

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**İNDOL TÜREVİ BAZI YENİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZLERİ VE ANTI-KANSEROJEN
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Zühal KILIÇ

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Süreyya ÖLGEN**

**Bu tez Tübitak tarafından 106S127-SBAG-HD-141 nolu hızlı destek projesi ile
desteklenmiştir.**

2008-ANKARA

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Tablolar Dizini	xii
Şekiller Dizini	xiii
Formüller Dizini	xv
Şemalar Dizini	xvi
Spektrumlar Dizini	xviii
1. GİRİŞ	1
1.1. GENEL BİLGİLER	8
1.1.1. Protein Tirozin Kinazlar	8
1.1.1.1. Reseptör Tirozin Kinazlar	9
1.1.1.1.1. Vasküler Endotelial Büyüme Faktör (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) Reseptör Tirozin Kinazlar	10
1.1.1.1.2. Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal Growth Factor, EGF) Reseptör Tirozin Kinazlar	11
1.1.1.1.3. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF) Reseptör Tirozin Kinazlar	11
1.1.1.1.4. Reseptör Tirozin Kinazların Aktivasyonu	12
1.1.1.2. Non-Reseptör Tirozin Kinazlar	13
1.1.1.2.1. Src Non-Reseptör Tirozin Kinaz	13
1.1.1.2.2. Src Non-Reseptör Tirozin Kinazların Aktivasyonu	15
1.1.2. Tirozin Kinaz Aktivasyonunun Sinyal İletim Mekanizmalarındaki Yeri	17
1.1.3. Protein Tirozin Kinazların Onkojenik Aktivasyonu	19
1.1.4. Tümör Oluşumunda Anjiyogenezin Rolü	21
1.1.5. Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Geliştirilmesi	22
1.1.5.1. Monoklonal Antikorlar	23

1.1.5.2. Küçük Molekül Ağırlıklı Tirozin Kinaz İnhibitörleri	24
1.1.5.2.1. İndol halkası Taşıyan Tirozin Kinaz İnhibitörleri	26
1.1.5.2.2. İlaç Haline Gelen Küçük Molekül Ağırlıklı Tirozin Kinaz İnhibitörleri	37
1.1.6. Tezde Kullanılan Sentez Yöntemleri	39
1.1.6.1. 5-Fenilindol ve 5-(p-florofenil)indol Sentezi İçin Kullanılan Yöntemler	39
1.1.6.2. <i>N</i> -benzil indol Türevlerinin Sentezi İçin Kullanılan Yöntemler	44
1.1.6.3. İndol-3-aldehit Sentezi İçin Kullanılan Yöntemler	46
1.1.6.4. İndol-3-imin Sentezi İçin Kullanılan Yöntemler	47
1.1.6.5. İndol-3-amin Sentezi İçin Kullanılan Yöntemler	49
2. GEREÇ VE YÖNTEM	50
2.1. <i>N</i> -Benzil İndol-3-İmin ve <i>N</i> -Benzil 5-Bromo İndol-3-İmin Türevlerinin Sentezi	50
2.2. <i>N</i> -Benzil 5-Fenil İndol-3-İmin ve <i>N</i> -Benzil 5-(p-florofenil) İndol-3-İmin Türevlerinin Sentezi	51
2.3. <i>N</i> -Benzil İndol-3-Amin ve <i>N</i> -Benzil 5-Bromo İndol-3-Amin Türevlerinin Sentezi	52
2.4. <i>N</i> -Benzil 5-Fenil İndol-3-Amin ve <i>N</i> -Benzil 5-(p-florofenil) İndol-3-Amin Türevlerinin Sentezi	53
2.5. Materyal ve Yöntem	54
2.5.1. Sentezlenen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Kullanılan Yöntemler	54
2.5.1.1. Kromatografik Analizler	54
2.5.1.2. Erime Noktası Tayinleri	54
2.5.1.3. Elementel Analiz	55
2.5.1.4. Spektral Analizler	55
2.5.1.4.1. ¹ H NMR Spektrumları	55
2.5.1.4.2. Kütle (Mass) Spektrumları	55
2.5.1.4.3. IR Spektrumları	55
2.5.2. Sentezler Sırasında Kullanılan Kimyasal Maddeler	55
3. BULGULAR	56
3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi	56
3.1.1. <i>N</i> -Benzil indol sentezi	56
3.1.2. <i>N</i> -Benzil indol-3-aldehit sentezi	57

3.1.3. <i>N</i> -Benzil-5-bromo indol sentezi	57
3.1.4. <i>N</i> -Benzil-5-bromo indol-3-aldehit sentezi	58
3.1.5. 5-Fenil-indol sentezi	59
3.1.6. <i>N</i> -Benzil-5-fenil- indol sentezi	59
3.1.7. <i>N</i> -Benzil-5-fenil-indol-3-aldehit sentezi	60
3.1.8. 5-(<i>p</i> -Florofenil) indol sentezi	63
3.1.9. <i>N</i> -Benzil-5-(<i>p</i> -florofenil) indol sentezi	63
3.1.10. <i>N</i> -Benzil-5-(<i>p</i> -florofenil) indol-3-aldehit sentezi	65
3.2. Sonuç Maddelerinin Sentezi	68
3.2.1. <i>N</i> -Benzil İndol-3-İmin ve <i>N</i> -Benzil 5-Bromo İndol-3-İmin Türevlerinin Sentezi	68
3.2.1.1. <i>N</i> -[(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-fenilmetanamin Sentezi (1a-1)	68
3.2.1.2. <i>N</i> -[(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-(4-klorofenil)metanamin (1a-2)	70
3.2.1.3. <i>N</i> -[(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-(4-florofenil)metanamine (1a-3)	72
3.2.1.4. <i>N</i> -[(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diklorofenil) metanamin(1a-4)	74
3.2.1.5. <i>N</i> -[(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diflorofenil) metanamin (1a-5)	76
3.2.1.6. <i>N</i> -[(1-Benzil-5-bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-fenil metanamin (1b-1)	78
3.2.1.7. <i>N</i> -[(1-Benzil-5-bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-(4-klorofenil) metanamin (1b-2)	80
3.2.1.8. <i>N</i> -[(1-Benzil-5-bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-(4-florofenil) metanamin (1b-3)	82
3.2.1.9. <i>N</i> -[(1-Benzil-5-bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-(2,4- diklorofenil) metanamin (1b-4)	84
3.2.1.10. <i>N</i> -[(1-Benzil-5-bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-(2,4- diflorofenil) metanamin (1b-5)	86
3.2.2. <i>N</i> -Benzil 5-Fenil İndol-3-İmin ve <i>N</i> -Benzil 5-(<i>p</i> -florofenil) İndol-3-İmin Türevlerinin Sentezi	88
3.2.2.1. <i>N</i> -[(1-Benzil-5-fenil-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-fenilmetanamin (1c-1)	88
3.2.2.2. <i>N</i> -[(1-Benzil-5-fenil-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-(4-klorofenil)	

metanamin (1c-2)	90
3.2.2.3. <i>N</i> -[(1-Benzil-5-fenil-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-(4-florofenil)	
metanamin (1c-3)	92
3.2.2.4. <i>N</i> -[(1-Benzil-5-fenil-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diklorofenil)	
metanamin (1c-4)	94
3.2.2.5. <i>N</i> -[(1-Benzil-5-fenil-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diflorofenil)	
metanamin (1c-5)	96
3.2.2.6. <i>N</i> -[(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-fenil	
metanamin (1d-1)	98
3.2.2.7. <i>N</i> -[(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-(4-klorofenil)	
metanamin (1d-2)	100
3.2.2.8. <i>N</i> -[(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-(4-florofenil)	
metanamin (1d-3)	102
3.2.2.9. <i>N</i> -[(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diklorofenil)	
metanamin (1d-4)	104
3.2.2.10. <i>N</i> -[(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diflorofenil)	
metanamin (1d-5)	106
3.2.3. <i>N</i> -Benzil İndol-3-Amin ve <i>N</i> -Benzil 5-Bromo İndol-3-Amin	
Türevlerinin Sentezi	108
3.2.3.1. <i>N</i> -Benzil-1-(1-benzil-1 <i>H</i> -indol-3-il)metanamin. HCl (2a-1)	108
3.2.3.2. 1-(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -(4-klorobenzil)metanamin. HCl (2a-2)	110
3.2.3.3. 1-(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -(4-florobenzil)metanamin. HCl (2a-3)	112
3.2.3.4. 1-(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -(2,4-diklorobenzil)metanamin. HCl (2a-4)	114
3.2.3.5. 1-(1-Benzil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -(2,4-diflorobenzil)metanamin. HCl (2a-5)	116
3.2.3.6. <i>N</i> -Benzil-1-(1-benzil-5-bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)metanamin. HCl (2b-1)	118
3.2.3.7. 1-(1-Benzil-5-bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -(4-klorobenzil)metanamin.	
HCl (2b-2)	120
3.2.3.8. 1-(1-Benzil-5-bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -(4-florobenzil) metanamin.	
HCl (2b-3)	122
3.2.3.9. 1-(1-Benzil-5-bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -(2,4diklorobenzil)metanamin.	
HCl (2b-4)	124
3.2.3.10. 1-(1-Benzil-5-bromo-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -(2,4diflorobenzil)metanamin.	

HCl (2b-5)	126
3.2.4. <i>N</i> -Benzil 5-Fenil İndol-3-Amin ve <i>N</i> -Benzil 5-(<i>p</i> -florofenil) İndol-3-Amin Türevlerinin Sentezi	128
3.2.4.1. <i>N</i> -Benzil-1-(1-benzil-5-fenil-1 <i>H</i> -indol-3-il)metanamin. HCl (2c-1)	128
3.2.4.2. 1-(1-Benzil-5-fenil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -(4-klorobenzil)metanamin. HCl (2c-2)	130
3.2.4.3. 1-(1-Benzil-5-fenil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -(4-florobenzil)metanamin. HCl (2c-3)	132
3.2.4.4. 1-(1-Benzil-5-fenil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -(2,4-diklorobenzil)metanamin. HCl (2c-4)	134
3.2.4.5. 1-(1-Benzil-5-fenil-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -(2,4-diflorobenzil)metanamin. HCl (2c-5)	136
3.2.4.6. <i>N</i> -Benzil-1-(1-benzil-5-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)metanamin. HCl (2d-1)	138
3.2.4.7. 1-(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -(4-klorobenzil) metanamin. HCl (2d-2)	140
3.2.4.8. 1-(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -(4-florobenzil) metanamin. HCl (2d-3)	142
3.2.4.9. 1-(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -(2,4-diklorobenzil) metanamin. HCl (2d-4)	144
3.2.4.10. 1-(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1 <i>H</i> -indol-3-il)- <i>N</i> -(2,4-diflorobenzil) metanamin. HCl (2d-5)	146
3.3. Sentezlenen Türevlerin Tirozin Kinaz İnhibitör Aktivitelerinin Saptanması	148
3.3.1. Tirozin Kinaz pp60 ^{c-Src} Enzim İnhibisyonu (ELISA TESTİ)	149
3.3.2. Tirozin Kinaz pp60 ^{c-Src} Enzim İnhibisyon Sonuçları	151
4. TARTIŞMA	156
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	160
ÖZET	163
SUMMARY	164
KAYNAKLAR	165
ÖZGEÇMİŞ	174

ÖNSÖZ

Yeni ilaç etken maddelerinin tasarımı, sentez yöntemlerinin geliştirilmesi, yapılarının aydınlatılması ve bu maddelerin nitel-nicel analizleri Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nın başlıca çalışma konusudur. İlaç etken maddesi sentezine ilgi duyduğum ve bu dalda uzmanlık kazanmak istediğim için lisansüstü eğitimimde Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nı tercih ettim. Bu amaçla hazırladığım tez çalışmasında, indol türevi bazı yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve antikanserojen aktivitelerinin araştırılması planlanmıştır.

Yüksek lisans tez çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan, yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Süreyya ÖLGEN'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

İlgi ve desteğini eksik etmeyen Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Seçkin ÖZDEN'e teşekkür ederim.

Analizlerimin yapılmasında gösterdiği titizlikten dolayı Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e, her zaman ilgisini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK başta olmak üzere, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine, elementel analizlerimi yapan Dr. Ecz. Mehmet ALP ve çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve yüksek lisans arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Aktivite tayin çalışmalarımı yapan Sayın Dr. Yasemin İŞGÖR'e teşekkür ederim.

Projemi maddi yönden destekleyen Türkiye Bilimsel Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)'na teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, hiçbir zaman sevgi ve desteğini eksik etmeyen aileme içtenlikle teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

BCR-ABL: Break Point Cluster Region-Abelson Murine Leukemia (Birleşme bölgesindeki kırılma noktası-Abelson murin lösemi füzyon proteini)

c-Src: Transformasyon Yapan Rous Sarkoma Virüs Geninin Memeli Normal Hücresinde Yapısal Benzerlik Gösteren Geni

CMMP: Siyanometiltrimetil fosforan

DABCO: 1,4-diaza bisiklo [2,2,2] oktan

DBC: Dibenzilkarbonat

DMF: Dimetilformamid

DMSO: Dimetilsülfoksit

EGF: Epidermal Growth Factor (Epidermal Büyüme Faktörü)

ERK: Extracellular Signal Regulated Protein Kinase (Hücre Dışı Sinyal Düzenleyen Kinaz)

ESI: Electron Spray Ionization (Elektron Yayma İyonizasyonu)

FAK: Focal Adhesion Kinase (Fokal Adezyon Kinazı)

FGF: Fibroblast Growth Factor (Fibroblast Büyüme Faktörü)

FLK: Fetal Liver Kinase (Öldürücü Karaciğer Kinazı)

FLT: Fms Like Tyrosine Kinase (Fms Benzeri Tirozin Kinaz)

FMS: McDonough Feline Sarcoma Viral Oncogene Homologue Like (Viral Onkojen Homoloji Benzeri McDonough Feline Sarkomu)

GDP: Guanozindifosfat

Grb2: Growth Factor Receptor Binding Protein-2 (Büyüme Faktörü Reseptör Bağlanma Proteini-2)

GTP: Guanozintrifosfat

HER: Human Epidermal Growth Factor (İnsan Epidermal Büyüme Faktörü)

IL-8: Interleucine-8 (İnterlökin-8)

IR: Infrared

JAK: Janus Family Kinase (Janus Ailesi Kinazı)

KDR: Kinase Domain Region (Kinaz Alanı Bölgesi)

MEK: Mitogen-Activated Extracellular Signal Regulated Protein Kinase (Mitojenlerin Aktive Ettiği Hücre Dışı Sinyal Düzenleyen Kinaz)

MMF: Monometilformamid

NCS: *N*-klorosüksinimid

NEF: HIV-1 Terminal Protein Negative Factor (HIV-1 Uç Protein Negatif Faktör)

NMR: Nükleer Manyetik Rezonans

NRTK: Nonreceptor Tyrosine Kinase (Reseptör Dışı Tirozin Kinaz)

NSCC: Nonsmall Cell Lung Carcinoma (Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Karsinoması)

p70^{s6k}: p70 Ribosomal Protein 6 Kinase (p70 Ribozomal Protein 6 Kinazı)

[PdCl(C₃H₅)₂]₂: Allilpalladyum (II) klorür dimer

Pd(dba)₂: Palladyum dibenzilidin aseton

Pd(OAc)₂: Palladyum Asetat

Pd(Ph₃P)₄: Tetrakis trifenilfosfinpalladyum

PDGF: Platelet-Derived Growth Factor (Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü)

PKC: PIP₃-Dependent Kinase (PIP₃ Bağımlı Kinaz)

PI-3K: Fosfoinazitid-3-Kinaz

PIP₂: Fosfatidilinozitol-4,5-Difosfat

PIP₃: Fosfatidilinozitol Trifosfat

PKC: Protein Kinase C (Protein Kinaz C)

POCl₃: Fosforoksi klorür

POPd₂: Dihidrojen di- μ -klorodiklorobis(di-*ter*-butilfosfinito- κ P) dipalladat

PPII: Polypyroline Type II (Polipirolin Tip II)

pp60^{c-src}: Transformasyon Yapan Rous Sarkoma Virüs Geninin Memeli Normal Hücrelerinde Yapısal Benzerlik Gösteren Genin Ürünü

pp60^{v-src}: Transformasyon Yapan Rous Sarkoma Virüs Geninin Ürünü

PTK: Protein Tyrosine Kinase (Protein Tirozin Kinaz)

PTP1: Protein Tyrosine Phosphatase 1 (Protein Tirozin Fosfotaz-1)

PYEEI: Phosphotyrosyl-Glutamyl-İsoleucine (Fosfotirozil-Glutamil-İzolösin Peptit)

Ras-MAPK: Ras-Mitogen Activated Protein Kinase (Ras-Mitojen Aktive Edici Protein Kinaz)

RTK: Receptor Tyrosine Kinase (Reseptör Tirozin Kinaz)

SFK: Src Family Kinases (Src Ailesi Kinazlar)
SH2: Src Homology 2 Domain (Src Homoloji 2 Bölgesi)
SH3: Src Homology 3 Domain (Src Homoloji 3 Bölgesi)
SHP-1: Src homolog 2 domain containing phosphatase 1 (Src Homoloji-2 Bölgesi İçeren Fosfotaz-1)
SHP-2: Src homolog 2 domain containing phosphatase 2 (Src Homoloji-2 Bölgesi İçeren Fosfotaz-2)
SOS: Son of Sevenless (Ras Aktivatörü Bir Protein)
STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription (Sinyal İletim ve Transkripsiyonunu Yapan Proteinler)
TBAF: Tetrabutylamonyum Florür
TBAI: *t*-Butilamonyumiyodür
TEL: Translocation-Ets-Leukemia (Translokale Olmuş Ets lösemi)
THF: Tetrahidrofuran
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü)
v-Src: Transformasyon Yapan Rous Sarkoma Virüs Geni

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Dünyada sıklıkla görülen hastalıklardan ölüme sebep olanları ile ölümler üzerindeki dağılımlarının yüzdesi.	1
Tablo 1.2. İndol-3-imin yapısındaki bileşikler.	7
Tablo 1.3. İndol-3-amin yapısındaki bileşikler.	7
Tablo 1.4. 1 numaralı serideki bileşikler ve IC ₅₀ değerleri.	28
Tablo 1.5. 3 ve 4 numaralı serideki bileşikler ve IC ₅₀ değerleri.	30
Tablo 1.6. 2,3-Dihidro-2-tiokso-1 <i>H</i> -indol-3-alkanoik asit ve 2,2'-ditiobis(1 <i>H</i> -indol-3-alkanoik asit) türevleri ve IC ₅₀ değerleri.	34
Tablo 1.7. Bis(1 <i>H</i> -indol-2-il)metanon yapısındaki bileşikler ve IC ₅₀ değerleri.	36
Tablo 2.1. N-Benzil indol-3-imin ve N-benzil 5-bromo indol-3-imin türevleri.	51
Tablo 2.2. N-Benzil 5-fenil indol-3-imin ve N-benzil 5-(p-florofenil) indol-3-imin türevleri.	52
Tablo 2.3. N-Benzil indol-3-amin ve N-benzil 5-bromo indol-3-amin türevleri.	53
Tablo 2.4. N-Benzil 5-fenil indol-3-amin ve N-benzil 5-(p-florofenil) indol-3-amin türevleri.	54
Tablo 3.1. Takara Kiti içerisinde yer alan kimyasal, biyolojik maddeler ve deneyde kullanılan tampon çözeltilerin 96 kuyulu bir tam plakada deney gerçekleştirmek üzere gereken miktarları.	148
Tablo 3.2. 96 kuyulu mikropalakada her bir kuyuda kullanılan reaktif miktarları ve deneyin genel uygulama basamakları.	150

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Protein yapısındaki tirozinlerin protein tirozin kinazlar tarafından fosfatlanması.	8
Şekil 1.2. Reseptör tirozin kinazların yapısı.	9
Şekil 1.3. İnaktif reseptör tirozin kinaz sistemi.	12
Şekil 1.4. Aktif reseptör tirozin kinaz sistemi.	12
Şekil 1.5. Src non-reseptör tirozin kinaz'ın yapısı.	14
Şekil 1.6. Src non-reseptör tirozin kinazın inaktif konformasyonu.	15
Şekil 1.7. Src non-reseptör tirozin kinazların aktivasyonu.	16
Şekil 1.8. Sinyal iletim yolları.	18
Şekil 1.9. Non-reseptör tirozin kinazların sinyal iletim yollarındaki yeri.	19
Şekil 1.10. Tirozin kinaz inhibisyon mekanizmaları.	22
Şekil 1.11. ATP bağlanma bölgesinin yapısı.	26
Şekil 1.12. Sentezlenen bileşiklerin (6-11 ve 12-15) VEGF'nin neden olduğu anjiyogenezisin inhibisyonu.	32
Şekil 3.1. Tirozin kinaz (pp60 ^{c-Src}) enzimi için 450 nm'de 0.050 ml'de enzim aktivitesinin absorbansa karşı çizilmiş kalibrasyon eğrisi. Doğrusal regresyon metoduyla hesaplanan eşitlik ve bileşik etkinliğinin çalışılması için optimum enzim miktarı kalibrasyon eğrisi üzerinde gösterilmiştir.	149
Şekil 3.2. Bileşiklerin (1a-1, 1a-2, 1a-3, 1a-4, 1a-5, 2a-1, 2a-2, 2a-3, 2a-4, 2a-5) maksimum enzim aktivitesinde (650×10^{-7} ünite/ μ l) ve iki doz kullanılarak (Y: yüksek, 250 μ M ve D: Düşük 50 μ M) ön tarama şeklindeki inhibitör aktivitelerinin belirlenmesi.	151
Şekil 3.3. Bileşiklerin (1b-1, 1b-2, 1b-3, 1b-4, 1b-5, 2b-1, 2b-2, 2b-3, 2b-4, 2b-5) maksimum enzim aktivitesinde (650×10^{-7} ünite/ μ l) ve iki doz kullanılarak (Y: yüksek, 250 μ M ve D: Düşük 50 μ M) ön tarama şeklindeki inhibitör aktivitelerinin belirlenmesi.	152

- Şekil 3.4. Bileşiklerin (**1c-1, 1c-2, 1c-3, 1c-4, 1c-5, 2c-1, 2c-2, 2c-3, 2c-4, 2c-5**) maksimum enzim aktivitesinde (650×10^{-7} ünite/ μ l) ve iki doz kullanılarak (Y: yüksek, 250 μ M ve D: Düşük 50 μ M) ön tarama şeklindeki inhibitör aktivitelerinin belirlenmesi. 152
- Şekil 3.5. Bileşiklerin (**1d-1, 1d-2, 1d-3, 1d-4, 1d-5, 2d-1, 2d-2, 2d-3, 2d-4, 2d-5**) maksimum enzim aktivitesinde (650×10^{-7} ünite/ μ l) ve iki doz kullanılarak (Y: yüksek, 250 μ M ve D: Düşük 50 μ M) ön tarama şeklindeki inhibitör aktivitelerinin belirlenmesi. 153
- Şekil 3.6. Bileşik **2c-3** için doz-cevap eğrisi. IC_{50} değeri $4,69 \pm 1,23$ μ M, doz-cevap eğrisinden GraphPad Prism 4.0 programı kullanılarak, sigmoid-4 parametrelili eşitlik metodu ile hesaplanmıştır (üç bağımsız deney, her birisi çift veri, n=2-6). 154
- Şekil 3.7. Bileşik **2d-1** için doz-cevap eğrisi. IC_{50} değeri $74,79 \pm 1,43$ μ M, doz-cevap eğrisinden GraphPad Prism 4.0 programı kullanılarak, sigmoid-4 parametrelili eşitlik metodu ile hesaplanmıştır (üç bağımsız deney, her birisi çift veri, n=2-6). 154
- Şekil 3.8. Bileşik **2d-2** için doz-cevap eğrisi. IC_{50} değeri $75,06 \pm 1,24$ μ M, doz-cevap eğrisinden GraphPad Prism 4.0 programı kullanılarak, sigmoid-4 parametrelili eşitlik metodu ile hesaplanmıştır (üç bağımsız deney, her birisi çift veri, n=2-6). 155
- Şekil 3.9. Bileşik **2d-3** için doz-cevap eğrisi. IC_{50} değeri $84,23 \pm 1,19$ μ M, doz-cevap eğrisinden GraphPad Prism 4.0 programı kullanılarak, sigmoid-4 parametrelili eşitlik metodu ile hesaplanmıştır (üç bağımsız deney, her birisi çift veri, n=2-6). 155

FORMÜLLER DİZİNİ

Formül 1.1. Tirozin kinaz inhibitörü antianjiyogenik bileşikler Sunitinib Maleat, SU5416, SU 6668.	4
Formül 1.2. Src inhibitörü etkili indol yapısındaki bileşikler.	5
Formül 1.3. Tirozin kalıntısı ve Erbstatin.	24
Formül 1.4. Benzen malononitril yapısındaki trifostinler.	25
Formül 1.5. İndol-2-on yapısındaki tirozin kinaz inhibitörleri.	27
Formül 1.6. Önder bileşik 1a.	28
Formül 1.7. 2a ve 2b numaralı bileşikler ve IC ₅₀ değerleri.	29
Formül 1.8. SU5416 ve 6-hidroksi türevi.	30
Formül 1.9. SU5416'nın indol azotunun sübstitüsyonlarıyla elde edilen türevleri	31
Formül 1.10. 6-Hidroksi SU5416'nın 6. konumdan sübstitüsyonlarıyla elde edilen türevleri.	31
Formül 1.11. FGFR-1 inhibitörü PD173034.	32
Formül 1.12. FGFR-1 inhibitörü NP603.	33
Formül 1.13. EGFR tirozin kinaz inhibitörü olan Gefitinib ve Erlotinib.	34
Formül 1.14. 4-(İndol-3-il)kinazolin yapısındaki EGFR tirozin kinaz İnhibitörleri	35
Formül 1.15. VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR β ve FAK inhibitörü 3-(İndol-3-il)-4-(3,4,5-trimetoksifenil)-1 <i>H</i> -pirol-2,5-dion.	35
Formül 1.16. İmatinib Mesilat'ın kimyasal yapısı.	37
Formül 1.17. Lapatinib'in kimyasal yapısı.	38
Formül 1.18. Sorafenib'in kimyasal yapısı.	38
Formül 1.19. Dasatinib'in kimyasal yapısı.	39

ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 1.1. İndol bromürlerle fenilboronik asitlerin reaksiyonu sonucu 5-fenilindol ve 5-(p-florofenil) indol sentezi.	40
Şema 1.2. İndol boronik asitlerle fenilbromürlerin reaksiyonu sonucu 5-fenilindol ve 5-(p-florofenil) indol sentezi.	40
Şema 1.3. İndol bromürlerle fenilpinakolboronat esterlerinin reaksiyonu sonucu 5-fenilindol ve 5-(p-florofenil) indol sentezi.	41
Şema 1.4. İndolilpinakolboronatlarla fenilbromürlerin reaksiyonu sonucu 5-fenilindol ve 5-(p-florofenil) indol sentezi.	41
Şema 1.5. Ariltriethylamonyum bis(kateşol)silikatların ariltriflatlarla reaksiyonu sonucu 5-fenilindol sentezi.	42
Şema 1.6. 5-Fenil indol ve 5-(p-florofenil)indol sentezi.	42
Şema 1.7. 5- Bromo indol'den hareketle 5-fenil indol sentezi.	43
Şema 1.8. 5-Fenil indol ve 5-(p-florofenil)indol sentezi.	43
Şema 1.9. 5-Kloro indol'den hareketle 5-fenil indol sentezi.	44
Şema 1.10. <i>N</i> -Benzil indol türevlerinin sentezi.	44
Şema 1.11. <i>N</i> -Benzil indol sentezi.	45
Şema 1.12. <i>N</i> -benzil indol ve <i>N</i> -benzil 5-bromo indol sentezi.	45
Şema 1.13. <i>N</i> -benzil 5-bromo indol sentezi.	46
Şema 1.14. Vilsmeier Hoack formilasyon yöntemi ile indol-3-aldehit sentezi.	46
Şema 1.15. İndol-3-aldehit sentezi.	47
Şema 1.16. İndol-3-imin sentezi.	47
Şema 1.17. 1-Metil indol-3-aldehit oksim sentezi.	48
Şema 1.18. <i>N</i> -(3-indolilmetilen)anilin sentezi.	48
Şema 1.19. 6-[(1 <i>H</i> -indol-3-ilmetilen)amino]-2 <i>H</i> -kromen-2-on sentezi.	48
Şema 1.20. İndol-3-amin sentezi.	49
Şema 2.1. <i>N</i> -Benzil indol-3-imin ve <i>N</i> -benzil 5-bromo indol-3-imin türevlerinin sentezi.	50
Şema 2.2. <i>N</i> -Benzil 5-fenil indol-3-imin ve <i>N</i> -benzil 5-(p-florofenil) indol-3-imin türevlerinin sentezi.	52

Şema 2.3. <i>N</i> -Benzil indol-3-amin ve <i>N</i> -benzil 5-bromo indol-3-amin türevlerinin sentezi.	53
Şema 2.4. <i>N</i> -Benzil 5-fenil indol-3-amin ve <i>N</i> -benzil 5-(<i>p</i> -florofenil) indol-3-amin türevlerinin sentezi.	53
Şema 3.1. <i>N</i> -Benzil indol sentezi.	56
Şema 3.2. <i>N</i> -Benzil indol-3-aldehit sentezi.	57
Şema 3.3. <i>N</i> -Benzil-5-bromo indol sentezi.	57
Şema 3.4. <i>N</i> -Benzil-5-fenil-indol-3-aldehit sentezi	58
Şema 3.5. 5-Fenil indol sentezi.	59
Şema 3.6. <i>N</i> -Benzil-5-fenil indol sentezi.	59
Şema 3.7. <i>N</i> -Benzil-5-fenil-indol-3-aldehit sentezi.	60
Şema 3.8. 5-(<i>p</i> -Florofenil) indol sentezi.	63
Şema 3.9. <i>N</i> -Benzil-5-(<i>p</i> -florofenil) indol sentezi.	63
Şema 3.10. <i>N</i> -Benzil-5-(<i>p</i> -florofenil) indol-3-aldehit sentezi.	65

SPEKTRUMLAR DİZİNİ

Spektrum 3.1. <i>N</i> -Benzil-5-fenil-indol-3-aldehit'in ¹ H-NMR spektrumu.	61
Spektrum 3.2. <i>N</i> -Benzil-5-fenil-indol-3-aldehit'in kütle spektrumu.	62
Spektrum 3.3. <i>N</i> -Benzil-5-fenil-indol-3-aldehit'in IR spektrumu.	62
Spektrum 3.4. <i>N</i> -Benzil-5-(<i>p</i> -florofenil) indol'ün ¹ H-NMR spektrumu.	64
Spektrum 3.5. <i>N</i> -Benzil-5-(<i>p</i> -florofenil) indol'ün kütle spektrumu.	65
Spektrum 3.6. <i>N</i> -Benzil-5-(<i>p</i> -florofenil) indol-3-aldehit'in ¹ H-NMR spektrumu.	66
Spektrum 3.7. <i>N</i> -Benzil-5-(<i>p</i> -florofenil) indol-3-aldehit'in kütle spektrumu.	67
Spektrum 3.8. <i>N</i> -Benzil-5-(<i>p</i> -florofenil) indol-3-aldehit'in IR spektrumu.	67
Spektrum 3.9. Bileşik 1a-1'in ¹ H-NMR spektrumu.	69
Spektrum 3.10. Bileşik 1a-1'in kütle spektrumu.	69
Spektrum 3.11. Bileşik 1a-2'nin ¹ H-NMR spektrumu.	71
Spektrum 3.12. Bileşik 1a-2'nin kütle spektrumu.	71
Spektrum 3.13. Bileşik 1a-3'ün ¹ H-NMR spektrumu.	73
Spektrum 3.14. Bileşik 1a-3'ün kütle spektrumu.	73
Spektrum 3.15. Bileşik 1a-4'ün ¹ H-NMR spektrumu.	75
Spektrum 3.16. Bileşik 1a-4'ün kütle spektrumu.	75
Spektrum 3.17. Bileşik 1a-5'in ¹ H-NMR spektrumu.	77
Spektrum 3.18. Bileşik 1a-5'in kütle spektrumu.	77
Spektrum 3.19. Bileşik 1b-1'in ¹ H-NMR spektrumu.	79
Spektrum 3.20. Bileşik 1b-1'in kütle spektrumu.	79
Spektrum 3.21. Bileşik 1b-2'nin ¹ H-NMR spektrumu.	81
Spektrum 3.22. Bileşik 1b-2'nin kütle spektrumu.	81
Spektrum 3.23. Bileşik 1b-3'ün ¹ H-NMR spektrumu.	83
Spektrum 3.24. Bileşik 1b-3'ün kütle spektrumu.	83
Spektrum 3.25. Bileşik 1b-4'ün ¹ H-NMR spektrumu.	85
Spektrum 3.26. Bileşik 1b-4'ün kütle spektrumu.	85
Spektrum 3.27. Bileşik 1b-5'in ¹ H-NMR spektrumu.	87
Spektrum 3.28. Bileşik 1b-5'in kütle spektrumu.	87
Spektrum 3.29. Bileşik 1c-1'in ¹ H-NMR spektrumu.	89

Spektrum 3.30. Bileşik 1c-1'in kütle spektrumu.	89
Spektrum 3.31. Bileşik 1c-2'nin ¹ H-NMR spektrumu.	91
Spektrum 3.32. Bileşik 1c-2'nin kütle spektrumu.	91
Spektrum 3.33. Bileşik 1c-3'ün ¹ H-NMR spektrumu.	93
Spektrum 3.34. Bileşik 1c-3'ün kütle spektrumu.	93
Spektrum 3.35. Bileşik 1c-4'ün ¹ H-NMR spektrumu.	95
Spektrum 3.36. Bileşik 1c-4'ün kütle spektrumu.	95
Spektrum 3.37. Bileşik 1c-5'in ¹ H-NMR spektrumu.	97
Spektrum 3.38. Bileşik 1c-5'in kütle spektrumu.	97
Spektrum 3.39. Bileşik 1d-1'in ¹ H-NMR spektrumu.	99
Spektrum 3.40. Bileşik 1d-1'in kütle spektrumu.	99
Spektrum 3.41. Bileşik 1d-2'nin ¹ H-NMR spektrumu.	101
Spektrum 3.42. Bileşik 1d-2'nin kütle spektrumu.	101
Spektrum 3.43. Bileşik 1d-3'ün ¹ H-NMR spektrumu.	103
Spektrum 3.44. Bileşik 1d-3'ün kütle spektrumu.	103
Spektrum 3.45. Bileşik 1d-4'ün ¹ H-NMR spektrumu.	105
Spektrum 3.46. Bileşik 1d-4'ün kütle spektrumu.	105
Spektrum 3.47. Bileşik 1d-5'in ¹ H-NMR spektrumu.	107
Spektrum 3.48. Bileşik 1d-5'in kütle spektrumu.	107
Spektrum 3.49. Bileşik 2a-1'in ¹ H-NMR spektrumu	109
Spektrum 3.50. Bileşik 2a-1'in kütle spektrumu.	109
Spektrum 3.51. Bileşik 2a-2'nin ¹ H-NMR spektrumu.	111
Spektrum 3.52. Bileşik 2a-2'nin kütle spektrumu.	111
Spektrum 3.53. Bileşik 2a-3'ün ¹ H-NMR spektrumu.	113
Spektrum 3.54. Bileşik 2a-3'ün kütle spektrumu.	113
Spektrum 3.55. Bileşik 2a-4'ün ¹ H-NMR spektrumu.	115
Spektrum 3.56. Bileşik 2a-4'ün kütle spektrumu.	115
Spektrum 3.57. Bileşik 2a-5'in ¹ H-NMR spektrumu.	117
Spektrum 3.58. Bileşik 2a-5'in kütle spektrumu.	117
Spektrum 3.59. Bileşik 2b-1'in ¹ H-NMR spektrumu.	119
Spektrum 3.60. Bileşik 2b-1'in kütle spektrumu.	119
Spektrum 3.61. Bileşik 2b-2'nin ¹ H-NMR spektrumu.	121

Spektrum 3.62. Bileşik 2b-2'nin kütle spektrumu.	121
Spektrum 3.63. Bileşik 2b-3'ün ¹ H-NMR spektrumu.	123
Spektrum 3.64. Bileşik 2b-3'ün kütle spektrumu.	123
Spektrum 3.65. Bileşik 2b-4'ün ¹ H-NMR spektrumu.	125
Spektrum 3.66. Bileşik 2b-4'ün kütle spektrumu.	125
Spektrum 3.67. Bileşik 2b-5'in ¹ H-NMR spektrumu.	127
Spektrum 3.68. Bileşik 2b-5'in kütle spektrumu.	127
Spektrum 3.69. Bileşik 2c-1'in ¹ H-NMR spektrumu.	129
Spektrum 3.70. Bileşik 2c-1'in kütle spektrumu.	129
Spektrum 3.71. Bileşik 2c-2'nin ¹ H-NMR spektrumu.	131
Spektrum 3.72. Bileşik 2c-2'nin kütle spektrumu.	131
Spektrum 3.73. Bileşik 2c-3'ün ¹ H-NMR spektrumu.	133
Spektrum 3.74. Bileşik 2c-3'ün kütle spektrumu.	133
Spektrum 3.75. Bileşik 2c-4'ün ¹ H-NMR spektrumu.	135
Spektrum 3.76. Bileşik 2c-4'ün kütle spektrumu.	135
Spektrum 3.77. Bileşik 2c-5'in ¹ H-NMR spektrumu.	137
Spektrum 3.78. Bileşik 2c-5'in kütle spektrumu.	137
Spektrum 3.79. Bileşik 2d-1'in ¹ H-NMR spektrumu.	139
Spektrum 3.80. Bileşik 2d-1'in kütle spektrumu.	139
Spektrum 3.81. Bileşik 2d-2'nin ¹ H-NMR spektrumu.	141
Spektrum 3.82. Bileşik 2d-2'nin kütle spektrumu.	141
Spektrum 3.83. Bileşik 2d-3'ün ¹ H-NMR spektrumu.	143
Spektrum 3.84. Bileşik 2d-3'ün kütle spektrumu.	143
Spektrum 3.85. Bileşik 2d-4'ün ¹ H-NMR spektrumu.	145
Spektrum 3.86. Bileşik 2d-4'ün kütle spektrumu.	145
Spektrum 3.87. Bileşik 2d-5'in ¹ H-NMR spektrumu.	147
Spektrum 3.88. Bileşik 2d-5'in kütle spektrumu.	147

1.GİRİŞ

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ve metastaz yapması ile kendini gösteren, son yıllarda yaygın nitelik kazanmış olan öldürücü bir hastalıktır. Gerek hastanın, gerekse yakın çevresinin morali ve davranışı üzerinde yıkıcı yansımalar yapması nedeniyle çağımızın en önemli ve dramatik mediko sosyal sorunlarından biridir (Türker ve Kayaalp, 2002). Dünyada her yıl bir milyon yeni kanser hastası teşhis edilmektedir. Bu hastaların % 25'ten azı tek başına cerrahi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilebilmektedir. Geriye kalan hastaların büyük bir bölümüne, hastalığın herhangi bir evresinde kemoterapi uygulanmaktadır (Dhanabal ve ark., 2005). Günümüzde, kanserin tipine de bağlı olmak üzere, kemoterapi ile tedavi sonucunda yaşam süresini uzatmak veya hastalığın tekrarlama riskini düşürmek mümkün olabilmektedir. Genel olarak irdelendiğinde katı tümörle ortaya çıkan kanser vakalarında tek başına cerrahi veya radyasyon tedavisinde başarı oranı % 20 iken, kemoterapi ile kombine yürütülen tedavi sonucunda başarı oranı % 75'lere kadar çıkmıştır. Ancak bütün bu gelişmelere karşın, kardiyovasküler sisteme ait hastalıklardan sonra kanser, hala ölümlerin en sık ikinci nedenidir (Tablo 1.1), (Roche ve ark., 2007).

Tablo 1.1. Dünyada sıklıkla görülen hastalıklardan ölüme sebep olanları ile ölümler üzerindeki dağılımlarının yüzdesi.

Ölüm Nedeni	% Dağılım
Koroner Kalp Hastalıkları	25.9
Kanser	20.6
Serebravasküler Hastalıklar	13.7
Pnömoni	8.0
Kronik bronşit	4.1
Kazalar	3.8

Son yıllarda tümör oluşumunda rolü olan moleküler ve hücrel mekanizmaların bulunmasıyla kanser tanı ve tedavisinde önemli ilerleme kaydedilmesine rağmen, kanser tedavisi hala güçlüklerle yürütülen, çoğunlukla yetersiz

kalan oldukça pahalı bir tedavi sürecine sahiptir (Dhanabal ve ark., 2005). Kanser kemoterapisinde amaç, ilaç etkisiyle tümör büyümesini yavaşlatmak veya engellemek, hızlı gelişen tümörlerde hedeften farklı doku ve organlarda birincil tümörden kaynaklı yeni tümörlerin gelişimini yani metastazı engellemek, hatta cerrahi müdahaleye gerek kalmadan hedef tümörün tümüyle ortadan kaldırılmasını sağlamaktır (Calabresi ve Welch, 1962).

Geleneksel kemoterapiler seçici olmadıkları için çoğalmakta olan tümör hücrelerini yok ederken normal hücreleri de ortadan kaldırmaktadır. Bu kemoterapilerle tümörde küçülme gözlenirken, hastalarda kan sayımında azalma gibi istenmeyen yan etkiler gelişebilmektedir (Kansu, 2006). Buna karşılık, son zamanlarda gelişmekte olan hedeflenmiş tedaviler, sadece tümör gelişiminde rol alan moleküler mekanizmalara etkiyerek tümör hücrelerini öldürürken, normal hücrelerin canlılığının etkilenmemesine olanak tanımaktadır. Bu tedavilerin en önemli avantajı, terapötik indekslerinin yüksek olması ve daha az toksisiteye sahip olmalarıdır. Kemoterapötiklerin tedavi için etkin olduklarını belirlemede Terapötik İndeks (TI) değerinin hesaplanması oldukça önemlidir. Çünkü terapötik indeks ya da terapötik oran ilaç etken maddesinin toksik dozunun aynı maddenin tedavi eden etkin dozuna oranlanmasıdır ve bu kıyaslamada yüksek indeks değeri toksik etkiye ulaşılması için hastaya çok fazla ilaç yüklenmesi gerektiğini gösterir. Yüksek terapötik indeksi olan ve odaklı tedavide kullanılan kemoterapötiklerin diğer bir avantajı da sitotoksik kemoterapi veya radyasyon terapisi ile kombine kullanılarak antikanser etkinlikte destek sağlayabilmeleridir (Arora ve Scholar, 2005; Kansu, 2006).

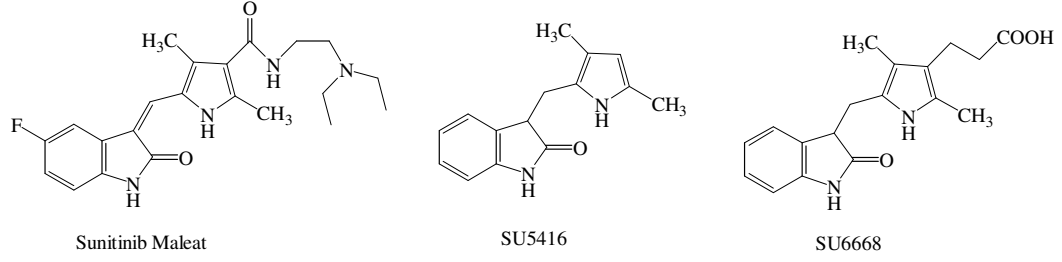
Tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi, son yıllarda kanser biyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla kanser tedavisinde yeni ve umut verici bir yaklaşım haline gelen hedefli tedavi yöntemlerindedir (Arkenau ve ark., 2007).

Tirozin kinazlar, hücre çoğalması, farklılaşması ve yayılması gibi biyolojik olayların gerçekleşmesini sağlayan hücresel sinyal iletiminde rol alan önemli düzenleyicilerdendir. Bu sinyal iletim yollarının genetik ya da epigenetik olarak değişmesiyle, tirozin kinaz kaynaklı anormal düzeyde artan sinyaller (Paul ve Mukhopadhyay, 2004) kanser, psöriazis, restenozis (genişletilmiş kanal veya damarın tekrar daralması), papilloma, pulmoner fibrozis (Levitcki, 1999),

ateroskleroz (Showalter ve Kraker, 1997), osteoporoz ve romatoid artrit (Hamby ve Showalter, 1999) gibi hastalıklara neden olmaktadır.

Tirozin kinazların kanser oluşum ve gelişimindeki rolünün anlaşılması, tirozin kinaz inhibitörlerinin kanser kemoterapisinde potansiyel hedef olarak seçilebileceklerini gündeme getirmiştir. Vasküler endotel büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor, VEGF), fibroblast büyüme faktörü (fibroblast growth factor, FGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor, PDGF), epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor, EGF) gibi reseptör tirozin kinazlar ve non-reseptör tirozin kinaz olan pp60^{c-Src} (transformasyon yapan rous sarkoma virüs geninin memeli normal hücrelerinde yapısal benzerlik gösteren genin ürünü) ailesi (Fyn, Yes, Yrk, Lyn, Lck, Hck, Fgr ve Blk) bulunmuş, yapıları ve kanser oluşumu üzerine olan aktiviteleri incelenmiştir (Noonberg ve Benz, 2000). Kanser hücrelerinde pp60^{c-Src} aktivasyonunun kontrolünün ortadan kalktığı ve tümör büyümesinin hızlandığı anlaşılmıştır (Doğan ve Güç, 2004). Bu nedenle pp60^{c-Src} protein tirozin kinaz kanser tedavisi için geliştirilen ilaçların tasarımında önemli bir hedef enzim olmuştur.

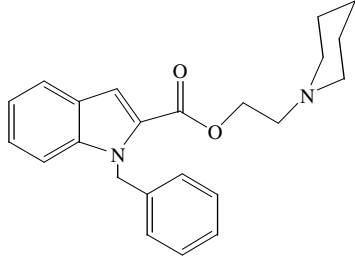
İndol halkası içeren bileşiklerin farklı aktivitelere ve özellikle de anti-kanser aktiviteye sahip oldukları önceden bilinmekte ve farklı mekanizmalarla açıklanan anti-kanser aktivitelerinin bazı tümörler açısından, tirozin kinaz enziminin inhibisyonuyla ortaya çıktığı belirtilmektedir (Sun ve ark., 2000). Son on yılda yapılmış olan çalışmalar kapsamında bazı 3-(süstitüe-benziliden)-1,3-dihidro indolin-2-on türevlerinin tümör büyümesi, metastaz ve anjiyogenez'e sebep olan çeşitli reseptör tirozin kinazlara karşı etkin ve seçici inhibitör olarak rapor edilmiştir (Fong ve ark., 1999). Bunların arasında SU5416 (Semaxinib) ve SU6668'in (Formül 1.1) VEGF-R inhibitörü oldukları *in vitro* çalışmalarla kanıtlanmış ayrıca da *in vivo* çalışmalarla bu bileşiklerin tümöre bağlı anjiyogenezi önledikleri gösterilmiştir. Sunitinib maleat bileşiği ise kanser tedavisi için piyasaya sürülmüş tek indol türevi ilaçtır (Formül 1.1) ve gastrointestinal sistem tümörleri ve böbrek hücre tümörlerinin tedavisi için kullanılmaktadır. *N*- [2-(diethylamino)etil]- 5 -[(*Z*)- (5-floro-1,2-dihidro-2-okso-3*H*-indol- 3-ilidine)metil]- 2,4-dimetil-1*H*-pirol-3-karboksamid yapısında olan bu bileşik VEGFR, PDGFR, c-KIT ve FLT-3 tirozin kinazları inhibe ederek hedef dokuda etkisini göstermektedir. (Atkins ve ark., 2006).



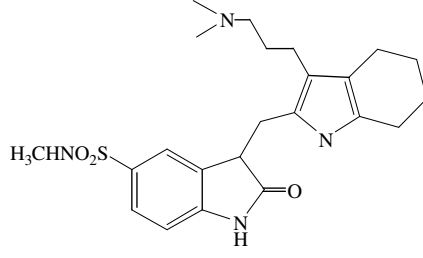
Formül 1.1. Tirozin kinaz inhibitörü antianjiyogenik bileşikler Sunitinib Maleat, SU5416, SU 6668.

Henüz hayvan deneyleri ya da klinik çalışma kapsamında irdelenmemiş olan ancak oldukça etkin indol türevleri literatürlerde rapor edilmiştir. Bu çalışmalardan birinde, hidroksi indol yapısında orta düzeyde pp60^{c-Src} inhibitörü özelliği olan bileşikler rapor edilmiştir (Milkiewicz ve ark., 2000). Diğer bir çalışmada, bir seri süstitüe 3-[3- (aminopropil)- 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-iletillen]-1,3- dihidro indol-2-on türevi bileşik etkin Src ve Yes inhibitörü olarak keşfedilmiştir (Guan ve ark., 2004). Özellikle 3-[3-(dimetillaminopropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-2-iletillen]-2-okso-2,3 dihidro-1*H*-indol-5-sulfonik asit metilamide IC₅₀=0.1 µM değeri ile en aktif Src inhibitörü olarak rapor edilmiştir (Formül 1.2).

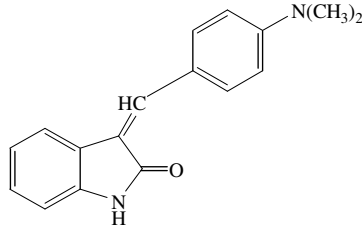
İndol-2-karboksilik asit yapısında olan 1-benzil-indol-2-piperidinoetil karboksilat bileşiğinin (Formül 1.2) 1,34 µM düzeyindeki IC₅₀ değeriyle tirozin kinaz pp60^{c-Src}, ın etkin inhibitörü olduğu gösterilmiştir (Ölgen ve ark., 2003). İndol türevi bileşiklerle ilgili diğer bir çalışmada ise 3-(süstitüe-benziliden)-1, 3-dihidro indolin-2-on ve 3-(süstitüe-benziliden)-1, 3-dihidro indolin-2-tion türevlerinin p60^{c-Src} enzimi üzerine olan inhibitör etkileri (Formül 1.2) incelendiğinde bu bileşiklerden bazılarının etkin olarak tirozin kinazı inhibe ettiği (IC₅₀=20-200 µM) saptanmıştır Bunların arasında (Z)-3-(4'-dimetilamino-benziliden)-1,3-dihidro-indolin-2-tiyon (IC₅₀=21.91 µM) ve (Z)-3-(2',6'-dikloro-benziliden)-1,3-dihidro-indolin-2-tiyon (IC₅₀=21.20 µM)'un pp60^{c-Src} tirozin kinazın etkin inhibitörleri olduğu saptanmıştır (Ölgen ve ark., 2005).



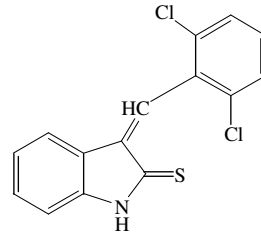
1-Benzil-indol-2-piperidinoetil karboksilat



3-[3-(Dimetilaminopropil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il metilen]-2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfonyl asit metilamid



(Z)-3-(4'-Dimetilamino-benziliden)-1,3-dihidro-indolin-2-on



(Z)-3-(2',6'-Dikloro-benziliden)-1,3-dihidro-indolin-2-tiyon

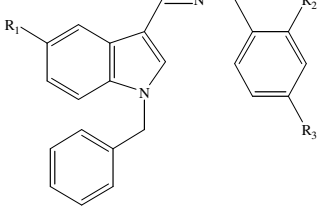
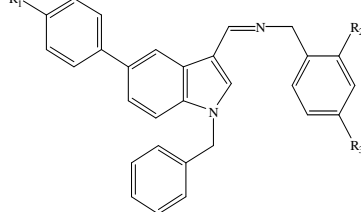
Formül 1.2. Src inhibitörü etkili indol yapısındaki bileşikler.

Genel olarak her dokuda bulunan, ancak enzim aktifliği farklı düzeylerde bulunan Src enzimi için bulunacak etkin bir inhibitörün farklı yaklaşımlarla tasarlanması mümkündür. Bilinen PTK inhibitörleri iki ana grupta sınıflandırılırlar: a) ATP bağlanma bölgesi ile düzenlenen Tirozin Kinaz aktivitesini, b) Kinaz üzerindeki SH2, SH3 veya substrat bağlanma bölgesince düzenlenen ve böylece “protein-protein etkileşimini“ inhibe eden bileşikler. Kinaz üzerindeki SH2 gibi bağlanma bölgesini etkilemek yoluyla inhibisyon yapmak üzere bileşik tasarımı, sentezi ve bunun etkinliğinin gösterilmesi zordur. Bu nedenle de ATP'ye yapısal benzerlik gösteren, pirazolo, pirido ve pirolopirimidinler gibi bileşiklerle yapılan çalışmalardan ATP'yi taklit eden bileşiklerin hem seçici hem de potansiyel inhibitörler oldukları bulunmuştur. Bunlara ek olarak, ATP'ye çok büyük benzerliği olmayan ancak ATP'nin kinaza bağlanmasına engel olan kinolin ve indol türevleri de etkin kinaz inhibitörleri olarak bulunmuştur (Alvarez ve ark., 2006).

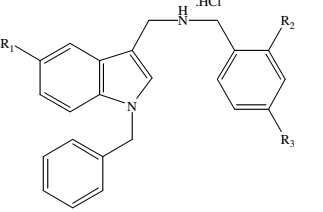
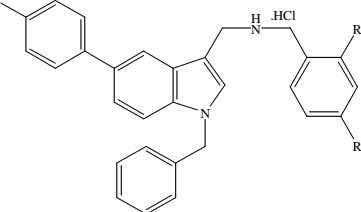
Bu çalışma kapsamında yeni indol yapısında bileşikler, öncelikle küçük bileşik inhibitör veri bankası (National Cancer Institute (NCI), small molecule drug database), protein bağlanma veri bankası (PDB Database for Protein binding

supported by HUGO) ve Science Citation Index kapsamındaki farklı bileşiklerin Sanal Tarma imkanlarıyla (NCI 3D MIND ve Compare Tool for Database Search) incelenmesi sonucu tasarlandı. Literatürde kinaz inhibitörü özelliği gösteren pirido ve pirolopirimidin bileşiklerinin genellikle 2. ve 4. konumlarından süstitüe oldukları ve indol yapısındaki bileşiklerin ise 3. ve 5. konumlarından süstitüe oldukları görülmektedir. Src inhibitörü olarak geliştirilmeye çalışılan indol yapısındaki diğer bazı bileşiklerde ise 1. 3. ve 5. konumlardan süstitüsyonlar gerçekleştirilmiş ve enzim aktif yöresi ile etkileşimde bu konumlardaki süstitüsyonların önemi açıklanmıştır. Tirozin kinaz ve Src kinaz inhibitörü olarak tasarlanan tüm bileşikler incelenmiş ve enzim inhibisyonuna yardımcı olan pozisyonlarındaki süstitüsyonlar ile aktiviteleri arasındaki ilişkiler değerlendirilerek ve izoster halka sistemleri de göz önünde bulundurularak tirozin kinaz pp60^{c-Src} enzim inhibitörü yeni bileşikler tasarlanmıştır. Bu bileşiklerin yapıları Tablo 1.2 ve 1.3'de yer almaktadır.

Tablo 1.2. İndol-3-imin yapısındaki bileşikler.

							
Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃
1a-1	H	H	H	1c-1	H	H	H
1a-2	H	H	Cl	1c-2	H	H	Cl
1a-3	H	H	F	1c-3	H	H	F
1a-4	H	Cl	Cl	1c-4	H	Cl	Cl
1a-5	H	F	F	1c-5	H	F	F
1b-1	Br	H	H	1d-1	F	H	H
1b-2	Br	H	Cl	1d-2	F	H	Cl
1b-3	Br	H	F	1d-3	F	H	F
1b-4	Br	Cl	Cl	1d-4	F	Cl	Cl
1b-5	Br	F	F	1d-5	F	F	F

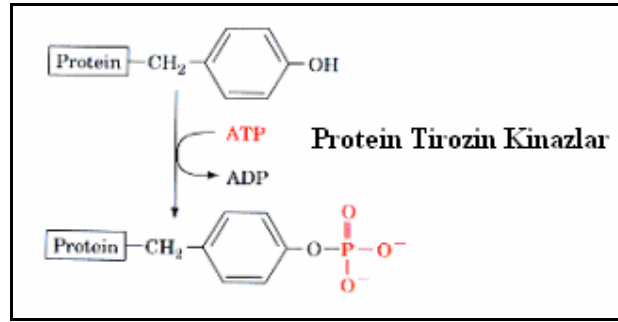
Tablo 1.3. İndol-3-amin yapısındaki bileşikler.

							
Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃
2a-1	H	H	H	2c-1	H	H	H
2a-2	H	H	Cl	2c-2	H	H	Cl
2a-3	H	H	F	2c-3	H	H	F
2a-4	H	Cl	Cl	2c-4	H	Cl	Cl
2a-5	H	F	F	2c-5	H	F	F
2b-1	Br	H	H	2d-1	F	H	H
2b-2	Br	H	Cl	2d-2	F	H	Cl
2b-3	Br	H	F	2d-3	F	H	F
2b-4	Br	Cl	Cl	2d-4	F	Cl	Cl
2b-5	Br	F	F	2d-5	F	F	F

1.1. GENEL BİLGİLER

1.1.1. Protein Tirozin Kinazlar

Tirozin kinazlar, hücre çoğalması, farklılaşması ve taşınması gibi biyolojik olayların gerçekleşmesini sağlayan hücre sel sinyal iletiminde rol alan önemli düzenleyicilerdir (Paul ve Mukhopadhyay, 2004). Sinyal iletimi sırasında proteinin fosfatlanmasını sağlarlar (Doğan ve Güç, 2004). Protein fosfatlanması, ATP'nin gama fosfat grubunun hedef proteinde bulunan tirozinin fenolik hidroksil grubuna transfer edilmesiyle gerçekleşir (Şekil 1.1), ve fizyolojik koşullarda tersinir bir reaksiyondur (Arora ve Scholar, 2005).

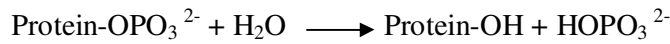


Şekil 1.1. Protein yapısındaki tirozinlerin protein tirozin kinazlar tarafından fosfatlanması.

Protein tirozin kinazlarla (PTK) fosfatlanma gerçekleşirken (Denklem 1.1), fosfatlanmış protein fosfotazlar tarafından hidroliz edilir. Fosfatlama ile aktifleşen enzimlerin defosfatlama ile aktivasyonu sonlandırılır (Denklem 1.2), (Roskoski, 2005).



Denklem 1.1. PTK'larla proteini fosfatlama tepkimesi.



Denklem 1.2. Protein fosfotazlarla protein defosforilasyon tepkimesi.

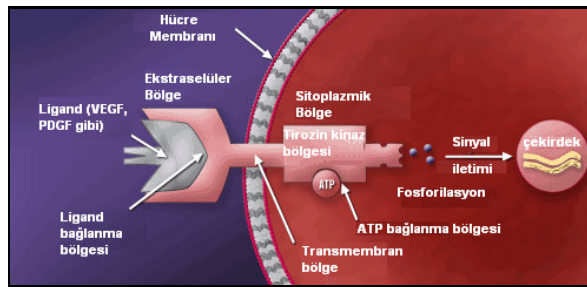
Tirozin kinazlar, reseptör tirozin kinazlar (RTK) ve non-reseptör tirozin kinazlar (NRTK) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. İnsan genomunda tanımlanmış 90 tirozin kinazın 58'i reseptör tirozin kinazlara, 32'si ise non-reseptör tirozin kinazlara aittir (Roskoski, 2005). RTK'lar hücre dışı sinyallerin sitoplazmaya iletilmesini sağlarken, NRTK'lar ise hücre içi sinyal iletiminde rol alırlar (Arora ve Scholar, 2005).

1.1.1.1. Reseptör Tirozin Kinazlar

Reseptör tirozin kinazlar (RTK), hücre dışı sinyalleri hücre içine ileten ve hücrel farklılaşma ve çoğalmada etkin sinyal iletim ağında rolü olan temel arabulucu proteinlerdir (Bennasroune ve ark., 2004). RTK'lar hücre zarına yerleşik proteinlerdir. Tanımlanmış 58 RTK, kendi içinde 20 alt gruba ayrılmıştır (Pawson 2002). Bu reseptörler arasında insülin reseptörü, efrin reseptörleri (EphA, EphB) ve epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor, EGF), vasküler endotel büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor, VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor, PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (fibroblast growth factor, FGF) gibi büyüme faktörlerinin reseptörleri yer almaktadır (Doğan ve Güç, 2004).

Reseptör tirozin kinazların yapısı 3 bölgeden oluşmaktadır (Şekil 1.2):

- Ligand bağlanma yeri olan ekstraselüler bölge (Ligand bağlayıcı hücre dışı bölge)
- Membran içinde kalan transmembran bölge (Zar içinde kalan geçiş bölgesi)
- Aktivasyondan sorumlu sitoplazmik tirozin kinaz bölgesi



Şekil 1.2. Reseptör tirozin kinazların yapısı.

VEGF, PDGF gibi büyüme faktörlerinin ekstraselüler bölgeye bağlanmasıyla reseptör tirozin kinazlar aktive olurlar. Aktivasyonun ardından sitoplazmik tirozin kinaz bölgesinin fosforilasyonu gerçekleşir. Fosfatlanan bölgelere hücre içi sinyal iletiminden sorumlu proteinlerin bağlanmasıyla birçok sinyal iletim yolağı aktif hale gelir. Böylece hücre dışındaki bir sinyal hücre içine iletilerek çekirdeğe kadar taşınmış olur (Paul ve Mukhopadhyay, 2004).

1.1.1.1.1. Vasküler Endotel Büyüme Faktör (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) Reseptör Tirozin Kinazlar

VEGF, fizyolojik ve patolojik anjiyogenezisi düzenleyen regülatörlerden biridir (Mazitschek ve Giannis, 2004). VEGF, başlangıçta damar geçirgenliğini artıran bir faktör olarak tanımlanmıştır. Trombolitik ve pıhtılaşma yollarında yer alan bileşiklerin salınımını düzenler (Konukoğlu ve Turhan, 2005). Birçok memelide tanımlanmış olan VEGF proteinleri, VEGF-A, B, C, D, E ve plasenta büyüme faktörüdür. Bu proteinlerin VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (Flk-1/KDR), VEGFR-3 (Flt-4) olmak üzere üç farklı reseptörü vardır. VEGFR-1 esas olarak kan hücrelerinde, makrofajlarda, monositlerde ve vasküler endoteliumda bulunur. VEGFR-2 vasküler ve lenfatik endotelium için karakteristiktir. VEGFR-3 ise çoğunlukla lenfatik endoteliumda bulunur (Mazitschek ve Giannis, 2004). Endotel hücre göçünü VEGFR-1 sağlarken, hücre çoğalması ve geçirgenliği VEGFR-2 aracılığıyla sağlanır. VEGFR-3 ise lenfoid anjiyogenezinden sorumludur. VEGF'lerin spesifik reseptörlerine bağlanmasıyla, VEGF reseptör tirozin kinazların intraselüler tirozin kinaz bölgesinin otofosforilasyonu ve aktivasyonu gerçekleşir. Böylece hücre içi sinyal iletim yolağı tetiklenmiş olur. (Arora ve Scholar, 2005). VEGFR tirozin kinazlar kanser, romatoid artrit, retinada yeni damarlanma ve kalp damar hastalıkları olmak üzere çok sayıdaki fizyopatolojik durumlarda karşımıza çıkmaktadırlar (Konukoğlu ve Turhan, 2005).

1.1.1.1.2. Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal Growth Factor, EGF) Reseptör Tirozin Kinazlar

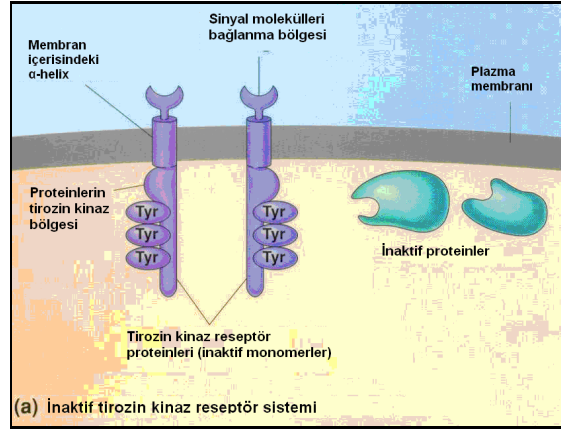
EGFR tirozin kinazlar bulunan ilk reseptör tirozin kinazlardır. Epidermal büyüme faktörü (EGF) tarafından uyarılırlar. EGF polipeptid yapılıdır ve birçok dokuda bulunur. Anjiyogenezi uyaran faktörler arasındadır (Konukoğlu ve Turhan, 2005). EGF reseptörünün 4 alt grubu vardır: ErbB1 (HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3), ErbB4 (HER4). ErbB1, ErbB2, ErbB4 reseptörleri aktif tirozin kinaz bölgesine sahipken, ErbB3 reseptörünün kinaz bölgesi inaktiftir. ErbB3 inaktif olmasına rağmen, diğer EGF reseptörlerini aktive edebilir (San Juan, 2007). EGF reseptör sinyal iletim yolları, tümör hücre motilitesi, işgali, metastazı ve apoptozisin (programlı hücre ölümü) inhibisyonu gibi çeşitli neoplastik oluşumların düzenlenmesinde rol almaktadır. EGFR aracılığıyla gerçekleşen sinyal iletiminin düzensizleşmesi göğüs, akciğer, over ve böbrek tümörlerine neden olmaktadır (Arora ve Scholar, 2005).

