

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İNDOL TÜREVİ AKTİF BİLEŞİKLERİN SENTEZİ,  
YAPILARININ AYDINLATILMASI VE AKTİVİTELERİNİN  
TAYİNİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

**S. Pınar BOZKAYA**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

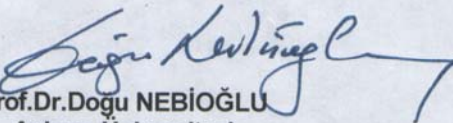
**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Doğu NEBİOĞLU**

**2006-ANKARA**

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Farmasötik Kimya Yüksek Lisans Programı

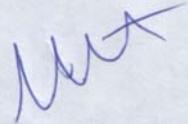
Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından  
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

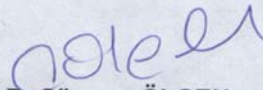
Tez Savunma Tarihi: 25.07.2006

  
Prof. Dr. Doğu NEBİOĞLU  
Ankara Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi  
Jüri Başkanı

  
Prof. Dr. Hakan GÖKER  
Ankara Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi

  
Prof. Dr. Fatma GÜMÜŞ  
Gazi Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi

  
Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK  
Ankara Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi

  
Doç. Dr. Süreyya ÖLGEN  
Ankara Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Tablolar ve Şekiller	ix
<b>1. GİRİŞ</b>	1
1.1. Serbest Radikaller	6
1.1.1. Reaktif Oksijen Türleri ( ROS)	8
1.1.1.1. Süperoksit Radikali	13
1.1.1.2. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	13
1.1.1.3. HO· Radikali	14
1.1.1.4. Singlet Oksijen	15
1.1.1.5. Peroksil Radikali	16
1.1.1.6. HOCl ( Hipokloröz Asit)	16
1.1.2. Reaktif Azot Türleri (RNS)	17
1.1.2.1. Nitrikoksit Radikali	17
1.1.2.2. Peroksinitrit	17
1.2. Lipid Peroksidasyonu	18
1.3. Oksidatif Stres	19
1.4. Antioksidan Bileşikler	20
1.4.1. Antioksidan Etkili Enzimler	21
1.4.1.1. Süperoksit Dismutaz ( SOD)	21
1.4.1.2. Glutasyon Peroksidaz	22
1.4.1.3. Glutasyon Redüktaz	22
1.4.1.4. Katalaz	23
1.4.2. Bitkisel Kaynaklı Antioksidan Bileşikler	23
1.4.2.1. α – Tokoferol ( E Vitamini)	24
1.4.2.2. Askorbik Asit ( C Vitamini)	25
1.4.2.3. β - Karoten	25
1.4.2.4. Likopen	26

1.4.2.5. Folik Asit	27
1.4.2.6. İndol- 3- Karbinol	28
1.4.3. Antioksidan Etkili Kimyasal Bileşikler ve Etki Mekanizmaları	29
1.4.3.1. İndol Türevleri	29
1.4.3.1.1. Melatonin ( N-Asetil-5-metoksi-triptamin)	29
1.4.3.1.2. İndol- 3- propiyonik Asit	30
1.4.3.1.3. İndolinik Nitroksitler	31
1.4.3.2. Diğer Bileşikler	32
1.4.3.2.1. $\alpha$ – Lipoik Asit	32
1.4.3.2.2. Dihidro Lipoik Asit	32
1.4.3.2.3. Glutasyon	33
1.2.3.2.4. Koenzim Q <sub>10</sub>	33
1.5.1. Oksidatif Stresin Neden Olduğu ve Antioksidan Bileşiklerin Tedavisinde Kullanıldığı Hastalıklar	34
1.5.1.1. Hipertansiyon	34
1.5.1.2. Ateroskleroz	35
1.5.1.3. Alzheimer Hastalığı	37
1.5.1.4. Parkinson Hastalığı	39
1.5.1.5. Antiaging Olarak Antioksidanların Kullanımı	40
1.5.1.6. Diyabet	41
1.5.1.7. Kanser Tedavisinde Antioksidanların Kullanımı	42
1.5.1.7.1. Antioksidan Bileşikler ve Kanser İlişkisi	42
1.5.1.7.2. Tirozin Kinaz İnhibitörleri ve Kanser İlişkisi	43
1.5.1.7.3. Siklooksijenaz İnhibitörleri ve Kanser İlişkisi	44
1.5.1.8. Metal Şelasyonu ve Antioksidanların Kullanımı	45
1.6. İndol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri	45
1.6.1. N- Substitüe İndol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri	45
1.6.2. İndol-2 ve 3-Karboksamid Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri	50
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	50
2.1. N-Substitüe İndol-2 ve 3-Karboksamid Türevlerinin Sentezi	50
2.2. Materyal ve Yöntem	52
2.2.1. Sentezlenen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Kullanılan Yöntemler	52

2.2.1.1. Kromatografik Analizler	52
2.2.1.2. Erime Noktası Tayinleri	53
2.2.1.3. Elementel Analiz	54
2.2.1.4. Spektral Analizler	55
2.2.1.4.1. IR spektrumları	55
2.2.1.4.2. <sup>1</sup> H NMR Spektrumları	56
2.2.1.4.3. Kütle (Mass) Spektrumları	58
2.2.2. Sentezler sırasında Kullanılan Kimyasal Maddeler	59
<b>3. BULGULAR</b>	59
3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi	59
3.1.1. Metil-indol-2-karboksilat Sentezi	59
3.1.2. N-Benzil metil indol-2-karboksilat Sentezi	60
3.1.3. N-Benzil indol-2-karboksilik Asit Sentezi	60
3.1.4. N-(p-Florobenzil) metil indol-2-karboksilat Sentezi	61
3.1.5. N-(p-Florobenzil) indol-2-karboksilik Asit Sentezi	61
3.1.6. Metil indol-3-karboksilat Sentezi	62
3.1.7. N-Benzil metil indol-3-karboksilat Sentezi	63
3.1.8. N-Benzil indol-3-karboksilik Asit Sentezi	63
3.1.9. N-(p-Florobenzil) metil indol-3-karboksilat Sentezi	64
3.1.10. N-(p-Florobenzil) indol-3-karboksilik Asit Sentezi	65
3.2. N-Benzil ve N-(p-Florobenzil) indol-2-karboksamidlerin Sentezi	65
3.2.1. <i>N</i> ,1-Dibenzil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid Sentezi (1a-1)	66
3.2.2. 1-Benzil- <i>N</i> -(4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid Sentezi (1a-2)	70
3.2.3. 1-Benzil- <i>N</i> -(4-florobenzil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid Sentezi (1a-3)	73
3.2.4. 1-Benzil- <i>N</i> -(2,4-diklorobenzil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid Sentezi (1a-4)	76
3.2.5. 1-Benzil- <i>N</i> -(2,4-diflorobenzil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid Sentezi (1a-5)	79
3.2.6. <i>N</i> -Benzil-1-(4-florobenzil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid Sentezi (1b-1)	82
3.2.7. <i>N</i> -(4-Klorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid Sentezi (1b-2)	85
3.2.8. <i>N</i> ,1-Bis(4-florobenzil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid Sentezi (1b-3)	88
3.2.9. <i>N</i> -(2,4-Diklorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid Sentezi (1b-4)	91

3.2.10. <i>N</i> -(2,4-Diflorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksamid Sentezi (1b-5)	94
3.3. <i>N</i> -Benzil ve <i>N</i> -( <i>p</i> -Florobenzil) indol-3-karboksamidlerin Sentezi	97
3.3.1. <i>N</i> ,1-Dibenzil-1 <i>H</i> -indol-3-karboksamid Sentezi (2a-1)	98
3.3.2. 1-Benzil- <i>N</i> -(4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -indol-3-karboksamid Sentezi (2a-2)	101
3.3.3. 1-Benzil- <i>N</i> -(4-florobenzil)-1 <i>H</i> -indol-3-karboksamid Sentezi (2a-3)	104
3.3.4. 1-Benzil- <i>N</i> -(2,4-diklorobenzil)-1 <i>H</i> -indol-3-karboksamid Sentezi (2a-4)	107
3.3.5. 1-Benzil- <i>N</i> -(2,4-diflorobenzil)-1 <i>H</i> -indol-3-karboksamid Sentezi (2a-5)	110
3.3.6. <i>N</i> -Benzil-1-(4-florobenzil)-1 <i>H</i> -indol-3-karboksamid Sentezi (2b-1)	113
3.3.7. <i>N</i> -(4-Klorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1 <i>H</i> -indol-3-karboksamid Sentezi (2b-2)	116
3.3.8. <i>N</i> ,1-Bis (4-florobenzil)-1 <i>H</i> -indol-3-karboksamid Sentezi (2b-3)	119
3.3.9. <i>N</i> -(2,4-Diklorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1 <i>H</i> -indol-3-karboksamid Sentezi (2b-4)	122
3.3.10. <i>N</i> -(2,4-Diflorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1 <i>H</i> -indol-3-karboksamid Sentezi (2b-5)	125
3.4. Sentezlenen Türevlerin Antioksidan Aktivitelerinin Saptanması	128
3.4.1. Süperoksit Radikalini Süpürücü Aktivite	128
3.4.2. Lipid Peroksidasyonunun Tayini	128
<b>4. TARTIŞMA</b>	129
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	131
<b>ÖZET</b>	134
<b>SUMMARY</b>	135
<b>KURZFASSUNG</b>	136
<b>KAYNAKLAR</b>	137
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	149

## ÖNSÖZ

Biyolojik etki gösterebilecek yeni ilaç etken maddelerinin tasarımı, sentez yöntemlerinin geliştirilmesi, yapılarının aydınlatılması ve bu maddelerin nicel-nitel analizleri Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nın başlıca çalışma konusunu oluşturmaktadır. Farmasötik Kimya Laboratuvarlarında sentezlenen bileşiklerin çok farklı aktivite göstermesi amaçlanmakta ve bu etkiler araştırılmaktadır. Lisansüstü eğitimimde Eczacılık Fakültesi'nin önemli bölümlerinden biri olan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nı tercih etmemin nedeni, ilaç etken maddesi sentezi, kalitatif-kantitatif analizi ve ilaç etken maddesi tasarımı konularına duyduğum ilgi ve bu konularda uzmanlık kazanmak istememdir. Bu amaç doğrultusunda, başladığım tez çalışmada, son yıllarda oldukça önem kazanan ve güncel bir araştırma konusu olan antioksidan etki dikkatimi çekmiş ve üzerinde çalıştığımız halka sistemi olan indol halkasının antioksidan etkinliği araştırılmak üzere planlanmıştır.

Bu çalışmanın hazırlanmasında, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı ve danışmanım Prof. Dr. Doğu NEBİOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

İlgi ve yardımlarını hiç bir zaman esirgemeyen Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Seçkin ÖZDEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimleriyle bana yardımcı ve destek olan Sayın Doç. Dr. Süreyya ÖLGEN'e sevgilerimi ve saygılarımı sunarım.

Analizlerimin yapılmasında gösterdiği titizlikten dolayı Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e, bilgi ve önerileriyle bana yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Meral TUNÇBİLEK başta olmak üzere, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve çalışmalarım sırasında destek ve yardımlarını esirgemeyen Uzm. Ecz. Mehmet ALP ve Uzm. Ecz. Hacer KARATAŞ başta olmak üzere bütün araştırma görevlisi arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Aktivite tayin çalışmalarımı yapan A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Tülay ÇOBAN'a içtenlikle teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük emeğin sahibi olan, sevgi ve desteklerini esirgemeyen babam Hüseyin BOZKAYA ve annem Meral BOZKAYA'ya, kardeşlerim Ceyhun ve Bahar BOZKAYA'ya, çok uzaklarda olmasına karşın, her anlamda bana destek olan, varlığıyla güç veren N. Efe VAROL'a yürekten teşekkür ederim.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- ALS:** Amyotrophic Lateral Sclerosis / Lou Gehrig Hastalığı
- BHT:** Bütilhidroksitoluen
- COX-2:** Siklooksijenaz-2
- DHLA:** Dihidrolipik asit
- DMF:** N, N- Dimetilformamid
- DMSO:** Dimetilsülfoksit
- DPPH:** 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
- ESI:** Elektrospey İyonizasyon
- GSSG:** Oksitlenmiş Glutasyon
- GSH:** İndirgenmiş Glutasyon
- HMFT:** Hekzametilfosfortriamid
- HPV:** Human Papilloma Virüsü
- HSV:** Herpes Simplex Virüsü
- ICZ:** İndolil Karbazol
- I3C:** İndol-3-karbinol
- IPA:** İndol-3-propiyonik Asit
- IR:** Infrared
- LDL:** Low Density Lipoprotein / Düşük Dansiteli Lipoprotein
- LP:** Lipid Peroksidasyonu
- MDA:** Malondialdehit
- NMR:** Nükleer Magnetik Rezonans
- SOD:** Süperoksit Dismutaz
- RAT:** Reaktif Azot Türleri
- ROT:** Reaktif Oksijen Türleri
- R<sub>f</sub>:** Resolusyon Faktörü
- TBA:** Tiyobarbitürik Asit
- TBRAS:** Tiobarbituric Acid Reactant Substances / Tiyobarbitürik Asit Reaktant Maddeleri

## TABLolar VE ŞEKİLLER

- Şema 1.1.** Sitoprotektif indol turevlerinin sentez Şeması.
- Şema 1.2.** Mitokondriyal elektron transport zinciri.
- Şema 1.3.** İndol-3-propiyonik asidin hidroksil radikali aracılı oksidasyonu.
- Şema 1.4.** N-Benzil-indol-2-karboksilik asit sentezi
- Şema 1.5.** Fischer indol kondensasyonu.
- Şema 1.6.** Claisen tipi siklizasyon.
- Şema 1.7.** Diels-Alder reaksiyonu.
- Şema 1.8.** Ullman kondensasyonu ile N-Fenil indol sentezi.
- Şema 1.9.** Ullman-Goldberg reaksiyonu ile N-Fenil indol turevlerinin sentezi.
- Şema 1.10.** N-Benzoil indol-2-karboksilik asit sentezi.
- Şema 1.11.** 1,1'-Karbonildiimidazol yöntemi ile amid sentezi.
- Şema 1.12.** Asit klorürlerden hareketle amid ve ester sentezi.
- Şema 1.13.** N, N'-Disikloheksilkarbodiimid yöntemi ile amid sentezi.
- Şema 2.1.** 1a-1, 1a-2, 1a-3, 1a-4, 1a-5, 1b-1, 1b-2, 1b-3, 1b-4, 1b-5 bileşiklerinin deneysel elde ediliŐ yöntemi.
- Şema 2.2.** 2a-1, 2a-2, 2a-3, 2a-4, 2a-5, 2b-1, 2b-2, 2b-3, 2b-4, 2b-5 bileşiklerinin deneysel elde ediliŐ yöntemi.
- Şekil 1.1.** Mitokondriyal elektron transport zinciri.
- Şekil 1.2.** Solunumsal patlama.
- Şekil 1.3.** Sitokrom p450 redüktazın  $O_2^-$  üretmesi.
- Şekil 1.4.** Zarar görmüş bir hücrenin antioksidanlarla tedavi edilmesi.
- Şekil 1.5.** Damar duvarlarında aterosklerozun oluşumu.
- Denklem 1.1.** Demir ve bakırın, ROT oluşumunu katalizlemesi.
- Denklem 1.2.** Geçiş metallerinin lipid peroksidasyonunu katalizlemesi.
- Denklem 1.3.**  $CCl_4$ ' ün serbest radikal oluşturması.
- Denklem 1.4.**  $H_2O_2$ ' in in vivo olarak oluşumu.
- Denklem 1.5.** Fenton reaksiyonu.
- Denklem 1.6.** Haber-Weiss reaksiyonu.
- Denklem 1.7.** Russel Mekanizması.

- Denklem 1.8.** H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' in HOCl' e dönüştürülmesi.
- Denklem 1.9.** Peroksinitrit radikalinin oluşumu.
- Denklem 1.10.** SOD'ın katalizlediği reaksiyon.
- Denklem 1.11.** Glutasyon peroksidazın katalizlediği reaksiyon.
- Denklem 1.12.** Glutasyon redüktazın katalizlediği reaksiyon.
- Denklem 1.13.** Katalaz enziminin katalizlediği reaksiyon.
- Denklem 1.14.** E vitaminin yağ sitleri ile reaksiyonu.
- Denklem 1.15.** Geçiş metallerinin lipid peroksidasyonunu katalizlemeleri.
- Tablo 2.1.** Sentezlenen bileşiklerin R<sub>f</sub> değerleri.
- Tablo 2.2.** Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları.
- Tablo 2.3.** Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz sonuçları.
- Tablo 2.4.** Sentezlenen bileşiklerin IR Spektroskopisi'nde verdiği bantlar.
- Tablo 2.5.** Sentezlenen bileşiklerin NMR sonuçları.
- Tablo 2.6.** Sentezlenen bileşiklerin kütle yarılmaları.
- Tablo 5.1.** Sentezlenen bileşiklerin süperoksit radikali inhibisyonu ve anti-lipid peroksidasyonu etkisi.
- Grafik 5.1.** Sentezlenen bileşiklerin süperoksit radikali inhibisyonu ve anti-lipid peroksidasyonu etkisinin karşılaştırmalı grafiksel analizi.
- Spektrum 3.1.** Bileşik 1a-1'in NMR spektrumu.
- Spektrum 3.2** Bileşik 1a-1'in kütle spektrumu.
- Spektrum 3.3.** Bileşik 1a-1'in IR spektrumu.
- Spektrum 3.4.** Bileşik 1a-2'nin NMR spektrumu.
- Spektrum 3.5.** Bileşik 1a-2'nin kütle spektrumu.
- Spektrum 3.6.** Bileşik 1a-2'nin IR spektrumu.
- Spektrum 3.7.** Bileşik 1a-3'ün NMR spektrumu.
- Spektrum 3.8.** Bileşik 1a-3'ün kütle spektrumu.
- Spektrum 3.9.** Bileşik 1a-3'ün IR spektrumu.
- Spektrum 3.10.** Bileşik 1a-4'ün NMR spektrumu.
- Spektrum 3.11.** Bileşik 1a-4'ün kütle spektrumu.
- Spektrum 3.12.** Bileşik 1a-4'ün IR spektrumu.
- Spektrum 3.13.** Bileşik 1a-5'in IR spektrumu.
- Spektrum 3.14.** Bileşik 1a-5'in NMR spektrumu.

**Spektrum 3.15.** Bileşik 1a-5'in kütle spektrumu.  
**Spektrum 3.16.** Bileşik 1b-1'in NMR spektrumu.  
**Spektrum 3.17.** Bileşik 1b-1'in kütle spektrumu.  
**Spektrum 3.18.** Bileşik 1b-1'in IR spektrumu.  
**Spektrum 3.19.** Bileşik 1b-2'nin NMR spektrumu.  
**Spektrum 3.20.** Bileşik 1b-2'nin kütle spektrumu.  
**Spektrum 3.21.** Bileşik 1b-2'nin IR spektrumu.  
**Spektrum 3.22.** Bileşik 1b-3'ün NMR spektrumu.  
**Spektrum 3.23.** Bileşik 1b-3'ün kütle spektrumu.  
**Spektrum 3.24.** Bileşik 1b-3'ün IR spektrumu.  
**Spektrum 3.25.** Bileşik 1b-4'ün NMR spektrumu.  
**Spektrum 3.26.** Bileşik 1b-4'ün kütle spektrumu.  
**Spektrum 3.27.** Bileşik 1b-4'ün IR spektrumu.  
**Spektrum 3.28.** Bileşik 1b-5'in NMR spektrumu.  
**Spektrum 3.29.** Bileşik 1b-5'in kütle spektrumu.  
**Spektrum 3.30.** Bileşik 1b-5'in IR spektrumu.  
**Spektrum 3.31.** Bileşik 2a-1'in NMR spektrumu.  
**Spektrum 3.32.** Bileşik 2a-1'in kütle spektrumu.  
**Spektrum 3.33.** Bileşik 2a-1'in IR spektrumu.  
**Spektrum 3.34.** Bileşik 2a-2'nin NMR spektrumu.  
**Spektrum 3.35.** Bileşik 2a-2'nin kütle spektrumu.  
**Spektrum 3.36.** Bileşik 2a-2'nin IR spektrumu.  
**Spektrum 3.37.** Bileşik 2a-3'ün NMR spektrumu.  
**Spektrum 3.38.** Bileşik 2a-3'ün kütle spektrumu.  
**Spektrum 3.39.** Bileşik 2a-3'ün IR spektrumu.  
**Spektrum 3.40.** Bileşik 2a-4'ün NMR spektrumu.  
**Spektrum 3.41.** Bileşik 2a-4'ün kütle spektrumu.  
**Spektrum 3.42.** Bileşik 2a-4'ün IR spektrumu.  
**Spektrum 3.43.** Bileşik 2a-5'in NMR spektrumu.  
**Spektrum 3.44.** Bileşik 2a-5'in kütle spektrumu.  
**Spektrum 3.45.** Bileşik 2a-5'in IR spektrumu.  
**Spektrum 3.46.** Bileşik 2b-1'in NMR spektrumu.

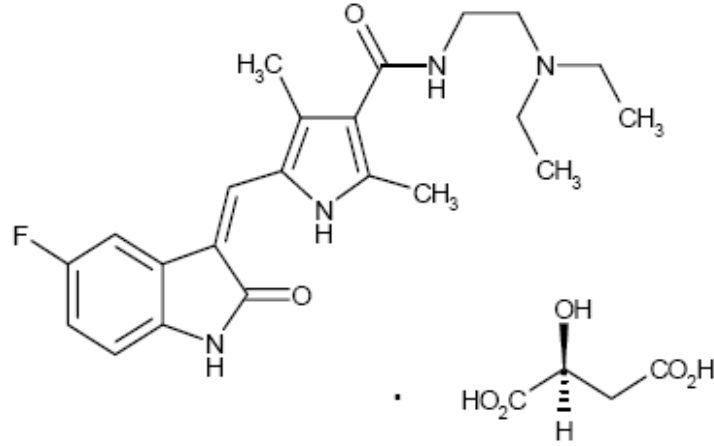
- Spektrum 3.47.** Bileşik 2b-1'in kütle spektrumu.
- Spektrum 3.48.** Bileşik 2b-1'in IR spektrumu.
- Spektrum 3.49.** Bileşik 2b-2'nin NMR spektrumu.
- Spektrum 3.50.** Bileşik 2b-2'nin kütle spektrumu.
- Spektrum 3.51.** Bileşik 2b-2'nin IR spektrumu.
- Spektrum 3.52.** Bileşik 2b-3'ün NMR spektrumu.
- Spektrum 3.53.** Bileşik 2b-3'ün kütle spektrumu.
- Spektrum 3.54.** Bileşik 2b-3'ün IR spektrumu.
- Spektrum 3.55.** Bileşik 2b-4'ün NMR spektrumu.
- Spektrum 3.56.** Bileşik 2b-4'ün kütle spektrumu.
- Spektrum 3.57.** Bileşik 2b-4'ün IR spektrumu.
- Spektrum 3.58.** Bileşik 2b-5'in NMR spektrumu.
- Spektrum 3.59.** Bileşik 2b-5'in kütle spektrumu.
- Spektrum 3.60.** Bileşik 2b-5'in IR spektrumu.

## 1. GİRİŞ

Canlı organizmanın pek çok yaşamsal işlevinde, enzimlerin anahtar rolü oynadığı sayısız örnekle ortaya konmuştur. Enzimlerin olumlu yönde olduğu kadar, bazı olumsuz gelişmelere aracılık ettiği de bilinmektedir. Bu konuda verilebilecek tipik örneklerden birisi, protein kinazlardır. Protein kinazların tümörün gelişmesine yardımcı olarak karsinogeneziste önemli bir rol aldığı düşünülmektedir (Fry, D. ve ark., 1994). Buna ek olarak, protein kinazlar oksidatif stresle aktive edilebilmekte ve antioksidanlarla inhibe edilebilmektedir. Enzimlerin inhibe edilebilmesi ise, ilaç geliştirme çalışmaları açısından umut verici sonuçlar doğurmaktadır (Nebioğlu, D., 1985).

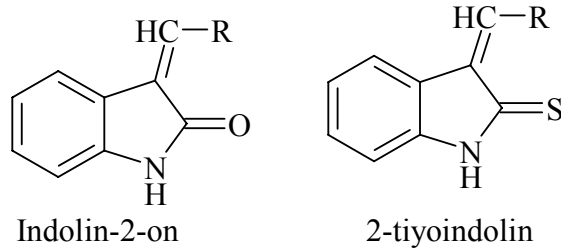
Diğer taraftan organizmada enzimlerin de içinde bulunduğu değişik mekanizmalarla oluşan serbest radikaller, çeşitli biyolojik yapılarda oksidatif hasara neden olabilmekte ve yaşamsal önem taşıyan birçok hastalığın gelişiminde bu moleküllerin rolü olduğu belirtilmektedir . Bu bakımdan antioksidan aktivite gösteren moleküllerin ve bunların ilaç olarak kullanılabilir bileşikler olarak geliştirilmesinin önemi her fırsatta dile getirilmektedir.

Bu kapsamda geliştirilen ve değerlendirilen yapıların arasında, indol türevleri önemli bir yer tutmaktadır. Bu türevlerde, etken maddesi Sunitinib Maleat (Formül-1) olan SUTENT<sup>®</sup>, ticari bir preparattır ve şu anda farklı reseptör tirozin kinazların inhibitörü olarak, özellikle gastrointestinal sistem kanserlerinde kullanılmaktadır. Antioksidan etkinliğiyle Sunitinib, çeşitli reseptör tirozin kinazların fosforilasyonunu önler ve böylece tümörün büyümesini ve tümör bağımlı anjiyogenezisi in vivo olarak inhibe eder. Bu inhibisyon çeşitli biyokimyasal ve hücrel deneylerle gösterilmiştir. Sunitinib'in birincil metabolitinin de sunitinible karşılaştırıldığında benzer etkiye sahip olduğu bulunmuştur (Pfizer Labs., 2006).



**Formül-1**

Yapılan değerlendirmelerde, bir seri 2-tiyoindolin ve indolin-2-on türevi bileşiğin (Formül-2) oldukça yüksek antioksidan etki gösterdiği ve aynı zamanda protein kinaz inhibitörü olarak son derece önemli moleküller olduğu belirtilmektedir (Olgen, S. ve ark. 2005).

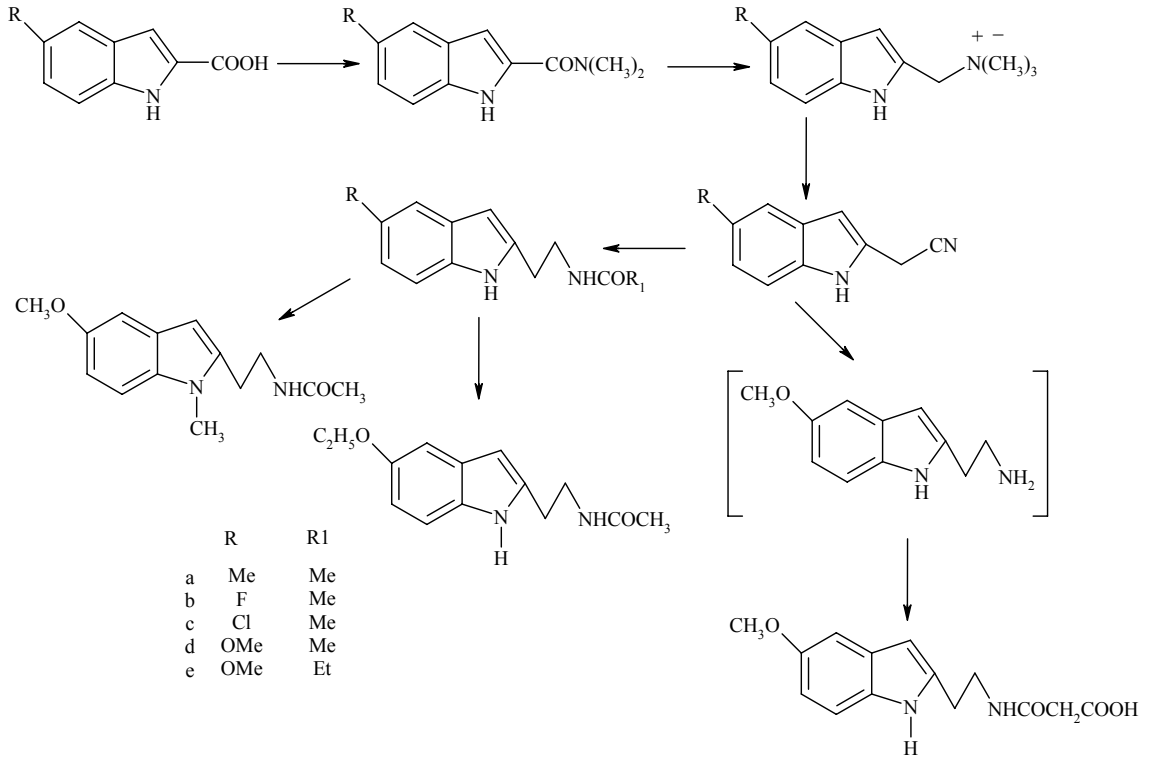


**Formül-2**

Aboul-Enein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, protein kinaz inhibitörü olarak sentezlenen indolin türevlerinin süperoksit dismutaza benzer şekilde  $O_2^{\cdot-}$  oluşumunu önlediği,  $HO^{\cdot}$  ve peroksil radikalinin başlattığı yağ asidi oksidasyonunu azalttığı bulunmuştur. Bu bulgular, sentezlenen indolin türevlerinin, hücrel protein kinazların redoks stimülasyonuna karşı kullanılabileceğine ilişkin düşünceleri de güçlendirmektedir (Aboul-Enein, H. Y. ve ark., 2005).

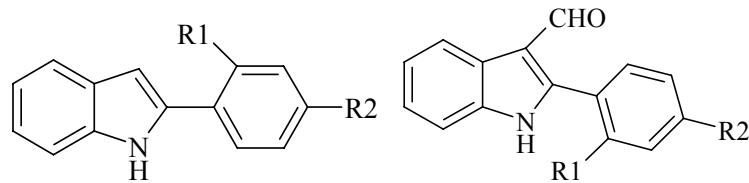
İndol halkasının antioksidan aktivitesine yönelik olarak yürütülen bir başka çalışmada, asetilaminoetil yan zincirinin, indol halkasına ikinci konumdan transpozisyonu ile elde edilen ve melatonin türevi olan, 5-Metoksi-2-(N-asetilaminoetil)

indol yapısındaki bileşiğin, *in vivo* olarak yapılan çalışmalarda, melatoninle karşılaştırılabilir ve hatta daha yüksek oranda antioksidan ve sitoprotektif özellik gösterdiği bulunmuştur. Anılan çalışmada, yapı-etki ilişkileri incelenerek, sitoprotektif etki gösteren bir seri antioksidan indol türevi sentezlenmiştir (Şema-1) (Spadoni, G. ve ark., 2006).



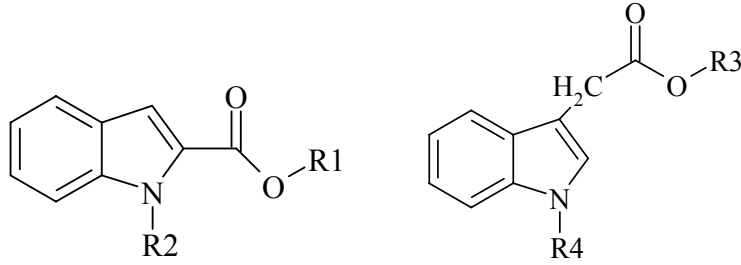
Şema 1.1. Sitoprotektif indol türevlerinin sentez şeması.

İndol halkasının antioksidan ve özellikle süperoksit radikali süpürücü etkisine yönelik olarak yürütülen bir diğer çalışmada ise, bir seri 2-fenilindol türevi bileşik sentezlenmiş (Formül-3) ve türevlerin lipid peroksidasyonu inhibisyonu, süperoksit radikali süpürücü etkileri ve DPPH (2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil) serbest radikali süpürücü etkileri; melatonin, BHT (bütilhidroksitoluen) ve  $\alpha$ -tokoferol ile karşılaştırılarak tayin edilmiştir (Suzen, S. ve ark., 2006).



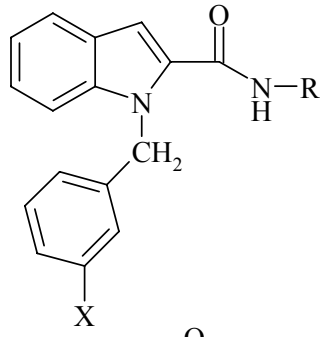
Formül-3

Diğer taraftan, siklooksijenazların reaktif oksijen türlerinin üretimini arttırdığı ve bu nedenle, oksidatif stresin oluşumunda önemli işlevlerinin olduğu bildirilmektedir (Kritoshi, S. ve ark., 2003). Bu bulgudan hareketle, siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibisyonu yapmak üzere sentezlenen N-H ve N-sübstitüe indol esterleri (Formül-3) üzerinde yapılan bir çalışmada, bu türevlerin aynı zamanda olası antioksidan aktiviteleri tayin edilmiş, süperoksit anyonu süpürücü etkileri ve lipid peroksidasyonu inhibisyonları araştırılmıştır (Olgen, S. ve ark., 2003).

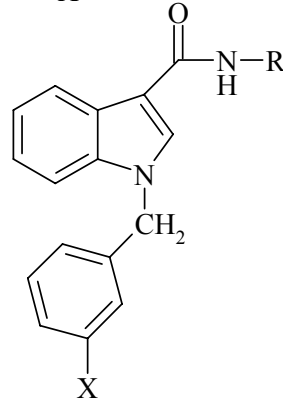


**Formül-4**

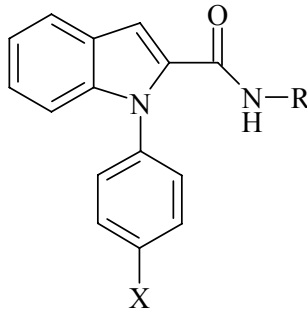
Yine siklooksijenaz-2 inhibitörü olarak sentezlenen değişik indol-2 ve indol-3-karboksamid türevlerinin de (Formül-5), antioksidan aktivite açısından değerlendirilebileceği öne sürülmüştür. İndol-2 ve indol-3-karboksamidlerin gözlenen antioksidan aktivitelerinin, bu türevlerin özellikle, siklooksijenazlar tarafından üretilen, süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ) gibi serbest radikalleri süpürücü etkileri olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (Aboul-Enein ve ark., 2004).



<u>X</u>	<u>R</u>
F	Tiazolil
H	Fenil
F	Fenil



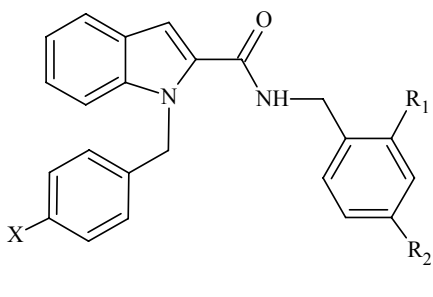
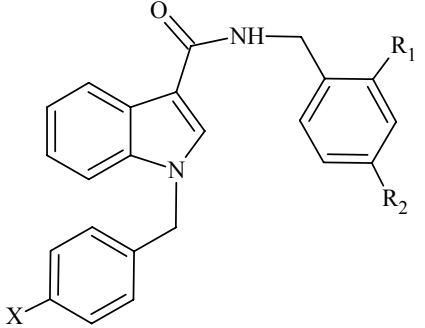
<u>X</u>	<u>R</u>
H	2-Kloropiridil
F	2-Kloropiridil
H	Tiazolil
F	Tiazolil
H	Fenil
F	Fenil



<u>X</u>	<u>R</u>
H	2-Kloropiridil

#### Formül-5

Bütün bu bulgulardan hareketle, yapılan tez çalışmasında, organizmada oluşan serbest radikalleri ortadan kaldıracak ve indol halkası içeren yeni türevlerin sentezlenmesi ve bu türevlerin antioksidan etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, 20 adet yeni N-substitüe indol-2 ve indol-3-karboksamid türevi (Formül-6) sentezlenmiş ve sentezlenen türevlerin antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır.

							
No	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	No	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1a-1	H	H	H	2a-1	H	H	H
1a-2	H	H	Cl	2a-2	H	H	Cl
1a-3	H	H	F	2a-3	H	H	F
1a-4	H	Cl	Cl	2a-4	H	Cl	Cl
1a-5	H	F	F	2a-5	H	F	F
1b-1	F	H	H	2b-1	F	H	H
1b-2	F	H	Cl	2b-2	F	H	Cl
1b-3	F	H	F	2b-3	F	H	F
1b-4	F	Cl	Cl	2b-4	F	Cl	Cl
1b-5	F	F	F	2b-5	F	F	F

Formül-6

### 1.1. Serbest Radikaller

Yüksek oranda reaktif ve tahrip gücü yüksek moleküller olan serbest radikaller, insan sağlığı ve hastalıklarındaki rollerinden dolayı son yıllarda oldukça önemli hale gelmiştir. Ateroskleroz, kanser ve yaşlanma gibi oldukça yaygın ve yaşamı tehdit eden hastalıklarda ortaya çıkan fiziksel hasarın altında yatan neden olarak, serbest radikallerin reaksiyonları gösterilmektedir.

Serbest radikaller bir çift eşlenmemiş elektron içeren atom ya da atom gruplarıdır. Bu molekül türlerinin çoğu oksijen ve daha az olarak azot atomu merkezlidir. Gerçekte, soluduğumuz moleküler oksijen de bir serbest radikaldir. Serbest radikaller, stabil

olmayan bileşiklerdir ve stabilitelerini sağlamak için ihtiyaç duydukları elektronu yakalamak amacıyla, diğer bileşiklerle çok hızlı bir şekilde reaksiyon verirler. Genelde, serbest radikaller, en yakınlarındaki stabil moleküle onun elektronunu çalmak üzere atak yaparlar ve atak yapılan molekül elektronunu kaybettiğinde, radikal haline döner. Oluşan bu reaktif radikaller, domino taşlarının birbirini takip etmesi gibi bir zincir reaksiyonu başlatırlar. Bu süreç, yaşayan bir hücrenin hasarı veya ölümü ile sonuçlanır. Bazı serbest radikaller, normal metabolizma sonucunda oluşur. Bazen, immun sistem hücreleri, amaca yönelik olarak virüsleri ve bakterileri nötralize etmek için serbest radikalleri oluşturur. Bununla birlikte, kirlilik, radyasyon, sigara içimi ve herbisitler gibi çevresel faktörler de çok sayıda serbest radikalın oluşmasına neden olur. Normalde vücut, antioksidanların yardımıyla oluşan serbest radikallerin üstesinden gelebilir, fakat eğer antioksidanlar kullanılamaz durumda ise ya da serbest radikallerin üretimi aşırı miktarda ise, vücutta hasar meydana gelir. Serbest radikallerin neden olduğu olumsuz sonuçlar, DNA ya da hücre membranı gibi önemli hücresel bileşenlerle etkileştikleri zaman yaptıkları hasardan ileri gelir. Bu tür bir gelişme olduğunda, hücreler hatalı bir şekilde işlevlerini yaparlar ya da ölürlür. Serbest radikal hasarının dikkate değer bir diğer özelliği de yaşın ilerlemesiyle birlikte artmasıdır.

Moleküler zincir reaksiyonlarının, canlı dokuların fonksiyonları ve yapısına özgü etkileri vardır. Sonuç olarak, doğal seleksiyon, Reaktif oksijen türleri (ROT)'nin kuvvetli yıkıcı reaktivitesini kontrol ya da nötralize eden bir seri intrasellüler koruma mekanizmasını geliştirmiştir. Bu mekanizma özellikle ROT ile reaksiyon veren moleküller tarafından gerçekleştirilir. Bu moleküllerin bazıları E ve C vitamini gibi basit moleküllerken, bazıları ise superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz gibi enzimlerdir. Bu bileşiklerin tamamı *serbest radikal süpürücüler* olarak adlandırılır (Bulkley, G. B., 2002).

Serbest radikal oluşumuna yol açan etmenler endojen kaynaklar ve eksojen kaynaklar olmak üzere iki başlık altında sınıflandırılabilir. Endojen kaynaklar:

- Mitokondriler,
- Endoplazmik retikulum,
- Peroksizomlar,

- Fagositler,
- Hücre membranları,
- Otooksidasyon reaksiyonları,

Ekzojen Kaynaklar:

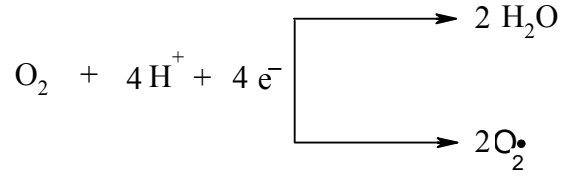
- Toksik kimyasal maddeler,
- Radyasyon,
- Antineoplastik bileşikler,
- Çevresel faktörler,
- Fotokimyasal hava kirliliği,
- İnsektisitler,
- Tütün ürünleri,
- Anestezik maddeler,
- İlaç oksidasyonları olarak verilebilir.

### 1.1.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Aerobik canlılar, yaşamsal açıdan gerekli kimyasal ve ısı enerjisini sağlayabilmek amacıyla, karbon ve hidrojen atomlarınca zengin molekülleri oksitlemek için oksijen molekülünü kullanırlar. Oksijenin kullanımı sırasında toksik etki gösteren bazı ara bileşikler meydana gelebilir. Bu bileşikler radikal niteliğinde olup, özellikle hücresel düzeyde toksik etki gösterirler.

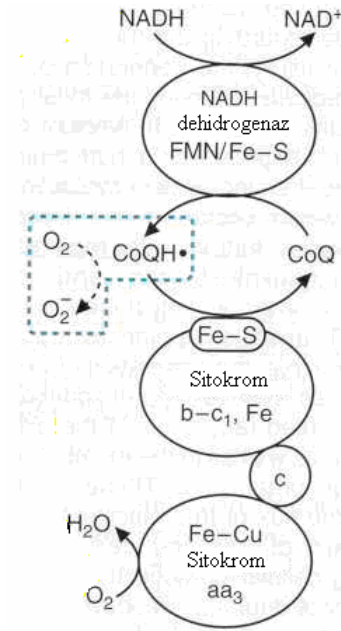
Bu biçimde oluşan radikaller, çoğunlukla üst düzeyde reaktif bir nitelik taşırlar. Çünkü bu tür yapıların elektronları, daha stabil hale gelmek için, diğer bir elektron ile arasında kimyasal bir bağ kurarak biraraya gelir. O nedenle süperoksit gibi oksijen içeren radikaller “*reaktif oksijen türleri*” olarak adlandırılırlar. Olayın dönüm noktası diyebileceğimiz bu bulgu, yıllar önce Linus Pauling tarafından saptanmış ve kendisine 1954 senesinde kimya alanında Nobel ödülünü kazandırmıştır (Frei, B., 1997).

**Reaktif Oksijen Türlerinin Üretimi:** Normal hücresel solunum süresince, oksijen, su ve oldukça reaktif bir bileşik olan superoksit'e çevrilir.



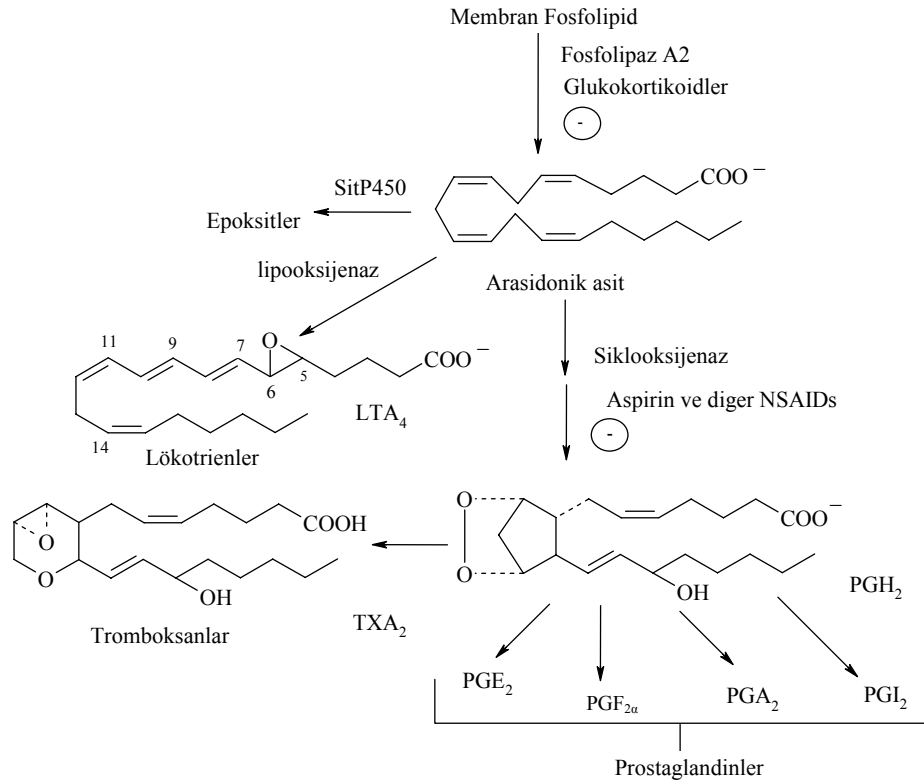
**Hücrede Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynağı:** Hücrede reaktif oksijen türü olabilecek değişik kaynaklardan söz edilmektedir. Bunların başlıcaları ;

- Mitokondriyal elektron transport zincirinden elektron sızıntısı (Şekil 1.1.),



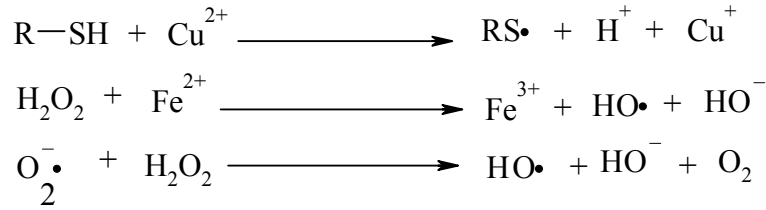
Şekil 1.1. Mitokondriyal elektron transport zinciri.

- Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda membrana bağlı sitokromların oksidasyonu,
- Ksantin oksidazın katalitik döngüsü,
- Dihidroorotat dehidrojenaz, flavoprotein dehidrojenaz, amino asit oksidaz ve triptofan dioksijenaz gibi enzimlerin katalitik döngüsü,
- Araşidonik asit metabolizması (enzimatik lipid peroksidasyonu) (Şema 1.2.),



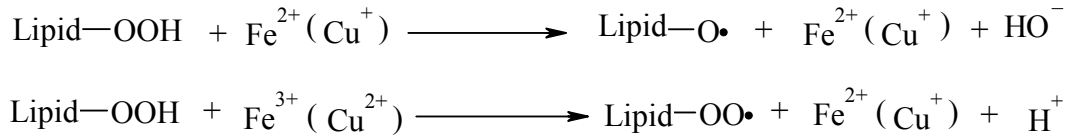
**Şema 1.2.** Araşidonik asit metabolizması.

- Demir ve bakır, tiyollerden tiyil sentezini, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub><sup>-</sup> den HO<sup>•</sup> sentezini katalizlemektedirler (Denklem 1.1.).



**Denklem 1.1.** Demir ve bakırın ROT oluşumunu katalizlemesi.

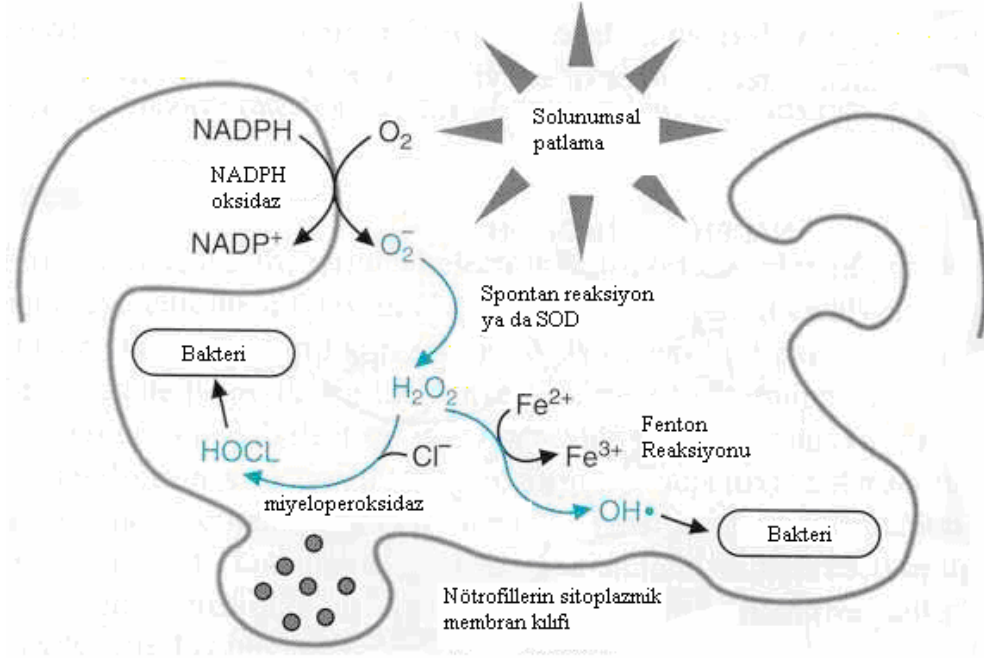
- Geçiş metalleri, lipid hidroperoksitlerinin (LOOH) parçalanmalarını ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonlarını katalize ederler (Denklem 1.2.).



**Denklem 1.2.** Geçiş metallerinin lipid peroksidasyonunu katalizlemesi.

- Aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller ve ezonofillerde fagositik solunumsal patlamaya neden olmaktadır. Solunumsal patlama superoksit oluşumuna etki

eden moleküler oksijenin hızlı tüketimi olarak adlandırılır (Şekil 1.2.). Solunumsal patlama sonunda, aralarında süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), ve singlet oksijenin ( $O_2$ ) yer aldığı reaktif oksijen ara ürünleri ile hipokloröz asit (HOCl) gibi güçlü oksidan maddeler oluşmakta ve mikrobisidal etki göstermektedir (Gülay, Z., 2006).

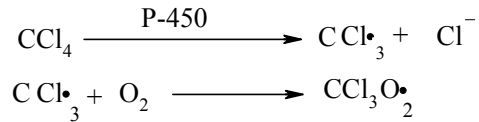


Şekil 1.2. Solunumsal patlama.

➤ Bazı yabancı toksik maddelerin etkisi,

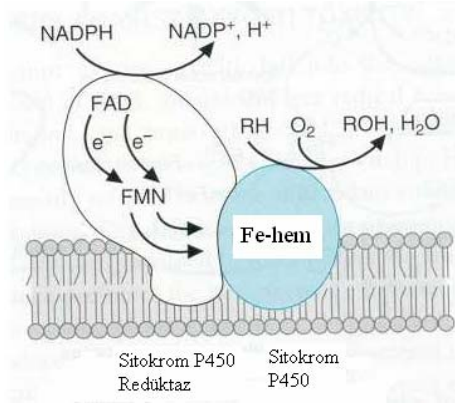
1. Toksinin kendisi bir serbest radikaldir [kirli havanın koyu rengini veren azot dioksit gazı ( $NO_2$ )].

2. Toksin bir serbest radikale metabolize olur (Denklem 1.3.)



Denklem 1.3.  $CCl_4$ 'ün serbest radikal oluşturması.

3. Toksinin metabolizması sonucu serbest oksijen radikali meydana gelir. Bazı hallerde sitokrom p450, aşırı miktarda süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) üreten bir izoenzime dönüştür (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. Sitokrom P450 redüktazın  $O_2$  üretmesi.

4. Toksin, antioksidan aktiviteyi düşürür.

\*Örneğin parasetamolün karaciğerde sitokrom P450 tarafından metabolizması, glutasyonun miktarını azaltır (Altınışik, M., 2000).

**Reaktif oksijen türlerinin(ROT) oluşumu;** Aşağıda sıralanan faktörler ROT' nin oluşumunu tetiklemekte ve arttırmaktadır.

- Enflamasyon,
- Radyasyon,
- Yaşlanma,
- Normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı ( $pO_2$ ),
- Ozon ( $O_3$ ) ve azotdioksit ( $NO_2$ ),
- Kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı uyarıcılar.

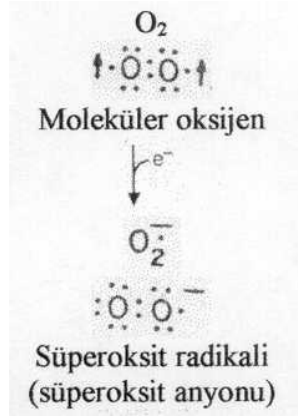
Çeşitli biçimlerde oluşan bu reaktif oksijen türleri, sonuçta protein degradasyonuna yol açarak, nükleik asitlerle, şekerlerle, proteinlerle ve lipidlerle reaksiyona girer (Mignon, J.; 2002).

Düşük konsantrasyonlarda, ROT, hücrelerin sinyalizasyon sürecinde işlev görür; yüksek konsantrasyonlarda ise DNA ve RNA gibi hücrel makromoleküllere zarar verir ve apoptoziste (programlı hücre ölümünde) rol alırlar.

ROT'nin lipidlere olan etkisi ise lipid peroksidasyonunu indüklemeleri şeklindedir. ROT'ne karşı doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler duyarlıdır ve etkileşme sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşur.

### 1.1.1.1. Süperoksit Radikali

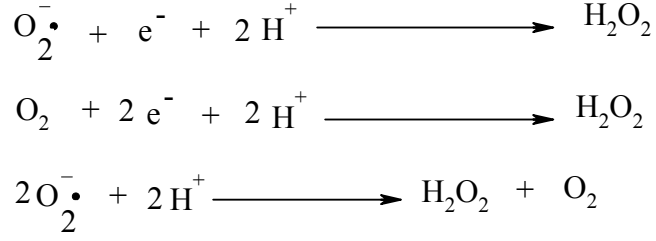
Süperoksit eşlenmemiş bir çift elektron içeren kimyasal bir radikaldir. Oksijen molekülünün bir elektron alması sonucu oluşur. Hücre içinde oksihemoglobinin methemoglobine dönüşmesi aşamasında ksantin oksidaz enziminin katalizlediği reaksiyonlarla, elektron taşınım zincirinde oksijen indirgenirken, solunumsal patlama olayında süperoksit radikali oluşmaktadır.



Süperoksit radikali oluşumunun, özellikle *serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerini* bol miktarda içeren sigara içimi ve ozon gibi bir kaç harici nedeni vardır. Önemli olan nokta, sigara içimi ve ozonun dışındaki çevreyi kirleten çoğu kimyasal maddenin ROT ve serbest radikallerin *anlamlı* şekilde artışına katkısının olmamasıdır (Frei, B., 1997).

### 1.1.1.2. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Hipokloröz asit gibi, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de bir serbest radikal değildir. Ancak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in vivo olarak süperoksit radikalinin oksidazlarla dismutasyonu sonucu oluşabilir (Denklemler 1.4.). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> membranları geçerek, bir seri bileşiği yavaş yavaş oksitleyebilmektedir.



**Denklem 1.4.** H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin in vivo olarak oluşumu.

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>' in organizmadaki bazı metabolik rolleri bilinmektedir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, tiroid hormonunun biyosentezinde (Deme D. ve ark., 1994), genlerin ekspresyonunda ve HIV enfekte hücrelerde HIV'in ekspresyonunu indükleyici olarak rol almaktadır.

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, düşük konsantrasyonlarda (mikromolar), oldukça az reaktiftir. Bununla birlikte, yüksek konsantrasyonlarda, çeşitli hücrelerin enerji üreten sistemlerine atak yapabilir. Örneğin, glikolitik bir enzim olan gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenazı inaktive eder (Aruoma O. I. ve ark., 1998, s. 13).

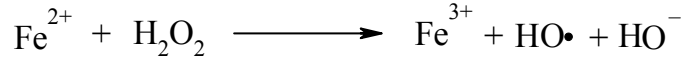
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, geçiş metallerinin varlığında hidroksil radikalini oluşturur ve O<sub>2</sub>' nin varlığı bu reaksiyonu kolaylaştırır (Miller ve ark., 1990).

### 1.1.1.3. HO· Radikali

Süperoksit radikali ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nin toksisitelerinin çoğu HO· radikali oluşumundan ileri gelmektedir. Hidroksil radikali, oksijen merkezli oldukça reaktif bir radikal olup, hücrelerdeki yarı ömrü yaklaşık 10<sup>-9</sup> saniyedir. Diğer radikallerde olduğu gibi, hidroksil radikali de bir diğer radikalin oluşumuna neden olur. Bu moleküler zincir reaksiyonunda oluşan diğer radikaller HO· radikalinden daha az reaktiftir.

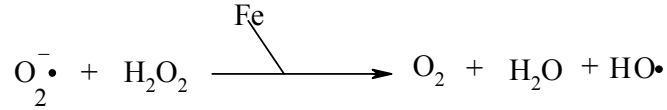
Hidroksil radikali bütün proteinlere, membranlardaki doymamış yağ asitlerine, DNA'ya ve diğer bir çok biyolojik moleküle atak yapar.

Bir geçiş metali olan Fe<sup>2+</sup> Fenton reaksiyonu ile (Denklem 1.5.) hidroksil radikali oluşumunu katalizler (Hirsch, E. C., 1998).



**Denklem 1.5.** Fenton Reaksiyonu.

HO· Radikali Haber-Weiss reaksiyonu (Denklem 1.6.) aracılığıyla da elde edilebilir. Bu reaksiyonda süperoksit radikalinin rolü Fe<sup>3+</sup> ü Fe<sup>2+</sup>,ye redüklemektir (Kallianpur A. R., 2004).



**Denklem 1.6.** Haber-Weiss Reaksiyonu.

Ayrıca suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda oluşur. Olasılıkla reaktif oksijen türlerinin (ROT) en güçlüsüdür.

#### 1.1.1.4. Singlet Oksijen

Singlet oksijen molekülü, yapısında iki adet çiftlenmemiş elektron taşır. Singlet oksijen hücre membranındaki poliansatüre yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar (Cavdar, C. ve ark., 1997).

Singlet oksijen, başlıca şu mekanizmalarla vücutta oluşabilir:

- Pigmentlerin (örneğin flavin içeren nükleotidler, retinal, bilirubin) oksijenli ortamda ışığı absorblamasıyla,
- Hidroperoksitlerin metaller varlığındaki yıkım tepkimelerinde,
- Kendiliğinden dismutasyon tepkimeleri sırasında,
- Prostaglandin endoperoksit sentaz, sitokrom p450 tepkimeleri, myelo/kloro/laktoperoksidaz enzimlerinin etkileri sırasında.

Oksijenin bu enerjetik reaksiyonu sonucunda iki tip singlet oksijen üretilir.

1. Sigma singlet oksijen: Enerjisi daha fazladır ve çok kısa ömürlüdür.

2. Delta singlet oksijen: Daha uzun ömürlüdür ve gözlenen kimyasal reaksiyonlardan esas sorumlu form olduğu kabul edilmektedir.

Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiğinde ya içerdiği enerjiyi transfer eder, ya da kovalent tepkimelere girer. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Doymamış yağ asitleri ile de doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini oluşturur ve HO• kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilir (Yurdakul, Z., 2003).

#### 1.1.1.5. Peroksil Radikali

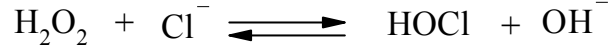
HOO• Radikali, protonlanmış O<sub>2</sub><sup>-</sup> (süperoksit radikali) olarak kabul edilir. Peroksil radikalleri Russel mekanizması ile (Denklem 1.7.) singlet oksijen oluşturmak üzere birbirleriyle reaksiyona girebilirler (Miyamoto, S. ve ark., 2003).



Denklem 1.7. Russel mekanizması.

#### 1.1.1.6. HOCl ( Hipokloröz Asit)

Hipokloröz asit de radikal olmadığı halde ROT arasında yer alır ve fagositik hücrelerce bakterilerin ortadan kaldırılmasında önemli rol oynar. Aktive olan nötrofiller, monosit ve makrofajlar, eozinofiller O<sub>2</sub><sup>-</sup> üretirler. Üretilen radikaller ise, fagositik hücrelerin bakterileri ortadan kaldırmasında oldukça büyük pay sahibidirler. Özellikle nötrofiller içerdikleri myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla O<sub>2</sub><sup>-</sup>'in dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti, klorür iyonu ile birleştirilerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'e dönüştürür (Denklem 1.8) (Spickett, C. M. ve ark., 2000).



**Denklem 1.8.** H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin HOCl' e dönüştürülmesi.

### 1.1.2. Reaktif Azot Türleri (RAT)

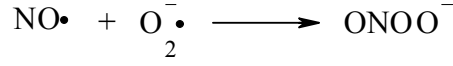
Reaktif azot türleri, özellikle protein moleküllerinin oksidasyonundan sorumlu, güçlü antioksidan bileşiklerdir (Leeuwenburgh, C., 1997). Azot atomu merkezli serbest radikallerin en önemlileri nitrik oksit radikali ve peroksinitrit radikalidir.

#### 1.1.2.1. Nitrikoksit Radikali

Nitrikoksit, NO formülüyle gösterilen ve fiziksel hali gaz olan bir kimyasal bileşiktir. NO, memelilerde, sinyal mekanizmasında görev alan, gaz haldeki önemli moleküllerden birisidir. Bununla birlikte NO, otomobillerin motorları ve fabrikalar tarafından da oluşturulan, havayı kirleten son derece toksik bir bileşiktir. NO molekülü, oldukça reaktif olan ve stabil olmayan bir serbest radikal olup, havada, hemen oksijenle reaksiyona girerek bir başka zehirli birleşik olan azot dioksiti (NO<sub>2</sub>) oluşturur (Polatlı, M., 2003).

#### 1.1.2.2. Peroksinitrit

Reaktif ve sitotoksik bir bileşik olan peroksinitrit, superoksit (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) ve nitrikoksit (NO) radikallerinin reaksiyonundan oluşur. Bu reaksiyon çok hızlı bir şekilde gerçekleşir (Denklem 1.9.).



**Denklem 1.9.** Peroksinitrit radikalinin oluşumu.

Peroksinitrit radikali fizyolojik koşullar altında geniş oranda zararlı bileşikler oluşturur. Örneğin, ONOO<sup>•</sup> keratin kinaz enzimini superoksit radikaline göre daha etkili bir şekilde inaktive eder (Augusto, O. ve ark., 2002).

## 1.2. Lipid Peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu (LP) deyimi, lipidlerin oksidatif degradasyonunu ifade eder. Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin, hücrel membranlarda bulunan lipidlerin elektronlarını çalmasıyla başlayan ve hücrel hasarla sonuçlanan bir süreçtir. LP, çoğunlukla poliinsatüre yağ asitlerini etkiler, çünkü bu yağ asitleri, oldukça reaktif hidrojenler taşıyan metilen (-CH<sub>2</sub>-) grupları arasında birden fazla sayıda çifte bağ taşırlar. Radikal oluşumuna yönelik bu reaksiyon başlangıç, yayılma ve bitiş olmak üzere üç basamakta ilerler (Wagner, B: A. ve ark., 1994). Bu zincir reaksiyonu, bir yağ asidi radikalinin oluşmasıyla başlar. Bu radikal, özellikle HO<sup>•</sup> serbest radikalinin kendi elektron açlığını gidermek üzere, su oluşturmak için yağ asidi molekülünden bir hidrojen çalmasıyla oluşur. Yağ asidi radikalleri stabil olmayan moleküllerdir, bu nedenle kolayca moleküler oksijenle reaksiyona girerler ve peroksi-yağ asidi radikallerini oluştururlar. Ancak bu molekül son derece dayanıksız bir molekül olduğundan derhal bir başka serbest yağ asidi molekülüyle etkileşir ve farklı bir yağ asidi molekülü oluşturur. Oluşan radikal, yeni bir radikal oluşturarak bu döngüyü devam ettirir. Bu nedenle bu olay, *zincir reaksiyonu* olarak adlandırılır (Black, H. S., 2002). Bu zincir reaksiyonunu durdurmanın tek yolu, iki farklı radikalın birbiriyle etkileşerek radikal olmayan bir yapı meydana getirmeleridir. Bu da, ancak etkileşmeler sonucunda oluşan radikal miktarının, iki farklı radikalın karşı karşıya gelme ihtimalini doğuracak kadar fazla olduğu zaman meydana gelebilir. Fakat canlı organizmalar, bu tür serbest radikalleri yakalayan ve

böylece hücre membranlarını koruyan farklı antioksidan bileşikler geliştirmiş olduklarından, lipid peroksidasyonu gibi oksidasyon mekanizmalarının, hücresel hasar oluşturma yeteneği büyük ölçüde engellemiştir.

### **1.3. Oksidatif Stres**

Oksidatif stres, organizmada reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan savunma mekanizmalarının faaliyeti arasındaki dengesizlikten kaynaklanan bir durumdur.

