



**BAZI SESAMOL ASETOFENON HİBRİTLERİNİN SENTEZİ VE
KOLİNESTERAZ ENZİMLERİ ÜZERİNE MOLEKÜLER
KENETLEME**

SİBEL DENİZ BABAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Murat GÜNEY

AĞRI-2025

(Her Hakkı Saklıdır.)

T.C. AĞRI İBRAHİM ÇEÇEN ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

SİBEL DENİZ BABAN

**BAZI SESAMOL ASETOFENON HİBRİTLERİNİN SENTEZİ VE
KOLİNESTERAZ ENZİMLERİ ÜZERİNE MOLEKÜLER
KENETLEME
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Murat GÜNEY

Jüri: Prof. Dr. Oktay TALAZ

Jüri: Doç. Dr. Ahmet Gökhan AĞGÜL

AĞRI-2025

BİLDİRİM

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum “Bazı Sesamol Asetofenon Hibritlerinin Sentezi ve Kolinesteraz Enzimleri Üzerine Moleküler Kenetleme” adlı tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi taahhüt eder, tezimin kâğıt ve elektronik kopyalarının Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü arşivlerinde aşağıda belirttiğim koşullarda saklanmasına izin verdiğimi onaylarım. Lisansüstü Eğitim-Öğretim yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim. Tezimin tamamı her yerden erişime açılabilir. Tezim sadece Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi yerleşkelerinden erişime açılabilir. Tezimin 1 yıl süreyle erişime açılmasını istemiyorum. Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin tamamı her yerden erişime açılabilir.

Öğrencinin Adı,Soyadı

İmza

Sibel DENİZ BABAN

	LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ TEZ KABUL VE ONAY TUTANAĞI	Doküman No	FR-211
		İlkYayın Tarihi	26.02.2024
		Revizyon Tarihi	
		Revizyon No	00
		Sayfa No	1/1

**BAZI SESAMOL ASETOFENON HİBRİTLERİNİN SENTEZİ VE
KOLİNESTERAZ ENZİMLERİ ÜZERİNE MOLEKÜLER KENETLEME**

Prof. Dr. Murat GÜNEY danışmanlığında, Sibel DENİZ BABAN tarafından hazırlanan bu çalışma, 15/08/2025 tarihinde aşağıda isimleri belirtilen jüri tarafından değerlendirilmiş olup KİMYA Anabilim Dalı ORGANİK KİMYA Bilim Dalında yüksek lisans / doktora tezi olarak **oy çokluğu (3)** ile kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Murat GÜNEY

İmza :

Üye : Prof. Dr. Oktay TALAZ

İmza :

Üye : Doç. Dr. Ahmet Gökhan AĞGÜL

İmza :

Üye :

İmza :

Üye :

İmza :

Yukarıdaki sonuç;

Enstitü Yönetim Kurulu .../.../... tarih ve / numaralı kararı ile onaylanmıştır.

.....

Enstitü Müdürü

Bu çalışma BAP projeleri kapsamında desteklenmiştir.

Proje No:FEF.24.002

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildiriş, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

HAZIRLAYAN	KONTROL EDEN	ONAYLAYAN

	T.C. AĞRI İBRAHİM ÇEÇEN ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ	
---	---	---

Benzerlik Oranlarına Dair Beynamedir		
Öğrenci Adı Soyadı	Sibel DENİZ BABAN	
Numarası	226051065	
Ana Bilim Dalı	Kimya Ana Bilim Dalı	
Bilim Dalı	Organik Kimya	
Programı	Tezli Yüksek Lisans	
Danışman Unvanı Adı Soyadı	Prof.Dr.Murat GÜNEY	
Tez Başlığı	BAZI SESAMOL ASETOFENON HİBRİTLERİNİN SENTEZİ VE KOLİNESTERAZ ENZİMLERİ ÜZERİNE MOLEKÜLER KENETLEME	
Bölümler	Turnitin Sonucu	En Yüksek Değer
Giriş	%	%25
Kuramsal Temeller/Kavramsal Çerçeve	%	%30
Materyal ve Yöntem	%	%30
Araştırma Bulguları	%	%20
Sonuç/Tartışma/Öneri	%	%20
TEZ (GENEL)	%9	%25

Yukarıda bilgileri yazılı tez çalışmasının benzerlik oranları Turnitin raporundan alındığı haliyle yazılmış olup tüm bilgilerin doğru olduğunu, aksi halde doğacak hukuki sorumlulukları kabul ve beyan ederiz.

İmza

İmza

Öğrenci Adı-Soyadı

Danışman Adı-Soyadı

Sibel DENİZ BABAN

Prof.Dr.Murat GÜNEY

- 1) Benzerlik raporunun alınması sırasında “başlıklar, içindekiler, teşekkür, ön söz, dizin, alıntılar, kaynaklar, atıflar, ve 6 kelimeden küçük eşlemeler” kapsam dışı bırakılabilir. “**İnternet, Yayınlar ve Öğrenci Ödevleri veri tabanlarından**” hiç birisi kesinlikle tarama dışı bırakılmamalıdır.
- 2) Çalışmanın niteliğine göre ekteki formlardan yalnızca birisi doldurularak Öğrenci Danışmanı ve Öğrencinin kendisi tarafından imzalanacaktır.
- 3) Tez çalışmasında tabloda belirtilenden daha fazla sayıda bölüm/başlık olması halinde satırlar çoğaltılabilir.
- 4) Çalışmadaki benzerlik oranlarının tabloda belirtilen en yüksek değerleri aşması halinde bu çalışma Enstitü tarafından değerlendirmeye alınmaz ve savunma süreci başlatılmaz.
- 5) Bu beyannameye ek olarak Turnitin Benzerlik Raporu gönderilmelidir.
- 6) Bu beyanname, tez jüri öneri formu ve savunma öncesi kontrol formu ile birlikte Ana Bilim Dalı Başkanlığına teslim edilecek ve akabinde EBYS üzerinden Müdürlüğümüze gönderilecektir.

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAZI SESAMOL ASETOFENON HİBRİTLERİNİN SENTEZİ VE KOLİNESTERAZ ENZİMLERİ ÜZERİNE MOLEKÜLER KENETLEME

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat GÜNEY

Jüri: Prof. Dr. Oktay TALAZ

Jüri: Doç. Dr. Ahmet Gökhan AĞGÜL

Bu tez kapsamında biyolojik ve sentetik açıdan önemli sesamol ve türevleri ile asetofenonun sahip olduğu biyolojik özelliklere binaen bazı sesamol-asetofenon hibrit moleküllerinin sentezini gerçekleştirerek ve bunların kolinesteraz enzimleri olan AChE ve BChE'ye karşı inhibisyon etkileri moleküler kenetleme ile incelenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla ilk önce sesamol asetofenon hibrit molekülleri fenasil bromür kullanılarak hibrit moleküller 2-6 molekülleri reflüks altında 5-6 gün süren reaksiyonlar sonucu sentezlenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen moleküler kolon kromatografisi ve kristallendirme yöntemi ile saflaştırılmıştır. Sesamol-asetofenon hibrit molekülleri 2-6 sentezi gerçekleştirildikten sonra bu moleküllerin kolinerjik rezervleri olan AChE ve BChE'ye karşı etkileri incelenmiştir. Daha sonra moleküllerin inhibisyon çalışmaları in siliko olarak gerçekleştirilecektir.

ABSTRACT

MASTER'S THESIS

SYNTHESIS OF SOME SESAMOL ACETOPHENONE HYBRIDS AND MOLECULAR DOCKING ON CHOLINESTERASE ENZYMES

Advisor: Prof. Dr. Murat GÜNEY

Jury: Prof. Dr. Oktay TALAZ

Jury: Doç. Dr. Ahmet Gökhan AĞGÜL

Within the scope of this thesis, it is aimed to synthesize some sesamol-acetophenone hybrid molecules based on the biological properties of sesamol and its derivatives and acetophenone, which are important in terms of biological and synthetic aspects, and to investigate their inhibitory effects against cholinesterase enzymes AChE and BChE by molecular coupling. For this purpose, firstly, sesamol acetophenone hybrid molecules were synthesized by using phenacyl bromide as a result of reactions lasting 5-6 days under reflux. The synthesis was purified by molecular column chromatography and crystallization method. After the synthesis of sesamol-acetophenone hybrid molecules 2-6, the effects of these molecules against cholinergic reserves AChE and BChE were investigated. Later, the inhibition studies of the molecules will be carried out in silico.

ÖN SÖZ ve TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim boyunca, benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, çalışmalarımın tamamlanabilmesi için her türlü şartı sağlayan ve bana her zaman her türlü desteği sunan çok değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Murat GÜNEY'e teşekkürlerimi sunarım. Kendisi, çalışmanın her aşamasında bana rehberlik etmiş ve değerli görüşleriyle tezin kalitesini arttırmıştır.

Çalışmalarım esnasında bilgisi ve tecrübesi ile yanımda olup benden sabrını ve yardımlarını esirgemeyen çok kıymetli hocam sayın Doç. Dr. Ahmet Gökhan AĞGÜL'e teşekkür ederim.

Tez çalışması boyunca NMR spektrumlarının alınmasında yardımını esirgemeyen Sayın Öğr. Gör. Ahmet ÇAĞAN'a teşekkür ederim.

Tez çalışması boyunca IR spektrumlarının alınmasında yardımını esirgemeyen değerli arkadaşım Harika AKYILDIRIMLAR'a teşekkür ederim.

Tez çalışması boyunca benden desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli arkadaşım Edibe DURU' ya teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında benden yardımını esirgemeyen ve her zaman destekleyen sevgili eşim Eyyüp BABAN'a ve eğitim hayatımın tüm süreçlerinde her türlü destekleriyle beni hiç yalnız bırakmayan canım aileme teşekkür ederim.

.../.../2025

Sibel DENİZ BABAN

İÇİNDEKİLER

BİLDİRİM	iii
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
ÖN SÖZ ve TEŞEKKÜR	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİL ve ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xii
1. HİBRİT MOLEKÜLLERİ	2
1.1. Hibrit Moleküllerinin Oluşumu	2
1.1.1. Bağlama tekniği:	2
1.1.2. Kaynaşma tekniği:.....	2
1.1.3. Birleştirme tekniği:.....	3
1.2. Farklı ilaçların haptoforik kısımlarının birleştirilmesi	4
(Strateji I)	4
1.2.1.Aynı hedef bölgeye sahip iki ilacın karıştırılması.....	4
1.2.2.Farklı hedef bölgeye sahip iki ilacın karıştırılması	5
1.3. İki veya daha fazla farklı ilacın birleşik moleküllerinin oluşturulması (Strateji II).....	5
1.3.1. Aynı etki mekanizmasına sahip iki ilacın birleştirilmesi	6
1.3.2. Farklı etki mekanizmalarına sahip iki ilacın birleştirilmesi	7
1.3.3. Belirli biyolojik dokuları hedef alan ilaçların birleştirilmesi	7
1.4. Sesamol ve Önemi	9
1.4. 1. Sesamol ve nörolojik hastalıklar	11
1.4.2. Sesamol ve Alzheimer Hastalığı	12
1.4.3. Sesamol ve Parkinson hastalığı.....	13
1.4.4. Sesamol ve Huntington hastalığı	13
2. ASETOFENON.....	18

3. KOLİNESTERAZ ENZİMLERİ	20
3.1. Moleküler (Docking) Kenetleme Çalışmaları.....	23
4. MATERYAL VE YÖNTEM.....	24
4.1. Sesamol-Asetofenon Türevleri 31,33,35,37,39'un Sentezi	24
4.1.1. Hibrit molekül 31'in Sentezi.....	24
4.1.2. Hibrit molekül 33'ün Sentezi	27
4.1.3. Hibrit molekül 35'nin Sentezi	29
4.1.4. Hibrit molekül 37'nin Sentezi	31
4.1.5. Hibrit molekül 39'un Sentezi	33
4.2. Moleküler Yerleştirme (Docking) Çalışmaları:	35
5. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	37
5.1. Kromatografik Ayırmalar	37
5.1.1. İnce Tabaka Kromatografisi	37
5.2. Spektrumlar.....	37
5.3. Hibrit Bileşikler 31,33,35,37,39'un Sentezi İçin Genel Prosedür:	37
5.3.1. 2-(benzoid)[1,3]dioksol-5-iloksi)-1-(4-florofenil)etan-1-on (31)	38
5.3.2. 2-(benzoid)[1,3]dioksol-5-iloksi)-1-(4-bromofenil)etan-1-on (33).....	39
5.3.3. 2-(benzoid)[1,3]dioksol-5-iloksi)-1-(naftalen-2-il)etan-1-on (35).....	40
5.3.4. 2-(benzoid)[1,3]dioksol-5-iloksi)-1-(4-metoksifenil)etan-1-on (37)	41
5.3.5. 2-(benzoid)[1,3]dioksol-5-iloksi)-1-feniletan-1-on (39).....	42
5.4. Moleküler yerleştirme (Docking) çalışmaları	43
5.4.1. Standart Kolinesteraz İnhibitörü	44
6. TARTIŞMA ve SONUÇ	46
KAYNAKÇA	49

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

NO	Nitrik oksit
DNA	Deoksirübo Nükleik Asit
SEL	Sesamol
MMP	Matris metalloproteinaz
LPO	Lipit peroksidasyon
ROS	Reaktif oksijen türleri
GSH	Glutasyon
MP	Miyofibriller proteinler
AD	Alzheimer Hastalığı
PD	Parkinson Hastalığı
HD	Huntington Hastalığı
NHPI	N-Hidroksilftalimid
AChE	Asetilkolinesteraz
BChE	Butirilkolinesteraz
PDB	Protein Data Bank
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
DCM	Diklorometan
EtOAc	Etilasetat
CDCl₃	Döteryumlanmış kloroform
Me	Metil

ŞEKİL ve ÇİZELGELER DİZİNİ

Şekil 1. Moleküler Hibridizasyon (Pawelczyk ve diğerleri 2016)	3
Şekil 2. Retinoid kalkon hibrit molekülü	4
Şekil 3. Pirazolin kumarin hibritleri	7
Şekil 4. Nitrik oksit (NO) salan kalkon hibriti	7
Şekil 5. Tiyazol halkasına sahip antikanser aktivesindeki moleküller	8
Şekil 6. Tiyazol parçasını içeren bazı ticari ilaçlar.....	9
Şekil 7. Sesamol ve bazı biyolojik aktiviteleri	11
Şekil 8. Sesamolün Alzheimer Hastalığı (AD) üzerindeki etkisini gösteren şematik diyagram (Liu Z ve ark. 2017)	12
Şekil 9. Sesamolün antioksidanları artırarak ve ROS'u azaltarak nöroproteksiyonunu gösteren şematik diyagram. (Liu Z ve ark. 2017)	13
Şekil 10. Monoamin oksidaz inhibitörleri olan Sesamol türevleri	15
Şekil 11. Fenolik bileşikler	16
Şekil 12. BDYMBBC'nin olası rezonans yapıları	17
Şekil 13. Asetofenon türevleri	19
Şekil 14. Süstitüe Asetofenonlar	19
Şekil 15. Ozon ile etilbenzenin oksidasyonunun reaksiyon mekanizması.	20
Şekil 16. Hibrit Molekül 31 Sentezi	24
Şekil 17. Flor türevi 31 'in ¹ H ve ¹³ C APT-NMR spektrumu (DMSO-d ₆).....	26
Şekil 18. Hibrit Molekül 33 Sentezi	27
Şekil 20. Hibrit bileşik 33 'ün ¹ H ve ¹³ C -NMR spektrumu (CDCl ₃)	28
Şekil 19. Hibrit Molekül 35 Sentezi	29
Şekil 21. Hibrit bileşik 35 'in ¹ H ve ¹³ C -NMR spektrumu (CDCl ₃)	30
Şekil 22. Hibrit Molekül 37 Sentezi	31
Şekil 23. Hibrit bileşik 37 'nin ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃)	32
Şekil 24. Hibrit molekül 39 Sentezi	33
Şekil 25. Hibrit bileşik 39 'un ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumu (CDCl ₃)	35
Şekil 26. Hibrit molekül 31 'in IR spektrumu	38
Şekil 27. Hibrit molekül 33 'ün IR spektrumu	39
Şekil 28. Hibrit molekül 35 'in IR spektrumu	40

Şekil 29. Hibrit molekül 37 'nin IR spektrumu	41
Şekil 30. Hibrit molekül 39 'un IR spektrumu	42
Şekil 31. (A ve B) Hibrit molekül 35 ile AChE (PDB: 4M0E) arasındaki 3D bağlanma pozisyonu ve (C) 2D ligand etkileşimleri	45
Şekil 32. (D ve E) Hibrit molekül 35 ile BChE (PDB: 5NN0) arasındaki 3D bağlanma pozisyonu ve (F) 2D ligand etkileşimleri	46
Şekil 33. Hibrit bileşikler (31,33,35,37,39)	47



GİRİŞ

Bu tez kapsamında biyolojik ve sentetik açıdan önemli olan sesamolün fenasil bromür kullanılarak asetofenon hibritlerinin sentezi hedeflenmiştir. Daha sonra elde edilecek kolinesteraz enzimleri üzerine inhibisyon çalışmaları gerçekleştirilecektir.

Kolinesteraz enzimlerinin inhibisyonu çalışmaları, bu enzimlerin birçok hastalığın tedavisinde hedef enzimler olması sebebi ile güncelliğini koruyan bir araştırma sahasıdır. Bununla beraber araştırmacılar kolinesteraz inhibisyonu üzerine etkili yeni tip moleküllerin sentezi içinde oldukça yoğun olarak çalışmaktadırlar.

Böylece bu çalışma kapsamında sesamol temelli fenasil bromür kullanarak kolinesteraz enzimlerinin inhibisyonu üzerine etkili olduklarının gösterilmesi sonucu kolinesteraz enzim inhibitörleri için yeni tip bir molekül sınıfı tanımlanmış olacaktır.

1. HİBRİT MOLEKÜLLERİ

Hibrit bir bileşik , en az bir kimyasal bağ ile birleştirilen iki veya daha fazla ayrı aktif yapıyı (veya yapı parçasını) birleştiren sentetik bir üründür. (Contreas ve diğerleri 2008)

Doğal veya doğal olmayan aktif bileşikleri birleştirmenin sınırsız olasılıkları, benzeri görülmemiş biyoaktiviteye ve ek bir potansiyel sinerjik etkiye sahip moleküller oluşturmak için kullanılabilir. (Morphy ve diğerleri 2008)

Hibritlerin hastalık tedavisi için kullanılması, artan çözünürlük ve bir molekülde çeşitli etki mekanizmaları gibi çeşitli avantajlar sunabilir. Bu yaklaşım, afinite ve seçicilik gibi belirli biyolojik özellikleri optimize etmek için kullanılabilir.

Aynı zamanda bileşenlerinkinden farklı yeni biyolojik aktiviteler üretmek için de kullanılabilir. Belirgin biyolojik aktivite sergileyen doğal ürünlerin büyük potansiyeli nedeniyle, bunlar hibrit moleküllerdeki ana bileşen kaynaklarından biri olmuştur ve pratikte en az bir hibrit fragmanın doğal olması gerekir. (Pawelczyk ve diğerleri 2016)

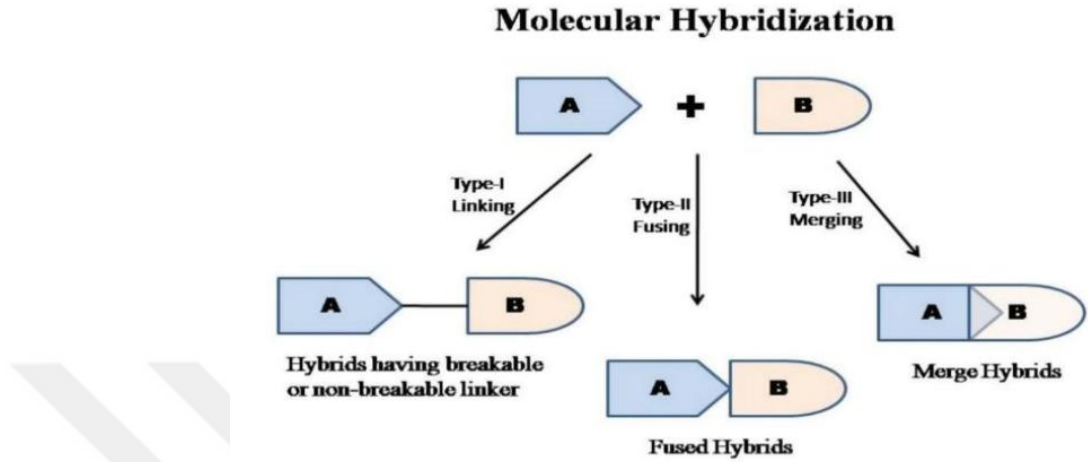
Hibrit ilaçlar, farklı hedefler veya farklı bir mekanizma aracılığıyla etki eden moleküllerin birleştirilmesiyle elde edilebilir. Bu hibritler, molekülün her hedefe kolayca erişebileceği ve elde edilen hedef üzerinden karşı saldırı yapabileceği kadar esnek bir şekilde harmanlanır. (Belluti ve, 2010)

1.1 Hibrit Moleküllerinin Oluşumu

1.1.1 Bağlama tekniği: Bu teknik iki farmakoforun esnek bir bağlayıcı veya aralayıcı aracılığıyla bağlanmasına odaklanır. Bölünebilir bağlantı, ilacın aktif kısmını spesifik hedef bölgesinde serbest bırakırken, bölünemeyen bağlantı terapötik etki elde edilene kadar her iki farmakoforuda tutar.

