



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ECZACILIKTA BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**2-AMİNO SÜBSTİTÜE HALOKALKON
N-GLİKOZİT TÜREVİ BİLEŞİKLERİN LİPAZ
İNHİBİTÖR AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

Merve YIKILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Rezzan ALİYAZICIOĞLU

TRABZON-2022



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ECZACILIKTA BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**2-AMİNO SÜBSTİTÜE HALOKALKON
N-GLİKOZİT TÜREVİ BİLEŞİKLERİN LİPAZ
İNHİBİTÖR AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

Merve YIKILMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Prof. Dr. Rezzan ALİYAZICIOĞLU

Dr. Öğr. Üyesi Seda FANDAKLI (İkinci Danışman)

TRABZON-2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak hazırlanarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

18/05/2022

Merve YIKILMAZ

TEŐEKKÖR

Çalıřmamın planlanması ve yűrűtűlmesinde desteęini esirgemeyen danıřman hocalarım Prof. Dr. Rezzan ALİYAZICIOęLU'na ve Dr. Öęr. Üyesi Seda FANDAKLI'ya;

TYL-2021-9443 kodu ile desteklenmiř Bilimsel Araştırma Projesi ile maddi desteklerini esirgemeyen Karadeniz Teknik Ünivesitesine;

Yűksek lisansa bařladıęım ilk gűnden itibaren bana desteklerini esirgemeyen, maddi ve manevi destekleri ile hep yanımda olan sevgili eřime, aileme ve arkadařlarıma teőekkűr ederim.

Merve YIKILMAZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY	
BEYAN	
TEŞEKKÜR	
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ	xiii
ÖZET	xv
ABSTRACT	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Obezite	2
2.1.1. Obezitenin Sınıflandırılması	3
2.1.1.1. Yağ Hücrelerinin Durumuna Göre	3
2.1.1.2. Bölgesel Yağ Dağılımına Göre	3
2.1.1.3. Başlangıç Zamanına Göre	3
2.1.1.4. Etiyolojisine Göre	3
2.1.2. Obezitenin Teşhisi	4
2.1.2.1. Vücut Yağ Miktarının Direk Ölçümü	4
2.1.2.2. Vücut Yağ Miktarının İndirek Ölçümü	4
2.1.3. Obezitenin Etiyolojisi	6
2.1.4. Obezite Tedavisi	6
2.1.4.1. Sağlıklı Beslenme Tedavisi	6
2.1.4.2. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz Tedavisi	6
2.1.4.3. Cerrahi Tedavisi	6
2.1.4.4. Davranış Değişikliği Tedavisi	7
2.1.4.5. İlaç Tedavisi	7
2.2. Fenolik Bileşikler (Polifenoller)	12
2.2.1. Flavonoidler	12
2.2.1.1. Kalkonlar	12
2.3. Fenolik Bileşikler ve Metabolik Etkileri	13

2.3.1. Kalkonlar ve Metabolik Etkileri	13
2.4. Lipaz Enzimi	14
2.4.1. Pankreatik Lipaz Enzimi	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	16
3.1. Biyokimyasal Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler	16
3.2. Biyokimyasal Analizlerde Kullanılan Cihazlar	16
3.3. Deneyisel Çalışma Aşaması	17
3.3.1. Bileşiklerin Sentezi	17
3.3.1.1. 1-3 No'lu Bileşiklerin Sentezi	17
3.3.1.2. 4(a/b)- 6(a/b) No'lu Bileşiklerin Sentezi	20
3.3.1.3. 7-9 No'lu Bileşiklerin Sentezi	23
3.3.2. Lipaz İnhibitör Aktivite Tayini	26
4. BULGULAR	28
4.1. Bileşiklere Ait Formüller ve Adlandırmalar	28
4.2. Bileşiklerin Lipaz Enzim İnhibisyon Değerleri	30
4.3. 1-9 No'lu Kalkon Bileşiklerinin Yapılarının Aydınlatılması	37
4.3.1. 1 No'lu Bileşik: [(2 <i>E</i>)-1-(2-aminofenil)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on]	37
4.3.2. 1 No'lu Bileşik: [(2 <i>E</i>)-1-(2-aminofenil)-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on]	37
4.3.3. 1 No'lu Bileşik: [(2 <i>E</i>)-1-(2-aminofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on]	38
4.3.4. 4a No'lu Bileşik: (2 <i>E</i>)-1-[2-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- <i>N</i> - α - <i>D</i> -glukopiranozil)fenil]-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on	38
4.3.5. 4b No'lu Bileşik: (2 <i>E</i>)-1-[2-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- <i>N</i> - β - <i>D</i> -glukopiranozil)fenil]-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on	39
4.3.6. 5a No'lu Bileşik: (2 <i>E</i>)-1-[2-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- <i>N</i> - α - <i>D</i> -glukopiranozil)fenil]-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on	39
4.3.7. 5b No'lu Bileşik: (2 <i>E</i>)-1-[2-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- <i>N</i> - β - <i>D</i> -glukopiranozil)fenil]-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on	40
4.3.8. 6a No'lu Bileşik: (2 <i>E</i>)-1-[2-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- <i>N</i> - α - <i>D</i> -glukopiranozil)fenil]-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on	40
4.3.9. 6b No'lu Bileşik: (2 <i>E</i>)-1-[2-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- <i>N</i> - β - <i>D</i> -glukopiranozil)fenil]-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on	41
4.3.10. 7 No'lu Bileşik: (2 <i>E</i>)-1-[2-(<i>N</i> - α - <i>D</i> -glukopiranozil)fenil]-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on	41

4.3.11. 8 No'lu Bileşik: (2E)-1-[2-(N- α -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-klorofenil) prop-2-en-1-on	42
4.3.12. 9 No'lu Bileşik: (2E)-1-[2-(N- α -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-bromofenil) prop-2-en-1-on	42
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	47
EKLER	54
Ek 1. 1 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	55
Ek 2. 1 No'lu bileşiğin APT spektrumu	56
Ek 3. 2 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	57
Ek 4. 2 No'lu bileşiğin APT spektrumu	58
Ek 5. 3 No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	59
Ek 6. 3 No'lu bileşiğin APT spektrumu	60
Ek 7. 4a No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	61
Ek 8. 4a No'lu bileşiğin APT spektrumu	62
Ek 9. 4a No'lu bileşiğin LC-TOF-MS spektrumu	63
Ek 10. 4b No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	64
Ek 11. 4b No'lu bileşiğin APT spektrumu	65
Ek 12. 4b No'lu bileşiğin HSQC spektrumu	66
Ek 13. 4b No'lu bileşiğin FT-IR (ATR) spektrumu	67
Ek 14. 4b No'lu bileşiğin LC-TOF-MS spektrumu	68
Ek 15. 5a No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	69
Ek 16. 5a No'lu bileşiğin APT spektrumu	70
Ek 17. 5a No'lu bileşiğin FT-IR (ATR) spektrumu	71
Ek 18. 5a No'lu bileşiğin LC-TOF-MS spektrumu	72
Ek 19. 5b No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	73
Ek 20. 5b No'lu bileşiğin APT spektrumu	74
Ek 21. 5b No'lu bileşiğin FT-IR (ATR) spektrumu	75
Ek 22. 5b No'lu bileşiğin LC-TOF-MS spektrumu	76
Ek 23. 6a No'lu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu	77
Ek 24. 6a No'lu bileşiğin APT spektrumu	78
Ek 25. 6a No'lu bileşiğin HSQC spektrumu	79

Ek 26. 6b No'lu bileşimin ¹ H-NMR spektrumu	80
Ek 27. 6b No'lu bileşimin APT spektrumu	81
Ek 28. 6b No'lu bileşimin HSQC spektrumu	82
Ek 29. 6b No'lu bileşimin LC-TOF-MS spektrumu	83
Ek 30. 7 No'lu bileşimin ¹ H-NMR spektrumu	84
Ek 31. 7 No'lu bileşimin APT spektrumu	85
Ek 32. 7 No'lu bileşimin HSQC spektrumu	86
Ek 33. 7 No'lu bileşimin FT-IR (ATR) spektrumu	87
Ek 34. 7 No'lu bileşimin LC-TOF-MS spektrumu	88
Ek 35. 8 No'lu bileşimin ¹ H-NMR spektrumu	89
Ek 36. 8 No'lu bileşimin APT spektrumu	90
Ek 37. 8 No'lu bileşimin FT-IR (ATR) spektrumu	91
Ek 38. 8 No'lu bileşimin LC-TOF-MS spektrumu	92
Ek 39. 9 No'lu bileşimin ¹ H-NMR spektrumu	93
Ek 40. 9 No'lu bileşimin APT spektrumu	94
Ek 41. 9 No'lu bileşimin HSQC spektrumu	95
ÖZGEÇMİŞ	96

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. WHO'nun BKİ sınıflandırması	5
Tablo 2. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler	16
Tablo 3. Çalışmada kullanılan cihazlar	17
Tablo 4. Bileşiklere ait formüller ve adlandırmalar	28
Tablo 5. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin lipaz enzimi üzerine hesaplanan IC ₅₀ düzeyleri	30



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. Fenterminin kimyasal yapısı	8
Şekil 2. Dietilpropionun kimyasal yapısı	8
Şekil 3. Fendimetrazin kimyasal yapısı	9
Şekil 4. Lorcaserinin kimyasal yapısı	9
Şekil 5. Fentermin/ Topiramet ER kimyasal yapısı	10
Şekil 6. Orlistatin kimyasal yapısı	11
Şekil 7. Deney prosedürü substrat ilavesi öncesi ve sonrası mikropalak görselleri	27
Şekil 8. Orlistatin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği	31
Şekil 9. 1 No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği	31
Şekil 10. 2 No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği	32
Şekil 11. 3 No'lu bileşiğin % enzim inhibisyonu değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği	32
Şekil 12. 4a No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği	33
Şekil 13. 4b No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği	33
Şekil 14. 5a No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği	34
Şekil 15. 5b No'lu bileşiğin % enzim inhibisyonu değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği	34
Şekil 16. 6a No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği	35
Şekil 17. 6b No'lu bileşiğin % enzim inhibisyonu değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği	35
Şekil 18. 7 No'lu bileşiğin % enzim inhibisyonu değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği	36
Şekil 19. 8 No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği	36

Şekil 20. 9 No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği

37



KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

APT	Karbon türünü belirten spektrum
BİA	Biyoelektrik empedans analizi
BKİ	Beden kitle indeksi
BT	Bilgisayarlı tomografi
DEXA	Dual enerji x-ray absorbsiyon
DMSO	Dimetil sülfoksit
DPP4	Dipeptidil peptidaz-4
FDA	Amerikan gıda ve ilaç İdaresi
FT-IR	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
¹ H-NMR	Bir boyutlu nükleer manyetik rezonans spektrumu
HSQC	Heteronükleer korelasyonlu NMR spektrumu
İTK	İnce tabaka kromatografisi
KK	Kolon kromatografisi
LC-TOF-MS	Sıvı kromatografi-kütle spektrometresi
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
NMR	Nükleer manyetik rezonans
PİTK	Preparatif ince tabaka kromatografisi
PPAR	Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptörler
PTP1B	Protein tirozin fosfataz 1B
p-NPB	p-Nitrofenil bütirat
USG	Ultrasonografi
WHO	Dünya sağlık örgütü

Simgeler

%	Yüzde
°C	Santigrat derece
IC ₅₀	%50 inhibisyon için gerekli inhibitör konsantrasyon
α	Alfa (Fonksiyonel gruba komşu ilk konum)
β	Beta (Fonksiyonel gruba komşu ikinci konum)

Formüller

CH_3ONa	Sodyum metoksit
$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}$	Fentermin
$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}$	Lorkaserin
$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}$	Fendimetrazin
$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$	Dietilpropion
HCl	Hidrojen klorür
H_2O	Dihidrojen monoksit
NaOH	Sodyum Hidroksit



ÖZET

2-Amino Sübstitüe Halokalkon N-Glikozit Türevi Bileşiklerin Lipaz İnhibitör Aktivitelerinin İncelenmesi

2-Amino Sübstitüe Halokalkon N-Glikozit Türevi Bileşikleri sentezlenerek lipaz inhibitör aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2-Amino asetefenon ile benzaldehit, 4-/Flor/klor/brom, baz için NaOH, çözücü için etanol ile su kullanılarak halokalkon 1-3 No'lu başlangıç bileşikleri sentezlenmiş, 1-3 No'lu başlangıç bileşiklerinin α -D-bromotetraasetoglukoz ve piridin içerisinde DMSO çözücüsü bulunan reaksiyon kabında geri soğutucu altında ısıtılarak ve reaksiyon ortamına azot gazı geçirilerek halokalkon asetil-N-Glikozit bileşikleri 4a/b, 5a/b, 6a/b elde edilmiştir. Daha sonra 4a/b, 5a/b, 6a/b bileşikleri sodyum metoksit ile aseton çözücüsü bulunan reaksiyon kabında oda sıcaklığında azot gazı geçirilerek karıştırılarak halokalkon N-Glikozit bileşikleri 7-9 No'lu bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin lipaz inhibitör aktiviteleri incelenmiştir.

Sentezlenen 12 bileşiğin yapısı $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR, HSQC ve LC-TOF-MS kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen 1-3 No'lu kalkon bileşikleri bilinmekte olup veriler literatürdeki kalkon bileşiklerinin verileri ile uyumludur. 4a/b, 5a/b, 6a/b, 7-9 bileşikleri bu tez çalışması kapsamında ilk defa sentezlenmiştir. En yüksek lipaz inhibisyonu gözlenen 2 ve 5a bileşiklerin IC_{50} değerleri sırasıyla $17,7 \pm 0,9 \mu\text{g/mL}$ ve $22,6 \pm 1,2 \mu\text{g/mL}$ olarak tespit edilmiştir.

Yapılan bu tez çalışması, yeni yerli ilaç gelişimi sağlanmasına yönelik prelinik çalışmalara öncülük edecektir. Bütün bu bilgiler eczacılık, kimya ve tıp bilimlerinde literatüre katkı sağlayacaktır.

Anahtar Sözcükler: Halokalkon, Halokalkon asetil-N-Glikozitleri, Halokalkon-N-Glikozitleri, Lipaz inhibitör aktivite, Obezite

ABSTRACT

Investigation of Lipase Inhibitory Activities of 2-Amino Substituted Halochalcone N-Glycoside Derivative Compounds

It is aimed to examine lipase inhibitor activities by synthesizing 2-Amino Substituted Halocalcone N-Glycoside Derivatives Compounds.

Halocalcon starting compounds No 1-3 were synthesized using ethanol and water as solvent, 2-amino acetefenone and benzaldehyde, 4-/Fluoro/chlor/bromine, NaOH as base , and Halocalcon acetyl-N-Glycoside compounds 4a/b, 5a/b, 6a/b were obtained by heating under reflux in the reaction vessel containing DMSO solvent in starting compound No 1-3 α -D-bromotetraasetoglukoz and pyridine and passing nitrogen gas to the reaction medium. Then, halocalcon N-Glycoside compounds 7-9 compounds were synthesized by mixing and passing nitrogen gas through the compounds 4a/b, 5a/b, 6a/b at room temperature in the reaction vessel with sodium methoxide and acetone solvent. The lipase inhibitor activities of the synthesized compounds were investigated.

The structures of 12 synthesized compounds were elucidated using $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, FT-IR, HSQC and LC-TOF-MS. The synthesized chalcone compounds No 1-3 are known, and the data are compatible with the data of the chalcone compounds in the literature. 4a/b, 5a/b, 6a/b, 7-9 compounds were synthesized for the first time within the scope of this thesis. The IC 50 values of compounds 2 and 5a with the highest lipase inhibition were found to be $17.7 \pm 0.9 \mu\text{g/mL}$ and $22.6 \pm 1.2 \mu\text{g/mL}$, respectively.

This thesis study will lead to preclinical studies for the development of new domestic drugs. All this information will contribute to the literature in pharmacy, chemistry and medical sciences.

Keywords: Halocalcone, Halocalcone acetyl-N-Glycosides, Halocalcone-N-Glycosides
Lipase inhibitory activity, Obesity

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obezite tüm dünyada yaygın sağlık problemlerinden birisidir. Bu amaçla çeşitli tedavi yöntemleri kullanılmaktadır ve her geçen gün yeni tedavi stratejileri araştırılmaktadır. Obezite ile mücadele için farmakoterapinin rolü oldukça önemlidir. Günümüzde obezite tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri bulunmaktadır. Antiobezite ilaç gelişiminde, monoterapide veya kombinasyon olarak kullanılabilecek daha etkili, güvenli ve daha iyi tolere edilebilen ilaçlara ulaşılacağı umut edilmektedir. Bu ilaçların hem güvenlik hem de uzun vadede etkinlikleri ispat edilirse, obezite tedavisinde değişikliklerin gözlenmesi mümkündür.

Flavonlar, flavonoller, kalkon ve tanen gibi polifenoller pankreatik lipaza karşı inhibitör aktivite gösterirler. Kalkonların; antikanser, antienflamatuvar, antibakteriyel, antitüberküloz, antidiyabetik, antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, antimalaryal, nöroprotektif etkiler gibi biyolojik aktiviteleri bulunmaktadır. Piyasada kullanılan lipaz inhibitörü olan orlistatin tedavisi edici etkinliğinin yanısıra intestinal kramplar, gaz çıkarma, yağlı dışkılama, fekal inkontinans gibi yan etkileri gözlenebilmektedir. İlaçların ortaya çıkardığı yan etkilerin azaltılması ve insan sağlığı refahının geliştirilmesi amacıyla doğal ürünlerin bileşiminde bulunan etken maddelerin obezite tedavisinde kullanılabilirliği düşüncesiyle proje şekillendirilmiştir. Bu bağlamda amacımız; 2-Amino Sübstitüe Halokalkon N-Glikozit Türevi bileşikler sentezlemek ve sentezlenen bu bileşiklerin lipaz inhibitör aktivitelerini aydınlatmaktır.

Projemiz kapsamında elde edilecek sonuçlarla, yeni sentez bileşiklerinin yerli ilaç hammaddesi için kullanılabilirliğinin irdelenmesini ve eczacılık, tıp, kimya gibi bilimlerle literatüre katkı sağlamayı hedeflemekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), obeziteyi ‘insan vücudunda sağlığı olumsuz etkileyecek derecede normalden fazla ve anormal şekilde yağ birikmesi’ olarak tanımlamaktadır (1). Obezite pek çok sağlık problemine zemin hazırlamaktadır. Kardiyovasküler sistemi etkileyerek hiperlipidemi, hipertansiyon, kalp ve damar hastalıklarına; endokrin sistemi etkileyerek diyabet, hormon bozuklukları ve menstrual düzensizliklere; solunum sistemini etkileyerek astım ve uyku apnesine; mental sağlığı etkileyerek kendine güvensizlik ve depresyona; kolon kanseri, meme kanseri, prostat kanseri ve endometrium kanseri gibi bazı kanser türlerine ve kas-iskelet sistemi hastalıklarına zemin hazırlayarak, yaşam kalitesini azaltan ve ölümlere neden olan ciddi ve küresel sağlık problemidir (1, 2).

Obezite’nin en önemli nedenleri arasında aşırı ve dengesiz beslenme alışkanlıkları sonucu oluşan enerji dengesizliği, yetersiz fiziksel aktivite sonucu sedanter yaşam tarzı yer almaktadır (3). Bu faktörler haricinde obezite; yaş, cinsiyet, genetik, hormonal ve metabolik etmenler, çevresel faktörler, sosyo-kültürel ve psikolojik faktörler, kullanılan bazı ilaçlar, bozulmuş bağırsak mikrobiyotası gibi birbiriyle ilişkili pek çok faktörün neden olduğu kompleks bir hastalıktır (3, 4).

İnsanların modern yaşam tarzını benimsemesi, günlük yapılan hareketlerin azalması ve beslenme alışkanlıklarının değişmesi ile sonuçlanmıştır. Batı tarzı beslenme olarak adlandırılan; doymuş yağlar ve trans yağlardan zengin, liften fakir, basit karbonhidratlardan zengin, kalorisi yüksek ürünlerin tüketiminde artışa yol açmıştır. Alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olması enerji dengesizliği sebebiyle obezite ile sonuçlanmaktadır (5). Kan basıncı ve kolesterolün birlikte artışı; renal yetmezlik, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kolesistit gibi safra kesesi hastalıkları, kanser ve felç riski açısından önem taşımaktadır. İdeal kiloya ulaşmada %5’lik kilo kaybı ile kan basıncı, kan glikoz düzeyi ve serum lipid düzeyinde önemli düzelmeler sağlanmaktadır (6).

WHO liderliğinde tüm dünyada obezite ile mücadele için yeterli ve dengeli beslenme alışkanlıkları geliştirerek hareketli yaşam tarzı benimsenmesi konusunda pek çok strateji geliştirilmektedir (3). Obezite tedavisinde; sosyal destek ve diyetisyen yardımları, fiziksel aktivite programları, hayat tarzı değişikliklerine rağmen kilo kaybını sağlayacak girişimler uzun vadede etkisiz kalmaktadır. Günümüzde bilinen obezite tedavilerinin

başarısız sonuçlanması nedeniyle son dönemlerde obezitenin farmakolojik destekler ile tedavisi önem kazanmıştır (6).

2.1.1. Obezitenin Sınıflandırılması

2.1.1.1. Yağ Hücrelerinin Durumuna Göre

Hiperplastik tip obezite, daha çok çocukluk çağında görülür. Yağ hücrelerinin sayısal olarak artması olarak tanımlanmaktadır. Kişinin zayıflaması ile yağ hücrelerinin sayısı değişmez ancak hacmi küçülmektedir. Hipertrofik obeziye kıyasla kronik hastalıklarla ilişkisi daha düşüktür.

Hipertrofik tip obezite, gelişim dönemi tamamlanan erişkinler ve hamilelerde görülür. Yağ hücrelerinin hacimsel ve lipit içeriklerinin artması olarak tanımlanmaktadır. Kronik hastalıkların komplikasyonları ile ilişkilidir. Fakat bireyin zayıflaması ile yağ hücreleri normal haline dönmektedir (7).

2.1.1.2. Bölgesel Yağ Dağılımına Göre

Vücuttaki toplam yağ miktarının haricinde yağ oranının vücutta bulunduğu bölge ve dağılımı da hastalıklarla ilişkilidir.

Android tip obezite genellikle erkeklerde görülür, elma tip olarak da adlandırılır. Vücut yağının vücudun üst bölümünde (bel, üst karın, göğüs bölgesinde) toplanmasıdır. Obezite ile mücadelede erkek tipi obezite, hipertansiyon, insülin direnci, tip 2 diyabet, karaciğer yağlanması ile ilişkilendirilmiştir.

Jineoid tip obezite genellikle kadınlarda görülür, armut tip olarak da adlandırılır. Vücut yağının vücudun alt bölgesinde (kalça, uyluk ve bacaklarda) toplanmasıdır (8).

Ovoid tip obezite, yağ kütlelerinin ve vücut yağ oranının birlikte aşırı artışı olarak tanımlanır. Vücut yağının tüm vücuda benzer oranda dağıldığı obezite tipidir (7).

2.1.1.3. Başlangıç Zamanına Göre

Çocukluk ve yetişkinlik döneminde görülmesi sebebiyle çocukluk tipi obezite ve yetişkinlik tipi obezite olarak ikiye ayrılmaktadır (7).

2.1.1.4. Etiyolojisine Göre

Eksojen tip (primer) obezite, modern yaşam tarzının benimsenmesi ile batı tarzı beslenme alışkanlıklarının (doymuş yağlar ve trans yağlardan zengin, liften fakir, basit

karbonhidratlardan zengin, kalorisi yüksek ürünlerin tüketiminde artış) kazanılması ve sedanter yaşam tarzı sonucu alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olması enerji dengesizliği sebebiyle obezite ile sonuçlanmaktadır (5). Eksojen tip obezite, erişkinlik döneminde daha fazla görülmektedir.

Endojen tip (sekonder) obezite, bireydeki kalıtsal bozukluklar (Down sendromu, Prader-Willi sendromu gibi), endokrin bozukluklar (insülin direnci, polikistik over sendromu, büyüme hormonu eksikliği gibi) ve ilaç kullanımına bağlı olarak gelişmektedir (7).

2.1.2. Obezitenin Teşhisi

Vücuttaki yağ dokusunun yağsız dokuya oranının bilinmesi obezitenin tanımlanmasında önem taşımaktadır. Vücuttaki yağ dokusunun ölçümü direk ve indirek yöntemler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (9).

2.1.2.1. Vücut Yağ Miktarının Direk Ölçümü

Vücut yağ miktarının ölçülmesinde biyoelektrik empedans analizi (BİA), USG, BT gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri ve dual enerji X-ray absorpsiyon (DEXA) kullanılmaktadır (10, 11). Geçerliliği ve güvenilirliği yüksek bir metod olan biyoelektrik empedans analizi (BİA), vücuttan elektrik akımının geçmesi ile yağ dokusunun oluşturduğu direncin diğer dokulardan farklı olması prensibine dayanmaktadır. BİA, kullanımı kolay bir cihazdır. Bu cihazın uygun kısmına çıplak ayak ile basan bireyin vücut ağırlığı ve toplam yağ miktarı ölçülmektedir (2).

Yetişkin kadınların vücut yağ oranı, vücut ağırlığının yaklaşık %25-30'unu, erkeklerde yaklaşık %15-20'sini oluşturmaktadır. Kadınlarda vücut yağ oranının %30 ve üzeri, erkeklerde bu oran %25 ve üzerinde olması obezite olarak değerlendirilmektedir (8). Bu yöntemlerin uygulanması zor ve maliyeti yüksek olduğundan tercih edilmemektedir (11).

2.1.2.2. Vücut Yağ Miktarının İndirek Ölçümü

Vücut yağ miktarı, antropometrik ölçümler kullanılarak hesaplanmaktadır. Uygulanması kolay, maliyeti düşük olduğundan obezite teşhisinde daha fazla tercih edilen yöntemlerdir (9).

Beden Kitle İndeksi

Obezitenin değerlendirilmesinde boy ve kilo değerleri ile hesaplanan beden kitle indeksi (BKİ) kullanılır. BKİ, ağırlığın kilogram, boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünerek hesaplanmaktadır. WHO'nun BKİ kategorilelendirmesi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. WHO'nun BKİ kategorilelendirmesi (12)

Kategorilelendirme	BKİ
Zayıf	< 18.5
Normal	18.5-24.9
Hafif Şişman	25-29.9
Obez	≥ 30
1.sınıf obez	30-34.9
2.sınıf obez	35-39.9
3.sınıf obez	≥ 40

Bel ve Kalça Çevresi Ölçümü

Bel çevresi, birey ayakta dik duruş pozisyonundayken, yan iliya çıkıntıları ile en alt kaburganın arasındaki mesafenin orta noktasından ölçülmektedir (13). Obezite ile ilgili WHO sınıflandırılmasında bel çevresi ölçüm sonucu erkeklerde ≥ 94 cm olması, kadınlarda ≥ 80 cm olması başta obezite olmak üzere diğer hastalıkların riskinin artmasına neden olmaktadır (8).

Kalça çevresi ölçümünde en geniş kısımdan mezura ile ölçülmektedir. Bel çevresi ölçümünün kalça çevresi ölçümüne oranı ile hesaplanan Bel/Kalça oranı hesabı erkeklerde bir cm ve üzeri, kadınlarda 0.8 cm ve üzeri obezite ile ilişkilendirilmiştir (13).

Bel/Boy Oranı Ölçümü

Mezura ile yapılan bel ve boy ölçümlerin oranlanması ≥ 0.5 cm olması abdominal yağlanmayı göstermekte kronik hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir (11).

Deri Kıvrım Kalınlığı

Cilt altındaki yağ dokusunun tespitinde deri kıvrım kalınlığı ölçümü önem taşımaktadır. Tüm ölçümler skinfold kaliper aleti kullanılarak yapılmaktadır. Deri kıvrım kalınlığı; kadınlarda abdominal, suprailak bölge ve tricepsten, erkeklerde subskapular,

pektoral bölge ve tricepsten ölçülmektedir. Ölçüm esnasında iki parmak ile sıkıştırılan deri kıvrımı parmakla tutulmaya devam edilirken parmak üzerinden ölçüm yapılmaktadır (2).

2.1.3. Obezitenin Etiyolojisi

WHO'nun 2016 yılı küresel tahminlerine göre, bu dönemde 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin yaklaşık %13'ü (650 milyondan fazlası) obezdi. Yetişkin kadınların %15'i, erkeklerin %11'i obez sınıfına dahil edilmiştir. Tüm Dünya'da epidemi haline gelen obezitenin prevalansı 1975- 2016 yılları arasında yaklaşık 3 kat kadar artmıştır (12).

Dünya nüfusu 2030 yılına gelindiğinde ortalama olarak %38'inin aşırı kilolu ve %20'sinin obez kişilerden oluşacağı, küresel sağlık problemi olan obezitenin, giderek sağlık problemlerinde artışa ve ekonomik kayıplara sebep olacağı tahmin edilmektedir (1).

2.1.4. Obezite Tedavisi

Obezite tedavisindeki amaç obezite derecesini azaltarak, kaybedilen kiloların uzun vadede korunmasını sağlamak ve obezitenin oluşturduğu kronik hastalık komplikasyonlarında iyileştirme sağlamaktır (10).

2.1.4.1. Sağlıklı Beslenme Tedavisi

Obezite tedavisinde sağlıklı beslenme tedavisi en temel yöntemdir. Yeterli miktarda karbonhidrat, protein, yağ ve enerji içeren kişiye özel beslenme programları oluşturulmalıdır. Böylece bireylerin yeterli ve dengeli beslenme alışkanlıkları kazanmaları sağlanmaktadır (14).

2.1.4.2. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz Tedavisi

Sağlıklı beslenmeye ek olarak yapılan düzenli ve yeterli fiziksel aktivitenin, kilo kaybının sağlanmasına, kas kütesinin korunmasına ve yağ kütesinin azalmasına yardımcı olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Günde ortalama en az 20 dakika olacak şekilde haftada 3-5 kez düzenli fiziksel aktivite yapılması önerilmektedir (14).

2.1.4.3. Cerrahi Tedavi

BKİ değerinin $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ olması veya obeziteye bağlı komplikasyonları olanlar bireylerde BKİ değerinin $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ olması durumunda düşünülen cerrahi tedavi, oldukça etkili bir tedavi seçeneğidir (10, 15).

