

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İNDOL TÜREVİ YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ,  
YAPILARININ AYDINLATILMASI VE  
AKTİVİTELERİNİN TAYİNİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

**Semra AYDIN**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Doğu NEBİOĞLU**

**2009- ANKARA**

**İÇİNDEKİLER**

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	ix
Denklemler	xi
<b>1.GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Serbest Radikaller	9
1.1.1. Reaktif Oksijen Türleri ( ROT)	11
1.1.1.1. Reaktif Oksijen Türlerinin Üretimi	12
1.1.1.2. Hücrede Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynağı	12
1.1.1.3. Reaktif oksijen türlerinin(ROT) oluşumu	16
1.1.1.4. Süperoksit Radikali	17
1.1.1.5. H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	18
1.1.1.6. HO· Radikali	19
1.1.1.7. Singlet Oksijen	20
1.1.1.8. Peroksil Radikali	21
1.1.1.9. HOCl ( Hipokloröz Asit)	21
1.1.2. Reaktif Azot Türleri (RAT)	22
1.1.2.1. Nitrikoksit Radikali	22
1.1.2.2. Peroksinitrit	22
1.2. Lipid Peroksidasyonu	23
1.3. Oksidatif Stres	23
1.4. Antioksidan Bileşikler	25
1.4.1. Antioksidan Etkili Enzimler	27
1.4.1.1. Süperoksit Dismutaz ( SOD)	27
1.4.1.2. Glutasyon Peroksidaz	28
1.4.1.3. Glutasyon Redüktaz	28
1.4.1.4. Katalaz	29
1.4.2. Bitkisel Kaynaklı Antioksidan Bileşikler	29

1.4.2.1. $\alpha$ -Tokoferol ( E Vitamini)	30
1.4.2.2. Askorbik Asit ( C Vitamini)	32
1.4.2.3. $\beta$ -Karoten	33
1.4.2.4. Likopen	33
1.4.2.5. Folik Asit	34
1.4.2.6. İndol-3-karbinol	36
1.4.3. Antioksidan Etkili Kimyasal Bileşikler ve Etki Mekanizmaları	37
1.4.3.1. İndol Türevleri	37
1.4.3.1.1. Melatonin (N-Asetil-5-metoksi-triptamin)	37
1.4.3.1.2. İndol-3-propiyonik Asit	38
1.4.3.1.3. İndolinik Nitroksitler	39
1.4.3.2. Diğer Bileşikler	40
1.4.3.2.1. $\alpha$ -Lipoik Asit	40
1.4.3.2.2. Dihidro Lipoik Asit	40
1.4.3.2.3. Glutasyon	41
1.4.3.2.4. Koenzim Q <sub>10</sub>	42
1.5. Oksidatif Stresin Neden Olduğu ve Antioksidan Bileşiklerin Tedavisinde Kullanıldığı Hastalıklar	43
1.5.1. Hipertansiyon	43
1.5.2. Ateroskleroz	44
1.5.3. Alzheimer Hastalığı	45
1.5.4. Parkinson Hastalığı	48
1.5.5. Antiaging Olarak Antioksidanların Kullanımı	50
1.5.6. Diyabet	51
1.5.7. Kanser Tedavisinde Antioksidanların Kullanımı	52
1.5.7.1. Antioksidan Bileşikler ve Kanser İlişkisi	52
1.5.7.2. Tirozin Kinaz İnhibitörleri ve Kanser İlişkisi	53
1.5.7.3. Siklooksijenaz İnhibitörleri ve Kanser İlişkisi	54
1.5.8. Metal Şelasyonu ve Antioksidanların Kullanımı	54
1.6. İndol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri	55
1.6.1. N- Substitüe İndol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri	55
1.6.1.1. N-Konumundan N-Benzil ve N-Sübstitüe Benzil Sübstitüsyonları	55

1.6.1.1.1. İndol Azotunun Direkt Sübstitüsü	55
1.6.1.1.2. Fischer-İndol Kondensasyonu	56
1.6.1.1.3. Claisen Tipi Siklizasyonla N-Benzil ve Sübstitüe Benzil Sübstitüsü	57
1.6.1.1.4. Diels-Alder Reaksiyonu ile N-Benzil Sübstitüsü	57
1.6.1.2. N-Fenil ve N-sübstitüe Fenil sübstitüyonları	58
1.6.1.3. N-Konumundan N-Benzoil ve N-Sübstitüe Benzoil Sübstitüyonları	59
1.6.1.4. N-Konumundan Yapılan Diğer Sübstitüyonlar	60
1.6.2. İndol-2 ve İndol-3-Karboksamid Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri	60
1.6.2.1. 1,1'-Karbonildiimidazol Reaktifini Kullanılarak Yürütülen Sentezler	61
1.6.2.2. Asit Klorürlerden Hareketle Yürütülen Sentezler	61
1.6.2.3. N,N'-Disikloheksilkarbodiimid Reaktifini Kullanılarak Yürütülen Sentezler	62
<b>2. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>63</b>
2.1. Gereç	63
2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	63
2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	63
2.2. Yöntem	64
2.2.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Saflaştırma Yöntemleri	64
2.2.1.1. İndol-2-Karboksamid ve İndol-3-Asetamid Türevlerinin Sentezi	64
2.2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Analiz Yöntemleri	65
2.2.2.1. IR Spektral Analizleri	65
2.2.2.2. <sup>1</sup> H-NMR Spektral Analizleri	65
2.2.2.3. Kütle Spektral Analizleri	65
2.2.2.4. Elementel Analizleri	65
2.2.3. Sentezlenen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Kullanılan Yöntemler	66
2.2.3.1. Kromatografik Analizler	66
2.2.3.2. Erime Noktası Tayinleri	66
2.2.4. Sentezlenen Türevlerin Antioksidan Aktivitelerinin Saptanması	66
2.2.4.1. Süperoksit Radikalini Süpürücü Aktivite	66

2.2.4.2. Lipid Peroksidasyonunun Tayini	67
<b>3. BULGULAR</b>	<b>69</b>
3.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz Bulguları	69
3.1.1. N-(2-(Dietilamino)etil)-1H-indol-2-karboksamid	69
3.1.2. N-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-indol-2-karboksamid	72
3.1.3. N-(3-(Dimetilamino)propil)-1H-indol-2-karboksamid	75
3.1.4. N-(2-(Metilamino)etil)-1H-indol-2-karboksamid	78
3.1.5. N-(2-(Etilamino)etil)-1H-indol-2-karboksamid	81
3.1.6. N-(2-(İzopropilamino)etil)-1H-indol-2-karboksamid	84
3.1.7. N-(3-(İzopropilamino)propil)-1H-indol-2-karboksamid	87
3.1.8. N-(2-(Dietilamino)etil)-2-(1H-indol-3-il) asetamid	90
3.1.9. N-(2-(Dimetilamino)etil)-2-(1H-indol-3-il)asetamid	93
3.1.10. N-(3-(Dimetilamino)propil)-2-(1H-indol-3-il) asetamid	96
3.1.11. 2-(1H-İndol-3-il)-N-(2-(metilamino)etil) asetamid	99
3.1.12. N-(2-(Etilamino)etil)-2-(1H-indol-3-il) asetamid	102
3.1.13. 2-(1H-İndol-3-il)-N-(2-(izopropilamino)etil) asetamid	105
3.1.14. 2-(1H-İndol-3-il)-N-(3-(izopropilamino)propil) asetamid	108
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>111</b>
<b>5. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	<b>113</b>
<b>ÖZET</b>	115
<b>SUMMARY</b>	116
<b>KAYNAKLAR</b>	117
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	134

## ÖNSÖZ

Biyolojik etki gösterebilecek yeni ilaç etken maddelerinin tasarımı, sentez yöntemlerinin geliştirilmesi, yapılarının aydınlatılması ve bu maddelerin nicel-nitel analizleri Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nın başlıca çalışma konusunu oluşturmaktadır. Lisansüstü eğitimimde Eczacılık Fakültesi'nin önemli bölümlerinden biri olan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nı tercih etmemin nedeni, ilaç etken maddesi sentezi, kalitatif-kantitatif analizi ve ilaç etken maddesi tasarımı konularına duyduğum ilgi ve bu konularda uzmanlık kazanmak istememdir. Bu amaç doğrultusunda, başladığım tez çalışmada, indol halkası taşıyan çeşitli bileşiklerin tasarlanması, sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması ve antioksidan etkilerine yönelik araştırmalar planmıştır.

Bu çalışmanın hazırlanmasında, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren danışmanım Prof. Dr. Doğu NEBİOĞLU'na saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimleriyle bana yardımcı ve destek olan Sayın Prof. Dr. Süreyya ÖLGEN'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bana rahat bir çalışma ortamı sağlayan Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi dönemin Dekanı Sayın Prof. Dr. Seçkin ÖZDEN'e ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erdem BÜYÜKBİNGÖL'e teşekkürlerimi sunarım.

Analizlerimin yapılmasında gösterdiği titizlikten dolayı Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e ve Dr. Ecz. Mehmet ALP'e teşekkürlerimi sunarım.

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

Çalışmalarım sırasında her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm, değerli arkadaşlarım Uzm. Ezc. Zuhâl KILIÇ ve Uzm. Ecz. Serap YILMAZ'a sevgi ve teşekkürlerimi içtenlikle sunuyorum.

Her zaman ilgi ve desteklerini gördüğüm A.Ü.E.F. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarıma, Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda lisansüstü öğrenim gören arkadaşlarıma ve tüm Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde en büyük emeğin sahibi olan, her zaman yanımda olduğunu bildiğim, beni en çok düşünen ve seven canım aileme; *anneme* ve *babama* sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi içtenlikle sunarım.