1.1.2 Kaynaşma tekniği: Burada moleküler hibritlerin hazırlanması iki biyoaktif farmokoforun kovalent olarak bağlanması yoluyla yapılır.

1.1.3 Birleştirme tekniği: Birleştirme hibritlerinin yapısında bazı ortak parçaların bulunması gerekir. Bağlayıcı ve kaynaşmış hibrit içeren hibritlerle karşılaştırıldığında boyutları küçüktür.



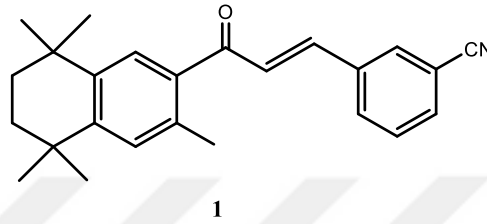
Şekil 1. Moleküler Hibridizasyon (Pawelczyk ve diğerleri 2016)

Hibrit ilaç tedavisinin , aşağıdaki gibi özetlenen avantajları nedeniyle her zaman tek ilaç tedavisinden daha iyi olduğu bulunmuştur (Kucuksayan ve Ozben, 2019).

- (1) Hibritin harekete geçmesi için ideal zamanlama penceresi
- (2) Ayrı ilaçların eş zamanlı kullanımına kıyasla hibritlerin geliştirilmiş sinerjik etkisi
- (3) Hibrit moleküle dahil edilmesi nedeniyle sınırlı ilaç direnci riski elde edilmesi
- (4) Hibritlerin geliştirilmiş farmakokinetik özellikleri
- (5) Birden fazla etkenin uygulanmasına kıyasla azalmış toksik yan etkiler
- (6) Tedaviye yönelik hasta uyumluluğunun iyileştirilmesi
- (7) Tedavi maliyetinin düşürülmesi

Aşağıda açık yapısı verilen Retinoid kalkon hibrit molekülü (Şekil 2), birleştirme yöntemiyle elde edilmiş hibrit moleküllerine verilebilecek bir örnek

olarak karşımıza çıkmıştır. Bu melezlerde beksoreten ve kalkon kısmının retinoid kısmı olan iki güçlü antikanser moleküler varlığı birbirine kaynaştırılmıştır. Melezler, kolon adenokarsinomu HT-29 hücre hattına karşı düşük mikromolar aralıkta antikanser etki göstermektedir. (Mizuno ve diğerleri, 2010)



Şekil 2. Retinoid kalkon hibrit molekülü

Anti kanser ilaçların dizaynında Fortin ve arkadaşlarına göre 2 strateji mevcuttur. (Fortin ve Bérubé, 2013). Bu stratejiler:

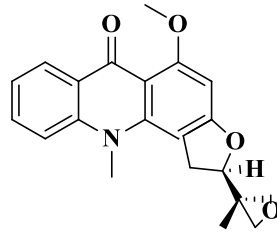
1.2. Farklı ilaçların haptoforik kısımlarının birleştirilmesi (Strateji I)

Bu yaklaşımda, farklı ilaçların haptoforik kısımları birleştirilerek yeni antikanser hibritleri elde edilir. Haptoforik kısımların birleştirilmesi, moleküler yapının biyolojik hedefine ulaşana kadar afinitesini ve gücünü koruyacağı şekilde yapılır. Aynı hedef bölgeye sahip iki ilacın karıştırılmasında farklı ilaçların haptoforik kısımları birleştirilerek yeni antikanser hibritleri elde edilir. Haptoforik kısımların birleştirilmesi, moleküler yapının biyolojik hedefine ulaşana kadar afinitesini ve gücünü koruyacağı şekilde yapılır. Bu yaklaşım, iki alt kategoriye daha ayrılmıştır.

1.2.1. Aynı hedef bölgeye sahip iki ilacın karıştırılması

Bu yaklaşımda, farklı ilaçların haptoforik kısımları birleştirilerek yeni antikanser hibritleri elde edilir. Haptoforik kısımların birleştirilmesi, moleküler yapının biyolojik hedefine ulaşana kadar afinitesini ve gücünü koruyacağı

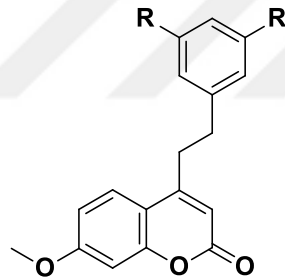
şekilde yapılır.(Fox ve diğerleri, 2003).Epoksifuroakridon melezlerini örnek olarak verebiliriz. (Nguyen ve diğerleri, 2009).



Epoksifuroakridon

1.2.2.Farklı hedef bölgeye sahip iki ilacın karıştırılması

Hibrit ilaçlar, farklı hedefler veya farklı bir mekanizma aracılığıyla etki eden moleküllerin birleştirilmesiyle elde edilebilir. Bu hibritler, molekülün her hedefe kolayca erişebileceği ve elde edilen hedef üzerinden karşı saldırı yapabileceği kadar esnek bir şekilde harmanlanır. Stilben kumarin örnek olarak karşımıza çıkmaktadır. (Belluti ve diğerleri, 2010).



stilben kumarin hibritleri

1.3. İki veya daha fazla farklı ilacın birleşik moleküllerinin oluşturulması (Strateji II)

İkinci yaklaşım, bağlayıcı veya aralayıcıların yardımıyla iki veya daha fazla ilacın birleştirilmesiyle ilgilenir. Bu kategorideki bileşikler ayrıca kombine moleküller olarak da tanınır ve bağlantı, ayrılabilir veya ayrılamaz bir bağlantı yoluyla yapılabilir.

Ayrılmaz bağ perspektifi, farklı moleküllerin biyolojik hedeflerine ulaşana kadar biyolojik özelliklerini ve etkinliklerini koruyabilme yeteneğine dayanır.

Öte yandan, ayrılabilir bağ yaklaşımı, etki bölgesinde geçerli olan fizyolojik koşullar altında iki aktif molekülün veya bir aktif molekülün salınmasına dayanır.

Antikanser ilaçların zayıf farmakokinetik özelliklerini iyileştirmek veya terapötik varlıkların genellikle moleküller arasına ester, amid veya karbamat bağları dahil edilir.

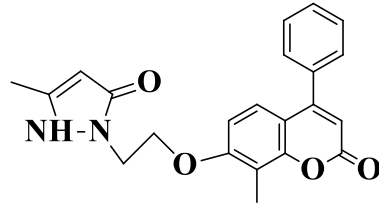
Dahası, kanser hücrelerine karşı seçiciliği ve özgüllüğü iyileştirmek için, produg yaklaşımı da iki aktif ilacı doğrudan hedeflenen bölgelere salan bir tarzdadır (örneğin, prostat kanseri için fosforile dietilstilbestrol (DES) proilaçlar. (Fortin ve Bérubé, 2013).

Bu kombinasyon stratejisi ayrıca aşağıdaki gibi üç alt stratejiye ayrılır:

1.3.1. Aynı etki mekanizmasına sahip iki ilacın birleştirilmesi

Bunda, aynı etki mekanizmasına sahip olan kısımlar, ortak hedefe yönelik etkinlik ve afiniteyi artırmak için bir araya getirilerek birleşik moleküller oluşturulur. Moleküller, ilacın etki alanı etkilenmeyecek şekilde bir araya getirilir ancak en sonunda elde edilen hibrit çok yönlü olur. Örnekler şunlardır:

Pirazolin-kumarin hibritleri Bu melezler, birleştirici olarak bir asetoksi grubu kullanılarak pirazolin-5-on heterosiklik halkanın kumarin kısmıyla bağlanmasıyla hazırlandı (5), amaç çeşitli kanser türevlerinde geiparvarin (kumarin türevi) benzeri antikanser aktivitesi elde etmekte hücre hatları. Bu melezlerin farklı kanser hücre hatlarında orta düzeyde antikanser aktivitesi gösterdiği bulundu. (Ismail ve ark., 2010)

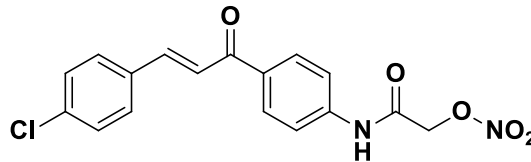


Pirazolin kumarin hibritleri

Şekil 3. Pirazolin kumarin hibritleri

1.3.2. Farklı etki mekanizmalarına sahip iki ilacın birleştirilmesi

Bu kombine moleküller, çoklu biyolojik hedeflere karşı koymak için hazırlanmıştır. Bu stratejinin amacı, güçlü, etkili ve kullanışlı bir terapötik hibrit elde etmektir. Bu, farklı mekanizmalar aracılığıyla tümör hücrelerine sinerjik bir yaklaşımdır. Bu melezlere Nitrik oksit (NO) salan kalkon hibritini örnek verebiliriz. Tümör hücrelerindeki antikanser aktivitesinin NO salınımı yoluyla sağlandığı ve metastazı da önleyebileceği bulunmuştur. NO salgılayan gruba sahip kalkon hibritlerinin çeşitli hücre hattı panelleri üzerinde incelendiğinde kanser hücrelerinin çoğalmasını etkili bir şekilde engellediğini göstermektedir (Mourad ve ark., 2012).



Nitrik oksit kalkon hibriti

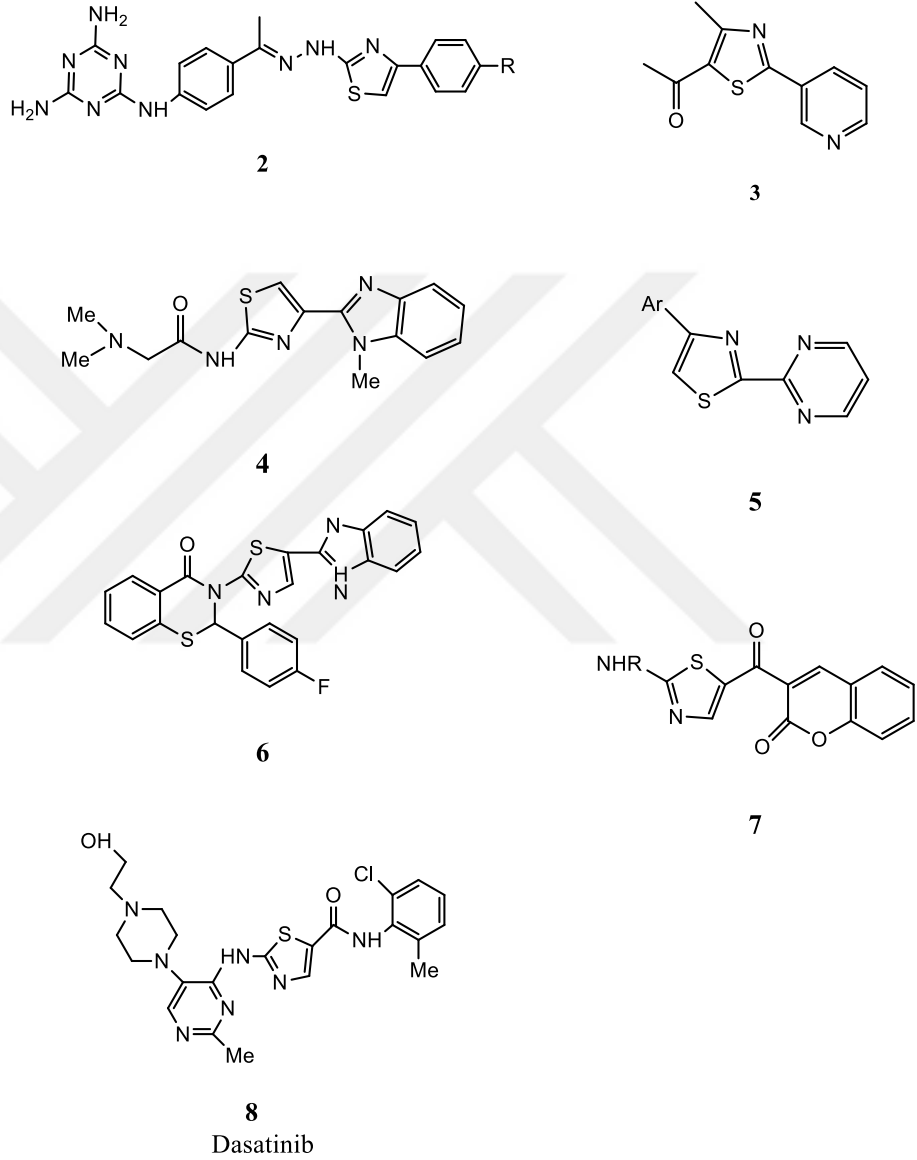
Şekil 4. Nitrik oksit (NO) salan kalkon hibriti

1.3.3. Belirli biyolojik dokuları hedef alan ilaçların birleştirilmesi

Bu kombine moleküler strateji, etkilenen dokuları spesifik olarak hedef alan iki farklı ilacın yeni antikanser hibritlerini sentezlemek için kullanılır. Bu yaklaşım kullanılarak hazırlanan hibritler oldukça spesifik, etkili ve daha az toksiktir.

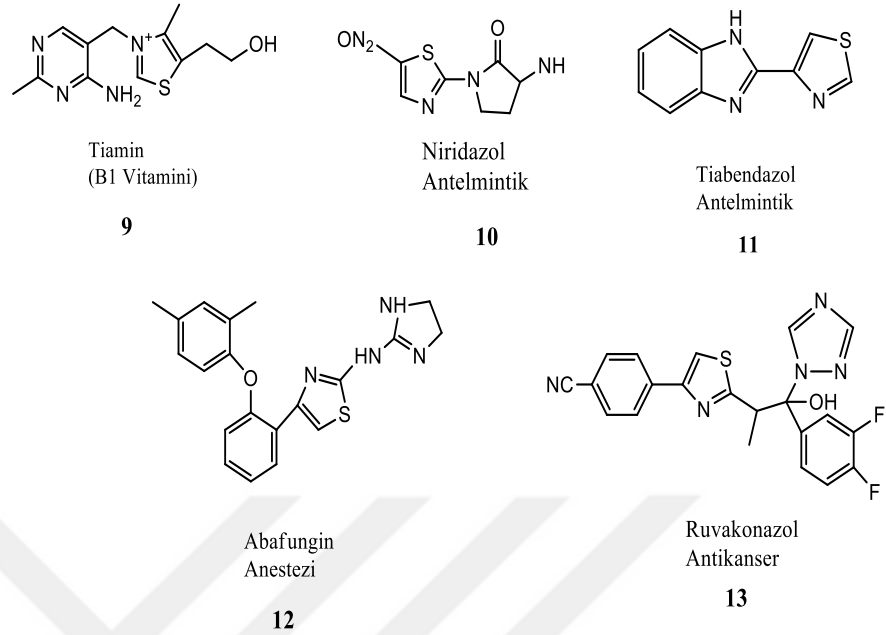
Kanser, DNA hasarının hücrelerde birikmesi ve bunun sonucunda hücrelerin düzensiz büyümesi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Kanser dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından biri olup hastalıklara bağlı can

kayıplarının önde gelen nedenlerinden biridir. Anti kanser aktivite çalışmalarında tiyazol ve biyoaktif çekirdek içeren hibrit bileşikler önemli rol oynar.Şekil-5 te gösterilen bazı tiyazol halkasına sahip antikanser aktivesindeki moleküller çeşitli hibrit bileşiklerin arasında gösterilmektedir. (Gümüş ve diğerleri, 2019)



Şekil 5. Tiyazol halkasına sahip antikanser aktivesindeki moleküller

Aşağıda hibrit molekülleri ticari olarak satılan ilaç moleküllerine bazı örnekler verilmiştir. Tiabendazol antimintik etkiye sahip bir hibrit ilaç molekülü olarak karşımıza çıkmıştır. (Gümüş ve diğerleri, 2019)



Şekil 6. Tiyazol parçasını içeren bazı ticari ilaçlar

1.4. Sesamol ve Önemi

$C_7H_6O_3$ moleküler formülü ve 138.12 g/mol mol kütlesi olan sesamol, susam yağında bulunan belirgin bileşiklerden biridir ve çalışma için seçilmesi çeşitli faktörlere bağlıdır.

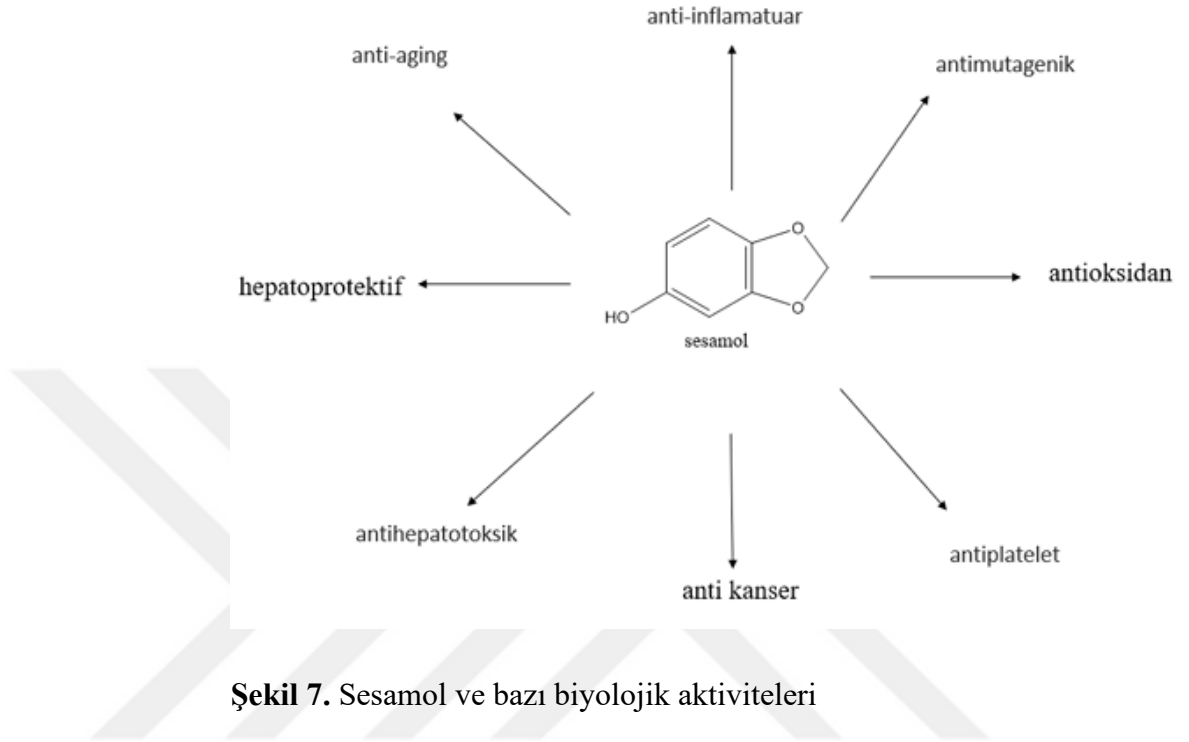
Susam yağının tüm bileşenleri (sesamin, sesamolin ve sesamol) arasında sesamol, zeytin, fıstık ve soya fasulyesi yağları gibi diğer bitkisel yağlara kıyasla susam yağının oksidatif bozulmaya karşı yüksek direncinden sorumludur (Mujtaba ve ark. , 2020). Bu bitkinin tohumları Gingelly, til ve benne gibi farklı isimlerle bilinirler ve oksidasyon ve bozulmayı önleme yeteneklerinden dolayı “yağ tohumlarının kraliçesi” olarak anılırlar (Pathak ve ark., 2007). Susam tohumlarından (*Sesamum indicum*) izole edilen belirgin bir koku bileşenine sahip yağda çözünen bir lignan olan Sesamol (3,4-metilendioksifenol) , besleyici olduğu kadar tıbbi değeriyle de iyi bilinmektedir (Chen ve ark., 2011); (Liu ve ark., 2017).