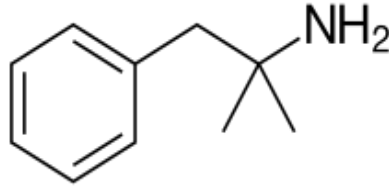
2.1.4.4. Davranış Değişikliği Tedavisi

Bireyin doğru beslenme alışkanlıkları kazanarak bu alışkanlıkları yaşam tarzı haline getirmesi obezite tedavisinin en önemli aşamalarındandır (16). Bu tedavi; kendini izleme, uyaranların kontrolünü sağlamak ve kendini ödüllendirme olmak üzere üç maddeden oluşmaktadır. Bu maddeler ile aşırı yemek yeme isteğinin önüne geçmek, yenilen yemeklerin miktarını azaltmak, düzenli yemek yemek ve yaşam biçimine ilişkin doğru beslenme alışkanlıkları kazandırmak amaçlanmaktadır (17).

2.1.4.5. İlaç Tedavisi

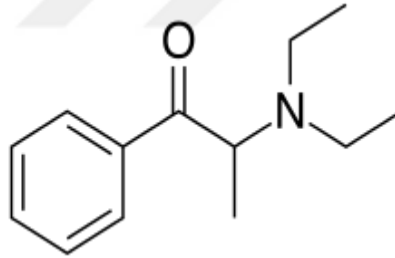
Obezitenin tedavisinde günümüzde kullanılan ilaçların sayısı ve etkinliği oldukça sınırlıdır. Obezite tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı semptomimetik ilaçlar, gastrointestinal lipaz inhibitörü ilaçlar, serotonin agonistleri ve kombine ilaçlar kullanılmaktadır (18). BKİ 30 kg/m² ve üzeri olan hastaların, tüm ilaçların kullanımı için onayı mevcuttur. Dietilpropion, Benzfetamin'in, BKİ 27 kg/m² ve üzeri obeziteye bağlı diyabet, hipertansiyon gibi ek bir komorbiditesi olan hastalarda da kullanım onayı bulunmaktadır (19). Günümüzde, FDA'nın kullanım onayı bulunan antiobezite ilaçları; dietilpropion, benzfetamin, fendimetrazin, fentermin, orlistat, lorkaserin, fentermin/topiramet (ER) kombinasyonudur. FDA tarafından uzun süreli kullanım onayı bulunanlar ise; orlistat, lorkaserin ve fentermin/topiramet-ER'dir. Diğerlerinin kullanım süresi birkaç hafta ile sınırlıdır (20). İdeal bir antiobezite ilacının; sağladığı kilo kaybı dozla ilişki olmalı, hedeflenen kilonun sürekliliği sağlanmalı, güvenilir olmalı, tolerans gelişmemeli ve bağımlılık yapmamalıdır (21).

Fentermin; santral sinir sisteminden norepinefrin salgılanmasını tetikleyerek iştahı baskılayan atipik amfetamin analogudur. FDA tarafından 12 haftadan uzun süre kullanılmayacak şekilde kısa süreli kullanım onayı bulunmaktadır. Günde 3 kez yemeklerden yarım saat önce 8 mg veya günde 1 kez tok karnına 15-37.5 mg olarak ağızdan kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda 6 aylık kullanımda %7 kilo kaybını sağladığı gözlenmiştir. Fentermin tedavisine bağlı olarak yaygın görülen yan etkiler hipertansiyon, çarpıntı, taşikardi, baş ağrısı, uykusuzluk, psikoz, kabızlık, ishal, ağız kuruluğu ve tat değişiklikleridir (22).



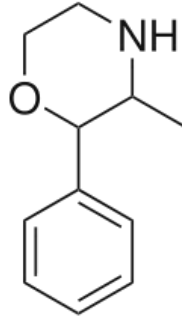
Şekil 1. Fenterminin ($C_{10}H_{15}N$) kimyasal yapısı (23)

Dietilpropion, dopamin ve norepinefrin salgılanmasını arttırıp geri emilimini engelleyen amfetamin benzeri etkisiyle iştahı baskılayan bir sempatomimetik amindir. FDA tarafından uzun süre kullanılmayacak şekilde kısa süreli kullanım onayı bulunmaktadır. Günde üç kez 25 mg olacak şekilde veya uzatılmış formu 75 mg olacak şekilde günde bir kez ağızdan kullanılmaktadır. Bir yıl kullanıldığında %10 kilo kaybı sağladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. İştah baskılayan amfetamin benzeri etki gösteren ajanların uzun süre kullanımında hipertansiyon ve kalp kapağı hastalığına yol açabildiği gibi serebrovasküler olay, hipertansiyon, baş ağrısı, anksiyete, depresyon, kabızlık, ishal, disfaji ve bulanık görme gibi yan etkiler de ortaya çıkabilmektedir (22).



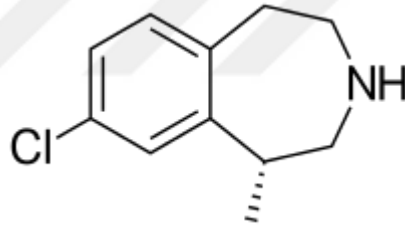
Şekil 2. Dietilpropionun ($C_{13}H_{19}NO$) kimyasal yapısı (23)

Fendimetrazin, dopamin ve norepinefrin salma maddesi (NDRA) olarak işlev gören anorektik bir ilaçtır (24). Günde 2 veya 3 kez bir tablet (35 mg) yemeklerden bir saat önce ağızdan alınmaktadır. Kardiyaovasküler olay, hipertansiyon, hipertroidizm ve glokom yaygın yan etkileri arasında bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada fendimetrazin gibi anorektik ajanların kullanımı nadir fakat genellikle ölümcül bir bozukluk olan pulmoner hipertansiyon gelişme riski ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Üç aydan daha uzun süre ile anorektik ajanların kullanımı pulmoner hipertansiyon oluşma riskini 23 kat arttırmıştır (25).



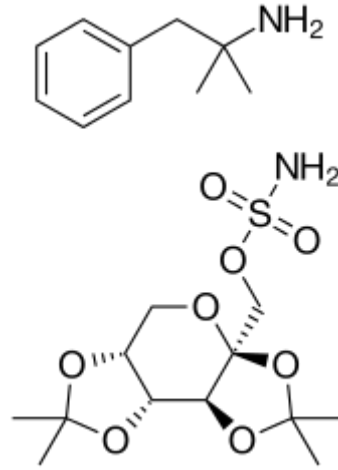
Şekil 3. Fendimetrazin ($C_{11}H_{15}NO$) kimyasal yapısı (23)

Lorkaserin, selektif serotonin tip 2C reseptör agonistidir ve iştahın azalmasını sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada 1 yıl boyunca günde 2 kez lorkaserin kullanan hastalarda plasebo gruplarına göre %5'den fazla kilo kaybı gözlenmiştir. Başlıca yan etkileri arasında baş dönmesi, uyku hali, halsizlik, baş ağrısı, bulanık görme ve mide bulantısı yer almaktadır. Kalp kapağı hastalığına yol açtığı için tedaviden kaldırılmıştır (22).



Şekil 4. Lorkaserinin ($C_{11}H_{14}ClN$) kimyasal yapısı (26)

Fentermin/Topiramet-ER, obezite tedavisinde onay alan ilk kombine ilaçtır. Düşük dozda Fentermin ile antiepileptik bir ilaç olan Topiramet kombinasyonudur (27). Başlangıçta 2 hafta boyunca fentermin 3,75 mg/topiramet 23 mg ağızdan kullanılmaktadır. Sonrasında fentermin 7,5 mg/topiramet 46 mg'a artırılarak 12 hafta boyunca kilo vermek amacıyla kullanılmaktadır. En yaygın yan etkiler arasında ağız kuruluğu, kabızlık, depresyon, anksiyete, dikkat bozukluğu ve kalp ritim bozukluğu yer almaktadır (22).



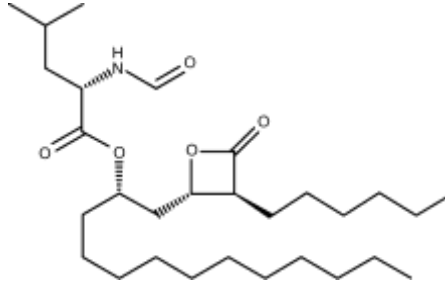
Şekil 5. Fentermin/Topiramate-ER kimyasal yapısı (23)

Liraglutid, uzun etkili glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistidir. Glukoza bağımlı insülin salınımının uyarılması ile glukagon salınımını azaltır. Böylece gastrik boşalmayı yavaşlatarak iştahı baskılamaktadır. Tip 2 diyabet tedavisinin yanında obez hastalarda kullanım endikasyonu vardır. Günde ortalama 3 mg olacak şekilde tüketildiğinde iştahı azaltarak enerji harcamasını arttırdığı böylece kilo vermeye yardımcı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Başlıca görülen yan etkileri bulantı ve kusmadır. Genellikle iyi tolere edilebilmektedir (28).

Naltrekson/bupropion, hipotalamusun proopiomelanokortin hücreleri (POMC) tarafından α -melanosit stimüle edici hormon (α -MSH) üretimini artırır. Sonuç olarak enerji tüketimini artırarak vücut ağırlığının azalmasına yol açmaktadır. Naltrekson alkol bağımlılığını tedavi etmek amaçlı kullanılan bir ajandır. Bupropion ise depresyon ve sigara bağımlılığının tedavisinde kullanılan dopamin ve norepinefrin transportatlarının inhibitörüdür. Bu iki ilacın kombinasyonu davranışsal değişikliklere yol açarak anoreksijenik yolağın aktivasyonunu sağlamaktadır. En sık görülen yan etkileri baş ağrısı, bulantı ve konstipasyondur (28).

Yaygın olarak pankreatik lipaz inhibisyonu, küresel sağlık problemi olan obezite tedavisinde geçerliliğini koruyan tedavi yaklaşımlarından biridir. Orlistat gibi pankreatik lipaz inhibitörleri, trigliseritlerin sindirimini inhibe ederek vücuda besinsel yağ alımını durdururlar (1). Orlistat, tüketilen yağların yaklaşık olarak üçte birinin emilimini engellemektedir. Günde 3 kez 120 mg olacak şekilde yemek öncesinde tüketilmesi önerilir (22). Uykusuzluk, kalp hızında artış, kusma, anksiyete, huzursuzluk, baş dönmesi, baş

ağrısı, ağız kuruluğu, tat duyusunda farklılaşma, titreme, diyare, kabızlık, aşırı gaz çıkarma, artmış defekasyon ve A, D, E, K gib yağda eriyen vitaminlerin eksikliği orlistatin görülebilen yaygın yan etkileridir (22, 29).



Şekil 6. Orlistatin kimyasal yapısı (26)

Obezite tedavisinde kullanılan ilaçların yaygın yan etkileri nedeniyle, tedavi için doğal kaynaklı bileşiklerin ya da doğal kaynaklardan hareketle sentezlenen bileşiklerin önemi artmaktadır. Bu bileşikler genellikle aromatikler ve çoğu fenolik bileşiklerdir. Doğal kaynaklı ürünler; enerji tüketimini artırmak, lipit absorpsiyonunu azaltmak, lipojenezi baskılamak, adipositlerin çoğalmasını ve farklılaşmasını azaltmak gibi birbiriyle ilişkili mekanizmalarla antiobezite etki oluşturduğu bilinmektedir. Antiobezite etkisi nedeniyle geliştirilen birçok ilaç; yol açtığı anksiyete, intihar eğilimi, hipertansiyon ve çeşitli kardiyovasküler yan etkileri sebebiyle piyasadan çekilmesine karşın pankreatik lipaz inhibitörleri, günümüzde en sık kullanılan, uzun süreli FDA onaylı ve sınırlı sayıda antiobezite etkili ilaç sınıfındandır (30, 31). Flavonoidlerle beraber, kalkon ve tanen gibi fenolik bileşikler pankreatik lipaza karşı inhibitör aktivite gösterirler (32).

Daha etkili ve güvenli ilaçların oluşturulmasında önemli yere sahip doğal kaynaklı ürünlerin, obezite tedavisinde kullanılabilirliği ile ilgili yapılan çalışmalar hızla artış göstermesine rağmen henüz tam olarak amacına ulaşamamıştır (33, 34). Tüm bu literatür verileri ışığında proje kapsamında araştırma yapılan halokalkon bileşikleriyle ilgili literatürde obezite tedavisine ilişkin herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu proje ile sentezlenen 12 bileşiğin lipaz enzimini inhibe edici etkisi in vitro koşullarda değerlendirilerek obezite tedavisine güvenli ve etkili yeni bir strateji geliştirmek amaçlanmaktadır.

2.2. Fenolik Bileşikler (Polifenoller)

Bitkiler, canlılar aracılığıyla sentezlenemeyen birçok bileşiği sentezleme kabiliyetine sahiptir. Genellikle aromatik olan bileşiklerin çoğunu fenolik bileşikler oluşturmaktadır. Bitkiler aleminde 8000'den fazla fenolik yapının belirlendiği bilinmektedir (35, 36). Fenolik bileşikler, yapısında en az bir aromatik halka ve bu halkada da en az bir hidroksil grubu bulunduran organik bileşiklerdir. Fenolik maddelerin en basiti bir adet hidroksil grubu bulunduran fenol yani benzendir. Diğer fenolik yapılar benzenden türemektedir (37). Tahıl, sebze, meyve gibi çeşitli bitkisel ürünlerin yapısında doğal olarak mevcut olan ve bu gıdaların koku, renk, tat gibi çeşitli özgün özelliklerden sorumlu fitokimyasallar fenolik bileşiklerdir (38). Fenolik bileşikler, bitkilerde ikincil metabolizmanın ürünleridir. Bitkilerin üremesinde ve büyümesinde temel işlevleri sağlarlar. Patojenlere, parazitlere ve UV ışınlarına karşı savunma mekanizması görevi görürler. Ayrıca bitkilerin rengine, kendine has koku ve aromasının oluşmasına katkıda bulunurlar. Bitkilerdeki rollerine ek olarak, diyetimizdeki fenolik bileşikler, kronik hastalık geliştirme riskinin azalmasıyla ilişkili ek sağlık yararları sağlamaktadır (39).

Fenolik bileşikler, fenolik asitler ve flavonoidlerden oluşmaktadır. Fenolik asitler; hidroksibenzoik asitler ve hidroksisinamik asitlerden, Flavonoidler; flavonlar ve flavonoller, antosiyanidinler, flavanonlar, proantosiyanidinler, kateşinler ve izoflavonoidlerden oluşmaktadır (37).

2.2.1. Flavonoidler

Doğada bitkilerin yaprak, meyve, tohum, çiçek ve dallarında yoğun miktarda içeren ve biyolojik aktivite gösteren bileşiklerdir. Bitkilerin yenilenebilen kısımlarında (üzüm, turuncgiller, soya fasulyesi, soğan, yeşil çay, kakao vb.) bulunan doğal bileşiklerdir (40). Bugüne kadar yeryüzünde tanımlanan en az 5000 adet fenolik maddenin 2000'den fazlasını flavonoidler oluşturmaktadır (37). Flavonoidler, bir karbon köprü ve en az bir tane aromatik hidroksil ile bağlanan, yapısında iki veya daha fazla aromatik halka bulunduran bitki sekonder metabolitidir (20). Kalkonlar flavonoidlerin, flavonoidler fenolik bileşiklerin alt üyesi olarak bilinirler (41).

2.2.1.1. Kalkonlar

Kalkon, 1,3-diarilprop-2-en-1-on karbon iskeleti bulunduran maddelere verilen yaygın kelimedir. Doğal kaynaklardan elde edildiği gibi bazı kalkon türleri

sentezlenebilmektedir (41, 42). Birçok ilaç etkin maddesinin temeli bitkisel kaynaklardan oluşmaktadır. Ancak ilaçların etkin madde miktarlarının bitkilerden ayrıştırılan kısmının yetersiz olması sebebiyle günümüzde bu özellikteki maddelerin ve benzer etkiye sahip türevlerinin sentezlenmesi büyük önem taşımaktadır (43).

2.3. Fenolik Bileşikler ve Metabolik Etkileri

Polifenoller, lipit ve nişasta sindirimini sağlayan lipaz, proteaz, glikozidaz enzimlerini inhibe ederek böylece besin ögesi emilimini stimüle edebilmektedir. Böylece kalori alımında azalma sağlayarak kan glikoz kontrolü ve obezite açısından olumlu etkiler sağladığı bildirilmektedir. Fenolik bileşiklerden prosiyanidinlerin; lipoprotein lipaz, gliserofosfat dehidrogenaz ve pankreatik lipaz gibi enzimlerin salınımını engelledikleri belirlenmiştir. Polifenol ekstraktlarının; trigliserit, kan glikoz ve LDL kolesterol düzeyinde olumlu etkiler sağlamaktadır. Böylelikle enerji harcamasını ve yağ oksidasyonunu arttırarak, vücut ağırlığında ile vücut yağ oranında azalma olduğu belirtilmiştir (44).

Fenolik bileşikler ya gıdaların işlenmesi sonucunda büyük moleküllere polimerize edildiklerinde ya da bitkilerde tek başlarına oluşur. Flavonoidlerin bir grubu olan proantosiyandinler, doğal fenolik maddelerin yaygın ikinci grubudurlar. Meyve, sebze, hububat, bakliyat, kırmızı şarap, çay gibi içecek ve besinlerde bulunarak enflamatuar süreçler, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ve diğer bazı patolojik durumlarda olumlu etkiler gösterirler (20). Örneğin, bu bileşikler lipaz, amilaz, tripsin gibi çeşitli sindirim enzimlerini inhibe edici özelliktedirler ve diyet yağlarının emilimini engelleyerek plazma trigliseritini azaltırlar (45). Flavonoidler ile beraber, kalkon ve tanen gibi polifenoller de pankreatik lipaza karşı inhibitör özellik gösterirler (44).

2.3.1. Kalkonlar ve Metabolik Etkileri

Endüstriyel, biyolojik, farmakolojik özellikleri ile günümüzde bilim dünyasının dikkatini çekmiş olan kalkon bileşiklerine olan ilgi her geçen gün artmaktadır (46). Kalkon bileşiklerinin sahip oldukları süstitüe aromatik halkalar ve fonksiyonel α,β -doymamış karbonil grubu biyolojik aktiviteleri açısından önem taşırlar (42). Bitkilerden ayrıştırılan veya sentezlenen kalkon ve türevlerinin taşıdıkları fonksiyonel gruplar, onların antikanser (47), antienflamatuar (48), antihiperglisemik (49), anti-HIV (50), antifungal (51), antibakteriyal (48), antioksidan (52), antimitotik (53) ve antitüberküloz (54) gibi biyolojik aktiviteleri göstermelerine olanak sağlarlar.

Kalkonların; antikanser, antienflamatuar, antibakteriyel, antitüberküloz, antidiyabetik, antioksidan, antimikrobiyal, antiviral, antimalaryal ve nöroprotektif etkiler gibi biyolojik aktiviteleri bulunmaktadır (55). Kalkonların antienflamatuar, antidiyabetik ve antioksidan gibi aktiviteleri obeziteyle doğrudan ilişkilidir. Kalkonlar, α -glukozidaz, dipeptidil peptidaz-4 (DPP4), peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptörler- γ (PPAR), protein tirozin fosfataz 1B (PTP1B) ve aldoz redüktazın güçlü inhibitörleri olarak bildirilmiştir ve diyabet tedavisinde kullanım potansiyeli olan önemli ajanlardır (56). İzoliquiritigenin, ekinatin, likokalkon A, likokalkon C ve likokalkon E gibi kalkon türevleri, *Glycyrrhiza inflata* bitkisinden izole edilmiştir. Sentetik türevleri, tip II diyabet ve obezitenin tedavisinde, insülin ve leptin sinyal yolunun negatif bir düzenleyicisi olan protein tirozin fosfotaz tip 1 (PTP1B) olarak bildirilmiştir (57). Protein tirozin fosfataz 1B (PTP1B), insülin, leptin sinyal yollarının negatif bir düzenleyicisidir. PTP1B'nin obezite ve diyabetle ilgili önemli rolleri, farelerde PTP1B geninin silinmesiyle doğrulanmıştır. PTP1B proteininden yoksun farelerin, obezite ve diyabet gelişimine karşı korunduğu, yapılan *in vivo* deneylerde tespit edilmiştir. PTP1B'nin obezite ve diyabet için terapötik bir hedef olarak doğrulanması, güçlü ve seçici PTP1B inhibitörleri geliştirme çabalarına yol açmıştır (58). Naringenin-kalkon, bir pro-enflamatuar ajan olan sitokinlerin üretimini inhibe ederek antienflamatuar aktivite gösterdiği tespit edilen doğal kaynaklı kalkonlardan biridir (59). Isoliquiritigenin ve butein lipoksijenaz ile indüklenen iNOS'u COX-2 ekspresyonunu inhibe ederek güçlü anti-enflamatuar aktivite sergileyen bir diğer önemli doğal kalkonlardır (60). Yapılan literatür araştırmalarında *Citri Reticulatae Pericarpium* ekstraktından tayin edilen flavanoidler, flavanon glikozidleri (naringenin ve hesperidin) ve polimetoksiflavonlar (nobiletin ve tangeretin) olarak sınıflandırılmıştır (61, 62). Polimetoksiflavonlar *Citri Reticulatae Pericarpiumda* bulunan ve hiperlipideminin engellenmesinde etki gösteren biyoaktif kimyasal bileşenlerin bir grubudur (62, 63).

Literatür araştırmalarından edindiğimiz bilgilere göre, biyodinamik heterosiklik sistemden oluşan molekülün ilk haline göre daha gelişmiş aktivitede olduğunu söylemek mümkündür (64).

2.4. Lipaz Enzimi

Lipazlar, geniş pH (4-11) aralığında ve 10-96 °C değerlerinde stabil ve aktif kalabilen enzim grubudur (65). Enzim sınıflandırmasında hidrolazların alt grubu olan esterazlar enzim grubuna dahildirler. Lipazlar, triaçilgliserollerin hidrolizini

gerçekleştirirler. Bunun sonucunda serbest yağ asidi, diaçilgliserol, monoaçilgliserol ve gliserol açığa çıkarılmaktadır (66).

2.4.1. Pankreatik Lipaz Enzimi

Pankreatik lipaz, pankreas tarafından salgılanan, trigliseritlerin sindirimini katalize eden, lipolitik bir enzimdir. Obezite tedavisinde diyetle tüketilen lipidlerin sindiriminin engelleyerek dışkı ile atılmasını sağlayan pankreatik lipaz inhibitörlerinden faydalanılmaktadır. Antiobezite etkisi nedeniyle geliştirilen birçok ilaç; yol açtığı anksiyete, intihar eğilimi, hipertansiyon ve çeşitli kardiyovasküler yan etkileri sebebiyle piyasadan çekilmesine karşın pankreatik lipaz inhibitörleri, günümüzde en sık kullanılan, uzun süreli FDA onaylı, sınırlı sayıda antiobezite etkili ilaç sınıfındandır (30, 31).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Biyokimyasal Analizlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

Bileşiklerin sentezlenmesinde kullanılan 2-Amino asetofenon, 4-Flor/Klor/Brom benzaldehit, Fluka, Merck, Lancaster ile Sigma-Aldrich analitik saflıktadır. Sentez, saflaştırma ve enstürmental araçlarda yapılan analizlerde kullanılan etil asetat, etanol, metanol, dietileter, DMSO (dimetil sülfoksit), piridin, α -D-bromotetraasetoglukoz sodyum metoksi ve n-hegzan gibi çözücüler fraksiyonlu destilasyon ile saflaştırılmıştır. NMR çözücülerini DMSO'dur (Merck, %99.8). Bileşiklerin lipaz enzim inhibisyonu tayininde kullanılan kimyasallar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler

Kullanılan Kimyasal Maddeler	Miktarı
Orlistat	50 mg
Tris-HCl	50 g
Domuz pankreasından lipaz (E.C.3.1.1.3) Tip II, 30-90 ünite/mg protein (triasetin kullanıldı), 100-500 ünite/mg protein (zeytinyağı kullanıldı (30 dakika inkübasyon))	50 g
p-Nitrofenil bütirat	25 g
Asetonitril, %99.8	3 L

3.2. Biyokimyasal Analizlerde Kullanılan Cihazlar

Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları Bruker 400 MHz ve Varian Mercury 200 MHz NMR cihazları, UV spektrumları Unicam UV2-100, Kütle spektrumları Micromass Quattro LC-MS-MS ve Agilent LC-TOF-MS, Elementel Analiz spektrumları Costech ECS 4010, IR spektrumları Perkin-Elmer 1600 FT-IR ($4000-400\text{ cm}^{-1}$) spektrofotometre cihazı kullanılarak alınmıştır. Bileşiklerin erime noktaları mikroskop ile bağlantılı Thermo-var cihazı ile ölçülmüştür. Sentezlenen bileşiklerin reaksiyonları laboratuvar tipi mikrodalga cihazında (Milestone) yapılmıştır. ^1H ve COSY, NMR spektrumları TMS pikine, APT spektrumları ise çözücü olan DMSO pikine ($\delta\ 77.0$ ve $\delta\ 49.0$ ppm) göre ayarlanmıştır. Kütle spektrum sonuçları elektron sprey (ES/EI) yöntemi ile alınmıştır. Kolon kromatografisinde (KK) normal faz 230-400 mesh silikajel, preparatif ince tabaka kromatografisinde (PİTK) $20\times 20\text{ cm}$ 'lik normal faz silika jel kaplı cam plakalar ve ince tabaka kromatografisinde (İTK) normal faz silika jel 60 F254 ve

alüminyum oksit kaplı alüminyum plakalar kullanılmıştır. İnce tabakadaki ayırmaların kontrolü için kapta bulunan 254 nm’lik UV lamba ve renklendirmeyi sağlamak için (UV aktif olmayan maddelerde) iyot kullanılmıştır. Bileşiklerin lipaz enzim inhibisyonu tayininde kullanılan cihazlar Tablo 3’te belirtilmiştir.

Tablo 3. Çalışmada kullanılan cihazlar

Kullanılan Cihazlar	Üretici Firma
pH metre	Presica LX 320 A, Dietikon, Switzerland
Saf su cihazı	Labnet VX100, MO BIO Laboratories, Inc., NJ, USA
UV-VIS spektrofotometre	Spectro UV-Vis Double Beam PC LaboMed Inc., Los Angeles, CA, USA
Vorteks karıştırıcısı	
Rotary evaporatör	IKA-Werke, RV 05 Basic, Staufen, Germany
Hassas terazi	Human, Zeneer Navi UP, SongPa-Ku, Seoul, Korea
Magnetik karıştırıcı	Heidolph MR HEI-Standard, Schwabach, Germany
Vakum pompası	Buchi Vacuum Pump V-700, Flawil, Switzerland
Etüv	Nüve, EN 400, Ankara, Türkiye
Yarı otomatik pipetler	Eppendorf Research Plus Hamburg, Germany

3.3. Deneyisel Çalışma Aşaması

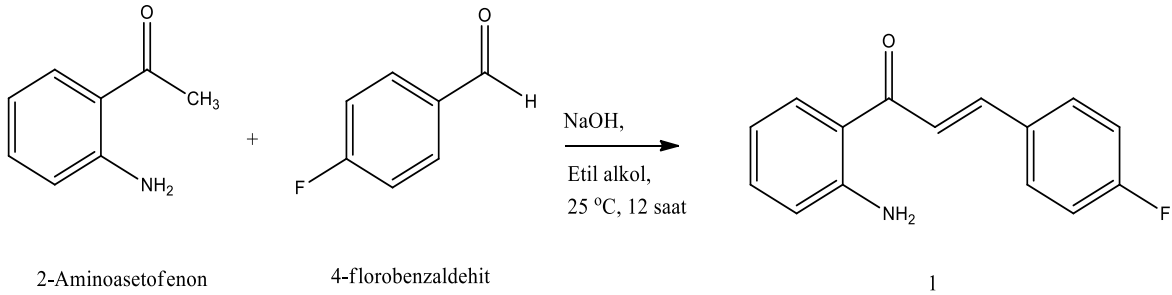
Tez çalışması süresince kullanılan kullanılan araç, gereçler ve kimyasal malzemeler KTÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi aracılığıyla TYL-2021-9443 nolu proje kodu ile desteklenmiştir.

3.3.1. Bileşiklerin Sentezi

3.3.1.1. 1-3 No’lu Bileşiklerin Sentezi

Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile sentezlenen 1-3 No’lu bileşiklerde başlangıç olarak 2-Amino asetefenon ile benzaldehit, 4-Flor/klor/brom, baz için NaOH, çözücü için etanol ile su kullanılmıştır. Reaksiyonlar oda şartlarında (~25 °C)’de gerçekleştirilmiş olup reaksiyonlar ve yapıları aşağıdaki gibidir.

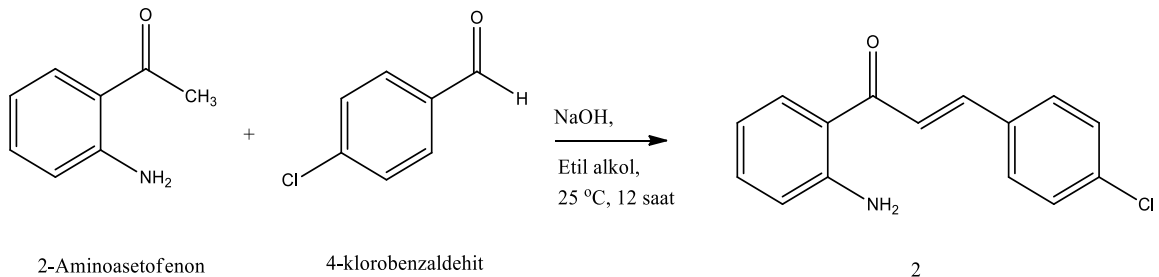
[(2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on] (1) Sentezi



NaOH (1 g, 25 mmol) beher (250 mL) içerisinde saf H₂O-etil alkol (1:1, 10 ml) çözücü karışımında çözüldü. Çözelti buz banyosunda (~0-5 °C) manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak (15 dak.) soğutuldu. NaOH çözeltisi üzerine etil alkolde (2 mL) çözülmüş 2-aminoasetofenon (1.35 g, 10 mmol) ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. Soğukta karıştırılan çözelti üzerine etil alkolde (3 mL) çözülmüş 4-florobenzaldehit (1.24 g, 10 mmol) azar azar ilave edildi (15 dak.). Reaksiyon sabit ısıda 1 gece boyunca karıştırıldı. İTK ile kontrol edilerek reaksiyona son verildi. Çöken bölüm krozedden süzülerek soğuk saf su kullanılarak yıkandı. İTK ile saflığını kontrol etmek için molekülden belli bir miktar alınarak kloroform ile çözüldü. Saf, sarı çökelek şeklinde olan molekül desikatörde kurutuldu.