Açıklanan mekanizmalarla oluşturulan ROT, çeşitli biyolojik moleküllerde oksidatif hasara neden olabilmektedir. Örneğin, hidroksil radikali, lipid peroksidasyonu olarak bilinen, hücre membranlarına ve kan dolaşımındaki rolü kolesterolü ve yağ taşımak olan lipoproteinlere hasar vermektedir. Lipid peroksidasyonu, bir zincir reaksiyonu olarak meydana gelir. Başladığı andan itibaren süratle yayılır ve çok miktarda lipid molekülünü etkiler. Proteinler de ROT tarafından, enzim aktivitesinin kaybı ve yapısal değişikliklerin öncülük ettiği bir takım hasarlara uğrarlar. Normal metabolik koşullar altında, DNA da oksidatif hasara uğramaktadır. Bu hasar önemli boyutlarda olabilmekte ve vücut hücrelerindeki DNA' ların günde, 10,000 oksidatif darbeye maruz kaldığı tahmin edilmektedir. Bu lezyonların çoğunun mutasyonlara neden olduğu bilinmektedir. Bu lezyonları ortadan kaldırabilen bir seri DNA onarıcı enzim olmakla birlikte, onarım mükemmel bir şekilde başaramamaktadır. Bu nedenle kansere neden olabilen oksidatif DNA hasarı ve mutasyonları yaşla birlikte artmaktadır.

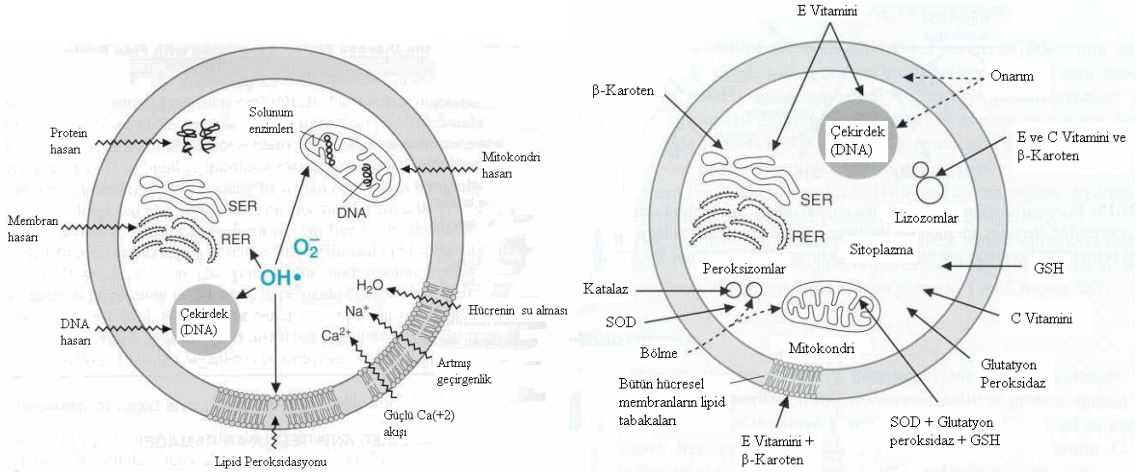
LDL (Low Density Lipoprotein / Düşük Dansiteli Lipoprotein)'deki lipidlerin oksidatif hasarı da aterosklerozda önemli bir rol oynamaktadır. Ateroskleroz ve buna bağlı olarak gelişen kalp krizi ve felç vakaları Amerika Birleşik Devletleri'nde bir numaralı ölüm nedenini oluşturmaktadır. İlginç olarak, doymuş yağ asitleri lipid peroksidasyonuna uğramazken, sadece çoklu doymamış yağ asitleri (yapısında birden fazla çifte bağ bulunduran yağ asitleri) lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Bu oldukça düşündürücü bir durumdur, çünkü doymuş yağlar kanda LDL seviyesini arttırırken, çoklu doymamış yağların LDL seviyesini düşük tuttuğu bilinmektedir. Bu

ikileme karşı çözüm; diyetteki doymuş ve çoklu doymamış yağların her ikisinin de, ne kolay oksitlenen, ne de kandaki LDL seviyesini değiştiren mono doymamış yağlarla (yapısında tek çifte bağ içeren yağlar) yer değiştirilmesidir. Diyetle en fazla alınan mono doymamış yağ asidi zeytin yağının içinde yer alan oleik asittir. Zeytin yağının yüksek düzeyde tüketimi, Yunanistan ve İtalya gibi Akdeniz ülkelerinde yaşayan insanların belirli düzeyde alkol tüketiminin de eşliğinde, kalp krizi geçirme sıklığının bu ülkelerde neden düşük oranlarda gerçekleştiğini açıklayabilecek bir olgudur (Frei, B., 1997).

#### **1.4. Antioksidan Bileşikler**

İnsan vücudunda da oksidatif reaksiyonların neden olabileceği hasara karşı kendi savunma sistemleri vardır ve oldukça yaygındır. Antioksidan işlev gören bu mekanizmalar ROT'nin farklı formlarına karşı hücreleri korumaktadır (Frei, B., 1997).

Ancak canlı organizmada var olan bu savunma mekanizmaları bazı durumlarda yetersiz kalmakta ve oksidatif reaksiyonların hasarlarına karşı vücudumuzu korumak üzere dışardan antioksidan alımına gereksinim duyulmaktadır. Çünkü antioksidanlar ROT'ni, çeşitli biyolojik moleküllere zarar vermeden süpürürler ya da örneğin lipid peroksidasyonu gibi oksidan bir sistemin radikal zincir reaksiyonunu bölerek oksidatif hasarın yayılmasını önlerler. Şekil 1.4.'de oksidanların etkisiyle zarar görmüş bir hücrenin hasarlı bölgeleri ve antioksidanlarla tedavi edildikten sonraki hali görülmektedir.



Şekil 1.4. Zarar görmüş bir hücrenin antioksidanlarla tedavi edilmesi.

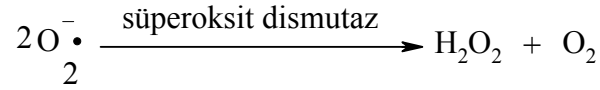
### 1.4.1. Antioksidan Etkili Enzimler

Hücre içindeki antioksidan savunma sistemlerinin önemli bir parçası antioksidan enzimlerdir. Örneğin süperoksit dismutaz, süperoksidi süpürür ve onu daha az reaktif türevlere dönüştürür. Süperoksit dismutaz geninin ALS (amyotrophic lateral sclerosis), daha çok bilinen adıyla Lou Gehrig hastalığının oluşumundan sorumlu olduğu son zamanlarda bulunmuştur. 1969’ da Irwin Fridovich tarafından süperoksit dismutazın keşfinden önce, bilim adamları, kendi vücudumuzda bile üretilen serbest radikallerin ve reaktif oksijen türlerinin tek başına dejeneratif hastalıklarda rol aldıklarına inanmıyorlardı (Frei, B., 1997).

Biyolojik sistemlerde katalaz, glutatyon peroksidaz gibi diğer antioksidan enzimlerin yanı sıra, süperoksit dismutazın varlığının, hücreler ve organizma için oksidatif hasarın ortadan kaldırılması ve yaşamın sürdürülmesinde çok büyük bir şans olduğu vurgulanmaktadır. Bir diğer şans da, organizmada bu enzimlerin sentezi ve gelişiminde çok fazla güç ve enerji harcanmasına ihtiyaç duyulmamasıdır.

### 1.4.1.1. Süperoksit Dismutaz ( SOD)

Süperoksit serbest radikalinin ( $O_2^{\cdot-}$ ) hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve moleküler oksijene ( $O_2$ ) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir.

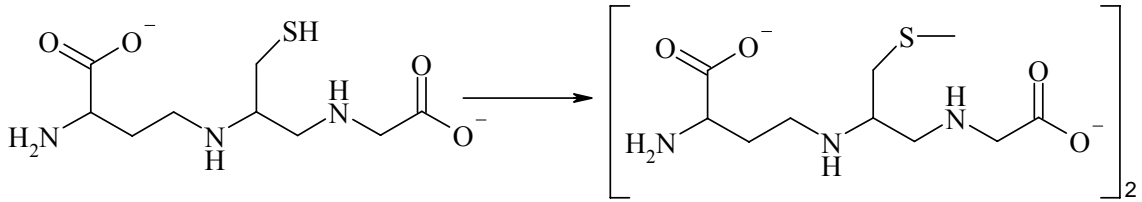
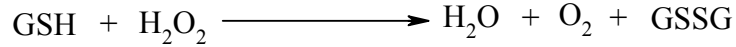


**Denklem 1.10.** SOD'ın katalizlediği reaksiyon.

### 1.4.1.2. Glutatyon Peroksidaz

Glutatyon peroksidaz enzimi intrasellüler bir antioksidandır. Sitozolde bulunur. Dört selenyum atomu içerir ve tetramerik yapıdadır.

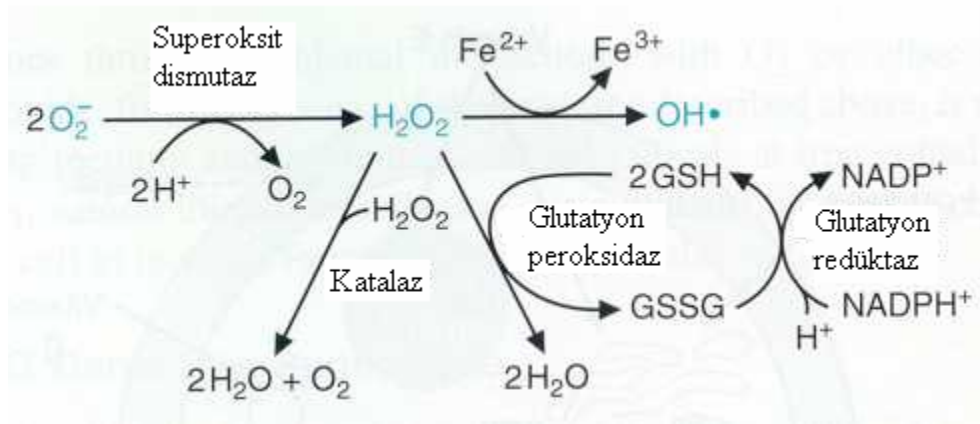
Glutatyon peroksidaz, glutatyonu (GSH) GSSG'ye oksitleyerek (Denklem 1.11), peroksitlerin redüksiyonunu katalizler (Mignon, J., 2002).



**Denklem 1.11.** Glutatyon peroksidazın katalizlediği reaksiyon.

### 1.4.1.3. Glutasyon Redüktaz

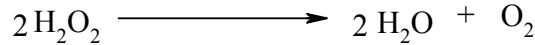
Glutasyon redüktaz enzimi ise, GSH peroksidaz vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutasyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüşümünü katalize eder.



**Denklem 1.12.** Glutasyon redüktazın katalizlediği reaksiyon.

### 1.4.1.4. Katalaz

Hidrojen peroksidi ( $H_2O_2$ ) suya ve oksijene parçalayan enzimdir (Denklem 1.13).



**Denklem 1.13.** Katalaz enziminin katalizlediği reaksiyon.

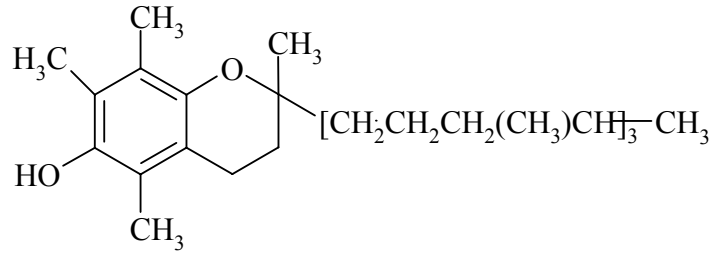
Esas olarak peroksizomlarda, daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda bulunur.

## 1.4.2. Bitkisel Kaynaklı Antioksidan Bileşikler

Antioksidanlar, vücudumuzdaki kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan veya dışarıdan sigara, alkol veya kirli hava v.s ile alınan zararlı maddeleri (serbest

radikalleri) nötralize ederler (*etkisiz hale getirirler*). Gıdaların üretimindeki değişik ve yapay işlemler nedeniyle de vücuda serbest radikal alımı artmış ve bunların reaksiyonu sonucu oluşan toksik (*zehirli ve zararlı*) maddeler vücudumuzda birikir hale gelmiştir. Vücudumuzda biriken toksinleri atmak ve onların zararlı etkilerinden kurtulmak için antioksidan besin alımını arttırmak gerekir. Böylece serbest radikallerin meydana getirdiği hücre tahribatı büyük ölçüde önlenmiş olur. Besinlerin içerisinde yer alan ve diyetle alınan, E vitamini, C vitamini,  $\beta$ -Karoten, likopen, folik asit ve indol-3-karbinolü burada bitkisel antioksidanlar olarak örnekleyebiliriz.

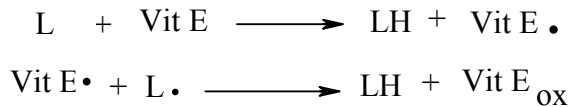
#### 1.4.2.1. $\alpha$ – Tokoferol ( E Vitamini)



**Formül-7**

$\alpha$  – Tokoferol (E Vitamini), vücutta yağlı dokuda en fazla çözünen antioksidan bileşiktir (Formül-7) ve zincir reaksiyonunu önleyen en etkili antioksidanlardan birisidir. Oksidasyona ve lipid peroksidasyonuna karşı birincil savunucudur.  $\alpha$ -Tokoferol, LDL nedeniyle oluşan oksidasyonu önleyerek kardiyovasküler hastalıkların ve arter rahatsızlıklarının önlenmesinde de son derece etkindir.

$\alpha$ -Tokoferol, hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur (Denklem 1.14.).

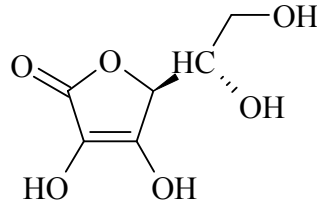


**Denklem 1.14.** E vitaminin yağ asitleri ile reaksiyonu.

E vitamini, okside olduktan sonra ve parçalanmadan önce askorbik asit ve glutatyon tarafından yeniden indirgenebilmektedir.

E vitamini, yağda çözünen bir vitamin olması nedeniyle fındıkta, cevizde, sebze ve balık yağında, bütün tahıllarda (özellikle buğday tohumunda) ve kayısıda bulunur. Tavsiye edilen günlük alım miktarı erkekler için 15 IU, kadınlar için 12 IU dir (Institute of Medicine, 2000).

#### 1.4.2.2. Askorbik Asit ( C Vitamini)



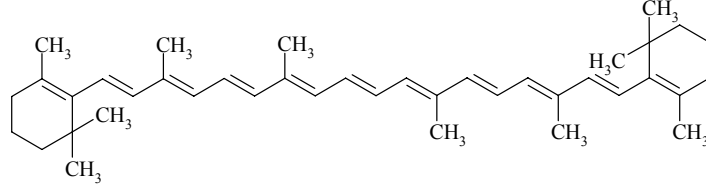
Formül-8

Askorbik asit, vücuda alınan vitaminler ve antioksidanlar arasında, suda en fazla çözünenlerden birisidir (Formül-8). Öncelikli olarak hücresel sıvılarda işlev görür. Vitamin olarak gördüğü işlevlerin yanında, sigara içimi ve kirlilik kaynaklı serbest radikal oluşumunu önlemesi de en önemli niteliklerinden birisidir. Ayrıca, E vitamininin aktif şekline dönmesine de yardımcı olur. Yapılan çalışmalar, C vitamini alımı ile özellikle gırtlak ve özofagus başta olmak üzere, kanser türlerinin düşük oranda gözlenmesi arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir (Zhang, Z. W. ve ark., 2005).

C vitamini, güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı iyi bir antioksidan bileşiktir.. Süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) ve hidroksil radikali ( $HO\cdot$ ) ile reaksiyona girerek onları ortamdaki temizler.

Askorbik asit, Citrus türlerinin meyvelerinde, yeşil biberde, lahanada, ıspanakta, brokolide, kivi ve çilekte bulunan suda çözünen bir vitamindir.

### 1.4.2.3. $\beta$ – Karoten



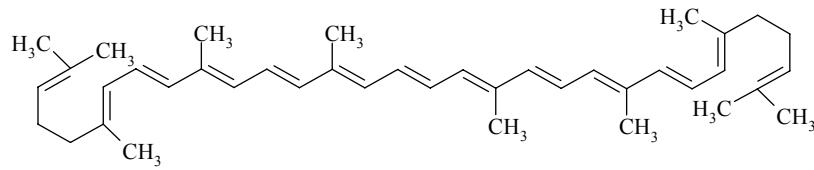
**Formül-9**

Beta karoten (Formül-9), A vitamininin (retinol) prekürsürüdür. Vücut tarafından gerektiğinde, A vitaminine dönüştürülür. Beta karoten, singlet oksijeni bastırır, süperoksit radikalini temizler ve peroksit radikalleriyle direkt olarak etkileşerek, antioksidan fonksiyon görür (Handelmann, G. J., 2001).

Beta karoten, antioksidan bir bileşik olmasına rağmen, A vitamininin antioksidan etkileri yoktur ve fazla alındığı zamanlarda ise, toksik etkisi ortaya çıkmaktadır.

Beta karoten, karaciğer, yumurta sarısı, süt, tereyağı, ıspanak, havuç, kabak, brokoli, yer elması, domates, şeftali ve tahıllarda bulunur.

### 1.4.2.4. Likopen



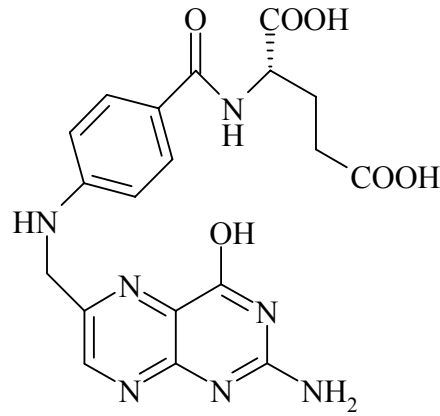
**Formül-10**

Likopen (Formül-10), 8 isopren ünitesinden oluşan terpenik bir birleşik olup, singlet oksijeni süpüren en güçlü karotenoiddir (Di Mascio, P. ve ark., 1989). Ultraviyole ışık tarafından oluşturulan singlet oksijen ise, cilt yaşlanmasının birincil nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (Berneburg, M. ve ark., 1999).

Likopen zengin meyve ve sebzeler arasında ilk sırayı, domates almakla birlikte, kavun, greyfurt, papaya ve kuşburnu gibi besinler de likopen miktarı yüksek gıdalar arasında yer almaktadırlar. Böyle antioksidan yönünden zengin gıdaların sıklıkla

tüketimi ile kardiyovasküler hastalıklar, kanser (özellikle prostat kanseri), diyabet, osteoporoz gibi hastalıklara yakalanma riskinin azlığı arasında doğrusal bir ilişki olduğu düşünülmektedir (Bowen, P. ve ark, 2002). Likopenin, bu sayılan hastalıkların yanı sıra, özofagal, kolon ve ağız kanserlerine yakalanma riskinin azaltılmasında da etkin olduğu belirtilmektedir (Giovannucci, E., 1999).

#### 1.4.2.5. Folik asit



Formül-11

Adını, yaprak kelimesinin latince karşılığı olan *folium*' dan almış olan folik asit (Formül-11) ve anyon formu olan folat, suda çözünebilen bir çeşit B vitaminidir (B9 Vitamini).

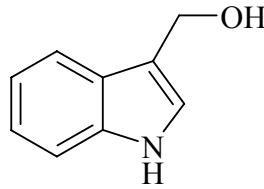
Folat, yeni hücrelerin üretimi ve yaşamını sürdürebilmesi için gerekli bir bileşiktir (Kamen, B., 1997). Bu durum, hamilelik ve bebeklik gibi, hızlı hücre bölünümünün ve büyümenin eşlik ettiği dönemler için özellikle önemlidir. Folat, DNA'nın replikasyonu, oluşan hasarların tamiri ve işlevi için gereklidir. Folat eksikliği, kansere yol açabilen DNA hasarı ile sonuçlanabilir (Jennings, E., 1995). Yapılan çeşitli çalışmalar, folat alımının yetersiz olduğu diyetlerin, meme, pankreas ve kolon kanseri riskini arttırdığını göstermiştir (Giovannucci, E. ve ark., 1998).

Folat eksikliği, DNA sentezini, hücre bölünümünü ve kemik iliğini etkileyerek engeller. Kemik iliğinde, megaloblast adı verilen büyük kırmızı kan hücreleri üretilir ve

bunlar megaloblastik anemi hastalığını oluşturur (Fenech, M. ve ark., 1998). Yetişkinler ve çocuklar, her ikisi de normal kırmızı kan hücrelerine sahip olmak ve anemiyi önlemek için folata ihtiyaç duyarlar (Zittoun, J., 1993).

Folik asit, ıspanak, şalgam, kuru baklagiller ve zengin folat kaynağı olan diğer bazı sebze ve meyvelerde bulunur.

#### 1.4.2.6. İndol-3- Karbinol



Formül-12

İndol-3-karbinol (I3C), *Brassica* familyasına ait, brokoli, karnabahar, brüksel lahanası ve lahana sebzelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve östrojen module edici aktivitesi nedeniyle, antikarsinojenik, antioksidan, anti-aterojenik etkileri olan bir bileşiktir (Michnovicz, J. J. ve ark., 1990).

Bir nutrisyonel destek olan I3C (Formül-12), son yıllarda meme kanseri ve diğer kanser tiplerinde tedavi edici ve koruyucu olarak ümit veren bir bileşik olarak dikkat çekmiştir. Bununla birlikte, Herpes simplex virüsünün (HSV) ve Human papilloma virüsünün (HPV) tedavisinde yararlı etkileri olduğu bulunmuştur (Alternative Medicine Review, 2005).

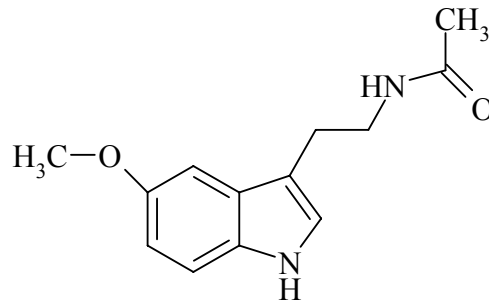
İndol-3-karbinol ve metabolitlerinden olan indolil karbazol (ICZ), anti-östrojenik etki gösterirler ve etkinliklerini östrojenle yarışarak ortaya koyarlar (Yuan, F. ve ark., 1999; Liu, H. ve ark., 1994).

Besinlerle alınan I3C'ün büyük bir kısmı ince barsakta, diindolilmetan olarak adlandırılan bir dimer oluşturarak emilir. Diindolilmetan, östrojen reseptörlerine seçici olarak bağlanır ve fizyolojik konsantrasyonlarda, östrojen antagonisti olarak davranabilir (Riby, J. E. ve ark., 2000).

### 1.4.3. Antioksidan Etkili Kimyasal Bileşikler ve Etki Mekanizmaları

#### 1.4.3.1. İndol Türevleri

##### 1.4.3.1.1. Melatonin (N – Asetil – 5 – metoksi - triptamin)



Formül-13

Melatonin, 5-Metoksi-N-asetiltryptamin (Formül-13), alglerden insanlara bütün canlılarda bulunan, günlük siklus içerisinde seviyesi değişen bir hormondur (Boutin, J. A. ve ark., 2005). İnsanlarda, melatonin, beyinde yer alan, pineal bezdeki pinealositler tarafından ve beraberinde retina ve gastrointestinal sistem tarafından üretilir. Melatonin, serotonin türevi bir aminoasit olan triptofandan, 5-Hidroksiindol-O-metil transferaz enzimi aracılığıyla sentezlenir.

Melatonin, hücre membranlarını ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen güçlü bir antioksidandır (Larson, J. ve ark., 2006). Diğer antioksidanlardan farklı olarak melatonin, redoks siklusuna dahil olmaz. Yani, tekrarlayan şekilde, redüksiyon ve oksidasyona uğrama yeteneği yoktur. Redoks siklusu, C vitamini gibi diğer antioksidanların pro-oksidan olarak hareket etmelerine izin verir. Melatonin, oksitlendiği zaman önceki formuna dönemez. Çünkü, serbest radikallerle etkileşmek üzere, farklı, stabil sonuç ürünler oluşturur. Bu nedenle, melatoninden, suisidal bir antioksidan olarak söz edilmektedir (Wang, L. M., 2005). Melatonin, en zararlı serbest radikallerden biri

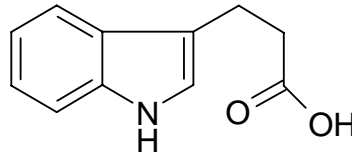
olan hidroksil serbest radikalini (HO<sup>•</sup>) ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Günümüze kadar bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir.

Hayvan modellerinde, melatoninin, DNA hasarına yol açan bazı karsinojenlerin kansere yol açtıkları mekanizmaları durdurarak, DNA hasarını önlediği kanıtlanmıştır (Wang, X. C. ve ark., 2005).

Melatoninin antioksidan aktivitesi, Parkinson hastalığı nedeniyle meydana gelen hasarı azaltabilmekte, kardiyak aritmileri önlemede rol alabilmekte ve ömrü uzatabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, melatoninin, farelerin ortalama yaşam süresini %20 oranında arttırdığı gösterilmiştir (Maestroni, G. J., 2004; Barrenetxe, J. ve ark., 2005; Volicer, L. ve ark., 2001).

Melatoninin son yıllarda özellikle atlantik aşırı uçuşlarda gözlenen jet-lag (gün dönümü uyumsuzluğu) sorununa karşı da olumlu etki yaptığı, 24 saatlik gece-gündüz siklusunun normale dönmesini ve gün dönümü uyumsuzluğu sürecini kısalttığı ileri sürülmektedir.

#### 1.4.3.1.2. İndol- 3- propiyonik asit

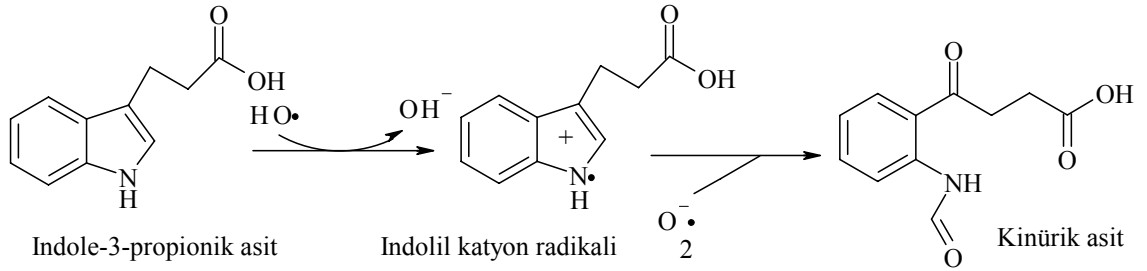


Formül-14

İndol-3-propiyonik asit (IPA) (Formül-14), melatonin gibi, yüksek rezonans satbilitesine sahip bir aromatik ve heterosiklik yapıya sahiptir. Bu yapı, IPA'nın nöroprotektif ve antioksidan özellikleri olabileceğini göstermektedir.

IPA, fizyolojik koşullar altında plazma ve serebrospinal sıvıda bulunur (Young, S. ve ark., 1980; Morita, I. ve ark., 1992). İndol-3-propiyonik asit, vücuttaki konakçı bakteriler tarafından L-triptofanın deaminasyonu ile oluşur (Jellet, J. J. ve ark., 1980).

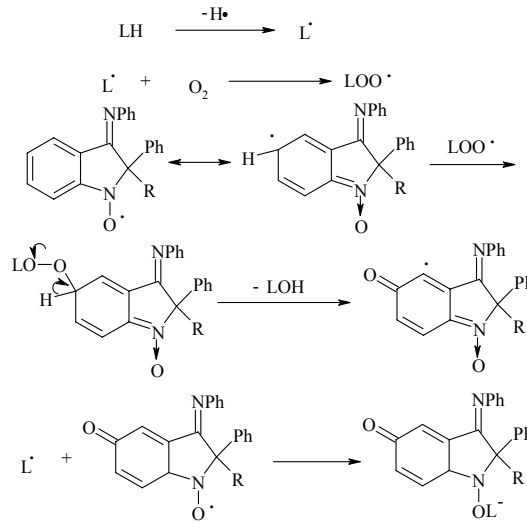
İndol-3-propiyonik asit ( IPA), hidroksil radikaliyle reaksiyona girer ve bu reaktif oksijen türünü, elektron vererek hidroksil anyonuna dönüştürür. Bu esnada oluşan indolil kation radikali, ortamda bulunan süperoksit anyon radikali ile reaksiyona girer ve kinürük aside oksitlenir (Şema 1.3.) (Chyan, Y. J. ve ark., 1999).



Şema 1.3.. İndole-3-propiyonik asidin hidroksil radikali aracılı oksidasyonu.

#### 1.4.3.1.3. İndolinik Nitroksitler

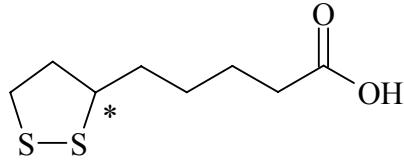
İndolinik nitroksitler lipid ve proteinlerin her ikisini de koruyan çok etkin antioksidanlardır. İndolinik nitroksitlerin etki mekanizmaları Şekil.1.4.'te gösterildiği gibidir. İndolinik nitroksitlerin antioksidan etkisi, lipid ve proteinlerin peroksidasyonundan oluşan oksijen merkezli ya da karbon merkezli radikallerin meydana gelmesiyle başlar. İndol yapısının, biyolojik sistemlerde antioksidan etkili olduğu biyolojik deneylerle ispatlanmıştır (Antosiewicz, J. ve ark., 1997).



Şema 1.4. İndolinik nitroksitler tarafından peroksil ve alkil radikalinin tutulmasının mekanizması.

### 1.4.3.2. Diğer Bileşikler

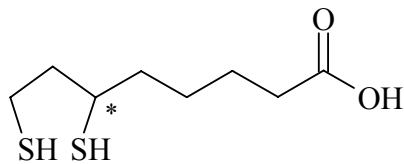
#### 1.4.3.2.1. $\alpha$ – Lipoik asit



Formül-15

$\alpha$  – Lipoik asit (Formül-15), kimyasal yapısı 1, 2-Ditiyolan-3-pentanoik asit olan ve endojen olarak üretilen etkili bir serbest radikal yakalayıcı ve güçlü antioksidan özellikte, kristal yapılı bir bileşiktir.  $\alpha$ -Lipoik asitin çok toksik olan hidroksil ve nitrikoksit radikallerini, peroksi nitrit anyonunu, hidrojen peroksit ve hipokloröz asiti yakaladığı ve singlet oksijeni söndürdüğü bilinmektedir. Hem in vivo, hem de in vitro deneylerde lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir. Vücuttaki serbest radikal fazlalığında ortaya çıkan oksidatif stresin neden olduğu durumlarda, önemli tedavi potansiyeline sahip olduğu kanıtlanan  $\alpha$ -Lipoik asit de, bilinen en güçlü antioksidan bileşiklerden birisidir (Gürkan, S., 2004).

#### 1.4.3.2.2. Dihidro Lipoik asit



Formül-16

Dihidrolipik asit (DHHLA) (Formül-16), lipoik asidin redüklenmiş formu olarak bilinir ve 6, 8-disulfaniloktanoik asit yapısındadır (Loffelhardt, S. ve ark., 1995). DHHLA,

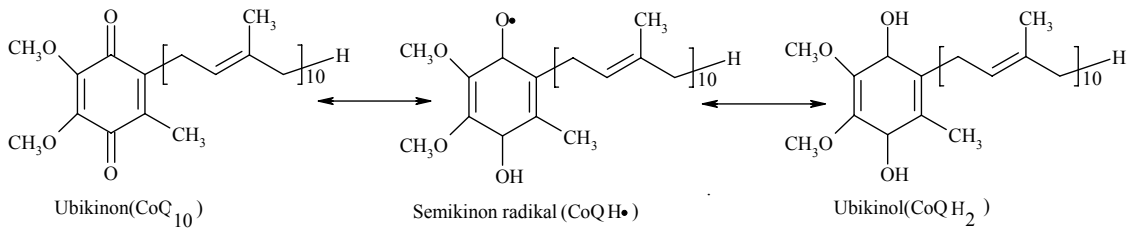
elektronlarını okside olmuş antioksidanlara vererek onları rejenere edebilen kuvvetli bir redüktandır. Direk ya da indirek olarak bu maddeleri reaktive ederek, tekrar kullanılabilir hale getirir. Su ve lipid fazlarının her ikisinde de çözünebildiği için, sitoplazmadaki ve membranlardaki antioksidanların aktivitesini birleştirir ve hücrelerin antioksidan ağını güçlendirir.

### 1.4.3.2.3. Glutasyon

Glutasyon serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasardan korur (Akkuş, İ., 1995). Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde rol alır. Demir iyonlarını,  $Fe^{+2}$  halde tutarak protein ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller. Ayrıca proteinlerdeki sülfidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur. Koenzim olarak enzim yapısına katılır.

Hücre içi bir antioksidan olan glutasyon, çok önemli bir antioksidan olmasının yanında, ksenebiyotiklerin zehirsizleştirilmesinde de görev üstlenir (Byung, P. Y., 1994). Glutasyon, antioksidan etkisini bir yandan ortamdaki radikallerle birleşip, hücrenin oksidatif hasarını engelleyerek, diğer taraftan ise, proteinlerin sülfidril gruplarını redükte halde tutarak, protein ve enzimlerin inaktivasyonunu önleyerek göstermektedir (Akkuş, İ., 1995).

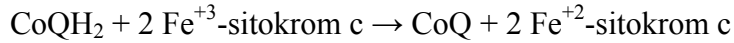
### 1.4.3.2.3. Koenzim Q<sub>10</sub>



**Formül-17**

Koenzim Q (Formül-17), 3 oksidasyon formunda bulunabilir: Redüklenmiş formu Ubiquinol (CoQH<sub>2</sub>), radikal semikinon ara ürünü (CoQH·), oksitlenmiş formu ubikinon (CoQ).

CoQ, endoplazmik retikulumların membranlarında, peroksizomlarda, lizozomlarda, veziküllerde ve elektron transport zincirinin önemli bir parçası olan mitokondrilerin iç membranında bulunur. Burada, CoQ, koenzim Q-sitokrom c redüktaz enzimi ile akseptör moleküllerin redüksiyonunu sağlar.



Elektron transferindeki yeteneğinden dolayı CoQ'nun, diyetle beraber de alınması gereken önemli bir antioksidan bileşik olduğu anlaşılmıştır (Gürkan, A. S., ve ark., 2005).

### **1.5.1. Oksidatif Stresin Neden Olduğu ve Antioksidan Bileşiklerin Tedavisinde Kullanıldığı Hastalıklar**

#### **1.5.1.1. Hipertansiyon**

Yüksek kan basıncı, pro-aterojenik etkisinden dolayı, kardiyovasküler hastalıklar için oldukça önemsenen bir risk faktörüdür. Yüksek kan basıncı, muhtemelen, kanın akışındaki sorunlara bağlı olarak, vasküler endotelyumun hasarını kolaylaştırmaktadır (Darley-Usmar, V. ve ark., 1996).

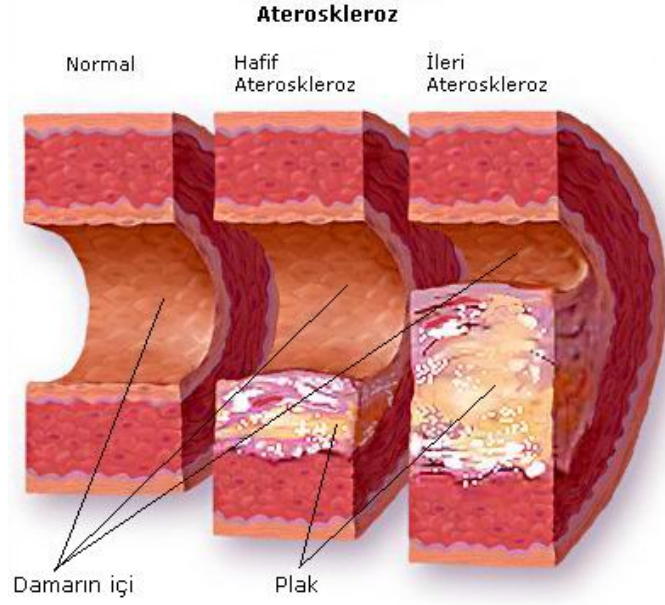
Hipertansiyonun patogeneğinde, hem genetik predispozisyonlar, hem de sigaranın da dahil olduğu toksinlere karşı savunma mekanizmalarının yetersizliği vardır. Normal kan basıncı, kardiyak verimi, sodyum dengesini, vazodilatasyonu ve renal fonksiyonları etkileyen kompleks bir sistemle dengede tutulmaktadır. Bu sistemin en önemli parçalarından biri de renin-anjiyotensin sistemidir. Kaptopril gibi, anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü sağlayan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)

inhibitörleri, sıklıkla hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadırlar (Halliwell, B. ve ark, 1999, s.638-639.)

Hipertansiyonda payı bulunan mekanizmalardan biri de, damar duvarlarında bulunan süperoksit radikali oluşumunun artmasıdır. Artan süperoksit radikali, NO<sup>•</sup> oluşumunu inaktive eder ve ONOO<sup>•</sup> formasyonuna neden olur (Lurindo, F. R. M. ve ark., 1991; Nakazono, K. ve ark., 1991). Örneğin, kimyasal olarak modifiye edilmiş SOD'ın injeksiyonunun, kan damarlarındaki basıncı, kan basıncı yüksek olan farelerde düşürdüğü, kan basıncı normal olan farelerde ise etkilemediği bulunmuştur. Anjiyotensin II, damar duvarlarında, oksidazların oluşturduğu O<sub>2</sub><sup>-</sup> seviyesini artırır. Aterosklerozda, asetilkolin gibi vazodilatörler için, endotelial cevapta azalma meydana gelir. Bu durum, hiperkolesterolemik hastalarda gözlenir. Bazı çalışmalarda, bu gibi durumlarda, askorbat ya da E vitamini verilmesinin vasküler cevabı arttırdığı gösterilmiştir. (Parker, J. D. ve ark., 1998).

#### **1.5.1.2. Ateroskleroz**

Ateroskleroz, arterial lümende daralmaya yol açan; arteriyal hasarı, lipid metabolizmasını, hücrel ve hümorale bağışıklık mekanizmalarını içeren karmaşık bir etyolojiye sahip ve ilerlemesiyle birlikte miyokard infarktüs gibi diğer kardiyovasküler rahatsızlıkların ortaya çıkmasına da öncülük eden bir olgudur (Şekil 1.2.).



**Şekil 1.5.** Damar duvarlarında aterosklerozun oluşumu.

Reaktif oksijen türleri ve reaktif azot türlerinin, aterosklerozun gelişiminde ve bazen de başlamasında önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Sözü edilen serbest radikallerin, aterosklerozun gelişimindeki rolleri şu şekillerde açıklanabilir:

- Kontrolsüz kan akışının vasküler endotel hücrelerde oksidatif hasara yol açması,
- Ateroskleroz ve dolayısıyla miyokard infarktüs için homosistein amino asidinin artmış plazma seviyesinin diğer bir risk faktörü oluşturması, [Homosisteinin vasküler endotele toksisitesinin mekanizması bilinmemektedir. İn vitro olarak, geçiş metalleri varlığında okside olur ve süperoksit radikali,  $H_2O_2$ , hidroksil radikali ve kükürt radikalleri oluşturur (Loscalzo, J., 1996)].
- Makrofajların aktivasyonu sonucu damar duvarında oluşan ROT ve RAT'nin, komşu hücreleri de hasara uğratarak daha fazla endotelial hasarın oluşmasına öncülük etmesi ve hatta bu hasar düz kas hücrelerini de etkileyebiliyor olması, (Hasar gören endotelial hücreler damar duvarında daha fazla LDL oluşumuna yol açarlar.)

- Makrofajlar, vasküler endotelial hücreler ve düz kas hücrelerinin, in vitro olarak inkübasyona bırakıldığında LDL'nin peroksidasyonuna yol açması (Parthasarathy, S. ve ark., 1992).

### 1.5.1.3. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, patofizyolojisinde bir seri yolağın yer aldığı nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu yolaklar, defektif beta-amiloid protein metabolizmasını, adrenerjik, serotonerjik, ve dopaminerjik nörotransmitterlerin anormalliklerini, inflamatuvar, oksidatif ve hormonal yolakların ilişkilerini kapsar (Doraiswamy, P. M., 2002).

Alzheimer hastalığındaki nöronal dejenerasyonun nedenlerinden biri, reaktif oksijen türlerinin sayısındaki artışlardır. Beta-amiloid proteinleri, ROT'un artışı ve apoptozisi indükler. Bu noktada, Alzheimer hastalığını da kapsayan bazı kronik hastalıkların patofizyolojisinde, oksidatif stress ve apoptozisin birbiriyle ilişkili olduğu olgusu ortaya çıkmaktadır (Kannan, K. ve ark., 2000).

Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon, Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarla bağlantılıdır. Mitokondriyal elektron transport zinciri, moleküler oksijenle birlikte bir seri güçlü reaktif oksijen türü üretir. Bu ROT, mitokondriyal bileşenlerde hasar yaratır (Cadenas, E. ve ark., 2000).

Yapılan araştırmalar, lipid peroksidasyonu ürünlerinin Alzheimer'lı hastaların beyinlerinde biriktiğini göstermiştir (Romero, F. J. ve ark., 1998). Lipid, protein ve DNA'nın oksidatif hasarı, Alzheimer hastalığının patogenezi için önemli bir olaydır.

CoQ10, mitokondriyal elektron transport zincirinde, elektron akseptörü olarak işlev görür ve antioksidan bir bileşik olarak rol oynar. Bu nedenle, zayıflamış mitokondriyal fonksiyonun eşlik ettiği ve / veya aşırı oksidatif hasarın olduğu nörodejeneratif hastalıklarda, Koenzim Q, yararlı bir antioksidan olarak kullanılabilir (Bradford Frank, M. D. ve ark., 2005).

Kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen ve pineal bir hormon olan melatoninin, iki önemli işlevi vardır: 24 saatlik gece-gündüz siklusunu ve serebral sirkülasyonu

düzenlemek. Melatoninin vazokonstrüktif etkilerinin, melatonin 1a-reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu reseptörlerin dansitesinin Alzheimer'lı hastalarda arttığı gösterilmiştir. Bu durumun, Alzheimer hastalarında düşen melatonin seviyesine bir cevap olarak meydana gelebileceği ileri sürülmektedir (Savaskan, E. ve ark., 2001).

Melatonin, nöroprotektif bir antioksidandır. Alzheimer hastalarında, melatoninin serbest radikal süpürücü ve antioksidatif etkileri olduğu kadar, anti-amiloidojenik (beta-amiloid proteinlerinin plak oluşturmasını önleyen) etkileri olduğu da bildirilmiştir (Pappolla, M. A. ve ark., 2000; Lezoualc'h, F. ve ark., 1998). Melatonin, ayrıca azot atomu merkezli serbest radikalleri uzaklaştırma, endojen antioksidatif enzimleri uyarma yetisine sahiptir. Melatonin, sitokinlerin sentezini sınırlayarak inflamatuvar süreçlerde rol alır ve diğer klasik antioksidanlarla (örn., E vitamini, C vitamini, ve glutatyon) sinerjik etkiler gösterir (Reiter, R. J. ve ark., 2004). Bu mekanizmalar aracılığıyla, melatonin, hücrel fonksiyonları korumaya ve canlılığını devam ettirmeye yardımcı olur ve mitokondrinin bütünlüğünü devam ettirir. Alzheimer'da, normalde mitokondride toplanan melatonin yetersiz kalır ve ROT'nin mitokondriyal hasarına izin verir. Sonuçta, Alzheimer'da nöropatolojilere yol açan oksijen radikallerinin artışı görülür.

Bir çok bulguda belirtildiği gibi, E ve C vitaminleri merkezi sinir sistemi için önemlidir ve konsantrasyonlarındaki azalma hücrelerde yapısal ve işlevsel hasarlara yol açar (Martin, A. ve ark., 2002). Alzheimer hastalığının da bu açıdan değerlendirilmesi yeni tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmektedir. Alzheimer hastalarında, serebrospinal sıvıda, lipid peroksidasyon ürünlerinin takibi ile yapılan analizler sonucunda elde edilen bulgulara göre, bu peroksidasyon ürünleri: 1) Bir yıldan fazla takip edilen hastalarda önemli ölçüde artmışlardır, 2) Demans'ın bazı klinik indeksleriyle ilişkilidirler, 3) Hem  $\alpha$ -tokopherol hem de askorbik asit alan hastalarda önemli ölçüde azalmışlardır (Quinn, J. F. ve ark., 2004).

Bu konuda yapılan çalışmalardan elde edilen kesin bulgulara göre, beta-amiloid türevi peptitlerin birikiminin, serbest radikallerin oluşumunu uyararak Alzheimer hastalığının etiyolojisinde payı olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle, kan-beyin bariyerini aşabilen, antioksidan etkili  $\alpha$ -lipoik asit, Alzheimer hastalığını önlemede ve / veya

tedavisinde ideal bileşik olarak görülmektedir. Bir çok araştırmacı,  $\alpha$ -lipoik asitin nöroprotektif etkisini kanıtlamıştır (Zhang, L. ve ark., 2001; Arizvazhagan, P. ve ark., 2002; Farr, S. A. ve ark., 2003; Sharma, M. ve ark., 2003;).

#### 1.5.1.4. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı, “substantia nigra ve corpus striatum” daki nöronların aktivitelerinin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Adını, hastalığı ilk defa 1917’de *titremeli felç* olarak tarifleyen James Parkinson’dan almıştır. Parkinson, tremor, kas rijiditesi, bradikinezi (istemli hareketlerin başlatılması ve sürdürülmesinde yavaşlık) ve postür ve yürüme bozuklukları ile karakterizedir.

Parkinson hastalığında, dopamin metabolizmasının artması nedeniyle, dopaminerjik nöronların kaybı, oldukça nörotoksik HO<sup>•</sup> radikalinin önderlik ettiği serbest radikallerin oluşumu şeklinde gelişmeler gözlenir. Bu durum, Parkinson hastalığında antioksidan bileşiklerin koruyucu tedavi amacıyla kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Substantia nigradaki en önemli serbest radikal süpürücüsü, güçlü bir antioksidan olan glutatyondur. Parkinson hastalarına glutatyon seviyeleri düşüktür.

Oksidatif stres boyunca, artan radikaller doku hasarına ve hücre ölümüne neden olurlar. Bu süreç, diğer dokularla karşılaştırıldığında, yüksek oranda oksijen tüketiminin, lipid içeriğinin ve göreceli düşük antioksidan savunmasının bir sonucu olarak, ROT ve RAT’ne karşı savunmasız olan merkezi sinir sistemi için özellikle önemlidir (Prasad, K. N. ve ark., 2000; Russo, A. ve ark., 2003).

RAT ve ROT arasındaki bağlantılar, RAT/ROT oranları, birbirine dönüşümü Parkinson hastalığının etyolojisi ve patogenezi de kapsayan, nöronal doku hasarı mekanizmalarında önemli bir yer tutmaktadır (Metodewa, D. ve ark., 2000).

Yapılan çalışmalar, antioksidanların Parkinson hastalığının ilerlemesini yavaşlattığını göstermektedir. 2,5 yıl boyunca bir grup hastaya yüksek dozlarda oral C vitamini ve sentetik E vitamini desteği yapılmış, bir grup hastanın ise levodopa ile

tedavisine devam edilmiştir (Fahn, S., 1991; Fahn, S., 1992). Araştırma sonuçları, E vitaminin tek başına Parkinson hastalığının ilerlemesini yavaşlatmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, C vitaminin tek başına ya da E vitamini ile kombine kullanımında aktif olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, yağda çözünen bir vitamin olmasına rağmen E vitaminin, kan-beyin bariyerini geçememesi ya da beyinin içinde bulunduğu serebrospinal sıvıda birikmesi ile açıklanabilmektedir (Youdim, M. B. H. ve ark., 1997; Pappert, E. J. ve ark., 1996). Diğer yandan, C vitamini kan-beyin bariyerini geçemezken, serebrospinal sıvıya girebilmekte ve günlük C vitamini alımına bağlı olarak, belli konsantrasyonlarda bulunabilmektedir (Spector, R. ve ark., 1984; Go, K. G, 1997; Brown, L. A. S. ve ark., 1996). C vitamini oldukça etkili bir antioksidan olduğu kadar, dopamin hücrelerini tahribinden birinci derecede sorumlu olan hidroksil radikallerini uzaklaştırmada da özellikle etkilidir. Araştırmalar, C vitaminin Parkinson hastalığına karşı mükemmel bir koruyucu olduğunu ve hastalığın ilerlemesini yavaşlattığını göstermektedir (Przedborski, S. ve ark., 1995).

#### **1.5.1.5. Anti-aging Olarak Antioksidanların Kullanımı**

Yaşlanma, makromoleküller, hücreler, dokular ve organlarda, zaman içerisinde oluşan hasarların birikmesidir. Bundan hareketle, DNA hasarının onarımındaki etkinlik, antioksidan enzimlerin tipleri, kaliteleri ve dolayısıyla iş görürlükleri, serbest radikal üretiminin farklı oranda olması gibi kişiye özgü özellikler insan ömrünün süresi ve kalitesi üzerine doğrudan etkimektedirler.

Bir çok anti-aging (yaşlanmaya karşı olan) formülasyon, nutrisyonel destek maddelerinin kullanımını öngörür. C vitamini, E Vitamini, Lipoik asit, N-asetilsistein gibi antioksidan destek ürünlerinin kullanımı, serbest radikallerin vücutta yaptıkları hasar neticesinde meydana gelen yaşlanmayı yavaşlatarak, insan ömrünün uzamasına yardımcı olmaktadır.

Besinsel destek maddelerinin yanı sıra, bilim adamları Klotho adı verilen bir anti-aging gen keşfetmişlerdir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar bu proteinin hücrelerin,

zararlı reaktif oksijen türlerini detoksifiye etme yeteneklerini arttırdığını göstermiştir. Yamamoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaların sonucunda anti-aging bir gen olan Klotho'nun aynı zamanda, oksidatif strese dayanıklılığı arttıran bir sinyal mekanizması ortaya çıkardığı bildirilmektedir. Klotho proteinleri hücre yüzeyine bağlanarak, bu gene ait reseptörlerin sinyal mekanizmalarıyla, superoksit dismutaz (SOD) enziminin oluşumunu artırarak reaktif oksijen türlerinin ortadan kaldırılmasını sağlar. Klotho geninin etkinliği SOD enziminin oluşumunun indüksiyonuna bağlıdır (Yamamoto, M. ve ark.; 2005).

#### **1.5.1.6. Diyabet**

Diabetes mellitus (DM) insulinin tamamen veya kısmi eksikliğine bağlı olarak gelişen ve yüksek kan şekeri (hiperglisemi) ile karakterize bir hastalıktır. İnsülin eksikliğinin yanı sıra insüline karşı gelişen direnç, diabetes mellitus gelişiminde rol oynamakta ve karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını da etkilemektedir (Hasselbank, D. M. ve ark., 2003; Abou-Seif, M. A. ve ark., 2004).

Oksidatif stres, diyabet ve diyabetin daha sonraki komplikasyonlarının patogeneğinde önemli bir yer tutar. Enzimatik olmayan glikozilasyon, otooksidatif glikozilasyon, sorbitol yolu aktivitesi, antioksidan savunma sistemindeki çeşitli değişiklikler, hipoksi gibi nedenler diyabette oksidatif stresi arttıran mekanizmalardır.

Diyabetik kişilerin plazma ve dokularında lipid peroksidasyon ürünlerinde artış meydana gelmektedir (Akkus, İ., 1995). Diyabette serbest radikal oluşumunun arttığı ve radikal bağlayıcı sistemlerde azalma olduğu ileri sürülerek, diyabetiklerin antioksidanlara daha çok ihtiyaç gösterebileceği savunulmuştur (Cheesman, K. H. ve ark., 1993; Langenstroer, P. ve ark., 1992). Serbest radikallerin diyabette etkin olduğunun belirtilmesi, indirekt olarak bu hastalığın oluşumunu önleme ve tedavisinde, radikal oluşumunu önleyici antioksidan vitaminlerin kullanılabilmesi düşüncesini güçlendirmektedir (Cengiz, M. ve ark., 2000; Ceriello, A. ve ark., 1988). Diyabette, proteinlerin enzimatik olmayan yollarla glikoza bağlanması (glikozilasyon) ve bunun

diyabette artmış olması, glikozillenen proteinlerin oksidasyonu sonucu serbest radikallerin oluşmasına yol açmaktadır (Cengiz, M. ve ark., 2000; Akgül, E. ve ark., 1999).

Metabolik stres sonucunda diyabetin komplikasyonları oluşmakta ve oksidatif olayların artması gündeme gelmektedir. Bu durum diyabet komplikasyonlarının gelişimini kolaylaştıran yapısal ve fonksiyonel hasarı oluşturmaktadır. Diyabetik hastaların diyetlerinde, başta antioksidan vitaminler olmak üzere bütün vitaminlerden günlük dozlarda bulunması, enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemlerinin daha iyi çalışabileceğini vurgulamaktadır (Halifelioglu, İ. ve ark., 2005).

### **1.5.1.7. Kanser Tedavisinde Antioksidanların Kullanımı**

#### **1.5.1.7.1. Antioksidan Bileşikler ve Kanser İlişkisi**

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesiyle karakterize bir hastalıktır. Kanser hücreleri civarlarındaki dokulara ulaşarak, kan ve lenf sistemi yoluyla ile vücudun diğer taraflarına yayılırlar ki, buna da metastaz denilmektedir.

Beslenme uzmanları, sebze ve meyveden zengin diyetlerin bazı kanser türleri insidansını düşürdüğü konusunda hemfikirdirler (Willett, W. C., 1994). Bitkisel bir antioksidan olan  $\beta$ -karoten, bazı kanser türlerine karşı riski azaltmaktadır. Bu etki, özellikle akciğer kanserinde güçlü biçimde görülmektedir.

Reaktif oksijen türleri, hücrelerarası sinyal mekanizmalarında ikincil bir haberci olarak davranarak, onkojenik tipte kanser hücrelerini oluşumunu indükler ve devamlılığını sağlar. Bununla birlikte, aynı ROT, hücresel yaşlanmayı ve apoptozisi indüklediği gibi, anti-tümörojenik bir bileşik gibi işlev görebilir. Ekzojen ve endojen faktörlerce, ROT ve RAT'nin kümülatif üretimi, oksidatif stres olarak bilinir ve hücre sel sinyal yollarının değişen redoks regülasyonu ile ilgili bir çok kanser hücresinde yaygın biçimde görülür. Oksidatif stres, normal hücrelerle karşılaştırıldığında çeşitli

kanser hücrelerinde bulunan hücresel redoks dengesizliğini indükler. Redoks dengesizliği, onkojenik stimülasyon ile ilişkilidir. DNA mutasyonu, karsinogenezde kritik bir basamaktır. Kanseri hücrelerde, kanserin etyolojisinde yer alan hasarlarla güçlü ilişkisi olan, oksidatif DNA lezyonlarının artışı dikkat çekmiştir. DNA hasarının, baskın olarak, kanser sürecinin başlamasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir.

Kanserin başlamasında ve ilerlemesinde serbest radikallerin yapısal, kimyasal ve biyokimyasal görünüşleri, üretimlerinde yer alan ekzojen ve endojen kaynaklar, geçiş metallerinin katalizlediği serbest radikallerin üretimi (örn. Fenton reaksiyonu), nükleer ve mitokondriyal DNA hasarı, lipid ve proteinlere serbest radikallerin verdiği hasar, oksidatif stres ve hücresel sinyal mekanizmalarının dengesizliği önemli rol oynar. Bu nedenle, enzimatik (SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz vb.) ve non-enzimatik (C vitamini, E vitamini, karotenoidler, glutatyon, lipoik asit vb.) antioksidanlar, organizmadaki çeşitli düzenleyici faktörlerle bağlantılı olarak karsinogenez sürecinde önemli bir yere sahiptirler (Valko, M. ve ark., 2006).

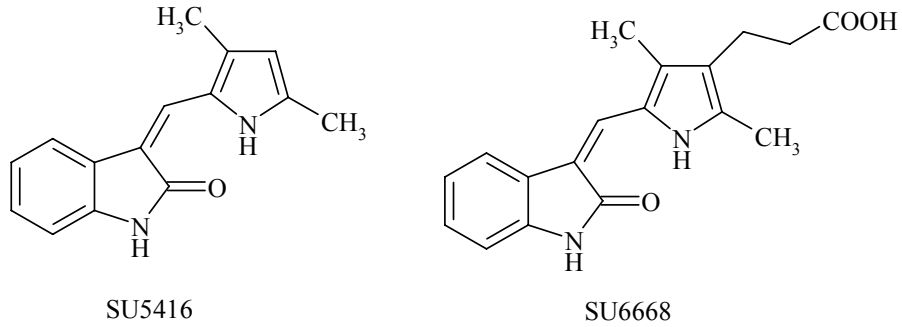
#### **1.5.1.7.2. Tirozin Kinaz İnhibitörleri ve Kanseri İlişkisi**

Antioksidan bileşikler, anjiyogenezisi inhibe eder, lipidleri ve LDL'yi oksidasyondan korurlar. Serbest radikallerin, antioksidanlarla hızlıca ortadan kaldırılması ise güçlü anti-karsinogen etkileri de beraberinde getirir (Nishimura, G. ve ark., 1999).

Onkojenik sinyal transdüksiyonunda yer alan protein tirozin kinazlar, lösemi, meme ve kolon kanseri gibi kanser türlerinin ilerlemesinde rol oynarlar (Hamby, J. M. ve ark., 1999). Protein tirozin kinazların inhibisyonu sonucunda, tümör anjiyogenezisinin inhibisyonu, metastazın inhibisyonu ve tümör hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasının önlenmesi sağlanır. Bu durum, kanser tedavisinde oldukça önemlidir.

Tümör büyümesinin anjiyogenezise bağlı olduğunun ispatlanmasıyla, tirozin kinaz inhibitörleri de yeni anti-kanseri ajanların araştırılmasında önemli bir bileşik grubunu

oluşturmuşlardır. Bu amaçla yapılan çalışmaların bir kısmında etkin tirozin kinaz inhibitörleri olarak bir seri 3-(süstitüe-benziliden)-1,3-dihidro-indolin türevi sentezlenmiş ve anti-tirozin kinaz aktiviteleri, doking çalışmaları ile incelenmiştir (Olgen, S. ve ark, 2005). Araştırmalar, farklı reseptör tirozin kinaz inhibitörlerinin güçlü ve seçici inhibitörleri arasında yer alan SU5416 ve SU6668'in (Formül-18), anjiyogenezisten sorumlu bazı reseptörleri etkileyerek tümör-bağımlı anjiyogenezisi in vivo olarak inhibe ettiğini göstermiştir (Mohammadi, M. ve ark., 1997; Fong, T. A. T. Ve ark., 1999; Sun, L. ve ark., 2000).



**Formül-18**

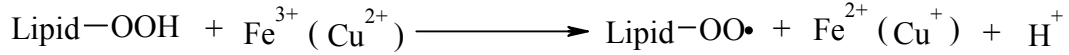
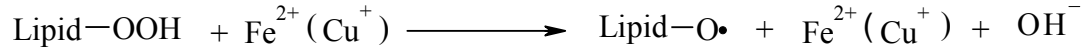
### 1.5.1.7.3. Siklooksijenaz İnhibitörleri ve Kanser İlişkisi

Siklooksijenaz-1 enziminin, tümör nekroz faktörü,  $\alpha$ -interlökin ve lipopolisakkarid tarafından uyarılan hücrelerde, ROT üretiminde rolü olduğu bildirilmiştir (Feng Xia, L. Y. ve ark., 1995).

Oksidatif stres, daha önce de değinildiği gibi çeşitli faktörlerce meydana gelebilir. Bu faktörlerin arasında, siklooksijenazlarla arttırılan ROT üretimi ve hücrelerde azalmış antioksidan seviyesi sayılabilir. Siklooksijenaz inhibisyonunun, kanserli hücrelerin oluşumunu ve metastazını tetikleyen oksidanların oluşumu azaltması, siklooksijenaz inhibitörlerinin anti-kanserojen bileşikler olarak geliştirilebileceğini gündeme getirmiştir (Aboul-Enein, H. Y. ve ark., 2004).

### 1.5.1.8. Metal Şelasyonu ve Antioksidanların Kullanımı

Geçiş metalleri, lipid hidroperoksitlerinin (LOOH) parçalanmalarını ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonlarını katalize ederler (Denklem 1.15).



**Denklem 1.15.** Geçiş metallerinin lipid peroksidasyonunu katalizlemeleri.

Antioksidan özellikte olan bazı bileşiklerin ise, bu metallarla şelat oluşturarak yukarıda sözü edilen lipid peroksidasyonu reaksiyonunu ve bir anlamda da kanser oluşumununun gerçekleşmesini engelleyebileceği ileri sürülmektedir.

## 1.6. İndol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

### 1.6.1. N- Substitüe İndol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

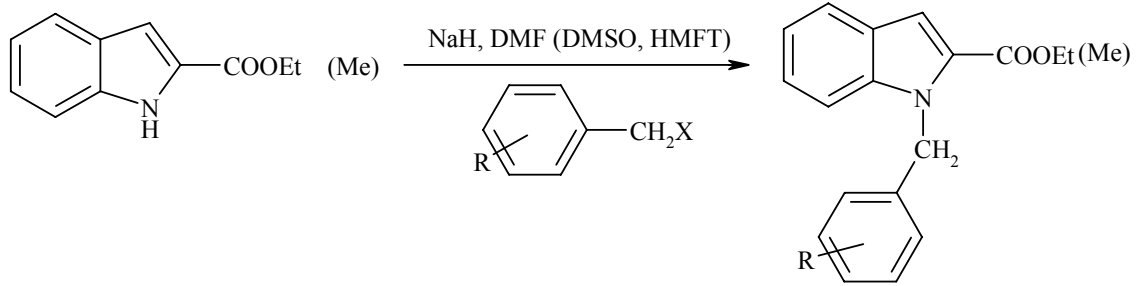
İndol-2 ve İndol-3 karboksilik asitlerin 1 no'lu konumundan yapılan süstitüsyonları dört grupta değerlendirmek mümkündür.

- 1) N-konumundan N-benzil ve N-süstitüe benzil süstitüsyonları
- 2) N-konumundan N-fenil ve N-süstitüe fenil süstitüsyonları
- 3) N-konumundan N-benzoil ve N-süstitüe benzoil süstitüsyonları
- 4) N-konumundan diğer süstitüsyonlar

## 1) N-konumundan N-benzil ve N-sübstitüe benzil süstitüsyonları ;

### a) İndol Azotunun Direkt Süstitüsyonu :

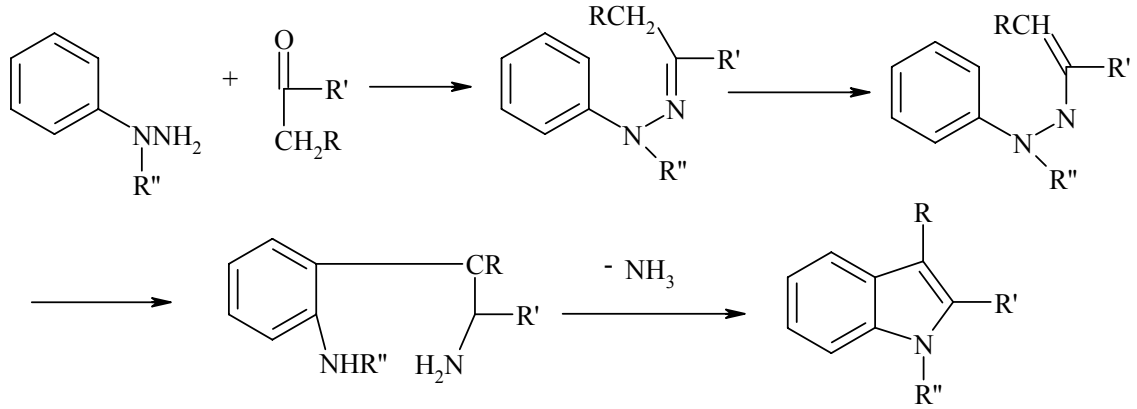
İndol-2 ve İndol-3 karboksilik asit etil veya metil esteri direkt olarak N,N-Dimetil Formamid (DMF), Hekzametilfosfortriamid (HMFT) veya Dimetil Sülfoksit (DMSO)'li ortamda sodyum hidrürle (NaH) muamele edildikten sonra, ortama benzil halojenür veya süstitüe benzil halojenür ilave edilmiş ve benzil grubu indol azotuna bağlanmıştır (Bryan Reen, G. W. ve ark., 1982; Hlasta, D. J. ve ark., 1987; Unangst, P. C. ve ark., 1989). Bu reaksiyonlar genel olarak şema 1.4' de gösterildiği gibi yürütülmüştür.



Şema 1.4. N-benzil indol-2-karboksilik asit sentezi.