Bu, antioksidan, kemoprevansiyon, antimutajenik ve antihepa-toksik gibi yararlı etkilerle ilişkilidir. Ek olarak, insan kolon kanseri hücreleri, mide

kanseri hücreleri, cilt kanseri hücreleri ve kemirgen leydig tümör hücreleri dahil olmak üzere çeşitli kanser hücrelerinde apoptozu tetiklediği gösterilmiştir ((Kapadia ve ark., 2002); (Geetha ve ark. , 2015)).

Sesamol (SEL), susam tohumlarında, Piper cubeba'da (Jayaraj ve diğerleri, 2020) ve susam yağında (Majdalawieh ve Mansour, 2019) bulunan hayati doğal fenolik bileşiklerden biridir . SEL'in bilimsel adı Sesamum indicum'dur (Andargie ve diğerleri, 2021), Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği'nin (IUPAC) adı ise 3, 4-metilendioksifenoldür. SEL, çok çeşitli sağlık geliştirici ve besleyici özelliklere sahip güvenli, toksik olmayan bir ajandır (Bosebabu ve diğerleri, 2020). SEL'in antikanser (Majdalawieh ve Mansour, 2019), hipolipidemik ve hipokolesterolemik (Majdalawieh ve ark., 2023), kardiyoprotektif, antiinflamatuvar, antiplatelet, radyoprotektif, antiülser, yaşlanma karşıtı, antidepresan, antikonvülsan, antianksiyolitik, antimikrobiyal, matris metalloproteinaz (MMP'ler) inhibisyonu, hepatoprotektif ve antihipertansif (Bosebabu ve diğerleri, 2020), yaralanma iyileşmesi (Wang ve ark., 2022) ve yüz beyazlatma etkileri (Cho ve ark., 2008) gibi çeşitli farmakolojik aktiviteleri bildirilmiştir. Bununla birlikte SEL, hidroksil radikal ilişkili lipit peroksidasyonunu (LPO) inhibe ederek gastrik mukozal hasarı azaltarak deney hayvanları üzerinde gastroprotektif bir etkiye sahiptir (Hsu ve ark., 2008). Ayrıca, SEL deney hayvanlarında LPO seviyelerini azaltarak ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu düşürerek nöroprotektif aktivite göstermiştir. SEL ayrıca serbest radikal aracılı hasarı önleyen glutatyonun (GSH) doku seviyelerini artırarak antioksidan etki göstermiştir (Narasimhan ve ark., 2011). SEL, oksidatif stresi azaltan LPO düşürme potansiyeline ve radikal temizleme yeteneğine sahiptir (Abdel-Wahab ve ark. , 2003). Kaslardaki toplam protein içeriğinin yaklaşık %55-60'ını oluşturan miyofibriler proteinler (MP'ler), jelleşme, yapışma ve emülsifiye olma gibi kasın çoklu işlevsel özelliklerini belirlemek için kas proteinlerinin baskın bileşenidir ve bu nedenle MP'ler nihai et ürünlerinin dokusal, organoleptik ve besinsel niteliklerinde önemli roller oynar. Yağda çözünen bir lignan olan sesamol, susam tohumu yağının bir bileşenidir ve antioksidan, anti-mutasyonel, anti-bakteriyel ve anti-kanser aktiviteleri gibi potansiyel sağlık

yararlarına sahip olduğu iyi belgelenmiştir. Sonuç olarak, bu olağanüstü özellikler sesamolün et ürünlerinde geliştirilmesini ve uygulanmasını garanti eder.



Şekil 7. Sesamol ve bazı biyolojik aktiviteleri

Sesamol nörolojik hastalıklarda karşımıza çıkmaktadır. Bu etki aşağıda ifade edildiği gibi detaylı bir şekilde açıklanmıştır. (Liu Z ve ark. 2017)

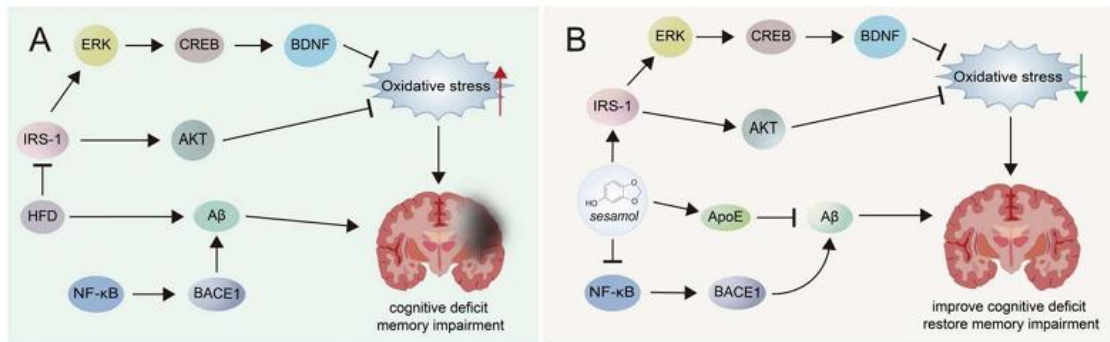
1.4.1. Sesamol ve nörolojik hastalıklar

En yaygın nörodejeneratif hastalıklar AD, Parkinson hastalığı (PD) ve Huntington hastalığıdır (HD). Bu nörolojik hastalıklar oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon gibi ortak patofizyolojik fenomenleri paylaşır. Oksidatif stres ayrıca TBI'dan sonra doku hasarına ve bilişsel bozukluğa katkıda bulunan önemli bir unsurdur. Bu nedenle antioksidan ajanlar oksidatif stresi azaltarak beynin düzgün çalışmasını desteklemede hayati bir rol oynar. Sesamol, proinflamatuvar sitokinleri azaltarak ve antioksidan enzim seviyelerini artırarak oksidatif stresi azaltarak ve bilişsel gerilemeyi iyileştirerek kronik yorgunlukla ilişkili bilişsel bozukluğu iyileştirebilen bir polifenol türüdür. Dahası, sesamol oksidatif stresi inhibe ederek kronik aralıklı hipoksiye maruz

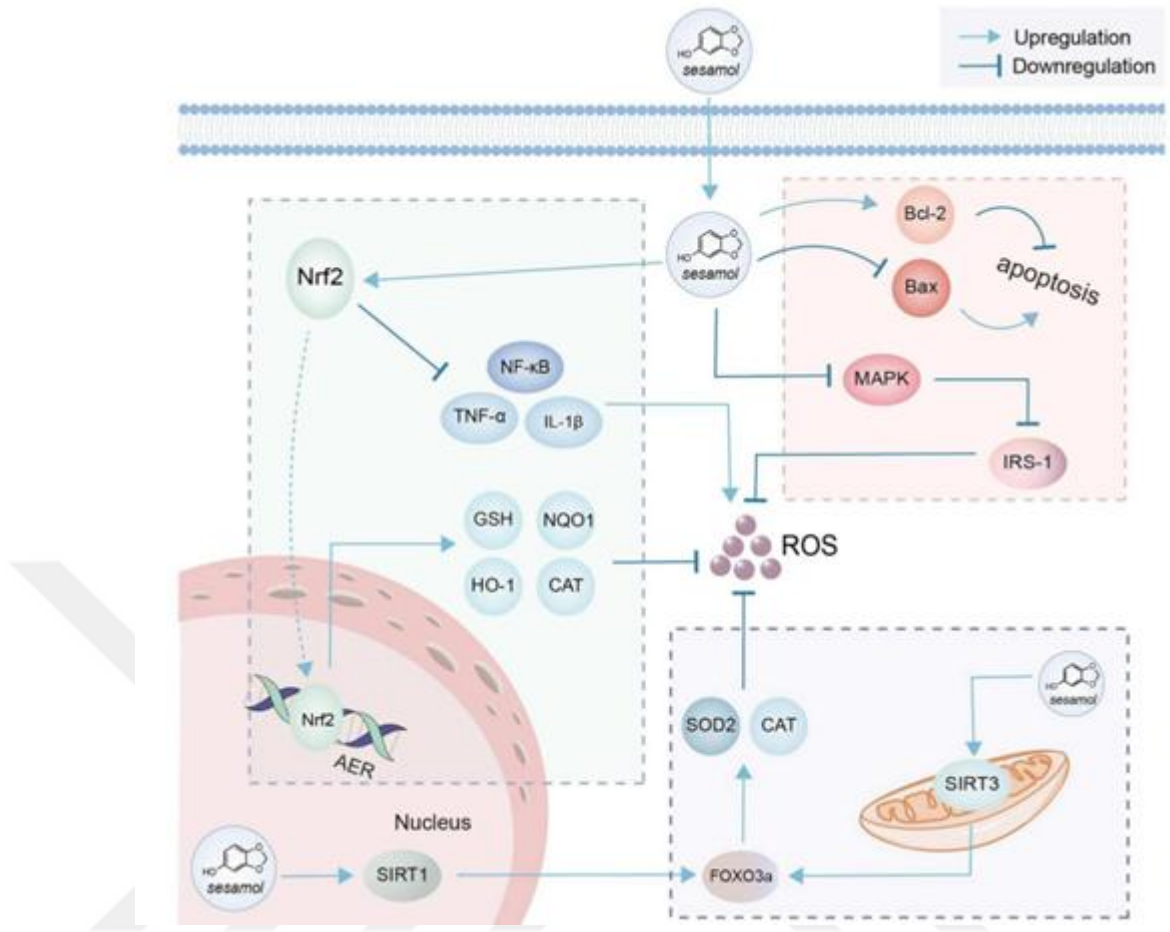
kalmanın neden olduğu bilişsel bozuklukları iyileştirebilecek etkiye sahiptir. Bu nedenle, sesamol oksidatif stresi düzenleyerek ve bilişsel ve hafıza bozukluğunu iyileştirerek CNS üzerinde nöroprotektif bir etki göstermektedir.

1.4.2. Sesamol ve Alzheimer Hastalığı

AD, esas olarak hafıza ve bilişsel yeteneklerin bozulmasıyla bilinen en yaygın nörolojik hastalık olarak kabul edilir. İki ana patolojik özelliği, β -amiloid ($A\beta$) nöronal plakları ve hiperfosforile tau'nun nörojenik lif düğümleridir. $A\beta$ 'nin baskın izoformları $A\beta$ 40 ve $A\beta$ 42'dir. Serebral amiloid anjiyopatisi, esas olarak daha kısa olanının varlığıyla karakterize edilir. Sesamol, nöroinflamatuvar yanıtı engelleyebilen ve azaltabilen güçlü bir antioksidan kapasiteye sahiptir. Ek olarak, sesamol yüksek yağlı diyetin (HFD) neden olduğu hafıza ve öğrenme bozukluklarıyla mücadelede çok önemlidir. Sesamolün bu özelliklerinden dolayı Alzheimer hastalığının tedavisinde önemi çokça fazladır.



Şekil 8. Sesamolün Alzheimer Hastalığı (AD) üzerindeki etkisini gösteren şematik diyagram (Liu Z ve ark. 2017)



Şekil 9. Sesamolün antioksidanları artırarak ve ROS'u azaltarak nöroproteksiyonunu gösteren şematik diyagram. (Liu Z ve ark. 2017)

1.4.3. Sesamol ve Parkinson hastalığı

PD klinik olarak motor gerilik, hareketsiz titreme, duruş ve yürüyüşte değişiklikler ile tanınır. PD'nin klasik motor semptomları, substantia nigra'nın dejenerasyonu ve striatumdaki dopamin tükenmesiyle ilişkilidir. PD'nin patolojik fenomeni olan oksidatif stres, substantia nigra dejenerasyonunda karmaşık bir rol oynar. Benzer şekilde, PD'deki oksidatif stres nedeniyle, birçok çalışma PD tedavisi için antioksidan takviyelerinin potansiyel faydalarını vurgulamaktadır. Sesamolün bu durumu yapılan çalışmalarda tersine çevirebildiği gösterilmiştir. Nöronal dejenerasyonu azaltmakla birlikte nöronal morfolojik anormallikleri iyileştirmiştir.

1.4.4. Sesamol ve Huntington hastalığı

Nadir görülen bir otozomal dominant nörolojik hastalık olan HD, HD geninin sitozin-adenin-guanin kodlama bölgesindeki trinükleotid tekrar

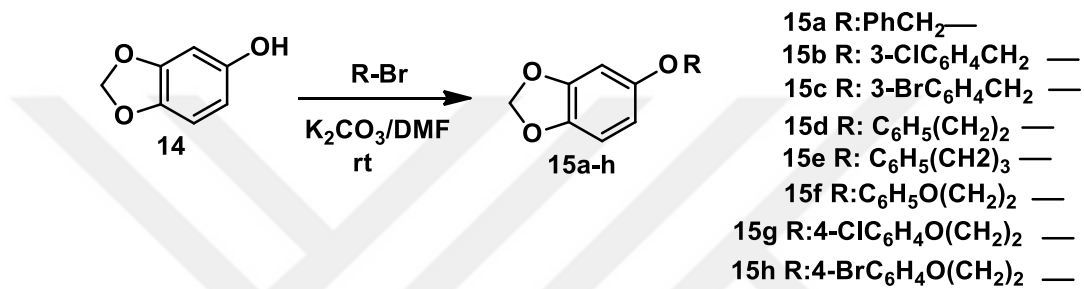
amplifikasyonundan kaynaklanır. HD'nin başlıca patolojik belirtileri ilerleyici hareket bozuklukları, zihinsel semptomlar ve bilişsel bozukluklardır. Oksidatif stresin HD ile karmaşık ve yakın bir ilişkisi vardır. Deneysel çalışmalar, HD'de lipid peroksit belirteci malondialdehit (MDA) seviyelerinde önemli bir artış olduğunu göstermiştir. Araştırma, sesamol uygulamasının MDA ve nitriti önemli ölçüde azalttığını ve HD model sıçanlarının beynindeki antioksidan enzimler GSH, süperoksit dismutaz (SOD) ve CAT, sonuç olarak oksidatif zararı azaltır ve bilişsel bozukluğu iyileştirir.

Sonuç olarak sesamolün nörolojik bozukluklardaki güçlü antioksidan özellikte olması ve bu özelliklerde rol oynayan altta yatan mekanizmalar incelenmesi, böylece sesamolün nörolojik hastalıklardaki tıbbi vaadi konusunda yepyeni bakış açıları sunulmaktadır.

İltihaplanma, canlı bir hücrenin biyolojik reaksiyonudur. bir yaralanmaya tepki olarak kan damarlarına bağlanır (John ve Shobana, 2012). İltihaplanma, etkilenen bölgede semptomlara neden olabilir. İltihaba yanıt olarak, bu bağışıklık savunma hücreleri, iltihabı uyaran eikozanoidler, vazoaktif aminler ve peptitler, sitokinler gibi spesifik maddeler salgılar ve akut faz proteinleri. Bu maddeler inflamatuvar süreçte rol oynar ek doku hasarını önleyerek ve nihayetinde yol açarak süreci hızlandırır (Abdulkhaleq ve diğerleri, 2018). . Antikor ilaçları, özel inflamatuvar sitokinleri hedeflemekten ve fazla bağışıklık komplekslerini ortadan kaldırmaktan sorumludur; Bu ilaçların uzun süreli kullanımı potansiyel olarak ilaç direncinin gelişmesine neden olabilir (Chi ve ark., 2023). Bitkiler, eski zamanlardan beri hastalıkların ve durumların terapötik yönetimi için yaygın olarak kullanılmaktadır. (Abate ve diğerleri, 2021). Pedaliaceae familyasının bir üyesi olan Sesamum indicum Aile, en eskilerden biri olan önemli bir yağ tohumudur. insanlar tarafından yiyecek ve ilaç olarak kullanılır (Mili ve diğerleri, 2021). Bu Bitkinin yaprakları ve tohum yağı, terapötik potansiyele sahip olan başlıca kısımlardır (Sarma ve diğerleri, 2020). Susam yağı uzun zamandır sağlık geliştirici nitelikleriyle tanınmaktadır ve daha yakın tarihli araştırmalar susam yağının polifenolik bileşenlerinin çeşitli terapötik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. En güçlü ve en aktif bileşenlerden biridir tıbbi etkilerine katkıda bulunan susam

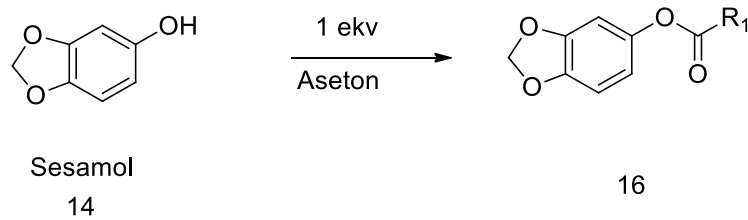
yağının (Jacklin ve diğerleri, 2003). Canlı üzerinde yapılan bir araştırma, susam yağının fareler üzerinde analjezik ve antiinflamatuvar özelliklerini ortaya koymuştur (Monteiro ve ark., 2014).

Tüm bu özelliklere binaen Sesamol türevleride araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Örneğin Engelbrecht ve grubu bazı sesamol türevleri sentezleyerek bunların psikiyatrik ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde hedef enzim olan MAO (Monoamin oksidaz) üzerine inhibisyon etkilerini incelemiştir (6).

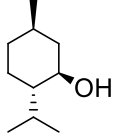


Şekil 10. Monoamin oksidaz inhibitörleri olan Sesamol türevleri

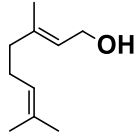
Damiens ve grubu ise Sesamol terpenleri sentezleyerek bunların buğday patojeni *Zymoseptoria tritici*'ye karşı umut verici biyolojik kaynaklı bitki koruma bileşikler olduğunu ve yaklaşık 10 µg/mL IC₅₀'si ve insan hücrelerine karşı sitotoksitenin tamamen yokluğu ile sesamol esterlerinin umut verici antifungal ajanlar olduğunu belirtmişlerdir.



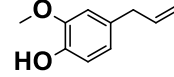
Aşağıda açık yapıları ve doğal kaynakları verilen fenolik bileşikler ve terpenler deneyerek bunlar içerisinde sesamolün umut verici olduğunu ve bunun üzerine terpenleri sentezleyerek Damiens ve grubu bunların *Zymoseptoria*'ya karşı umut verici olduğunu ifade etmişlerdir.