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

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

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1.1.</b> N-H ve N-Substitue İndol Esterleri	3
<b>Şekil 1.2.</b> İndol-2-karboksamid ve İndol-3-karboksamid Türevleri	4
<b>Şekil 1.3.</b> N-Substitue İndol-3-karboksamid ve İndol-2-karboksamid Türevleri	5
<b>Şekil 1.4.</b> N-H ve N-Substitue indol-3-karboksamid ve indol-2-karboksamid türevleri	6
<b>Şekil 1.5.</b> N-H ve N-Substitue İndol-3-propanamid Türevleri	7
<b>Şekil 1.6.</b> İndol-2-karboksamid ve İndol-3-asetamid Türevleri	8
<b>Şekil 1.7.</b> Mitokondriyal Elektron Transport Zinciri	13
<b>Şekil 1.8.</b> Araşidonik Asit Metabolizması	14
<b>Şekil 1.9.</b> Solunumsal Patlama	15
<b>Şekil 1.10.</b> Sitokrom P450 Redüktazın O <sup>-2</sup> Üretmesi	16
<b>Şekil 1.11.</b> Süperoksit Radikali	18
<b>Şekil 1.12.</b> Zarar Görmüş Bir Hücrenin Antioksidanlarla Tedavi Edilmesi	26
<b>Şekil 1.13.</b> α-Tokoferol	30
<b>Şekil 1.14.</b> Askorbik Asit	32
<b>Şekil 1.15.</b> β-Karoten	33
<b>Şekil 1.16.</b> Likopen	33
<b>Şekil 1.17.</b> Folik Asit	34
<b>Şekil 1.18.</b> İndol-3-karbinol	36
<b>Şekil 1.19.</b> Melatonin	37
<b>Şekil 1.20.</b> İndol-3-propiyonik Asit	38
<b>Şekil 1.21.</b> α-Lipoik Asit	40
<b>Şekil 1.22.</b> Dihidrolipoik Asit	40
<b>Şekil 1.23.</b> Koenzim Q <sub>10</sub>	42
<b>Şekil 1.24.</b> Damar Duvarlarında Aterosklerozun Oluşumu	44
<b>Şekil 1.25.</b> SU5416 ve SU6668	54
<b>Şekil 2.1.</b> İndol-2-karboksamid ve İndol-3-asetamid Türevleri	66
<b>Şekil 3.1.</b> 1 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu	70
<b>Şekil 3.2.</b> 1 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	70
<b>Şekil 3.3.</b> 1 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	71
<b>Şekil 3.4.</b> 2 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu	73
<b>Şekil 3.5.</b> 2 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	73
<b>Şekil 3.6.</b> 2 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	74
<b>Şekil 3.7.</b> 3 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu	76
<b>Şekil 3.8.</b> 3 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	76
<b>Şekil 3.9.</b> 3 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	77
<b>Şekil 3.10.</b> 4 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu	79
<b>Şekil 3.11.</b> 4 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	79
<b>Şekil 3.12.</b> 4 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	80
<b>Şekil 3.13.</b> 5 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu	82
<b>Şekil 3.14.</b> 5 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	82
<b>Şekil 3.15.</b> 5 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu	83



<b>Şekil 3.16.</b> 6 Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	85
<b>Şekil 3.17.</b> 6 Nolu Bileşiğın <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	85
<b>Şekil 3.18.</b> 6 Nolu Bileşiğın Kütleye Spektrumu	86
<b>Şekil 3.19.</b> 7 Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	88
<b>Şekil 3.20.</b> 7 Nolu Bileşiğın <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	88
<b>Şekil 3.21.</b> 7 Nolu Bileşiğın Kütleye Spektrumu	89
<b>Şekil 3.22.</b> 8 Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	91
<b>Şekil 3.23.</b> 8 Nolu Bileşiğın <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	91
<b>Şekil 3.24.</b> 8 Nolu Bileşiğın Kütleye Spektrumu	92
<b>Şekil 3.25.</b> 9 Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	94
<b>Şekil 3.26.</b> 9 Nolu Bileşiğın <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	94
<b>Şekil 3.27.</b> 9 Nolu Bileşiğın Kütleye Spektrumu	95
<b>Şekil 3.28.</b> 10 Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	97
<b>Şekil 3.29.</b> 10 Nolu Bileşiğın <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	97
<b>Şekil 3.30.</b> 10 Nolu Bileşiğın Kütleye Spektrumu	99
<b>Şekil 3.31.</b> 11 Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	100
<b>Şekil 3.32.</b> 11 Nolu Bileşiğın <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	100
<b>Şekil 3.33.</b> 11 Nolu Bileşiğın Kütleye Spektrumu	101
<b>Şekil 3.34.</b> 12 Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	103
<b>Şekil 3.35.</b> 12 Nolu Bileşiğın <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	103
<b>Şekil 3.36.</b> 12 Nolu Bileşiğın Kütleye Spektrumu	104
<b>Şekil 3.37.</b> 13 Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	106
<b>Şekil 3.38.</b> 13 Nolu Bileşiğın <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	106
<b>Şekil 3.39.</b> 13 Nolu Bileşiğın Kütleye Spektrumu	107
<b>Şekil 3.40.</b> 14 Nolu Bileşiğın IR Spektrumu	109
<b>Şekil 3.41.</b> 14 Nolu Bileşiğın <sup>1</sup> H-NMR Spektrumu	109
<b>Şekil 3.42.</b> 14 Nolu Bileşiğın Kütleye Spektrumu	110
<b>Şekil 4.1.</b> N-Substitue İndol-3-karboksamid ve İndol-2-karboksamid Türevleri	111

## DENKLEMLER

<b>Denklem 1.1.</b> Sitoprotektif İndol Türevlerinin Sentez Şeması	3
<b>Denklem 1.2.</b> Reaktif Oksijen Türlerinin Üretimi	12
<b>Denklem 1.3.</b> Demir ve Bakırın ROT Oluşumunu Katalizlemesi	14
<b>Denklem 1.4.</b> Geçiş Metallerinin Lipid Peroksidasyonunu Katalizlemesi	15
<b>Denklem 1.5.</b> CCl <sub>4</sub> 'ün Serbest Radikal Oluşturması	16
<b>Denklem 1.6.</b> H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'nin in vivo Olarak Oluşumu	18
<b>Denklem 1.7.</b> Fenton Reaksiyonu	19
<b>Denklem 1.8.</b> Haber-Weiss Reaksiyonu	20
<b>Denklem 1.9.</b> Russel Mekanizması	21
<b>Denklem 1.10.</b> H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 'nin HOCl'e Dönüştürülmesi	22
<b>Denklem 1.11.</b> Peroksinitrit Radikalinin Oluşumu	23
<b>Denklem 1.12.</b> SOD'ın Katalizlediği Reaksiyon	28
<b>Denklem 1.13.</b> Glutasyon Peroksidazın Katalizlediği Reaksiyon	29
<b>Denklem 1.14.</b> Glutasyon Redüktazın Katalizlediği Reaksiyon	29
<b>Denklem 1.15.</b> Katalaz Enziminin Katalizlediği Reaksiyon	30
<b>Denklem 1.16.</b> E vitaminin Yağ Asitleri ile Reaksiyonu	31
<b>Denklem 1.17.</b> İndol-3-propiyonik asidin hidroksil Radikali Aracılı Oksidasyonu	39
<b>Denklem 1.18.</b> İndolinik Nitroksitler Tarafından Peroksil ve Alkil Radikalinin Tutulmasının Mekanizması	39
<b>Denklem 1.19.</b> CoQ Aracılı Akseptör Moleküllerin Redüksiyonu	42
<b>Denklem 1.20.</b> Geçiş Metallerinin Lipid Peroksidasyonunu Katalizlemeleri	55
<b>Denklem 1.21.</b> N-Benzil İndol-2-karboksilik Asit Sentezi	56
<b>Denklem 1.22.</b> Fischer İndol Kondensasyon Reaksiyonu	57
<b>Denklem 1.23.</b> Claisen Tipi Siklizasyon	57
<b>Denklem 1.24.</b> Diels-Alder Reaksiyonu	58
<b>Denklem 1.25.</b> Ullmann Kondensasyonu ile N-Fenil İndol Sentezi	59
<b>Denklem 1.26.</b> Ullmann-Goldberg Reaksiyonu ile N-Fenil Türevlerinin Sentezi	59
<b>Denklem 1.27.</b> N-Benzoil İndol-2-karboksilik Asit Sentezi	60
<b>Denklem 1.28.</b> 1,1'-Karbonildiimidazol Yöntemi ile Amid Sentezi	61
<b>Denklem 1.29.</b> Asit Klorürlerden Hareketle Amid ve Ester Sentezi	62
<b>Denklem 1.30.</b> N,N'-Disikloheksilkarbodiimid Yöntemi ile Amid Sentezi	62

## 1. GİRİŞ

İnsan organizması bilimsel çalışmalar ile gizemi çözüldükçe, çok özel yetenekleri olan mükemmel bir sistem olarak karşımıza çıkmaktadır. Canlı, özellikle de insan organizmasında gerek birbiriyle bağıntılı ve gerekse birbirinden bağımsız birçok işlev, değişik reaksiyon dizinleriyle yerine getirilmektedir. Bu bağlamda, insan metabolizmasında vücudun oksijen kullanımındaki normal işlemler sırasında, bazı etmenlerin devreye girmesiyle aktif oksijen formları oluşmaktadır. Oluşan aktif oksijen formları engellenmediğinde, DNA, protein, karbonhidrat ve lipitlerde yapısal bozulmalara yol açmakta ve dolayısıyla, hücre membranının hem yapısını, hem de fonksiyonlarını bozarak, birçok dejeneratif hastalığa neden olmaktadır (Katiyar ve Mukhtar, 1997; Sivritepe, 2000).

Tıp, bir yandan hastalıkların tedavisinde yeni olanaklar araştırırken, öte yandan da sağlıklı bir yaşam sürdürme ve hastalıkları önleme yolunda yoğun çalışmalar yapmaktadır. Bu alanda yoğun olarak sürdürülen çalışmaların bir bölümü, antioksidanlar üzerinedir. Antioksidan maddeler, aktif oksijen oluşumunu engelleyerek ya da oluşan aktif oksijenleri yakalayarak, oksidasyonun yol açabileceği olumsuzlukları hücresel düzeyde engellemekte ve dejeneratif hastalıkların oluşumunu durdurmaktadır (Baublis ve ark., 2000; Sivritepe, 2000).

Diğer yandan, canlı organizmanın pek çok yaşamsal işlevinde, enzimlerin anahtar rolü oynadığı sayısız örnekle ortaya konmuştur. Enzimlerin olumlu yönde olduğu kadar, bazı olumsuz gelişmelere aracılık ettiği de bilinmektedir. Dolayısıyla, enzimlerin inhibe edilebilmesi ise, ilaç geliştirme çalışmaları açısından umut verici sonuçlar doğurmaktadır (Nebioğlu, 1985). Bu konuda verilebilecek tipik örneklerden birisi, protein kinazlardır. Protein kinazların tümörün gelişmesine yardımcı olarak karsinogenezde önemli bir rol aldığı düşünülmektedir (Fry ve ark., 1994). Protein

kinazlar oksidatif stresle aktive edilebilmekte ve antioksidanlarla inhibe edilebilmektedir.