1.1.1.1.3. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF) Reseptör Tirozin Kinazlar

PDGF, trombositlerin alfa granülleri içinde bulunur (Konukoğlu ve Turhan, 2005). PDG faktörünün, PDGF-A,B,C,D olmak üzere dört izoformu vardır. PDGF reseptörünün α ve β olmak üzere tanımlanmış iki tipi vardır (Reinmuth ve ark., 2004). α reseptör PDGF-A ve B'ye yüksek afiniteyle bağlanırken, β reseptör sadece PDGF-B'ye bağlanır (Gabrielli ve ark., 2007). Bu reseptörlerin aktivasyonu hücre büyümesi, çoğalması, farklılaşması gibi hücre fonksiyonları düzenler. PDGF reseptörünün her iki tipinin katı tümörlerde aşırı salındığı görülmüştür (Arora ve Scholar, 2005).

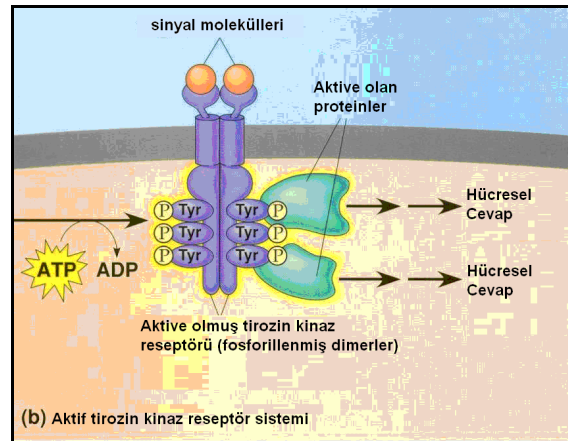
1.1.1.1.4. Reseptör Tirozin Kinazların Aktivasyonu

Reseptör tirozin kinazlar, ligand yokluğunda monomerik ve fosforile olmamış durumdadırlar, dolayısıyla tirozin kinaz bölgeleri aktif değildir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3. İnaktif reseptör tirozin kinaz sistemi.

VEGF, PDGF, EGF gibi ligandların ekstraselüler bölgedeki ligand bağlayıcı hücre dışı bölgeye tutunmasıyla reseptör dimerizasyonu gerçekleşir. Dimerizasyonun ardından tirozin kinaz bölgesindeki tirozin aminoasitlerinin otofosforilasyonu ve tirozin kinaz aktivitesi gerçekleşir. Fosfatlanan bölgelere sitoplazmadaki sinyal iletili moleküllerin bağlanmasıyla çeşitli sinyal iletim yolları aktive olur (Şekil 1.4). Böylece hücre dışındaki bir sinyal hücre içine taşınmış olur. Hücre içinden de gerek çekirdeğe gerek diğer hücrelere sinyal iletimi devam eder (Krause ve Van Etten, 2005).



Şekil 1.4. Aktif reseptör tirozin kinaz sistemi.

1.1.1.2. Non-Reseptör Tirozin Kinazlar

Non-reseptör tirozin kinazlar, RTK tarafından hücre dışından sitoplazmaya iletilen sinyallerin hücre içinde dağılmasını sağlar. RTK'ların aksine sitoplazma, çekirdek ve plazma membranında bulunurlar (Krause ve Van Etten, 2005). İnsan genomunda tanımlanmış 32 non-reseptör tirozin kinaz vardır ve yapısal farklılıklarına göre kendi içinde 10 alt gruba ayrılmıştır (Madhusudan ve Ganesan, 2004). Bunlar arasında pp60^{c-Src} (transformasyon yapan rous sarkoma virüs geninin memeli normal hücresinde yapısal benzerlik gösteren genin ürünü), Abelson tirozin kinaz (Abl), Fokal adezyon kinazı (Fak), Janus family kinaz (Jak) proteinleri yer almaktadır. Non-reseptör tirozin kinazlar genel olarak SH-2, SH-3 ve tirozin kinaz bölgelerinden oluşmaktadır. SH-2 ve SH-3 bölgeleri protein-protein etkileşmelerinden sorumludur. Tirozin kinaz bölgesi ise aktivasyondan sorumlu bölgedir. İstirahat halindeki hücrelerde bu proteinler sitoplazmada inaktif halde bulunurlar. Büyüme faktörleriyle hücrelerin uyarılmasından sonra aktif hale gelen bu proteinler, sitoplazmadaki veya çekirdekteki hedeflerine yönelirler. Non-reseptör tirozin kinazların sürekli aktivasyonu ve onkojenik sinyal iletimi transformasyon, tümör büyümesi, motilite ve hücre işgali gibi malign fenotipe özgü hücresel olayları hızlandırır (Konukoğlu ve Turhan, 2005).

1.1.1.2.1. Src Non-Reseptör Tirozin Kinaz

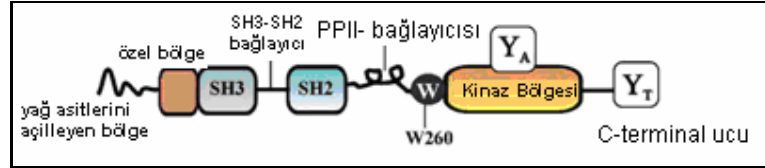
Non-reseptör tirozin kinazlardan olan Src ailesi kinazlar (Src family kinase, SFK), hücre büyümesi, farklılaşması, motilitesi, kanser oluşumu ve immün hücre fonksiyonu gibi çeşitli düzenlemelerde rol oynarlar. Src tirozin kinazların biyolojik olayları düzenlemedeki bu geniş spektrumlu rolü, bu enzimlerin çok sayıda farklı reseptörleri ve hücresel hedefleri etkileme yeteneğine bağlıdır. (Hu ve ark., 2008).

Src, karakterize edilen ilk tirozin kinazdır. 1970'lerin sonunda transformasyon yapan Rous sarkoma virüs geninin (v-src) ürünü olan pp60^{v-Src} tanımlanmıştır. pp60^{v-Src}'ın hücresel karşılığı ise transformasyon yapan Rous sarkoma virüs geninin memeli normal hücresinde yapısal benzerlik gösteren genin ürünü olan pp60^{c-Src} tır.

pp60^{c-Src} memeli hücrelerde özellikle beyin, trombosit ve olgunlaşmış kemik hücrelerinde (osteoklast) bulunur (Susa ve ark., 2000). Src enzim ailesi, plazma zarı, perinükleer zar, endozomal membran gibi hücresel membranlarda ve sitoplazmada bulunur. Src enzim ailesinin c-Src, Fyn, Yes, Yrk, Lyn, Lck, Hck, Fgr ve Blk olmak üzere 9 üyesi vardır. Lyn, Lck, Hck, Fgr ve Blk kan hücrelerinde bulunurken, c-Src, Fyn, Yes ve Yrk vaskular endotel hücreler gibi birçok hücre tipinde yaygın olarak bulunur (Hu ve ark., 2008).

Src enzim ailesi yapısal olarak 52-62 kDa'luk enzimlerdir ve 8 farklı fonksiyonel bölgeden oluşmaktadır (Şekil 1.5), (Ingley, 2008).

1. Miristolasyon Bölge (yağ asitlerini açılleyen bölge/-NH₂-ucu)
2. Özel Bölge
3. SH-3 Bölgesi (Src homolog bölge-3)
4. SH-3-SH-2 bağlayıcı
5. SH-2 Bölgesi (Src homolog bölge-2)
6. SH-2 Kinaz Bölgesi (PPII bağlayıcısı/polipirolin tip II)
7. Kinaz Bölgesi (SH-1 bölgesi)
8. Düzenleyici bölge (C-terminal ucu)



Şekil 1.5. Src non-reseptör tirozin kinaz'ın yapısı.

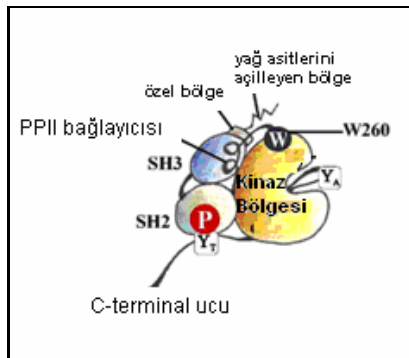
Miristolasyon bölgesi, Src'ın hücre membranına bağlanmasını sağlayan özel bir bölgedir. Bu bölge farklı Src enzim aile üyelerine göre değişiklik gösterir ve diğer proteinlerle etkileşmelerinde aracılık eder. SH-2 ve SH-3 bölgeleri, protein-protein etkileşmelerinden sorumlu bölgelerdir. SH-2 bölgesi fosfotirozinlere bağlanırken, SH-3 bölgesi ise polipiroline tip II (polypyroline type II, PPII) yapısı ile etkileşir. SH-2 ve SH-3 bölgeleri birbirlerine SH-3-SH-2 bağlayıcı bağlıdır. Kinaz bölgesi (SH-1), fosforilasyonun gerçekleştiği, tirozin kinaz aktivitesinden sorumlu olan bölgedir. Bu bölge, PPII bağlayıcı yapısı ile SH-2 bölgesine bağlanır. Kinaz

bölgesinde iki farklı fosforilasyon yeri vardır. Bunlar kinaz bölgesinin ortasında yer alan Tirozin 416 (Tyr 416) ve karboksil ucunun yanında bulunan Tirozin 527 (Tyr 527)'dir (Hu ve ark., 2008; Chong ve ark., 2005). Tyr 416 otofosforilasyona uğrayabilmektedir. Tyr 527 ise, karboksi-uç src kinaz ve karboksi uç homoloji kinaz non reseptör tirozin kinazlar tarafından fosforillenirken; Src homoloji-2 bölgesi içeren fosfotaz-1 (Src homolog 2 domain containing phosphatase 1, SHP-1), Src homoloji-2 bölgesi içeren fosfotaz-2 (Src homolog 2 domain containing phosphatase 2, SHP-2) ya da protein tirozin fosfotaz-1 (protein tyrosine phosphatase, PTP1) tarafından defosforilasyona uğrayabilmektedir. Her iki fosforilasyon bölgesi de Src tirozin kinaz enzim ailesinin aktivitelerinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Hu ve ark., 2008).

1.1.1.2.2. Src Non-Reseptör Tirozin Kinazların Aktivasyonu

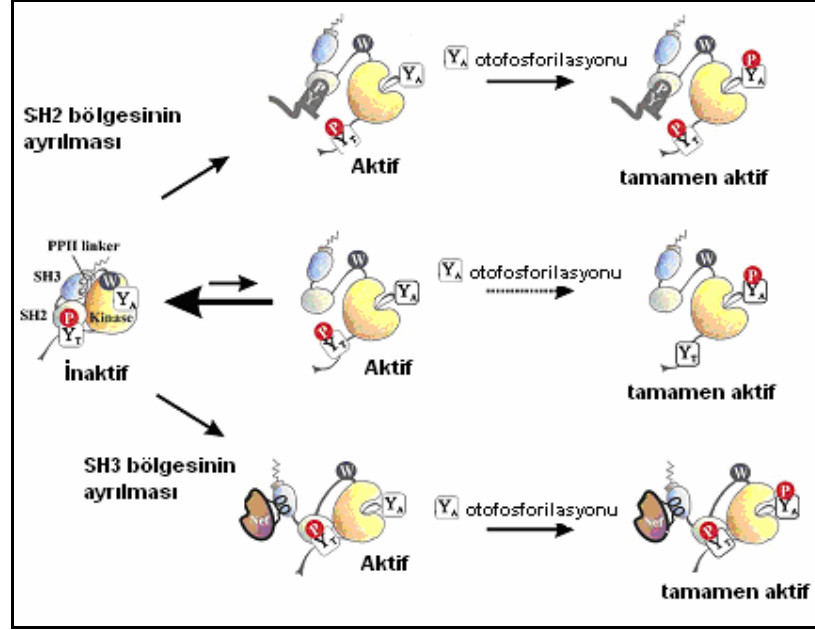
Src tirozin kinazlar inaktif halden aktif hale fosforilasyon durumlarını kontrol ederek geçebilirler (Hu ve ark., 2008). Tyr 527 fosforilasyona uğradığı zaman Src tirozin kinaz inaktif haldedir. Ancak, Tyr 527'de defosforilasyon, Tyr 416'da fosforilasyon gerçekleştiği zaman Src tirozin kinazlar aktif hale geçer (Belsches-Jablonski ve ark., 2005).

Src tirozin kinazlar inaktif haldeyken, fosfotirozin 527 (pY527) SH-2 bölgesine ve SH-2 kinaz bölgesi (PPII) de SH-3 bölgesine bağlanmış durumdadır (Şekil 1.6), (Chong ve ark., 2005).



Şekil 1.6. Src non-reseptör tirozin kinazın inaktif konformasyonu.

Bu iki intramoleküler etkileşimden birinin veya her ikisinin bozulması Src tirozin kinaz aktivasyonunu sağlamaktadır (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. Src non-reseptör tirozin kinazların aktivasyonu.

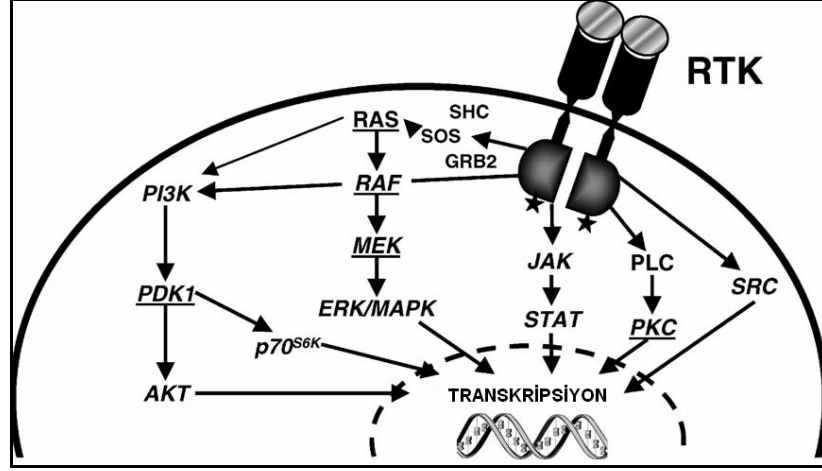
SH-2 bölgesinin ligandı olan fosfotirozil-glutamil-izolösin peptidin (phosphotyrosyl-glutamyl-isoleucine, PYEED), SH-2 bölgesine yüksek afinite ile bağlanmasıyla pY527 SH-2 bölgesinden ayrılır. SH-3 bölgesinin ligandı olan HIV-1 terminal protein negatif faktör (Nef)'ün SH-3 bölgesine bağlanmasıyla da SH-3-PPII etkileşmesi bozulur. İnaktif halden aktif hale geçen Src tirozin kinazlar Tyr 416'nın otofosforilasyonu ile tamamen aktif hale geçerler (Şekil 1.7), (Chong ve ark., 2005).

SH-3-PPII etkileşmesinin bozulduğu sırada, SH-2- fosfotirozin 527 (pY527) etkileşmesinin olduğu gibi durduğu anlaşılmıştır. Bu durum, Src tirozin kinaz aktivasyonu için iki intramoleküler etkileşimden sadece SH-3-PPII etkileşmesinin bozulmasının tek başına yeterli olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ancak pY527'nin defosforile olması her iki intramoleküler etkileşimi tamamen elimine etmektedir (Chong ve ark., 2005).

1.1.2. Tirozin Kinaz Aktivasyonunun Sinyal İletim Mekanizmalarındaki Yeri

Tirozin Kinazların aktivasyonu beraberinde birçok sitoplazmik sinyal iletim yolağını da aktif hale getirir. Bu yollardaki hücre içi mediyatörler aracılığıyla, sinyaller membran reseptörlerden sitoplazmaya oradan da çekirdeğe kadar taşınır. Sonuçta, hücre büyümesi, farklılaşması ve ölümü gibi çeşitli biyolojik işlemler için gerekli olan DNA sentezi gerçekleşir (Arora ve Scholar, 2005).

Reseptör tirozin kinaz sinyal iletim yollarından en önemlisi Ras-Mitojen aktive edici protein kinaz (Ras-Mitogen Activated Protein Kinase, Ras-MAPK) yoludur (Şekil 1.8). Bu yol büyüme faktörlerinin reseptörlerini aktive etmesiyle tetiklenir (Reinmuth ve ark., 2004). EGF, PDGF gibi büyüme faktörlerinin reseptör tirozin kinazlara bağlanmasıyla reseptör dimerizasyonu ve ardından sitoplazmik kinaz bölgesinde tirozin fosforilasyonu gerçekleşir. Fosfatlanan sitoplazmik bölgelere büyüme faktörü reseptör bağlayıcı proteini-2 (growth factor receptor binding protein-2, Grb2) adlı protein SH-2 bölgesi aracılığıyla bağlanır. Aktive olan Grb2 proteini diğer bir adaptör protein olan SOS (son of sevenless, ras aktivatörü bir protein) proteininin SH3 bölgesine bağlanır. SOS proteini Ras aktivasyonundan sorumludur. İnaktif Ras-GDP (ganozindifosfat)'den aktif Ras-GTP (ganozintrifosfat) oluşumunu sağlar (Buolamwini, 1999). Aktive olan Ras proteinleri Raf kinazlara yüksek afinite ile bağlanarak, Raf kinazların membran yerleşimini ve aktivasyonunu sağlarlar. Raf kinazlar da mitojenlerin aktive ettiği hücre dışı sinyal düzenleyen kinaz (mitogen-activated extracellular signal regulated protein kinase, MEK) ve hücre dışı sinyal düzenleyen kinaz (extracellular signal regulated protein kinase, ERK) yolağını aktive ederler (Doğan ve Güç, 2004). Aktive olan ERK, mitojenik sinyal üreten çekirdeğe yerleşir. Transkripsiyon faktörlerini fosforilleyerek aktive eder. Böylece hücre bölünme siklusunu başlatmak için gerekli olan genlerin aktivasyonu sağlanmış olur (Buolamwini, 1999).

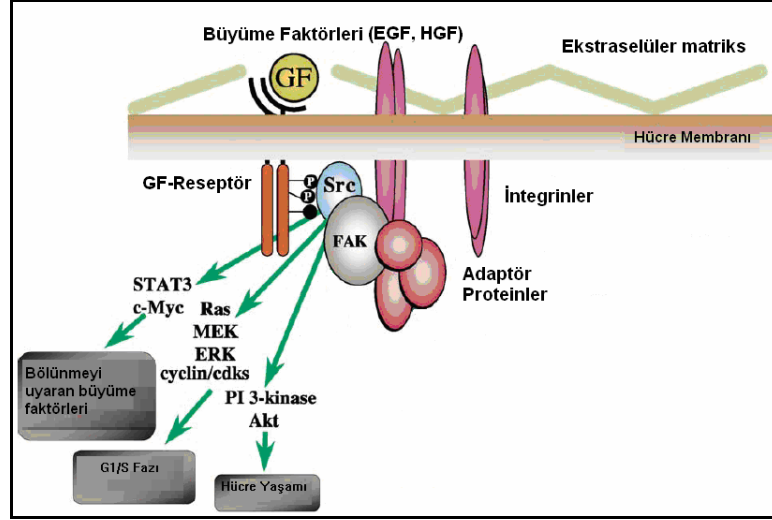


Şekil 1.8. Sinyal iletim yolları.

İnsan tümörlerinin % 30'unda Ras/Raf/MEK/ERK yolunun aşırı aktivasyonu söz konusudur. Bu oran tümörlerdeki Ras mutasyonu sıklığı ile uyumludur. Mutant Ras proteinleri aktif Ras-GTP formunda kalırlar. Bu nedenle, hücrenin kontrolsüz uyarılmasından sorumlu oldukları düşünülmektedir (Doğan ve Güç, 2004).

RTK'ların aktive ettikleri diğer bir sinyal iletim yolu ise, fosfoinazid-3-kinaz (PI-3K) yoludur. PI-3K sinyal iletimindeki değişiklikler hücre büyümesi, çoğalması ve farklılaşması gibi birçok hücre fonksiyonlarının da değişmesine neden olur. Akciğer kanserlerinde PI-3K sentezinin aşırı derecede arttığı gözlemlenmiştir. RTK'lar tarafından aktive edilen PI-3K, fosfatidilinozitol-4,5-difosfat'ı (PIP₂) fosforilleyerek fosfatidilinozitol trifosfat (PIP₃) oluşumunu sağlar. PIP₃, PIP₃ bağımlı kinazları (PIP₃-dependent kinase, PDK), p70 ribozomal protein 6 kinazı (p70 ribozomal protein 6 kinase, p70^{s6k}) ve protein kinaz B olarak da bilinen Akt kinazları aktive ederek, sinyali çekirdeğe kadar taşır (Reinmuth ve ark., 2004).

RTK'ların aktive ettikleri sinyal iletim yollarında, NRTK'lar da rol almaktadır. Aktive olan RTK'ların sitoplazmik fosfotirozin bölgelerine, Src non reseptör tirozin kinazlar SH-2 bölgeleri aracılığıyla bağlanırlar (Şekil 1.9). Bu şekilde aktif hale geçen Src, hücre içi sinyal iletim ve transkripsiyonunu yapan proteinleri (Signal transducer and activator of transcription, STAT) aktive eder (Frame, 2002). Aktive olan STAT proteinleri çekirdeğe gelerek, DNA üzerinde hedef genlerin (örn:c-myc) transkripsiyonunu uyarır (Doğan ve Güç, 2004).



Şekil 1.9. Non-reseptör tirozin kinazların sinyal iletim yollarındaki yeri.

Non-reseptör tirozin kinazlar büyüme faktörlerinin yanı sıra, integrinler aracılığıyla da aktive edilirler. İntegrinler hücre membranında bulunan adezyon reseptörleridir. İntegrinlerin uygun agonistle bağlanması, NRTK olan fokal adezyon kinazının (FAK) integrinle etkileşmesine ve otofosforilasyonuna neden olur. Bunu takiben FAK üzerindeki fosfotirozinlere, Src SH-2 bölgesi aracılığıyla bağlanır. İki molekül arasındaki etkileşim sonucu Src aktivasyonu gerçekleşir. Aktif Src, çeşitli adaptör proteinleri fosforilleyerek, Ras/MEK/ERK sinyal iletim yoluna dahil olur. Bu yolla çekirdeğe ulaşan sinyaller gerekli gen transkripsiyonunu sağlar. FAK üzerindeki fosfotirozinlere bağlanarak aktive olan diğer bir enzim de PI-3K'dır. Aktive olan PI-3K hücre yaşamı için gerekli olan sinyalleri çekirdeğe taşır (Köksoy, 2002).

1.1.3. Protein Tirozin Kinazların Onkojenik Aktivasyonu

Tirozin Kinazlar hücrelerin onkojenik transformasyonunda temel rol oynarlar (Madhusudan ve Ganesan, 2004). Hüresel tirozin kinaz fosforilasyonunun seviyesi, normal olarak tirozin fosfotazlarla kontrol edilirken; mutasyonlar, genomik

düzenlemeler gibi mekanizmalar sonucu tirozin kinazlar onkojenik aktivasyon kazanırlar (Paul ve Mukhopadhyay, 2004).

Tirozin kinazların kinaz bölgesindeki ya da ekstraselüler bölgesindeki mutasyonlar, onkojenik tirozin kinaz aktivasyonunun en önemli nedenidir (Madhusudan ve Ganesan, 2004). EGFR III tirozin kinazın ekstraselüler bölgedeki mutasyonları, 6-273 amino asit eksikliğine ve sonuçta ligand yokluğunda hücre çoğalmasına neden olur. Bu durum glioblastoma, over tümörleri ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde (non-small cell lung carcinoma, NSCC) görülür. Anormal reseptör dimerizasyonuna neden olan FGFR-3 tirozin kinazın ekstraselüler bölgedeki nokta mutasyonları, çoklu miyelomada görülen bir anormalitedir. EGFR-2 ve -3 tirozin kinazın somatik mutasyonları sonucu, mesane kanseri görülür (Paul ve Mukhopadhyay, 2004). Src tirozin kinaz proteininin c-ucunda meydana gelen kısalma, proteinin inaktif hale dönmesini önler ve onkojenik potansiyel kazandırır. Onkojenik bir protein olan c-kit ise, nokta mutasyonu sonrası sürekli kinaz aktivasyonu söz konusudur (Doğan ve Güç, 2004).

Onkojenik aktivasyona neden olan genomik düzenlemeler arasında t(9;22) translokasyonu ile oluşan Birleşme bölgesindeki kırılma noktası-Abelson murin lösemi füzyon proteini (Break Point Cluster Region-Abelson Murine Leukemia, BCR-ABL) önemli yer tutar. Bu füzyon proteini, 22. kromozomdaki BCR geni ile 9. kromozomdaki ABL tirozin kinaz geninin birleşmesi sonucu oluşur. Bu birleşme sonucunda p190 (BCR-ABL) ve p210 (BCR-ABL) olmak üzere iki tip protein tirozin kinaz sentezlenir (Arora ve Scholar, 2005). Bu onkojenik proteinler sürekli kinaz aktivitesine sahiptirler. Bu aktivite hücre çoğalması, apoptozis ve adezyon ile ilgili kontrolsüz sinyal iletimlerine neden olmaktadır (Doğan ve Güç, 2004). BCR-ABL tirozin kinaz, kronik myeloid lösemili hastaların % 95'inde, akut lenfoblastik lösemili hastaların % 15-30'unda görülen karakteristik bir anormalitedir (Arora ve Scholar, 2005). Translokale olmuş Ets lösemi (translocation-Ets-leukemia, TEL)-ABL tirozin kinazlar t(9;12) translokasyonu sonucu oluşur ve akut lenfoblastik lösemili hastalarda görülür. t(5;12) translokasyonu ile oluşan TEL-PDGF tirozin kinazlara kronik myeloid lösemili hastalarda rastlanır (Paul ve Mukhopadhyay, 2004).

Protein tirozin kinaz sentezinin aşırı derecede artması da onkojenik aktivasyonda etkili olmaktadır (Doğan ve Güç, 2004). EGFR'nin aşırı sentezlenmesi sonucu over, baş, boyun, kolorektal, yemek borusu, mide ve endometriyal kanserler görülür. Göğüs, over, prostat, akciğer ve kemik kanserlerinde ErbB2 sentezinin arttığı görülmüştür (Madhusudan ve Ganesan, 2004).

Tirozin fosfataz aktivitesinin zayıflaması ya da tirozin kinaz inhibitör proteinlerin sentezinin artması gibi kısıtlayıcı faktörlerin azalması sonucunda da artan tirozin kinaz aktivitesi görülür. Anormal tirozin kinaz aktivitesi, malign hücrelerin yaşamını, çoğalmasını ve sitotoksik ilaç direncini artırdığı gibi tümörlerde anjiogenezi ve metastatik potansiyeli de artırabilir (Krause ve Van Etten, 2005).

1.1.4. Tümör Oluşumunda Anjiyogenin Rolü

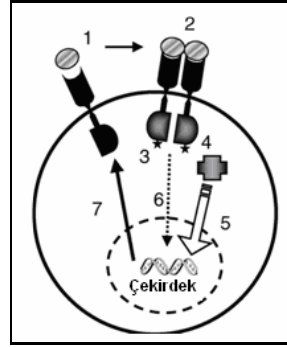
Mevcut kan damarlarından yeni kan damarlarının gelişmesi demek olan anjiyogenez, vücutta doğal olarak ortaya çıkan bir süreç olup, bazı durumlarda patolojik de olabilir. Fizyolojik anjiyogenez; embriyogenez, yara iyileşmesi ve kadın üreme sisteminde rol alır. Artrit, psöriazis gibi inflamatuvar hastalıklarda, çeşitli kanserlerde ve göz hastalıklarında anjiyogenez patolojik olarak ortaya çıkmaktadır. Periferik arter hastalıklarında ve gecikmiş yara iyileşmesinde ise anjiyogenin yetersizliği söz konusu olmaktadır (Konukoğlu ve Turhan, 2005). Tümör anjiyogenin ise kanser oluşumunun içine girerek, oksijen ve besin sağlayan ve atıkları uzaklaştıran yeni kan damarları ağının oluşumu ile gerçekleşir. Tümör anjiyogenin, kanserli hücrelerin kendilerini çevreleyen normal dokuya sinyaller yayan moleküller salgılaması ile başlar. Bu sinyaller, çevre dokularda yeni kan damarları ağının oluşmasını sağlayacak proteinlerin sentezlenmesine neden olmaktadır (Papetti ve Herman, 2002; Folkman ve ark., 1987).

Anjiyogenezis VEGF, FGF, PDGF ve IL-8 (interlökin-8) gibi çeşitli pro-anjiyogenik faktörler ve angiostatin, endostatin, trombospondin, maspin gibi antianjiyogenik faktörler tarafından düzenlenir (Dhanabal ve ark., 2005). Tümörün büyüklüğü 0,5 mm³'ün üstüne çıkınca tümörün beslenmesi anjiyogeneze bağımlı iken, 0,5 mm³'den daha küçük bir tümör oksijen ve gıdayı difüzyon ile

alabilmektedir. Tümörün büyümesi sırasında tümöre besin, oksijen ve büyüme faktörleri sağlamak amacıyla mikro damarların sayısı büyük oranda artış gösterir. Bir ya da birden fazla anjiyogenik büyüme faktörleri belirgin olarak artış göstermedikçe tümör büyümesinin olmayacağı gösterilmiştir. Anjiyogenezin tümörün yayılmasındaki rolünün yanı sıra metastazı kolaylaştırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Bir tümör hücresi metastaz yapabilmek için, damar sistemine girmeli ve dolaşımda canlı kalabilmelidir. Bunun için de anjiyogeneze ihtiyaç duymaktadır (Gridelli ve ark., 2006). Anjiyogenezin tümör oluşumundaki rolünün anlaşılması, kanser tedavisindeki gelişmelerin artması, yeni hedeflerin ve yaklaşımların çoğalması için yeni bir alan yaratmıştır.

1.1.5. Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Geliştirilmesi

Tirozin kinazların kanser oluşumundaki rolünün anlaşılması, antikanser ilaç geliştirme çalışmalarının tirozin kinazlar üzerine yoğunlaşmasını sağlamıştır. Tirozin kinazlar farmakolojik olarak çeşitli mekanizmalarla inhibe edilebilir. Şekil 1.10'da şematik olarak anlatılan bu mekanizmalar ilaç geliştirme çalışmalarına yön verebilir (Bennasroune ve ark., 2004).



Şekil 1.10. Tirozin kinaz inhibisyon mekanizmaları.

1. Reseptör tirozin kinaz aktivasyonunun ilk basamağı olan ligand-reseptör etkileşmesinin bloke edilmesi
2. Reseptör dimerizasyonunun önlenmesi
3. Kinaz bölgesinin otofosforilasyonunun önlenmesi
4. Adaptör proteinlerin hedef proteinlere bağlanmasının önlenmesi
5. Hücre içi sinyal iletim yollarının inhibisyonu
6. Çekirdeğe giriş ve çekirdek translokasyonunun önlenmesi
7. DNA ve RNA sentezinin önlenmesi

Tirozin kinaz inhibisyonunu sağlayan ilaçlar, monoklonal antikolar ve küçük moleküllü inhibitörler olmak üzere iki ana sınıfta incelenebilir (Larkin ve Eisen, 2006).

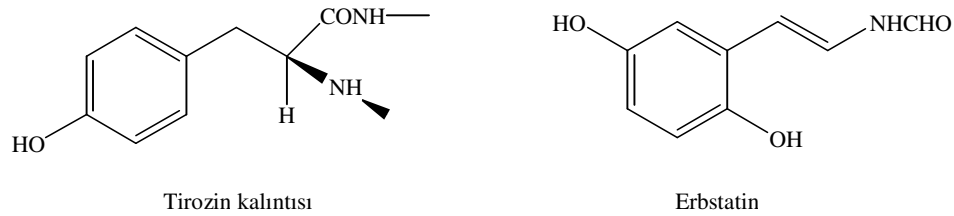
1.1.5.1. Monoklonal Antikolar

Monoklonal antikolar ligand-reseptör etkileşmesini bloke ederek, ligand bağımlı sinyal iletimini durdururlar. Herceptin[®] (Trastuzumab), geliştirilen ilk ticari monoklonal antikordur. 1998 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Madhusudan ve Ganesan, 2004). Herceptin[®] direkt olarak ErbB2 reseptörünün ekstraselüler bölgesine bağlanarak reseptörü bloke eder. Böylece, ErbB2'nin aktive ettiği PI3 Kinaz ve MAP Kinaz bağımlı sinyal iletimini azaltır. ErbB2 proteininin aşırı sentezlendiği metastatik göğüs kanserinin tedavisinde kullanılır (Nahta ve Esteva, 2006). ErbB2'ye karşı geliştirilen diğer bir monoklonal antikör Pertuzumabtır. ErbB2 ve diğer ErbB reseptörlerinin dimerizasyonunu bloke ederek etki gösterirler. Faz I çalışmaları yapılan Pertuzumab, ErbB2'nin mutasyona uğradığı ya da aşırı sentezlendiği kanser türlerinde anti-ErbB2 terapisi için aday monoklonal antikordur. 2004 yılında FDA onayını alan Erbitux[®] (Cetuximab), EGF reseptörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve kolorektal kanserlerde kemoterapötik ajanlarla kombine preparatı, reseptör tirozin kinaz aktivasyonunu bloke eder ve EGFR'nin düzenlenmesine neden olur (Krause ve Van Etten, 2005). Ayrıca, Erbitux[®]'un anjiyogenik faktörleri önemli derecede azalttığı ve apoptozisi etkilediğine dair veriler mevcuttur. EGFR'ye karşı geliştirilen

bir diğ er monoklonal antikor olan Panitimumab (ABX-EGF), EGFR'ye yüksek afinite ile bağlanır. Böylece, EGF'nin reseptörüne bağlanmasını engelleyerek tümör hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe eder. Pankreas, böbrek, göğüs ve prostat tümörlerinin Panitimumab ile tedavisinde hücre büyümesinin önemli derecede inhibe edildiğ i gösterilmiştir (Bennasroune ve ark., 2004). VEGF anjiyogenez için gerekli olan büyüme faktörüdür. Direkt olarak VEGF'ye etki eden monoklonal antikor olan Avastin® (Bevacizumab), VEGF ve onun iki reseptörünün (VEGF-1 ve VEGF-2) aşırı sentezlendiğ i, küçük hücreli olmayan akciğ er kanseri, göğüs, prostat ve kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılabilir (Krause ve Van Etten, 2005).

1.1.5.2. Küçük Molekül Ağırlıklı Tirozin Kinaz İnhibitörleri

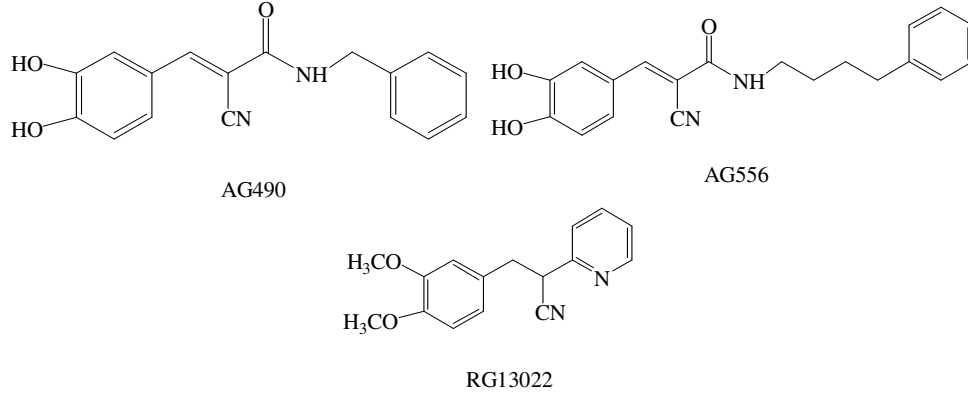
Trifostinler, küçük molekül ağırlıklı tirozin fosforilasyon inhibitörlerinin genel adıdır. Trifostinlerin bazıları substrat kompetitif, bazıları ise ATP kompetitif özelliktedir. Başlangıçta, tirozin kinazlar için en iyi inhibitörlerin tirozini taklit eden yapıların olabileceğ i düşünölmüştür. Bu nedenle, trifostinler tasarlanırken Src, EGFR ve protein kinaz C (protein kinase C, PKC)'yi bloke eden küçük molekül ağırlıklı doğal madde olan Erbstatin ve Tirozinin yapısı (Formöl 1.3) model alınmıştır (Levitzki, 2002).



Formöl 1.3. Tirozin kalıntısı ve Erbstatin.

Erbstatin ve Tirozine benzeyen düşük molekül ağırlıklı trifostinlerin EGFR tirozin kinazları güçlü, buna karşılık insülin reseptör kinazı ya da protein kinaz A gibi kinazları zayıf inhibe ettikleri kanıtlanmıştır. Benzen malonitril yapısındaki

trifostinlerden bazıları Formül 1.4’de gösterilmiştir. AG490 Jak-2 inhibitörü, RG13022 EGFR inhibitörü ve AG556 Src inhibitörüdür (Levitzki, 1999).

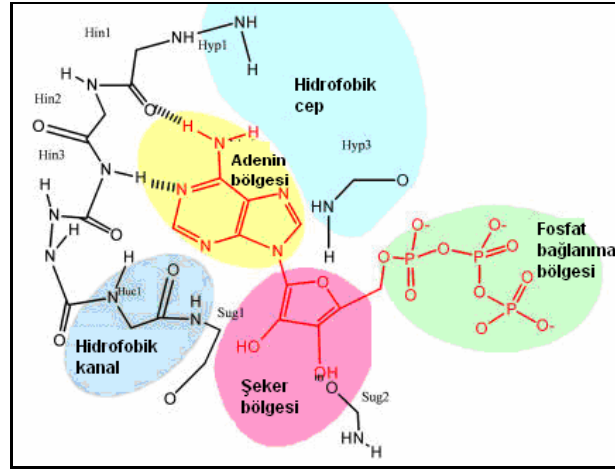


Formül 1.4. Benzen malonitril yapısındaki trifostinler.

Bir aromatik halka taşıyan trifostinler substrat taklitçisidirler. Karakteristik benzen malonitrilin azotunun ikinci bir halka içine alınmasıyla elde edilen trifostinlerin ATP taklitçi özelliğe sahip olduğu gözlemlenmiştir. ATP taklitçisi bileşikler en az iki halka sisteminden oluşmaktadır (Levitzki, 2003). İki halka sistemi taşıyan moleküllerin yapılarındaki küçük kimyasal farklılıklar bileşiklerin seçiciliğini değiştirmektedir. Örneğin, kinazolin halkası taşıyan moleküller EGFR tirozin kinazlara, kinoksalin halkası taşıyanlar ise PDGFR tirozin kinazlara özgül yapılarıdır (Levitzki, 2002).

ATP bağlanma bölgesi tirozin kinazlar arasında çok benzerlik göstermesine rağmen, kinaz bölgesinin yapısındaki küçük farklılıklar, seçici inhibitörlerin geliştirilmesine izin vermektedir. Klinik gelişmedeki küçük moleküller, ATP’nin adenin kısmının bağlanmasını taklit ederek, yapılarının bir bölümü ile hedef kinazlarının ATP bağlanma bölgesi civarına bağlanırlar. Bu ATP taklitçileri aynı zamanda katalitik bölgedeki substrat bağlanma alanının da kompetitif inhibitörüdür. Katalitik bölgeye bağlanmak için endojen ATP ile yarışırırlar. ATP bağlanma bölgesinin çeşitli bölümlerinin moleküler etkileşmesinin anlaşılması da ilaç geliştirme çalışmalarını hızlandırmıştır (Madhusudan ve Ganesan, 2004). ATP, tirozin kinaz bölgesinin iki lobu arasındaki derin yarığa bağlanır. ATP bağlanma bölgesi, adenin bölgesi, şeker bölgesi, hidrofobik kanal ve fosfat bağlanma

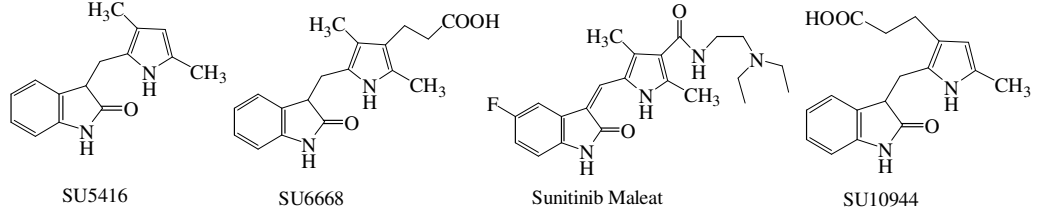
bölgesinden oluşur (Şekil 1.11). Adenin bölgesi, adenin halkasının N-1 ve N-6 amino grupları ile hidrojen bağı yapmaktadır. Birçok etkili inhibitör bu hidrojen bağlarını kullanmaktadır. Şeker bölgesi EGFR dışında hidrofilik bölgedir. Hidrofobik kanal ise ATP tarafından kullanılmamasına rağmen, inhibitör seçiciliği için kullanılabilir. Fosfat bağlanma bölgesi de inhibitör seçiciliğini geliştirmede yararlı olabilir (Paul ve Mukhopadhyay, 2004).



Şekil 1.11. ATP bağlanma bölgesinin yapısı.

1.1.5.2.1. İndol halkası Taşıyan Tirozin Kinaz İnhibitörleri

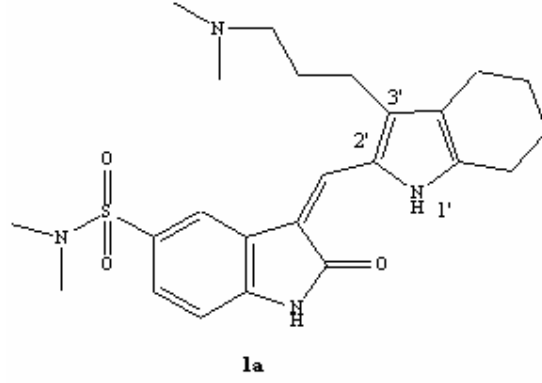
Sutant[®] (Sunitinib Maleat), ilaç olarak piyasaya çıkmış indol yapısındaki ilk tirozin kinaz inhibitörüdür (Formül 1.5). Metastatik renal kanser ve gastrointestinal tümörlerin tedavisinde kullanılmak üzere Ocak 2006'da FDA onayını almıştır (Roskoski, 2007). Sunitinib Maleat, oral olarak kullanılabilen, VEGFR-2 (IC₅₀=10 nM), PDGFRβ (IC₅₀=10 nM), Flt-3 ve c-KIT reseptör tirozin kinazları nanomolar konsantrasyonlarda inhibe eden geniş spektrumlu bir inhibitördür (Larkin ve Eisen, 2006). Sunitinib Maleat'ın göğüs, kolorektal, gastrik, prostat kanserlerinde ve küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde klinik çalışmaları halen devam etmektedir (Roskoski, 2007).



Formül 1.5. İndol-2-on yapısındaki tirozin kinaz inhibitörleri.

İndol-2-on yapısındaki diğer VEGFR tirozin kinaz inhibitörleri SU5416 (Semaksinib®) ve SU6668'dir (Formül 1.5). VEGFR-2, c-KIT ve FLT-3 tirozin kinazların seçici olmayan inhibitörü ($IC_{50}=1.04 \mu M$) olan SU5416, prelinik çalışmalarda antianjiyogenik ve antitümör aktivite gösteren ve klinik olarak test edilen ilk VEGF reseptör tirozin kinaz inhibitörüdür (Krystal ve ark., 2001). Göğüs, kolon, glioblastoma, akciğer, melanoma ve prostat tümörlerinin büyümesini durdurur (Roskoski, 2007). Daha etkili ve seçici VEGFR tirozin kinaz inhibitörü geliştirmek için yapılan yapı-etki çalışmaları sonucunda indol-2-on yapısındaki diğer bir bileşik olan SU6668'i geliştirilmiştir. SU5416 bileşiğinin 4'. konumundan propiyonik asitin yapıya katılmasıyla elde edilen SU6668, indol-2-on yapısındaki diğer bileşiklere göre daha aktif olmasına rağmen, reseptör tirozin kinazlara karşı seçicilik açısından daha zayıftır. Oral olarak aktif olan bu bileşik, FGF, VEGF ve PDGF reseptörlerine karşı inhibitör aktivite göstermektedir (Dhanabal ve ark., 2005). Prelinik çalışmalarda antianjiyogenik ve sitotoksik antitümör aktivite gösteren SU6668'in, solid tümörlerin tedavisi için faz II klinik çalışmaları yapılmaktadır (Madhusudan ve Ganesan, 2004). Diğer bir indol-2-on türevi olan SU10944 (Formül 1.5), VEGFR-2'nin ATP yarışmalı inhibitörüdür ($IC_{50}=0,04 \mu M$), (Roskoski, 2007).

İndol-2-on yapısı model alınarak tirozin kinaz inhibitörü olabilecek birçok bileşik daha sentezlenmiştir. Guan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, etkili Src tirozin kinaz inhibitörü olan tetrahydroindol içeren indol-2-on türevleri elde edilmiştir. Bu türevler içinde önder bileşik olan, 3-[3-(3-dimetilamino-propil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-2-il-metilen]-2-okso-2,3-dihidro-1H-indol-5-sülfonik asit metilamid (1a)'in (Formül 1.6) IC_{50} 'si $0,1 \mu M$ olarak bulunmuştur (Guan ve ark., 2004).



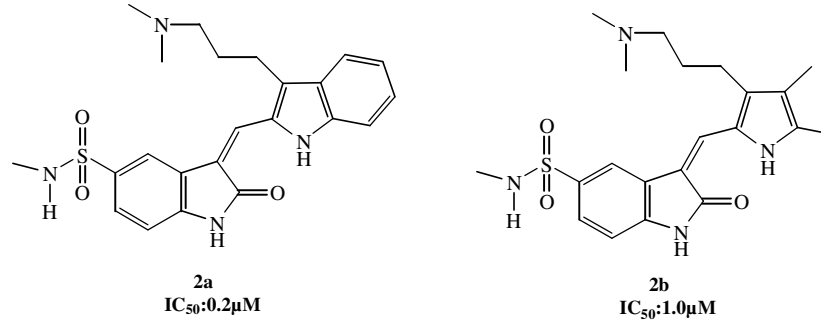
Formül 1.6. Önder bileşik 1a.

1a önder bileşiğinin indol-2-on halkasının 5. konumu, tetrahydroindol halkası ve 3'. konumundan bağlı olan amino yan zincirinde bazı değişiklikler yapılarak bir seri tetrahydroindol içeren indol-2-on türevleri sentezlenmiştir. Farklı oksindollerin tetrahydroindollerle reaksiyonu ile 1 numaralı seri elde edilmiştir. 5-N-metilsülfonamid oksindolün, sübtitüe pirol ya da indol aldehit ile reaksiyonu sonucu 2 numaralı seri, iki oksindolün tetrahydroindol aldehitlerle kondensasyonu ile 3 ve 4 numaralı seriler elde edilmiştir.

Tablo 1.4. 1 numaralı serideki bileşikler ve IC₅₀ değerleri.

Bileşik No	R	Src için IC ₅₀ değeri (μM)
1a	SO ₂ NHCH ₃	0,10
1i	SO ₂ C ₂ H ₅	0,06
1l	H	3,3
1o	Ph	2,3
1p	F	0,5
1q	OCH ₃	10

Tablo 1.4’de gösterilen bileşiklerin IC_{50} değerlerinden anlaşılacağı gibi, yapıya sülfonamid yerine sülfonil grubunun katılmasıyla elde edilen türevin (1i), önder bileşiğe göre Src inhibitör aktivitesinde az da olsa artış gözlenmiştir. Sülfonil grubunun kaldırılması (1l) ya da fenil (1o), flor (1p) ya da metoksi (1q) ile yer değiştirilmesiyle elde edilen türevlerde aktivitenin azaldığının gözlemlenmesi, sülfonil grubunun Src inhibitör aktivitesi için gerekli olduğunu göstermektedir. Tetrahidroindol kısmının indol halkası (2a) ya da pirol halkası ile (2b) yer değiştirmesiyle elde edilen türevlerde (Formül 1.7) inhibitör aktivitenin azalması, Src inhibisyonu için tetrahidroindol halkasının gerekli olduğunu kanıtlamaktadır.



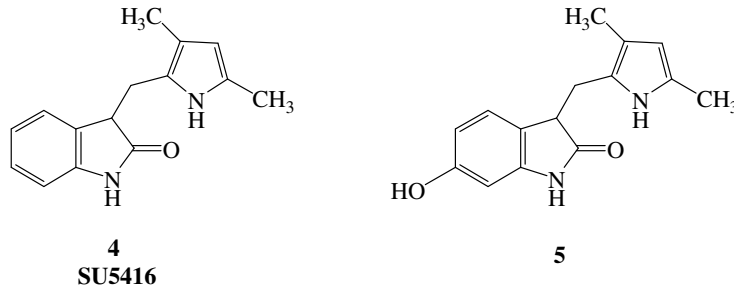
Formül 1.7. 2a ve 2b numaralı bileşikler ve IC_{50} değerleri.

Tablo 1.5’de gösterilen 3 ve 4 numaralı serideki bileşiklerde, 3’ konumundan bağlı olan yan zincirin kaldırıldığı 3a ve 4a numaralı bileşiklerde, aktivitenin 1a ve 1i numaralı bileşiklere oranla çok zayıfladığı gözlemlenmiştir. Aynı yan zincirin kısılması (3c), aktiviteyi önder bileşiğe göre 10 kat artırmaktadır. Ayrıca, amino zincirinin, amid zinciri ile yer değiştirmesiyle daha etkili 3d ve 4d bileşikleri elde edilirken daha zayıf etkili 3e ve 4e bileşikleri de elde edilmiştir.

Tablo 1.5. 3 ve 4 numaralı serideki bileşikler ve IC₅₀ değerleri.

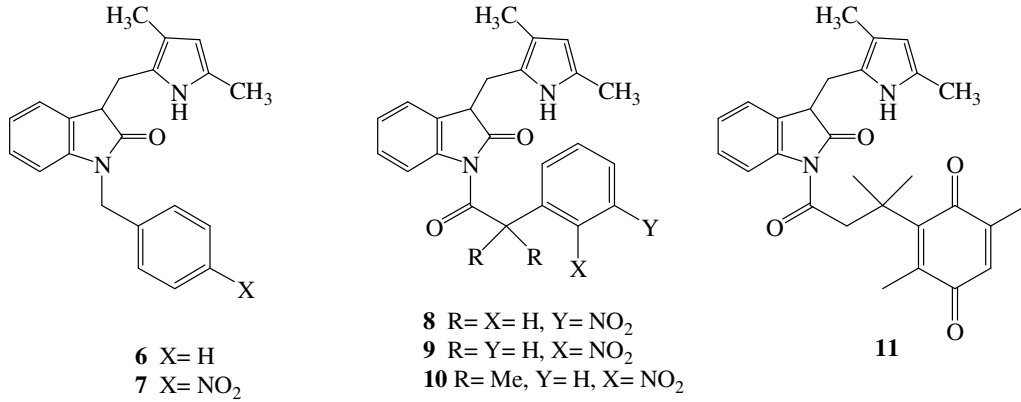
Bileşik No	R	Src için IC ₅₀ değeri (µM)
3a	H	2,1
4a	H	0,7
3c	CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	0,01
3d	(CH ₂) ₂ CONH ₂	0,03
4d	(CH ₂) ₂ CONH ₂	0.04
3e	(CH ₂) ₂ CON(CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₃	0,3
4e	(CH ₂) ₂ CON(CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₃	0,5

Maskell ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, antianjiyogenik olan bileşik olan SU5416 (4) ve onun 6-hidroksi türevi (5) üzerinden çeşitli modifikasyonlar yapılarak yeni türevler tasarlanmıştır (Formül 1.8), (Maskell ve ark., 2007).

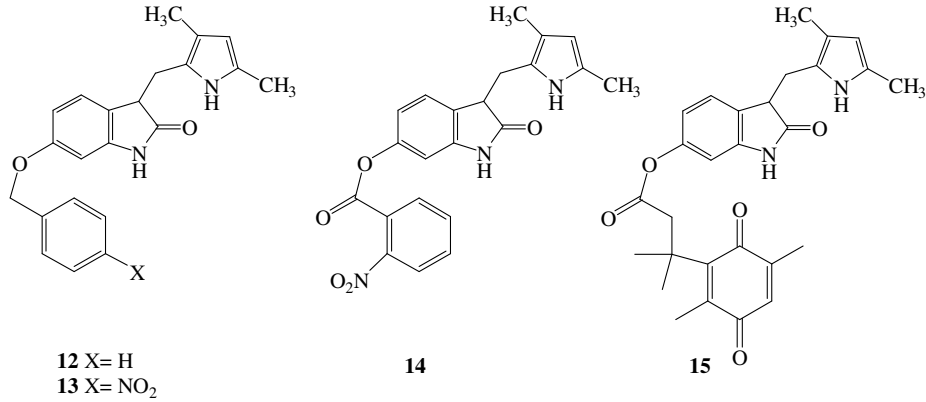


Formül 1.8. SU5416 ve 6-hidroksi türevi.

SU5416'nın indol azotundan süstitüsyonlarla 6-11 numaralı bileşikler (Formül 1.9), 6-hidroksi türevinin 6. konumundan süstitüsyonlarla 12-15 numaralı bileşikler (Formül 1.10) önilaç olarak sentezlenmiştir.

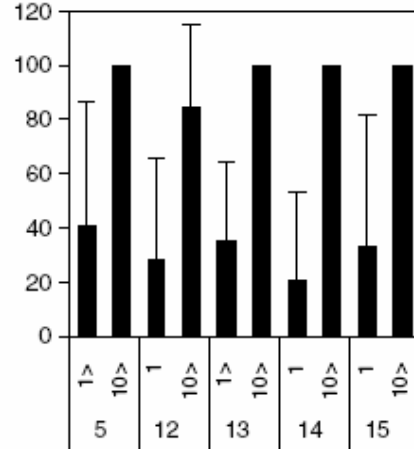
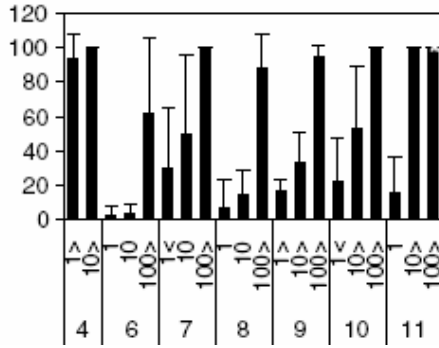


Formül 1.9. SU5416'nın indol azotunun süstitüsyonlarıyla elde edilen türevleri.



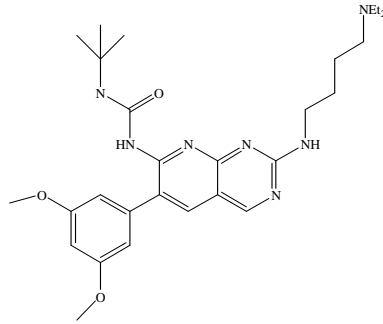
Formül 1.10. 6-Hidroksi SU5416'nın 6. konumdan süstitüsyonlarıyla elde edilen türevleri.

Sentezlenen bu bileşiklerin VEGF'nin neden olduğu anjiyogenezisi inhibe ettiği gösterilmiştir. Şekil 1.12'de gösterilen sonuçlara göre, 6 numaralı bileşik SU5416'ya göre oldukça zayıf etki gösterirken, 4-nitrobenzil analogu (7) potansiyel önilaç adaydır. En etkili türev ise 11 numaralı bileşiktir. 5 numaralı bileşik ve türevleri (12-15) ise benzer doz-cevap ilişkisi göstermiştir.



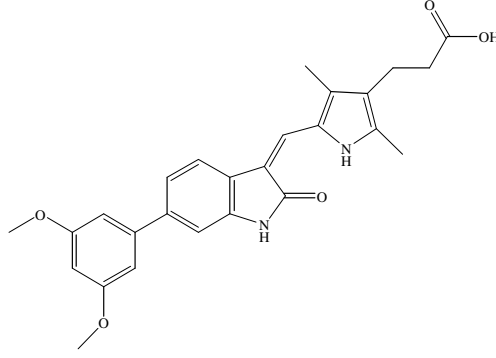
Şekil 1.12. Sentezlenen bileşiklerin (6-11 ve 12-15) VEGF'nin neden olduğu anjiyogenezin inhibisyonu.

Potansiyel ilaç adayı olan pirido[2,3-*d*]pirimidin yapısındaki PD173034, FGFR-1'e karşı seçici etkili ve nanomolar konsantrasyonda inhibisyon yapan bir bileşiktir (Formül 1.11). Yapı-etki çalışmaları sonucunda FGFR-1'e karşı olan yüksek afinite ve selektiviteyi yapıya 6. konumdan bağlanan 3,5-dimetoksifenil sübstitüentinin sağladığı bulunmuştur.



Formül 1.11. FGFR-1 inhibitörü PD173034.

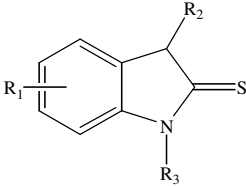
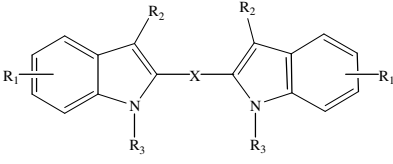
Kammasud ve arkadaşları bu veriden yola çıkarak, indol-2-on yapısında ve 6. konumdan 3,5-dimetoksi fenil grubunun takıldığı NP603 bileşiğini sentezlemişlerdir (Formül 1.12). NP603 FGFR-1'i IC₅₀=0,4 µM konsantrasyonda inhibe etmektedir (Kammasud ve ark., 2007).



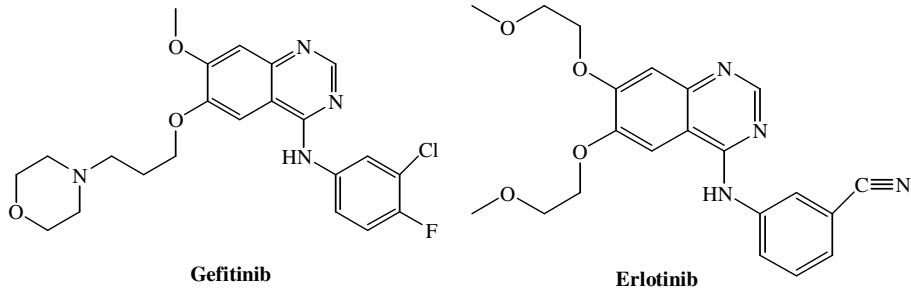
Formül 1.12. FGFR-1 inhibitörü NP603.

Tirozin kinaz inhibitörü geliştirme çalışmaları sırasında indol-2-on yapısının yanısıra, indol-2-tion yapısı da çalışılmıştır. Thompson ve arkadaşları yayınladıkları bir çalışmada, 2,3-dihidro-2-tiokso-1*H*-indol-3-alkanoik asit türevleri ve bunların oksidasyon ürünleri olan 2,2'-ditiobis(1*H*-indol-3-alkanoik asit) türevlerini sentezlemişler ve EGFR tirozin kinaz inhibitör etkilerini araştırmışlardır (Thompson ve ark., 1993). Her iki gruptaki türevler 3-asetik, 3-propanoik ve 3-butanoik asit olmak üzere üç seri halinde tasarlanmışlardır. Her serinin asit ve metil ester yapısındaki türevleri hazırlandılar. Ayrıca, bu türevlerin N konumundan metil sübtitüsyonları yapılarak aktivite üzerindeki etkisi araştırılmışlardır. Sentezlenen bileşikler ve IC₅₀ değerleri Tablo 1.6'da yer almaktadır. Disülfid yapısındaki bileşikler genel olarak tion yapısındaki bileşiklere göre daha aktif bulunmuştur. Ancak, tion yapısındaki 9 ve 13 numaralı bileşikler ile disülfid yapısındaki 27 ve 34 numaralı bileşiklerde aktivite sonuçları tam tersi bulunmuştur. 9 numaralı bileşik serinin en aktif bileşiği olarak rapor edilmiştir. Türevlerin genelinde, sübtitüe olmayan indol analogları N-metil sübtitüe türevlere göre daha fazla aktivite göstermiştir. Ancak, 27 ve 28 numaralı bileşikler ile 34 ve 35 numaralı bileşiklerde N-metil sübtitüe türevlerin az da olsa daha etkili olduğu anlaşılmıştır. Genel olarak asitler daha etkili iken, 21 ve 23 numaralı bileşiklerin IC₅₀ değerlerine bakıldığında ester yapısının daha aktif olduğu bulunmuştur.

Tablo 1.6. 2,3-Dihidro-2-tiokso-1*H*-indol-3-alkanoik asit ve 2,2'-ditiobis(1*H*-indol-3-alkanoik asit) türevleri ve IC₅₀ değerleri.

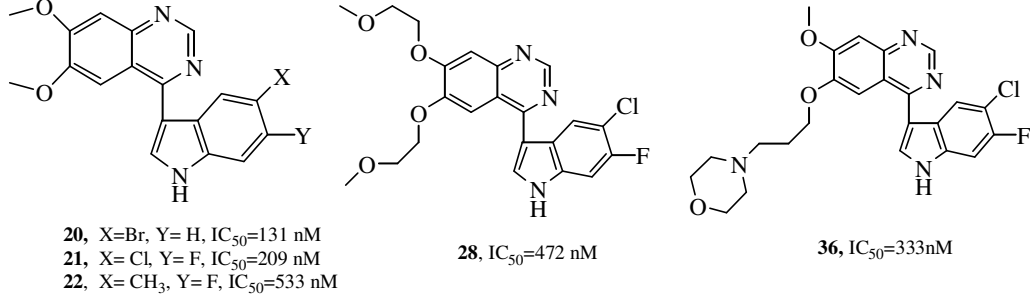
										
Bileşik No	R ₁	R ₂	R ₃	IC ₅₀ (μM)	Bileşik No	R ₁	R ₂	R ₃	X	IC ₅₀ (μM)
5	H	CH ₂ COOH	H	14,9	20	H	CH ₂ COOH	H	S ₂	10,02
6	H	CH ₂ COOH	Me	>100	21	H	CH ₂ COOH	Me	S ₂	53
7	H	CH ₂ COOMe	H	ca.100	22	H	CH ₂ COOMe	H	S ₂	18
8	H	CH ₂ COOMe	Me	>100	23	H	CH ₂ COOMe	Me	S ₂	33
9	H	(CH ₂) ₂ COOH	H	1.62±0.27	27	H	(CH ₂) ₂ COOH	H	S ₂	4,2
10	H	(CH ₂) ₂ COOH	Me	6.7	28	H	(CH ₂) ₂ COOH	Me	S ₂	3,1
11	H	(CH ₂) ₂ COOMe	H	>100	29	H	(CH ₂) ₂ COOMe	H	S ₂	21
12	H	(CH ₂) ₂ COOMe	Me	>100	30	H	(CH ₂) ₂ COOMe	Me	S ₂	>100
13	H	(CH ₂) ₃ COOH	H	6.7	34	H	(CH ₂) ₃ COOH	H	S ₂	18
14	H	(CH ₂) ₃ COOH	Me	>100	35	H	(CH ₂) ₃ COOH	Me	S ₂	8,3
15	H	(CH ₂) ₃ COOMe	H	>100	36	H	(CH ₂) ₃ COOMe	H	S ₂	>100
16	H	(CH ₂) ₃ COOMe	Me	>100	37	H	(CH ₂) ₃ COOMe	Me	S ₂	>100

Lüth ve arkadaşları da indol halkası taşıyan tirozin kinaz inhibitörleri üzerine çalışma yapmışlardır (Lüth ve Lowe, 2007). EGFR tirozin kinaz inhibitörü olan 4-(indol-3-il)kinazolin yapısındaki bazı bileşikleri sentezlemişler ve aktivitelerini incelemişlerdir. Bu bileşikleri tasarlarken, FGFR tirozin kinazların seçici ve etkili inhibitörleri olan 4-anilinokinazolin yapısındaki Gefitinib (IC₅₀=20 nM) ve Erlotinib (IC₅₀=1 nM) (Formül 1.13) bileşiklerinden esinlenmişlerdir.



Formül 1.13. EGFR tirozin kinaz inhibitörü olan Gefitinib ve Erlotinib.

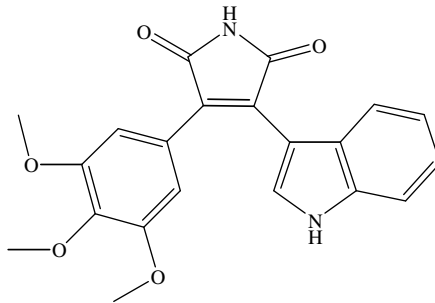
EGFR tirozin kinaz inhibitörlerinin çoğu aynı 4-anilinokinazolin iskeletine sahiptir. Sadece süstitüentler ve yan zincirler değişkindir. Bu verilere göre tasarlanıp sentezlenen bileşikler Formül 1.14'de gösterilmiştir.



Formül 1.14. 4-(İndol-3-il)kinazolin yapısındaki EGFR tirozin kinaz inhibitörleri.

21 ve 28 numaralı bileşiklerin EGFR tirozin kinaz inhibitör aktivitesinin yanı sıra HER-2 tirozin kinaz inhibisyon aktivitesi de test edilmiştir. 21 numaralı bileşik 100 nM konsantrasyonda HER-2 tirozin kinazı % 19, 36 numaralı bileşik ise aynı konsantrasyonda % 3 inhibe etmektedir. Bu verilerden, 21 ve 36 numaralı bileşiklerin hem EGFR hem de HER-2 reseptör tirozin kinaz inhibitörü olarak tartışılabilceği sonucuna varılmıştır.