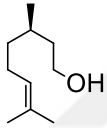
Mentol
17



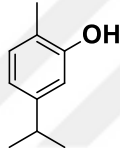
Geraniol
18



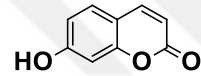
Öjenol
19



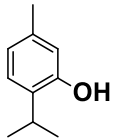
Sitronelol
20



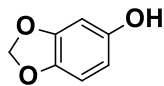
Karvakrol
21



Semsiyegiller
22



Timol
23

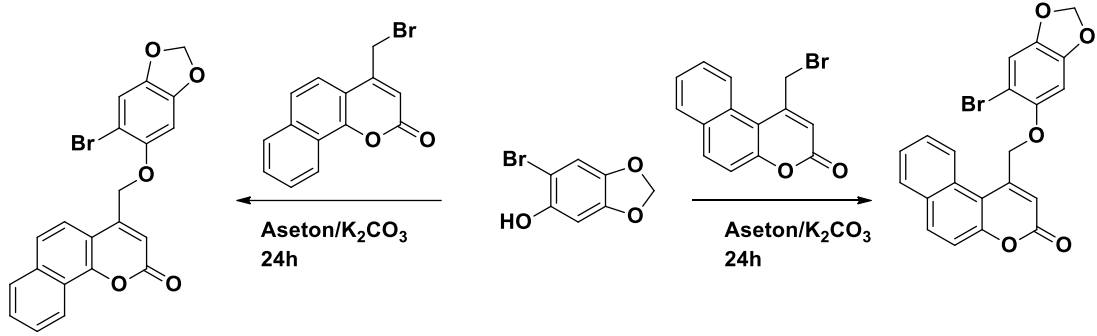


Sesamol
14

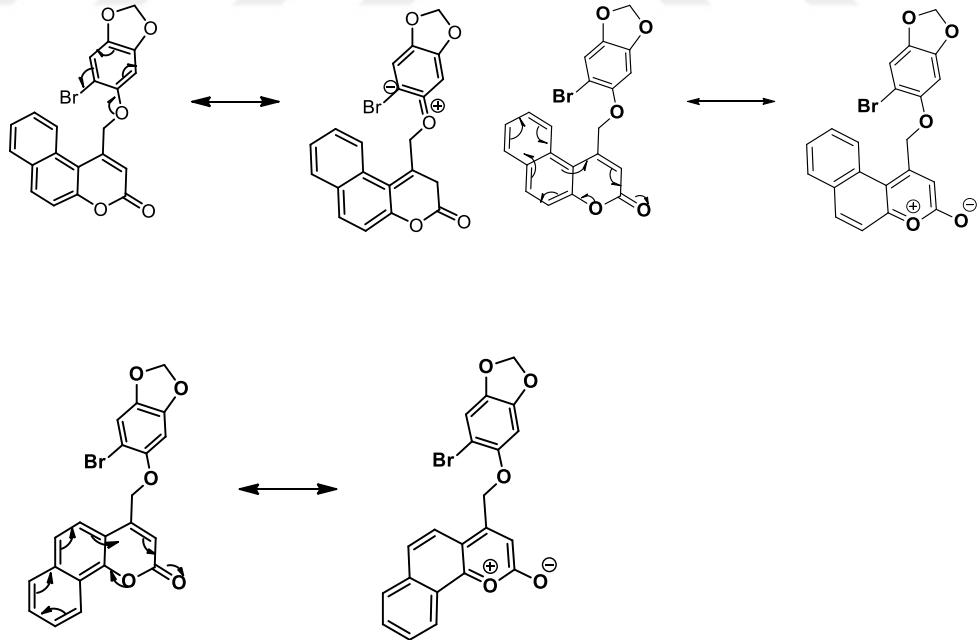
Şekil 11. Fenolik bileşikler

Madar ve çalışma arkadaşları optik özellikleri için benzokumarin sesamol hibritlerini sentezlemişlerdir. Olası rezonans yapıları üzerinden pek

çok optik özelliklerin değişimine sebep olduğunu bu rezonans yapılarına bağlamışlardır.

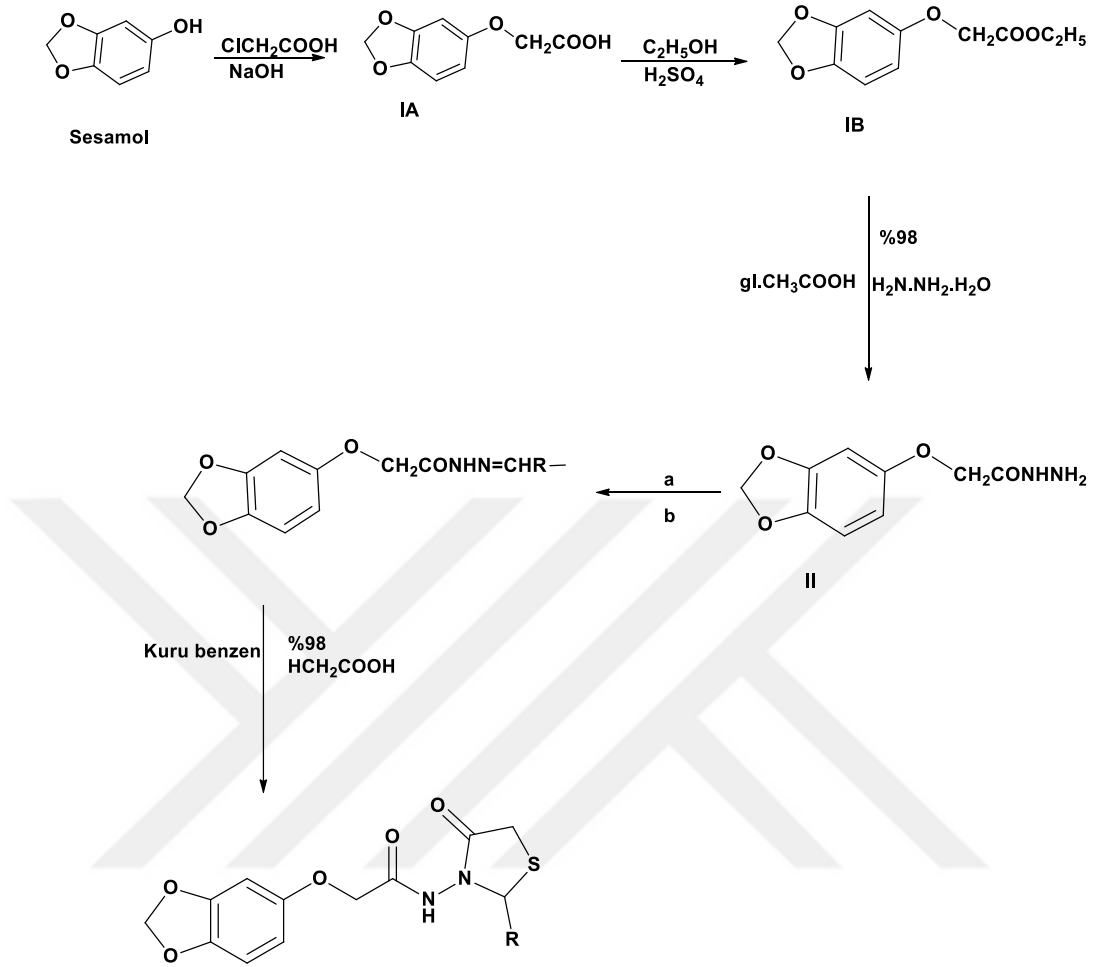


Bu hibrit moleküllerin sentezini bazık ortamda aseton içerisinde gerçekleştirmişlerdir. Yapmış oldukları deneylere dayanarak floresans özellikteki bu boyar maddelerin güneş panellerini sentezinde ve kemo sensör olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Molekülün uyarılması Dipol momentin artması ile sonuçlanır ve bu duruma aşağıda verilen molekülün rezonans yapıları da katkıda bulunmaktadır.



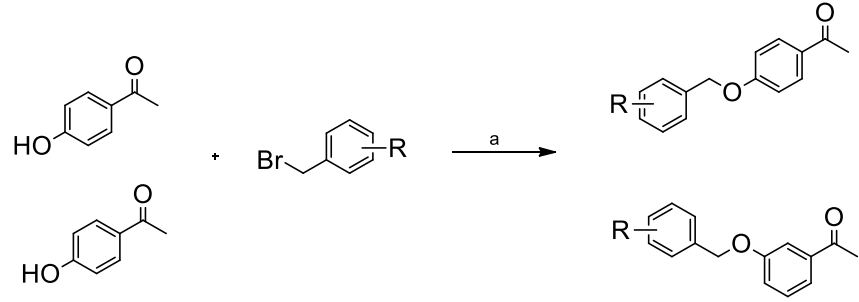
Şekil 12. BDYMBBC'nin olası rezonans yapıları

Kumar ve arkadaşları ise Sesamol tiyazolidin-4-on hibrit bileşiklerini sentezleyerek anti kanser ve anti oksidan özelliklerini incelemişlerdir (9).



2. ASETOFENON

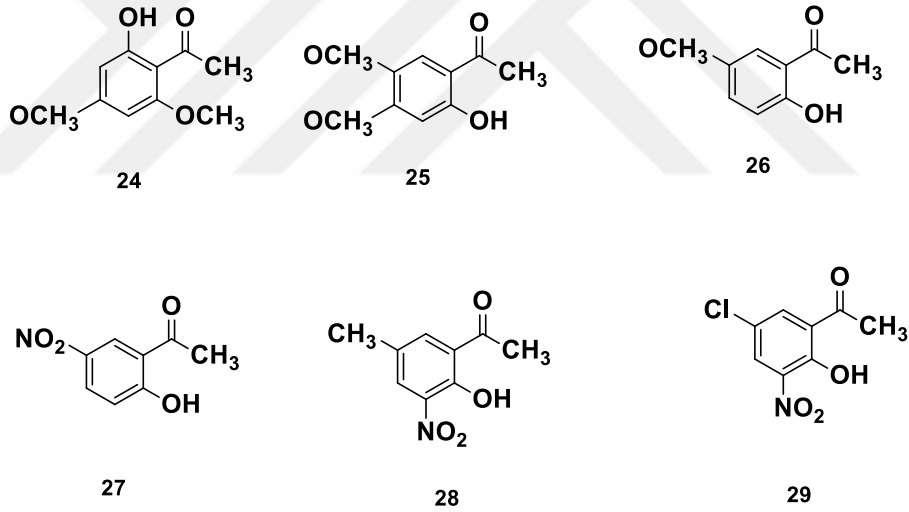
Asetofenon ve analogları birçok gıda ve bitkide bulunan doğal olarak oluşan bileşiklerdir. Asetofenon, etilbenzenin etilbenzen hidroperoksit'e yükseltgenmesinin bir yan ürünü olarak geri kazanılır. Wang ve grubu ise asetofenon türevleri sentezleyerek bunların Monoamin oksidaz B üzerine inhibisyon çalışmalarını gerçekleştirmiş ve bunların nanomolar seviyede etkin olduklarını ifade etmişlerdir. (Wang ve ark., 2005)



a) Reaktifler ve koşullar: K_2CO_3 , CH_3CN , reflüks, 8 saat.

Şekil 13. Asetofenon türevleri

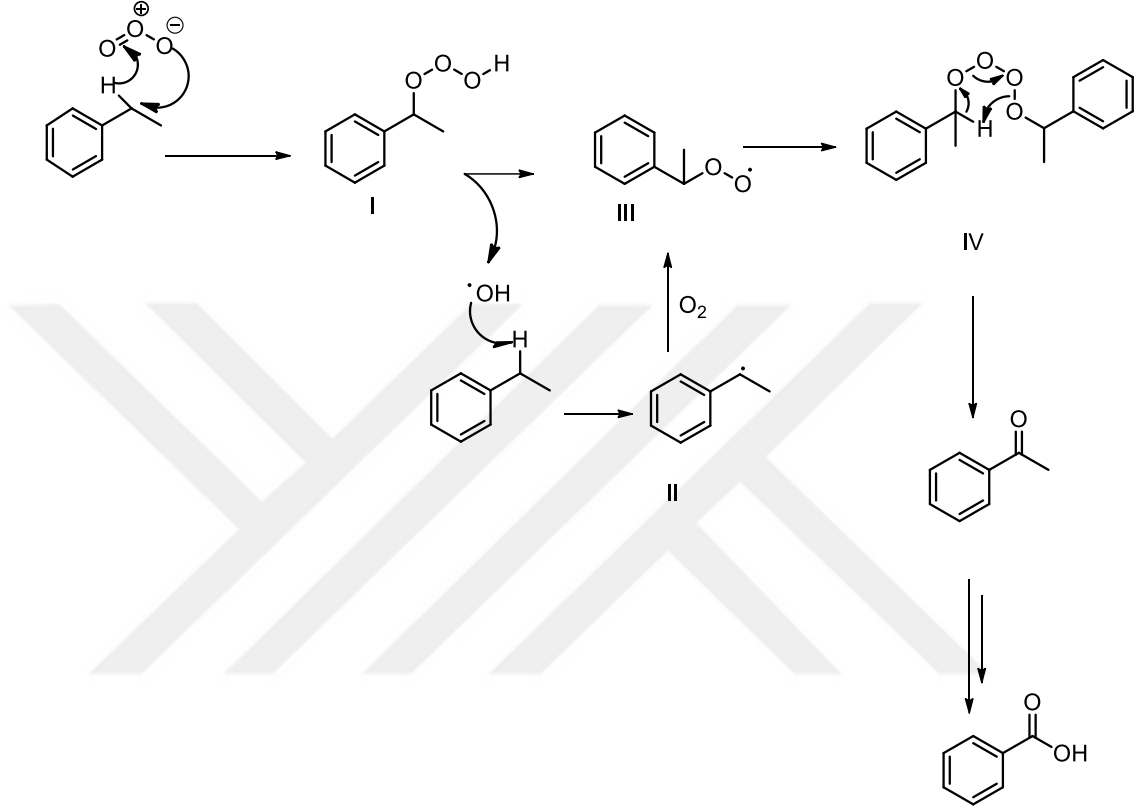
Aşağıda açık yapılara verilen asetofenon türevlerinin ise in hidro olarak bazı metabolik enzimlerinin üzerine ve alfa glikosidaz enzimlerinin üzerine inhibisyonları çalışılmıştır. Tüm bu inhibisyon çalışmalarının sonucunda da elde ettiği moleküllerin yeni antiglokom, antiseptik, antimelanojen gelişiminde kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. (Tao ve ark., 2013)



Şekil 14. Sübstitüe Asetofenonlar

Asetofenon, ilaç, pigment ve koku üretiminde çeşitli uygulamalara sahip değerli bir kimyasal hammaddedir. Asetofenon üretmek için etilbenzen oksidasyonu ince kimya endüstrisi için çok önemlidir. Zhang ve arkadaşları 0,3 MPa ve 100 C'de 5 saat boyunca etil-benzen oksidasyonu yoluyla N-hidroksilftalimid (NHPI) kullanarak %71,5 verimle asetofenon sentezlediler . Wang ve arkadaşları , silika jel üzerinde kobalt porfirini immobilize etmek için etilbenzen oksidasyonu için bir koordinasyon yöntemi kullandılar ve 120 C'de

12 saat sonra %25,5 verimle asetofenon elde ettiler. Asetofenon, normal basınç ve sıcaklık koşulları altında ozon kullanılarak etil benzenin seçici oksidasyonu yoluyla sentezlendiği görülmüştür.



Şekil 15. Ozon ile etilbenzenin oksidasyonunun reaksiyon mekanizması.

3. KOLİNESTERAZ ENZİMLERİ

Enzimler, canlı metabolizmasında gerçekleşen biyokimyasal reaksiyonların büyük çoğunu katalize eden, genellikle protein yapısında olan biyolojik moleküllerdir (Keha ve Küfrevioğlu, 2005; Berg et al., 2014). Bu moleküller, reaksiyon hızını artırarak enerji gereksinimini azaltan yüksek derecede spesifik katalizörler olarak işlev görür (Keha ve Küfrevioğlu, 2005). Enzimler, yaşamın devamlılığı için gerekli olan hemen hemen tüm kimyasal süreçleri düzenler ve bu süreçlerin belirli bir homeostaz içinde gerçekleşmesini sağlar (Kohler, 1973). Bu nedenle enzimlerin yapısı, işlevi ve düzenlenmesi

üzerine yapılan araştırmalar, biyokimya ve tıbbi bilimler için temel öneme sahiptir.

Enzim-substrat etkileşimlerinin bozulması veya engellenmesi, enzim aktivitesinde azalmaya yol açar. Bu süreç, “enzim inhibisyonu” olarak adlandırılırken, bu mekanizmaya yol açan kimyasal moleküller ise “enzim inhibitörleri” olarak tanımlanır. Enzim inhibitörleri, enzimin aktif bölgesine bağlanarak substratın enzim ile etkileşimini önleyebilir (kompetitif inhibisyon) veya enzimin başka bir bölgesine bağlanarak konformasyonel değişikliklere yol açabilir (non-kompetitif inhibisyon). Bu inhibisyon mekanizmaları, enzim aktivitesinin geçici veya kalıcı olarak düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Keha ve Küfrevioğlu, 2005).

Enzim inhibisyonu, biyokimyasal araştırmalarda büyük bir öneme sahiptir. Hastalıkların çoğu, bir enzimin aşırı aktivitesi veya bir veya daha fazla enzimin göreceli ve/veya mutlak eksikliği ile bağlantılı olabilir. Glokom, diyabet, hipertansiyon, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar gibi küresel ölçekte yaygın olan hastalıklar, sıklıkla enzimlerin düzensiz aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin, enzimlerin aşırı aktivitesi hücrel metabolizmanın bozulmasına yol açabilirken, bazı enzimlerin eksikliği veya işlev kaybı, hücrel fonksiyonların sürdürülememesine neden olabilir. Bu bağlamda, enzim inhibitörleri, hastalık mekanizmalarının anlaşılmasında ve tedavisinde kritik bir araç olarak kullanılmaktadır (Gulcin et al., 2020; Arabaci et al., 2014). Ayrıca, birçok farmasötik ajan biyolojik etkilerini enzimlerle doğrudan veya dolaylı etkileşimler yoluyla göstermektedir. Bununla birlikte, biyoteknolojik ve farmakolojik araştırmalarda, daha etkili ve seçici enzim inhibitörlerinin geliştirilmesi, hastalıkların moleküler düzeyde hedeflenmesine yönelik umut verici yaklaşımlar arasında yer almaktadır.

Asetilkolinesteraz (AChE, E.C.3.1.1.7), sinir sistemi işlevlerinde kritik bir rol oynayan, asetilkolin adlı nörotransmitter molekülünü asetat ve koline hidroliz eden bir hidrolitik enzimdir (Vale, 1998; Pope et al., 2005; Polat et al., 2015). AChE, başlıca sinir ve kas dokularında yoğunlaşmış olmakla birlikte, vücudun birçok dokusunda bulunur. Bu enzimin temel biyolojik işlevi, sinir

uçlarında biriken asetilkolini parçalayarak sinir iletimini düzenlemek ve sinapslar arasında iletişimin devamlılığını sağlamaktır (Masoulie et al., 1993). Bu süreç, asetilkolin moleküllerinin sinaptik aralıktan uzaklaştırılması ve elektron taşıyıcıların nnn açık tutulması ile gerçekleşir. Böylece, sinirsel iletimdeki aksaklıklar nlenmiş olur ve nörotransmisyon süreçleri optimize edilir (Ger, 2013).

Asetilkolinesteraz aktivitesinin inhibe edilmesi, parasempatik, sempatik ve motor sinirler ile merkezi sinir sistemi fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilir. Özellikle Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda, asetilkolin düzeylerinin azalması ve bu nörotransmitterin hızlı hidrolizi, hafıza kaybı ve bilişsel işlev bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, AChE inhibitörleri, Alzheimer tedavisinde klinik olarak başarı elde edilmiş bir ilaç grubu olarak dikkat çekmektedir. Bu inhibitörler, asetilkolinesteraz enzimini bloke ederek sinaptik boşlukta asetilkolin seviyelerini artırır ve bu sayede hastalarda davranışsal ve bilişsel belirtilerde anlamlı iyileşme sağlar (Giacobini, 1995). Asetilkolin, sinir hücreleri arasındaki iletişimi sağlayan temel nörotransmitterlerden biridir. Asetilkolinesteraz enzimi tarafından hidrolize edildiğinde, sinaptik iletim sona erer. Alzheimer gibi hastalıklarda, asetilkolinin çok kısa bir sürede parçalandığı tespit edilmiştir (Brown, 2019). AChE'nin inhibe edilmesi ile sinir hücreleri arasındaki iletimin güçlendiği ve bu durumun bilişsel fonksiyonları desteklediği gözlemlenmiştir. Ancak, mevcut asetilkolinesteraz inhibitörlerinin uzun süreli kullanımında hepatotoksisite ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi yan etkilerin ortaya çıkması, bu ilaçların kullanımını sınırlamaktadır (Colovic et al., 2013).

Son yıllarda, daha güvenli ve etkin AChE inhibitörleri geliştirilmesine yönelik çalışmalar artmıştır. Daha az toksik etki gösteren ve nörolojik yan etkiler açısından daha güvenli bir profil sunan AChE inhibitörlerinin keşfi ve geliştirilmesi, nörolojik hastalıkların tedavisinde giderek artan bir öneme sahiptir. Bu gelişmeler, yalnızca Alzheimer hastalığının değil, aynı zamanda diğer nörolojik bozuklukların tedavisi için de umut vaat etmektedir.

Asetilkolinesteraz ile birlikte, butirilkolinesteraz (BChE, E.C.3.1.1.8) adlı bir diğer esteraz enzimi de nörotransmitterlerin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (Chatonnet and Lockridge, 1989). Butirilkolinesteraz, başlıca karaciğer, plazma ve beyin dokusunda bulunur (Dave et al., 2000; Daryesh et al., 2003). Asetilkolinesterazdan farklı olarak, substrat spesifikliğı daha geniş olan BChE, sadece asetilkolini değil, aynı zamanda butirilkolin ve diğer ester moleküllerini de hidroliz edebilir. BChE'nin temel görevi, AChE ile birlikte asetilkolin düzeylerini düzenlemek ve nörotransmitterlerin fazlalığını kontrol altında tutmaktır. Ayrıca, AChE'nin fonksiyonel yetersizliğı durumunda, BChE devreye girerek sinirsel iletim süreçlerini destekler (Chuiko, 2000).