Verim (%)	: 90
R _f	: 0.66 (hegzan –dietil eter, 2:1)
Erime noktası (°C)	: 73
¹ H-NMR Spektrumu	: Ek 1
APT Spektrumu	: Ek 2

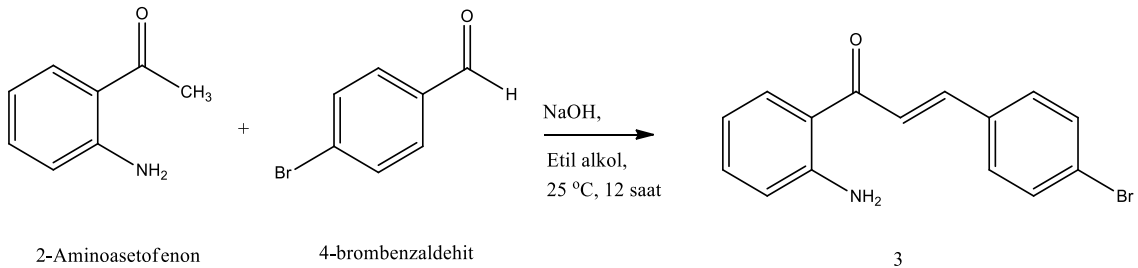
[(2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on] (2) Sentezi



NaOH (1 g, 25 mmol) beher (250 mL) içerisinde saf H₂O-etil alkol (1:1, 10 ml) çözücü karışımında çözüldü. Çözelti buz banyosunda (~0-5 °C) manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak (15 dak.) soğutuldu. NaOH çözeltisi üzerine etil alkolde (2 mL) çözülmüş 2-aminoasetofenon (1.35 g, 10 mmol) ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. Soğukta karıştırılan çözelti üzerine etil alkolde (3 mL) çözülmüş 4-klorobenzaldehit (1.4 g, 10 mmol) azar azar ilave edildi (15 dak.). Reaksiyon sabit ısıda 1 gece boyunca karıştırıldı. İTK ile kontrol edilerek reaksiyona son verildi. Çöken bölüm krozedden süzülerek soğuk saf su kullanılarak yıkandı. İTK ile saflığını kontrol etmek için molekülden belli bir miktar alınarak kloroform ile çözüldü. Saf, sarı çökelek şeklinde olan molekül desikatörde kurutuldu.

Verim (%)	: 88
Rf	: 0.64 (hegzan –dietil eter, 2:1)
Erime noktası (°C)	: 83-84
¹ H-NMR Spektrumu	: Ek 3
APT Spektrumu	: Ek 4

[(2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on] (3) Sentezi



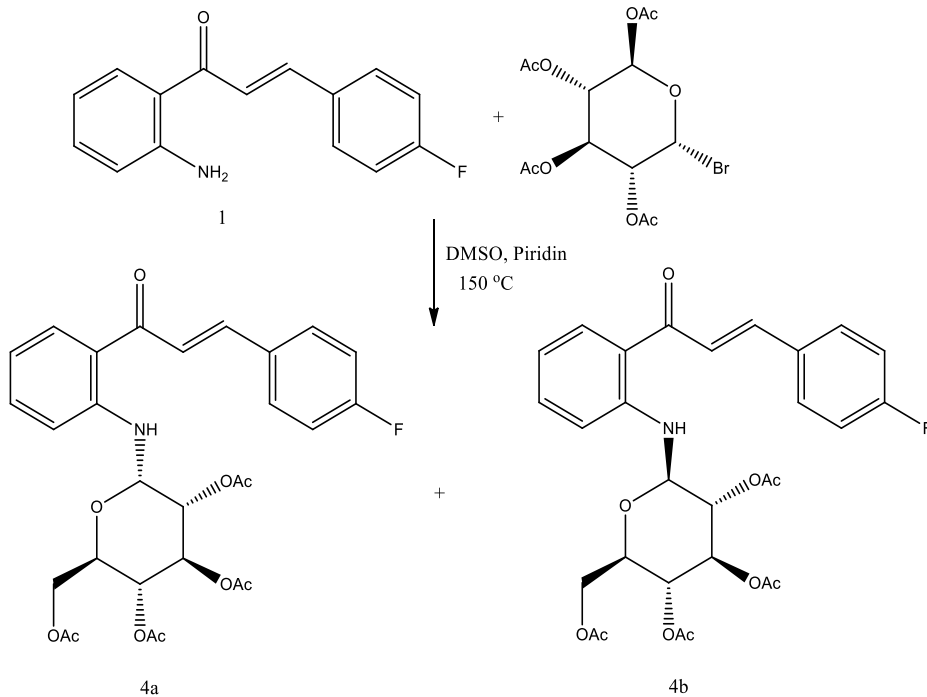
NaOH (1 g, 25 mmol) beher (250 mL) içerisinde saf H₂O-etil alkol (1:1, 10 ml) çözücü karışımında çözüldü. Çözelti buz banyosunda (~0-5 °C) manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak (15 dak.) soğutuldu. NaOH çözeltisi üzerine etil alkolde (2 mL) çözülmüş 2-aminoasetofenon (1.35 g, 10 mmol) ilave edilerek 15 dakika karıştırıldı. Soğukta karıştırılan çözelti üzerine etil alkolde (3 mL) çözülmüş 4-bromobenzaldehit (1.85 g, 10 mmol) azar azar ilave edildi (15 dak.). Reaksiyon sabit ısıda 1 gece boyunca karıştırıldı. İTK ile kontrol edilerek reaksiyona son verildi. Çöken bölüm krozedden süzülerek soğuk saf su kullanılarak yıkandı. İTK ile saflığını kontrol etmek için molekülden belli bir miktar alınarak kloroform ile çözüldü. Saf, sarı çökelek şeklinde olan molekül desikatörde kurutuldu.

Verim (%)	: 92
Rf	: 0.64 (hegzan –dietil eter, 2:1)
Erime noktası (°C)	: 94
¹ H-NMR Spektrumu	: Ek 5
APT Spektrumu	: Ek 6

3.3.1.2. 4(a/b)-6(a/b) No'lu Bileşiklerin Sentezi

4(a/b)-6(a/b) No'lu bileşiklerin sentezlenmesinde başlangıç maddesi olarak kullanılan kalkon (1-3) bileşiklerinden 10 mmol'lük kısımlar alınarak ayrı ayrı α -D-bromotetraasetoglukoz (10 mmol) ve piridin (10 mmol) içerisinde 10 mL DMSO çözücüsü bulunan reaksiyon kabında geri soğutucu altında ısıtılarak ve reaksiyon ortamına azot gazı geçirilerek karıştırılmıştır. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile izlenmiştir. UV olarak aktif olmayan glikozun kontrolü İTK plakasına asit püskürtülerek ve sonrasında sıcak plaka üzerinde yakılarak gerçekleştirilmiştir. Ayırma hunisine alınan reaksiyon karışımı, üzerine etil asetat ilave edildikten sonra çalkalanmış ve sonrasında saf su eklenmiştir. Etil asetat fazı çekilip kolon kromatografisi ile 4(a/b)-6(a/b) No'lu asetil N-Glikozit kalkon-şeker bileşikleri sentezlenmiştir.

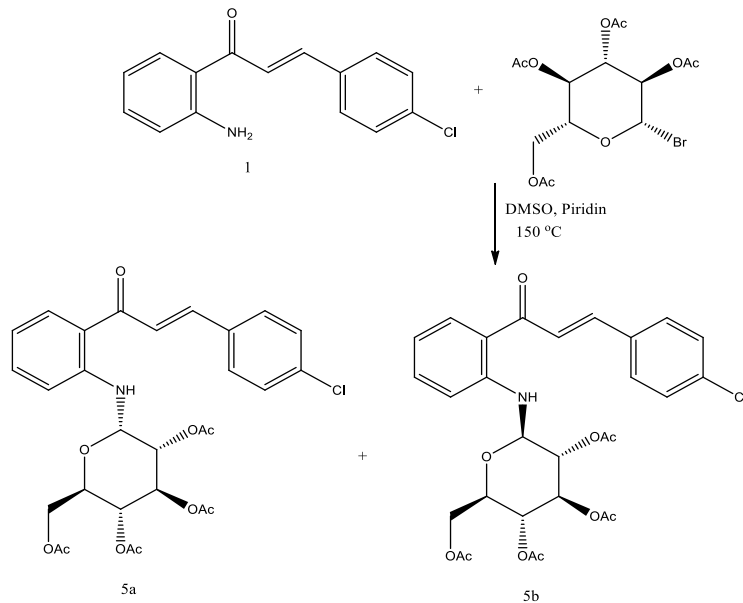
(2E)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-N- α -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on (4a) ve (2E)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-N- β -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on (4b) Bileşiklerinin Sentezi



Başlangıç maddesi olarak kullanılan kalkon (1) bileşiğinden alınan 10 mmol'lük kısım α -D-bromotetraasetoglukoz (10 mmol) ve piridin (10 mmol) içerisinde 10 mL DMSO çözücüsü bulunan reaksiyon kabında geri soğutucu altında ısıtılarak ve reaksiyon ortamına azot gazı geçirilerek karıştırılmıştır. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile izlenmiştir. UV olarak aktif olmayan glikozun kontrolü İTK plakasına asit püskürtülerek ve sonrasında sıcak plaka üzerinde yakılarak gerçekleştirilmiştir. Ayırma hunisine alınan reaksiyon karışımı, üzerine etil asetat ilave edildikten sonra çalkalanmış ve sonrasında saf su eklenmiştir. Etil asetat fazı çekilip kolon kromatografisi ile 4a ve 4b No'lu asetil N-Glikozit kalkon-şeker bileşikler saf olarak elde edilmiştir.

Verim (%)	: 4a; 32, 4b; 15
Rf	: 4a; 0.69 (hegzan –dietil eter, 1:3), 4b; 0.72 (hegzan –dietil eter,1:3)
Erime noktası (°C)	: 4a; Yağlı, 4b; 208-209
¹ H-NMR Spektrumu	: Ek 7 (4a), Ek 10 (4b)
APT Spektrumu	: Ek 8 (4a), Ek 11 (4b)
LC-TOF-MS Spektrumu	: Ek 9 (4a), Ek 14 (4b)
HSQC Spektrumu	: Ek 12 (4b)
FT-IR Spektrumu	: Ek 13 (4b)

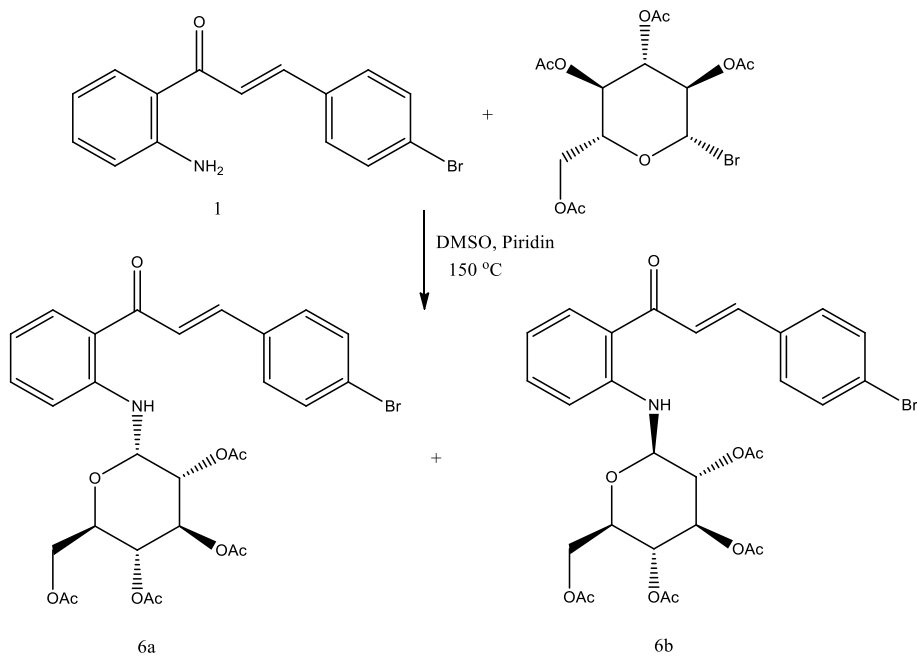
(2E)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-N- α -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on (5a) ve (2E)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-N- β -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on (5b) Bileşiklerinin Sentezi



Başlangıç maddesi olarak kullanılan kalkon (2) bileşiğinden alınan 10 mmol'lük kısım α -D-bromotetraasetoglukoz (10 mmol) ve piridin (10 mmol) içerisinde 10 mL DMSO çözücüsü bulunan reaksiyon kabında geri soğutucu altında ısıtılarak ve reaksiyon ortamına azot gazı geçirilerek karıştırılmıştır. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile takip edilmiştir. UV olarak aktif olmayan glikozun kontrolü İTK plakasına asit püskürtülerek ve sonrasında sıcak plaka üzerinde yakılarak gerçekleştirilmiştir. Ayırma hunisine alınan reaksiyon karışımı, üzerine etil asetat ilave edildikten sonra çalkalanmış ve sonrasında saf su eklenmiştir. Etil asetat fazı çekilip kolon kromatografisi ile 5a ve 5b No'lu asetil N-Glikozit kalkon-şeker bileşikler saf olarak elde edilmiştir.

Verim (%)	: 5a; 15, 5b; 40,
R _f	: 5a; 0.68 (hegzan –dietil eter, 1:3), 5b; 0.72 (hegzan –dietil eter,1:3)
Erime noktası (°C)	: 5a; 146-147, 5b; 178-179,
¹ H-NMR Spektrumu	: Ek 15 (5a), Ek 19 (5b),
APT Spektrumu	: Ek 16 (5a), Ek 20 (5b),
FT-IR Spektrumu	: Ek 17 (5a), Ek 21 (5b),
LC-TOF-MS Spektrumu	: Ek 18 (5b): 30, Ek 22 (5b),

(2E)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-N- α -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on (6a) ve (2E)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-N- β -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on (6b) Bileşiklerinin Sentezi



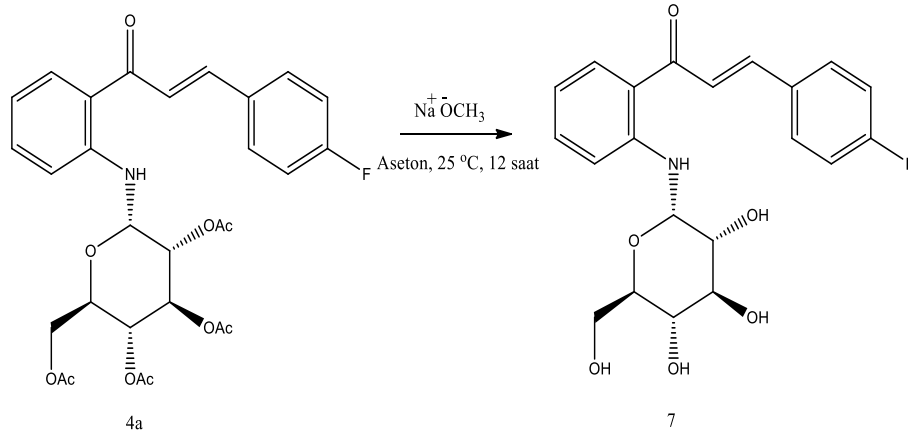
Başlangıç maddesi olarak kullanılan kalkon (3) bileşiğinden alınan 10 mmol'lük kısım α -D-bromotetraasetoglukoz (10 mmol) ve piridin (10 mmol) içerisinde 10 mL DMSO çözücüsü bulunan reaksiyon kabında geri soğutucu altında ısıtılarak ve reaksiyon ortamına azot gazı geçirilerek karıştırılmıştır. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile izlenmiştir. UV aktif olmayan glikozun kontrolü İTK plakasına asit püskürtülerek ve sonrasında sıcak plaka üzerinde yakılarak gerçekleştirilmiştir. Ayırma hunisine alınan reaksiyon karışımı, üzerine etil asetat ilave edildikten sonra çalkalanmış ve sonrasında saf su eklenmiştir. Etil asetat fazı çekilip kolon kromatografisi ile 6a ve 6b No'lu asetil N-Glikozit kalkon-şeker bileşikleri saf olarak elde edilmiştir.

Verim (%)	: 6a; 17, 6b, 42
Rf	: 6a; 0.67 (hegzan –dietil eter, 1:3), 6b; 0.70 (hegzan – dietil eter,1:3)
Erime noktası (°C)	: 6a; Yağlı, 6b; 164-165
¹ H-NMR Spektrumu	: Ek 23 (6a), Ek 26 (6b)
APT Spektrumu	: Ek 24 (6a), Ek 27 (6b)
HSQC Spektrumu	: Ek 25 (6a), Ek 28 (6b)
LC-TOF-MS Spektrumu	: Ek (6b): 29

3.3.1.3. 7-9 No'lu Bileşiklerin Sentezi

7-9 No'lu bileşiklerin sentezlenmesinde, sentezlenen (4a/5b/6c) No'lu asetil N-Glikozit kalkon-şeker bileşiklerinden alınan 10 mmol'lük kısımlar ayrı ayrı Sodyum metoksit (10 mmol) ile 10 mL aseton çözücüsü bulunan reaksiyon kabında oda sıcaklığında azot gazı geçirilerek karıştırılmıştır. Reaksiyon İTK ile izlenmiştir. UV olarak aktif olmayan glikozun kontrolü İTK plakasına asit püskürtülerek ve sonrasında sıcak plaka üzerinde yakılarak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon karışımı metanol ilavesi sonrası evapore edilip, kolon kromatografisi ile (7-9) No'lu N-Glikozit kalkon bileşikleri sentezlenmiştir.

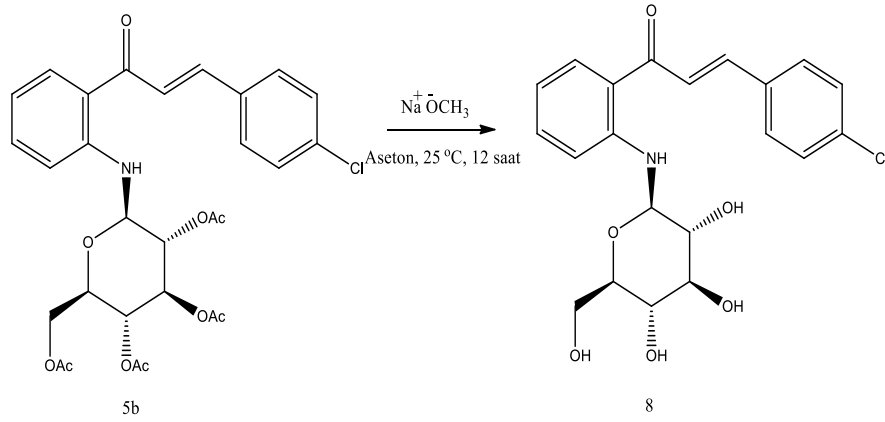
(2E)-1-[2-(N- α -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on (7) Sentezi



Sentezlenen 4a No'lu asetil N-Glikozit kalkon-şeker bileşiklerinden alınan 10 mmol'lük kısımlar ayrı ayrı Sodyum metoksit (10 mmol) ile 10 mL aseton çözücüsü bulunan reaksiyon kabında oda sıcaklığında azot gazı geçirilerek karıştırılmıştır. Reaksiyon İTK ile takip edilmiştir. UV olarak aktif olmayan glikozun kontrolü İTK plakasına asit püskürtülerek ve sonrasında sıcak plaka üzerinde yakılarak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon karışımı metanol ilavesi sonrası evapore edilip, kolon kromatografisi ile (7) No'lu N-Glikozit kalkon bileşikleri sentezlenmiştir.

Verim (%)	: 85
Rf	: 7; 0.70 (dietil eter-metanol, 5.1)
Erime noktası (°C)	: Yağlı
¹ H-NMR Spektrumu	: Ek 30 (7)
APT Spektrumu	: Ek 31 (7)
HSQC Spektrumu	: Ek 32 (7)
FT-IR Spektrumu	: Ek 33 (7)
LC-TOF-MS Spektrumu	: Ek 34 (7)

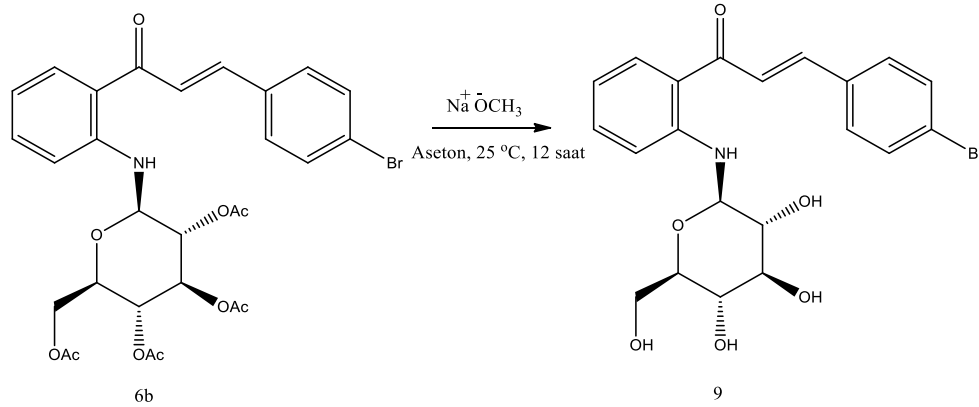
(2E)-1-[2-(N- α -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on (8) Sentezi



Sentezlenen 5b No'lu asetil N-Glikozit kalkon-şeker bileşiklerinden alınan 10 mmol'lük kısımlar ayrı ayrı Sodyum metoksit (10 mmol) ile 10 mL aseton çözücüsü bulunan reaksiyon kabında oda sıcaklığında azot gazı geçirilerek karıştırılmıştır. Reaksiyon İTK ile izlenmiştir. UV olarak aktif olmayan glikozun kontrolü İTK plakasına asit püskürtülerek ve sonrasında sıcak plaka üzerinde yakılarak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon karışımı metanol ilavesi sonrası evapore edilip, kolon kromatografisi ile (8) No'lu N-Glikozit kalkon bileşikleri sentezlenmiştir.

Verim (%)	: 88
R _f	: 8; 0.71 (dietil eter-metanol, 5.1)
Erime noktası (°C)	: 150-152
¹ H-NMR Spektrumu	: Ek 35 (8)
APT Spektrumu	: Ek 36 (8)
FT-IR Spektrumu	: Ek 37 (8)
LC-TOF-MS Spektrumu	: Ek 38 (8)

(2E)-1-[2-(N- α -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on (9) Sentezi



Sentezlenen 6b No'lu asetil N-Glikozit kalkon-şeker bileşiklerinden alınan 10 mmol'lük kısımlar ayrı ayrı Sodyum metoksit (10 mmol) ile 10 mL aseton çözücüsü bulunan reaksiyon kabında oda sıcaklığında azot gazı geçirilerek karıştırılmıştır. Reaksiyon İTK ile izlenmiştir. UV olarak aktif olmayan glikozun kontrolü İTK plakasına asit püskürtülerek ve sonrasında sıcak plaka üzerinde yakılarak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon karışımı metanol ilavesi sonrası evapore edilip, kolon kromatografisi ile (9) No'lu N-Glikozit kalkon bileşikleri sentezlenmiştir.

Verim (%)	: 86
Rf	: 9; 0.73 (dietil eter-metanol, 5.1)
Erime noktası (°C)	: 180-182
¹ H-NMR Spektrumu	: Ek 39 (9)
APT Spektrumu	: Ek 40 (9)
HSQC Spektrumu	: Ek 41 (9)

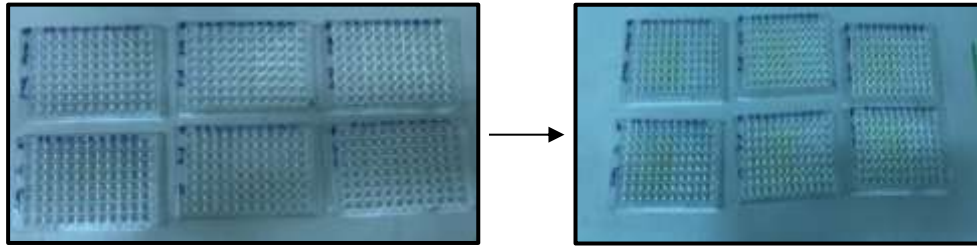
3.3.2. Lipaz İnhibitör Aktivite Tayini

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerden alınan 100 µg/mL stok çözelti, pH=8.0 de 0.1 M Tris-HCl tamponu ile 12.5, 25, 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonlarında seyreltilmiştir. Lipaz inhibisyon düzeyleri ölçümünde, *p*-Nitrofenil butirat (*p*-NPB) (CAS:2635-84-9) substrat olarak kullanılmıştır (67, 68). Pozitif kontrol için lipaz inhibitör etkili orlistat kullanılmıştır. Orlistat, pH=8.0 de 0.1 M Tris-HCl tampon çözelti ile 12.5, 25, 50 ve 100 µg/mL konsantrasyonlarında seyreltilmiştir. Enzim çözeltisi için [(Crude porcine PL type II (Sigma, EC 3.1.1.3))-(200 unit/mL)] kullanılmıştır. Örneklerin absorbans ölçümleri BMG

Labtech Model: Spectrostar Nano marka spektrofotometre cihazı ile yapılmıştır. Mikroplaklar kodlanarak A, B, C ve D olacak şekilde hazırlanmıştır. A mikroplağı, 90 µL enzim çözeltisi, 5 µL substrat çözeltisi, 5 µL tampon çözeltisi; B mikroplağı, 90 µL enzim çözeltisi, 10 µL tampon çözeltisi; C mikroplağı, 90 µL enzim çözeltisi, 5 µL örnek çözeltisi, 5 µL substrat çözeltisi; D mikroplağı, 90 µL enzim çözeltisi, 5 µL örnek çözeltisi, 5 µL tampon çözeltisi olarak planlanmıştır. Her bir mikroplak substrat çözeltileri kuyucuklara koyulmadan önce ve sonra olacak şekilde 37 °C’de 15 dk süreyle inkübasyona bırakılmıştır. Cihaza yerleştirilen örnekler ile kontrol numunesinin absorbans değerleri 405 nm dalga boyunda spektrofotometrede okunmuştur. Hazırlanan kuyucukların absorbans değerleri pankreatik lipaz inhibisyon formülünden yararlanılarak örneklerin lipaz enzim inhibisyon değerleri hesaplanmıştır. Örneklerin konsantrasyon değerleri 3 paralel olacak şekilde çalışılmıştır.

$$\% \text{ Pankreatik Lipaz Inhibisyon} = \frac{[(A-B)-(C-D)]}{(A-B)} \times 100$$

Her örneğe ait hesaplanan % enzim inhibisyon değerleri ve konsantrasyonun logaritması (absis ve ordinat) grafiğe aktarılarak oluşturulan grafik denkleminde örneklerin IC₅₀ değerleri belirlenmiştir. Çalışılan doz aralığı dışında IC₅₀ değerindeki örnekler, lipaz inhibitör etkili olarak yorumlanmamıştır.