### b) Fischer-İndol Kondensasyonu :

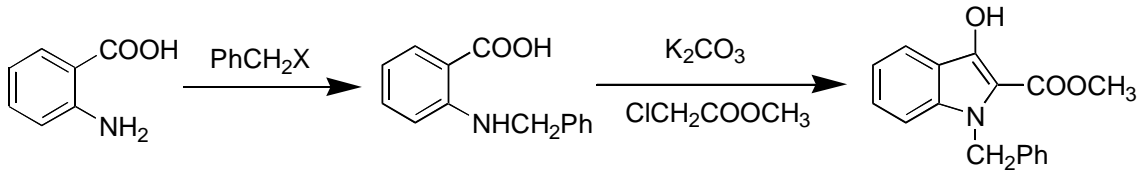
İlk kez Fischer, E. ve Hess, O. tarafından 1884 yılında uygulanan ve fenilhidrazinlerin keto asitlerle muamelesiyle oluşturulan hidrazonların kondensasyonu ile, N-sübstitüe indol-2 ve indol-3 karboksilik asitlerin sentezi yürütülmüştür (Fischer, E. ve ark., 1884). Daha sonraki yıllarda çeşitli N-sübstitüe indol-2 ve 3-karboksilik asitlerin sentezleri aynı yöntemle gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar ketonfenilhidrazonların derişik HCl, kuru HCl gazı, polifosforik asit ve ZnCl<sub>2</sub>' lü ortamda, yüksek kaynama noktalı solvanlar kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Fischer-indol kondensasyonu ile hem benzil hem de süstitüe benzil süstitüsyonları yapılmıştır (Neber, P. W. ve ark., 1929; Shen, T. Y. ve ark., 1966; Ishii, H. ve ark., 1989; Ishii, H. ve ark., 1991) Şema 1.5.'te Fischer-indol kondensasyonunun genel reaksiyon şeması yer almaktadır.



Şema 1.5. Fischer indol kondensasyon reaksiyonu.

c) Claisen Tipi Siklizasyonla N-Benzil ve Sübstitüe Benzil Sübstitüsyonu :

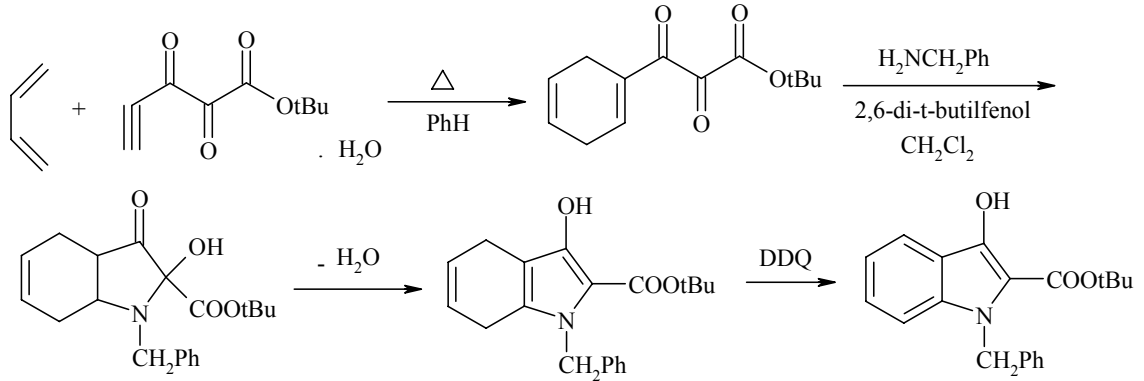
3-Hidroksi N-benzil indol-2-karboksilik asit metil esterinin sentezi için, Claisen tipi siklizasyon kullanılarak, N-benzil ve N-sübstitüe benzil sübstitüsyonu sağlanmıştır (Unangst, P. C. ve ark., 1979), (Şema 1.6.). o-Amino benzoik asidin amin grubu üzerinden benzil ve sübstitüe benzil sübstitüsyonu gerçekleştirildikten sonra,  $K_2CO_3$  ve kloroasetonla siklizasyon yapılmaktadır.



Şema 1.6. Claisen tipi siklizasyon

d) Diels-Alder Reaksiyonu ile N-Benzil Sübstitüsyonu :

Wasserman ve Blum tarafından uygulanan Diels Alder reaksiyonu ile, N-benzil-3-hidroksi indol-2-karboksilik asit t-butil esteri sentezlenmiştir. Şema 1.7.' de bu reaksiyonun mekanizması yer almaktadır (Wasserman, H. H. ve ark., 1994).

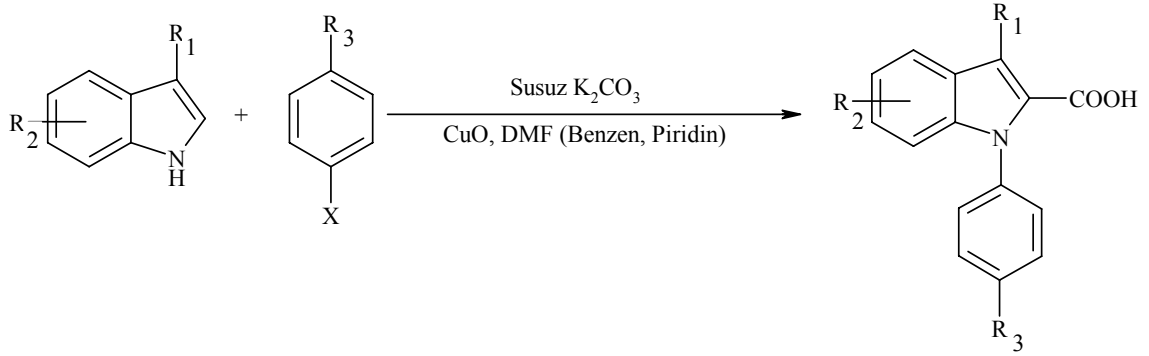


Şema 1.7. Diels-Alder reaksiyonu.

## 2) N-Fenil ve N-süstitüe Fenil süstitüsyonları ;

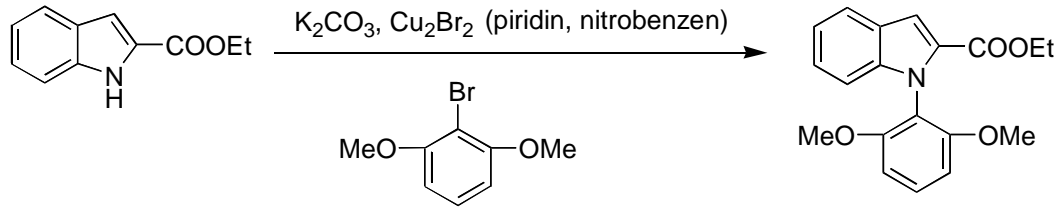
N-Fenil ve N-süstitüe fenil indol 2 ve 3 karboksilik asitlerin sentezi, direkt arilasyon ile gerçekleştirilmektedir. İlk kez Ullmann tarafından beş üyeli NH grubu içeren heteroaromatik bileşiklerle aril halojenürler arasında, bakır katalizörlüğünde gerçekleştirilen bu reaksiyonlara, Ullmann Kondensasyonu adı verilmiştir (Khan, M. A. ve ark., 1970). Bu kondensasyon daha sonraları çeşitli araştırmacı grupları tarafından nitrobenzen veya piridin içerisinde, çeşitli N-aril heteroaromatik bileşiklerin sentezi için kullanılmıştır (Nilsson, M., 1966).

N-Fenil indol 2 ve 3 karboksilik asit ve etil esteri için de farklı araştırmacılar tarafından Ullmann kondensasyonu uygulanmıştır. Bu reaksiyonlar, susuz  $K_2CO_3$ ,  $Cu(I)Br$ ,  $KOH$ ,  $CuO$ , susuz  $CH_3COOCu$  katalizörlüğünde, arilhalojenürlerle indol-2 ve 3-karboksilik asitlerin, DMF, benzen, piridin, ve nitrobenzen gibi solvanlar içerisinde ısıtılmasıyla gerçekleşmektedir (Şema 1.8.) (Inaba, S. ve ark., 1976; Unangst, P. C. ve ark., 1984; Curtze, J. ve ark., 1993).



**Şema 1.8.** Ullmann kondensasyonu ile N-fenil indol sentezi.

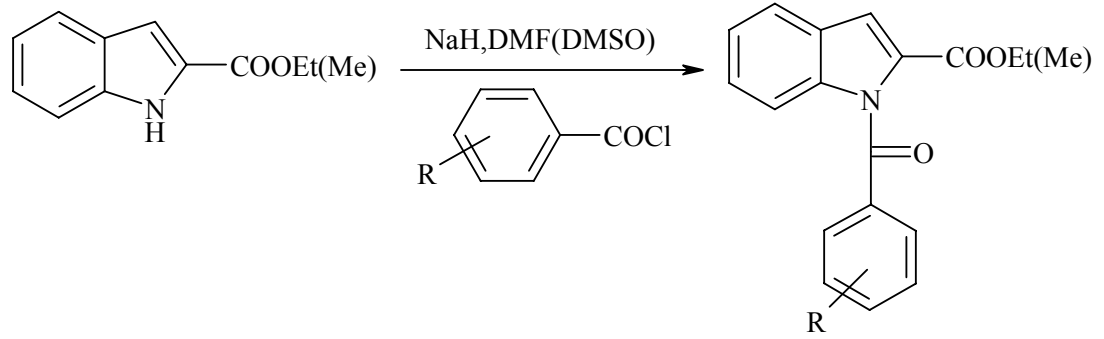
Direkt arilasyon yapılan bir diğer kondensasyon İshii ve arkadaşları tarafından uygulanan Ullmann-Goldberg reaksiyonudur. Bu reaksiyonda Cu(I)Br yerine Cu(II)Br kullanılmıştır. Araştırmacılar etil-indol-2-karboksilat ile 2,6-dimetoksi bromo benzeni, susuz  $K_2CO_3$ +Cu<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> karışımını piridin veya nitrobenzen varlığında reaksiyona sokarak etil-1-(2,6-dimetoksifenil) indol-2-karboksilat'ı sentezlemişlerdir (Şema 1.9.). (Ishii, H. ve ark., 1990).



**Şema 1.9.** Ullmann-Goldberg reaksiyonu ile N-fenil türevlerinin sentezi.

### 3) N-konumundan N-benzoil ve N-sübstitüe benzoil sübtütüyonları ;

İndol-2 ve İndol-3 karboksilik asit etil veya metil esteri direkt olarak DMF veya DMSO'li ortamda NaH muamele edildikten sonra, ortama benzoil klorür veya sübtütüe benzoil klorür ilave edilmiş ve benzoil grubu indol azotuna bağlanmıştır (Shen, T. Y. ve ark., 1977; Kalgutkar, A. S. ve ark, 2000). Bu reaksiyonlar genel olarak şema 1.10.'de gösterildiği gibi yürütülmüştür.



Şema 1.10. N-benzoil indol-2-karboksilik asit sentezi.

### 3) N-konumundan Yapılan Diğer Süstitüsyonlar ;

İndol-2-karboksilik asitlerin N-benzil ve N-süstitüe benzil süstitüsyonlarından başka ve halojenler (Fuerstner, A. ve ark., 1993), alkil (Domschke, G., 1968; Lang, G. ve ark., 1992), sikloalkil (Domschke, G. 1968), heteroalkil (Matsui, H. ve ark., 1993; Bhagwat, S. S. ve ark., 1994), aminoalkil (Rajur, S. B. ve ark., 1990), alkilsikloalkil, arilbenzoil (Yamamoto, H. ve ark., 1972; Shafiee, A. ve ark., 1981; Boger, D. L. ve ark., 1995), süstitüe fenilsülfonil (Yokoyama, Y. ve ark., 1990; Hinibo, S. ve ark., 1992), alkilnaftil sülfonil (Wagnon, J. ve ark., 1992), açıl (Tsuyoshi, N. ve ark., 1984) ve arilalkenil (Rokach, J. ve ark., 1973) gibi çok çeşitli gruplar ile süstitüsyonları yapılmıştır.

#### 1.6.2. İndol- 2 ve 3- Karboksamid Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

N-süstitüe indol-2 ve indol-3 karboksilik asidin karboksil grubu üzerinden yapılan ve tezin amacına yönelik olan türevlerin sentezinin özellikle iki grupta incelenmesi uygun görülmüştür:

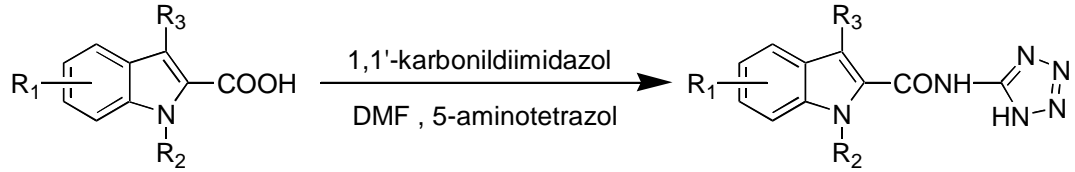
- 1-Amid türevlerinin sentezi,
- 2-Ester türevlerinin sentezi.

N-sübstitüe indol-2 ve indol-3 karboksilik asitlerin amid ve ester türevlerinin sentezleri incelendiğinde literatürlerde üç ayrı yõteme rastlanmaktadır.

- 1,1'-Karbonildiimidazol reaktifi kullanılarak yürütölen sentezler,
- Asit klorürlerden hareketle yürütölen sentezler,
- N,N'-Disikloheksilkarbodiimid reaktifi kullanılarak yürütölen sentezler.

a) 1,1'-Karbonildiimidazol Reaktifi Kullanılarak Yürütölen Sentezler :

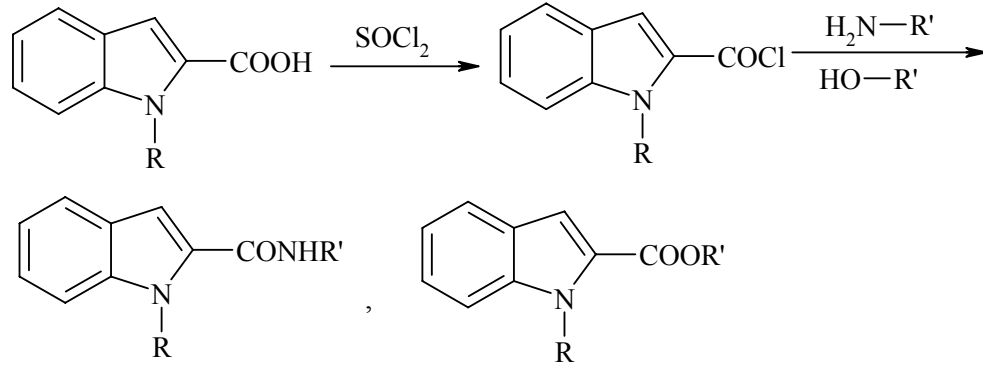
Conner ve Unangst tarafından N-benzil ve N-sübstitüe benzil indol-2 ve indol-3 karboksilik asitler, N,N-Dimetil Formamid (DMF) içerisinde, 1,1'-karbonildiimidazol katalizörlüğünde, 5-aminotetrazol ile reaksiyona sokularak amidleri hazırlanmıştır (Conner, D. T. ve ark., 1986; Unangst, P. C. ve ark., 1989). (Şema 1.11.). Aynı yöntem kullanılarak diğör bazı amidlerin de hazırlanması gerçekleştirilmiştir (Monge Vega, A. ve ark., 1976; Curtze, J. ve ark., 1993).



Şema 1.11. 1,1'-karbonildiimidazol yöntemi ile amid sentezi.

b) Asit Klorürlerden Hareketle Yürütölen Sentezler :

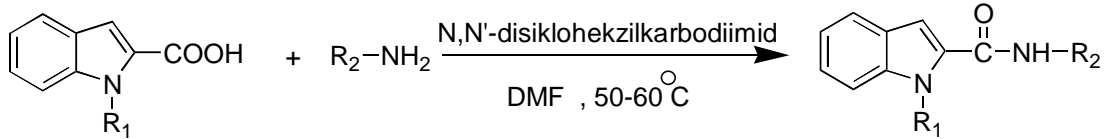
Bu amaçla klasik kitaplarda rastlanılan yöntem kullanılmaktadır. N-sübstitüe indol-2 ve indol-3 karboksilik asidin açil klorürü hazırlandıktan sonra, bazik ortamda amin veya alkollerin reaksiyonuyla istenen ürünler elde edilmektedir (Elkin, S. ve ark., 1956; Hirohashi, T. ve ark., 1971; Fauran, C. ve ark., 1975; Ohlendorf, H. W. ve ark., 1983; Uhlendorf, J. ve ark., 1988; Nesterova, I., 1993). (Şema 1.12.).



Şema 1.12. Asit klorürlerden hareketle amid ve ester sentezi.

c) N,N'-Disikloheksilkarbodiimid Reaktifi Kullanılarak Yürütülen Sentezler :

Bu yöntemde, serbest karboksil grubu taşıyan bileşik, N,N-Dimetilformamid (DMF) içinde çözüldükten sonra, N,N'-Disikloheksilkarbodiimid ile 50-60 °C'de, 1 saat muamele edilmekte ve daha sonra ortama amin veya alkol ilave edilerek, amid veya esterleri hazırlanmaktadır (Furniss, B. S. ve ark.,1989; Shanbhag, V. R. ve ark., 1992) (Şema 1.13.).

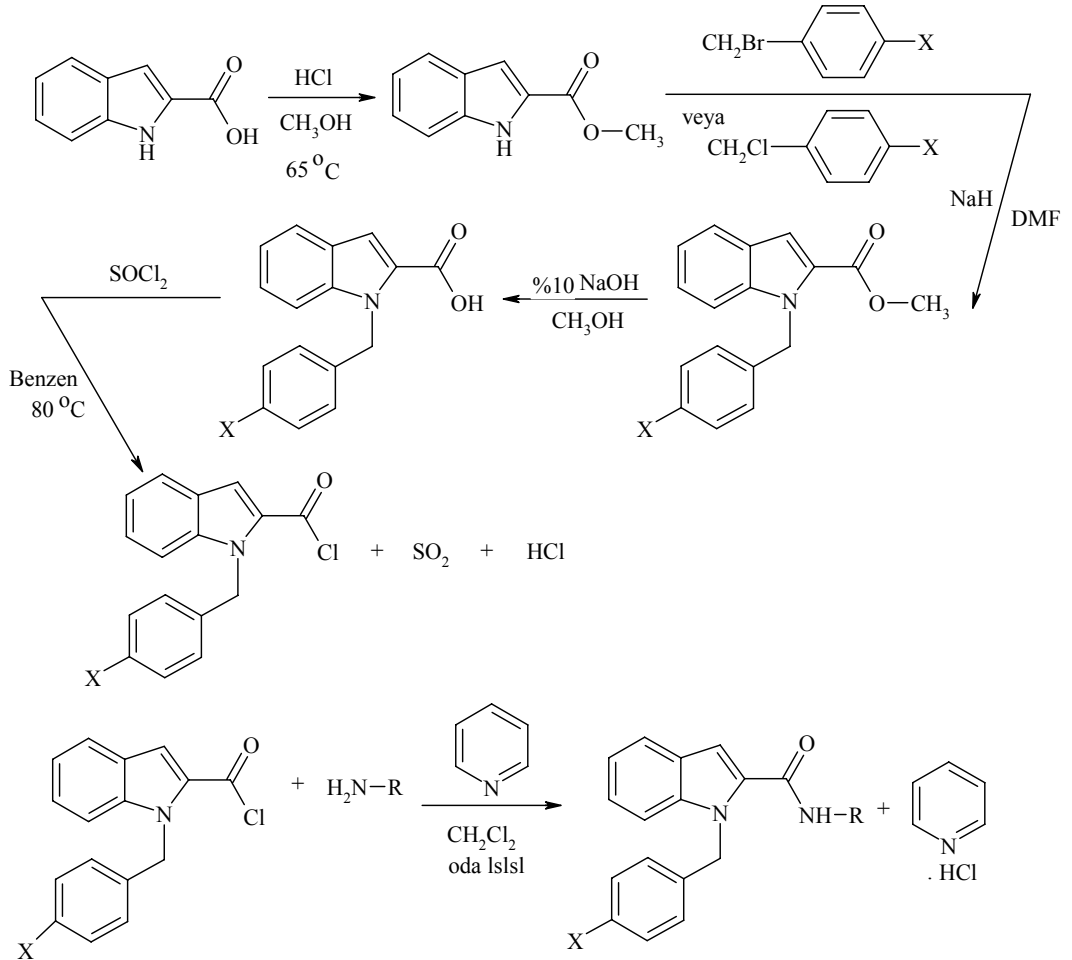


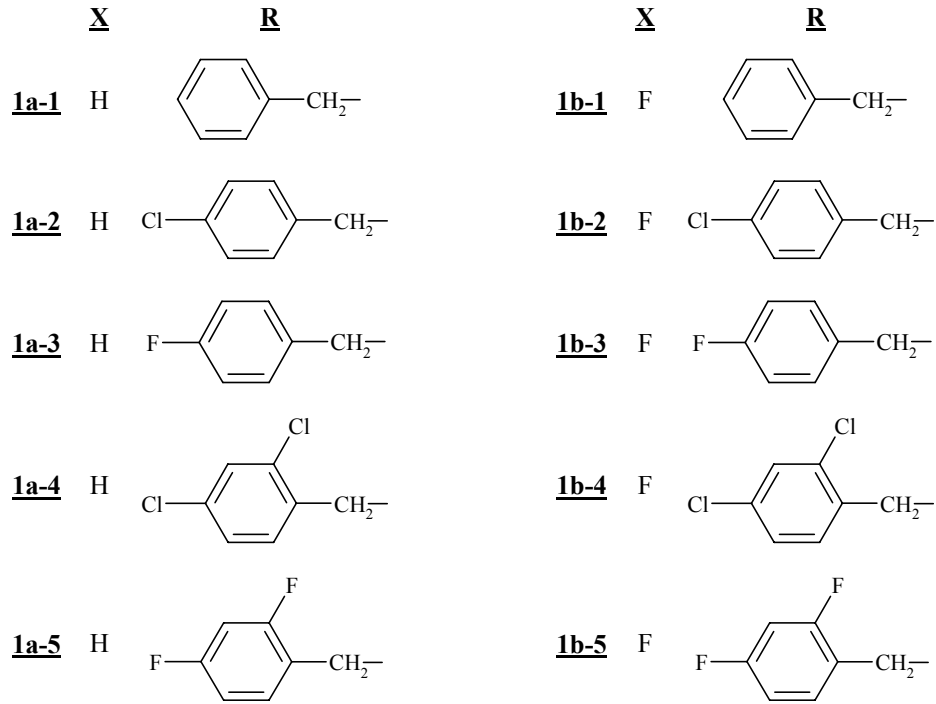
Şema 1.13. N,N'-Disikloheksilkarbodiimid yöntemi ile amid sentezi.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

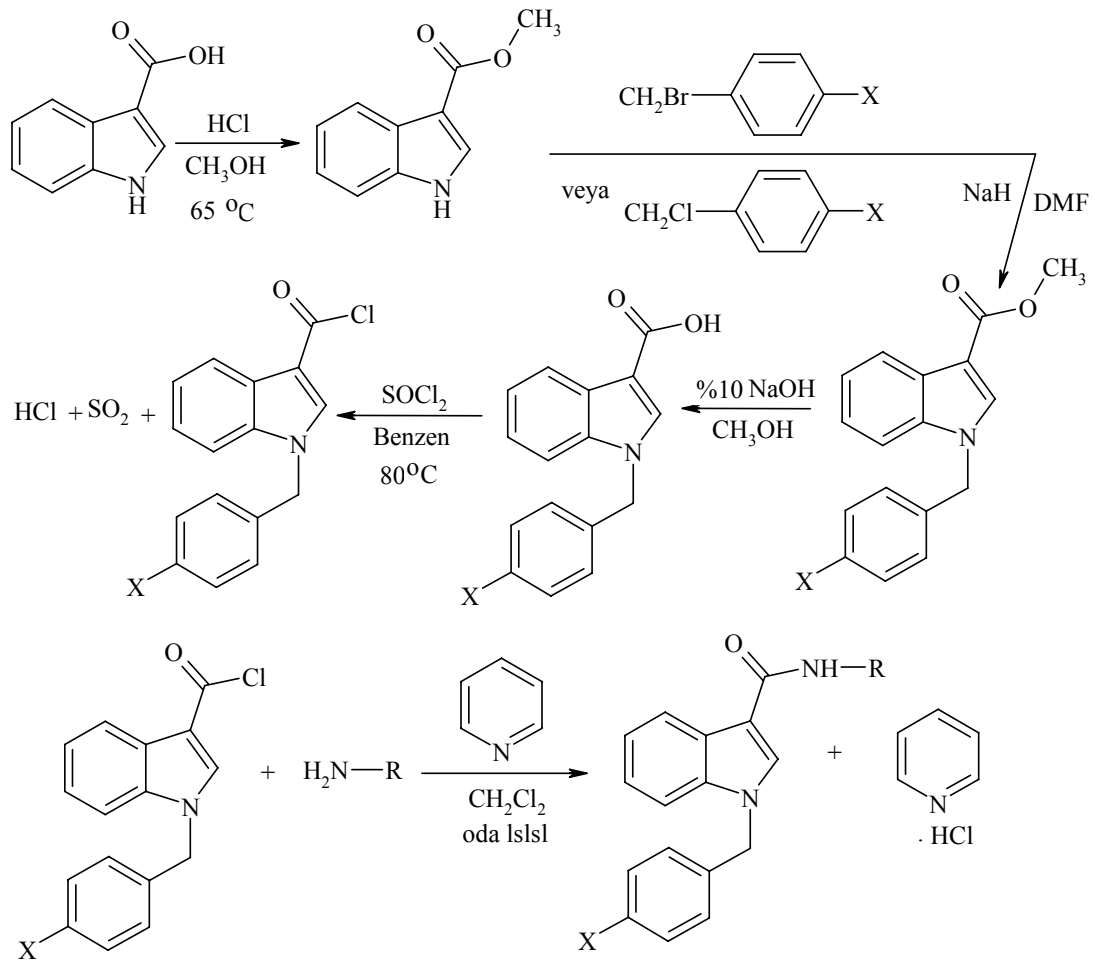
### 2.1. N-Substitüe İndol-2 ve 3-Karboksamid Türevlerinin Sentezi

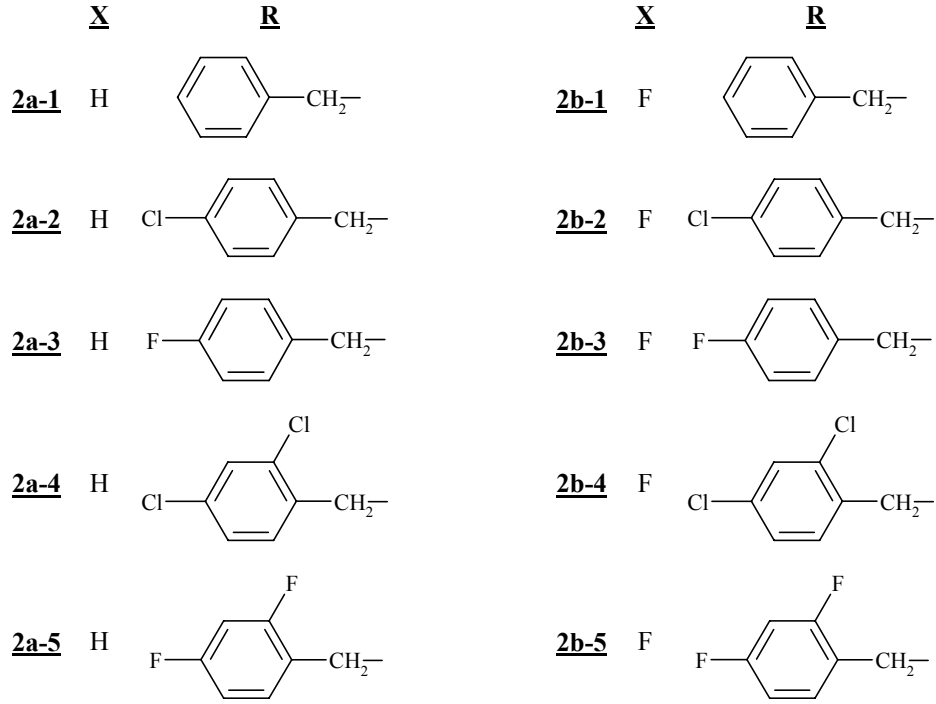
Tasarlanan N-sübstitüe indol-2 ve 3-karboksamid türevlerine ulaşabilmek için başlangıç maddesi olarak indol-2 ve 3-karboksilik asitler kullanıldı. Birinci basamakta bu bileşiklerin %10 HCl gazı geçirilmiş metanol içerisinde metil esterleri hazırlandı. İndol azotuna benzil ve p-Floro benzil gruplarının süstitüsüonu, metil indol-2 ve 3-karboksilatın DMF içerisinde, NaH ve benzil bromür veya p-Floro benzil klorürün reaksiyonu ile gerçekleştirildi. Ester grubunun alkali hidrolizinden sonra, karboksilik asit klorürleri hazırlanarak benzil amin, p-Kloro ve p-Floro benzil amin, 2,4-Dikloro ve 2,4-Difloro benzil amin bileşikleri ile amid türevleri elde edildi (Murakami, Y. ve ark. 1984; Ho, C. Y. ve ark., 1986; Olgen, S. ve ark., 2002) (Şema 2.1 ve şema 2.2).





**Şema2.1** 1a-1, 1a-2, 1a-3, 1a-4, 1a-5, 1b-1, 1b-2, 1b-3, 1b-4, 1b-5 bileşiklerinin deneysel elde edilmiş yöntemi.





**Şema 2.2** 2a-1, 2a-2, 2a-3, 2a-4, 2a-5, 2b-1, 2b-2, 2b-3, 2b-4, 2b-5 bileşiklerinin deneysel elde edilmiş yöntemi.

## 2.2. Materyal ve Yöntem

### 2.2.1. Sentezlenen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Kullanılan Yöntemler

#### 2.2.1.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonu izlemek, elde edilen bileşiklerin saflık kontrolünü yapmak ve  $R_f$  değerlerini saptamak amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Bu amaçla Kieselgel-60 GF<sub>254</sub> (Merck) kaplı alüminyum plaklar kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından yararlanılmıştır. Kolon kromatografisi için silicagel 60, 0.040-0.060 mm (230-400 mesh) (Merck) kullanılmıştır.

İTK uygulamalarında aşağıda verilen çözücü sistemleri kullanılmıştır:

Solvan sistemi 1: n-Hekzan : Etil asetat : Asetik asit (7:3:3 damla)

Solvan sistemi 2: n-Hekzan : Etil asetat (8:2)

Solvan sistemi 3: n-Hekzan : Etil asetat (7:3)

Solvan sistemi 4: Diklorometan

**Tablo 2.1.** Sentezlenen bileşiklerin  $R_f$  değerleri

Bileşik	1a-1	1a-2	1a-3	1a-4	1a-5	1b-1	1b-2	1b-3	1b-4	1b-5
$R_f^{1*}$	0,72	0,60	0,67	0,66	0,61	0,61	0,47	0,48	0,58	0,59
$R_f^{2*}$	0,71	0,75	0,81	0,80	0,72	0,78	0,79	0,75	0,85	0,81
Bileşik	2a-1	2a-2	2a-3	2a-4	2a-5	2b-1	2b-2	2b-3	2b-4	2b-5
$R_f^{1*}$	0,25	0,24	0,22	0,38	0,32	0,18	0,19	0,16	0,29	0,26
$R_f^{2*}$	0,16	0,20	0,18	0,28	0,25	0,19	0,22	0,16	0,32	0,28

\*  $R_f^1$ (n-Hekzan:Etil asetat (7:3);  $R_f^2$  (Diklorometan)

### 2.2.1.2. Erime Noktası Tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Elektrotermal 9100 cihazı ile yapılmıştır ve Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.** Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları.

Bileşik	E.N. (°C)	Bileşik	E.N. (°C)	Bileşik	E.N. (°C)	Bileşik	E.N. (°C)
1a-1	143-145	1b-1	135-137	2a-1	175-178	2b-1	205-207
1a-2	174-178	1b-2	161-164	2a-2	230-233	2b-2	200-202
1a-3	160-163	1b-3	142-145	2a-3	201-204	2b-3	191-192
1a-4	166-167	1b-4	157-159	2a-4	162-164	2b-4	139-142
1a-5	163-168	1b-5	127-129	2a-5	188-189	2b-5	177-180

### 2.2.1.3. Elementel Analiz \*

Elementel analizler Leco CHNS 932 cihazı ile yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz sonuçları Tablo 2.3’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.3.** Sentezlenen bileşiklerin elementel analiz sonuçları.

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonuçları (%C, H, N)	Bulunan Elementel Analiz Sonuçları (%C, H, N)
1a-1	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	C 80,72; H 5,95; N 8,19 (0,1 H <sub>2</sub> O)	C 80,71; H 5,80; N 8,21
1a-2	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> ClO	C 73,69; H 5,11; N 7,47	C 73,28; H 5,07; N 7,50
1a-3	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> FO	C 77,08; H 5,34; N 7,82	C 77,02; H 5,21; N 7,75
1a-4	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> O	C 67,49; H 4,43; N 6,84	C 67,46; H 4,55; N 6,76
1a-5	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> F <sub>2</sub> O	C 73,39; H 4,82; N 7,44	C 73,13; H 4,77; N 7,39
1b-1	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> FO	C 77,08; H 5,34; N 7,82	C 76,70; H 5,46; N 7,62
1b-2	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> FCIO	C 70,32; H 4,62; N 7,13	C 70,07; H 4,61; N 7,13
1b-3	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> F <sub>2</sub> O	C 71,68; H 4,97; N 7,27 (0,5 H <sub>2</sub> O)	C 71,47; H 4,87; N 7,32
1b-4	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> FCl <sub>2</sub> O	C 64,38; H 4,04; N 6,53 (0,1 H <sub>2</sub> O)	C 64,20; H 4,05; N 6,53
1b-5	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> F <sub>3</sub> O	C 70,04; H 4,34; N 7,10;	C 69,90; H 4,61; N 6,86
2a-1	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	C 80,72; H 5,95; N 8,19 (0,1 H <sub>2</sub> O)	C 80,52; H 5,77; N 8,15
2a-2	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> ClO	C 73,69; H 5,11; N 7,47	C 73,44; H 4,99; N 7,52
2a-3	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> FO	C 77,08; H 5,34; N 7,82	C 76,82; H 5,25; N 7,78
2a-4	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> O	C 67,49; H 4,43; N 6,84	C 67,11; H 4,34; N 6,89
2a-5	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> F <sub>2</sub> O	C 73,39; H 4,82; N 7,44	C 73,52; H 4,71; N 7,50
2b-1	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> FO	C 77,08; H 5,34; N 7,82	C 76,68; H 5,24; N 7,77
2b-2	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> FCIO	C 70,32; H 4,62; N 7,13	C 69,97; H 4,58; N 7,11
2b-3	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> F <sub>2</sub> O	C 72,70; H 4,88; N 7,37 (0,2 H <sub>2</sub> O)	C 72,57; H 4,71; N 7,35
2b-4	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> FCl <sub>2</sub> O	C 64,65; H 4,01; N 6,56	C 64,96; H 4,42; N 6,32
2b-5	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> F <sub>3</sub> O	C 70,04; H 4,34; N 7,10	C 69,87; H 4,44; N 7,08

## 2.2.1.4. Spektral Analizler

### 2.2.1.4.1. IR spektrumları \*

Bileşiklerin IR analizleri Jasco FT/IR-420 Spektrofotometresinde KBr (Merck) diski hazırlanarak yapılmıştır. Hazırlanan türevlerin temel fonksiyonel grubu olan amid grubuna ait gerilim ve eğilim bantları gözlenmiştir. IR analiz sonuçları Tablo 2.4’de gösterilmiştir..

**Tablo 2.4.** Sentezlenen bileşiklerin IR Spektroskopisi’nde verdiği bantlar.

Bileşik	IR Spektrumu (KBr) cm <sup>-1</sup>			
	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
1a-1	1638,23	1549,52	1451,17	3287,07
1a-2	1641,13	1541,81	1450,21	3295,75
1a-3	1640,16	1538,92	1450,21	3305,39
1a-4	1643,05	1542,77	1451,17	3267,79
1a-5	1641,13	1536,99	1450,21	3314,07
1b-1	1637,27	1546,63	1452,14	3292,86
1b-2	1635,34	1541,81	1450,21	3298,14
1b-3	1639,20	1550,49	1452,14	3298,14
1b-4	1638,23	1541,81	1450,21	3283,21
1b-5	1637,27	1544,70	1451,17	3289,00
2a-1	1616,06	1537,95	1465,63	3343,96
2a-2	1617,98	1538,92	1466,60	3332,39
2a-3	1619,91	1539,88	1465,63	3343,96
2a-4	1628,95	1537,95	1467,56	3335,28
2a-5	1625,70	1539,88	1466,60	3335,28
2b-1	1613,16	1540,85	1465,63	3343,96
2b-2	1620,88	1536,99	1464,67	3372,89
2b-3	1617,98	1540,85	1464,67	3351,68
2b-4	1616,06	1540,85	1463,71	3305,39
2b-5	1624,73	1540,85	1466,60	3347,82

### 2.2.1.4.2. <sup>1</sup>H NMR Spektrumları \*

<sup>1</sup>H NMR analizleri, Varian Mercury 400 NMR spektrometresinde gerçekleştirilmiştir. Türevlerin bir kısmı *d*<sub>6</sub>-DMSO (%1 TMS), bir kısmı CDCl<sub>3</sub> (%1 TMS) içinde çözülerek spektrumları alınmıştır. Sentezlenen bileşiklerin NMR sonuçları Tablo 2.5’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.5.** Sentezlenen bileşiklerin NMR sonuçları.

Bileşik	Çözücü	NMR Spektrumu			
		-NH- CH <sub>2</sub> - Ph	-CH <sub>2</sub> - Ph	-NH- CH <sub>2</sub> - Ph	Aromatik protonlar
<b>1a-1</b>	CDCl <sub>3</sub>	4,598 (d, 2H, J=6)	5,860 (s, 2H)	6,424 (t, 1H)	<b>a</b> -6,916 (s, 1H,); <b>2, 6</b> - 7,086 (d, 2H, J=8,4), <b>4</b> -7,145 (t, 1H, J=15,2); <b>diğer aromatik protonlar</b> -7,201-7,344 (m, 9H); <b>d</b> -7,376 (d, 1H, J=8,4); <b>e</b> -7,641 (d, 1H, J=7,6)
<b>1a-2</b>	CDCl <sub>3</sub>	4,557 (d, 2H, J=6,4)	5,848 (s, 2H)	6,427 (t, 1H)	<b>a</b> -6,925 (s, 1H); <b>2, 6</b> -7,060 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =7,2; J <sub>m1</sub> =1,6; J <sub>m2</sub> =2,4); <b>diğer aromatik protonlar</b> -7,137-7,305 (m, 9H); <b>d</b> -7,386 (d, 1H, J=8,8); <b>e</b> -7,651 (d, 1H, J=7,6)
<b>1a-3</b>	CDCl <sub>3</sub>	4,557 (d, 2H, J=6)	5,853 (s, 2H)	6,416 (t, 1H)	<b>a</b> -6,920 (s, 1H); <b>3'</b> , <b>5'</b> -6,991 (t, 2H, J=17,2); <b>2, 6</b> -7,066 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =7,4; J <sub>m1</sub> =1,6; J <sub>m2</sub> =2,0); <b>diğer aromatik protonlar</b> -7,134-7,302 (7H, m); <b>d</b> -7,384 (d, 1H, J=8,8); <b>e</b> -7,647 (d, 1H, J=7,6)
<b>1a-4</b>	CDCl <sub>3</sub>	4,623 (d, 2H, J=6)	5,812 (s, 2H)	6,571 (t, 1H)	<b>a</b> -6,945 (s, 1H); <b>2, 6</b> -7,029 (dd, J <sub>o</sub> =6,8; J <sub>m1</sub> =1,6; J <sub>m2</sub> =2,4); <b>diğer aromatik protonlar</b> -7,138-7,298 (m, 7H); <b>d</b> -7,374 (d, 1H, J=9,2); <b>3'</b> -7,390 (s, 1H); <b>e</b> -7,659 (d, 1H, J=8,0)

**Tablo2.5.** in devamı.

<b>1a-5</b>	CDCl <sub>3</sub>	4,590 (d, 2H, J=6)	5,822 (s, 2H)	6,490 (t, 1H)	<b>3', 5'-6,78-6,841</b> (m, 2H); <b>a-6,928</b> (s,1H); <b>2, 6-7,047</b> (d, 2H, J <sub>o</sub> =8); <b>diğer aromatik protonlar-7,134-7,295</b> (m, 6H); <b>d-7,370</b> (d, 1H, J=8); <b>e-7,651</b> (d, 1H, J=7,6)
<b>1b-1</b>	CDCl <sub>3</sub>	4,602 (d, 2H, J=6)	5,807 (s, 2H)	6,449 (t, 1H)	<b>a-6,920</b> (s, 1H); <b>3, 5-6,920</b> (t, 2H, J=17,2); <b>2, 6-7,083</b> (dd, 2H, J <sub>o</sub> =8,2; J <sub>m1</sub> =5,6; J <sub>m2</sub> =5,2); <b>4'-7,160</b> (t, 1H, J=14,8); <b>diğer aromatik protonlar-7,254-7,343</b> (m, 6H); <b>d-7,369</b> (d, 1H, J=8,4); <b>e-7,646</b> (d, 1H, J=7,6)
<b>1b-2</b>	CDCl <sub>3</sub>	4,557 (d, 2H, J=6,4)	5,791 (s, 2H)	6,461 (t, 1H)	<b>3, 5-6,919</b> (t, 2H, J=17,2); <b>a-6,927</b> (s, 1H); <b>2, 6-7,063</b> (dd, 2H, J <sub>o</sub> =8,6; J <sub>m1</sub> =5,2; J <sub>m2</sub> =5,6); <b>diğer aromatik protonlar-7,145-7,316</b> (m, 6H); <b>d-7,370</b> (d, 1H, J=8,4); <b>e-7,649</b> (d, 1H, J=8,0)
<b>1b-3</b>	CDCl <sub>3</sub>	4,563 (d, 2H, J=6)	5,799 (s, 2H)	6,429 (t, 1H)	<b>a-6,921</b> (s, 1H); <b>3, 5-6,921</b> (t, 2H, J=17,2); <b>3', 5'-7,013</b> (t, 2H, J=17,2); <b>2, 6-7,07</b> (dd, 2H, J <sub>o</sub> =8,4; J <sub>m1</sub> =4,8; J <sub>m2</sub> =5,6); <b>c-7,162</b> (t, 1H, J=16,0); <b>2', 6'-7,222</b> (dd, 2H, J <sub>o</sub> =8,4; J <sub>m1</sub> =5,6; J <sub>m2</sub> =5,6); <b>b-7,294</b> (t, 1H, J=16,0); <b>d-7,368</b> (d, 1H, J=8,4); <b>e-7,648</b> (d, 1H, J=8,0)
<b>1b-4</b>	CDCl <sub>3</sub>	4,620 (d, 2H, J=6,4)	5,755 (s, 2H)	6,610 (t, 1H)	<b>3, 5-6,894</b> (t, 2H, J=17,6); <b>a-6,945</b> (s, 1H); <b>2, 6-7,031</b> (dd, 2H, J <sub>o</sub> =8,8; J <sub>m1</sub> =4,8; J <sub>m2</sub> =5,6); <b>b, c, 5'-7,146-7,275</b> (m 3H); <b>2', 6'-7,313</b> (dd, 2H, J <sub>o</sub> =6,2; J <sub>p1</sub> =1,2; J <sub>p2</sub> =1,2); <b>d-7,357</b> (d, 1H, J=8,4); <b>3'-7,398</b> (d, 1H, J <sub>m</sub> =2,0); <b>e-7,658</b> (d, 1H, J=8,0)
<b>1b-5</b>	CDCl <sub>3</sub>	4,592 (d, 2H, J=6)	5,766 (s, 2H)	6,507 (t, 1H)	<b>3', 5'-6,825</b> (t, 2H, J=16,8); <b>3, 5-6,895</b> (t, 2H, J=17,6); <b>a-6,927</b> (s, 1H); <b>2, 6-7,046</b> (dd, 2H, J <sub>o</sub> =8,6; J <sub>m1</sub> =5,6; J <sub>m2</sub> =5,2); <b>c-7,160</b> (t, 1H, J=15,6); <b>b, 6'-7, 239-7,307</b> (m, 2H); <b>d-7,354</b> (d, 1H, J=8,0); <b>e-7,650</b> (d, 1H, J=8,0)
<b>2a-1</b>	CDCl <sub>3</sub>	4,701 (d, 2H, J=5,2)	5,313 (s, 2H)	6,230 (t, 1H)	<b>2, 6-7,138</b> (d, 2H, J=6,6); <b>diğer aromatik protonlar- 7,224-7,373</b> (m, 10H); <b>d-7,401</b> (d, 1H, J=6,8); <b>a-7,725</b> (s, 1H); <b>e-7,97</b> (d, 1H, J=9,6)
<b>2a-2</b>	<i>d6</i> - DMSO	4,450 (d, 2H, 5,6)	5,466 (s, 2H)	8,526 (t, 1H)	<b>Diğer aromatik protonlar-7,115-7,423</b> (m, 11H); <b>d-7,529</b> (d, 1H, J=7,2); <b>a-8,165</b> (s, 1H), <b>e-8,172</b> (d, 1H, J=5,2)

**Tablo 2.5.** in devamı.

<b>2a-3</b>	<i>d6</i> -DMSO	4,448 (d, 2H, J=6)	5,463 (s, 2H)	8,505 (t, 1H)	<b>Diğer aromatik protonlar</b> -7,115-7,354 (m, 9H); <b>2', 6'</b> -7,381 (dd, 2H, $J_o=9,0$ ; $J_{m1}=6,0$ ; $J_{m2}=5,6$ ); <b>d</b> -7,533 (d, 1H, $J=7,2$ ); <b>a</b> -8,167 (s, 1H); <b>e</b> -8,177 (d, 1H, $J=7,6$ )
<b>2a-4</b>	CDCl <sub>3</sub>	4,717 (d, 2H, J=6,4)	5,311 (s, 2H)	6,457 (t, 1H)	<b>2, 6</b> -7,130 (dd, 2H, $J_o=7,2$ ; $J_{m1}=1,6$ ; $J_{m2}=2,4$ ); <b>diğer aromatik protonlar</b> -7,200-7,343 (m, 7H); <b>3'</b> -7,392 (d, 1H, $J_m=1,6$ ); <b>d</b> -7,455 (d, 1H, $J=8,8$ ); <b>a</b> -7,733 (s, 1H); <b>e</b> -7,956 (d, 1H, $J=9,2$ )
<b>2a-5</b>	CDCl <sub>3</sub>	4,683 (d, 2H, J=6,4)	5,311 (s, 2H)	6,323 (t, 1H)	<b>3', 5'</b> -6,78-6,868 (m, 2H); <b>2, 6</b> -7,129 (dd, 2H, $J_o=7,6$ ; $J_{m1}=1,6$ ; $J_{m2}=2,4$ ); <b>diğer aromatik protonlar</b> -7,219-7,341 (m, 6H); <b>d</b> -7,476 (d, 1H, $J=8,4$ ); <b>a</b> -7,717 (s, 1H); <b>e</b> -7,956 (d, 1H, $J=8,8$ )
<b>2b-1</b>	CDCl <sub>3</sub>	4,706 (d, 2H, J=5,6)	5,289 (s, 2H)	6,228 (t, 1H)	<b>3, 5</b> -6,988 (t, 2H, $J=17,6$ ); <b>2, 6</b> -7,117 (dd, 2H, $J_o=9,0$ ; $J_{m1}=4,8$ ; $J_{m2}=5,6$ ); <b>diğer aromatik protonlar</b> -7,233-7,379 (m, 7H); <b>d</b> -7,407 (d, 1H, $J=8,8$ ); <b>a</b> -7,717 (s, 1H); <b>e</b> -7,96 (d, 1H, $J=8,8$ )
<b>2b-2</b>	<i>d6</i> -DMSO	4,449 (d, 2H, J=6)	5,459 (s, 2H)	8,525 (t, 1H)	<b>2', 6', 3', 5'</b> -7,122-7,207 (m, 4H); <b>3, 5, b, c</b> -7,333-7,403 (m, 4H); <b>2, 6</b> -7,316 (dd, 2H, $J_o=8,4$ ; $J_{m1}=5,6$ ; $J_{m2}=5,6$ ); <b>d</b> -7,553 (d, 1H, $J=8,4$ ); <b>a</b> -8,153 (s, 1H); <b>e</b> -8,164 (d, 1H, $J=8,8$ )
<b>2b-3</b>	CDCl <sub>3</sub>	4,586 (d, 2H, J=5,6)	5,211 (s, 2H)	6,176 (t, 1H)	<b>3, 5, 3', 5'</b> -6,900-6,972 (m, 4H); <b>2, 6</b> -7,039 (dd, 2H, $J_o=8,8$ ; $J_{m1}=4,8$ ; $J_{m2}=5,6$ ); <b>b, c, d</b> -7,164-7,248 (m, 3H); <b>2', 6'</b> -7,288 (dd, 2H, $J_o=8,6$ ; $J_{m1}=5,2$ ; $J_{m2}=5,6$ ); <b>a</b> -7,643 (s, 1H); <b>e</b> -7,874 (d, 1H, $J=9,6$ )
<b>2b-4</b>	CDCl <sub>3</sub>	4,662 (d, 2H, J=5,6)	5,230 (s, 2H)	6,352 (t, 1H)	<b>3, 5</b> -6,931 (t, 2H, $J=17,2$ ); <b>2, 6</b> -7,046 (dd, 2H, $J_o=9,0$ ; $J_{m1}=5,6$ ; $J_{m2}=5,2$ ); <b>b, c, 5', 6'</b> -7,147-7,236 (m, 4H); <b>3'</b> -7,336 (d, 1H, $J_m=2$ ); <b>d</b> -7,402 (d, 1H, $J=8,0$ ); <b>a</b> -7,654 (s, 1H); <b>e</b> -7,871 (d, 1H, $J=9,2$ )
<b>2b-5</b>	CDCl <sub>3</sub>	4,689 (d, 2H, J=5,6)	5,286 (s, 2H)	6,320 (t, 1H)	<b>3', 5'</b> -6,795-6,875 (m, 2H); <b>3, 5</b> -6,994 (t, 2H, $J=17,6$ ); <b>2, 6</b> -7,110 (dd, 2H, $J_o=8,8$ ; $J_{m1}=4,8$ ; $J_{m2}=5,6$ ); <b>b, c, 6'</b> -7,241-7,317 (m, 3H); <b>d</b> -7,456 (d, 1H, $J=8,4$ ); <b>a</b> -7,707 (s, 1H); <b>e</b> -7,949 (d, 1H, $J=8,8$ )

### 2.2.1.4.3. Kütle (Mass) Spektrumları \*

Kütle (Mass) analizleri, Waters ZQ Mikromass LC-MS spektrometresinde Elektrosprey İyonizasyon (ESI) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklere ait kütle yarılımları Tablo 2.6' da gösterilmiştir.

**Tablo 2.6.** Sentezlenen bileşiklerin kütle yarılımları.

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları (ESI)	Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları (ESI)
1a-1	340,42	M+1=341,13	2a-1	340,42	M+1=341,17
1a-2	374,86	M+1=375,23 M+3=377,21	2a-2	374,86	M+1=375,23 M+3=377,19
1a-3	358,41	M+1=359,20	2a-3	358,41	M+1=359,15
1a-4	409,31	M <sup>+</sup> =409,27 M+2=411,14 M+4=413,16	2a-4	409,31	M <sup>+</sup> =409,19 M+2=411,19 M+4=413,12
1a-5	376,40	M+1=377,17	2a-5	376,40	M+1=377,18
1b-1	358,41	M+1=359,06	2b-1	358,41	M+1=359,14
1b-2	392,85	M+1=393,14 M+3=395,14	2b-2	392,85	M+1=393,12 M+3=395,12
1b-3	376,40	M+1=377,14	2b-3	376,40	M+1=377,14
1b-4	427,30	M <sup>+</sup> =427,12 M+2=429,10 M+4=431,18	2b-4	427,30	M <sup>+</sup> =427,11 M+2=429,11 M+4=431,11
1b-5	394,39	M+1=395,10	2b-5	394,39	M+1=395,16

\*Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarlarında yapılmıştır.

## 2.2.2. Sentezler sırasında Kullanılan Kimyasal Maddeler

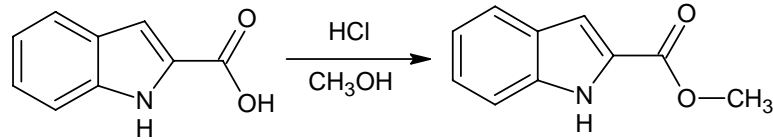
İndol-2-karboksilik asit, indol-3-karboksilik asit, p-Kloro benzil amin, p-Floro benzil amin, 2,4-Dikloro benzil amin maddeleri Aldrich;  $d_6$ -kloroform, potasyum karbonat, p-Floro benzil klorür, benzen, diklorometan, piridin, hekzan, etilasetat maddeleri Merck;  $d_6$ -dimetilsulfoksit, benzil bromür, 2,4-Difloro benzil amin maddeleri Acros; metanol, hidroklorik asit, asetik asit, sodyum hidroksit, toluen maddeleri Riedel-de Hæn; sülfürik asit, sodyum hidrür, dimetilformamid, tiyonil klorür maddeleri Fluka; etanol yerli piyasadan;  $N_2$  gazı Kargaz firmalarından temin edilmiştir.

Amidifikasyon reaksiyonu için kullanılan  $CH_2Cl_2$ , di-fosfor-pentaoksit ile 5 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldıktan sonra distillenerek; piridin ise NaOH ile 5 saat reflux edildikten sonra distillenerek kurutulmuştur.

## 3. BULGULAR

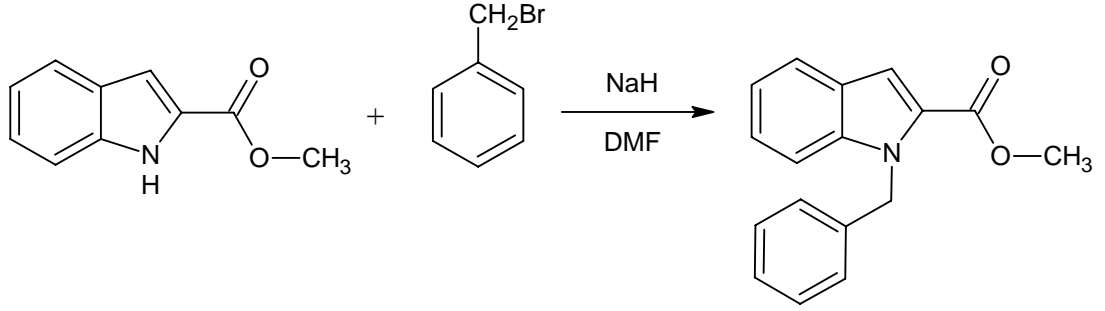
### 3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

#### 3.1.1. Metil indol-2-karboksilat Sentezi



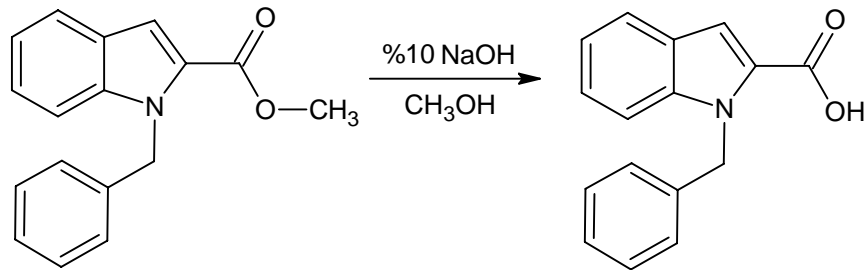
İndol-2-karboksilik asit (10 g; 0,06 mol), 100 ml %10 HCl gazı geçirilmiş metanol içerisinde çözüldü ve 65 °C'de geri çeviren soğutucu altında 1,5 saat ısıtıldı. Soğutulduktan sonra metanol vakum altında uçuruldu. Nötr oluncaya kadar suyla yıkandı ve etanol-su karışımından kristallendirilerek beyaz renkli ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (verim: 10,28 g; % 94,5 ). E.N.: 148-150 °C (152 °C, Diels, O. ve ark., 1934).

### 3.1.2. N-Benzil metil indol-2-karboksilat Sentezi



Metil indol-2-karboksilat (5 g; 0,028 mol) N<sub>2</sub> atmosferi altında 15 ml DMF içerisinde çözüldü. 1,35g (0,056mol) kuru NaH 0°C'de porsiyonlar halinde ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra 6,7 ml (0,056 mol) benzil bromür damla damla ilave edildi. 48 saat süresince oda ısısında karıştırılmaya devam eden reaksiyon, süre sonunda buza döküldü ve birkaç damla asetik asit ilavesiyle yağimsı madde elde edildi. Bu madde bir baget yardımıyla metanol içerisine alındığında oluşan çökelek, etanol-su karışımından kristallendirilerek beyaz renkli ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (verim: 6,31 g; % 83,3 ). E.N.: 85 °C (82-83 °C, Gabriel, S. ve ark., 1923; 84-86 °C, Bryan Reen, G. W. ve ark., 1982).

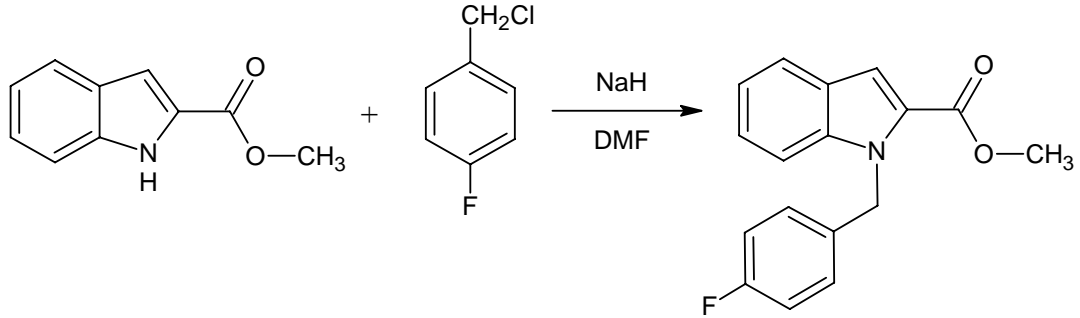
### 3.1.3. N-Benzil indol-2-karboksilik asit Sentezi



N-Benzil metil indol-2-karboksilat (6,3 g; 0,024 mol), 25 ml metanolde çözüldü. 25 ml % 10'luk NaOH ilave edilip 65 °C'de geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Soğutulduktan sonra glasiyal asetik asit ile asitlendirilerek çöktürüldü. Çökelek etanol-su karışımından kristallendirilerek beyaz renkli ürün elde edildi.

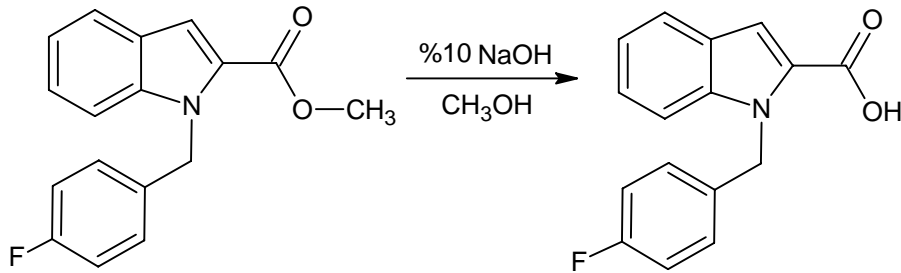
Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. (verim: 5,01 g; % 84). E.N.: 193-194 °C (194-196 °C Sechi, M. ve ark., 2004).

### 3.1.4. N-(p-Floro benzil) metil indol-2-karboksilat Sentezi



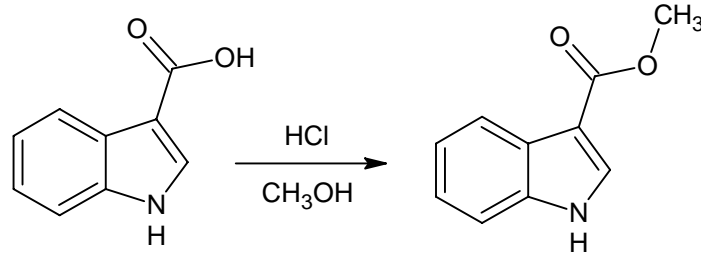
Metil indol-2-karboksilat (5 g; 0,028 mol) N<sub>2</sub> atmosferi altında 15 ml DMF içerisinde çözüldü. 1, 35 g (0, 056mol) kuru NaH 0°C’de porsiyonlar halinde ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra 6,7 ml (0,056mol) p-Floro benzil klorür damla damla ilave edildi. 48 saat süresince oda ısısında karıştırılmaya devam eden reaksiyon, süre sonunda buza döküldü ve birkaç damla asetik asit ilavesiyle yağimsı madde elde edildi. Bu madde bir baget yardımıyla metanol içerisine alındığında oluşan çökelek etanol-su karışımından kristallendirilerek beyaz renkli ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (verim: 5,74 g ; % 71). E.N.: 83-86 °C (91 °C, Olgen, S. ve ark., 2002).

### 3.1.5. N-(p-Floro benzil) indol-2-karboksilik asit Sentezi



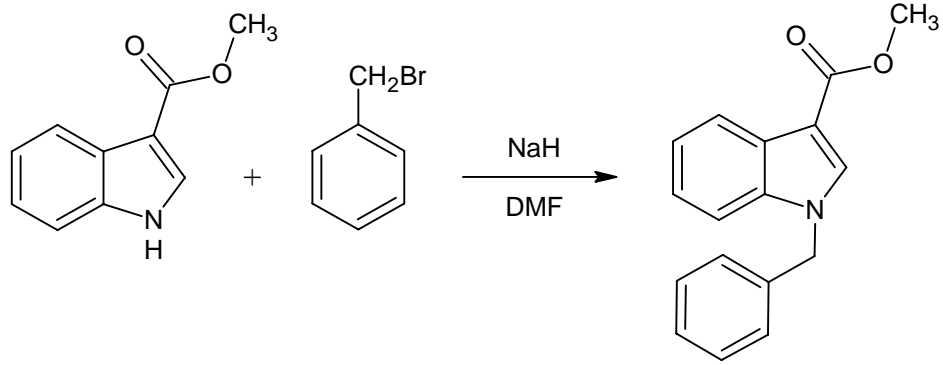
N-(p-Floro benzil) metil indol-2-karboksilat (5,7 g; 0,02 mol), 20 ml metanolde çözüldü. 20 ml % 10'luk NaOH ilave edilip 65 °C'de geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Soğutulduktan sonra glasiyal asetik asit ile asitlendirilerek çöktürüldü. Çökelek etanol-su karışımından kristallendirilerek beyaz renkli ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. (verim: 4,8 g; % 88,6). E.N.: 179-180 °C (179 °C, Olgen, S. ve ark., 2002).

### 3.1.6. Metil indol-3-karboksilat Sentezi



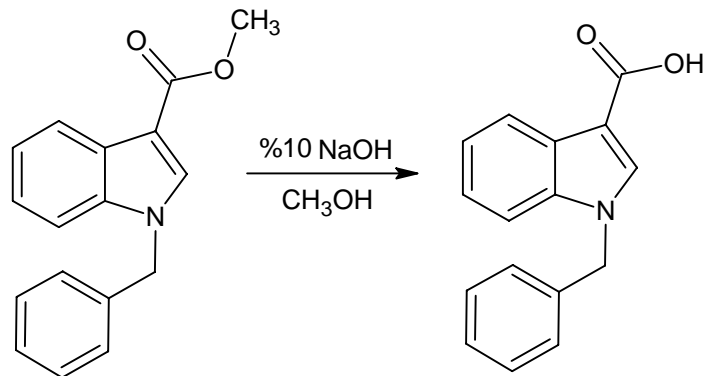
İndol-3-karboksilik asit (10 g; 0,06 mol), 100 ml % 10 HCl gazı geçirilmiş metanol içerisinde çözüldü ve 65 °C'de geri çeviren soğutucu altında 1,5 saat ısıtıldı. Soğutulduktan sonra metanol vakum altında uçuruldu. Suda çözülüp K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ile bazikleştirilerek çöktürüldü ve süzüldü. Çökelek etanol-su karışımından kristallendirilerek somon renkli ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (verim: 7,4 g; % 68 ). E.N.: 149 °C (147-148 °C, Millich, F. ve ark., 1958).