Nörolojik hastalıklarla ilgili araştırmalarda, AChE ve BChE'nin birlikte değerlendirilmesi giderek önem kazanmaktadır. Alzheimer hastalığında yapılan çalışmalar, BChE aktivitesinin genellikle arttığını, ancak AChE aktivitesinin azaldığını göstermiştir. Bu durum, nörotransmitter dengesinin korunmasında her iki enzimin de farklı roller üstlendiğine işaret etmektedir (Chuiko, 2000). Özellikle, AChE'nin baskın olduğu erken evrelerde, asetilkolinesteraz inhibitörleri etkili bir tedavi seçeneğı sunarken; hastalığın ilerleyen evrelerinde BChE'nin artan rolü nedeniyle, BChE'yi hedefleyen inhibitörlerin geliştirilmesi gerektiğı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz, nörotransmitter dengesinin korunmasında birbirini tamamlayan işlevlere sahip olup, her iki enzim de nörolojik hastalıkların patogeneğinde ve tedavisinde önemli bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir.

3.1. Moleküler (Docking) Kenetleme Çalışmaları

Moleküler kenetleme, reseptörler ve ligandlar arasındaki etkileşimleri değerlendirmek için kullanılan önemli bir yöntemdir. Bu, bir veya daha fazla ligandın hedef reseptörün yüksek çözünürlüklü yapısına yerleştirilmesi yoluyla bir reseptörle potansiyel etkileşimlerini belirlemek için bir ligandın taranmasını içerir. Yerleştirme algoritmaları, protein-ligand kompleksi geometrilerini, ligand bağlanma afinitesini ve protein ile ligand pozunu tahmin edebilir.

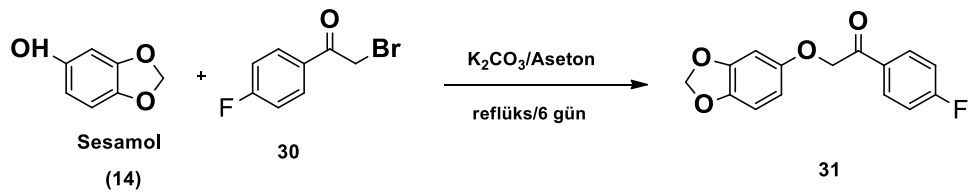
Bu çalışmada *in siliko* çalışmalar için Schrödinger Molecular Modeling Suite'in Maestro 12.5 programı kullanılacaktır. Yazılım iki önemli program kullanır: Emodel ve GlideScore. EmodelScore, bir ligandın optimum konformasyonunu belirlemeye yardımcı olurken, GlideScore, ligandları bağlanma afinitesine göre sıralar ve düzenler.

Bu analizde AChE ve BChE'nin kristal yapısı, RCSB Protein Veri Bankasından elde edilen PDB kodları kullanılarak Maestro 12.5'e aktarılacaktır. Protein hazırlama çalışmaları için Schrödinger'in Protein Hazırlama Sihirbazı kullanılacaktır. Proteinin aktif bölgesini tanımlamak için Maestro'nun Reseptör Izgarası Üretimi uygulanacaktır. Bileşiğin yapısı Maestro 12.5'in iki boyutlu yapı yazılımı kullanılarak çizilecek ve programa yüklenecektir. Enzimlerin klinik inhibitörleri olan Takrin PubChem (www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) aracılığıyla elde edilecektir. Bileşiklerin optimizasyon çalışmaları Maestro'nun Ligprep yazılımı kullanılarak gerçekleştirilecektir. Tüm bileşiklerin yukarıda belirtilen enzimlere yerleştirilmesi için Glide/XP kullanılacak ve en düşük bağlanma serbest enerjisine sahip olan konformerler değerlendirilecektir.

4. MATERYAL VE YÖNTEM

4.1. Sesamol-Asetofenon Türevleri 31,33,35,37,39'un Sentezi

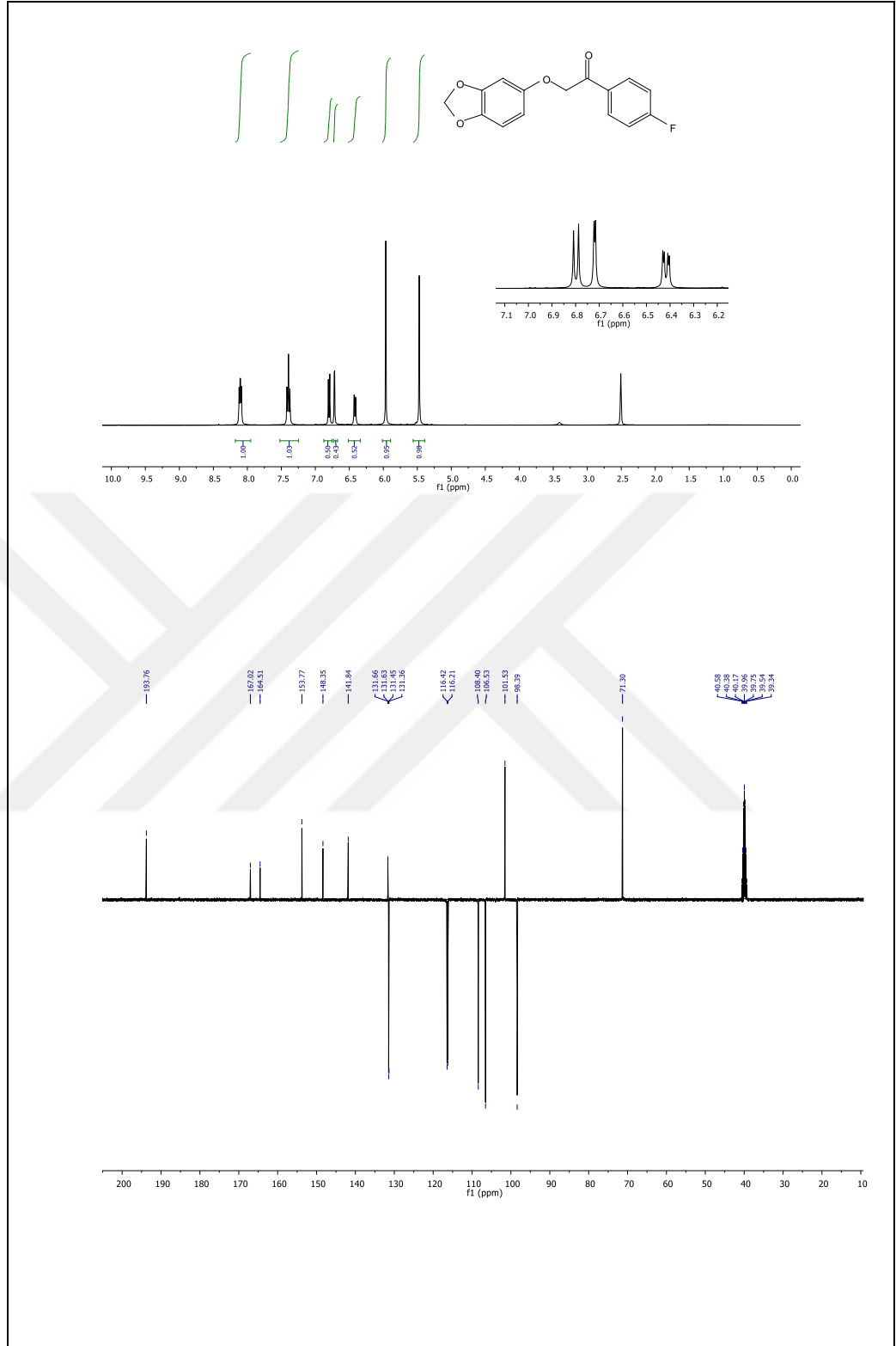
4.1.1. Hibrit molekül 31'in Sentezi



Şekil 16. Hibrit Molekül 31 Sentezi

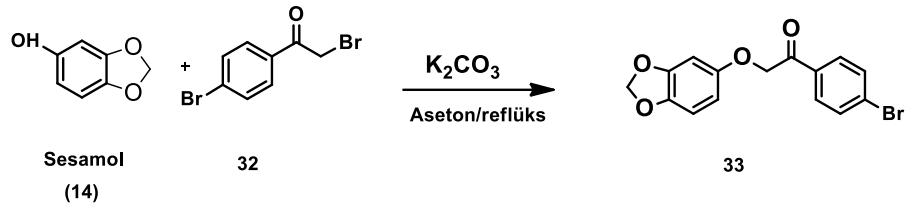
Hibrit molekül 31'in sentezi için sesamol (14) ve fenasil bromür türevi 30 asetonun reflüks sıcaklığında K₂CO₃ varlığında reaksiyona sokulmuş ve sesamol aseton hibrit bileşiği 31 başarılı bir şekilde sentezlendi. Reaksiyon ince tabaka ile kontrol edildi ve 6. gün sonunda bitirildi. Ekstraksiyon işlemleri

sonunda elde edilen karışım 30 cm'lik silikajel kolon üzerinden elüe edilerek flor türevi **31** başarılı bir şekilde sentezlendi. Molekül **31**'in ^1H -NMR spektrumu incelendiği zaman florun bağlı olduğu aromatik halkadaki pikler iki ayrı multiplet şeklinde 7.39 ppm ve 8.10 ppm de rezonans olurken, sesamol halkasındaki aromatik halkaya bağlı hidrojenler karakteristik şekilde dublet, dublet ve dubletin dubleti şeklinde rezonans olmuşlardır. Bunanla beraber dimetoksi metil halkasındaki 2 hidrojen singlet şeklinde 5.96 ppm de ve karbonil grubuna bağlı olan karbona bağlı hidrojenler ise 5.47 ppm de singlet şeklinde rezonans olmuşlardır. Flor türevi **31** molekülünün ^{13}C -NMR spektrumunda ise Flor-Karbon etkileşmesinden kaynaklanan yarılmalar molekül yapısı ile uyum içerisinde. Flor-19 atomunun spin kuantum sayısı 1/2 olması sebebi ile NMR da aktif olması F atomuna dört bağ üzerinden komşu olan karbonlarda bir yarılmaya sebep olmaktadır. Flor türevi **31** molekülünün ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde (APT) F atomunun bağlı olduğu aromatik halkada bulunan karbon atomlarının sırası ile 165.76 (d, $J = 252.4$ Hz), 131.65 (d, $J = 2.9$ Hz), 131.40 (d, $J = 9.5$ Hz), 116.32 (d, $J = 22.0$ Hz) 4 farklı pik grubu ile rezonans olduğu görülmüştür. ^{13}C -NMR spektrumda gözlenen dörtü dublet şeklinde toplam 17 pik (yarılmaları olmasaydı 13 pik) yapı ile uyum içerisinde. Tüm bu NMR spektrumları hibrit molekül **31**'in yapısı ile uyum içerisinde.



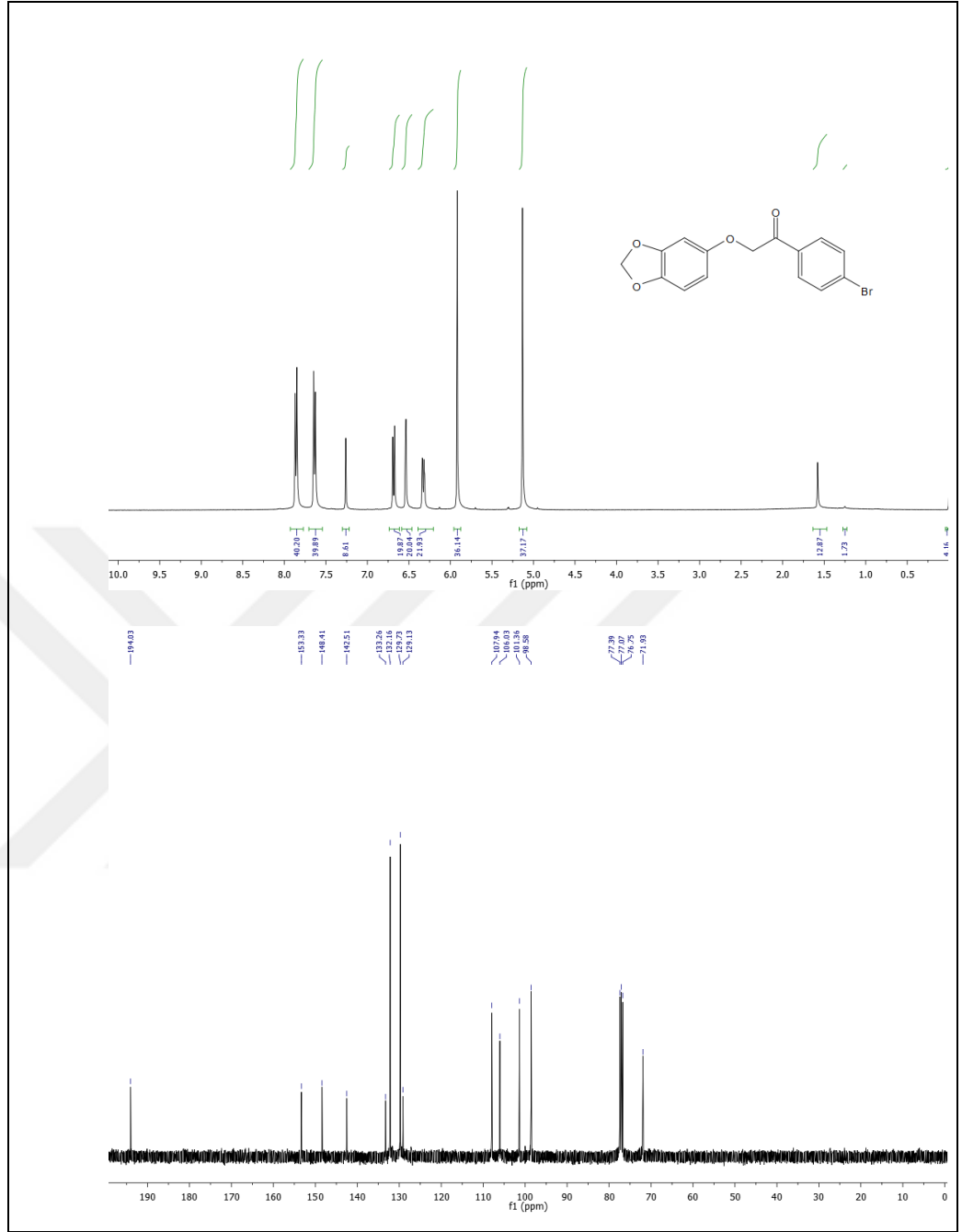
Şekil 17. Flor türevi **31**'in ¹H ve ¹³C APT-NMR spektrumu (DMSO-d₆)

4.1.2. Hibrit molekül 33'ün Sentezi



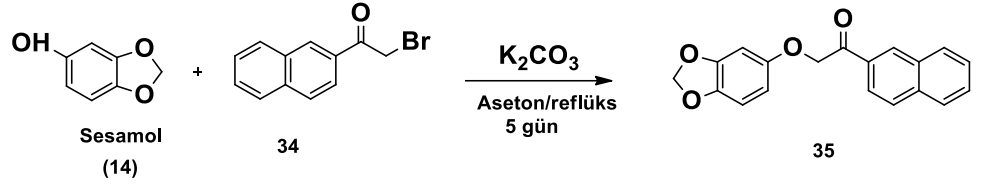
Şekil 18. Hibrit Molekül 33 Sentezi

Sesamol (14)'in 4-bromo fenasilbromür 32 ile olan reaksiyonu sonucu hibrit molekül 33 asetonun reflüks sıcaklığında 6 gün devam eden reaksiyon ile başarılı bir şekilde sentezlendi. Reaksiyon karışımı ekstraksiyon ile reaksiyon ortamından alınarak kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldı. Elde edilen hibrit 33'ün ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde brom atomunun bağlı olduğu aromatik halkadaki hidrojenler dublet şeklinde 7.86 ppm ve 7.64 ppm de rezonans olmuşlardır. Bununla beraber sesamolün aromatik halkasına ait pikler ise 6.68 ppm'de dublet, 6.54 ppm de dublet ve 6.33 dubletin dubleti şeklinde yarılmışlardır. Dioksol halkasındaki iki oksijenin bağlı olduğu CH₂ deki hidrojenler ise singlet olarak 5.92 ppm rezonans olmuşlardır. Singlet olarak rezonans olan 5.13 ppm'deki pik ise karbonil grubuna komşu CH₂ hidrojenlerine ait piktir. ¹³C-NMR spektrumunda gözlemlenen çift bağ bölgesindeki gözlemlenen ikisi iki pik olmak üzere 10 pik molekül yapısındaki aromatik halkalarda bulunan karbon atomları ile uyum içerisindedir. Bununla beraber dioksol halkasındaki tek karbon atomuna ait pikte 98.58 ppm de rezonans olmuştur. 71.93 ppm deki pik ise karbonil grubuna komşu CH₂ karbonuna aittir.



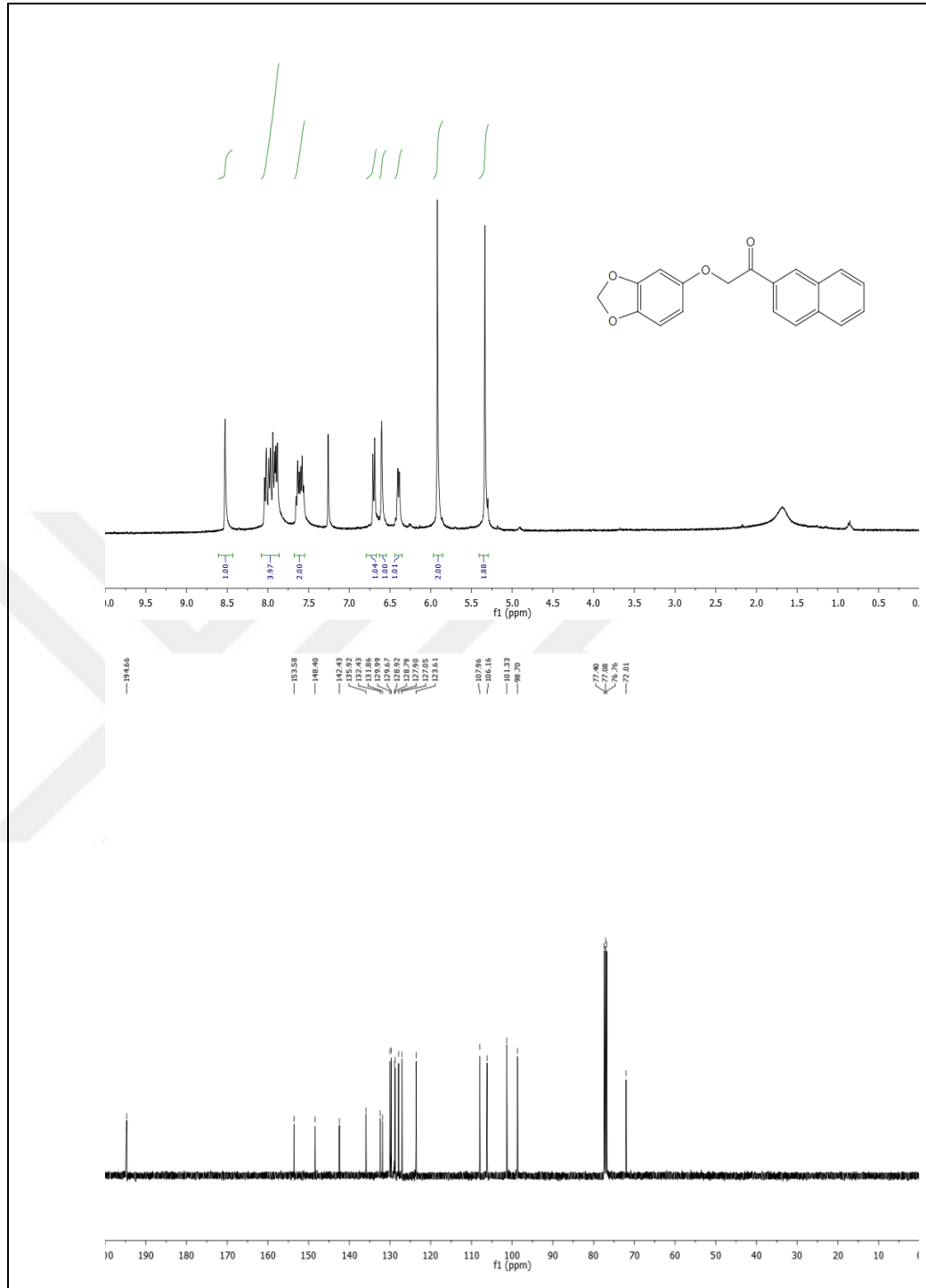
Şekil 19. Hibrit bileşik 33'ün ¹H ve ¹³C -NMR spektrumu (CDCl₃)

4.1.3. Hibrit molekül 35'nin Sentezi



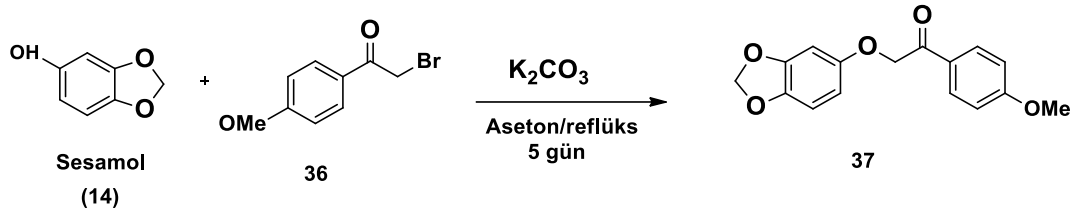
Şekil 20. Hibrit Molekül 35 Sentezi

Hibrit molekül 35'in sentezi baz olarak K₂CO₃ eşliğinde asetonun reflüks sıcaklığında 5 gün süren reaksiyon ile gerçekleştirildi. Reaksiyon sonucu elde edilen karışım CH₂Cl₂/petrol eteri eşliğinde kristallendirilerek saflaştırıldı. Naftil türevi hibrit 35 molekülünün ¹H-NMR spektrumların da ise sesamol halkasına ait pikler 6.70 ppm ve 5.92 ppm aralığında dublet, dubletin dubleti ve singlet şeklinde rezonans olmuşlardır. Naftalin halkasına ait pikler ise karbonil grubunun perdelememe bölgesine düştükleri için 8.53 ppm de singlet, 7.96 ppm de multiplet ve 7.61 ppm de multiplet olarak rezonans olmuşlardır. 5.33 ppm deki singlet ise karbonil grubuna komşu CH₂ hidrojenlerine aittir. ¹³C-NMR spektrumunda gözlemlenen 19 pik molekül yapısı ile uyum içerisindedir.