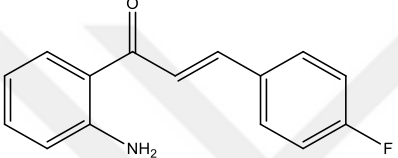
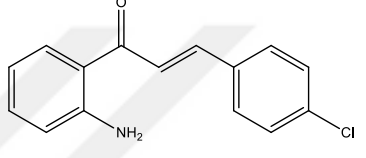
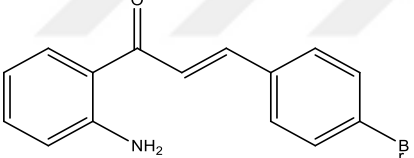
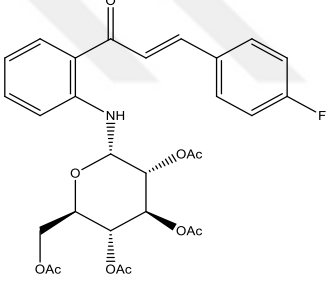
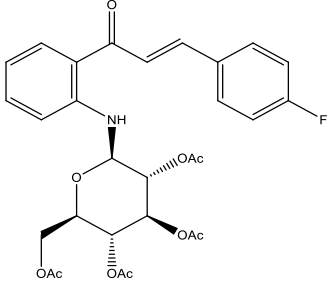
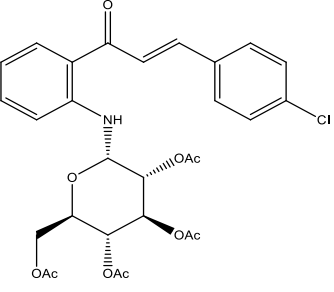
Şekil 7. Deney prosedürü substrat ilavesi öncesi ve sonrası mikroplak görselleri

4. BULGULAR

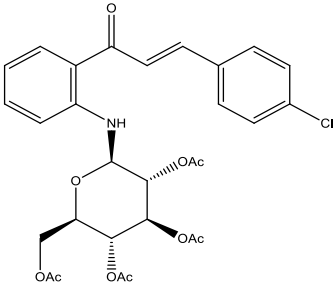
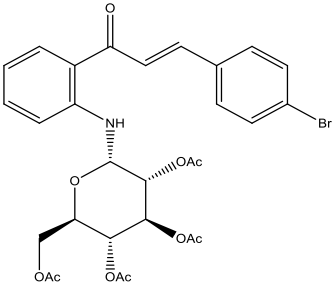
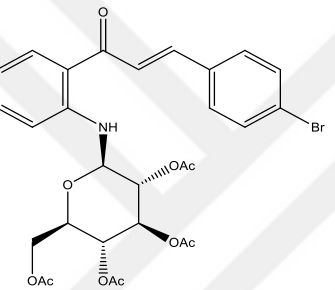
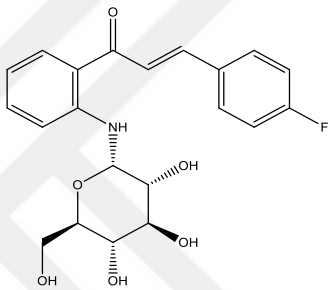
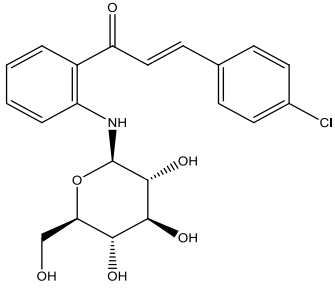
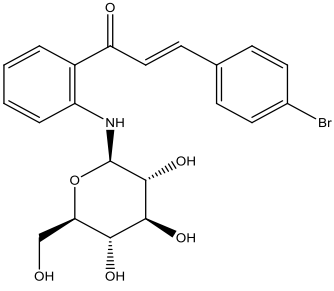
4.1. Bileşiklere Ait Formüller ve Adlandırmalar

Yapılan çalışmalar sonucunda kalkon bileşiklerine alternatif olarak başlangıç bileşikleri olarak kullandığımız 3 adet amino substitüeli 3 adet kalkon bileşiği (69-70) literatüre göre sentezlenmiştir. Sentezlenen bu kalkon bileşiklerine α -D-bromotetraasetoglukoz eklenerek 10 adet N-glikozit kalkon-şeker bileşikleri sentezlenmiştir. Bileşiklere ait formüller ve adlandırmalar Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Bileşiklere ait formüller ve adlandırmalar

	
1 [(2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on]	2 [(2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on]
	
3 [(2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on]	4a (2E)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-N- α -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on (4a)
	
4b (2E)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-N- β -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on (4b)	5a (2E)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-N- α -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on (5a)

Tablo 4. (Devam)

 5b	 6a
(2<i>E</i>)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-<i>O</i>-asetil-<i>N</i>-β-<i>D</i>-glukopiranozil)fenil]-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on (5b)	(2<i>E</i>)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-<i>O</i>-asetil-<i>N</i>-α-<i>D</i>-glukopiranozil)fenil]-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on (6a)
 6b	 7
(2<i>E</i>)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-<i>O</i>-asetil-<i>N</i>-β-<i>D</i>-glukopiranozil)fenil]-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on (6b)	(2<i>E</i>)-1-[2-(<i>N</i>-α-<i>D</i>-glukopiranozil) fenil]-3-(4-florofenil) prop-2-en-1-on (7)
 8	 9
(2<i>E</i>)-1-[2-(<i>N</i>-α-<i>D</i>-glukopiranozil) fenil]-3-(4-klorofenil) prop-2-en-1-on (8)	(2<i>E</i>)-1-[2-(<i>N</i>-α-<i>D</i>-glukopiranozil) fenil]-3-(4-bromofenil) prop-2-en-1-on (9)

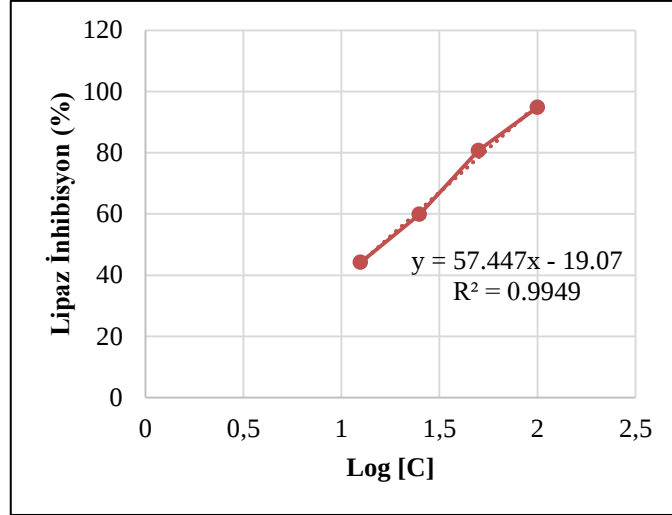
4.2. Bileşiklerin Lipaz Enzim İnhibisyon Değerleri

Yapılan çalışmalar sonucu sentezlenmesi hedeflenen 9 bileşiğe ek olarak 3 bileşik daha oluşmuş olup toplam 12 (1-3, 4a/b, 5a/b, 6a/b, 7-9) bileşiğin lipaz inhibitör aktivite testleri yapılmıştır. Tüm bileşiklerin lipaz enzim inhibisyon değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

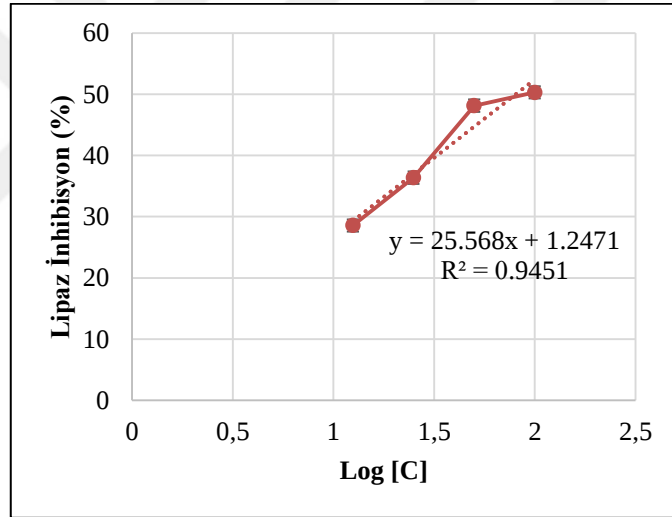
Tablo 5. Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin lipaz enzimi üzerine hesaplanan IC₅₀ düzeyleri

	Lipaz Enzim İnhibisyonu (IC ₅₀ (µg/mL) ± SS)
1	80,5±2,7
2	17,7±0,9
3	651,4±8,6
4a	145,9±3,2
4b	115,7±2,6
5a	22,6±1,2
5b	82,5±1,8
6a	66,6±2,8
6b	78,1±3,6
7	256,7±4,8
8	90,5±2,9
9	287,9±6,7
Orlistat	15,9±1,2

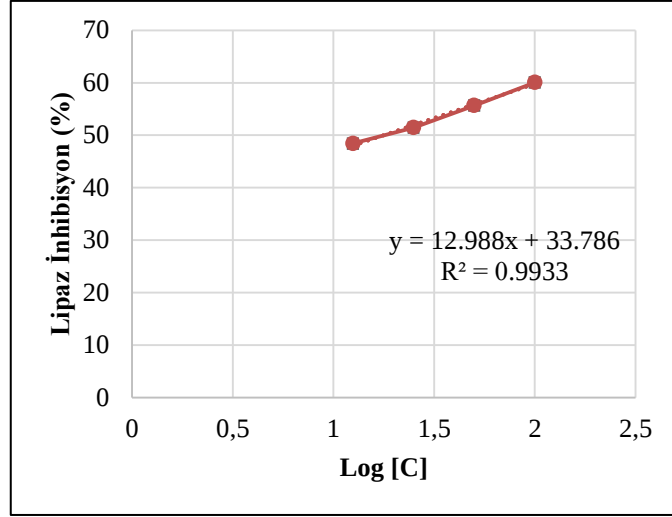
Pozitif kontrol grubu olarak kullanılan orlistatin lipaz enzim inhibisyon değeri 15,9±1,2 µg/mL bulunmuştur. Sentezi gerçekleştirilen bileşikler 17,7±0,9-651,4±8,6 µg/mL aralığında IC₅₀ değerleri ile lipaz inhibisyon etkisi göstermiştir. Sentezlenen bileşikler arasında 2 ve 5a bileşikleri sırasıyla 17,7±0,9 µg/mL ve 22,6±1,2 µg/mL IC₅₀ değerleri ile en yüksek inhibisyon etki göstermişlerdir. 2 ve 5a bileşiklerinin lipazı çok iyi inhibe ettiği belirlenmiştir (2 nolu bileşik: [(2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-klorofenil) prop-2-en-1-on], 5a nolu bileşik: (2E)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-N-α-D- glukopiranozil)fenil]-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on. Sentezlenen bileşiklerden Br içeren kalkonlar düşük lipaz inhibisyon etkisi göstermiştir. Tablo 3'te gösterildiği gibi 3 numaralı bileşiğin lipaz enzim inhibisyonu 651,4±8,6 µg/mL, 9 numaralı bileşiğin lipaz enzim inhibisyonu 287,9± 6,7 µg/mL'dir.



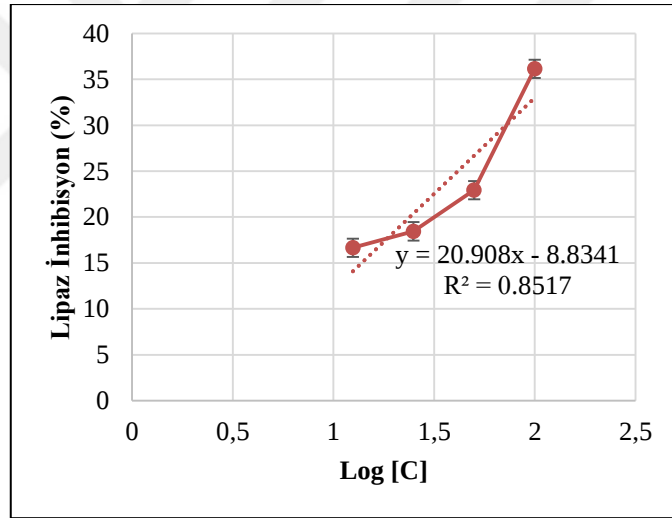
Şekil 8. Orlistatın % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği



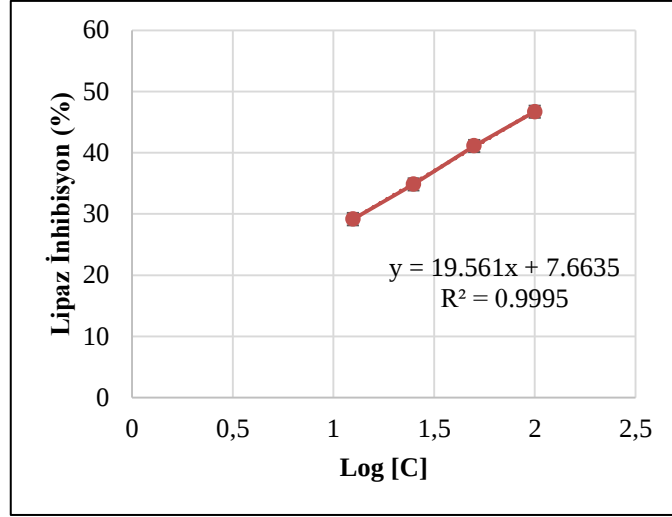
Şekil 9. 1 No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği



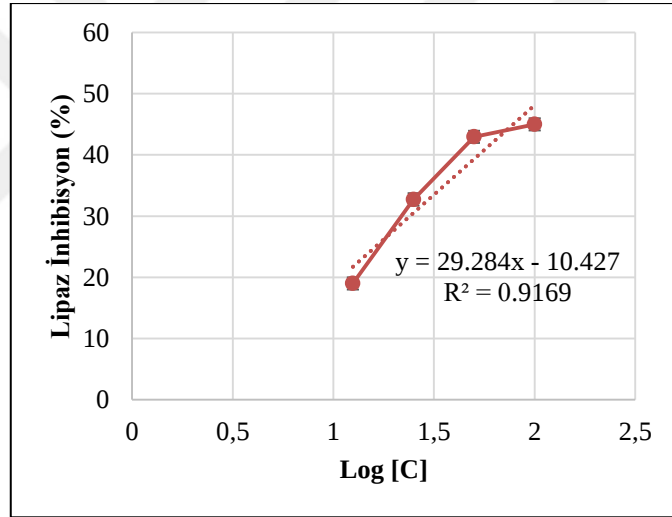
Şekil 10. 2 No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği



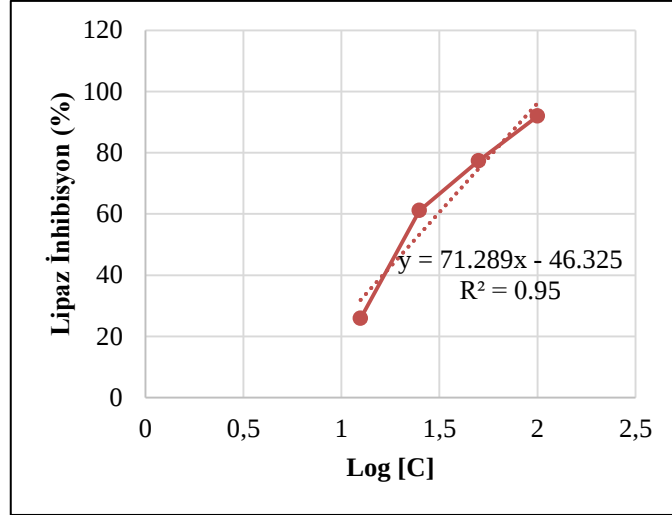
Şekil 11. 3 No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği



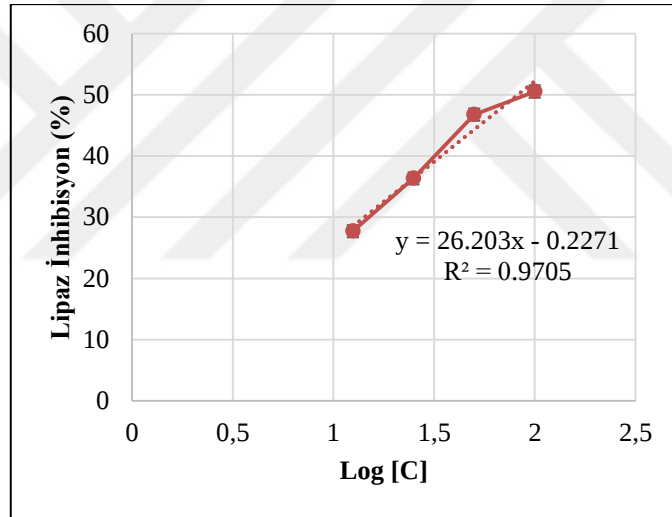
Şekil 12. 4a No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği



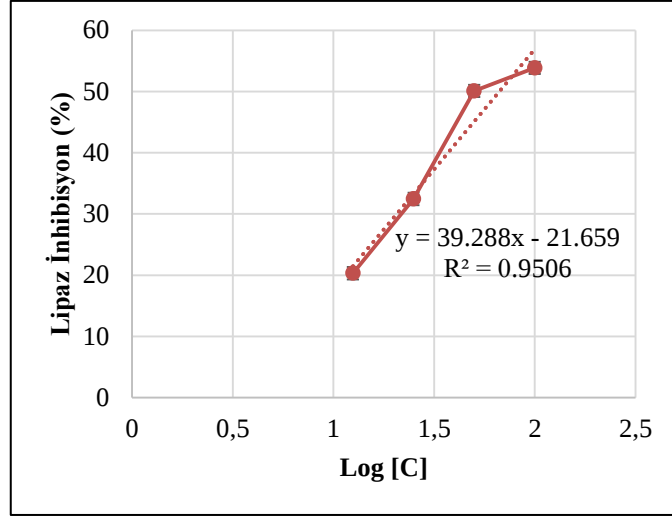
Şekil 13. 4b No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği



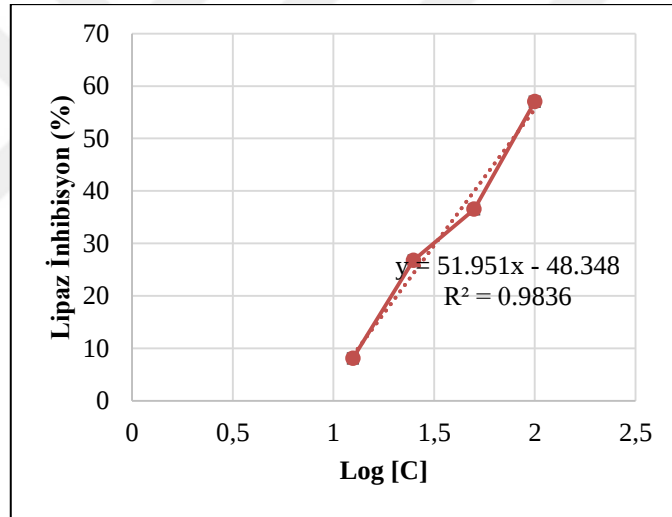
Şekil 14. 5a No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği



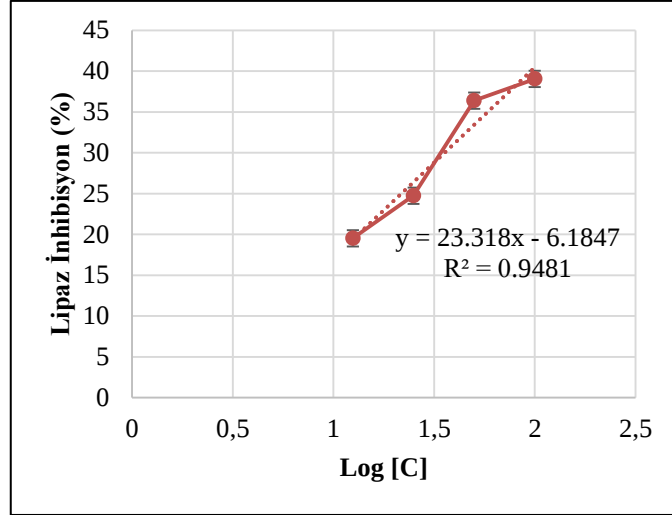
Şekil 15. 5b No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği



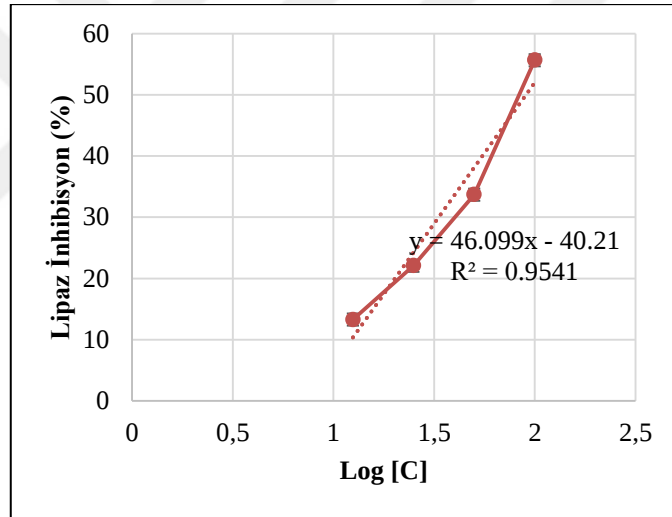
Şekil 16. 6a No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği



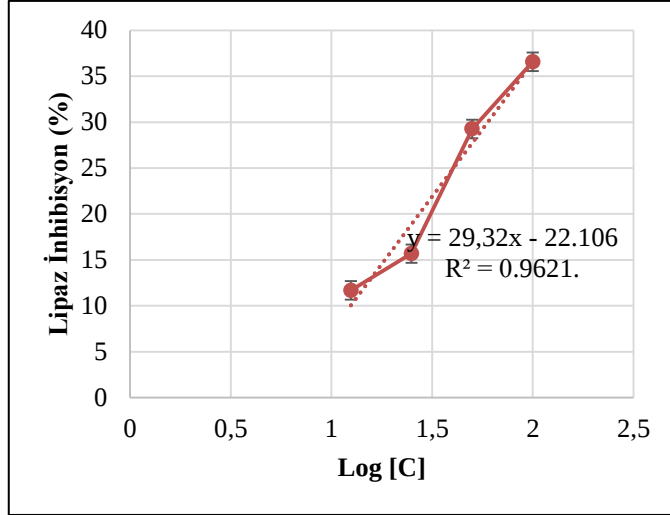
Şekil 17. 6b No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği



Şekil 18. 7 No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği



Şekil 19. 8 No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği



Şekil 20. 9 No'lu bileşiğin % enzim inhibisyon değerleri ve bulunduğu konsantrasyonun logaritması şeklinde hazırlanan grafiği

4.3. 1-9 No'lu Kalkon Bileşiklerinin Yapılarının Aydınlatılması

Sentezlenen 12 adet (1-3, 4a/b, 5a/b, 6a/b, 7-9) bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında NMR (^1H -NMR, ^{13}C -NMR, HSQC), LC-TOF-MS ve FT-IR spektroskopik yöntemlerden yararlanılmıştır. Bileşiklere dair spektrumlar Ek 1-41'de verilmiştir. Sentezlenen 1-3 nolu kalkon bileşikleri bilinmekte olup veriler literatürdeki kalkon bileşiklerinin verileri ile uyumludur (69, 70), ACD-NMR programından (71) yararlanılarak desteklenmiştir. Diğer sentezlenen 4a/b, 5a/b, 6a/b, 7-9 bileşikleri bu tezde ilk defa sentezlenmiştir (72).

4.3.1. 1 No'lu Bileşik [(2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on]

Bileşiğine ait spektrumlar Ek 1-2'de verilmiştir.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO (20:1, δ , ppm): [7.6 (1H, *d*, *J*= 15.6 Hz, H-3), 7.2 (1H, *d*, *J*= 15.6 Hz, H-2), 7.9-7.8 (m, 3H), ar-H: 8.0 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz), 7.3 (bs, 2H, NH_2), 7.2-7.3 (m, 2H), 6.7 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz), 6.5 (t, 1H, *J*= 8.0 Hz).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO, ppm): 190.8 (C=O), 134.8 (CH), 123.6(CH), ar-C [164.8 (C), 162.3 (C), 152.5 (C), 132.1 (2C), 141.1 (CH), 131.4 (CH), 131.3(CH), 131.8 (CH), 117.8 (C), 117.3(CH), 116.4(CH), 116.2(CH), 114.9(CH)].

4.3.2. 2 No'lu Bileşik: [(2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on]

Bileşiğine ait spektrumlar Ek 3-4'te verilmiştir.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO (δ, ppm): [7.6 (1H, *d*, *J*= 15.6 Hz, H-2), 8.1 (1H, *d*, *J*= 15.6 Hz, H-3), ar-H: 8.4 (*d*, 1H, *J*= 8.1 Hz), 7.9 (*d*, 2H, *J*= 8.0 Hz), 7.5 (*d*, 2H, *J*= 8.0 Hz), 7.4 (bs, 2H, NH₂), 7.2-7.3 (*m*, 1H), 6.8 (*d*, 1H, *J*= 8.4 Hz), 6.5 (*t*, 1H, *J*= 8.0 Hz).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): 190.6 (C=O), 124.5 (CH), 140.9 (CH), ar-C [152.5 (C), 134.8 (CH), 135.0 (C), 134.5(C), 131.95(CH), 130.8 (2CH), 129.3 (2CH), 117.8 (C), 117.3 (CH), 114.9 (CH)].

4.3.3. 3 No'lu Bileşik: [(2*E*)-1-(2-aminofenil)-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on]

Bileşiğine ait spektrumlar Ek 5-6'da verilmiştir.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO (δ, ppm): [8.0 (1H, *d*, *J*= 15.6 Hz, H-3), 7.6 (1H, *d*, *J*= 15.6 Hz, H-2), ar-H: 8.1 (*d*, 1H, *J*= 7.2 Hz), 7.8 (*d*, 2H, *J*= 8.4 Hz), 7.5-7.6 (*m*, 2H), 7.4 (bs, 2H, NH₂), 7.3-7.2 (*m*, 1H), 6.8 (*d*, 1H, *J*= 8.4 Hz), 6.5-6.6 (*m*, 1H),

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm): 190.0 (C=O), 134.8 (CH), 124.6 (CH), ar-C [152.2 (C), 134.8 (C), 141.1 (CH), 132.2 (2CH), 131.9 (CH), 131.0 (2CH), 123.9 (C), 117.6 (C), 117.3(CH), 114.9(CH)].

4.3.4. 4a No'lu Bileşik: (2*E*)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-*N*-α-*D*-glukopiranozil)fenil]-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on

Bileşiğine ait spektrumlar Ek 7-9'da verilmiştir.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm) δ 9.8 (*d*, *J*=4.8 Hz, NH), 7.80 (*d*, *J*=15.2 Hz, 1H, H-2), 8.00(*d*, *J*=15.2 Hz, 1H, H-3), 8.00-8.1 (*m*, 2H, H-5"/H-3"), 8.3 (*d*, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-6'), 7.5 (*m*, 1H, H-6"), 7.3 (*t*, *J*=8.8 Hz, 2H, H-4'/5'), 7.1 (*d*, *J*=7.6 Hz, 1H, H-2"), 6.8-6.9 (*m*, 1H, H-3'), 5.5/5.6 (*d*, *J*=5.2/4.8 Hz, α-anomerik proton, 1"), 5.4 (*m*, 1H, H-3""), 5.1 (*m*, 1H, H-4""), 4.2/4.2 (*dd*, *J*=5.6/5.6 Hz, 1H, H-6a""), 3.8-3.9 (*m*, 2H, H-5""/H-6b""), 2.05, 2.02, 1.99, 1.93 (*s*, 12 H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm) δ 192.3 (C-1), 118.09 (C-2), 143.0 (C-3), 116,50, 116.28 (C-3"/C-5"), 131.7, 131.8 (C-2"/C-6"), 114.3 (C-3'), 123.0 (C-5'), 164.9, 162.6 (C-4"), 149.2 (C-2'), 120.0 (C-1') 132.0,131.9 (C-1''), 135.7 (C-4'), 132.58 (C-6'), 78.4 (α-anomerik karbon/C-1""), (70.4, C-5""), (69.5, C-3""), (68.8, C-4""), 66.9 (C-2""), (62.0, C-6""), 20.8-20.9 (Asetil CH₃), 170.4,170.1,169.9,169.8 Asetil C=O).

LC-TOF-MS: (m/z, %) [M+H]⁺: 572.1930 (100), calc. 572.1915

4.3.5. 4b No'lu Bileşik: (2E)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-N-β-D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on

Bileşiğine ait spektrumlar Ek 10-14'te verilmiştir.

FT-IR (cm⁻¹): 2916,2848, 1754, 1716, 1577, 1508, 1205, 1031.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm) δ 9.3 (d, *J*=8.0 Hz, NH), 7.7 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, H-2), 8.0 (d, *J*=15.2 Hz, 1H, H-3), 7.9-8.0 (m, 2H, H-5''/H-2''), 8.2 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H, H-6'), 7.5 (m, 1H, H-6''), 7.3 (t, *J*=8.8 Hz, 2H, H-4'/5'), 7.0 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H-3''), 6.8-6.9 (m, 1H, H-3'), 5.4/5.5 (dd, *J*=8.8/8.2 Hz, 1H, H-1''', β-anomerik proton), 5.4 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H, H-2'''), 4.9-5.0 (m, 2H, H-3'''/H-4'''), 4.1-4.2 (m, 2H, H-6a'''/H-6b'''), 3.9-4.0 (m, 1H, H-5'''), 2.01-1.8 (m, 12 H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm) δ 192.0 (C-1), 117.7 (C-2), 142.5 (C-3), 116.2, 116.4 (C-3''/C-5''), 131.7, 131.6 (C-2''/C-6''), 113.9 (C-3'), 123.3 (C-5'), 162.5, 164.4 (C-4''), 149.1 (C-2'), 119.8 (C-1'), 131.8 (C-1''), 135.4 (C-4'), 131.8 (C-6'), 80.9 (β-anomerik karbon/C-1'''), 72.9 (C-5'''), 71.7 (C-3'''), 70.8 (C-4'''), 68.9 (C-2'''), 62.1 (C-6'''), 20.9-20.7 (Asetil CH₃), 170.4, 170.1, 169.9, 169.8 Asetil C=O)

LC-TOF-MS: (m/z, %) [M+H]⁺: 572.1942 (100), calc. 572.1915

4.3.6. 5a No'lu Bileşik: (2E)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-N-α-D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on

Bileşiğine ait spektrumlar Ek 15-18'te verilmiştir.

FT-IR (cm⁻¹): 2950,1739, 1641,1579, 1510, 1219, 1072.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm) δ 9.8 (d, *J*=4.8 Hz, NH), 7.8 (d, *J*=15.6 Hz, 1H, H-2), 8.1 (d, *J*=15.6 Hz, 1H, H-3), 7.9 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H, H-2''/H-6''), 8.3 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, H-6'), 7.5 (d, *J*= 8.0 Hz, 3H, H-5'/3''/5''), 7.1 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H-4'), 6.9 (m, 1H, H-2'), 5.5-5.6 (d, *J*=5.2/4.8 Hz, α-anomerik proton, H-1'''), 4.9-5.0 (m, 1H, H-2'''), 5.4 (m, 1H, H-3'''), 5.1/5.1 (dd, *J*=5.2/5.2 Hz, 1H, H-4'''), 4.2/4.2 (dd, *J*=5.6/5.6 Hz, 1H, H-6a'''), 3.8-3.9 (m, 2H, H-5'''/H-6b'''), 2.05, 1.99 (s, 12 H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm) δ 192.3 (C-1), 118.0 (C-2), 142.7 (C-3), 129.4 (C-3''/C-5''), 131.1 (C-2''/C-6''), 114.4 (C-3'), 122.8 (C-5'), 149.1 (C-4''), 135.3 (C-2'), 134.3 (C-1''), 120.01 (C-1'), 135.7 (C-4'), 132.6 (C-6'), 78.2 (α-anomerik karbon/C-1'''), (70.4, C-

5'''), 69.3 (C-3'''), 68.8, (C-4'''), 66.4 (C-2'''), 62.1 (C-6'''), 20.8-20.9 (Asetil CH₃), 170.4,170.2,169.9,169.8 Asetil C=O).

LC-TOF-MS: (m/z, %) [M+H]⁺: 588.1573(100), calc. 588.1543, [M+Na]⁺: 610.1407 (40), calc. 610.1390

4.3.7. 5b No'lu Bileşik: (2E)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-N-β-D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on

Bileşiğine ait spektrumlar Ek 19-22'de verilmiştir.