### 3.1.7. N-Benzil metil indol-3-karboksilat Sentezi



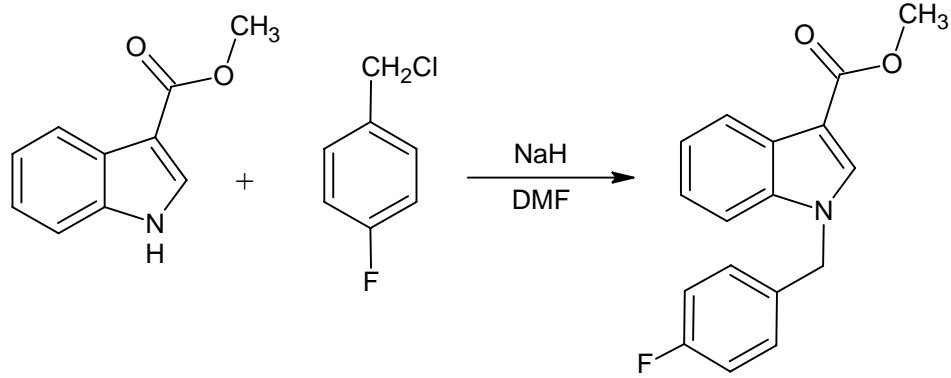
Metil indol-3-karboksilat (3,7 g; 0,021 mol) N<sub>2</sub> atmosferi altında 10 ml DMF içerisinde çözüldü. 1,0 g (0,042 mol) kuru NaH 0°C’de porsiyonlar halinde ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra 5,02 ml (0,042 mol) benzil bromür damla damla ilave edildi. 48 saat süresince oda ısısında karıştırılmaya devam eden reaksiyon, süre sonunda buza döküldü ve birkaç damla asetik asit ilavesiyle yağimsı madde elde edildi. Bu madde bir baget yardımıyla metanol içerisine alındığında oluşan çökelek, etanol-su karışımından kristallendirilerek sarı renkli ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (verim: 4,93 g; % 88 ). E.N.: 99 °C (98 °C, Olgen, S. ve ark., 2002).

### 3.1.8. N-Benzil indol-3-karboksilik asit Sentezi



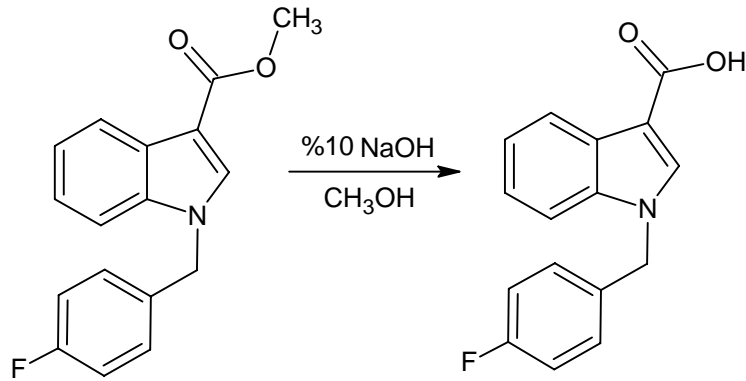
N-Benzil metil indol-3-karboksilat (4,9 g; 0,018 mol), 18 ml metanolde çözüldü. 18 ml % 10'luk NaOH ilave edilip 65 °C'de geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Soğutulduktan sonra glasiyal asetik asit ile asitlendirilerek çöktürüldü. Çökelek etanol-su karışımından kristallendirilerek açık sarı renkli ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. (verim: 3,6 g; % 77,5). E.N.: 196-197 °C. (202 °C, Güner, E., 2001).

### 3.1.9. N-(p-Floro benzil) metil indol-3-karboksilat Sentezi



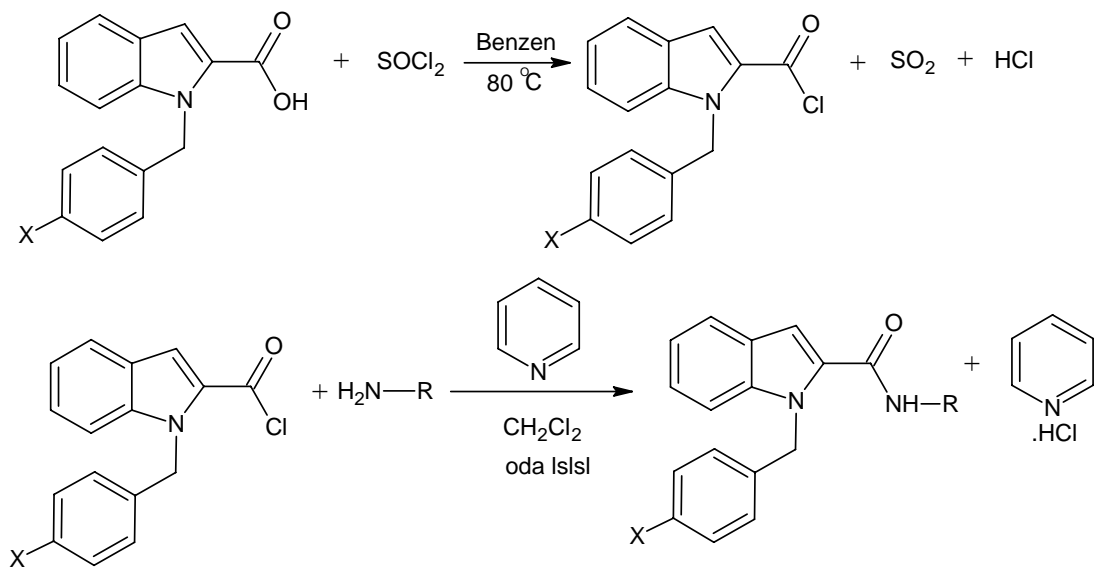
Metil-indol-3-karboksilat (5g; 0,028 mol) N<sub>2</sub> atmosferi altında 15 ml DMF içerisinde çözüldü. 1,35 g (0,056mol) kuru NaH 0°C'de porsiyonlar halinde ilave edildi. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra 6,7 ml (0,056mol) p-Floro benzil klorür damla damla ilave edildi. 48 saat süresince oda ısısında karıştırılmaya devam eden reaksiyon, süre sonunda buza döküldü ve birkaç damla asetik asit ilavesiyle yağimsı madde elde edildi. Bu madde bir baget yardımıyla metanol içerisine alındığında oluşan çökelek, etanol-su karışımından kristallendirilerek açık sarı renkli ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (verim: 6,05 g; %75 ). E.N.: 78 °C (78 °C, Olgen, S. ve ark., 2002).

### 3.1.10. N-(p-Floro benzil) indol-3-karboksilik asit Sentezi



N-Benzil metil indol-3-karboksilat (6 g; 0,021 mol), 21 ml metanolde çözüldü. 21 ml %10'luk NaOH ilave edilip 65 °C'de geri çeviren soğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Soğutulduktan sonra glasiyal asetik asit ile asitlendirilerek çöktürüldü. Çökelek etanol-su karışımından kristallendirilerek açık sarı renkli ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi. (verim: 5,21 g; % 91,3). E.N.: 201 °C (190-192 °C, Battaglia, S. ve ark., 1999).

### 3.2. N-Benzil ve N-(p-Floro benzil) indol-2-karboksamidlerin Sentezi

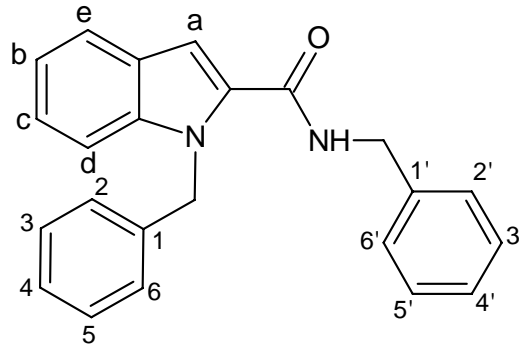


N-Benzil ve N-(4-Floro benzil) indol-2-karboksilik asit 0,002 mol, 5 ml benzen içerisinde çözülüp 80 °C'de geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. 3 ml SOCl<sub>2</sub> damla damla ilave edildikten sonra 2 saat aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Soğutulduktan sonra vakum altında SOCl<sub>2</sub> uçuruldu. Bu işlem 3 defa 5'er ml toluen ilavesi ile tekrarlandı. N<sub>2</sub> gazı altında 5 ml kuru diklorometan eklenerek çözüldü. 0,2 ml kuru piridin ilavesinden sonra 0,002 mol amin ilave edilerek oda ısısında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda vakum altında piridin uçuruldu. Bu işlem 3 defa 5'er ml toluen ilavesi ile tekrarlandı. Bu aşamadan sonra sentezlenen bileşiklerde 2 farklı izolasyon yöntemi kullanıldı:

a) 1-2 ml metanol ilavesiyle çöktürülen bileşik süzülerek etanolden kristallendirildi.

b) Uygun bir solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi yapıldıktan sonra etanolden kristallendirildi.

### 3.2.1. N,1-Dibenzil-1H-indol-2-karboksamid Sentezi (1a-1)



Bölüm 3.2'de belirtilen yönteme göre reaksiyonda 0,502 g (0,002 mol) N-Benzil indol-2-karboksilik asit ve 0,22 ml (0,002 mol) benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, mobil faz olarak n-hekzan:etil asetat (9:1) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 143-145 °C olan 0,119 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %17,5).

**Elementel analiz:**

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1a-1	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	C 80,72; H 5,95; N 8,19 (0,1 H <sub>2</sub> O)	C 80,71; H 5,80; N 8,21

**IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>) :**

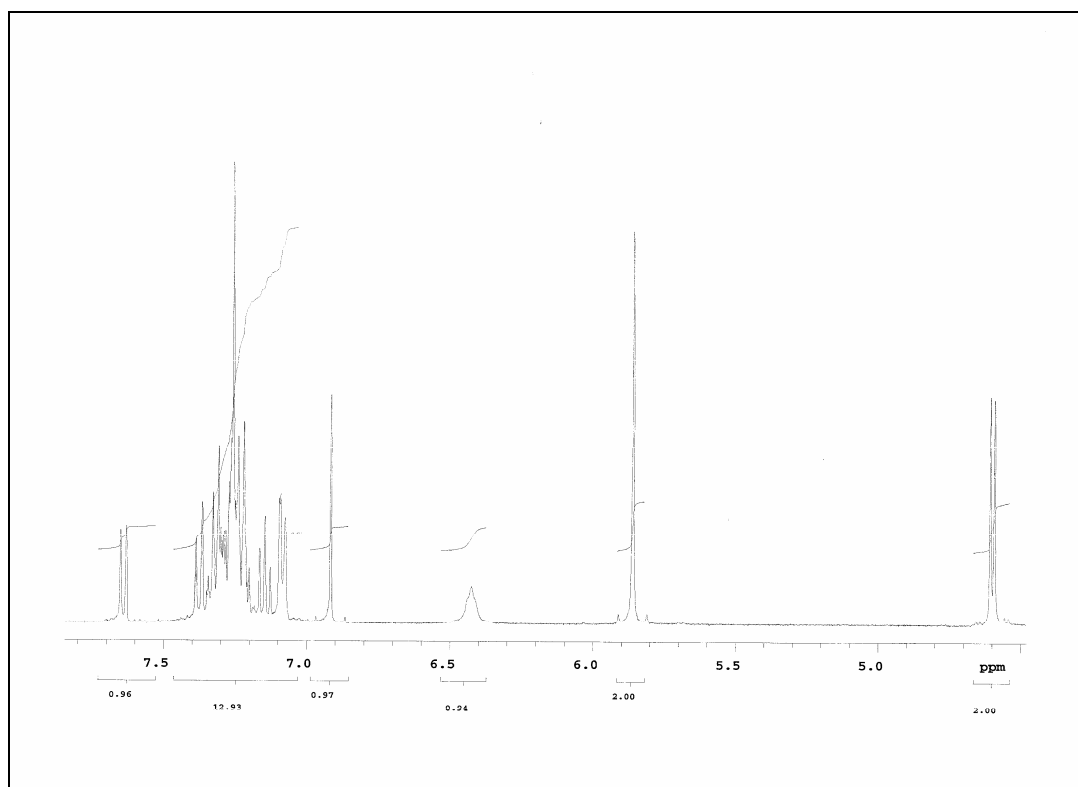
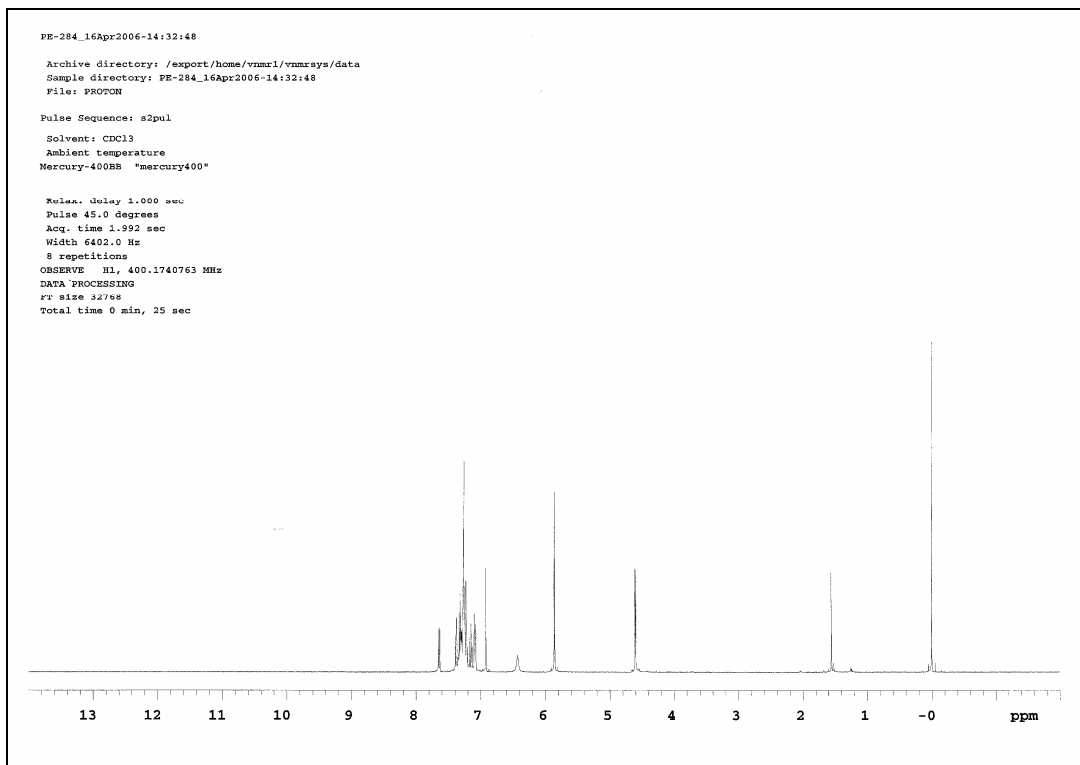
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
1a-1	1638,23	1549,52	1451,17	3287,07

**<sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (CDCl<sub>3</sub>) ppm:**

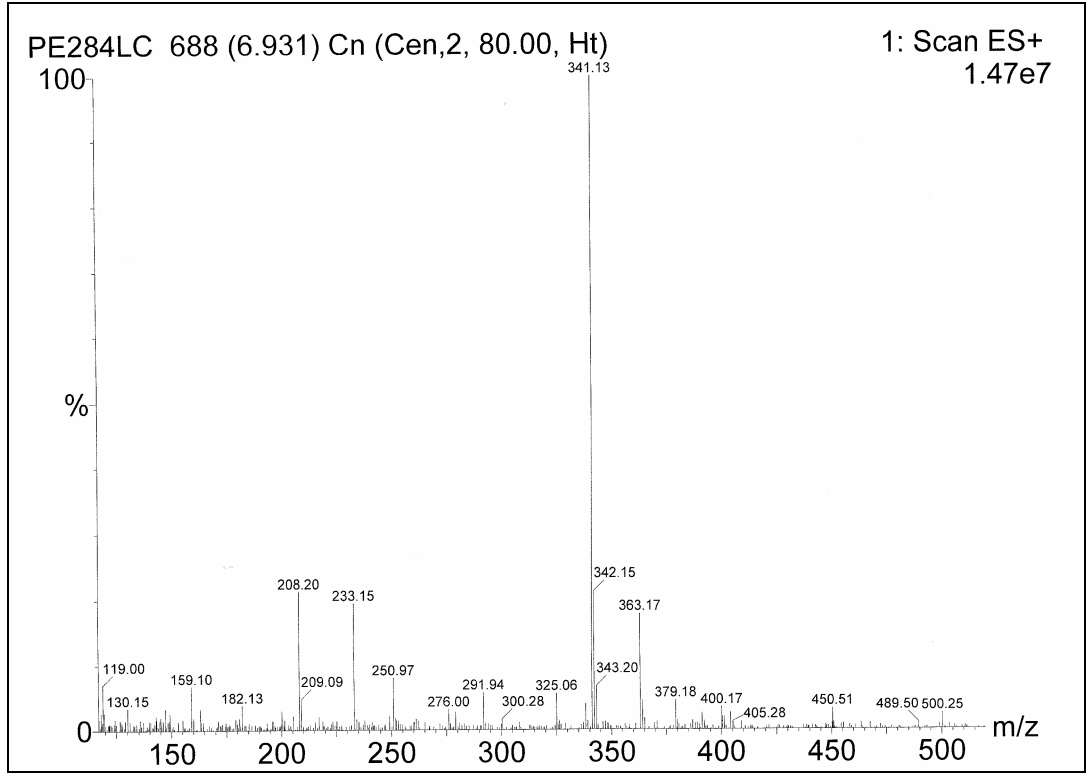
Bileşik	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	CH <sub>2</sub> -Ph	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	Aromatik protonlar
1a-1	4,598 (d, 2H, J=6)	5,860 (s, 2H)	6,424 (t, 1H)	a- 6,916 (s, 1H); 2, 6-7,086 (d, 2H, J=8,4), 4-7,145 (t, 1H, J=15,2); diğer aromatik protonlar- 7,201-7,344 (m, 9H); d-7,376 (d, 1H, J=8,4); e-7,641 (d, 1H, J=7,6)

**Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):**

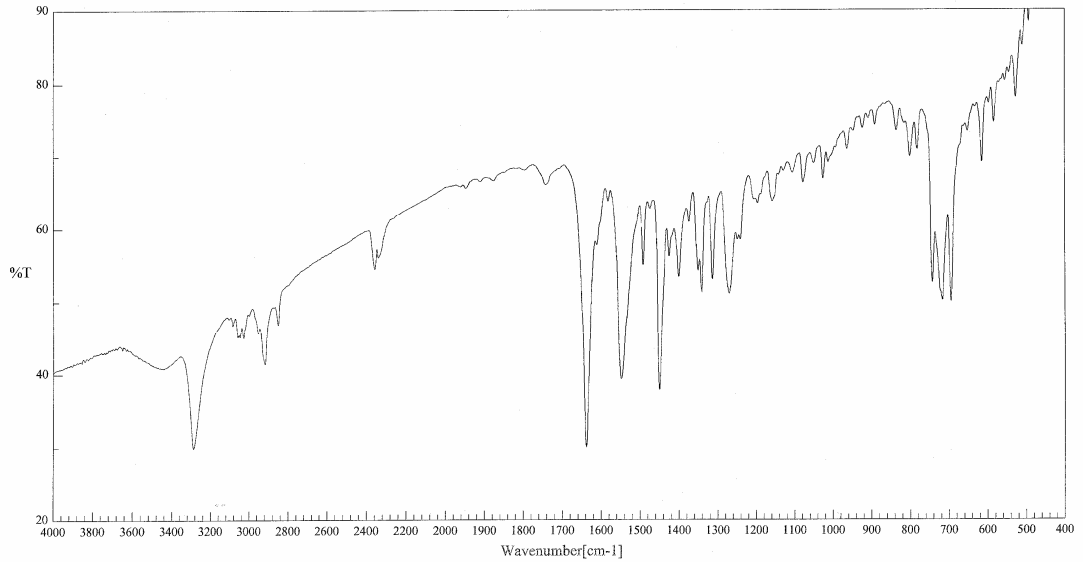
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılmaları (ESI)
1a-1	340,42	M+1=341,13



**Spektrum 3.1.** Bileşik 1a-1'in NMR spektrumu.

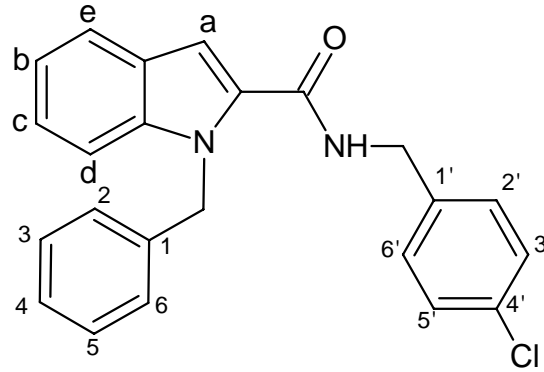


**Spektrum 3.2.** Bileşik 1a-1'in Kütle spektrumu.



**Spektrum 3.3.** Bileşik 1a-1'in IR spektrumu.

### 3.2.2. 1-Benzil-N-(4-klorobenzil)-1H-indol-2-karboksamid Sentezi (1a-2)



Bölüm 3.2’de belirtilen yöntemle göre reaksiyonda 0,502 g (0,002 mol) N-Benzil indol-2-karboksilik asit ve 0,24 ml (0,002 mol) 4-Kloro benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, mobil faz olarak n-hekzan:etil asetat (9:1) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 174-178 °C olan 0,1305 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %17,4).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1a-2	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> ClO	C 73,69; H 5,11; N 7,47	C 73,28; H 5,07; N 7,50

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>) :

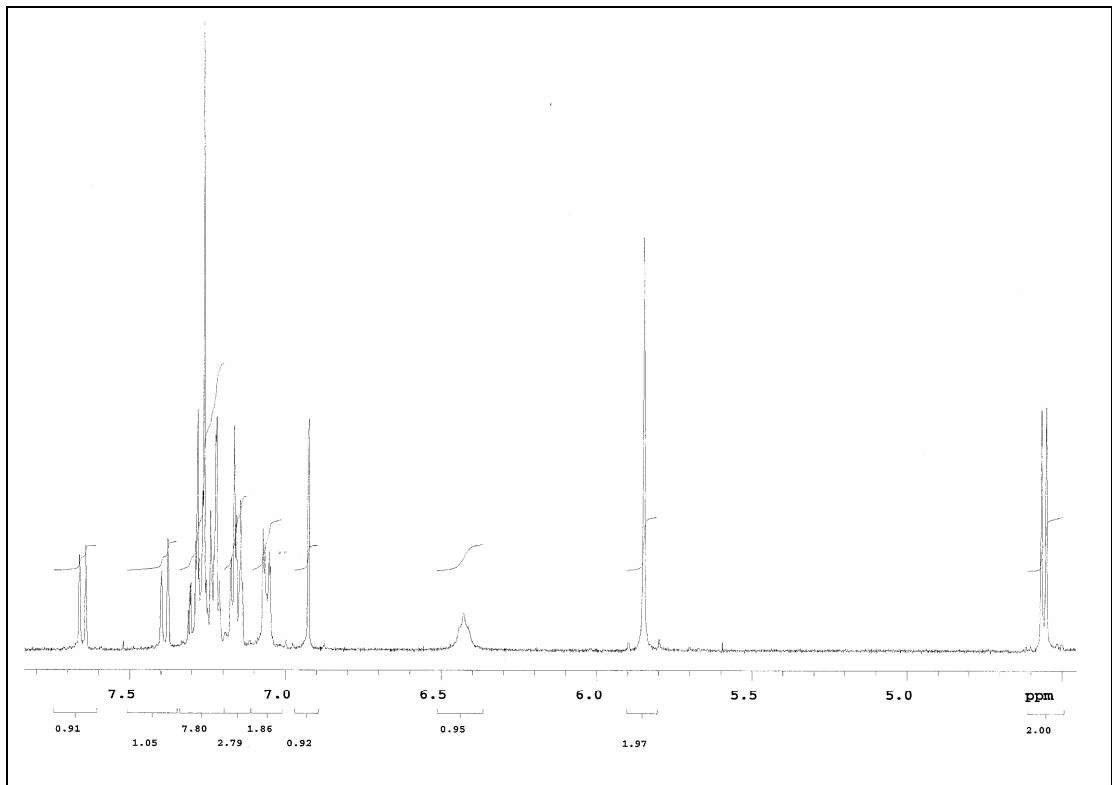
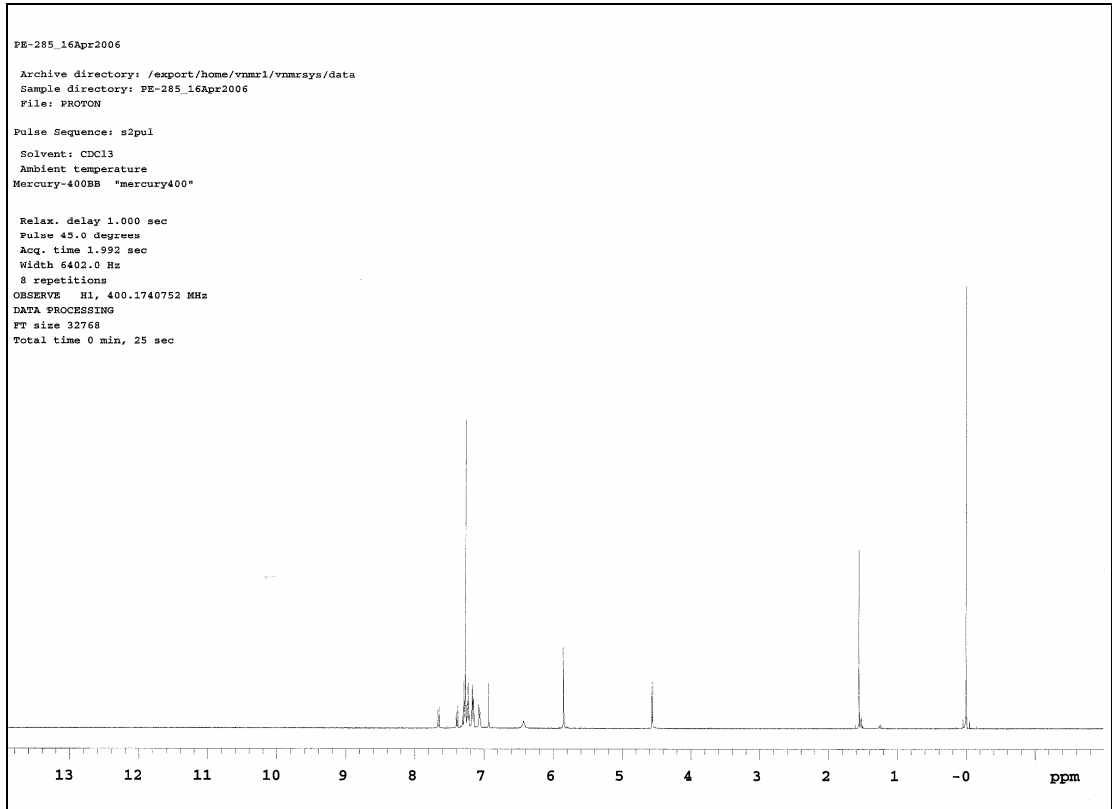
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
1a-2	1641,13	1541,81	1450,21	3295,75

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

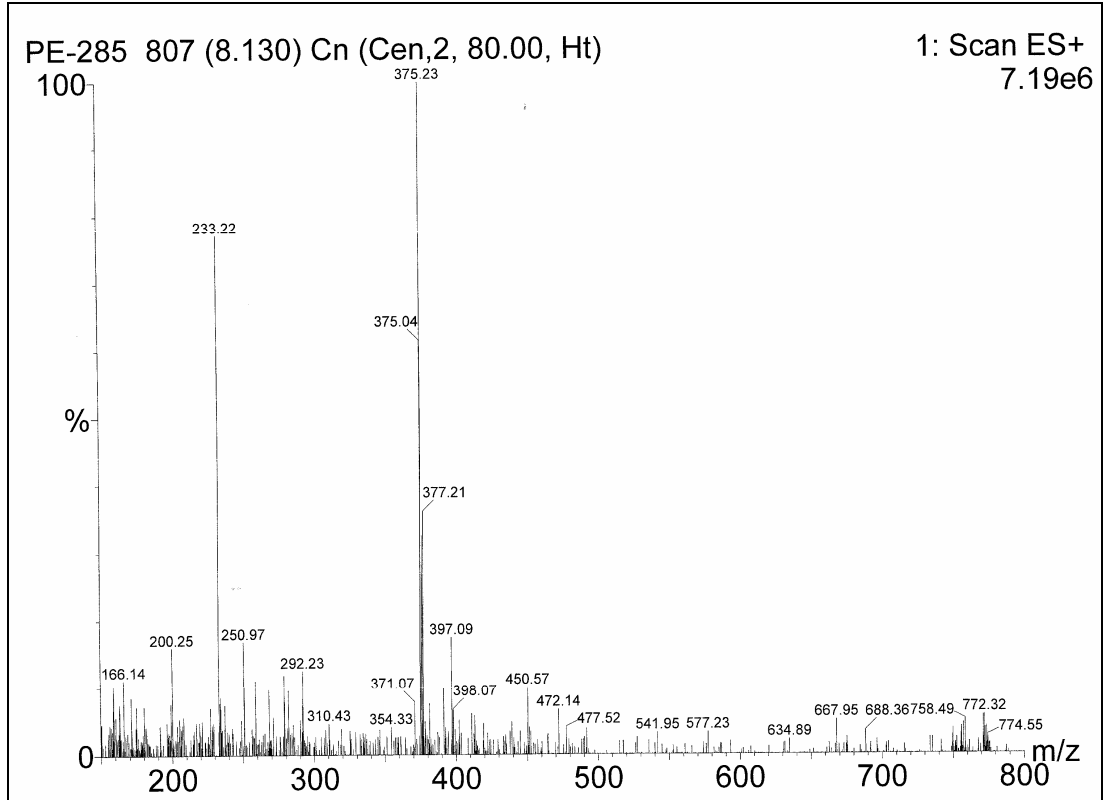
Bileşik	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Ph	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	Aromatik protonlar
1a-2	4,557 (d, 2H, J=6,4)	5,848 (s, 2H)	6,427 (t, 1H)	a-6,925 (s, 1H); 2, 6-7,060 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =7,2; J <sub>m1</sub> =1,6; J <sub>m2</sub> =2,4); diğer aromatik protonlar-7,137-7,305 (m, 9H); d-7,386 (d, 1H, J=8,8); e-7,651 (d, 1H, J=7,6)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

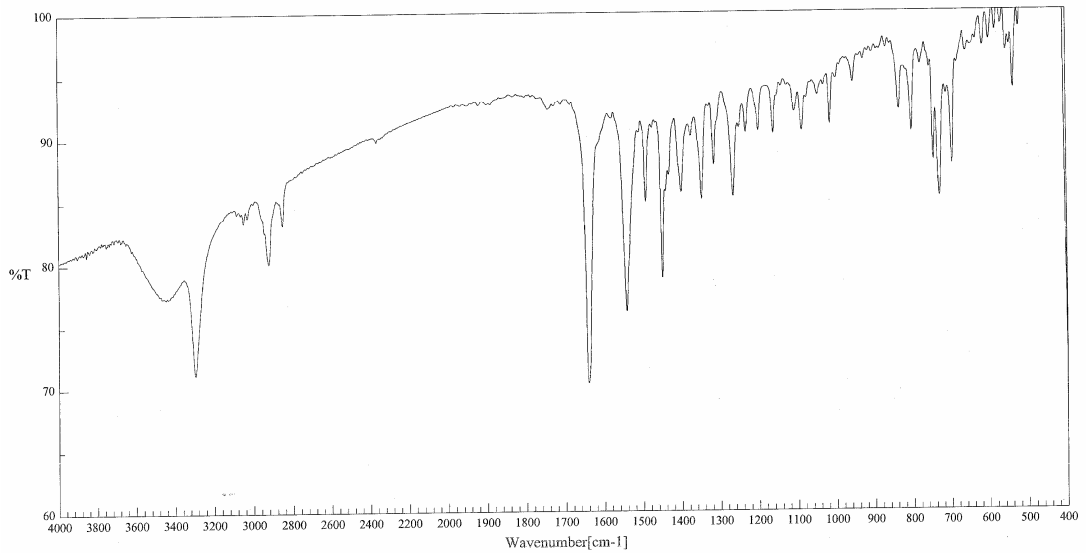
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarımaları (ESI)
1a-2	374,86	M+1=375,23; M+3=377,21



Spektrum 3.4. Bileşik 1a-2'nin NMR spektrumu.

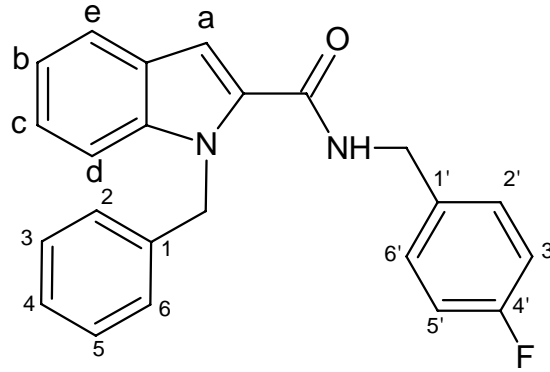


**Spektrum 3.5.** Bileşik 1a-2'nin kütle spektrumu.



**Spektrum 3.6.** Bileşik 1a-2'nin IR spektrumu.

### 3.2.3. 1-Benzil-N-(4-florobenzil)-1H-indol-2-karboksamid Sentezi (1a-3)



Bölüm 3.2’de belirtilen yöntemle göre reaksiyonda 0,502 g (0,002 mol) N-Benzil indol-2-karboksilik asit ve 0,23 ml (0,002 mol) 4-Floro benzilamin kullanıldı. İzolasyon için mobil faz olarak n-hekzan:etil asetat (9:1) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 160-163 °C olan 0,0929 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %13).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1a-3	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> FO	C 77,08; H 5,34; N 7,82	C 77,02; H 5,21; N 7,75

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>) :

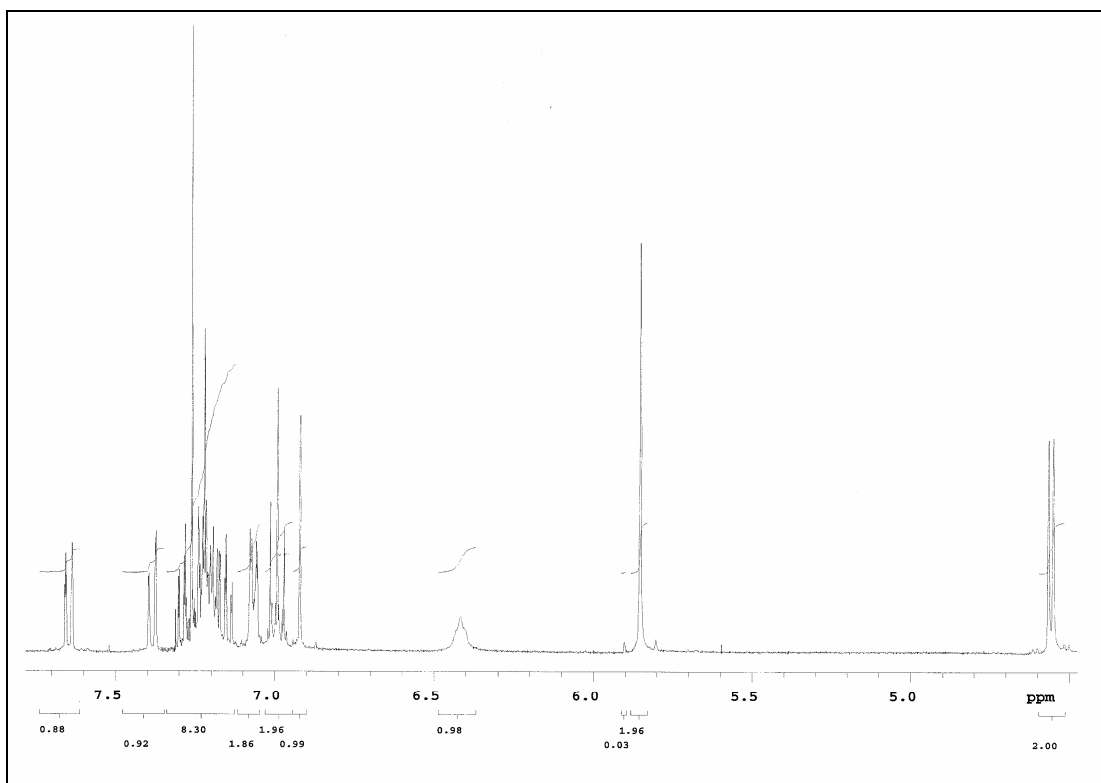
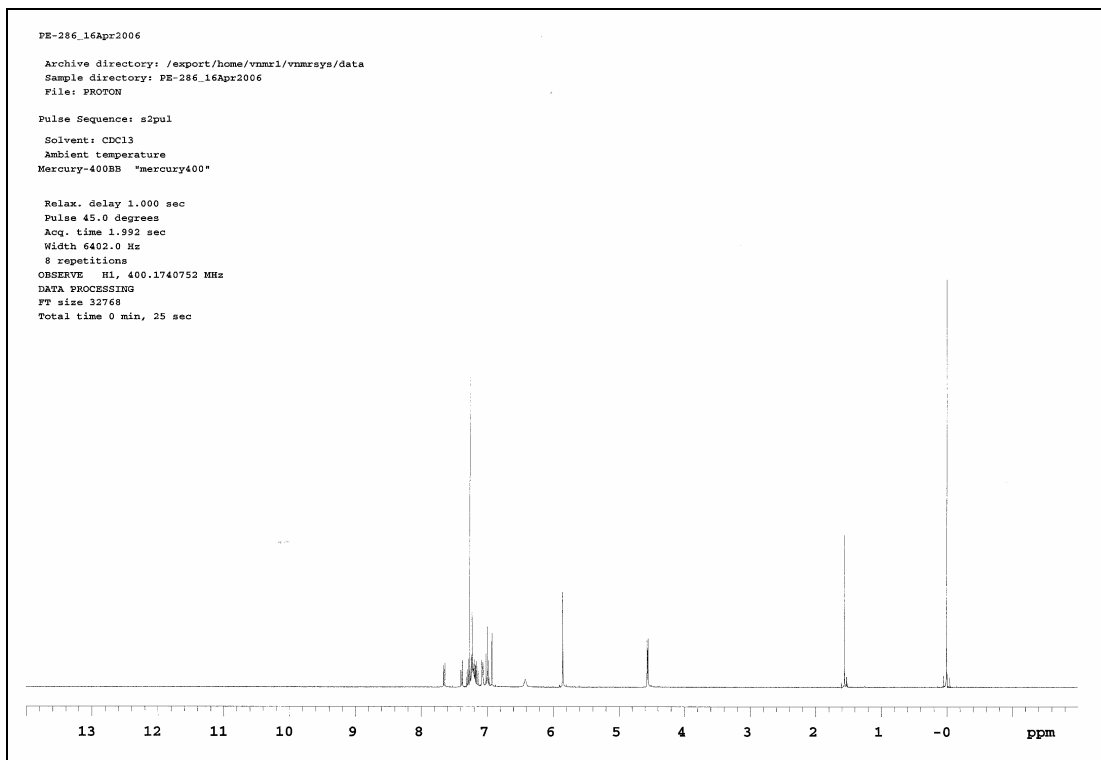
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
1a-3	1640,16	1538,92	1450,21	3305,39

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

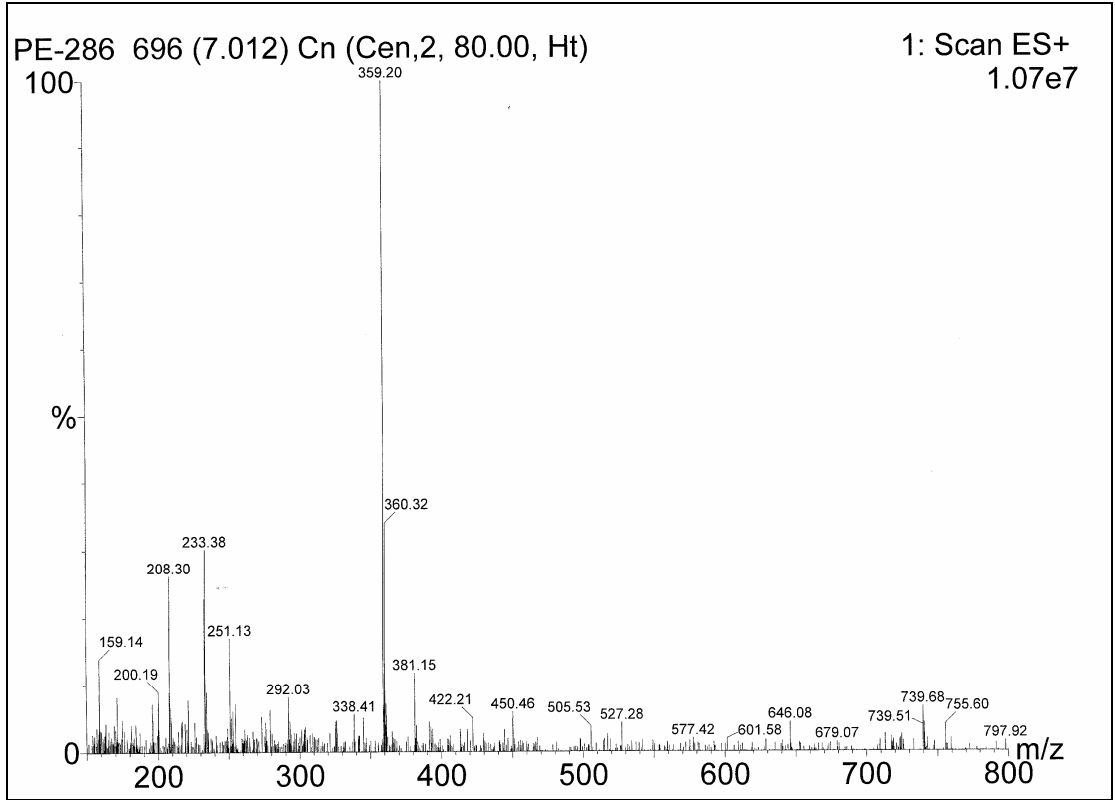
Bileşik	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Ph	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	Aromatik protonlar
1a-3	4,557 (d, 2H, J=6)	5,853 (s, 2H)	6,416 (t, 1H)	a-6,920 (s, 1H); 3', 5'-6,991 (t, 2H, J=17,2); 2, 6-7,066 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =7,4; J <sub>m1</sub> =1,6; J <sub>m2</sub> =2,0); diğer aromatik protonlar-7,134-7,302 (7H, m); d-7,384 (d, 1H, J=8,8); e-7,647 (d, 1H, J=7,6)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

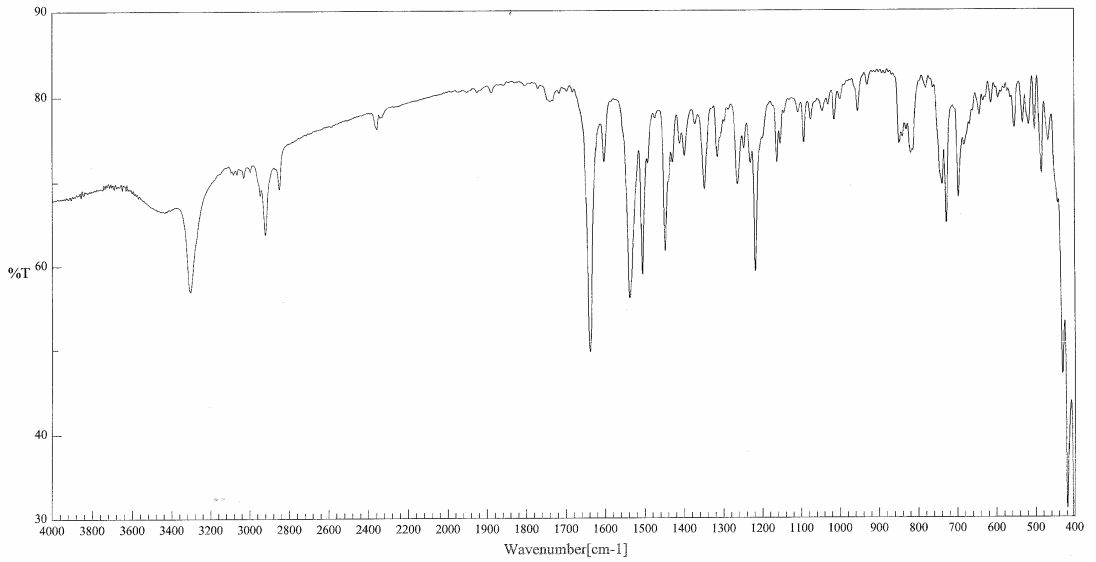
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılmaları (ESI)
1a-3	358,41	M+1=359,20



Spektrum 3.7. Bileşik 1a-3'ün NMR spektrumu.

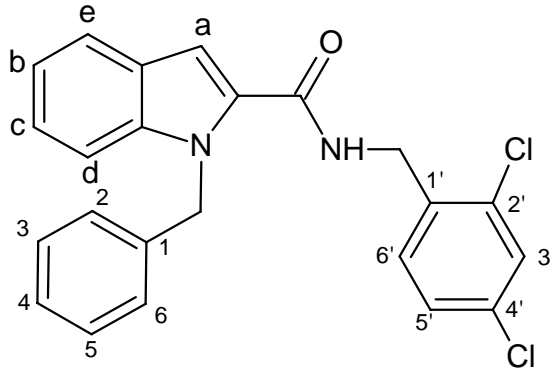


Spektrum 3.8. Bileşik 1a-3'ün kütle spektrumu.



Spektrum 3.9. Bileşik 1a-3'ün IR spektrumu.

### 3.2.4. 1-Benzil-N-(2,4-diklorobenzil)-1H-indol-2-karboksamid Sentezi (1a-4)



Bölüm 3.2’de belirtilen yönteme göre reaksiyonda 0,502 g (0,002 mol) N-Benzil indol-2-karboksilik asit ve 0,27 ml (0,002 mol) 2,4-Dikloro benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, mobil faz olarak n-hekzan:etil asetat (9:1) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 166-167 °C olan 0,1463 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %17,9).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1a-4	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> O	C 67,49; H 4,43; N 6,84	C 67,46; H 4,55; N 6,76

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>) :

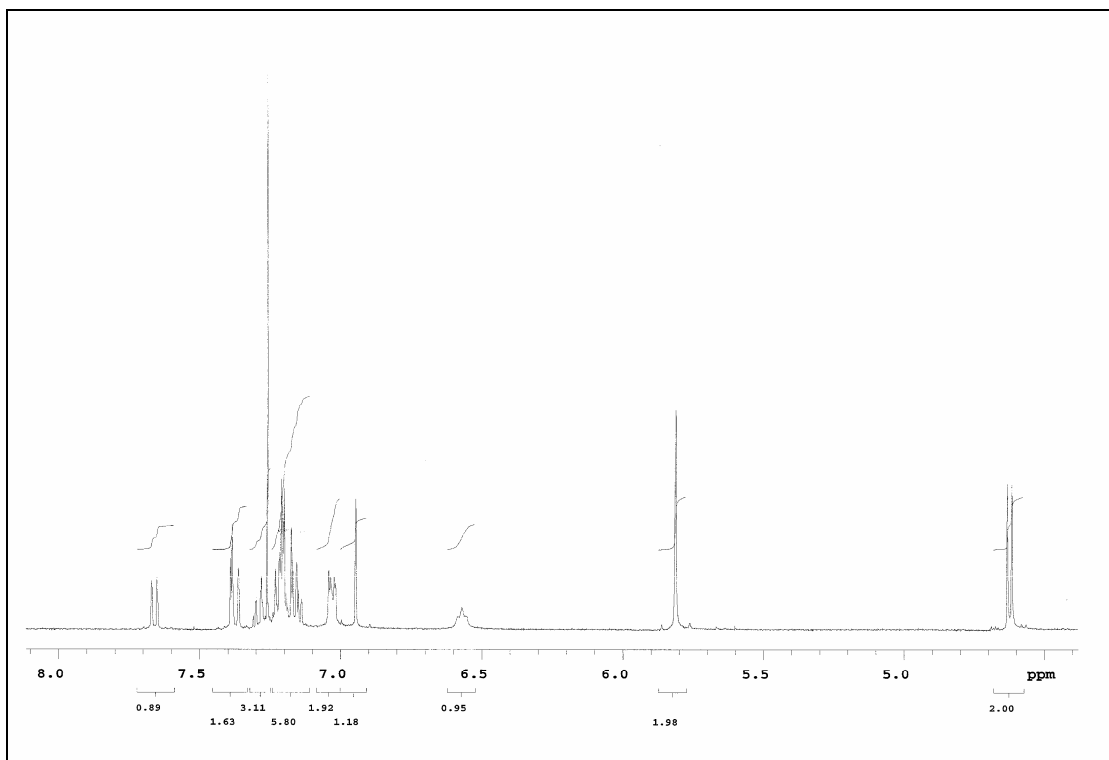
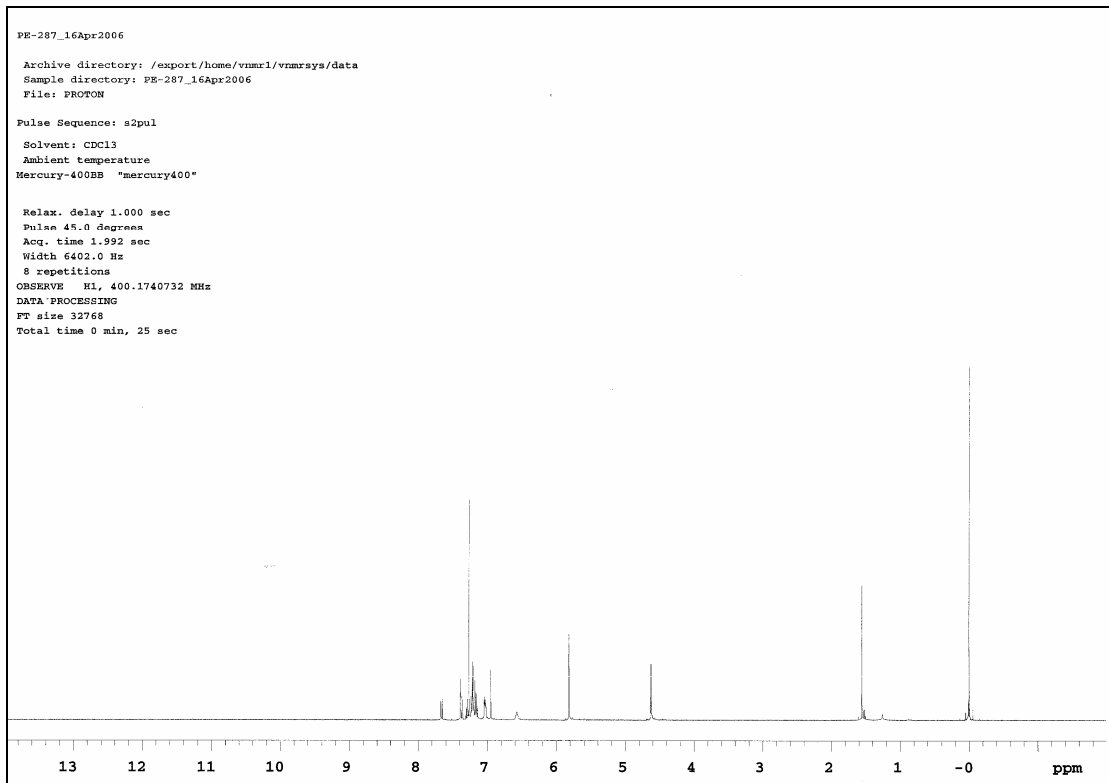
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
1a-4	1643,05	1542,77	1451,17	3267,79

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

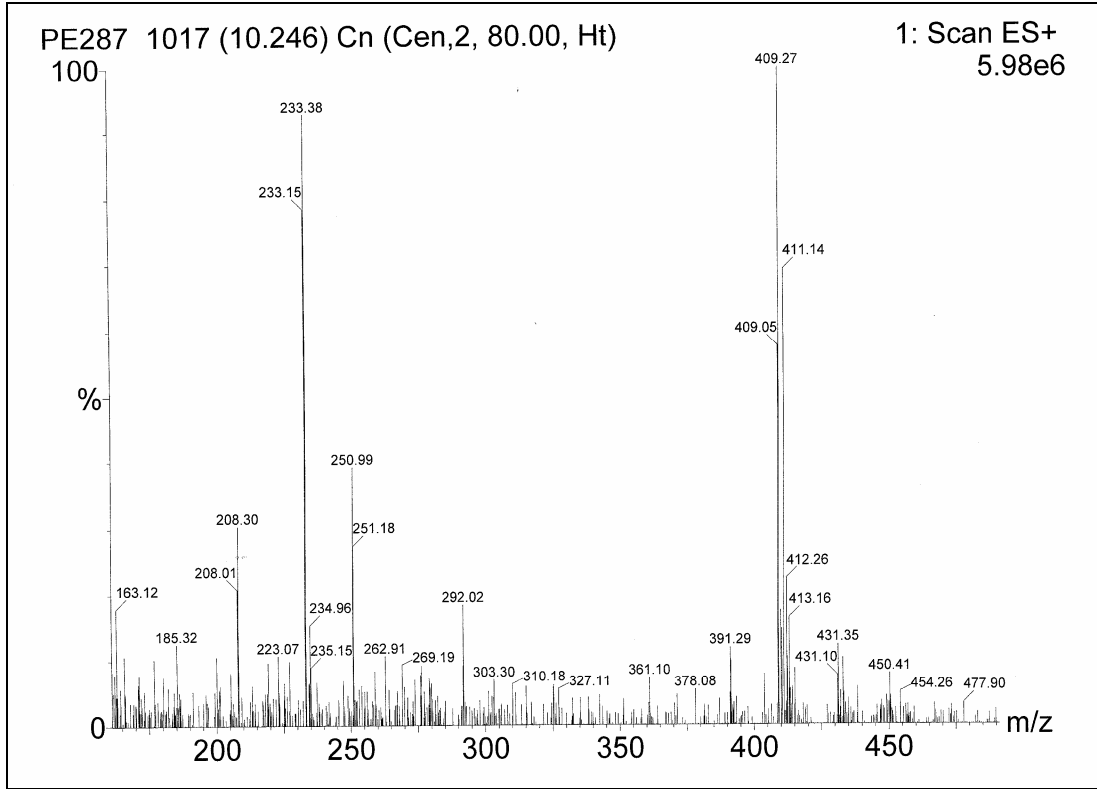
Bileşik	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Ph	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	Aromatik protonlar
1a-4	4,623 (d, 2H, J=6)	5,812 (s, 2H)	6,571 (t, 1H)	a-6,945 (s, 1H); 2, 6-7,029 (dd, J <sub>6</sub> =6,8; J <sub>m1</sub> =1,6; J <sub>m2</sub> =2,4); diğer aromatik protonlar-7,138-7,298 (m, 7H); d-7,374 (d, 1H, J=9,2); 3'-7,390 (s, 1H); e-7,659 (d, 1H, J=8,0)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

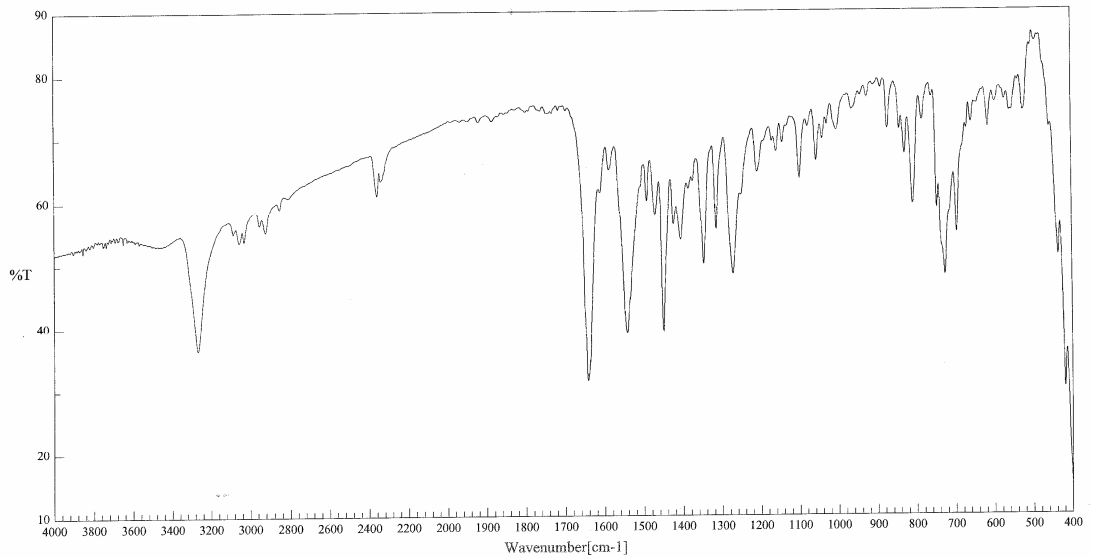
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları (ESI)
1a-4	409,31	M <sup>+</sup> =409,27; M+2=411,14; M+4=413,16



**Spektrum 3.10.** Bileşik 1a-4'ün NMR spektrumu.

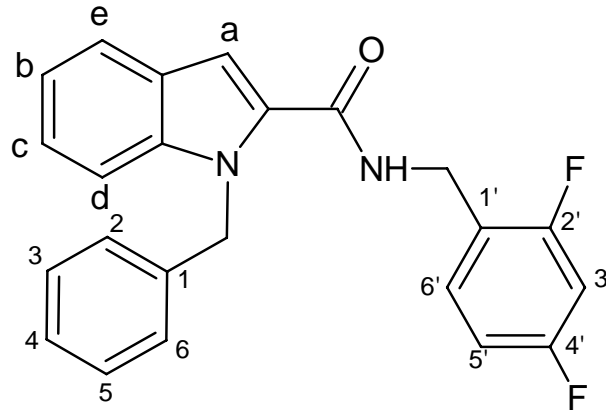


**Spektrum 3.11.** Bileşik 1a-4'ün kütle spektrumu.



**Spektrum 3.12.** Bileşik 1a-4'ün IR spektrumu.

### 3.2.5. 1-Benzil-N-(2, 4-diflorobenzil)-1H-indol-2-karboksamid Sentezi (1a-5)



Bölüm 3.2’de belirtilen yönteme göre reaksiyonda 0,502 g (0,002 mol) N-Benzil indol-2-karboksilik asit ve 0,24 ml (0,002 mol) 2,4-Difloro benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, mobil faz olarak n-hekzan:etil asetat (9:1) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 163-168 °C olan 0,1343 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %17,9).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1a-5	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> F <sub>2</sub> O	C 73,39; H 4,82; N 7,44	C 73,13; H 4,77; N 7,39

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>) :

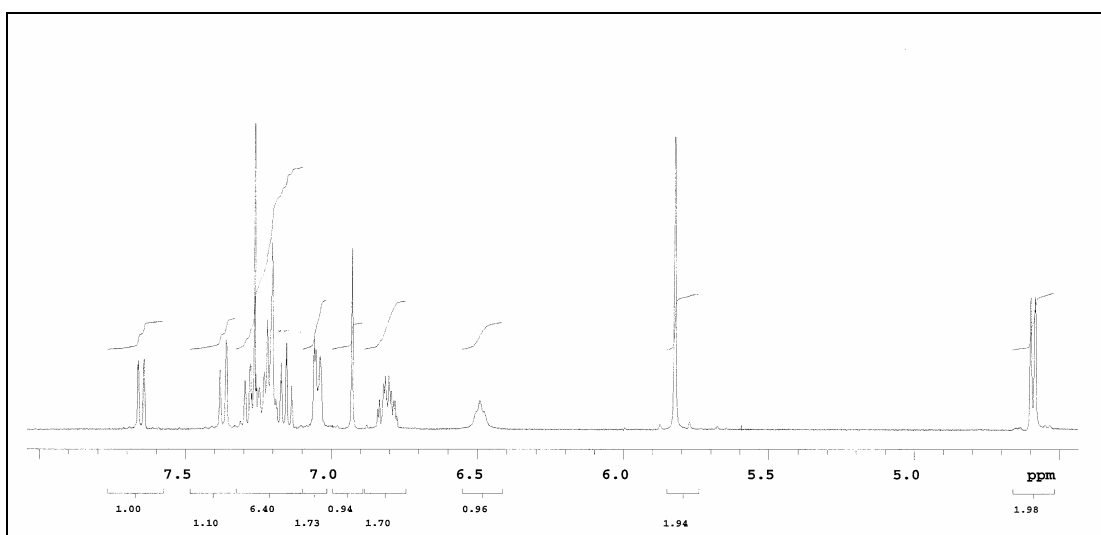
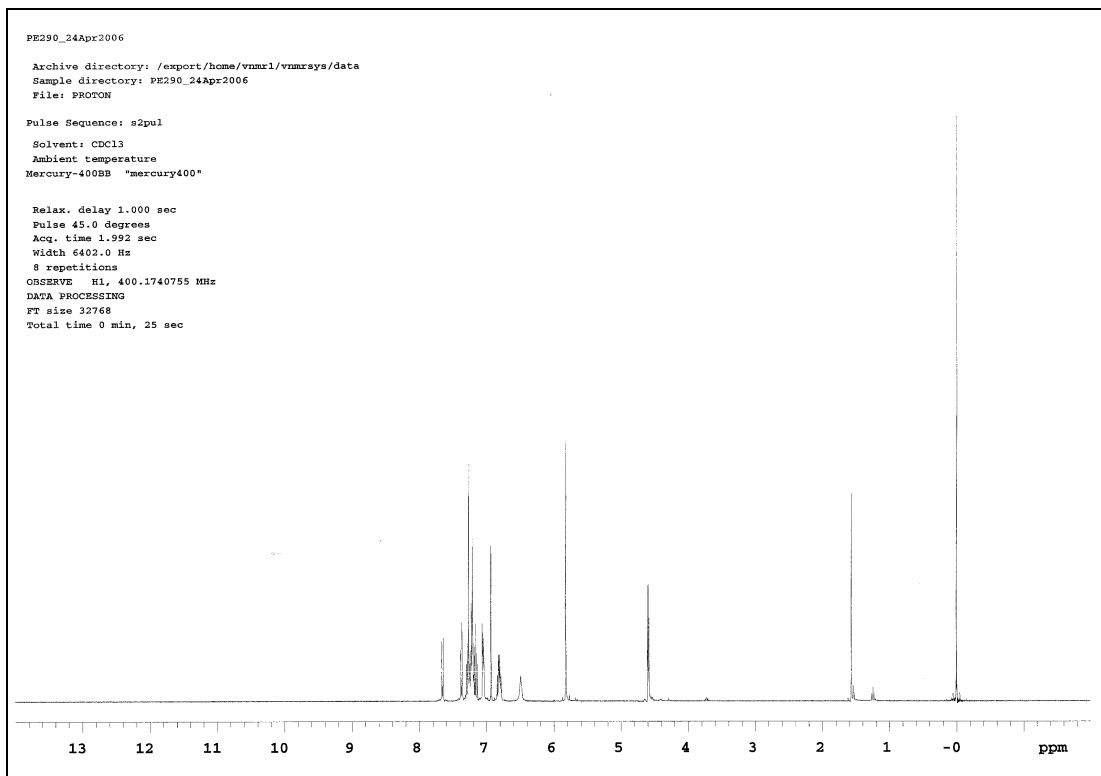
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
1a-5	1641,13	1536,99	1450,21	3314,07

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

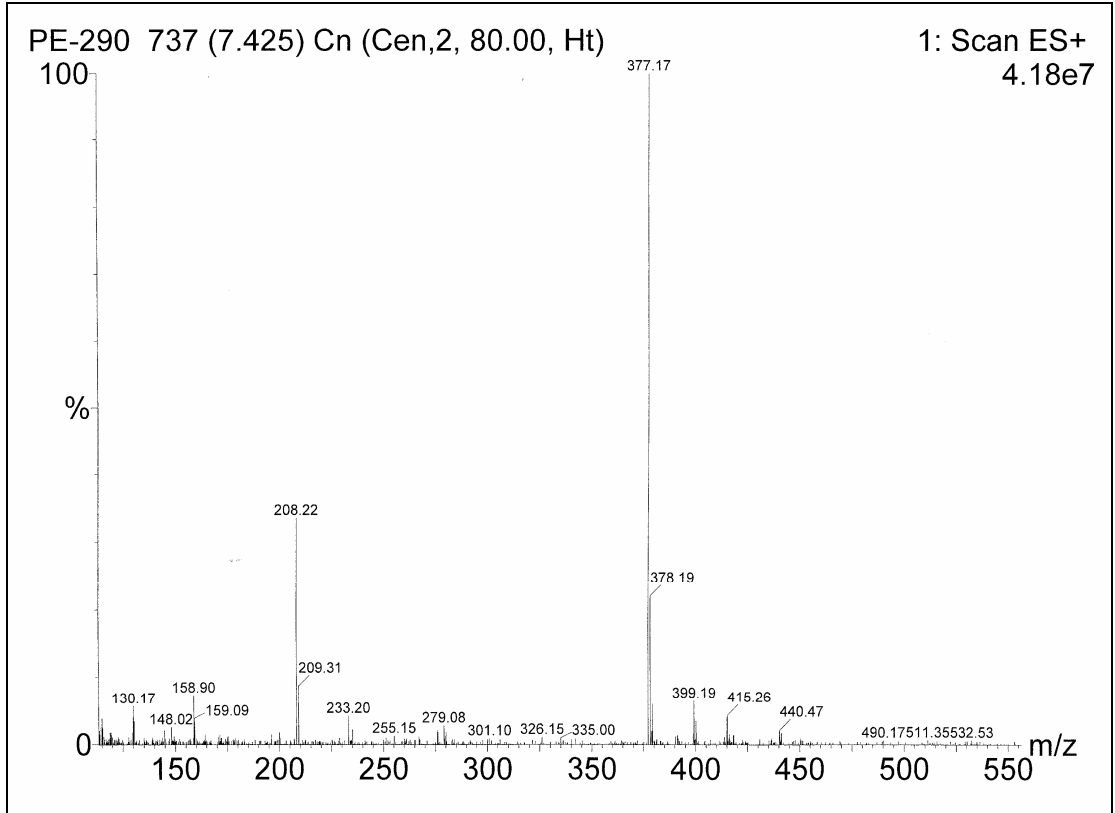
Bileşik	-NH- <u>CH</u> <sub>2</sub> -Ph	- <u>CH</u> <sub>2</sub> -Ph	- <u>NH</u> -CH <sub>2</sub> -Ph	<u>Aromatik protonlar</u>
1a-5	4,590 (d, 2H, J=6)	5,822 (s, 2H)	6,490 (t, 1H)	3', 5'-6,78-6,841 (m, 2H); a-6,928 (s, 1H); 2, 6-7,047 (d, 2H, J <sub>o</sub> =8); diğer aromatik protonlar-7,134-7,295 (m, 6H); d-7,370 (d, 1H, J=8); e-7,651 (d, 1H, J=7,6)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