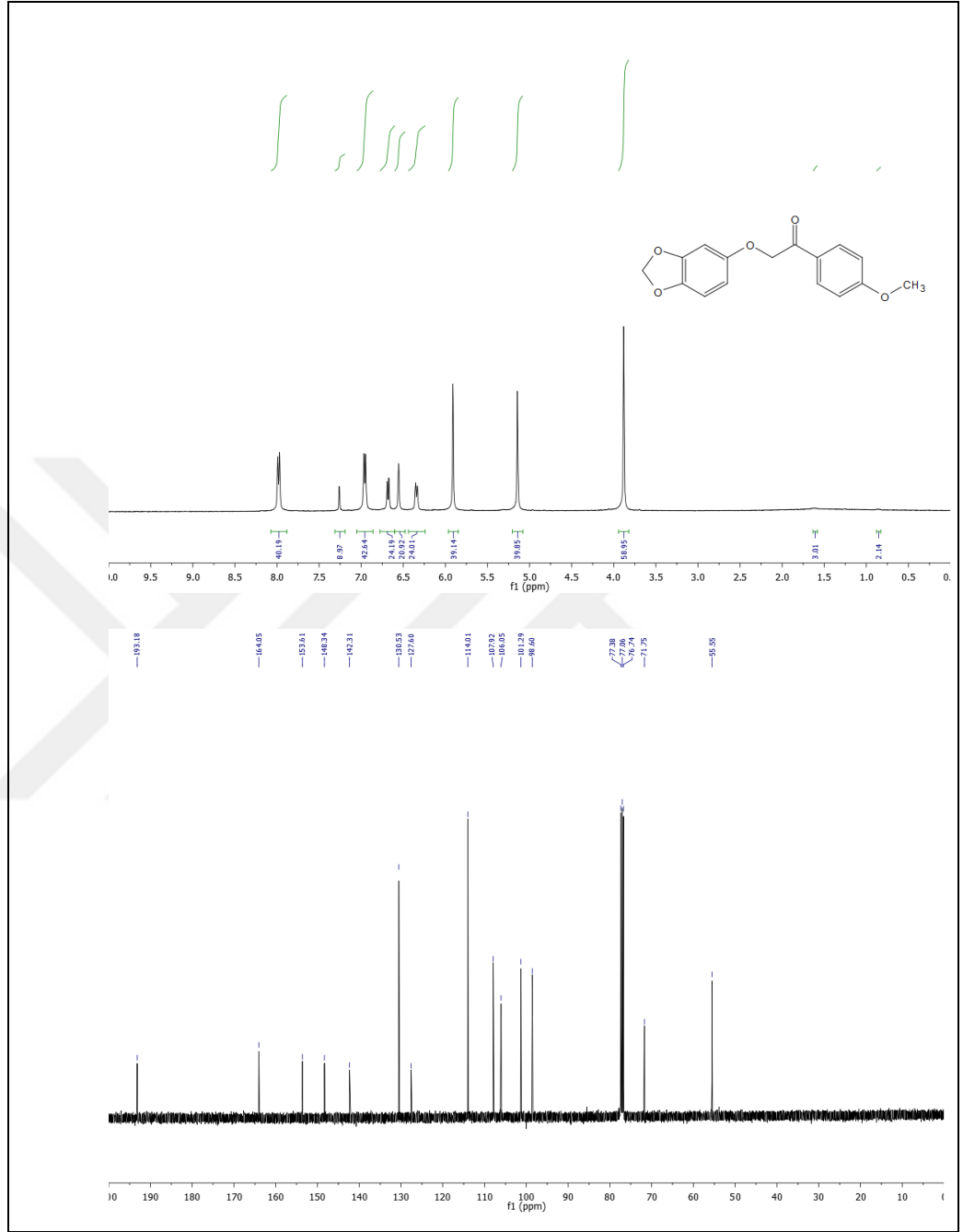
Şekil 21. Hibrit bileşik **35**'in ¹H ve ¹³C -NMR spektrumu (CDCl₃)

4.1.4. Hibrit molekül 37'nin Sentezi



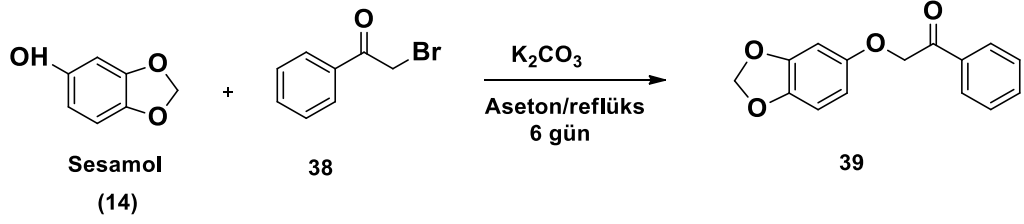
Şekil 22. Hibrit Molekül 37 Sentezi

Metoksi türevi sesamol aseton hibrit molekülü **37**'nin sentezi asetonun reflüks sıcaklığında 5 gün içerisinde gerçekleştirildi. Elde edilen karışım CH₂Cl₂ ile ekstrakte edilerek, CH₂Cl₂/petrol eterinde kristallendirildi. Metoksi türevi **37**'nin NMR spektrumları ise molekülün yapısını açıkça ortaya koymaktadır. Molekülün ¹H-NMR spektrumuna bakıldığı zaman metoksi grubunun bağlı olduğu halkada bulunan hidrojenlerin dublet olarak rezonans olduğu görülmektedir. Sesamol ana iskeletinde bulunan aromatik halkadaki hidrojenlere ait piklerde yine dublet şeklinde rezonans olmuşlardır. 5.91 ppm deki singlet dioksol halkasında CH₂ hidrojenlerine aittir. Karbonile ve oksijen atomuna komşu CH₂ hidrojenleri 5.14 ppm de singlet şeklinde rezonans olurken, metoksi grubundaki hidrojenler 3.88 ppm de singlet şeklinde pik vermişlerdir. ¹³C- NMR spektrumunda ise metoksi türevi **37** molekülü toplam 14 pike sahip olduğu görülmektedir. Bu 14 pik içerisinde keton karboniline ait pik 193.18 ppm de görülmektedir. Dioksol halkasındaki CH₂ karbonu 98.60 ppm de rezonans olmuştur. Karbonil grubunun alfa karbonu ise 71.75 ppm de ve metoksi karbonu ise 55.55 ppm de rezonans olmuşlardır. Geri kalan 11 karbon atomuna ait pikler ise 164-101 ppm aralığında rezonans olmuştur. NMR verileri molekülün yapısını açık bir şekilde ortaya koymaktadır.



Şekil 23. Hibrit bileşik 37'nin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

4.1.5. Hibrit molekül 39'un Sentezi



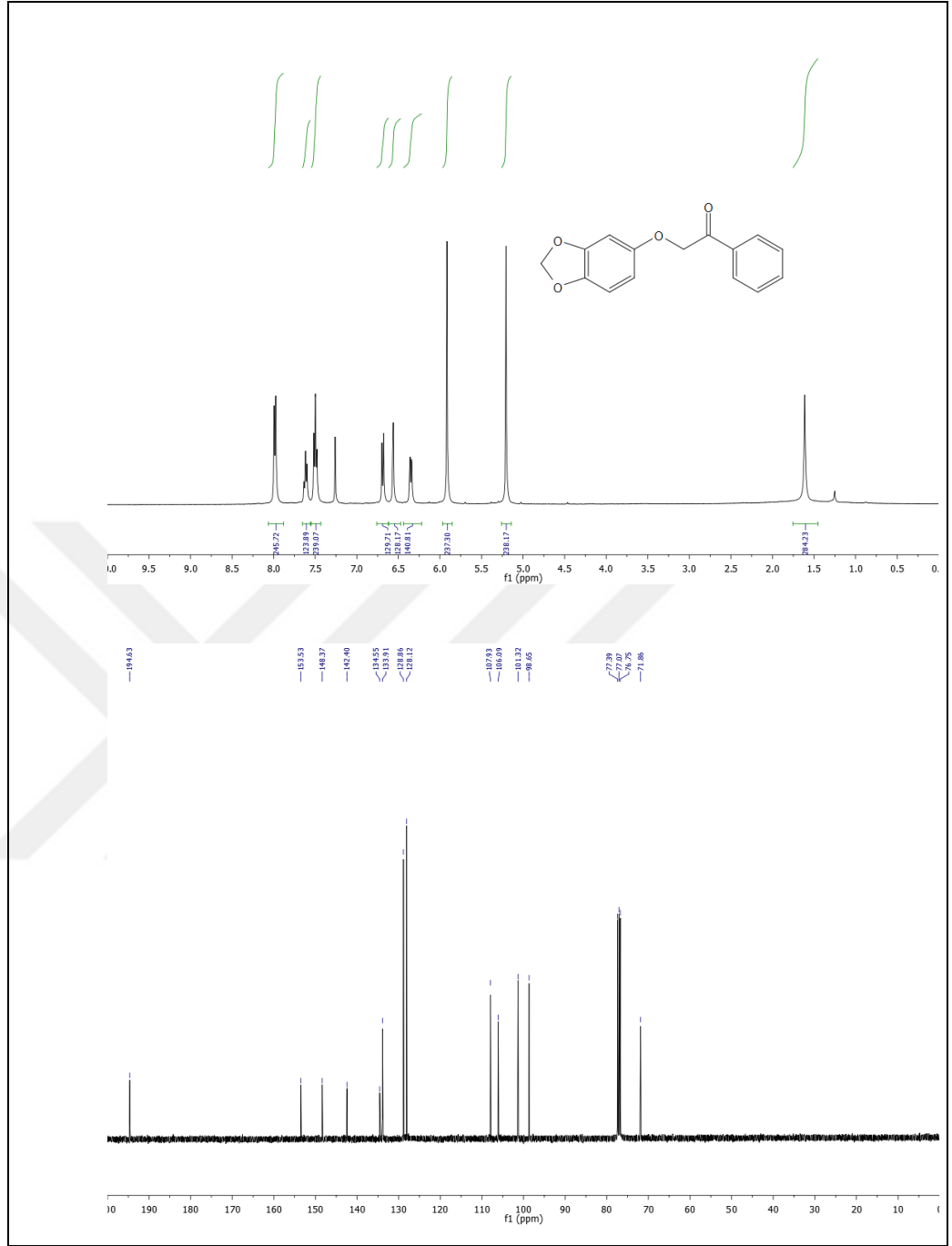
Şekil 24. Hibrit molekül 39 Sentezi

Hibrit bileşik **39** ise aseton reflüks sıcaklığında , K₂CO₃ eşliğinde 6 gün içerisinde ince tabaka kontrolü ile takip edilerek reaksiyon tamamlandı. Karışım ekstrakte edilerek, CH₂Cl₂/petrol eterinde kristallendirildi. ¹H-NMR spektrumu incelendiği zaman karbonil grubuna komşu aromatik halka protonları üç farklı pik bölgesinde dublet ve triplet olarak rezonans olurken, sesamol halkasına ait pikler daha önceki ürünlerde olduğu gibi benzer yerlerinde 7.0- 6.35 ppm aralığında rezonans olmuştur. Bununla beraber dioksol halkasındaki hidrojenler 5.92 ppm de singlet, alfa karbonunda bulunan CH₂ hidrojenleri ise 5.33 ppm de singlet şeklinde rezonans olmuşlardır. Hibrit molekül **39**'un ¹³C-NMR'ında bulunan toplam 13 pik molekül yapısını ortaya koymaktadır.

Sentezi gerçekleştirilen moleküllerden **31** ve **33** kolon kromatografisi ve kristallendirme yöntemleri ile saflaştırılırken, hibrit bileşikler **35,37,39** ise ekstraksiyondan sonra direk yapılan kristallendirmeler sonucu saf olarak elde edilmiştirler. Reaksiyonlar 200 mg sesamol (**14**) ile gerçekleştirilmiştir.

BİLEŞİK	SAFLAŞTIRMA	VERİM % (mg miktar)
31	Kolon kromatografisi kristallendirme ve	58 (230 mg)
33	Kolon kromatografisi kristallendirme ve	60 (290 mg)
35	Kristallendirme	41 (182 mg)
37	Kristallendirme	36 (150 mg)
39	Kristallendirme	70 (260 mg)

Tablo 1. Hibrit bileşikler **31,33,35,37,39**'un saflaştırma yöntemleri



Şekil 25. Hibrit bileşik 39'un ¹H ve ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

4.2. Moleküler Yerleştirme (Docking) Çalışmaları:

Moleküler yerleştirme, reseptörler ve ligandlar arasındaki etkileşimleri değerlendirmek için kullanılan önemli bir yöntemdir. Bu, bir veya daha fazla ligandın hedef reseptörün yüksek çözünürlüklü yapısına yerleştirilmesi yoluyla

bir reseptörle potansiyel etkileşimlerini belirlemek için bir ligandın taranmasını içerir. Yerleştirme algoritmaları, protein-ligand kompleksi geometrilerini, ligand bağlanma afinitesini ve protein ile ligand pozunu tahmin edebilir.

Bu çalışmada *in silico* çalışmalar için Schrödinger Molecular Modeling Suite'in Maestro 12.5 programı kullanılacaktır. Yazılım iki önemli program kullanır: Emodel ve GlideScore. EmodelScore, bir ligandın optimum konformasyonunu belirlemeye yardımcı olurken, GlideScore, ligandları bağlanma afinitesine göre sıralar ve düzenler.

Bu analizde AChE ve BChE'nin kristal yapısı, RCSB Protein Veri Bankasından elde edilen PDB kodları kullanılarak Maestro 12.5'e aktarılacaktır. Protein hazırlama çalışmaları için Schrödinger'in Protein Hazırlama Sihirbazı kullanılmıştır. Proteinin aktif bölgesini tanımlamak için Maestro'nun Reseptör Izgarası Üretimi uygulanmıştır. Bileşiğin yapısı Maestro 12.5'in iki boyutlu yapı yazılımı kullanılarak çizilecek ve programa yüklenmiştir. Enzimlerin klinik inhibitörleri olan Takrin PubChem (www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) aracılığıyla elde edilmiştir. Bileşiklerin optimizasyon çalışmaları Maestro'nun Ligprep yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm bileşiklerin yukarıda belirtilen enzimlere yerleştirilmesi için Glide/XP kullanılacak ve en düşük bağlanma serbest enerjisine sahip olan konformerler değerlendirilmiştir.

5. ARASTIRMA BULGULARI

5.1. Kromotografik Ayırmalar

5.1.1. İnce Tabaka Kromatografisi

(Merck firması) Silikajel 60 HF₂₅₄₊₃₆₆(preperatif)

5.2. Spektrumlar

¹H NMR Varian 400 MHz Spektrometre

¹³C NMR Varian 100 MHz Spektrometre

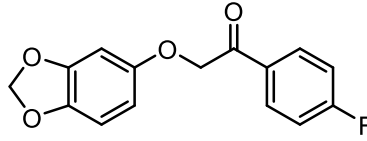
IR Spektrumu Thermo Nicolet iS10 FT-IR Spektrometresi

5.3. Hibrit Bileşikler 31,33,35,37,39'un Sentezi İçin Genel Prosedür:

Sesamol (**14**) (1.45 mmol, 200 mg) 100 ml'lik bir balona alınarak oda sıcaklığında Aseton (20 mL) içinde çözüldü ve daha sonra üzerine potasyum karbonat (K₂CO₃) (2.90 mmol) ilave edildi. Fenasil bromürler (2- Bromo-4'-floroasetofenon, 2,4'-Dibromoacetofenon, 2-Bromo-4'-methoxyasetofenon, 2-Bromo-2'-acetonaphthone, 2-Bromoasetofenon), eklendikten sonra oluşan karışım reflüks sıcaklığına karıştırıldı. İTK ile kontrol sağlanarak reaksiyonlar 5-6 gün eşliğinde tamamlandı. Daha sonra reaksiyon karışım, suyla (15 mL) seyreltildi ve DCM (30 mL X 3) ile ekstrakte edildi. Birleştirilen organik fazlar, doymuş tuzlu su (30 mL) çözeltisi ile yıkandı, susuz Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzülde ve çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen karışımlar **31** ve **33** nolu moleküller kolon kromatografisi (%20 EtOAc/petrol eteri) ve kristallendirme (metilen klorür/petrol eteri (3:2)) yöntemleri kullanılarak saflaştırıldı. Bununla beraber **35,37,39** nolu bileşikler ise kristallendirme (metilen klorür/petrol eteri (3:2)) yöntemi kullanılarak saf bir şekilde elde edildi.

Hibrit bileşikler **31,33,35,37,39** için veriler aşağıda verilmiştir.

5.3.1. 2-(benzoid)[1,3]dioksol-5-iloksi)-1-(4-florofenil)etan-1-on
(31)

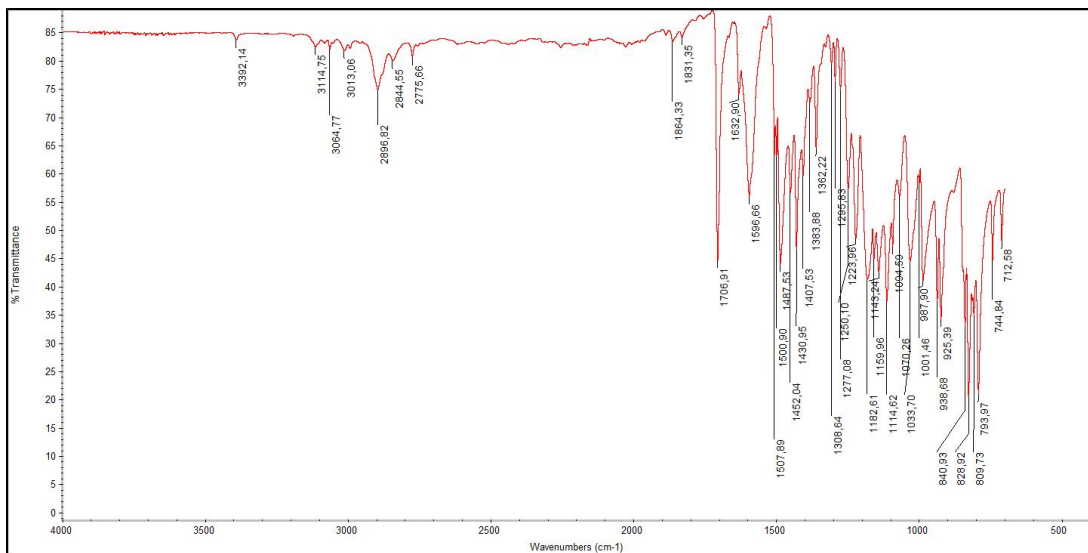


Metilen klorür/petrol eterinden kristallendirildi. m.p.: 119-121 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.47 (s, 2H).

