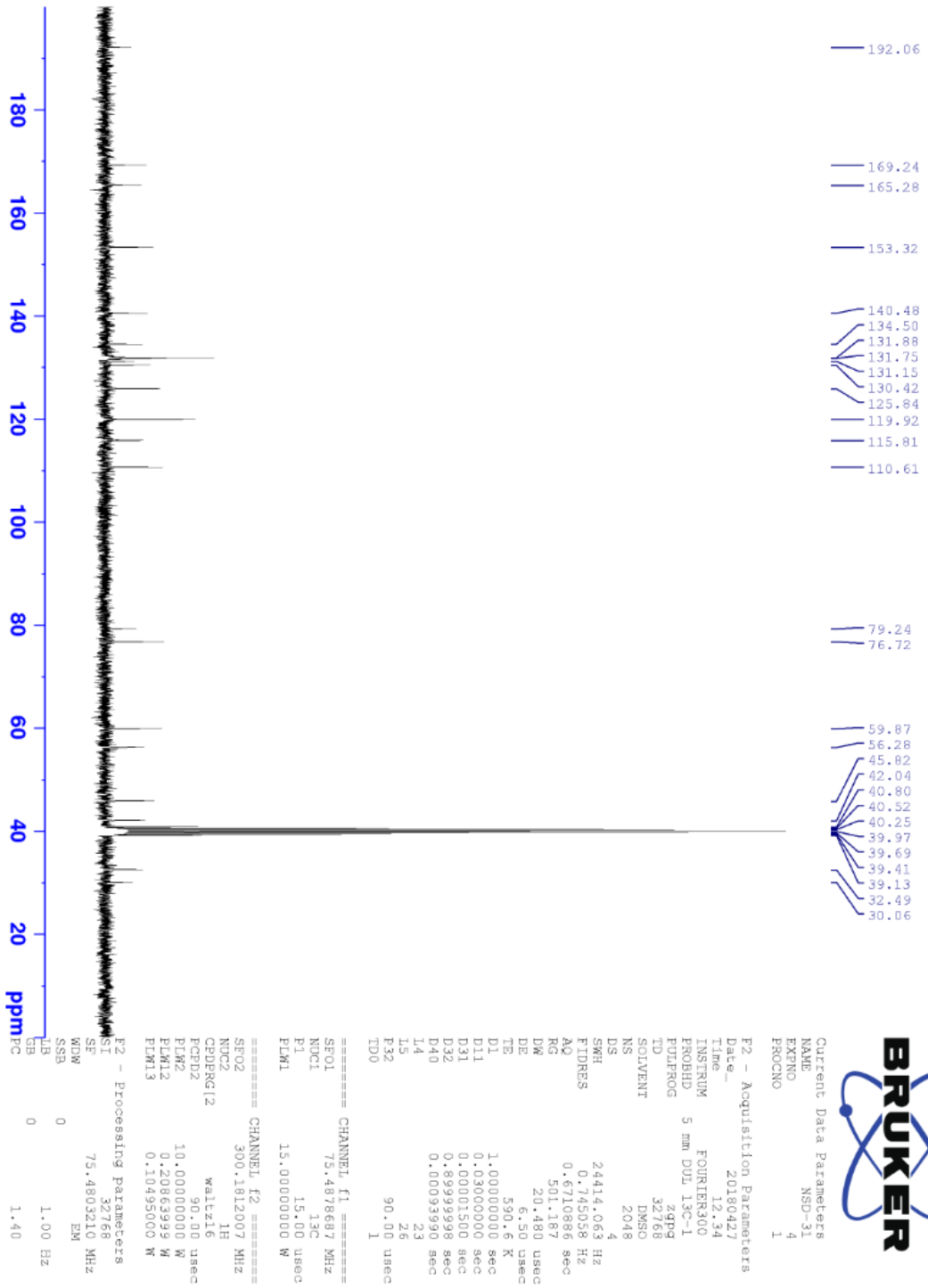
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 13:13:08 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\NDOKTORA TEZİ\D311.ispd |
| Spectrum name | D311 |
| Sample name | D31 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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



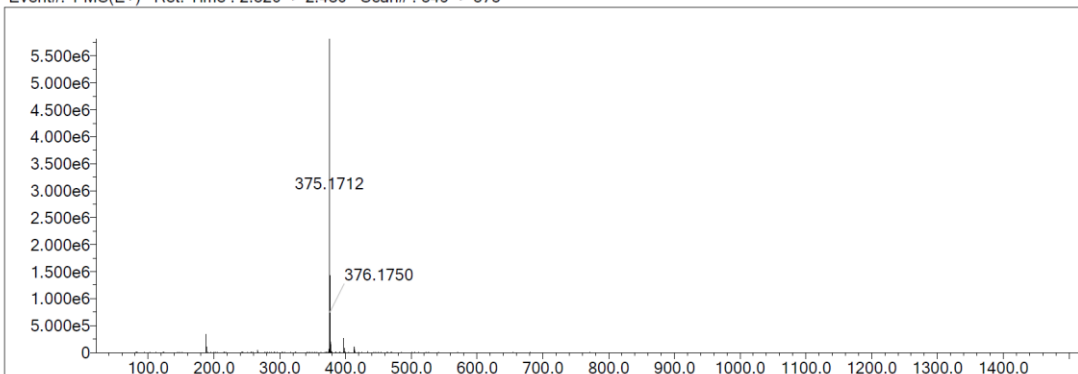
Şekil 5.204. Bileşik D31'e ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-31_69.lcd

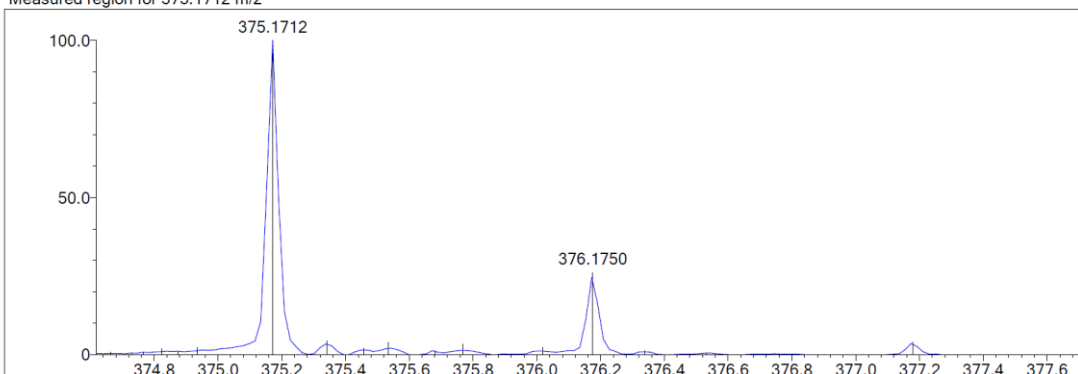
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

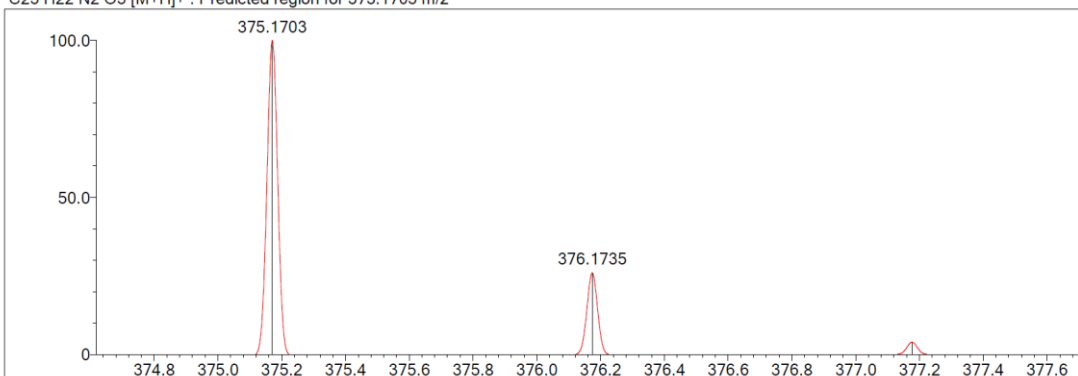
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.320 -> 2.480 Scan# : 349 -> 373



Measured region for 375.1712 m/z



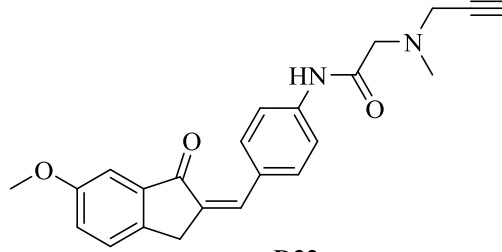
C23 H22 N2 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 375.1703 m/z



| 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)asetamid (D32)



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)asetamid (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 (asetamid C=O gerilim bandı), 1585-1514 (C=C gerilim bandı), 1178 (C-N gerilim bandı), 1091 (C-O gerilim bandı), 821 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

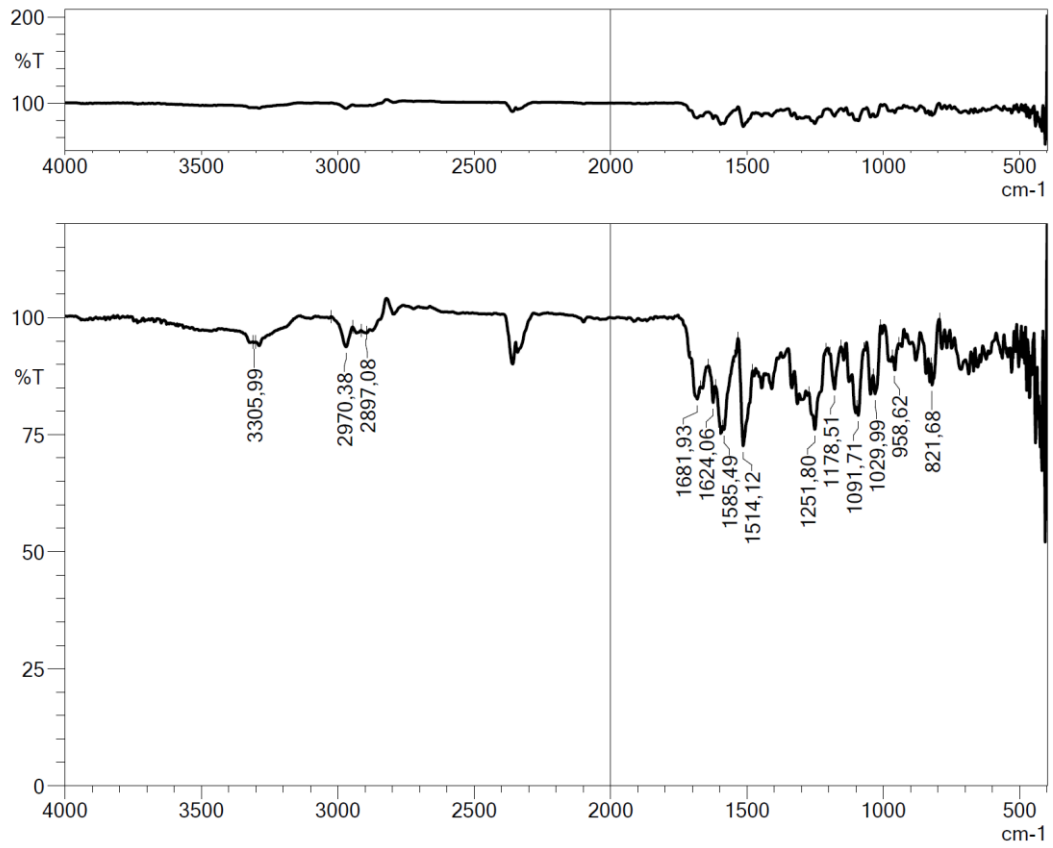
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.33 (3H, s, CH₃), 3.23-3.24 (3H, m, CH, CH₂), 3.46 (1H, d, $J=2.34$ Hz, CH₂), 3.84 (3H, s, OCH₃), 4.02 (2H, s, CH₂), 7.25 (1H, d, $J=2.49$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.28 (1H, dd, $J_1=8.34$ Hz, $J_2=2.55$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.48 (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, disübstitüe benzen CH), 7.81 (2H, d, $J=8.80$ Hz, disübstitüe 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.

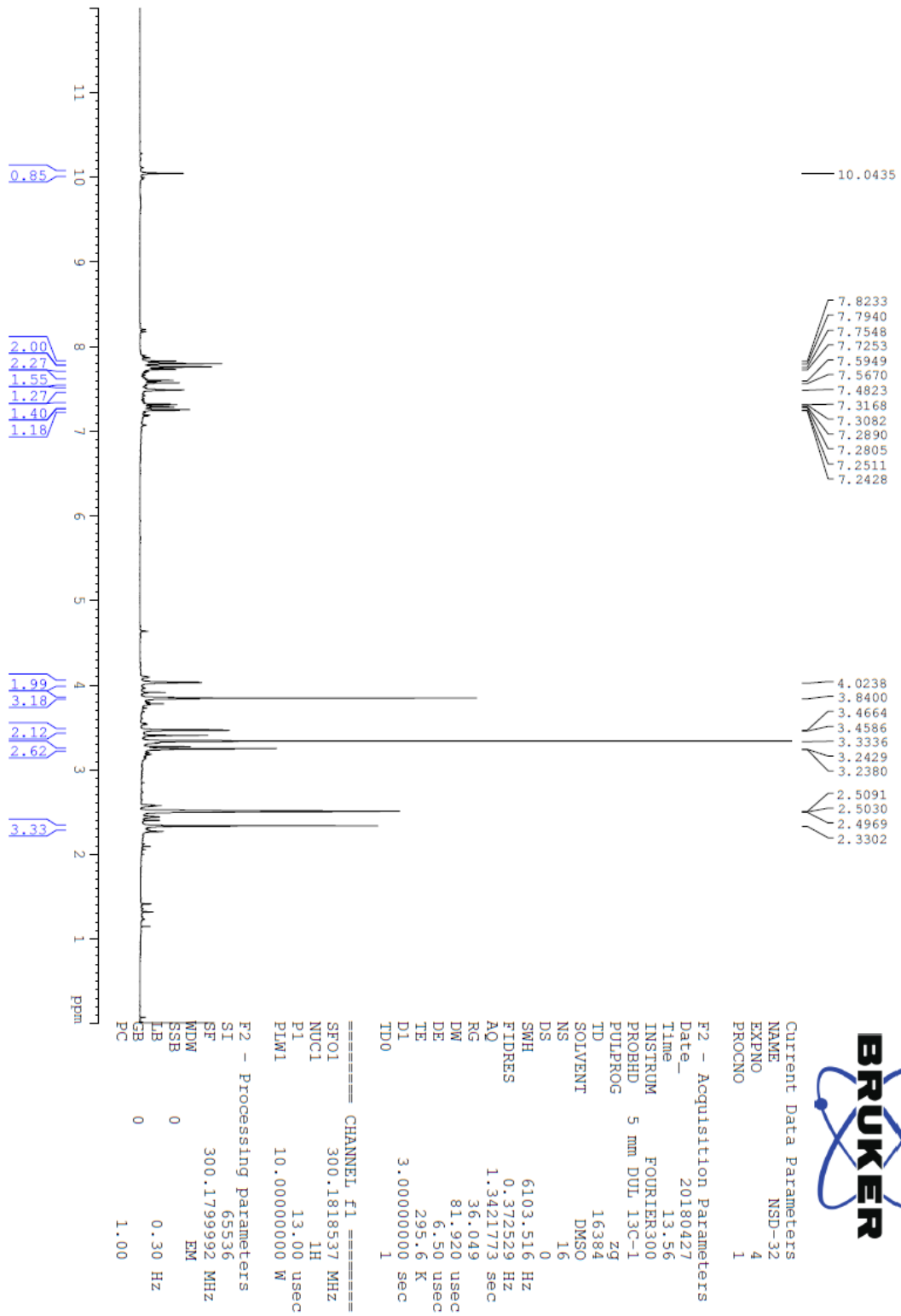
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₃H₂₂N₂O₃ için hesaplanan: 375.1703, bulunan: 375.1711.

DOPNALAB

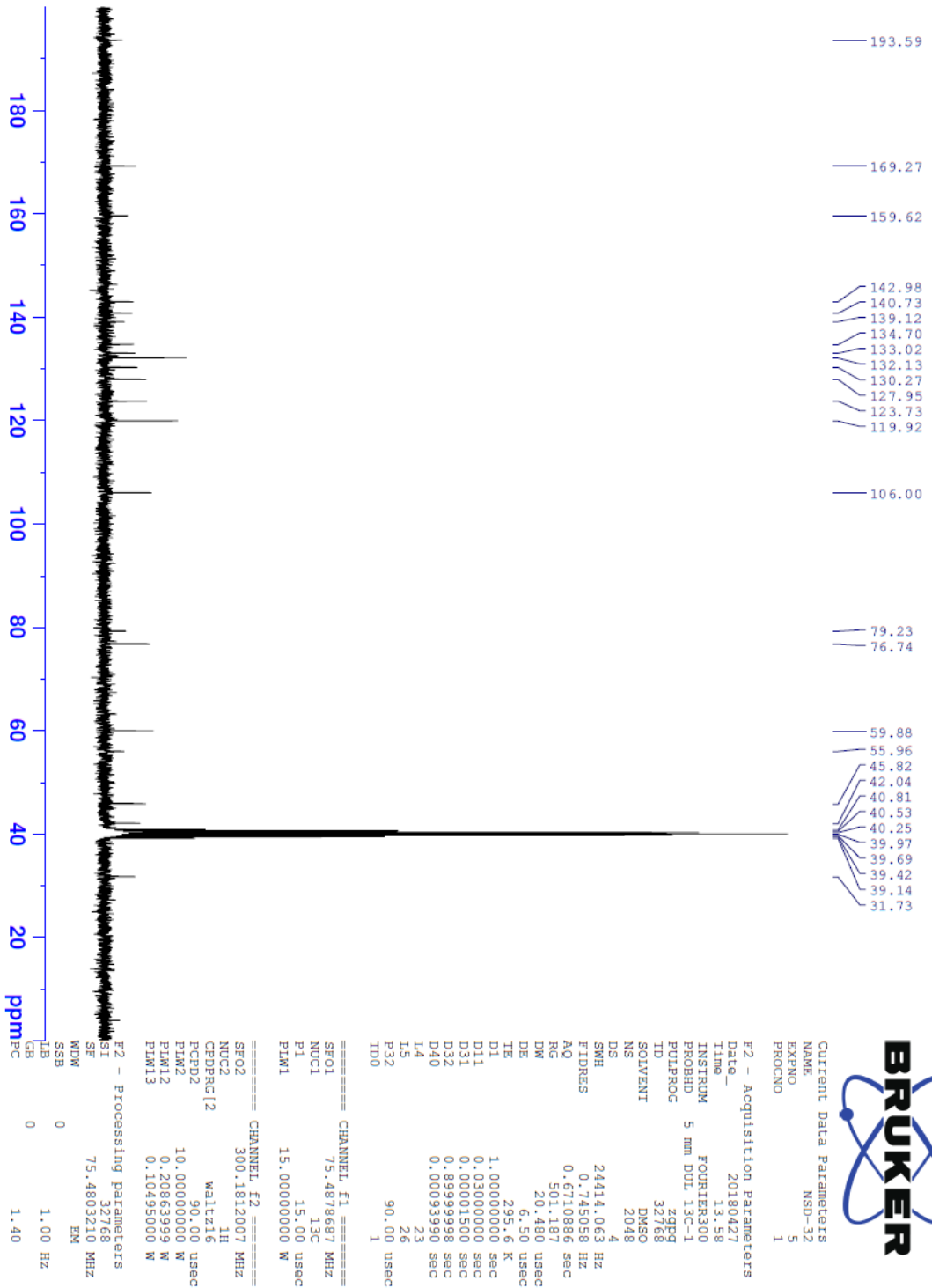
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 13:15:50 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D321.ispd |
| Spectrum name | D321 |
| Sample name | D32 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

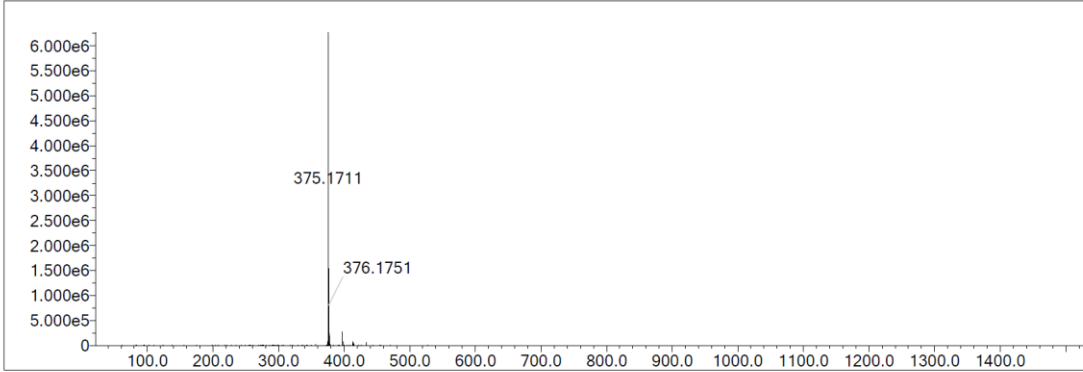
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

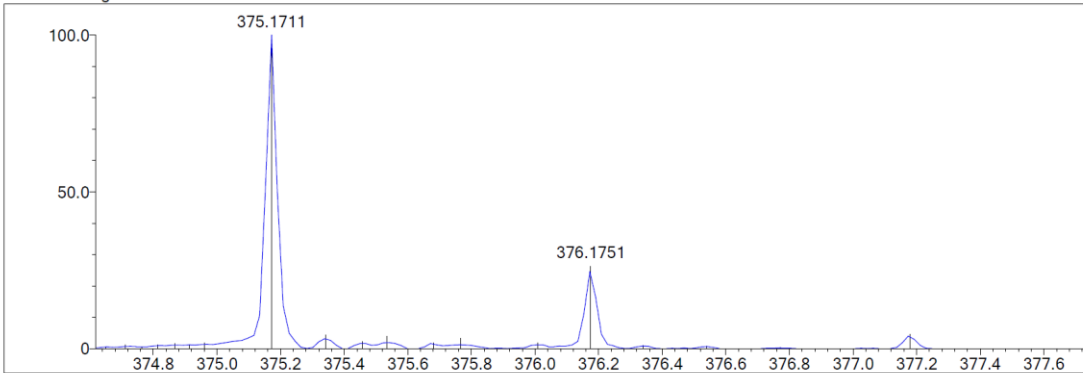
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

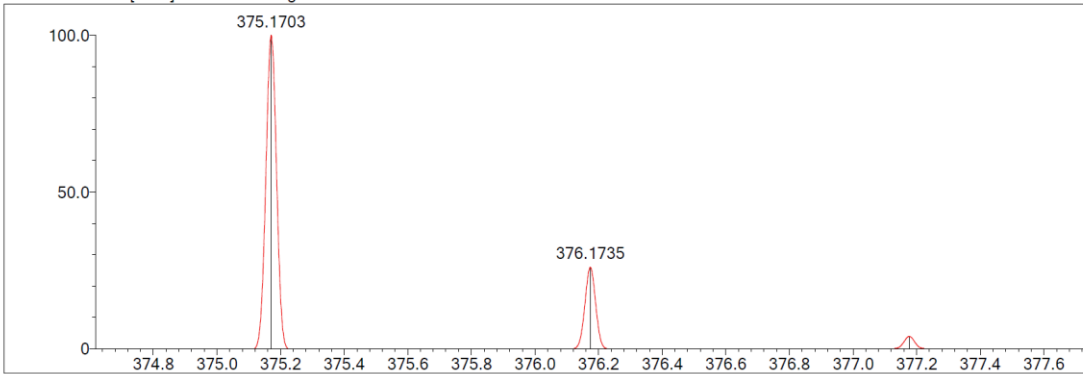
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.307 -> 2.427 Scan# : 347 -> 365



Measured region for 375.1711 m/z



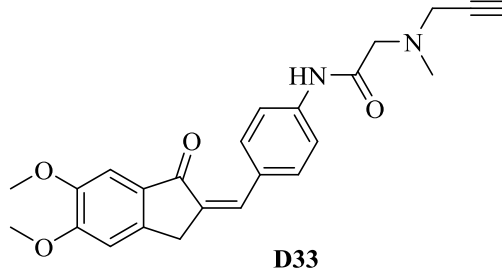
C23 H22 N2 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 375.1703 m/z



| 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)asetamid (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)asetamid (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 (asetamid C=O gerilim bandı), 1589-1498 (C=C gerilim bandı), 1132 (C-N gerilim bandı), 1095 (C-O gerilim bandı), 827 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

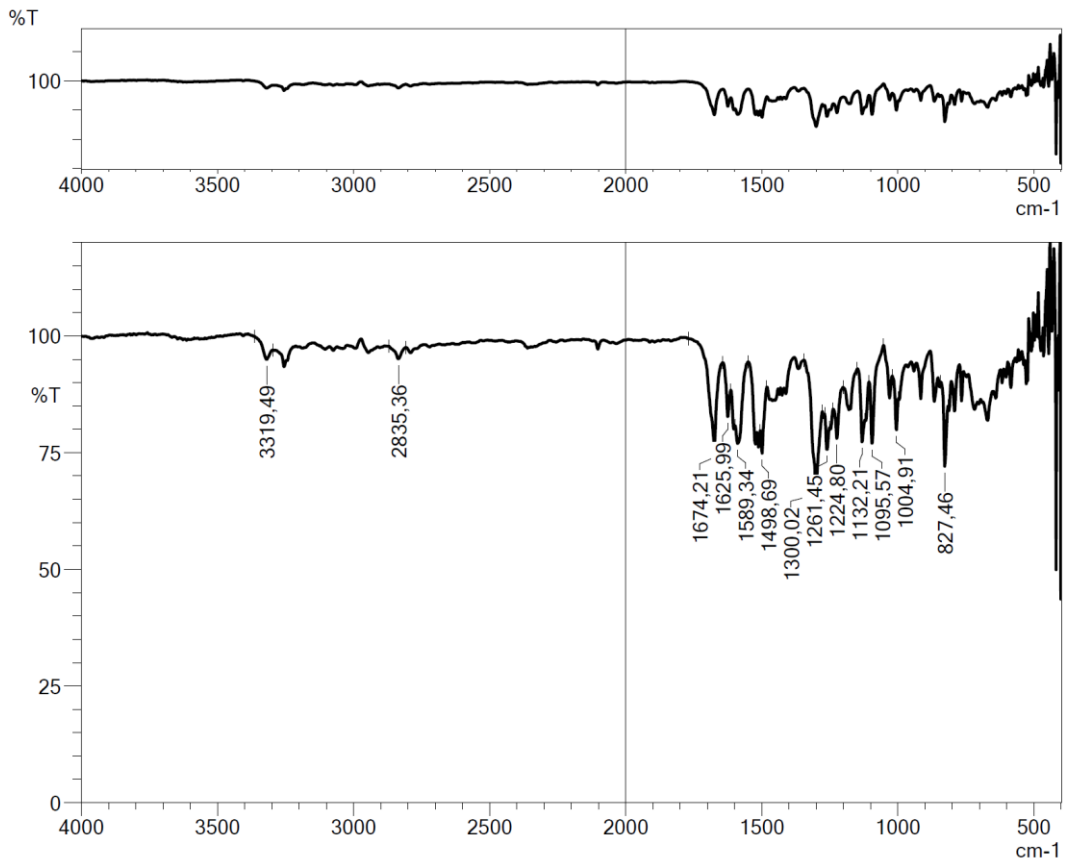
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.33 (3H, s, CH₃), 3.23-3.24 (3H, m, CH, CH₂), 3.46 (1H, d, $J=2.28$ Hz, CH₂), 3.84 (3H, s, OCH₃), 3.91 (3H, s, OCH₃), 3.99 (2H, s, CH₂), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.22 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.48 (1H, s, C=CH), 7.70 (2H, d, $J=8.86$ Hz, disübstitüe benzen CH), 7.79 (2H, d, $J=8.71$ Hz, disübstitüe 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.

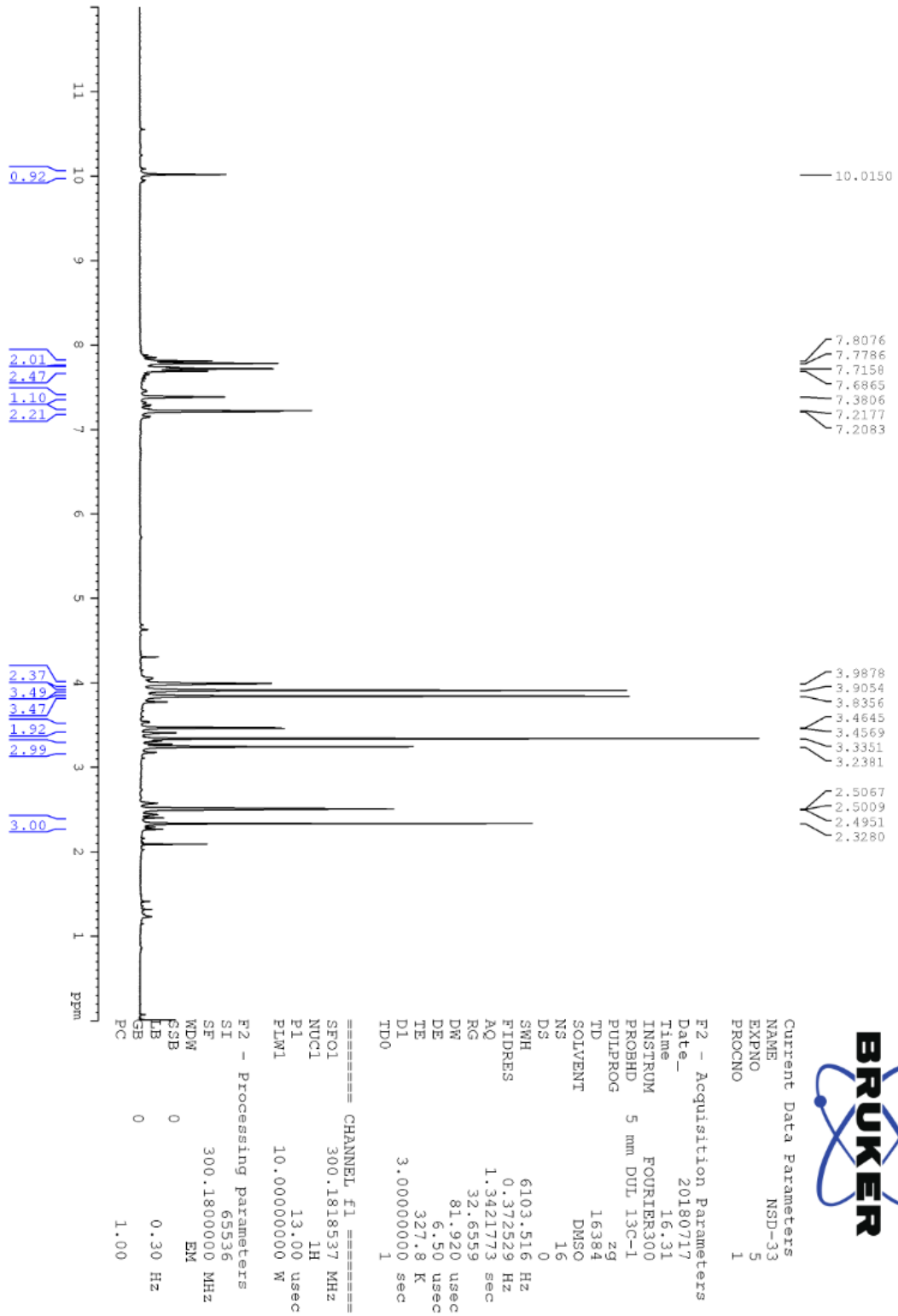
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₄H₂₄N₂O₄ için hesaplanan: 405.1809, bulunan: 405.1821.

DOPNALAB

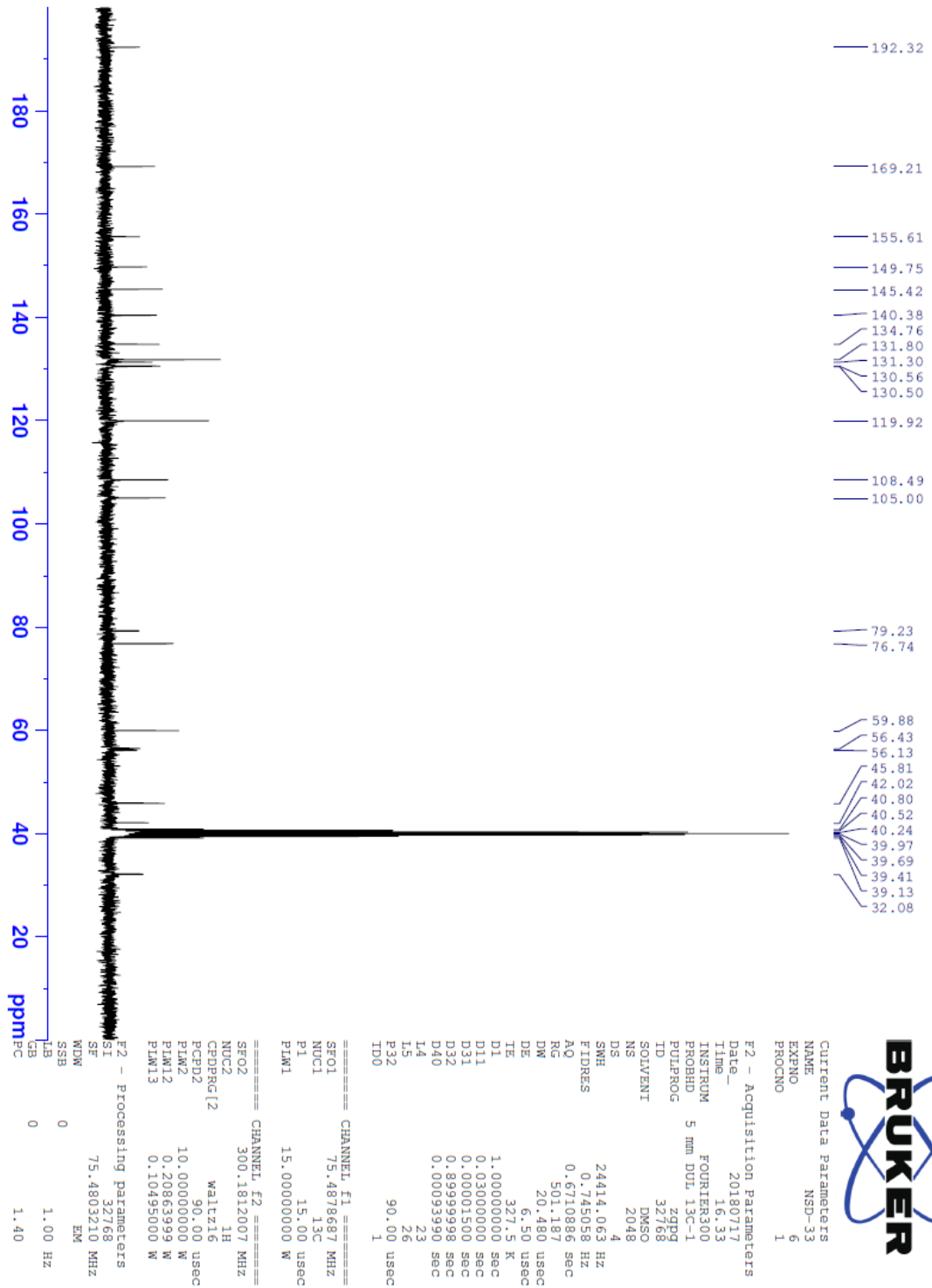
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 13:20:32 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D331.ispd |
| Spectrum name | D331 |
| Sample name | D33 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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



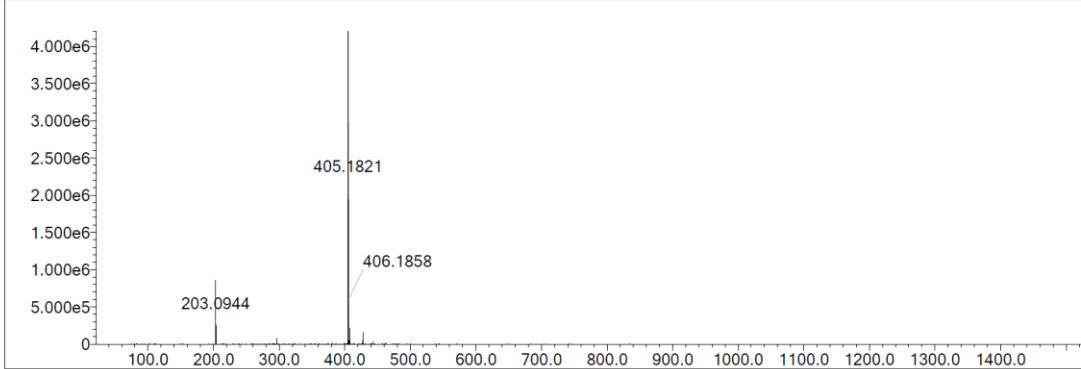
Şekil 5.214. Bileşik D33'e ait ¹³C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Serkan\NSD-33_72.lcd

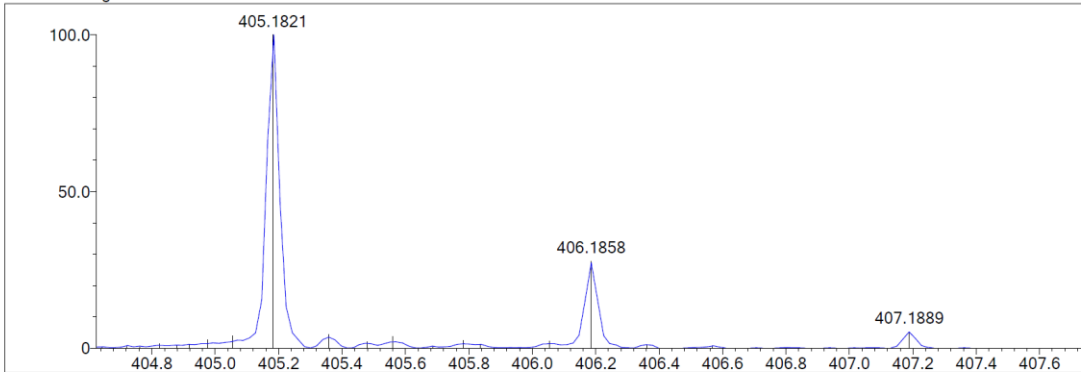
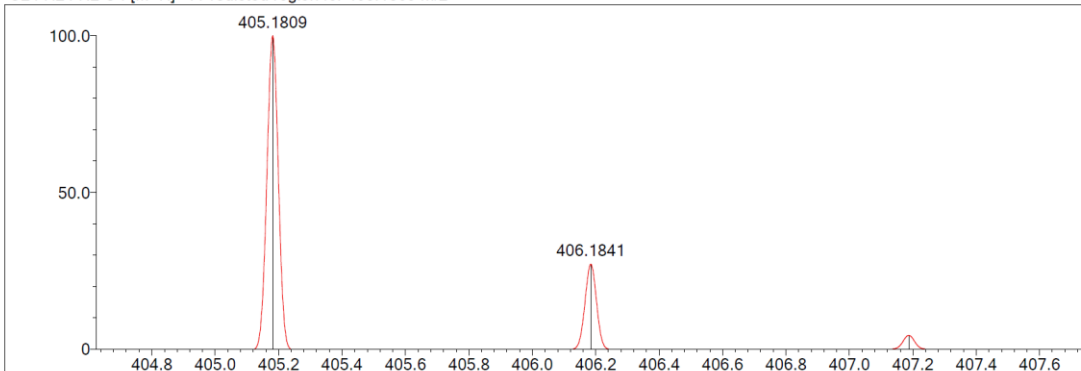
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 MSn Iso RI (%): 10.00
 MSn Logic Mode: AND
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.213 -> 2.373 Scan# : 333 -> 357



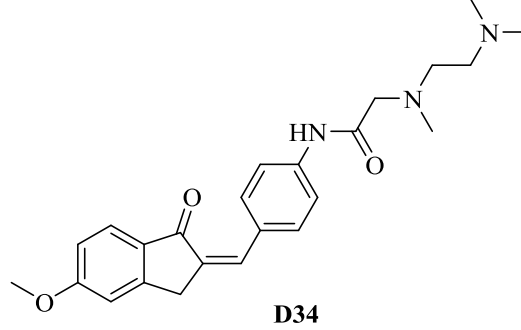
Measured region for 405.1821 m/z

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)asetamid (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)asetamid (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 (asetamid C=O gerilim bandı), 1579-1514 (C=C gerilim bandı), 1165 (C-N gerilim bandı), 1095 (C-O gerilim bandı), 825 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

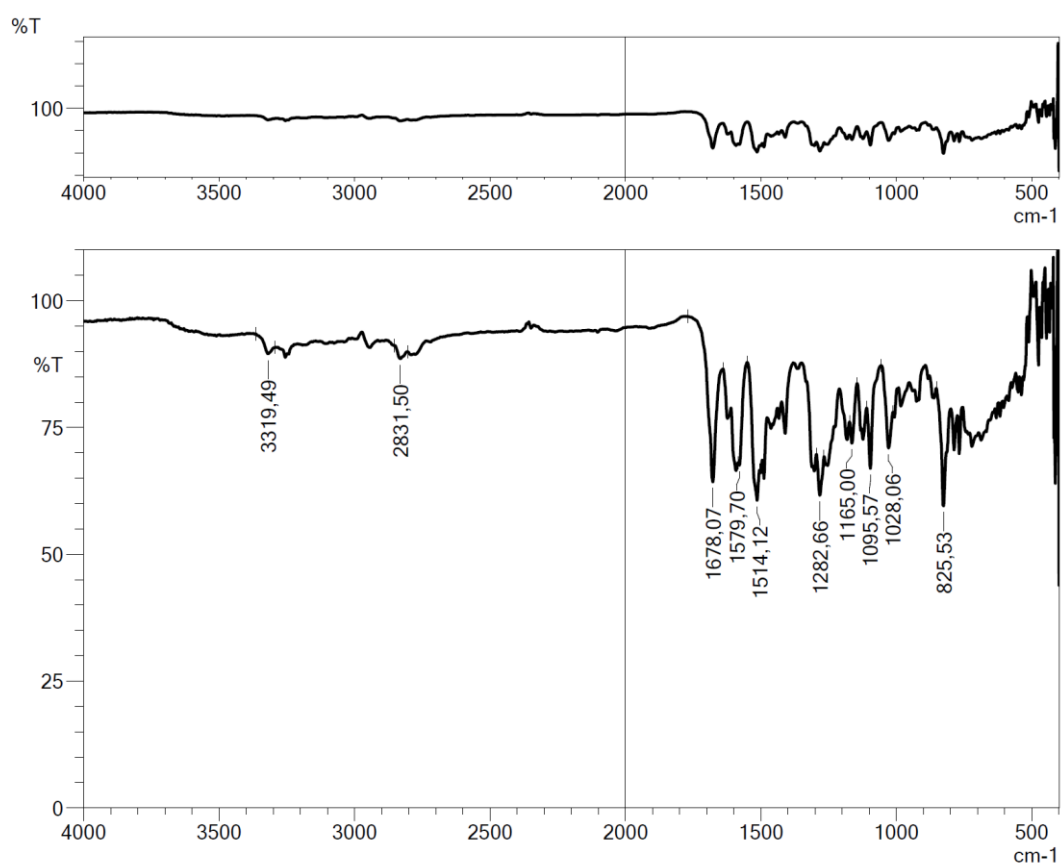
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.87 (2H, s, $J=7.35$ Hz, CH₃), 1.47 (2H, s, $J=7.35$ Hz, CH₂), 2.30 (3H, s, CH₃), 2.40 (2H, t, $J=7.41$ Hz, CH₂), 3.15 (2H, m, CH₂), 3.89 (3H, s, OCH₃), 4.04 (2H, s, CH₂), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.17 (1H, $J=1.98$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.72 (3H, m, disübstitüe benzen CH, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.79 (2H, d, $J=8.76$ Hz, disübstitüe benzen CH), 9.89 (1H, s, NH).

¹³C-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) [M+H]⁺: C₂₄H₂₉N₃O₃ 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



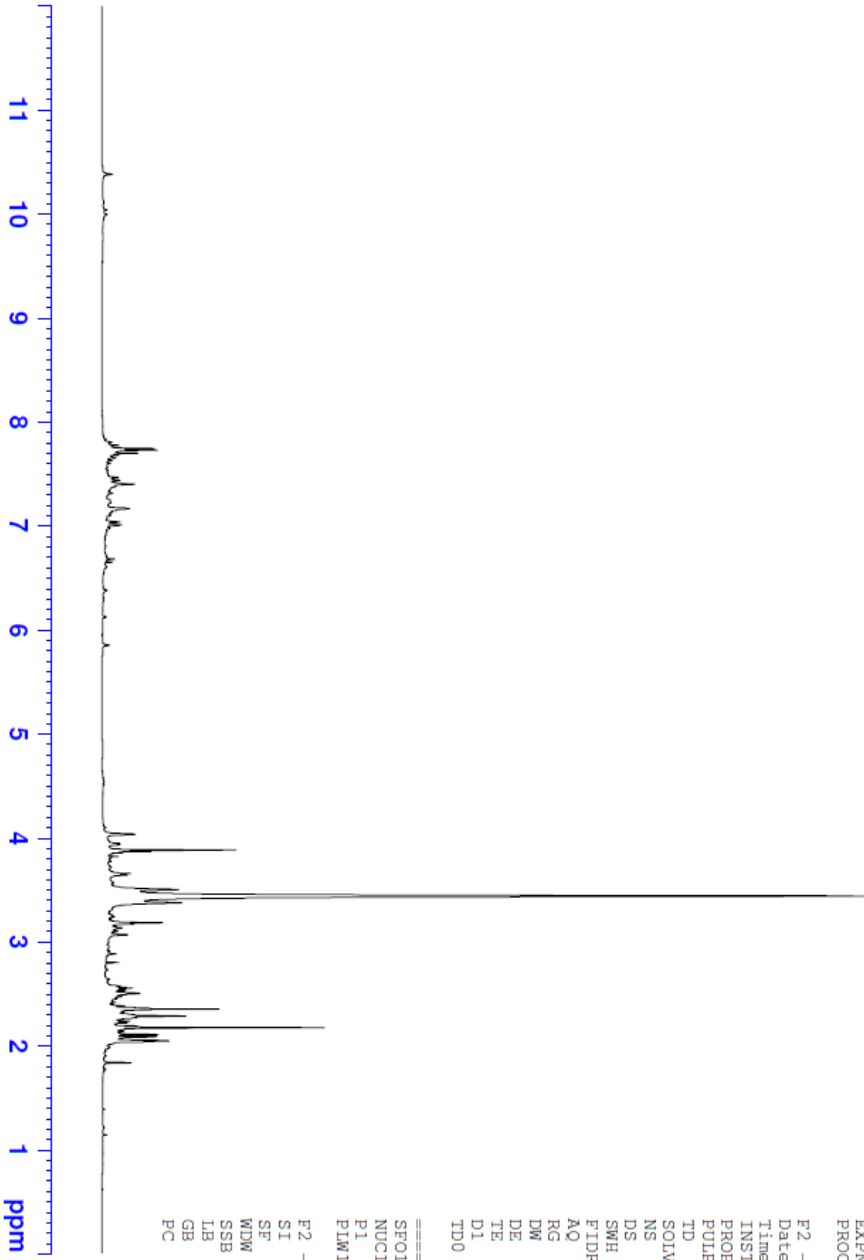
Current Data Parameters
NAME NSD-34.2
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

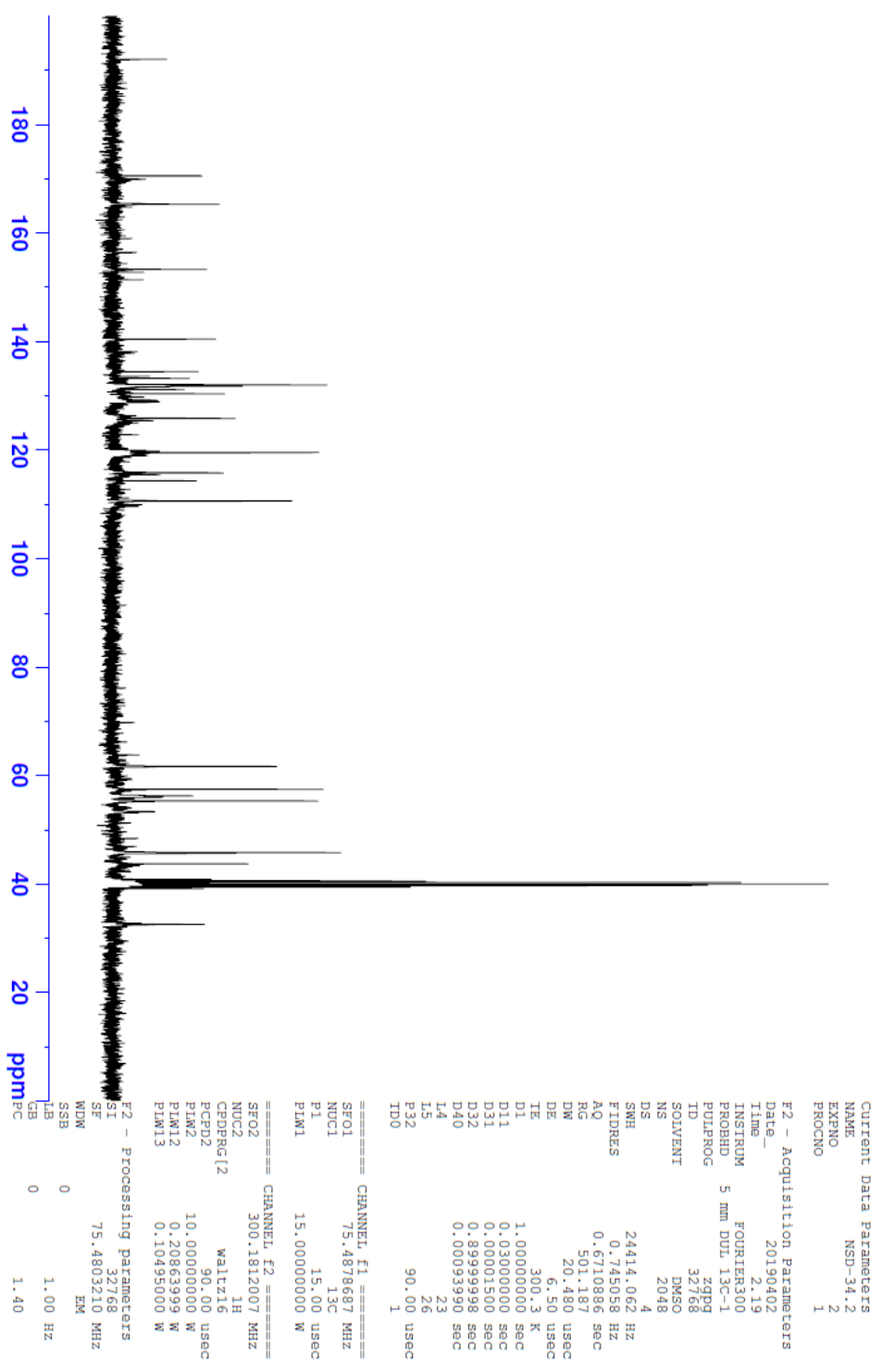
Date_ 20190402
Time 2.17
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 3.981
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 299.8 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

==== 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

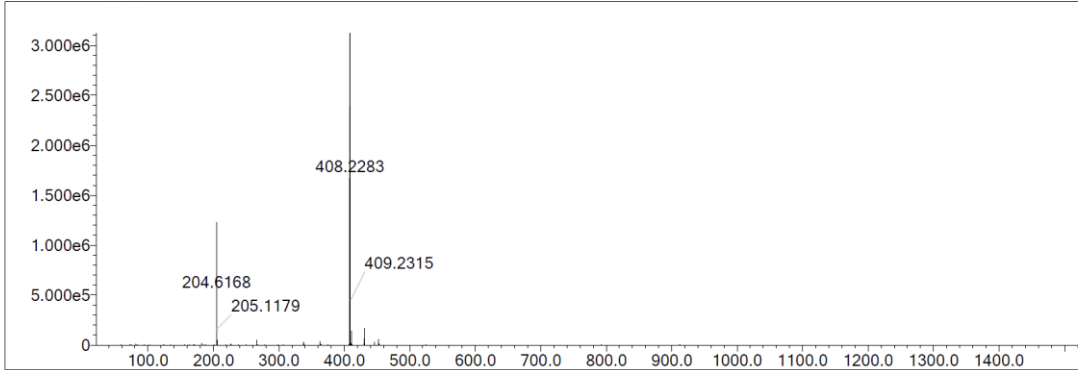
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

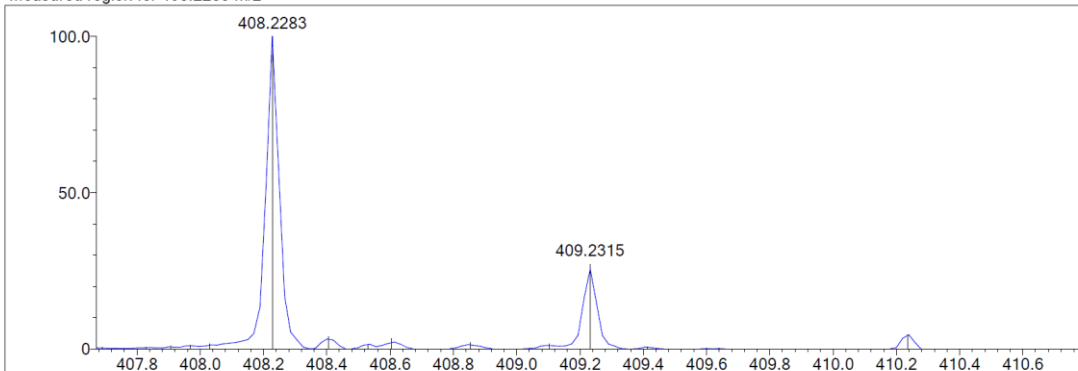
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

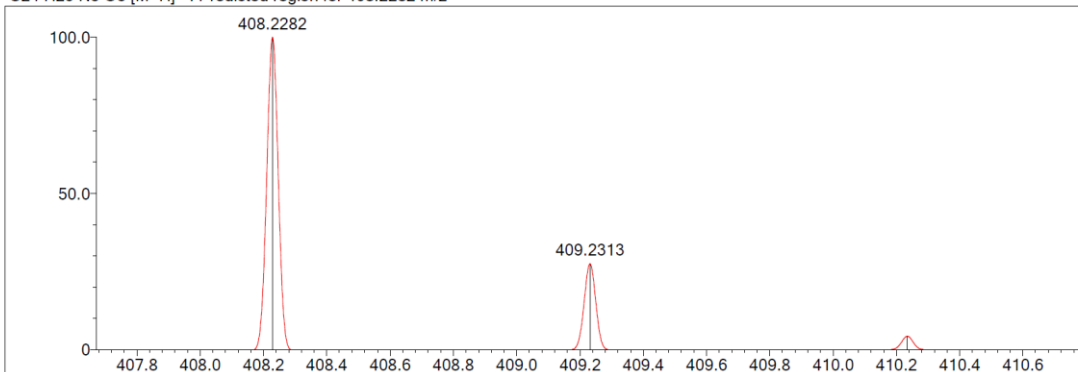
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.200 -> 5.360 Scan#: 781 -> 805



Measured region for 408.2283 m/z



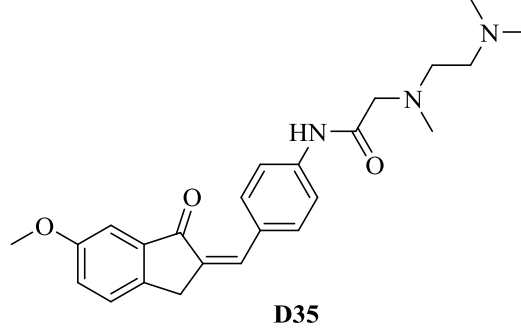
C24 H29 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 408.2282 m/z



| 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)asetamid (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)asetamid (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).

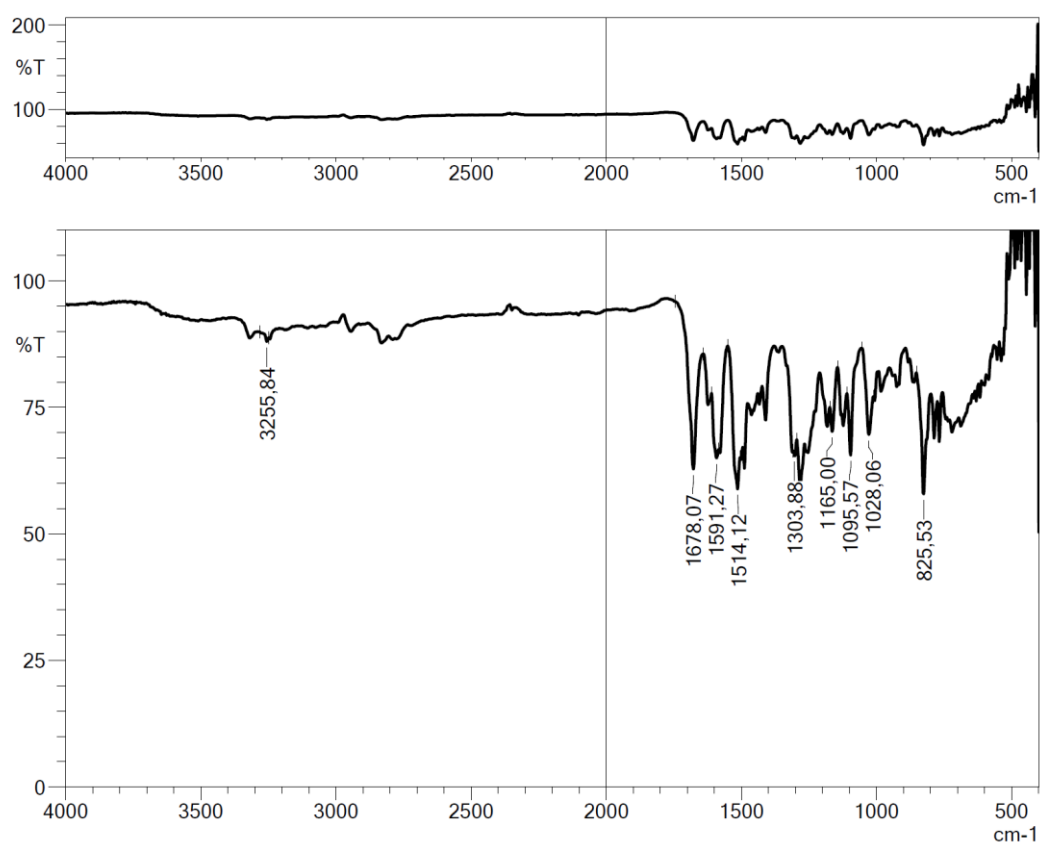
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.19 (6H, s, CH₃), 2.36 (3H, s, CH₃), 2.39 (2H, t, *J*=5.94 Hz, CH₂), 2.57 (2H, t, *J*=6.09 Hz, CH₂), 3.19 (2H, m, CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃), 4.00 (2H, s, CH₂), 7.23 (1H, *J*=2.52 Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.28 (1H, dd, *J*₁=8.31 Hz, *J*₂=2.58 Hz, metoksi-1-okso-indeniliden 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).

¹³C-NMR (75 MHz, 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.

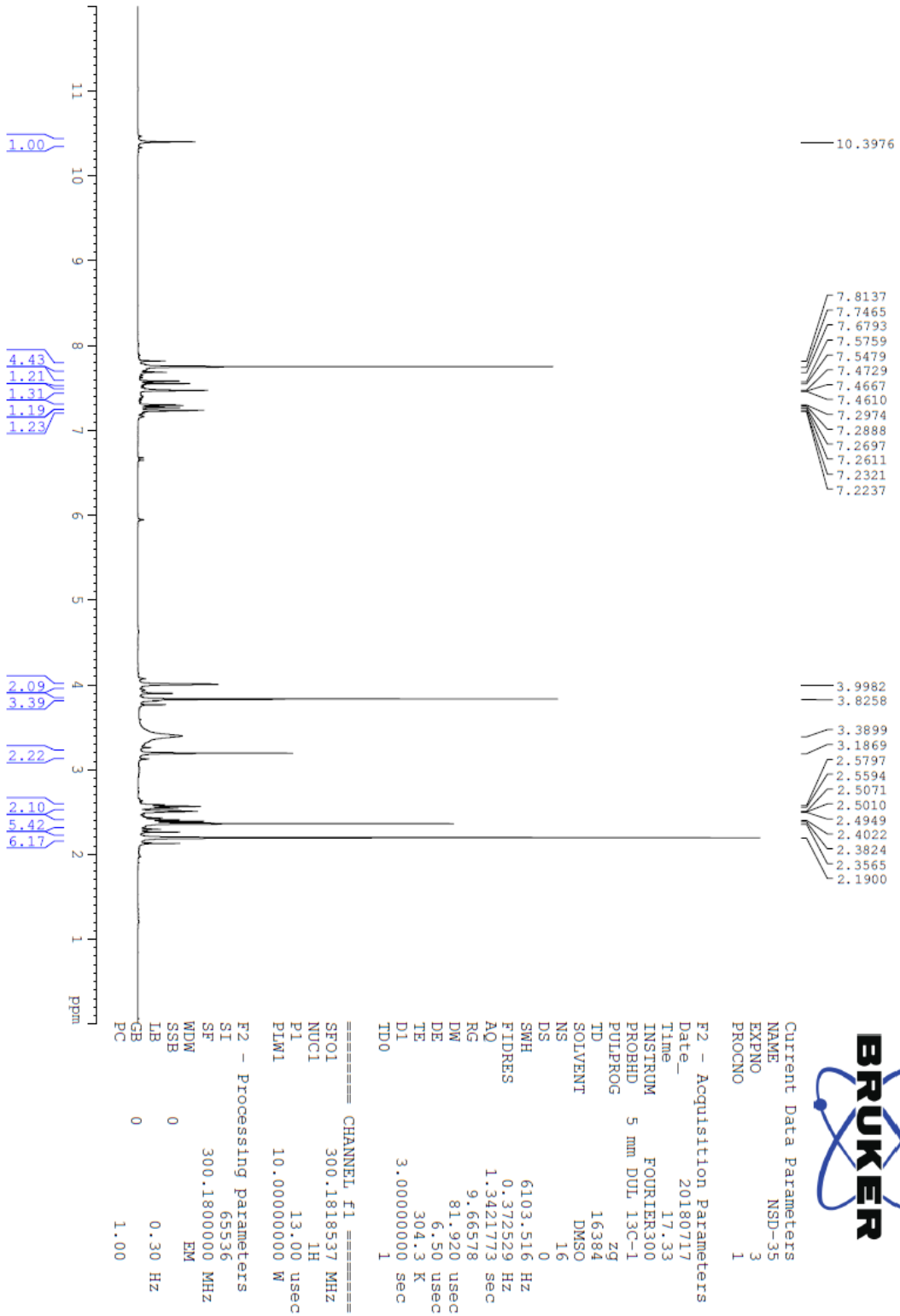
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₄H₂₉N₃O₃ için hesaplanan: 408.2282, bulunan: 408.2288.

DOPNALAB

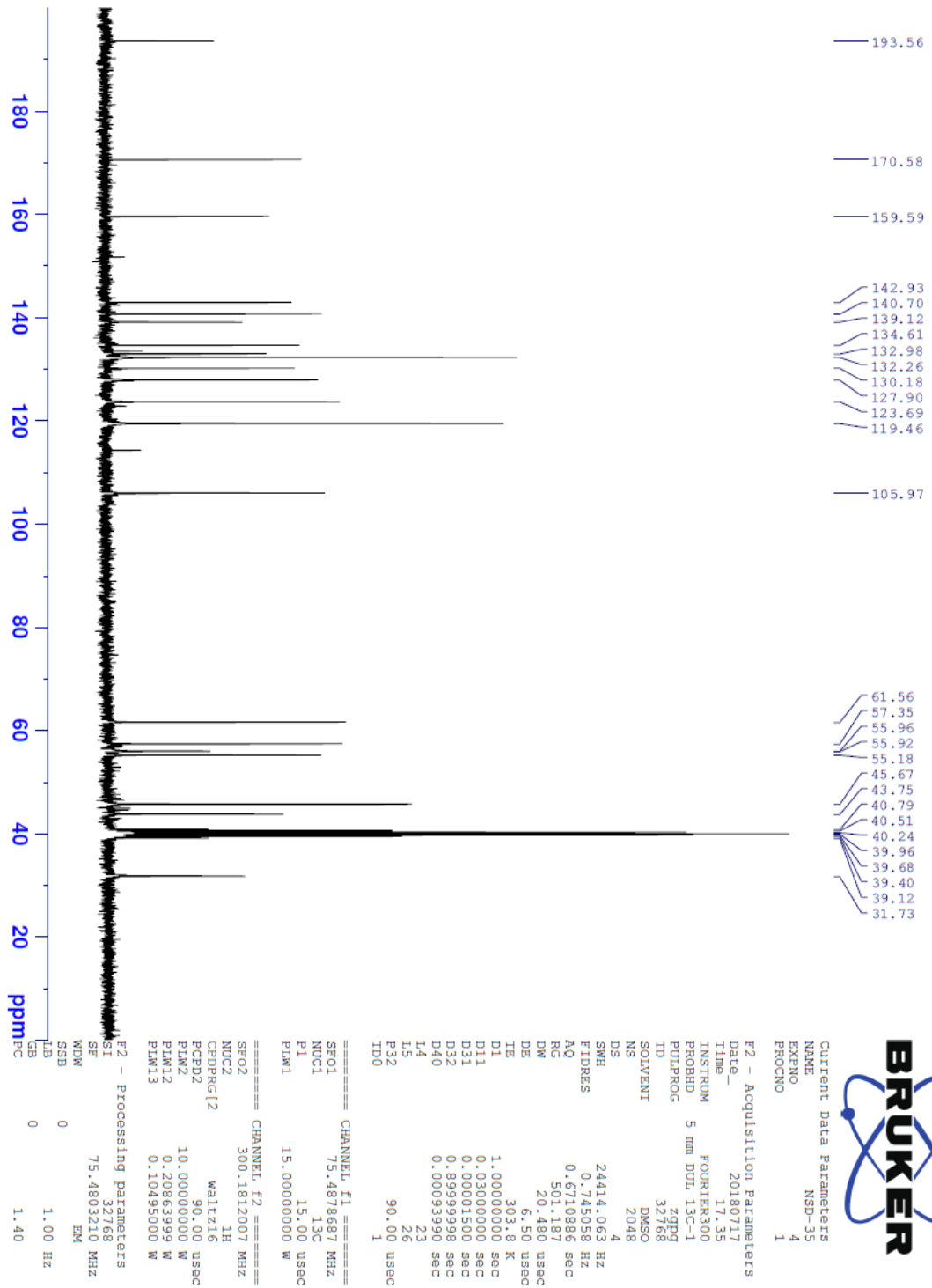
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 13:25:56 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D351.ispd |
| Spectrum name | D351 |
| Sample name | D35 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

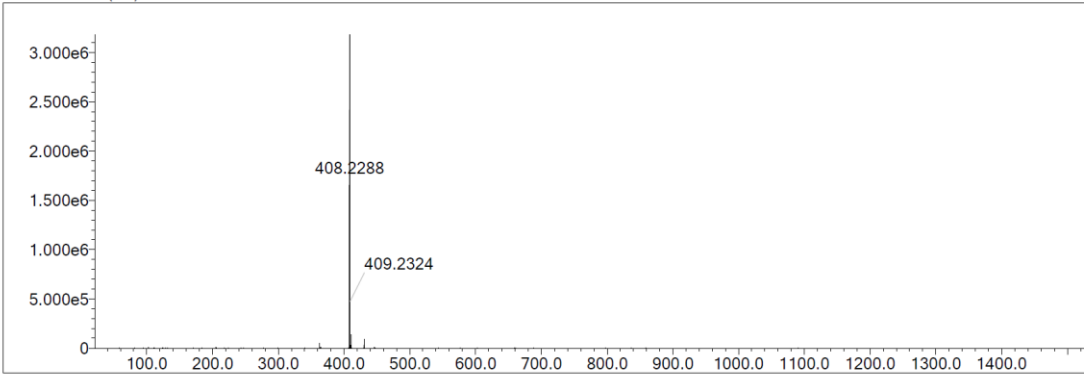
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

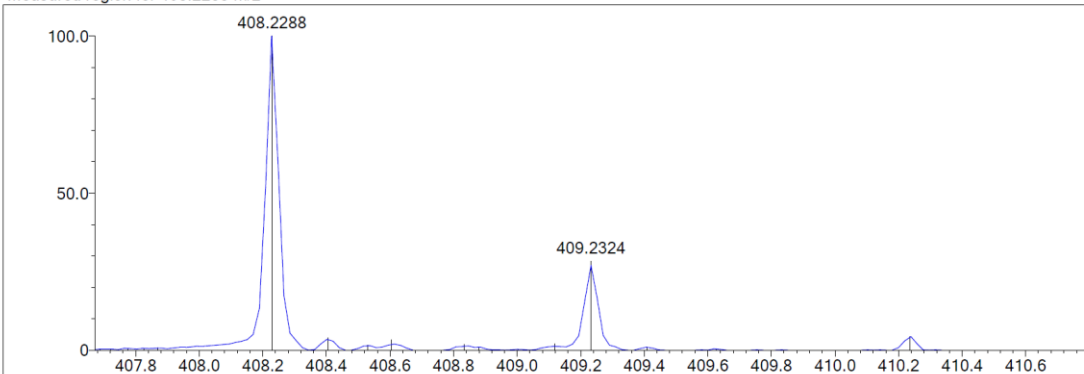
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

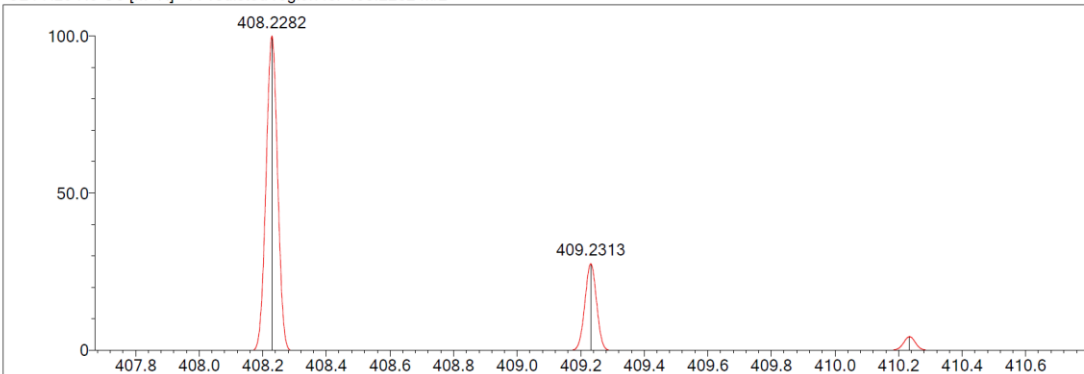
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.307 -> 5.520 Scan# : 797 -> 829



Measured region for 408.2288 m/z



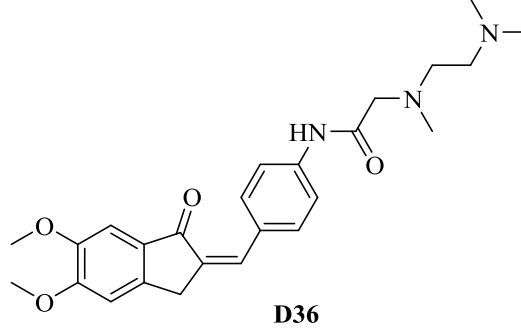
C24 H29 N3 O3 [M+H]+ : Predicted region for 408.2282 m/z



| 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)asetamid (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)asetamid (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 (asetamid 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).