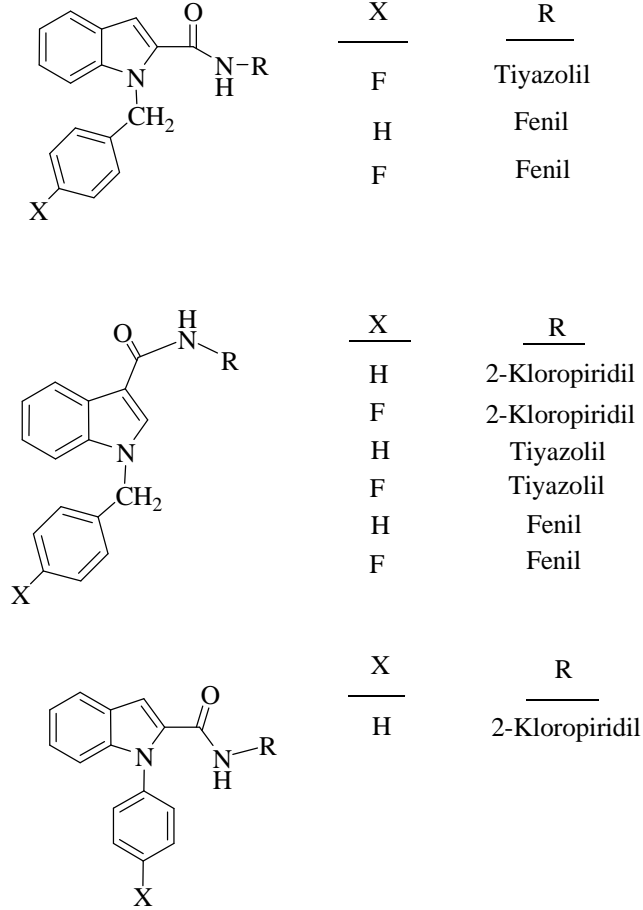
Organizmada enzimlerin de içinde bulunduğu değişik mekanizmalarla oluşan serbest radikaller, çeşitli biyolojik yapılarda oksidatif hasara neden olabilmekte ve yaşamsal önem taşıyanlar da dahil olmak üzere birçok hastalığın etiolojisinde, bu moleküllerin anahtar rolü olduğu düşünülmektedir. Bu kapsamda; Aterogenez, amfizem/bronşit, parkinson, Duchenne tipi musküler distrofi, gebelik preeklampsisi, serviks kanseri, alkolik karaciğer sendromu, diabetes mellitus, akut renal yetmezlik, Down sendromu, erken yaşlanma, retrolental fibroplazi, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/reperfüzyon injürisi gibi, sık, yada seyrek rastlanan birçok hastalık, sendrom ve bozukluktan söz etmek olasıdır (Cochrane ve ark., 1992; Pham-Hu ve ark., 2008).

Bu bakımdan antioksidan aktivite gösteren moleküllerin ve bunların anılan hastalıkların gelişiminin önlenmesinde kullanılmak üzere ilaç olarak geliştirilmesinin, son derece önemli olduğu, her fırsatta dile getirilmektedir (Bozkaya, 2006).

İndol türevi bileşiklerin çok çeşitli farmakolojik aktivitelerinin olduğu ve özellikle de antioksidan aktivitelerinin son yıllarda dikkat çektiği vurgulanmaktadır (Süzen, 2006). İndol halkasının antioksidan aktivitesine yönelik olarak yürütülen bir çalışma, asetilaminoetil yan zincirinin, indol halkasına ikinci konumdan transpozisyonu ile elde edilen ve melatonin türevi olan, 5-Metoksi-2-(N-asetilaminoetil)indol yapısındaki bileşiğin, in vivo olarak yapılan çalışmalarda, melatoninle karşılaştırılabilir ve hatta daha yüksek oranda antioksidan ve sitoprotektif özellik gösterdiği bulunmuştur. Bu çalışmada, yapı-etki ilişkileri incelenerek, sitoprotektif etki gösteren bir seri antioksidan indol türevi sentezlenmiştir (Denklem 1.1) (Spadoni ve ark., 2006).



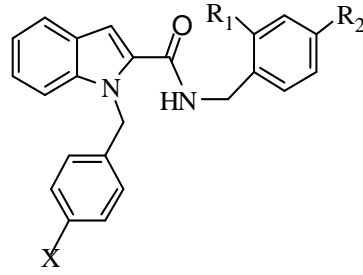
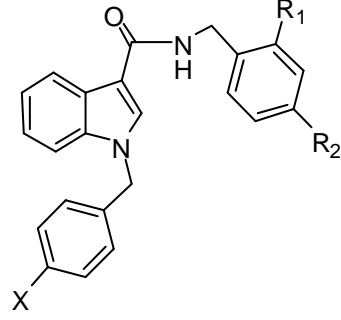
değerlendirilebileceği öne sürülmüştür. İndol-2 ve indol-3-karboksamidlerin gözlenen antioksidan aktivitelerinin, bu türevlerin özellikle, siklooksijenazlar tarafından üretilen, süperoksit radikali ( $O_2^{\cdot-}$ ) gibi serbest radikalleri süpürücü aktiviteleri olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (Aboul-Enein ve ark., 2004).



**Şekil 1.2** İndol-2-karboksamid ve indol-3-karboksamid türevleri

İndol halkasının antioksidan ve özellikle süperoksit radikalini süpürücü etkisine yönelik olarak yürütülen bir diğer çalışmada ise, bir seri N-substitue indol-2-karboksamid ve indol-3-karboksamid türevi bileşik sentezlenmiş (Şekil 1.3) ve türevlerin lipid peroksidasyonu inhibisyonu, süperoksit radikalini süpürücü aktiviteleri  $\alpha$ -tokoferol ile karşılaştırılarak tayin edilmiştir. İndol-3-karboksamid için; 4. ve 5. türevler,  $10^{-3}$  M konsantrasyonda % 100 süperoksit dismutaz (SOD) enzim inhibisyonu gösterirken, 8. ve 9. türevlerin SOD enzim inhibisyonu % 84-100 olarak tespit edilmiştir (Olgen ve ark., 2008).

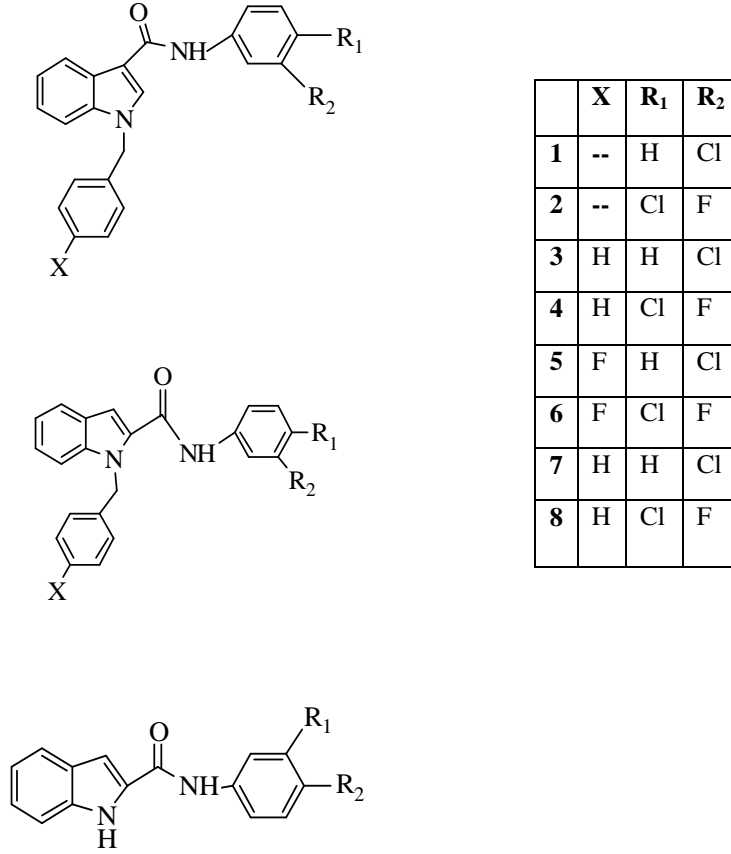
İndol-2-karboksamid için; 3, 4, 6, 8, ve 9 nolu türevler  $10^{-3}$  M konsantrasyonda, % 70-98 aralığında superoksit dismutaz (SOD) enzim inhibisyonu göstermiştir (Bozkaya ve ark., 2007).



	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
1	H	H	H
2	H	H	Cl
3	H	H	F
4	H	Cl	Cl
5	H	F	F
6	F	H	H
7	F	H	Cl
8	F	H	F
9	F	Cl	Cl
10	F	F	F

**Şekil 1.3** N-substitue indol-3-karboksamid ve indol-2-karboksamid türevleri

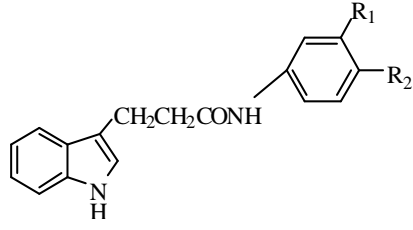
İndol türevleri üzerinden yürütülen bir diğer çalışmada ise, yine N-H ve N-substitue indol-3-karboksamid ve indol-2-karboksamid türevi bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 1.4). R grupları orto pozisyonda yer alan bu bileşiklerin lipid peroksidasyon inhibisyonu ve süperoksit radikalini süpürücü aktiviteleri  $\alpha$ -tokoferol ile karşılaştırılarak tayin edilmiştir. Türevlerin tümünde,  $10^{-3}$  M konsantrasyonda % 95-100 superoksit dismutaz (SOD) enzim inhibisyonu gözlenirken, 4, 5, 6 nolu bileşiklerde, lipid peroksidasyonu % 81-94 olarak tespit edilmiştir (Olgen ve ark., 2007a).



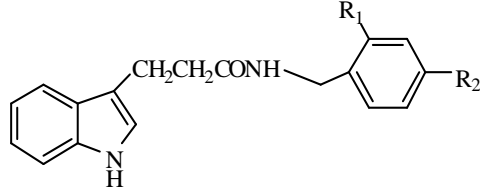
**Şekil 1.4** N-H ve N-substitue indol-3-karboksamid ve indol-2-karboksamid türevleri

İndol halkasının antioksidan ve özellikle süperoksit radikalini süpürücü aktivitesine yönelik olarak yürütülen farklı bir başka çalışmada ise, bir seri N-H ve N-substitue indol-3-propanamid türevi bileşik sentezlenmiştir (Şekil 1.5). Türevlerin lipid peroksidasyonu inhibisyonu, süperoksit radikalini süpürücü aktiviteleri  $\alpha$ -tokoferol ile karşılaştırılarak tayin edilmiştir. İndol-3-propanamid için; 5. ve (7-12) arası bileşiklerde  $10^{-3}$  M konsantrasyonda % 94-100 süperoksit dismutaz (SOD) enzim inhibisyonu gözlenirken, (1-5) arası bileşiklerde lipid peroksidasyonu % 55-83 olarak tespit edilmiştir (Olgen ve ark., 2007b).

