

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ KUMARİN VE BENZOFURAN TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE KOLİNESTERAZ İZOENZİMLERİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

DOKTORA TEZİ
Belma ZENGİN KURT

Enstitü Anabilim Dalı : **KİMYA**
Enstitü Bilim Dalı : **ORGANİK KİMYA**
Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU**

Mayıs 2015

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YENİ KUMARİN VE BENZOFURAN TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE KOLİNESTERAZ İZOENZİMLERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ

DOKTORA TEZİ

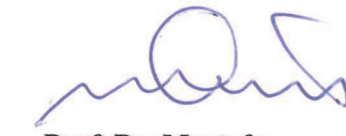
Belma ZENGİN KURT

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Bu tez 21 / 05 /2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.



Prof. Dr.
Yaşar DÜRÜST
Jüri Başkanı



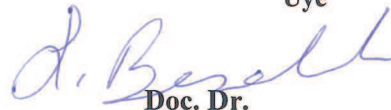
Prof. Dr. Mustafa
KÜÇÜKİSLAMOĞLU
Üye



Prof. Dr.
Oktay ARSLAN
Üye



Prof. Dr.
Mustafa ARSLAN
Üye



Doç. Dr.
Şenol BEŞOLUK
Üye

BEYAN

Tez içindeki tüm verilerin akademik kurallar çerçevesinde tarafımdan elde edildiğini, görsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçların akademik ve etik kurallara uygun şekilde sunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezde yer alan verilerin bu üniversite veya başka bir üniversitede herhangi bir tez çalışmasında kullanılmadığını beyan ederim.

Belma ZENGİN KURT

09.04.2015

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli danışman hocam sayın Prof.Dr. Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca bana destek olan, her aşamada bana yol gösteren sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Fatih SÖNMEZ'e sonsuz teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında bana her türlü desteği sağlayan hocalarım Prof.Dr. Mustafa ARSLAN, Doç. Dr. Şenol BEŞOLUK ve Doç.Dr. Mustafa ZENGİN'e teşekkür ederim. Ayrıca Yrd. Doç. Dr. Hayriye GENÇ başta olmak üzere tüm Kimya Bölümü öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu çalışmada sentezlenen maddelerin enzim inhibisyonlarını inceleyen Bezmialem Vakıf Üniversitesi öğretim elemanlarından Arş. Gör. Dr. Işıl GAZİOĞLU'na, ayrıca moleküler modelleme çalışmalarını yapan Catania Üniversitesinden Dr. Livia BASILE ve Dr. Tiziana GINEX'e şükranlarımı sunarım.

Doktora öğrenimim boyunca burs aldığım TÜBİTAK-BİDEB Kurumu ve çalışanlarına desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca beni destekleyen, varlıklarını daima arkamda hissettiğim, maddi manevi desteklerini esirgemeyen aileme, bu yoğun çalışma dönemim boyunca bana hayatı kolaylaştıran eşim Bora KURT'a sonsuz teşekkür ederim.

“Bu çalışma SAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir. (Proje no: FBDTEZ 2014-50-02-003)”

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iiiv
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
TABLolar LİSTESİ	xvii
ÖZET	xviii
SUMMARY	xviii

BÖLÜM 1.

GİRİŞ	1
-------------	---

BÖLÜM 2.

GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kumarin.....	3
2.1.1. Kumarinin sınıflandırılması.....	3
2.1.1.1. Benzen halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler ..	4
2.1.1.2. Piron halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler.....	4
2.1.1.3. Hem benzen hem de piron halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler.....	5
2.1.1.4. Benzen halkasına halkalı yapıların kondenzasyonu ile meydana gelen kumarinler.....	6
2.1.1.5. Piron halkasına halkalı yapıların kondenzasyonu ile meydana gelen kumarinler	7
2.1.1.6. Dimer kumarinler	7
2.1.2. Kumarinin kimyasal özellikleri	8

2.1.2.1. Lakton halkasının açılması	8
2.1.2.2. İndirgenme reaksiyonları	9
2.1.2.3. Düzenlenme reaksiyonları	9
2.1.2.4. Halka katılma reaksiyonları	10
2.1.3. Kumarinin spektroskopik olarak tayini	11
2.1.4. Kumarinlerin klasik sentez yöntemleri.....	13
2.1.4.1. Perkin reaksiyonu ile kumarin sentezi	13
2.1.4.2. Knoevenagel kondenzasyonu ile kumarin sentezi.....	13
2.1.4.3. Pechmann-Duisberg reaksiyonu ile kumarin sentezi	14
2.1.4.4. Witting reaksiyonu ile kumarin sentezi.....	14
2.1.5. Diğer sentez yöntemleri.....	14
2.1.5.1. Kostanecki-Robinson reaksiyonu ile kumarin sentezi	14
2.1.5.2. Reformatsky reaksiyonu ile kumarin sentezi	15
2.1.5.3. Palladyum katalizli terminal alkimlerden 3-sübstitüe kumarinlerin sentezi	15
2.1.5.4. Tek basamak (one-pot) yöntemi ile kumarin sentezi.....	16
2.1.5.5. Ponndorf reaksiyonu ile kumarin sentezi.....	16
2.1.5.6. Benzopirilyum tuzlarından kumarin sentezi.....	16
2.1.6. Kumarinlerin biyolojik aktivite özellikleri.....	16
2.2. Benzofuran.....	18
2.2.1. Benzofuranın sentez yöntemleri.....	19
2.2.1.1. Fenolik bileşiklerden sentezi	19
2.2.1.2. Benzoik asit türevlerinden sentezi	20
2.2.1.3. Perkin düzenlenmesi ile sentezi	20
2.2.1.4. Palladyum katalizli sentezi	20
2.2.2. Benzofuranların biyolojik aktivite özellikleri.....	21
2.3. Üre ve Özellikleri	23
2.4. Alzheimer Hastalığı	26
2.4.1. Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi.....	27
2.4.1.1. Amiloid plak hipotezi	27
2.4.1.2. Nörofibriler yumak hipotezi	28
2.4.1.3. Kolinerjik hipotez	299
2.4.2. Alzheimer hastalığında koruyucu tedavi	29

2.4.2.1. Antioksidan bileşikler.....	30
2.4.2.2. Non-steroidal Anti-inflamatuar bileşikler.....	30
2.4.2.3. Östrojen.....	30
2.4.2.4. Statin.....	30
2.4.3. Farmakolojik tedavi.....	31
2.4.3.1. Aβ fibril oluşumu ve agregasyonunun engellenmesine yönelik tedavi stratejileri.....	31
2.4.3.2. Kolinesteraz inhibitörlerinin kullanımı.....	31
2.5. Kolinesterazlar.....	31
2.5.1. Kolinesteraz inhibitörleri.....	33
2.5.1.1. Tersinir (dönüşümlü) inhibitörler.....	33
2.5.1.2. Tersinmez (dönüşümsüz) inhibitörler.....	35
2.5.2. İnhibisyon mekanizması.....	35
2.5.3. Kolinesteraz inhibitörlerinin önemi.....	36

BÖLÜM 3.

MATERYAL VE METOT.....	37
3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar.....	37
3.2. Deneysel Çalışmalar.....	38
3.2.1. Kumarin türevlerinin sentezi.....	38
3.2.1.1. Yöntem 1: 3-Asetokumarin (2) sentezi.....	38
3.2.1.2. Yöntem 2: 3-Bromoasetilkumarin (3) sentezi.....	39
3.2.1.3. Yöntem 3: 3-(2-aminotiyazol-4-il)-2H-kromen-2-on (4) sentezi.....	39
3.2.1.4. Yöntem 4: 2-kloro-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamid (5) sentezi.....	39
3.2.1.5. Yöntem 5: N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)-2-(RN-1-il)asetamid (KA.1-16) sentezi.....	39
3.2.2. Benzofuran türevlerinin sentezi.....	40
3.2.2.1. Yöntem 6: 2-asetil benzofuran (6a-c) sentezi.....	40
3.2.2.2. Yöntem 7: 2-bromoasetil benzofuran (7a-c) sentezi.....	41
3.2.2.3. Yöntem 8: 4-(benzofuran-2-il)tiyazol-2-amin (8a-c) sentezi.....	41

3.2.2.4. Yöntem 9: 1-(4-(benzofuran-2-il)thiazol-2-li)-3-arylüre (BF1-31) sentezi	41
3.2.2.5. Yöntem 10: 1-(4-(5-nitrobenzofuran-2-il)thiazol-2-il)-3-arylüre (BF32-38) sentezi.....	42
3.2.3. Kolinesteraz enzimlerinin aktivite tayini	42
3.2.4. Sentezlenen bileşiklerin inhibisyon etkilerinin belirlenmesi.....	43
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR	45
4.1. Sentezlenen Kumarin Türevlerinin Spektral Verileri.....	45
4.2. Sentezlenen Benzofuran Türevlerinin Spektral Verileri.....	55
4.3. Benzofuran Türevlerinin Moleküler Modelleme Çalışmaları	76
4.4. Kumarin Türevlerinin AChE ve BuChE Üzerine Aktivite Sonuçları....	77
4.5. Benzofuran Türevlerinin AChE ve BuChE Üzerine Aktivite Sonuçları.	78
BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR.....	80
BÖLÜM 6.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER	94
6.1. Kolinesteraz Enzimleri (AChE, BuChE) ile Kumarin Türevlerinin Yapı-Aktivite İlişkisi.....	96
6.2. Kolinesteraz Enzimleri (AChE, BuChE) ile Benzofuran Türevlerinin Yapı-Aktivite İlişkisi.....	97
6.3. Moleküler Modelleme Çalışması	98
KAYNAKLAR.....	101
EKLER.....	112
ÖZGEÇMİŞ.....	346

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

A β	: Beta amiloid
AChE	: Asetilkolinesteraz
AH	: Alzheimer Hastalığı
AIDS	: Edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu
APP	: Amiloid preküsör protein
Asn	: Asparajin
Asp	: Aspartik asit
br	: Geniş
BuChE	: Bütirilkolinesteraz
CAS	: Katalitik anyonik bölge
CDCl ₃	: Dötero-kloroform
cm	: Santimetre
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
dk.	: Dakika
DBU	: 1,8-Diazobisiklo[5.4.0]undek-7-an
DMF	: N,N-Dimetil formamit
DMSO- <i>d6</i>	: Dötero-dimetilsülfoksit
dt	: Dubletin tripleti
DTNB	: 5-5'-ditiyo-bis(2-nitrobenzoik)asit
EN.	: Erime noktası
FDA	: Food and drug administration
g	: Gram

Gln	: Glutamin
Glu	: Glutamik asit
Gly	: Glisin
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
His	: Histidin
Hz	: Hertz
IC ₅₀	: Enzim aktivitesini %50 oranında azaltan inhibitör konsantrasyonu
Ile	: İzoleusin
IR	: Kızılötesi
<i>J</i>	: Etkileşme sabiti
L	: Litre
LC-MS-MS	: Sıvı kromatografili kütle/ kütle spektrometresi
m	: Multiplet
m.d.	: Mikrodalga
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
mmol	: Milimol
MS	: Kütle spektrometresi
m/z	: Kütle/yük oranı
NAC	: N-asetil sistein
NMDA	: N-metil-D-aspartik asit
NSAIDs	: Non-steroidal anti-inflamatuar
o.s.	: Oda sıcaklığı
PAS	: Periferal anyonik bölge
Pd-C	: Paladyum-karbon
pH	: Asit konsantrasyonu
Phe	: Fenilalanin
pKa	: Asitlik derecesi
ppm	: Milyonda bir

q	:	Kuartet
Ser	:	Serin
s	:	Singlet
s.	:	Saat
t	:	Triplet
td	:	Tripletin dubleti
THF	:	Tetrahidrofur
Thr	:	Threonin
Trp	:	Triptofan
Tyr	:	Tirozin
UV	:	Ultraviyole
^1H NMR	:	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
^{13}C NMR	:	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
$^{\circ}\text{C}$:	Derece santigrad
Δ	:	Isı
ΔE	:	Enerji farkı
δ	:	Sigma
\AA	:	Angstrom
μM	:	Mikromolar

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. α -piron, γ -pron ve Kumarin bileşikleri	3
Şekil 2.2. Kumarin ve Kromon bileşikleri	3
Şekil 2.3. Mono-, di-, tri- sübtitüe kumarinler.....	4
Şekil 2.4. Piron halkası mono- ve di- sübtitüe kumarinler	4
Şekil 2.5. Warfarin'in yapısı	5
Şekil 2.6. Fenprokumon'un yapısı	5
Şekil 2.7. 4-Metilumbelliferon'un yapısı	5
Şekil 2.8. 7-Amino-4-metilkumarin'in yapısı	5
Şekil 2.9. Novobiosin'in yapısı	6
Şekil 2.10. Furonokumarinler	6
Şekil 2.11. Piranokumarinler.....	6
Şekil 2.12. Bazı benzokumarin türevleri.....	7
Şekil 2.13. Piron halkasına beş ve altı üyeli halkaların kondenzasyonu ile meydana gelen kumarinler.....	7
Şekil 2.14. Dimerkumarinler	7
Şekil 2.15. Etilkumarin-3-karboksilat bileşiğinin aminlerle reaksiyonu	8
Şekil 2.16. Kumarinin sodyumborhidrülle açılması	8
Şekil 2.17. Kumarinik asit.....	8
Şekil 2.18. Kumarinin hidrazin hidrat ile açılması	9
Şekil 2.19. Kumarinin indirgenmesi	9
Şekil 2.20. Kumarinin seçici indirgenmesi	9
Şekil 2.21. Kumarinin düzenlenme reaksiyonu	10
Şekil 2.22. Kumarinin karboksilik anhidrit ile reaksiyonu	10
Şekil 2.23. Kumarinin halka katılma reaksiyonu	10
Şekil 2.24. Kumarinin Diels-Alder ürünü	11
Şekil 2.25. Kumarinin dimer ürünü.....	11
Şekil 2.26. Kumarinin numaralandırılması	11

Şekil 2.27. Kumarinlerin kütle spektrum fragmentleri	12
Şekil 2.28. Perkin reaksiyonu ile kumarin sentezi	13
Şekil 2.29. Knoevenagel kondenzasyonu ile kumarin sentezi	13
Şekil 2.30. Pechmann-Duisberg reaksiyonu ile kumarin sentezi	14
Şekil 2.31. Witting reaksiyonu ile kumarin sentezi	14
Şekil 2.32. Kostanecki-Robinson reaksiyonu ile kumarin sentezi	15
Şekil 2.33. Reformatsky reaksiyonu ile kumarin sentezi	15
Şekil 2.34. Terminal alkinlerden kumarin sentezi	15
Şekil 2.35. One-pot yöntemi ile kumarin sentezi	16
Şekil 2.36. Benzofuranın yapısı	19
Şekil 2.37. Benzofuran içeren kumarin türevleri	19
Şekil 2.38. Benzofuran sentezi	19
Şekil 2.39. 2-süstitüe benzofuran sentezi	20
Şekil 2.40. 5-metoksibenzofuran-3-on sentezi	20
Şekil 2.41. Perkin düzenlenmesi ile benzofuran sentezi	20
Şekil 2.42. Pd katalizörlüğünde benzofuran sentezi	21
Şekil 2.43. Wöhler üre sentezi	23
Şekil 2.44. İzosiyanattan süstitüe üre sentezi	24
Şekil 2.45. 1,3-Disüstitüe üre veya tioüre sentezi	24
Şekil 2.46. Karbamatlardan üre sentezi	24
Şekil 2.47. İlaç olarak kullanılan bazı üre ve tiyoüre türevleri	25
Şekil 2.48. Amit grubu içeren bazı asetilkolinesteraz inhibitörleri	26
Şekil 2.49. Sağlıklı bireyde ve Alzheimer'lı hastada beyin yapısı [97]	28
Şekil 2.50. Asetilkolinesteraz moleküler yapısı [9]	32
Şekil 2.51. Bazı kolinesteraz inhibitörlerinin yapısı	35
Şekil 2.52. Asetilkolinesteraz enziminin şematik gösterimi [102]	36
Şekil 3.1. Kumarin türevlerinin sentez şeması	38
Şekil 3.2. Benzofuran türevlerinin sentez şeması	40
Şekil 3.3. Ellman Reaksiyonu	43
Şekil 3.4. KA1 molekülünün % İnhibisyon/Konsantrasyon grafiği	44
Şekil 4.1. 2 numaralı bileşiğin yapısı	45
Şekil 4.2. 3 numaralı bileşiğin yapısı	45
Şekil 4.3. 4 numaralı bileşiğin yapısı	46

Şekil 4.4. 5 numaralı bileşiğin yapısı	46
Şekil 4.5. KA1 numaralı bileşiğin yapısı	47
Şekil 4.6. KA2 numaralı bileşiğin yapısı	47
Şekil 4.7. KA3 numaralı bileşiğin yapısı	48
Şekil 4.8. KA4 numaralı bileşiğin yapısı	48
Şekil 4.9. KA5 numaralı bileşiğin yapısı	49
Şekil 4.10. KA6 numaralı bileşiğin yapısı	49
Şekil 4.11. KA7 numaralı bileşiğin yapısı	50
Şekil 4.12. KA8 numaralı bileşiğin yapısı	50
Şekil 4.13. KA9 numaralı bileşiğin yapısı	51
Şekil 4.14. KA10 numaralı bileşiğin yapısı	51
Şekil 4.15. KA11 numaralı bileşiğin yapısı	52
Şekil 4.16. KA12 numaralı bileşiğin yapısı	52
Şekil 4.17. KA13 numaralı bileşiğin yapısı	53
Şekil 4.18. KA14 numaralı bileşiğin yapısı	53
Şekil 4.19. KA15 numaralı bileşiğin yapısı	54
Şekil 4.20. KA16 numaralı bileşiğin yapısı	54
Şekil 4.21. 6a-c numaralı bileşiğin yapısı	55
Şekil 4.22. 7a-c numaralı bileşiğin yapısı	55
Şekil 4.23. 8a-c numaralı bileşiğin yapısı	56
Şekil 4.24. BF1 numaralı bileşiğin yapısı	56
Şekil 4.25. BF2 numaralı bileşiğin yapısı	57
Şekil 4.26. BF3 numaralı bileşiğin yapısı	57
Şekil 4.27. BF4 numaralı bileşiğin yapısı	58
Şekil 4.28. BF5 numaralı bileşiğin yapısı	58
Şekil 4.29. BF6 numaralı bileşiğin yapısı	59
Şekil 4.30. BF7 numaralı bileşiğin yapısı	60
Şekil 4.31. BF8 numaralı bileşiğin yapısı	60
Şekil 4.32. BF9 numaralı bileşiğin yapısı	61
Şekil 4.33. BF10 numaralı bileşiğin yapısı	61
Şekil 4.34. BF11 numaralı bileşiğin yapısı	62
Şekil 4.35. BF12 numaralı bileşiğin yapısı	62
Şekil 4.36. BF13 numaralı bileşiğin yapısı	63

Şekil 4.37. BF14 numaralı bileşiğin yapısı	63
Şekil 4.38. BF15 numaralı bileşiğin yapısı	64
Şekil 4.39. BF16 numaralı bileşiğin yapısı	64
Şekil 4.40. BF17 numaralı bileşiğin yapısı	65
Şekil 4.41. BF18 numaralı bileşiğin yapısı	65
Şekil 4.42. BF19 numaralı bileşiğin yapısı	66
Şekil 4.43. BF20 numaralı bileşiğin yapısı	66
Şekil 4.44. BF21 numaralı bileşiğin yapısı	67
Şekil 4.45. BF22 numaralı bileşiğin yapısı	67
Şekil 4.46. BF23 numaralı bileşiğin yapısı	68
Şekil 4.47. BF24 numaralı bileşiğin yapısı	68
Şekil 4.48. BF25 numaralı bileşiğin yapısı	69
Şekil 4.49. BF26 numaralı bileşiğin yapısı	70
Şekil 4.50. BF27 numaralı bileşiğin yapısı	70
Şekil 4.51. BF28 numaralı bileşiğin yapısı	71
Şekil 4.52. BF29 numaralı bileşiğin yapısı	71
Şekil 4.53. BF30 numaralı bileşiğin yapısı	72
Şekil 4.54. BF31 numaralı bileşiğin yapısı	72
Şekil 4.55. BF32 numaralı bileşiğin yapısı	73
Şekil 4.56. BF33 numaralı bileşiğin yapısı	73
Şekil 4.57. BF34 numaralı bileşiğin yapısı	74
Şekil 4.58. BF35 numaralı bileşiğin yapısı	74
Şekil 4.59. BF36 numaralı bileşiğin yapısı	75
Şekil 4.60. BF37 numaralı bileşiğin yapısı	75
Şekil 4.61. BF38 numaralı bileşiğin yapısı	76
Şekil 4.62. AChE için BF1-BF38 moleküllerinin en iyi bağlanma pozisyonunun üstüste gösterimi	76
Şekil 4.63. AChE'nin aktif bölgesine uygun pozisyonda olan BF25'in aminoasit yan zincirleriyle etkileşimi	77
Şekil 4.64. BuChE aktif bölgesine en uygun pozisyonda olan BF38'in aminoasit yan zincirleriyle etkileşimi	77
Şekil 5.1. 3-asetokumarin (2)	80
Şekil 5.2. 3-bromoasetilkumarin(3)	81

Şekil 5.3. 3-(2-aminotiyazol-4-il)-2H-kromen-2-on (4)	81
Şekil 5.4. 2-kloro-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-yl)asetamit (5)	81
Şekil 5.5. 1-(Benzofuran-2-il)etanon (6a)	89
Şekil 5.6. 1-(5-Bromo-benzofuran-2-il)etanon (6b).....	89
Şekil 5.7. 1-(5-Nitrobenzofuran-2-il)etanon (6c).....	90
Şekil 5.8. 2-boromoasetil benzofuran (7a-c) türevleri	90
Şekil 5.9. 4-(benzofuran-2-il)tiyazol-2-amin (8a-c) türevleri	90

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Bazı kumarin türevlerinin biyolojik özellikleri	17
Tablo 2.1. Bazı kumarin türevlerinin biyolojik özellikleri (devamı).....	18
Tablo 2.2. Bazı benzofuran türevlerinin biyolojik özellikleri.....	22
Tablo 3.1 KA1 bileşiminin % inhibisyon/ konsantrasyon değerleri.....	43
Tablo 4.1. Kumarin türevlerinin AChE ve BuChE enzim inhibisyon değerleri	78
Tablo 4.2. Benzofuran türevlerinin AChE ve BuChE enzmi inhibisyon değerleri....	79
Tablo 5.1. Sentezlenen kumarin türevlerinin genel yapısı ve R grupları.....	83
Tablo 5.2. Sentezlenen benzofuran türevlerinin genel yapısı ve R grupları	91

ÖZET

Anahtar kelimeler: Kumarin, Benzofuran, Üre, Asetamit, Asetilkolinesteraz, Bütirilkolinesteraz, Enzim inhibisyonu

16 adet asetamit grubu içeren yeni kumarin türevleri (KA1-16) ile 38 adet üre grubu içeren yeni benzofuran türevleri (BF1-38) sentezlenmiş ve bu moleküllerin asetilkolinesteraz(AChE) ve bütirilkolinesteraz(BuChE) enzimleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Sentezlenen bütün moleküller kolinesteraz enzimlerini inhibe etmiştir. Kumarin türevleri arasında en iyi inhibitör özelliği gösteren AChE için 2-(dietilamino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il) asetamit (KA3, $IC_{50}=0.0431\mu M$), BuChE için N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)-2-((2-(pirolidin-1-il)etil)amino) asetamit bileşiğidir (KA12, $IC_{50}=2.352\mu M$). Benzofuran türevleri arasından ise en iyi inhibitör özelliğini AChE için 1-(4-(5-bromobenzofuran-2-il)tiyazol-2-il)-3-(2-florofenil) üre (BF25, $IC_{50}=3.85$) bileşiği, BuChE için 1-(4-iodofenil)-3-(4-(5-nitrobenzofuran-2-il)tiyazol-2-il) üre (BF38, $IC_{50}=2.03\mu M$) bileşiği göstermiştir.

Elde edilen moleküllerin AChE ve BuChE enzimleri ile yapı-aktivite ilişkileri incelenerek, farklı süstitüentlerin ve bağlanma pozisyonlarının enzim inhibisyonuna etkileri tartışılmıştır. Ayrıca moleküler modelleme çalışması yapılarak benzofuran türevlerinin her iki enzim için en kararlı bağlanma pozisyonları belirlenmiştir.

Sentezlenen son ürünlerin yapıları 1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları ile doğrulanmıştır.

SYNTHESIS OF NEW COUMARIN AND BENZOFURAN DERIVATIVES AND THEIR EFFECTS ON CHOLINESTERASE ISOENZYMES

SUMMARY

Keywords: Coumarin, Benzofuran, Urea, Acetamide, Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase, Enzyme inhibition

A series of 16 new coumarin derivatives (KA1-16) containing acetamide groups and series of 38 new benzofuran derivatives (BF1-38) containing urea group were synthesized and their inhibitory effects on AChE and BuChE were evaluated. All the synthesized compounds inhibited the cholinesterase enzyme activity. Among the coumarin derivatives, 2-(diethylamino)-N-(4-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)acetamide (KA3, $IC_{50}=0.0431\mu\text{M}$) for AChE, N-(4-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-2-yl)-2-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)amino)acetamide (KA12, $IC_{50}=2.352\mu\text{M}$) for BuChE found to be the most active one. Among the benzofuran derivatives, 1-(4-(5-bromobenzofuran-2-yl)thiazol-2-yl)-3-(2-fluorophenyl)urea (BF25, $IC_{50}=3.85$) for AChE, 1-(4-iodophenyl)-3-(4-(5-nitrobenzofuran-2-yl)thiazol-2-yl)urea (BF38, $IC_{50}=2.03\mu\text{M}$) for BuChE was found to be the most active one.

Structure–activity relationship analyses were investigated and the effects of different substituents and their binding positions on the enzyme inhibition were discussed. In addition, the most stable binding positions of benzofuran derivatives have been determined for both of enzyme by performing molecular modeling study.

Structures of the synthesized final products were verified by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR and MS spectrometers.

BÖLÜM 1. GİRİŞ

Bitkilerde bulunan fenolik maddelerin büyük bir kesimini oluşturan kumarinler, benzen ve piron halkasının kondenzasyonu sonucu oluşmuşlardır. Kumarin bileşiği ilk defa 1820'de Vogel tarafından Fabaceae familyasından *Coumarouna odorato* (*Dipteryx odorato*) isimli bitkiden izole edildiğinden bu hetero halkaya sahip bileşik sınıfı kumarin olarak adlandırılmıştır. Günümüze kadar 30 farklı bitki ailesi ve 150 farklı bitki türünden olmak üzere 1300'den fazla kumarin türevi izole edilmiştir. Bu bitki ailelerinin en önemlileri Rutaceae, Umbelliferae, Clusiaceae, Guttiferae, Caprifoliaceae, Oleaceae, Nyctaginaceae ve Apiaceae'dir [1]. Kimyasal yapısı Strecker (1867) ve Fitting (1870) tarafından aydınlatılmıştır [2]. Bu izole edilen bileşiklerin birçok biyolojik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Özellikle; antikoagulant, anti-inflamatuar, antikanser, bronkodilator, vasodilator, anti-amibik, antibakteriyel, antifungal, antipiretik ve antioksidan etki göstermektedirler [3].

Kumarinlerin ilk sentezi 1868 yılında Perkin reaksiyonu ile yapılmıştır ve basit kumarin bileşiklerinin sentezinde günümüzde de bu yöntem kullanılmaktadır. Bunun ardından 1900 lerin başında Knoevenagel reaksiyonu ile 3-süstitüe karboksilik asit kumarin bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra farklı sentez metodları geliştirilerek kumarin türevleri sentezlenmeye başlanmıştır. Bu metodlardan bazıları Pechmann, Reformatsky ve Wittig reaksiyonlarıdır [3].

Benzofuranlar da kumarinler gibi doğal ürünlerden çok fazla izole edilen, önemli biyolojik özellikler gösteren, farmakolojik ajan olarak kullanılma potansiyeli yüksek bileşiklerdir. Benzofuranların; anti-inflamatuar, astım, romatizma ve ülser tedavisi, antitümör, antibiyotik, antioksidan, antifungal, antidiabetik ve aritmi tedavisi de dahil birçok etkisi olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [4].

Üre, fizyolojik önemi bulunan bir bileşiktir. Doğal bileşik olan sübstitüe üreler potansiyel kemoterapötik [5], HIV proteaz enzim inhibitörü [6] gibi özellikler gösterirler ve farklı total sentezlerde ara ürün olarak kullanılırlar. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda farklı üre türevlerinin dopamin hidroksilaz inhibitörü ve dopaminin norepinefrin çevriminde anahtar enzim olduğu bulunmuştur [5]. Bunun yanısıra antitümör özellik gösteren üre türevleri de sentezlenmiştir [7].

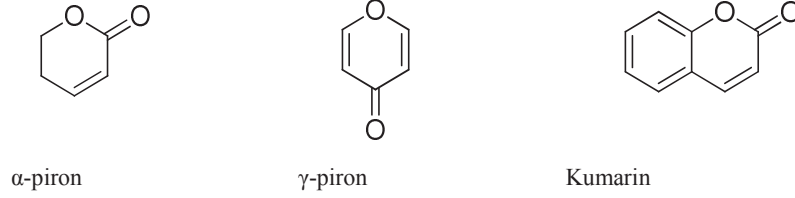
Kolinesterazların varlığı ilk kez 1914 yılında Henry Dale tarafından ortaya çıkarılmıştır. 1930'lardan beri üzerinde çalışmalar devam eden serin hidrolaz sınıfı bu enzimlerin, aktif bölgede görev alan reaktif serinin ve aktif bölgenin aminoasit diziliminin belirlenmesi 1959'ların başına kadar sürmüştür [8]. Alzheimer tedavisindeki genel yaklaşımlar amiloid β -peptid kaynaklı plak oluşumunun engellenmesi yönünde olmaktadır. Ancak son yıllarda kolinesteraz inhibitörleri de sıklıkla kullanılan tedavi yöntemlerinden biri olmuştur. Kolinesterazlar özellikle asetilkolin ve bütirilkoline olan substrat seçicilikleri nedeniyle iki gruba ayrılırlar. Asetilkolinesteraz (AChE) gerçek kolinesteraz; Bütirilkolinesteraz (BuChE) ise psödokolinesteraz veya nonspesifik kolinesteraz olarak da bilinmektedir. Asetilkolinesterazın fizyolojik işlevinin sinapslarda asetilkolin hidrolizi olduğu bilinmekle birlikte bütirilkolinesterazın gerçek fizyolojik görevi araştırılmakta ve karaciğer, akciğer, böbrek gibi dokularda yoğunlaşması nedeniyle ester yapılı bileşiklerin detoksifikasyonuna önemli katkısı bulunduğu bildirilmiştir [9].

Bu çalışmada yeni kumarin ve benzofuran türevleri sentezlenerek bu bileşiklerin kolinesterazlar üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Sentezi yapılacak olan bu moleküllerin yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları ile aydınlatılacaktır.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

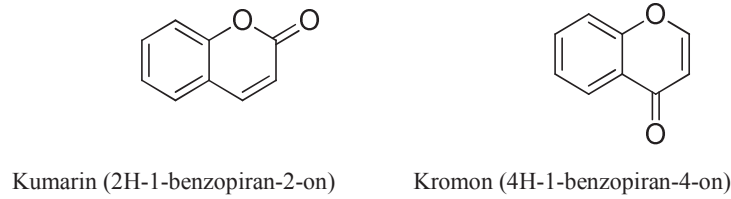
2.1. Kumarin

Kumarin, piron halkasının benzen halkası ile kondenzasyonu sonucu oluşan benzopiron heterosiklik halkasına verilen genel isimdir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. α -piron, γ -pron ve Kumarin bileşikleri

Heterosiklik halkadaki karbonil grubunun pozisyonuna göre iki tür benzopiran bileşiği vardır. Bir α -piron halkasının benzen halkasına kondanse olmasıyla oluşan bileşiklere kumarin (2H-1-benzopiran-2-on) adı verilir. Eğer benzen halkası bir γ -piron halkasına kondanse olmuşsa bu bileşiklere de kromon (4H-1-benzopiran-4-on) adı verilir (Şekil 2.2). Bu bileşikler ve türevleri bazı bitkilerin hücrelerinde sentezlendiği gibi sentetik olarak da elde edilebilirler.



Şekil 2.2. Kumarin ve Kromon bileşikleri

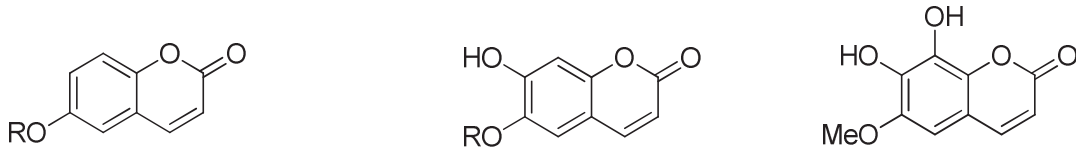
2.1.1. Kumarinin sınıflandırılması

Kumarin türevleri başlıca 6 sınıfta incelenebilir:

- Benzen halkası üzerinde sübstitüent taşıyan kumarinler
- Piron halkası üzerinde sübstitüent taşıyan kumarinler
- Hem benzene hem de piron halkası üzerinde sübstitüent taşıyan kumarinler
- Benzen halkasına halkalı yapıların kondenzasyonu ile meydana gelen kumarinler
- Piron halkasına halkalı yapıların kondenzasyonu ile meydana gelen kumarinler
- Dimer kumarinler

2.1.1.1. Benzen halkası üzerinde sübstitüent taşıyan kumarinler

Kumarinler benzen halkasına değişik sübstitüentlerin bağlanmasıyla mono-, di-, tri-sübstitüe kumarinler meydana gelir (Şekil 2.3).



R=H, Umbelliferon

R=H, Eskuletin

Fraksetin

R=CH₃, Skopoletin

Şekil 2.3. Mono-, di-, tri- sübstitüe kumarinler

2.1.1.2. Piron halkası üzerinde sübstitüent taşıyan kumarinler

Piron halkasının 3. ve 4. pozisyonuna hidroksil, alifatik veya aromatik grupların bağlanmasıyla oluşan kumarin sınıfıdır (Şekil 2.4).

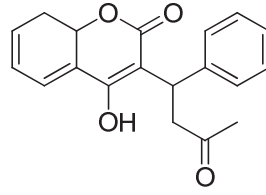


3-Fenilkumarin

3,4-dihidroksikumarin

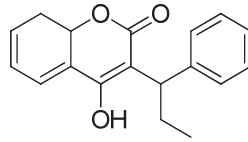
Şekil 2.4. Piron halkası mono- ve di- sübstitüe kumarinler

Piron halkası sübstitüe grup taşıyan kumarinlerden Warfarin (Şekil 2.5) antikoagulant olarak kullanılmaktadır [10].



Şekil 2.5. Warfarin'in yapısı

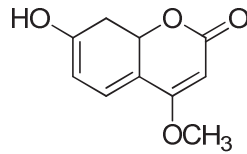
4-hidroksi grubu içeren diğer bir kumarin bileşiği olan fenprokumon'un (Şekil 2.6), antiviral aktiviteye sahip olduğu ve AIDS'e yol açan virüsün olgunlaşmasından sorumlu HIV-1 proteazı önemli derecede inhibe ettiği bulunmuştur [11].



Şekil 2.6. Fenprokumon'un yapısı

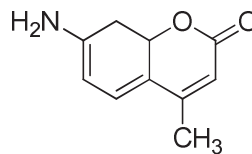
2.1.1.3. Hem benzen hem de piron halkası üzerinde süstitüent taşıyan kumarinler

Kumarinlerin bu grup üyeleri fluofofor olarak kullanılırlar. Örneğin 4-Metilumbelliferon (Şekil 2.7) su kaynaklarında bakteriyel kirlenmelerin belirlenmesi için uygulanan testlerde fluoesans sinyal oluşturmakta kullanılırlar [11].



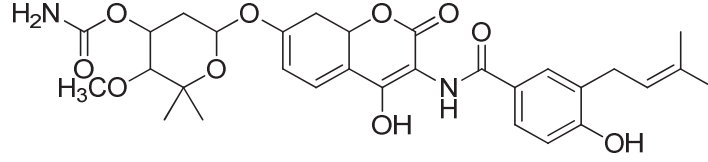
Şekil 2.7. 4-Metilumbelliferon'un yapısı

7-Amino-4-metilkumarin'in (Şekil 2.8) peptid türevleri proteaz aktivitesinin araştırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır [11].



Şekil 2.8. 7-Amino-4-metilkumarin'in yapısı

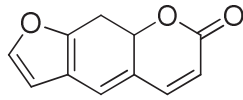
Başka bir kumarin türevi olan novobiosin (streptonivisin) (Şekil 2.9) antibiyotik olarak kullanılmaktadır [12].



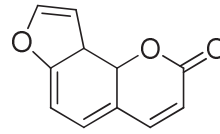
Şekil 2.9. Novobiosin'in yapısı

2.1.1.4. Benzen halkasına halkalı yapıların kondenzasyonu ile meydana gelen kumarinler

Bu şekilde oluşan kumarinler genellikle üç şekilde meydana gelirler. Kumarinin benzen halkasına beş üyeli furan halkasının kondenzasyonu ile oluşan türevlerine furanokumarin (Şekil 2.10) adı verilir. Bu grubun birçok üyesi lineer furokumarin pisoralenin veya onun daha kararlı açısall izomeri anjelisinin türevleridir [11].



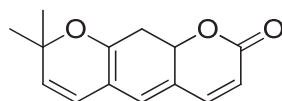
Pisoralen



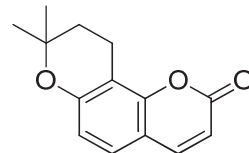
Anjelisin

Şekil 2.10. Furonokumarinler

Kumarinin benzen halkasına piron halkasının kondense olmasıyla pironokumarinler (Şekil 2.11) meydana gelir. Bu grubun üyeleri de furonokumarinlerle analogdur ve lineer ve açısall yapıları vardır. Lineer yapıyı ksantiletin, açısall yapıyı ise seselin temsil eder [11].



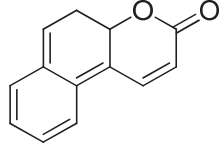
Ksantiletin



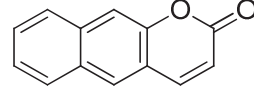
Seselin

Şekil 2.11. Pironokumarinler

Ayrıca kumarinin benzen halkasına bir benzen halkası daha kondanase olarak benzokumarinleri (Şekil 2.12) meydana getirirler [11].



5,6-Benzokumarin

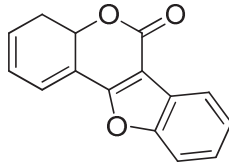


6,7-Benzokumarin

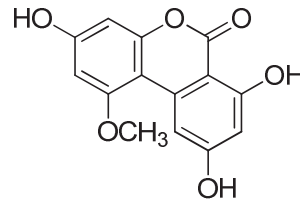
Şekil 2.12. Bazı benzokumarin türevleri

2.1.1.5. Piron halkasına halkalı yapıların kondenzasyonu ile meydana gelen kumarinler

Kumarinin piron halkasının 3. ve 4. pozisyonundaki karbon atomlarına halkalı yapıların kondenzasyonu sonucu meydana gelen kumarin türevleridir (Şekil 2.13).



Kumestan

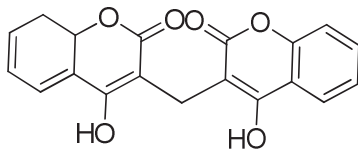


Aeterniyol

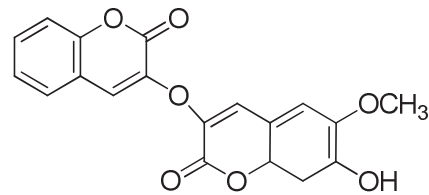
Şekil 2.13. Piron halkasına beş ve altı üyeli halkaların kondenzasyonu ile meydana gelen kumarinler

2.1.1.6. Dimer kumarinler

İki kumarinin piron halkalarının 3. Pozisyonundaki karbon atomlarının birleşmesiyle farklı yapılarda kumarin türevleri meydana gelmektedir. Dimer kumarinlere (Şekil 2.14) bishidroksikumarin (dikumarol), dafnoretin örnek verilebilir.



Dikumarol



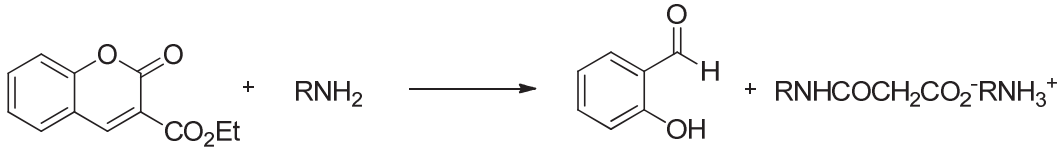
Dafnoretin

Şekil 2.14. Dimerkumarinler

2.1.2. Kumarinin kimyasal özellikleri

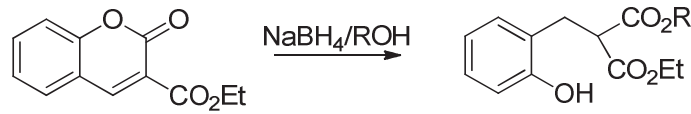
2.1.2.1. Lakton halkasının açılması

Etil kumarin-3-karboksilatlar, amin bileşikleriyle 1:4 oranında reaksiyona sokulduğunda halka açılarak salisil aldehit ve amonyum tuzu meydana getirirler (Şekil 2.15) [13].



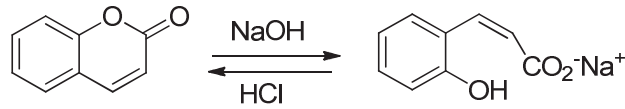
Şekil 2.15. Etilkumarin-3-karboksilat bileşiğinin aminlerle reaksiyonu

Kumarinler alkollerin varlığında sodyum borhidrürle reaksiyona sokulursa malonat esterleri verirler (Şeki 2.16) [13].



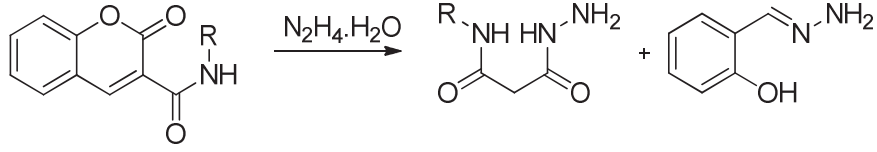
Şekil 2.16. Kumarinin sodyumborhidrürle açılması

Kumarinlerin lakton halkası alkali çözeltiler ile de kolaylıkla açılmaktadır (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. Kumarinik asit

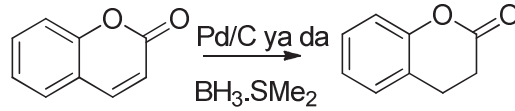
Kumarin-3-karboksamid hidrazin hidratla, karbohidrazid ve 2-hidrazonometil fenol bileşiğini verir (Şekil 2.18) [13].



Şekil 2.18. Kumarinin hidrazin hidrat ile açılması

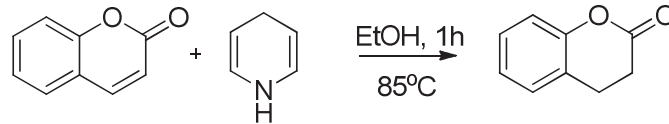
2.1.2.2. İndirgenme reaksiyonları

Kumarinler Pd/C ya da bor bileşikleriyle ($\text{BH}_3\text{-SMe}_2$, 9-borabisiklo[3.3.1]nonan ve bis(tertbutiltiyo)etan-diboran) dehidrokumarinlere indirgenebilirler (Şekil 2.19) [14].



Şekil 2.19. Kumarinin indirgenmesi

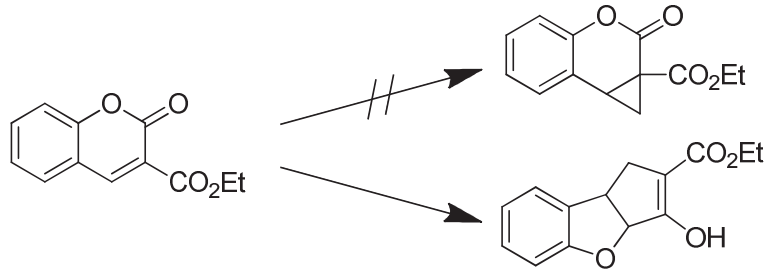
Ayrıca 1,4-dihidropiridin katalizörlüğünde 3-4 arasında ki çift bağ seçici olarak indirgenebilmektedir (Şekil 2.20) [15].



Şekil 2.20. Kumarinin seçici indirgenmesi

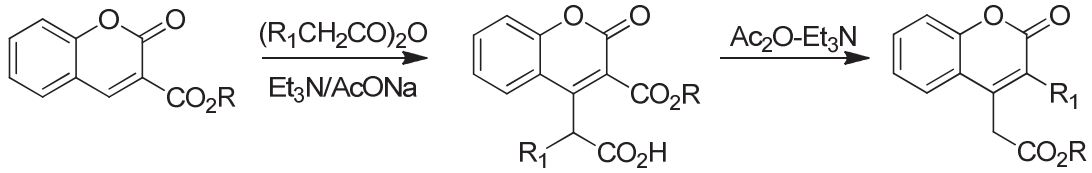
2.1.2.3. Düzenlenme reaksiyonları

Dimetilsülfoksonyum metilatlar genellikle epoksit, azirid ya da siklopropan eldesi için kullanılırken, kumarinlerle reaksiyona sokulduğunda düzenlenme ürünü vererek trisiklik bir yapı oluşturur (Şekil 2.21) [16].



Şekil 2.21. Kumarinin düzenlenme reaksiyonu

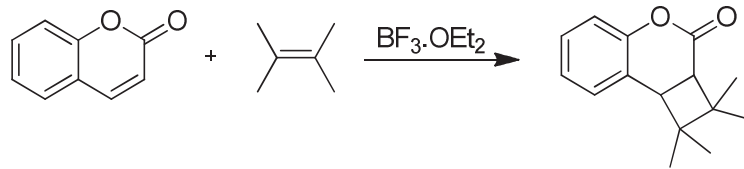
Farklı bir düzenlenme reaksiyonu da kumarin-3-esterlerin karboksilik anhidritlerle, trietilamin ya da sodyum asetat varlığında ısıtılmasıyla meydana gelir (Şekil 2.22) [13].



Şekil 2.22. Kumarinin karboksilik anhidrit ile reaksiyonu

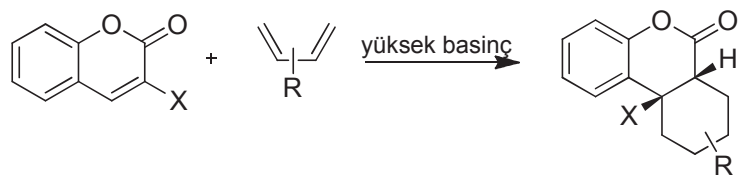
2.1.2.4. Halka katılma reaksiyonları

Kumarin halkası Lewis asidi varlığında ve $h\nu$ ışığı altında bir alkenle reaksiyona sokulduğunda halka katılma ürünü vermektedir (Şekil 2.23) [17].



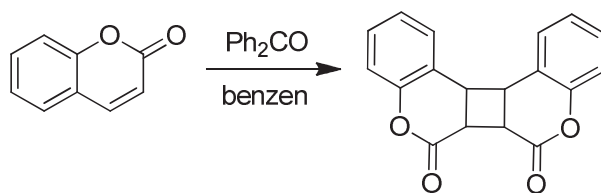
Şekil 2.23. Kumarinin halka katılma reaksiyonu

Piron halkasındaki çift bağ, α,β -doymamış bileşiklerde olduğu gibi olefinik karakterde olduğu için; kumarin, 2,3-dimetilbütadien ile Diels-Alder reaksiyon ürünü vermektedir (Şekil 2.24) [18].



Şekil 2.24. Kumarinin Diels-Alder ürünü

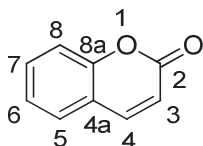
Kumarin, benzen içinde benzofenon varlığında ışınlandırılırsa dimer ürünü vermektedir (Şekil 2.25) [19].



Şekil 2.25. Kumarinin dimer ürünü

2.1.3. Kumarinin spektroskopik olarak tayini

Kumarinin analiz edilmesinde birçok spektroskopik yöntem kullanılabilir. Genel olarak kumarin iskeletinin numaralandırması aşağıdaki gibidir (Şekil 2.26).



Şekil 2.26. Kumarinin numaralandırılması

UV spektrumları kumarinlerin teşhisinde veya yapı ile ilgili özellikler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde kullanılır. Özellikle 220-350 nm'de spesifik bir absorpsiyon bandı gözlenir. Ayrıca UV spektrometresi kumarinin molekül ağırlığının hesaplanmasında da yardımcı olur [20].

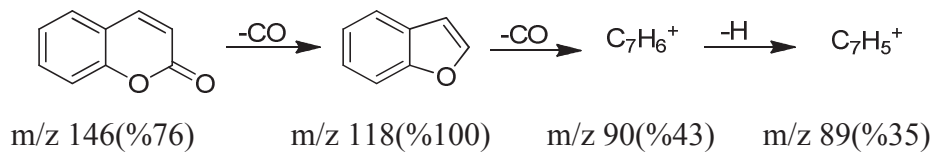
IR spektrumunda kumarine ait laktonun karbonil piki karakteristik olarak 1700-1750 cm⁻¹ de gözlenir. 1470-1620 cm⁻¹ de ise aromatik halkaya ait C=C bandı gözlenir [18].

¹H-NMR spektrumunda yaklaşık olarak δ 6.1-6.4 ppm ve δ 7.5-8.3 ppm de H-3 ve H-4 protonlarına ait $J=9.5$ olan dublet çifti gözlenir. Bitkilerden izole edilen kumarinlerin çoğunda C-7 de bir oksijen atomu vardır. Burda elektron delokalizasyonu sonucunda C-3 deki elektron yoğunluğu artarak; burdaki protonun rezonansı \sim 0.17 ppm daha yüksek alana kayar. Yine doğal kumarinlerin bir kısmında C-3 ya da C-4 pozisyonlarında bir süstitüent bulunur. Bu pozisyonlardaki grupların özelliklerine göre H-3 ve H-4 protonlarının kayma değerleri değişir. Örneğin C-4 de bir metil grubu varsa H-3 protonu δ 6.15 ppm de, C-4 de bir metoksi grubu var ise H-3 protonu \sim δ 5.55 ppm de sinyal verir [20, 21].

¹³C-NMR spektroskopisi kumarinlerin yapı tayininde son dönemlerde oldukça yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Kumarinin karbonil piki yaklaşık olarak 160 ppm de gözlenmektedir [18]. Diğer karbonların yaklaşık sinyal değerleri şöyledir:

C-3: 116.4 ppm, C-4: 143.6 ppm, C-4a: 118.8 ppm, C-5: 128.1 ppm, C-6: 124.4 ppm, C-7: 131.8 ppm, C-8: 116.4 ppm, C-8a: 153.9 ppm

Kumarinin kütle spektrometresinde yüksek enerjili elektronlarla bombardıman edilmesiyle oluşan moleküler iyon piki (M^+ , m/z %76) 146'da gözlenir. Temel pik ise 118 de sinyal verir. İkinci iyon direkt olarak piron halkasından bir CO molekülünün ayrılmasıyla oluşur (Şekil 2.27) [22, 23].

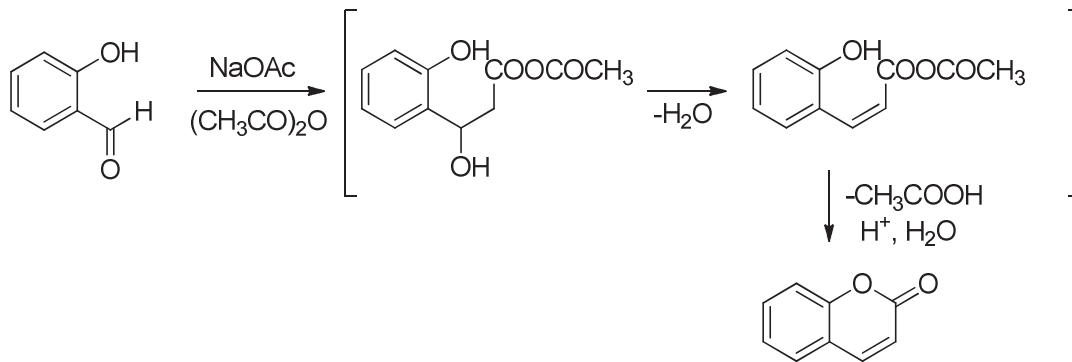


Şekil 2.27. Kumarinlerin kütle spektrum fragmentleri

2.1.4. Kumarinlerin klasik sentez yöntemleri

2.1.4.1. Perkin reaksiyonu ile kumarin sentezi

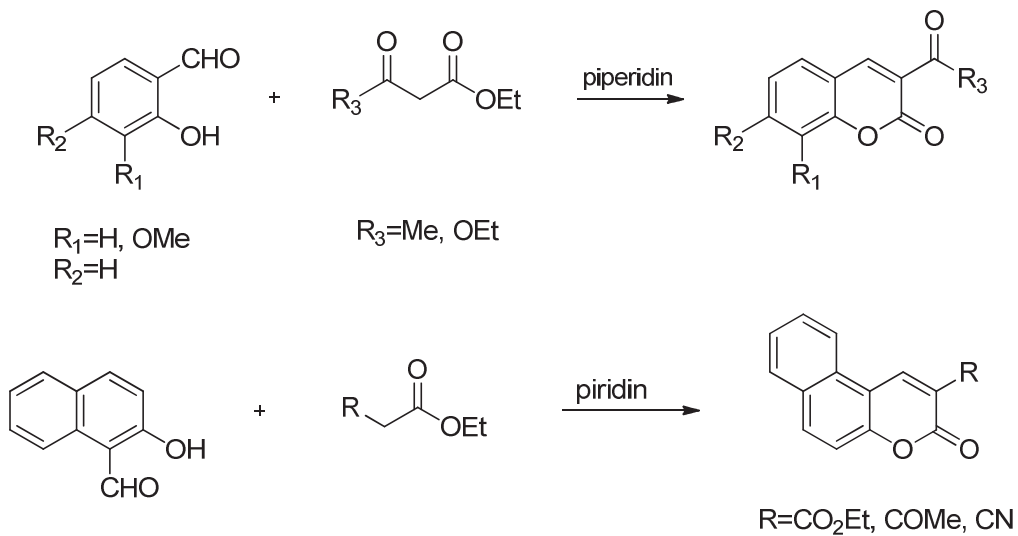
W.H.Perkin, salisilaldehiti asetik anhidrit ve kuru sodyum asetat ile ısıtarak kumarini ilk kez sentezledi [24]. Bu reaksiyonda önce 2-hidroksinnamik asit ara ürünün olduğu, sonra bu ürünün kumarine laktonize edildiği düşünülmektedir (Şekil 2.28).



Şekil 2.28. Perkin reaksiyonu ile kumarin sentezi

2.1.4.2. Knoevenagel kondenzasyonu ile kumarin sentezi

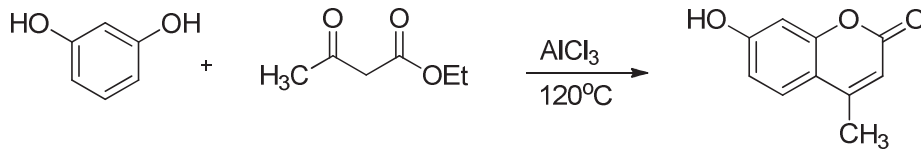
2-Hidroksibenzaldehit ve türevlerinin etilasetoasetat gibi reaktif metilen grubu bulunduran bileşiklerle piridin veya piperidin gibi organik bazların varlığında alkol çözeltilisinde ısıtılması ile kumarin bileşikleri sentezlenmektedir (Şekil 2.29) [24].



Şekil 2.29. Knoevenagel kondenzasyonu ile kumarin sentezi

2.1.4.3. Pechmann-Duisberg reaksiyonu ile kumarin sentezi

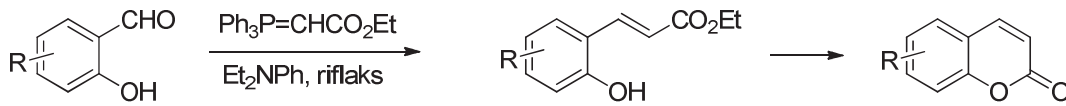
Bu reaksiyonda kumarin türevleri, fenollerin asetoastik ester gibi 3-ketonik esterlerle sülfirik asit varlığında 100-120°C de ısıtılmalarıyla sentezlenmektedir (Şekil 2.30). Bu reaksiyon hem aromatik halkada hem de piron halkasında sübstituent bulunan kumarinlerin sentezinde kullanılmaktadır. Bazı kumarin sentezlerinde sülfirik asit yerine $AlCl_3$, CF_3COOH , $POCl_3$ gibi asitler de kullanılmaktadır [25]. Bu asitlerin yanı sıra son çalışmalarda birçok farklı katalizörle bu reaksiyon gerçekleştirilmiştir. $FeCl_3$, $TiCl_4$, $ZrCl_4$, GaI_3 , $BiCl_3$, CAN , $Sm(NO_3)_3$, BF_3 , SiO_2 -sülfonik asit, bentonit, heteropoliasit (molibdofosforik asit veya tungstofosforik asit) kullanılan katalizörlerden bazılarıdır [26-36].



Şekil 2.30. Pechmann-Duisberg reaksiyonu ile kumarin sentezi

2.1.4.4. Wittig reaksiyonu ile kumarin sentezi

Wittig reaksiyonu ile önce karbonil grubu alkene dönüşerek bir geçiş ürünü meydana getirir (Şekil 2.31). Bu tip reaksiyon özellikle o-hidroksi grubu içeren aldehitler için iyi bir kumarin sentez yöntemidir [37].

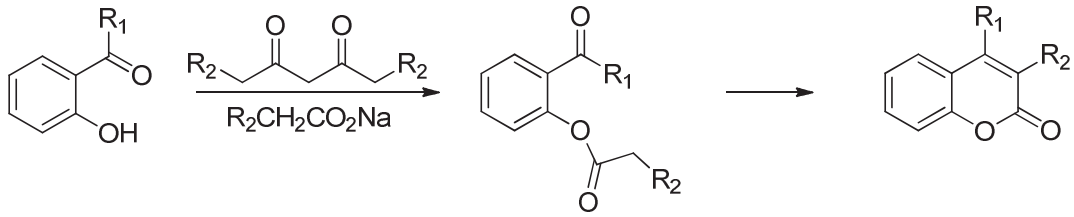


Şekil 2.31. Wittig reaksiyonu ile kumarin sentezi

2.1.5. Diğer sentez yöntemleri

2.1.5.1. Kostanecki-Robinson reaksiyonu ile kumarin sentezi

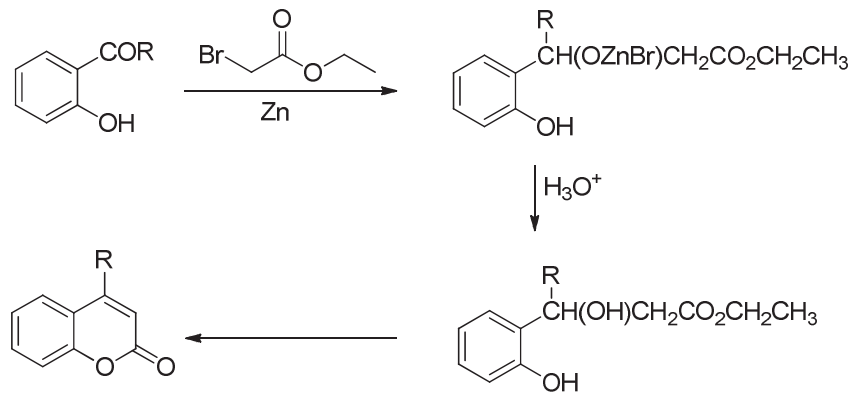
Bu reaksiyon, genellikle 3- ve 4- disüstitüe kumarinlerin sentezi için kullanılır (Şekil 2.32) [37].



Şekil 2.32. Kostanecki-Robinson reaksiyonu ile kumarin sentezi

2.1.5.2. Reformatsky reaksiyonu ile kumarin sentezi

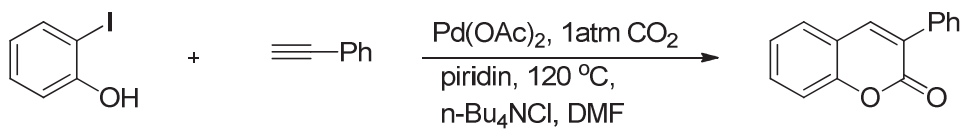
Aldehit ve ketonların organometaller ve α -halo esterler varlığında β -hidroksi esterlere dönüşmesine reformatsky reaksiyonu denilmektedir. Bu reaksiyon o-hidroksi karbonil bileşikleriyle gerçekleştirildiğinde kumarin türevlerinin sentezi gerçekleşmektedir (Şekil 2.33) [37].



Şekil 2.33. Reformatsky reaksiyonu ile kumarin sentezi

2.1.5.3. Palladyum katalizli terminal alkinlerden 3-sübstitüe kumarinlerin sentezi

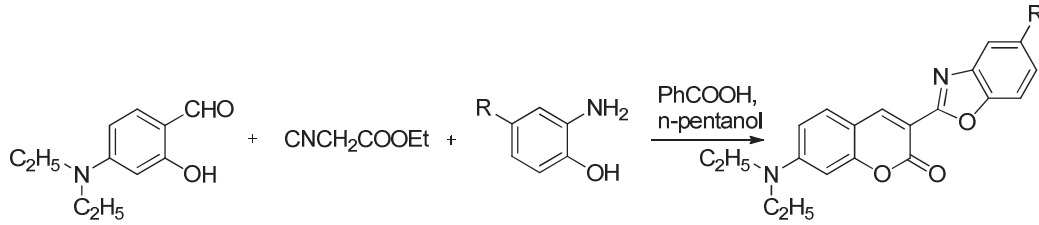
Fenilasetilene piridin ve katalitik miktarda Pd(OAc)₂ varlığında o-iyodofenollerin katılmasıyla 3-fenil kumarin bileşiği sentezlenebilmektedir (Şekil 2.34) [38].



Şekil 2.34. Terminal alkinlerden kumarin sentezi

2.1.5.4. Tek basamak (one-pot) yöntemi ile kumarin sentezi

Bu yöntem, farklı süstitüentlere sahip kumarin bileşiklerinin tek basamakta sentezlenmesine olanak sağlar (Şekil 2.35) [38].



Şekil 2.35. One-pot yöntemi ile kumarin sentezi

2.1.5.5. Ponndorf reaksiyonu ile kumarin sentezi

Bu reaksiyon fenolle maleik ya da fumarik asitin H₂SO₄ varlığında 150-160°C'de ısıtılmasıyla 3,4-dihidroksi kumarinlerin sentezlenmesini sağlar. Örneğin, 3,4-dihidro-7-hidroksi-4-fenilkumarin sinnamik asit ve rezorsinolden sentezlenebilir [37].

2.1.5.6. Benzopirilyum tuzlarından kumarin sentezi

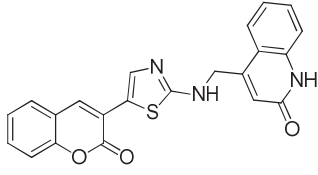
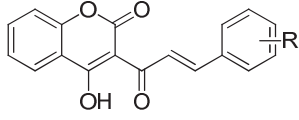
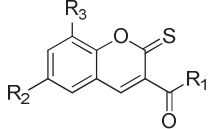
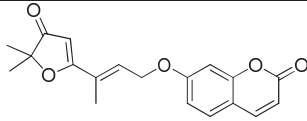
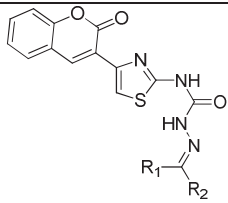
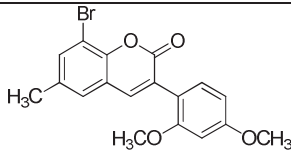
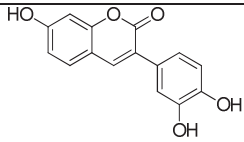
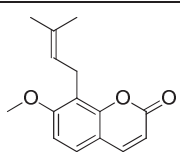
Benzopirilyum tuzlarının lewis asiti varlığında NaOH ile reaksiyonundan kumarin bileşikleri sentezlenmektedir [39].

2.1.6. Kumarinlerin biyolojik aktivite özellikleri

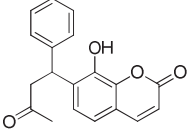
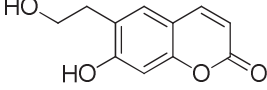
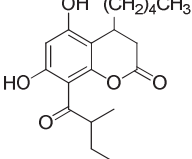
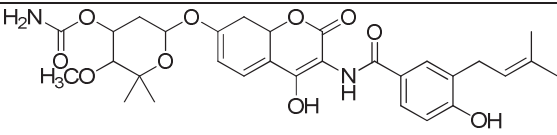
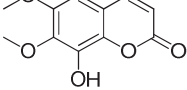
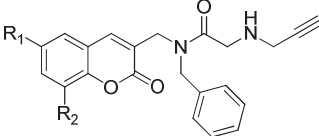
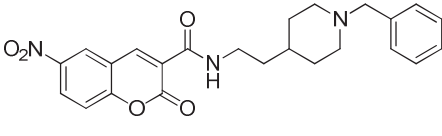
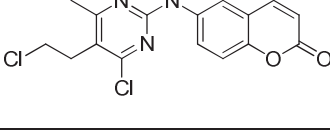
Kumarin bileşiklerinin günümüze kadar yapılan çalışmalarda çok sayıda biyolojik aktivite atfedilmiştir. Özellikle bitkilerden izole edilen kumarinlerin artması, sentetik olarak yeni analoglarının türevlendirilmesi ve bu maddelerin oldukça yüksek biyolojik aktivite göstermeleri bu konuya eğilimi daha da artırmıştır. Kumarinlerin yaygın olarak; gıda katkı maddesi, parfümeri, kozmetik, ilaç, optik parlaticı, floresan ve lazer boya sanayilerindeki geniş kullanım yelpazesi bu maddeleri sürekli çalışılır kılmaktadır. Son yıllarda dünya çapında ilaç ar-ge çalışmalarına ağırlık verilmesiyle tüm ülkelerde ilaç öncü maddesi ve medisinal kimya çalışmaları büyük bir hız kazanmış ve literatüre birçok yeni madde kazandırılmıştır. Kumarinler de bu

çalışmalarda oldukça geniş yer tutmaktadır. Antimikrobiyal, antiviral, antikanser, enzim inhibisyon, anti-inflamatuar, antioksidant, antikoagülant ve merkezi sinir sistemi üzerine etkileri incelenmesi bu çalışmalardan bazılarıdır (Tablo 2.1.) [37].

Tablo 2.1. Bazı kumarin türevlerinin biyolojik özellikleri

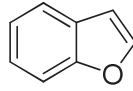
Molekül	Biyolojik Özelliği	Kaynak
	Anti-inflamatuar ve analjezik aktivite	[40]
	Antimikrobiyal aktivite	[41]
	Antioksidant aktivite	[42]
	Antikanser aktivite	[43]
	Antikonvülsant aktivite	[44]
	Anti parkinson aktivite	[45]
	Tyrosinaz inhibitörü	[46]
	Antifungal aktivite	[47]

Tablo 2.1. Bazı kumarin türevlerinin biyolojik özellikleri (Devamı)

	Antikoagülant aktivite	[48]
	Antitüberküloz aktivite	[49]
	Antihipertansif aktivite	[50]
	Antibakteriyel aktivite	[51]
	Antihiperlipidemik aktivite	[52]
	HIV-1 proteaz inhibitörü	[53]
	Anti Alzheimer aktivite	[54]
	Damar genişletici aktivite	[55]

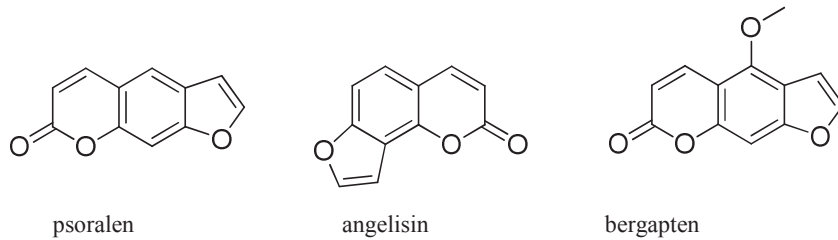
2.2. Benzofuran

Benzofuran, benzen ve furan halkasının kondenzasyonu ile meydana gelen yeni heterosiklik yapıya verilen isimdir (Şekil 2.36).



Şekil 2.36. Bezofuranın yapısı

Benzofuranlar da kumarinler gibi birçok bitkide doğal olarak bulunmaktadır. Özellikler furanokumarin olarak bilinen birçok kumarin türevi aslında diğer taraftan bir benzofuran halkası da içermektedir. Psoralen, angelisin, xanthotoxin, bergapten bu kumarin türevlerine örnek verilebilir (Şekil 2.37).

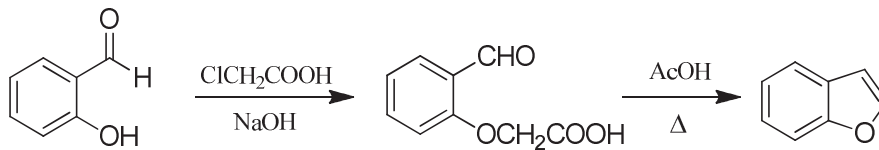


Şekil 2.37. Benzofuran içeren kumarin türevleri

2.2.1. Benzofuran sentez yöntemleri

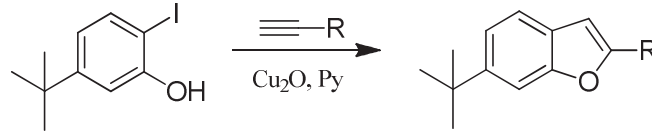
2.2.1.1. Fenolik bileşiklerden sentezi

Benzofuranları fenolik bileşiklerden elde etmek için birçok yöntem geliştirilmiştir. Salisilaldehit, kloroasetikasit ile bir baz varlığında reaksiyona sokulursa benzofuran bileşiği elde edilir (Şekil 2.38) [4].



Şekil 2.38. Benzofuran sentezi

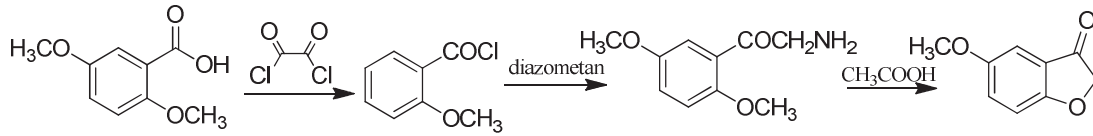
2-Halojenofenol bileşiğinden yola çıkılarak 2-sübstitüe benzofuran bileşiği sentezlenebilmektedir (Şekil 2.39) [56].



Şekil 2.39. 2-süstitüe benzofuran sentezi

2.2.1.2. Benzoik asit türevlerinden sentezi

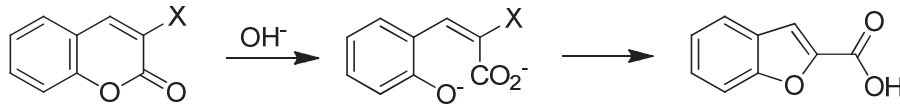
2,5-Dimetoksibenzoik asit oksalildiklorür ile reaksiyona sokularak benzofuran türevlerini verir (Şekil 2.40) [57].



Şekil 2.40. 5-metoksibenzofuran-3-on sentezi

2.2.1.3. Perkin düzenlenmesi ile sentezi

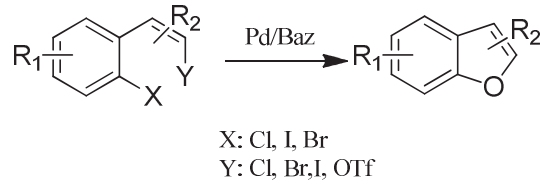
3-Halokumarin türevlerinin bir baz eşliğinde ısıtılmasıyla 2-benzofuran karboksilik asit bileşiği elde edilir (Şekil 2.41) [58].



Şekil 2.41. Perkin düzenlenmesi ile benzofuran sentezi

2.2.1.4. Palladyum katalizli sentezi

Süstitüe halojen içeren aromatik halkardan Pd katalizörlüğünde benzofuran sentezlenebilmektedir (Şekil 2.42) [59].



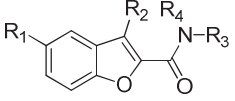
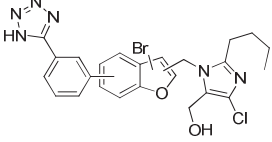
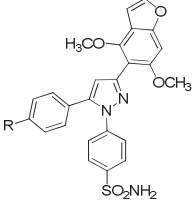
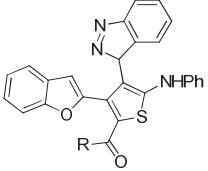
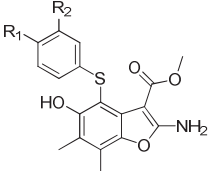
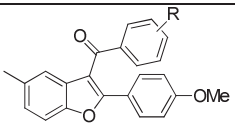
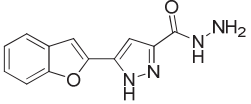
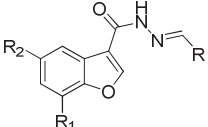
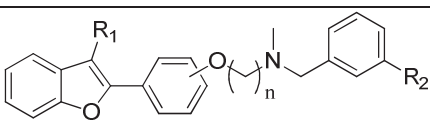
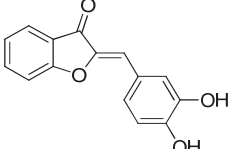
Şekil 2.42. Pd katalizörlüğünde benzofuran sentezi

2.2.2. Benzofuranların biyolojik aktivite özellikleri

Benzofuran yapısı birçok heterosiklik bileşiğin ana gövdesini oluşturmaktadır. Bu heterosiklik bileşikler kanıtlanmış geniş farmakolojik özellikler göstermektedir ve bunlardan yola çıkılarak yeni terapötik ajanların aranması için iyi bir çıkış yoludur. Özellikle ilaç keşfi çalışmalarında oldukça yüksek biyolojik aktivite göstermeleri nedeniyle başlangıç maddeleri olabilirler.

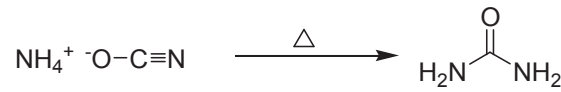
Benzofuranlar, antikanser, antipiretik, antiviral, antimikrobiyal, analjezik, anti-inflamatuar, anjiyotensin (II) antagonisti, antihiperlipidemik, antioksidan, antifungal, antikonvulsant olmak üzere birçok biyolojik aktivite göstermektedir [60]. Bunlardan bazıları Tablo 2.2 de verilmiştir.

Tablo 2.2. Bazı benzofuran türevlerinin biyolojik özellikleri

Molekül	Biyolojik Özelliği	Kaynak
	Analjezik aktivite	[61]
	Anjiyotensin (II) antagonisti	[62]
	Anti-inflamatuvar aktivite	[63]
	Antikonvulsan aktivite	[64]
	Antifungal aktivite	[65]
	Antimikrobiyal aktivite	[66]
	Antioksidan aktivite	[67]
	Antitüberküloz aktivite	[68]
	Anti Alzheimer aktivite	[69]
	Antikanser aktivite	[70]

2.3. Üre ve Özellikleri

Amonyum siyanat 150-200 °C'ye kadar ısıtılmasından üre elde edilir ki bu teknik eski bir metottur. Wöhler sentezi olarak bilinen reaksiyonda ise; önce potasyum siyanat ile kurşun oksit karışımı ısıtılarak potasyum izosiyanat elde edilir. Potasyum izosiyanatın amonyum sülfat ile muamelesi sonucu hazırlanan amonyum siyanatın kızdırılmasıyla da üre elde edilir (Şekil 2.43) [71].



Şekil 2.43. Wöhler üre sentezi

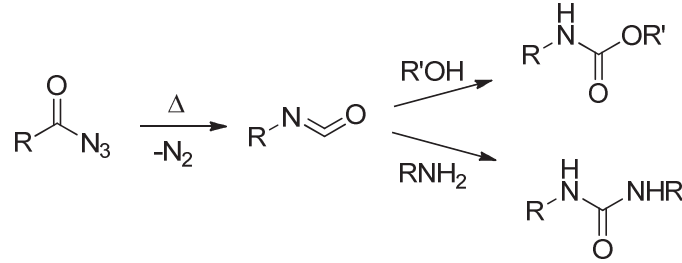
En çok gübre ve hayvan yemi olarak kullanılan üreden ilaç ve plastik yapımında da faydalanılır. Üre, asit ve tuzlarla bir takım katılma bileşikleri, bazı asitlerle de kondenzasyon ürünleri veya üreitleri verir. Naftalinin türevleriyle verdiği bileşikler terapide kullanılır. Boya üretiminde de kullanılan üre aynı zamanda bitkiler için bir besin kaynağıdır [72].

Üre, fizyolojik önemi bulunan bir bileşiktir. Memelilerin vücudunda protein maddelerinin yakılması sonucu meydana gelen amonyak, karaciğerde karbondioksitle üreye dönüşür. Kana geçen üre, idrarla dışarıya atılır. Üre ayrıca az miktarda ter, süt ve gözyaşında da bulunur. Yetişkin bir insan günde 25-30 gram üreyi idrarla atar. Fakat vücut yaşlandıkça, böbreklerin üreyi vücuttan atma kabiliyeti de her geçen yıl bir parça daha azalmaktadır [73].

Doğal bileşik olan süstitüe üreler potansiyel kemoterapik [5], HIV proteaz enzim inhibitörü [6], herbisit ve antifungal özellik gösterirler ve farklı total sentezlerde ara ürün olarak kullanılırlar. Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda farklı üre türevlerinin dopamin hidroksilaz inhibitörü ve dopaminin norepinefrin çevriminde anahtar enzim olduğu bulunmuştur [5].

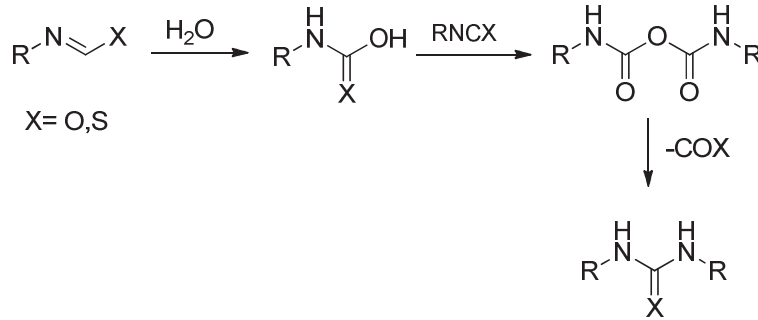
Üre türevlerinin doğal bileşik olması ve geniş bir biyolojik aktivite spektrumu çizmesi araştırmacıların bu bileşiklere olan ilgisini arttırmıştır [74].

Son yıllarda araştırmacılar birçok farklı katalizör ile üre türevlerini sentezlemeyi başarmışlardır. İzosiyanatların amin türevleri ile kondenzasyonu sonucu sübstitüe üreler elde edilir (Şekil 2.44) [75]. Bu metot üre sentezi için genel ve en basit yoldur.



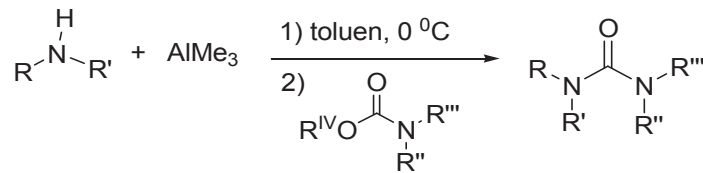
Şekil 2.44. İzosiyanattan sübstitüe üre sentezi

2005 yılında Perveen ve grubu bu metotla izosiyanatlardan simetrik 1,3-disübstitüe üre ve tioüre türevleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.45) [76].



Şekil 2.45. 1,3-Disübstitüe üre veya tioüre sentezi

Lee ve grubu 2004 yılında primer veya sekonder aminlerle korunmuş karbamatların trimetilalüminyum katalizörlüğünde primer veya sekonder aminlerle reaksiyonu sonucu bi-, tri- ve tetra- sübstitüe üreleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.46) [77].



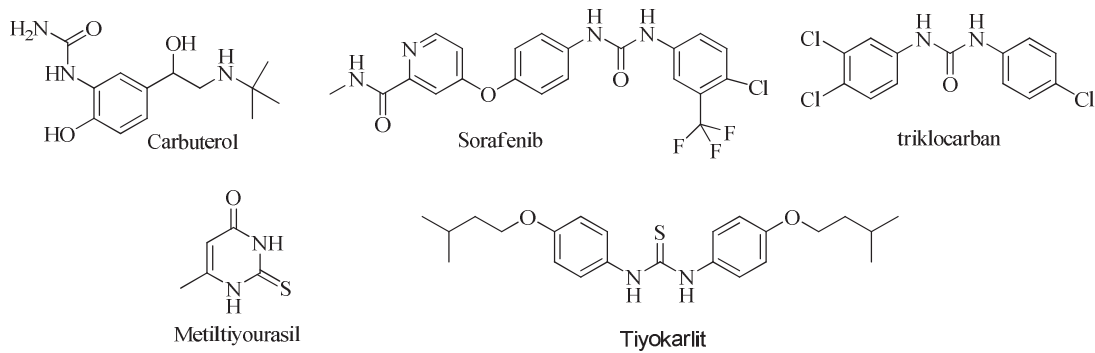
Şekil 2.46. Karbamatlardan üre sentezi

Üre bileşiklerindeki karbonil grubu oksijeninin kükürt ile yerdeğiştirmesiyle oluşan bileşikler tiyöüre olarak adlandırılır. Tiyöüre türevlerinin antitiroid, antihelmintik (iç

parazit ilaçları), antifenolksidaz, antitüberküloz etkilerinin yanı sıra hipnotik, anestezik, antibakteriyel, insektisit ve rodentisit (fare zehiri) gibi etkilerinin de olduğu bilinmektedir [78].

Heterosiklik üre ve tiyoüre türevleri de birçok enzim için iyi inhibitör aktivitesine sahip bileşiklerdir. Geçtiğimiz yıllarda çok dikkat çeken bir çalışma bazı substitüe üre türevinin HIV proteaz enzimini inhibe etme özelliğinin olduğunu göstermiştir [5].

Günümüzde ilaç olarak kullanılan üre ve tiyoüre türevlerine örnek olarak şunlar verilebilir: Carbuterol (selektif β -adrenoseptör agonisti, bronkodilatör) Sorafenib (antineoplastik, Raf kinaz inhibitörü), triklokarban (bakterisit, antiseptik ajan, dezenfektan), Talinolol (β -adrenoseptör antagonisti, antihipertansif,) Metiltiyourasil (tiroid, terapötik), Noxytiolin bakterisit (dış), Tiyokarlit (tuberculostatic, leprostatic) (Şekil 2.47) [79,80].



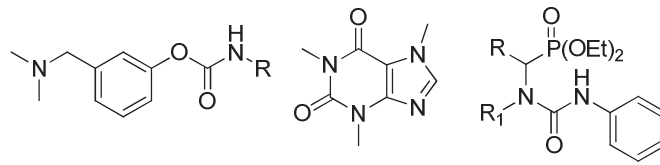
Şekil 2.47. İlaç olarak kullanılan bazı üre ve tiyoüre türevleri

Preet Anand ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada substitute karbamat içeren yeni flavon bileşikleri sentezleyerek bu maddelerin asetilkolinesteraz inhibitörü olarak oldukça aktif olduklarını göstermişlerdir [81].

Yine 2013 yılında yapılan farklı bir çalışmada ksantin türevlerinin Alzhemier Hastalığı üzerine etkisini incelenmiş ve üre grubu içeren bu maddelerin asetilkolinesteraz inhibitörü olarak davrandığını ortaya çıkarmıştır [82].

Babak Kaboudin ve grubunun 2012 yılında yaptıkları çalışmaya göre üre grubu içeren bileşikler hidrojen bağı donörü gibi davranarak asetilkolinesteraz enziminin aktif bölge kalıntılarıyla (Tyr72, Tyr124, Tyr203 and Tyr337) bağlanıp asetilkolinesteraz inhibitörü olarak çalışmaktadır [83].

Bu çalışmanın sonuçları 2009 yılında sülfonamidlerle yapılan çalışmayı destekler niteliktedir [84]. Bu çalışma da göstermiştir ki amit grubu içeren bileşiklerin asetilkolinesteraz inhibitörü olma potansiyelleri yüksektir (Şekil 2.48).



Şekil 2.48. Amit grubu içeren bazı asetilkolinesteraz inhibitörleri

2.4. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer Hastalığı (AH), etiyojisi tam olarak bilinmeyen, geri dönüşümsüz sinir hücresi kaybı; hafıza ve zihinsel işlevlerde, düşünmede zorluklar; kişilik ve davranış bozukluklarıyla karakterize; hastanın günlük yaşamını, mesleki ve sosyal ilişkilerini etkileyen bir hastalıktır [9]. Hastalığın sıklığı ve yaygınlığı yaşın ilerlemesi ile artar. Genellikle hafıza kaybı, konuşma, yön bulma, karar verme, düşünme ve yorumlamada zorluk gibi semptomları vardır.

Alzheimer hastalığı (AH) 1907'den beri bilinen ve demansın en sık sebebi olan kronik nörodejeneratif bir hastalıktır. Alois Alzheimer Frankfurt'ta çalıştığı dönemde 1901 yılında, 51 yaşındaki hasta August D (Deter) ile karşılaşmıştır. Bu hasta, evde kendine bakamaz duruma gelmiş ve bütün yardımları red eder durumdadır. Hastaneye yatırıldığında yapılan muayenesinde, yönelim ve bellek bozukluğu ile yazma ve okuma zorluğu saptanmıştır. Belirtiler zamanla ilerlemiş, halusinasyonlar ve diğer kognitif fonksiyonlarda bozukluklar tabloya eklenmiştir. 1906 yılında August D. vefat etmiş ve Munich'e taşındıktan sonra da onu izleyen Alzheimer, Frankfurt'taki eski kliniğinden hastanın klinik kayıtları ile otopsi yapmak için beynini istemiştir. Hastanın beyninin mikroskopik incelemesinde, korteks normalden

incelmiş ve beyinde iki anormal bulgu mevcuttur. Bunlardan biri, daha önceleri yaşlıların beyinlerinde de saptanan senil plaklar, diğeri o devirde ilk defa kullanılan gümüş boya ile boyanan nörofibriler yumaklardır. Yumaklar daha önce hiç tanımlanmamıştır ve bulgu yeni bir hastalığa işaret etmektedir. Dr. Alzheimer bir yıl sonra 1907’de, sunduğu bu olguyu Genel Psikiyatri ve Adli Tıp Dergisi’nde “Serebral Korteksin Özgün Bir Hastalığı” başlığı ile yayınlamıştır. Hastalığa Alzheimer ismini veren kişi ise Dr. Alzheimer’in klinik şefi Dr.Emil Kraepelin’dir. Kraepelin 1910’da yayınlanan Klinik Psikiyatri kitabının 8.baskısının 627. sayfasında, “Senil Beyin Hasarı” başlığından sonra “Alzheimer Hastalığı” terimini kullanmıştır [85].

2.4.1. Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi

Alzheimer hastalığı bilişsel fonksiyonlarda ilerleyici bozulma, günlük yaşamın temel aktivitelerini gerçekleştirmede azalma, kişilik özelliklerinde dalgalanmalar ile seyreden geri dönüşümsüz nörolojik bir hastalıktır. Hastalığın fizyopatolojisi karmaşıktır. Hastalığı moleküler temelini, senil plaklarda ekstrasellüler (A β) peptid depolanması, intrasellüler nörofibriler yumakların oluşması, kolinerjik defisit, belirgin nöron kaybı, serebral korteks ile hipokampus, kognitif ve hafıza işlevleri için gerekli olan diğeri beyin alanlarındaki sinaptik değişiklikler oluşturur [86]. A β peptid depolanmaları, oksidatif stress, enerji kaybı, inflamasyon ve apoptizisi içeren olası mekanizmalar yoluyla nöronal ölüme yol açar. Amiloid plağı ve hücre içi yumak oluşumuna etki eden genetik etkenlere ilave olarak sitokinler ve nörositokinler de Alzheimer hastalığının oluşum ve gelişiminde önemli rol oynayabilirler [86].

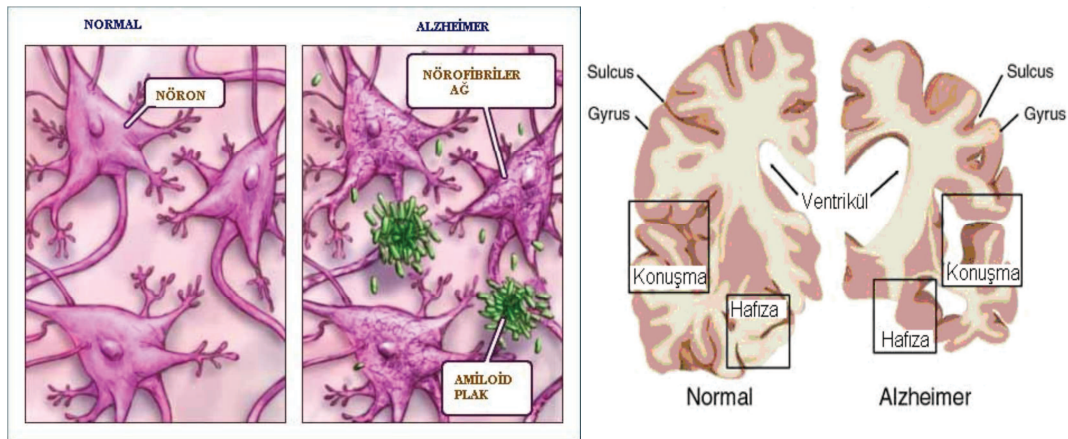
Alzheimer hastalığının mekanizmasının açıklanmasında genel olarak üç temel hipotez kabul görmektedir.

2.4.1.1. Amiloid plak hipotezi

Bu hipotez; Alzheimer hastalığında görülen dejenerasyonun, direk olarak beyinde belirli plaklar içerisinde beta amiloid protein birikimi ile ilişkili olduğunu ileri sürer

[87]. Buna göre, beynin belli bölgelerinde birikerek çözünmez fibriller meydana getiren beta amiloid ($A\beta$) proteinlerinin daha sonra senil plaklar oluşturarak sinir hücrelerini hasara uğrattığı, bu hücrelerin birbirleri ile olan bağlantılarını koparıp nörotransmitter miktarını azalttığı düşünülmektedir [88].

Alzheimer hastalığındaki amiloid depolanmaları ile pekçok farklı sayıdaki protein ilişkili ise de amiloidin esas protein içeriği $A\beta$ 'dir. Sağlıklı bir beyinde bu protein parçaları yıkılarak ortadan kaldırılırken, Alzheimer hastalıklı bireylerin beyinde oluşan $A\beta$, serebral damarlar ve senil plaklarda amiloid olarak depolanır. Bu yapılanma serebral içeriklerin etkin bir şekilde taşınmasını önleyerek aksonal yolda bir tıkanmaya neden olur. Bu etki nöronun beslenmesinde bozukluğa ve ölüme yol açar (Şekil 2.49) [89].



Şekil 2.49. Sağlıklı bireyde ve Alzheimer'lı hastada beyin yapısı [97]

2.4.1.2. Nörofibriler yumak hipotezi

NFY'lerin temel bileşeni hiperfosforile 'tau'proteinidir. Tau 17. kromozom tarafından kodlanan mikrotübül asosiye proteinler (MAP) ailesinden bir proteindir. Mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinin bütünlüğü ve aksonal transportta önemli rol alır. AH patogenezinde hiperaktif kinazlar ve/veya hipoaktif fosfatazlar tau proteininin hiperfosforilasyonuna yol açarak mikrotübüllere bağlanma yeteneğini bozarlar. Bağlanmamış fosforilize tau çözilemeyen çift sarmallı filamanlara polimerize olur. Bunlar zaman içinde intranöronal NFY'ler haline gelir.

NFY sonunda hücre iskeletinin bütünlüğünü ve aksonal transportu bozarak hücre ölümüne neden olur. [90].

2.4.1.3. Kolinergik hipotez

Öne sürülen hipotezlerden en eskisidir. Alzheimer hastalığının önemli bir nörotransmitter olan asetilkolinin azalması nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Sinir uyarısının nöron boyunca ilerlemesi sonucunda, sinir son ucu aksonda asetilkolin salınır. Asetilkolin, istirahat halindeki hücrede sinir iletimini yeniden oluşturmak için sinaptik boşluğu geçerek takip eden nörona bağlanır. Asetilkolini sinaptik aralıktan uzaklaştırmak için asetilkolinesteraz enzimi nörotransmitteri hidroliz eder. Alzheimer hastalığının başlamasıyla birlikte gerçekleşen nöron ve akson kaybı daha düşük düzeylerde asetilkolin salınımına neden olur. Daha düşük konsantrasyonlardaki nörotransmitter düzeylerinde sinir iletiminin devamlılığını sağlamak daha güç bir hal alır. Bu durumu düzeltmek için uygulanacak yöntem asetilkolini yıkan asetilkolinesteraz (AChE) enziminin baskılanmasıdır. Çalışmalar AChE inhibisyonuna bağlı asetilkolin düzey artışlarının Alzheimer hastalığının erken evrelerindeki bilişsel yeti eksikliğini iyileştirebileceğini göstermiştir. Kolinergik eksikliğin klinik tablo ile yakın ilişkisi nedeniyle asetilkolinin sinaptik aralıkta daha uzun kalmasını sağlama amacı, günümüzde hastalığın semptomatik tedavisinde en sık uygulanan stratejidir. Bu amaca yönelik genellikle kolinesteraz enzim inhibitörleri kullanılır [91,92].

2.4.2. Alzheimer hastalığında koruyucu tedavi

AH oluşumunun biyolojik mekanizmasında birçok faktörün etkili olması sebebiyle, diğer hastalıklarda da olduğu gibi AH'nda da hastalıktan korunma tedaviden daha ucuzdur ve tercih nedenidir. AH oluşumun engellenmesi, hastalığın seyrinin yavaşlatılması için farklı stratejiler önerilmektedir.

2.4.2.1. Antioksidan Bileşikler

Antioksidanlar hücrel membranları, organelleri ve makromolekülleri tahrip eden serbest radikalleri ve diğer reaktif oksijen türlerini temizler. Reaktif oksijen türlerinin birikimi, hücrelerde antioksidanların koruyucu etkisini azaltabilir (oksidatif stres). Özellikle serbest radikallerin ortaya çıkardığı zedelenmeye hassas nöronlarda, bu proses beyin yaşlanmasında ve AH'ın patogeneğinde önemli olabilir. Bu nedenle, diyetle veya vitamin preparatlarında antioksidan almak nöron koruyucu olabilir. E ve C vitaminleri, ubikinon, lipoik asit, beta-karoten, melatonin, kurkumin gibi doğal antioksidan bileşiklerin ve bazı NAC (N-asetilsistein) içeren sentetik antioksidanların AH'da koruyucu olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır [93].

2.4.2.2. Non-steroidal Anti-inflamatuvar bileşikler

Anti-inflamatuvar ilaçların AH riskini azaltabileceğine dair ilk görüşler, romatoid artritli kişilerde demans riskinin umulandan daha az olması gözleminde doğmuştur. Etkisini amiloidojenik form olan A β (1-42) derişimlerini azaltarak AH'da gözlenen davranışsal bozuklukları düzelttiği rapor edilmektedir [94].

2.4.2.3. Östrogen

Bir çok temel nöronal mekanizma östrojenin, AH'ın beyinde lokalize olduğu alanlarda faydalı olabileceğini telkin etmiştir. Östrojen nöron korunmasını artırır, apoptozu inhibe eder, sinaptogenez ve sinaptik plastisiteyi yalnız başına ve “sinir (nerve) büyüme faktörü” ile birlikte sinerjistik olarak çoğaltır. Bazal ön beyin ve hipokampusta asetilkolinin çoğalması, beta-amiloid ve glutamat'ın toksik etkilerine karşı nöronları korur ve APOE-bağımlı mekanizmalarla nöronal hasarı tamir eder ve serebral kan akımını artırır [94].

2.4.2.4. Statin

Biyolojik ve epidemiyolojik çalışmalar, yüksek kolesterol düzeyinin AH'na yol açan patolojik değişiklikleri artırdığını göstermiştir. Deneysel hayvan deneylerinde

kolesterol seviyesinin azaltılmasının AH patolojisini yavaşlattığı bulunmuştur. Bu bulgular insanlarda kolesterol düşürücü tedavinin AH gelişme riskini azaltabileceği düşüncesini doğurmuştur. Statin ailesinden ilaçların (lovastatin, atorvastatin, pravastatin, simvastatin ve diğerleri) vasküler hastalıklarda yararlı olduğu gösterilmiştir [94].

2.4.3. Farmakolojik tedavi

2.4.3.1. A β fibril oluşumu ve agregasyonunun engellenmesine yönelik tedavi stratejileri

A β miktarının kontrol edilmesindeki ilk düzenleyici basamak APP (amiloid prekürsör protein) sentezinin kontrol edilmesidir. İkinci basamak ise α ve β sekretaz aktivitelerinin kontrolü oluşturmaktadır. Sekretaz inhibitörlerinin kullanımının A β oluşumunu azaltarak etkin terapötikler olduğu bildirilmektedir [95].

2.4.3.2. Kolinesteraz inhibitörlerinin kullanımı

Bu tip ilaçlar, AH'da bozulan sinir iletimini düzeltmeyi amaçlayan bileşiklerdir. AH'da asetilkolinin kortikal aktivitesi düşük bulunduğundan sinaptik boşlukta asetilkolinin yıkımından sorumlu olan asetilkolinesteraz enzimi başlıca ilaç hedefini oluşturmaktadır. Kolinesteraz inhibitörleri Alzheimer tedavisinde iki yönlü etkili olarak davranmaktadırlar. Bu etkiyi enzimin periferik anyonik bölgesini hedef alan inhibitörler etkilerini hem kolinerjik sistem hem de bu bölge kaynaklı gelişebilen A β agregasyonunu engellemek yoluyla göstermektedir [96].

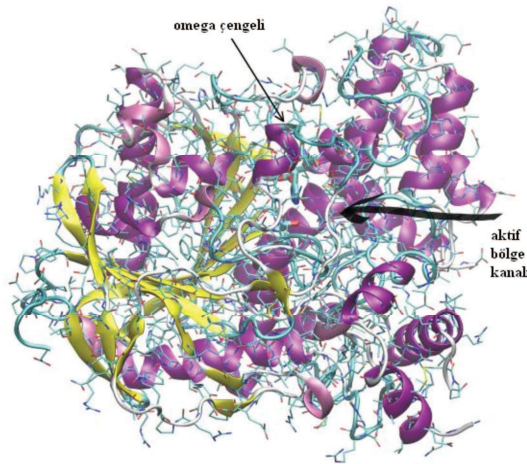
2.5. Kolinesterazlar

Kolinesterazlar, plazma ve vücut sıvılarında da bulunmak üzere kolinerjik ve kolinerjik olmayan dokularda geniş bir dağılıma sahip enzimlerdir. Substrat seçicilikleri, aşırı substrat varlığındaki davranışları ve inhibitörlere karşı duyarlılıklarına göre ikiye ayrılırlar. AChE veya gerçek kolinesteraz (AChE: E.C.3.1.1.7, asetilkolin asetil hidrolaz) (Şekil 2.50) ve BuChE veya spesifik olmayan

psödokolinesteraz (BuChE: E.C.3.1.1.8, ailkolin ail hidrolaz) olarak bilinirler. AChE; beyin ve eritrositlerde yüksek konsantrasyonda bulunurken, BuChE; serum, pankreas, karaciğer, ve santral sinir sisteminde bulunur [97].

AChE tarafından katalizlenen tepkime enzimatik olarak iki basamakta ilerler. İlk basamakta enzim güçlü bir nükleofil olarak davranır. İkinci basamakta ise enzim özgül bir serin kalıntısının nükleofilik hidroksil grubu aracılığı ile parçalayıcı grup işlevi görür. AChE'in temel fonksiyonu kolinerjik nörotransmisyonun sonlandırılmasıdır. Fakat BuChE'in da asetilkolin ve diğer kolin esterini hidroliz etmesine rağmen gerçek fonksiyonu bilinmemekle beraber; enzim, süksinilkolin, karbamatlar, aspirin, kokain gibi ester yapıdaki ilaçları, organofosfat pestisitleri, amitriptilin, sertalin gibi antidepresan ilaçları ve kimyasal savaş ajanlarını parçalama özelliği nedeniyle hem farmakolojik hem de toksikolojik açıdan önem taşımaktadır [9].

Kolinesterazlar aynı zamanda hücre yenilenmesi, farklılaşması, çeşitli etkenler sonucu oluşan strese yanıt ve amiloid oluşumunda da rol oynarlar. AChE'in aktif bölgesi, üç boyutlu yapının derinliklerindedir. Aktif bölgede anyonik ve katyonik kısımlar mevcuttur ve iki alt üniteden oluşmuştur. Birincisi negatif yüklü veya anyonik bölge ikincisi katalitik kısmı içeren esteratik bölge ya da katalitik triaddır. Diğer tüm serin hidrolazlarda olduğu gibi kolinesterazlarda da aktif lnn en önemli aminoasiti serindir. Aktif bölgede histidinin her iki enzimde de ortak olduğu ve lnn diğer önemli aminoasitinin glutamat olduğu bildirilmektedir [9].



şekil 2.50. Asetilkolinesteraz moleküler yapısı [9]

2.5.1. Kolinesteraz inhibitörleri

Kolinesteraz inhibitörlerinin farmakolojik ve toksik etkileri 100 yılı aşkın bir süredir bilinmektedir. En eski kayıtlar *Physostigma venenosum* adlı bir bitkinin Nijerya'nın Calabar sahillerinde yerliler tarafından kullanılmasına aittir. Jobst ve Hesse tarafından 1864 yılında bu bitkinin çekirdeklerinden ilk alkaloid izole edilmiş ve fizostigmin adını almıştır. Benzer bir madde olan neostigmin ise ilk kez 1930'larda gastrointestinal sistem ve mesane güçsüzlüklerinin tedavisinde kullanılmış olup miyastenia gravis tedavisinde güvenilir bir ilaç olarak yerini almıştır [98].

Kolinesteraz inhibitörleri değişik sınıflara ait olup enzimlere bağlanma mekanizmaları açısından tersinir ya da tersinmez olarak etki edebilmektedir.

2.5.1.1. Tersinir (dönüşümlü) inhibitörler

Tersinir inhibitörler, enzimin aktif merkez oyuğunun tabanında, periferik bölgenin iç kenarlarında veya iki bölge arasında uzanarak nonkovolent kompleksler meydana getirirler (Şekil 2.51).

Günümüzde Alzheimer hastalığı tedavisi için onayı olan farmakolojik ajanlar asetilkolinesteraz inhibitörleri ve memantindir. Asetilkolinesteraz inhibitörlerinden ilk çıkan takrinin hepatotoksisite nedeniyle kaldırılmasından sonra şu an kullanımda olan asetilkolinesteraz inhibitörleri donepezil, rivastigmin ve galantamindir. Bu ajanlar asetilkolinesteraz enzimini inhibe etmek yoluyla Alzheimer hastalığında azalan en önemli nörotransmitter olan asetilkolinin sinaptik aralıkta seviyesinin artmasını sağlar. Erken ve orta evrede klasik tedavilerdir. Memantin ise NMDA reseptörleri üzerinden etki ederek glutamat aracılı eksitotoksisiteyi inhibe ederek etki gösterir. Orta ve ileri evrede tek başına veya kolinesteraz inhibitörleri ile kombine olarak kullanılabilir [99].

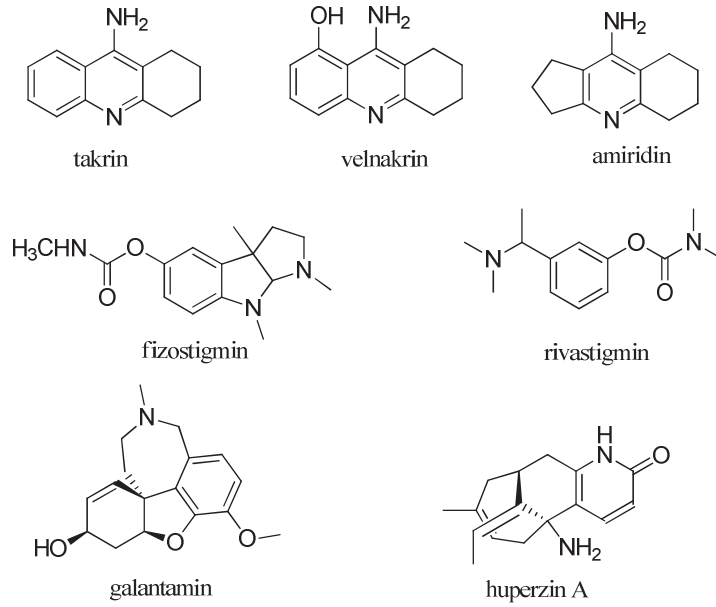
Birinci kuşak ilaçlardan olan takrin, anyonik alt bölgede iyonik bir bağ oluşturarak özgün olmayan tersinir inhibisyon sağlar. İlacın selektivitesinin bir nedeni de, santral sinir sisteminde konsantre olma eğilimidir. Yarı ömrü kısadır (3 saat) ve günde 4 kez

verilmesi gerekir. İkinci kuşak ilaçlardan donepezilin yarı ömrü çok uzundur ve bu nedenle günde tek doz uygulanabilme avantajına sahiptir. Rivastigmin ve galantamin ise günde 2 doz olarak kullanılırken, yakın zaman önce galantaminin günde tek doz kullanılan yavaş salımlı formu da piyasaya sürülmüştür [100].

Karbamat bileşikleri, karbamoilatlı kompleksler oluşturarak esteratik alt bölgede asetilkolini taklit eder ve böylelikle psödoirreversibl inhibisyona yol açar. İkinci kuşak bileşiklerden olan rivastigminin yarı ömrü 10 saat kadardır. İnhibisyon kalıcı olmadığı için, rivastigminin etkisi psödoirreversibl olarak adlandırılmaktadır [100].

Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan tüm kolinesteraz inhibitörleri, doz yeterince yükseltildiğinde, periferik yan etkilere yol açar. Ne yazık ki, bu ilaç sınıfının pek çok üyesi için, en yüksek etkinliğin gözlendiği inhibisyon düzeyi yan etkilerin yararlı etkiler karşısında ağır basmaya başladığı noktaya yakındır.

Bu yan etkiler arasında en sık karşılaşılanlar dispepsi, bulantı, kusma, ishal ve yüzde ateş basması, kas krampları, bradikardi, senkop ve yorgunluktur. Daha az görülen yan etkiler arasında baş dönmesi, baş ağrısı ve burun akıntısı bulunmaktadır. Kolinesteraz inhibisyonu çok ileri bir noktaya vardığında bradikardi, kaslarda seğirme ve ekstrapramidal semptomlar ortaya çıkar. İkinci kuşak asetilkolinesteraz inhibitörleri olan donepezil, rivastigmin ve galantamin genellikle daha yüksek düzeyde kolinesteraz inhibisyonu sağlayıp, daha az sayıda kolinerjik yan etkiye yol açar. Bunun muhtemel nedenleri arasında yarı ömürlerinin uzun olması, asetilkolinesteraz spesifisitelerinin yüksekliği ve santral sinir sistemindeki etki bölgeleri bulunmaktadır [100].



Şekil 2.51. Bazı kolinesteraz inhibitörlerinin yapısı

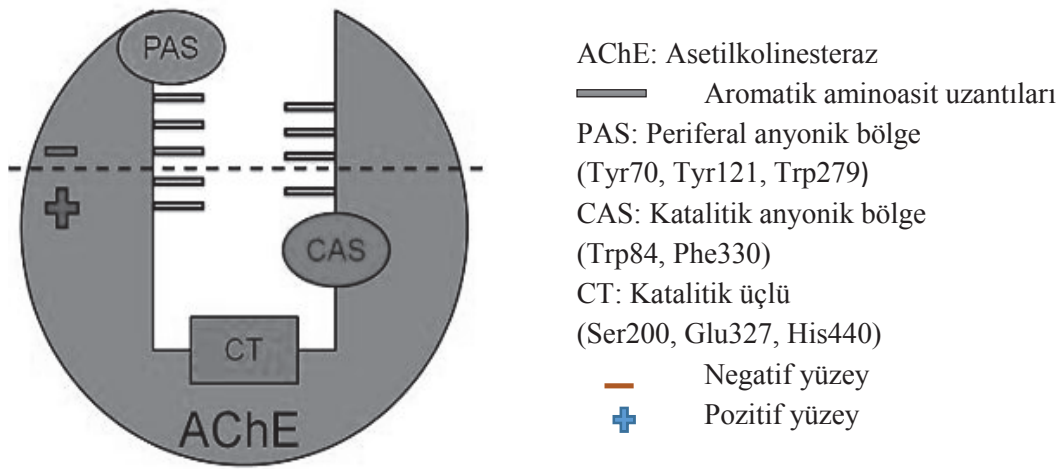
2.5.1.2. Tersinmez (dönüşümsüz) inhibitörler

Kolinesterazlar için en bilinen yaygın tersinmez inhibitörler organofosfatlar olup, organofosfat zehirlenmelerinin temel nedenidir. Bu bileşiklerin fosfor grupları enzimin aktif serinindeki hidroksili fosforilleyerek substrat hidrolizini engeller [101].

2.5.2. İnhibisyon mekanizması

Torpedo californica'dan elde edilen AChE'nin kristalografik olarak yapısı incelendiğinde başlıca üç önemli bölge (Şekil 2.52) olduğu belirlenmiştir. Bunlar; a) aktif bölgenin altında Ser200, His440 ve Glu327 içeren katalitik üçlü, b) katalitik üçlünün çevresinde Trp84, Tyr130, Gly199, His441 ve His444 içeren katalitik anyonik bölge (CAS), c) (PAS) Tyr70, Asp72, Tyr121, Trp279 ve Tyr334 içeren periferik anyonik bölgedir [102]. AChE inhibisyonu; geri dönüşümsüz (organofosfatlar katalitik üçlünün serin kalıntısıyla güçlü bir kovalent bağ yapar), yarı geri dönüşlü (karbamatlar kullanıldığında, bunlar serini yavaş bir şekilde hidroliz ederek enzim yeniden aktif hale gelir), ve geri dönüşlü (aktif veya periferik bölgeler elektrostatik etkileşimlerle kovalent olmayan geçici bağlanma yaparlar) olmak üzere üç şekilde gerçekleşir. Amit yada imid temelli AChE inhibitörleri; üzerlerinde bulunan N ve O atomunun ortaklanmamış elektron çiftlerinden dolayı

enzimin aktif bölge uçlarıyla (Tyr72, Tyr124, Tyr203 ve Tyr337) etkileşerek hidrojen bağı donörü olarak davranır ve aynı zamanda katalitik üçlü bölgedeki Ser203-Glu334-His447 ile oksijen ve azot atomları tarafından etkileşirler. Karbamat, üre, sülfonamid içeren bileşiklerin NH grubu ile Tyr70 ve His447 arasında hidrojen bağı oluşturduğu rapor edilmiştir. Trisiklik ve heterosiklik halka türevlerinden takrin, kuinolizidinil ve indolinon katalitik anyonik bölge ile güçlü paralel π - π (π - π) etkileşimi yaparak enzimi inhibe ederler [103].



Şekil 2.52. Asetilkolinesteraz enziminin şematik gösterimi [102]

2.5.3. Kolinesteraz inhibitörlerinin önemi

Kolinesteraz inhibitörleri yalnızca Alzheimer tedavisinde değil birçok alanda semptomatik tedavi olarak kullanılan bir ilaç grubudur. Bu ilaçların, hafif bilişsel bozukluklar, Lewy cisimciklerine bağlı demans, Parkinson demansı, vasküler demans, Korsakoff hastalığı, Down sendromu ve travmatik beyin hasarı gibi hastalıkların tedavisinde de kullanım alanı vardır. Donezepil ve rivastigmin gibi inhibitörlerin delirium ve migrenin geri döndürülmesinde etkin olduğu bildirilmiştir [104].

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik marka ısıtıcılı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde BUCHI Rotavapor R-114 ve HEIDOLPH Labaroto 4000 marka döner buharlaştırıcı cihazları kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı. Kurutma işlemleri VACUCELL marka vakum etüvünde yapıldı. Sentezlenen maddelerin erime noktaları Barnstead Electrothermal 9200 marka cihazda belirlendi.

^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi. IR spektrumları Bruker Alpha marka spektrometrede ölçüldü. Kütle spektrumları Triple Quadrupole LC-MS-MS spektrometresinde alındı.

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck, Alfa Aesar ve Sigma-Aldrich firmalarından temin edildi. Elektrik balığından elde edilmiş olan asetilkolinesteraz (AChE, Type-VI-S, EC 3.1.1.7, 425.84 U/mg, Sigma) ve at serumundan elde edilmiş olan bütirikolinesteraz (BuChE, EC 3.1.1.8, 11.4 U/mg, Sigma) enzimleri Sigma (Steinheim, Germany) firmasından satın alındı.

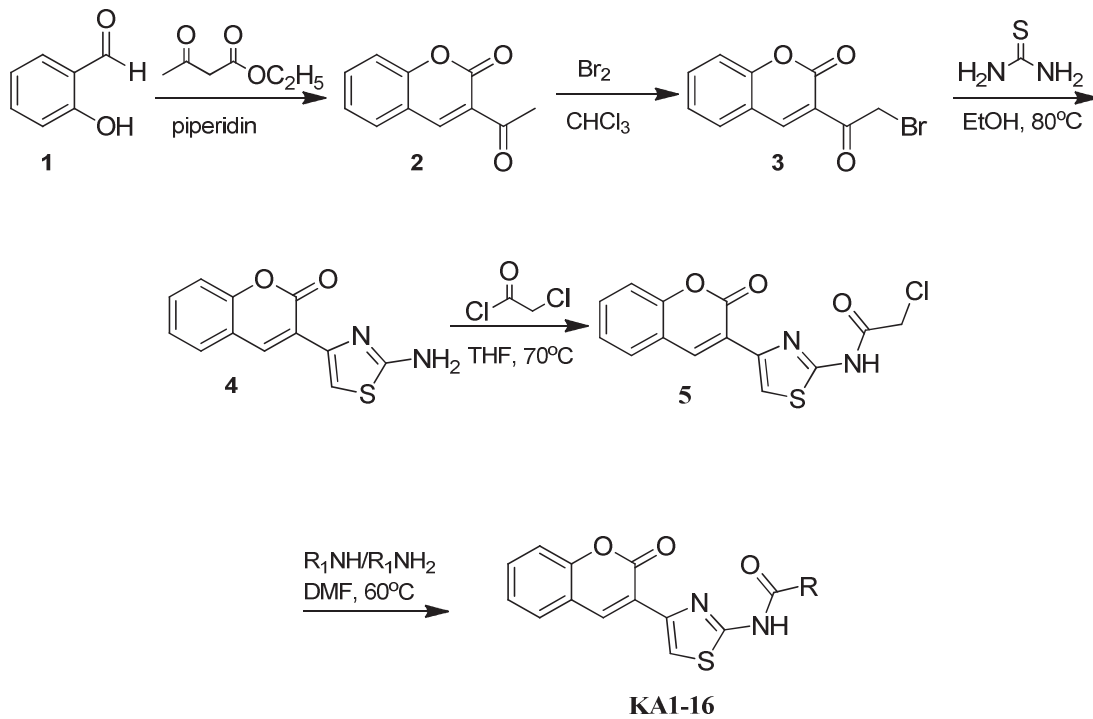
Sentezlenen maddelerin enzim aktiviteleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda ilgili uzmanlar tarafından incelendi.

Sentezlenen maddelerden benzofuran türevi bileşiklerin moleküler modelleme çalışmaları İtalya Catania Üniversitesi, Moleküler Modelleme Laboratuvarları'nda gerçekleştirildi.

3.2. Deneysel Çalışmalar

3.2.1. Kumarin türevlerinin sentezi

Yapılan çalışmada asetamit grubu içeren 16 adet yeni kumarin türevi (KA1-16), salisil aldehitten çıkılarak sentezlenmiştir. Sentez şeması Şekil 3.1’de verilmiştir.



Şekil 3.1. Kumarin türevlerinin sentez şeması

3.2.1.1. Yöntem 1: 3-Asetokumarin (2) sentezi

50 mL’lik reaksiyon balonunda 1 mol salisilaldehit (1) ve 1,25 mol etilasetoasetat çözücüsüz ortamda karıştırıldı. Üzerine 0,01 mol piperidin buz banyosu içerisinde damla damla ilave edildi. Reaksiyon bitiminde oluşan katı ürün etanolde kristallendirildi. Elde edilen kristaller vakumda süzülerek 40°C vakum etüvde kurutuldu [105].

3.2.1.2. Yöntem 2: 3-Bromoasetilkumarin (3) sentezi

100 mL'lik reaksiyon balonunda 1 mol 3-asetokumarin (2) bileşiği 50 ml kloroformda çözülerek karıştırıldı. Üzerine 1 mol brom damla damla ilave edildi. 15 dakika oda sıcaklığında, 1 saat 50°C'de karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde kloroform uzaklaştırıldı. Elde edilen katı kristaller eterde yıkanarak vakumda süzülür ve kurutuldu [106].

3.2.1.3. Yöntem 3: 3-(2-aminotiyazol-4-il)-2H-kromen-2-on (4) sentezi

250 mL'lik reaksiyon balonunda 1 mol 3-bromoasetilkumarin (3) bileşiği 75 mL etanol içinde çözüldü. Üzerine 1 mol tiyöre bileşiği ilave edildi. 80°C'de 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde balon soğutuldu. Üzerine yavaş bir şekilde 5 mL %35'lik amonyum hidroksit çözeltisi ilave edildi. Yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan katı madde vakumdan süzülür. Etanolla yıkanarak 40°C vakum etüvde kurutuldu [107].

3.2.1.4. Yöntem 4: 2-kloro-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamid (5) sentezi

250 mL'lik reaksiyon balonuna 1 mol 3-(2-aminotiazol-4-il)-2H-kromen-2-on (4) bileşiği alınarak 100 mL THF içinde çözüldü. Üzerine yavaş bir şekilde 1,25 mol kloroasetilklorür bileşiği ve katalitik miktarda Et₃N ilave edildi. Sonra 10 saat 75°C'de karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde THF evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalan katı kısım bol suyla iyice yıkanarak vakumda süzülür. 40°C vakum etüvde bir gece kurutuldu.

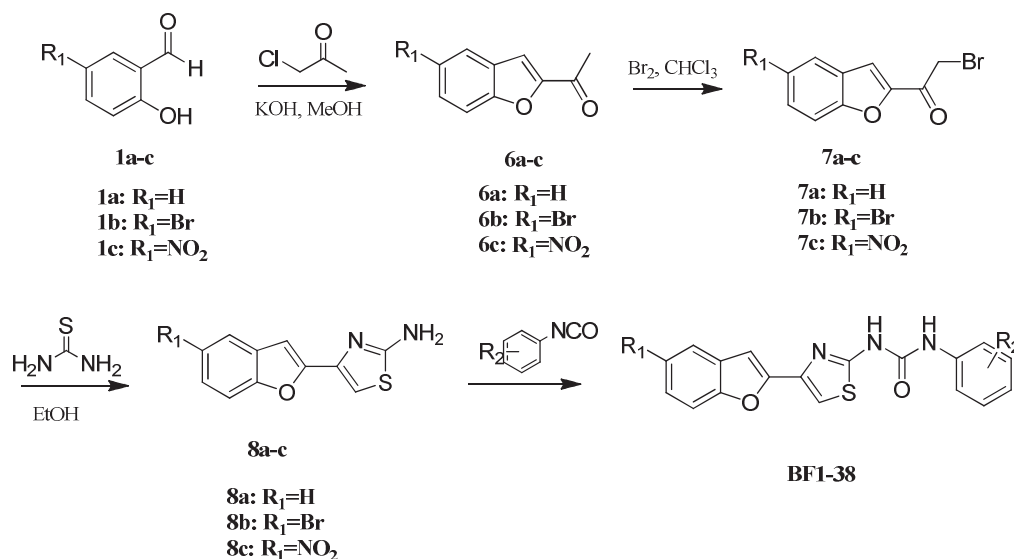
3.2.1.5. Yöntem 5: N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)-2-(RN-1-il)asetamid (KA.1-16) sentezi

2-kloro-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-yl)asetamid (5) bileşiğinden 0,001 mol 25 mL reaksiyon balonuna alındı. Üzerine 10 mL DMF ve 0,00125 mol Et₃N ilave edildi. Madde çözüldükten sonra üzerine 0,00185 mol amin bileşiği ilave edildi. Bir

gece 60°C’de karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde çözücü soğutulup buzlu suya döküldü. Sonra bu sulu karışım CH₂Cl₂ ile ekstrakte edildi. Elde edilen organik faz Na₂SO₄ ile kurutulup çözücü evaporatörde uçuruldu. Balonda kalan katı kısım etanolde kristallendirildi. Vakumda süzülerek 40°C’de bir gece vakum etüvde kurutuldu.

3.2.2. Benzofuran türevlerinin sentezi

Yapılan çalışmada üre grubu içeren 38 adet yeni benzofuran türevi, salisil aldehitten çıkılarak sentezlenmiştir. Sentez şeması Şekil 3.2’de verilmiştir.



Şekil 3.2. Benzofuran türevlerinin sentez şeması

3.2.2.1. Yöntem 6: 2-asetil benzofuran (6a-c) sentezi

250 mL’lik reaksiyon balonuna 1 mol salisil aldehit türevi (1a-c) alınarak üzerine 1 mol KOH ve 150 mL metanol çözücüsü ilave edilerek yarım saat 70°C’de karıştırıldı. Yarım saat sonunda balon soğutuldu ve buz banyosuna alındı. Damlatma hunisi ile üzerine yavaşça sıcaklık 0-10°C’yi geçmeyecek şekilde 1,2 mol kloroaseton bileşiği damla damla ilave edildi. 6a ve 6b için iki saat, 6c için 48 saat 70°C’de karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde metanol evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalan kısım CH₂Cl₂’de üç kez ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirilerek susuz

Na₂SO₄ ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırılarak elde edilen katı madde etanolde kristallendirildi [108].

3.2.2.2. Yöntem 7: 2-bromoasetil benzofuran (7a-c) sentezi

100 mL'lik reaksiyon balonunda 1 mol 3-asetokumarin (6a-c) bileşiği 50 ml kloroformda çözülerek karıştırıldı. Üzerine 1 mol brom damla damla ilave edildi. 15 dakika oda sıcaklığında, daha sonra 50°C'de 6a için 1 saat, 6b ve 6c için iki saat daha karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde kloroform evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen katı kristaller eterde yıkanarak vakumda süzülme ve kurutuldu [108].

3.2.2.3. Yöntem 8: 4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-amin (8a-c) sentezi

250 mL'lik reaksiyon balonuna 1mol 3-bromoasetilbenzofuran (7a-c) türevleri 75 mL etanol içinde çözüldü. Üzerine 1 mol tiyoüre bileşiği ilave edildi. 80°C'de 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde balon soğutuldu. Üzerine yavaş bir şekilde 5 mL %35'lik amonyum hidroksit çözeltisi ilave edildi. Yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Oluşan katı madde vakumdan süzülme. Etanolla yıkanarak 40°C vakum etüvde kurutuldu [109].

3.2.2.4. Yöntem 9: 1-(4-(benzofuran-2-il)tiazol-2-li)-3-arilüre (BF1-31) sentezi

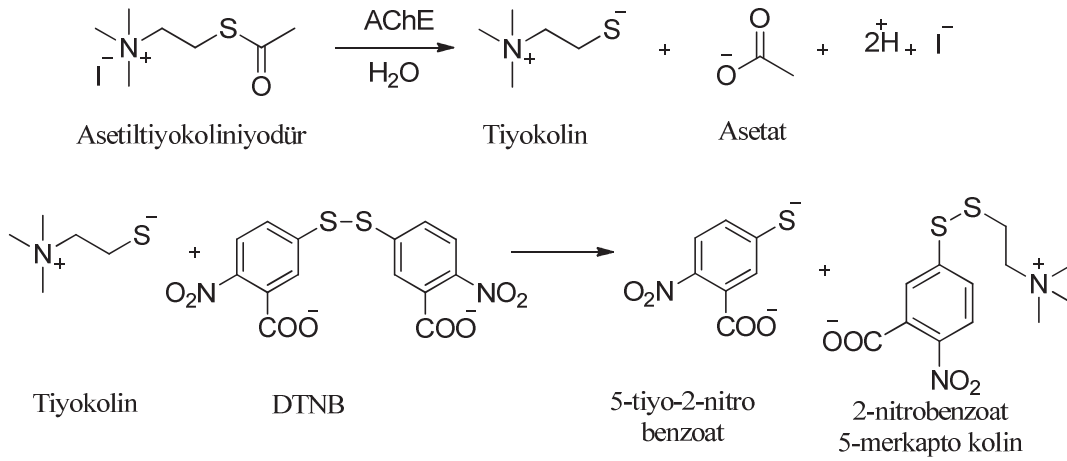
4-(benzofuran-2-il)tiyazol-2-amin (8a-b) türevlerinden 0,001 mol 50 mL reaksiyon balonuna alındı. Üzerine 35 mL THF ve 0,00125 mol Et₃N ilave edildi. Madde çözüldükten sonra üzerine 0,00125 mol izosiyanat bileşiği ilave edildi. Bir gece 70°C'de karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde çözücü soğutulup çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Kalan katı kısım safsızlıklardan uzaklaştırmak için sıcak etanolde yıkandı. Vakumda süzülerek 40°C'de bir gece vakum etüvde kurutuldu.

3.2.2.5. Yöntem 10: 1-(4-(5-nitrobenzofuran-2-il)tiyazol-2-il)-3-arilüre (BF32-38) sentezi

4-(5-nitrobenzofuran-2-il)tiyazol-2-amin (8c) türevlerinden 0,001 mol 25 mL reaksiyon balonuna alındı. Üzerine 5 mL DMF ve 0,00125 mol DBU ilave edildi. Madde çözüldükten sonra üzerine 0,00125 mol izosiyanat bileşiği ilave edildi. Üç gün 70°C’de karıştırıldı. Reaksiyon bitiminde çözüzü soğutulup buzlu suya döküldü. Oluşan katı kısım vakumda süzülüp kurutuldu. Kuruyan madde sıcak etanolde yıkanarak safsızlıkları uzaklaştırıldı. Vakumda süzülerek 40°C’de bir gece vakum etüvde kurutuldu.

3.2.3. Kolinesteraz enzimlerinin aktivite tayini

Asetil ve bütirilkolinesteraz inhibitörlerinin etkisi, Ellman tarafından geliştirilmiş olan spektrofotometrik metodun uygulanmasıyla ölçülmüştür [100]. AChE ve BuChE enzimleri ile substratları olarak asetiltiyokolin iyodür ve bütiriltiyokolin klorür kullanılmıştır. DTNB (5,5’-ditiyo-bis(2-nitrobenzoik) asit) kolinesteraz aktivitesinin ölçülmesi için kullanılmıştır. Kontrol ve test bileşiklerini çözmek amacı ile etanol/propanol çözücü olarak kullanılmıştır. 150 µL 100 mM sodyum fosfat tamponu (pH:8) farklı konsantrasyonlarda 10 µL etanolde çözünmüş örnek çözeltisi ve 20 µL AChE (5.32×10^{-3} U) veya BuChE ($6,85 \times 10^{-3}$ U) çözeltileri karıştırılmış ve 25 °C de 15 dakika inkübe edilmiştir. Reaksiyon 10 µL asetiltiyokolin iyodür (0.7 mM) veya bütiriltiyokolin klorür (0.2 mM) eklenmesiyle reaksiyon başlatılmıştır. Bu substratların hidrolizi ile oluşan tiyokolin ve DTNB’nin reaksiyonu sonucu sarı renkli 5-tiyo -2-nitrobenzoat anyonununun oluşumu 412 nm dalga boyunda absorbansın ölçülmesi ile spektrofotometrik olarak gözlenmiştir. Reaksiyon Şekil 3.3’de verilmiştir. Referans bileşiği olarak galantamin kullanılmıştır. Sonuçların doğruluğunu onaylamak için testler üç kez tekrar edilmiştir [110].



Şekil 3.3. Ellman Reaksiyonu

3.2.4. Sentezlenen bileşiklerin inhibisyon etkilerinin belirlenmesi

Sentezlenen bileşiklerin inhibisyon etkilerini belirlemek için önce Ellman metoduna göre beş konsantrasyon ve üç paralel olarak maddelerin absorbans değerleri ölçüldü. Bu absorbans değerlerinden denklem 3.1'e göre % inhibisyon değerleri hesaplandı.

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

A_{kontrol} : Kontrol absorbans değeri

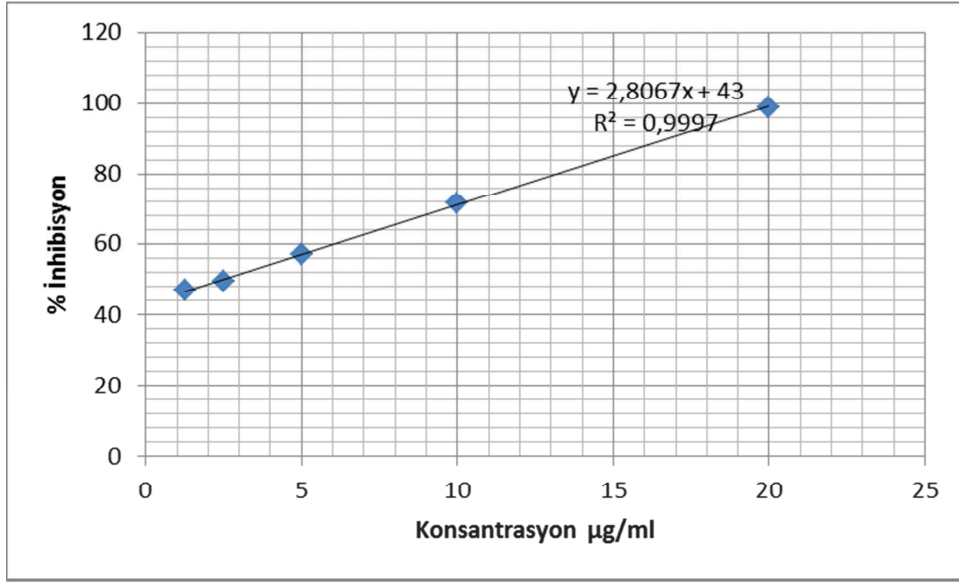
$A_{\text{örnek}}$: Örnek absorbans değeri

Örneğin KA1 bileşiğinin % inhibisyon değerleri şu şekildedir:

Tablo 3.1. KA1 bileşiğinin % inhibisyon/ konsantrasyon değerleri

Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	1,25	2,5	5	10	20
% İnhibisyon	46,74	49,57	59,95	71,54	98,96

Bu değerlere göre % inhibisyon/ konsantrasyon grafiği çizilerek (Şekil 3.4) grafik denkleminde KA1 bileşiğinin IC_{50} değeri hesaplanmıştır.

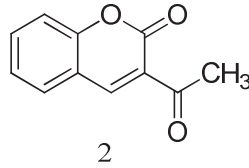


Şekil 3.4. KA1 molekülünün % İnhibisyon/Konsantrasyon grafiği

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

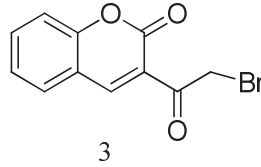
4.1. Sentezlenen Kumarin Türevlerinin Spektral Verileri

3-Asetokumarin (2) (Şekil 4.1) açık sarı kristal şeklinde %96 verimle yöntem-1'e göre sentezlendi. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 2.73 (3H, s), 7.33-7.39 (2H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 8.52 (1H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ /ppm: 30.9, 116.9, 118.4, 124.6, 125.2, 130.5, 137.0, 147.8, 155.5, 159.5, 195.7; ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Şekil EK 1 ve EK 2'de verilmiştir.



Şekil 4.1. 2 numaralı bileşiğin yapısı

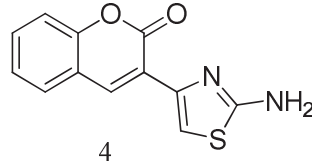
3-bromoasetilkumarin (3) (Şekil 4.2.) beyaz kristal şeklinde %96 verimle yöntem-2'ye göre sentezlendi. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ /ppm: 4.83 (2H, s), 7.28-7.49 (2H, m), 7.60-7.81 (2H, m), 8.56 (1H, s); ^1H NMR spektrumu Şekil EK 3'de verilmiştir.



Şekil 4.2. 3 numaralı bileşiğin yapısı

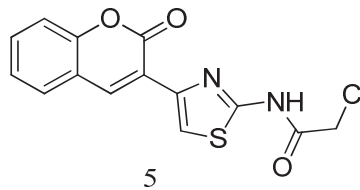
3-(2-aminotiyazol-4-il)-2H-kromen-2-on (4) (Şekil 4.3.) sarı parlak kristal şekline %96 verimle yöntem-3'e göre sentezlendi. EN. 226-228 °C; IR: 3376, 3310, 1694, 1642, 1504, 1376, 1093, 758; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ /ppm: 7.16 (2H, s, NH_2), 7.33-7.43 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.59 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=7.9$ Hz),

8.49 (1H, s); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 109.4, 116.5, 119.9, 121.1, 125.3, 129.3, 132.1, 138.7, 143.9, 152.8, 159.4, 168.1; ^1H NMR, ^{13}C NMR ve IR spektrumları sırasıyla EK 4, EK 5 ve EK 6'da verilmiştir.



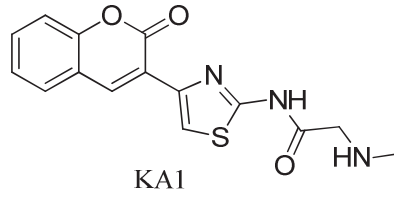
Şekil 4.3. 4 numaralı bileşiğin yapısı

2-kloro-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-yl)asetamit (5) (Şekil 4.4.) kirli yeşil renğinde katı halde %96 verimle yöntem-4'e göre sentezlendi. IR: 3171, 3134, 2981, 1707, 1658, 1568, 1316, 1094, 737; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ /ppm: 4.41 (2H, s), 7.36-7.47 (2H, m), 7.63 (1H, t, J= 7.02 Hz), 7.83 (1H, d, J= 7.9 Hz), 8.04 (1H, s), 8.57 (1H, s), 12.68 (1H, s, NH); LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ için; bulunan: 320 [M^+]. ^1H NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 7- EK 9'da verilmiştir.



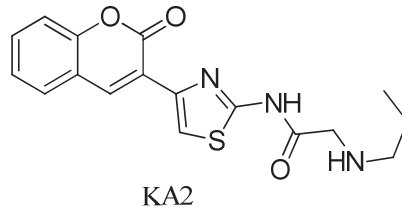
Şekil 4.4. 5 numaralı bileşiğin yapısı

2-(metilamino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamit (KA1) (Şekil 4.5.) sarı renkli katı halde %60 verimle yöntem-5'e göre sentezlendi. EN. 168-170 $^{\circ}\text{C}$; IR: 3291, 3138, 1708, 1689, 1557, 1250, 1178, 1032, 783 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 2.55 (3H, s), 3.50 (2H, s, CO- CH_2 -N), 7.28-7.38 (2H, m), 7.50-7.61 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.58 (1H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ /ppm: 36.9, 54.1, 114.8, 116.3, 119.5, 121.0, 124.8, 128.4, 131.6, 138.8, 152.9, 156.9, 159.7, 170.5; LC-MS-MS(ESI+) (m/z) $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için; bulunan: 315 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 10- EK 13'de verilmiştir.



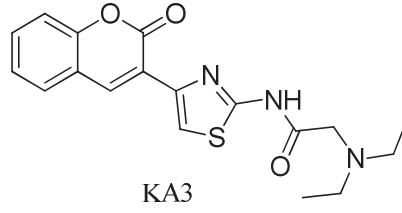
Şekil 4.5. KA1 numaralı bileşiğin yapısı

N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)-2-(propilamino)asetamit (KA2) (Şekil 4.6.) açık kahverenkli katı halde %71 verimle yöntem-5'e göre sentezlendi. EN. 138-140 °C; IR: 3304, 3178, 2958, 1710, 1653, 1542, 1253, 1091, 784 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 0.99 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.59-1.66 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.52 (2H, s, CO- CH_2 -N), 7.27-7.36 (2H, m), 7.50-7.61 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.57 (1H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 11.8, 23.4, 52.1, 52.5, 115.3, 116.6, 119.7, 121.1, 124.8, 128.5, 131.6, 138.9, 142.7, 153.1, 156.8, 159.9, 170.7; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için; bulunan: 343 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 14- EK 17'de verilmiştir.



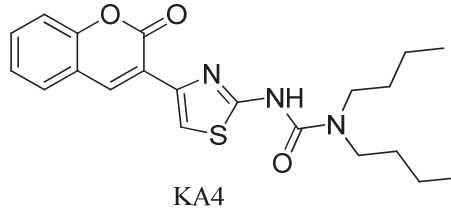
Şekil 4.6. KA2 numaralı bileşiğin yapısı

2-(dietilamino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamit (KA3) (Şekil 4.7) krem renkli katı halde %59 verimle yöntem-5'e göre sentezlendi. EN. 150-152 °C; IR: 3269,3148, 2975, 1726, 1703, 1528, 1435, 1269, 1092, 781 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 1.13 (6H, t, $J=7.02$ Hz), 2.70 (4H, q, $J=7.02$ Hz), 3.29 (2H, s, CO- CH_2 -N), 7.27-7.37 (2H, m), 7.52 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.14 (1H, s), 8.59 (1H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 12.4, 49.1, 57.0, 115.4, 116.6, 119.7, 121.1, 124.8, 128.4, 131.6, 138.9, 142.8, 153.1, 156.8, 159.9, 170.7; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için; bulunan: 357 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 18- EK 21'de verilmiştir.



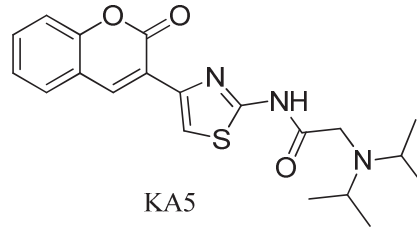
Şekil 4.7. KA3 numaralı bileşiğin yapısı

2-(dibütilamino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamit (KA4) (Şekil 4.8.) krem renkte katı halde %70 verimle yöntem-5'e göre sentezlendi. EN. 166-168 °C; IR: 3289, 3142, 2956, 1724, 1700, 1525, 1269, 1093, 782 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 0.95 (6H, t, $J=7.3$ Hz), 1.34-1.56 (8H, m), 2.59 (4H, t, $J=7.3$ Hz, N- CH_2), 3.30 (2H, s, CO- CH_2 -N), 7.28-7.37 (2H, m), 7.52 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.61 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.14 (1H, s), 8.59 (1H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 14.2, 20.8, 29.5, 55.7, 58.2, 115.3, 116.6, 119.7, 121.2, 124.8, 128.5, 131.6, 139.0, 142.8, 153.2, 156.7, 159.9, 170.7; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için; bulunan: 413 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 22- EK 25'de verilmiştir.



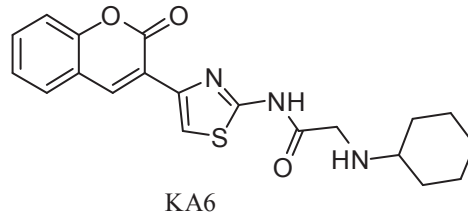
Şekil 4.8. KA4 numaralı bileşiğin yapısı

2-(diizopropilamino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamit (KA5) (Şekil 4.9.) sarı renkte katı halde %20 verimle yöntem-5'e göre sentezlendi. EN. 160-162 °C; IR: 3342, 3141, 2984, 1717, 1651, 1562, 1468, 1094, 747 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 1.31-1.42 (8H, m), 3.59-3.66 (6H, m), 4.05 (2H, s, CO- CH_2 -N), 7.22-7.33 (2H, m), 7.46 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.06 (1H, s), 8.81 (1H, s); ^{13}C NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) δ/ppm : 7.9, 53.7, 61.1, 114.2, 116.0, 120.1, 121.7, 124.5, 128.1, 130.7, 138.2, 141.9, 152.6, 160.4, 166.1, 168.1; LC-MS-MS(ESI+) (m/z) $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için; bulunan: 387 [MH^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 26- EK 29'da verilmiştir.



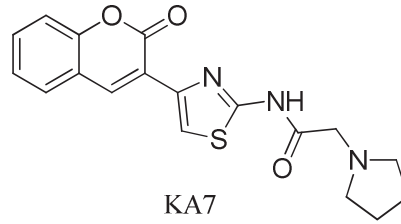
Şekil 4.9. KA5 numaralı bileşiğin yapısı

2-(sikloheksilamino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamit (KA6) (Şekil 4.10.) koyu sarı renkte katı halde %77 verimle yöntem-5'e göre sentezlendi. EN. 156-159 °C; IR: 3301, 3160, 2988, 1712, 1651, 1557, 1254, 1089, 753 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 1.14-1.31 (4H, m), 1.67-1.97 (6H, m), 2.45-2.52 (1H, m), 3.54 (2H, s, CO-CH₂-N), 7.28-7.39 (2H, m), 7.51-7.63 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.61 (1H, s); ¹³C NMR (CDCl₃+ DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ /ppm: 25.1, 26.4, 33.9, 49.8, 58.17, 115.4, 116.6, 119.7, 121.1, 124.8, 128.5, 131.6, 139.0, 142.8, 153.1, 156.8, 159.9, 171.3; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₂₀H₂₁N₃O₃S için; bulunan: 383 [M⁺]. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 30- EK 33'de verilmiştir.



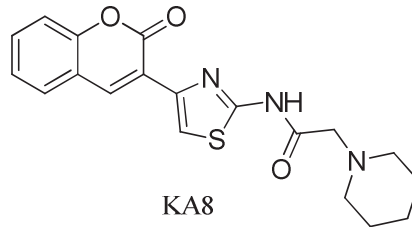
Şekil 4.10. KA6 numaralı bileşiğin yapısı

N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)-2-(pirolidin-1-il)asetamit (KA7) (Şekil 4.11.) sarı renkte katı halde %20 verimle yöntem-5'e göre sentezlendi. EN. 160-161 °C; IR321, 3140, 2953, 1709, 1529, 1268, 1092, 760 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 1.91 (4H, s, br), 2.74 (4H, s, N-CH₂, br), 3.43 (2H, s, CO-CH₂-N), 7.27-7.38 (2H, m), 7.51-7.61 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.58 (1H, s); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 24.3, 55.0, 58.0, 115.5, 116.6, 119.7, 121.1, 124.8, 128.4, 131.7, 138.9, 142.7, 153.1, 156.9, 159.9, 169.7; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₁₈H₁₇N₃O₃S için; bulunan: 355 [M⁺]. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 34- EK 37'de verilmiştir.



Şekil 4.11. KA7 numaralı bileşiğin yapısı

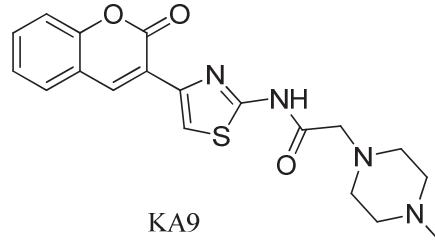
N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)-2-(piperidin-1-il)asetamit (KA8) (Şekil 4.12.) gri renkte katı halde %80 verimle yöntem-5'e göre sentezlendi. EN. 167-170 °C; IR: 3273, 3145, 2931, 1719, 1682, 1545, 1251, 1093, 756 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 1.52 (2H, s, br), 1.68-1.75 (4H, m), 2.58 (4H, s, N- CH_2 , br), 3.22 (2H, s, CO- CH_2 -N), 7.27-7.39 (2H, m), 7.54 (1H, t, $J=8.4$ Hz), 7.62 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.15 (1H, s), 8.61 (1H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 23.7, 26.3, 55.3, 62.0, 115.4, 116.6, 119.7, 121.1, 124.8, 128.5, 131.7, 138.9, 142.7, 153.1, 156.8, 159.9, 169.6; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için; bulunan: 369 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 38- EK 41'de verilmiştir.



Şekil 4.12. KA8 numaralı bileşiğin yapısı

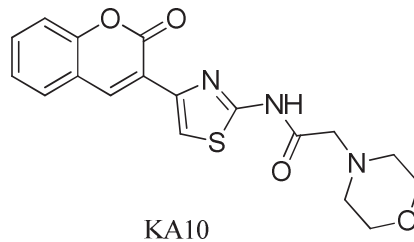
2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamit (KA9) (Şekil 4.13.) sarı renkte katı halde %60 verimle yöntem-5'e göre sentezlendi. EN. 189-191 °C; IR: 3291, 3144, 2934, 1721, 1705, 1528, 1170, 1088, 753 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 2.36 (3H, s), 2.58 (4H, s, N- CH_2 , br), 2.70 (4H, s, N- CH_2 , br), 3.29 (2H, s, CO- CH_2 -N), 7.32 (1H, td, $J=1.17, 7.3$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.54 (1H, td, $J=1.75, 7.3$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=1.75, 7.9$ Hz), 8.15 (1H, s), 8.59 (1H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 46.2, 53.8, 55.2, 61.1, 115.5, 116.6, 119.6, 121.0, 124.8, 128.4, 131.7, 138.9, 142.7, 153.1, 156.7, 159.8, 168.9; LC-MS-

MS(ESI-) (m/z) C₁₉H₂₀N₄O₃S için; bulunan: 384 [M⁺]. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 42- EK 45’de verilmiştir.



Şekil 4.13. KA9 numaralı bileşiğin yapısı

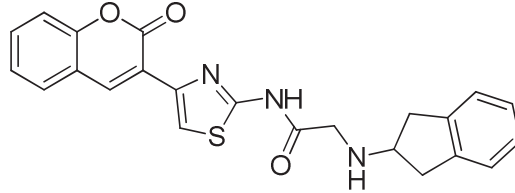
2-morfolin-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamit (KA10) (Şekil 4.14.) krem renkte katı halde %80 verimle yöntem-5’e göre sentezlendi. EN. 198-200 °C; IR: 3341, 157, 2930, 1715, 1528, 270, 1092, 766cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 2.64 (4H, s, N-CH₂, br), 3.29 (2H, s, CO-CH₂-N), 3.85 (4H, s, O-CH₂, br), 7.26-7.39 (2H, m), 7.55 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.62 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.17 (1H, s), 8.60 (1H, s), 10.27 (1H, s, NH); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm: 54.1, 61.7, 67.1, 115.5, 116.6, 119.6, 121.0, 124.8, 128.5, 131.7, 138.9, 142.8, 153.1, 156.6 159.8, 168.5; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₁₈H₁₇N₃O₄ için; bulunan: 371 [M⁺]. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 46- EK 49’da verilmiştir.