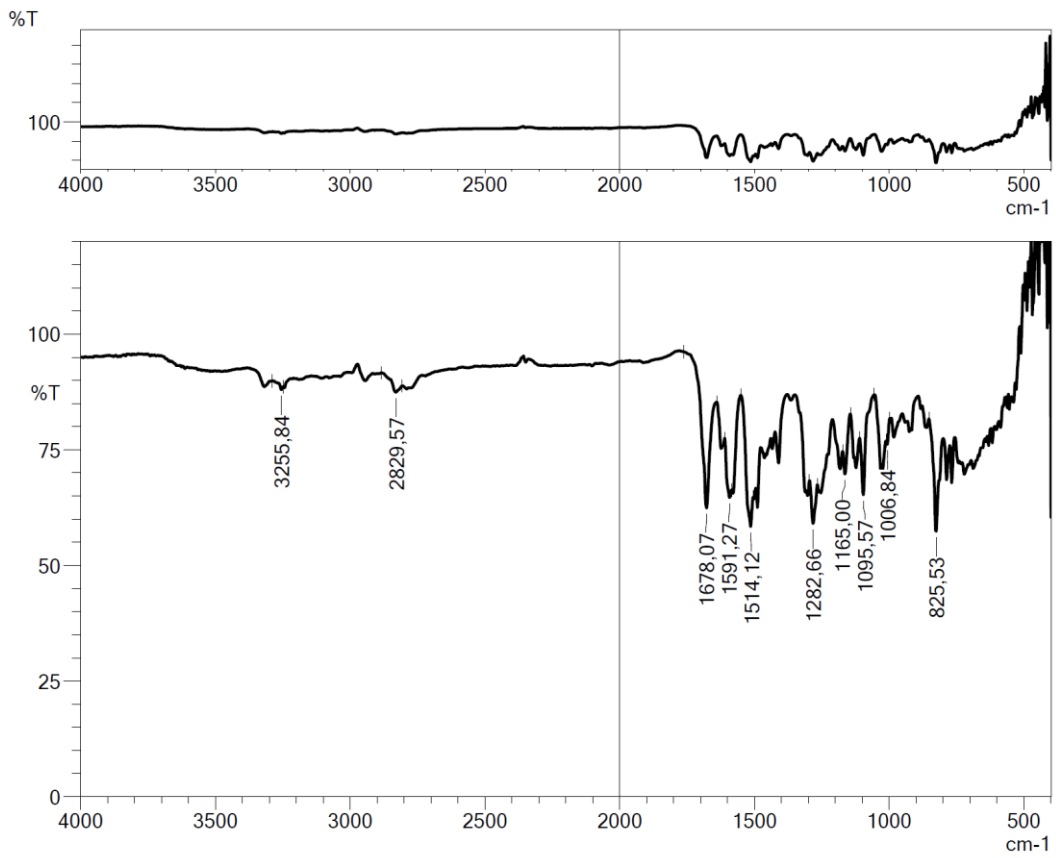
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.21 (6H, s, CH₃), 2.36 (3H, s, CH₃), 2.42 (2H, t, *J*=6.04 Hz, CH₂), 2.57 (2H, t, *J*=6.03 Hz, CH₂), 3.19 (2H, m, CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.98 (2H, s, CH₂), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.38 (1H, s, C=CH), 7.71 (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).

¹³C-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.

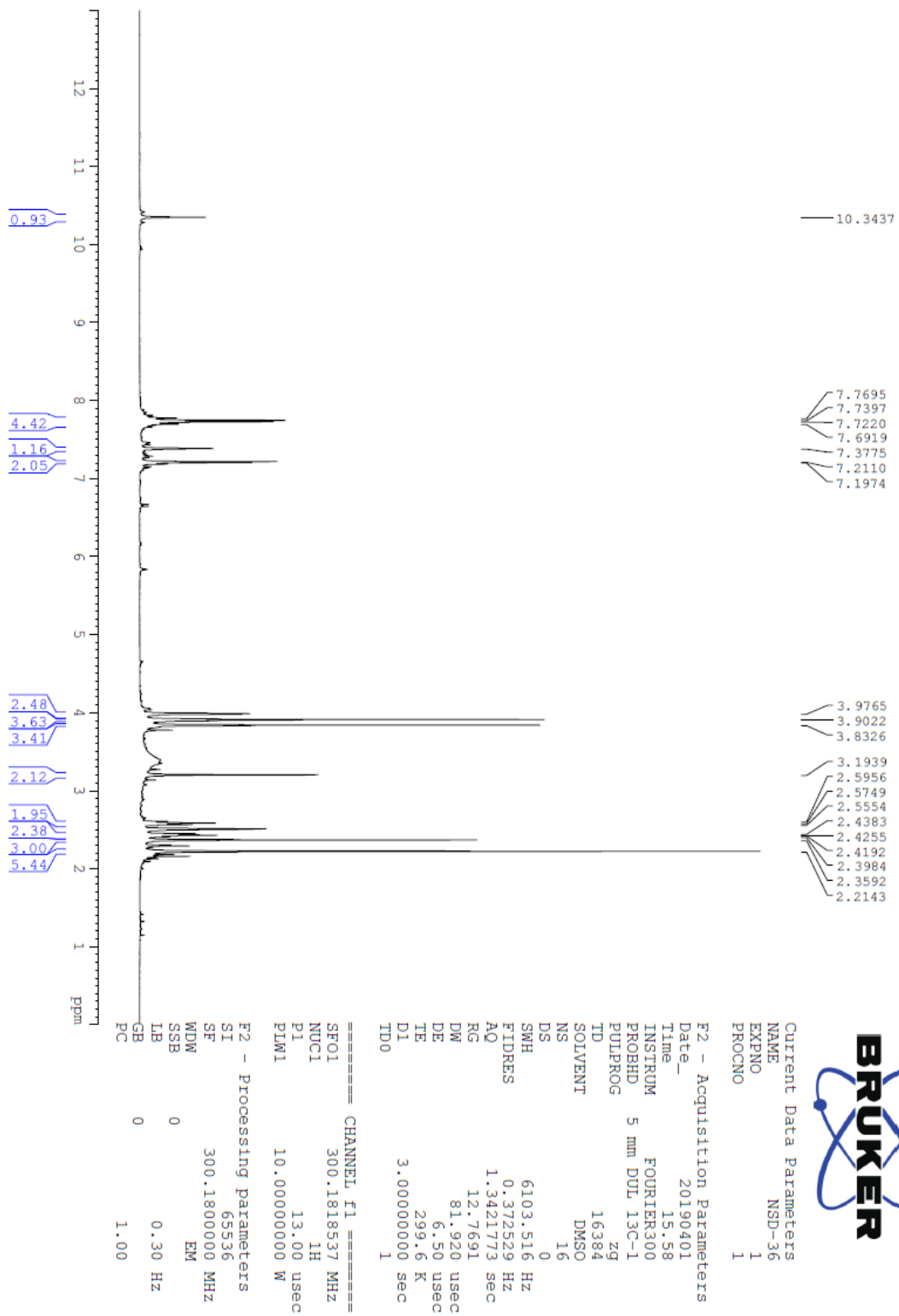
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₅H₃₁N₃O₄ için hesaplanan: 438.2387, bulunan: 438.2398.

DOPNALAB

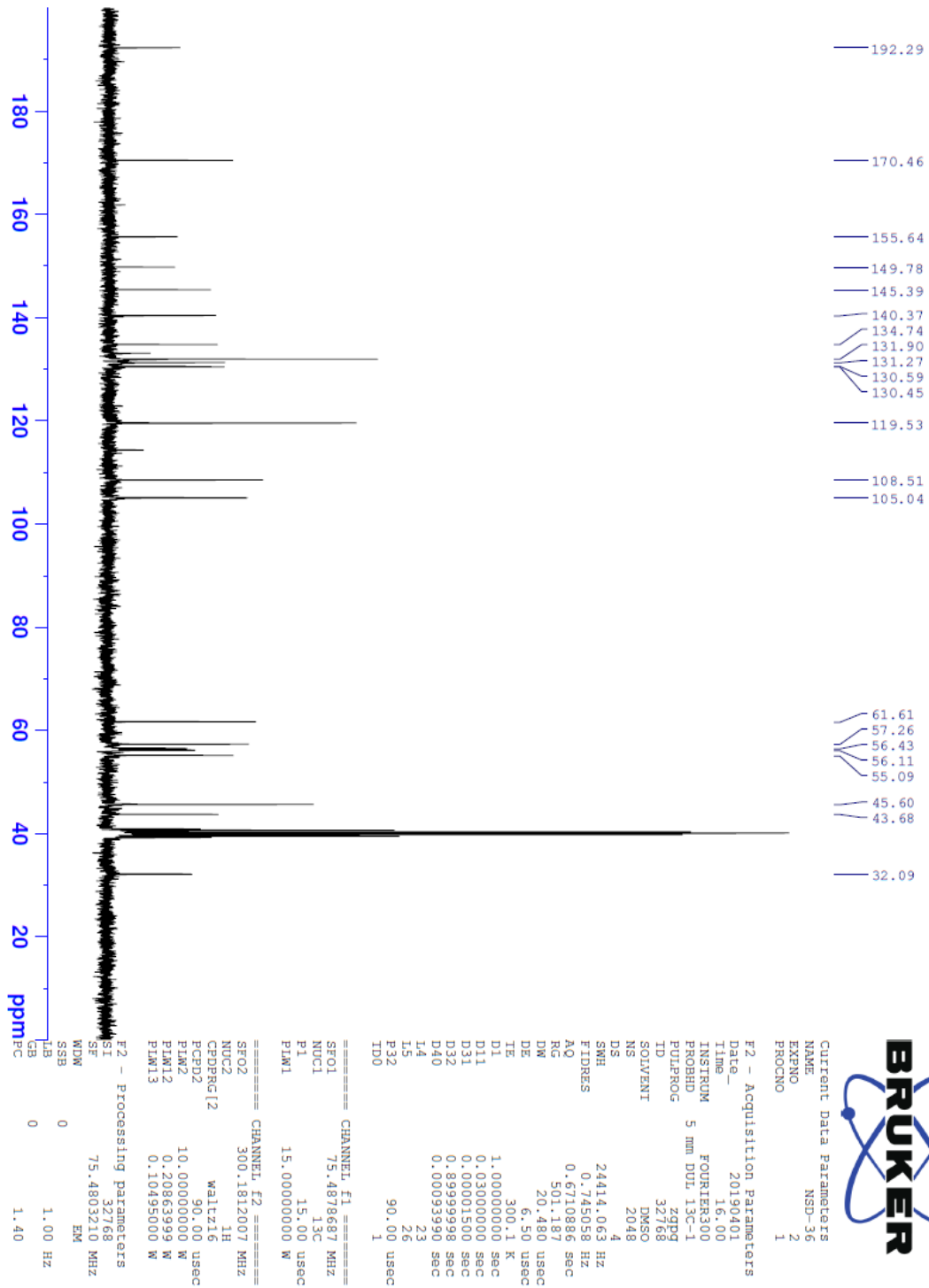
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 13:28:12 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D361.ispd |
| Spectrum name | D361 |
| Sample name | D36 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

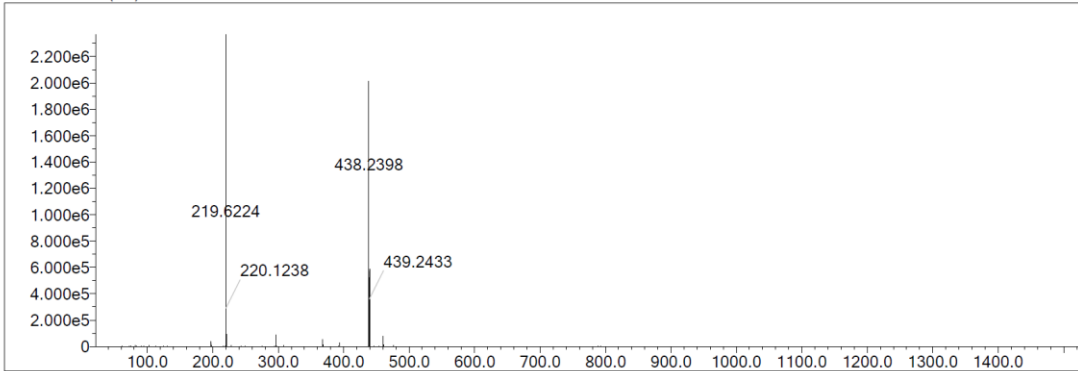
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

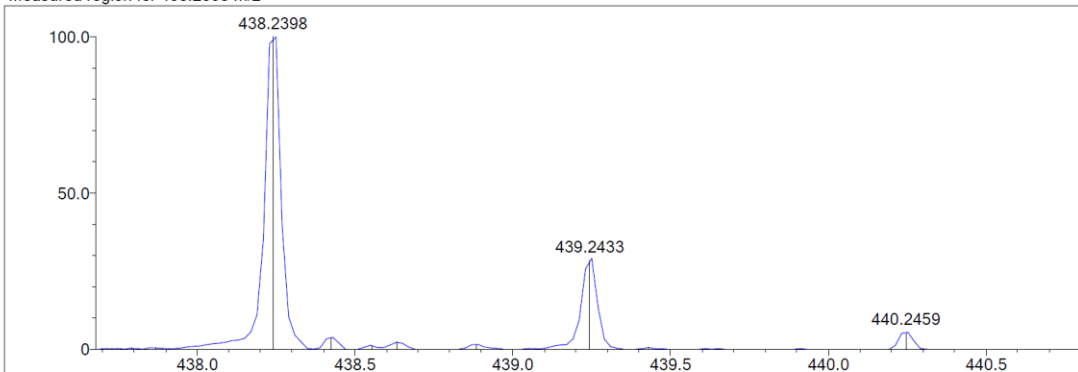
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

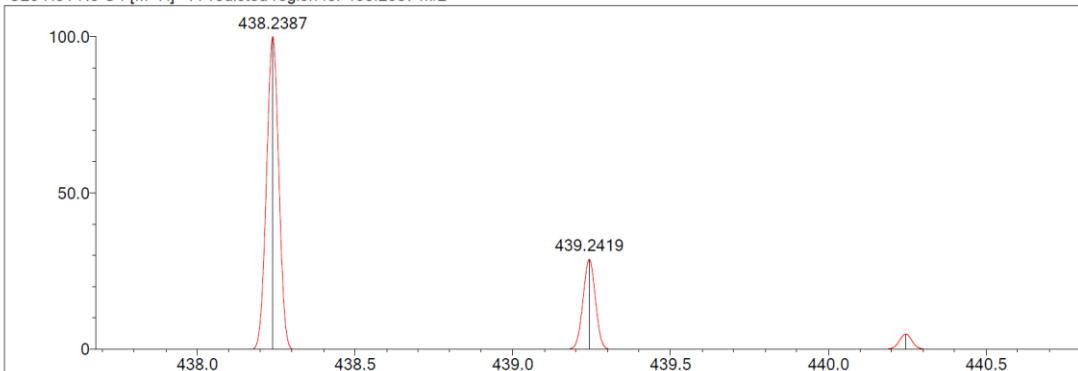
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.880 -> 5.040 Scan# : 733 -> 757



Measured region for 438.2398 m/z



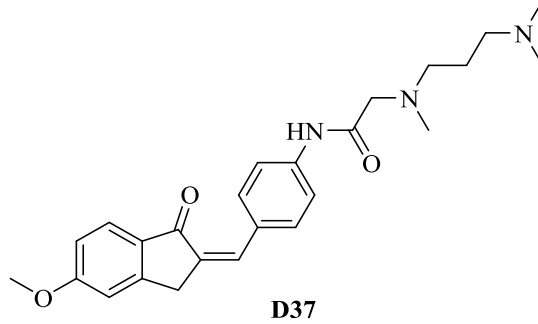
C25 H31 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 438.2387 m/z



| 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)asetamid (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)asetamid (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 (asetamid 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).

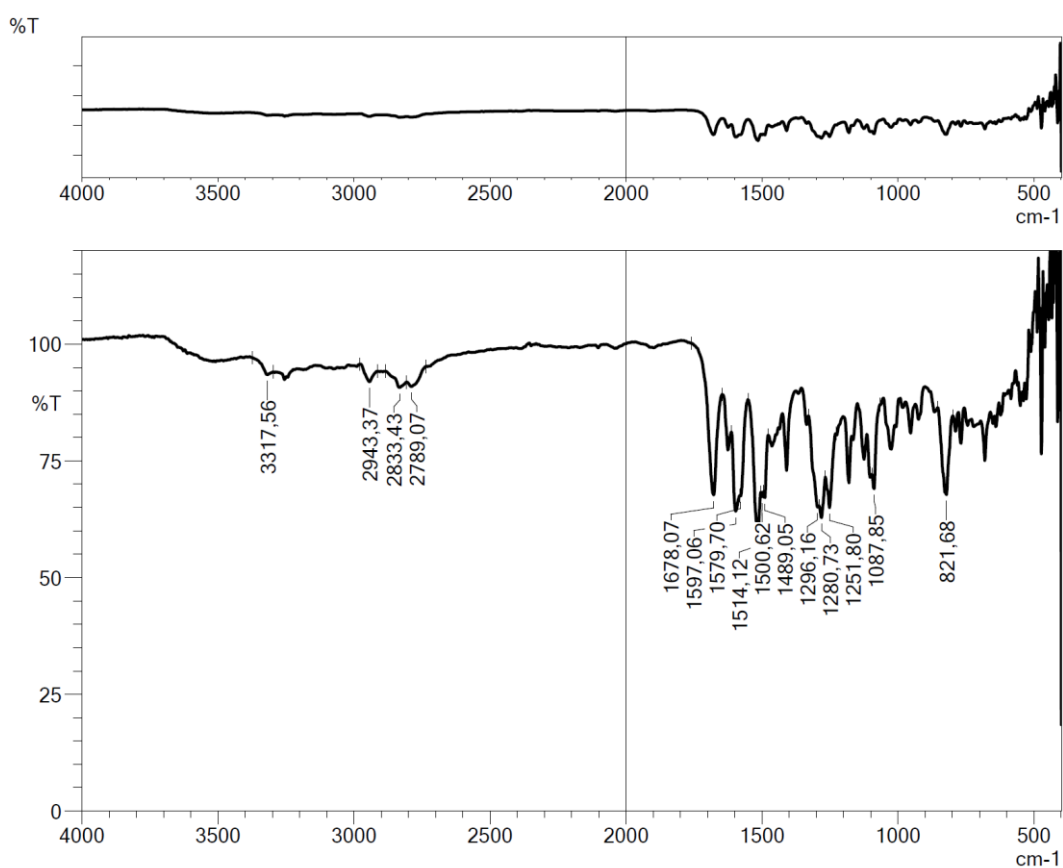
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.59 (2H, p, $J=7.16$ Hz, CH_3), 2.09 (6H, s, CH_3), 2.22 (2H, t, $J=7.07$ Hz, CH_2), 2.30 (3H, s, CH_3), 2.45 (2H, t, $J=7.32$ Hz, CH_2), 3.16 (2H, s, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.05 (2H, s, CH_2), 7.02 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.25$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden 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, 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.

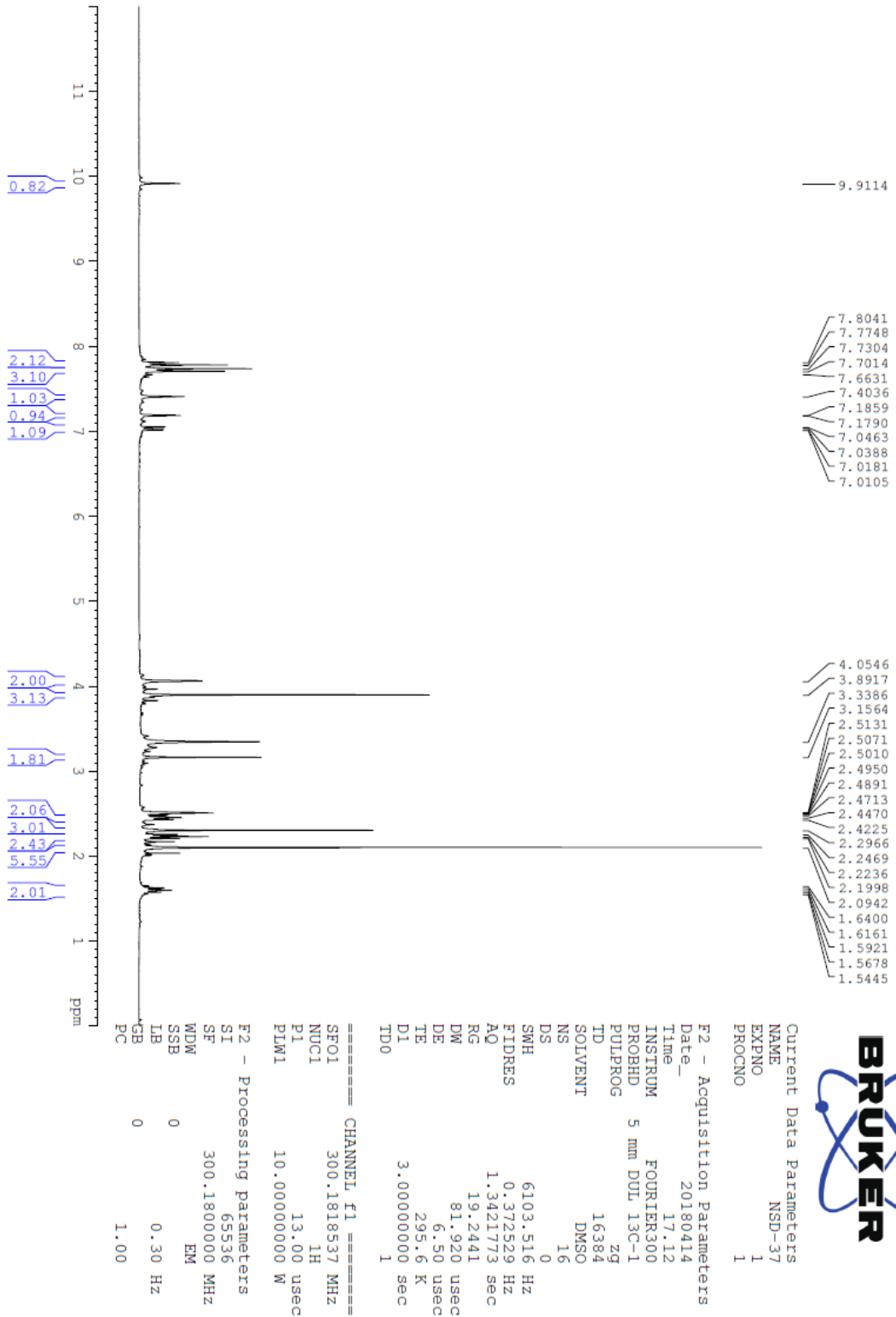
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: 422.2438, bulunan: 422.2458.

DOPNALAB

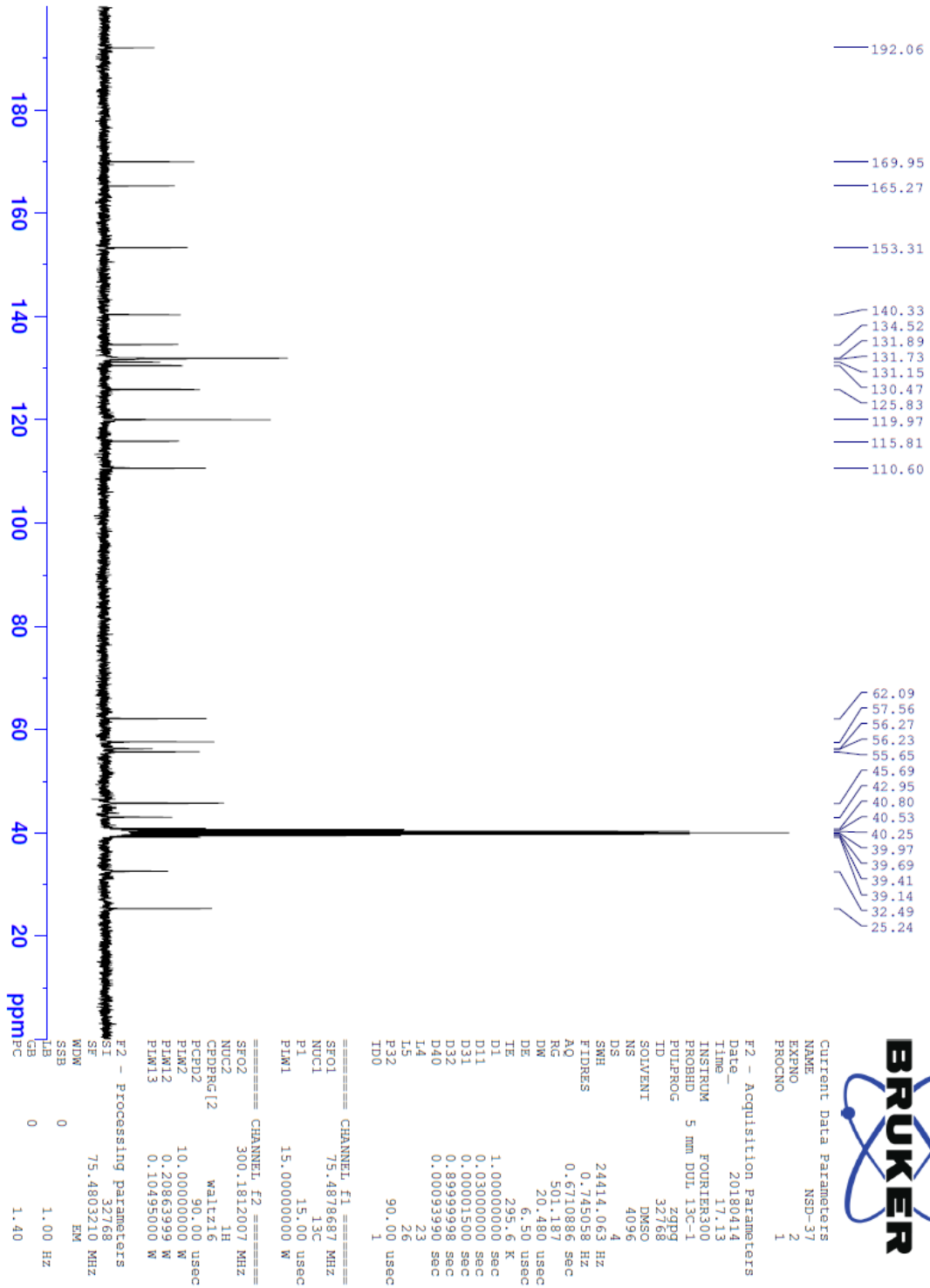
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 13:30:47 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D371.ispd |
| Spectrum name | D371 |
| Sample name | D37 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

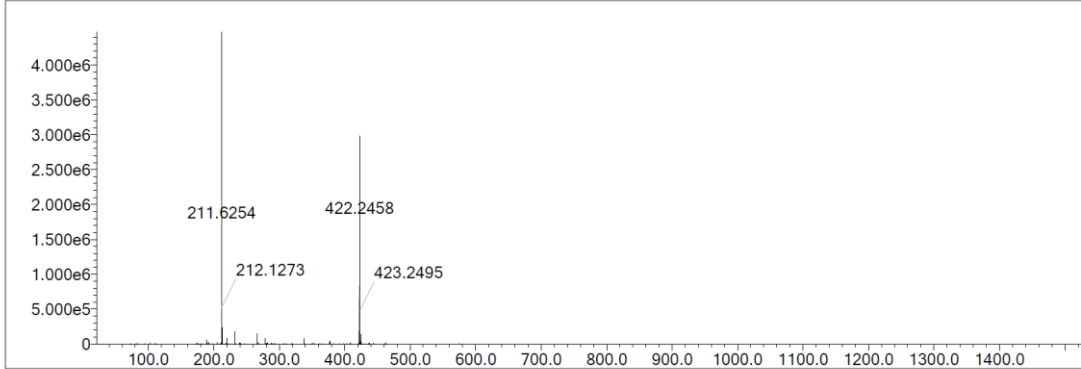
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

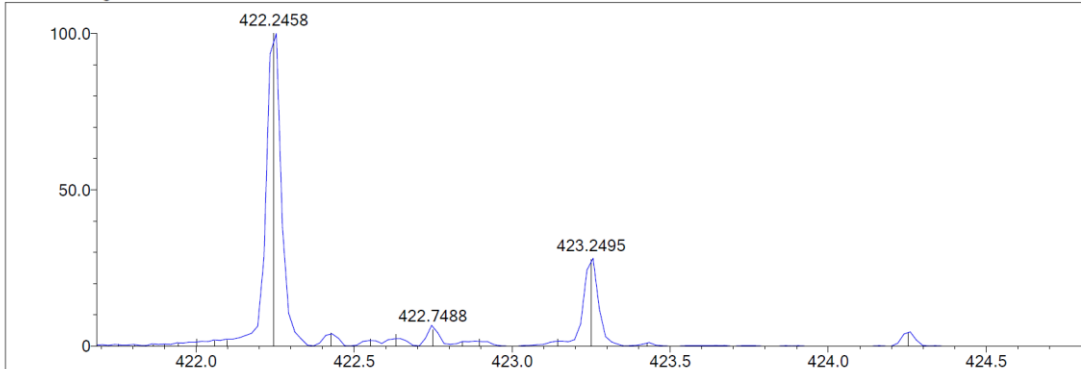
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

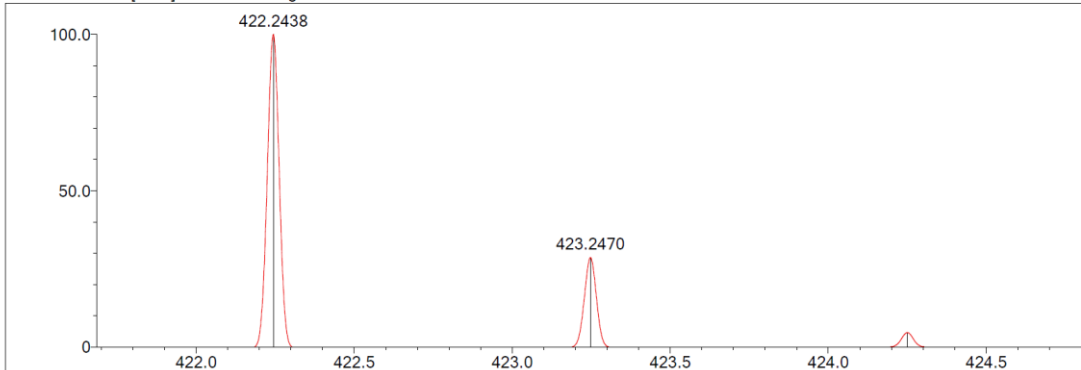
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 1.320 -> 1.653 Scan# : 199 -> 249



Measured region for 422.2458 m/z



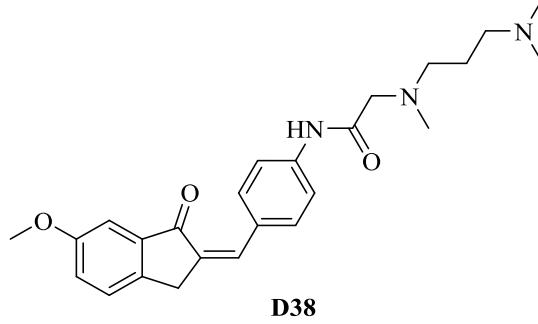
C25 H31 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 422.2438 m/z



| 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)asetamid (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)asetamid (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 (asetamid C=O gerilim bandı), 1514-1409 (C=C gerilim bandı), 1251 (C-N gerilim bandı), 1087 (C-O gerilim bandı), 821 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

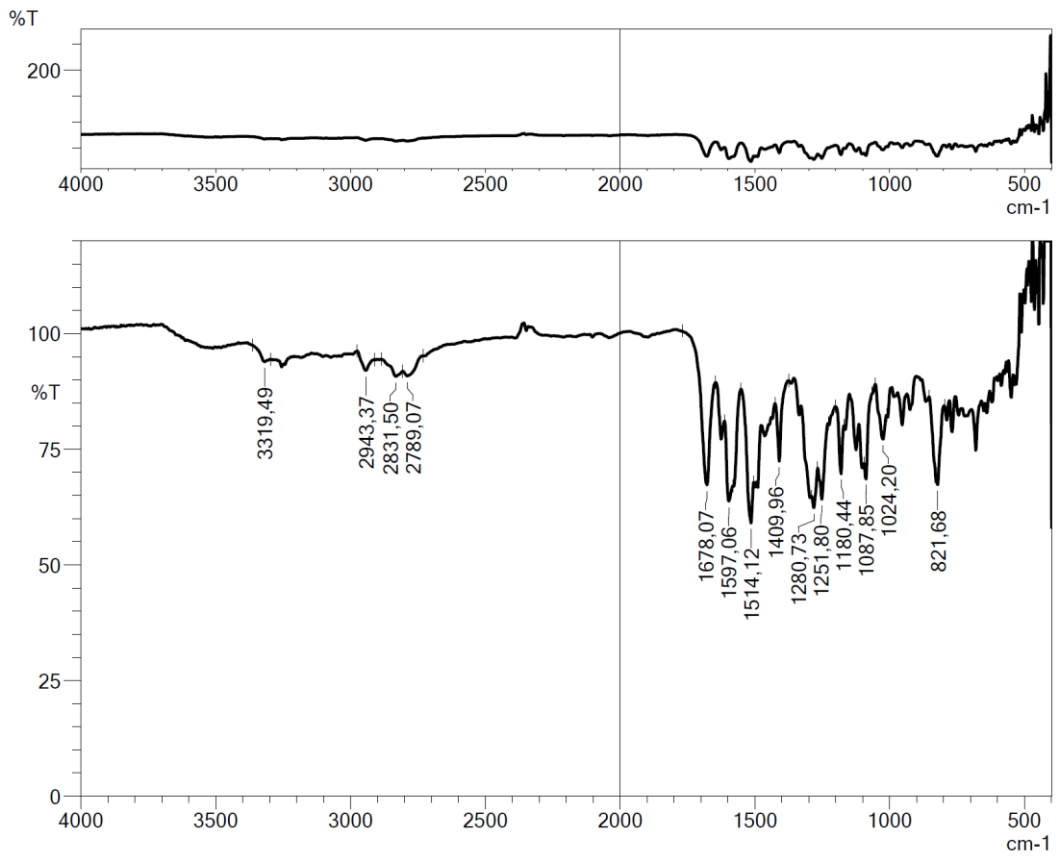
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.59 (2H, p, $J=7.22$ Hz, CH_3), 2.10 (6H, s, CH_3), 2.22 (2H, t, $J=7.08$ Hz, CH_2), 2.30 (3H, s, CH_3), 2.45 (2H, t, $J=7.28$ Hz, CH_2), 3.16 (2H, s, CH_2), 3.84 (3H, s, OCH_3), 4.02 (2H, s, CH_2), 7.24 (1H, $J=2.31$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 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, disübstitüe benzen CH), 7.79 (2H, d, $J=8.89$ Hz, disübstitüe 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.

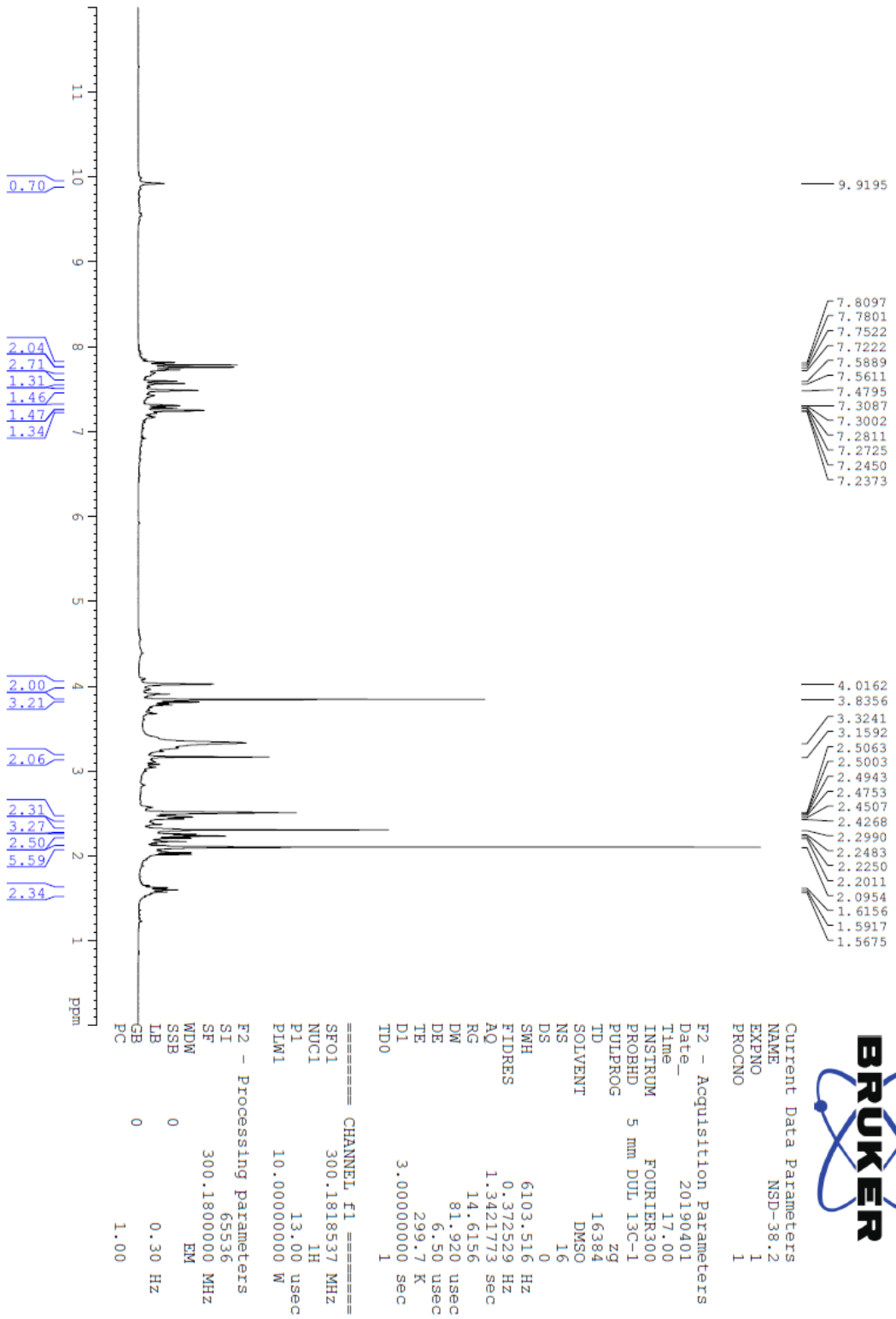
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: 422.2438, bulunan: 422.2449.

DOPNALAB

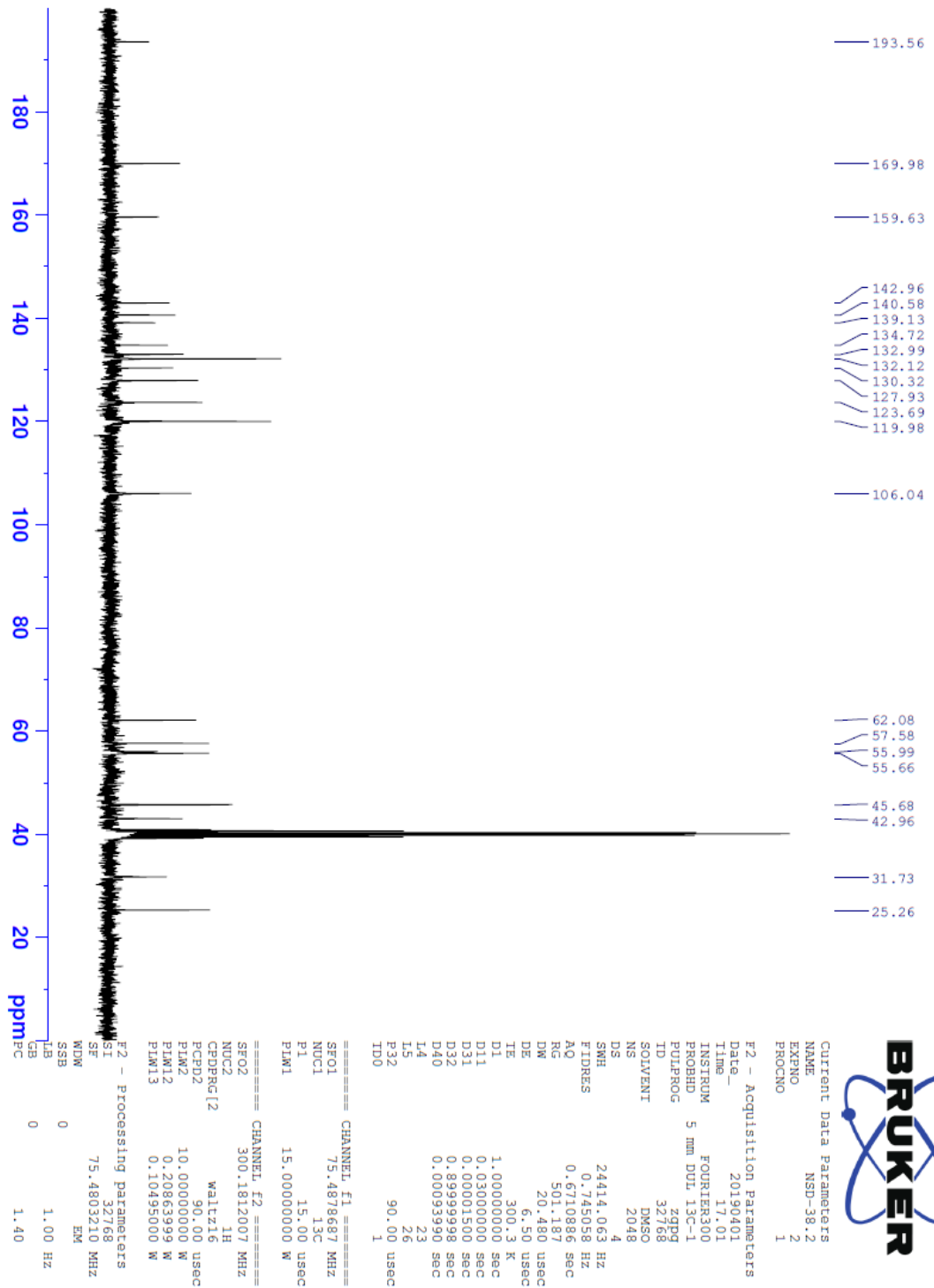
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 13:32:47 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D381.ispd |
| Spectrum name | D381 |
| Sample name | D38 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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 ¹³C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bns\NSD-38_12.lcd

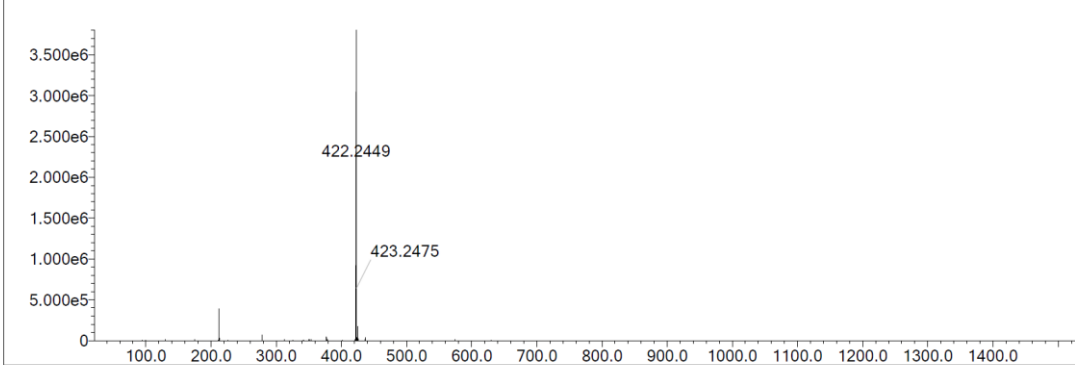
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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

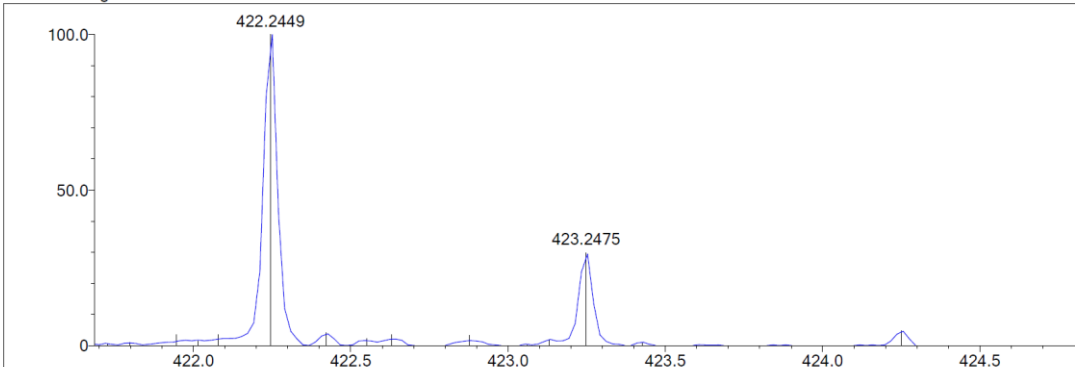
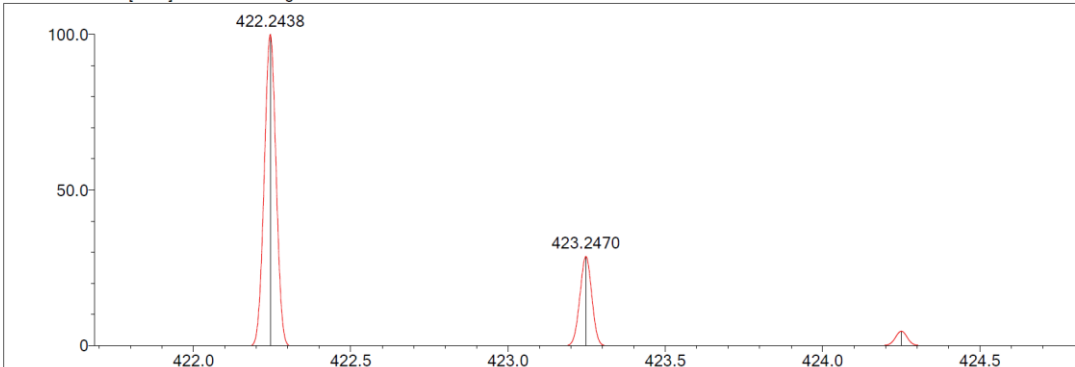
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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



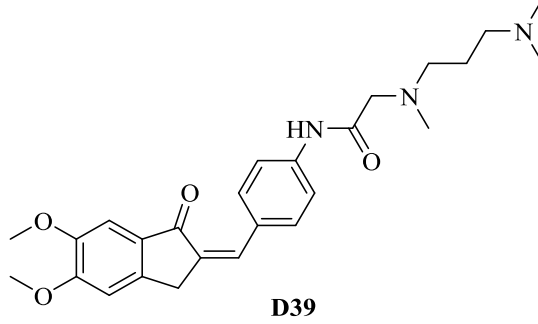
Measured region for 422.2449 m/z

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)asetamid (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)asetamid (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).

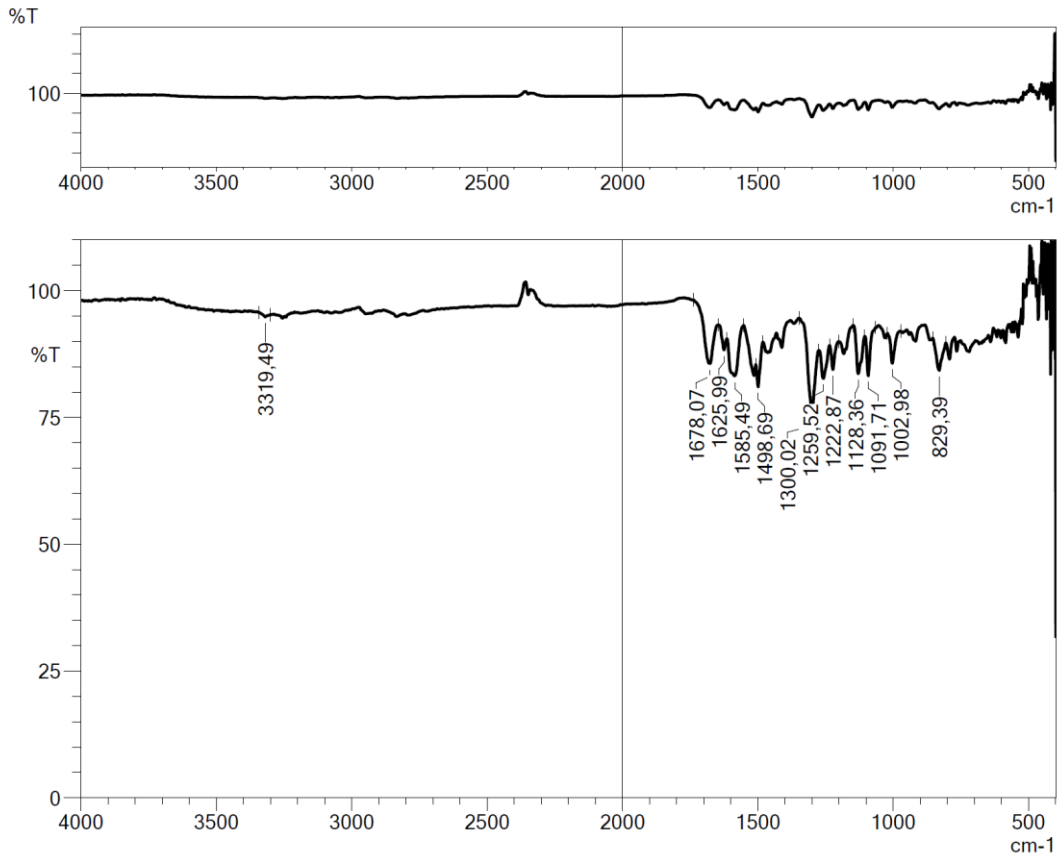
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.59 (2H, p, $J=7.22$ Hz, CH₃), 2.09 (6H, s, CH₃), 2.22 (2H, t, $J=7.08$ Hz, CH₂), 2.30 (3H, s, CH₃), 2.45 (2H, t, $J=7.28$ Hz, CH₂), 3.16 (2H, s, CH₂), 3.84 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.97 (2H, s, CH₂), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.21 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.38 (1H, s, C=CH), 7.70 (2H, d, $J=8.82$ 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.

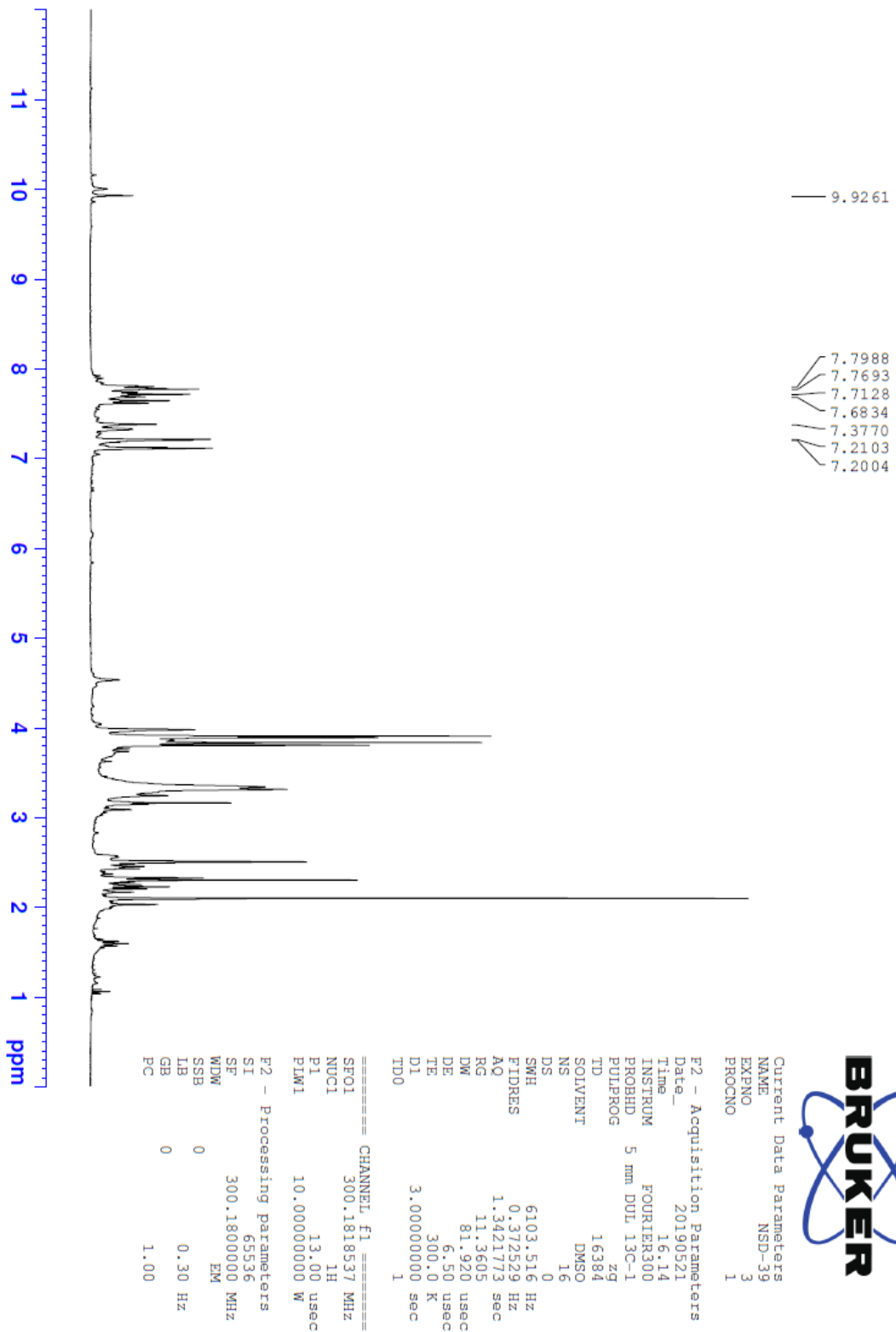
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₆H₃₃N₃O₄ için hesaplanan: 452.2544, bulunan: 452.2562.

DOPNALAB

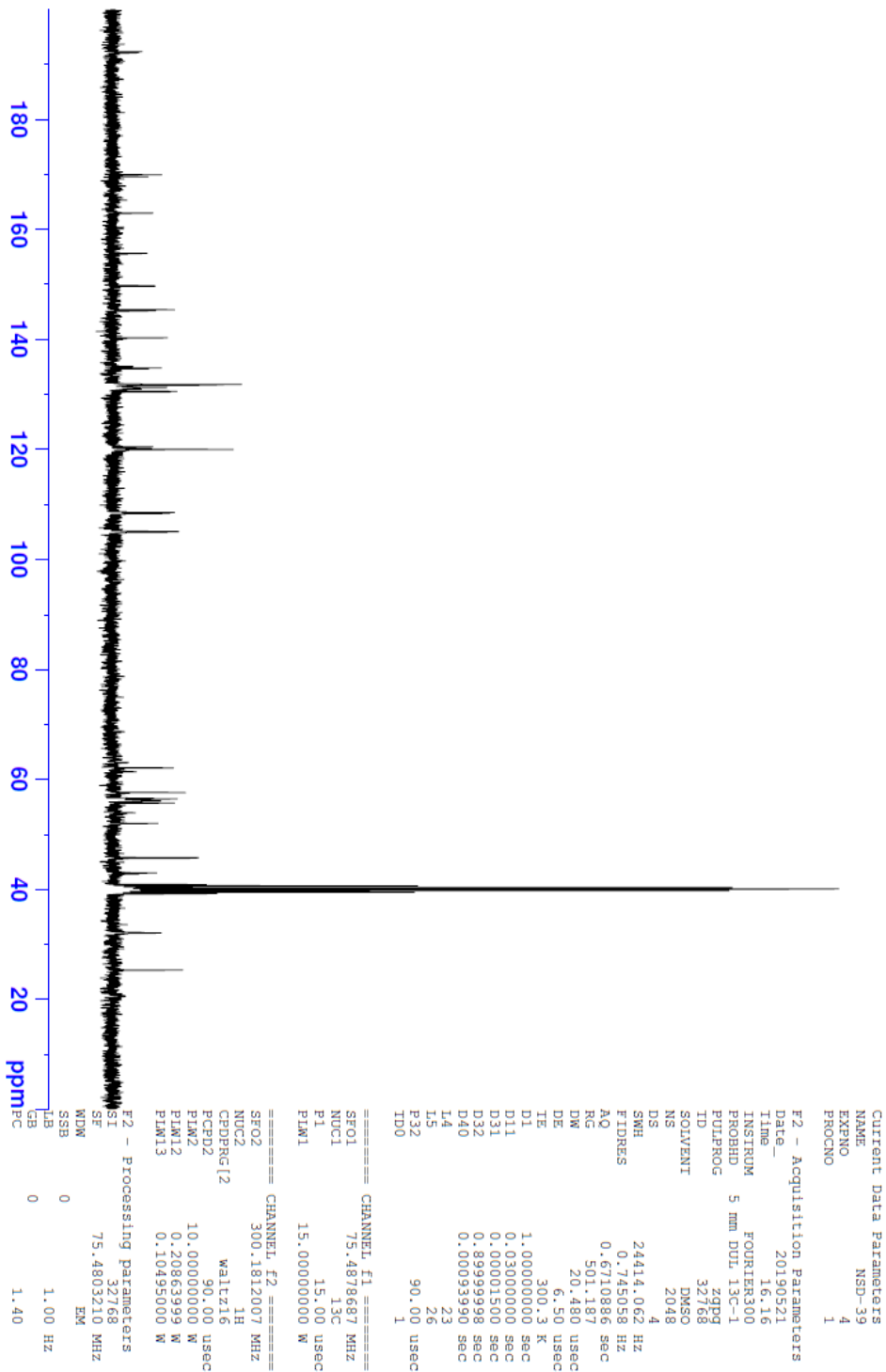
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 13:36:18 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\DOKTORA TEZ\D391.ispd |
| Spectrum name | D391 |
| Sample name | D39 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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



Şekil 5.244. Bileşik D39'a ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\bns\NSD-39_10.lcd

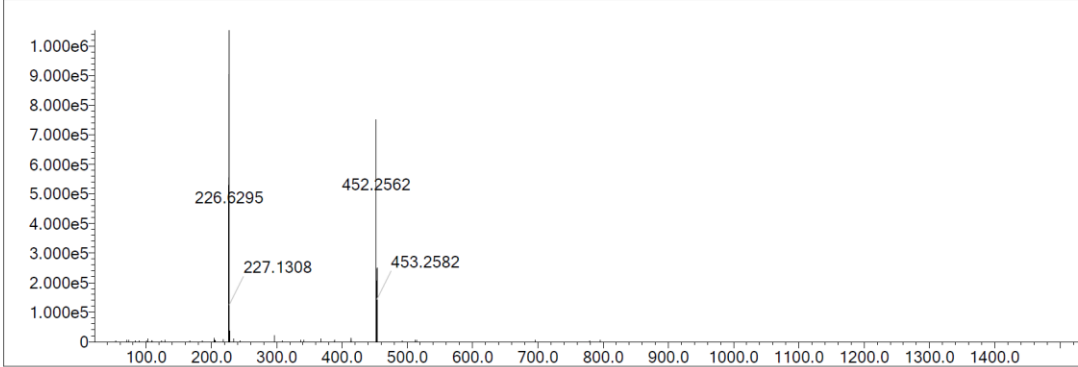
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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

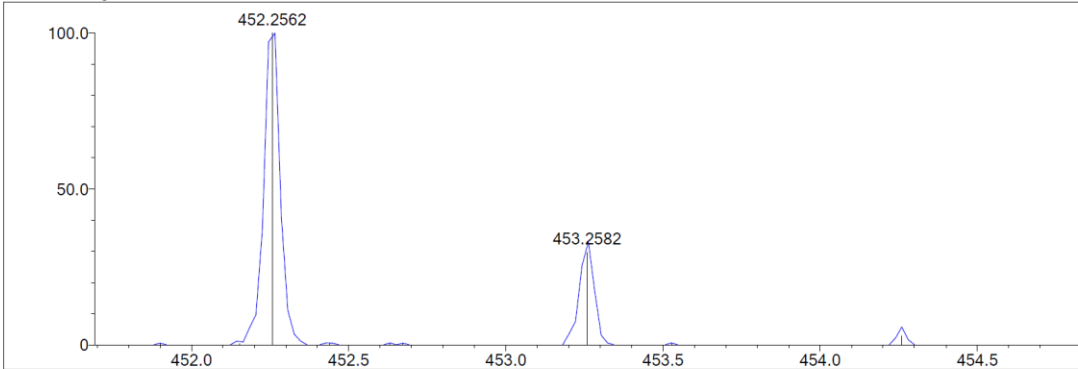
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

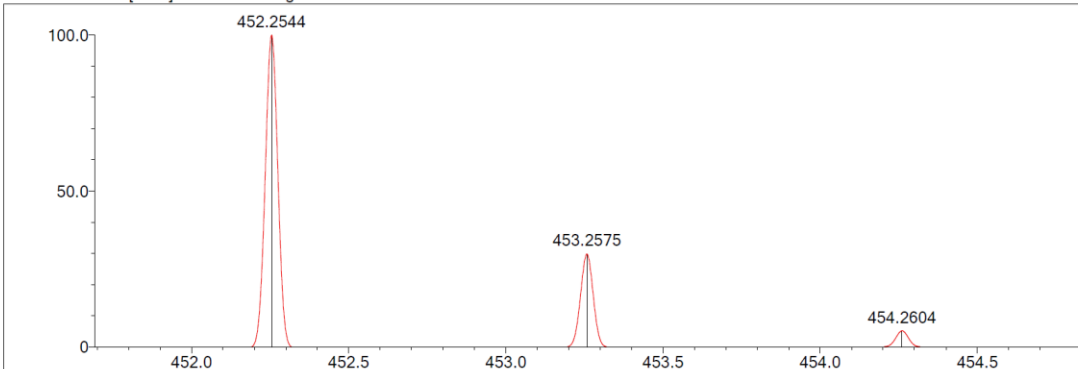
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 4.320 -> 4.413 Scan# : 649 -> 663



Measured region for 452.2562 m/z



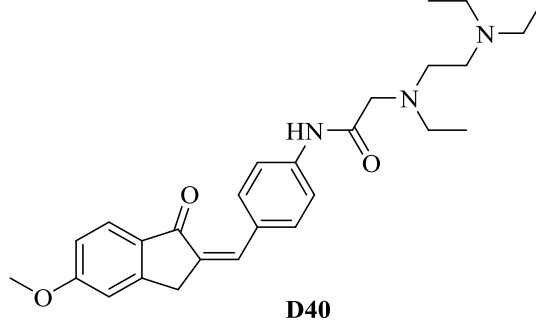
C26 H33 N3 O4 [M+H]⁺ : Predicted region for 452.2544 m/z



| Rank | Score | Formula (M) | Ion | Meas. m/z | Pred. m/z | Df. (mDa) | Df. (ppm) | Iso | DBE |
|------|-------|---|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|------|
| 1 | 92.55 | C ₂₆ H ₃₃ N ₃ O ₄ | [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

Deneysel 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 (asetamit 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).

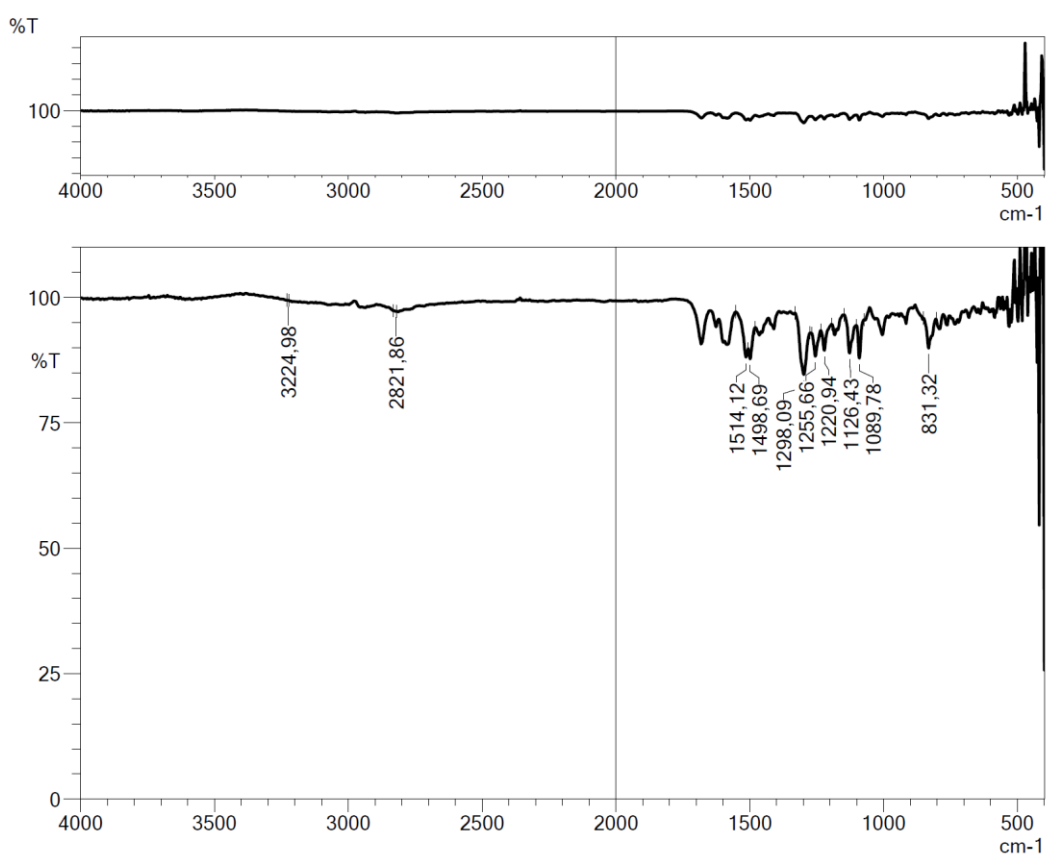
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.95 (6H, t, $J=7.11$ Hz, CH_3), 1.00 (3H, t, $J=7.02$ Hz, CH_3), 2.49-2.65 (10H, m, CH_2), 3.22 (2H, s, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.06 (2H, s, CH_2), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.16$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.18 (1H, $J=1.86$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.73 (5H, m, disübstitüe 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.