FT-IR (cm⁻¹): 2950,1795, 1749, 1699, 1573, 1519, 1211, 1052.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm) δ 9.3 (d, J=8.0 Hz, NH), 7.6 (d, J=15.6 Hz, 1H, H-2), 8.01 (d, J=15.6 Hz, 1H, H-3), 7.9 (d, J= 8.8 Hz, 2H, H-2''/H-6''), 8.2 (d, J= 8.0 Hz, 1H, H-6'), 7.5 (d, J= 8.4 Hz, 3H, H-5'/3''/5''), 7.0 (d, J=8.4 Hz, 1H, H-4'), 6.8-6.9 (m, 1H, H-2'), 5.4/5.3 (d, J=8.8/8.2 Hz, β-anomerik proton, H-1'''), 4.9-5.0 (m,2H, H-3''' /H-4'''), 5.4 (d, J=9.2 Hz, 1H, H-2'''), 4.1-4.2 (m, 2H, H-6a'''/6b'''), 3.9-4.0 (m,1H, H-5'''), 2.01, 1.99 (s, 12 H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm) δ 191.7 (C-1), 117.7 (C-2), 142.3 (C-3), 129.3 (C-3''/C-5''), 131.1 (C-2''/C-6''), 113.9 (C-3'), 124.2 (C-5'), 149.1 (C-4''), 135.3 (C-2'), 134.2 (C-1''), 119.8 (C-1'), 135.5 (C-4'), 131.0 (C-6'), 80.8 (β-anomerik karbon/C-1'''), 72.9 (C-5'''), 71.7 (C-3'''), 70.7 (C-4'''), 68.8 (C-2'''), 62.3 (C-6'''), 20.7-20.9 (Asetil CH₃), 170.4,170.1,169.9,169.8 Asetil C=O).

LC-TOF-MS: (m/z, %) [M+H]⁺: 588.1587 (60), calc. 588.1543; [M+Na]⁺: 610.1404 (60), calc. 610.1390

4.3.8. 6a No'lu Bileşik: (2E)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-N-α-D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on

Bileşiğine ait spektrumlar Ek 23-25'te verilmiştir.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm) δ 9.8 (d, J=4.8 Hz, NH), 8.1 (d, J=15.2 Hz, 1H, H-2), 7.8 (d, J=15.2 Hz, 1H, H-3), 8.3 (d, J= 7.2 Hz, 1H, H-6'), 7.9 (d, J= 8.4 Hz, 2H, H-3''/H-5''), 7.6 (d, J= 8.0 Hz, 2H, H-3''/H-5''), 7.5 (m, 1H, H-4'), 7.1 (d, J=8.4 Hz, 1H, H-5'), 6.8-6.9 (m, 1H, H-3'), 5.5/5.6 (d, J=5.2/4.8 Hz, α-anomerik proton, H-1'''), 4.9-5.0 (m,1H, H-2'''), 5.3-5.4 (m,1H, H-3'''), 5.1/5.1 (dd, J=5.2/5.2 Hz, 1H, H-4'''), 4.1/4.2 (dd, J=5.6/5.6 Hz, 1H, H-6a'''), 3.8-3.9 (m,1H, H-6b'''), 3.5-3.9 (m,1H, H-5'''), 1.9-2.05 (s, 12 H)

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm) δ 192.4 (C-1), 118.0 (C-2), 142.8 (C-3), 131.2 (C-3''/C-5''), 132.3 (C-2''/C-6''), 114.2 (C-3'), 123.9 (C-5'), 149.1 (C-4''), 134.5 (C-2'), 124.3 (C-1''), 120.01 (C-1'), 136.7 (C-4'), 132.5 (C-6'), 78.4 (α -anomerik karbon/C-1'''), (70.4, C-5'''), 69.5 (C-3'''), 68.8, (C-4'''), 66.6 (C-2'''), 62.1 (C-6'''), 20.8-20.9 (Asetil CH₃), 170.4, 170.1, 169.8, 169.9 (Asetil C=O)

4.3.9. 6b No'lu Bileşik: (2E)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-N- β -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on

Bileşiğine ait spektrumlar Ek 26-29'da verilmiştir.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm) δ 9.3 (d, J =8.0 Hz, NH), 8.0 (d, J =15.6 Hz, 1H, H-2), 7.6 (m, 3H, H-2/H-2''/H-6''), 8.2 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-6'), 7.8 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H-3''/H-5''), 7.5 (m, 1H, H-4'), 7.0 (d, J =8.4 Hz, 1H, H-5'), 6.8-6.9 (m, 1H, H-3'), 5.4/5.5 (dd, J =8.8/8.2 Hz, β -anomerik proton, H-1'''), 4.9-5.0 (m, 2H, H-3''' /H-4'''), 5.4 (d, J =9.6 Hz, 1H, H-2'''), 4.1-4.2 (m, 2H, H-6a'''/H-6b'''), 4.0 (d, J =10.8 Hz, 1H, H-5'''), 2.01, 1.9 (s, 12 H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm) δ 192.0 (C-1), 117.7 (C-2), 142.4 (C-3), 131.2 (C-3''/C-5''), 132.3 (C-2''/C-6''), 113.9 (C-3'), 124.2 (C-5'), 149.1 (C-4''), 134.5 (C-2'), 124.2 (C-1''), 119.8 (C-1'), 135.5 (C-4'), 132.5 (C-6'), 80.9 (β -anomerik carbon/C-1'''), (73.0, C-5'''), 71.7 (C-3'''), 70.8 (C-4'''), 68.9 (C-2'''), 62.3 (C-6'''), 20.7-20.9 (Asetil CH₃).

LC-TOF-MS: (m/z, %) [M(⁷⁹Br)]⁺: 632.1190 (100), calc. 632.1202; **[M(⁸¹Br)]⁺:** 634.1176 (100), calc. 634.1202.

4.3.10. 7 No'lu Bileşik: (2E)-1-[2-(N- α -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on

Bileşiğine ait spektrumlar Ek 30-34'te verilmiştir.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm) δ 9.5 (d, J =3.6 Hz, NH), 8.0 (d, J =15.2 Hz, 1H, H-3), 7.7 (d, J =15.2 Hz, 1H, H-2), 7.9-8.0 (m, 2H, H-5''/H-3''), 8.2 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-6'), 7.4 (m, 1H, H-6''), 7.3 (t, J =8.8 Hz, 2H, H-4'/5'), 7.1 (d, J =8.8 Hz, 1H, H-2''), 6.7-6.8 (m, 1H, H-3'), 5.1 (dd, J = 5.2/4.4 Hz, α -anomerik proton, H-1'''), 5.4 (m, 1H, H-3'''), 4.3-5.2 (m, 3OH), 4.3-4.4 (m, 1OH), 3.5-3.6 (m, 4H, H-2'''/H-3'''/H-4'''/H-5'''), 3.1-3.3 (m, 2H, H-6a'''/H-6b''').

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm) δ 191.3 (C-1), 116.2 (C-2), 142.13 (C-3), 116,4, 116.2 (C-3"/C-5"), 131.6, 131.5 (C-2"/C-6"), 114.2 (C-3'), 123.4 (C-5'), 164.9,162.4 (C-4"), 152.7 (C-2'), 119.4 (C-1'), 132.1,132.0 (C-1"), 135.4 (C-4'), 132.2 (C-6'), 81.6 (α -anomerik karbon/C-1""), (74.4, C-5""), (72.6, C-3""), (71.1, C-4""), 70.5 (C-2""), (61.3, C-6"").

LC-TOF-MS: (m/z, %) [M+H]⁺: 404.1534 (100), calc. 404.1527

4.3.11. 8 No'lu Bileşik: (2E)-1-[2-(N- α -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on

Bileşiğine ait spektrumlar Ek 35-38'de verilmiştir.

FT-IR (cm⁻¹): 3300, 2929, 2868, 1718, 1635, 1076.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm) ¹H NMR (400 MHz, DMSO, ppm) δ 9.4 (d, J =6.0 Hz, NH), 8.0 (d, J =15.6 Hz, 1H, H-3), 7.6 (d, J =15.6 Hz, 1H, H-2), 7.9 (d, J =8.0 Hz, 2H, H-2"/H-6"), 8.2 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-6'), 7.5 (d, J =8.0 Hz, 2H, H-3"/H-5"), 7.4 (m, 1H, H-6"), 6.9 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 6.7-6.8 (m, 1H, H-3'), 4.6 (1H, J = 8.0/5.6 Hz, β -anomerik proton, H-1""), 4.5-5.0 (m, 1H, 1 OH), 5.0-5.5 (m, 3OH), 3.1-3.3 (m, 4H, H-2"/H-3"/H-4"/H-5"), 3.4-3.6 (m, 2H, H-6a"/H-6b").

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm) δ 191.7 (C-1), 116.4(C-2), 141.8 (C-3), 129.3 (C-3"/C-5"), 130.9 (C-2"/C-6"), 114.1 (C-3'), 124.4 (C-5'), 135.5 (C-4"), 150.2 (C-2'), 119.0 (C-1'), 134.3 (C-1"), 135.5 (C-4'), 132.3 (C-6'), 84.1 (β -anomerik karbon/C-1""), (78.1, C-3"/C-5""), (73.9, C-3""), (70.5, C-4""), 61.2 (C-2""), LC-TOF/ MS: (m/z, %) [M+H]⁺: 420.1235 (100), calc. 420.1320.

4.3.12. 9 No'lu Bileşik: (2E)-1-[2-(N- α -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on

Bileşiğine ait spektrumlar Ek 39-41'de verilmiştir.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO, ppm) δ 9.4 (d, J =6.4 Hz, NH), 8.0 (d, J =15.2 Hz, 1H, H-3), 7.8 (d, J =8.4 Hz, 2H, H-2"/H-6"), 8.2 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H-6'), 7.6 (d, J =15.2 Hz, 1H, H-2), 7.6-7.7 (m, 2H, H-3"/H-5"), 7.4 (m, 1H, H-6"), 6.9 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-5'), 6.7-6.8 (m, 1H, H-3'), 5.0-5.4 (m, 3OH), 4.5 (b.s., 1OH), 4.6 (dd, J =8.4/5.6 Hz, 1H, β -anomerik proton, H-1""), 3.1-3.3 (m, 4H, H-2"/H-3"/H-4"/H-5"), 3.1/3.1 (dd, J =5.2/5.2 Hz, 1H, H-6a""), 3.4 (dd, J =6.0/6.0 Hz, 1H, H-6b").

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO, ppm) δ 191.3 (C-1), 116.4 (C-2), 141.8 (C-3), 132.3 (C-3''/C-5''), 131.1 (C-2''/C-6''), 114.1 (C-3'), 124.5 (C-5'), 124.2 (C-4''), 150.6 (C-2'), 119.0 (C-1'), 134.2 (C-1''), 135.5 (C-4'), 132.3 (C-6'), 84.1 (β -anomerik karbon/C-1'''), (78.1, C-3'''/C-5'''), (73.9, C-4'''), 70.5 (C-2'''), (61.2, C-6''').



5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olan obezite, başta kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, hipertansiyon, serebrovasküler olay, çeşitli kanserler, karaciğer yağlanması gibi birçok sağlık sorununu meydana getirmekte ve toplumların sağlık bütçelerinde büyük yük oluşturmaktadır (73). Obezitenin neden olduğu sağlık sorunlarının tedavi maliyeti dışında iş gücünde oluşan kayıplar, iş verimliliğinde meydana gelen azalma, iş yeri kazaları, depresyon gibi durumlar obezitenin topluma yüklediği indirekt maliyetlerdir. Obezite ile mücadelede komplike bir yaklaşım gerekmektedir. Sağlıklı beslenme tedavisi, fiziksel aktivite ve egzersiz tedavisi, cerrahi tedavi, davranış değişikliği tedavisine rağmen kilo kaybı sağlamak ve kaybedilen kiloyu korumadaki zorluk farmakoterapiye duyulan ilgiyi arttırmış böylece obezitenin ilaçla desteği ile tedavisi önemli bir konu haline gelmiştir (74). Obezite tedavisinde kullanılan antiobezite ilaçların başında gelen orlistat, sistemik yan etkilerinin olmaması ve bağımlılık yapmaması bakımından diğer zayıflama ilaçlarından ayrılmaktadır. Günde 3 kez 120 mg olacak şekilde kullanıldığında bağırsaktan yağ emilimini %30 oranında azaltmaktadır. Diyetteki yağların bağırsaktan emilimini azaltan ilaçların uzun dönemde obezitenin tedavisinde yardımcı olması beklenmektedir. İki yıllık orlistat tedavisinin sonucunda kilo kaybının yanında verilen kiloların korunmasında da etkili olduğu görülmüştür (75).

Sonuç olarak hipokalorik bir diyetle ek olarak orlistat tedavisi verildiğinde 1 yıl sonunda, sadece hipokalorik diyet alan hastalara göre 2.9-3.9 kg arasında kayıp ve obezitenin sebep olduğu komplikasyonlarda düzelme meydana geldiği gözlenmektedir. Fakat orlistatın onaylanan kullanım maksimum süresi 2 yıl ile sınırlıdır (75).

Fakat orlistatın korone arter hastalığı, inme, karaciğer ve böbrek hastalıkları dışında çocuklar ve yaşlılarda kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Gebe ve emzicilikte, kronik malabsorbsiyon, kolestaz durumunda kullanılmaması gerekmektedir. Orlistatın yan etkileri genellikle gastrointestinal sistemle alakalıdır. Başlıca yan etkiler abdominal ağrı, baş ağrısı, menstrüel düzensizlik, solunum yolu hastalıkları, anksiyete, depresyon, yağda eriyen vitaminlerin özellikle E vitamini ve β -karoten eksikliği gözlenmektedir (75). Yapılan başka bir çalışmada bir yıl boyunca orlistat günde 3 kez 120 mg olacak şekilde kullanan hastalar kaybettiği kiloları geri almış uzun vadede verilen kiloların korunamadığı saptanmıştır (76). Orlistat gibi antiobezite ilaçlarının kullanımının

yan etkileri ve ilacı kullanacak hedef kitlenin kısıtlılığı sebebiyle doğal bileşiklerin kullanılabilirliği düşünülmektedir.

İdeal bir antiobezite ilacından beklenen etkiler şunlardır; dozla ilişkili kilo kaybı sağlamalı, kaybedilen kilonun sürekliliğini sağlamalı, güvenilir, tolerans geliştirmeyen ve bağımlılık yapmamalıdır. Fakat günümüzde bu özelliklerin tamamını sağlayan bir ilaç bulunmamaktadır (73). Antiobezitede kullanılacak ilaç gelişiminde daha iyi tolere edilebilen, daha etkili daha güvenilir ilaçlara ulaşabilmek amacıyla proje kapsamında 13 adet halokalkon sentezleyip bu bileşiklerin lipaz enzimini inhibe edici etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda [(2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-klorofenil)prop-2-en-1-on] ve (2E)-1-[2-(2,3,4,6-tetra-O-asetil-N- α -D-glukopiranozil)fenil]-3-(4-bromofenil)prop-2-en-1-on bileşiklerinin lipaz enzimini inhibe edici etkisi standart olarak kullanılan orlistata çok yakın bulunmuştur. Obezite tedavisinde umut vadeden bu bileşikler obezite için daha etkin ilaçların sentezlenmesini sağlayabileceğini ümit ediyoruz. Projemiz ile yapılan çalışmaların devamını sağlayarak ülkemizde ve dünyada ciddi oranda artan obezite ile ilgili yeni ilaçların bulunmasına ilham olmasını hedeflemekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

4a/b, 5a/b, 6a/b, 7-9 nolu bileşikler bu tez çalışması kapsamında ilk defa sentezlenmiştir. 2 ve 5a bileşiklerinin IC_{50} değerleri sırasıyla $17,7\pm0,9$ $\mu\text{g/mL}$ ve $22,6\pm1,2$ $\mu\text{g/mL}$ olarak tespit edilerek en yüksek lipaz inhibisyonu gözlenmiştir.

Proje sonucunda sentezlenen bileşiklerden elde edilen veriler ile lipaz enzim inhibisyonu iyi olan bileşiklerin obezite tedavisinde kullanılabilirliği için daha etkin ve güvenilir olması amacıyla daha ileri araştırma yapılabilir.

Sentezlenen kalkon bileşiklerinin lipaz enzim inhibisyonu dışında fosfolipaz enzim inhibisyonları da değerlendirilebilir.

Ek grupları olan farklı olan farklı kalkon bileşikleri ya da fenolik bileşikler sentezlenerek lipaz enzim inhibisyonları değerlendirilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Hruby A, Hu F (2015). The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics* 33(7): 673-689.
2. Yosmaoğlu H, Baltacı G, Derman O (2010). Obez adolesanlarda vücut yağı ölçüm yöntemlerinin etkinliği. *Fizyoterapi Rehabilitasyon* 21(3):125-131.
3. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2018). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Sayfa: 13,14.
4. Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER 2015 (2016). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Ankara; Sayfa: 56,57.
5. Zhao L (2013). The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nature Reviews Microbiology* Sep; 11(9):639-47.
6. Tanakol R (2003). Obezite tedavisinde Orlistat. *Turkish Journal of Endocrinol Metabolism Suppl. 2* : 87-97.
7. Yıldırım İ, Yıldırım Y, Işık Ö, Karagöz Ş, Ersöz Y, Doğan İ (2017). Üniversite öğrencilerinde farklı ölçüm yöntemlerine göre obezite prevalansı. İnönü Üniversitesi, Beden Eğitimi ve Spor Bilimleri Dergisi 4(2),20-33.
8. Baysal A (2009). Beslenme. Onikinci baskı. Hatiboğlu Yayınları, Ankara; Sayfa: 529.
9. Kaya F (2019). Lise öğrencilerinde vücut kompozisyonu ve obezite prevalansının biyoelektrik impedans analiz yöntemiyle araştırılması. Yüksek lisans tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Anatomi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş.
10. Racette B, Deusinger S, Deusinger H (2003). Obesity: overview of prevalence, etiology, and treatment. *Physical Therapy* 83(3), 276-288.
11. Küçükdağ H (2018). Normal kilolu ve fazla kilolu kadınlarda vücut yağ oranının antropometrik ve metabolik parametrelerle ilişkisi; normal kilolu obezite kavramı. Tıpta uzmanlık tezi, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Düzce.

12. World Health Organization (2021). Library services electronic resource [online]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. [Accessed 10 Aralık 2021].
13. Yeşil E, Özdemir M, Çolak G, Aksoydan E (2019). Bel/boy oranı ve diğer antropometrik ölçümlerin kronik hastalık riski ile ilişkisinin değerlendirilmesi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 10(2):241-246.
14. Şekeci B (2019). Obezite tedavisinde kullanılan tokluk hissi sağlayan bitkisel kaynaklar. Yüksek lisans tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakognozi Anabilim Dalı, İzmir.
15. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P (2012). Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *Jama* 307(1):56-65.
16. Özkoçak V, Koç F, İşler S (2020). Obezitenin antropometrik açıdan değerlendirilmesi. *Smartjournal* 6(31): 639-646.
17. Foster GD, Makris AP, Bailer BA (2005). Behavioral treatment of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition* 82(1): 230-235.
18. Yen M, Ewald M (2012). Toxicity of weight loss agents. *Journal of Medical Toxicology* Jun 8(2): 145–152.
19. Adaş M, Mert M (2014). Obezitede medikal tedavi. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 30 (Ek sayı 1): 50-55.
20. Garza L, Mılagro I, Boque N, Campión J, Martinez A (2011). Natural inhibitors pancreatic lipase as new players in obesity treatment. *Planta Medica* 77(8): 773-785.
21. Hainer V, Hainerova I (2012). Do we need anti-obesity drugs?. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 28(Suppl 2): 8–20.
22. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu (2018). Ankara, Sayfa 48, 82-84.
23. Antiobezite İlaçları (2021). Library services electronic resource [online]. Available from: <https://stringfixer.com/tr/Adipex>. [Accessed 25.12.2021].
24. Rothman RB, Bauman MH (2006). Therapeutic potential of monoamine transporter substrates. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 6 (17): 1845-59.

25. Drugs.com (2021). Library services electronic resource [online]. Available from: <https://www.drugs.com/cons./phendiet.html>. [Accessed 30.12.2021].
26. DrugBank Online (2021). Library services electronic resource [online]. Available from: <https://go.drugbank.com/>. [Accessed 15.12.2021].
27. Adaş M, Mert M (2014). Obezitede medikal tedavi. Ok Meydanı Tıp Dergisi 30(Ek sayı 1):50-55.
28. Obezite tanı ve tedavi kılavuzu (2019). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Sayfa: 82-84.
29. Patra S, Nithya S, Srinithya B, Meenakshi S (2015). Review of medicinal plants for anti-obesity activity. Translational Biomedicine 6(3).
30. Kang JG, Park CY (2012). Anti-obesity drugs: a review about their effects and safety. Diabetes Metabolism Journal 36(1): 13.
31. Qi X (2018). Review of the clinical effect of orlistat. IOP Conference Series Materials Science and Engineering 301: 012063.
32. Ercan P, Nehir S (2014). Obeziteyi önleyen gıda bileşenleri. Akademik Gıda Dergisi 12(1): 69-77.
33. Yun, Jong W (2010). Possible anti-obesity therapeutics from nature- a review. Phytochemistry 71(14-15): 1625-1641.
34. Tucci, Sonia A, Emma JB, Jason H (2010). The role of lipid and carbohydrate digestive enzyme inhibitors in the management of obesity: a review of current and emerging therapeutic agents. Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity Targets and Therapy 3:125.
35. Wollgast J, Anklam E (2000). Review on polyphenols in Theobroma cacao: changes in composition during the manufacture of chocolate and methodology for identification and quantification. Food Research International 33 (6): 423- 447.
36. Bravo L (1998). Polyphenols chemistry, dietary sources, metabolism and nutritional significance. Nutrition Reviews 56(11): 317-333.
37. Milli Eğitim Bakanlığı (2016). Gıdalardaki pigmentler ve fenolik bileşikler. Ankara, Sayfa: 7-11.

38. Karabulut G, Yemiş O (2019). Fenolik bileşiklerin bağlı formları ve biyoyararlılığı. *Akademik Gıda* 17(4): 526-537.
39. Liu RH (2013). Dietary bioactive compounds and their health implications. *Journal of Food Science* 78: 18-25.
40. Pengelly A, Bone K (2020). *The constituents of medical plants*. 1nd Ed. London, Page 28.
41. Climent MJ, Corma A, Iborra S, Velty A (2004). Activated hydrotalcites as catalysts for the synthesis of chalcones of pharmaceutical interest. *Journal of Catalysis* 221(2): 474-482.
42. Li JT, Yang WZ, Wang SX, Li SH, Li TS (2002). Improved synthesis of chalcones under ultrasound irradiation. *Ultrasonics Sonochemistry* 9(5): 237- 239.
43. Erdemoglu N, Sener B (1999). Taksol ve türevlerinin biyosentezi. *Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi* 28(2): 99-116.
44. Ercan P, Nehir S (2014). Obeziteyi önleyen gıda bileşenleri. *Akademik Gıda Dergisi* 12(1): 69-77.
45. Gonçalves R, Mateus N, Freitas V (2011). Inhibition of alfa-amylase activity by condensed tannins. *Food Chemistry* 125(2): 665-672.
46. Lahtchev KL, Batovska DI, Parushev P, Ubiyvoyk VM, Sibirny A (2008). Antifungal activity of chalcones: A mechanistic study using various yeast strains. *European Journal of Medicinal Chemistry* 43(10):2220-2228.
47. Mokale SN, Dube PN, Bhavale SA, Sayed I, Begum A, Nevase MC, Shelke VR, Majaheed A (2015). Synthesis, In-vitro screening, and docking analysis of novel pyrrolidine and piperidine-substituted ethoxy chalcone as anticancer agents. *Medicinal Chemistry Research* 24(5): 1842-1856.
48. Ventura TLB, Calixto SD, Abraham-Vieira BA, Souza AMT, Mello MVP, Rodrigues CR, Mariz MLS, Alves de Souza ROM, Leal ICR, Lasunskiaia EB, Muzitano MF (2015). Antimycobacterial and antiinflammatory activities of substituted chalcones focusing on an anti-tuberculosis dual treatment approach. *Molecules* 20(5): 8072-8093.

49. Satyanarayana M, Tiwari P, Tripathi BK, Srivastava AK, Pratap R (2004). Synthesis and antihyperglycemic activity of chalcone based aryloxypropanolamines. *Bioorganic Medicinal Chemistry* 12(5): 883-889.
50. Wu JH, Wang XH, Yi H, Lee H (2003). Anti-AIDS agents 54. A potent anti-HIV chalcone and flavonoids from genus desmos. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letter* 13(10): 1813-1815.
51. Lahtchev KL, Batovska DI, Parushev SP, Ubiyvovk VM, Sibirny AA (2008). Antifungal activity of chalcones: a mechanistic study using various yeast strains. *European Journal of Medicinal Chemistry* 43(10): 2220-2228.
52. Vogel S, Ohmayer S, Brunner G, Heilmann J (2008). Natural and non-natural prenylated chalcones: synthesis, cytotoxicity and antioxidative activity. *Bioorganic Medicinal Chemistry* 16(8): 4286-4293.
53. Kim DY, Kim KH, Kim ND, Lee KY, Han CK, Yoon JH, Seong BL (2006). Design and biological evaluation of novel tubulin inhibitors as antimetabolic agents using a pharmacophore binding model with tubulin. *Journal of Medicinal Chemistry* 49(19): 5664-5670.
54. Lin YM, Zhou Y, Flavin MT, Nie W, Chen FC (2002). Chalcones and flavonoids as anti-tuberculosis agents. *Bioorganic Medicinal Chemistry* 10(8): 2795-2802.
55. Zhuang C, Zhang W, Sheng C, Zhang W, Xing C, Miao Z (2017). Chalcone: a privileged structure in medicinal chemistry. *Chemical Reviews* 117(12): 7762-7810.
56. Mahapatra DK, Asati V, Bharti SK (2015). Chalcones and their therapeutic targets for the management of diabetes: structural and pharmacological perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 92: 839-865.
57. Yoon G, Lee W, Kim SN, Cheon SH (2009). Inhibitory effect of chalcones and their derivatives from *Glycyrrhiza inflata* on protein tyrosine phosphatase 1B. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letter* 19(17): 5155-5157.
58. Cho H (2013). Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) and obesity. *Vitamins Hormones* 91: 405-424.

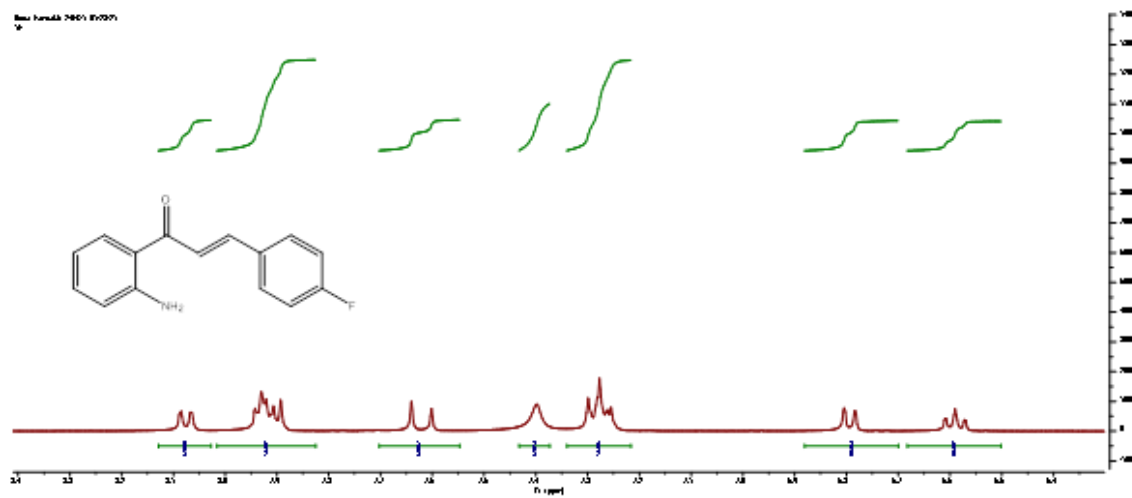
59. Hirai S, Kim YI, Goto T, Kang MS, Yoshimura M, Obata A, Kawada T (2007). Inhibitory effect of naringenin chalcone on inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Life Science* 81(16):1272-1279.
60. Yang EB, Zhang K, Cheng LY, Mack P (1998). Butein, a specific protein tyrosine kinase inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 245(2): 435-438.
61. Zeng SL, Li SZ, Wei MY, Chen BZ, Li P, Zheng GD, Liu EH (2018). Evaluation of anti-lipase activity and bioactive flavonoids in the Citri Reticulatae Pericarpium from different harvest time. *Phytomedicine* 43:103-109.
62. Duan L, Guo L, Liu K, Liu EH, Li P (2014). Characterization and classification of seven citrus herbs by liquid chromatography- quadrupole time-of-flight mass spectrometry and genetic algorithm optimized support vector machines. *Journal of Chromatography* 1339: 118-127.
63. Liu EH, Zhao P, Duan L, Zheng GD, Guo L, Yang H, Li P (2013). Simultaneous determination of six bioactive flavonoids in Citri Reticulatae Pericarpium by rapid resolution liquid chromatography coupled with triple quadrupole electrospray tandem mass spectrometry. *Food Chemistry* 141(4): 3977-3983.
64. Colotta V, Catarzi D, Varano F, Filacchioni G, Cecchi L, Galli A, Costagli C (1996). Synthesis and binding activity of some pyrazolo [1,5-c] quinazolines as tools to verify an optional binding site of a benzodiazepine receptor ligand. *Journal of Medicinal Chemistry* 39(15): 2915-2921.
65. Patil KJ, Chopda MZ, Mahajan RT (2011). Lipase biodevirity. *Indian Journal of Science and Technology* 4(8): 971-982.
66. Villeneuve P, Muderhwa JM, Graille J, Haas MJ (2000). Customizing lipases for biocatalysis: a survey of chemical, physical and molecular biological approaches. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 9(4-6): 113-148.
67. Bustanji Y, Al-Masri IM, Mohammad M, Hudaib M, Tawaha K, Tarazi H, AlKhatib H S (2011). Pancreatic lipase inhibition activity of trilactone terpenes of Ginkgo biloba. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 26(4), 453-459.