Şekil 4.14. KA10 numaralı bileşiğin yapısı

2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamit (KA11) (Şekil 4.15.) sarı renkte katı halde %60 verimle yöntem-5’e göre sentezlendi. EN. 156-158 °C; IR: 3306, 3137, 2900, 1712, 1692, 1554, 1267, 1101, 742 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 2.85 (2H, dd, J=4.68, 15.81 Hz), 3.23 (2H, dd, J=6.73, 15.81), 3.58 (2H, s, CO-CH₂-N), 3.69-3.73 (1H, m), 7.20-7.35 (6H, m), 7.51 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.58 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.12 (1H, s), 8.53 (1H, s); ¹³C

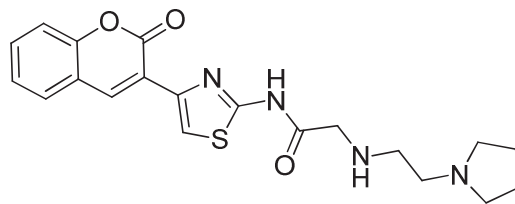
NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 40.0, 50.5, 60.2, 115.3, 116.6, 119.7, 121.1, 124.8, 125.2, 127.0, 128.4, 131.6, 139.0, 141.1, 142.8, 153.1, 156.6, 159.9, 170.5; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₂₃H₁₉N₃O₃S için; bulunan: 416 [M⁺]. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 50- EK 53’de verilmiştir.



KA11

Şekil 4.15. KA11 numaralı bileşiğin yapısı

N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)-2-((2-(pirolidin-1-il)etil)amino)asetamit (KA12) (Şekil 4.16.) açık sarı renkte katı halde %35 verimle yöntem-5’e göre sentezlendi. EN. 130-135 °C; IR: 3283, 3152, 2954, 1710, 1654, 1553, 1257, 1091, 757 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 1.91 (4H, s, br), 2.63-2.67 (6H, m), 2.88 (2H, t, *J*=6.1 Hz), 3.56 (2H, s, CO-CH₂-N), 7.28-7.38 (2H, m), 7.51-7.57 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.58 (1H, s); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 23.8, 48.7, 52.4, 54.0, 55.3, 115.2, 116.6, 119.7, 121.3, 124.8, 128.3, 131.5, 138.7, 142.7, 153.1, 157.5, 159.9, 171.9; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₂₀H₂₂N₄O₃S için; bulunan: 398 [M⁺]. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR e MS spektrumları sırasıyla EK 54- EK 57’de verilmiştir.

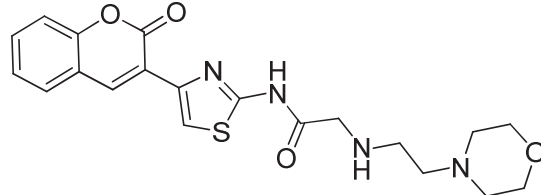


KA12

Şekil 4.16. KA12 numaralı bileşiğin yapısı

2-((2-morfolinoetil)amino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamit (KA13) (Şekil 4.17.) sarı renkte katı halde %50 verimle yöntem-5’e göre sentezlendi. EN. 150-153 °C; IR: 3359, 3181, 2934, 1702, 1681, 1536 1253, 1095, 739 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 2.53 (8H, t, *J*=5.8 Hz), 2.85 (2H, t, *J*=5.5 Hz), 3.55 (2H, s, CO-CH₂-N), 3.86 (2H, t, *J*=4.6 Hz), 7.27-7.49 (2H, m), 7.52-7.60 (2H, m),

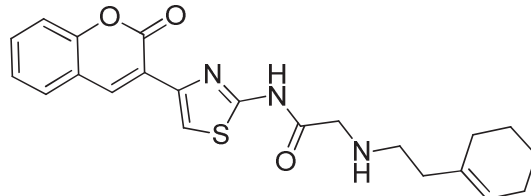
8.12 (1H, s), 8.57 (1H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ /ppm: 46.5, 52.1, 53.9, 57.9, 66.9, 115.2, 116.5, 119.7, 121.1, 124.8, 128.5, 131.6, 138.9, 142.7, 153.1, 157.1, 159.9, 171.3; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ için; bulunan: 414 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 58-EK 61’de verilmiştir.



KA13

Şekil 4.17. KA13 numaralı bileşiğin yapısı

2-((2-(sikloheks-1-en-1-il)etil)amino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamid (KA14) (Şekil 4.18.) sarı renkte katı halde %40 verimle yöntem-5’e göre sentezlendi. EN. 164-166 °C; IR: 3295, 3177, 3150, 2987, 1710, 1650, 1550, 1258, 1094, 761 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 1.64 (4H, s, br), 1.96 (2H, s, br), 2.07 (2H, s, br), 2.20 (2H, t, $J=6.15$ Hz), 2.79 (2H, t, $J=6.44$ Hz), 3.51 (2H, s, CO- CH_2 -N), 5.54 (1H, s, br), 7.29-7.39 (2H, m), 7.51-7.61 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.60 (1H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ /ppm: 22.7, 23.0, 25.5, 28.3, 38.4, 48.0, 52.0, 115.5, 119.7, 121.1, 123.9, 124.8, 128.4, 131.6, 134.9, 138.9, 142.8, 153.1, 156.8, 159.9, 170.7; LC-MS-MS(ESI+) (m/z) $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için; bulunan: 411 [MH^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK62-EK 65’de verilmiştir.

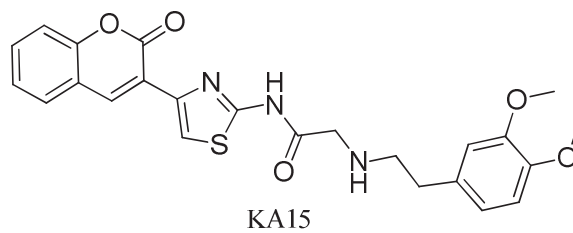


KA14

Şekil 4.18. KA14 numaralı bileşiğin yapısı

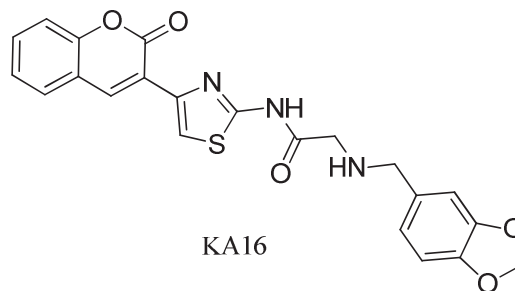
2-((3,4-dimetoksifenetil)amino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamid (KA15) (Şekil 4.19.) sarı renkte katı halde %60 verimle yöntem-5’e göre sentezlendi. EN. 90-92 °C; IR: 3288, 3143, 2993, 1714, 1654, 1513, 1258, 1091, 123, 924, 754

cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 2.82 (2H, t, $J=6.15$ Hz), 2.99 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 3.51 (2H, s, CO- CH_2 -N), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.76-6.85 (3H, m), 7.27-7.35 (2H, m), 7.52 (2H, t, $J=8.4$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.11 (1H, s), 8.61 (1H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ /ppm: 36.0, 51.6, 52.0, 56.0, 56.1, 111.6, 111.8, 115.2, 116.5, 119.8, 120.9, 121.0, 124.8, 128.6, 131.6, 131.8, 139.2, 142.8, 147.9, 149.4, 153.1, 156.6, 159.9, 170.4; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ için; bulunan: 465 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 66- EK 69'da verilmiştir.



Şekil 4.19. KA15 numaralı bileşiğin yapısı

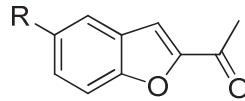
2-((benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)amino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamit (KA16) (Şekil 4.20.) sarı renkte katı halde %73 verimle yöntem-5'e göre sentezlendi. EN. 168-170 °C; IR: 3291, 3139, 2887, 1715, 1604, 1535, 1243, 1094, 924, 754 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 3.53 (2H, s, CO- CH_2 -N), 3.80 (2H, s, N- CH_2), 5.95 (2H, s, O- CH_2 -O), 6.79 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.31-7.37 (2H, m), 7.51 (1H, t, $J=7.0$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J=1.46, 7.6$ Hz), 8.13 (1H, s), 8.59 (1H, s); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ /ppm: 51.31, 54.0, 101.3, 108.5, 108.8, 115.3, 116.5, 119.7, 121.0, 121.8, 124.8, 128.5, 131.6, 132.6, 139.0, 142.7, 147.3, 148.2, 153.1, 156.6, 159.9, 170.2; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ için; bulunan: 435 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 70-EK 73'de verilmiştir



Şekil 4.20. KA16 numaralı bileşiğin yapısı

4.2. Sentezlenen Benzofuran Türevlerinin Spektral Verileri

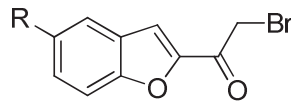
2-Asetil benzofuran (6a-c) (Şekil 4.21.) türevleri %80-90 verimle yöntem-6'ya göre sentezlendi. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 6a[1-(Benzofuran-2-il)etanon]; 2.65 (3H, s), 7.18-7.29 (2H, m), 7.35-7.46 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J= 7.6$ Hz); 6b[1-(5-Bromo-benzofuran-2-il)etanon]; 2.72 (3H, s), 7.49 (1H, d, $J= 7.3$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J= 7.3$ Hz), 7.85 (1H, s); 6c[1-(5-Nitrobenzofuran-2-il)etanon]; 2.66 (3H, s), 7.62 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J= 7.3$ Hz), 8.38 (1H, d, $J= 7.3$ Hz), 8.66 (1H, s). 6a, 6b ve 6c bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları sırasıyla EK 74, EK 75 ve EK 76'da verilmiştir.



6a-c

Şekil 4.21. 6a-c numaralı bileşiğin yapısı

2-bromoasetil benzofuran (7a-c) (Şekil 4.22.) türevleri %95 verimle yöntem-7'ye göre sentezlendi. ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 7a [1-(1-Benzofuran-2-il)-2-bromoetanon]; 4.48 (2H, s), 7.22-7.34 (1H, m), 7.44-7.76 (4H, m); 7b [2-Bromo-1-(5-bromo-1-benzofuran-2-il) etanon]; 4.41 (2H, s), 7.51 (1H, d, $J= 7.4$ Hz), 7.58(1H, s), 7.62 (1H, d, $J= 7.4$ Hz), 7.90 (1H, s); 7c [2-Bromo-1-(5-nitro-1-benzofuran-2-il) etanon]; 4.46 (2H, s), 7.62 (1H, d, $J= 7.3$ Hz), 7.69 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J= 7.3$ Hz), 8.66 (1H, s). 7a, 7b ve 7c bileşiklerinin ^1H NMR spektrumları sırasıyla EK 77, EK 78 ve EK 79'da verilmiştir.

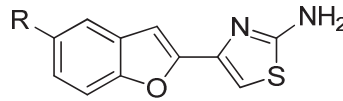


7a-c

Şekil 4.22. 7a-c numaralı bileşiğin yapısı

4-(benzofuran-2-il)tiyazol-2-amin (8a-c) (Şekil 4.23.) türevleri %96 verimle yöntem-8'e göre sentezlendi. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ /ppm: 8a [4-(benzofuran-2-

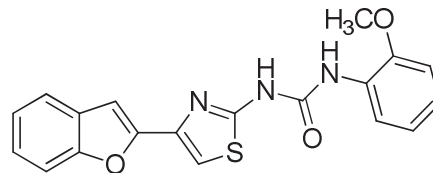
il)tiyazol-2-amin]; 6.96 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.21-7.32 (4H, m), 7.57 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=8.6$ Hz); 8b [4-(5-bromobenzofuran-2-il)tiyazol-2-amin]; 7.17 (1H, s), 7.46-7.50 (2H, m), 7.60 (1H, s), 7.94 (1H, s), 9.35 (2H, s, NH₂) ; 8c [4-(5-nitrobenzofuran-2-il)tiyazol-2-amin]; 7.19 (2H, d), 7.36 (2H, s, NH₂), 7.81 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.58 (1H, s); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ /ppm: 8a:102.6, 104.8, 111.5, 121.9, 123.8, 125.1, 129.2, 141.9, 152.9, 154.6, 169.5; 8b:104.3, 106.5, 113.8, 116.5, 124.9, 128.7, 130.8, 132.6, 148.8, 153.5, 170.6; 8c: 103.3, 106.8, 112.4, 118.2, 120.8, 130.0, 140.9, 144.5, 155.7, 157.6, 169.7; 8a, 8b ve 8c bileşiklerinin ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla EK 80-EK 85 arasında verilmiştir.



8a-c

Şekil 4.23. 8a-c numaralı bileşiğin yapısı

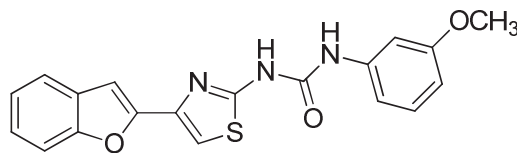
1-(4-(benzofuran-2-il)tiyazol-2-il)-3-(2-metoksifenil)üre (BF1) (Şekil 4.24.) sarı renkli katı halde 64% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 263-265 °C; IR: 3260, 3190, 3113, 2957, 1694, 1527, 1292, 1255 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ /ppm: 3.41 (3H, s, -OCH₃), 6.35-6.51 (4H, m), 6.73 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.78 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.68 (1H, t, $J=2,1$ Hz), 8.21 (1H, s, NH), 10.68 (1H, s, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ /ppm: 56.3(-OCH₃), 102.7, 104.8, 111.4, 111.6, 119.8, 121.1, 121.9, 122.5, 123.8, 125.1, 129.2, 129.4, 141.9, 148.8, 152.9, 153.4, 154.6, 163.0; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₁₉H₁₅N₃O₃S için; bulunan: 365 [M⁺]. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 86-EK 89'da verilmiştir.



BF1

Şekil 4.24. BF1 numaralı bileşiğin yapısı

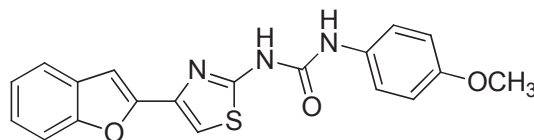
1-(4-(benzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-(3-metoksifenil)üre (BF2) (Şekil 4.25.) krem renkli katı halde 80% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 250-252 °C; IR: 3260, 3213, 3111, 2941, 1693, 1525, 1292, 1257 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ /ppm: 3.77 (3H, s, -OCH₃), 6.66 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.01 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.20–7.37 (4H, m), 7.58 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.96 (1H, s, NH), 10.87 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 55.7(-OCH₃), 103.1, 105.1, 109.0, 110.2, 111.7, 118.6, 122.0, 123.9, 125.3, 129.1, 130.4, 140.2, 140.9, 152.1, 152.4, 154.6, 154.8, 160.4; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₁₉H₁₅N₃O₃S için; bulunan: 365 [M⁺]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 90- EK 93'de verilmiştir.



BF2

Şekil 4.25. BF2 numaralı bileşiğin yapısı

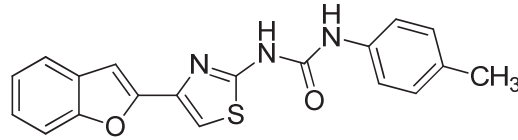
1-(4-(benzofuran-2-il)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (BF3) (Şekil 4.26.) beyaz renkli katı halde 68% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 236-238 °C; IR: 3259, 3188, 3116, 2997, 1674, 1566, 1307, 1252 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ /ppm: 3.71 (3H, s, -OCH₃), 6.90 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.24-7.33 (2H, m), 7.38 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.73 (1H, s, NH), 10.80 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 55.8(-OCH₃), 103.1, 110.1, 111.7, 114.7, 121.3, 122.0, 123.9, 125.3, 129.1, 131.9, 140.8, 152.3, 152.5, 154.8, 155.8, 160.7; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₁₉H₁₅N₃O₃S için; bulunan: 365 [M⁺]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 94-EK 97'de verilmiştir.



BF3

Şekil 4.26. BF3 numaralı bileşiğin yapısı

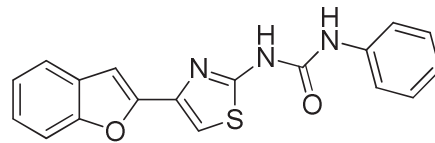
1-(4-(benzofuran-2-il)tiyazol-2-il)-3-(p-tolil)üre (BF4) (Şekil 4.27.) krem renkli katı halde 75% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 269-271 °C; IR: 3323, 3271, 3121, 2916, 1687, 1556, 1288, 1242 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ/ppm 2.24 (3H, s, 4- CH_3), 7.11 (2H, d, $J=8.2$ Hz) 7.12 (1H, s) 7.24 –7.34 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.53 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.82 (1H, s, NH), 10.81 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ/ppm : 21.0(- CH_3), 103.1, 110.1, 111.7, 119.5, 122.0, 123.9, 125.3, 129.1, 130.0, 132.5, 136.4, 140.8, 152.1, 152.4, 154.8, 160.6; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ için; bulunan: 349 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 98-EK 101'de verilmiştir.



BF4

Şekil 4.27. BF4 numaralı bileşiğin yapısı

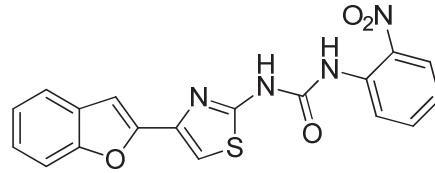
1-(4-(benzofuran-2-il)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (BF5) (Şekil 4.28.) beyaz renkli katı halde 78% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 283-285 °C; IR: 3209, 3132, 3034, 2949, 1681, 1512, 1269, 1255 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ/ppm : 7.04 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.12(1H, s), 7.24-7.34 (4H, m), 7.50 (2H, d, $J=11.5$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.93 (1H, s, NH), 10.86 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ/ppm : 103.1, 110.2, 111.7, 119.4, 122.0, 123.6, 123.9, 125.3, 129.1, 129.6, 139.0, 140.8, 152.2, 152.4, 154.8, 160.6; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ için; bulunan: 335 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 102-EK 105'de verilmiştir.



BF5

Şekil 4.28. BF5 numaralı bileşiğin yapısı

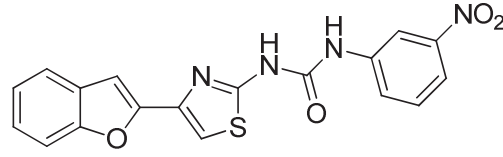
1-(4-(benzofuran-2-il)tiyazol-2-il)-3-(2-nitrofenil)üre (BF6) (Şekil 4.29.) turuncu renkli katı halde 70% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 253-255 °C; IR: 3323, 3286, 3126, 2953, 1697, 1492, 1332, 1266 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ/ppm : 7.12 (1H, s), 7.24-7.33 (3H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 7.67 (1H, dd, $J_1=1.2$ Hz; $J_2=7.0$ Hz), 7.73 (1H, td, $J_1=1.4$ Hz; $J_2=7.1$ Hz), 8.12 (1H, dd, $J_1=1.4$ Hz; $J_2=8.5$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J_1=1.2$ Hz; $J_2=8.5$ Hz), 9.92 (1H, s, NH), 12.18 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ/ppm : 103.2, 110.5, 111.7, 119.8, 122.1, 123.6, 124.0, 125.4, 126.2, 129.1, 134.3, 135.8, 138.7, 141.1, 152.1, 152.3, 154.8, 160.4; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ için; bulunan: 380 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 106-EK 109'da verilmiştir.



BF6

Şekil 4.29. BF6 numaralı bileşiğin yapısı

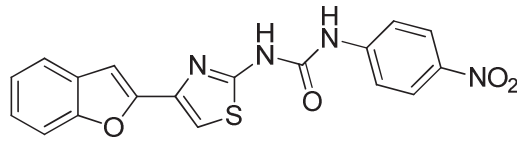
1-(4-(benzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-(3-nitrofenil)üre (BF7) (Şekil 4.30.) sarımsı renkte katı halde 65% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 257-259 °C; IR: 3325, 3210, 3151, 2980, 1691, 1527, 1344, 1294, 1246 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ/ppm : 7.16 (1H, s), 7.25-7.37 (2H, m), 7.59-7.65 (3H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J_1=1.5$ Hz; $J_2=8.2$ Hz), 8.58 (1H, s), 9.46 (1H, s, NH), 11.20 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ/ppm : 103.2, 110.5, 111.7, 113.4, 118.0, 122.1, 124.0, 125.4, 125.7, 129.1, 130.9, 140.4, 140.9, 148.7, 152.3, 152.4, 154.8, 160.3; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ için; bulunan: 380 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 110-EK 113'de verilmiştir.



BF7

Şekil 4.30. BF7 numaralı bileşiğin yapısı

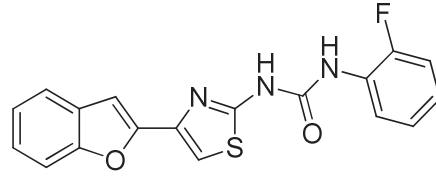
1-(4-(benzofuran-2-il)tiyazol-2-il)-3-(4-nitrofenil)üre (BF8) (Şekil 4.31.) sarımsı renkte katı halde 85% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 304-306 °C; IR: 3466, 3213, 3126, 2976, 1693, 1560, 1512, 1330, 1298, 1253 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ /ppm: 7.16 (1H, s), 7.25-7.36 (2H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.75 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 8.23 (2H, d, $J=9.1$ Hz), 9.63 (1H, s, NH), 11.16 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 103.2, 110.7, 111.7, 118.9, 122.1, 124.0, 125.4, 125.8, 129.1, 141.2, 142.5, 145.6, 152.0, 152.3, 154.8, 160.1; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ için; bulunan: 380 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 114-EK 117'de verilmiştir.



BF8

Şekil 4.31. BF8 numaralı bileşiğin yapısı

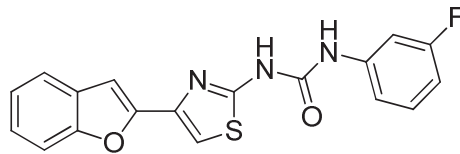
1-(4-(benzofuran-2-il)tiyazol-2-il)-3-(2-florofenil)üre (BF9) (Şekil 4.32.) krem renkte katı halde 85% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 273-275 °C; IR: 3203, 3113, 3087, 2954, 1701, 1519, 1280, 1257 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ /ppm: 7.10-7.23 (3H, m), 7.25-7.37 (3H, m), 7.59 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.15 (1H, td, $J_1=1.8$ Hz; $J_2=8.2$ Hz), 8.99 (1H, s, NH), 11.15 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 103.2, 110.3, 111.7, 115.7, 116.0, 121.5, 122.1, 124.0, 124.4, 125.4, 126.9, 127.1, 129.1, 140.9, 151.9, 152.3, 154.8, 160.4; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ için; bulunan: 353 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 118-EK 121'de verilmiştir.



BF9

Şekil 4.32. BF9 numaralı bileşiğin yapısı

1-(4-(benzofuran-2-il)tiyazol-2-il)-3-(3-florofenil)üre (BF10) (Şekil 4.33.) krem renkte katı halde 80% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 293-295 °C; IR: 3258, 3205, 3116, 2962, 1689, 1573, 1516, 1294, 1255 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ/ppm : 6.86 (1H, td, $J_1=1.8$ Hz; $J_2=8.2$ Hz), 7.12 (1H, s), 7.17-7.38 (4H, m), 7.48 (1H, dt, $J_1=2.0$ Hz; $J_2=11.4$ Hz), 7.56 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J_1=1.2$ Hz; $J_2=8.5$ Hz), 9.14 (1H, s, NH), 10.96 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ/ppm : 103.2, 106.0, 106.3, 109.8, 110.4, 111.7, 115.2, 122.1, 124.0, 125.4, 129.1, 131.2, 131.3, 140.8, 152.1, 152.4, 154.8, 160.4; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ için; bulunan: 353 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 122-EK 125'de verilmiştir.

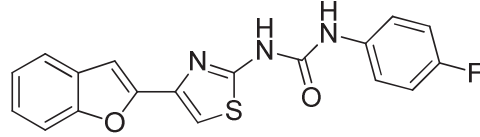


BF10

Şekil 4.33. BF10 numaralı bileşiğin yapısı

1-(4-(benzofuran-2-il)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (BF11) (Şekil 4.34.) beyaz renkte katı halde 80% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 264-266 °C; IR: 3266, 3224, 3132, 2958, 1685, 1520, 1269, 1255 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ/ppm : 7.12 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.22-7.33 (2H, m), 7.41-7.52 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J_1=0.9$ Hz; $J_2=7.5$ Hz), 8.95 (1H, s, NH), 10.90 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ/ppm : 103.1, 110.2, 111.7, 116.0, 116.3, 120.6, 121.4, 121.5, 122.1, 123.9, 125.3, 129.1, 135.3, 140.8, 152.3, 152.4, 154.8, 160.6; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ için;

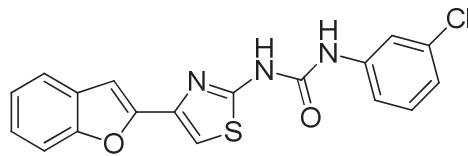
bulunan: 352 [M⁺]. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 126-EK 129'da verilmiştir.



BF11

Şekil 4.34. BF11 numaralı bileşiğin yapısı

1-(4-(benzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-(3-klorofenil)üre (BF12) (Şekil 4.35.) beyaz renkte katı halde 90% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 244-246 °C; IR: 3441, 3192, 3110, 2989, 1693, 1573, 1286, 1259 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ /ppm: 7.06-7.10 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.24-7.33 (4H, m), 7.56 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J_1=1.2$ Hz; $J_2=7.6$ Hz), 7.70 (1H, s), 9.11 (1H, s, NH), 10.99 (1H, s, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ /ppm: 103.2, 110.4, 111.7, 117.9, 118.8, 122.1, 123.2, 124.0, 125.4, 129.1, 131.2, 133.9, 140.6, 140.9, 152.2, 152.4, 154.8, 160.4; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₁₈H₁₂ClN₃O₂S için; bulunan: 369 [M⁺]. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 130-EK 133'de verilmiştir.

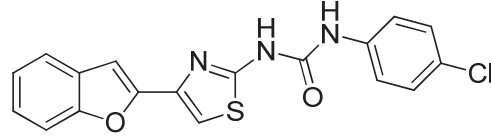


BF12

Şekil 4.35. BF12 numaralı bileşiğin yapısı

1-(4-(benzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (BF13) (Şekil 4.36.) beyaz renkte katı halde 80% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 294-296 °C; IR: 3228, 3112, 3047, 2953, 1689, 1510, 1497, 1269, 1253 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ /ppm: 7.15 (1H, s), 7.25-7.37 (2H, m), 7.40 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.55 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, dd, $J_1=1.2$ Hz; $J_2=8.2$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J_1=1.2$ Hz; $J_2=7.3$ Hz), 9.09 (1H, s, NH), 10.97 (1H, s, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ /ppm: 103.1, 110.3, 111.7, 121.0, 122.1, 123.9, 125.4, 127.1, 129.1, 129.4, 138.1,

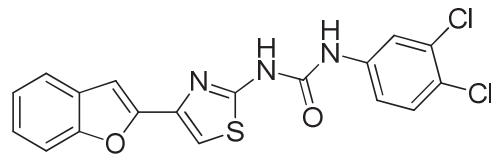
140.8, 152.1, 152.4, 154.8, 160.4; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $C_{18}H_{12}ClN_3O_2S$ için; bulunan: 369 $[M^+]$. 1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 134-EK 137'de verilmiştir.



BF13

Şekil 4.36. BF13 numaralı bileşiğin yapısı

1-(4-(benzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-(3,4-diklorofenil)üre (BF14) (Şekil 4.37.) krem renkte katı halde 85% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 285-287 °C; IR: 3242, 3116, 3053, 2949, 1701, 1517, 1284, 1253 cm^{-1} ; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ/ppm : 7.15 (1H, s), 7.24-7.36 (2H, m), 7.42 (1H, dd, $J_1=2.4$ Hz; $J_2=8.8$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.60-7.63 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J_1=0.9$ Hz; $J_2=6.7$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 9.23 (1H, s, NH), 11.14 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ/ppm : 103.2, 110.5, 111.7, 119.7, 120.6, 122.1, 124.0, 125.0, 125.4, 129.1, 131.4, 131.8, 139.3, 140.9, 152.1, 152.4, 154.8, 160.3; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $C_{18}H_{11}Cl_2N_3O_2S$ için; bulunan: 403 $[M^+]$. 1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 138-EK 141'de verilmiştir.

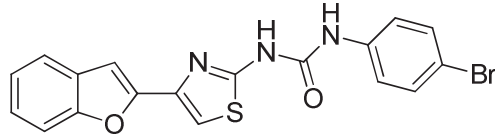


BF14

Şekil 4.37. BF14 numaralı bileşiğin yapısı

1-(4-(benzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)üre (BF15) (Şekil 4.38.) beyaz renkte katı halde 80% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 291-293 °C; IR: 3230, 3128, 3061, 2951, 1685, 1512, 1490, 1273, 1253 cm^{-1} ; 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ/ppm : 7.12 (1H, s), 7.22-7.33 (2H, m), 7.45 (2H, d, $J=9.7$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=9.7$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.65 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 9.06 (1H, s, NH), 10.94 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ/ppm : 103.3, 110.5,

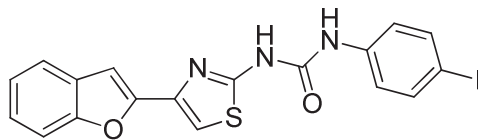
111.9, 115.3, 118.84, 118.85, 121.6, 122.3, 124.2, 125.6, 129.3, 132.5, 138.7, 141.1, 152.3, 152.6, 155.0, 160.6; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₁₈H₁₂BrN₃O₂S için; bulunan: 414 [MH⁺]. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 142-EK 145’de verilmiştir.



BF15

Şekil 4.38. BF15 numaralı bileşiğin yapısı

1-(4-(benzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-(4-iyodofenil)üre (BF16) (Şekil 4.39.) beyaz renkte katı halde 68% verimle yöntem-9’a göre sentezlendi. EN. 254-256 °C; IR: 3228, 3113, 3055, 2955, 1687, 1512, 1495, 1292, 1255 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ/ppm: 7.14 (1H, s), 7.24-7.37 (4H, m), 7.57 (1H, s), 7.61 (2H, dd, *J*₁=2.6 Hz; *J*₂=8.2 Hz), 7.68 (2H, dd, *J*₁=2.4 Hz; *J*₂=8.5 Hz), 9.04 (1H, s, NH), 10.92 (1H, s, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ/ppm: 86.8, 103.1, 110.3, 111.7, 121.6, 122.0, 123.9, 125.3, 129.1, 138.1, 139.0, 140.9, 152.1, 152.4, 154.8, 160.4; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₁₈H₁₂IN₃O₂S için; bulunan: 461 [M⁺]. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 146-EK 149’da verilmiştir.

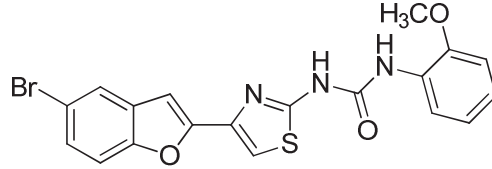


BF16

Şekil 4.39. BF16 numaralı bileşiğin yapısı

1-(4-(5-bromobenzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-(2-metoksifenil)üre (BF17) (Şekil 4.40.) yeşilimsi renkte katı halde 70% verimle yöntem-9’a göre sentezlendi. EN. 271-273 °C; IR: 3242, 3120, 3060, 2935, 1697, 1523, 1282, 1257 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ/ppm: 3.87 (3H, s, -OCH₃), 6.89-7.06 (3H, m), 7.1 (1H, s), 7.44 (1H, dd, *J*₁=2.1 Hz; *J*₂=8.8 Hz), 7.57 (2H, t, *J*=4.1 Hz), 7.86 (1H, d, *J*=2.1 Hz), 8.10 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 8.75 (1H, s, NH), 11.37 (1H, s, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ/ppm: 56.5(-OCH₃), 102.6, 111.0, 111.6, 113.7, 116.2, 119.2, 121.3,

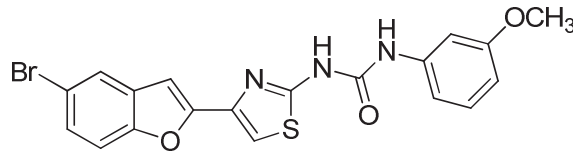
123.7, 124.4, 127.8, 128.1, 131.5, 140.3, 148.6, 152.0, 153.6, 153.7, 160.7; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₁₉H₁₄BrN₃O₃S için; bulunan: 444 [MH⁺]. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 150-EK 153'de verilmiştir.



BF17

Şekil 4.40. BF17 numaralı bileşiğin yapısı

1-(4-(5-bromobenzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-(3-metoksifenil)üre (BF18) (Şekil 4.41.) sarı renkte katı halde 78% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 264-266 °C; IR: 3266, 3217, 3107, 2953, 1691, 1525, 1290, 1255 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ/ppm: 3.75 (3H, s, -OCH₃), 6.62 (1H, dd, *J*₁=2.3 Hz; *J*₂=8.2 Hz), 6.97 (1H, d, *J*=7.9 Hz), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, t, *J*=2.3 Hz), 7.21 (1H, t, *J*=8.2 Hz), 7.44 (1H, dd, *J*₁=2.0 Hz; *J*₂=8.8 Hz), 7.57 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.86 (1H, d, *J*=2.0 Hz), 8.94 (1H, s, NH), 10.84 (1H, s, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ/ppm: 55.7(-OCH₃), 102.7, 105.2, 109.1, 111.2, 111.7, 113.7, 116.2, 118.6, 124.4, 127.9, 130.5, 131.4, 140.1, 140.3, 152.1, 153.6, 153.8, 160.3; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₁₉H₁₄BrN₃O₃S için; bulunan: 444 [MH⁺]. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 154-EK 157'de verilmiştir.

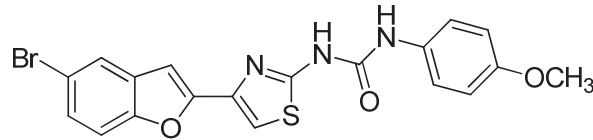


BF18

Şekil 4.41. BF18 numaralı bileşiğin yapısı

1-(4-(5-bromobenzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-(4-metoksifenil)üre (BF19) (Şekil 4.42.) krem renkte katı halde 75% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 260-262 °C; IR: 3269, 3211, 3115, 2937, 1685, 1525, 1274, 1255 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ/ppm: 3.72 (3H, s, -OCH₃), 6.83 (1H, d, *J*=7.6 Hz), 6.89 (2H, d, *J*=7.9 Hz), 7.10 (1H, s), 7.31 (1H, d, *J*=7.9 Hz), 7.38 (1H, d, *J*=7.9 Hz), 7.43 (1H, d, *J*=8.8

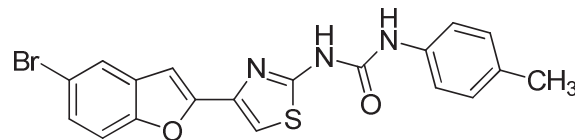
Hz), 7.57 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.75 (1H, s, NH), 10.79 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 55.8(-OCH₃), 102.6, 111.1, 113.7, 114.7, 116.2, 121.4, 124.4, 127.8, 131.5, 131.9, 140.3, 152.3, 153.6, 153.7, 155.9, 160.8; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₁₉H₁₄BrN₃O₃S için; bulunan: 444 [MH⁺]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 158-EK 161’de verilmiştir.



BF19

Şekil 4.42. BF19 numaralı bileşiğin yapısı

1-(4-(5-bromobenzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-(p-tolil)üre (BF20) (Şekil 4.43.) krem renkte katı halde 80% verimle yöntem-9’a göre sentezlendi. EN. 277-279 °C; IR: 3259, 3199, 3113, 2914, 1685, 1520, 1319, 1295, 1257 cm⁻¹; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ /ppm: 2.24 (3H, s, 4-CH₃), 7.10 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.35 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J_1=2.0$ Hz; $J_2=8.8$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.83 (1H, s, NH), 10.81 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 21.0(-CH₃), 102.6, 111.2, 113.7, 116.2, 119.5, 124.4, 127.8, 130.0, 131.5, 132.6, 136.4, 140.3, 152.1, 153.6, 153.7, 160.7; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₁₉H₁₄BrN₃O₂S için; bulunan: 427 [M⁺]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 162-EK 165’de verilmiştir.

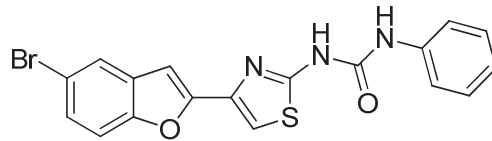


BF20

Şekil 4.43. BF20 numaralı bileşiğin yapısı

1-(4-(5-bromobenzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (BF21) (Şekil 4.44.) krem renkte katı halde 72% verimle yöntem-9’a göre sentezlendi. EN. 329-331 °C; IR: 3232, 3200, 3111, 2943, 1695, 1519, 1498, 1274, 1252 cm⁻¹; ^1H NMR (DMSO- d_6 ,

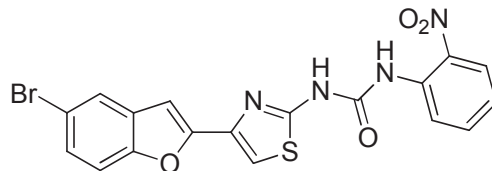
300 MHz) δ /ppm: 7.04 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.25-7.38 (2H, m), 7.41-7.53 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.92 (1H, s, NH), 10.83 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 102.6, 111.2, 113.7, 116.2, 119.4, 123.6, 124.4, 127.8, 129.6, 131.5, 139.0, 140.3, 152.1, 153.6, 153.7, 160.7; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ için; bulunan: 413 $[\text{MH}^+]$. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 166-EK 169'da verilmiştir.



BF21

Şekil 4.44. BF21 numaralı bileşiğin yapısı

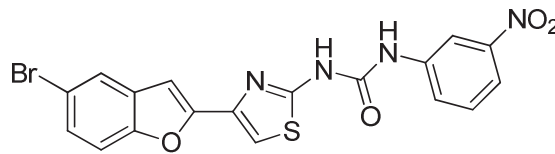
1-(4-(5-bromobenzofuran-2-il)tiyazol-2-il)-3-(2-nitrofenil)üre (BF22) (Şekil 4.45.) yeşilimsi renkte katı halde 72% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 337-339 °C; IR: 3254, 3206, 3115, 2960, 1695, 1525, 1348, 1280, 1259 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ /ppm: 7.11 (1H, s), 7.28 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J_1=2.0$ Hz; $J_2=8.8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.74 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 9.91 (1H, s, NH), 12.18 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 102.7, 111.5, 113.7, 116.2, 123.5, 124.0, 124.5, 126.2, 127.8, 131.4, 134.3, 135.8, 138.6, 140.5, 152.1, 153.6, 153.8, 160.5; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$ için; bulunan: 459 $[\text{MH}^+]$. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 170-EK 173'de verilmiştir.



BF22

Şekil 4.45. BF22 numaralı bileşiğin yapısı

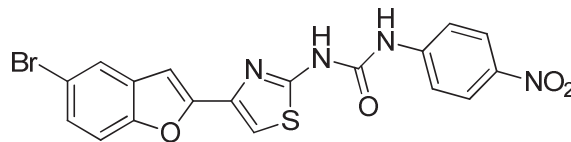
1-(4-(5-bromobenzofuran-2-il)tiyazol-2-yl)-3-(3-nitrofenil)üre (BF23) (Şekil 4.46.) krem renkte katı halde 80% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 292-294 °C; IR: 3331, 3280, 3095, 2940, 1699, 1552, 1520, 1325, 1284, 1247 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ /ppm: 7.10 (1H, s), 7.42 (1H, dd, $J_1=1.8$ Hz; $J_2=8.5$ Hz), 7.57 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.62 (1H, s), 7.73-7.89 (3H, m), 8.53 (1H, s), 9.42 (1H, s, NH), 11.11 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 102.7, 111.5, 113.4, 113.7, 116.2, 118.0, 124.4, 125.3, 125.6, 127.8, 130.8, 131.4, 140.4, 148.7, 152.2, 153.0, 153.6, 160.6; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$ için; bulunan: 459 $[\text{MH}^+]$. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 174-EK 177'de verilmiştir.



BF23

Şekil 4.46. BF23 numaralı bileşiğin yapısı

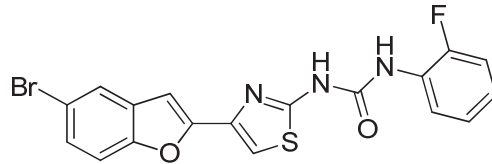
1-(4-(5-bromobenzofuran-2-il)tiyazol-2-il)-3-(4-nitrofenil)üre (BF24) (Şekil 4.47.) turuncu renkte katı halde 80% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 337-339 °C; IR: 3367, 3338, 3122, 2962, 1703, 1517, 1506, 1295, 1255 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ /ppm: 7.11 (1H, s), 7.42 (1H, dd, $J_1=2.0$ Hz; $J_2=8.5$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.70 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.18 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 9.60 (1H, s, NH), 11.08 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 102.8, 111.6, 113.7, 116.2, 118.6, 118.9, 124.5, 125.8, 127.9, 131.4, 142.1, 142.5, 145.6, 146.3, 153.6, 160.2; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$ için; bulunan: 459 $[\text{MH}^+]$. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 178-EK 181'de verilmiştir.



BF24

Şekil 4.47. BF24 numaralı bileşiğin yapısı

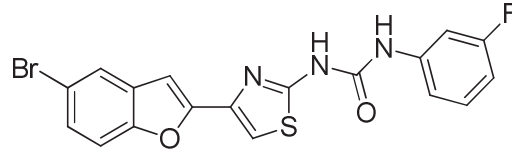
1-(4-(5-bromobenzofuran-2-il)tiyazol-2-il)-3-(2-florofenil)üre (BF25) (Şekil 4.48.) beyaz renkte katı halde 87% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 346-348 °C; IR: 3270, 3209, 3113, 2947, 1689, 1521, 1284, 1257 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ /ppm: 7.07-7.17 (3H, m), 7.27 (1H, td, $J_1=1.5$ Hz; $J_2=8.2$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J_1=2.0$ Hz; $J_2=8.5$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.11 (1H, td, $J_1=1.8$ Hz; $J_2=8.2$ Hz), 8.94 (1H, s, NH), 11.09 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 102.7, 111.3, 113.7, 115.7, 116.0, 116.2, 121.6, 124.4, 125.4, 126.9, 127.0, 127.9, 131.4, 140.4, 151.9, 153.6, 153.7, 160.5; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrFN}_3\text{O}_2\text{S}$ için; bulunan: 431 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 182-EK 185'de verilmiştir.



BF25

Şekil 4.48. BF25 numaralı bileşiğin yapısı

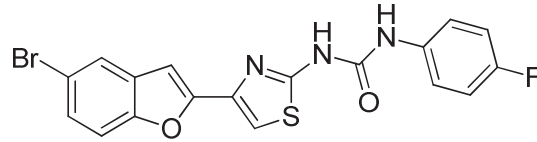
1-(4-(5-bromobenzofuran-2-il)tiyazol-2-il)-3-(3-florofenil)üre (BF26) (Şekil 4.49.) krem renkte katı halde 65% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 272-274 °C; IR: 3271, 3207, 3113, 2953, 1701, 1519, 1294, 1257 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ /ppm: 6.86 (1H, td, $J_1=2.0$ Hz; $J_2=8.5$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.18 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.34 (1H, q, $J=7.6$ Hz), 7.41-7.50 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.14 (1H, s, NH), 10.95 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 102.7, 106.0, 106.3, 109.9, 110.1, 111.3, 113.7, 115.2, 116.2, 124.4, 127.8, 131.1, 131.4, 140.3, 140.9, 152.1, 153.6, 160.5; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrFN}_3\text{O}_2\text{S}$ için; bulunan: 431 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 186-EK 189'da verilmiştir.



BF26

Şekil 4.49. BF26 numaralı bileşiğin yapısı

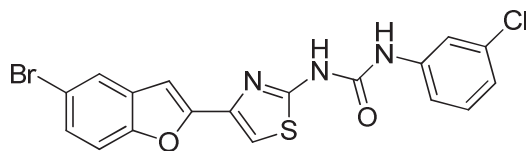
1-(4-(5-bromobenzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-(4-florofenil)üre (BF27) (Şekil 4.50.) beyaz renkte katı halde 62% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 258-260 °C; IR: 3278, 3109, 3080, 2951, 1697, 1527, 1276, 1259, 1207 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ /ppm: 7.08-7.21 (3H, m), 7.41-7.55 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.75 (1H, s), 9.06 (1H, s, NH), 10.97 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 102.9, 111.2, 113.7, 116.0, 116.2, 116.3, 121.4, 121.5, 124.4, 127.8, 131.5, 135.3, 140.3, 152.3, 153.6, 153.7, 157.0, 160.7; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrFN}_3\text{O}_2\text{S}$ için; bulunan: 431 [M^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 190-EK 193'de verilmiştir.



BF27

Şekil 4.50. BF27 numaralı bileşiğin yapısı

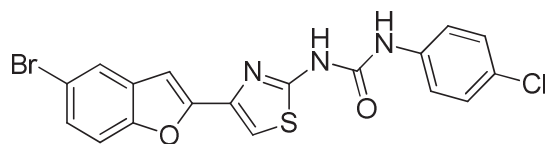
1-(4-(5-bromobenzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-(3-klorofenil)üre (BF28) (Şekil 4.51.) turuncu renkte katı halde 72% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 290-292 °C; IR: 3261, 3113, 3084, 2951, 1693, 1519, 1274, 1257 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ /ppm: 7.10 (1H, s), 7.26-7.33 (3H, m), 7.43 (1H, dd, $J_1=2.0$ Hz; $J_2=8.8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.11 (1H, s, NH), 10.99 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 102.7, 111.3, 111.4, 113.7, 116.2, 117.9, 118.6, 118.8, 123.2, 124.4, 127.8, 131.2, 131.4, 133.9, 140.6, 152.2, 153.6, 160.5; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrClN}_3\text{O}_2\text{S}$ için; bulunan: 449 [MH^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 194-EK 197'de verilmiştir.



BF28

Şekil 4.51. BF28 numaralı bileşiğin yapısı

1-(4-(5-bromobenzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-(4-klorofenil)üre (BF29) (Şekil 4.52.) beyaz renkte katı halde 58% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 306-308 °C; IR: 3269, 3196, 3128, 2997, 1693, 1610, 1525, 1282, 1242 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ /ppm: 7.10 (1H, s), 7.36 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.44 (1H, td, $J_1=1.8$ Hz; $J_2=8.5$ Hz), 7.51 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.07 (1H, s, NH), 10.92 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 102.7, 111.3, 113.7, 116.2, 121.0, 124.4, 127.2, 127.8, 128.4, 131.5, 138.0, 140.3, 152.1, 153.6, 153.7, 160.6; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrClN}_3\text{O}_2\text{S}$ için; bulunan: 449 $[\text{MH}^+]$. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 198-EK 201'de verilmiştir.

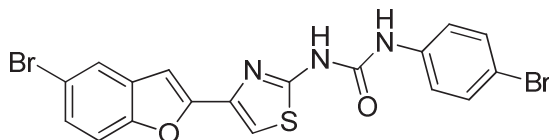


BF29

Şekil 4.52. BF29 numaralı bileşiğin yapısı

1-(4-(5-bromobenzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-(4-bromofenil)üre (BF30) (Şekil 4.53.) sarı renkte katı halde 76% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 315-317 °C; IR: 3242, 3190, 3107, 2947, 1693, 1521, 1497, 1311, 1276, 1257 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ /ppm: 7.10 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.08 (1H, s, NH), 10.95 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 102.7, 107.5, 111.3, 113.7, 115.1, 116.2, 121.4, 124.5, 127.9, 131.5, 132.3, 138.5, 140.3, 152.1, 153.6, 160.6; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ için;

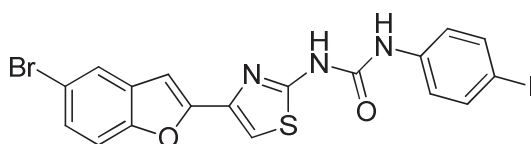
bulunan: 491 [MH⁺]. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 202-EK 205'de verilmiştir.



BF30

Şekil 4.53. BF30 numaralı bileşiğin yapısı

1-(4-(5-bromobenzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-(4-iyodofenil)üre (BF31) (Şekil 4.54.) beyaz renkte katı halde 67% verimle yöntem-9'a göre sentezlendi. EN. 311-313 °C; IR: 3252, 3192, 3118, 2967, 1695, 1525, 1350, 1278, 1252 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ/ppm: 7.13 (1H, s), 7.30 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 7.46 (1H, dd, *J*₁=2.0 Hz; *J*₂=8.8 Hz), 7.60 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.67 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.89 (1H, d, *J*=2.0 Hz), 9.05 (1H, s, NH), 10.92 (1H, s, NH); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ/ppm: 86.9, 102.7, 111.3, 113.7, 116.2, 121.6, 124.4, 127.8, 131.4, 138.1, 138.9, 140.3, 152.0, 153.60, 153.68, 160.5; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₁₈H₁₁BrIN₃O₂S için; bulunan: 539 [MH⁺]. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 206-EK 209'da verilmiştir.

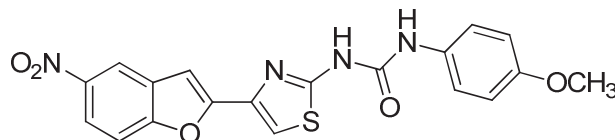


BF31

Şekil 4.54. BF31 numaralı bileşiğin yapısı

1-(4-metoksifenil)-3-(4-(5-nitrobenzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)üre (BF32) (Şekil 4.55.) kahve renkte katı halde 60% verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 266-268 °C; IR: 3310, 3225, 3116, 2990, 1695, 1555, 1527, 1340, 1292, 1247 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ/ppm: 3.70 (3H, s, -OCH₃), 6.88 (2H, d, *J*=9.0 Hz), 7.29 (1H, s), 7.36 (2H, d, *J*=9.0 Hz), 7.61 (1H, s), 7.80 (1H, d, *J*=9.1 Hz), 8.16 (1H, d, *J*=9.1 Hz), 8.57 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 9.31 (1H, s, NH), 10.98 (1H, s, NH); ¹³C NMR (DMSO-

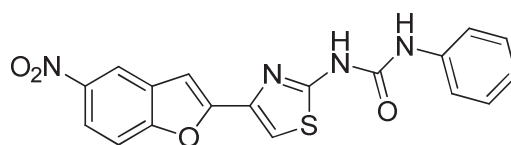
d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 55.8(-OCH₃), 103.6, 111.9, 112.5, 114.7, 118.3, 120.3, 121.1, 129.9, 132.0, 133.6, 139.7, 144.5, 152.3, 155.3, 157.5, 160.9; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₁₉H₁₄N₄O₅S için; bulunan: 411 [MH⁺]. ¹H NMR, ¹³C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 210-EK 213'de verilmiştir



BF32

Şekil 4.55. BF32 numaralı bileşiğin yapısı

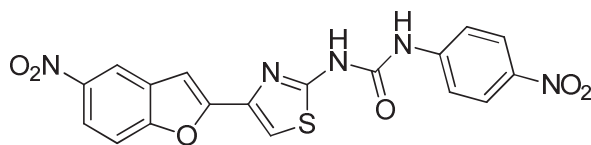
1-(4-(5-nitrobenzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (BF33) (Şekil 4.56.) kahve renkte katı halde 65% verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 264-266 °C; IR: 3325, 3260, 3121, 2952, 1701, 1497, 1330, 1310, 1276 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ /ppm: 7.01 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.30-7.39 (2H, m), 7.41-7.48 (3H, m), 7.64 (1H, s), 7.82 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 8.18 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 8.57 (1H, s), 9.97 (1H, s, NH), 10.99 (1H, s, NH); LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₁₈H₁₂N₄O₄S için; bulunan: 380 [M⁺]. ¹H NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 214-EK 216'da verilmiştir



BF33

Şekil 4.56. BF33 numaralı bileşiğin yapısı

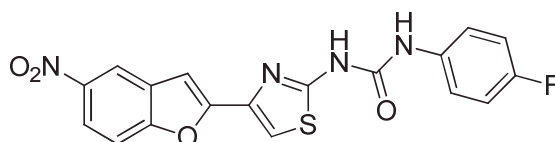
1-(4-(5-nitrobenzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)-3-(4-nitrofenil)üre (BF34) (Şekil 4.57.) kahve renkte katı halde 58% verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 286-288 °C; IR: 3418, 3223, 3128, 2966, 1697, 1512, 1337, 1320, 1298, 1270 cm⁻¹; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ /ppm: 7.33 (1H, s), 7.71 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.81 (1H, d, *J*=8.5 Hz), 7.93 (1H, s), 8.16-8.22 (3H, m), 8.60 (1H, d, *J*=2.4 Hz), 9.96 (1H, s, NH), 11.25 (1H, s, NH); LC-MS-MS(ESI-) (m/z) C₁₈H₁₁N₅O₆S için; bulunan: 426 [MH⁺]. ¹H NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 217-EK 219'da verilmiştir



BF34

Şekil 4.57. BF34 numaralı bileşiğin yapısı

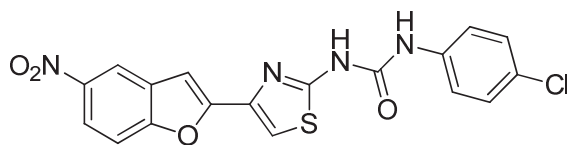
1-(4-florofenil)-3-(4-(5-nitrobenzofuran-2-il)tiyazol-2-il)üre (BF35) (Şekil 4.58.) yeşilimsi renkte katı halde 54% verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 213-215 °C; IR: 3410, 3270, 3113, 2976, 1697, 1517, 1338, 1278, 1257 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ /ppm: 7.14 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.26-7.39 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.65 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.58 (1H, s), 10.32 (1H, s, NH), 11.25 (1H, s, NH) LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$ için; bulunan: 398 [M^+]. ^1H NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 220-EK 222'de verilmiştir.



BF35

Şekil 4.58. BF35 numaralı bileşiğin yapısı

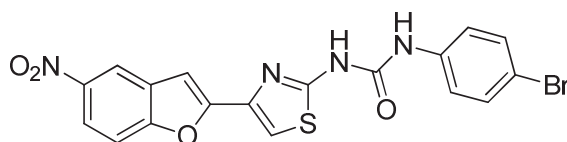
1-(4-klorofenil)-3-(4-(5-nitrobenzofuran-2-il)tiyazol-2-il)üre (BF36) (Şekil 4.59.) yeşilimsi renkte katı halde 68% verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 294-296 °C; IR: 3396, 3219, 3128, 2953, 1695, 1525, 1340, 1292, 1251 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ /ppm: 7.20 (1H, d, $J=4.6$ Hz), 7.36 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.87 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.63 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 9.26 (1H, s, NH), 11.04 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ /ppm: 103.7, 112.1, 112.5, 118.3, 120.3, 120.9, 127.0, 129.4, 129.9, 138.2, 139.8, 144.5, 152.2, 155.3, 157.7, 160.6; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ için; bulunan: 415 [MH^+]. ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 223-EK 226'da verilmiştir



BF36

Şekil 4.59. BF36 numaralı bileşimin yapısı

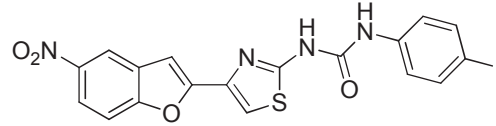
1-(4-bromofenil)-3-(4-(5-nitrobenzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)üre (BF37) (Şekil 4.60.) koyu kahve renkte katı halde 54% verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 234-236 °C; IR: 3466, 3230, 3121, 2982, 1701, 1550, 1515, 1342, 1292, 1253 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ/ppm : 7.32 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.50 (2H, d, $J=7.0$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.55 (1H, s), 9.56 (1H, s, NH), 10.28 (1H, s, NH); LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$ için; bulunan: 459 $[\text{MH}^+]$. ^1H NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 227-EK 229'da verilmiştir



BF37

Şekil 4.60. BF37 numaralı bileşimin yapısı

1-(4-iodofenil)-3-(4-(5-nitrobenzofuran-2-yl)tiyazol-2-il)üre (BF38) (Şekil 4.61.) kahve renkte katı halde 60% verimle yöntem-10'a göre sentezlendi. EN. 239-241 °C; IR: 3418, 3211, 3121, 2967, 1695, 1512, 1340, 1278, 1255 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ/ppm : 7.28 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.58 (1H, s), 8.60 (1H, s), 9.96 (1H, s, NH), 11.12 (1H, s, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ/ppm : 85.0, 103.3, 106.8, 112.4, 118.2, 120.8, 121.2, 122.4, 130.1, 137.5, 138.0, 140.9, 141.4, 144.6, 155.2, 155.8, 157.7, 160.6; LC-MS-MS(ESI-) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{IN}_4\text{O}_4\text{S}$ için; bulunan: 506 $[\text{M}^+]$. ^1H NMR, IR ve MS spektrumları sırasıyla EK 230-EK 233'de verilmiştir.

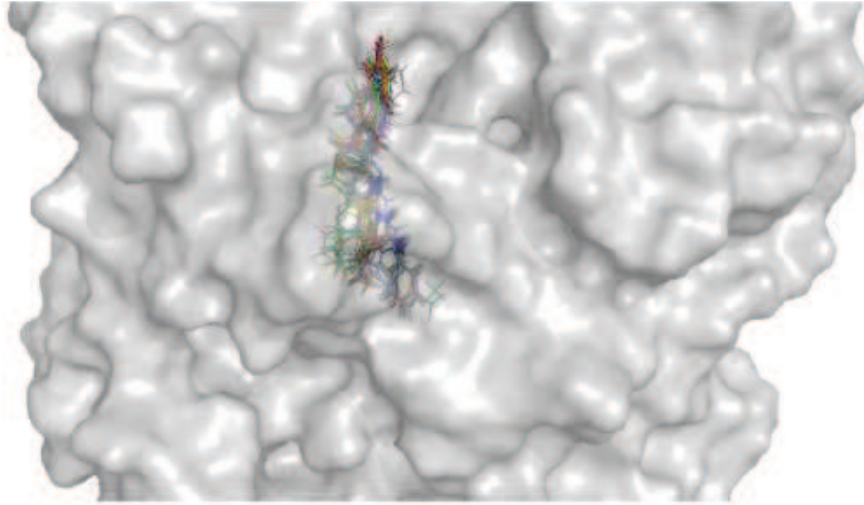


BF38

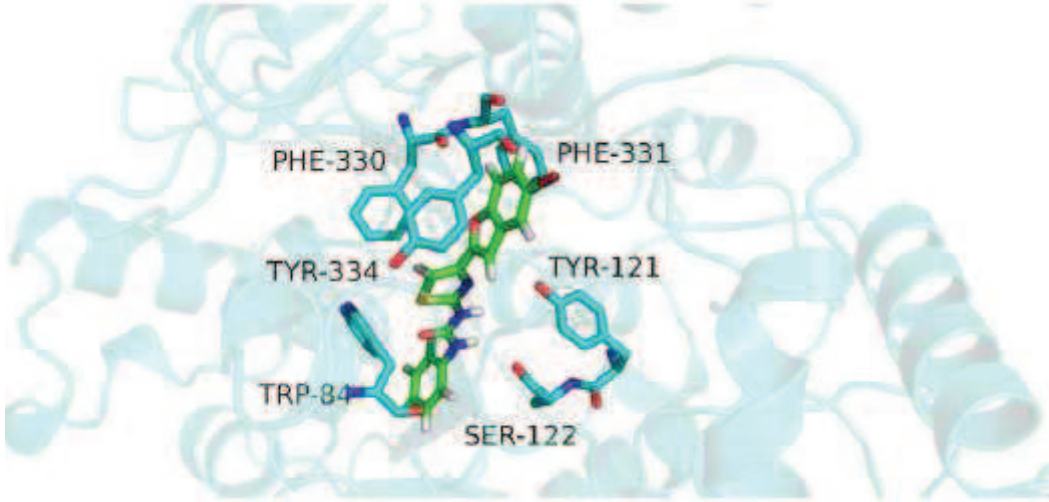
Şekil 4.61. BF38 numaralı bileşiğin yapısı

4.3. Benzofuran Türevlerinin Moleküler Modelleme Çalışmaları

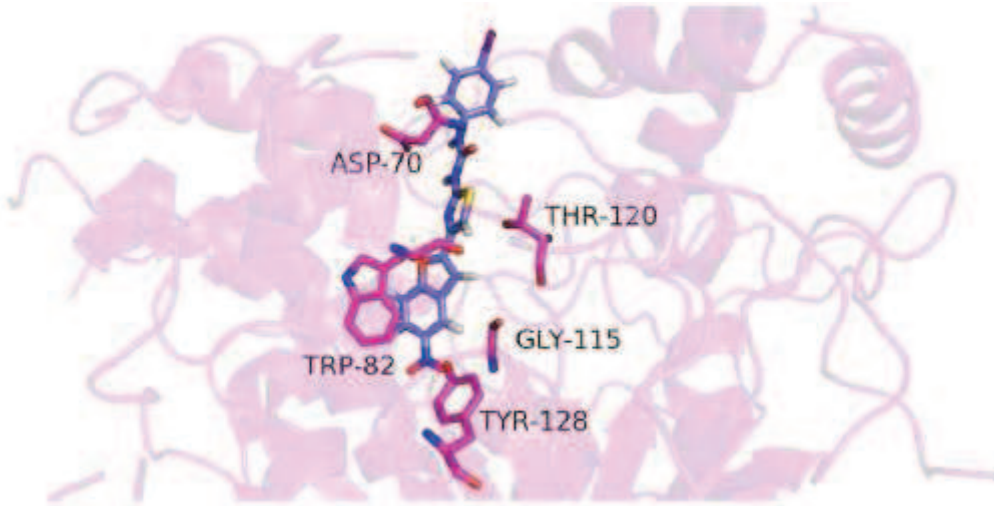
Sentezlenen benzofuran türevlerinin moleküler modelleme çalışmaları için Sybyl v8.1 (Tripos, Inc., St. Louis, MO), Intel Xeon 4 core (HP Z820) işlemcili bilgisayar kullanıldı. AchE (PDB code: 1ACJ) ve BuchE (PDB code: 1PMO)'nin Kristal yapıları pretein data bankasından Linux 6. programıyla işlendi. Bütün modelleme hesaplamaları Intel Core i7, 16 GB ram hafıza, Linux/Ubuntu 10.04 ve Molegro Virtual Docker version 6 yazılımında yapıldı. Yapılan çalışmanın sonuçları Şekil 4.62, Şekil 4.63 ve Şekil 4.64'de verilmiştir.



Şekil 4.62. AChE için BF1-BF38 moleküllerinin en iyi bağlanma pozisyonunun üstüste gösterimi



Şekil 4.63. AChE'nin aktif bölgesine uygun pozisyonda olan BF25'in aminoasit yan zincirleriyle etkileşimi


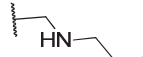

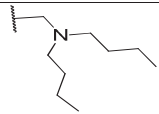
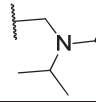
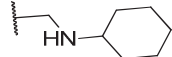

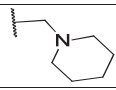
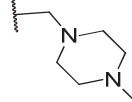
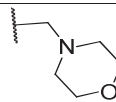
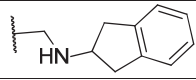
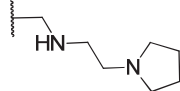
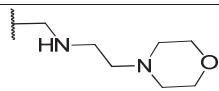
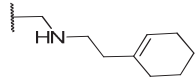
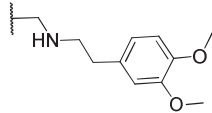
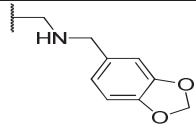


Şekil 4.64. BuChE aktif bölgesine en uygun pozisyonda olan BF38'in aminoasit yan zincirleriyle etkileşimi

4.4. Kumarin Türevlerinin AChE ve BuChE Üzerine Aktivite Sonuçları

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

Tablo 4.1. Kumarin türevlerinin AChE ve BuChE enzim inhibisyon değerleri

Molekül	R	AChE IC ₅₀ (μM)	BuChE IC ₅₀ (μM)
KA1		2.49 ± 0.03	121.72 ± 0.02
KA2		2.15 ± 0.02	189.30 ± 0.05
KA3		0.043 ± 0.02	178.50 ± 0.03
KA4		1.71 ± 0.02	180.30 ± 0.10
KA5		2.29 ± 0.01	45.02 ± 0.01
KA6		3.05 ± 0.02	168.18 ± 0.40
KA7		1.41 ± 0.01	95.81 ± 0.36
KA8		0.73 ± 0.01	22.90 ± 0.12
KA9		0.61 ± 0.01	7.42 ± 0.23
KA10		3.78 ± 0.03	182.70 ± 0.03
KA11		0.92 ± 0.01	175.30 ± 0.15
KA12		0.17 ± 0.01	2.35 ± 0.65
KA13		0.09 ± 0.01	157.29 ± 2.27
KA14		10.24 ± 0.01	186.70 ± 0.36
KA15		13.53 ± 0.01	189.40 ± 0.06
KA16		0.74 ± 0.01	60.35 ± 0.03
Galantamine	-	2.30 ± 0.012	17.38 ± 0.56

4.5. Benzofuran Türevlerinin AChE ve BuChE Üzerine Aktivite Sonuçları

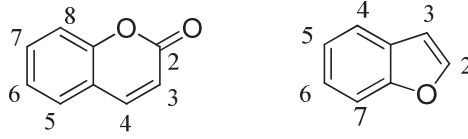
Sentezlenen bütün üre grubu içeren benzofuran türevleri AchE ve BuChE enzimini inhibe etmiştir. Enzim inhibisyon sonuçları Tablo 4.2’de verilmiştir. Enzimin aktivitesini % 50 oranında düşüren inhibitör konsantrasyonu (IC₅₀) değerinin düşük olması inhibisyonun daha iyi olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.2. Benzofuran türevlerinin AChE ve BuChE enzmi inhibisyon değerleri

Molekül	R ₁	R ₂	AChE IC ₅₀ (µM)	BuChE IC ₅₀ (µM)
BF1	H	2-OCH ₃	60.97 ± 0.01	81.28 ± 0.02
BF2	H	3-OCH ₃	48.90 ± 0.01	59.56 ± 0.05
BF3	H	4-OCH ₃	52.47 ± 0.02	74.26 ± 0.03
BF4	H	4-CH ₃	10.40 ± 0.50	56.32 ± 0.10
BF5	H	H	24.72 ± 0.23	21.26 ± 0.01
BF6	H	2-NO ₂	41.91 ± 0.42	79.93 ± 0.40
BF7	H	3-NO ₂	41.19 ± 0.02	26.81 ± 0.36
BF8	H	4-NO ₂	5.23 ± 1.86	3.44 ± 0.12
BF9	H	2-F	30.92 ± 0.03	41.66 ± 0.23
BF10	H	3-F	48.99 ± 0.21	17.98 ± 0.03
BF11	H	4-F	55.03 ± 0.12	7.45 ± 0.15
BF12	H	3-Cl	9.67 ± 0.54	21.52 ± 0.65
BF13	H	4-Cl	42.55 ± 1.52	38.58 ± 2.27
BF14	H	3,4-di-Cl	52.03 ± 0.23	75.60 ± 0.36
BF15	H	4-Br	32.82 ± 0.03	55.18 ± 0.06
BF16	H	4-I	21.35 ± 0.06	41.27 ± 0.03
BF17	Br	2-OCH ₃	78.85 ± 0.69	154.08 ± 0.32
BF18	Br	3-OCH ₃	29.42 ± 0.85	13.95 ± 0.28
BF19	Br	4-OCH ₃	32.75 ± 0.53	30.97 ± 0.98
BF20	Br	4-CH ₃	32.49 ± 0.07	5.65 ± 0.09
BF21	Br	H	23.35 ± 0.36	35.03 ± 0.42
BF22	Br	2-NO ₂	8.82 ± 0.76	5.12 ± 0.08
BF23	Br	3-NO ₂	17.45 ± 0.32	78.97 ± 0.93
BF24	Br	4-NO ₂	4.78 ± 0.08	3.12 ± 0.04
BF25	Br	2-F	3.85 ± 0.96	9.25 ± 0.65
BF26	Br	3-F	29.38 ± 0.23	40.16 ± 0.32
BF27	Br	4-F	35.62 ± 0.10	64.32 ± 0.22
BF28	Br	3-Cl	7.93 ± 0.52	26.32 ± 0.78
BF29	Br	4-Cl	22.23 ± 0.02	36.93 ± 0.03
BF30	Br	4-Br	11.94 ± 0.05	35.81 ± 0.07
BF31	Br	4-I	6.42 ± 0.12	43.63 ± 0.42
BF32	NO ₂	4-OCH ₃	34.08 ± 0.03	49.24 ± 0.02
BF33	NO ₂	H	4.42 ± 0.05	2.26 ± 0.08
BF34	NO ₂	4-NO ₂	25.20 ± 0.65	25.60 ± 0.03
BF35	NO ₂	4-F	41.13 ± 0.85	47.56 ± 0.05
BF36	NO ₂	4-Cl	30.56 ± 0.1	26.61 ± 0.52
BF37	NO ₂	4-Br	28.19 ± 0.36	34.50 ± 0.64
BF38	NO ₂	4-I	5.53 ± 0.44	2.03 ± 0.62
Galantamine	-	-	2.41 ± 0.12	17.38 ± 0.56
Tacrine	-	-	0.42±0.02	0.046±0.003
Rivastigmine	-	-	3.01±0.21	0.30±0.01

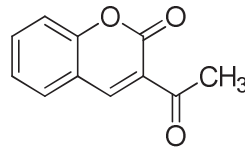
BÖLÜM 5. SONUÇLAR

Kumarin ve benzofuran moleküllerinin genel numaralandırılması Şekil 5.1’de verilmiştir.



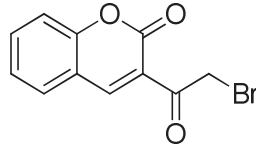
Şekil 5.1. Kumarin ve benzofuranın numaralandırılması

Salisil aldehitin etilasetoasetat ile reaksiyonu sonucu oluşan 3-asetokumarin (2) (Şekil 5.2) ^1H NMR spektrumunda (EK 1) 2.73 ppm’de karbonil grubuna bağlı metil piki, 7.33-7.69 ppm arasına kumarinin benzen halkasının protonlarının, 8.52 ppm’de piron halkasındaki H_4 protonunun sinyali görülmüştür. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (EK 2) 30.9 ppm’de karbonil grubuna bağlı metil karbonunun piki ve 116.9-155.5 ppm arasında benzen halkasının ve C3-C4 karbonlarının pikleri, 159.5 ppm’de lakton halkasının karbonili, 195.7 ppm’de ise asetil karbonilinin pikleri mevcuttur.



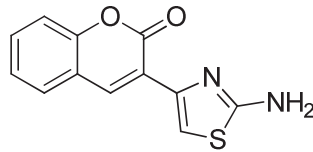
Şekil 5.2. 3-asetokumarin (2)

3-bromoasetilkumarin (3) bileşiği (Şekil 5.3), 3-asetokumarinin brom ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. ^1H NMR spektrumunda (EK 3) 3-asetokumarinde 2.73 ppm’de görülen $-\text{CH}_3$ sinyali molekülün bromlanması sonucunda 4.83 ppm’de ve iki protonluk sinyal olarak görülmüştür. Yine H_4 protonunun sinyali 8.56 ppm’de görülmektedir. Kumarinin fenil halkasının protonları ise multiyet şeklinde sinyal vermiştir.



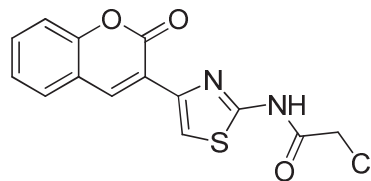
Şekil 5.3. 3-bromoasetilkumarin(3)

3-bromoasetilkumarin bileşiğın tiyoüre reaksiyona sokularak 3-(2-aminotiyazol-4-il)-2H-kromen-2-on (4) bileşiğı (Şekil 5.4) elde edilmiştir. ^1H NMR spektrumunda (EK 4) 8.49 ppm'de tiyazol halkasının protonu, 7.49 ppm'de ise kumarinin H_4 protonu singlet pik vermiştir. 7.59 ppm'de H_7 ($J=8.2$ Hz), 7.82 ppm'de ise H_5 ($J=7.9$ Hz), protonu komşu protonlarıyla orto eşleşme yaparak H_5 dublete, H_7 triplete yarılmıştır. H_6 ve H_8 protonları ise oksijen atomuna göre orto ve para pozisyonunda bulduklarından daha yüksek alanda multipler şeklinde sinyal vermişlerdir. 7.16 ppm'de ise NH_2 grubuna ait 2 protonluk sinyal görülmüştür. ^{13}C NMR spektrumunda (EK 5) 168 ppm'de NH_2 grubunun bağılı olduğu karbon atomuna ait sinyal, 159.4 ppm'de karbonil karbonu, 152.8 ppm'de ise C-8a karbonunun sinyalleri görülmüştür.



Şekil 5.4. 3-(2-aminotiyazol-4-il)-2H-kromen-2-on (4)

2-kloro-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-yl)asetamit (5) bileşiğı (Şekil 5.5), (4) bileşiğı ile kloroasetilklorür bileşiğı reaksiyona sokularak elde edilmiştir. ^1H NMR spektrumunda (EK 7) NH_2 grubuna kloroasetil grubunun bağlanması sonucu 7.16 ppm'deki NH_2 protonu gözlenmeyerek 12.68 ppm'de NH protonu sinyal vermiştir. Ayrıca $-\text{CH}_2-\text{Cl}$ grubunun protonları da 4.41 ppm'de singlet olarak sinyal vermiştir. EK-9'da verilen kütle spektrumu da bu yapıyı onaylamaktadır.

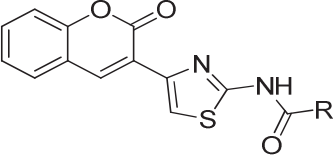
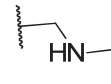
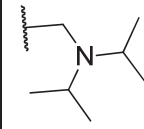
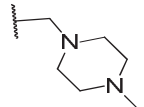
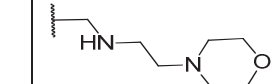
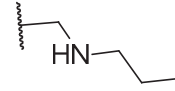
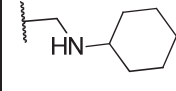
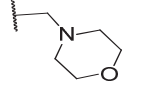
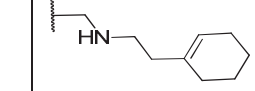
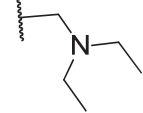
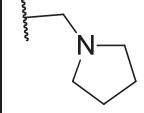
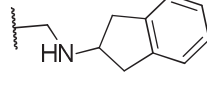
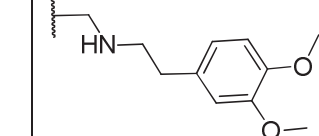
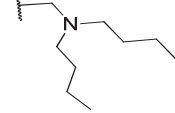
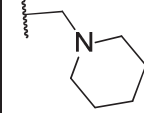
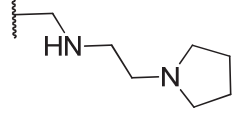
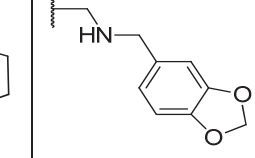


Şekil 5.5. 2-kloro-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-yl)asetamit (5)

2-kloro-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-yl)asetamit (5) bileşiğinin farklı aminlerle reaksiyonu sonucu KA1-16 nolu kumarin asetamit türevleri sentezlenmiştir. Genel olarak ^1H NMR spektrumlarında Cl atomunun N atomu ile yer değiştirmesi sonucunda 4.41 ppm'de görülen $-\text{CH}_2$ sinyali azot atomunun elektronegatifliğinin daha az olması nedeniyle daha yüksek alana kayarak 3.5 ppm civarında görülmektedir. Kumarin halkasının H_4 protonu 8.14 ppm, aminotiyazol halkasının singlet protonu da 8.59 ppm civarında gözlenmiştir. Genel olarak kumarinin H_6 ve H_8 protonları aynı bölgede rezonansa gelerek multipllet şeklinde sinyal verirken, H_5 protonu dublet, H_7 protonu da triplet sinyal vermiştir. ^{13}C NMR spektrumlarında aromatik karbonlar 110-156 ppm arasında sinyal verirken alifatik karbonlar 10-70 ppm arasında görülmüştür. Genellikle 159 ppm'de lakton halkasının karbonil karbonu, 170 ppm'de asetamit grubunun karbonil karbonu sinyal vermiştir. Bu moleküllerin IR spektrumlarında genellikle; 3300 cm^{-1} civarında NH gerilme bandı, 2980 cm^{-1} civarında alifatik C-H gerilmesi, 1710 cm^{-1} civarında karbonil grubunun gerilme bandı görülmüştür. Ayrıca bu moleküllerin kütle spektrumlarında da moleküler iyon pikleri açıkça görülmektedir.

5 nolu molekülden sentezlenen kumarin türevlerinin genel yapısı ve R grupları Tablo 5.1.'de verilmiştir.

Tablo 5.1. Sentezlenen kumarin türevlerinin genel yapısı ve R grupları

				
Mol	KA1	KA5	KA9	KA13
R				
Mol	KA2	KA6	KA10	KA14
R				
Mol	KA3	KA7	KA11	KA15
R				
Mol	KA4	KA8	KA12	KA16
R				

2-(metilamino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il) asetamit (KA1) molekülünün ^1H NMR spektrumunda (EK 10); 2.55 ppm'de metil grubuna ait 3 protonluk siglet sinyali, 3.50 ppm'de CO-CH₂-N grubunun metilen sinyali, 7.28-7.61 ppm arasında kumarin halkasının H₅-H₈ protonlarının sinyalleri multipl olarak görülmüştür. 8.15 ppm'de kumarinin H₄ protonu, 8.58 ppm'de ise aminotiyazol halkasının protonu singlet olarak sinyal vermiştir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (EK 11) 36.9 ppm'de azot atomuna bağlı metil grubu sinyal verirken, 54.1 ppm'de asetamit grubunun metilen karbonu sinyal vermiştir. Kumarinin aromatik karbonları 114.8-156.9 ppm arasında gözlenmiştir. 159.7 ppm'de lakton halkasının karbonil karbonu, 170.5 ppm'de asetamit grubunun karbonil karbonu sinyal vermiştir.

N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)-2-(propilamino) asetamit (KA2) molekülünün ^1H NMR spektrumunda (EK 14); 0.99 ppm'de uç metil grubu üç protonluk triplet, 1.59-1.66 ppm'de $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 'a ait iki protonluk multipllet, 2.69 ppm'de azota komşu $-\text{CH}_2$ protonun sinyali triplet olarak gözlenmiştir. $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}$ grubunun protonları ise 3.52 ppm'de iki protonluk singlet olarak sinyal vermiştir. Kumarin halkasının $\text{H}_{5,8}$ protonları multipllet şeklinde gözlenmiştir. H_4 ve aminotiyazol halkasının proton da siglet şeklinde sinyal vermiştir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (EK 15) 11.8 ppm'de uç metil, 23.4 ppm'de $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 52.1 ppm'de azota komşu, 52.5 ppm'de asetamit grubunun $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}$ karbonu sinyal vermiştir. 115.3-156.8 ppm'de aromatik bölge karbonları sinyal verirken, 159.9 ppm'de lakton halkasının karbonil karbonu, 170.7 ppm'de asetamit grubunun karbonil karbonu sinyal vermiştir.

2-(dietilamino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il) asetamit (KA3) molekülünün ^1H NMR spektrumunda (EK 18); etil grubunun simetrik olmasından dolayı 1.13 ppm'de 6 protonluk triplet ve 2.70 ppm'de 4 protonluk quartet sinyali görülmüştür. 3.29 ppm'de asetamitin ($\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}$) metilen grubunun iki protonluk sinyali singlet olarak görülmüştür. 7.27-7.37 ppm'de $\text{H}_{6,8}$ multipllet, 7.52 ppm'de H_7 bir protonluk triplet, 7.60 ppm'de H_5 bir protonluk dublet sinyal vermiştir. 8.14 ppm'de H_4 protonun, 8.59 ppm'de aminotiyazol halkasının proton singlet sinyal vermiştir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (EK 19); 12.4-49.1 ppm'de etil grubunun karbonları, 57.0 ppm'de asetamit grubunun metilen karbonu, 115.4-156.8 ppm'de aromatik karbonlar sinyal vermiştir. 159.9 ppm ve 170.7 ppm'de karbonil karbonları sinyal vermiştir.

2-(dibütilamino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il) asetamit (KA4) molekülünün ^1H NMR spektrumunda (EK 22); 0.95 ppm, 1.34-1.56 ppm ve 2.59 ppm'de simetrik butil grubunun proton sinyalleri gözlenmiştir. 3.30 ppm'de asetamit ($\text{CO}-\text{CH}_2-\text{N}$) grubunun metilen proton sinyali vermiştir. 7.28-7.37 ppm'de $\text{H}_{6,8}$, 7.52 ppm'de H_7 ve 7.61 ppm'de H_5 protonlarının sinyalleri gözlenmiştir. 8.14 ppm'de H_4 , 8.59 ppm'de aminotiyazol halkasının protonu singlet olarak sinyal vermiştir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (EK 23); 14.2, 20.8, 29.5, 55.7 ppm'de butil grubunun karbonları, 58.2 ppm'de asetamit grubunun metilen karbonu, 115.3-156.7

ppm'de aromatik karbonlar, 159.9 ve 170.7 ppm'de karbonil gruplarının karbon sinyalleri görülmüştür.

2-(diizopropilamino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il) asetamit (KA5) molekülünün ^1H NMR spektrumunda (EK 26); diizopropil amin grubunun yapısından dolayı 2 protonluk ve 12 protonluk eşdeğer proton sinyallerinin olması beklenirken 1.31-1.42 ppm'de 8 protonluk multipllet 3.59-3.66 ppm'de 6 protonluk multipllet sinyal gözlenmiştir. Bunun nedeni molekül içi Van der waals kuvvetlerinin karşılıklı olarak birbirini itmesiyle elektron bulutları dezenformasyona uğrayarak daha az perdelenmeye neden olabilir. Böylece birbirine geometrik olarak çok yakın duran protonlar daha aşağı alanda rezonans olmuştur. Bu az perdelenme asetamit grubunu da etkileyerek metilen protonları 4.05 ppm'de sinyal vermiştir. $\text{H}_{6,8}$ multipllet, H_7 tripllet ve H_5 dublet sinyal vermiştir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (EK 27); 7.9 ppm ve 53.7 ppm'de izopropil grubunun karbonları, 61.1 ppm'de asetamit grubunun metilen karbonu sinyal vermiştir. Aromatik karbonlar 114.2-160.4 ppm arasında, karbonil karbonları da 166.1 ppm ve 168.1 ppm'de gözlenmiştir.

2-(sikloheksilamino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il) asetamit (KA6) molekülünün ^1H NMR spektrumunda (EK 30); sikloheksil grubunun simetrik protonları 1.14-1.31 ppm, 1.67-1.97 ppm ve 2.45-2.52 ppm'de gözlenmiştir. 3.54 ppm'de asetamit grubunun metilen protonu sinyal vermiştir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (EK 31); sikloheksil grubunun karbonları 25.1, 26.4, 33.9, 49.8 ppm'de, asetamit grubunun metilen karbonu 58.17 ppm'de sinyal vermiştir.

N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)-2-(pirolidin-1-il) asetamit (KA7) molekülünün ^1H NMR spektrumunda (EK 34); 1.91 ppm'de 4 protonluk, 2.74 ppm'de azota bağlı 4 protonluk sinyaller geniş singlet sinyaller olarak gözlenmiştir. Burda protonlar arasındaki etkileşimler çok küçük olduğu için pik yarılmaması yerine pik genişlemesi gözlenmiştir. 3.43 ppm'de asetamit grubunun metilen protonu sinyal vermiştir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (EK 35); 24.3 ppm ve 55.0 ppm'de pirolidin halkasının simetrik karbonları sinyal vermiştir. 58.0 ppm'de asetamit grubunun metilen karbonunun sinyali gözlenmiştir. 115.5-156.9 ppm aralığında

aromatik karbonlar, 159.9 ppm ve 169.7 ppm'de karbonil karbonlarının sinyali gözlenmiştir.

N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)-2-(piperidin-1-il) asetamit (KA8) molekülünün ^1H NMR spektrumunda (EK 38); 1.52 ppm, 1.68-1.75 ppm ve 2.58 ppm'de piperidin halkasının protonlarının sinyali gözlenmiştir. 1.52 ve 2.58 ppm'de ki sinyaller geniş singlet şeklinde gözlenmiştir. 3.22 ppm'de asetamit grubunun metilen proton sinyali vermiştir. Kumarinin $\text{H}_{6,8}$ protonları multiyet, H_7 protonu triplet, H_5 protonu dublet sinyali vermiştir. 8.15 ve 8.61 ppm'de H_4 ve aminotiyazol halkasının proton singlet olarak gözlenmiştir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (EK 39); 23.7, 26.3, 55.3 ppm'lerde piperidin halkasının karbon sinyalleri, 62.0 ppm'de asetamit grubunun metilen karbon sinyali gözlenmiştir. 115.4-156.8 ppm aralığında aromatik karbonlar, 159.9 ve 169.6 ppm'de karbonil karbonlarının sinyali gözlenmiştir.

2-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il) asetamit (KA9) molekülünün ^1H NMR spektrumunda (EK 42); metilpiperazin grubunun metil proton 2.36 ppm'de 3 protonluk singlet sinyali vermiştir. Piperazin halkasının metilen protonları ise 2.58 ppm ve 2.70 ppm'de geniş singlet sinyali vermiştir. 3.29 ppm'de asetamit grubunun metilen proton singlet sinyali vermiştir. Kumarin halkasının H_6 protonu 7.32 ppm'de H_5 ve H_7 ile orto eşleşme, H_8 ile meta eşleşme yaparak tripletin dubleti şeklinde sinyali vermiştir. H_7 protonu da H_6 ve H_8 ile orto eşleşme, H_5 ile meta eşleşme yaparak yine tripletin dubleti şeklinde sinyali vermiştir. H_5 protonu da H_6 ile orto, H_7 ile meta eşleşme yaparak dubletin dubleti şeklinde sinyali vermiştir. H_4 protonu ve aminotiyazol halkasının protonu da singlet şeklinde sinyali vermiştir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (EK 43); uç metil karbonu 46.2 ppm, piperazin halkasının karbonları 53.8 ppm ve 55.2 ppm, asetamit grubunun metilen karbonu 61.1 ppm'de sinyali vermiştir. Aromatik karbonlar 115.5-156.7 ppm arasında, karbonil karbonları 159.8 ppm ve 168.9 ppm'de sinyali vermiştir.

2-morfolin-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il) asetamit (KA10) molekülünün ^1H NMR spektrumunda (EK 46); 2.64 ppm'de morfolin halkasının azot atomuna komşu protonları, 3.85 ppm'de oksijen atomuna komşu protonları geniş singlet

sinyal vermiştir. 3.29 ppm'de asetamit grubunun metilen protonları sinyal vermiştir. Aromatik protonlar diğer moleküllerde olduğu gibi aynı bölgede rezonans olurken, 10.27 ppm'de asetamit grubunun NH protonunun sinyali gözlenmiştir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (EK 47); 54.1 ppm ve 67.1 ppm'de morfolin halkasının karbonları, 61.7 ppm'de asetamit grubunun metilen karbonu sinyal vermiştir. Aromatik karbonlar 115.5-156.6 ppm arasında, karbonil karbonları 159.8 ppm ve 168.5 ppm'de sinyal vermiştir.

2-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)amino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il) asetamit (KA11) molekülünün ^1H NMR spektrumunda (EK 50); inden halkasının alifatik protonlar 2.85 ppm ve 3.23 ppm'de dubletin dubleti şeklinde sinyal vermiştir. 3.58 ppm'de asetamit grubunun metilen protonları singlet, 3.69-3.73 ppm arasında inden halkasının CH protonu multiplet sinyal vermiştir. İnden halkasının aromatik protonları ve kumarin halkasının H_{6,8} protonları multiplet, H₅ ve H₇ protonları dublet ve triplet olarak sinyal vermiştir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (EK 51); 40.0 ppm'de inden halkasının -CH₂ karbonları, 60.2 ppm'de -CH karbonu sinyal vermiştir. 50.5 ppm'de asetamit grubunun metilen karbonunun sinyali gözlenmiştir. Aromatik karbonlar 115.3-156.6 ppm aralığında, karbonil karbonları 159.9 ppm ve 170.5 ppm'de gözlenmiştir.

N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)-2-((2-(pirolidin-1-il)etil)amino) asetamit (KA12) molekülünün ^1H NMR spektrumunda (EK 54); 1.91 ppm'de pirolidin halkasının azota komşu olmayan protonları geniş singlet, 2.63-2.67 ppm arasında ve 2.88 ppm'de azota komşu protonların sinyalleri gözlenmiştir. 3.56 ppm'de asetamit grubunun metilen protonları sinyal vermiştir. Aromatik protonlar 7.28-7.38 ppm ve 7.51-7.57 ppm aralığında, 8.13 ppm ve 8.58 ppm'de singlet protonlar sinyal vermiştir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (EK 55); alifatik karbonlar 23.8, 48.7, 52.4, 54.0, 55.3 ppm'de, aromatik karbonlar 115.2-157.5 ppm aralığında, karbonil karbonları 159.9 ppm ve 171.9 ppm'de sinyal vermiştir.

2-((2-morfolinoetil)amino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il) asetamit (KA13) molekülünün ^1H NMR spektrumunda (EK 58); 2.85 ppm ve 3.86 ppm'de oksijen atomuna komşu protonlar triplet şeklinde sinyal vermiştir. 2.53 ppm'de azota

komşu bütün protonlar triplet sinyal vermiştir. 3.55 ppm'de asetamit grubunun metilen protonları sinyal vermiştir. Aromatik protonlar 7.27-8.57 ppm arasında sinyal vermiştir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (EK 59); alifatik karbonlar 46.5-66.9 aralığında, aromatik karbonlar 115.2-157.1 ppm aralığında, karbonil karbonları 159.9 ppm ve 171.3 ppm'de sinyal vermiştir.

2-((2-(sikloheks-1-en-1-il)etil)amino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il) asetamit (KA14) molekülünün ^1H NMR spektrumunda (EK 62); 1.64, 1.96 ve 2.07 ppm'de alifatik protonlar geniş singet şeklinde sinyal vermiştir. 2.79 ppm'de azota komşu, 2.20 ppm'de azota beta komşu pozisyondaki protonlar triplet sinyal vermiştir. 3.51 ppm'de asetamit grubunun metilen protonları singlet, 5.54 ppm'de alkene ait proton geniş singlet şeklinde sinyal vermiştir. Aromatik protonlar 7.29-8.60 ppm arasında gözlenmiştir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (EK 63); 22.7-52.0 ppm arasında alifatik karbonlar, 115.5-156.8 ppm arasında aromatik ve alken protonları, 159.9 ppm ve 170.7 ppm'de karbonil karbonlarının sinyalleri gözlenmiştir.

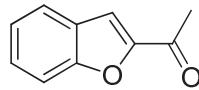
2-((3,4-dimetoksifenetil)amino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il) asetamit (KA15) molekülünün ^1H NMR spektrumunda (EK 66); 2.82 ppm ve 2.99 ppm'de N- CH_2CH_2 grubunun protonları triplet olarka sinyal vermiştir. 3.51 ppm'de asetamit grubunun metilen protonları, 3.83 ppm ve 3.87 ppm'de metoksi gruplarının protonları singlet sinyal vermiştir. Aromatik protonlar 6.76-8.61 ppm arasında rezonans olmuştur. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (EK 67); alifatik karbonlar 36.0-56.1 ppm arasında, aromatik karbonlar 111.6-156.6 ppm arasında, karbonil karbonları 159.9 ppm ve 170.4 ppm'de sinyal vermiştir.

2-((benzo[d][1,3]dioksol-5-ilmetil)amino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il) asetamit (KA16) molekülünün ^1H NMR spektrumunda (EK 70); 3.53 ppm'de asetamit grubunun metilen protonları, 3.80 ppm'de azota bağlı metilen protonları, 5.95 ppm'de oksijene komşu metilen protonlarının sinyalleri görülmüştür. 6.79 ppm ve 6.88 ppm'de piperonil grubunun aromatik protonları, 7.31-8.59 ppm arasında kumarinin aromatik protonları sinyal vermiştir. Bu molekülün ^{13}C NMR spektrumunda (EK 71); alifatik karbonlar 51.31 ppm ve 54.0 ppm'de, aromatik

karbonlar 101.3-156.6 ppm arasında, karbonil karbonları 159.9 ppm ve 170.2 ppm'de sinyal vermiştir.

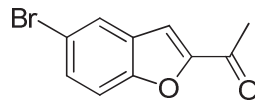
Genel olarak sentezlenen benzofuran üre türevi bileşiklerin IR spektrumlarında 3300 cm^{-1} ve 3230 cm^{-1} civarında üre gruplarının NH gerilme pikleri görülmektedir. 1690 cm^{-1} civarında üre grubunun karbonil piki görülmektedir. Ayrıca 1520 cm^{-1} civarında aromatik C=C gerilmeleri mevcuttur. Bu moleküllerin kütle spektrumlarında da moleküler iyon pikleri açıkça görülmektedir.

1-(Benzofuran-2-il)etanon (6a) molekülünün (Şekil 5.6) ^1H NMR spektrumunda (EK 74); 2.65 ppm'de asetil grubunun metil pikleri, 7.18-7.66 ppm arasında benzofuran halkasının aromatik protonları sinyal vermiştir.



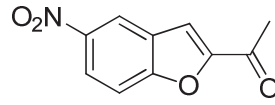
Şekil 5.6. 1-(Benzofuran-2-il)etanon (6a)

1-(5-Bromo-benzofuran-2-il)etanon (6b) molekülünün (Şekil 5.7) ^1H NMR spektrumunda (EK 75); 2.72 ppm'de asetil grubunun metil pikleri, 7.49 ppm'de H_6 protonu dublet, 7.52 ppm'de H_3 protonu singlet, 7.57 ppm'de H_7 protonu dublet ve 7.85 ppm'de H_4 protonu singlet sinyal vermiştir. H_7 protonu oksijen atomuna göre orto pozisyonda olduğundan daha yüksek alanda rezonans olmuştur. H_4 ve H_6 protonları ise Br atomunun elektron çekici özelliğinden dolayı daha az perdelenerek aşağı alanda rezonans olmuşlardır.



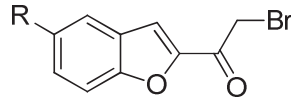
Şekil 5.7. 1-(5-Bromo-benzofuran-2-il)etanon (6b)

1-(5-Nitrobenzofuran-2-il)etanon (6c) molekülünün (Şekil 5.8) ^1H NMR spektrumunda (EK 76); 2.66 ppm'de asetil grubunun metil protonları, 7.62 ppm'de H_3 protonu, 7.69 ppm'de H_7 protonu, 8.38 ppm'de H_6 protonu, 8.66 ppm'de H_4 protonunun pikleri görülmektedir.



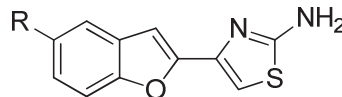
Şekil 5.8. 1-(5-Nitrobenzofuran-2-il)etanon (6c)

2-bromoasetil benzofuran (7a-c) türevlerinin (Şekil 5.9) ^1H NMR spektrumlarında (EK 77, 78, 79); sırasıyla 2.65, 2.72 ve 2.66 ppm'de sinyal veren metil grupları molekülün bromlanması neticesinde sırasıyla; 4.48, 4.41 ve 4.46 ppm'de sinyal vermişlerdir.



Şekil 5.9. 2-bromoasetil benzofuran (7a-c) türevleri

4-(benzofuran-2-il)tiyazol-2-amin (8a-c) türevlerinin (Şekil 5.10) ^1H NMR spektrumlarında (EK 80, 82, 84); oluşan nihai ürün neticesinde 4 ppm civarında gelen metilenbromür pikleri kaybolmuş, aromatik bölgede aminotiyazol halkasından gelen bir singlet ve NH_2 grubuna ait singlet sinyaller gözlenmiştir.

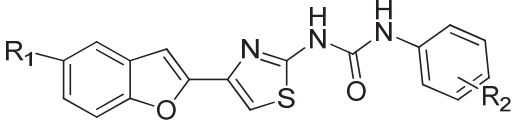


Şekil 5.10. 4-(benzofuran-2-il)tiyazol-2-amin (8a-c) türevleri

Elde edilen 8a-c türevleri izosiyanatlarla tepkimeye sokularak BF1-38 nolu moleküller elde edilmiştir. Genel olarak moleküllerin ^1H NMR spektrumlarında 8-9 ppm ve 10-11 ppm arasında üre grubunun NH protonları sinyal vermiştir. ^{13}C NMR spektrumlarında da üre grubunun karbonili yaklaşık 160 ppm civarında pik vermiştir.

8(a-c) nolu molekülden sentezlenen benzofuran türevlerinin genel yapısı ve R grupları Tablo 5.2.'de verilmiştir.

Tablo 5.2. Sentezlenen benzofuran türevlerinin genel yapısı ve R grupları

										
Mol	BF1	BF2	BF3	BF4	BF5	BF6	BF7	BF8	BF9	BF10
R₁	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
R₂	2-OCH ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	4-CH ₃	4-H	2-NO ₂	3-NO ₂	4-NO ₂	2-F	3-F
Mol	BF11	BF12	BF13	BF14	BF15	BF16	BF17	BF18	BF19	BF20
R₁	H	H	H	H	H	H	Br	Br	Br	Br
R₂	4-F	3-Cl	4-Cl	3,4-diCl	4-Br	4-I	2-OCH ₃	3-OCH ₃	4-OCH ₃	4-CH ₃
Mol	BF21	BF22	BF23	BF24	BF25	BF26	BF27	BF28	BF29	BF30
R₁	Br	Br	Br	Br	Br	Br	Br	Br	Br	Br
R₂	4-H	2-NO ₂	3-NO ₂	4-NO ₂	2-F	3-F	4-F	3-Cl	4-Cl	4-Br
Mol	BF31	BF32	BF33	BF34	BF35	BF36	BF37	BF38		
R₁	Br	NO ₂	NO ₂	NO ₂	NO ₂	NO ₂	NO ₂	NO ₂		
R₂	4-I	4-OCH ₃	4-H	4-NO ₂	4-F	4-Cl	4-Br	4-I		

4-(benzofuran-2-il)tiyazol-2-amin (8a) molekülünden BF1-16 numaralı 16 adet üre türevi sentezlenmiştir. Bu moleküllerin fenil halkasında; -orto, -meta, -para konumuna göre halojen, metil, nitro, metoksi grupları bulunmaktadır. Genel olarak R grubu olarak hidrojen bulunan BF5 molekülünün ¹H NMR spektrumunda (EK 102) üreye ait NH protonları 8.93 ve 10.86 ppm, benzofuran halkasının H₃ protonu 7.04 ppm, H₄ ve H₇ protonları 7.59 ve 7.65 ppm, H₆ protonu da 7.30 ppm civarında sinyal vermiştir. Aminotiyazol halkasının protonu 7.54 ppm'de pik verirken fenil halkasının protonları 7.12 ppm ve 7.24-7.34 ppm aralığında pik vermiştir. Fenil halkasının 4 pozisyonuna metil grubu bulunduğu (BF4) metil protonları 2.24 ppm'de, fenil halkasının metil grubuna orto pozisyonundaki protonlar yukarı alana kayarak 7.11 ppm'de sinyal vermiştir. Aynı şekilde fenil halkasına daha güçlü elektron verici bir grubun varlığında bu protonlar daha da yukarı alana kaymıştır.

Örneğin BF1, BF2 ve BF3 moleküllerinde 2, 3 ve 4 pozisyonlarında metoksi grubu bulunmaktadır. Bu moleküllerde metoksi grubuna orto ve para pozisyonunda bulunan protonlar; 6.35-6.51 ppm, 6.66 ppm, 6.90 ppm civarlarında sinyal vermişlerdir. Metoksi gruplarının protonları da 3.40 ppm ve 3.70 ppm civarında sinyal vermiştir. Fenil halkasına nitro gibi kuvvetli elektron çekici bir grubun bağlı olduğu BF6, BF7 ve BF8 moleküllerinde nitro grubuna komşu protonlar daha aşağı alana kayarak 7.50-8.50 ppm arasında sinyal vermiştir. Nitro grubu yerine daha zayıf elektron çekici halojenlerin varlığında bu protonlar 7.65 ppm civarında sinyal vermiştir. Genel olarak bu bileşiklerin ¹³C NMR spektrumlarında Aminotiyazol halkasının üreye komşu karbonu 160 ppm, benzofuran halkasının oksijen atomuna komşu karbonları sırasıyla C7a; 154 ppm, C2; 152 ppm, üre karbonu 153 ppm ve aminotiyazol halkasının benzofurana bağlı karbonu 140 ppm civarında gözlenmiştir. Aromatik karbonlar da 100-140 ppm arasında sinyal vermiştir.

4-(5-bromobenzofuran-2-il)tiyazol-2-amin (8b) molekülünden BF17-31 numaralı 15 adet üre türevi sentezlenmiştir. 8a türevlerinde olduğu gibi bu moleküllerin de fenil halkasında; -orto, -meta, -para konumuna göre halojen, metil, nitro, metoksi gibi gruplar bulunmaktadır. Bu seride benzofuran halkasının 5 pozisyonunda Br atomu bulunmaktadır. Genel olarak bu bileşiklerin ¹H NMR spektrumlarında H₄ protonu substitüent bağlı olmayan moleküllere göre daha aşağı alana kayarak 7.60-7.80 ppm arasında sinyal vermiştir. NH protonlarının sinyalleri genel olarak 10.8-12.18 ppm ve 8.75-9.90 ppm arasında gözlenmiştir. Sübstitüent grubuna bağlı olmakla birlikte genelde orto sübstitüentlerde NH protonları daha aşağı alanda gözlenmiştir. Örneğin BF24 molekülünde (p-nitro) NH protonları 11.08 ppm ve 9.60 ppm'de gözlenirken BF22 molekülünde (o-nitro) NH protonları 12.18 ppm ve 9.91 ppm'de gözlenmiştir. Fenil halkasındaki sübstitüentler diğer seride olduğu gibi protonların kimyasal kayma alanlarını değiştirmiştir. Genel olarak bu bileşiklerin ¹³C NMR spektrumlarında benzofuran halkasında sübstitüent bağlı olmayan moleküllere benzer sinyaller gözlenmiştir. Aminotiyazol halkasının üreye komşu karbonu 160 ppm, benzofuran halkasının oksijen atomuna komşu karbonları sırasıyla C7a;154 ppm, C2; 152 ppm, üre karbonu 153 ppm ve aminotiyazol halkasının benzofurana bağlı karbonu 140 ppm civarında gözlenmiştir. Aromatik karbonlar da 100-140 ppm arasında sinyal vermiştir.

4-(5-nitrobenzofuran-2-il)tiyazol-2-amin (8c) molekülünden BF32-38 numaralı 7 adet üre türevi sentezlenmiştir. Bu grupta benzofuran halkasının 5 pozisyonunda nitro grubu bulunmaktadır. Bu moleküllerde de H₄ protonu nitro grubunun kuvvetli elektron çekici özelliğinden dolayı 8.50-8.60 ppm arasında sinyal vermiştir. Aynı şekilde H₆ protonu da aşağı alana kayarak 8.20 ppm civarında sinyal vermiştir. Fenil halkasının protonları da bağlı süstitüentlere göre sinyal vermiştir. Üre grubunun NH protonları 9.5-11.25 ppm arasında sinyal vermiştir. Bu moleküllerin ¹³C NMR spektrumlarında diğerlerinden farklı olarak nitro grubunun bağlı olduğu karbon yaklaşık 144.5 ppm civarında sinyal vermiştir.

Bu sonuçlardan yola çıkarak sentezlenmesi hedeflenen bütün araürün ve ürünlerin sentezinin başarıyla gerçekleştirildiği söylenebilir.

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

Asetamit içeren kumarin türevleri (KA1-16) salisil aldehitten yola çıkılarak beş basamakta kabul edilebilir verimlerde gerçekleştirilmiştir. Literatürde kumarin sentezi için birçok farklı yöntemin bulunması bizimde çalışmamıza başlamadan önce farklı metotlar denememize yol açmıştır. Öncelikle asit katalizli ve baz katalizli reaksiyonlar karşılaştırılmıştır. Asit katalizli ve baz katalizli yöntemler kıyaslandığında baz katalizli yöntemlerin daha yüksek verimle gerçekleştiği görülmüştür. Bunun için de farklı baz katalizli reaksiyonlar denenmiştir. Fakat en yüksek verimle gerçekleşen reaksiyonun piperidin katalizörlüğünde meydana geldiği görülmüştür. Bu sentez basamaklarından en düşük verim 2-kloro-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiazol-2-yl)asetamit (5) bileşiğinin aminlerle reaksiyona sokulduğu son basamak olmuştur. Kullanılan amin bileşiğine bağlı olmakla birlikte en yüksek verim %80'in üstüne çıkarılamamıştır. Verimi artırmak için farklı çözücüler, bazlar, ekivalent oranları ile çeşitli sıcaklık ve sürelerde deneyler yapılmış ve en uygun yöntemin DMF içinde trietilamin katalizörlüğünde gerçekleştiği görülmüştür.

Üre içeren benzofuran türevleri (BF1-38) de salisil aldehitten yola çıkılarak dört basamakta oldukça yüksek verimlerde gerçekleştirilmiştir. H ve Br grubu taşıyan benzofuranların üre türevlerinin sentezi, oldukça yüksek verimlerde THF içinde trietilamin varlığında gerçekleştirilmiştir. Fakat NO₂ grubu taşıyan benzofuranların bu metotla sentezi mümkün olmamıştır. Bunun için farklı çözücü, ekivalent oranları, bazlar, farklı sıcaklık ve sürelerde deneyler yapılmıştır. Neticede DMF içinde DBU (1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-an) katalizörlüğünde üç gün süreyle reaksiyona devam edilmesiyle diğerlerine nispeten düşük verimlerle de olsa üre türevleri sentezlenebilmiştir. Bu şartlarda bile sadece 7 adet üre türevi sentezlenebilmiştir. Diğer izosiyanat türevleriyle yapılan denemelerden olumlu bir sonuç alınamamıştır.

Son yıllarda Alzheimer hastalığında görülen artış ve giderek hastalık yaşının düşmesi bu konudaki araştırmaları büyük oranda arttırmıştır. Günümüzde kullanılmakta olan Alzheimer ilaçlarının bilinen yan etkileri bilim insanlarını bu alanda farklı ilaç etken madde arayışına itmiştir.

Bu konuda bir literatür araştırması yapıldığında görülecektir ki kumarin ve benzofuran türevlerinin AChE ve BuChE enzimleri üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma bulunmaktadır.

Bu tez çalışmasında öncelikli olarak AChE ve BuChE inhibitörü olarak davranabilecek moleküller dizayn edildi. Kumarin türevleri; rivastigmin benzeri alkaloid ve karbamat içeren moleküller, benzofuran türevleri ise ambenonium türevi üreid grupları içeren moleküller baz alınarak tasarlandı.

Daha sonra 16 adet yeni kumarin türevi, 38 adet yeni benzofuran türevi başarıyla sentezlenerek bu moleküllerin AChE ve BuChE enzimleri üzerine *in vitro* çalışması yapıldı. Sentezlenen tüm türevlerin yapı-aktivite ilişkileri incelenmiştir. Ayrıca benzofuran türevlerinin moleküler modelleme çalışması yapılarak *in vitro* sonuçlarla karşılaştırıldı. Moleküler modelleme çalışma sonuçlarının *in vitro* çalışma sonuçlarıyla uyumlu olduğu gözlemlendi.

Genel olarak sonuçlar karşılaştırıldığında kumarin türevleri benzofuran türevlerine göre daha yüksek inhibitör özellik göstermiştir. Özellikle 2-(dietilamino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamid (KA3, $IC_{50}=0.0431 \mu M$) bileşiği Alzheimer hastalarında ilaç olarak kullanılan galantamin molekülüne göre 50 kat daha yüksek AChE inhibitör özelliği göstermiştir. Kullanılan diğer ilaçlardan rivastigmine ($IC_{50}=3.01 \mu M$) göre 70 kat daha yüksek AChE inhibitör özellik gösterirken donepezille ($IC_{50}=0.026 \mu M$) yakın inhibitör özellik göstermiştir. BuChE için en iyi inhibisyonu gösteren bileşik 2-((2-morfolinoetil)amino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamid (KA12; $IC_{50}= 2.352 \mu M$)'in inhibisyon değerleri galantamine ($IC_{50}=17.38 \mu M$) göre 8 kat, donepezile ($IC_{50}= 4.66 \mu M$) göre 2 kat daha yüksek iken, rivastigminden ($IC_{50}= 0.30 \mu M$) yaklaşık 8 kat daha düşüktür [111, 112].

Böylece Alzheimer Hastalığında kullanılmaya aday yeni kolinesteraz inhibitörü olarak davranan moleküllerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Ancak bir molekülün ilaç etken madde olabilmesi için yapılacak daha birçok aşama bulunmaktadır. Bu bileşikler için ileriki çalışmalarda, hücre çalışmaları ve hayvan deneyi çalışmaları yapılabilir.

6.1. Kolinesteraz Enzimleri (AChE, BuChE) ile Kumarin Türevlerinin Yapı - Aktivite İlişkisi

Sentezlenen moleküller arasında en iyi AChE inhibisyonunu 0.0431 μM 'lık IC_{50} değeriyle 2-(dietilamino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamit (KA3) göstermiştir. Bu bileşik standart olarak kullanılan Galantamin bileşiğinden ($\text{IC}_{50}=2.3001 \mu\text{M}$) yaklaşık 50 kat daha iyi inhibitör özelliği göstermiştir. Ayrıca KA4 ($\text{IC}_{50}= 1.709 \mu\text{M}$), KA8 ($\text{IC}_{50} = 0.7328 \mu\text{M}$), KA9 ($\text{IC}_{50} = 0.6089 \mu\text{M}$), KA11 ($\text{IC}_{50}=0.917 \mu\text{M}$), KA12 ($\text{IC}_{50}= 0.167 \mu\text{M}$), KA13 ($\text{IC}_{50}= 0.090 \mu\text{M}$) ve KA16 ($\text{IC}_{50}= 0.739 \mu\text{M}$) moleküllerinin de Galantamine göre daha kuvvetli AChE inhibitörü özelliğine sahip oldukları belirlenmiştir.

Sentezlenen moleküller arasında en iyi BuChE inhibisyonu gösteren bileşik 2-((2-morfolinoetil)amino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il)asetamit (KA12; $\text{IC}_{50}= 2.352 \mu\text{M}$)'dır. Bu bileşik Galantaminden ($\text{IC}_{50}=17.38 \mu\text{M}$) yaklaşık 8 kat daha iyi inhibitör özelliği göstermiştir. Ayrıca KA9 ($\text{IC}_{50}=7.42 \mu\text{M}$) bileşiği de galantamine göre yaklaşık 2 kat daha kuvvetli BuChE inhibitörü özelliğine sahiptir.

AChE için;

(i) KA3-6 molekülleri karşılaştırıldığında; azota dietil grubunun bağlı olduğu molekül en iyi inhibisyonu göstermiştir (KA3, $\text{IC}_{50}=0.0431 \mu\text{M}$). Azota bağlı hegzil grubu ise inhibisyonu düşürmüştür (KA6, $\text{IC}_{50}=3.048 \mu\text{M}$).

(ii) KA9-10 molekülleri karşılaştırıldığında; 4-metil piperazin grubunun inhibisyonu arttırdığı görülmüştür (KA9, $\text{IC}_{50}=0.6089 \mu\text{M}$). Morfolin grubunun ise inhibisyonu düşürdüğü gözlemlenmiştir (KA10, $\text{IC}_{50}= 3.784 \mu\text{M}$).

(iii) KA13 ile KA10 ve KA12 ile KA7 bileşikleri karşılaştırıldığında etilenamin grubunun (-NHCH₂CH₂-) varlığı inhibisyonu kayda değer bir şekilde arttırmıştır

(KA13; IC_{50} = 0.090 μ M, KA10; IC_{50} = 3.784 μ M, KA12; IC_{50} = 0.167 μ M, KA7; IC_{50} = 1.4094 μ M). Fakat KA14 ve KA15 molekülleri etilenamin grubu içermesine rağmen siklohegzil ve fenil gruplarının varlığı inhibisyonu oldukça düşürmüştür (KA14; IC_{50} =10.235 μ M, KA15; IC_{50} = 13.528 μ M).

(iv) KA15 ve KA16 molekülleri benzer yapıda olmalarına rağmen; aromatik halka ile NH grubu arasında etil grubu yerine metil grubu olması ve aromatik halka üzerinde bulunan metoksi grupları yerine asetal yapısının bulunması inhibisyonu oldukça arttırmıştır (KA15; IC_{50} =13.528 μ M, KA16; IC_{50} =0.739 μ M).

BuChE için;

(v) KA1-5 molekülleri karşılaştırıldığında 2-(diizopropilamino)-N-(4-(2-okso-2H-kromen-3-il)tiyazol-2-il) (KA5, IC_{50} = 45.02 μ M) en iyi inhibisyonu göstermiştir.

(vi) KA9-10 molekülleri karşılaştırıldığında; AChE'nin inhibisyonuna benzer sonuçlar görülmüştür. 4-metil piperazin grubu inhibisyonu artırırken (KA9, IC_{50} =7.42 μ M), morfolin grubu inhibisyonu düşürmüştür (KA10, IC_{50} =182.7 μ M).

(vii) KA13 ile KA10 ve KA12 ile KA7 bileşikleri karşılaştırıldığında da AChE inhibisyonuna benzer etkiler görülmüş ve etilenamin grubunun BuChE inhibisyonunu arttırdığı tespit edilmiştir (KA13; IC_{50} =157.29 μ M, KA10; IC_{50} =182.7 μ M, KA12; IC_{50} =2.352 μ M, KA7; IC_{50} =95.81 μ M).

(viii) KA15 ve KA16 molekülleri karşılaştırıldığında; AChE inhibisyonunda olduğu gibi etilen grubu yerine metilen grubunun olması ve metoksi gruplarının yerine asetal yapısının bulunması inhibisyonu arttırmıştır (KA15; IC_{50} =189.4 μ M, KA16; IC_{50} =60.35 μ M).

6.2. Kolinesteraz Enzimleri (AChE, BuChE) ile Benzofuran Türevlerinin Yapı-Aktivite İlişkisi

Üre grubu içeren benzofuran bileşiklerinde değişen süstitüentlerin kolinesteraz enzim aktivitesini nasıl etkilediği incelenmiş ve enzim aktivite sonuçları Tablo 4.2'de verilmiştir. Sentezlenen bütün benzofuran türevleri kolinesteraz enzimlerinin ikisini de inhibe etmiştir. Bu moleküller arasında en iyi inhibitör özelliği gösteren AChE için 1-(4-(5-bromobenzofuran-2-il)tiyazol-2-il)-3-(2-florofenil)üre (BF25, IC_{50} =3.85 μ M), BuChE için 1-(4-(5-nitrobenzofuran-2-il)tiyazol-2-il)-3-fenilüre (BF38, IC_{50} =2.03 μ M) bileşikleridir.

- (i) Fenil halkasında aynı grup olan moleküller karşılaştırıldığında, benzofurana bağlı olan NO₂ ve Br gibi elektron çekici gruplar inhibisyonu arttırmıştır.
- (ii) BF25, BF26, BF27 moleküllerinde fenil halkasındaki F atomu orto-pozisyonundan para-pozisyonuna kaydıka her iki enzim için de inhibisyon değeri düşmüştür (BF25; IC₅₀=3.85 µM, BF26; IC₅₀=29.38 µM, BF27; IC₅₀=35.62 µM). Aynı azalma BF9-11 arasında AChE için mevcutken aynı özellik BuChE’de gözlenmemiştir.
- (iii) Fenil halkasındaki Cl atomu meta-pozisyonundan (BF12 ve BF28) para-pozisyonuna (BF13 ve BF29) kaydıka her iki enzim için de inhibisyon değeri azalmıştır.
- (iv) BF6-7-8 karşılaştırıldığında fenil halkasındaki NO₂ grubu orto-pozisyonundan para pozisyonuna kaydıka enzim inhibisyonu oldukça yüksek oranda her iki enzim için de artmıştır. Fakat bu etki Benzofuran halkasına Br bağlı olduğunda gözlenmemiştir (BF22-24).
- (v) Fenil halkasındaki metoksi grupları her iki enzim için de meta-pozisyonundayken (BF2 ve BF18) para (BF3 ve BF19) ve orto (BF1 ve BF17) pozisyonlarına göre yüksek inhibitör özelliği göstermiştir.
- (vi) Fenil halkasının para-pozisyonundaki halojenler karşılaştırıldığında atom çapı ve polarizasyon artıka AChE enzimi için inhibitör özelliği artmıştır (polarite, I > Br > Cl > F, inhibitor aktivitesi, BF16 > BF15 > BF13 > BF11, BF31 > BF30 > BF29 > BF27 > BF38 > BF37 > BF36 > BF35). Fakat bu ilişki BuChE için gözlenmemiştir.

6.3. Moleküler Modelleme Çalışması

AChE ve BuChE enzimlerinin amino asit dizilimi 65% aynı olup tamamen benzer yapıdadır. 14 aromatik amino asitin altısı dışında kalanı AChE’nin aktif bölge boğazında yer almaktadır. BuChE’de ise bunun yerine alifatik amino asitler bulunmaktadır. BuChE’nin aktif bölge boğazının hacmi AChE’nin hacminden daha büyüktür (~200 Å). Bu bölgedeki alifatik enzimlerin aromatik enzimlerle yer değiştirmesi farklı inhibitörlere karşı AChE ve BuChE’nin seçiciliğini etkilemektedir. Moleküler modelleme sonucunda bütün moleküllerin kolinesterazlar ile çoklu bağlar yaptığı görülmüştür. Doking çalışmasındaki araştırma alanı AChE ve

BuChE enzimlerinin CAS ve PAS bölgeleri arasında sınırlandırılmıştır. Bütün bileşikler CAS ve PAS bölgelerinin yan zincirleri ile etkileşimler yaparak farklı geometrilere stabilize olmuş ve her iki enzimin aktif bölgesiyle tamamen örtüşmüşlerdir. Genel olarak tiyazol halkasının AChE'nin Tyr121'i ile arasında hidrojen bağı oluşumunda önemli bir rol oynadığı görülmüştür. Docking hesaplamaları yapılırken BF25 ($IC_{50}=3.85 \mu M$) ve BF38 ($IC_{50}=2.03 \mu M$) molekülleri model alınmış ve elde edilen sonuçlar yapılan *in vitro* çalışmayla da örtüşmüştür. Yapılan çalışma sonucunda BF25'in AChE enzimine, BF38'e göre daha yüksek bağlanma eğilimi gösterdiği ortaya konulmuştur. Diğer taraftan BuChE için de hesaplanan sonuçlar *in vitro* çalışmanın sonuçlarıyla uyum sağlamaktadır. BF25 ve BF38 için en iyi pozisyonlar AChE ve BuChE için Şekil 4.43 ve Şekil 4.64'de sırayla verilmiştir. BF25'in tiyazol halkasındaki N atomunun ortaklanmamış elektron çiftleri, AChE'deki Tyr121'in (E: -8.10) hidroksil grubunun hidrojeni ile hidrojen bağı yaptığı görülmüştür. Üre grubundaki her iki azot atomu da Ser122'deki (E: -7.95) hidroksil grubuyla hidrojen bağı yapmaktadır. Bunun dışında, Asp72, Gly117, Gly118, Gly123, Gly335, Phe330, Ser124, Trp279, Tyr116, Tyr121 ve Tyr130 ile de uygun etkileşimler meydana gelmiştir. BF25'in fenil halkasının PAS bölgesine doğru yönlendiği ve T-yığılarından Tyr84 ile etkileşim oluşturduğu gözlenmiştir. BF25 molekülünün benzofuran halkası ile aktif bölgedeki Phe331'in (E: -15.56) yan zincir yığıları ve Tyr334 (E: -27.82) girişim yaparak stabil hale gelmiştir. Diğer bir $\pi-\pi$ etkileşimi de BF25 molekülünün tiyazol halkası ile Phe330'un (E: -9.44) yan zinciri arasında meydana gelmiştir.

BF38 BuChE ile üç farklı hidrojen bağı yaparak etkili olmuştur; birincisi tiyazol halkasının N atomu ile Thr120'nin hidroksil grubu arasında; ikincisi nitro grubunun N atomu ile Tyr128'nin hidroksil grubu arasında; üçüncüsü ise nitro grubunun oksijen atomu ile Gly115'nin amin grubu arasındadır. BuChE'nin aktif cebinin daha büyük olması nedeniyle BF38 buraya daha yüksek afinite gösterir ve daha kararlı bir kompleks yapı oluşturarak en iyi pozisyonu meydana getirir. Orto pozisyonundaki flor atomu BuChE'nin boğaz bölgesinin dışında kalmaktadır. Bu yüzden BF25'in bu enzim için en iyi pozisyonu oluşturması mümkün olmamaktadır. Üre grubundaki iki azot atomu Asp70'in yan zinciriyle tuz köprüsü oluşturmaktadır. Benzofuran halkası ile Trp82'nin (E: -35.21) yan zinciri arasında güçlü bir $\pi-\pi$ etkileşimi gözlenmiştir.

Aynı zamanda, Asn68, Asn83, Gln71, Glu197, Gly116, Gly439, Ile69, Tyr114, Trp112 ve His438 ile de arasında uygun etkileşimlerin meydana geldiği gözlenmiştir.

Bu tez çalışması ile literatüre yeni AChE ve BuChE inhibitör özelliği gösteren moleküller kazandırılmıştır. Ayrıca yeni yapılacak çalışmalar için önemli bir başlangıç noktası olmuştur. Bu tez kapsamında elde edilen sonuçların uluslararası indekse giren dergilerde yayınlanması için gerekli olan çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] VENUGOPALA, KN., RASHMI, V., ODHAV, B., Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity. *BioMed Res. Int.*, 2013.
- [2] SETHNA, SM., SHAH, NM., The Chemistry of Coumarins. *Chem. Rev.*, 36:1-62, 1945.
- [3] NIKHIL, B., SHIKHA, B., ANIL, P., PRAKASH, NB., Diverse pharmacological activities of 3-substituted coumarins: a review. *Int. Res. J. Pharm.* 3:7, 2012.
- [4] ABU-HASEM. AA., HUSSEIN, HAR., ALY, AS., GOUDA, MA., Synthesis of benzofuran derivatives via different methods. *Synt.* 44(16):2285–2312, 2014.
- [5] AVALOS, M., BABIANO, R., CINTAS, P., CHAVERO, M.M., HIGES, F.J., JIMENEZ, J.L., PALACIOS, J.C., SILVERO, G., Reactions of 2-Amino-2-thiazolines with Isocyanates and Isothiocyanates. Chemical and Computational Studies on the Regioselectivity, Adduct Rearrangement, and Mechanistic Pathways. *J. Org. Chem.*, 65:8882-8892, 2000.
- [6] GABRIELE, B., SALERNO, G., MANCUSO, R., COSTA, M., Efficient synthesis of ureas by direct palladium-catalyzed oxidative carbonylation of amines. *J. Org. Chem.*, 69:4741-4750, 2004.
- [7] LIU, Z., WANG, Y., LIN, H., ZUO, D., WANG, L., ZHAO, Y., GONG, P., Design, synthesis and biological evaluation of novel thieno[3,2-d]pyrimidine derivatives containing diaryl urea moiety as potent antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 85: 215-227, 2014.
- [8] MASSOULIE, J., PEZZEMENT, S., BON, S., KREJCI, E., Molecular and cellular biology of cholinesterases. *Prog. Neurobiol.*, 41(1):31–91, 1993.
- [9] ÖZER, HEÖ., Alzheimer hastalığında oluşan β -amiloid fibrillerin yeni sentezlenen kolinesteraz inhibitörleri ile destabilizasyonu. Ankara, 2012.

- [10] BRAUN, OO., BICO, B., CHAUDHRY, U., WAGNER, H., KOUL, S., TYDEN, P., SCHERSTEN, F., JOVINGE, S., SVENSSON, PJ., SMITH, G., PALS, J., Concomitant use of warfarin and ticagrelor as an alternative to triple antithrombotic therapy after an acute coronary syndrome. *Thrombosis Res.*, 2014.
- [11] O'KENNEDY, R., THORNES, RD., *Coumarins Biology, Applications and Mode of Action*. John Wiley & Sons Ltd., England, 1:336, 1997.
- [12] HOEKSEMA, H., JOHNSON, JL., HINMAN, JW., Structural studies on streptonivicin, a new antibiotic. *J. Am. Chem. Soc.*, 77(24):6710–6711, 1955.
- [13] ABDEL-WAHAB, BF., MOHAMED, HA., FARHAT, AA., Ethyl coumarin-3-carboxylate: Synthesis and chemical properties. *Org. Commun.*, 7(1):1-27, 2014.
- [14] KIRKIACHARIAN, BS., DANAN, A., Reductions via boranes. A new, convenient method for the preparation of 3-substituted esters and thio esters of 3,4-dihydrocoumarin. *Synthesis*, 5:383-385, 1986.
- [15] LIU, Z., LIU, Q., ZHANG, W., MU, R., YANG, L., LIU, ZL., YU, W., Selective reduction of the endocyclic double bond of 3-substituted coumarins by Hantzsch 1,4-dihydropyridine. *Synthesis*, 5:771-774, 2006.
- [16] YAMASHITA, M., OKUYAMA, K., KAWASAKI, I., OHTA, S., One-step synthesis of 2-substituted cyclopenta[*b*]benzofuran-3-ol derivatives from 3-substituted coumarin. *Tetrahedron Lett.*, 36(31):5603-5606, 1995.
- [17] BRIMIOULLE, R., GUO, H., BACH, T., Enantioselective Intramolecular [2+2] Photocycloaddition Reactions of 4-Substituted Coumarins Catalyzed by a Chiral Lewis Acid. *Chem. Eur. J.*, 18:7552 – 7560, 2012.
- [18] GIROTTI, R., MARROCCHI, A., MINUTI, L., PIERMATTI, O., PIZZO, F., VACCARO, L., Diels-Alder Reactions of 3-Substituted Coumarins in Water and under High-Pressure Condition. An Uncatalyzed Route to Tetrahydro-6H-benzo[*c*]chromen-6-ones. *J. Org. Chem.*, 71:70-74, 2006.
- [19] ZHAO, D., SUN, J., DING, K., New Types of Soluble Polymer-Supported Bisphosphine Ligands with a Cyclobutane Backbone for Pd-Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution Reactions. *Chem. Eur. J.*, 10:5952 – 5963, 2004.
- [20] TOSUN, A., *Biotechnological production of coumarins*. *Biotech. Production of plant Secondary Metabolites*, Chapter 3:36-52, 2012.

- [21] ITO, C., MATSUOKA, M., MIZUNO, T., SATO, K., KIMURA, Y., JU-ICHI, M., INOUE, MI., KAJIURA, I., OMURA, M., FURUKAWA H., New Coumarins from Some Citrus Plants. *Chem. Pharm. Bull.*, 36(10): 3805-3810, 1988.
- [22] LOPEZ-AVILA, V., YEFCHAK, G., Mass Spectral Fragmentation Studies of Coumarin-Type Compounds Using GC High-Resolution MS. *The Open Anal. Chem. J.*, 5:27-36, 2011.
- [23] CISSÉ, L., TINE, A., KABORÉ, L., SABA, A., Mass Spectrometry Study of Coumarins: Correlation Between Charges of Atoms and Fragmentation Processes. *Spectrosc. Lett.*, 42:95–99, 2009.
- [24] KAMATA, DP., TILVEA, SG., KAMATA, VP., KIRTANYA, JK., Syntheses and Biological Activities of Chroman-2-ones. A Review. *Org. Prep. Proced. Int.*, 47:1–79, 2015.
- [25] DABIRI, M., BAGHBANZADEH, M., KIANI, S., VAKILZADEH, Y., Alum ($KAl(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$) Catalyzed One-Pot Synthesis of Coumarins under Solvent-Free Conditions. *Monatsh. Chem.*, 138:997–999, 2007.
- [26] KUMAR, V., TOMAR, S., PATEL, R., YOUSAF, A., PARMAR, VS., MALHOTRA, SV., $FeCl_3$ -Catalyzed Pechmann Synthesis of Coumarins in Ionic Liquids. *Synth. Commun.*, 38: 2646–2654, 2008.
- [27] VALIZADEHA, H., SHOCKRAVI, A., An efficient procedure for the synthesis of coumarin derivatives using $TiCl_4$ as catalyst under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, 46:3501–3503, (2005).
- [28] SMITHA, G., REDDY, S., $ZrCl_4$ -Catalyzed Pechmann Reaction: Synthesis of Coumarins Under Solvent-Free Conditions. *Synth. Commun.*, 34, (21):3997–4003, 2004.
- [29] SUN, P., HU, Z., Gallium Triiodide–Catalyzed Organic Reaction: A Convenient Procedure for the Synthesis of Coumarins. *Synth. Commun.*, 35: 1875–1880, 2005.
- [30] PATIL, SB., BHAT, RP., RAJE, VP, SAMANT, SD., Ultrasound-Assisted Pechmann Condensation of Phenols With β -Ketoesters to Form Coumarins, in the Presence of Bismuth(III) Chloride Catalyst. *Synth. Commun.*, 36:525–531, 2006.
- [31] REDDY, YT., SONAR, VN., CROOKS, PA., DASARI, PK., P. REDDY, N., RAJITHA, B., Ceric Ammonium Nitrate (CAN): An Efficient Catalyst for the Coumarin Synthesis via Pechmann Condensation using Conventional Heating and Microwave Irradiation. *Synth. Commun.*, 38: 2082–2088, 2008.

- [32] BAHEKARA, SS., SHINDE, DB., Samarium(III) catalyzed one-pot construction of coumarins. *Tetrahedron Lett.* 45:7999–8001, 2004.
- [33] STOYANOV, EV., MEZGER, J., Pechmann Reaction Promoted by Boron Trifluoride Dihydrate. *Molecules*, 10:762–766, 2005.
- [34] NIKNAM, K., SABERI, D., BAGHERNEJAD, M., Silica-bonded S-sulfonic acid a recyclable catalyst for the synthesis of coumarins. *Chinese Chem. Lett.* 20: 1444–1448, 2009.
- [35] LI, TS., ZHANG, ZH., YANG, F., FU, CG., Montmorillonite Clay Catalysis. Part 7.1 An Environmentally Friendly Procedure for the Synthesis of Coumarins via Pechmann Condensation of Phenols with Ethyl Acetoacetate. *J. Chem. Research*, 38–39, 1998.
- [36] TORVISO, R., MANSILLA, D., BELIZAN, A., ALESSO, E., MOLTRASIO, G., VA'ZQUEZ, P., PIZZIO, L., BLANCO, M., CA' CERES, C., Catalytic activity of Keggin heteropolycompounds in the Pechmann reaction. *Appl. Catal., A*, 339:53–60, 2008.
- [37] BORGES, MFM., ROLEIRA, FMF., MILHAZES, NJSP., VILLARES, EU., PENIN, LS., Simple Coumarins: Privileged Scaffolds in Medicinal Chemistry. *Frontiers in Med. Chem.*, 4: 23-85, 2009.
- [38] DURMAZ, E., 7-okso-3-(4-piridil) kumarin süstituentleri içeren ftalosiyeninlerin sentezi ve karakterizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Programı, 2009.
- [39] ZHDANOV, YA., BROVCHENKO, VG., KLYUEV, MA., KUZNETSOV, EV., 2-Benzopyrylium salts. 34. Reactions of 3-carboxy-2-benzopyrylium salts with amines. Synthesis of cyclic ketols. *Chem. Heterocycl. Comp.*, 25(4):375-380, 1989.
- [40] KALKHAMBKAR, RG., KULKARNI, GM., SHIVKUMAR, H., RAO, RN., Synthesis of novel triheterocyclic thiazoles as anti-inflammatory and analgesic agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 42:1272-1276, 2007.
- [41] ZAVRSNIK, D., SPIRTOVIĆ-HALILOVIĆ, S., SOFTIĆ, D., Synthesis, structure and antibacterial activity of 3-substituted derivatives of 4-hydroxycoumarin. *Period. Biol.*, 113(1):93-97, 2011.
- [42] SINGH, OM., DEVI, NS., THOKCHOM, DS., SHARMA, GJ., Novel 3-alkanoyl/aroyl/heteroaroyl-2H-chromene-2-thiones: Synthesis and evaluation of their antioxidant activities. *Eur. J. Med. Chem.* 45:2250–2257, 2010.

- [43] ZHANG, Y., LV, Z., ZHONG, H., GENG, D., ZHANG, M., ZHANG, T., LI, Y., LI, K., Convenient synthesis of novel geiparvarin analogs with potential anti-cancer activity via click chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* 53:356-363, 2012.
- [44] SIDDIQUI, N., ARSHAD, MF., KHAN, SA., Synthesis of some new coumarin incorporated thiazolyl semicarbazones as anticonvulsants. *Acta Pol. Pharm.*, 66(2):161-167, 2009.
- [45] FAIS, A., CORDA, M., ERA, B., FADDA, MB., MATOS, MJ., QUEZADA, E., SANTANA, L., PICCIAU, C., PODDA, G., DELOGU, G., Tyrosinase Inhibitor Activity of Coumarin-Resveratrol Hybrids. *Molecules*, 14:2514-2520, 2009.
- [46] MATOS, MJ., VIÑA, D., JANEIRO, P., ORALLO, F., URIARTEA, E., SANTANAA, L., Synthesis and pharmacological evaluation of coumarins as new scaffold on the Parkinson's disease. *Proceedings of the 13th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem.*, 1-30 November 2009.
- [47] TENG, CM., LIN, CH., KO, FN., WU, TS., HUANG, TF., The relaxant action of osthole isolated from *Angelica pubescens* in guinea-pig trachea. *N.S. Arch. Pharmacol.*, 349:202-208, 1994.
- [48] CRAVOTTO, G., NANO, GM., PALMISANO, G., TAGLIAPIETRA, S., An asymmetric approach to coumarin anticoagulants via hetero-Diels-Alder cycloaddition. *Tetrahedron: Asymmetry*, 12:707-709, 2001.
- [49] GARCÍA, A., BOCANEGRA-GARCÍA, V., PALMA-NICOLÁS, JP., Rivera, G., Recent advances in antitubercular natural products. *Eur. J. Med. Chem.* 49:1-23, 2012.
- [50] GILANI, AH., SHAHEERI, F., SAEED, SA., BIBI, S., IRFANULLAH, SADIQ, M., FAIZ, S., Hypotensive action of coumarin glycosides from *Daucus carota*. *Phytomedicine*, 7(5):423-426, 2000.
- [51] BELL, W., BLOCK, MH., COOK, C., GRANT, JA., TIMMS, D., Design, synthesis and evaluation of a novel series of spiroketals based on the structure of the antibacterial gyrase inhibitor novobiocin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1:2789-2802, 1997.
- [52] FORTI, DM., RAO, K., JOLAD, SD., LUO, J., CARLSON, J., KING, SR., Antihyperglycemic activity of *Teramnus labialis* (Fabaceae). *Phytomedicine*, 6(6):465-467, 2000.
- [53] OLOMOLA, TO., KLEIN, R., MAUTSA, N., SAYED, Y., KAYE, PT., Synthesis and evaluation of coumarin derivatives as potential dual-action HIV-1 protease and reverse transcriptase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.*, 21:1964-1971, 2013.

- [54] ASADIPOUR, A., ALIPOUR, M., JAFARI, M., KHOOBI, M., EMAMI, S., NADRI, H., SAKHTEMAN, A., MORADI, A., SHEIBANI, V., HOMAYOUNI, MOGHADAM, F., SHAFIEE, A., FOROUMADI, A., Novel coumarin-3-carboxamides bearing N-benzylpiperidine moiety as potent acetylcholinesterase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 70:623-630, 2013.
- [55] AMIN, KM., AWADALLA, FM., EISSA, AAM., ABOU-SERI, SM., HASSAN, GS., Design, synthesis and vasorelaxant evaluation of novel coumarin-pyrimidine hybrids. *Bioorg. Med. Chem.* 19:6087-6097, 2011.
- [56] KADIEVA, MG., OGANESYAN, T., Methods for the synthesis of benzofuran derivatives (review). *Chem. Heterocycl. Compd.*, 33(11):1245-1258, 1997.
- [57] HEIDARI, MR., FOROUMADI, A., NOROOZI, H., SAMZADEH-KERMANI, A., AZIMZADEH, BS., Study of the anti-inflammatory and analgesic effects of novel rigid benzofuran-3, 4-dihydroxy chalcone by formalin, hot-plate and carrageenan tests in mice. *Pak. J. Pharm. Sci.*, 22(4):395-401, 2009.
- [58] MARRIOTT, KC., BARTEE, R., MORRISON, AZ., STEWART, L., WESBY, J., Expedited Synthesis of Benzofuran-2-Carboxylic Acids via Microwave-Assisted Perkin Rearrangement Reaction. *Tetrahedron Lett.* 53(26): 3319-3321, 2012.
- [59] DALKILIÇ, E., Norbornadien ve benzofuran dimerlerinin sentezi ve diels-alder tepkimeleri. Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, 2008.
- [60] SHAMSUZZAMAN, HK., Bioactive Benzofuran derivatives: A review. *Eur. J. Med.Chem.*, 1-22, 2014.
- [61] XIE, YS., KUMAR, D., BODDURI, VDV., TARANI, PS., ZHAO, BX., MIAO, JY., JANG, K., SHIN, DS., Microwave-assisted parallel synthesis of benzofuran-2-carboxamide derivatives bearing anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agents. *Tetrahedron Lett.*, 55:2796-2800, 2014.
- [62] YOO, S., KIM, SK., LEE, SH., KIMA, NJ., LEE, DW., The Conformation and Activity Relationship of Benzofuran Type of Angiotensin II Receptor Antagonists. *Bioorg. Med. Chem.*, 8: 2311-2316, 2000.
- [63] HASSAN, GS., ABOU-SERI, SM., KAMEL, G., ALI, MM., Celecoxib analogs bearing benzofuran moiety as cyclooxygenase-2 inhibitors: Design, synthesis and evaluation as potential antiinflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 76:482-493, 2014.

- [64] DAWOOD, KM., ABDEL-GAWAD, H., RAGEB, EA., ELLITHEY, M., MOHAMED, HA., Synthesis, anticonvulsant, and anti-inflammatory evaluation of some new benzotriazole and benzofuran-based heterocycles. *Bioorg. Med. Chem.* 14:3672–3680, 2006.
- [65] RYU, CK., SONG, AL., LEE, JY., HONG, JA., YOON, JH., KIM, A., Synthesis and antifungal activity of benzofuran-5-ols. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20:6777–6780, 2010.
- [66] JIANG, X., LIU, W., ZHANG, W., JIANG, F., GAO, Z., ZHUANG, H., FU, L., Synthesis and antimicrobial evaluation of new benzofuran derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 46:3526-3530, 2011.
- [67] RANGASWAMY, J., KUMAR, HV., HARINI, ST., NAIK, N., Functionalized 3-(benzofuran-2-yl)-5-(4-methoxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole scaffolds: A new class of antimicrobials and antioxidants. *Arabian J. Chem.*, in press, 2013.
- [68] TELVEKAR, VN., BELUBBI, A., BAIRWA, VK., SATARDEKAR, K., Novel N0-benzylidene benzofuran-3-carbohydrazide derivatives as antitubercular and antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22:2343–2346, 2012.
- [69] RIZZO, S., TAROZZI, A., BARTOLINI, M., COSTA, GD., BISI, A., GOBBI, S., BELLUTI F., LIGRESTI, A., ALLARÀ, M., MONTI, JP., ANDRISANO, V., MARZO, VD., HRELIA, P., RAMPA, A., 2-Arylbzofuran-based molecules as multipotent Alzheimer's disease modifying agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 58:519-532, 2012.
- [70] XIE, F., ZHU, H., ZHANG, H., LANG, Q., TANG, L., HUANG, Q., YU, L., In vitro and in vivo characterization of a benzofuran derivative, a potential anticancer agent, as a novel Aurora B kinase inhibitor. *Eur. J. Med. Chem.*, 89:310-319, 2015.
- [71] NICOLAOU, K.C., MONTAGNON, T., Molecules that changed the world. Wiley-VCH., pp. 11, 2008.
- [72] MEESSEN, J.H., PETERSEN, H., Urea in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- [73] SÖNMEZ, F., Üre/tiyöüre grupları taşıyan sakarin ve isatin türevlerinin sentezi ve polifenol oksidaz enzim inhibisyonlarının incelenmesi. Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü, Doktora Tezi, 2012.
- [74] LEE,S.H., MATSUSHITA, H., CLAPHAM, B., JANDA, K.D., The direct conversion of carbamates to ureas using aluminum amides. *Tetrahedron*, 60:3439-3443, 2004.

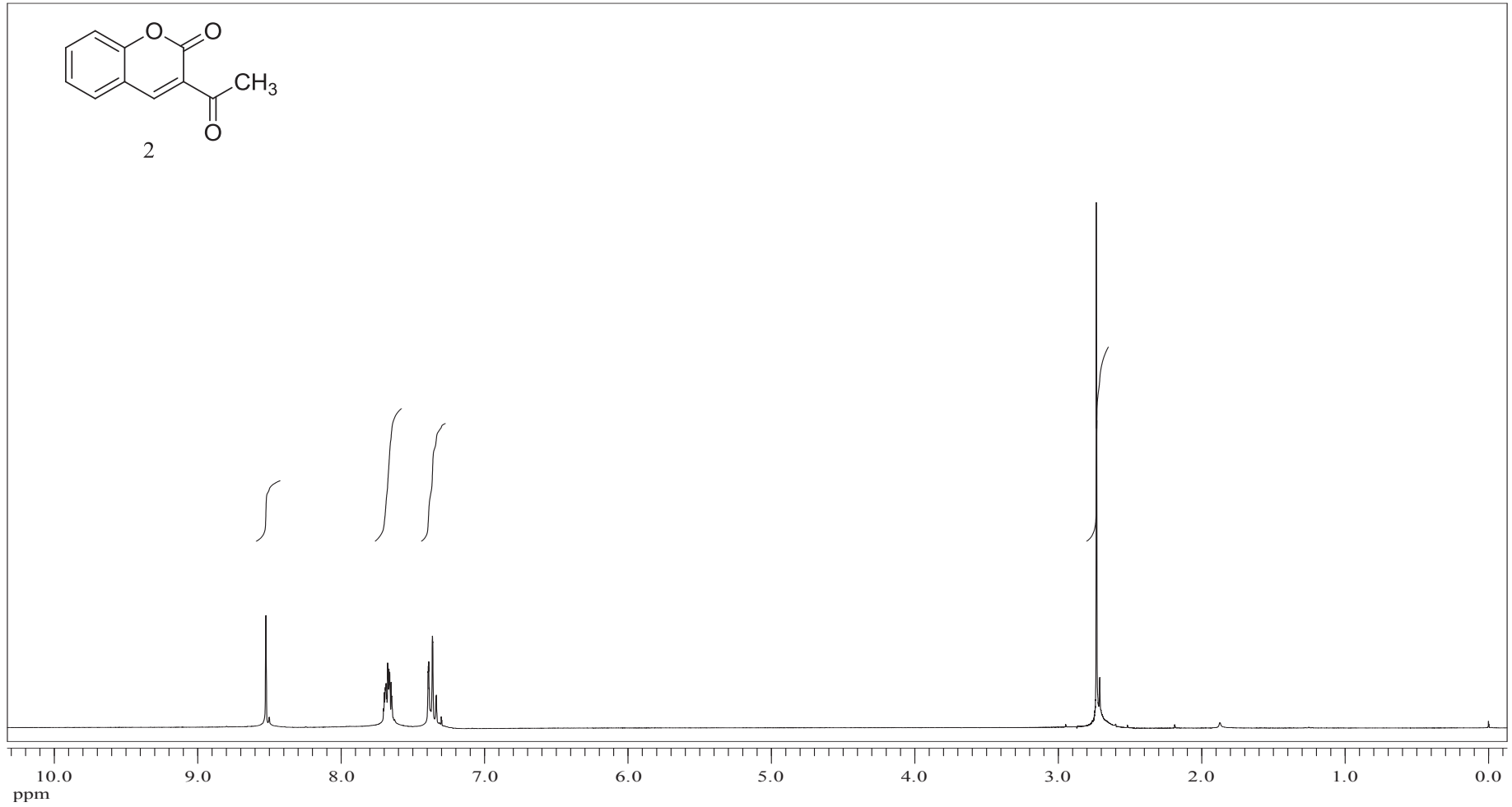
- [75] PERVEEN, S., ABDUL HAI, S.M., KHAN, R.A., Expeditious method for synthesis of symmetrical 1,3-disubstituted ureas and thioureas. *Synth. Commun.*, 35:1663-1674, 2005
- [76] SAKAMI, W., HARRINGTON, H., Amino acid metabolism. *Annual Review of Biochemistry*, 32:355–98, 1963.
- [77] ZHENG, S., LI, F.A., Novel and efficient (NHC)CuI (NHC=N-heterocyclic carbene) catalyst for the oxidative carbonylation of amino compounds. *Tetrahedron Lett.*, 48:5883–5886, 2007.
- [78] SCHROEDER D. C., Thioureas. *Chem. Rev.*, 55:181-228, 1955.
- [79] KAISER, C., COLELLA, D.F., Adrenergic agents. 1. Synthesis and potential .beta.-adrenergic agonist activity of some catechol amine analogs bearing a substituted amino functionality in the meta position. *J. Med. Chem.*, 17:49-57, 1974.
- [80] ANDERSON, G.W., HALVERSTADT, I.F., Studies in chemotherapy. X. antithyroid compounds. Synthesis of 5- and 6-substituted 2-thiouracils from β -oxoesters and thiourea. *J. Am. Chem. Soc.*, 67:2197-2200, 1945.
- [81] ANAND, P., SINGH, B., Synthesis and evaluation of novel carbamate-substituted flavanone derivatives as potent acetylcholinesterase inhibitors and anti-amnesic agents. *Med Chem Res.*, 22:1648–1659, 2013.
- [82] MOHAMED, T., OSMAN, W., TIN, G., RAO, PPN., Selective inhibition of human acetylcholinesterase by xanthine derivatives: In vitro inhibition and molecular modeling investigations. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23:4336–4341, 2013.
- [83] KABOUDIN, B., AREFI, M., EMADI, S., SHEIKH-HASANI, V., Synthesis and inhibitory activity of ureidophosphonates, against acetylcholinesterase: Pharmacological assay and molecular modeling. *Bioorg. Chem.*, 41-42:22–27, 2012.
- [84] GIRISHA, HR., CHANDRA, JNNS., BOPPANA, S., MALVIYA, M., SADASHIVA, CT., RANGAPPA, KS., Active site directed docking studies: Synthesis and pharmacological evaluation of cis-2,6-dimethyl piperidine sulfonamides as inhibitors of acetylcholinesterase. *Eur. J. Med. Chem.*, 44:4057–4062, 2009.
- [85] SELEKLER, K., Alois Alzheimer ve Alzheimer Hastalığı. *Turkish J. Geriatrics*, 13(3):9-14, 2010.
- [86] PARIHAR, MS., HEMNANI, T., Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic interventions. *J. Clin. Neurosci* 11(5):456–467, 2004.