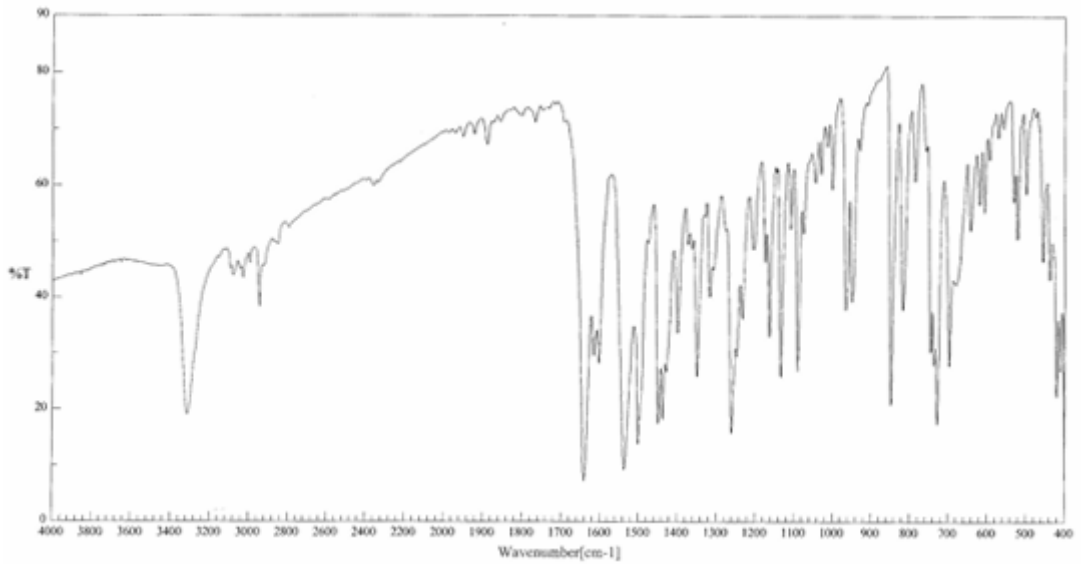
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları (ESI)
1a-5	376,40	M+1=377,17



**Spektrum 3.13.** Bileşik 1a-5'in NMR spektrumu.

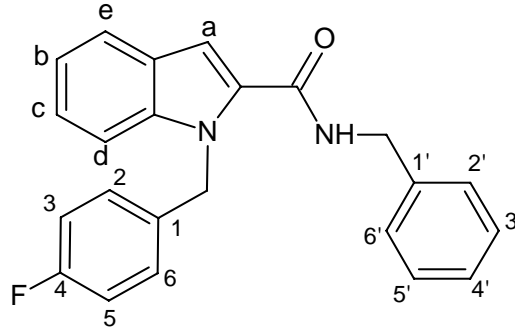


**Spektrum 3.14.** Bileşik 1a-5'in kütle spektrumu.



**Spektrum 3.15.** Bileşik 1a-5'in IR spektrumu.

### 3.2.6. N-Benzil-1-(4-florobenzil)-1H-indol-2-karboksamid Sentezi (1b-1)



Bölüm 3.2’de belirtilen yöntemle göre reaksiyonda 0,5385 g (0,002 mol) N-(4-Florobenzil) indol-2-karboksilik asit ve 0,22 ml (0,002 mol) benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, mobil faz olarak n-hekzan:etil asetat (9:1) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 135-137 °C olan 0,1379 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %19,2).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1b-1	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> FO	C 77,08; H 5,34; N 7,82	C 76,70; H 5,46; N 7,62

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>):

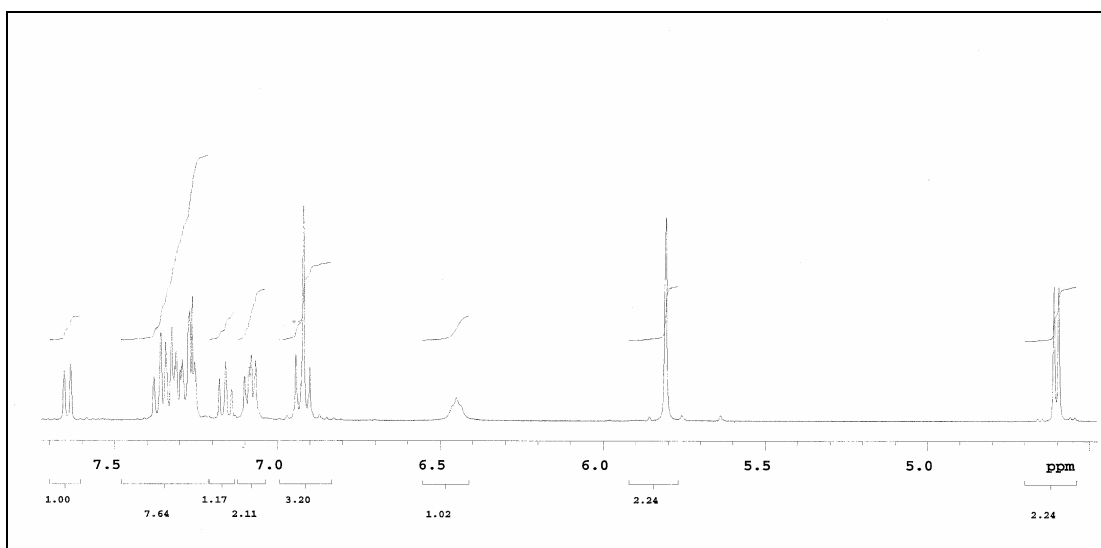
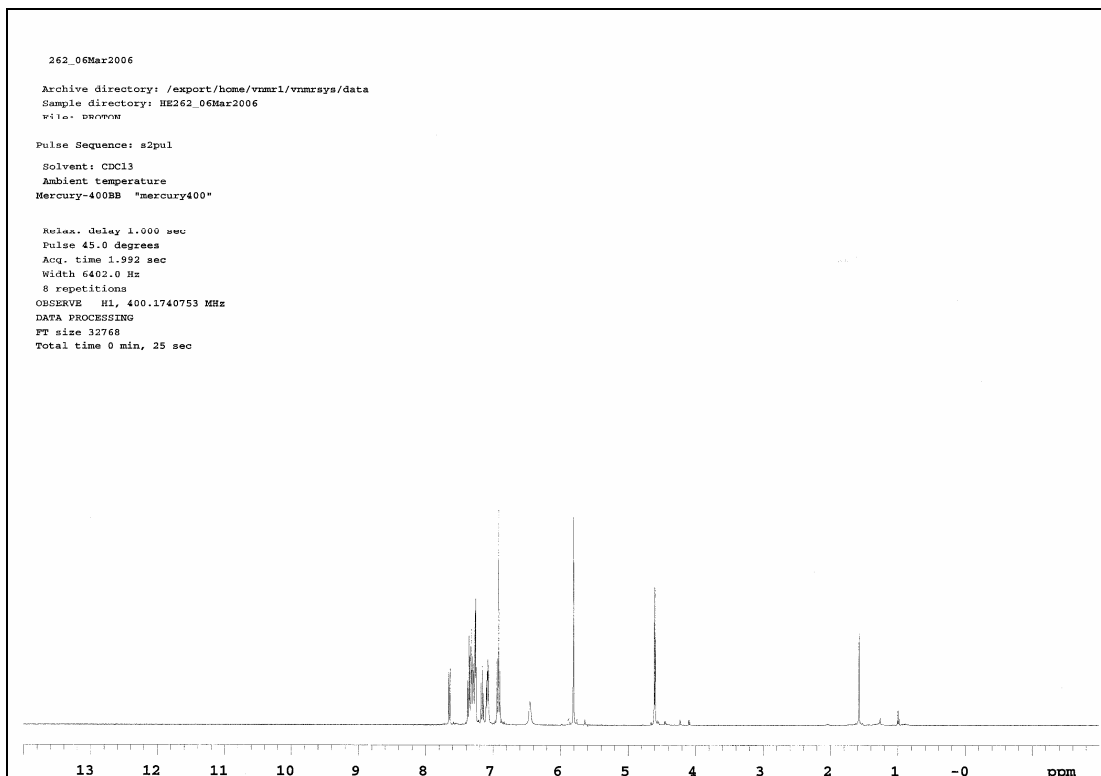
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
1b-1	1637,27	1546-63	1452,14	3292,86

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

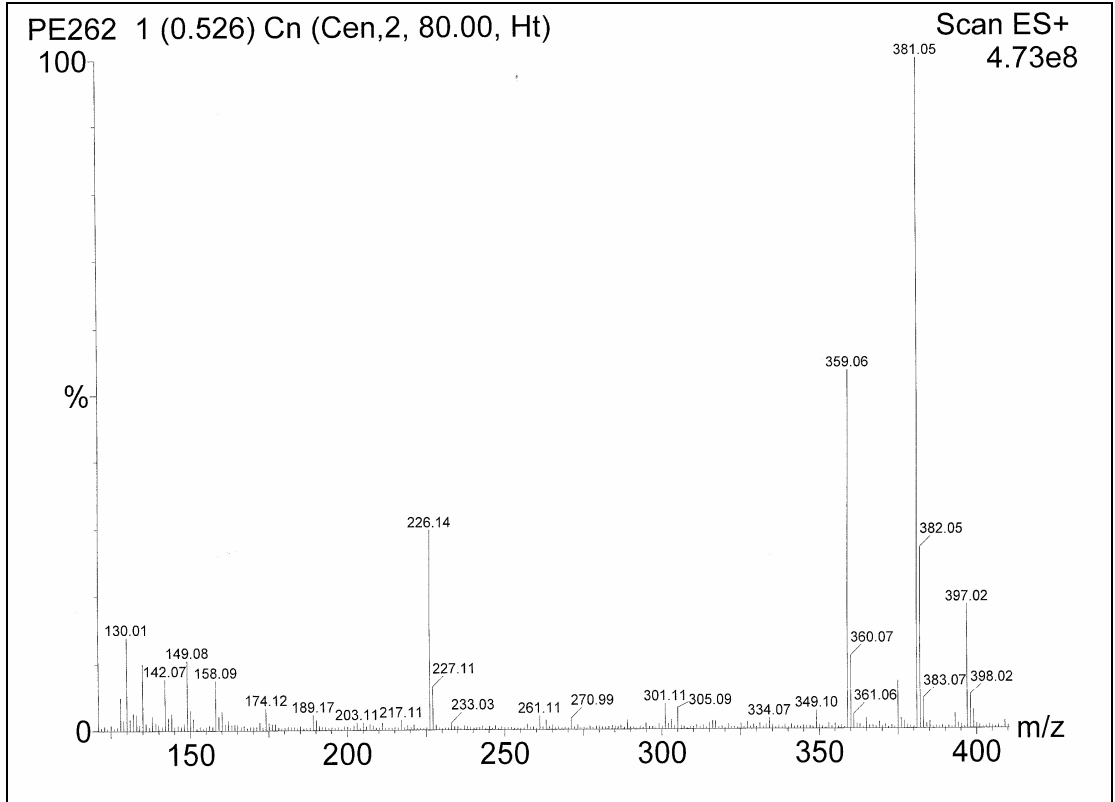
Bileşik	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Ph	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	Aromatik protonlar
1b-1	4,602 (d, 2H, J=6)	5,807 (s, 2H)	6,449 (t, 1H)	a-6,920 (s, 1H); 3, 5-6,920 (t, 2H, J=17,2); 2, 6-7,083 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =8,2; J <sub>m1</sub> =5,6; J <sub>m2</sub> =5,2); 4'-7,160 (t, 1H, J=14,8); diğer aromatik protonlar-7,254-7,343 (m, 6H); d-7,369(d, 1H, J=8,4); e-7,646 (d, 1H, J=7,6)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

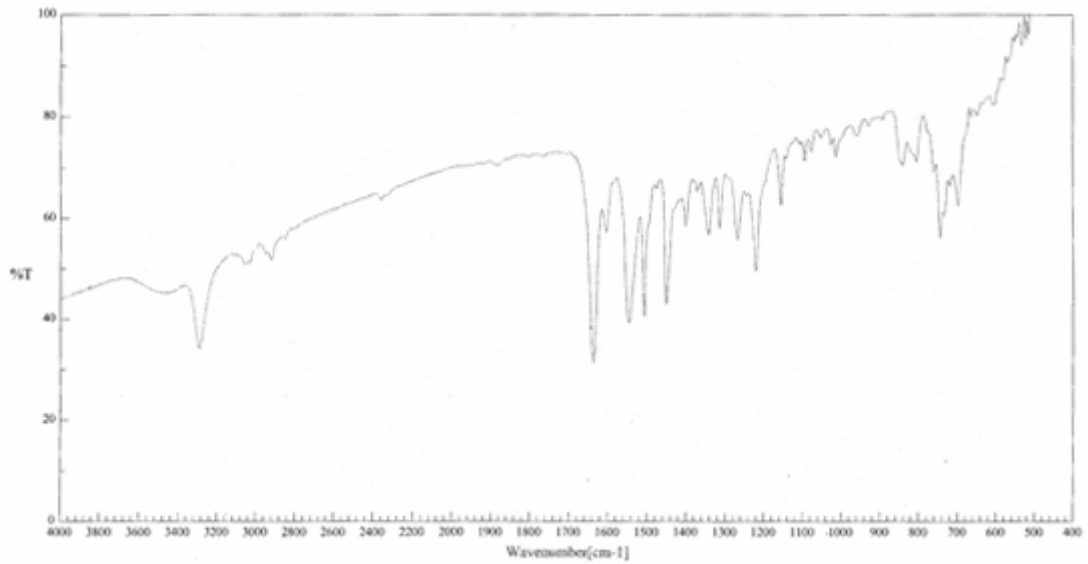
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları (ESI)
1b-1	358,41	M+1=359,06



Spektrum 3.16. Bileşik 1b-1'in NMR spektrumu.

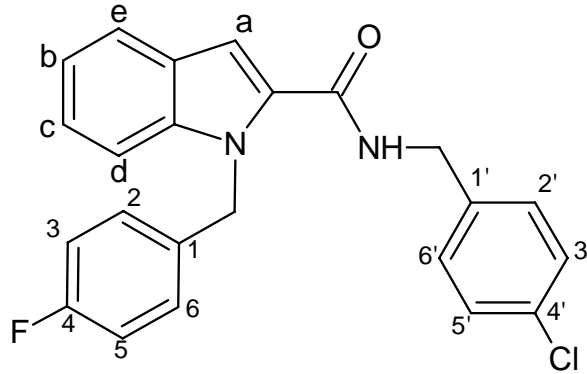


Spektrum 3.17. Bileşik 1b-1'in kütle spektrumu.



Spektrum 3.18. Bileşik 1b-1'in IR spektrumu

### 3.2.7. N-(4-Klorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1H-indol-2-karboksamid Sentezi (1b-2)



Bölüm 3.2’de belirtilen yöntemle göre reaksiyonda 0,5385 g (0,002 mol) N-(4-Florobenzil) indol-2-karboksilik asit ve 0,24 ml (0,002 mol) 4-Kloro benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, mobil faz olarak n-hekzan:etil asetat (9:1) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 161-164 °C olan 0,1832 g ürün elde edildi. (Verim: %23,3).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1b-2	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> FCIO	C 70,32; H 4,62; N 7,13	C 70,07; H 4,61; N 7,13

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>):

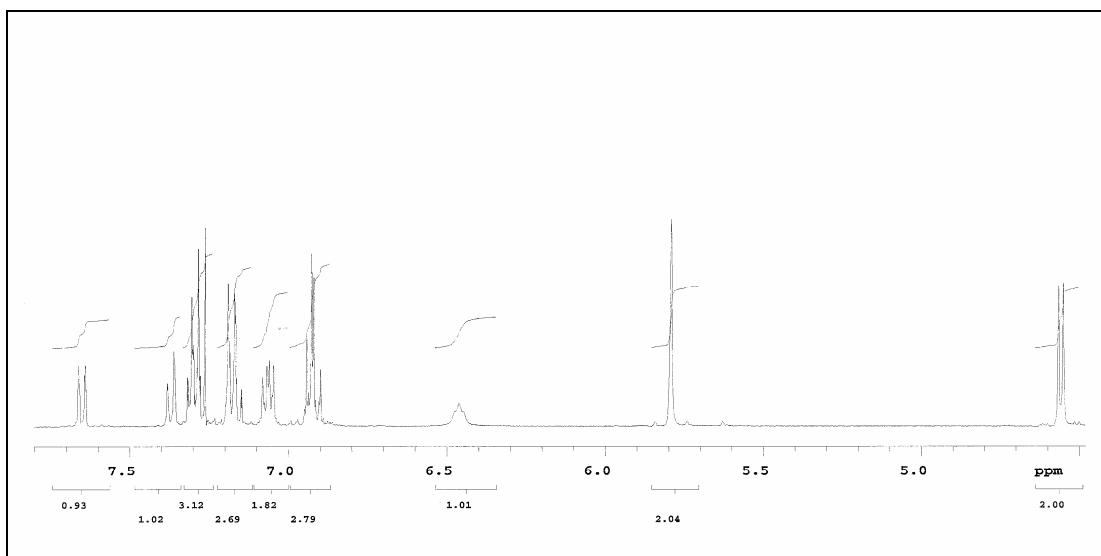
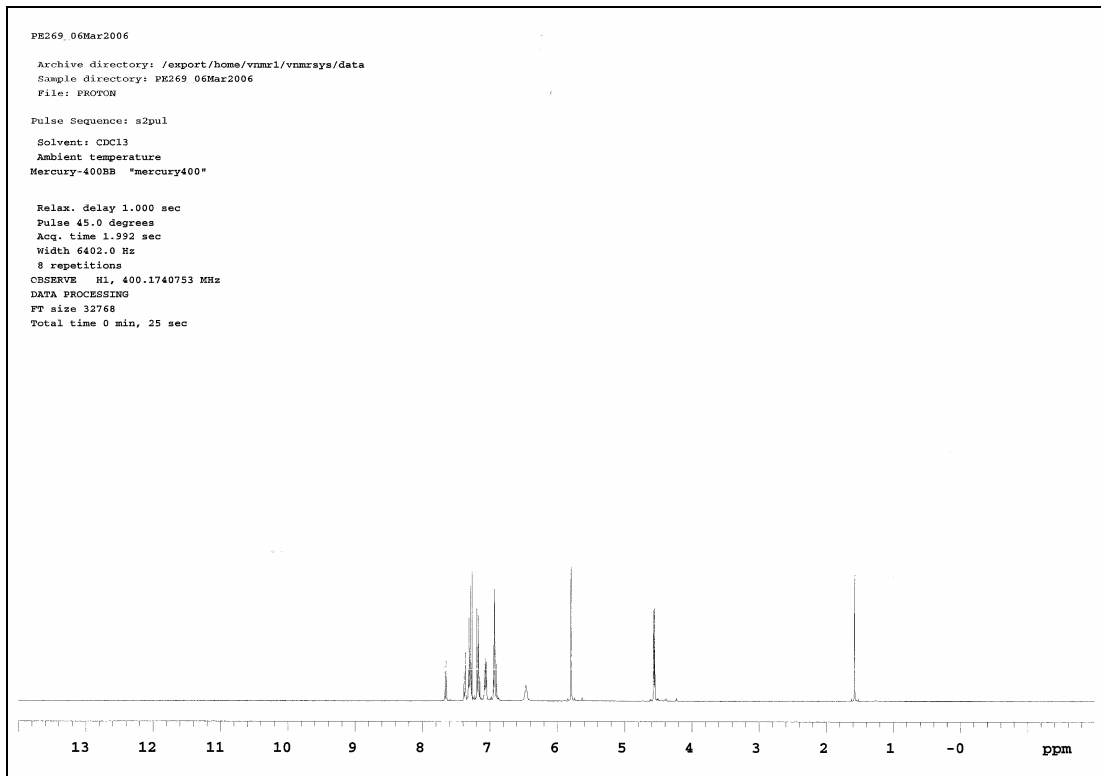
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
1b-2	1635,34	1541,81	1450,21	3298,14

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

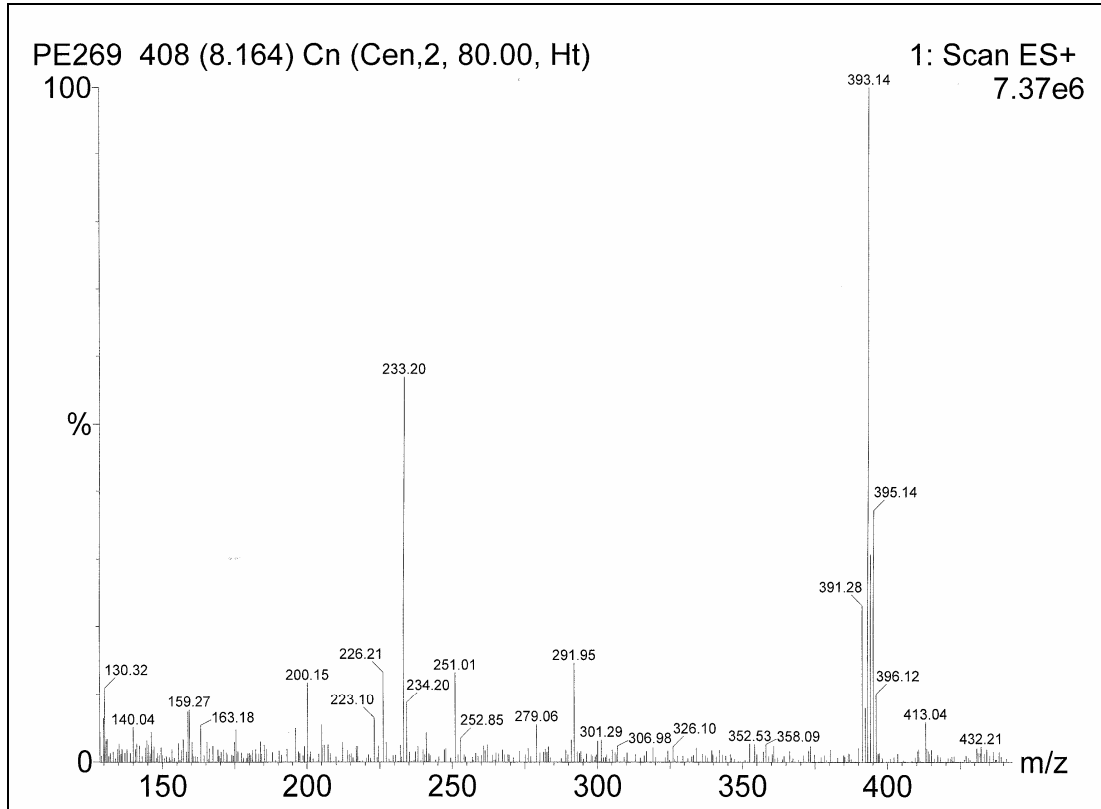
Bileşik	-NH- <u>CH</u> <sub>2</sub> -Ph	- <u>CH</u> <sub>2</sub> -Ph	- <u>NH</u> -CH <sub>2</sub> -Ph	<u>Aromatik protonlar</u>
1b-2	4,557 (d, 2H, J=6,4)	5,791 (s, 2H)	6,461 (t, 1H)	3, 5-6,919 (t, 2H, J=17,2); a-6,927 (s, 1H); 2, 6-7,063 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =8,6; J <sub>m1</sub> =5,2; J <sub>m2</sub> =5,6); <b>diğer aromatik protonlar-</b> 7,145-7,316 (m, 6H); d-7,370 (d, 1H, J=8,4); e- 7,649 (d, 1H, J=8,0)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

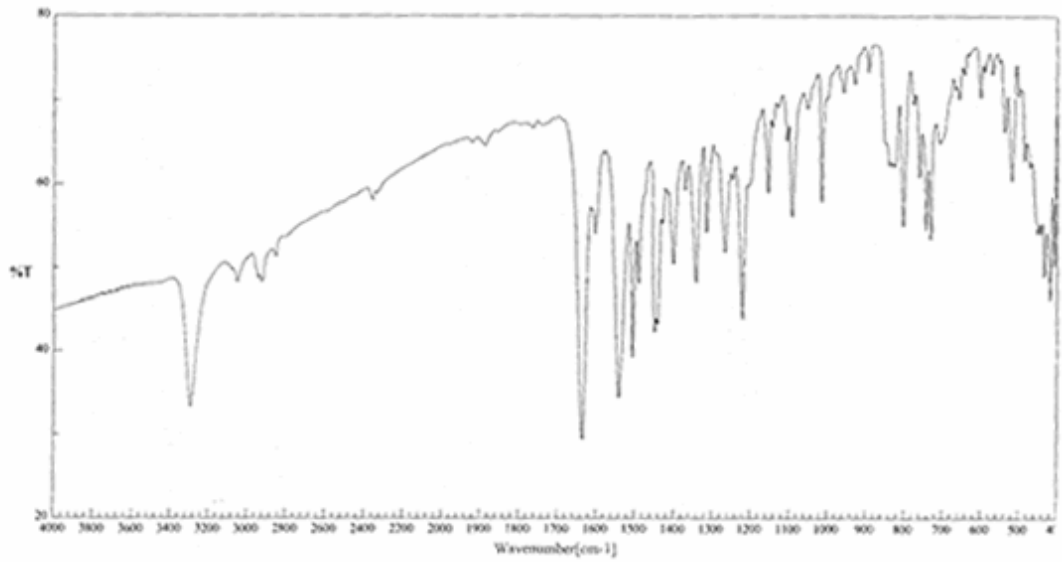
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları (ESI)
1b-2	392,85	M+1=393,14; M+3=395,14



**Spektrum 3.19.** Bileşik 1b-2'nin NMR spektrumu.

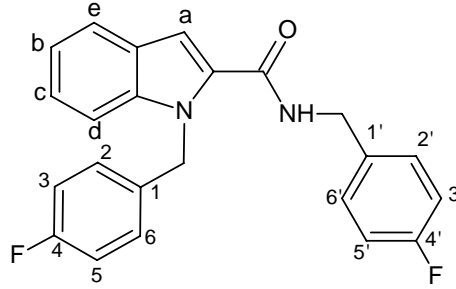


Spektrum 3.20. Bileşik 1b-2'nin kütle spektrumu.



Spektrum 3.21. Bileşik 1b-2'nin IR spektrumu.

### 3.2.8. N,1-Bis(4-Florobenzil)-1H-indol-2-karboksamid Sentezi (1b-3)



Bölüm 3.2’de belirtilen yöntemle göre reaksiyonda 0,5385 g (0,002 mol) N-(4-Florobenzil) indol-2-karboksilik asit ve 0,23 ml (0,002 mol) 4-Floro benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, mobil faz olarak n-hekzan:etil asetat (9:1) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 142-145 °C olan 0,1433 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %19).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1b-3	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> F <sub>2</sub> O	C 71,68; H 4,97; N 7,27 (0,5 H <sub>2</sub> O)	C 71,47; H 4,87; N 7,32

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>) :

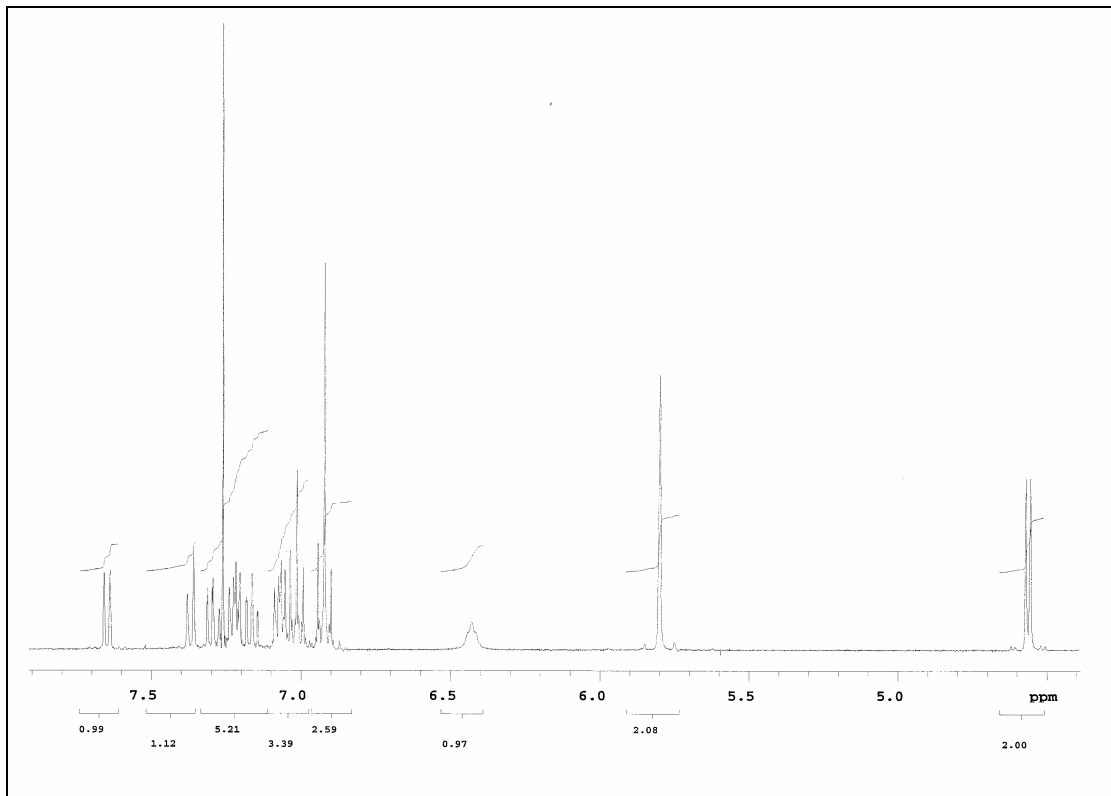
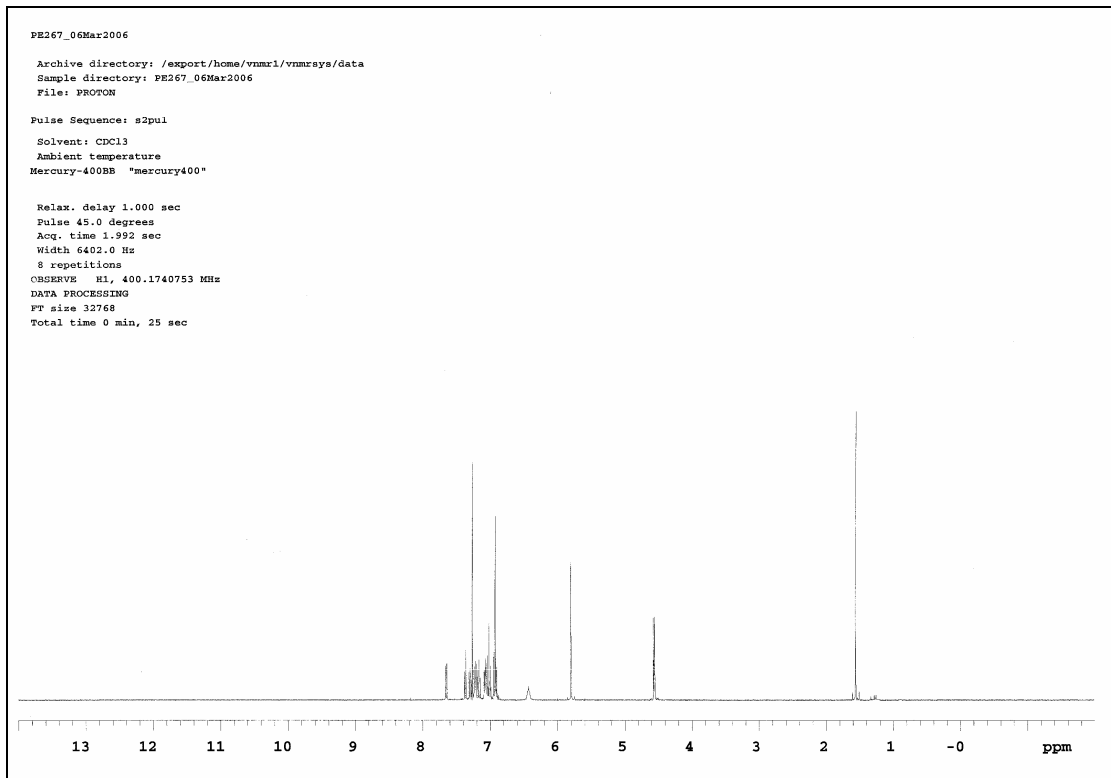
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
1b-3	1639,20	1550,49	1452,14	3298,14

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

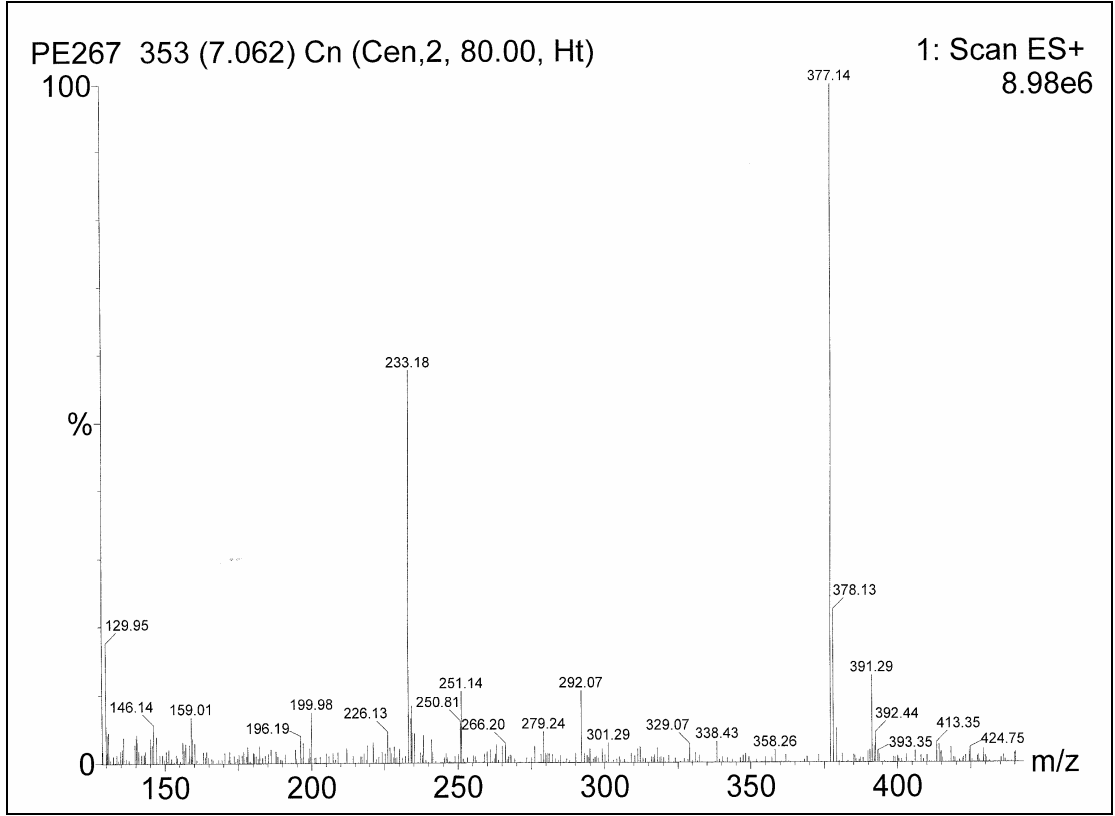
Bileşik	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Ph	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	Aromatik protonlar
1b-3	4,563 (d, 2H, J=6)	5,799 (s, 2H)	6,429 (t, 1H)	a-6,921 (s, 1H); 3, 5-6,921 (t, 2H, J=17,2); 3', 5'-7,013 (t, 2H, J=17,2); 2, 6-7,07 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =8,4; J <sub>m1</sub> =4,8; J <sub>m2</sub> =5,6); c-7,162 (t, 1H, J=16,0); 2', 6'-7,222 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =8,4; J <sub>m1</sub> =5,6; J <sub>m2</sub> =5,6); b-7,294 (t, 1H, J=16,0); d-7,368(d, 1H, J=8,4); e-7,648 (d, 1H, J=8,0)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

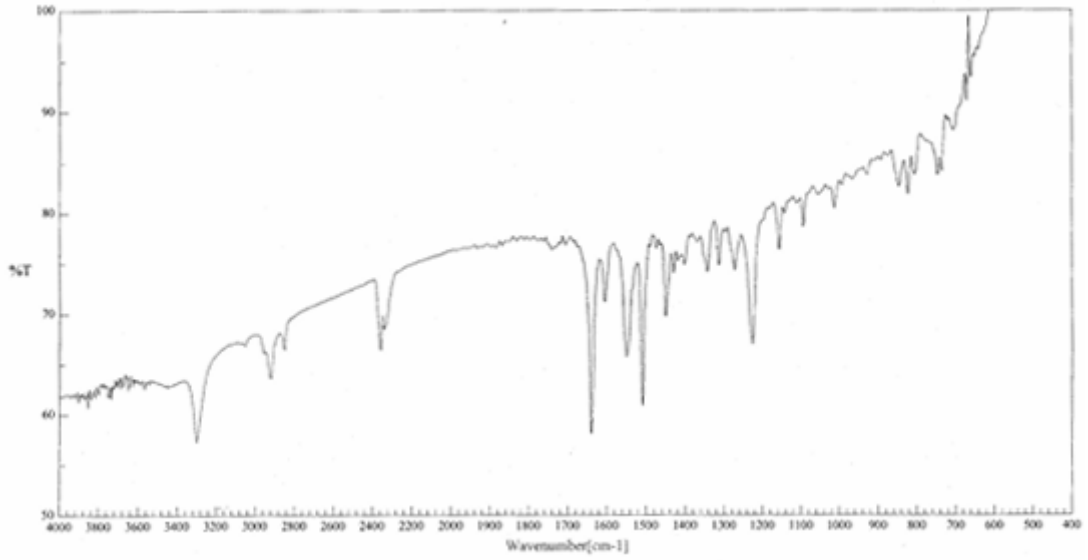
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları (ESI)
1b-3	376,40	M+1=377,14



Spektrum 3.22. Bileşik 1b-3'ün NMR spektrumu.

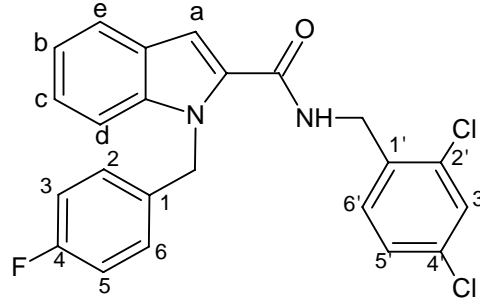


Spektrum 3.23. Bileşik 1b-3'ün kütle spektrumu.



Spektrum 3.24. Bileşik 1b-3'ün IR spektrumu.

### 3.2.9. N-(2,4-Diklorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1H-indol-2-karboksamid Sentezi (1b-4)



Bölüm 3.2’de belirtilen yöntemle göre reaksiyonda 0,5385 g (0,002 mol) N-(4-Florobenzil) indol-2-karboksilik asit ve 0,27 ml (0,002 mol) 2,4-Dikloro benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, mobil faz olarak n-hekzan:etil asetat (9,5:0,5) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 157-159°C olan 0,2092 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %24,5).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1b-4	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> FCl <sub>2</sub> O	C 64,38; H 4,04; N 6,53 (0,1 H <sub>2</sub> O)	C 64,20; H 4,05; N 6,53

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>) :

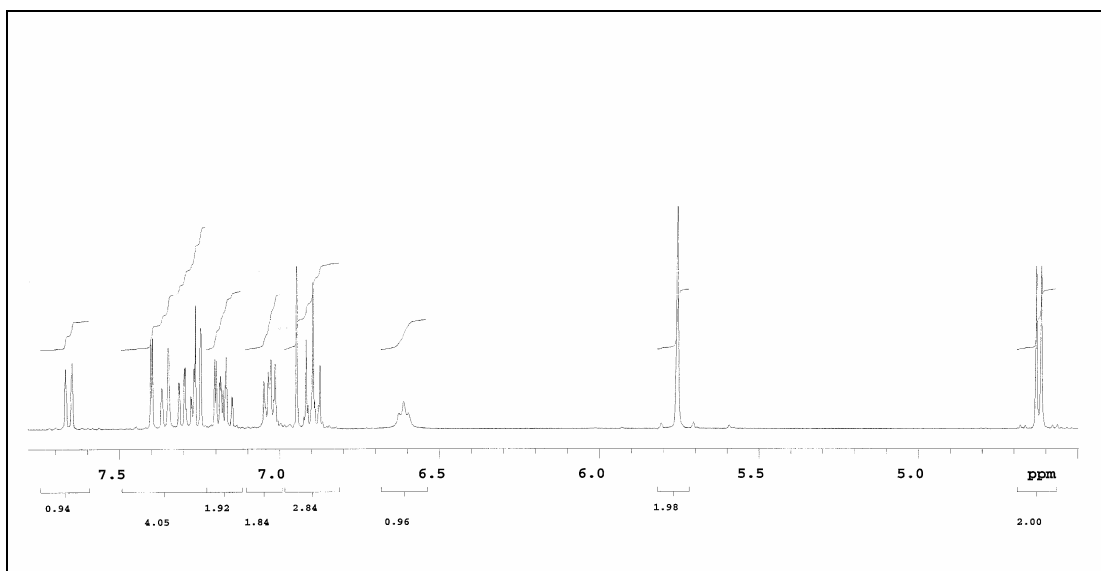
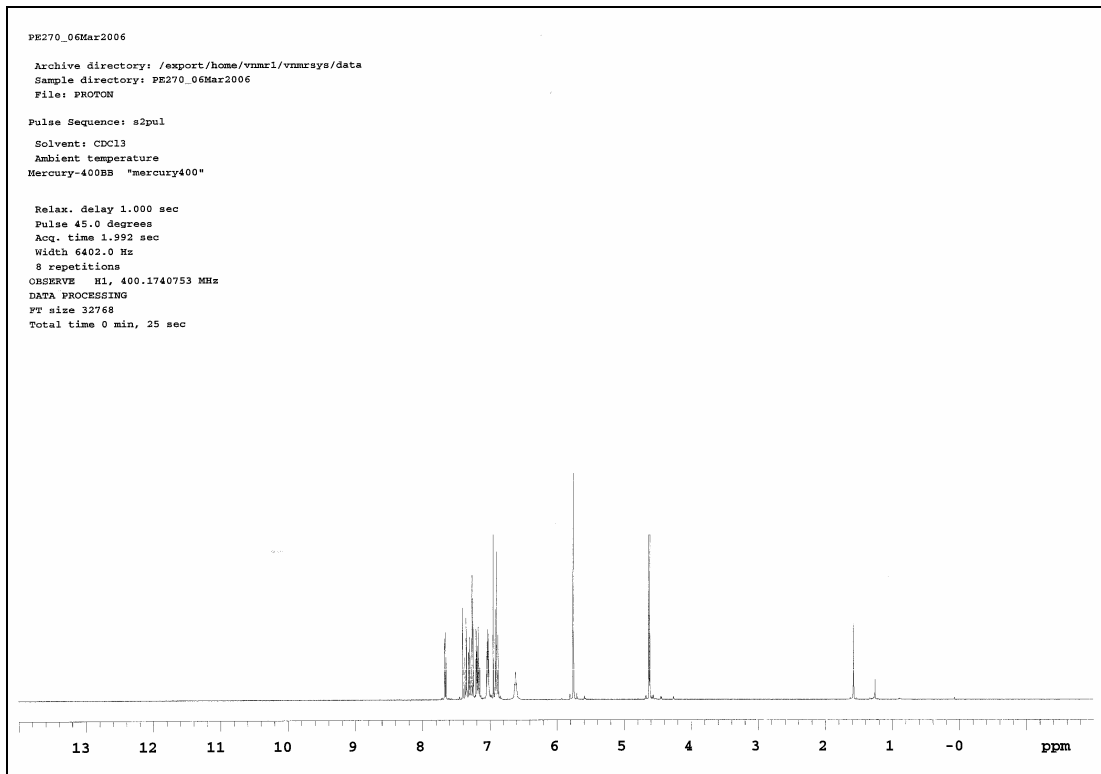
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
1b-4	1638,23	1541,81	1450,21	3283,21

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

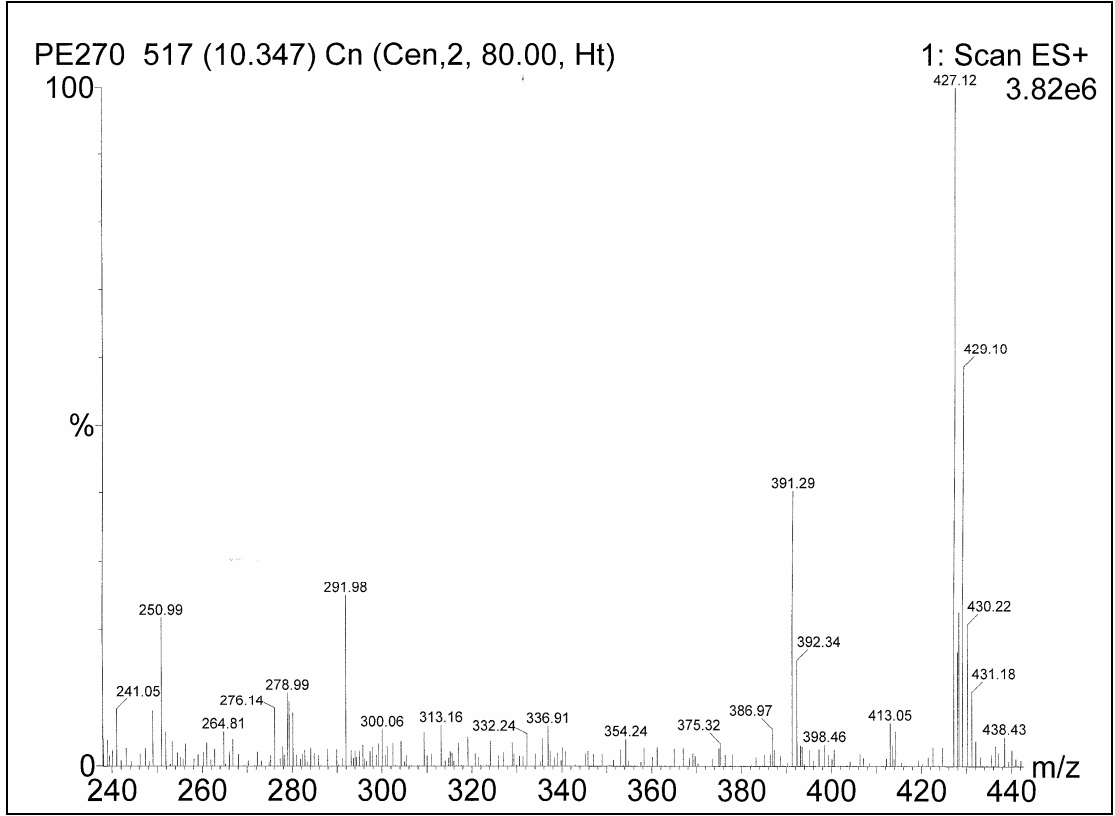
Bileşik	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Ph	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	Aromatik protonlar
1b-4	4,620 (d, 2H, J=6,4)	5,755 (s, 2H)	6,610 (t, 1H)	3, 5-6,894 (t, 2H, J=17,6); a-6,945 (s, 1H); 2, 6-7,031 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =8,8; J <sub>m1</sub> =4,8; J <sub>m2</sub> =5,6); b, c, 5'-7,146-7,275 (m 3H); 2', 6'-7,313 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =6,2; J <sub>p1</sub> =1,2; J <sub>p2</sub> =1,2); d-7,357 (d, 1H, J=8,4); 3'-7,398 (d, 1H, J <sub>m</sub> =2,0); e-7,658 (d, 1H, J=8,0)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

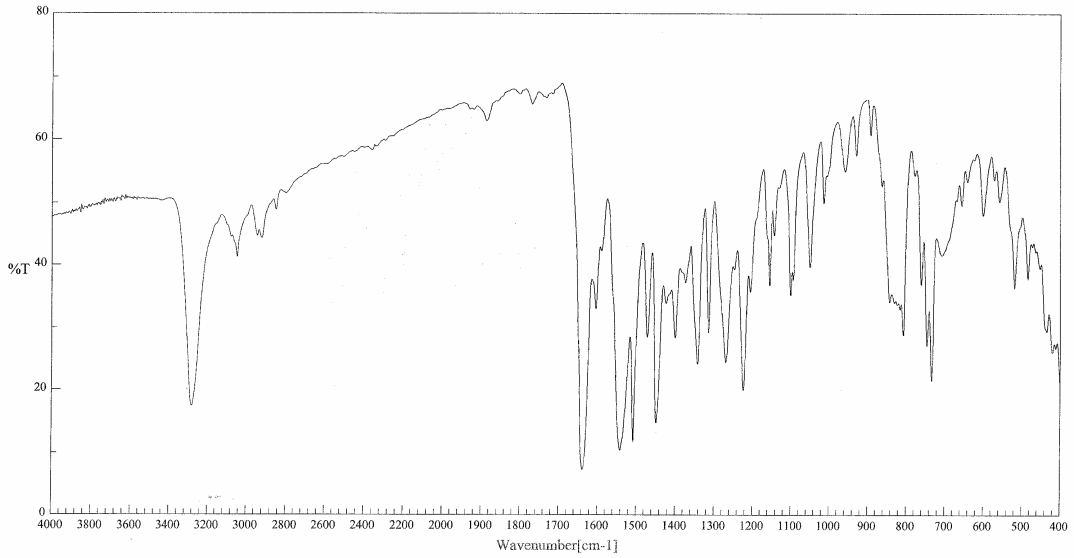
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları (ESI)
1b-4	427,30	M <sup>+</sup> =427,12; M+2=429,10; M+4=431,18



Spektrum 3.25. Bileşik 1b-4'ün NMR spektrumu.

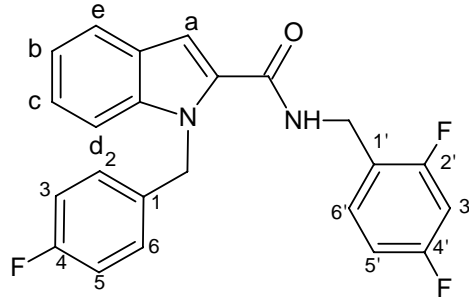


**Spektrum 3.26.** Bileşik 1b-4'ün kütle spektrumu.



**Spektrum 3.27.** Bileşik 1b-4'ün IR spektrumu.

### 3.2.10. N-(2,4-Diflorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1H-indol-2-karboksamid Sentezi (1b-5)



Bölüm 3.2’de belirtilen yöntemle göre reaksiyonda 0,5385 g (0,002 mol) N-(4-Florobenzil) indol-2-karboksilik asit ve 0,24 ml (0,002 mol) 2,4-Difloro benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, mobil faz olarak n-hekzan:etil asetat (9,5:0,5) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 127-129 °C olan 0,1614 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %21,1).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1b-5	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> F <sub>3</sub> O	C 70,04; H 4,34; N 7,10;	C 69,90; H 4,61; N 6,86

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>) :

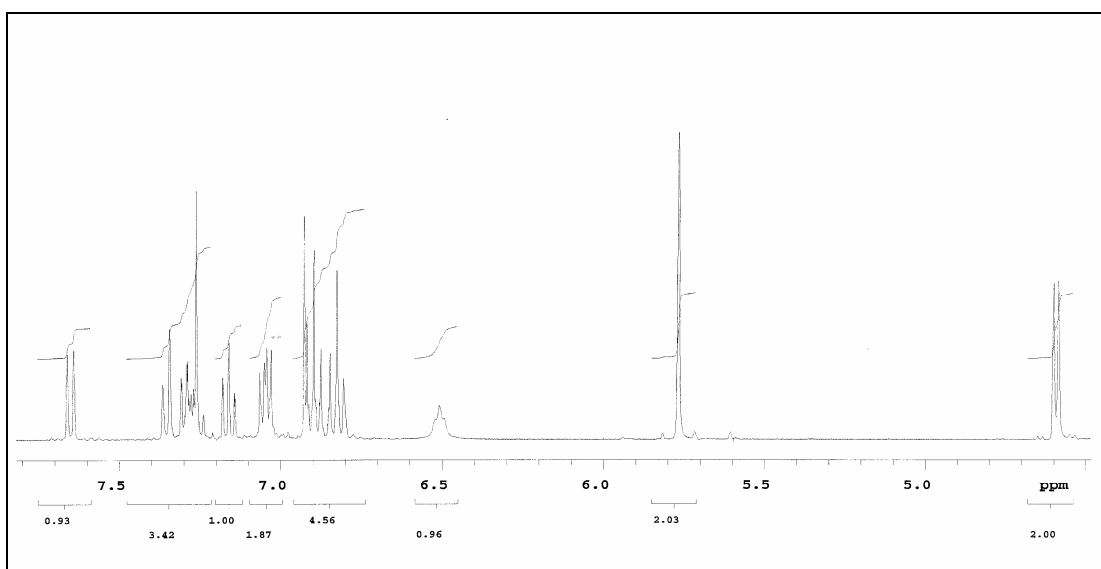
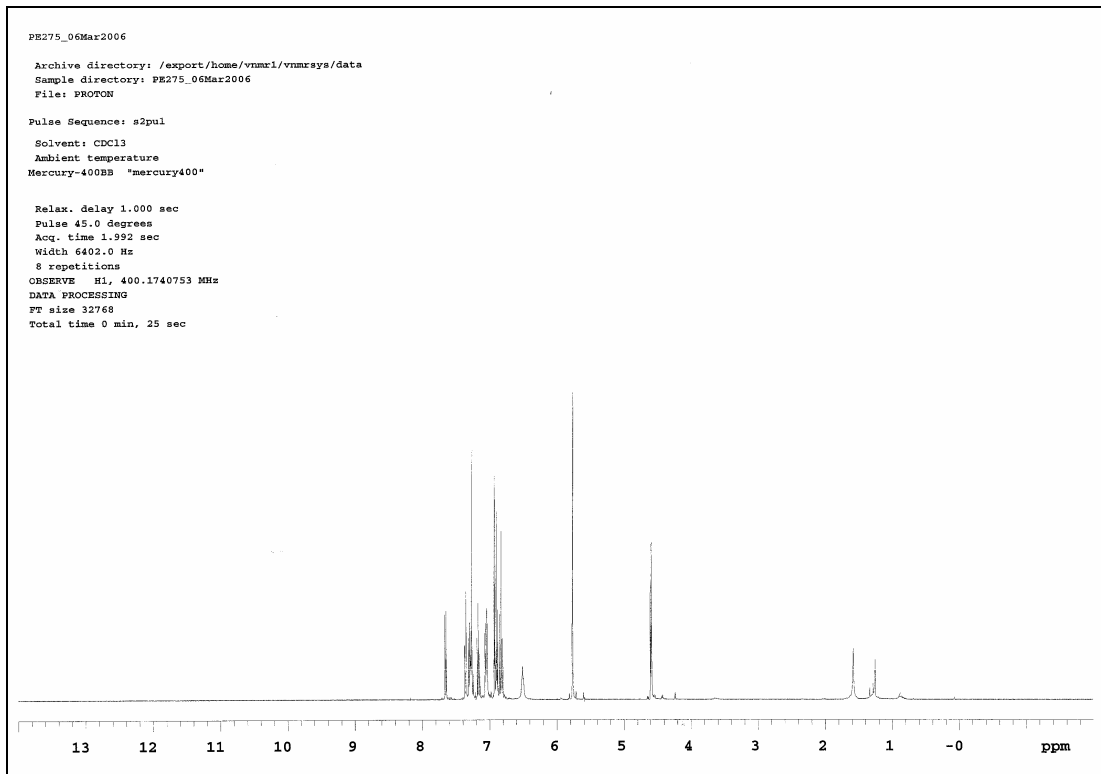
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
1b-5	1637,27	1544,70	1451,17	3289,00

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

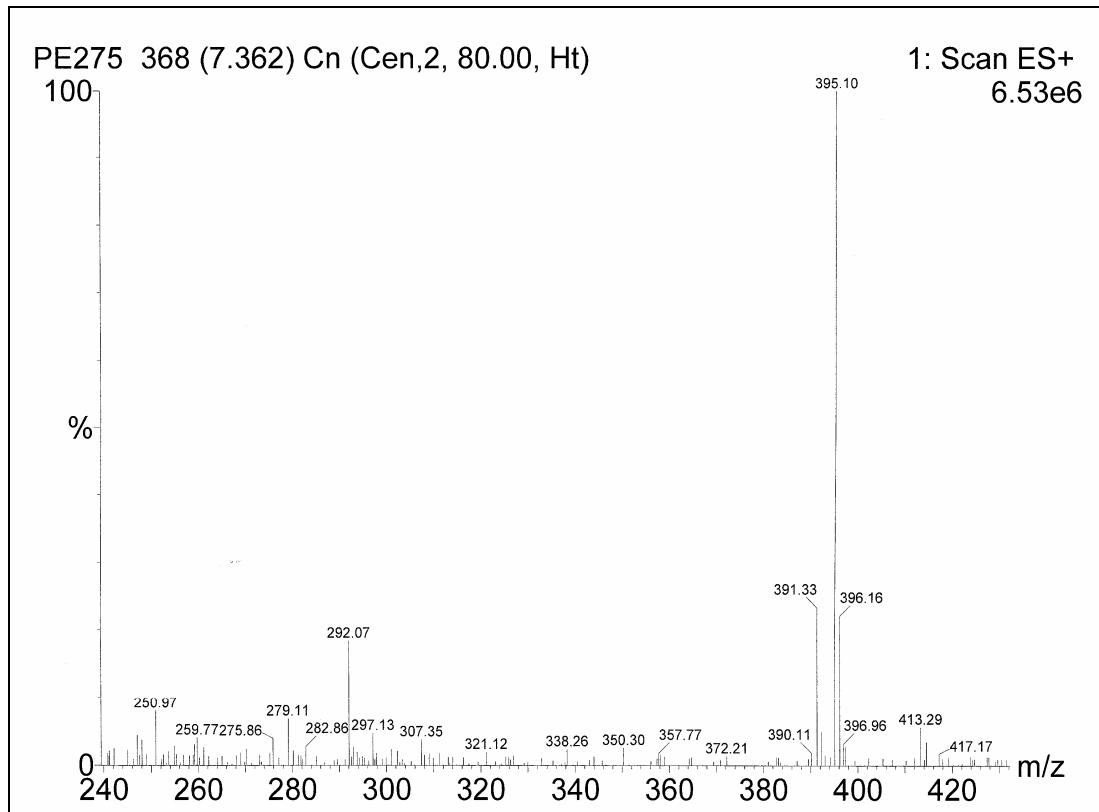
Bileşik	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Ph	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	Aromatik protonlar
1b-5	4,592 (d, 2H, J=6)	5,766 (s, 2H)	6,507 (t, 1H)	3', 5'-6,825 (t, 2H, J=16,8); 3, 5-6,895 (t, 2H, J=17,6); a-6,927 (s, 1H); 2, 6-7,046 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =8,6; J <sub>m1</sub> =5,6; J <sub>m2</sub> =5,2); c-7,160 (t, 1H, J=15,6); b, 6'-7, 239-7,307 (m, 2H); d-7,354 (d, 1H, J=8,0); e-7,650 (d, 1H, J=8,0)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

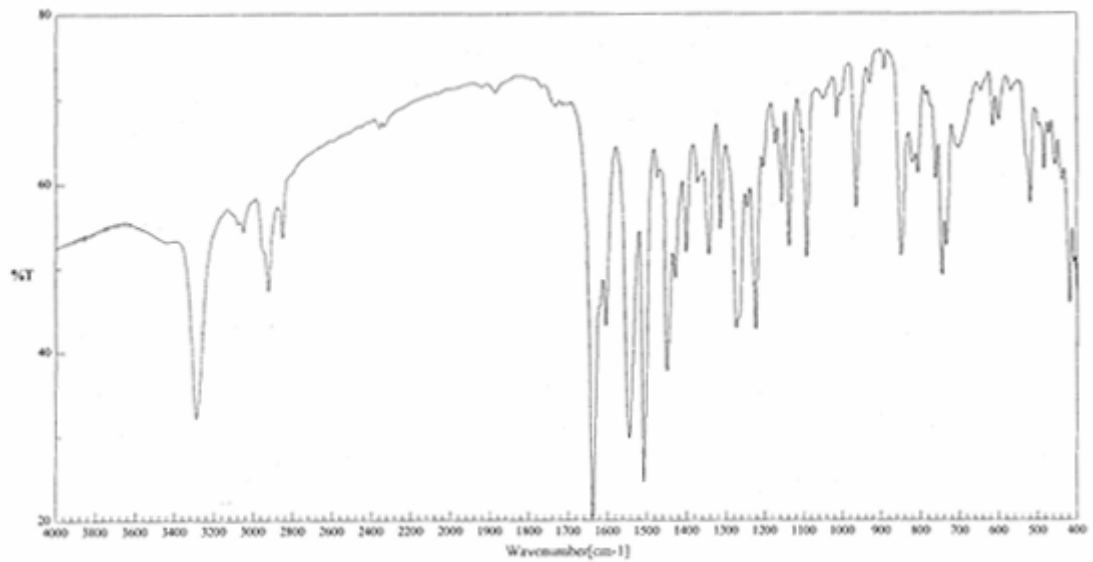
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları (ESI)
1b-5	394,39	M+1=395,10



**Spektrum 3.28.** Bileşik 1b-5'in NMR spektrumu.

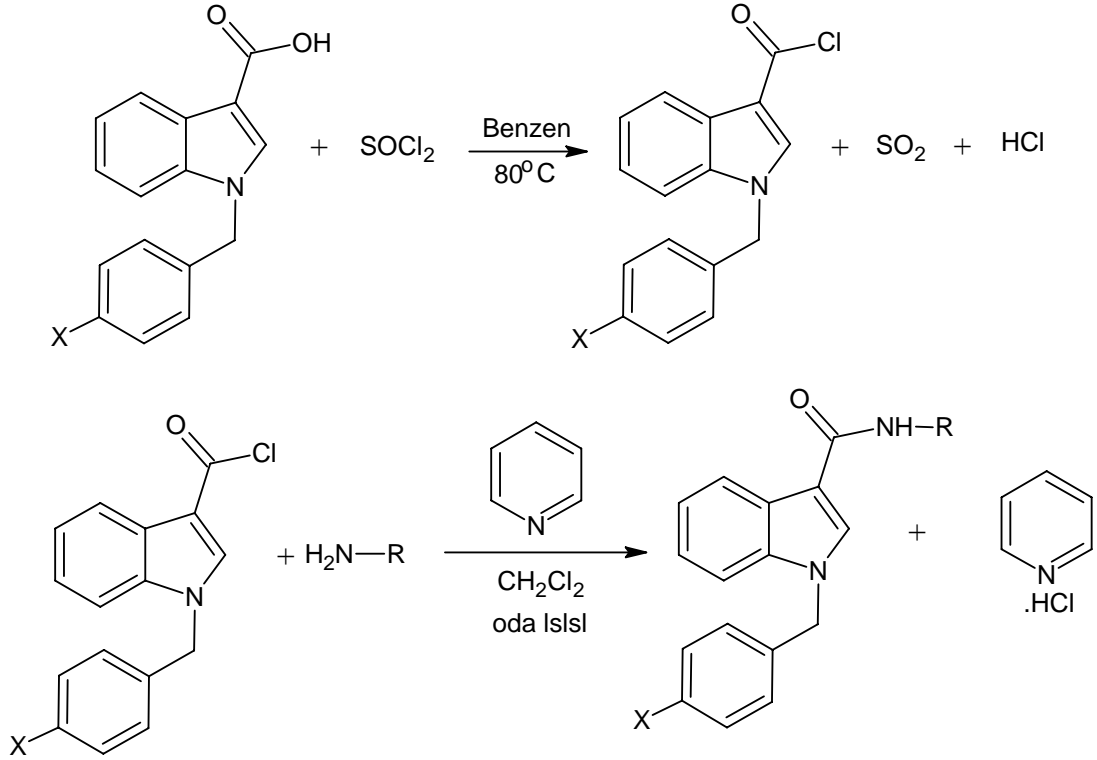


**Spektrum 3.29.** Bileşik 1b-5'in kütle spektrumu.



**Spektrum 3.30.** Bileşik 1b-5'in IR spektrumu.

### 3.3. N-Benzil ve N-(p-Floro benzil) indol-3-karboksamidlerin Sentezi

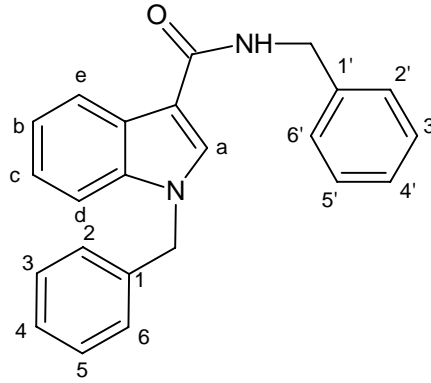


N-Benzil ve N- (4-Floro benzil) indol-3-karboksilik asit (0,002 mol), 5 ml benzen içerisinde çözülüp  $80^\circ\text{C}$ 'de geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. 3 ml  $\text{SOCl}_2$  damla damla ilave edildikten sonra 2 saat aynı sıcaklıkta karıştırıldı. Soğutulduktan sonra vakum altında  $\text{SOCl}_2$  uçuruldu. Bu işlem 3 defa 5'er ml toluen ilavesi ile tekrarlandı.  $\text{N}_2$  gazı altında 5 ml kuru diklorometan eklenerek çözüldü. 0,2 ml kuru piridin ilavesinden sonra 0,002 mol amin ilave edilerek oda ısısında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda vakum altında piridin uçuruldu. Bu işlem 3 defa 5'er ml toluen ilavesi ile tekrarlandı. Bu aşamadan sonra sentezlenen bileşiklerde 2 farklı izolasyon yöntemi kullanıldı:

a) 1-2 ml metanol ilavesiyle çöktürülen bileşik süzülerek etanolden kristallendirildi.

b) Uygun bir solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi yapıldıktan sonra etanolden kristallendirildi.