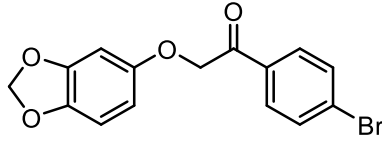
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 193.76 (s), 165.76 (d, J = 252.4 Hz), 153.77, 148.35 (s), 141.84, 131.65 (d, J = 2.9 Hz), 131.40 (d, J = 9.5 Hz), 116.32 (d, J = 22.0 Hz), 108.40, 106.53, 101.53, 98.39, 71.30.

IR (ATR, cm⁻¹): ν 3392, 3114, 2996, 1864, 1706, 1596, 1500, 1403, 1362, 1223, 1143, 1033, 987, 938, 828.



Şekil 26. Hibrit molekül **31**'in IR spektrumu

5.3.2. 2-(benzoid)[1,3]dioksol-5-iloxy)-1-(4-bromofenil)etan-1-on
(33)

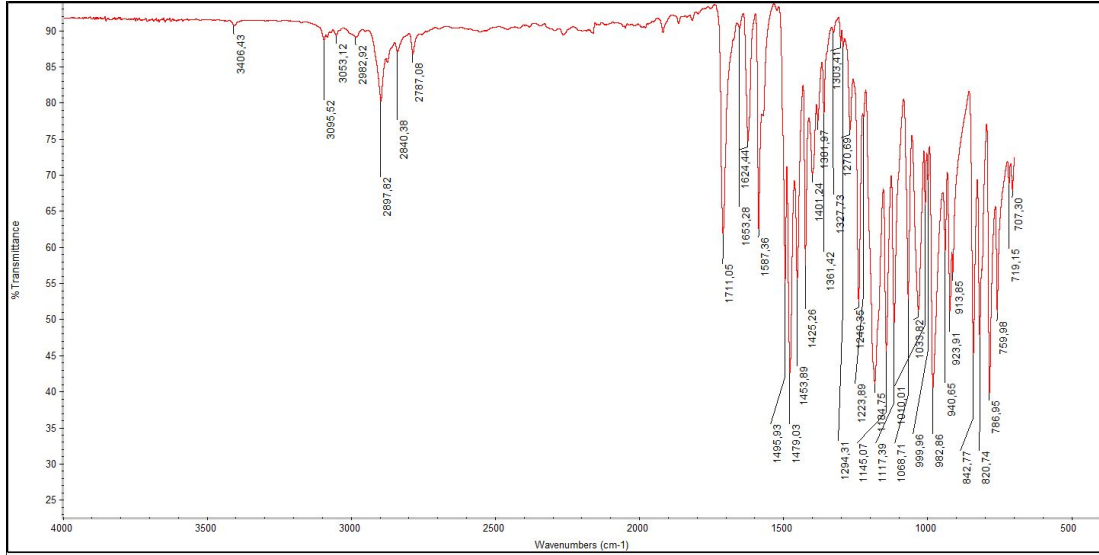


Metilen klorür/petrol eterinden kristallendirildi. m.p.: 139-141 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.13 (s, 2H).

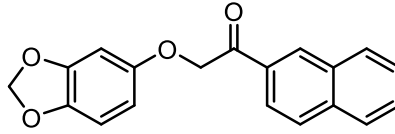
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.03 (s), 153.33 (s), 148.41 (s), 142.51 (s), 133.26 (s), 132.16 (s), 129.73 (s), 129.13 (s), 107.94 (s), 106.03 (s), 101.36 (s), 98.58 (s), 77.39 (s), 77.07 (s), 76.75 (s), 71.93 (s).

IR (ATR, cm⁻¹): ν 3406, 3095, 2897, 1711, 1624, 1587, 1479, 1425, 1361, 1240, 1184, 1033, 842, 786.



Şekil 27. Hibrit molekül 33'ün IR spektrumu

5.3.3. 2-(benzoid)[1,3]dioksol-5-iloksi)-1-(naftalen-2-il)etan-1-on
(35)

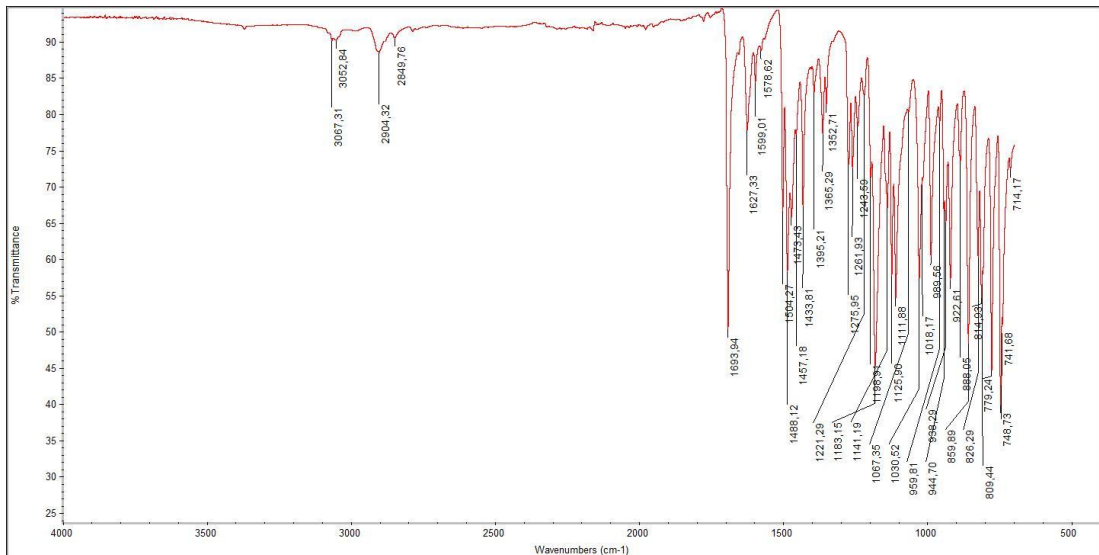


Metilen klorür/petrol eterinden kristallendirildi. m.p.: 98-101 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.96 (m, 4H), 7.61 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.33 (s, 2H).

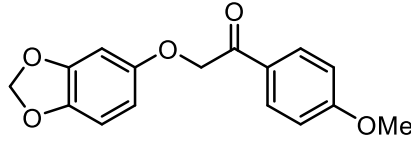
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.66, 153.58, 148.40, 142.43, 135.92, 132.43, 131.86, 129.99, 129.67, 128.92, 128.79, 127.90, 127.05, 123.61, 107.96, 106.16, 101.33, 98.70, 72.01.

IR (ATR, cm⁻¹): ν 3067, 2904, 1693, 1627, 1488, 1433, 1221, 1111, 1067, 989, 922, 859, 748.



Şekil 28. Hibrit molekül 35'in IR spektrumu

5.3.4. 2-(benzoid)[1,3]dioksol-5-iloksi)-1-(4-metoksifenil)etan-1-on
(37)

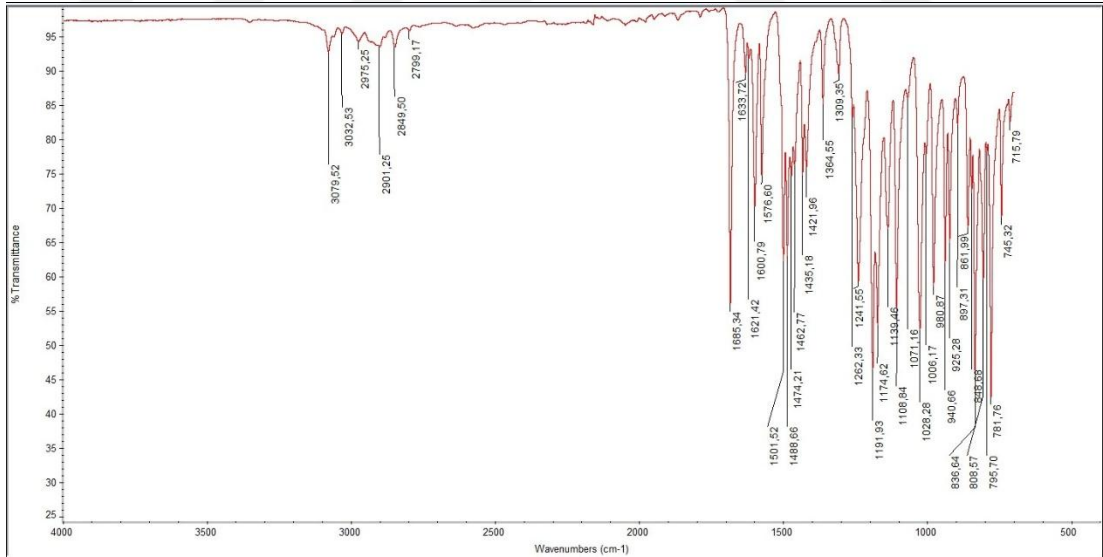


Metilen klorür/petrol eterinden kristallendirildi. m.p.: 95-98 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).

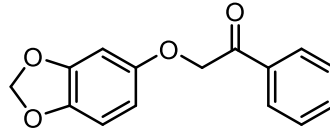
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 193.18, 164.05, 153.61, 148.34, 142.31, 130.53, 127.60, 114.01, 107.92, 106.05, 101.29, 98.60, 71.75, 55.55.

IR (ATR, cm⁻¹): ν 3079, 2901, 1685, 1660, 1501, 1474, 1364, 1241, 1191, 1174, 1108, 1028, 980, 940, 836, 781.



Şekil 29. Hibrit molekül 37'nin IR spektrumu

5.3.5. 2-(benzoid)[1,3]dioksol-5-iloksi)-1-feniletan-1-on (39)

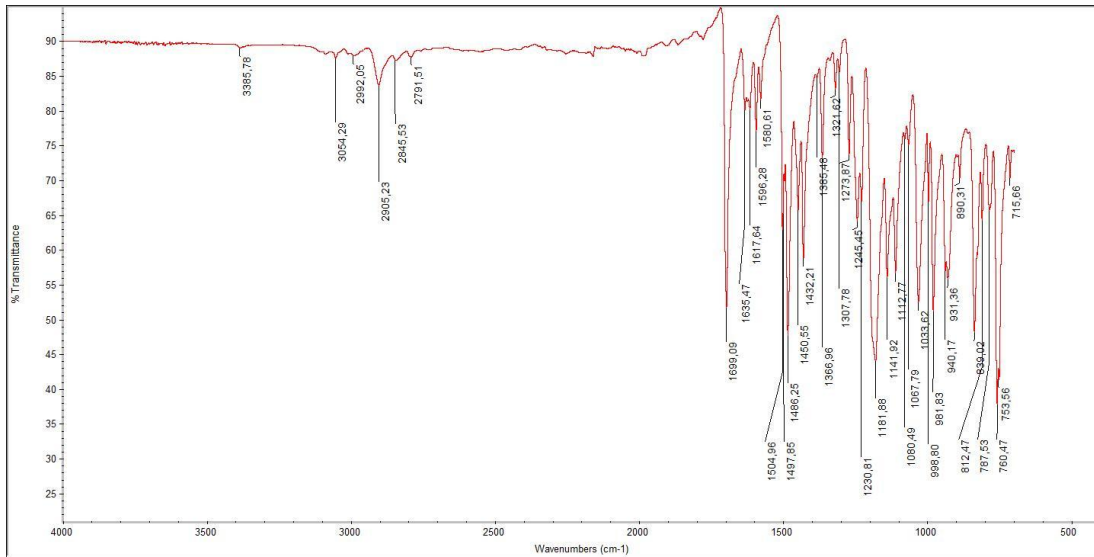


Metilen klorür/petrol eterinden kristallendirildi. m.p.: 120-122 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (m 1H), 7.50 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.21 (s, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 194.63, 153.53, 148.37, 142.40, 134.55, 133.91, 128.86, 128.12, 107.93, 106.09, 101.32, 98.65.

IR (ATR, cm⁻¹): ν 2905, 1699, 1596, 1486, 1366, 1245, 1181, 1067, 981, 931, 839, 760.



Şekil 30. Hibrit molekül 39'un IR spektrumu

5.4. Moleküler yerleştirme (Docking) çalışmaları

Bu çalışmada, moleküler yerleştirme (docking) analizler için Schrödinger Moleküler Modelleme Paketi'ne ait Maestro 12.5 yazılımı kullanıldı. Analiz kapsamında, AChE ve BChE enzimlerine ait kristal yapılar, sırasıyla 4M0E ve 5NN0 PDB kodları kullanılarak RCSB Protein Data Bank üzerinden Maestro 12.5 programına aktarıldı. Protein hazırlık işlemleri için Schrödinger'in Protein Preparation Wizard aracı kullanıldı. Enzimlerin aktif bölgelerinin tanımlanmasında Maestro'nun Receptor Grid Generation aracı uygulandı. Sentezlenen bileşiklerin yapıları Maestro 12.5'in 2D yapı çizim modülü ile oluşturularak programa yüklendi. Kolinesteraz enzimlerinin klinik inhibitörleri olan takrin ise PubChem veritabanı (www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) üzerinden elde edildi. Tüm bileşiklerin optimizasyon çalışmaları LigPrep modülüyle gerçekleştirildi. Tüm bileşiklerin ilgili enzimlere yerleştirilmesinde Glide/XP yerleştirme protokolü kullanıldı. En düşük bağlanma serbest enerjisine sahip konformerler değerlendirmeye alındı. Bağlanma modelleri ve etkileşim diyagramları Maestro 12.5 yazılımı aracılığıyla oluşturuldu.

Bu çalışmada, ligandlar ile ilgili hedef proteinler arasındaki bağlanma afinitesini ve potansiyel etkileşimleri öngörmek amacıyla moleküler yerleştirme simülasyonları gerçekleştirildi. Bu simülasyonlar, moleküler düzeydeki etkileşimleri anlamak ve ligandların hedef proteinlerle bağlanma potansiyelini değerlendirmek üzere yapılmıştır. Elde edilen bulgular Tablo 2'de sunulmuştur.

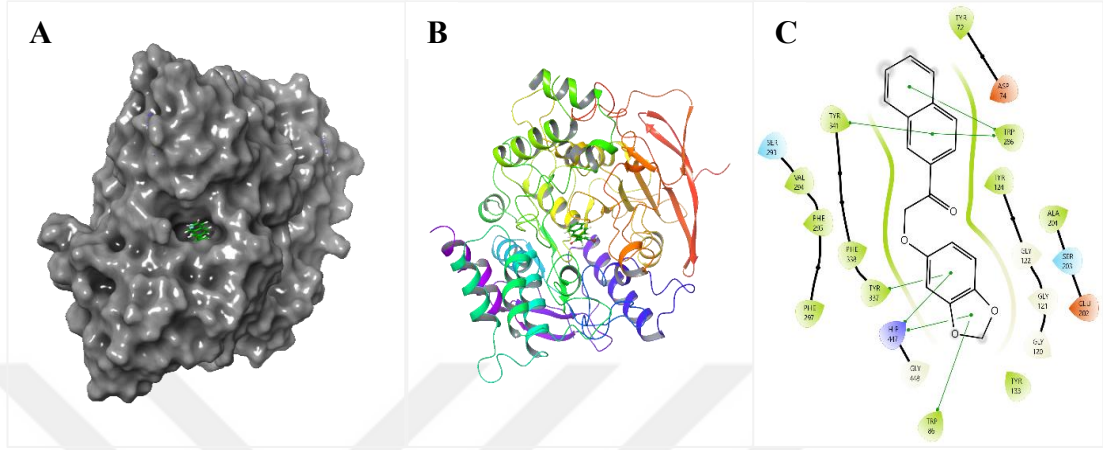
Protein	Bileşikler	Docking skoru	XP GScore	Glide gscore	Glide emodel
AChE (PDB: 4M0E)	Hibrit Molekölü 35	-8.933	-8.933	-8.933	-68.853
	Hibrit Molekölü 31	-7.915	-7.915	-7.915	-58.569
	Hibrit Molekölü 33	-7.825	-7.825	-7.825	-62.913
	Hibrit Molekölü 39	-7.577	-7.577	-7.577	-59.061
	Hibrit Molekölü 37	-7.261	-7.261	-7.261	-58.899
	Sesamol (14)	-6.462	-6.462	-6.462	-29.987
	Takrin*	-9.301	-9.301	-9.301	-45.507
BChE (PDB: 5NN0)	Hibrit Molekölü 39	-7.145	-7.145	-7.145	-50.866
	Hibrit Molekölü 35	-7.098	-7.098	-7.098	-61.635
	Hibrit Molekölü 31	-6.868	-6.868	-6.868	-53.749
	Hibrit Molekölü 37	-6.265	-6.265	-6.265	-56.234
	Hibrit Molekölü 33	-5.628	-5.628	-5.628	-51.797
	Sesamol (14)	-5.157	-5.158	-5.158	-29.553
	Takrin*	-8.360	-8.361	-8.361	-47.535

Tablo 2. Kolinesterazlar için hedef bileşiklerin docking skorları ve bağlanma enerjileri

5.4.1. Standart Kolinesteraz İnhibitörü

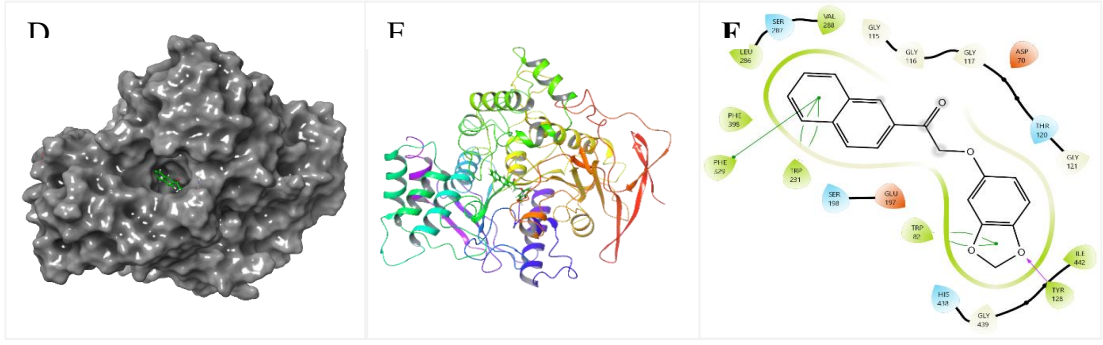
AChE'ye yönelik yerleştirme (docking) sonuçları değerlendirildiğinde, hibrit molekülü **35**'in 4M0E üzerindeki bağlanma afinitesinin oldukça iyi olduğu ve -8.933 kcal/mol değerinde gerçekleştiği gözlemlenmiştir. Ayrıca diğer bileşiklere kıyasla daha iyi bir emodel skoru sergilemiştir. Emodel skoru, yerleştirme çalışmalarında ligandın bağlanma pozisyonunun kalitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir metriktir. Daha düşük emodel skorları, ligandın hedef reseptöre daha uygun bir konumda bağlandığını göstermektedir. Bu durum, hibrit molekülü **35**'in hedef enzimle daha optimal bir etkileşim kurabileceğine işaret etmektedir (Bkz. Şekil 1). Dikkat çekici olarak, bileşik **35**'in TRP86, TRP286, TYR337 ve TYR341 amino asitleriyle π - π stacking etkileşimleri gösterdiği; ayrıca TYR72, TRP86, TYR124, TYR133, ALA204, TRP 286, VAL294, PHE295, PHE297, TYR341, TYR337 ve PHE338 amino asitleriyle hidrofobik etkileşimler kurduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, moleküler yerleştirme çalışmaları hibrit bileşik **35**'in

4M0E'nin aktif bölgesindeki amino asit kalıntılarıyla çeşitli etkileşimler oluşturduğunu da ortaya koymuştur (Bkz. Şekil 6).