Peifer ve arkadaşları 3-(indol-3-il)-4-(3,4,5-trimetoksifenil)-1*H*-pirol-2,5-dion yapısındaki molekölü (Formül 1.15) geliştirmiş ve tirozin kinaz inhibitör aktivitesini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda bu bileşiğin, VEGFR-2 (IC₅₀=2,5x10⁻⁹ M) ve VEGFR-3 (IC₅₀=5,0x10⁻⁹ M), PDGFRβ (IC₅₀=6.8x10⁻⁷ M) reseptör tirozin kinazları ve FAK (IC₅₀=9,7x10⁻⁷ M) nonreseptör tirozin kinazı nanomolar konsantrasyonda inhibe ettiğini sonucuna varmışlardır (Peifer ve ark., 2006).



Formül 1.15. VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFRβ ve FAK inhibitörü 3-(indol-3-il)-4-(3,4,5-trimetoksifenil)-1*H*-pirol-2,5-dion.

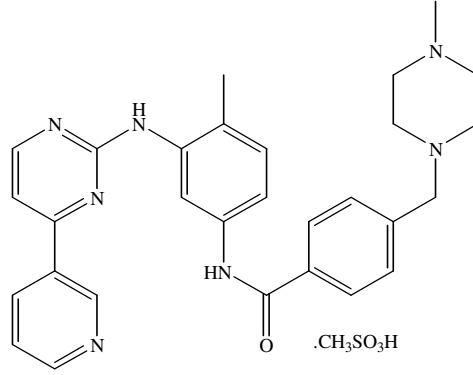
Mahboobi ve arkadaşları bis(1*H*-indol-2-il)metanon yapısında bir seri bileşik sentezleyip FLT-3 ve PDGFR tirozin kinaz inhibitör etkilerini araştırmışlardır. Tasarlanan bileşikler ve IC₅₀ değerleri Tablo 1.7'de gösterilmiştir. Bis(1*H*-indol-2-il)metanon yapısına R₁ konumundan hidroksil grubunun katılması bileşiklerin FLT-3 kinaz inhibitör aktivitesini artırmaktadır. 3 numaralı bileşiğin R₁ konumundan hidroksil süstitüsyonuyla elde edilen 4a numaralı bileşik, FLT-3 kinaza karşı daha aktif bulunmuştur. R₁ ve R₂ konumunda hidroksil grubu taşıyan 102 numaralı bileşikte en aktif FLT-3 tirozin kinaz inhibitörüdür. R₁ konumundan yapılan metoksi ve hidroksil süstitüsyonuna aktivite üzerindeki etkilerine bakıldığında, metoksi süstitüsyonunun genel olarak her iki tirozin kinaz için de aktiviteyi azalttığı gözlemlenmiştir. R₂ konumunda yapıya katılan halojenler FLT-3 tirozin kinaz aktivitesini düşürmektedir. R₁ konumunda metoksi taşıyan ve 6'. konumdan süstitüe olan türevlerin (76, 79, 82) PDGFR'ya karşı seçici olduğu bulunmuştur (Mahboobi ve ark., 2006).

Tablo 1.7. Bis(1*H*-indol-2-il)metanon yapısındaki bileşikler ve IC₅₀ değerleri.

Bileşik No	R ₁	R ₂	FLT-3 için IC ₅₀ (µM)	PDGFR için IC ₅₀ (µM)
3	H	H	4,6	1
4a	OH	H	0,57	0,2
4b	OCH ₃	H	3,2	0,3
74	OCH ₃	4'-CH ₃	2,6	4,03
75	OCH ₃	5'-CH ₃	10-30	>30
76	OCH ₃	6'-CH ₃	10-30	0,51
77	OCH ₃	4'-F	10-30	8,1
78	OCH ₃	5'-F	0,88	0,4
79	OCH ₃	6'-F	7,6	0,84
82	OCH ₃	6'-Cl	9,4	0,20
98	OH	4'-CH ₃	0,06	0,96
99	OH	5'-CH ₃	0,74	3,5
100	OH	6'-CH ₃	1,2	0,58
102	OH	5'-OH	0,04	0,3
106	OH	4'-F	0,34	0,62
107	OH	5'-F	0,17	0,73
108	OH	6'-F	1	0,59

1.1.5.2.2. İlaç Haline Gelen Küçük Molekül Ağırlıklı Tirozin Kinaz İnhibitörleri

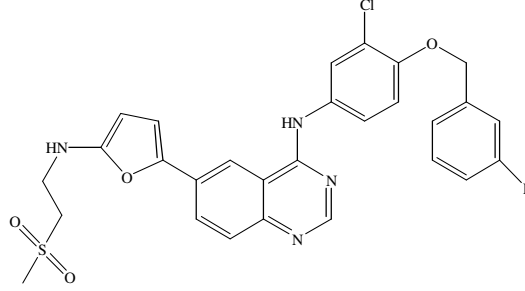
Geliştirilmekte olan tirozin kinaz inhibitörlerinin yanı sıra klinikte ilaç olarak kullanılan inhibitörler de mevcuttur. Bunlar arasında Gleevec® (İmatinib Mesilat, STI571), (Formül 1.16) piyasaya çıkarılan küçük molekül ağırlıklı ilk tirozin kinaz inhibitörüdür. Mayıs 2001'de FDA tarafından onaylanmıştır. BCR-ABL, c-KIT non-reseptör tirozin kinazları ve PDGF reseptör tirozin kinazları 100 nM konsantrasyonda inhibe etmektedir. Kronik miyeloid lösemi, akut lenfoblastik lösemi ve gastrointestinal tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır (Arora ve Scholar, 2005).



Formül 1.16. İmatinib Mesilat'ın kimyasal yapısı.

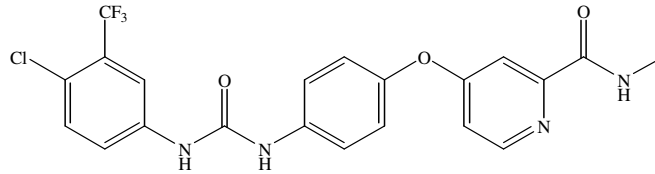
3 Mayıs 2003'de FDA tarafından onaylanan Iressa® (Gefitinib, ZD1839), (Formül 1.13) kinazolin yapısında ve seçici EGFR-1 tirozin kinaz inhibitörüdür (IC₅₀=33 nM). Tümör anjiyogenezisi, apoptozisi ve metastazını inhibe eden Iressa, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. 2004 yılında FDA onayını alan kinazolin yapısındaki Tarveca® (Erlotinib, QSI-774), (Formül 1.13) etkin ve seçici EGFR-1 tirozin kinaz inhibitörüdür (IC₅₀=2 nM). Kolon kanserli insan hücrelerinde apoptozisi başlatarak kanserli hücre gelişimini inhibe ettiği yapılan in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Klinik olarak küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve pankreas kanseri tedavisinde kullanılmaktadır (Madhusudan ve Ganesan, 2004).

Kinazolin yapısındaki diğer bir ilaç olan Tyverb[®] (Lapatinib, GW-572016), (Formül 1.17) reversibl ve seçici EGFR-1 (IC₅₀=10 nM) ve EGFR-2 (IC₅₀=98 nM) reseptör tirozin kinaz inhibitörüdür. Metastatik göğüs kanseri ve akciğer kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır (Arora ve Scholar, 2005).



Formül 1.17. Lapatinib'in kimyasal yapısı.

2005 yılında onaylanan Nexavar[®] (Sorafenib, BAY 43-9006), (Formül 1.18). aslında Raf kinaz inhibitörü (IC₅₀=38 nM) olarak geliştirilmiş olmasına rağmen, tümör anjiyogenezinde ve gelişmesine rol alan VEGFR-2 (IC₅₀=90 nM) ve PDGFR- β (IC₅₀=57 \pm 20 nM) tirozin kinazları da nanomolar konsantrasyonda inhibe etmektedir. Ayrıca, çeşitli kanser hücrelerinde MEK ve ERK fosforilasyonunu inhibe eder. Oral olarak aktif olan Nexavar[®] ilerlemiş renal kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır (Arora ve Scholar, 2005; Adnane ve ark., 2006).

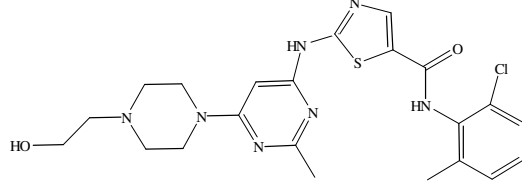


Formül 1.18. Sorafenib'in kimyasal yapısı

İndol-2-on yapısındaki Sutent[®] (Sunitinib Maleat, SU11248), (Formül 1.5) metastatik renal kanser ve gastrointestinal stromal tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ocak 2006'da FDA onayını alan Sunitinib Maleat, oral olarak kullanılabilen, VEGFR-2 (IC₅₀=10 nM), PDGFR β (IC₅₀=10 nM), Flt-3 ve c-KIT

reseptör tirozin kinazları nanomolar konsantrasyonlarda inhibe eden geniş spektrumlu bir inhibitördür (Polyzos, 2008).

BCR-ABL ve Src tirozin kinaz inhibitörü olan Sprycel® (Dasatinib, BMS-354825), (Formül 1.19), kronik miyeloid lösemi ve akut lenfoblastik lösemi tedavisinde Gleevec'e cevap vermeyen veya direnç geliştiren hastaların tedavisinde kullanılmaktadır (Steinberg, 2007).



Formül 1.19. Dasatinib'in kimyasal yapısı.

1.1.6. Tezde Kullanılan Sentez Yöntemleri

1.1.6.1. 5-Fenilindol ve 5-(p-florofenil)indol Sentezi İçin Kullanılan Yöntemler

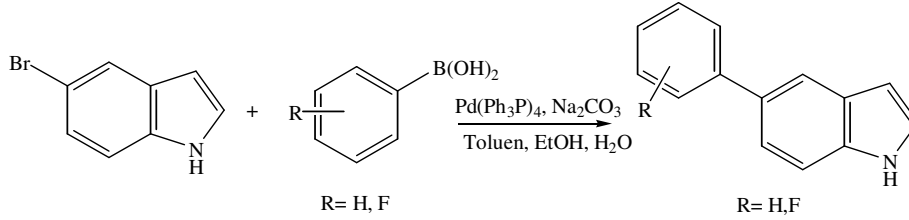
Suzuki ve Miyaura tarafından keşfedilen Suzuki Reaksiyonu, biaril bileşiklerin sentezi için kullanılan arilhalojenürler ve arilboronik asitler arasında, palladyum katalizörlüğünde gerçekleşen çapraz bağlanma reaksiyonudur (Miyaura ve Suzuki, 1995). 5-fenil ve 5-(p-florofenil) indollerin, çapraz bağlanma reaksiyonu ile sentezini dört değişik şekilde değerlendirmek mümkündür.

1. Arilboronik asitler ile arilhalojenürler arasında gerçekleşen Suzuki reaksiyonu
2. Arilpinakolboronat esterleri ile arilhalojenürler arasında gerçekleşen Suzuki reaksiyonu
3. Ariltriethylamonyum bis(kateşol)silikatlar ile ariltriflatlar arasında gerçekleşen çapraz bağlanma reaksiyonu
4. Diğer yöntemler

1) Arilboronik asitler ile arilhalojenürler arasında gerçekleşen Suzuki reaksiyonu

a) İndol bromürlerle fenilboronik asitlerin reaksiyonu

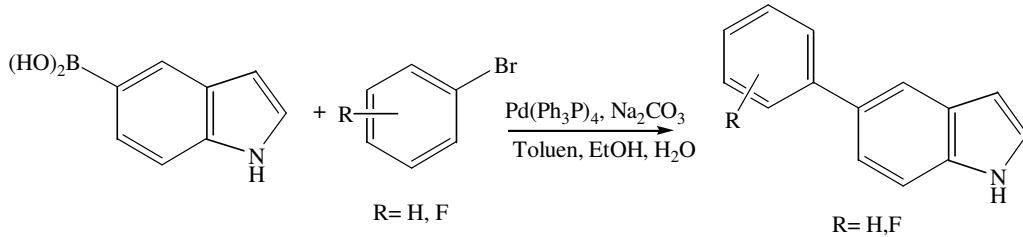
5-Bromoindol susuz toluen içerisinde çözülerek tetrakis trifenilfosfinpalladyum ($\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$) ile muamele edildikten sonra, Na_2CO_3 çözeltisinin ilavesiyle sağlanan bazik ortamda etanol içerisindeki fenilboronik asit ya da p-florofenilboronik asit ile reaksiyonuyla 5-fenilindol ve 5-(p-florofenil) indol sentezleri gerçekleştirilmiştir (Prieto ve ark., 2004). Bu reaksiyonlar genel olarak Şema 1.1'de gösterilmiştir.



Şema 1.1. İndol bromürlerle fenilboronik asitlerin reaksiyonu sonucu 5-fenilindol ve 5-(p-florofenil) indol sentezi.

b) İndol boronik asitlerle fenilbromürlerin reaksiyonu

İndol-5-il boronik asit susuz toluen içerisinde çözülerek $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ile muamele edildikten sonra, Na_2CO_3 çözeltisinin ilavesiyle sağlanan bazik ortamda etanolde çözülen fenilbromür ya da p-floro fenilbromür ile reaksiyonuyla 5-fenilindol ve 5-(p-florofenil) indol sentezleri gerçekleştirilmiştir (Prieto ve ark., 2004). Bu reaksiyonlar genel olarak Şema 1.2'de gösterilmiştir.

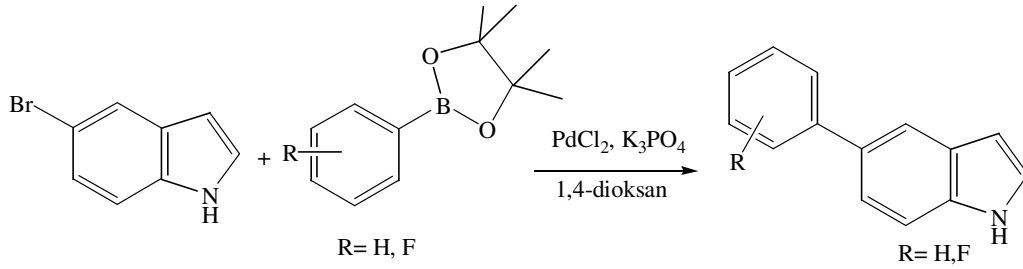


Şema 1.2. İndol boronik asitlerle fenilbromürlerin reaksiyonu sonucu 5-fenilindol ve 5-(p-florofenil) indol sentezi.

2) Arilpinakolboronat esterleri ile arilhalojenürler arasında gerçekleşen Suzuki reaksiyonu

a) İndol bromürlerle fenilpinakolboronat esterlerinin reaksiyonu

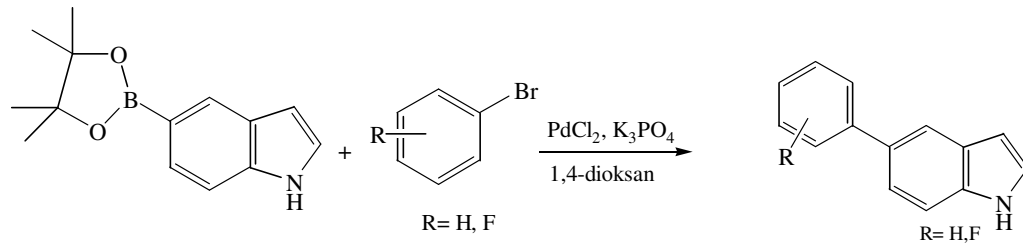
5-Bromoindol 1,4-dioksan içerisinde PdCl_2 ile muamele edildikten sonra, K_3PO_4 çözeltisinin ilavesiyle sağlanan bazik ortamda fenilpinakolboronat ester ya da p-fenilpinakolboronat ester ile reaksiyonuyla 5-fenilindol ve 5-(p-florofenil) indol sentezleri Şema 1.3’de gösterildiği gibi yürütülmüştür (Prieto ve ark., 2004).



Şema 1.3. İndol bromürlerle fenilpinakolboronat esterlerinin reaksiyonu sonucu 5-fenilindol ve 5-(p-florofenil) indol sentezi.

b) İndolilpinakolboronatlarla fenilbromürlerin reaksiyonu

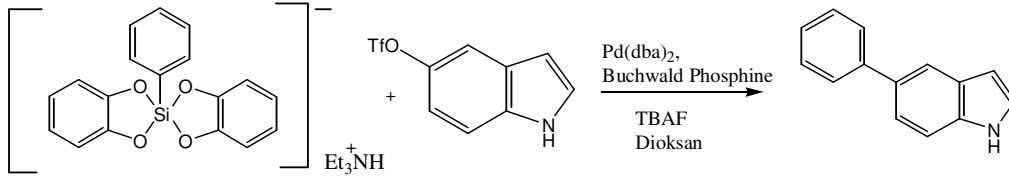
5-İndolilpinakolboronat 1,4-dioksan içerisinde PdCl_2 ile muamele edildikten sonra, K_3PO_4 çözeltisinin ilavesiyle sağlanan bazik ortamda fenilbromür ya da p-florofenilbromür ile reaksiyonuyla 5-fenilindol ve 5-(p-florofenil) indol sentezleri Şema 1.4’de gösterildiği gibi yürütülmüştür (Prieto ve ark., 2004).



Şema 1.4. İndolilpinakolboronatlarla fenilbromürlerin reaksiyonu sonucu 5-fenilindol ve 5-(p-florofenil) indol sentezi.

3) Ariltriethylamonyum bis(kateşol)silikatların ariltriflatlarla reaksiyonu

5-İndol triflorometansülfonat dioksan içerisinde Palladyum dibenzilidin aseton ($\text{Pd}(\text{dba})_2$) ve disikloheksilfosfinobifenil (Buchwald phosphine) katalizörlüğünde ve tetrabutilamonyum florür (TBAF) varlığında trietilamonyumbis(kateşol)fenilsilikat ile reaksiyonuyla 5-fenilindol sentezlenmiştir (Seganish ve Deshong, 2004). Bu reaksiyon Şema 1.5’de gösterilmiştir.

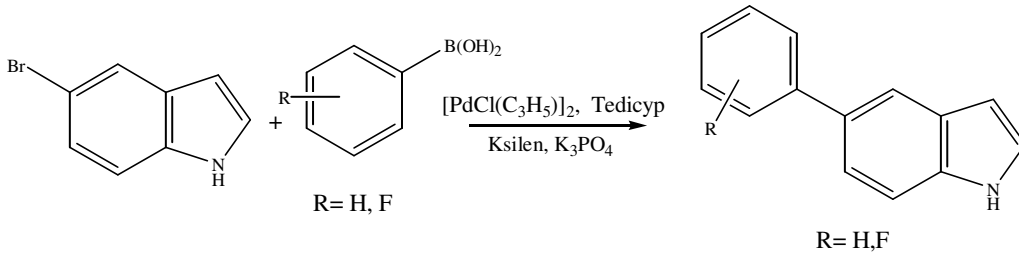


Şema 1.5. Ariltriethylamonyum bis(kateşol)silikatların ariltriflatlarla reaksiyonu sonucu 5-fenilindol sentezi.

4) Diğer Yöntemler

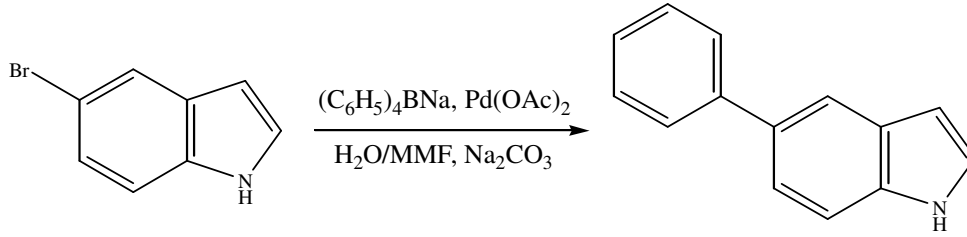
5-Fenil indol ve 5-(p-florofenil)indol sentezi suzuki reaksiyonu ile, farklı katalizörler ve solvan sistemleri kullanılarak da yürütülmüştür.

Feuerstein ve arkadaşları, 5-bromoindol ve fenilboronik asit veya p-florofenilboronik asitten hareketle, katalizör olarak Alilpalladyum (II) klorid dimer ($[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2$) ve *cis,cis,cis*-1,2,3,4-tetrakis(difenilfosfinometil)siklopentan (Tedicyp), solvan olarak ksilen ve baz olarak K_3PO_4 ’ın kullanıldığı suzuki reaksiyonu ile 5-fenil indol ve 5-(p-florofenil)indolü sentezlemişlerdir (Feuerstein ve ark., 2001). Bu reaksiyon Şema 1.6’da gösterilmiştir.



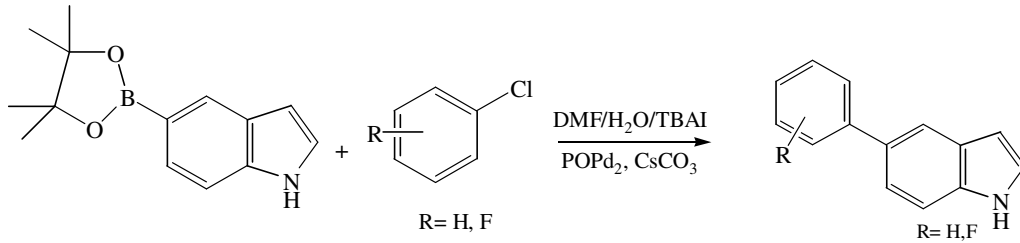
Şema 1.6. 5-Fenil indol ve 5-(p-florofenil)indol sentezi.

Villemin ve arkadaşları, arilhalojenür olan 5-bromoindolün fenilasyonu için solvan olarak su ve monometilformamid (MMF) kullanmışlardır. Palladyum asetat [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$] katalizörlüğünde, baz olarak Na_2CO_3 , fenilasyon ajanı olarak sodyumtetrafenilboratı kullanıldığı reaksiyon mikrodalgada gerçekleştirilmiştir (Villemin ve ark., 2001). Bu reaksiyon Şema 1.7’de gösterilmiştir.



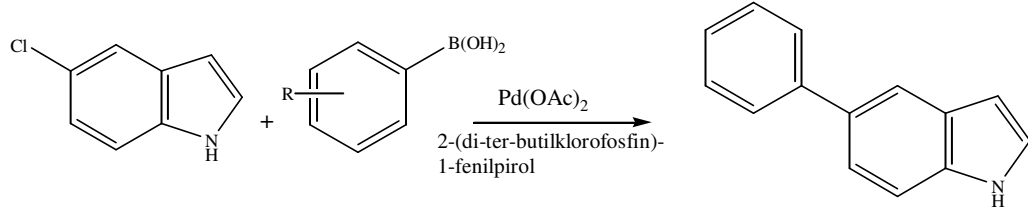
Şema 1.7. 5- Bromo indol’den hareketle 5-fenil indol sentezi.

Miao ve arkadaşları, 5-fenil indol ve 5-(p-florofenil)indol sentezini dimetilformamid (DMF)/ H_2O /*ter*-butilamonyumiyodür (TBAI) içerisinde gerçekleştirmişlerdir. Dihidrojen di- μ -klorodiklorobis(di-*ter*-butilfosfinito- κP) dipalladat (POPd_2) katalizörlüğünde, Cs_2CO_3 ile sağlanan bazik ortamda, 5-indolilboronik asit ile fenilklorür veya p-florofenilklorürün reaksiyonuyla 5-fenil indol ve 5-(p-florofenil)indol sentezlenmiştir (Miao ve ark., 2005). Bu reaksiyon Şema 1.8’de gösterilmiştir.



Şema 1.8. 5-Fenil indol ve 5-(p-florofenil)indol sentezi.

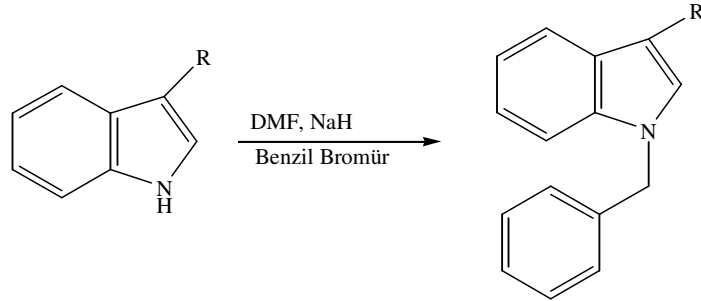
Zapf ve arkadaşları, 5-kloroindol ve fenilboronik asitten hareketle 5-fenilindol sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu reaksiyonda katalizör olarak $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ varlığında 2-(di-*ter*-butilklorofosfin)-1-fenilpirolü kullanmışlardır (Zapf ve ark., 2004). Bu reaksiyon Şema 1.9’da gösterilmiştir.



Şema 1.9. 5-Kloro indol'den hareketle 5-fenil indol sentezi.

1.1.6.2. *N*-benzil indol Türevlerinin Sentezi İçin Kullanılan Yöntemler

İndol halkasının N konumundan benzilasyonu çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. En çok kullanılan yöntem *N,N*-dimetilformamid (DMF) içerisinde sodyum hidrür (NaH)'ün baz olarak kullanıldığı yöntemdir. İndol veya çeşitli süstitüe indoller DMF içerisinde sodyum hidrürle muamele edildikten sonra, ortama benzil bromür ilave edilmiş ve benzil grubu indol azotuna doğrudan süstitüsyonla bağlanmıştır (Dassonville ve ark., 2004; Zheng ve ark., 2007; Ferro ve ark., 2007). Reaksiyon genel olarak Şema 1.10'da gösterilmiştir.



Şema 1.10. *N*-Benzil indol türevlerinin sentezi.

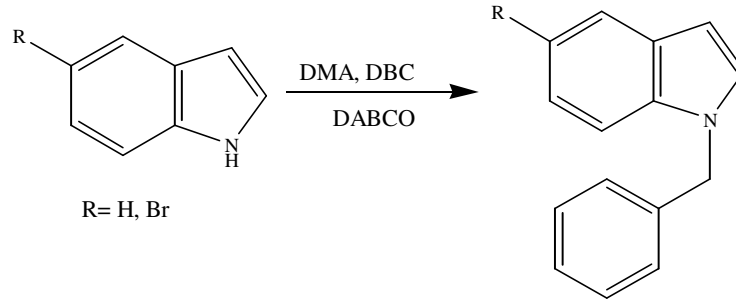
Aynı reaksiyon başka literatürlerde farklı solvan veya baz kullanılarak da gerçekleştirilmiştir. Aseton içerisinde, potasyum hidroksit (KOH) ve benzil halojenürler kullanarak (Merlic ve ark., 2001) veya DMF içerisinde potasyum t-butoksit ve benzilbromür kullanarak da (Perregaard ve ark., 1995) *N*-benzil indol türevleri sentezlenmiştir.

Hayat ve arkadaşları *N*-benzil indolü, asetonitril içerisinde baz olarak sezyumflorür-selit (CsF-Celite)'i kullanarak % 92 verimle sentezlemişlerdir (Hayat ve ark., 2001). Reaksiyon şeması Şema 1.11'de gösterilmiştir.



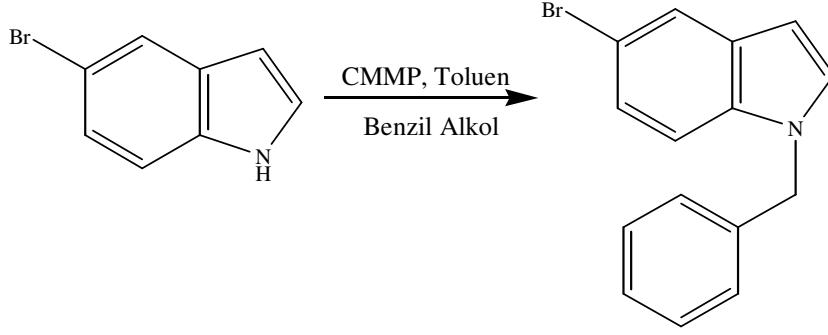
Şema 1.11. *N*-Benzil indol sentezi.

Shieh ve arkadaşları, indol ve 5-bromo indolü *N,N*-dimetilasetamid (DMA) içerisinde, dibenzilkarbonat (DBC) ve katalizör 1,4-diaza bisiklo [2,2,2] oktan (DABCO) ile reaksiyonuyla *N*-benzil indol ve *N*-benzil 5-bromo indol sentezini gerçekleştirmişlerdir (Shieh ve ark., 2003). Reaksiyon şeması Şema 1.12'de gösterilmiştir.



Şema 1.12. *N*-benzil indol ve *N*-benzil 5-bromo indol sentezi.

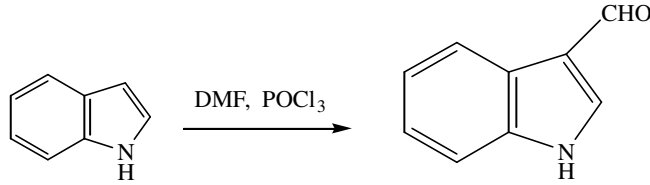
Bombrun ve arkadaşları, 5-bromo indolü toluen içerisinde siyanometilentrimetil fosforan (CMMP) ile etkileştirildikten sonra, ortama benzil alkol ilave ederek *N*-benzil 5-bromo indol sentezlemişlerdir (Bombrun ve Casi, 2002). Reaksiyon şeması Şema 1.13'de gösterilmiştir.



Şema 1.13. *N*-benzil 5-bromo indol sentezi.

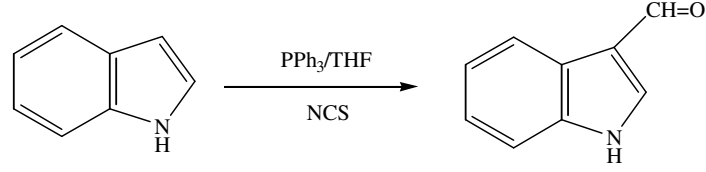
1.1.6.3. İndol-3-aldehit Sentezi İçin Kullanılan Yöntemler

İndol-3-aldehit sentezi Vilsmeier Hoack formilasyon yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. Fosforoksi klorür (POCl_3) ve DMF karışımına $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 'de DMF içindeki indol ilave edildikten sonra oda ısısında 45 dakika karıştırılarak indol-3-aldehit sentezi gerçekleştirilmiştir (Smith, 1954; Amir-Heidari ve ark., 2007). Reaksiyon Şema 1.14'de yer almaktadır.



Şema 1.14. Vilsmeier Hoack formilasyon yöntemi ile indol-3-aldehit sentezi.

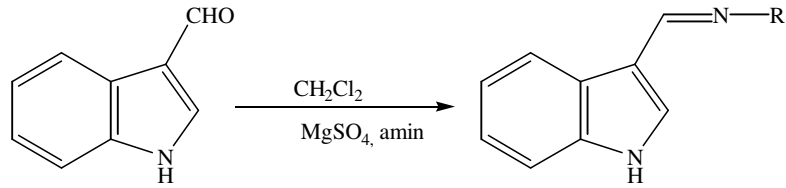
İndol-3-aldehit sentezinin gerçekleştirildiği diğer bir yöntemde POCl_3 yerine fosfonyum tuzu kullanılmıştır. Trifenilfosfin ile *N*-klorosüksinimid (NCS)'in tetrahidrofuran (THF) içerisinde reaksiyona sokulmasıyla elde edilen fosfonyum tuzu sırasıyla DMF ve indol ile muamele edilerek reaksiyon yürütülmüş ve indol-3-aldehit sentezi gerçekleştirilmiştir (Sugimoto ve ark., 2001). Reaksiyon Şema 1.15'de yer almaktadır.



Şema 1.15. İndol-3-aldehit sentezi.

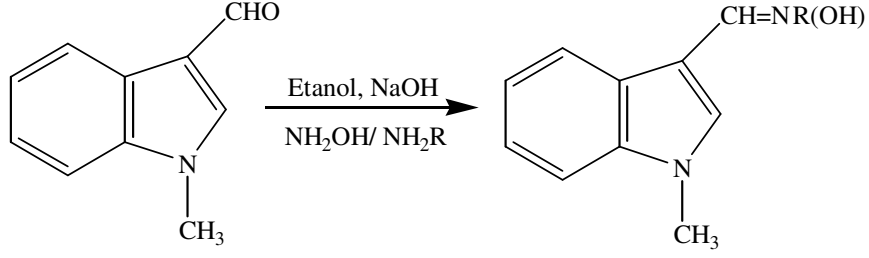
1.1.6.4. İndol-3-imin Sentezi İçin Kullanılan Yöntemler

İndol-3-aldehitin CH₂Cl₂ içerisinde, amin ve MgSO₄ ile reaksiyona sokulmasıyla % 92-95 verimle indol-3-imin sentezi gerçekleştirilmiştir (Alemany ve ark., 1975). Reaksiyon Şema 1.16’da gösterilmiştir. İndol-3-imini Walker ve arkadaşları indol-3-aldehit ve uygun amini toluen içerisinde ısıtarak (Walker ve Moore, 1961), Mahboobi ve arkadaşları ise THF kullanarak oda ısısında elde etmişlerdir (Mahboobi ve ark., 1994).



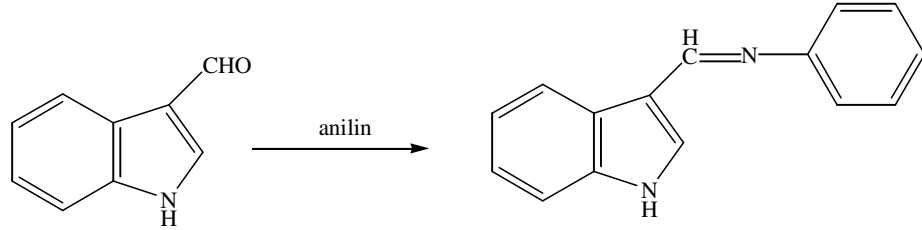
Şema 1.16. İndol-3-imin sentezi.

Diğer bir çalışmada 1-metil indol-3-aldehit etanol içerisinde, çeşitli amin ve hidroksilamin hidroklorürlerle sodyum hidroksit içerisinde reaksiyona sokularak 1-indol-3-oksım ve imin türevleri elde edilmiştir (Everett ve ark., 2001). Reaksiyon Şema 1.17’de yer almaktadır.



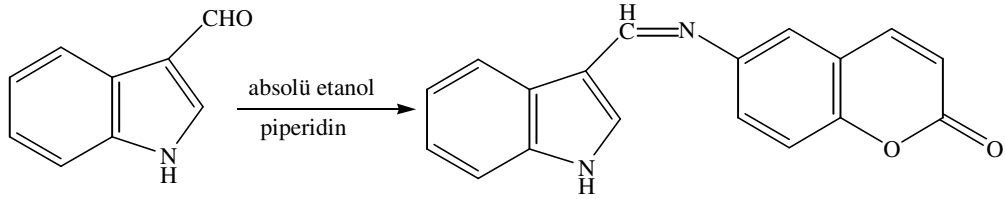
Şema 1.17. 1-Metil indol-3-aldehit'den oksim ve imin sentezi

İndol-3-aldehit ve anilin düşük basınç altında (Sal'keeva ve ark., 2002) veya glasiyal asetik asit içerisinde ısıtılması ile (Kumar ve ark., 2002) N-(3-İndolimetilen)anilin elde edilmiştir. Reaksiyon Şema 1.18'de yer almaktadır.



Şema 1.18. N-(3-İndolimetilen)anilin sentezi.

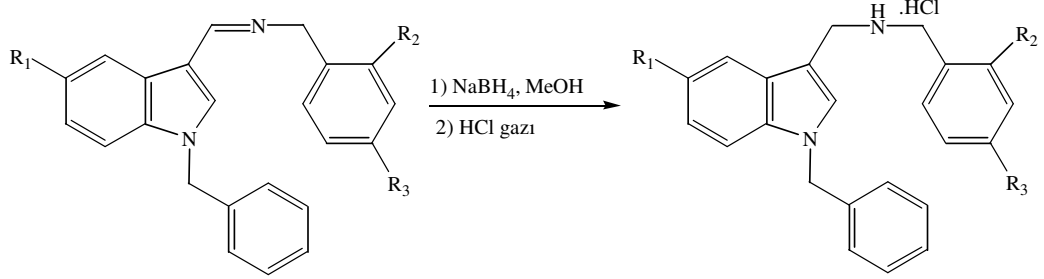
İndol-3-aldehit absöü etanol içerisinde piperidin varlığında 6-amino-2H-2-kromen ile muamele edilmesiyle 6-[(1H-İndol-3-imetilen)amino]-2H-kromen-2-on sentezi gerçekleştirilmiştir (Kachkovski ve ark., 2004). Reaksiyon Şema 1.19'da yer almaktadır.



Şema 1.19. 6-[(1H-İndol-3-imetilen)amino]-2H-kromen-2-on sentezi.

1.1.6.5. İndol-3-amin Sentezi İçin Kullanılan Yöntemler

İndol-3-amin türevleri, indol-3-imin türevlerinin metanol içerisinde NaBH_4 ile redüksiyonu ile elde edilmiştir. Amin türevlerinin kuaternizasyonu metanol/eter karışımı içerisinde, HCl gazı geçirilerek gerçekleştirilmiştir (Walker ve Moore, 1961). Reaksiyon Şema 1.20’de yer almaktadır.

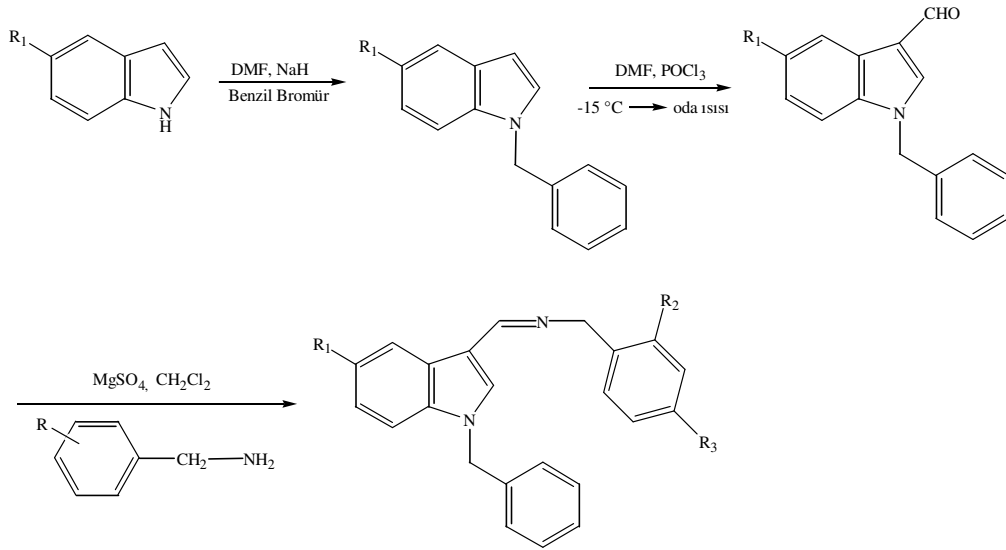


Şema 1.20. İndol-3-amin sentezi.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. *N*-Benzil İndol-3-İmin ve *N*-Benzil 5-Bromo İndol-3-İmin Türevlerinin Sentezi

Tasarlanan *N*-benzil indol-3-imin ve *N*-benzil 5-bromo indol-3-imin türevlerine (Tablo 2.1) ulaşabilmek için başlangıç maddesi olarak indol ve 5-bromo indol kullanıldı. Reaksiyonların ilk basamağında indol ve 5-bromo indol DMF içerisinde, NaH ve benzil bromür ile muamele edilerek, indol azotuna benzil grubu takıldı (Everett ve ark., 2001). İkinci basamakta, Veilsmeir-Hoack formilasyon reaksiyonu ile DMF ve POCl₃ varlığında *N*-benzil indol-3-aldehit ve *N*-benzil 5-bromo-indol-3-aldehit hazırlandı (Smith, G.F., 1954). Aldehitler, diklorometan içerisinde çözülüp MgSO₄ ile muamele edildikten sonra, benzilamin, p-klorobenzilamin, p-florobenzilamin, 2,4-diklorobenzilamin ve 2,4-diflorobenzilamin bileşikleri kullanılarak, *N*-benzil indol-3-imin ve *N*-benzil 5-bromo indol-3-imin türevleri elde edildi (Alemany ve ark., 1975), (Şema 2.1).



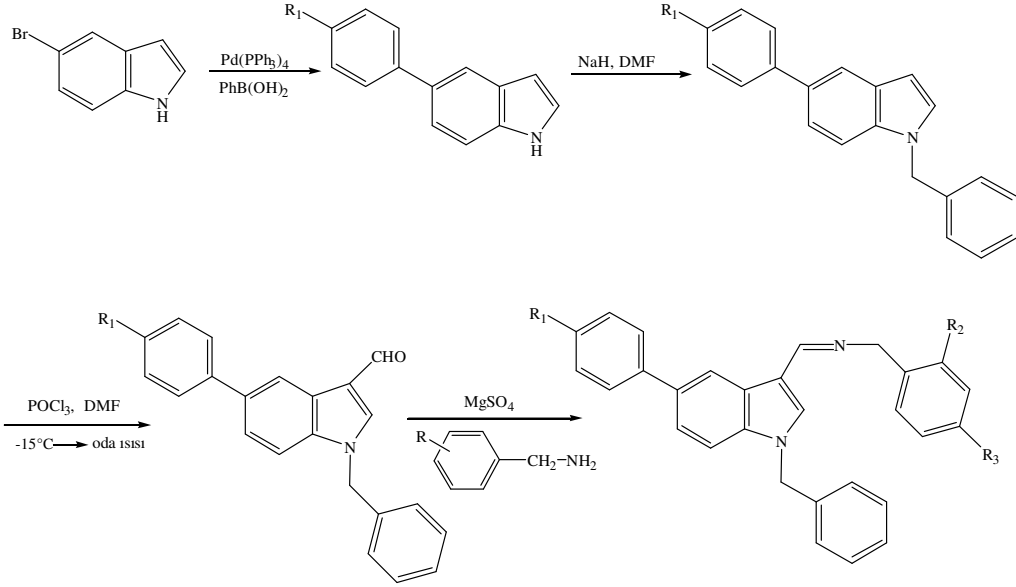
Şema 2.1. *N*-Benzil indol-3-imin ve *N*-benzil 5-bromo indol-3-imin türevlerinin sentezi.

Tablo 2.1. *N*-Benzil indol-3-imin ve *N*-benzil 5-bromo indol-3-imin türevleri.

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃
1a-1	H	H	H	1b-1	Br	H	H
1a-2	H	H	Cl	1b-2	Br	H	Cl
1a-3	H	H	F	1b-3	Br	H	F
1a-4	H	Cl	Cl	1b-4	Br	Cl	Cl
1a-5	H	F	F	1b-5	Br	F	F

2.2. *N*-Benzil 5-Fenil İndol-3-İmin ve *N*-Benzil 5-(*p*-florofenil) İndol-3-İmin Türevlerinin Sentezi

Tasarlanan *N*-benzil 5-fenil-indol-3-imin ve *N*-benzil-5-(*p*-florofenil)-indol-3-imin türevlerine (Tablo 2.2) ulaşabilmek için başlangıç maddesi olarak 5-bromo indol kullanıldı. Reaksiyonların ilk basamağında Suzuki reaksiyonu ile 5-bromo indol'den fenilboronik asit veya *p*-florofenilboronik asit kullanılarak 5-fenil indol ve 5-(*p*-florofenil) indol hazırlandı (Carrera ve Steppard, 1994). İkinci basamakta, 5-fenil indol ve 5-(*p*-florofenil) indol DMF içerisinde, NaH ve benzil bromür ile muamele edilerek, indol azotuna benzil grubu takıldı (Everett ve ark., 2001). *N*-benzil 5-fenil-indol-3-aldehit ve *N*-benzil 5-(*p*-florofenil)-indol-3-aldehit, Veilsmeir-Hoack formilasyon reaksiyonu ile DMF ve POCl₃ kullanılarak hazırlandı (Smith, G.F., 1954). Aldehitler, diklorometan içerisinde çözülüp MgSO₄ ile muamele edildikten sonra, benzilamin, *p*-klorobenzilamin, *p*-florobenzilamin, 2,4-diklorobenzilamin ve 2,4-diflorobenzilamin bileşikleri kullanılarak, *N*-benzil 5-fenil indol-3-imin ve *N*-benzil 5-(*p*-florofenil) indol-3-imin türevleri elde edildi (Alemany ve ark., 1975), (Şema 2.2).



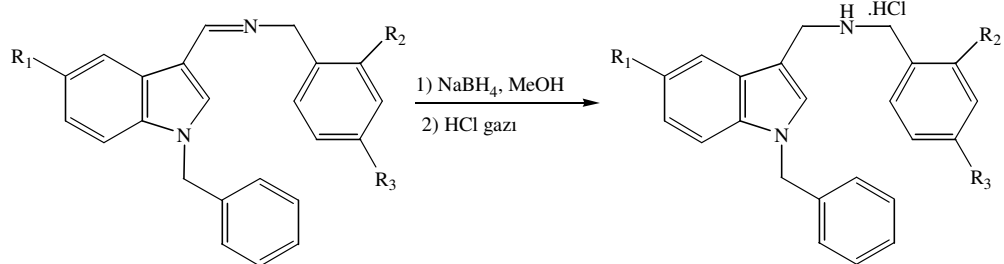
Şema 2.2. *N*-Benzil 5-fenil indol-3-imin ve *N*-benzil 5-(*p*-florofenil) indol-3-imin türevlerinin sentezi.

Tablo 2.2. *N*-Benzil 5-fenil indol-3-imin ve *N*-benzil 5-(*p*-florofenil) indol-3-imin türevleri.

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃
1c-1	H	H	H	1d-1	F	H	H
1c-2	H	H	Cl	1d-2	F	H	Cl
1c-3	H	H	F	1d-3	F	H	F
1c-4	H	Cl	Cl	1d-4	F	Cl	Cl
1c-5	H	F	F	1d-5	F	F	F

2.3. *N*-Benzil İndol-3-Amin ve *N*-Benzil 5-Bromo İndol-3-Amin Türevlerinin Sentezi

N-Benzil indol-3-imin ve *N*-benzil 5-bromo indol-3-imin türevlerinin (Tablo 2.3) metanol içerisinde NaBH₄ ile redüksiyonu sonucu, *N*-benzil indol-3-amin ve *N*-benzil 5-bromo indol-3-amin türevleri hazırlandı. Amin türevlerinin kuaternizasyonu metanol/eter karışımı içerisinde, HCl gazı geçirilerek gerçekleştirildi (Walker ve Moore, 1961), (Şema 2.3).



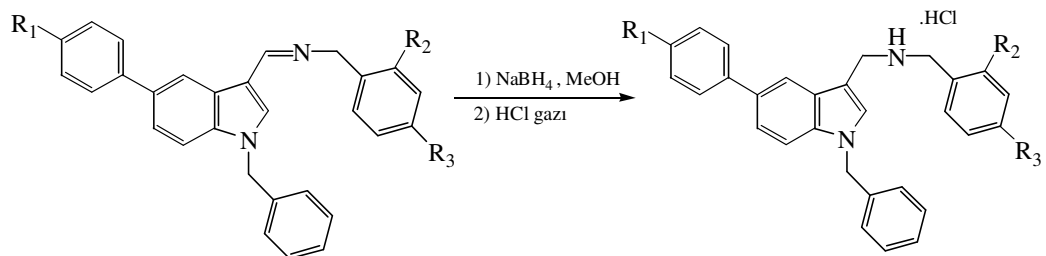
Şema 2.3. *N*-Benzil indol-3-amin ve *N*-benzil 5-bromo indol-3-amin türevlerinin sentezi.

Tablo 2.3. *N*-Benzil indol-3-amin ve *N*-benzil 5-bromo indol-3-amin türevleri.

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃
2a-1	H	H	H	2b-1	Br	H	H
2a-2	H	H	Cl	2b-2	Br	H	Cl
2a-3	H	H	F	2b-3	Br	H	F
2a-4	H	Cl	Cl	2b-4	Br	Cl	Cl
2a-5	H	F	F	2b-5	Br	F	F

2.4. *N*-Benzil 5-Fenil İndol-3-Amin ve *N*-Benzil 5-(*p*-florofenil) İndol-3-Amin Türevlerinin Sentezi

N-benzil 5-fenil indol-3-imin ve *N*-benzil 5-(*p*-florofenil) indol-3-imin türevlerinin (Tablo 2.4) metanol içerisinde NaBH₄ ile redüksiyonu sonucu, *N*-benzil 5-fenil indol-3-amin ve *N*-benzil 5-(*p*-florofenil) indol-3-amin türevleri hazırlandı. Amin türevlerinin kuaternizasyonu metanol/eter karışımı içerisinde, HCl gazı geçirilerek gerçekleştirildi (Walker ve Moore, 1961), (Şema 2.4).



Şema 2.4. *N*-Benzil 5-fenil indol-3-amin ve *N*-benzil 5-(*p*-florofenil) indol-3-amin türevlerinin sentezi.

Tablo 2.4. *N*-Benzil 5-fenil indol-3-amin ve *N*-benzil 5-(*p*-florofenil) indol-3-amin türevleri.

Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃	Bileşik	R ₁	R ₂	R ₃
2c-1	H	H	H	2d-1	F	H	H
2c-2	H	H	Cl	2d-2	F	H	Cl
2c-3	H	H	F	2d-3	F	H	F
2c-4	H	Cl	Cl	2d-4	F	Cl	Cl
2c-5	H	F	F	2d-5	F	F	F

2.5. Materyal ve Yöntem

2.5.1. Sentezlenen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Kullanılan Yöntemler

2.5.1.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonların gidişatını izlemek, elde edilen ürünlerin saflıklarını tespit etmek ve R_f değerlerini saptamak amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İTK) yararlanıldı. Bu amaçla Kieselgel-60 GF₂₅₄ (Merck) kaplı alüminyum plaklar kullanıldı ve plakların üzerindeki lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından yararlanıldı. Kolon kromatografisi için silicagel 60 (0,040-0,060 mm; 230-400 mesh), (Merck) kullanıldı.

İTK uygulamalarında aşağıda verilen çözücü sistemleri kullanıldı.

Solvan sistemi 1: Hekzan : Etil asetat (9,5:0,5)

Solvan sistemi 2: Hekzan : Etil asetat (9:1)

Solvan sistemi 3: Hekzan : Etil asetat (8:2)

Solvan sistemi 4: Hekzan : Etil asetat (7:3)

Solvan sistemi 5: Diklorometan : Metanol (9,5:0,5)

2.5.1.2. Erime Noktası Tayinleri

Erime noktası tayini Elektrotermal 9100 cihazı ile yapıldı.

2.5.1.3. Elementel Analiz

Elementel analizler Leco CHNS 932 cihazı ile yapıldı.

2.5.1.4. Spektral Analizler

2.5.1.4.1. ¹H-NMR Spektrumları

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, Varian Mercury 400 NMR spektrometresi ile ve çözücü olarak CDCl₃ (% 1 TMS), *d*₆-DMSO (% 1 TMS) kullanılarak alındı.

2.5.1.4.2. Kütle (Mass) Spektrumları

Kütle (MASS) analizleri, Waters ZQ Mikromass LC-MS spektrometresinde Elektrosprey İyonizasyon (ESI) yöntemi ile gerçekleştirildi.

2.5.1.4.3. IR Spektrumları

Bileşiklerin IR analizleri Jasco FT/IR-420 Spektrofotometresinde KBr (Merck) diski hazırlanarak yapıldı.

2.5.2. Sentezler Sırasında Kullanılan Kimyasal Maddeler

İndol sigma; Pd(PPh₃)₄, DMF, Na₂CO₃, susuz toluen, 5-bromo-indol Merck; benzilamin, p-klorobenzilamin, p-florobenzilamin, 2,4-diklorobenzilamin, 2,4-diflorobenzilamin, fenilboronik asit, benzil bromür, MgSO₄ Acros; NaH Fluka; POCl₃ Aldrich; NaOH, hekzan, etil asetat, metanol, eter, absolü etanol Riedel-de

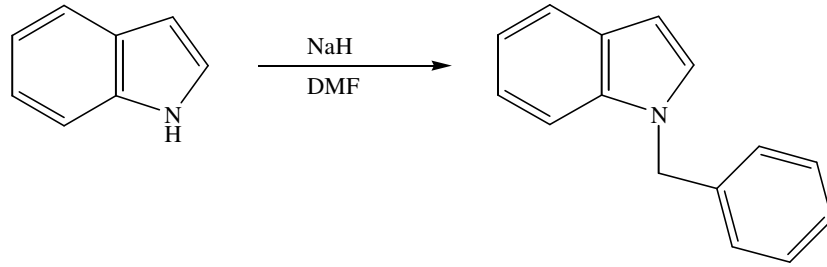
Häen; Na₂SO₄ J.T.Baker; susuz diklorometan Lab Scan; diklorometan Carlo Erba; etanol yerli piyasadan; N₂ Kargaz firmalarından satın alınarak kullanıldı.

3. BULGULAR

3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

Bu kısımda sadece orjinal olan başlangıç maddelerinin spektrum analizleri ile yapı aydınlatma değerlerine yer verildi.

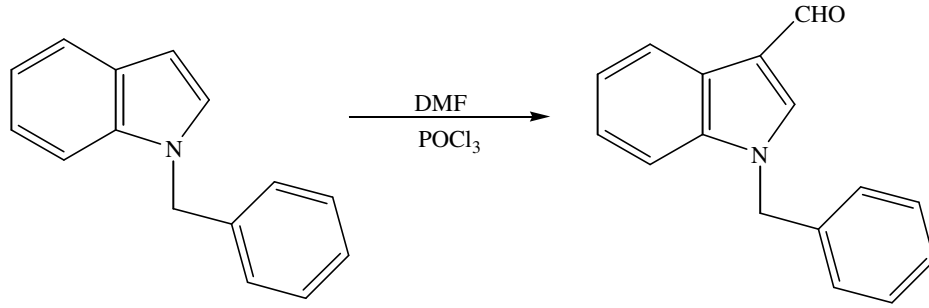
3.1.1. *N*-Benzil indol sentezi



Şema 3.1. *N*-Benzil indol sentezi.

İndol (3,12 g, 0,026 mol) 10 ml DMF içerisinde çözüldü. 0°C’de NaH (1,28 g, 0,053 mol) porsiyonlar halinde eklendi ve oda sıcaklığında 45 dakika karıştırıldı. Süre sonunda benzil bromür (6,38 ml, 0,053 mol) damla damla ilave edilerek, 72 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon sonunda karışım 5 ml suya döküldü. Sulu faz etil asetat ile ekstre edildi. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen ham ürün, mobil faz olarak hekzan:etil asetat (9,5:0,5) kullanılarak, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Erime noktası 37-39 °C olan 3,83 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 69,41), (E.N: 38,5-40 °C, Harayama ve ark., 2004; 41-43 °C, Gribble ve Hoffman, 1977).

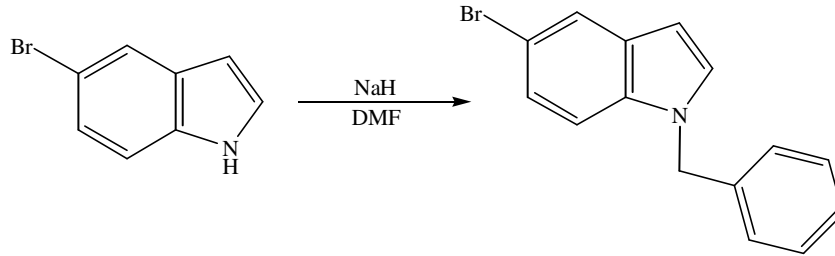
3.1.2. N-Benzil indol-3-aldehit sentezi



Şema 3.2. N-Benzil indol-3-aldehit sentezi.

DMF (3,8 ml, 0,048 mol) ve POCl₃ (1,24 ml, 0,013 mol) -15°C’de karıştırıldı. DMF’de çözülmüş olan, N-benzil indol (2,52 g, 0,012 mol) karışıma eklendi. 45 dakika oda ısısında karıştırıldı. Süre sonunda reaksiyon karışımı buzlu suya döküldü ve NaOH (2,3 g, 0,058 mol)’in 12 ml sudaki çözeltisi ile bazikleştirildi. Oluşan çökelek, mobil faz olarak hekzan:etil asetat (9:1) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanol:su karışımından kristalizasyon yapılarak saflaştırıldı. Erime noktası 108-109 °C olan 1,70 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 4 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 59,7), (E.N: 108-109 °C, Moody ve Ward, 1984; Kurihara ve ark., 1987; 106-108 °C, Dubey ve ark., 2006).

3.1.3. N-Benzil-5-bromo indol sentezi

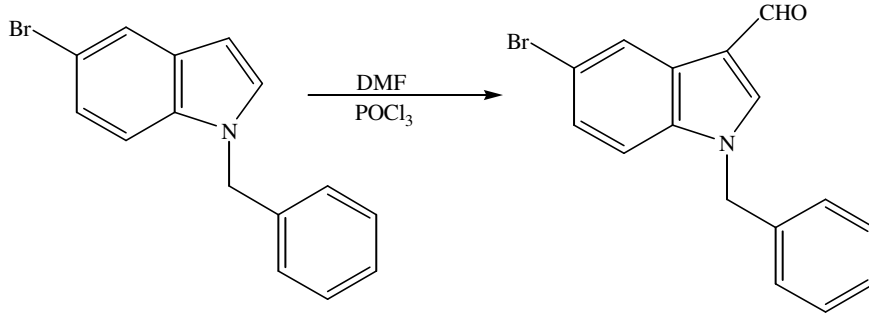


Şema 3.3. N-Benzil-5-bromo indol sentezi.

5-Bromo indol (3,197 g, 0,016 mol) 8 ml DMF içerisinde çözüldü. 0°C’de NaH (0,861 g, 0,035 mol) porsiyonlar halinde eklendi ve oda sıcaklığında 45 dakika

karıştırıldı. Süre sonunda benzil bromür (3,9 ml, 0,032 mol) damla damla ilave edilerek 72 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi ve 5 ml suya döküldü. Sulu faz etil asetat ile ekstre edildi. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzöldükten sonra vakum altında uçuruldu. Etanol ilavesiyle oluşan çökelek süzöldü. Erime noktası 92 °C olan 3,70 g beyaz renkli ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 79,3), (E.N: 93-95 °C, Elokdah ve ark., 2004).

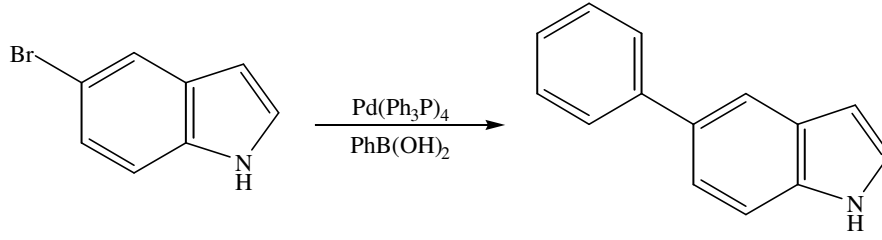
3.1.4. N-Benzil-5-bromo indol-3-aldehit sentezi



Şema 3.4. N-Benzil-5-bromo indol-3-aldehit sentezi.

DMF (4,02 ml, 0,051 mol) ve POCl₃ (1,33 ml, 0,014 mol) -15°C'de karıştırıldı. DMF'de çözülmüş olan, N-benzil 5-bromo indol (3,7 g, 0,012 mol) karışıma eklendi ve 45 dakika oda ısısında karıştırıldı. Süre sonunda reaksiyon karışımı buzlu suya döküldü ve NaOH (2,48 g, 0,062 mol)'in 13 ml sudaki çözeltisi ile bazikleştirildi. Oluşan çökelek, mobil faz olarak hekzan:etil asetat (8:2) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanol:su karışımından kristalizasyon yapılarak saflaştırıldı. Erime noktası 123-124 °C olan 2,72 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 4 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 67), (Dubey ve ark., 2006).

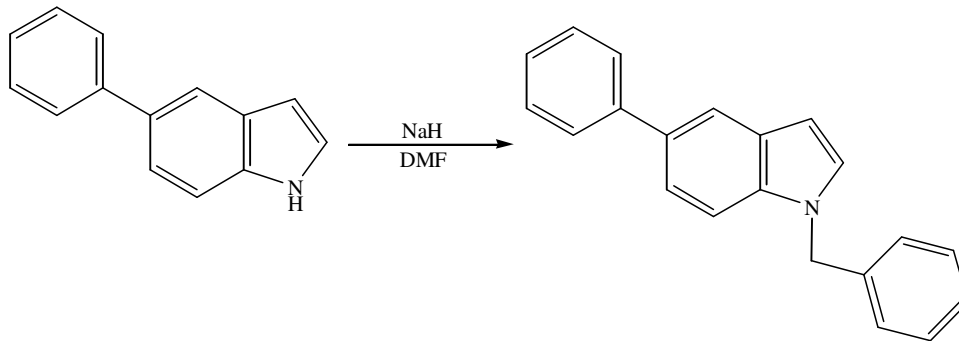
3.1.5. 5-Fenil indol sentezi



Şema 3.5. 5-Fenil indol sentezi.

5-Bromo indol (2,88 g, 0,014 mol) 20 ml susuz toluende çözüldü. Üzerine Pd(PPh₃)₄ (0,849 g, 0,735 mmol) eklendi ve 30 dakika oda ısısında karıştırıldı. Süre sonunda 21 ml 2M Na₂CO₃ ve 15 ml absölu etanolde çözülmüş olan fenil boronik asit (2,69 g, 0,022 mol) eklendi ve 90°C’de geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon sonunda karışım etil asetat ile ekstre edildi. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzöldükten sonra vakum altında uçuruldu. Ham ürün, mobil faz olarak hekzan:etil asetat (9,5:0,5) kullanılarak, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Erime noktası 74 °C olan 1,59 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 56), (E.N: 69-70 °C, Suvorov ve ark., 1978).

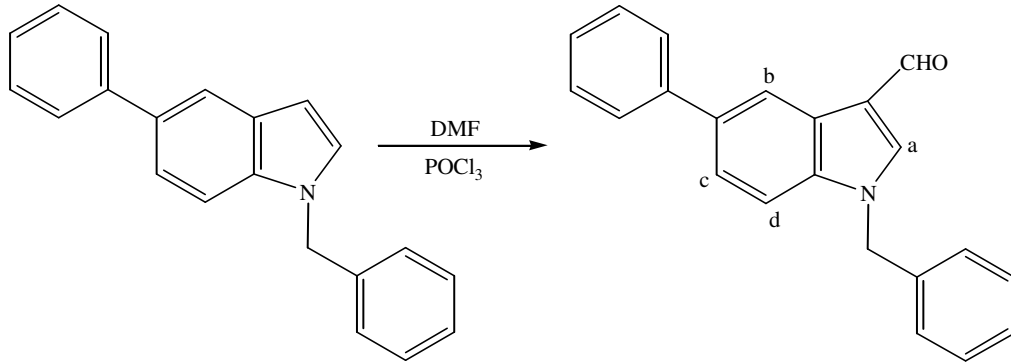
3.1.6. N-Benzil-5-fenil indol sentezi



Şema 3.6. N-Benzil-5-fenil indol sentezi.

5-Fenil indol (2,17 g, 0,01 mol) 6 ml DMF içerisinde çözüldü. 0°C’de NaH (0,541 g, 0,02 mol) porsiyonlar halinde eklendi ve oda sıcaklığında 45 dakika karıştırıldı. Süre sonunda benzil bromür (2,7 ml, 0,02 mol) damla damla ilave edilerek, 72 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon sonunda karışım 5 ml suya döküldü. Sulu faz etil asetat ile ekstre edildi. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve vakum altında uçuruldu. Elde edilen ham ürün, mobil faz olarak hekzan:etil asetat (9,5:0,5) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Erime noktası 99-100 °C olan 2,81 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 88,25), (E.N.: 105-106 °C, Elokdah ve ark., 2003).

3.1.7. N-Benzil-5-fenil-indol-3-aldehit sentezi



Şema 3.7. N-Benzil-5-fenil-indol-3-aldehit sentezi.

DMF (3,1 ml, 0,039 mol) ve POCl₃ (1,02 ml, 0,01 mol) -15°C’de karıştırıldı. DMF’de çözülmüş olan, N-benzil 5-fenil indol (2,81 g, 0,009 mol) karışıma eklendi ve 45 dakika oda ısısında karıştırıldı. Süre sonunda reaksiyon karışımı buzlu suya döküldü ve NaOH (1,91 g, 0,047 mol)’in 10 ml sudaki çözeltisi ile bazikleştirildi. Oluşan çökelek, mobil faz olarak hekzan:etil asetat (8:2) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanol:su karışımından kristalizasyon ile saflaştırıldı. Erime noktası 101°C olan 2,08 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 4 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 67,20).

¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

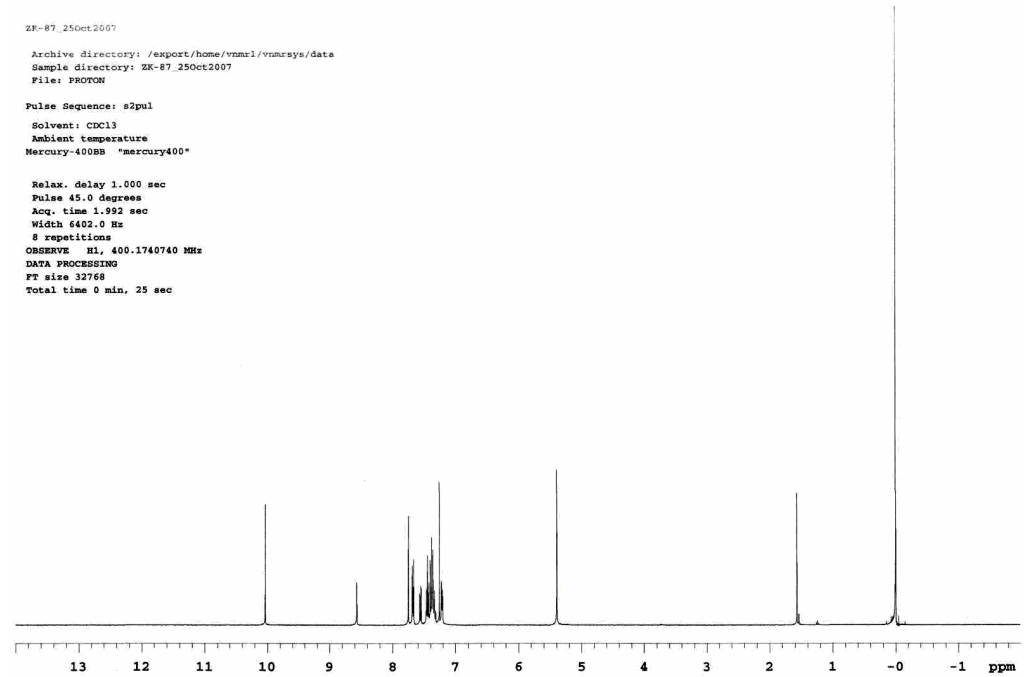
-CHO	-CH ₂ -Ph	Aromatik Protonlar
10,03 (s, 1H)	5,39 (s, 2H)	7,20-7,56 (m, 12H, diğ̈er aromatik protonlar), 7,74 (s, 1H, H-a), 8,56 (s, 1H, H-b).

Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

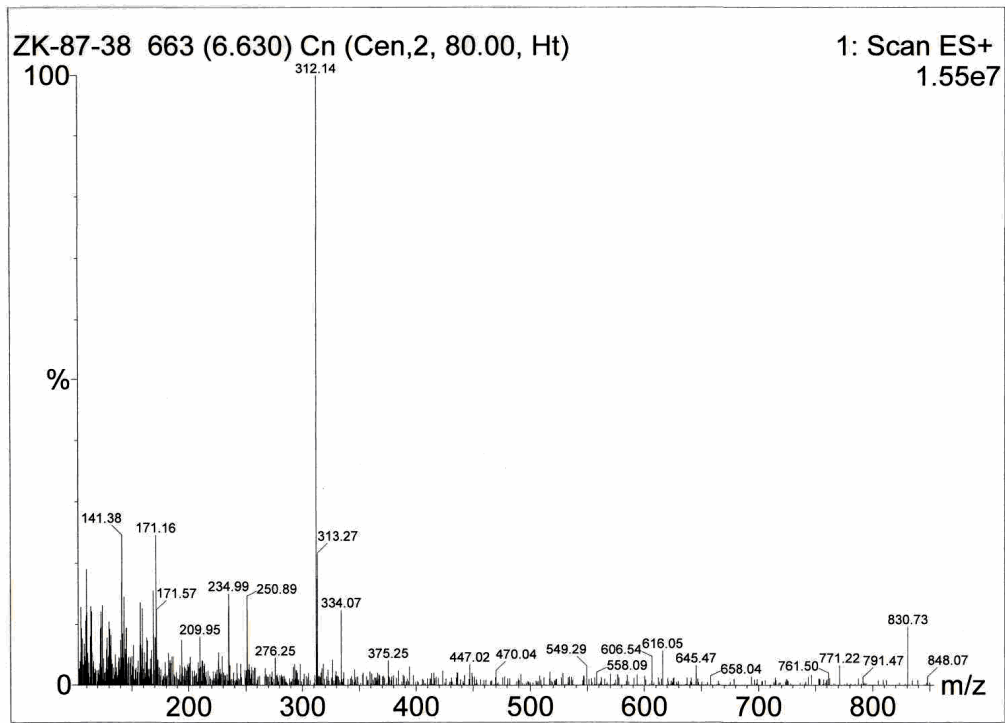
Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
311,38	M+1=312,14

IR Spektrumu (cm⁻¹)

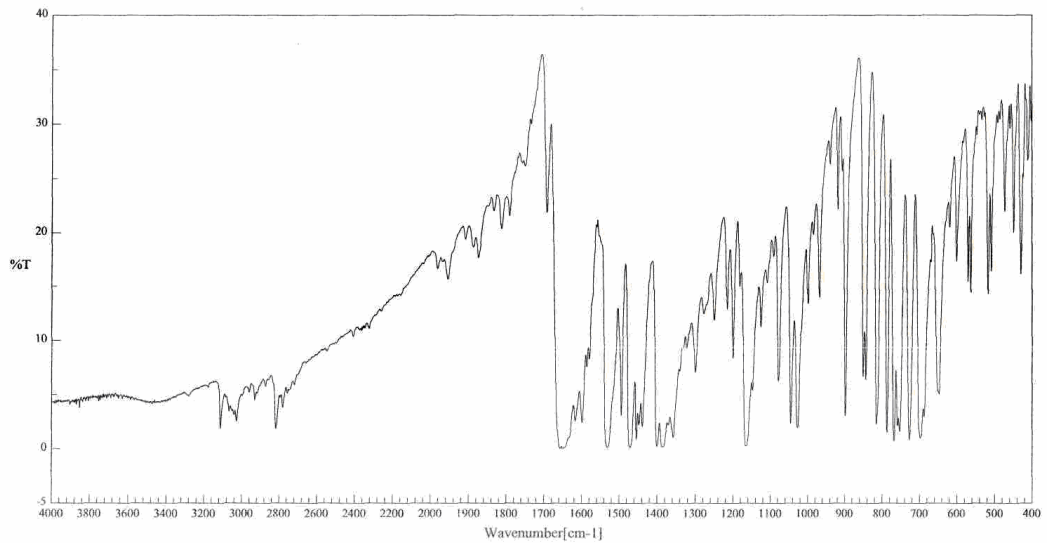
C=O Gerilimi
1656,55



Spektrum 3.1. N-Benzil-5-fenil-indol-3-aldehit'in ¹H-NMR spektrumu.

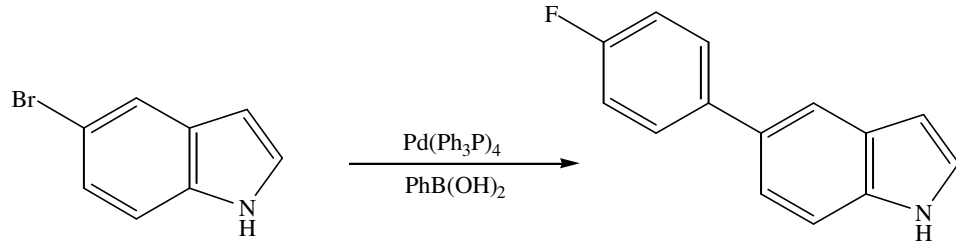


Spektrum 3.2. N-Benzil-5-fenil-indol-3-aldehit'in kütle spektrumu.



Spektrum 3.3. N-Benzil-5-fenil-indol-3-aldehit'in IR spektrumu.

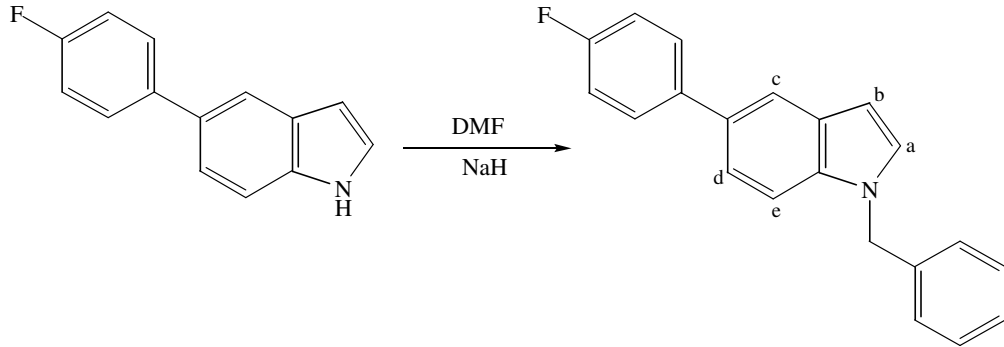
3.1.8. 5-(p-Florofenil) indol sentezi



Şema 3.8. 5-(p-Florofenil) indol sentezi.

5-Bromo indol (5,02 g, 0,025 mol) 50 ml susuz toluende çözüldü. Üzerine $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,48 g, 1,28 mmol) eklendi ve 30 dakika oda ısısında karıştırıldı. Süre sonunda 37 ml 2M Na_2CO_3 ve 26 ml absölu etanolde çözülmüş olan p-florofenil boronik asit (5,37 g, 0,038 mol) eklendi ve 90°C 'de geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtıldı. Reaksiyon sonunda karışım etil asetat ile ekstre edildi. Organik faz susuz Na_2SO_4 ile kurutuldu. Süzöldükten sonra vakum altında uçuruldu. Ham ürün, mobil faz olarak hekzan:etil asetat (9,5:0,5) kullanılarak, kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Erime noktası $89-90^\circ\text{C}$ olan 2,88 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 2 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 53,36), (Miao ve ark., 2005).

3.1.9. N-Benzil-5-(p-florofenil) indol sentezi



Şema 3.9. N-Benzil-5-(p-florofenil) indol sentezi.

5-(p-Florofenil) indol (2,88 g, 0,013 mol) 7 ml DMF içerisinde çözüldü. 0°C’de NaH (0,721 g, 0,03 mol) porsiyonlar halinde eklendi ve oda sıcaklığında 45 dakika karıştırıldı. Süre sonunda benzil bromür (3,26 ml, 0,027mol) damla damla ilave edilerek, 72 saat oda sıcaklığında karıştırılmaya devam edildi. Reaksiyon sonunda karışım 5 ml suya döküldü. Sulu faz etil asetat ile ekstre edildi. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve vakum altında uçuruldu. Elde edilen ham ürün, mobil faz olarak hekzan:etil asetat (9,5:0,5) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Erime noktası 75 °C olan 3,15 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 1 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 76).

¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

-CH₂-Ph	Aromatik Protonlar
5,37 (s, 2H)	6,73 (d, 1H, J=3,2, H-b), 7,21-7,71 (m, 12H, diğer aromatik protonlar), 7,95 (s, 1H, H-c).

Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
301,36	M+1=302,21

```

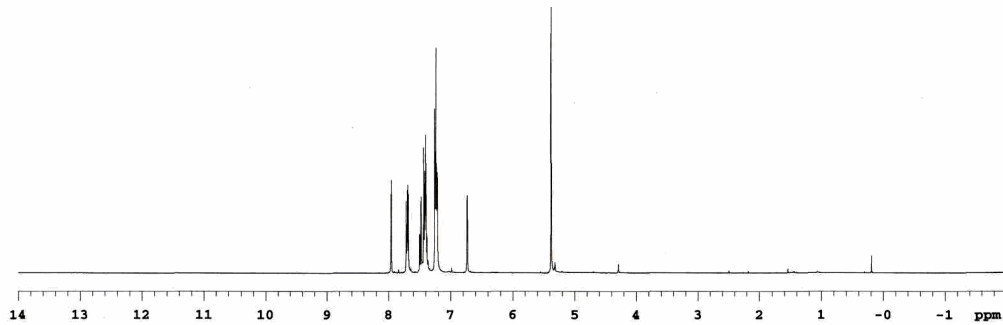
ZK-97_14Dec2007

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: ZK-97_14Dec2007
File: PROTON

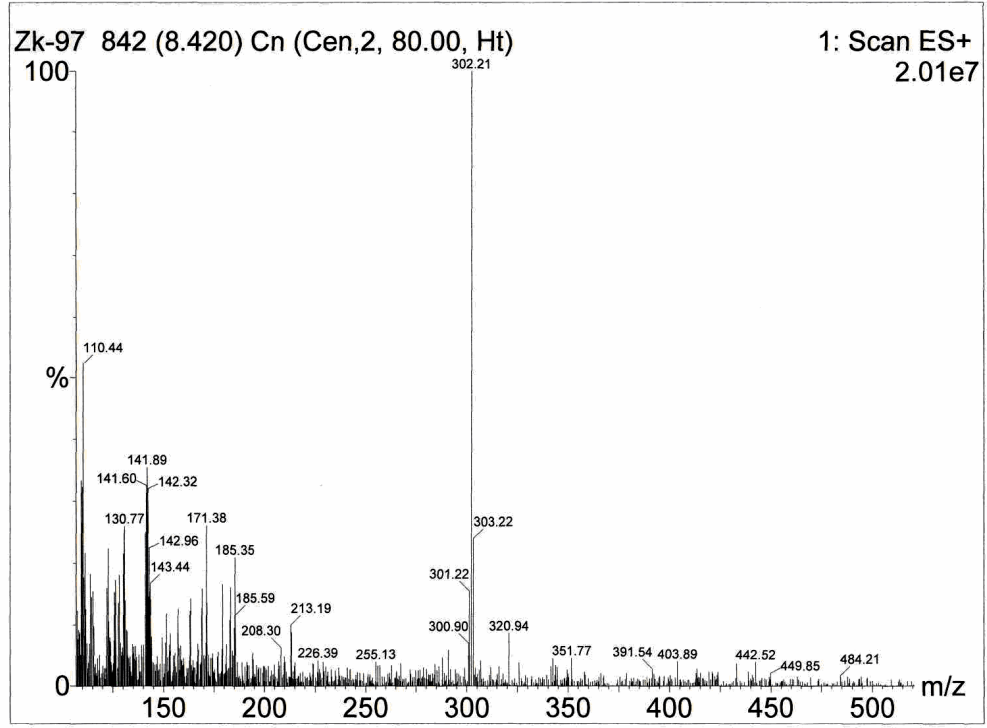
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE E1, 400.1740753 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

```

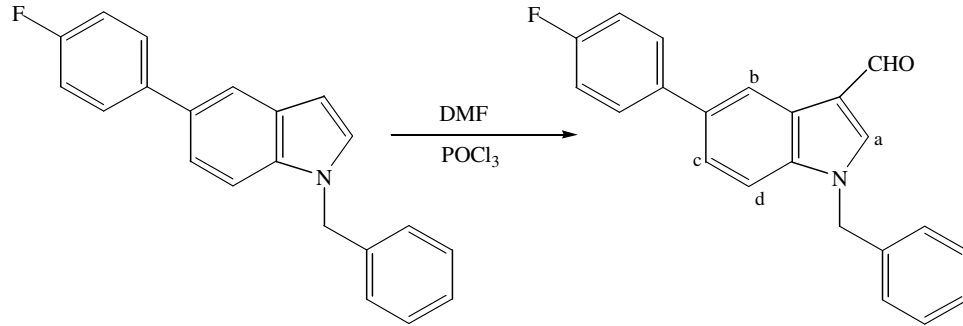


Spektrum 3.4. N-Benzil-5-(p-florofenil) indol'ün ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.5. N-Benzil-5-(p-florofenil) indol'ün kütle spektrumu.

3.1.10. N-Benzil-5-(p-florofenil) indol-3-aldehit sentezi



Şema 3.10. N-Benzil-5-(p-florofenil) indol-3-aldehit sentezi.

DMF (3,25 ml, 0,041 mol) ve POCl₃ (1,07 ml, 0,011 mol) -15°C'de karıştırıldı. DMF'de çözülmüş olan, N-benzil 5-(p-florofenil) indol (3,15 g, 0,010 mol) karışıma eklendi ve 45 dakika oda ısısında karıştırıldı. Süre sonunda reaksiyon karışımı buzlu suya döküldü ve NaOH (2 g, 0,05 mol)'in 10 ml sudaki çözeltisi ile bazikleştirildi.

Oluşan çökelek, mobil faz olarak hekzan:etil asetat (8:2) kullanılarak kolon kromatografisi ve ardından etanol:su karışımından kristalizasyon ile saflaştırıldı. Erime noktası 102-104 °C olan 2,03 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 59,17).

¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

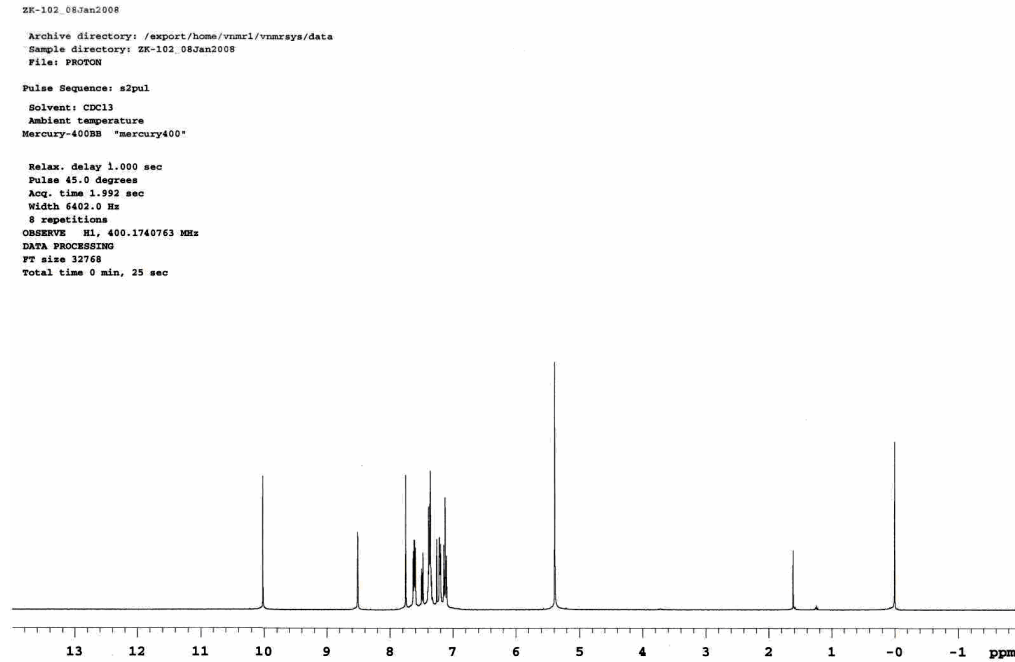
-CHO	-CH ₂ -Ph	Aromatik Protonlar
10,01 (s, 1H)	5,38 (s, 2H)	7,10-7,49 (m, 11H, diğer aromatik protonlar), 7,74 (s, 1H, H-a), 8,51 (s, 1H, H-b).

Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

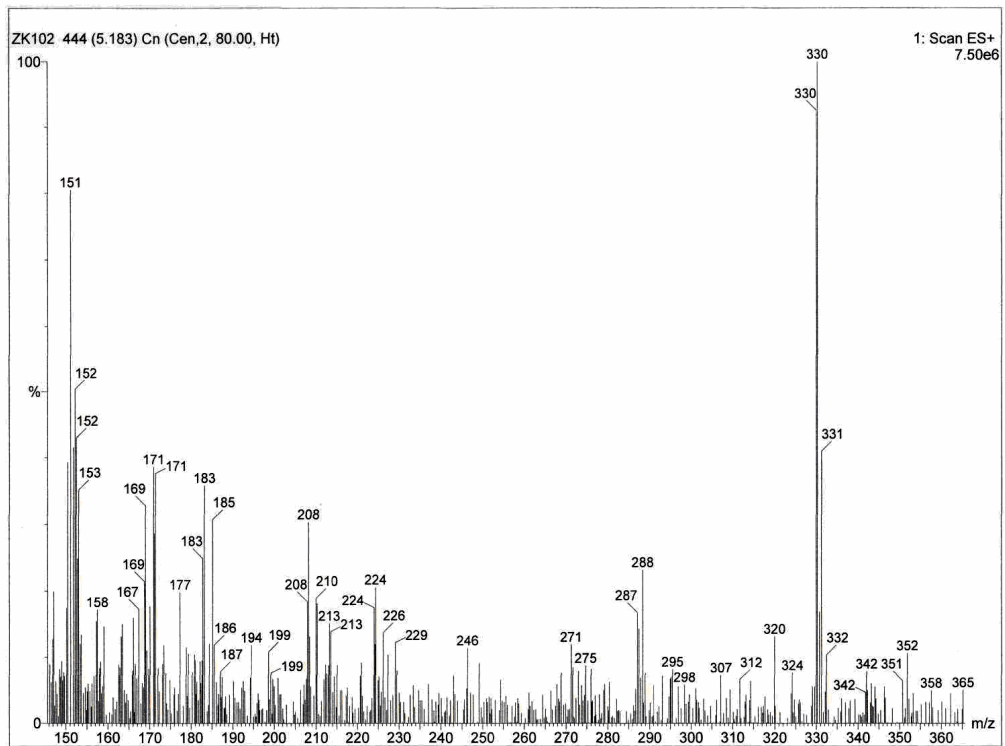
Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
329,37	M+1=330

IR Spektrumu (cm⁻¹)

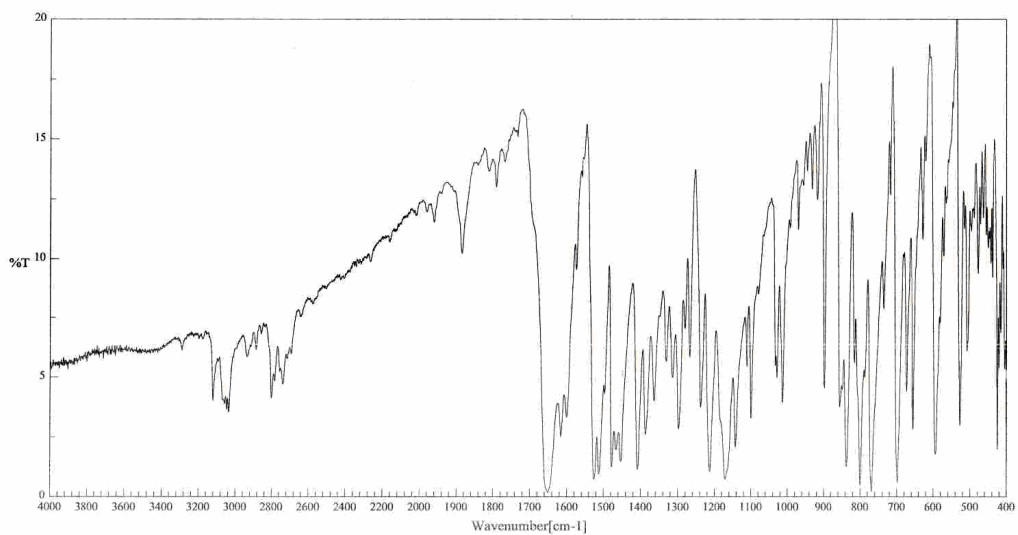
C=O Gerilimi
1651,25



Spektrum 3.6. *N*-Benzil-5-(*p*-florofenil) indol-3-aldehit'in ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.7. *N*-Benzil-5-(*p*-florofenil) indol-3-aldehit'in kütle spektrumu.

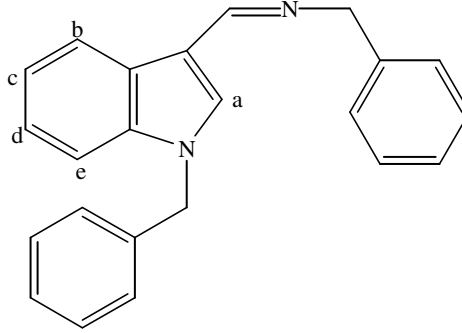


Spektrum 3.8. *N*-Benzil-5-(*p*-florofenil) indol-3-aldehit'in IR spektrumu.

3.2. Sonuç Maddelerinin Sentezi

3.2.1. *N*-Benzil İndol-3-İmin ve *N*-Benzil 5-Bromo İndol-3-İmin Türevlerinin Sentezi

3.2.1.1. *N*-[(1-Benzil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-fenilmetanamin Sentezi (1a-1)



N-Benzil indol-3-aldehit (0,541 g, 0,002 mol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,138 g, 0,001 mol) ve benzilamin (0,25 ml, 0,002 mol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etanolden kristallendirildi. Erime noktası 103-105 °C olan 0,551 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 73,78), (E.N: 103-104 °C, Alemany ve ark., 1975).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1a-1	C ₂₃ H ₂₀ N ₂	C 85,15; H 6,21; N 8,63	C 85,26; H 6,11; N 8,72

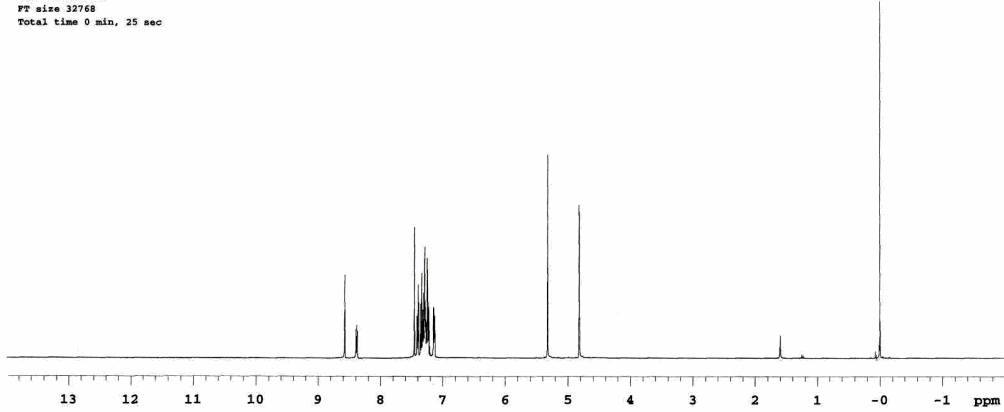
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1a-1	4,82 (s, 2H)	5,32 (s, 2H)	8,57 (s, 1H)	7,12-7,41 (m, 13H, diğer aromatik protonlar), 7,45 (s, 1H, H-a), 8,37-8,39 (m, 1H, H-b).

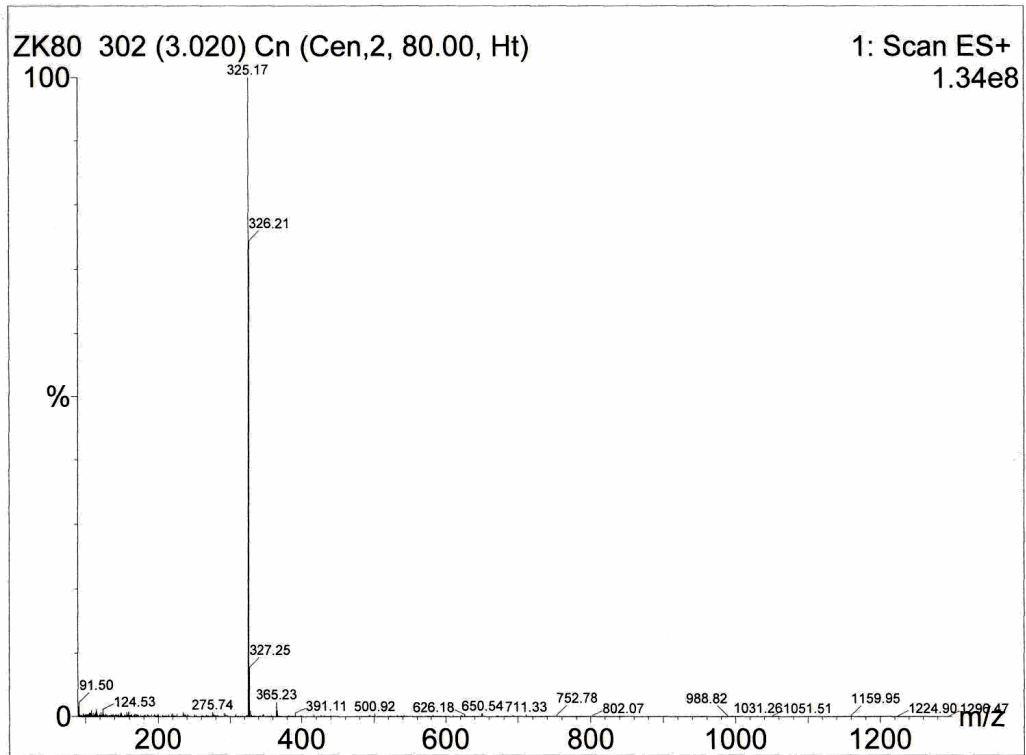
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
1a-1	324,42	M+1=325,17

ZK-80 25Oct2007
 Archive directory: /export/home/vmmr1/vmmrsys/data
 Sample directory: ZK-80_25Oct2007
 File: PROTON
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-400SB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740783 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

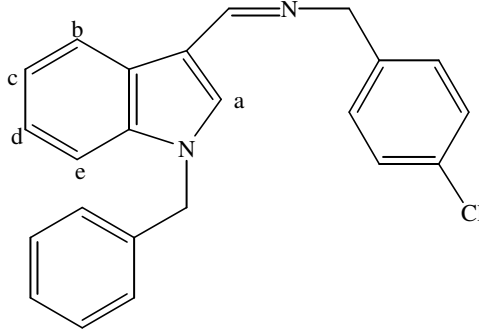


Spektrum 3.9. Bileşik 1a-1'in ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.10. Bileşik 1a-1'in kütle spektrumu.

3.2.1.2. N-[(1-Benzil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(4-klorofenil)metanamin (1a-2)



N-Benzil-indol-3-aldehit (0,212 g, 0,904 mmol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,054 g, 0,452 mmol) ve p-klorobenzilamin (0,11 ml, 0,904 mmol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etanolden kristallendirildi. Erime noktası 89-91 °C olan 0,232 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 71,67).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1a-2	C ₂₃ H ₁₉ ClN ₂	C 76,98; H 5,34; N 7,81	C 77,19; H 5,26; N 7,89

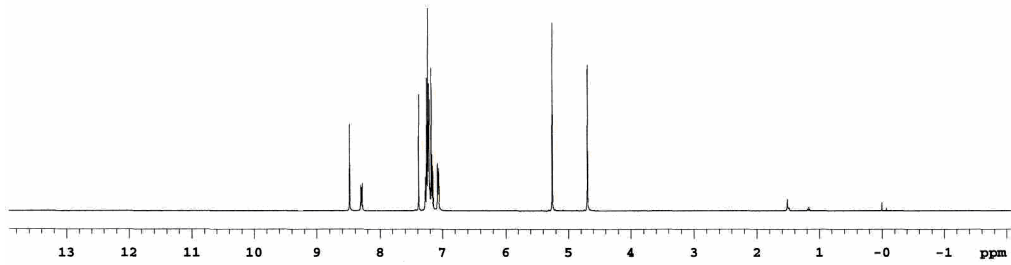
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1a-2	4,69 (s, 2H)	5,25 (s, 2H)	8,48 (d, 1H)	7,06-7,27 (m, 12H, diğer aromatik protonlar), 7,38 (s, 1H, H-a), 8,28-8,31 (m, 1H, H-b).

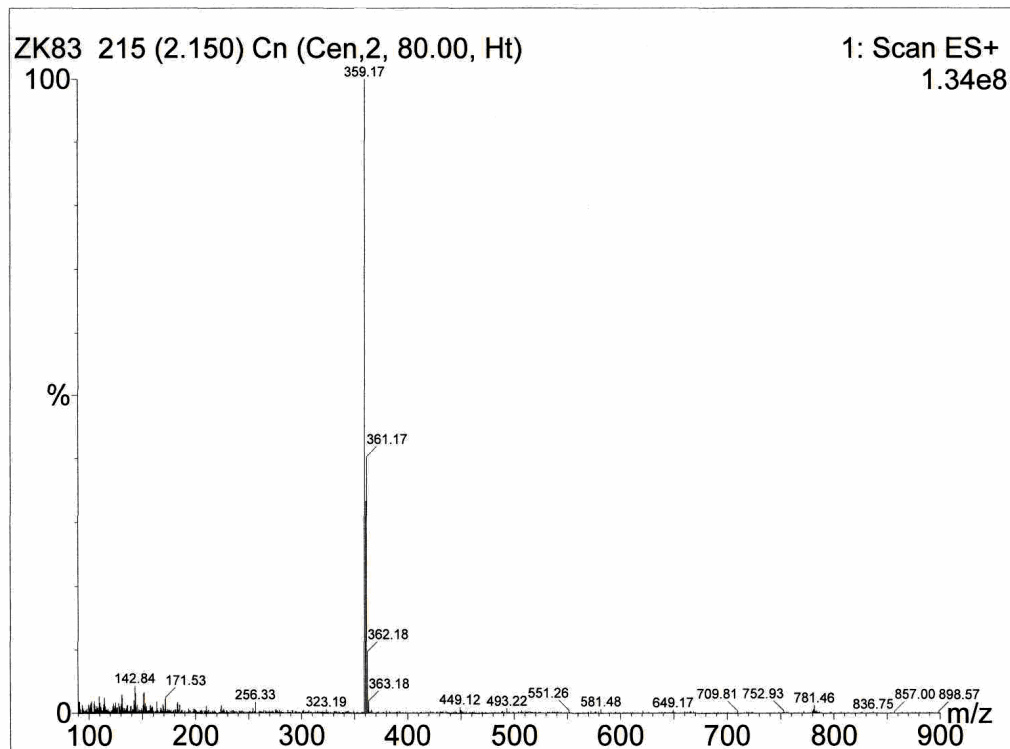
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılmaları
1a-2	358,86	M+1=359,17; M+3=361,17 (Cl, 3:1)

ZK83_02Oct2007
Archive directory: /export/home/vnmari/vnmrsws/data
Sample directory: ZK83_02Oct2007
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1741072 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 0 min, 25 sec

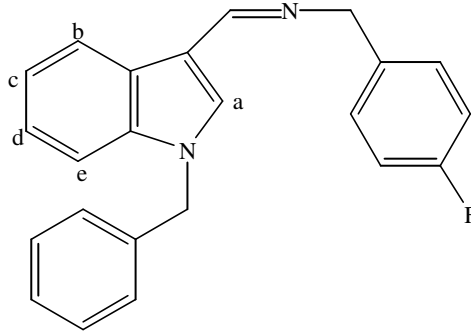


Spektrum 3.11. Bileşik 1a-2'nin ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.12. Bileşik 1a-2'nin kütle spektrumu.

3.2.1.3. *N*-[(1-Benzil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(4-florofenil)metanamine (1a-3)



N-Benzil-indol-3-aldehit (0,251 g, 0,001 mol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,064 g, 0,534 mmol) ve p-florobenzilamin (0,12 ml, 0,001 mol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etanolden kristallendirildi. Erime noktası 113-115 °C olan 0,317 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 86).

Elementel Analiz:

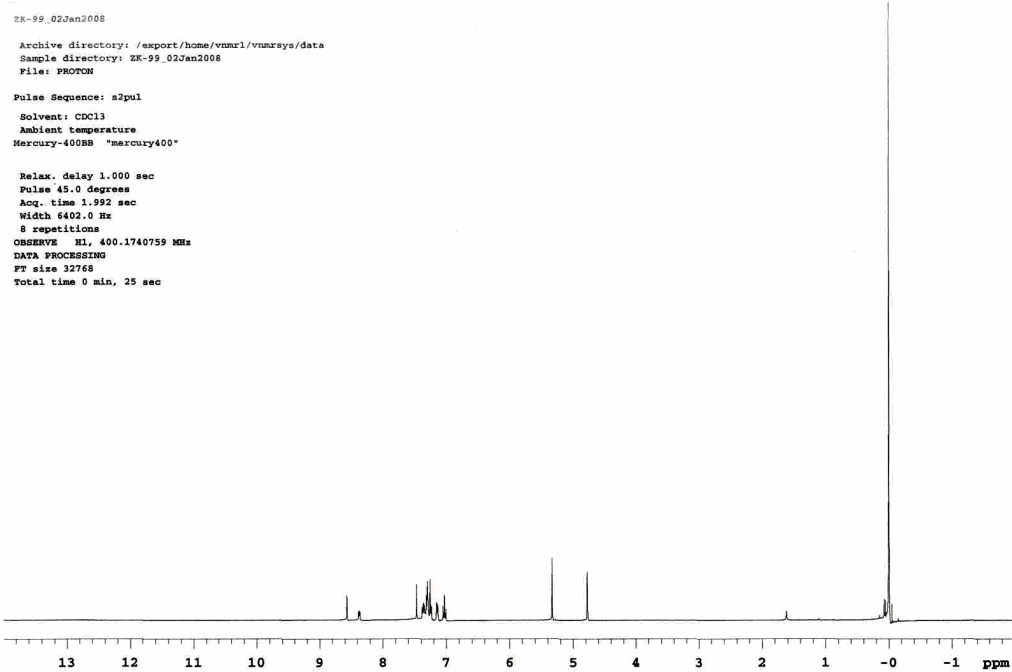
Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1a-3	C ₂₃ H ₁₉ FN ₂	C 80,68; H 5,59; N 8,18	C 80,97; H 5,47; N 8,24

¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

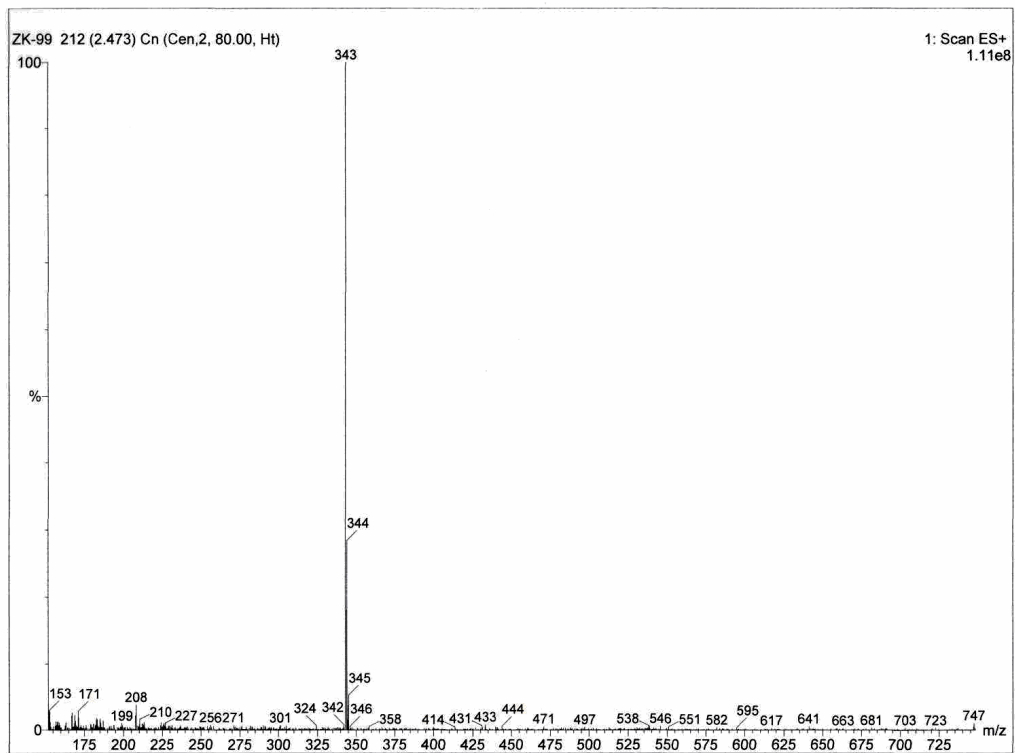
Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1a-3	4,77 (s, 2H)	5,32 (s, 2H)	8,56 (s, 1H)	7,00-7,37 (m, 12H, diğer aromatik protonlar), 7,46 (s, 1H, H-a), 8,35-8,38 (m, 1H, H-b)

Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
1a-3	342,41	M+1=343,00

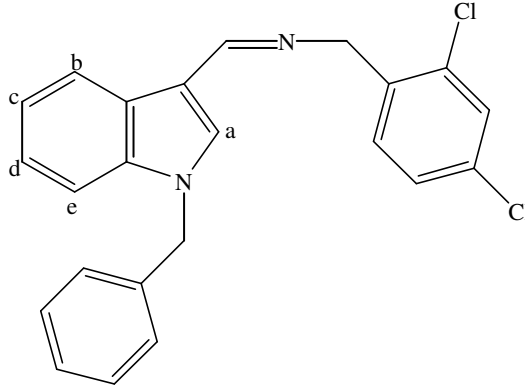


Spektrum 3.13. Bileşik 1a-3'ün ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.14. Bileşik 1a-3'ün kütle spektrumu.

3.2.1.4. *N*-[(1-Benzil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diklorofenil)metanamin (1a-4)



N-Benzil-indol-3-aldehit (0,256 g, 0,001 mol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,065 g, 0,544 mmol) ve 2,4-diklorobenzilamin (0,15 ml, 0,001 mol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etil asetat/hekzan üzerinden kristallendirildi. Erime noktası 70-72 °C olan 0,138 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 32,34).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1a-4	C ₂₃ H ₁₈ Cl ₂ N ₂	C 69,76; H 4,65; N 7,07 (0,2 H ₂ O)	C 69,66; H 4,79; N 7,19

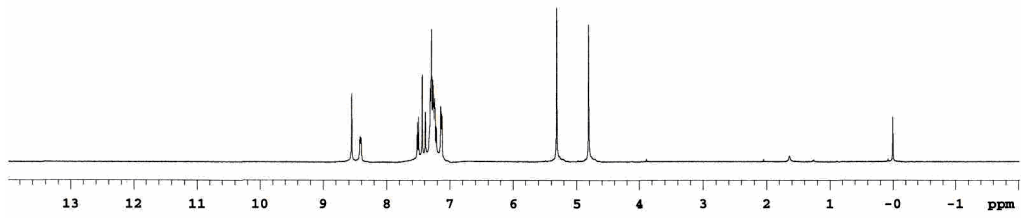
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1a-4	4,81 (s, 2H)	5,31 (s, 2H)	8,55 (s, 1H)	7,12-7,51 (m, 11H, diğer aromatik protonlar), 7,43 (s, 1H, H-a), 8,40-8,42 (m, 1H, H-b)

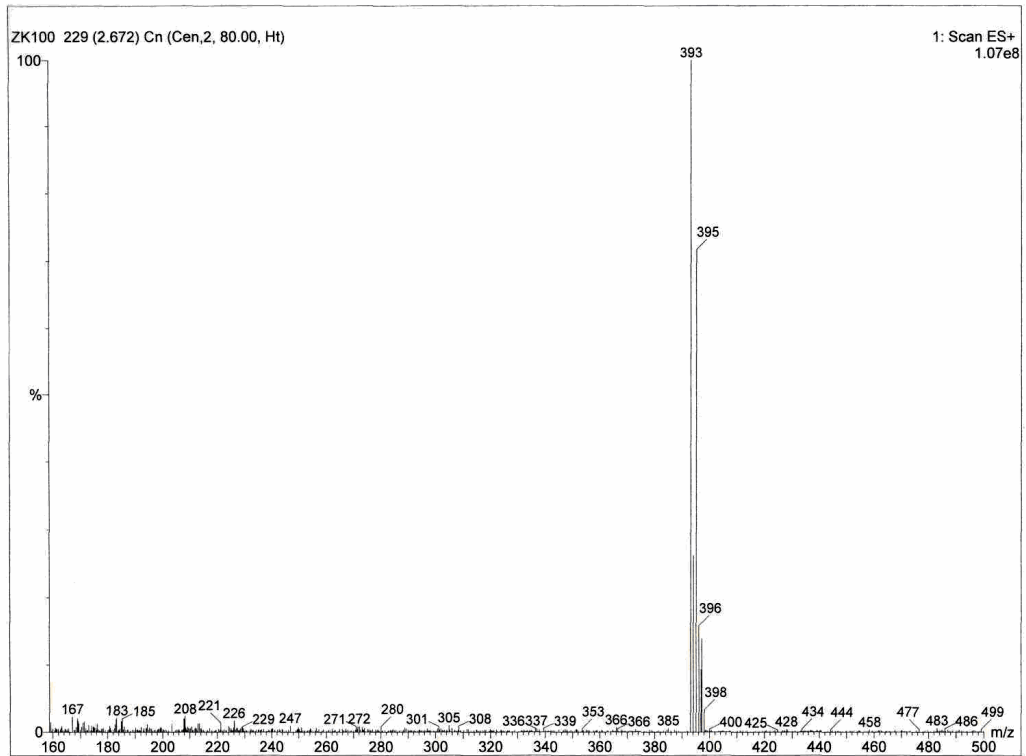
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
1a-4	393,31	M ⁺ =393; M+2=395; M+3=396; M+5=398

ZK-100_03Jan2008
 Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory: ZK-100_03Jan2008
 File: PROTON
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-400BB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740822 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

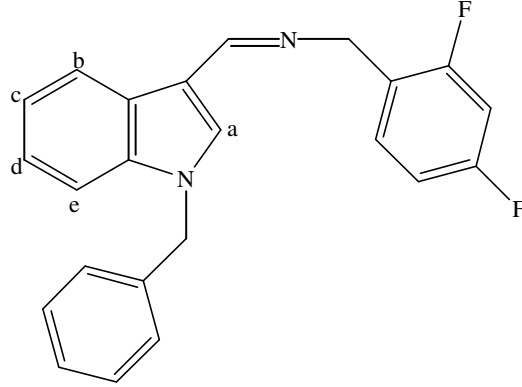


Spektrum 3.15. Bileşik 1a-4'ün ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.16. Bileşik 1a-4'ün kütle spektrumu.

3.2.1.5. *N*-[(1-Benzil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diflorofenil)metanamin (1a-5)



N-Benzil-indol-3-aldehit (0,277 g, 0,001 mol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,070 g, 0,588 mmol) ve 2,4-diflorobenzilamin (0,14 ml, 0,001 mol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etanolden kristallendirildi. Erime noktası 86-88 °C olan 0,298 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 70,37).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1a-5	C ₂₃ H ₁₈ F ₂ N ₂	C 76,65; H 5,03; N 7,77	C 76,68; H 4,80; N 7,78

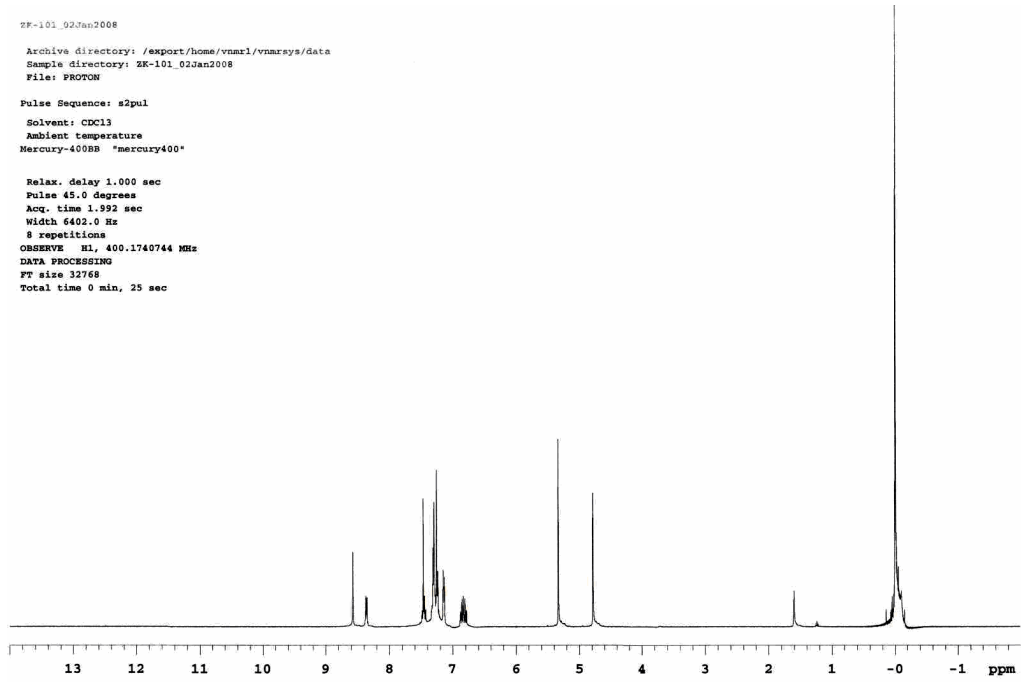
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1a-5	4,78 (s, 2H)	5,33 (s, 2H)	8,57 (s, 1H)	6,78-7,48 (m, 11H, diğer aromatik protonlar), 7,46 (s, 1H, H-a), 8,35-8,37 (m, 1H, H-b).

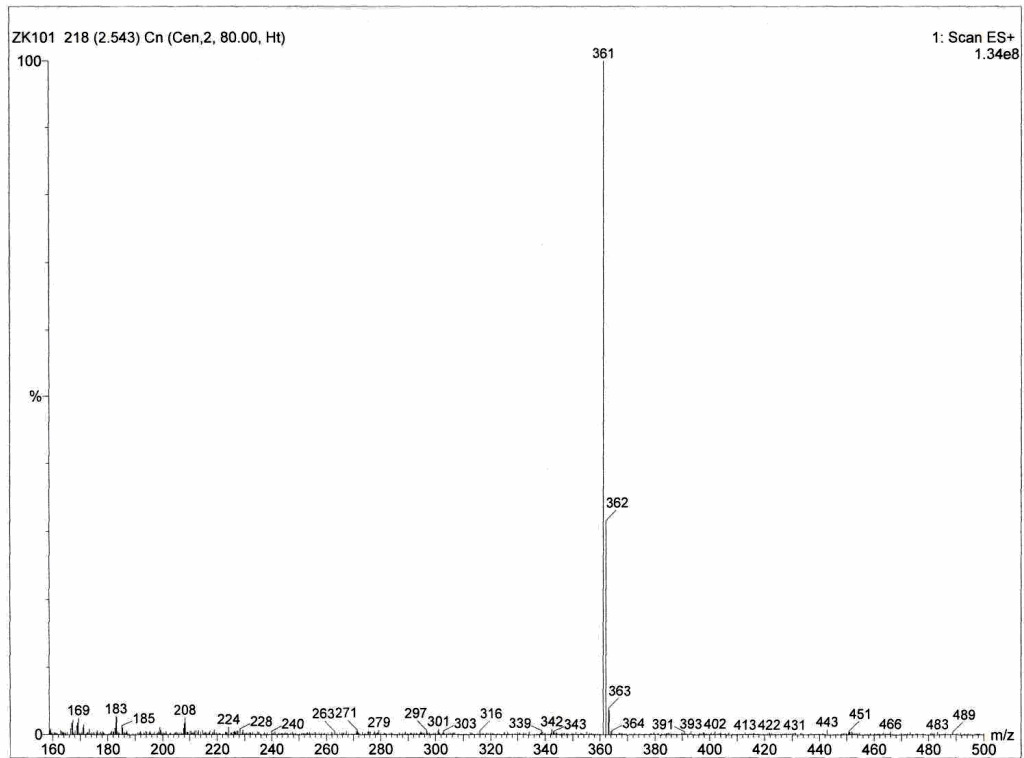
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
1a-5	360,40	M+1=361

ZK-101_02Jan2008
Archive directory: /export/home/vmm1/vmmrns/data
Sample directory: ZK-101_02Jan2008
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.392 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1740744 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

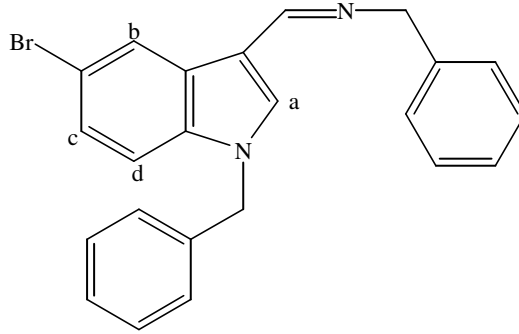


Spektrum 3.17. Bileşik 1a-5'in ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.18. Bileşik 1a-5'in kütle spektrumu.

3.2.1.6. *N*-[(1-Benzil-5-bromo-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-fenilmetanamin (**1b-1**)



N-Benzil-5-bromo-indol-3-aldehit (0,332 g, 0,001 mol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,063 g, 0,529 mmol) ve benzilamin (0,11 ml, 0,001 mol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etanolden kristallendirildi. Erime noktası 107-108 °C olan 0,376 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 88,28).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1b-1	C ₂₃ H ₁₉ BrN ₂	C 68,04; H 4,78; N 6,90 (0,2 H ₂ O)	C 67,90; H 4,74; N 6,86

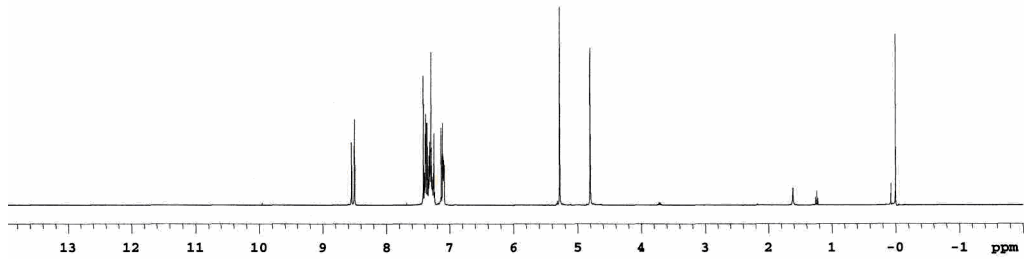
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N- <u>CH</u> ₂ -Ph	- <u>CH</u> ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1b-1	4,80 (s, 2H)	5,28 (s, 2H)	8,50 (s, 1H)	7,08-7,39 (m, 12H, diğer aromatik protonlar), 7,41 (s, 1H, H-a), 8,54 (d, 1H, J=2, H-b).

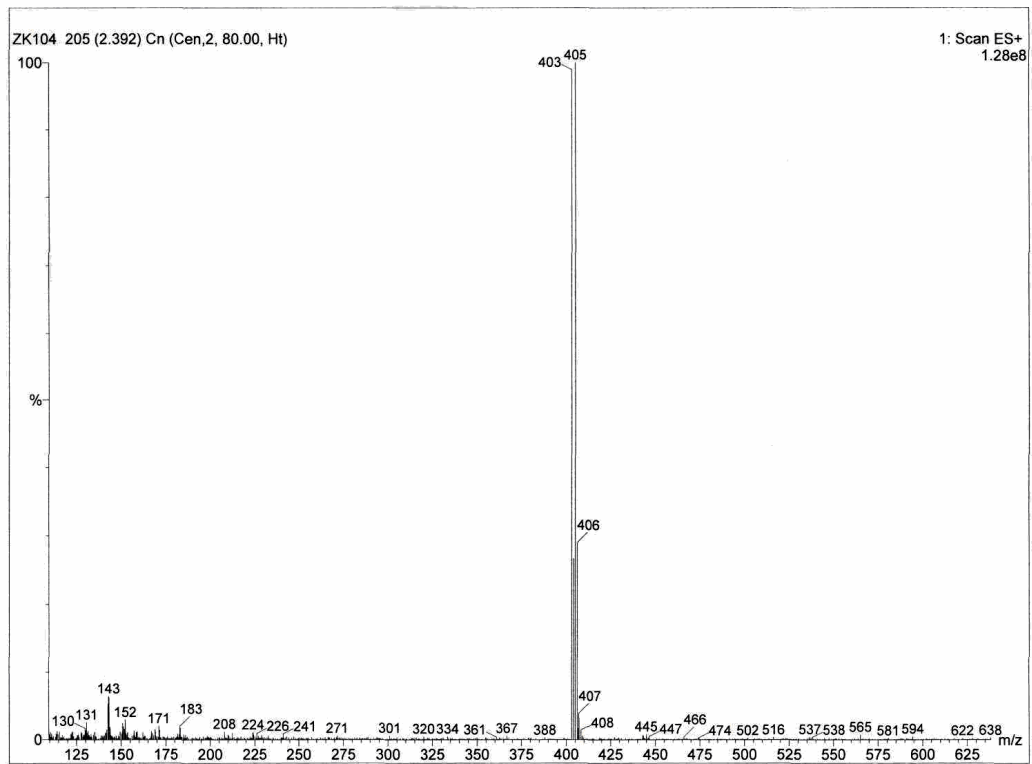
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
1b-1	403,31	M ⁺ =403; M+2=405, (Br, 1:1)

ZK-104_08Jan2008
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: ZK-104_08Jan2008
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400BS "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1740798 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

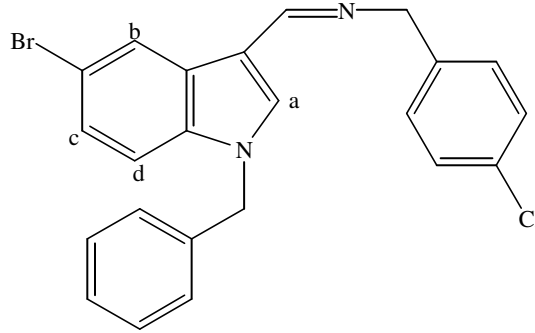


Spektrum 3.19. Bileşik 1b-1'in ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.20. Bileşik 1b-1'in kütle spektrumu.

3.2.1.7. N-[(1-Benzil-5-bromo-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(4-klorofenil)metanamin (1b-2)



N-Benzil-5-bromo-indol-3-aldehit (0,324 g, 0,001 mol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,062 g, 0,515 mmol) ve p-klorobenzilamin (0,12 ml, 0,001 mol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etanolden kristallendirildi. Erime noktası 88-89 °C olan 0,401 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 88,96).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1b-2	C ₂₃ H ₁₈ BrClN ₂	C 63,10; H 4,14; N 6,40	C 62,79; H 4,44; N 6,51

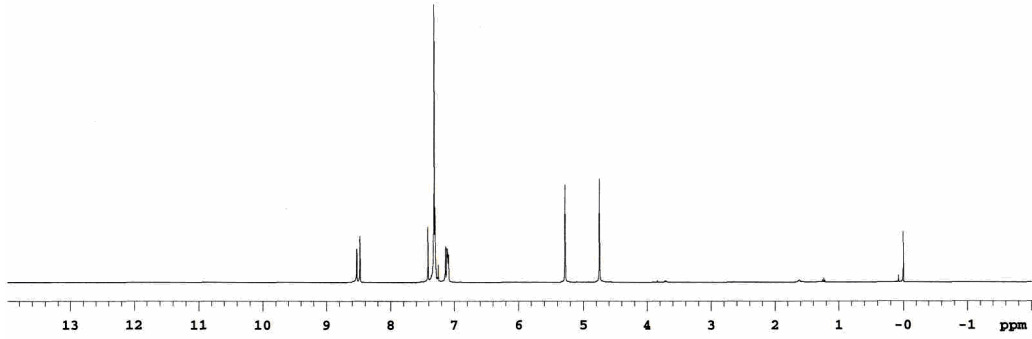
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N- <u>CH₂</u> -Ph	- <u>CH₂</u> -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1b-2	4,74 (s, 2H)	5,28 (s, 2H)	8,48 (d, 1H)	7,09-7,32 (m, 11H, diğer aromatik protonlar), 7,41 (s, 1H, H-a), 8,52 (d, 1H, J=1,6, H-b).

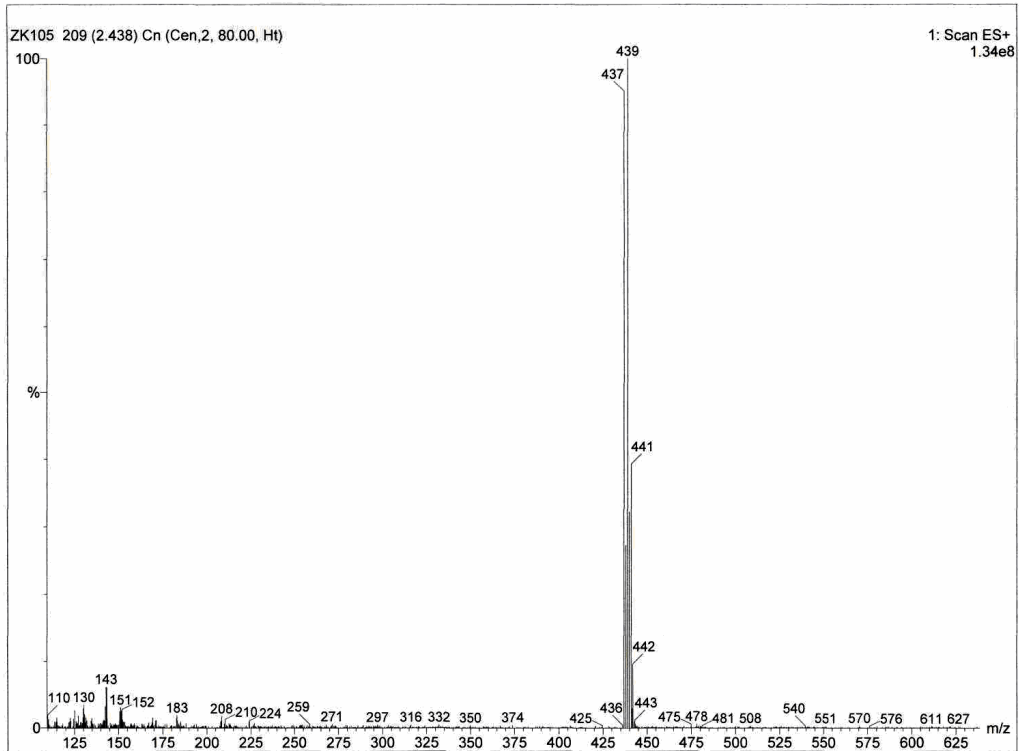
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
1b-2	437,76	M ⁺ =437; M+2=439, (Br, 1:1); M+4=441, (Cl, 3:1)

ZK105_08Jan2008
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: ZK105_08Jan2008
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1740802 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

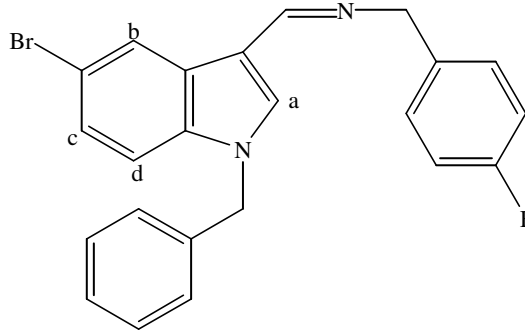


Spektrum 3.21. Bileşik 1b-2'nin ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.22. Bileşik 1b-2'nin kütle spektrumu.

3.2.1.8. N-[(1-Benzil-5-bromo-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(4-florofenil)metanamin (1b-3)



N-Benzil-5-bromo-indol-3-aldehit (0,308 g, 0,98 mmol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,058 g, 0,490 mmol) ve *p*-florobenzilamin (0,11 ml, 0,98 mmol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etanolden kristallendirildi. Erime noktası 68-69 °C olan 0,287 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 69).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1b-3	C ₂₃ H ₁₈ BrFN ₂	C 65,57; H 4,31; N 6,65	C 65,35; H 4,62; N 6,77

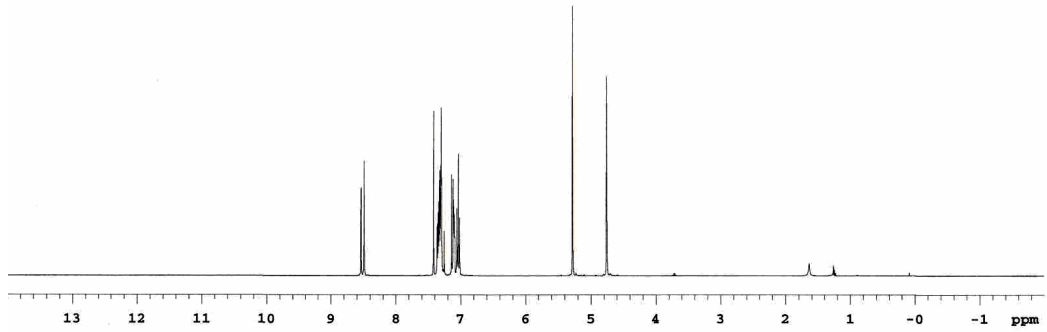
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1b-3	4,75 (s, 2H)	5,28 (s, 2H)	8,49 (s, 1H)	7,01-7,36 (m, 11H, diğer aromatik protonlar), 7,41 (s, 1H, H-a), 8,53 (d, 1H, J=2, H-b).