### 3.3.1. N, 1-Dibenzil-1H-indol-3-karboksamid Sentezi (2a-1)



Bölüm 3.3'de belirtilen yöntemle göre reaksiyonda 0,502 g (0,002 mol) N-benzil indol-3-karboksilik asit ve 0,22 ml (0,002 mol) benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, mobil faz olarak n-hekzan:etil asetat (7:3) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 175-178 °C olan 0,1674 g ürün elde edildi. (Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi Verim: %24,6).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2a-1	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	C 80,72; H 5,95; N 8,19 (0,1 H <sub>2</sub> O)	C 80,52; H 5,77; N 8,15

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>):

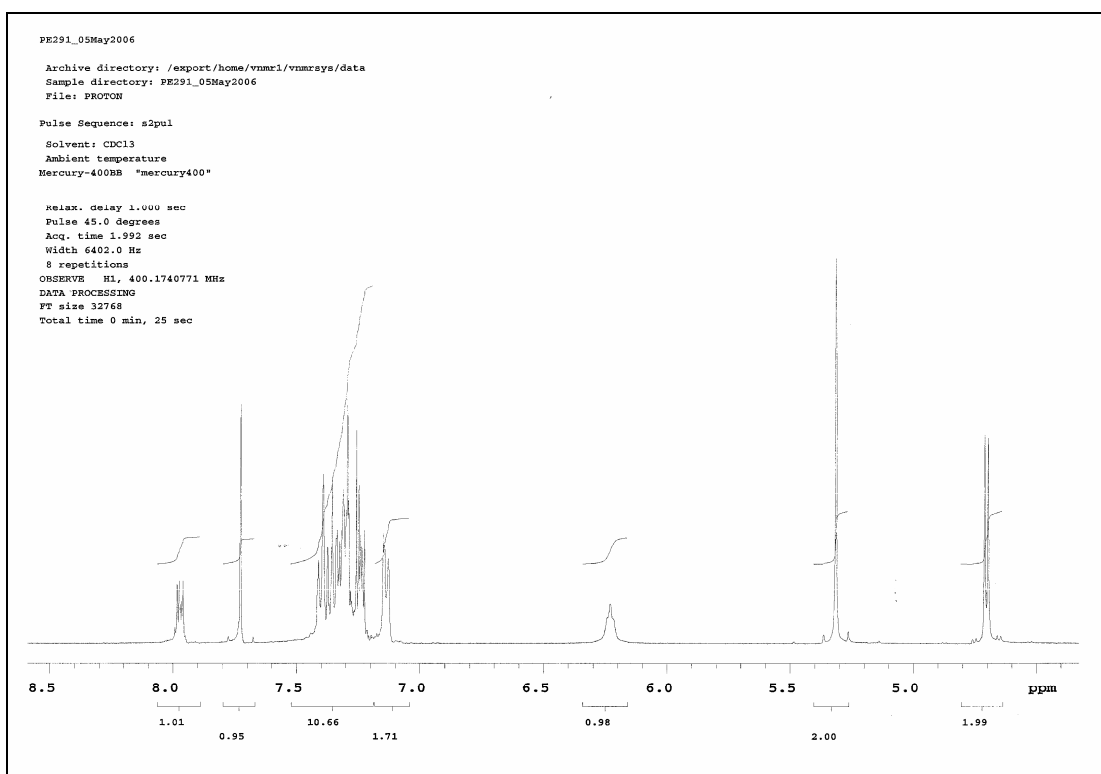
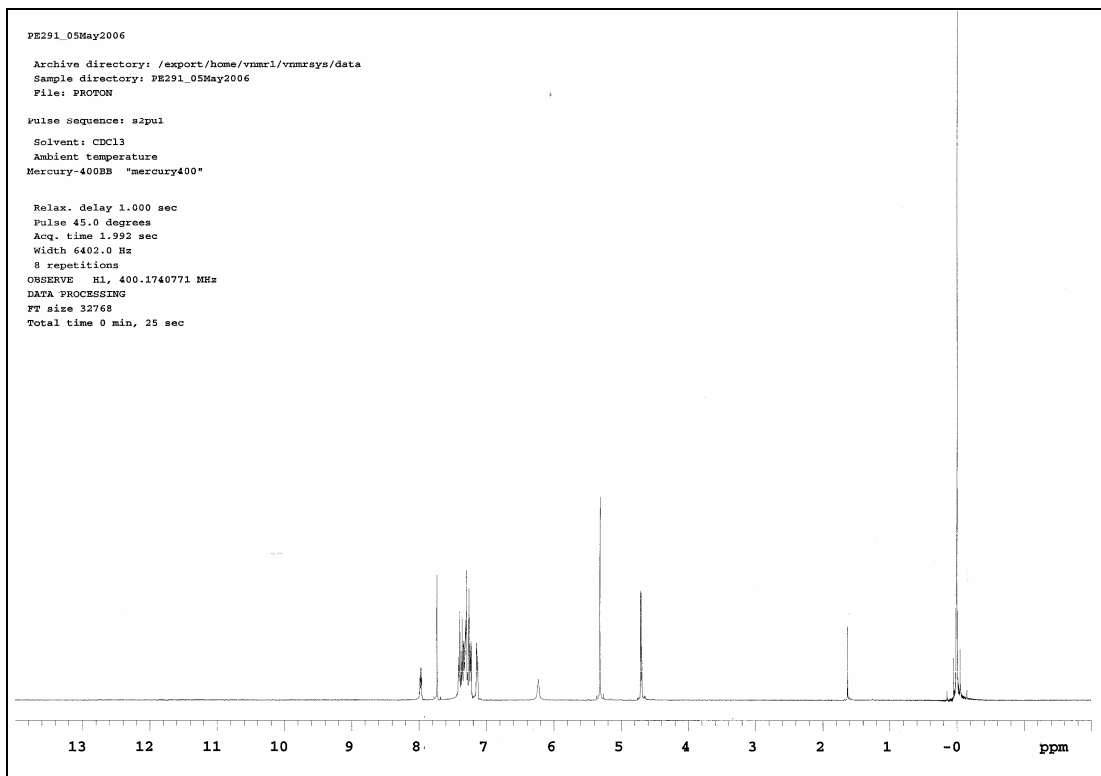
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
2a-1	1616,06	1537,95	1465,63	3343,96

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

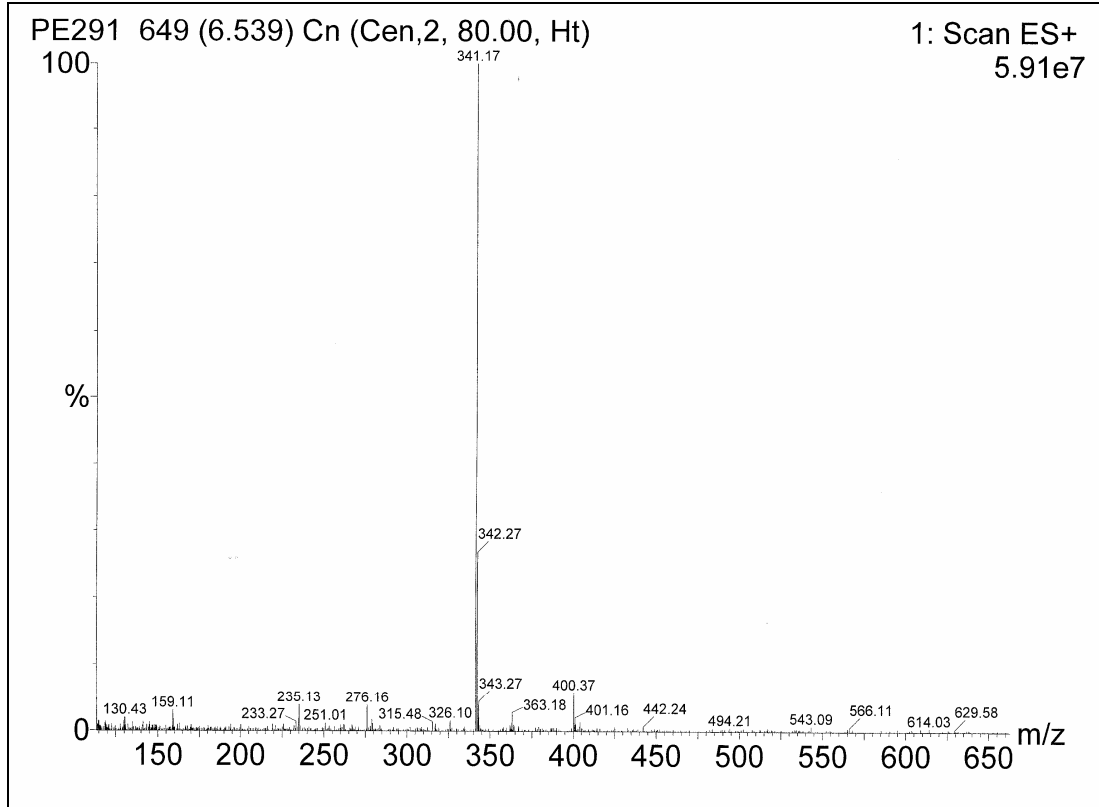
Bileşik	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Ph	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	Aromatik protonlar
2a-1	4,701 (d, 2H, J=5,2)	5,313 (s, 2H)	6,230 (t, 1H)	2, 6-7,138 (d, 2H, J=6,6); diğer aromatik protonlar- 7,224-7,373 (m, 10H); d-7,401 (d, 1H, J=6,8); a-7,725 (s, 1H); e-7,97 (d, 1H, J=9,6)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

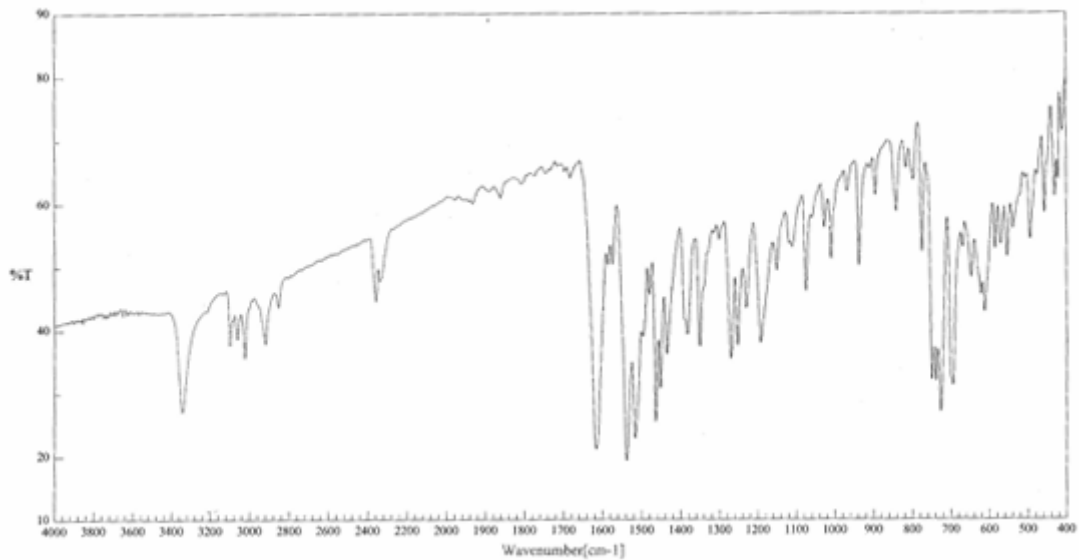
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları (ESI)
2a-1	340,42	M+1=341,17



Spektrum 3.31. Bileşik 2a-1'in NMR spektrumu.

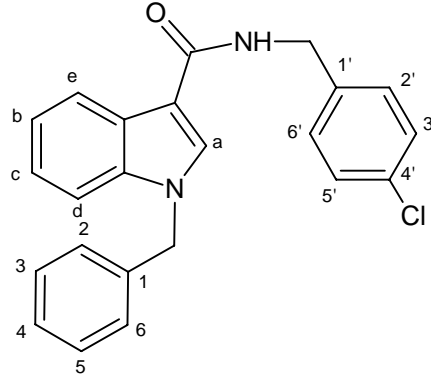


**Spektrum 3.32.** Bileşik 2a-1'in kütle spektrumu.



**Spektrum 3.33.** Bileşik 2a-1'in IR spektrumu.

### 3.3.2. 1-Benzil-N-(4-klorobenzil)-1H-indol-3-karboksamid Sentezi (2a-2)



Bölüm 3.3’de belirtilen yöntemle göre reaksiyonda 0,502 g (0,002 mol) N-Benzil indol-3-karboksilik asit ve 0,24 ml (0,002 mol) 4-Kloro benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, 1-2 ml metanol ilave edilerek çöktürüldü ve süzöldükten sonra etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 230-233 °C olan 0,2489 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %33,2).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2a-2	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> ClO	C 73,69; H 5,11; N 7,47	C 73,44; H 4,99; N 7,52

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>):

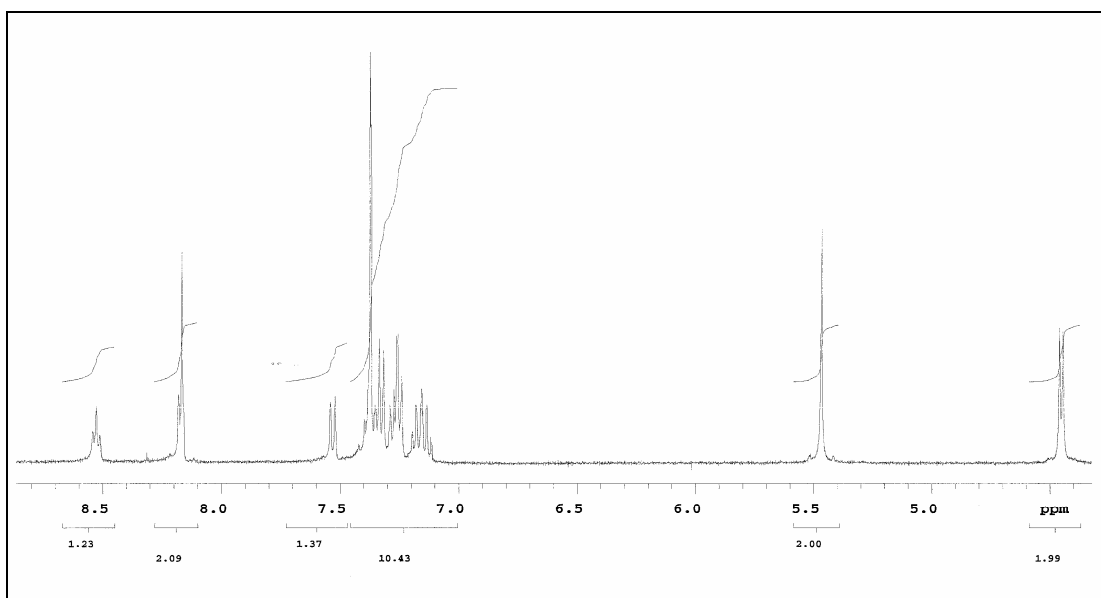
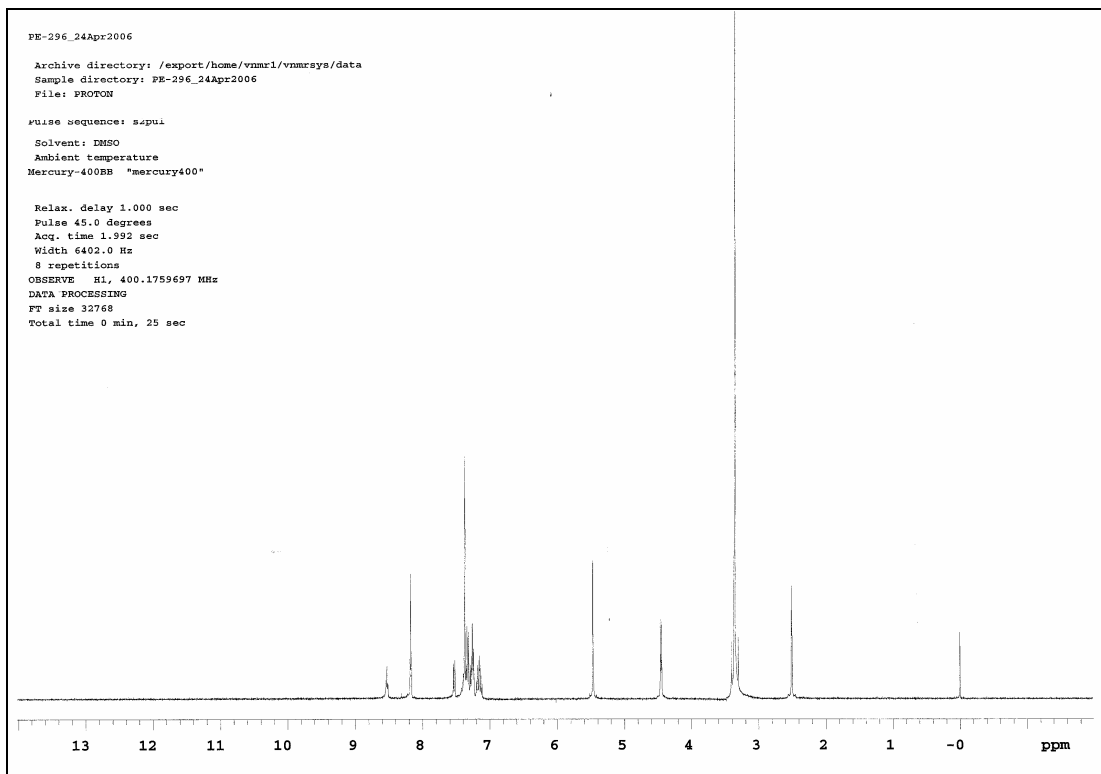
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
2a-2	1617,98	1538,92	1466,60	3332,39

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (d<sub>6</sub>-DMSO) ppm:

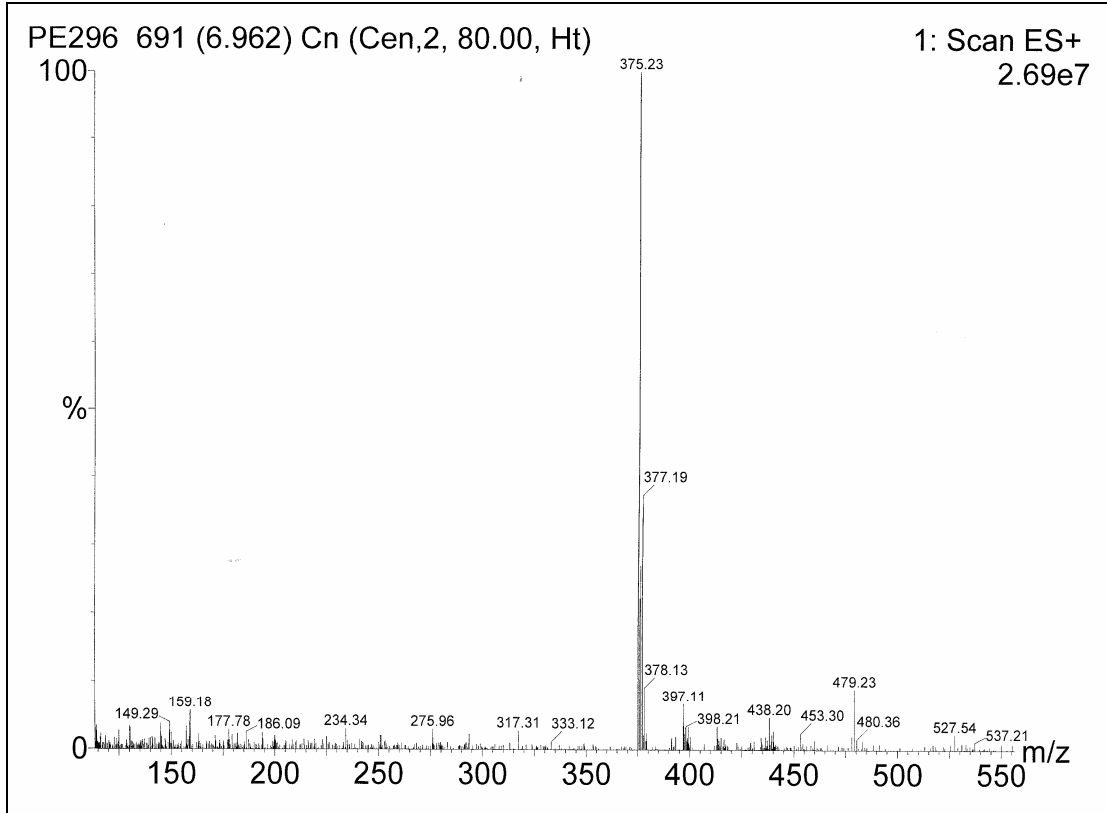
Bileşik	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Ph	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	Aromatik protonlar
2a-2	4,450 (d, 2H, 5,6)	5,466 (s, 2H)	8,526 (t, 1H)	Diğer aromatik protonlar-7,115-7,423 (m, 11H); d-7,529 (d, 1H, J=7,2); a-8,165 (s, 1H), e-8,172 (d, 1H, J=5,2)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

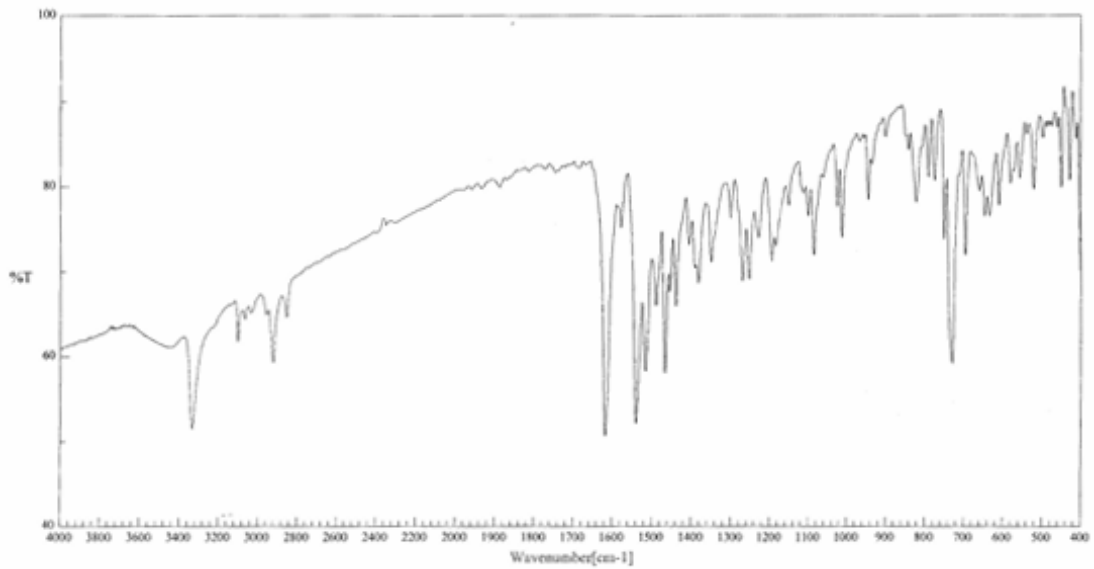
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları (ESI)
2a-2	374,86	M+1=375,23; M+3=377,19



**Spektrum 3.34.** Bileşik 2a-2'nin NMR spektrumu.

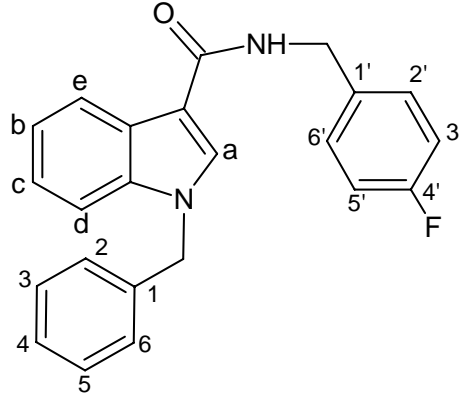


**Spektrum 3.35.** Bileşik 2a-2'nin kütle spektrumu.



**Spektrum 3.36.** Bileşik 2a-2'nin IR spektrumu.

### 3.3.3. 1-Benzil-N-(4-florobenzil)-1H-indol-3-karboksamid Sentezi (2a-3)



Bölüm 3.3’de belirtilen yönteme göre reaksiyonda 0,502 g (0,002 mol) N-Benzil indol-3-karboksilik asit ve 0,23 ml (0,002 mol) 4-Floro benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, 1-2 ml metanol ilave edilerek çöktürüldü ve s z ld kten sonra etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 201-204  C olan 0,2355 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %32,9).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2a-3	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> FO	C 77.08; H 5.34; N 7.82	C 76.82; H 5.25; N 7.78

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>) :

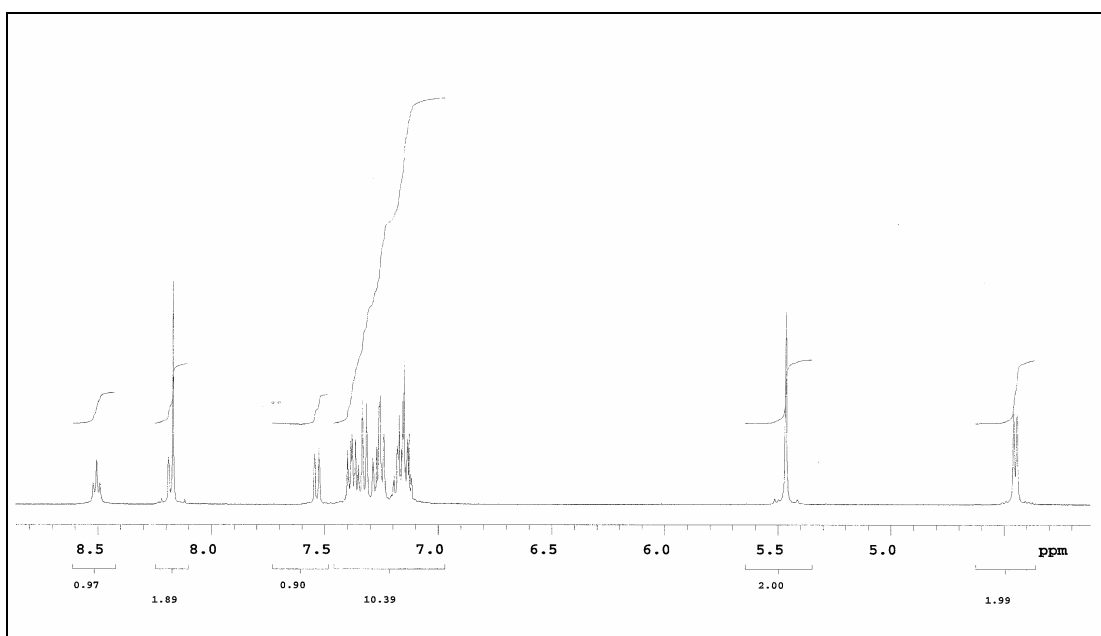
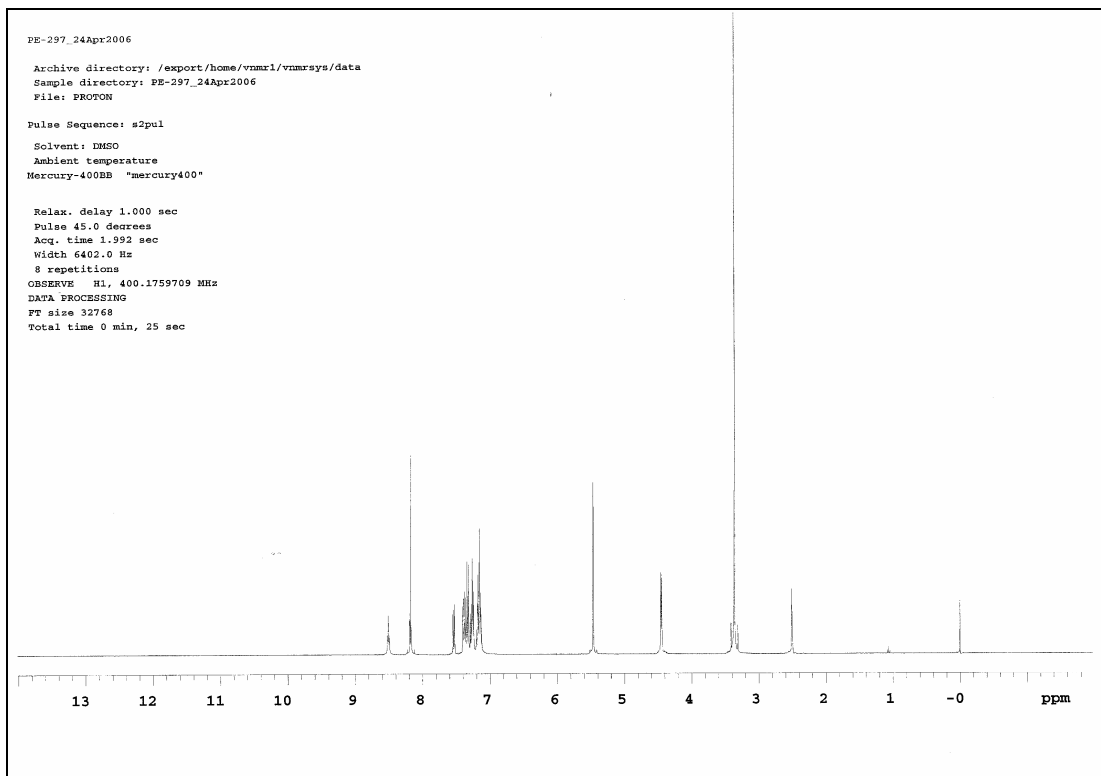
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
2a-3	1619,91	1539,88	1465,63	3343,96

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (d<sub>6</sub>-DMSO) ppm:

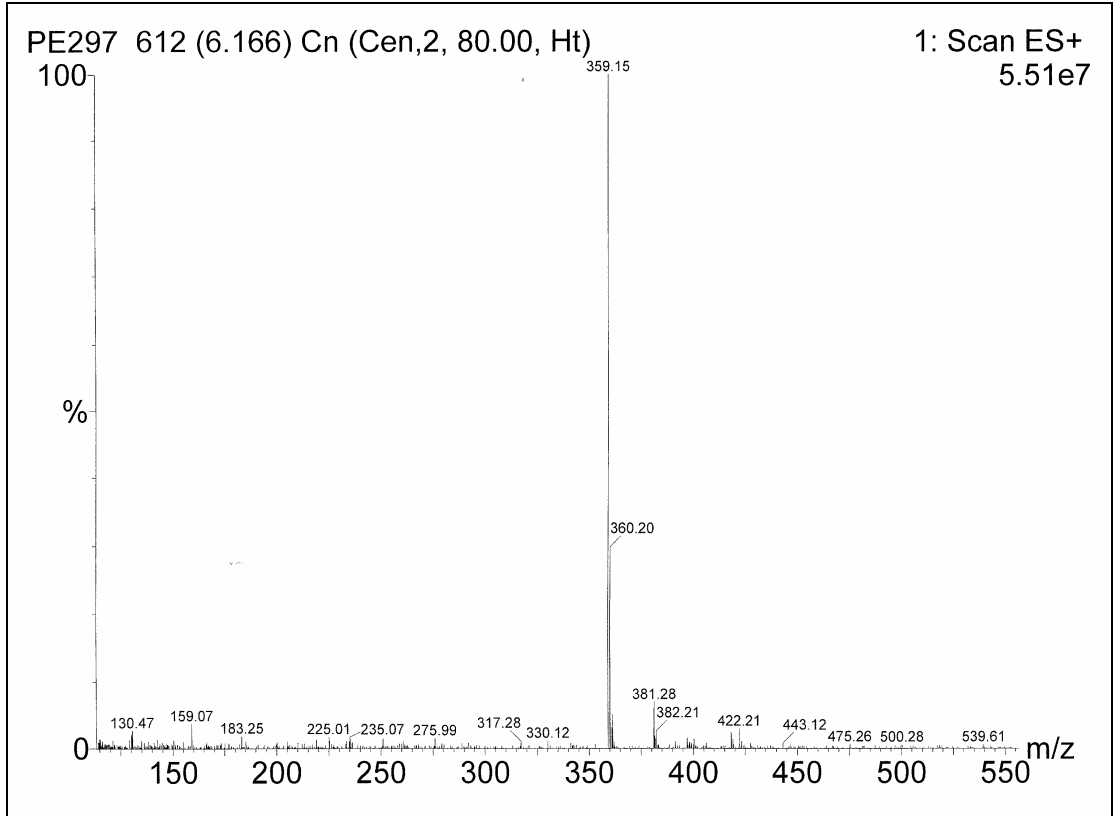
Bileşik	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Ph	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	Aromatik protonlar
2a-3	4,448 (d, 2H, J=6)	5,463 (s, 2H)	8,505 (t, 1H)	Diğer aromatik protonlar-7,115-7,354 (m, 9H); 2', 6'-7,381 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =9,0; J <sub>m1</sub> =6,0; J <sub>m2</sub> =5,6); d-7,533 (d, 1H, J=7,2); a-8,167(s, 1H); e-8,177 (d, 1H, J=7,6)

#### K tle Spektrumu (ESI) (m/e):

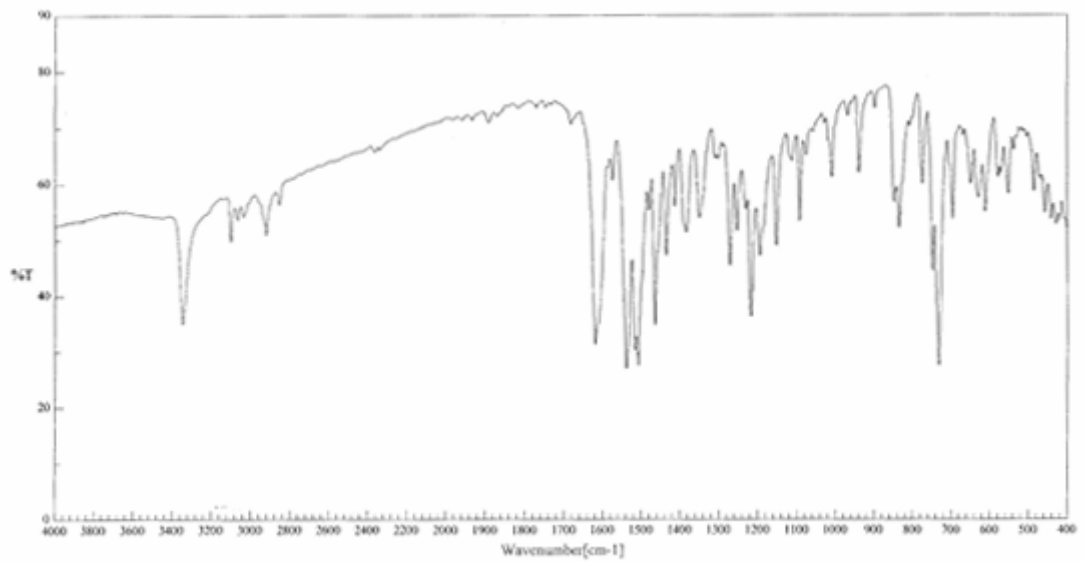
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılmaları (ESI)
2a-3	358,41	M+1=359,15



**Spektrum 3.37.** Bileşik 2a-3'ün NMR spektrumu.

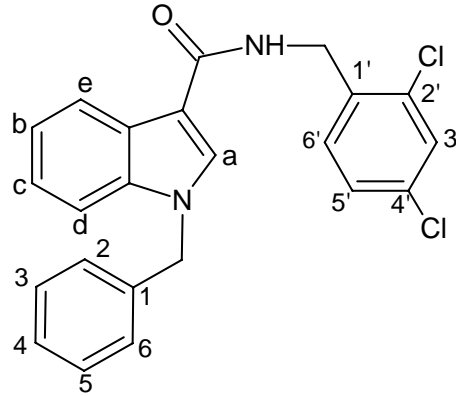


**Spektrum 3.38.** Bileşik 2a-3'ün kütle spektrumu.



**Spektrum 3.39.** Bileşik 2a-3'ün IR spektrumu.

### 3.3.4. 1-Benzil-N-(2,4-diklorobenzil)-1H-indol-3-karboksamid Sentezi (2a-4)



Bölüm 3.3'de belirtilen yönteme göre reaksiyonda 0,502 g (0,002 mol) N-Benzil indol-3-karboksilik asit ve 0,27 ml (0,002 mol) 2,4-Dikloro benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, mobil faz olarak n-hekzan:etil asetat (8:2) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 162-164 °C olan 0,262 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %32).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2a-4	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> O	C 67,49; H 4,43; N 6,84	C 67,11; H 4,34; N 6,89

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>):

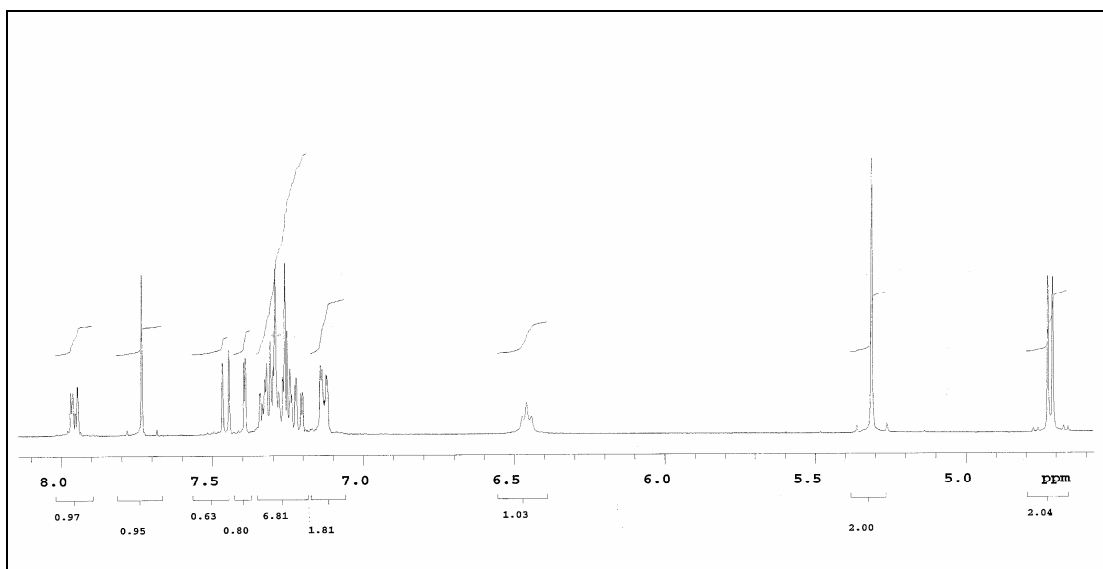
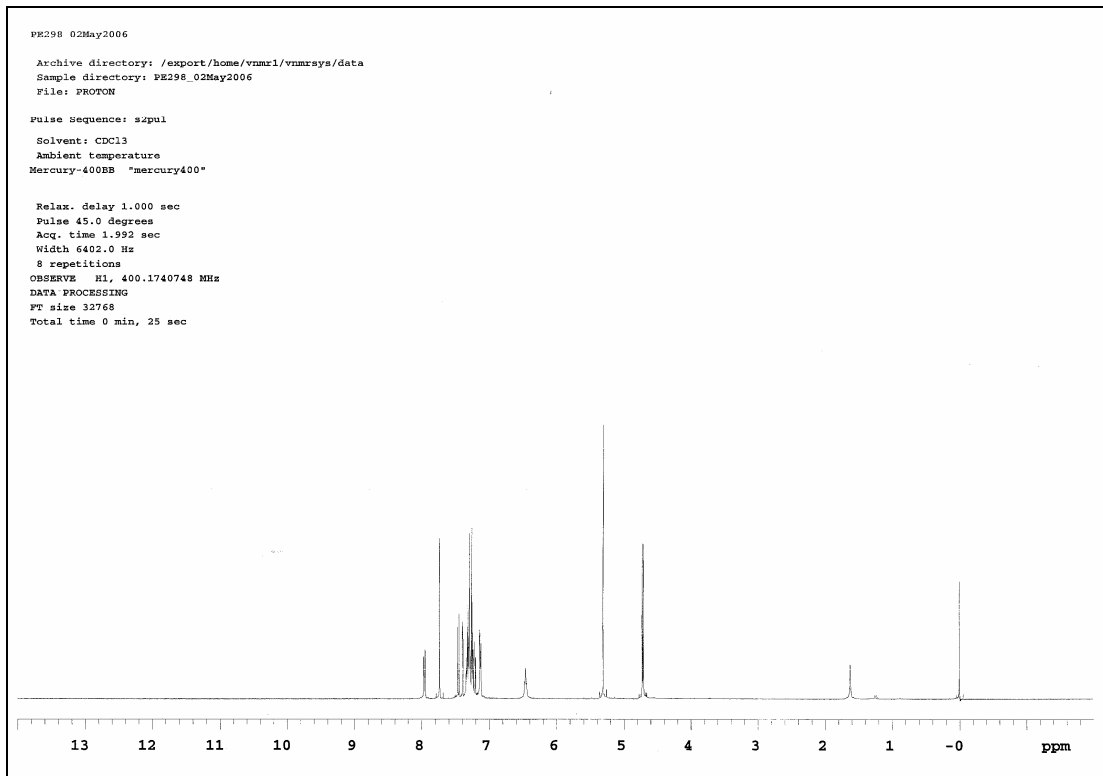
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
2a-4	1628,95	1537,95	1467,56	3335,28

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

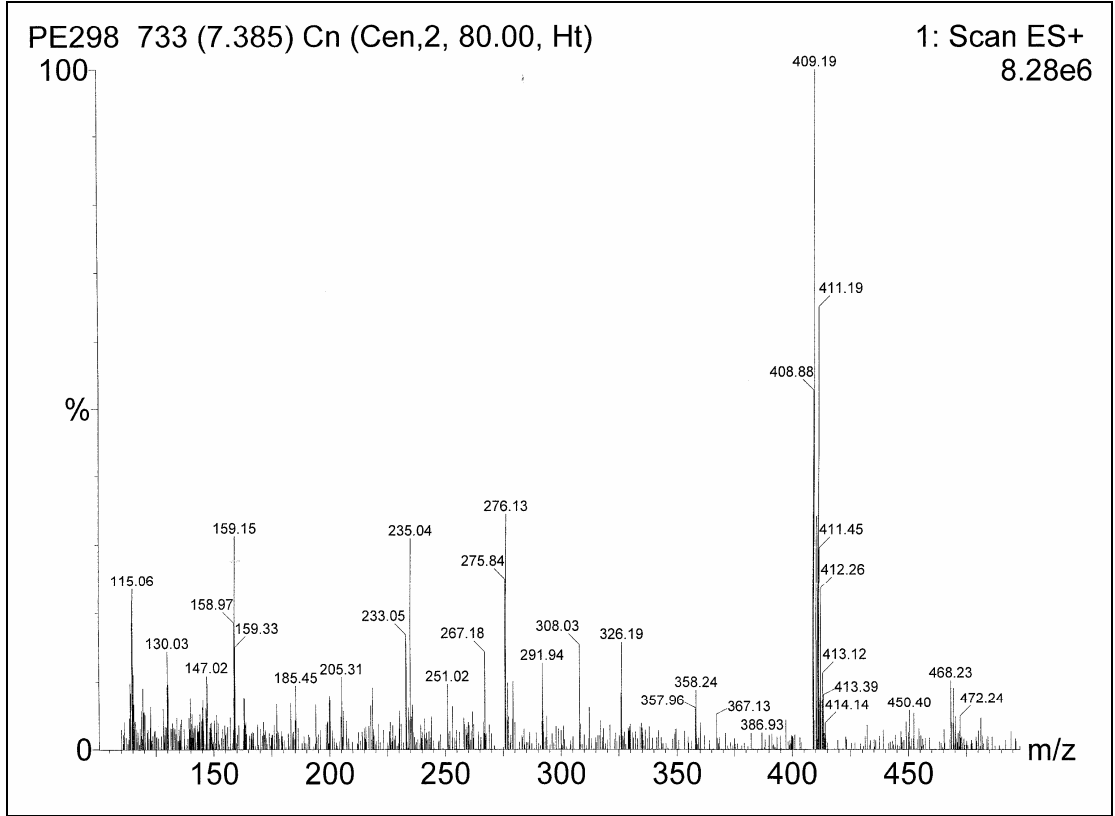
Bileşik	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Ph	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	Aromatik protonlar
2a-4	4,717 (d, 2H, J=6,4)	5,311 (s, 2H)	6,457 (t, 1H)	2, 6-7,130 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =7,2; J <sub>m1</sub> =1,6; J <sub>m2</sub> =2,4); diğer aromatik protonlar- 7,200-7,343 (m, 7H); 3'-7,392 (d, 1H, J <sub>m</sub> =1,6); d-7,455 (d, 1H, J=8,8); a-7,733 (s, 1H); e-7,956 (d, 1H, J=9,2)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

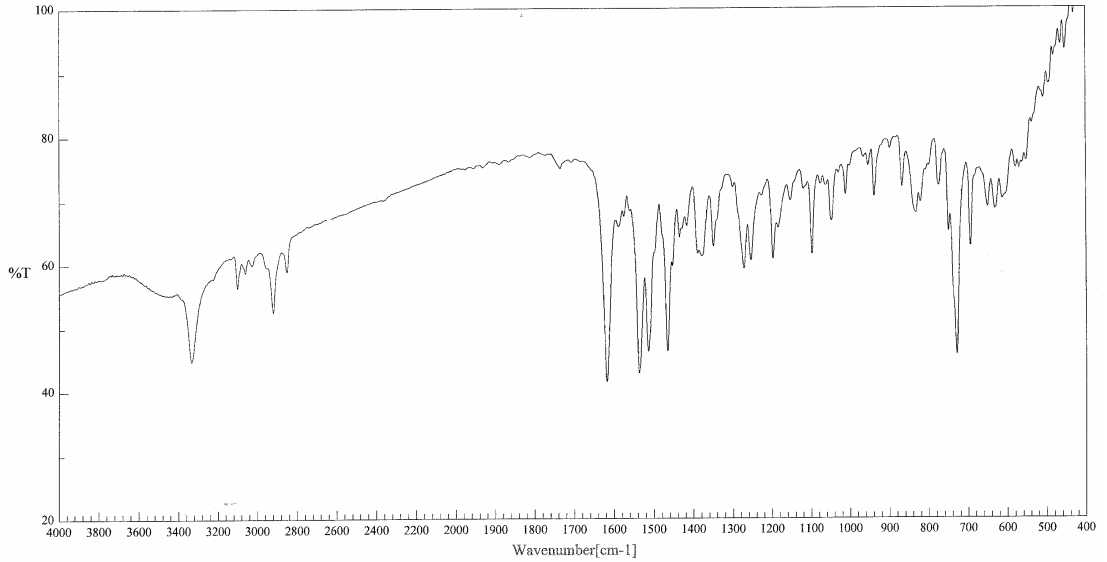
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları (ESI)
2a-4	409,31	M <sup>+</sup> =409,19; M+2=411,19; M+4=413,12



Spektrum 3.40. Bileşik 2a-4'ün NMR spektrumu.

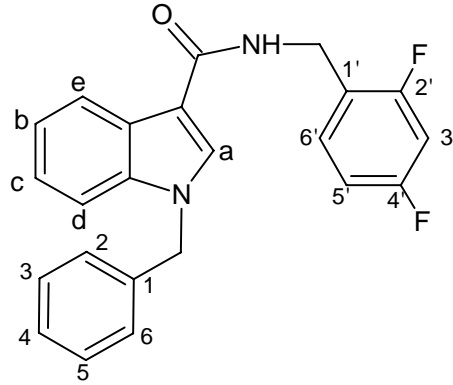


**Spektrum 3.41.** Bileşik 2a-4'ün kütle spektrumu.



**Spektrum 3.42.** Bileşik 2a-4'ün IR spektrumu.

### 3.3.5. 1-Benzil-N-(2,4-diflorobenzil)-1H-indol-3-karboksamid Sentezi (2a-5)



Bölüm 3.3'de belirtilen yöntemle göre reaksiyonda 0,502 g (0,002 mol) N-Benzil indol-3-karboksilik asit ve 0,24 ml (0,002 mol) 2,4-Difloro benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, mobil faz olarak n-hekzan:etil asetat (8:2) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 188-189 °C olan 0,1092 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %14,5).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2a-5	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> F <sub>2</sub> O	C 73,39; H 4,82; N 7,44	C 73,52; H 4,71; N 7,50

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>):

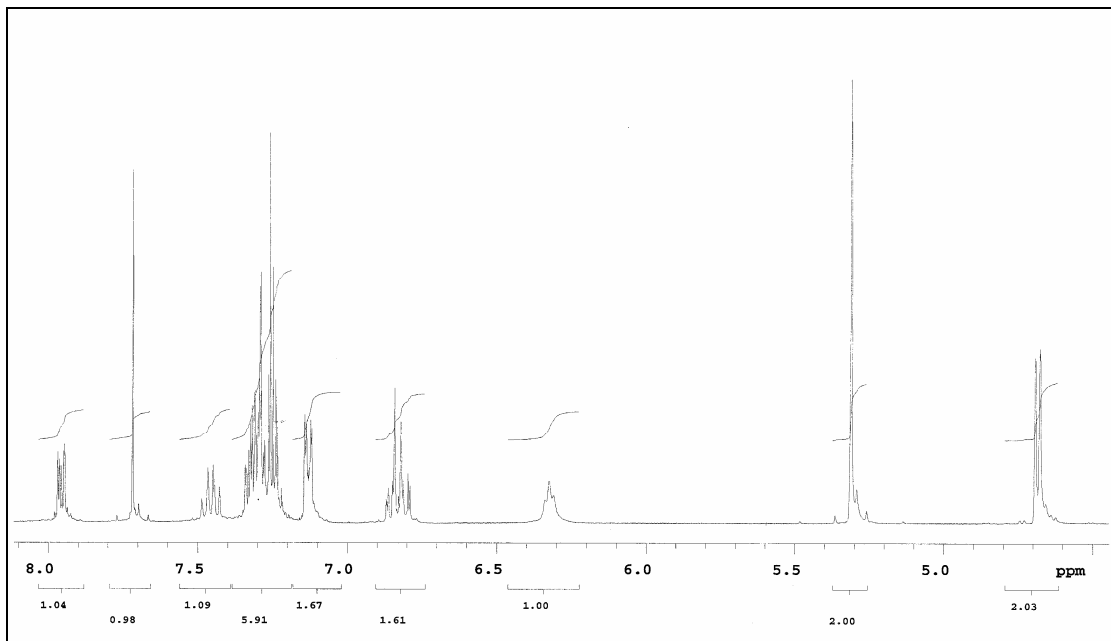
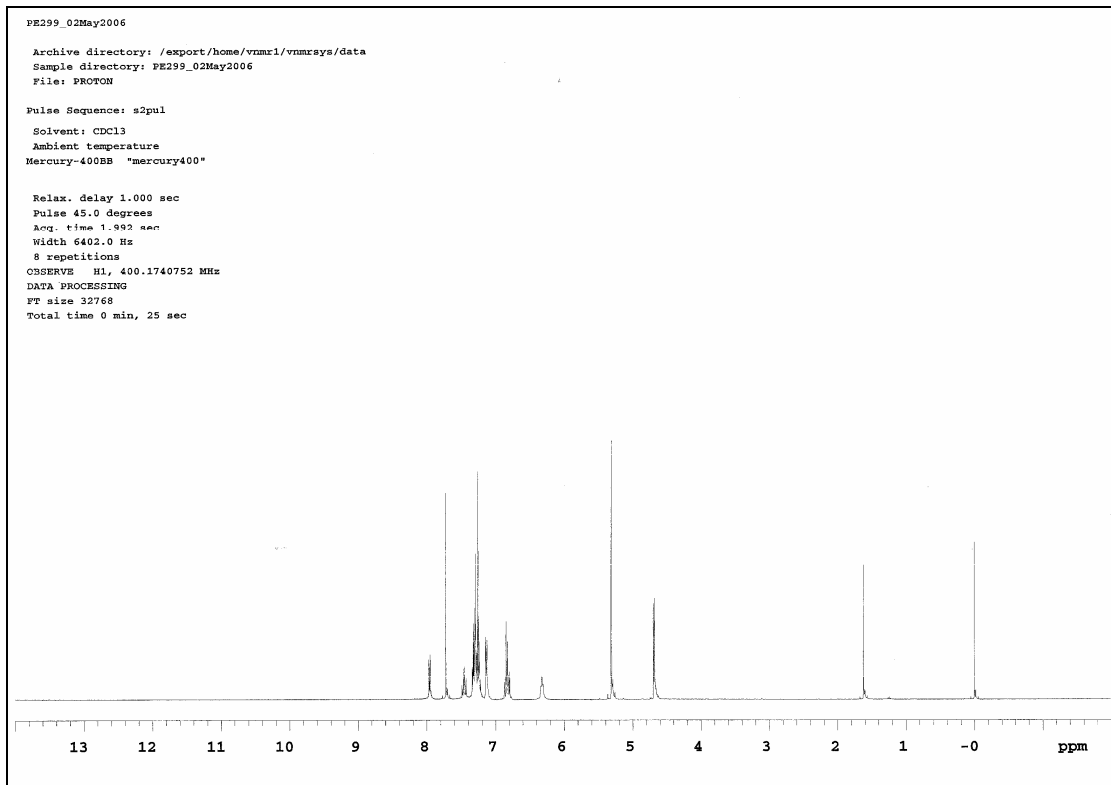
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
2a-5	1625,70	1539,88	1466,60	3335,28

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

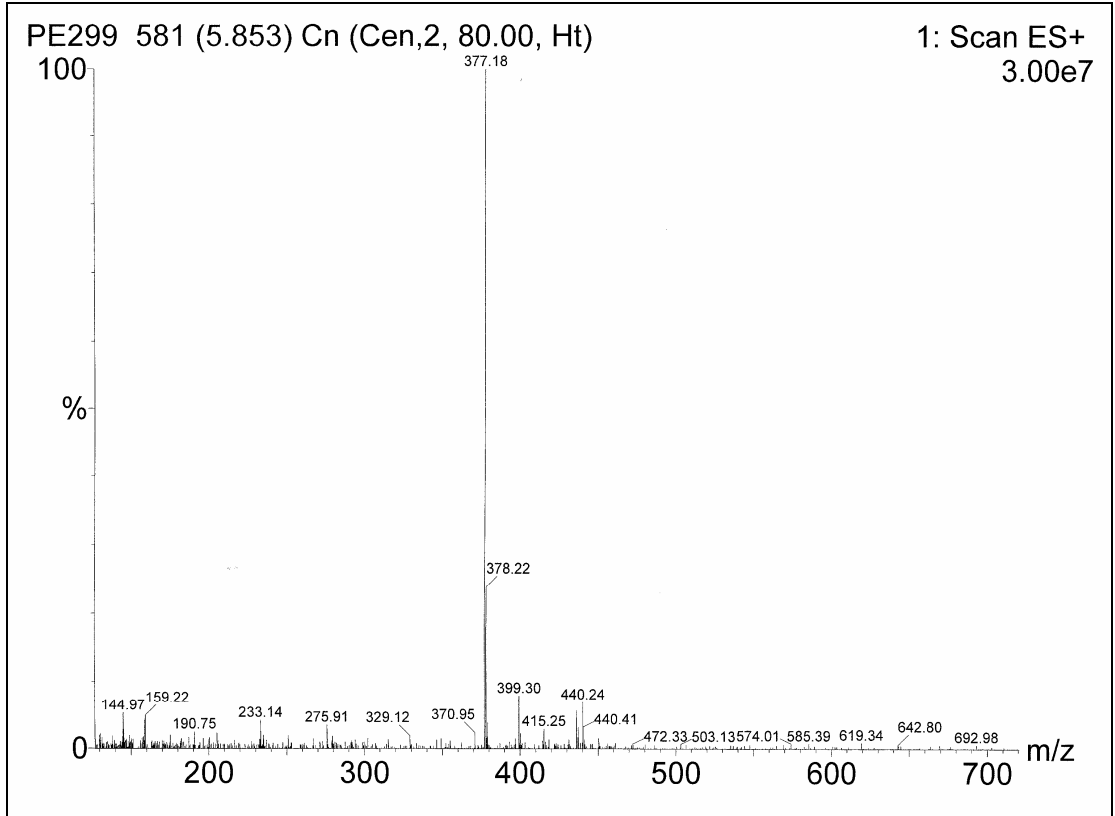
Bileşik	-NH- <u>CH</u> <sub>2</sub> -Ph	- <u>CH</u> <sub>2</sub> -Ph	- <u>NH</u> -CH <sub>2</sub> -Ph	<u>Aromatik protonlar</u>
2a-5	4,683 (d, 2H, J=6,4)	5,311 (s, 2H)	6,323 (t, 1H)	3', 5'-6,78-6,868 (m, 2H); 2, 6-7,129 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =7,6; J <sub>mi</sub> =1,6; J <sub>m2</sub> =2,4); <b>diğer aromatik protonlar</b> -7,219-7,341 (m, 6H); d-7,476 (d, 1H, J=8,4); a-7,717 (s, 1H); e-7,956 (d, 1H, J=8,8)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

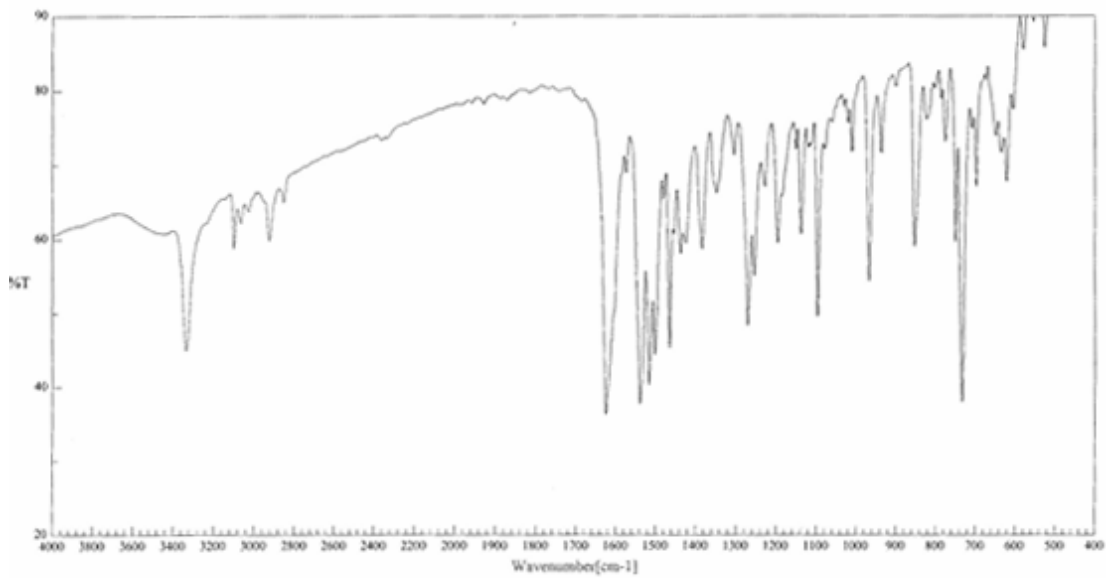
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları (ESI)
2a-5	376,40	M+1=377,18



**Spektrum 3.43.** Bileşik 2a-5'in NMR spektrumu.

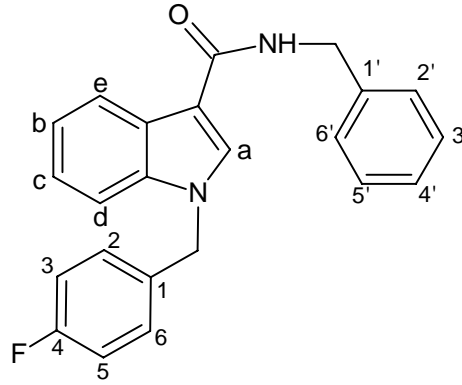


**Spektrum 3.44.** Bileşik 2a-5'in kütle spektrumu.



**Spektrum 3.45.** Bileşik 2a-5'in IR spektrumu.

### 3.3.6. N-Benzil-1-(4-florobenzil)-1H-indol-3-karboksamid Sentezi (2b-1)



Bölüm 3.3’de belirtilen yöntemle göre reaksiyonda 0,5385 g (0,002 mol) N-(4-Florobenzil) indol-3-karboksilik asit ve 0,22 ml (0,002 mol) benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, mobil faz olarak n-hekzan:etil asetat (9:1) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 205-207 °C olan 0,1777 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %24,8).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2b-1	C <sub>23</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> FO	C 77,08; H 5,34; N 7,82	C 76,68; H 5,24; N 7,77

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>):

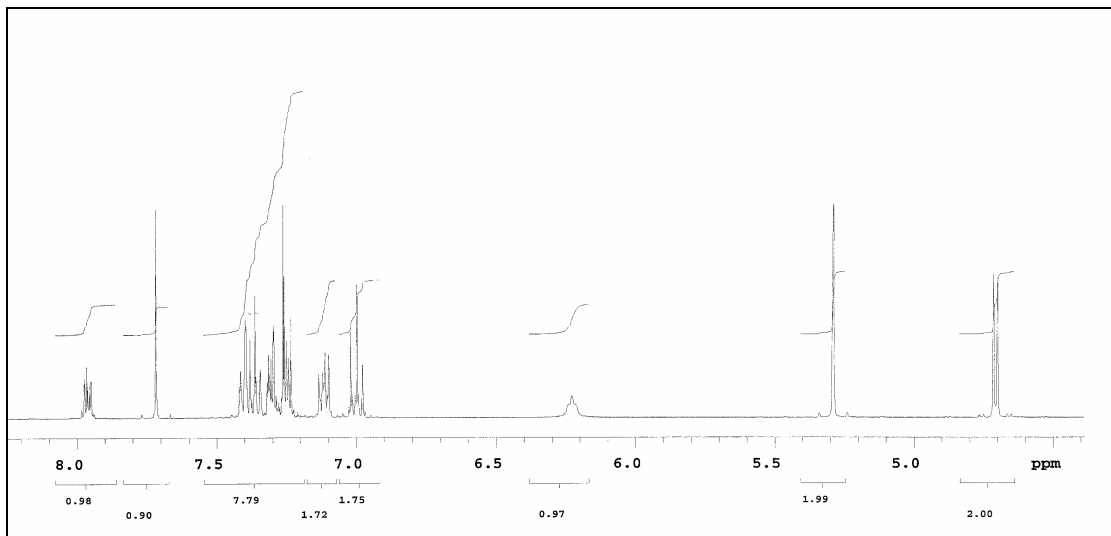
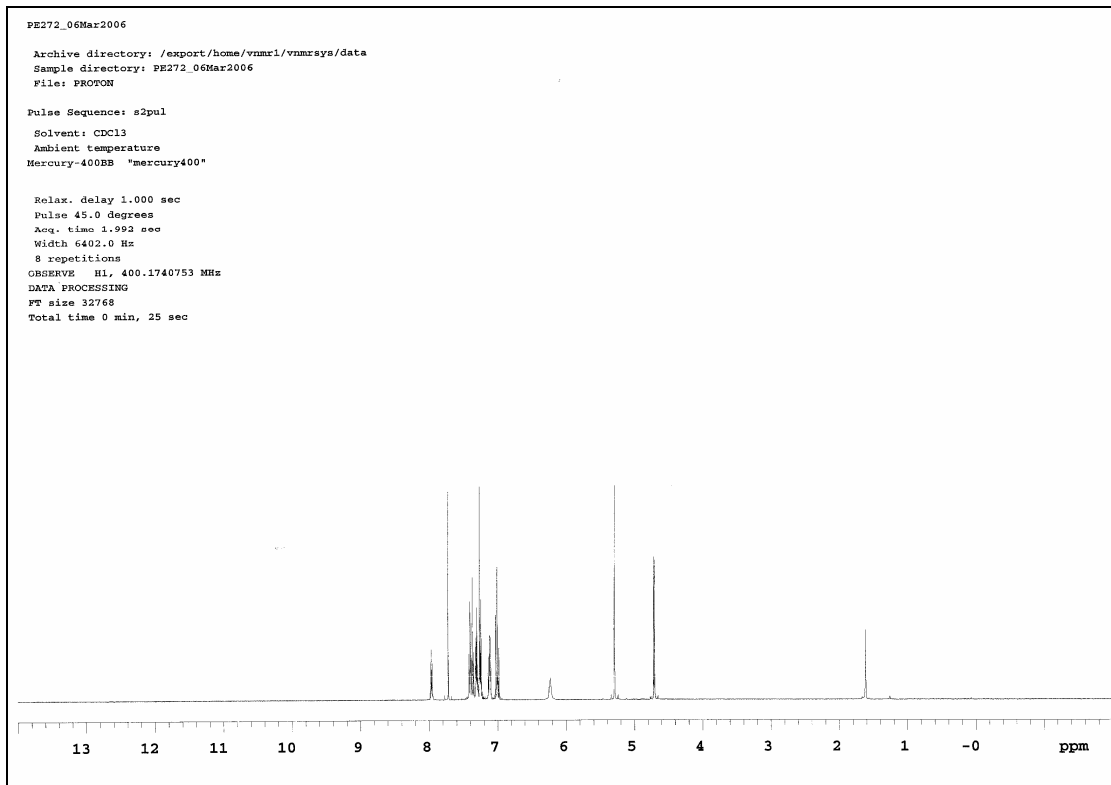
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
2b-1	1613,16	1540,85	1465,63	3343,96