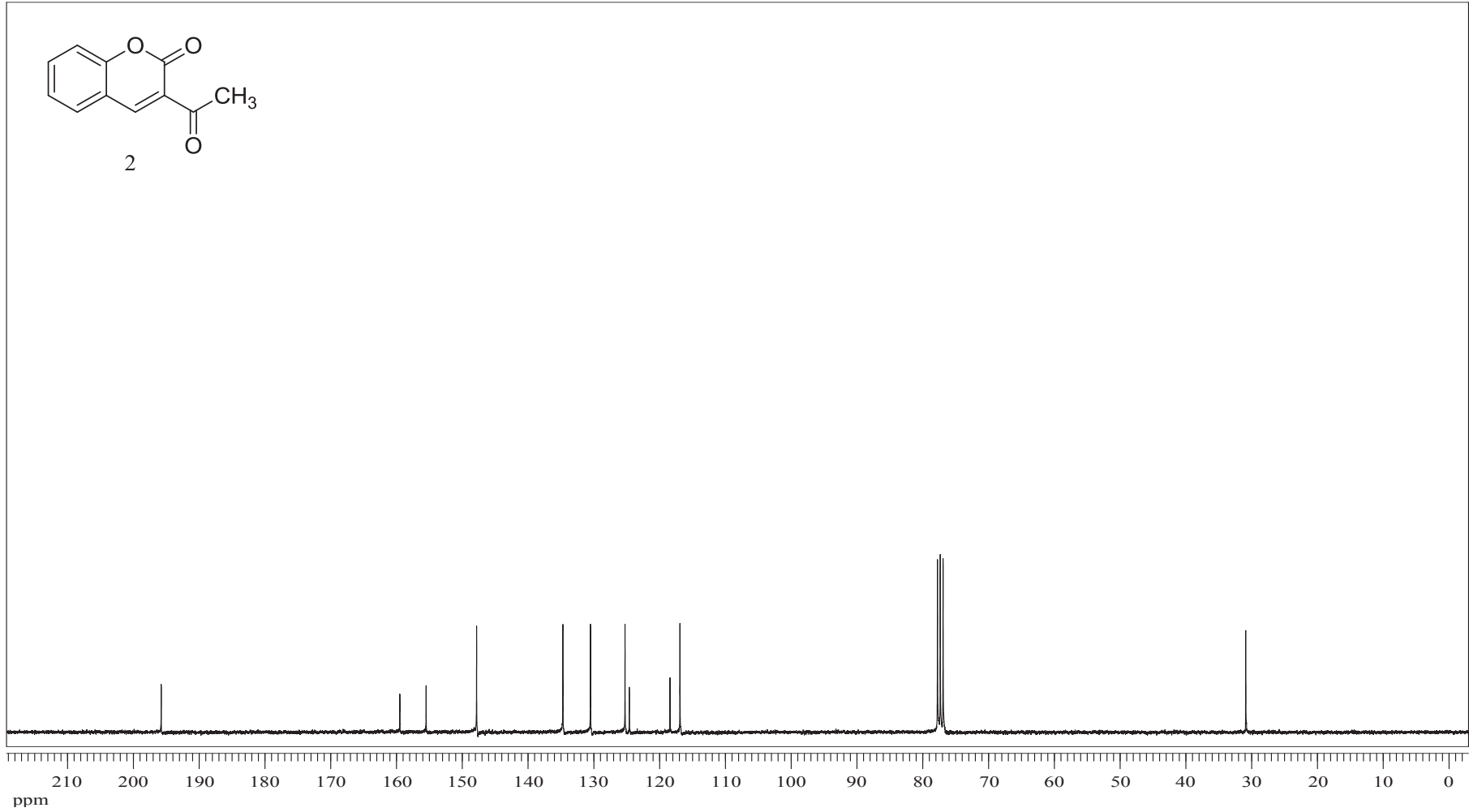
- [87] LOVESTONE, S., Fleshing out the amyloid cascade hypothesis: the molecular biology of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 2 (2):101-110, 2000.
- [88] ROBINSON, RS., BISHOP, G.M., A β as a bioflocculant: implications for the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*, 23:1051-1072, 2002.
- [89] SELKOE, DJ., Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy. *Physiol. Rev.*, 81(2): 741-766, 2001.
- [90] ÖZTÜRK, GB., KARAN, MA., Alzheimer Hastalığının Fizyopatolojisi. *Klinik gelişim*, 22(3):36-45, 2009.
- [91] ŞAHİN, HA., Asetilkolin, Kolinesterazlar ve Alzheimer Hastalığı. *Demans Dergisi*, 2: 69-73, 2002.
- [92] THACKER, PD., Surprising discovery with Alzheimer's medication. *Drug Discov. Today.*, 8(9):379-380, 2003.
- [93] MECOCCHI, P., POLIDORI, MC., Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *B.B.A.-Mol. Basis Dis.* 1822:631-638, 2012.
- [94] SELEKLER, K., Alzheimer hastalığı'nda koruyucu faktörler var mı? Bölüm: 1. antioksidanlar, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, östrojen ve statin. *Turk. J. Geriatrics*, 10(2):88-99, 2011.
- [95] WOO, H., BAIK, S., PARK, J., GWON, A., YANG, S., YUN, Y., JO, D., Secretases as therapeutic targets for Alzheimer's disease. *Biochem. Bioph. Res. Commun.*, 404:10-15, 2011.
- [96] MORGANA, C., COLOMBRESA, M., NUNˆEZC, MT., INESTROSA, NC., Structure and function of amyloid in Alzheimer's disease. *Prog. Neurobiol.* 74:323-349, 2004.
- [97] TEMEL, EH., Demanslı hastalarda asetilkolinesteraz aktivitesi ve oksidatif stresin asetilkolinesteraz enzim inhibitörleri ile değişimi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 2008.
- [98] POPE, C., KARANTH, S., LIU, J., Pharmacology and toxicology of cholinesterase inhibitors: uses and misuses of a common mechanism of action. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 19:433-446, 2005.
- [99] HANAĞASI, HA., Demansta kognitif semptomların tedavisi. www.noroloji.org.

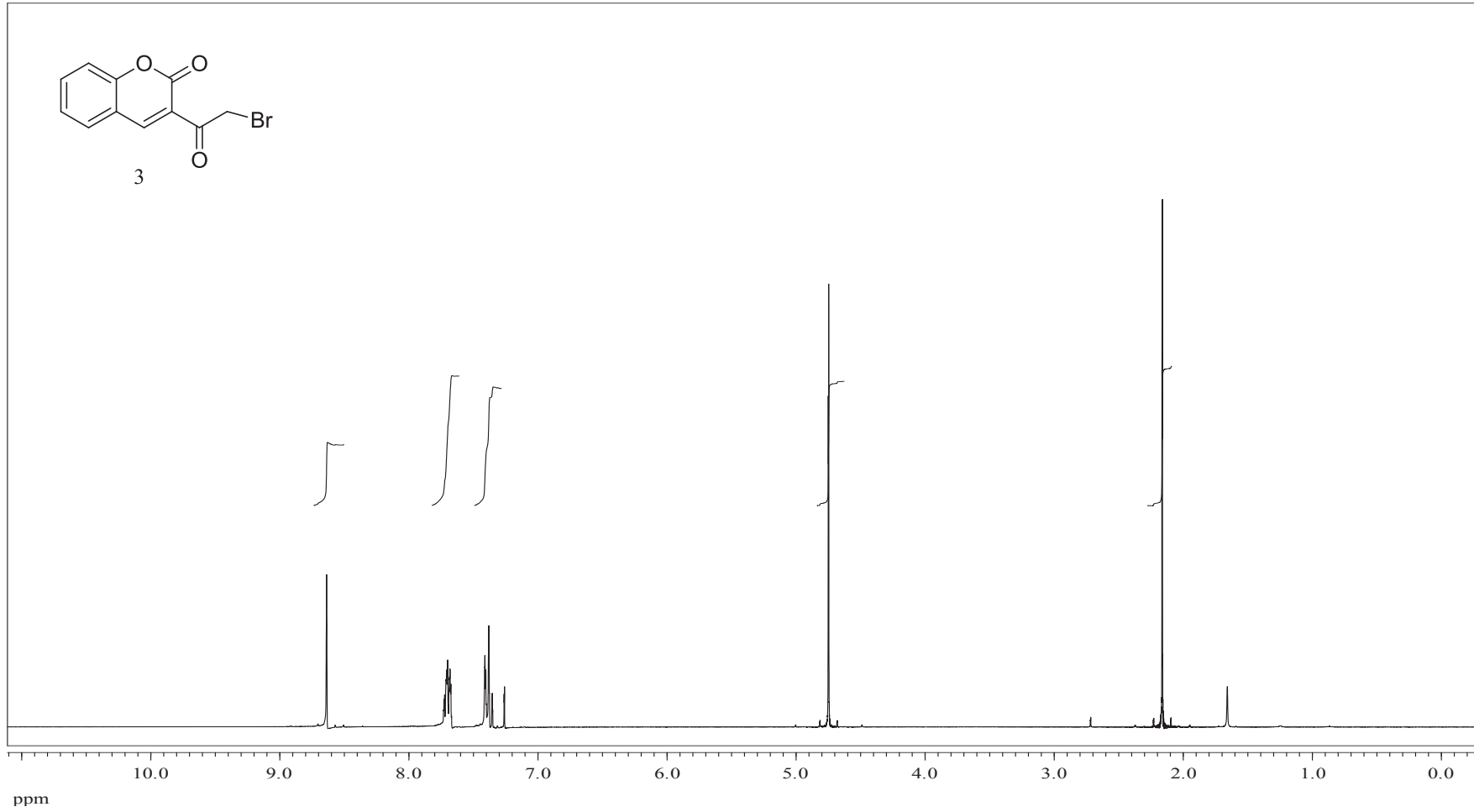
- [100] ÜLGER, Z., YAVUZ, BB., HALİL, M., CANKURTARAN, M., ARIOĞUL, S., Alzheimer Hastalığı Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. Akademik geriatri dergisi, 1(1):3-12, 2009.
- [101] MORALEV, SN., TIKHONOV, DB. Investigation of structure-activity relationships in organophosphates-cholinesterase interaction using docking analysis. Chem. Biol. Interact., 187:153-156, 2010.
- [102] <http://proteopedia.com>, Erişim Tarihi: 28.01.2015
- [103] ZENGİN KURT, B., GAZIOĞLU, I. SONMEZ, F., KUCUKISLAMOĞLU, M., Synthesis, antioxidant and anticholinesterase activities of novel coumarylthiazole derivatives. Bioorg. Chem., 59: 80–90, 2015.
- [104] GIACOBANI, E., Cholinesterase inhibitors: new roles and therapeutic alternatives. Pharmacol. Res., 50:433-440, 2004.
- [105] SUGINO, T., TANAKA, K., Solvent-Free Coumarin Synthesis. Chem. Lett., 110-111, 2001.
- [106] KOELSCH, CF., Bromination of 3-Acetocoumarin. J. Am. Chem. Soc., 72 (7): 2993–2995, 1950.
- [107] HAMAMA, WS., BERGHOT, MA., BAZ, EA., GOUDA, MA., Synthesis and Antioxidant Evaluation of Some New 3-Substituted Coumarins. Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 344:710–718, 2011.
- [108] PAIZS, C., TOS, M., MAJDIK, C., MOLDOVAN, P., NOVA'K, L., KOLONITS, P., MARCOVICI, A., IRIMIEA FD., POPPE, L., Optically active 1-(benzofuran-2-yl)ethanols and ethane-1,2-diols by enantiotopic selective bioreductions. Tetrahedron: Asymmetry, 14:1495–1501, 2003.
- [109] ANNADURAI, S., MARTINEZ, R., CANNEY, DJ., EIDEM, T., DUNMAN, PM., ABOU-GHARBIA, M., Design and synthesis of 2-aminothiazole based antimicrobials targeting MRSA. Bioorg. Med. Chem. Lett., 22 : 7719–7725, 2012.
- [110] ELLMAN, GL., COURTNEY, KD., ANDRES, V., FEATHERSTONE, RM., A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. Biochem. Pharmacol., 7: 88-95, 1961.
- [111] MENG, FC., MAO, F., SHAN, WJ., QIN, F., HUANG, L., LI, XS., Design, synthesis, and evaluation of indanone derivatives as acetylcholinesterase inhibitors and metal-chelating agents. Bioorg. Med. Chem. Lett., 22:4462-4466, 2012.

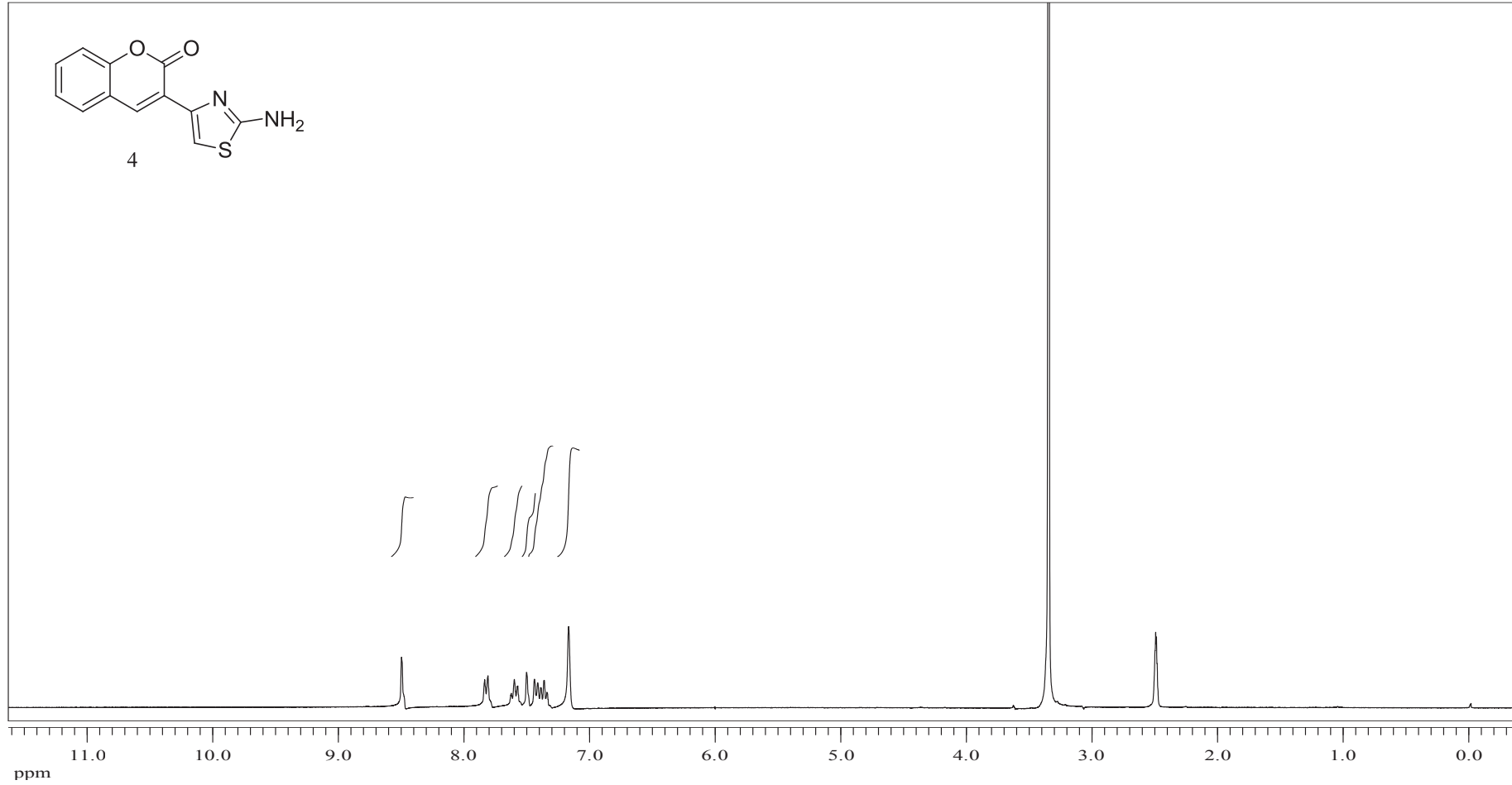
- [112] TASSO, B., CATTO, M., NICOLOTTI, O., NOVELLI, F., TONELLI, M., GIANGRECO, I., PISANI, L., SPARATORE, A., BOIDO, V., CAROTTI, A., SPARATORE, F., Quinolizidinyl derivatives of bi- and tricyclic systems as potent inhibitors of acetyl- and butyrylcholinesterase with potential in Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.*, 46:2170-2184, 2011.

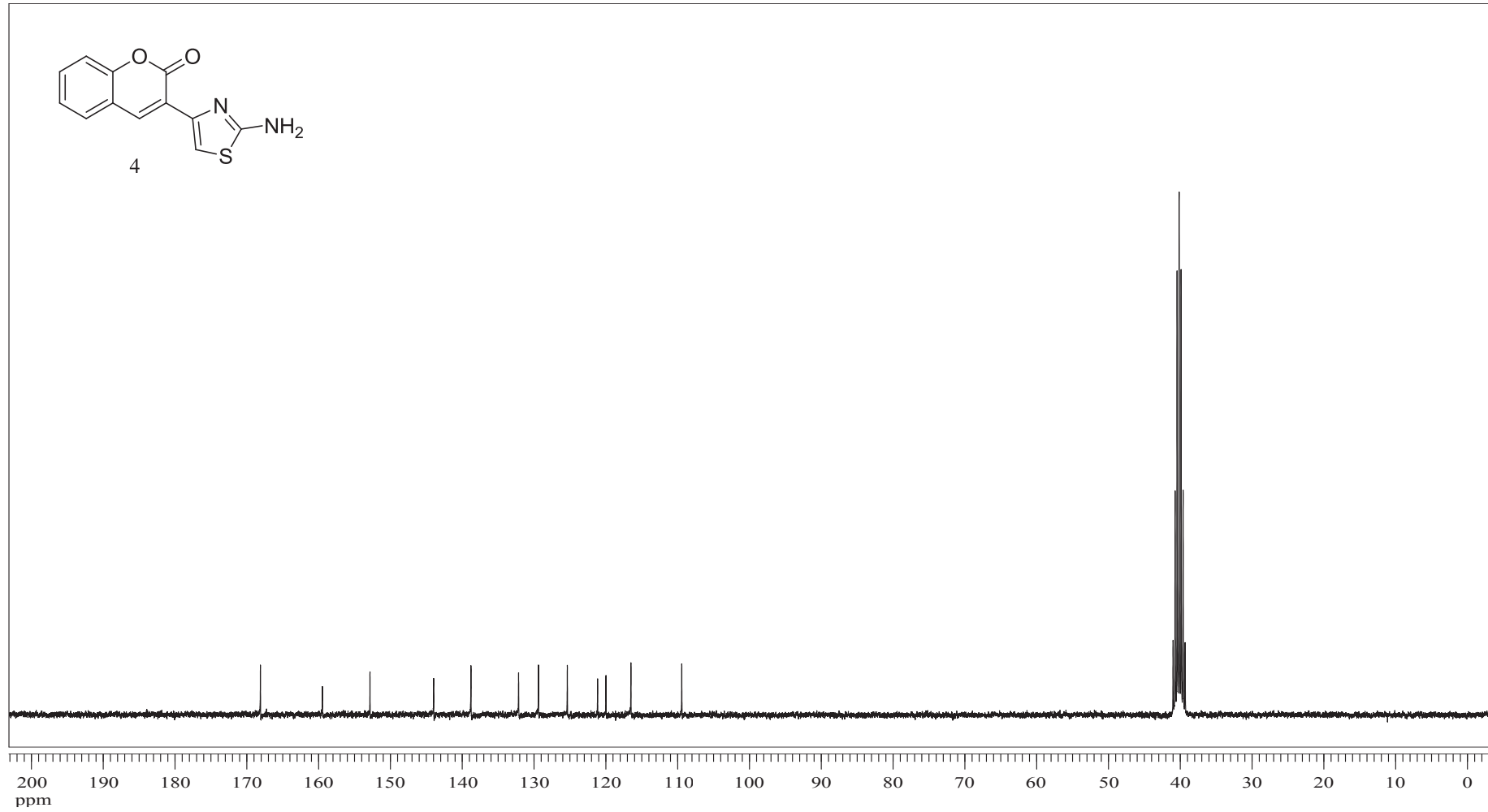
EKLER

EK 1: 2 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

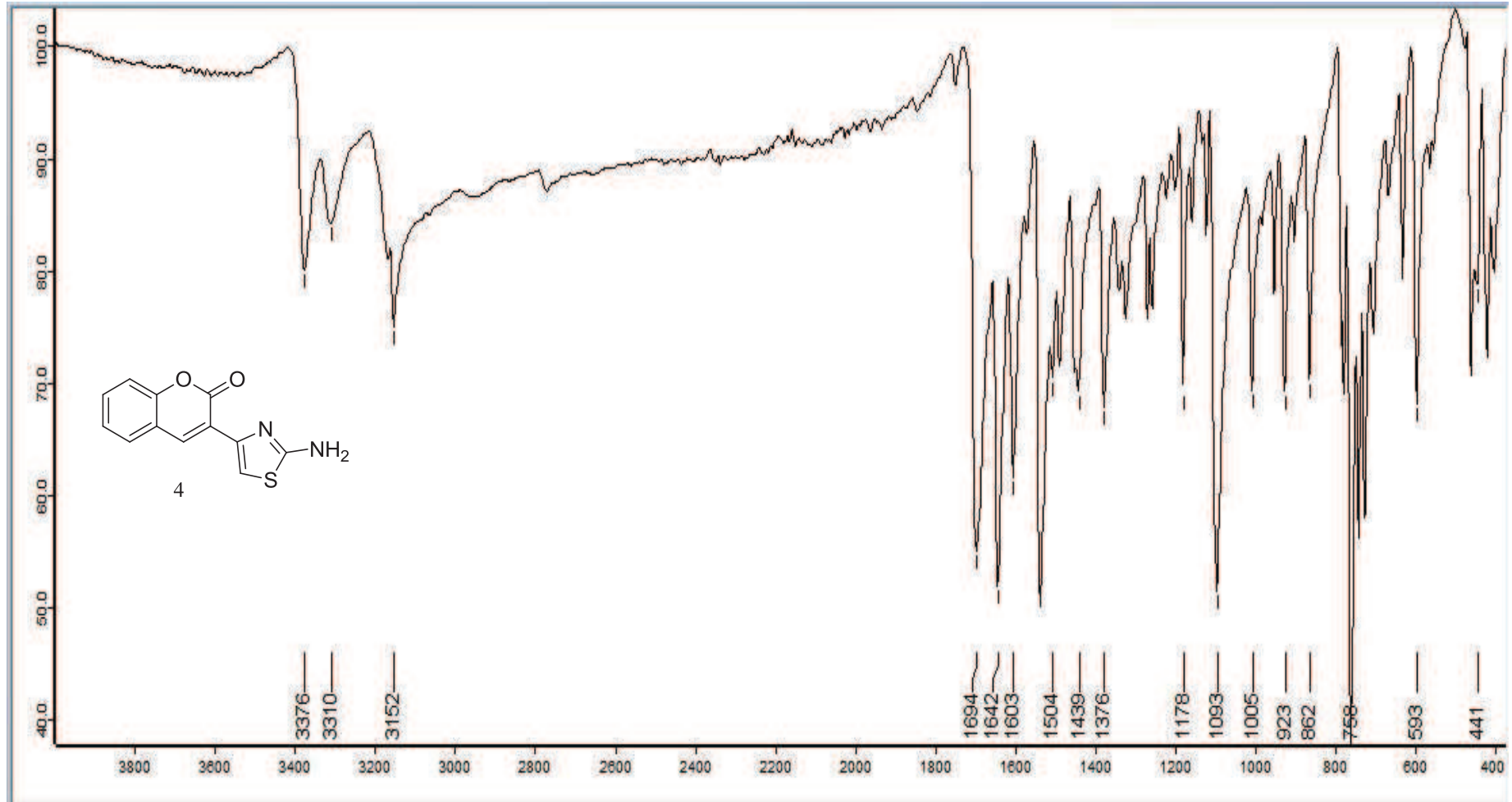
EK 2: 2 numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

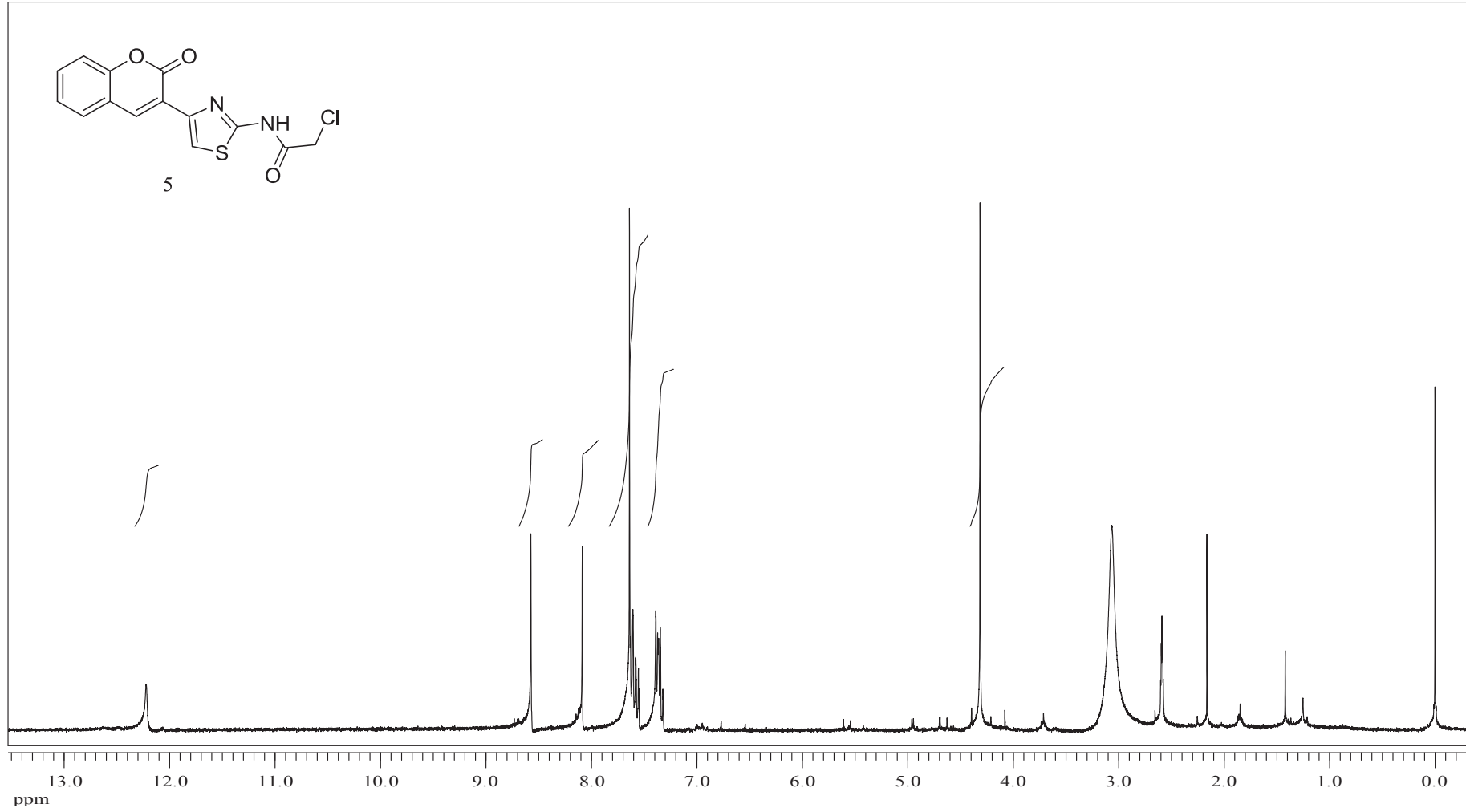
EK 3: 3 numaralı bileşimin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

EK 4: 4 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

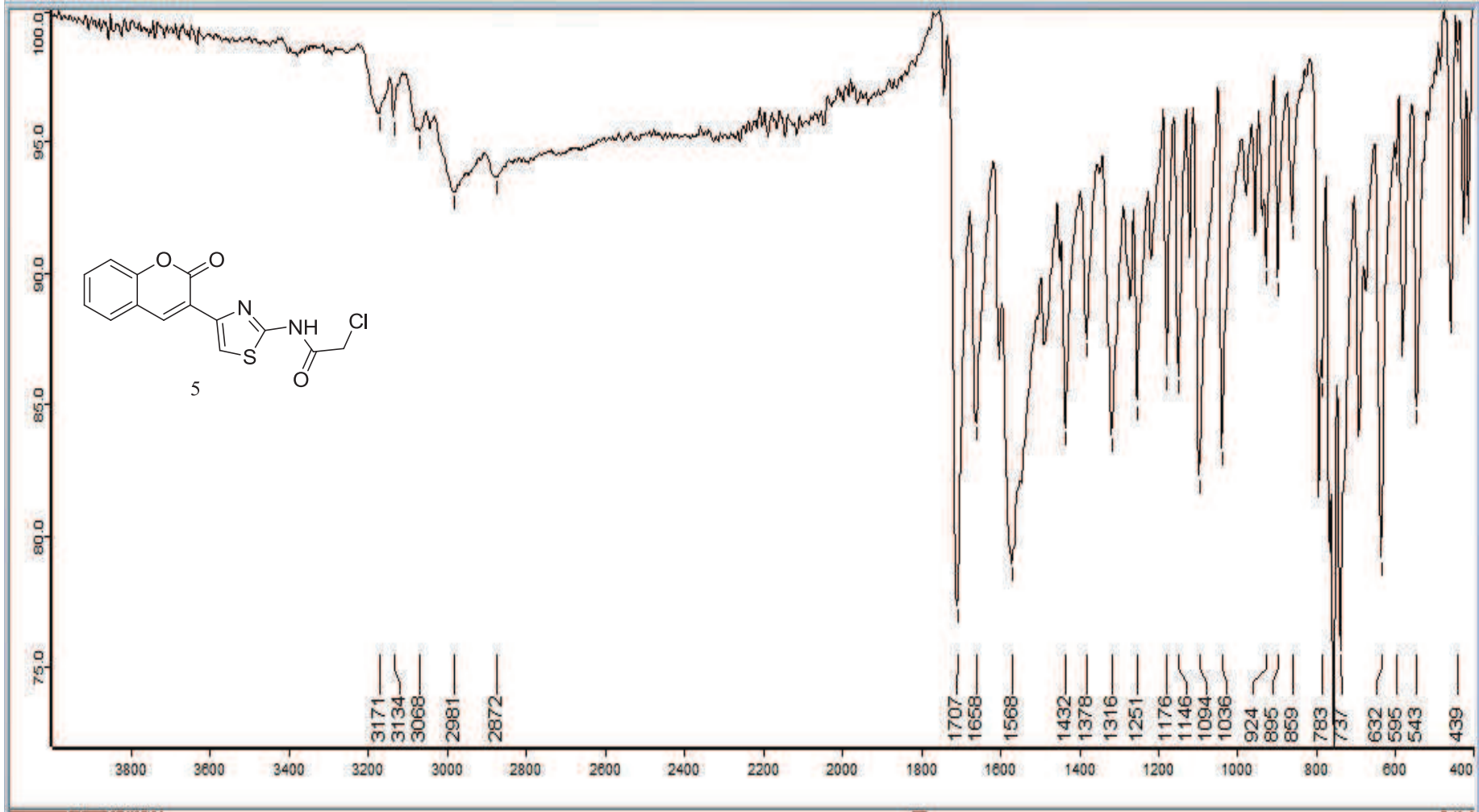
EK 5: 4 numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu

EK 6: 4 numaralı bileşğin IR spektrumu

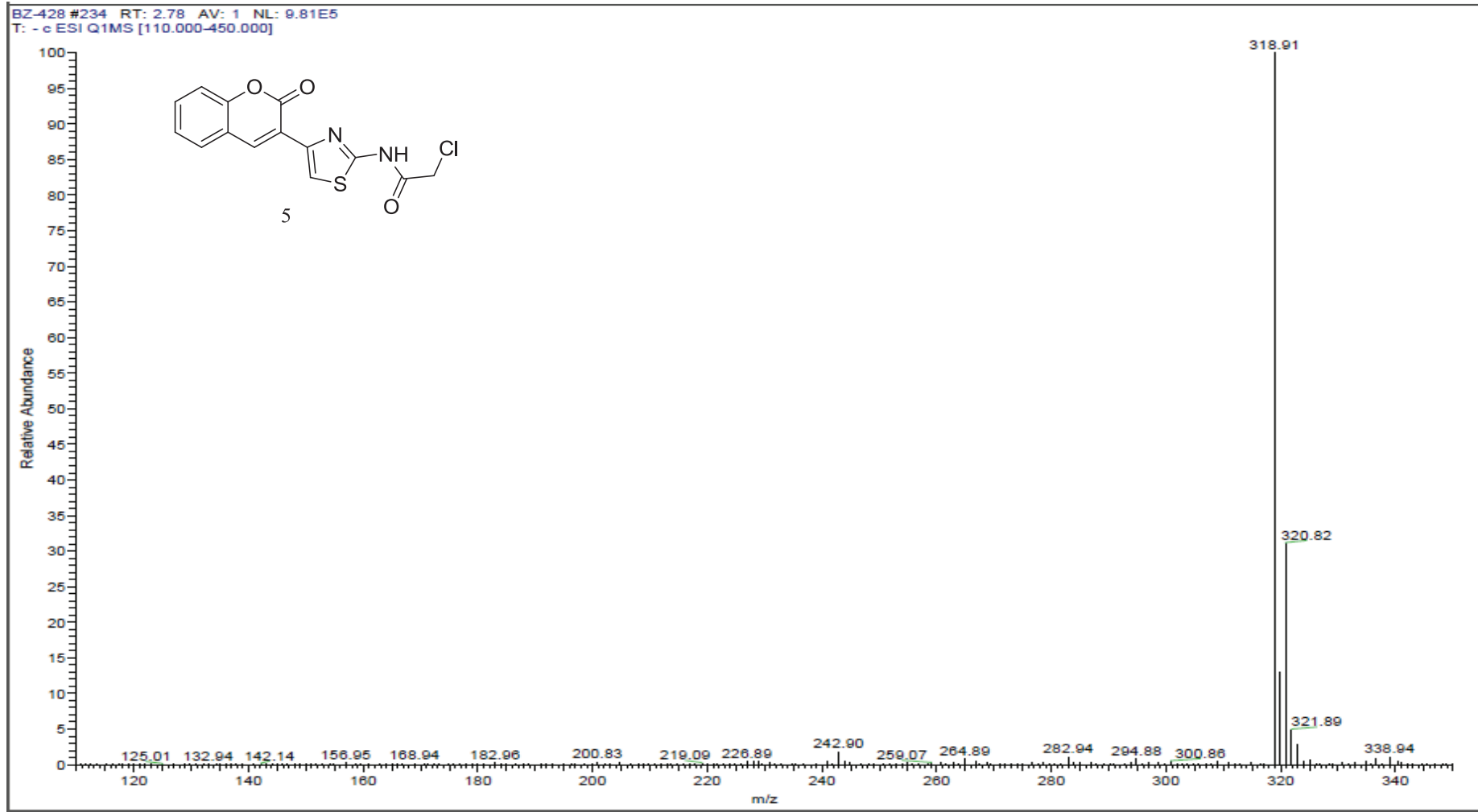


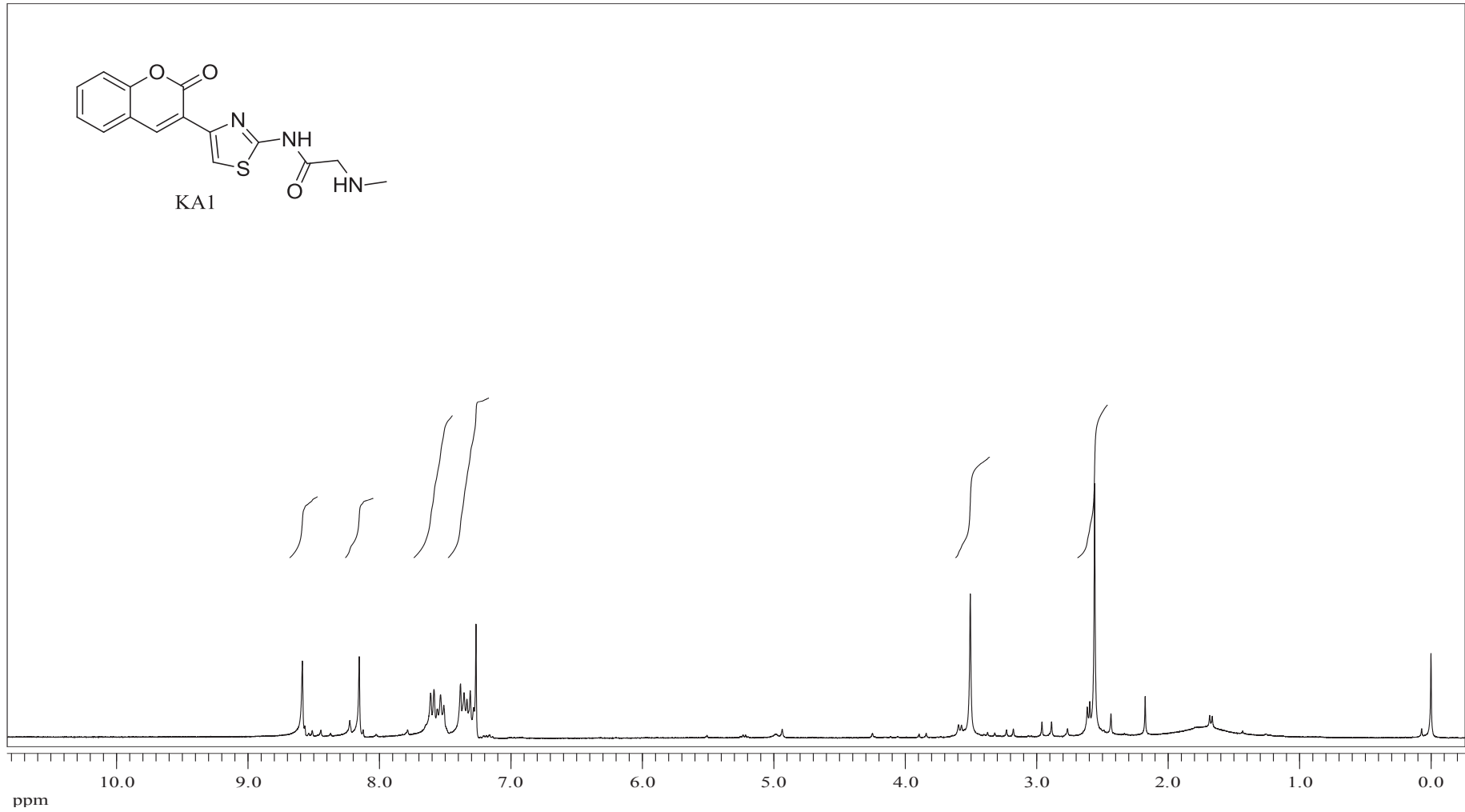
EK 7: 5 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

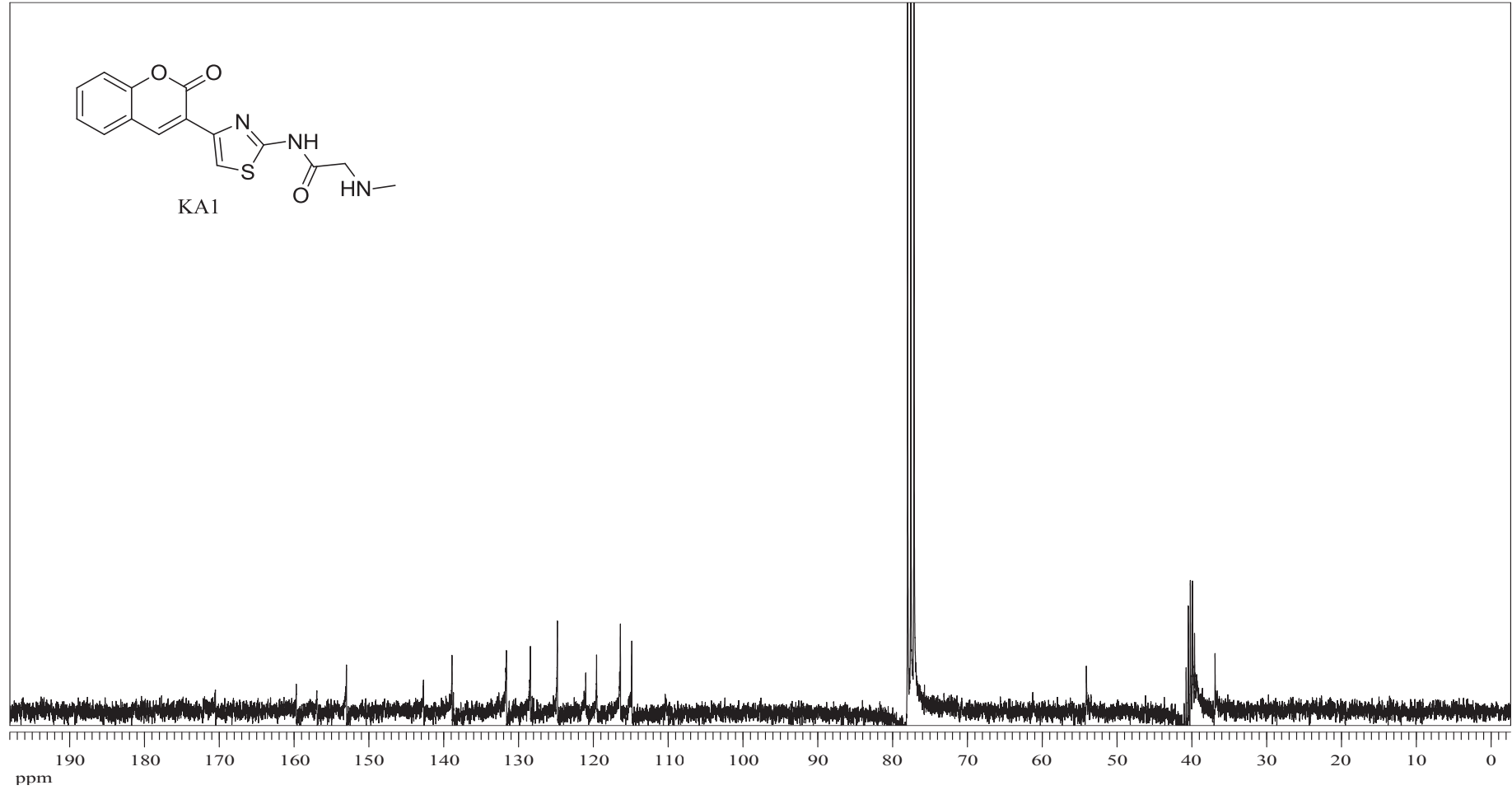
EK 8: 5 numaralı bileşinin IR spektrumu



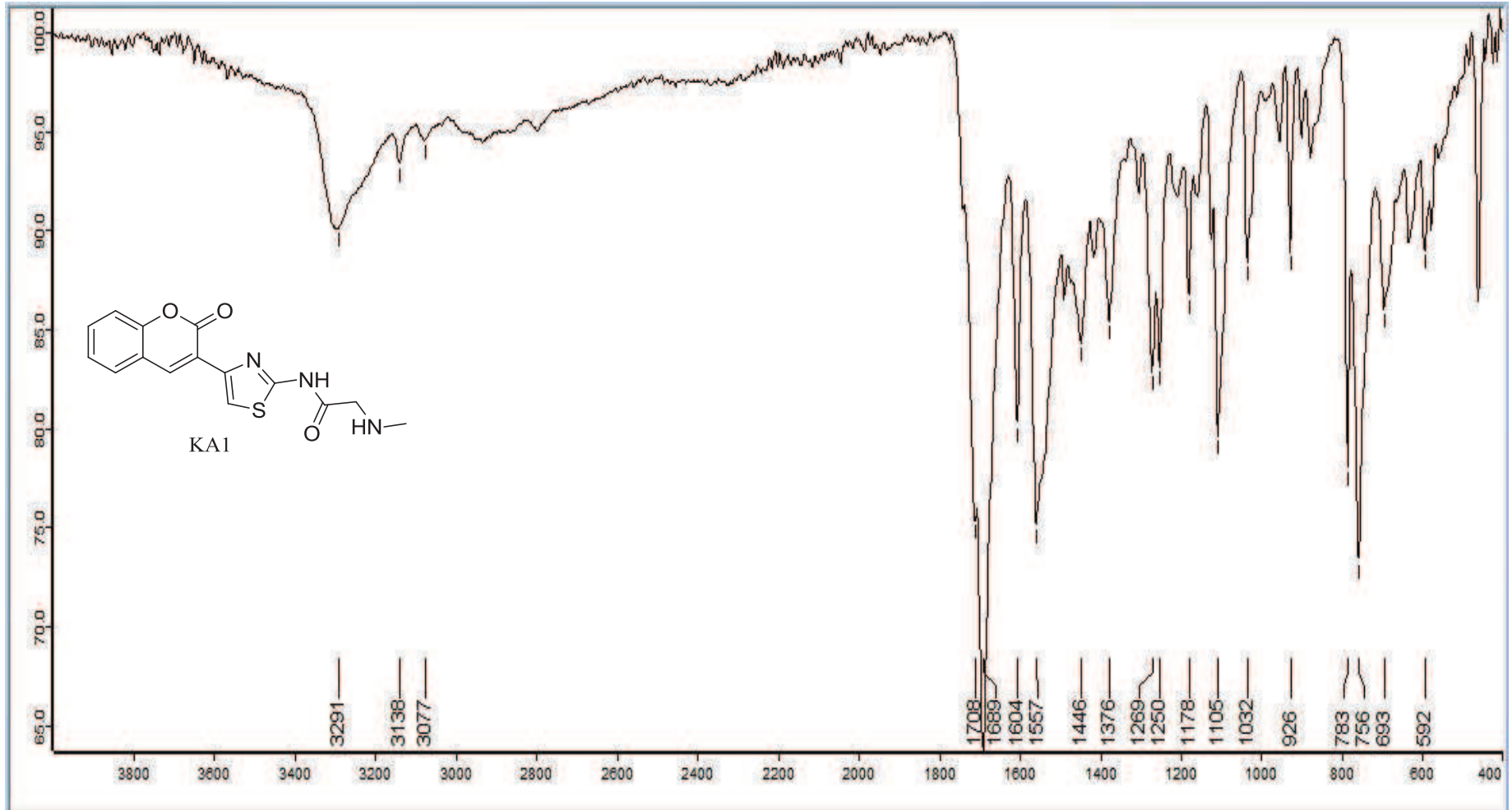
EK 9: 5 numaralı bileşğin MS spektrumu



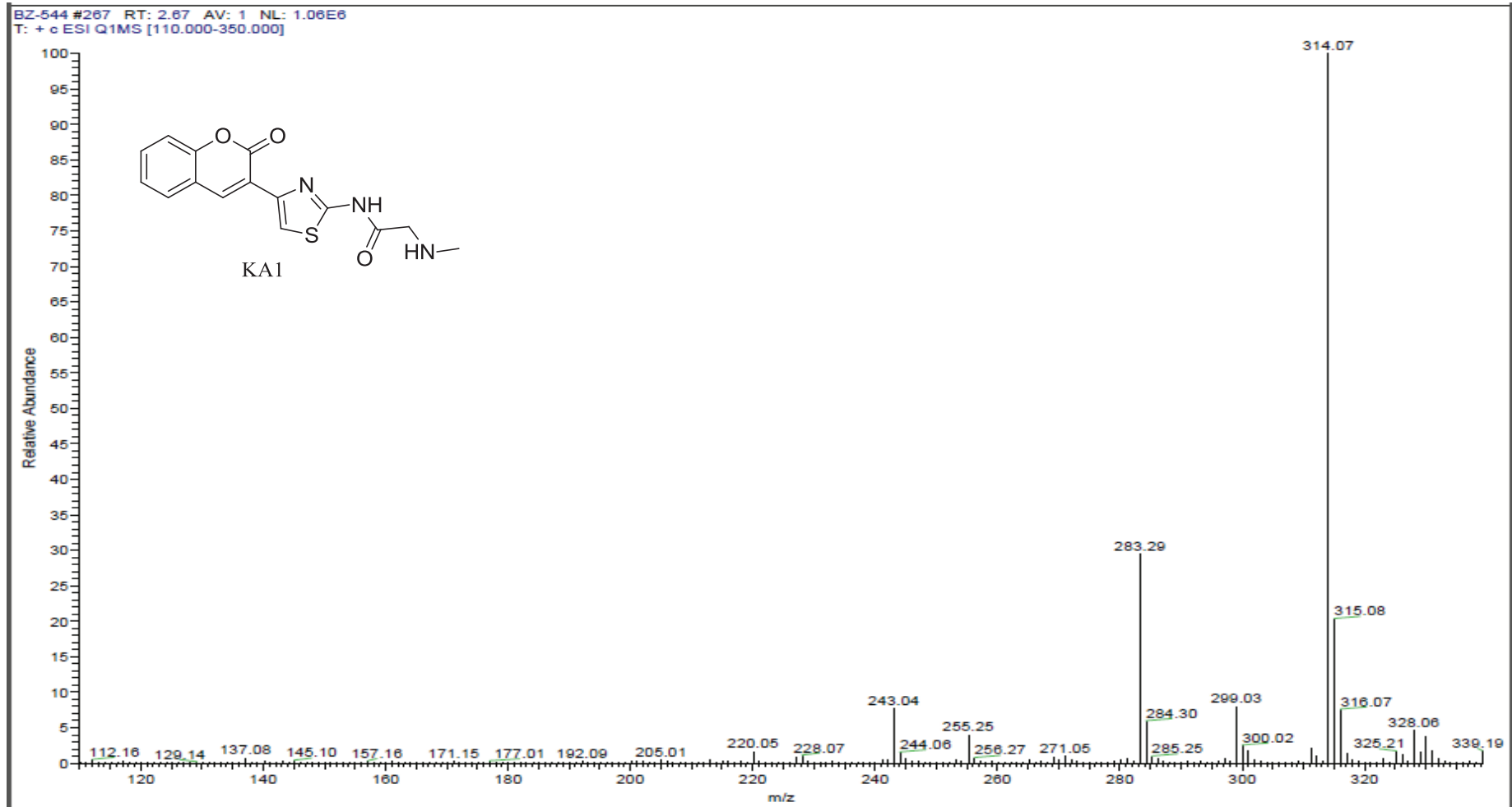
EK 10: KA1 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

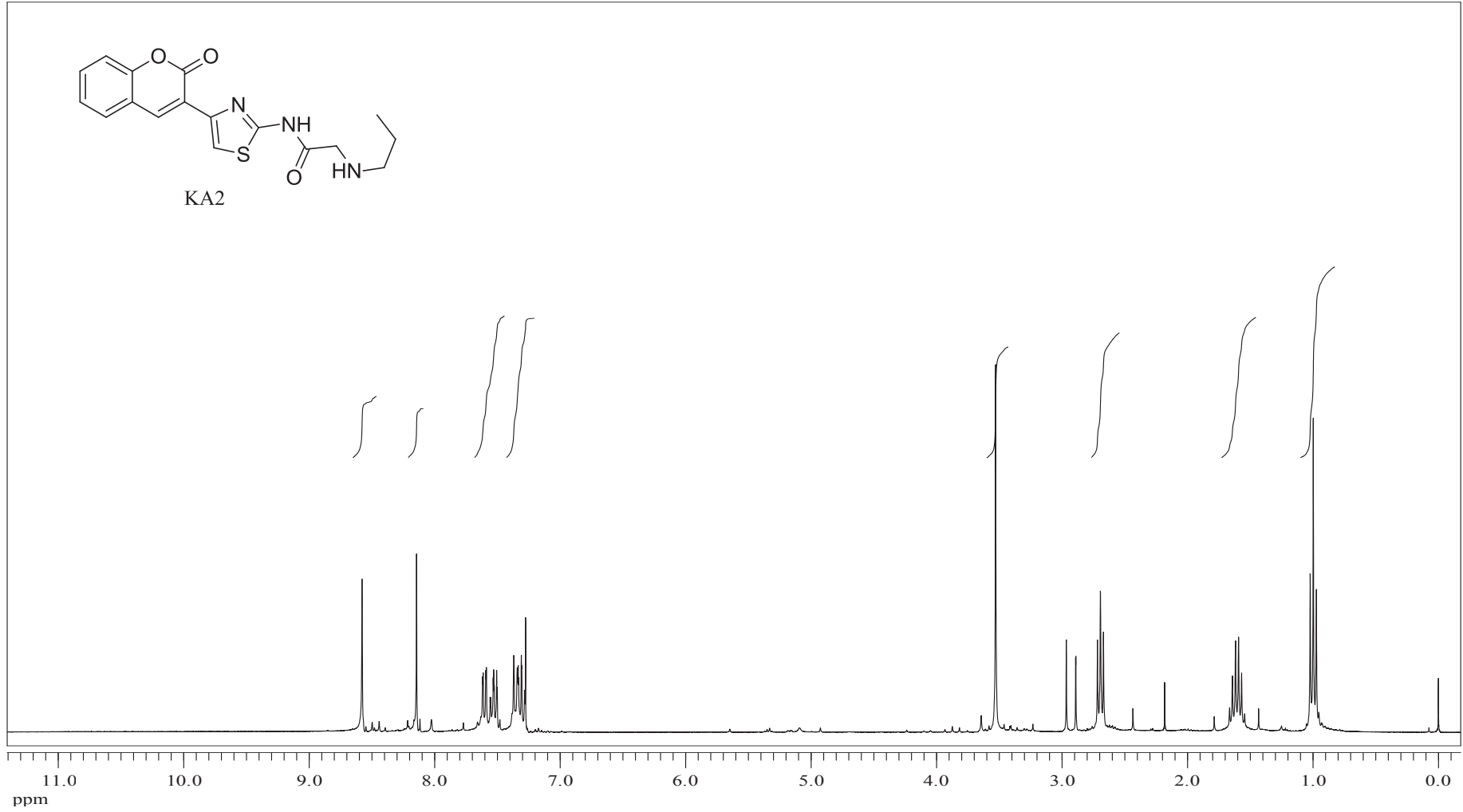
EK 11: KA1 numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK 12: KA1 numaralı bileşin IR spektrumu

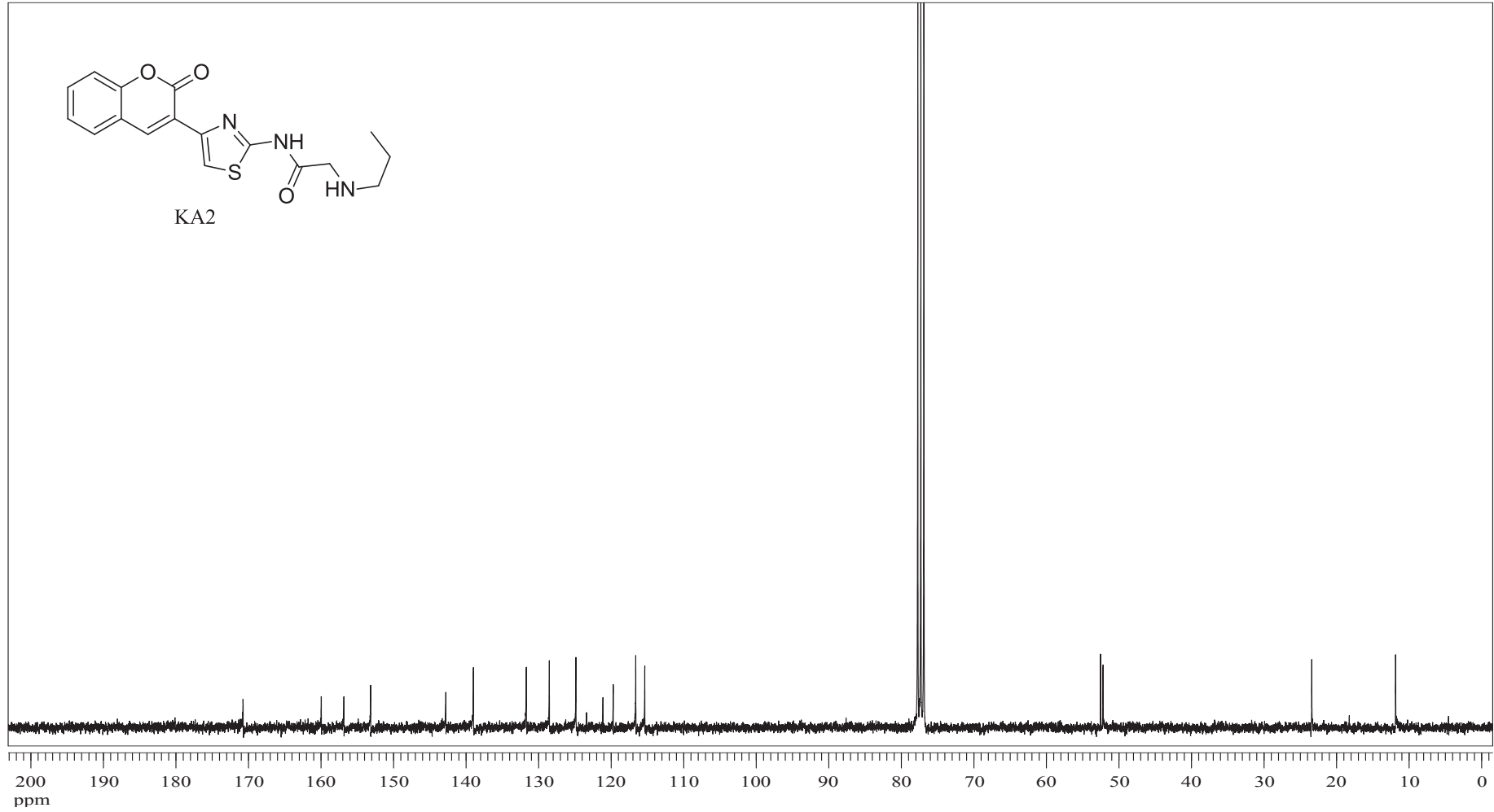


EK 13: KA1 numaralı bileşğin MS spektrumu

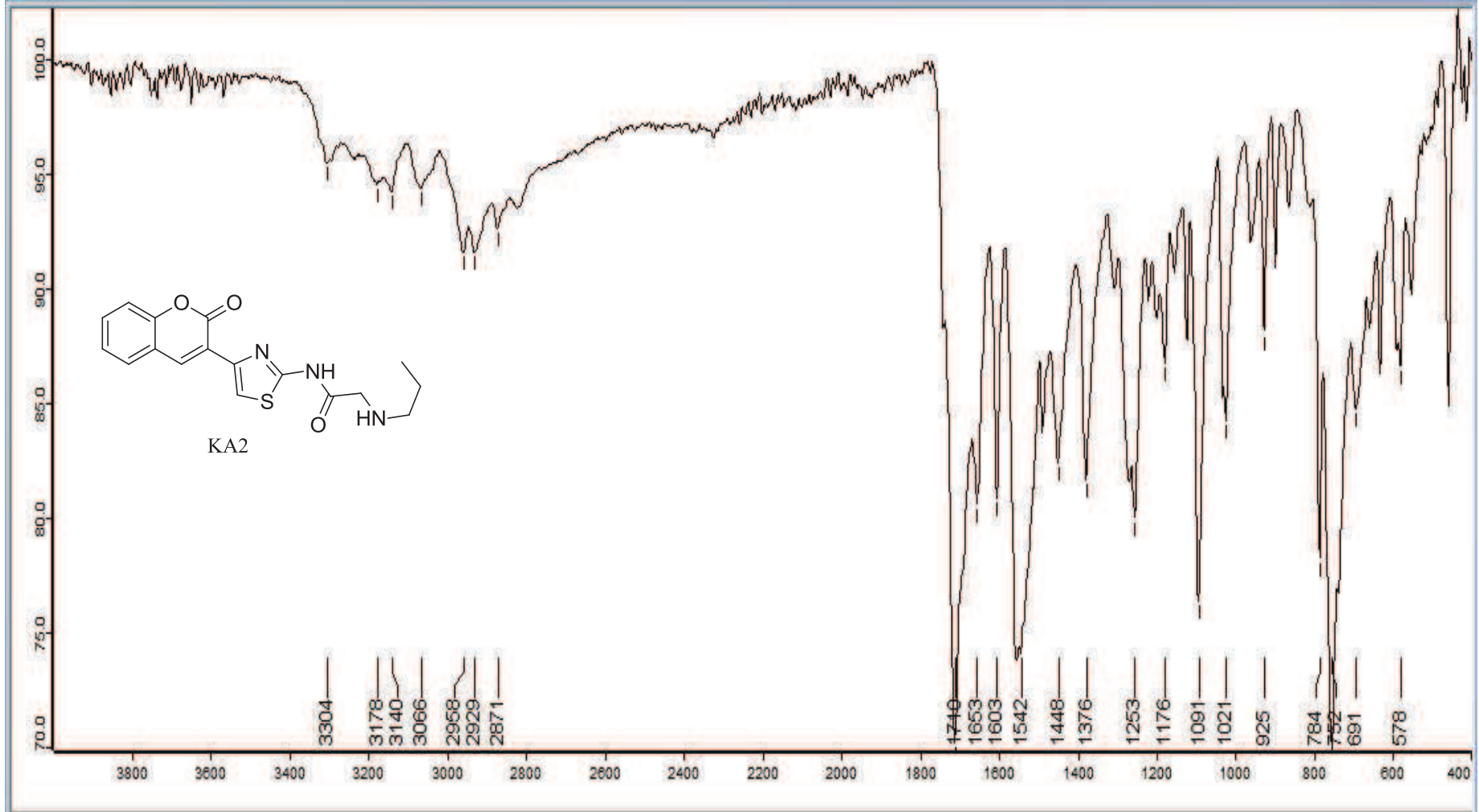


EK 14: KA2 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

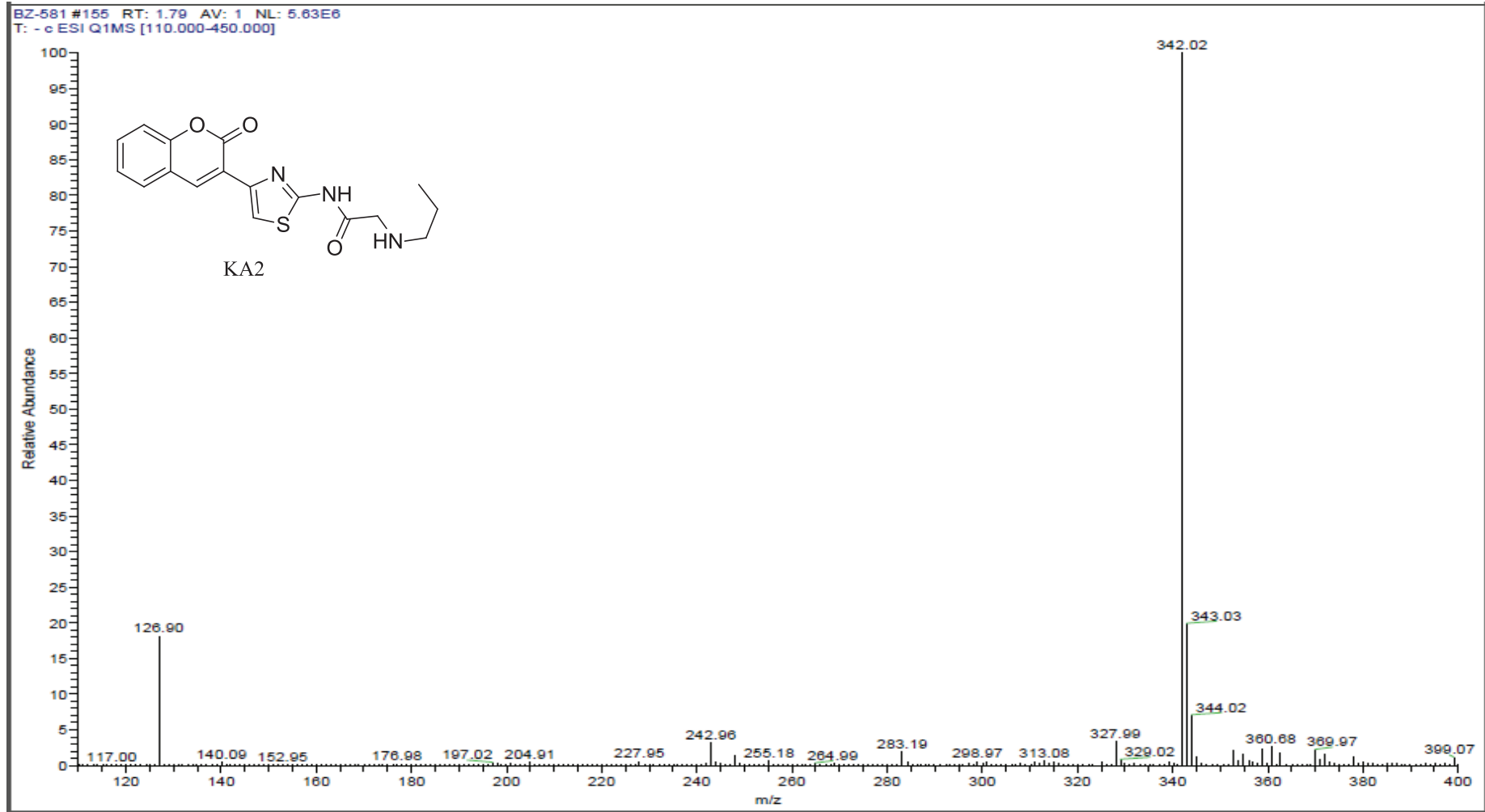
EK 15: KA2 numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

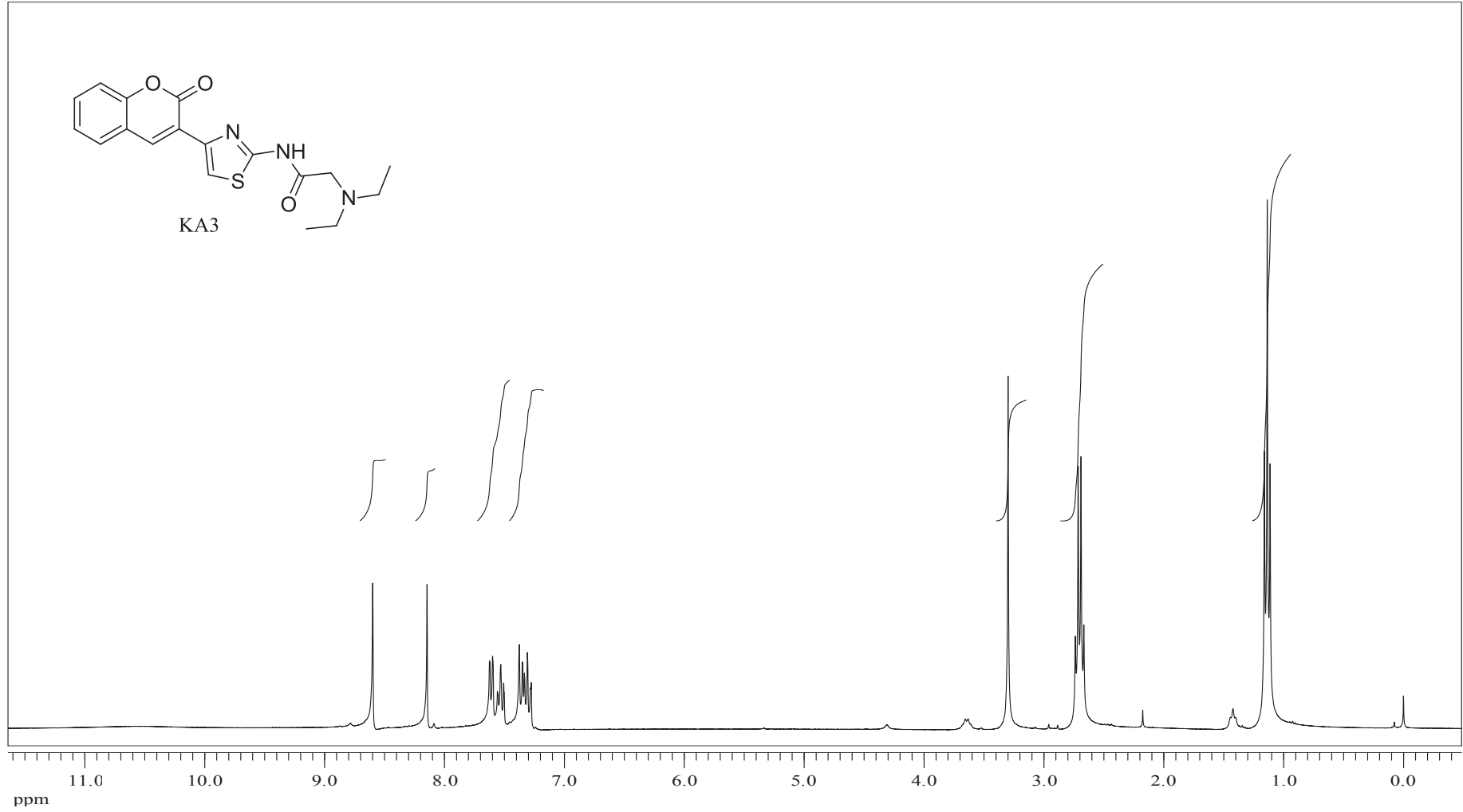


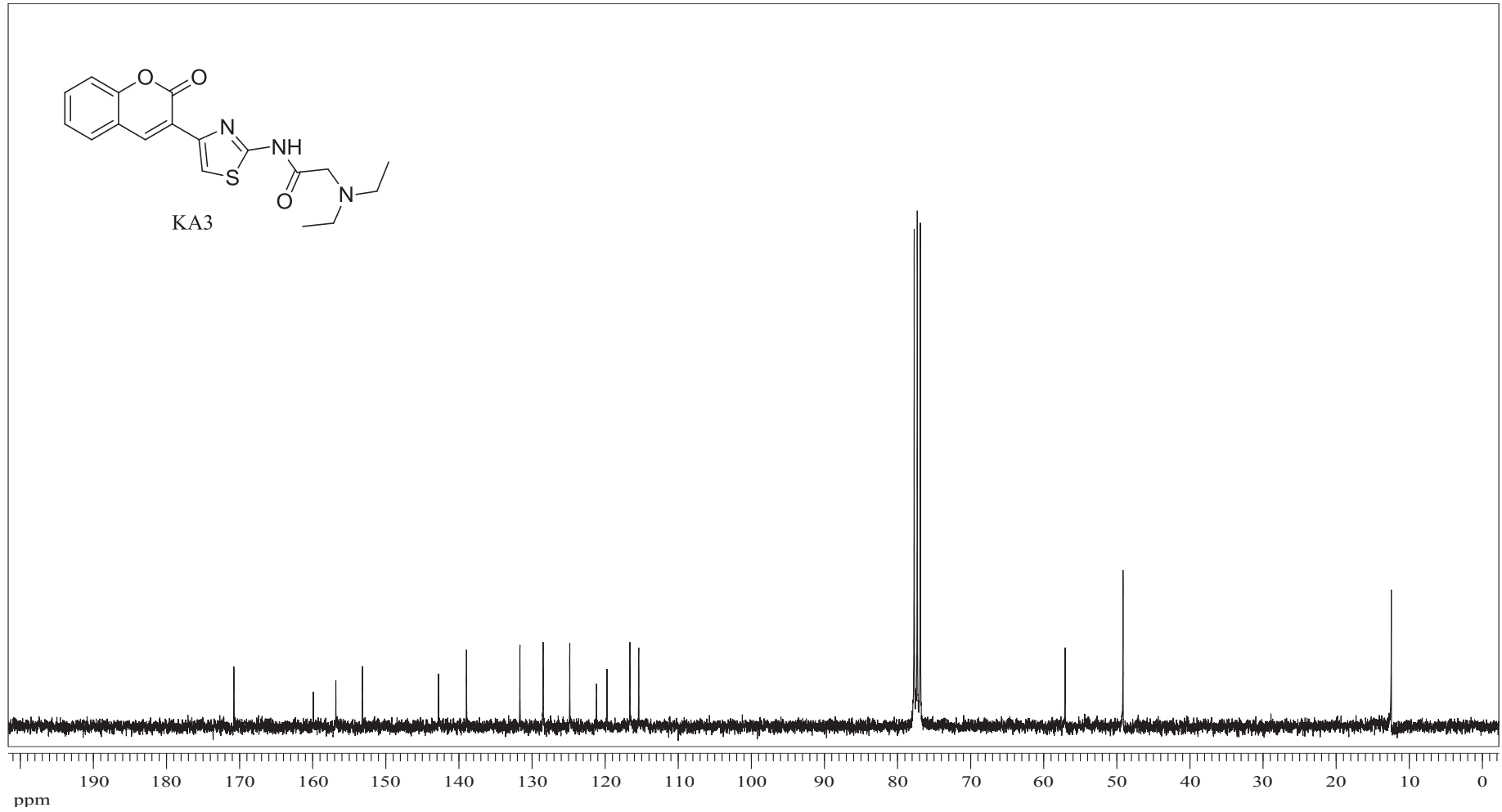
EK 16: KA2 numaralı bileşğin IR spektrumu



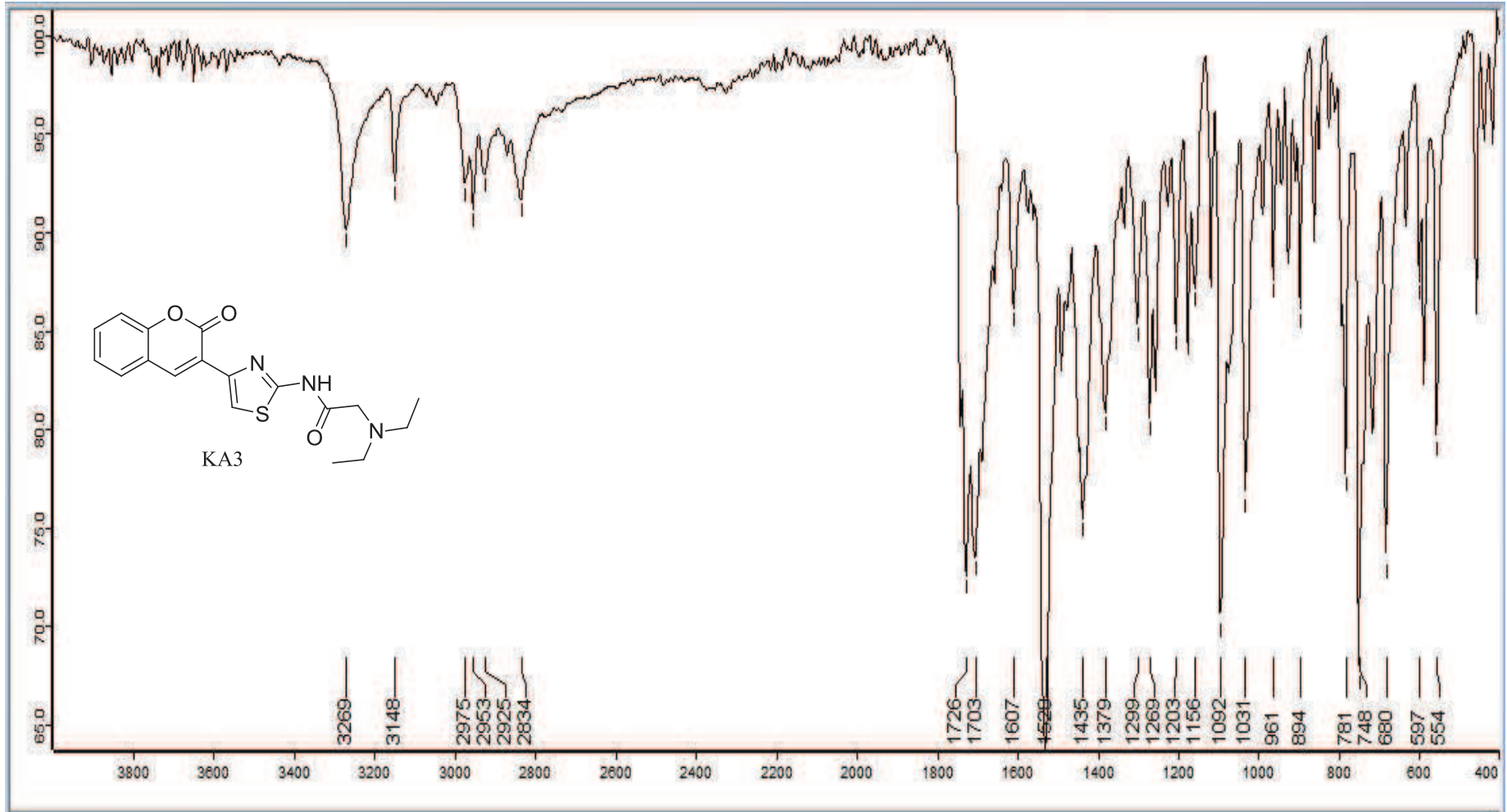
EK 17: KA2 numaralı bileşin MS spektrumu



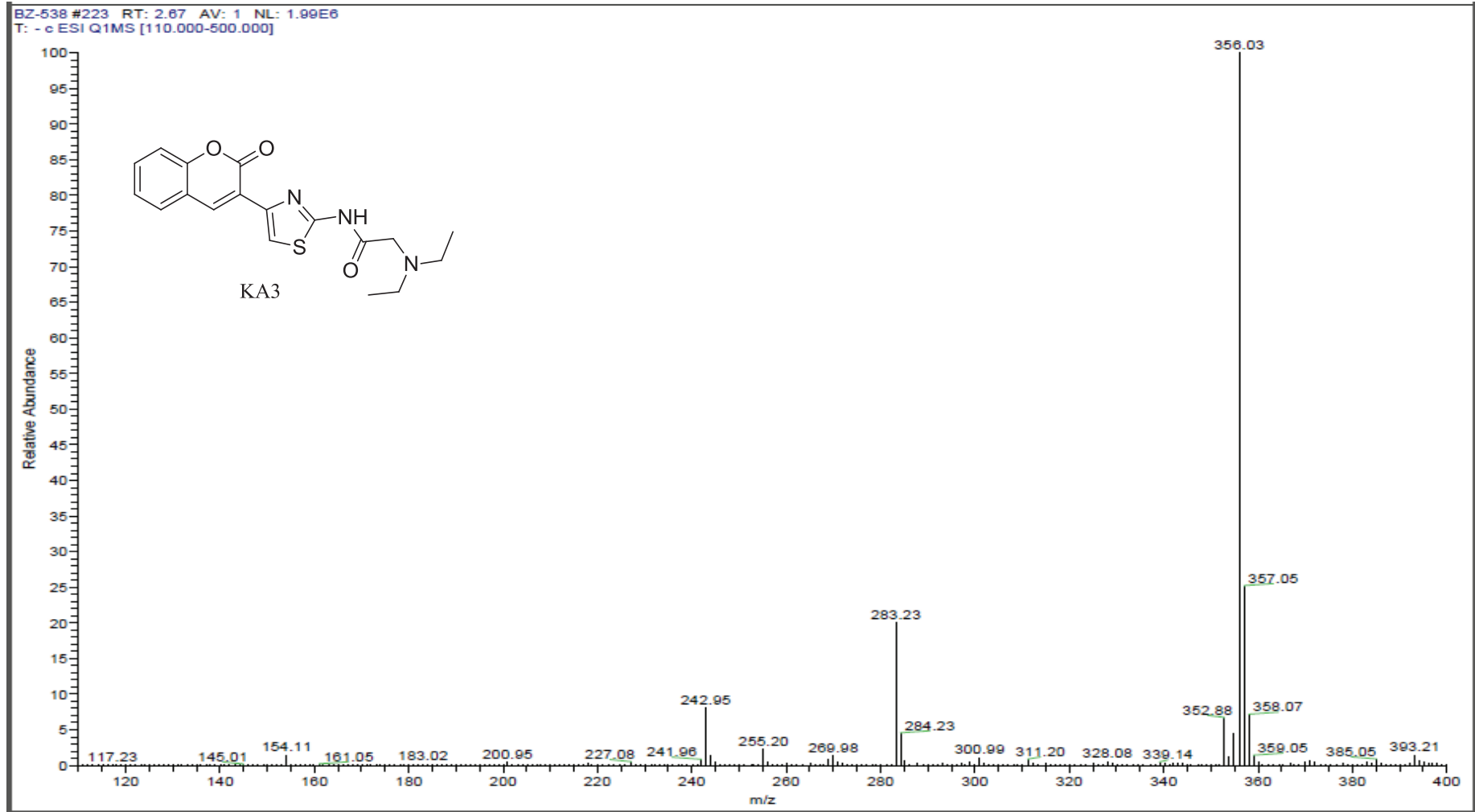
EK 18: KA3 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

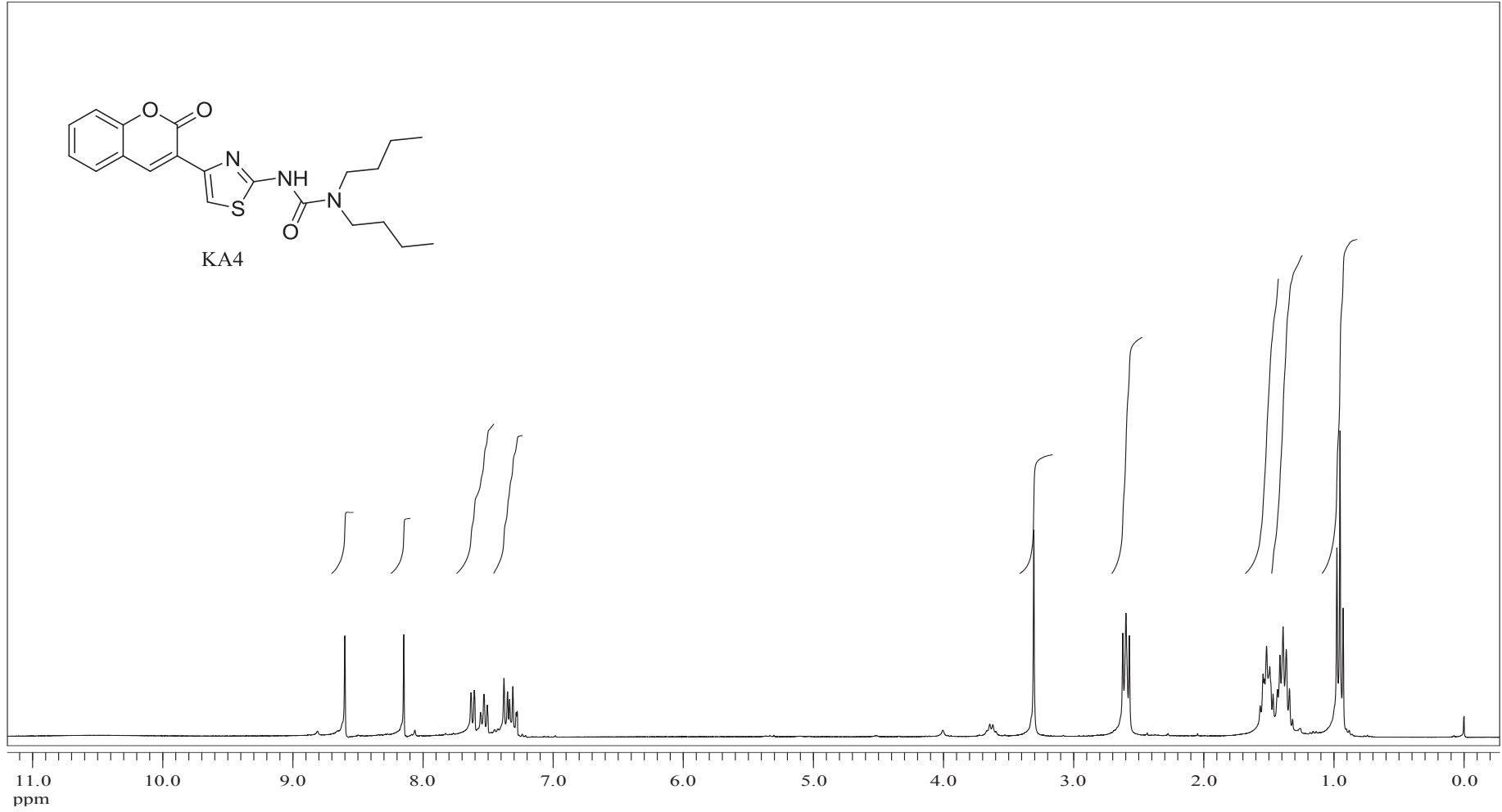
EK 19: KA3 numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (75MHz, CDCl_3)

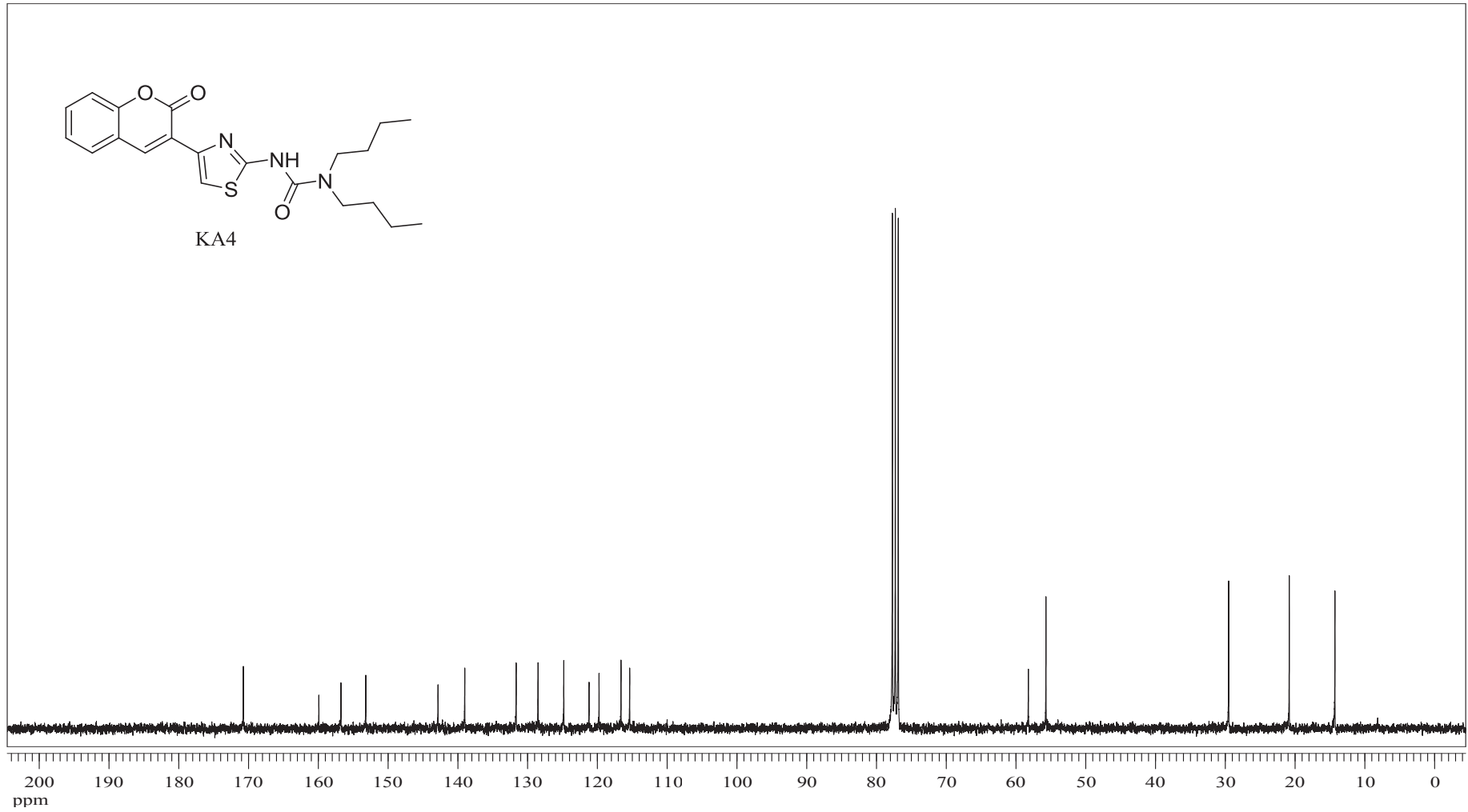
EK 20: KA3 numaralı bileşin IR spektrumu



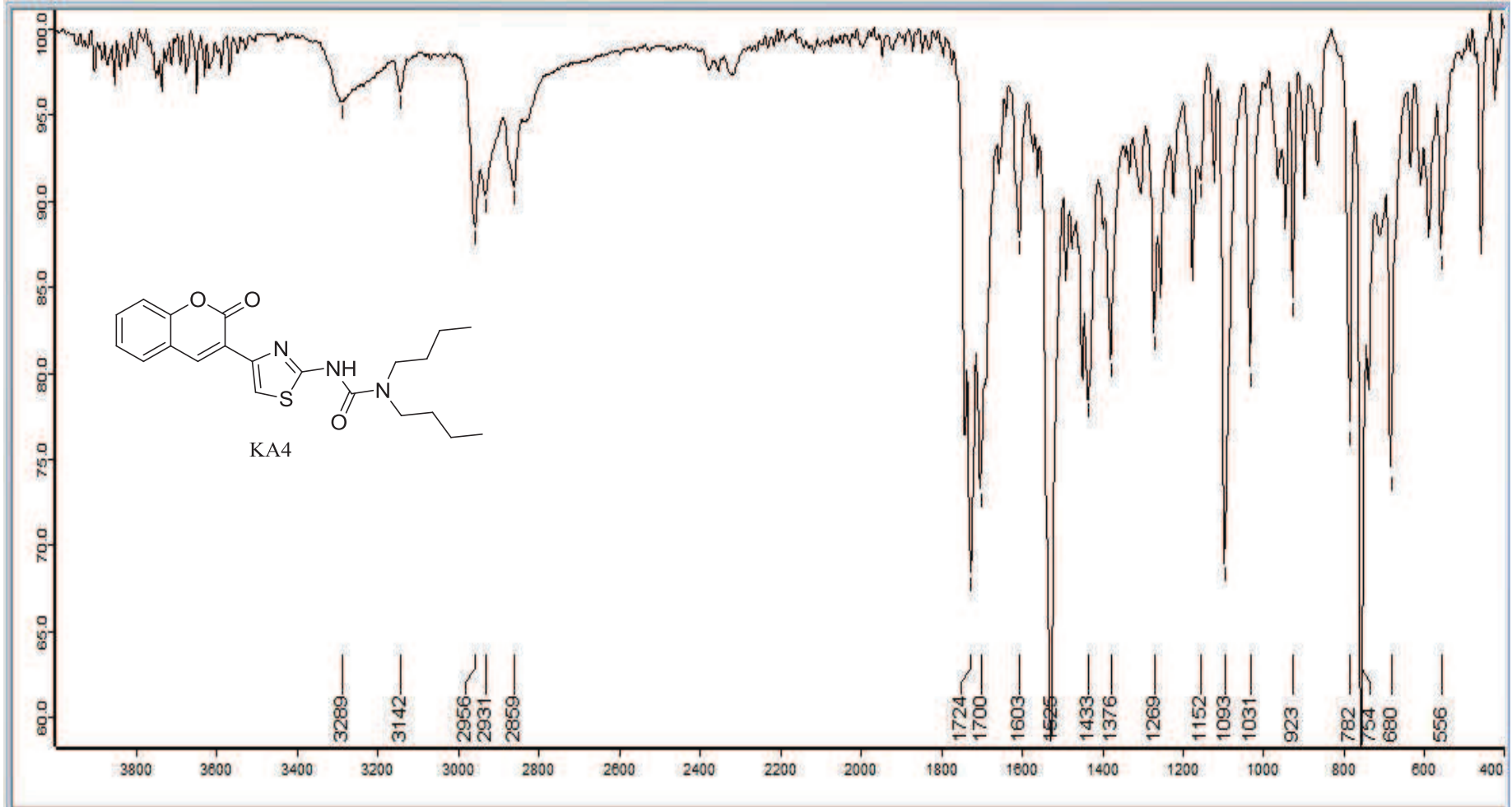
EK 21: KA3 numaralı bileşin MS spektrumu



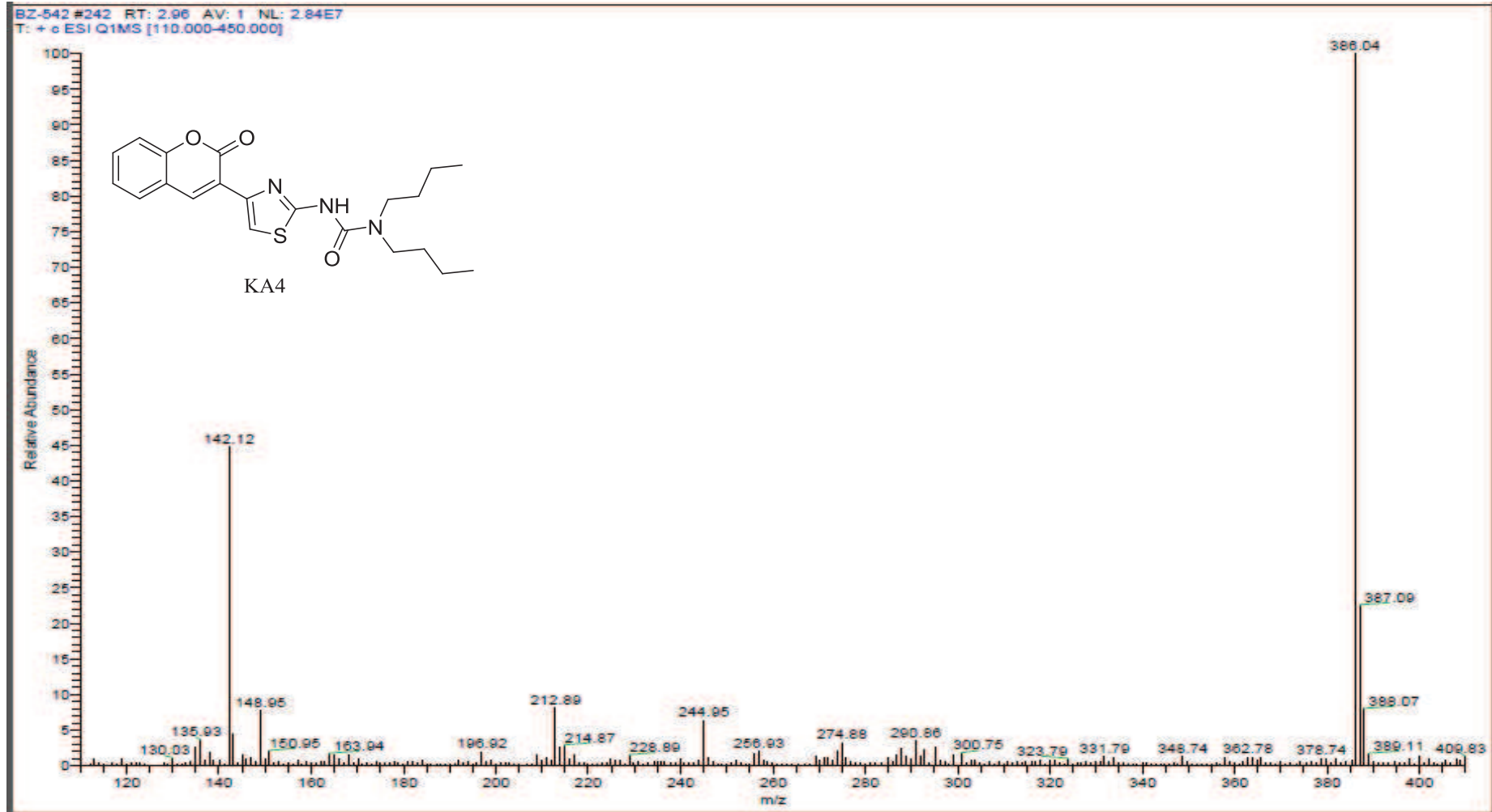
EK 22: KA4 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

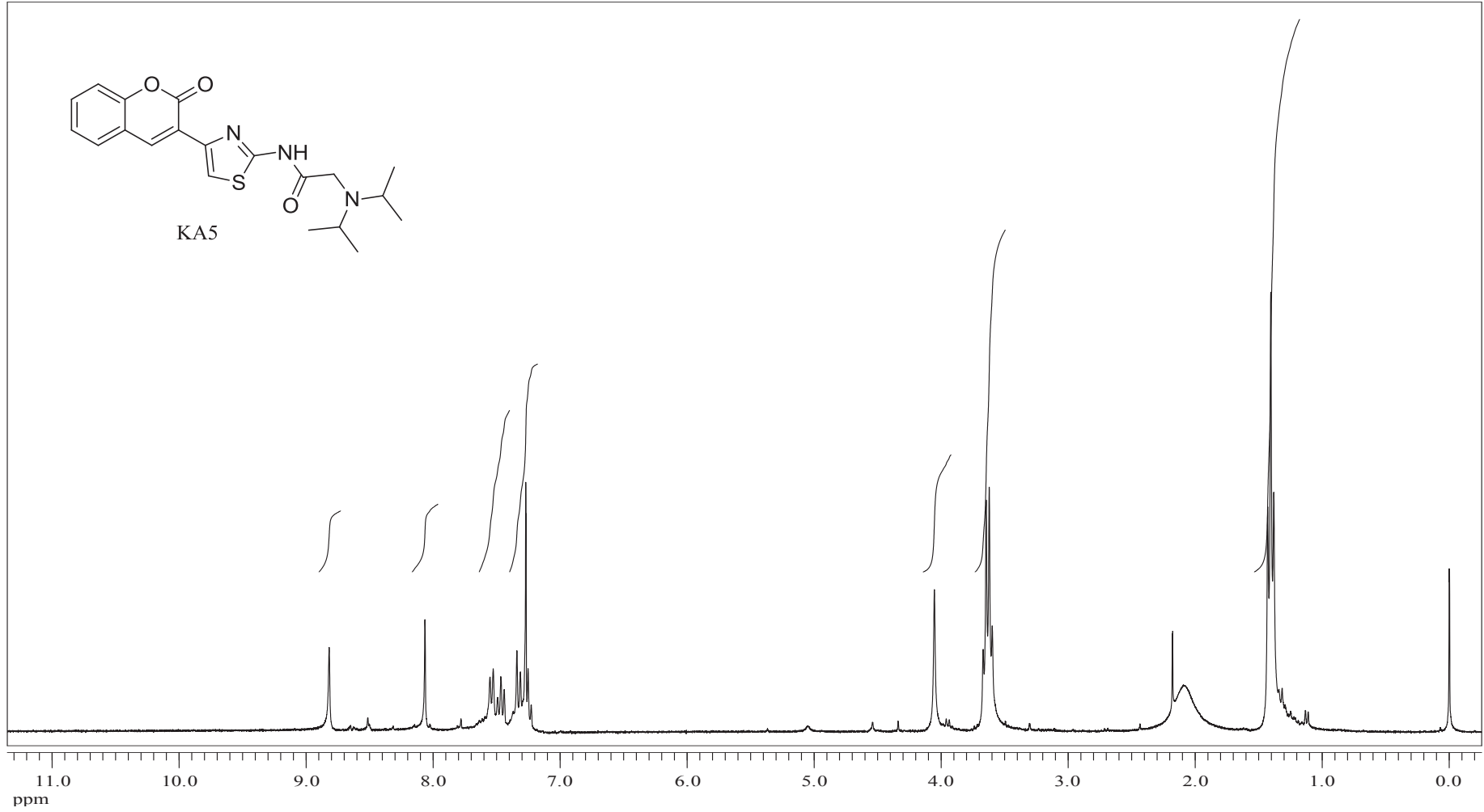
EK 23: KA4 numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

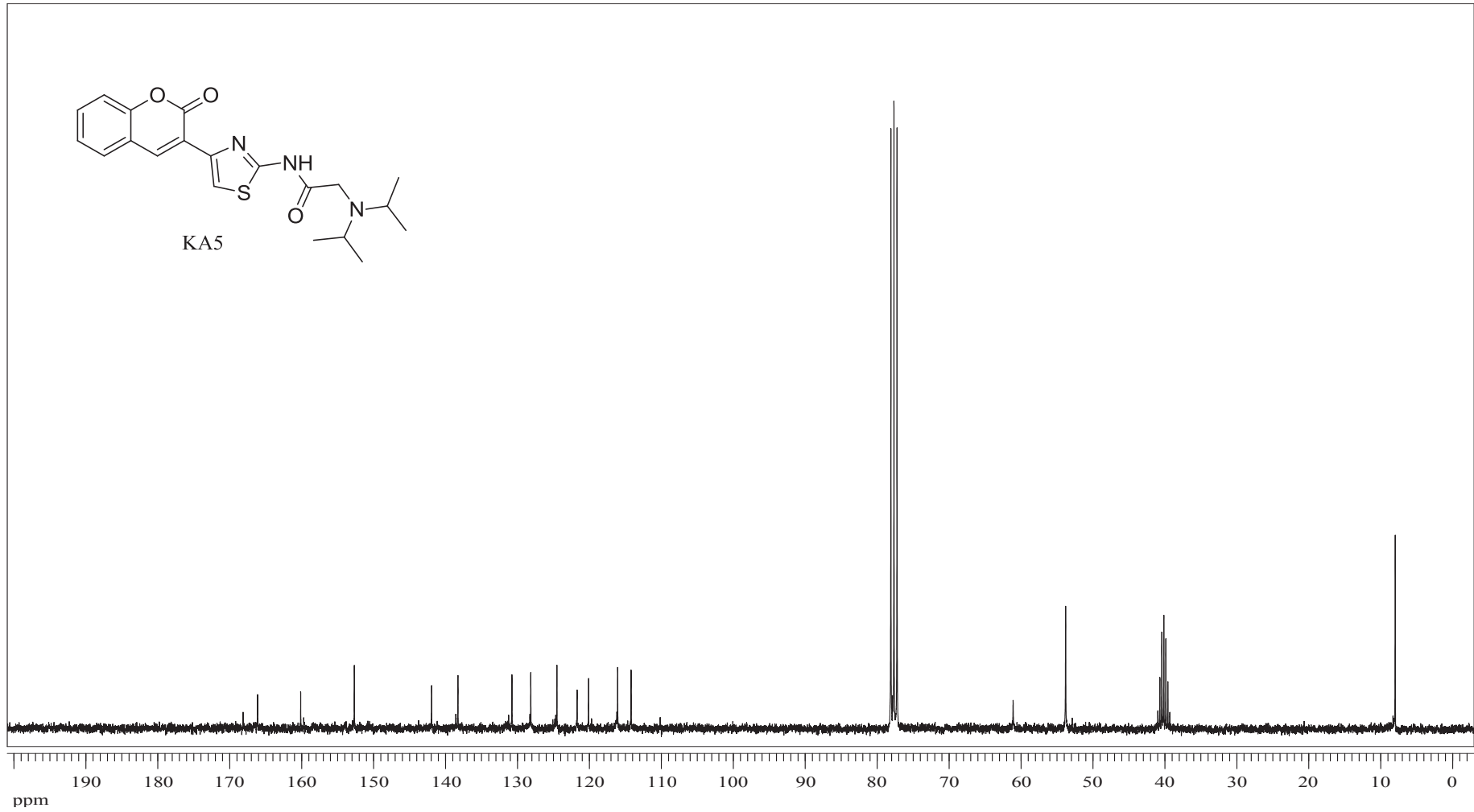
EK 24: KA4 numaralı bileşğin IR spektrumu



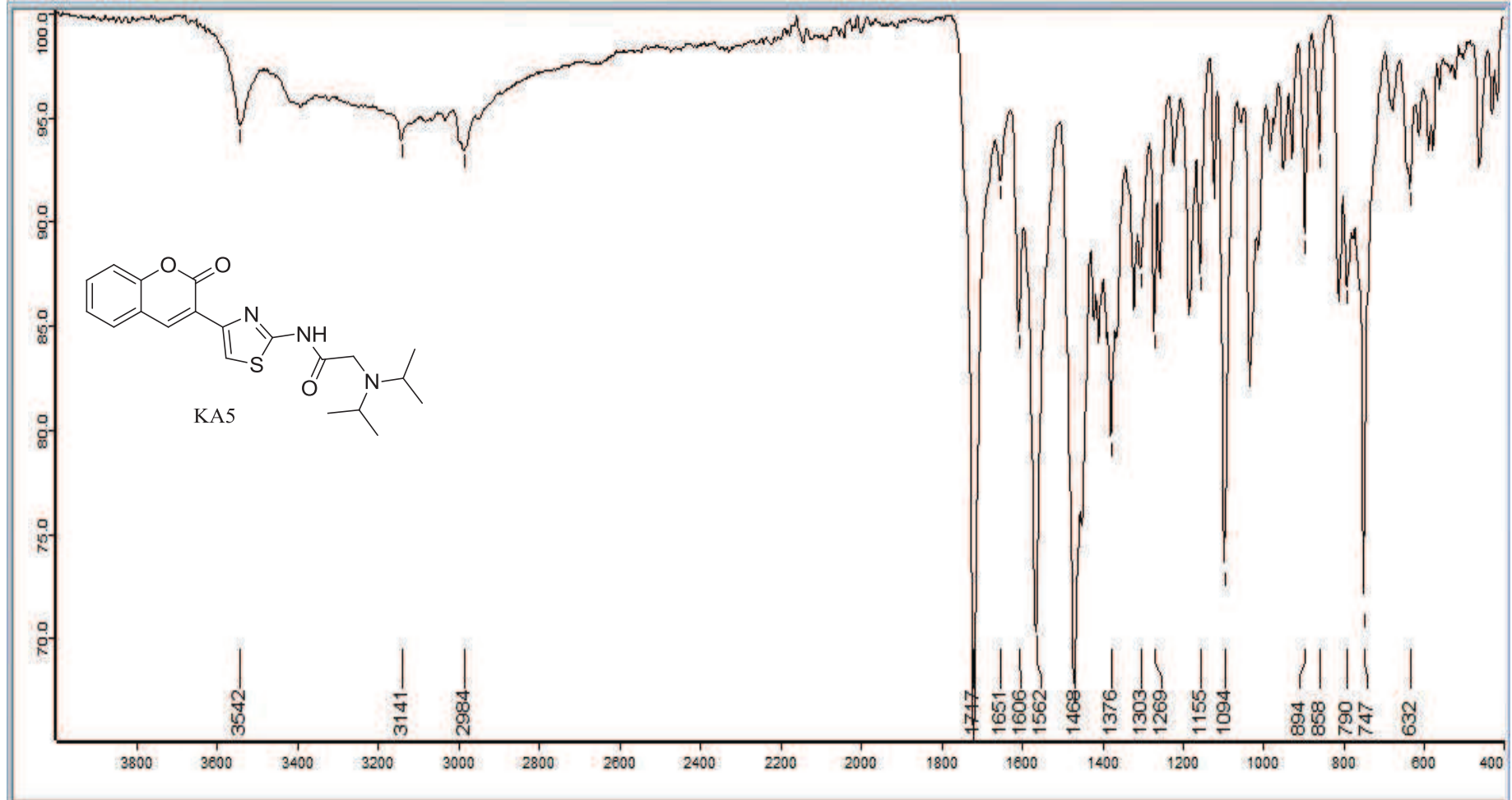
EK 25: KA4 numaralı bileşğin MS spektrumu



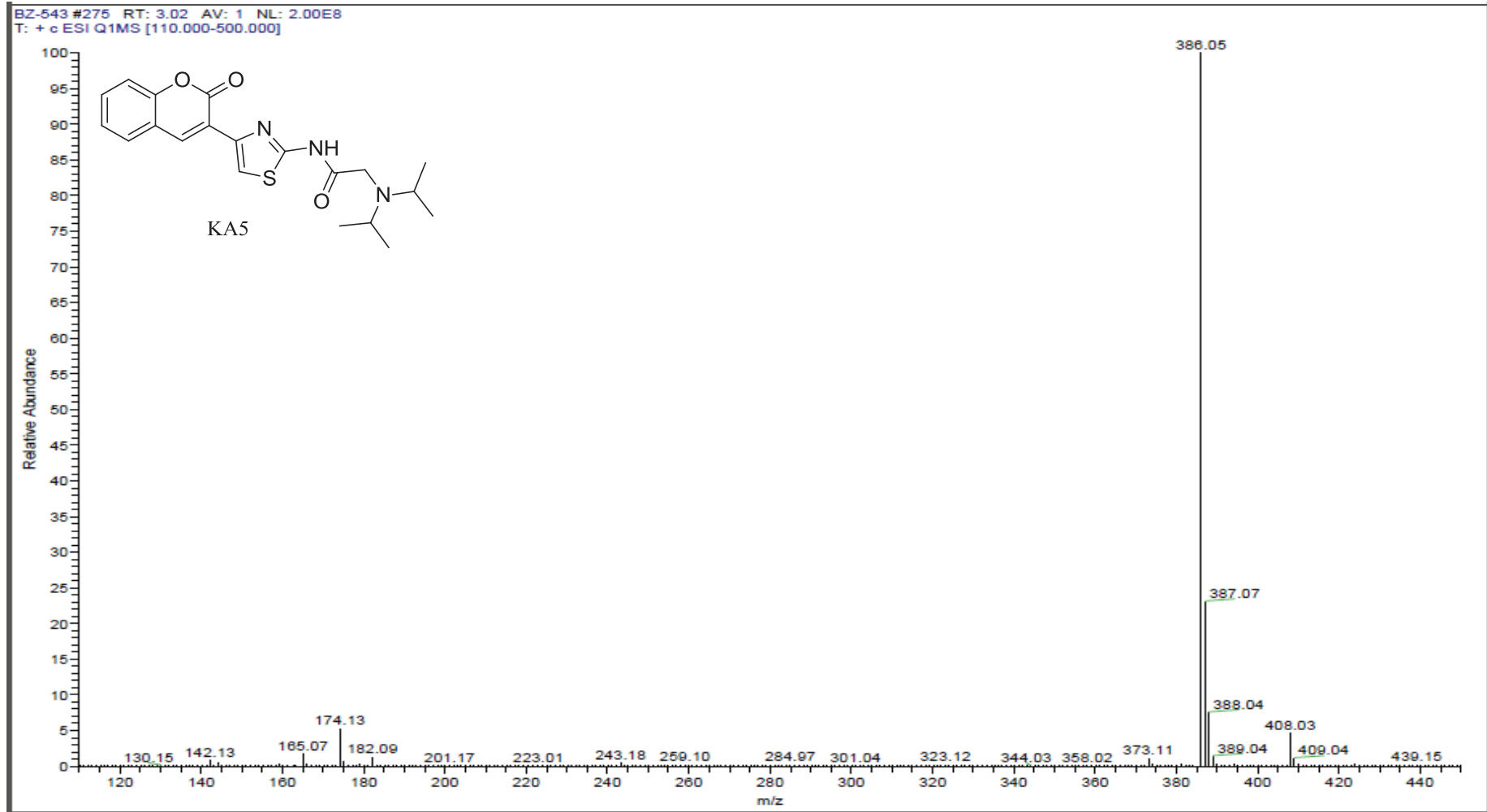
EK 26: KA5 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

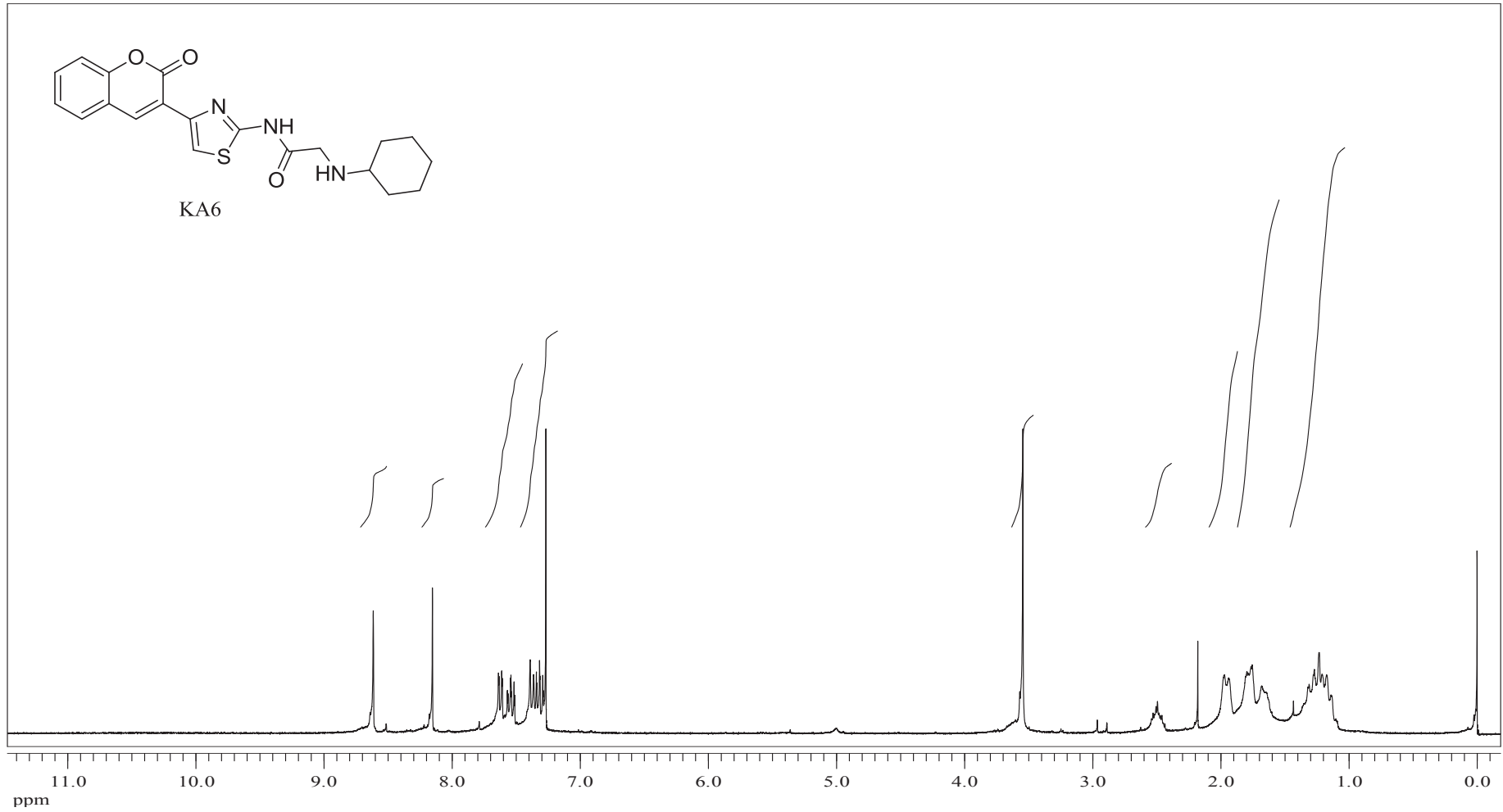
EK 27: KA5 numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

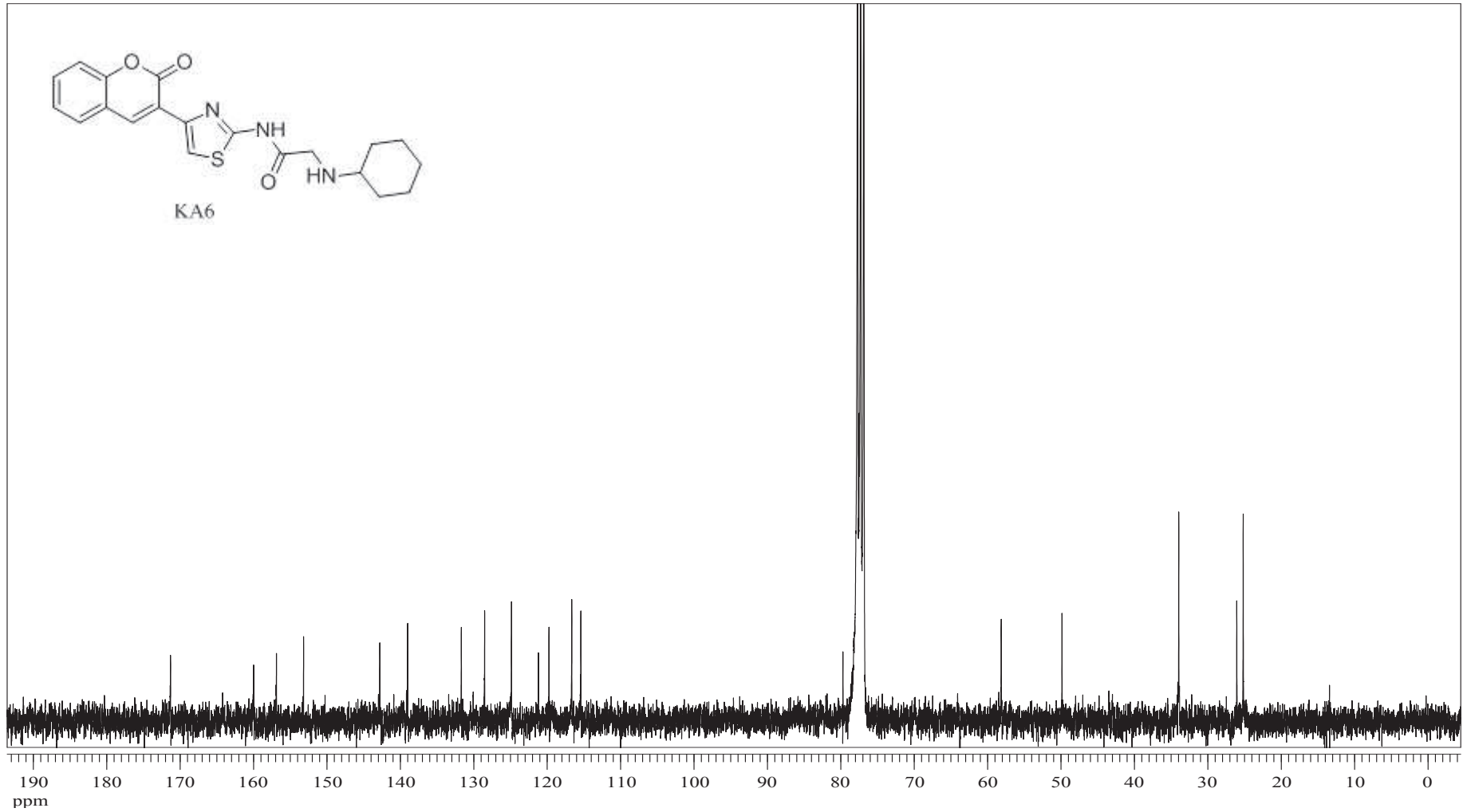
EK 28: KA5 numaralı bileşğin IR spektrumu



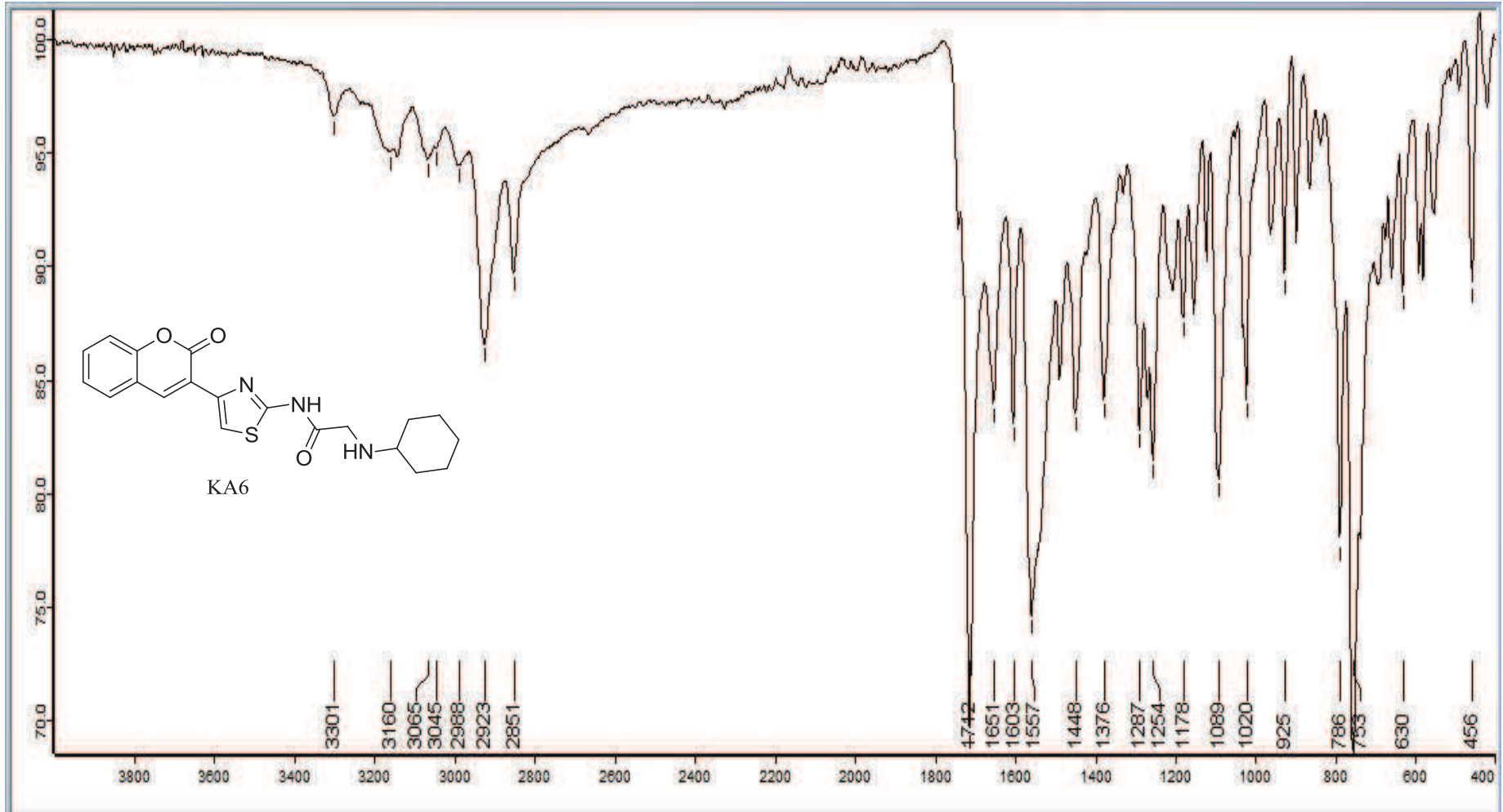
EK 29: KA5 numaralı bileşğin MS spektrumu



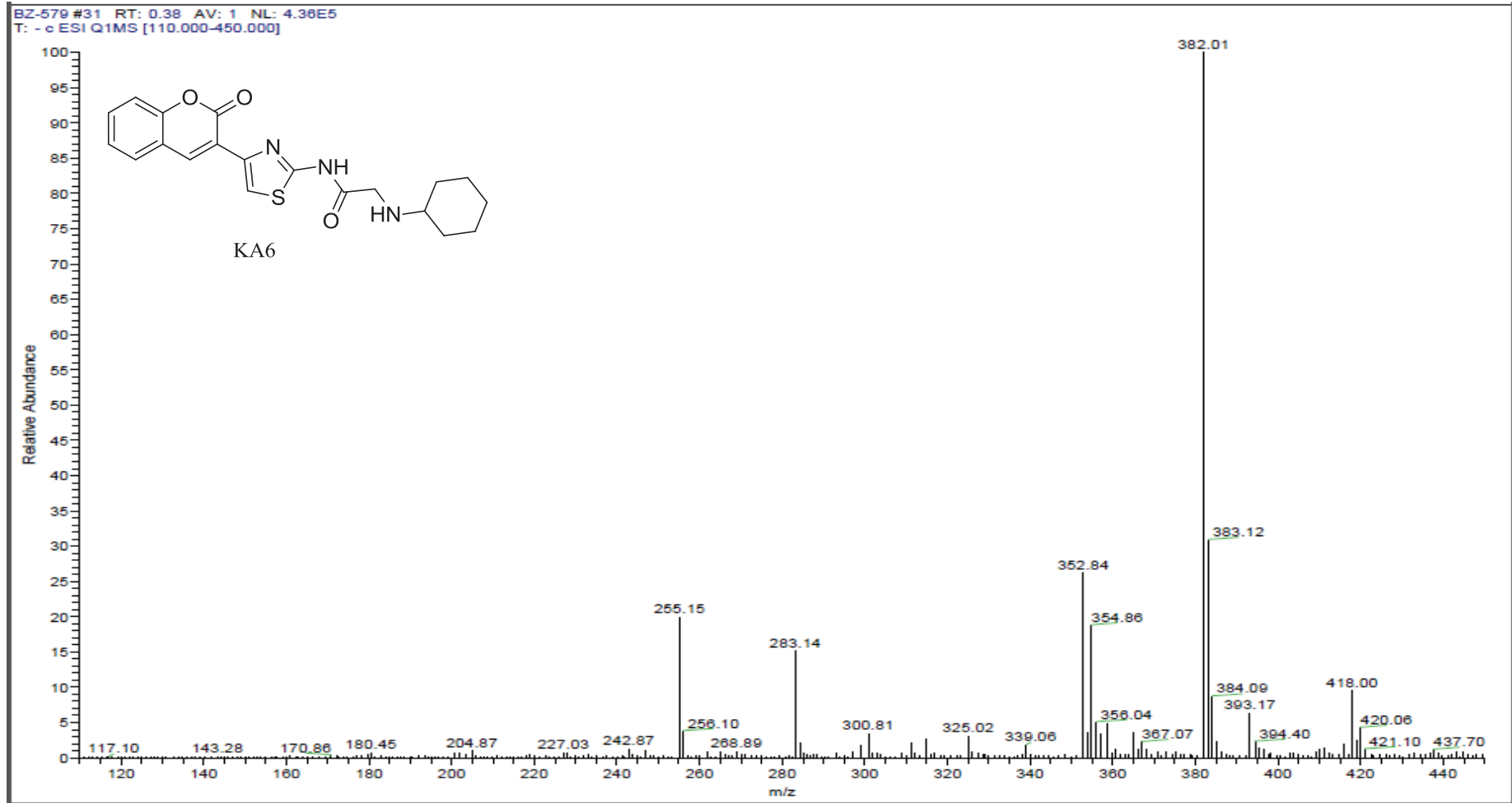
EK 30: KA6 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

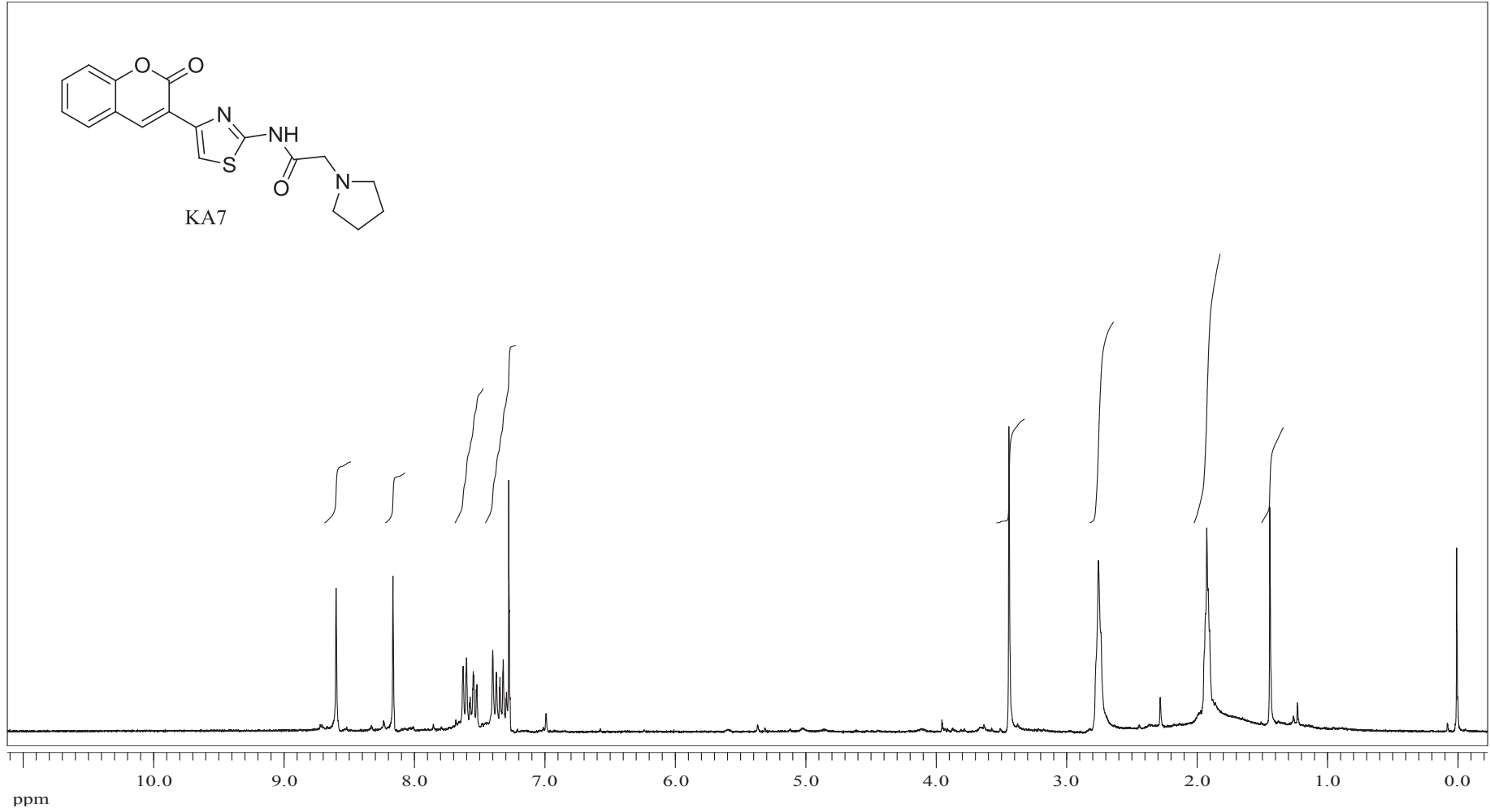
EK 31: KA6 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK 32: KA6 numaralı bileşğin IR spektrumu

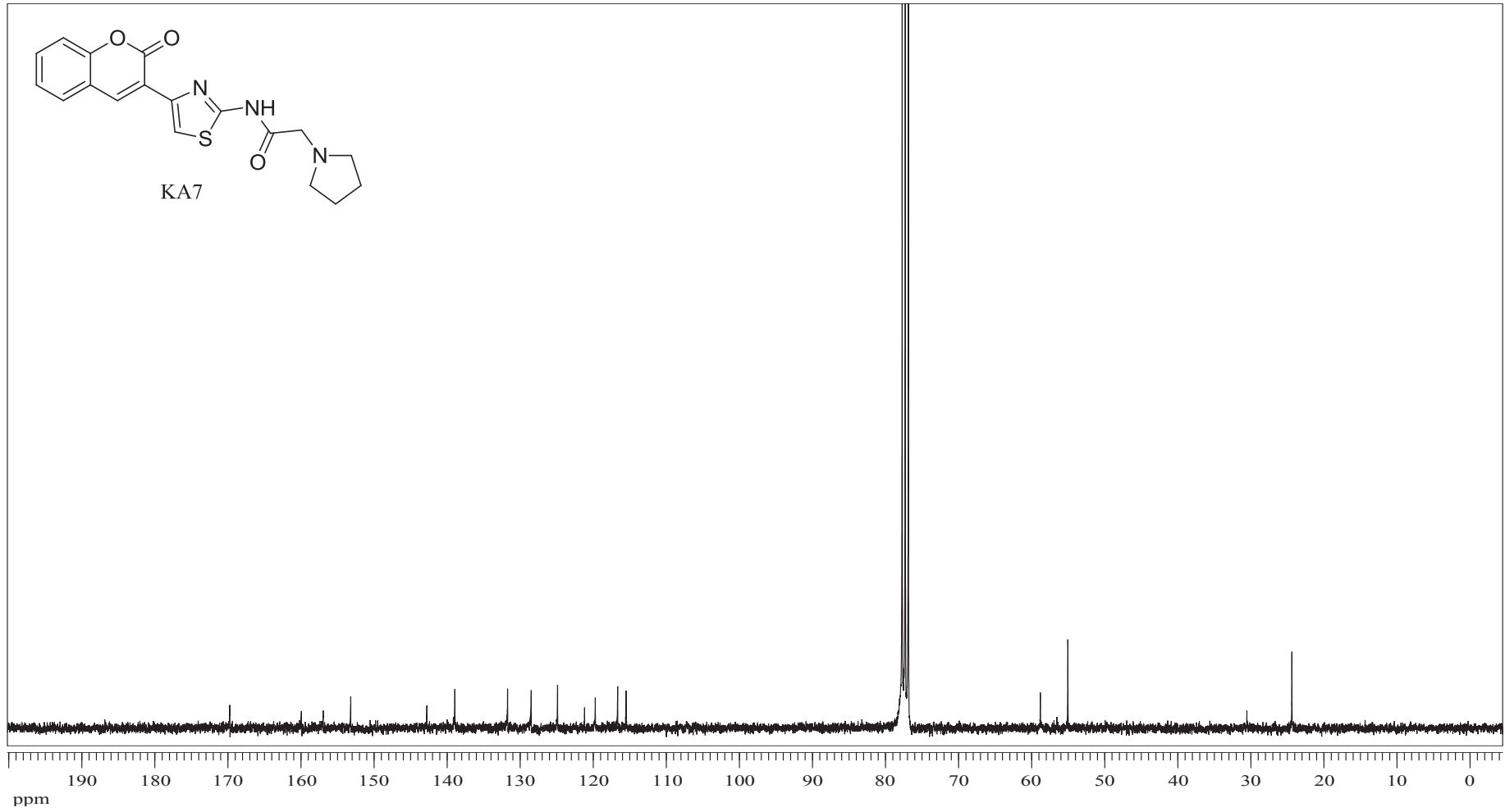


EK 33: KA6 numaralı bileşğin MS spektrumu

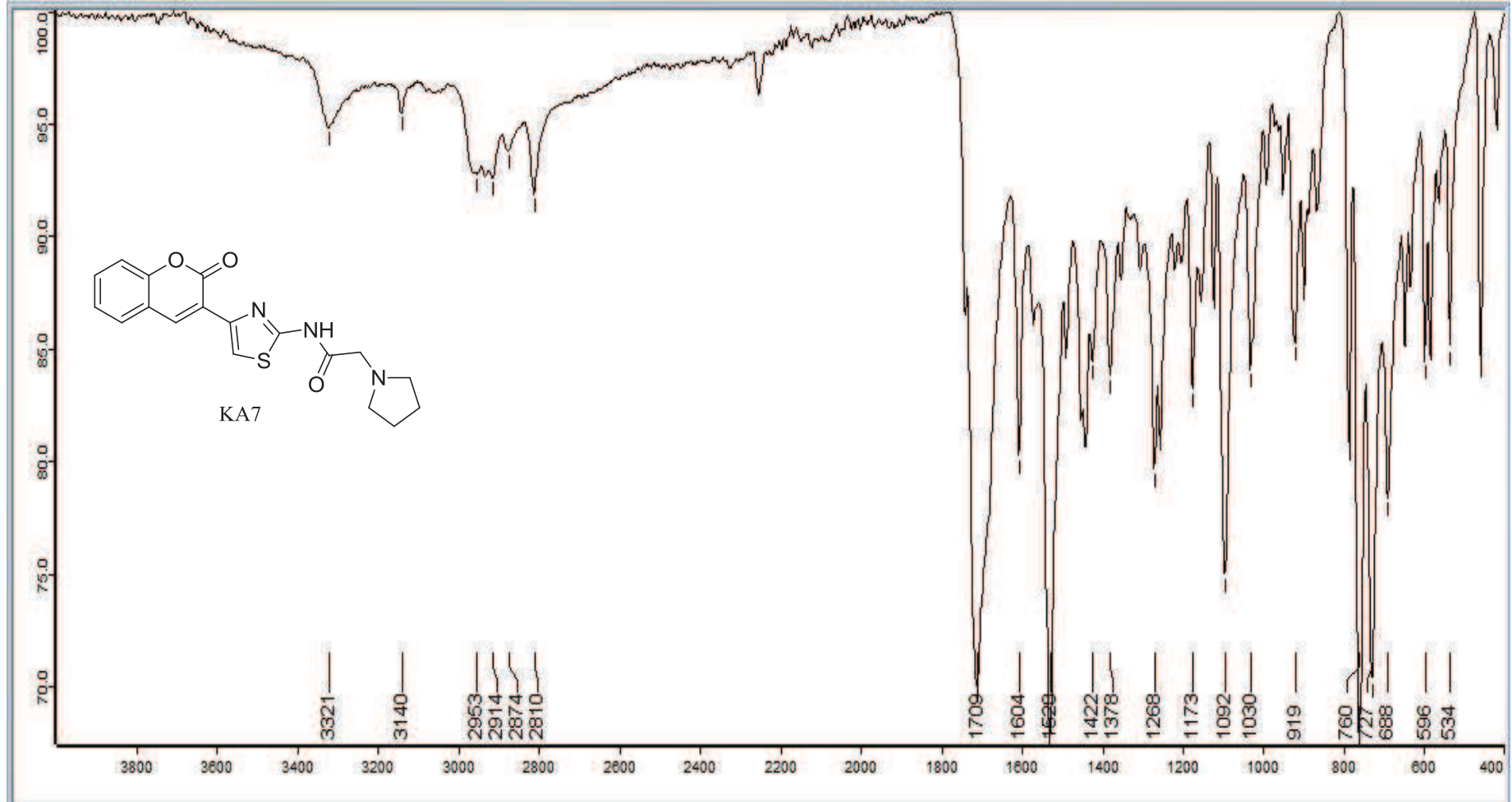


EK 34: KA7 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

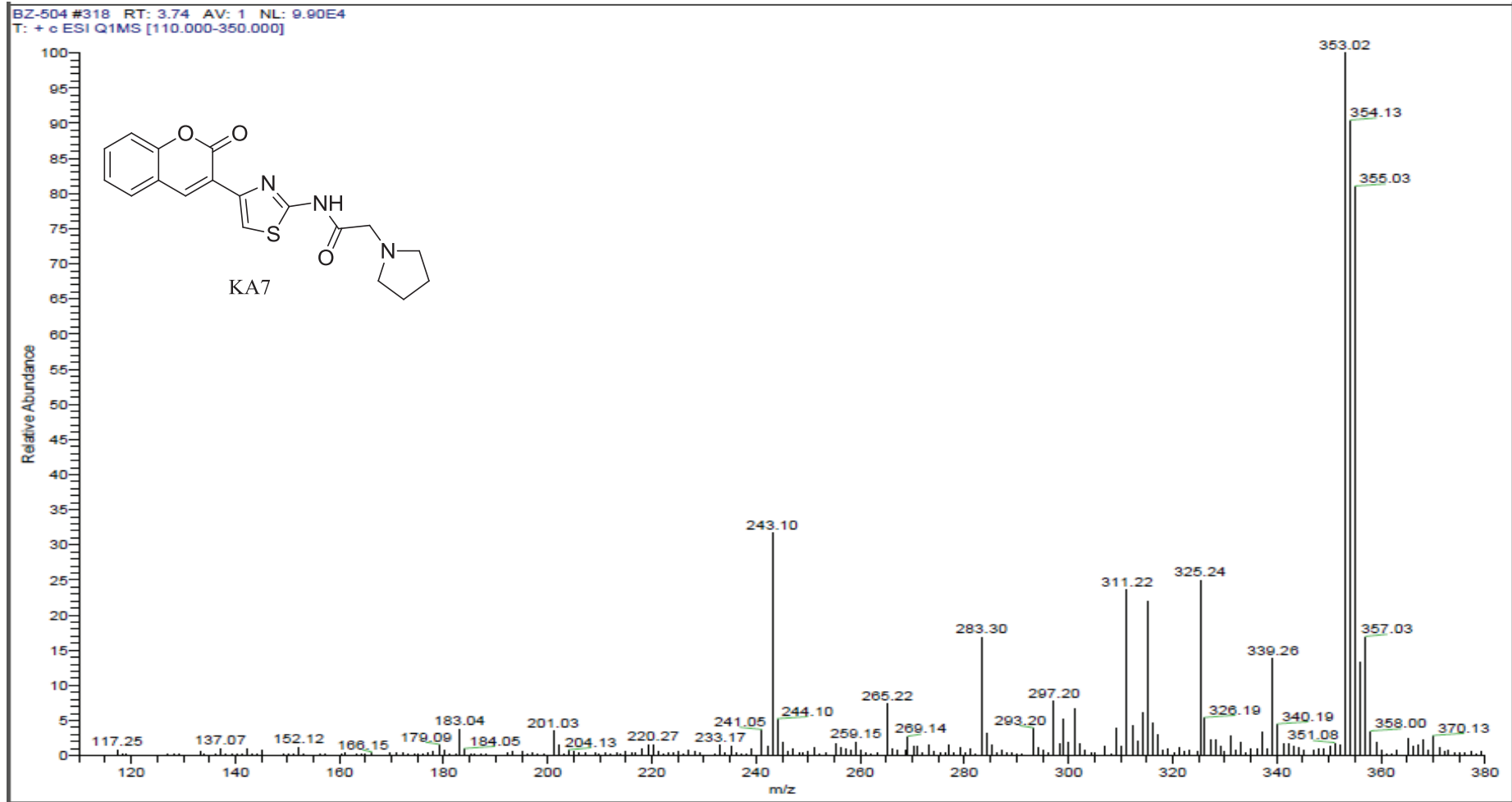
EK 35: KA7 numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

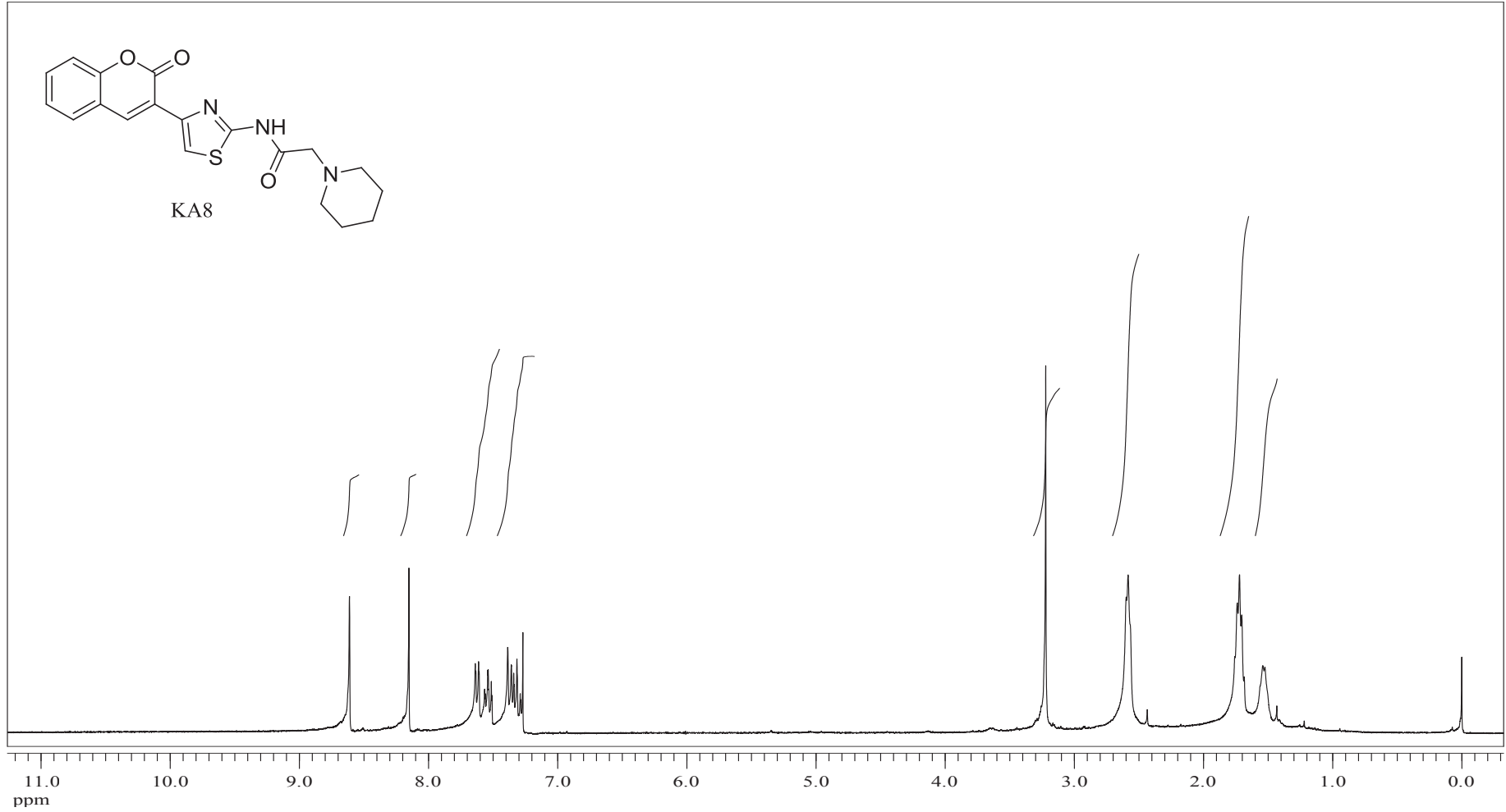


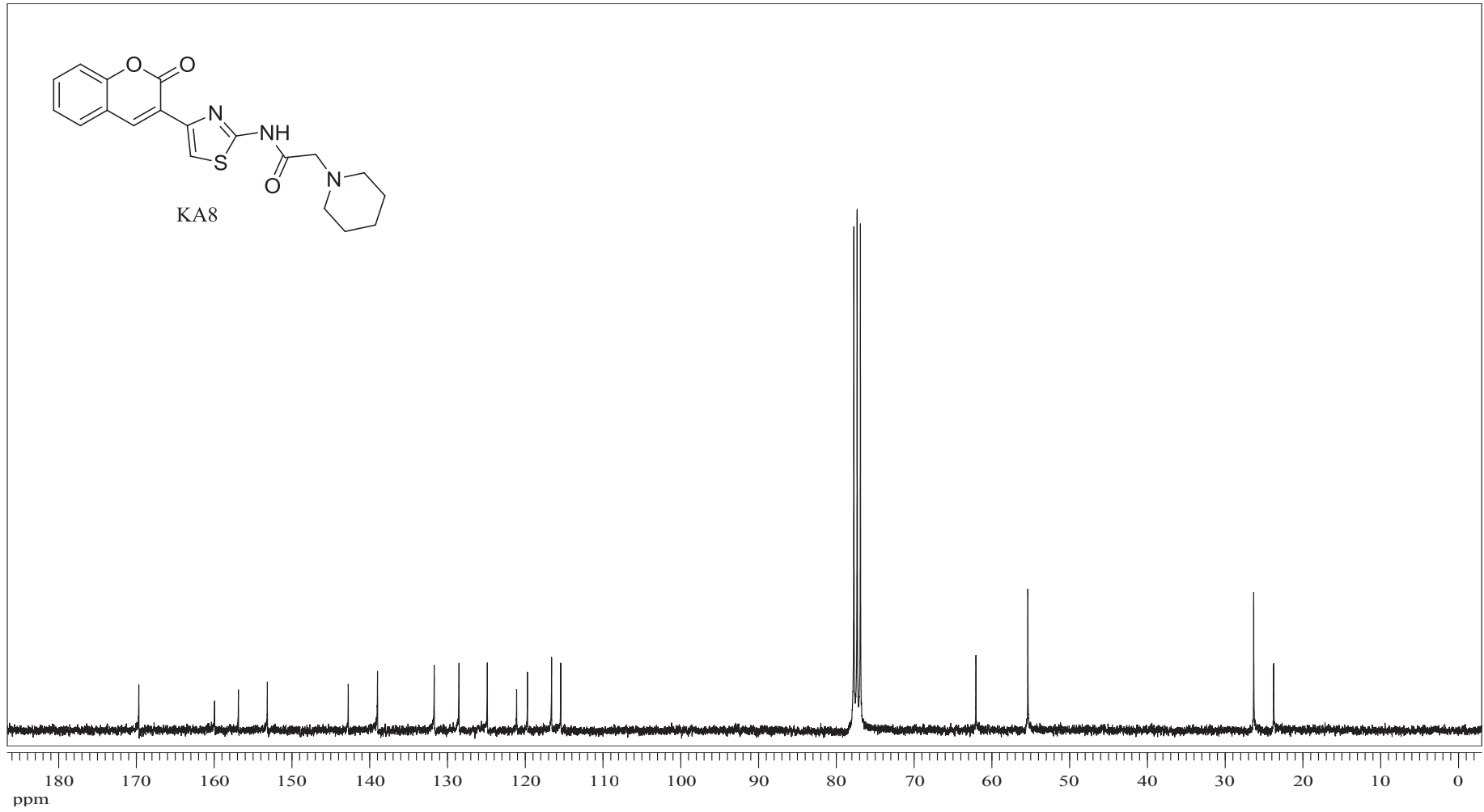
EK 36: KA7 numaralı bileşğin IR spektrumu