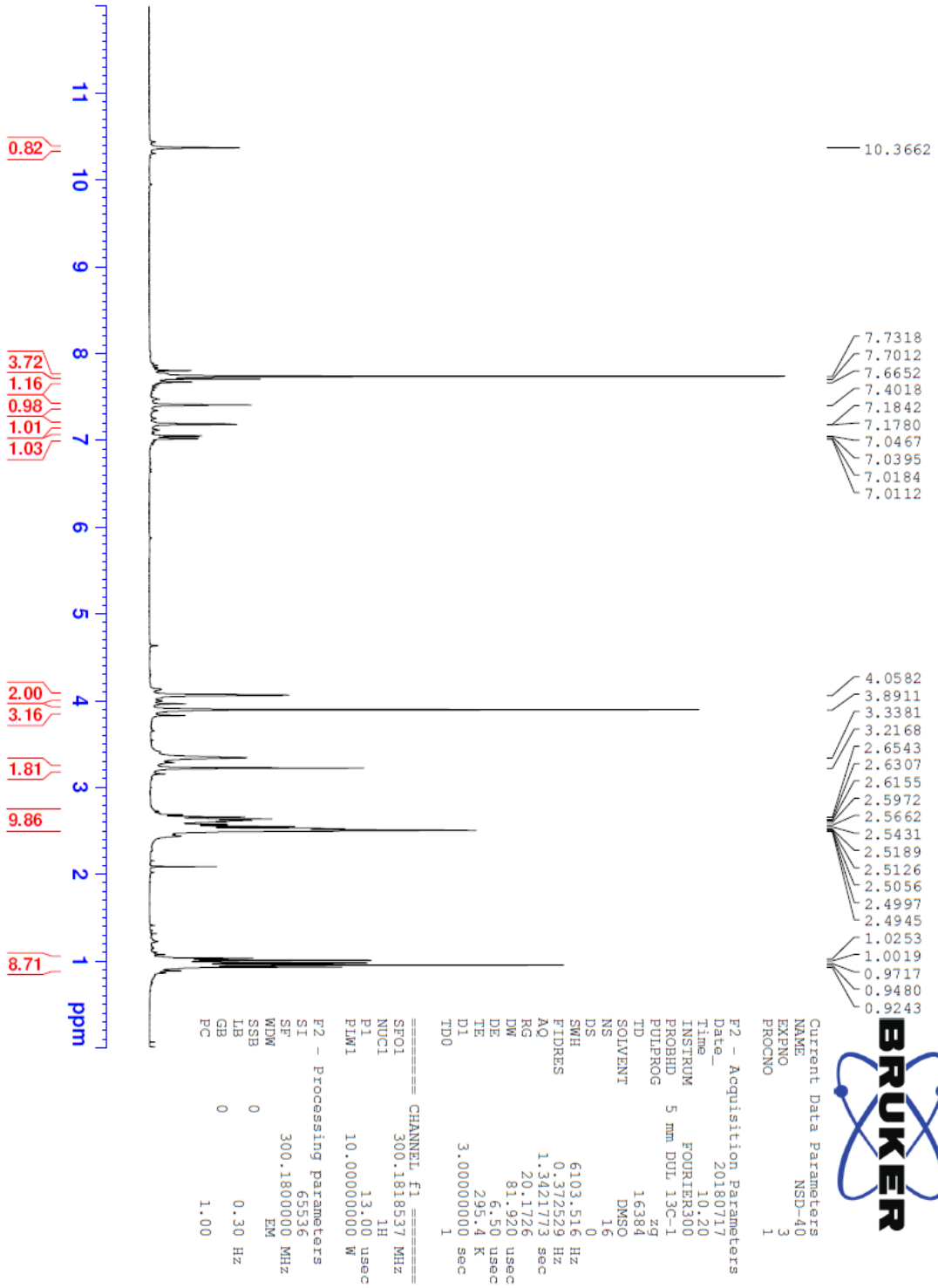
HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$ için hesaplanan: 450.2751, bulunan: 450.2763.

DOPNALAB

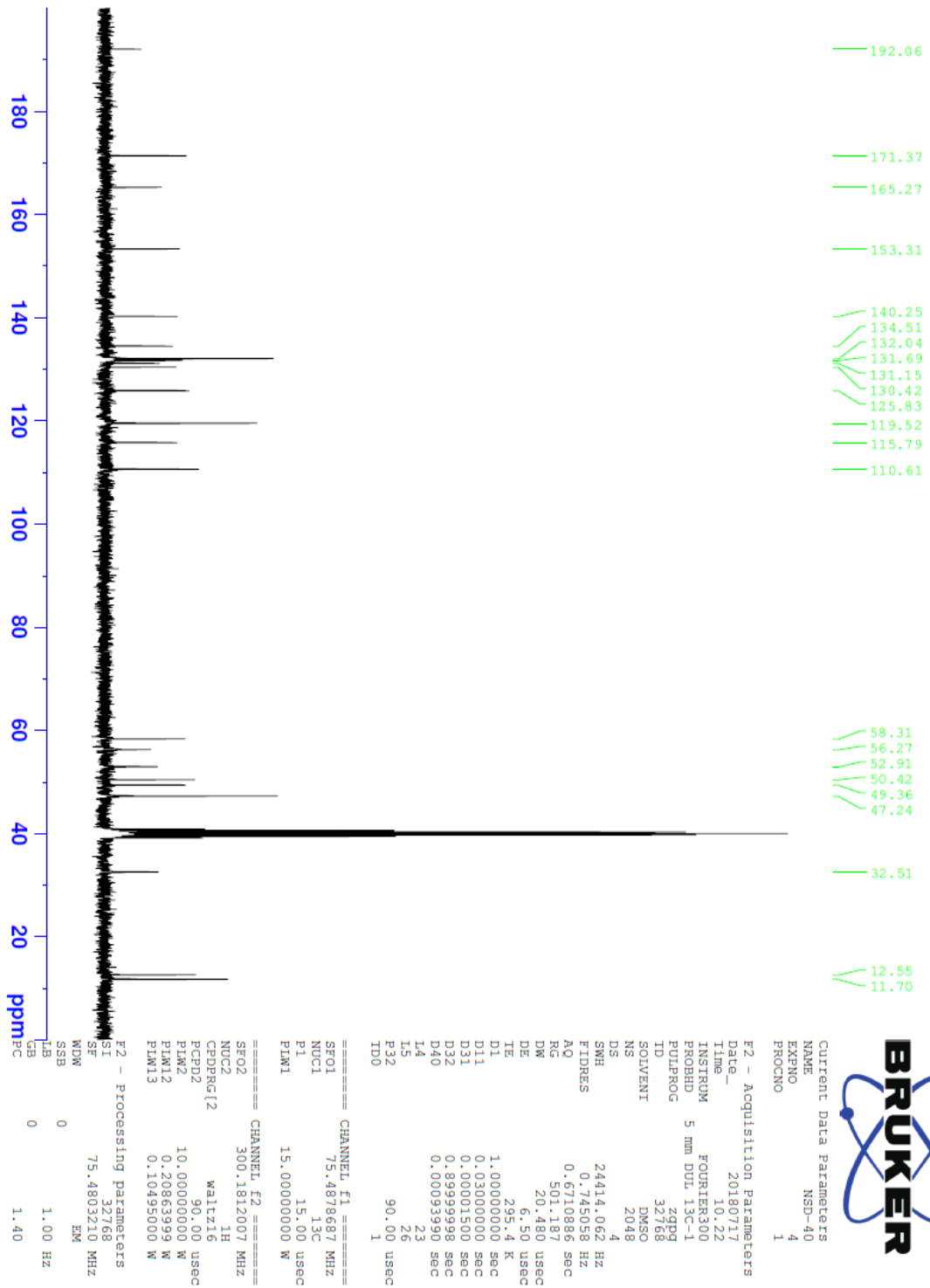
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 13:40:47 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELİN\DOKTORA TEZ\D401.ispd |
| Spectrum name | D401 |
| Sample name | D40 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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\bns\NSD-40_11.lcd

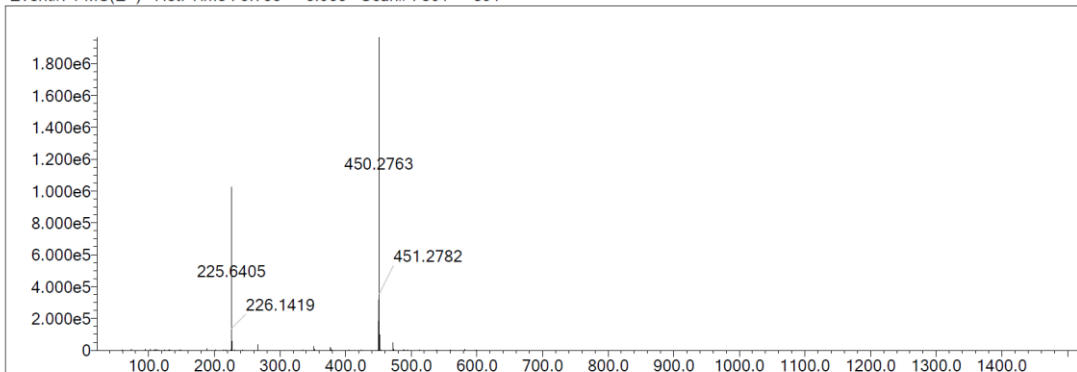
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

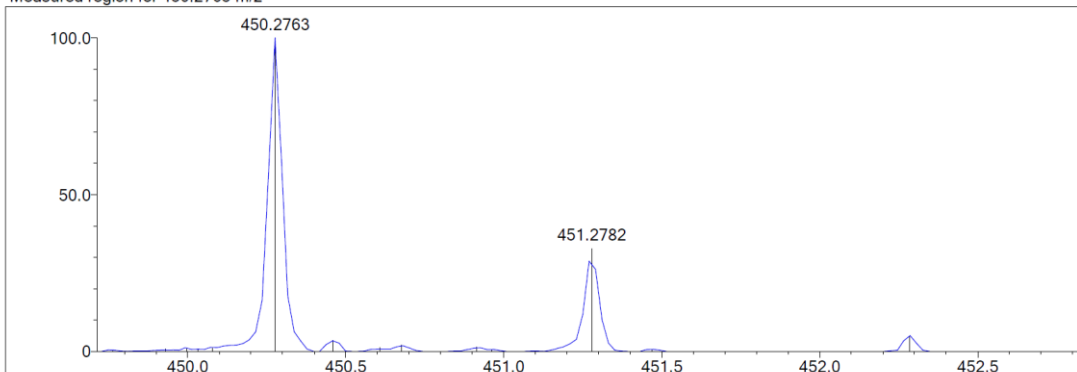
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

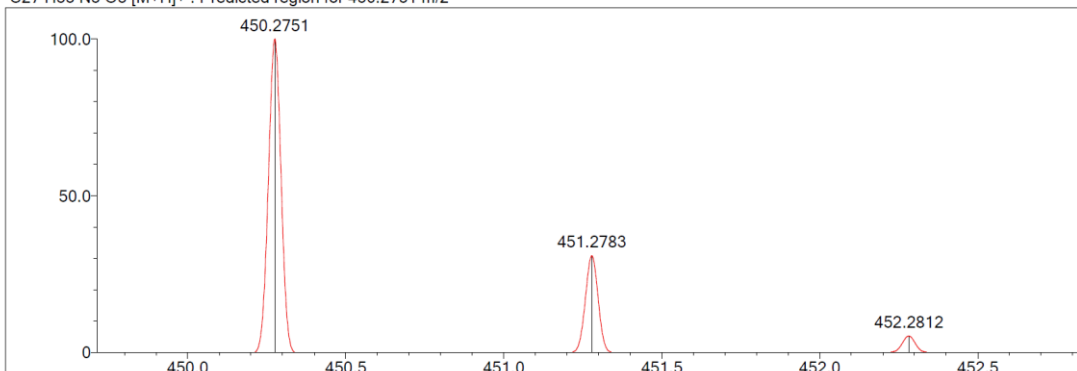
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.733 -> 5.933 Scan# : 861 -> 891



Measured region for 450.2763 m/z



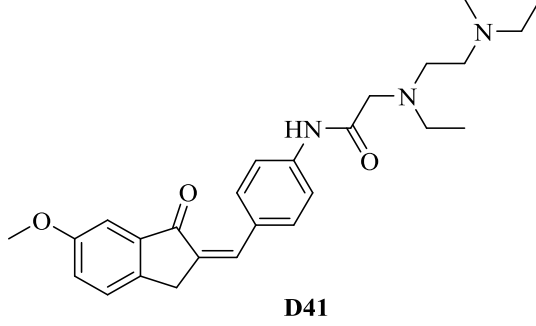
C27 H35 N3 O3 [M+H]⁺ : Predicted region for 450.2751 m/z



| 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

Deneysel 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-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

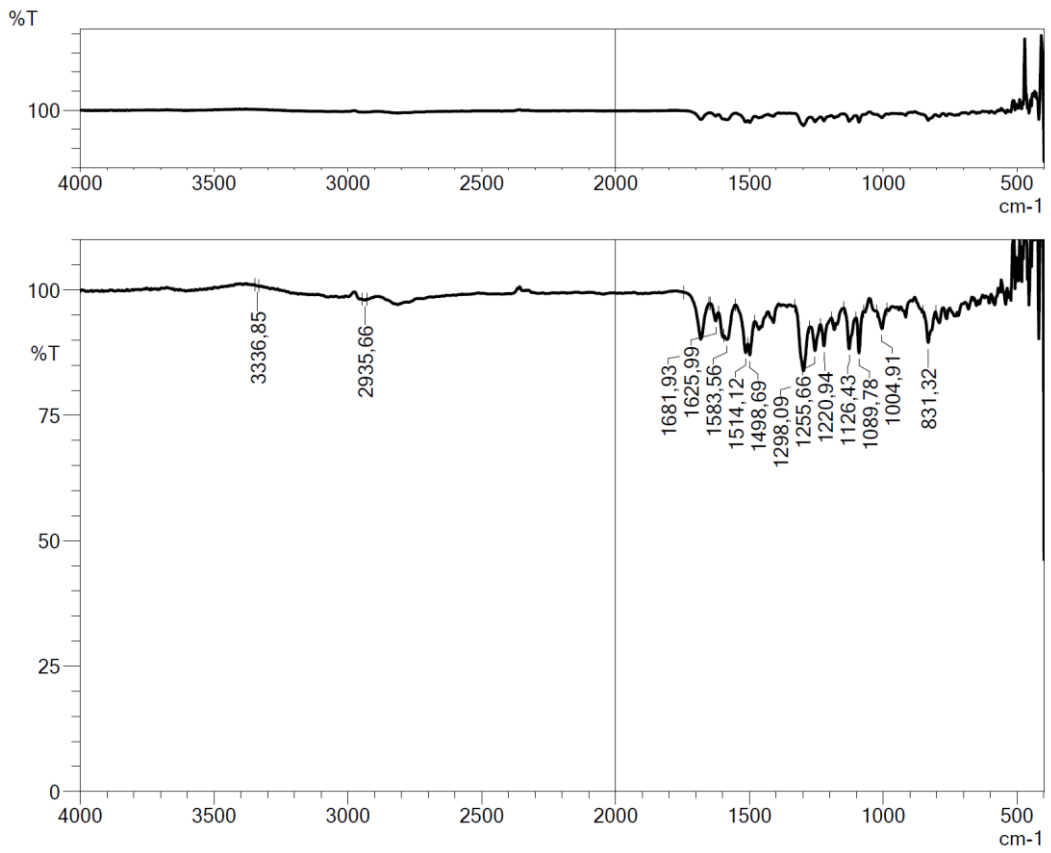
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.95 (6H, t, $J=7.11$ Hz, CH_3), 1.00 (3H, t, $J=7.02$ Hz, CH_3), 2.49-2.65 (10H, m, CH_2), 3.22 (2H, s, CH_2), 3.89 (3H, s, OCH_3), 4.06 (2H, s, CH_2), 7.03 (1H, dd, $J_1=8.49$ Hz, $J_2=2.16$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.18 (1H, $J=1.86$ Hz, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.40 (1H, s, C=CH), 7.70-7.73 (5H, m, disübstitüe 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

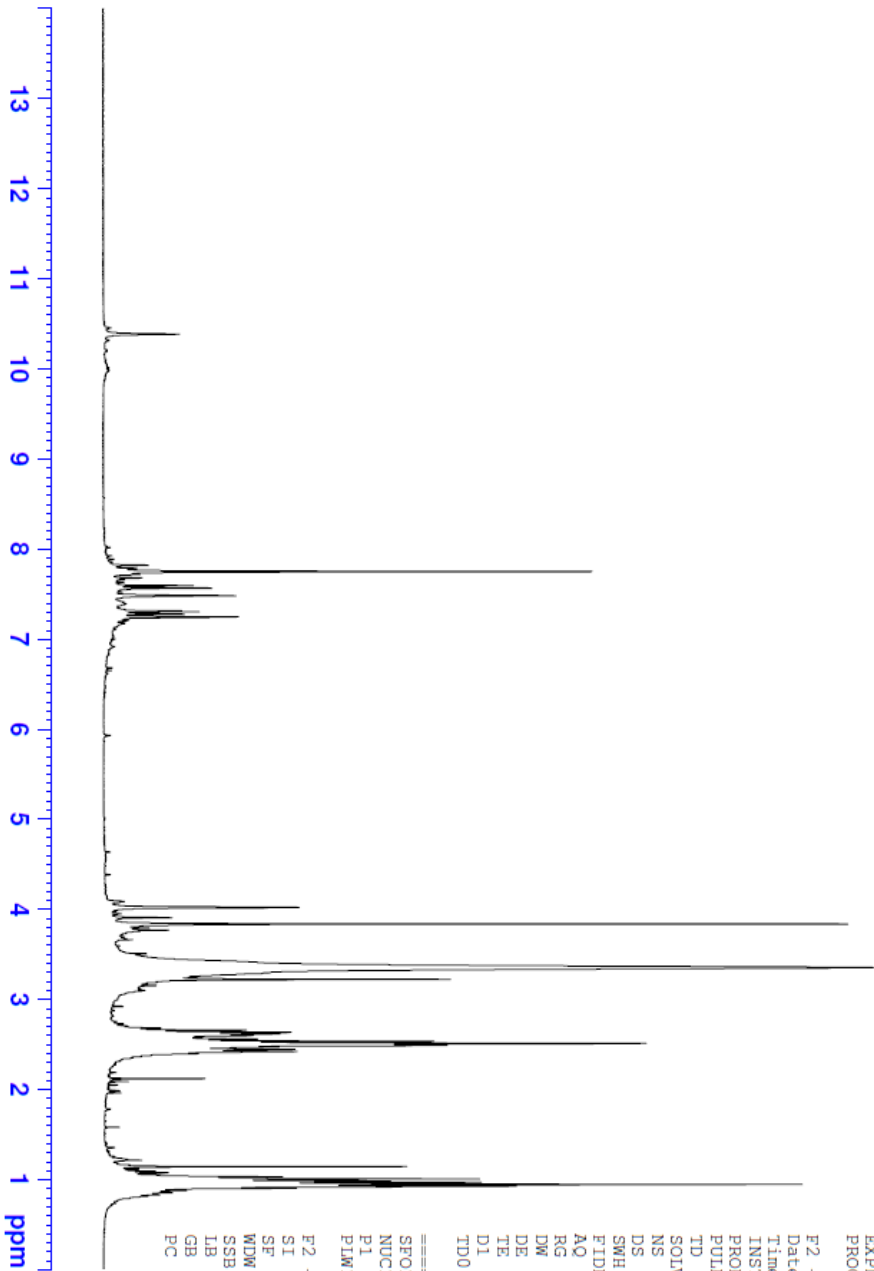
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20190402

Time 5.23
INSTRUM FOURIER300
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zg
TD 16384
ID DMSO
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 0

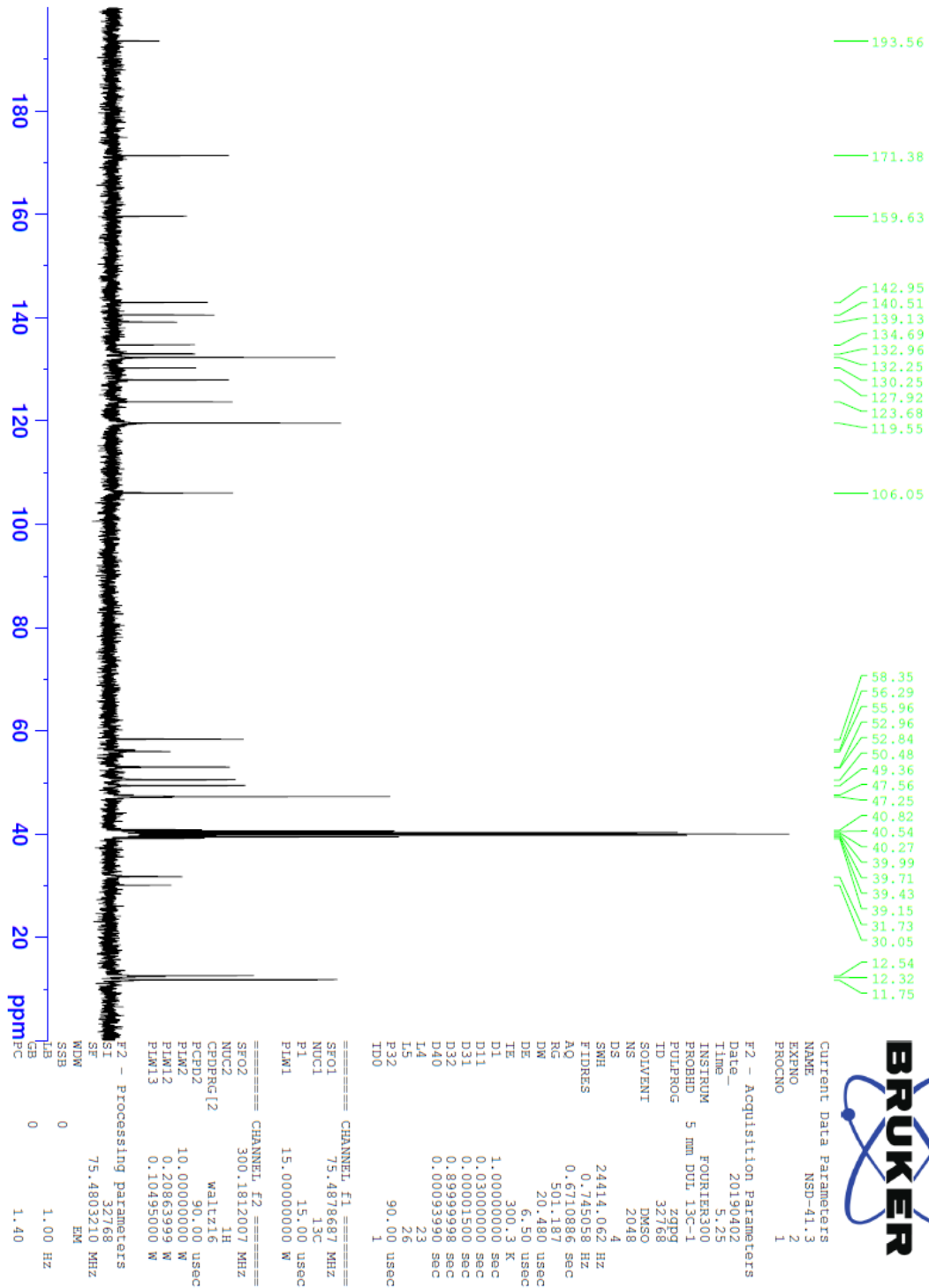
SWH 6103.516 Hz
FIDRES 0.372529 Hz
AQ 1.3421773 sec
RG 7.93745
DW 81.920 usec
DE 6.50 usec
TE 299.9 K
D1 3.00000000 sec
TD0 1

==== 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

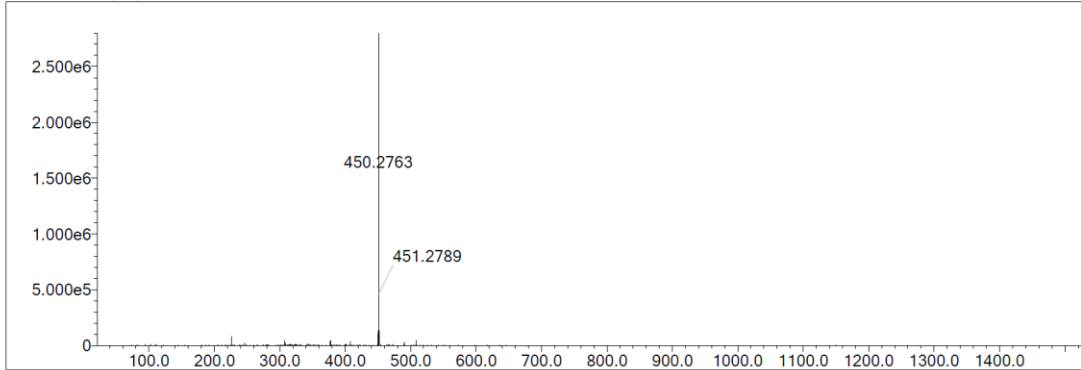
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

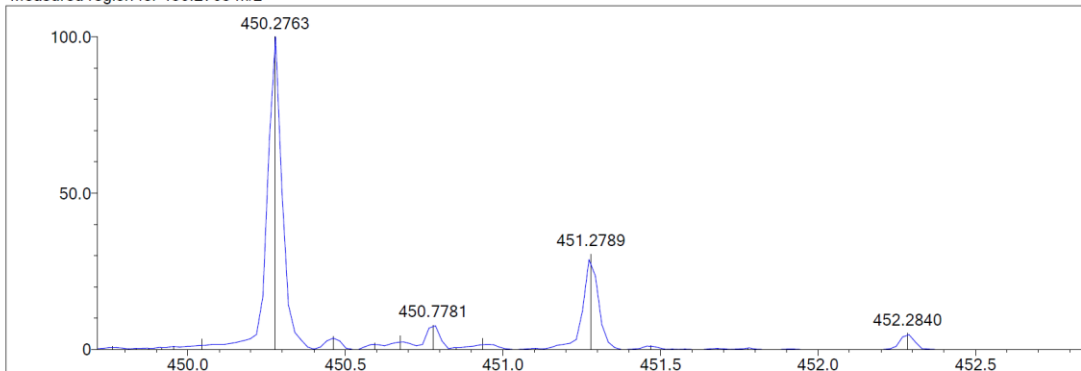
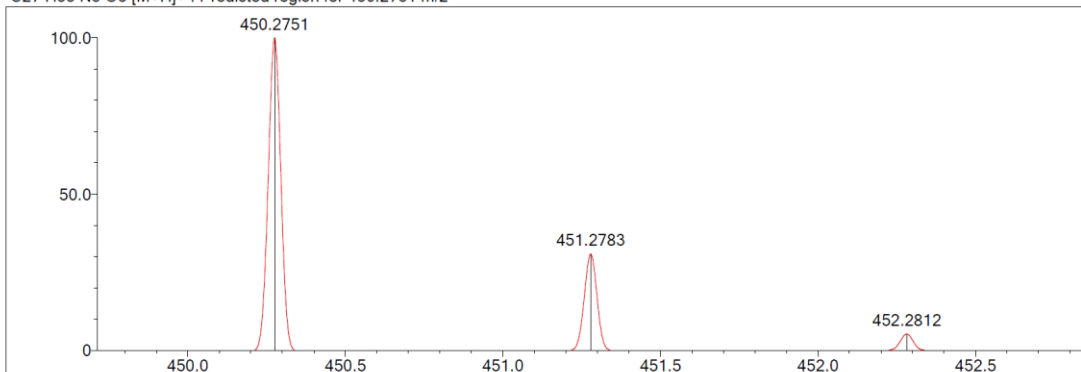
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 2.227 -> 2.720 Scan# : 335 -> 409



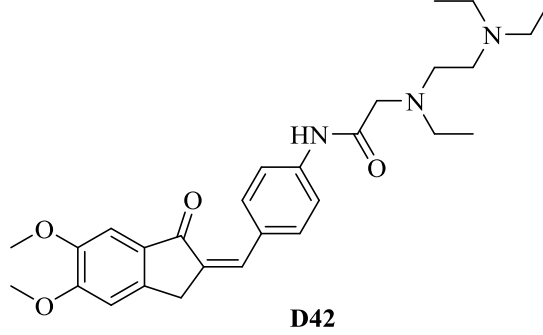
Measured region for 450.2763 m/z

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-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

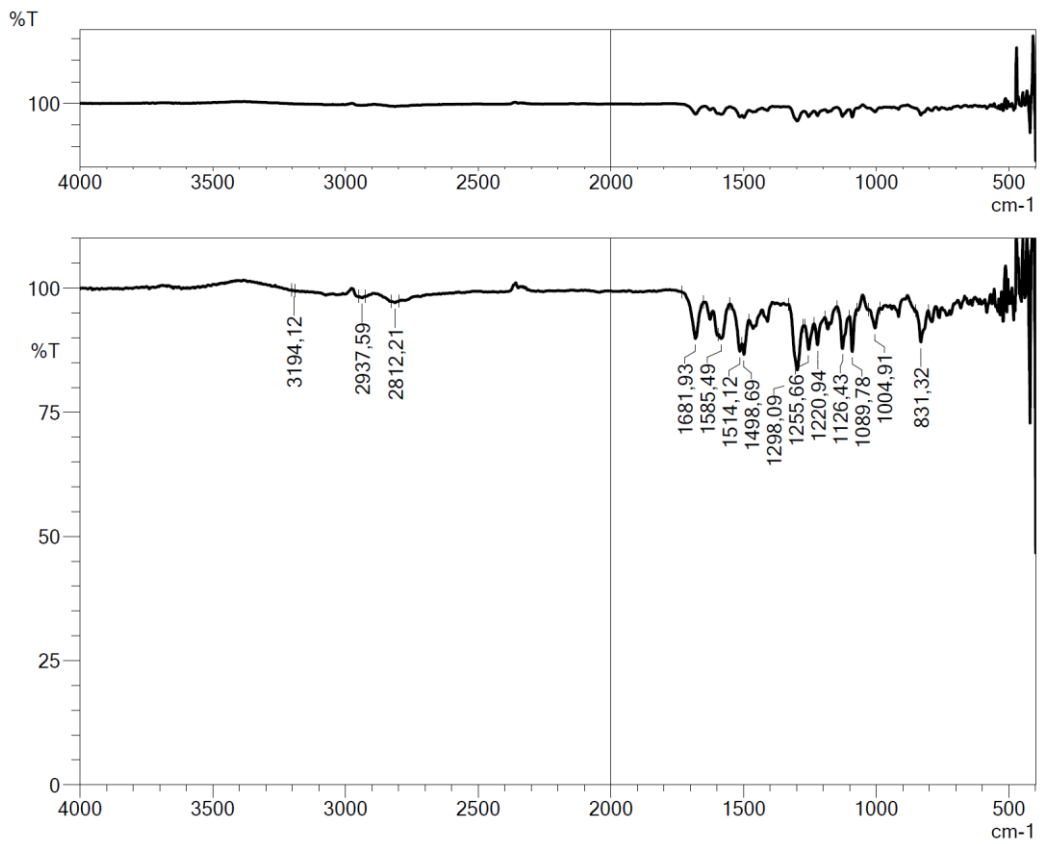
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 0.92 (6H, t, *J*=7.11 Hz, CH₃), 1.00 (3H, t, *J*=7.02 Hz, CH₃), 2.49-2.65 (10H, m, CH₂), 3.21 (2H, s, CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 3.97 (2H, s, CH₂), 7.19 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.20 (1H, s, metoksi-1-okso-indeniliden CH), 7.37 (1H, s, C=CH), 7.71 (4H, s, disüstitüe benzen CH), 10.36 (1H, s, NH).

¹³C-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.

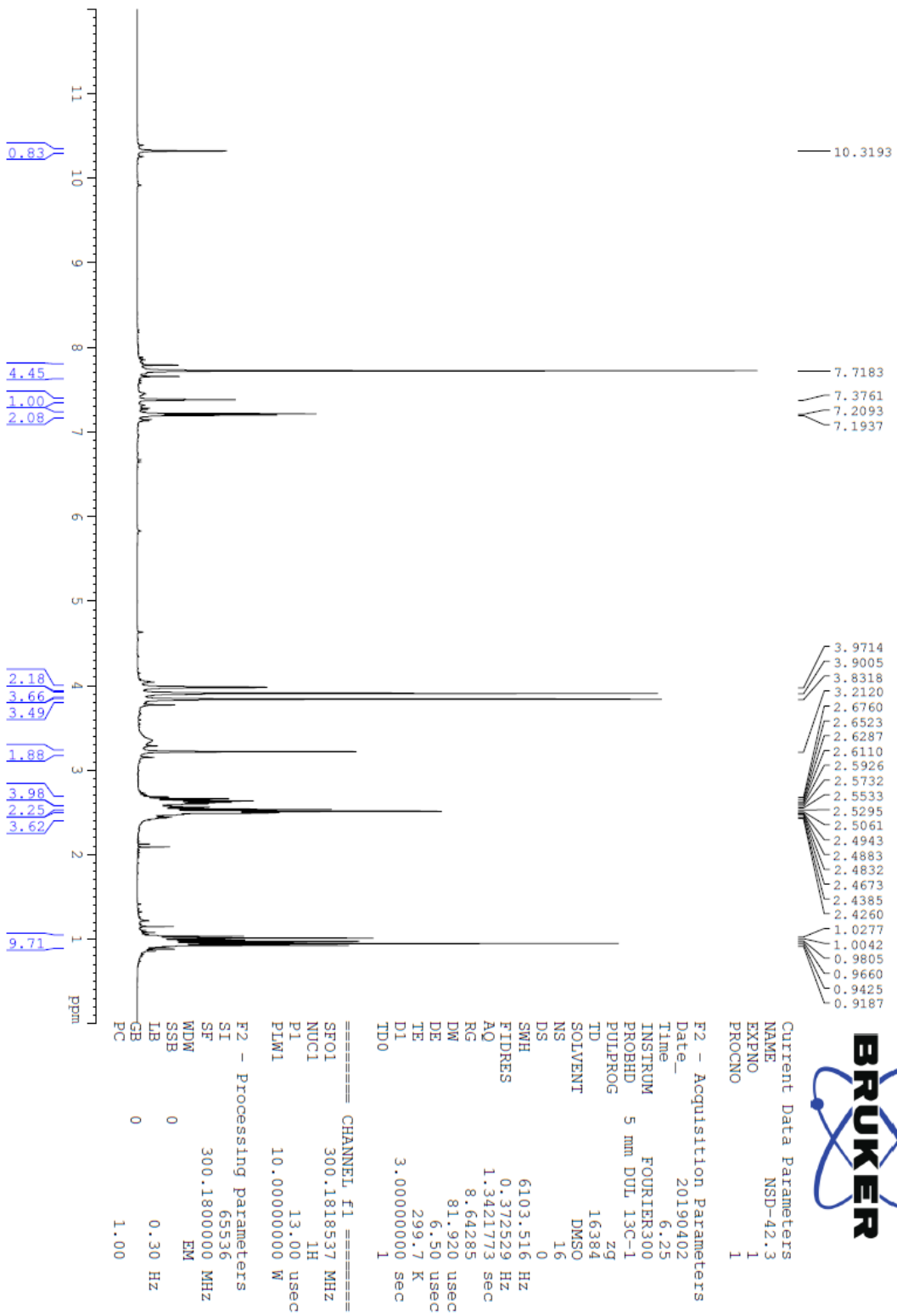
HRMS (ESI) (m/z) [M+H]⁺: C₂₈H₃₇N₃O₄ için hesaplanan: 480.2857, bulunan: 480.2868.

DOPNALAB

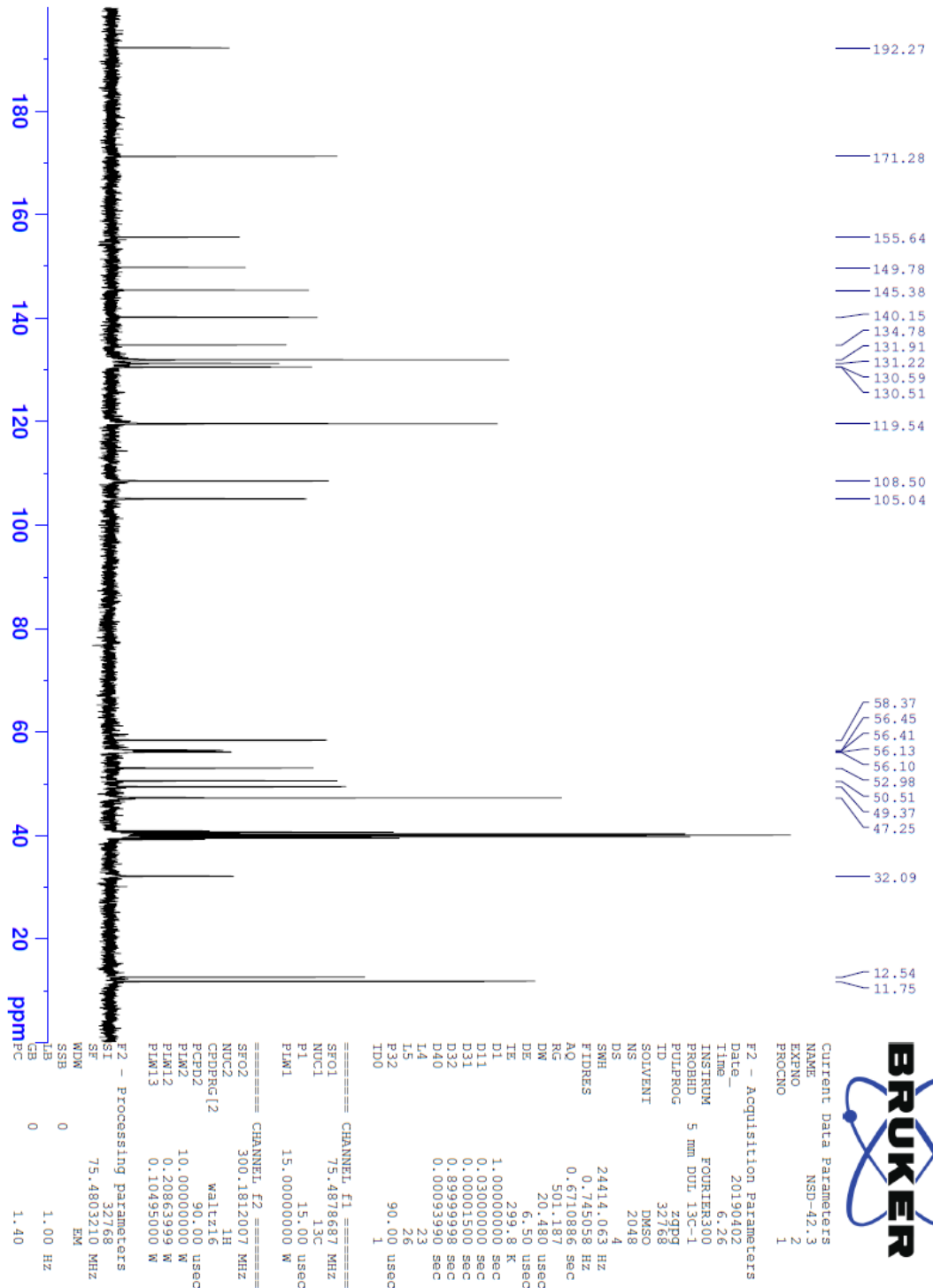
| Item | Value |
|--------------------|--|
| Acquired Date&Time | 22.08.2019 13:45:51 |
| Acquired by | System Administrator |
| Filename | C:\Users\dopnalab\Desktop\NURPELIN\IDOKTORA TEZID\421.ispd |
| Spectrum name | D421 |
| Sample name | D42 |
| Sample ID | |
| Option | |
| Comment | |
| No. of Scans | 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

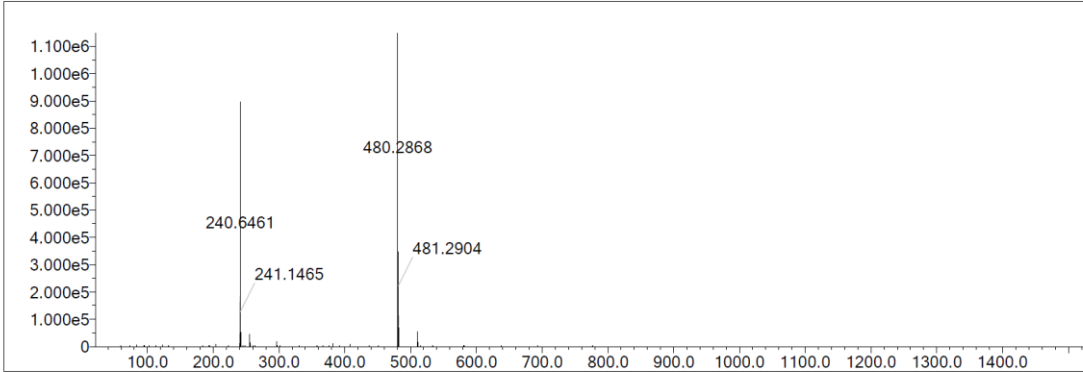
| Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Elmt | Val. | Min | Max | Use Adduct |
|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------|------|-----|-----|------------|
| H | 1 | 5 | 40 | O | 2 | 3 | 5 | S | 2 | 0 | 0 | Ru | 2 | 0 | 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
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

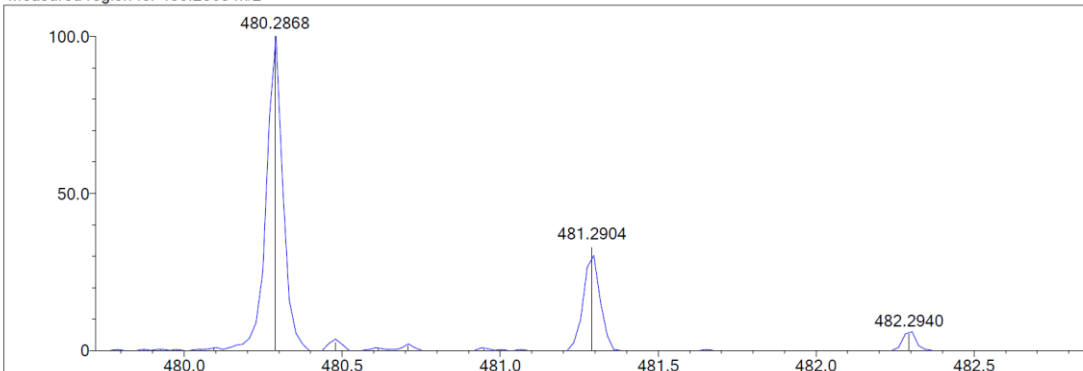
DBE Range: 10.0 - 17.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

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

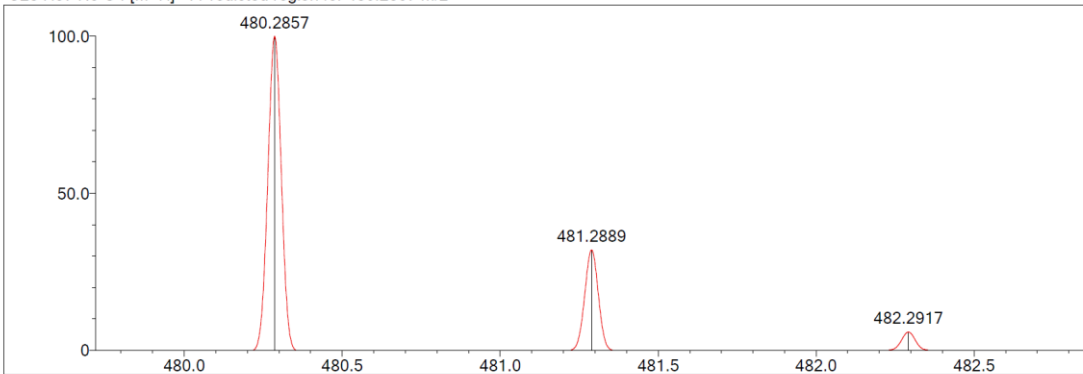
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 5.507 -> 5.653 Scan#: 827 -> 849



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 edilmiş 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 (-NHCOCH₂-) fonksiyonel grubu içerisinde yer alan karbonile (C=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 C=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-disübstitüe benzen halkasına ait spesifik düzlem dışı deformasyon bandınının 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 sübstitüenlere 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 multipler 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 spektrumlarında 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 benzilinden yapısının CH karbonuna ait pikler 131.00-133.00 ppm aralığında gözlenmiş olup literatür verileri ile uyum göstermektedir.

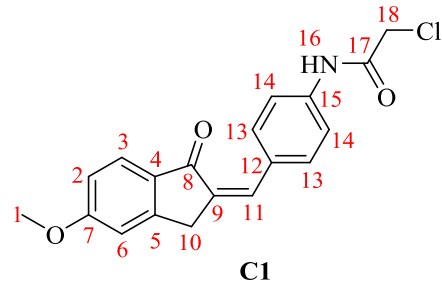
Test bileşiklerinin her birinde yer alan 1,4-disüstitüe benzen halkası yapısal olarak indanon halkası ile piperazin gruplarını veya amino türevlerini birbirine bağlamaktadır. Söz konusu 1,4-disüstitüe benzen halkasının özdeş iki karbon atomlarının 129.90-133.50 ppm ve 119.40-141.00 ppm aralığında pik 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.

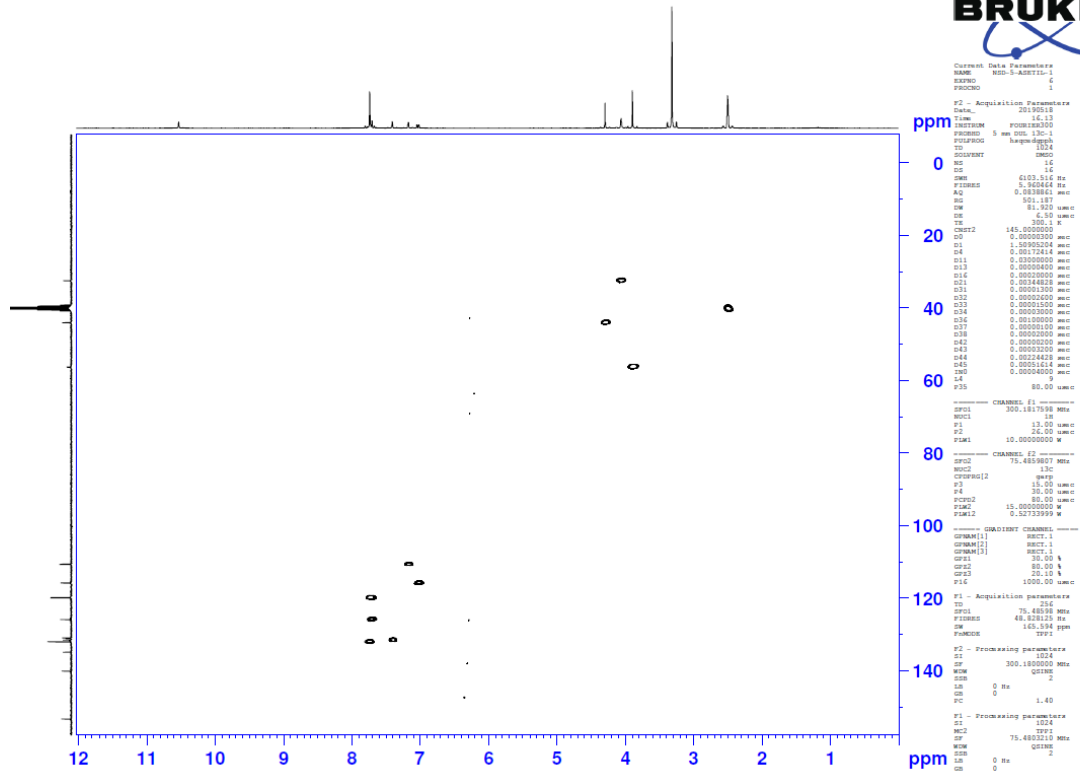
2D analiz sonucunda elde edilen veriler ¹H NMR ve ¹³C NMR bulgularını desteklemiş ve test edilen **C1-C3** bileşikleri ile tez kapsamında sentezi tamamlanan tüm bileşiklerin farklı konumlarındaki hidrojen ve karbonlara ait piklerin tespitleri sonucu tüm bileşiklerin yapıları net biçimde aydınlatılmıştır.



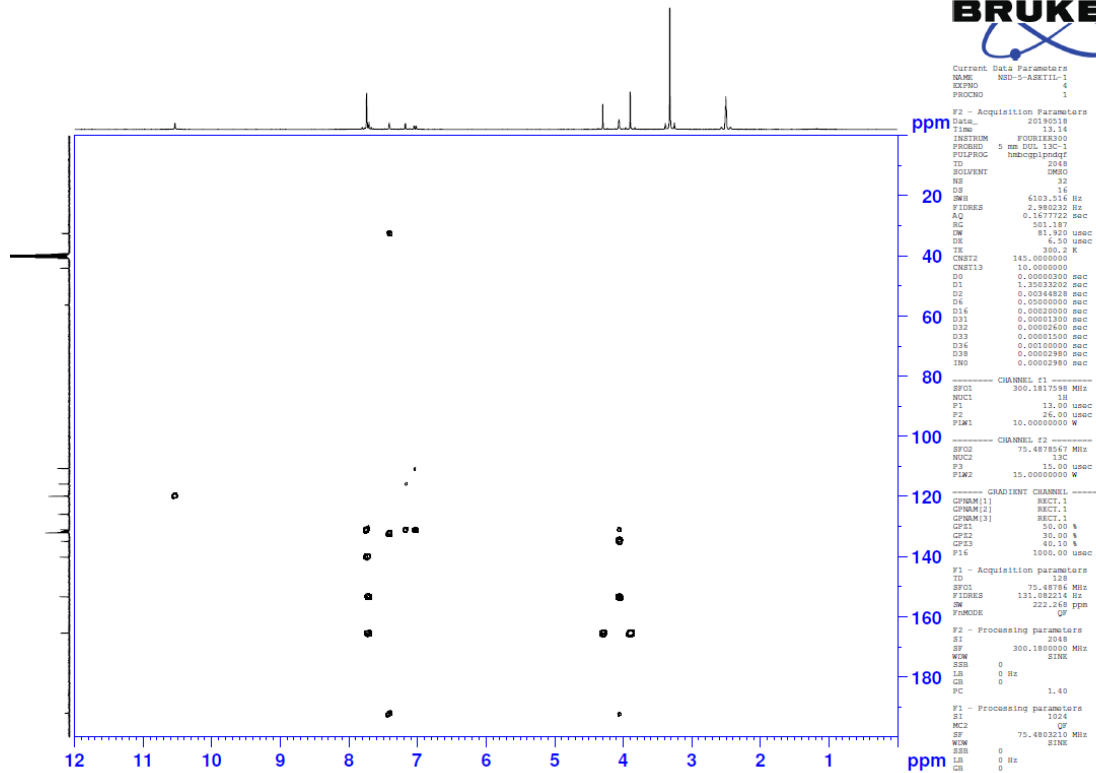
Şekil 5.261. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamid (**C1**)
molekülünün kimyasal yapısı ve konum numaralandırması

Tablo 5.1. 2-Kloro-N-(4-((5-metoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamid (**C1**)
molekülünün iki boyutlu NMR ile tespit edilen hidrojen ve karbon değerleri

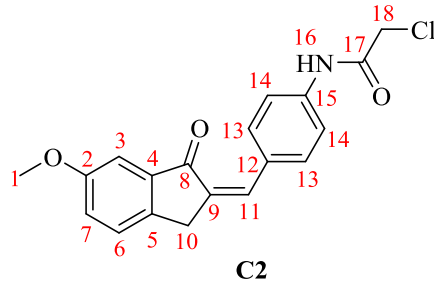
| Bileşik | ¹ H | ¹³ C |
|---------|----------------|-----------------|
| 1 | 3,90 | 56,3 |
| 2 | 7,03 | 115,8 |
| 3 | 7,71 | 125,9 |
| 4 | - | 153,3 |
| 5 | - | 131,1 |
| 6 | 7,17 | 110,6 |
| 7 | - | 165,4 |
| 8 | - | 192,0 |
| 9 | - | 134,9 |
| 10 | 4,06 | 32,5 |
| 11 | 7,41 | 131,5 |
| 12 | - | 131,0 |
| 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



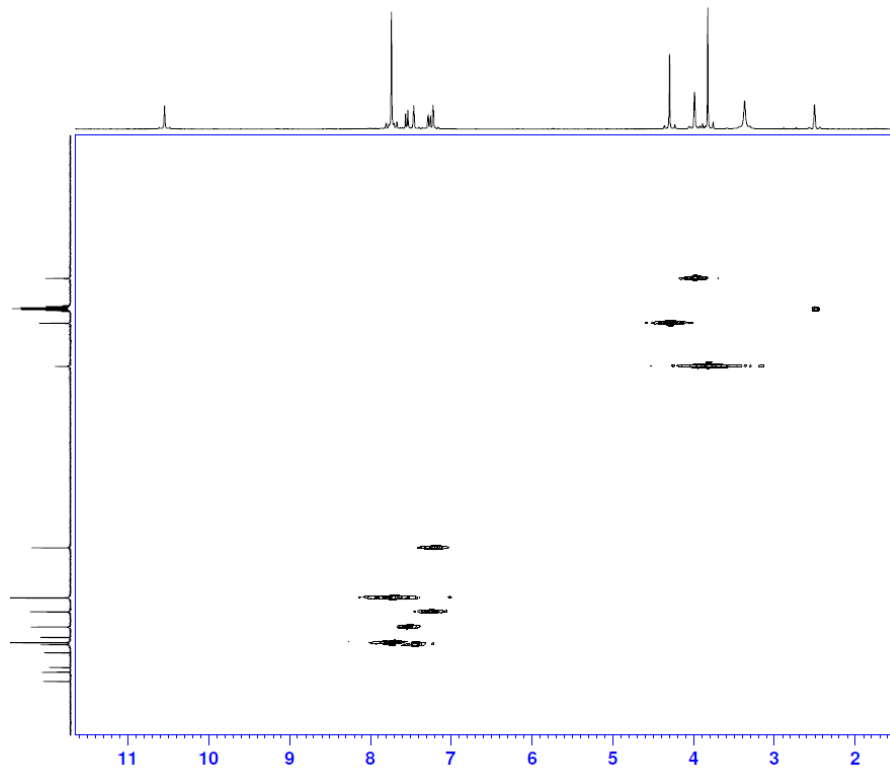
Şekil 5.263. Bileşik C1'e ait HMBC spektrumu



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 |



```

Current Data Parameters
NAME      NSD-6-ADSTIL-1
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20190519
INSTRUM  PULPROB
PROBHD   5 mm DOL 13C-1
PULPROG  hmcgpp1pqr
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        16
DS        16
SWH       3001.758 Hz
FIDRES   2.980532 Hz
AQ        0.1677122 sec
RG        501.187
AQ        163.840 usec
DE        6.50 usec
TE        300.1 K
CNS12    145.000000 sec
DO        0.0000000 sec
D1        1.4887200 sec
D4        0.0013044 sec
D16       0.0000000 sec
D31       0.0000000 sec
D32       0.0034482 sec
D33       0.0000120 sec
D34       0.0000300 sec
D36       0.0010000 sec
D37       0.0000100 sec
D38       0.0000000 sec
d42       0.0000000 sec
d44       0.0024424 sec
d46       0.0000100 sec
INO       0.0000000 sec
LB        10
GB        0
PC        1.40

----- CHANNEL f1 -----
NUC1     13C
P1       13.00 usec
P2       26.00 usec
PWL1    10.0000000 W

----- CHANNEL f2 -----
NUC2     1H
P1       19.00 usec
P2       30.00 usec
PWL2    15.0000000 W
PWL2    0.5713939 W

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPRAM[1] RECT.1
GPRAM[2] RECT.1
GPRAM[3] RECT.1
CP12     35.00 %
CP22     30.00 %
CP23     40.10 %
P16      1000.00 usec

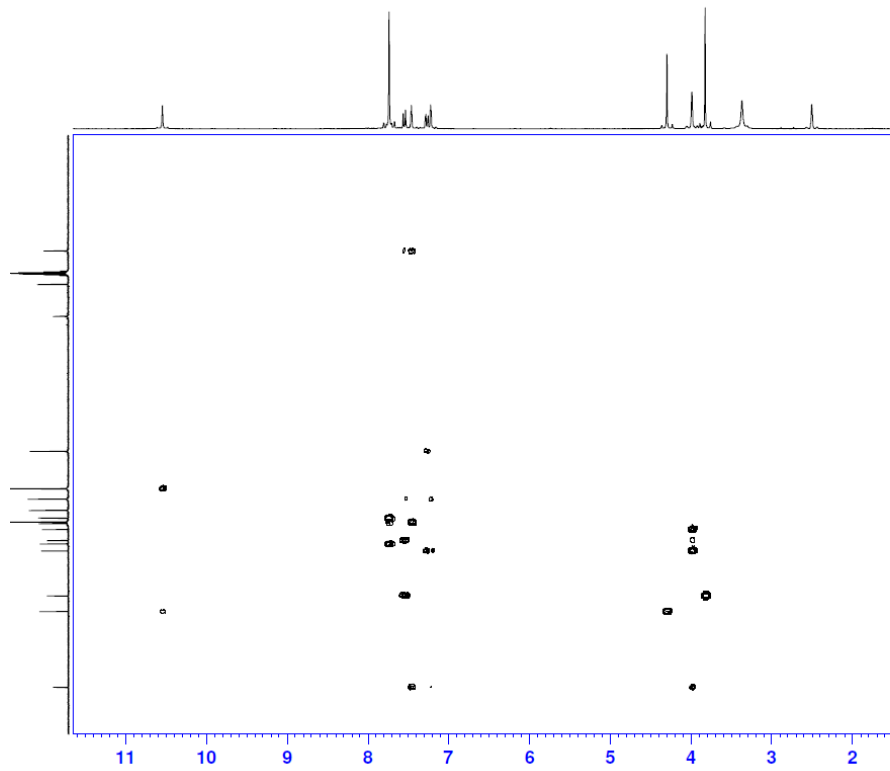
F1 - Acquisition parameters
TD        65536
SOLVENT   DMSO
SWH       300.180000 MHz
FIDRES   48.828125 Hz
AQ        163.840 usec
RG        501.187
PULPROG   hmcgpp1pqr
PC        1.40

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        300.1800000 MHz
WDW       SINC
SSB       0 Hz
LB        0 Hz
GB        0
PC        1.40

F1 - Processing parameters
SI        1024
SF        75.4802210 MHz
WDW       SINC
SSB       0 Hz
LB        0 Hz
GB        0
PC        0

```

Şekil 5.265. Bileşik C2'ye ait HSQC spektrumu



```

Current Data Parameters
NAME      NSD-6-ADSTIL-1
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20190519
INSTRUM  PULPROB
PROBHD   5 mm DOL 13C-1
PULPROG  hmcgpp1pqr
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        32
DS        16
SWH       3001.758 Hz
FIDRES   1.480218 Hz
AQ        0.3355443 sec
RG        501.187
AQ        163.840 usec
DE        6.50 usec
TE        300.1 K
CNS12    145.000000 sec
CNS13    10.000000 sec
DO        0.0000000 sec
D1        1.3097130 sec
D2        0.0034482 sec
D4        0.0000000 sec
D16       0.0000000 sec
D31       0.0000100 sec
D32       0.0000260 sec
D33       0.0000000 sec
D34       0.0010000 sec
D36       0.0000290 sec
INO       0.0000000 sec
LB        10
GB        0
PC        1.40

----- CHANNEL f1 -----
NUC1     13C
P1       13.00 usec
P2       26.00 usec
PWL1    10.0000000 W

----- CHANNEL f2 -----
NUC2     1H
P1       19.00 usec
P2       30.00 usec
PWL2    15.0000000 W
PWL2    0.5713939 W

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPRAM[1] RECT.1
GPRAM[2] RECT.1
GPRAM[3] RECT.1
CP12     35.00 %
CP22     30.00 %
CP23     40.10 %
P16      1000.00 usec

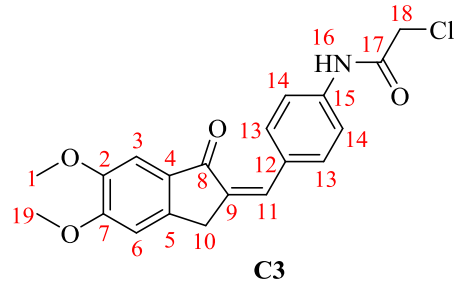
F1 - Acquisition parameters
TD        65536
SOLVENT   DMSO
SWH       300.180000 MHz
FIDRES   133.082218 Hz
AQ        163.840 usec
RG        501.187
PULPROG   hmcgpp1pqr
PC        1.40

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        300.1800000 MHz
WDW       SINC
SSB       0 Hz
LB        0 Hz
GB        0
PC        1.40

F1 - Processing parameters
SI        1024
SF        75.4802210 MHz
WDW       SINC
SSB       0 Hz
LB        0 Hz
GB        0
PC        0

```

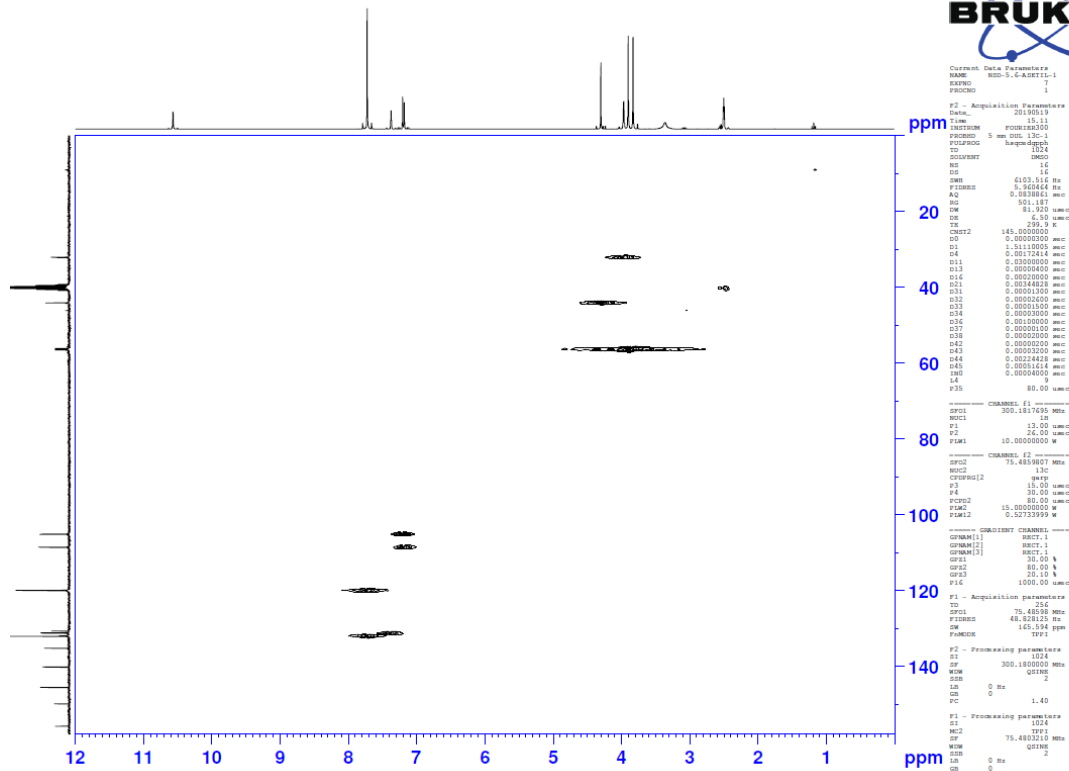
Şekil 5.266. Bileşik C2'ye ait HMBC spektrumu



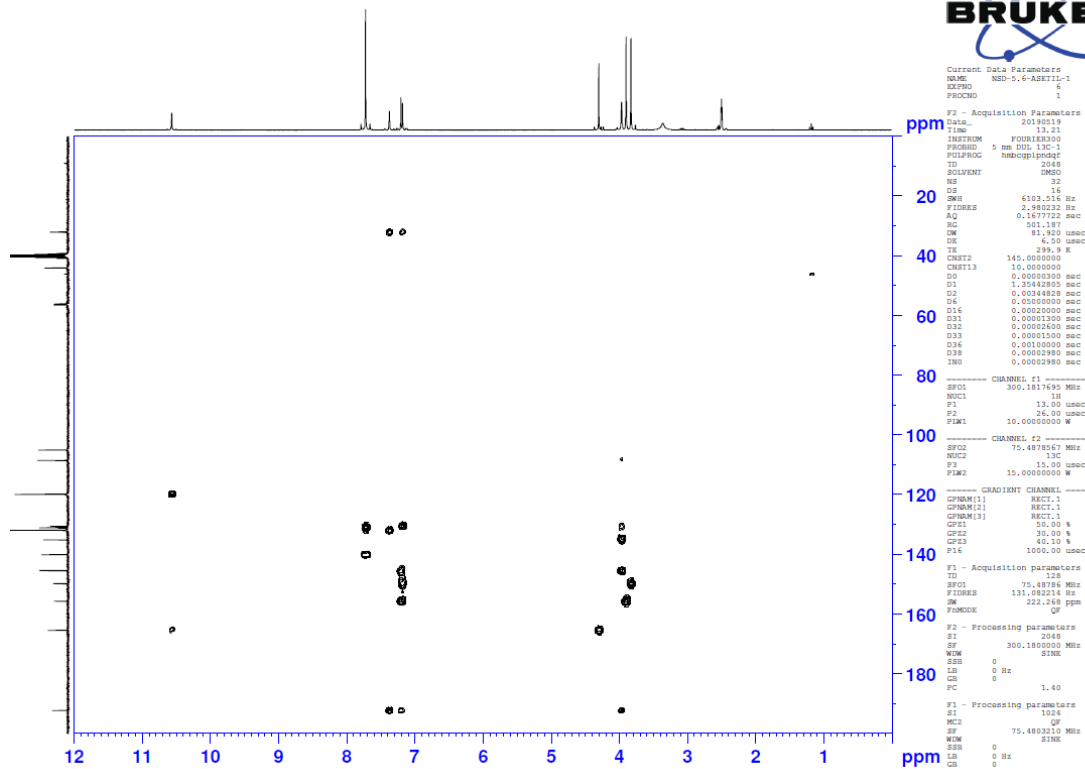
Şekil 5.267. 2-Kloro-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamid (C3) molekülünün kimyasal yapısı ve konum numaralandırması

Tablo 5.3. 2-Kloro-N-(4-((5,6-dimetoksi-1-okso-2,3-dihidro-1H-inden-2-iliden)metil)fenil) asetamid (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 |



Şekil 5.268. Bileşik C3'e ait HSQC spektrumu



Şekil 5.269. Bileşik C3'e ait HMBC spektrumu

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 yük 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.