68. Jo YH, Kim SB, Liu Q, Do SG, Hwang BY, Lee MK (2017). Comparison of pancreatic lipase inhibitory isoflavonoids from unripe and ripe fruits of *Cudrania tricuspidata*. *Plos One* 12(3):1-14.
69. Santos M, Pinhanelli V, Garcia M, Silva G, Baek S, França S, Fachin A, Marins M, Regasini L (2017). Antiproliferative and pro-apoptotic activities of 2'- and 4'-aminochalcones against tumor canine cells. *European Journal of Medicinal Chemistry* 138: 884-889.
70. Varma R, Saini R (1997). Microwave-assisted isomerization of 2'-aminochalcones on clay. An easy route to 2-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolones. *Synlett* 857.
71. ACD/Labs Software, Educatures Pack, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Canada, 2001.
72. Parker M, Osidacz P, Baldock G, Hayasaka Y, Black C, Pardon K, Jeffery D, Geue J, Herderich M, Francis L (2012). Contribution of several volatile phenols and their glycoconjugates to smoke-related sensory properties of red wine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 60: 2629–2637.
73. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, (2018). Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu ISBN: 978-605-4011-31-5.
74. Evren B, Topaloğlu Ö (2018). Obezitenin medikal tedavisi. *Fırat Tıp Dergisi* 23: (Özel Sayı/Supp) 72-77.
75. O Hill J, Hauptman J, Anderson JW (1999). Orlistat, a lipase inhibitor, for weight maintenance after conventional dieting: a 1-year study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 69:1108-16.
76. Tanakol R (2003). Obezite tedavisinde Orlistat. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism Suppl* 2:87-97.

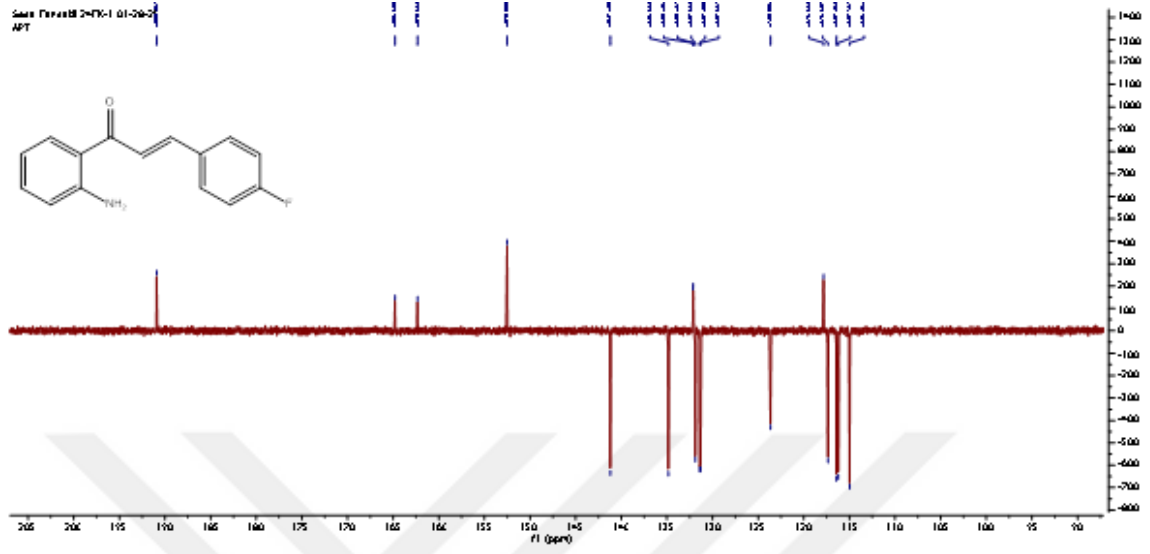


EKLER

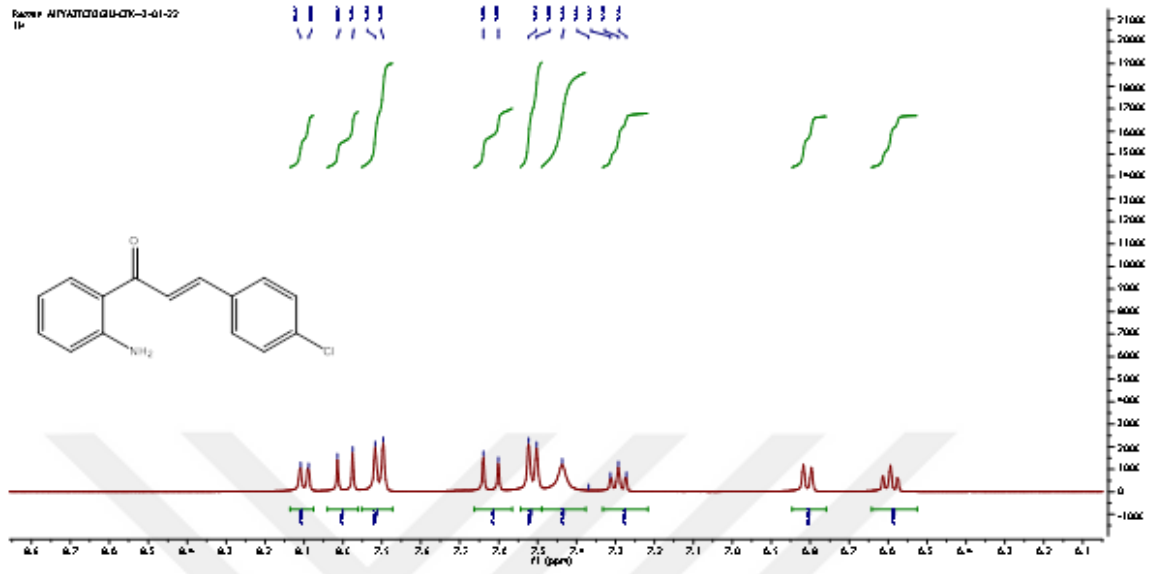
Ek 1. 1 No'lu Bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu, 400 MHz, DMSO, d_6



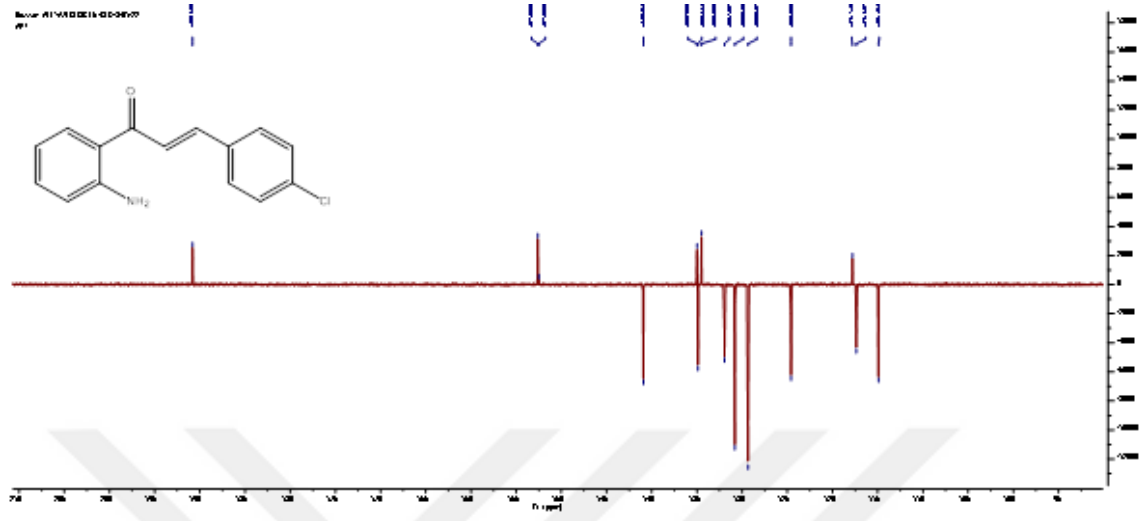
Ek 2. 1 No'lu Bileşğin APT Spektrumu, 100 MHz, DMSO, d₆



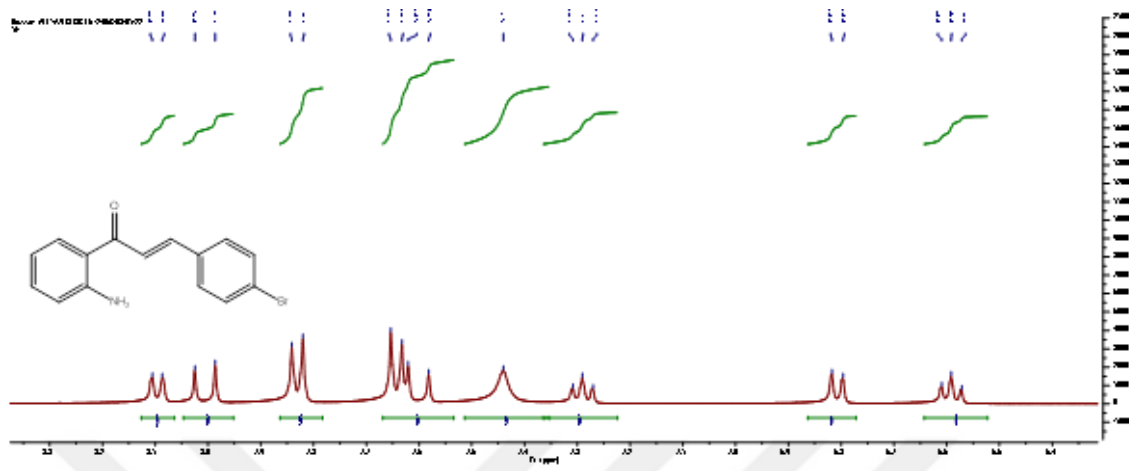
Ek 3. 2 No'lu Bileşğin ¹H-NMR Spektrumu, 400 MHz, DMSO, d₆



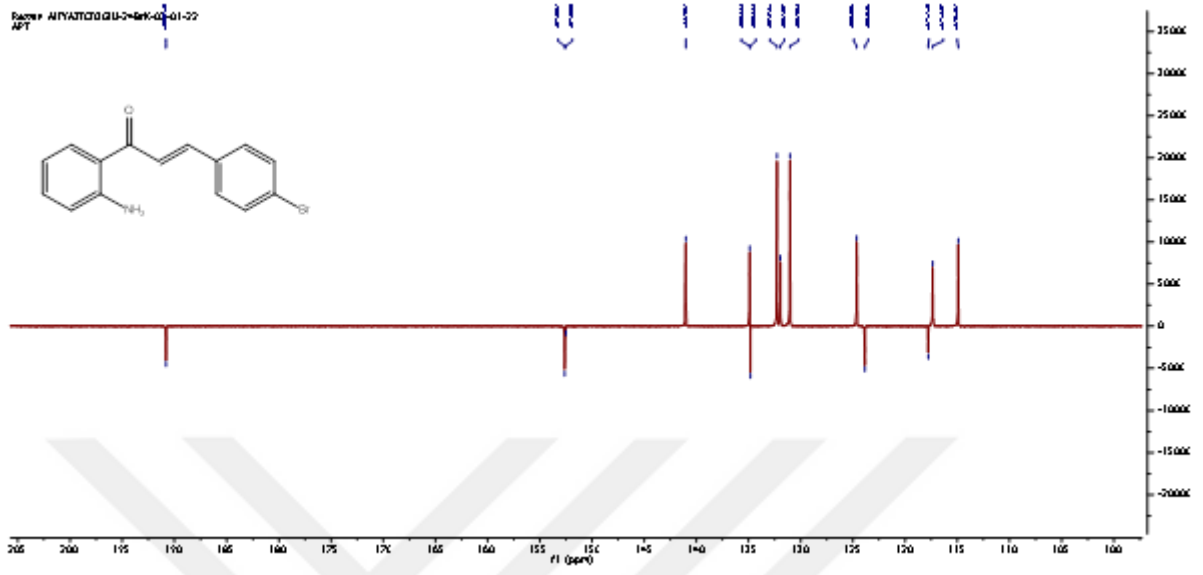
Ek 4. 2 No'lu Bileşğin APT Spektrumu, 100 MHz, DMSO, d₆



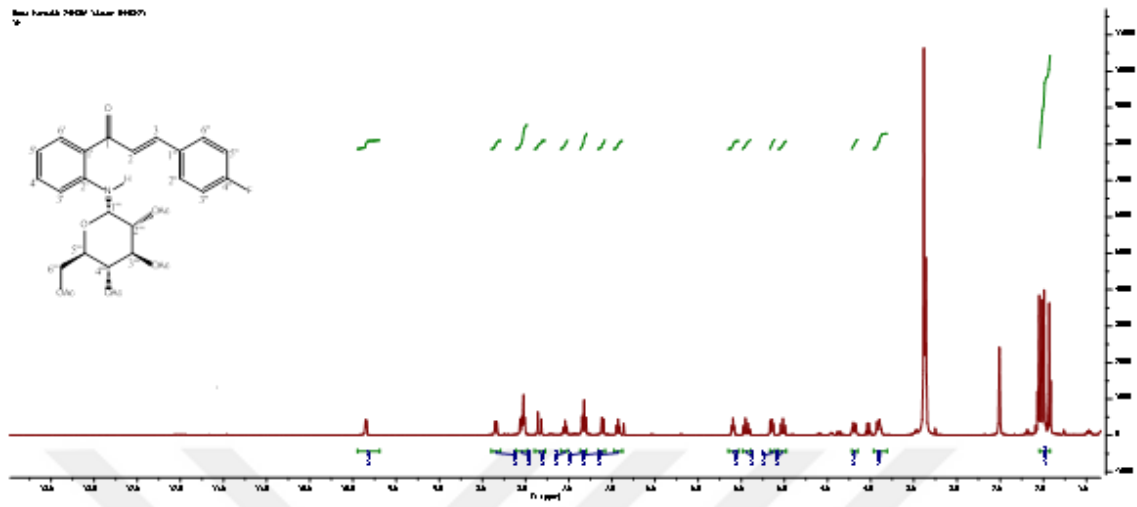
Ek 5. 3 No'lu Bileşğin ^1H -NMR Spektrumu, 400 MHz, DMSO, d_6



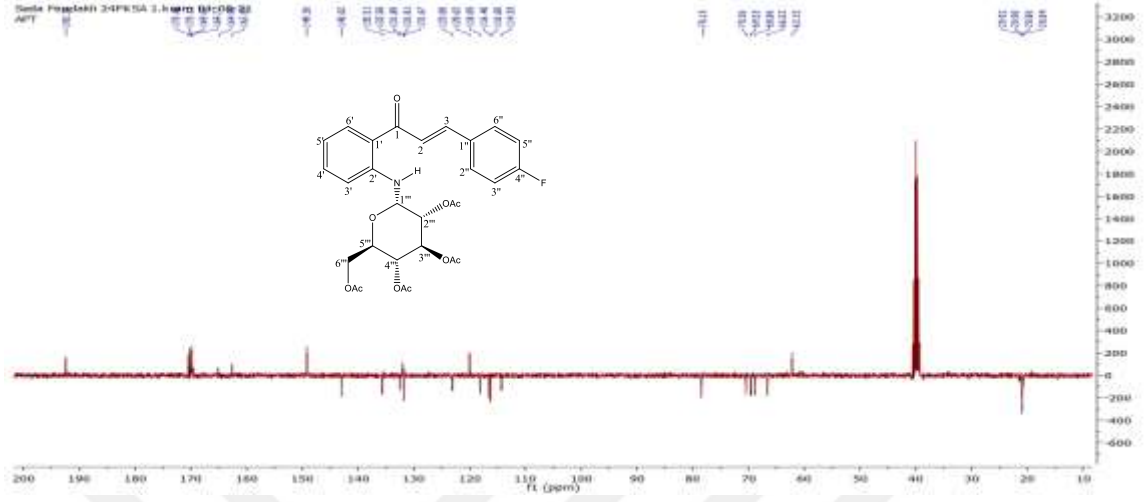
Ek 6. 3 No'lu Bileşğin APT Spektrumu, 100 MHz, DMSO, d₆



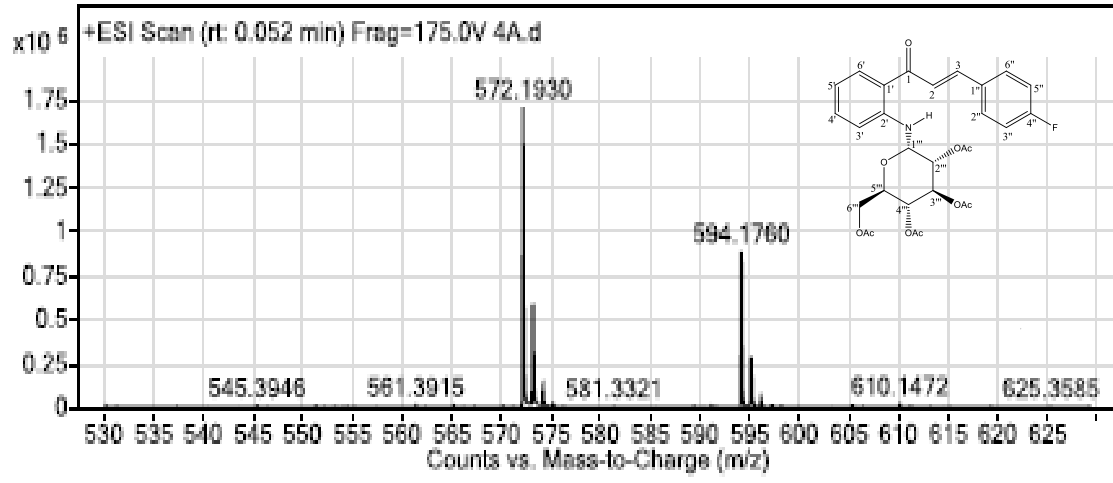
Ek 7. 4a No'lu Bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu, 400 MHz, DMSO, d_6



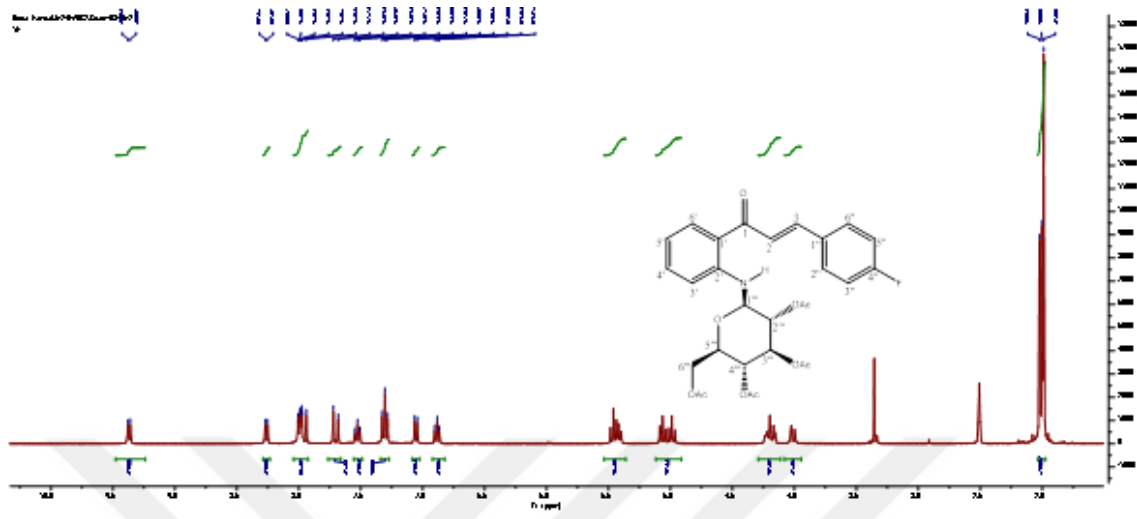
Ek 8. 4a No'lu Bileşiğın APT Spektrumu, 100 MHz, DMSO, d₆



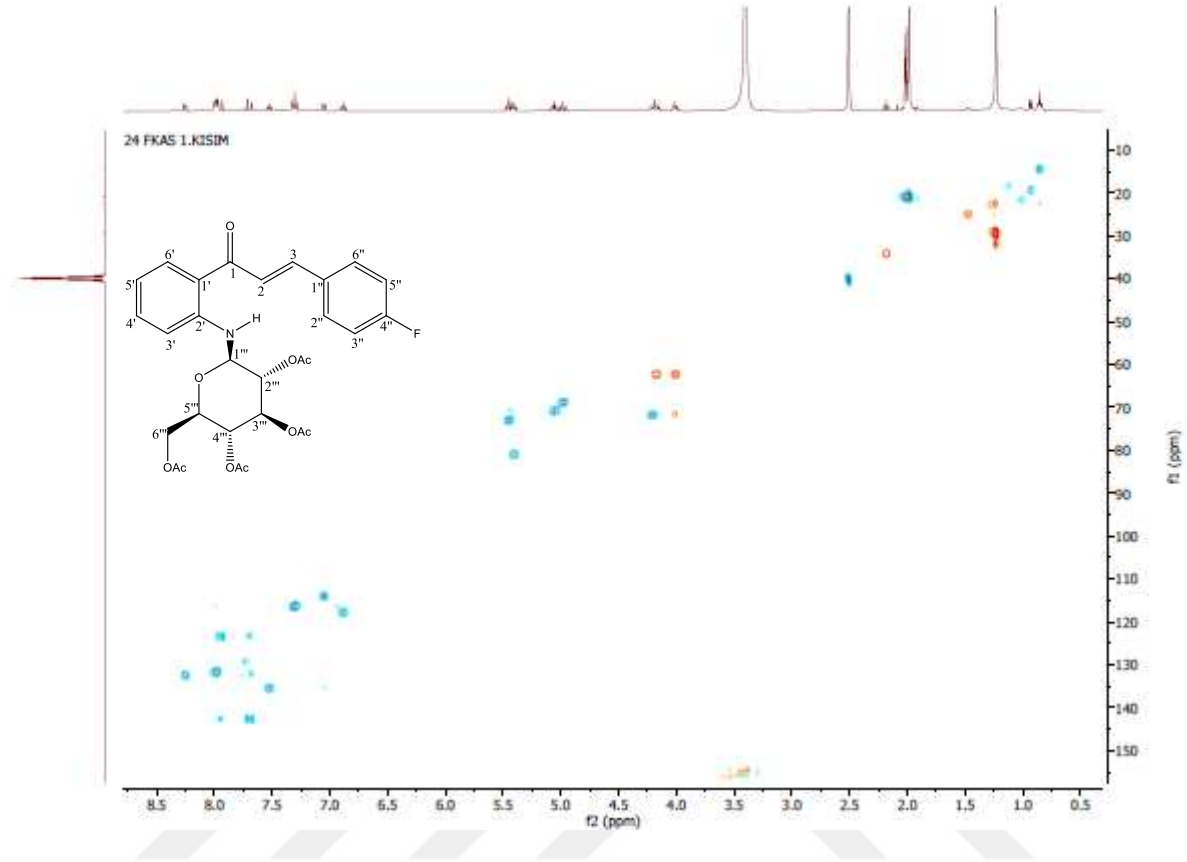
Ek 9. 4a No'lu Bileşğin LC-TOF-MS Spektrumu



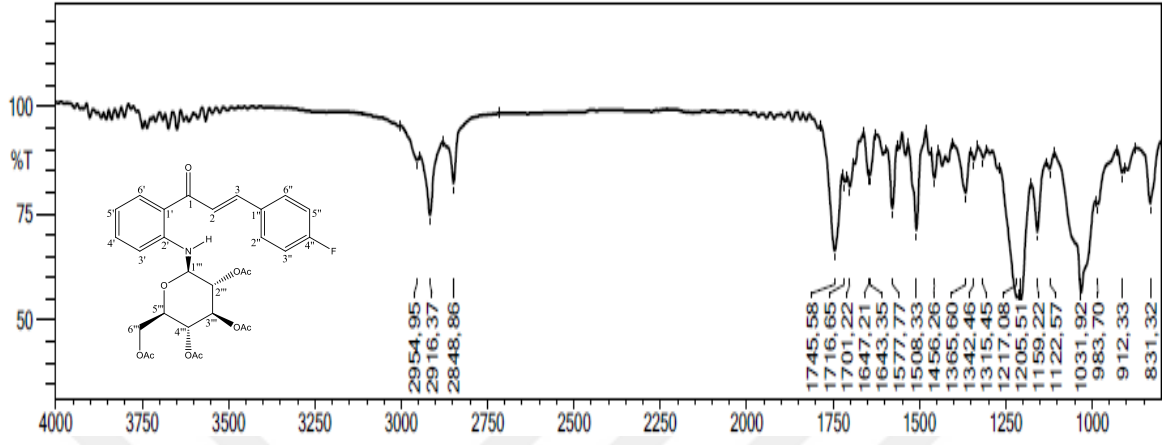
Ek 10. 4b No'lu Bileşiğin ^1H -NMR Spektrumu, 400 MHz, DMSO, d_6



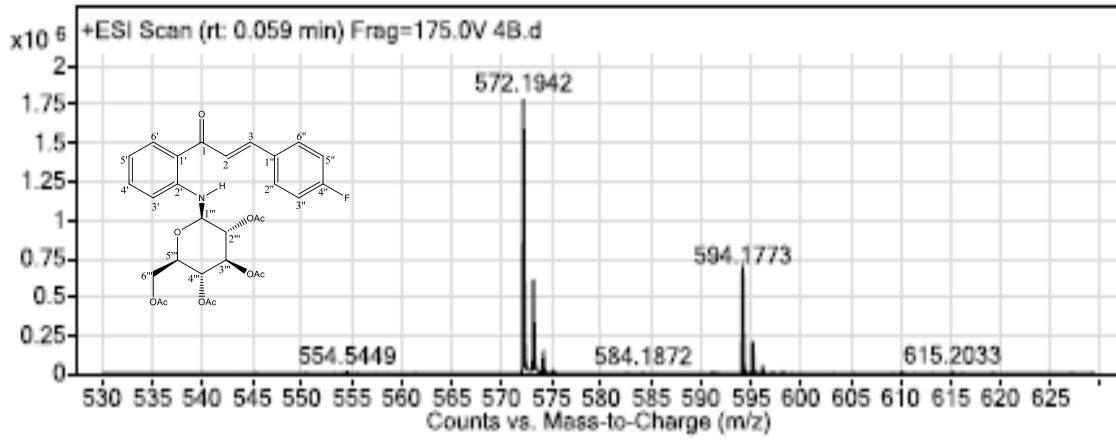
Ek 12. 4b No'lu Bileşiğin HSQC Spektrumu



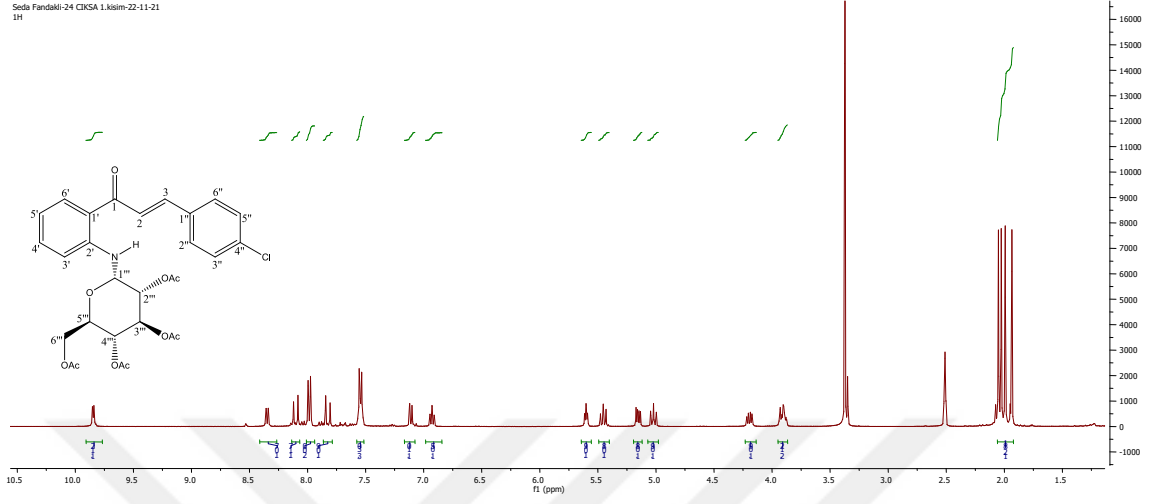
Ek 13. 4b No'lu Bileşiğin FT-IR (ATR) Spektrumu



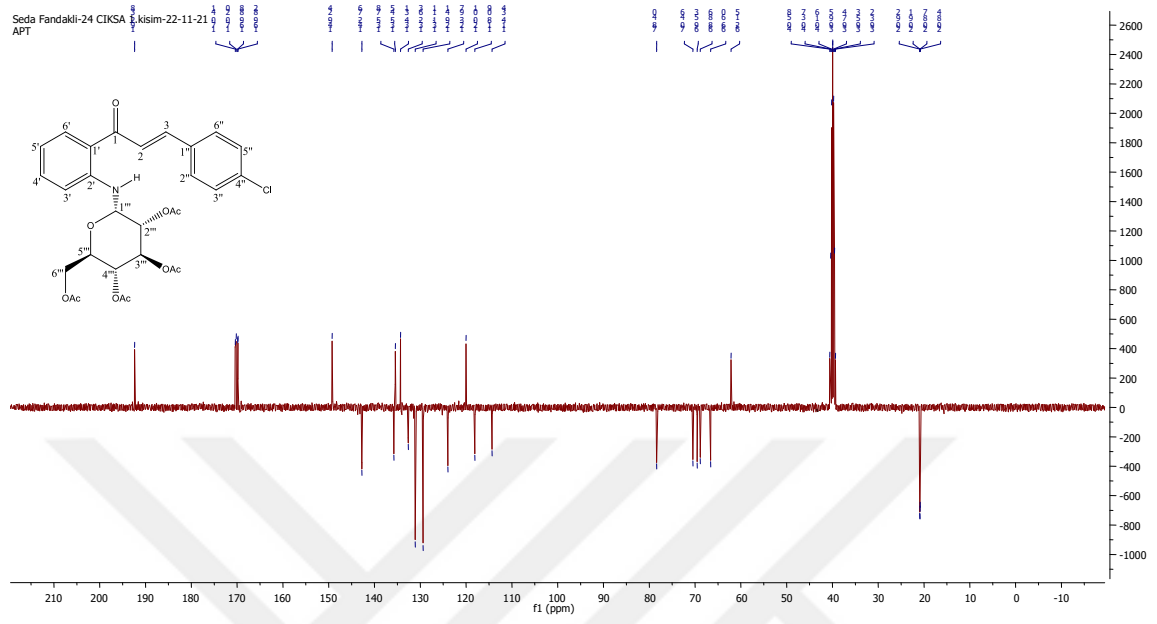
Ek 14. 4b No'lu Bileşiğin LC-TOF-MS Spektrumu