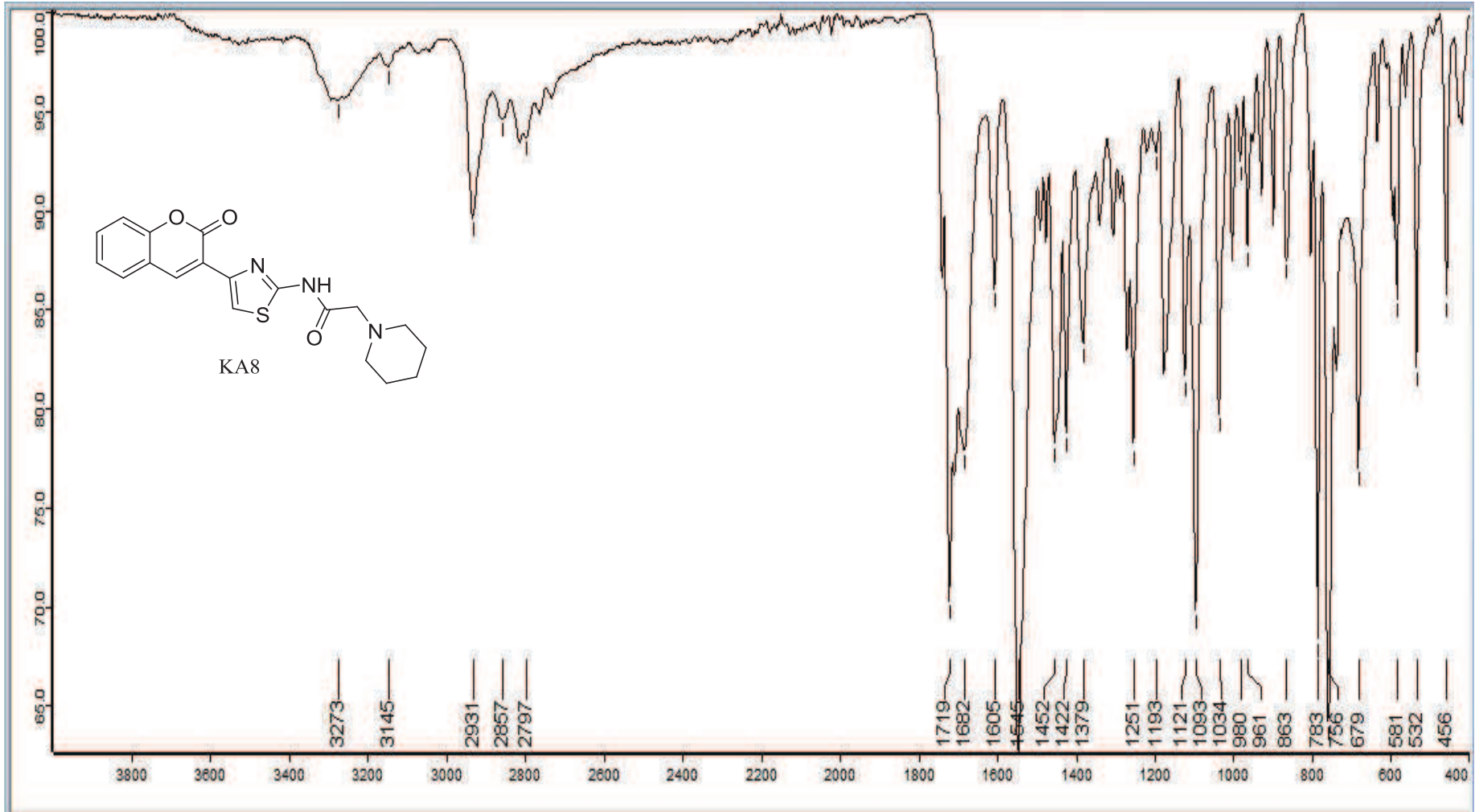
EK 37: KA7 numaralı bileşin MS spektrumu



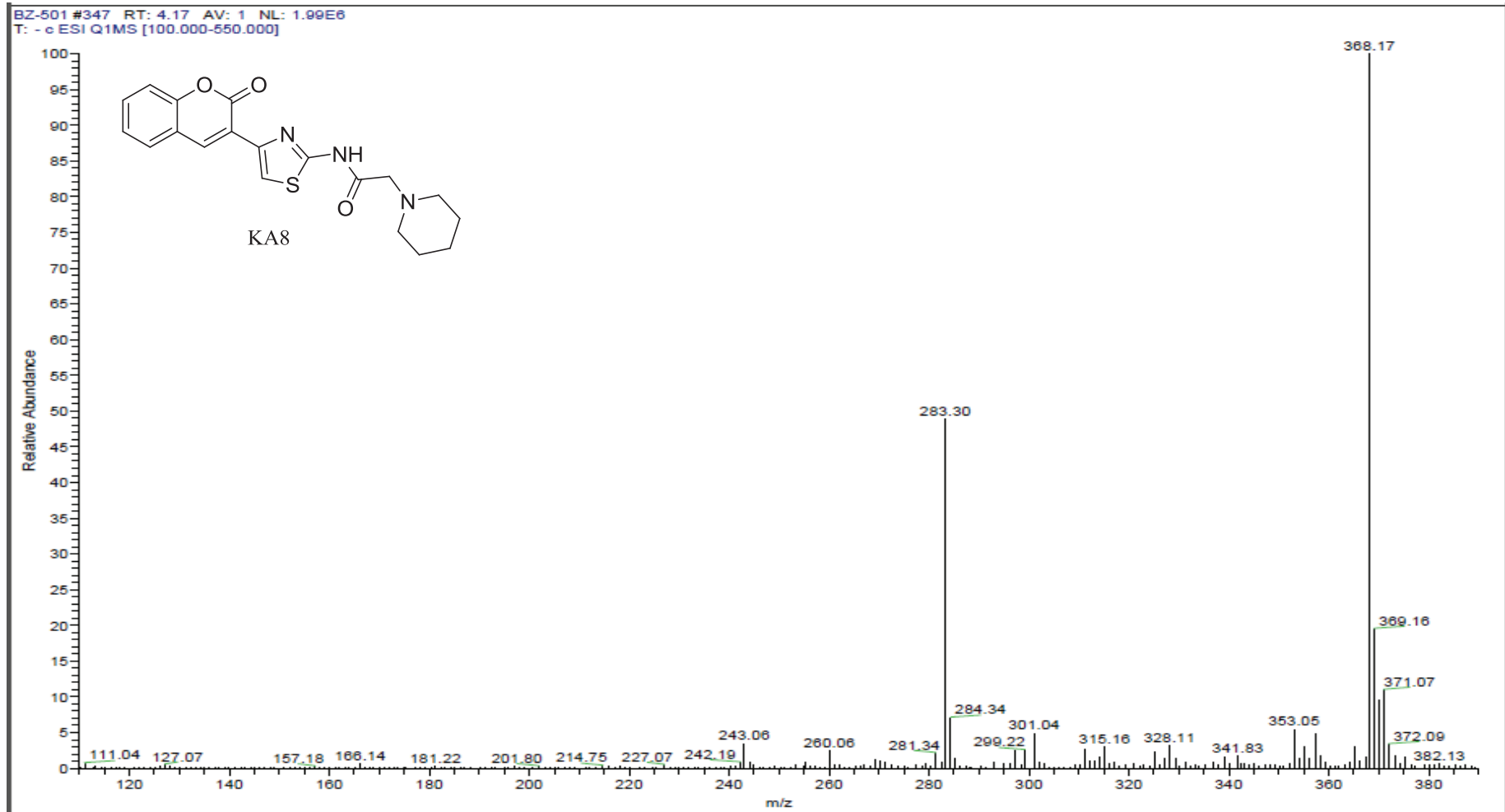
EK 38: KA8 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

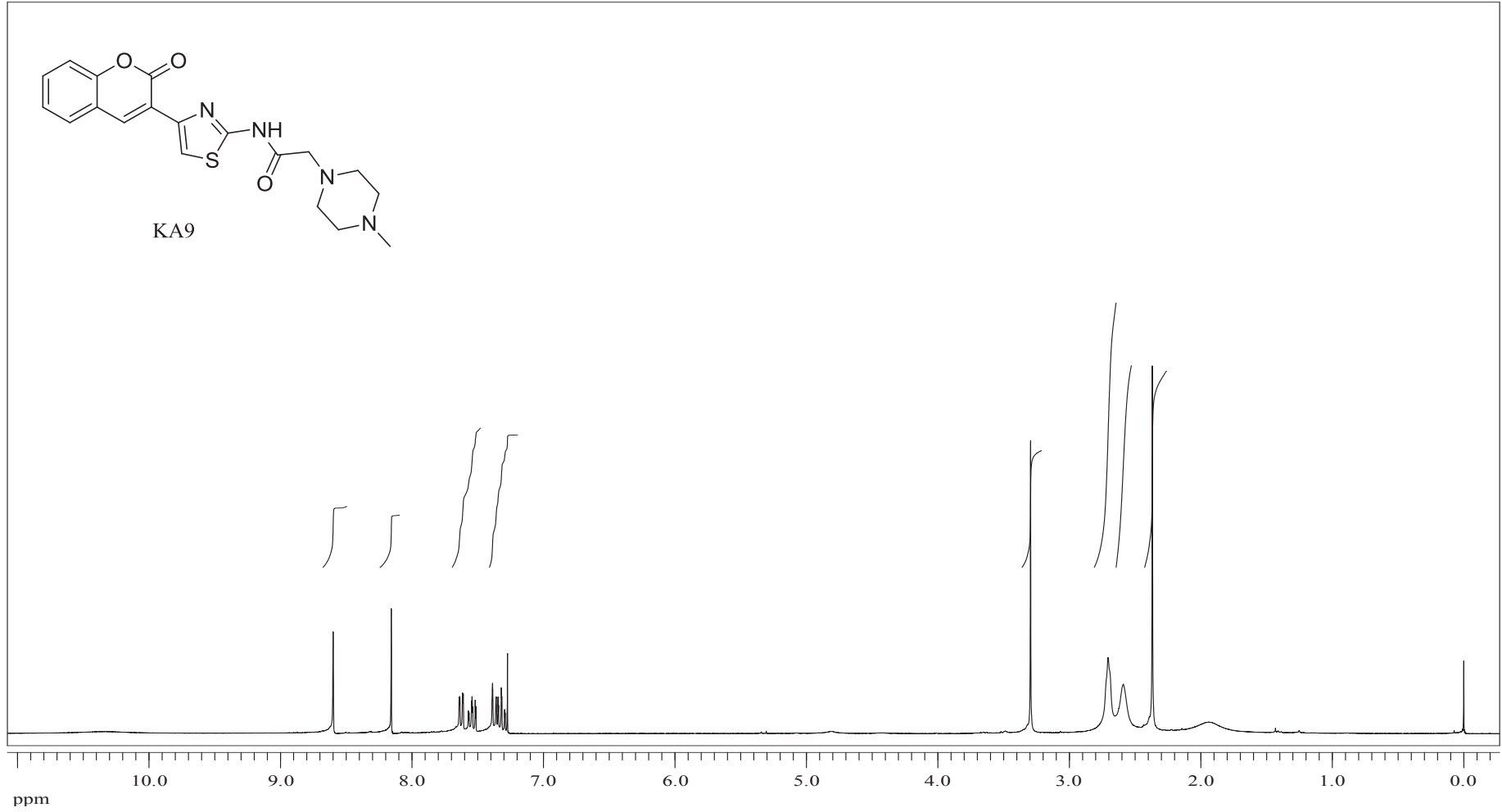
EK 39: KA8 numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

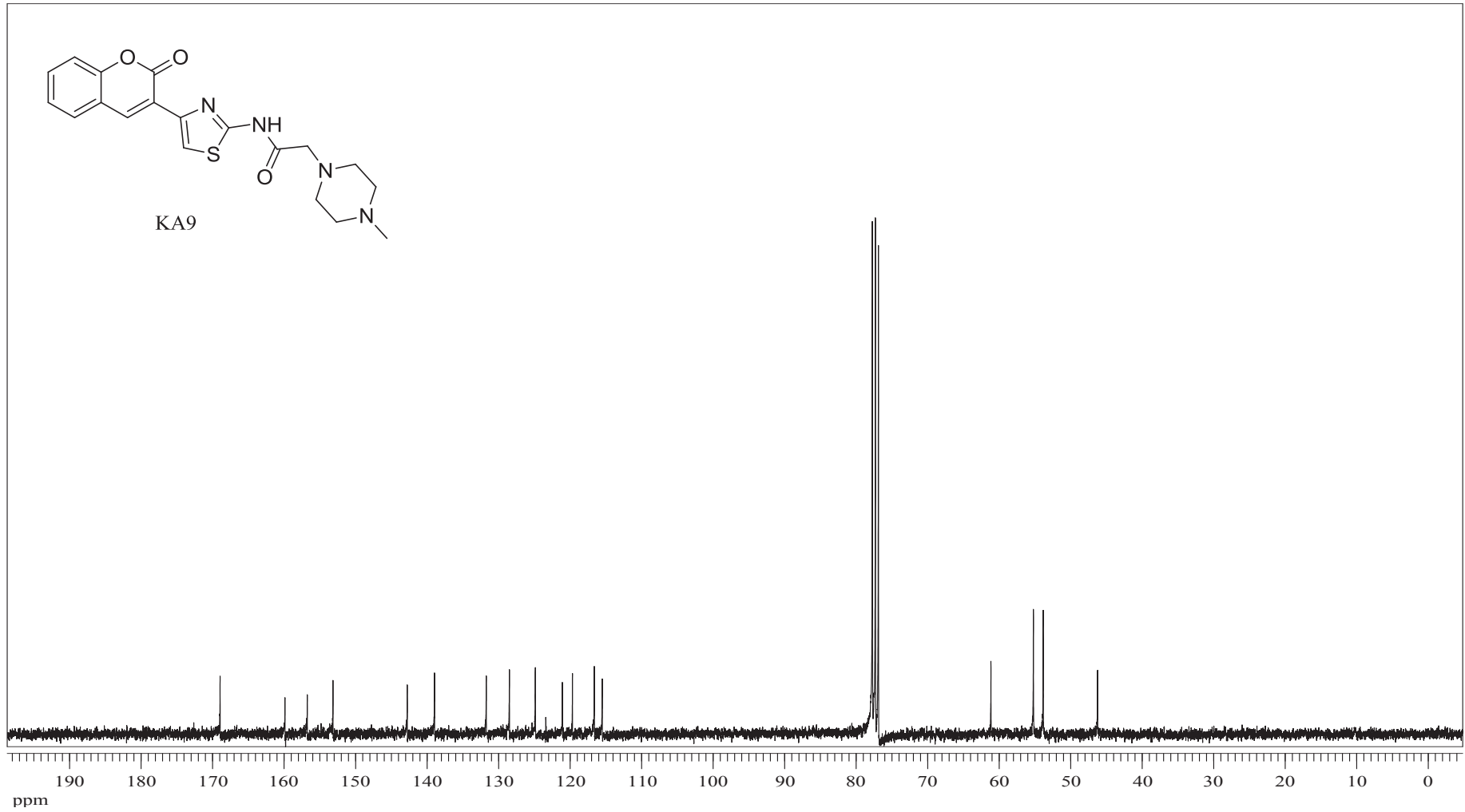
EK 40: KA8 numaralı bileşin IR spektrumu



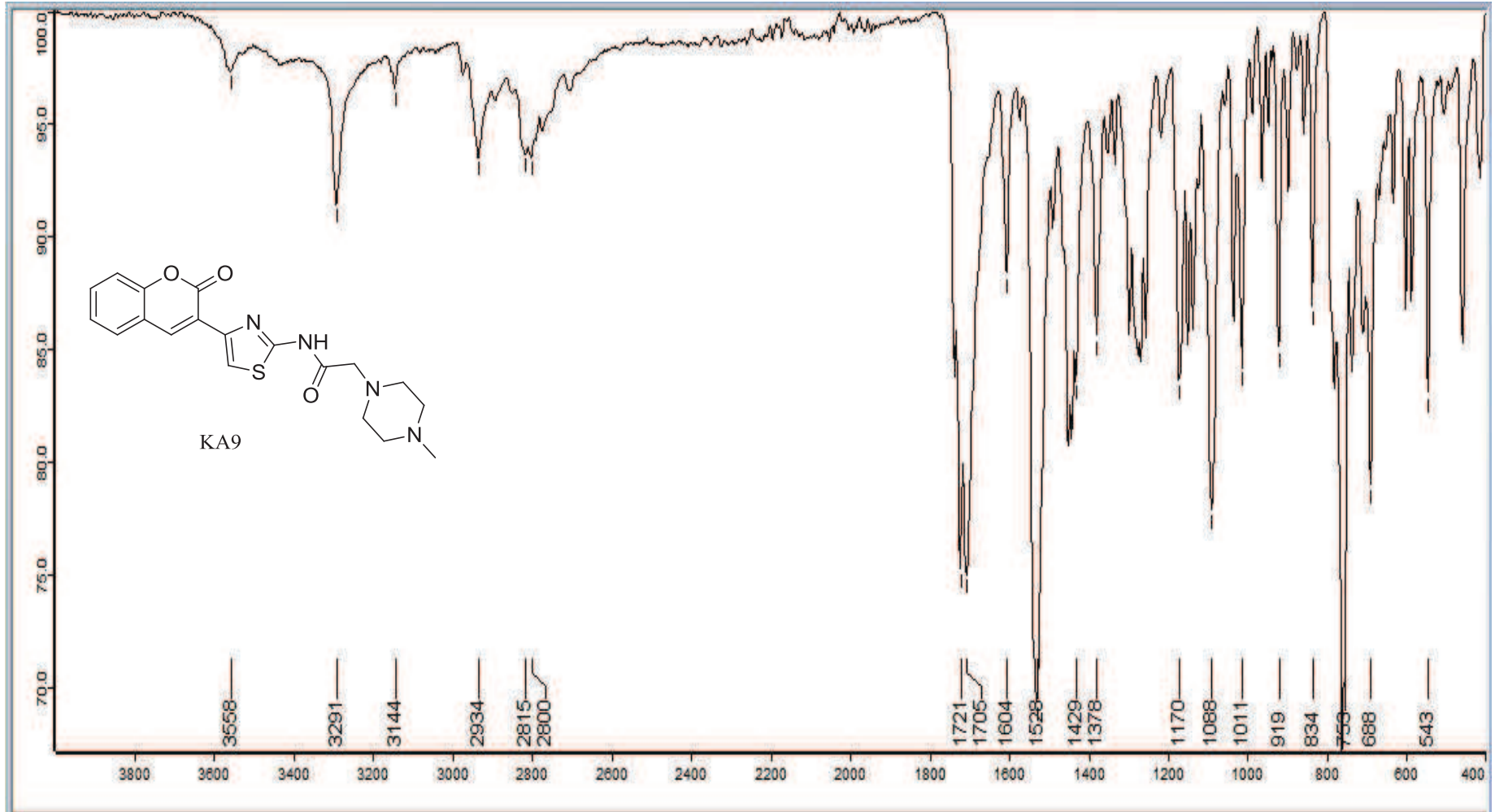
EK 41: KA8 numaralı bileşğin MS spektrumu



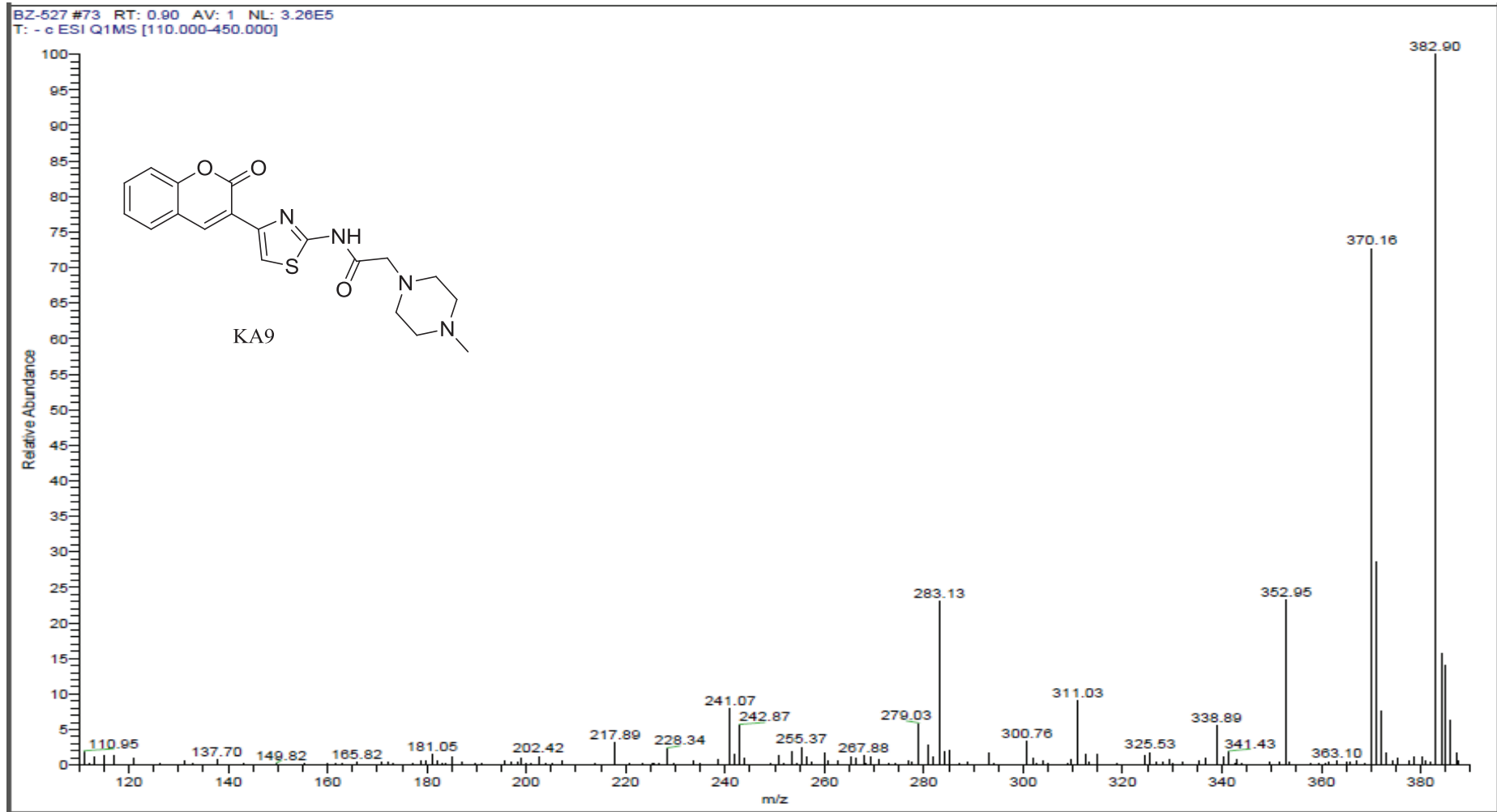
EK 42: KA9 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

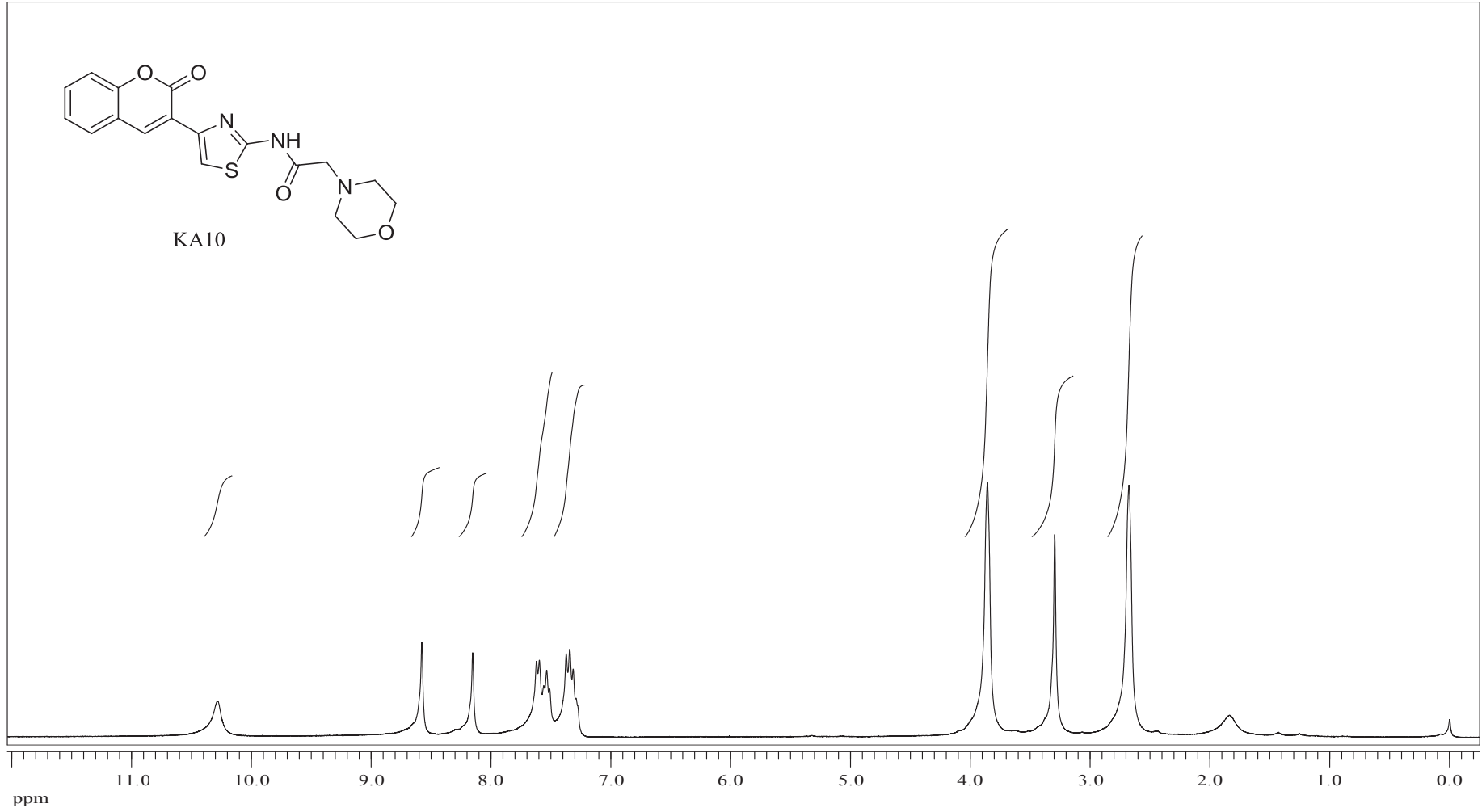
EK 43: KA9 numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

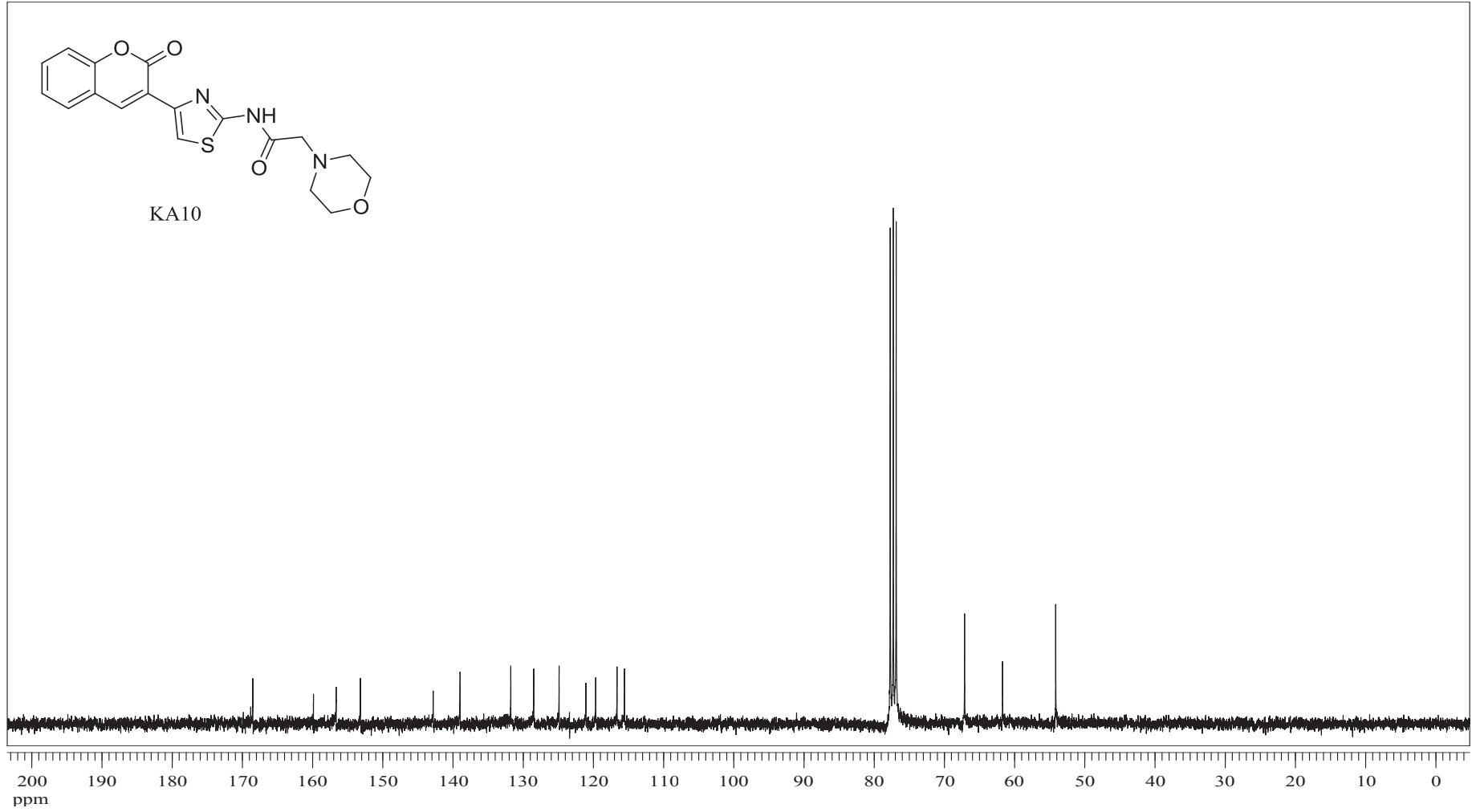
EK 44: KA9 numaralı bileşğin IR spektrumu



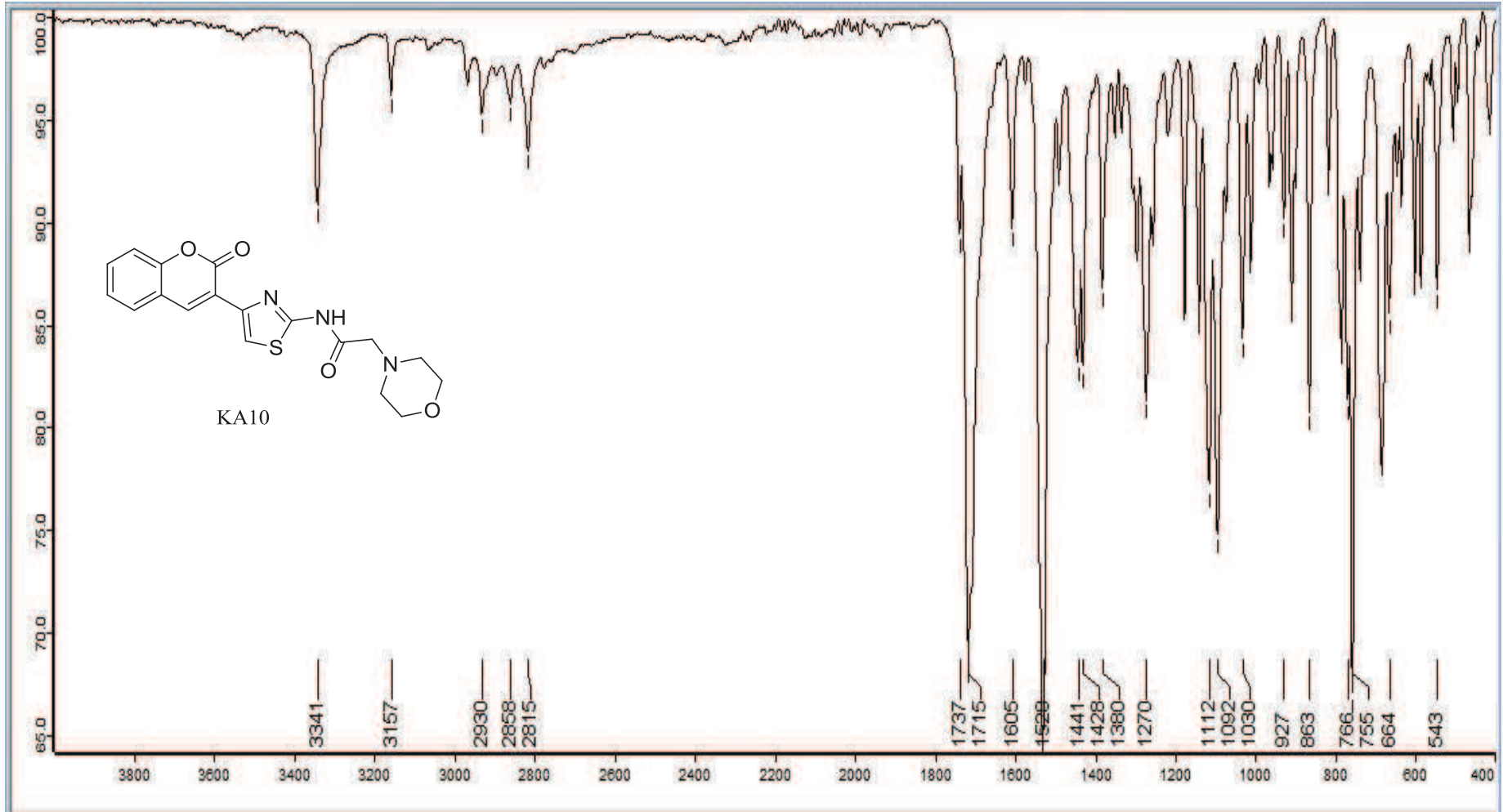
EK 45: KA9 numaralı bileşğin MS spektrumu



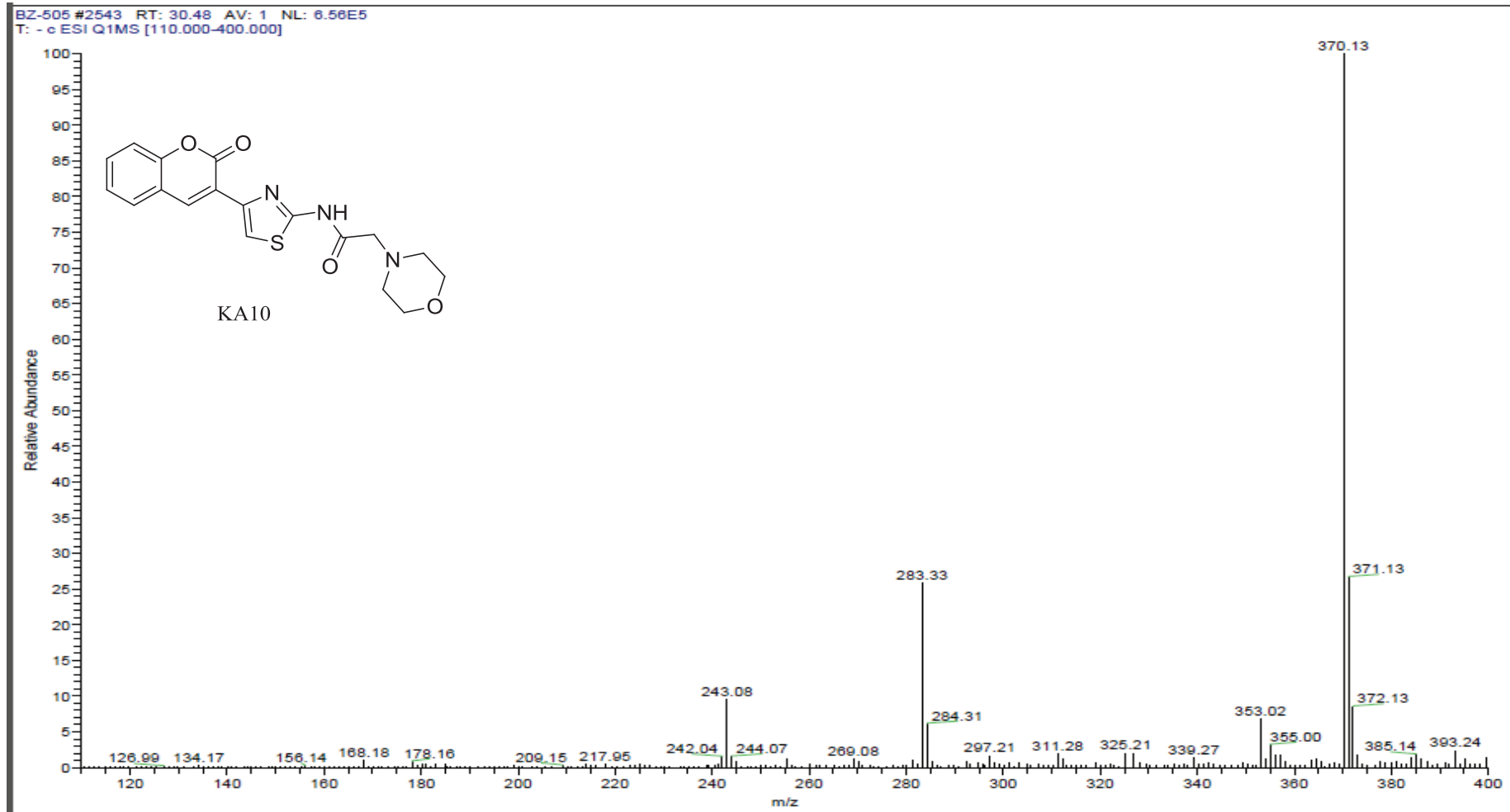
EK 46: KA10 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

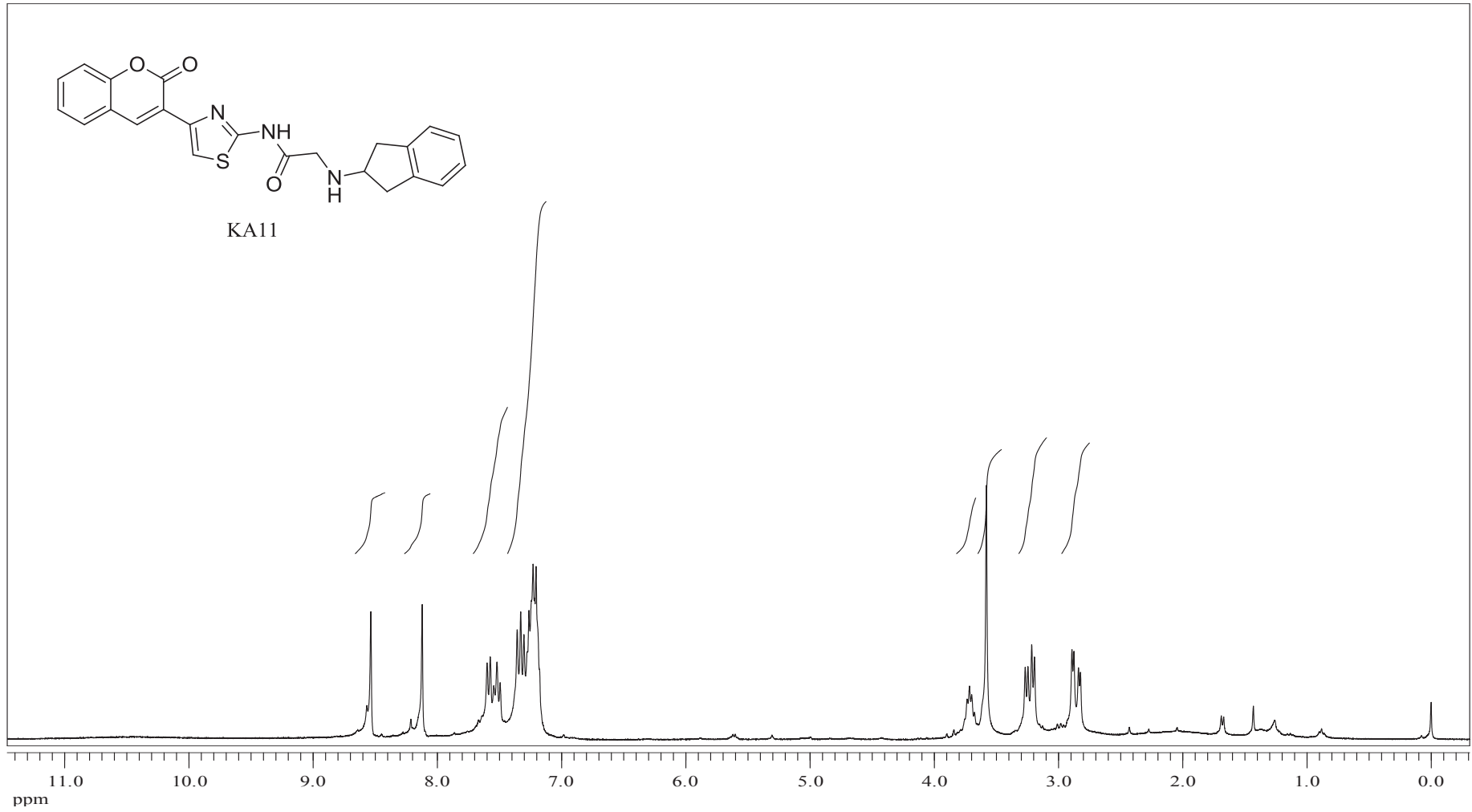
EK 47: KA10 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

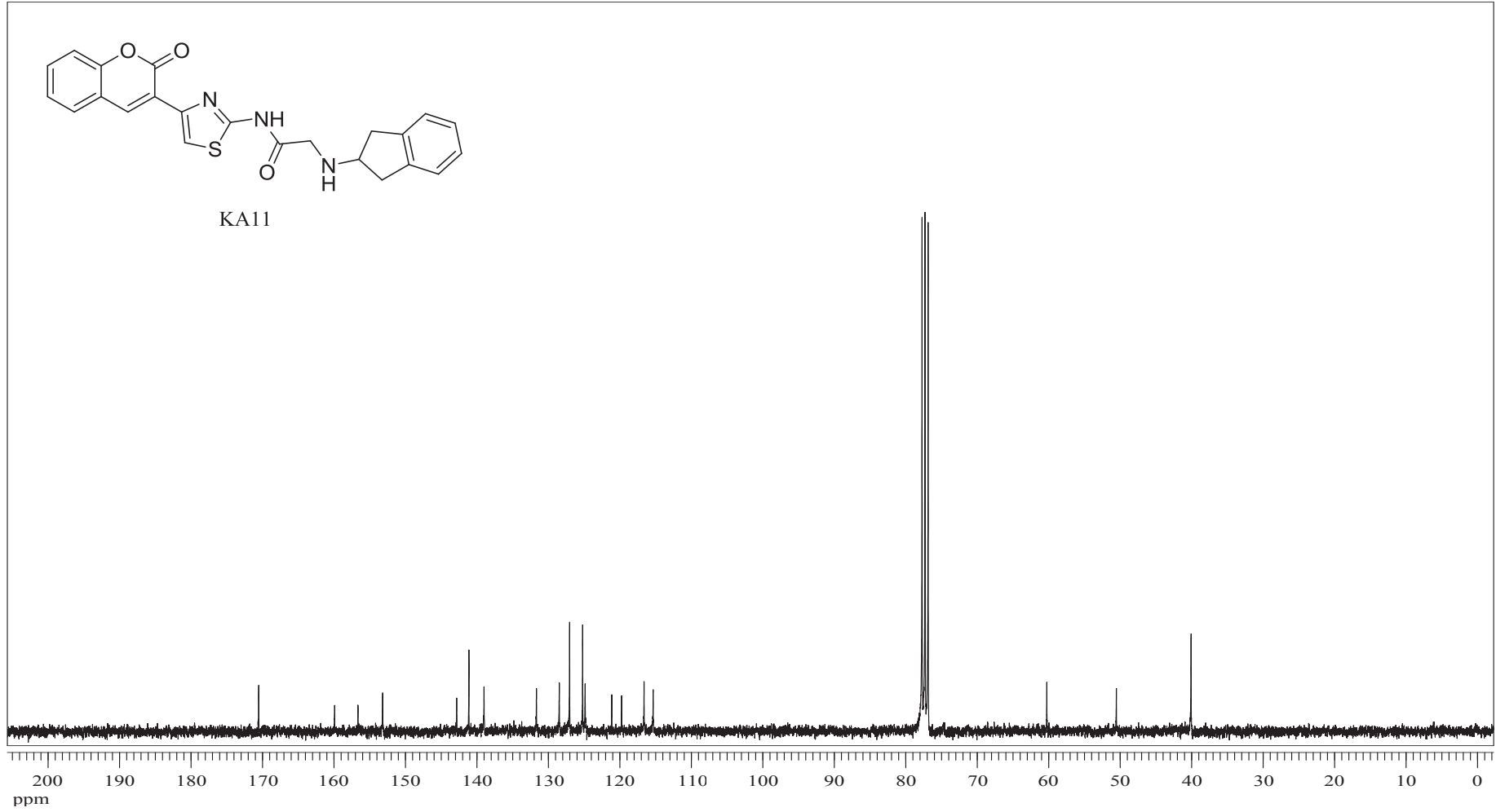
EK 48: KA10 numaralı bileşiğin IR spektrumu



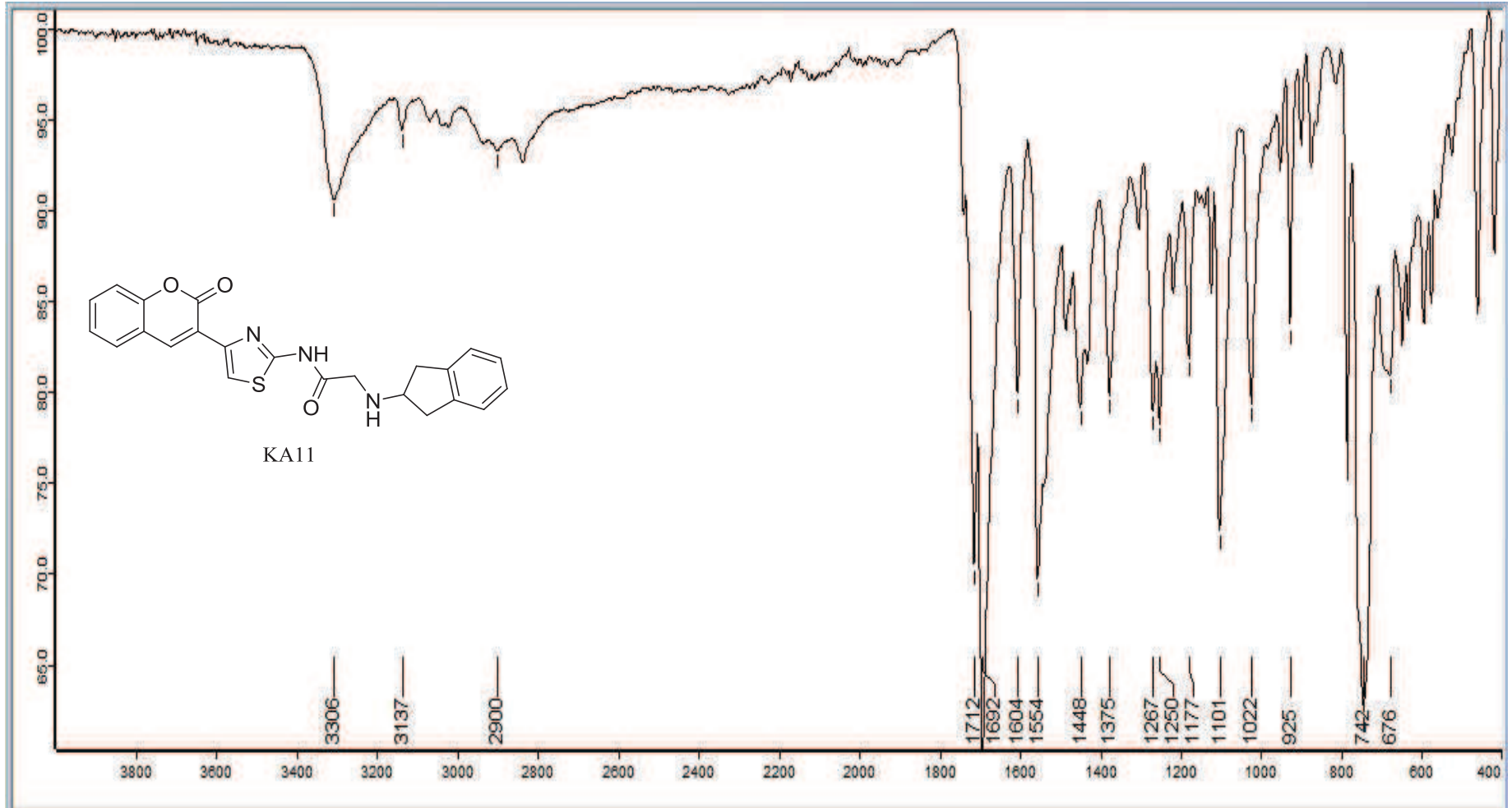
EK 49: KA10 numaralı bileşğin MS spektrumu



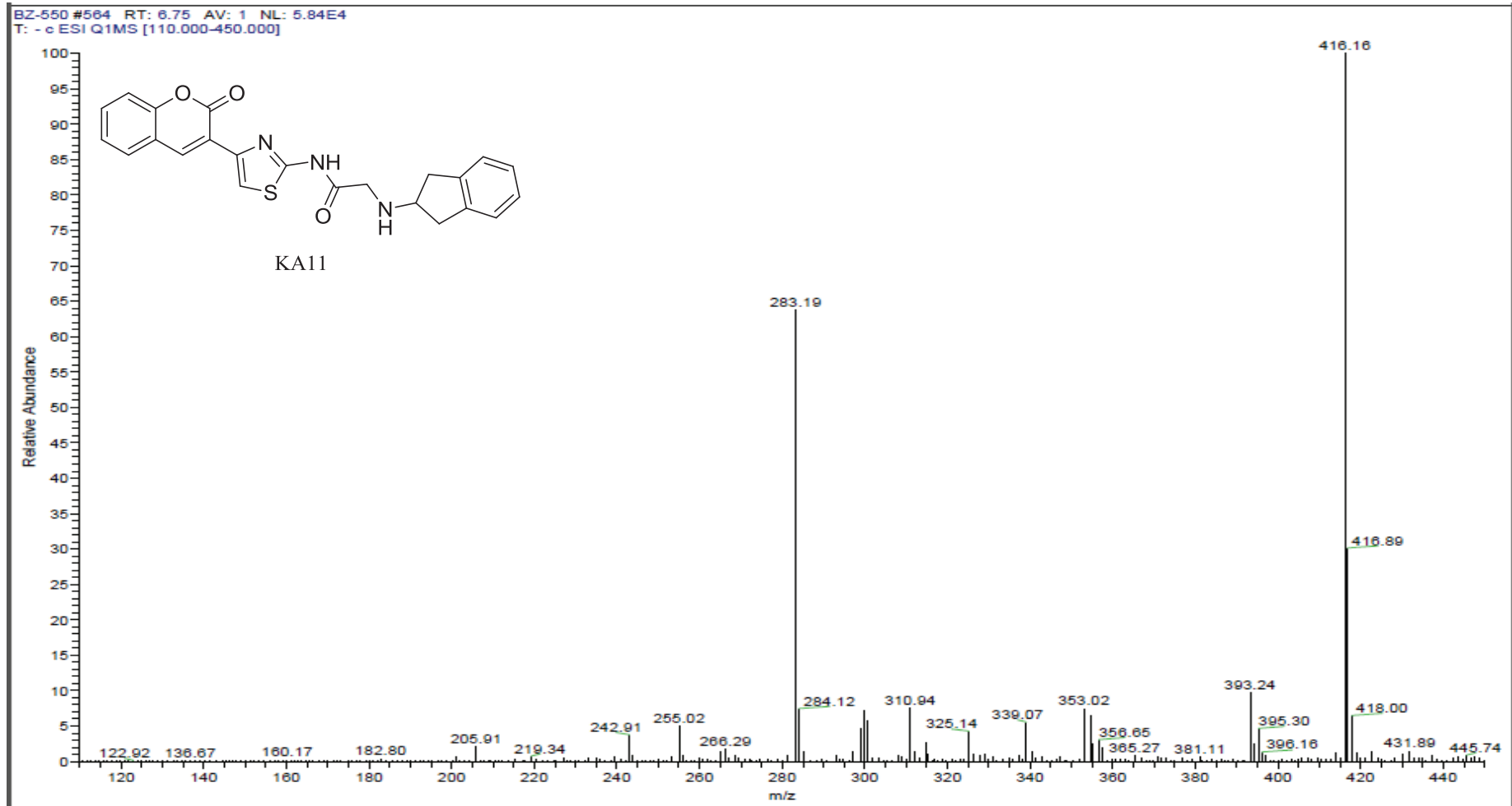
EK 50: KA11 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

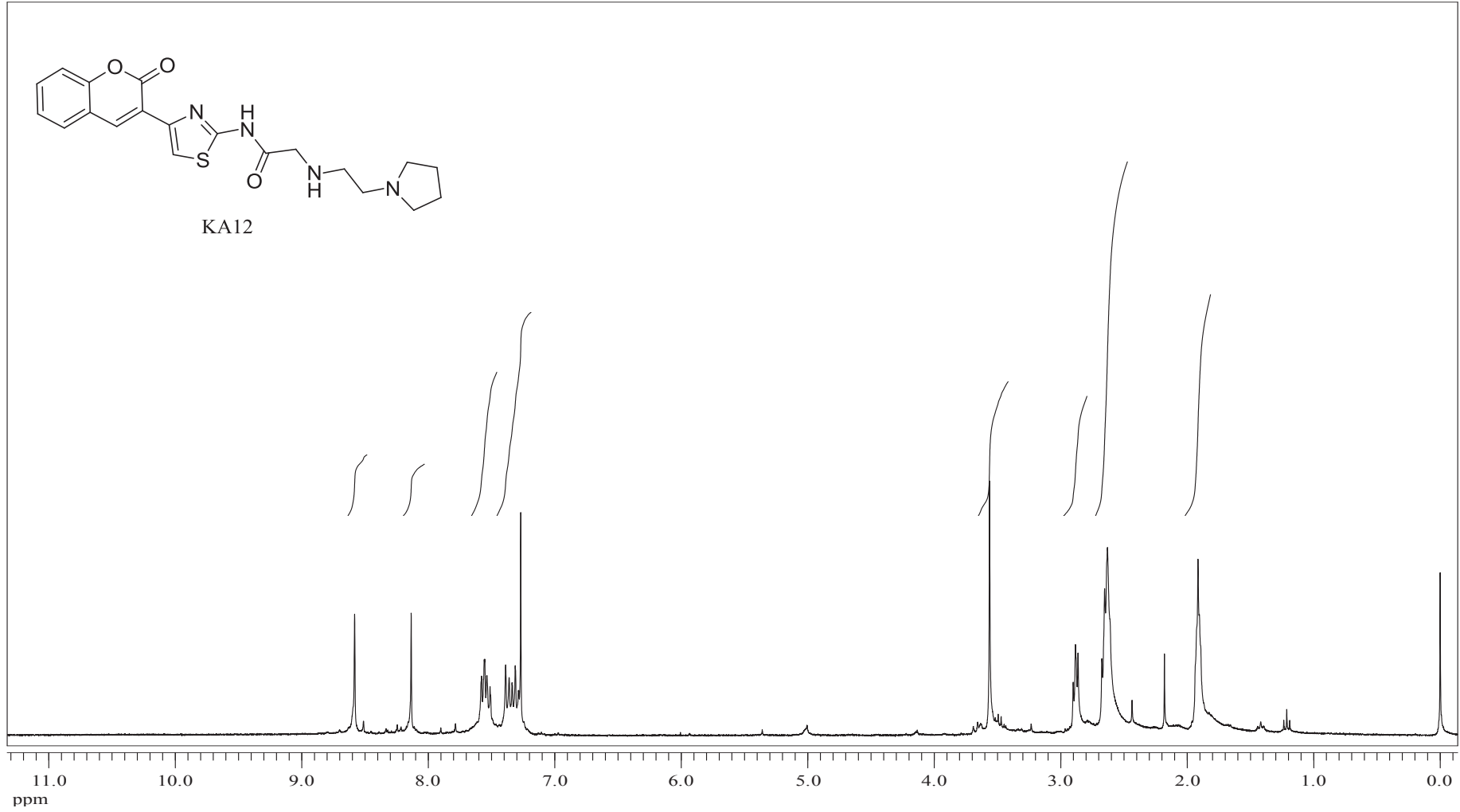
EK 51: KA11 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

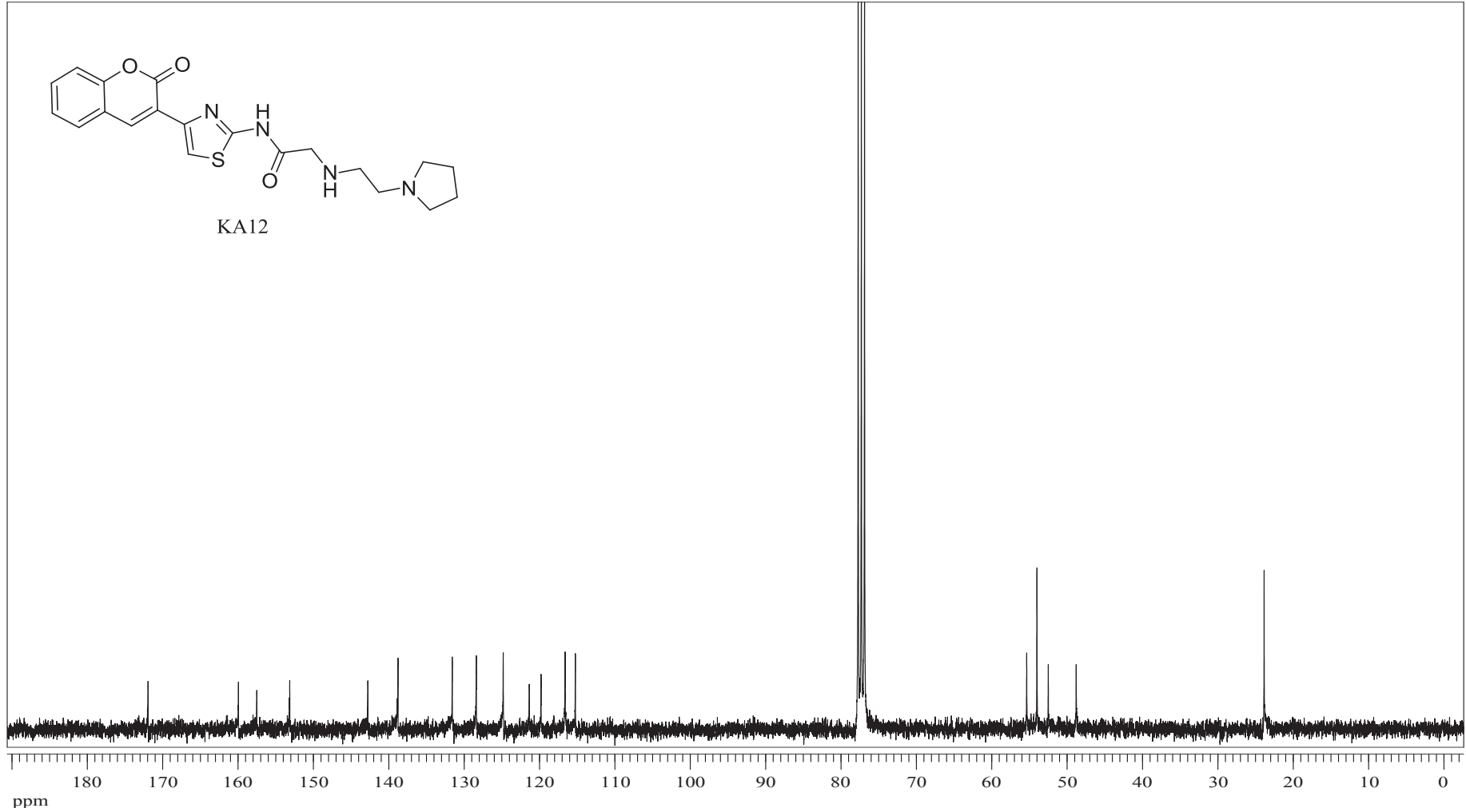
EK 52: KA11 numaralı bileşinin IR spektrumu



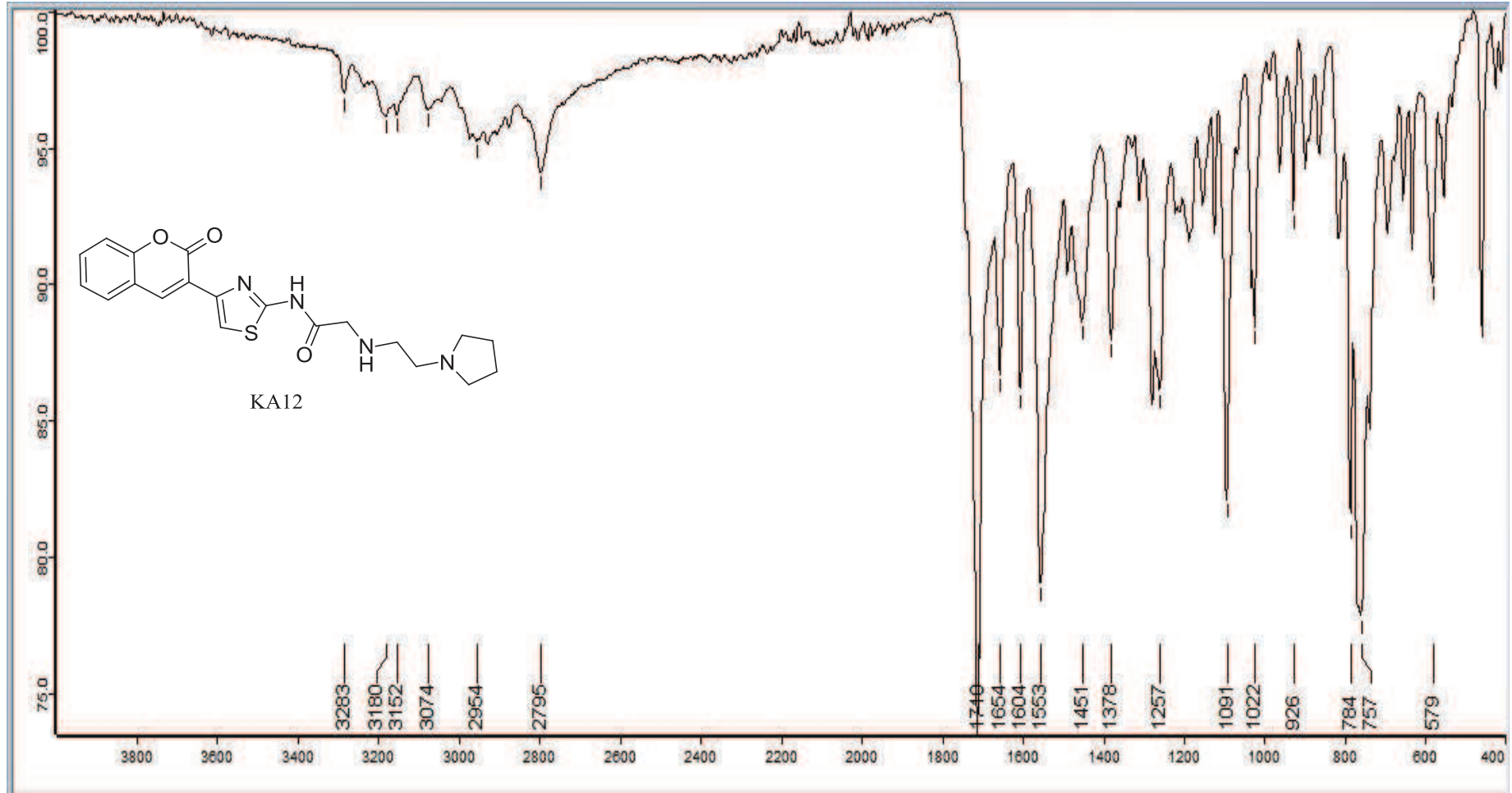
EK 53: KA11 numaralı bileşiğin MS spektrumu



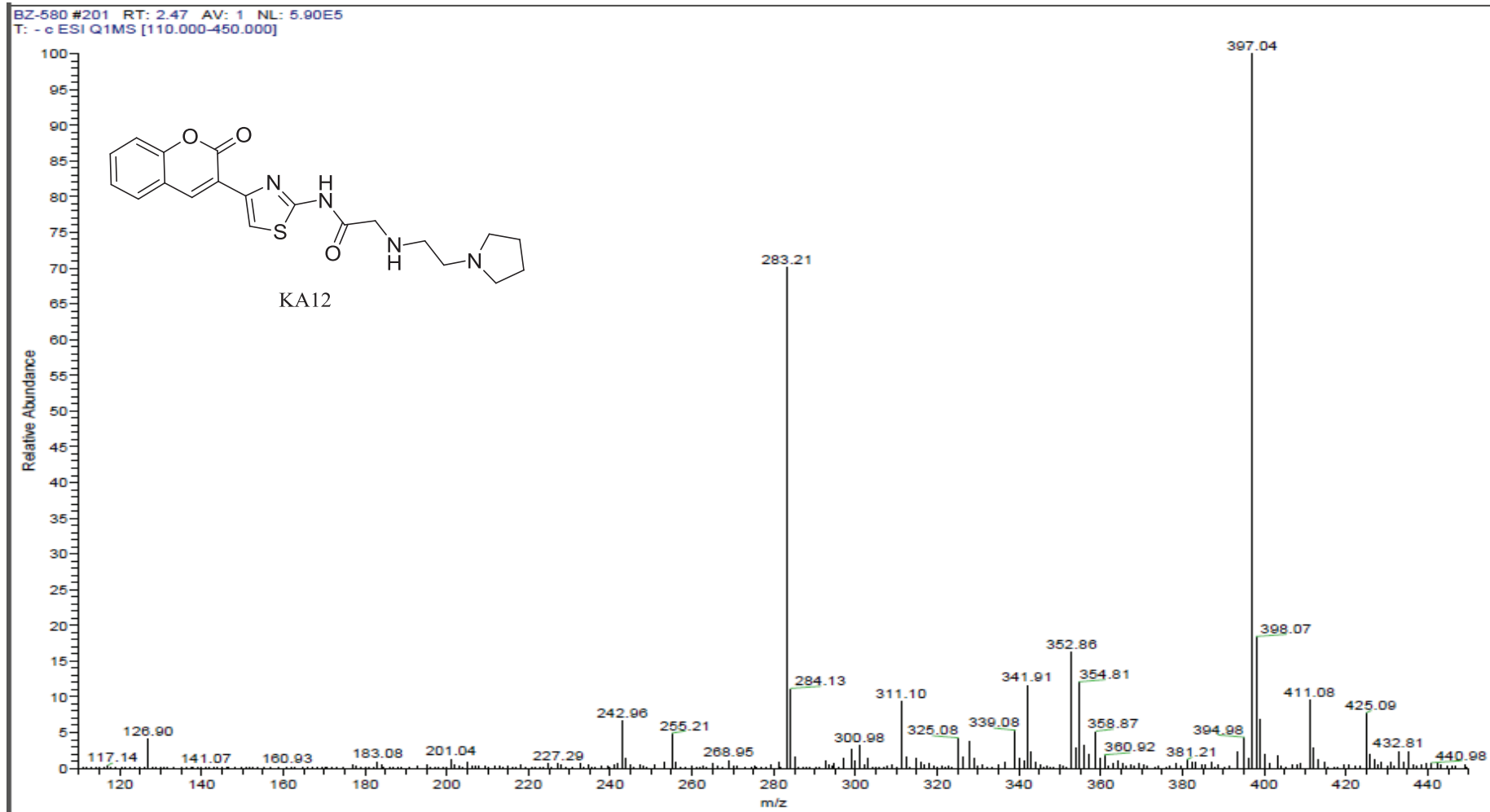
EK 54: KA12 numaralı bileşimin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

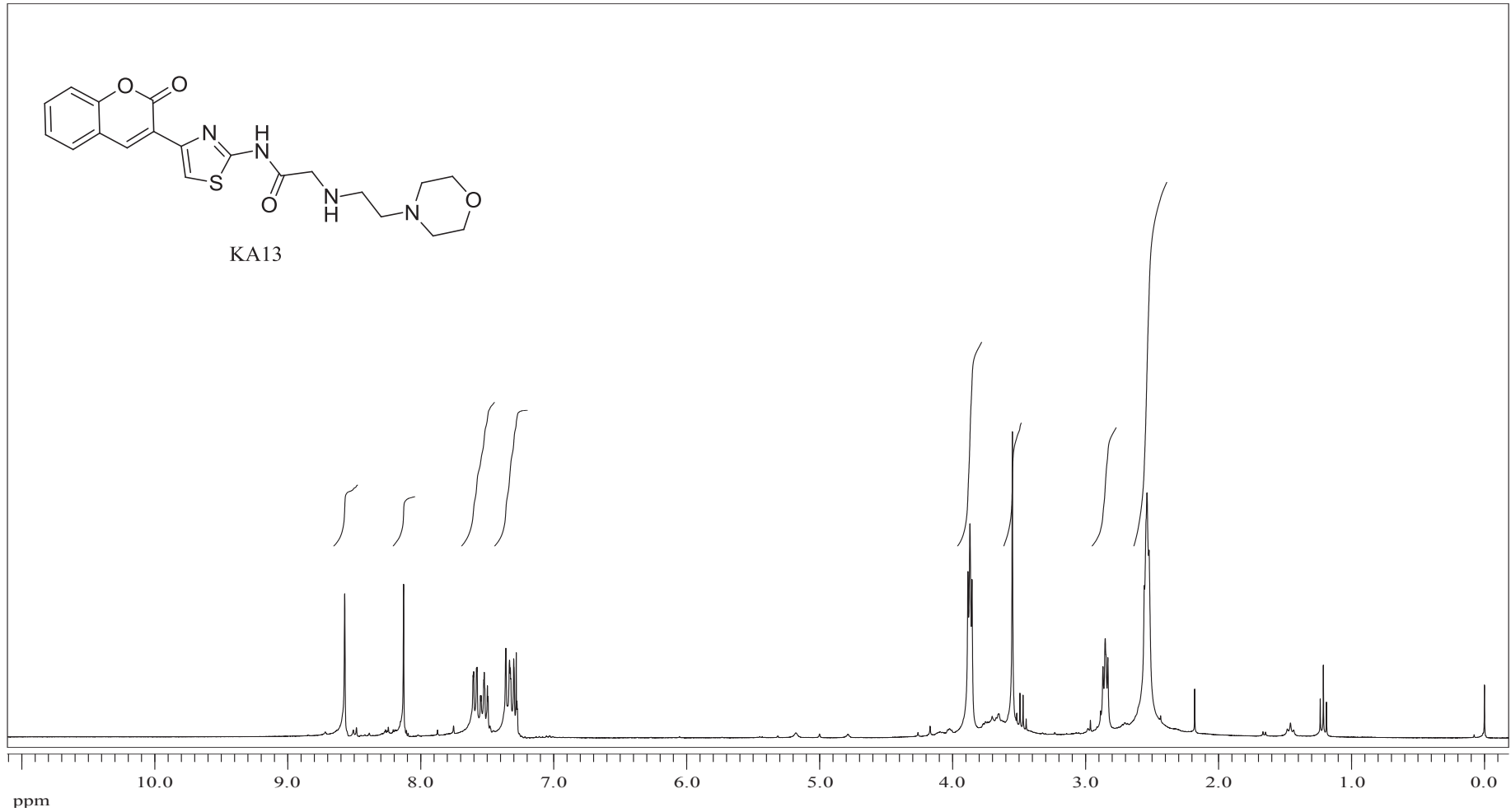
EK 55: KA12 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

EK 56: KA12 numaralı bileşiğin IR spektrumu

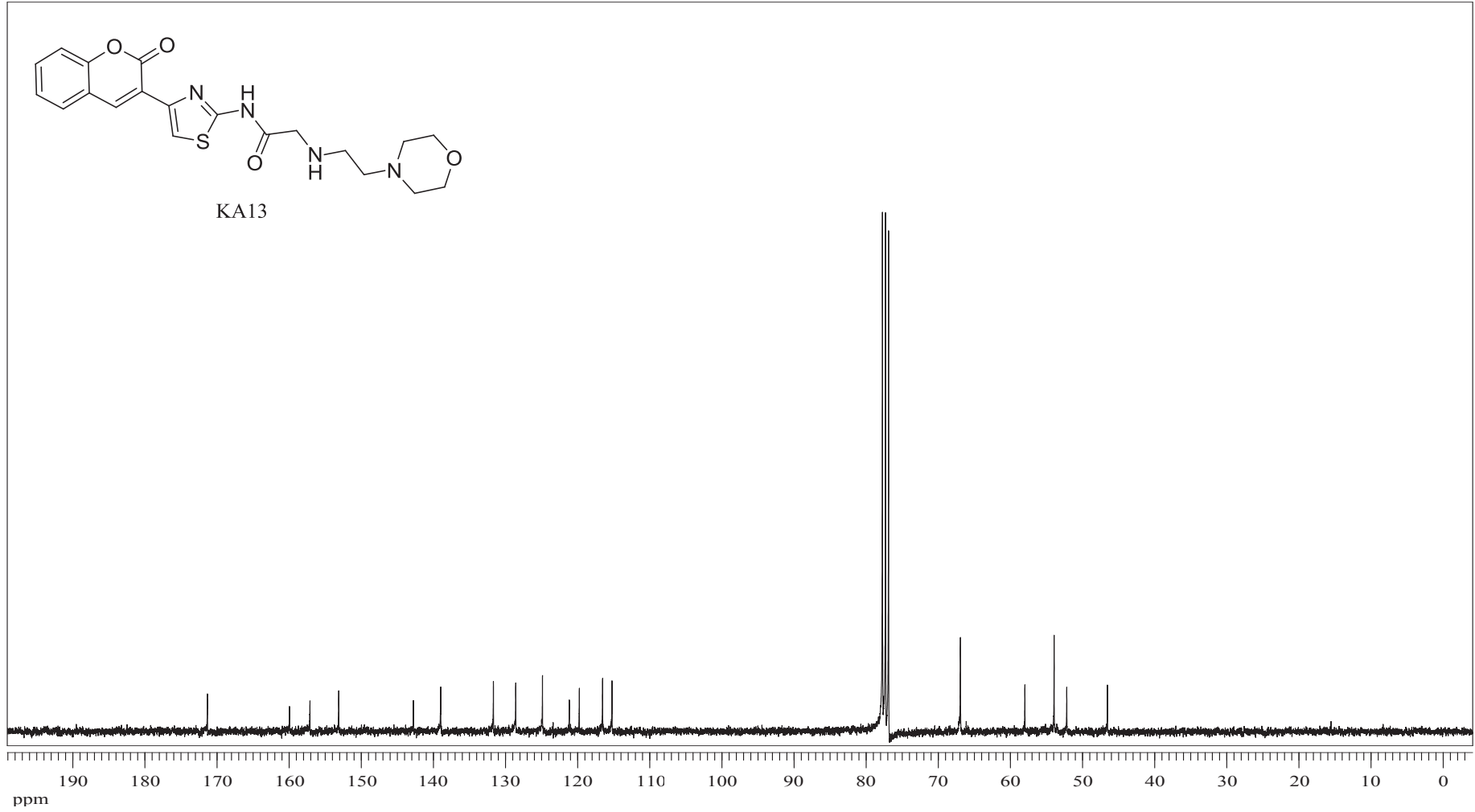


EK 57: KA12 numaralı bileşğin MS spektrumu

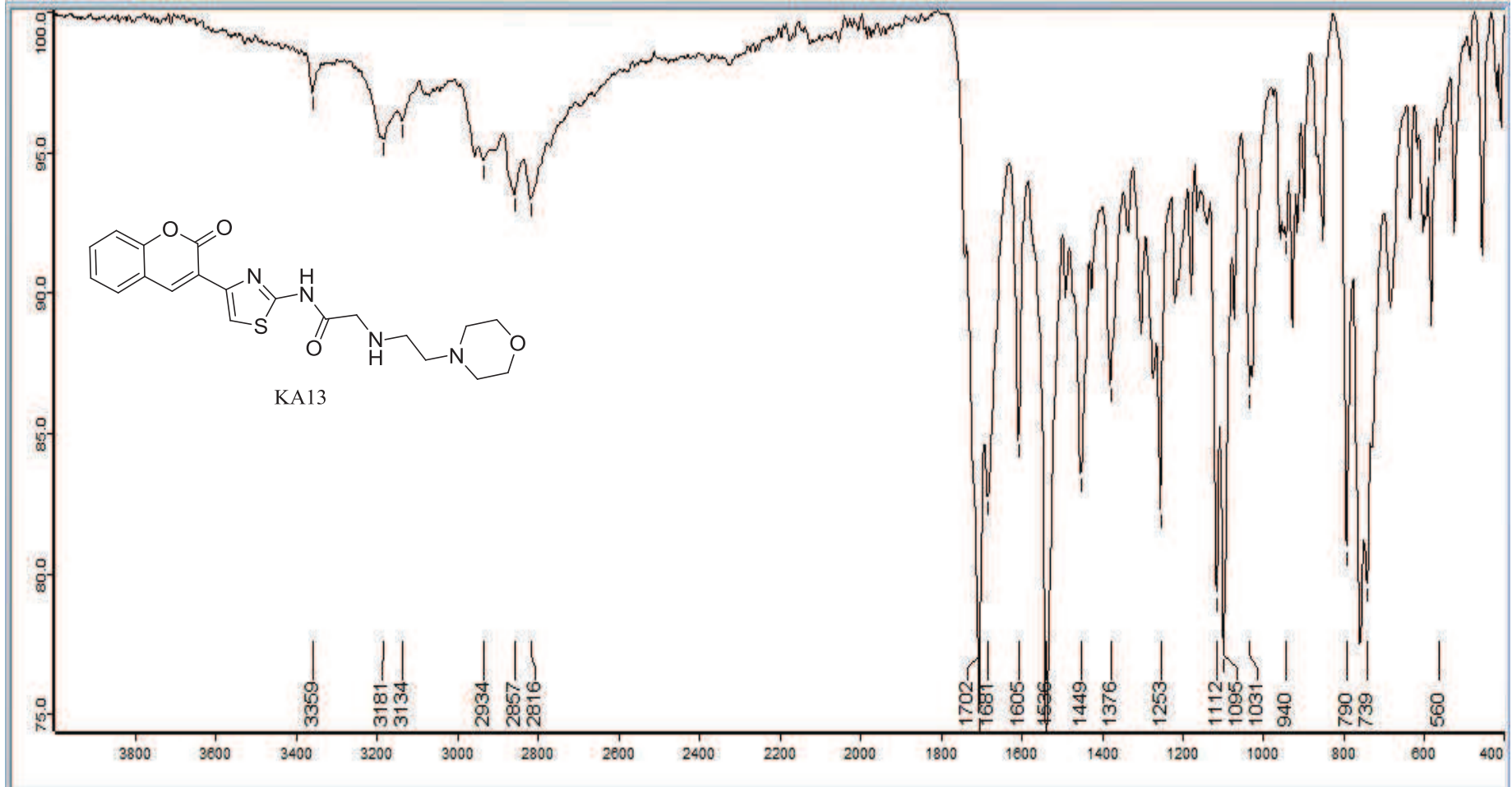


EK 58: KA13 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

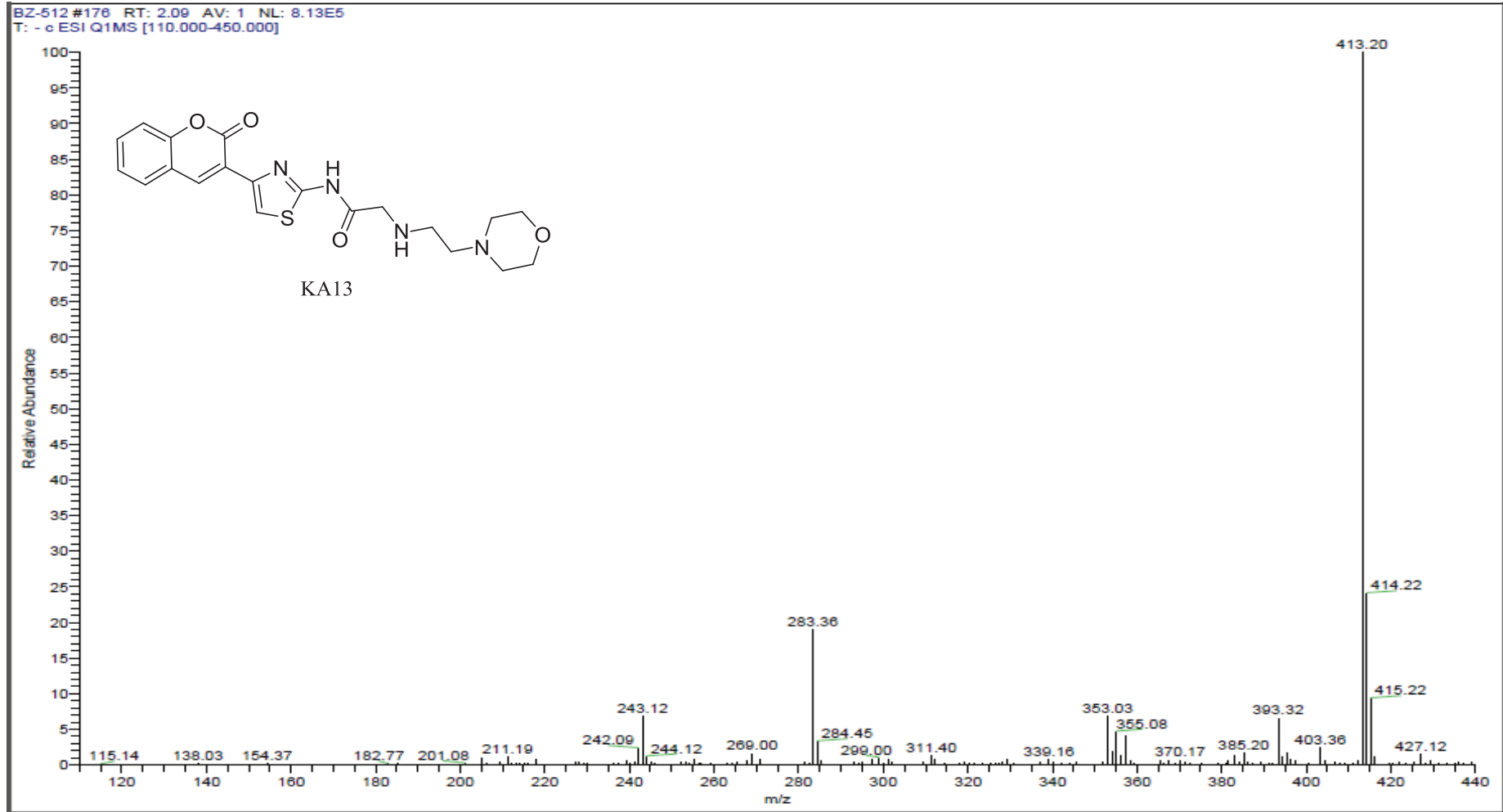
EK 59: KA13 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

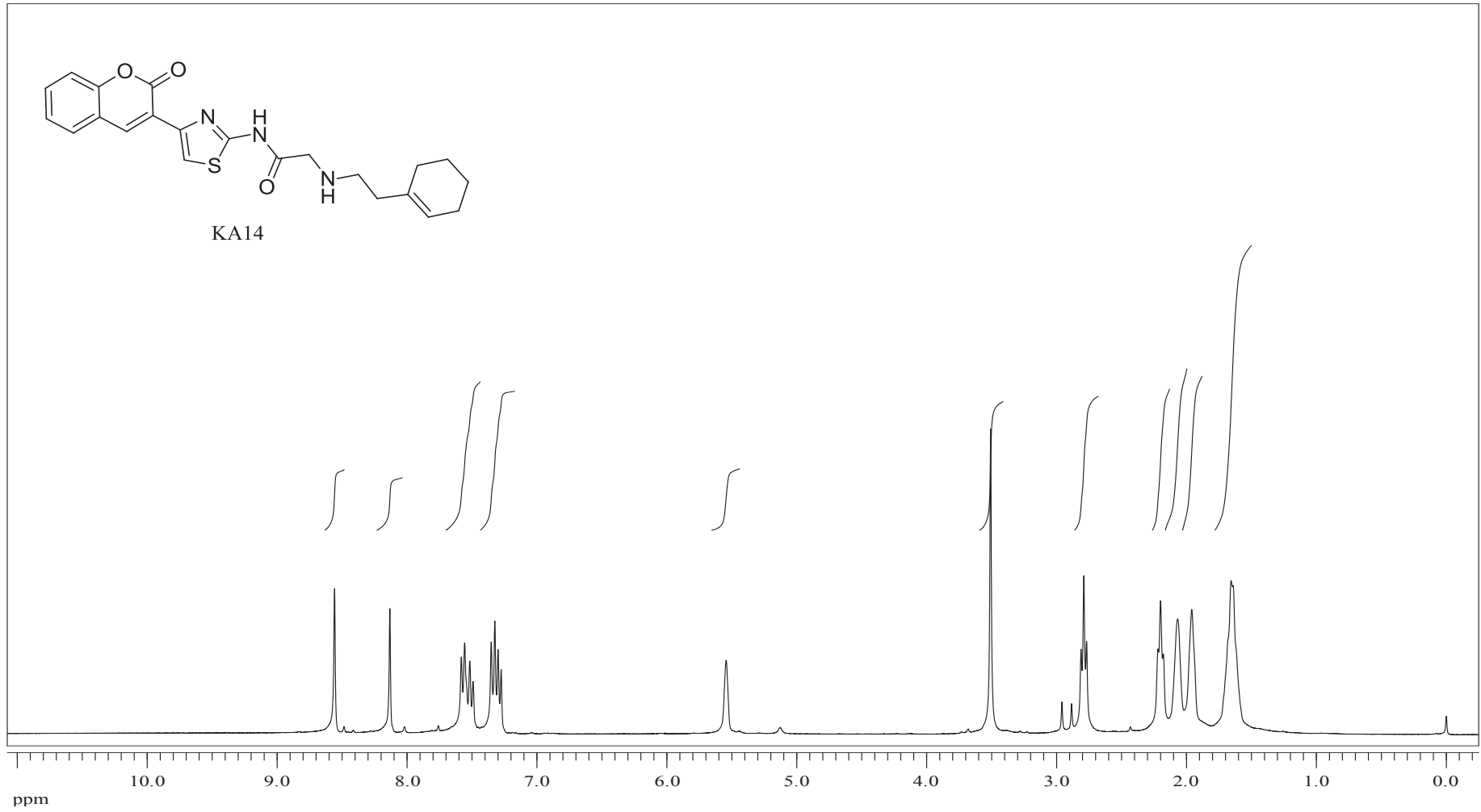


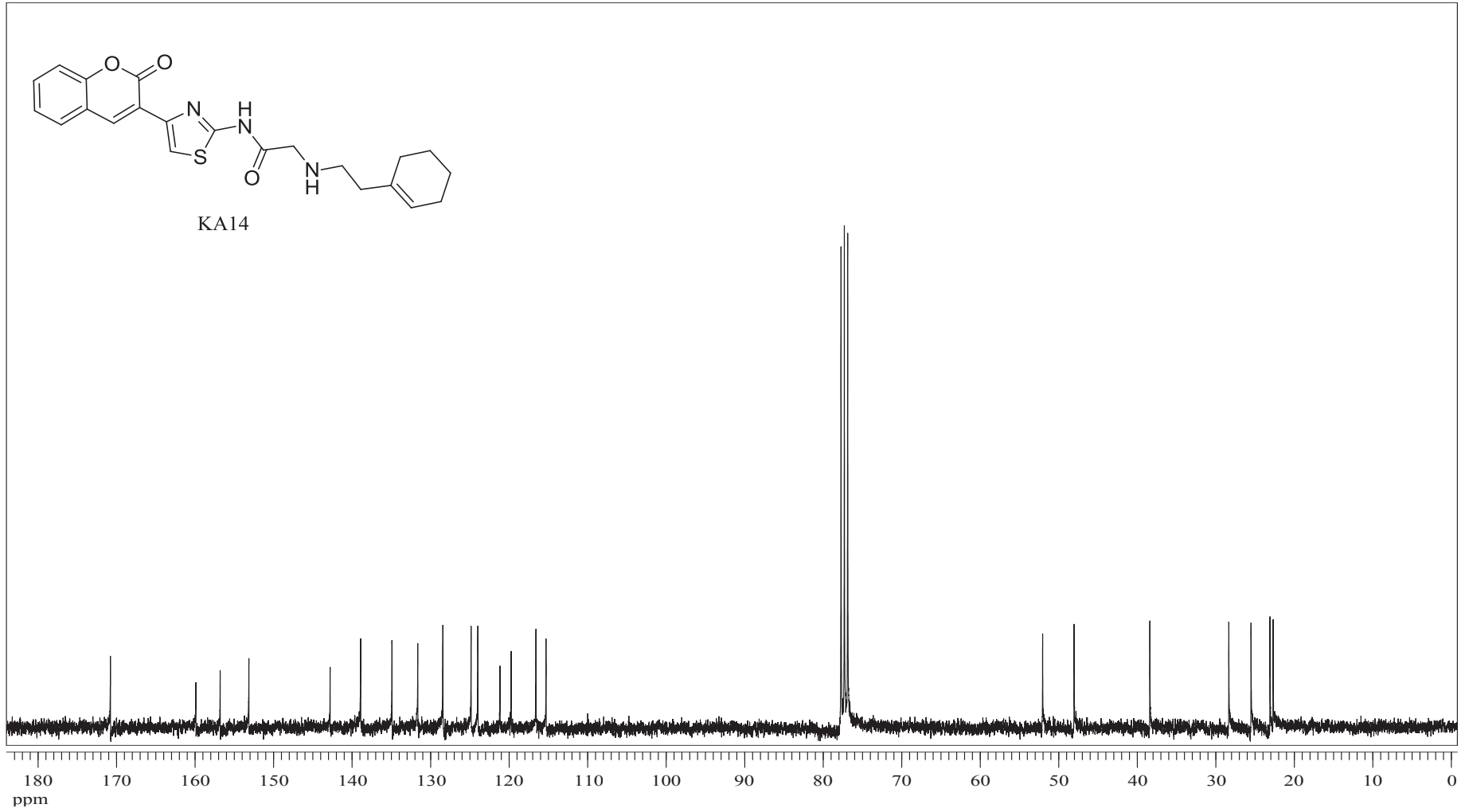
EK 60: KA13 numaralı bileşiğin IR spektrumu



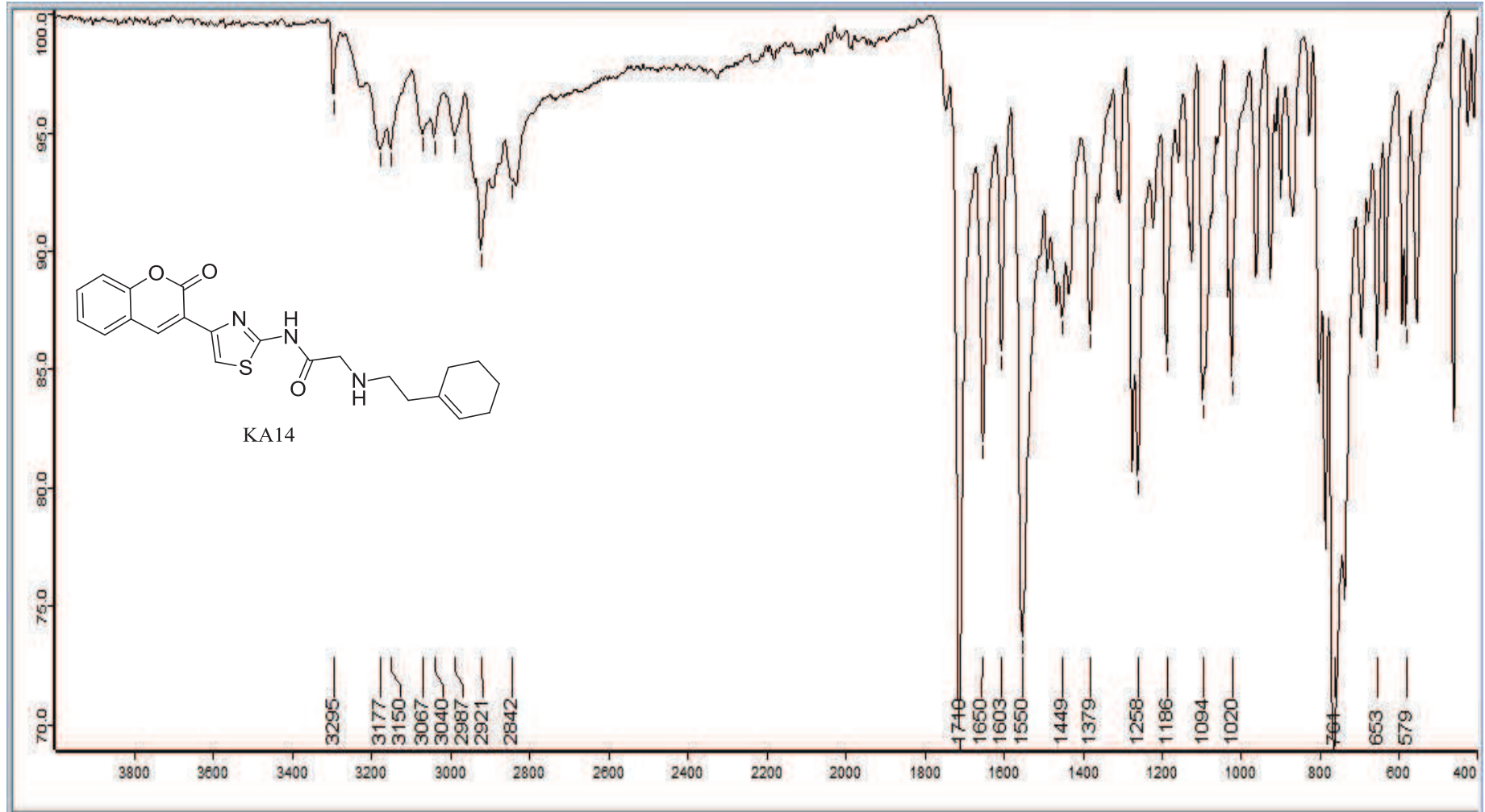
EK 61: KA13 numaralı bileşğin MS spektrumu



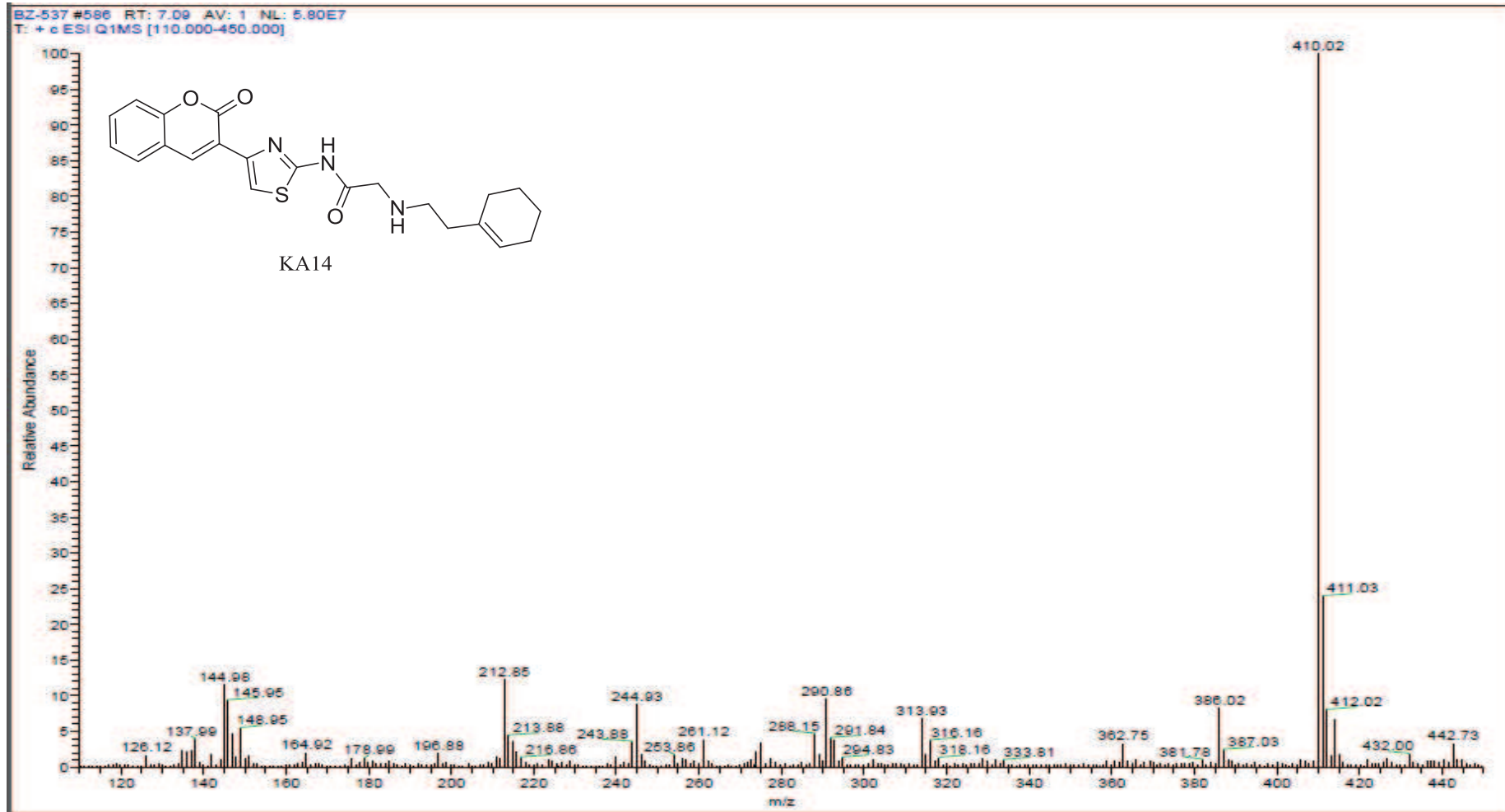
EK 62: KA14 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

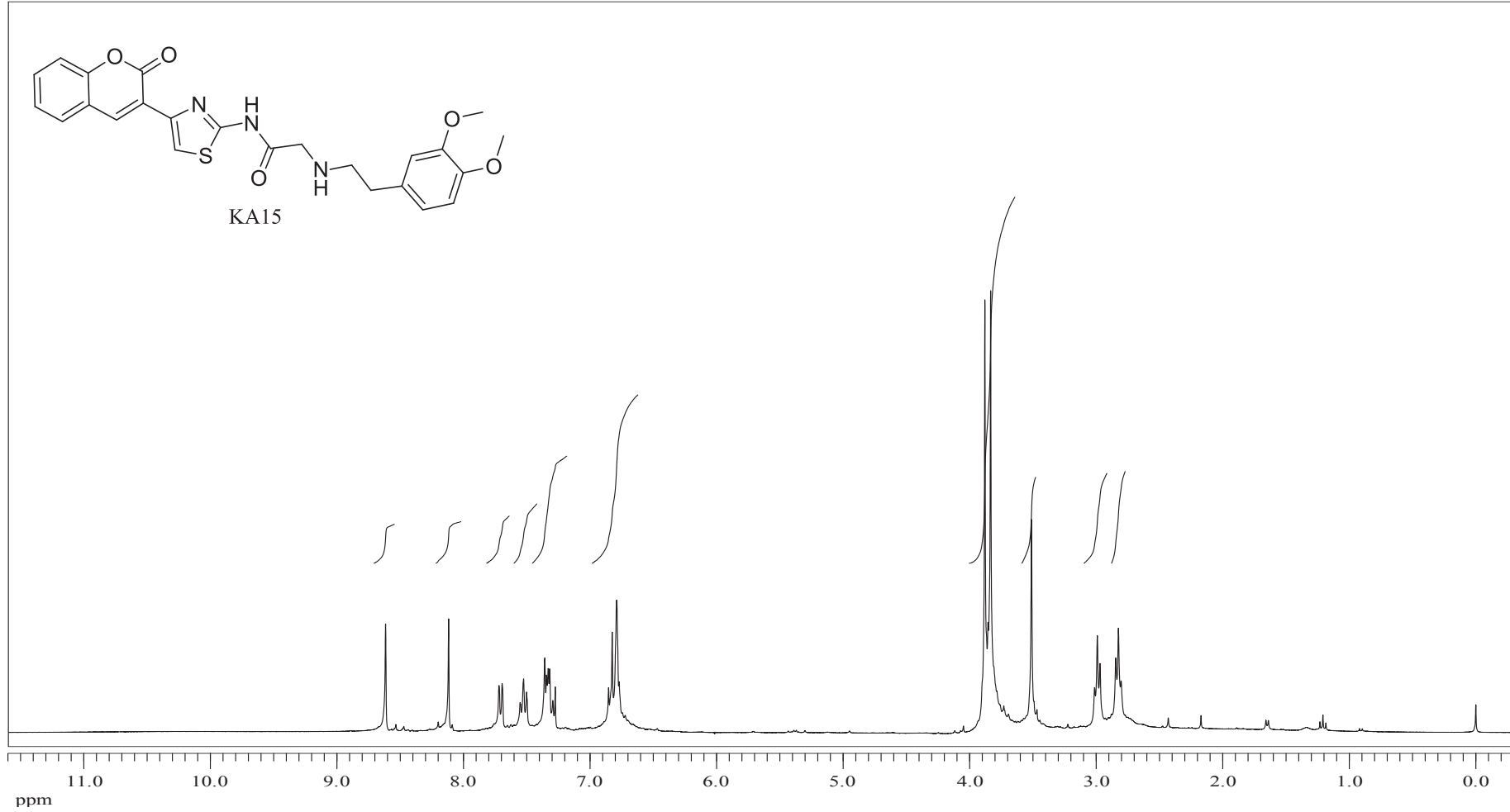
EK 63: KA14 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

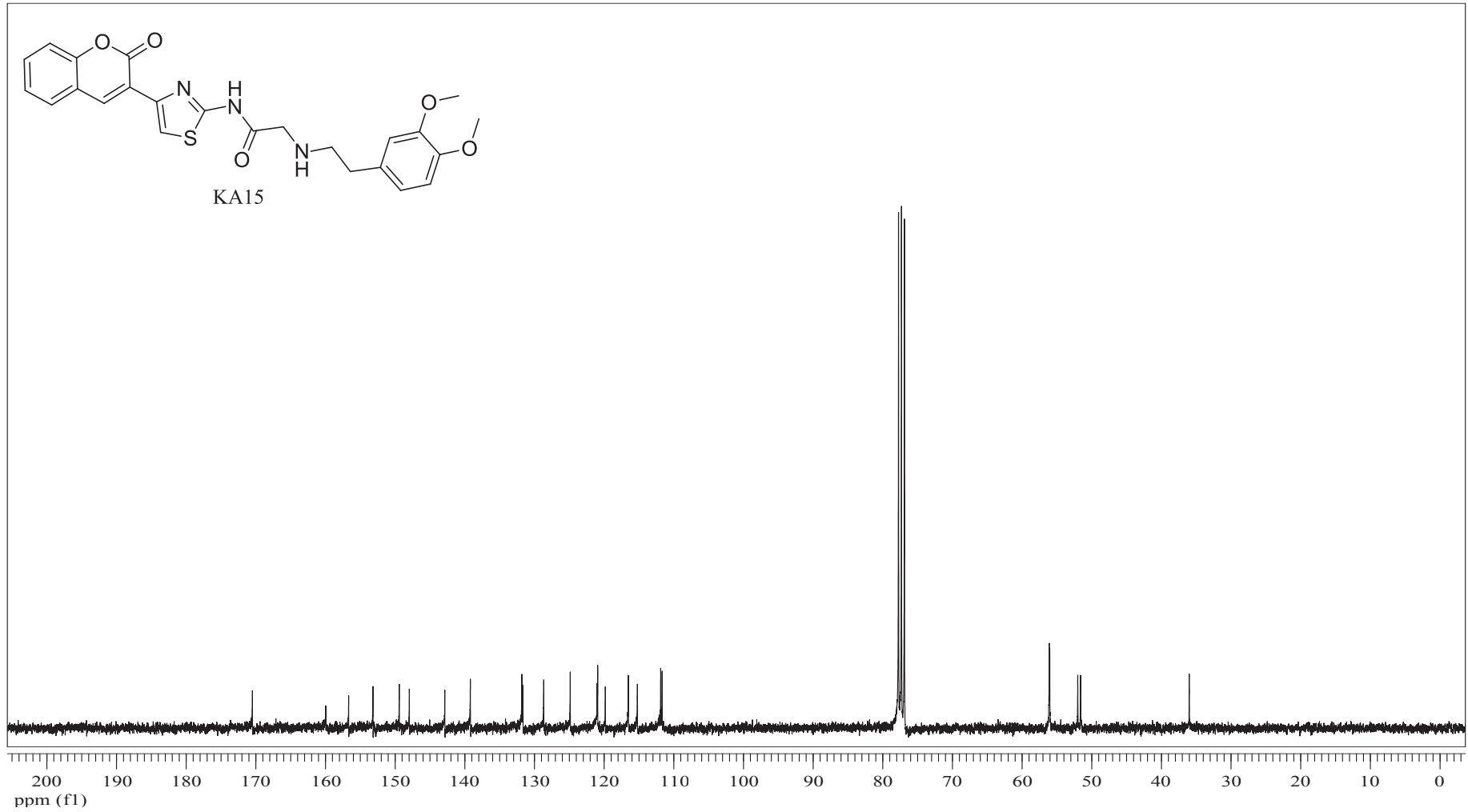
EK 64: KA14 numaralı bileşiğin IR spektrumu



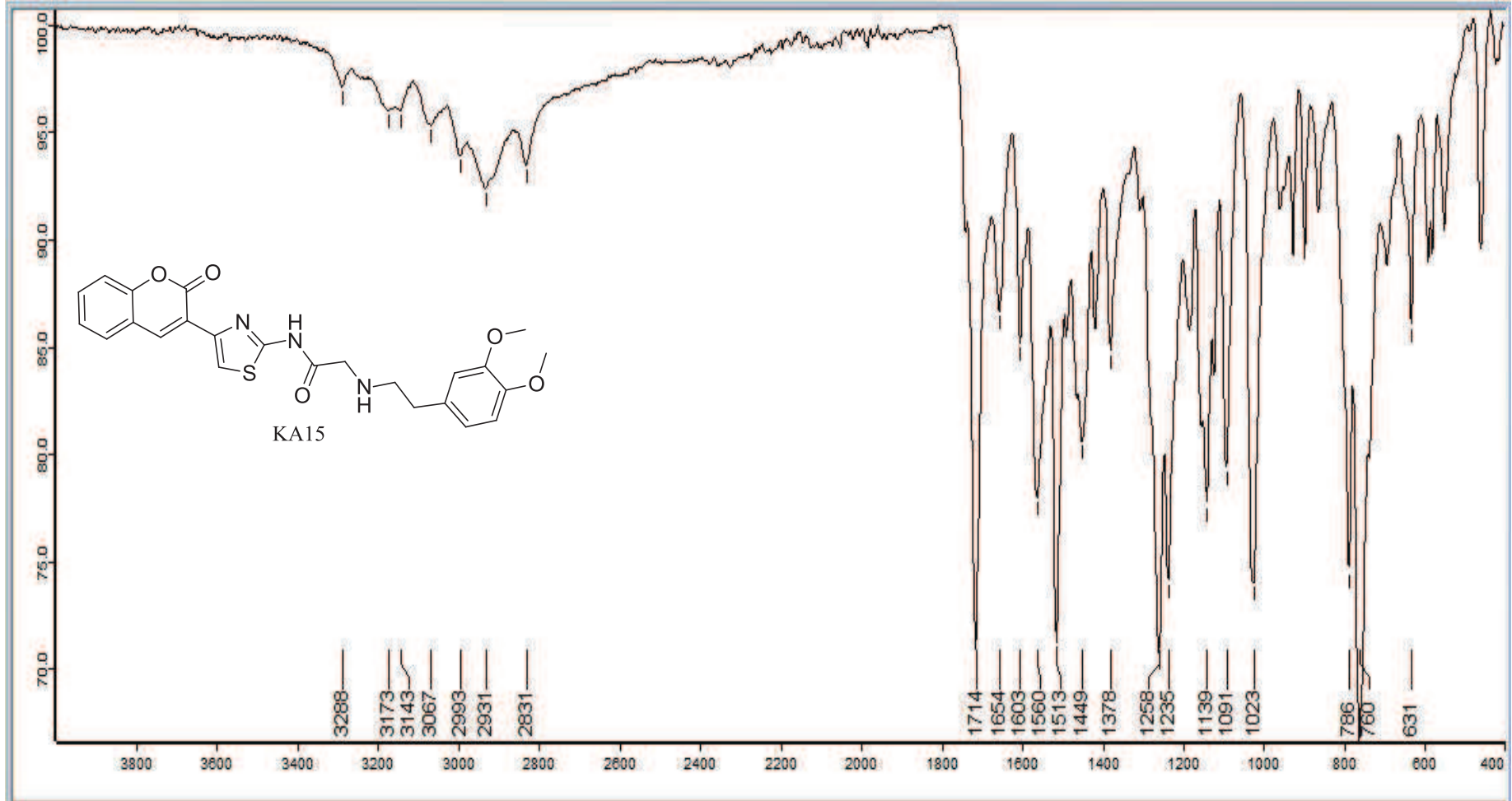
EK 65: KA14 numaralı bileşğin MS spektrumu



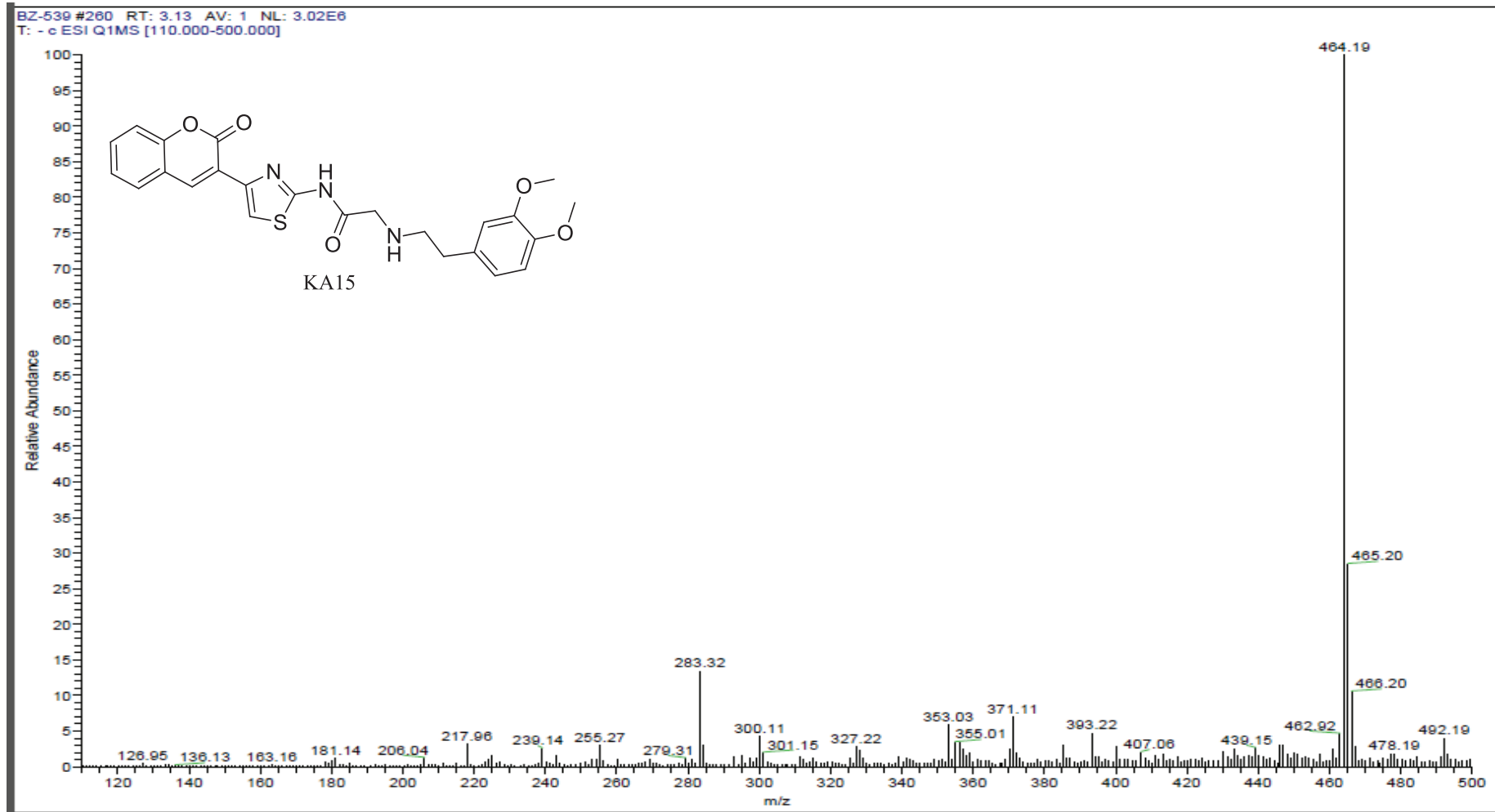
EK 66: KA15 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

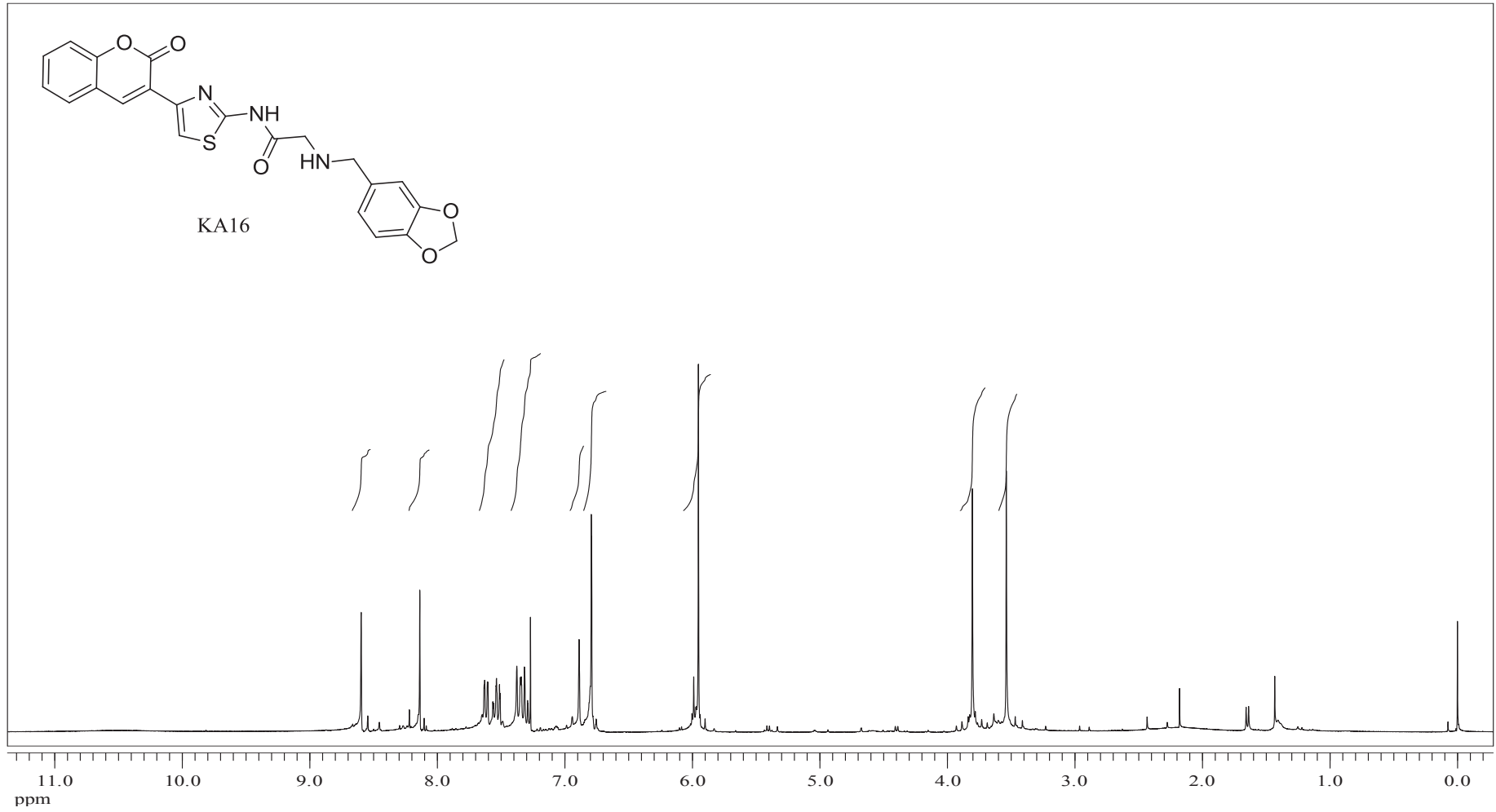
EK 67: KA15 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

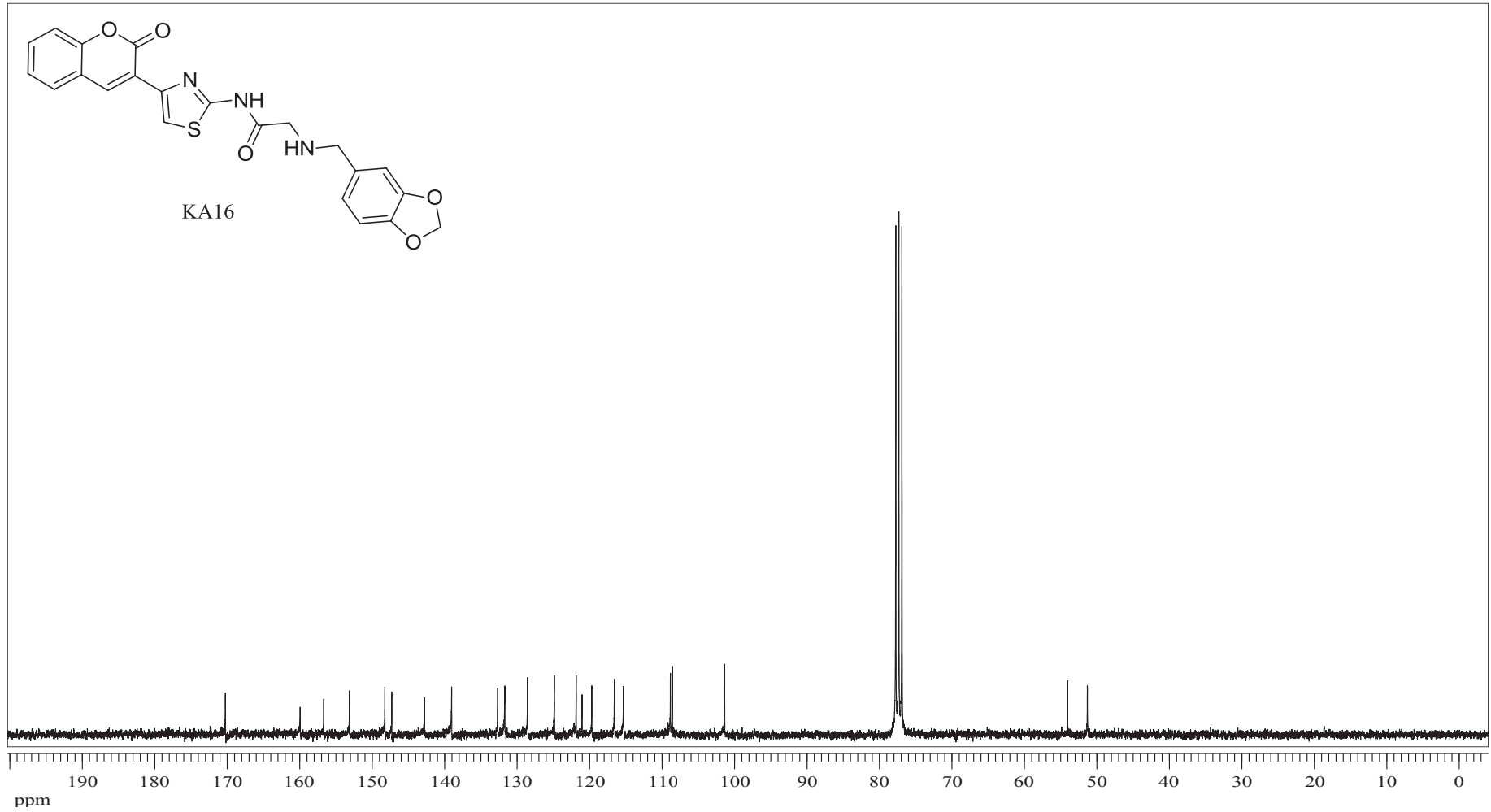
EK 68: KA15 numaralı bileşiğin IR spektrumu



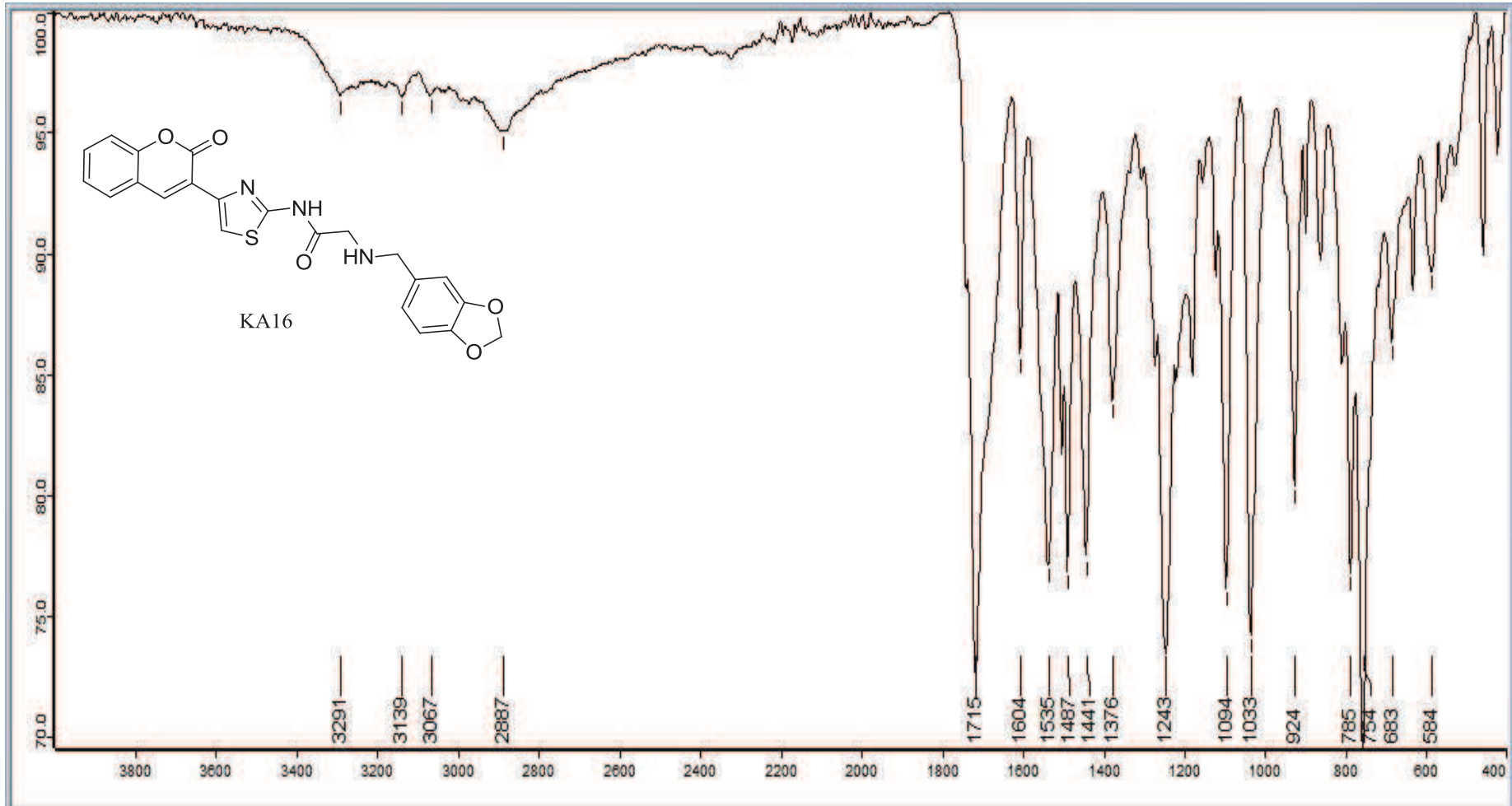
EK 69: KA15 numaralı bileşğin MS spektrumu



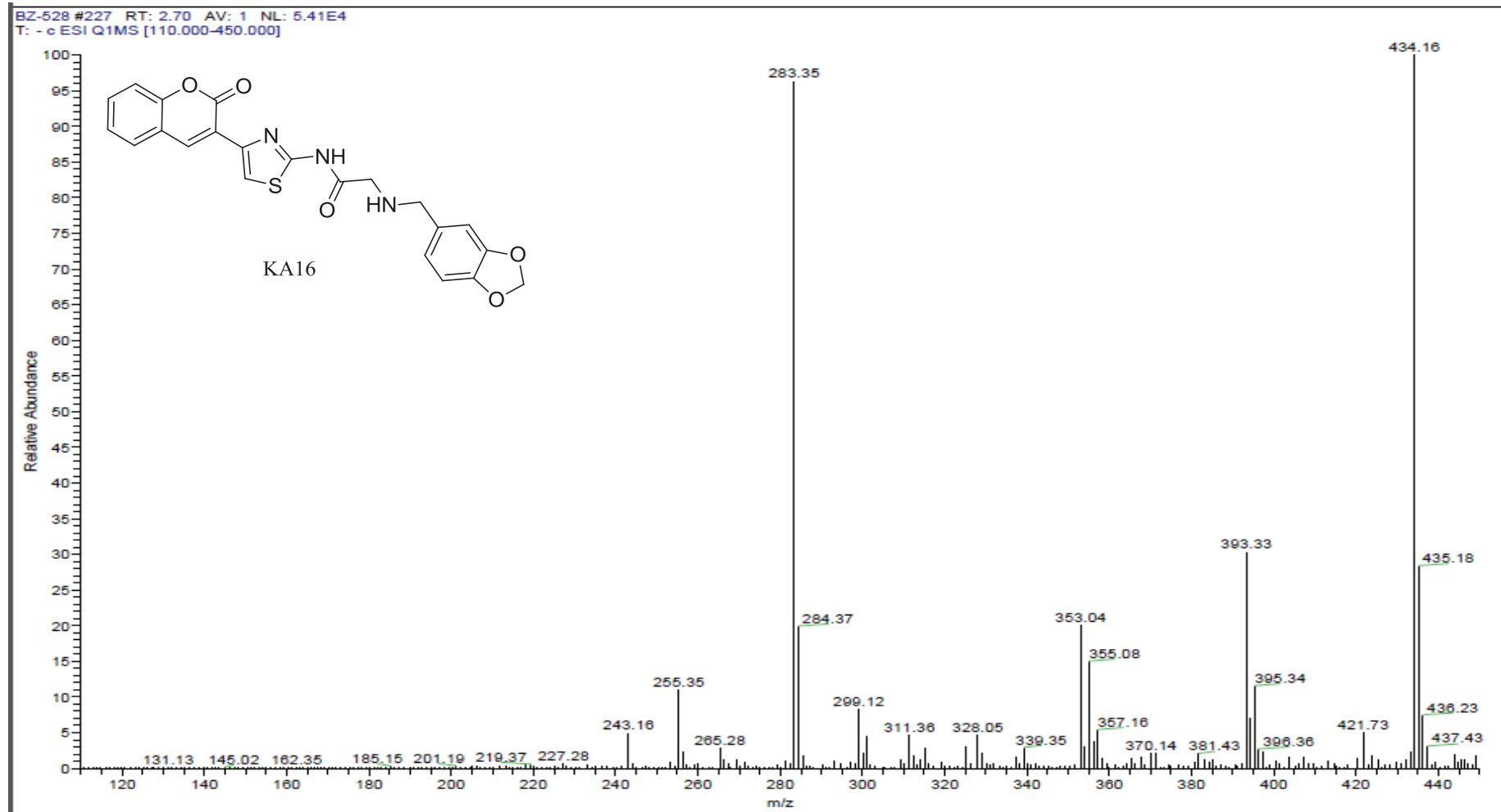
EK 70: KA16 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

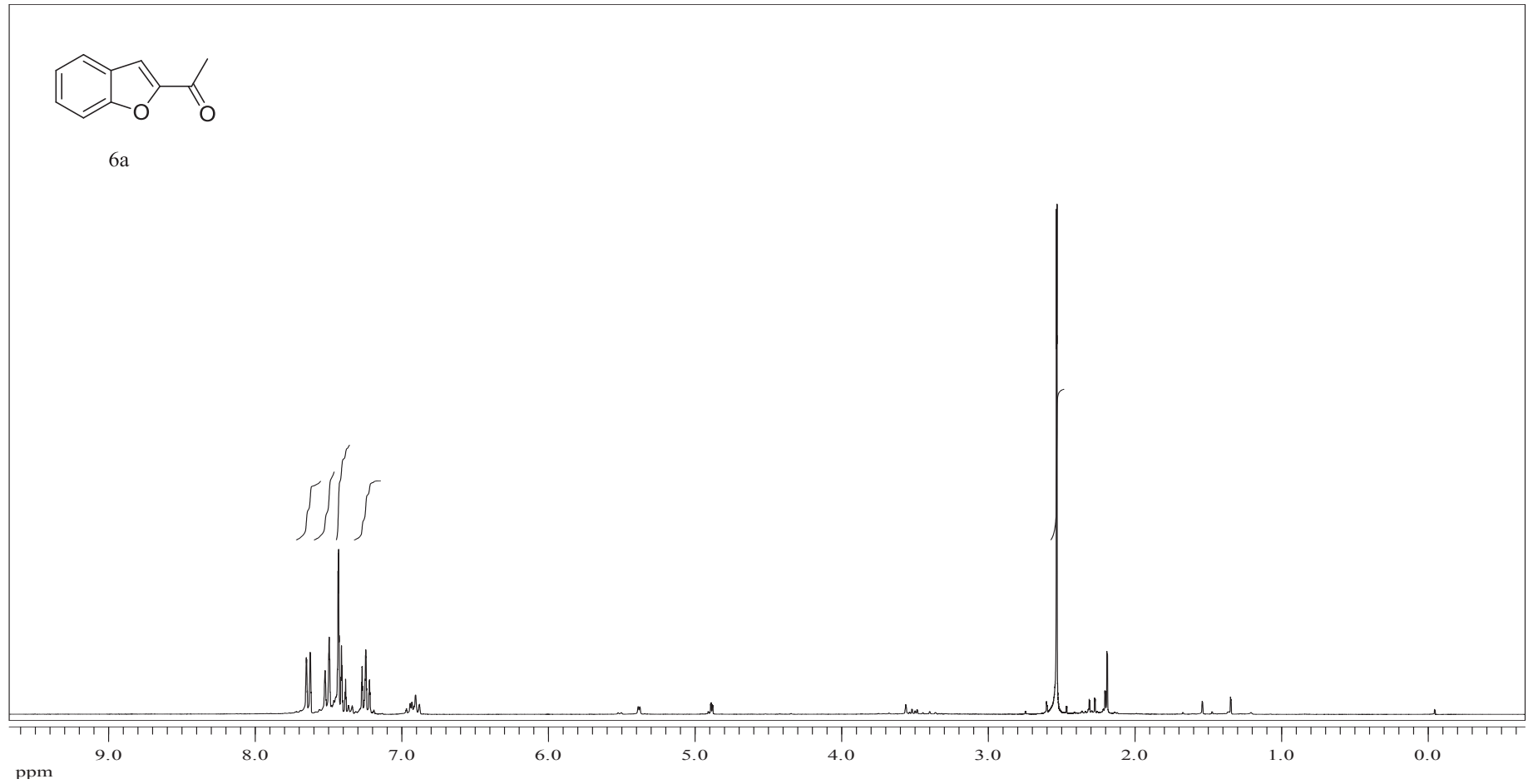
EK 71: KA16 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)

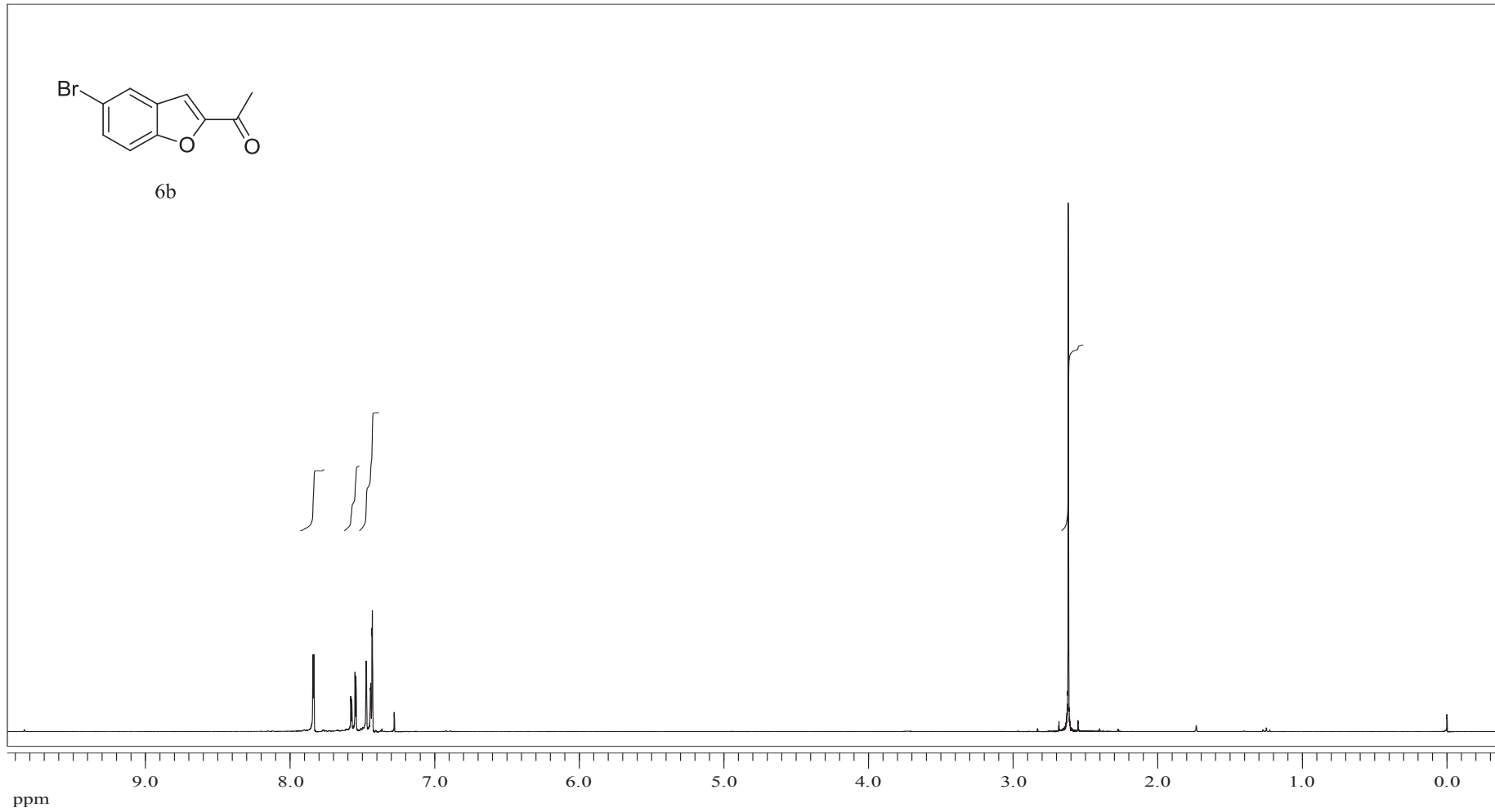
EK 72: KA16 numaralı bileşiğin IR spektrumu

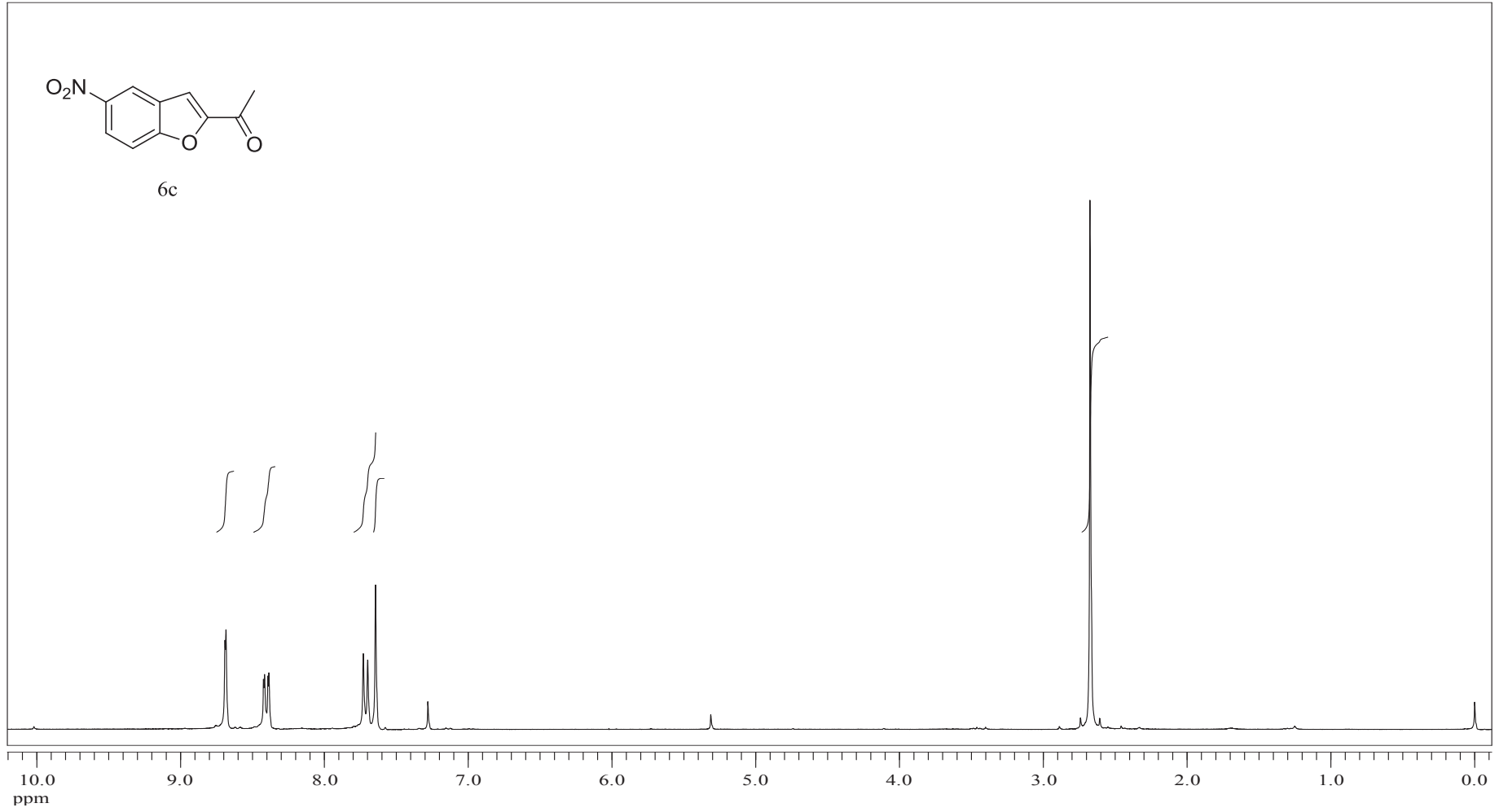


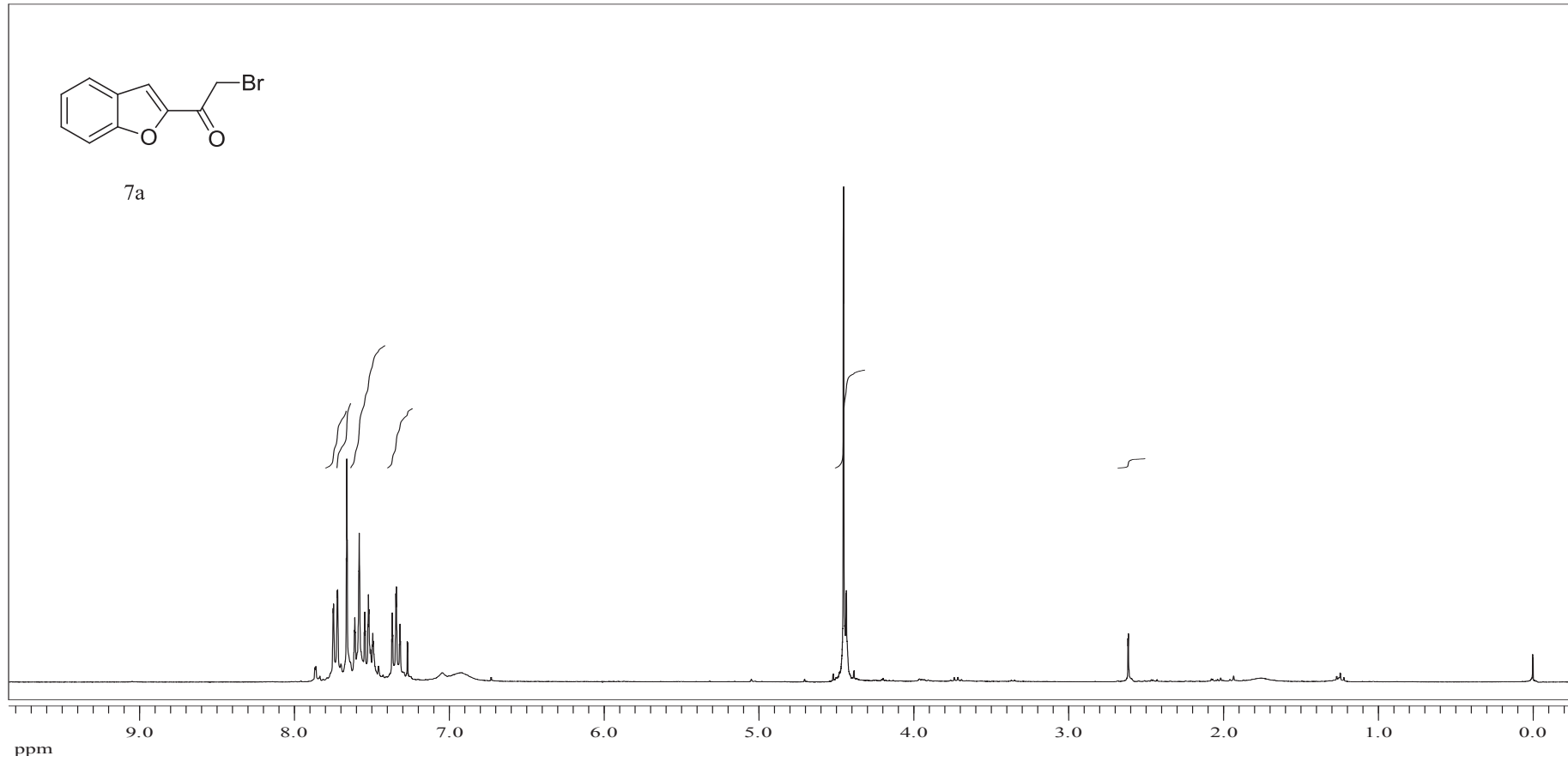
EK 73: KA16 numaralı bileşğin MS spektrumu