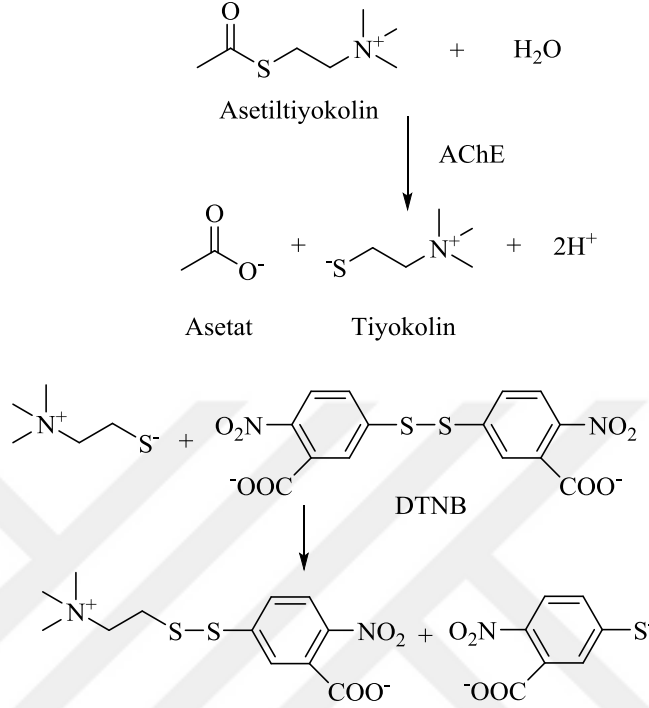
5.4. Biyolojik Aktivite Çalışmalarının Değerlendirilmesi

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-linear regresyon analizi ile elde edilen grafik yardımıyla seçilen bileşiklerin IC_{50} 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±1,302 ve %97,395±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} (μ M) |
|------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------------------|
| | 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 |
| | ±1,623 | ±1,185 | ±1,156 | ±0,952 | ±0,687 | ±0,528 | ±0,492 | ±0,0009 |
| Donepezil | 99,156 | 97,395 | 93,583 | 91,277 | 76,982 | 35,459 | 18,410 | 0,0201 |
| | ±1,302 | ±1,255 | ±1,167 | ±1,074 | ±0,951 | ±0,453 | ±0,411 | ±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 neredeyse 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±1,378 ve %98,651±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 ± 0,972 | 32,756 ± 0,455 |
| D2 | 61,303 ± 0,180 | 23,599 ± 0,226 |
| D3 | 98,127 ± 1,567 | 40,425 ± 0,548 |
| D4 | 92,856 ± 2,411 | 21,206 ± 0,110 |
| D5 | 55,589 ± 0,549 | 26,295 ± 0,211 |
| D6 | 96,511 ± 0,317 | 32,801 ± 0,908 |
| D7 | 56,779 ± 0,971 | 21,198 ± 0,378 |
| D8 | 51,038 ± 0,667 | 28,437 ± 0,409 |
| D9 | 82,834 ± 1,026 | 28,169 ± 0,679 |
| D10 | 41,288 ± 0,755 | 26,603 ± 1,349 |
| D11 | 91,661 ± 1,205 | 33,867 ± 0,569 |
| D12 | 98,437 ± 1,789 | 48,756 ± 0,529 |
| D13 | 90,132 ± 1,459 | 23,872 ± 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 IC₅₀ değeri 6,0613±0,262 µM şeklinde hesaplanmıştır. Seçilen bileşikler **D28** ve **D29**'un IC₅₀ değerleri ise sırasıyla; 0,1108±0,0047 µM ve 0,1116±0,0042 µM 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 IC₅₀ 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 |
| | ±1,288 | ±1,305 | ±1,114 | ±1,085 | ±0,895 | ±0,714 | ±0,521 | ±0,0047 |
| D29 | 90,224 | 84,633 | 77,417 | 67,298 | 49,422 | 33,993 | 24,647 | 0,1116 |
| | ±1,358 | ±1,247 | ±1,126 | ±1,084 | ±0,567 | ±0,422 | ±0,328 | ±0,0042 |
| Moklobemid | 94,121 | 82,143 | 60,458 | 36,151 | 22,135 | 18,166 | 14,128 | 6,0613 |
| | ±2,760 | ±2,691 | ±2,559 | ±1,984 | ±1,337 | ±0,812 | ±0,725 | ±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 enzimine 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 enzimine 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 $0,0393 \pm 0,0011 \mu\text{M}$ IC₅₀ 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 $0,0359 \pm 0,0013 \mu\text{M}$ IC₅₀ değerleri ile selejilinden (IC₅₀ 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 IC₅₀ 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 $2xIC_{50}$, 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].

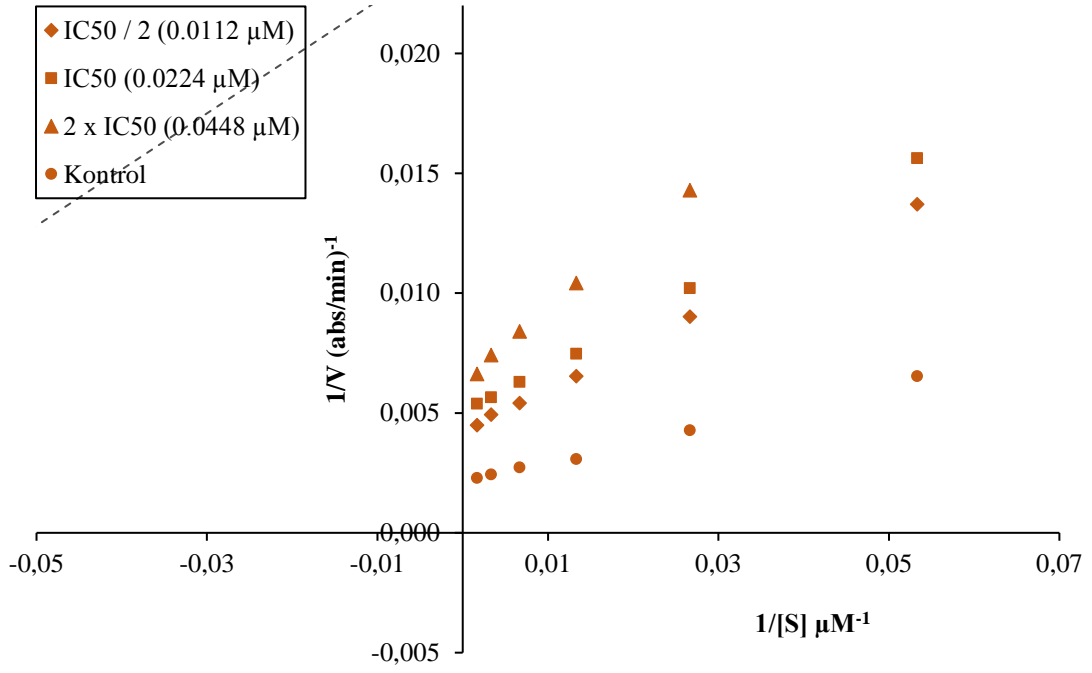
Kinetik çalışmalar için AChE enzimini üzerinde en yüksek inhibitör aktivite gösterdiği tespit edilen **D29** kodlu bileşik, BChE enzimine karşı en yüksek inhibisyon profilini göstren **D39**, MAO-A enzimi üzerinde en etkili türev olan **D28** kodlu bileşik ve MAO-B enzimi için de en güçlü inhibitör aktiviteyi gösteren **D37** kodlu bileşik seçilmiştir. Enim aktivite deneylerinden farklı olarak inhibitör bileşikler $2xIC_{50}$, 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.

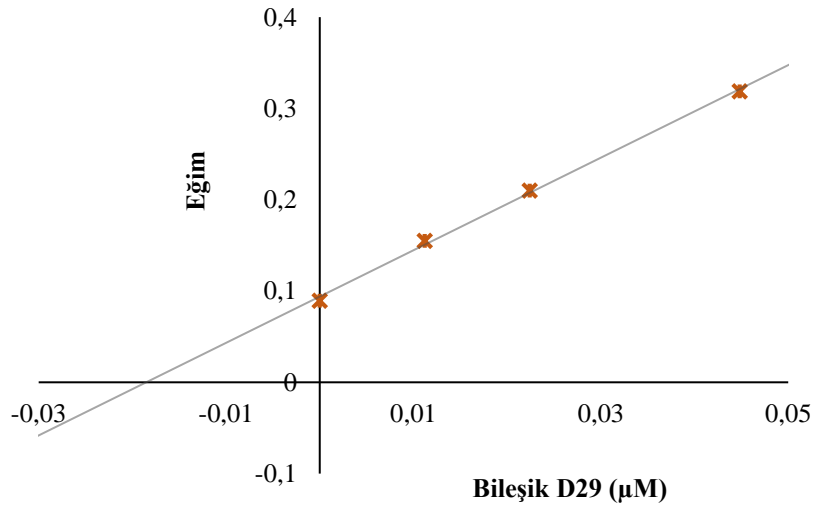
Testler sonucunda elde edilen absorbans değerleri ve substrat konsantrasyonları kullanılarak Lineweaver-Burk grafiği çizilmiştir. Grafiklerde x ekseninde 1/S (1/substrat konsantrasyonları), y ekseninde ise 1/V'yi temsil eden 1/absorbans değerleri yer almaktadır. Grafiklerde test bileşiklerinin $2 \times IC_{50}$, IC_{50} ve $IC_{50}/2$ 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 inhibisyonda 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].

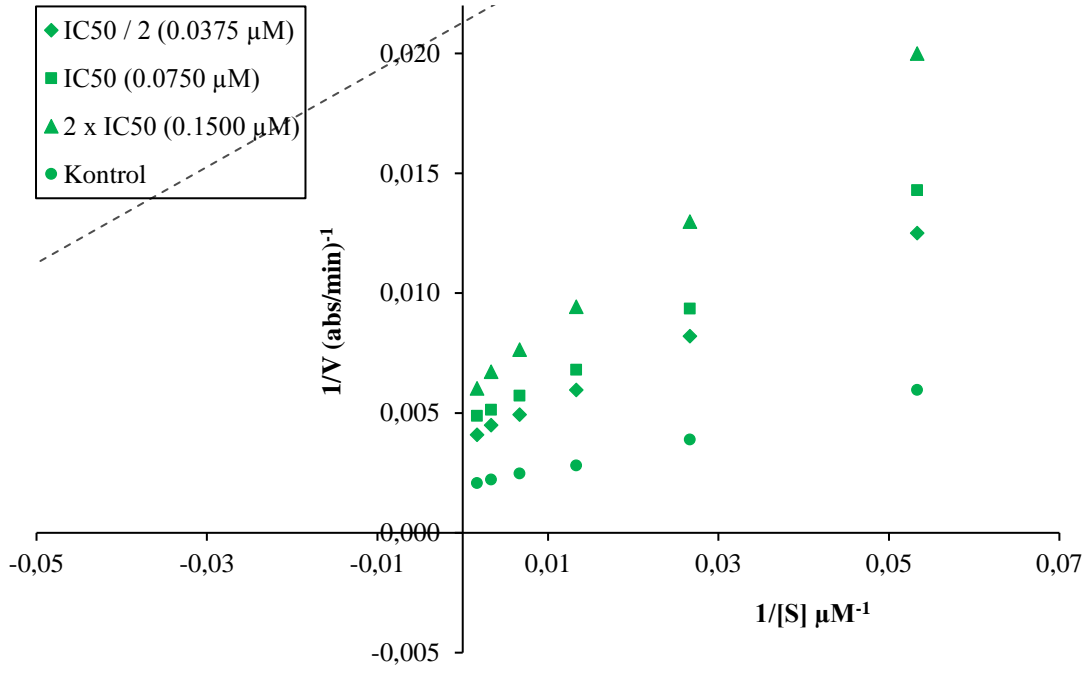
AChE enzimi üzerinde **D29** ve BChE enzimi üzerinde **D39** kodlu bileşiklerle yapılan enzim kinetik çalışmaları sonucunda elde edilen Lineweaver-Burk eğrileri incelendiğinde, grafikleri oluşturan dört doğrunun eksenler üzerinde olmadan bir bölgede kesiştikleri görülmektedir. Lineweaver-Burk eğrilerine göre **D29** kodlu bileşik AChE enzimine, **D39** kodlu bileşik de BChE enzimine karşı karma tipte inhibisyon göstermektedir.



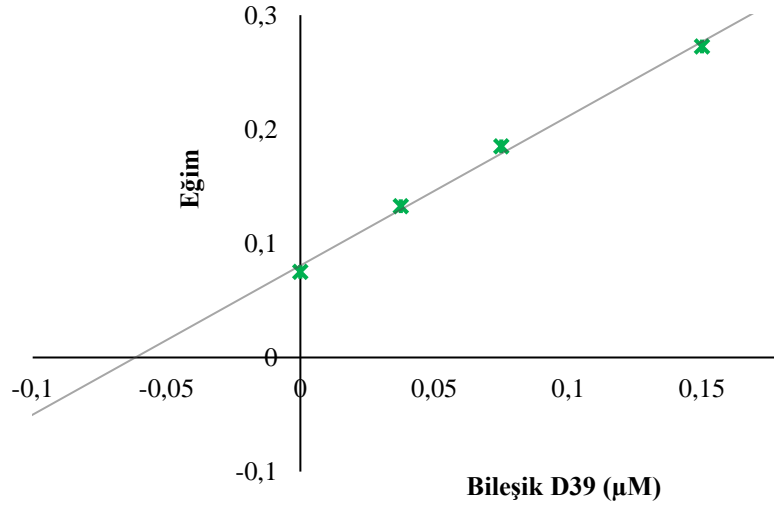
Şekil 5.271. Bileşik D29'un AChE enzimi üzerinde inhibisyonuyla elde edilen Lineweaver-Burk kinetik grafiği



Şekil 5.272. Bileşik D29'un AChE enzimi üzerinde dixon grafiği (K_i : 0,0185 μM)



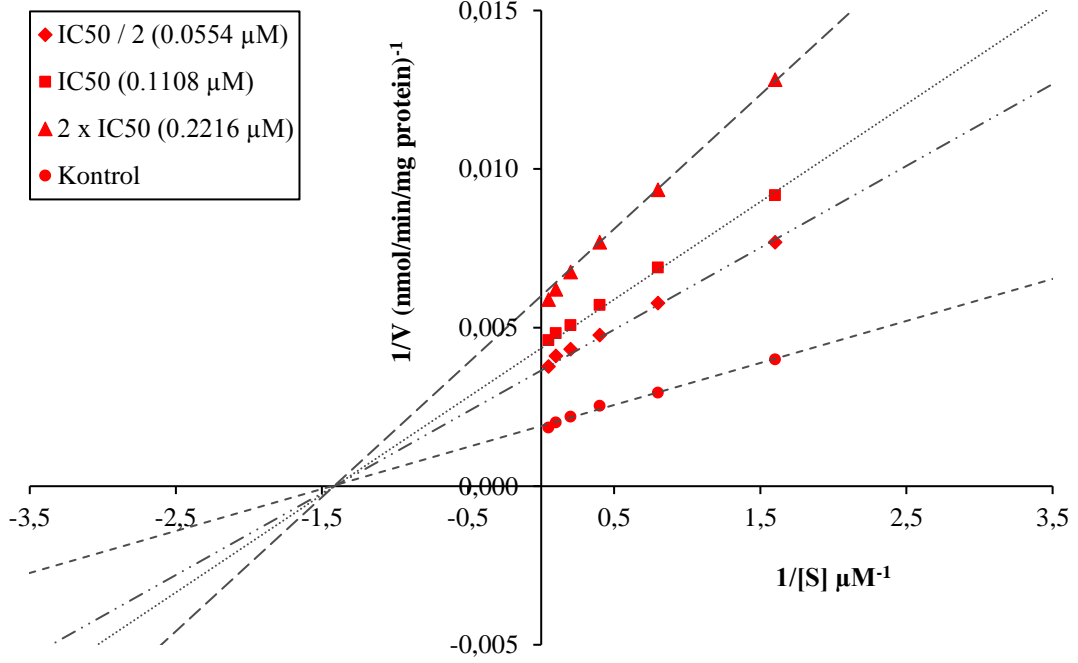
Şekil 5.273. Bileşik D39'un BChE enzimi üzerinde inhibisyonuyla elde edilen Lineweaver-Burk kinetik grafiği



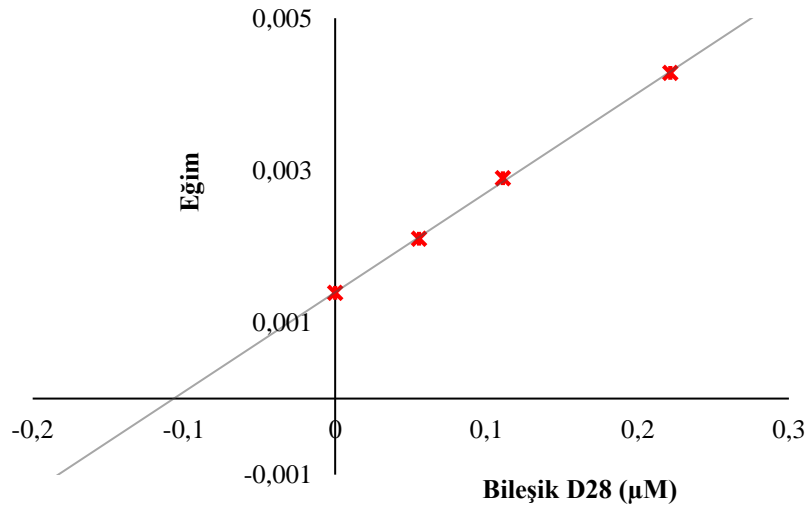
Şekil 5.274. Bileşik D39'un BChE enzimi üzerinde dixon grafiği (K_i : 0,0617 μM)

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 ekseninde kesiştikleri görülmektedir. Lineweaver-Burk eğrilerine göre **D28** kodlu bileşik MAO-A enzimine,

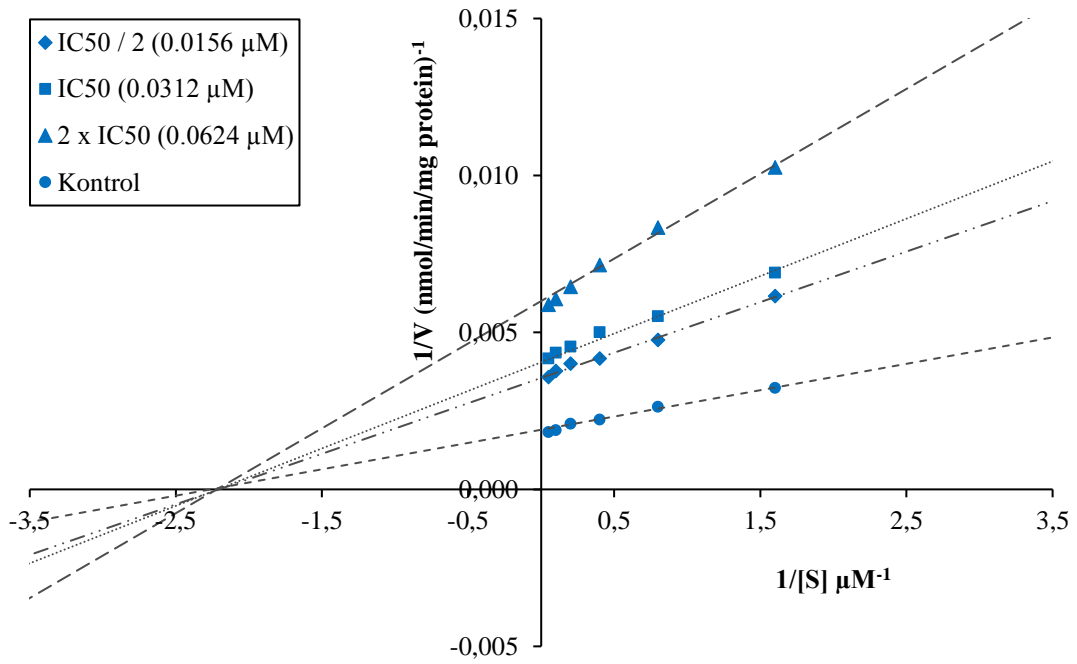
D37 kodlu bileşik de MAO-B enzimine yarışmasız (nonkompetitif) tipte inhibisyon göstermektedir.



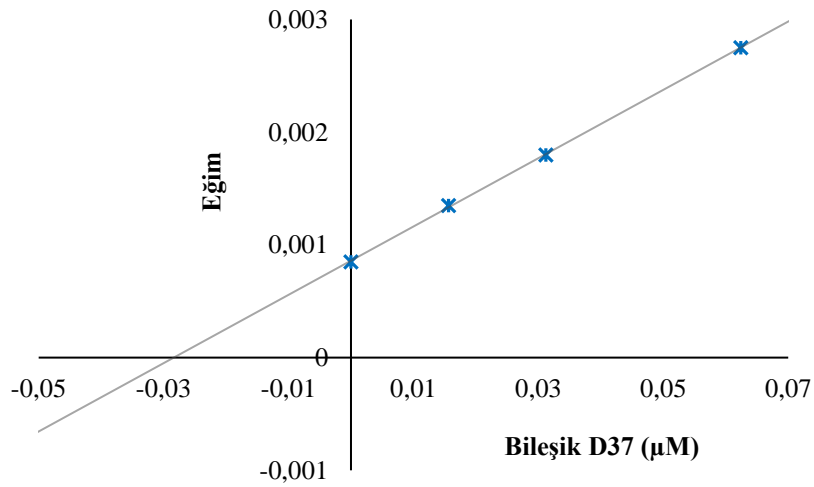
Şekil 5.275. Bileşik D28'in MAO-A enzimi üzerinde inhibisyonuyla elde edilen Lineweaver-Burk kinetik grafiği



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 inhibisyonu ile 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:

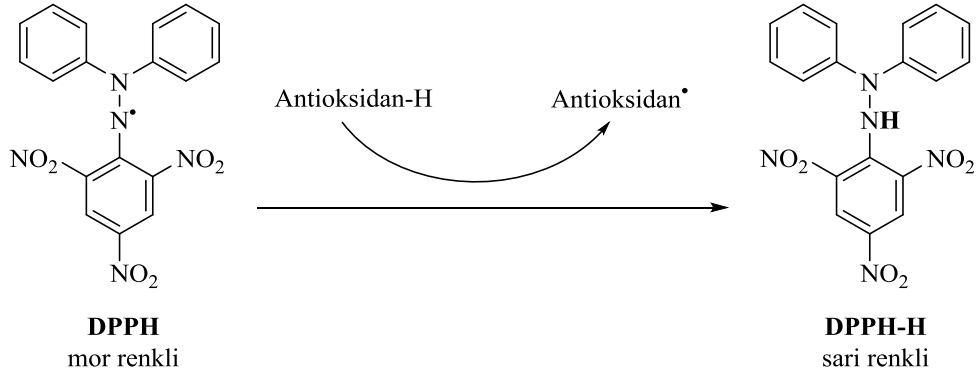
- » DPPH (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) serbest radikal giderim aktivitesi yöntemi
- » CUPRAC (cupric reducing antioxidant capacity) (Bakır II iyonu indirgeme antioksidan kapasitesi) yöntemi
- » FRAP (ferric reducing antioxidant power) (Demir (III) iyonu indirgeme antioksidan gücü) yöntemi
- » TEAC/ABTS 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 absorbanсында daha fazla düşme ile belirlenir ve daha yüksek radikal süpürme kapasitesi olduğunu gösterir [179, 180].

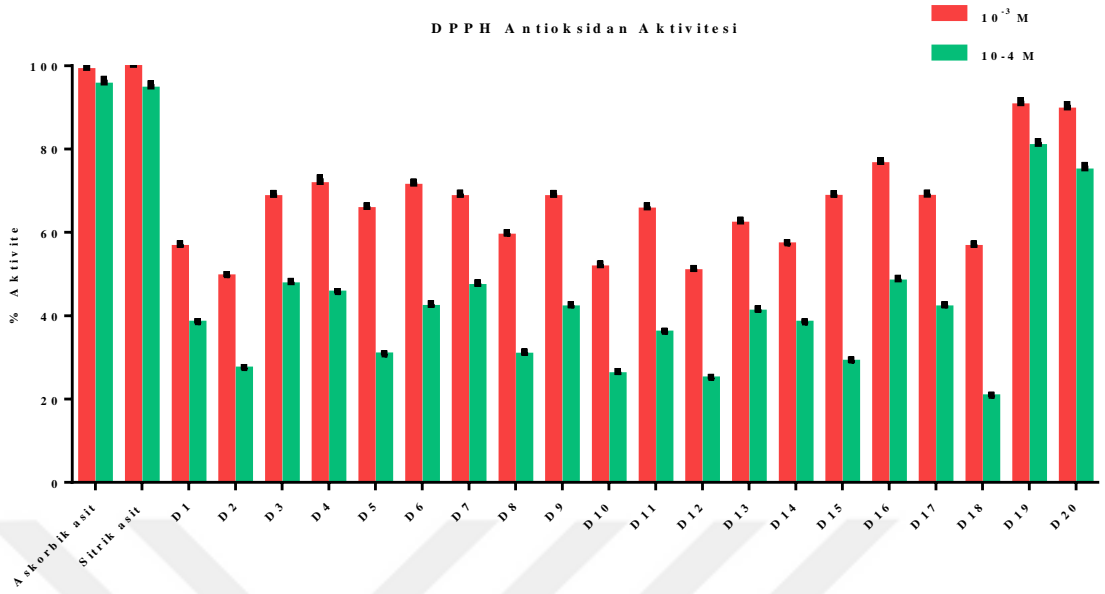
Tepkime mekanizması aşağıdaki gibi olmaktadır:



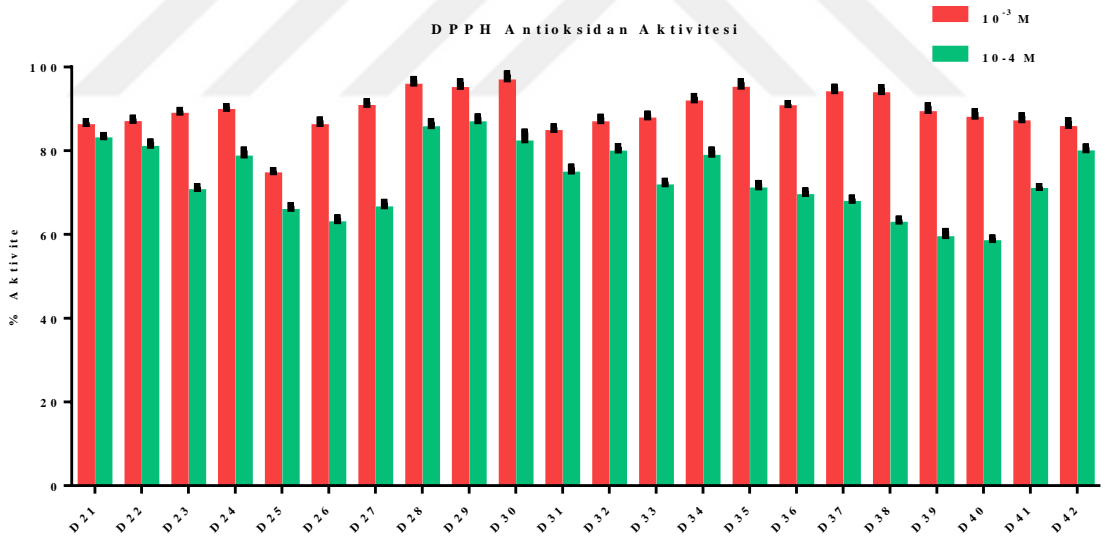
Şekil 5.279. DPPH serbest radikal giderim aktivitesi reaksiyon mekanizması

DPPH serbest radikal giderim aktivitesi deneyi için test bileşikleri 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 bileşikleri 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



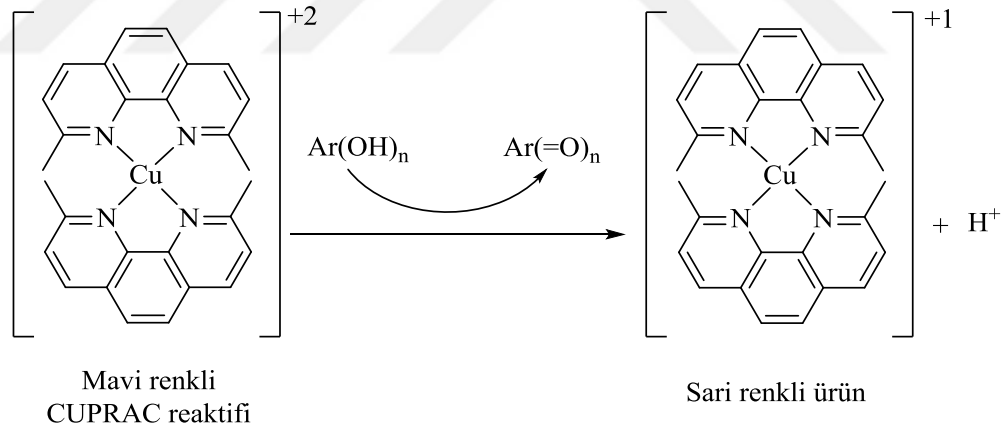
Şekil 5.281. Bileşik D21-D42'nin DPPH yöntemi ile belirlenen % antioksidan aktivitesi

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 (redükta) 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, reajanların kolay kullanılabilmesi ve stabil olması, basit, düşük maliyetli olması ve hidrofilik antioksidanların yanında lipofilik antioksidanlara uygulanabilmesidir [182].

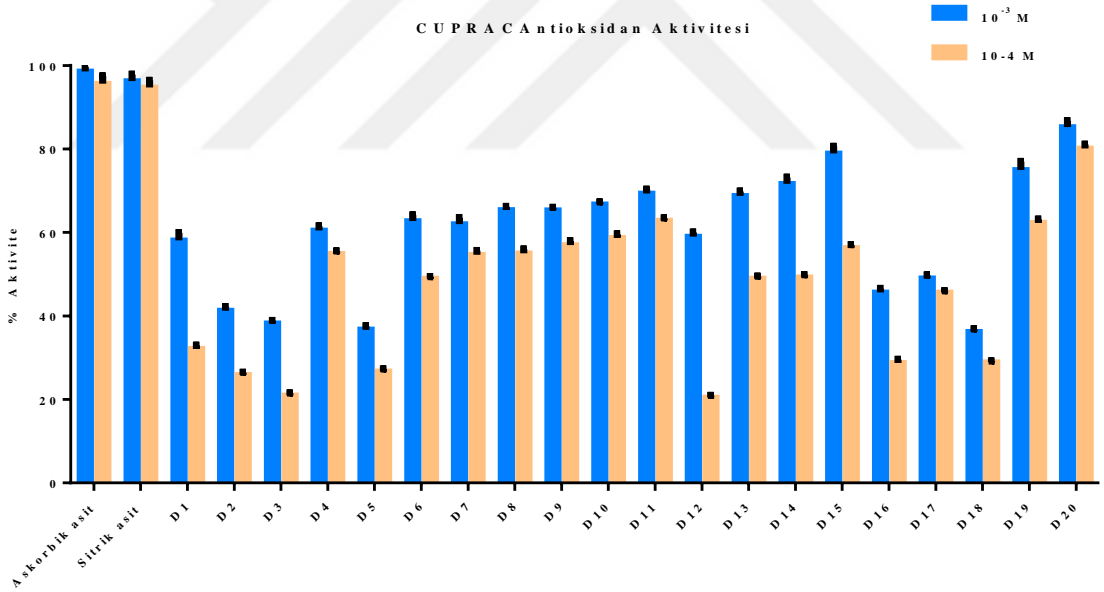
Bu reaksiyonda, Ar(O)_n hidroksi grubu içeren antioksidan polifenolden oluşan kinonu ifade etmektedir. Tepkime sonunda iki proton açığa çıkmakta ve Ar(OH)_n yapısında bulunan hidroksil grubu kinon formuna dönüşmektedir. Cu(II)-Nc ise 450 nm'de maksimum absorbans veren şiddetli renk oluşumuyla birlikte Cu(I)-Ncn şelatına dönüşmektedir. Bu reaksiyonda, n-OH grubu içeren antioksidan karakterli bileşikler, elektron donörü olarak hareket etmektedir [183].



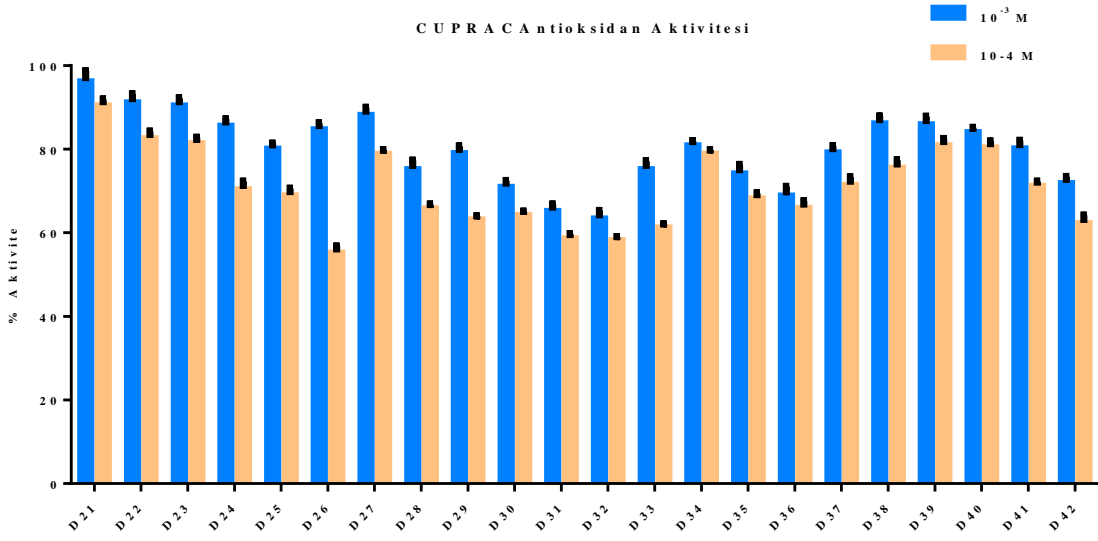
Şekil 5.282. CUPRAC yönteminin kromojenik oksidasyon aracı olan Cu(II)-Nc reaktifinin antioksidanlarla (Ar(OH)_n) reaksiyonu sonucu Cu(I)-Nc renkli şelatının oluşumu

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±1,26 ve %95,63±1,87, sitrik asit ise %96,24±1,65 ve %94,74±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-D42** 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±2,45 ve %90,47±1,51, **D22** kodlu bileşik %91,25±1,95 ve %82,66±1,62, **D23** kodlu bileşik ise %90,48±1,77, %81,47±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

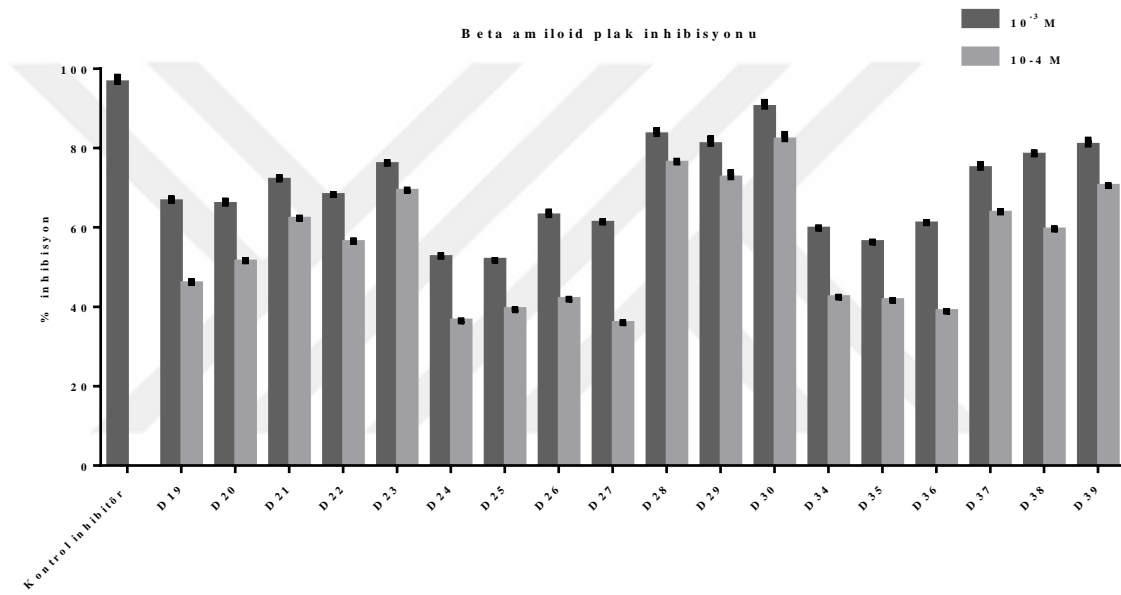


Şekil 5.284. Bileşik D21-D42'nin CUPRAC yöntemi ile belirlenen % antioksidan aktivitesi

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-linear 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 (IC₅₀ değerleri 0,0224-0,2347 µM aralığında) ve NIH3T3 fibroblast hücre dizisi üzerindeki IC₅₀ değerleri (0,6012-75,4598 µM 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 IC₅₀ konsantrasyonlarında toksik olmadıkları tespit edilmiştir.

Tablo 5.12. Seçilen bileşiklerin enzimlere ve MTT sitotoksikite testi ile NIH3T3 hücrelerine karşı belirlenen IC₅₀ değerleri

| Bileşik | IC ₅₀ Değerleri (µM) | | | | 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

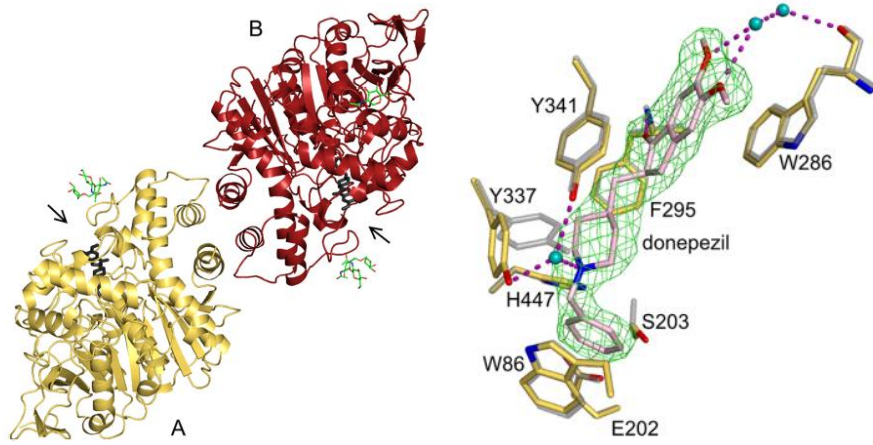
Tez kapsamında sentezi tamamlanan ve AChE enzim inhibisyon aktivitesi yüksek bulunan **D16-D30**, **D34-D39** kodlu bileşiklerin enzim aktif bölgesiyle olası etkileşimlerini belirlemek için AChE enzimine ait (PDB Kodu: 4EY7) [162] kristal yapısı üzerinde docking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Modelleme 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.

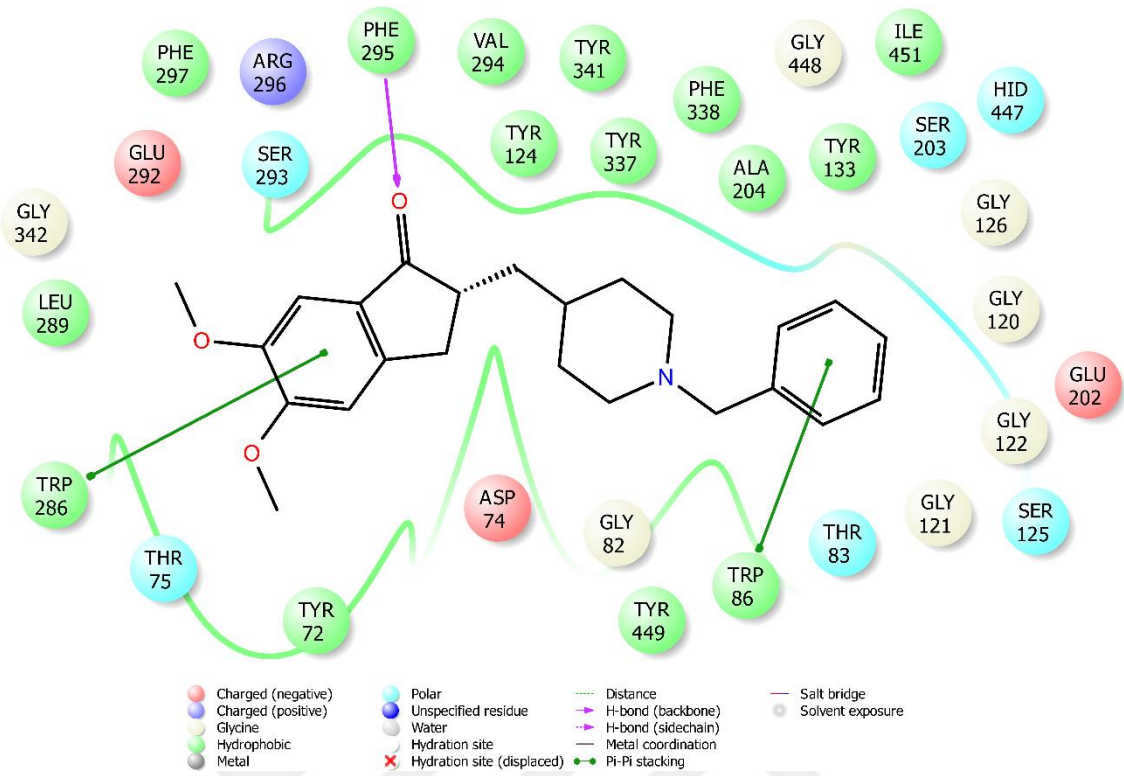
Donepezilin çift bağlanma bölgesi (dual binding site-DBS) özelliği ile AChE enziminin her iki bölgesi ile de etkileşerek geçide çok iyi yerleştiği yapılmış birçok modelleme çalışmasında tespit edilmiştir [188-190].

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].



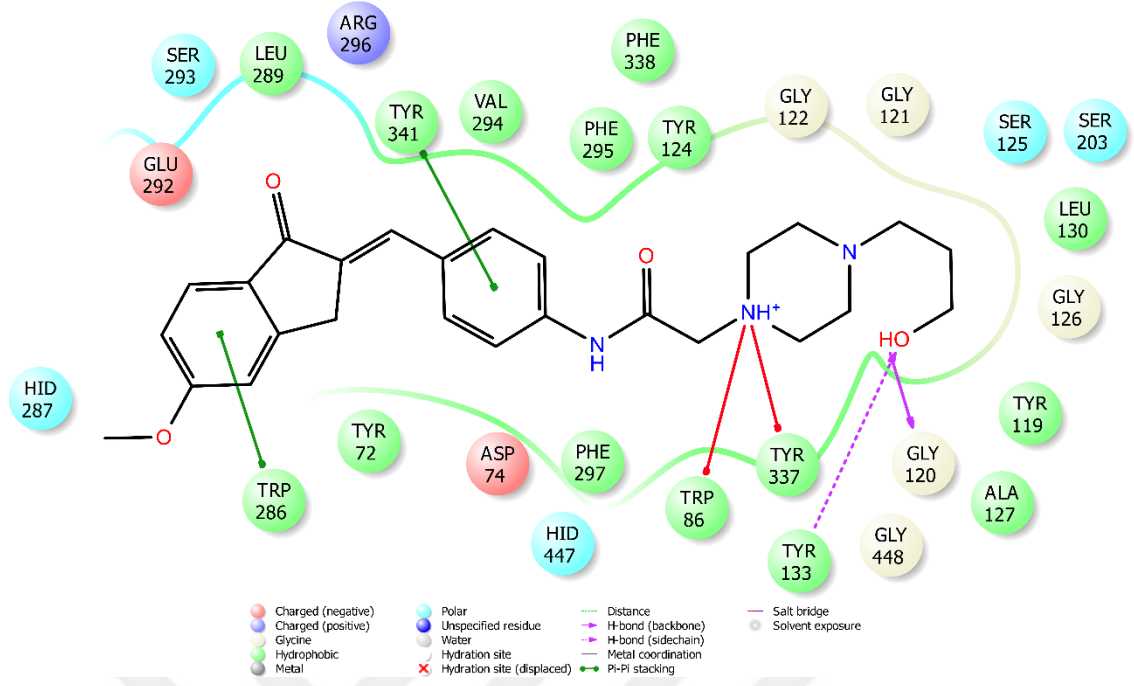
Şekil 5.286. AChE enziminin kristal yapısı ve donepezilin AChE enzimi ile etkileşimi (PDB kodu:4EY7) [162]



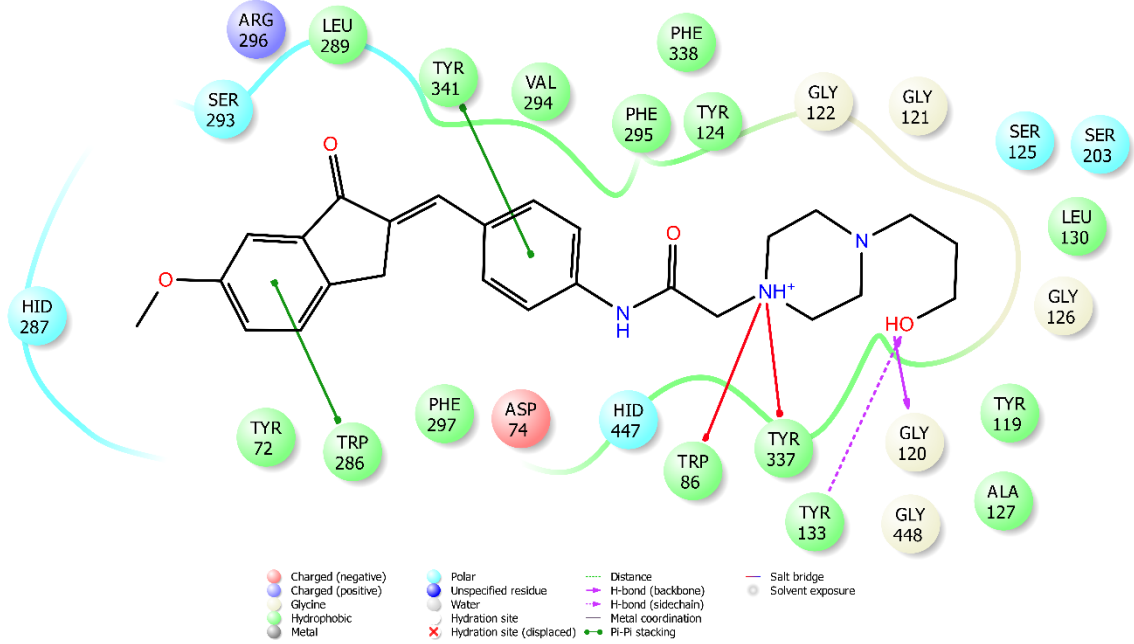
Şekil 5.287. Donepezilin AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü

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.

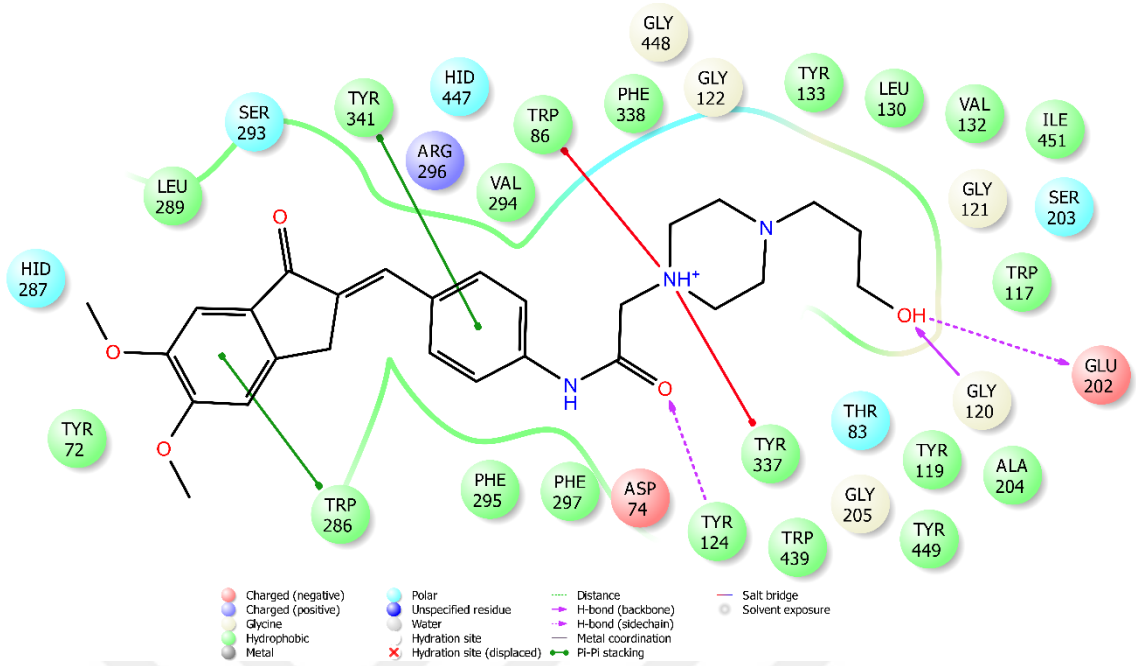
Moleküler modelleme çalışmalarına dahil edilen **D16-D30**, **D34-D39** kodlu bileşiklerin kimyasal yapısı incelendiğinde indanon ve benzen halkalarının oluşturduğu aromatik bir yapı ile piperazin ve alifatik amino gruplarının oluşturduğu polar bir yapının bir araya geldiği görülmektedir. Bileşiklerin 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.



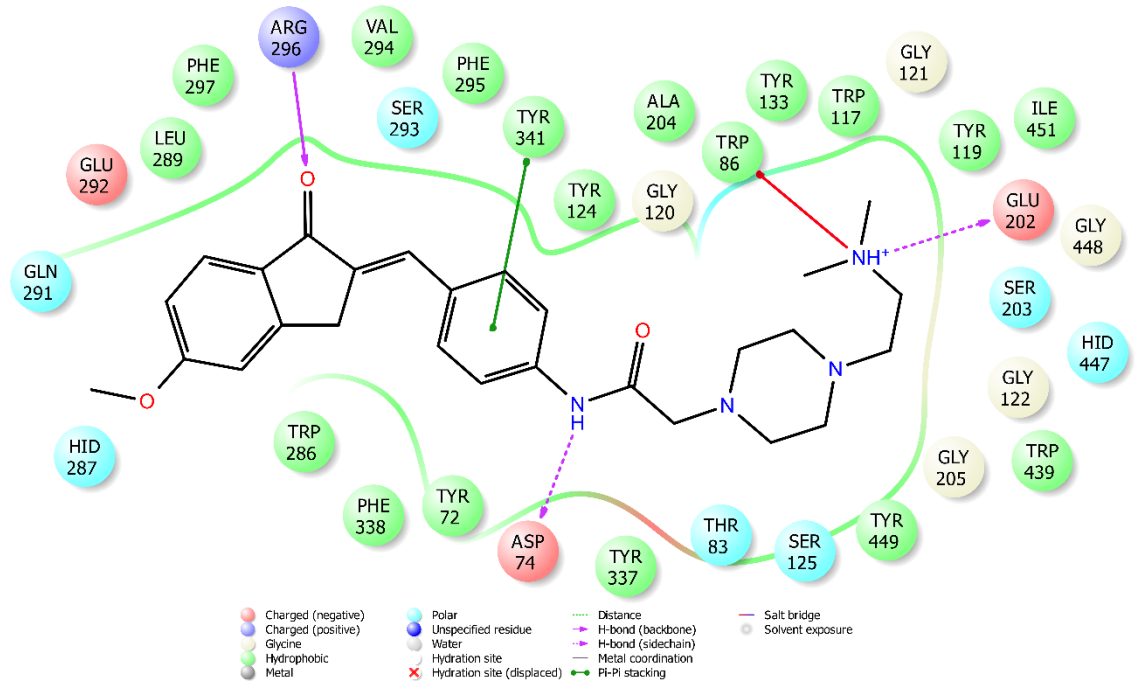
Şekil 5.288. Bileşik D19'un AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



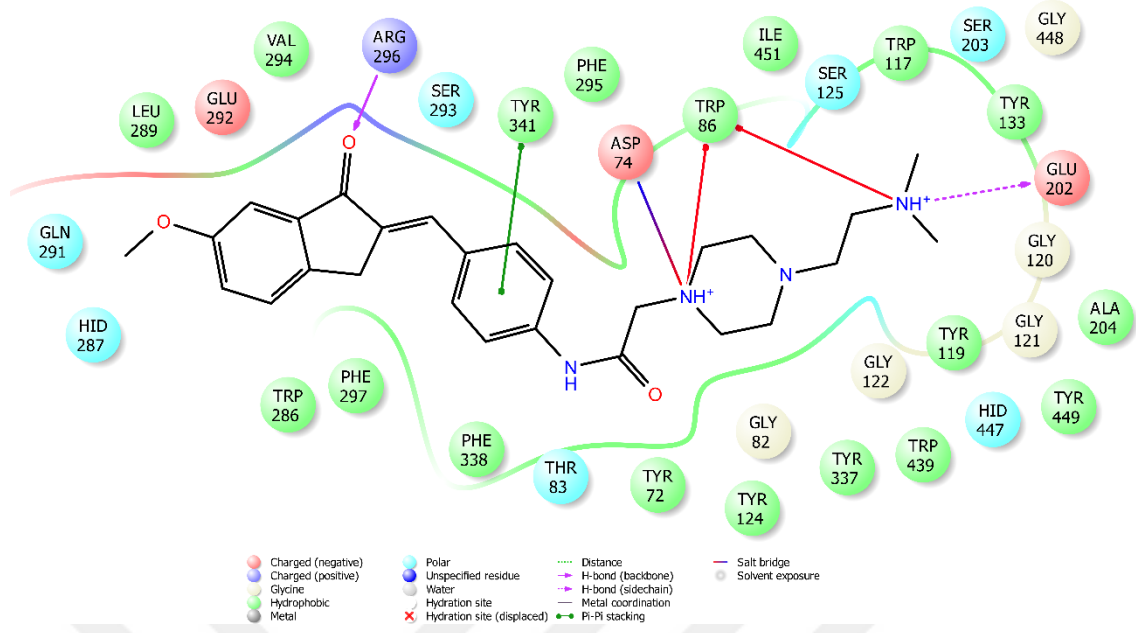
Şekil 5.289. Bileşik D20'nin AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



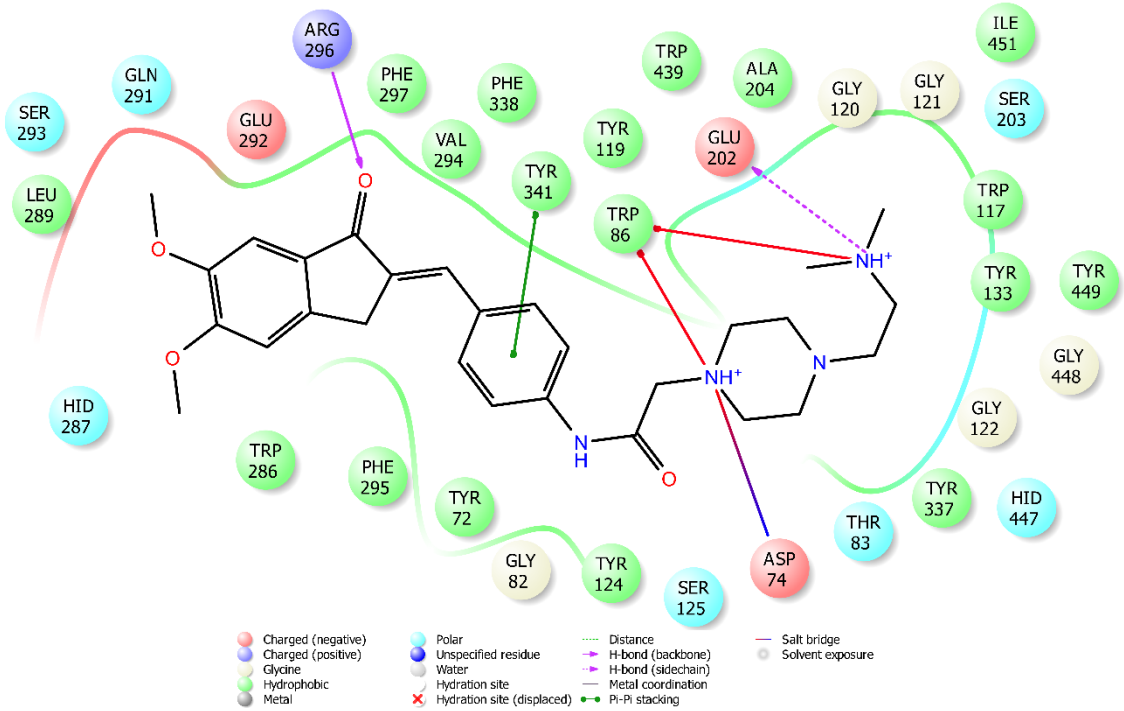
Şekil 5.290. Bileşik D21'in AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



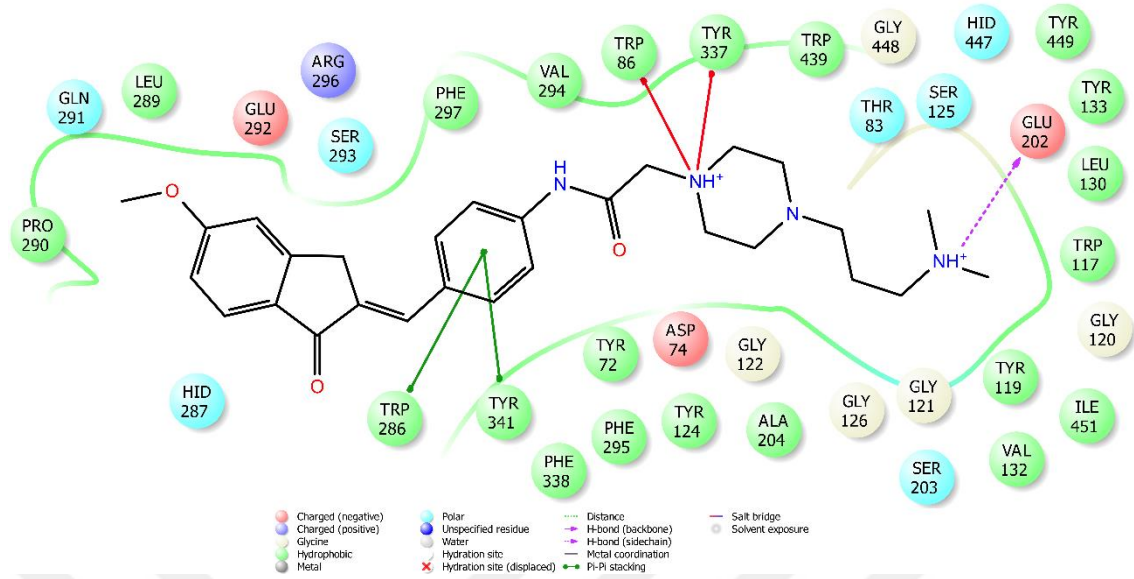
Şekil 5.291. Bileşik D22'nin AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



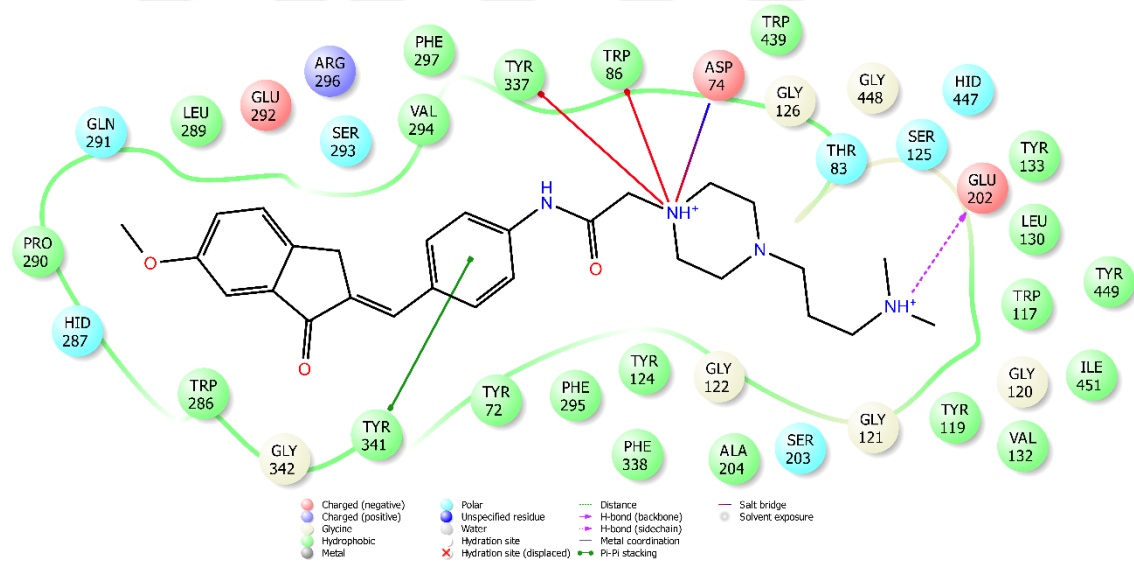
Şekil 5.292. Bileşik D23'ün AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



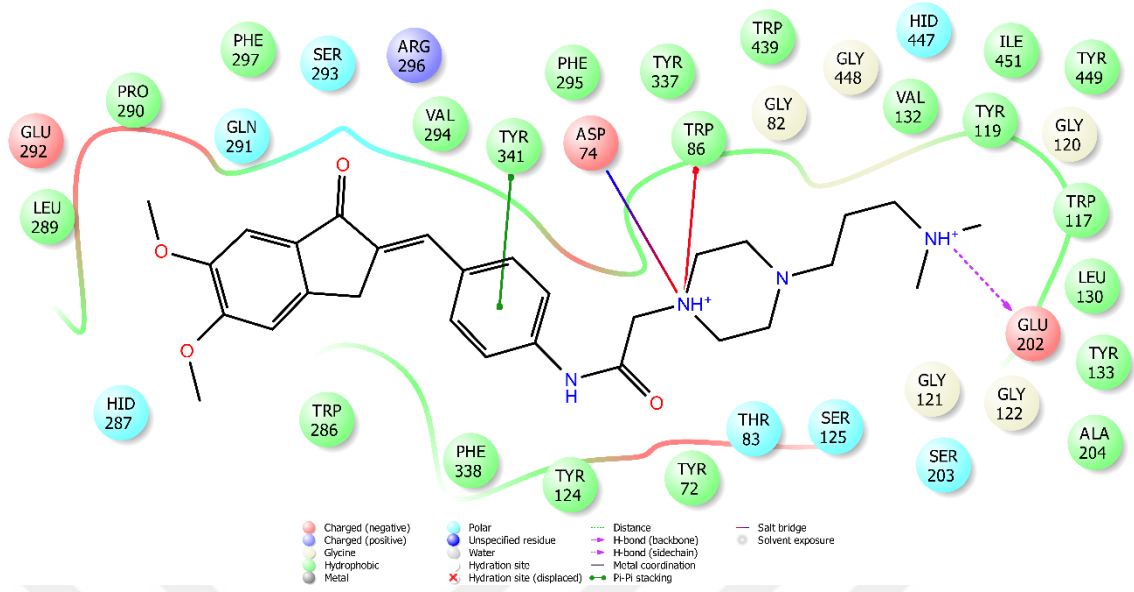
Şekil 5.293. Bileşik D24'ün AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



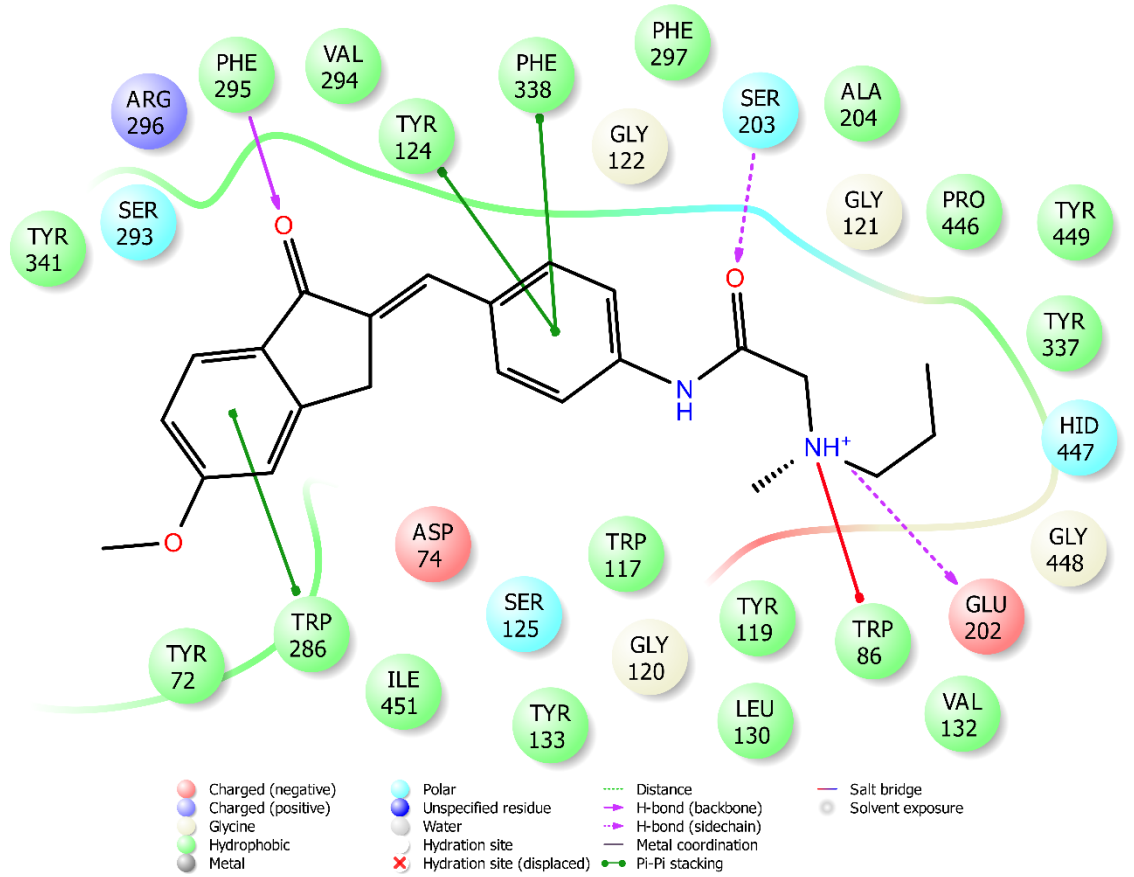
Şekil 5.294. Bileşik D25'in AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



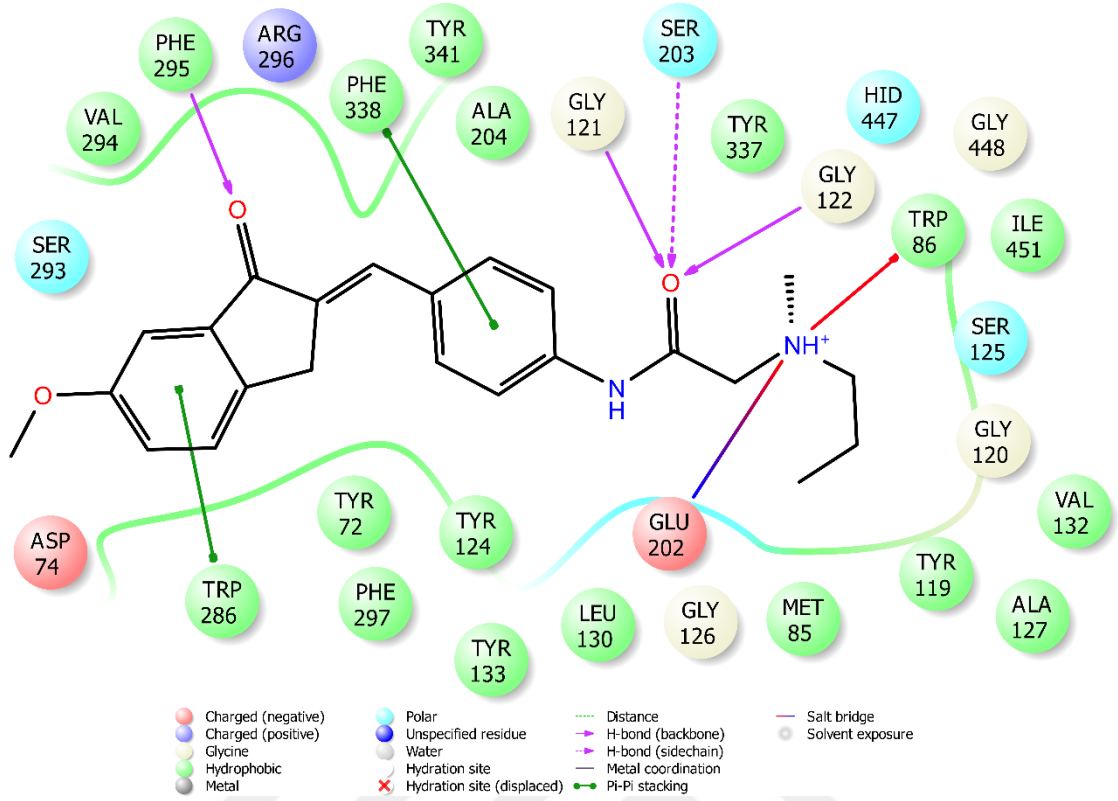
Şekil 5.295. Bileşik D26'nın AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