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (CDCl<sub>3</sub>)ppm:

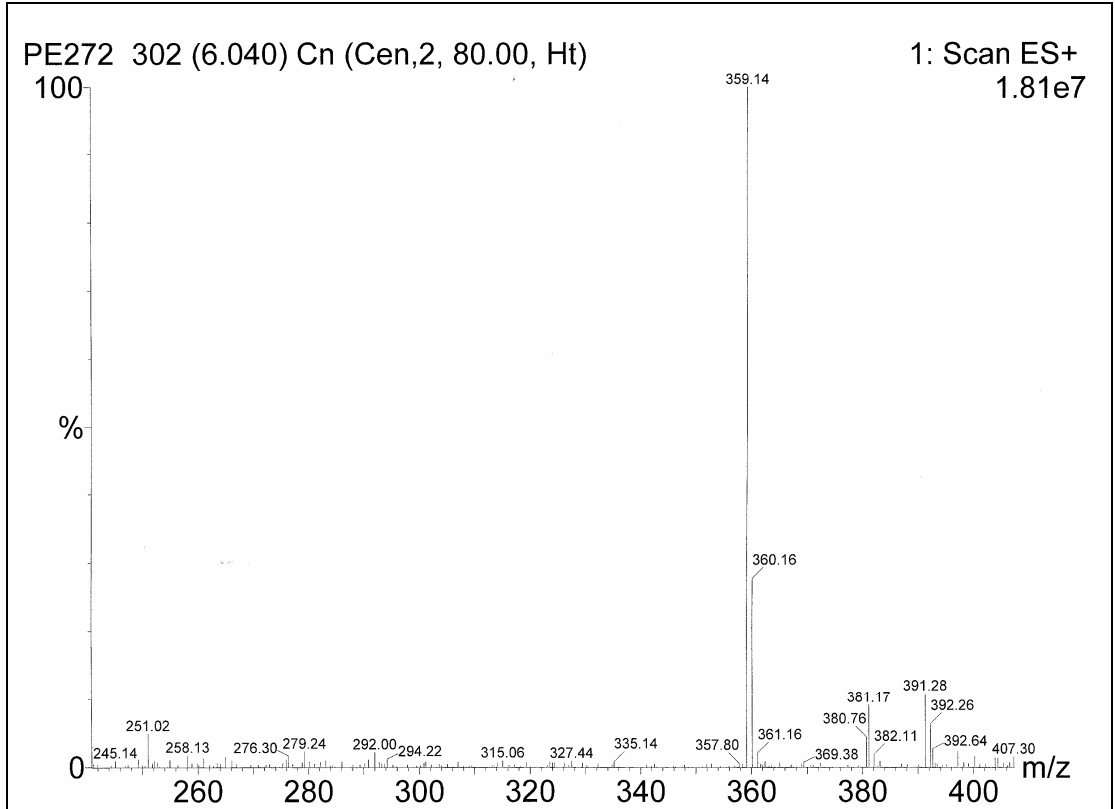
Bileşik	-NH- <u>CH</u> <sub>2</sub> -Ph	- <u>CH</u> <sub>2</sub> -Ph	- <u>NH</u> -CH <sub>2</sub> -Ph	<u>Aromatik protonlar</u>
2b-1	4,706 (d, 2H, J=5,6)	5,289 (s, 2H)	6,228 (t, 1H)	3, 5-6,988 (t, 2H, J=17,6); 2, 6-7,117 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =9,0; J <sub>m1</sub> =4,8; J <sub>m2</sub> =5,6); <b>diğer aromatik protonlar</b> -7,233-7,379 (m, 7H); d-7,407 (d, 1H, J=8,8); a-7,717 (s, 1H); e-7,96 (d, 1H, J=8,8)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

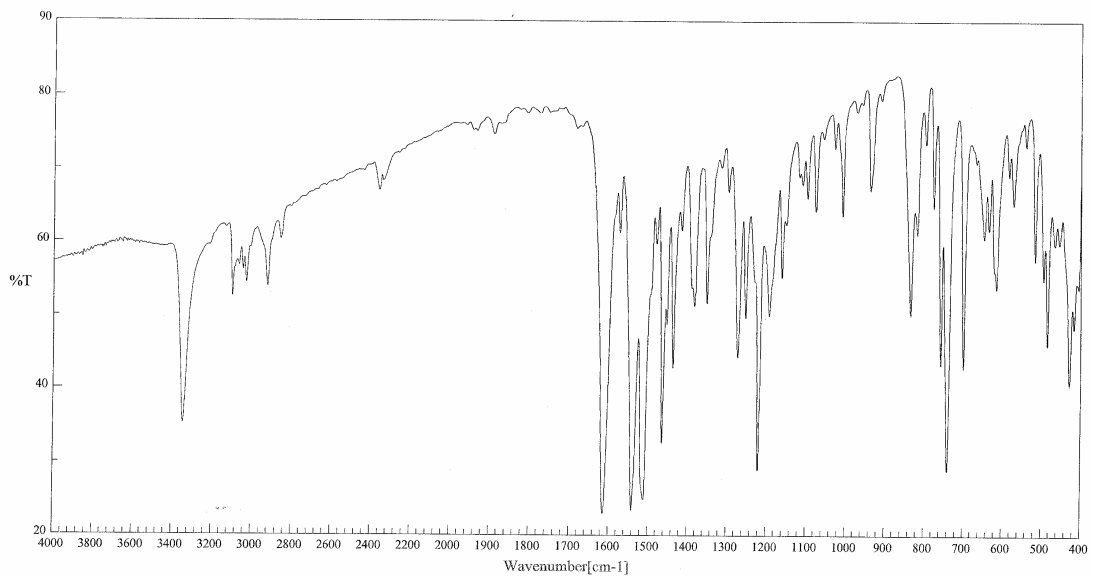
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları (ESI)
2b-1	358,41	M+1=359,14



**Spektrum 3.46.** Bileşik 2b-1'in NMR spektrumu.

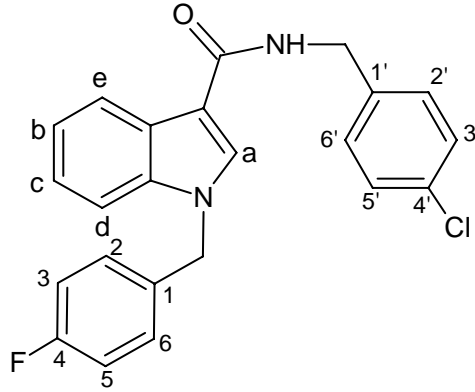


**Spektrum 3.47.** Bileşik 2b-1'in kütle spektrumu.



**Spektrum 3.48.** Bileşik 2b-1'in IR spektrumu.

### 3.3.7. N-(4-Klorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1H-indol-3-karboksamid Sentezi (2b-2)



Bölüm 3.3’de belirtilen yöntemle göre reaksiyonda 0,5385 g (0,002 mol) N-(4-Florobenzil) indol-3-karboksilik asit ve 0,24 ml (0,002 mol) 4-Kloro benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, 1-2 ml metanol ilave edilerek çöktürüldü ve süzülükten sonra etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 200-202 °C olan 0,3513 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %44,7).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu	Bulunan Elementel Analiz Sonucu
2b-2	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> FCIO	C 70,32; H 4,62; N 7,13	C 69,97; H 4,58; N 7,11

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>) :

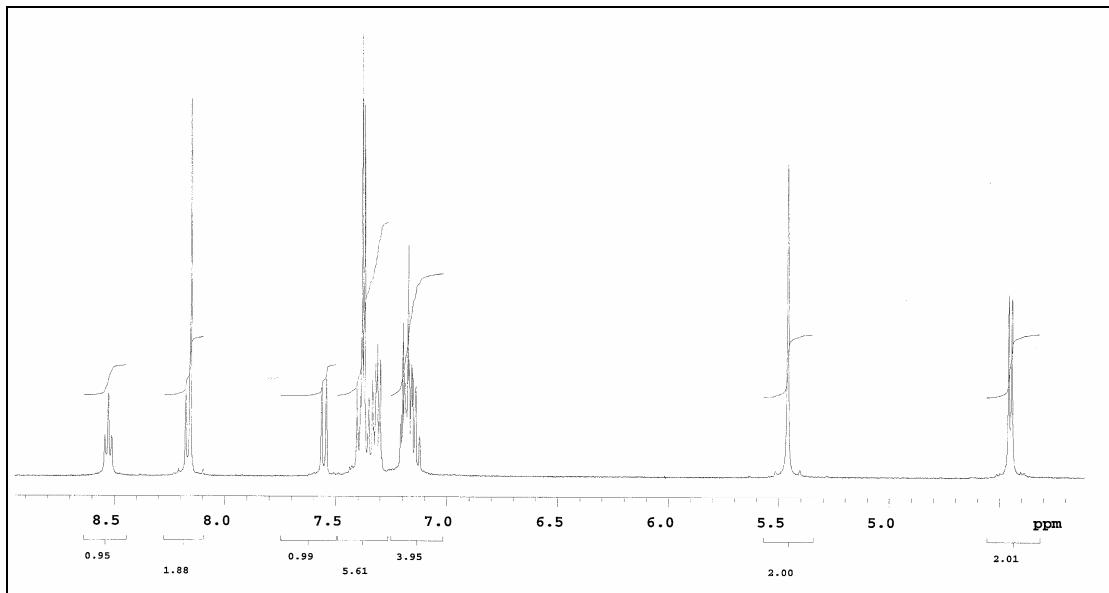
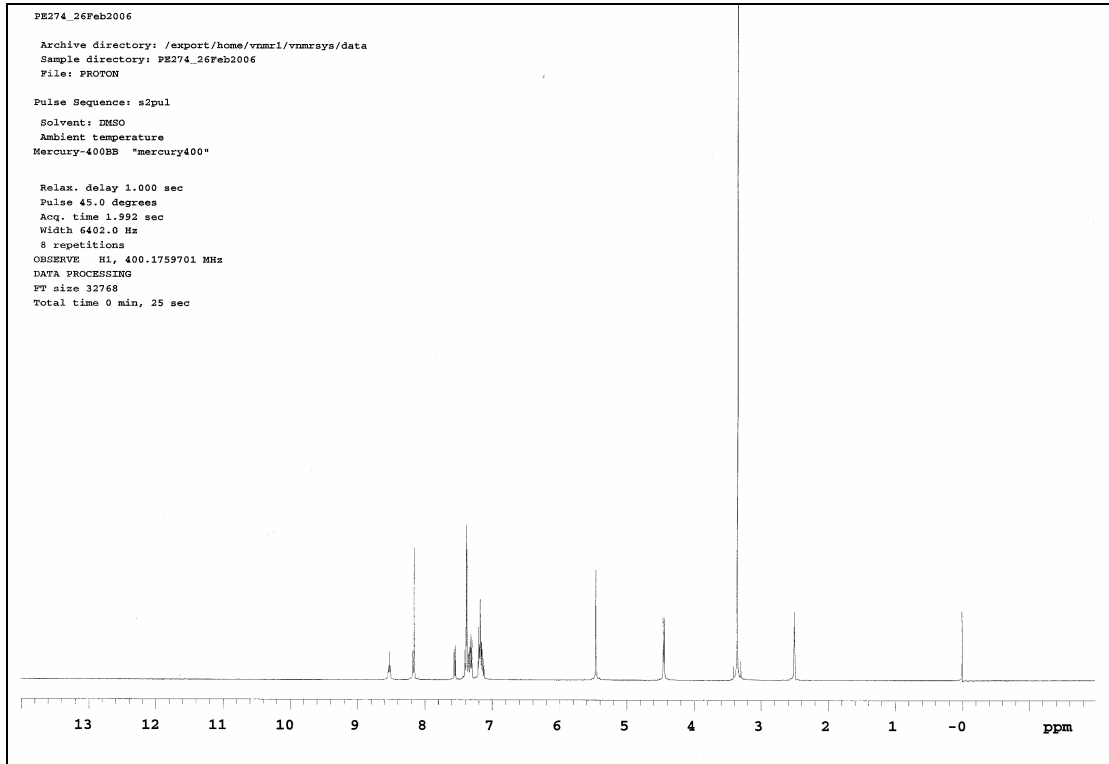
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
2b-2	1620,88	1536,99	1464,67	3372,89

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (d<sub>6</sub>-DMSO)ppm:

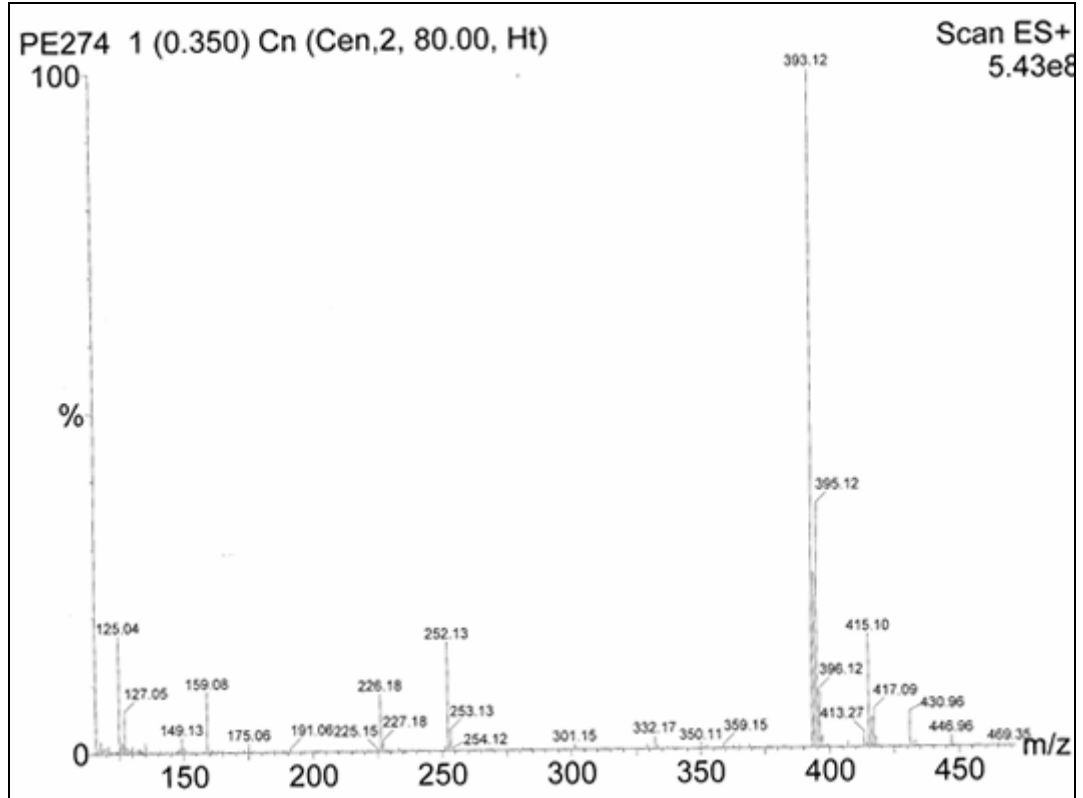
Bileşik	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Ph	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	Aromatik protonlar
2b-2	4,449 (d, 2H, J=6)	5,459 (s, 2H)	8,525 (t, 1H)	2', 6', 3', 5'- 7,122-7,207 (m, 4H); 3, 5, b, c- 7,333-7,403 (m, 4H); 2, 6-7,316 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =8,4; J <sub>m1</sub> =5,6; J <sub>m2</sub> =5,6); d-7,553 (d, 1H, J=8,4); a-8,153 (s, 1H); e-8,164 (d, 1H, J=8,8)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

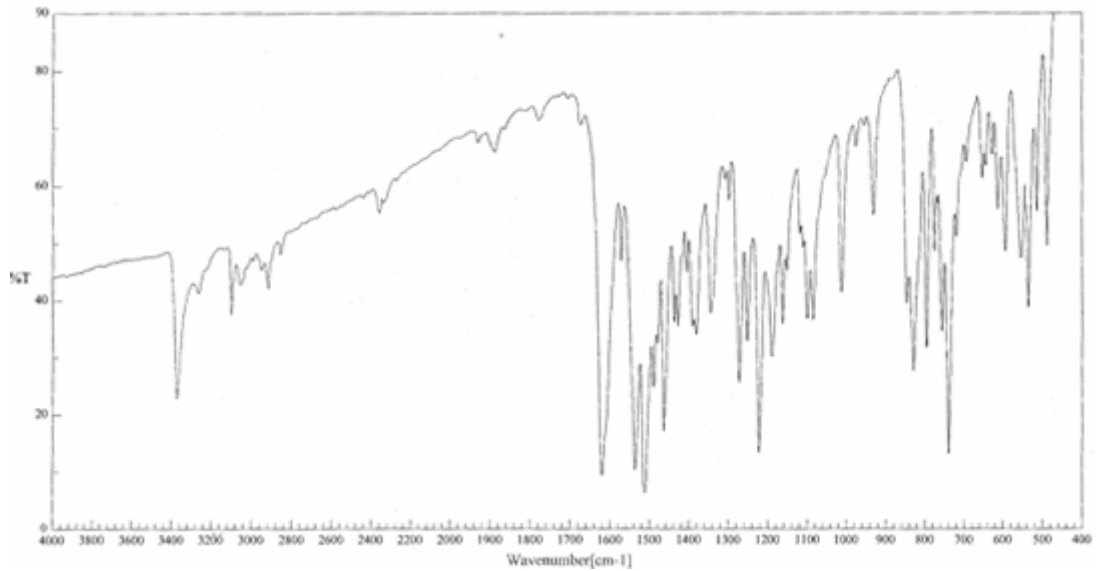
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarımaları (ESI)
2b-2	392,85	M+1=393,12; M+3=395,12



**Spektrum 3.49.** Bileşik 2b-2'nin NMR spektrumu.

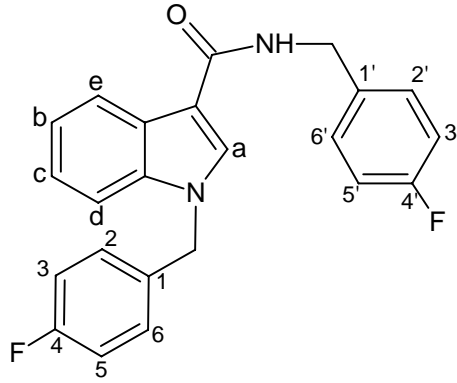


Spektrum 3.50. Bileşik 2b-2'nin kütle spektrumu.



Spektrum 3.51. Bileşik 2b-2'nin IR spektrumu.

### 3.3.8. N,1-Bis(4-Florobenzil)-1H-indol-3-karboksamid Sentezi (2b-3)



Bölüm 3.3’de belirtilen yönteme göre reaksiyonda 0,5385 g (0,002 mol) N-(4-Florobenzil) indol-3-karboksilik asit ve 0,23 ml (0,002 mol) 4-Floro benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, 1-2 ml metanol ilave edilerek çöktürüldü ve süzöldükten sonra etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 191-192 °C olan 0,3239 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %43).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2b-3	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> F <sub>2</sub> O	C 72,70; H 4,88; N 7,37 (0.2 H <sub>2</sub> O)	C 72,57; H 4,71; N 7,35

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>) :

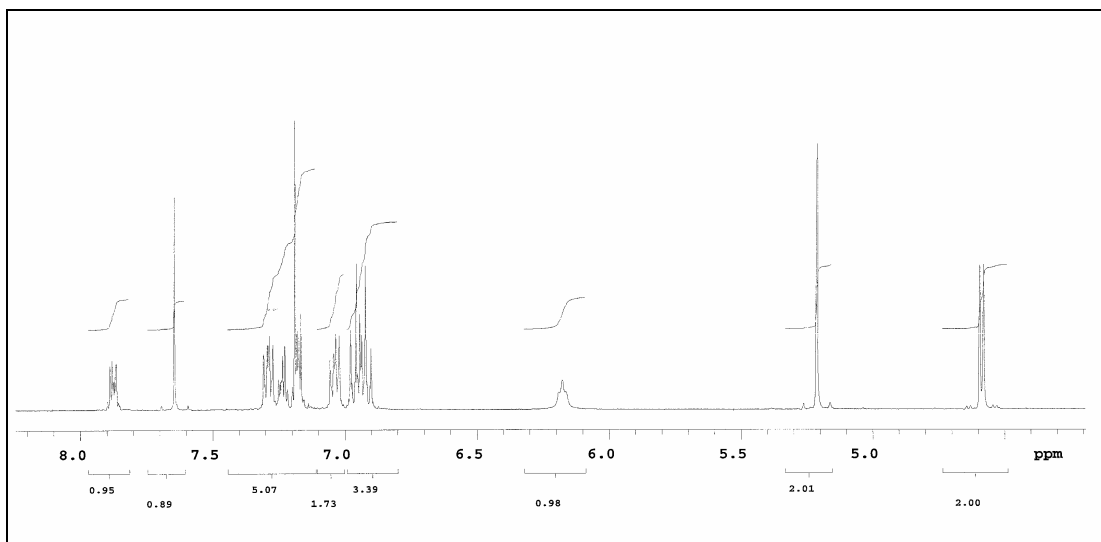
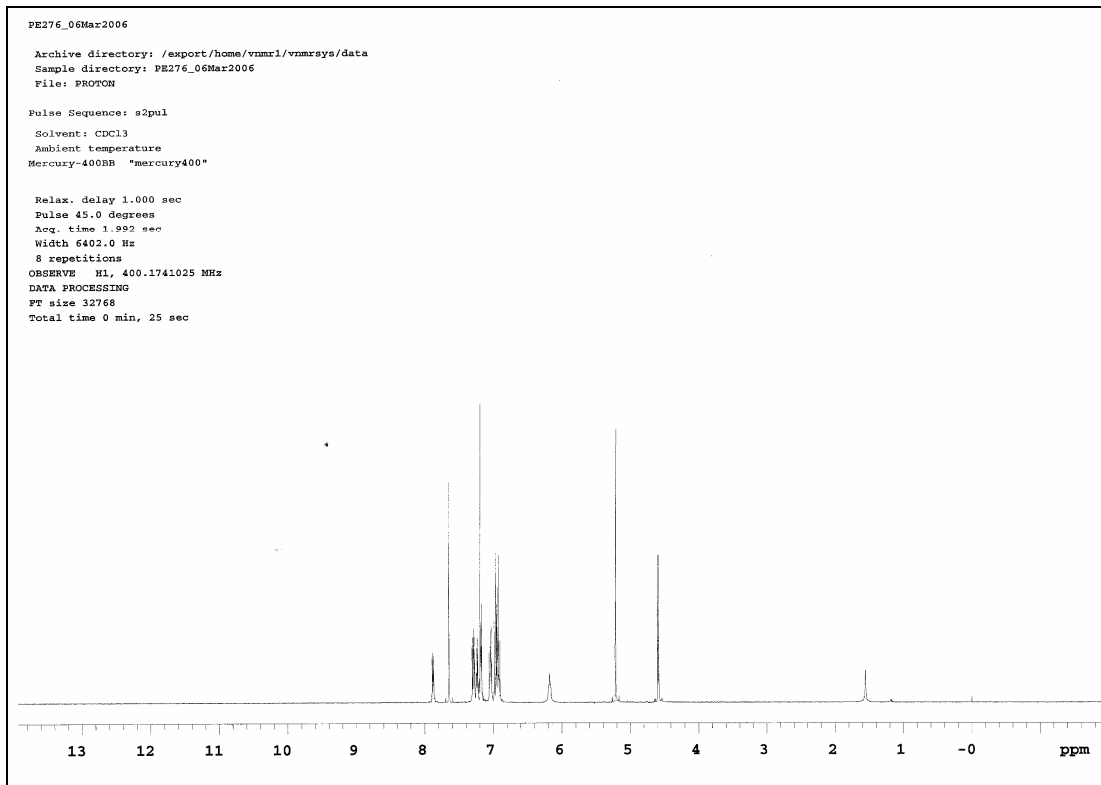
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
2b-3	1617,98	1540,85	1464,67	3351,68

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

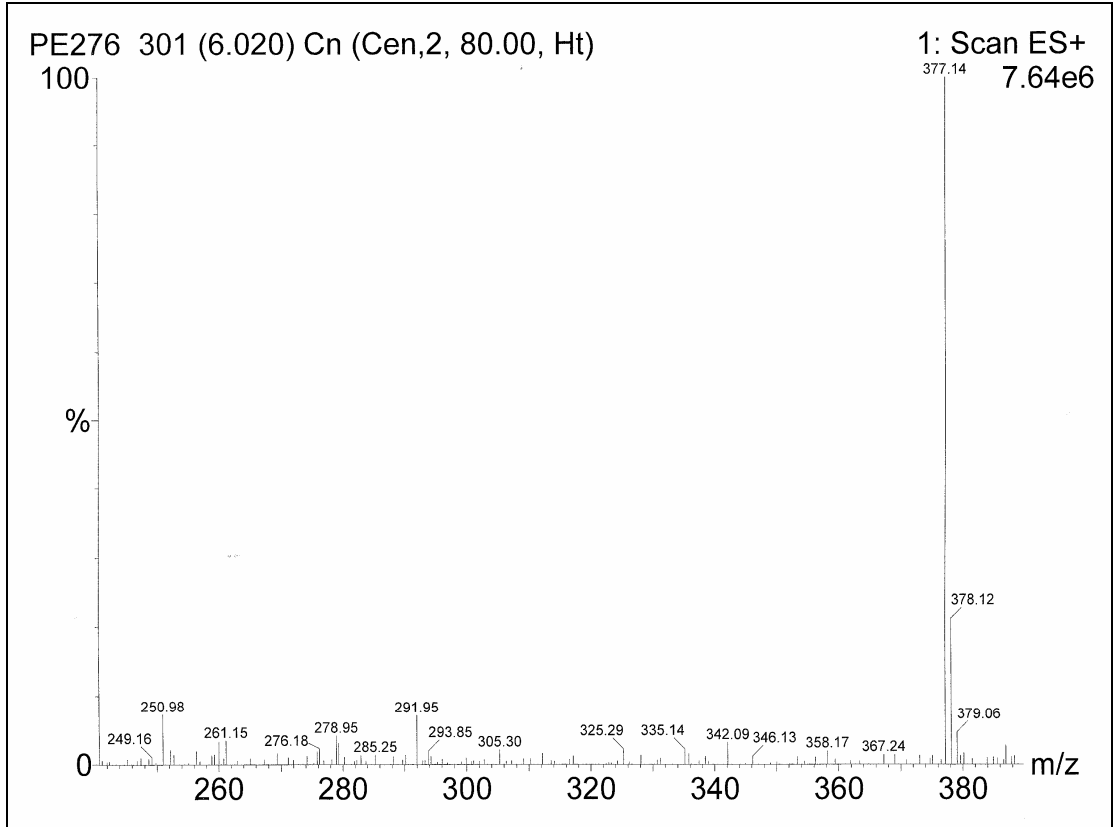
Bileşik	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Ph	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	Aromatik protonlar
2b-3	4,586 (d, 2H, J=5,6)	5,211 (s, 2H)	6,176 (t, 1H)	<b>3, 5, 3', 5'</b> -6,900-6,972 (m, 4H); <b>2, 6-</b> 7,039 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =8,8; J <sub>m1</sub> =4,8; J <sub>m2</sub> =5,6); <b>b, c, d-</b> 7,164-7,248 (m, 3H); <b>2', 6'</b> -7,288 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =8,6; J <sub>m1</sub> =5,2; J <sub>m2</sub> =5,6); <b>a-</b> 7,643 (s, 1H); <b>e-</b> 7,874 (d, 1H, J=9,6)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

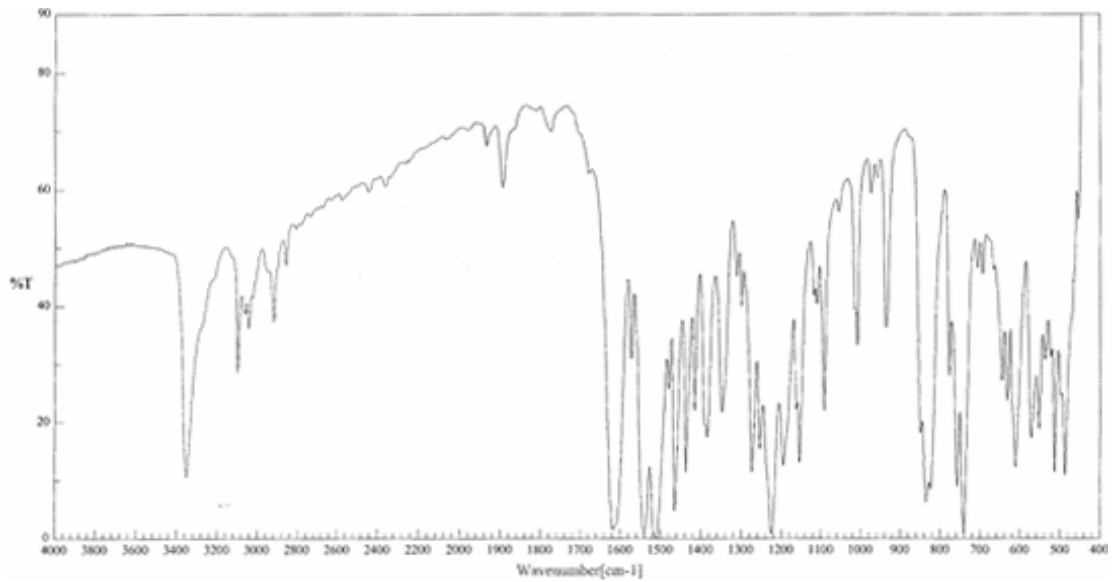
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları (ESI)
2b-3	376,40	M+1=377,14



**Spektrum 3.52.** Bileşik 2b-3'ün NMR spektrumu.

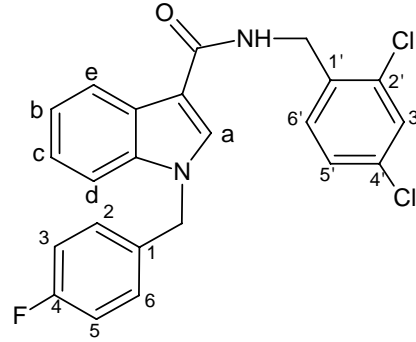


Spektrum 3.53. Bileşik 2b-3'ün kütle spektrumu.



Spektrum 3.54. Bileşik 2b-3'ün IR spektrumu.

### 3.3.9. N-(2,4-Diklorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1H-indol-3-karboksamid Sentezi (2b-4)



Bölüm 3.3’de belirtilen yöntemle göre reaksiyonda 0,5385 g (0,002 mol) N-(4-Florobenzil) indol-3-karboksilik asit ve 0,27 ml (0,002 mol) 2,4-Dikloro benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, 1-2 ml metanol ilave edilerek çöktürüldü ve süzöldükten sonra etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 139-142 °C olan 0,2845 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %33,3).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2b-4	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> FCl <sub>2</sub> O	C 64,65; H 4,01; N 6,56	C 64,96; H 4,42; N 6,32

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>) :

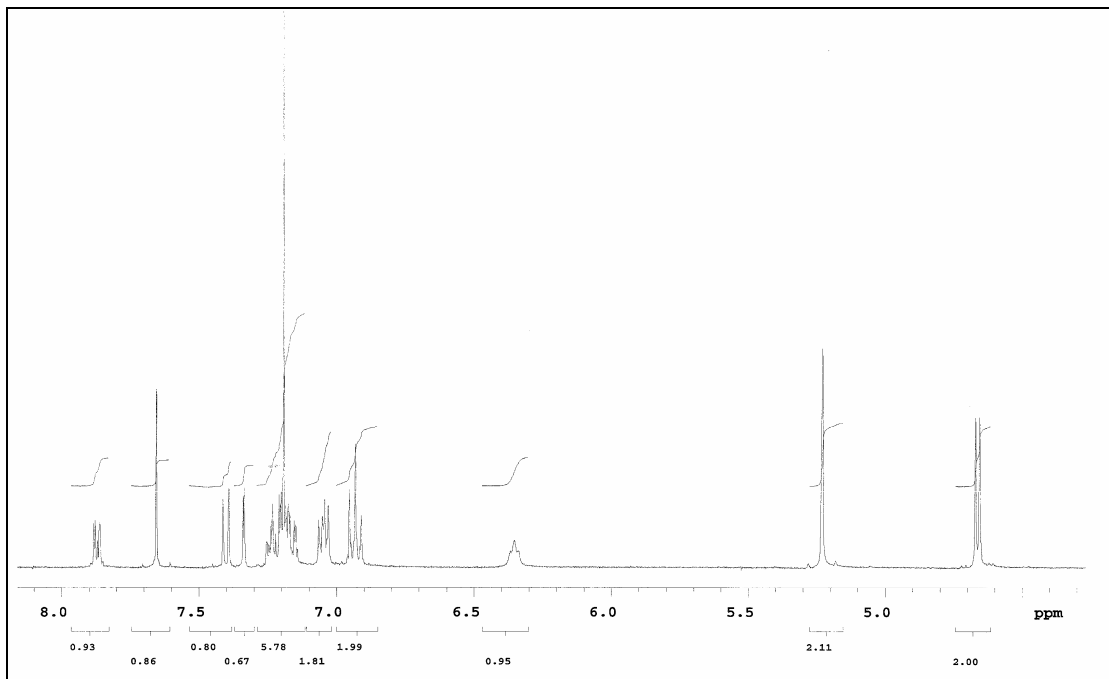
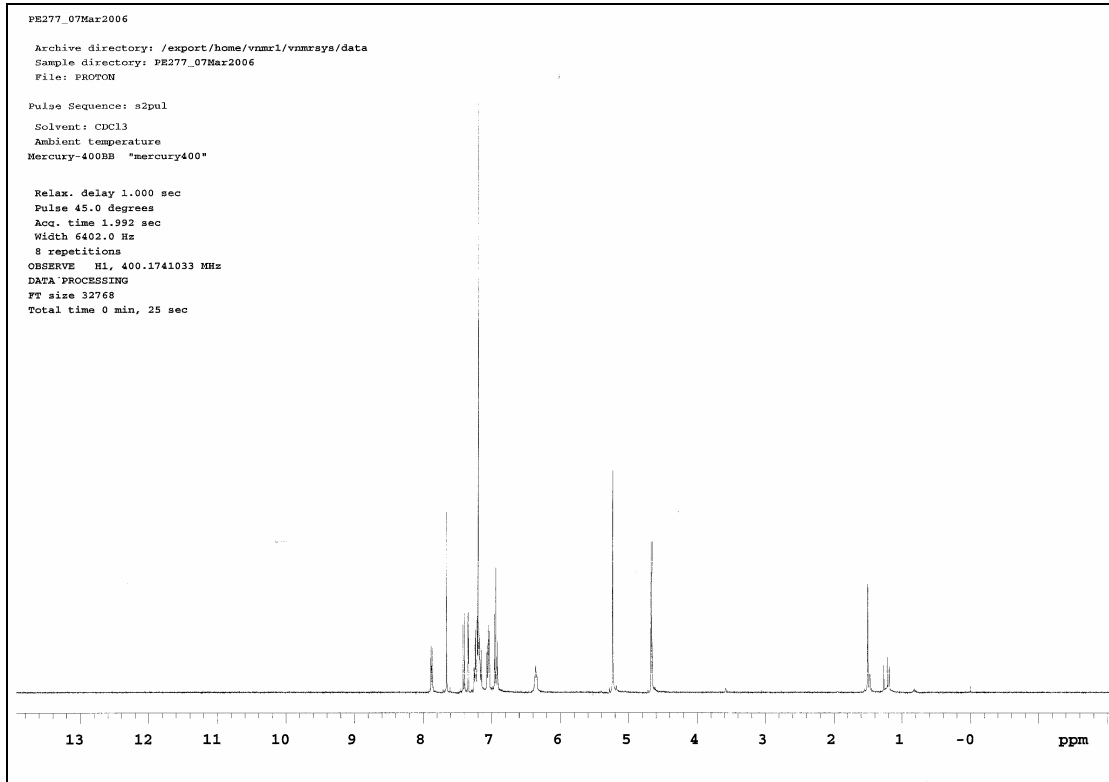
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
2b-4	1616,06	1540,85	1463,71	3305,39

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

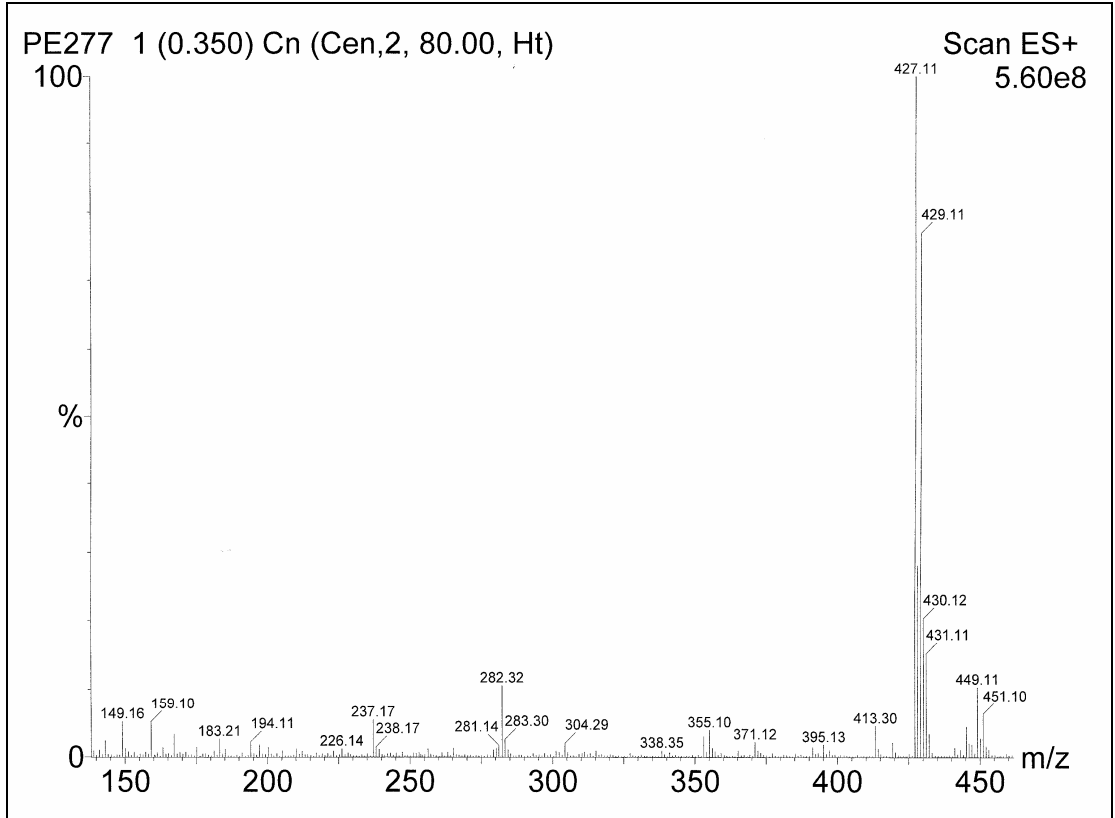
Bileşik	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Ph	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	Aromatik protonlar
2b-4	4,662 (d, 2H, J=5,6)	5,230 (s, 2H)	6,352 (t, 1H)	3, 5-6,931 (t, 2H, J=17,2); 2, 6-7,046 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =9,0; J <sub>m1</sub> =5,6; J <sub>m2</sub> =5,2); b, c, 5', 6'-7,147-7,236 (m, 4H); 3'-7,336 (d, 1H, J <sub>m</sub> =2); d-7,402 (d, 1H, J=8,0); a-7,654 (s, 1H); e-7,871 (d, 1H, J=9,2)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

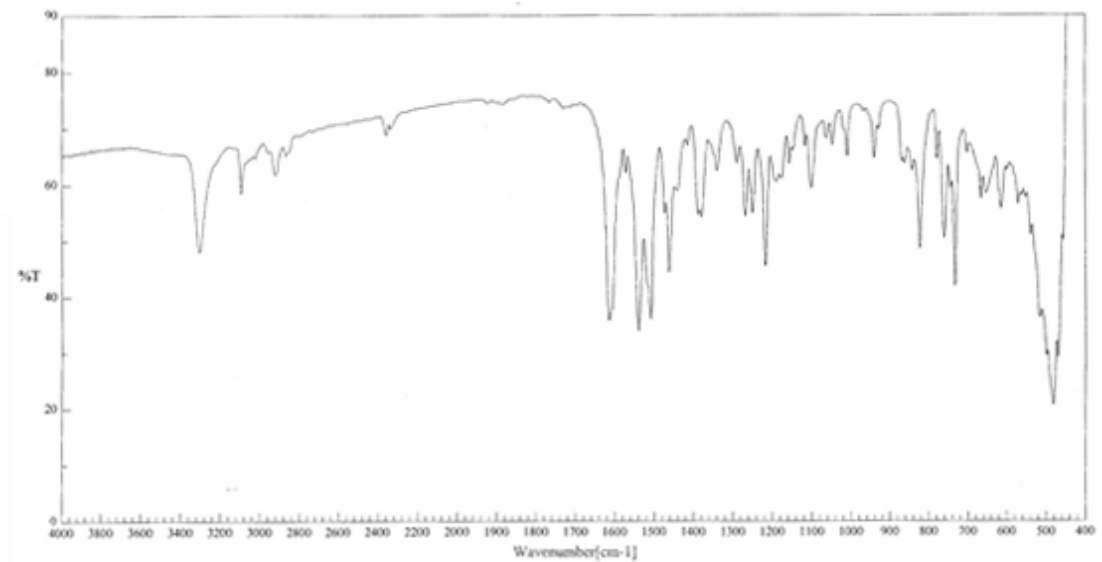
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları (ESI)
2b-4	427,30	M <sup>+</sup> =427,11; M+2=429,11; M+4=431,11



Spektrum 3.55. Bileşik 2b-4'ün NMR spektrumu.

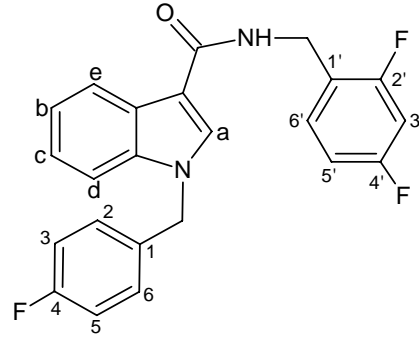


Spektrum 3.56. Bileşik 2b-4'ün kütle spektrumu.



Spektrum 3.57. Bileşik 2b-4'ün IR spektrumu.

### 3.3.10. N-(2,4-Diflorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1H-indol-3-karboksamid Sentezi (2b-5)



Bölüm 3.3' de belirtilen yöntemle göre reaksiyonda 0,5385 g (0,002 mol) N-(4-Florobenzil) indol-3-karboksilik asit ve 0,24 ml (0,002 mol) 2,4-Difloro benzilamin kullanıldı. İzolasyon için, 1-2 ml metanol ilave edilerek çöktürüldü ve süzülükten sonra etanolden kristalizasyon yapıldı. Erime noktası 177-180 °C olan 0,384 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: %48,7).

#### Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı Formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2b-5	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> F <sub>3</sub> O	C 70,04; H 4,34; N 7,10	C 69,87; H 4,44; N 7,08

#### IR Spektrumu (cm<sup>-1</sup>) :

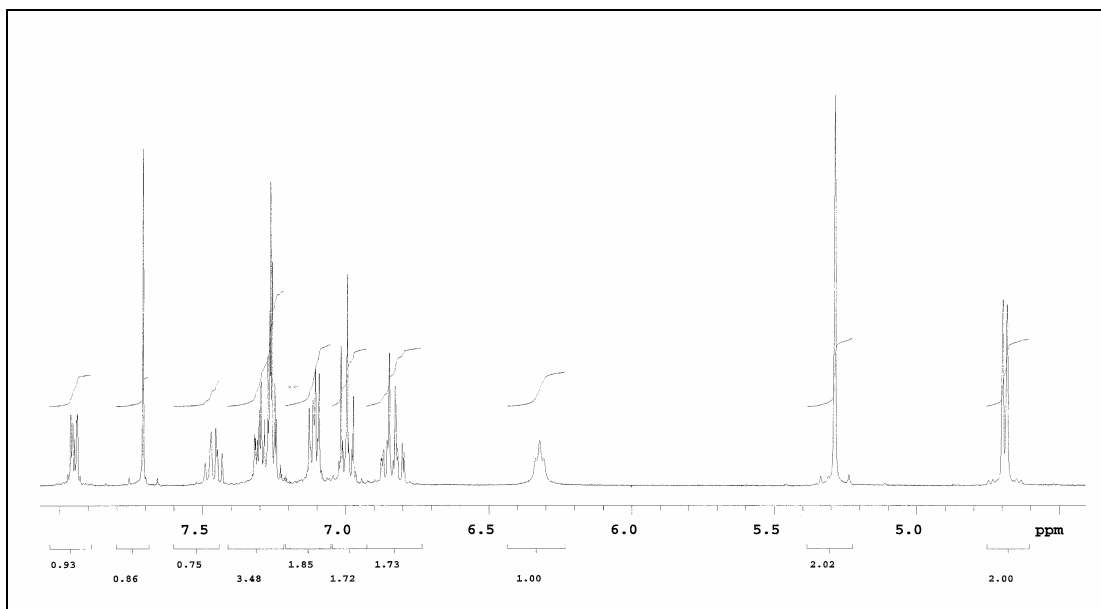
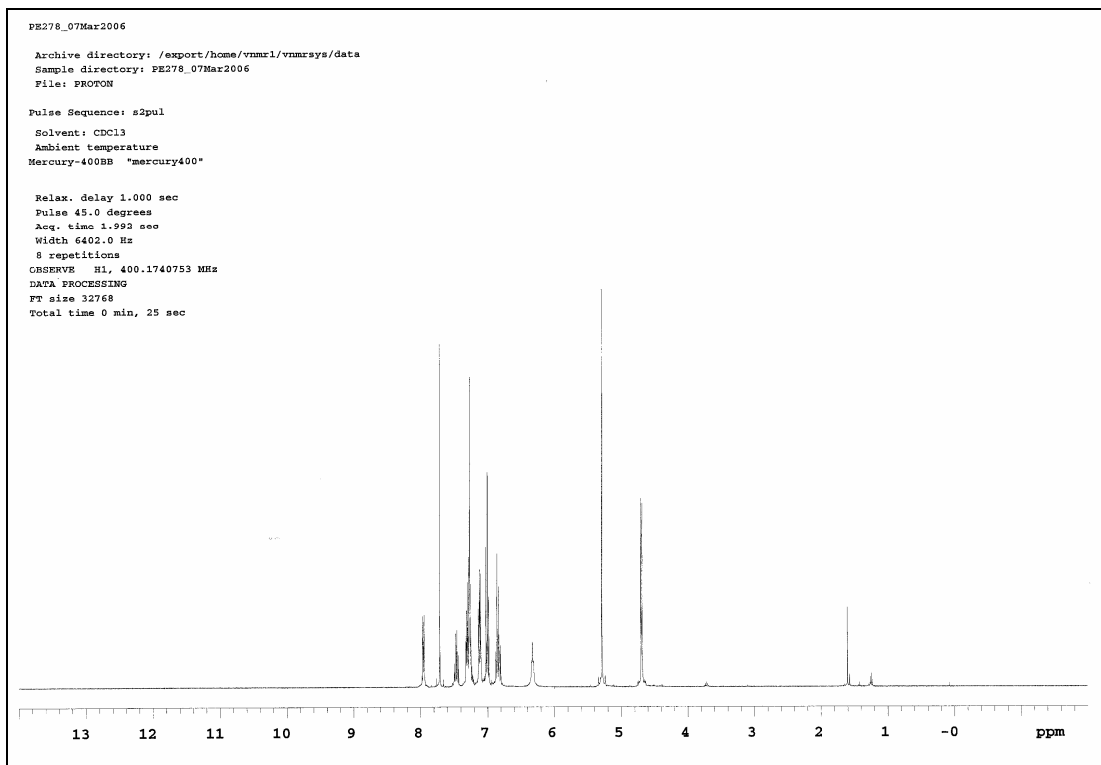
Bileşik	Amid I (CONH, C=O gerilimi)	Amid II (CONH, N-H eğilimi)	Amid III (CONH, C-N gerilimi)	N-H gerilimi
2b-5	1624,73	1540,85	1466,60	3347,82

#### <sup>1</sup>H NMR Spektrumu, (CDCl<sub>3</sub>) ppm:

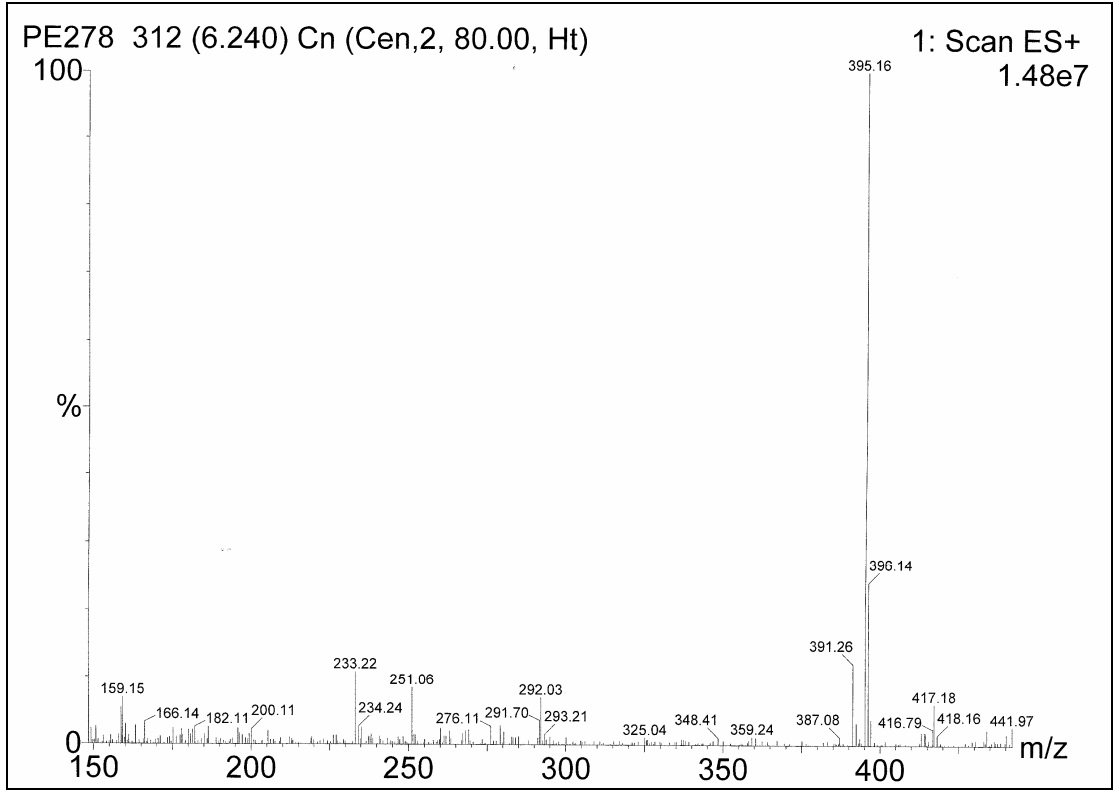
Bileşik	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> -Ph	-NH-CH <sub>2</sub> -Ph	Aromatik
2b-5	4,689 (d, 2H, J=5,6)	5,286 (s, 2H)	6,320 (t, 1H)	3', 5'-6,795-6,875 (m, 2H); 3, 5-6,994 (t, 2H, J=17,6); 2, 6-7,110 (dd, 2H, J <sub>o</sub> =8,8; J <sub>m1</sub> =4,8; J <sub>m2</sub> =5,6); b, c, 6'-7, 241-7,317 (m, 3H); d-7,456 (d, 1H, J=8,4); a-7,707 (s, 1H); e-7,949 (d, 1H, J=8,8)

#### Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

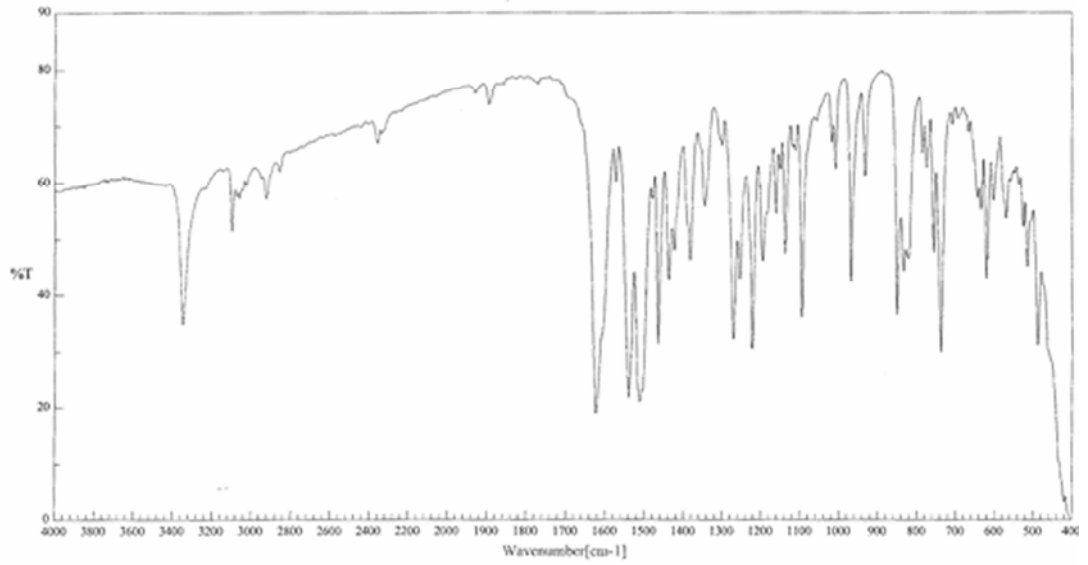
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları (ESI)
2b-5	394,39	M+1=395,16



**Spektrum 3.58.** Bileşik 2b-5'nin NMR spektrumu.



Spektrum 3.59. Bileşik 2b-5'nin kütle spektrumu.



Spektrum 3.60. Bileşik 2b-5'nin IR spektrumu.

### **3.4. Sentezlenen Türevlerin Antioksidan Aktivitelerinin Saptanması**

#### **3.4.1. Süperoksit radikalini süpürücü aktivite**

Bazı benzimidazol bileşiklerinin süperoksit anyonunu süpürücü etkilerinin kapasitesi, sitokrom c redüksiyonunun inhibisyonu temeline dayanarak spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir (McCord, J.M. ve ark., 1969). Süperoksit anyonu ksantin/ksantin oksidaz sistemi içinde oluşturulmuştur. Reaksiyon karışımında 0,32 U ksantin oksidaz, 50 µM ksantin, 60 mM sitokrom c yer almıştır. Sentezlenen bileşiklerden 100 µl kadar farklı konsantrasyonlarda hazırlanarak ilave edilmiş ve reaksiyon karışımı 0,05 M fosfat tamponu (pH 7,8) ile 1 ml'ye tamamlanmıştır. Absorbsiyon spektrofotometrik olarak 550 nm'de sitokrom c redüksiyonuna karşı ölçülmüştür. Her deney üç kez tekrarlanarak yapılmış ve sonuçlar kontrolün [Metanol:DMSO (1:9)] yüzdesiyle ilişkili olarak açıklanmıştır.

#### **3.4.2. Lipid Peroksidasyonunun Tayini**

FeCl<sub>2</sub>-askorbik asit ve lipid peroksidasyonu (LP) ile indüklenen, fare karaciğeri homojenatında, sentezlenen bileşiklerin etkileri Mihara ve arkadaşlarının modifiye ettiği yöntemle tayin edilmiştir (Mihara, M. ve ark. 1980).

200-225 g ağırlığındaki fareler, laboratuvar koşullarında sıçan yemi ile beslenmiş ve su içirilmiştir. Hayvanlar, öldürülmeden önce 24 saat aç bırakılmış ve sonra anestezi altında kafaları kesilerek öldürülmüştür. Bekletilmeden karaciğerleri çıkarılmış, buz-distile su karışımında yıkandıktan sonra, hemen buzla soğutulmuş ve homojenizer ile homojenize edilmiştir.

Lipid peroksidasyonu, spektrofotometrik olarak, tiyobarbitürük asit reaktant maddeleri (TBARS) ile karşılaştırılarak ölçülmüştür. TBARS miktarı, 1 g dokudaki malondialdehit (MDA) miktarının mmol cinsinden miktarı olarak açıklanmıştır. Optimize edilmiş bir karışımında 0,5 M karaciğer homojenatı, 0,1 ml tri-HCl tamponu (pH 7, 2), 0,05 ml 0,1 mM askorbik asit, 0,05 ml 4 mM FeCl<sub>2</sub> ve 0,5 ml sentezlenen bileşiklerin farklı konsantrasyonları ya da α-tokoferol bulunur. Bu karışım 1 saat

37 °C'de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra, 3 ml H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ve 1 ml % 0,6 Tiyobarbitürük asit (TBA) eklenmiş ve kuvvetlice karıştırılmıştır. Karışım, 30 dk kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra, n-bütanol eklenmiş ve yine kuvvetlice karıştırılmıştır. N-bütanollü faz, 3000 rpm'de 10 dk santirfuj edildikten sonra ayrılmıştır. Üst fazın (supernatant) absorbansı 532 nmde, karaciğer homojenatı haricinde bütün reajanların yer aldığı kontrol çözelti ile karşılaştırılarak okunmuştur.

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada, bilinen diğer farmakolojik aktiviteleri yanında, antioksidan etkinlikleri de saptanan indol halkasının birinci konumunda benzil ve sübtitüe benzil yapısı olan, ikinci veya üçüncü konumunda karboksamid yapısı taşıyan türevlerin sentezlenmesi ve antioksidan etkilerinin in vitro incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla, indol-2 ve 3-karboksilik asit yapısındaki bileşiklerden hareket edilmiştir. Bu bileşiklerin, %10luk HCl gazı geçirilmiş metanol içerisinde metil esterleri hazırlanmıştır. İndol azotuna benzil ve p-floro benzil sübtitüsyonları, DMF ve NaH kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ester grubu %10 NaOH ve metanol kullanılarak hidroliz edildikten sonra, elde edilen karboksilik asitlerin SOCl<sub>2</sub> ile açilasyonu yapılmış ve uygun aminlerle reaksiyonu sonucu tasarlanan 20 adet orjinal N-sübtitüe karboksamid türevine ulaşılmıştır (Murakami, Y. ve ark. 1984; Ho, C. Y. ve ark., 1986; Olgun, S. ve ark., 2002)

Elde edilen türevlerin saflık kontrolleri, erime noktası ve İTK kontrolleri ile yapıldıktan sonra, kimyasal yapıları IR, <sup>1</sup>H NMR ve Mass spektral analizleri ile kanıtlanmış, elementel analizleri ile bulunan sonuçlar desteklenmiştir.

Bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde; bütün türevlerde amid fonksiyonel grubuna ait eğilme ve gerilme bandları gözlenmiştir. Amid fonksiyonel grubu için spesifik olan amid I bandı (CONH, C=O gerilimi) 1617-1643 cm<sup>-1</sup>, amid II bandı (CONH, N-H eğilimi) 1536-1550 cm<sup>-1</sup>, amid III bandı (CONH, C-N gerilimi) 1450-1467 cm<sup>-1</sup>, N-H gerilimi ise 3267-3372 cm<sup>-1</sup> aralığında gözlenmiştir. Bu değerler literatür verileriyle uygunluk göstermektedir (Breteche, A. ve ark., 2002; Spadoni, G. ve ark., 2006).

Elektrosprey iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen Mass spektral analizlerinde, bütün bileşikler pozitif iyonizasyon tekniği ile  $[M+1]^+$  iyonları halinde izlenmişlerdir. Bu teknik genellikle proteinler ve polipeptidler gibi biyomoleküllerin analizi için geliştirilmiş bir yöntemdir. Bu yöntemle, elektron iyonizasyon yönteminde (EI) gözlenebilen fragmentasyonlar, yüksek oranda izlenememektedir. Bu nedenle, ESI tekniği, moleküler iyon pikinin saptanmasını sağlayan bir teknik olarak değerlendirilmiştir.

Elde edilen türevlerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumları incelendiğinde şu noktalar dikkat çekici bulunmuştur:

1- İndol halkasının azot atomuna bağlı benzil grubunda yer alan  $\text{CH}_2$  protonları  $\text{CDCl}_3$ ' de çözünen bileşiklerde 5,21-5,86 ppm aralığında singlet olarak,  $d_6$ -DMSO'da çözünen bileşiklerde ise (**2a-2**, **2a-3**, **2b-2**) 5,46-5,47 ppm aralığında singlet olarak gözlenmiştir.

2- İndol halkasının ikinci veya üçüncü konumuna bağlı karboksamid grubunda yer alan  $\text{CH}_2$  protonları  $\text{CDCl}_3$ 'de çözünen bileşiklerde 4,56-4,71 ppm aralığında dublet olarak,  $d_6$ -DMSO'da çözünen bileşiklerde ise (**2a-2**, **2a-3**, **2b-2**) 4,45 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir.

3- İndol halkasının ikinci veya üçüncü konumuna bağlı karboksamid grubunda yer alan NH protonları  $\text{CDCl}_3$ 'de çözünen bileşiklerde 6,18-6,61 ppm aralığında triplet olarak,  $d_6$ -DMSO'da çözünen bileşiklerde ise (**2a-2**, **2a-3**, **2b-2**) 8,51-8,53 ppm aralığında triplet olarak gözlenmiştir.

4- İndol halkasına ait protonlar indol-2-karboksamid türevlerinde 6,91-7,66 ppm aralığında gözlenmiştir. İndol-3-karboksamid türevlerinde ise bu protonlar,  $\text{CDCl}_3$ 'de çözünen bileşiklerde 7,04-7,98 ppm aralığında,  $d_6$ -DMSO'da çözünen bileşiklerde ise (**2a-2**, **2a-3**, **2b-2**) 7,26-8,18 ppm aralığında gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklere ait NMR yorumlarına tablo 2.5'de ayrıntılı olarak yer verilmiştir.

Sentezlenen türevlerin elementel analiz sonuçları ise hesaplanan değerlerle karşılaştırıldığında belirlenen sınırlar içinde bulunmuştur ve moleküllerin kimyasal yapısını kanıtlar niteliktedir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu projede, sentezlenen indol karboksamid türevlerinin antioksidan özellikleri, süperoksit anyonu inhibisyonu ( $O_2^-$ ) ve lipid peroksidasyonu düzeyleri tanımlanarak araştırılmıştır. Sentezlenen indol karboksamid türevleri arasında, **1a-3**, **1a-4**, **1b-1**, **1b-4**, **2a-4**, **2a-5**, **2b-3**, **2b-4** numaralı bileşikler süperoksit radikali inhibisyonu etkileri nedeniyle ümit verici antioksidanlar olarak bulunmuştur. (Tablo 5.1.) Bu bileşiklerin süperoksit radikalini süpürücü etkinlikleri  $10^{-3}$  M konsantrasyonda % 80-100 aralığında bulunmuştur.

Amid grubuna bağlı aromatik halka üzerinde bulunan diklor atomlu bileşiklerin, süper oksit anyonu inhibe edici etkileri % 80-100 aralığında bulunmuştur. Sadece para konumunda klor bulunan bileşiklerde ise düşük oranda inhibisyon gözlenmiş ya da hiç aktivite gözlenmemiştir. Bu durum, süperoksit anyonu üzerinde maksimum inhibisyon sağlanması için, amid fonksiyonel grubu içeren yan zincir üzerinde bulunan aromatik yapının orto ve para konumlarında diklor bulunması gerektiğine işaret etmektedir. Diğer yandan, aromatik halkanın para konumundan flor atomu taşıyan bileşikler, orto, para difloro olan türevlere göre daha etkin bulunmuşlardır. Sadece üçüncü konumda flor taşıyan, 1-Benzil-*N*-(2,4-diflorobenzil)-1*H*-indol-3-karboksamid (**2a-5**) bileşiği, tek flor taşıyan 1-Benzil-*N*-(4-florobenzil)-1*H*-indol-3-karboksamid (**2a-3**), bileşiğinden daha aktif bulunmuştur. İkinci konumda amid taşıyan bileşiklerde sadece parada flor olan bileşikler daha aktif olmasına rağmen üçüncü konumdaki bileşiklerde bu durumun bozulması, enzim ile etkileşimde bileşiğin geometrik yapısının etkin olabileceği sonucunu ortaya koymaktadır.