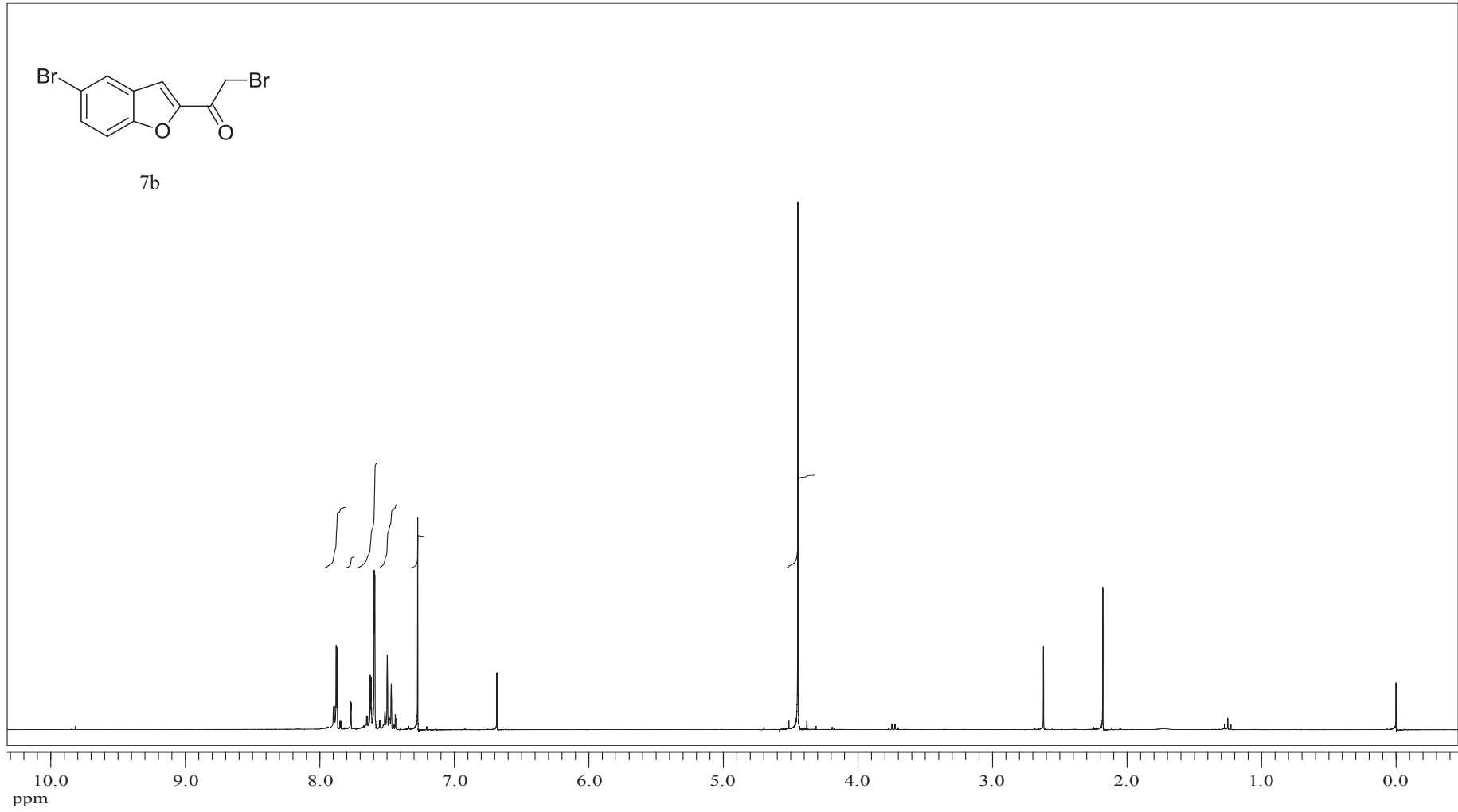


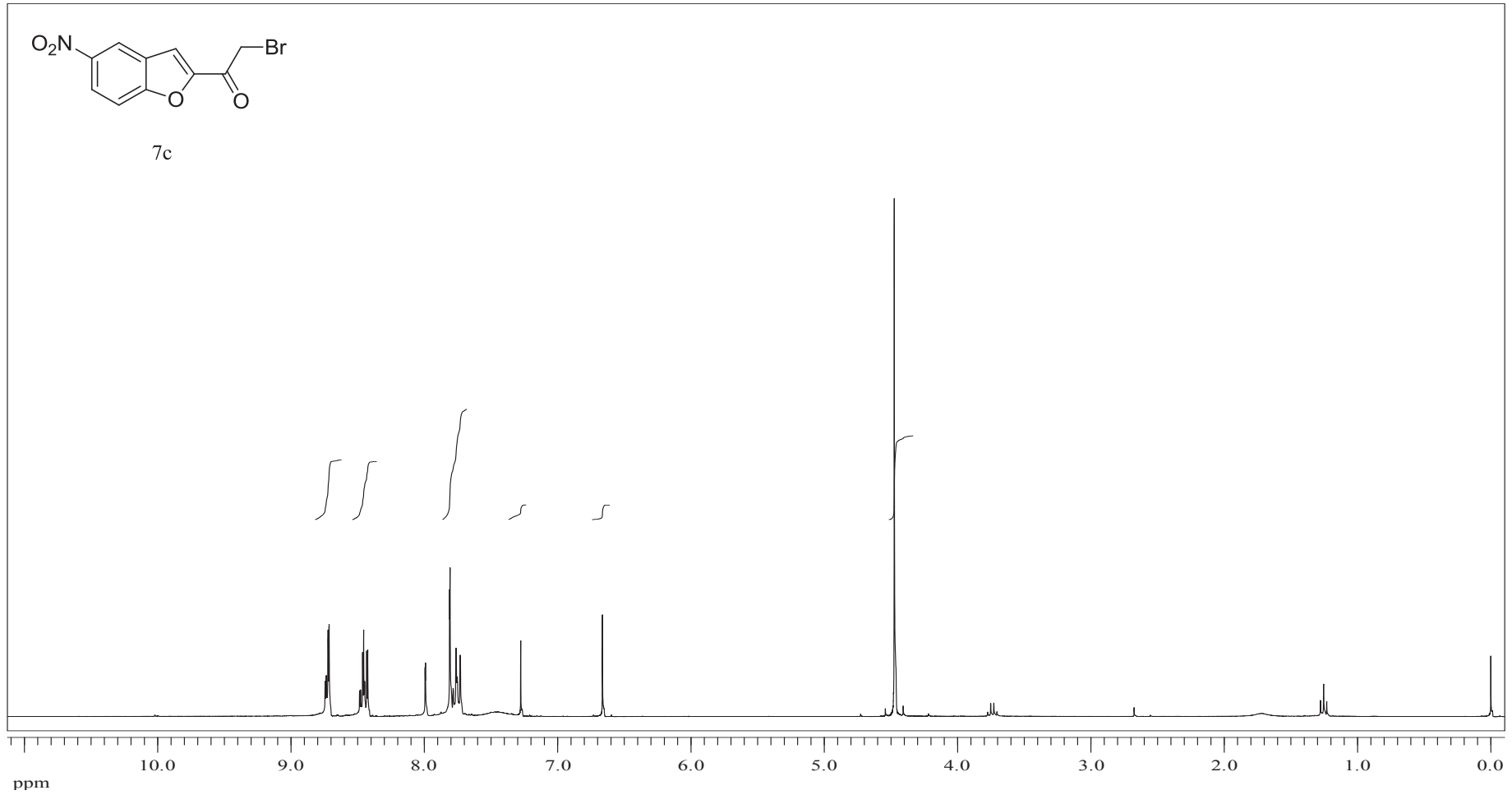
EK 74: 6a numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300MHz, CDCl_3)

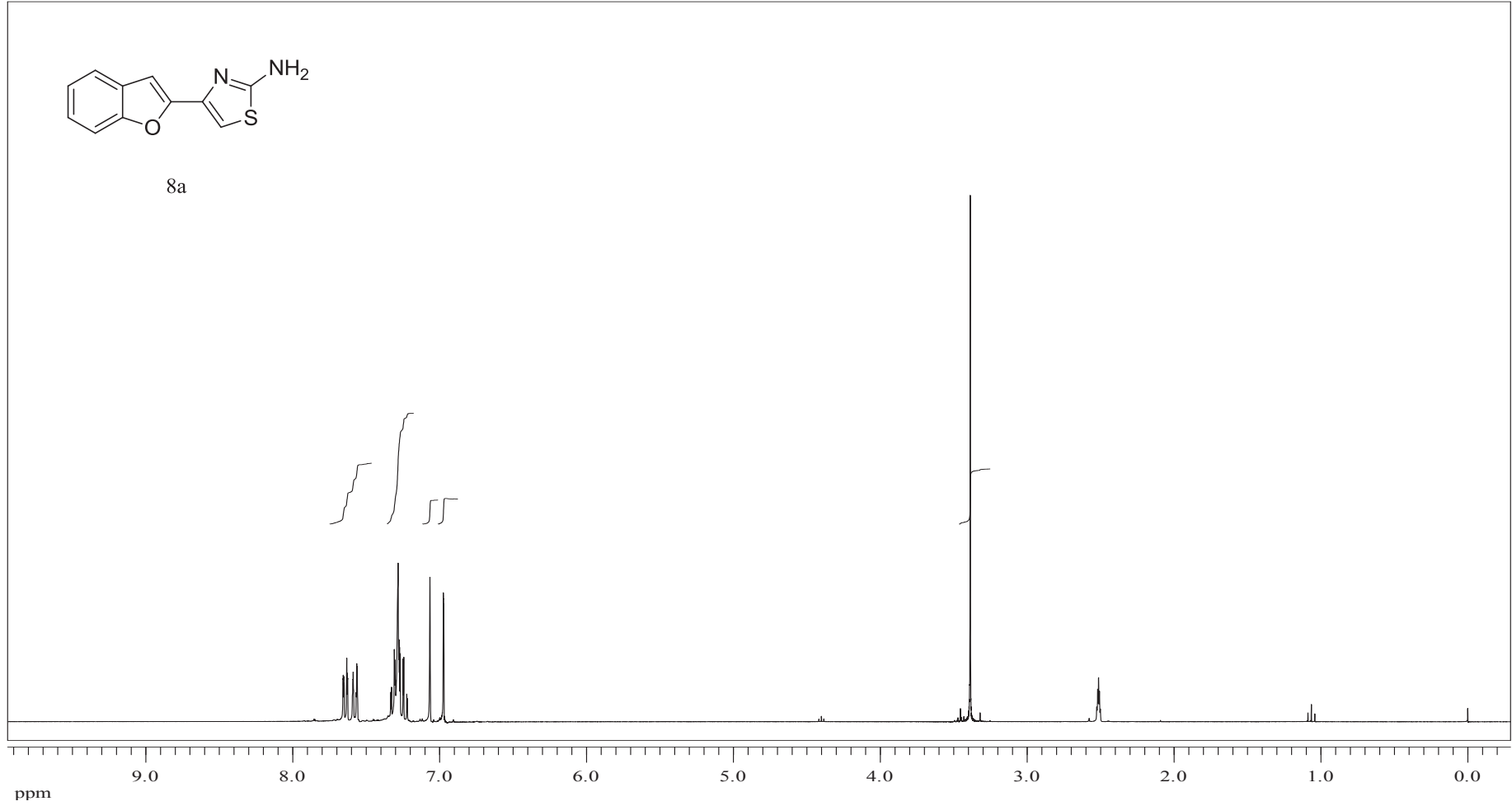
EK 75: 6b numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

EK 76: 6c numaralı bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

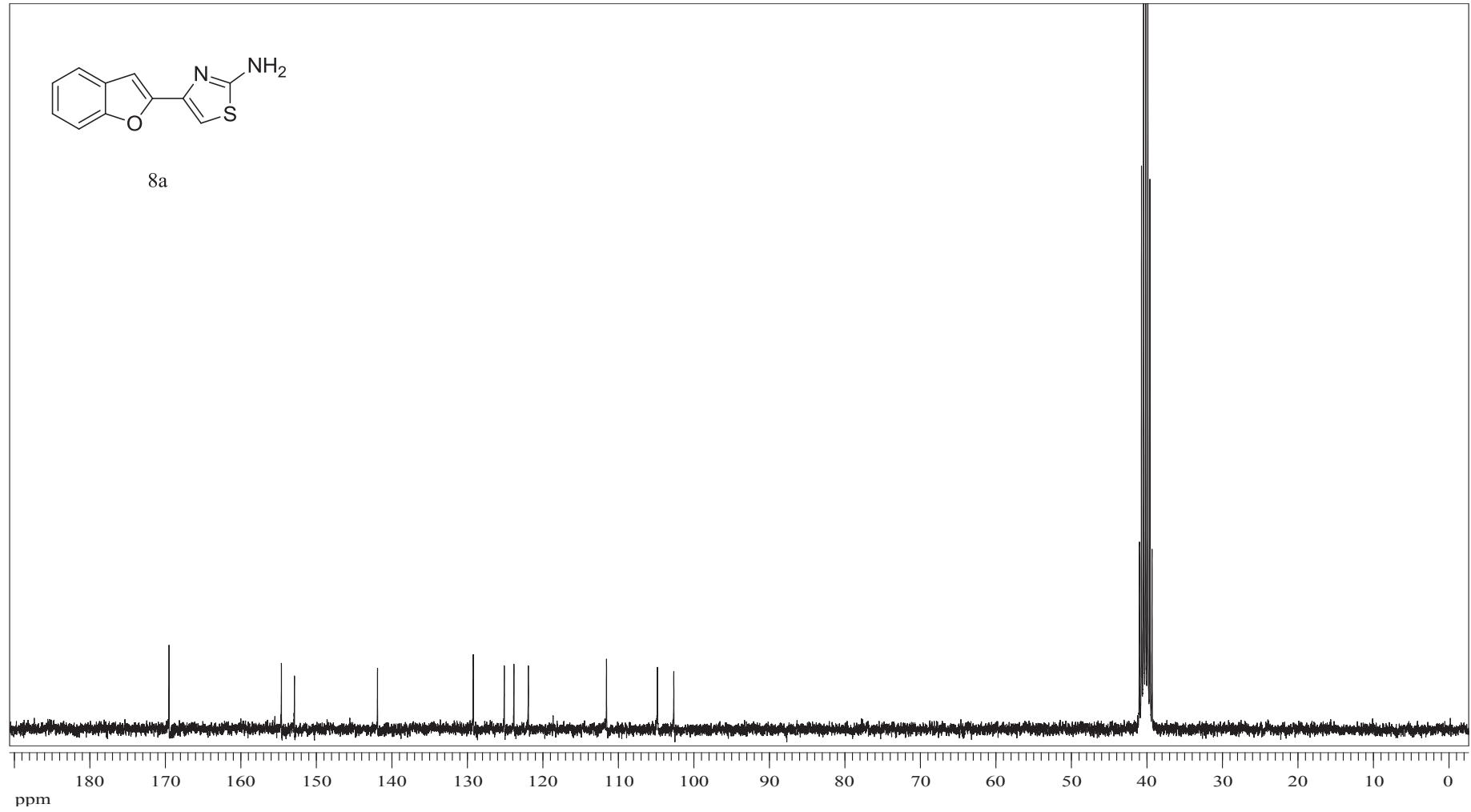
EK 77: 7a numaralı bileşin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

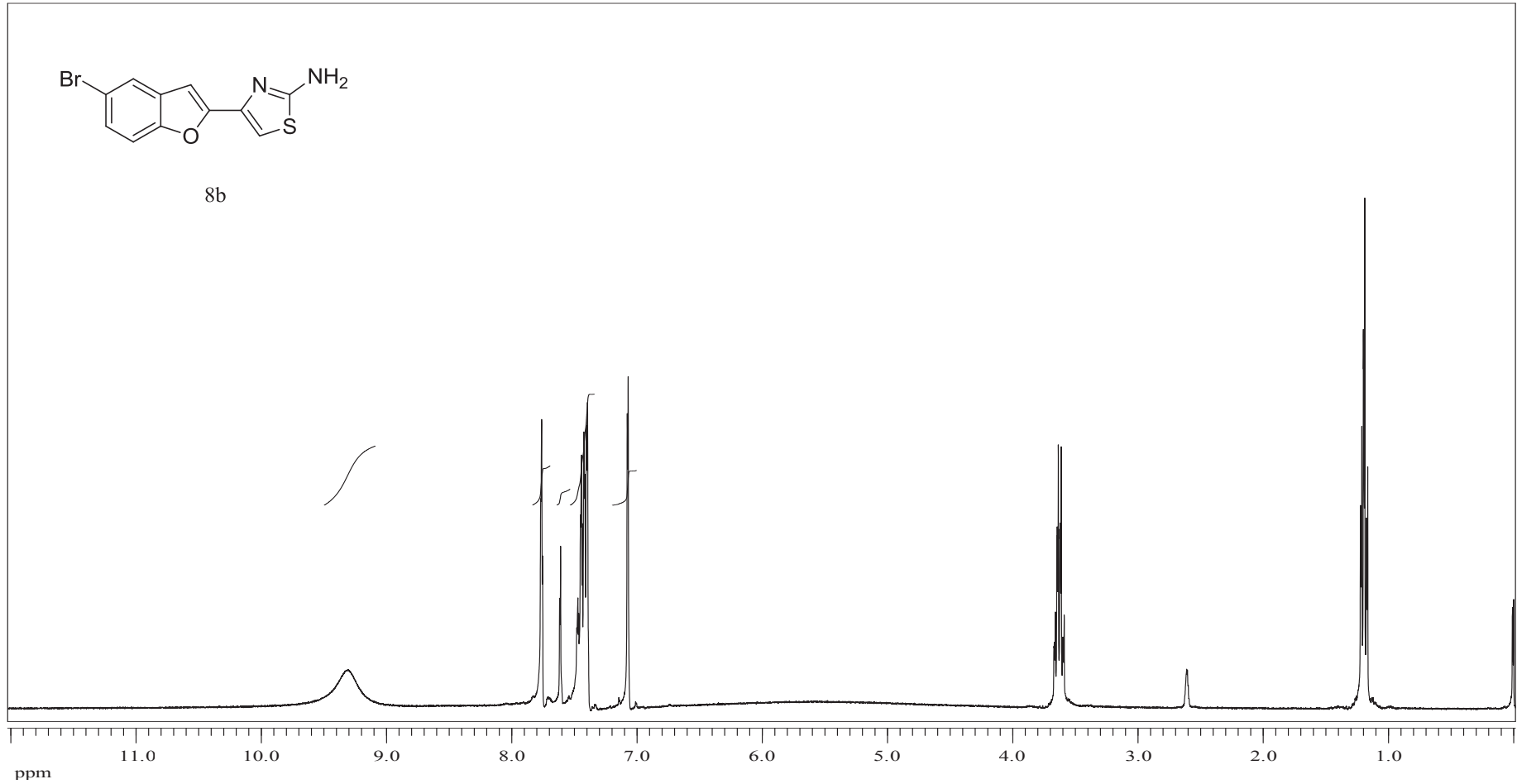
EK 78: 7b numaralı bileşimin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

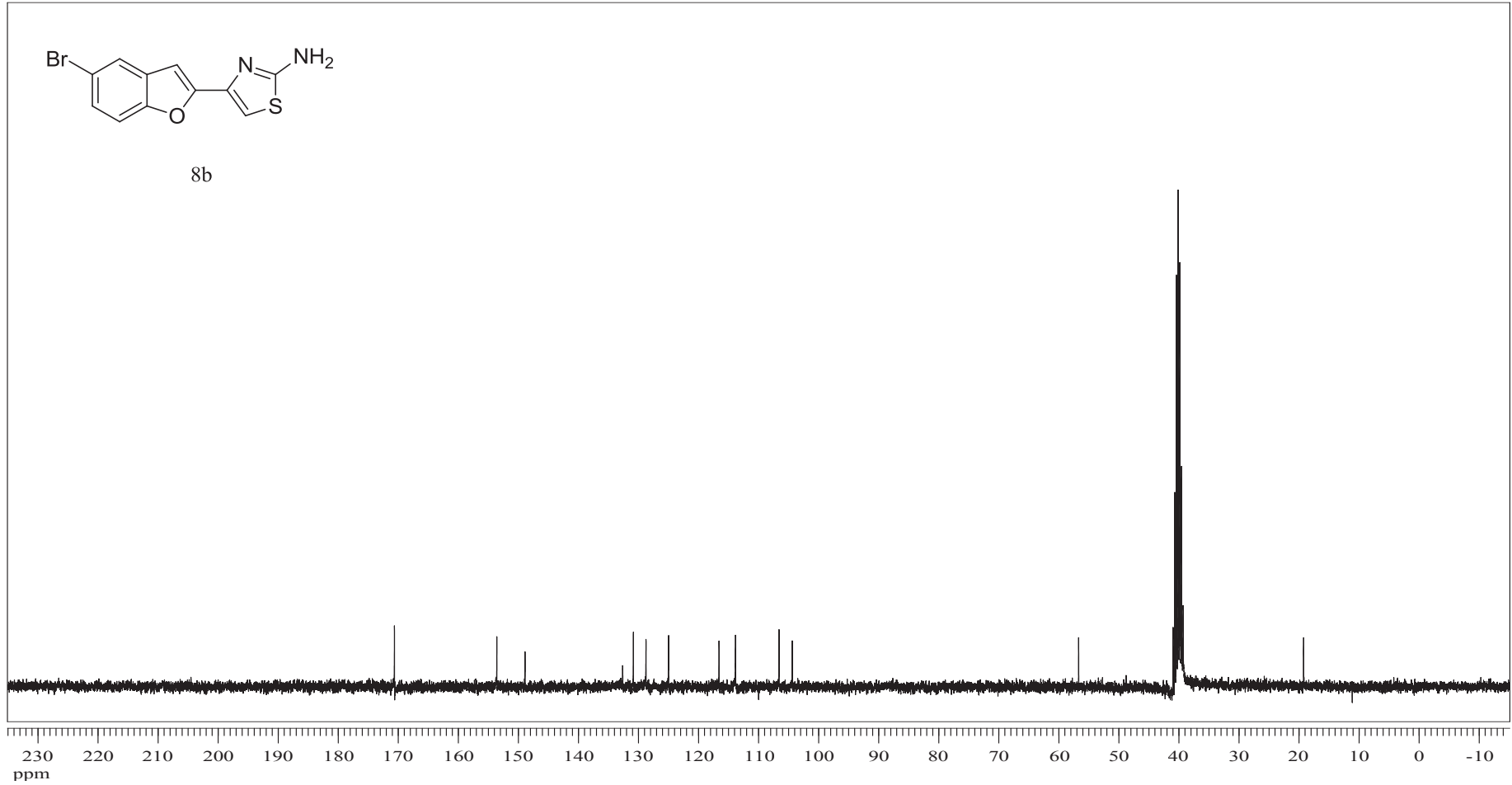
EK 79: 7c numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl_3)

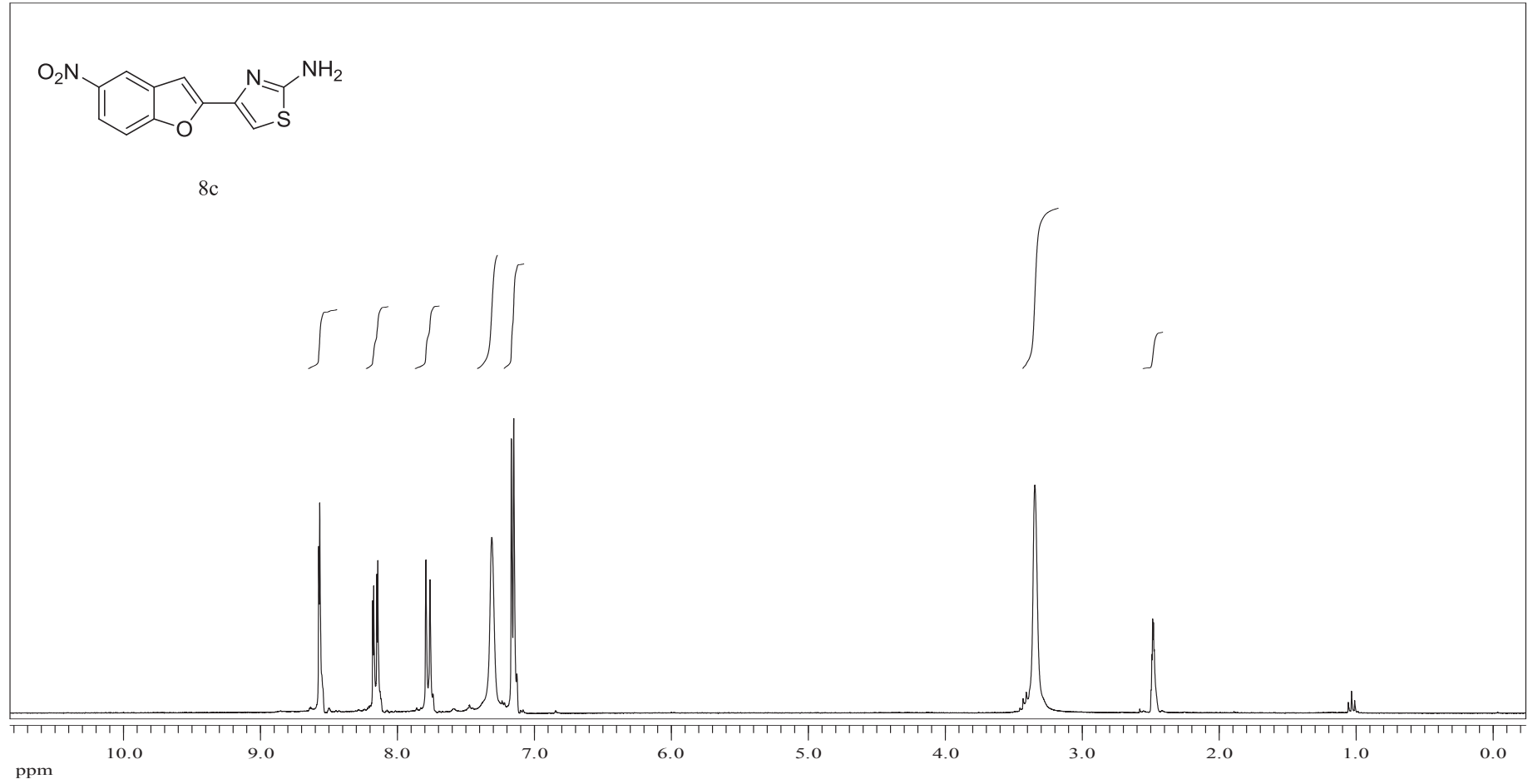
EK 80: 8a numaralı bileşimin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

EK 81: 8a numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

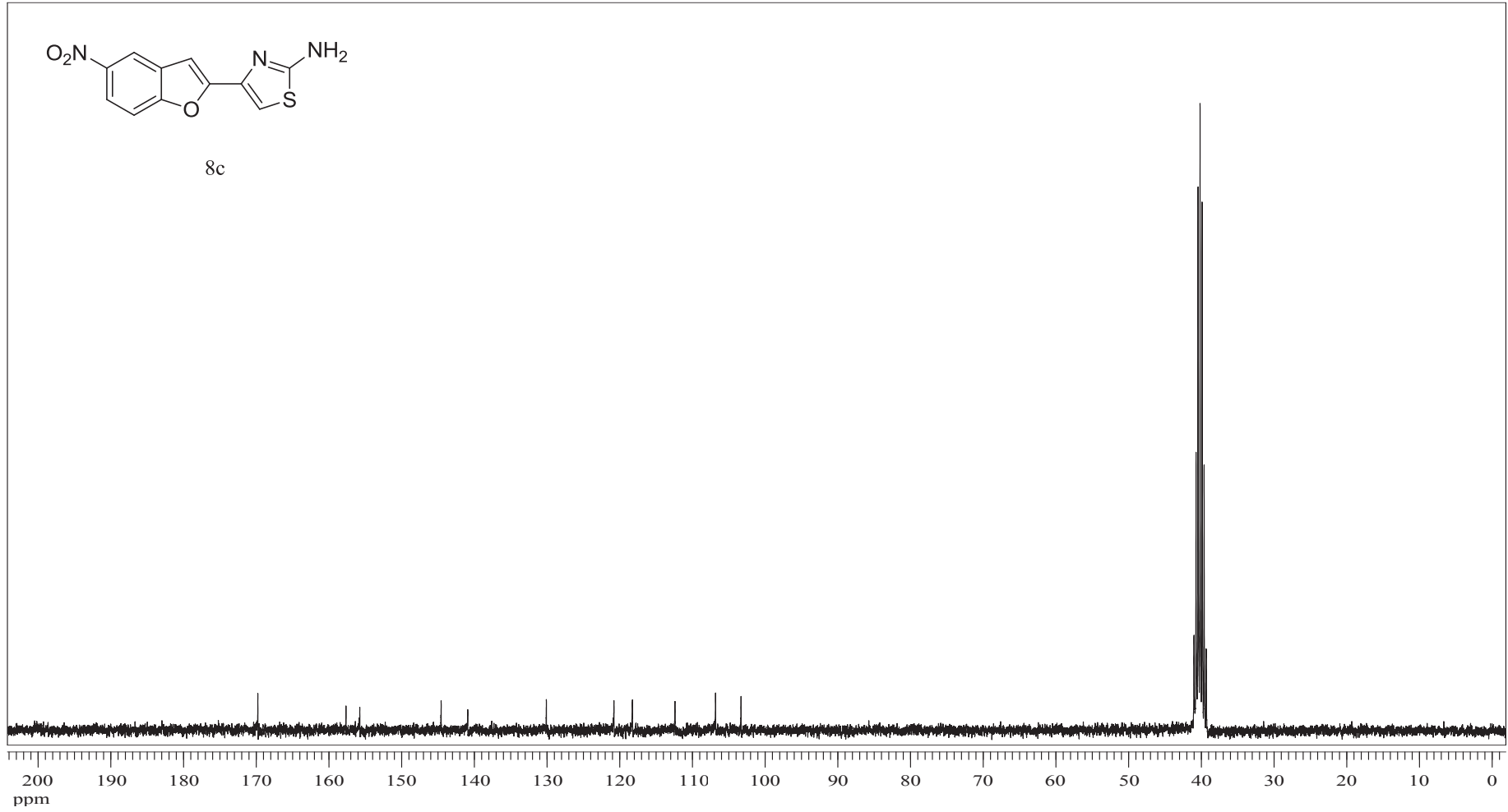


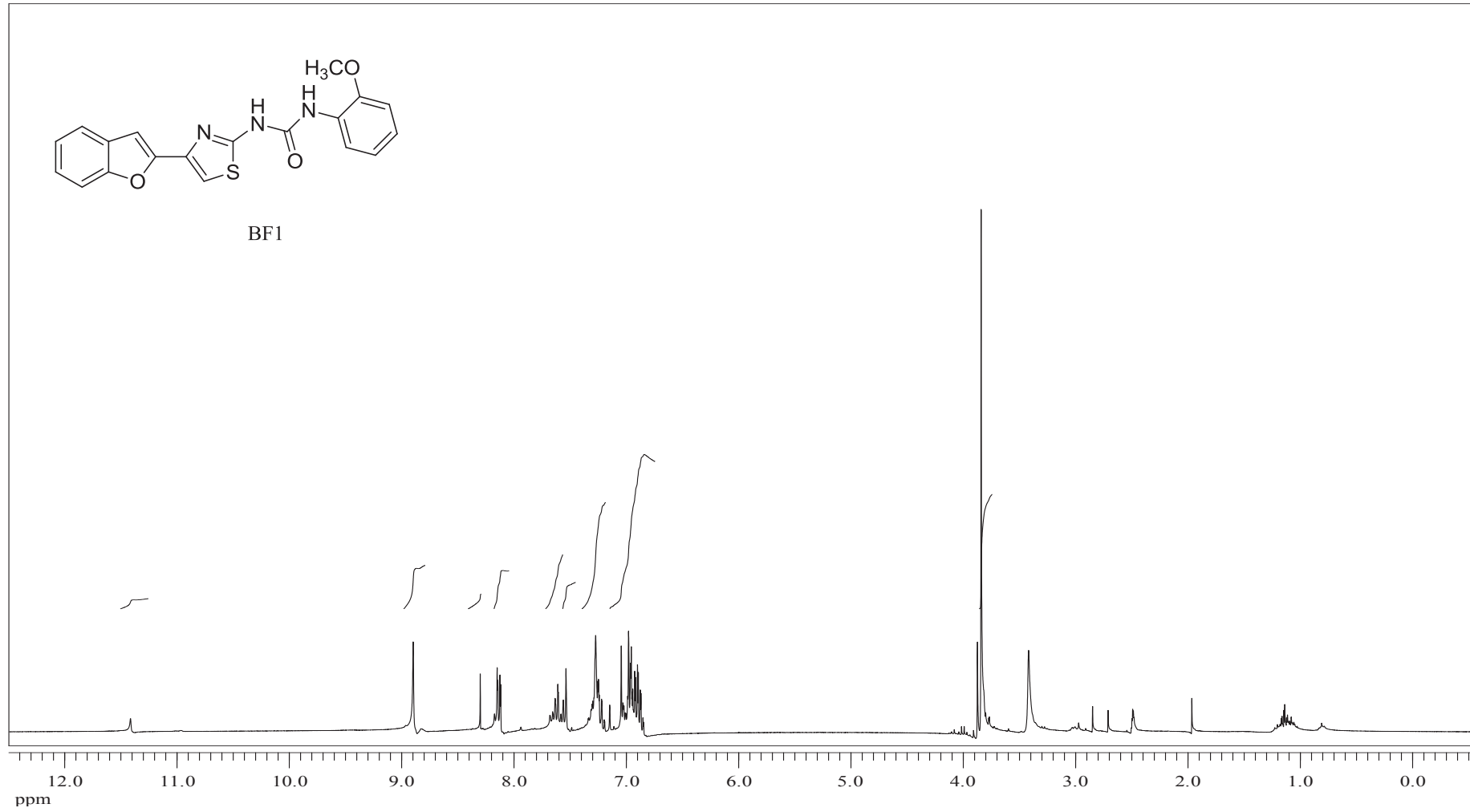
EK 82: 8b numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

EK 83: 8b numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

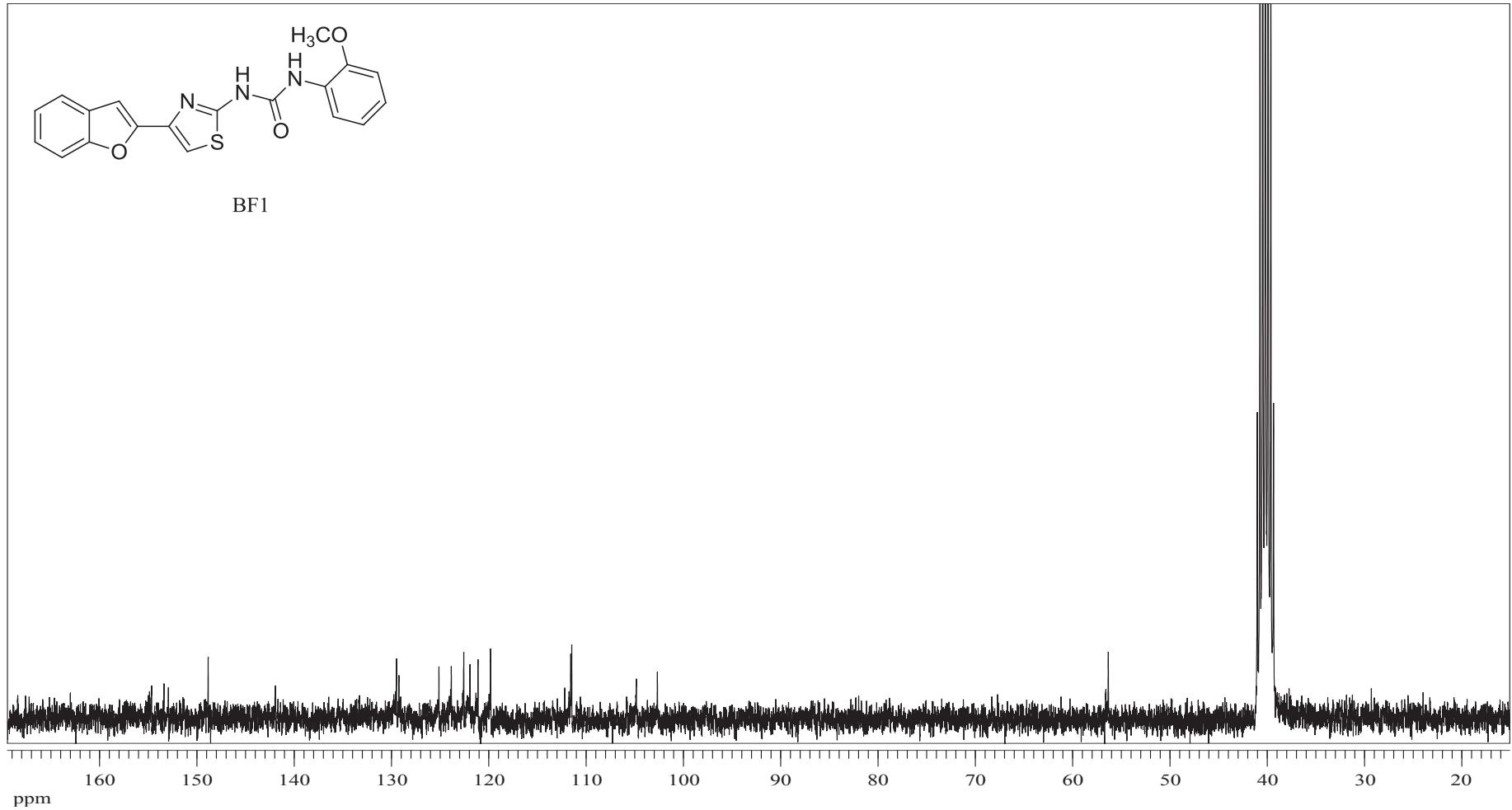
EK 84: 8c numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

EK 85: 8c numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

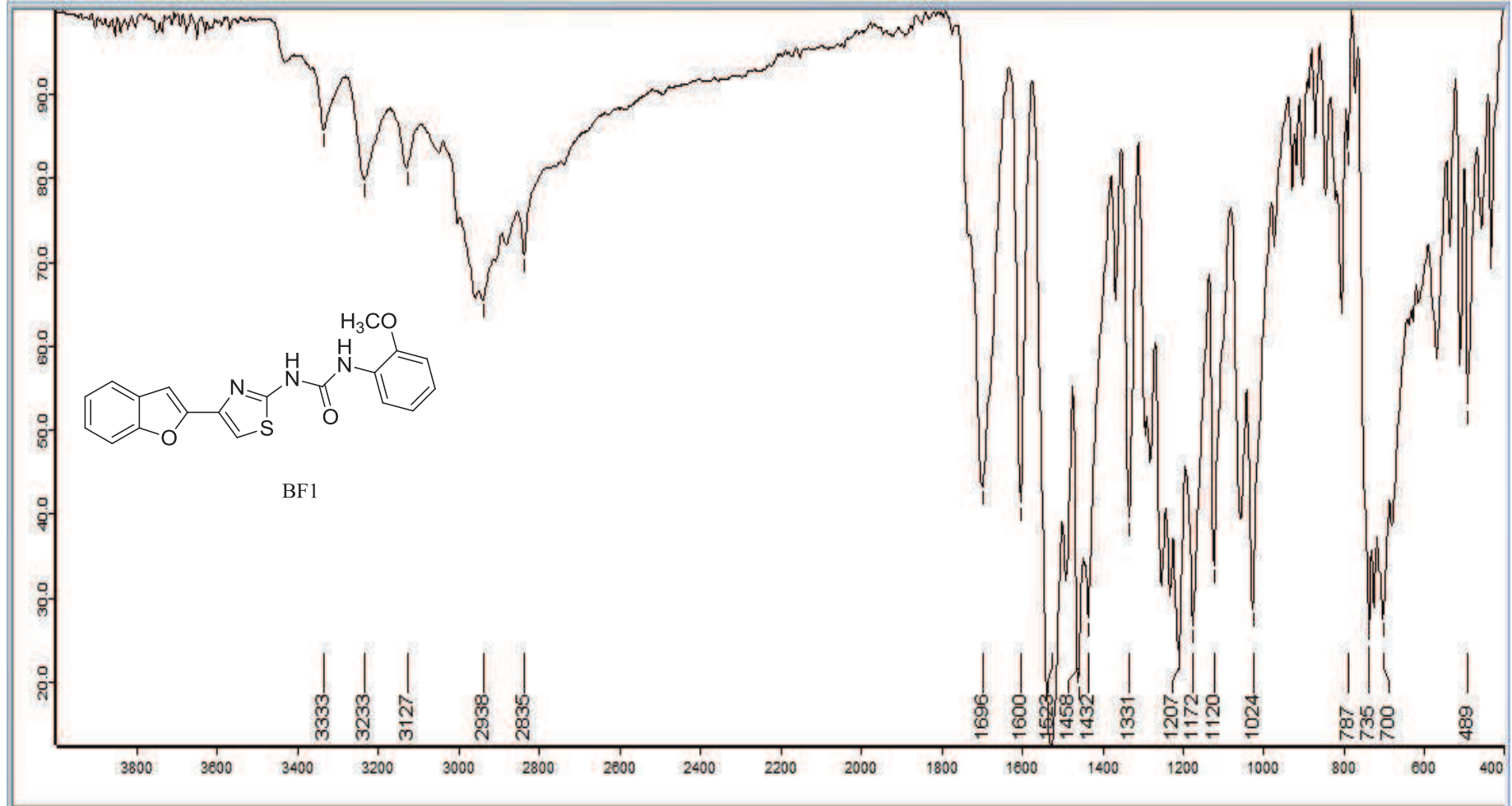


EK 86: BF1 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

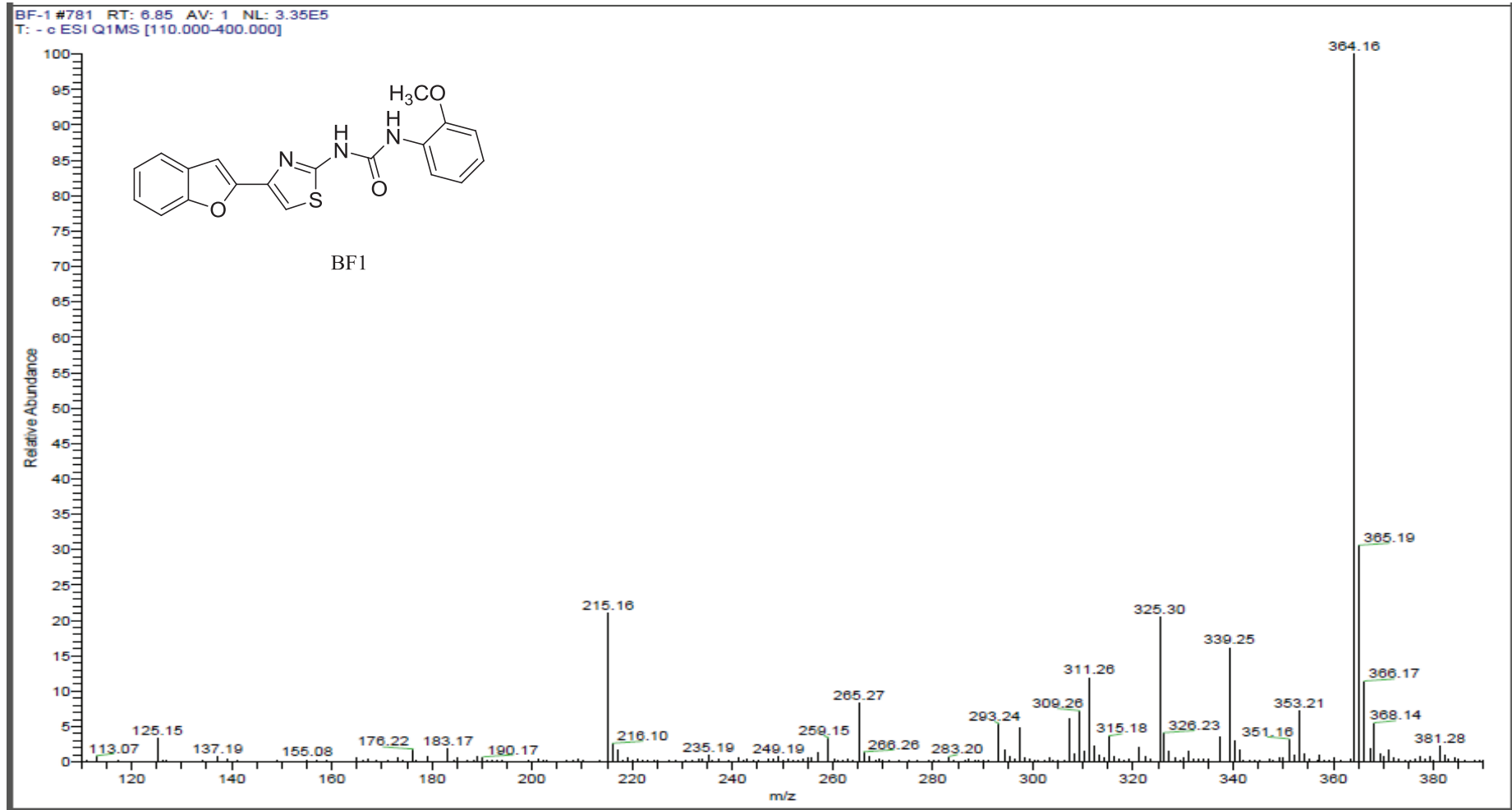
EK 87: BF1 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)

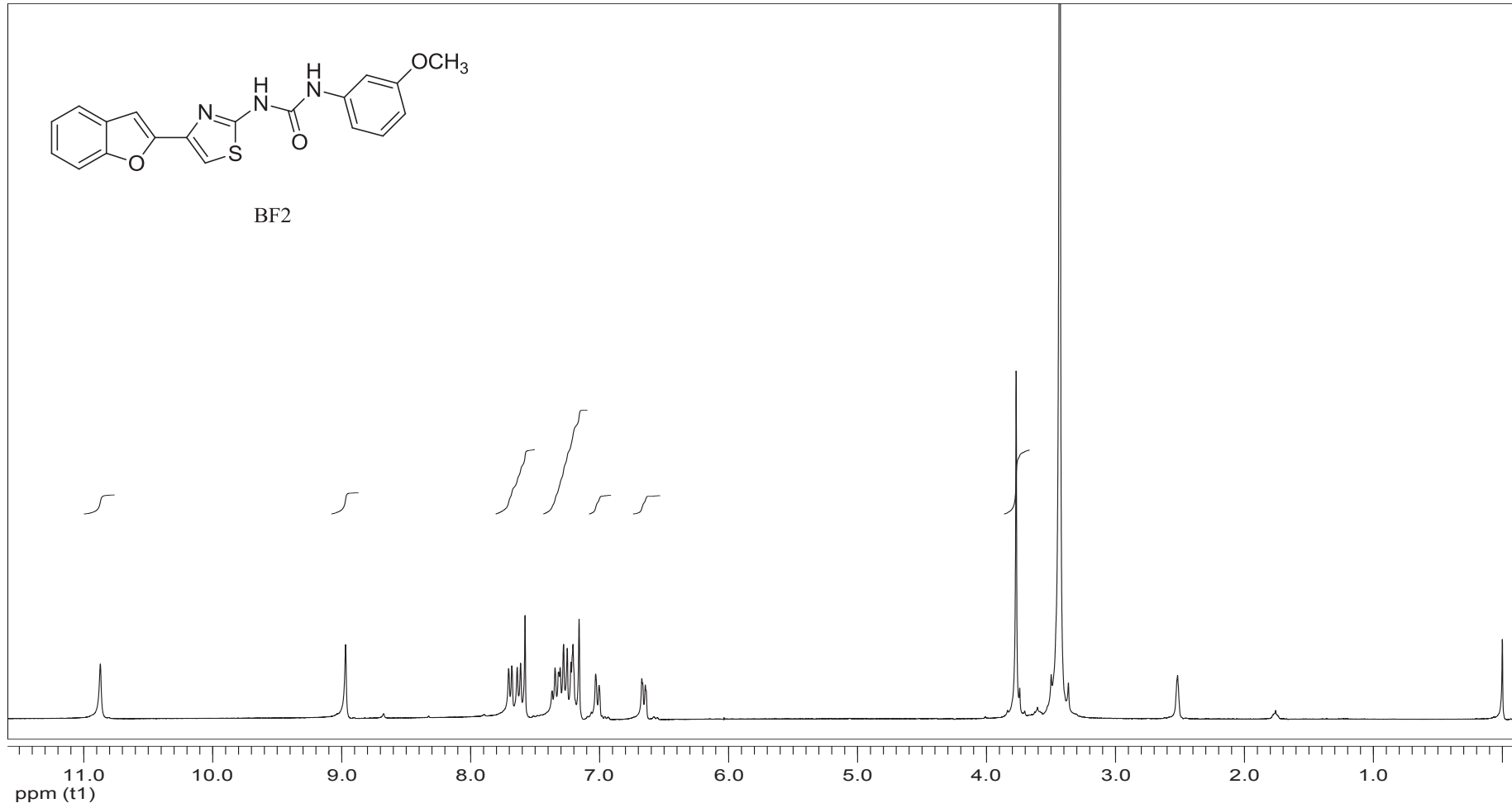


EK 88: BF1 numaralı bileşğin IR spektrumu

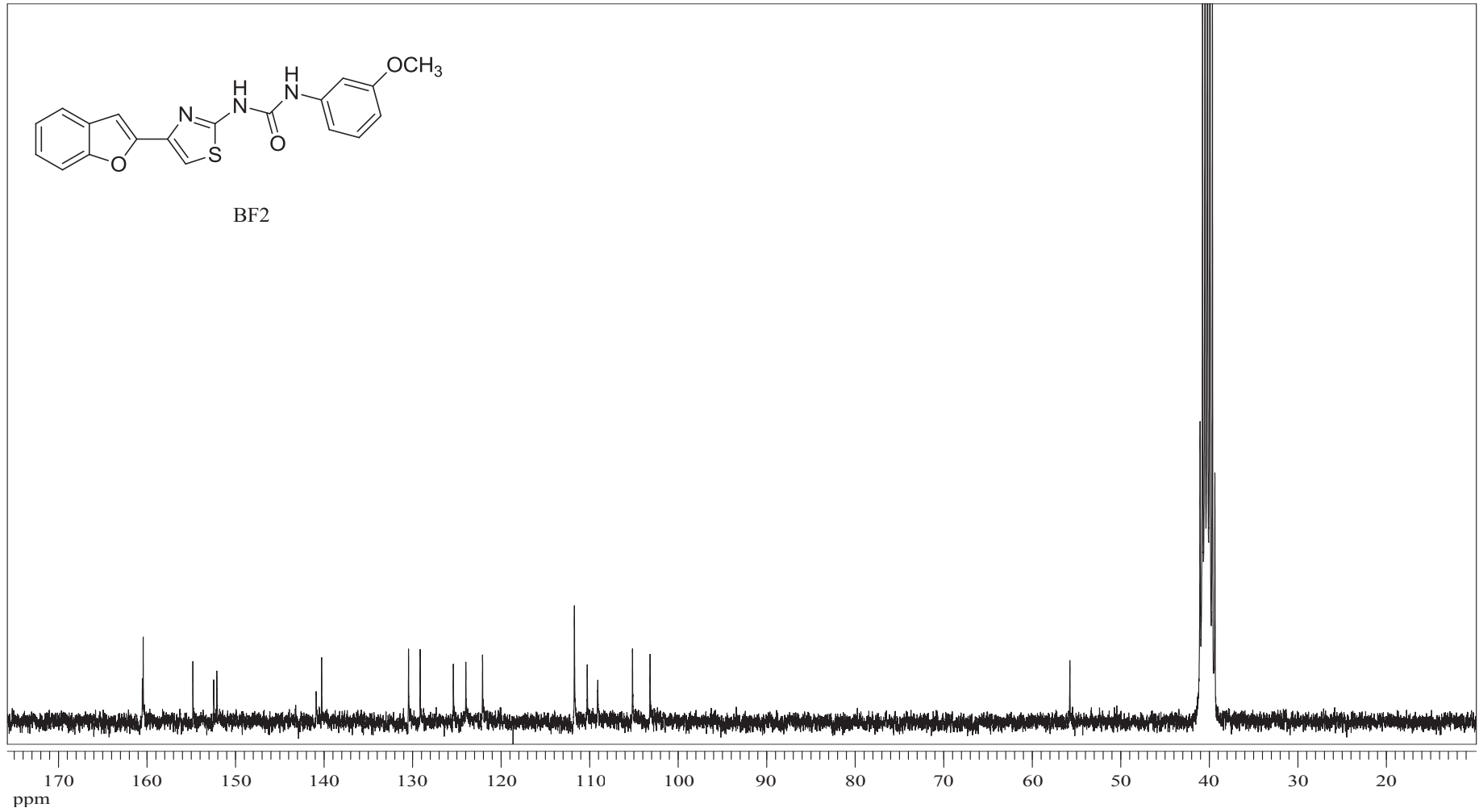


EK 89: BF1 numaralı bileşğin MS spektrumu

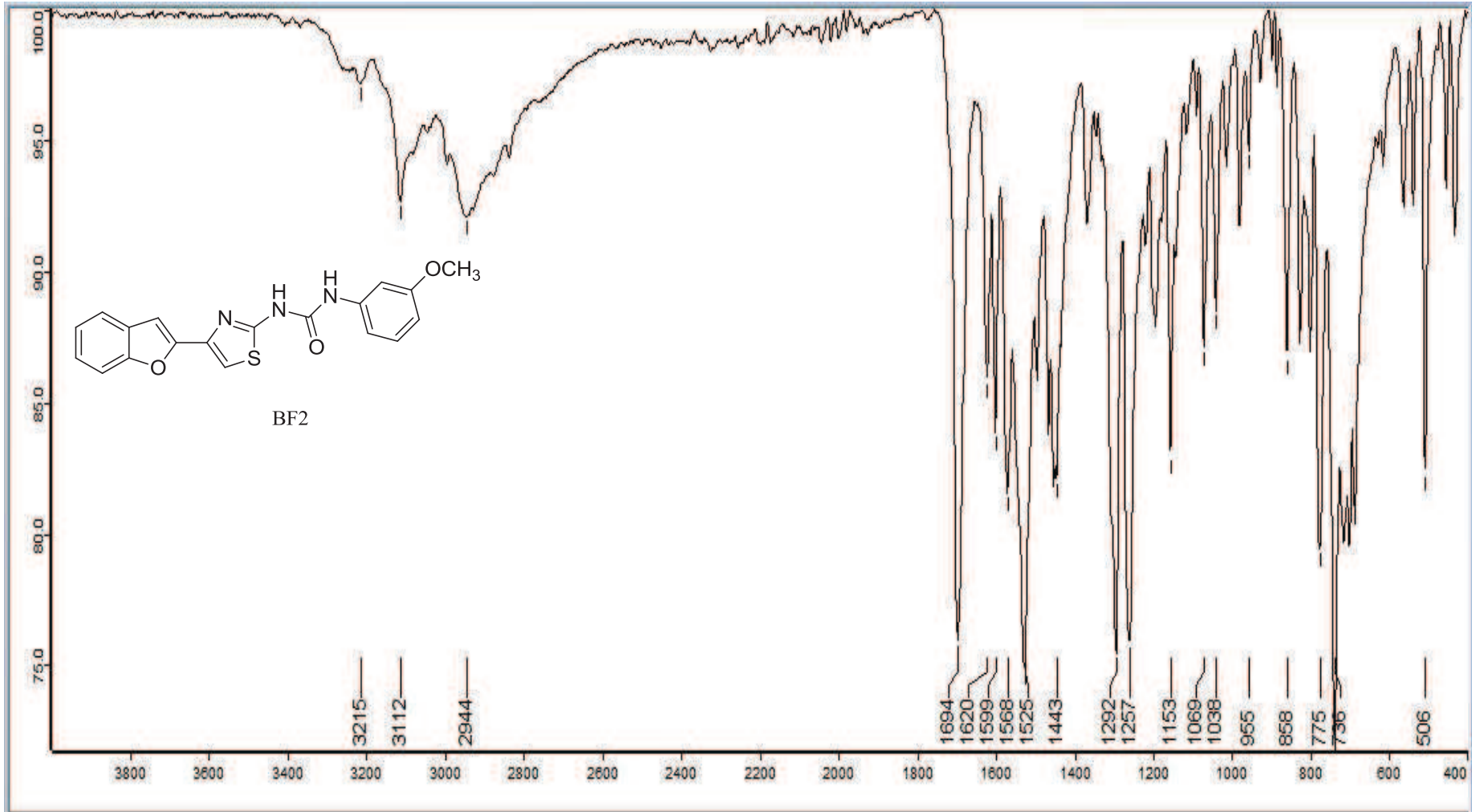


EK 90: BF2 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300MHz, DMSO- d_6)

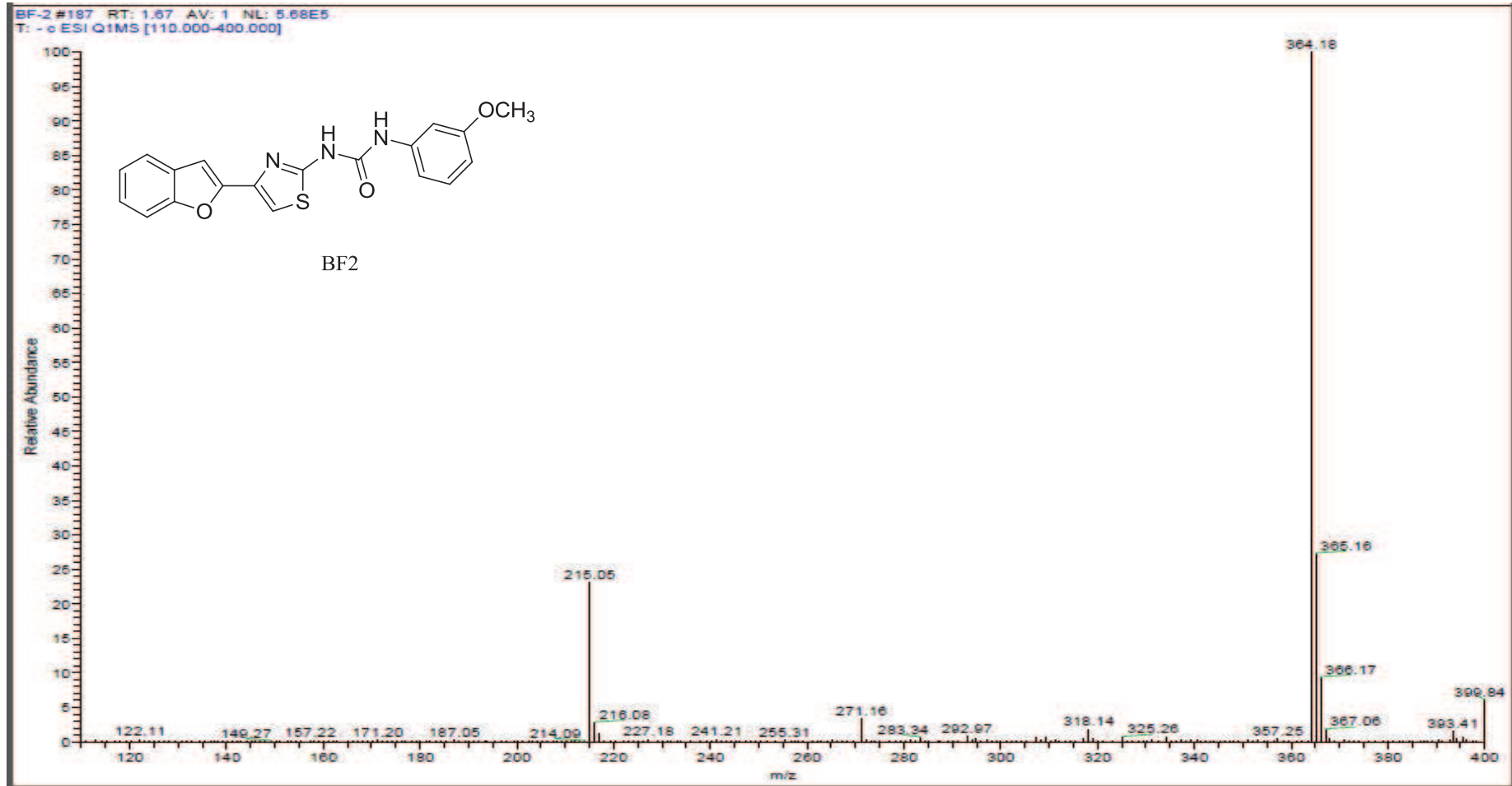
EK 91: BF2 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)

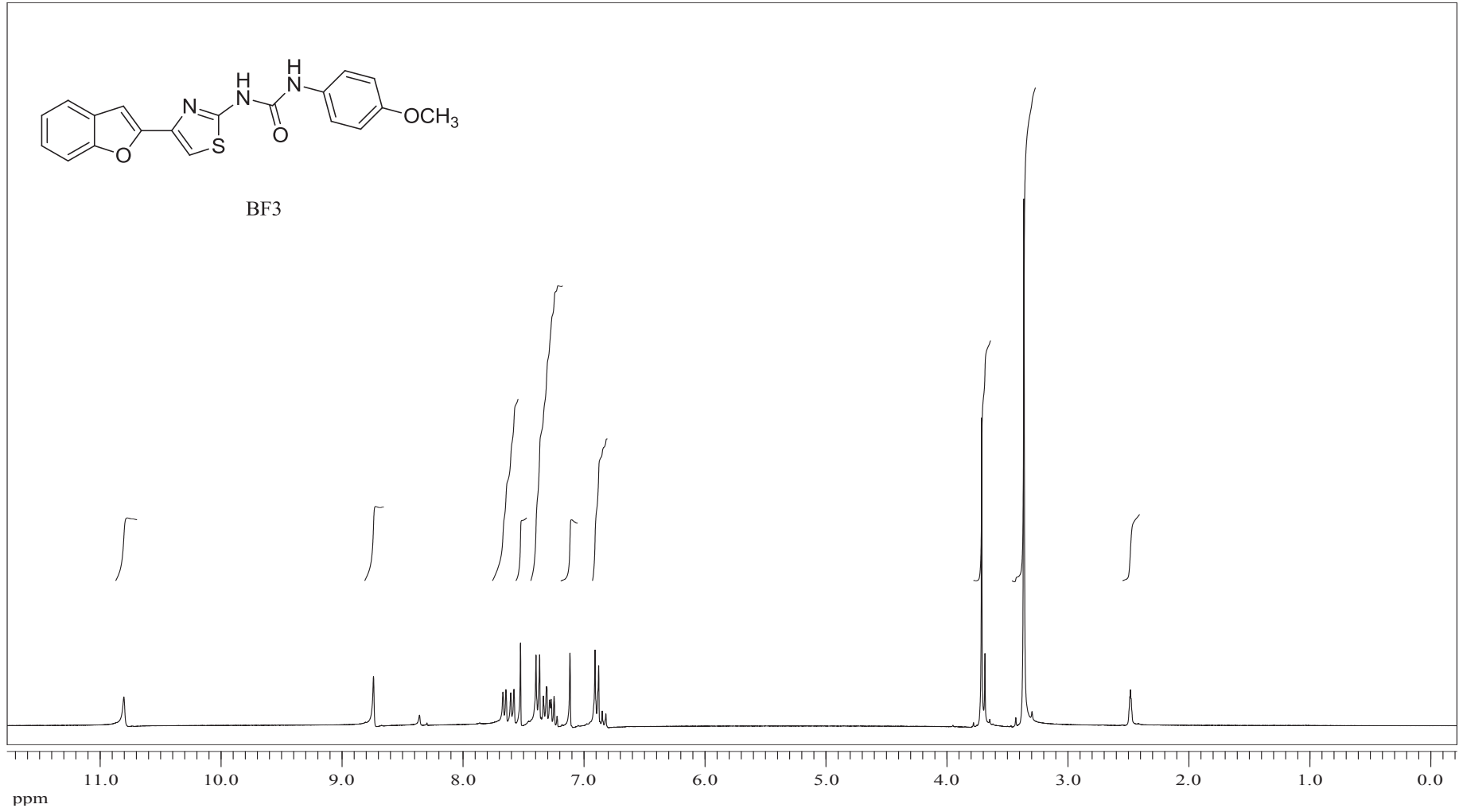


EK 92: BF2 numaralı bileşğin IR spektrumu

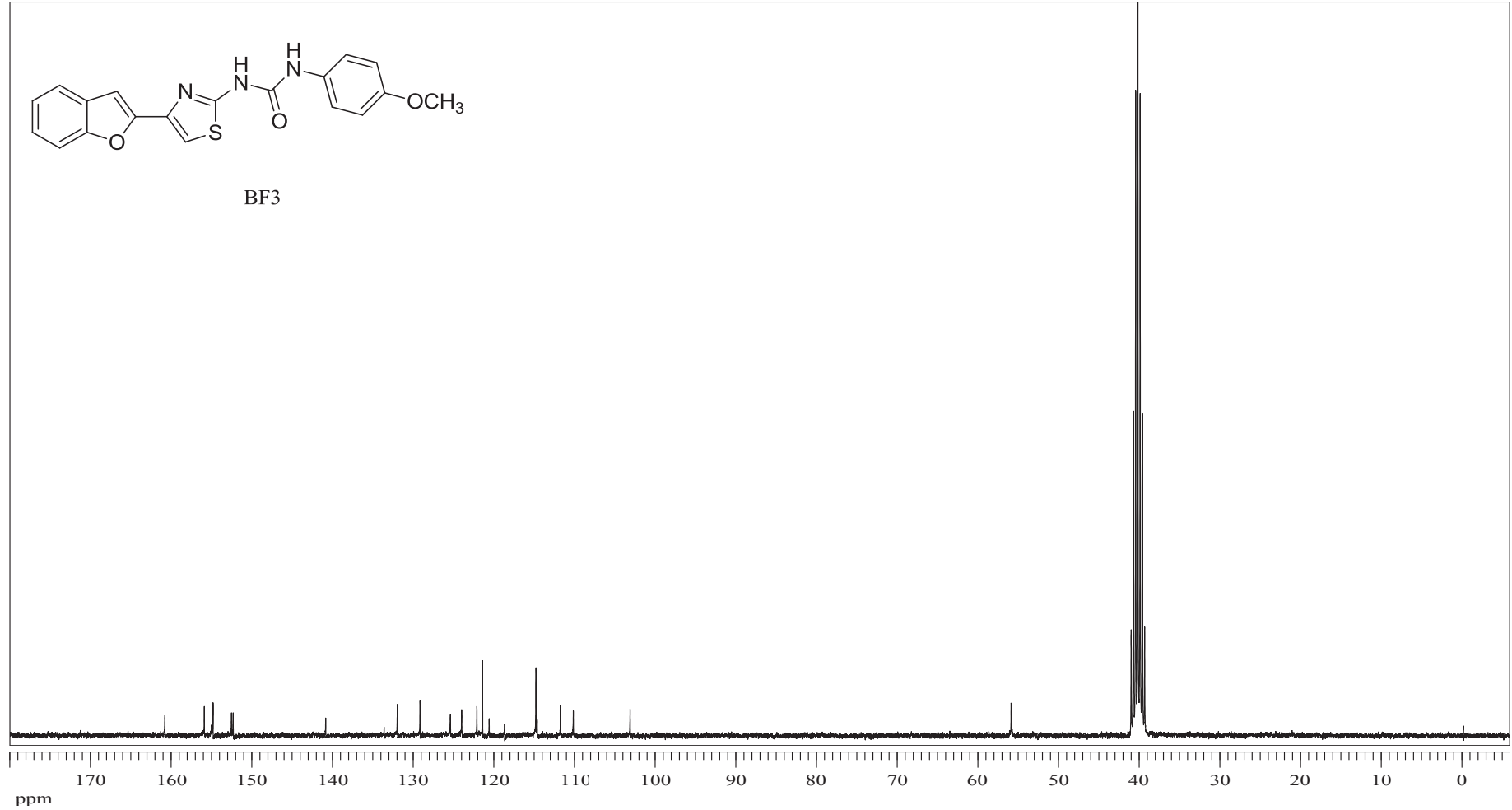


EK 93: BF2 numaralı bileşğin MS spektrumu

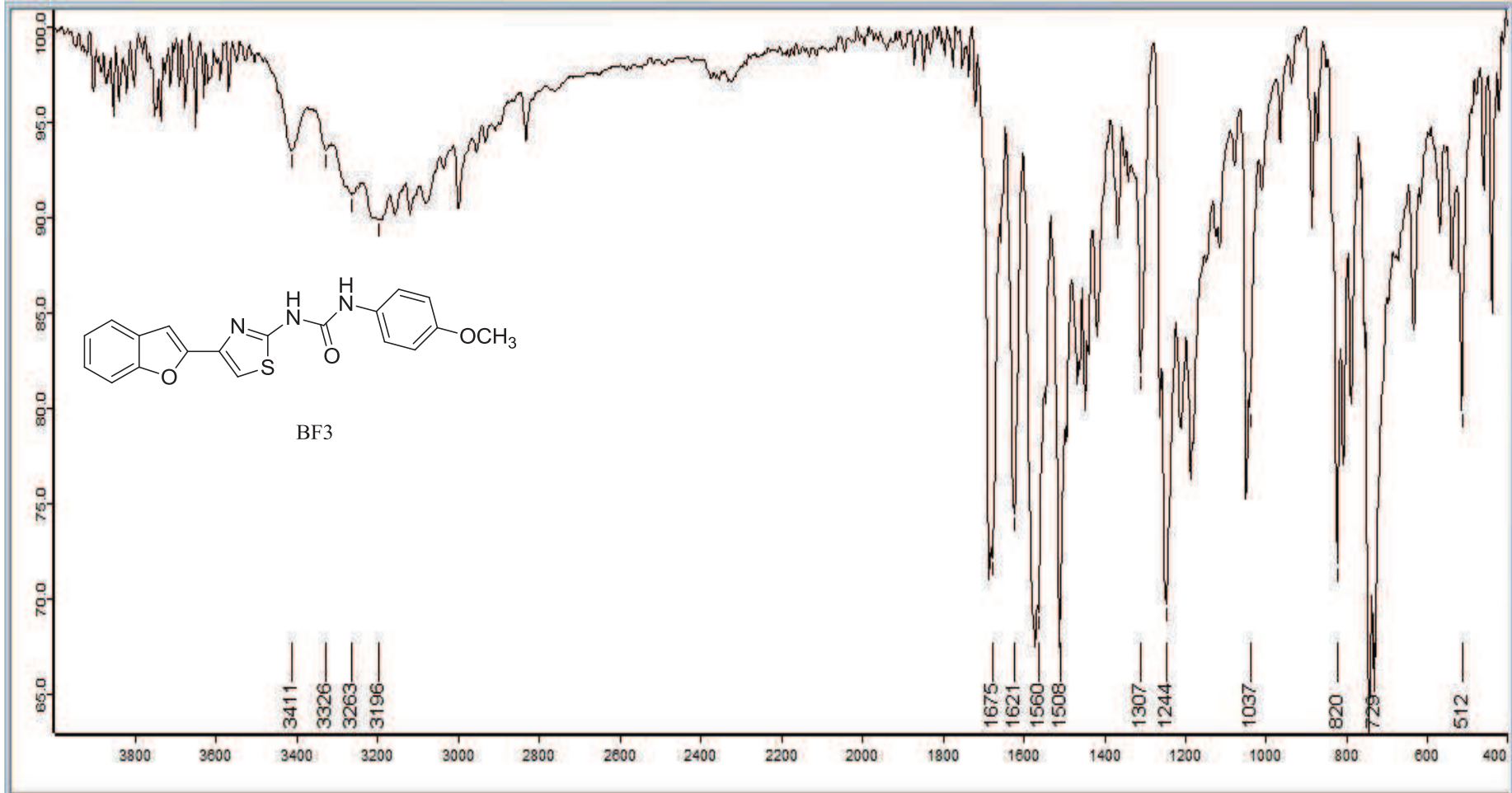


EK 94: BF3 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

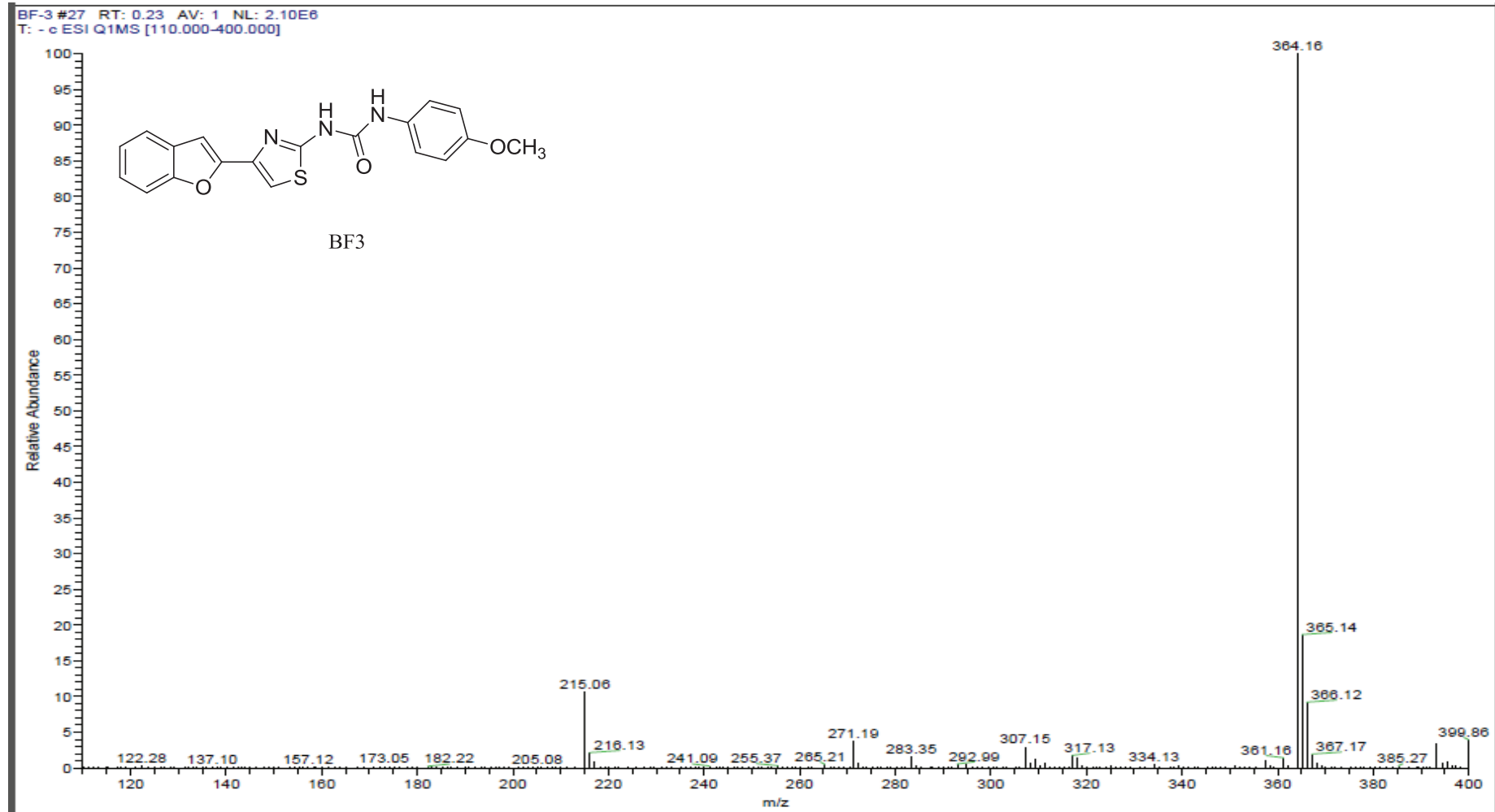
EK 95: BF3 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)

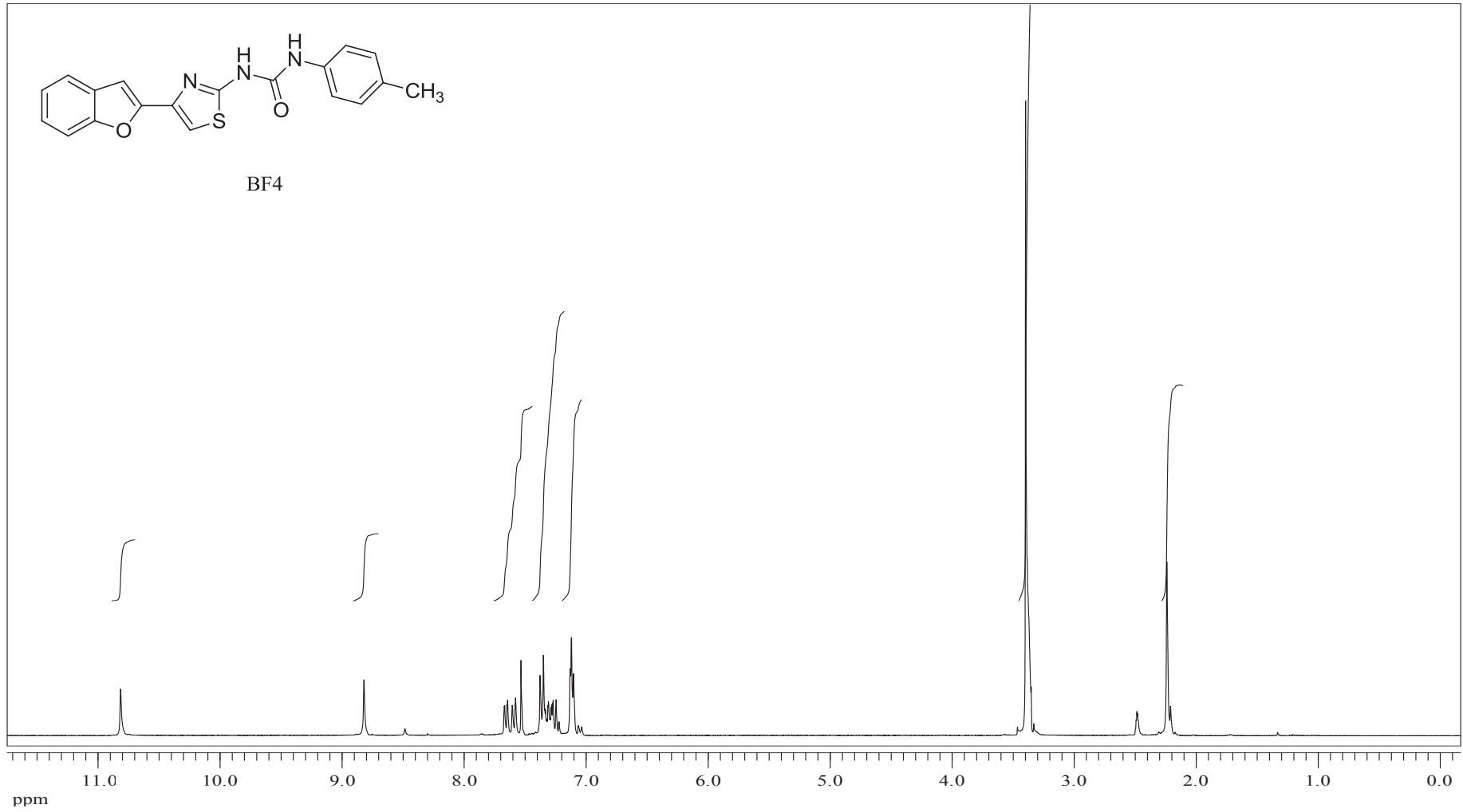


EK 96: BF3 numaralı bileşğin IR spektrumu

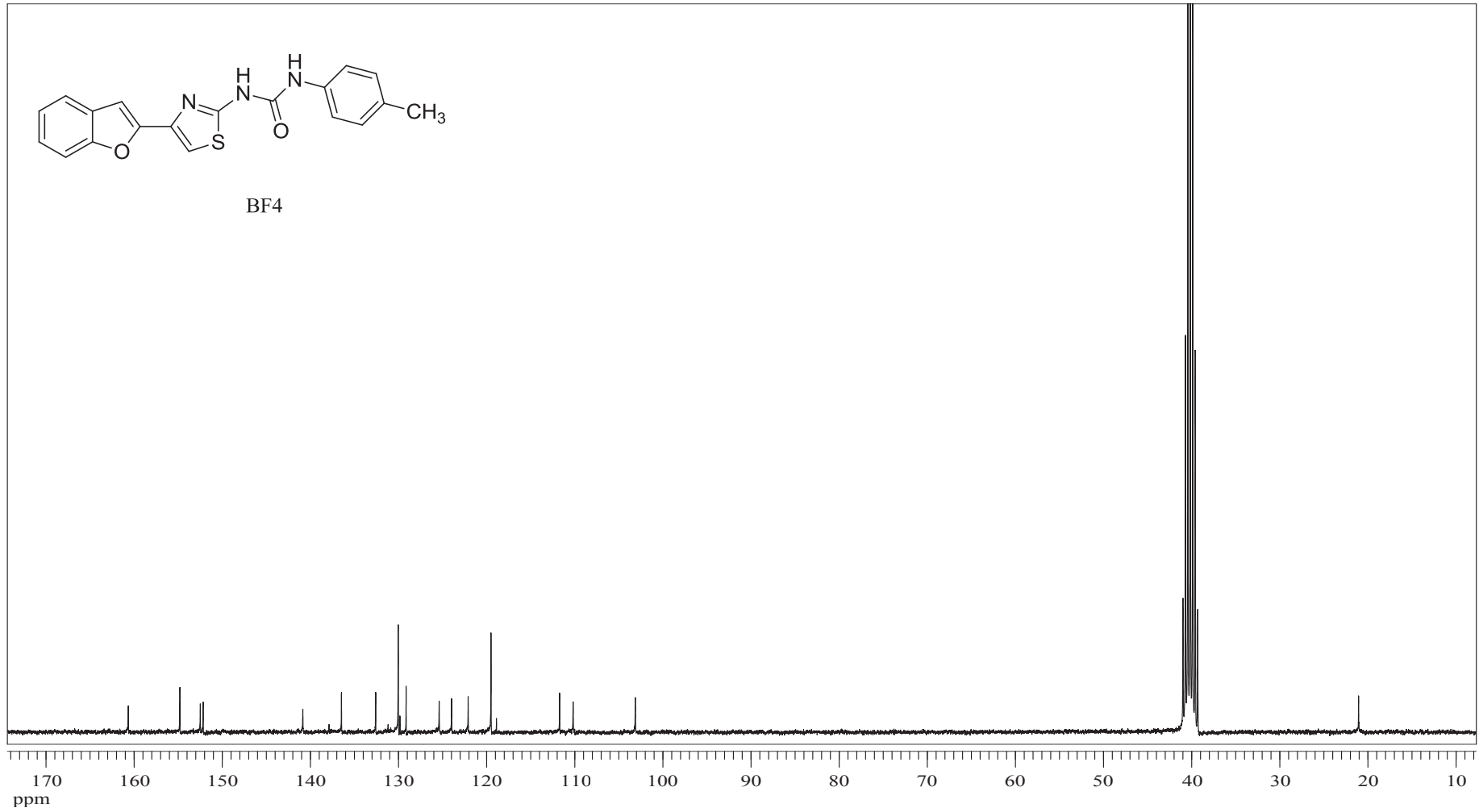


EK 97: BF3 numaralı bileşğin MS spektrumu

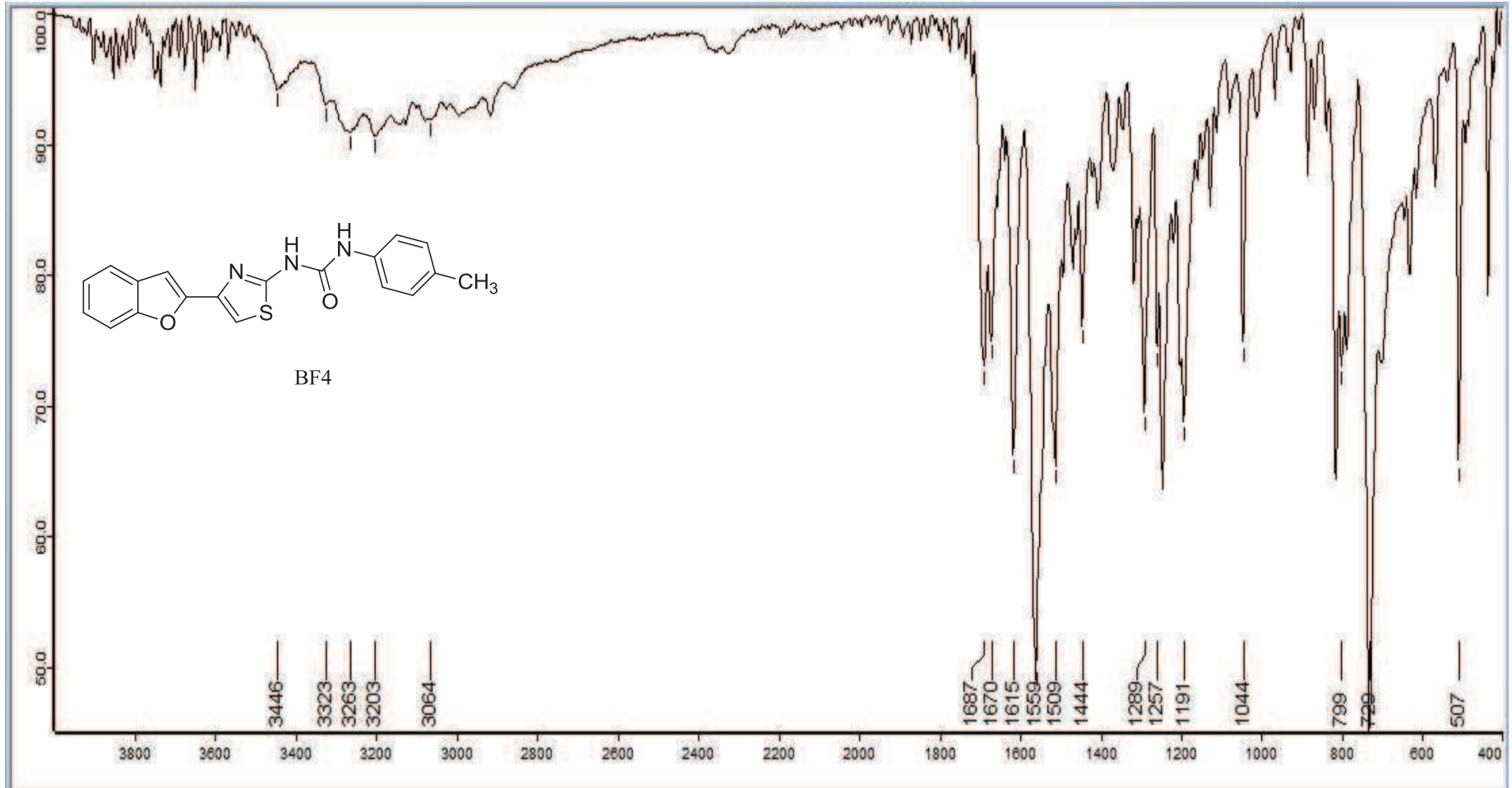


EK 98: BF4 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

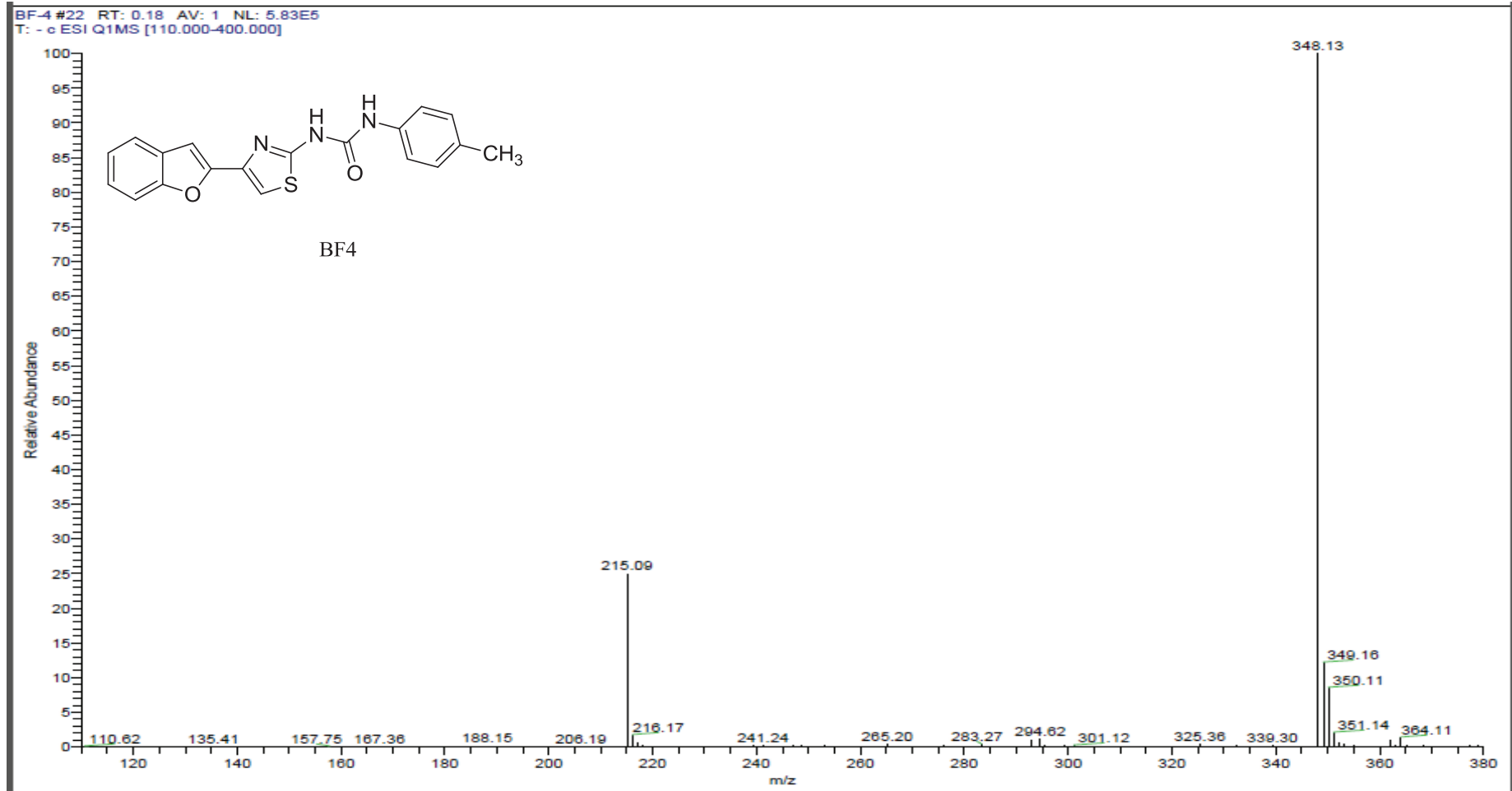
EK 99: BF4 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

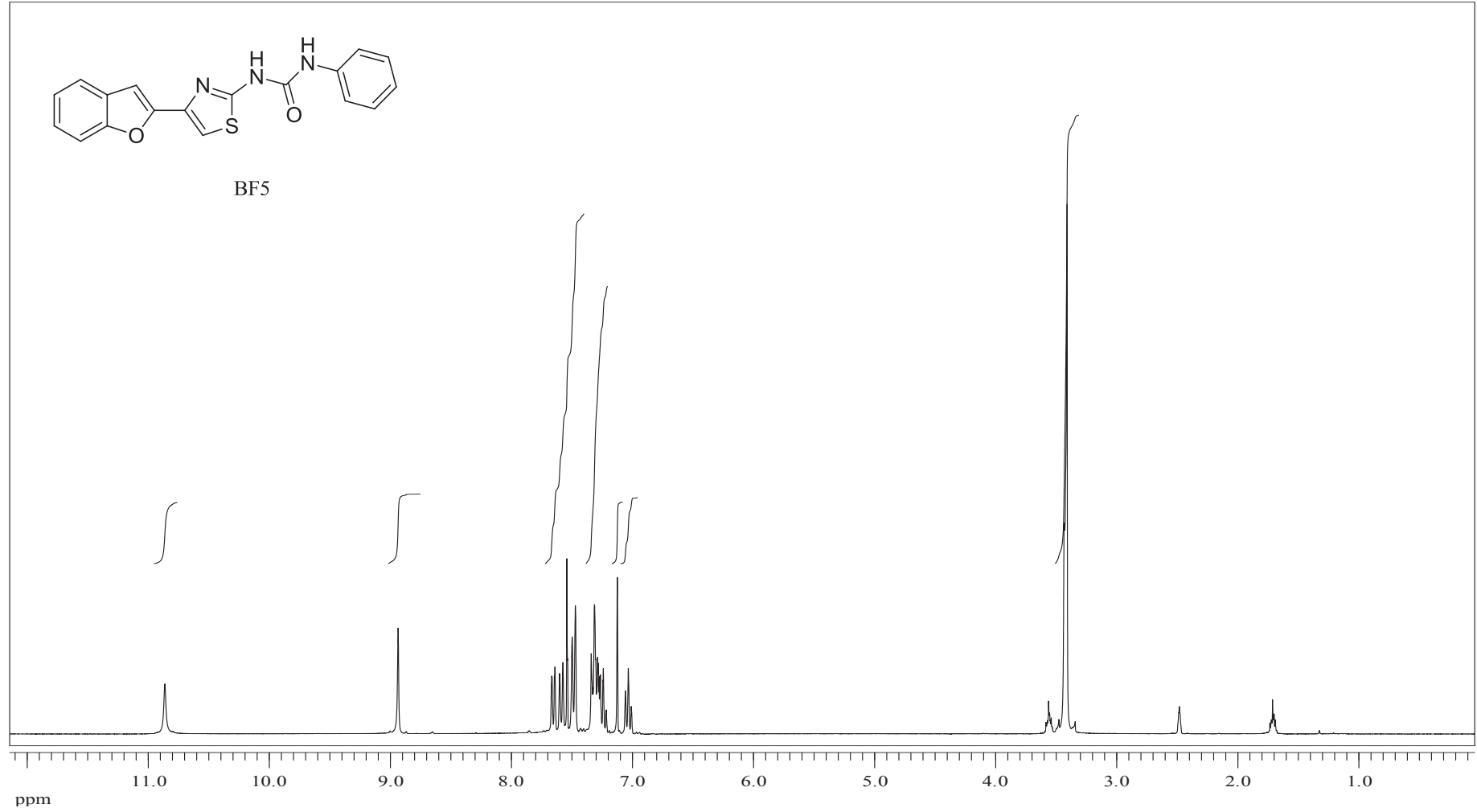


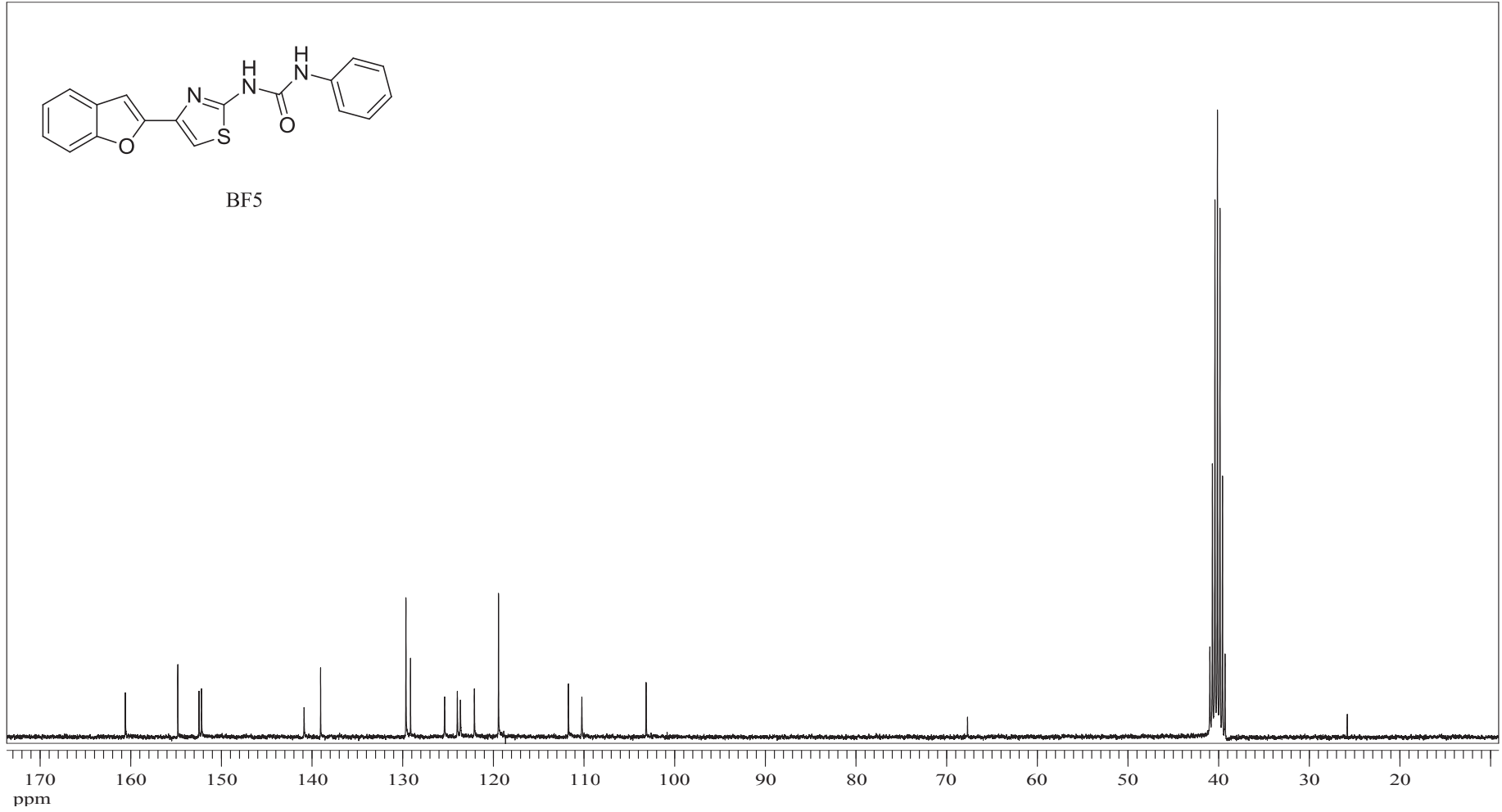
EK 100: BF4 numaralı bileşiğin IR spektrumu



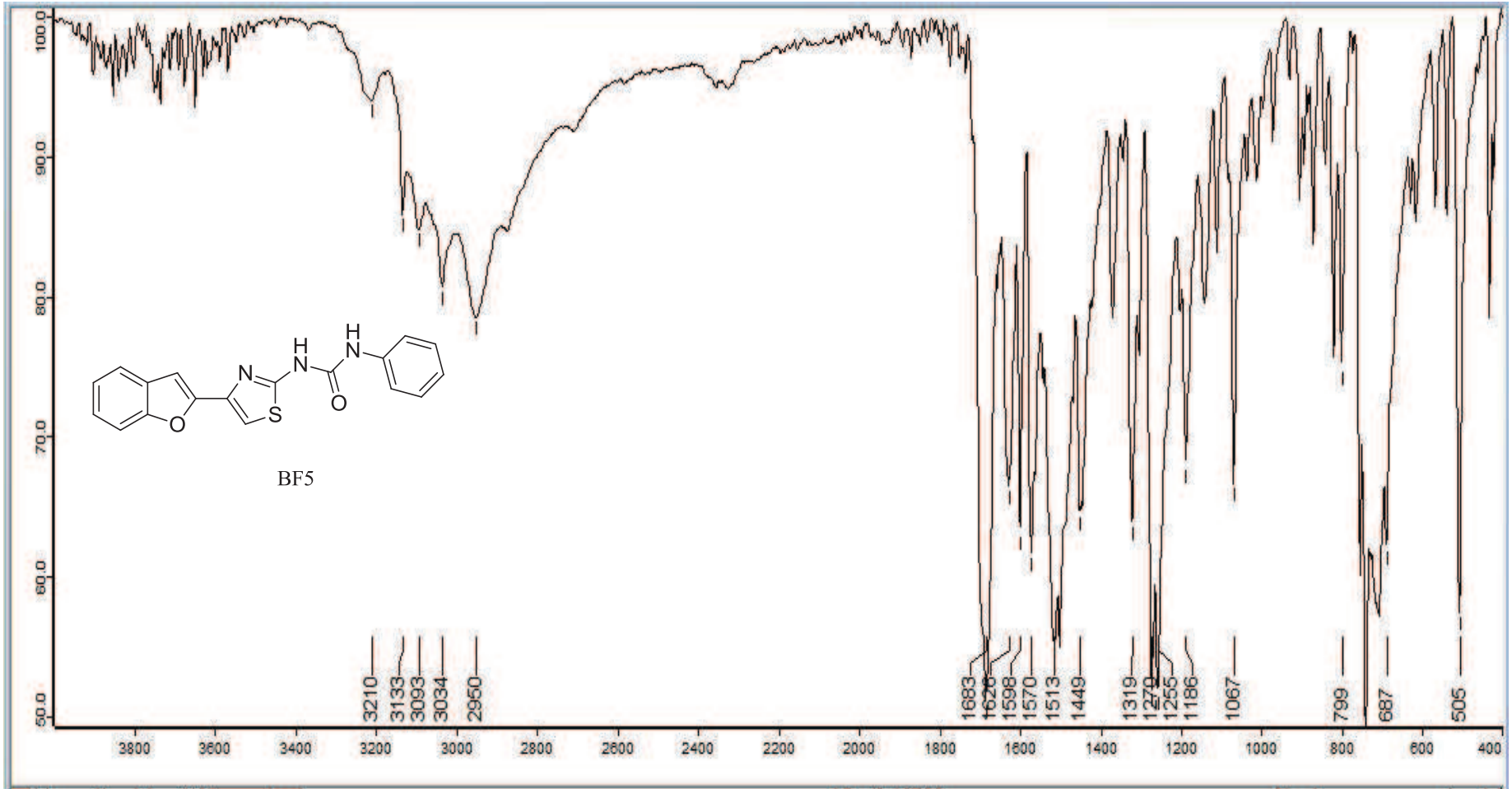
EK 101: BF4 numaralı bileşğin MS spektrumu



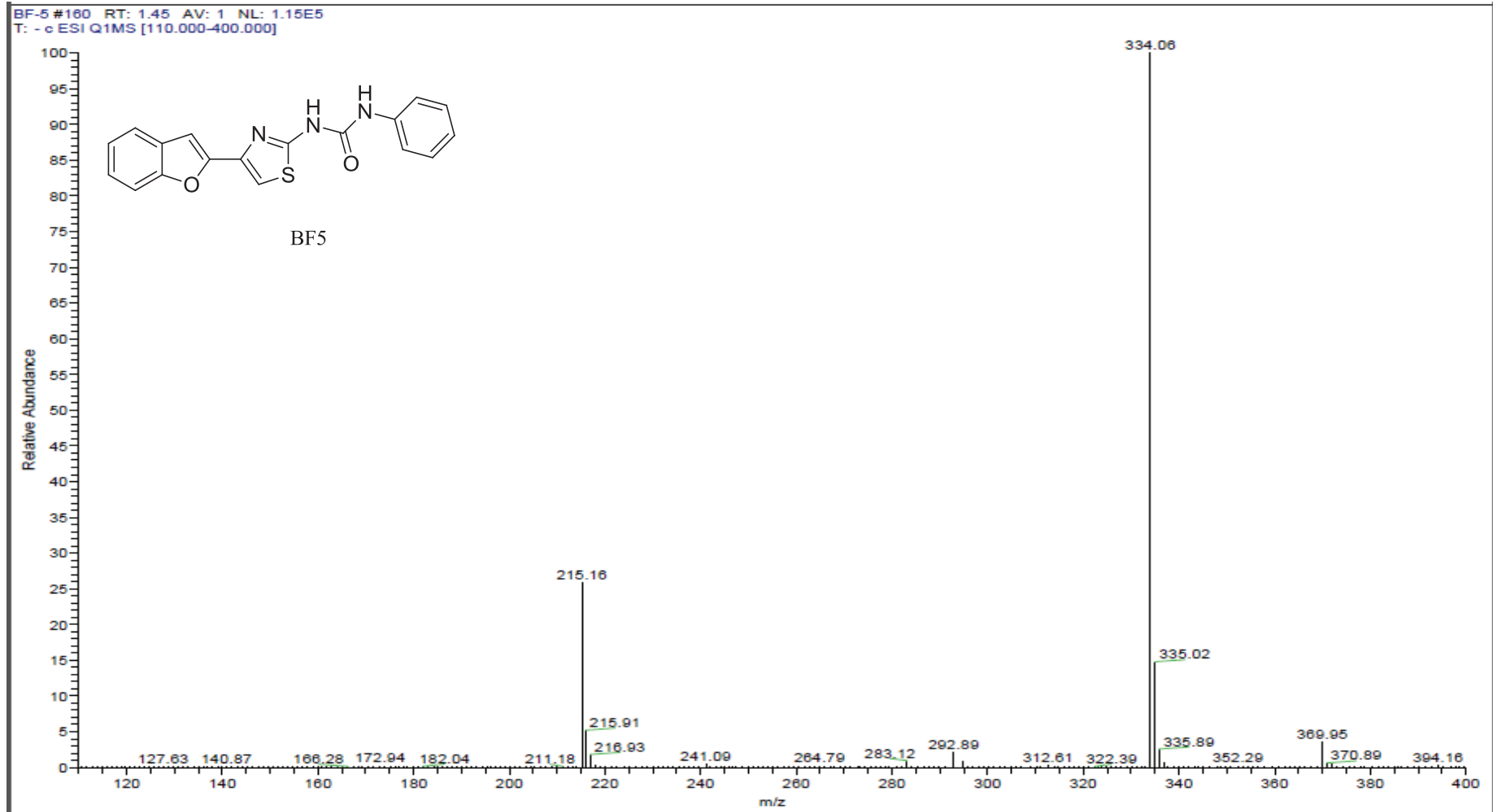
EK 102: BF5 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

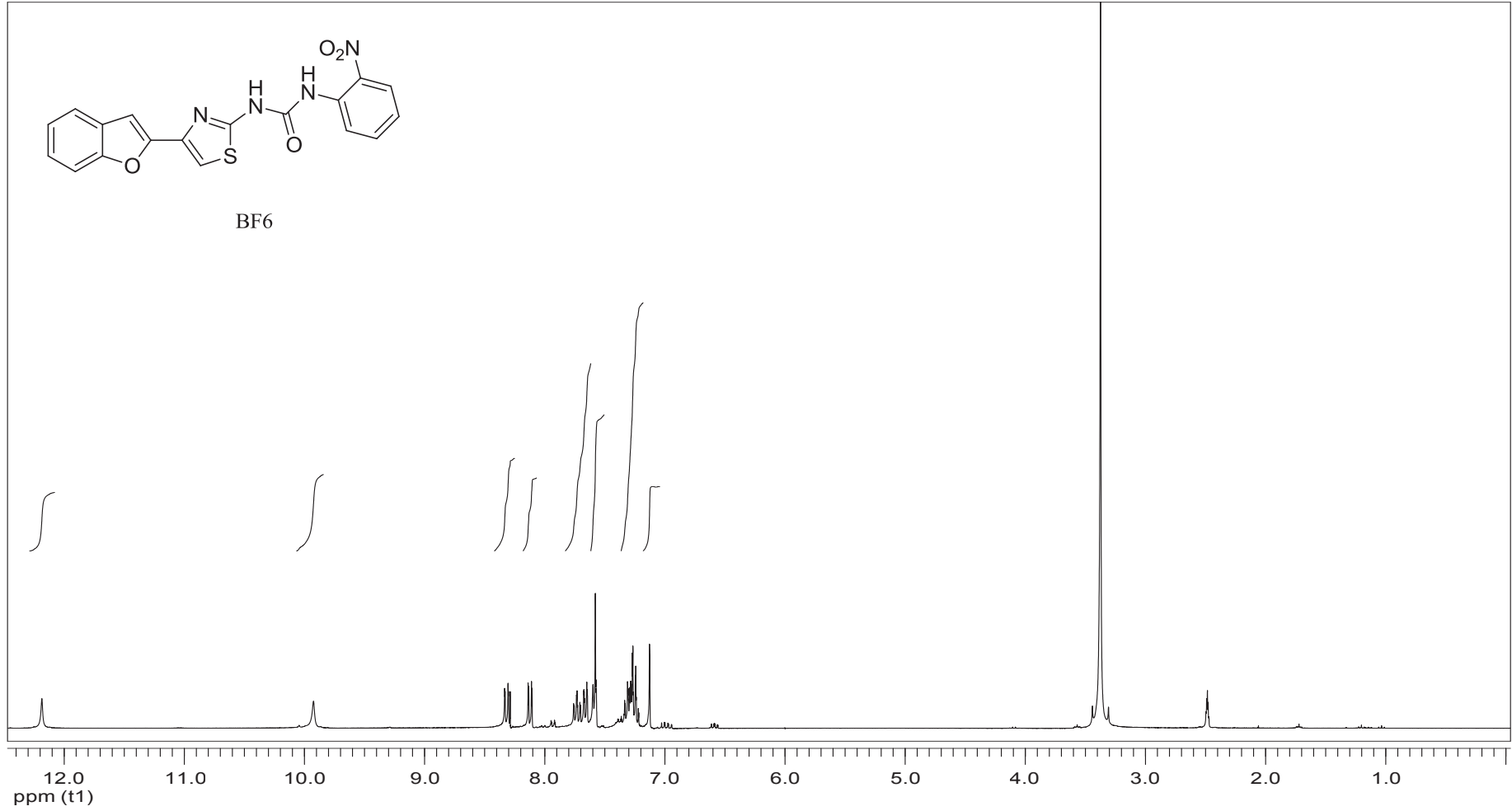
EK 103: BF5 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

EK 104: BF5 numaralı bileşğin IR spektrumu

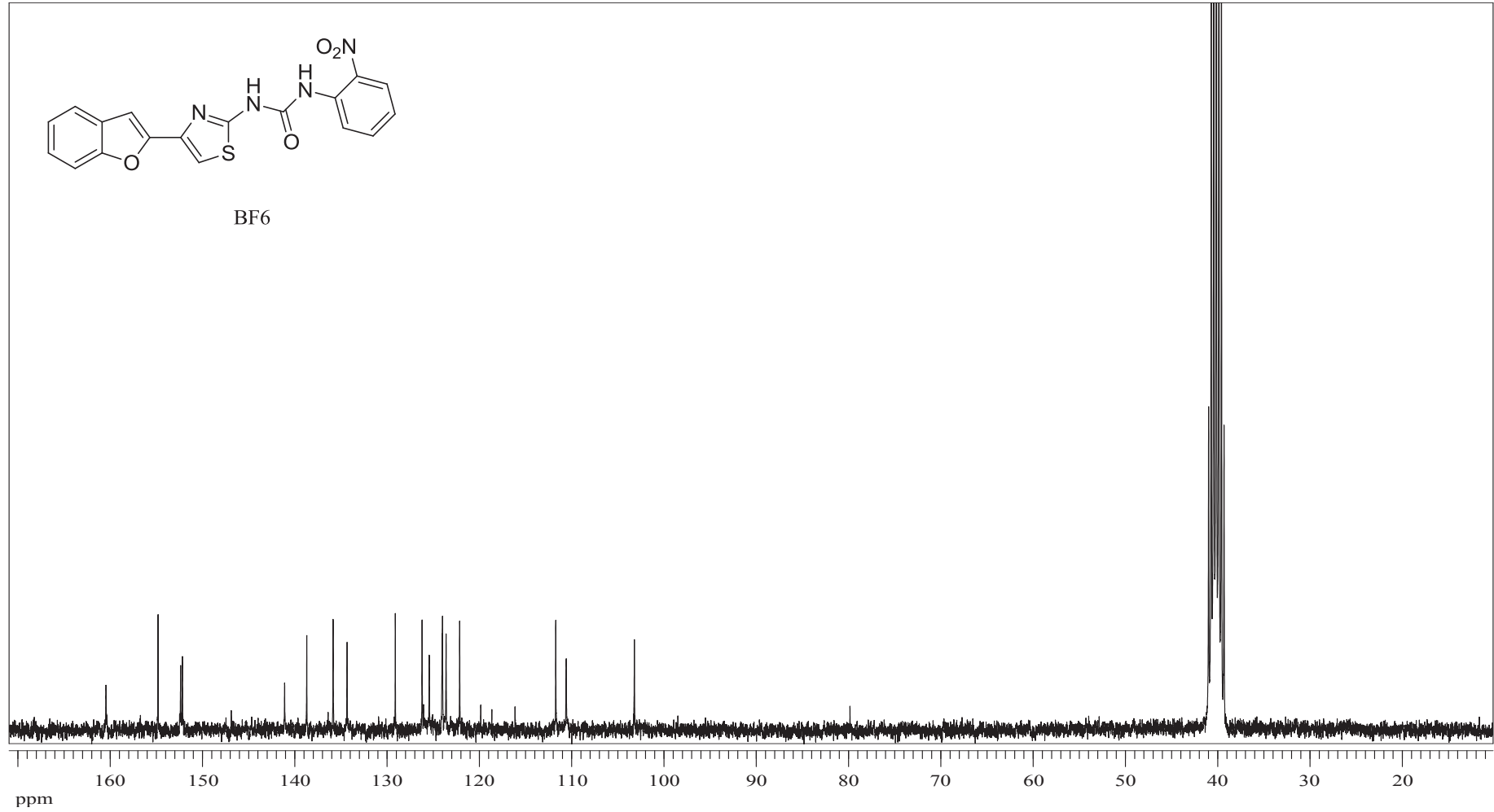


EK 105: BF5 numaralı bileşğin MS spektrumu

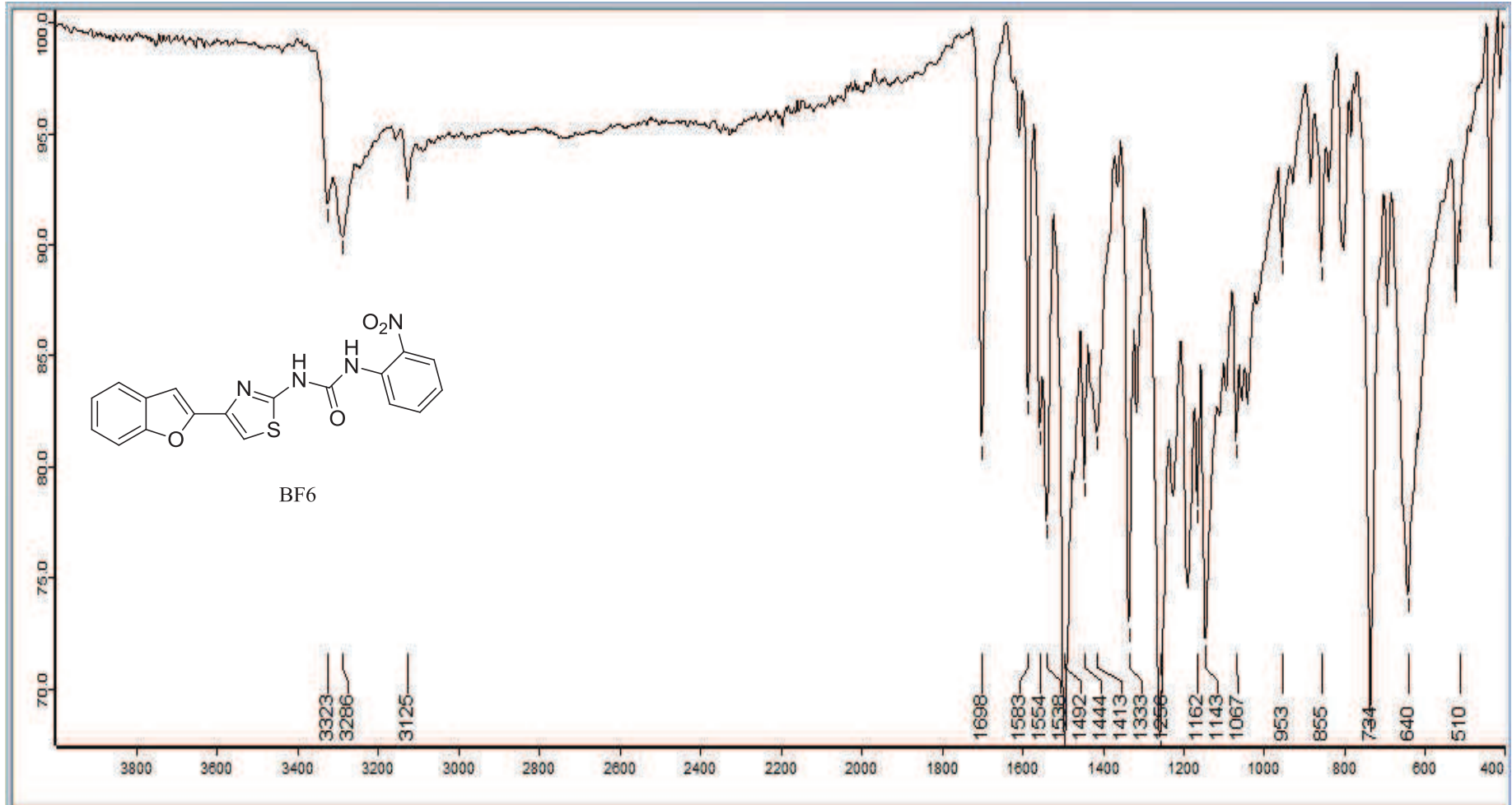


EK 106: BF6 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

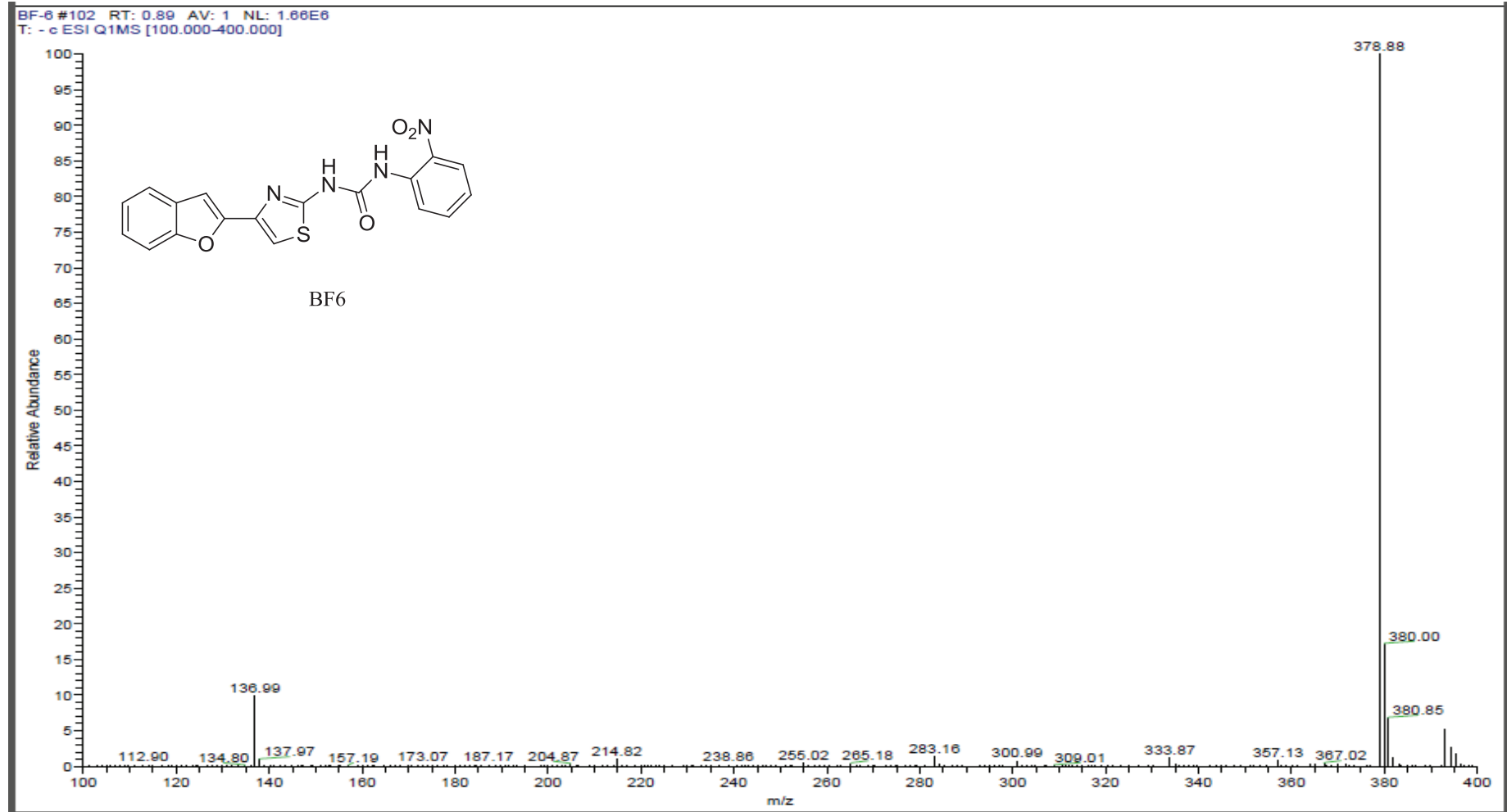
EK 107: BF6 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

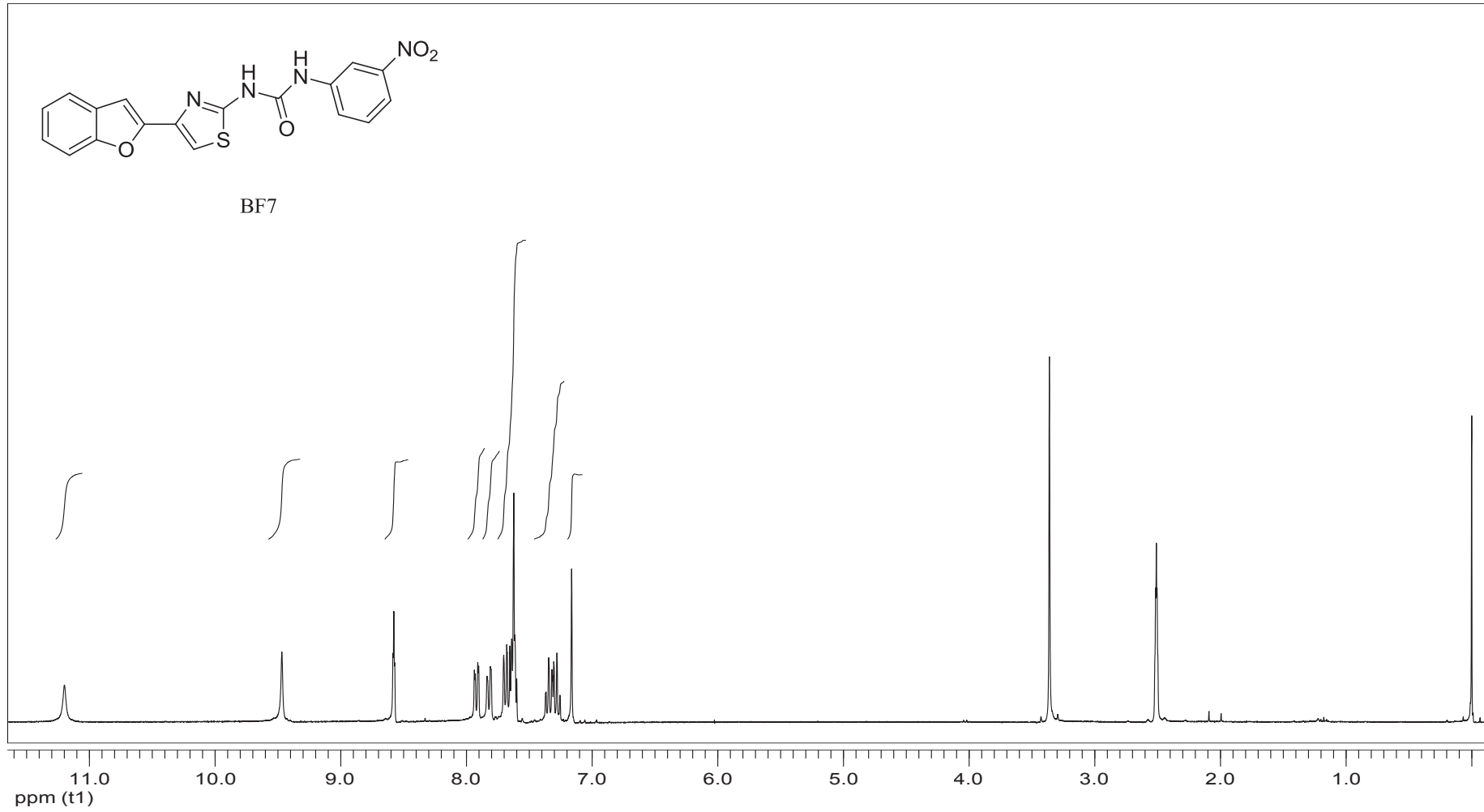


EK 108: BF6 numaralı bileşğin IR spektrumu

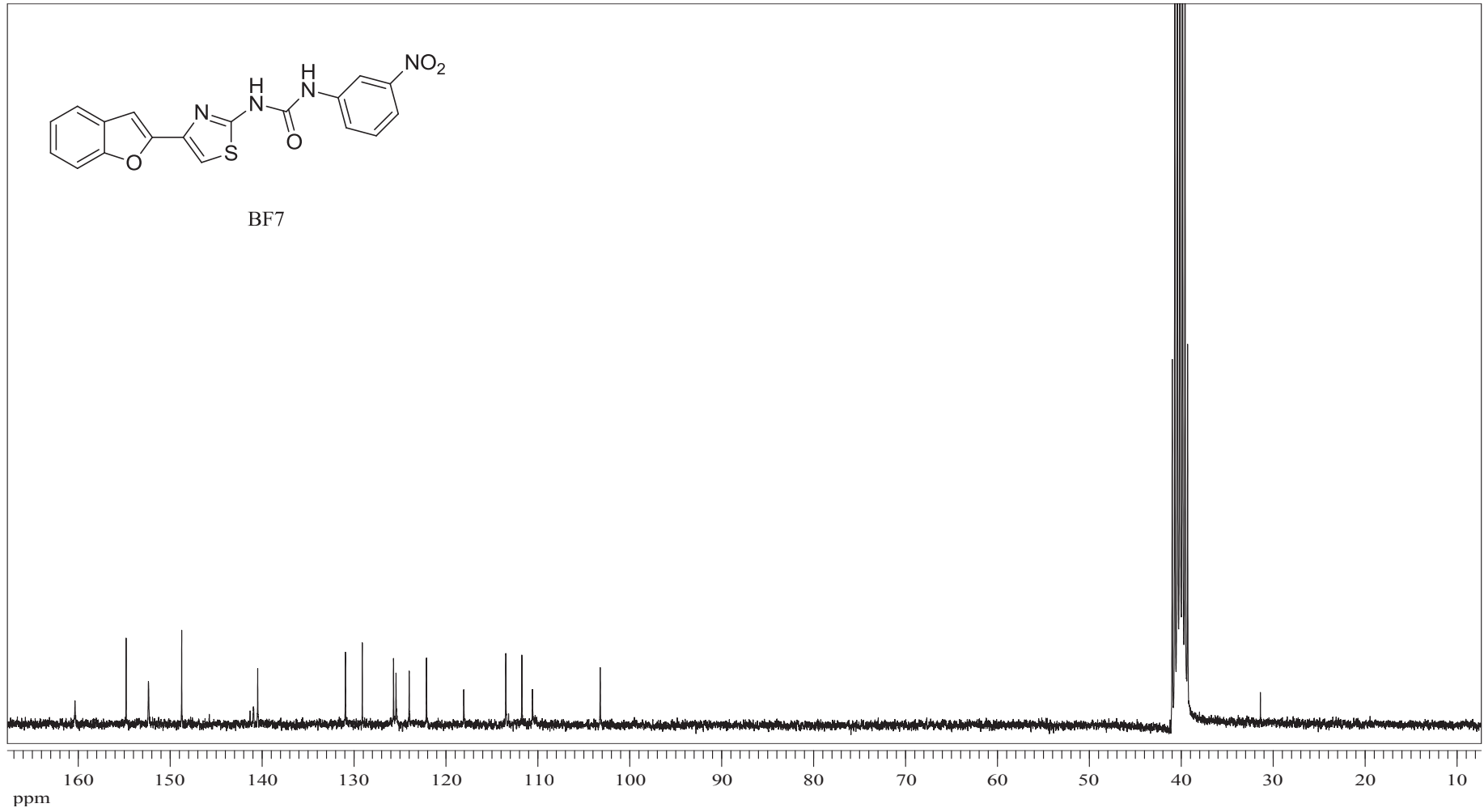


EK 109: BF6 numaralı bileşin MS spektrumu

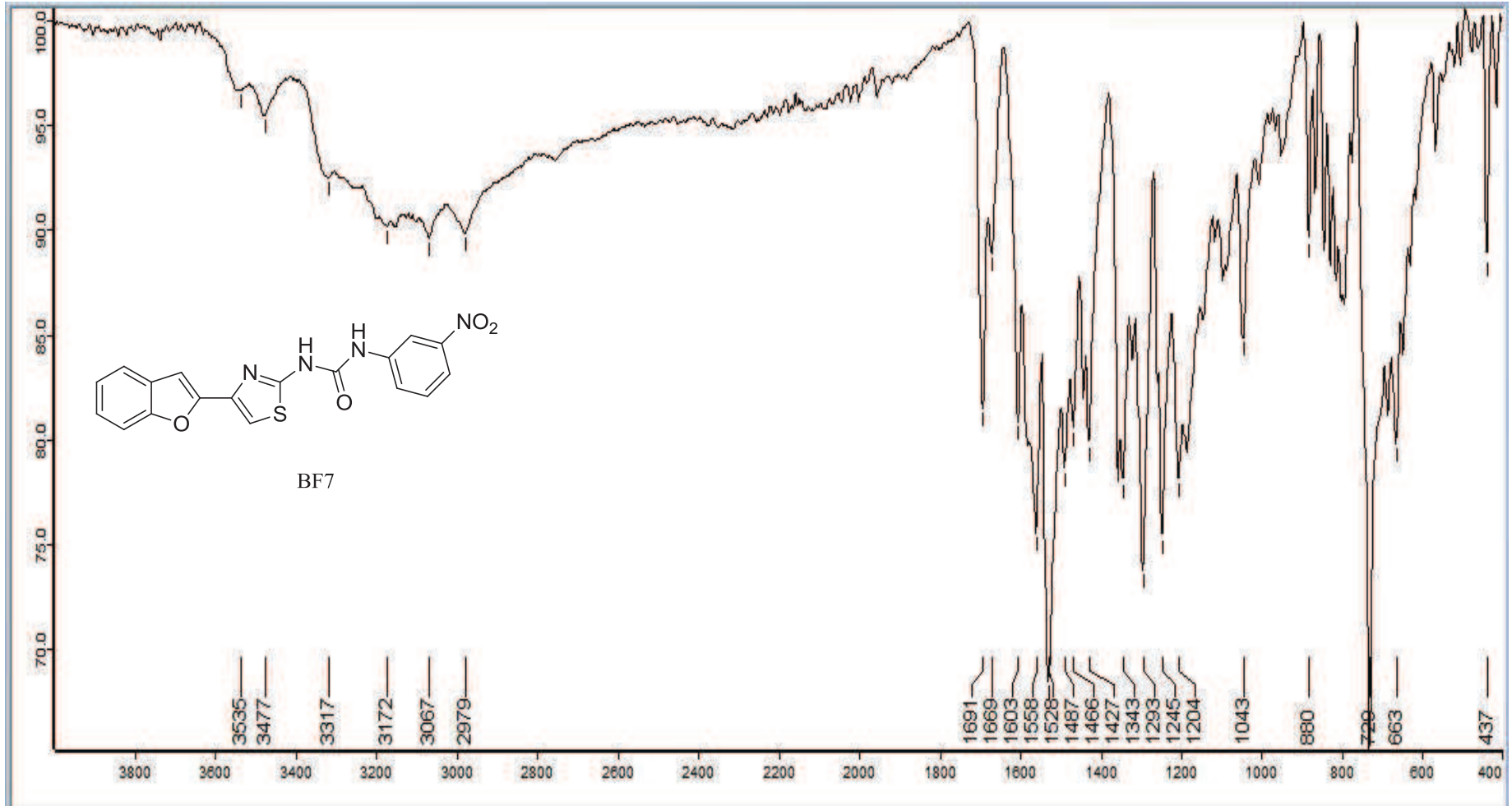


EK 110: BF7 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

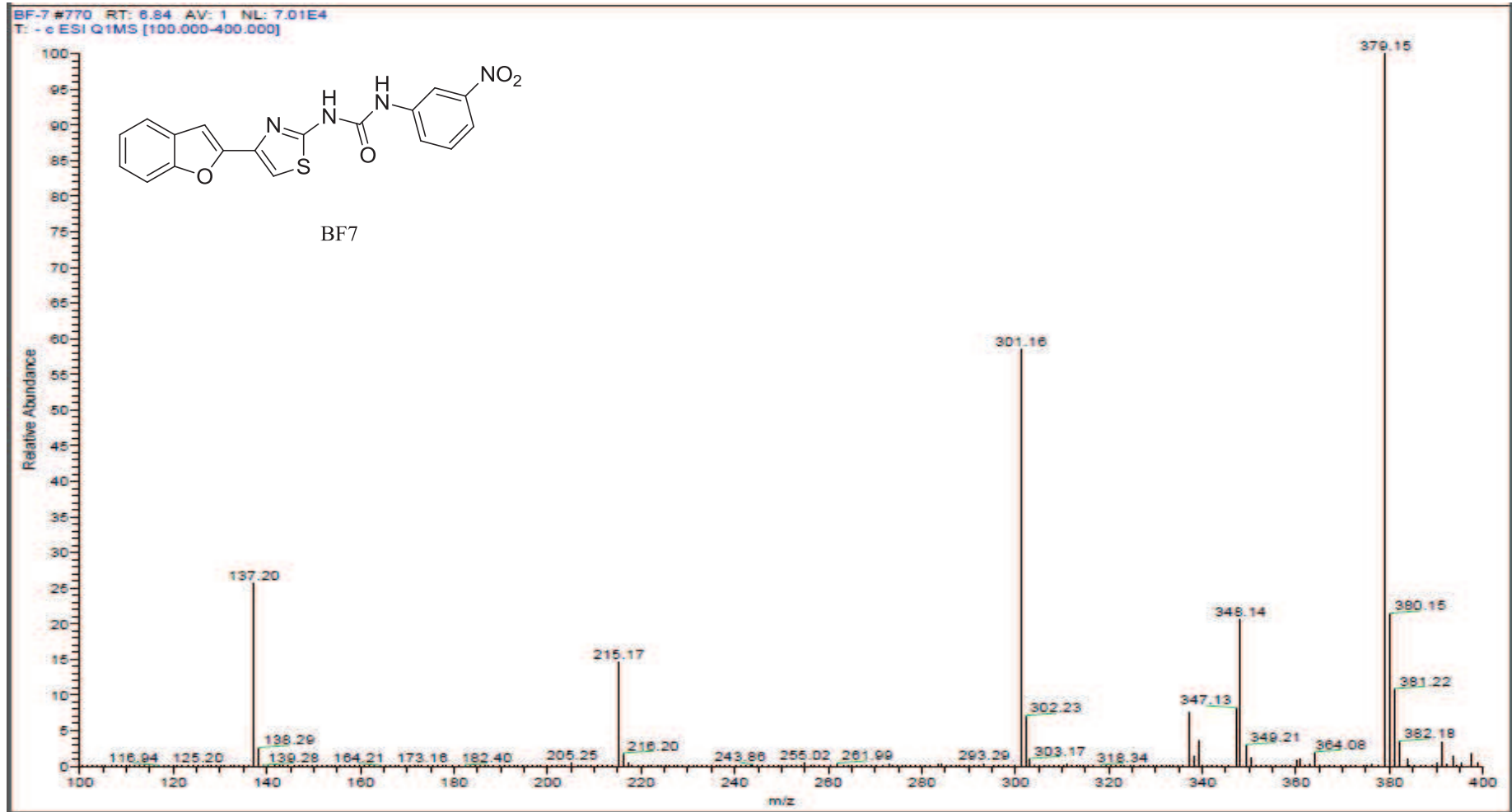
EK 111: BF7 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

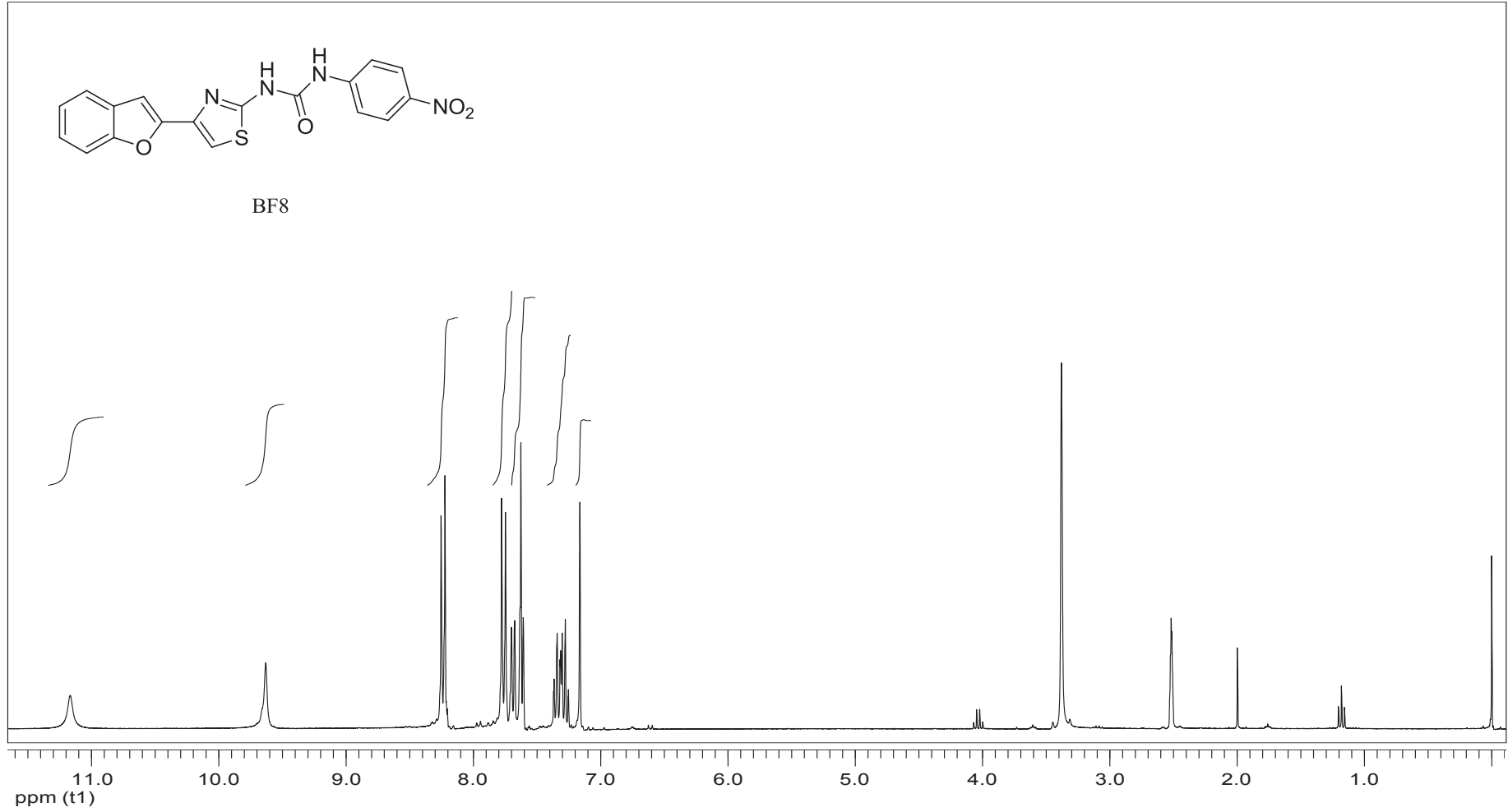


EK 112: BF7 numaralı bileşin IR spektrumu

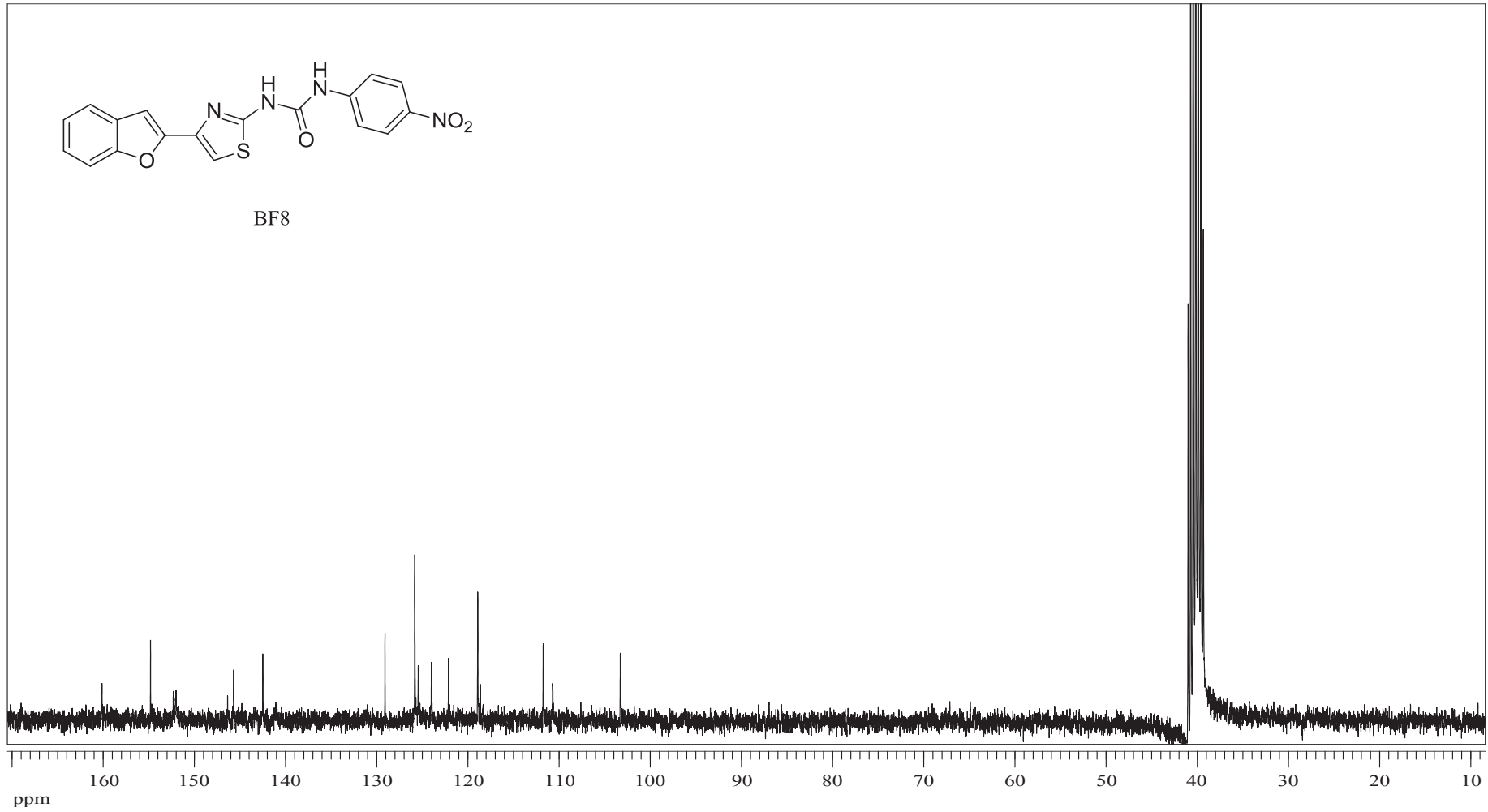


EK 113: BF7 numaralı bileşiğin MS spektrumu

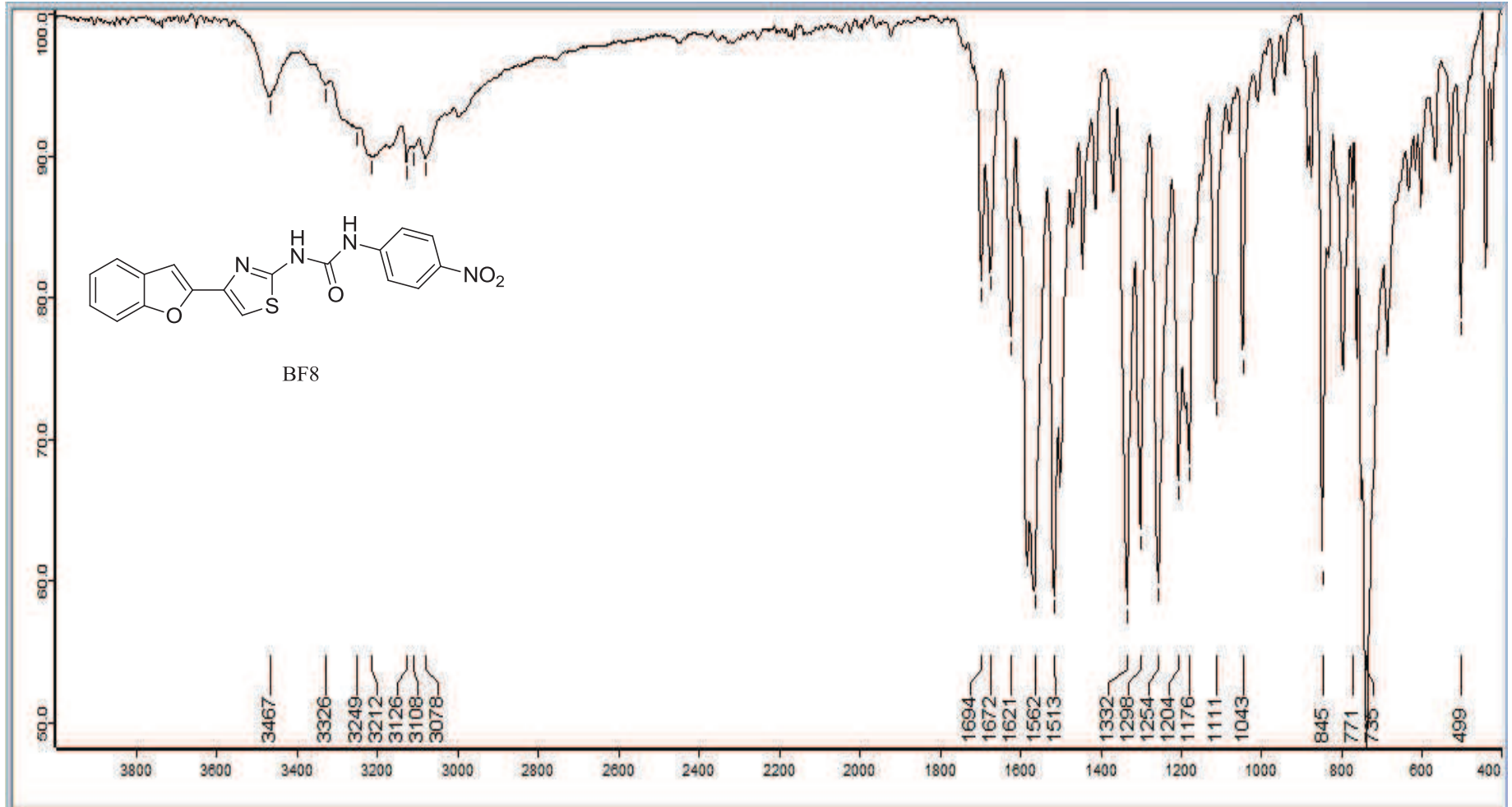


EK 114: BF8 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

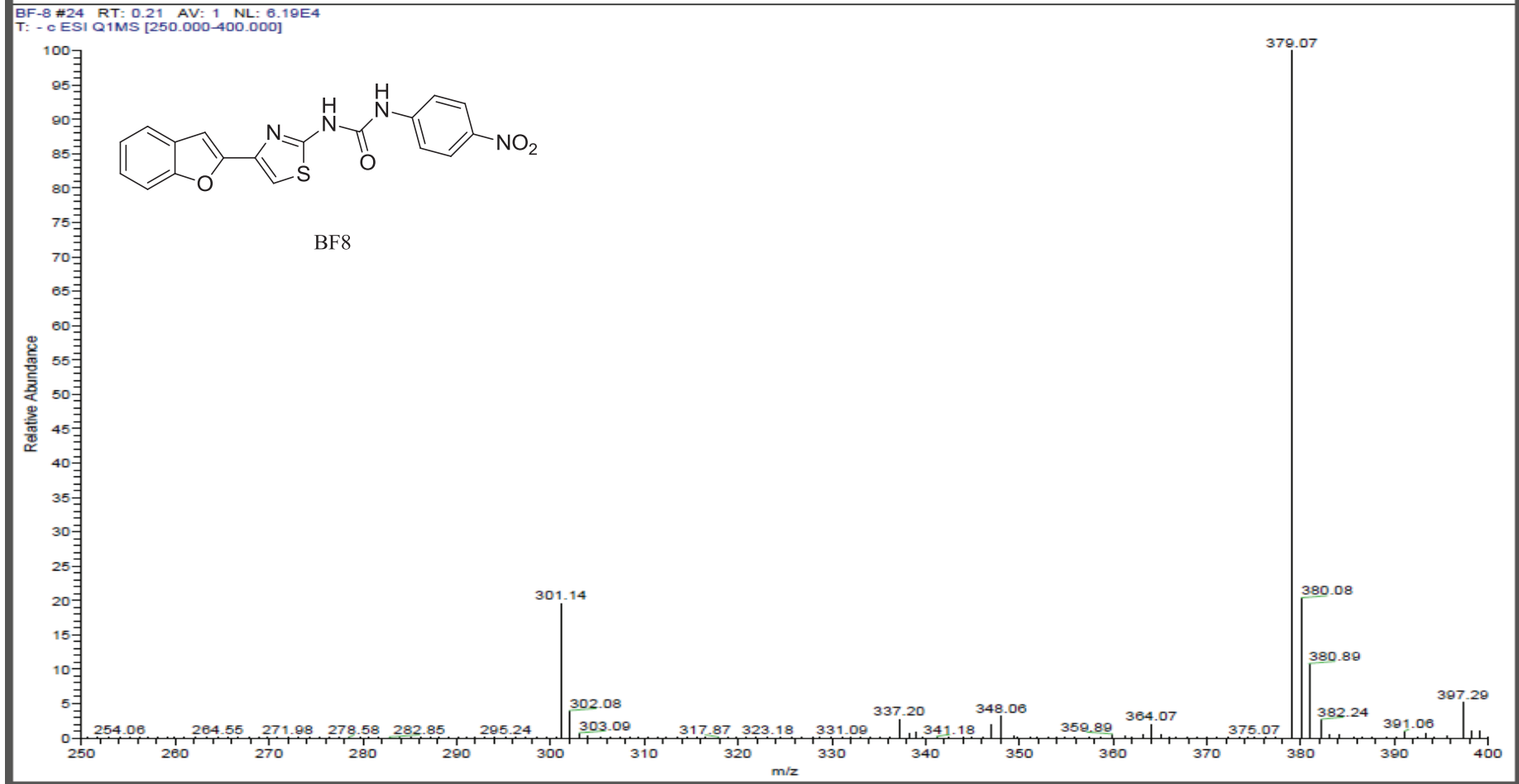
EK 115: BF8 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