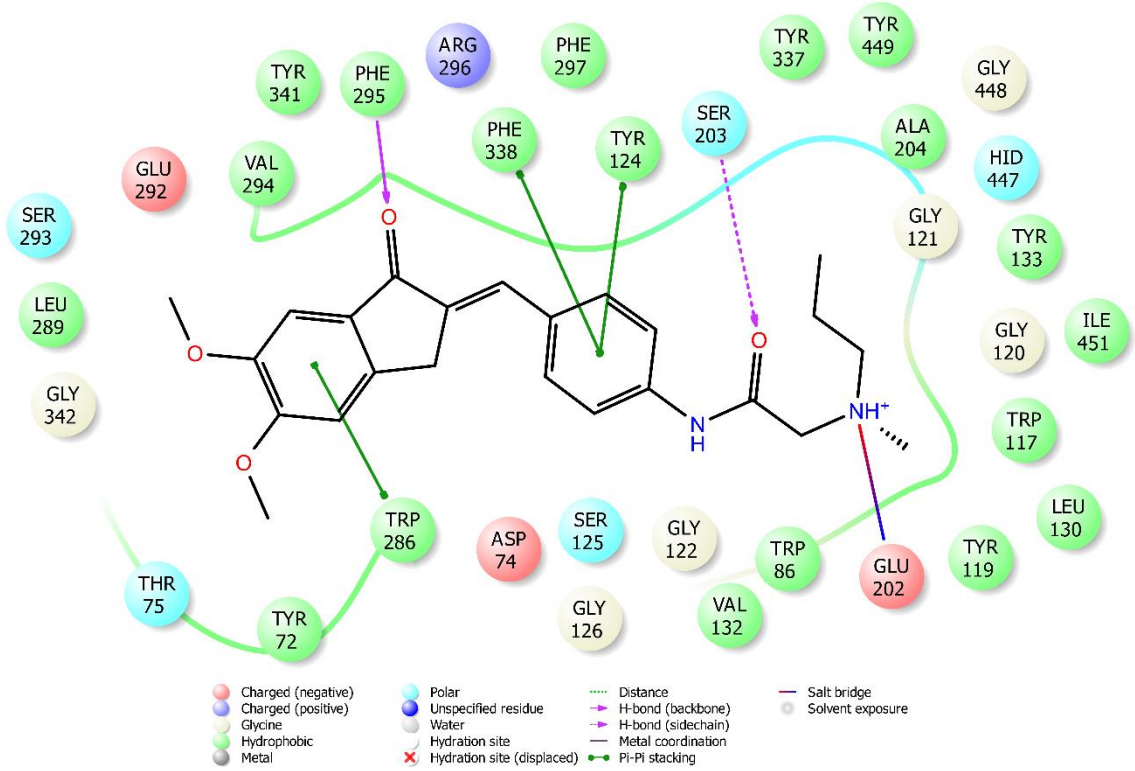
Şekil 5.296. Bileşik D27'nin AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



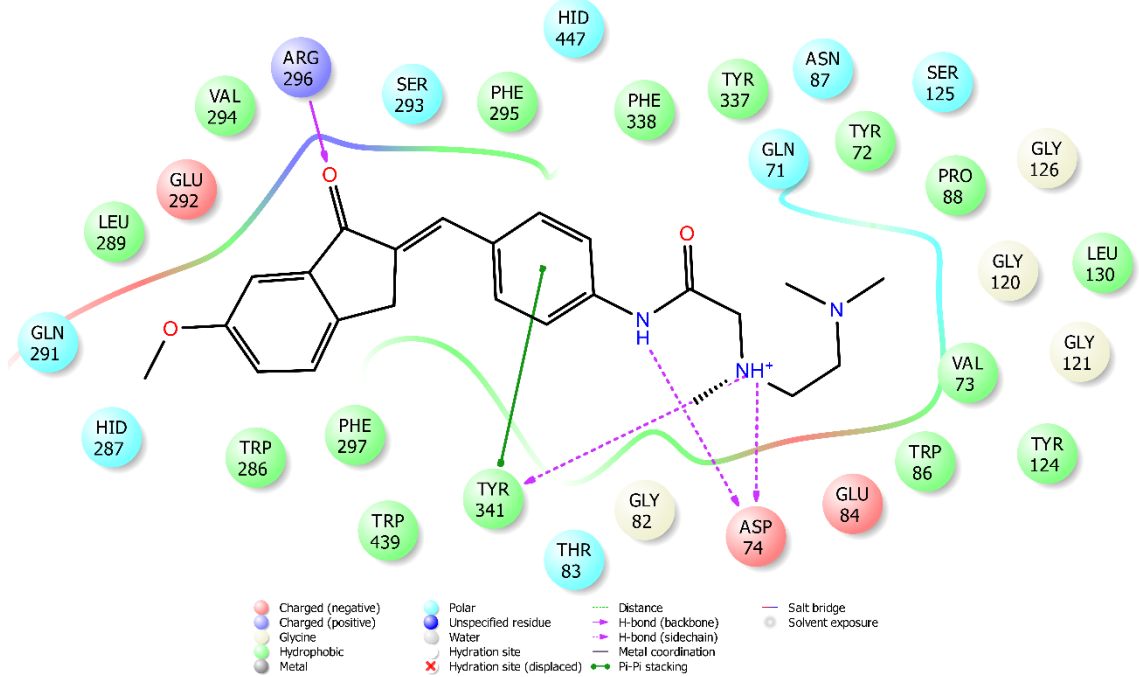
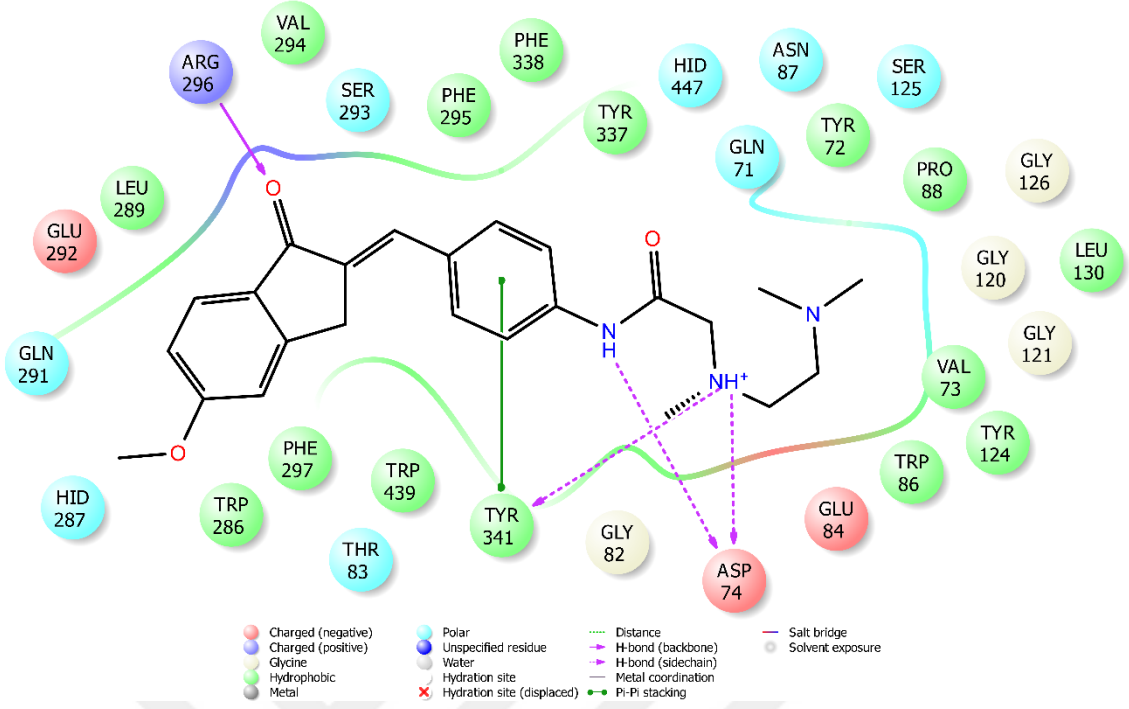
Şekil 5.297. Bileşik D28'in AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü

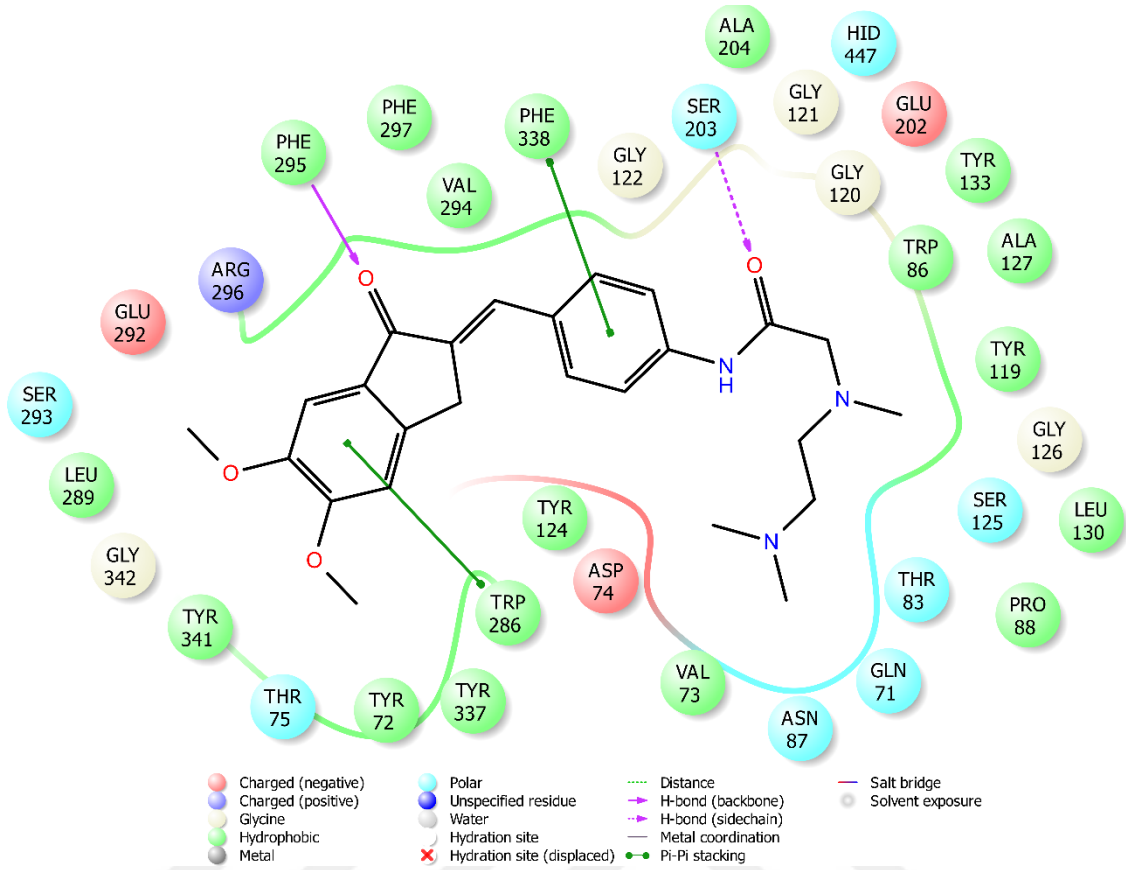


Şekil 5.298. Bileşik D29'un AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü

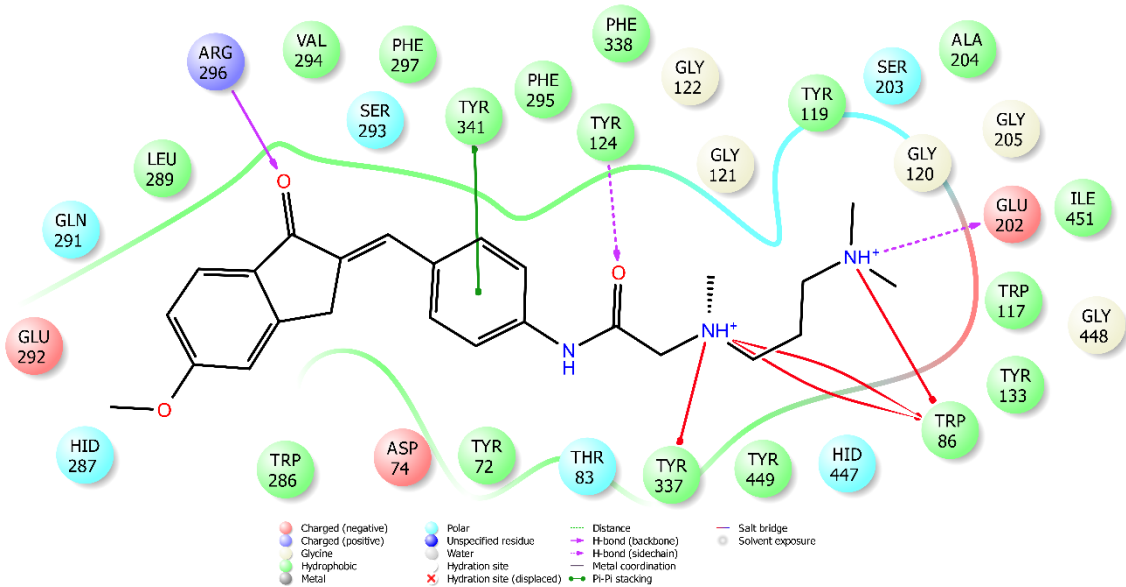


Şekil 5.299. Bileşik D30'un AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü

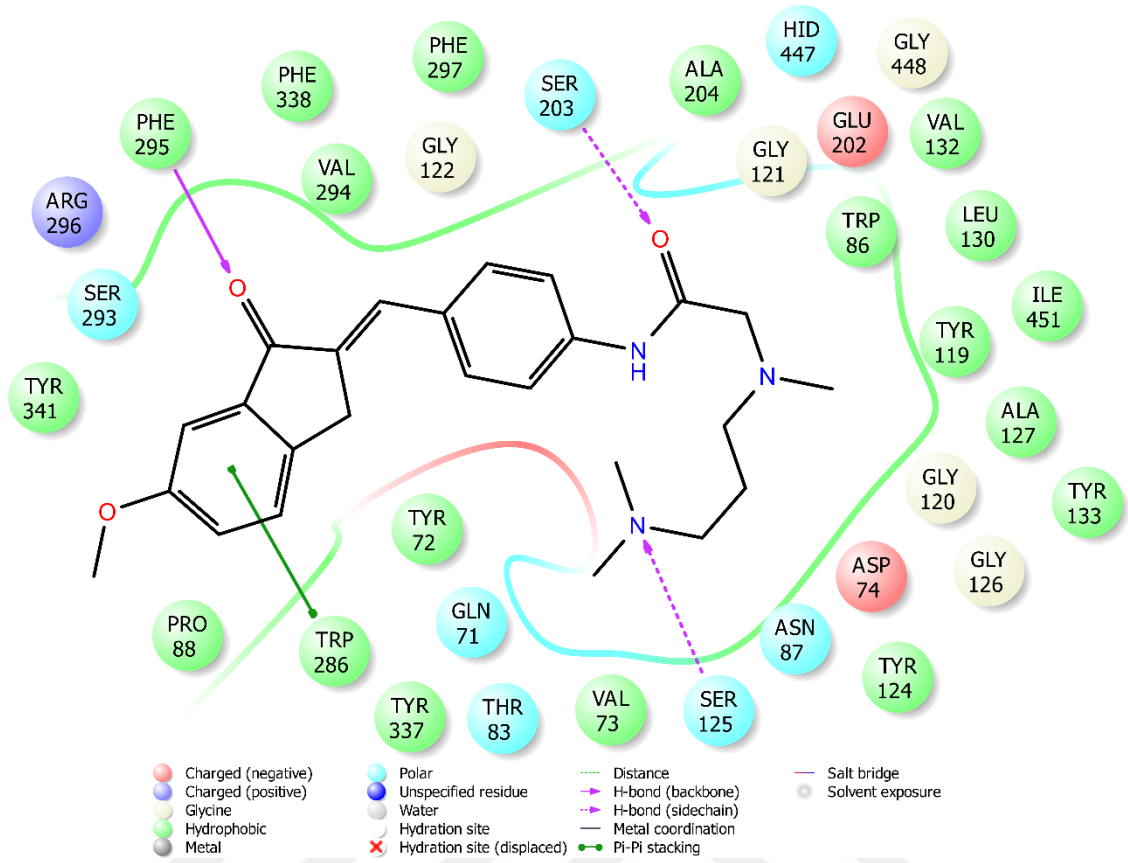




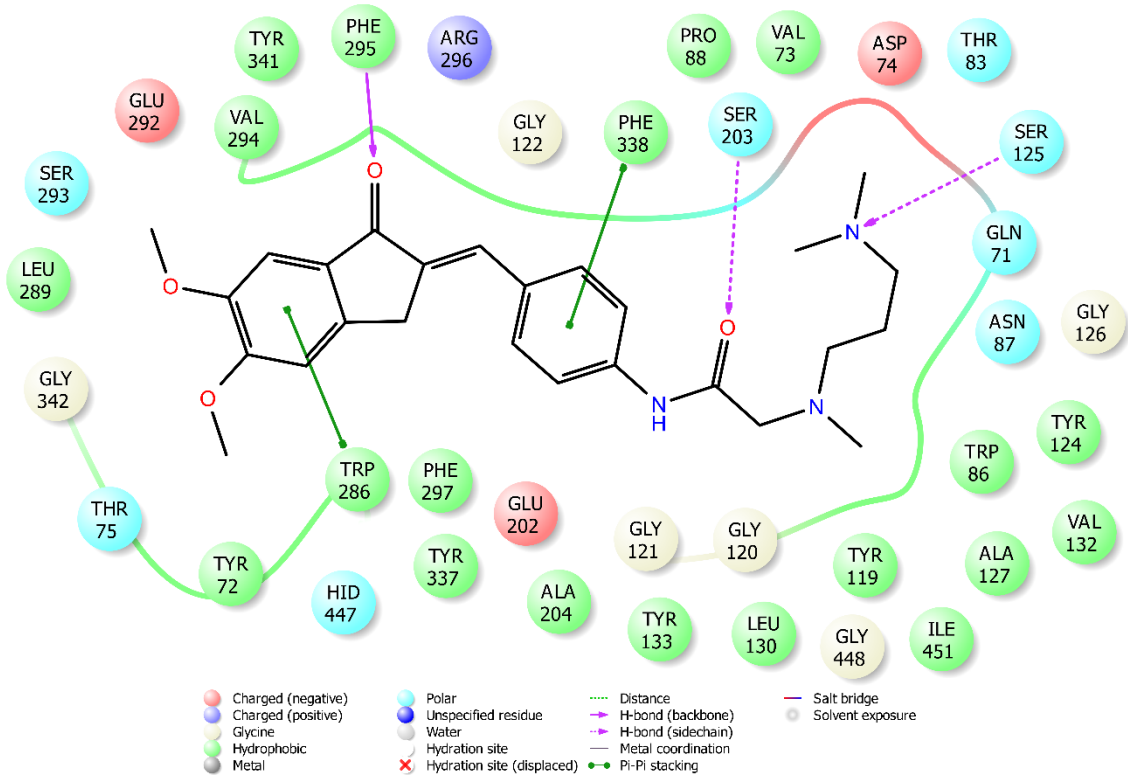
Şekil 5.302. Bileşik D36'nın AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



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 yoresinin 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 izlenen 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 gerçekleştirilme 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.

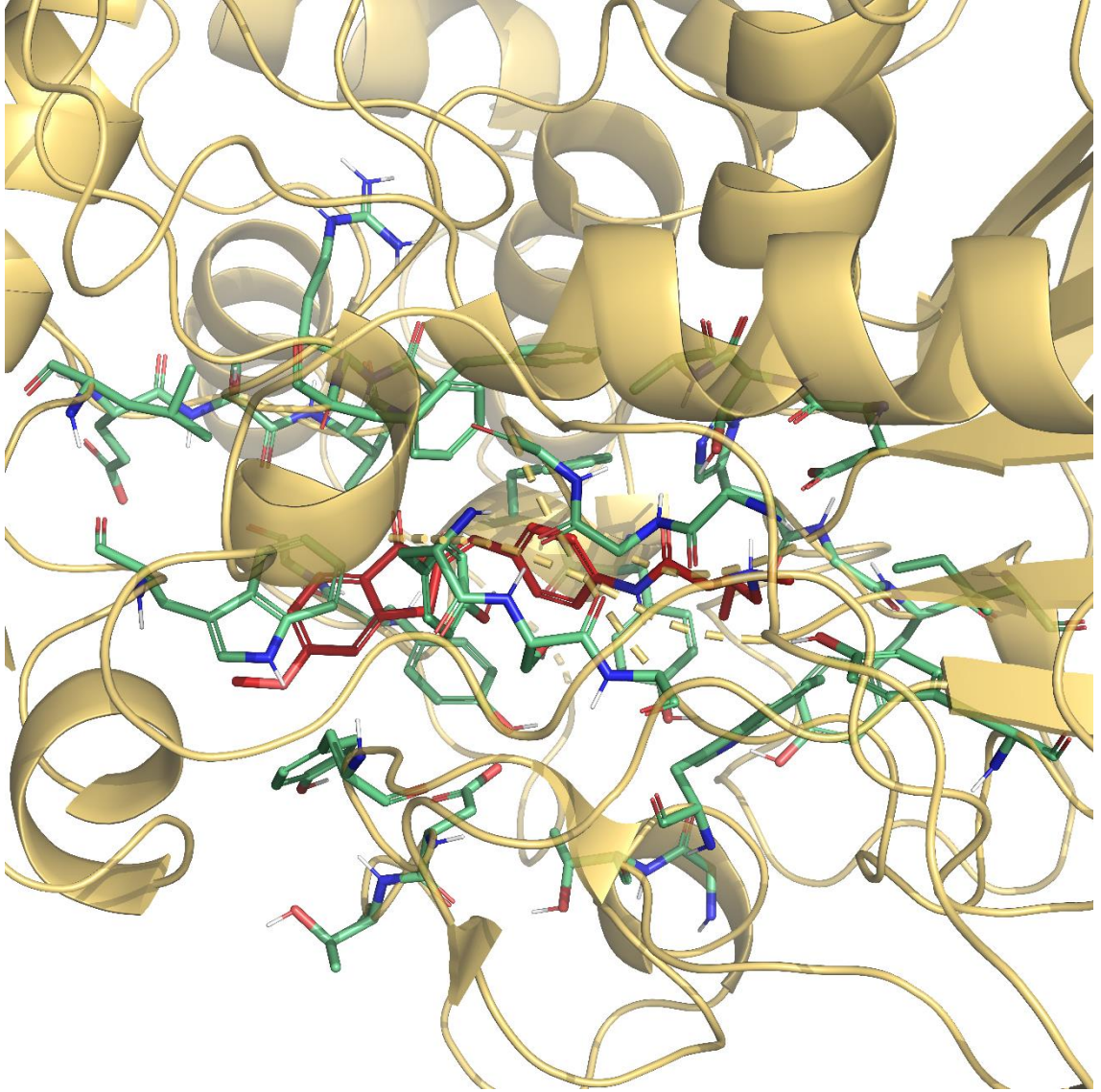
D19-D30 ve **D34-D39** kodlu bileşikler AChE enzimine karşı serideki diğer bileşiklere oranla daha güçlü inhibisyon göstermeleri nedeniyle enzim aktif bölgesinde gösterdikleri olası bağlanma modlarını incelemek amacıyla moleküler docking çalışmalarına dahil edilmişlerdir. Modelleme çalışmalarının sonuçları 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 μM aralığındaki IC_{50} 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 μM , 0,0311 \pm 0,0011 μM ve 0,0292 \pm 0,0008 μM IC_{50} değerleri ile) ve **D22-D24** (sırasıyla 0,0527 \pm 0,0016 μM , 0,0510 \pm 0,0014 μM ve 0,0469 \pm 0,0019 μM IC_{50} değerleri ile) kodlu bileşikler seri içerisinde bileşik **D28-D30**'dan sonra etkili bulunan türevler olmuşlardır.

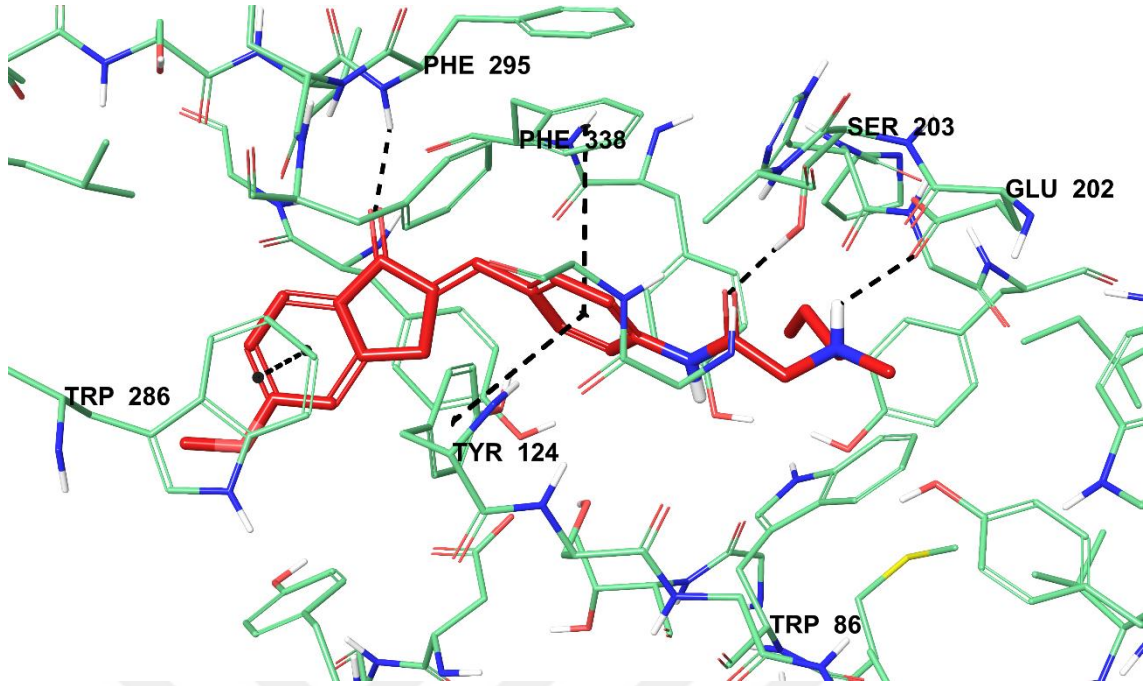
Modelleme çalışmalarının sonuçlarına göre gözlenen ortak etkileşimlerin haricinde özellikle yapıda yer alan amit grubuna ait karbonil üzerinde gözlenen etkileşimlerin AChE enzim inhibisyonunu pozitif anlamda etkilediği öne sürülebilmektedir. Bileşik serisi içerisinde **D28-D30** ve **D37-D39** kodlu bileşiklerin (0,0224-0,0482 μM aralığındaki IC_{50} 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 $0,0257 \pm 0,0009 \mu\text{M}$ IC₅₀ değerleri ile tez kapsamında sentezi yapılan bileşikler arasında en etkili AChE enzim inhibitör adayları olarak belirlenmiştir.

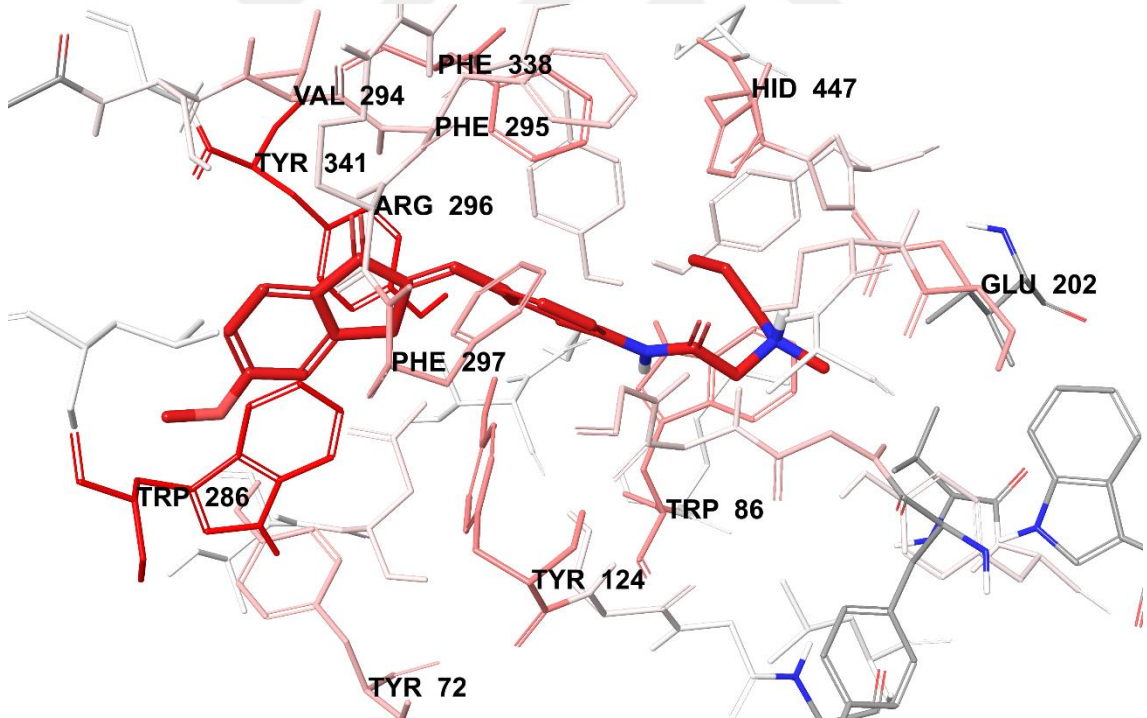
D28-D30 bileşiklerin enzim aktif bölgesindeki amino asitlerle olan van der Waals ve elektrostatik etkileşimleri *Per-Residue Interaction* paneliyle görüntülenmiştir. Bu panele göre van der Waals etkileşimleri için kırmızı ve pembe renkler kuvvetli van der Waals etkileşiminin olduğunu işaret ederken; 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 yöresindeki 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.



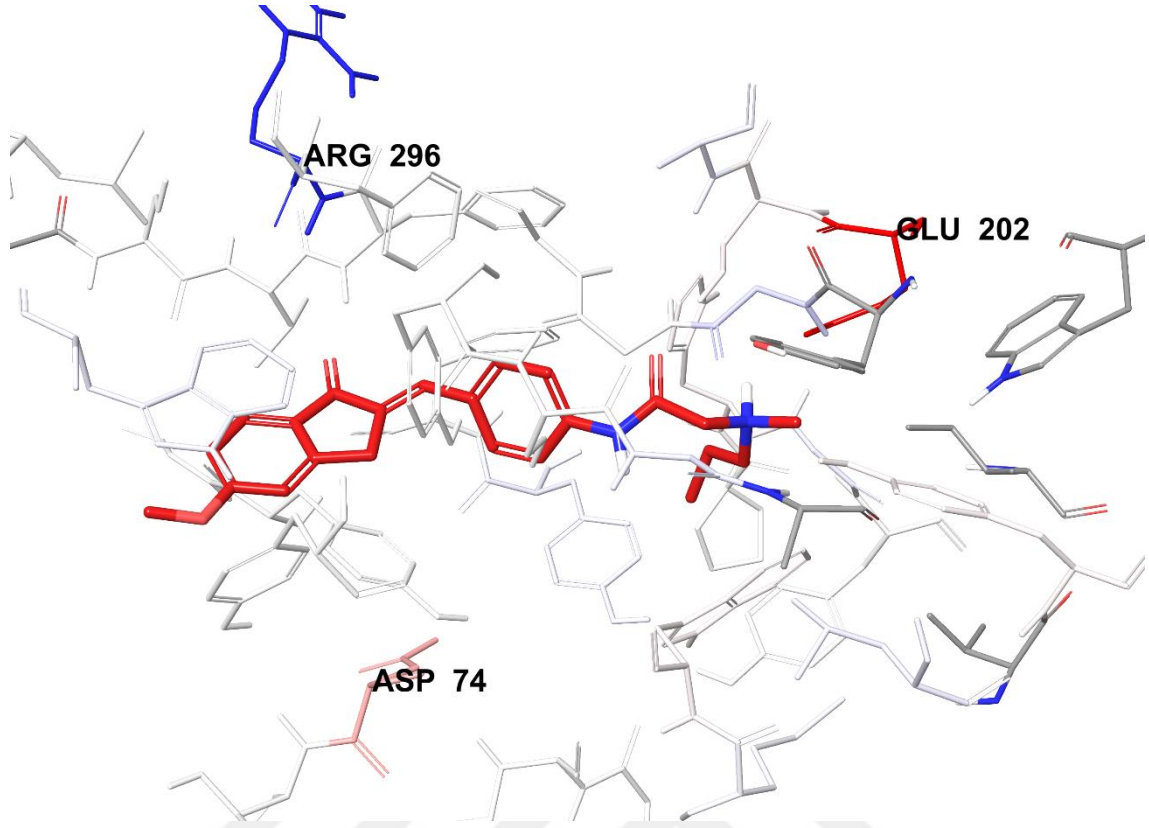
Şekil 5.306. Bileşik D28'in AChE enzim aktif bölgesine yerleşimi



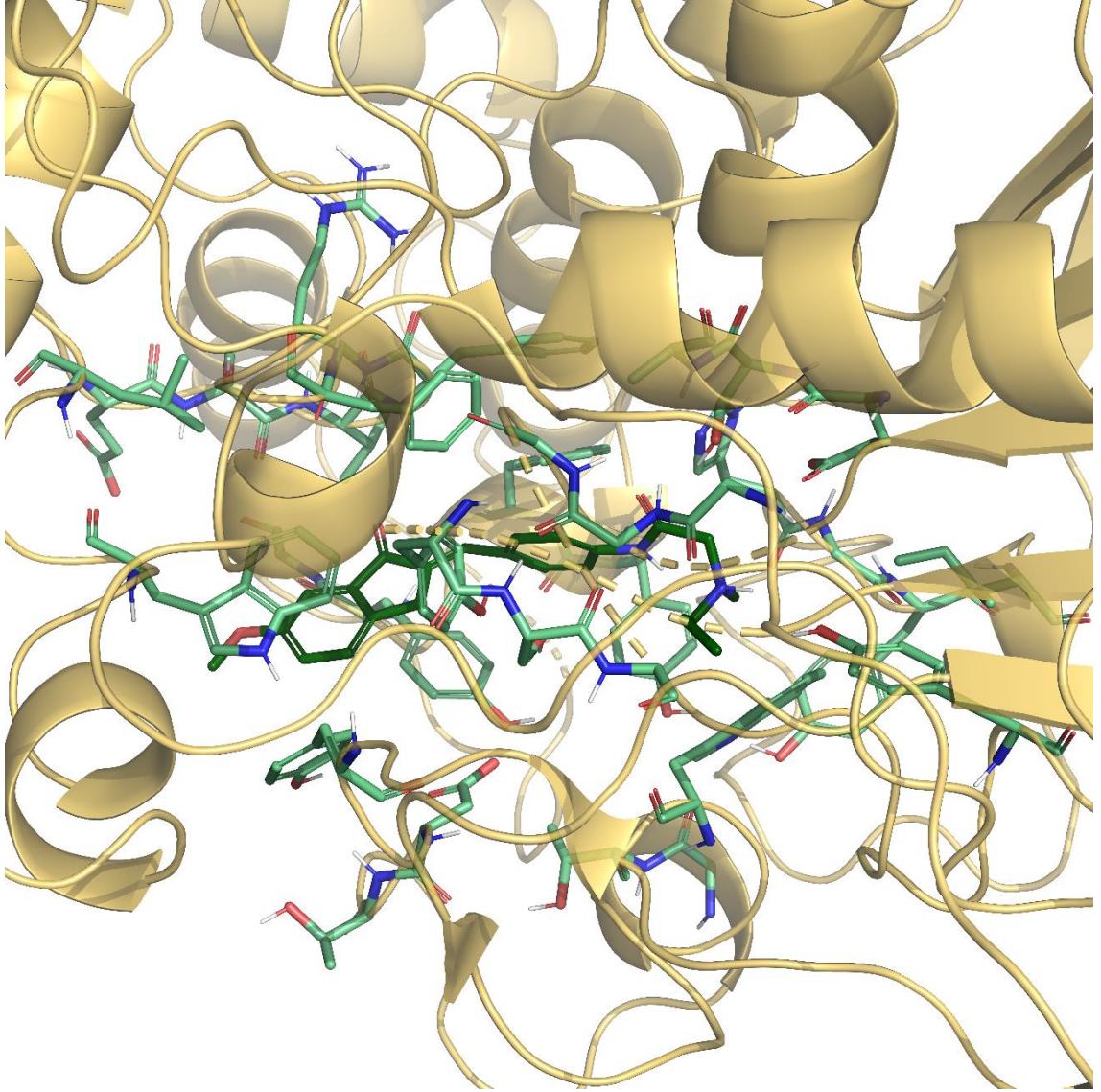
Şekil 5.307. Bileşik D28'in AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



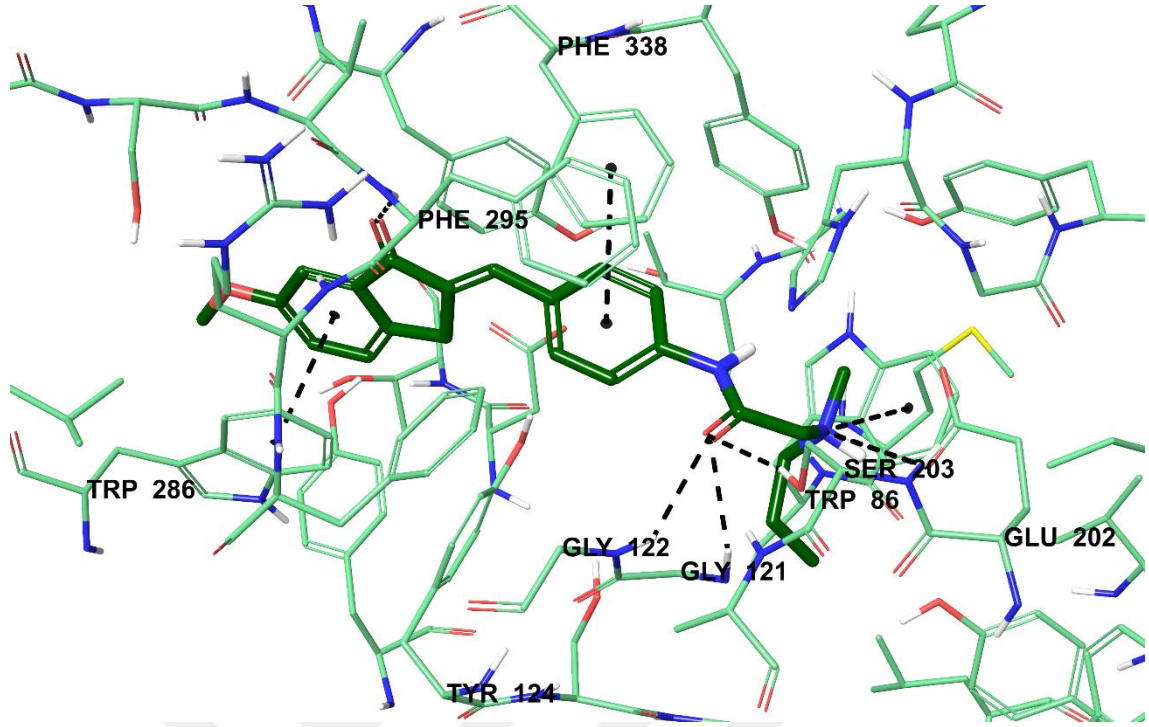
Şekil 5.308. Bileşik D28'in AChE enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



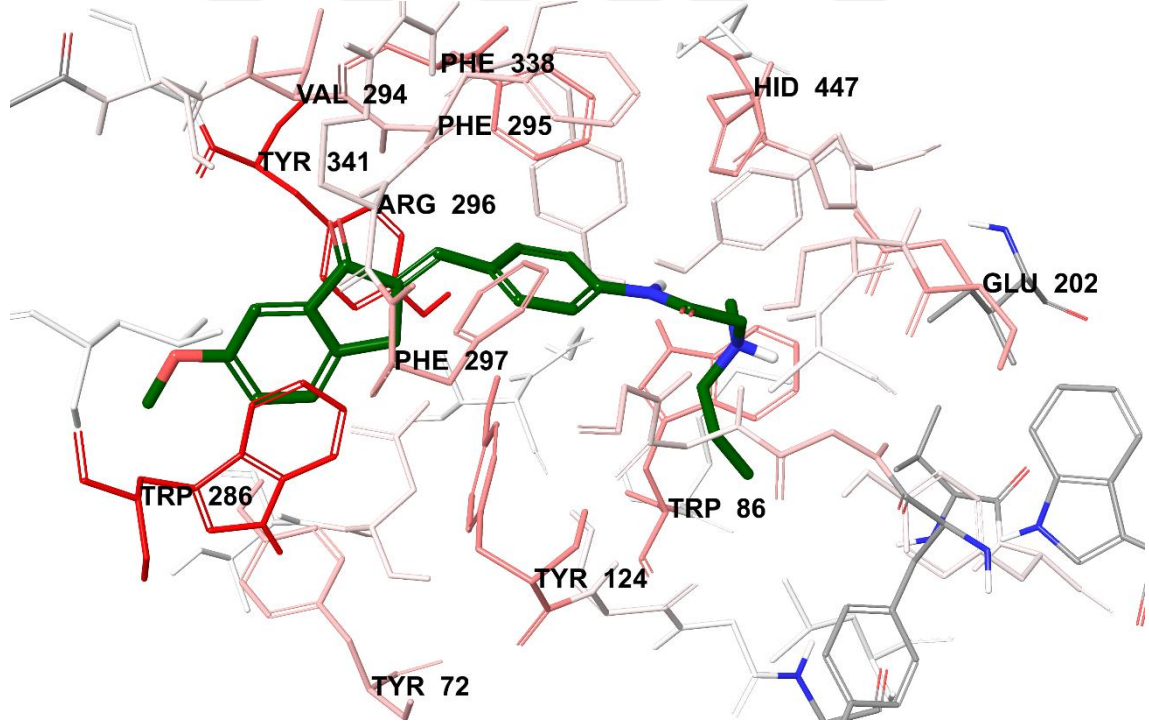
Şekil 5.309. *Bileşik D28'in AChE enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi*



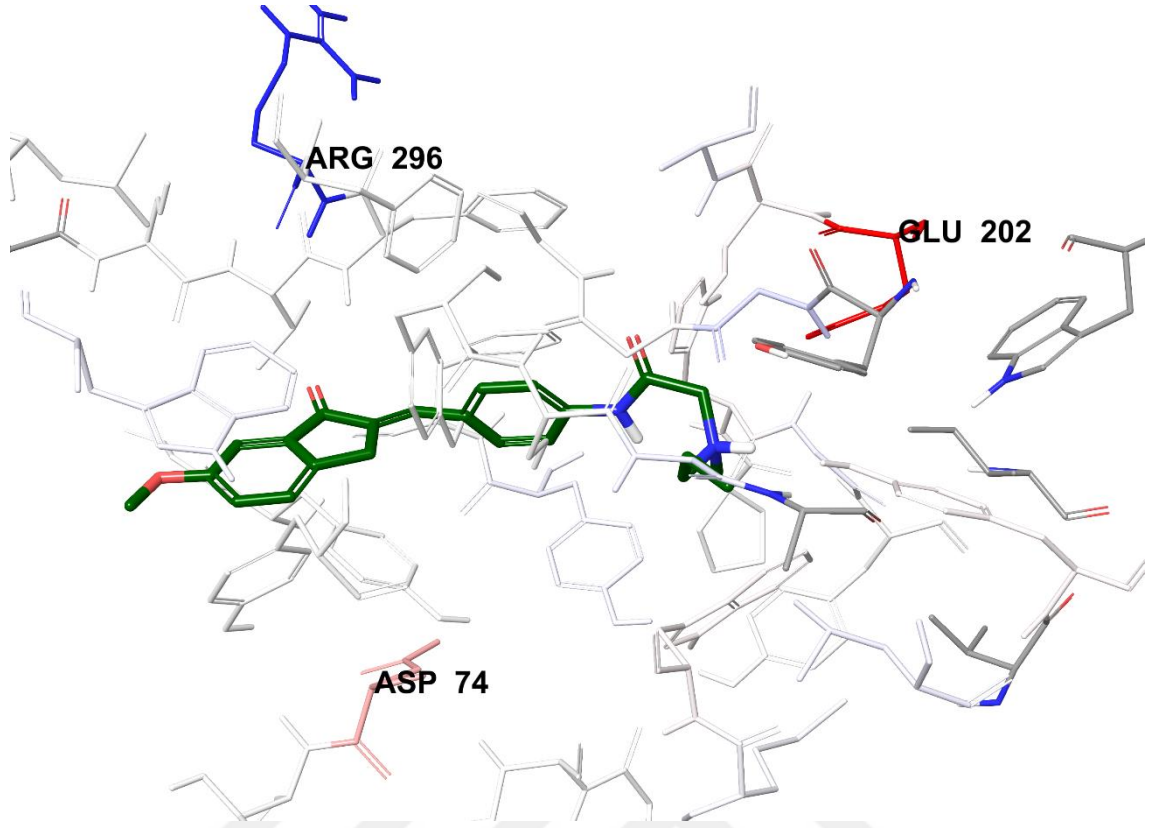
Şekil 5.310. *Bileşik D29'un AChE enzim aktif bölgesine yerleşimi*



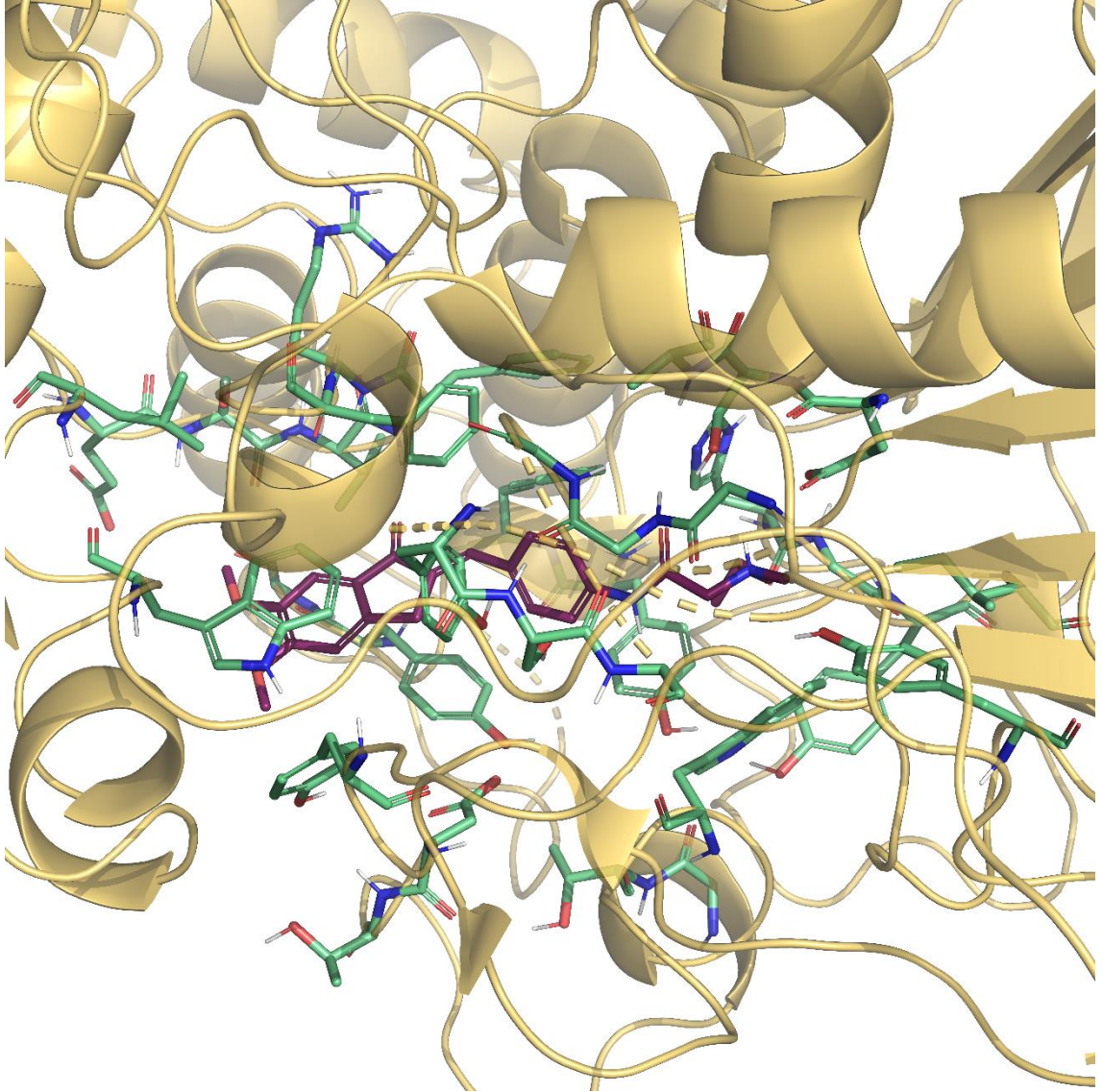
Şekil 5.311. Bileşik D29'un AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



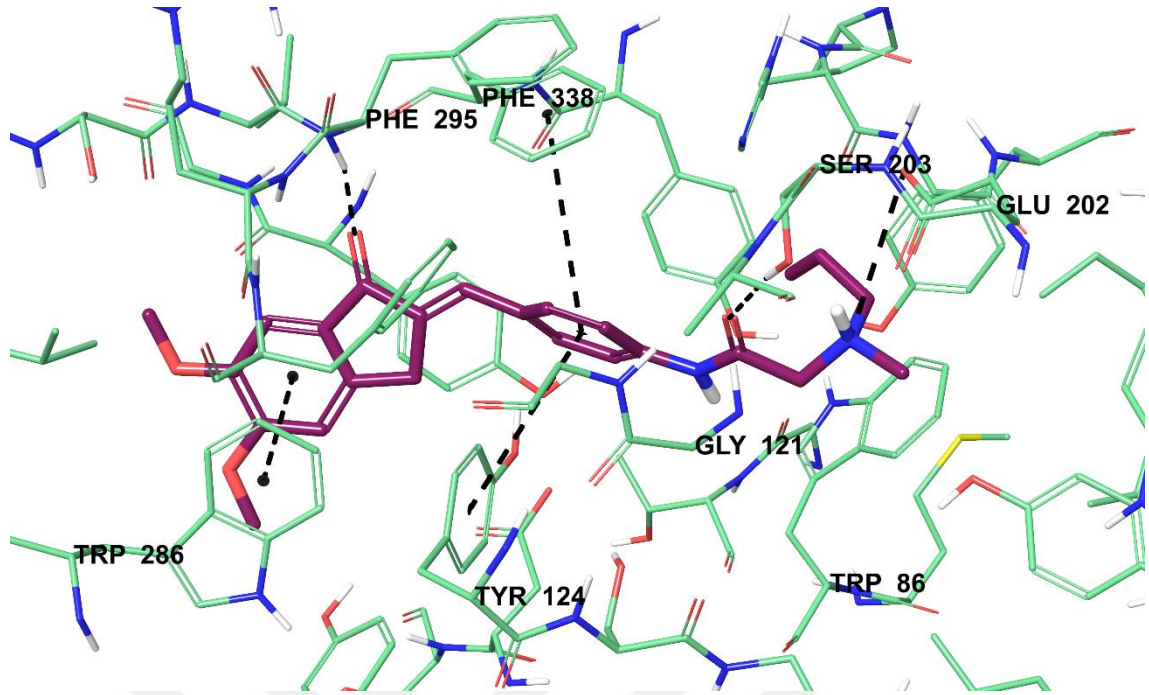
Şekil 5.312. Bileşik D29'un AChE enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



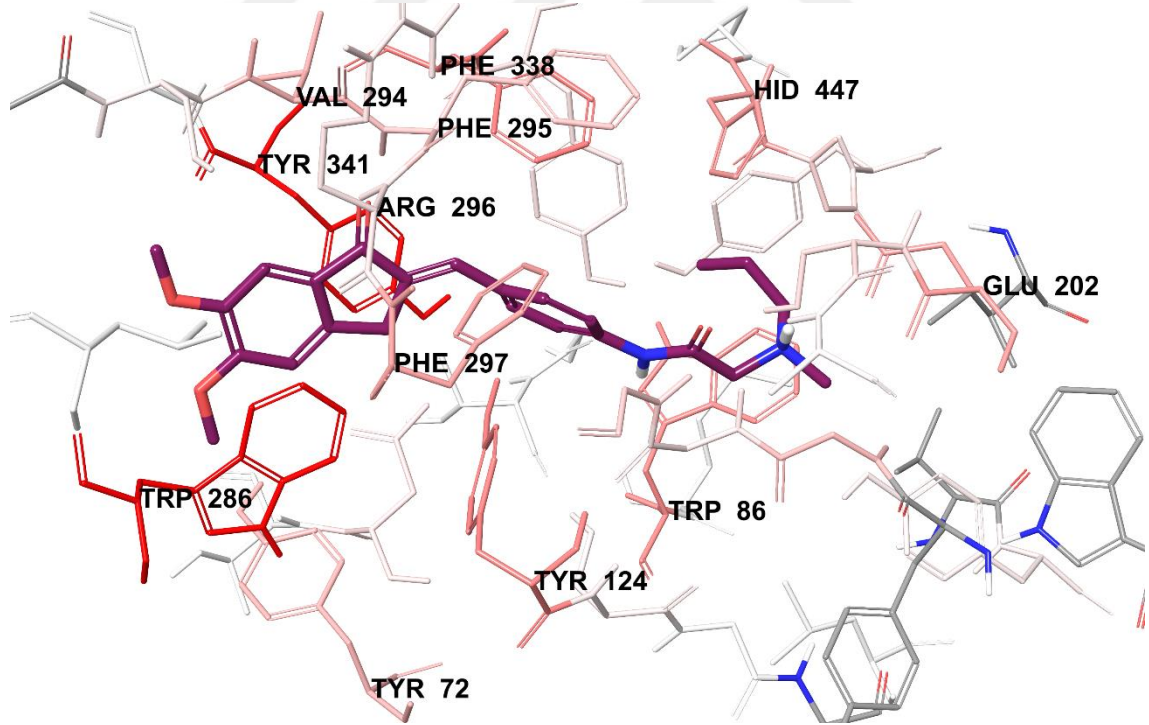
Şekil 5.313. Bileşik D29'un AChE enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



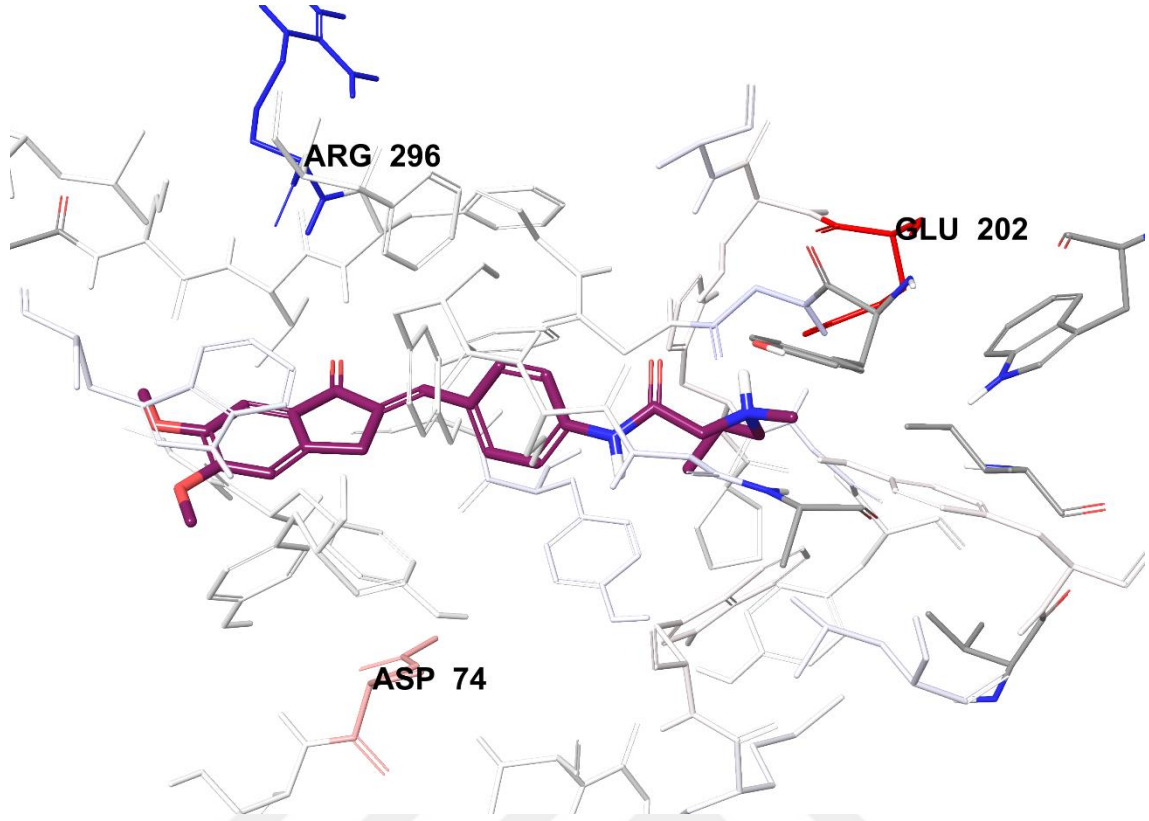
Şekil 5.314. *Bileşik D30'un AChE enzim aktif bölgesine yerleşimi*



Şekil 5.315. Bileşik D30'un AChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü

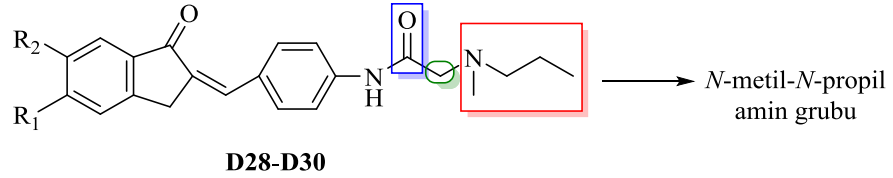
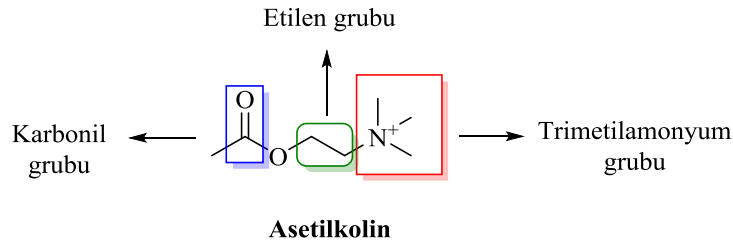


Şekil 5.316. Bileşik D30'un AChE enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



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 yapıcı 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.



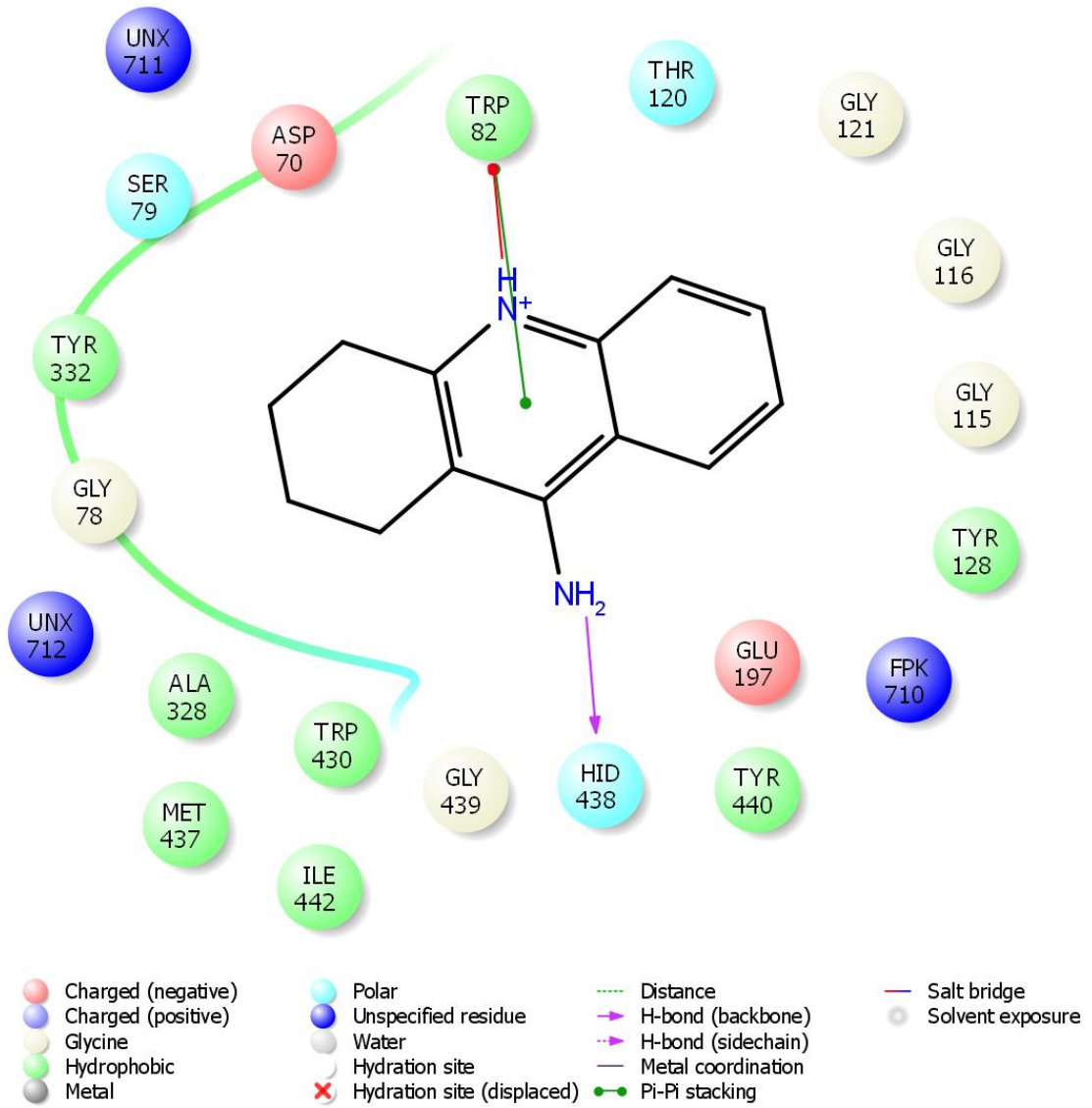
Şekil 5.318. Asetilkolin ve D28-D30 kodlu bileşiklerin yapıları

5.5.2. Bütirikolinesteraz (BChE) enzimi üzerine moleküler modelleme çalışmalarının değerlendirilmesi

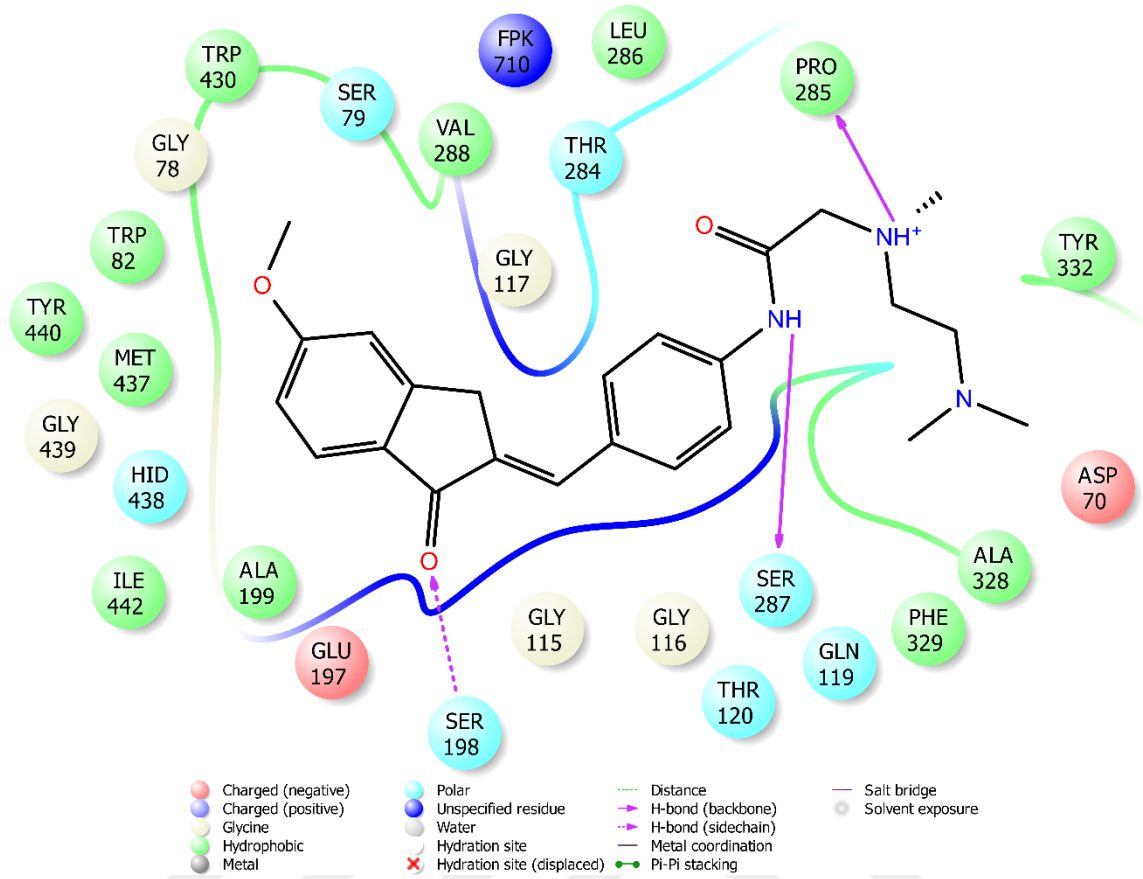
Tez çalışmasında değerlendirilen ve BChE enzimi üzerinde etkili bulunan **D34**, **D35**, **D37-D39** kodlu bileşiklerin enzim aktif bölgesiyle olası etkileşimlerini belirlemek için BChE enzimine ait (PDB Kodu: 4BDS) [163] kristal yapısı üzerinde docking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. İnsan vücudundan (*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.

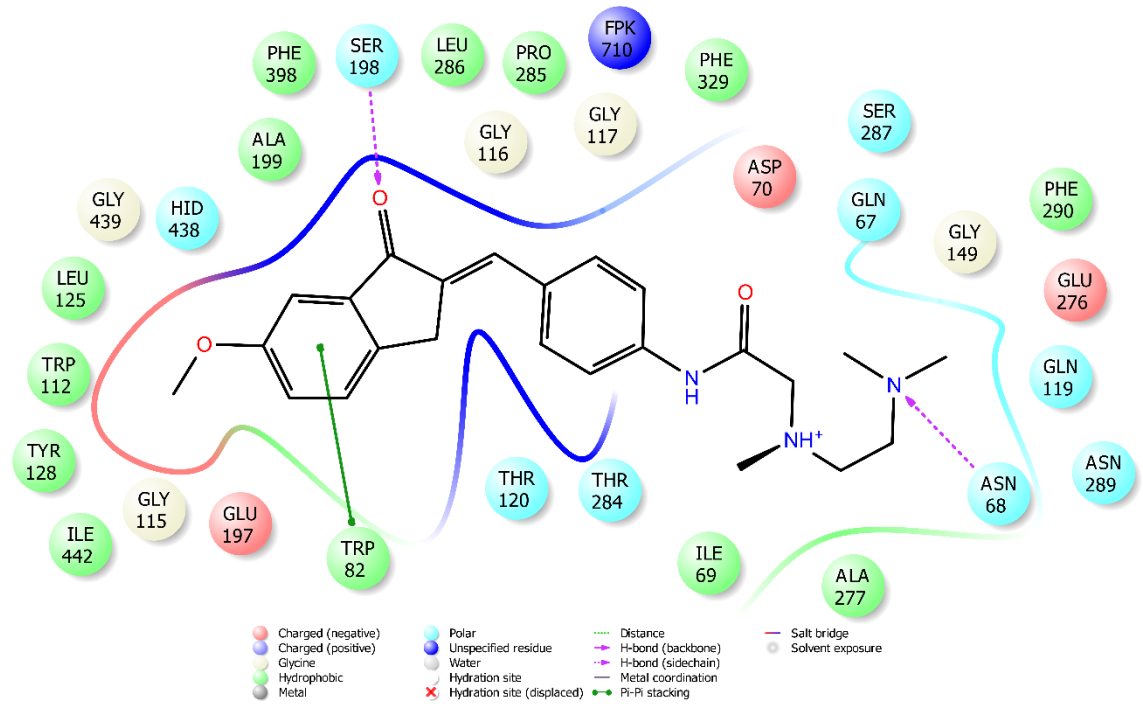
Nachon ve diğerleri (2013) yaptıkları bir çalışmada takrinin BChE enzim aktif bölgesiyle olan bağlanma modlarını analiz ederek yapıdaki etkileşimleri açıklamışlardır [163]. 1,2,3,4-tetrahidroakridin halkası enzim aktif bölgesinde Trp82 amino asidinin indol halkası ile π - π etkileşimi oluşturmaktadır. Yine akridin halkası içinde yer alan N atomu Trp82 amino asidi ile kation- 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.