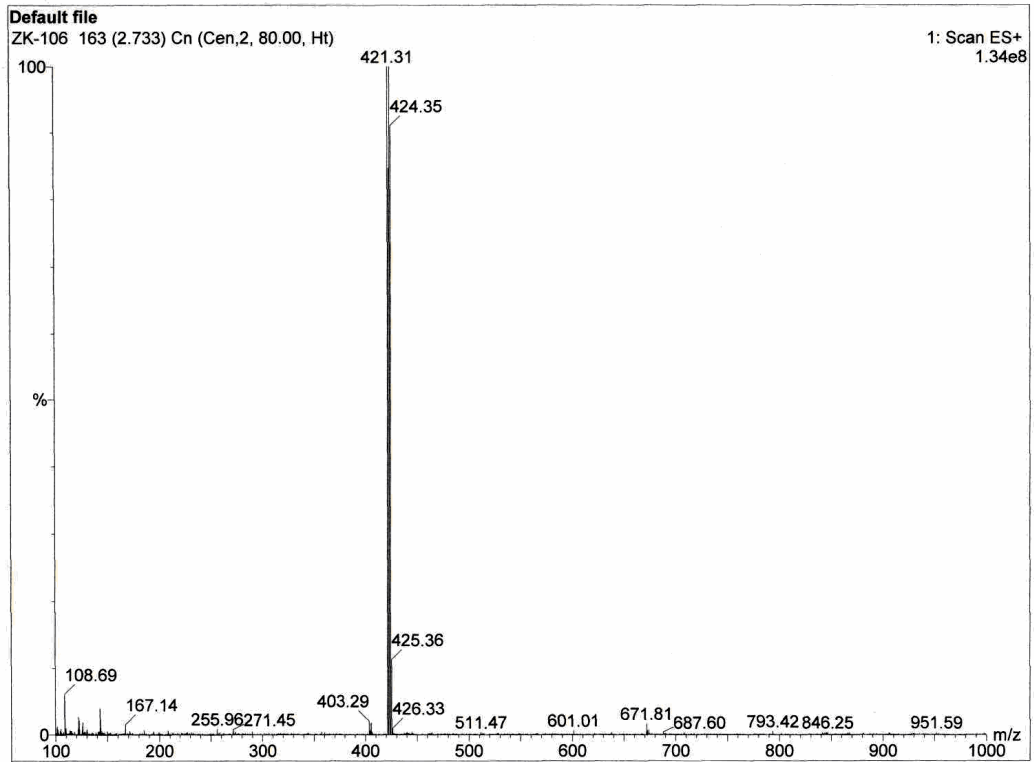
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
1b-3	421,30	M ⁺ =421,31; M+3=424,35, (Br, 1:1)

ZK-106_30May2008
Archive directory: /export/home/vmmr1/vmmr1s/data
Sample directory: ZK-106_30May2008
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1740753 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

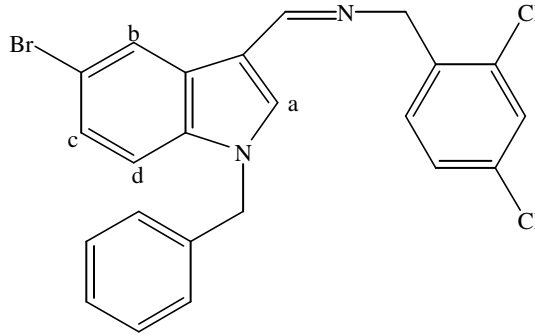


Spektrum 3.23. Bileşik 1b-3'ün ¹H-NMR spektrumu.



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

3.2.1.9. N-[(1-Benzil-5-bromo-1H-indol-3-il)metilen]-1-(2,4- diklorofenil) metanamin (1b-4)



N-Benzil-5-bromo-indol-3-aldehit (0,449 g, 0,001 mol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,086 g, 0,71 mmol) ve 2,4-diklorobenzilamin (0,19 ml, 0,001 mol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etanolden kristallendirildi. Erime noktası 86-87 °C olan 0,444 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 65,88).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1b-4	C ₂₃ H ₁₇ BrCl ₂ N ₂	C 58,50; H 3,63; N 5,93	C 58,22; H 3,26; N 6,07

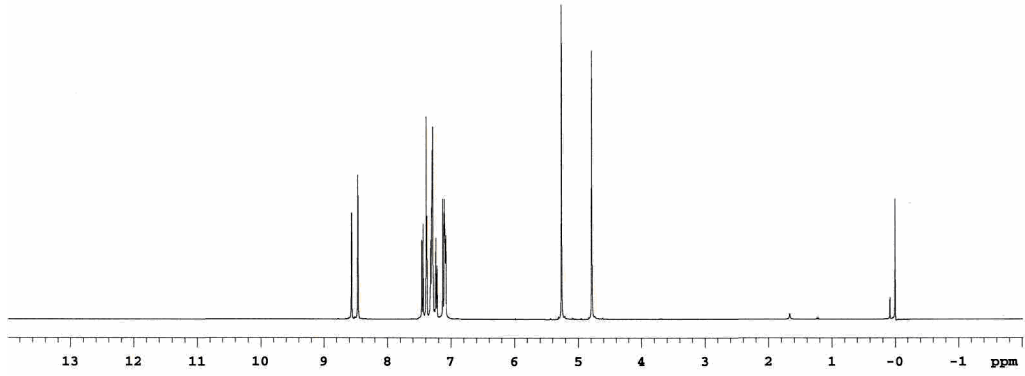
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1b-4	4,79 (s, 2H)	5,26 (s, 2H)	8,46 (s, 1H)	7,08-7,46 (m, 10H, diğer aromatik protonlar), 7,39 (s, 1H, H-a), 8,56 (d, 1H, J=2, H-b).

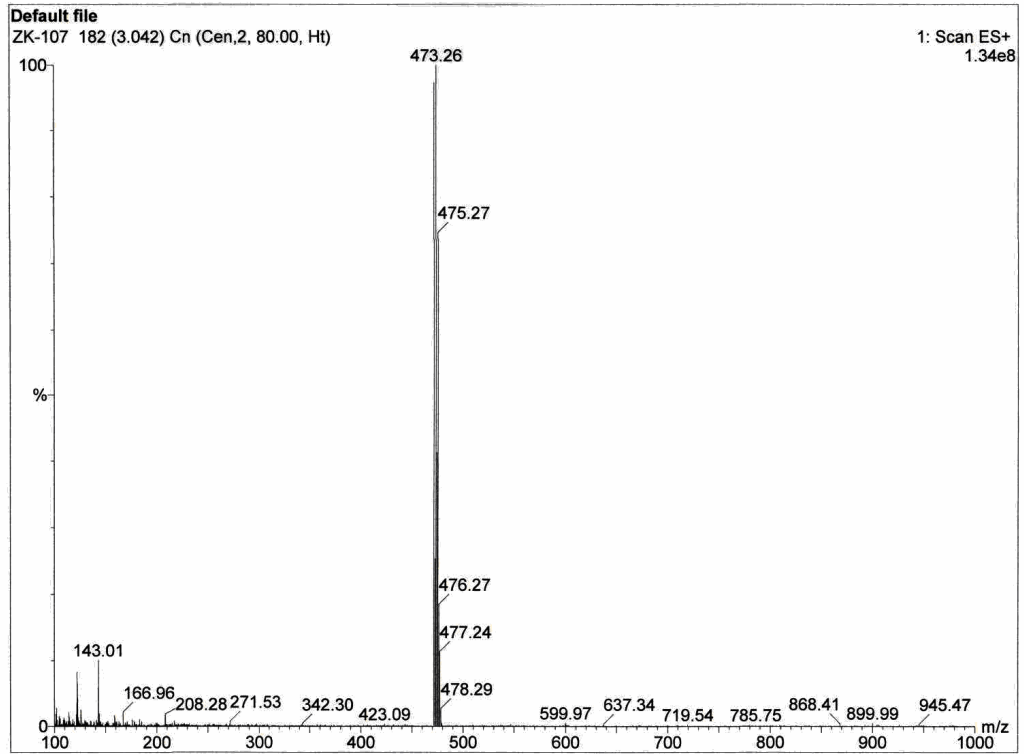
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılmaları
1b-4	472,20	M+1=473,26; M+3=475,27; M+4=476,27; M+5=477,24; M+6=478,29

ZK-107_20Jan2008
 Archive directory: /export/home/vmmr1/vmmrsys/data
 Sample directory: ZK-107_20Jan2008
 File: PRONON
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-400BB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740826 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

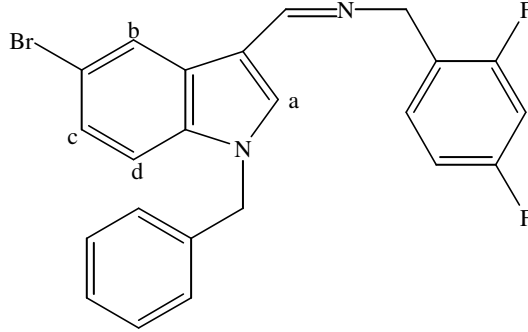


Spektrum 3.25. Bileşik 1b-4'ün ¹H-NMR spektrumu.



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

3.2.1.10. N-[(1-Benzil-5-bromo-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(2,4- diflorofenil) metanamin (1b-5)



N-Benzil-5-bromo-indol-3-aldehit (0,450 g, 0,001 mol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,086 g, 0,71 mmol) ve 2,4-diflorobenzilamin (0,17 ml, 0,001 mol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etanolden kristallendirildi. Erime noktası 90-91 °C olan 0,509 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 80,78).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1b-5	C ₂₃ H ₁₇ BrF ₂ N ₂	C 62,62; H 3,93; N 6,35 (0,1 H ₂ O)	C 62,36; H 4,01; N 6,49

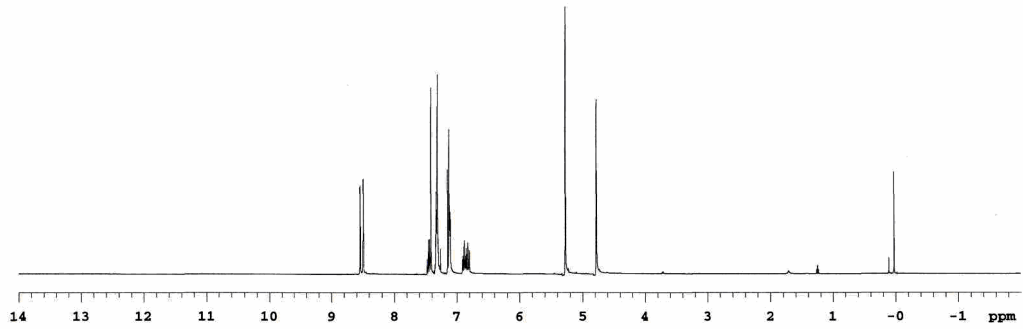
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1b-5	4,77 (s, 2H)	5,27 (s, 2H)	8,50 (s, 1H)	6,79-7,47 (m, 10H, diğer aromatik protonlar), 7,41 (s, 1H, H-a), 8,54 (d, 1H, J=1,6, H-b).

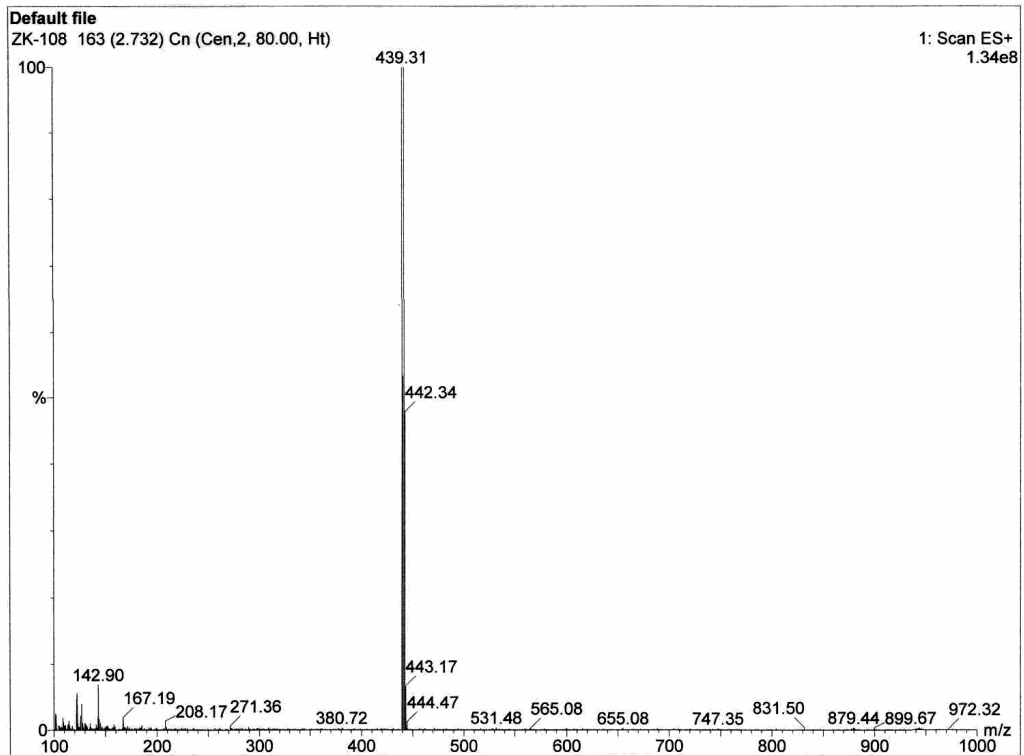
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
1b-5	439,30	M ⁺ =439,31

ZK-108_19Jan2008-13:55:37
Archive directory: /export/home/vmmr1/vmmr1/data
Sample directory: ZK-108_19Jan2008-13:55:37
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400SB "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1740753 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec



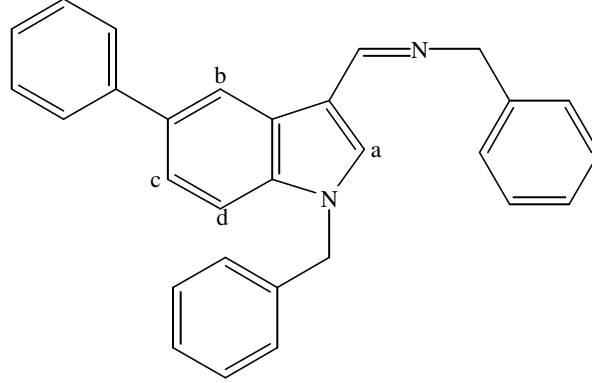
Spektrum 3.27. Bileşik 1b-5'in ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.28. Bileşik 1b-5'in kütle spektrumu.

3.2.2. *N*-Benzil 5-Fenil İndol-3-İmin ve *N*-Benzil 5-(*p*-florofenil) İndol-3-İmin Türevlerinin Sentezi

3.2.2.1. *N*-[(1-Benzil-5-fenil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-fenilmetanamin (1c-1)



N-Benzil-5-fenil-indol-3-aldehit (0,410 g, 0,001 mol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,079 g, 0,65 mmol) ve benzilamin (0,15 ml, 0,001mol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etanolden kristallendirildi. Erime noktası 95 °C olan 0,442 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 79,84).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1c-1	C ₂₉ H ₂₄ N ₂	C 86,97; H 6,04; N 6,99	C 87,21; H 5,78; N 7,05

¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1c-1	4,83 (s, 2H)	5,33 (s, 2H)	8,60-8,62 (m, 1H).	7,15-7,68 (m, 18H, aromatik protonlar), 8,60-8,62 (m, 1H, H-b).

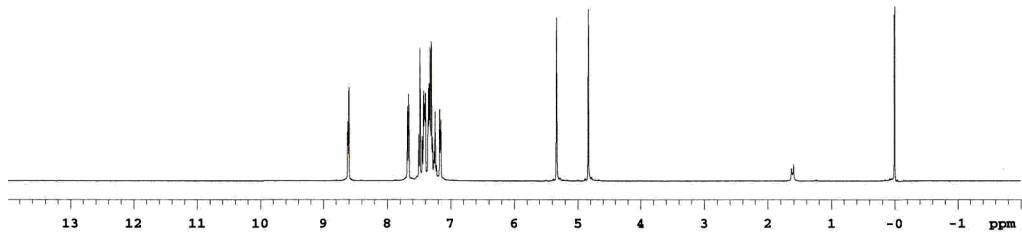
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
1c-1	400,51	M+1=401,26

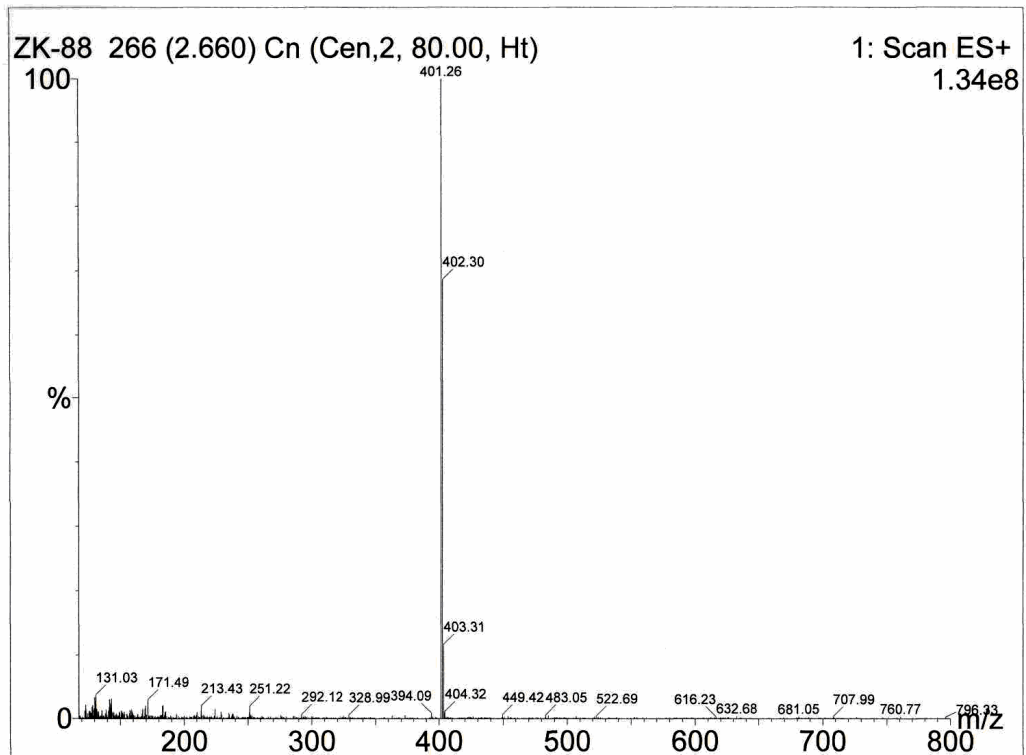
ZK-88_02Nov2007-14:05:54
 Archive directory: /export/home/vmmr1/vmmrsys/data
 Sample directory: ZK-88_02Nov2007-14:05:54
 File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-400BS "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degree
 Acq. time 1.392 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740787 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

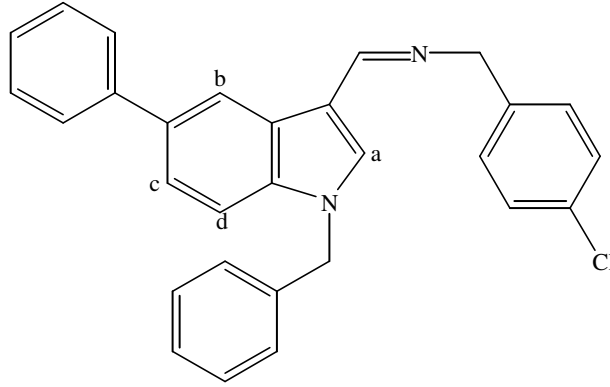


Spektrum 3.29. Bileşik 1c-1'in ^1H -NMR spektrumu.



Spektrum 3.30. Bileşik 1c-1'in kütle spektrumu.

3.2.2.2. N-[(1-Benzil-5-fenil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(4-klorofenil)metanamin (1c-2)



N-Benzil-5-fenil-indol-3-aldehit (0,257 g, 0,8 mmol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,049 g, 0,412 mmol) ve p-klorobenzilamin (0,1 ml, 0,8 mmol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etil asetat ile kristallendirildi. Erime noktası 89 °C olan 0,290 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 79,84).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1c-2	C ₂₉ H ₂₃ ClN ₂	C 79,42; H 5,37; N 6,38 (0,2 H ₂ O)	C 79,27; H 5,60; N 6,46

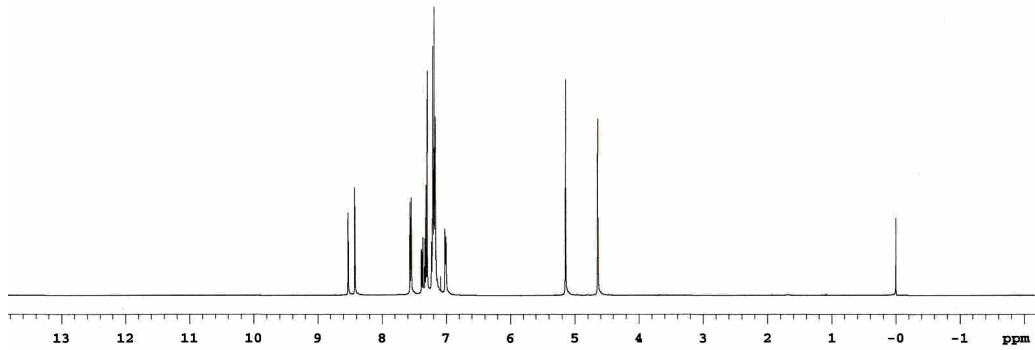
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1c-2	4,64 (s, 2H)	5,14 (s, 2H)	8,42 (s, 1H)	6,99-7,56 (m, 17H, aromatik protonlar), 8,52 (d, 1H, J=1,6, H-b).

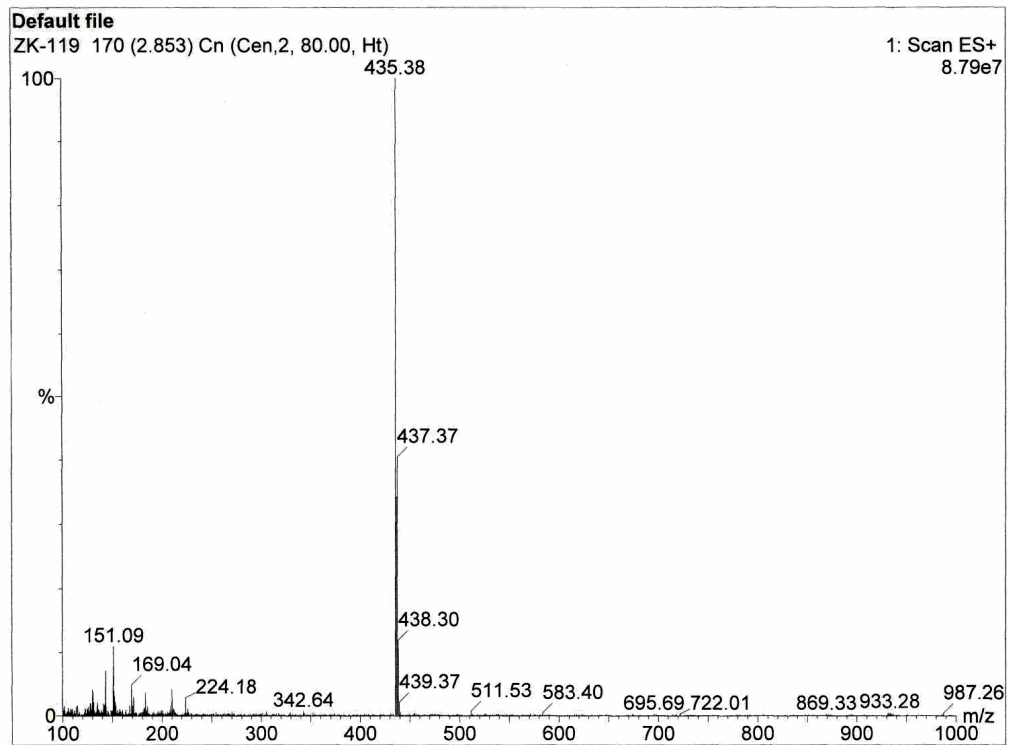
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılmaları
1c-2	434,96	M+1=435,38; M+3=437,37, (Cl, 3:1)

ZK-119_07Feb2008-14:23:27
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsws/data
Sample directory: ZK-119_07Feb2008-14:23:27
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400HS "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1741431 MHz
DATA PROCESSING
FF size 32768
Total time 0 min, 25 sec

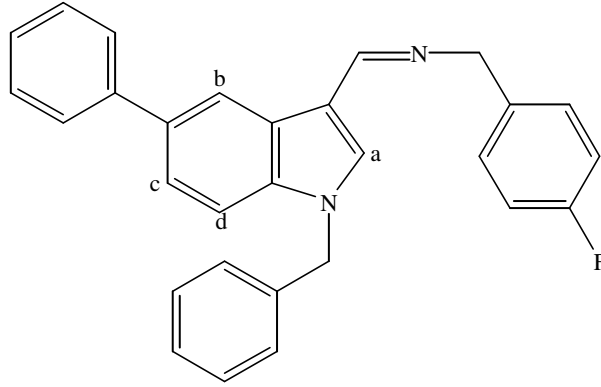


Spektrum 3.31. Bileşik 1c-2'nin ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.32. Bileşik 1c-2'nin kütle spektrumu.

3.2.2.3. *N*-[(1-Benzil-5-fenil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(4-florofenil)metanamin (1c-3)



N-Benzil-5-fenil-indol-3-aldehit (0,325 g, 0,001 mol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,063 g, 0,52 mmol) ve *p*-florobenzilamin (0,12 ml, 0,001mol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve diklorometan/hekzan karışımından kristallendirildi. Erime noktası 75 °C olan 0,294 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 67,33).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1c-3	C ₂₉ H ₂₃ FN ₂	C 81,81; H 5,63; N 6,58 (0,4 H ₂ O)	C 81,57; H 5,80; N 6,74

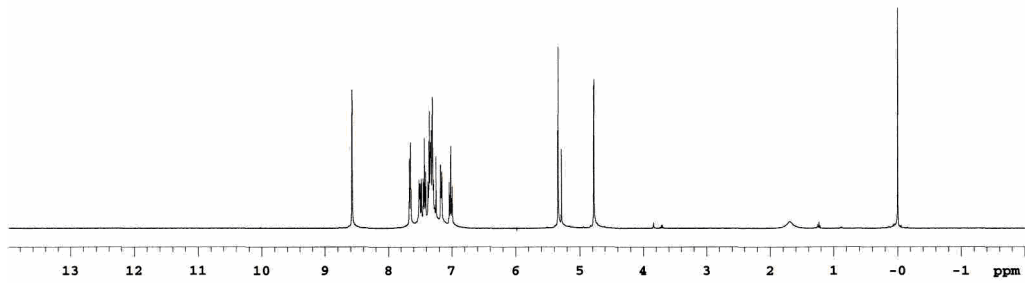
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1c-3	4,78 (s, 2H)	5,34 (s, 2H)	8,58 (s, 1H)	6,99-7,67 (m, 17H, aromatik protonlar), 8,58 (s, 1H, H-b).

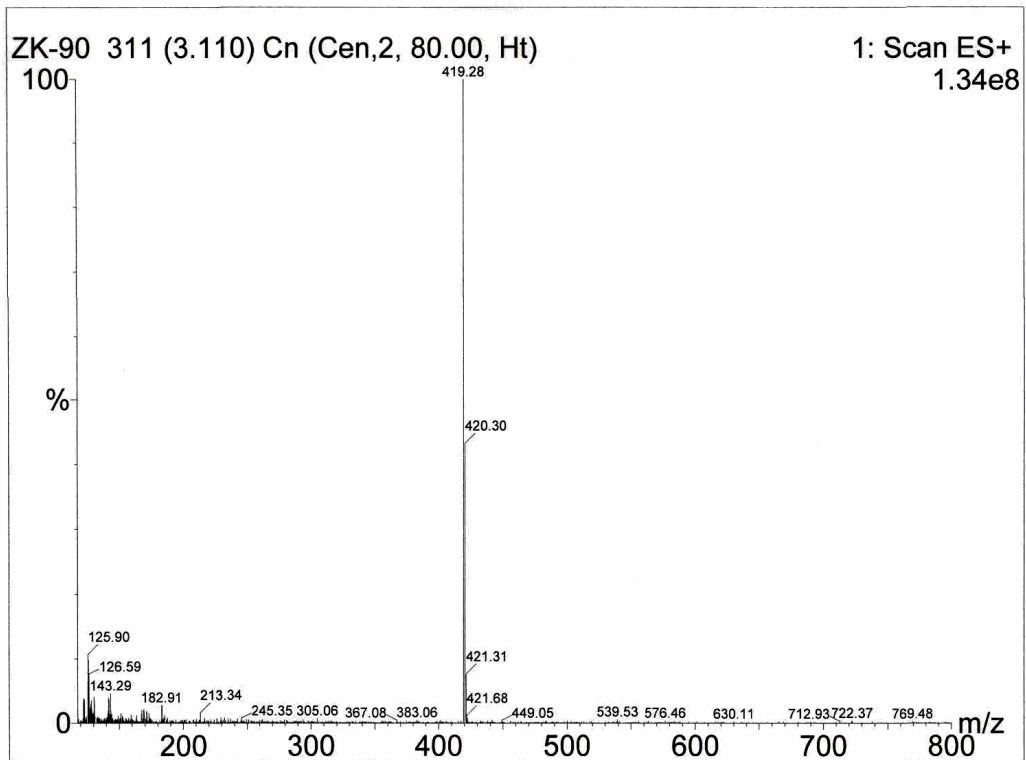
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarımaları
1c-3	418,50	M+1=419,28

ZK-90_02Nov2007
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: ZK-90_02Nov2007
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400BB "Mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1740810 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

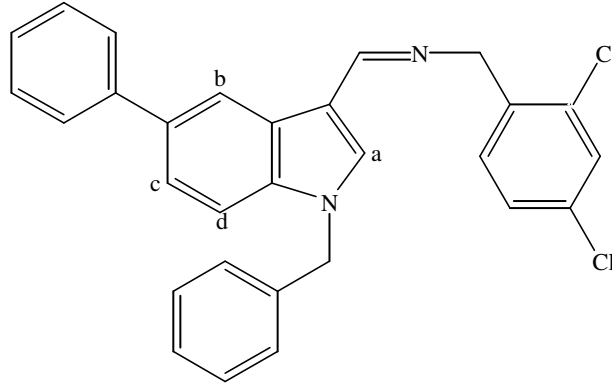


Spektrum 3.33. Bileşik 1c-3'ün ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.34. Bileşik 1c-3'ün kütle spektrumu.

3.2.2.4.N-[(1-Benzil-5-fenil-1H-indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diklorofenil)metanamin (1c-4)



N-Benzil-5-fenil-indol-3-aldehit (0,373 g, 0,001 mol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,072 g, 0,59 mmol) ve 2,4-diklorobenzilamin (0,16 ml, 0,001 mol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve diklorometandan kristallendirildi. Erime noktası 105-107 °C olan 0,436 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 77,52).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1c-4	C ₂₉ H ₂₂ Cl ₂ N ₂	C 73,08; H 4,82; N 5,87 (0,4 H ₂ O)	C 72,89; H 5,02; N 5,99

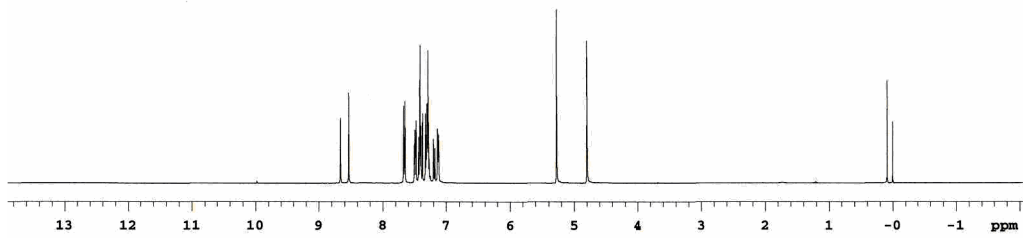
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1c-4	4,80 (s, 2H)	5,27 (s, 2H)	8,53 (s, 1H)	7,11-7,67 (m, 16H, aromatik protonlar), 8,66 (d, 1H, J=1,6, H-b).

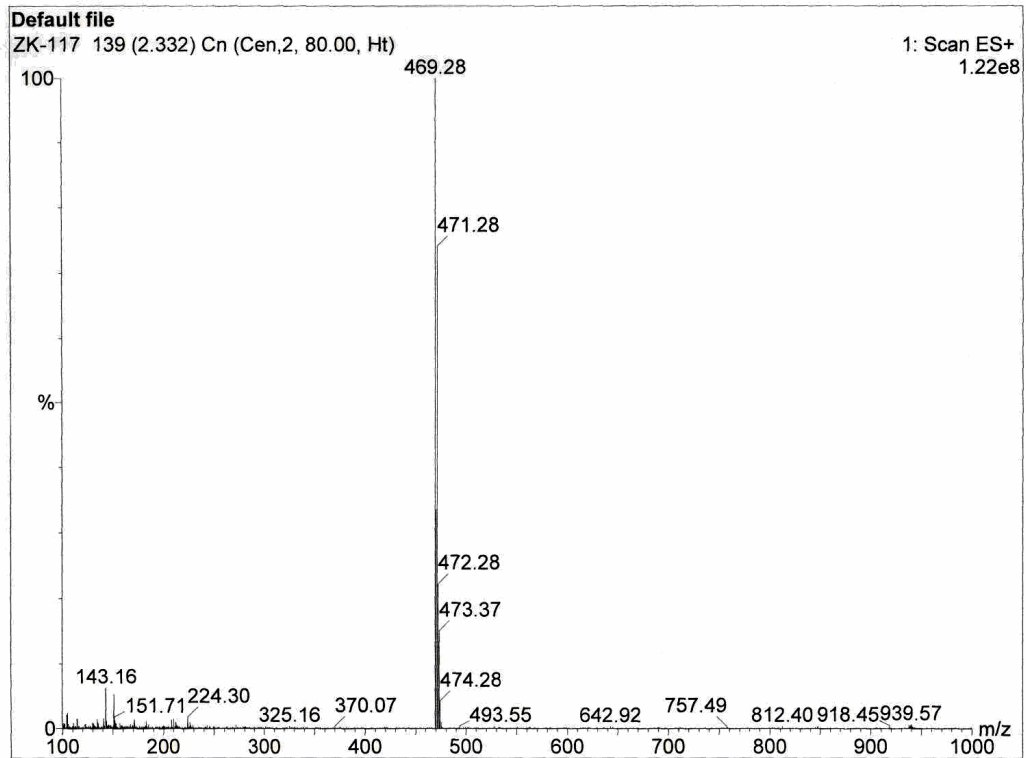
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
1c-4	469,40	M ⁺ =469,28; M+2=471,28; M+3=472,28; M+4=473,37; M+5=474,28

ZK-117_02Feb2008
 Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory: ZK-117_02Feb2008
 File: PROTON
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-400BB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740982 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

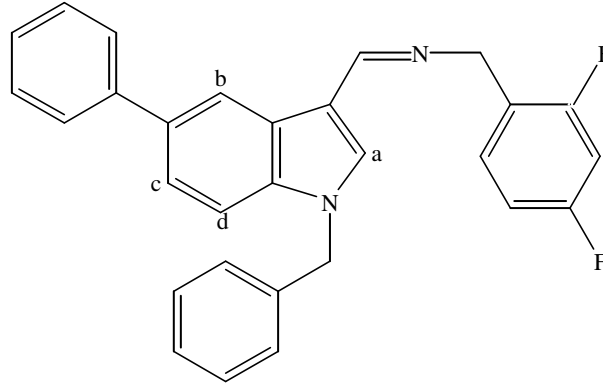


Spektrum 3.35. Bileşik 1c-4'ün ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.36. Bileşik 1c-4'ün kütle spektrumu.

3.2.2.5. N-[(1-Benzil-5-fenil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diflorofenil)metanamin (1c-5)



N-Benzil-5-fenil-indol-3-aldehit (0,379 g, 0,001 mol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,073 g, 0,609 mmol) ve 2,4-diflorobenzilamin (0,14 ml, 0,001 mol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etil asetat/hekzan karışımından kristallendirildi. Erime noktası 88-90 °C olan 0,407 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 76,51).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1c-5	C ₂₉ H ₂₂ F ₂ N ₂	C 79,46; H 5,10; N 6,39 (0,1 H ₂ O)	C 79,14; H 4,82; N 6,48

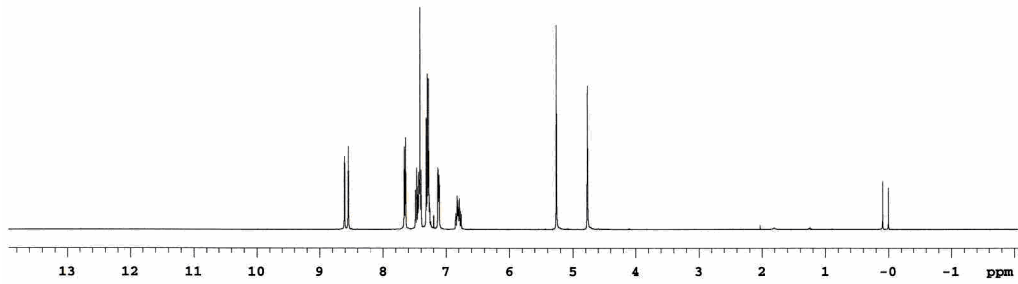
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1c-5	4,77 (s, 2H)	5,26 (s,2H)	8,54 (s, 1H)	6,75-7,66 (m, 16H, aromatik protonlar), 8,60 (d, 1H, J=1,2, H-b).

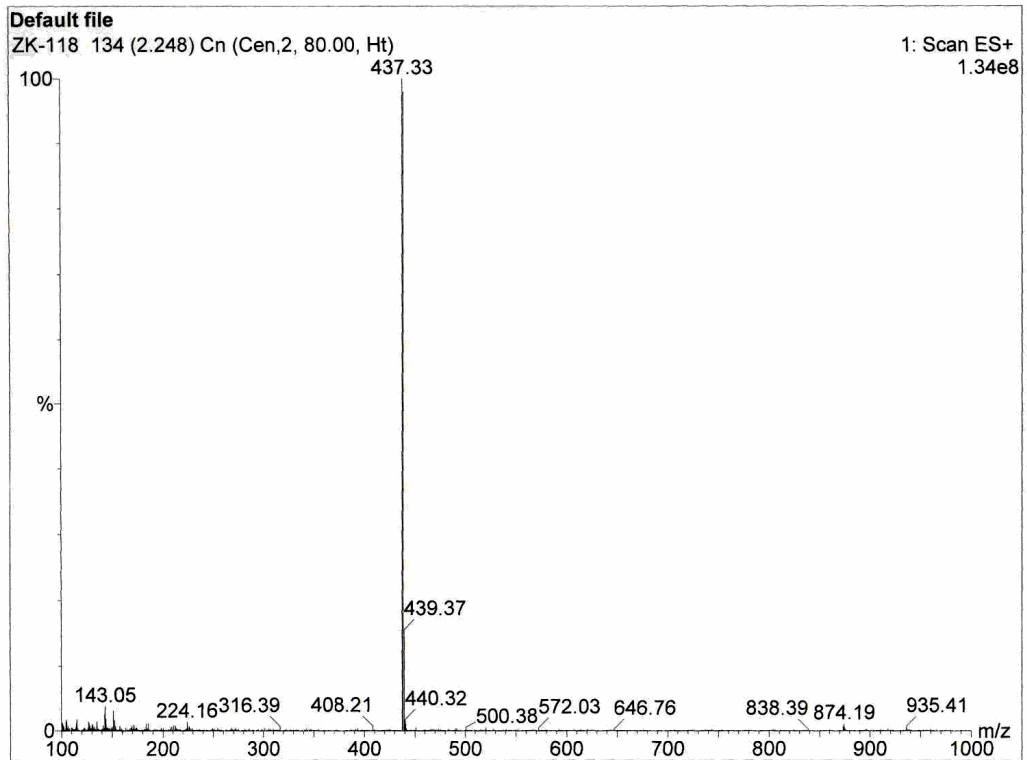
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
1c-5	436,50	M+1=437,33

ZK-118_02Feb2008
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrns/data
Sample directory: ZK-118_02Feb2008
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1741021 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

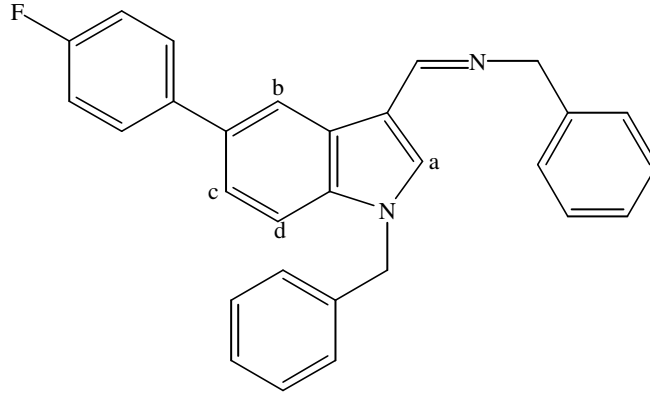


Spektrum 3.37. Bileşik 1c-5'in ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.38. Bileşik 1c-5'in kütle spektrumu.

3.2.2.6. N-[(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1H-indol-3-il)metilen]-1-fenilmetanamin (1d-1)



N-Benzil-5-(4-florofenil)-indol-3-aldehit (0,351 g, 0,001 mol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,064 g, 0,533 mmol) ve benzilamin (0,11 ml, 0,001 mol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etil asetat'dan kristallendirildi. Erime noktası 90-91 °C olan 0,287 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 64,5).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1d-1	C ₂₉ H ₂₃ FN ₂	C 82,87; H 5,56; N 6,66 (0,1 H ₂ O)	C 82,70; H 5,55; N 6,71

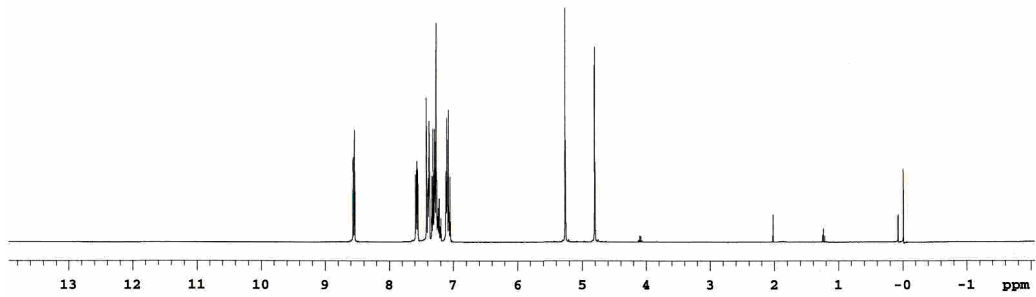
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1d-1	4,80 (s, 2H)	5,25 (s, 2H)	8,54 (s, 1H)	7,05-7,58 (m, 17H, aromatik protonlar), 8,56 (d, 1H, J=1,2, H-b).

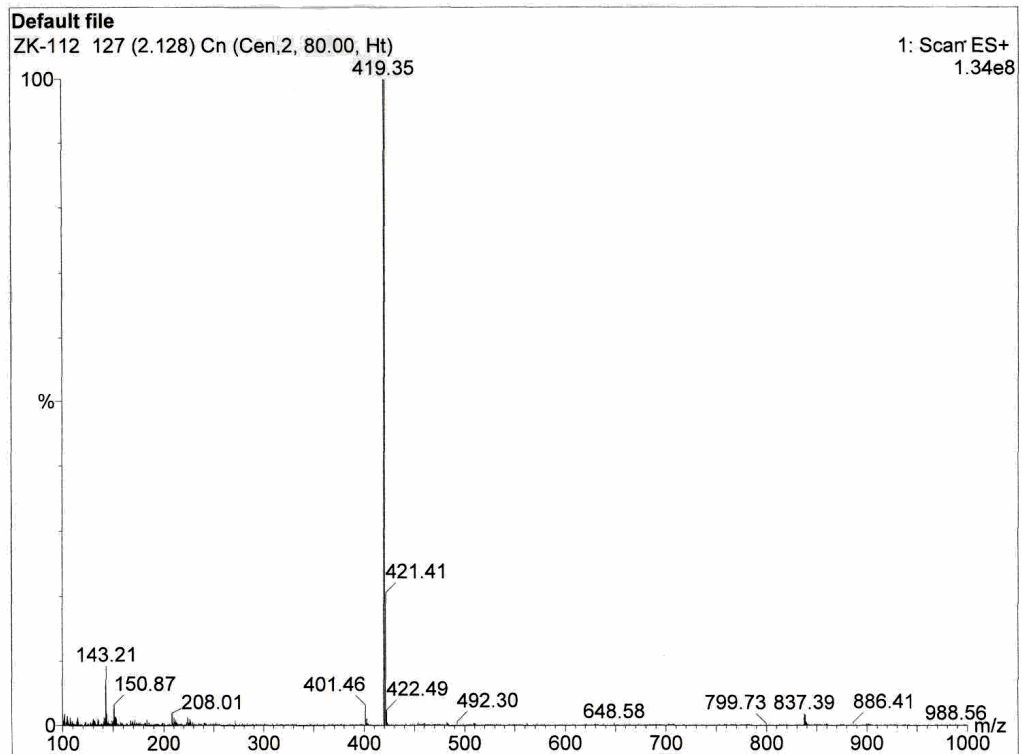
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
1d-1	418,50	M+1=419,35

ZK-112_01Feb2008
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrdata
Sample directory: ZK-112_01Feb2008
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400NB "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1741006 MHz
DATA PROCESSING
PT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

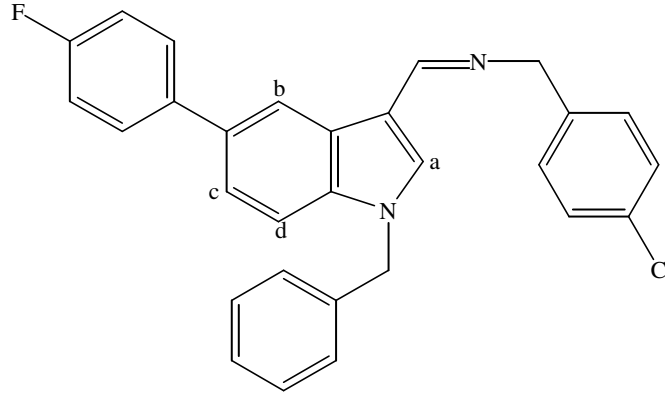


Spektrum 3.39. Bileşik 1d-1'in ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.40. Bileşik 1d-1'in kütle spektrumu.

3.2.2.7. N-[(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1H-indol-3-il)metilen]-1-(4-klorofenil)metanamin (1d-2)



N-Benzil-5-(4-florofenil)-indol-3-aldehit (0,253 g, 0,770 mmol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,046 g, 0,385 mmol) ve *p*-klorobenzilamin (0,094 ml, 0,77 mmol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etil asetat'dan kristallendirildi. Erime noktası 99-101°C olan 0,193 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 55).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1d-2	C ₂₉ H ₂₂ ClFN ₂	C 76,90; H 4,90; N 6,18	C 77,07; H 4,67; N 6,21

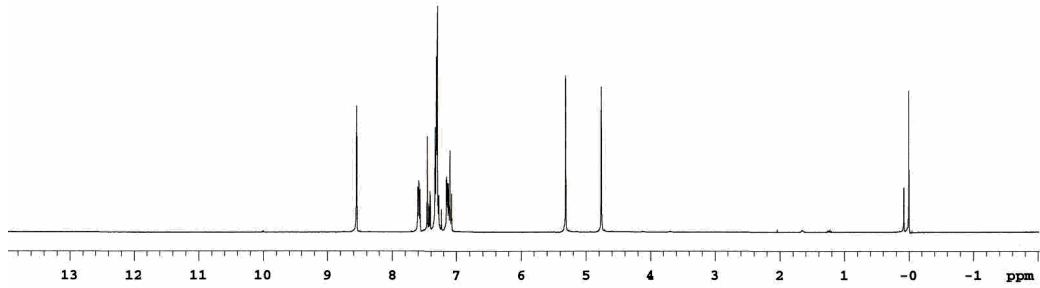
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1d-2	4,76 (s, 2H)	5,31 (s, 2H)	8,55 (s, 1H)	7,07-7,60 (m, 15H, diğer aromatik protonlar), 7,45 (s, 1H, H-a), 8,55 (s, 1H, H-b).

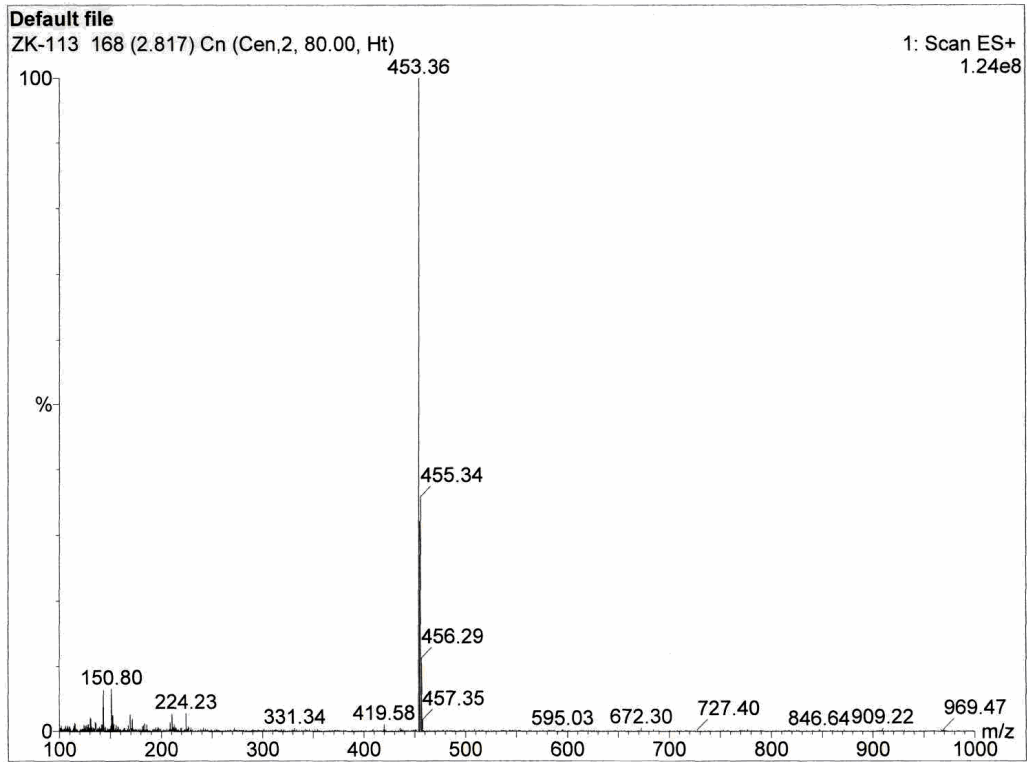
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
1d-2	452,95	M+1=453,36; M+3=455,34, (Cl, 3:1)

ZK-113_08Feb2008-10:42:16
Archive directory: /export/home/vmmr1/vmmrays/data
Sample directory: ZK-113_08Feb2008-10:42:16
File: PROCN
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
0 repetitions
OBSERVE HL 400.1740838 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

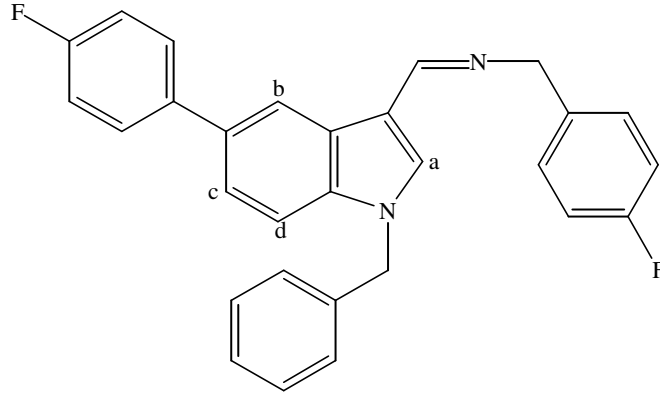


Spektrum 3.41. Bileşik 1d-2'nin ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.42. Bileşik 1d-2'nin kütle spektrumu.

3.2.2.8. N-[(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1H-indol-3-il)metilen]-1-(4-florofenil) metanamin (1d-3)



N-Benzil-5-(4-florofenil)-indol-3-aldehit (0,300 g, 0,913 mmol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,054 g, 0,456 mmol) ve p-florobenzilamin (0,1 ml, 0,913 mmol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etanolden kristallendirildi. Erime noktası 100-102 °C olan 0,348 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 87,48).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1d-3	C ₂₉ H ₂₂ F ₂ N ₂	C 79,80; H 5,08; N 6,42	C 79,55; H 4,87; N 6,50

¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1d-3	4,76 (s, 2H)	5,29 (s, 2H)	8,55 (s, 1H)	6,98-7,59 (m, 15H, diğer aromatik protonlar), 7,44 (s, 1H, H-a), 8,55 (s, 1H, H-b).

Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
1d-3	436,50	M+1=437,37

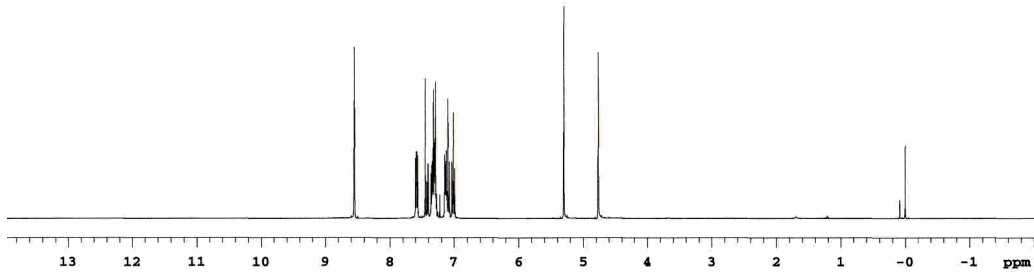
ZK-114_08Feb2008

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrns/data
 Sample directory: ZK-114_08Feb2008
 File: PROCN

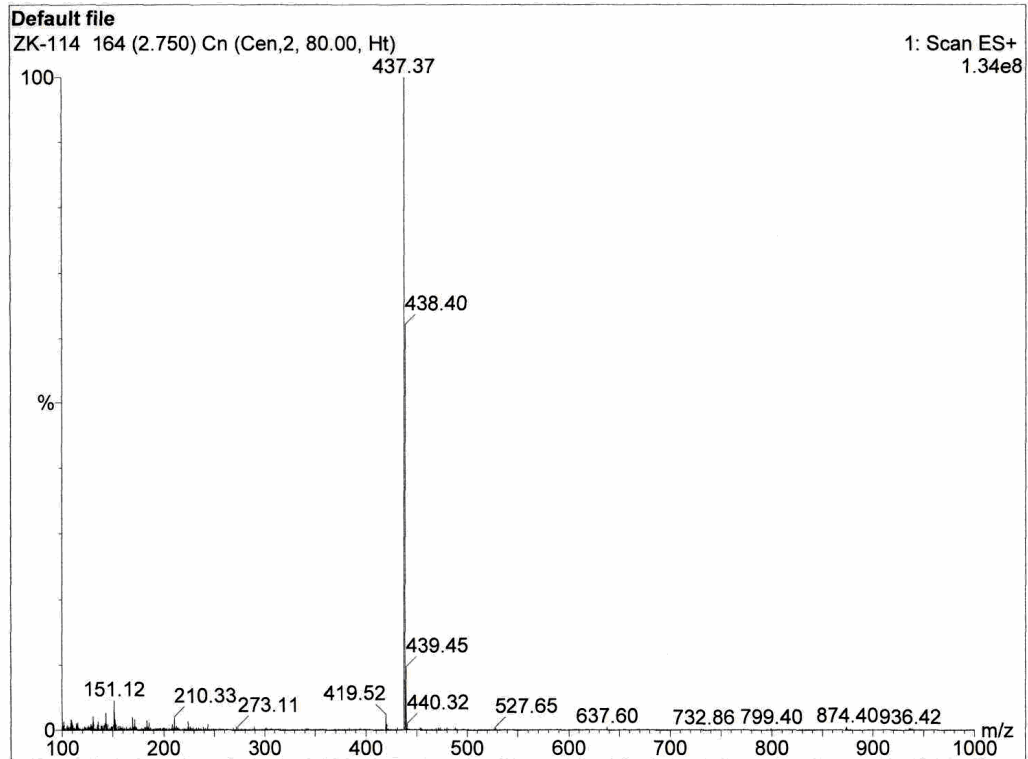
Pulse Sequence: s2pul

Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE RL, 400.1740884 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

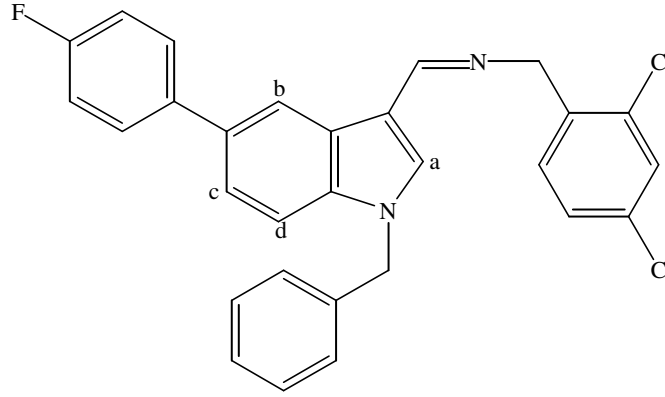


Spektrum 3.43. Bileşik 1d-3'ün ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.44. Bileşik 1d-3'ün kütle spektrumu.

3.2.2.9. *N*-[(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diklorofenil) metanamin (1d-4)



N-Benzil-5-(4-florofenil)-indol-3-aldehit (0,294 g, 0,893 mmol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,054 g, 0,446 mmol) ve 2,4-diklorobenzilamin (0,12 ml, 0,893 mmol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etil asetat/etanol karışımından kristallendirildi. Erime noktası 101-103 °C olan 0,361 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 83,03).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1d-4	C ₂₉ H ₂₁ Cl ₂ FN ₂	C 71,20; H 4,36; N 5,72(0,1 H ₂ O)	C 70,97; H 4,08; N 5,75

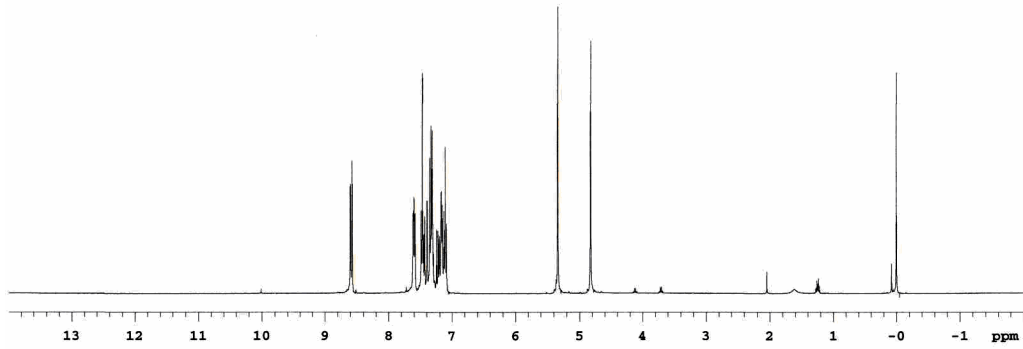
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1d-4	4,82 (s, 2H)	5,33 (s, 2H)	8,57 (s, 1H)	7,08-7,61 (m, 15H, aromatik protonlar), 8,59 (d, 1H, J=1,2, H-b).

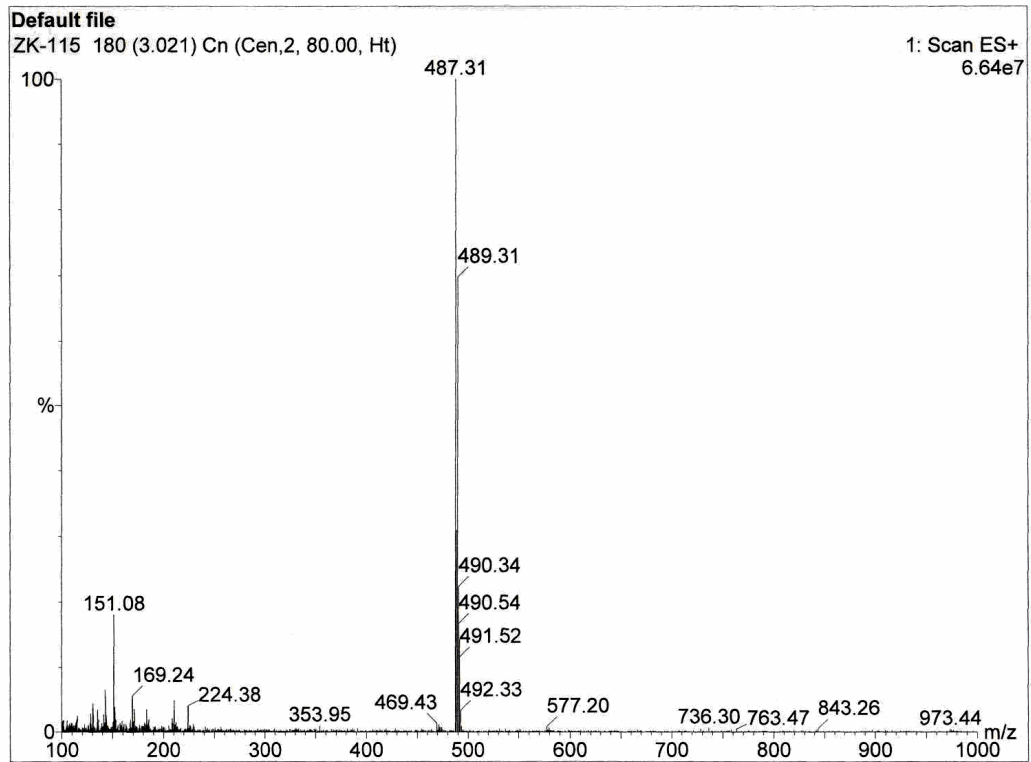
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
1d-4	487,39	M ⁺ =487,31; M+2=489,31 M+3=490,34; M+3=490,54 M+4=491,52; M+5=492,33

ZK-115_14Apr2008
Archive directory: /export/home/vmmr1/vmrsys/data
Sample directory: ZK-115_14Apr2008
File: EROTON
Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1740795 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 0 min, 25 sec

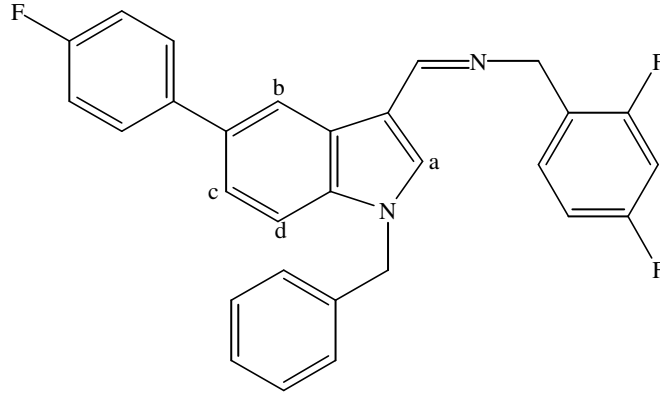


Spektrum 3.45. Bileşik 1d-4'ün ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.46. Bileşik 1d-4'ün kütle spektrumu.

3.2.2.10. N-[(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1H-indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diflorofenil) metanamin (1d-5)



N-Benzil-5-(4-florofenil)-indol-3-aldehit (0,352 g, 0,001 mol), 5 ml susuz diklorometanda çözüldü. MgSO₄ (0,064 g, 0,535 mmol) ve 2,4-diflorobenzilamin (0,12 ml, 0,893 mmol) ilave edilerek 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon süresi sonunda, MgSO₄ filtre edilerek solvan uçuruldu ve etil asetat/hekzan karışımından kristallendirildi. Erime noktası 81-82 °C olan 0,324 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 3 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 66,61).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
1d-5	C ₂₉ H ₂₁ F ₃ N ₂	C 76,64; H 4,66; N 6,16	C 76,54; H 4,70; N 6,30

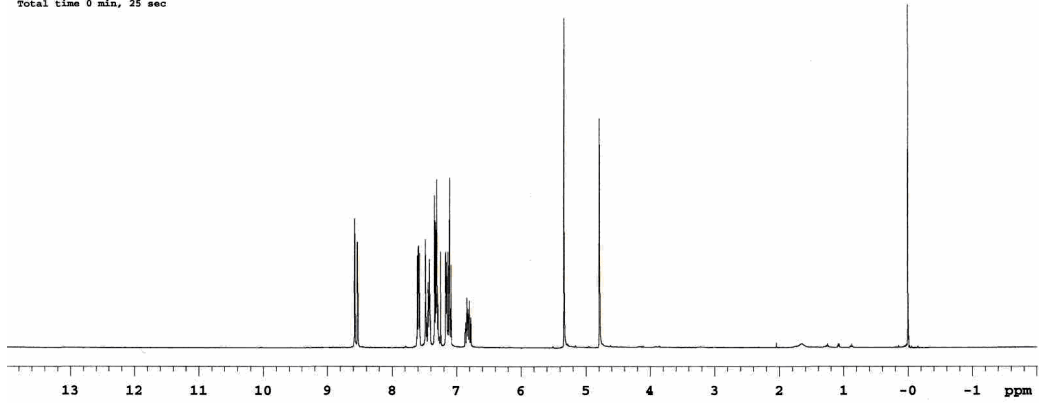
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	=N-CH ₂ -Ph	-CH ₂ -Ph	-CH=N (syn/anti)	Aromatik Protonlar
1d-5	4,78 (s, 2H)	5,33 (s, 2H)	8,57 (s, 1H)	6,77-7,60 (m, 14H, diğer aromatik protonlar), 7,48 (s, 1H, H-a), 8,53 (d, 1H, J=1,6, H-b).