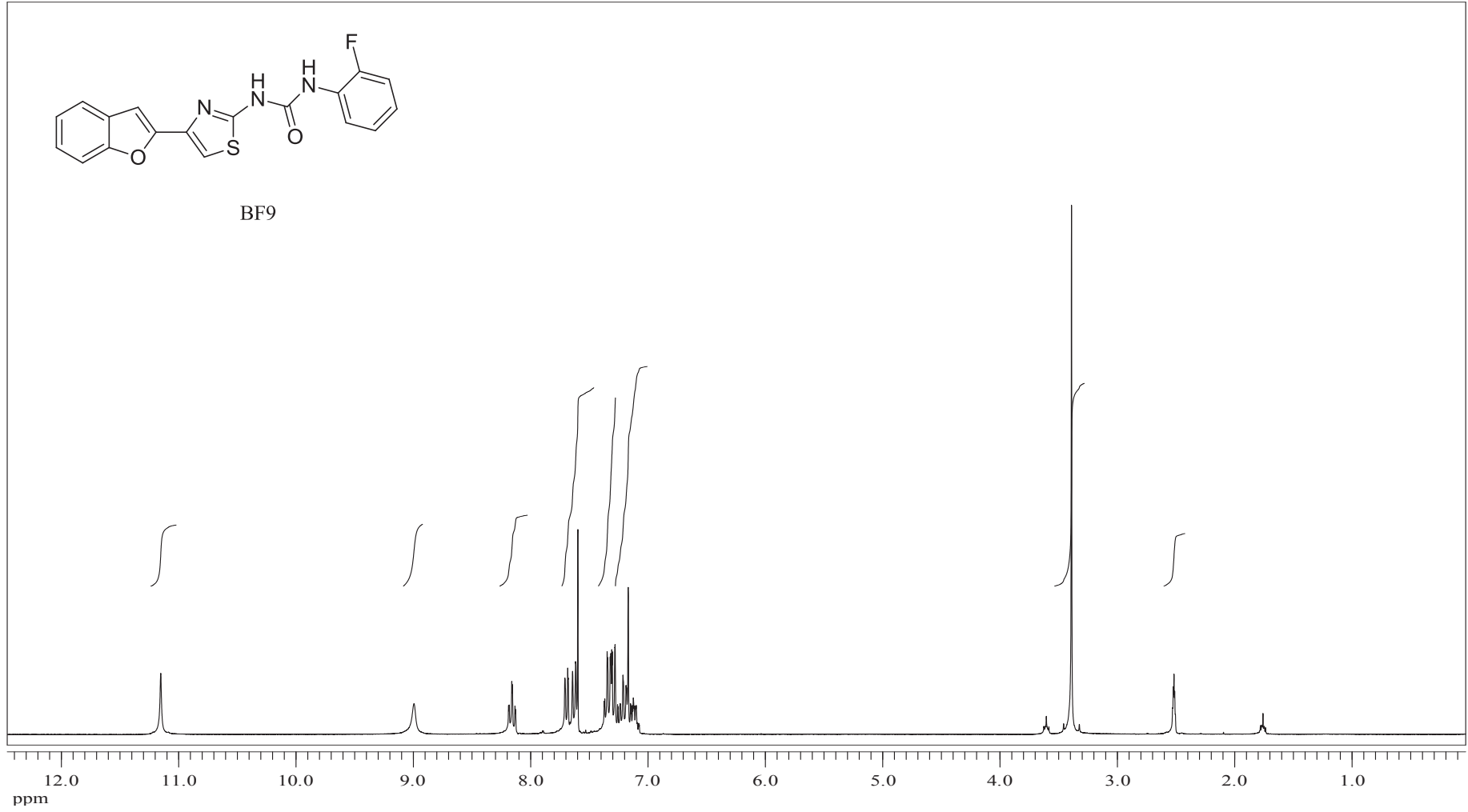


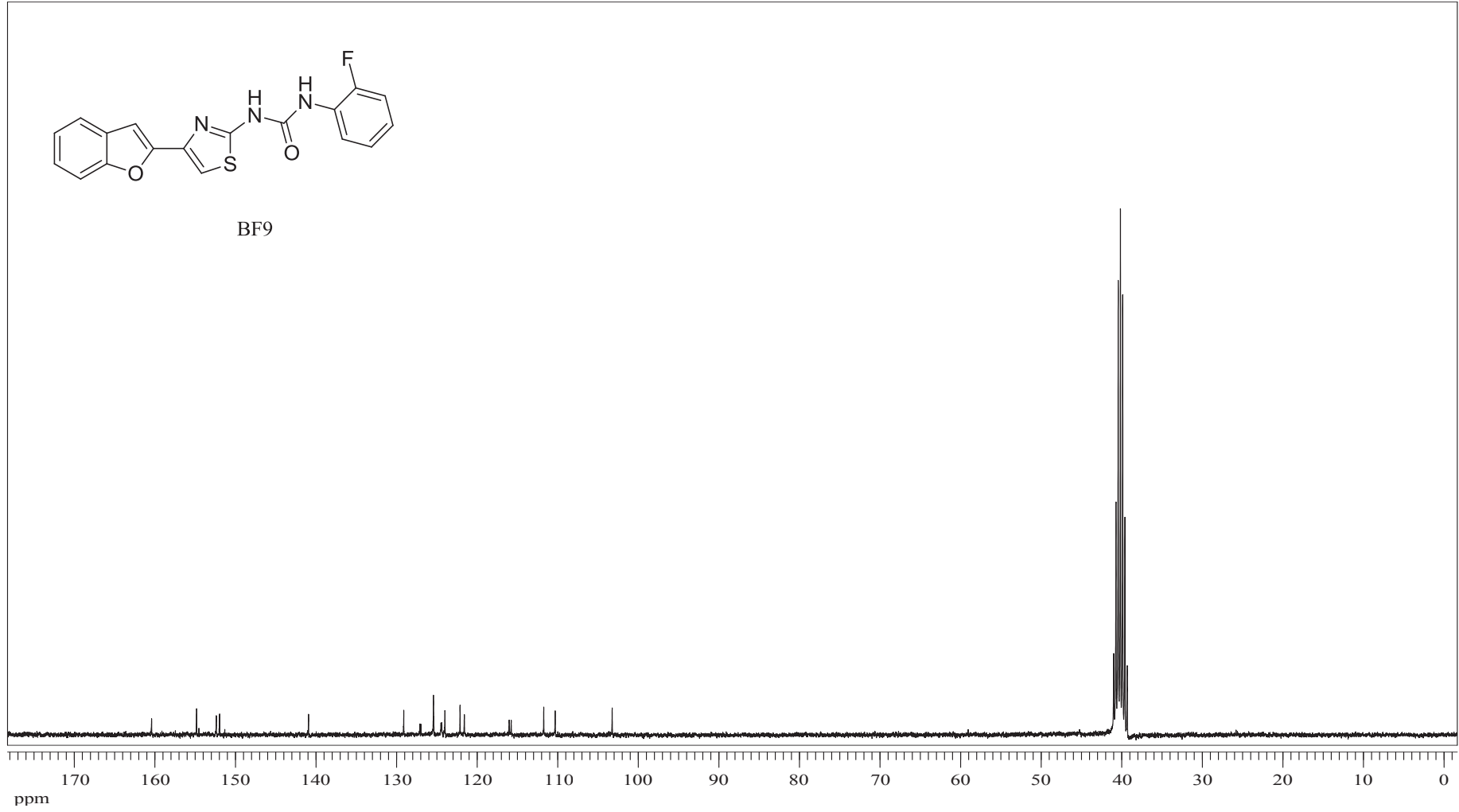
EK 116: BF8 numaralı bileşğin IR spektrumu



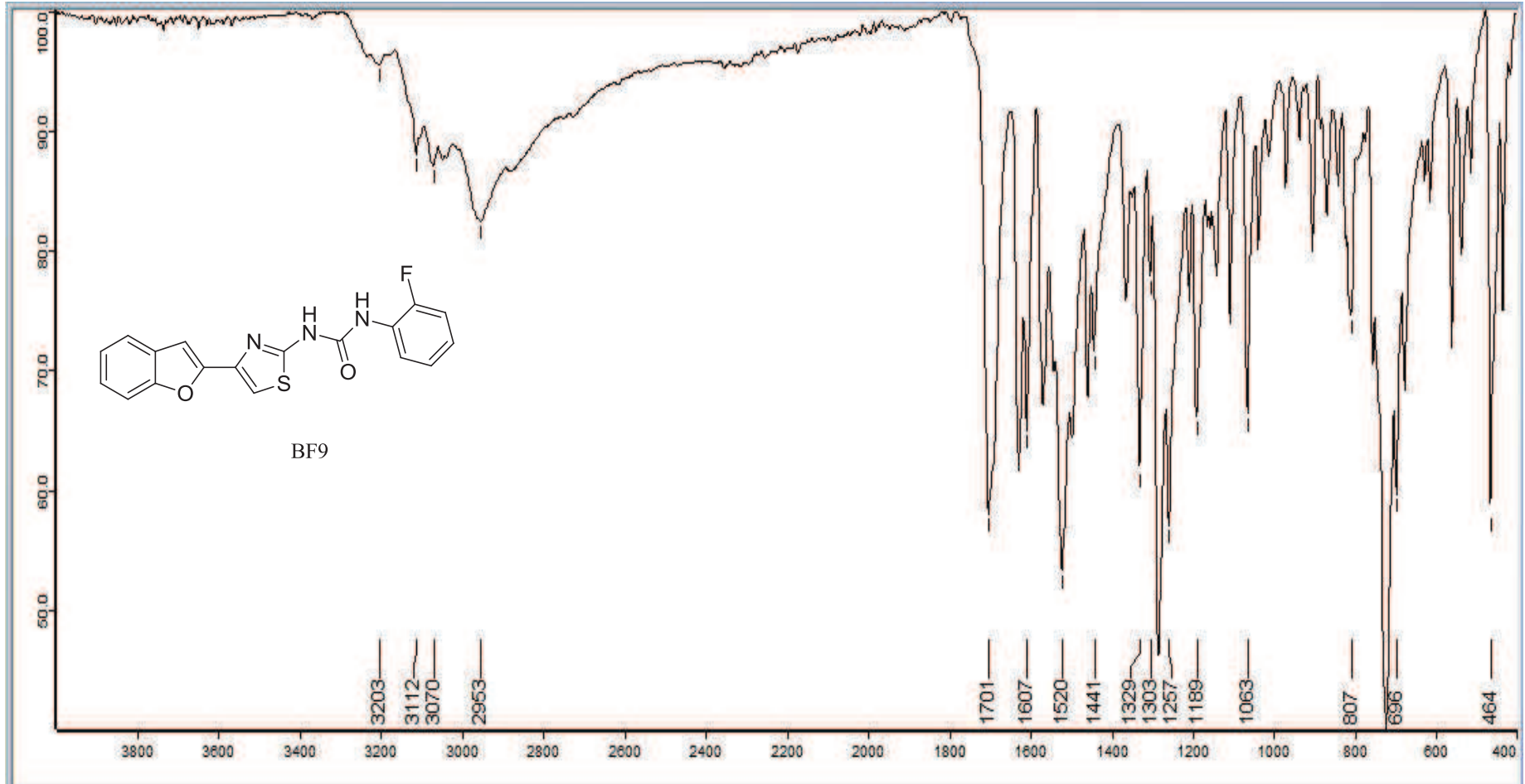
EK 117: BF8 numaralı bileşiğin MS spektrumu



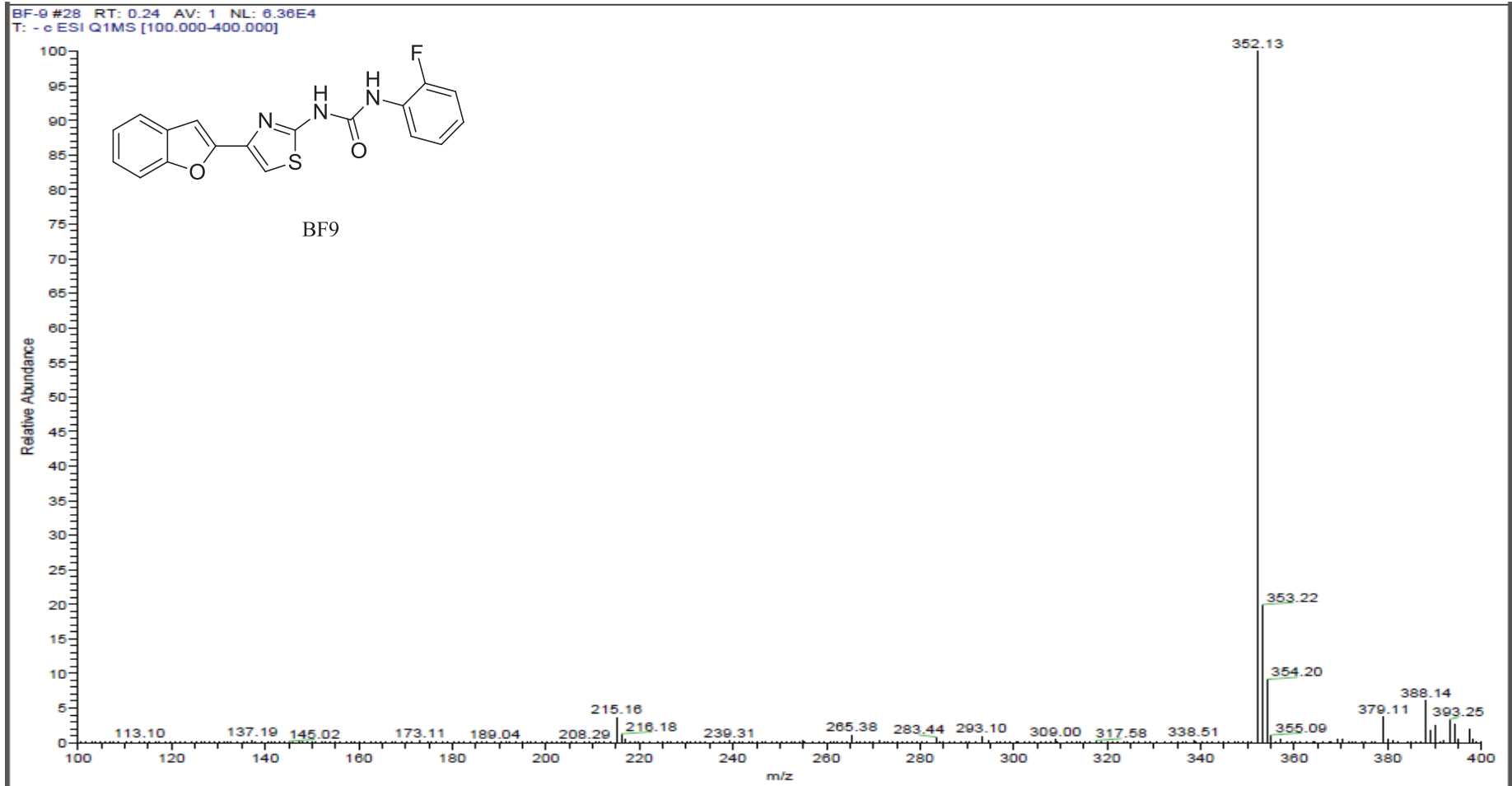
EK 118: BF9 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

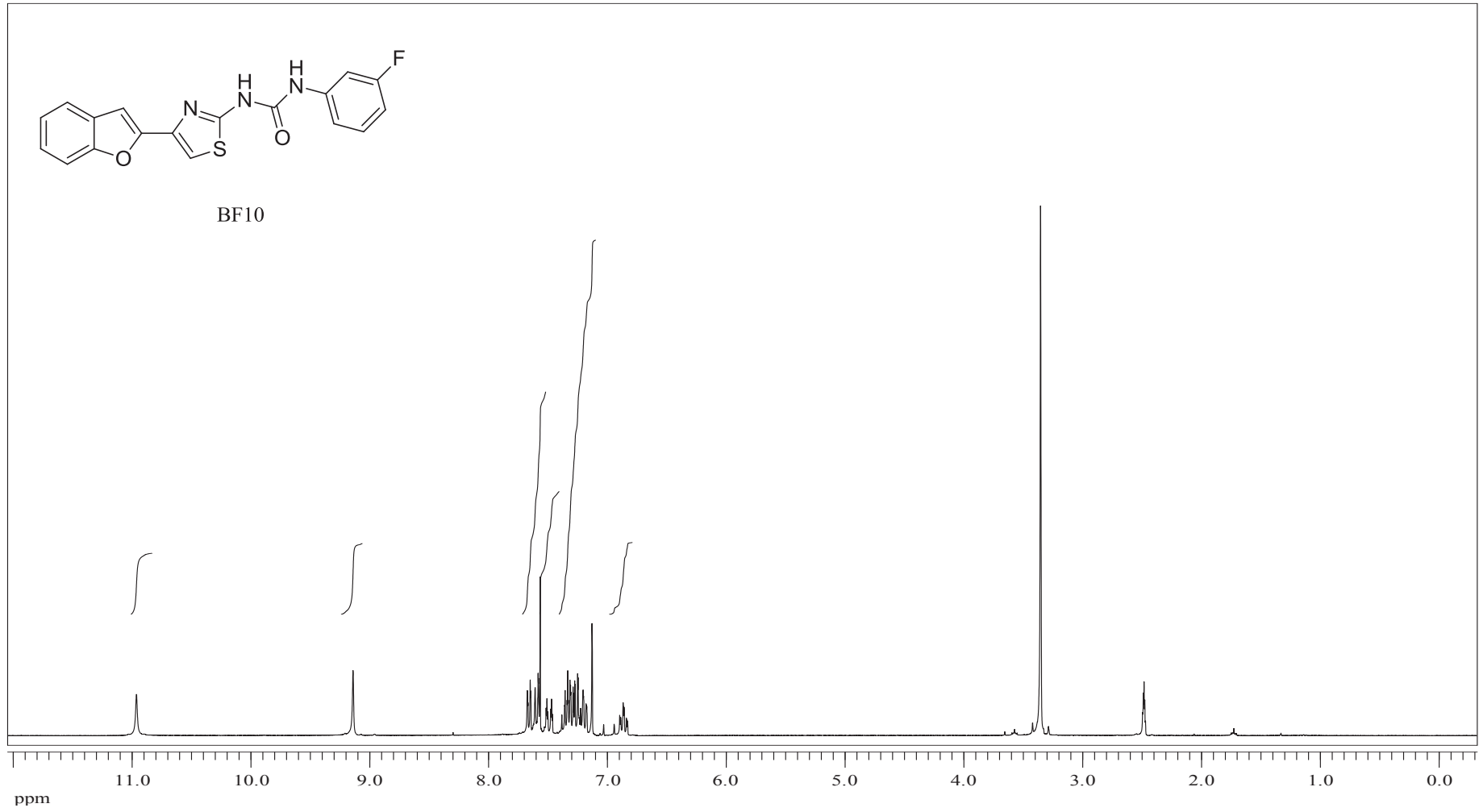
EK 119: BF9 numaralı bileşin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d6)

EK 120: BF9 numaralı biesğin IR spektrumu

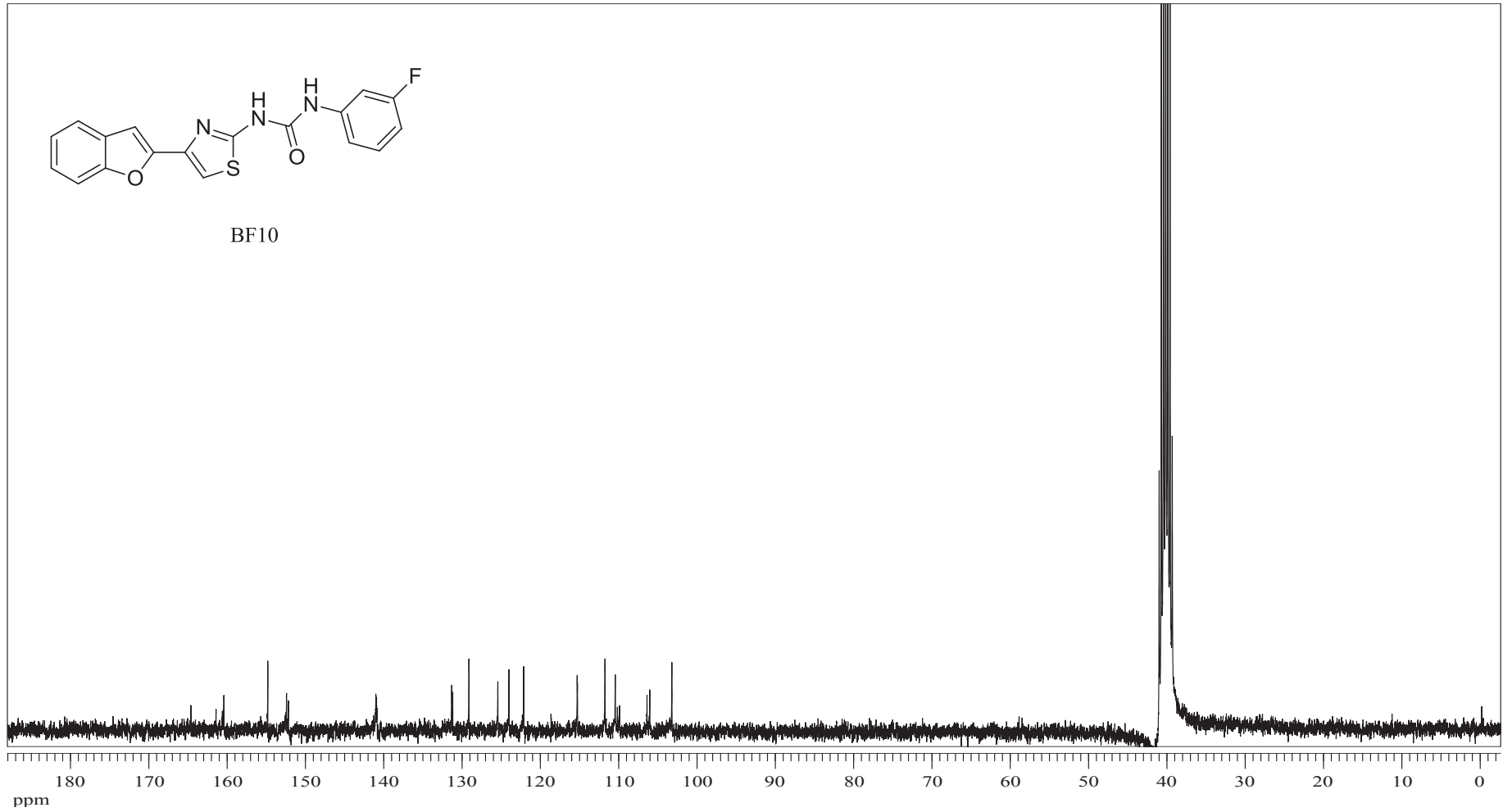


EK 121: BF9 numaralı bileşğin MS spektrumu

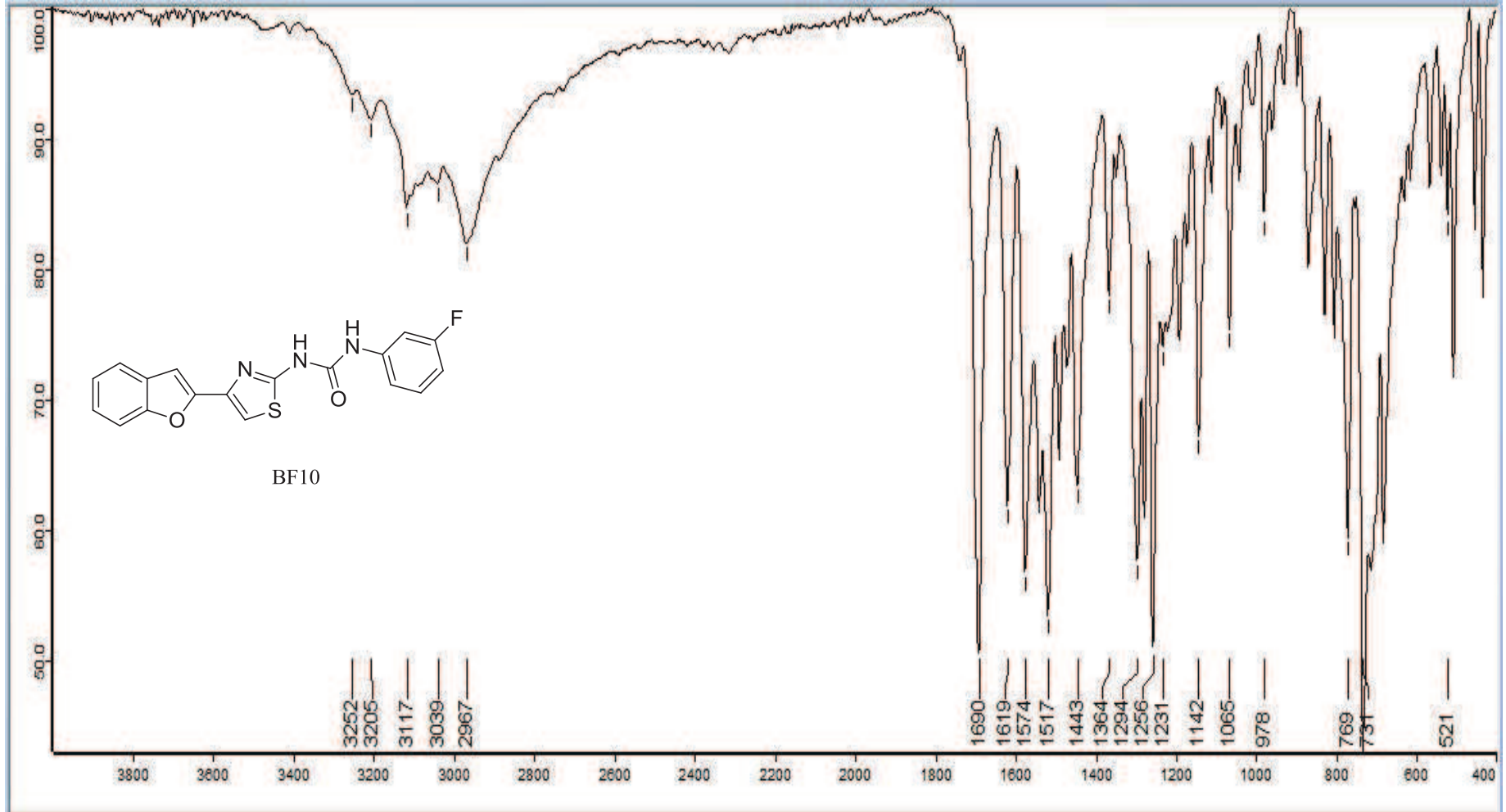


EK 122: BF10 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

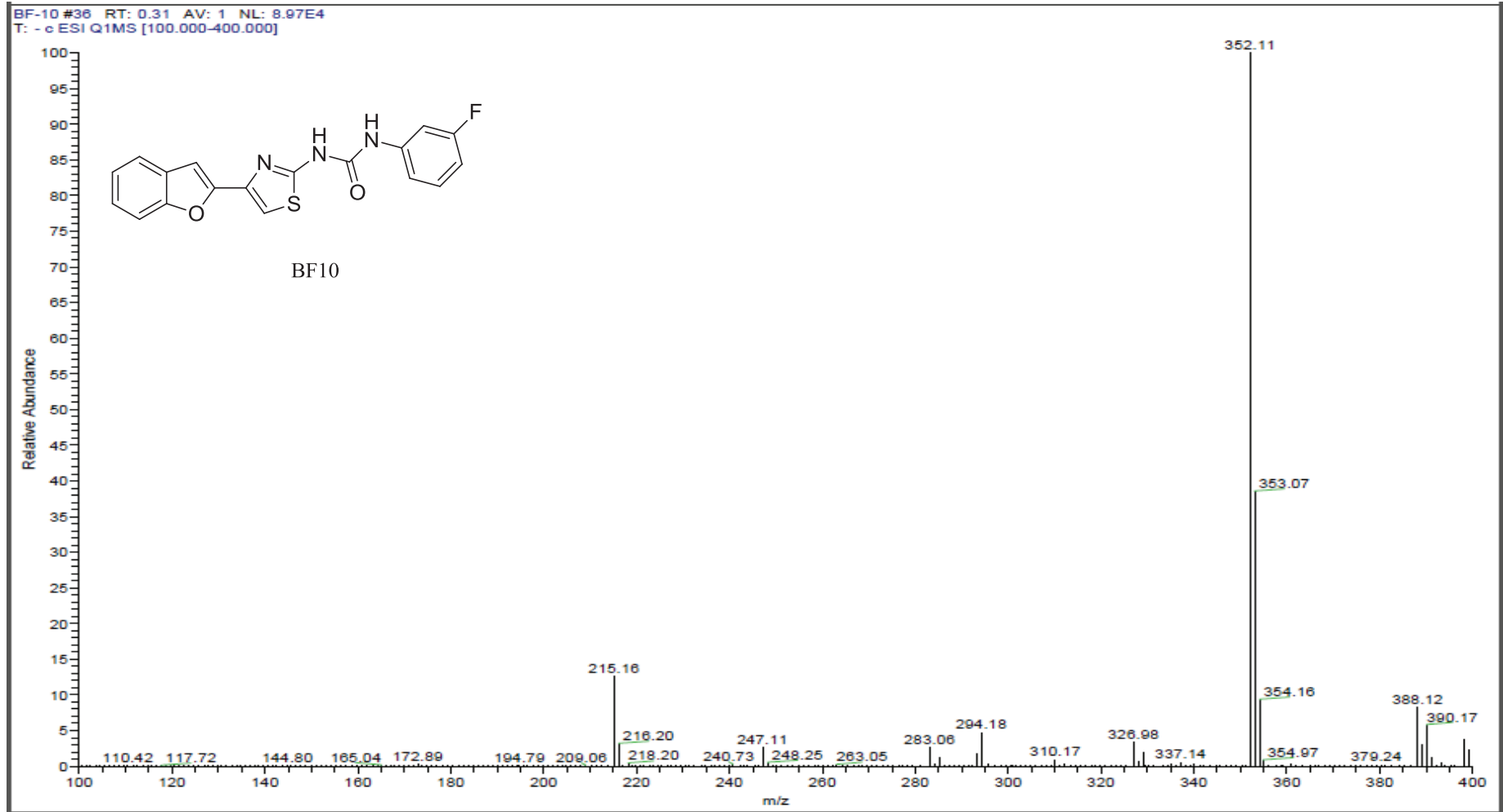
EK 123: BF10 numaralı bileşiğin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d₆)

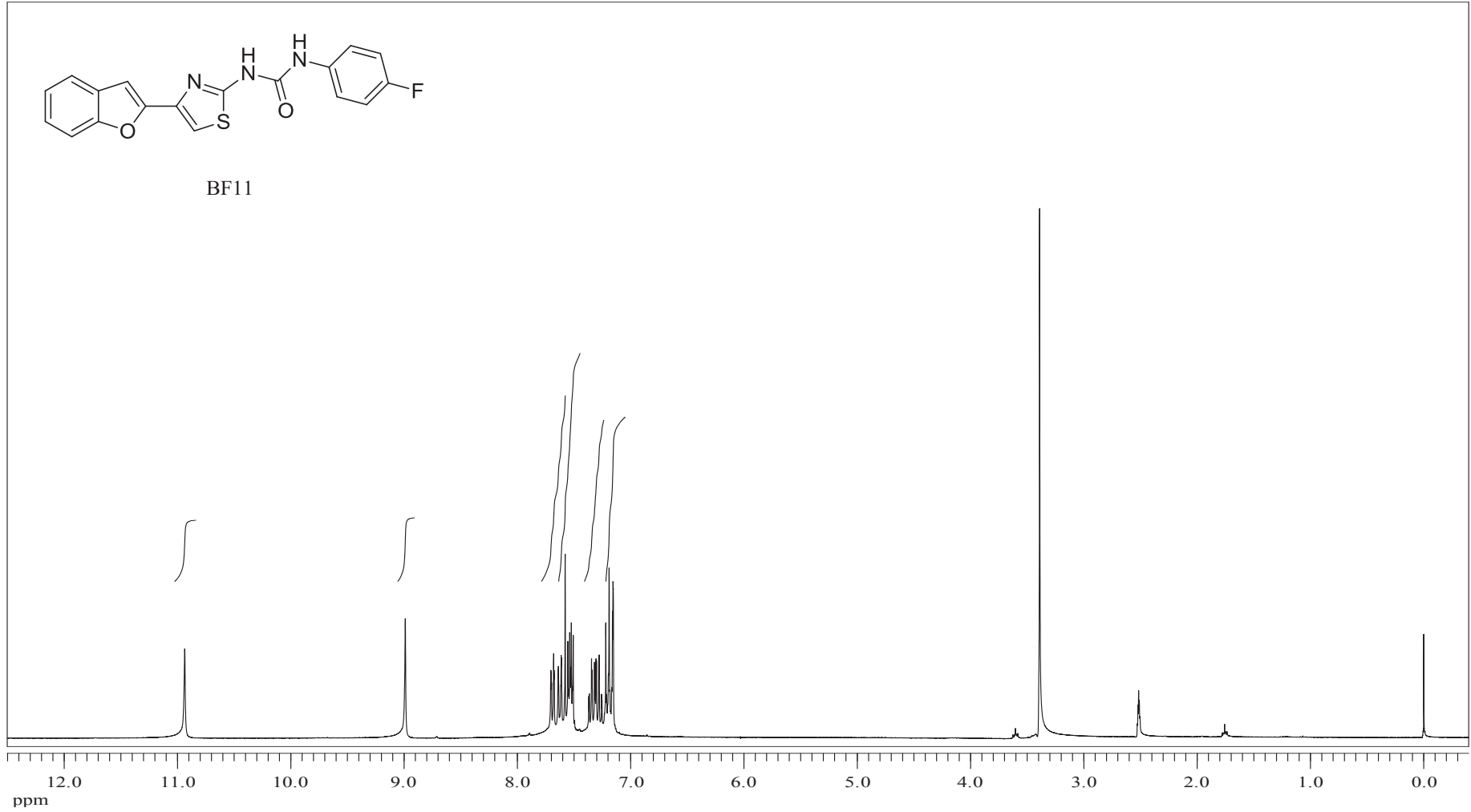


EK 124: BF10 numaralı bileşinin IR spektrumu

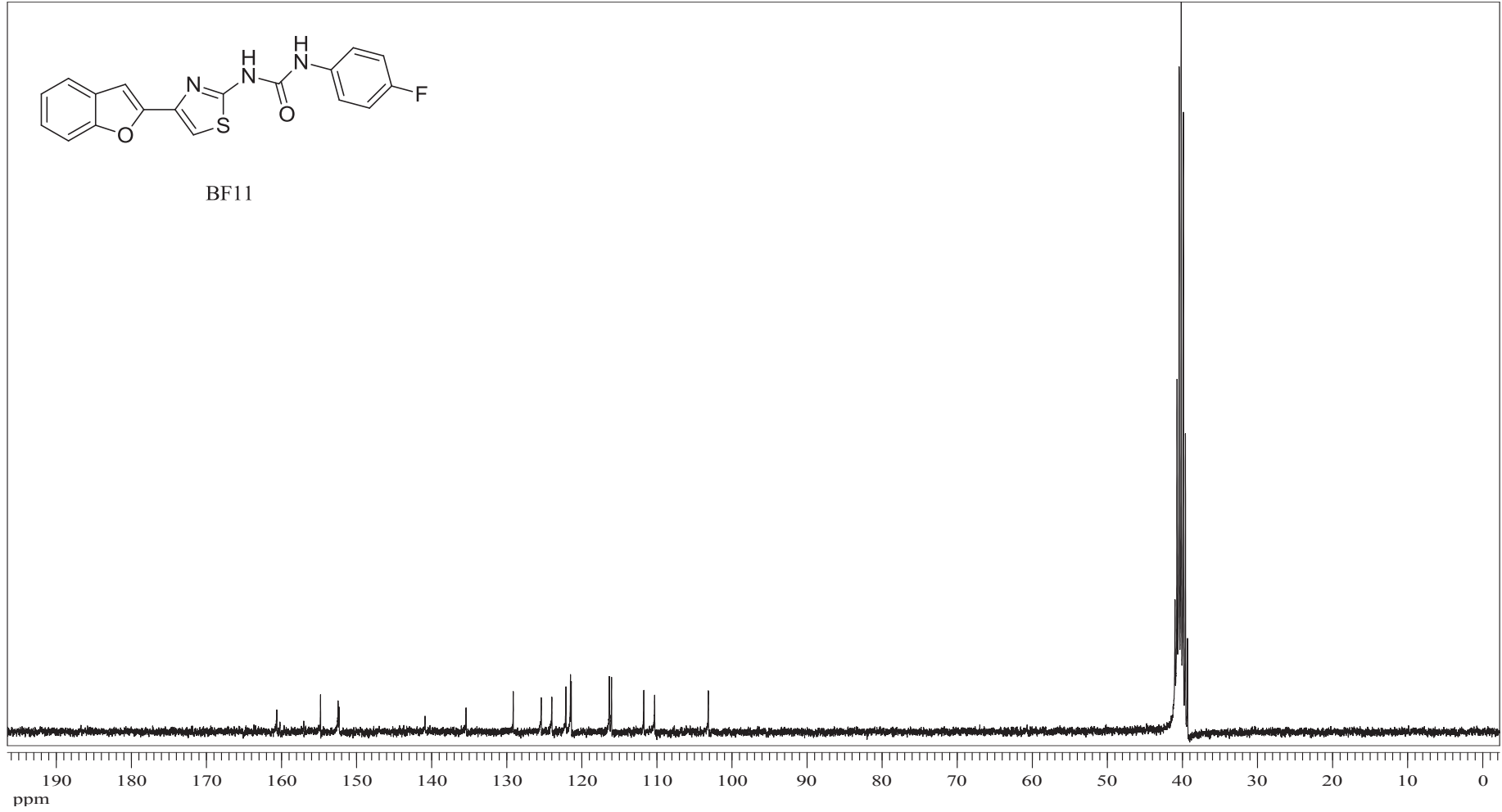


EK 125: BF10 numaralı bileşiğin MS spektrumu

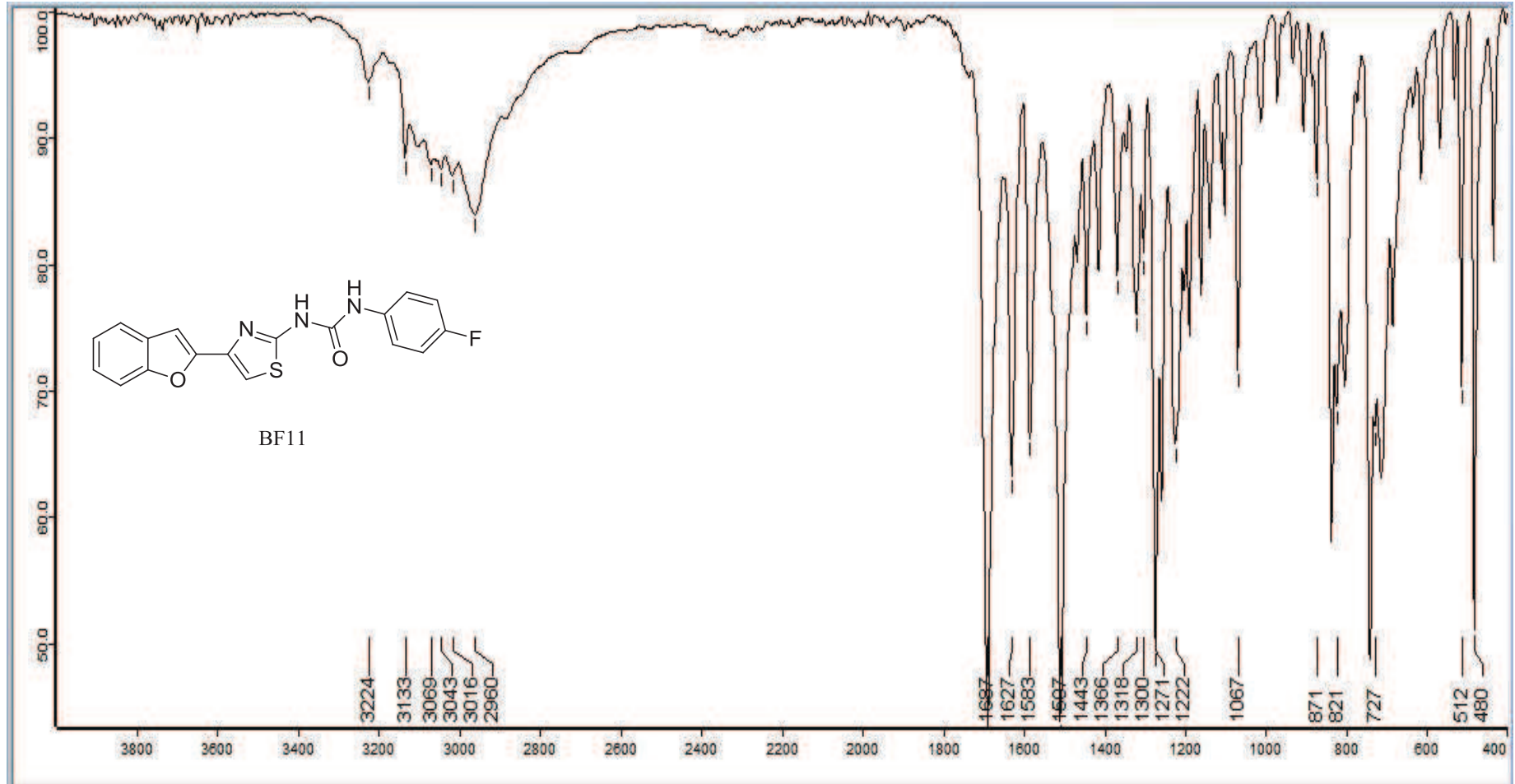


EK 126: BF11 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

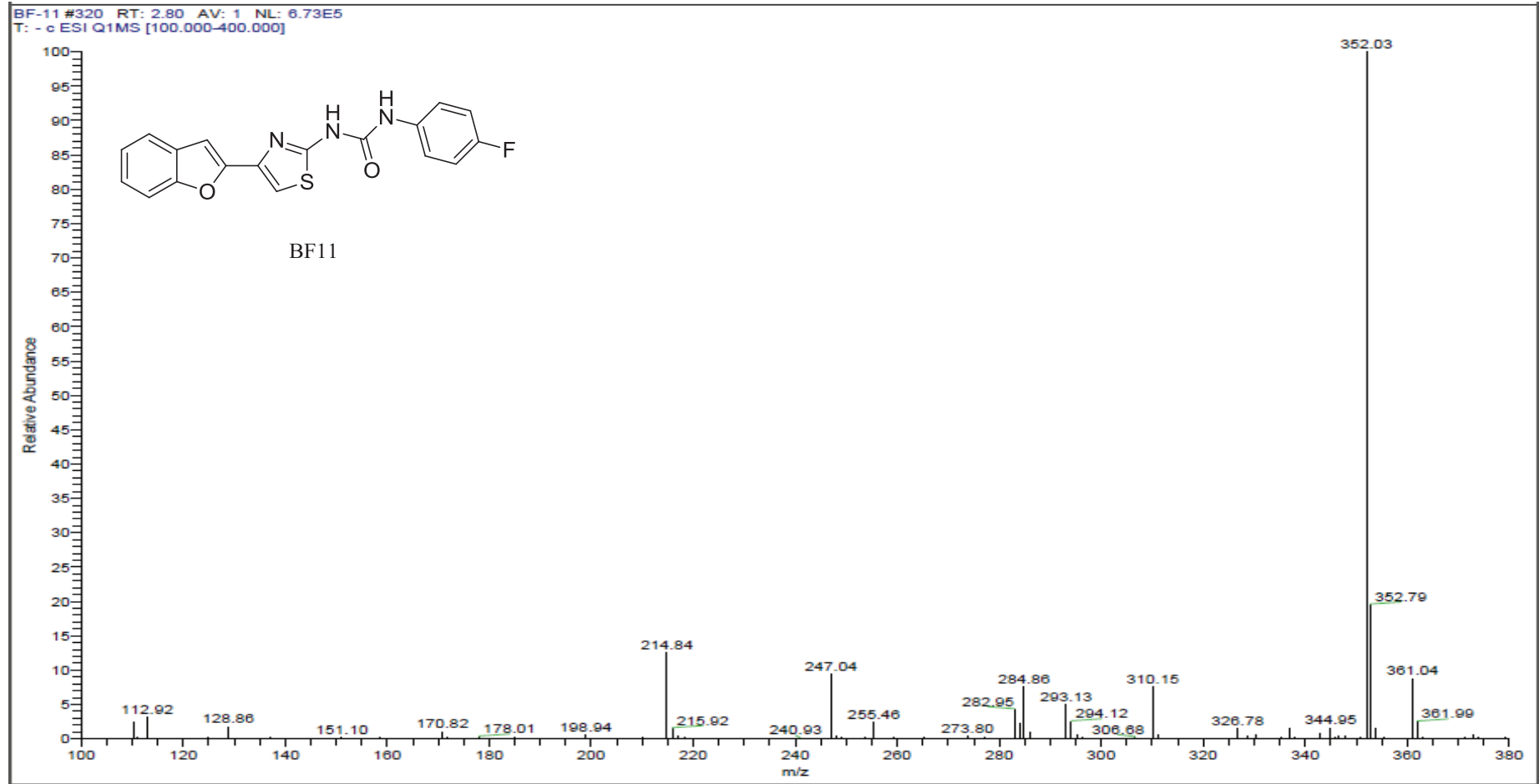
EK 127: BF11 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

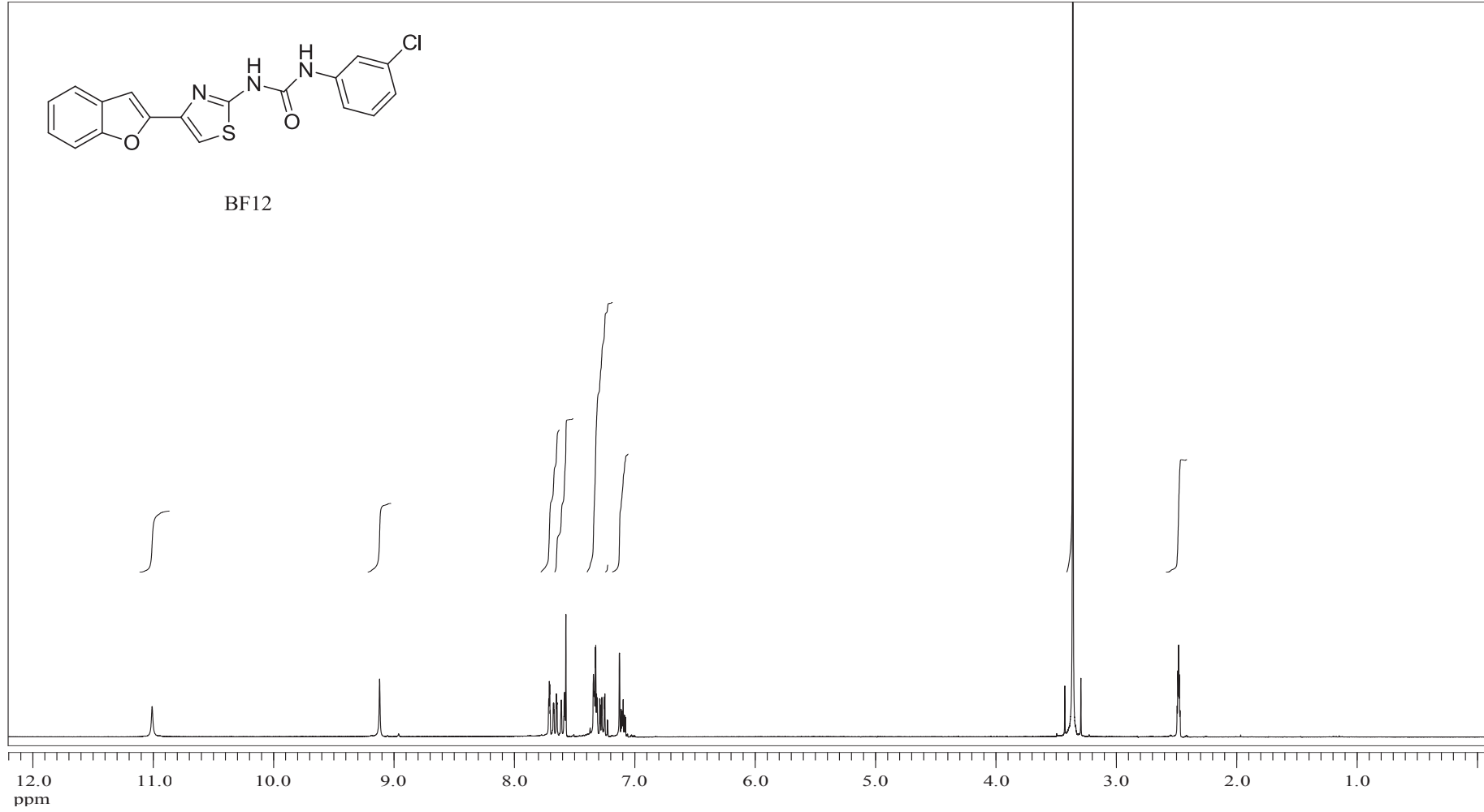


EK 128: BF11 numaralı bileşinin IR spektrumu

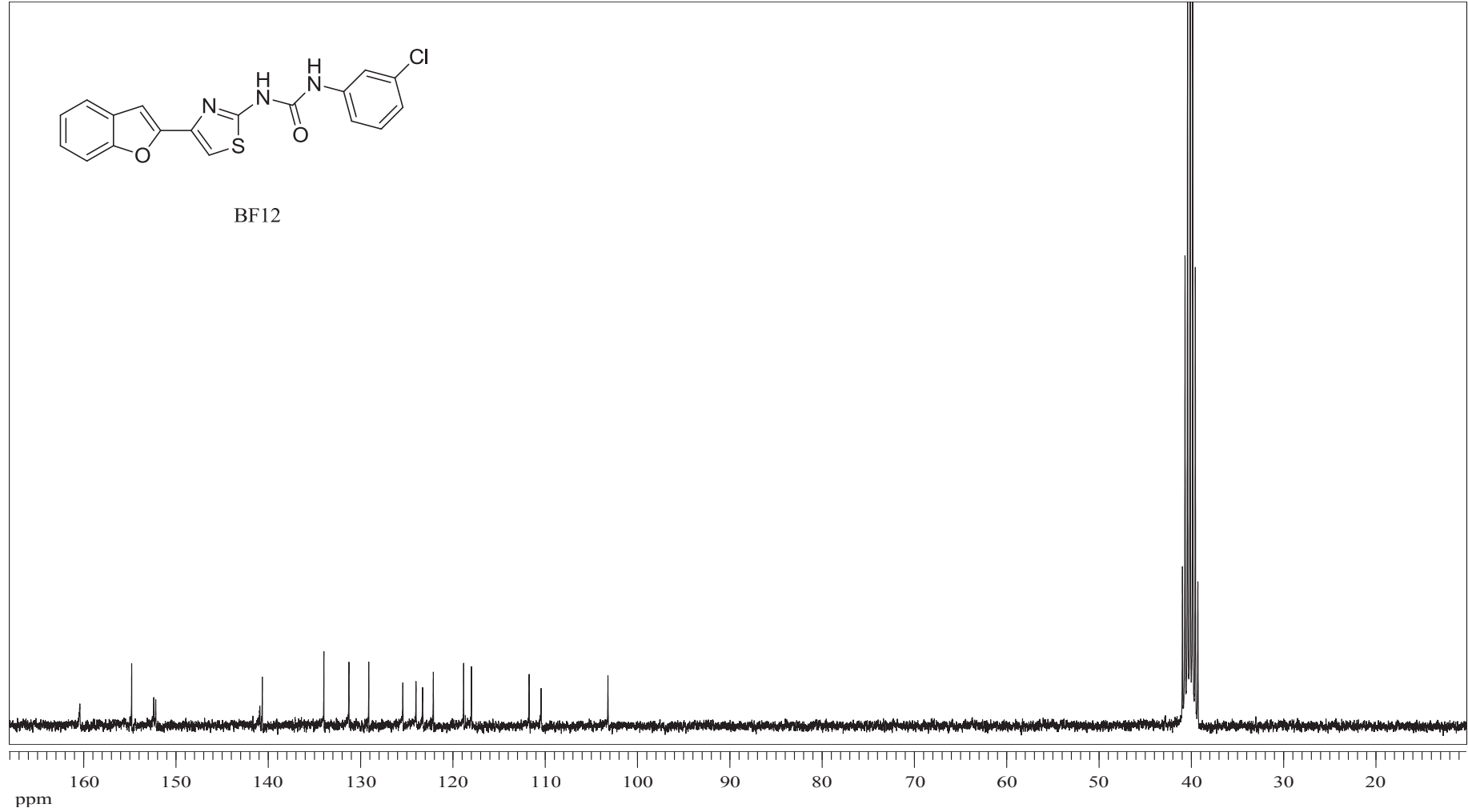


EK 129: BF11 numaralı bileşğin MS spektrumu

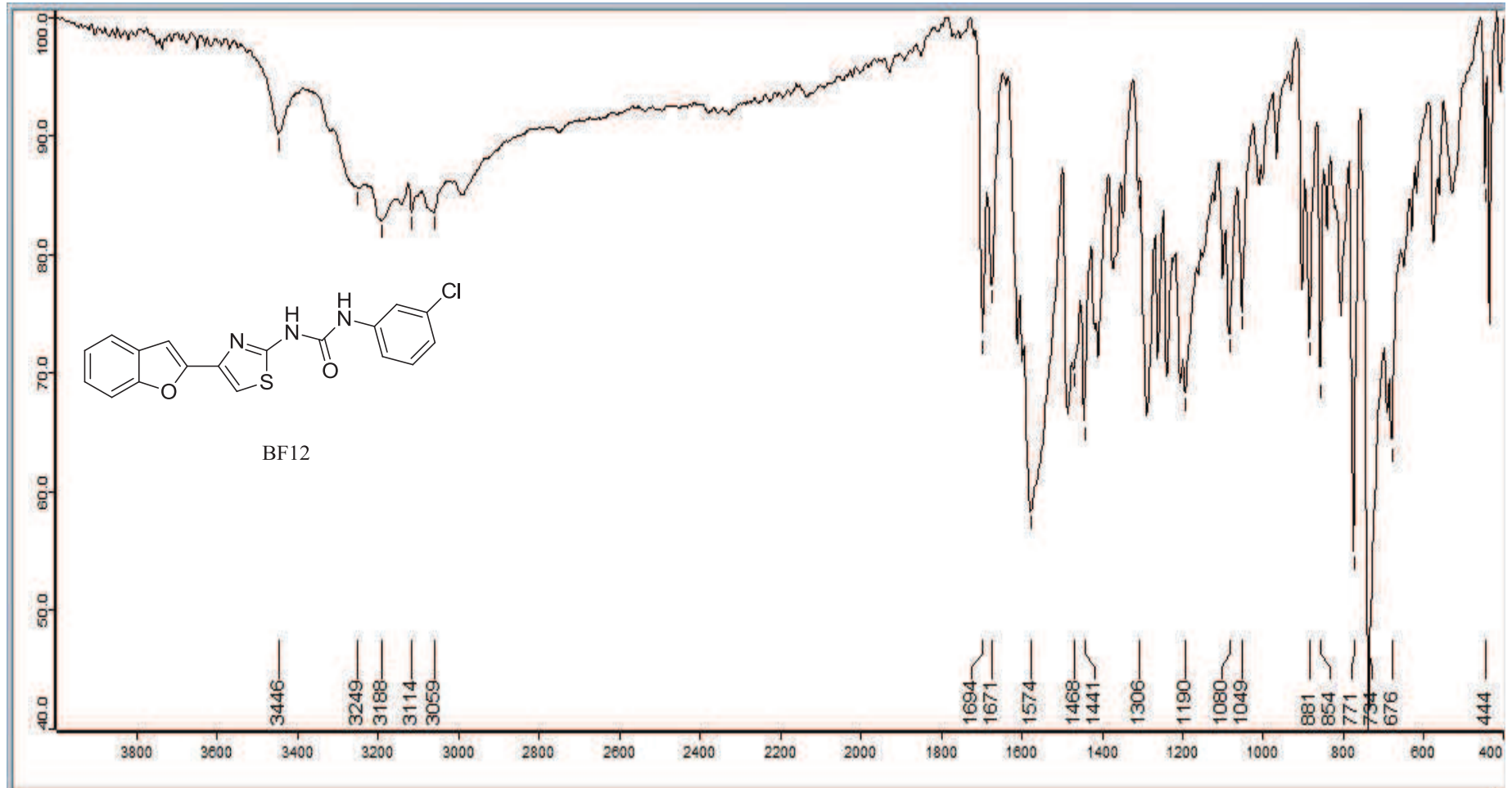


EK 130: BF12 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

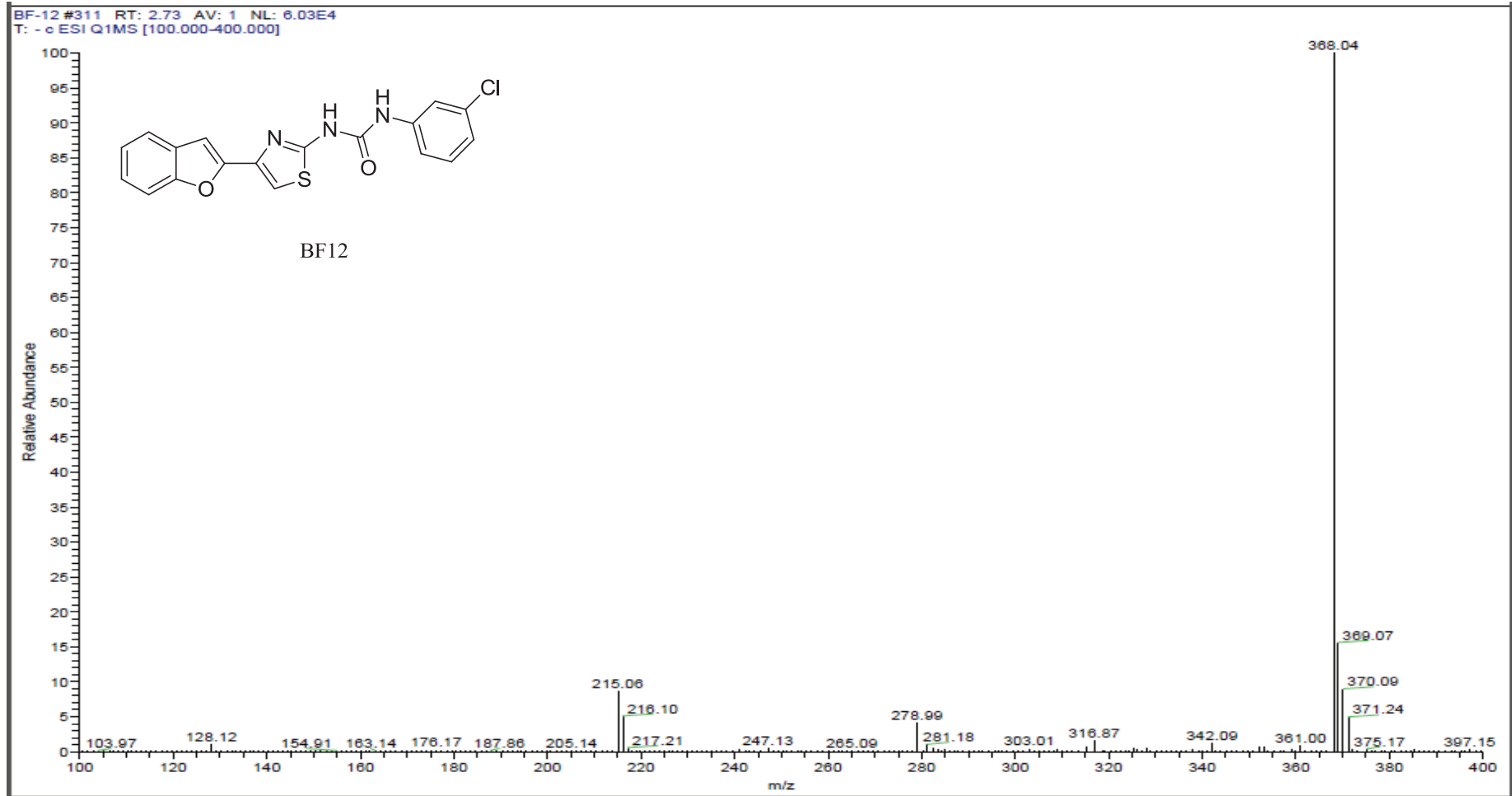
EK 131: BF12 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

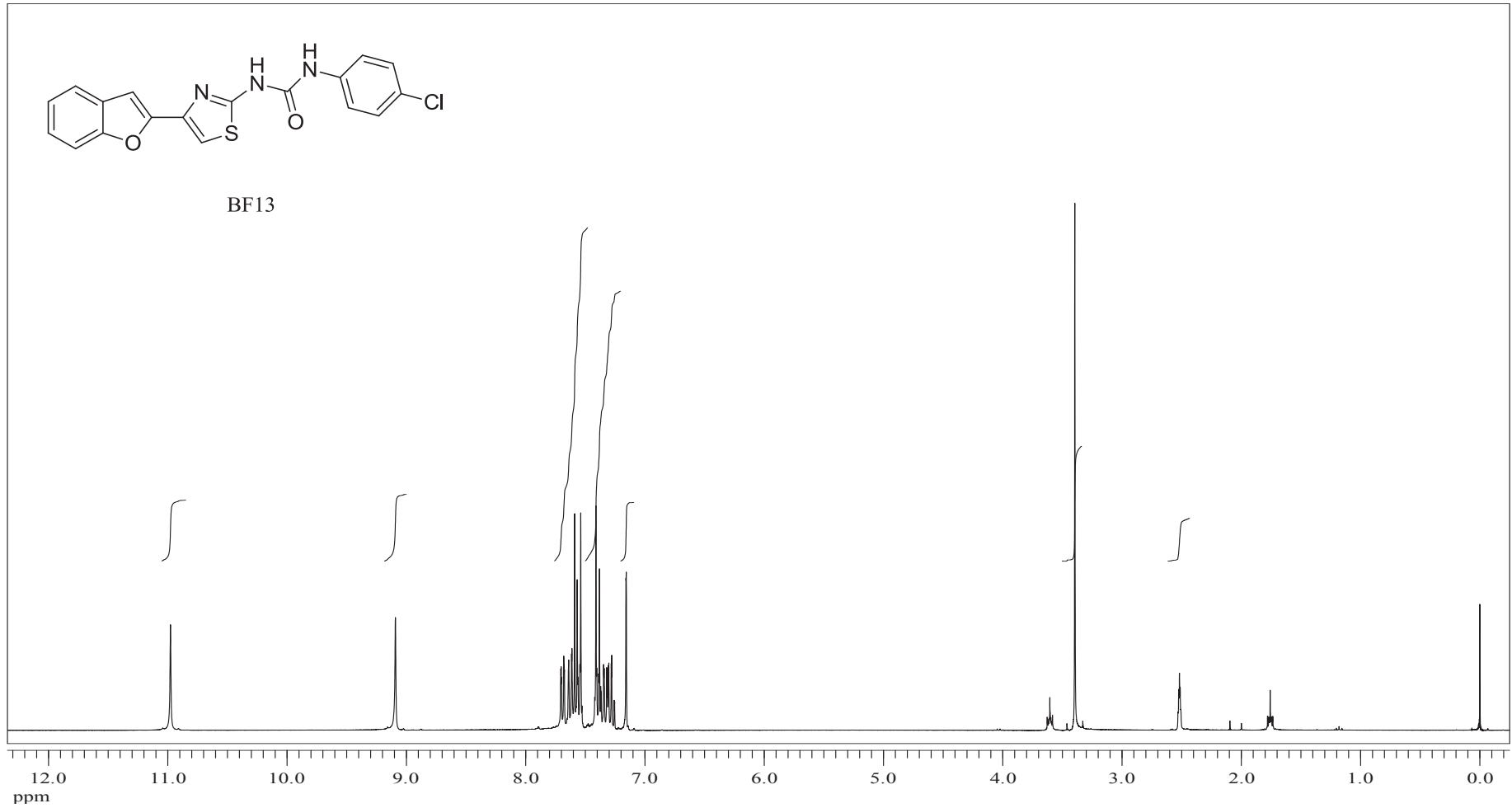


EK 132: BF12 numaralı bileşinin IR spektrumu

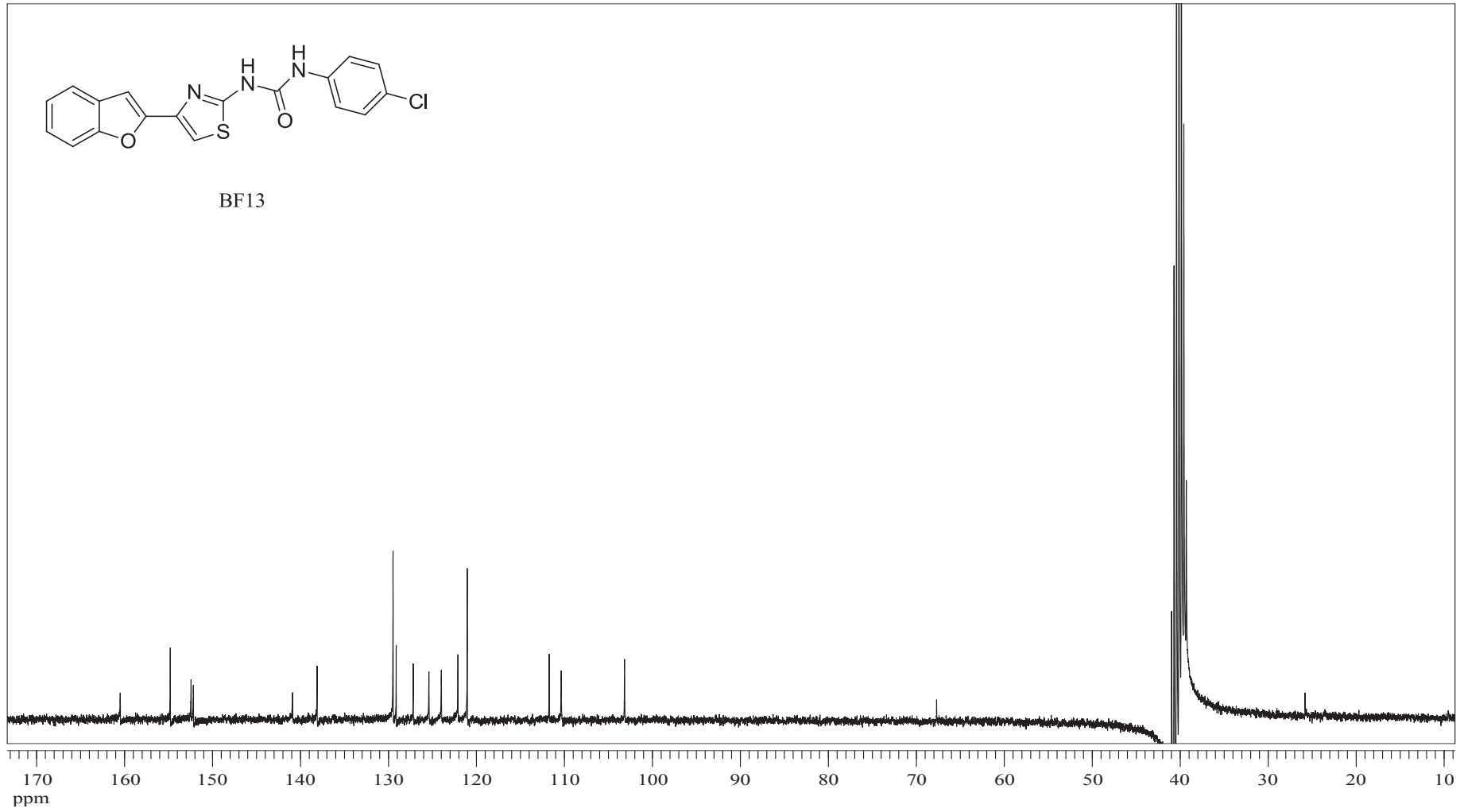


EK 133: BF12 numaralı bileşiğin MS spektrumu

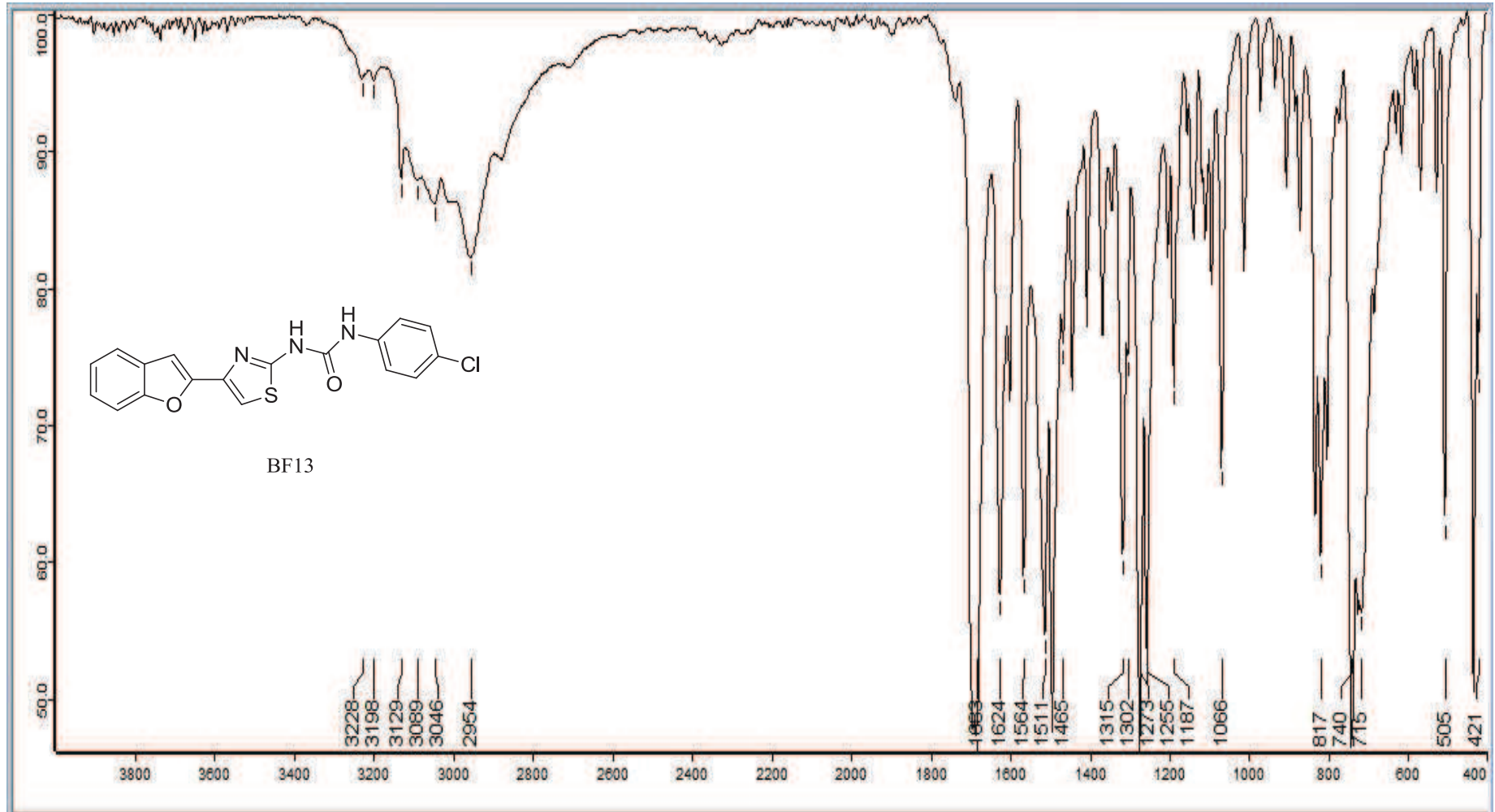


EK 134: BF13 numaralı bileşimin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

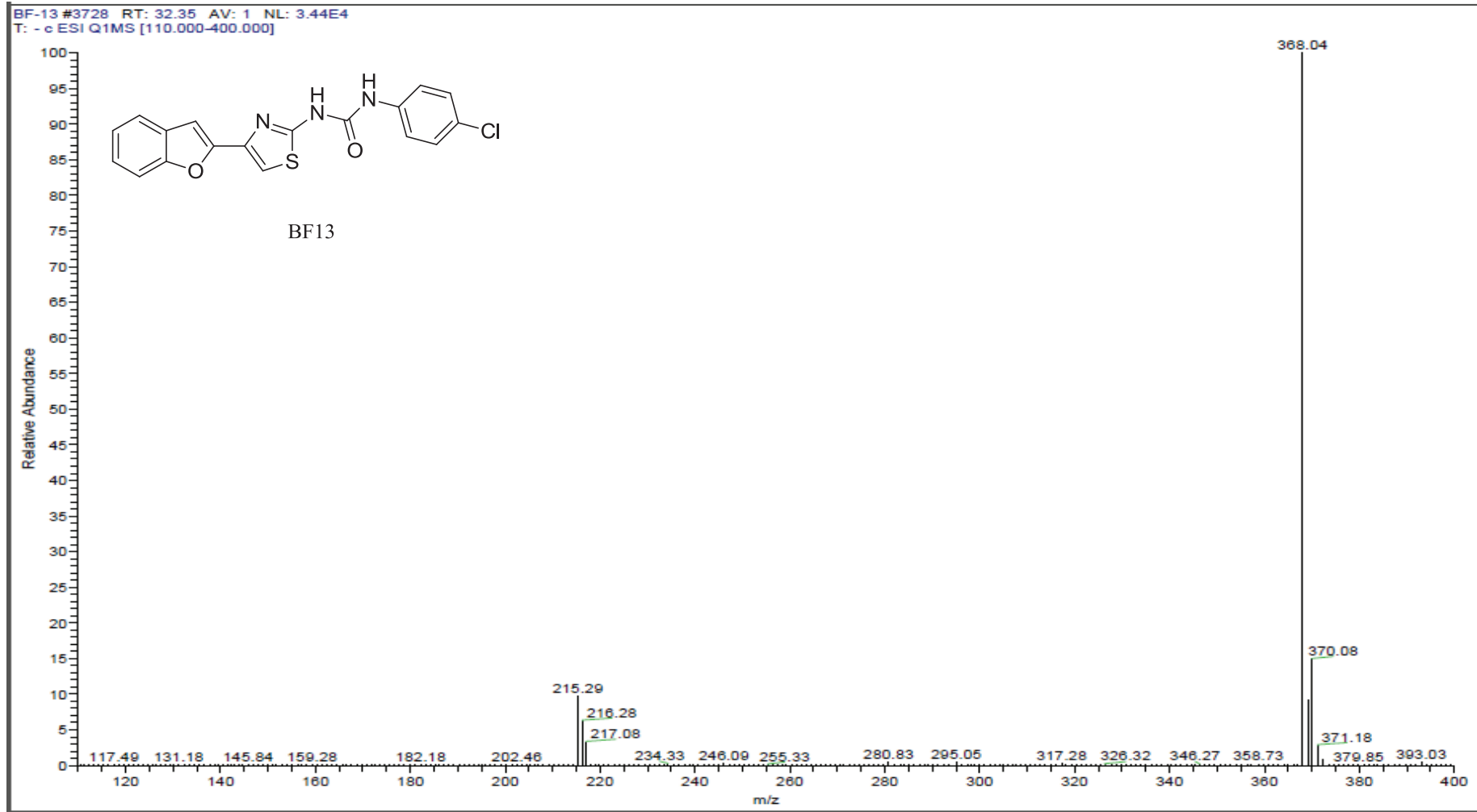
EK 135: BF13 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

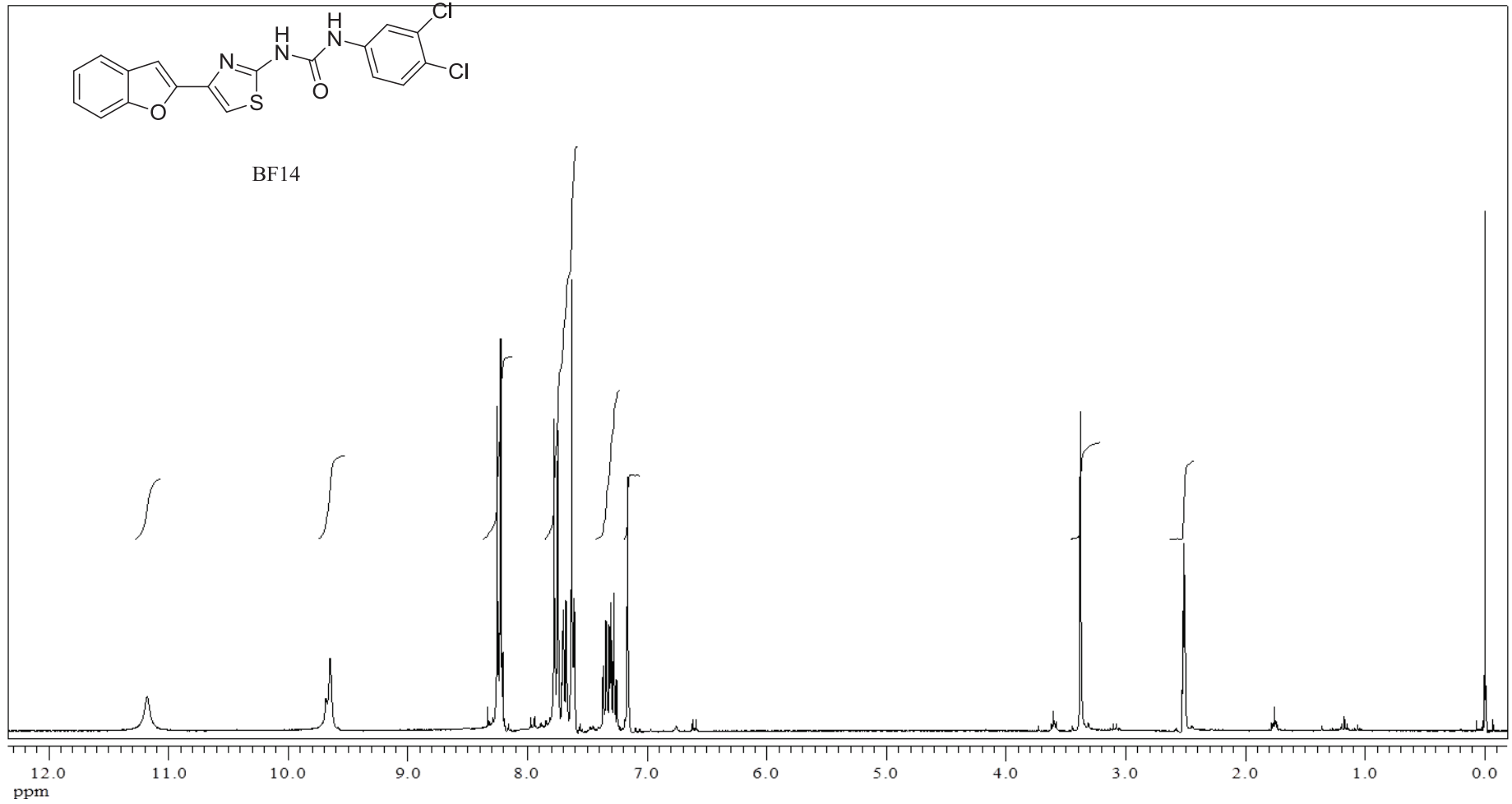


EK 136: BF13 numaralı bileşinin IR spektrumu

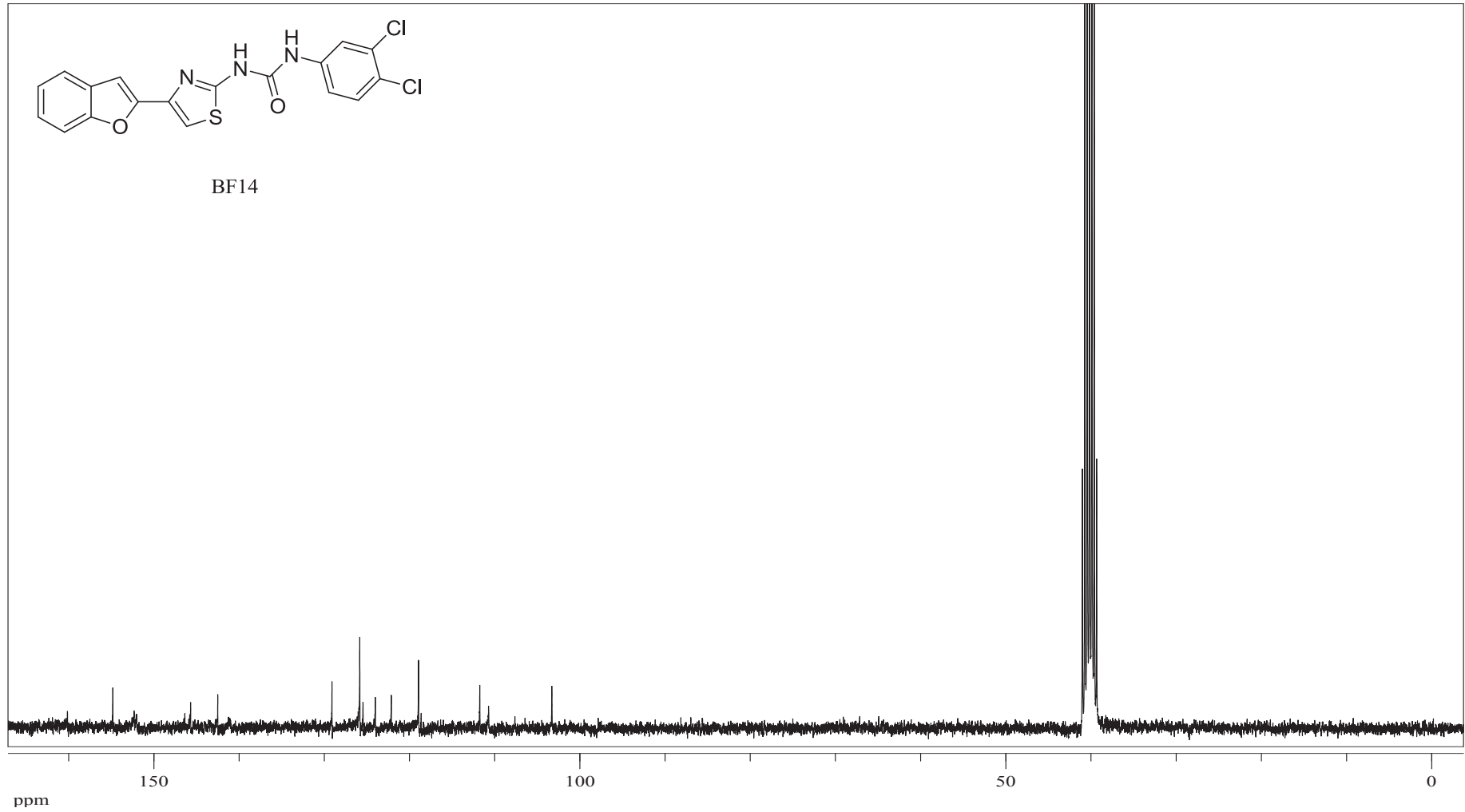


EK 137: BF13 numaralı bileşğin MS spektrumu

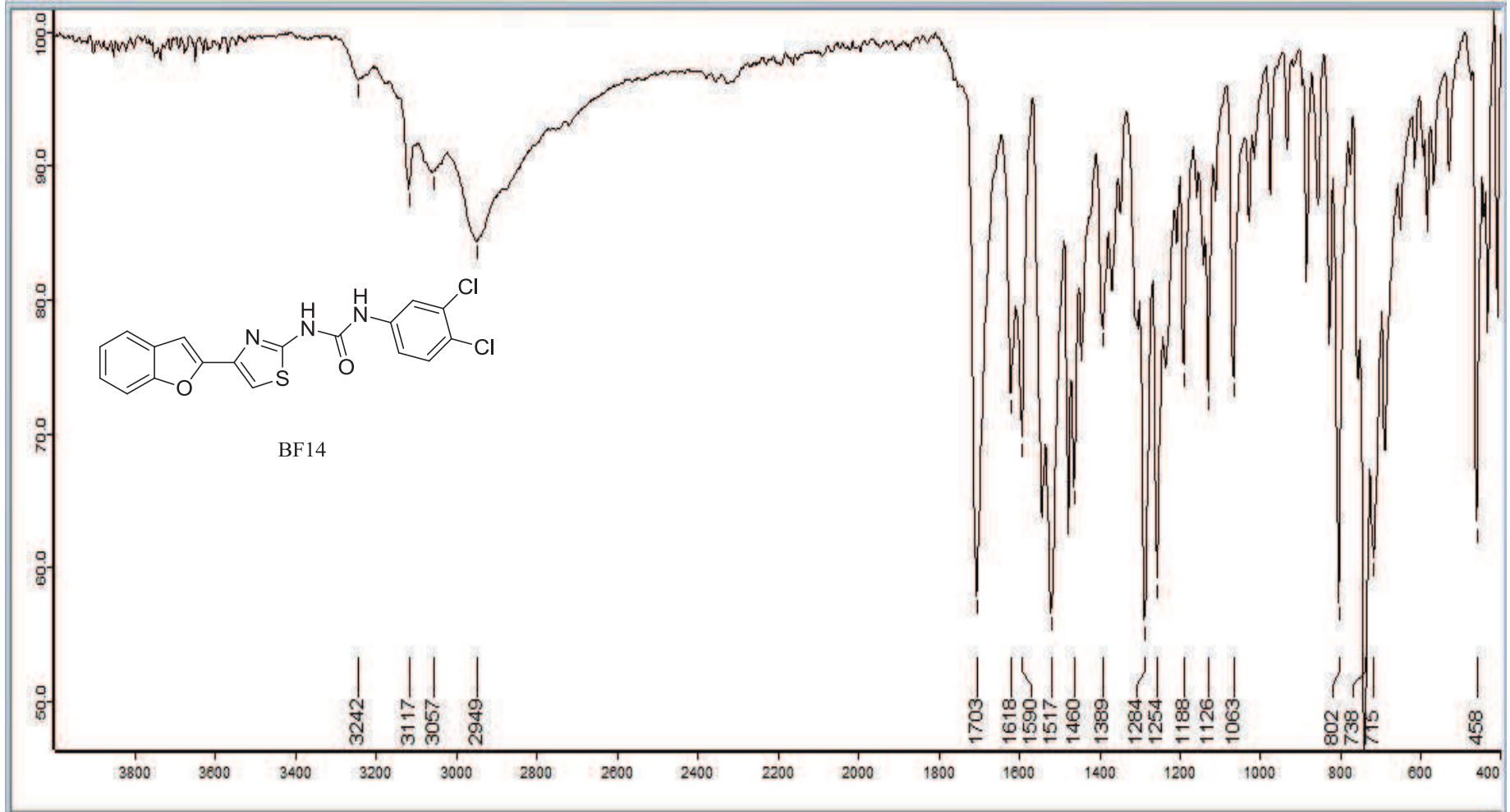


EK 138: BF14 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

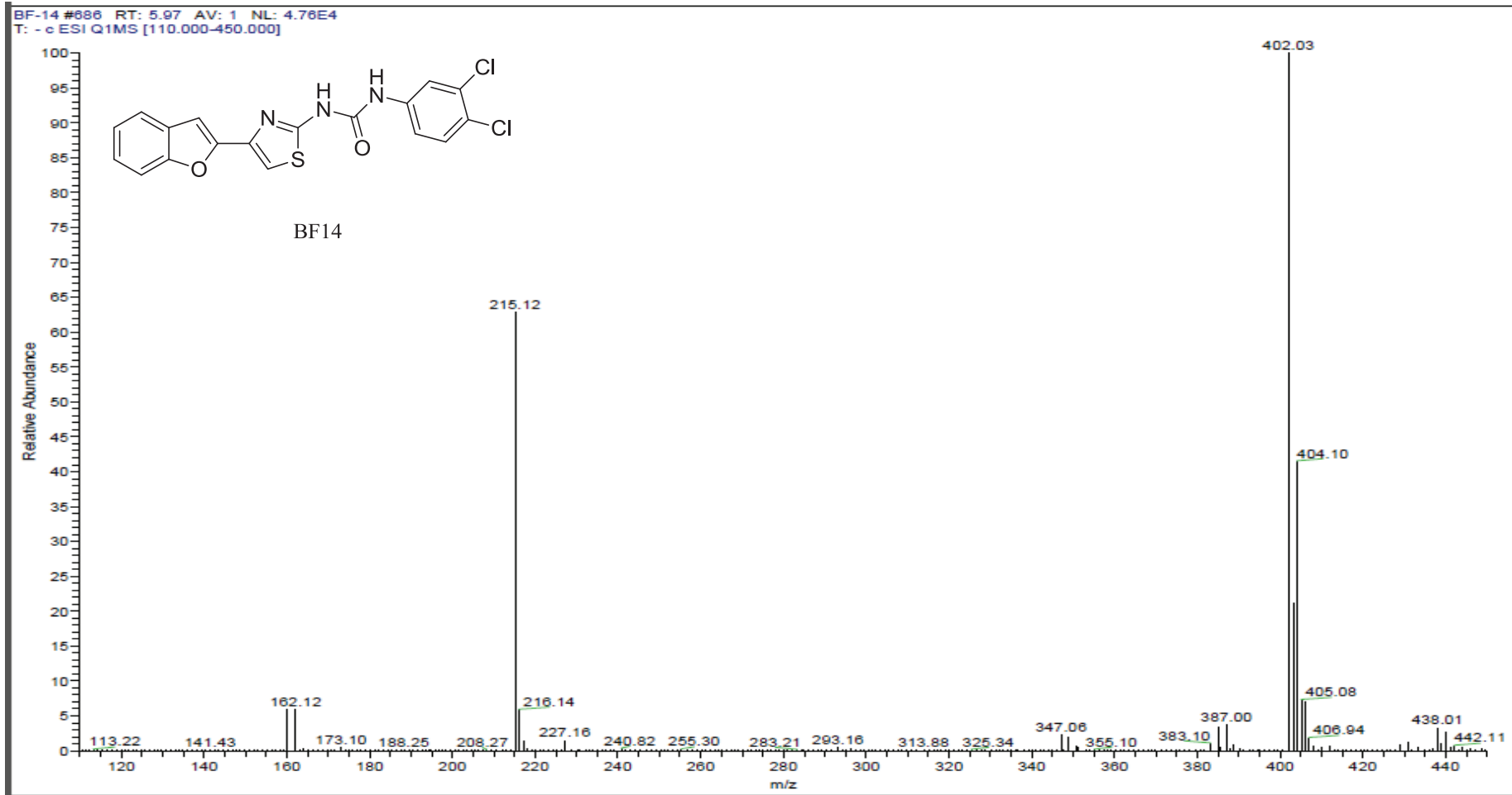
EK 139: BF14 numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)

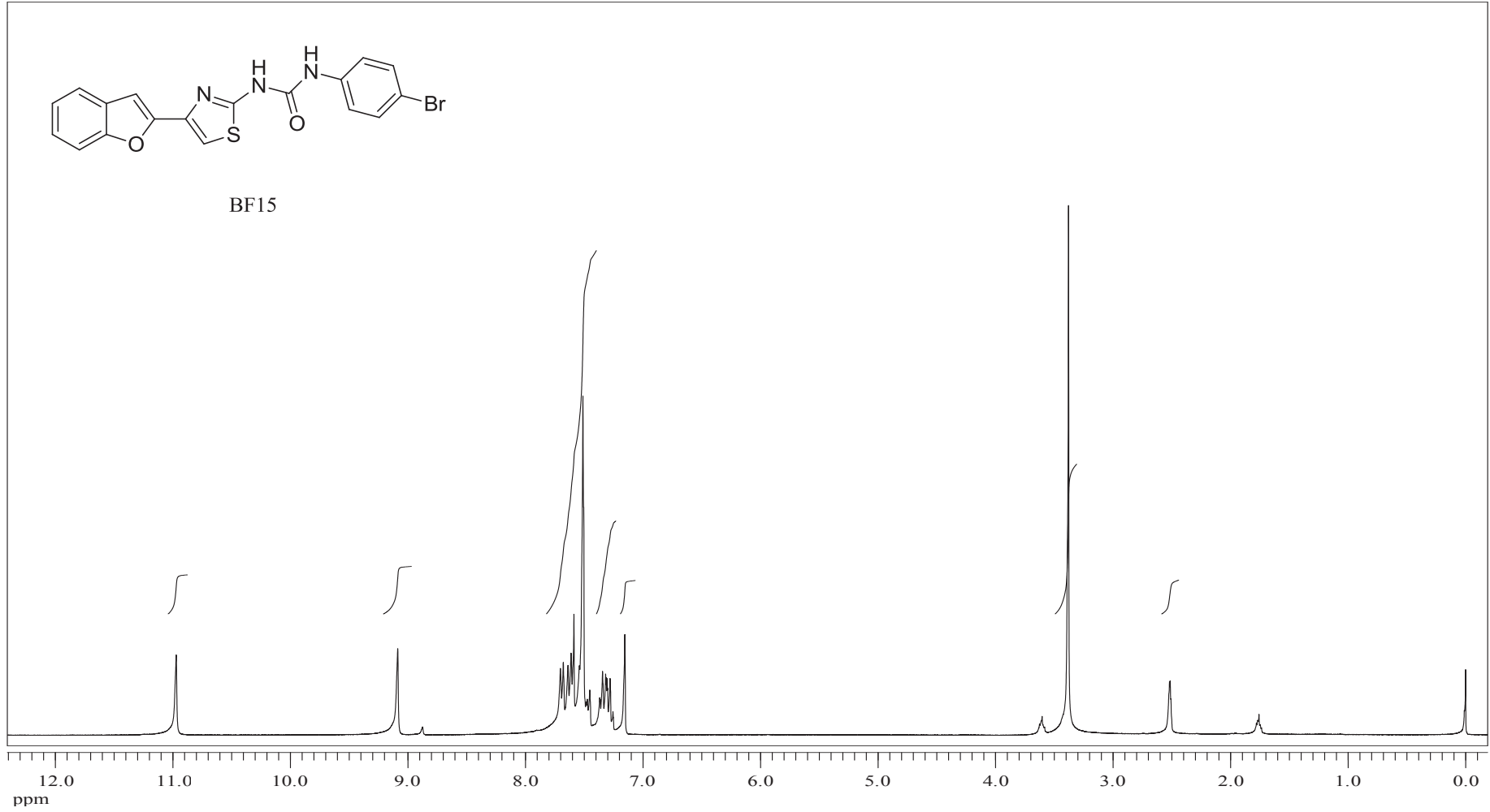


EK 140: BF14 numaralı bileşinin IR spektrumu

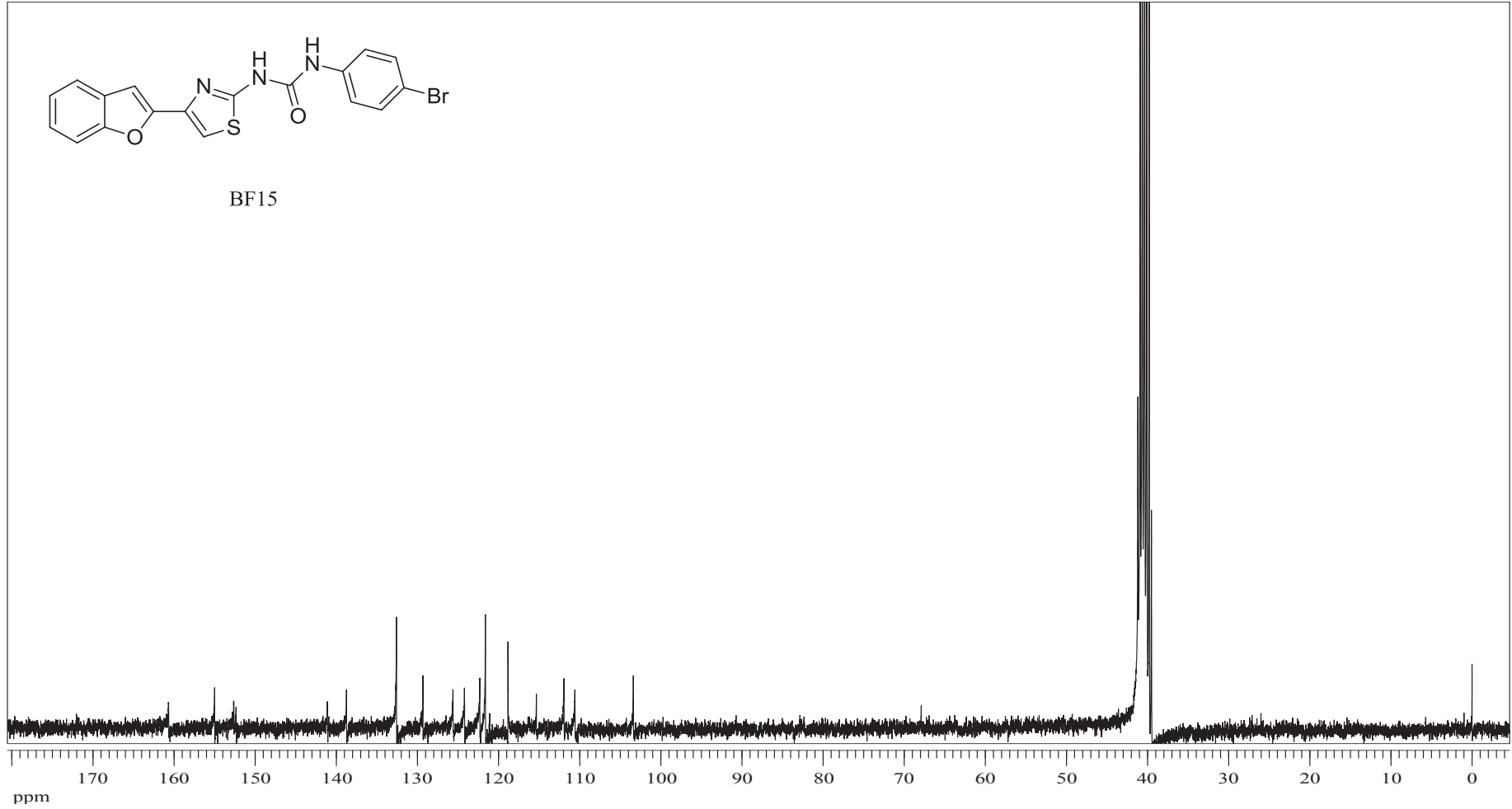


EK 141: BF14 numaralı bileşğin MS spektrumu

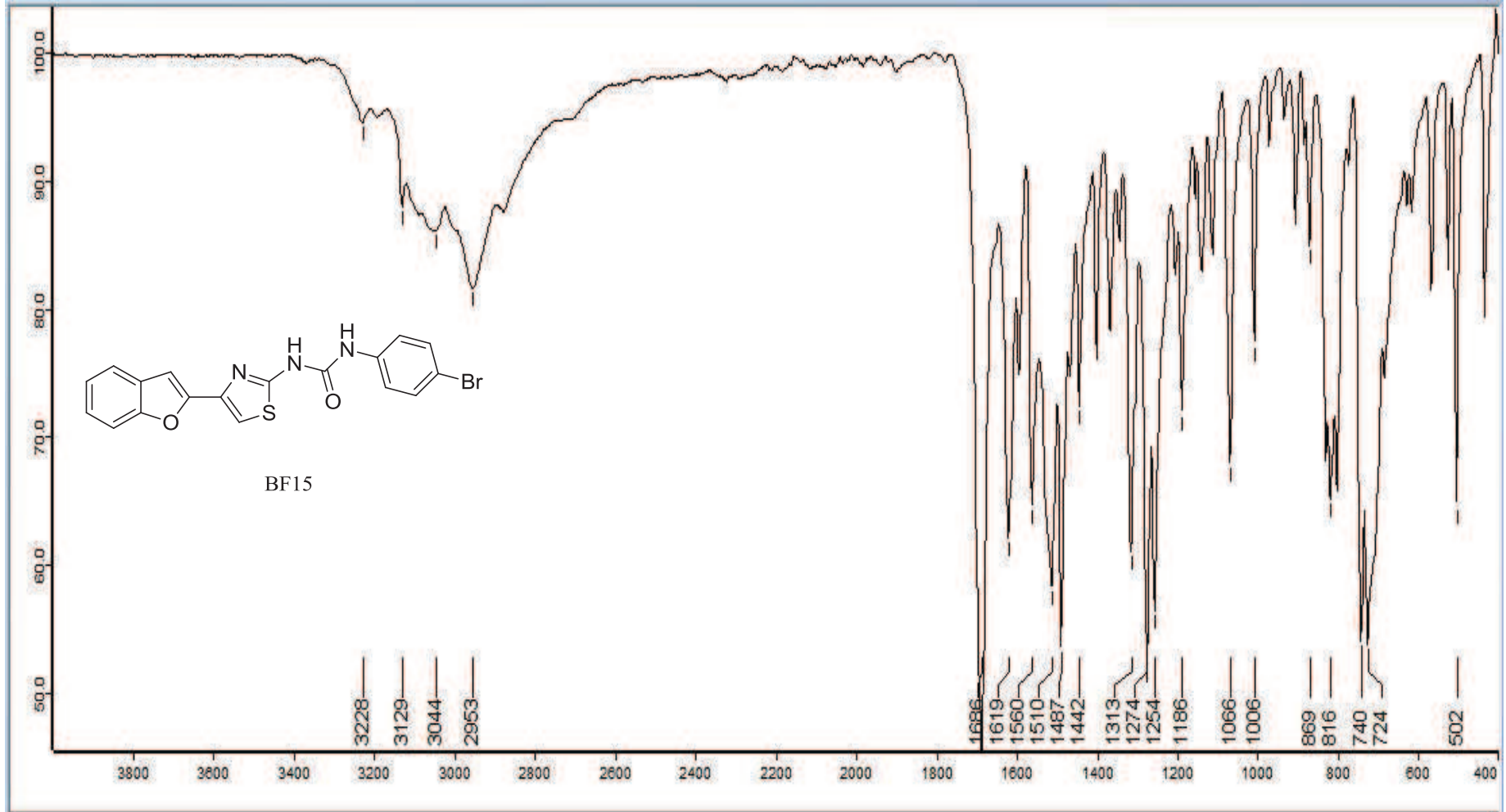


EK 142: BF15 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

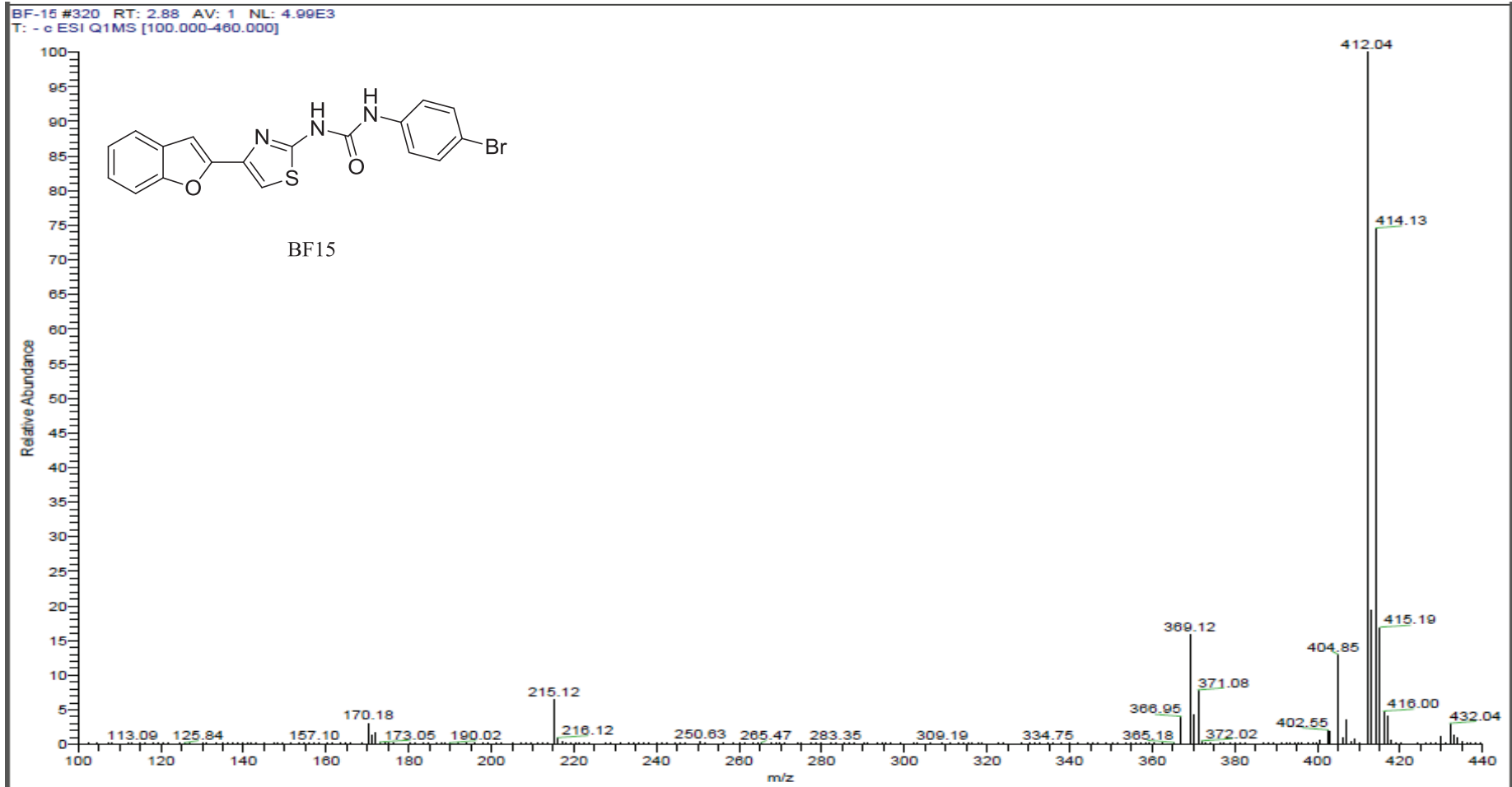
EK 143: BF15 numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

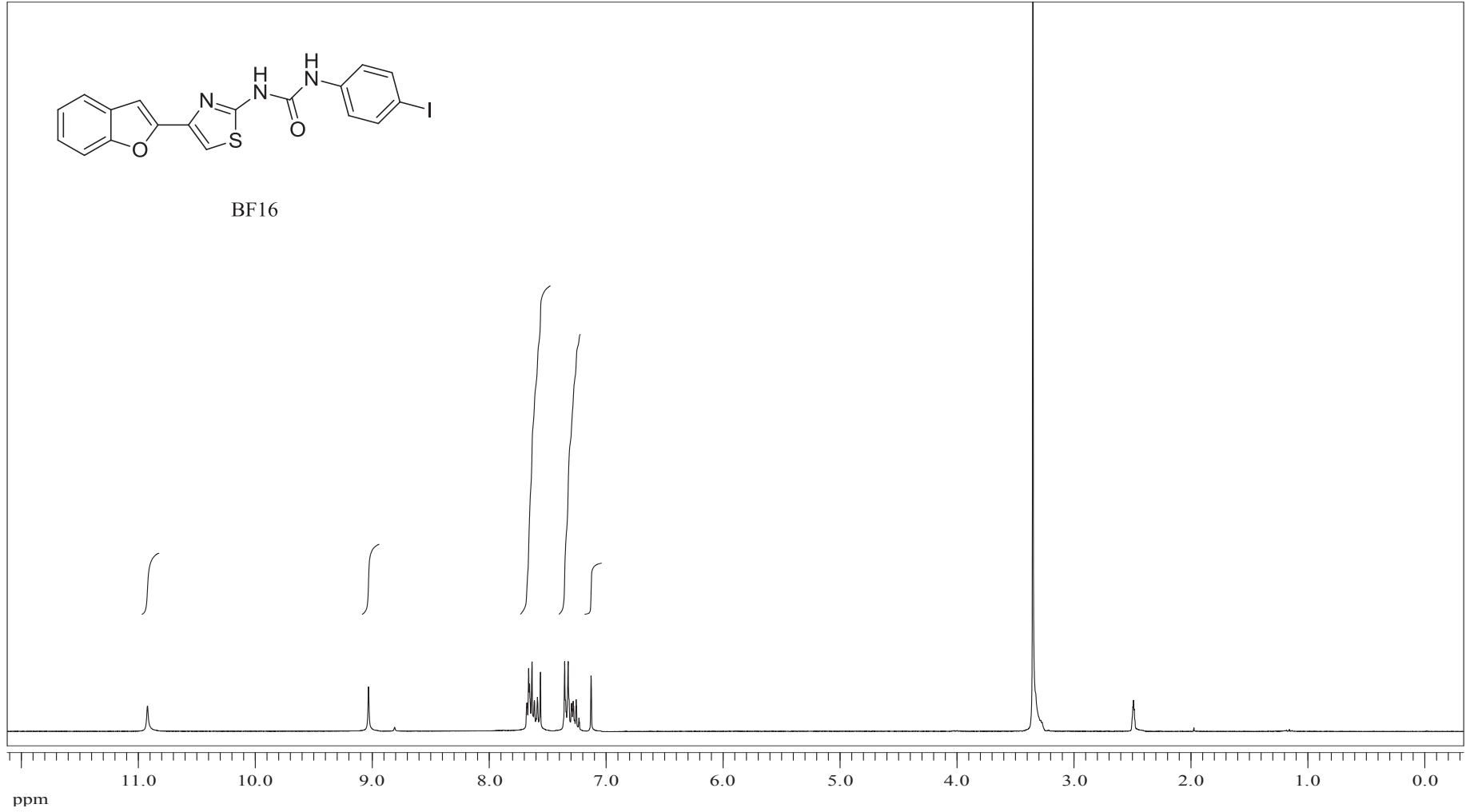


EK 144: BF15 numaralı bileşin IR spektrumu

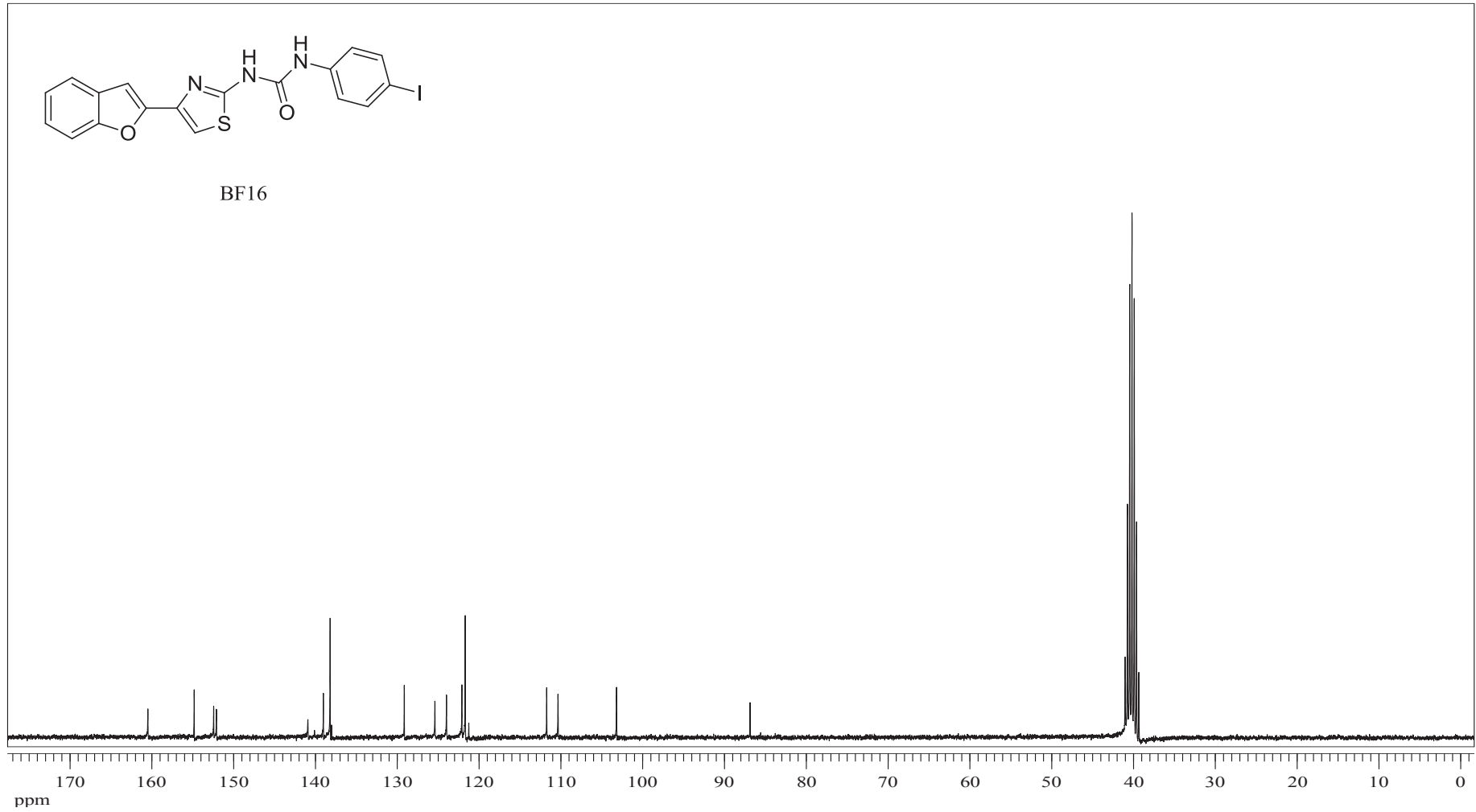


EK 145: BF15 numaralı bileşğin MS spektrumu

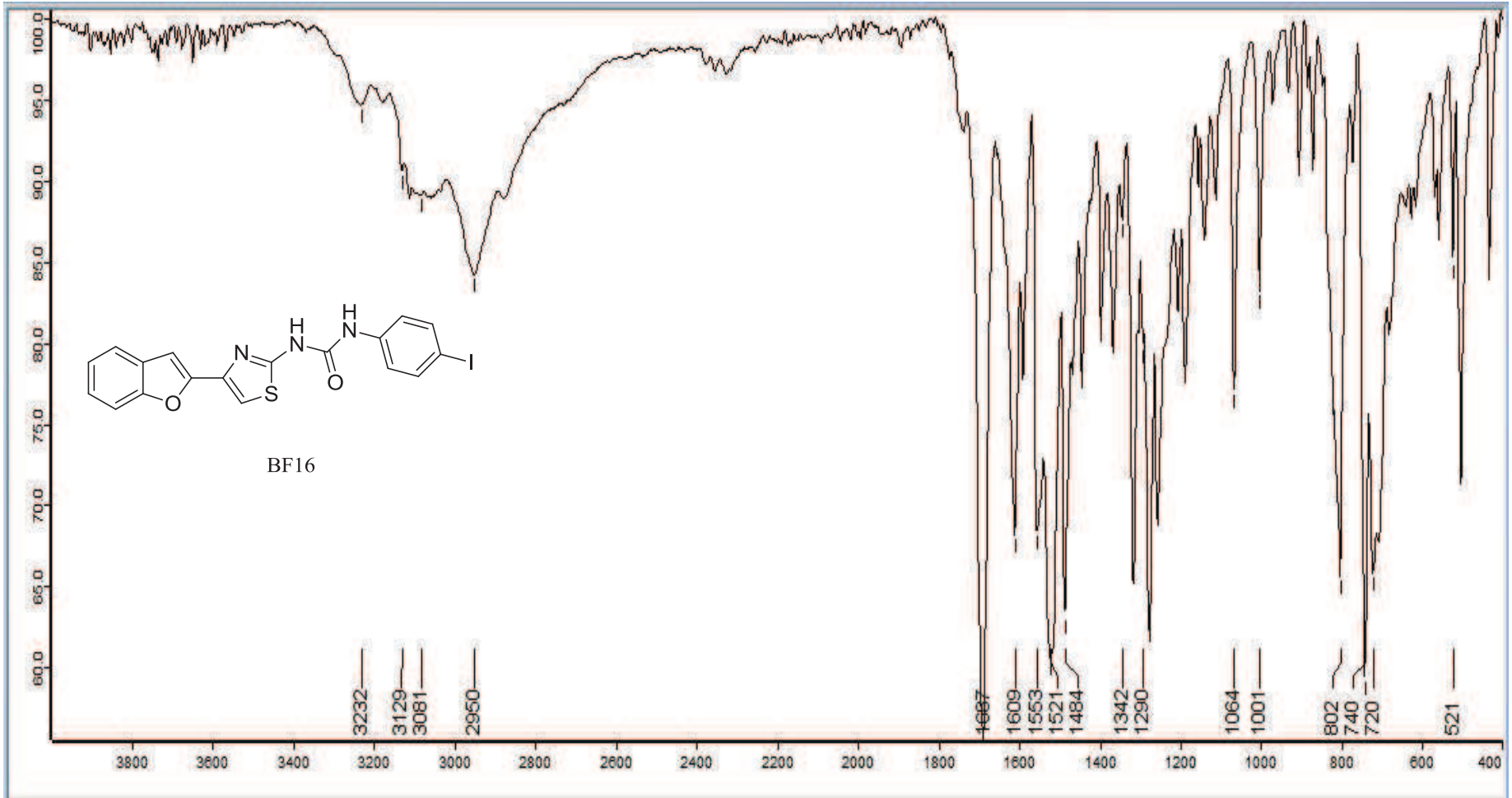


EK 146: BF16 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

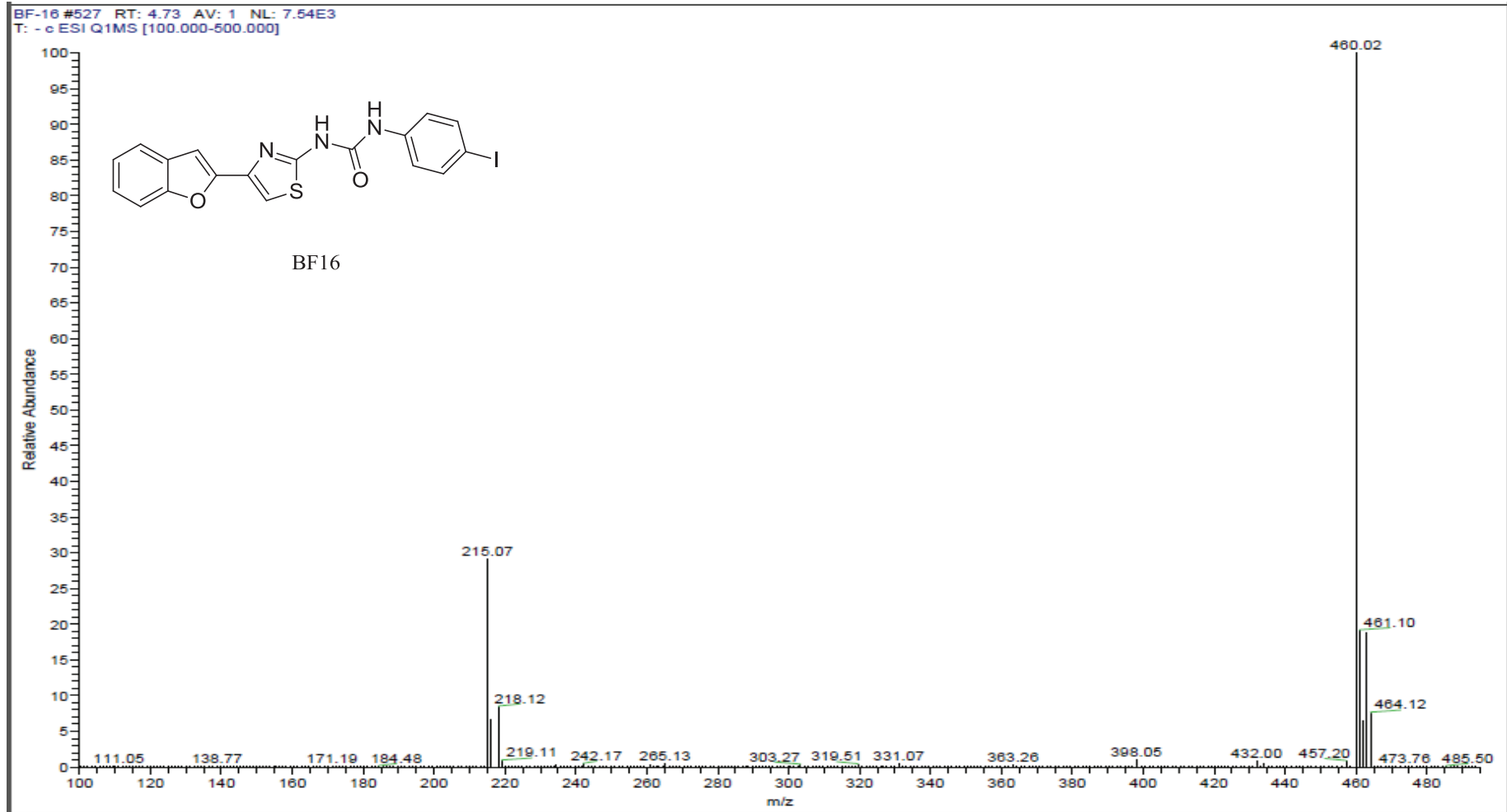
EK 147: BF16 numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)

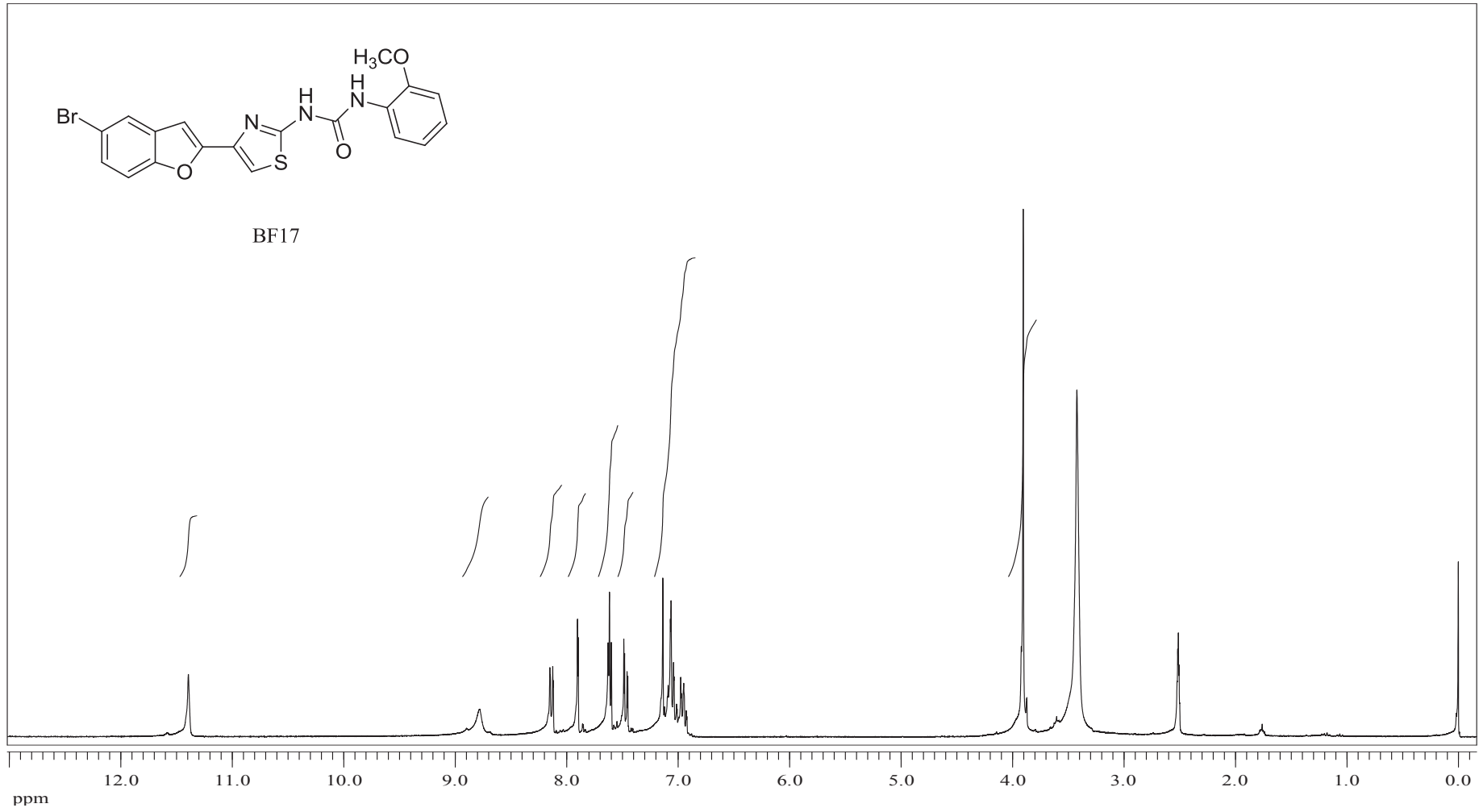


EK 148: BF16 numaralı bileşinin IR spektrumu

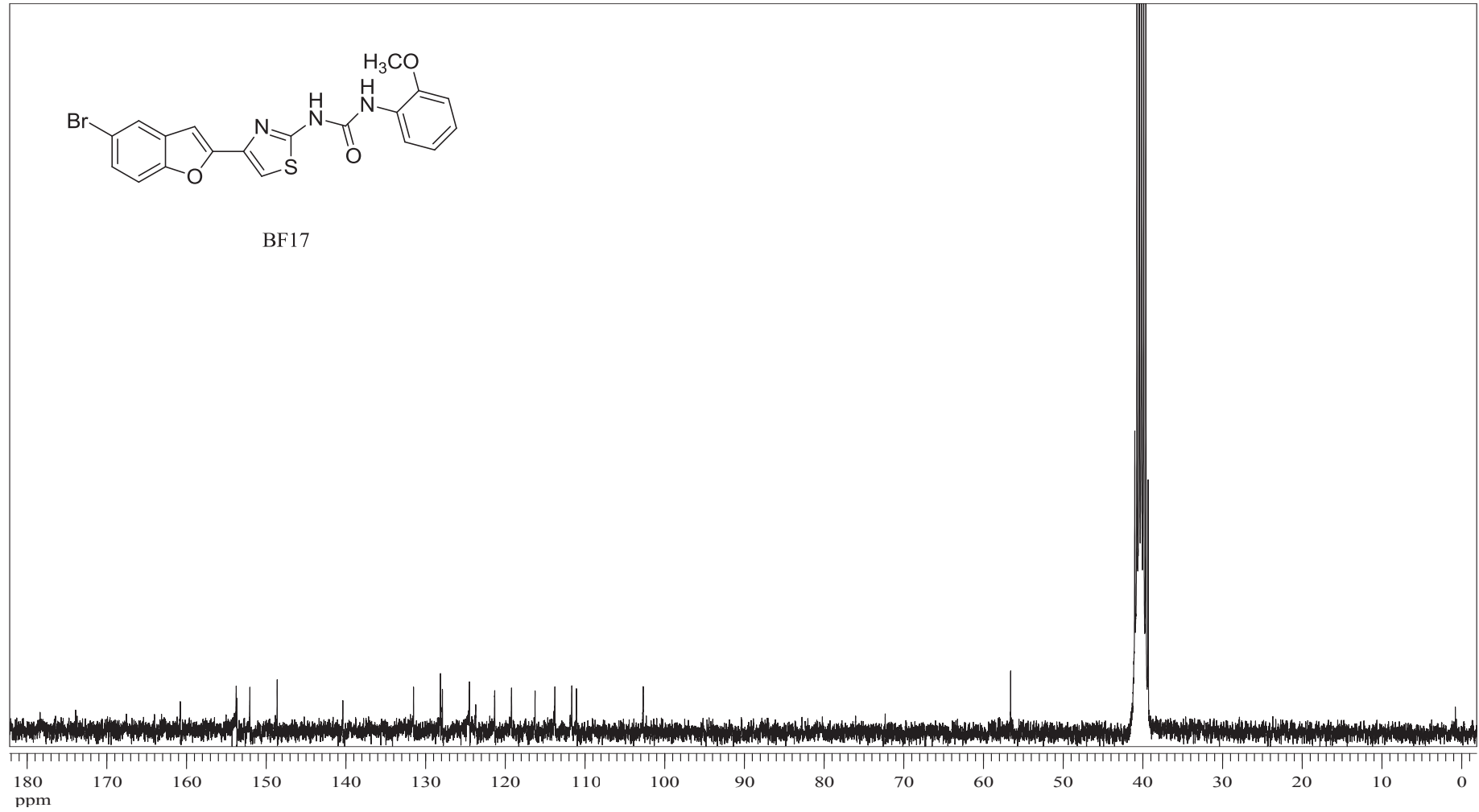


EK 149: BF16 numaralı bileşğin MS spektrumu

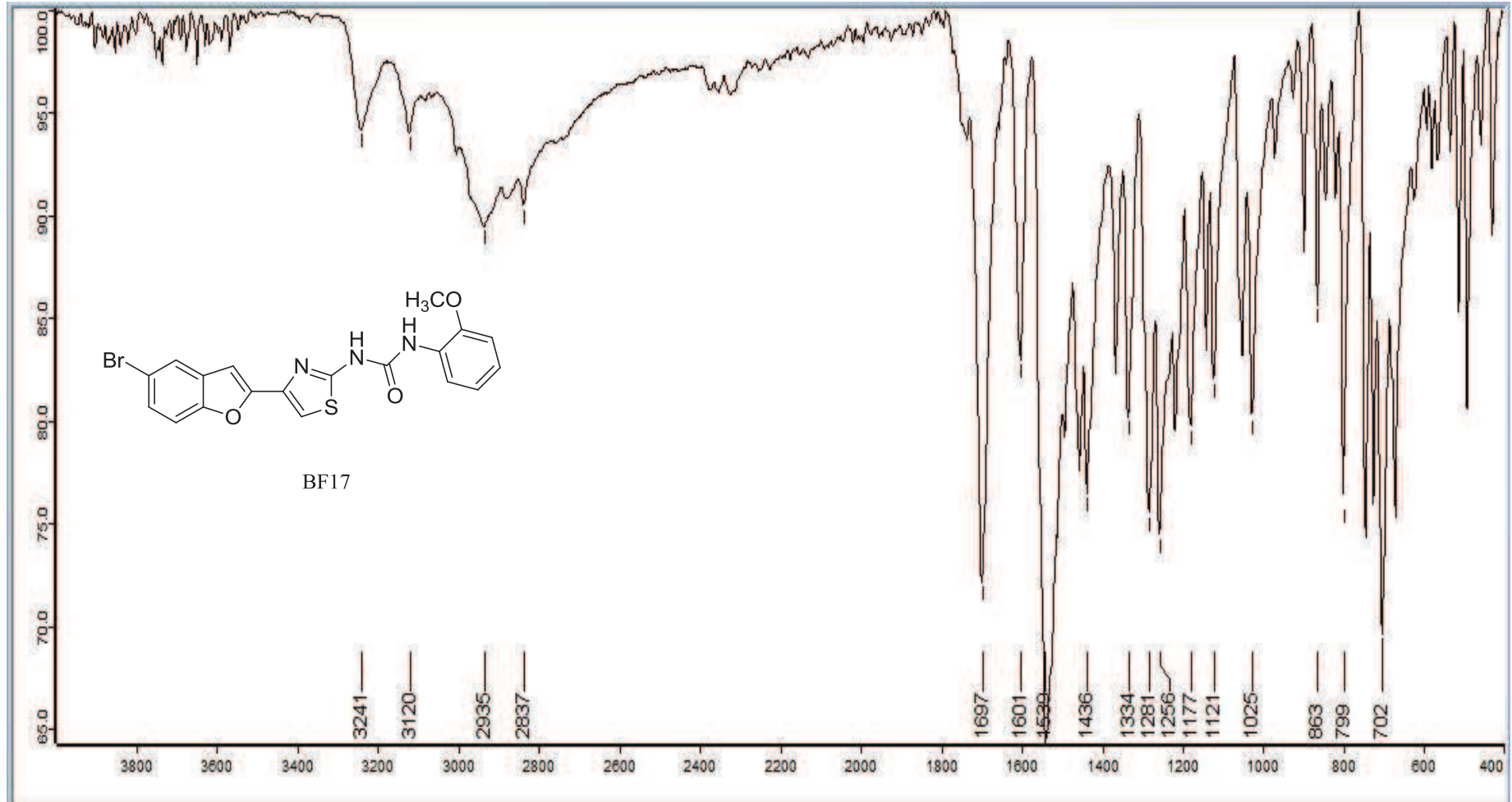


EK 150: BF17 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

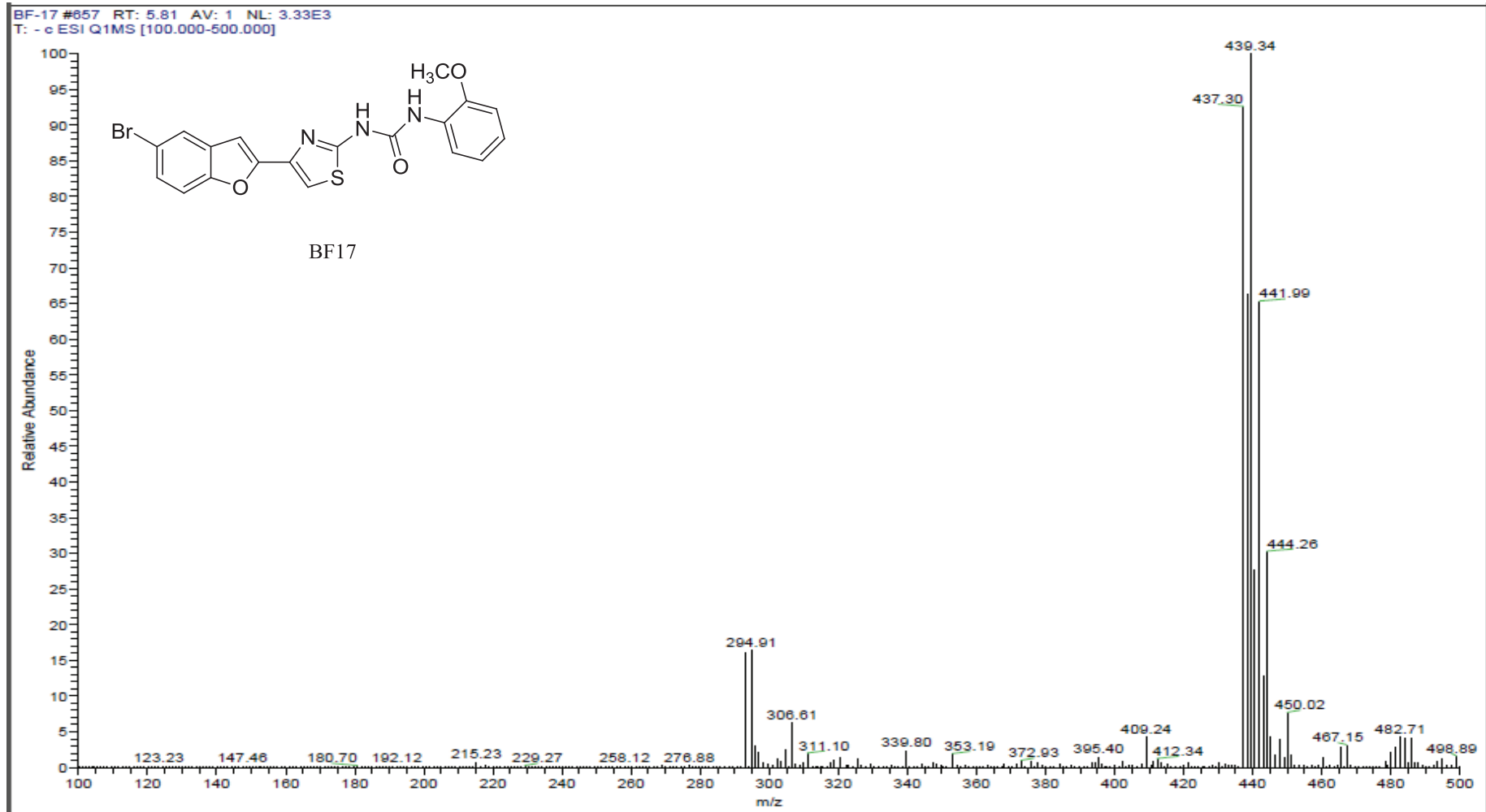
EK 151: BF17 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

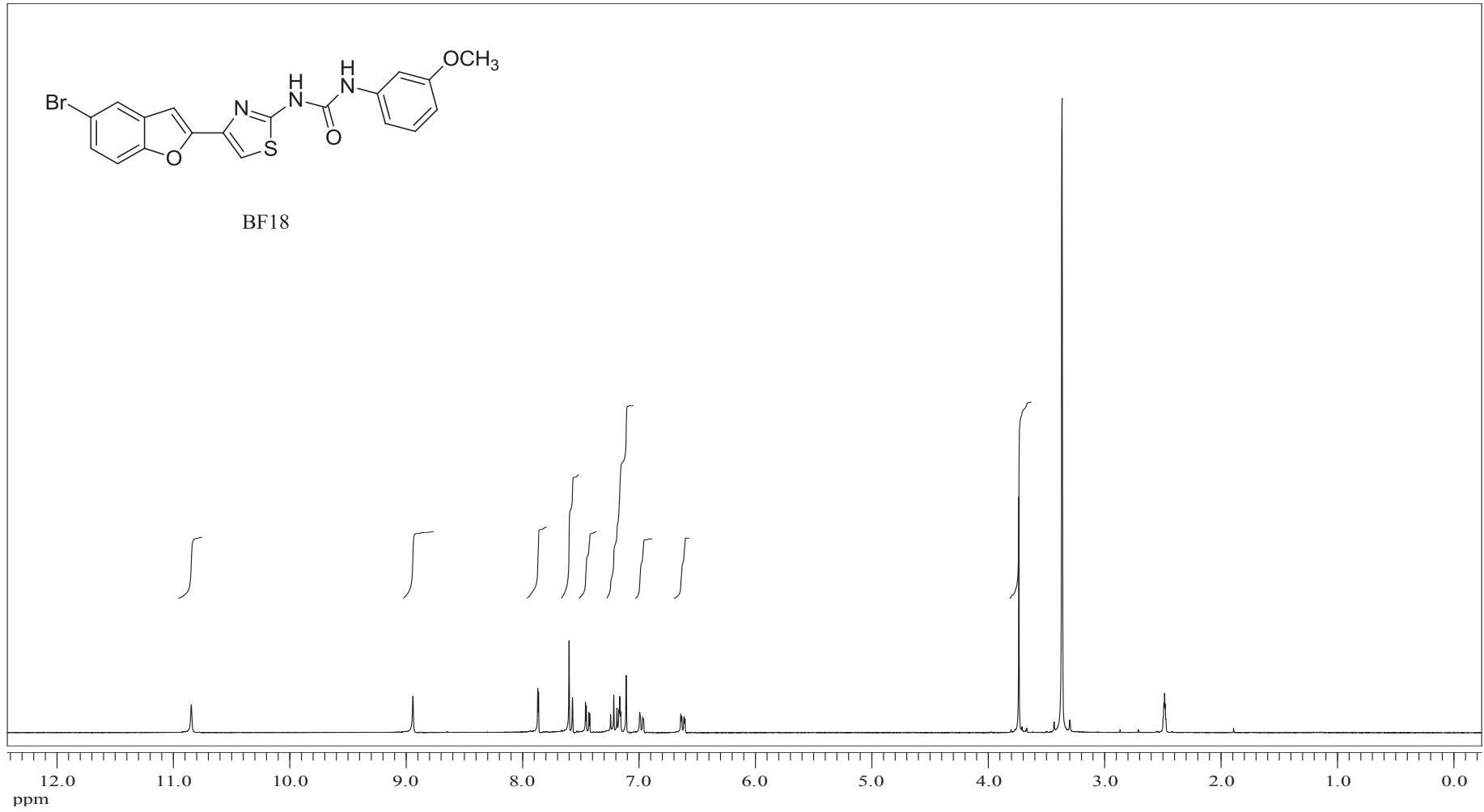


EK 152: BF17 numaralı bileşimin IR spektrumu

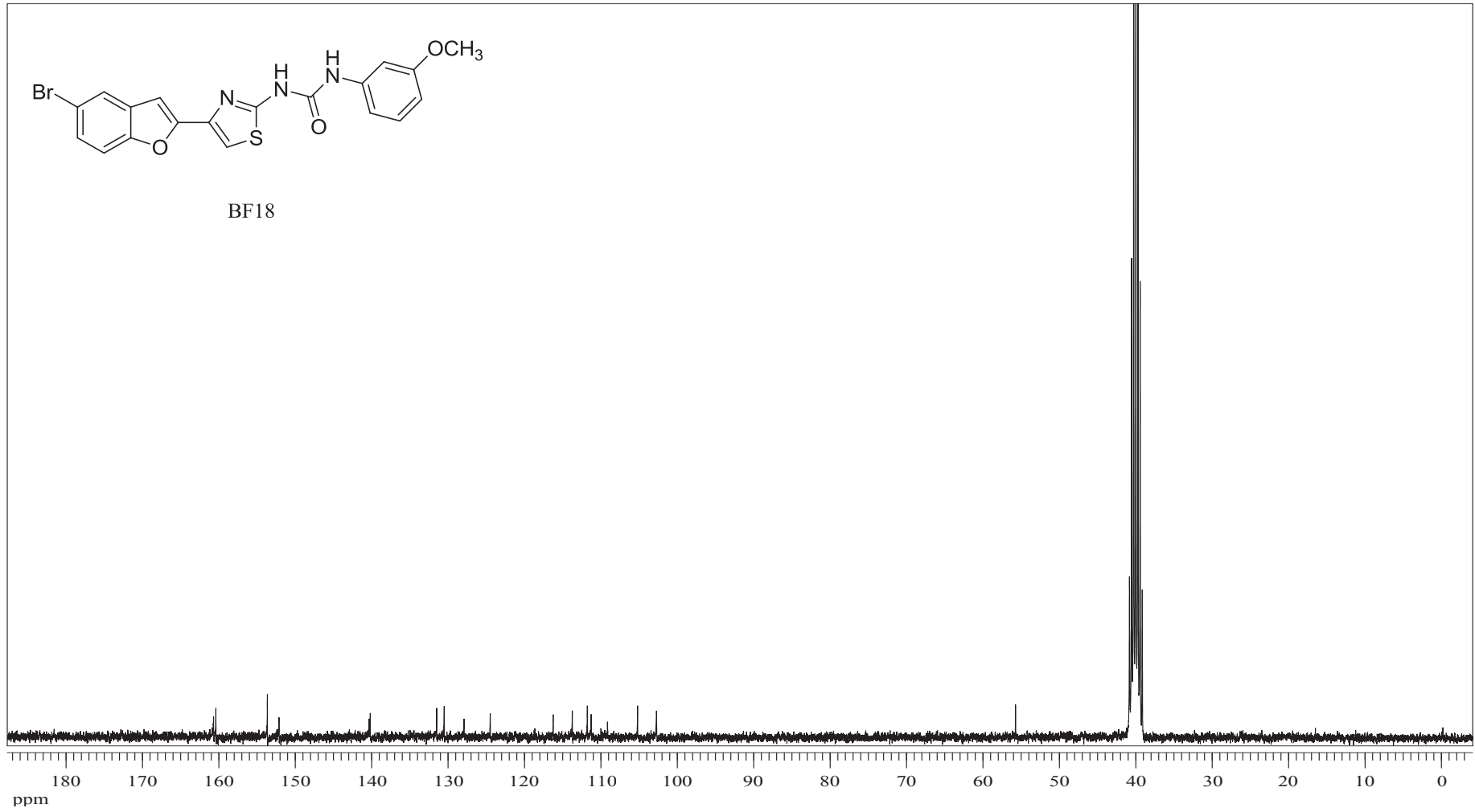


EK 153: BF17 numaralı bileşğin MS spektrumu

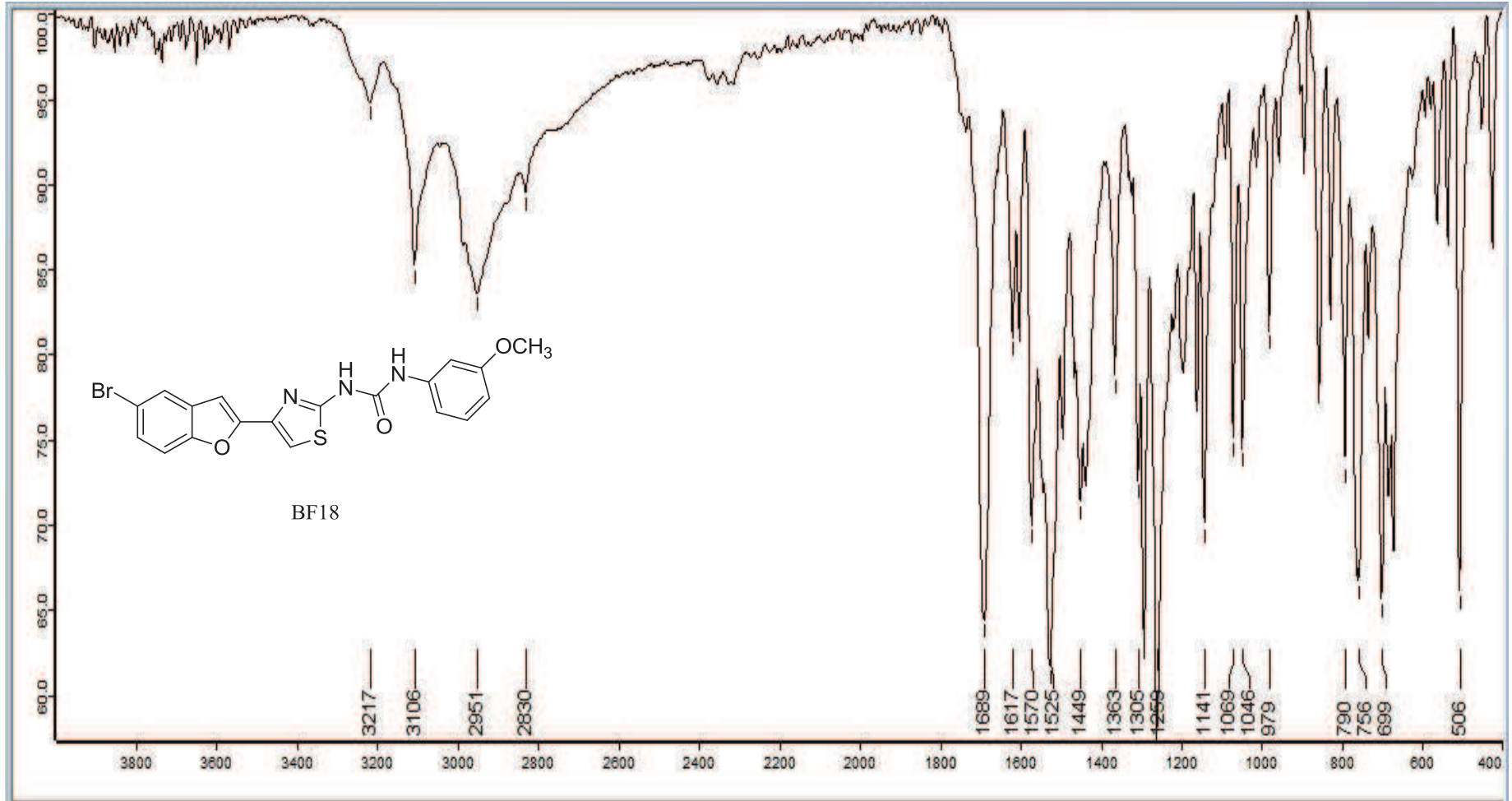


EK 154: BF18 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

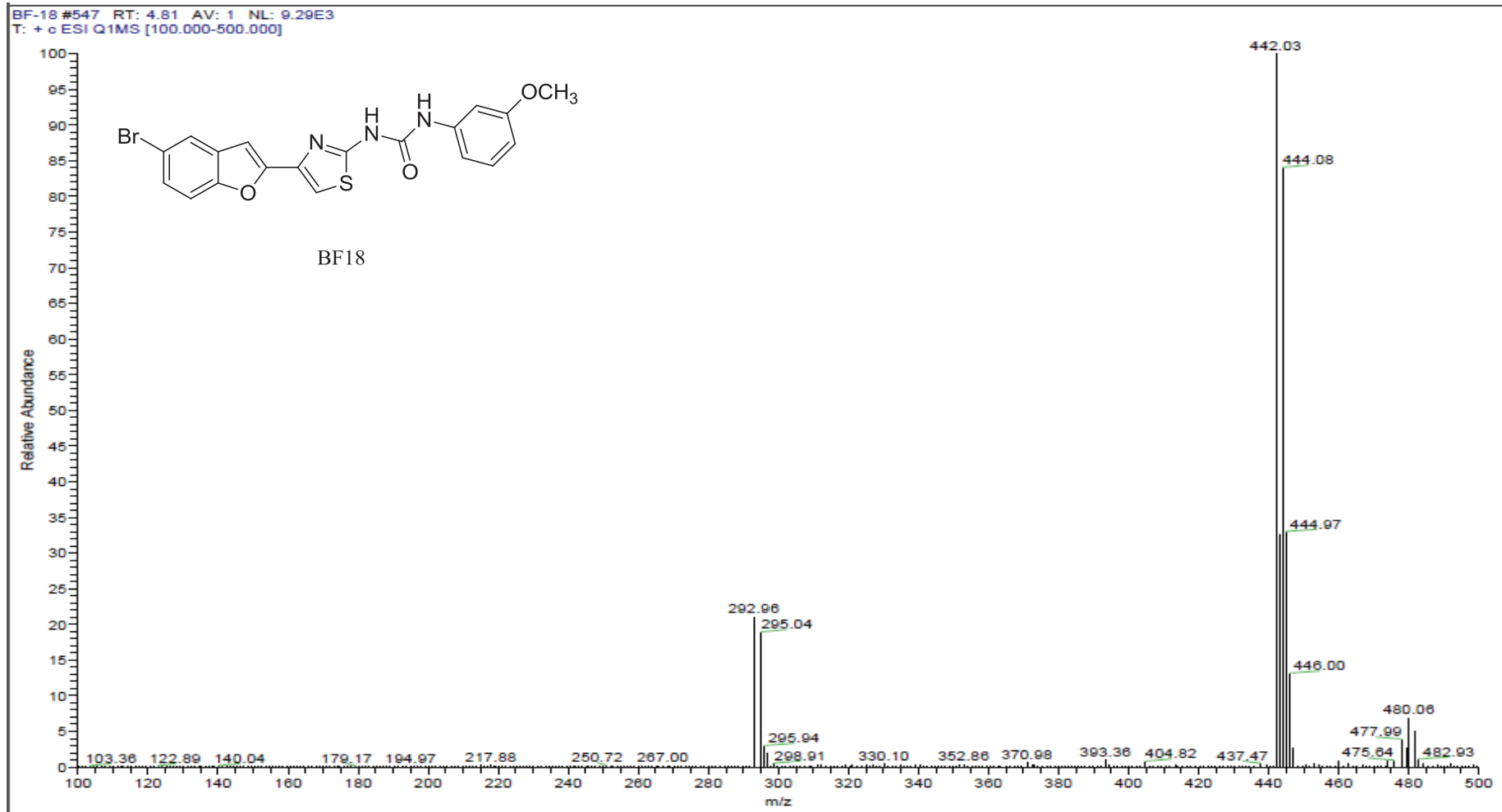
EK 155: BF18 numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