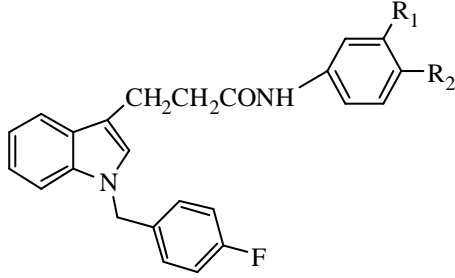




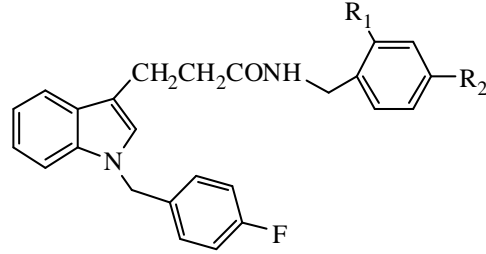
Bileşik (1-2)



Bileşik (3-6)



Bileşik (7-8)

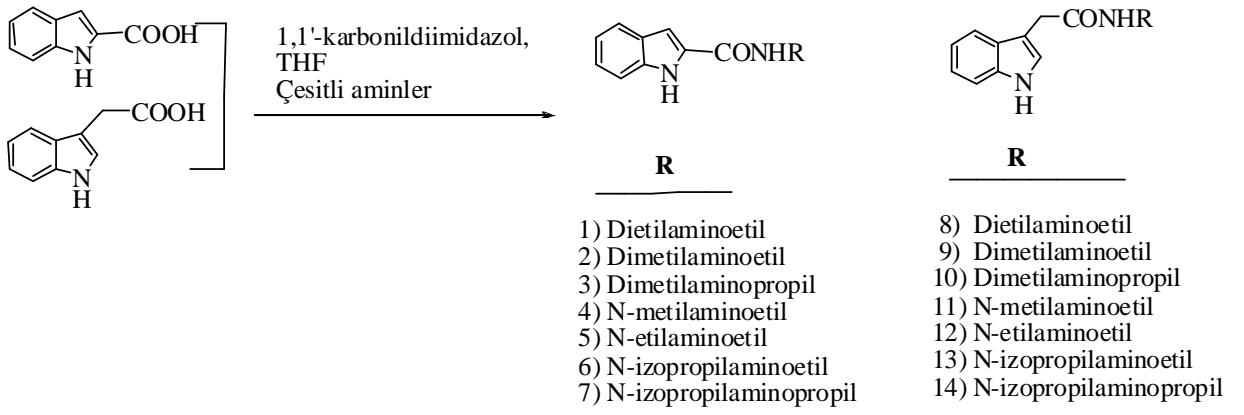


Bileşik (9-12)

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
<b>1</b>	H	Cl
<b>2</b>	Cl	F
<b>3</b>	H	Cl
<b>4</b>	H	F
<b>5</b>	Cl	Cl
<b>6</b>	F	F
<b>7</b>	H	Cl
<b>8</b>	Cl	F
<b>9</b>	H	Cl
<b>10</b>	H	F
<b>11</b>	Cl	Cl
<b>12</b>	F	F

Şekil 1.5 N-H ve N-substitue indol-3-propanamid türevleri

Bütün bu bilgi ve bulgulardan hareketle yürüttüğümüz tez çalışmasında, organizmada oluşan serbest radikalleri ortadan kaldıracakları düşünülen ve indol halkası içeren yeni türevlerin sentezlenmesi ve bu türevlerin antioksidan etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, 14 adet yeni indol-2- karboksamid ve indol-3-asetamid türevi sentezlenmiş ve sentezlenen türevlerin antioksidan aktiviteleri araştırılmıştır (Şekil 1.6).



1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

**Şekil 1.6** İndol-2-karboksamid ve indol-3-asetamid türevleri

## 1.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller özellikle somatik hücreler ve bağışıklık sistemini hedef alan moleküllerdir. Ancak bunlar aynı zamanda kanser, kalp hastalıkları gibi yaşamsal önem taşıyan hastalıklar ve erken yaşlanmaya neden olabilecek zincir reaksiyonların gelişimi açısından da kontrol edilmesi gereken moleküllerdir (Del Mastero, 1980; Spatz ve ark., 1992).

Serbest radikaller, bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok etkin moleküller olarak tanımlanırlar ve bağların homolitik ayrılması sonucu oluşurlar. Çoğu olayda serbest radikal üretimi, patolojik mekanizmanın bir parçasıdır ve pek çok ksenobiyotiğin toksisitesi, serbest radikal üretimi ile ilgilidir. Mesleki uygulamalar sırasında da, kadmiyum ve kurşun gibi bazı çevre kirleticilerle uzun süre karşı karşıya gelme oksidatif strese neden olabilir ki bu da, biyolojik sistemlerde sözü edilen olumsuz etkilerin oluşmasındaki temel faktörlerden birisidir (Abdollahi ve ark., 2003; 2004).

Serbest radikaller, en dış yörüngede bir elektron kaybetmiş olduğundan stabil olmayan bileşiklerdir ve stabilitelerini sağlamak ve ihtiyaç duydukları elektron açığını kapatabilmek amacıyla, çok hızlı bir biçimde başka atomların elektronlarını paylaşmaya yönelirler. Atak yapılan molekül elektronunu kaybettiğinde, radikal haline döner. Oluşan bu reaktif radikaller, birbirini izleyen ya da birbirinin tekrarı gibi düşünülebilecek, bir zincir reaksiyonu başlatırlar. Bu süreç, yaşayan bir hücrenin hasarı veya ölümü ile sonuçlanır. Bazı serbest radikaller, normal metabolizma sonucunda oluşur. Bazen, immun sistem hücreleri, amaca yönelik olarak virüsleri ve bakterileri nötralize etmek için serbest radikalleri oluşturur. Bununla birlikte, sigara içimi, herbisit ve pestisitler, organik çözücüler, petrokimya ürünleri gibi kimyasallar, çevresel faktörler, bazı ilaçlar, güneş ışınları, radyasyon ve hatta yiyeceklerde bulunan bazı bileşikler de, çok sayıda serbest radikalın oluşmasına neden olur. Normalde vücut, antioksidanların yardımıyla oluşan serbest radikallerin

üstesinden gelebilir. Fakat antioksidanların kullanılmaması söz konusu olduğunda veya serbest radikallerin üretimi aşırı miktarda ise, vücutta hasar meydana gelebilmektedir. Serbest radikallerin neden olduğu olumsuz sonuçlar, bunların DNA ya da hücre membranı gibi önemli hücresel bileşenlerle etkileştikleri zaman yaptıkları hasardan ileri gelir. Bu tür bir gelişme olduğunda, hücreler hatalı bir şekilde işlevlerini yaparlar ya da ölürlür. Serbest radikal hasarının dikkate değer bir diğer özelliği de, yaşın ilerlemesiyle birlikte artmasıdır (Ashok ve Ali, 1999; Knight, 1999; Biesalski, 2002).

Serbest radikallerin dokulardaki zararının, damar sertliği (arteroskleroz) ve kalp hastalıklarının başlıca nedeni olduğu düşünülmektedir. Oksidatif zararlar parçalanmış kan hücrelerinin (platelet olarak) arter duvarlarına yapışması ve kolesterolün yükselmesi atardamarlara zarar verir. Bu oluşumların tümü damar sertliğinin ilerlemesine sebep olur. Daha ileri safhalarda ise; kardiyovasküler hastalıklar, kalp ile beyine giden kan ve oksijenin azalması gibi durumlar gelişebilir. Oksijenden mahrum kalan dokularda hastalığın gelişiminin hızlanması ve kişilerin kalp krizi geçirme riskini artması söz konusudur (McCord, 1985; Floyd, 1990).

Serbest radikal oluşumuna yol açan etmenler sınıflandırılacak olursa bunlar, endojen kaynaklar ve ekzojen kaynaklar olmak üzere iki başlık altında sınıflandırılabilir (Bozkaya, 2006).

Endojen kaynaklar:

- Mitokondriler,
- Endoplazmik retikulum,
- Peroksizomlar,
- Fagositler,
- Hücre membranları,
- Otooksidasyon reaksiyonları,

### Ekzojen Kaynaklar:

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

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

#### 1.1.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

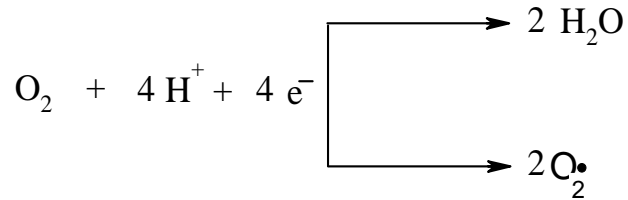
Aerobik canlılar, yaşamsal açıdan gerekli kimyasal ve ısı enerjisini sağlayabilmek için, karbon ve hidrojen atomlarınca zengin molekülleri oksitlemek amacıyla oksijen molekülünü kullanırlar. Oksijenin kullanımı sırasında, toksik etki gösteren bazı ara bileşikler meydana gelebilir. Bu bileşikler radikal niteliğinde olup, özellikle hücresel düzeyde toksik etki gösterirler. Bu biçimde oluşan radikaller, çoğunlukla üst düzeyde reaktif bir nitelik taşırlar. Çünkü bu tür yapıların elektronları, daha kararlı hale

gelmek için, diğere bir elektron ile kimyasal bir bağ oluşturmak üzere biraraya gelme eğilimi gösterirler. O nedenle süperoksit gibi oksijen içeren radikaller, “*reaktif oksijen türleri*” olarak adlandırılırlar.

Reaktif oksijen türleri, çeşitli serbest radikallerin oluştuğı serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatabilirler ve hücrede karbon merkezli organik radikaller ( $R\bullet$ ), peroksit radikalleri ( $ROO\bullet$ ), alkoksi radikalleri ( $RO\bullet$ ), tiyil radikalleri ( $RS\bullet$ ), sülfonil radikalleri ( $RSO\bullet$ ), tiyil peroksit radikalleri ( $RSO_2\bullet$ ) gibi çeşitli serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar.

Bu konudaki kapsamlı çalışmaların önemli bir bölümü, yıllar önce Linus Pauling tarafından yürütölmüş ve elde olunan bulgular kendisine 1954 senesinde kimya alanında Nobel ödölünü kazandırmıştır (Frei, 1997).

**1.1.1.1. Reaktif Oksijen Türlerinin Üretimi:** Normal hücresele solunum süresince, oksijen, su ve oldukça reaktif bir bileşik olan süperokside çevrilir (Denklem 1.2).

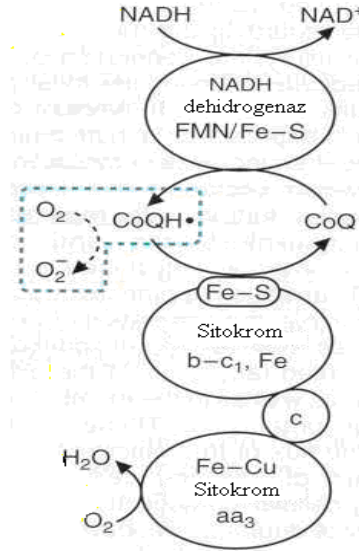


**Denklem 1.2** Reaktif Oksijen Türlerinin Üretimi

**1.1.1.2. Hücrede Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynağı:** Hücrede reaktif oksijen türü olabilecek değışik kaynaklardan söz edilmektedir (Crane ve Low, 2008; Fato ve ark., 2008).