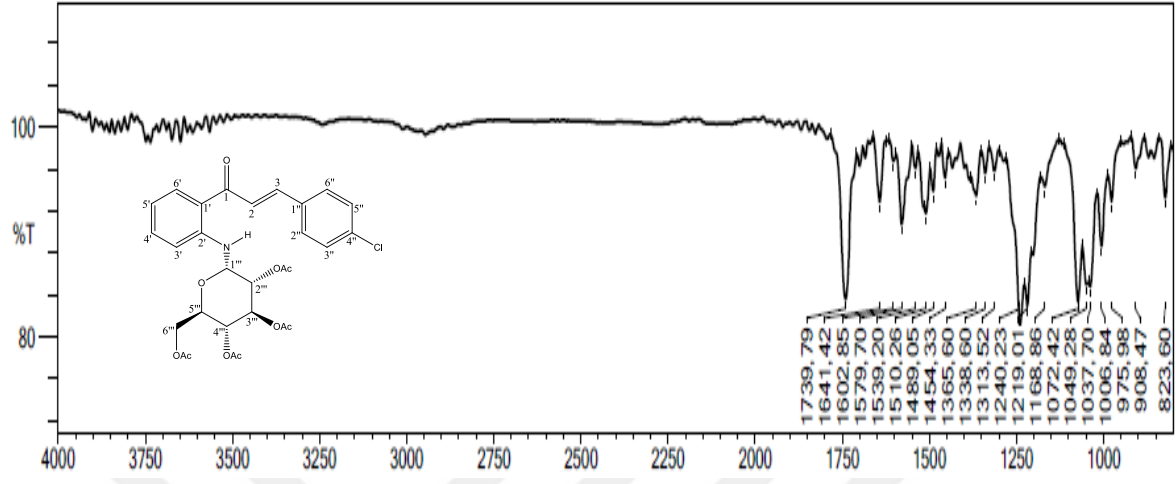
Ek 15. 5a No'lu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu, 400 MHz, DMSO, d₆



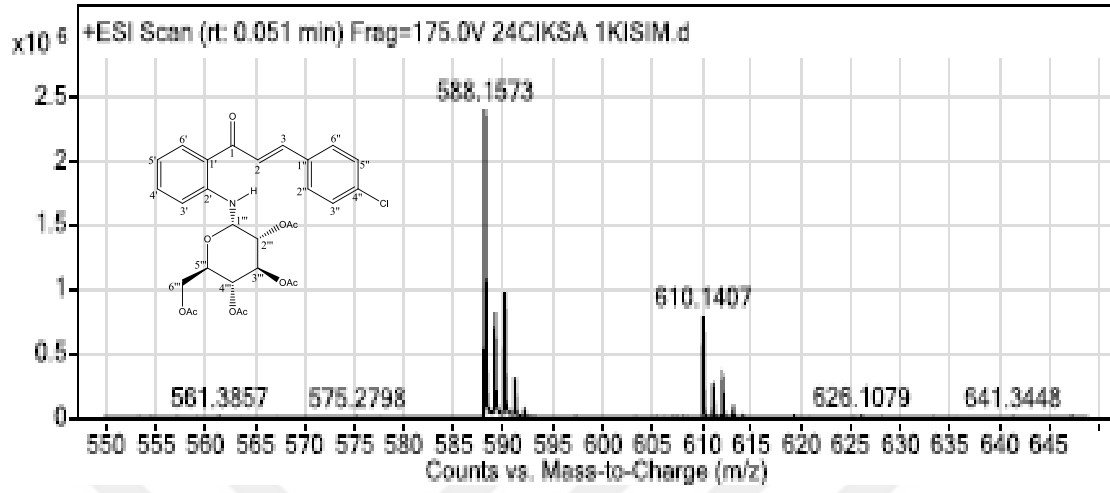
Ek 16. 5a No'lu Bileşğin APT Spektrumu, 100 MHz, DMSO, d₆



Ek 17. 5a No'lu Bileşğin FT-IR (ATR) Spektrumu

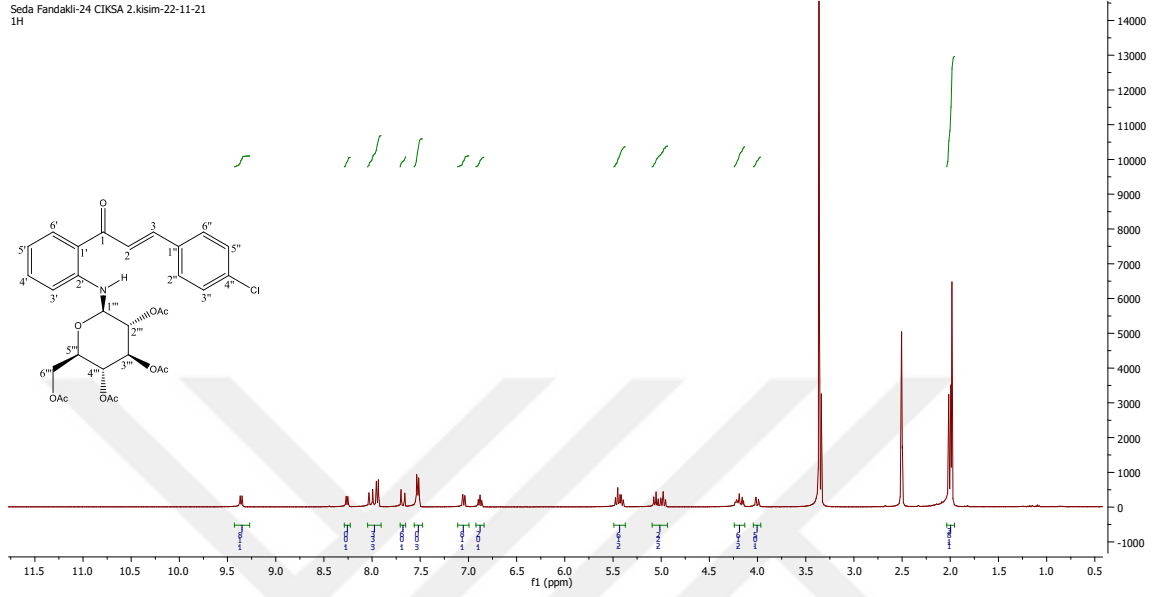


Ek 18. 5a No'lu Bileşğin LC-TOF-MS Spektrumu

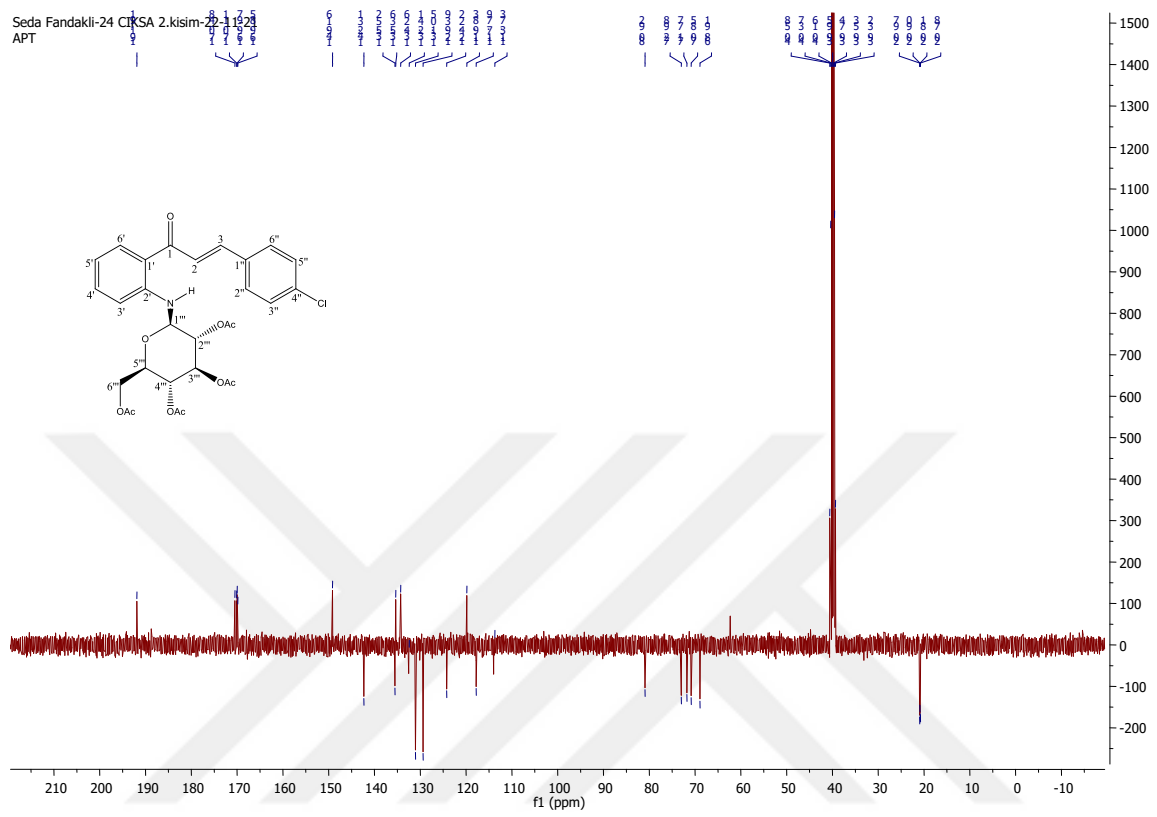


Ek 19. 5b No'lu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu, 400 MHz, DMSO, d₆

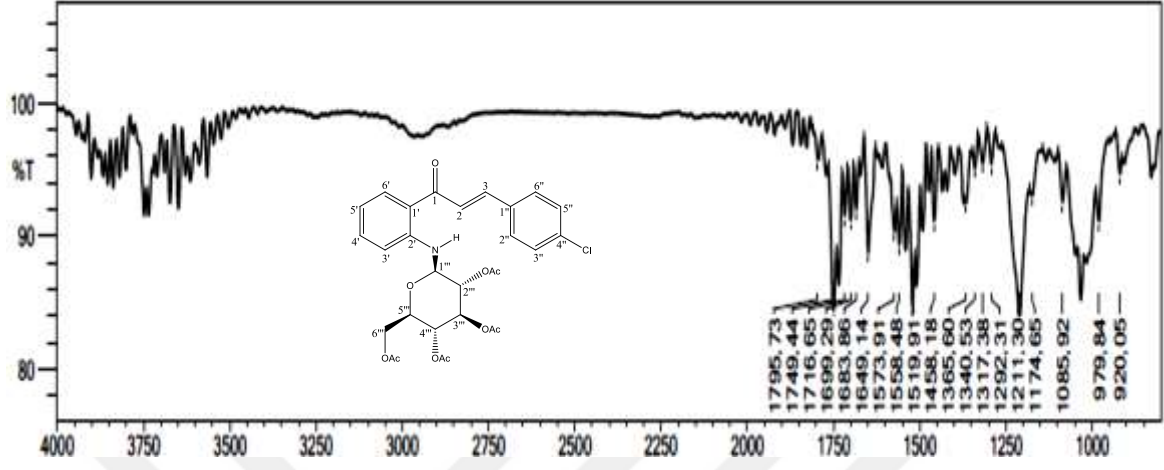
Seda Fandakli-24 CİKSA 2.kisim-22-11-21
1H



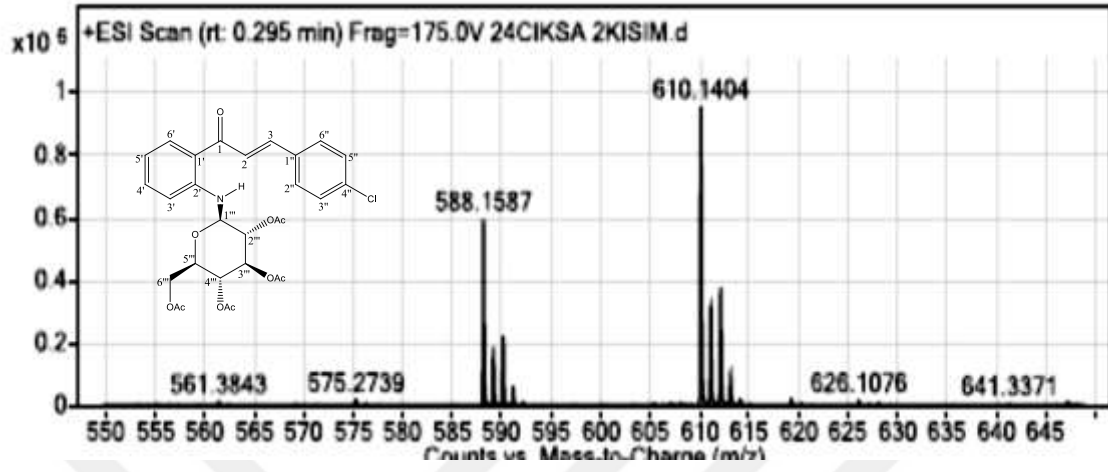
Ek 20. 5b No'lu Bileşiğin APT Spektrumu, 100 MHz, DMSO, d₆



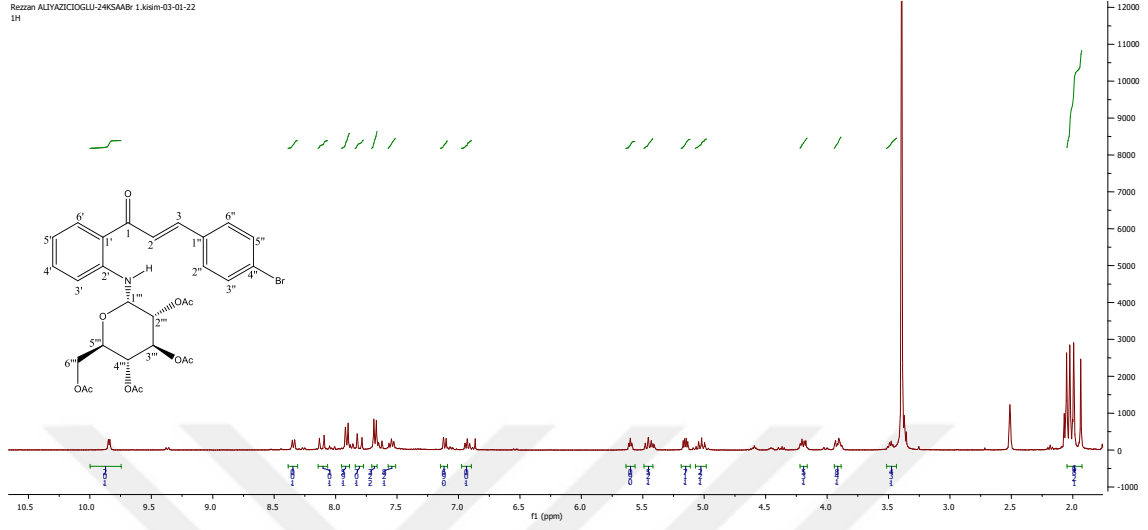
Ek 21. 5b No'lu Bileşiğin FT-IR (ATR) Spektrumu



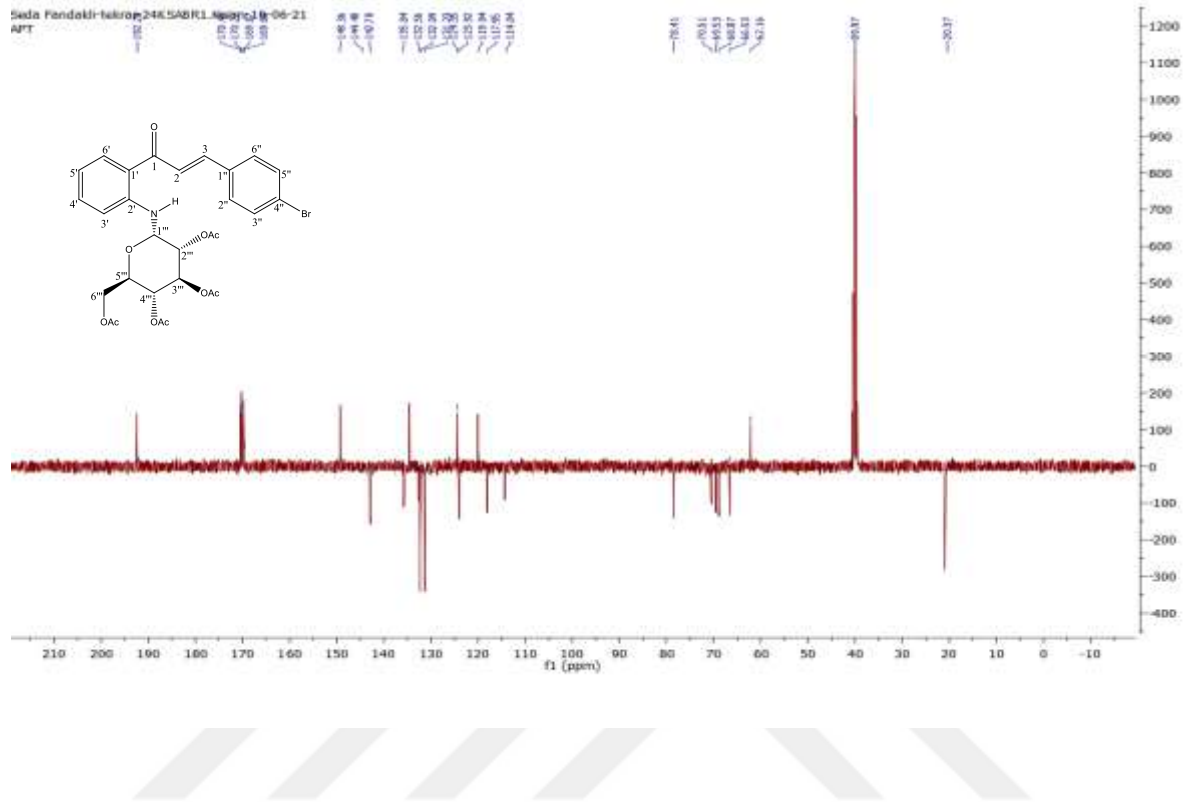
Ek 22. 5b No'lu Bileşğin LC-TOF-MS Spektrumu



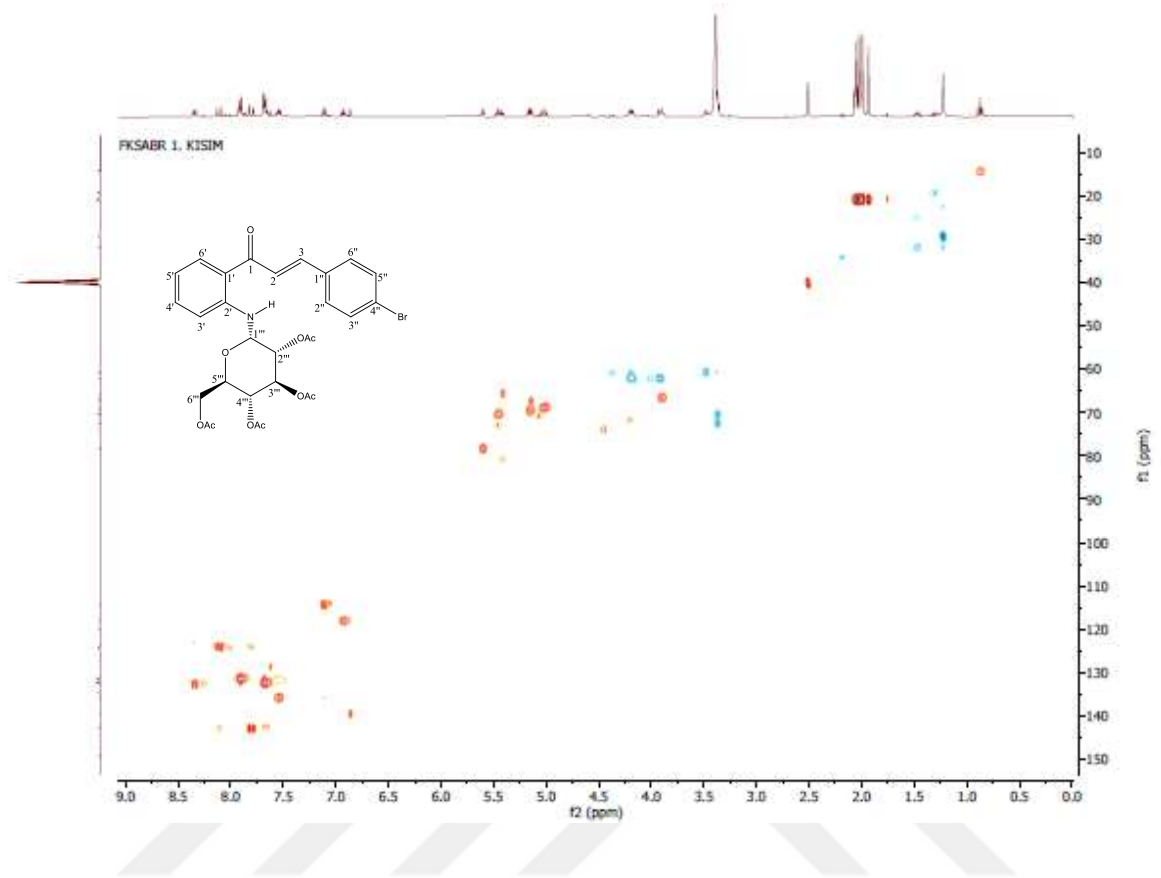
Ek 23. 6a No'lu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu, 400 MHz, DMSO, d₆



Ek 24. 6a No'lu Bileşiğin APT Spektrumu, 100 MHz, DMSO, d₆

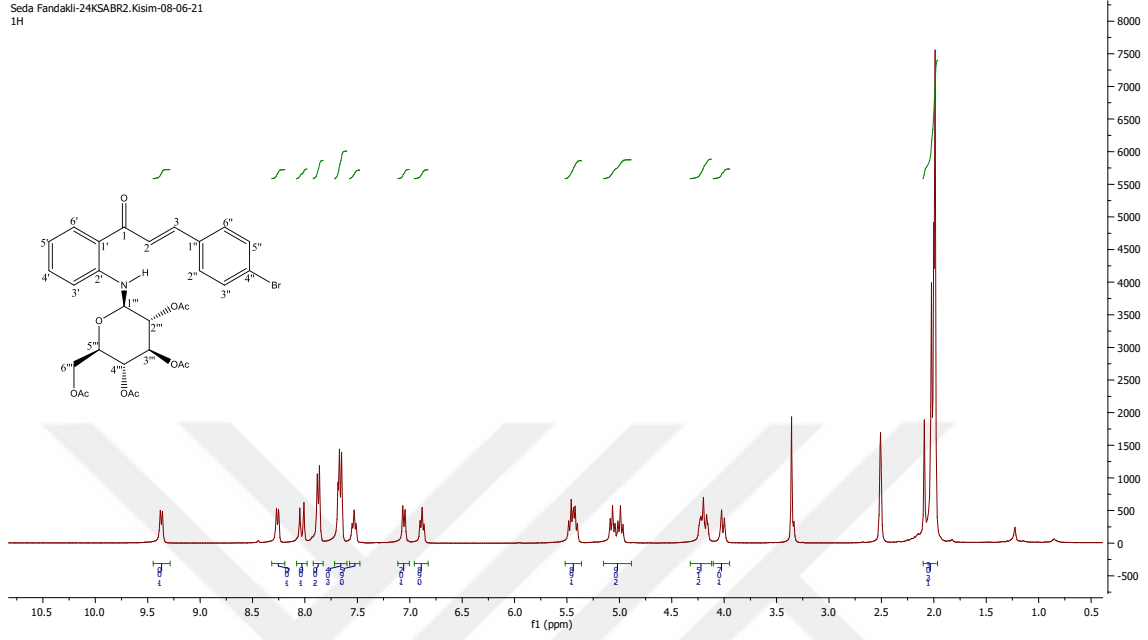


Ek 25. 6a No'lu Bileşiğin HSQC Spektrumu

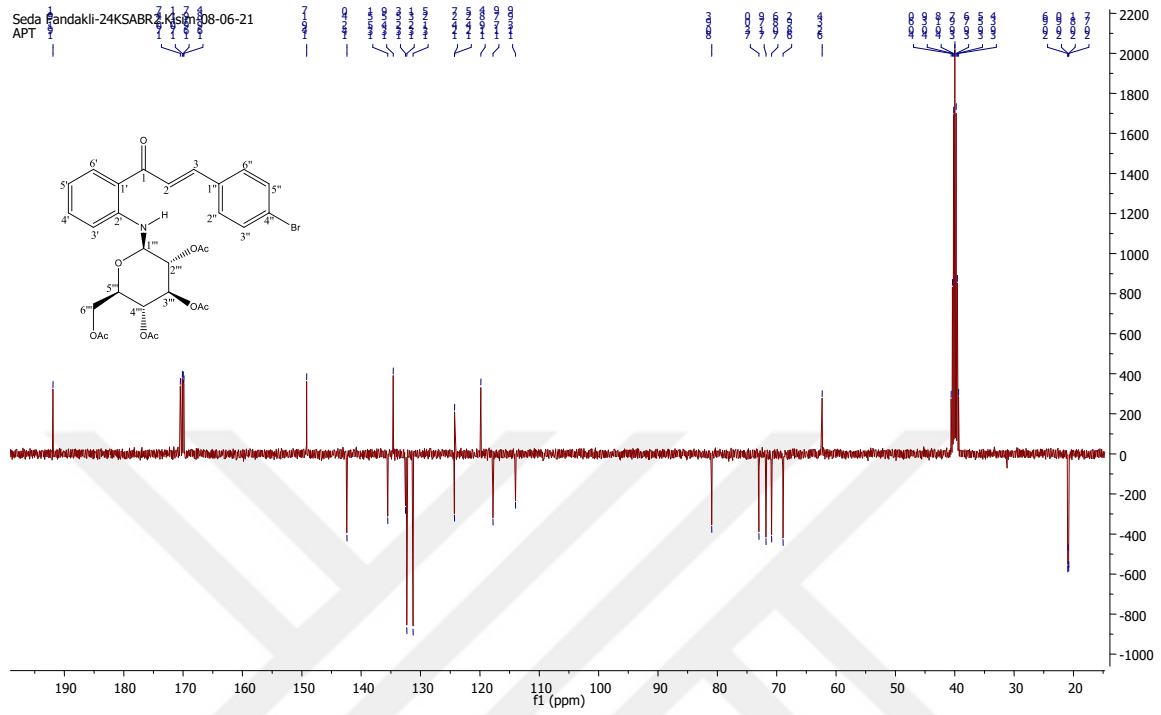


Ek 26. 6b No'lu Bileşiğin ¹H-NMR Spektrumu, 400 MHz, DMSO, d₆

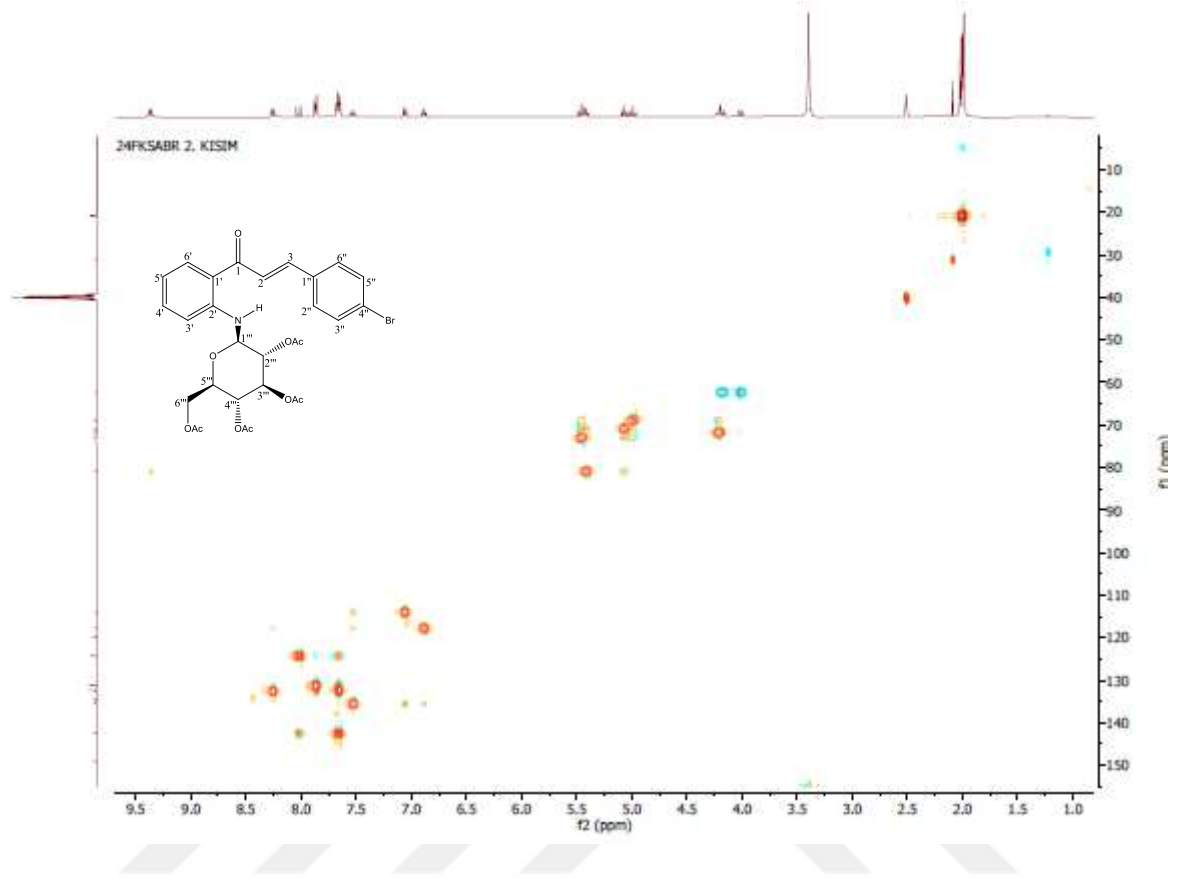
Seda Fandakli-24KSABR2.Kisim-08-06-21
1H