Şekil 31. (A ve B) Hibrit molekül 35 ile AChE (PDB: 4M0E) arasındaki 3D bağlanma pozisyonu ve (C) 2D ligand etkileşimleri

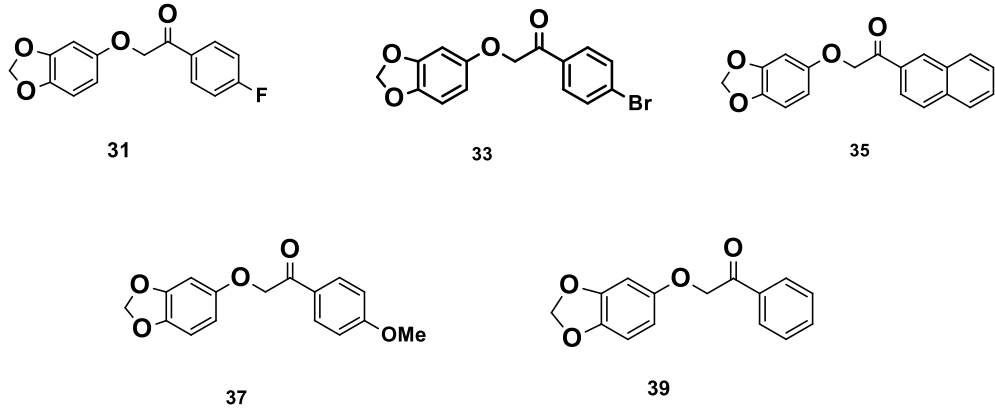
BChE'ye yönelik yerleştirme (docking) sonuçları değerlendirildiğinde, hibrit molekül **35**'in, diğer bileşiklere kıyasla 5NN0 hedefi üzerinde daha yüksek bir bağlanma afinitesi sergilediği ve bu değer -7.145 kcal/mol olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, standart kolinesteraz inhibitörü takrin ile karşılaştırıldığında daha düşük bir emodel skoruna sahip olduğu görülmüştür. Emodel skorundaki bu düşüklük, molekülün hedef enzime daha uygun bir bağlanma konformasyonuna sahip olduğunu ve böylece BChE ile daha optimal bir etkileşim kurma potansiyeline işaret ettiğini göstermektedir (Bkz. Şekil 2). Hibrit bileşik **35**'in, TYR128 amino asiti ile hidrojen bağı yaptığı ve TRP82, TRP231 ve PHE329 amino asitleriyle anlamlı π - π stacking etkileşimleri kurduğu gözlemlenmiştir. Bunun yanı sıra, çok sayıda amino asit kalıntılarıyla güçlü hidrofobik etkileşimler oluşturduğu belirlenmiştir. Ayrıca yapılan moleküler yerleştirme analizleri, bileşik **35**'in BChE'ye ait aktif bölgede yer alan amino asit kalıntılarıyla çeşitli ve önemli düzeyde etkileşimler kurduğunu da göstermektedir (Bkz. Şekil 19).



Şekil 32. (D ve E) Hibrit molekül 35 ile BChE (PDB: 5NN0) arasındaki 3D bağlanma pozisyonu ve (F) 2D ligand etkileşimleri

6. TARTIŞMA ve SONUÇ

Hibrit moleküller, tek bir molekülün tek başına sahip olacağı özelliklerin daha da iyileştirilebileceği yani sahip olunan özellikler üzerinde sinerjik bir etki yapabileceği düşünülerek sentezlenen ve biyolojik aktivite gibi pek çok özelliklerinin incelendiği bileşikler olarak karşımıza çıkmaktadır. Sesamol ile türevleri araştırmacılar arasında oldukça geniş bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konular gerek sentez gerekse de biyolojik aktivite ile sınırlı olmayıp, optoelektronik veya yeni molekül sentezleri içinde uygun çıkış reaktifleri olarak da literatürde yer bulmuşlardır. Bununla beraber asetofenon grubunda; hem sentetik hem de biyolojik içerik yönünden oldukça güncel bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Tüm bu özelliklere binaen bu tezin kapsamı sesamol-asetofenon hibrit moleküllerinin sentezi ve bunların *in silico* olarak kolinesteraz enzimleri olan AChE ve BChE üzerine inhibisyon etkilerini araştırmak üzere bina edilmiştir. Bu amaçla bu tezin ilk kısmında hibrit moleküller **31,33,35,37,39** sentezi tek kademe bir reaksiyon ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 33. Hibrit bileşikler (31,33,35,37,39)

Tez çalışmasının ikinci kısmında ise, sentezlenen hibrit bileşiklerin asetilkolinesteraz (AChE) ve bütirikolinesteraz (BChE) enzimlerine karşı bağlanma potansiyelleri, Schrödinger Maestro 12.5 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilen moleküler yerleştirme (docking) analizleriyle değerlendirilmiştir. Analizler sonucunda, hibrit bileşik **35**'in her iki hedef enzimle yüksek bağlanma afinitesi ve güçlü etkileşim profili sergilediği belirlenmiştir. AChE'nin 4M0E kristal yapısı üzerinde iyi bir bağlanma enerjisi gösteren bileşik **35**, aktif bölgedeki kilit amino asitlerle kuvvetli ve özgül etkileşimler kurmuştur. BChE hedefi olan 5NN0 üzerinde de benzer şekilde yüksek bağlanma afinitesi sergileyen bileşik **35**, standart inhibitör takrin ile karşılaştırılabilir docking skorlarına sahip olmasına rağmen, daha düşük emodel skoru ile hedef proteinle daha uygun bir bağlanma konformasyonu oluşturmuştur. Bu durum, daha güçlü ve çok yönlü moleküler etkileşimlerin varlığını desteklemektedir. Ayrıca hibrit bileşik **39**'un da özellikle BChE ile kurduğu yüksek bağlanma afinitesiyle dikkat çektiği görülmüştür. Ancak bileşik **39**'un, bileşik **35** ile benzer docking skorlarına sahip olmasına karşın, hedef proteinlerle daha sınırlı ve zayıf etkileşimler sergilediği gözlemlenmiştir. Bu açıdan değerlendirildiğinde, bileşik **35**'in bağlanma kalitesi ve etkileşim çeşitliliği bakımından daha avantajlı bir profile sahip olduğu düşünülmektedir.

Elde edilen bulgular, hibrit bileşik **35**'in hem AChE hem de BChE enzimleriyle etkili ve özgül bağlanmalar gerçekleştirebildiğini ortaya koymakta; bu yönüyle kolinesteraz inhibitörleri arasında terapötik açıdan umut

verici bir aday olabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, bu potansiyelin doğrulanması için ileri düzey biyolojik testler ile farmakokinetik ve toksikolojik değerlendirmelerin yapılması gerekmektedir. Tüm bunlara ilaveten sentezi gerçekleştirilen **31-39** moleküllerinin farklı enzimler içinde uygun inhibitörler olabilme potansiyeline sahip olabileceği düşünölmektedir.



KAYNAKÇA

Arabaci, B.; Gulcin, I.; Alwasel, S. Capsaicin: A Potent Inhibitor of Carbonic Anhydrase Isoenzymes. *Molecules*. 19, 10103-10114 doi:10.3390/molecules190710103 (2014).

Belluti F, Fontana G, Bo LD, Carenini N, Giommarelli C, Zunino F. Design, synthesis and anticancer activities of stilbene-coumarin hybrid compounds: identification of novel proapoptotic agents. *Bioorg Med Chem*, 2010; 18(10):3543–50.

Berg, J.M., Tymoczko, J.L., Stryer, L., 2014. *Biochemistry*, 7. Baskıdan çeviri (Çeviri editörü: Denizli A., Özden A. K.), Palme Yayıncılık.

Brown, D. A. (2019). Acetylcholine and cholinergic receptors. *Brain and neuroscience advances*, 3, 2398212818820506.

Chatonnet A, Lockridge O., 1989. Comparision of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase. *Biochemical Journal*, 260, 625-634.

Chatonnet A, Lockridge O., 1989. Comparision of butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase. *Biochemical Journal*, 260, 625-634.

Chen Y-H, Leu S-F, Jen C-Y, Huang B-M (2011) Effects of sesamol on apoptosis and steroidogenesis in MA-10 mouse leydig tumor cells. *J Agric Food Chem* 59:9885–9891. <https://doi.org/10.1021/jf2021539>

Chen Z, Zhong C. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull*. 2014;30(2):271–81. doi:10. 1007/s12264-013-1423-y

Choudhary S, Kumar P, Malik J. Plants and phyto chemicals for Huntington's disease. *Pharmacogn Rev*. 2013;7(14):81–91. 120505. doi:10.4103/0973-7847.

Chuiko, G.M., 2000. Comparative study of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in brain and serum of several freshwater fish: spesific activities and in vitro inhibition by DDVP, an organophosphorus pesticide. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, 127, 233-242.

Chuiko, G.M., 2000. Comparative study of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in brain and serum of several freshwater fish: spesific activities

and in vitro inhibition by DDVP, an organophosphorus pesticide. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C*, 127, 233-242.

Colovic, M. B., Krstic, D. Z., Lazarevic-Pasti, T. D., Bondzic, A. M., & Vasic, V. M. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Current neuropharmacology*, 11(3), 315-335.

Contreas, J. M.; Sippl, W. Homo- and heterodimer ligands: The twin drug approach. *Medicinal Chemistry in Practice*, 3rd ed.; Wermuth, CG, Ed.; Elsevier: Amsterdam, Netherlands; Boston, MA, USA; Heidelberg, Germany, 2008; Chapter 18; pp. 380–402. 8. 2007, 58, 239–252.

Darvesh S, Hopkins DA, Geula C., 2003. Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nature Reviews Neuroscience*. 4, 131-8.

Dave, K. R., Syal, A. R., & Katyare, S. S. (2000). Tissue cholinesterases. A comparative study of their kinetic properties. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 55(1-2), 100-108.

Dave, K. R., Syal, A. R., & Katyare, S. S. (2000). Tissue cholinesterases. A comparative study of their kinetic properties. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 55(1-2), 100-108.

Fortin S, Bérubé G. Advances in the development of hybrid anticancer drugs. *Expert Opin Drug Discov*, 2013; 8(8):1029–47.

Freire MAM, Rocha GS, Bittencourt LO, Falcao D, Lima RR, Cavalcanti JRLP. Cellular and molecular pathophysiology of traumatic brain injury: what have we learned so far? *Biology*. 2023;12(8):1139. doi:10.3390/biology12081139.

Geetha T, Singh N, Deol PK, Kaur IP (2015) Biopharmaceutical profiling of sesamol: physiochemical characterization, gastrointestinal permeability and pharmacokinetic evaluation. *RSC Adv* 5:4083–4091

Giacobini, E., 1995. Cholinesterase Inhibitors: From Preclinical Studies to Clinical Efficacy in Alzheimer Disease. *Enzymes of the Cholinesterase Family*, 463-469. Plenum Press, Newyork.

Göçer, H., 2013. Antioxidant properties of terebinth (*Pistacia terebinthus* L.) seeds. *International Journal of Academic Research*, 5, 120-124.

Gulcin, I.; Trofimov, B.; Kaya, R.; Taslimi, P.; Sobenina, L. and et al. Synthesis of nitrogen, phosphorus, selenium and sulfur-containing heterocyclic compounds - Determination of their carbonic anhydrase, acetylcholinesterase, butyrylcholinesterase and alpha-glycosidase inhibition properties. *Bioorg Chem.* 103: 104171 doi:10.1016/j.bioorg.2020.104171 (2020).

Ismail MMF, Rateb HS, Hussein MMM. Synthesis and docking studies of novel benzopyran-2-ones with anticancer activity. *Eur J Med Chem*, 2010; 45(9):3950–9.

Kapadia GJ, Azuine MA, Tokuda H et al (2002) Chemopreventive effect of resveratrol, sesamol, sesame oil and sunflower oil in the Epstein-Barr virus early antigen activation assay and the mouse skin two-stage carcinogenesis. *Pharmacol Res* 45:499–505. <https://doi.org/10.1006/phrs.2002.0992>

Keha, E. E., Küfrevioğlu, Ö. İ., 2005. *Biyokimya, Aktif Yayınevi, Erzurum.*

Kim A, Lalonde K, Truesdell A, Gomes Welter P, Brocardo PS, Rosenstock TR, Gil-Mohapel J. New avenues for the treatment of Huntington's disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22:16. doi:10.3390/ijms22168363.

Koca I, Güneş M, Özgür A et al. A novel approach to inhibit heat shock response as anticancer strategy by coumarine compounds containing thiazole skeleton. *Anticancer Agents Med. Chem.* 15(7), 916–930 (2015).

Kohler, R.E. The enzyme theory and the origin of biochemistry. *Isis.* 64, 181-196 doi:10.1086/351080 (1973).

Kuhad A, Chopra K. Effect of sesamol on diabetes- associated cognitive decline in rats. *Exp Brain Res.* 2008;185(3):411–20. doi:10.1007/s00221-007-1166-y.

Kumar A, Ratan RR. Oxidative stress and hunting ton's disease: the good, the bad, and the ugly. *J Huntingtons Dis.* 2016;5(3):217–37. doi:10.3233/ JHD-160205.

Kumar P, Kalonia H, Kumar A. Protective effect of sesamol against 3-nitropropionic acid-induced cognitive dysfunction and altered glutathione redox balance in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;107(1):577–82. doi:10.1111/j.1742-7843.2010.00537.x.

Kumar P, Kalonia H, Kumar A. Sesamol attenuate 3- nitropropionic acid-induced Huntington-like behavioral, biochemical, and cellular alterations in rats. *J Asian Nat Prod Res*. 2009;11(5):439–50. doi:10. 1080/10286020902862194

Liu P, Wang ZH, Kang SS, Liu X, Xia Y, Chan CB, Ye K. High-fat diet-induced diabetes couples to Alzheimer's disease through inflammation-activated C/EBPbeta/AEP pathway. *Mol Psychiatry*. 2022;27(8):3396–409. doi:10.1038/s41380-022-01600-z.

Liu Q, Xie T, Xi Y, Li L, Mo F, Liu X, et al. Sesamol attenuates amyloid peptide accumulation and cognitive deficits in APP/PS1 mice: the mediating role of the gut-brain axis. *J Agric Food Chem*. 2021;69(43):12717–29. doi:10.1021/acs.jafc.1c04687.

Liu Z, Chen Y, Qiao Q et al (2017) Sesamol supplementation prevents systemic inflammation-induced memory impairment and amyloidogenesis via inhibition of nuclear factor kappaB. *Mol Nutr Food Res* 61. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600734>

Ma W, Xu D, Zhao L, Yuan M, Cui Y-L, Li Y. Therapeutic role of curcumin in adult neurogenesis for management of psychiatric and neurological disorders: a scientometric study to an in-depth review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;63(28):9379–91. doi:10.1080/10408398.2022.2067827.

Massoulie, J., Pezzementi, L., Bon, S., Krejci, E., 1993. Molecular and cellular biology of cholinesterases. *Progress in Neurobiology*, 41, 31-91.

Massoulie, J., Pezzementi, L., Bon, S., Krejci, E., 1993. Molecular and cellular biology of cholinesterases. *Progress in Neurobiology*, 41, 31-91.

Mizuno CS, Paul S, Suh N, Rimando AM. Synthesis and biological evaluation of retinoid-chalcones as inhibitors of colon cancer cell growth. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010; 20(24):7385–7.

Morphy, R.; Rankovic, Z. Multitarget Drugs: Strategies and Challenges for Medicinal Chemists. *Medicinal Chemistry in Practice*, 3rd ed.; Wermuth, CG, Ed.; Elsevier: Amsterdam, Netherlands; Boston, USA; Heidelberg, Germany, 2008; Chapter 27; pp. 549–571.

Mourad MAE, Abdel-Aziz M, Abuo-Rahma GEDAA, Farag HH. Design, synthesis and anticancer activity of nitric oxide donating/ chalcone hybrids. *Eur J Med Chem*, 2012; 54:907–13.

Mujtaba MA, Masjuki HH, Kalam MA, Ong HC, Gul M, Farooq M, Yusof MNAM (2020) Ultrasound-assisted process optimization and tribological characteristics of biodiesel from palm-sesame oil via response surface methodology and extreme learning machine-Cuckoo search. *Renewable Ener* 158:202–214. <https://doi.org/10.1016/j.renene.2020.05.158>

Nayak PG, Talwar S, Bansal P, Mudgal J, Nandakumar K, Pai KS. Reversal of chronic fatigue induced alterations by sesamol in mice: evidence for involvement of oxidative stress and inflammatory pathway. *Value Health*. 2014;17(7):A810. doi:10.1016/j.jval.2014.08.548.

Nguyen HT, Lallemand MC, Boutefnouchet S, Michel S, Tillequin F. Antitumor psoroperium xanthenes and sarcomelicope acridones: privileged structures implied in DNA alkylation. *J Nat Prod*, 2009; 72(3):527–39.

Patel M. Targeting oxidative stress in central nervous system disorders. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37(9):768–78. doi:10.1016/j.tips.2016.06.007.

Pathak N, Rai AK, Kumari R, Bhat KV (2014) Value addition in sesame: a perspective on bioactive components for enhancing utility and profitability. *Pharmacogn Rev* 8:147–155. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.134249>

Pawelczyk A, Olender D, Sowa-Kasprzak K, Zaprutko L. Hybrid Compounds Strategy in the Synthesis of Oleanolic Acid Skeleton-NSAID Derivatives. *Molecules*. 2016 Apr 12;21(4):420. doi: 10.3390/molecules21040420. PMID: 27077841; PMCID: PMC6273679.

Percario S, da Silva Barbosa A, Varela ELP, Gomes ARQ, Ferreira MES, de Nazare Araujo Moreira T, Dolabela MF. Oxidative stress in Parkinson's disease: potential benefits of antioxidant supplementation. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:2360872. doi:10.1155/2020/2360872.

Piccarducci R, Pietrobono D, Pellegrini C, Daniele S, Fornai M, Antonioli L, et al. High levels of beta-amyloid, tau, and phospho-tau in red blood cells as bio markers of neuropathology in senescence-accelerated mouse. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:5030475. doi:10.1155/2019/5030475.

Polat Köse L., Gülçin I., Gören A.C., Namiesnik, J., Martinez-Ayala, A.L., Gorinstein, S., 2015. LC-MS/MS analysis, antioxidant and anticholinergic properties of galanga (*Alpinia officinarum* Hance) rhizomes. *Industrial Crops and Products*, 74, 712–721.

Pope, C., Karanth, S., Liu, J., 2005. Pharmacology and toxicology of cholinesterase inhibitors: uses and misuses of a common mechanism of action. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 433-446.

Reglodi D, Renaud J, Tamas A, Tizabi Y, Socias SB, Del-Bel E, Raisman-Vozari R. Novel tactics for neuroprotection in Parkinson's disease: role of antibiotics, polyphenols and neuropeptides. *Prog Neurobiol*. 2017;155:120–48. *pneurobio*.2015.10.004. doi:10.1016/j.

S. Riaz, M. Iqbal, R. Ullah, R. Zahra, G. A. Chotana, A. Faisal, R. S. Z. Saleem, Synthesis and evaluation of novel α -substituted chalcones with potent anti-cancer activities and ability to overcome multidrug resistance, *Bioorg Chem* 2019, 87, 123–135.

Salim S. Oxidative stress and the central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017;360(1):201–5. doi:10.1124/jpet.116.237503.

Santos JR, Gois AM, Mendonça DM, Freire MA. Nutritional status, oxidative stress and dementia: the role of selenium in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2014;2014(6):206. doi:10.3389/fnagi.2014.00206.

Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2021;20(5):385–97. doi:10.1016/S1474-4422(21)00030-2.

Trist BG, Hare DJ, Double KL. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell*. 2019;18(6):e13031. doi:10.1111/accel.13031.

Tucci P, Lattanzi R, Severini C, Saso L. Nrf2 pathway in Huntington's disease (HD): what is its role? *Int J Mol Sci*. ijms232315272. 2022;23(23):15272. doi:10.3390/

Vale, J.A., 1998. Toxicokinetic and toxicodynamic aspects of organophosphorus (OP) insecticide poisoning. *Toxicology Letters*,649-652.

Vale, J.A., 1998. Toxicokinetic and toxicodynamic aspects of organophosphorus (OP) insecticide poisoning. *Toxicology Letters*,649-652.

Vale, J.A., 1998. Toxicokinetic and toxicodynamic aspects of organophosphorus (OP) insecticide poisoning. *Toxicology Letters*,649-652.

Wang Z., Li X., Xu W., Li F., Wang J., Kong L. and Wang X., *Med. Chem. Commun.*, 2015, 6, 2146 DOI: 10.1039/C5MD00357A

Zhang P, Wang Y, Wang H, Cao J. Sesamol alleviates chronic intermittent hypoxia-induced cognitive deficits via inhibiting oxidative stress and inflammation in rats. *Neuroreport*. 2021b;32(2):105–11. doi:10.1097/wnr.0000000000001564.