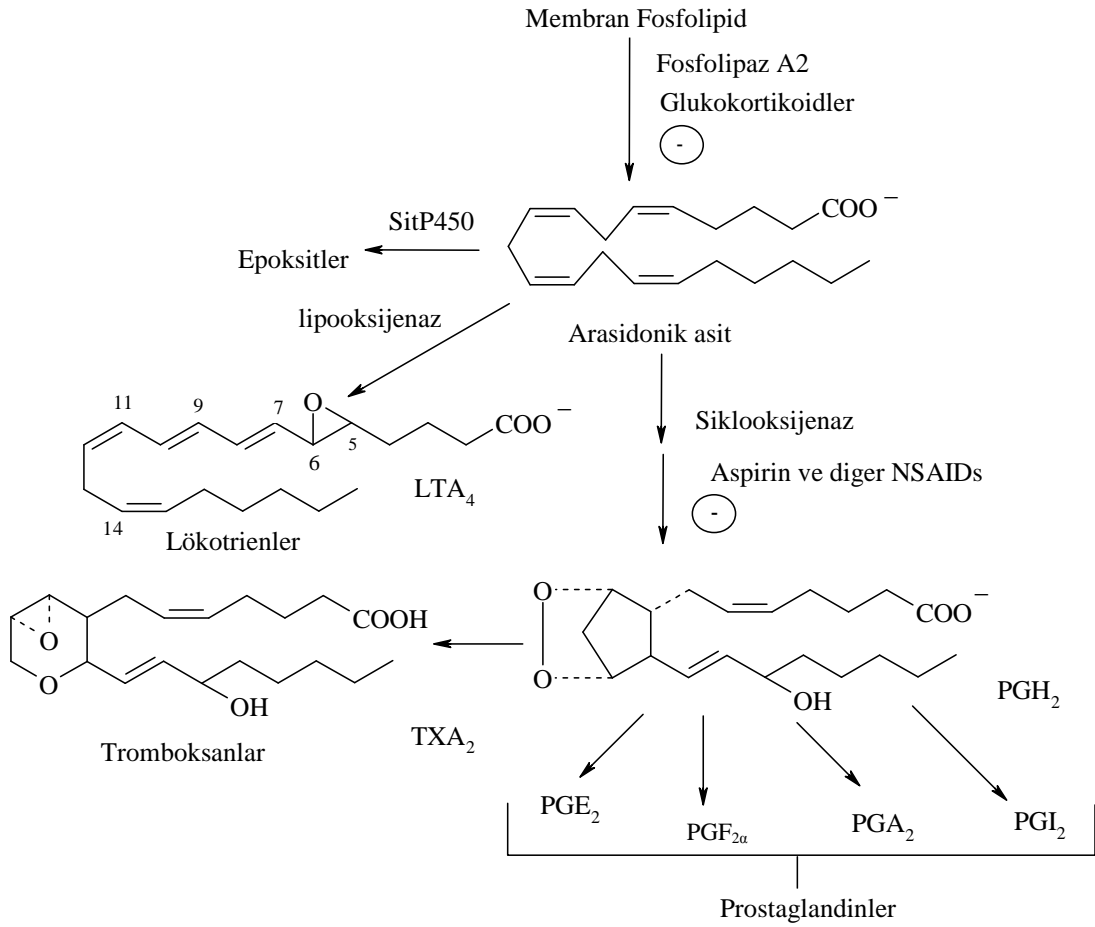
Bunların başlıcaları;

- Mitokondriyal elektron transport zincirinden elektron sızıntısı olarak nitelendirilen gelişme (Şekil 1.7),



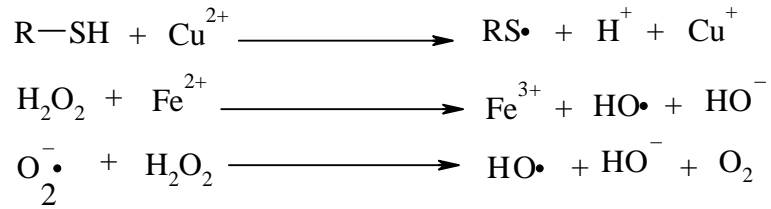
Şekil 1.7. Mitokondriyal elektron transport zinciri

- Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda membrana bağlı sitokromların oksidasyonu,
- Ksantin oksidazın katalitik döngüsü,
- Dihidroorotat dehidrogenaz, flavoprotein dehidrogenaz, amino asit oksidaz ve triptofan dioksigenaz gibi enzimlerin katalitik döngüsü,
- Araşidonik asit metabolizması (enzimatik lipid peroksidasyonu) (Şekil 1.8),



Şekil 1.8. Araşidonik asit metabolizması

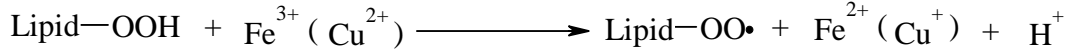
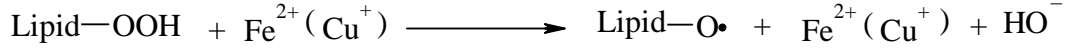
- Katalizleme reaksiyonları; Demir ve bakır'ın, tiyollerden tiyil sentezini, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub><sup>-</sup> den HO• sentezini katalizlemeleri (Denklem 1.3.).



Denklem 1.3. Demir ve bakırın ROT oluşumunu katalizlemesi

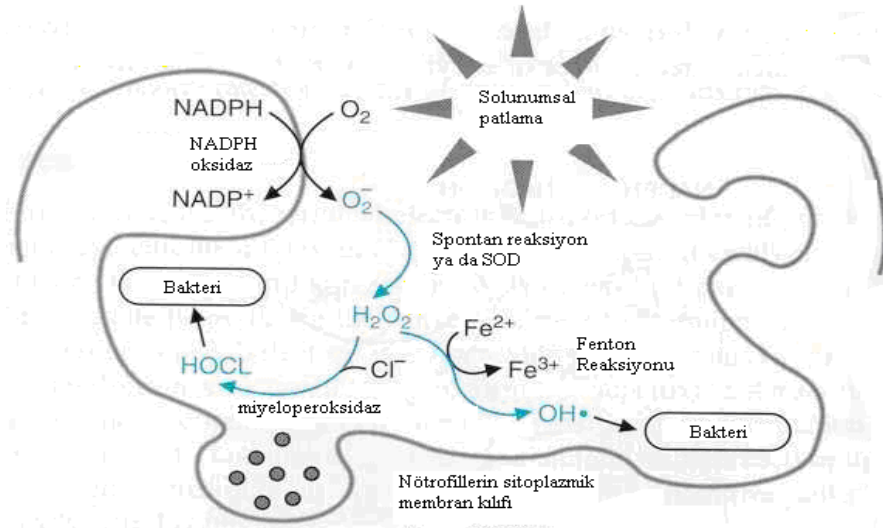


- Geçiş metallerinin, lipid hidroperoksitlerinin (LOOH) parçalanmalarını ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonlarını katalizlemeleri (Denklem 1.4.).



**Denklem 1.4.** Geçiş metallerinin lipid peroksidasyonunu katalizlemesi

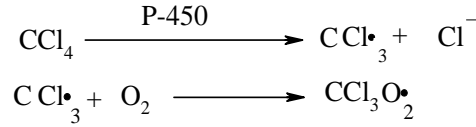
- Aktive olmuş makrofajlar'ın, nötrofiller ve ezonofillerde fagositik solunumsal patlamaya neden olmaları; Solunumsal patlama superoksit oluşumuna etki eden moleküler oksijenin hızlı tüketimi olarak adlandırılır (Şekil 1.9). Solunumsal patlama sonunda, aralarında süperoksit anyonu ( $\text{O}_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), ve singlet oksijenin ( $\text{O}_2$ ) yer aldığı reaktif oksijen ara ürünleri ile hipokloröz asit (HOCl) gibi güçlü oksidan maddeler oluşmakta ve mikrobisidal etki görülmektedir (Gülay, 2006).



**Şekil 1.9.** Solunumsal patlama

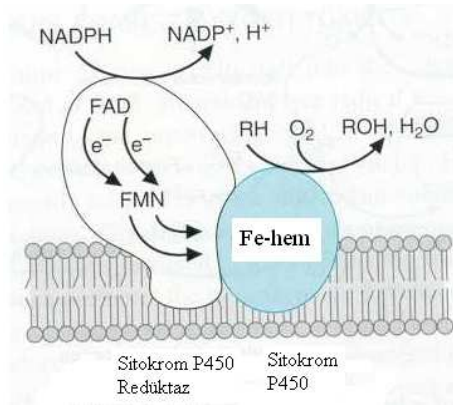
- Bazı yabancı toksik maddelerin etkisinden söz edilebilirki, bunlarda aşağıdaki şekilde sıralanabilir;

1. Toksinin kendisi bir serbest radikaldir [kirli havanın koyu rengini veren azot dioksit gazı ( $\text{NO}_2^\bullet$ )].
2. Toksin bir serbest radikale metabolize olabilir (Denklem 1.5)



**Denklem 1.5.**  $\text{CCl}_4$ 'ün serbest radikal oluşturması

3. Toksinin metabolizması sonucu serbest oksijen radikali meydana gelebilir. Bazı hallerde sitokrom P450, aşırı miktarda süperoksit radikali ( $\text{O}_2^\bullet$ ) üreten bir izoenzime dönüşür (Şekil 1.10).



**Şekil 1.10.** Sitokrom P450 redüktazın  $\text{O}_2^\bullet$  üretmesi

4. Toksin, antioksidan aktiviteyi düşürür.

Örneğin parasetamolün karaciğerde sitokromP450 tarafından metabolizması, glutatyonun miktarını azaltır (Altınışik, 2000).

**1.1.1.3. Reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşumu;** Reaktif oksijen türlerinin oluşumunda da bir çok farklı faktörden söz edilebilmektedir. Aşağıda sıralanan faktörler ROT' nin oluşumunu tetiklemekte ve arttırmaktadır;

- Enflamasyon varlığı,
- Radyasyon alma,
- İlerleyen yaş,
- Normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı ( $pO_2$ ),
- Ozon ( $O_3$ ) ve azotdioksit ( $NO_2$ ),
- Bazı kimyasal maddeler ve bazı ilaçlar gibi uyarıcılar.

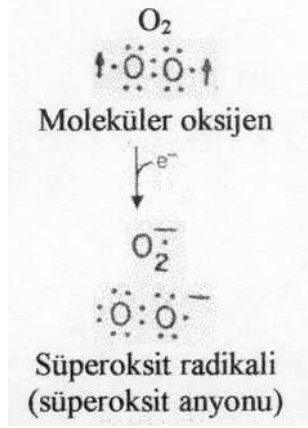
Çeşitli biçimlerde oluşan bu reaktif oksijen türleri, sonuçta protein degradasyonuna yol açarak, nükleik asitlerle, şekerlerle, proteinlerle ve lipidlerle reaksiyona girmektedirler (Mignon, 2002).