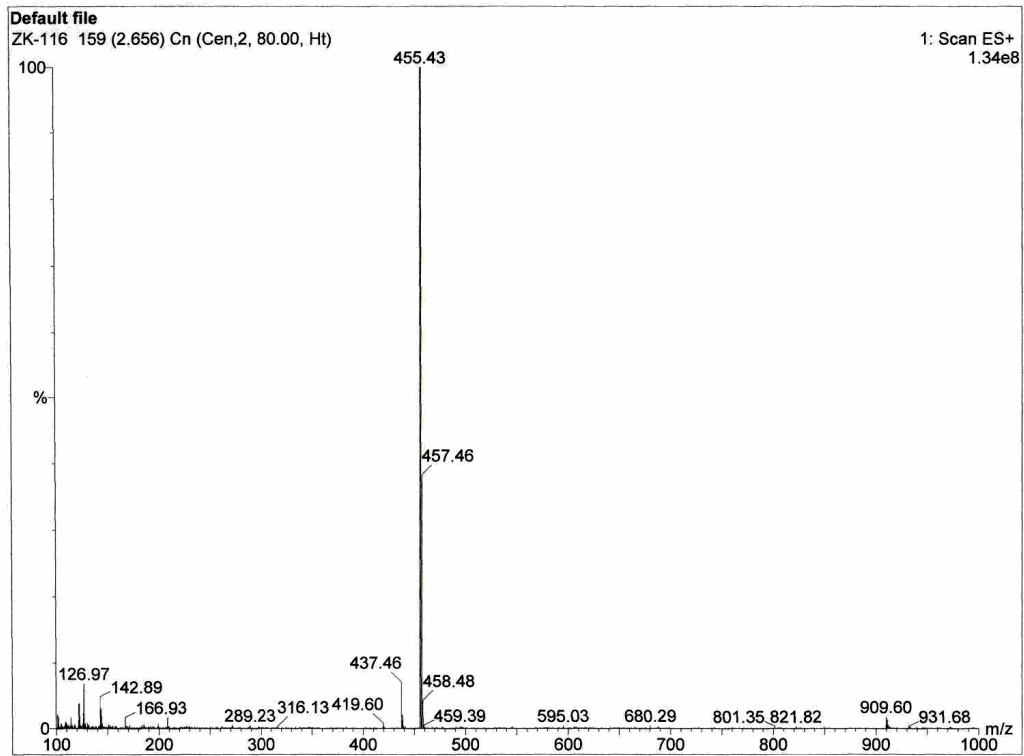
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
1d-5	454,49	M+1=455,43

ZK-116_14Apr2008
 Archive directory: /export/home/vmmx1/vmmrxa/data
 Sample directory: ZK-116_14Apr2008
 File: PROTON
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-400BB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 9 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740791 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec



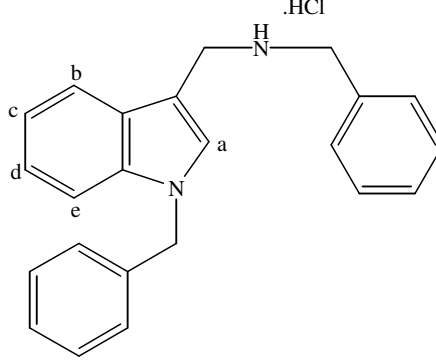
Spektrum 3.47. Bileşik 1d-5'in ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.48. Bileşik 1d-5'in kütle spektrumu.

3.2.3. *N*-Benzil İndol-3-Amin ve *N*-Benzil 5-Bromo İndol-3-Amin Türevlerinin Sentezi

3.2.3.1. *N*-Benzil-1-(1-benzil-1*H*-indol-3-il)metanamin. HCl (2a-1)



N-[(1-Benzil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-fenilmetanamin (1a-1), (0,201g, 0,62 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C'de NaBH₄ (0,115 g, 3,1 mmol) eklendikten sonra 50°C'de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden metanol/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 107 °C olan 0,112 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 49,82), (Alemany ve ark., 1975).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2a-1	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂	C 74,27; H 6,50; N 7,53 (0,5 H ₂ O)	C 74,22; H 6,28; N 7,59

¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2a-1	3,85 (s, 2H)	4,07 (s, 2H)	5,26 (s, 2H)	10,05 (s, 2H)	7,10-7,51 (m, 14H, diğer aromatik protonlar), 7,60 (s, 1H, H-a).

Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılmaları
2a-1	326,43	M+1=327,39; M-106=220,25

ZK-120_19Feb2008

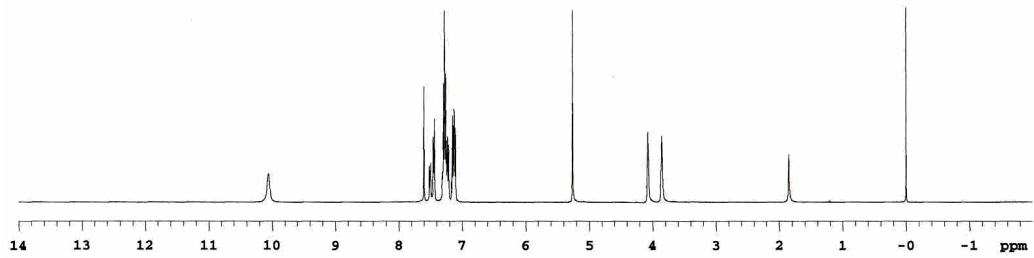
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory: ZK-120_19Feb2008
 File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

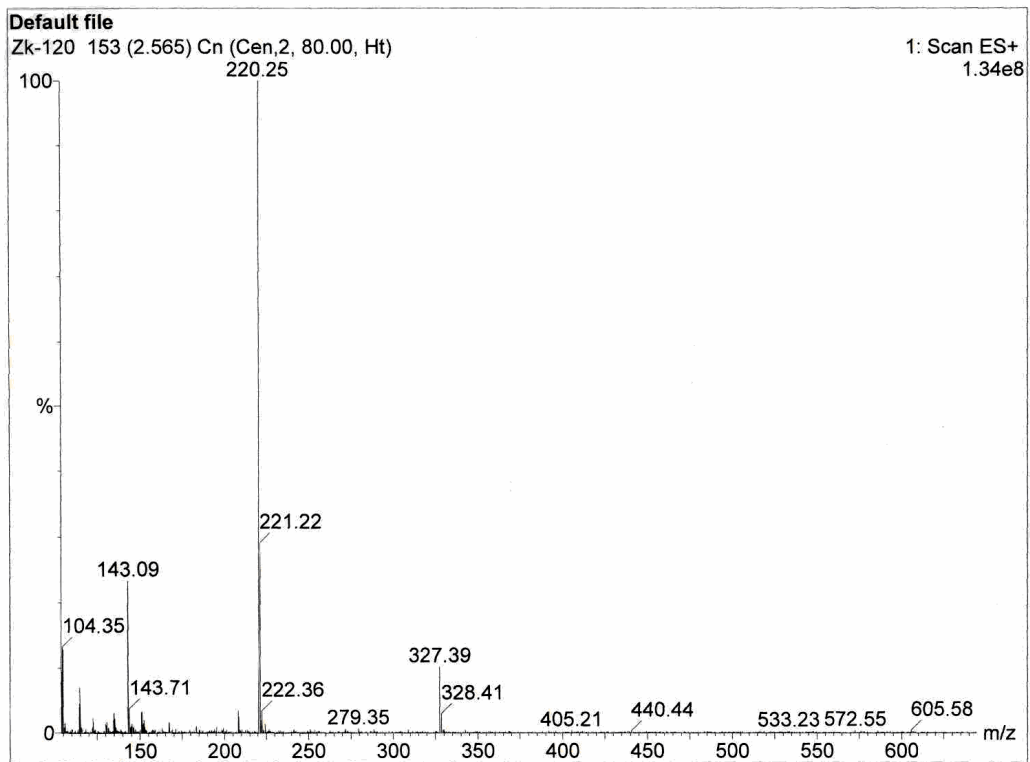
Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1740753 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

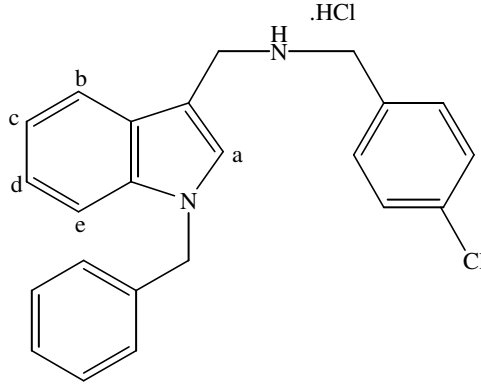


Spektrum 3.49. Bileşik 2a-1'in ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.50. Bileşik 2a-1'in kütle spektrumu.

3.2.3.2. 1-(1-Benzil-1*H*-indol-3-il)-*N*-(4-klorobenzil)metanamin. HCl (2a-2)



N-[(1-Benzil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(4-klorofenil)metanamin (1a-2), (0,140 g, 0,39 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C'de NaBH₄ (0,073 g, 1,95 mmol) eklendikten sonra 50°C'de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden metanol/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 118-120 °C olan 0,144 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 92,86).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2a-2	C ₂₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₂	C 69,21; H 5,60; N 7,01 (0,1H ₂ O)	C 69,11; H 5,47; N 6,80

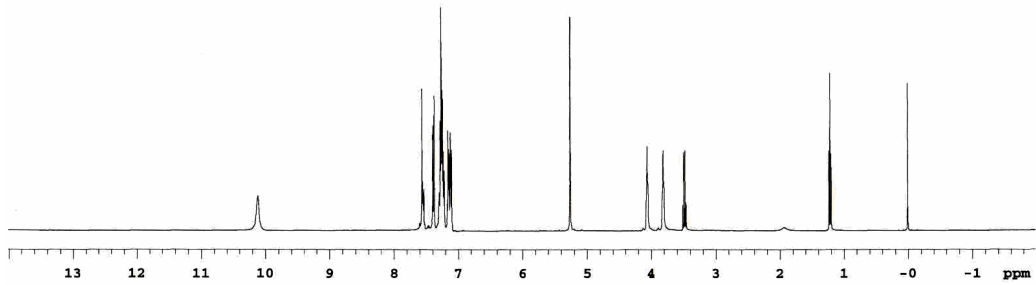
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2a-2	3,81 (t, 2H)	4,06 (s, 2H)	5,26 (s, 2H)	10,11 (s, 2H)	7,10-7,55 (m, 13H, diğer aromatik protonlar), 7,56 (s, 1H, H-a).

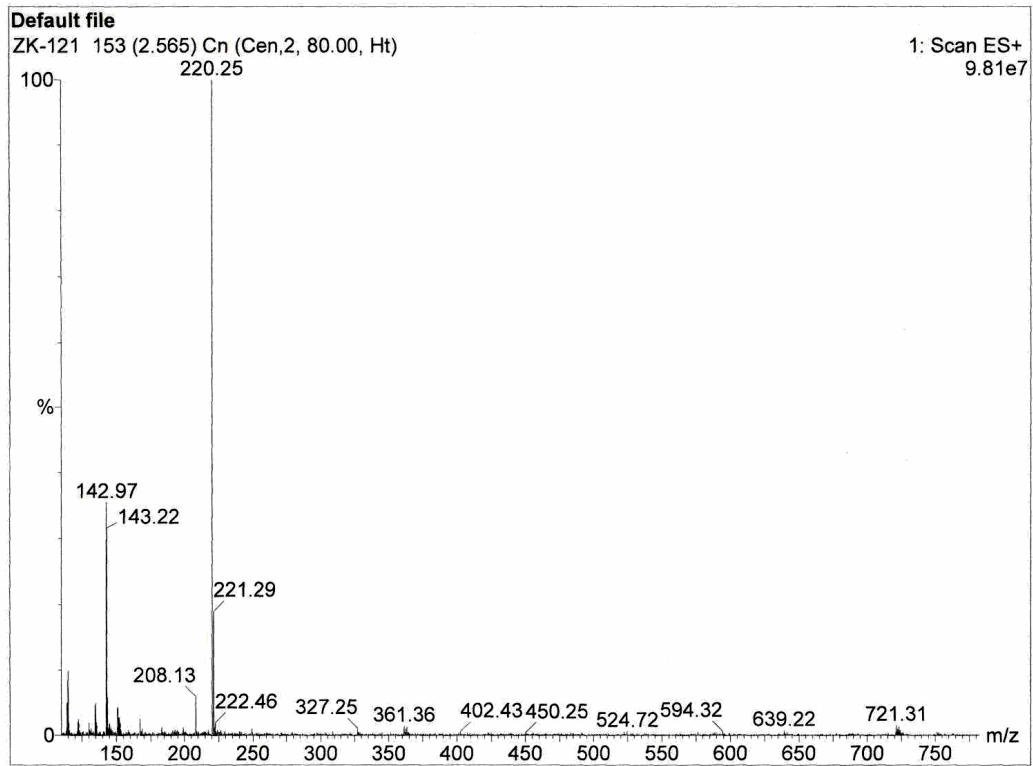
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
2a-2	360,14	M+1=361,36; M-140=220,25

ZK-121_19Feb2008
 Archive directory: /export/home/vmxi1/vmxi1/data
 Sample directory: ZK-121_19Feb2008
 File: PROTON
 Pulse Sequence: a2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-400EB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740697 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32758
 Total time 0 min, 25 sec

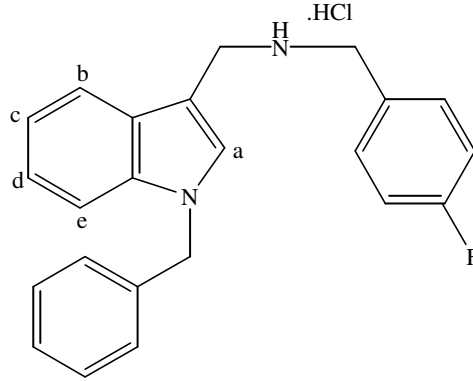


Spektrum 3.51. Bileşik 2a-2'nin ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.52. Bileşik 2a-2'nin kütle spektrumu.

3.2.3.3. 1-(1-Benzil-1*H*-indol-3-il)-*N*-(4-florobenzil)metanamin. HCl (2a-3)



N-[(1-Benzil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(4-florofenil)metanamin (1a-3), (0,145 g, 0,42 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C'de NaBH₄ (0,079 g, 2,13 mmol) eklendikten sonra 50°C'de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden metanol/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 119-121 °C olan 0,121 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 78,97).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2a-3	C ₂₃ H ₂₂ ClFN ₂	C 70,52; H 5,97; N 7,15 (0,6 H ₂ O)	C 70,42; H 6,04; N 7,33

¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2a-3	3,84 (t, 2H)	4,05 (t, 2H)	5,26 (s, 2H)	10,10 (s, 2H)	6,95-7,54 (m, 13H, diğer aromatik protonlar), 7,57 (s, 1H, H-a).

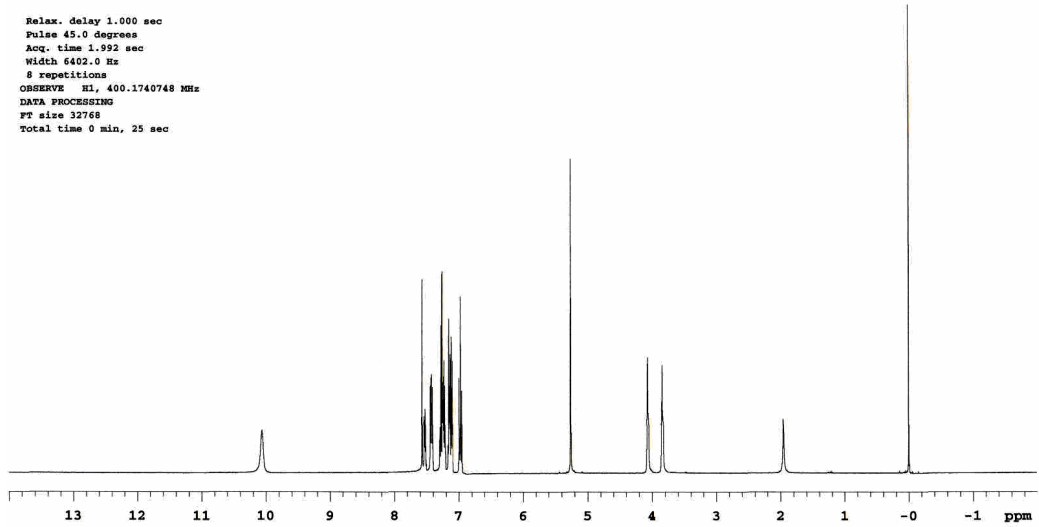
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
2a-3	344,42	M+1=345,38; M-124=220,24

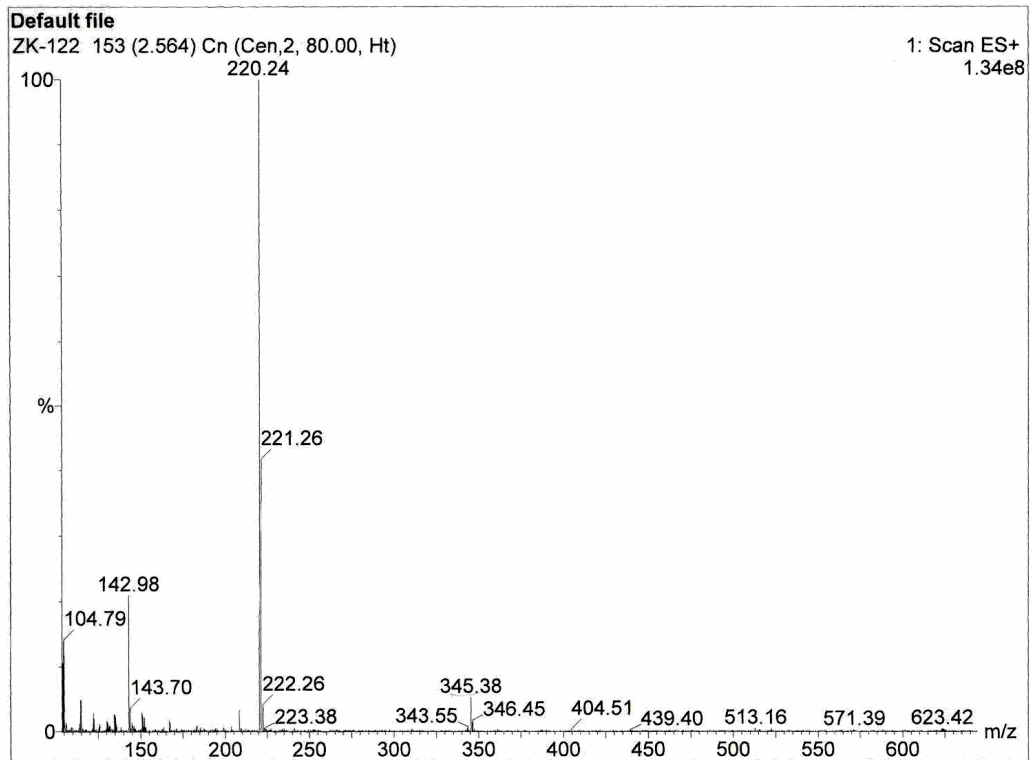
ZK-122_19Feb2008
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: ZK-122_19Feb2008
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pu1
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE F1, 400.1740748 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

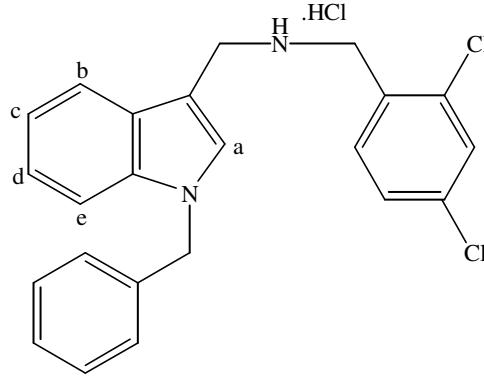


Spektrum 3.53. Bileşik 2a-3'ün ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.54. Bileşik 2a-3'ün kütle spektrumu.

3.2.3.4. 1-(1-Benzil-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2,4-diklorobenzil)metanamin. HCl (2a-4)



N-[(1-Benzil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diklorofenil)metanamin (1a-4), (0,065 g, 0,16 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C'de NaBH₄ (0,031 g, 0,836 mmol) eklendikten sonra 50°C'de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden metanol/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 158 °C olan 0,044 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 61,77).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2a-4	C ₂₃ H ₂₁ Cl ₃ N ₂	C 62,92; H 5,00; N 6,38 (0,4 H ₂ O)	C 62,99; H 5,00; N 6,66

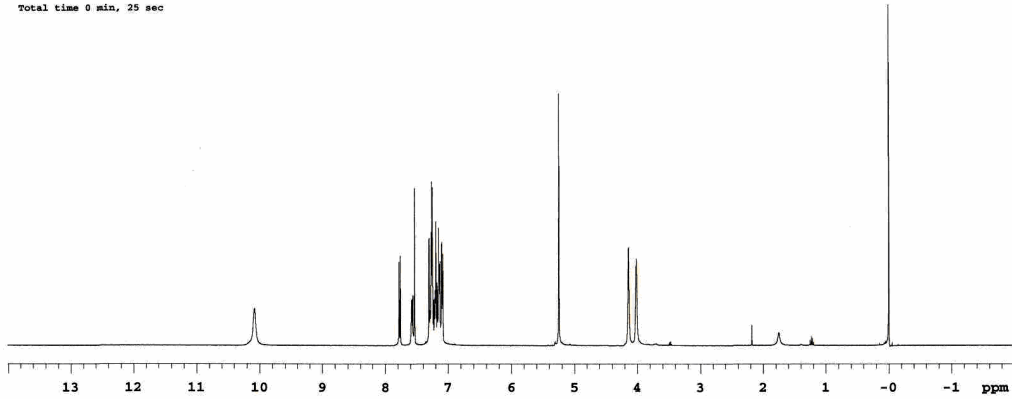
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2a-4	4,014 (s, 2H)	4,13 (s, 2H)	5,24 (s, 2H)	10,10 (s, 2H)	7,08-7,78 (m, 12H, diğer aromatik protonlar), 7,53 (s, 1H, H-a).

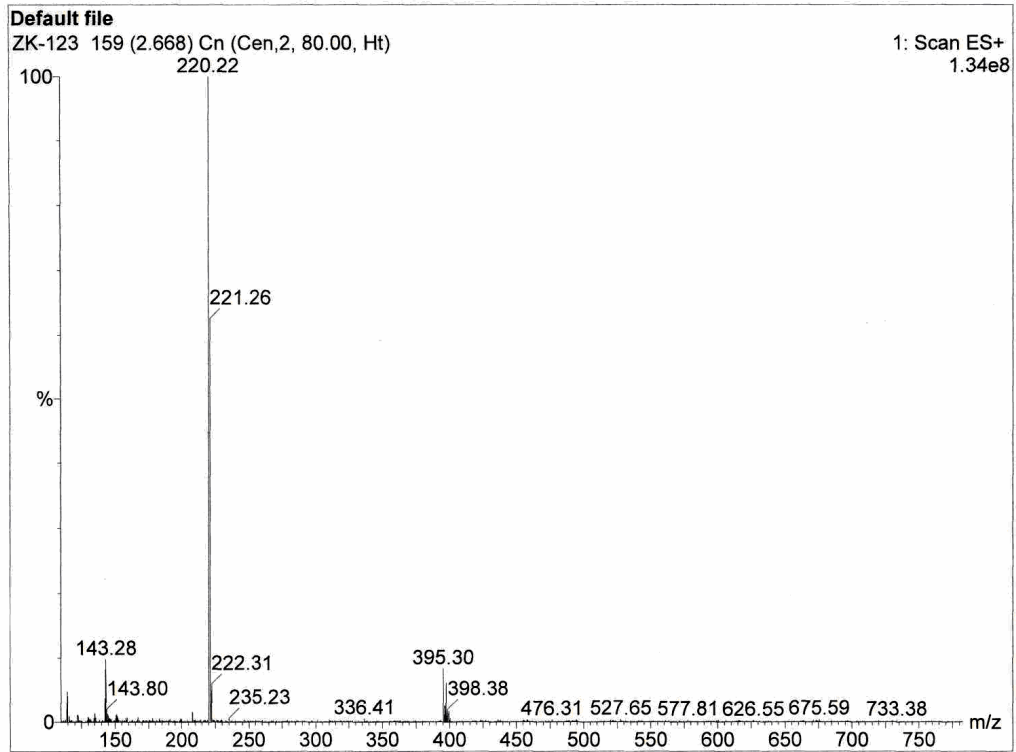
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılmaları
2a-4	395,32	M ⁺ =395,30; M-175=220,22

ZK-123_19Feb2008
Archive directory: /export/home/vmrc1/vmrcsys/data
Sample directory: ZK-123_19Feb2008
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400BB *mercury400*
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1740716 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 0 min, 25 sec

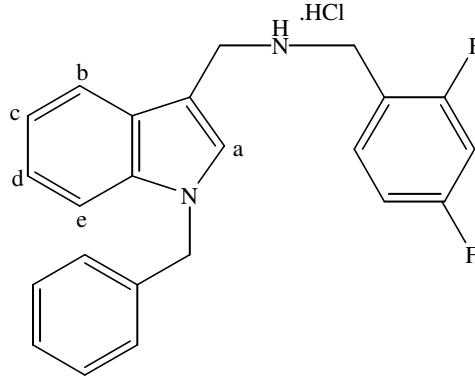


Spektrum 3.55. Bileşik 2a-4'ün ¹H-NMR spektrumu.



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

3.2.3.5. 1-(1-Benzil-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2,4-diflorobenzil)metanamin. HCl (2a-5)



N-[(1-Benzil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diflorofenil)metanamin (1a-5), (0,134 g, 0,37 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C'de NaBH₄ (0,069 g, 1,86 mmol) eklendikten sonra 50°C'de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden metanol/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 128-130 °C olan 0,044 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 82,79).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2a-5	C ₂₃ H ₂₁ ClF ₂ N ₂	C 67,72; H 5,43; N 6,86 (0,5 H ₂ O)	C 67,71; H 5,31; N 7,05

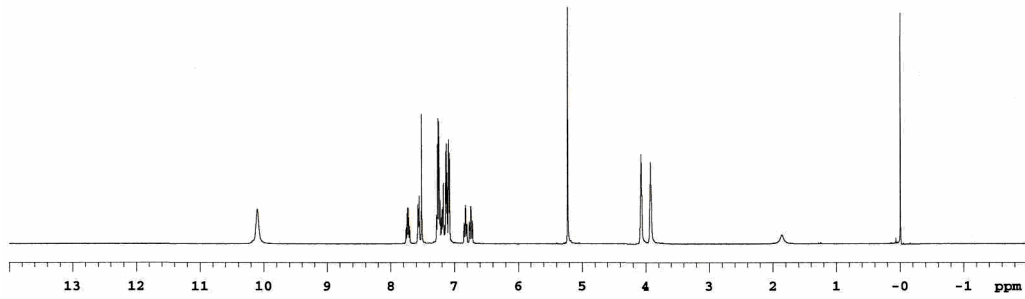
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2a-5	3,92 (t, 2H)	4,07 (t, 2H)	5,22 (s, 2H)	10,10 (s, 2H)	6,71-7,76 (m, 12H, diğer aromatik protonlar), 7,52 (s, 1H, H-a).

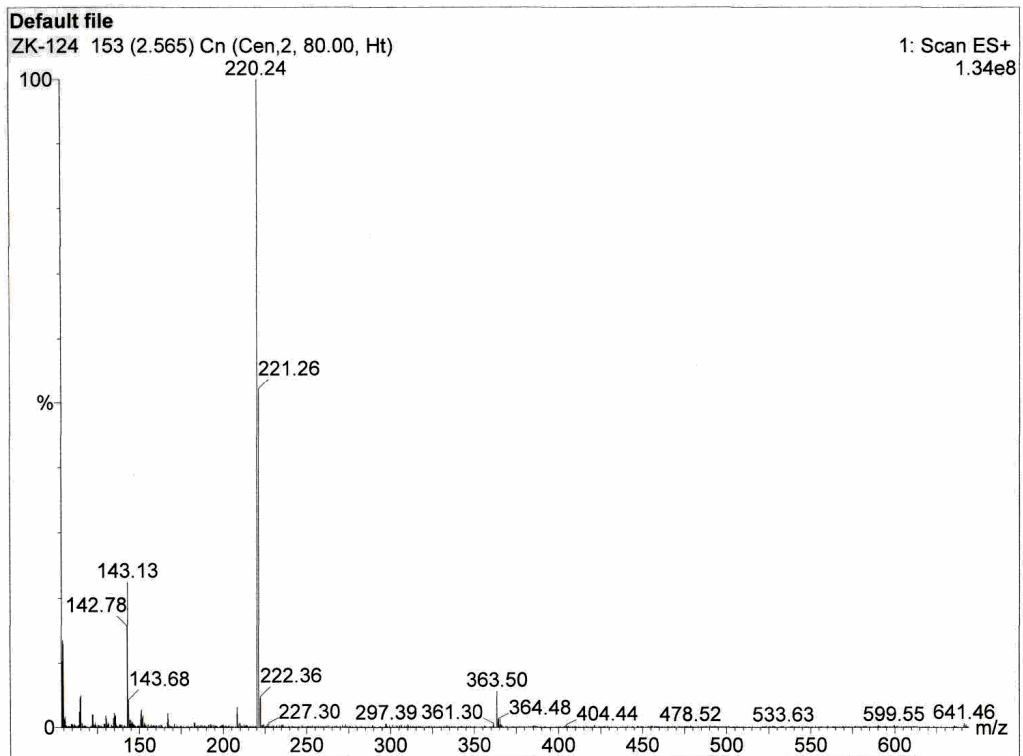
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
2a-5	362,42	M+1=363,50; M-142=220,24

ZK-124_19Feb2008
Archive directory: /export/home/vmrl/vmrays/data
Sample directory: ZK-124_19Feb2008
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
S repetitions
OBSERVE H1, 400.1740732 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

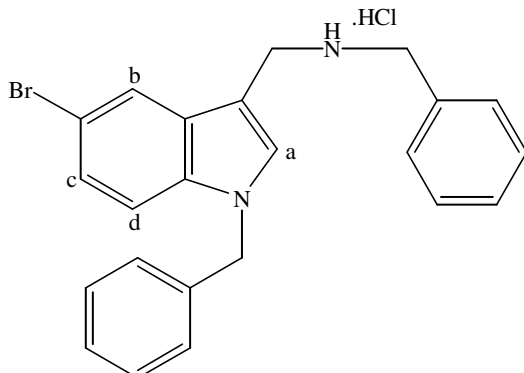


Spektrum 3.57. Bileşik 2a-5'in ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.58. Bileşik 2a-5'in kütle spektrumu.

3.2.3.6. *N*-Benzil-1-(1-benzil-5-bromo-1*H*-indol-3-il)metanamin. HCl (2b-1)



N-[(1-Benzil-5-bromo-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-fenilmetanamin (1b-1), (0,112 g, 0,27 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C'de NaBH₄ (0,052 g, 1,39 mmol) eklendikten sonra 50°C'de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden metanol/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 197-199 °C olan 0,101 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 82,02).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2b-1	C ₂₃ H ₂₂ BrClN ₂	C 62,53; H 5,02; N 6,34	C 62,64; H 4,93; N 6,38

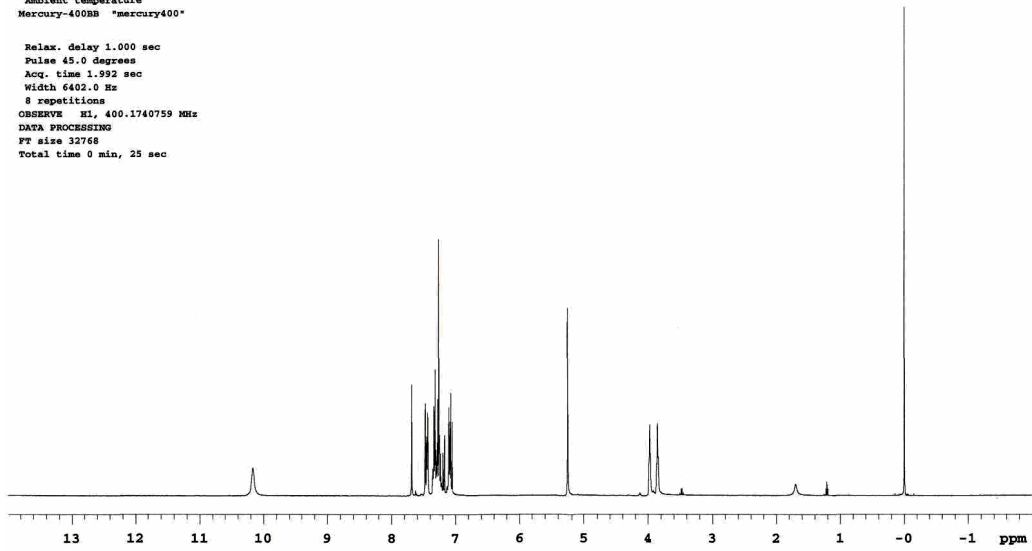
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2b-1	3,84 (t, 2H)	3,97 (t, 2H)	5,26 (s, 2H)	10,16 (s, 2H)	7,05-7,47 (m, 13H, diğer aromatik protonlar), 7,68 (s, 1H, H-a).

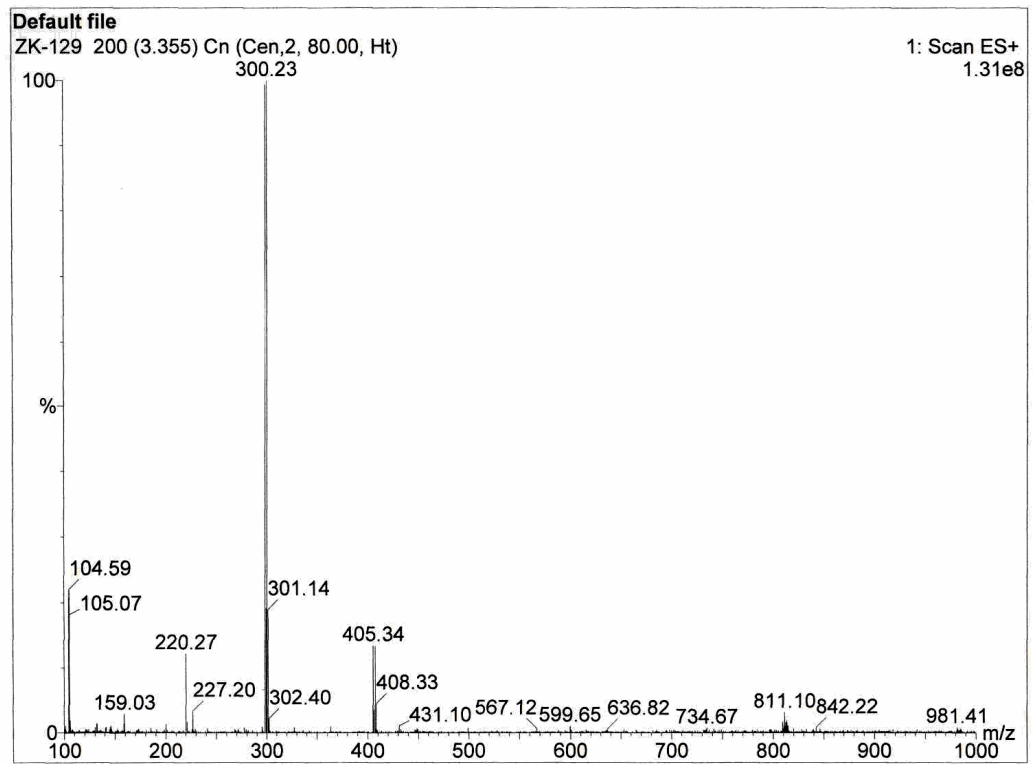
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
2b-1	405,33	M ⁺ =405,34; M-105=300,23

ZK-129_25Feb2008
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrns/data
Sample directory: ZK-129_25Feb2008
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400DB "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1740759 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

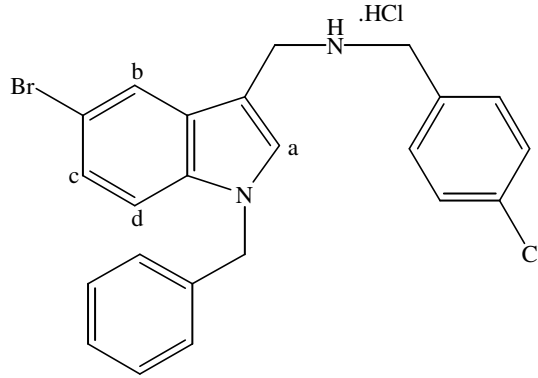


Spektrum 3.59. Bileşik 2b-1'in ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.60. Bileşik 2b-1'in kütle spektrumu.

3.2.3.7. 1-(1-Benzil-5-bromo-1*H*-indol-3-il)-*N*-(4-klorobenzil)metanamin. HCl (2b-2)



N-[(1-Benzil-5-bromo-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(4-klorofenil)metanamin (1b-2), (0,124 g, 0,28 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C’de NaBH₄ (0,053 g, 1,42 mmol) eklendikten sonra 50°C’de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden metanol/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 107-109 °C olan 0,124 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 91,35).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2b-2	C ₂₃ H ₂₁ BrCl ₂ N ₂	C 57,78; H 4,47; N 5,86 (0,1H ₂ O)	C 57,47; H 4,40; N 5,95

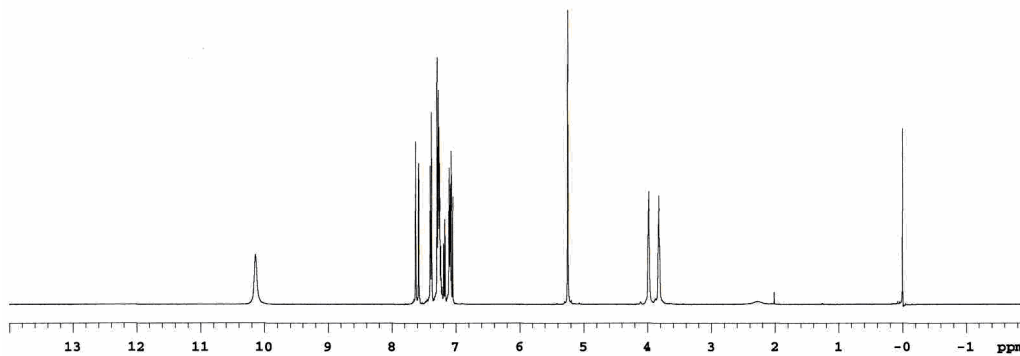
¹H-NMR Spektrumu, (CDCl₃) ppm:

Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2b-2	3,82 (t, 2H)	3,97 (t, 2H)	5,24 (s, 2H)	10,13 (s, 2H)	7,04-7,58 (m, 12H, diğer aromatik protonlar), 7,62 (s, 1H, H-a).

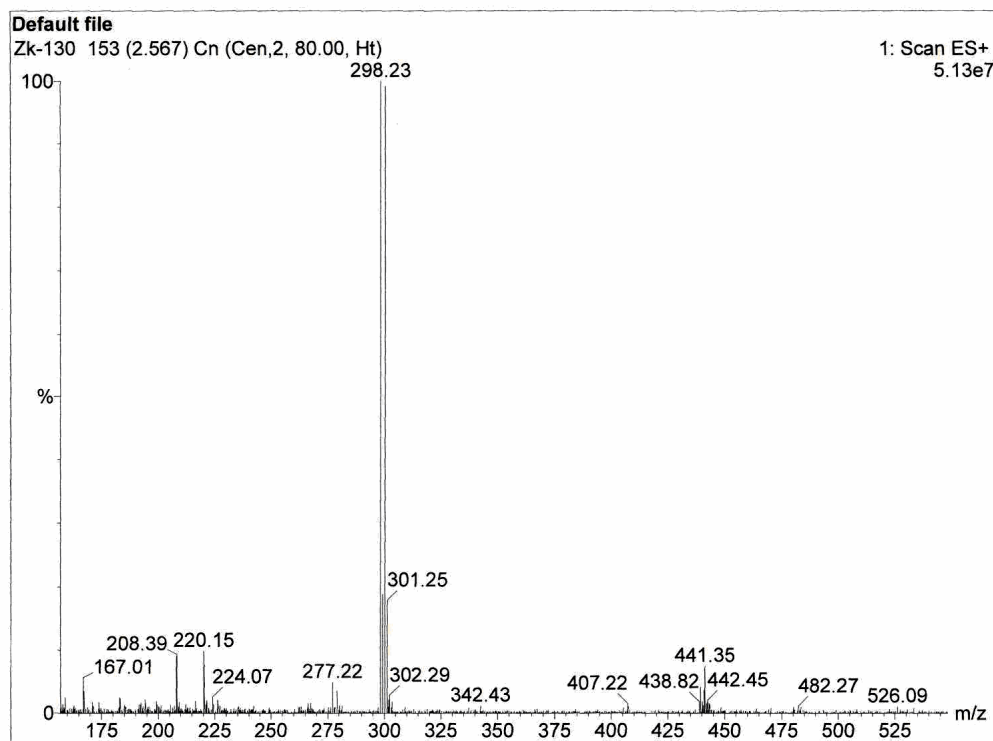
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılmaları
2b-2	439,78	M+2=441,35; M-141=298,23

ZK-130_25Feb2008
 Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrns/data
 Sample directory: ZK-130_25Feb2008
 File: PROTON
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-400BB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740748 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

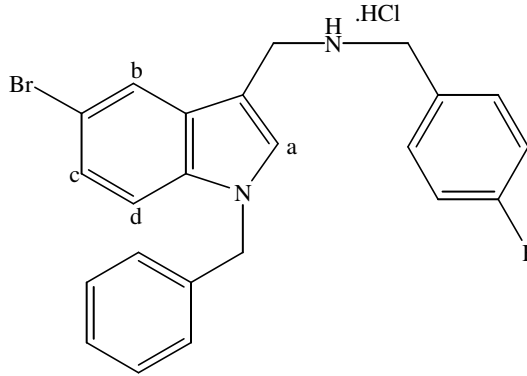


Spektrum 3.61. Bileşik 2b-2'nin ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.62. Bileşik 2b-2'nin kütle spektrumu.

3.2.3.8. 1-(1-Benzil-5-bromo-1*H*-indol-3-il)-*N*-(4-florobenzil) metanamin. HCl (2b-3)



N-[(1-Benzil-5-bromo-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(4-florofenil)metanamin (1b-3), (0,124 g, 0,28 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C'de NaBH₄ (0,053 g, 1,42 mmol) eklendikten sonra 50°C'de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden metanol/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 155-157 °C olan 0,124 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 90,88).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2b-3	C ₂₃ H ₂₁ BrClFN ₂	C 56,07; H 4,48; N 5,68 (0,9 HCl)	C 56,12; H 4,44; N 5,79

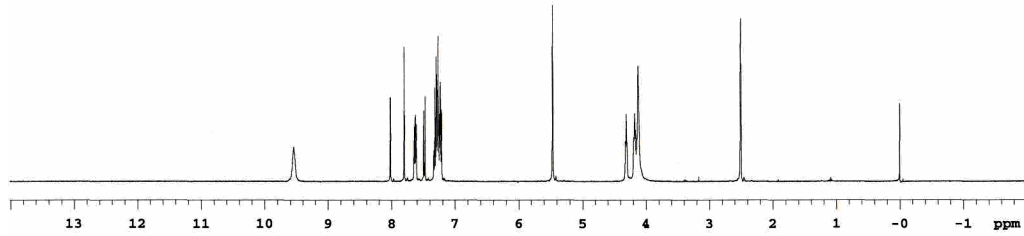
¹H-NMR Spektrumu, (DMSO-*d*₆) ppm:

Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2b-3	4,17 (t, 2H)	4,30 (t, 2H)	5,46 (s, 2H)	9,54 (s, 2H)	7,21-7,64 (m, 11H, diğer aromatik protonlar), 7,79 (s, 1H, H-a), 8,01 (d, 1H, J=1,6, H-b).

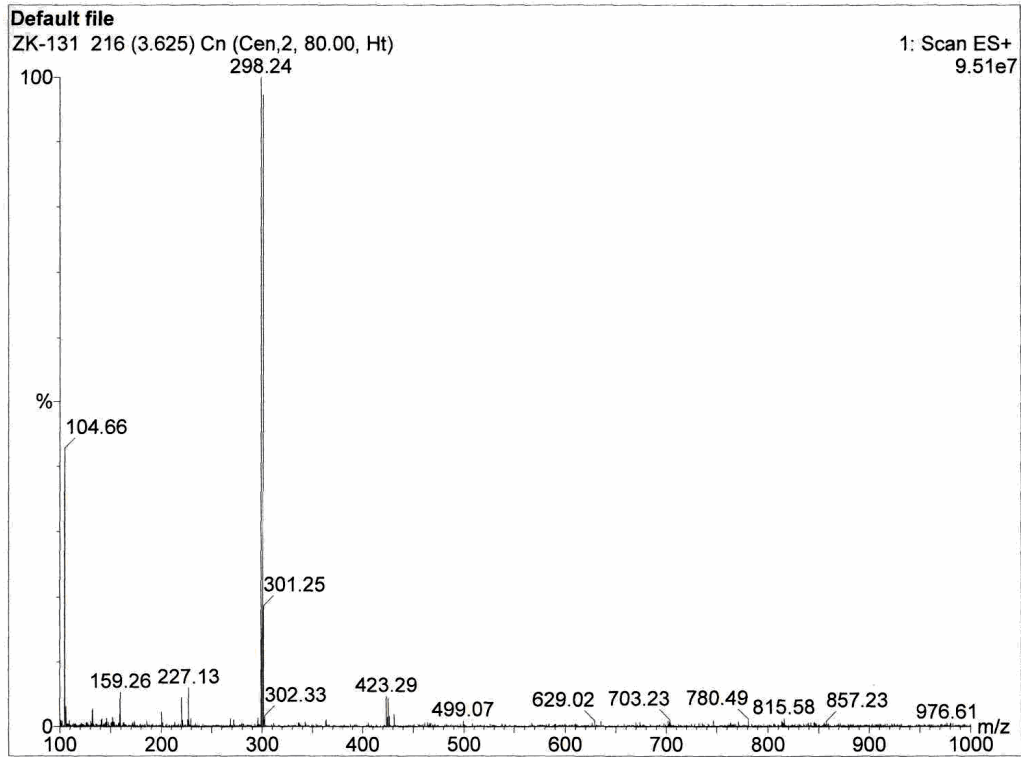
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
2b-3	423,32	M ⁺ =423,29; M-125=298,24

ZK-131_25Feb2008-18:24:34
Archive directory: /export/home/vmmr1/vmmrsys/data
Sample directory: ZK-131_25Feb2008-18:24:34
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759701 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

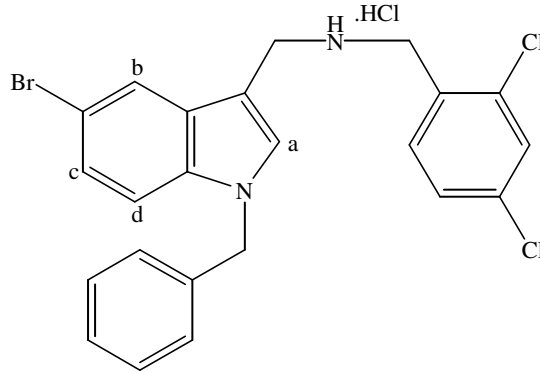


Spektrum 3.63. Bileşik 2b-3'ün ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.64. Bileşik 2b-3'ün kütle spektrumu.

**3.2.3.9. 1-(1-Benzil-5-bromo-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2,4-diklorobenzil)metanamin.
HCl (2b-4)**



N-[(1-Benzil-5-bromo-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diklorofenil)metanamin (1b-4), (0,125 g, 0,26 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C’de NaBH₄ (0,049 g, 1,33 mmol) eklendikten sonra 50°C’de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden etil asetat/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 197 °C olan 0,118 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 86,83).

Elementel Analiz:

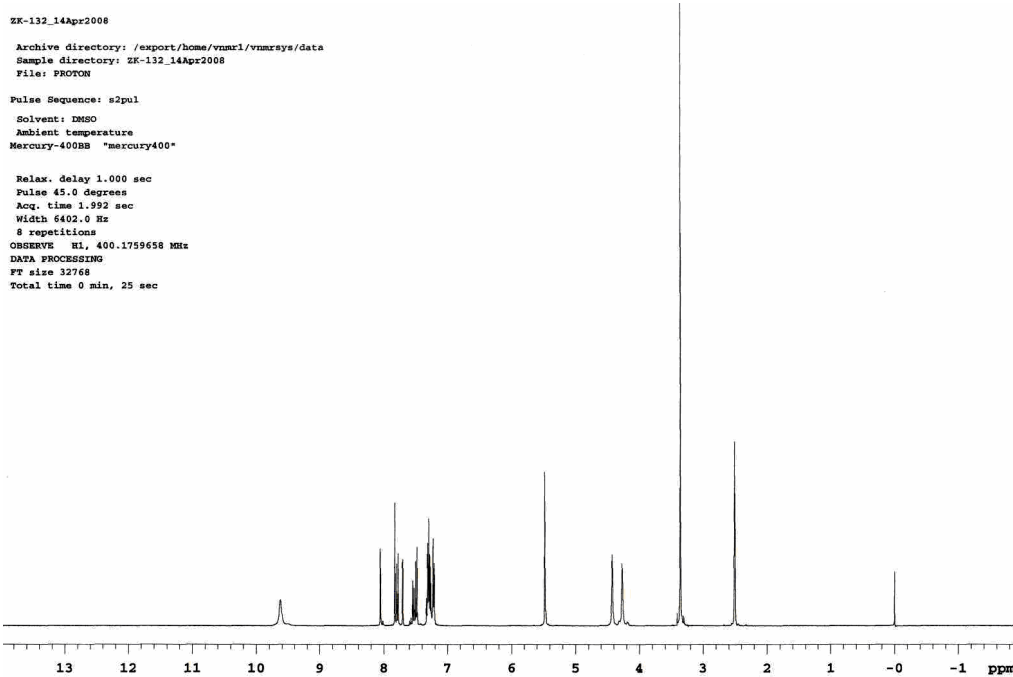
Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2b-4	C ₂₃ H ₂₀ BrCl ₂ N ₂	C 54,09; H 3,95; N 5,49	C 54,22; H 3,51; N 5,79

¹H-NMR Spektrumu, (DMSO-*d*₆) ppm:

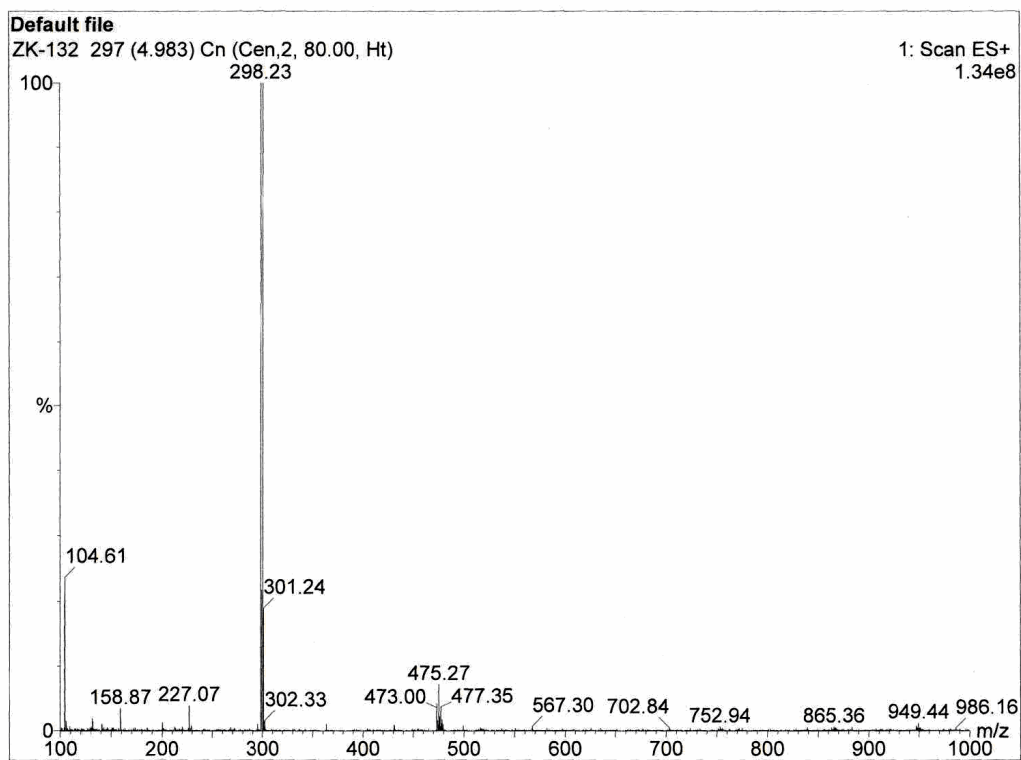
Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2b-4	4,26 (s, 2H)	4,42 (s, 2H)	5,47 (s, 2H)	9,65 (s, 2H)	7,21-7,79 (m, 10H, diğer aromatik protonlar), 7,82 (s, 1H, H-a), 8,05 (d, 1H, J=1,6, H-b).

Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
2b-4	474,22	M ⁺ =475,27; M-177=298,23

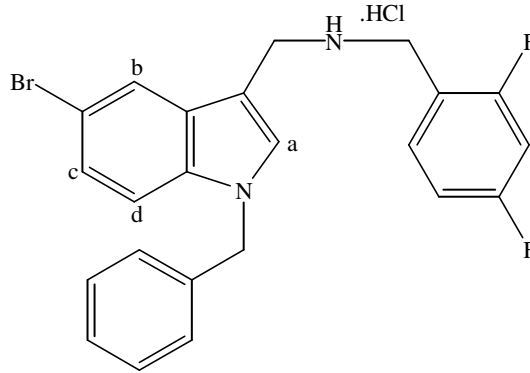


Spektrum 3.65. Bileşik 2b-4'ün ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.66. Bileşik 2b-4'ün kütle spektrumu.

**3.2.3.10. 1-(1-Benzil-5-bromo-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2,4-diflorobenzil)metanamin.
HCl (2b-5)**



N-[(1-Benzil-5-bromo-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diflorofenil)metanamin (1b-5), (0,137 g, 0,31 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C’de NaBH₄ (0,058 g, 1,55 mmol) eklendikten sonra 50°C’de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden metanol/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 168 °C olan 0,148 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 99,86).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2b-5	C ₂₃ H ₂₀ BrClF ₂ N ₂	C 53,72; H 4,11; N 5,44 (HCl)	C 54,05; H 3,84; N 5,58

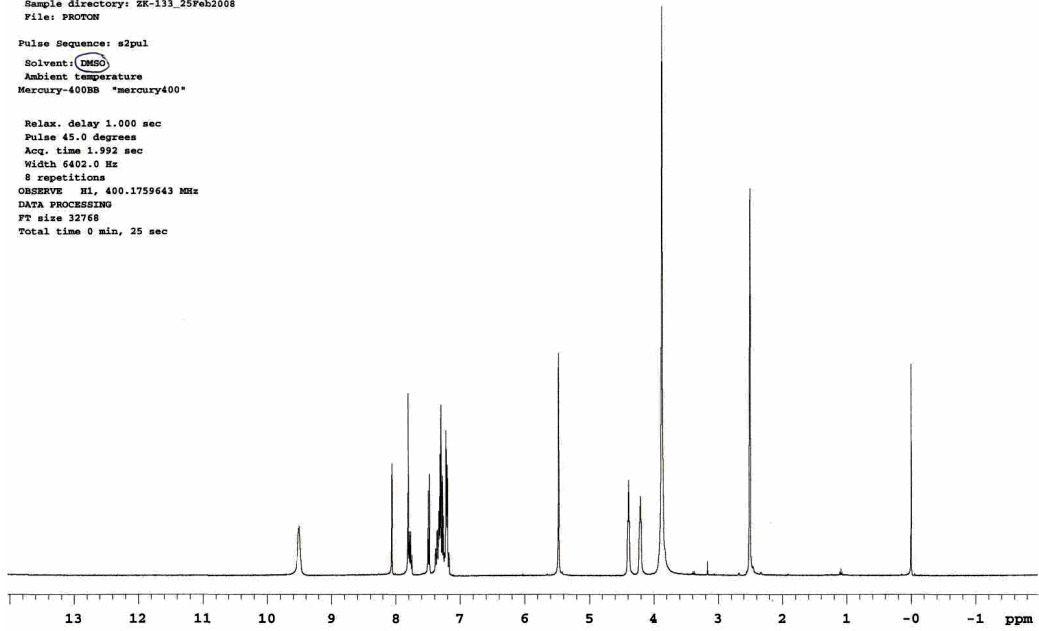
¹H-NMR Spektrumu, (DMSO-*d*₆) ppm:

Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2b-5	4,19 (t, 2H)	4,38 (t, 2H)	5,47 (s, 2H)	9,50 (s, 2H)	7,17-7,78 (m, 10H, diğer aromatik protonlar), 7,80 (s, 1H, H-a), 8,05 (d, 1H, J=1,6, H-b).

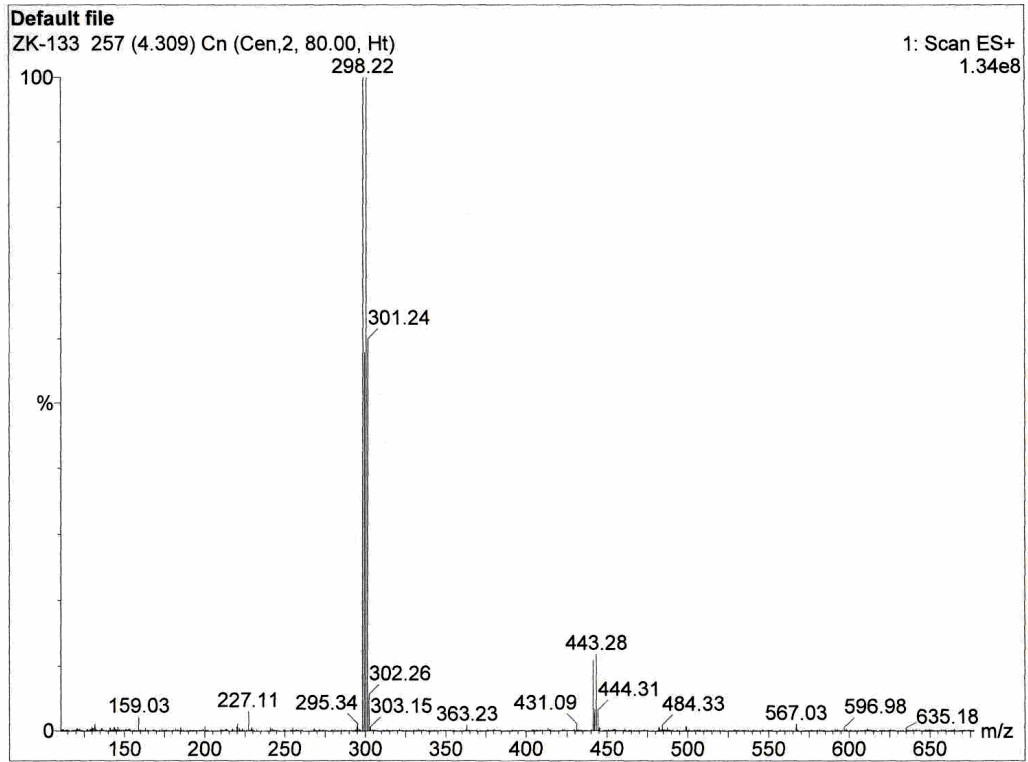
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılmaları
2b-5	441,31	M+2=443,28; M-143=298,22

ZK-133_25Feb2008
 Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory: ZK-133_25Feb2008
 File: PROTON
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-400BB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1759643 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec



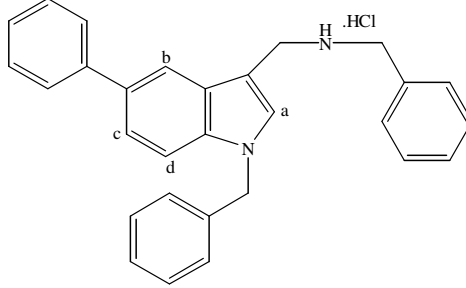
Spektrum 3.67. Bileşik 2b-5'in ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.68. Bileşik 2b-5'in kütle spektrumu.

3.2.4. *N*-Benzil 5-Fenil İndol-3-Amin ve *N*-Benzil 5-(*p*-florofenil) İndol-3-Amin Türevlerinin Sentezi

3.2.4.1. *N*-Benzil-1-(1-benzil-5-fenil-1*H*-indol-3-il)metanamin. HCl (2c-1)



N-[(1-Benzil-5-fenil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-fenilmetanamin (1c-1), (0,111 g, 0,27 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C'de NaBH₄ (0,052 g, 1,38 mmol) eklendikten sonra 50°C'de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden metanol/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 186 °C olan 0,095 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 78,12).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2c-1	C ₂₉ H ₂₇ ClN ₂	C 78,69; H 6,23; N 6,32 (0,2 H ₂ O)	C 78,79; H 6,16; N 6,56

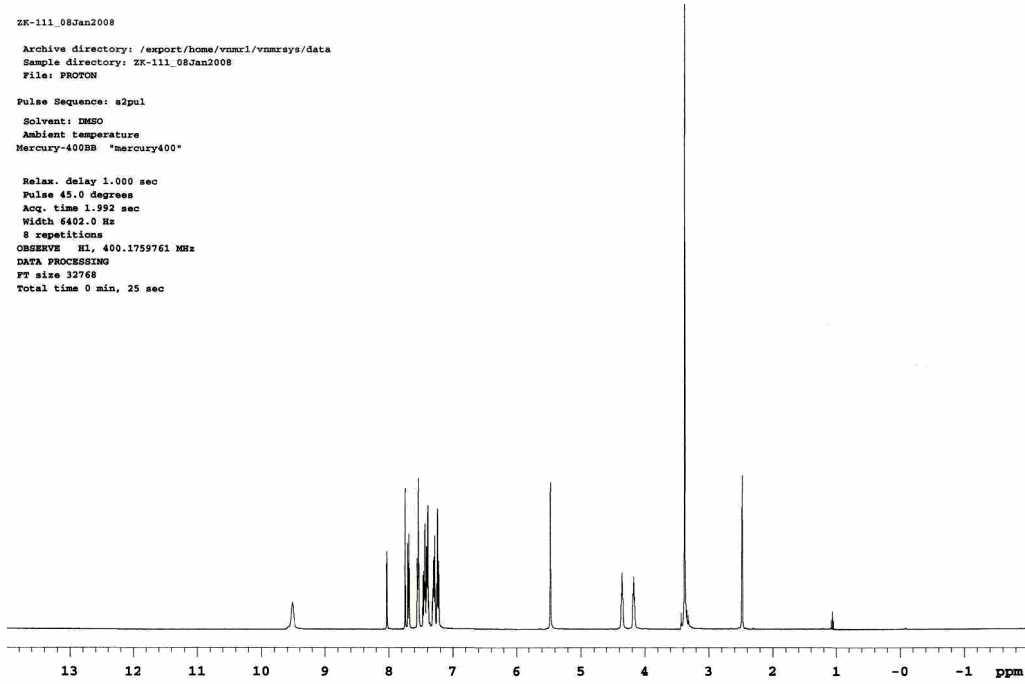
¹H-NMR Spektrumu, (DMSO-*d*₆) ppm:

Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2c-1	4,17 (t, 2H)	4,35 (t, 2H)	5,46 (s, 2H)	9,51 (geniş singlet, 2H)	7,22-7,70 (m, 17H, diğer aromatik protonlar), 7,74 (s, 1H, H-a), 8,02 (d, 1H, J=1,6, H-b).

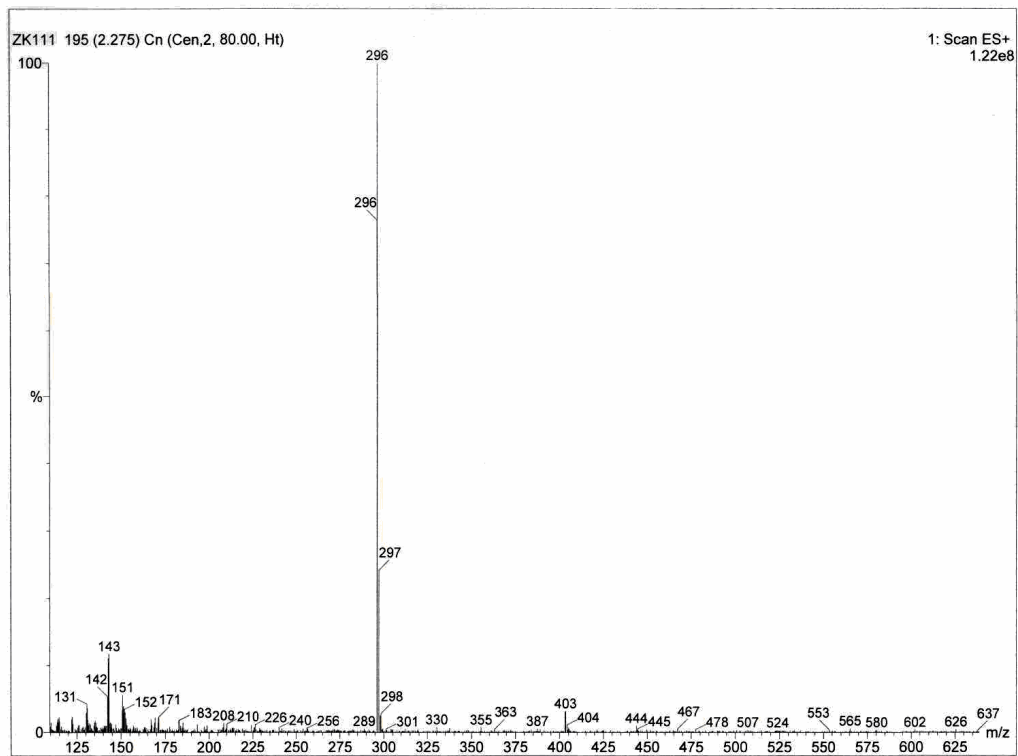
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
2c-1	402,53	M+1=403; M-106=296

ZK-111_08Jan2008
 Archive directory: /export/home/vamx1/vnmrsws/data
 Sample directory: ZK-111_08Jan2008
 File: PROTON
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-400BB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

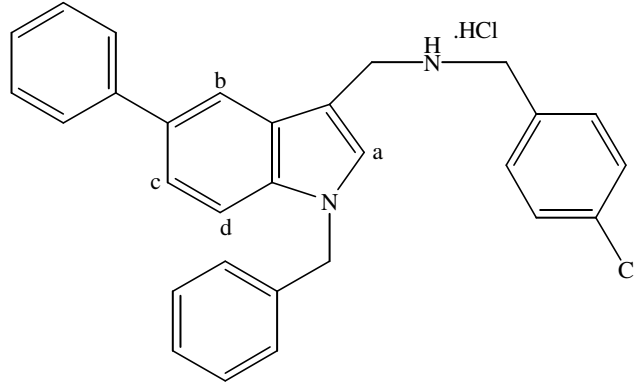


Spektrum 3.69. Bileşik 2c-1'in ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.70. Bileşik 2c-1'in kütle spektrumu.