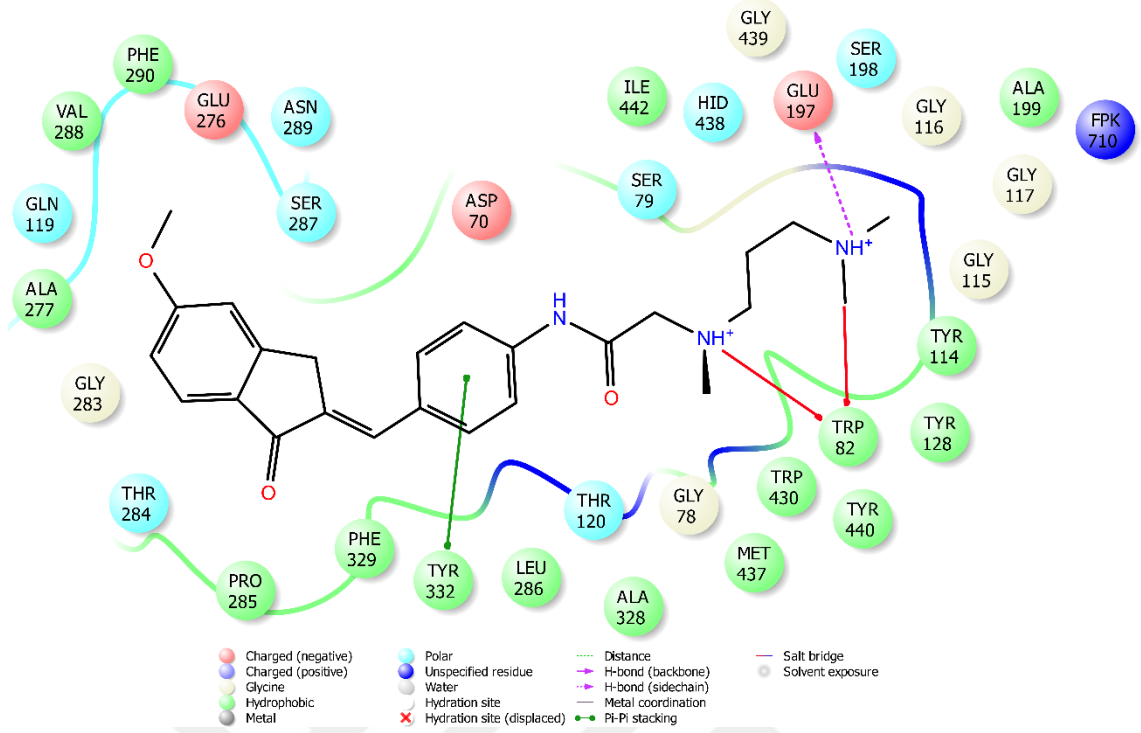
Şekil 5.319. Takrinin BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



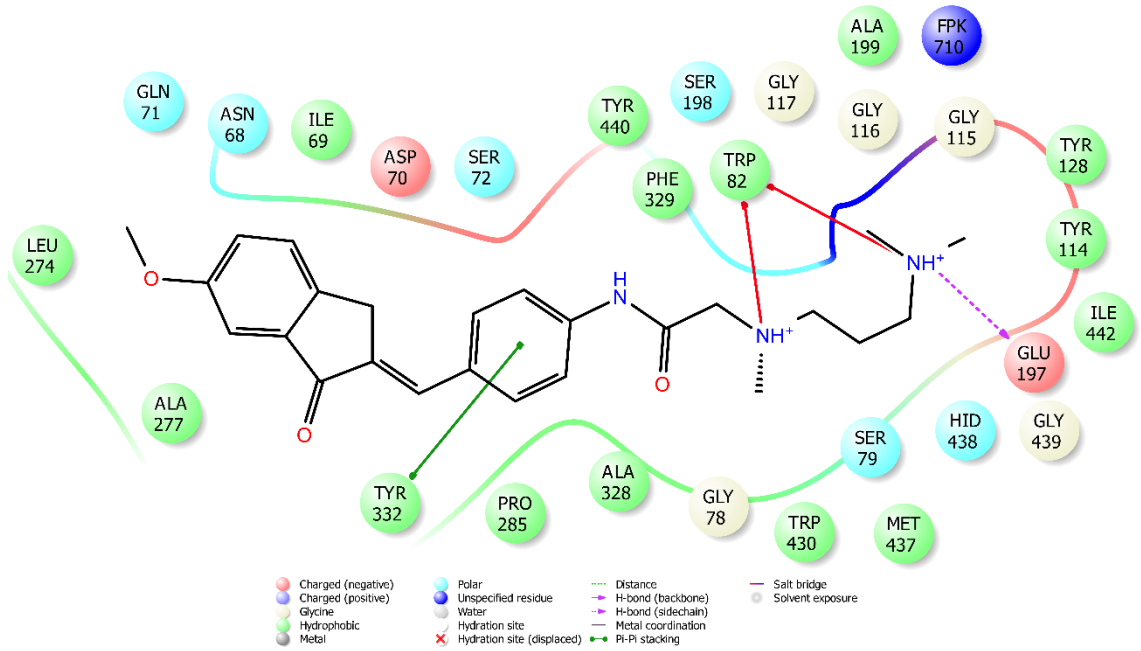
Şekil 5.320. Bileşik D34'ün BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



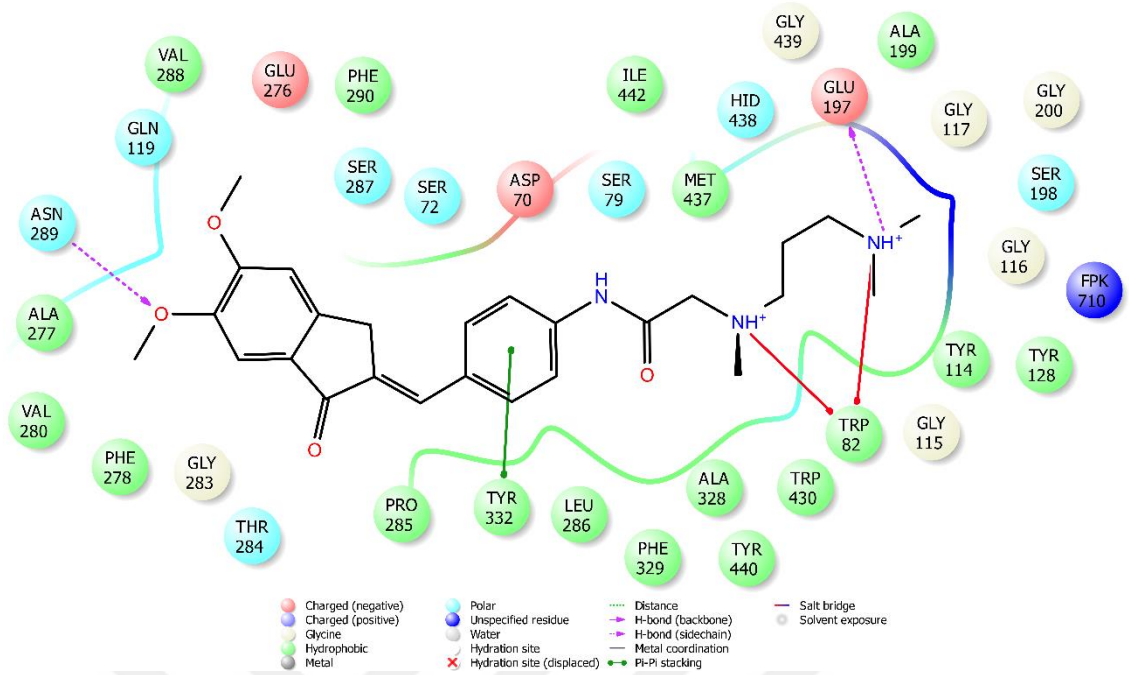
Şekil 5.321. Bileşik D35'in BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



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

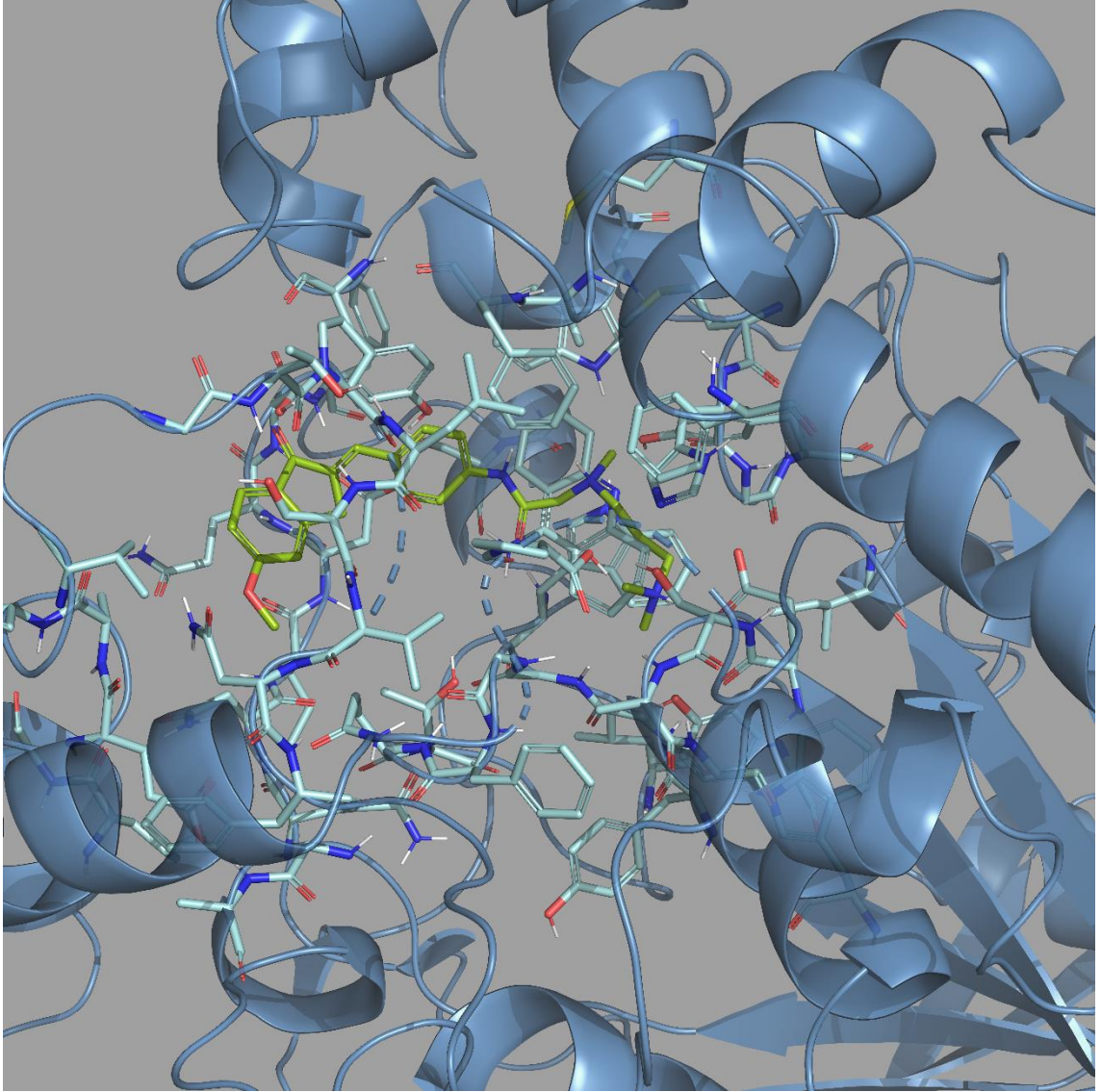
D34, D35, D37-D39 kodlu bileşiklerin BChE enzimi üzerine yapılan docking çalışmaları neticesinde elde edilen iki boyutlu etkileşim pozlarını incelediğimizde, **D34** ve **D35** kodlu bileşiklerde indanon karbonilinin Ser198 amino asidinin amino grubuyla hidrojen bağı oluşturduğu görülmektedir. Bileşik **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. Dimetilamino grubuna ait terminal N atomu Glu197 amino asidinin amino grubuyla hidrojen bağı kurmaktadır. Yapıda amide bağlı 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

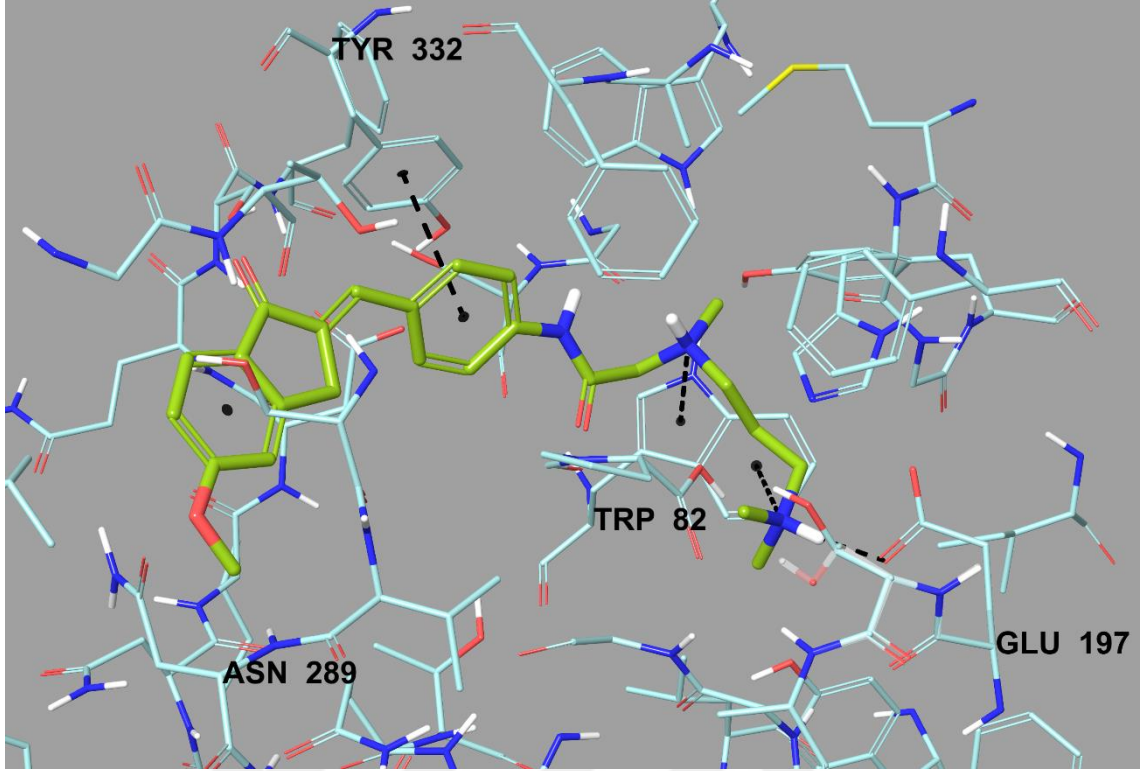
göstermektedir. Metoksi oksijeni ile Asn289 amino asidinin amino grubu arasında hidrojen bağı oluştuğu görülmektedir.

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 haldedir. 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.

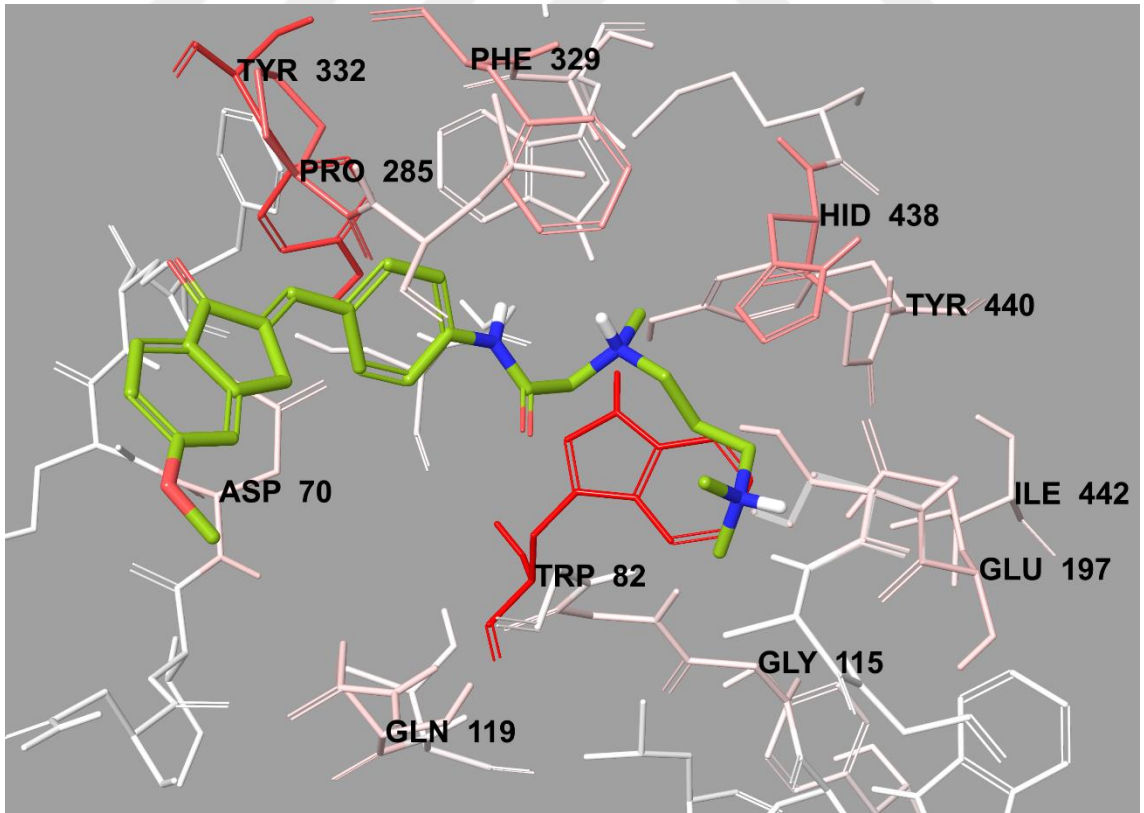
D37-D39 bileşiklerin enzim aktif bölgesindeki amino asitlerle olan van der Waals ve elektrostatik etkileşimleri *Per-Residue Interaction* paneliyle görüntülenmiştir. Buna göre bileşik **D37-D39** için Asp70, Trp82, Gly115, Gln119, Glu197, Pro285, Phe329, Tyr332, His438, Tyr440 ve Ile442 amino asitleriyle (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.



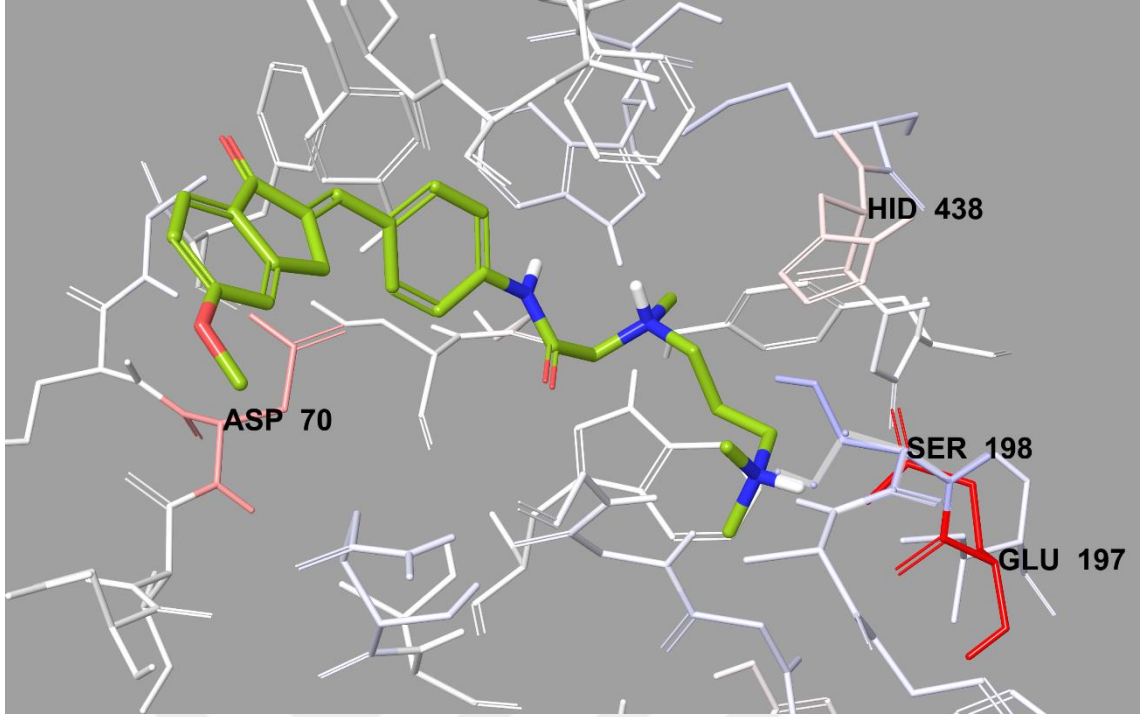
Şekil 5.325. *Bileşik D37'nin BChE enzim aktif bölgesine yerleşimi*



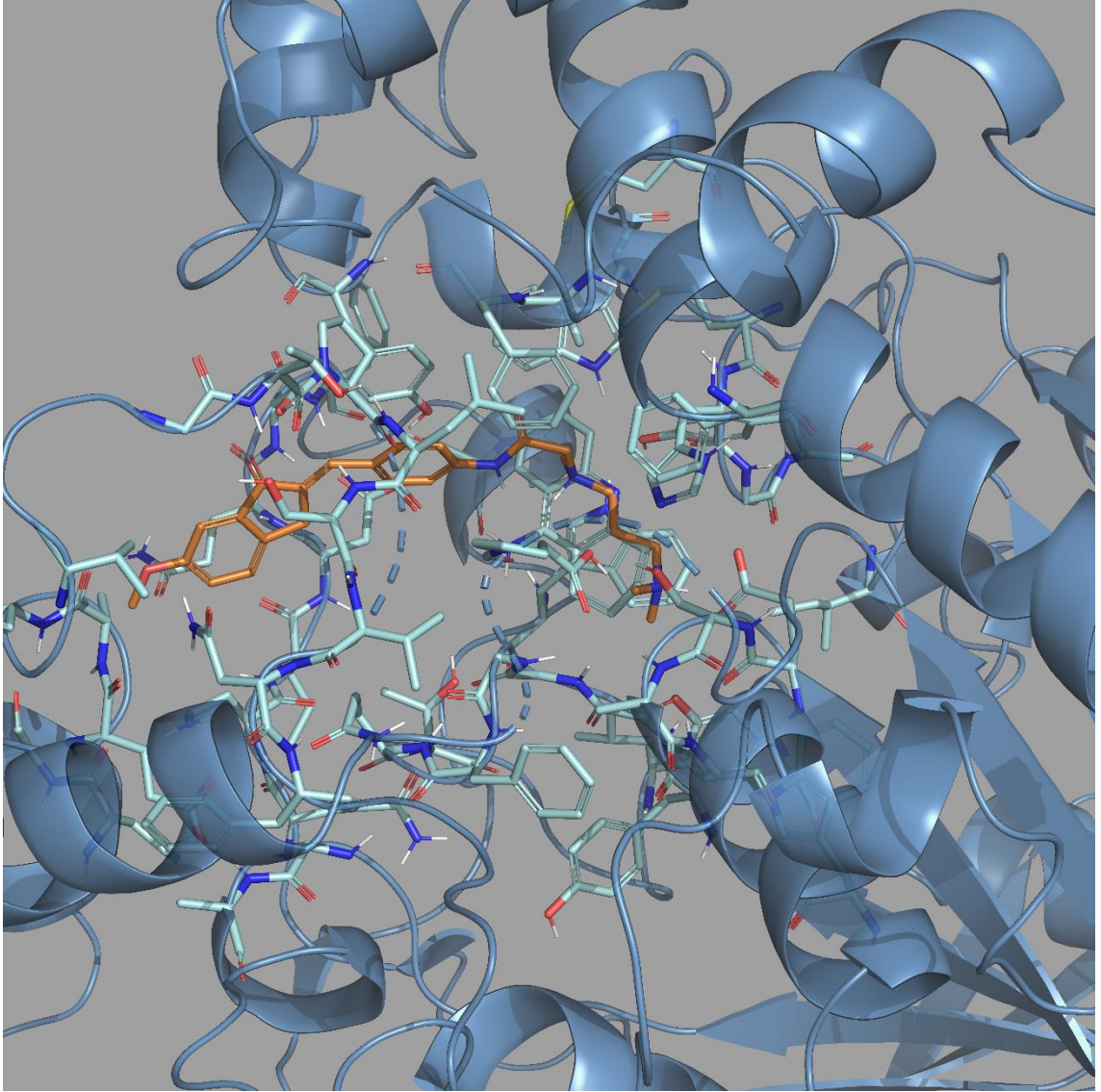
Şekil 5.326. Bileşik D37'nin BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



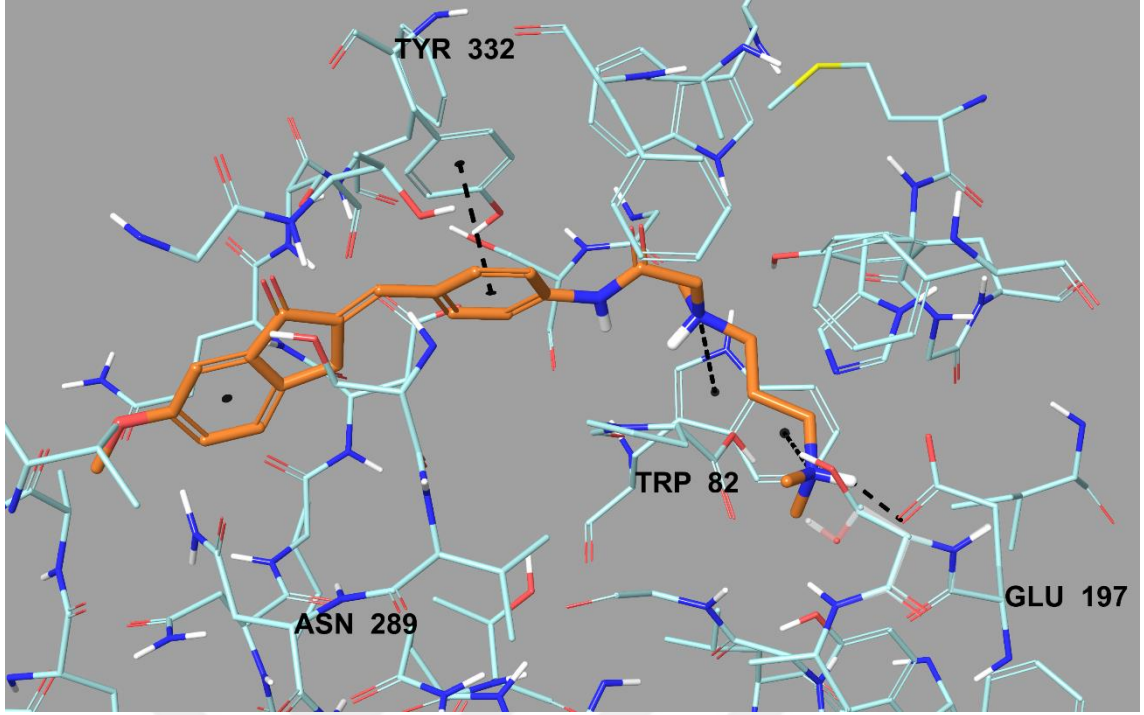
Şekil 5.327. Bileşik D37'nin BChE enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



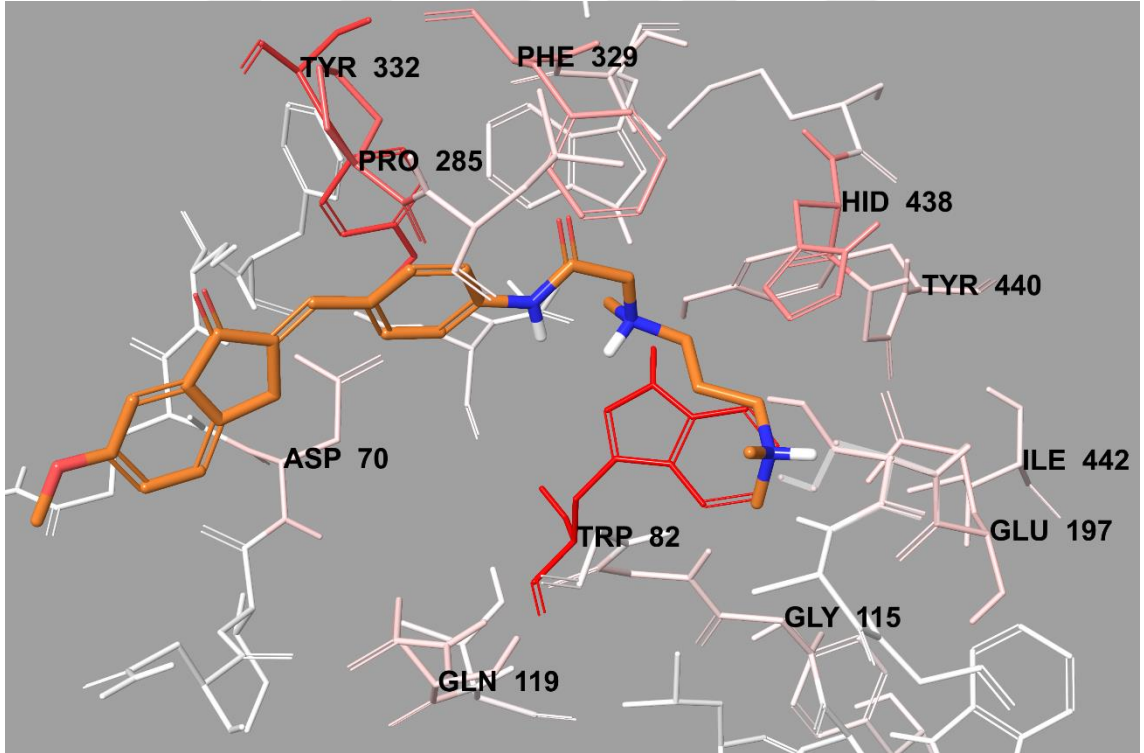
Şekil 5.328. Bileşik D37'nin BChE enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



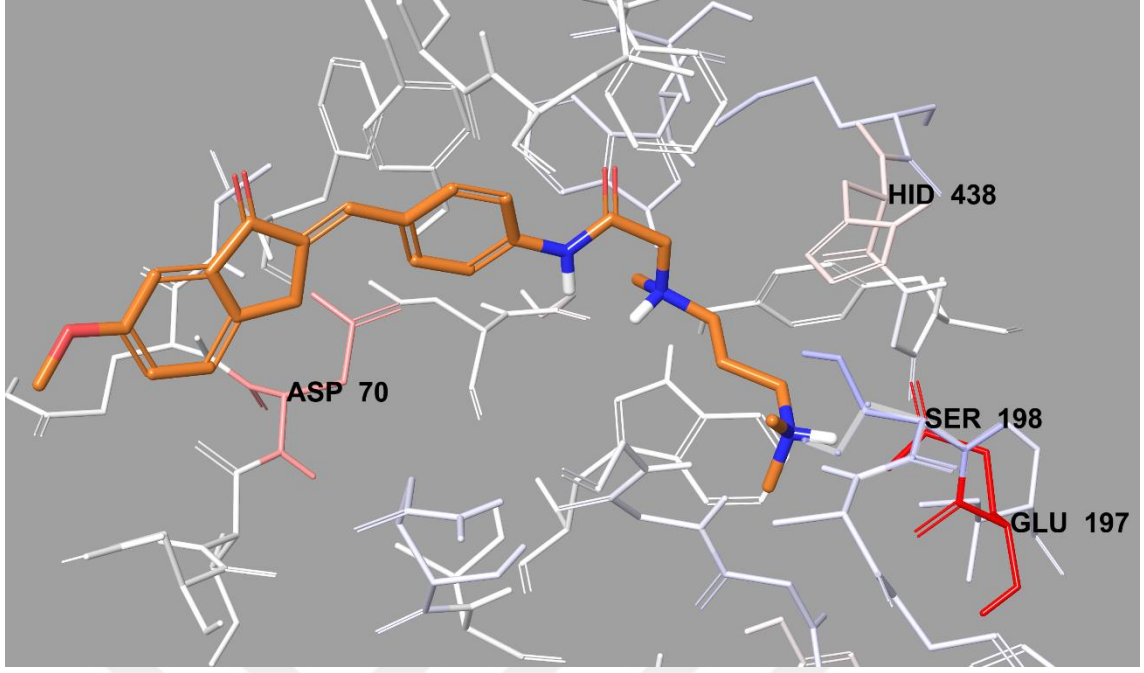
Şekil 5.329.. *Bileşik D38'in BChE enzim aktif bölgesine yerleşimi*



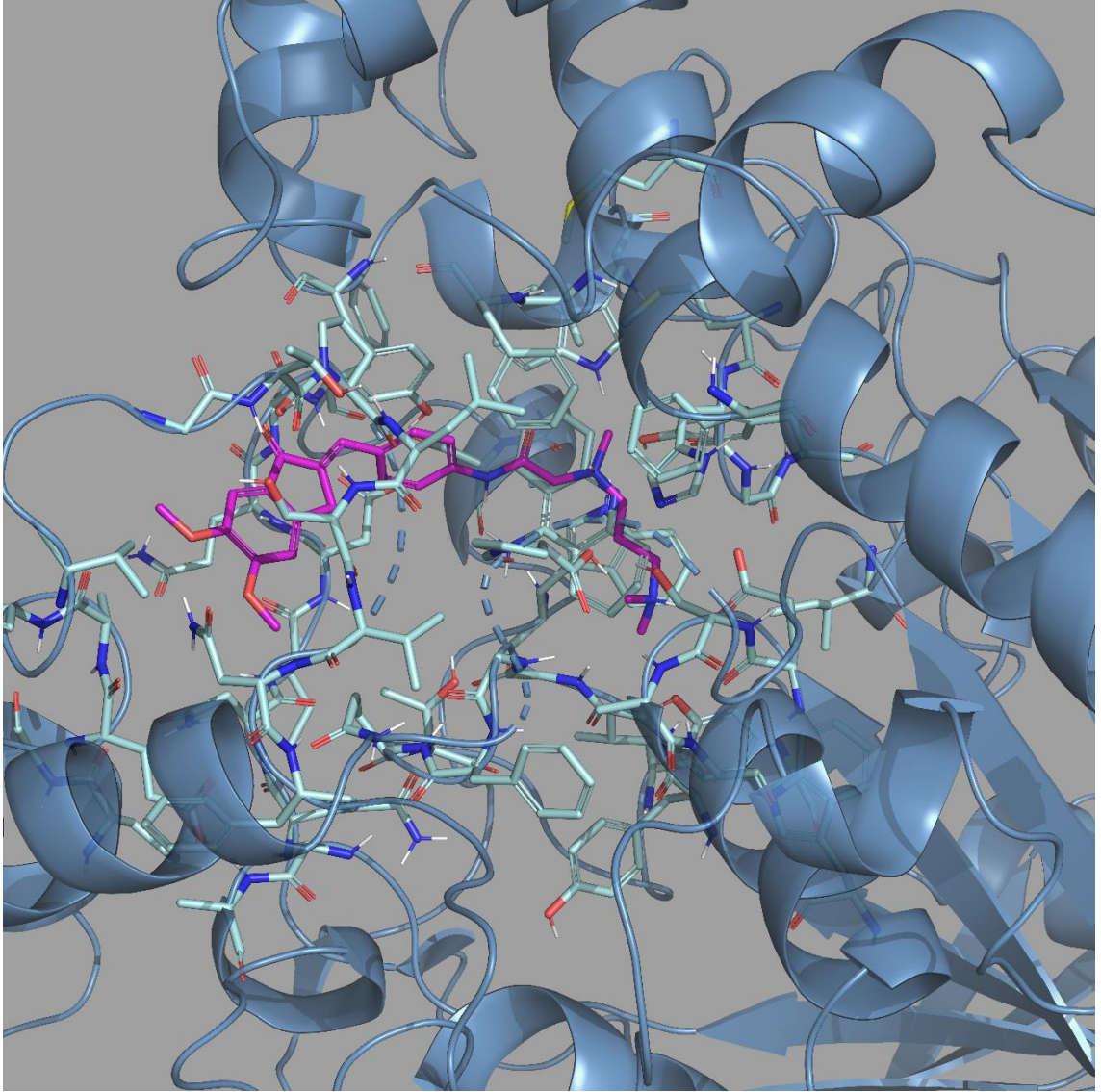
Şekil 5.330. Bileşik D38'in BChE enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



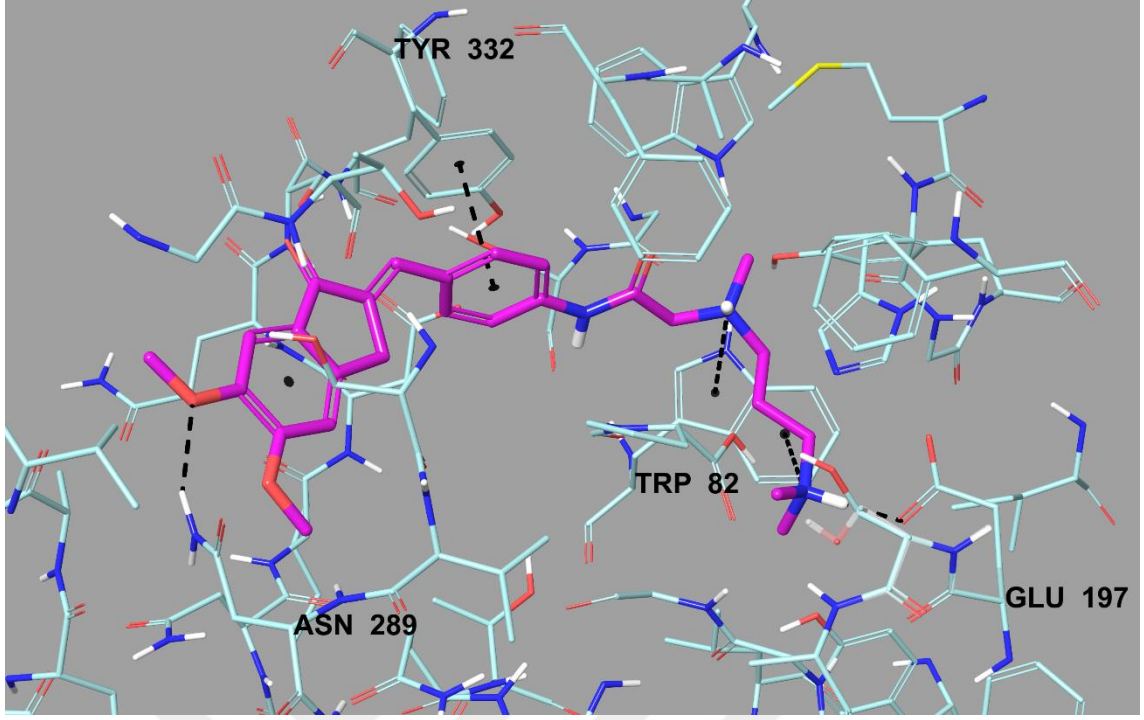
Şekil 5.331. Bileşik D38'in BChE enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



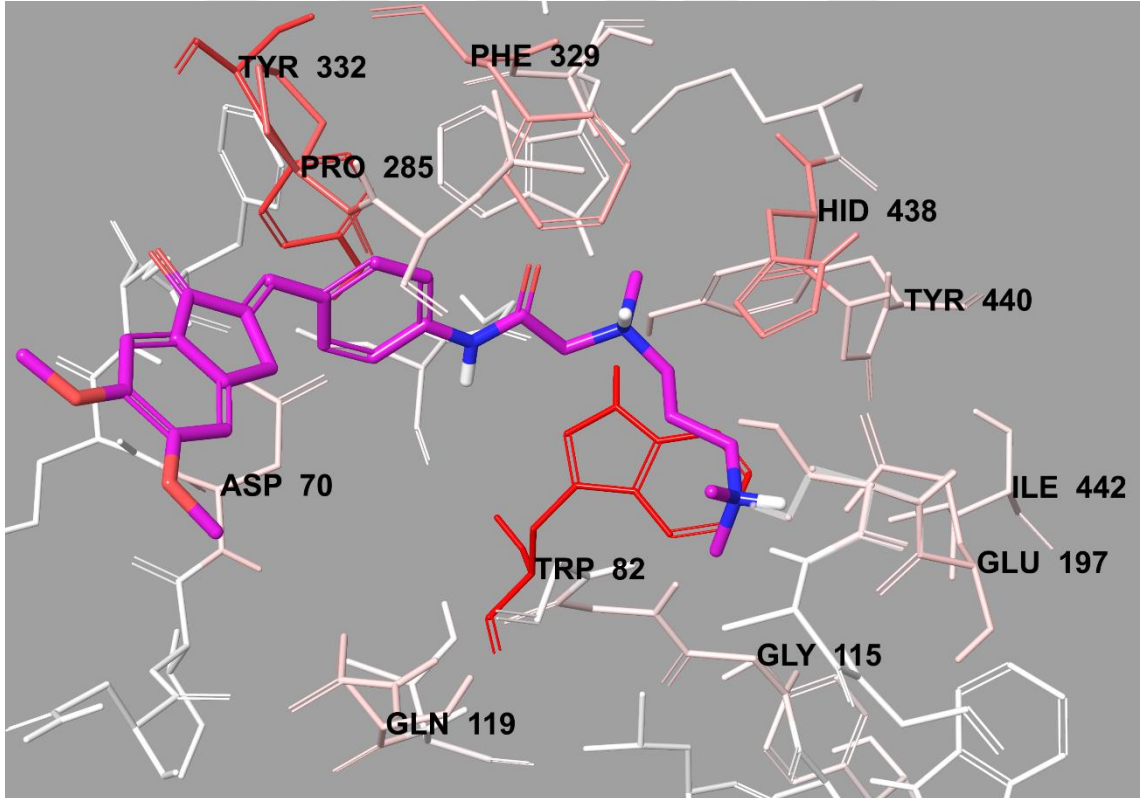
Şekil 5.332. *Bileşik D38'in BChE enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi*



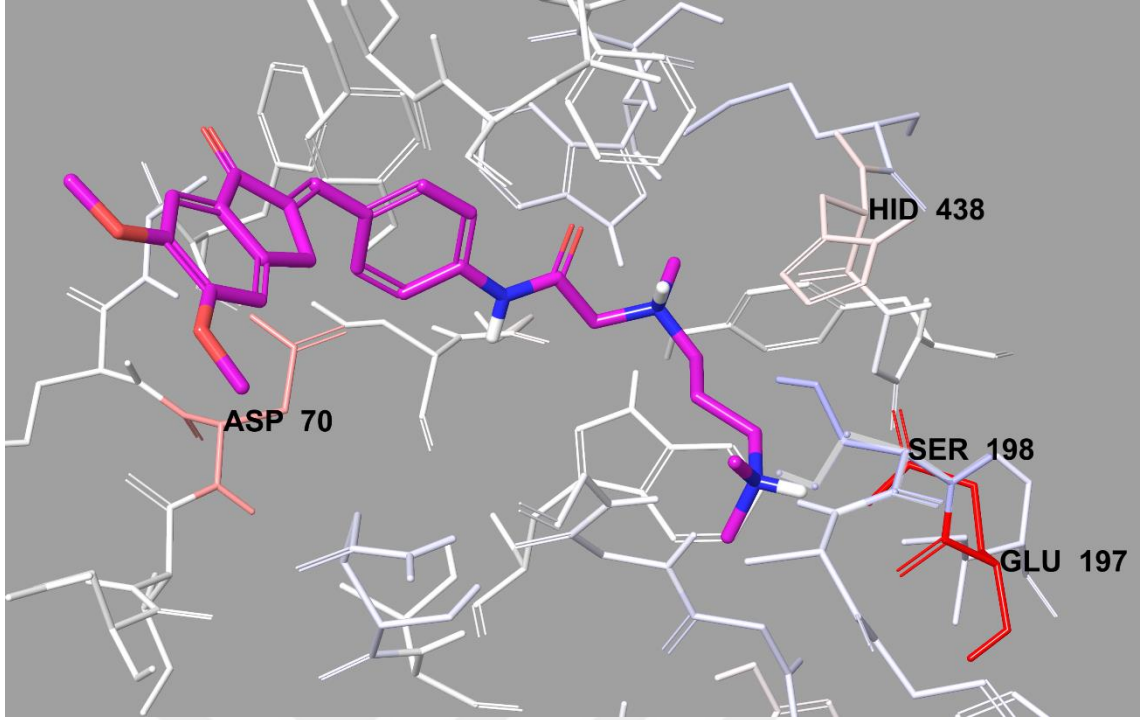
Şekil 5.333. *Bileşik D39'un BChE enzim aktif bölgesine yerleşimi*



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

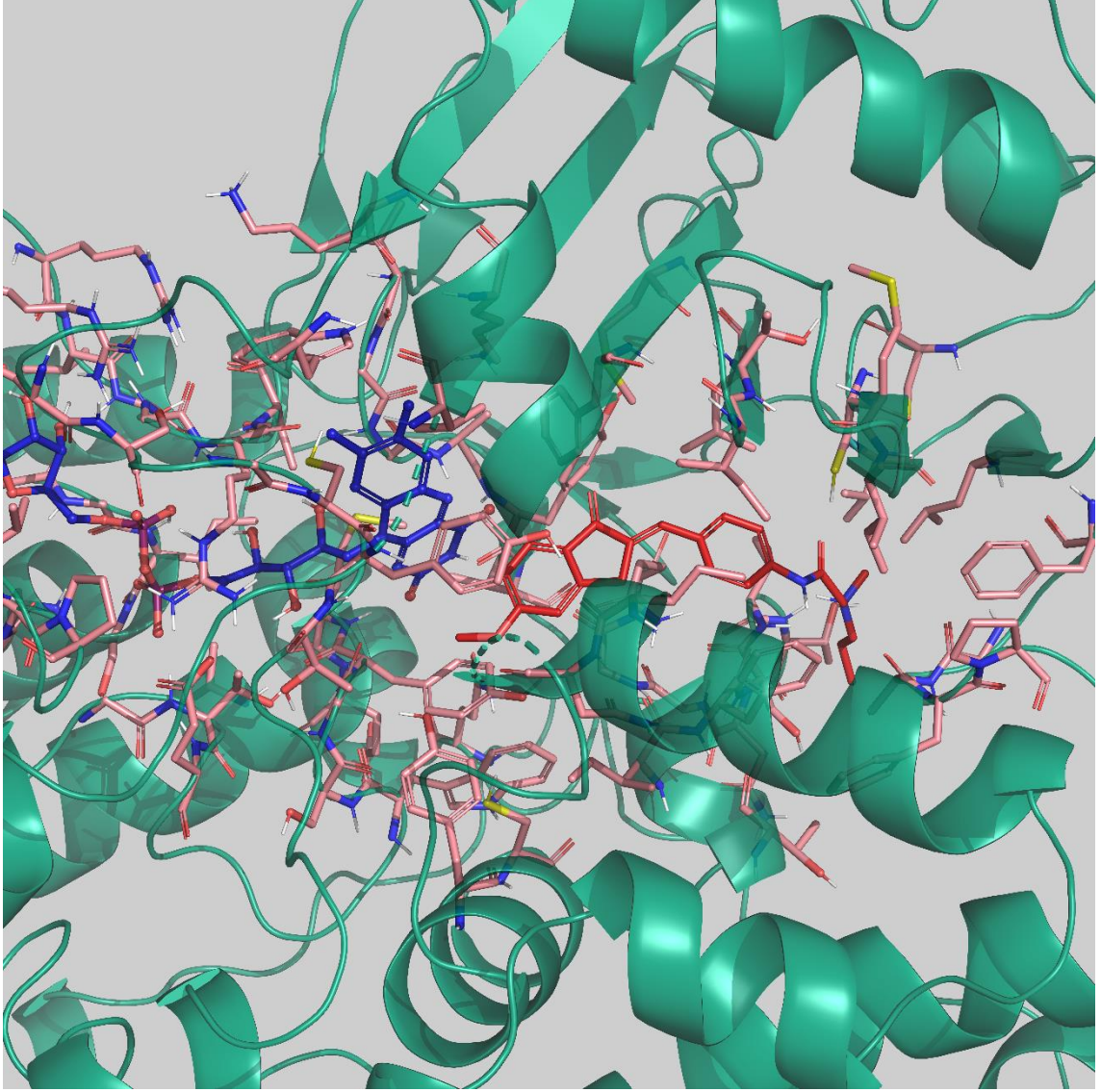
5.5.3. Monoamin oksidaz A (MAO-A) enzimi üzerine moleküler modelleme çalışmalarının değerlendirilmesi

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.

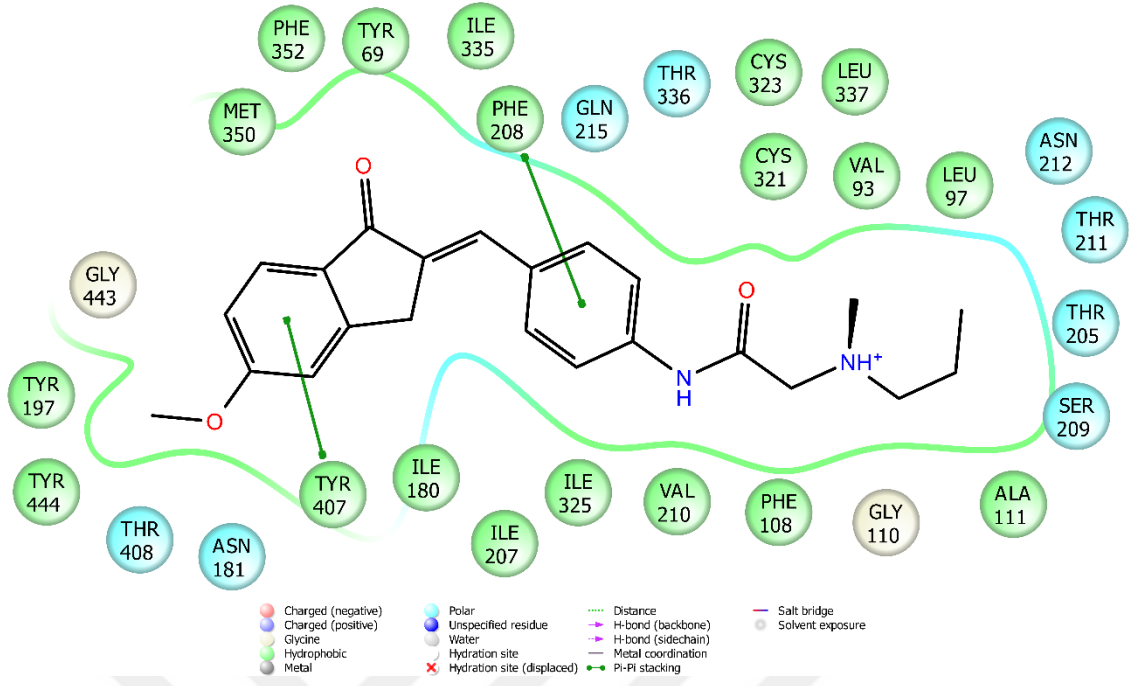
Çalışmalarda *Glide 7.1* [168] programı ile gerçekleştirilen docking tekniği uygulanmış ve grid enzim katalitik bölgesinde yer alan flavinin (FAD) N5 atomu merkez alınarak oluşturulmuştur [191-193]. GlideScore SP ile en olası pozlar üretilmiştir. Ayrıca ilgili bileşiklerin enzim aktif bölgesindeki amino 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

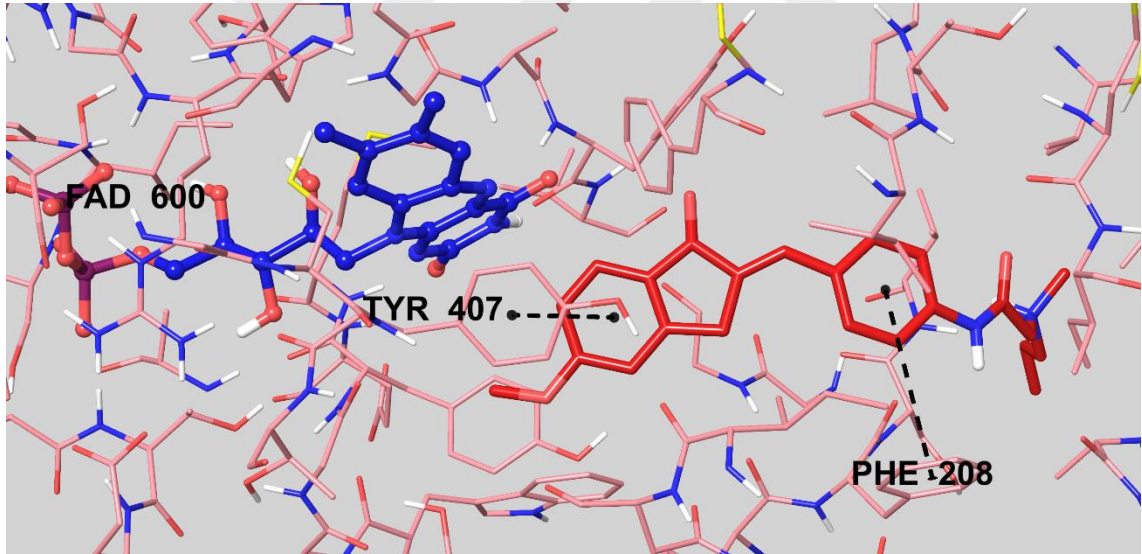
bileşikler arasında sırasıyla $0,1108 \pm 0,0047 \mu\text{M}$ ve $0,1116 \pm 0,0042 \mu\text{M}$ IC_{50} değerleriyle en etkili türevler olarak bulunmuştur.



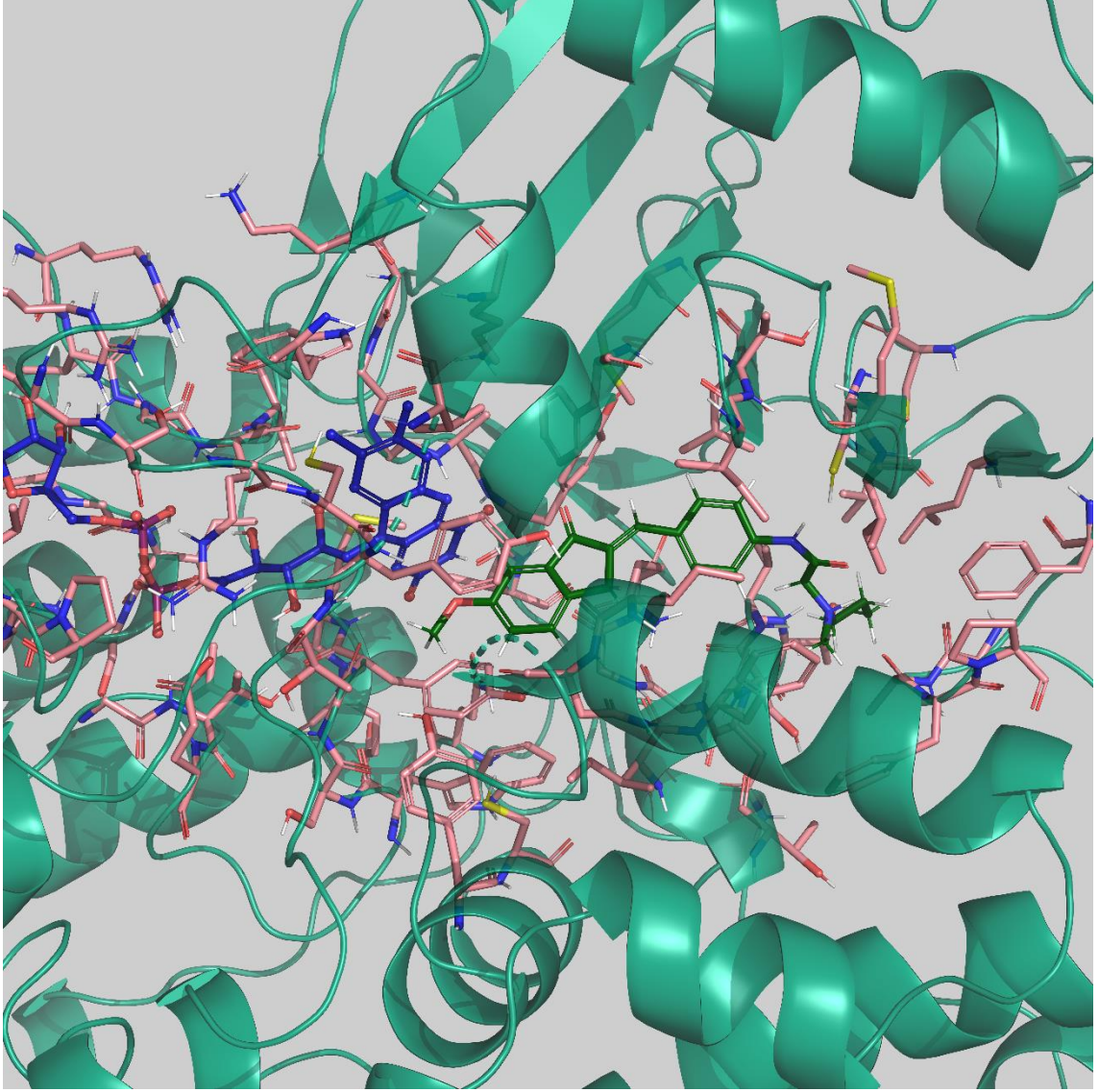
Şekil 5.337. *Bileşik D28'in MAO-A enzim aktif bölgesine yerleşimi*



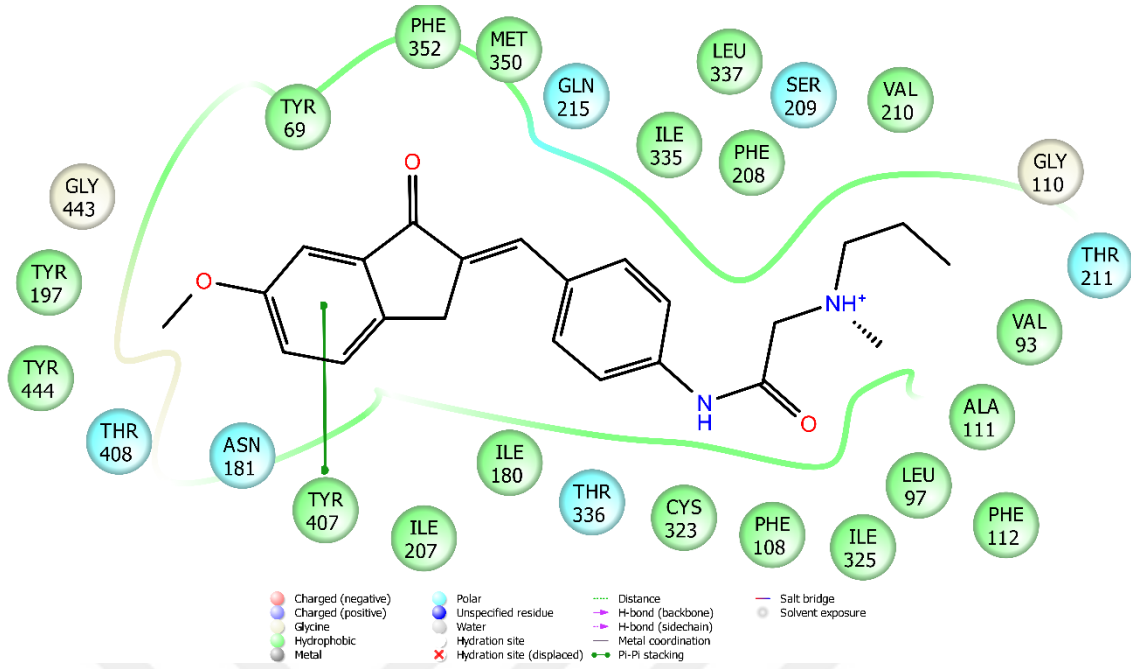
Şekil 5.338. Bileşik D28'in MAO-A enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



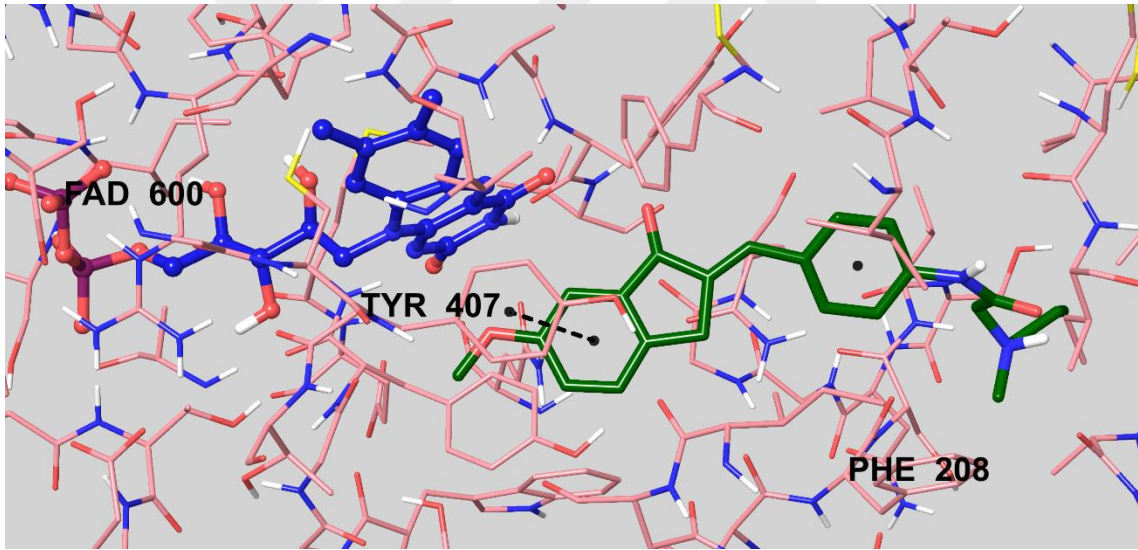
Şekil 5.339. Bileşik D28'in MAO-A enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



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

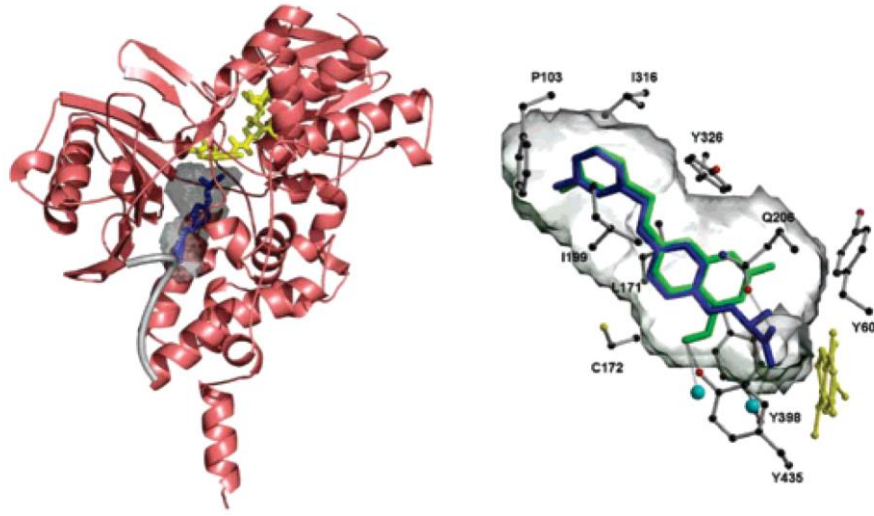
Tez çalışması kapsamında enzim aktiviteleri değerlendirilen bileşikler arasında MAO-B enzimi üzerinde etkili bulunan **D28-D32** ve **D37-D41** kodlu bileşiklerin enzim aktif bölgesiyle olası etkileşimlerini belirlemek için MAO-B enzimine ait (PDB Kodu: 2V5Z) [165] kristal yapısı üzerinde docking çalışmaları 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.

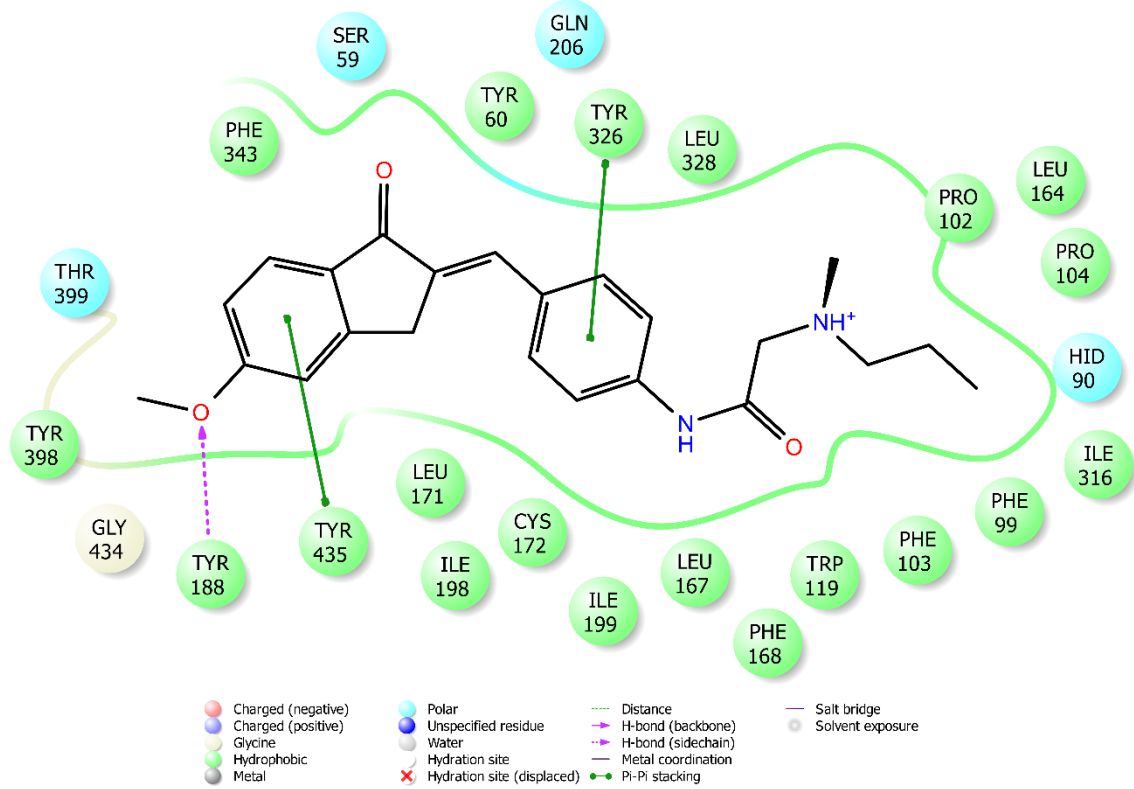
Binda ve diğerleri (2007) çalışmalarında MAO-B enziminin yapısını analiz ederek enzim aktif bölgelerini açıklamışlardır [165]. MAO-B enzimini için en önemli nokta yapısında birbirine komşu iki kavitenin olmasıdır. En büyük kavite flavin (FAD) kofaktörünün önünde yer alan substrat bağlama bölgesidir. 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 yönleneşine göre veya substrat/inhibitör oranına bağılı 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 bağılı 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 bağılandıkları gösterilmiştir [195].