Düşük konsantrasyonlarda, ROT, hücrelerin sinyalizasyon sürecinde işlev görmekte; Yüksek konsantrasyonlarda ise, DNA ve RNA gibi hücresel makromoleküllere zarar verir ve apoptoziste (programlı hücre ölümünde) rol almaktadır.

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

#### **1.1.1.4. Süperoksit Radikali**

Süperoksit eşlenmemiş bir çift elektron içeren kimyasal bir radikaldir. Oksijen molekülünün bir elektron alması sonucu oluşur. Hücre içinde oksihemoglobinin methemoglobine dönüşmesi aşamasında ksantin oksidaz enziminin katalizlediği reaksiyonlarla, elektron taşınım zincirinde oksijen indirgenirken, solunumsal patlama olayında, süperoksit radikali oluşmaktadır (Şekil 1.11).

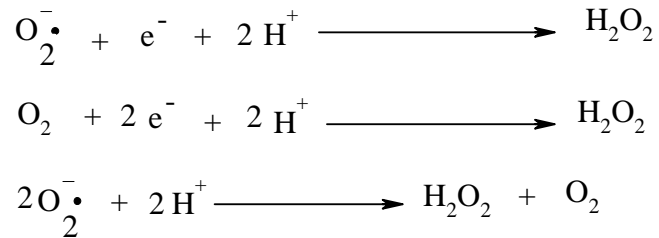


Şekil 1.11. süperoksit radikali

Süperoksit radikali oluşumunun, özellikle *serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerini* bol miktarda içeren, sigara içimi ve ozon gibi bir kaç harici nedeni vardır. Burada önemsenerek olan nokta, sigara içimi ve ozonun dışında çevreyi kirleten çoğu kimyasal maddenin ROT ve serbest radikallerin *anlamlı* şekilde artışına neden olan etkilerinin önlenmesini sağlamaktır (Frei, 1997).

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

Hipokloröz asit gibi, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de bir serbest radikal değildir. Ancak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *invivo* olarak süperoksit radikalinin oksidazlarla dismutasyonu sonucu oluşabilir (Denklem 1.6.). Oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> membranları geçerek, bir seri bileşiği yavaş yavaş oksitleyebilmektedir.



Denklem 1.6. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin *in vivo* olarak oluşumu.

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

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

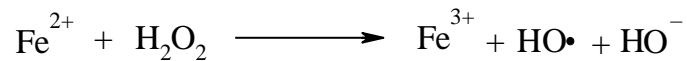
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, geçiş metallerinin varlığında hidroksil radikalini oluşturur ve ortamda O<sub>2</sub>'nin varlığı bu reaksiyonu kolaylaştırır (Miller ve ark., 1990).

#### 1.1.1.6. HO• Radikali

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

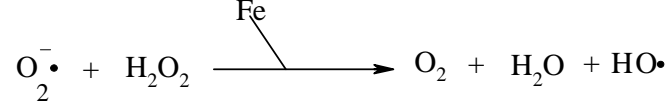
Hidroksil radikali bütün proteinlere, membranlardaki doymamış yağ asitlerine, DNA'ya ve diğer bir çok biyolojik moleküle atak yapar.

Bir geçiş metali olan Fe<sup>2+</sup> Fenton reaksiyonu ile (Denklem 1.7) hidroksil radikali oluşumunu katalizler (Hirsch, 1998).



**Denklem 1.7.** Fenton Reaksiyonu

HO• Radikali Haber-Weiss reaksiyonu (Denklem 1.8.) aracılığıyla da elde edilebilir. Bu reaksiyonda süperoksit radikalının rolü Fe<sup>3+</sup> ü Fe<sup>2+</sup> ye redüklemektir (Kallianpur, 2004).



**Denklem 1.8.** Haber-Weiss Reaksiyonu

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

### 1.1.1.7. Singlet Oksijen

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

Singlet oksijen, başlıca şu mekanizmalarla vücutta oluşabilir :

- a) Pigmentlerin (örneğin flavin içeren nükleotidler, retinal bilirubin) oksijenli ortamda ışığı absorblamasıyla,
- b) Hidroperoksitlerin metaller varlığındaki yıkım tepkimelerinde,
- c) Kendiliğinden dismutasyon tepkimeleri sırasında,
- d) Prostaglandin endopreoksit sentaz, sitokromP450 tepkimeleri myelo/kloro/laktoperoksidaz enzimlerinin etkileri sırasında

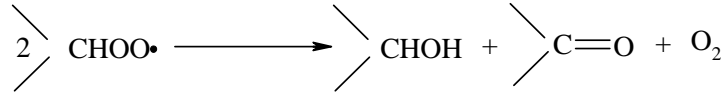
Oksijenin enerji bağıntılı reaksiyonu sonucunda, iki tip singlet oksijen üretilir.

1. Sigma singlet oksijen: Enerjisi daha fazladır ve çok kısa ömürlüdür.
2. Delta singlet oksijen: Daha uzun ömürlüdür ve gözlenen kimyasal reaksiyonlardan esas sorumlu form olduğu kabul edilmektedir.

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

#### 1.1.1.8. Peroksil Radikali

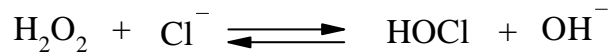
HOO• Radikali, protonlanmış O<sup>•-</sup><sub>2</sub> (süperoksit radikali) olarak kabul edilir. Peroksil radikalleri Russel mekanizması ile (Denklem 1.9.) singlet oksijen oluşturmak üzere birbirleriyle reaksiyona girebilirler (Miyamoto ve ark., 2003).



**Denklem 1.9.** Russel mekanizması

#### 1.1.1.9. HOCl ( Hipokloröz Asit)

Hipokloröz asit de, radikal olmadığı halde ROT arasında yer alır ve fagositik hücrelerce bakterilerin ortadan kaldırılmasında önemli rol oynar. Aktive olan nötrofiller, monosit ve makrofajlar, eozinofiller O<sup>•-</sup><sub>2</sub> üretirler. Üretilen radikaller ise, fagositik hücrelerin bakterileri ortadan kaldırmasında oldukça büyük pay sahibidirler. Özellikle nötrofiller içerdikleri myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla O<sup>•-</sup><sub>2</sub>'nin dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti, klorür iyonu ile birleştirilerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan HOCl'e dönüştürür (Denklem 1.10) (Spickett ve ark., 2000).



**Denklem 1.10.** H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin HOCl'e dönüştürülmesi

### 1.1.2. Reaktif Azot Türleri (RAT)

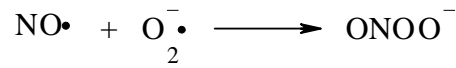
Reaktif azot türleri, özellikle protein moleküllerinin oksidasyonundan sorumlu, güçlü antioksidan bileşiklerdir (Leeuwenburgh, 1997). Azot atomu merkezli serbest radikallerin en önemlileri nitrik oksit radikali ve peroksinitrit radikalidir.

#### 1.1.2.1. Nitrikoksit Radikali

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

#### 1.1.2.2. Peroksinitrit

Reaktif ve sitotoksik bir bileşik olan peroksinitrit, superoksit (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) ve nitrikoksit (NO<sup>•</sup>) radikallerinin reaksiyonundan oluşur. Bu reaksiyon çok hızlı bir şekilde gerçekleşir (Denklem 1.11.).



**Denklem 1.11.** Peroksinitrit oluşumu

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



## 1.2 Lipid Peroksidasyonu

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

## 1.3. Oksidatif Stres

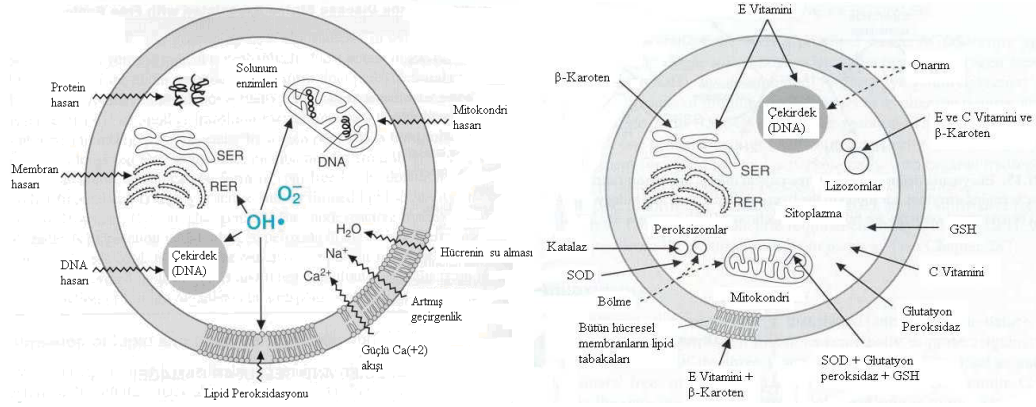
Oksidatif stres, organizmada reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan savunma mekanizmalarının faaliyeti arasındaki dengesizlikten kaynaklanan bir durumdur.

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

LDL (Low Density Lipoprotein / Düşük Dansiteli Lipoprotein)'deki lipidlerin oksidatif hasarı da aterosklerozda önemli bir rol oynamaktadır. Ateroskleroz ve buna bağlı olarak gelişen kalp krizi ve felç vakaları, Amerika Birleşik Devletleri'nde bir numaralı ölüm nedenini oluşturmaktadır. İlginç olarak, doymuş yağ asitleri lipid peroksidasyonuna uğramazken, sadece çoklu doymamış yağ asitleri (yapısında birden fazla çifte bağ bulunduran yağ asitleri) lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Bu oldukça düşündürücü bir durumdur. Çünkü doymuş yağlar kanda LDL seviyesini arttırırken, çoklu doymamış yağların LDL seviyesini düşük tuttuğu bilinmektedir. Bu ikileme karşı çözüm; diyetteki doymuş ve çoklu doymamış yağların her ikisinin de, ne kolay oksitlenen, ne de kandaki LDL seviyesini değiştiren mono doymamış yağlarla (yapısında tek çifte bağ içeren yağlar) yer değiştirilmesidir. Diyetle en fazla alınan mono doymamış yağ asidi zeytin yağının içinde yer alan oleik asittir. Zeytin yağının yüksek düzeyde tüketimi, Yunanistan ve İtalya gibi Akdeniz ülkelerinde yaşayan insanların kalp krizi geçirme sıklığının bu ülkelerde neden düşük oranlarda gerçekleştiğini açıklayabilecek bir olgudur (Frei, 1997).