3.2.4.2. 1-(1-Benzil-5-fenil-1*H*-indol-3-il)-*N*-(4-klorobenzil)metanamin. HCl (2c-2)



N-[(1-Benzil-5-fenil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(4-klorofenil)metanamin (1c-2), (0,075 g, 0,17 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C’de NaBH₄ (0,032 g, 0,86 mmol) eklendikten sonra 50°C’de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden metanol/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 214-216 °C olan 0,075 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 91,80).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2c-2	C ₂₉ H ₂₆ Cl ₂ N ₂	C 73,57; H 5,54; N 5,92	C 73,51; H 5,63; N 5,92

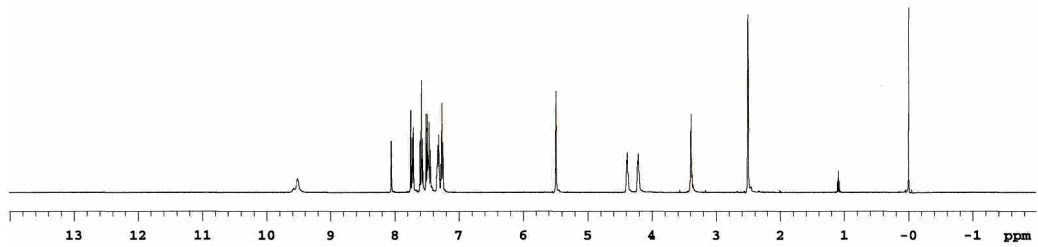
¹H-NMR Spektrumu, (DMSO-*d*₆) ppm:

Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2c-2	4,21 (t, 2H)	4,38 (t, 2H)	5,49 (s, 2H)	9,51 (geniş singlet, 2H)	7,24-7,72 (m, 16H, diğer aromatik protonlar, 7,75 (s, 1H, H-a), 8,05 (d, 1H, J=1,6, H-b).

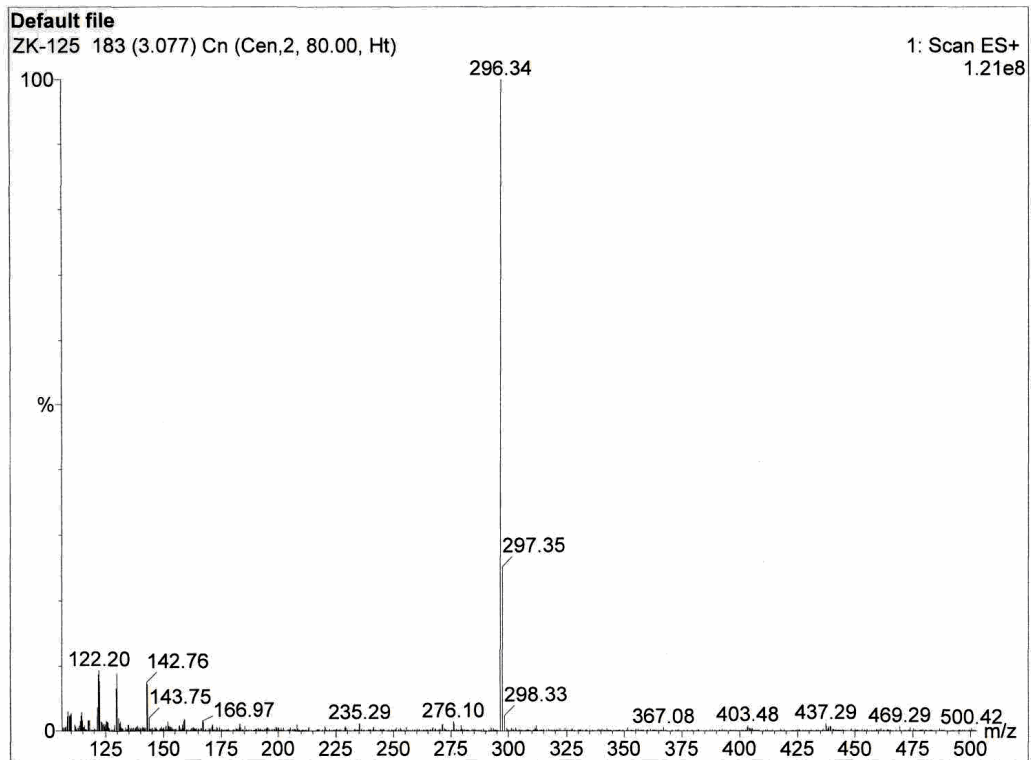
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
2c-2	436,97	M+1=437,29; M-140=296,34

ZK-125_14Mar2008
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: ZK-125_14Mar2008
File: PROTON
Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759717 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

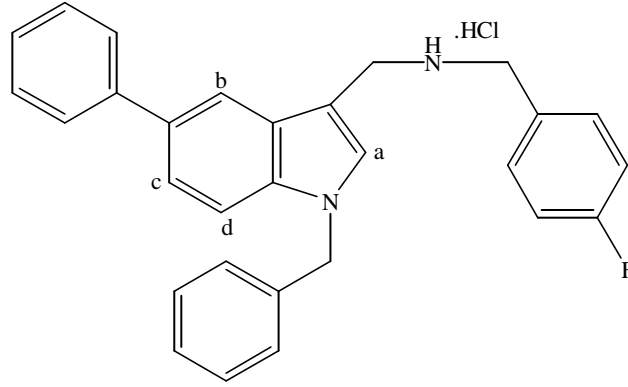


Spektrum 3.71. Bileşik 2c-2'nin ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.72. Bileşik 2c-2'nin kütle spektrumu.

3.2.4.3. 1-(1-Benzil-5-fenil-1*H*-indol-3-il)-*N*-(4-florobenzil)metanamin. HCl (2c-3)



N-[(1-Benzil-5-fenil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(4-florofenil)metanamin (1c-3), (0,102 g, 0,24 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C’de NaBH₄ (0,045 g, 1,22 mmol) eklendikten sonra 50°C’de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden metanol/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 204-205 °C olan 0,096 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 85,91).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2c-3	C ₂₉ H ₂₆ ClFN ₂	C 75,92; H 5,75; N 6,10 (0,1 H ₂ O)	C 75,90; H 6,01; N 6,12

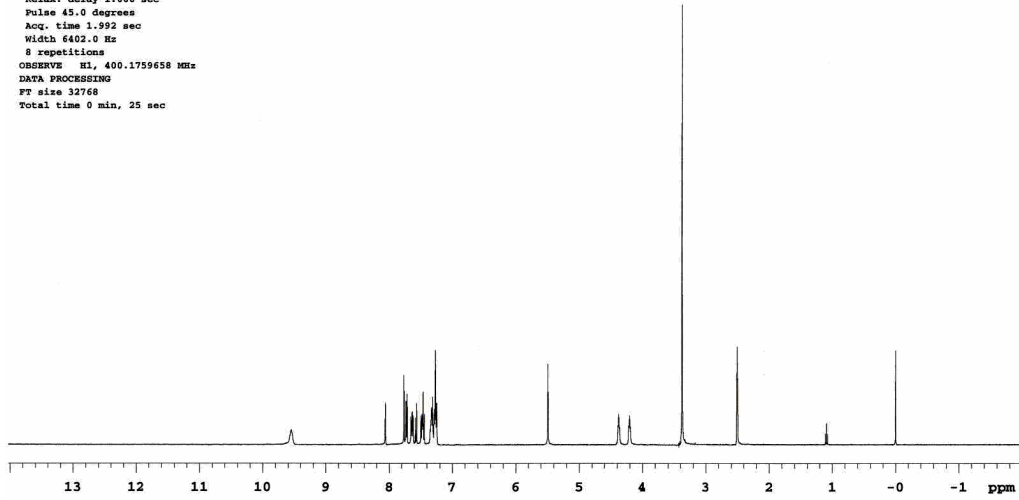
¹H-NMR Spektrumu, (DMSO-*d*₆) ppm:

Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2c-3	4,20 (t, 2H)	4,37 (t, 2H)	5,48 (s, 2H)	9,55 (geniş singlet, 2H)	7,24-7,73 (m, 16H, diğer aromatik protonlar), 7,76 (s, 1H, H-a), 8,05 (d, 1H, J=1,6, H-b).

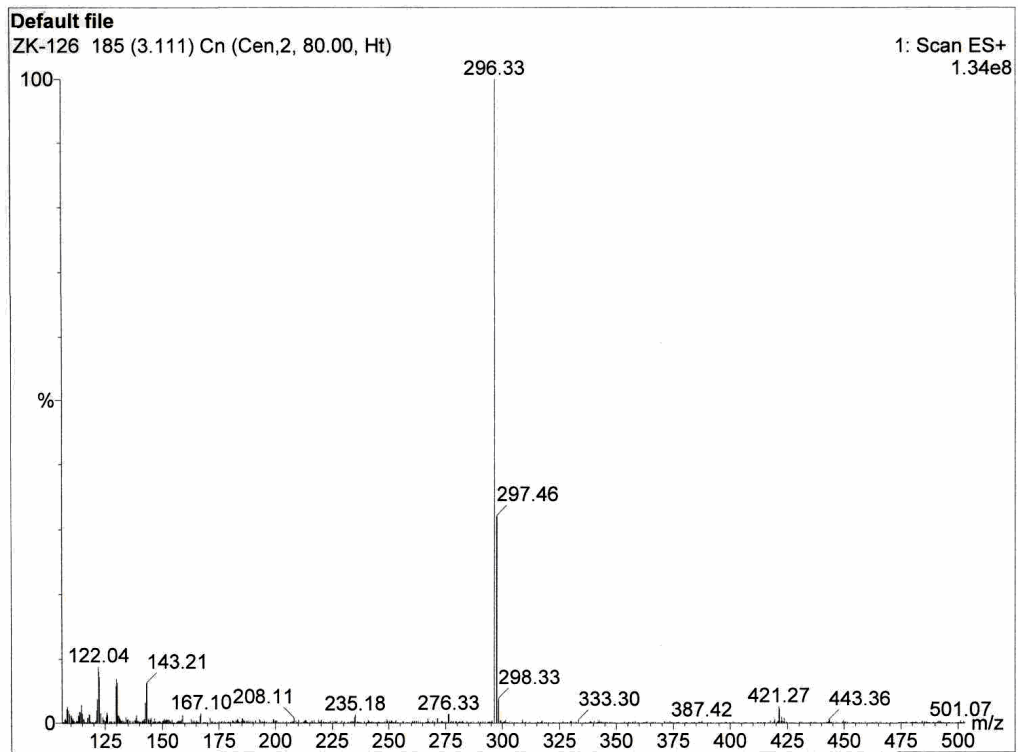
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarımaları
2c-3	420,52	M+1=421,27; M-124=296,33

ZK-126_14Mar2008
 Archive directory: /export/home/vmmr1/vmmrsvs/data
 Sample directory: ZK-126_14Mar2008
 File: PROTON
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-400BB "Mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.392 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1759658 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

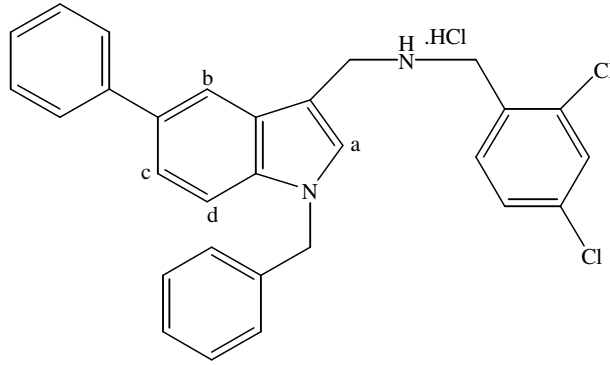


Spektrum 3.73. Bileşik 2c-3'ün ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.74. Bileşik 2c-3'ün kütle spektrumu.

3.2.4.4. 1-(1-Benzil-5-fenil-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2,4-diklorobenzil)metanamin. HCl (2c-4)



N-[(1-Benzil-5-fenil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diklorofenil)metanamin (1c-4), (0,075 g, 0,16 mmol) 5 ml metanol, 2 ml diklorometan karışımında çözüldü. 0°C’de NaBH₄ (0,030 g, 0,80 mmol) eklendikten sonra 50°C’de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden etil asetat/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 196-198 °C olan 0,076 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 93,50).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2c-4	C ₂₉ H ₂₅ Cl ₃ N ₂	C 68,09; H 5,00; N 5,47 (0,2 H ₂ O)	C 67,92; H 4,70; N 5,54

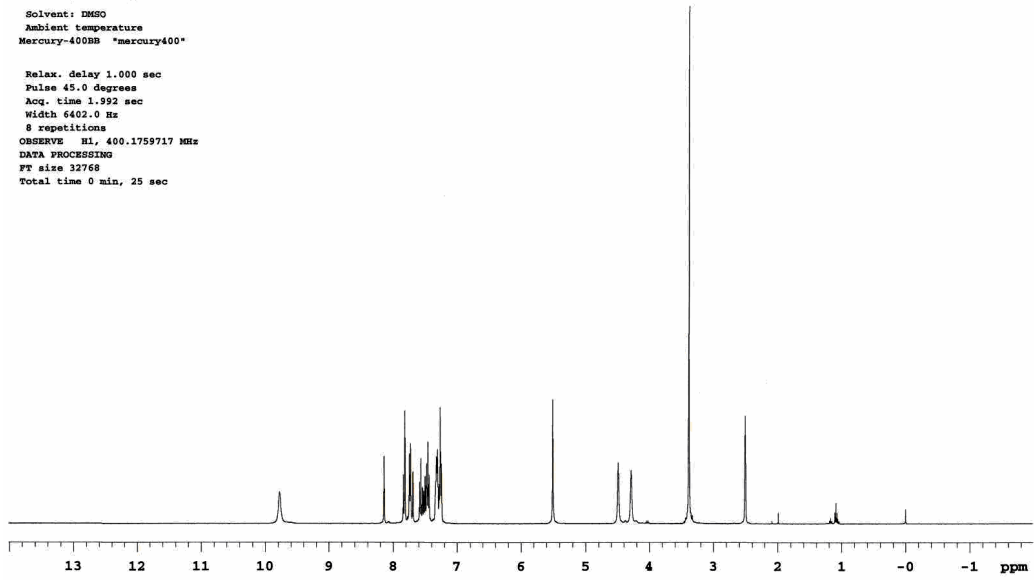
¹H-NMR Spektrumu, (DMSO-*d*₆) ppm:

Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2c-4	4,28 (s, 2H)	4,48 (s, 2H)	5,50 (s, 2H)	9,77 (geniş singlet, 2H)	7,24-7,83 (m, 15H, diğer aromatik protonlar), 7,81 (s, 1H, H-a), 8,13 (d, 1H, J=1,6, H-b).

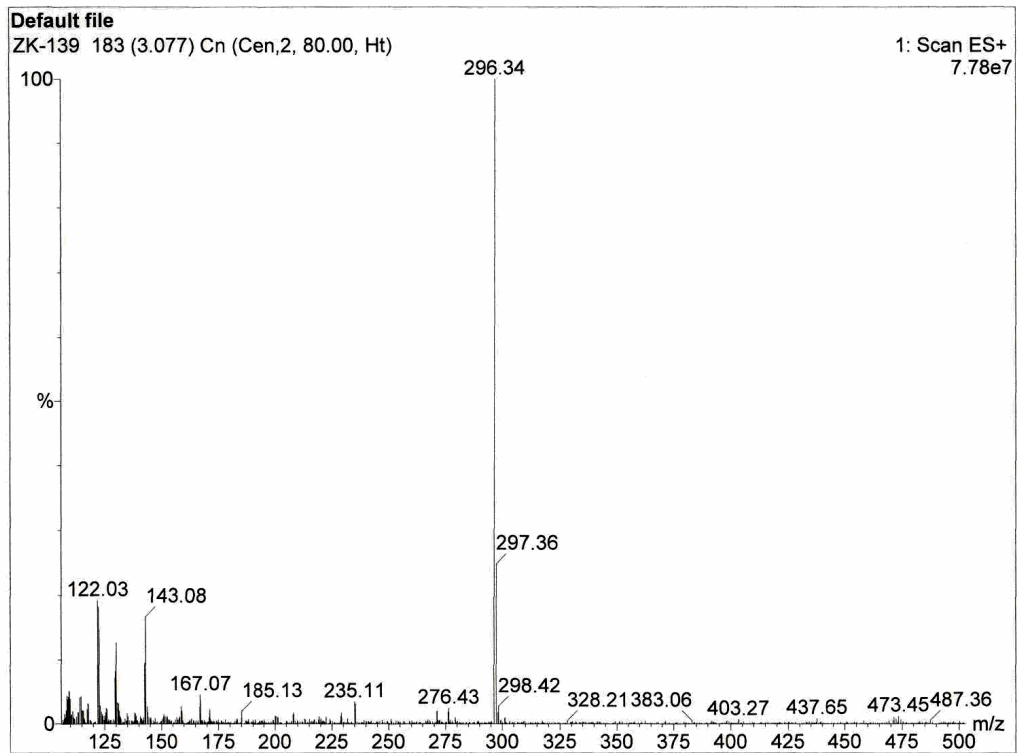
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
2c-4	471,42	M+2=473; M-175=296,34

ZK-139_14Mar2008
 Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrays/data
 Sample directory: ZK-139_14Mar2008
 File: PROTON
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-400BB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1759717 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

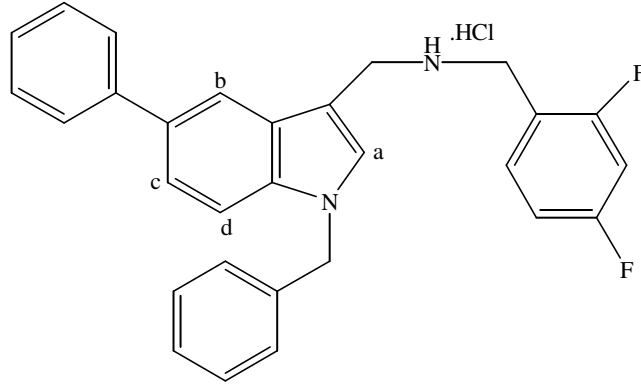


Spektrum 3.75. Bileşik 2c-4'ün ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.76. Bileşik 2c-4'ün kütle spektrumu.

3.2.4.5. 1-(1-Benzil-5-fenil-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2,4-diflorobenzil)metanamin. HCl (2c-5)



N-[(1-Benzil-5-fenil-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diflorofenil)metanamin (1c-5), (0,080 g, 0,14 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C’de NaBH₄ (0,030 g, 0,80 mmol) eklendikten sonra 50°C’de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden metanol/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 195-197 °C olan 0,076 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 87,95).

Elementel Analiz:

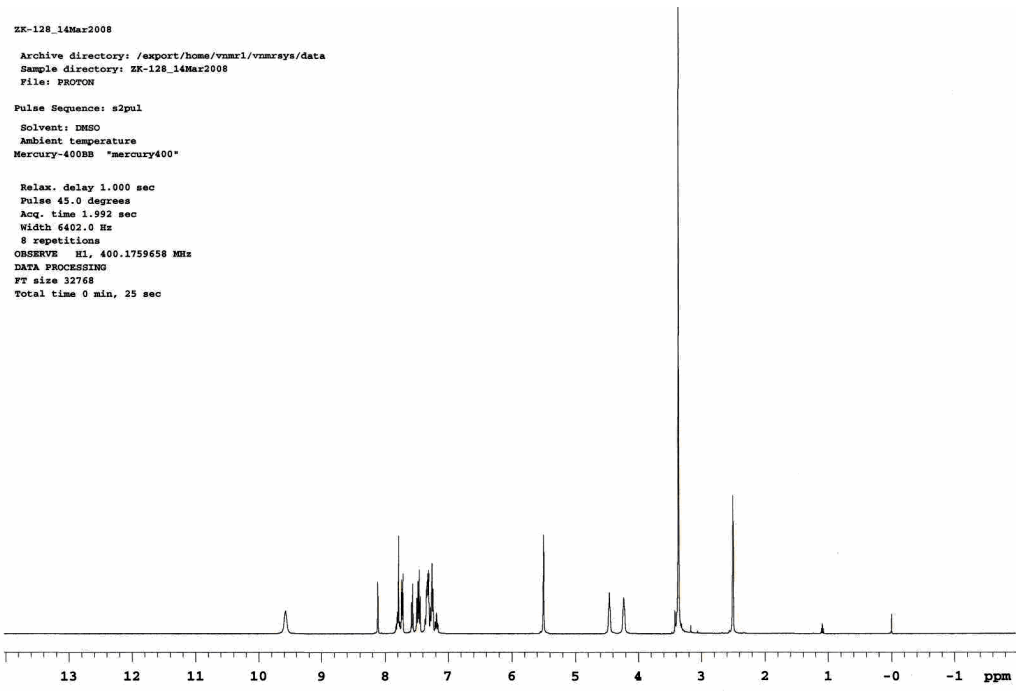
Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2c-5	C ₂₉ H ₂₅ ClF ₂ N ₂	C 73,33; H 5,31; N 5,90	C 73,54; H 5,59; N 5,98

¹H-NMR Spektrumu, (DMSO-*d*₆) ppm:

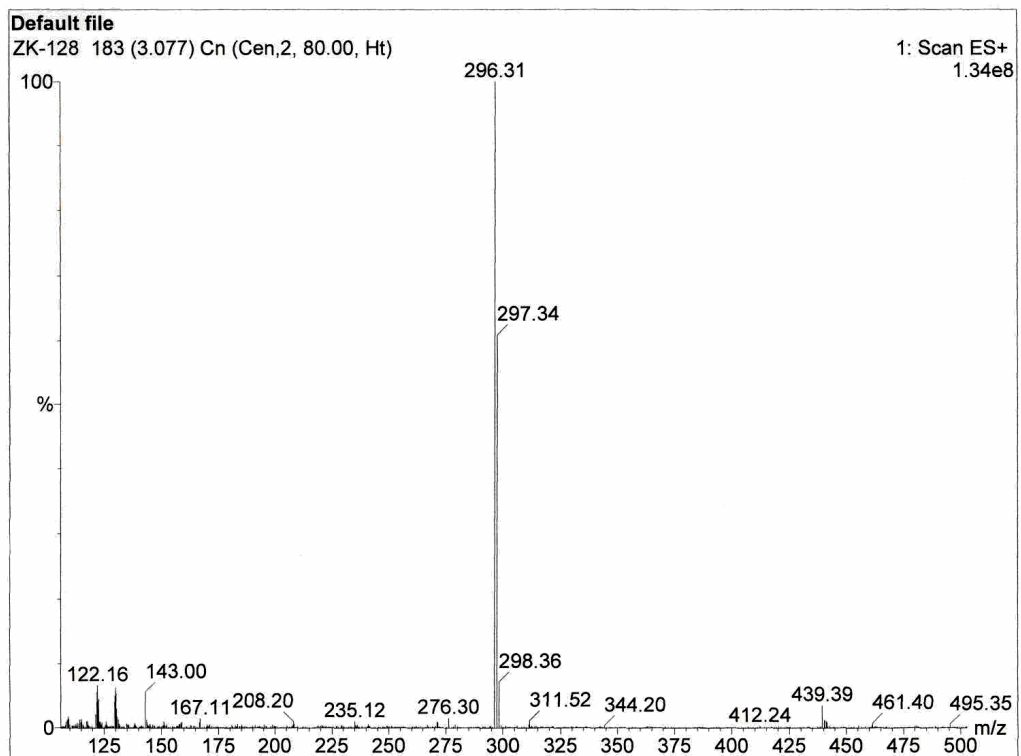
Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2c-5	4,22 (t, 2H)	4,45 (t, 2H)	5,49 (s, 2H)	9,57 (s, 2H)	7,18-7,80 (m, 15H, diğer aromatik protonlar), 7,78 (s, 1H, H-a), 8,11 (d, 1H, J=1,6, H-b).

Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
2c-5	438,51	M+1=439,39; M-142=296,31

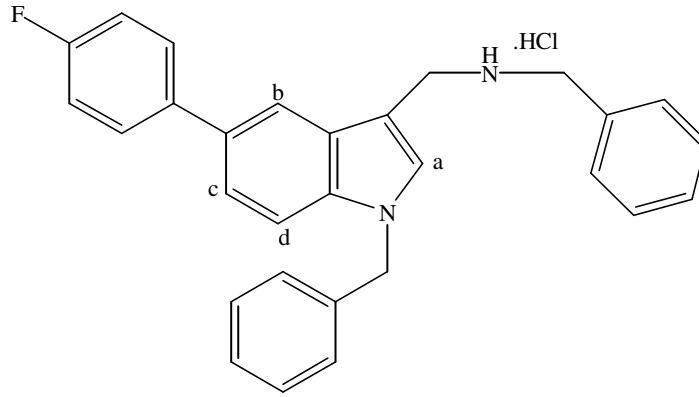


Spektrum 3.77. Bileşik 2c-5'in ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.78. Bileşik 2c-5'in kütle spektrumu.

3.2.4.6. N-Benzil-1-(1-benzil-5-(4-florofenil)-1H-indol-3-il)metanamin. HCl (2d-1)



N-[(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1H-indol-3-il)metilen]-1-fenilmetanamin (1d-1), (0,085 g, 0,20 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C'de NaBH₄ (0,038 g, 1,02 mmol) eklendikten sonra 50°C'de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzüldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden metanol/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 198 °C olan 0,080 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 86,49).

Elementel Analiz:

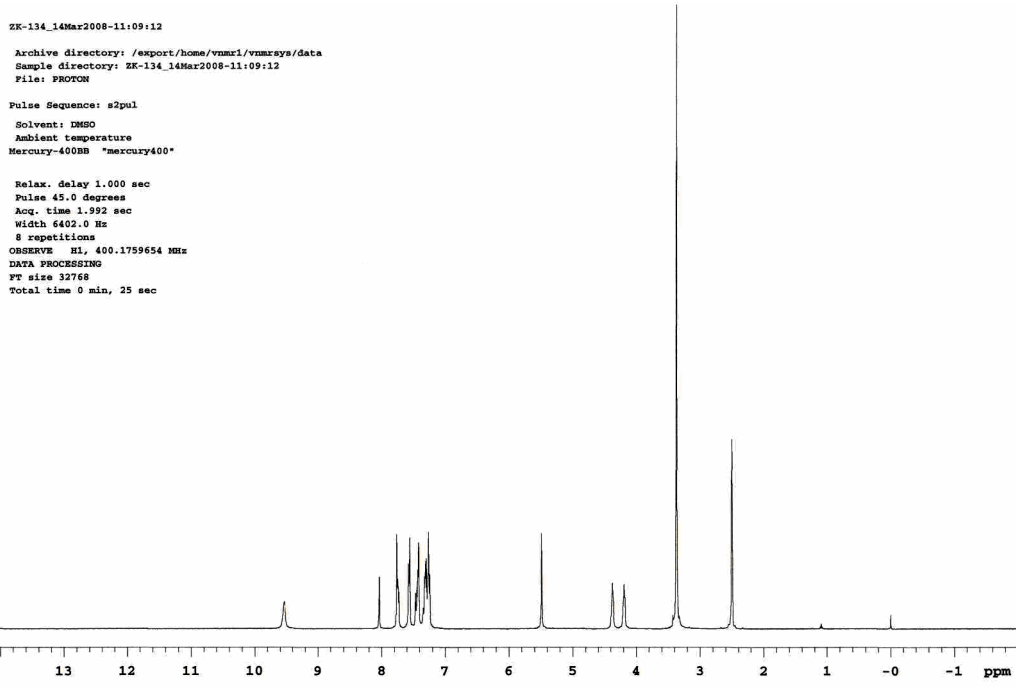
Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2d-1	C ₂₉ H ₂₆ ClFN ₂	C 76,22; H 5,73; N 6,13	C 76,16; H 5,67; N 6,30

¹H-NMR Spektrumu, (DMSO-*d*₆) ppm:

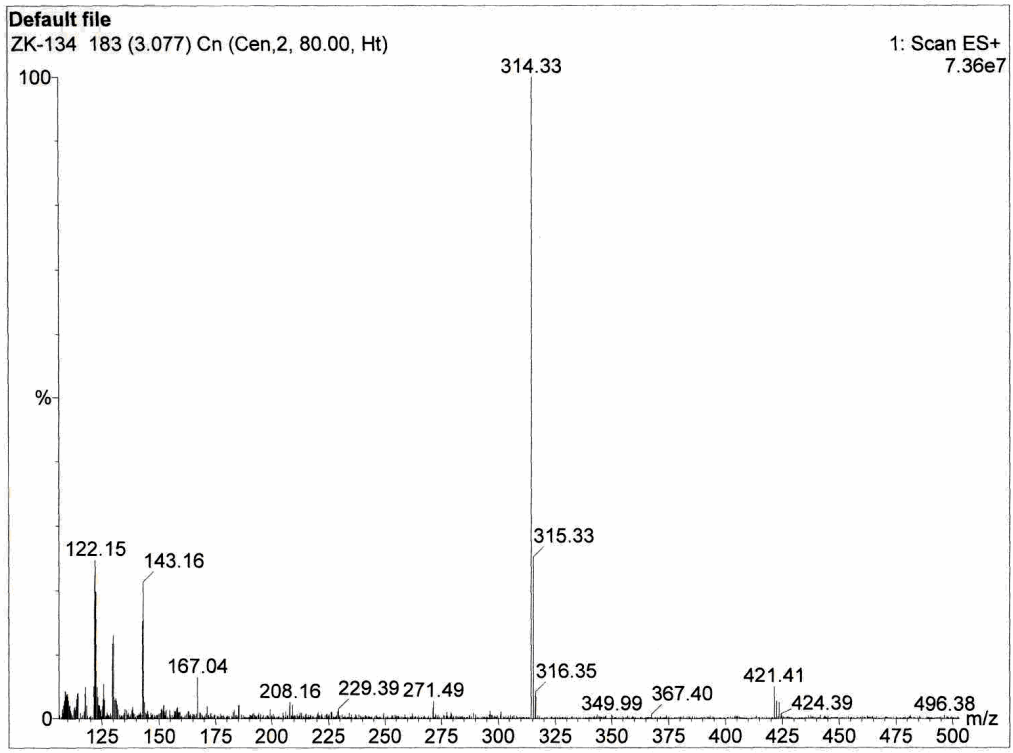
Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2d-1	4,19 (t, 2H)	4,37 (t, 2H)	5,49 (s, 2H)	9,53 (geniş singlet, 2H)	7,24-7,75 (m, 16H, diğer aromatik protonlar), 7,76 (s, 1H, H-a), 8,03 (d, 1H, J=1,6, H-b).

Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılmaları
2d-1	420,52	M+1=421,41; M-106=314,33

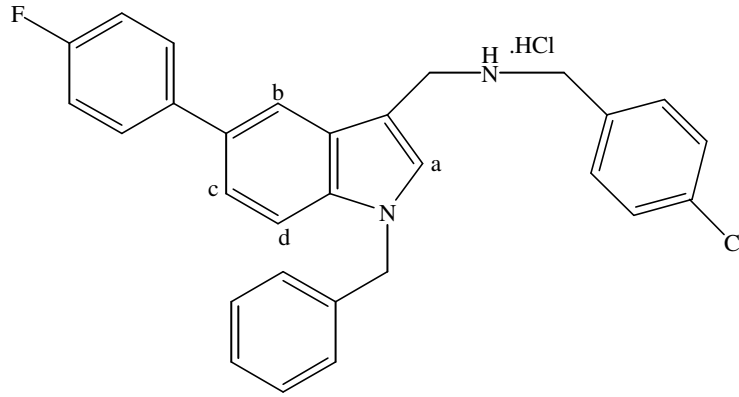


Spektrum 3.79. Bileşik 2d-1'in ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.80. Bileşik 2d-1'in kütle spektrumu.

**3.2.4.7. 1-(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1*H*-indol-3-il)-*N*-(4-klorobenzil)metanamin.
HCl (2d-2)**



N-[(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(4-klorofenil) metanamin (1d-2), (0,078 g, 0,17 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C'de NaBH₄ (0,032 g, 0,86 mmol) eklendikten sonra 50°C'de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzöldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden metanol/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 209 °C olan 0,075 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 88,77).

Elementel Analiz:

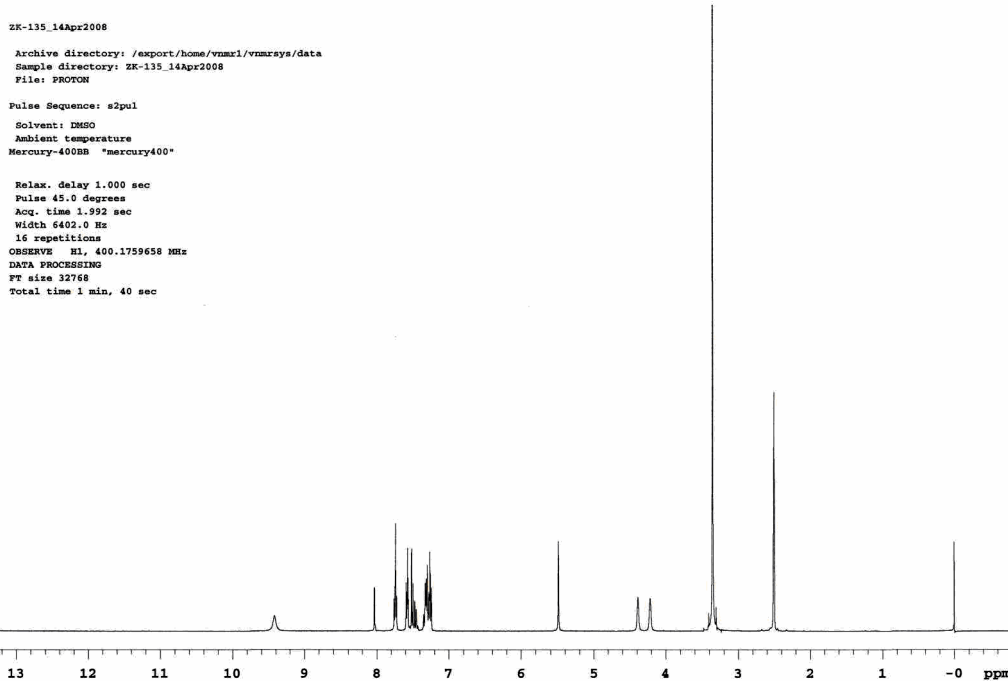
Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2d-2	C ₂₉ H ₂₅ Cl ₂ FN ₂	C 70,88; H 5,13; N 5,70	C 71,05; H 5,35; N 5,85

¹H-NMR Spektrumu, (DMSO-*d*₆) ppm:

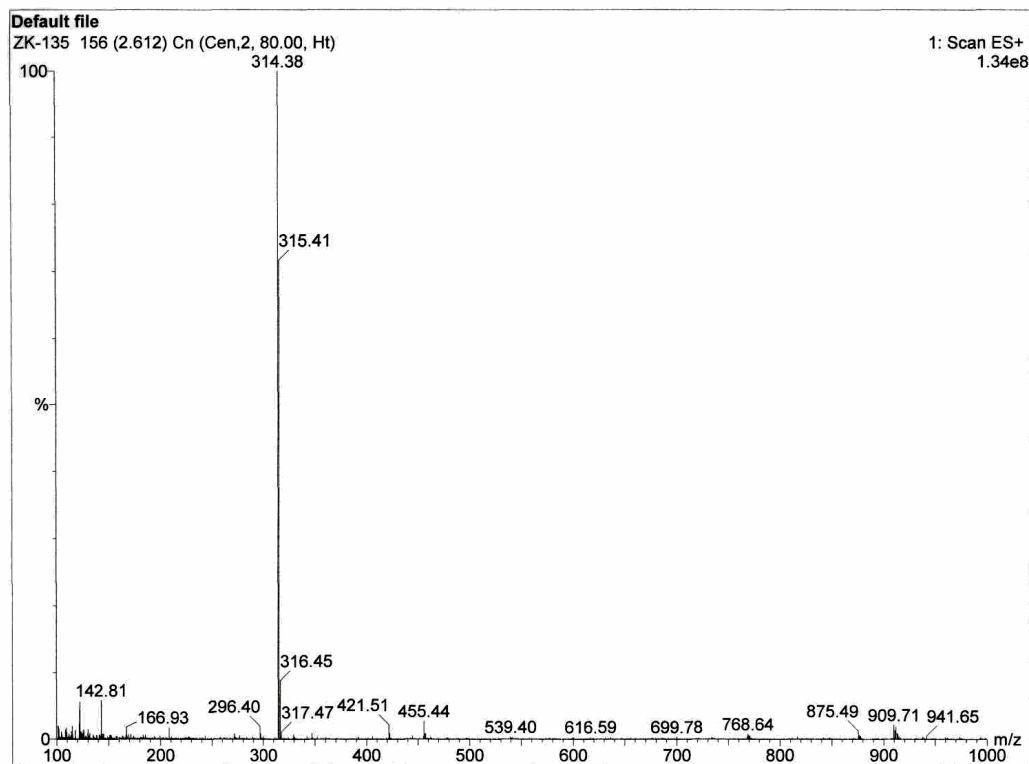
Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2d-2	4,21 (s, 2H)	4,38 (s,2H)	5,48 (s, 2H)	9,42 (geniş singlet, 2H)	7,24-7,75 (m, 16H, diğer aromatik protonlar), 8,03 (d, 1H, J=1,2, H-b).

Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
2d-2	454,97	M+1=455,44; M-140=314,38

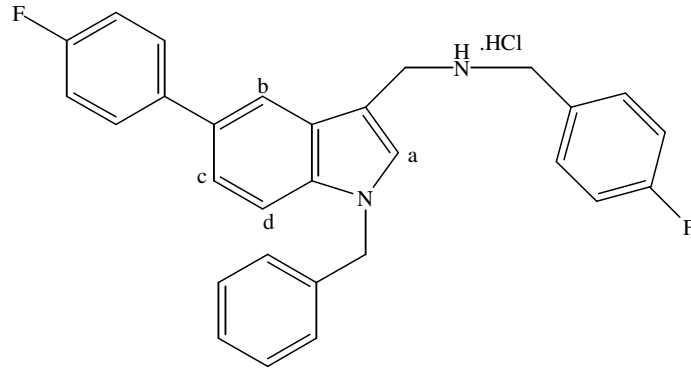


Spektrum 3.81. Bileşik 2d-2'nin ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.82. Bileşik 2d-2'nin kütle spektrumu.

**3.2.4.8. 1-(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1*H*-indol-3-il)-*N*-(4-florobenzil)metanamin.
HCl (2d-3)**



N-[(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(4-florofenil) metanamin (1d-3), (0,101 g, 0,2 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C’de NaBH₄ (0,043 g, 1,6 mmol) eklendikten sonra 50°C’de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzöldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden etil asetat/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 200 °C olan 0,097 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 88,48).

Elementel Analiz:

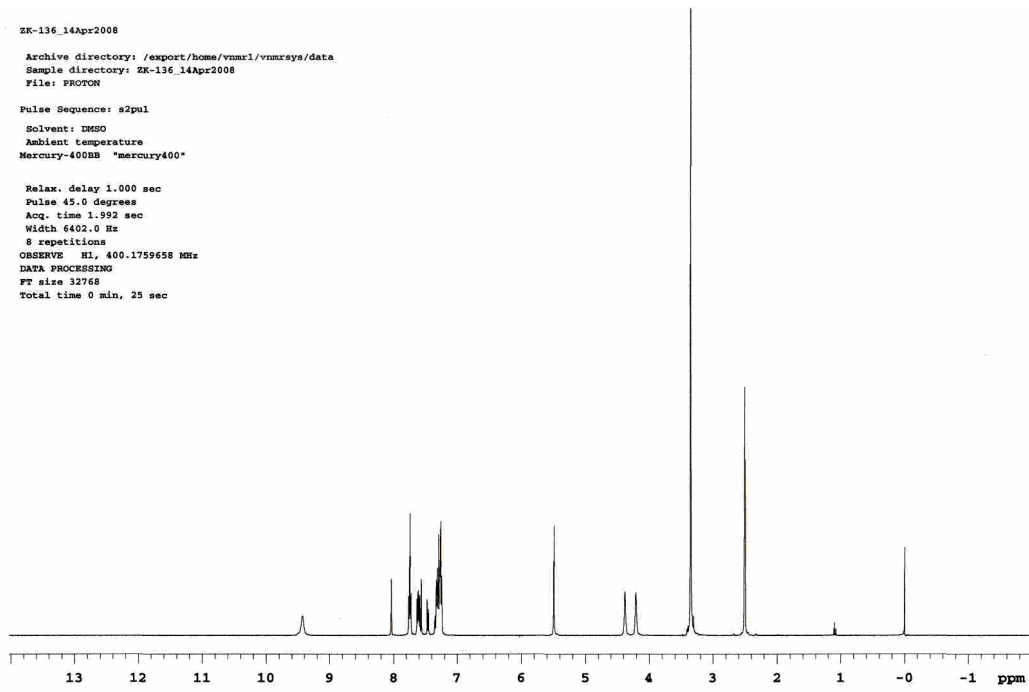
Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2d-3	C ₂₉ H ₂₅ ClF ₂ N ₂	C 73,33; H 5,31; N 5,90	C 73,02; H 5,12; N 5,94

¹H-NMR Spektrumu, (DMSO-*d*₆) ppm:

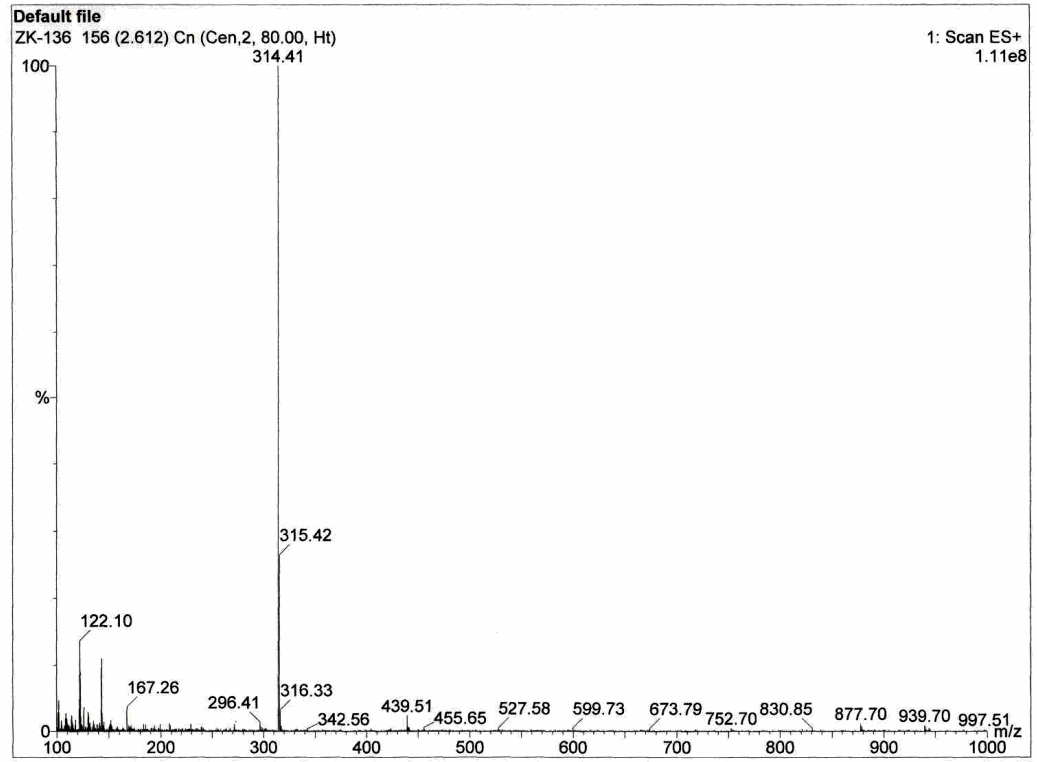
Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2d-3	4,20 (s, 2H)	4,37 (s, 2H)	5,48 (s, 2H)	9,42 (geniş singlet, 2H)	7,24-7,76 (m, 15H, diğer aromatik protonlar), 7,74 (s, 1H, H-a), 8,03 (d, 1H, J=1,2, H-b).

Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
2d-3	438,51	M+1=439,51; M-124=314,41

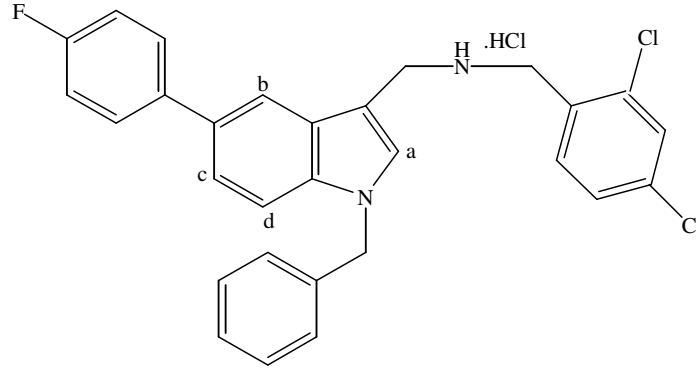


Spektrum 3.83. Bileşik 2d-3'ün ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.84. Bileşik 2d-3'ün kütle spektrumu.

3.2.4.9. 1-(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1H-indol-3-il)-N-(2,4-diklorobenzil) metanamin. HCl (2d-4)



N-[(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diklorofenil) metanamin (1d-4), (0,091 g, 0,1 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C’de NaBH₄ (0,34 g, 0,9 mmol) eklendikten sonra 50°C’de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzöldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden etil asetat/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 193 °C olan 0,081 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 82,82).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapah formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2d-4	C ₂₉ H ₂₄ Cl ₃ FN ₂	C 66,00; H 4,62; N 5,30 (0,1 H ₂ O)	C 65,73; H 4,28; N 5,42

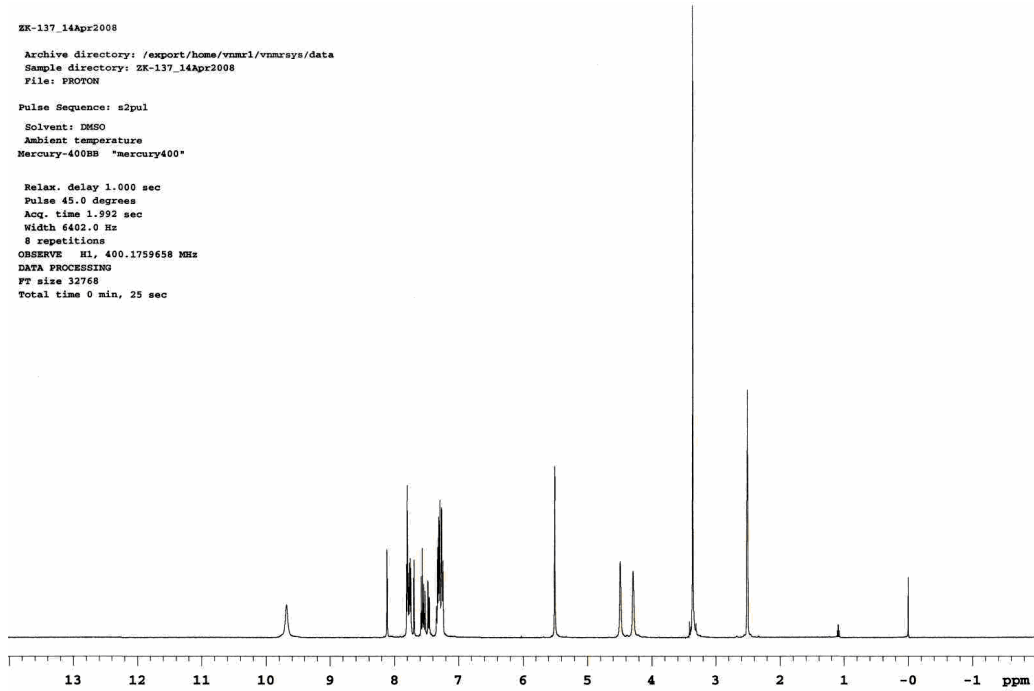
¹H-NMR Spektrumu, (DMSO-*d*₆) ppm:

Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2d-4	4,28 (s, 2H)	4,48 (s, 2H)	5,50 (s, 2H)	9,70 (geniş singlet, 2H)	7,24-7,81 (m, 15H, diğer aromatik protonlar), 8,11 (d, 1H, J=1,2, H-b).

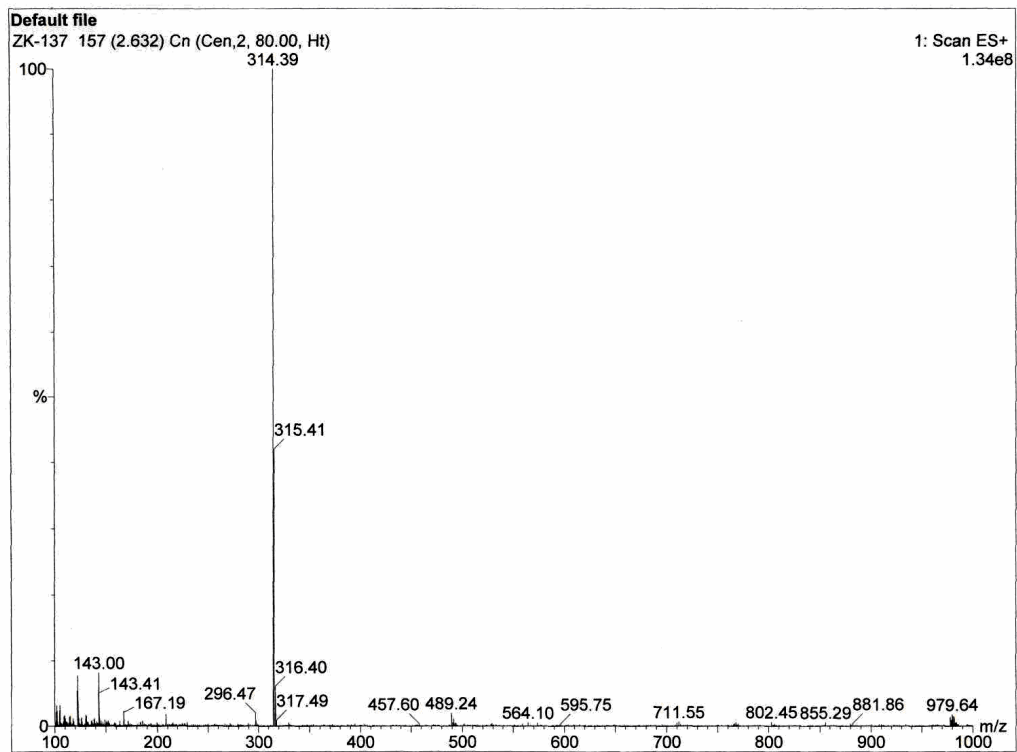
Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
2d-4	489,41	M ⁺ =489,24; M-175=317,39

ZK-137_14Apr2008
 Archive directory: /export/home/vmmx1/vmmrsys/data
 Sample directory: ZK-137_14Apr2008
 File: PROTON
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-400BB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE RL, 400.1759658 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

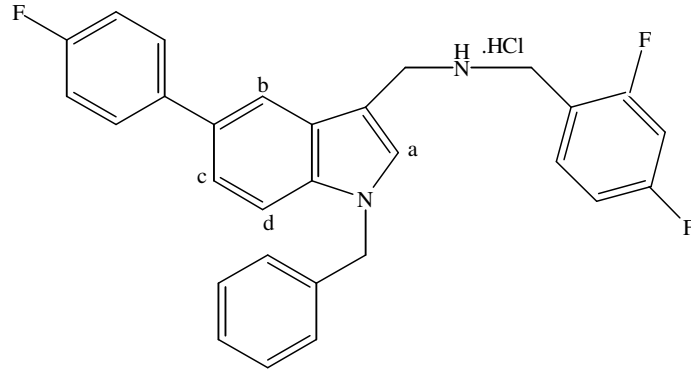


Spektrum 3.85. Bileşik 2d-4'ün ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.86. Bileşik 2d-4'ün kütle spektrumu.

3.2.4.10. 1-(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1*H*-indol-3-il)-*N*-(2,4-diflorobenzil) metanamin. HCl (2d-5)



N-[(1-Benzil-5-(4-florofenil)-1*H*-indol-3-il)metilen]-1-(2,4-diflorofenil) metanamin (1d-5), (0,106 g, 0,2 mmol) 5 ml metanolde çözüldü. 0°C’de NaBH₄ (0,43 g, 1,0 mmol) eklendikten sonra 50°C’de su banyosunda 1 saat ısıtıldı. Süre sonunda metanol vakum altında uçuruldu. Su ilave edilerek, etil asetat ile ekstraksiyon yapıldı. Organik faz susuz Na₂SO₄ ile kurutuldu. Süzöldükten sonra vakum altında uçuruldu. Elde edilen amin üzerinden etil asetat/eter içinde HCl gazı geçirilerek tuzu hazırlandı. Erime noktası 187-188 °C olan 0,103 g ürün elde edildi. Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile 5 numaralı solvan sistemi kullanılarak takip edildi (Verim: % 89,17).

Elementel Analiz:

Bileşik	Kapalı formül	Hesaplanan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N	Bulunan Elementel Analiz Sonucu, % C, H, N
2d-5	C ₂₉ H ₂₄ ClF ₃ N ₂	C 70,66; H 4,91; N 5,68	C 70,50; H 4,52; N 5,77

¹H-NMR Spektrumu, (DMSO-*d*₆) ppm:

Bileşik	NH-CH ₂ -Ph	CH ₂ -NH	CH ₂ -Ph	⁺ NH ₂	Aromatik Protonlar
2d-5	4,22 (s, 2H)	4,45 (s, 2H)	5,49 (s, 2H)	9,55 (geniş singlet, 2H)	7,16-7,81 (m, 14H, diğer aromatik protonlar), 7,77 (s, 1H, H-a), 8,09 (d, 1H, J=1,2, H-b).

Kütle Spektrumu (ESI) (m/e):

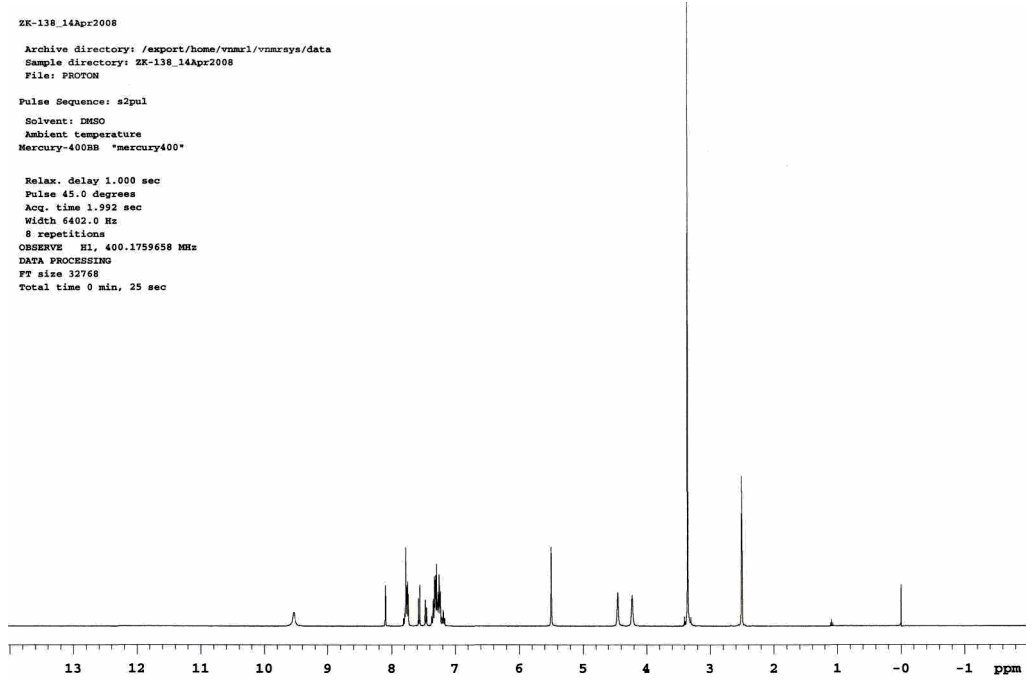
Bileşik	Molekül Ağırlığı	Kütle Yarılımları
2d-5	456,50	M+1=457,36; M-142=314,41

ZK-138_14Apr2008

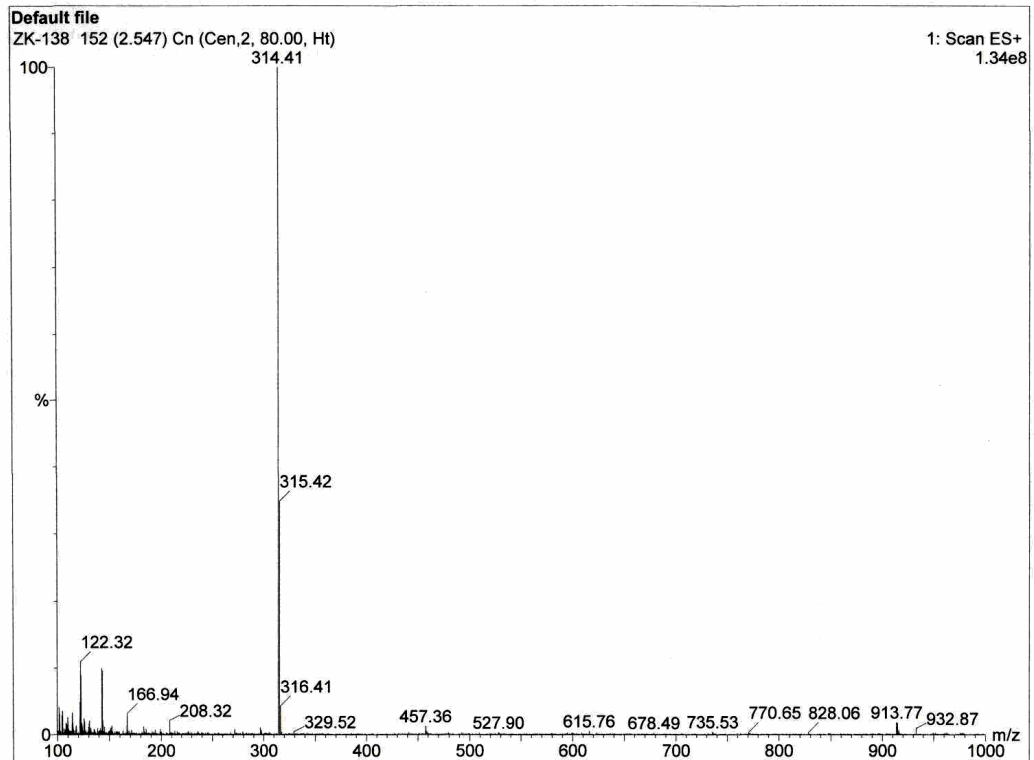
Archive directory: /export/home/vmmr1/vmmrns/data
Sample directory: ZK-138_14Apr2008
File: PROCN

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: DMSO
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759658 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec



Spektrum 3.87. Bileşik 2d-5'in ¹H-NMR spektrumu.



Spektrum 3.88. Bileşik 2d-5'in kütle spektrumu.

3.3 Sentezlenen Türevlerin Tirozin Kinaz İnhibitör Aktivitelerinin Saptanması

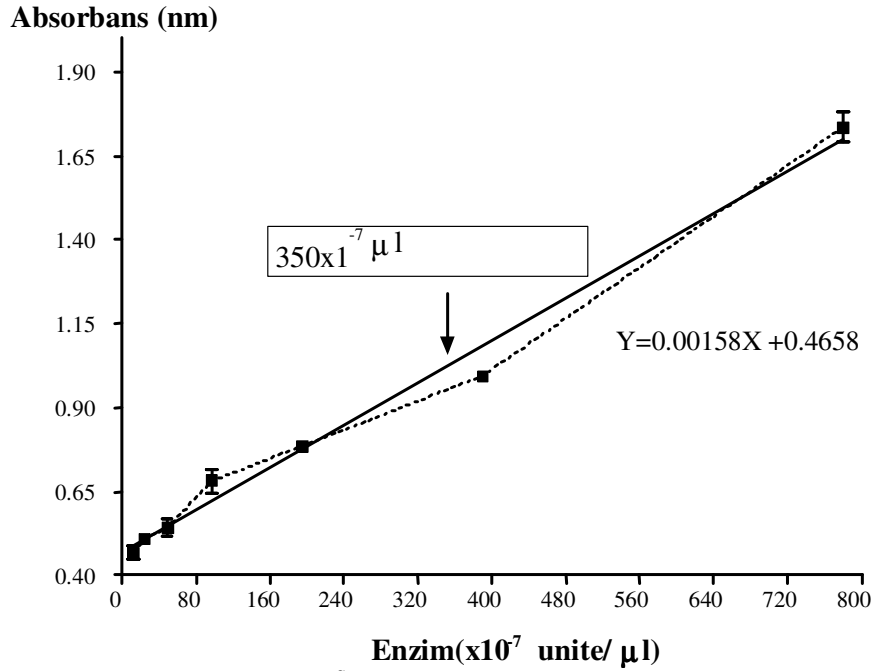
Sentezlenen türevlerin tirozin kinaz pp60^{c-Src} inhibitör aktiviteleri, Takara Evrensel Tirozin Kinaz (Takara Universal Tyrosine Kinase) test kitleri kullanılarak ELISA metodu ile saptandı (Taylor, 1999). Takara evrensel kitlerinde, protein tirozin kinaz substratı çoklu glutamin-tirozin amino asit (poli(Glu-Tyr)) kalıntıları içeren peptid mikroplaka yüzeyine sabitlenmiştir. Takara Kiti içerisinde yer alan biyolojik materyal, tampon çözelti, ELISA yönteminde aktivitenin tayini için kullanılan fosfotirozine karşı geliştirilmiş antikör (anti-fosfotirozin antikoru), bloklama solüsyonu, renklendirici solüsyon ve diğer maddeler Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1. Takara Kiti içerisinde yer alan kimyasal, biyolojik maddeler ve deneyde kullanılan tampon çözeltilerin 96 kuyulu bir tam plakada deney gerçekleştirmek üzere gereken miktarları.

Materyaller	Stok miktarı
Reseptörsüz Src Tirozin Kinaz (liyofilize), 76 ünite	0.50 ml
Protein tirozin kinaz substratı	8 kuyu X 12 kolon (kuyu yüzeyine sabit)
ATP (disodium tuzu), 40 mM	0.55 ml
2-merkaptoetanol (% 99), 1.44 M	0.250 ml
anti-fosfotirozin antikoru (PY20-HRP)	5.5 ml
Tirozin Kinaz Reaksiyon Tamponu	11.0 ml
Bloklama Solüsyonu	11.0 ml
Tuz fosfat tamponu (PBS-T20) (% 0.05 Tween 20 deterjanı içeren)	500 ml
HRP kolorimetrik renklendirici: TMBZ (tetra metal benzidin)	12.0 ml
1 N H ₂ SO ₄ (Reaksiyon durdurma çözeltisi)	10.0 ml

3.3.1. Tirozin Kinaz pp60^{c-Src} Enzim İnhibisyonu (ELISA TESTİ)

Şartların optimizasyonu için Tirozin kinaz (pp60^{c-Src}) kalibrasyon eğrisi hazırlamak üzere 760, 380, 190, 94.8, 47.4 x 10⁻⁷ unite/μl konsantrasyonları, kit içeriğindeki enzimin titrasyon aralığı olarak seçildi. Bileşik aktivite aralığının tespiti için gereken optimum enzim miktarının ise 350 x 10⁻⁷ unite/μl olduğu bu eğriden belirlendi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Tirozin kinaz (pp60^{c-Src}) enzimi için 450 nm’de 0.050 ml’de enzim aktivitesinin absorbansa karşı çizilmiş kalibrasyon eğrisi. Doğrusal regresyon metoduyla hesaplanan eşitlik ve bileşik etkinliğinin çalışılması için optimum enzim miktarı kalibrasyon eğrisi üzerinde gösterilmiştir.

Bileşiklerin 10 mM konsantrasyondaki stok çözeltileri dimetilsülfoksit içerisinde hazırlandı ve dimetilsülfoksit oranı % 1.6’yı geçmeyecek şekilde tampon çözelti ile seyreltilerek kullanıldılar. Burada bileşiklerin inhibisyon aktiviteleri 450 nm’de kinaz aktivitesindeki kaybolma ile saptandı (Tablo 3.2). Kinaz tarafından fosfatlanacak peptidin (poli-(Glu-Tyr)) sabitlendiği 96 kuyulu mikrolakalarda, her kuyuda tirozin kinaz, tampon ya da test edilecek bileşik, ve 40 nM ATP (10 μl) eklenerek hazırlanan reaksiyon karışımı standart ELISA protokolüne göre 30 dakika 37°C’de inkübe edilerek fosforilasyon reaksiyonu başlatıldı. İnkübasyon

tamamlandığında oda ısısına alınan plakalardaki reaksiyon karışımı düşük basınçlı aspirasyon yoluyla ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra mikrolaka kuyuları Tween 20 deterjanı içeren tuz fosfat tamponu (PBS-T20) ile yıkandı (100 µl X 4). Reaksiyonu durdurmak amacıyla 100 µl reaksiyon blokörü bu kuyulara eklendi ve plaka 37 °C’de 30 dakika inkübe edildi. Bu inkübasyon basamağından sonra da yıkama işlemi tekrar edildi.