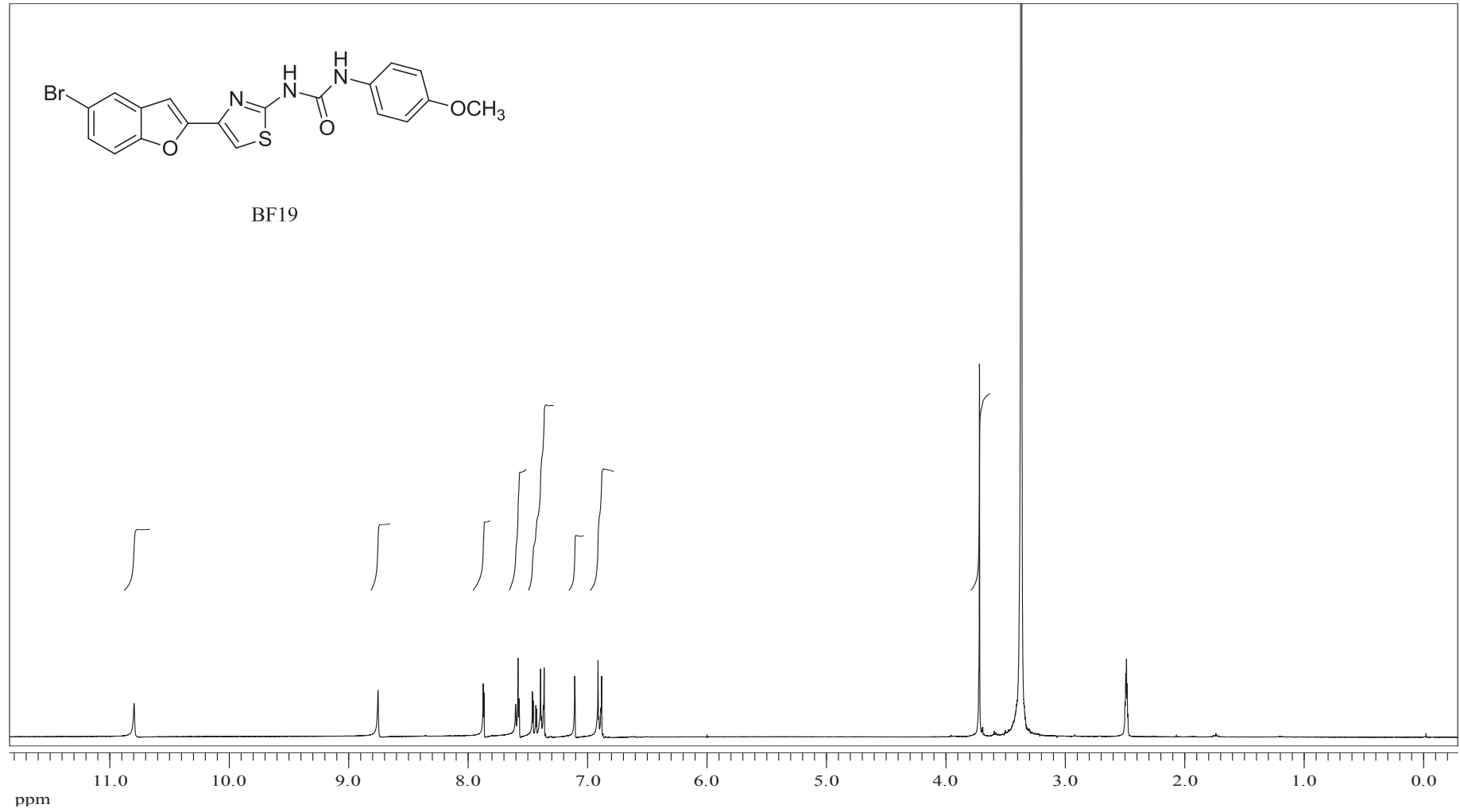


EK 156: BF18 numaralı bileşinin IR spektrumu

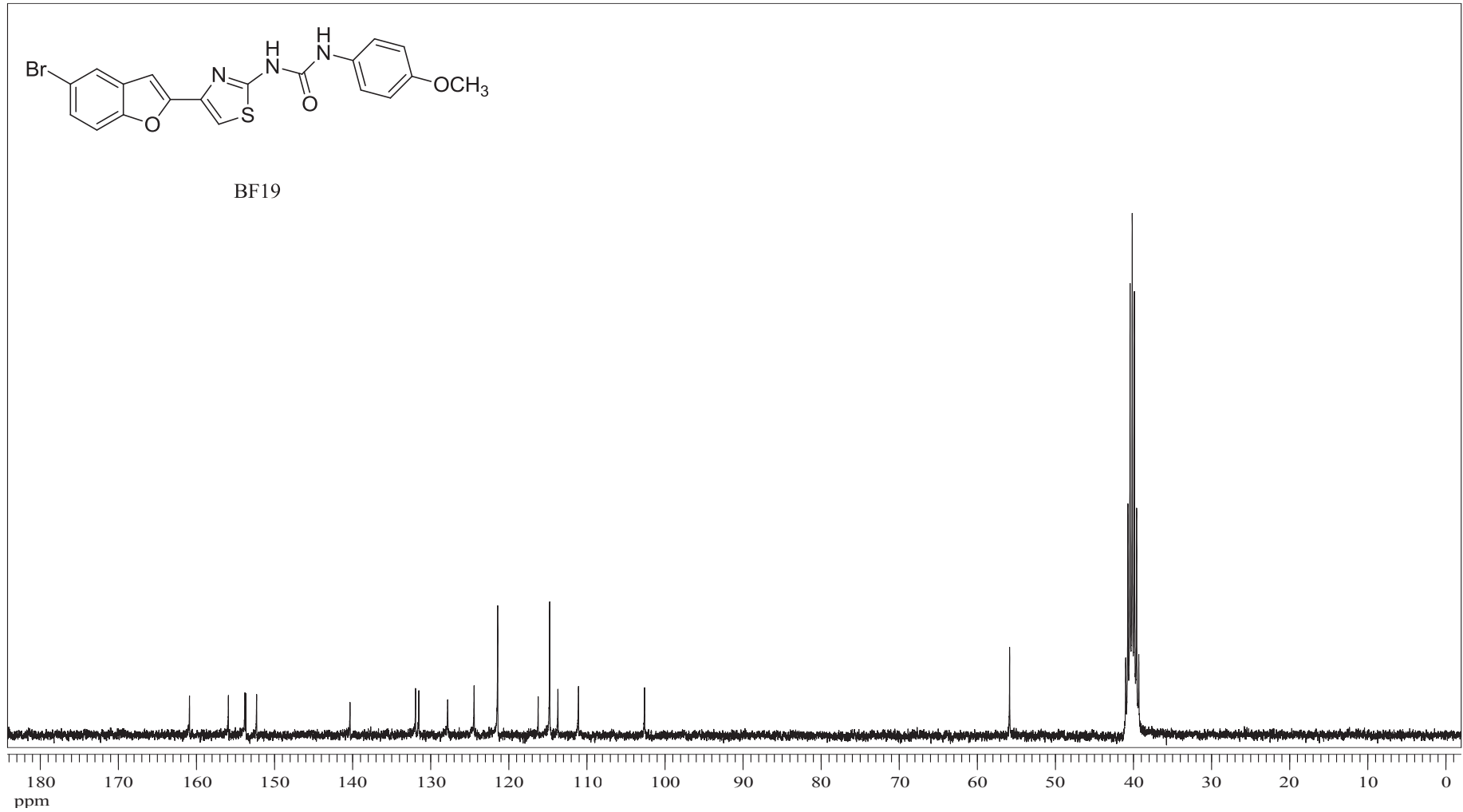


EK 157: BF18 numaralı bileşin MS spektrumu

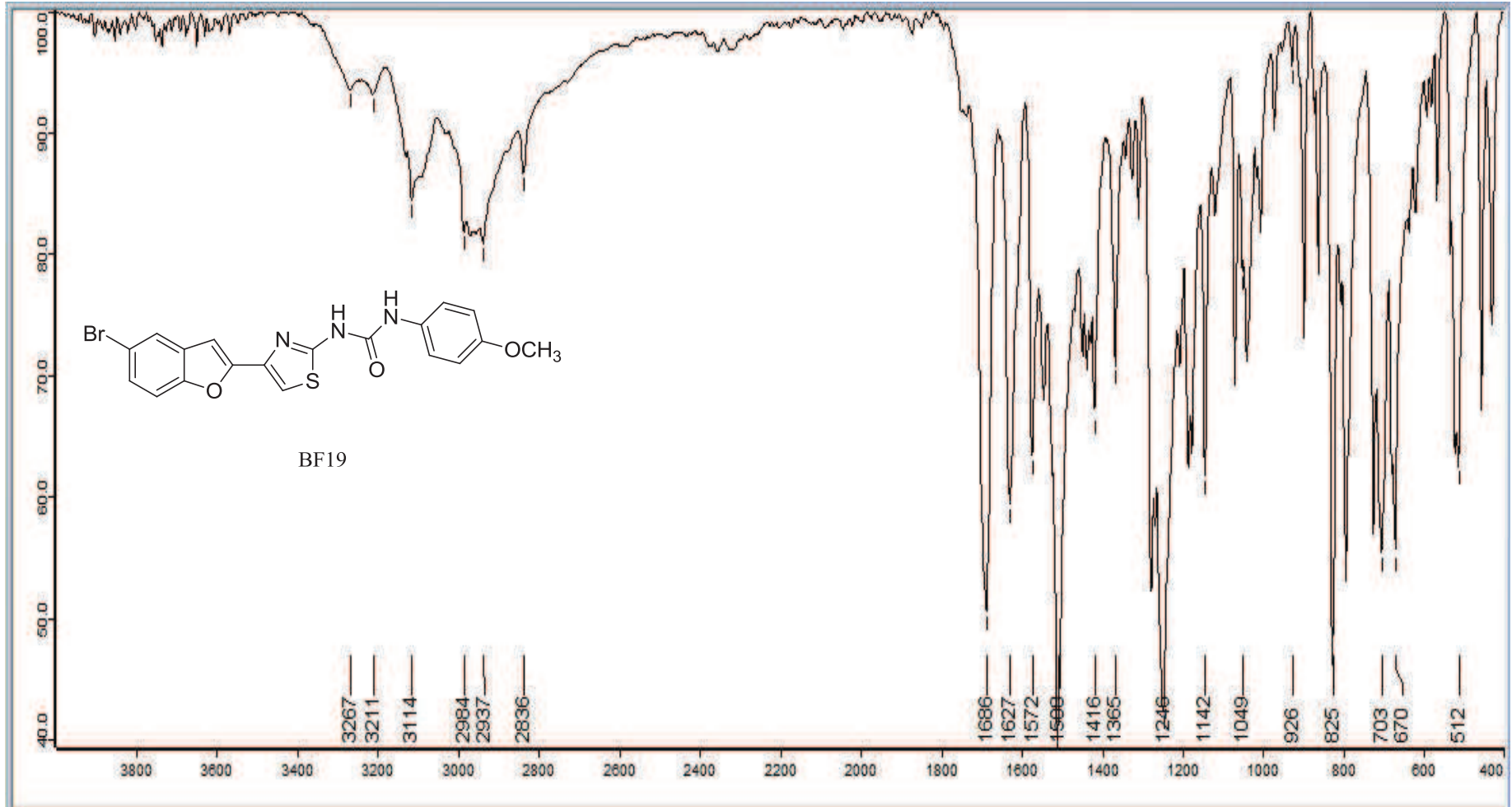


EK 158: BF19 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

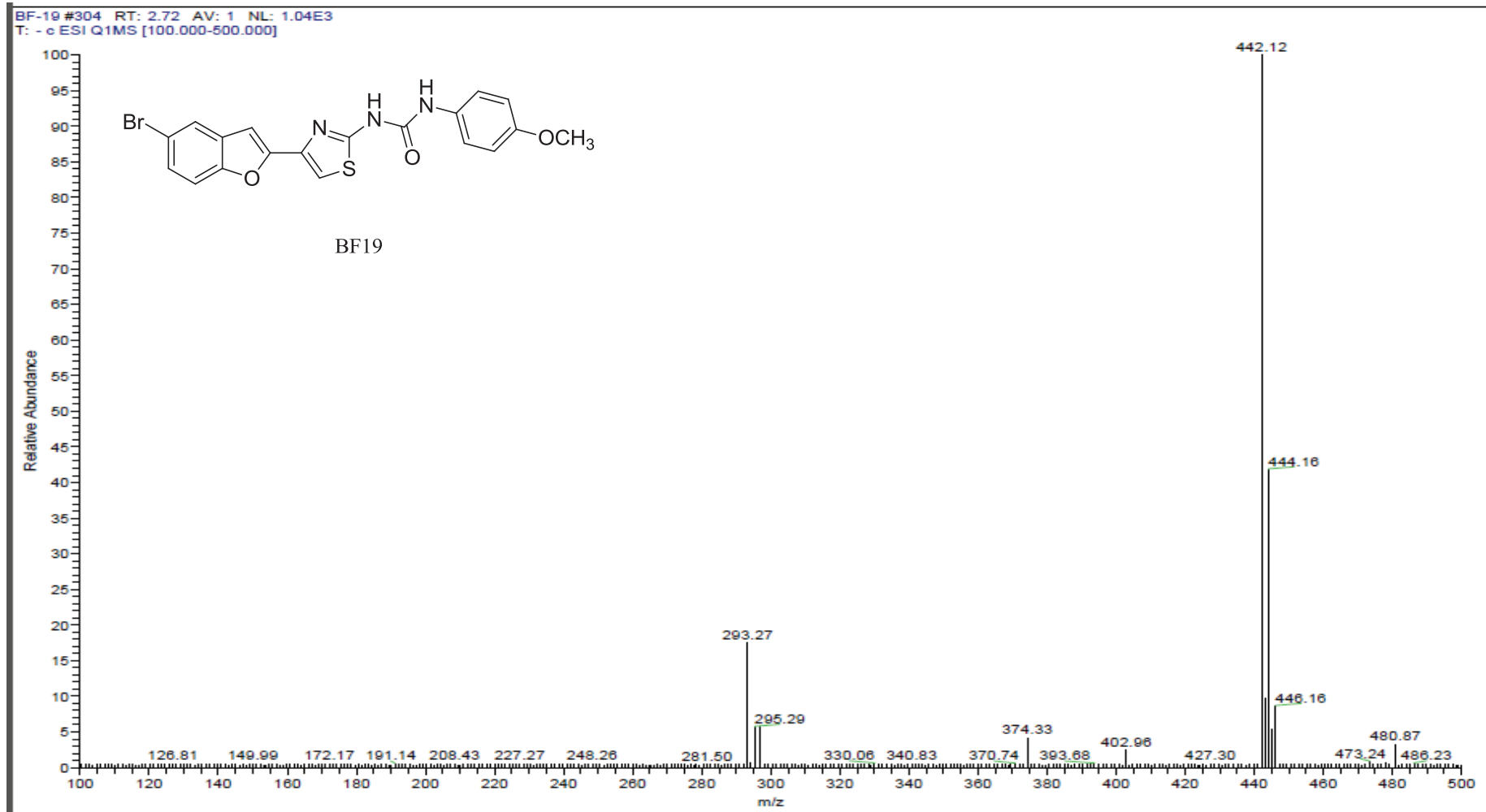
EK 159: BF19 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

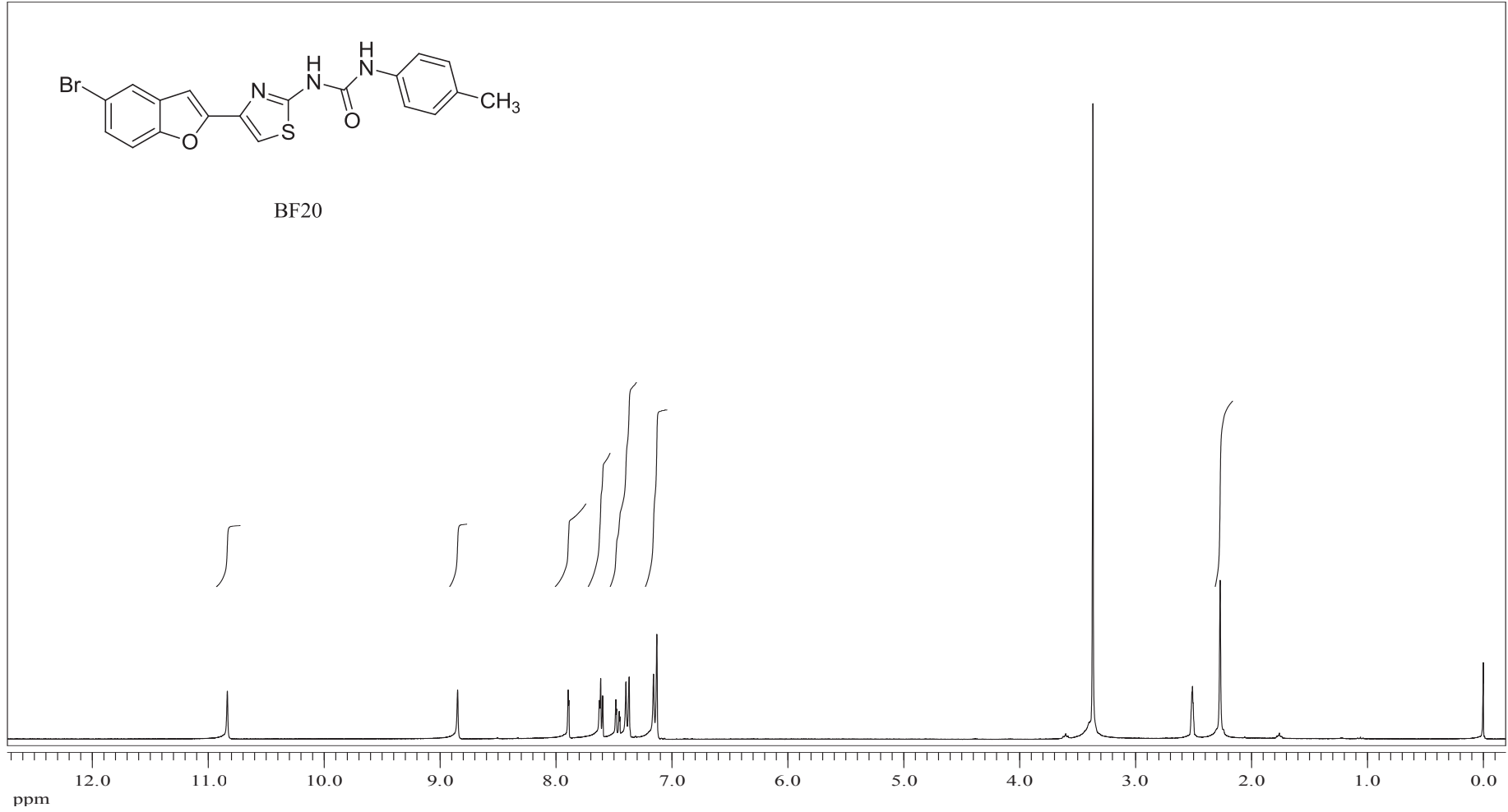


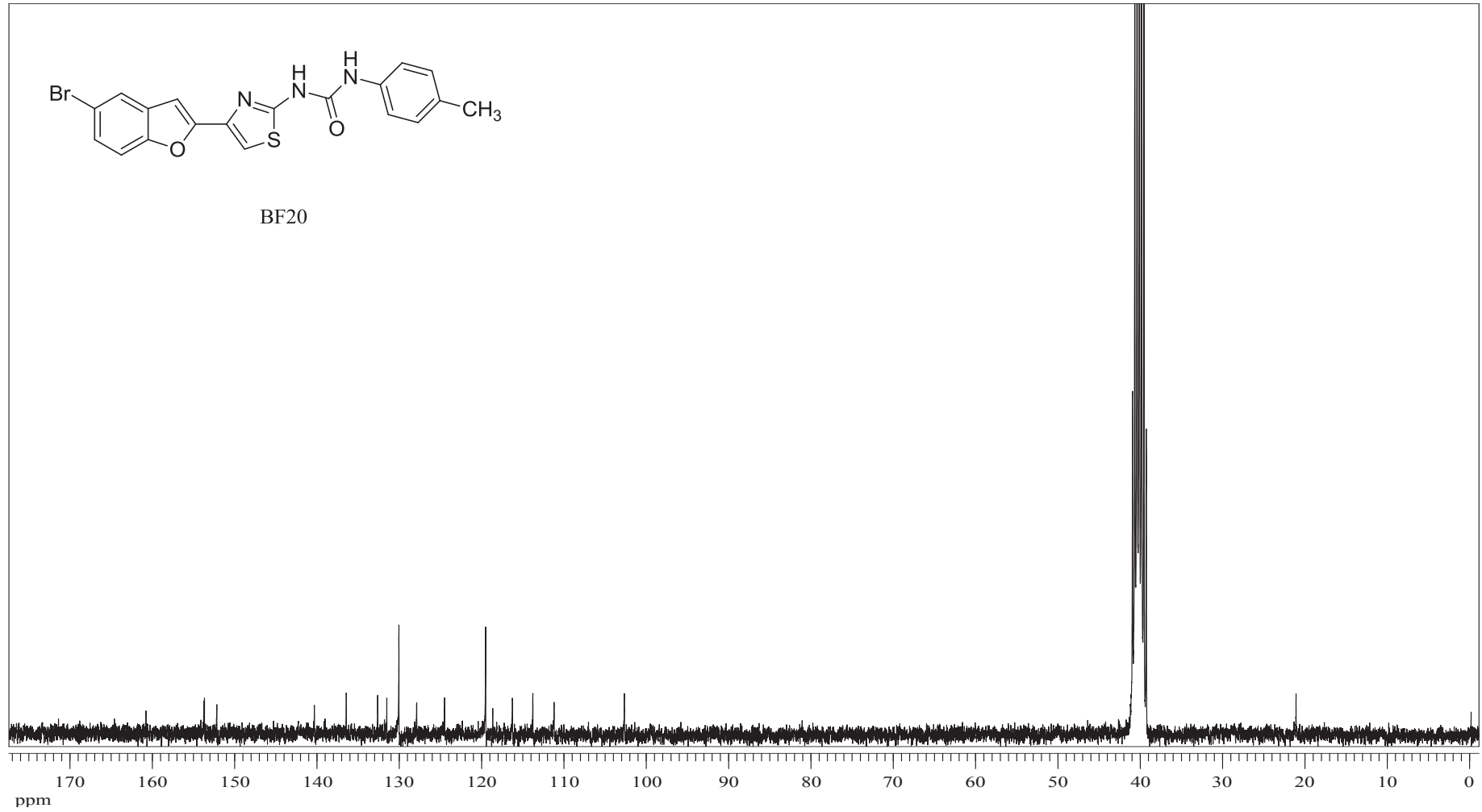
EK 160: BF19 numaralı bileşin IR spektrumu



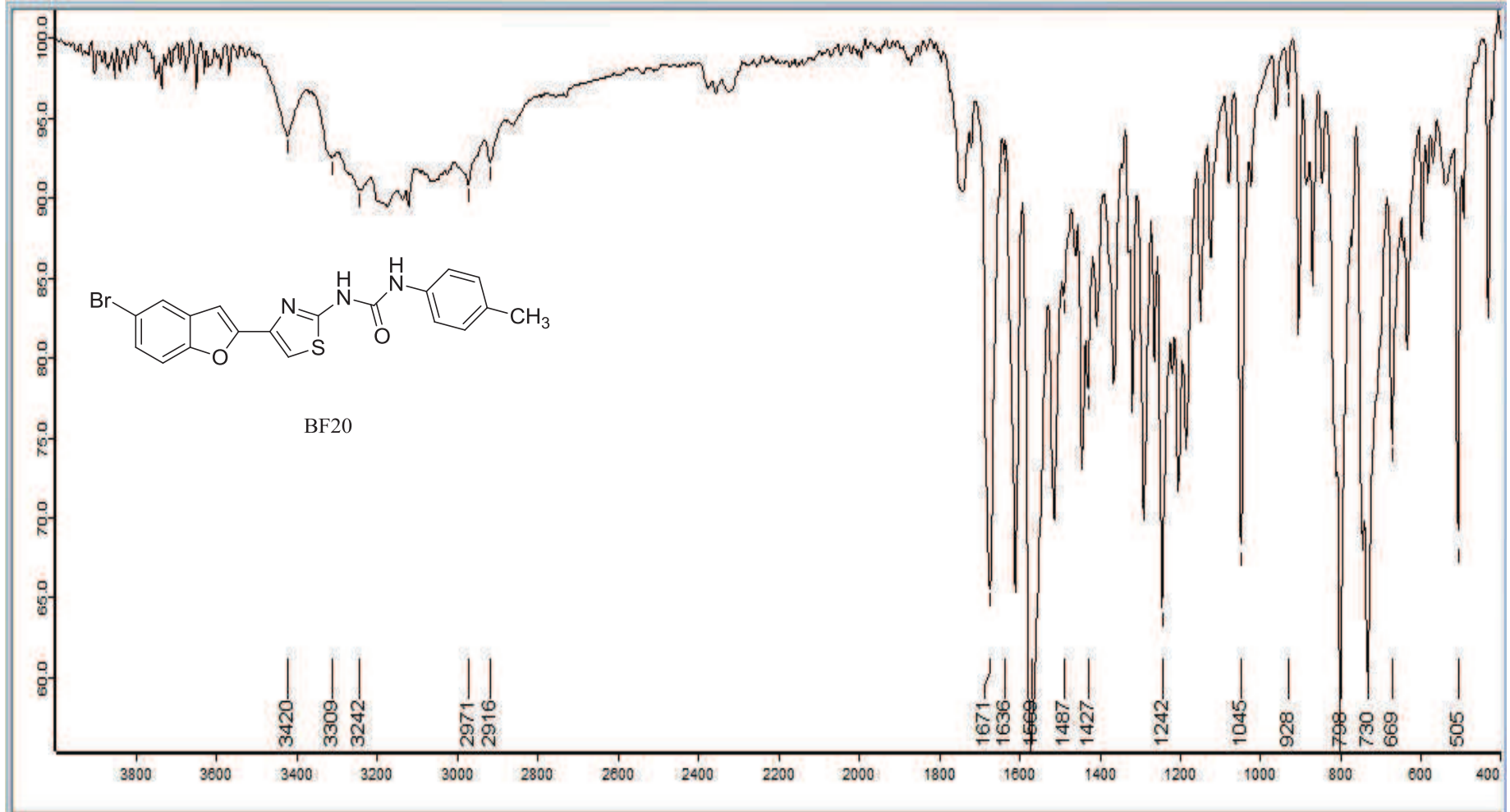
EK 161: BF19 numaralı bileşin MS spektrumu



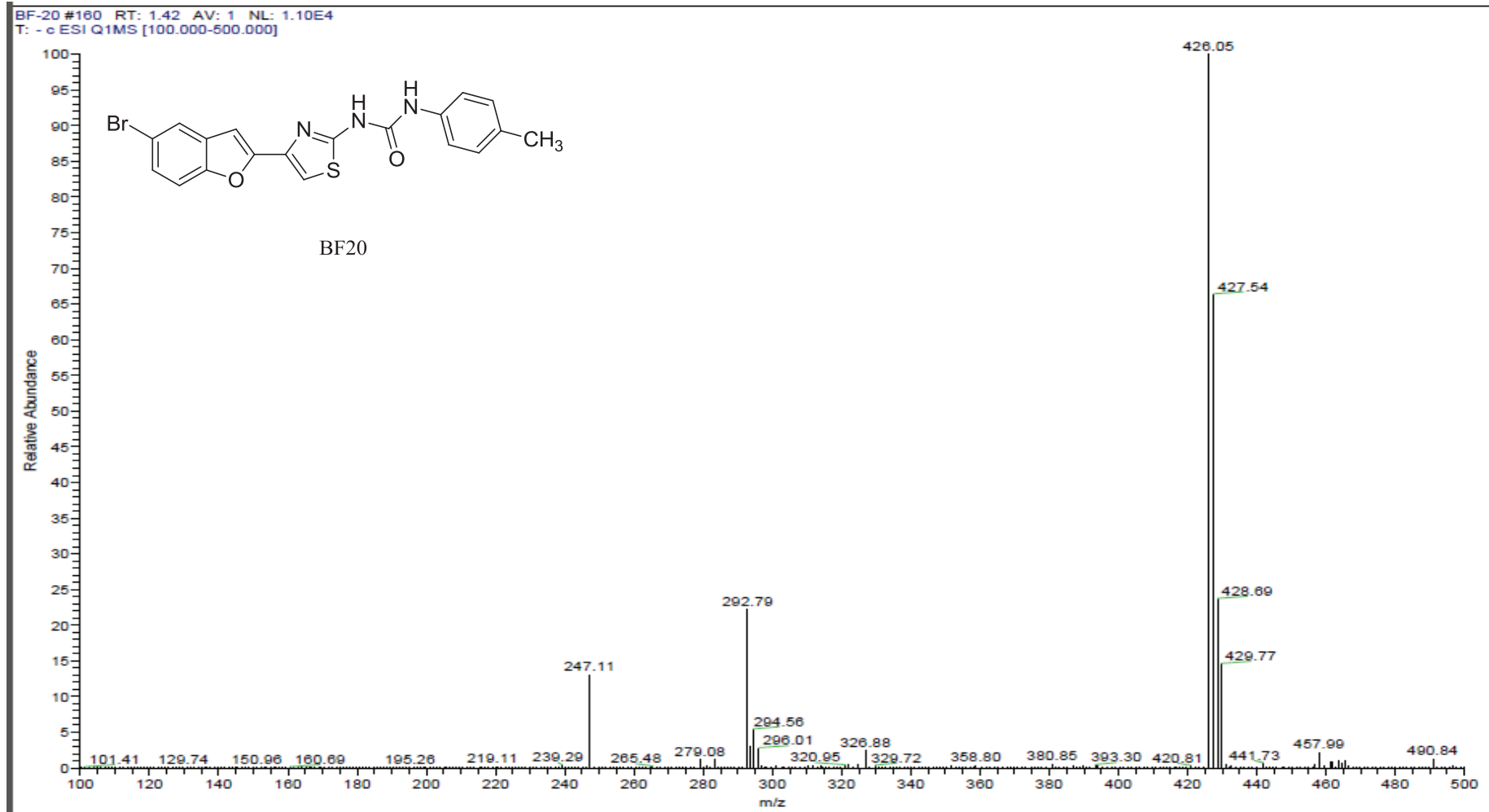
EK 162: BF20 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

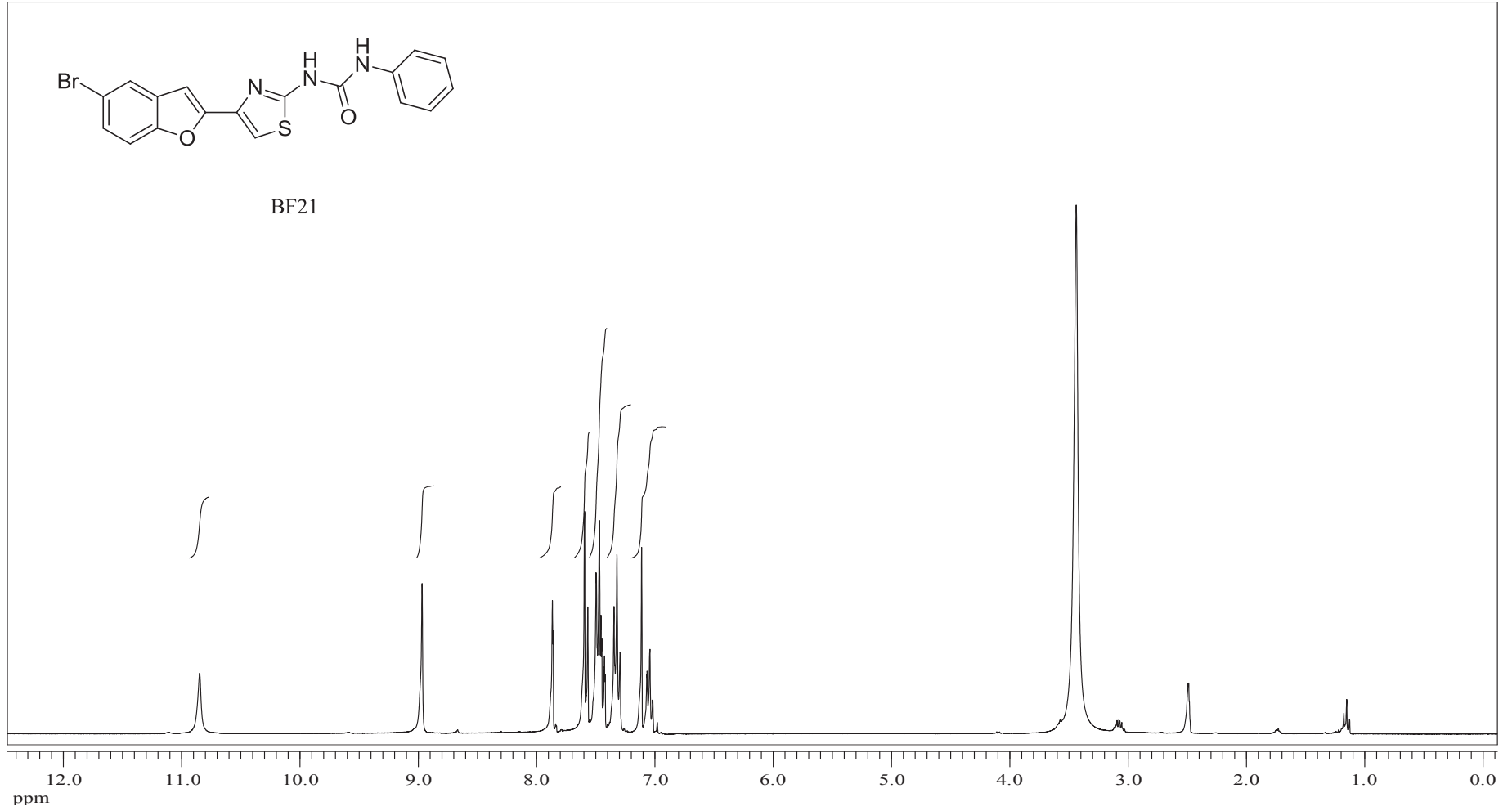
EK 163: BF20 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

EK 164: BF20 numaralı bileşinin IR spektrumu

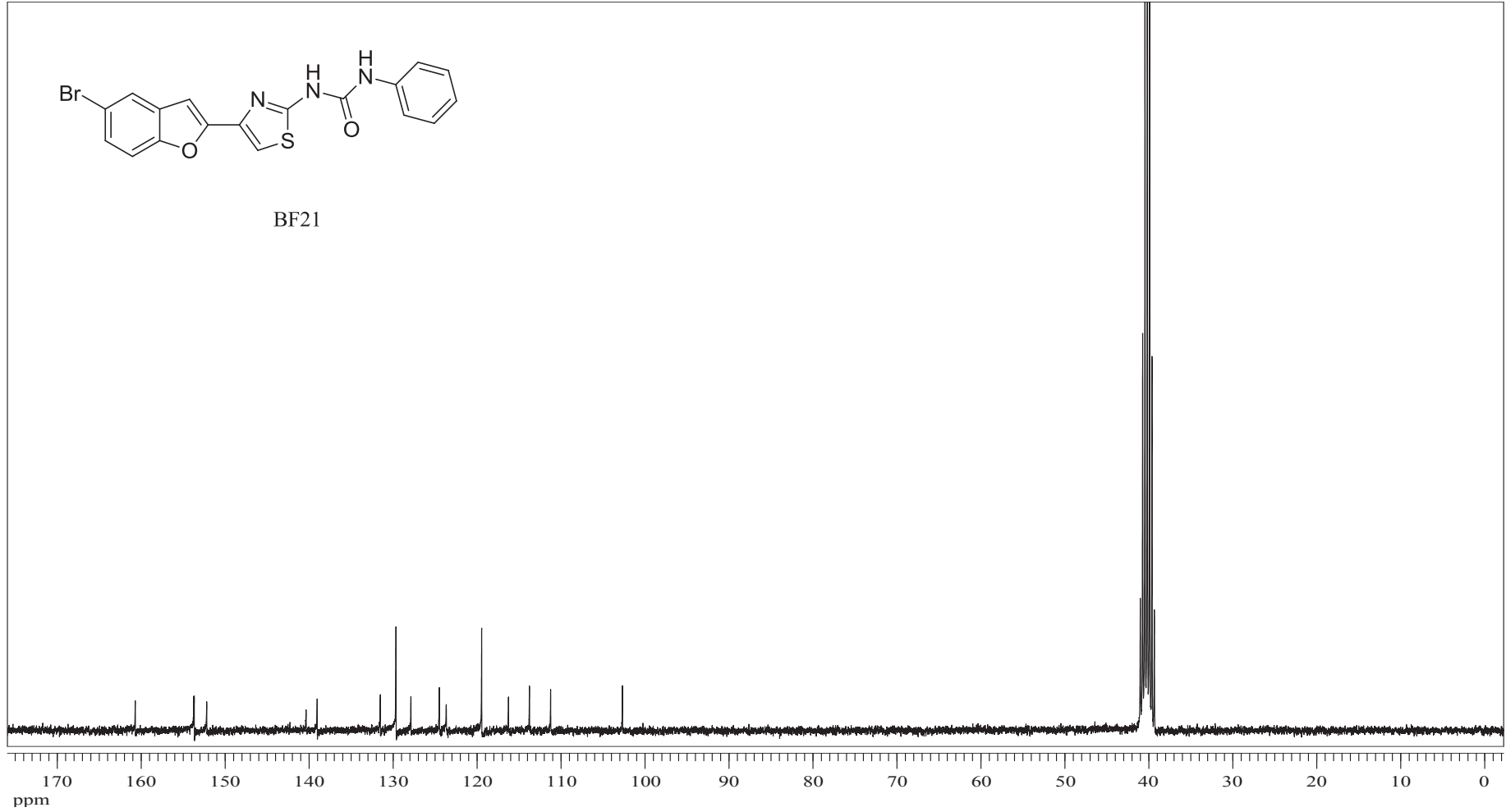


EK 165: BF20 numaralı bileşğin MS spektrumu

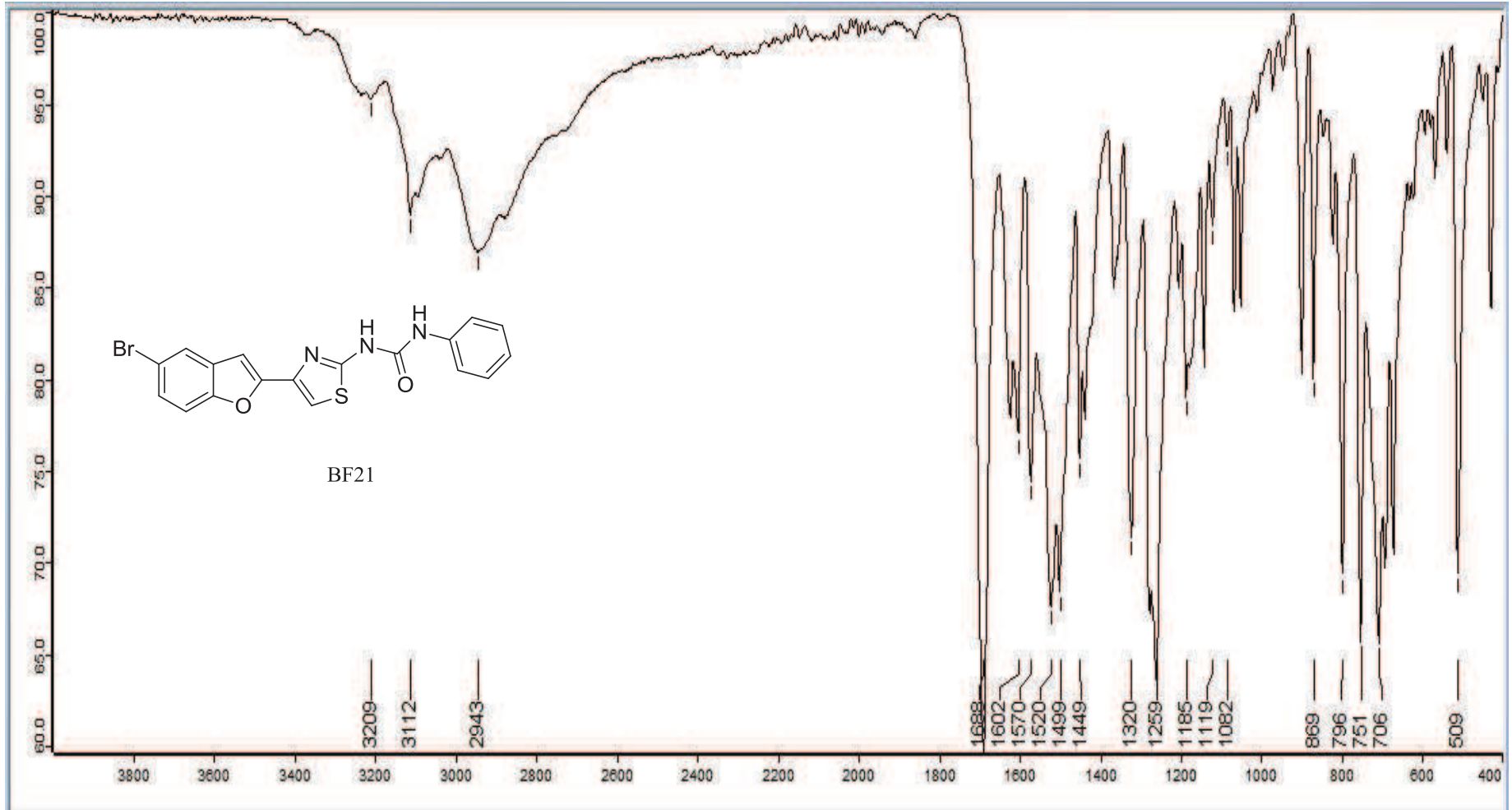


EK 166: BF21 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

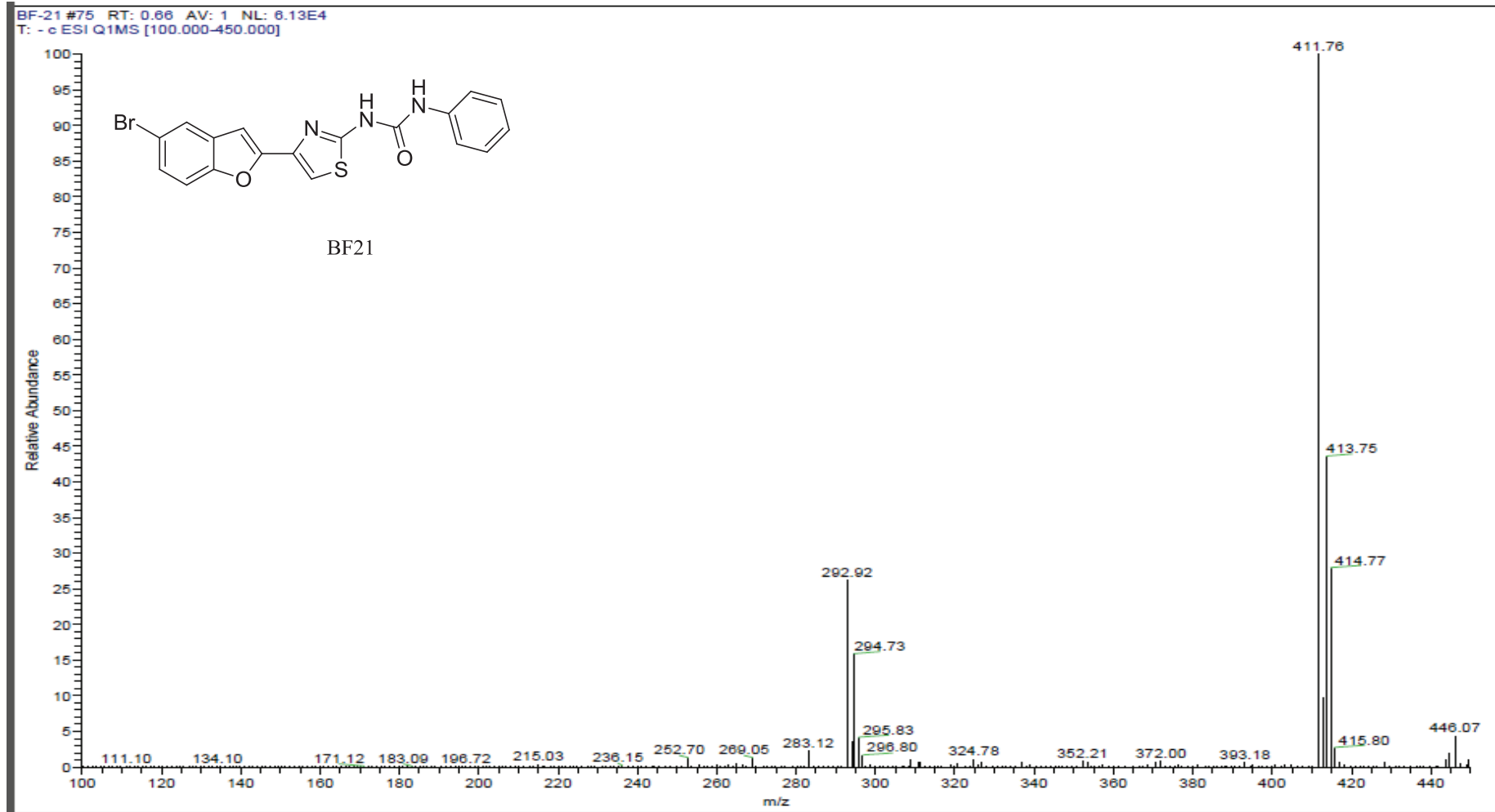
EK 167: BF21 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

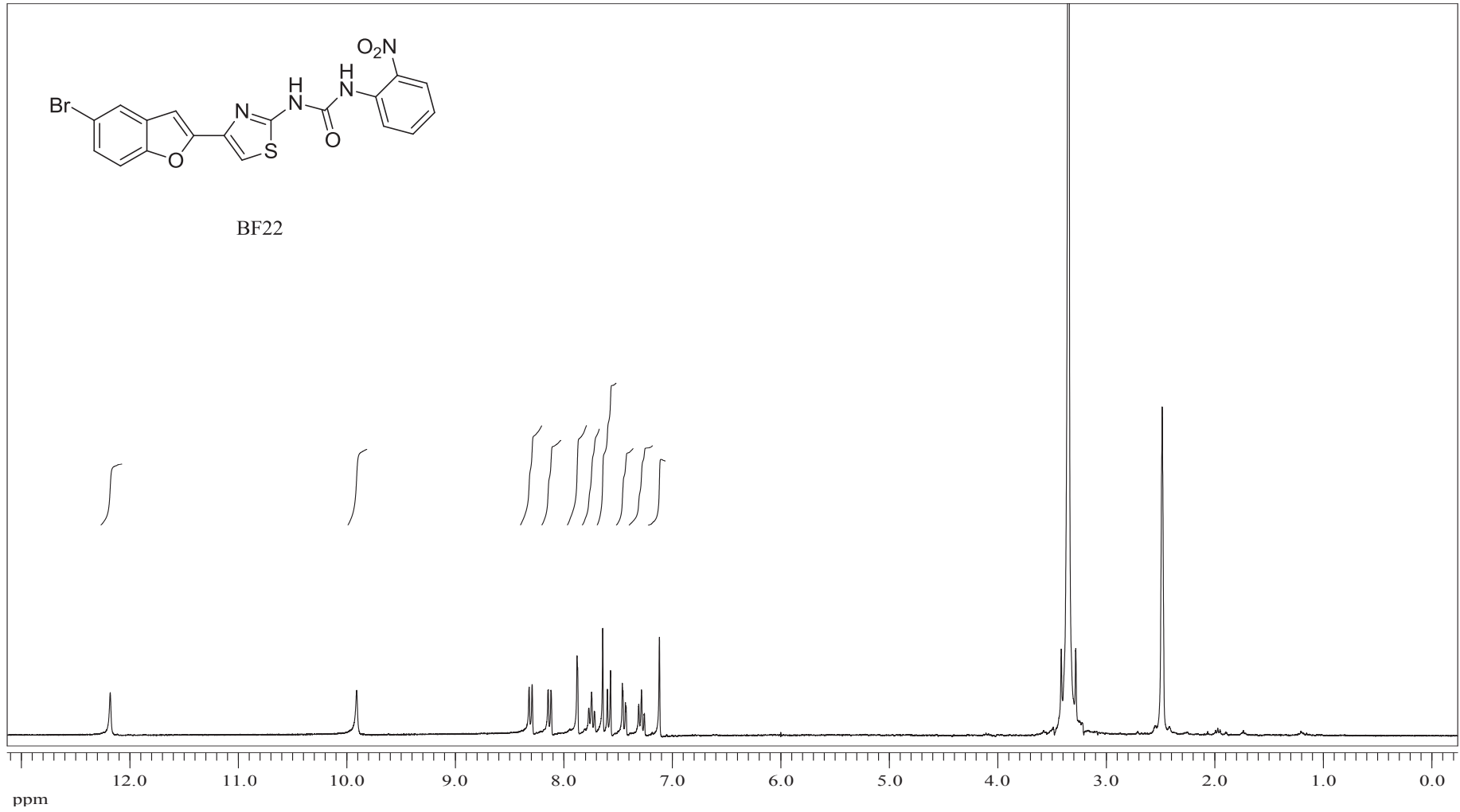


EK 168: BF21 numaralı bileşinin IR spektrumu

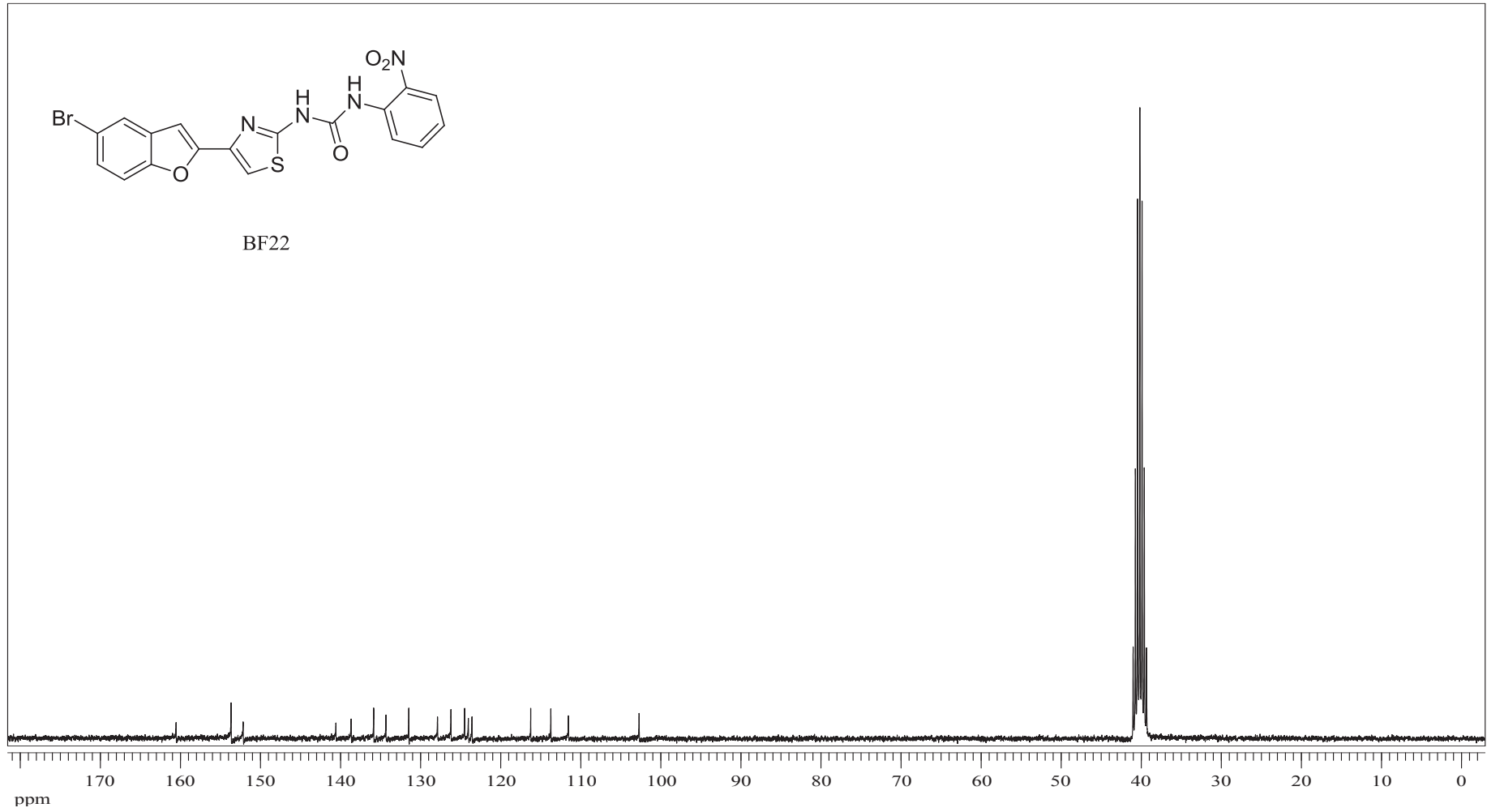


EK 169: BF21 numaralı bileşğin MS spektrumu

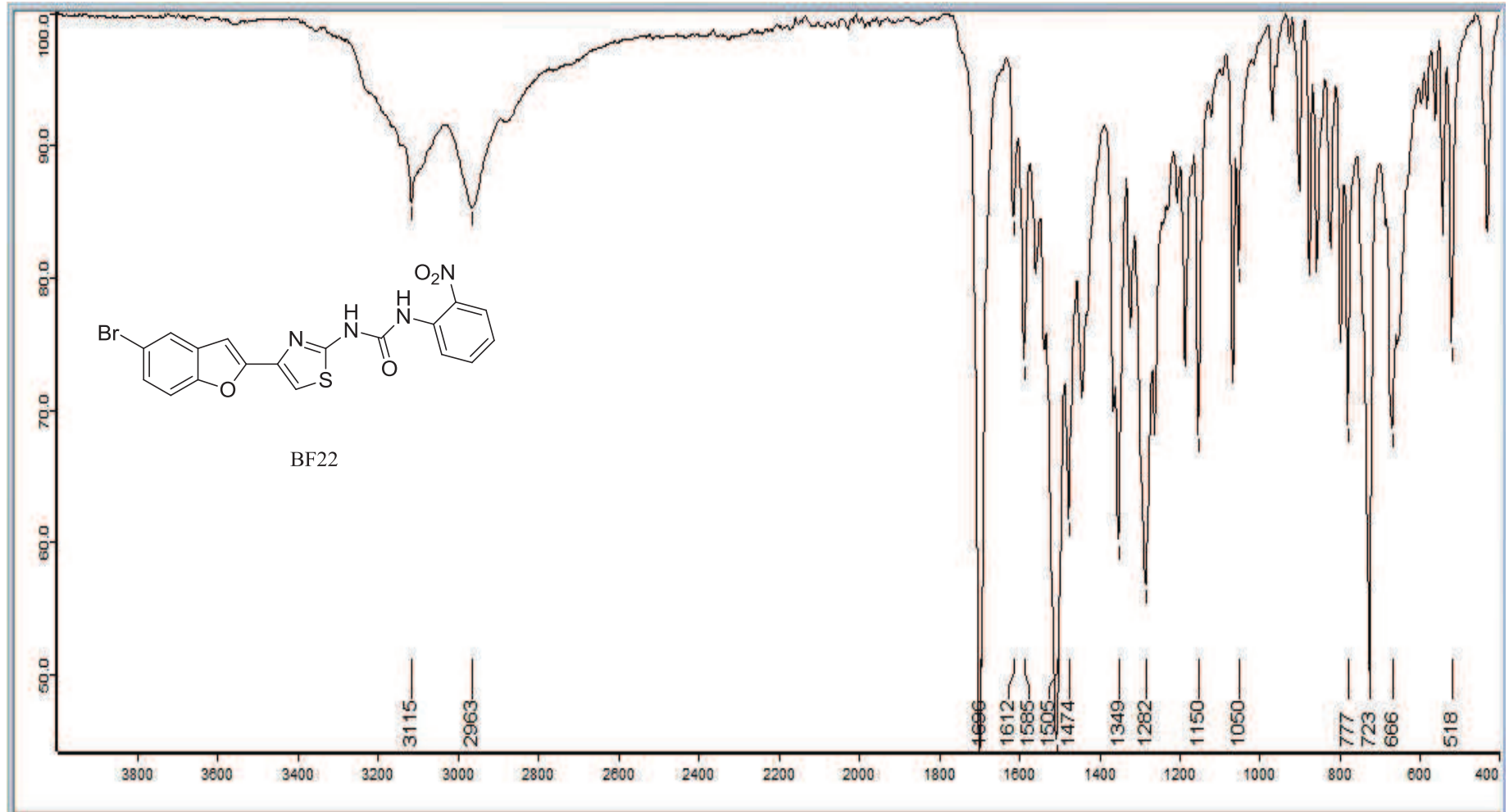


EK 170: BF22 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

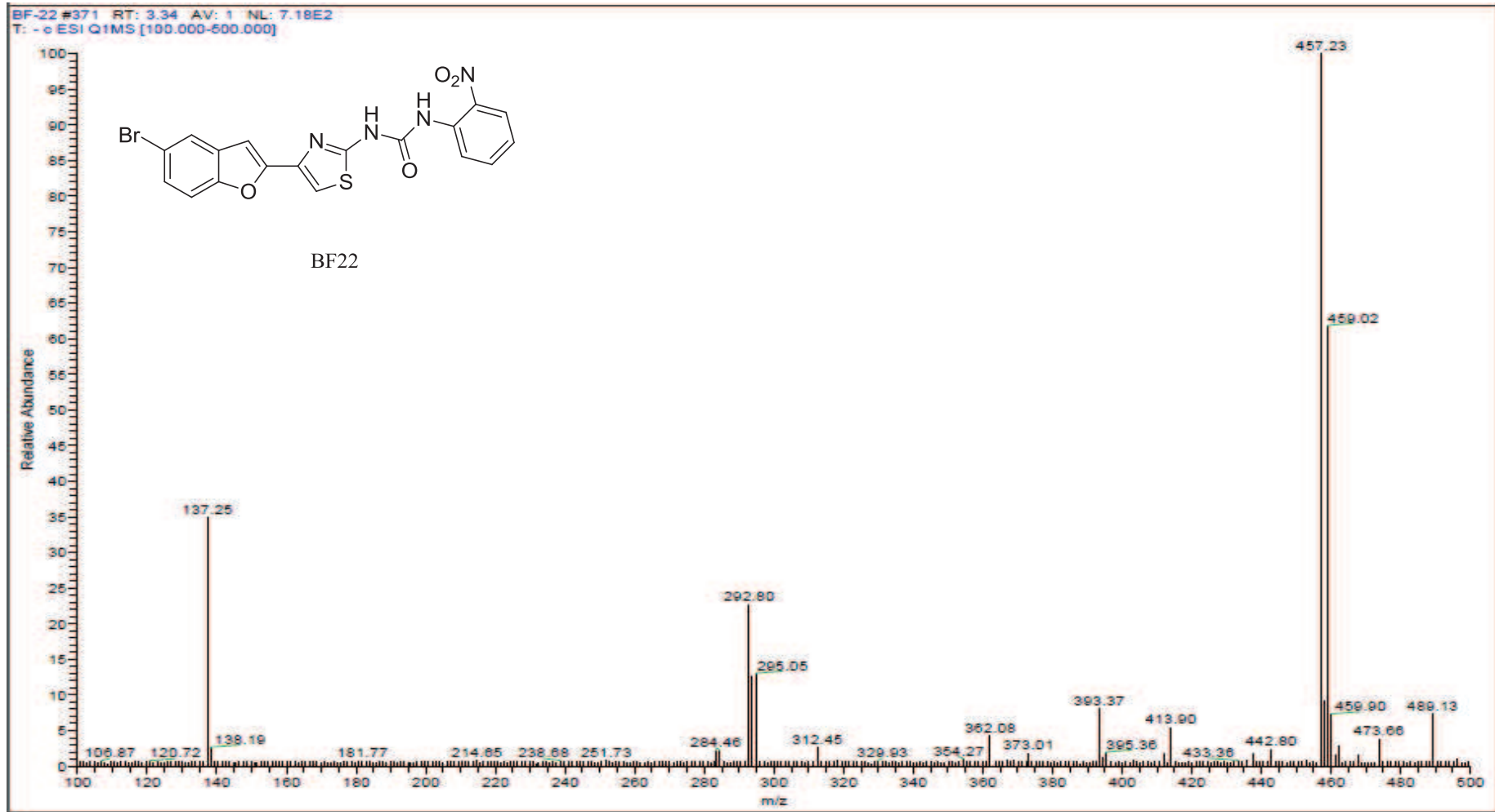
EK 171: BF22 numaralı bileşğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO-d_6)

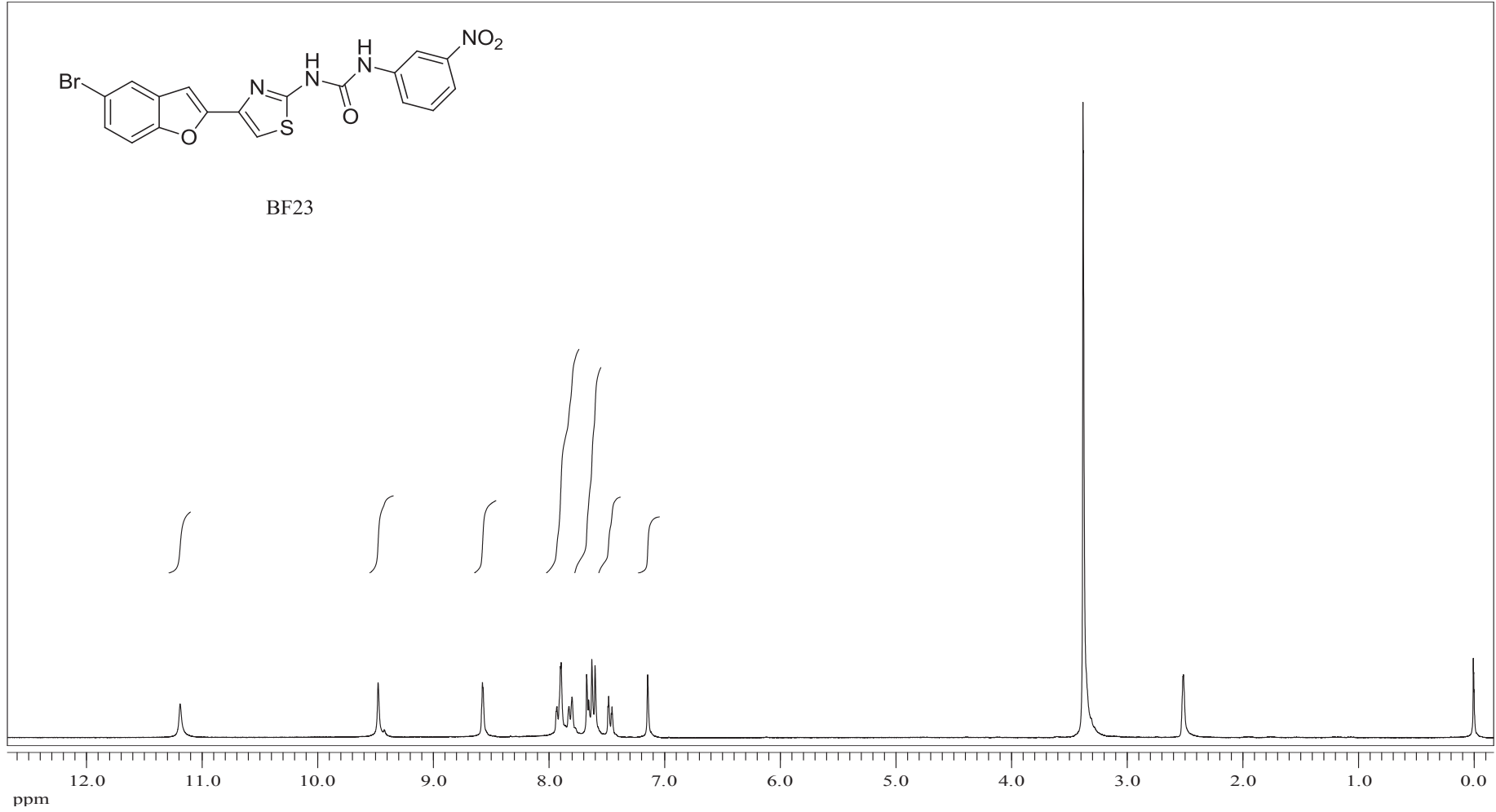


EK 172: BF22 numaralı bileşimin IR spektrumu

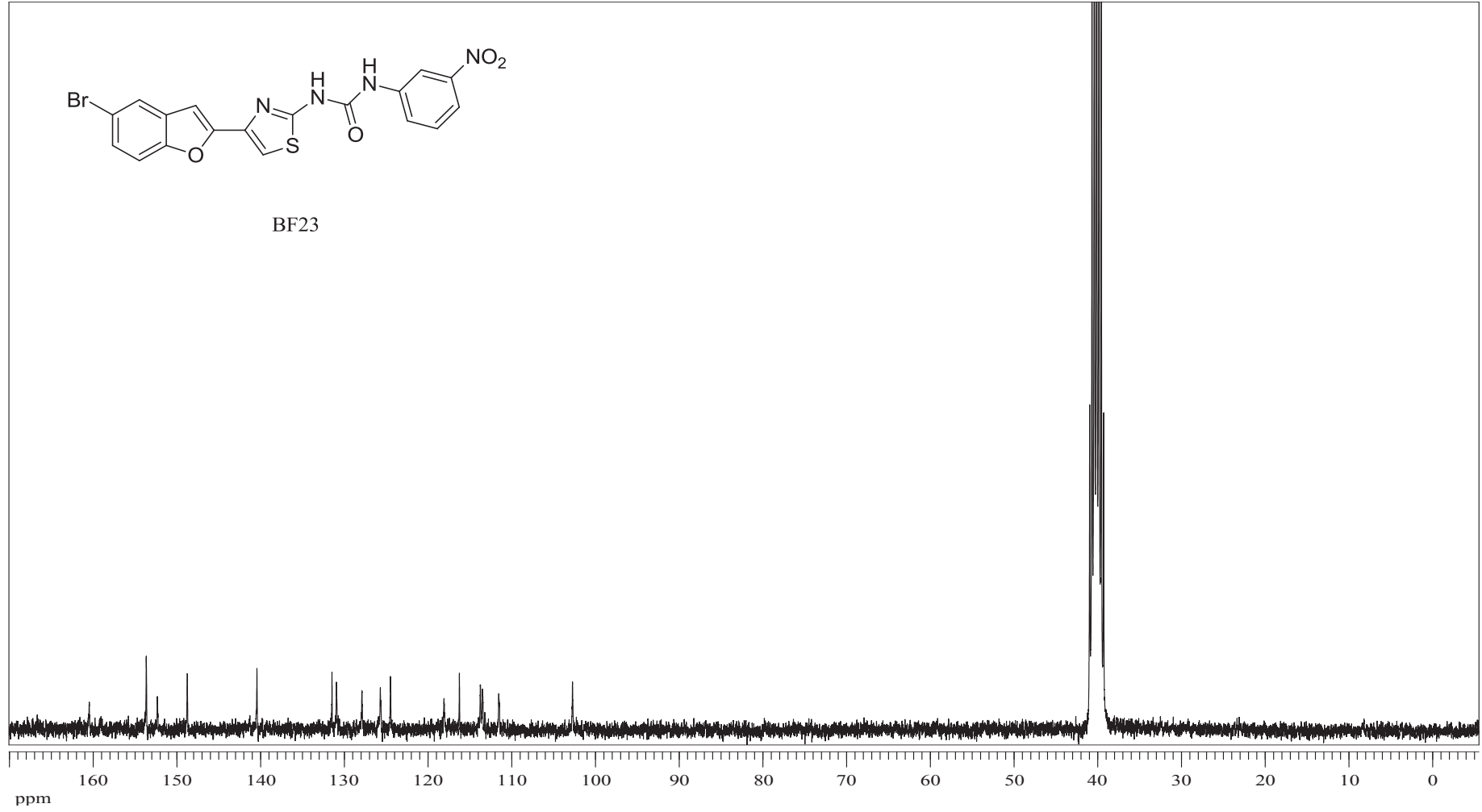


EK 173: BF22 numaralı bileşğin MS spektrumu

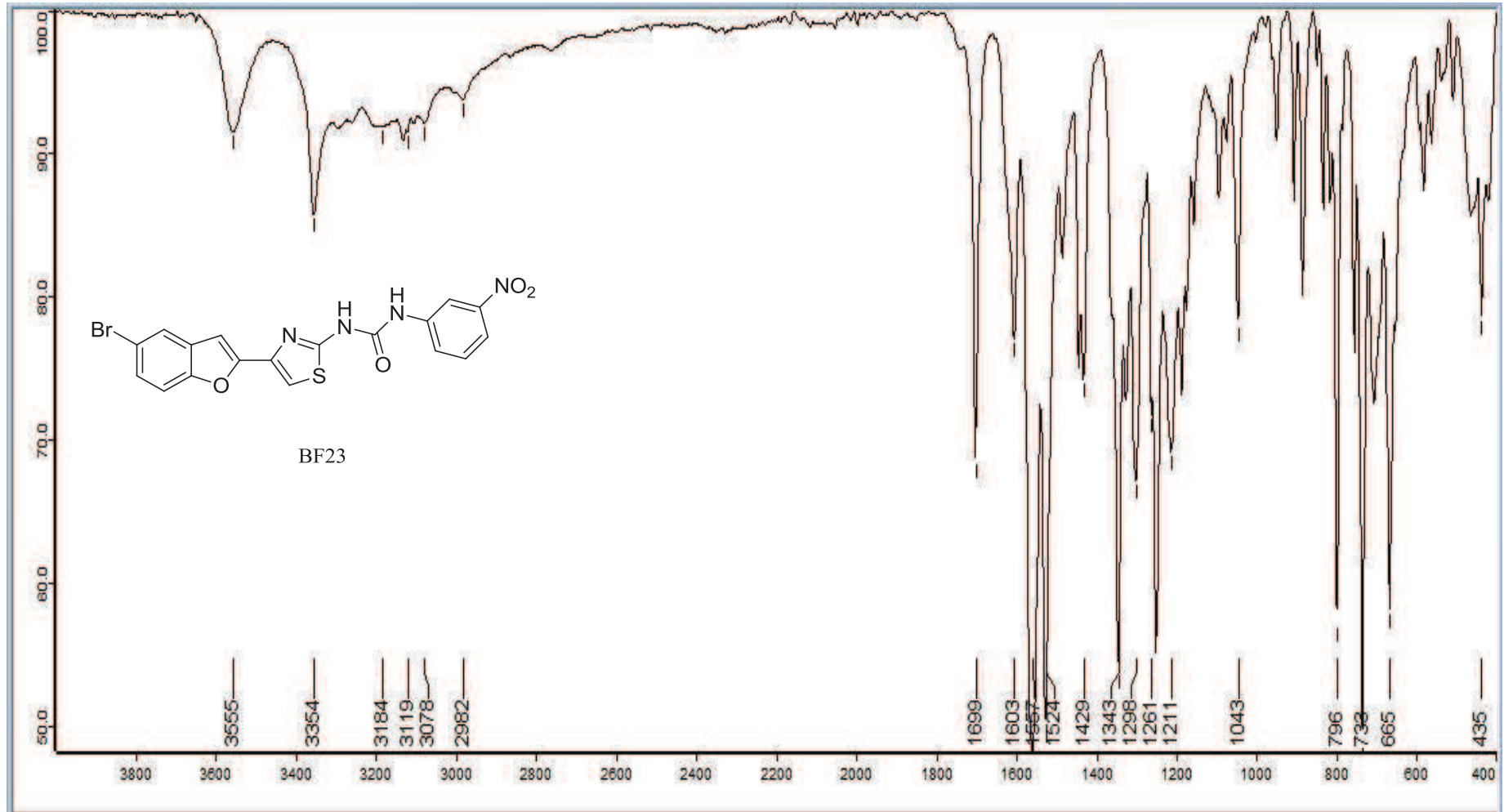


EK 174: BF23 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

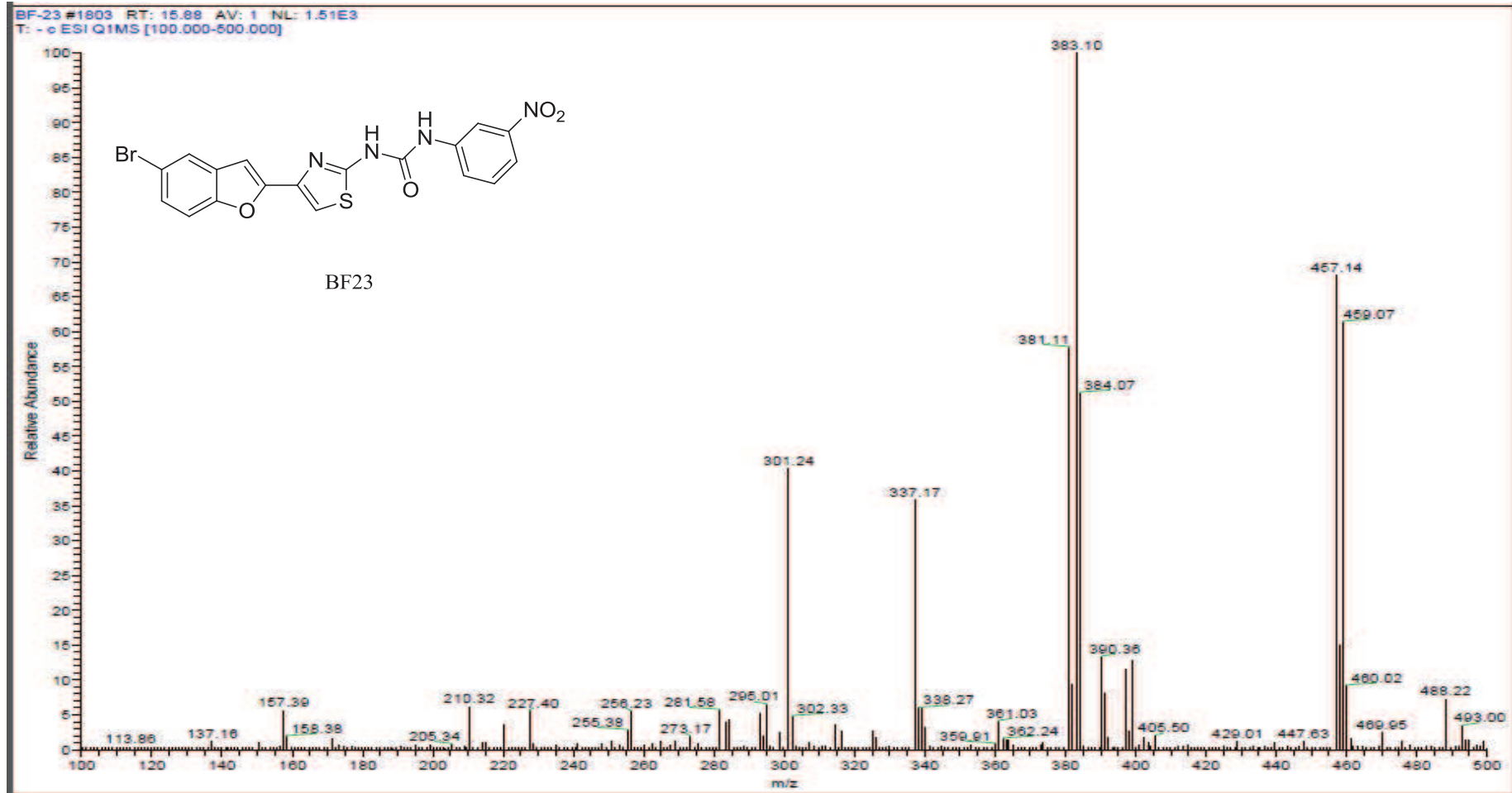
EK 175: BF23 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

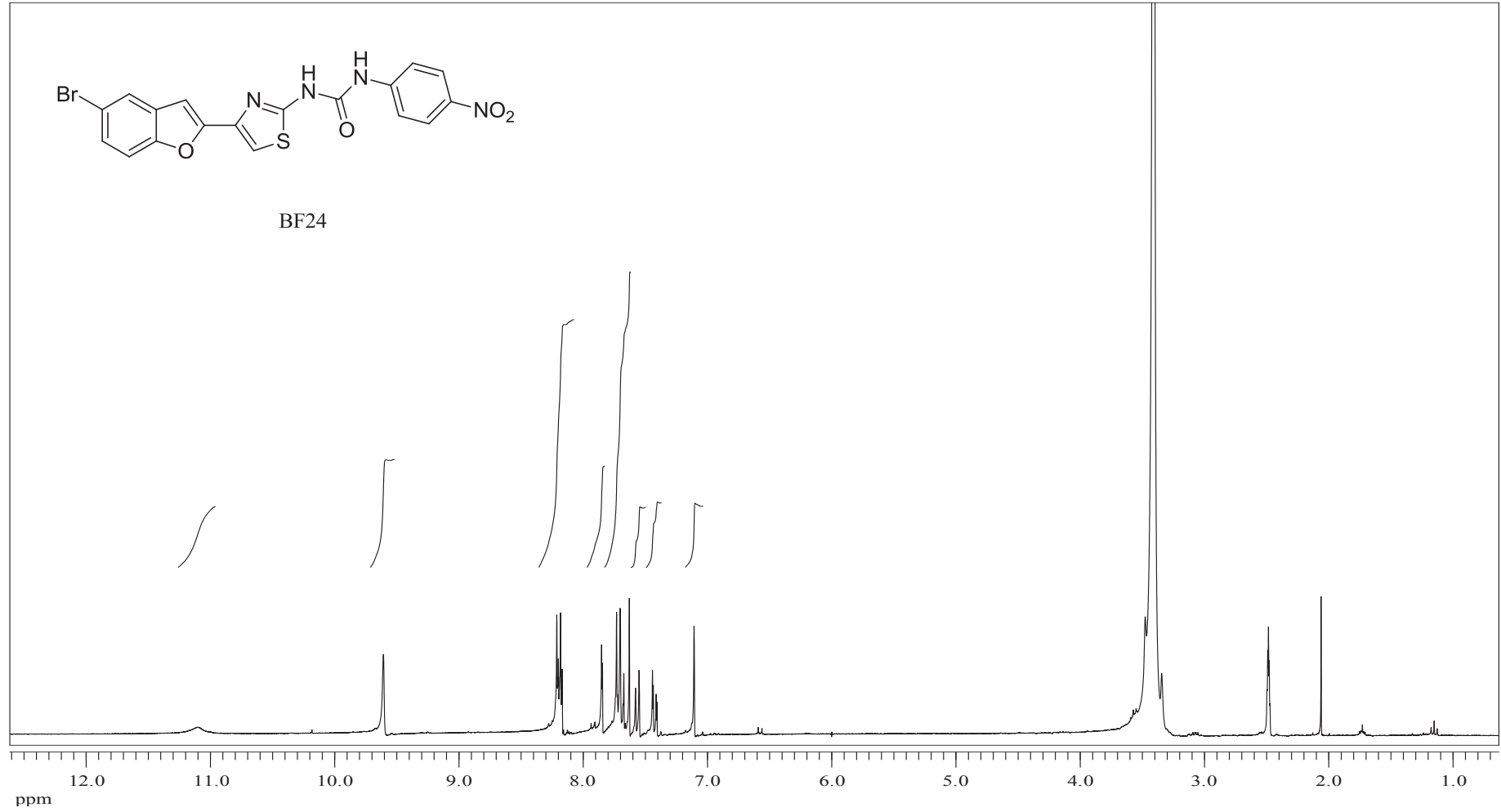


EK 176: BF23 numaralı bileşğin IR spektrumu

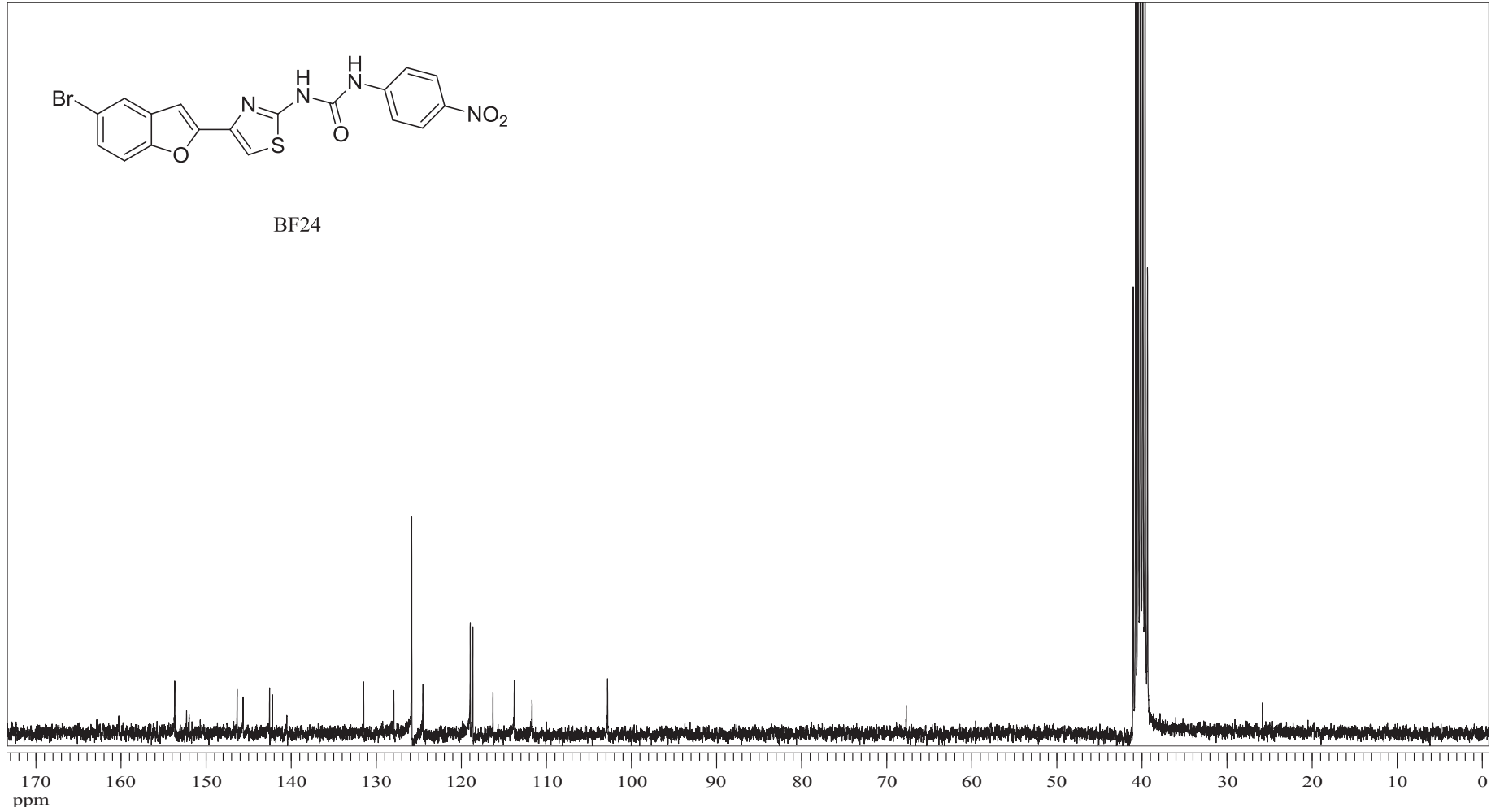


EK 177: BF23 numaralı bileşğin MS spektrumu

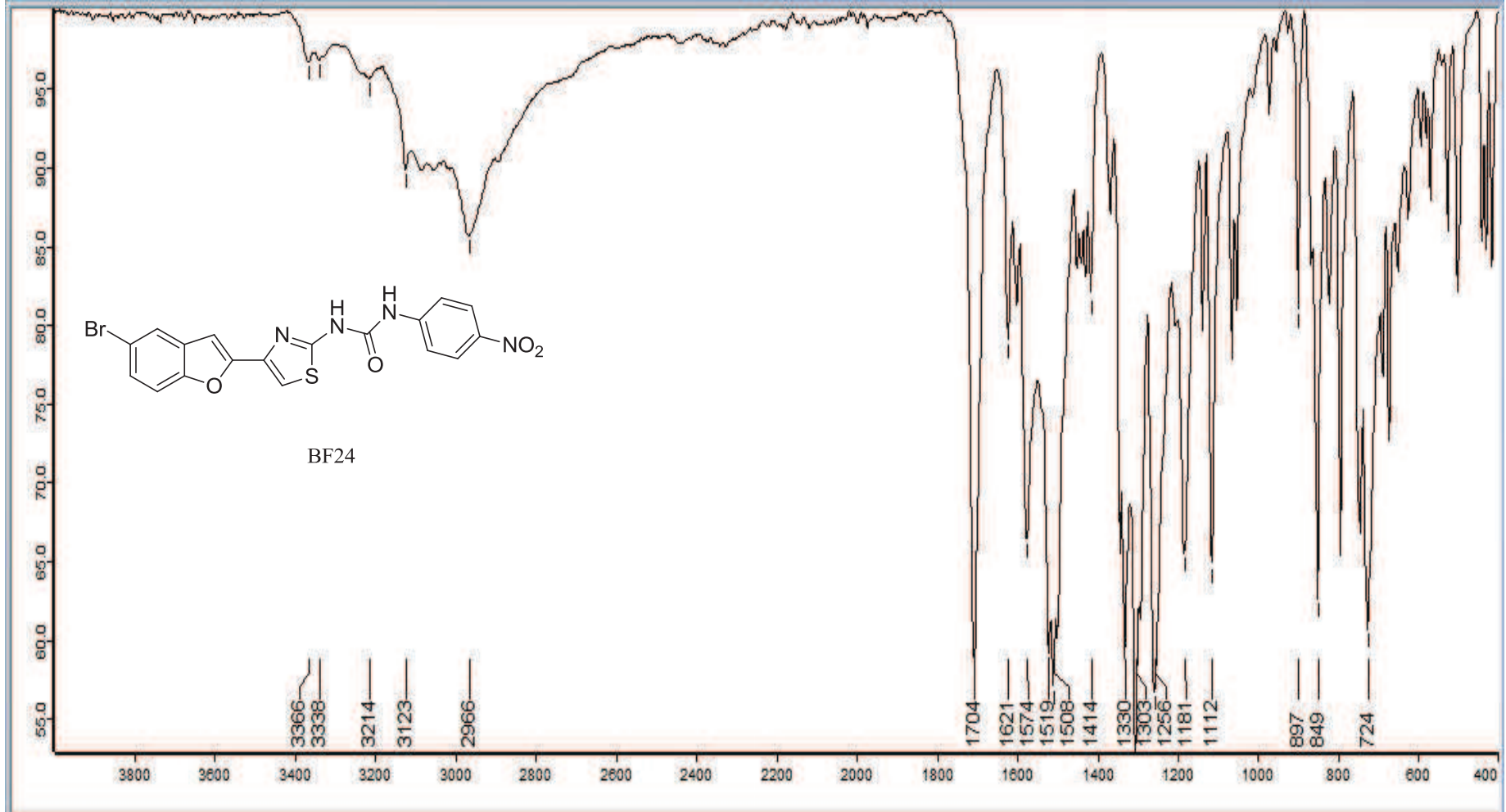


EK 178: BF24 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

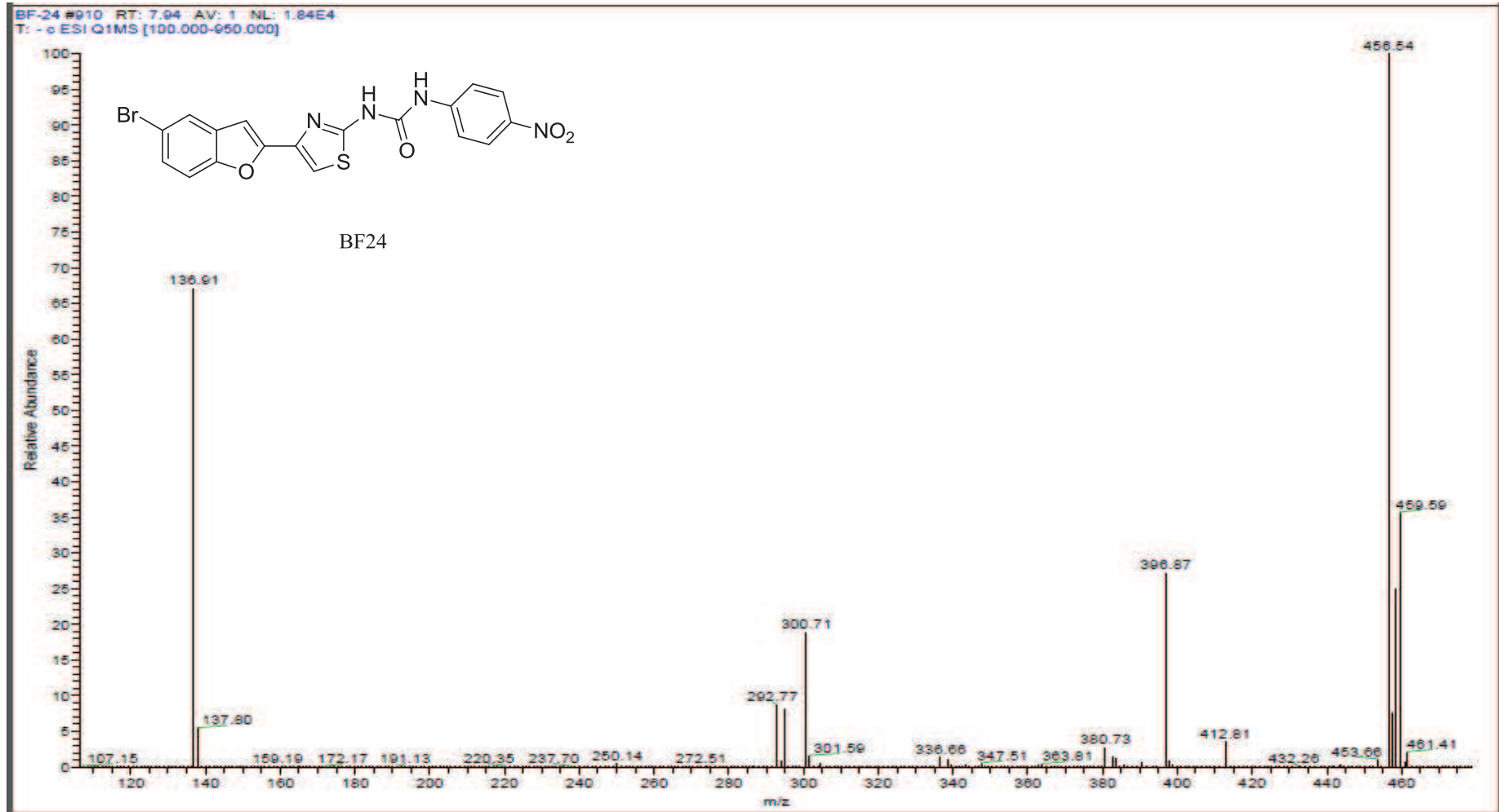
EK 179: BF24 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

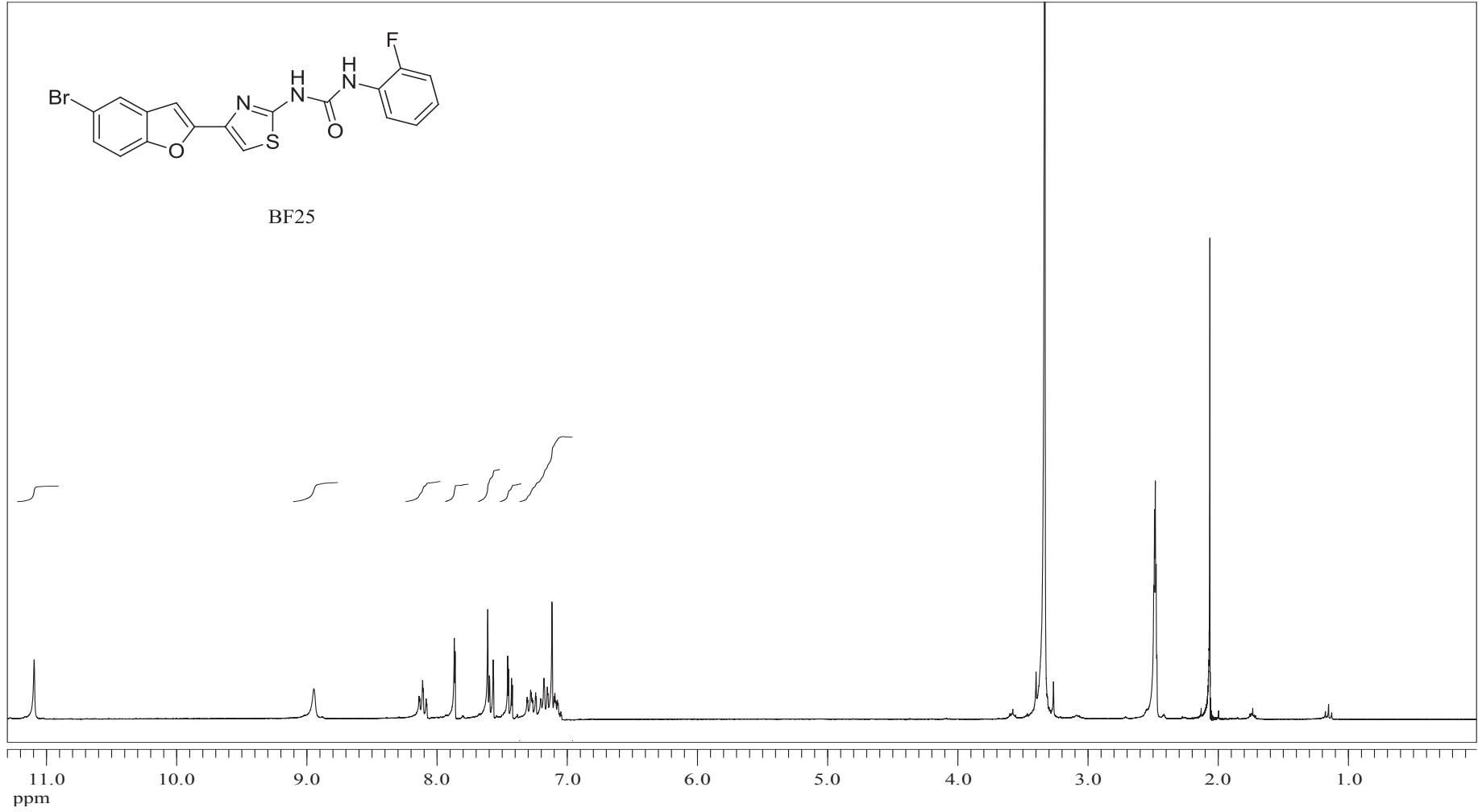


EK 180: BF24 numaralı bileşimin IR spektrumu

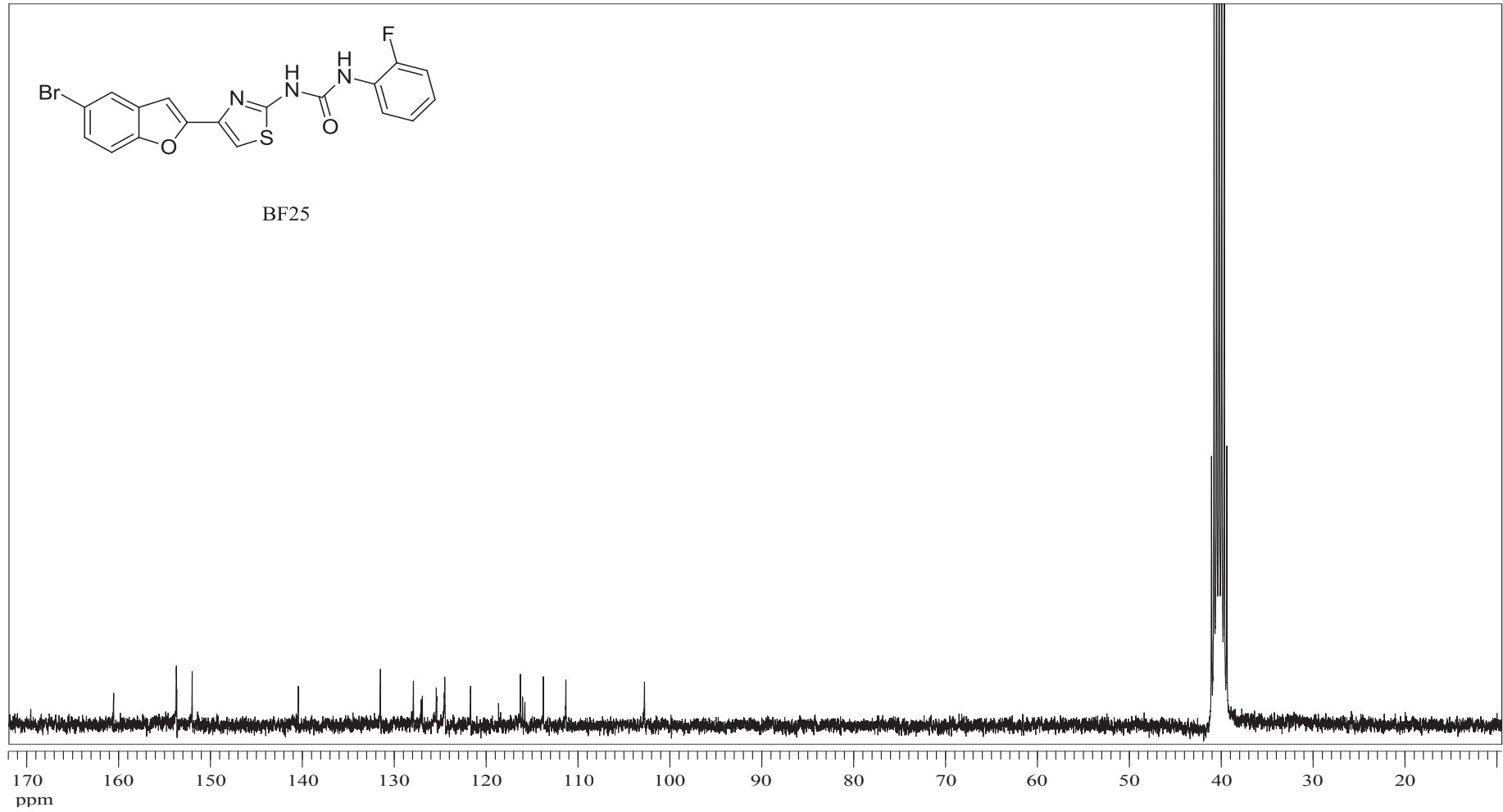


EK 181: BF24 numaralı bileşğin MS spektrumu

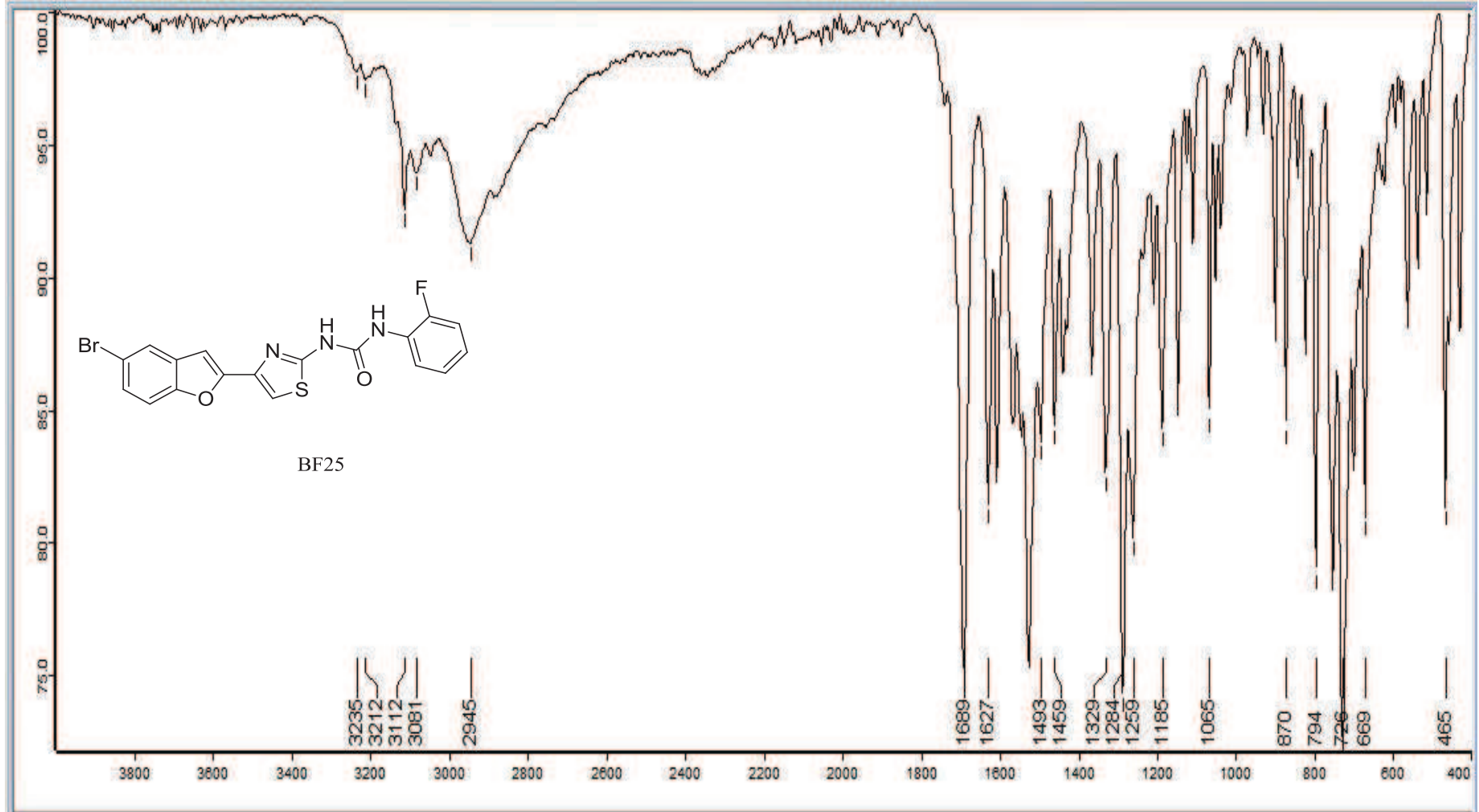


EK 182: BF25 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

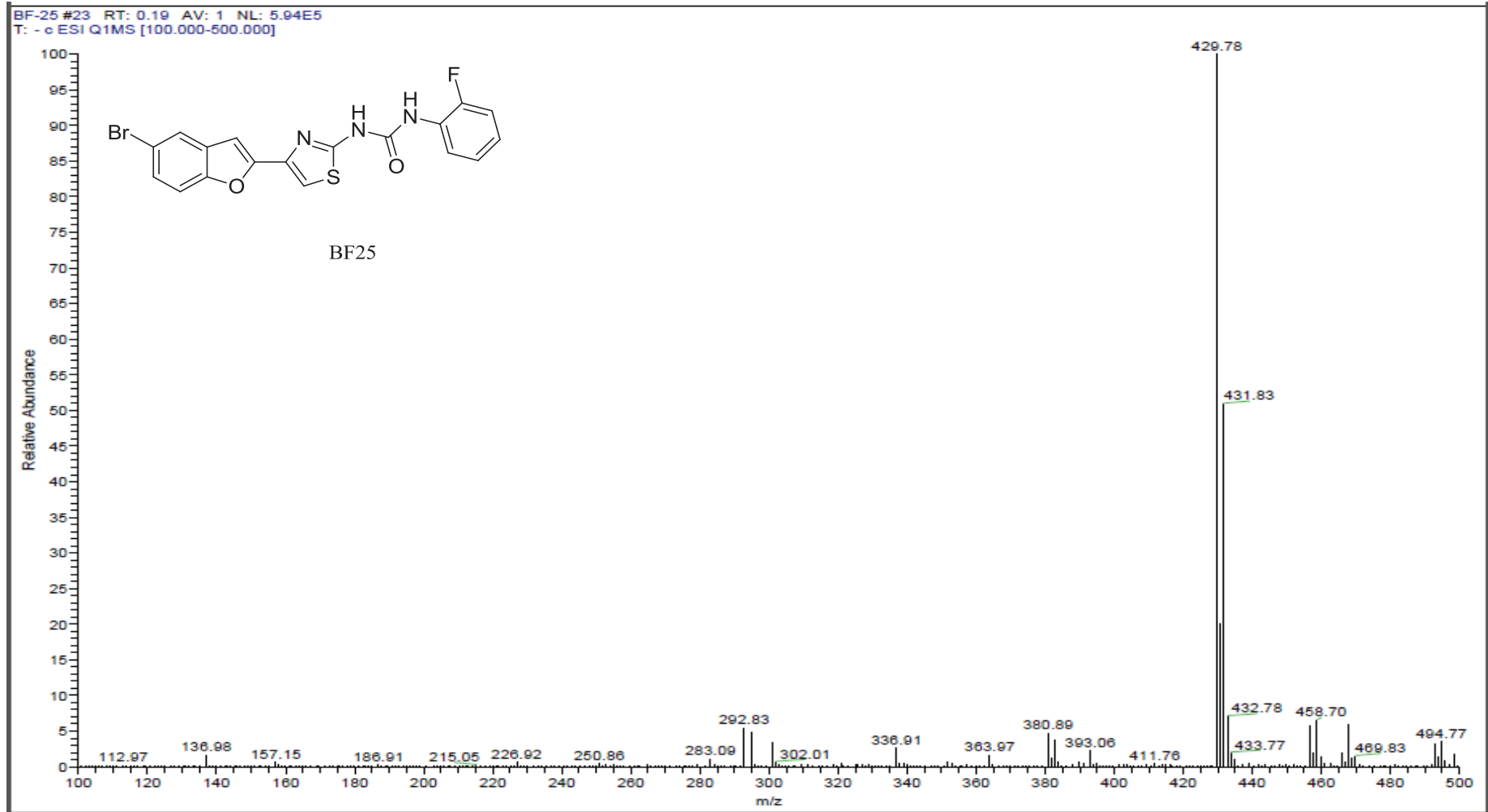
EK 183: BF25 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

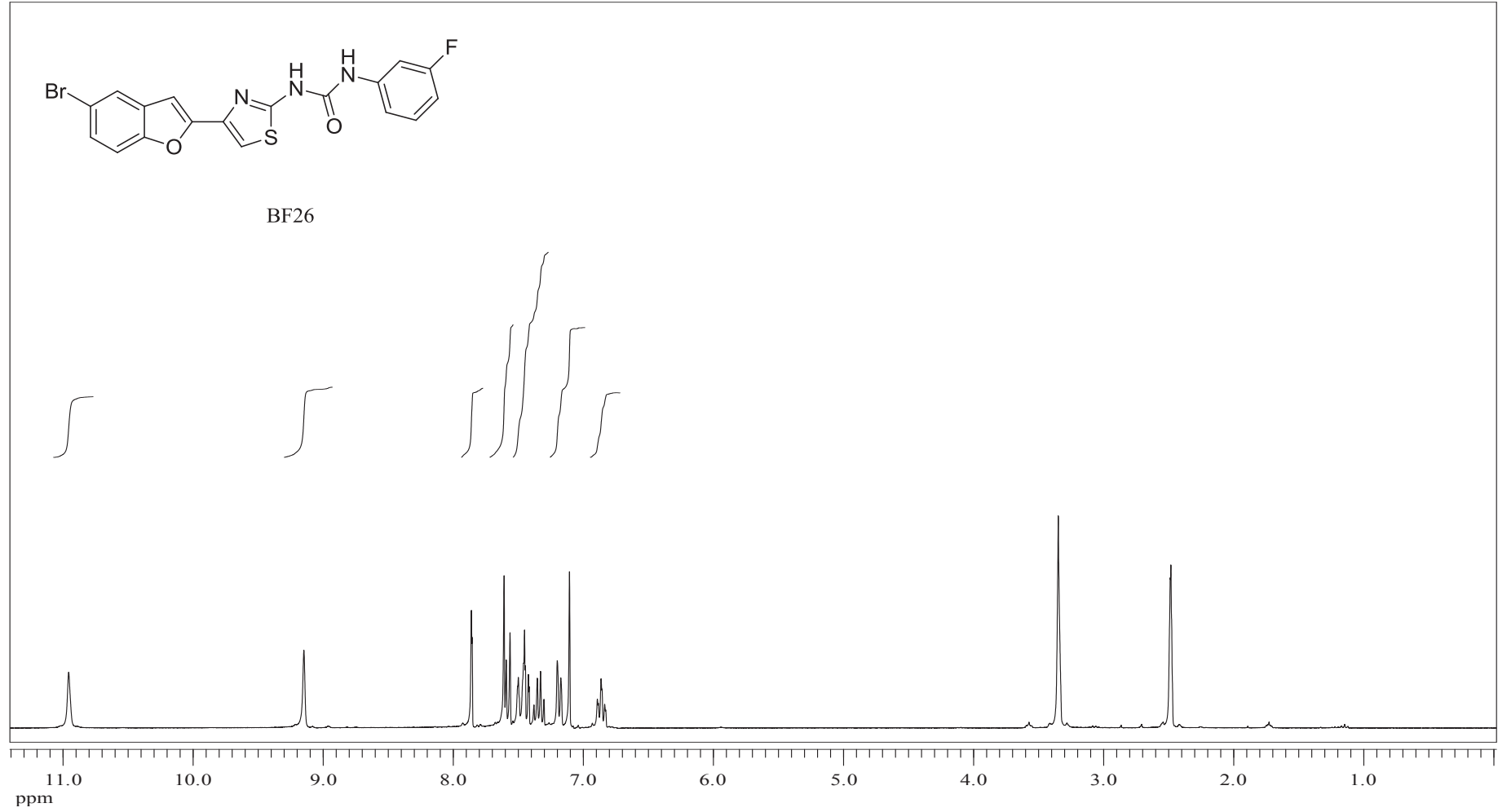


EK 184: BF25 numaralı bileşimin IR spektrumu

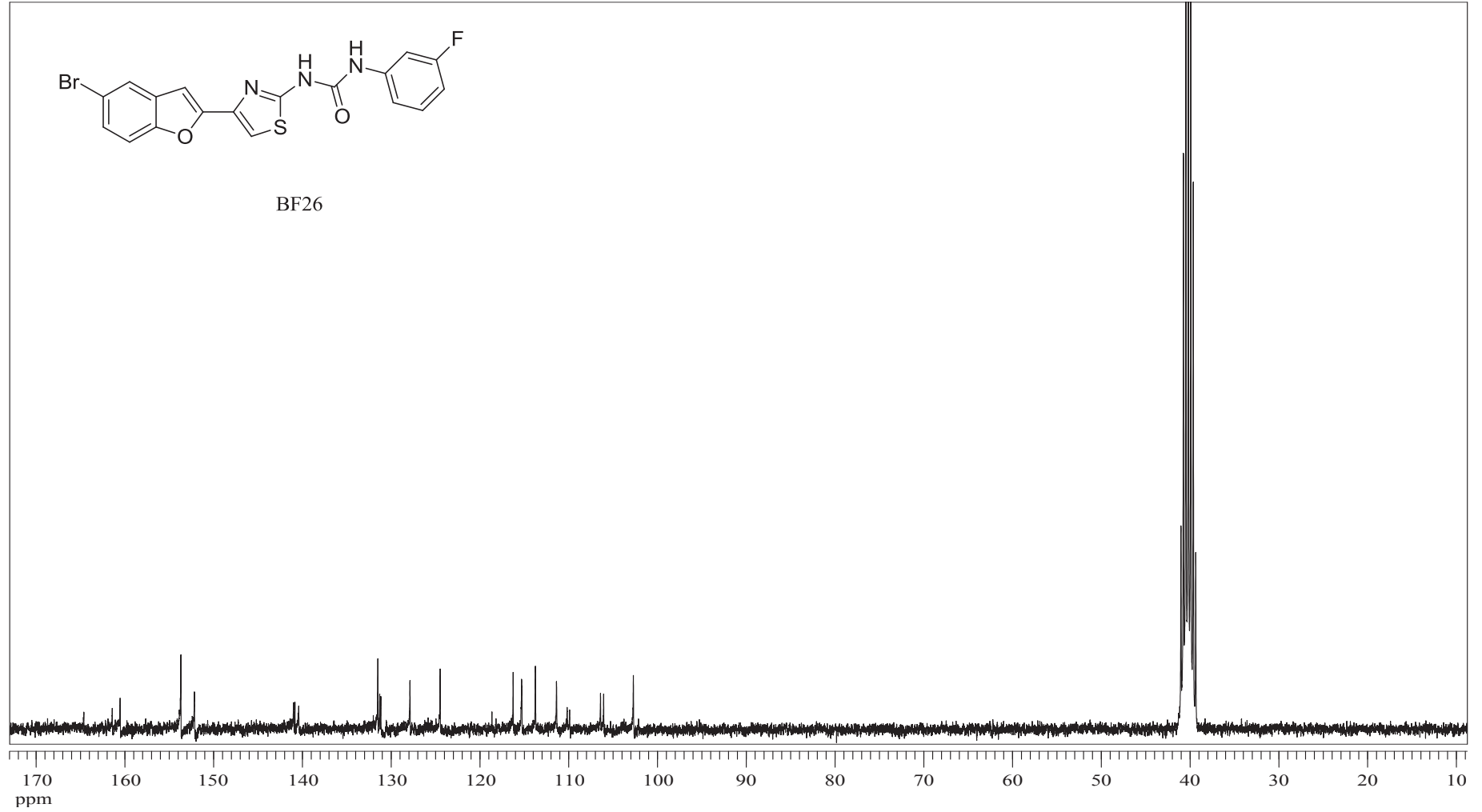


EK 185: BF25 numaralı bileşğin MS spektrumu

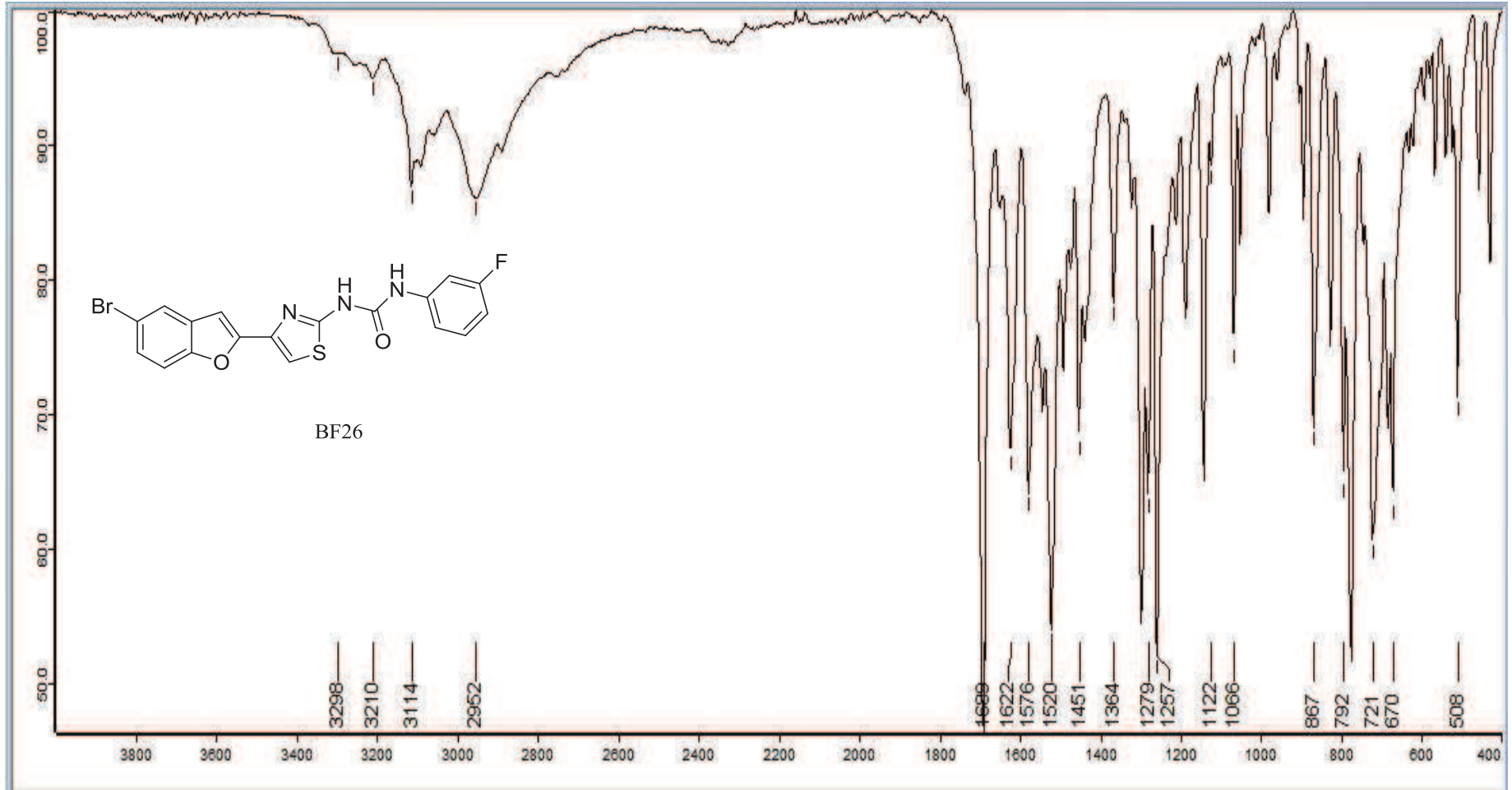


EK 186: BF26 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

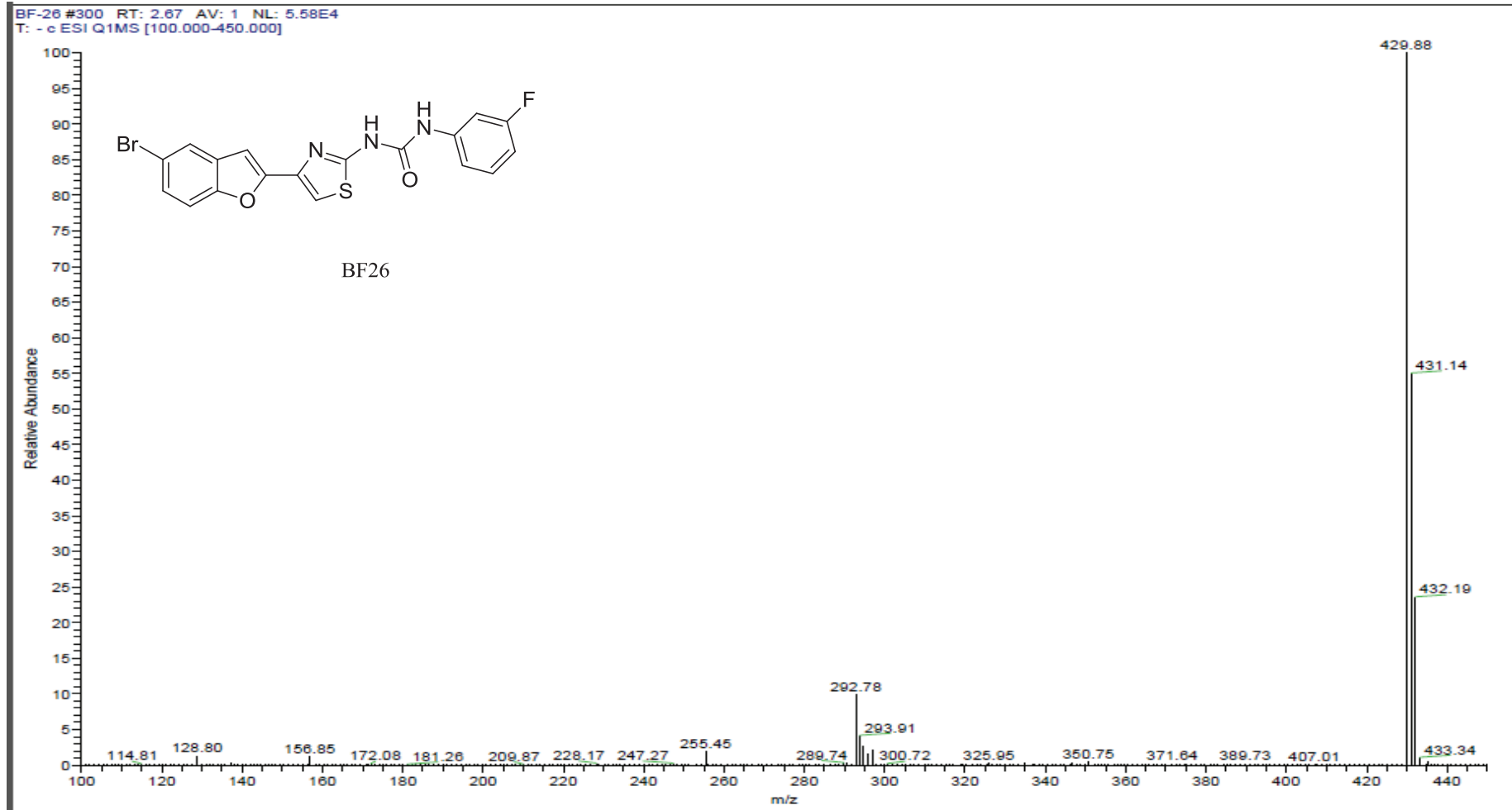
EK 187: BF26 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

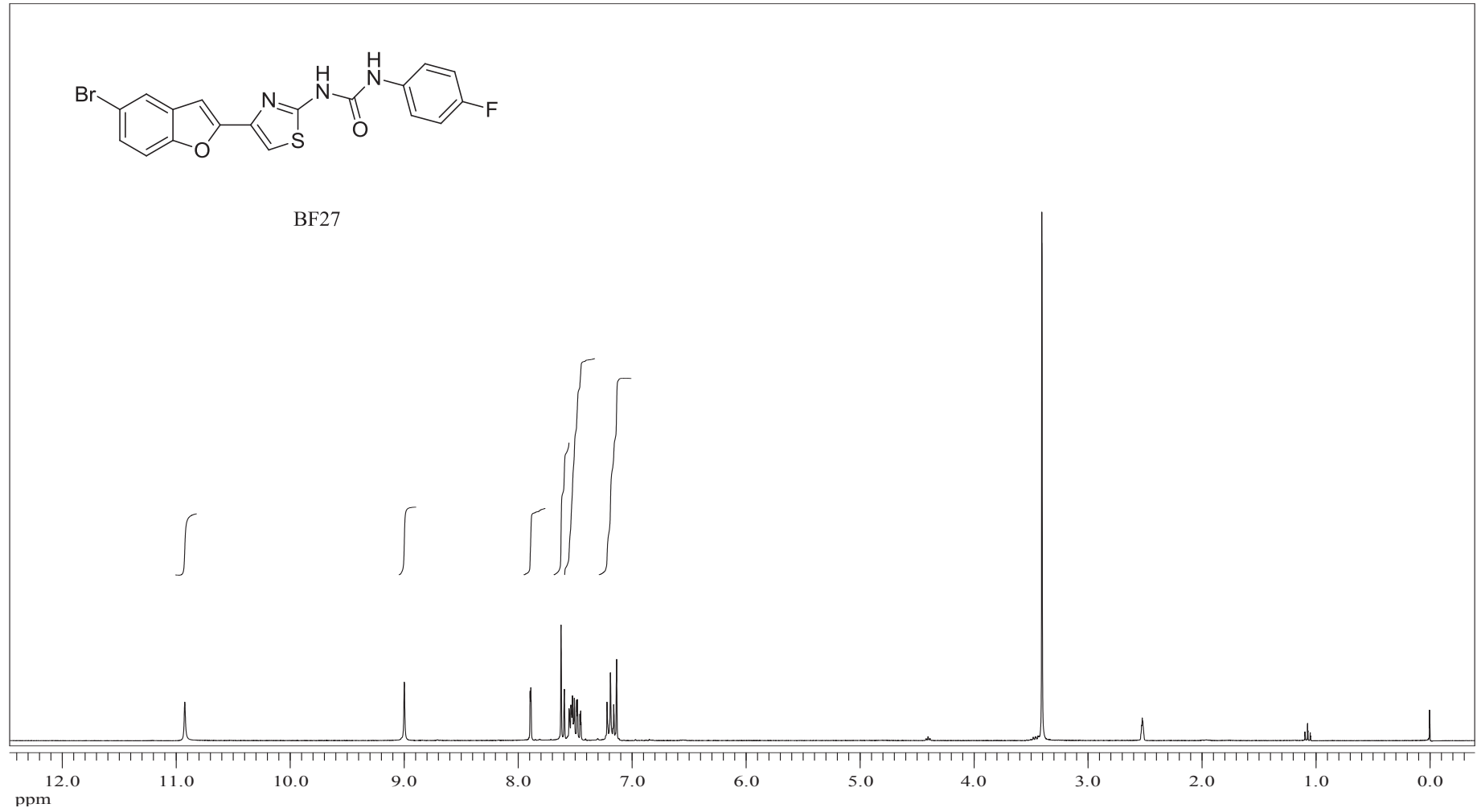


EK 188: BF26 numaralı bileşinin IR spektrumu

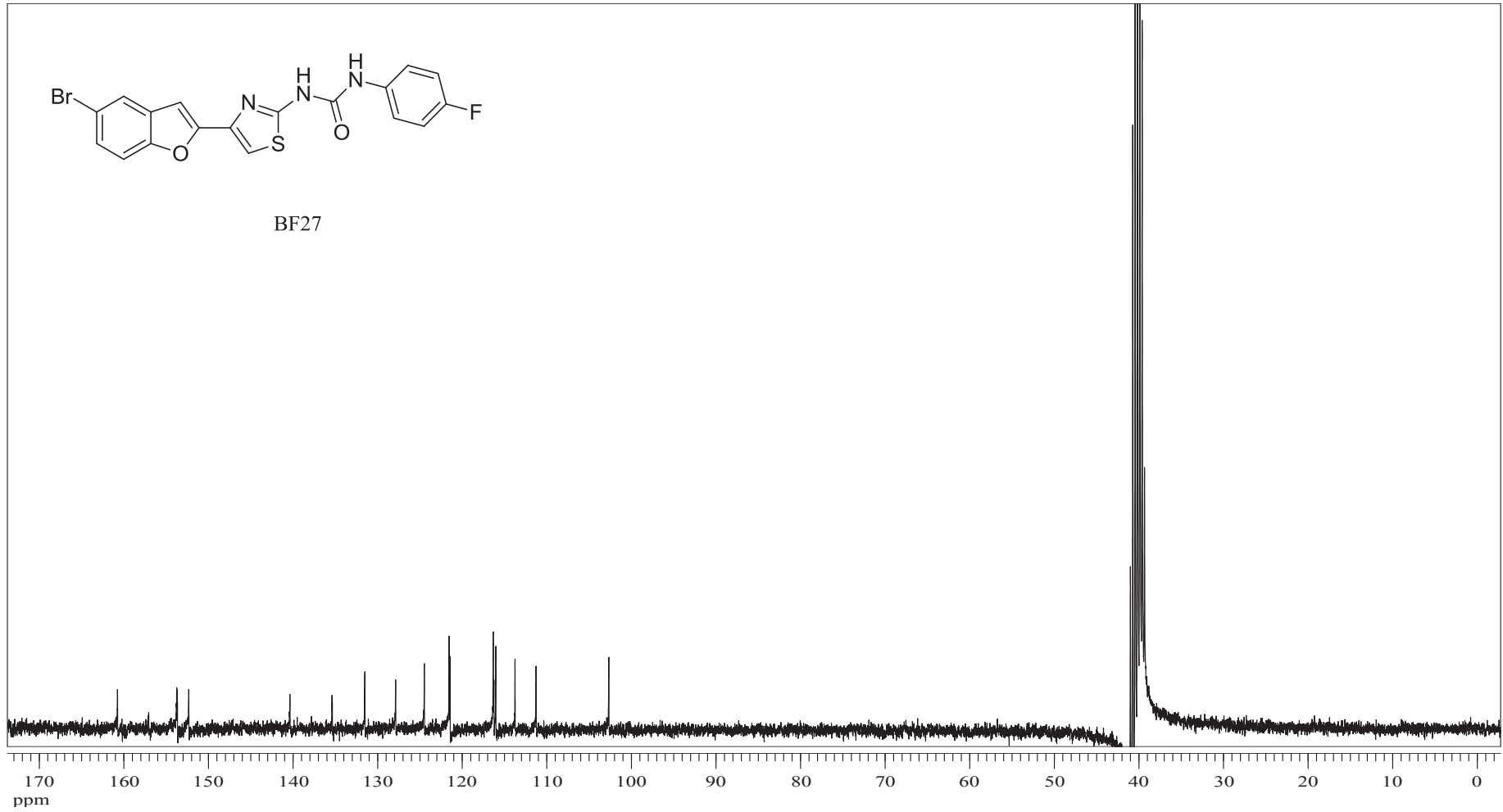


EK 189: BF26 numaralı bileşğin MS spektrumu

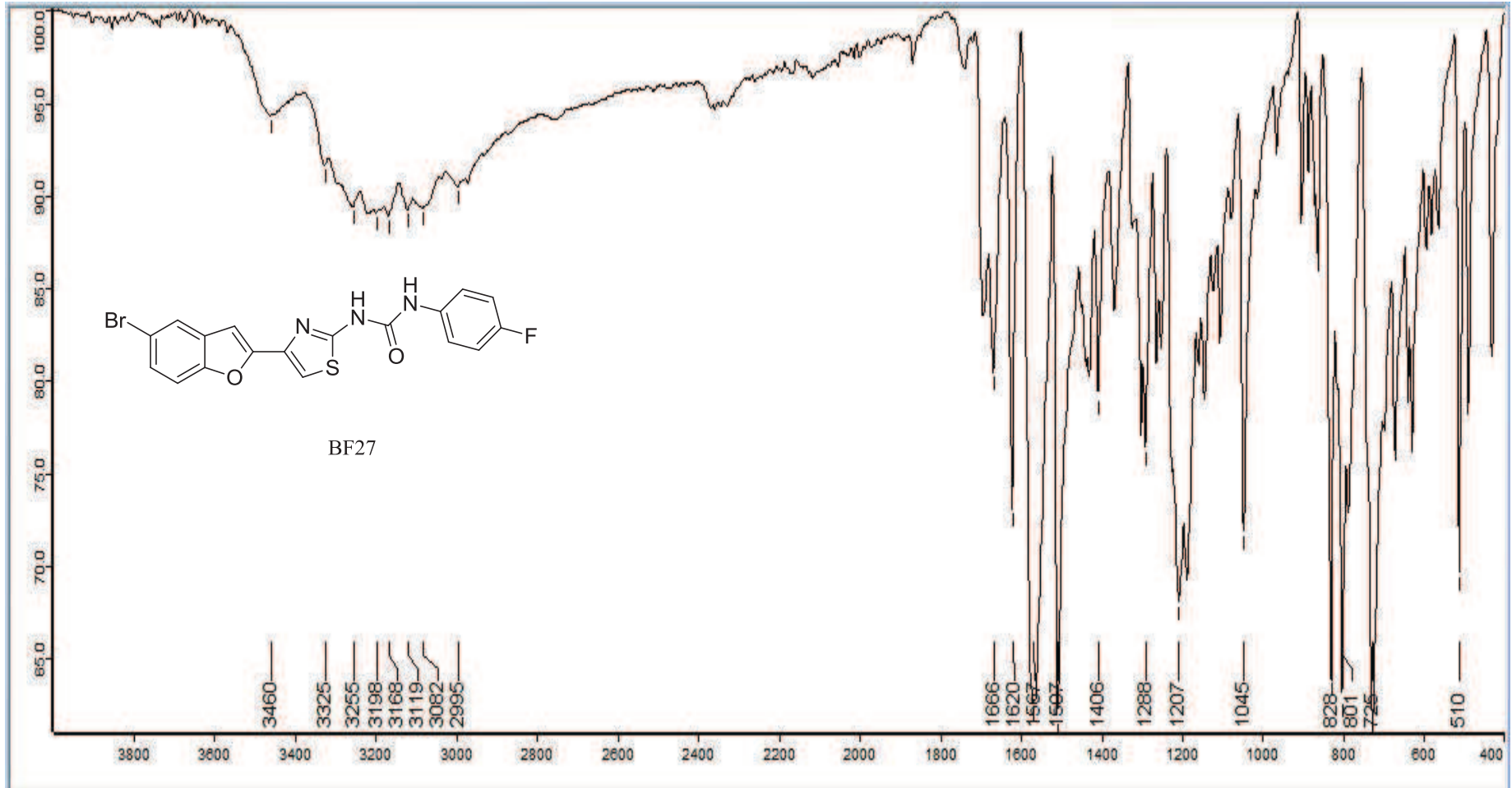


EK 190: BF27 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

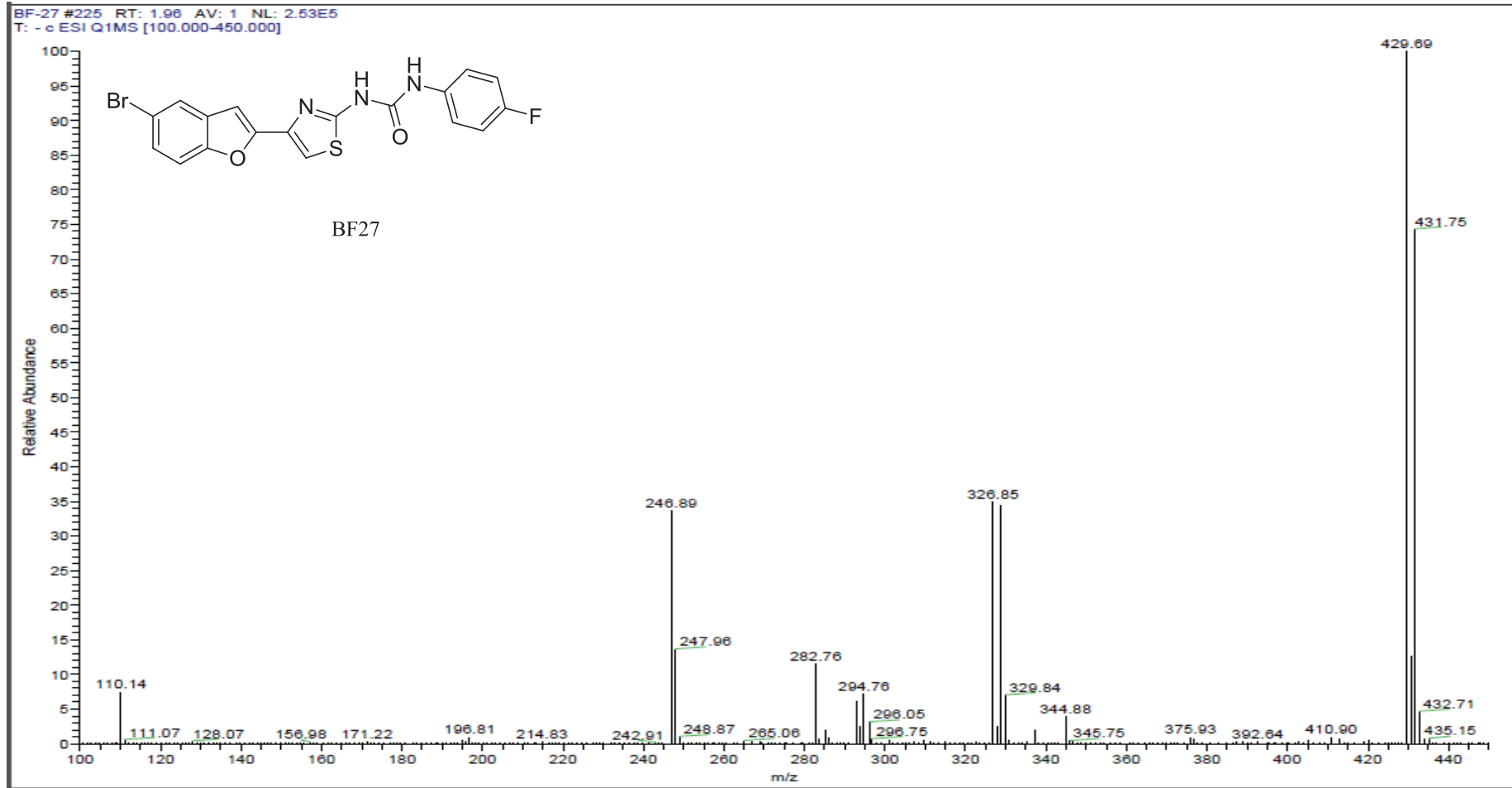
EK 191: BF27 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