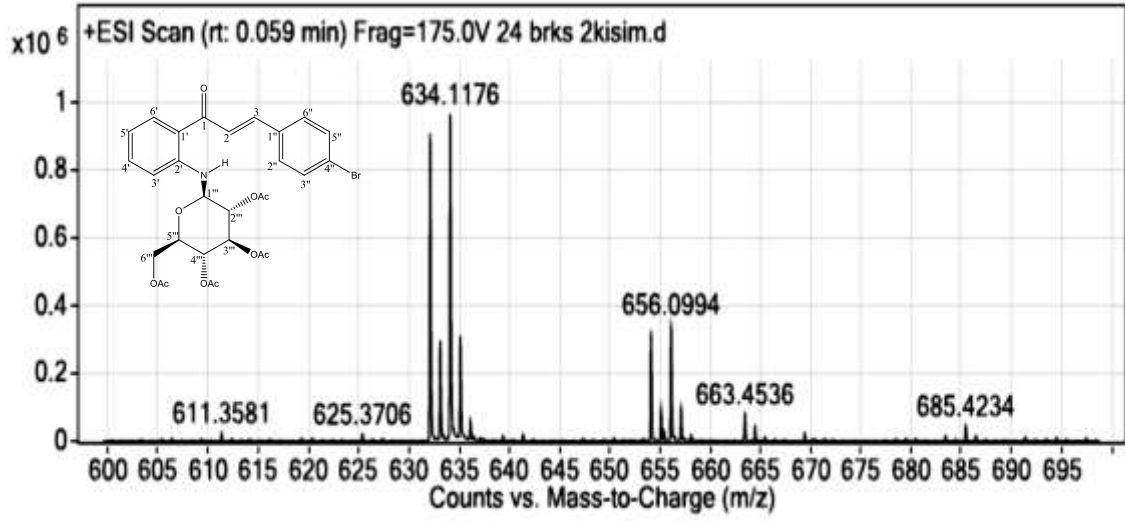
Ek 27. 6b No'lu Bileşiğin APT Spektrumu, 100 MHz, DMSO, d₆



Ek 28. 6b No'lu Bileşiğin HSQC Spektrumu

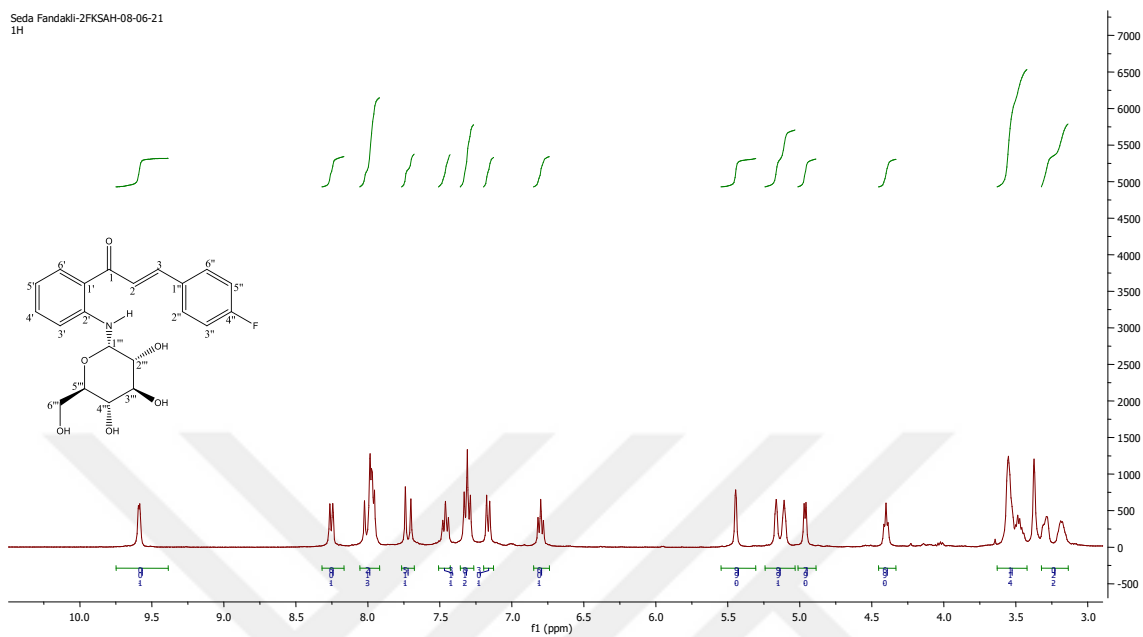


Ek 29. 6b No'lu Bileşiğin LC-TOF-MS Spektrumu

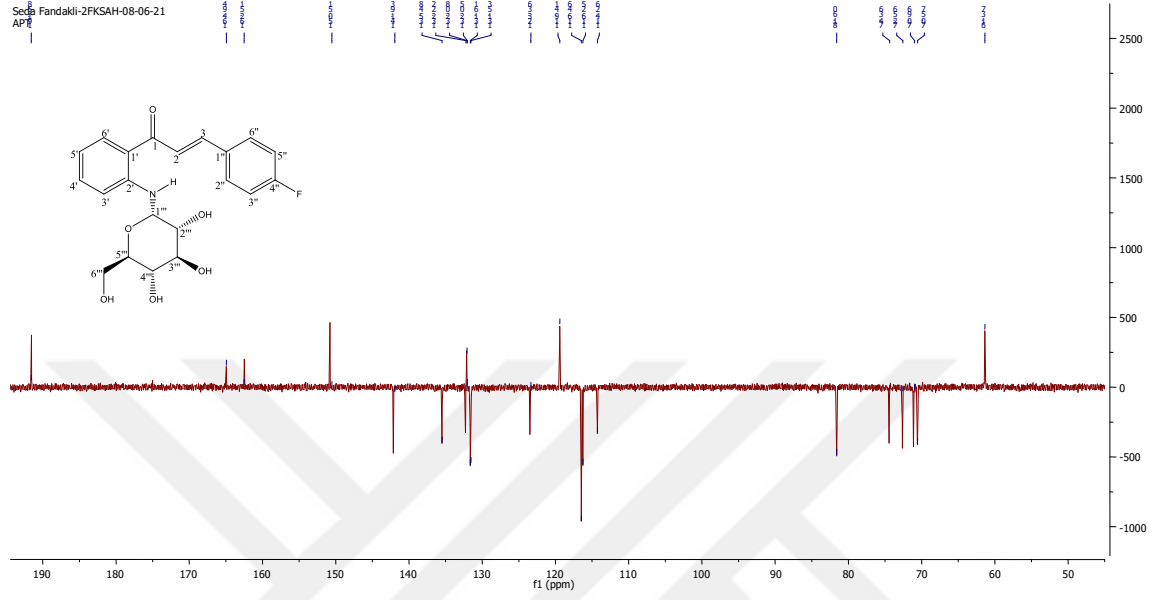


Ek 30. 7 No'lu Bileşğin ¹H-NMR Spektrumu, 400 MHz, DMSO, d₆

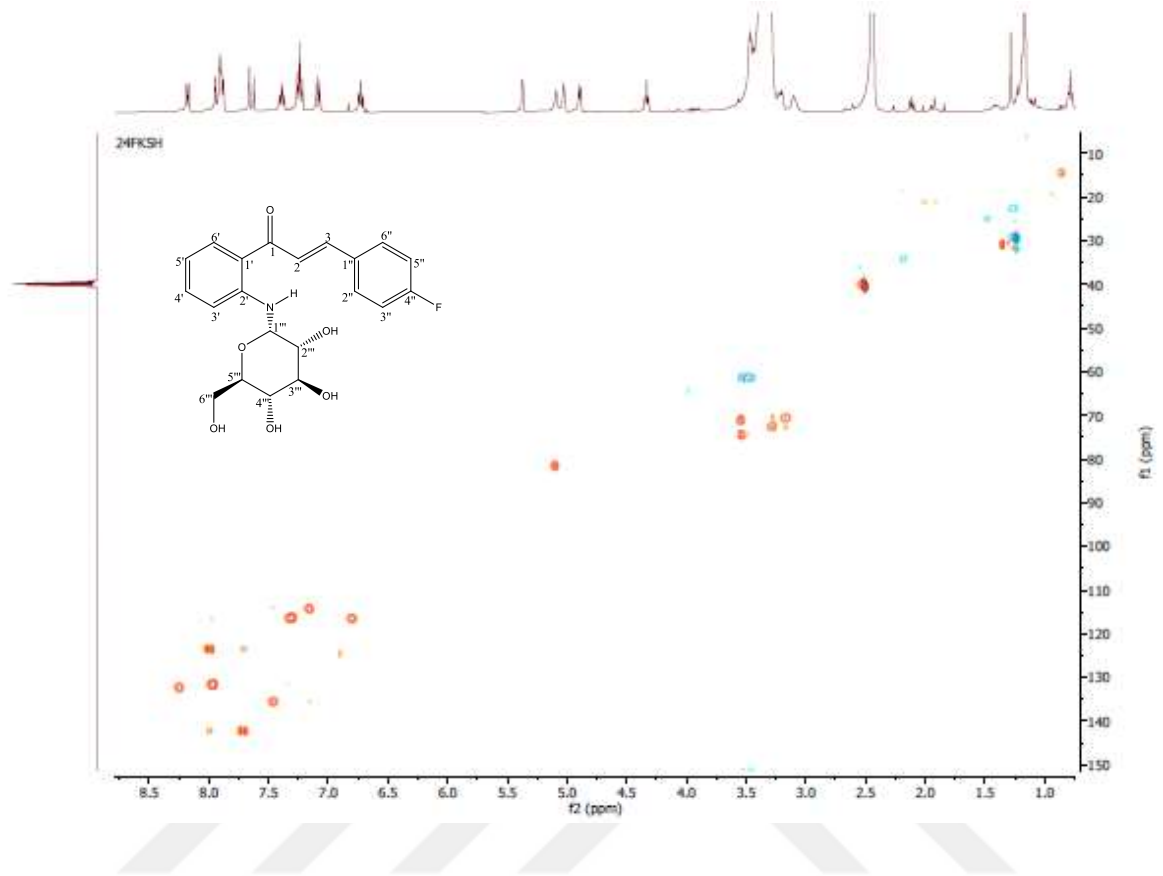
Seda Fandakli-2FKSAH-08-06-21
1H



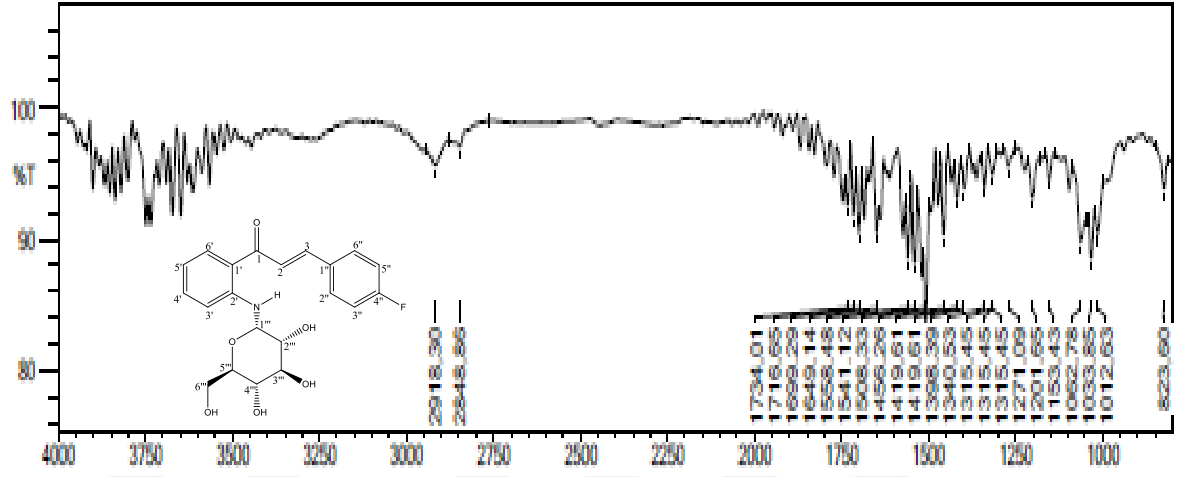
Ek 31. 7 No'lu Bileşiğin APT Spektrumu, 100 MHz, DMSO, d₆



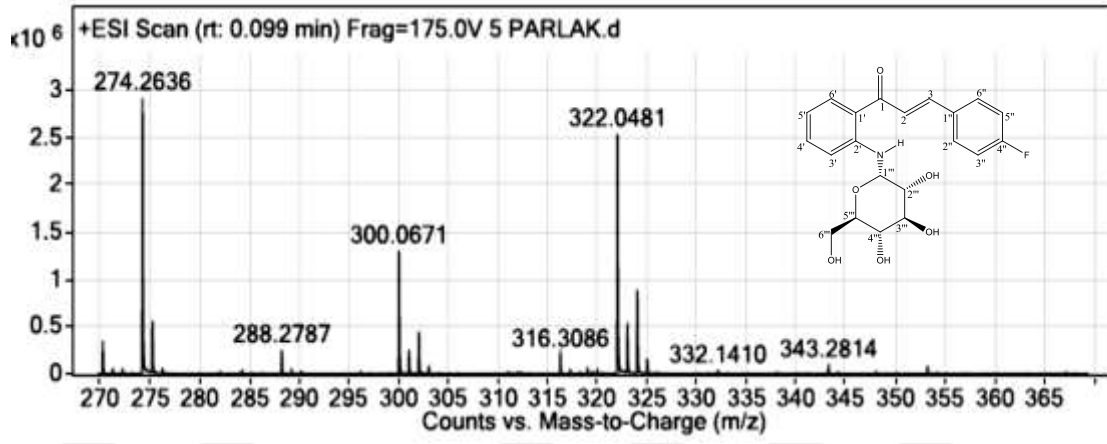
Ek 32. 7 No'lu Bileşiğin HSQC Spektrumu



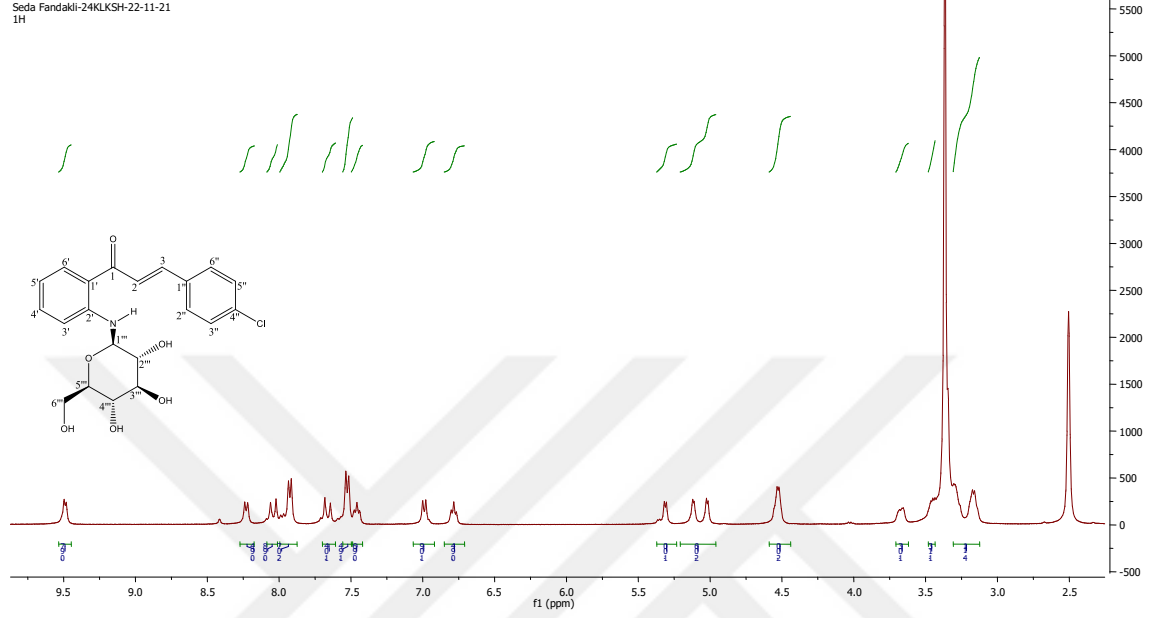
Ek 33. 7 No'lu Bileşğin FT-IR (ATR) Spektrumu



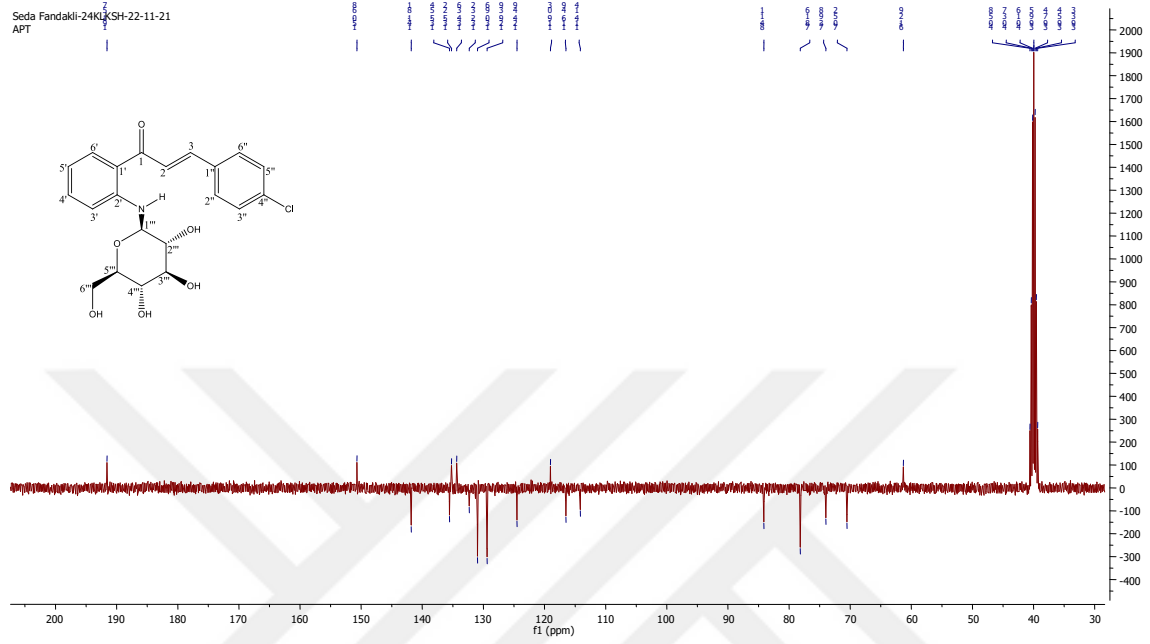
Ek 34. 7 No'lu Bileşğin LC-TOF-MS Spektrumu



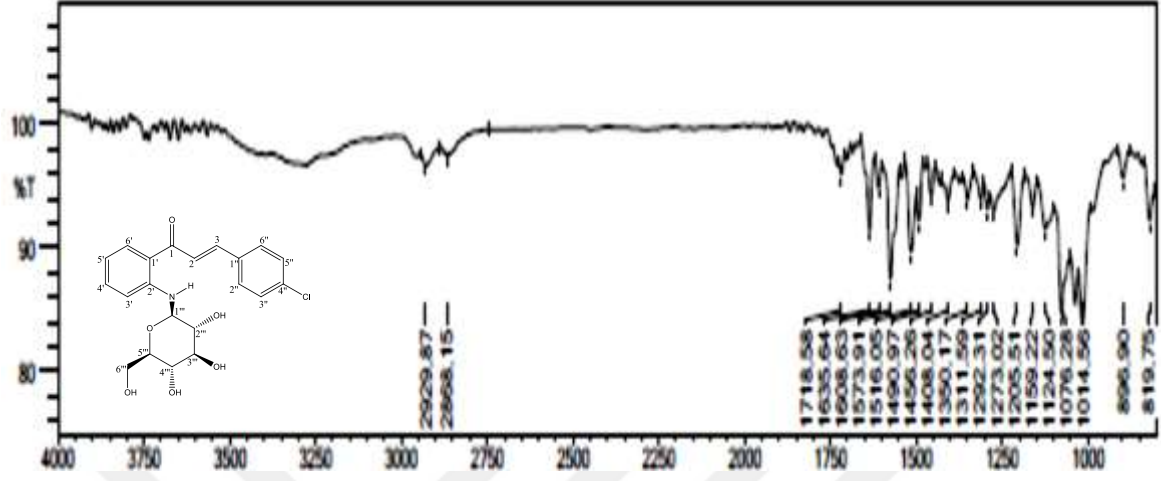
Ek 35. 8 No'lu Bileşğin ^1H -NMR Spektrumu, 400 MHz, DMSO, d_6



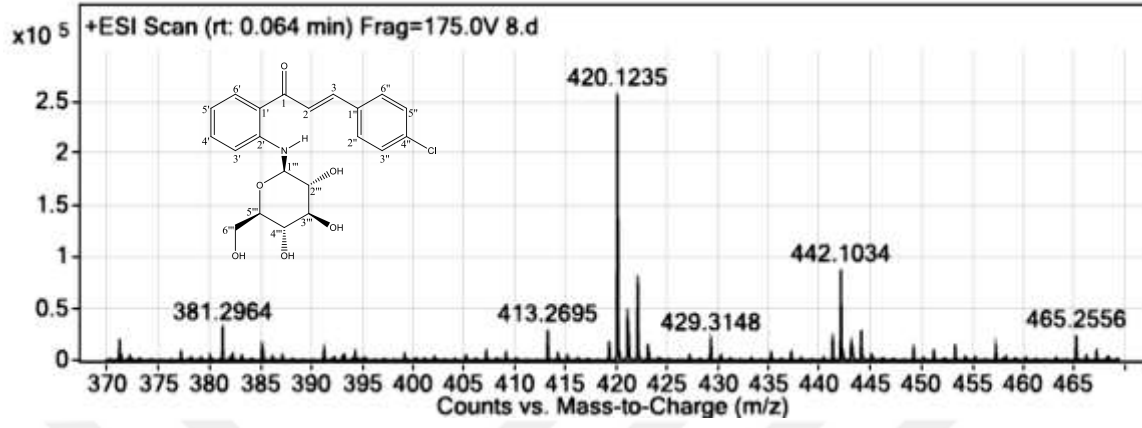
Ek 36. 8 No'lu Bileşiğin APT Spektrumu, 100 MHz, DMSO, d₆



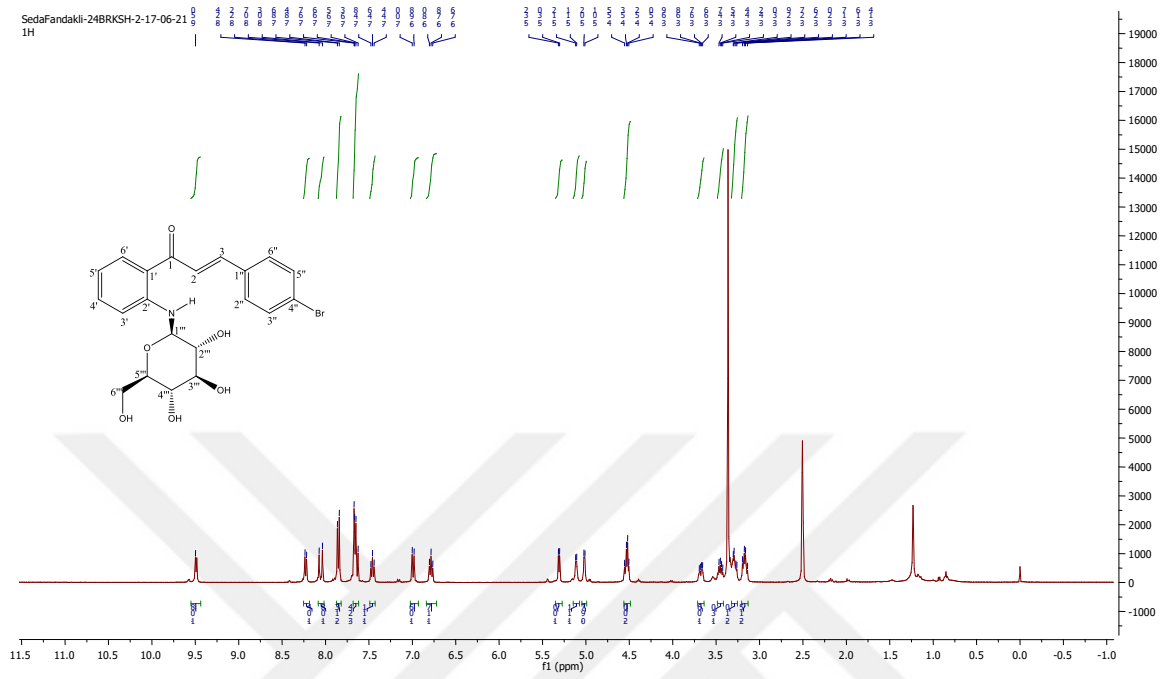
Ek 37. 8 No'lu Bileşğin FT-IR Spektrumu



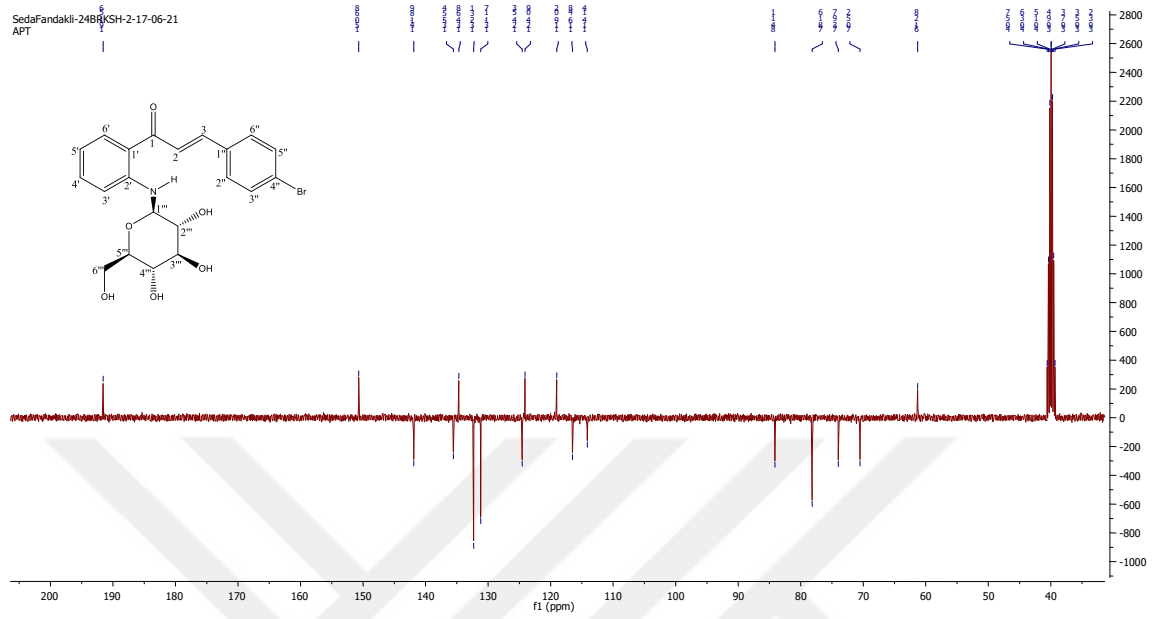
Ek 38. 8 No'lu Bileşğin LC-TOF-MS Spektrumu



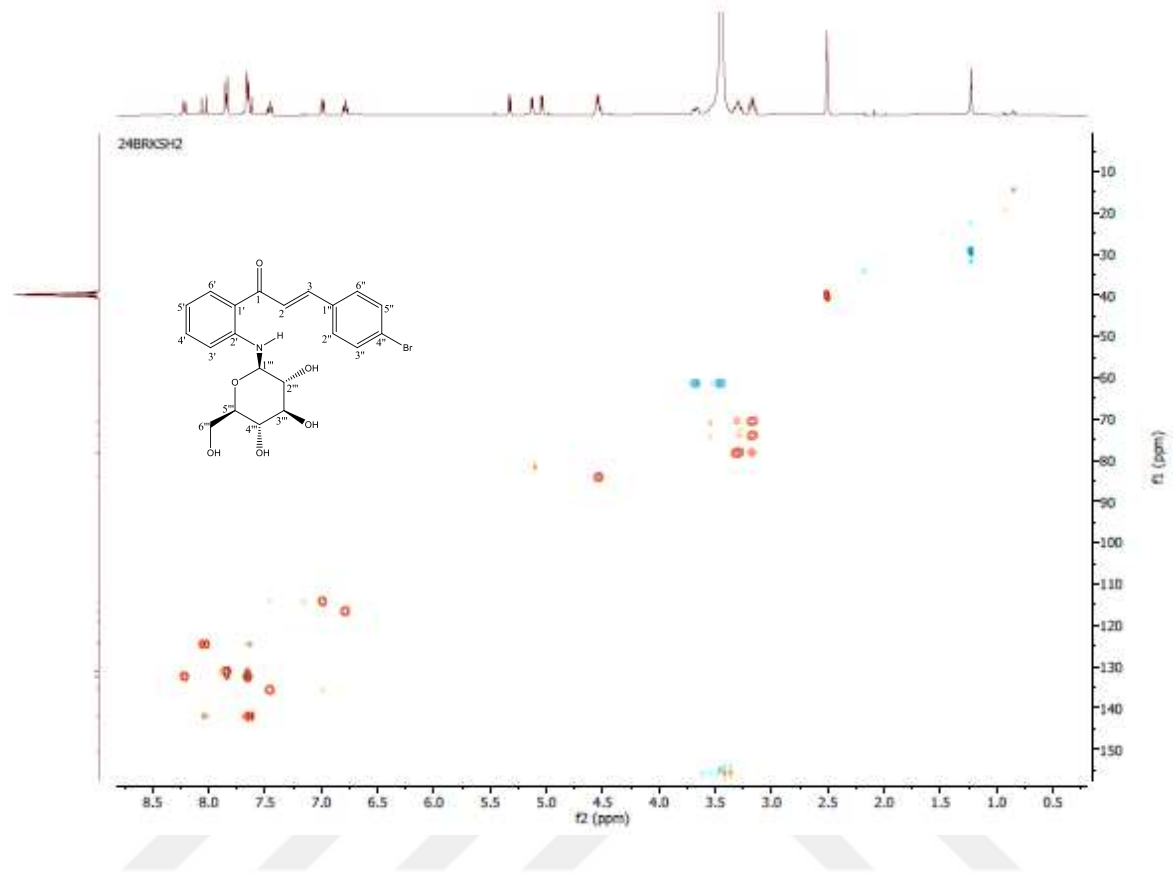
Ek 39. 9 No'lu Bileşğin ¹H-NMR Spektrumu, 400 MHz, DMSO, d₆



Ek 40. 9 No'lu Bileşiğin APT Spektrumu, 100 MHz, DMSO,d₆



Ek 41. 9 No'lu Bileşğin HSQC Spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı

Uyruğu

Doğum Tarihi ve Yeri

Telefon (İş)

E-Posta

Yazışma Adresi (İş)

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece

Lisans

Lise