Halojenli ve halojensiz türevlerin etkinliği karşılaştırıldığında halojen taşıyan türevlerin diğerlerine göre daha aktif olduğu görülmüştür. Fakat indol halkasının birinci konumuna bağlı aromatik halka üzerinde F ile halojenizasyonun süperoksit anyonu inhibisyonu üzerinde bir etkisi gözlenmemiştir.

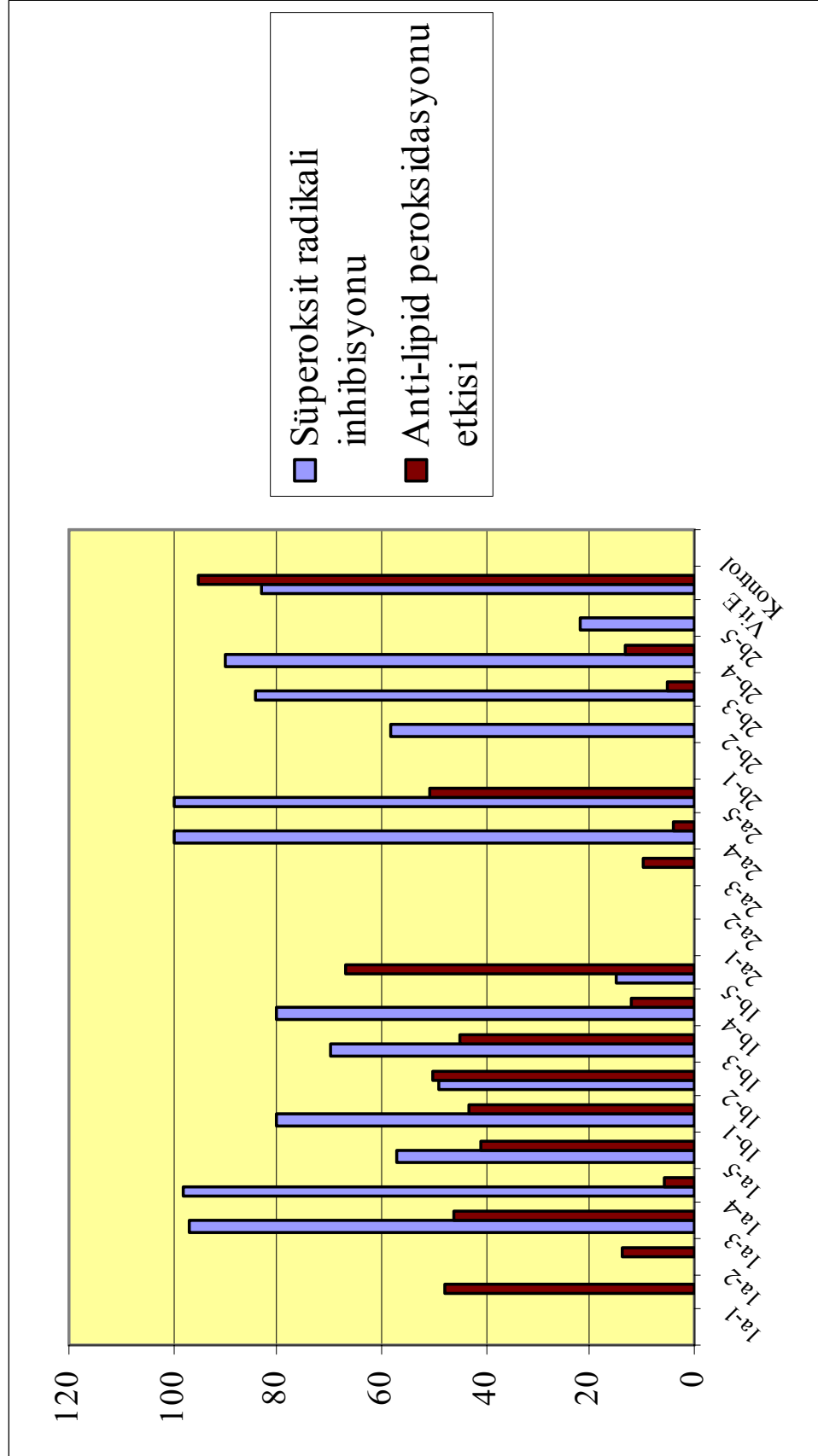
Lipid peroksidasyonu açısından durum değerlendirildiğinde, grafik 5.1'den de anlaşılacağı üzere, sadece **1b-2**, **1b-5**, **2a-5** numaralı bileşiklerin, lipid peroksidasyonunu,  $10^{-3}$  M konsantrasyonda, %50'nin üzerinde inhibe ettikleri bulunmuştur. Oysa, E Vitamini lipid peroksidasyonunu,  $10^{-3}$  M konsantrasyonda %95, oranında inhibe etmiştir. Dolayısıyla, sentezlenen indol karboksamid

türevlerinden hiç birisinin, E vitamini ile karşılaştırıldığında lipid peroksidasyonunu önemli ölçüde inhibe etmediği sonucuna varılmıştır.

**Tablo 5.1.** Sentezlenen bileşiklerin süperoksit radikali inhibisyonu ve anti-lipid peroksidasyonu etkisi.

<b>Bileşik</b>	<b>Süperoksit radikali inhibisyonu (% inhibisyon) (<math>10^{-3}M</math>)</b>	<b>Anti-lipid peroksidasyonu etkisi (% inhibisyon) (<math>10^{-3}M</math>)</b>
1a-1	Etki yok	48 ± 1,4
1a-2	Etki yok	14 ± 2,1
1a-3	97 ± 2	46 ± 3,2
1a-4	98 ± 1	6 ± 1,4
1a-5	57 ± 4	41 ± 1,8
1b-1	80 ± 4	43 ± 1,4
1b-2	49 ± 5	50 ± 3,2
1b-3	70 ± 3	45 ± 2,8
1b-4	80 ± 4	12 ± 1,4
1b-5	15 ± 3	67 ± 3
2a-1	Etki yok	Etki yok
2a-2	Etki yok	Etki yok
2a-3	Etki yok	10 ± 1,4
2a-4	100 ± 1	4 ± 2,8
2a-5	100 ± 2	51 ± 2,1
2b-1	Etki yok	Etki yok
2b-2	58 ± 5	Etki yok
2b-3	84 ± 4	5 ± 1,4
2b-4	90 ± 6	13 ± 2,8
2b-5	22 ± 4	Etki yok
Vit E	83 ± 6	95 ± 3,2
Kontrol	-	-

**Grafik 5.1.** Sentezlenen bileşiklerin süperoksit radikali inhibisyonu ve anti-lipid peroksidasyonu etkisinin karşılaştırmalı grafiksel analizi.



## ÖZET

### İndol Türevi Aktif Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Aktivitelerinin Tayini Üzerine Çalışmalar

Bu çalışmada, indol türevlerinin antioksidan özellikleri göz önünde bulundurularak, N-sübsititüe-indol-2 ve 3-karboksamid türevi 20 adet orjinal bileşik sentelenmiştir. Bunun için, indol-2 ve 3-karboksilik asit türevlerinden hareket edilmiştir. Birinci basamakta, bu bileşiklerin metil esterleri %10 HCl gazı geçirilmiş metanol içerisinde hazırlanmıştır. İkinci basamakta elde edilen metil-indol-2 ve 3-karboksilat türevleri DMF ve NaH içerisinde benzil bromür ve p-floro benzil klorür ile muamele edilerek ve indol halkasının N atomuna benzil ve p-floro benzil yapıları sübsititüe edilmiştir. Üçüncü basamakta, ester grubu %10 NaOH ve metanol kullanılarak hidroliz edilmiştir. Sonuç ürünler, elde edilen karboksilik asit türevlerinin açılışyonu ve ardından uygun amin türevleri ile reaksiyonu sonunda elde edilmiştir.

Sentezlenen türevlerin formülleri aşağıdaki gibidir:

- (1a-1) *N*,1-Dibenzil-1*H*-indol-2-karboksamid
- (1a-2) 1-Benzil-*N*-(4-klorobenzil)-1-*H*-indol-2-karboksamid
- (1a-3) 1-Benzil-*N*-(4-florobenzil)-1-*H*-indol-2-karboksamid
- (1a-4) 1-Benzil-*N*-(2,4-diklorobenzil)-1-*H*-indol-2-karboksamid
- (1a-5) 1-Benzil-*N*-(2,4-diflorobenzil)-1-*H*-indol-2-karboksamid
- (1b-1) *N*-Benzil-1-(4-florobenzil)-1*H*-indol-2-karboksamid
- (1b-2) *N*-(4-Klorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1*H*-indol-2-karboksamid
- (1b-3) *N*,1-Bis(4-florobenzil)-1*H*-indol-2-karboksamid
- (1b-4) *N*-(2,4-Diklorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1*H*-indol-2-karboksamid
- (1b-5) *N*-(2,4-Diflorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1*H*-indol-2-karboksamid
- (2a-1) *N*,1-Dibenzil-1*H*-indol-3-karboksamid
- (2a-2) 1-Benzil-*N*-(4-klorobenzil)-1-*H*-indol-3-karboksamid
- (2a-3) 1-Benzil-*N*-(4-florobenzil)-1-*H*-indol-3-karboksamid
- (2a-4) 1-Benzil-*N*-(2,4-diklorobenzil)-1-*H*-indol-3-karboksamid
- (2a-5) 1-Benzil-*N*-(2,4-diflorobenzil)-1-*H*-indol-3-karboksamid
- (2b-1) *N*-Benzil-1-(4-florobenzil)-1*H*-indol-3-karboksamid
- (2b-2) *N*-(4-Klorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1*H*-indol-3-karboksamid
- (2b-3) *N*,1-Bis(4-florobenzil)-1*H*-indol-3-karboksamid
- (2b-4) *N*-(2,4-Diklorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1*H*-indol-3-karboksamid
- (2b-5) *N*-(2,4-Diflorobenzil)-1-(4-florobenzil)-1*H*-indol-3-karboksamid

Bileşiklerin saflıkları İTK ile kontrol edildikten sonra erime noktaları saptanmıştır. Kimyasal yapılarının aydınlatılması <sup>1</sup>H NMR, Mass, IR spektral verileri ve elementel analiz bulgularıyla gerçekleştirilmiştir.

Bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin tayini süperoksit radikalini süpürücü etkileri ve lipid peroksidasyonunun inhibisyonu araştırılarak yapılmıştır.

Sonuçta, **1a-3**, **1a-4**, **1b-1**, **1b-4**, **2a-4**, **2a-5**, **2b-3**, **2b-4** bileşiklerinin süperoksit radikali süpürücü aktivitelerinin 10<sup>-3</sup> M konsantrasyonda, % 80-100 ulaştığı ve bu bileşiklerin umut verici olduğu, ancak, bileşiklerin tümünün lipid peroksidasyonunu inhibe edici ettiklerinin değerlendirilmesi sonucunda ise, bileşiklerden sadece **1b-2**, **1b-5**, **2a-5**, 10<sup>-3</sup> M konsantrasyonda %50 inhibisyona sahip oldukları anlaşılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Antioksidan aktivite, indol, lipid peroksidasyonu, oksidatif stres, reaktif oksijen türleri.

## SUMMARY

### Synthesis of Active Indole Derivatives, Elucidation of Their Chemical Structure and Investigations on Their Activity

In this study, in view of the fact that the antioxidant activity of the indole derivatives, 20 novel N-substituted indole-2 and 3-carboxamid derivatives were synthesized. Indol-2 and 3-carboxylic acids were used as starting material. In the first step, the methyl esters of these compounds were prepared in 10% HCl methanol. In the second step, obtained methyl-indole-2 and 3-carboxylate derivatives were treated with benzyl bromide and p-fluoro benzyl chloride in DMF and NaH, which were then substituted to the nitrogen atom of the indole ring. In the third step, ester group was hydrolyzed by using 10% NaOH/MeOH. The final compounds were obtained by converting carboxylic acid to acyl derivatives and then treating with appropriate amines.

Chemical formulas of the synthesized compounds are given below:

- (1a-1) *N*,1-Dibenzyl-1*H*-indole-2-carboxamide
- (1a-2) 1-Benzyl-*N*-(4-chlorobenzyl)-1-*H*-indole-2-carboxamide
- (1a-3) 1-Benzyl-*N*-(4-fluorobenzyl)-1-*H*-indole-2-carboxamide
- (1a-4) 1-Benzyl-*N*-(2,4-dichlorobenzyl)-1-*H*-indole-2-carboxamide
- (1a-5) 1-Benzyl-*N*-(2,4-difluorobenzyl)-1-*H*-indole-2-carboxamide
- (1b-1) *N*-Benzyl-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- (1b-2) *N*-(4-Chlorobenzyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- (1b-3) *N*,1-Bis(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- (1b-4) *N*-(2,4-Dichlorobenzyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- (1b-5) *N*-(2,4-Difluorobenzyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- (2a-1) *N*,1-Dibenzyl-1*H*-indole-3-carboxamide
- (2a-2) 1-Benzyl-*N*-(4-chlorobenzyl)-1-*H*-indole-3-carboxamide
- (2a-3) 1-Benzyl-*N*-(4-fluorobenzyl)-1-*H*-indole-3-carboxamide
- (2a-4) 1-Benzyl-*N*-(2,4-dichlorobenzyl)-1-*H*-indole-3-carboxamide
- (2a-5) 1-Benzyl-*N*-(2,4-difluorobenzyl)-1-*H*-indole-3-carboxamide
- (2b-1) *N*-Benzyl-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-3-carboxamide
- (2b-2) *N*-(4-Chlorobenzyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-3-carboxamide
- (2b-3) *N*,1-Bis(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-3-carboxamide
- (2b-4) *N*-(2,4-Dichlorobenzyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-3-carboxamide
- (2b-5) *N*-(2,4-Difluorobenzyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-3-carboxamide

After controlling the purity of the compounds by TLC, their melting points were determined. Chemical structures of the compounds were elucidated by spectral data of <sup>1</sup>H NMR, Mass, IR and findings of elementary analysis.

Determination of the antioxidant activity of the compounds was done by investigating superoxide radical scavenging activity and inhibition of lipid peroxidation.

In conclusion, it was found that the superoxide anion scavenging effects of compounds **1a-3**, **1a-4**, **1b-1**, **1b-4**, **2a-4**, **2a-5**, **2b-3**, **2b-4** are %80-100 at 10<sup>-3</sup> M and they are promising agents by this point of view. However, evaluation of all compounds for inhibition of lipid peroxidation showed that only compounds **1b-2**, **1b-5**, **2a-5** had %50 inhibition at the 10<sup>-3</sup> M.

**Key Words:** Antioxidant activity, indole, lipid peroxidation, oxidative stress, reactive oxygen species.

## KURZFASSUNG

### Die Synthese der aktiven Indol derivate, die Erläuterung ihrer chemischen Strukturen und Die Untersuchungen auf ihre Aktivitäten

In dieser Arbeit, in Anbetracht der Antioxidationsaktivität von der Indolderivate, 20 neuartige N-ersatzweise Indol-2 und 3-Karboxamid Derivate wurden synthetisiert. Indol-2 und 3-Carbonsäuren wurden als der Startstoff verwendet. Im ersten Schritt wurden die Methylestern dieser chemischen Verbindungen in 10% HCl Methanol vorbereitet. Im zweiten Schritt, die erhaltene Methyl-indol-2 und 3-carboxylate Derivat wurden in DMF und NaH mit Benzylbromid und P-Fluor-Benzylchlorid behandelt. Damit Benzylbromid und P-Fluor-Benzylchlorid wurden an das Nitrogeniumsatom des Indolringes erstetzt. Im dritten Schritt, die Estergruppe wurde mit Hilfe von 10% NaOH/MeOH hydrolysiert. Ende chemische Verbindungen wurden erreicht, mit der Umsetzung die Carbonsäuren in die Acylderivate und mit der Behandlung durch die passenden Amins.

Die chemische Formeln der enden chemischen Verbindungen sind wie folgt:

- (1a-1) *N*,1-Dibenzyl-1*H*-indole-2-carboxamide
- (1a-2) 1-Benzyl-*N*-(4-chlorobenzyl)-1-*H*-indole-2-carboxamide
- (1a-3) 1-Benzyl-*N*-(4-fluorobenzyl)-1-*H*-indole-2-carboxamide
- (1a-4) 1-Benzyl-*N*-(2,4-dichlorobenzyl)-1-*H*-indole-2-carboxamide
- (1a-5) 1-Benzyl-*N*-(2,4-difluorobenzyl)-1-*H*-indole-2-carboxamide
- (1b-1) *N*-Benzyl-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- (1b-2) *N*-(4-Chlorobenzyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- (1b-3) *N*,1-Bis(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- (1b-4) *N*-(2,4-Dichlorobenzyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- (1b-5) *N*-(2,4-Difluorobenzyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-2-carboxamide
- (2a-1) *N*,1-Dibenzyl-1*H*-indole-3-carboxamide
- (2a-2) 1-Benzyl-*N*-(4-chlorobenzyl)-1-*H*-indole-3-carboxamide
- (2a-3) 1-Benzyl-*N*-(4-fluorobenzyl)-1-*H*-indole-3-carboxamide
- (2a-4) 1-Benzyl-*N*-(2,4-dichlorobenzyl)-1-*H*-indole-3-carboxamide
- (2a-5) 1-Benzyl-*N*-(2,4-difluorobenzyl)-1-*H*-indole-3-carboxamide
- (2b-1) *N*-Benzyl-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-3-carboxamide
- (2b-2) *N*-(4-Chlorobenzyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-3-carboxamide
- (2b-3) *N*,1-Bis(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-3-carboxamide
- (2b-4) *N*-(2,4-Dichlorobenzyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-3-carboxamide
- (2b-5) *N*-(2,4-Difluorobenzyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-indole-3-carboxamide

Nachdem die Reinheiten der chemischen Verbindungen durch DC (Dünnschichtchromatografie) kontrolliert wurden, wurden ihre Schmelzpunkte bestimmt. Die chemische Strukturen wurden durch Spektraldaten von <sup>1</sup>H NMR, Mass und IR und mit den Erfindungen der Elementaranalyse erläutert.

Die Antioxidationsaktivitäten der chemischen Verbindungen wurde bestimmt, mit der Untersuchung der Superoxid-Radikal-Spülung-Aktivität und mit der Inhibition der lipid Peroxidation.

Als Ergebnis wurde beobachtet, dass der Superoxid-Anion-Spülung-Effekt von den chemischen Verbindungen **1a-3**, **1a-4**, **1b-1**, **1b-4**, **2a-4**, **2a-5**, **2b-3**, **2b-4** bei 10<sup>-3</sup> M %80-100 ist und dass sie erwartungsvoll sind. Allerdings, die Evaluierung der allen chemischen Verbindungen für die Inhibition der lipid Peroxidation zeigte dass nur die Verbindungen **1a-2**, **1b-2**, **2a-5** bei 10<sup>-3</sup>M %50 Inhibition haben.

**Schlagwörter:** Antioxidationsaktivität, Indol, lipid Peroxidation, oxidativer Stress, reaktive Sauerstoffspezies.

## KAYNAKLAR

- ABOUL-ENEIN, H. Y., KRUK, I., LICHSZTELD, K., MICHALSKA, T., KLADNA, A., MARCZYNSKI, S., OLGEM, S. (2004). Scavenging of Reactive Oxygen Species by N-Substituted Indole-2 and 3-Carboxamides. *Luminescence*, 19, 1-7.
- ABOUL-ENEIN, H. Y., KLADNA, A., KRUK, I., LICHSZTELD, K., MICHALSKA, T., OLGEM, S. (2005). Scavenging of Reactive Oxygen Species by Novel Indolin-2-one and Indoline-2-Thione Derivatives. *Biopolymers*, 78, 4, 171-178.
- ABOU-SEIF, M. A., YOUSSEF, A. A. (2004). Evaluation of Some Biochemical Changes in Diabetic Patients. *Clin. Chim. Acta.*, 346, 161-170.
- AKGÜL, E., İLHAN, N., İLHAN, N., HALİFEOĞLU, İ. (1999). Tip II Diabetes Mellitusta Lipid Peroksidasyonu ve Eritrosit Antioksidan Enzim Aktiviteleri. *Türk Biyokimya Dergisi*, 3, 28-33.
- AKKUŞ, İ. (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. *MimozaYay*. Konya.
- Alternative Medicine Review* (2005). Erişim: <http://www.thorne.com/altmedrev/.fulltext/10/4/337.pdf> .10, 4, 337-342.
- ALTINIŞIK, M. (2000). Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar. Erişim: <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01.ppt>. Erişim tarihi: 12.06.2006.
- ANTOSIEWICZ, J., DAMIANI, E., JASSEM, W., WOZNIAK, M., ORENA, M., GRECI, L. (1997). Influence of Structure on The Antioxidant Acitivity of Indolinic Nitroxide Radicals., *Free Radic Biol Med.*, 1997, 22, 1-2, 249-255.
- ARIVAZHAGAN, P., PANNEERSELVAM, C. (2002). Neurochemical Changes Related to Ageing in the Rat Brain and the Effect of DL-Alpha-Lipoic acid. *Exp Gerontol.*, 37, 1489-1494.
- ARUOMA, O. I., HALLIWELL, B. (1998). Molecular Biology of Free Radicals in Human Diseases. Saint Lucia, London: OICA International.
- AUGUSTO, O., BONINI, M. G., AMANSO, A. M., LINARES, E., SANTOS, C. C., DE MENEZES, S. L. (2002). Nitrogen Dioxide and Carbonate Radical Anion: Two Emerging Radicals in Biology. *Free Radic. Biol. Med.*, May 1, 32, 9, 841-859.
- BARRENETXE, J., DELANGRE, P., MARTINEZ, J. A. (2005). Physiological and Metabolic Functions of Melatonin. *Trends Pharmacol Sci.*, 26, 8, 412-419.

- BATTAGLIA, S., BOLDRINI, E., SETTIMO, F. D., DONDIO, G., MOTTA, C. L., MARINI, A. M., PRIMOFIORE, G. (1999). Indole Amide Derivatives: Synthesis, Structure–Activity Relationships and Molecular Modelling Studies of a New Series of Histamine H<sub>1</sub>-Receptor Antagonists. *Eur. J.Med.Chem.* 34, 2, 93-106.
- BHAGWAT, S.S., GUDE, C. (1994). N-Alkylation of Indole Ring Using Mitsunobu Reaction, *Tetrahedron Letters*, 35 (12), 1847-1850.
- BLACK H. S. (2002). Pro-Oxidant and Anti-Oxidant Mechanism(s) of BHT and  $\beta$ -Karatene in Phatocarcinogenesis. *Frontiers in Bioscience* 7, 1044-1055.
- BERNEBURG, M., GRETCHER-BECK, S., KURTEN, V., BRIVIBA, K., SIES, H., KRUTMANN, J. (1999). Singlet Oxygen Mediates the UVA-Induced Generation of the Photoaging Associated Mitochondrial Common Deletion. *The Journal of Biological Chemistry*, 274, 22, 15345–15349.
- BOGER, D.L., NISHI, T. (1995). Diastereoselective Diecmann Condensation Suitable for Introduction of the Duocarmycin a C6 Center: Development of a Divergent Strategy for the Total Synthesis of Duocarmycins, *Bioorg. Med. Chem.*, 3 (1), 67-77. Ref : CA : 122, 314318q, 1995.
- BOTIN J. A., AUDINOT, V., FERRY, G., DELANGRE, P. (2005). Molecular Tools to Study Melatonin Pathways and Actions. *Trends Pharmacol Sci.*, 26, 8, 412-419.
- BOWEN, P., CHEN, L., STACEWICZ-SAPUNTZAKIS, M., DUNCAN, C., SHARIFI, R., GHOSH, L., KIM, H. S., CHRISTOV-TEZELKOV, K., VAN BREEMEN, R. (2002). Tomato Sauce Supplementation and Prostate Cancer: Lycopene Accumulation and Modulation of Biomarkers of Carcinogenesis. *Experimental Biology and Medicine*, 227, 10, 886–893.
- BRETECHE, A., DUFLOS, M., DASSONVILLE, A., NOURRISSON, M. R., BRELET, J., BAUT, G. L., GRIMAUD, N., PETIT, J. Y. (2002). New N-pyridinyl(methyl)-indole-2- and 3-(Alkyl)carboxamides and Derivatives Acting as Systemic and Topical Inflammation Inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 17, 6, 415-424.
- BROWN, L. A. S., JONES, D. P. (1996). The Biology of Ascorbic acid. Handbook of Antioxidants (Enrique Cadenas and Lester Packer, eds.), Marcel Dekker Inc., 1996, 117-156.
- BRYAN REEN, G. W., CHENG, P. T. W., McLEAN, S. (1982). The Regioselectivity of the Formation of Dihydro and Tetrahydrocarbazoles by the Fischer Indole Synthesis. *Can. J. Chem.*, 60, 419-424.
- BULKLEY, G. B. (2002). Free Radicals and Reactive Oxygen Species. *Cosmos Journal* (web journal, George S. Robinson, Editor), Erişim: <http://www.cosmos-club.org/web/journals/2002/bulkley.html>. Erişim Tarihi: 09.06.2006.
- BYUNG, P. Y. (1994). Cellular Defenses Against Damage from Reactive Species. *Physiol. Rev.*, 74, 139-172.

- CADENAS, E., DAVIES, K. J. (2000). Mitochondrial Free Radical Generation, Oxidative Stress, and Aging. *Free Radic Biol Med*, 29, 222–230.
- CAVDAR, C., SIFIL, A., CAMSARI, T. (1997). Reaktif Oksijen Türleri ve Antioksidan Savunma. *Türk NefrolojiDiyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 3-4, 92-95.
- CENGİZ, M., CENGİZ, S. (2000). Tip 2 Diyabetli Hastalarda C Vitamini Uygulamasının Eritrosit Glutasyon ve HbA1C Düzeyleri Üzerine Etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 31, 211-215.
- CERIELLO, A., GIUGLIANO, D., QUATRARO, A., DELLO RUSSO, P., TORELLO, R. (1988). A Preliminary Note on Inhibiting Effect of  $\alpha$ -tocopherol on Protein glycation. *Diabet Metab*, 14, 40-52.
- CHEESMAN, K. H., SLATER, T. F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *Bio. Med. Bull.*, 49, 481-493.
- CHYAN, Y. J., POEGGELER, B., OMAR, R. A., CHAIN, D. G., FRANGIONE, B., GHISO, J., PAPPOLLA, M. A. (1999). Potent Neuroprotective Properties Against the Alzheimer Beta-amyloid by an Endogenous Melatonin-related Indole Structure, Indole-3-propionic Acid. *J Biol Chem*. 30, 274, 31, 21937-21942.
- CONNER, D.T., UNANGST, P.C., STABLER, S.R. (1986). Acidic Indole Compounds and their Use as Antiallergy Agents, *Eur. Pat. Appl. EP.*, 186, 367 (Cl.C07D209/42). Ref : CA : 111, 173982k, 1989.
- CURTZE, J., GUIDO, A. (1993). Preparation of Fungucidal Indole Derivatives, PCT. Int. Appl: WO 93 25,524 (Cl.C07D209/34) Ref : CA : 120,270104v, 1994
- DARLEY-USMAR, V., HALLIWELL, B. (1996). Blood Radicals. *Pharm. Res.*, 13, 649.
- DEME, D., DOUSSIERE, J., DE SANDRO, V., DUPUY, C., POMMIER, J., VIRON, A. (1994). The  $Ca^{2+}$  / NADPH Dependent  $H_2O_2$  Generator in Thyroid Plasma Membrane: Inhibition by Diphenyleneiodonium. *Biochemical Journal*,; 301, 75-81.
- DI MASCIO, P., KAISER, S., SIES, H. (1989). Lycopene as the Most Efficient Biological Carotenoid Singlet Oxygen Quencher". *Archives of Biochemistry and Biophysics* 274, 2, 532–538.
- DIELS, O., ADLER, W., PETERSEN, F. (1934). Synthesis in the Hydroaromatic Series. XIX. "Diene Synthesis" of Nitrogen Containing Hetero Rings. 7. The Primary Products in the Diene Synthesis of Pyridine, Quinaldine, *Ann*. 510, 87-128. Ref: CA: 28,5451-6, 1934.
- DOMSCHKE, G. (1968). Substituted 5-Hydroxyindoles from p-Benzoquinone and Amine-Contg. Fumarate or Acrylate Esters, *Ger. (East)*, 61,800 (Cl.C07d). Ref:CA:70, 47295k, 1969.
- DORAISWAMY, P. M. (2002). Non-cholinergic Strategies for Treating and Preventing AD. *CNS Drugs*, 12, 811–824.

- ELKIN, S., MILLER, F.M. (1956). Synthesis and Lokal Anesthetic Activity of Indole Carboxylic Acids, *J. Pharm. Sci.*, 52 (1), 79-80.
- FAHN, S. (1991). An open Trial of High-dosage Antioxidants in Early Parkinson's Disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 53, 380-382.
- FAHN, S. (1992). A Pilot Trial of High-dose Alpha-tocopherol and Ascorbate in Early Parkinson's Disease. *Annals of Neurology*, 32, 128-132.
- FARR, S. A., POON, H. F., DOGRUKOL-AK, D., DRAKE, J., BANKS, W. A., EYERMAN, E., BUTTERFIELD, D. A., MORLEY, J. E. (2003). The Antioxidants Alpha-lipoic acid and N-acetylcysteine Reverse Memory Impairment and Brain Oxidative Stress in Aged SAMP8 Mice. *J Neurochem*, 84, 1173-1183.
- FAURAN, C., MICHEL, T., GUY, R., MICHELINE, G.P. (1975). 1-Phenyl-2-Aminocarbonyl Indole Derivatives, *Fr. Demende* 2,260,332 (Cl.A61K, C07D), Ref : CA : 84,89999n, 1976.
- FENECH, M., AITKEN, C., RINALDI, J. (1998). Folate, Vitamin B12, Homocysteine Status and DNA Damage in Young Australian Adults. *Carcinogenesis*, 19, 7, 1163-71.
- FENG XIA, L. Y., GARCIA, G. E., HWANG, D., WILSON, C. B. (1995). Involvement of Reactive, Oxygen Intermediates in Cyclooxygenase-2 Expression Induced by Interleukin-1, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , and Lipopolysaccharide. *J. Clin. Invest.*, 95, 1669-1675.
- FISCHER, E., HESS, O. (1884). Phenylindolcarbonsaure, *Chem. Ber.*, 17: 567-568.
- FONG, T. A.T., SHAWER, L. K., SUN, L., TANG, C., APP, H., POWELL, T. J., KIM, Y. H., SCHREK, R., WANG, X., RISAU, W., ULLRICH, A., HIRTH, K. P., McMAHON, G. (1999). SU5416: is a Potent and Selective Inhibitor of The vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Flk-1/ KDR) That Inhibit Tyrosine Kinase Catalysis, Tumar Vascularization, and Growth of Multiple Tumor Types, *J. Cancer Res.*, 59, 99-106.
- FRANK, B., GUPTA, S. (2005). A review of antioxidants and Alzheimer's disease. *Annals of Clinical Psychiatry*, 17, 4, 269-286.
- FREI, B. (1997). Reactive Oxygen Species and Antioxidant Vitamins. Oregon State University (The Linus Pauling Institute) Erişim: <http://lpi.oregonstate.edu/f-w97/reactive.html>. Erişim Tarihi: 09.06.2006.
- FRY, D. W., KRAKER, A. J., CONNORS, R. C., ELLIOT, W. L., NELSON, J. M., SHOWALTER, H. D., LEOPOLD, W.R. (1994). Strategies for the Discovery of Novel Tyrosine Kinase Inhibitors with Anticancer Activity. *Anticancer Drug Res.*, 9, 331-351.
- FUERSTNER, A., JUMBAM, D.N. (1993). Reversed Chemoselectivity in Titanium Induced Coupling Reactions: Syntheses of Salvadoricine and Diazepam, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 2: 211-212. Ref : CA : 118,212808z, 1993.

- FURNISS, B.S., HANNAFORD, A.J., SMITH, P.W.G., TATCHEEL, A.R. (1989). Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, Fifth Edition John Wiley & Sons, Inc., New York.
- GABRIEL, S., GERHARD, W., WOLTER, R. (1923). Nitrobenzylacetoacetic Ester and Its Transformations, *Ber.*, 56B, 1024-1036.
- GIOVANNUCCI, E., (1999). Tomatoes, Tomato-based Products, Lycopene and Cancer: Review of the Epidemiologic Literature. *Journal of the National Cancer Institute*, 91, 4, 317-331.
- GIOVANNUCCI, E., STAMPFER, M. J., COLDITZ, G. A., HUNTER, D. J., FUCHS, C., ROSNER, B. A., SPEIZER, F. E., WILLETT, W. C. (1998). Multivitamin Use, Folate, and Colon Cancer in Women in the Nurses' Health Study. *Annals of Internal Medicine*. 129, 7, 517-524.
- GO, K.G. (1997). The Normal and Pathological Physiology of Brain Water. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, 23, 47-142.
- GÜLAY, Z. (2006). Enfeksiyon Patogenezi. Erişim: [http://www.toraks.org.tr/toraks-kitap-pdf/solunum\\_sistemi\\_PDF/03.pdf](http://www.toraks.org.tr/toraks-kitap-pdf/solunum_sistemi_PDF/03.pdf). Erişim Tarihi: 20.06.2006.
- GÜNER, E. (2001). Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi.
- GÜRKAN, S. (2004). Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi.
- GÜRKAN, S., BOZDAĞ-DÜNDAR, O. (2005). Coenzyme Q<sub>10</sub>, *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 34, 2, 129-154.
- HALİFELİOĞLU, İ., KARATAŞ, F., ÇOLAK, R., CANATAN, H., TELO, S. (2005). *Fırat Tıp Dergisi*, 10, 3, 117-122.
- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J. M. C. (1999). Free radicals in Biology and Medicine. Oxford University Press.
- HAMBY, J. M., SHOWALTER, H. D. H. (1999). Small Molecule Inhibitors of Tumor Promoted Angiogenesis, Including Protein Kinase Inhibitors. *Pharmacol. Ther.*, 82, 169-193.
- HANDELMAN, G. J. (2001). The Evolving Role of Carotenoids in Human Biochemistry. *Nutrition*, 17, 10, 818-822.
- HASSELBANK, D. M., GLATZ, J. F. C., LUIKEN, J. J. F. P., ROEMEN, T. H. M., VUSE, G. J. V. (2003). Ketone Bodies Disturb Fatty Acid Handling in Isolated Cardiomyocytes Derived from Control and Diabetic Rats. *Biochem J.*, 371, 753-760.
- HINIBO, S., TANAKA, M., TAGUCHI, M., OTA, T. (1992). N-Phenylsulfonylindole Derivatives, *Jpn.Kokai Tokkyo Koho JP*, 04,273,857 (Cl.C07D209/08). Ref : CA : 118, 147461q, 1993.

- HIROHASHI, T., et al. (1971). 1-Methyl-3-Benzyl-5-Chloroindole-2-Carboxylic Amide, *Japan*, 71 40,945 (Cl.C07d, A61k). Ref : CA : 76,46074z, 1972.
- HIRSCH, H. C., FAUCHEUX, B. A. (1998). Iron Metabolism and Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 13, 1, 39-45.
- HLASTA, D.J., LUTTINGER, D., PERRONE, M.H., SILBERNAGEL, M.J., WARD, S.J., HAUBRICH, D.R. (1987).  $\alpha_2$ -Adrenergic Agonists/Antagonist: The Synthesis and Structure-Activity Relationship of a Series of Indolin-2-yl and Tetrahydroquinolin-2-yl Imidazolines, *J. Med. Chem.*, 30 (9), 1555-1562.
- HO, C. Y.; HAGEMAN, W. E., PERSICO, F. J. (1986). Indole [2,1-c][1,4] Benzodiazepines: A New Class of Antiallergic Agents. *J. Med. Chem.*, 29, 6, 1118-1121.
- INABA, S., AKATSU, M., HIROHASHI, T., YAMAMOTO, H. (1976). Benzodiazepine. XIII. Synthesis of 1,4-Benzodiazepine Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 24 (5), 1076-1082.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy Press, Washington, DC, 2000.
- ISHII, H., TAKEDA, H., HAGIWARA, T., SAKAMOTO, M., KOGURURI, K., MURAKAMI, Y. (1989). Fischer Indolization and Related Compounds. Part 21. Direction of the Cyclization in the Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-(p- or -m-Substituted Phenyl Hydrazones, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2407-2414.
- ISHII, H., SUGIURA, T., AKIYAMA, Y., ICHIKAWA, Y., WATANABE, T., MURAKAMI, Y. (1990). Fischer Indolization and Its Related Compounds. XXIII. Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-(2,6-Dimethoxyphenyl) Phenylhydrazone, *Chem. Pharm. Bull.*, 38 (8), 2118-2126.
- ISHII, H., SUGIURA, T., KOGUSURI, K., WATANABE, T., MURAKAMI, Y. (1991). Fischer Indolization and Related Compounds. XXIV. Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-(2-Methoxyphenyl)phenylhydrazone, *Chem. Pharm. Bull.*, 39 (3), 572-578.
- JELLET, J. J., FORREST, T. P., MAC DONALD, A., MARRIE, T. J. (1980). *Can. J. Microbiol*, 26, 448-453.
- JENNINGS, E. (1995). Folic Acid as a Cancer Preventing Agent". *Medical Hypotheses* . 45, 3, 297-303.
- KALGUTKAR, A.S., MARNETT, A.B., CREWS, B.C., REMMEL, R.P., MARNETT, L.J. (2000). Ester and Amide Derivatives of the Nonsteroidal Antiinflammatory Drug, Indomethacine, as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors, *J. Med. Chem.*, 43 (15), 2860-2870.
- KALLIANPUR, A.. R. (2004). Genomic Screening and Complications of Hematopoietic System Cell Transplantation: Has The Time Come? *Bone Marrow Transplantation*. 35, 1-16.

- KAMEN, B. (1997). Folate and Antifolate Pharmacology. *Seminars in oncology* 24, 5, 18, 18-30; 18-39.
- KANNAN, K, JAANIN, S. K. (2000). Oxidative Stress and Apoptosis. *Pathophysiology*, 7, 153–163.
- KHAN, M.A., POLYA, J.B. (1970). Synthesis of Heterocyclic Compounds. Part II. N-Arylazoles by Ulmann Condensation, *J. Chem. Soc.(C)*, 85-91.
- KIRITOSHI, S., NISHIKAWA, T., SONODA, K., KUKIDOME, D., SENOKUCHI, T., MATSUMURA, T., TOKUNAGA, H., BROWNEE, M., ARAKI, E. ( 2003). Reactive Oxygen Species from Mitochondria Induce Cyclooxygenase-2 Gene Expression in Human Mesangial Cells: Potential Role in Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, 52, 10, 2570-2577.
- LANG, G., JUNINO, A., COTTERET, J., LAGRANGE, A. (1992). Preparation of Aminoindoles as Coupling Agents for Hair Dyes, *PCT Int.Appl.WO*, 92 18,093 (Cl.A61K7/13). Ref : CA : 118,66578f, 1993.
- LANGENSTROER , P., PIEPER, G. M. (1992). Regulation of Spontaneous EDRF Rebase in Diabetic Rat Aorta by Oxygen Free Radical. *Am J Physiol*, 263, 257-265.
- LARSON, J., JESSEN, R. E., UZ, T., ARSLAN, A. D., KURTUNCU, M., IMBESI, M., MANEV, H. (2006). Impaired Hippocampal Long-term Potentiation in Melatonin MT2 Receptor-deficient Mice. *Neurosci Lett*, 23, 393, 1, 23-26.
- LAURINDO, F. R. M., DA LUZ, P. L., UNIT, L., ROCHA, T. F., JAEGER, R. G., LOPES, E. A., (1991). Evidence for O<sub>2</sub><sup>-</sup>-dependent Coronary Artery Vasospasm After Angioplasty in Intact Dogs. *Circulation*, 83, 1705.
- LEEUEWENBURGH, C., HANSEN, P., SHAIKH, A., HOLLOSZY, J. O., HEINECKE, J. W. (1997). Markers of Protein Oxidation by Hydroxyl Radical and Reactive Nitrogen Species in Tissues of Aging Rats. Erişim: <http://plaza.ufl.edu/cleeuwen/AJPR274.PDF>. Erişim Tarihi: 20.06.2006.
- LEZOUALC'H, F., SPARAPANI, M., BEHL, C. (1998). N-acetyl-serotonin(normelatonin) and Melatonin Protect Neurons Against Oxidative Challenges and Suppress the Activity of the Transcription Factor NF-kappaB. *J Pineal Res.*, 24, 168–178.
- LIU, H., WORMKE, M., SAFE, S. H., BJELDANES, L. F. (1994). Indole[3,2-b]carbazole: A Dietary-derived Factor that Exhibits Both Antiestrogenic and Estrogenic Activity. *J. Natl. Cancer Inst.*, 86, 1758-1765.
- LOFFELHARDT, S., BONAVENTURA, C., LOCHER, M., BORBE, H. O., BISSWANGER, H. (1995). Interaction of Alpha-lipoic Acid Enantiomers and Homologues with the Enzyme Components of the Mammalian Pyruvate Dehydrogenase Complex. *Biochem Pharmacol.*, 50, 5, 637-646.
- LOSCALZO, J. (1996). The Oxidant Stress of Hyperhomocyst(e)inemia. *J. Clin. Invest.*, 98, 5.

- MAESTRONI, G. J. (2004). Therapeutic Potential of Melatonin in Immunodeficiency States, Viral Diseases, and Cancer. *J Physiol Biochem.*, 60, 1, 61-72.
- MARTIN, A., YODIM, K., SZPRENGIEL, A., SHUKITT-HALE, B., JOSEPH, J. (2002). Roles of Vitamins E and C on Neurodegenerative Diseases and Cognitive Performance. *Nutr Rev.*, 60, 308–326.
- MATSUI, H., SHOJI, K., HINOAKI, S., SHOHEI, N. (1993). Preparation of (Imidazolyl and Imidazolylalkyl) Indole Derivatives as Inhibitors of Thromboxane A<sub>2</sub> Synthesis and Histamine, *PCT Int. Appl. WO 93 20,065 (Cl.C07D401/14)*, Ref : CA : 120,134530c, 1994.
- McCORD, J. M.; FRIDOVICH, I. (1969). Superoxide Dismutase. An Enzymic Function for Erythrocyte (Hemocuprein).. *J. Biol. Chem.*, 243, 6049-6055.
- METODEWA, D, KOSKA, C. (2000). Reactive Oxygen Species and Reactive Nitrogen Species: Relevance to Cyto (neuro)toxic Events and Neurologic Disorders. An Overview. *Neurotoxi Res.*, 1, 197–233.
- MICHNOVICZ, J. J., BRADLOW, H. L.(1990). Induction of Estradiol Metabolism by Dietary Indole-3-carbinol in Humans. *J Natl Cancer Inst.*, 50, 947-950.
- MIGNON, J. (2002). Chemical Modifications That Lead to Protein Degradation (ppt). Erişim: [http://mercury.chem.pitt.edu/~rob/chem2810/present281/james\\_mignone.ppt](http://mercury.chem.pitt.edu/~rob/chem2810/present281/james_mignone.ppt). Erişim Tarihi: 09.06.2006.
- MIHARA, M., UCHIYAMA, M., FUKUZAWA, K. (1980). Thiobarbituric Acid Value on Fresh Homogenate of Rat as a Parameter of Lipid Peroxidation in Aging, CCl<sub>4</sub> Intoxication, and Vitamin E Deficiency. *Biochem. Med.*, 23, 3, 302-311.
- MILLER, D. M., BUETTNER, G. R., AUST, S. D. (1990). Transition Metals as Catalyst of Autooxidation reactions. *Free Radical Biology and Medicine*, 8, 95-108.
- MILLICH, F., BECKER, E., I. (1958). Synthesis and Infrared Spectra of Some Indole Compounds. *J. Org. Chem.*, 23, 8, 1096-1097.
- MIYAMOTO, S., MARTINEZ, G. R., MEDERIOS, M. H. G MASCIO, P. D. (2003). Singlet Molecular Oxygen Generated from Lipid Hydroperoxides by the Russell Mechanism: Studies Using <sup>18</sup>O-Labeled Linoleic Acid Hydroperoxide and Monomol Light Emission Measurements. *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 20, 6172-6179.
- MOHAMMADI, M., McMAHON, G., SUN, L., TANG, C., HIRTH, P., YEH, B. K., HUBBARD, S. R., SCLESSINGER, J. (1997). Structures of The Tyrosine Kinase Domain of Fibroblast Growth Factor Receptor in Complex with Inhibitors. *Science*, 276, 955-960.
- MONGE VEGA, A., HUARTE, V., PALOP, J.A., MARTINEZ, M.T., ALVAREZ, F. (1976). Enzyme Inhibitors XVII. Preparation and in Vitro Testing of New N<sup>2</sup>-Substituted Indole Carbohydrazides and Some Pyridazino [4,5-b] Indoles as Inhibitors of Monoaminoxidase, *An. Quim.*, 72 (3), 267-274. Ref : CA: 86,116622j, 1977.

- MORITA, I., KAWAMOTO, M., YOSHIBA, H. (1992). *J. Chromatogr.*, 576, 334–339.
- MURAKAMI, Y., WATANABE, T., KOBAYASHI, A., YOKOYAMA, Y. (1984). A Novel Method for the Debenzylation of Protected Indole Nitrogen. *Synthesis*, 738-740.
- NAKAZONO, K., WATANABE, N., MATSUNO, K., SASAKI, J., SATO, T., INOUE, M. (1991). Does O<sub>2</sub><sup>-</sup> Underlie the Pathogenesis of Hypertension? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 10045.
- NEBER, P.W., GERTRUD, K., HERBST, K., TRISSLER, A. (1929). Course of the Indole Synthesis According to Emil Fischer, *Ann.*, 471: 113-145. Ref : CA : 23,4699, 1929.
- NEBİOĞLU, D. (1985). İlaç Geliştirmede Enzim İnhibitörlerinin Katkısı Ne Olabilir? *Fabad.*, 10,287-298.
- NESTEROVA, I. (1993). Antimicrobial and Antituberculous Activity of Alkyl (aminoalkyl) Derivatives of 3-Arylazo Indole, *Khim.Farm Zh.*, 27 (6), 33-36.
- NILSSON, M. (1966). A New Biaryl Synthesis Illustration a Connection Between the Ulmann Biaryl Synthesis and Copper-catalysed Decarboxylate, *Acta Chemica Scandinavica*, 20: 423-426.
- NISHIMURA, G., YANOMA, S., MIZUNO, H., KAWAKAMI, K., TSUKUDA, M. (1999). An Antioxidant, Probucol, Induces Anti-angiogenesis and Apoptosis in Athymic Nude Mouse Xenografted Human Head and Neck Squamous Carcinoma Cells. *Jpn J Cancer Res.*, 90, 11, 1224-1230.
- OHLENDORF, H.W., WILHELM, K., ULRICH, K., GERD, B., JOHN, M.S. (1983). 1-Phenyl-2-Aminocarbonylindole Compounds, Their Intermediates and Medicines Containing Them, *Eur. Pat. Appl. EP 71: 935 (Cl.C07D209/42)*, Ref : CA : 98,215481s, 1983.
- OLGEN, S., GUNER, E., FABREGAT, M.A., CRESPO, M.I., NEBİOĞLU, D. (2002). Syntheses and Biological Evaluation of Indole-2 and 3-Carboxamides: New Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Pharmazie*, 57, 4, 238-242.
- OLGEN, S., COBAN, T. (2003). Antioxidant Evaluations of Novel N-H and N-Substituted Indole Esters. *Biol. Pharm. Bull.*, 26, 5, 736-738.
- OLGEN, S., AKAHO, E., NEBİOĞLU, D. (2005). Synthesis and Anti-tyrosine Kinase Activity of 3-(substituted-benzylidene)-1, 3-dihydro-indolin Derivatives: Investigation of Their Role Against p60c-Src Receptor Tyrosine Kinase with the Application of Receptor Docking Studies. *Farmaco*, 60, 6-7, 497-506.
- PAPPERT, E. J., TANGNEY, C. C., GOETZ, C. G., LING, Z. D., LIPTON, J. W., STEBBINS, G. T., CARVEY, P. M. (1996). Alpha-tocopherol in the Ventricular Cerebrospinal Fluid of Parkinson's Disease Patients: Dose-response Study and Correlations with Plasma Levels. *Neurology*, 47, 1037-1042.

- PAPPOLA, M. A., CHYAN, Y. J., POEGELLER, B., FRANGIONE, B., WILSON, G., GHISO, J., REITER, R. J. (2000). An Assessment of the Antioxidant and the Antiamyloidogenic Properties of Melatonin: Implications for AD. *J Neural Transm.*, 107, 203–231.
- PARKER, J., D., PARKER, J. O. (1998). Nitrate Therapy for Stable Angina Pectoris. *N. Engl. J. Med.*, 338,520.
- PARTHASARATHY, S., STEINBERG, D., WITZTUM, J. L. (1992). The Role of Oxidized LDL in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Annu. Rev. Med.* 43, 219-225.
- PFIZER LABS. (2006). Division of Pfizer Inc., New York, NY 10017, [http://www.pfizer.com/pfizer/download/uspi\\_sutent.pdf#search=%22sutent%22](http://www.pfizer.com/pfizer/download/uspi_sutent.pdf#search=%22sutent%22) Erişim Tarihi: 22.06.2006.
- POLATLI, M. (2003). Toksik Gaz İnhalasyonu. *Solunum*, 5, 6, 244-256.
- PRASAD, K. N., HOVLAND, A. R., COLE, W. C., PRASAD, K. C., NAHREINI, P., EDWARDS-PRASAD, J., ANDRETTA, C. P. (2000). Multiple Antioxidants in the Prevention and Treatment of Alzheimer Disease: Analysis of Biologic Rationale. *Clin. Neuropharmacol.*, 23, 2–13.
- PRZEDBORSKI, S., JACKSON-LEWIS, V., FOHN, S., (1995). Antiparkinsonian Therapies and Brain Mitochondrial Complex I Activity. *Movement Disorders*, 10, 312-317.
- QUINN, J. F., MONTINE, K. S., MOORE, M., MORROW, J. D., KAYE, J. A., MONTINE, T. J. (2004). Suppression of Longitudinal Increase in CSF F2-isoprostanes in AD. *J Alzheimers Dis* , 6, 93-97.
- RAJUR, S.B., MERWADE, A.Y., BASANAGOUDAR, L.D. (1990). Synthesis of 11-Phenyl-2, 3, 4, 5-Tetrahydro-1H-(1,4) Diazepino (1,2-a) Indoles and 1-(3-Amino-propyl)-2-Hydroxymethyl-3-Phenylindoles as 5-Hydroxytryptamine Antagonists, *J. Pharm. Sci.*, 79 (2), 168-171.
- REITER, R. J., TAN, D. X., GITTO, E., SAINZ, R. M., MAYO, J.C., LEON, J., MANCHESTER, L. C. (2004). Vijayalaxmi Kilic E, Kilic U: Pharmacological Utility of Melatonin in Reducing Oxidative Cellular and Molecular Damage. *Pol J Pharmacol* ; 56:159–170
- RIBY, J. E., CHANG, G. H., FIRESTONE, G. L., BJELDANES, L. F. (2000). Ligand-Independent Activation of Estrogen Receptor Function by 3,3'-diindolylmethane in Human Breast Cancer Cells. *Biochem. Pharmacol.*, 60, 167-177.
- ROKACH, J., GIRARD, Y., ATKINSON, J.G. (1973). A Novel Synthesis of N-Styryl Heterocycles, *Can. J. Chem.*, 51: 3765-3769.
- ROMERO, F. J., BOSCH-MORELL, F., ROMERO, M. J., JARENO, E. J., ROMERO, B., MARIN, N., ROMA, J. (1998) . Lipid Peroxidation Products and Antioxidants in Human Disease. *Environ Health Perspect* ; Suppl 5:1229–1234

- RUSSO, A., BORRELLI, F., CAMPISI, A., ACQUAVIVA, R., RACITI, G., VANELL, A. (2003). Nitric Oxide-Related Toxicity in Cultured Astrocytes: Effect of Bacopa Monniera. *Life Sci* ; 73:1517–1526
- SAVASKAN, E., OLIVIERI, G., BRYDON, L., JOCKERS, R., KRAUCHI, K., WIRZ-JUSTICE, A., MULLER-SPAHN, F., (2001). Cerebrovascular Melatonin MT1-Receptor Alterations in Patients with AD. *Neurosci Lett*, 308, 9–12
- SECHI, M., DERUDAS, M., DALLOCCHIO, R., DESSI, A., BACCHI, A., SANNIA, L., CARTA, F., PALOMBA, M., RAGAB, O., CHAN, C., SHOEMAKER, R., SEI, S., DAYAM, R., NEAMATI, R. (2004). Design and Synthesis of Novel Indole Beta-Diketo Acid Derivatives as HIV-1 Integrase Inhibitors. *J. Med. Chem.* Oct 7, 47(21), 5298-5310.
- SHAFIEE, A., SATTARI, S. (1981). A Facile Method for Acylation and Alkylation of Substituted Indoles, *Synthesis*, 5: 389-390. Ref : CA : 95,80640h, 1981.
- SHANBHAG, V.R., CRIDER, M.A., GOKHALE, R., HARDALAN, A., DICK, M.R. (1992). Ester and Amide Prodrugs of Ibuprofen and Naproxen: Synthesis, Antiinflammatory Activity and Gastrointestinal Toxicity, *J. Pharm. Sci.*, 81 (2), 149-154.
- SHARMA, M., GUPTA, Y. K. (2003). Effect of Alpha Lipoic Acid on Intracerebroventricular Streptozotocin Model of Cognitive Impairment in Rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13, 241–247.
- SHEN, T.Y., SARETT, L.H. (1966). Indolyl Aliphatic Acids, U.S. 3,271,416 (Cl.260-326.13), Sept.6, Ref : CA : 66 : 18668w, 1967.
- SHEN, T.Y., WINTER, C.A. (1977). Chemical and Biological Studies on Indomethacine, Sulindak and Their Analogs, *Advanced in Drug Research*, 12, 89-245.
- SPADONI, G., DIAMANTINI, G., BEDINI, A., TARZIA, G., VACONDIO, F., SILVA, C., RIVARA, M., MOR, M., PLAZZI, P. V., ZUSSO, M., FRANCESCHINI, D., GIUSTI, P. (2006). Synthesis, Antioxidant Activity and Structure-Activity Relationships for a New Series of 2- (N-acylaminoethyl) Indoles with Melatonin-like Cytoprotective Activity. *J. Pineal Res.*, 40, 259-269.
- SPECTOR, R., EELLS, J. (1984). Deoxynucleoside and Vitamin Transport into Central Nervous System. *Federation Proceedings*, 43, 196-200.
- SPICKETT, C. M., JERLICH, A., PANASENKO, O. M., ARNHOLD, J., PITT, A. R., STELMASZYNSKA, T., SCHAUR, R. J. (2000). The Reactions of Hypochlorous Acide, The Reactive Oxygen Species Produced by Myeloperoxidase, with Lipids. *Acta Biochimica Polonica*, 47, 4, 889-899.
- SUN, L., TRAN, N., LIANG, C., HUBBARD, S., TANG, F., LIPSON, K., SCHREK, R., ZHOU, Y., McMAHON, G., TANG, C. (2000). Identification of Substituted 3-[(4,5,6,7-Tetrahydro-1H-Indol-2-yl)Methylene]-1,3-Dihydroindol-2-ones as Growth Factor Receptor Inhibitors for VEGF-R2 (Flk-1/KDR), FGF-R1, and PDGF-R $\beta$  Tyrosine Kinases, *J. Med. Chem.*, 43, 2655-2663.

- SUZEN, S., BOZKAYA, P., COBAN, T., NEBIOGLU, D. (2006). Investigation of in vitro Antioxidant Behaviour of Some 2-Phenylindole Derivatives: Discussion on Possible Antioxidant Mechanisms and Comparison with Melatonin. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* (Baskida).
- TSUYOSHI, N., SEITARO, S., MASAMATO, H. (1984). Studies on Tertiary Amine Oxides. LXXIX. Reactions of 2-Ethoxycarbonyl-1-hydroxyindole in the Presence of Acylating Agents, *Chem. Pharm. Bull.*, 32 (9), 3678-3682.
- UHLENDORF, J., BORBE, H., WERNER, R. (1988). Preparation of N-Substituted Indolecarboxamide and Indolemethylamines as Nervous System Agents, *Ger. Offen. DE.*, 3,705,934 (Cl.C07D417/12). Ref : CA : 110,231432y, 1989
- UNANGST, P.C., BROWN, R.E., FABIAN, A., FONTSERE, F. (1979). 2-Indolyl Ketone Synthesis, *J. Heterocyclic Chem.*, 16, 661-666.
- UNANGST, P.C., CARETHERS, M.E. (1984). Indole Esters as Heterocyclic Synthons. III. Preparation and Reactions of Furo [3,2-b] Indoles, *J. Heterocyclic Chem.*, 21: 709-714.
- UNANGST, P.C., CONNOR, D.T., STABLER, S.R., WEIKER, R.J., CARETHERS, M.E., KENNEDY, J.A., THUESON, D.O, CHESTNUT, J.C., ADOLPHSON, R.L., CONROY, M.C. (1989). Novel Indolecarboxamidotetrazoles as Potential Antiallergy Agents, *J. Med. Chem.*, 32 (6), 1360-1366.
- VALKO, M., RHODES, C. J., MONCOL, J., IZAKOVIC, M., MAZUR, M. (2006). Free Radicals, Metals and Antioxidants in Oxidative Stress-induced Cancer. *Chem. Biol. Interact.*, 160, 1, 1-40.
- VOLICER, L., HARPER, D. G., MANING, B. C., GOLDSTEIN, R., & SATLIN, A. (2001). Sundowning and Circadian Rhythms in Alzheimer's Disease. *American Journal of Psychiatry*, 158[5], 704-711.
- WAGNER, B. A., BUETTNER, G. R., BURNS, C. P. (1994). Free Radical-mediated Lipid Peroxidation in Cells: Oxidizability is a Function of Cell Lipid bis-allylic Hydrogen Content. *Biochemistry*, Apr 19;33(15):4449-53.
- WAGNON, J., DE COINTET, P., NISATO, D., PLOUZANE, C. (1992). Preparation of 1-Arylsulfonyl-3-Hydroxyindoline-2-Carboxylates and Analogs as Vasopressin and Oxytocin Receptor Ligands, *Eur. Pat. Appl. EP.*, 469,984 (Cl.C07D209/42). Ref : CA : 116,214341z, 1992.
- WANG, L. M., SUTHANA, N.A., CHAUDHURY, D., WEAVER, D.R., COLWELL, C.S. (2005). Melatonin Inhibits Hippocampal Long-term Potentiation. *Eur J. Neurosci.*; 22(9):2231-2237.
- WANG, X. C., ZHANG, J., YU, X., HAN, L., ZHOU, Z.T., ZHANG, Y., WANG, J.Z. (2005). Prevention of Isoproterenol-induced Tau Hyperphosphorylation by Melatonin in the Rat. *Sheng Li Xue Bao.* 25; 57(1):7-12.

- WASSERMAN, H.H., BLUM, C.A. (1994). The Chemistry of Vicial Tricarbonyls. Use of Vinyl and Acetylenic Derivatives in the Synthesis of Substituted Indoles, *Tetrahedron Letters*, 35 (52), 9787-9790.
- WILLETT, W. C. (1994). Diet and Health: What Should We Eat? *Science*. 264, 532.
- YVES, T., SINIBALDI, M. E., GRAMAIN, J. C., RUBIRALTA, M., DIEZ, A. (1991). Preparation of Spiroindolines as Potential Intermediates in *Aspidosperma* Alkaloid Synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 32, 43, 6129-6132.
- YAMAMOTO, H., INABA, S., OKAMOTO, T., HIROHASHI, T., ISHIGURO, K., MARUYAMA, I., KOBAYASHI, T., YAMAMOTO, M., IZUMI, T. (1972). 1-Cycloalkylcarbonylindole Derivatives, *Japan*, 72 11,750 (Cl.C07d). Ref : CA : 77,34316n, 1972.
- YAMAMOTO, M.; CLARK, J. D.; PASTOR, J. V.; GURNANI, P.; NANDI, A.; KUROSU, H.; MIYOSHI, M.; OGAWA, Y.; CASTRILLON, D. H.; ROSENBLATT, K. P.; KURO-O, M. (2005); Regulation of Oxidative Stress by the Anti-aging Hormone Klotho. *The Journal of Biological Chemistry*, 280, 45, November 11, 38029-38034.
- YOKOYAMA, Y., IKEDA, M., SAITO, M., YODA, T., SUZUKI, H., MURAKAMI, Y. (1990). Synthetic Studies of Indole and Related Compounds. 24. Palladium Catalyzed Reaction of 3-Bromoindole Derivative with Allyl Esters in the Presence of Hexabutyl-distannane, *Heterocycles*, 31 (8), 1505-1511. Ref : CA : 114,143043zq, 1991.
- YODIM, M. B. H., RIEDERER, P. Understanding Parkinson's disease. *Scientific American*, January 1997, 52-59.
- YUAN, F., CHEN, D. Z., LIU, K., SEPKOVIC, D. W., BRADLOW, H. L., AUBORN, K. (1999). Anti-estrogenic Activities of Indole-3-carbinol in Cervical Cells: Implication for Prevention of Cervical Cancer. *Anticancer Res.*, 19, 1673-1680.
- YURDAKUL, Z. (2003). Oksijen ve Canlılar. Erişim: <http://www.klinikbiyokimya.com/seminer/oksijen/oksijen.htm>. Erişim Tarihi: 19.06.2006.
- YOUNG, S. N., ANDERSON, G. M., GAUTHIER, S., PURDY, W. C., (1980) *J. Neurochem.* 34, 1087-1092.
- ZHANG, L., XING, G.Q., BARKER, J.L., CHANG, Y., MARIC, D., MA, W., LI, B. S., RUBINOW, D.R. (2001). Alpha-Lipoic Acid Protects Rat Cortical Neurons Against Cell Death Induced by Amyloid and Hydrogen Peroxide Through the Akt signalling pathway. *Neurosci Lett.*, 312, 125-128.
- ZHANG, Z. W., FARTHING, M. J. (2005). The Roles of Vitamin C in Helicobacter Pylori Associated Gastric Carcinogenesis. *Chin. J. Dig. Dis.*, 6, 2, 53-58.
- ZITTOUN, J. (1993). Anemias DUE to Disorder of Folate, Vitamin B<sub>12</sub> and Transcobalamin Metabolism. *La Revue du praticien*, 43, 11, 1358-1363.

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı : Sabriye Pınar  
Soyadı : Bozkaya  
Doğum Yeri ve Tarihi : Gaziantep 29/06/1980  
Uyruğu : T.C.  
Medeni Durumu : Bekar  
İletişim Adresi ve Telefonu: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı 06100  
Tandoğan ANKARA  
E-mail : [pbozkaya@pharmacy.ankara.edu.tr](mailto:pbozkaya@pharmacy.ankara.edu.tr)

### II- Eğitimi

2003-2006 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya  
Anabilim Dalı (Yüksek Lisans)  
1999-2003 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (Lisans)  
1994-1998 Malatya Turgut Özal Anadolu Lisesi  
1991-1994 Malatya Atatürk Ortaokulu  
1989-1991 Malatya Gazi İlkokulu  
1988-1989 Aydın Yedi Eylül İlkokulu  
1987-1988 Aydın Yahya Kemal Beyatlı İlköğretim Okulu  
1986-1987 Iğdır Kurtuluş İlkokulu

Yabancı Dili: İngilizce  
Almanca

### III- Ünvanı: Araştırma Görevlisi

### IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Farmasötik ve Medisinal Kimya Derneği

### V- Bilimsel Etkinlikler

#### Yayımlar:

1) Bozkaya, P., Dogan, S., Suzen, S., Nebioglu, D., Ozkan, S. A. (2006). Determination and Investigation of Electrochemical Behaviour of 2-Phenylindole Derivatives: Discussion on Possible Mechanistic Pathways. *Can. J. Anal. Sci. Spec.*, 51 (3), 125.

2) Suzen, S., Bozkaya, P., Coban, T., Nebioglu, D. (2006). Investigation of *in vitro* Antioxidant Behaviour of Some 2-Phenylindole Derivatives: Discussion on Possible Antioxidant Mechanisms and Comparison with Melatonin. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* (Baskıda).

#### Verdiği Seminerler:

Kapiller Elektroferez (Nisan 2004)

#### Katıldığı Kongre ve Seminerler:

Determination and Investigation of Electrochemical Behaviour of 2-Phenylindole Derivatives: Discussion on Possible Mechanistic Pathways [International Symposium on Pharmaceutical Sciences Ankara-Turkey (13-16 Haziran 2006), poster sunumu].

Biochemical Responses of Chemical Compounds [International Symposium on Pharmaceutical Sciences Ankara-Turkey (13-16 Haziran 2006), poster sunumu].