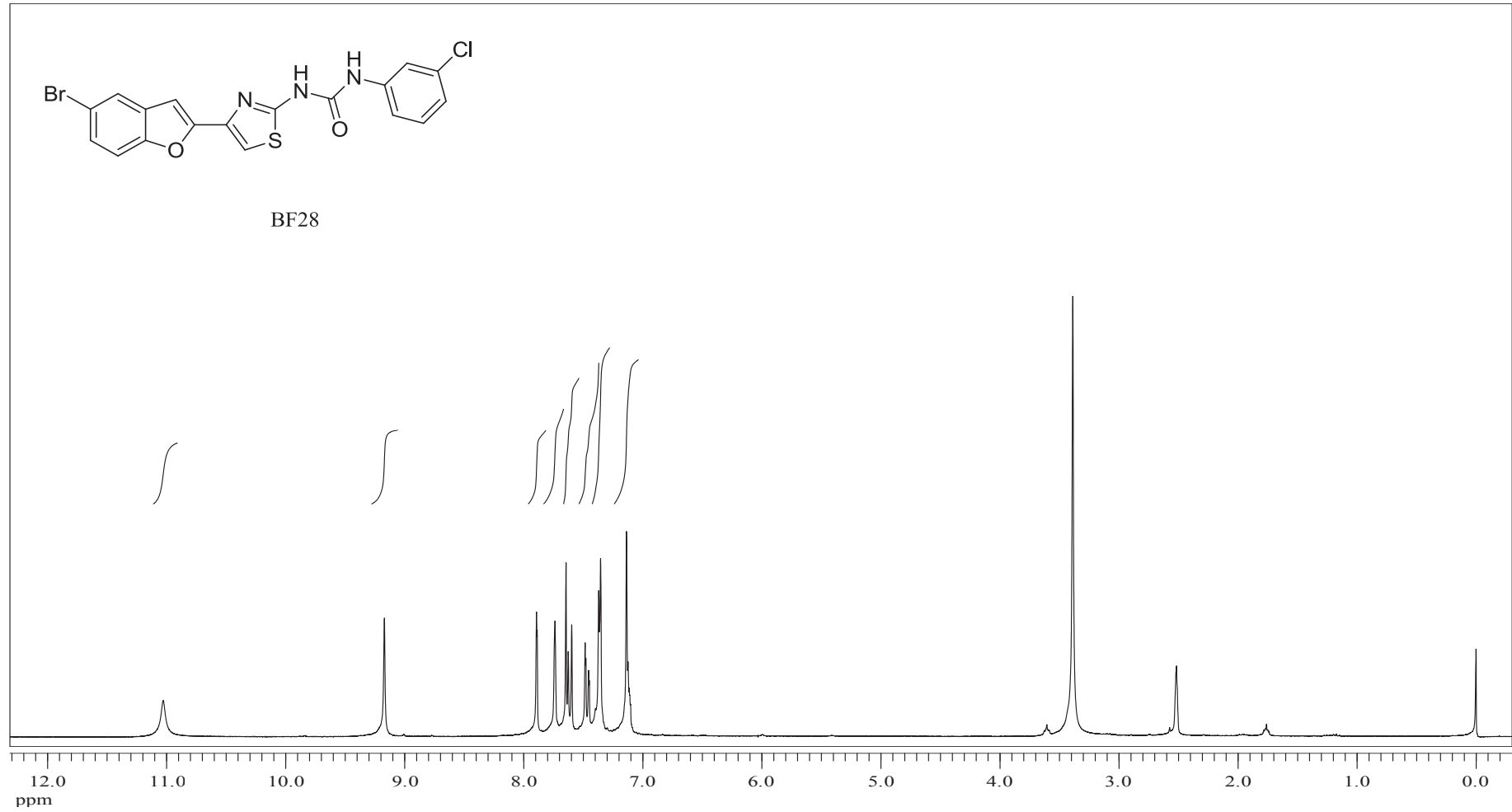


EK 192: BF27 numaralı bileşinin IR spektrumu

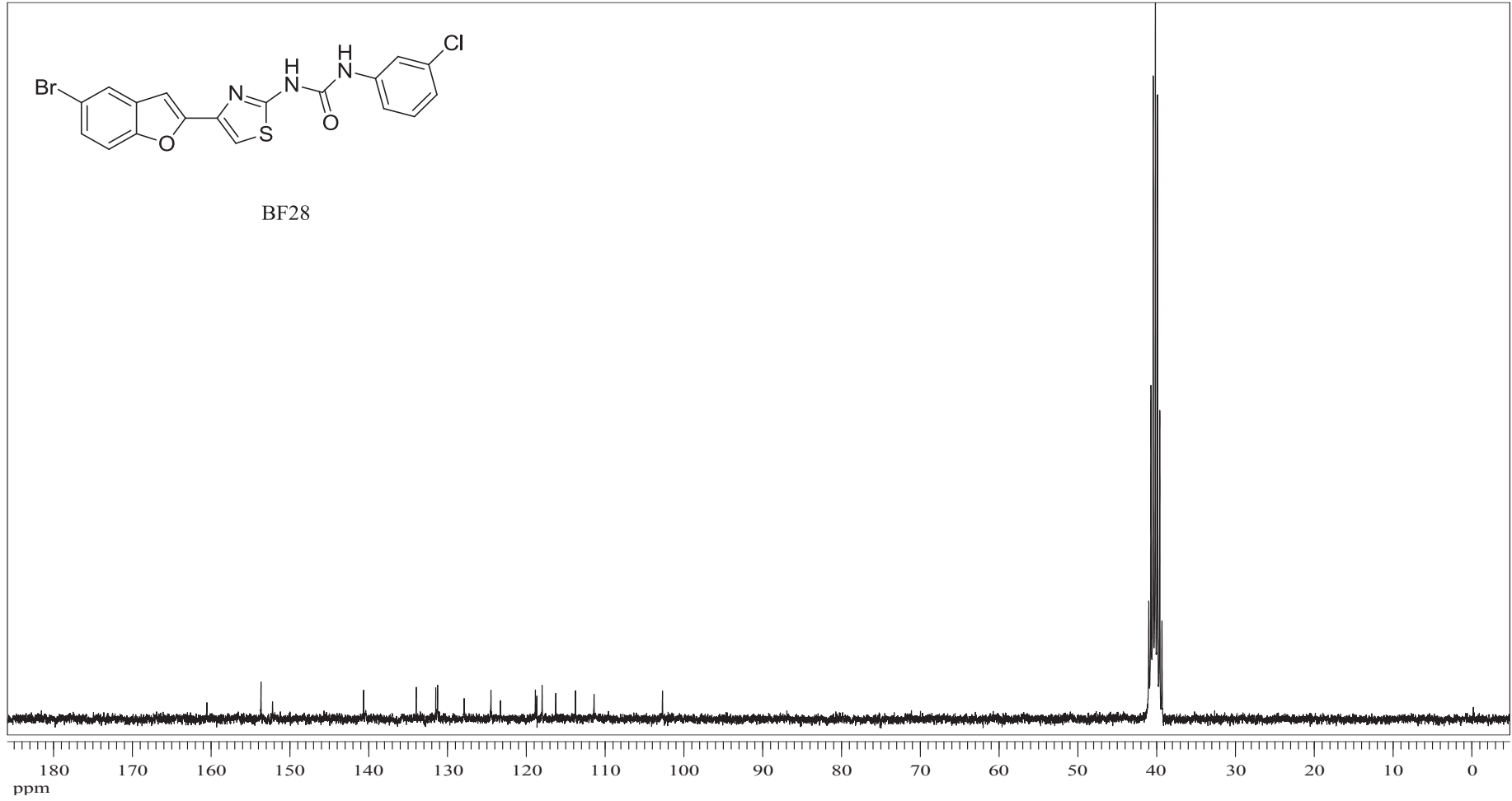


EK 193: BF27 numaralı bileşğin MS spektrumu

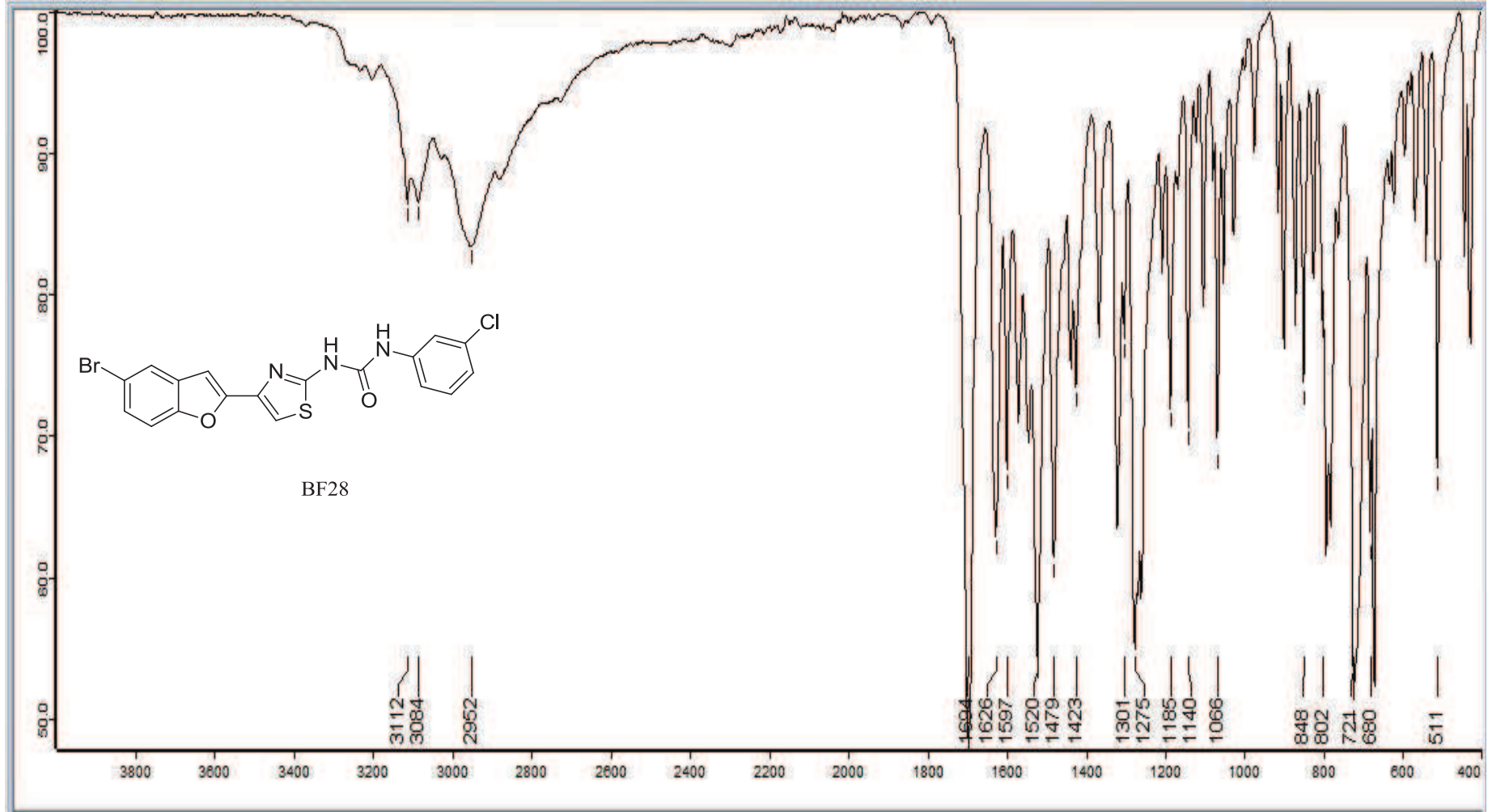


EK 194: BF28 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

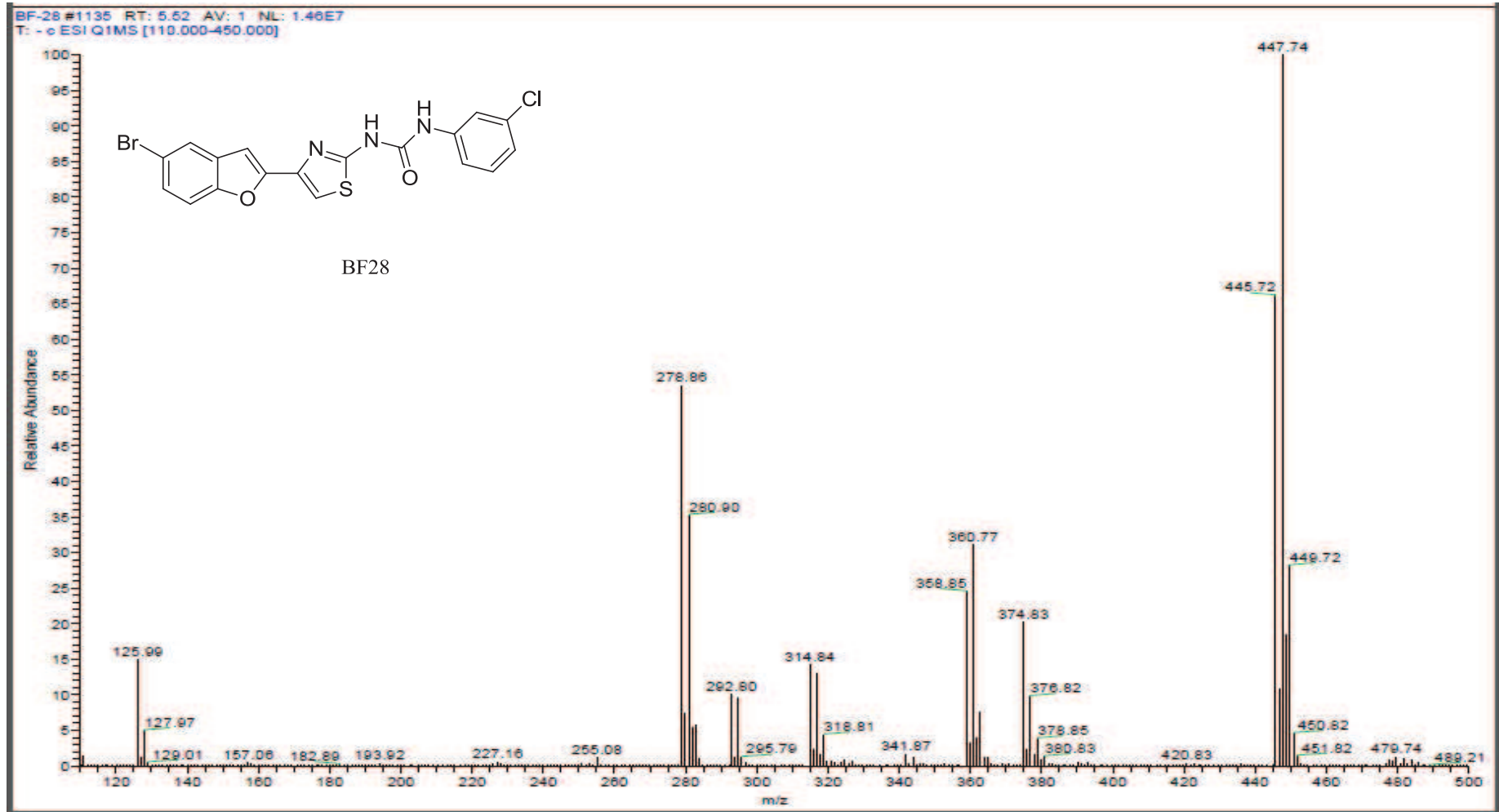
EK 195: BF28 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

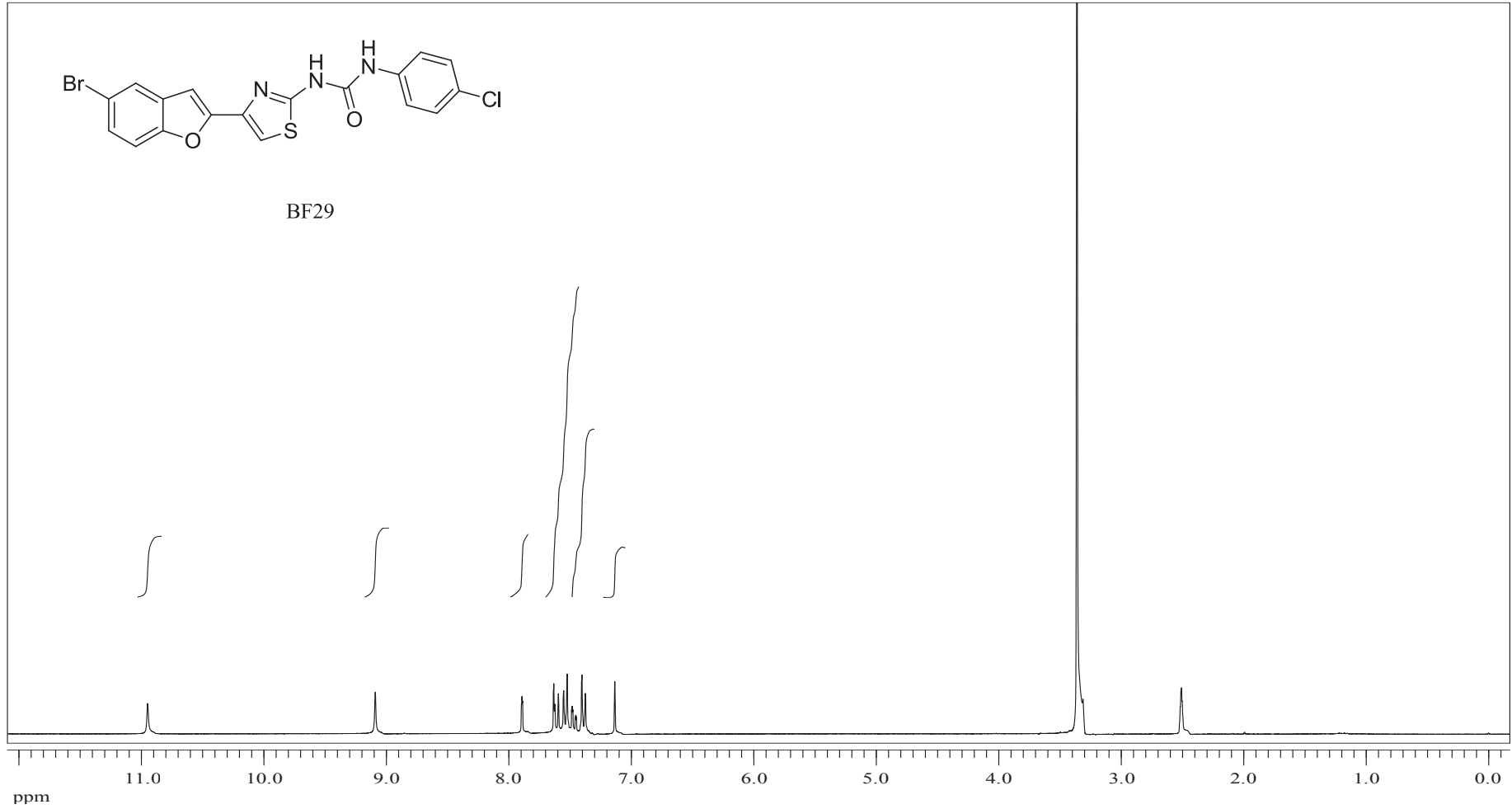


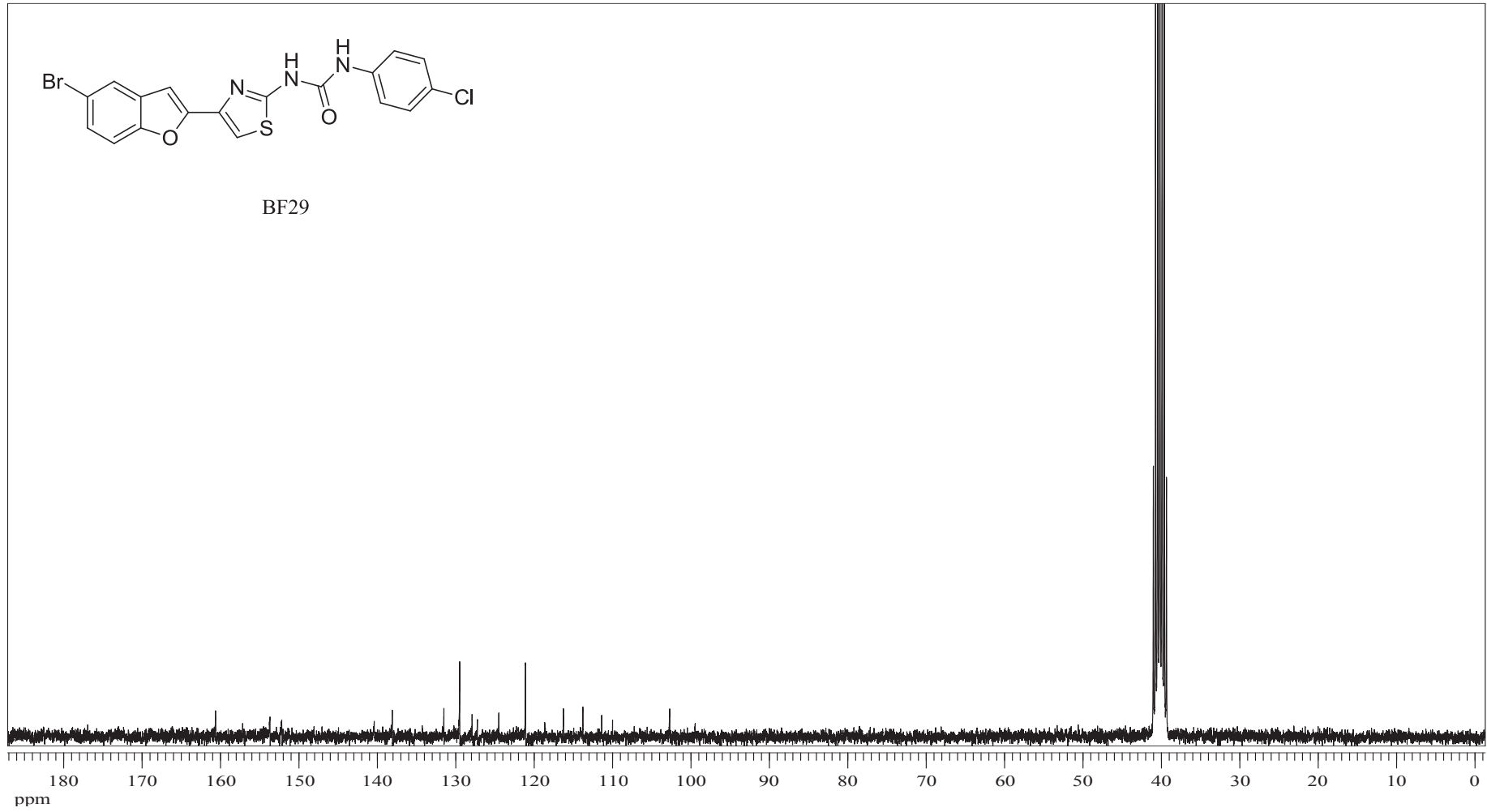
EK 196: BF28 numaralı bileşimin IR spektrumu



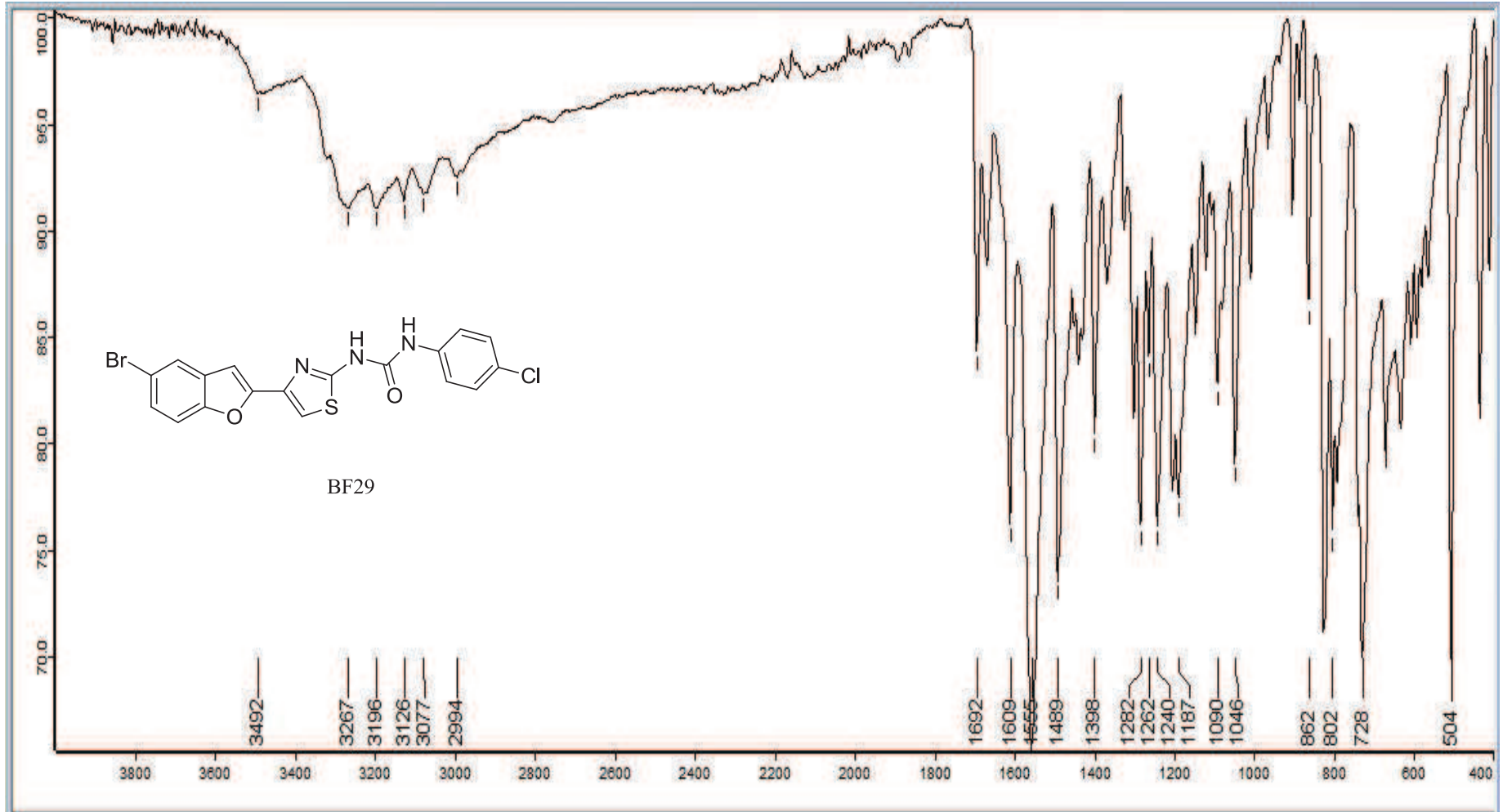
EK 197: BF28 numaralı bileşğin MS spektrumu



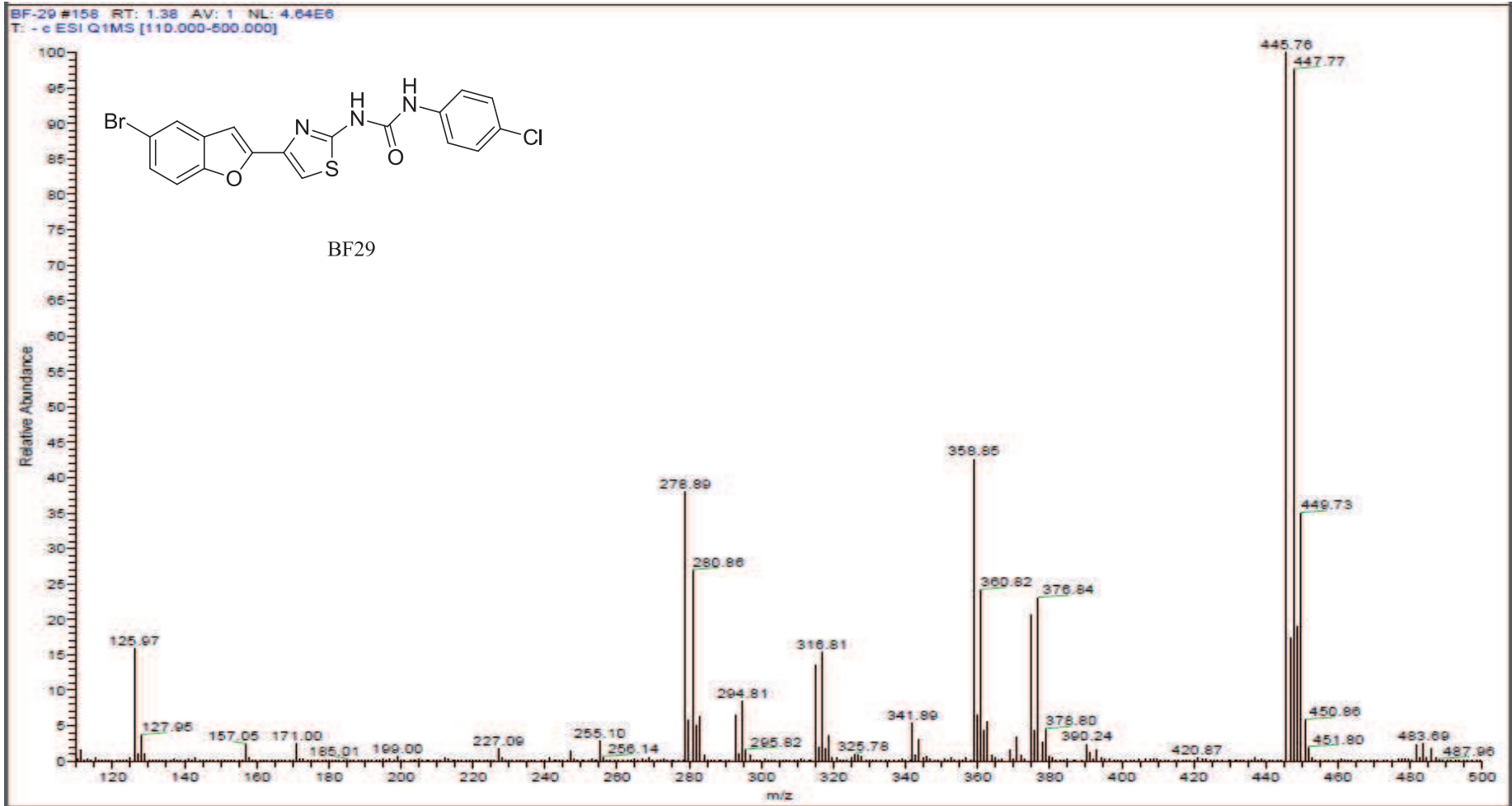
EK 198: BF29 numaralı bileşiğin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d₆)

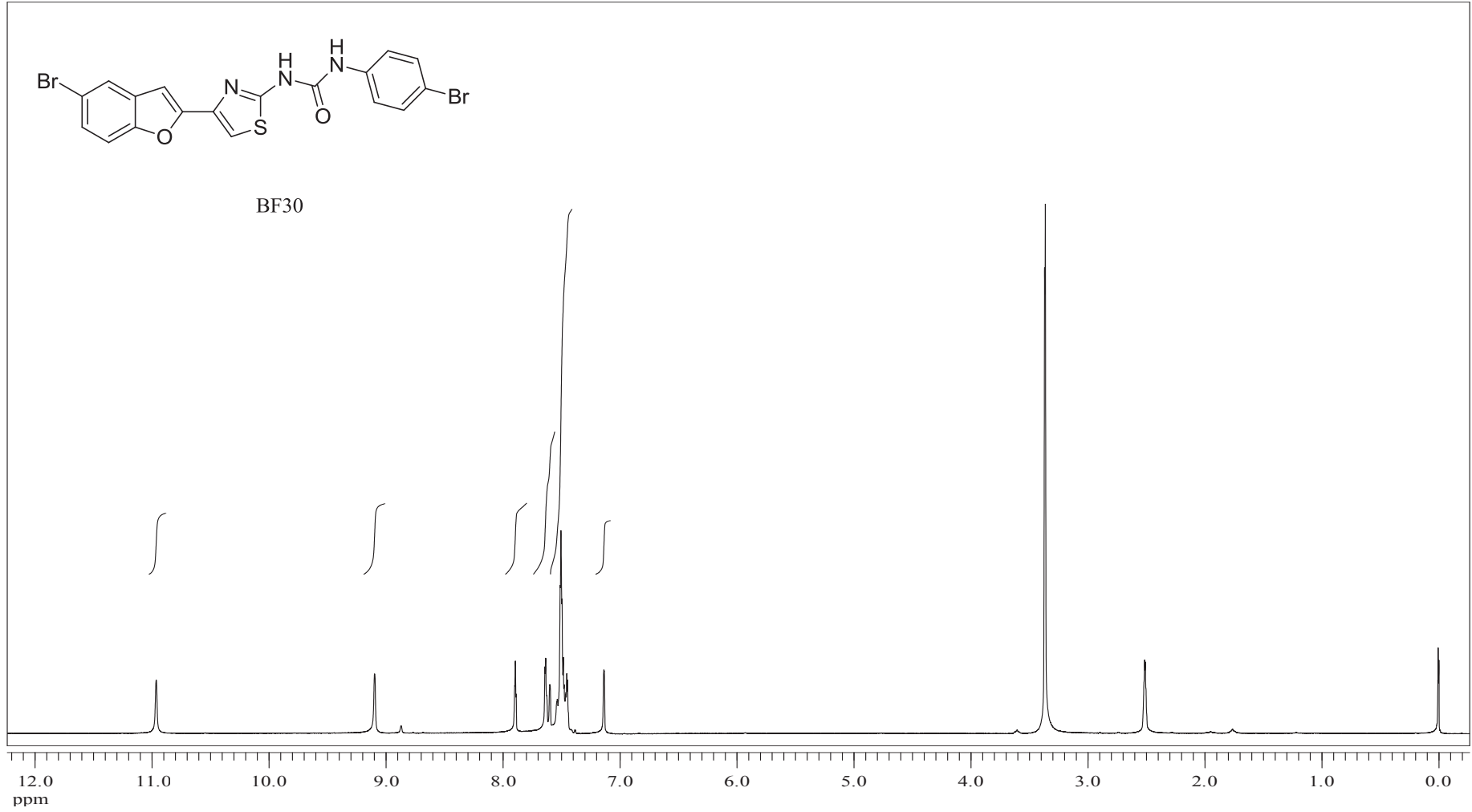
EK 199: BF29 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

EK 200: BF29 numaralı bileşinin IR spektrumu

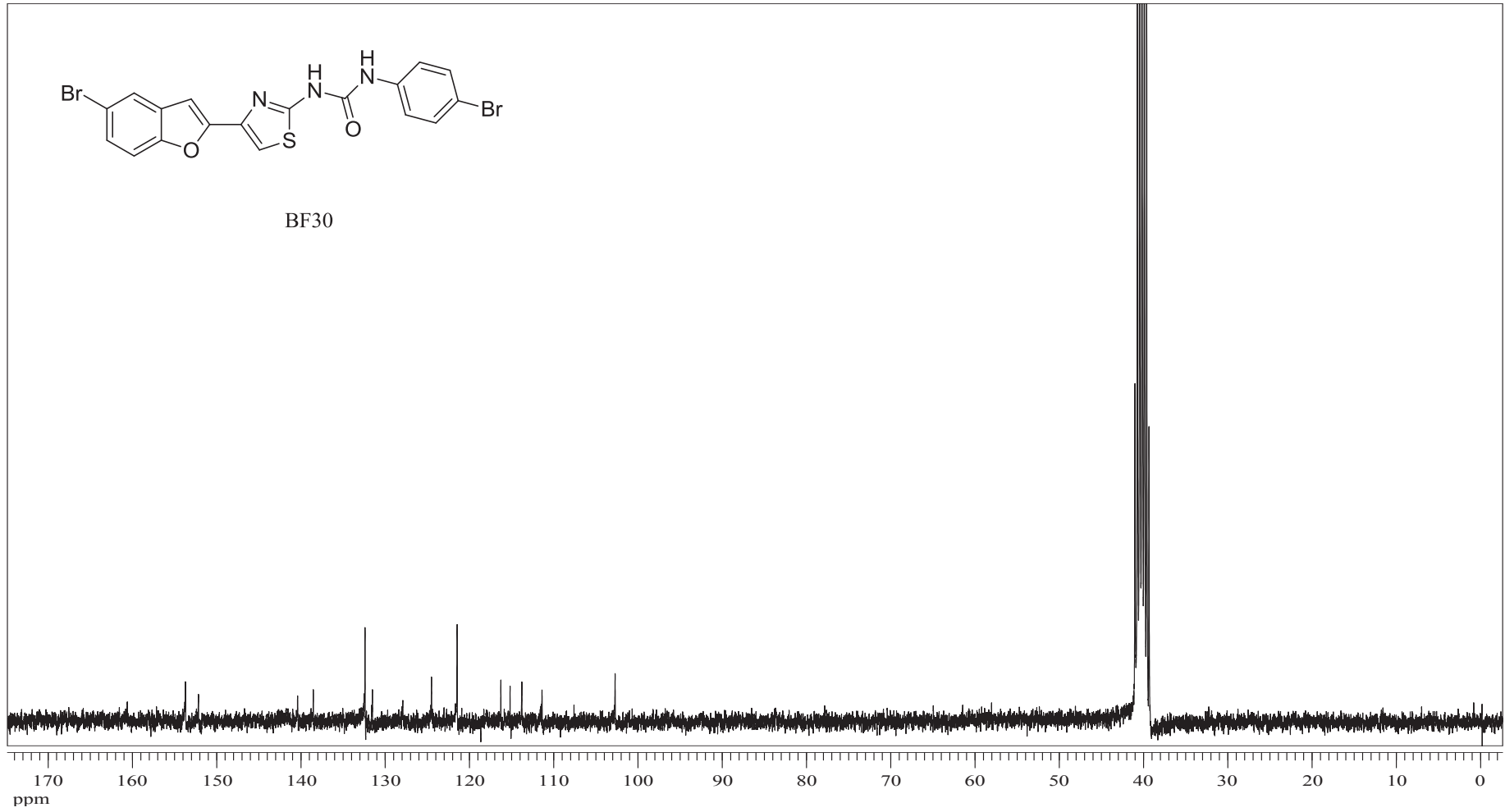


EK 201: BF29 numaralı bileşğin MS spektrumu

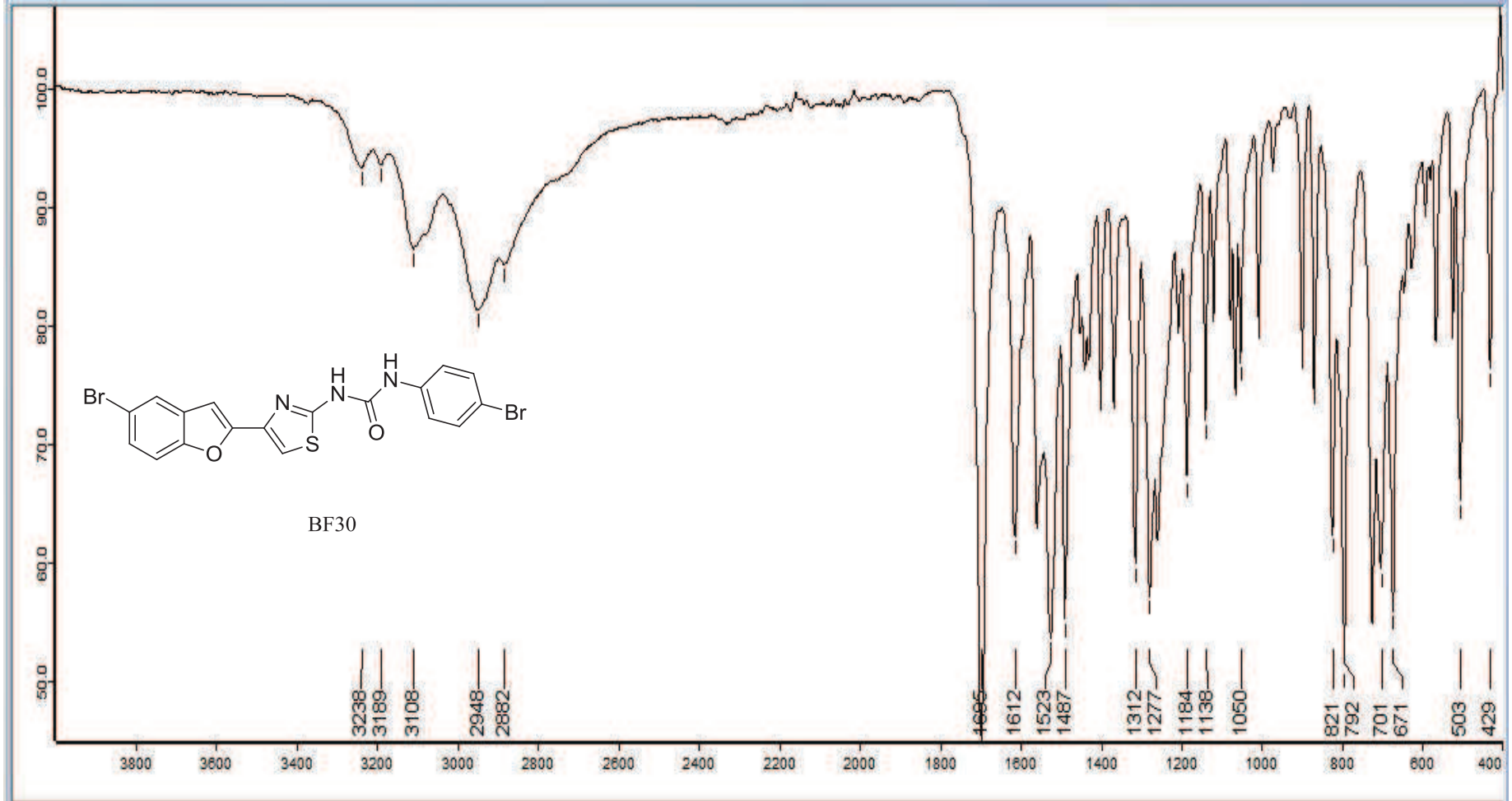


EK 202: BF30 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

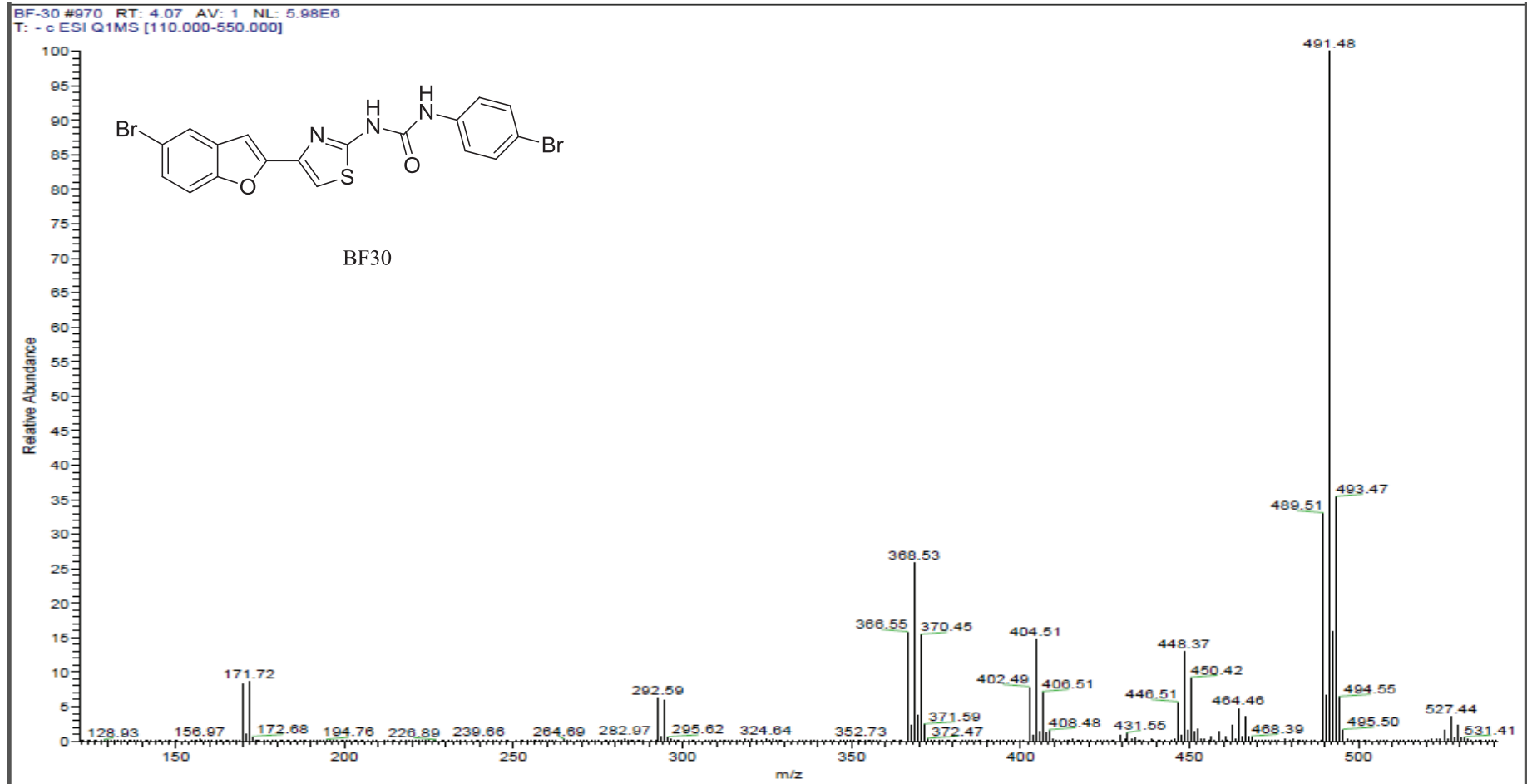
EK 203: BF30 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

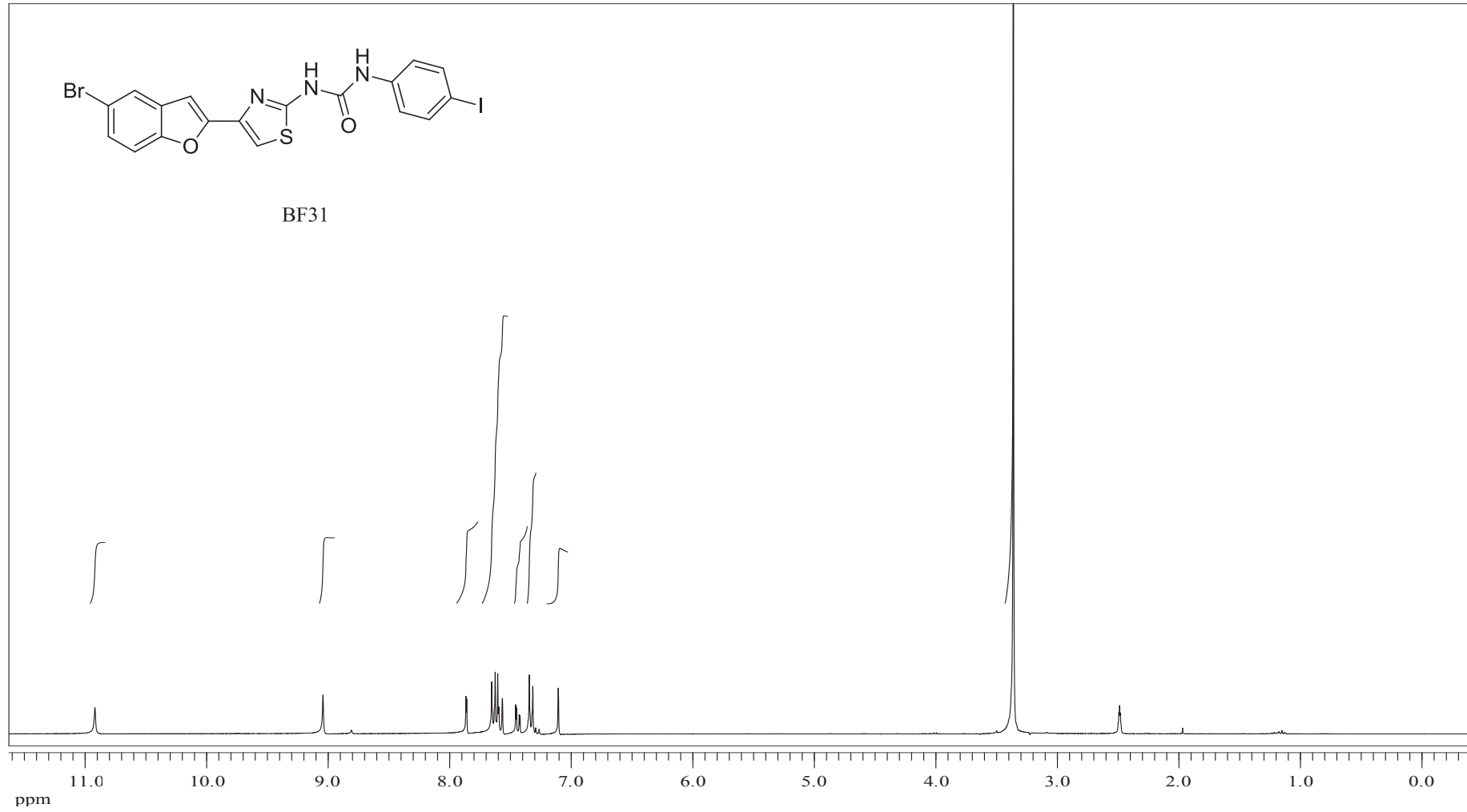


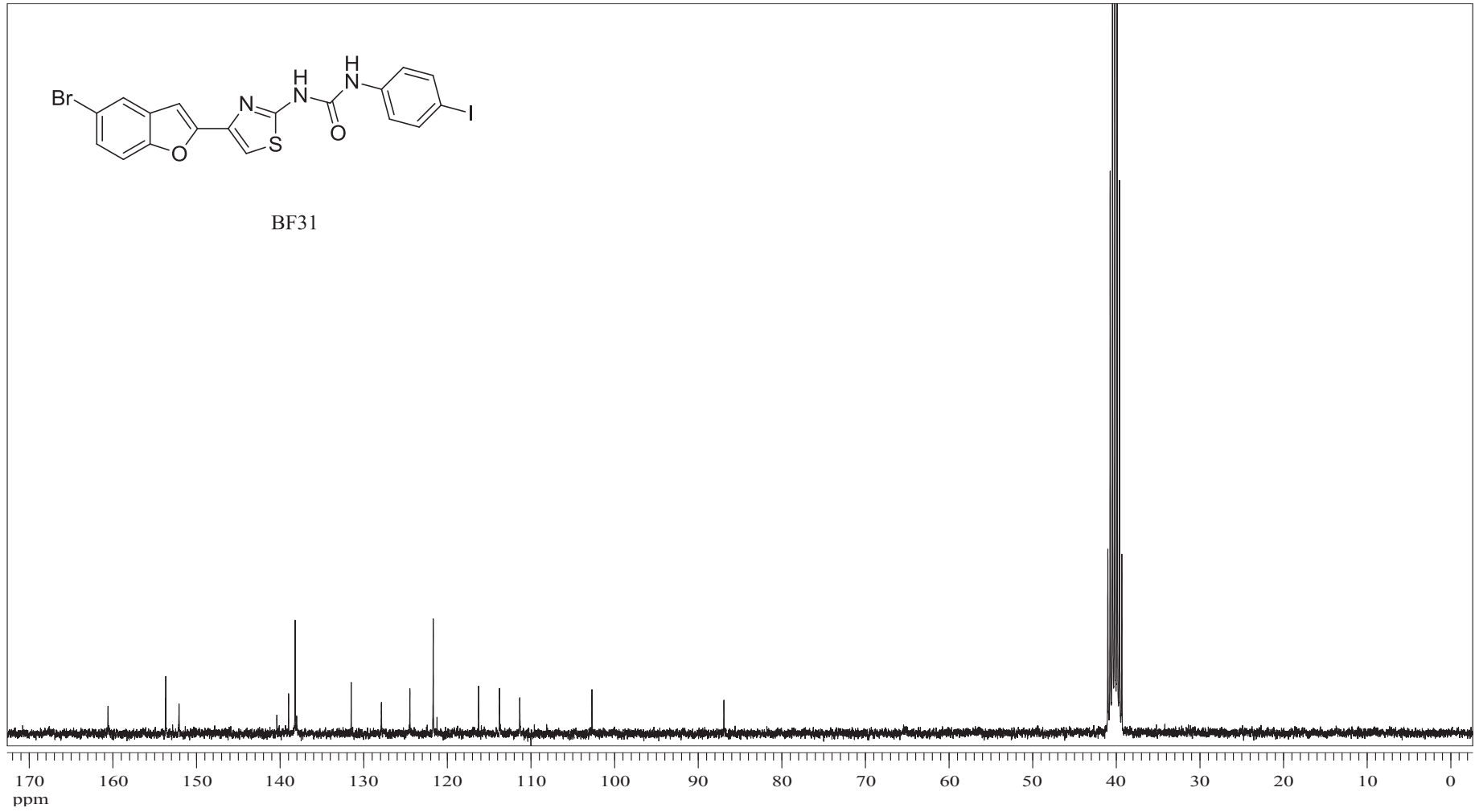
EK 204: BF30 numaralı bileşin IR spektrumu



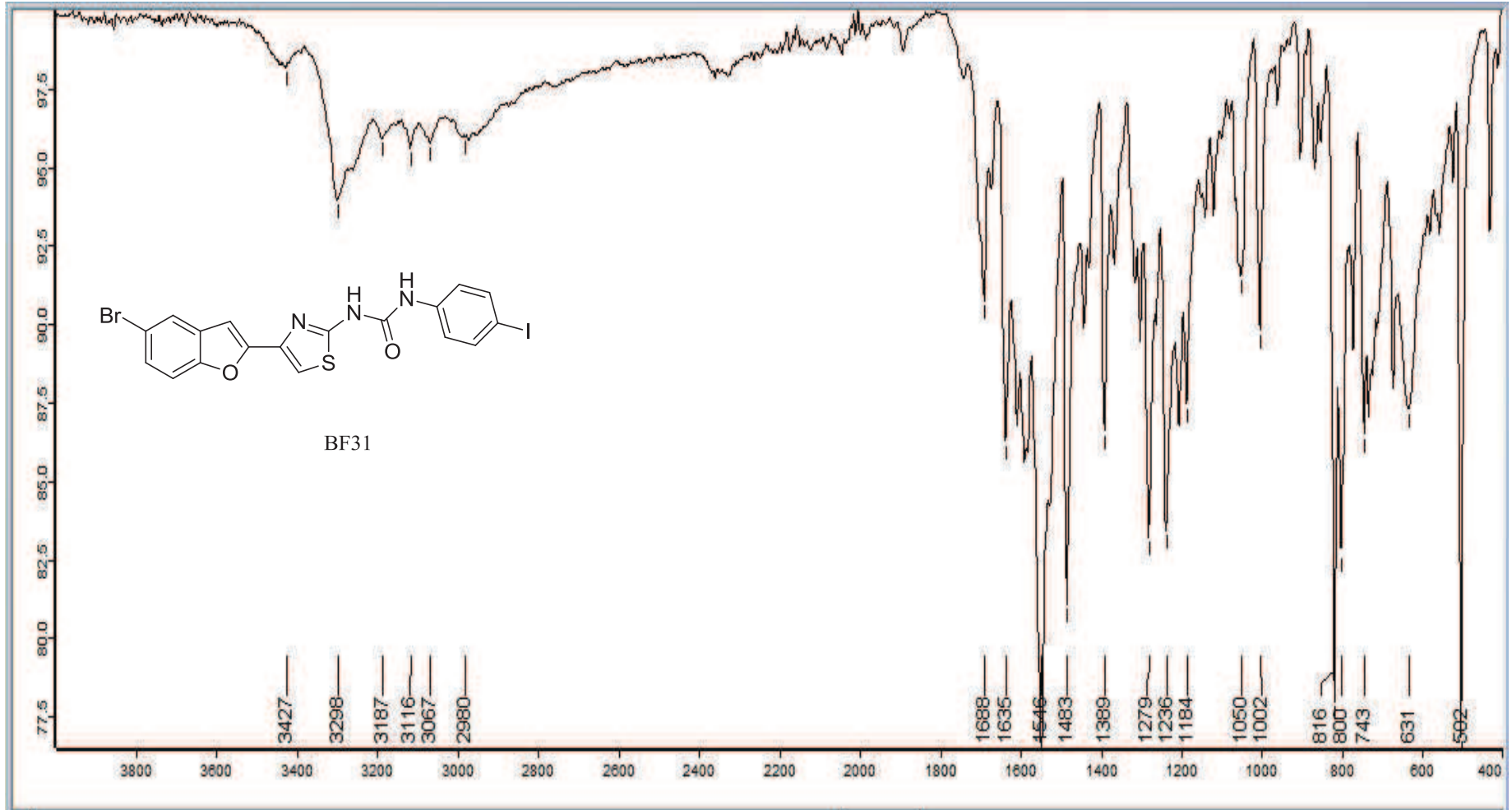
EK 205: BF30 numaralı bileşğin MS spektrumu



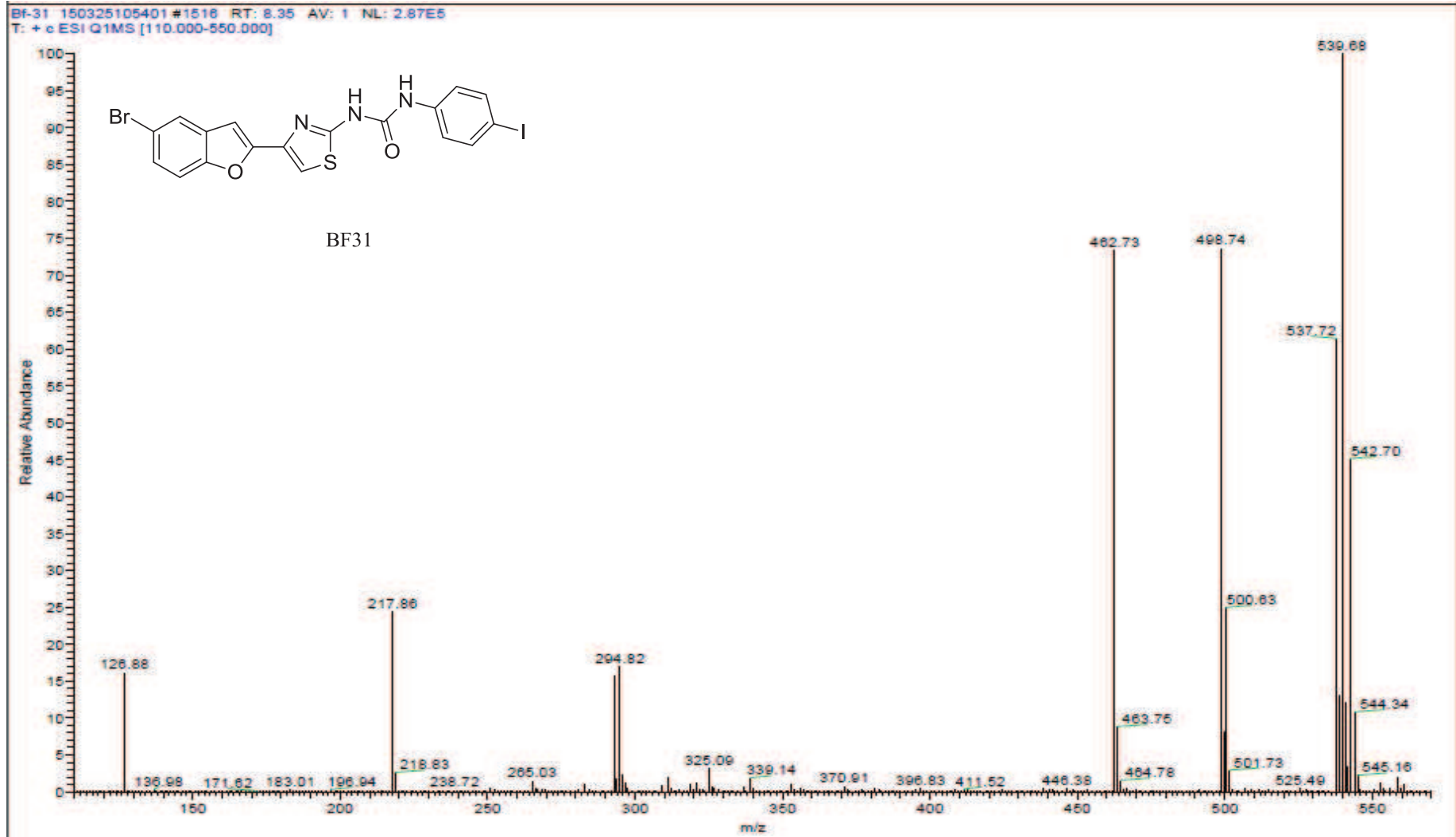
EK 206: BF31 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

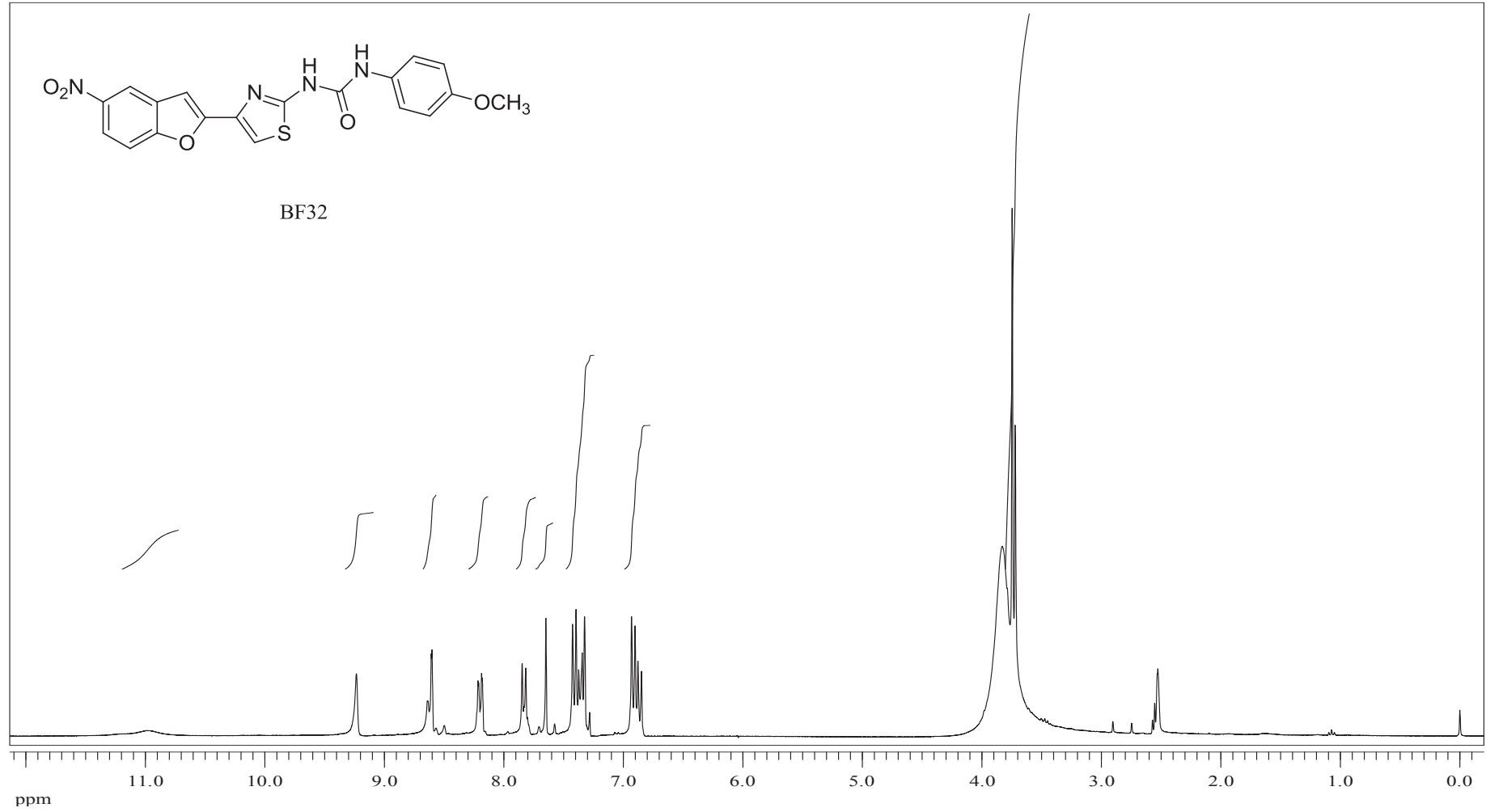
EK 207: BF31 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

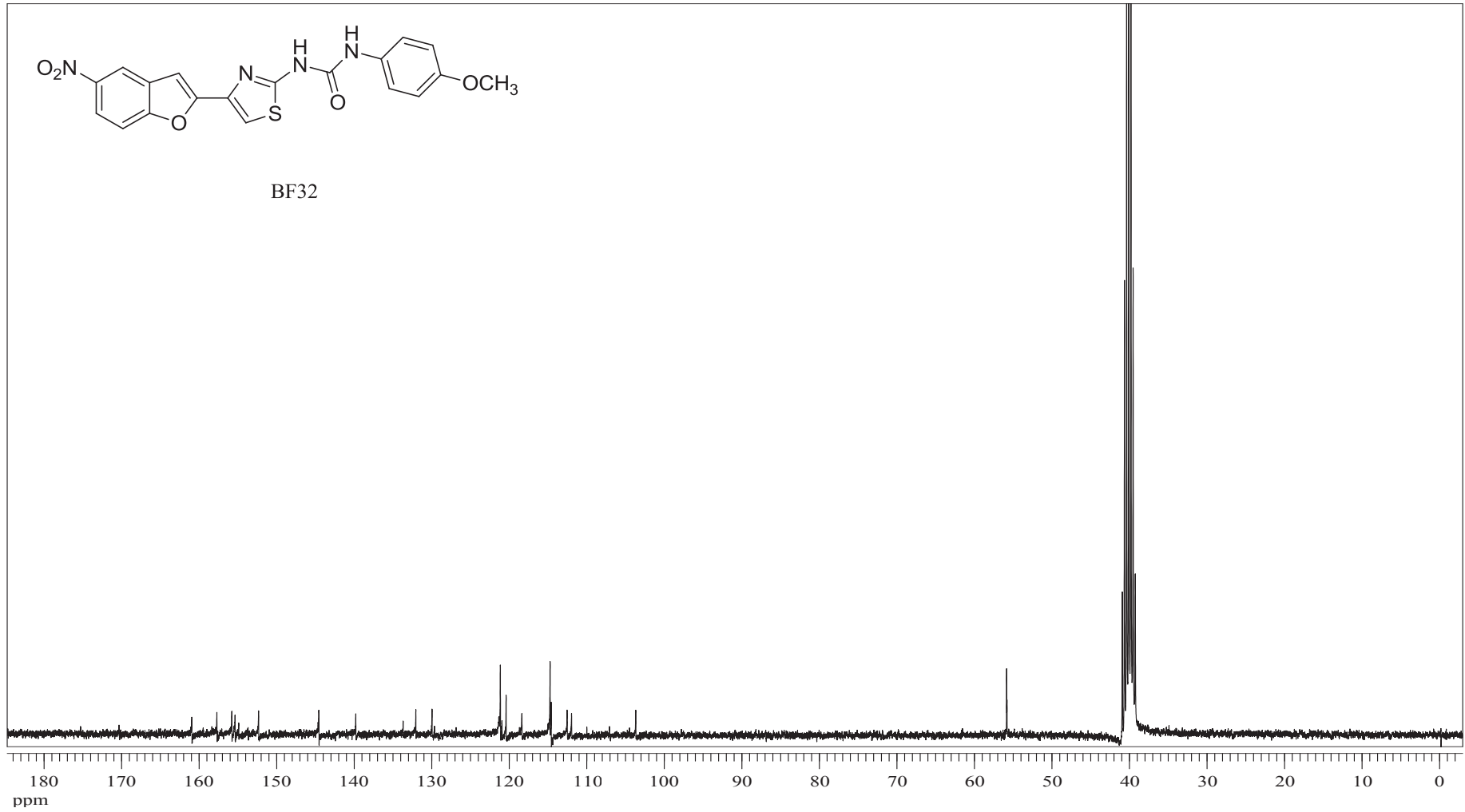
EK 208: BF31 numaralı bileşinin IR spektrumu



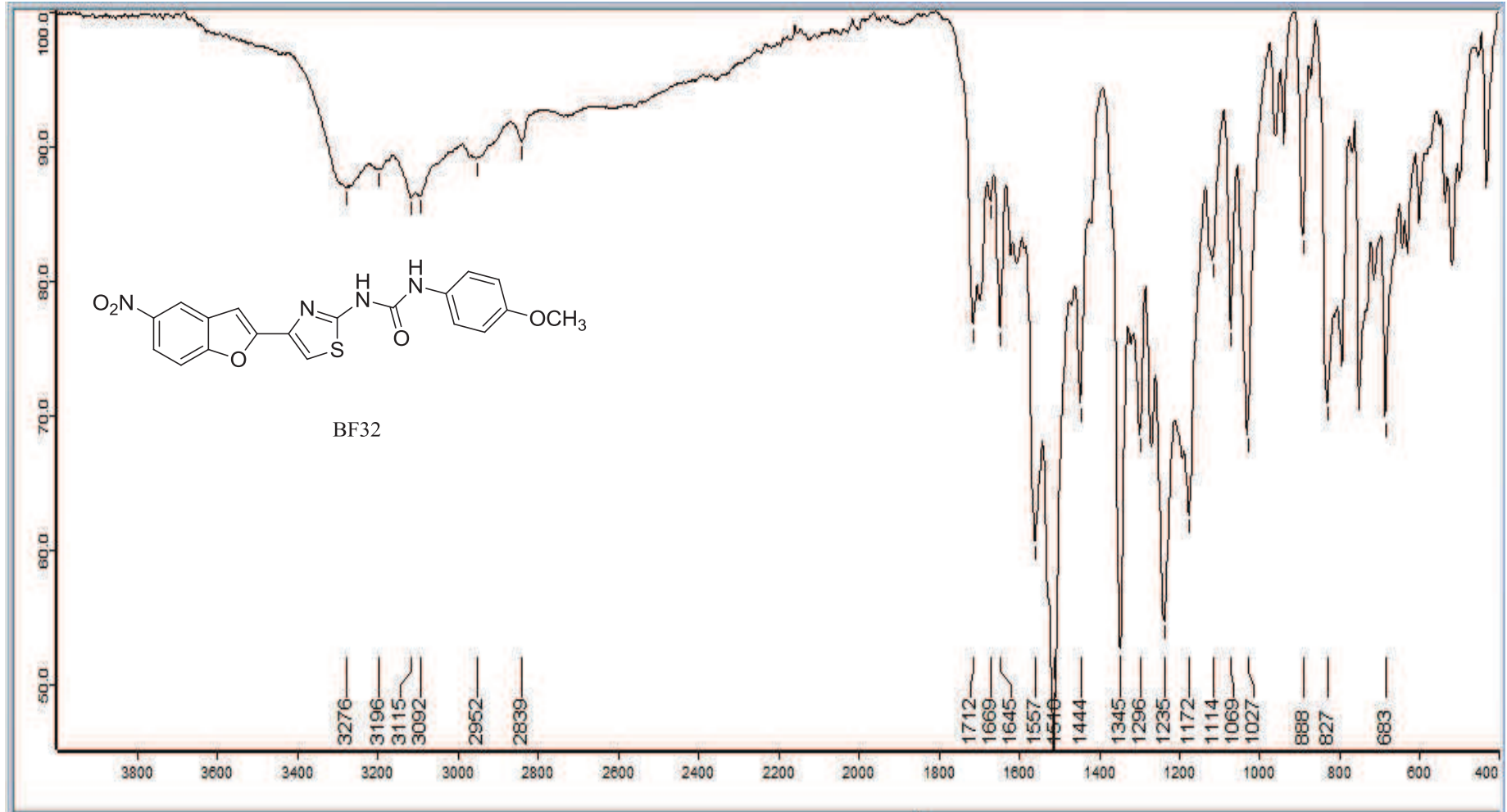
EK 209: BF31 numaralı bileşğin MS spektrumu



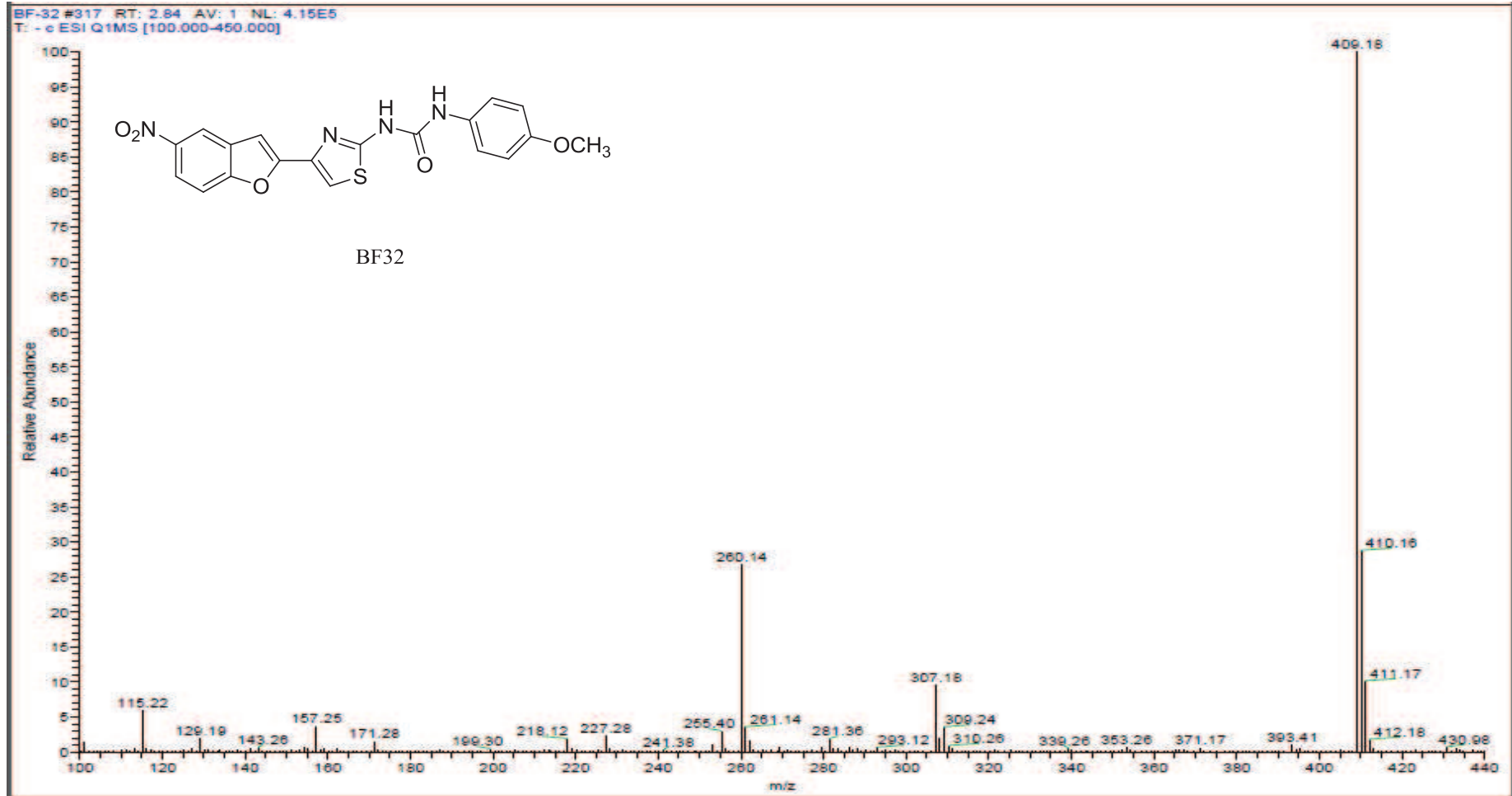
EK 210: BF32 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

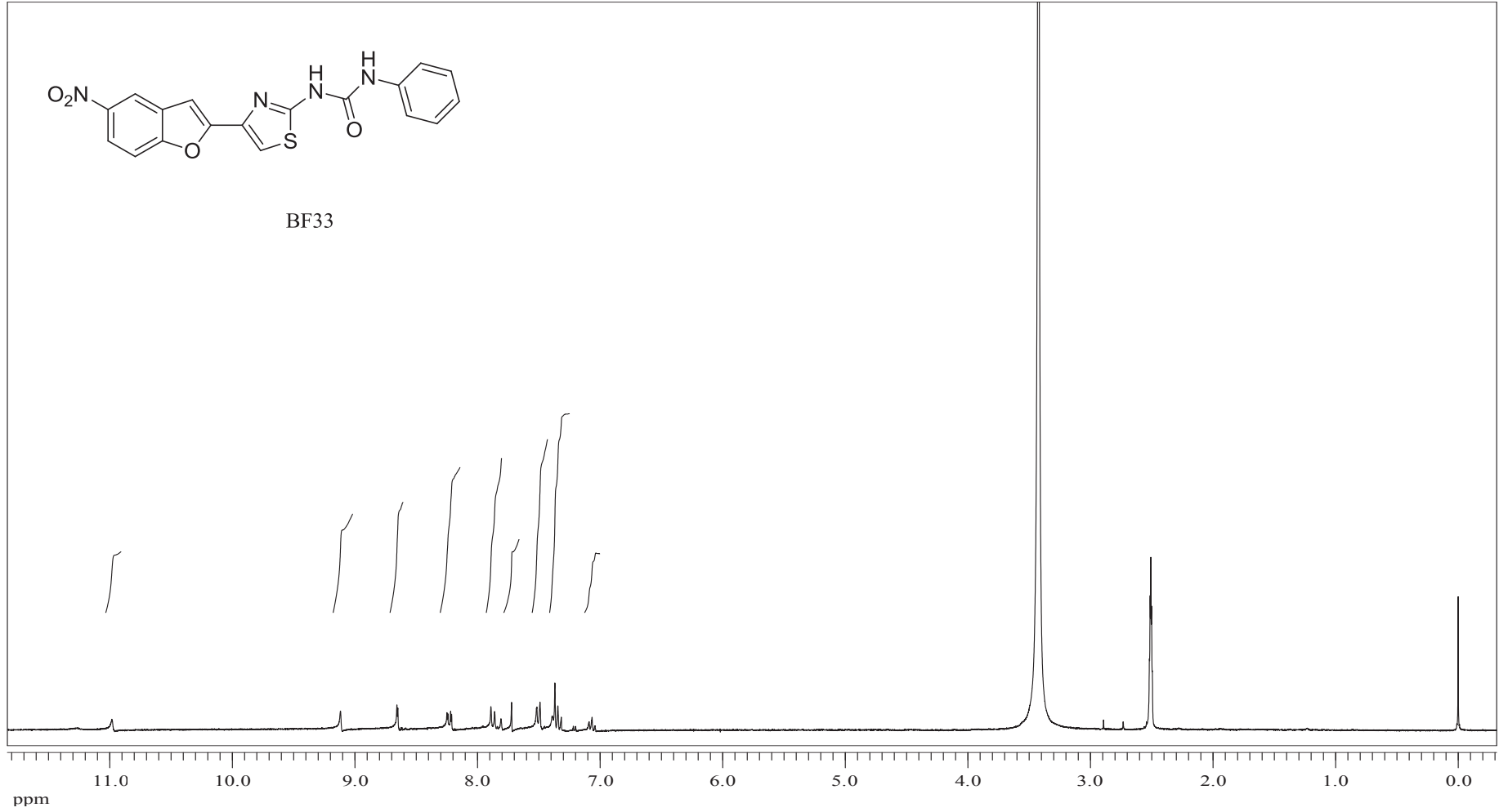
EK 211: BF32 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

EK 212: BF32 numaralı bileşinin IR spektrumu

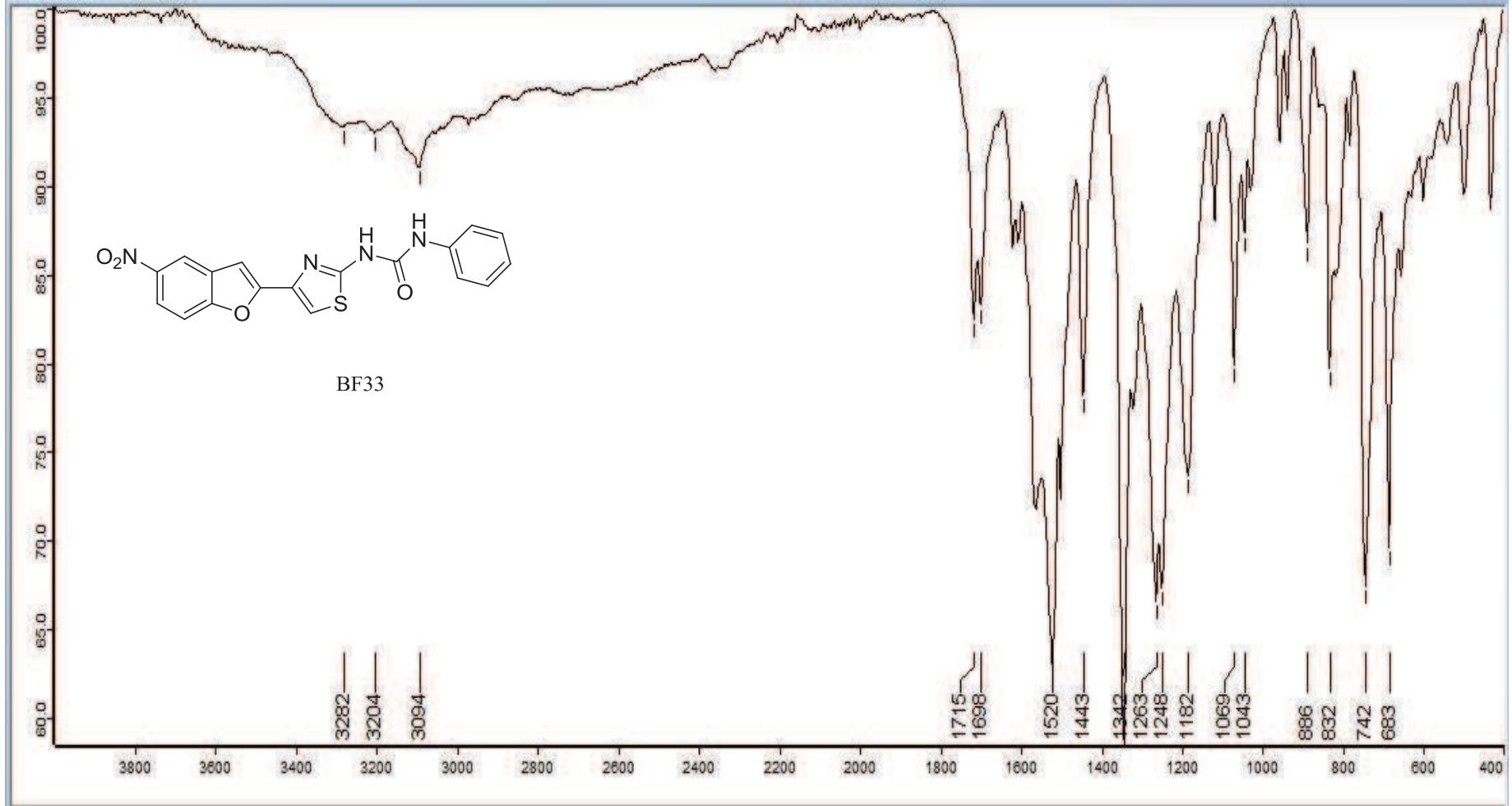


EK 213: BF32 numaralı bileşğin MS spektrumu

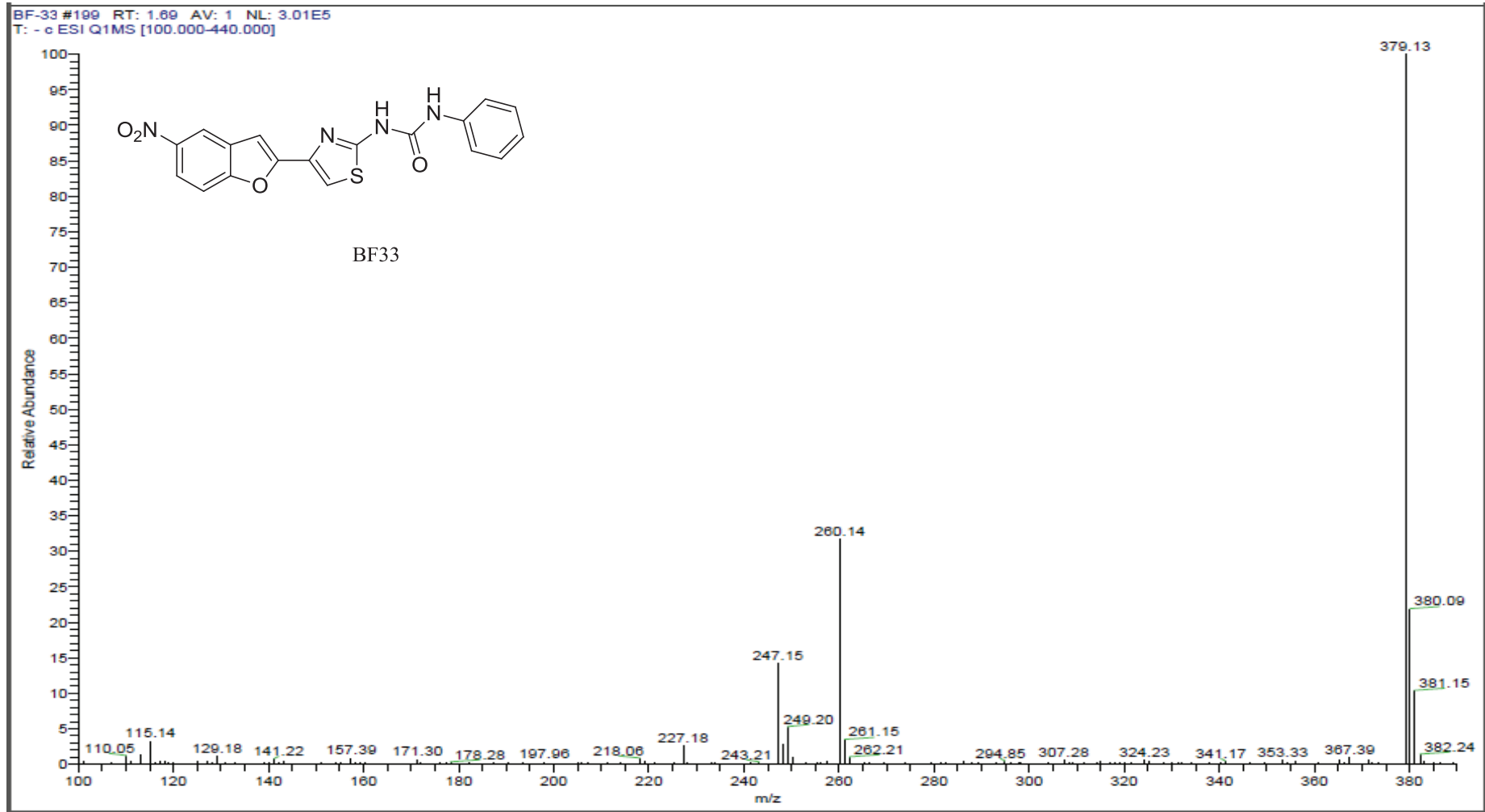


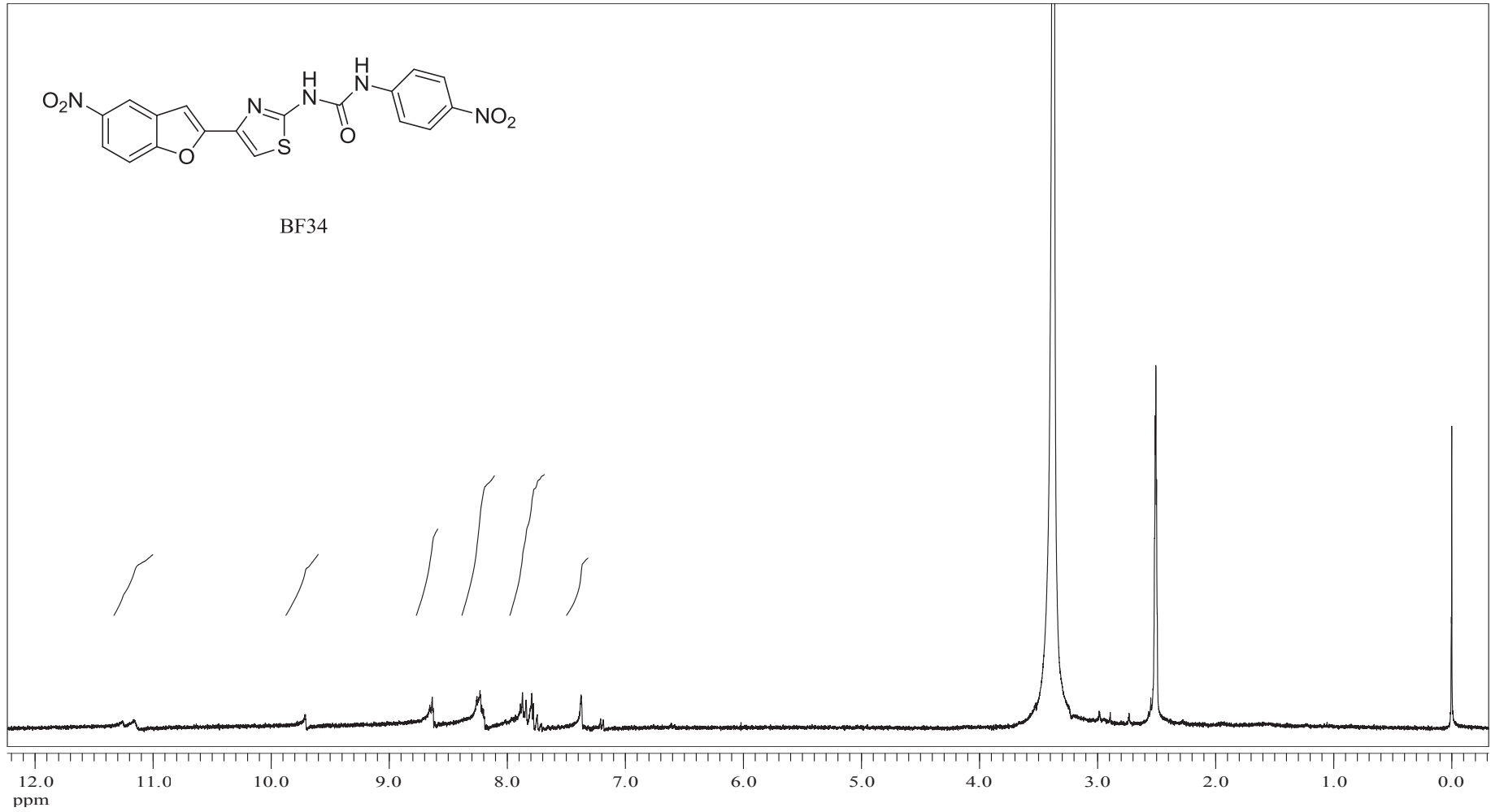
EK 214: BF33 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

EK 215: BF33 numaralı bileşinin IR spektrumu

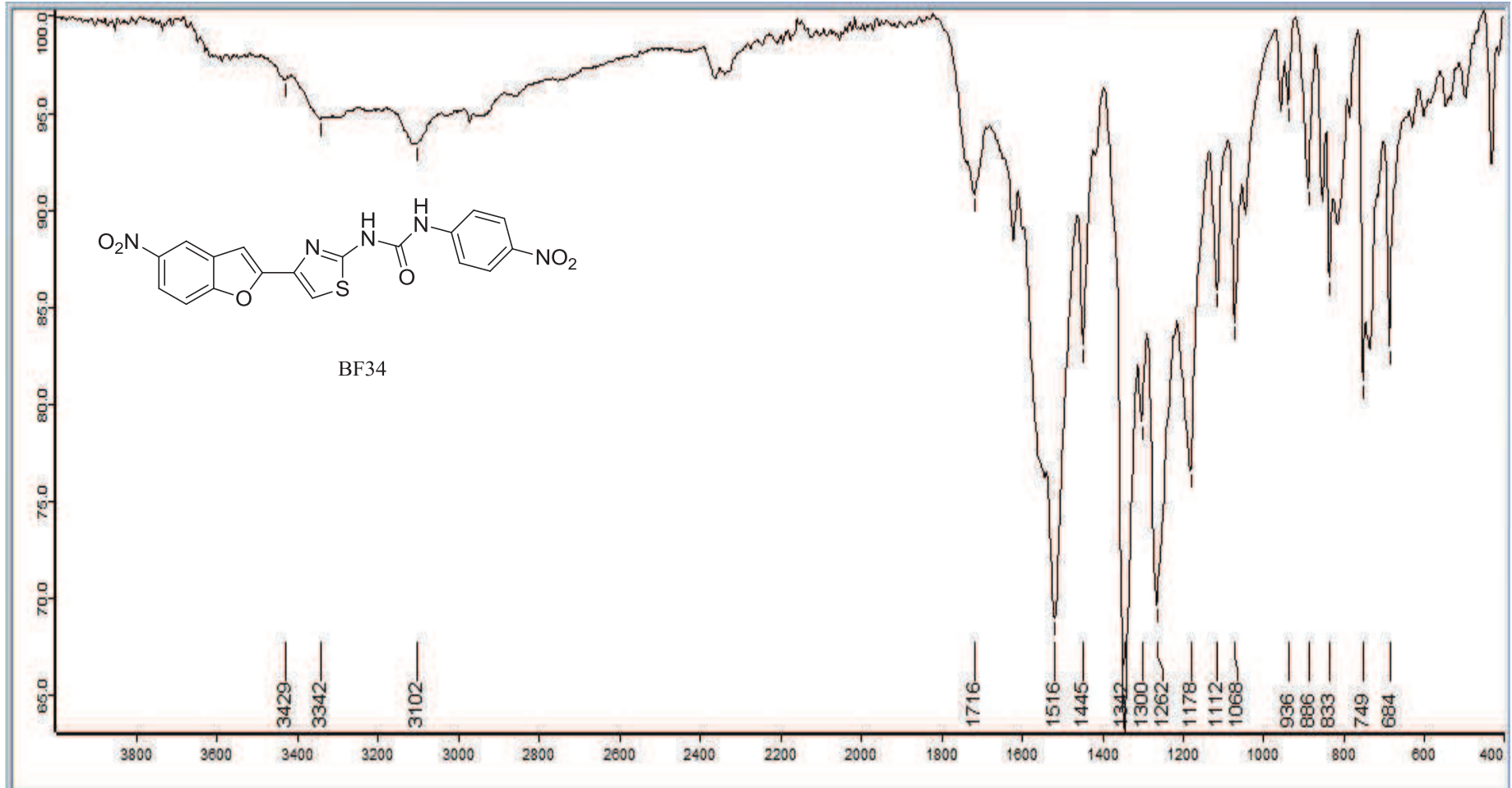


EK 216: BF33 numaralı bileşğin MS spektrumu

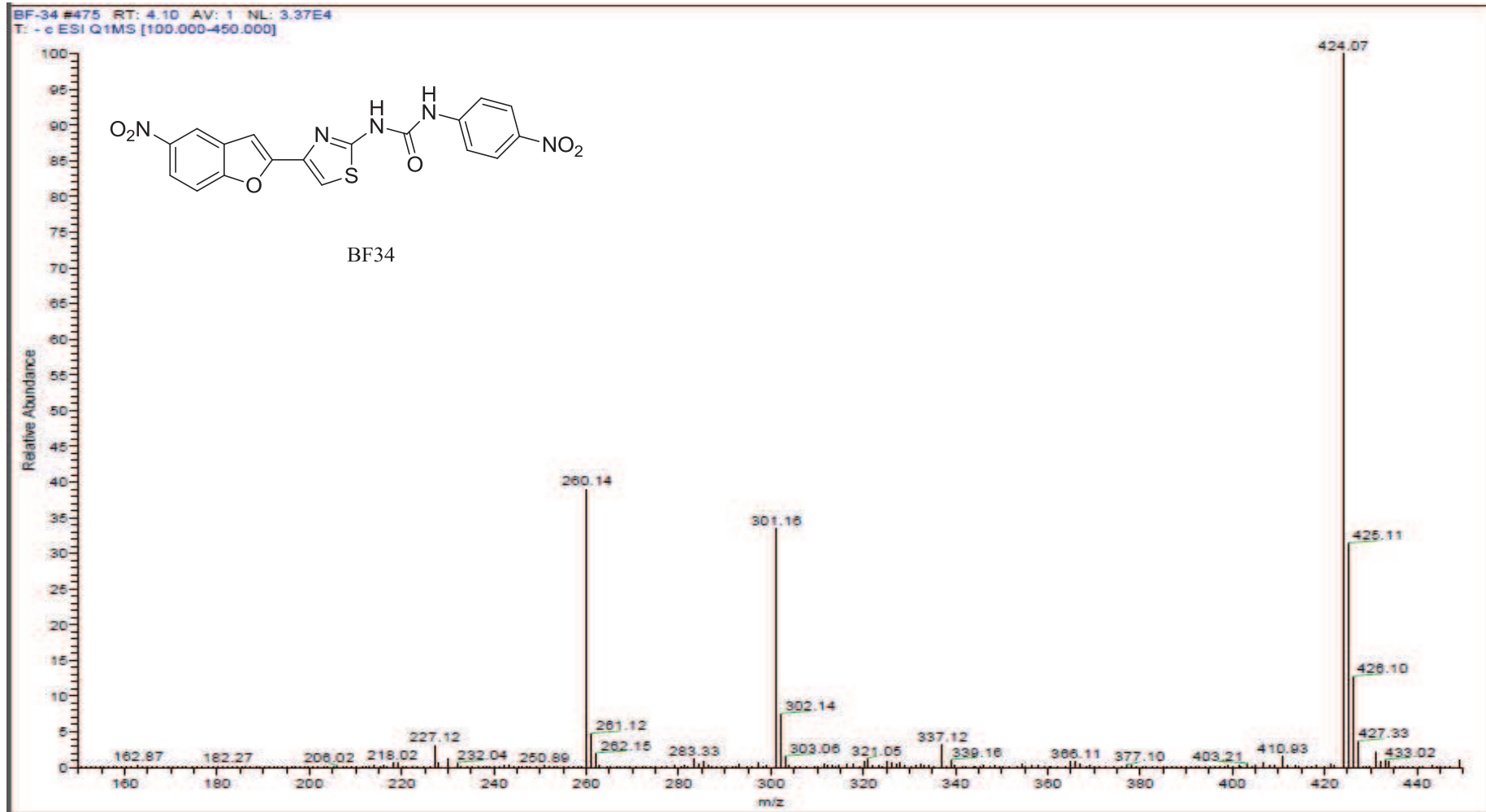


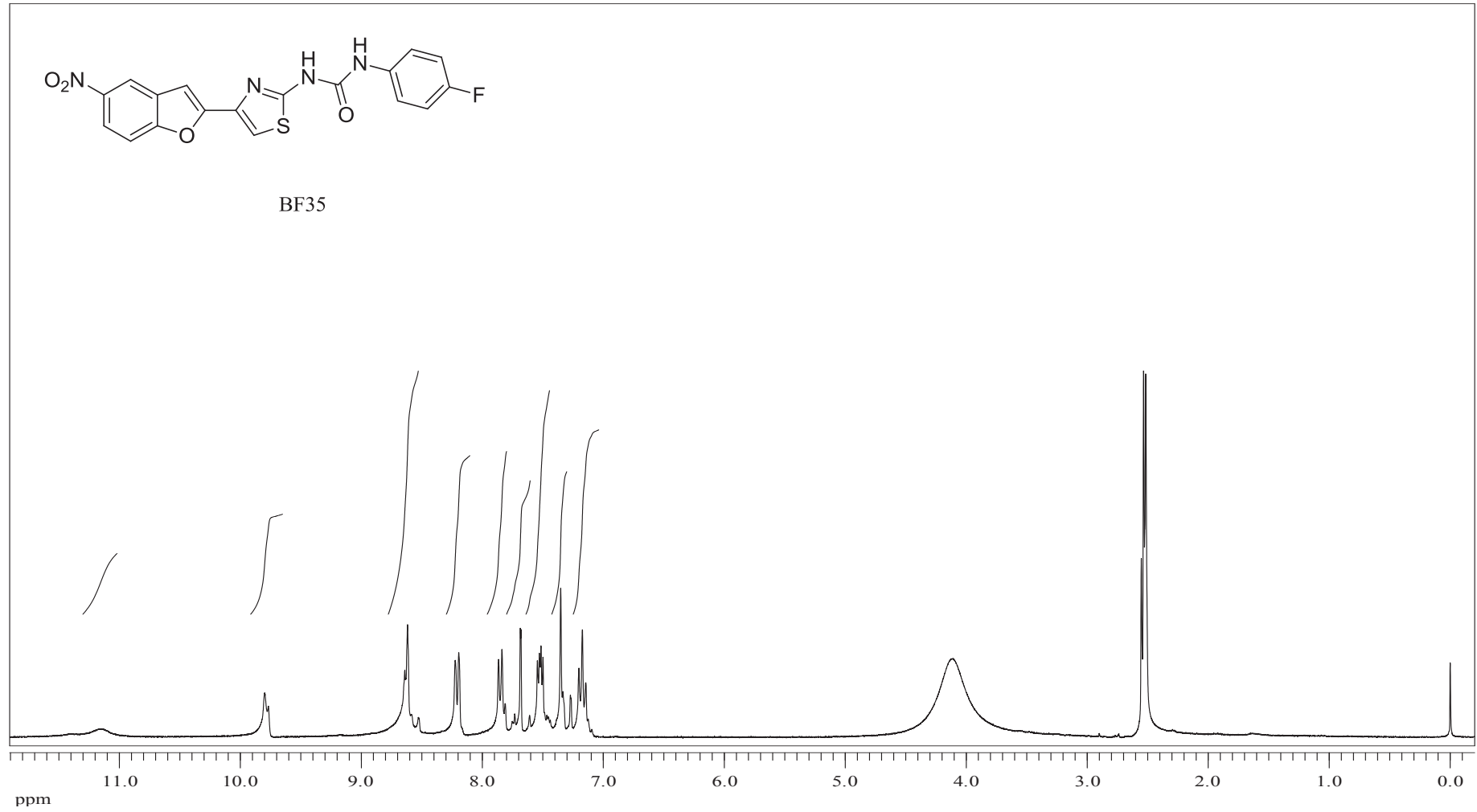
EK 217: BF34 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

EK 218: BF34 numaralı bileşinin IR spektrumu

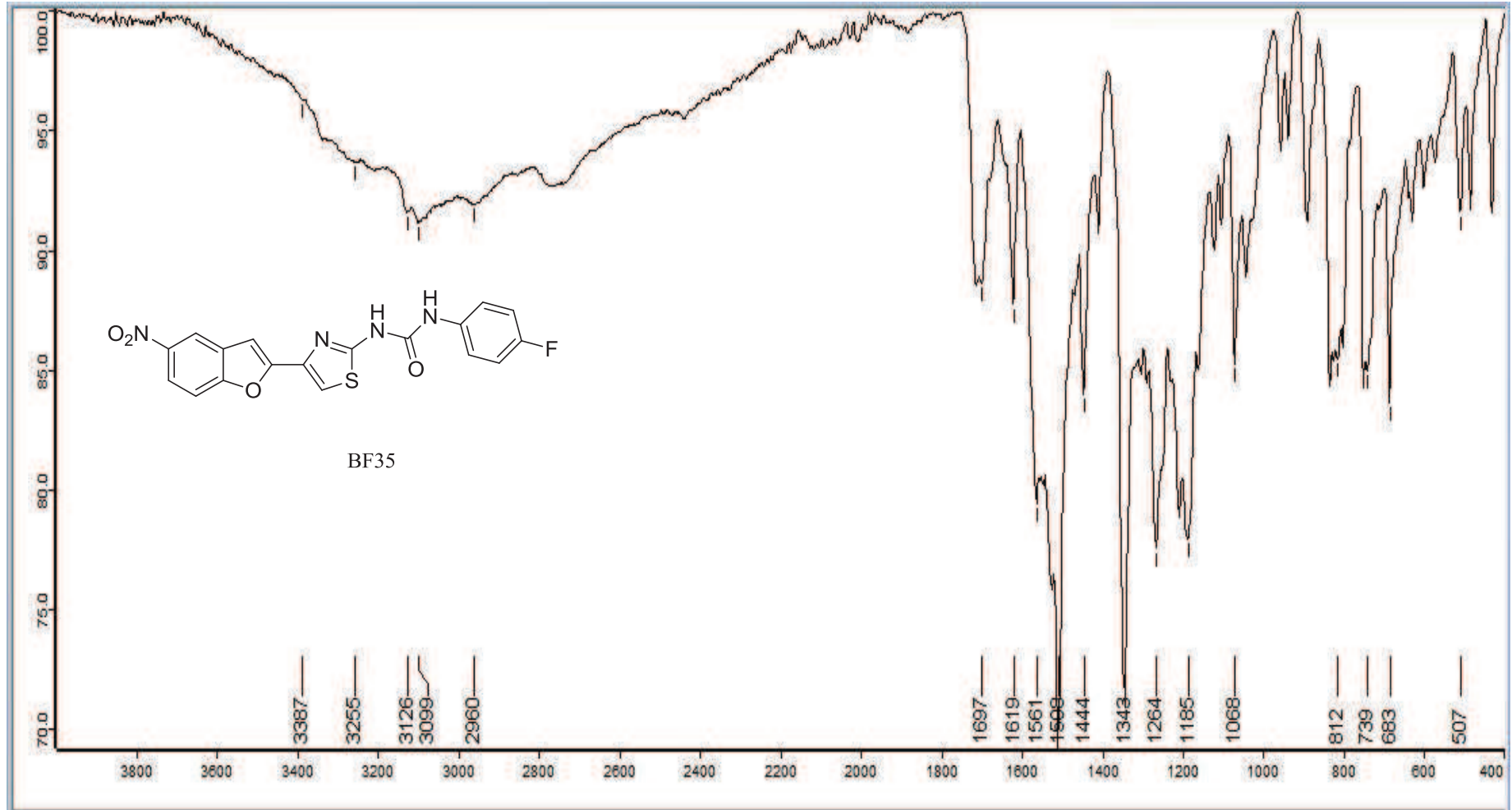


EK 219: BF34 numaralı bileşğin MS spektrumu

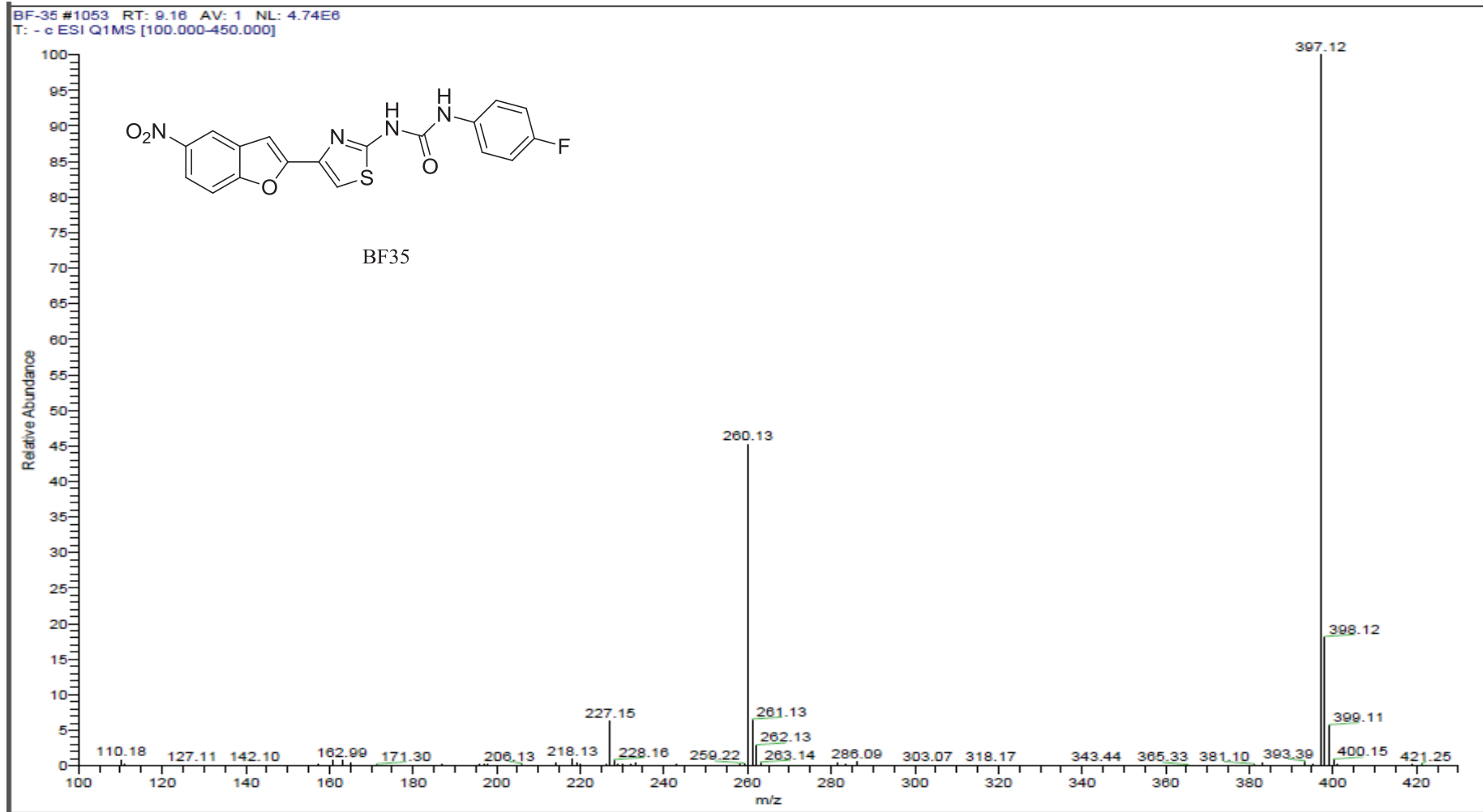


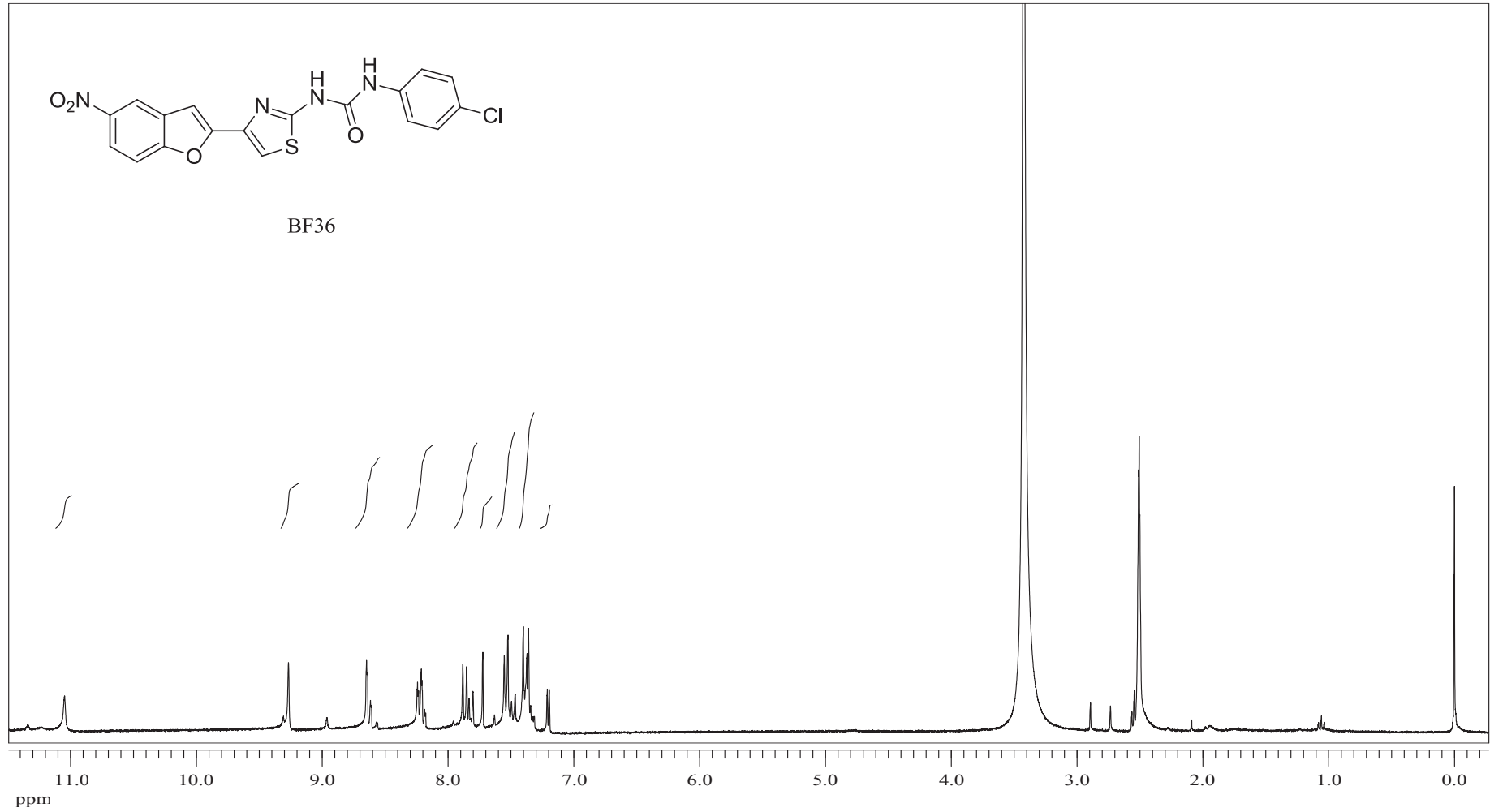
EK 220: BF35 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

EK 221: BF35 numaralı bileşğin IR spektrumu

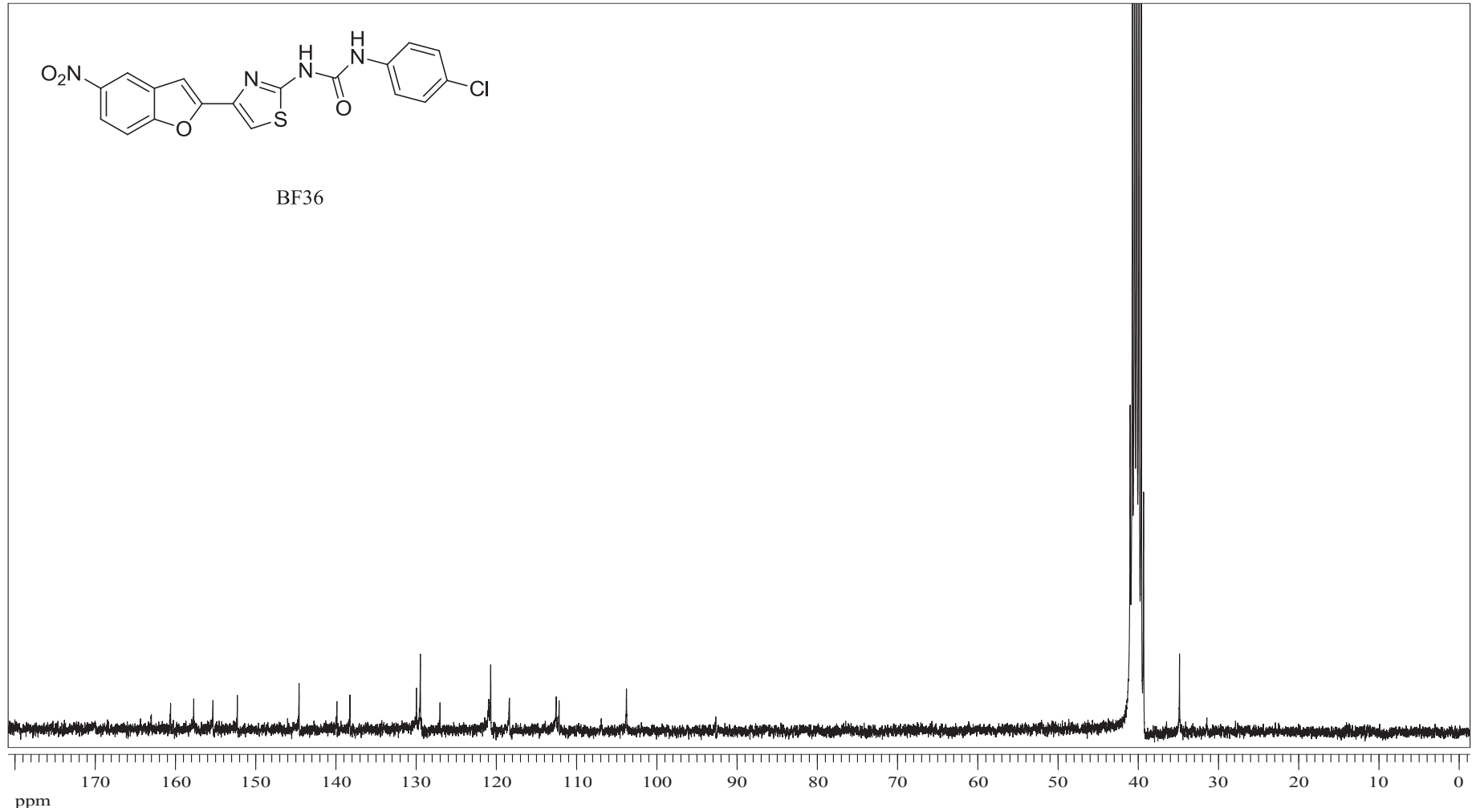


EK 222: BF35 numaralı bileşğin MS spektrumu

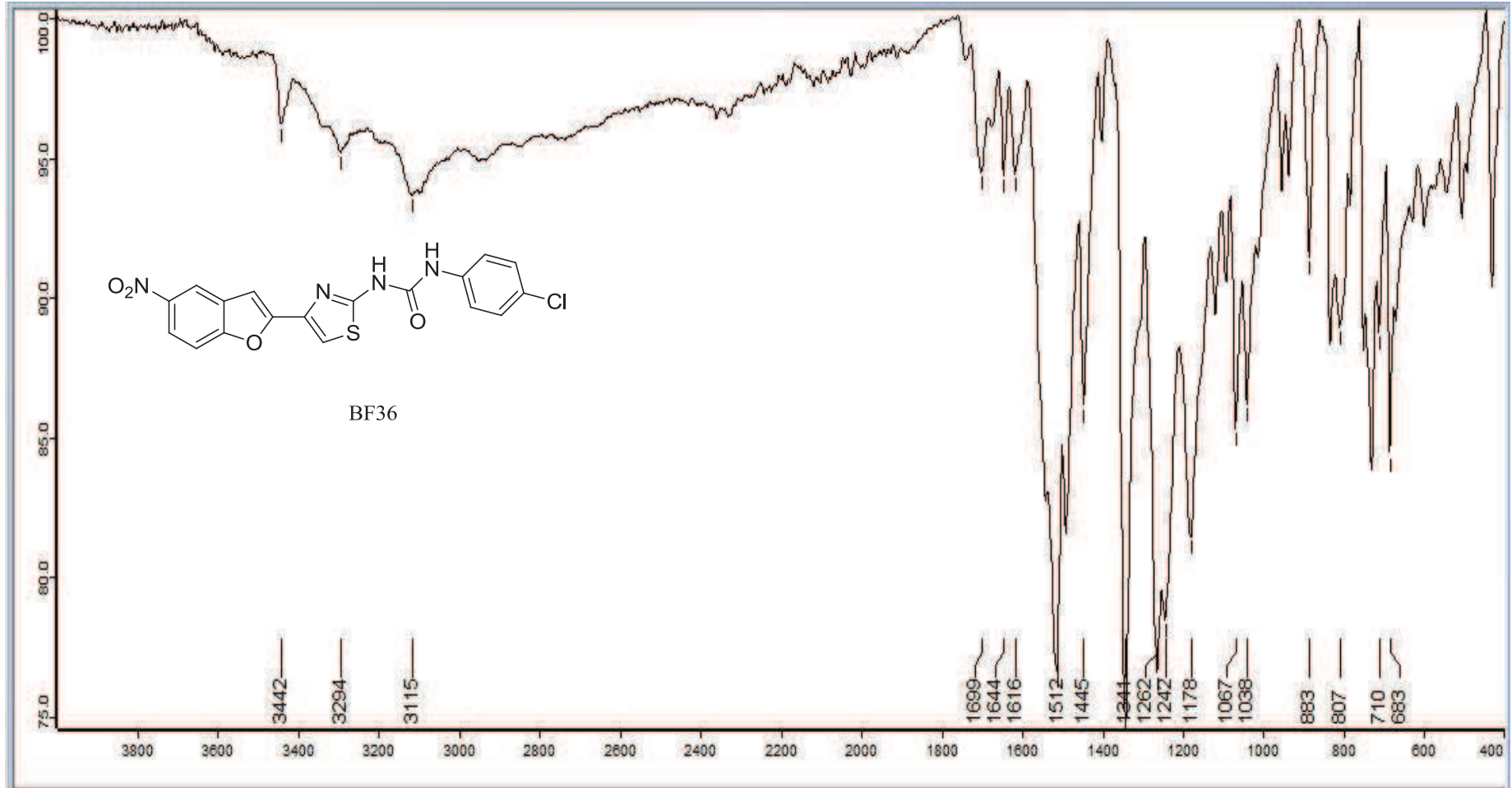


EK 223: BF36 numaralı bileşğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO-d_6)

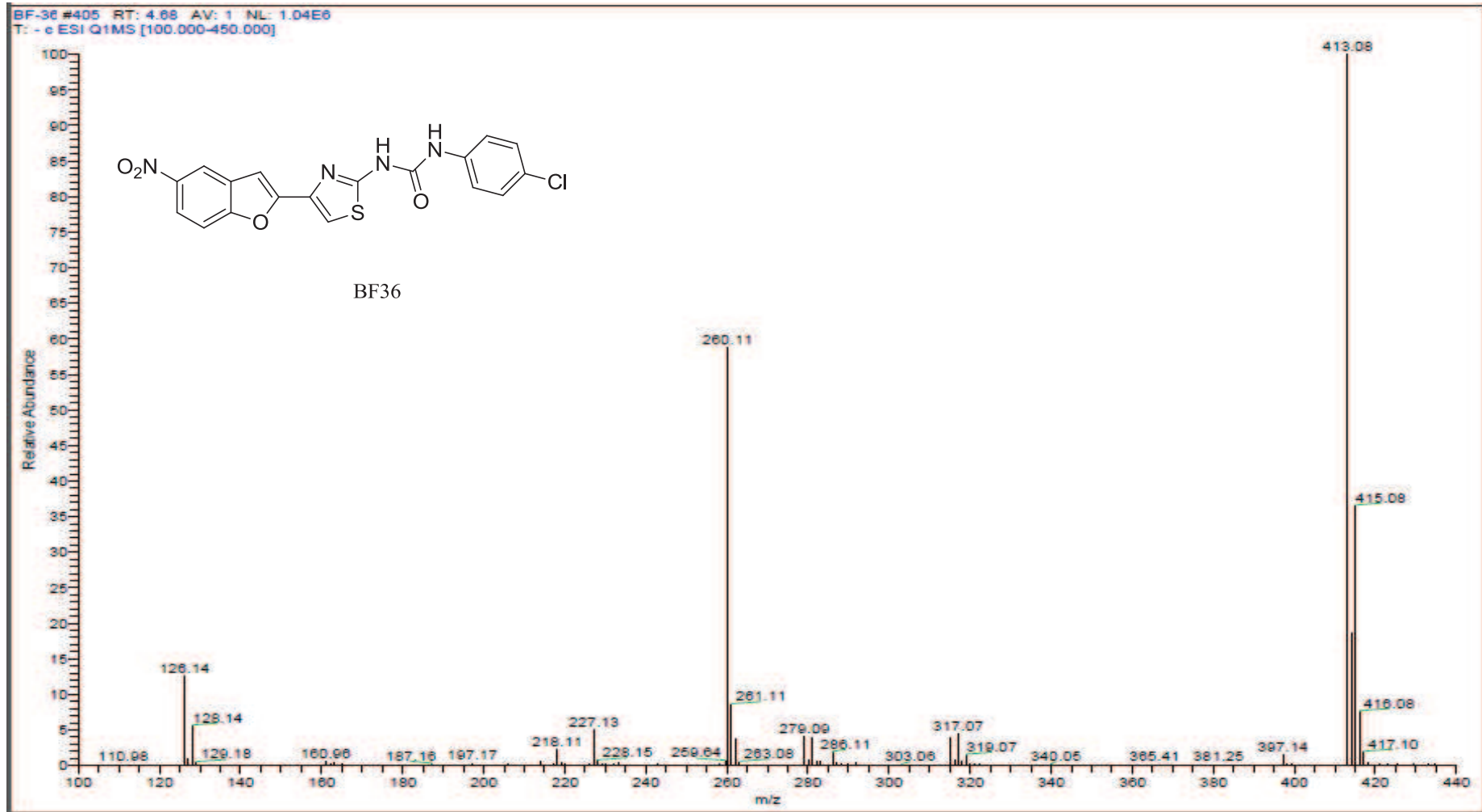
EK 224: BF36 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, DMSO- d_6)

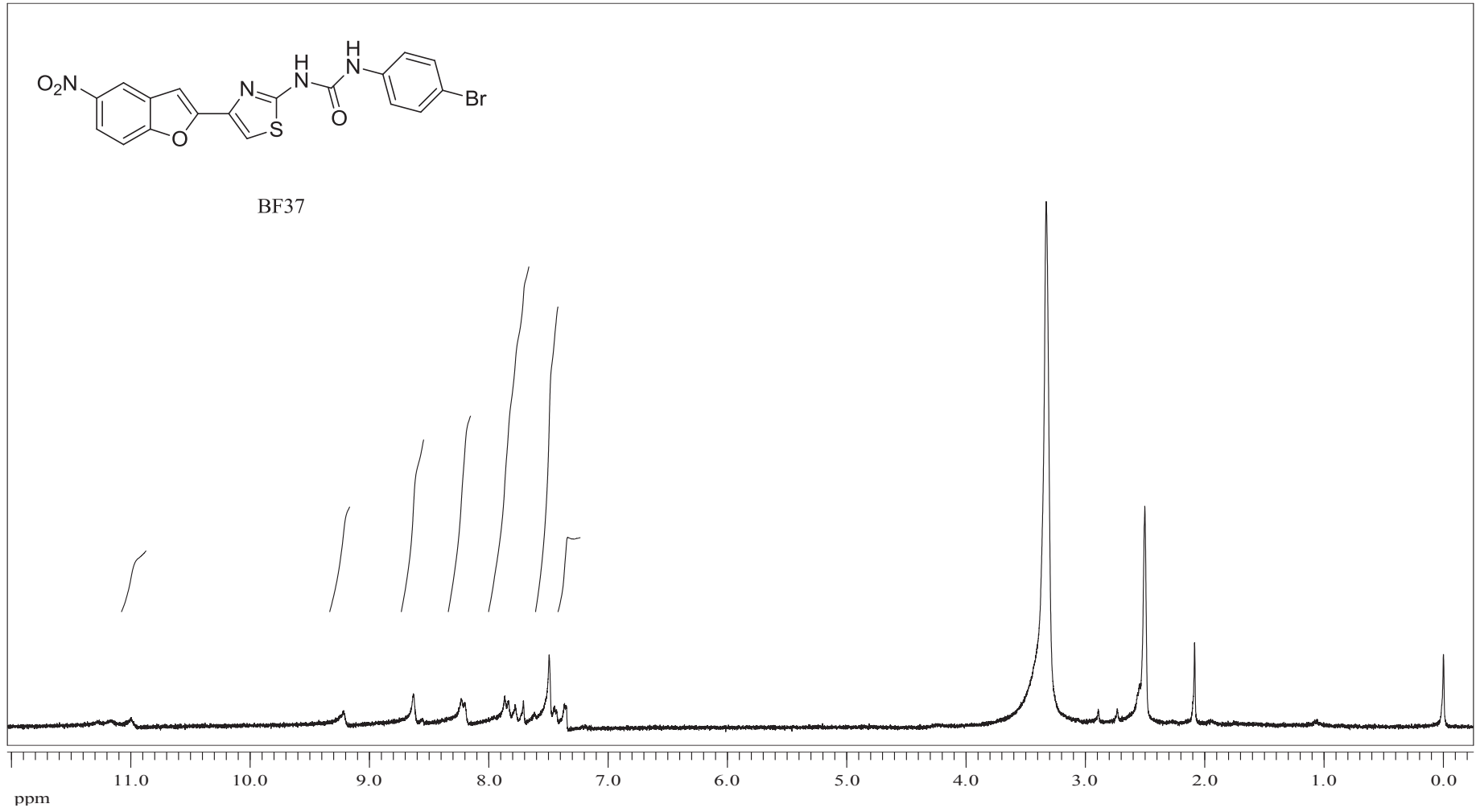


EK 225: BF36 numaralı bileşinin IR spektrumu

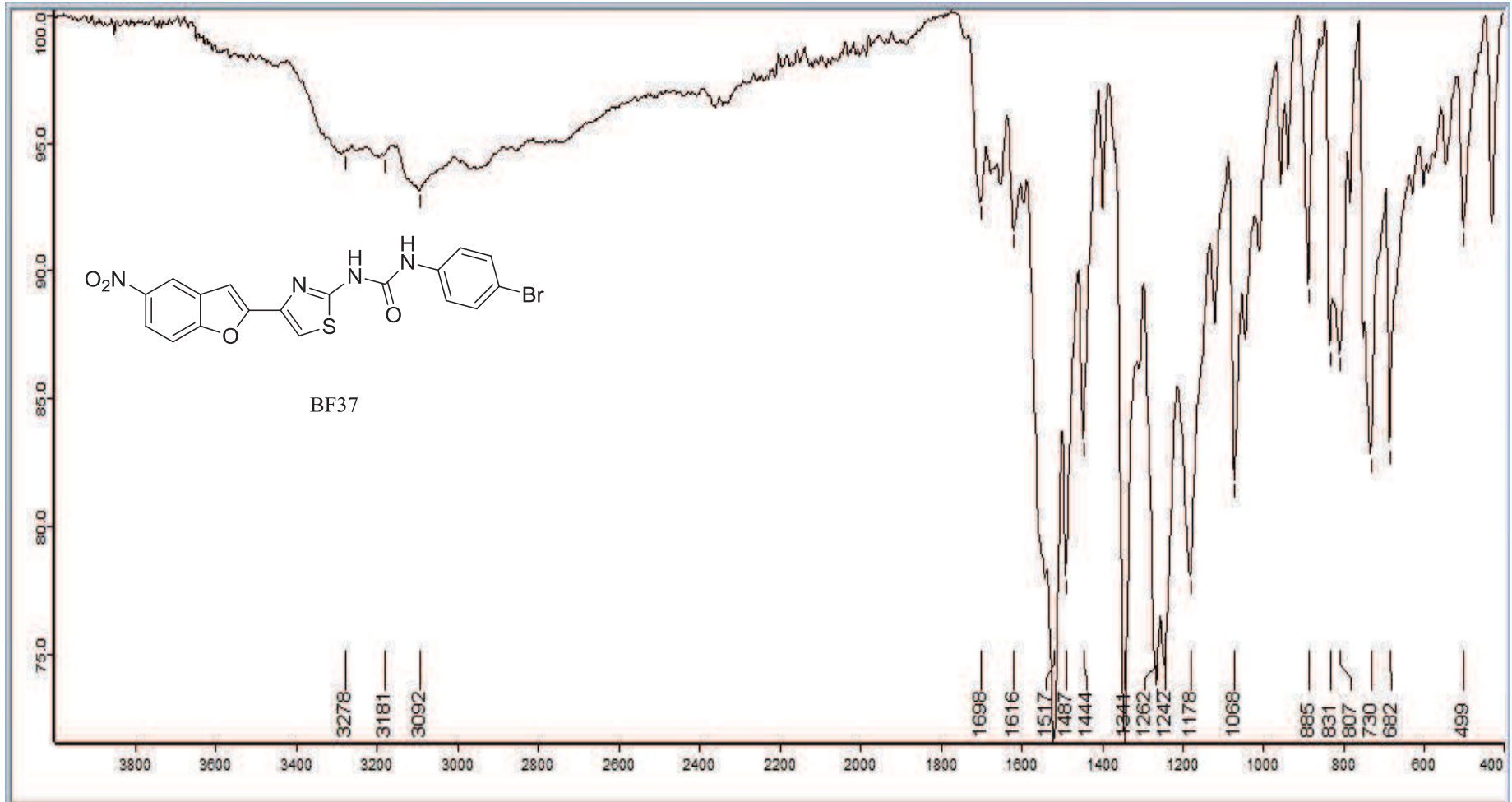


EK 226: BF36 numaralı bileşğin MS spektrumu

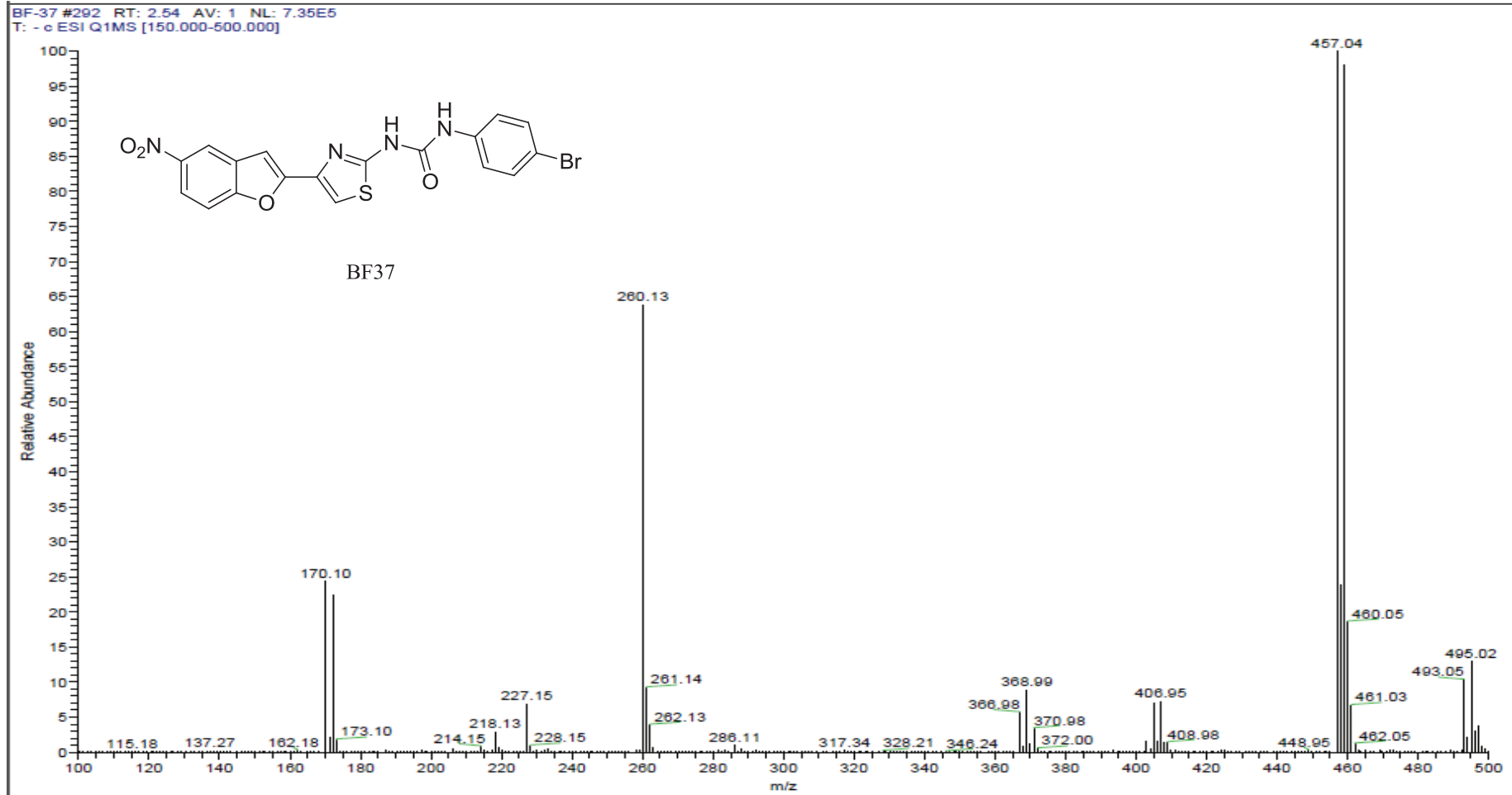


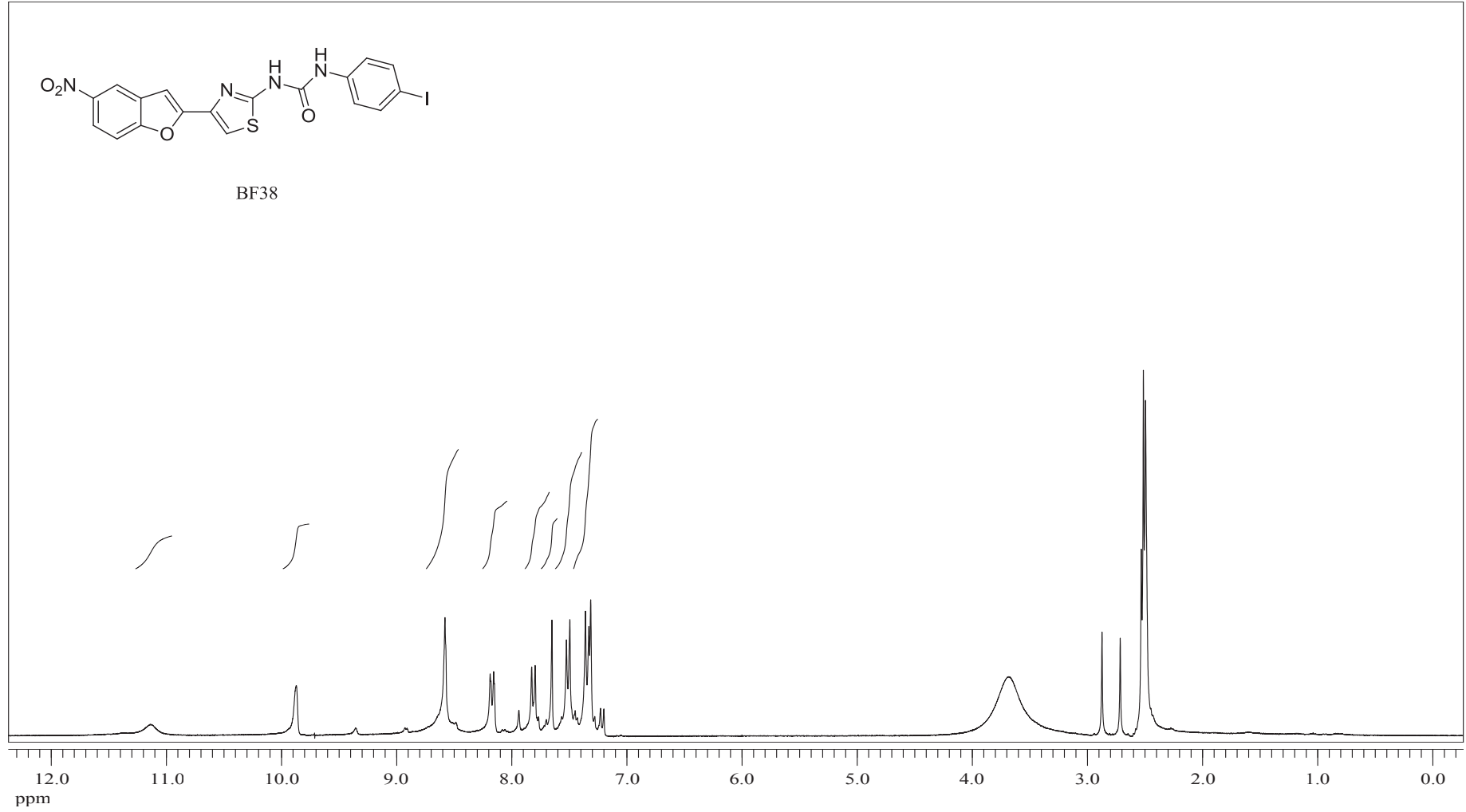
EK 227: BF37 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

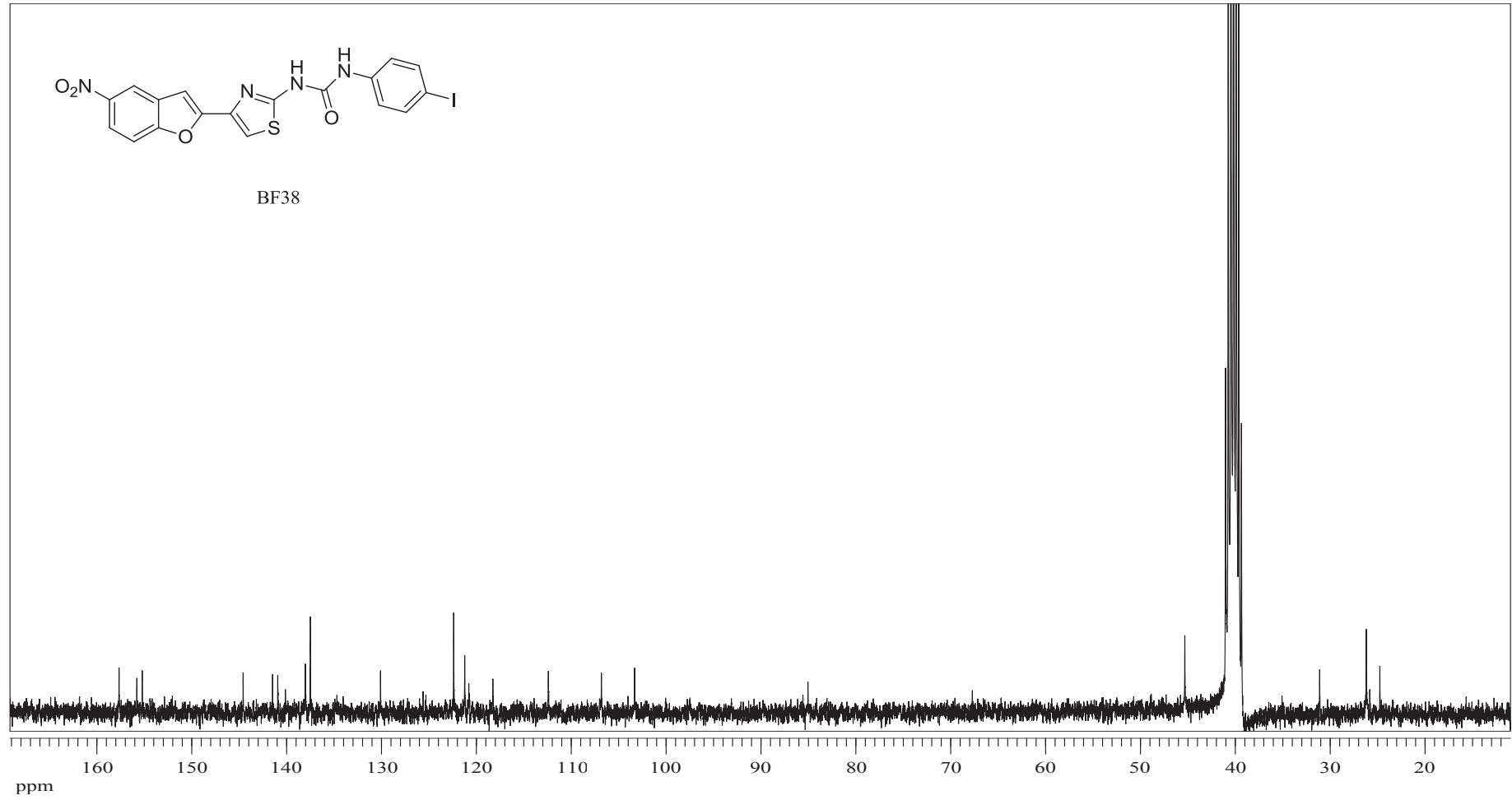
EK 228: BF37 numaralı bileşinin IR spektrumu



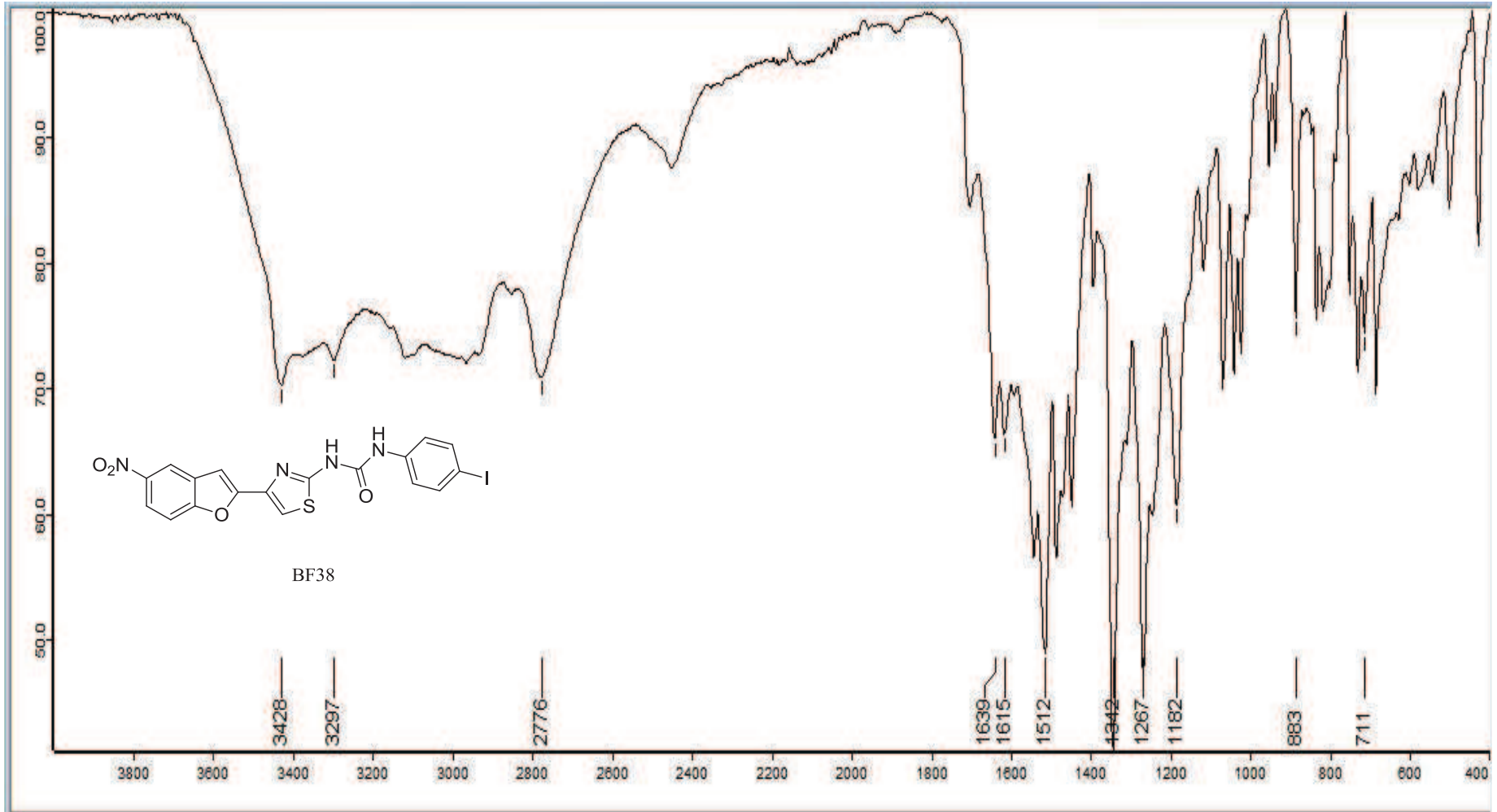
EK 229: BF37 numaralı bileşğin MS spektrumu



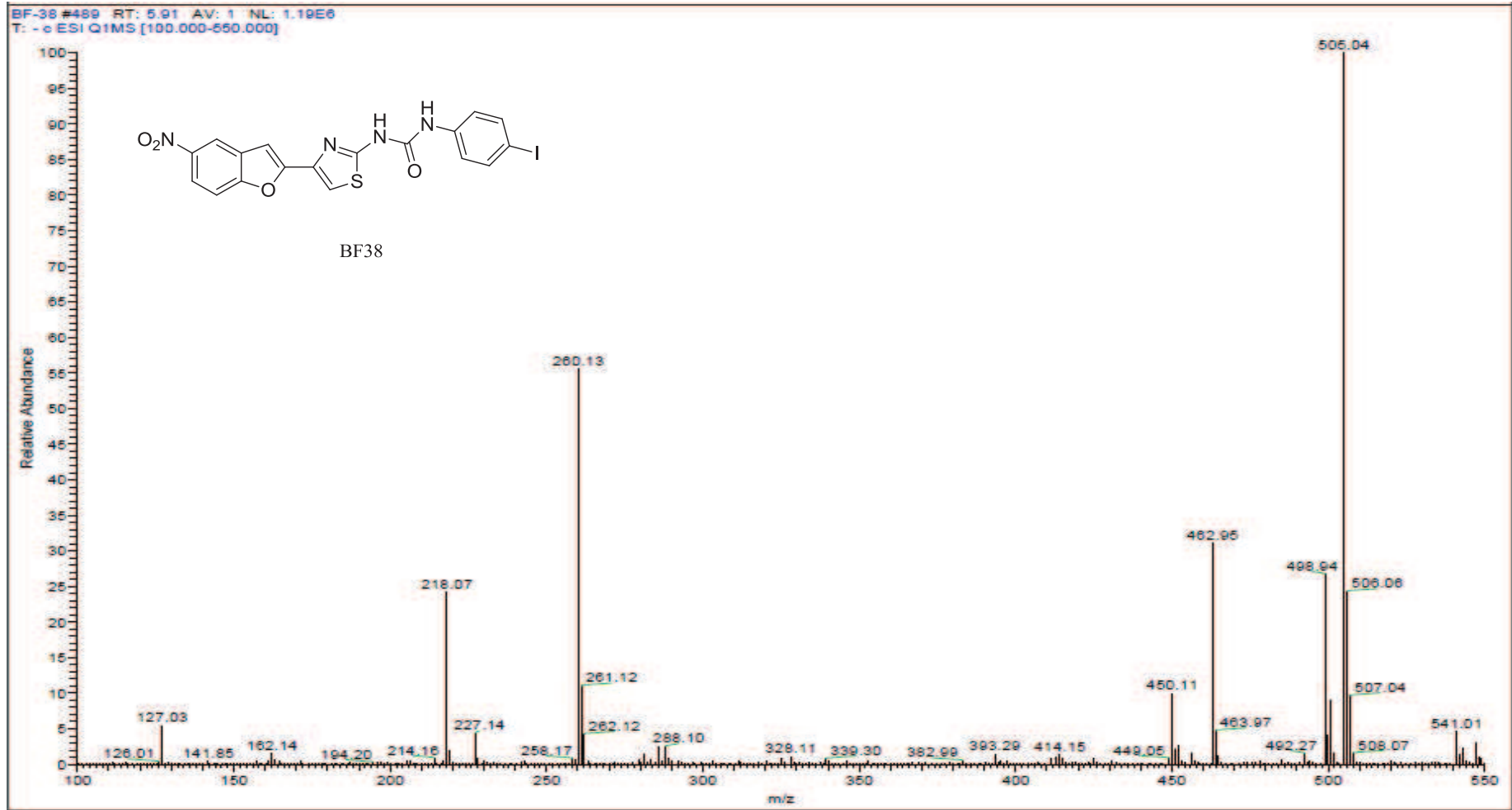
EK 230: BF38 numaralı bileşimin ^1H NMR spektrumu (300 MHz, DMSO- d_6)

EK 231: BF38 numaralı bileşiğin ¹³C NMR spektrumu

EK 232: BF38 numaralı bileşimin IR spektrumu



EK 233: BF38 numaralı bileşğin MS spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Belma ZENGİN KURT, 1983 yılında Ordu' da doğdu. İlk, orta eğitimini Ordu'da tamamladı. 2000 yılında Bulancak Sağlık Meslek Lisesinden mezun oldu. 2005 yılında Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun oldu. 2008 yılında Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisansını tamamladı. 2010 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Organik Kimya Bilim Dalı'nda doktora öğrenimine başladı. Sağlık Bakanlığında 10 yıl görev aldıktan sonra Eylül 2013 tarihinden itibaren Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Bölümü'nde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.