#### 1.4. Antioksidan Bileşikler

İnsan vücudunda da oksidatif reaksiyonların neden olabileceği hasara karşı kendi savunma sistemleri vardır ve oldukça yaygındır. Antioksidan işlev gören bu mekanizmalar ROT'nin farklı formlarına karşı hücreleri korumaktadır (Frei, 1997). Ancak canlı organizmada var olan bu savunma mekanizmaları bazı durumlarda yetersiz kalmakta ve oksidatif reaksiyonların hasarlarına karşı vücudumuzu korumak üzere dışardan antioksidan alımına gereksinim duyulmaktadır. Bu durum antioksidan bileşiklere olan ilgiyi artırmış ve bu konuda sürdürülen çalışmalar daha çok gıdaların ve farmasötik preparatların antioksidan aktivitelerinin belirlenmesine yönelmiştir. Bu ilgi esas olarak yaşlanma sürecinde ve pek çok hastalığın patojenitesinde Reaktif Oksijen Türlerinin (ROT) yarattığı hasarlara yönelmiştir. İnsanlarda yaşlanma ve kronik hastalıklar karmaşık biyolojik süreçler sonucu oluşur. Bu karmaşık süreçleri anlamak için çeşitli hipotezler öne sürülmüş ve bunlar deneysel olarak test edilmiştir. Yaşlanma ile ilgili olarak ileri sürülen teoriler son yıllarda moleküler genetik ve deneysel tekniklerde sağlanan ilerlemeler ile açıklanmaya başlanmıştır. ROT 'in hücrede giderek artan bir şekilde oluşturduğu zararlar esas olarak, yaşlı (senescent) hücrelerde telomer erozyonu, genom kararsızlığı, DNA mutasyonları ve gen profillerindeki değişimleri kapsar (Wei ve Pang, 2005). Pek çok araştırma, antioksidanların serbest radikalleri nötralize ederek hücrelerin zarar görmesine engel olduklarını ortaya koymuştur. Antioksidanlar yardımıyla uygulanan hücre koruyucu tedavi, dejeneratif hastalıklardan korunmada da önemlidir (Gökpınar ve ark., 2006). Antioksidanlar, çeşitli biyolojik moleküllere zarar vermeden ROT'ni süpürürler ya da örneğin lipid peroksidasyonu gibi, oksidan bir sistemin radikal zincir reaksiyonunu bölerek oksidatif hasarın yayılmasını önlerler. Şekil 1.12.'de oksidanların etkisiyle zarar görmüş bir hücrenin hasarlı bölgeleri ve antioksidanlarla tedavi edildikten sonraki hali görülmektedir.



**Şekil 1.12.** Zarar görmüş bir hücrenin antioksidanlarla tedavi edilmesi

Antioksidanlar doğal antioksidanlar ve ilaç olarak kullanılan kimyasal bileşikler olmak üzere iki grupta toplanabilir. Doğal antioksidanlar arasında enzimler (superoksit dismutaz-SOD, katalaz-CAT, glutation peroksidaz-GP, glutation redüktaz, sitokrom-C-oksidad, hidroksiperoksidaz), makromoleküller (seruloplazmin, transferrin, ferritin, myoglobin, haptoglobilin) ve mikromoleküller ( $\beta$ -karoten, Avitamini, C-vitamini, E-vitamini, tokoferoller, tiol içerenler, glutation (GSH), N-asetil sistein, metionin, kaptopril, ubiguinon) sayılabilir (Hilmi, 1994; Johnson ve Schroder, 1996).

Antioksidanların başlıca dört yolla oksidanları etkisiz hale getirdikleri savunulmaktadır;

1. Süpürme etkisi (Scavenging): Oksidanları daha zayıf yeni bir moleküle dönüştürerek etkisizleştirir. Antioksidan enzimler ve mikromoleküller bu yolla etki eder,
2. Söndürme etkisi (Quenching): Oksidanalara bir hidrojen aktararak inaktive etmesine denir. Vitaminler, flavanoidler, timetazidin ve mannitol bu şekilde etki eder,
3. Zincir reaksiyonlarını kırma etkisi (Chain Breaking): Hemoglobin, serüloplazmin ve ağır mineraller oksidanları kendilerine bağlar ve inaktive eder,

4. Onarma etkisi (Repairing): Antioksidanlar, oksidatif hasar görmüş biyomoleküllü onarırlar.

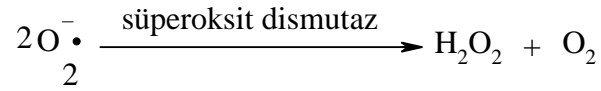
#### **1.4.1. Antioksidan Etkili Enzimler**

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

Biyolojik sistemlerde katalaz, glutatyon peroksidaz gibi diğer antioksidan enzimlerin yanı sıra, süperoksit dismutazın varlığının, hücreler ve organizma için oksidatif hasarın ortadan kaldırılması ve yaşamın sürdürülmesinde çok büyük bir şans olduğu vurgulanmaktadır. Bir diğer şans da, organizmada bu enzimlerin sentezi sırasında çok fazla enerji harcanmasına ihtiyaç duyulmamasıdır (Jackson ve ark., 1994).

##### **1.4.1.1. Süperoksit Dismutaz ( SOD)**

Süperoksit serbest radikalinin ( $O_2^{\bullet-}$ ) hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve moleküler oksijene ( $O_2$ ) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir (Fridovich, 1975; Bannister ve ark., 1987).

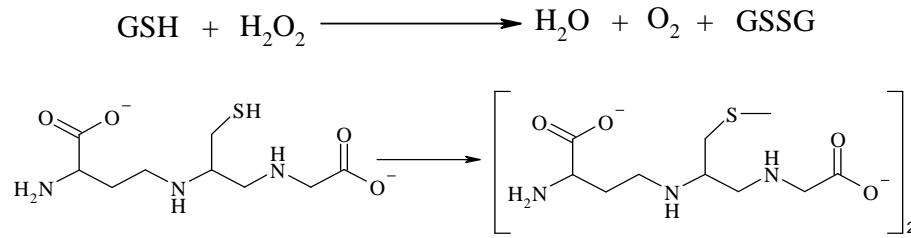


**Denklem 1.12.** SOD'ın katalizlediği reaksiyon

#### 1.4.1.2. Glutasyon Peroksidaz

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

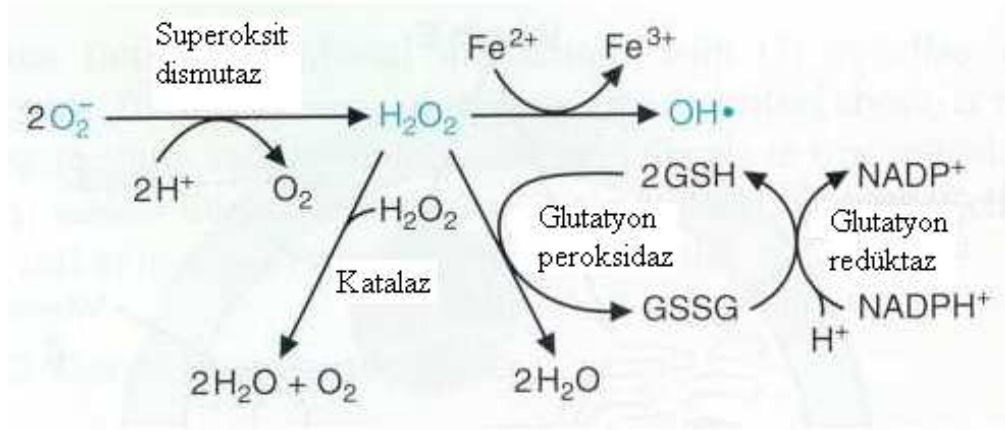
Glutasyon peroksidaz, glutasyonu (GSH) GSSG'ye oksitleyerek (Denklem 1.11), peroksitlerin redüksiyonunu katalizler (Mignon, 2002).



**Denklem 1.13.** Glutasyon peroksidazın katalizlediği reaksiyon

#### 1.4.1.3. Glutasyon Redüktaz

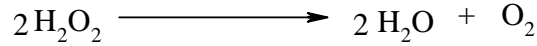
Glutasyon redüktaz enzimi ise, GSH peroksidaz vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan, okside glutasyon'un (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüşümünü katalize eder (Denklem 1.14) (Fletcher R.H. ve Fletcher S.W., 1994; Kidd 1997).



**Denklem 1.14.** Glutatyon redüktazın katalizlediği reaksiyon

#### 1.4.1.4. Katalaz

Hidrojen peroksidi ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) suya ve oksijene parçalayan enzimdir (Denklem 1.15) (Deisseroth ve Dounce, 1970; Cadenas 1997).



**Denklem 1.15.** Katalaz enziminin katalizlediği reaksiyon

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

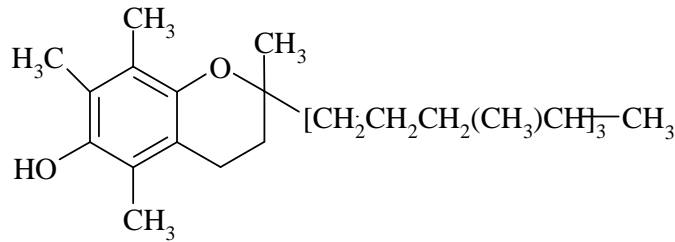
#### 1.4.2. Bitkisel Kaynaklı Antioksidan Bileşikler

Antioksidanlar, vücudumuzdaki kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan veya dışarıdan sigara, alkol veya kirli hava v.s ile alınan zararlı maddeleri ve bu kapsamda düşünülecek serbest radikalleri nötralize ederler ve bir anlamda etkisiz hale getirirler. Gıdaların üretiminde kullanılan değişik ve yapay maddeler nedeniyle vücuda serbest radikal alımı artmış ve bunların reaksiyonu sonucu oluşan toksik, diğer bir deyişle, zehirli ve zararlı maddeler vücudumuzda birikir hale gelmiştir. Vücudumuzda

biriken toksinleri atmak ve onların zararlı etkilerinden kurtulmak için antioksidan besinlerin alımını arttırmak gerekir. Böylece serbest radikallerin meydana getirdiği hücre tahribatı büyük ölçüde önlenmiş olur. Besinlerin içerisinde yer alan ve diyetle alınan, E vitamini, C vitamini,  $\beta$ -Karoten, likopen, folik asit ve indol-3-karbinolü burada bitkisel antioksidanlar olarak örnekleyebiliriz.

Antioksidan alımı sadece hastalıklardan korunmamızı sağlamakla kalmaz, aynı zamanda erken yaşlanmayı da önler. Gıdalarına antioksidan takviyesi yapılmış hayvanlardaki yaşam süresi, antioksidan takviyesi yapılmayanlara göre daha uzundur. Vitamin E ve Vitamin C yaşam süresini uzatan önemli vitaminlerdir (Miguel ve Fleming, 1982).