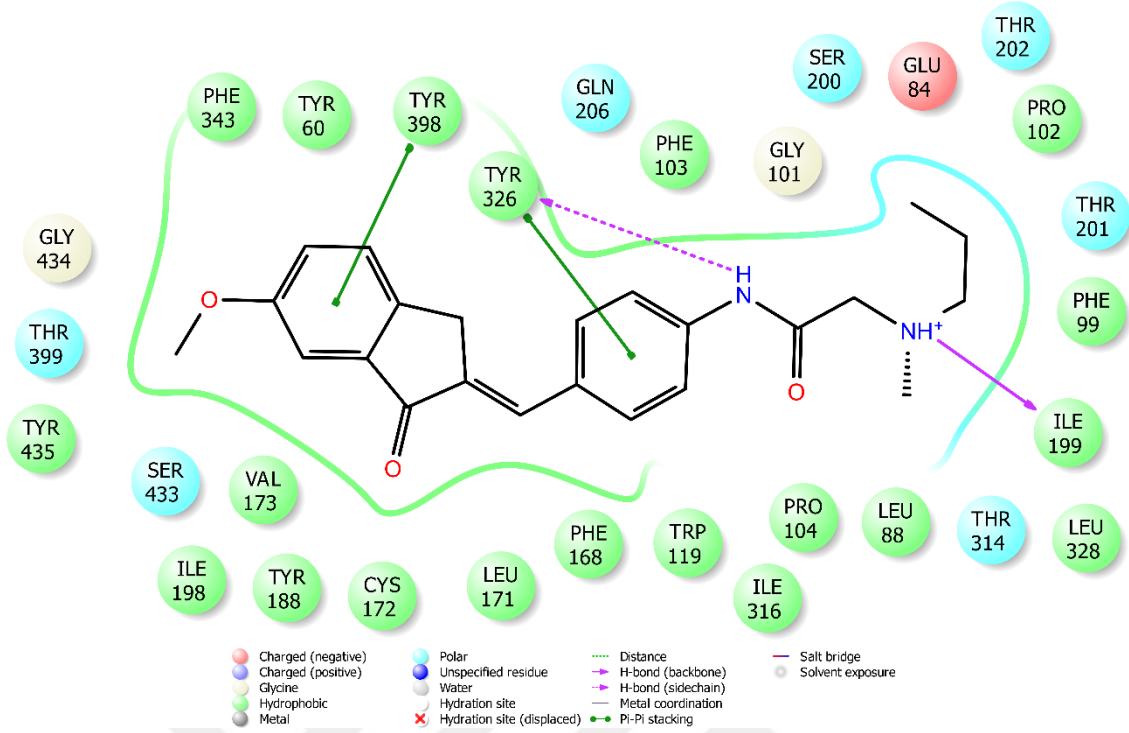


Şekil 5.343. MAO-B enziminin kristal yapısı (PDB kodu:2V5Z) [165]

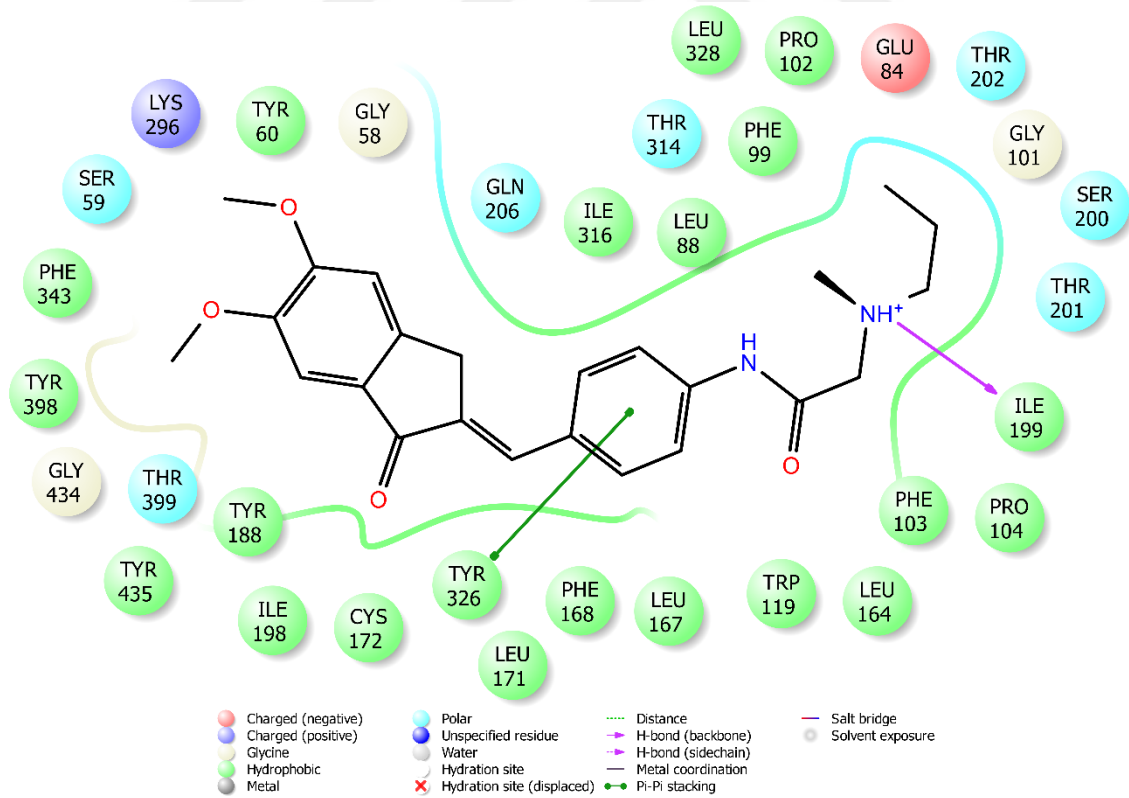
Moleküler modelleme çakışmalarına dahil edilen **D28-D32** ve **D37-D41** kodlu bileşiklerin enzim aktif bölgeleriyle olan iki boyutlu etkileşim görüntüleri incelendiğinde söz konusu bileşiklerin yukarıda bahsedilen enzim substrat bağlanma ve giriş kavitelerine bağlanarak aktif yöreye uyumlu bir biçimde bağlanma gösterdikleri görülmektedir.



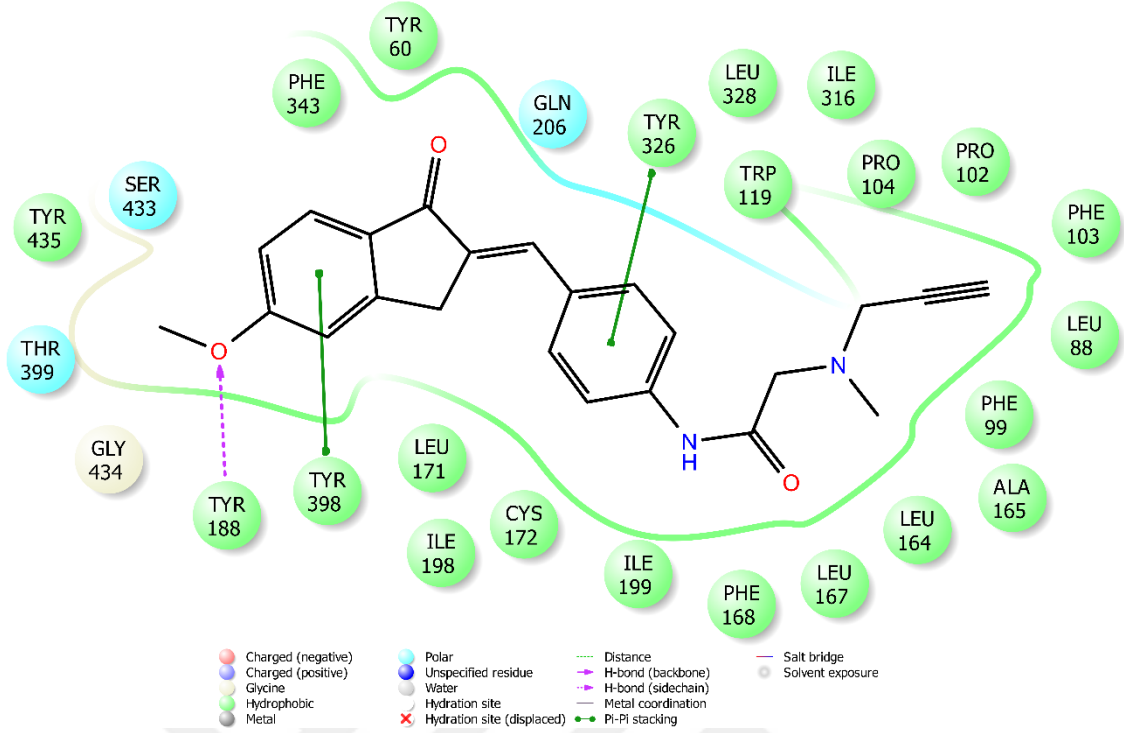
Şekil 5.344. Bileşik D28'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



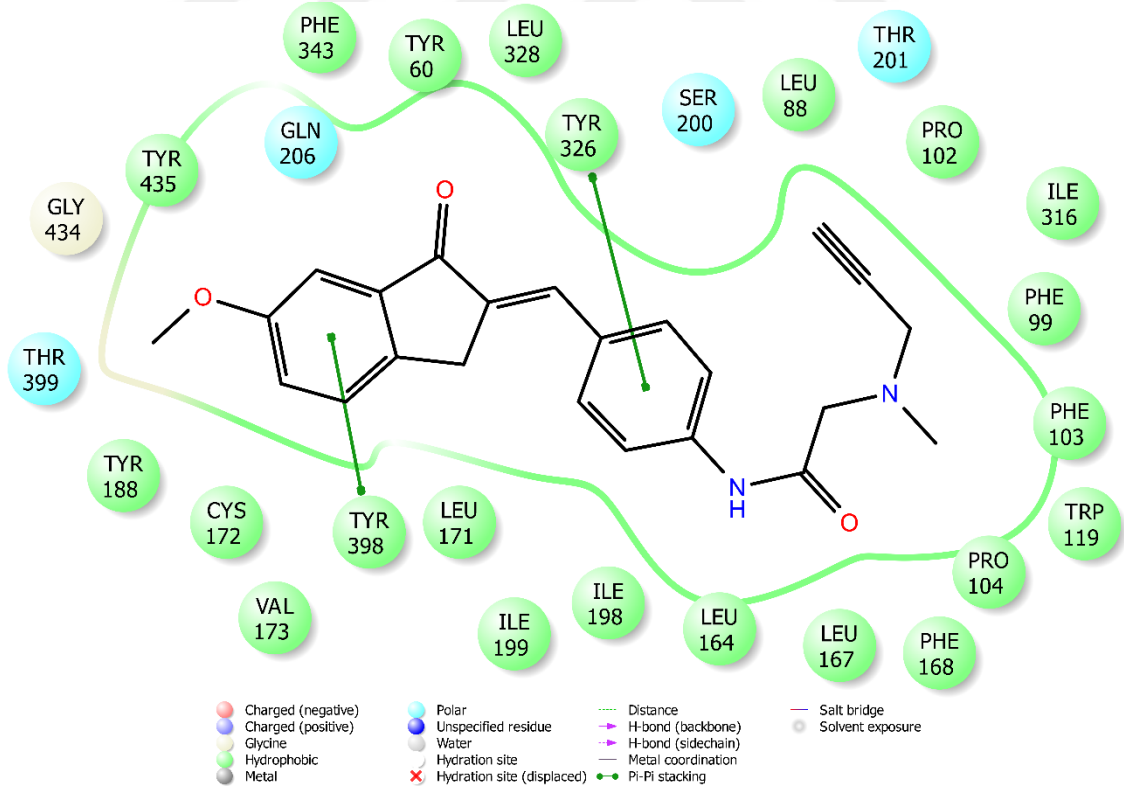
Şekil 5.345. Bileşik D29'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



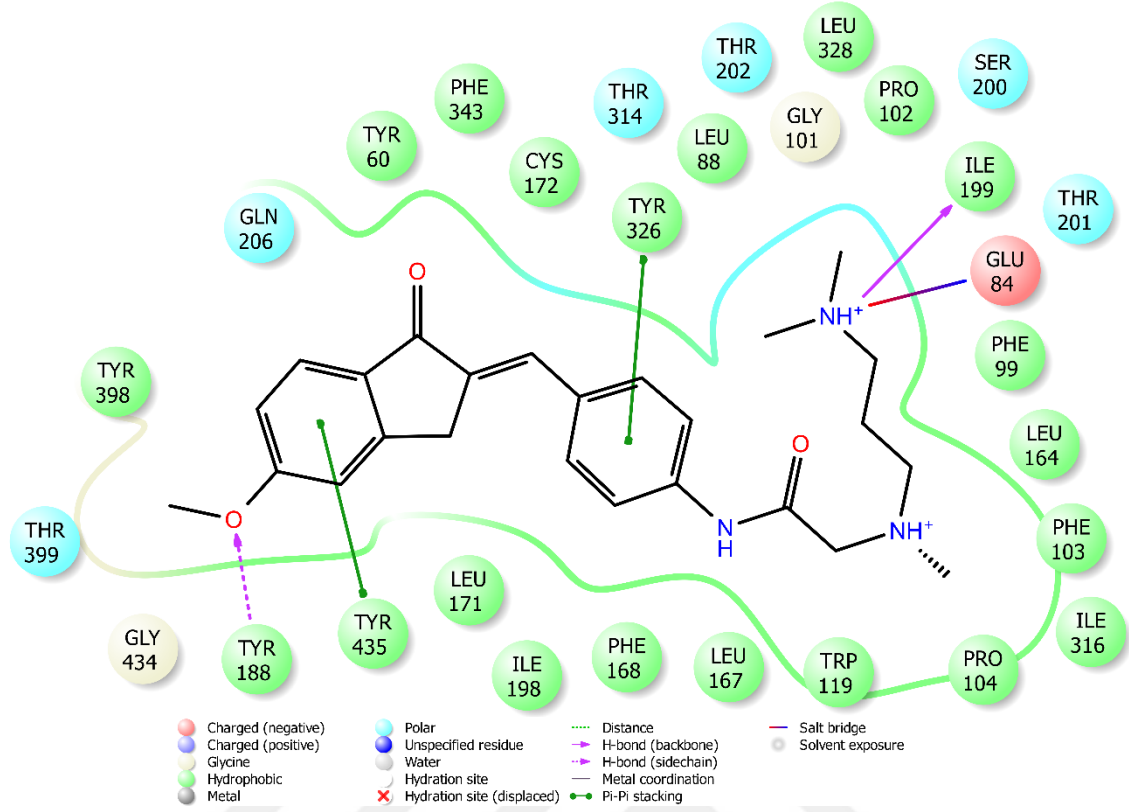
Şekil 5.346. Bileşik D30'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



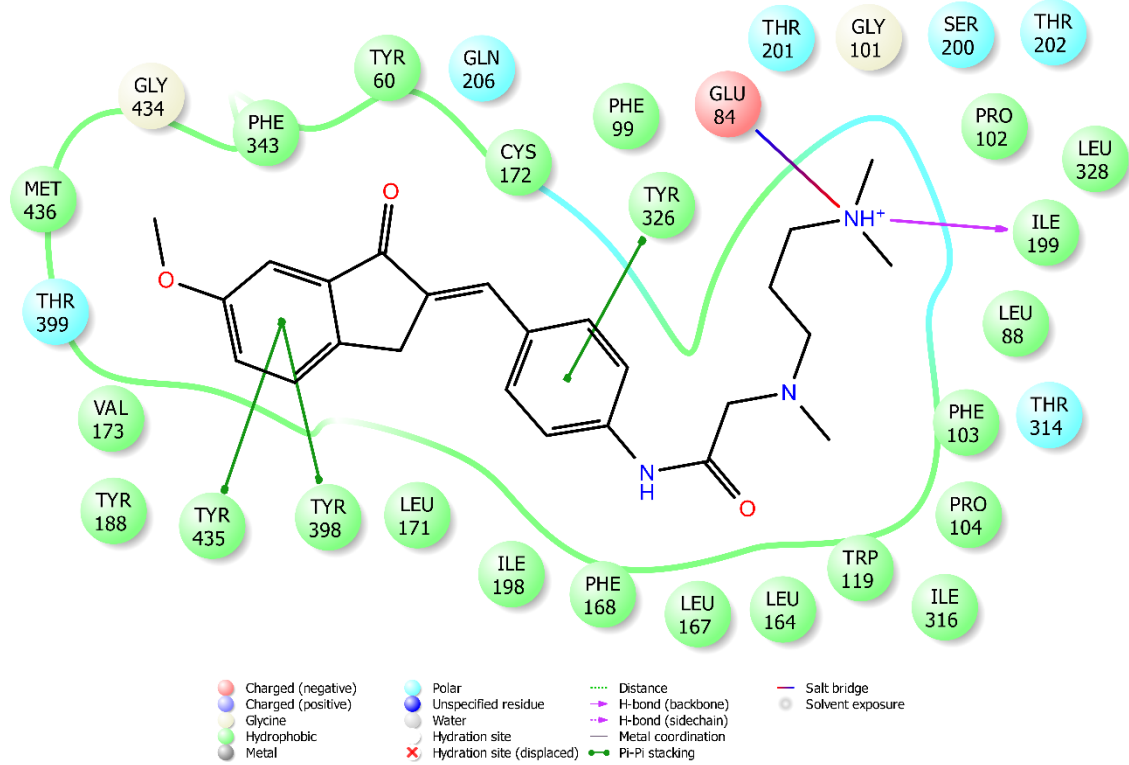
Şekil 5.347. Bileşik D31'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



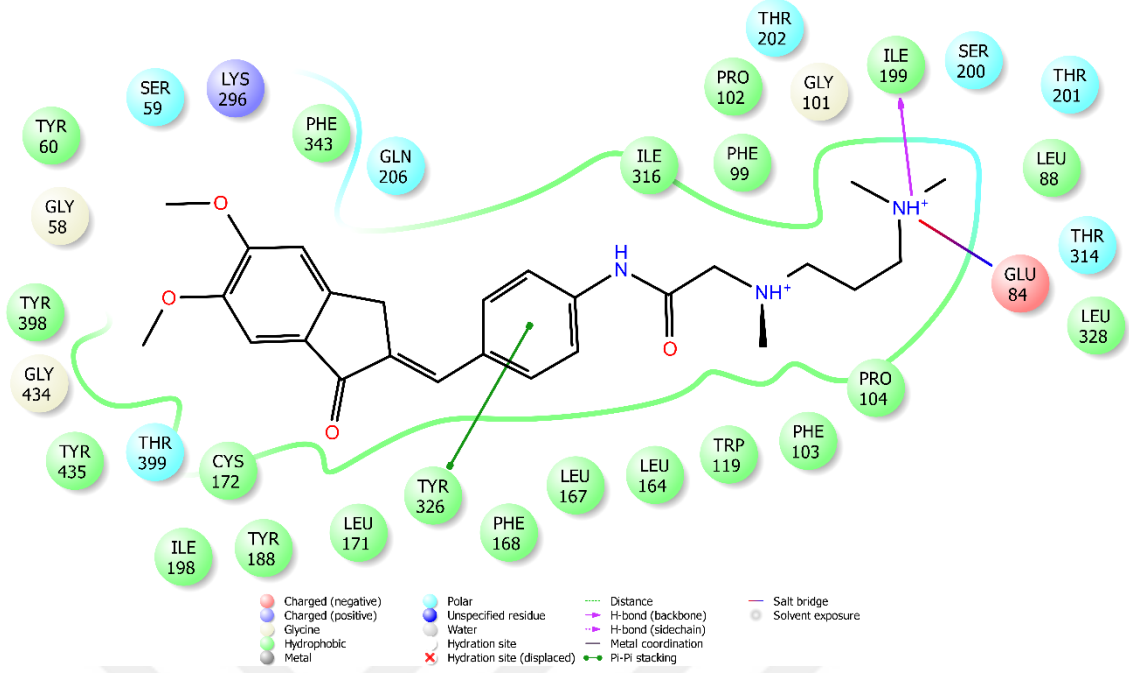
Şekil 5.348. Bileşik D32'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



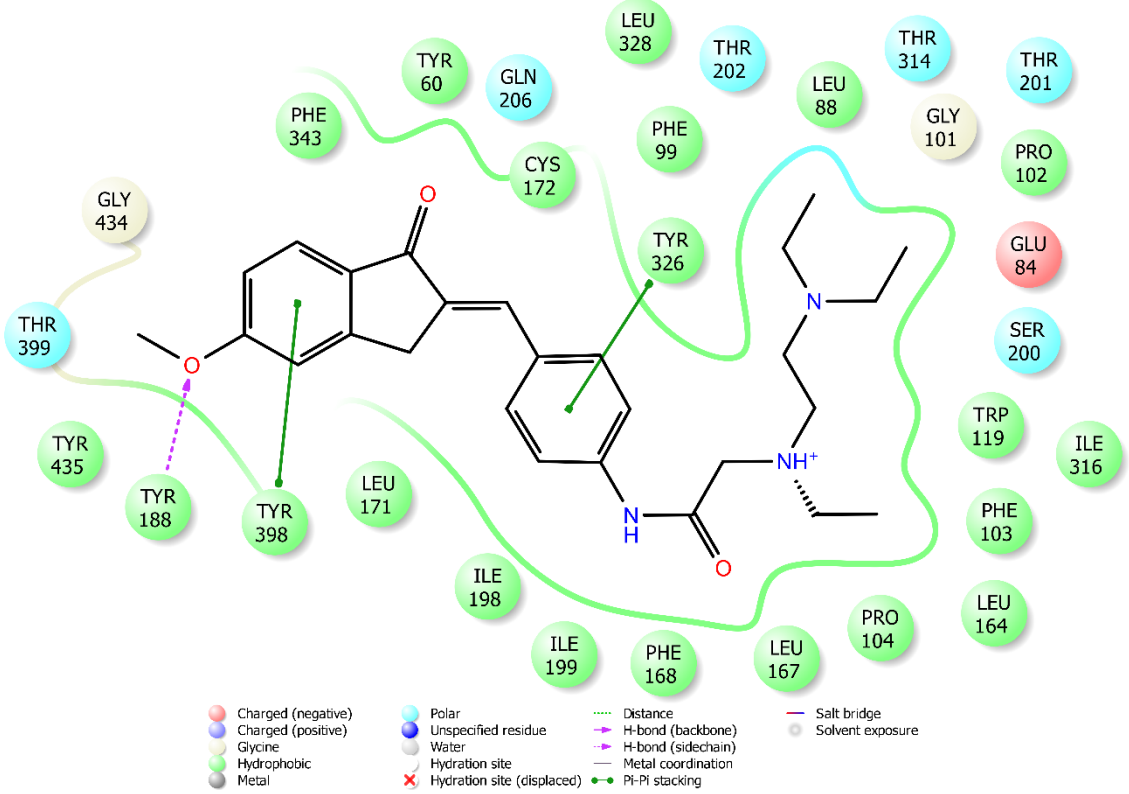
Şekil 5.349. Bileşik D37'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



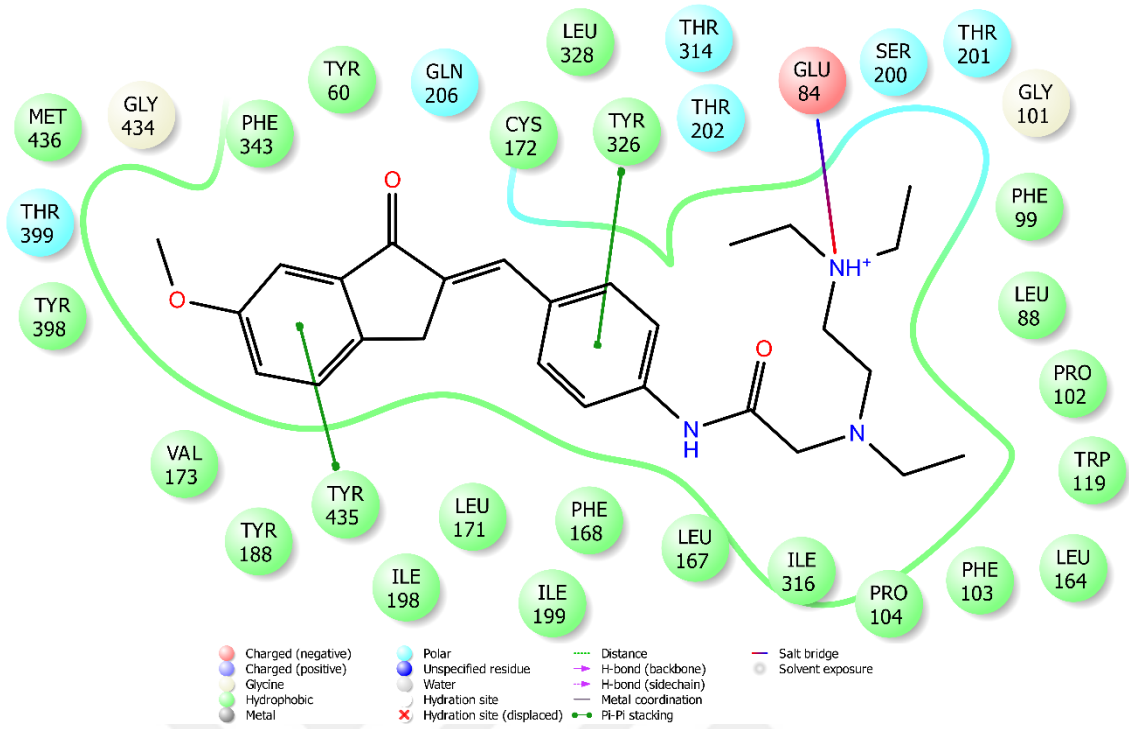
Şekil 5.350. Bileşik D38'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



Şekil 5.351. Bileşik D39'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



Şekil 5.352. Bileşik D40'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü



Şekil 5.353. Bileşik D41'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin iki boyutlu görünümü

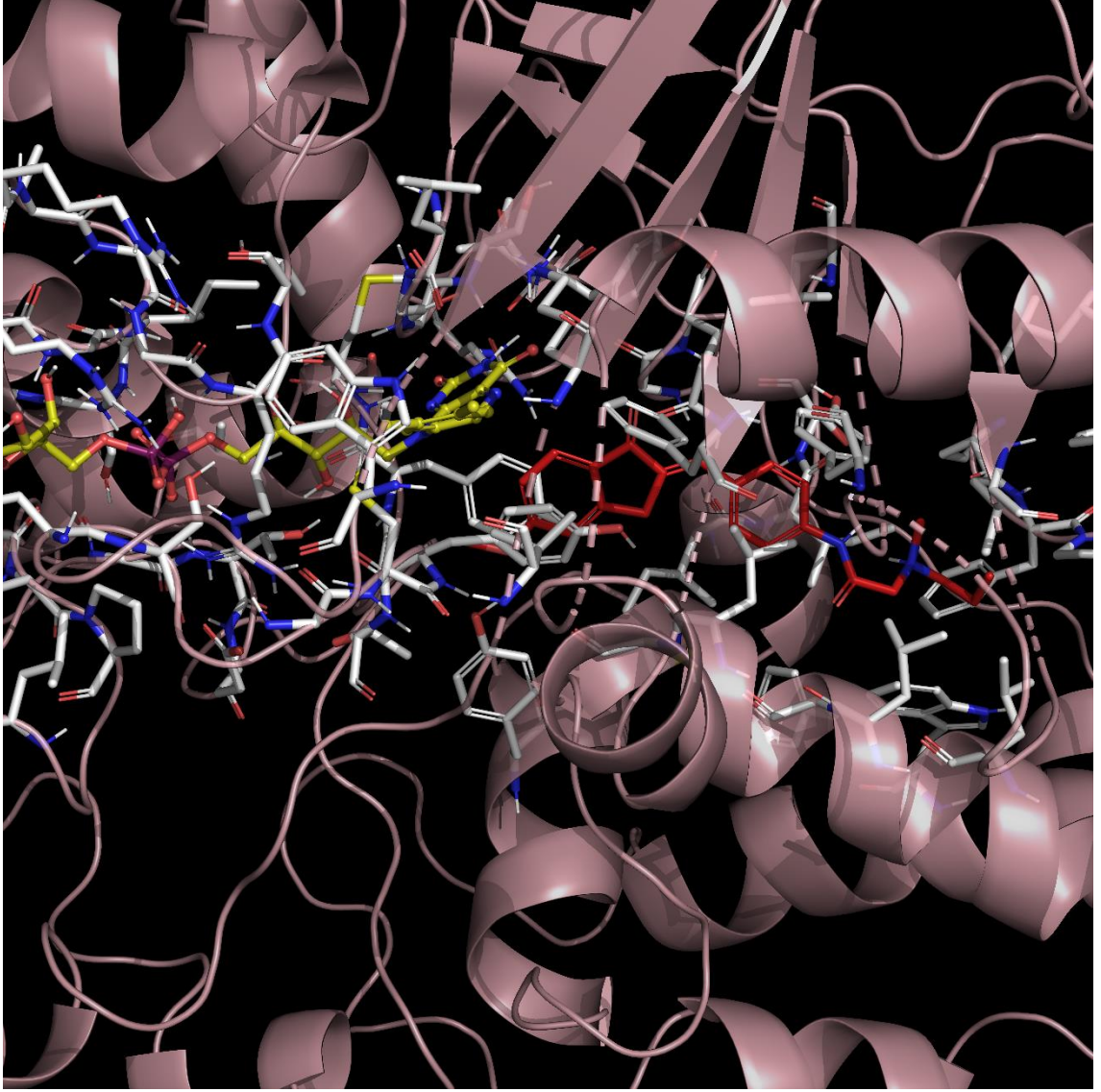
MAO-B enzimi üzerinde yapılan docking çalışmalarının sonuçlarına göre analizi gerçekleştirilen **D28-D32** ve **D37-D41** kodlu bileşiklerden **D30** ve **D39** kodlu bileşikler haricinde kalanlar yapılarında yer alan indanon halkasının fenili ile enzim aktif bölgesindeki amino asitlerle π - π etkileşimi 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

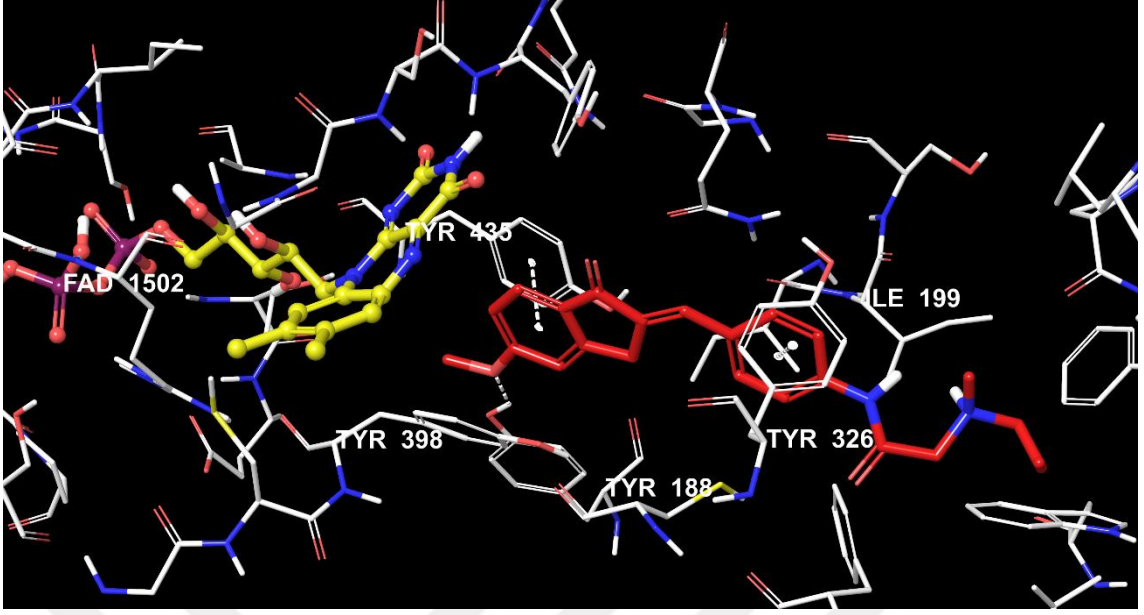
konumlarında metoksi grubu içeren bileşiklerde konformasyonel olarak bu etkileşimin görülmediği ileri sürülebilmektedir.

İncelenen **D28-D32** ve **D37-D41** kodlu bileşiklerin yapılarında ortada yer alan ve indanon halkası ile amide bağlı sübstitüe 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.

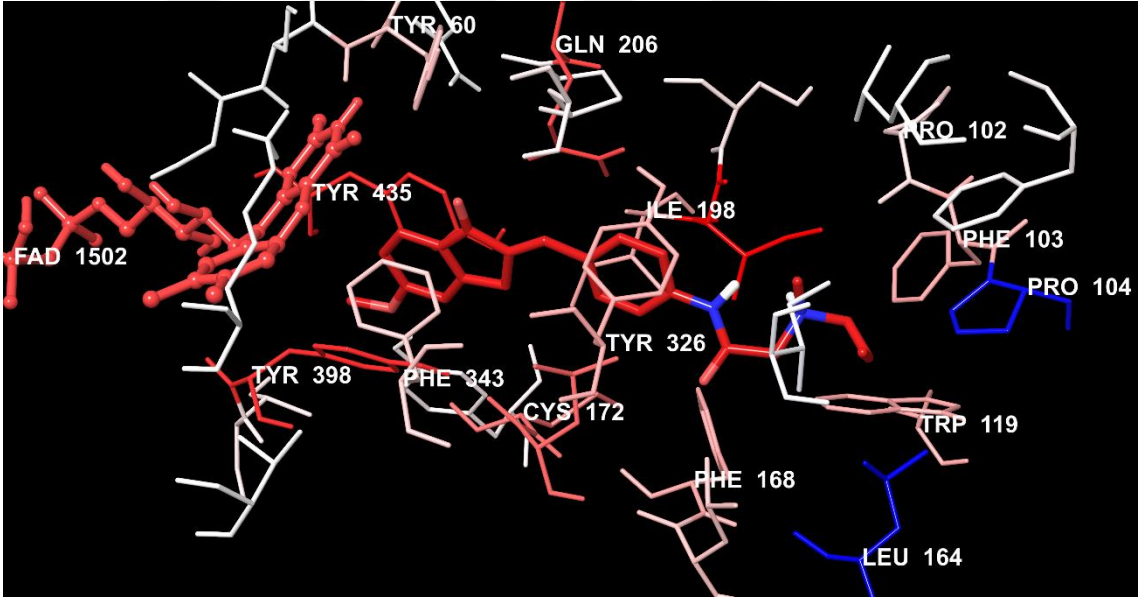
Docking çalışmaları yapılan **D28-D32** ve **D37-D41** kodlu bileşiklerde amide sübstitüe sekonder amin grupları bağlanmıştır. Özellikle yapılarda yer alan N atomları enzim aktif bölgesinde yer alan ve substrat bağlanma ile giriş kavitelerini birbirine bağlayan aynı zamanda bir kapı görevi yapan Ile199 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 olmaktadır. Ayrıca söz konusu N atomları katarnize olarak enzim aktif bölgesindeki amino asitlerle yük tranfer etkileşimleri de gerçekleştirebilmektedir. Bileşik **D37-D39** ve **D41**'de yapının uç kısmında yer alan N atomları Glu84 amino asidiyle tuz köprüsü oluşturmaktadır.



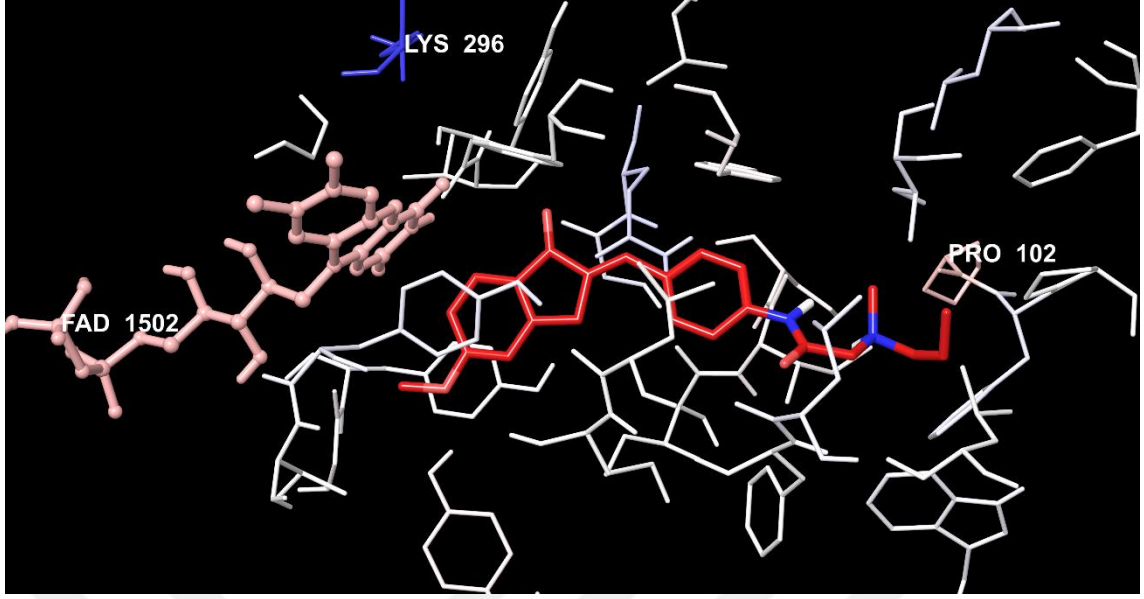
Şekil 5.354. *Bileşik D28'in MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi*



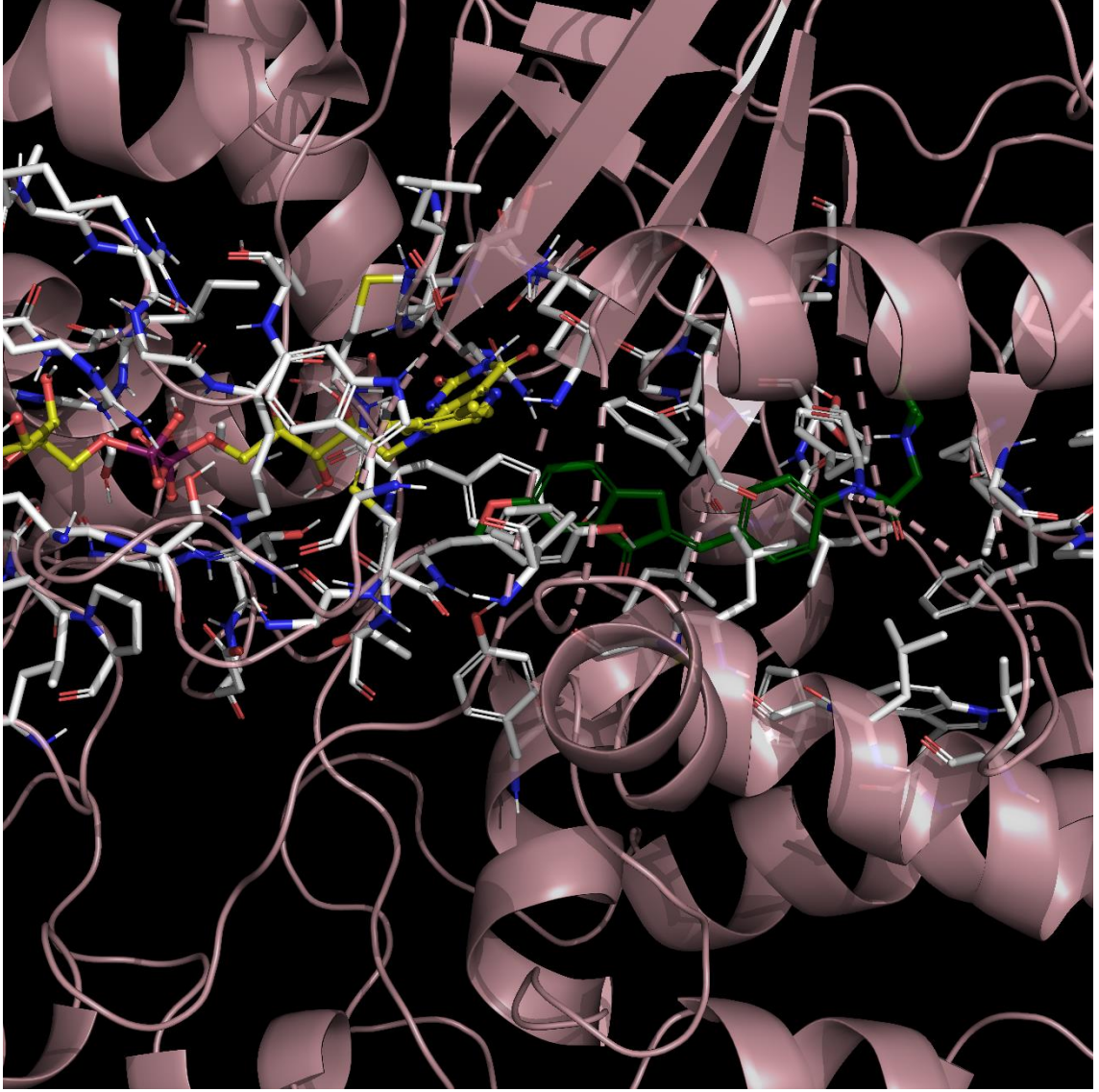
Şekil 5.355. Bileşik D28'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



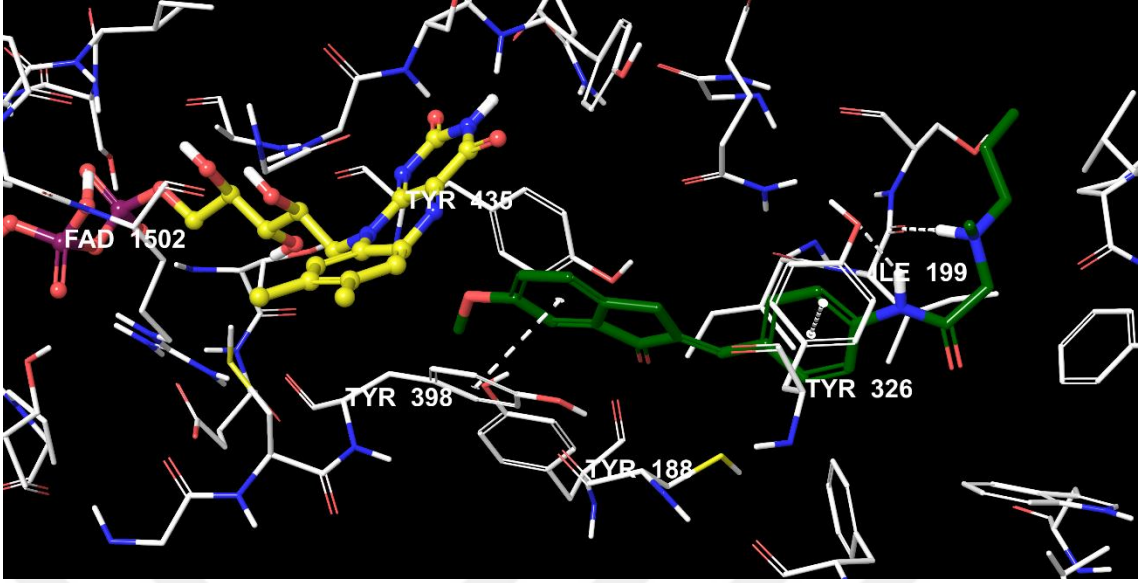
Şekil 5.356. Bileşik D28'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



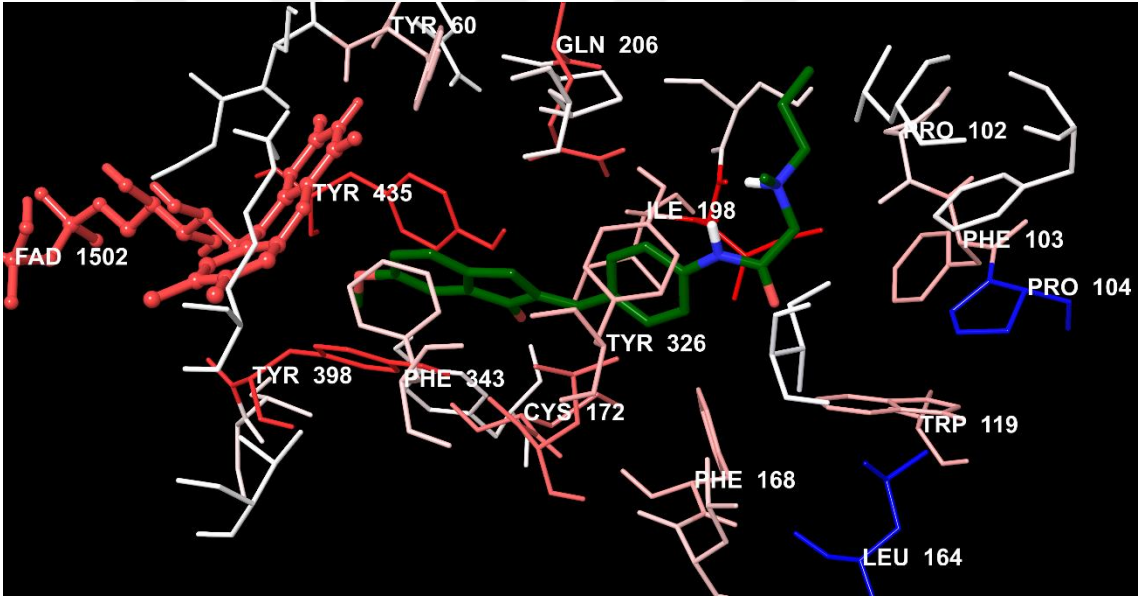
Şekil 5.357. Bileşik D28'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



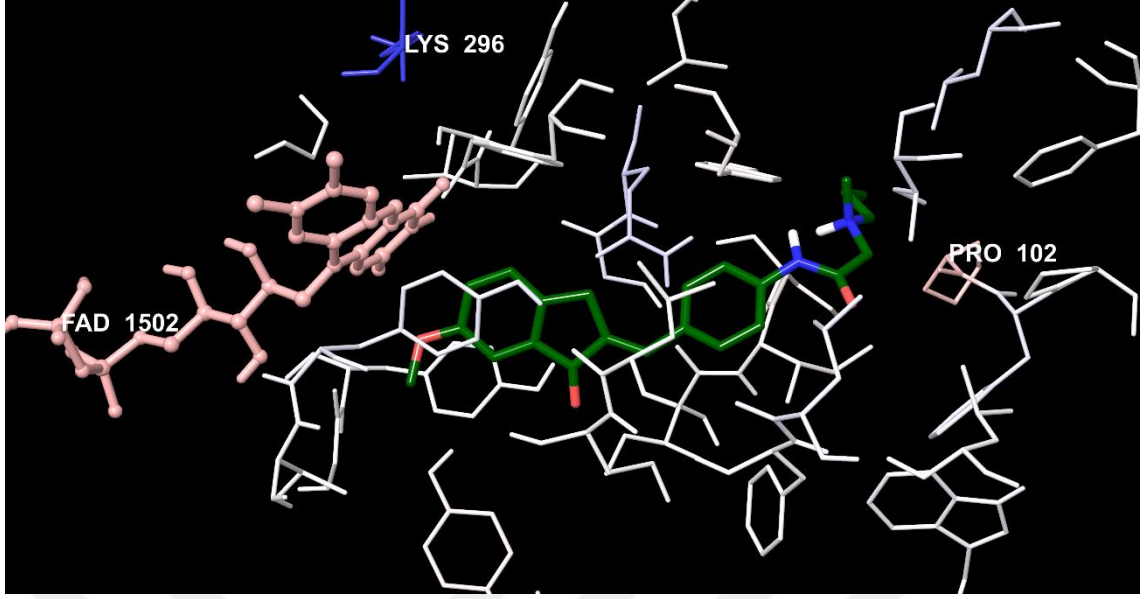
Şekil 5.358. *Bileşik D29'un MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi*



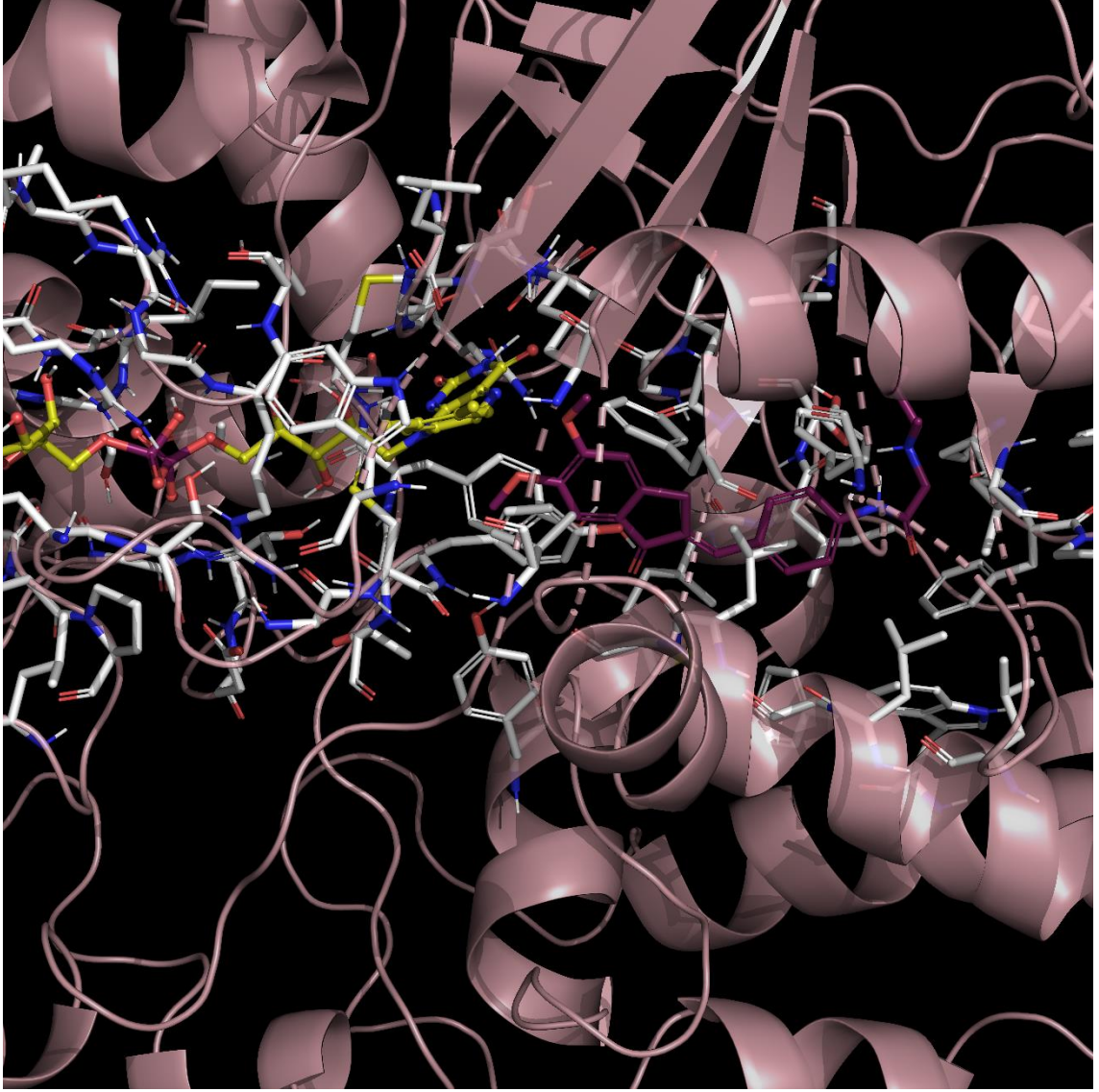
Şekil 5.359. Bileşik D29'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



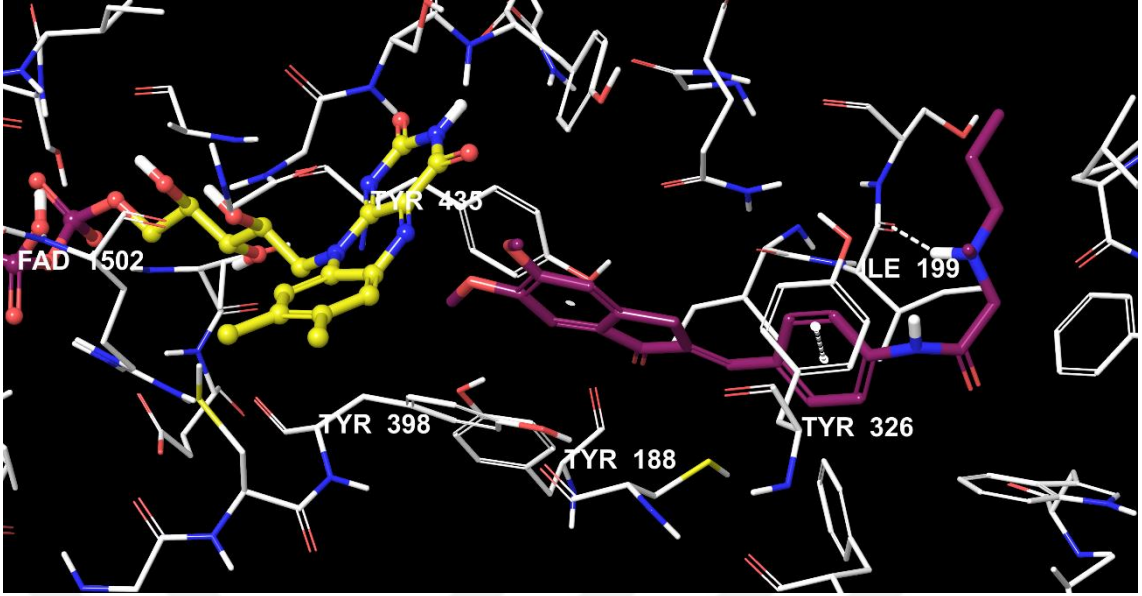
Şekil 5.360. Bileşik D29'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



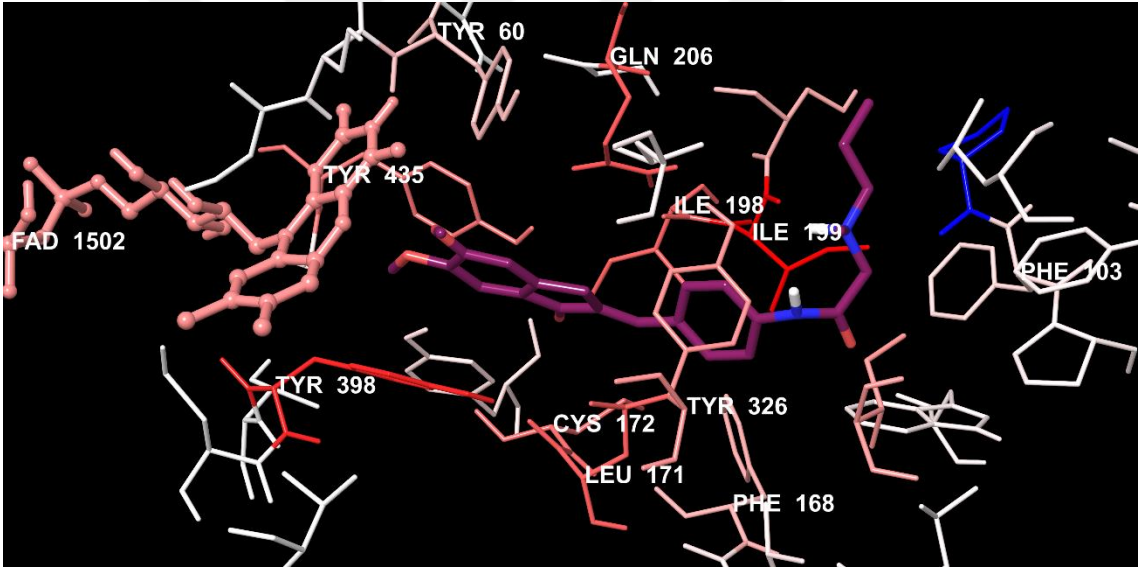
Şekil 5.361. Bileşik D29'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



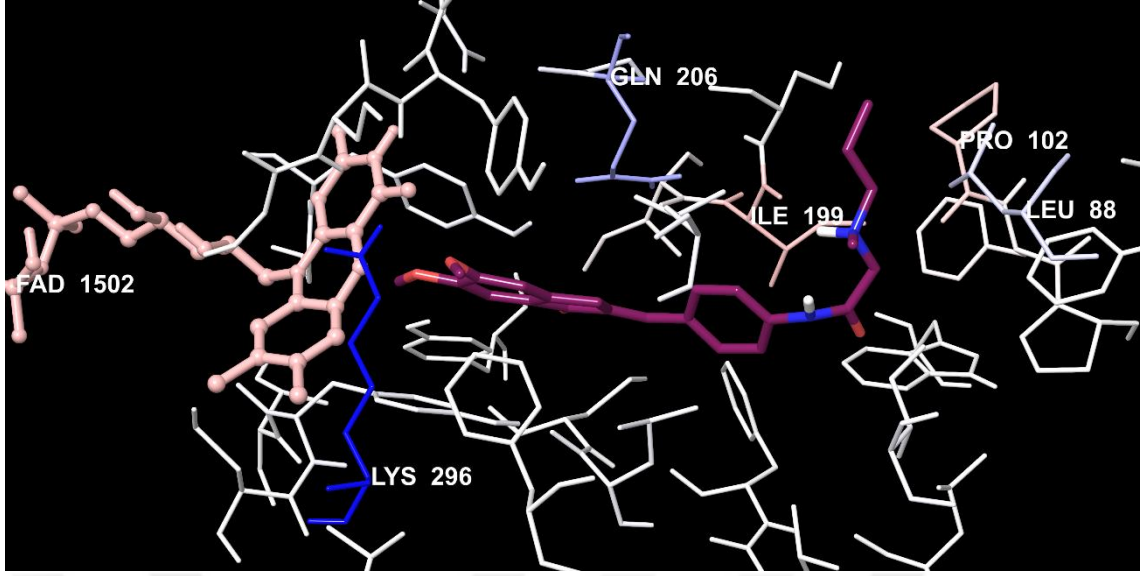
Şekil 5.362. *Bileşik D30'un MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi*



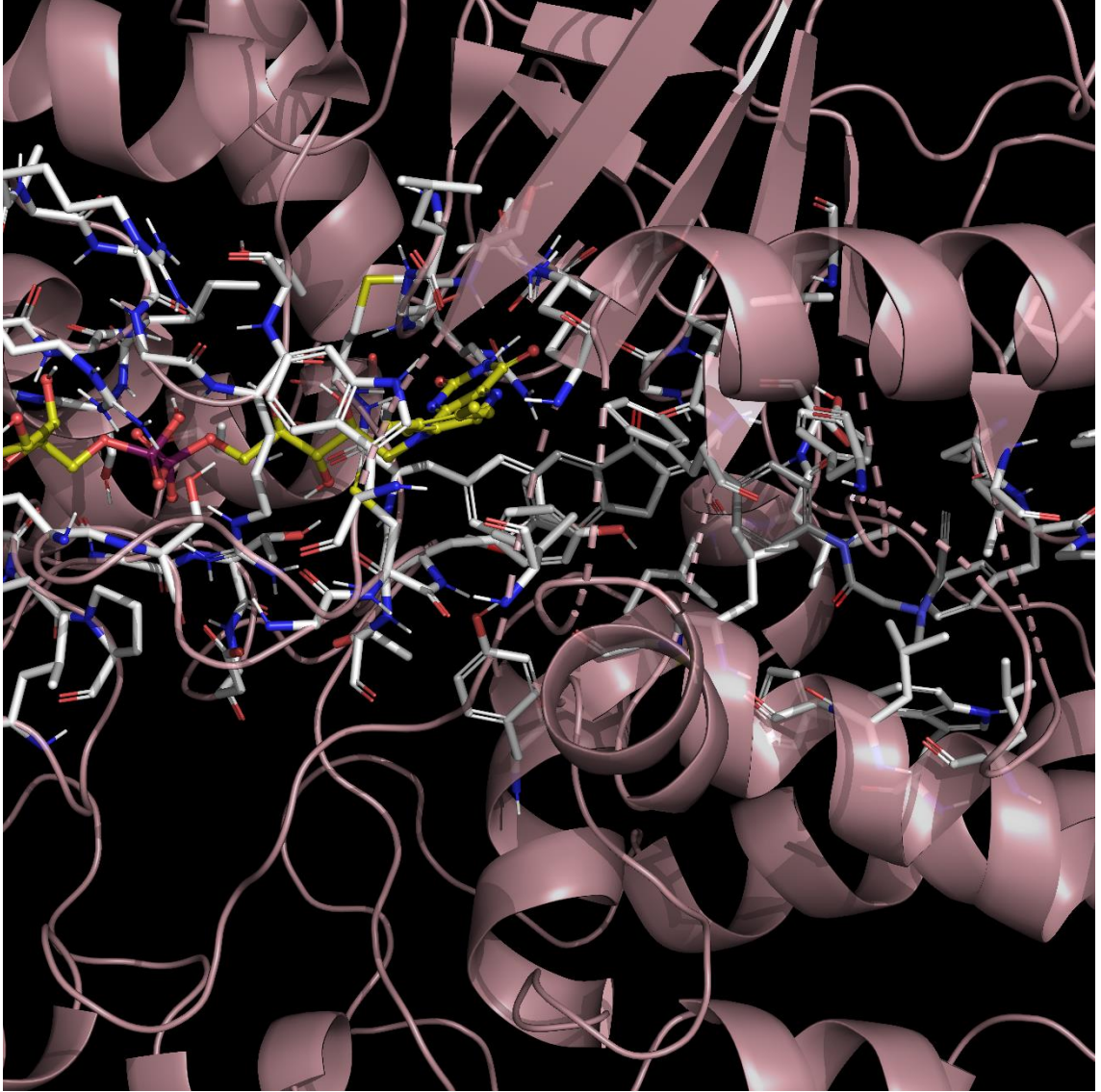
Şekil 5.363. Bileşik D30'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



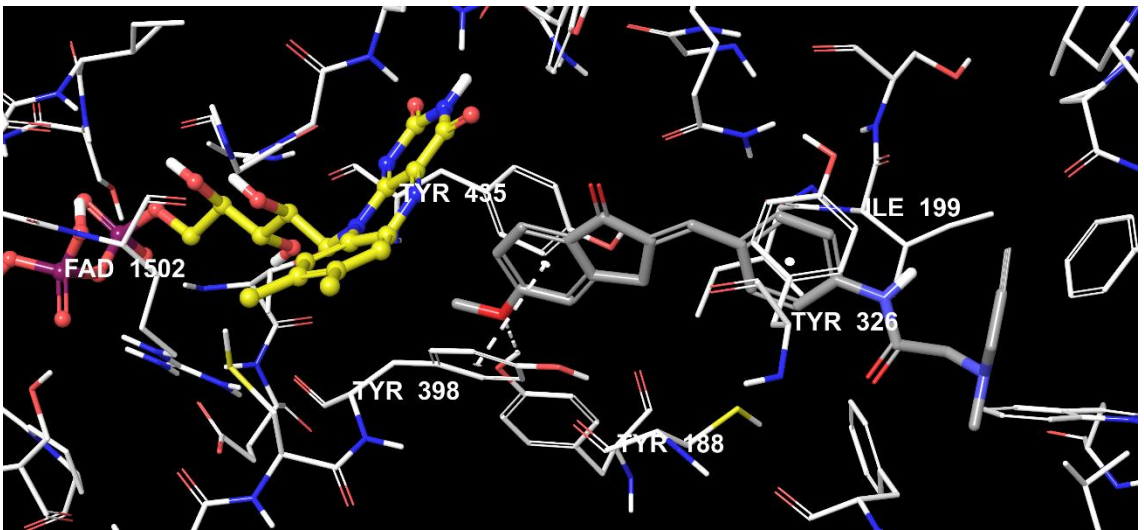
Şekil 5.364. Bileşik D30'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



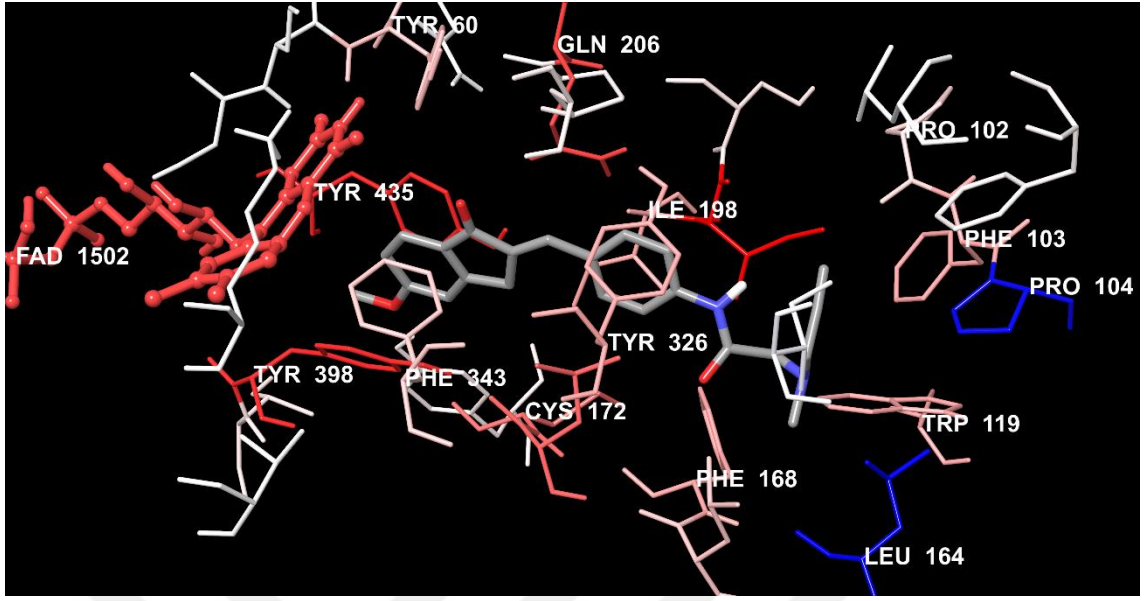
Şekil 5.365. Bileşik D30'un MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



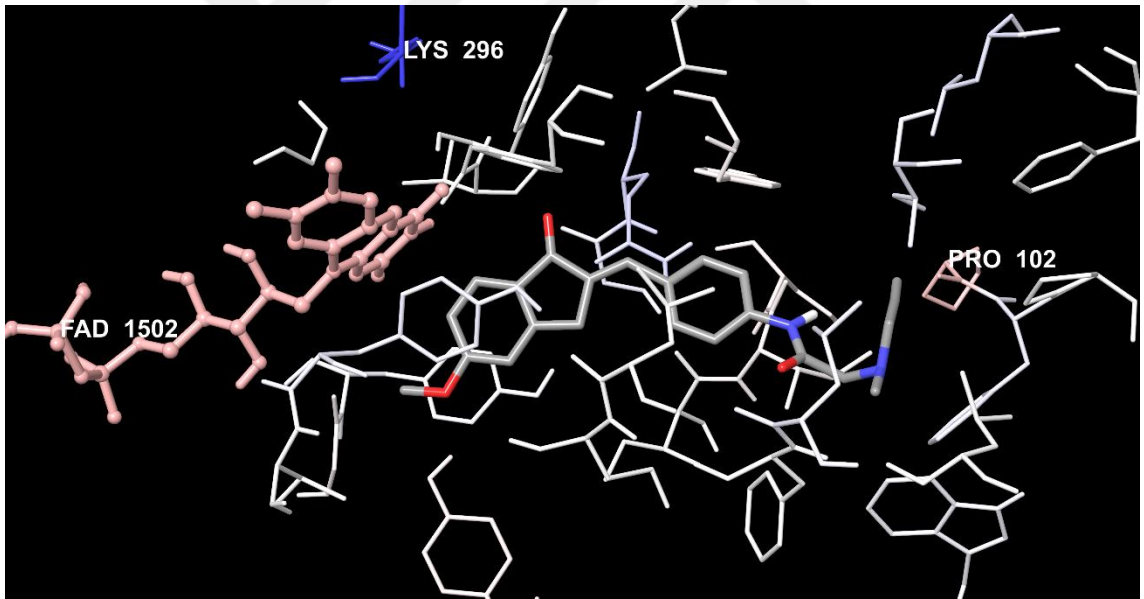
Şekil 5.366. Bileşik D31'in MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi



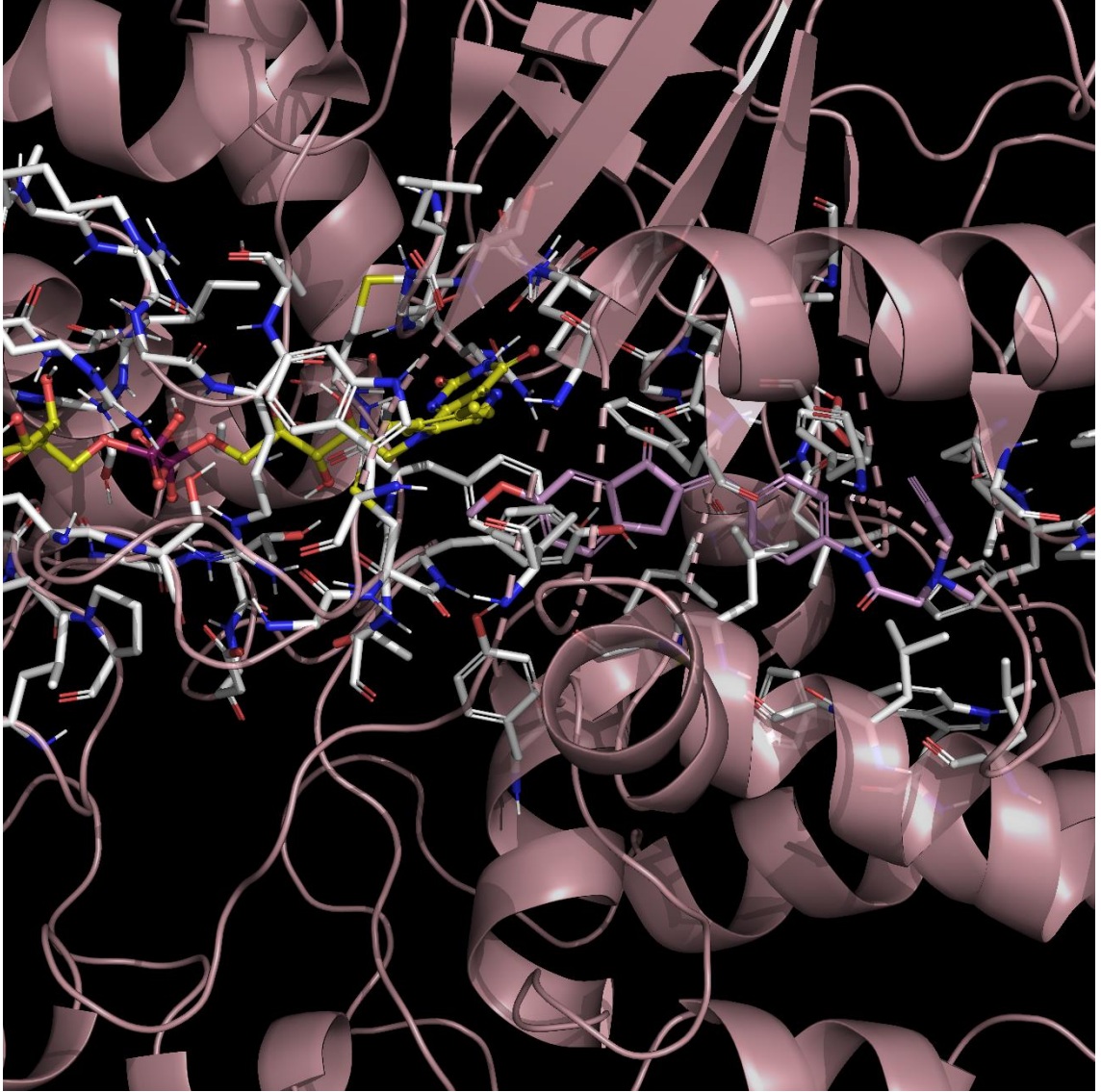
Şekil 5.367. Bileşik D31'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



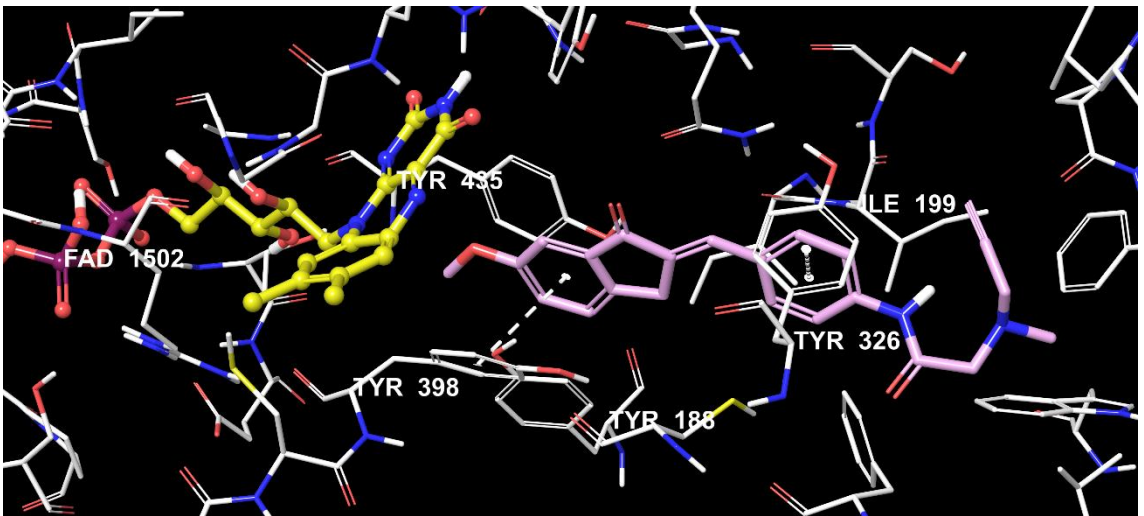
Şekil 5.368. Bileşik D31'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



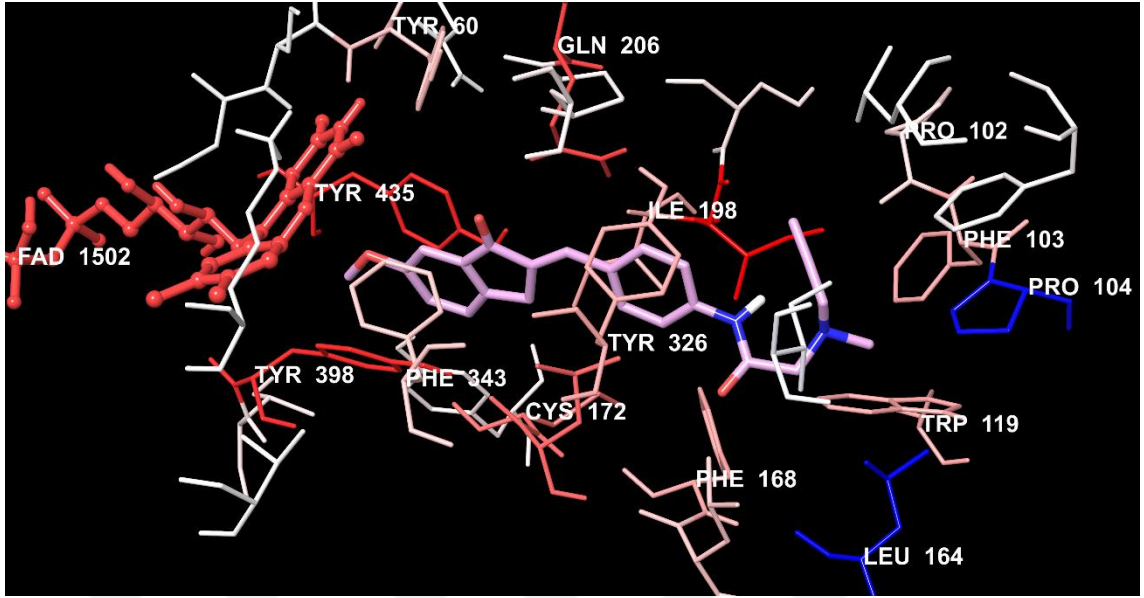
Şekil 5.369. Bileşik D31'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



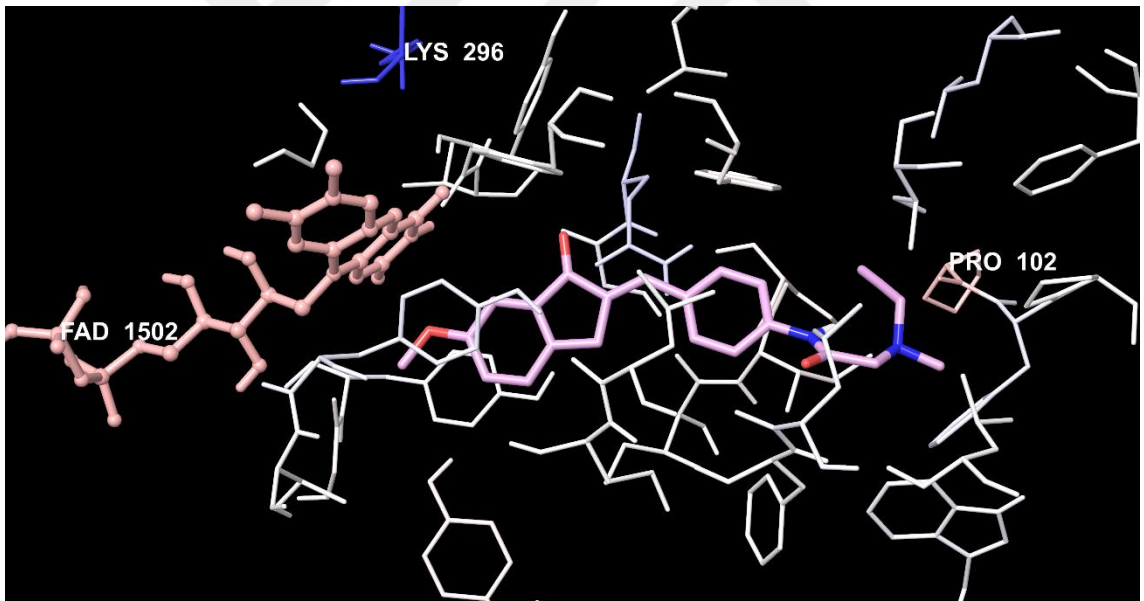
Şekil 5.370. Bileşik D32'nin MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi



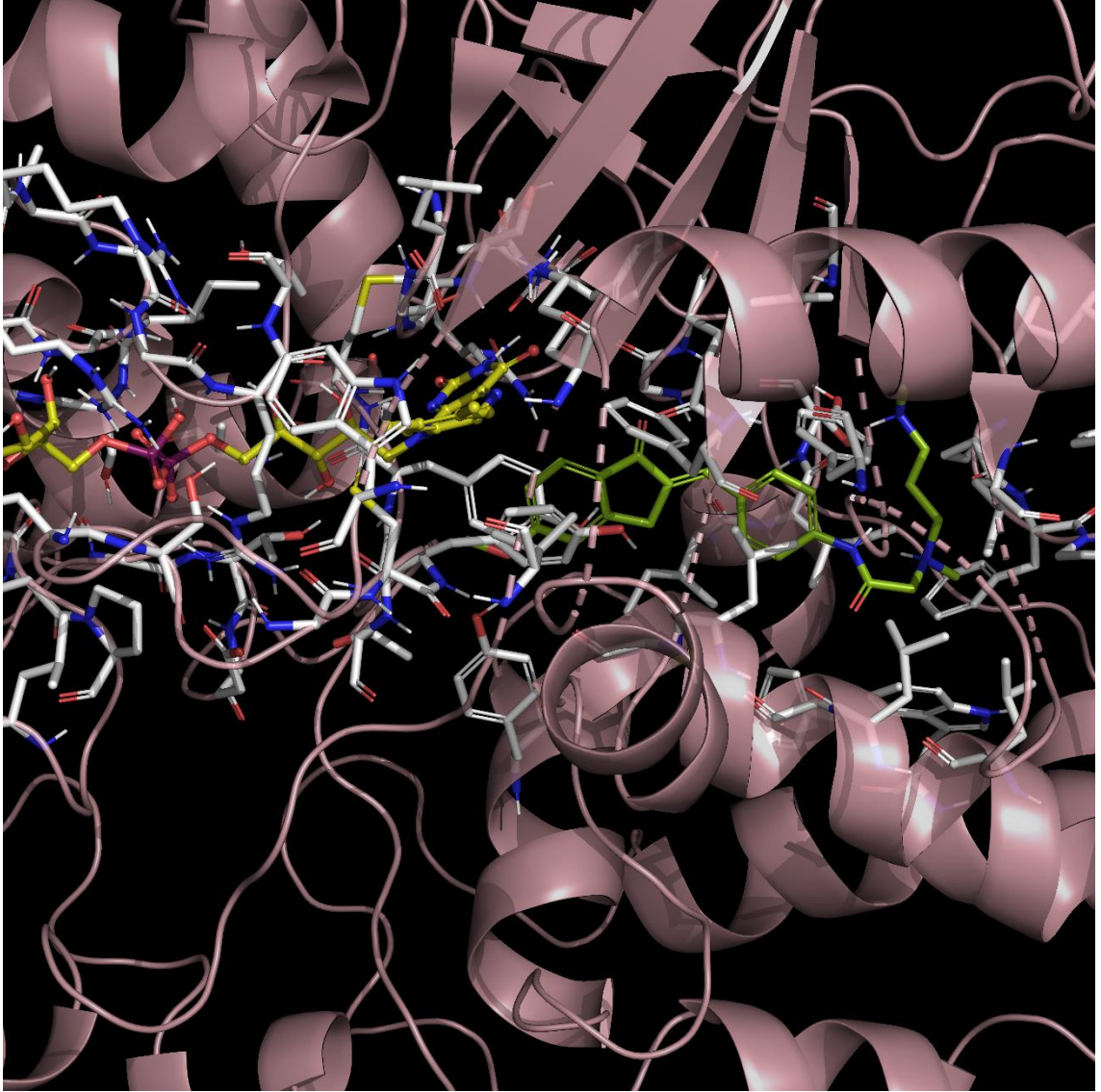
Şekil 5.371. Bileşik D32'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



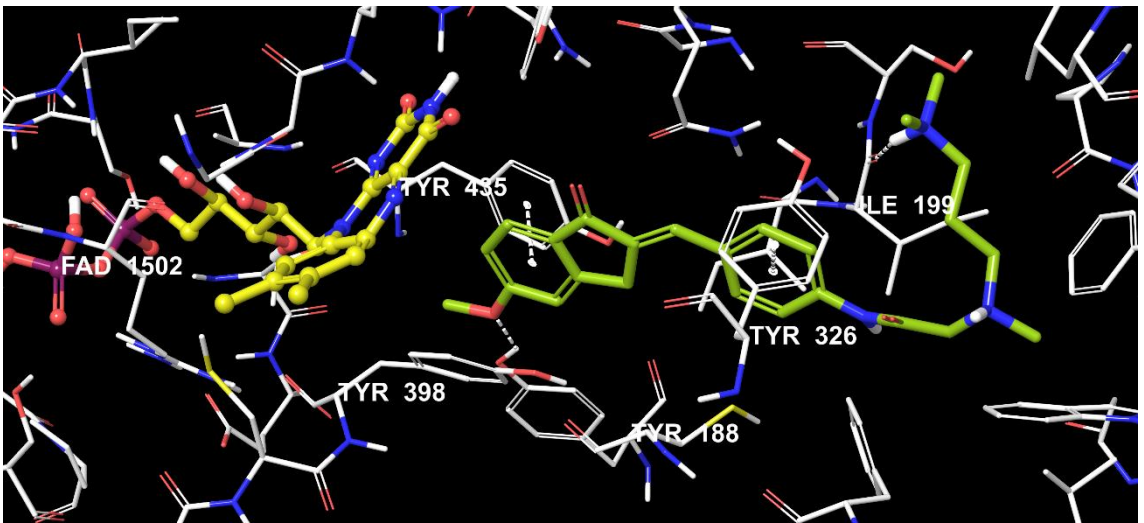
Şekil 5.372. Bileşik D32'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



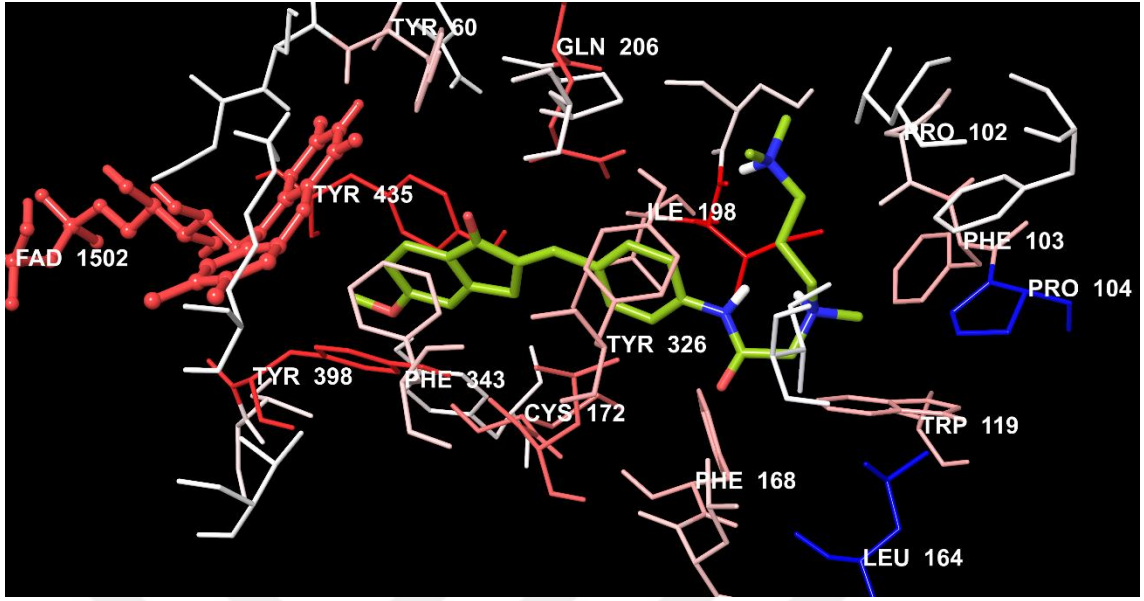
Şekil 5.373. Bileşik D32'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



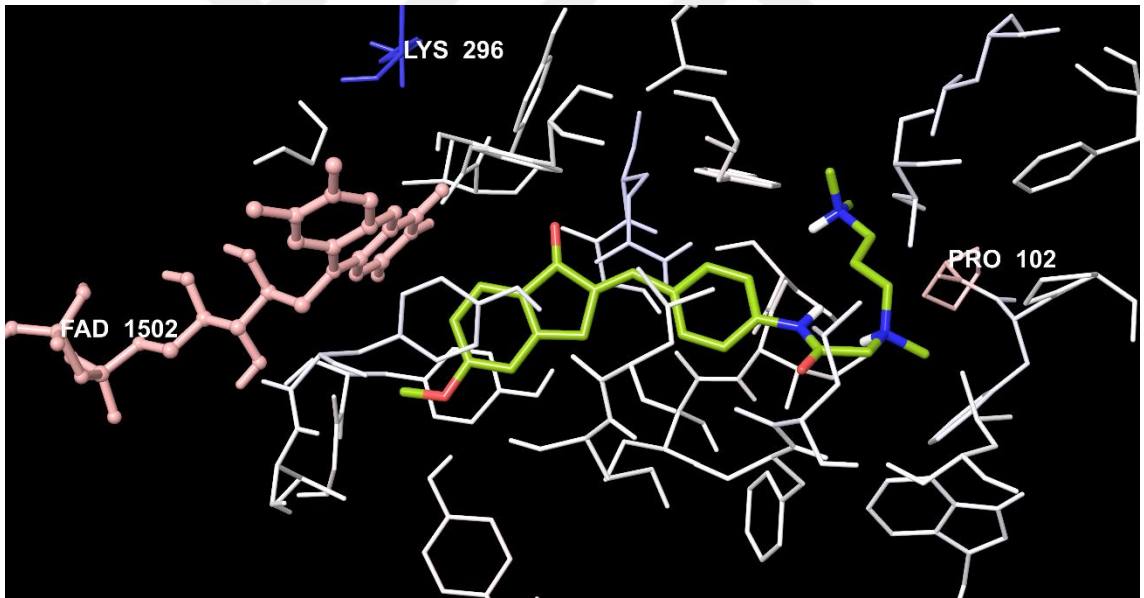
Şekil 5.374. Bileşik D37'nin MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi



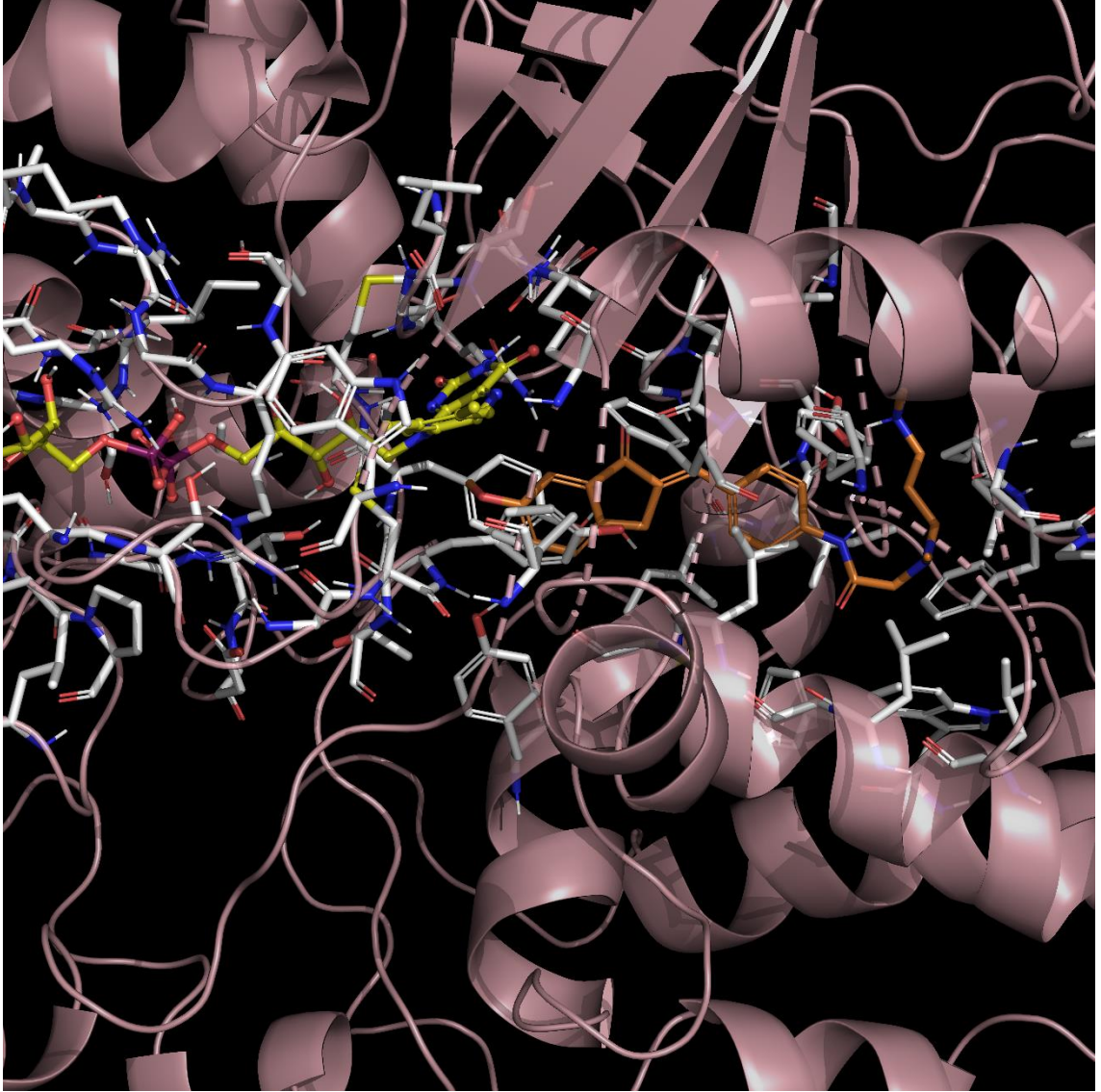
Şekil 5.375. Bileşik D37'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görüntüsü



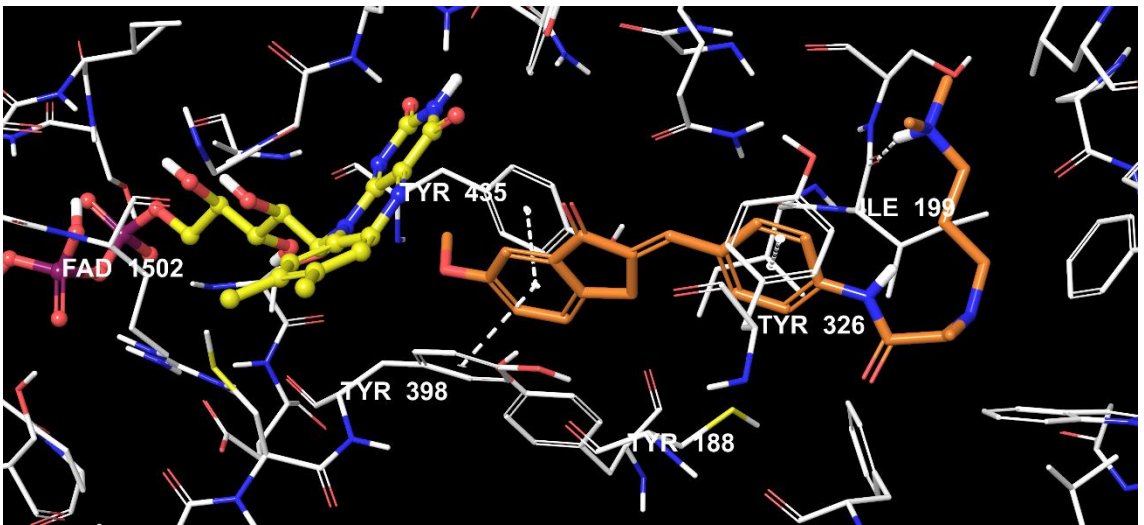
Şekil 5.376. Bileşik D37'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



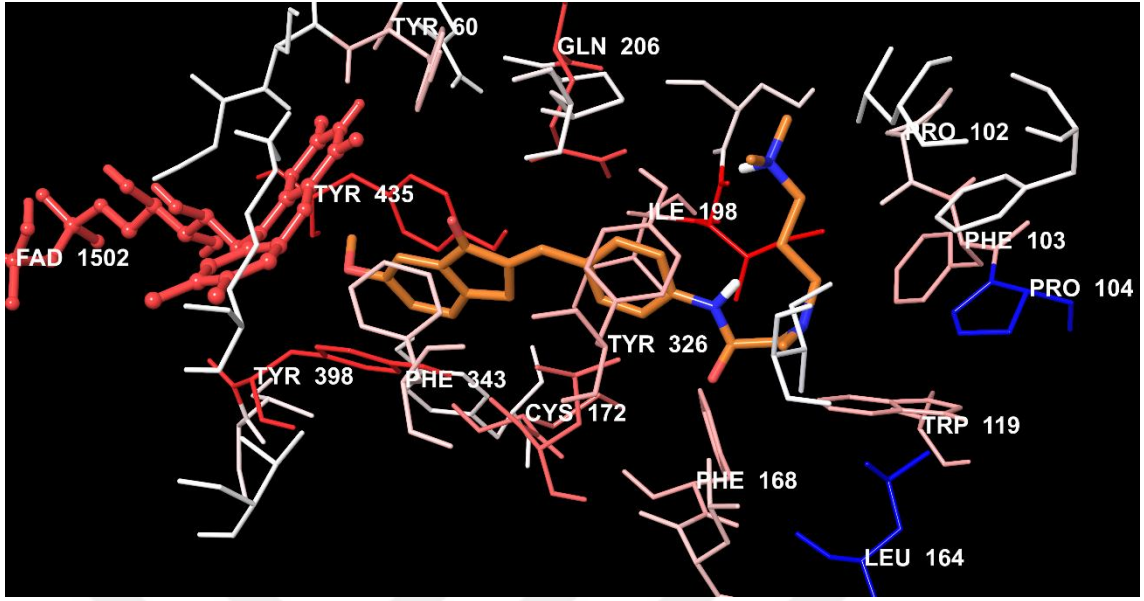
Şekil 5.377. Bileşik D37'nin MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



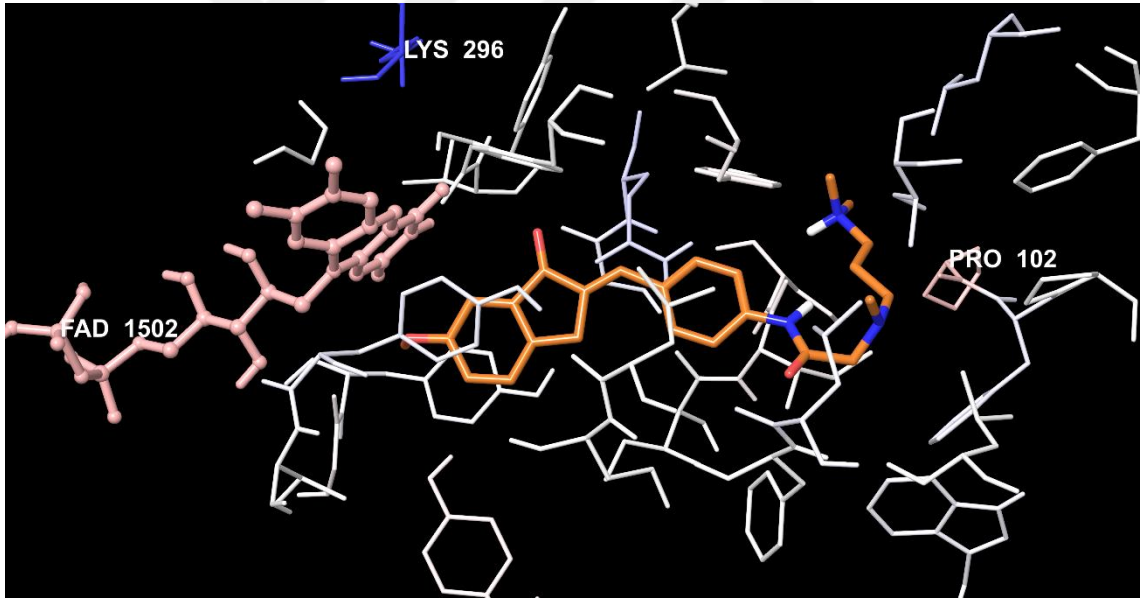
Şekil 5.378. Bileşik D38'in MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi



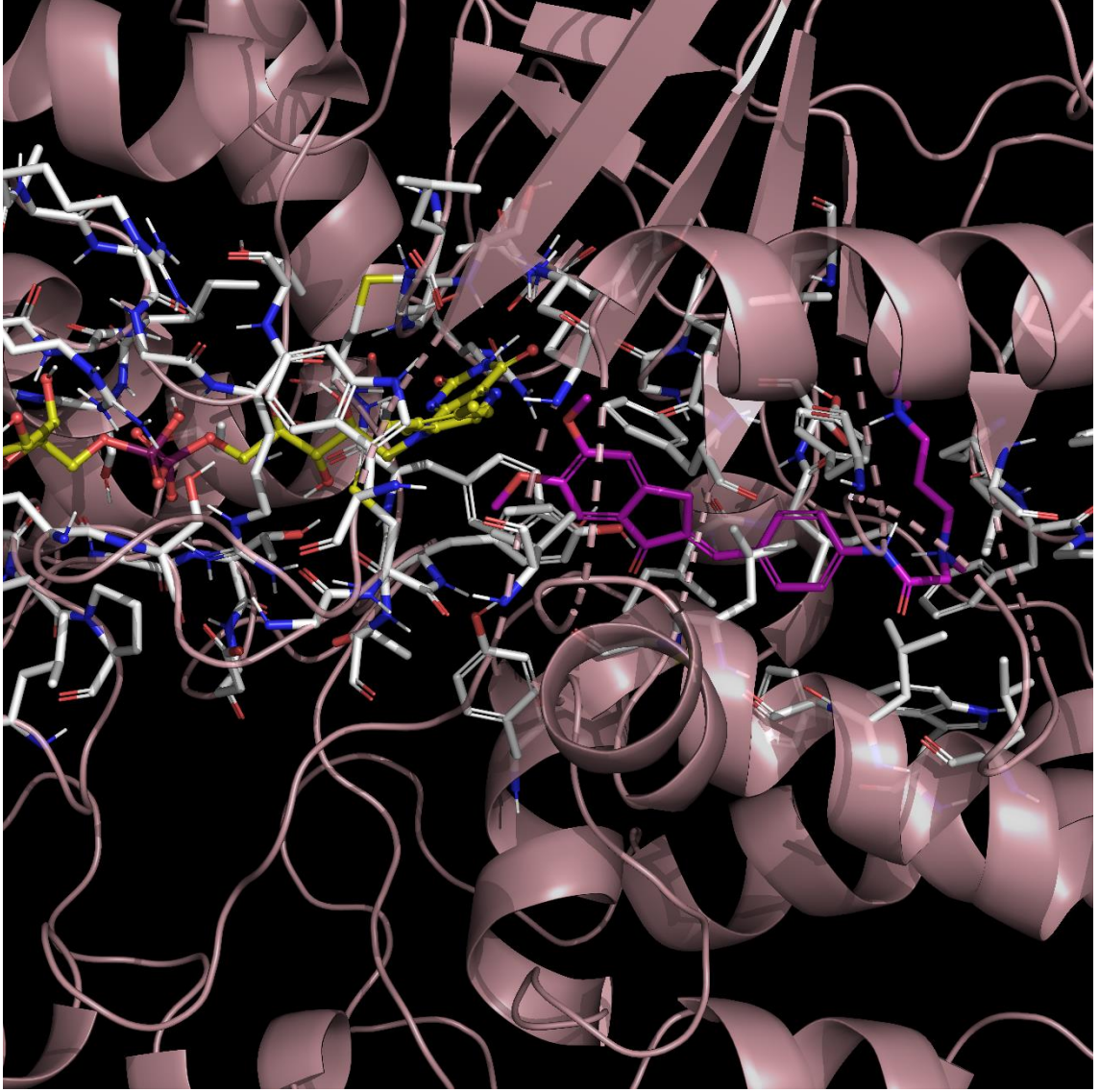
Şekil 5.379. Bileşik D38'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle etkileşiminin üç boyutlu görünümü



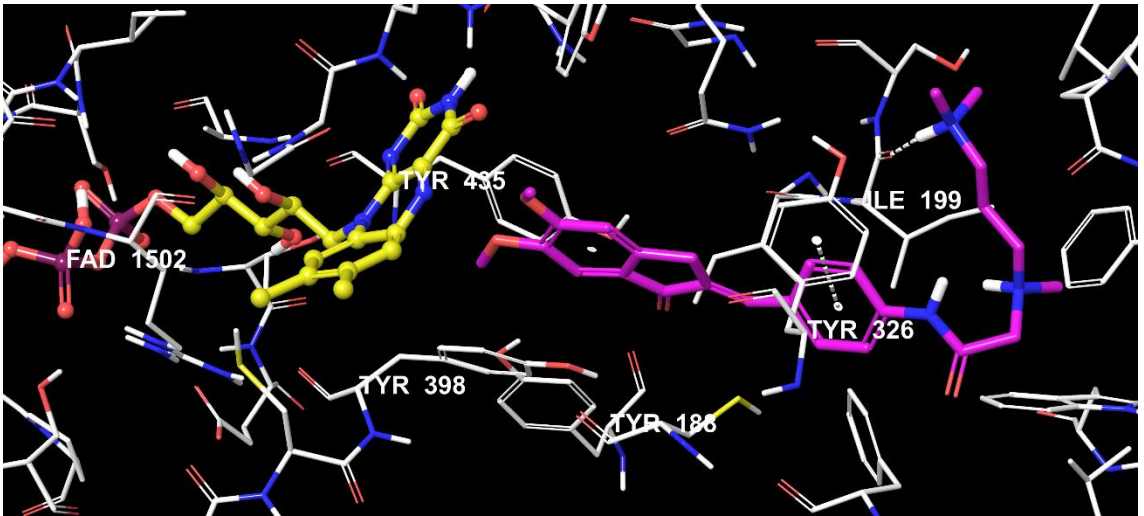
Şekil 5.380. Bileşik D38'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle van der Waals etkileşimi



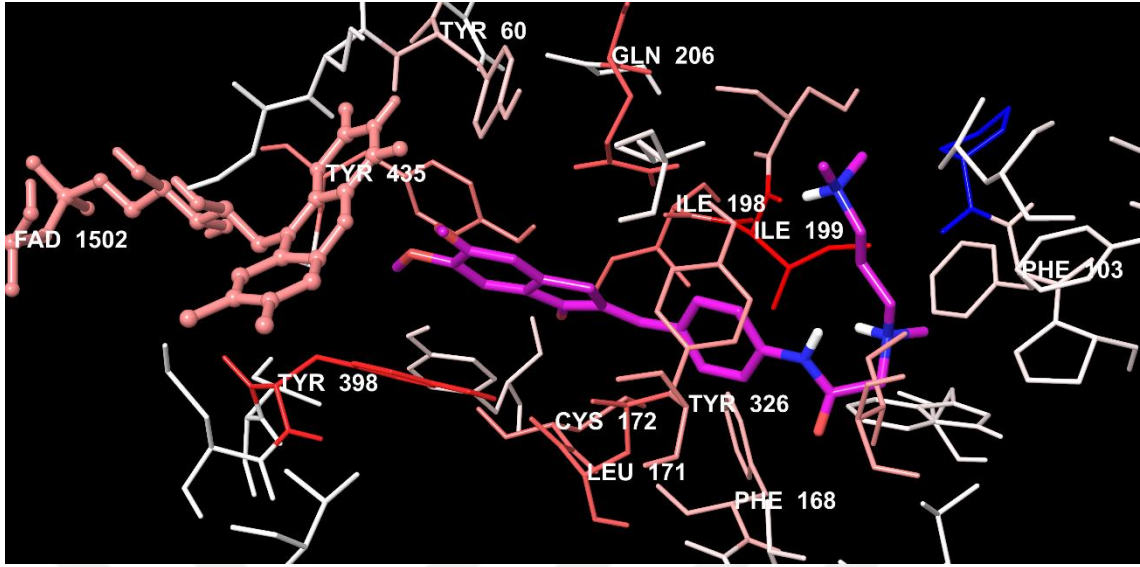
Şekil 5.381. Bileşik D38'in MAO-B enzim aktif bölgesiyle elektrostatik etkileşimi



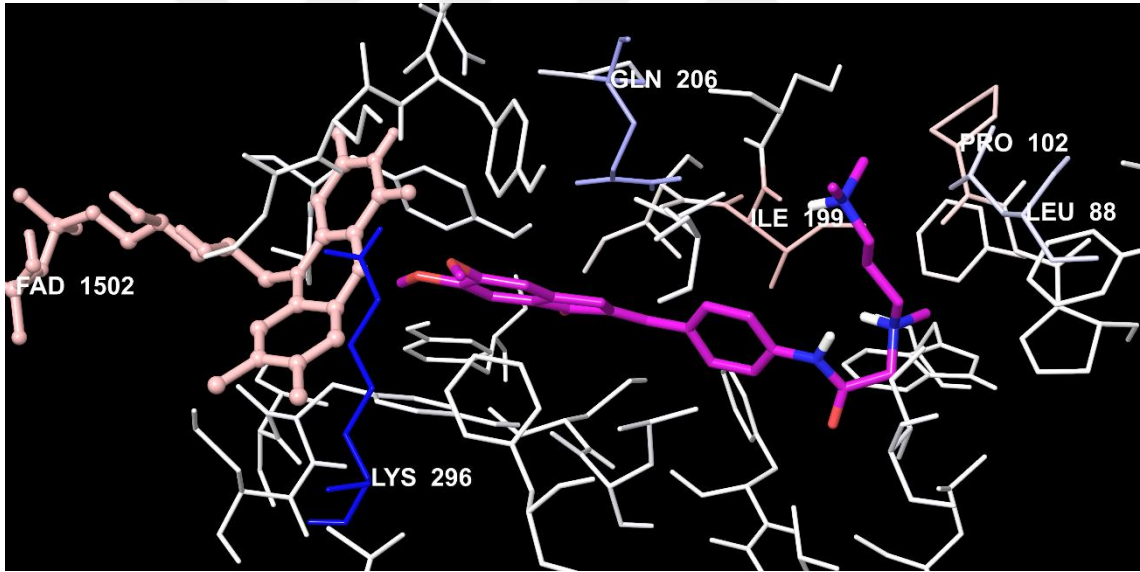
Şekil 5.382. Bileşik D39'un MAO-B enzim aktif bölgesine yerleşimi



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 adayları 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., Villarroya, 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-alkylcarbamoxyloxyphenyl)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 -(Aryl/alkylsulfonyl)-1-(phenylsulfonyl) piperidine-4-carbohydrazone 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., Villarroya, 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- β . 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., Lanzirrotti, 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., Pisljar, 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., Villarroya, 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] Cyclotrimerization. *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] Źurek, 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., Papamicael, 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 Thiazolyhydrazone 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 thiazolylhydrazone 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., evik, 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 Küçükgülzel, 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.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Begüm Nurpelin SAĞLIK
Doğum Yeri : Samsun
E-Posta : bnsaglik@anadolu.edu.tr
ORCID ID : 0000-0002-0151-6266
Scopus Author ID : 57191603559
ResearcherID : Y-1446-2019

Eğitim Durumu:

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (11.01.2016)
Yüksek Lisans : “Donepezil Analogu İçeren Yeni İndan-1-On Türevlerinin
Sentezleri ve Kolinesteraz Enzimleri Üzerindeki Etkilerinin
Araştırılması”
Lisans : Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (28.02.2014)
Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi
Ön Lisans : Yönetim ve Organizasyon Bölümü
Sağlık Kurumları İşletmeciliği (10.09.2012)
Lise : Samsun Atatürk Anadolu Lisesi (2008)
İlk ve Orta Öğretim : Samsun 23 Nisan İlköğretim Okulu (2004)
Yabancı Diller : İngilizce

Mesleki Deneyim:

Araştırma Görevlisi : Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (10.10.2014 - ...)

Yayımlar

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler

- Sağlık, B.N., Özkay, Y., Demir Özkay, Ü., Karaca Gençler, H. (2014). Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel Dithiocarbamate Derivatives. *J. Chem.*, 2014, 1-9.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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).
- 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)
- 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.

- 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).
- 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.
- 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).
- 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).
- 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.
- 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).
- 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.
- 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).
- Acar Çevik, U., Sağlık, B.N., Ardiç, C.M., Özkay, Y., Atlı, Ö. (2018). Synthesis and evaluation of new benzimidazole derivatives with hydrazone moiety as anticancer agents. *Turk. J. Biochem.*, 43 (2), 151-158.

- 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.
- Altıntop, M.D., Sever, B., Osmaniye, D., Sağlık, 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.
- Can, N.O., Osmaniye, D., Levent, S., Sağlık, 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.
- Hussein, W., Sağlık, 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).
- Kaya Cavusoglu, B., Sağlık, 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.
- Osmaniye, D., Kaya Cavusoglu, B., Sağlık, B.N., Levent, S., Acar Çevik, U., Atli, O., Ozkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2018). Synthesis and Anticandidal Activity of New Imidazole-Chalcones. *Molecules*, 23 (4).
- Turan-Zitoun, G., Sağlık, 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.
- Turan-Zitouni, G., Hussein, W., Sağlık, 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.
- Turan-Zitouni, G., Hussein, W., Sağlık, 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).

- 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.
- Acar Cevik, U., Sağlık, B.N., Levent, S., Osmaniye, D., Kaya Cavusoglu, B., Özkay, Y., Kaplancikli, Z.A. (2019). Synthesis and AChE-Inhibitory Activity of New Benzimidazole Derivatives. *Molecules*, 24 (5).
- Karaburun, A.C., Kaya Cavusoglu, B., Acar Cevik, U., Osmaniye, D., Sağlık, B.N., Levent, S., Özkay, 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).
- Osmaniye, D., Sağlık, B.N., Acar Cevik, U., Levent, S., Kaya Cavusoglu, B., Özkay, Y., Kaplancikli, Z.A., Turan, G. (2019). Synthesis and AChE Inhibitory Activity of Novel Thiazolyhydrazone Derivatives. *Molecules*, 24 (13).
- Sağlık, B.N., Kaya Cavusoglu, B., Osmaniye, D., Levent, S., Acar Cevik, U., Ilgin, S., Özkay, Y., Kaplancikli, Z.A., Öztürk, Y. (2019). In vitro and in silico evaluation of new thiazole compounds as monoamine oxidase inhibitors. *Bioorg. Chem.*, 85, 97-108.
- Tok, F., Kocyigit-Kaymakcioglu, B., Sağlık, B.N., Levent, S., Özkay, 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.

Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

- Sağlık, B.N., Demir Özkay, Ü., Synthesis of some novel dithiocarbamate derivatives inhibitors, Fourth International Meeting On Pharmacy & Pharmaceutical Sciences (IMPPS-4), Marmara University Faculty of Pharmacy, İstanbul-Turkey, P-237, September 18-21 (2014).
- Sağlık, B.N., Özkay, Y., Demir Özkay, Ü., Synthesis of some 6-nitro benzothiazole derivatives and investigation of their inhibitory activity on MAO enzymes, Fourth International Meeting On Pharmacy & Pharmaceutical

Sciences (IMPPS-4), Marmara University Faculty of Pharmacy, İstanbul-Turkey, P-238, September 18-21 (2014).

- Sağlık, B.N., Cantürk, Z., Demir Özkay, Ü., Synthesis, anticandidal and anticholinesterase activity of some benzothiazole derivatives, 3th International Conference On Antimicrobial Research (ICAR 2014), Madrid-Spain, October 01-03 (2014).
- Sağlık, B.N., Yurттаş, L., Cantürk, Z., Demir Özkay, Ü., Synthesis and biological activity observation of some new thiazole derivatives, 3th International Conference On Antimicrobial Research (ICAR 2014), Madrid-Spain, October 01-03 (2014).
- Sağlık, B.N., Acar, U., Özkay, Y., Synthesis and cholinesterase inhibitory potential of new 1-[4-(4-substitutedpiperazine-1-yl)phenyl]-3-phenylprop-2-en-1-one derivatives, 11th International Symposium On Pharmaceutical Science (ISOPS-11), Ankara University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, P-230, June 09-12 (2015).
- Levent, S., Sağlık, B.N., Acar, U., Özkay, Y., Synthesis and anticholinesterase activity of novel imidazole derivatives, 11th International Symposium On Pharmaceutical Science (ISOPS-11), Ankara University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, P-231, June 09-12 (2015).
- Acar, U., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Design, synthesis and biological evaluation of some piperazinedithiocarbamate derivatives as cholinesterase inhibitors, 11th International Symposium On Pharmaceutical Science (ISOPS-11), Ankara University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, P-245, June 09-12 (2015).
- Özkay, Y., Sağlık, B.N., Öztürk, G., A new series of benzothiazole-piperazines as anticholinesterase compounds, *Frontiers In Medicinal Chemistry (FMC 2015)*, Antwerp-Belgium, P-001, September 14-16 (2015).
- Acar, U., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Synthesis of some novel benzazole derivatives as COX inhibitors, *Frontiers In Medicinal Chemistry (FMC 2015)*, Antwerp-Belgium, P-022, September 14-16 (2015).
- Levent, S., Sağlık, B.N., Acar, U., Özkay, Y., Synthesis of novel piperidine compounds as anticholinesterase agents, *Frontiers In Medicinal Chemistry (FMC 2015)*, Antwerp-Belgium, P-109, September 14-16 (2015).

- Osmaniye, D., Acar, U., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Synthesis and MAO enzymes inhibitory activity of some new benzimidazole derivatives containing propargyl side chain, *Frontiers In Medicinal Chemistry (FMC 2015)*, Antwerp-Belgium, P-132, September 14-16 (2015).
- Sağlık, B.N., Göger, G., Özkay, Y., Demirci, F., Synthesis of some novel benzimidazole derivatives and their antimicrobial activity evaluation against drug resistant strains, *Frontiers In Medicinal Chemistry (FMC 2015)*, Antwerp-Belgium, P-152, September 14-16 (2015).
- Akalın Çiftçi, G., Demir, B., Yurttaş, L., Temel, H.E., Sağlık, B.N., Some triazine-benzothiazole derivatives induces cytotoxicity and apoptosis on A549 lung adenocarcinoma, *3th International BAU-Drug Design Congress, Bahçeşehir University, İstanbul-Turkey*, PP-88, October 01-03 (2015).
- Hussein, W., Kaplancıklı, Z.A., Özkay, Y., Öztürk, N., Kıyan, H.T., Sağlık, B.N., A fast, applied, practicable way for synthesis of amide derivatives using silica gel, *International Multidisciplinary Symposium On Drug Research & Development'15 (DRD-2015)*, Eskişehir-Turkey, P-121, October 15-17 (2015).
- Sağlık, B.N., Acar Çevik, U., Levent, S., Özkay, Y., Synthesis of new 2,5-disubstituted benzimidazole compounds and evaluation of their inhibition potency against cholinesterase enzymes, *International Multidisciplinary Symposium On Drug Research & Development'15 (DRD-2015)*, Eskişehir-Turkey, P-128, October 15-17 (2015).
- Osmaniye, D., Acar Çevik, U., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Bueno, J., Demirci, F., Synthesis and antimicrobial activity evaluation of some 2-((4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl)amino)-2-oxoethyl substituted piperidine/piperazine-1-carbodithioate, *International Multidisciplinary Symposium On Drug Research & Development'15 (DRD-2015)*, Eskişehir-Turkey, P-129, October 15-17 (2015).
- Levent, S., Sağlık, B.N., Osmaniye, D., Özkay, Y., Synthesis of new imidazole derivatives as anticholinesterase agents, *International Multidisciplinary Symposium On Drug Research & Development'15 (DRD-2015)*, Eskişehir-Turkey, P-131, October 15-17 (2015).
- Turan-Zitouni, G., Tabbi, A., Kaplancıklı, Z.A., Yurttaş, L., Sağlık, B.N., Synthesis of some 2-(2-benzylidenehydrazinyl)-6-ethoxy-3-nitropyridine derivatives and their monoamine oxidase A and B inhibitory activities

evaluation, 10th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS 2015), Jeju-Korea, PP-1, October 18-21 (2015).

- Osmaniye, D., Sağlık, B.N., Levent, S., Özkay, Y., Acetylcholinesterase inhibitory potency of novel tetrasubstituedimidazole derivatives, International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS 2015), Gazi University Faculty of Pharmacy, Antalya-Turkey, P-132, November 12-15 (2015).
- Sağlık, B.N., Levent, S., Acar Çevik, U., Özkay, Y., Synthesis and cholinesterase inhibitory potential of new substitutedpiperazine derivatives, International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS 2015), Gazi University Faculty of Pharmacy, Antalya-Turkey, P-135, November 12-15 (2015).
- Turan-Zitouni, G., Tabbi, A., Hussein, W., Acar, U., Sağlık, B.N., Kaplancıklı, Z.A., In favor of identifying effective antimicrobial agents: Synthesis and antimicrobial studies on new cyclopentyl-acetamide derivatives bearing thiazoline moiety, IV. International Conference on Antimicrobial Research Conference (ICAR 2016), Malaga-Spain, June 29-July 01 (2016).
- Turan-Zitouni, G., Hussein, W., Sağlık, B.N., Toward one-compound-multiple-targets strategy: Design and synthesis of new pyrazoline and benzothiazole derivatives bearing ((4-(diethylamino)butyl) amino)methanethiol moiety as novel acetylcholinesterase and mao inhibitors, International Conference on Medicinal Chemistry-Interfacing Chemical Biology and Drug Discovery (RICT 2016), Caen, Normandy-France, P-207, July 06-08 (2016).
- Akalın Çiftçi, G., Demir, B., Yurttaş, L., Temel, H.E., Sağlık, B.N., Some triazine-benzothiazole derivatives have cytotoxic and anticancer properties on A549 lung adenocarcinoma, The 41st FEBS Congress-Molecular and Systems Biology for a Better Life (FEBS 2016), Ephesus/Kuşadası-Turkey, P-02.05.5-003, September 03-08 (2016).
- Sağlık, B.N., Ilgın, S., Özkay, Y., Synthesis of new donepezil analogues and evaluation of their cholinesterase inhibitory activity, International Conference on Pharmaceutical Chemistry, Frankfurt-Germany, PCH-009, September 05-07 (2016).
- Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü., Osmaniye, D., Sağlık, B.N., New benzimidazole-hydrazones as MAO inhibitors, International Conference on Pharmaceutical Chemistry, Frankfurt-Germany, PCH-010, September 05-07 (2016).

- Kaya, B., Turan-Zitouni, G., Acar, U., Sağlık, B.N., Synthesis and anticholinesterase activity of some new benzofuranone derivatives, International Conference on Pharmaceutical Chemistry, Frankfurt-Germany, September 05-07 (2016).
- Turan-Zitouni, G., Hussein, W., Acar, U., Sağlık, B.N., To struggle the problem of antibacterial resistance: Synthesis and antimicrobial activity of new 2-[(1-Furan-2-yl)ethylidene)hydrazono]-4-phenylthiazol-3(2H)-amine derivatives, International Conference On Computation For Science And Technology (ICCST-2016), Langkawi-Malaysia, OP-02, November 03-04 (2016).
- Turan-Zitouni, G., Tabbi, A., Hussein, W., Sağlık, B.N., Synthesis and evaluation of *N*-[1-(((3,4-Diphenylthiazol-2(3H)-ylidene)amino)methyl)cyclopentyl]acetamide derivatives as dual inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease, International Conference On Computation For Science And Technology (ICCST-2016), Langkawi-Malaysia, OP-04, November 03-04 (2016).
- Turan-Zitouni, G., Kaya Çavuşoğlu, B., Sağlık, B.N., Acar Çevik, U., Synthesis and antimicrobial activities of some novel thiazole compounds, IVEK 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies (3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, İVEK-2017), İstanbul-Turkey, P-0159, April 26-29 (2017).
- Levent, S., Osmaniye, D., Kaya Çavuşoğlu, B., Sağlık, B.N., Atlı, Ö., Karaduman, B., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Selective inhibitory activity against MAO and docking studies of new thiazolyldiazine derivatives, IVEK 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies (3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, İVEK-2017), İstanbul-Turkey, P-0364, April 26-29 (2017).
- Sağlık, B.N., Acar Çevik, U., Karaca Gençler, H., Ilgın, S., Korkut, B., Özkay, Y., Synthesis and anticandidal activity of new benzimidazole-1,2,4-triazole derivatives, IVEK 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies (3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, İVEK-2017), İstanbul-Turkey, P-0366, April 26-29 (2017).
- Osmaniye, D., Sağlık, B.N., Acar Çevik, U., Atlı, Ö., Korkut, B., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Synthesis and Mao enzymes inhibitory activity of new

benzylamine derivatives, IVEK 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies (3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, İVEK-2017), İstanbul-Turkey, P-0382, April 26-29 (2017).

- Sağlık, B.N., Levent, S., Kaya Çavuşoğlu, B., Karaduman, B., Ilgın, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Synthesis of new thiazolyldiazine derivatives and evaluation of their monoamine oxidase A/B inhibitory activity, IVEK 3rd International Convention of Pharmaceuticals and Pharmacies (3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi, İVEK-2017), İstanbul-Turkey, P-0388, April 26-29 (2017).
- Acar Çevik, U., Levent, S., Osmaniye, D., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Bebek mamalarında koruyucu madde analizi, Adnan Menderes Üniversitesi 1. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi, Aydın-Turkey, P-087, June 29-July 01 (2017).
- Sağlık, B.N., Levent, S., Osmaniye, D., Kaya Çavuşoğlu, B., Özkay, Y., Sporcular için üretilen protein içerikli gıda takviye ürünlerinde içerik analizi, Adnan Menderes Üniversitesi 1. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi, Aydın-Turkey, P-088, June 29-July 01 (2017).
- Turan-Zitouni, G., Hussein, W., Kaya, B., Sağlık, B.N., Synthesis and antimicrobial studies about new imidazopyridine and imidazopyrazine derivatives, 11th Asian Federation for Medicinal Chemistry's International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS-2017), Melbourne-Australia, July 23-26 (2017).
- Osmaniye, D., Kaya Çavuşoğlu, B., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Synthesis and anticandidal activity of new imidazole derivatives, 1st Molecules Medicinal Chemistry Symposium (MMCS 2017), Barcelona-Spain, September 08 (2017).
- Özkay, Y., Osmaniye, D., Levent, S., Sağlık, B.N., Novel imidazole derivatives as antifungal agents: Synthesis, biological evaluation, ADME prediction and molecular docking studies, 1st Molecules Medicinal Chemistry Symposium (MMCS 2017), Barcelona-Spain, September 08 (2017).
- Sağlık, B.N., Işık, A., Acar Çevik, U., Özkay, Y., Levent, S., Synthesis, anticandidal activity and molecular docking study of some new imidazole

derivatives, 1st Molecules Medicinal Chemistry Symposium (MMCS 2017), Barcelona-Spain, September 08 (2017).

- Sağlık, B.N., Acar Çevik, U., Levent, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Synthesis of new benzimidazole derivatives and evaluation of their anticholinesterase activity, 3rd International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development'17 (DRD 2017), Erzurum-Turkey, P-05, October 05-07 (2017).
- Uslu, H., Levent, S., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Benkli, K., Kaplancıklı, Z.A., Synthesis and anticholinesterase activity of novel oxadiazole-piperazine derivatives, 3rd International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development'17 (DRD 2017), Erzurum-Turkey, P-17, October 05-07 (2017).
- Kaya Çavuşoğlu, B., Levent, S., Sağlık, B.N., Karaduman, A.B., Atlı, Ö., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Monoamine oxidase inhibitory potential of new chalcone derivatives containing piperazine ring, 3rd International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development'17 (DRD 2017), Erzurum-Turkey, P-53, October 05-07 (2017).
- Taşci, H., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Tozkoparan, B., Gökhan Kelekçi, N., Synthesis and evaluation of novel hydrazone derivatives as monoamin oxidase inhibitors, 3rd International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development'17 (DRD 2017), Erzurum-Turkey, P-78, October 05-07 (2017).
- Gunesacar, G., Ozmen Ozgun, D., Gul, H.I., Sağlık, B.N., Osmaniye, D., Özkay, Y., Synthesis of chalcone derivatives as selective MAO-B inhibitors, 3rd International Multidisciplinary Symposium on Drug Research and Development'17 (DRD 2017), Erzurum-Turkey, P-117, October 05-07 (2017).
- Sağlık, B.N., Levent, S., Osmaniye, D., Ilgın, S., İnci, B., Özkay, Y., Can, N.Ö., Kaplancıklı, Z.A., Synthesis, enzyme inhibition and molecular docking studies of new hydrazone derivatives as monoamine oxidase inhibitors, 2nd International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS 2017), Gazi University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, P-140, October 11-13 (2017).
- Acar Çevik, U., Levent, S., Kaya Çavuşoğlu, B., Sağlık, B.N., Atlı, Ö., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Synthesis and human monoamine oxidase inhibitory activity of thiazole-hydrazone scaffold, 2nd International Gazi Pharma

Symposium Series (GPSS 2017), Gazi University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, P-165, October 11-13 (2017).

- Osmaniye, D., Levent, S., Acar Çevik, U., Sağlık, B.N., Demir, Y., Özkay, Y., Ilgın, S., Korkut, B., Beydemir, Ş., Kaplancıklı, Z.A., Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory activity of some novel sulfonamides, 2nd International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS 2017), Gazi University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, P-178, October 11-13 (2017).
- Tasci, H., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Tozkopran, B., Gokhan Kelekci, N., Hydrazones: A valid scaffold for monoamine oxidases inhibitors, 2nd International Gazi Pharma Symposium Series (GPSS 2017), Gazi University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, P-207, October 11-13 (2017).
- Sağlık, B.N., Kaya Çavuşoğlu, B., Kaplancıklı, Z.A., Acar Çevik, U., Osmaniye, D., Levent, S., İnci, B., Özkay, Y., Synthesis of new benzothiazole-thiadiazole derivatives as cholinesterase and monoamine oxidase inhibitors, 12th International Symposium On Pharmaceutical Science (ISOPS-12), Ankara University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, P-419, June 26-29 (2018).
- Kaya Çavuşoğlu, B., Kaplancıklı, Z.A., Acar Çevik, U., Levent, S., Osmaniye, D., Özkay, Y., Karaduman, A.B., Sağlık, B.N., 1,3,4-Thiadiazole derivatives bearing benzylamine moiety: Synthesis and monoamine oxidase inhibitory activity evaluation, 12th International Symposium On Pharmaceutical Science (ISOPS-12), Ankara University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, P-421, June 26-29 (2018).
- Osmaniye, D., Levent, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Sağlık, B.N., Kaya Çavuşoğlu, B., İnci, B., Acar Çevik, U., Synthesis of new thiazolyldiazine derivatives as monoaminoxidase inhibitors, 12th International Symposium On Pharmaceutical Science (ISOPS-12), Ankara University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, P-429, June 26-29 (2018).
- Tok, F., Koçyiğit Kaymakçioğlu, B., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Synthesis of novel antipyrine derivatives as cholinesterase inhibitors, 12th International Symposium On Pharmaceutical Science (ISOPS-12), Ankara University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, P-440, June 26-29 (2018).
- Tasci, H., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Tozkoparan, B., Gökhan Kelekçi, N., Synthesis and molecular docking studies of novel hydrazones based on

benzoxazoline scaffold as selective MAO-B inhibitors, 12th International Symposium On Pharmaceutical Science (ISOPS-12), Ankara University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, P-451, June 26-29 (2018).

- Levent, S., Acar Çevik, U., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Kaya Çavuşoğlu, B., Kaplancıklı, Z.A., Korkut, B., Osmaniye, D., Design, synthesis and MAO enzymes inhibitory activity evaluation of new benzothiazolethiazolyhydrazine derivatives, 12th International Symposium On Pharmaceutical Science (ISOPS-12), Ankara University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, P-485, June 26-29 (2018).
- Acar Çevik, U., Sağlık, B.N., Levent, S., Osmaniye, D., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Korkut, B., Kaya Çavuşoğlu, B., Synthesis, characterization and antifungal evaluation of benzazole derivatives, 12th International Symposium On Pharmaceutical Science (ISOPS-12), Ankara University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, P-493, June 26-29 (2018).
- Özkay, Y., Osmaniye, D., Kaya Çavuşoğlu, B., Sağlık, B.N., Levent, S., Acar Çevik, U., Atlı, Ö., Kaplancıklı, Z.A., Synthesis and anticancer activity potential of bis(1,3,4-thiadiazole) derivatives, 12th International Symposium On Pharmaceutical Science (ISOPS-12), Ankara University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, P-498, June 26-29 (2018).
- Kaplancıklı, Z.A., Özkay, Y., Osmaniye, D., Kaya Çavuşoğlu, B., Acar Çevik, U., Sağlık, B.N., Ilgın, S., Behçet, M., Levent, S., Synthesis of new thiadiazole derivatives as anticandidal agents, 12th International Symposium On Pharmaceutical Science (ISOPS-12), Ankara University Faculty of Pharmacy, Ankara-Turkey, P-499, June 26-29 (2018).
- Turan-Zitouni, G., Sağlık, B.N., Acar Çevik, U., Ilgın, S., Hussein, W., 2-[-(1-(Furan-2-yl)ethylidene)hydrazono]-N-(4-nitrobenzylidene)-4-phenylthiazol - 3(2*H*)-amine derivatives and their antifungal activities, International Chemistry & Biology Conference'18 (CHEM.BIO.CON'18), Sharm El Sheikh- Egypt, PP-19, July 11-14 (2018).
- Sağlık, B.N., Synthesis of new thiazole derivatives as anticholinesterase and monoamine oxidase inhibitors, 2nd International Conference on Pharmaceutical Chemistry, Paris-France, Oral presentation, July 16-17 (2018).

- Kaya Çavuşoğlu, B., Osmaniye, D., Acar Çevik, U., Sağlık, B.N., Levent, S., Karaduman, A.B., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Design, synthesis and antifungal activity of pyrazoline, thiazole and imidazole bearing hybrid compounds, 2nd International Conference on Pharmaceutical Chemistry, Paris-France, P-01, July 16-17 (2018).
- Osmaniye, D., Acar Çevik, U., Sağlık, B.N., Levent, S., Kaya Çavuşoğlu, B., Korkut, B., Kaplancıklı, Z.A., Özkay, Y., Synthesize of novel 1,3,4-thiadiazole derivatives as anticancer agents, 2nd International Conference on Pharmaceutical Chemistry, Paris-France, P-02, July 16-17 (2018).
- Acar Çevik, U., Sağlık, B.N., Levent, S., Kaya Çavuşoğlu, B., Osmaniye, D., Atlı, Ö., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A., Synthesis and evaluation of new thiadiazole derivatives as monoamine oxidase inhibitors, 2nd International Conference on Pharmaceutical Chemistry, Paris-France, P-03, July 16-17 (2018).
- Turan-Zitouni, G., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Synthesis of new 4-substituted-2-(2-(substituted)hydrazinyl)thiazole derivatives as monoamine oxidase inhibitors, 5th International Conference on Computation for Science and Technology (ICCST 2018), Antalya-Turkey, PP06, September 23-26 (2018).
- Turan-Zitouni, G., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Synthesis of new benzofuranone derivatives and investigation of their anticholinesterase activity, 5th International Conference on Computation for Science and Technology (ICCST 2018), Antalya-Turkey, PP07, September 23-26 (2018).

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

- Sağlık, B.N., Ilgın, S., Özkay, Y., *N*-Aril-2-(4-süstitüe piperidin-1-il)asetamit türevlerinin kolinesteraz enzimleri üzerine etkilerinin incelenmesi, 1. Ulusal Marmara Eczacılık Kongresi (UMEK-1), İstanbul-Türkiye, P-81, Kasım 03-05 (2016).
- Levent, S., Sağlık, B.N., Özkay, Y., Yeni 2-(4-süstitüefenil)propiyonik asit türevlerinin COX enzimleri üzerindeki etkilerinin araştırılması, 1. Ulusal Marmara Eczacılık Kongresi (UMEK-1), İstanbul-Türkiye, P-83, Kasım 03-05 (2016).

- Sağlık, B.N., Yeni tiyazol türevlerinin *in vitro* monoamin oksidaz enzim inhibisyonunun araştırılması ve doking çalışmaları, 2. Ulusal Marmara Eczacılık Kongresi (UMEK-2), İstanbul-Türkiye, Sözlü sunum S-42, Kasım 14-16 (2018).

Ödüller

International Conference on Pharmaceutical Chemistry, “En İyi Poster Ödülü” Frankfurt-Germany, September 05-07 (2016).

Sağlık, B.N., Iğın, S., Özkay, Y., Synthesis of new donepezil analogues and evaluation of their cholinesterase inhibitory activity, International Conference on Pharmaceutical Chemistry, Frankfurt-Germany, September 05-07 (2016).

Projeler

- Yeni Benzimidazol-Triazol Türevlerinin Antileishmanial Aktivitelerinin Araştırılması. Anadolu Üniversitesi, Yayın ve Araştırma Teşvik Projeleri.
- MAO Enzim İnhibitörü Olarak Yeni Hidrazon Yapısı Taşıyan Benzotiyazol Türevlerinin Sentezi, Genotoksik ve Sitotoksik Etkilerinin Araştırılması. Anadolu Üniversitesi, Yayın ve Araştırma Teşvik Projeleri.
- Mikrodalga Destekli İmino-tiyazolin Halka Kapanması Reaksiyonu İçin Optimum Reaksiyon Şartlarının Belirlenmesi, Anadolu Üniversitesi, Yayın ve Araştırma Teşvik Projeleri.
- Schiff Bazlarının İndirgenmesinde Optimum Reaksiyon Verimi için Katalizör Belirlenmesi. Anadolu Üniversitesi, Yayın ve Araştırma Teşvik Projeleri.
- Yeni 2-süstitübenzotiyazol türevlerinin antikolinesteraz etkilerinin araştırılması. Anadolu Üniversitesi, Yayın ve Araştırma Teşvik Projeleri.
- Yeni Fenilpropionik Asit Türevlerinin COX Enzimleri Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması. Anadolu Üniversitesi, Yayın ve Araştırma Teşvik Projeleri.
- Mikrodalga Destekli Benzoksazol Halka Kapanması Reaksiyonu İçin Optimum Reaksiyon Şartlarının Belirlenmesi. Anadolu Üniversitesi, Yayın ve Araştırma Teşvik Projeleri.
- Yeni Benzofuranon Türevlerinin Sentezlenmesi ve Antikolinesteraz Aktivitelerinin Araştırılması. Anadolu Üniversitesi, Genel Amaçlı Proje.

- Narkotik Etkili AM 630, CP 47 497 ve JWH 015 Maddelerinin Çeşitli Farmakolojik Etkilerinin Araştırılması. Anadolu Üniversitesi, Genel Amaçlı Proje.
- Bazı Yeni 2-[4-(Süstitüemetil)fenil]propiyonik Asit Türevlerinin Sentezlenmesi ve Biyolojik Etkilerinin Araştırılması. Anadolu Üniversitesi, Genel Amaçlı Proje.