Tablo 3.2. 96 kuyulu mikrolakada her bir kuyuda kullanılan reaktif miktarları ve deneyin genel uygulama basamakları.

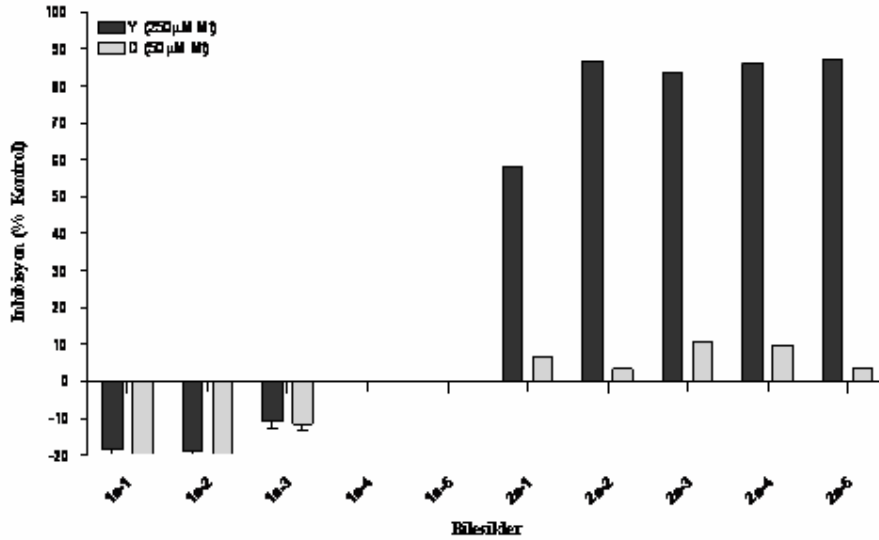
İçerik	Kuyu İçeriği* (µl)	Uygulama
Src PTK (350 x 10 ⁻⁷ unite/µl)	20 µl	
Bileşik ya da Kontrol	20 µl	
ATP, 40 mM	10 µl	
		30 dakika, 37 °C’de inkübasyon
		Sıvı fazın aspirasyonu ve dört defa PBS-20 ile yıkama
Bloklama solüsyonu	100 µl	
		30 dakika, 37 °C’de inkübasyon
		Solüsyonun aspirasyonu
anti-fosfotirozin antikoru (PY20)	50 µl	
		30 dakika, 37 °C’de inkübasyon
		Sıvı fazın aspirasyonu ve dört defa PBS-20 ile yıkama ve kurutma
HRP (TMBZ)	100 µl	
		15-20 dakika, 37 °C’de inkübasyon
Reaksiyon durdurma (1 N H ₂ SO ₄)	100 µl	
		450 nm’de absorban ölçümü (oda ısısı ve ışık altında 1 saat içinde)

*Kuyu içeriği mikrolakanın bir kuyusunda 50 µl’lik reaksiyon hacmi için gereken reaktif miktarlarını göstermektedir.

Fosfo-peptidin tespiti için fosforillenmiş tirozine bağlanacak anti-fosfotirozin antikoru HRP konjügesi olarak (50 µl) kuyulara eklendi ve antikor-fosfopeptid reaksiyonu 37 °C'de 30 dakikalık sürede inkübe edildi. Bu aşamadan sonra ise peptide bağlanmamış antikor içeren sıvı faz ortamdan uzaklaştırılıp yıkama protokolü uygulandı. Kuyularda peptidin fosfo-tirozin kısmına bağlanmış antikorların varlığını tespit için ise renklendirici ajan olarak kullanılan HRP substratı (100 µl) kuyulara ilave edildi ve 15-25 dakika 37 °C'de inkübasyonu sağlandı. Bu inkübasyon sırasında mavi-mor renk değişimi gözlemlendiğinde reaksiyonun tamamlandığı belirlendi ve 100 µl 1N sülfürik asit ilavesi ile reaksiyon durduruldu. Absorbanslar 450 nm'de Perkin Elmer LC 55 mikroplaka okuyucu ile ölçüldü.

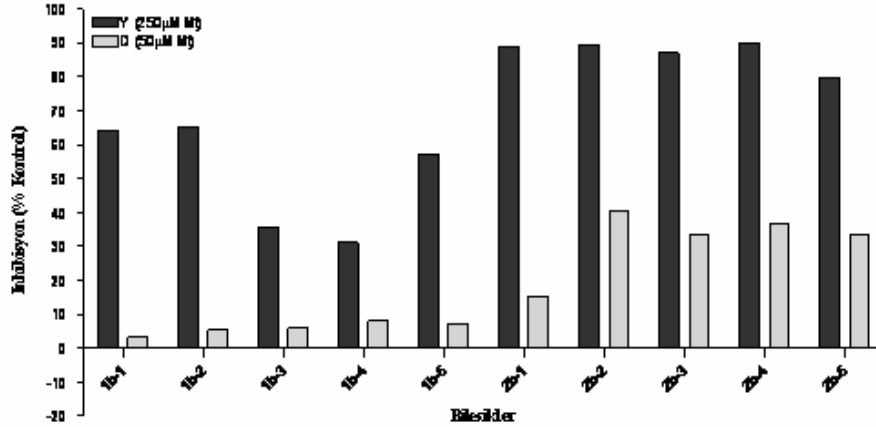
3.3.2. Tirozin Kinaz pp60^{c-Src} Enzim İnhibisyon Sonuçları

N-benzil indol-3-imin ve *N*-benzil indol-3-amin yapısındaki bileşiklerin karşılaştırmalı tirozin kinaz pp60^{c-Src} inhibisyon sonuçları Şekil 3.2'de gösterildi. İmin yapısındaki bileşiklerde tirozin kinaz pp60^{c-Src} enzim inhibisyonu gözlenmezken, amin türevlerinin zayıf da olsa enzim inhibisyon etkileri gözlemlendi.



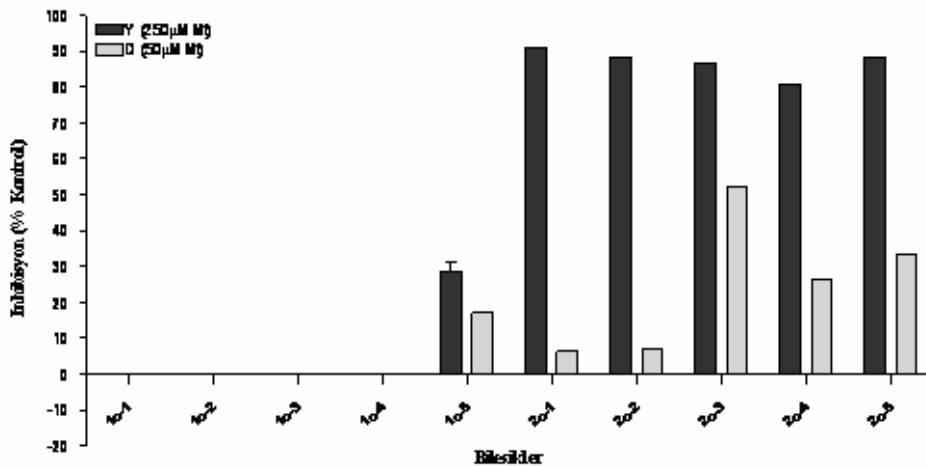
Şekil 3.2. Bileşiklerin (1a-1, 1a-2, 1a-3, 1a-4, 1a-5, 2a-1, 2a-2, 2a-3, 2a-4, 2a-5) maksimum enzim aktivitesinde (650×10^{-7} ünite/µl) ve iki doz kullanılarak (Y: yüksek, 250 µM ve D: Düşük 50 µM) ön tarama şeklindeki inhibitör aktivitelerinin belirlenmesi.

N-benzil 5-bromo indol-3-imin ve *N*-benzil 5-bromo indol-3-amin yapısındaki bileşiklerin karşılaştırmalı tirozin kinaz pp60^{c-Src} inhibisyon sonuçları Şekil 3.3’de gösterildi. Amin yapısındaki bileşiklerin tirozin kinaz pp60^{c-Src} enzimini imin türevlerine göre daha güçlü inhibe ettikleri gözlemlendi.



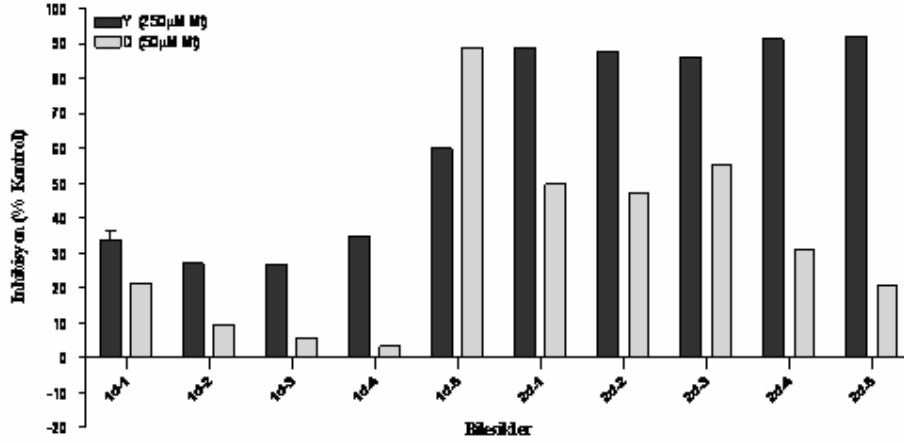
Şekil 3.3. Bileşiklerin (1b-1, 1b-2, 1b-3, 1b-4, 1b-5, 2b-1, 2b-2, 2b-3, 2b-4, 2b-5) maksimum enzim aktivitesinde (650×10^{-7} ünite/ μ l) ve iki doz kullanılarak (Y: yüksek, 250 μ M ve D: Düşük 50 μ M) ön tarama şeklindeki inhibitör aktivitelerinin belirlenmesi.

N-benzil 5-fenil indol-3-imin ve *N*-benzil 5-fenil indol-3-amin yapısındaki bileşiklerin karşılaştırmalı tirozin kinaz pp60^{c-Src} inhibisyon sonuçları Şekil 3.4’de yer almaktadır. İmin yapısındaki bileşiklerde tirozin kinaz pp60^{c-Src} enzim inhibisyonu gözlenmezken, amin türevlerinin zayıf ve orta düzeyde enzim inhibisyon etkileri gözlemlendi.



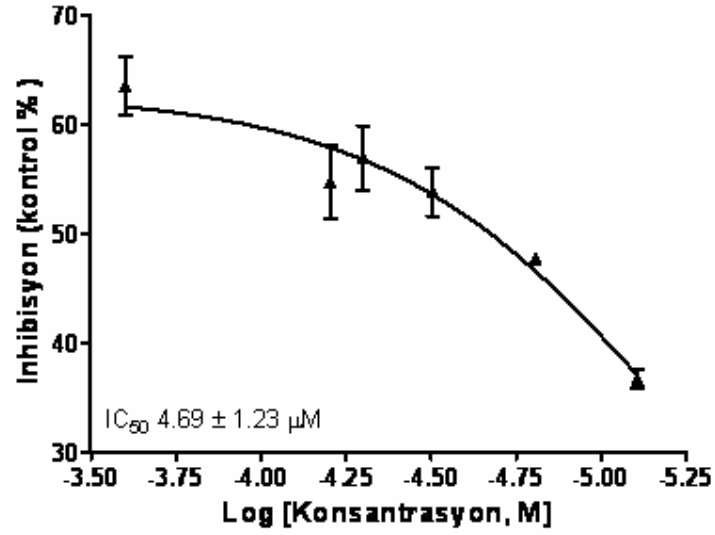
Şekil 3.4. Bileşiklerin (1c-1, 1c-2, 1c-3, 1c-4, 1c-5, 2c-1, 2c-2, 2c-3, 2c-4, 2c-5) maksimum enzim aktivitesinde (650×10^{-7} ünite/ μ l) ve iki doz kullanılarak (Y: yüksek, 250 μ M ve D: Düşük 50 μ M) ön tarama şeklindeki inhibitör aktivitelerinin belirlenmesi.

N-benzil 5-p-florofenil indol-3-imin ve *N*-benzil 5-p-florofenil indol-3-amin yapısındaki bileşiklerin karşılaştırmalı tirozin kinaz pp60^{c-Src} inhibisyon sonuçları Şekil 3.5’de yer almaktadır. Amin yapısındaki bileşiklerin tirozin kinaz pp60^{c-Src} enzimini imin türevlerine göre daha güçlü inhibe ettikleri gözlemlendi.

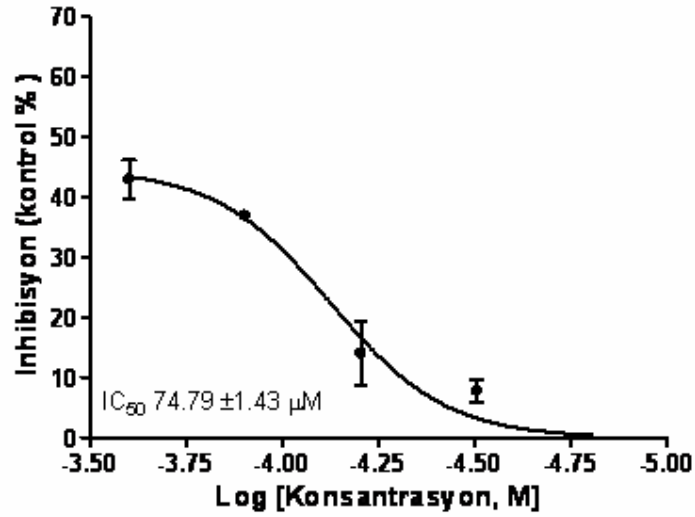


Şekil 3.5. Bileşiklerin (1d-1, 1d-2, 1d-3, 1d-4, 1d-5, 2d-1, 2d-2, 2d-3, 2d-4, 2d-5) maksimum enzim aktivitesinde (650×10^{-7} ünite/ μ l) ve iki doz kullanılarak (Y: yüksek, 250 μ M ve D: Düşük 50 μ M) ön tarama şeklindeki inhibitör aktivitelerinin belirlenmesi.

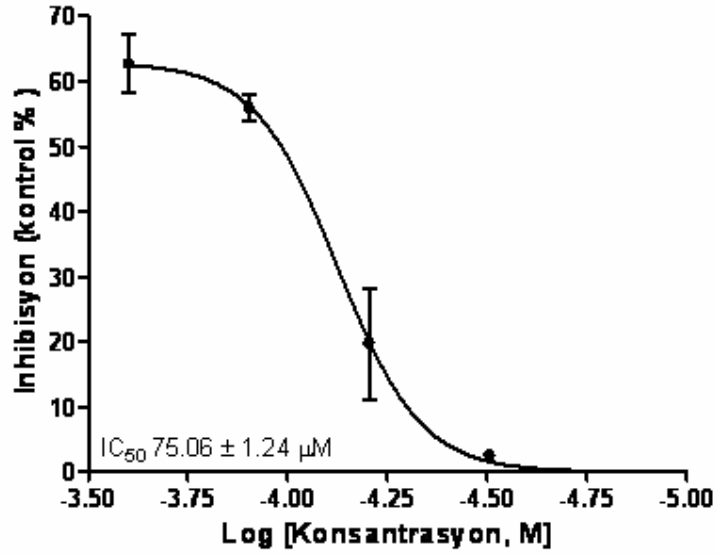
Bileşiklerden güçlü inhibisyon gösteren **2c-3**, **2d-1**, **2d-2** ve **2d-3**’ün optimum hedef enzim aktivitesinde % 50 inhibisyon yapan aktivite (IC_{50}) değerleri hesaplandı. Bileşiklerin konsantrasyonlarına karşı oluşturulan % inhibisyon grafikleri sırayla Şekil 3.6, 3.7, 3.8 ve 3.9’da gösterildi.



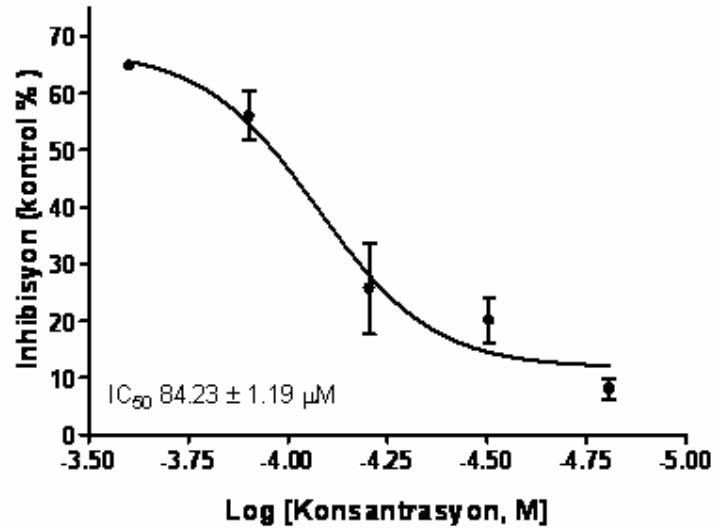
Şekil 3.6. Bileşik 2c-3 için doz-cevap eğrisi. IC₅₀ değeri 4,69±1,23 μM, doz-cevap eğrisinden GraphPad Prism 4.0 programı kullanılarak, sigmoid-4 parametrelili eşitlik metodu ile hesaplanmıştır (üç bağımsız deney, her birisi çift veri, n=2-6).



Şekil 3.7. Bileşik 2d-1 için doz-cevap eğrisi. IC₅₀ değeri 74,79±1,43 μM, doz-cevap eğrisinden GraphPad Prism 4.0 programı kullanılarak, sigmoid-4 parametrelili eşitlik metodu ile hesaplanmıştır (üç bağımsız deney, her birisi çift veri, n=2-6) .



Şekil 3.8. Bileşik 2d-2 için doz-cevap eğrisi. IC₅₀ değeri 75.06±1,24 µM, doz-cevap eğrisinden GraphPad Prism 4.0 programı kullanılarak, sigmoid-4 parametrelili eşitlik metodu ile hesaplanmıştır (üç bağımsız deney, her birisi çift veri, n=2-6).



Şekil 3.9. Bileşik 2d-3 için doz-cevap eğrisi. IC₅₀ değeri 84.23±1,19 µM, doz-cevap eğrisinden GraphPad Prism 4.0 programı kullanılarak, sigmoid-4 parametrelili eşitlik metodu ile hesaplanmıştır (üç bağımsız deney, her birisi çift veri, n=2-6) .

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada amaç, indol halkasının birinci konumunda benzil, üçüncü konumunda imin veya aminometil yapısı taşıyan ve beşinci konumunda non-sübstitüe veya brom/fenil/p-florofenil sübstitüentlerini taşıyan indol türevlerinin sentezlenmesi ve src tirozin kinaz hedefine karşın aktivitelerinin incelenmesidir.

İstenen sonuç bileşiklerine ulaşmak için başlangıç maddesi olarak indol ve 5-bromo indol yapısındaki bileşikler seçilmiştir. Fenil indol ve p-florofenil indol sentezi için başlangıç maddelerinin Pd(Ph₃P)₄ katalizörlüğünde fenilboronik asit veya p-floro fenilboronik asitlerle reaksiyona sokularak (Suzuki reaksiyonu) gerçekleştirildi (Carrera ve ark., 1994). Literatürdeki yöntemden farklı olarak NaHCO₃ yerine Na₂CO₃ kullanıldı ve daha yüksek verimle ürün elde edildi. İndol azotuna benzil sübstitüsü ise DMF ve NaH aracılığıyla gerçekleştirildi (Everett ve ark., 2001). Bu basamakta orijinal *N*-benzil-5-(p-florofenil) indol yanında *N*-benzil indol, *N*-benzil-5-bromo indol ve *N*-benzil-5-fenil indol ara ürünleri elde edildi. İndol-, 5-bromo indol-, fenil indol-, p-florofenil indol-3-aldehitlerin sentezi Veilsmeir-Hoack reaksiyonu ile ve reajan olarak DMF ve POCl₃ kullanılarak gerçekleştirildi. *N*-benzil-5-fenil-indol-3-aldehit ve *N*-benzil-5-(p-florofenil) indol-3-aldehit olmak üzere iki adet orijinal aldehit ve *N*-benzil indol-3-aldehit, *N*-benzil-5-bromo-indol-3-aldehit sentezlendi. Sonuç ürünlerinin istenen saflıkta elde edilebilmeleri için tüm aldehitler kolon kromatografisi ile saflaştırılarak bir sonraki basamak için kullanıldı (Smith, 1954). Elde edilen aldehit türevleri diklorometan içerisinde MgSO₄ ve ilgili aminler ile tepkimeye sokularak, 19 adet özgün ve 1 adet özgün olmayan *N*-benzil indol-3-imin, *N*-benzil 5-bromo indol-3-imin, *N*-benzil 5-fenil indol-3-imin ve *N*-benzil 5-(p-florofenil) indol-3-imin türevleri elde edildi (Alemany ve ark., 1975). İmin bileşiklerinin kolon kromatografisi ile saflaştırılmaları esnasında kolonda parçalandıkları saptandığı için uygun çözücüler içerisinde kristalizasyon ile saflaştırıldılar. İmin türevlerinin NaBH₄ ile redüksiyonuyla 19 adet özgün ve 1 adet özgün olmayan *N*-benzil indol-3-amin, *N*-benzil 5-bromo indol-3-amin, *N*-benzil 5-fenil indol-3-amin, *N*-benzil 5-(p-florofenil) indol-3-amin türevleri elde edildi. Amin türevlerinin tamamı yağimsi olarak elde edildikleri için metanol/eter karışımında hidrojen klorür gazı geçirilerek HCl tuzları şeklinde katı

hale dönüştürüldüler ve uygun çözücüler kullanılarak kristalizasyonla saflaştırıldılar (Walker ve ark., 1961).

Elde edilen türevlerin saflık ve yapı analizleri; erime noktası, ince tabaka kromatografisi (İTK) ve IR, $^1\text{H-NMR}$, kütle ve elementel analizleri gibi aletsel analizlerle kanıtlandı.

Elde edilen türevlerden imin yapısındaki bileşiklerin tümü, amin yapısındaki bileşiklerin bir kısmının (**2a-1**, **2a-2**, **2a-3**, **2a-4**, **2a-5**, **2b-1**, **2b-2**) $^1\text{H-NMR}$ spektrumları CDCl_3 içerisinde, diğer amin yapısındaki bileşiklerin tümünün $^1\text{H-NMR}$ spektrumları ise $\text{DMSO-}d_6$ 'da alındı. Elde edilen $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde şu noktalar dikkat çekici bulundu:

- 1- İmin türevlerinin indol halkasındaki azota bağlı benzil grubundaki CH_2 protonları 5,14-5,34 ppm aralığında singlet olarak gözlemlendi.
- 2- İmin yapısındaki türevlerin üçüncü konumundaki yan zincirde yer alan CH_2 protonları 4,64-4,83 ppm aralığında singlet olarak gözlemlendi.
- 3- İmin yapısındaki türevlerin üçüncü konumundaki yan zincirde yer alan CH=N protonları 8,48-8,66 ppm aralığında syn ve anti izomeri şeklinde gözlemlendi.
- 4- İmin yapısındaki türevlerin aromatik protonları 6,78-7,68 ppm aralığında ve indol halkasının 2. konumundaki aromatik proton 7,38-7,48 ppm aralığında gözlemlendi.
- 5- Amin yapısındaki türevlerin indol halkası azot atomuna bağlı benzil grubundaki CH_2 protonları;
 - a. CDCl_3 içerisinde spektrumu alınan bileşiklerde 5,22-5,24 ppm aralığında singlet olarak;
 - b. $\text{DMSO-}d_6$ içerisinde spektrumu alınan bileşiklerde ise 5,46-5,50 ppm aralığında gözlemlendi.
- 6- Amin yapısındaki türevlerin üçüncü konum yan zincirlerinde yer alan NH-CH_2 protonları;
 - a. CDCl_3 içerisinde spektrumu alınan bileşiklerde 3,81-4,01 ppm aralığında;
 - b. $\text{DMSO-}d_6$ içerisinde spektrumu alınan bileşiklerde ise, 4,17-4,28 ppm aralığında gözlemlendi.

Aynı konumdaki $\text{CH}_2\text{-NH}$ protonları için ise,

- a. CDCl_3 içerisinde spektrumu alınan bileşiklerde 3,97-4,13 ppm aralığında;

- b. DMSO-*d*₆ içerisinde spektrumu alınan bileşiklerde 4,30-4,48 ppm aralığında gözlemlendi.

Bu protonlar genellikle NH protonlarından etkileşerek triplet veya geniş singlet olarak gözlemlendiler.

7- Amin yapısındaki NH protonları ise 9,42-10,16 ppm'de geniş singlet olarak gözlemlendi.

8-Amin yapısındaki türevlerin aromatik protonları;

- a. CDCl₃ içerisinde spektrumu alınan bileşiklerde 6,71-7,78 ppm aralığında;
b. DMSO-*d*₆ içerisinde spektrumu alınan bileşiklerde ise 7,16-7,83 ppm aralığında gözlemlendi.

İndol halkasının 2. konumundaki aromatik proton ise, CDCl₃'de spektrumu alınan bileşiklerde 7,52-7,68 ppm aralığında singlet olarak; DMSO-*d*₆'da spektrumu alınan bileşiklerde ise 7,74-7,82 ppm aralığında singlet olarak gözlemlendi.

Kütle yapı analizleri Elektrospray İyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak yapıldı. Bütün imin bileşiklerinde pozitif iyonizasyon tekniği ile M⁺ veya M⁺+1 iyonları şeklinde % 100 bağıl bollukları ile gözlenirken, amin bileşiklerinde yan zincir olarak takılan süstitüe benzil gruplarının ayrılması sonucunda geriye kalan indol ana iskeleti içeren yapıların M⁺ veya M⁺+1 iyonları % 100 bağıl bollukları ile gözlemlendi. İzotop oranları yapılarında Cl ve Br içeren türevler için beklenen değerlerde gözlemlendi.

Sentezlenen türevlerin elementel analiz sonuçları teorik olarak hesaplanan değerlerle karşılaştırıldığında, tespit edilen sapma (% 0,4) kabul edilebilir sınırlar içerisinde saptandı ve sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapısını ve saflığını kanıtladı.

IR spektral analizi ile ara ürün olarak elde edilen aldehitlere ait pikler 1651-1656 cm⁻¹, de gözlemlendi.

Bileşiklerin tirozin kinaz pp60^{c-Src} inhibitörü etkilerini test etmek için Takara Evrensel Tirozin Kinaz enzim kitlerinin kullanıldığı klasik ELISA metodu uygulandı (TAYLOR, 1999). Şartların optimizasyonu için tirozin kinaz pp60^{c-Src} kalibrasyon eğrisi hazırlamak üzere enzim titrasyon konsantrasyonları 760, 380, 190, 94.8, 47.4 x 10⁻⁷ unite/μl olarak belirlendi. Bileşik aktivite aralığının tespiti için gereken optimum enzim miktarı ise 350 x 10⁻⁷ unite/μl olarak bulundu. Bileşiklerin 10 mM

konsantrasyondaki stok çözeltileri dimetilsülfoksit içerisinde hazırlandı ve dimetilsülfoksit oranı % 1.6'yı geçmeyecek şekilde tampon çözelti ile seyreltilerek reaksiyonda kullanıldılar.

Burada bileşiklerin inhibisyon aktiviteleri 450 nm'de elde edilen absorbans değerlerinden yararlanarak hesaplanan kinaz aktivitesindeki kaybolma (inhibisyon hesabı) ile saptandı.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Enzim kalibrasyon eğrisi içerisinde seçilebilen en yüksek enzim aktivitesi ya da enzim miktarı, ön tarama şartları için gerekli enzim aktivitesidir. Bu çalışma da sözü edilen ön tarama ise bileşiklerin yüksek (Y, 250 μ M) ve düşük (D, 50 μ M) iki dozda ELISA metoduna dayalı tirozin kinaz aktivite analiziyle kırk bileşik arasından hedef enzimde inhibisyon yapma eğilimindeki bileşikler etkin ve hızlı bir şekilde ayırt edilmiştir. Bu analizle **1a-1, 1a-2, 1a-3, 1a-4, 1a-5** (Şekil 3.2) bileşikleri enzimin yüksek aktivitesinde (650×10^{-7} ünite/ μ l) etkisiz bulundu. Bu bileşiklerin etkisiz bulunmalarındaki tek sebep DMSO çözücüsünden tamponla seyreltme sırasında gözlenen suda çözünür olmamaları problemidir. Bu bileşiklerin suda çözünebilen tuzlarının senteziyle ön taramada **2a-1, 2a-2, 2a-3, 2a-4, 2a-5** için sadece yüksek dozlarının enzimi % 80'lere kadar inhibe ettiği ancak düşük dozda bu eğilimin % 30 altına düştüğü gözlemlendi (Şekil 3.2). Bu seviye ise ilgili bileşiklerin daha detaylı incelenmeleri için gerektiği kadar yüksek değildir. **1b-1, 1b-2, 1b-3, 1b-4, ve 1b-5** bileşiklerinden (Şekil 3.3) düşük dozlarda % 20'den fazla inhibisyon gösteren bulunmamıştır. Bu bileşiklerin suda çözünür türevleri **2b-1, 2b-2, 2b-3, 2b-4, ve 2b-5** incelendiğinde ise **2b-1** dışındaki bileşiklerin tümünün düşük dozlarında % 20 den fazla ancak % 40'dan az inhibisyon yaptığı gözlemlendi (Şekil 3.3). Diğer taraftan **1c-1, 1c-2, 1c-3, 1c-4** bileşikleri de suda çözünemediğinden enzimi inhibe edemedikleri gözlemlendi. **1c-5** bileşiği kısmi olarak çözüldüğünden hem yüksek hem de düşük dozlarında % 30 altında bir inhibisyon eğilimi gösterdi (Şekil 3.4). Bu bileşiklerin suda çözünür tuzları incelendiğinde ise, **2c-1, 2c-2, 2c-3, ve 2c-4** arasında **2c-3** bileşiği hariç diğer tüm bileşikler düşük dozlarında % 30 ve altında enzim inhibisyonu gösterdiler. **2c-5** için ise sadece yüksek dozunda yüksek, düşük dozunda ise % 30 civarı inhibisyon gözlemlendi (Şekil 3.4).

1d-1, 1d-2, 1d-3, 1d-4, 1d-5, bileşikleri arasında sadece **1d-5** yüksek inhibisyon eğilimini hem düşük hem de yüksek dozlarında gösterdi (Şekil 3.5). Diğer bileşiklerin ise her iki dozlarında da etkin inhibisyon yapmadıkları saptandı. Bu bileşiklerin suda çözünür türevleri **2d-1, 2d-2, 2d-3, 2d-4, 2d-5** arasında **2d-1, 2d-2, ve 2d-3**, düşük dozlarında % 40 üzeri inhibisyon yaparken, **2d-4 ve 2d-5** düşük

dozlarında % 30 altında inhibisyon gösterdiler (Şekil 3.5). **1d-5** bileşiğinde gözlemlenen yüksek inhibisyon eğilimi, bu bileşiğin suda çözünen türevi olan **2d-5** nolu bileşikte görülmemiştir. Dolayısıyla bu bileşiğin gözlenen yüksek inhibisyon eğilimini incelemek üzere gerçekleştirilen çözünürlük testlerinde kinaz reaksiyon tamponunda türbid bir faz oluşturduğu ve bunun da deney sonuçlarının hatalı pozitif olarak gözlenmesine yol açtığı saptanmıştır. Bu ön çalışma sonuçlarına dayanarak daha detaylı incelenmek üzere **2c-3**, **2d-1**, **2d-2** ve **2d-3** bileşikler potansiyel aktif inhibitörler olarak belirlendi. **2c-3** için bileşiği için altı konsantrasyonunda (250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.8 µM) ve diğerleri için ise beş konsantrasyonda (250, 125, 62.5, 31.25, 15.62 µM) çalışıldı. Enzimin 350×10^{-7} ünite/µl optimum aktivitesinde ve her birisi bağımsız üç analiz yapılarak ve çift çalışma sonucunda (her doz için n=2-6) test edilen bileşiklerin doz-cevap eğrisinden elde edilen IC₅₀ değerleri hesaplandı. Bu hesaplamalar için GraphPad Prism 4.0 programı ile sigmoidal ve 4 parametrelilik eşitlik metodu kullanıldı (üç bağımsız deney, her doz için çift veri, n=2-6). Enzim hedefinin farklı dozlardaki bu dört bileşikle analizi sonucunda **2c-3**, **2d-1**, **2d-2** ve **2d-3**, için IC₅₀ değerleri sırasıyla, $4,69 \pm 1,23$ µM, $74,79 \pm 1,43$ µM, $75,06 \pm 1,24$ µM ve $84,23 \pm 1,19$ µM olarak hesaplandı. Bu tez kapsamında yürütülen deney şartlarında, **2c-3** bileşiği IC₅₀= $4,69 \pm 1,23$ µM değerinden dolayı en etkin inhibitör olarak belirlendi (Şekil 3.6). Diğer taraftan **2d-1** bileşiği IC₅₀= $74,79 \pm 1,43$ µM değerine rağmen potansiyel ya da umut verici inhibitör olarak görülememektedir. Bunun en önemli sebebinin bu bileşiğin maksimum dozunun % 50'den az inhibisyon yapabildiğidir. **2d-2** ve **2d-3** bileşiklerinin ise sırasıyla IC₅₀= $75,06 \pm 1,24$ µM ve IC₅₀= $84,23 \pm 1,19$ µM değerleriyle (Şekil 3.8 ve 3.9) umut verici olmakla birlikte **2c-3** bileşiğinin potansiyeline sahip olmadıkları saptandı.

En aktif bileşik **2c-3** indol halkasının üçüncü konumunda p-floro benzil amin yan zinciri içermektedir. Bu bileşikteki indol halkasının beşinci konumundaki fenil halkasının para konumuna flor atomu getirilen bileşikte (**2d-3**) aktivite düşmüştür. **2d-3** bileşiğinin p-floro benzil amin yan zincirindeki florun kaldırıldığı bileşikte (**2d-1**) ve flor atomu yerine klor atomu yerleştirilen bileşikte (**2d-2**) aktivitede düşme gözlenmiştir. Genel olarak indol halkasının beşinci konumunda Br, fenil ve p-florofenil içeren amin yapısındaki bileşiklerin bu konumda süstitüent içermeyen

bileşiklere göre daha fazla aktiviteye sahip oldukları bulundu. İndol halkasının beşinci konumunda brom içeren imin ve amin yapısındaki her iki bileşik grubunda da bu konumda sübstitüent olmayan indol halkası içeren bileşiklere göre daha fazla aktiviteye sahip oldukları saptandı. Amin yapısında ve brom içeren bileşiklerin karşılıkları olan imin türevlerine göre daha aktif oldukları gözlemlendi.

İndol halkasının beşinci konumunda fenil içeren bileşiklerin üçüncü konumdaki benzilamin yan zinciri üzerinde iki klor veya iki flor atomu içeren bileşiklerde (**2c-4** ve **2c-5**) tek sayıda klor veya flor atomu içerenlere (**2c-2** ve **2c-3**) göre daha fazla aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. Aynı bileşik grubunda benzilamin yan zincirinde halojen atomu içermeyen bileşik (**2c-1**) de tek sayıda halojen içerenler göre daha fazla aktiviteye sahiptir.

İndol halkasının beşinci konumunda p-florofenil içeren bileşiklerde ise üçüncü konumlarında benzilamin üzerinde sübstitüent içeren bileşiklerde ise tersine bir durum gözlenmiştir. İki klor ya da iki flor atomu içeren bileşiklerde (**2d-4** ve **2d-5**), tek atom içerenlere göre (**2d-2** ve **2d-3**) daha az aktivite olduğu saptanmıştır. Bu gruptaki bileşiklere karşılık gelen imin yapısındaki bileşiklerde ise benzilamin yan zinciri üzerinde iki flor atomu taşıyan bileşikte (**1d-5**) en yüksek aktivite gözlenmiştir.

Genel olarak imin yapısındaki bileşiklerde çözünürlük probleminin kaynaklanan aktivite kaybı gözlenmiştir. Bileşiklerin lipofilik özelliklerinin yüksek olması enzim inhibisyon özelliklerini düşürmüştür. İlerde yapılacak olan Src inhibitör geliştirme çalışmalarında daha polar bileşiklerin tasarlanması ile çözünürlük probleminin ortadan kalkacağı ve daha aktif bileşiklerin elde edilebileceği düşünülmektedir.

ÖZET

İndol Türevi Bazı Yeni Bileşiklerin Sentezleri ve Anti-Kanserojen Etkilerinin Araştırılması

Kanser, hücrelerin kontrolsüz çoğalması ve bunun sonucu olabilen metastaz ile kendini gösteren, çağımızın en önemli ve dramatik mediko sosyal sorunlarından biridir. Tirozin kinazların kanser oluşumu üzerindeki rolünün anlaşılması ile bu enzimlerin kanser kemoterapisinde evrensel hedef olarak kabul edilmiştir. Buna ek olarak kanser hücrelerinde reseptörsüz Src tirozin kinaz enzimlerinin kontrolsüz aktivasyonu ile görülen tümör büyümesi ve metastazdaki hızlanma, Src tirozin kinazların da kanser için ilaç tasarımı araştırmalarında evrensel ve önemli bir hedef olmasına yol açmıştır. Ancak günümüzde tedavi amacıyla bir src tirozin kinaz inhibitörü kemoterapötik olarak piyasaya sürülmemiştir.

Bu tez çalışması kapsamında amaç Src tirozin kinaz inhibitörü olabileceğini düşündüğümüz indol halkası taşıyan, *N*-benzil indol-3-imin, *N*-benzil 5-bromo indol-3-imin, *N*-benzil 5-fenil indol-3-imin, *N*-benzil 5-(*p*-florofenil) indol-3-imin ve *N*-benzil indol-3-amin, *N*-benzil 5-bromo indol-3-amin, *N*-benzil 5-fenil indol-3-amin, *N*-benzil 5-(*p*-florofenil) indol-3-amin yapısında olan kırk adet bileşik tasarımı ve sentezlenmesi ve src tirozin kinaz hedefine karşı aktivitelerinin incelenmesidir. Bu amaçla hedef bileşiklerin sentezi için, başlangıç maddesi olarak indol ve 5-bromo indol yapısındaki bileşikler seçilmiştir. Kimyasal yapıları ve saflıkları IR, ¹H-NMR, kütle ve elementel analiz sonuçları kanıtlanmıştır. Bu tez çalışmasında elde edilen bileşiklerin saflıkları spektral yöntemlerle kontrol edildikten sonra erime noktaları saptanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin Src tirozin kinaz inhibitör aktivitesi ise ELISA yöntemiyle evrensel tirozin kinaz enzim kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerden imin yapısındakilerde Src inhibitör aktivitesi gözlenmemiştir. Diğer taraftan amin yapısında olan türevlerden dördünde aktivite tespit edilmiştir. Aktif olan **2c-3**, **2d-1**, **2d-2** ve **2d-3** bileşikler için, sırasıyla, 4,69±1,23 µM, 74.79±1,43 µM, 75.06±1,24 µM ve 84.23±1,19 µM IC₅₀ değerleri bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında, aktif bileşiklerden **2c-3** bileşiği ise en düşük IC₅₀ değeriyle ilaç geliştirme çalışmaları açısından Src tirozin kinazı hedefleyen umut verici bir bileşik olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Kanser, reseptörsüz Src tirozin kinaz enzimi, indol, tirozin kinaz aktivitesi.

SUMMARY

Synthesis of Some Novel Indole Derivatives and Investigating of Their Anticancer Activities

Cancer is the most important and dramatic medico-social problem nowadays, with cell proliferation, uncontrolled cell growth and hence metastasis. After understanding the role of tyrosine kinases on cancer development and progress, inhibitors of tyrosine kinase enzymes became universal targets for cancer chemotherapy. Moreover, increased rate of tumor growth and metastasis with uncontrolled activation of non-receptor Src tyrosine kinases, resulted that Src tyrosine kinases are the important and universal targets for anticancer drug design research. However, there is still no Src tyrosine kinase inhibitor reached to the market as anticancer chemotherapeutics.

In this thesis, it is aimed to design and synthesize forty indole ring bearing compounds as derivatives of N-benzyl indole-3-imine, N-benzyl 5-bromo indole-3-imine, N-benzyl 5-phenyl indole-3-imine, N-benzyl 5-(p-fluorophenyl) indole-3-imine ve N-benzyl indole-3-amine, N-benzyl 5-bromo indole-3-amine, N-benzyl 5-phenyl indole-3-amine, N-benzyl 5-(p-fluorophenyl) indole-3-amine, as possible Src tyrosine kinase inhibitors. It is aimed to analyze the activity of synthesized compounds, against non-receptor Src tyrosine kinase target. Here, for the synthesis of targeted compounds, indole and 5-bromo indole were chosen as the starting compounds. Chemical structures and the purity of the resulted compounds were elucidated by IR, ¹H-NMR, MASS spectroscopy, and the elemental analysis. In this study, the melting points of the synthesized compounds were determined after their purity were analyzed by spectral analyzes. The Src tyrosine kinase inhibitor activity of the synthesized compounds was determined via ELISA method by using the universal tyrosine kinase assay kit.

Among the compounds synthesized, the imine derivatives were found with no inhibitor activity against Src tyrosine kinase target. On the other hand, four of the amine derivatives found as active Src tyrosine kinase inhibitors. The IC₅₀ values for active compounds, **2c-3**, **2d-1**, **2d-2** and **2d-3**, were determined as 4,69±1,23 μM, 74.79±1,43 μM, 75.06±1,24 μM ve 84.23±1,19 μM, respectively. In the light of these results, the compound **2c-3** with lowest IC₅₀ was found the promising compound targeting Src tyrosine kinase for drug discovery efforts.

Keywords: Cancer, non-receptor Src tyrosine kinase enzyme, indole, tyrosine kinase activity.

KAYNAKLAR

- ADNANE, L., TRAIL, P.A., TAYLOR, I., WILHEIM, S.M. (2006). Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar®), a dual-action inhibitor that targets RAF/MEK/ERK pathway in tumor cells and tyrosine kinases VEGFR/PDGFR in tumor vasculature. *Methods in Enzymology*, **407**: 597-612.
- ALEMANY, A., ALVAREZ, E.F., MARTINEZ-LOPEZ, J.M. (1975). Enzymic inhibitors. XVI. Preparation and study of 1-alkyl-3-(propargylaminomethyl)indoles as inhibitors of monoamine oxidase. *Anales de Quimica (1968-1979)*, **71 (5)**: 512-518.
- ALEMANY, A., ALVAREZ, E.F., MARTINEZ-LOPEZ, J.M. (1975). Enzyme inhibitors. XV. Preparation of 3-(propargylaminomethyl)indoles. *Bulletin de la Societe Chimique de France*, **5-6**: 1223-1227.
- ALAOUI-JAMALI, M.A. (2006). Protein tyrosine kinase signaling diversity and susceptibility to targeted kinase inhibitors. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **60**: 629-632.
- ALVAREZ R.H., KANTARJIAN H.M., CORTES J.E. (2006) The role of Src in solid and hematologic malignancies: development of new-generation Src inhibitors. *Cancer*, **107**: 1918-1929.
- AMIR-HEIDARI, B., THIRLWAY, J., MICKLEFIELD, J. (2007). Stereochemical course of tryptophan dehydrogenation during biosynthesis of the calcium-dependent lipopeptide antibiotics. *Organic Letters*, **9**: 1513-1516.
- ARKENAU, H., CARDEN, C.P., BONO, J.S. (2007). Targeted agents in cancer therapy. *Medicine*, **36(1)**: 33-37.
- ARORA, A., SCHOLAR, E.M. (2005). Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Perspectives in Pharmacology*, **315 (3)**: 971-979.
- ATKINS, M., JONES, C.A., KIRKPATRICK, P. (2006). Sunitinib maleate. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **5**: 279-280.
- BELSCHES-JABLONSKI, A.P., DEMORY, M.L., PARSONS, J.T., PARSONS, S.J. (2005). The src pathway as a therapeutic strategy. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, **2 (4)**: 313-321.
- BENNASROUNE, A., GARDIN, A., AUNIS, D., CRÈMEL, G., HUBERT, P. (2004). Tyrosine kinase receptors as attractive targets of cancer therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **50**: 23-38.

- BOMBRUN, A., CASI, G. (2002). *N*-alkylation of 1*H*-indoles and 9*H*-carbazoles with alcohols. *Tetrahedron Letters*, **43**: 2187-2190.
- BUOLAMWINI, J.K. (1999). Novel anticancer drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology*, **3**: 500-509.
- CALABRESI, P., WELCH, A.D. (1962). Chemotherapy of neoplastic diseases. *Annu. Rev. Med.*, **13**: 147-202.
- CARRERA, G.M., SHEPPARD, G.S. (1994). Synthesis of 6- and 7-arylindoles via palladium-catalyzed cross-coupling of 6- and 7-bromoindole with arylboronic acids. *Synlett*, **1**: 93-94.
- CHONG, Y., KUI IA, K., MULHERN, T.D., CHENG, H. (2005). Endogenous and synthetic inhibitors of the src-family protein tyrosine kinases. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1754**: 210-220.
- DASSONVILLE, A., BRETÉCHÉ, A., EVANO, J., DUFLOS, M., BAUT, G., GRIMAUD, N., PETIT, J. (2004). New *N*-pyridinyl(methyl)-indolalkanamides acting as topical inflammation inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**: 5441-5444.
- DHANABAL, M., JEFFERS, M., LAROCHELLE, W. J. (2005). Anti-angiogenic therapy as a cancer treatment paradigm. *Curr. Med. Chem.- Anti-Cancer Agents*, **5**: 115-130
- DOĞAN, A.L., GÜÇ, D. (2004). Sinyal iletim mekanizmaları ve kanser. *Hacettepe Tıp Dergisi*, **35**: 34-42.
- DUBEY, P.K., BABU, B., NARAYANA, M.V. (2006). Synthesis of *N*-alkyl/aralkyl derivatives of indole-3-aldehydes using TEBAC as phase transfer catalyst. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, **15** (3): 205-208.
- ELOKDAH, H., MCFARLANE, G.R., LI, D.Z., JENNINGS, L.D., CRANDALL, D.L. (2003). Preparation of substituted indole-3-acetic acids as inhibitors of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). *PCT Int. Appl.*, 110 pp.
- ELOKDAH, H., ABOU-GHARBIA, M., HENNAN, J.K., MCFARLANE, G., MUGFORD, C.P., KRISHNAMURTY, G., CRANDALL, D.L. (2004). Tiplaxtinin, a novel, orally efficacious inhibitor of plasminogen activator inhibitor-1: design, synthesis, and preclinical characterization. *Journal of Medicinal Chemistry*, **47** (14): 3491-3494.
- EVERETT, S.A., NAYLOR, M.A., STRATFORD, M.R.L., PATEL, K.B., FORD, E., MORTENSEN, A., FERGUSON, A.C., VOJNOVIC, B., WARDMAN, P. (2001).

Iminoxyl radicals and stable products from the one-electron oxidation of 1-methylindole-3-carbaldehyde oximes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **10**: 1989-1997.

FERRO, S., BARRECA, M.L., LUCA, L.D., RAO, A., MONFORTE, A.M., DEBYSER, Z., WITVROUW, M., CHIMIRRI, A. (2007). New 4-[(1-benzyl-1H-indol-3-yl)carbonyl]-3-hydroxyfuran-2(5H)-ones, β -diketo acid analogs as HIV-1 integrase inhibitors. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **340**: 292-298.

FEUERSTEIN, M., DOUCET, H., SANTELLI, M. (2001). Efficient coupling of heteroaryl bromides with arylboronic acids in the presence of a palladium-tetraphosphine catalyst. *Tetrahedron Letters*, **42**: 5659-5662.

FOLKMAN, J., KLASGSBRUN, M. (1987). Angiogenic factors. *Science*, **235**, 442-447.

FONG, T.A.T., SHAWER, L.K., SUN, L., TANG, C., APP, H., POWELL, T.J., KIM, Y.H., SCHRECK, 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, tumor vascularization, and growth of multiple tumor types. *J. Cancer Res.*, **59**: 99-106.

FRAME, M.C. (2002). Src in cancer: deregulation and consequences for cell behaviour. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1602**: 114-130.

GABRIELLI, A., SVEGLIATI, S., MORONCINI, G., LUCHETTI, M., TONNINI, C., AVVEDIMENTO, E.V. (2007). Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor: a link to fibrosis in scleroderma and a pathway for novel therapeutic targets. *Autoimmunity Reviews*, **7**: 121-126.

GRIBBLE, G.W., HOFFMAN, J.H. (1977). Reactions of sodium borohydride in acidic media; VI. reduction of indoles with cyanoborohydride in acetic acid. *Synthesis*, **12**: 859-860.

GRIDELLI, C., ROSSI, A., MAIONE, P. (2006). New antiangiogenic agents and non-small cell lung cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **60**: 76-86.

GUAN, H., LAIRD, A.D., BLAKE, R.A., TANG, C., LIANG, C. (2004). Design and synthesis, of aminopropyl tetrahydroindole-based indolin-2-ones as selective and potent inhibitors of src and yes tyrosine kinases. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, **14**: 187-190.

HAMBY, J.M., SHOWALTER, H.D.H. (1999). Small molecule inhibitors of tumor-promoted angiogenesis, including protein kinase inhibitors. *Pharmacol. Ther.*, **82** (2-3): 169-193.

HARAYAMA, T., HORI, A., ABE, H., YASUO, T. (2004). Concise synthesis of pyrrolophenanthridine alkaloids using a Pd-mediated biaryl coupling reaction with

regioselective C-H activation via the intramolecular coordination of the amine to Pd. *Tetrahedron*, **60** (7): 1611-1616.

- HAYAT, S., RAHMAN, A., CHOUDHARY, M.I., KHAN, K.M., SCHUMANN, W., BAYER, E. (2001). N-alkylation of anilines, carboxamides and several nitrogen heterocycles using CsF-Celite/alkyl halides/CH₃CN combination. *Tetrahedron*, **57**: 9951-9957.
- HU, GUOCHANG, PLACE, A.T., MINSHALL, R.D. (2008). Regulation of endothelial permeability by src kinase signaling: vascular leakage versus transcellular transport of drugs and macromolecules. *Chemico-Biological Interactions*, **171**: 177-189.
- INGLEY, E. (2008). Src family kinases: Regulation of their activities, levels and identification of new pathways. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1784**: 56-65.
- KACHKOVSKI, O.D., TOLMACHEV, O.I., KOBRYN, L.O., BILA, E.E., GANUSHCHAK, M.I. (2004). Absorption spectra and nature of electron transitions in azomethine dyes as 6-derivatives of 2H-2-chromenone. *Dyes and Pigments*, **63**: 203-211.
- KAMMASUD, N., BOONYARAT, C., TSUNODA, S., SAKURAI, H., SAIKI, I., GRIERSON, D.S., VAJRAGUPTA, O. (2007). Novel inhibitor for fibroblast growth factor receptor tyrosine kinase. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, **17**: 4812-4818.
- KANSU, E. (2006). Hedeflenmiş terapiler. *I. Ulusal sağlığı geliştirme ve sağlık eğitimi kongresi özet kitabı*, Muğla, s.: 19-23.
- KONUKOĞLU, D., TURHAN, M.S. (2005). Anjiyogenezin temel moleküler mekanizmaları ve tümör anjiyogenezi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, **36** (1): 42-48.
- KÖKSOY, A.A. (2002). Damar düz kası proliferasyonunda sinyal iletimi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, **55** (4): 297-306.
- KRAUSE, D.S., VAN ETTEN, R.A. (2005). Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *The New England Journal of Medicine*, **353** (2): 172-187.
- KRYSTAL, G.W., HONSAWEK, D.K., LIANG, C., VASILE, S., SUN, L., MCMAHON, G., LIPSON, K.E. (2001). Indolinone tyrosine kinase inhibitors block kit activation and growth of small cell lung cancer cells. *Cancer Research*, **61**: 3660-3668.
- KUMAR, R.N., SURESH, T., MOHAN, P.S. (2002). A photochemical route to synthesize cryptosanguinolentine. *Tetrahedron Letters*, **43**: 3327-3328.

- KURIHARA, T., FUJIMOTO, T., HARUSAWA, S., RYUJI, Y. (1987). Simple N-alkylation and N-acylation of 3-acetylindole and 3-indolecarboxaldehyde. *Synthesis*, **4**: 396-397.
- LARKIN, J.M.G., EISEN, T. (2006). Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **60**: 216-226.
- LEVITZKI, A. (1999). Protein tyrosine kinase inhibitors as novel therapeutic agents. *Pharmacol. Ther.*, **82 (2-3)**: 231-239.
- LEVITZKI, A. (2002). Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *European Journal of Cancer*, **38 (Suppl. 5)**: S11-S18.
- LEVITZKI, A. (2003). Protein kinase inhibitors as a therapeutic modality. *Acc. Chem. Res.* **36**: 462-469.
- LUTH, A., LOWE, W. (2007). Synthesis of 4-(indole-3-yl)quinazolines- a new class of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **20**: 1-11.
- MADHUSUDAN, S., GANESAN, T.S. (2004). Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Clinical Biochemistry*, **37**: 618-635.
- MAHBOOBI, S., GROTHUS, G., MEIND, W. (1994). Antimykobakteriell wirksame indolderivative. *Arch. Pharm.(Weinheim)*, **327**: 105-114.
- MAHBOOBI, S., UECKER, A., SELLMER, A., CÉNAC, C., HÖCHER, H., PONGRATZ, H., EICHHORN, E., HUFISKY, H., TRÜMPLER, A., SICKER, M., HEIDEL, F., FISCHER, T., STOCKING, C., ELZ, S., BÖHMER, F., DOVE, S. (2006). Novel bis(1*H*-indol-2-yl)methanones as potent inhibitors of FLT3 and platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase. *J. Med. Chem.*, **49**: 3101-3115.
- MASKELL, L., BLANCHE, E.A., COLUCCI, M.A., WHATMORE, J.L., MOODY, C.J. (2007). Synthesis and evaluation of prodrugs for anti-angiogenic pyrrolylmethylidene oxindoles. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, **17**: 1575-1578.
- MAZITSCHKEK, R., GIANNIS, A. (2004). Inhibitors of angiogenesis and cancer-related receptor tyrosine kinases. *Current Opinion in Chemical Biology*, **8**: 432-441.
- MERLIC, C.A., YOU, Y., MCINNES, D.M., ZECHMAN, A.L., MILLER, M.M., DENG, Q. (2001). Benzannulation reactions of Fischer carbene complexes for the synthesis of indolocarbazole. *Tetrahedron*, **57**: 5199-5212.
- MIAO, G., YE, P., YU, L., BALDINO, C.M. (2005). Microwave-promoted suzuki reactions of aryl chlorides in aqueous media. *J. Org. Chem.*, **70**: 2332-2334.

- MILKIEWICH, K.L., MARSILJE, T.H., WOODWORTH, R.P., BIFULCO, N., HANGAUER, M.J., HANGAUER, D.G. (2000). The design, synthesis and activity of non-ATP competitive inhibitors of pp60^{c-Src} tyrosine kinase. Part 2: hydroxyindole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*; **10**: 483-486.
- MIYAURA, N., SUZUKI, A. (1995). Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of organoboron compounds. *Chem. Rev.*, **95**: 2457-2483.
- MOODY, C., WARD, J.G. (1984). [2,3] Fused indoles. Part 2. Synthesis of 1,8-dihydropyrrolo[2,3-b]indoles, and photochemical rearrangement of their 1-allyl derivatives. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)*, **12**: 2903-2909.
- NAHTA, R., ESTEVA, F.J. (2006). Herceptin: mechanisms of action and resistance. *Cancer Letters*, **232**: 123-138.
- NOONBERG, S.B., BENZ, C.C. (2000). Tyrosine kinase inhibitors targeted to the epidermal growth factor receptor subfamily: role as anticancer agents. *Drugs*, **59 (4)**: 753-767.
- ÖLGEN, S., AKAHO, E., NEBİOĞLU, D. (2003). Evaluation of indole esters as inhibitors of p60(c-src) receptor tyrosine kinase and investigation of the inhibition using receptor docking studies. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **18 (6)**: 485-490.
- ÖLGEN, 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 p60 (c-src) receptor tyrosine kinase with the application of receptor docking studies. *IL Farmaco*, **60 (6-7)**: 497-506.
- PAPETTI, M., HERMAN, I.M. (2002). Mechanism of normal and tumor-derived angiogenesis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **282 (5)**, C947-C970.
- PAUL, M.K., MUKHOPADHYAY, A.K. (2004). Tyrosine kinases- role and significance in cancer. *Int. J. Med. Sci.*, **1 (2)**: 101-115.
- PAWSON, T. (2002). Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. *European Journal of Cancer*, **38 (Suppl.5)**: S3-S10.
- PEIFER, C., KRASOWSKI, A., HÄMMARLE, N., KOHLBACHER, O., DANNHARDT, G., TOTZKE, F., SCHÄCHTELE, C., LAUFER, S. (2006). Profile and molecular modeling of 3-(indole-3-yl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-pyrrole-2,5-dione(1) as a highly selective VEGF-R2/3 inhibitor. *J. Med. Chem.*, **49**: 7549-7553.

- PERREGAARD, J., MOLTZEN, E.K., MEIER, E., SÁNCHEZ, C. (1995). σ Ligands with subnanomolar affinity and preference for the σ_2 binding site. 1. 3-(*w*-aminoalkyl)-1*H*-indoles. *J. Med. Chem.* **38**: 1998-2008.
- POLYZOS, A. (2008). Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma and various other solid tumors. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, **108**: 261-266.
- PRIETO, M., ZURITA, E., ROSA, E., MUÑOZ, L., LLOYD-WILLIAMS, P., GIRALT, E. (2004). Arylboronic acids and arylpinacolboronate esters in suzuki coupling reactions involving indoles. Partner role swapping and heterocycle protection. *J. Org. Chem.*, **69**: 6812-6820.
- REINMUTH, N., MESTERS, R.M., BIEKER, R., HOFFNECHT, P., BERDEL, W.E., THOMAS, M. (2004). Signal transduction pathways as novel therapy targets in lung cancer. *Lung Cancer*, **45 (Suppl. 2)**: S177-S186.
- ROCHE, V.F, LEMKE, T.L., WILLIAMS, D.A., ZITO, S.W. (2007). Cancer chemotherapy. Ed.: D. Troy, Pennsylvania, *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 6th Ed: 1147.
- ROSKOSKI, R JR. (2004). Src protein tyrosine kinase structure and regulation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **324 (4)**: 1155-1164.
- ROSKOSKI, R. JR. (2005). Src kinase regulation by phosphorylation and dephosphorylation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **331**: 1-14.
- ROSKOSKI, R. JR. (2007). A VEGF and PDGF receptor-protein kinase and angiogenesis inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **324 (4)**: 1155-1164.
- SAL'KEEVA, L.K., NURMAGANBETOVA, M.T., KURMANALIEV, O.S., GAZIZOV, T.K. (2002). Aminophosphonates in the synthesis of new radioprotecting agents. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **38 (5)**: 723-725.
- SAN JUAN, A.A. (2007). Towards predictive inhibitor design for the EGFR autophosphorylation activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **20**: 1-11.
- SEGANISH, W.M., DESHONG, P. (2004). Preparation and palladium-catalyzed cross-coupling of aryltriethylammonium bis(catechol) silicates with aryl triflates. *J. Org. Chem.*, **69**: 1137-1143.

- SHIEH, W., LOZANOV, M., LOO, M., REPIČ, O., BLACKLOCK, T. (2003). DABCO- and DBU-accelerated green chemistry for *N*-, *O*-, and *S*-benzylation with dibenzyl carbonate. *Tetrahedron Letters*, **44**: 4563-4565.
- SHOWALTER, H.D.H., KRAKER, A.J. (1997). Small molecule inhibitors of the platelet-derived growth factor receptor, the fibroblast growth factor receptor, and src family tyrosine kinases. *Pharmacol. Ther.*, **76 (1-3)**: 55-71.
- SMITH, G.F. (1954). Indoles. Part I. The formylation of indole and some reactions of 3-formylindole. *J. Amer. Chem. Soc.*, 3842-3846.
- STEINBERG, M. (2007). Dasatinib: A tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia and philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Therapeutics*, **29 (11)**: 2289-2308.
- SUGIMOTO, O., MORI, M., MORIYA, K., TANJI, K. (2001). Application of phosphonium salts to the reactions of various kinds of amides. *Helvetica Chimica Acta*, **84**: 1112-1118.
- SUN, L., TRAN, N., LIANG, C., HUBBARD, S., TANG, F., LIPSON, K., SCHRECK, R., ZHOU, Y., MCMAHON, G., TANG, C. (2000). Identification of substituted 3-[(4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-2-yl) methylene]-1,3-dihydro indol-2-ones as growth factor receptor inhibitors for VEGFR-2 (Flk-1/KDR), FGFR-1, and PDGFR- β tyrosine kinases. *J. Med. Chem.*, **43**: 2655-2663.
- SUSA, M., MISSBACH, M., GREEN, J. (2000). Src inhibitors: drugs for the treatment of osteoporosis, cancer or both?. *TIPS*, **21**: 489-495.
- SUVOROV, N.N., SAMSONIYA, A., CHILIKIN, L.G., CHIKVAIDZE, I., TURCHIN, K.F., EFIMOVA, T.K., TRET'YAKOVA, L.G., GVERDTSITELI, I.M. (1978). Bisindoles. I. Synthesis of 3,5'- and 5,5'-bis-1H-indoles. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **2**: 217-224.
- TAYLOR V.C., BUCKLEY C.D., DOUGLAS M., CODY A.J., SIMMONS D.L., FREEMAN S.D. (1999). The myeloid-specific sialic acid-binding receptor, CD33, associates with the protein-tyrosine phosphatases, SHP-1 and SHP-2, *J. Biol. Chem.*, **274**: 11505-11512.
- THOMPSON, A.M., REWCASTLE, G.W., TERCEL, M., DOBRUSIN, E.M., FRY, D.W., KRAKER, A.J., DENNY, W.A. (1993). Tyrosine kinase inhibitors. 1. Structure-activity relationships for inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase activity by 2,3-dihydro-2-thioxo-1H-indole-3-alkanoic acids and 2,2'-dithiobis(1H-indole-3-alkanoic acids). *J. Med. Chem.*, **36**: 2459-2469.

- TÜRKER, A., KAYAALP, S.O. (2002). Kanser kemoterapisinin esasları ve antineoplastik ilaçlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Ed.: S.O. Kayaalp. Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara, 10. Baskı, s.: 380-416.
- VILLEMİN, D., GOMEZ-ESCALONILLA, M.J., SAINT-CLAIR, J. (2001). Palladium-catalysed phenylation of heteroaromatics in water or methylformamide under microwave irradiation. *Tetrahedron Letters*, **42**: 635-637.
- WALKER, G.N., MOORE, M.A. (1961). 3-aminomethylindoles and 2-(3-indolyl)oxazolidines from indole-3-aldehydes. Some observations on the acetylation of schiff bases. *J. Org. Chem.*, **26**: 432-439.
- ZAPF, A., JACKSTELL, R., RATABOUL, F., RIERMEIER, T., MONSEES, A., FUHRMANN, C., SHAIKH, N., DINGERDISSEN, U., BELLER, M. (2004). Practical synthesis of new and highly efficient ligands for the Suzuki reaction of aryl chlorides. *Chem. Commun.*, 38-39.
- ZHENG, M., ZHENG, M., YE, D., DENG, Y., QIU, S., LUO, X., CHEN, K., LIU, H., JIANG, H. (2007). Indole derivatives as potent inhibitors of 5-lipoxygenase: design, synthesis, biological evaluation, and molecular modeling. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **17**: 2414-2420.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı : Zühal
Soyadı : Kılıç
Doğum yeri ve tarihi : İstanbul-08.03.1983
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresi : Kent Koop Mah. 7. Cad. Tok 84 Sitesi I Blok
No:1 Batıkent/ Ankara
Telefon: 05359222431

II- Eğitimi

2001-2005 İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
1997-2001 Alparslan Lisesi (Yabancı Dil Ağırlıklı)
1994-1997 Batıkent İlköğretim Okulu
1989-1994 Kent Koop İlköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce

III- Ünvanı: Eczacı

IV- Mesleki Deneyimi

2006-2008 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi
Hastane Eczacılığı

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

Ölgen, S., Kılıç, Z., Ada, A.O., Çoban, T. (2007). Synthesis and Antioxidant Properties of Novel N-H and N-Substituted Propanamide Derivatives, *Arch. Pharm.Chem.Life Sci.*, 304:140-146.

Ölgen, S., Kılıç, Z., Ada, A.O., Çoban, T. (2007). Synthesis and Evaluation of Novel Indole N-H and N- Substituted Indole-2 and 3-Carboxamide Derivatives as Possible Antioxidant Agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 22 (4): 457-62.

Posterleri:

Kılıç, Z., Olgen, S. (2006). Synthesis and Antioxidant Properties of Novel N-H, N-Substitued Indole-Carboxamide, Acetamide and Propionamide Derivatives, ISMC (XIX.th International Symposium on Medicinal Chemistry), August 29-September 2, İstanbul, Türkiye. *Drugs of the Future*, 31 (Suppl. A).

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı Burslar: 2210 Tübitak Yüksek Lisans Burs Programı

Verdiği Seminerler: Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Kanser Tedavisindeki Yeri

Projeleri: Süreyya Ölgen, Tülay Çoban, Zuhâl Kılıç, Joachim Jose, Anti-kanserojen Etkili İndol Türevlerinin Sentezi ve Farmakolojik Aktivitelerinin Tayini-TÜBİTAK HDP (106S127-SBAG-HD-141), (Projede araştırmacı).