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

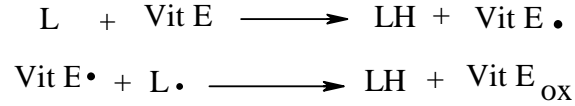


Şekil 1.13.  $\alpha$ -Tokoferol

$\alpha$ -Tokoferol (E Vitamini), vücutta yağlı dokuda en fazla çözünen antioksidan bileşiktir (Şekil 1.13) ve zincir reaksiyonunu önleyen en etkili antioksidanlardan birisidir. E vitamini özellikle hücre zarı ve lipoproteinlerde önemli antioksidan işlevler görmektedir. Tokollerin (tokoferol ve tokotrienol) farklı bileşikleri, E vitamini aktivitesi gösterir. Bunlar arasında, en aktifi alfa tokoferoldür ve oksidasyona ve lipid peroksidasyonuna karşı birincil savunucudur.  $\alpha$ -Tokoferol, LDL nedeniyle oluşan oksidasyonu önleyerek kardiyovasküler hastalıkların ve arter rahatsızlıklarının önlenmesinde de son derece etkin olup, bazı kanser türlerinin ve öteki kronik hastalıkların riskini azalttığı da belirtilmektedir.



$\alpha$ -Tokoferol, hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur (Denklem 1.16.).



**Denklem 1.16.** E vitaminin yağ asitleri ile reaksiyonu

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

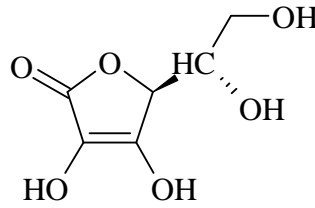
E vitamini, yağda çözünen bir vitamin olması nedeniyle fındıkta, cevizde, sebze ve balık yağında, bütün tahıllarda (özellikle buğday tohumunda) ve kayısıda bulunur. Tavsiye edilen günlük alım miktarı erkekler için 15 IU, kadınlar için 12 IU dir. Diyetle alınan alfa-tokoferol lipid peroksidasyona karşı korur ve sonuçta steroidlerin neden olduğu karaciğer hücre hasarı ve tümör gelişimine karşı kullanılabilir (Swierczynski ve ark., 1997). Diğer antioksidanlarla, özellikle de suda çözünenlerle sinerjisi, antioksidan sistemin önemli bir özelliğidir.

Geçmişte asıl olarak  $\alpha$ -tokoferol üzerinde yoğunlaşmışken, bugün öteki tokoferoller ve tokotrienoller daha fazla ilgi çekmektedir. İlk sonuçlara göre bunlar,  $\alpha$ -tokoferolden farklı antioksidan ve diğer fonksiyonlara sahiptir. Bazı in vitro çalışmalarda tokotrienollerin LDL oksidasyonunu engellemede tokoferollerden çok daha etkili olduğu belirtilmektedir. Öte yandan tokotrienol bakımından zengin bir beslenmeye tabi tutulmuş farelerden elde edilen plazmayla yapılan çalışmalar,  $\alpha$ -tokoferol ve  $\alpha$ -tokotrienolün yaklaşık olarak aynı ölçüde engelleyici olduğuna işaret etmektedir.

Tokoferoller ve tokotrienoller, peroksi radikallerinin yanı sıra, singlet oksijen ve diğer reaktif türleri ve serbest radikalleri de yakalarlar. E vitamininin azotlu

reaktif türleri üzerindeki antioksidan etkisi gitgide daha fazla dikkat çekmektedir. Biyolojik sistemlerde, azotmonoksidin (NO) oksijenle reaksiyonundan, azotdioksit (NO<sub>2</sub>) elde edilir.  $\alpha$ -Tokoferol, NO<sub>2</sub> ile reaksiyona girer fakat bu  $\gamma$ -tokoferolle olmaz.

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

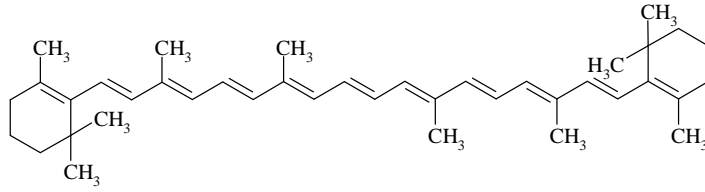


Şekil 1.14. Askorbik Asit

Askorbik asit, vücuda alınan vitaminler ve antioksidanlar arasında, suda en fazla çözünenlerden birisidir (Şekil 1.14). Dolayısıyla, öncelikli olarak hücresel sıvılarda işlev görür. C vitamini, güçlü indirgeyici aktivitesinden dolayı iyi bir antioksidan bileşiktir. Vitamin olarak gördüğü işlevlerin yanında, sigara içimi ve kirlilik kaynaklı serbest radikal oluşumunu önlemesi de en önemli niteliklerinden birisidir. Hidroksil radikali, süperoksit radikali, nitrojen dioksit gibi serbest radikaller ile ozon, singlet oksijen, peroksinitrit gibi nonradikal ürünleri yakalayarak, proteinler, lipid ve DNA gibi biyolojik olarak önemli makromolekülleri oksidatif hasardan korur ( Carr ve Frei, 1999). Yapılan çalışmalar, C vitamini alımı ile özellikle gırtlak ve özofagus başta olmak üzere, kanser türlerinin düşük oranda gözlenmesi arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir (Zhang ve ark., 2005).

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

### 1.4.2.3. $\beta$ -Karoten



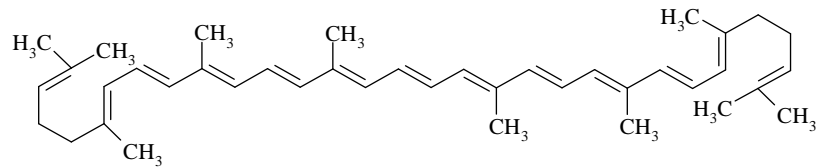
Şekil 1.15.  $\beta$  – Karoten

Beta karoten (Şekil 1.15), A vitamininin (retinol) prekürsörüdür. Vücut tarafından gerektiğinde, A vitaminine dönüştürülür. Beta karoten, singlet oksijeni bastırır, süperoksit radikalini temizler ve peroksit radikalleriyle direkt olarak etkileşerek, antioksidan fonksiyon görür (Handelmann, 2001).

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

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

### 1.4.2.4. Likopen

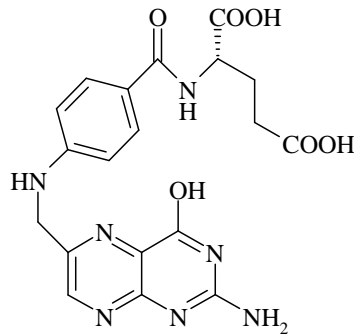


Şekil 1.16. Likopen

Likopen (Şekil 1.16), 8 isopren ünitesinden oluşan terpenik bir birleşik olup, singlet oksijeni süpüren en güçlü karotenoiddir (Di Mascio ve ark., 1989). Ultraviyole ışık tarafından oluşturulan singlet oksijen ise, cilt yaşlanmasının birincil nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (Berneburg ve ark., 1999).

Likopen; bazı sebze ve meyvelerde doğal olarak bulunan karoten ailesine ait bir pigmenttir. İnsan vücudu likopen üretemez ve bu maddeyi dışarıdan alması gerekir. Likopence zengin meyve ve sebzeler arasında ilk sırayı, domates almakla birlikte, kavun, greyfurt, papaya ve kuşburnu gibi besinler de likopen miktarı yüksek gıdalar arasında yer almaktadırlar. Böyle antioksidan yönünden zengin gıdaların sıklıkla tüketimi ile, kardiyovasküler hastalıklar, kanser (özellikle prostat kanseri), diyabet, osteoporoz gibi hastalıklara yakalanma riskinin azlığı arasında doğrusal bir ilişki olduğu düşünülmektedir (Bowen ve ark., 2002). Likopenin, bu sayılan hastalıkların yanı sıra, özofagal, kolon ve ağız kanserlerine yakalanma riskinin azaltılmasında da etkin olduğu belirtilmektedir (Giovannucci, 1999). Harvard Üniversitesi'nden bir grup araştırmacı tarafından yürütülen bir çalışmada, karoten 'lerle prostat kanseri riski arasındaki ilişki incelenmiştir (Giovannucci ve ark., 1995). Bu çalışmalar sonucunda, sadece likopen 'in prostat kanseri riskine karşı koruyucu özelliği olduğu açıkça belirlenmiştir. Yapılan bir başka çalışmada ise, araştırmacılar istatistiksel olarak önemli bir ilişkiyi yüksek miktarda likopen alımıyla, %48 oranındaki düşük kalp hastalıkları arasında bulmuşlardır (Kohlmeyer ve ark., 1997). Likopen alımı ayrıca, yaşlılarda bağışıklık sistemini de güçlendirmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, günde 10-15 mg likopen alımının doğal öldürücü hücrelerin (*lenfosit-natural killer cell*) aktivitesini 12 hafta içinde %28' e kadar arttırdığı bulunmuştur (Corridan ve ark., 1998).

#### 1.4.2.5. Folik asit



Şekil 1.17. Folik asit

Adını, yaprak kelimesinin latince karşılığı olan *folium*' dan almış olan folik asit (Şekil 1.17) ve anyon formu olan folat, suda çözünebilen bir çeşit B vitaminidir (B9 Vitamini). Yeşil yapraklarda yaygın olarak bulunduğundan bu ad verilmiştir.

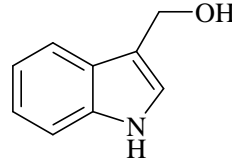
Folat, yeni hücrelerin üretimi ve yaşamını sürdürebilmesi için gerekli bir bileşiktir (Kamen, 1997). Bu durum, hamilelik ve bebeklik gibi, hızlı hücre bölünümünün ve büyümenin eşlik ettiği dönemler için özellikle önemlidir. Folat, DNA'nın replikasyonu, oluşan hasarların tamiri ve işlevi için gereklidir.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

Folat eksikliği, DNA sentezini, hücre bölünümünü ve kemik iliğini etkileyerek engeller. Kemik iliğinde, megaloblast adı verilen büyük kırmızı kan hücreleri üretilir ve bunlar megaloblastik anemi hastalığını oluşturur (Fenech, M. ve ark., 1998). Yetişkinler ve çocuklar, her ikisi de normal kırmızı kan hücrelerine sahip olmak ve anemiyi önlemek için folata ihtiyacı duyarlar (Zittoun, 1993).

Bazı araştırmalara göre, kalp ve dolaşım hastalıklarına yol açan faktörlerden birisi de, kanda biriken homosistein adlı amino asit seviyesinin artmasıdır. Folik asit alınması ise, pekçok bilimadaminca "yeni kolesterol" olarak nitelendirilen homosistein seviyesini azaltarak kalp hastalıkları riskini azaltmaktadır.

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

#### 1.4.2.6. İndol-3-Karbinol



Şekil 1.18. İndol-3-karbinol

İndol-3-karbinol (I3C), *Brassica* familyasına ait, brokoli, karnabahar, brüksel lahanası ve lahana sebzelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve östrojen module edici aktivitesi nedeniyle, antikarsinogenik, antioksidan, anti-aterojenik etkileri olan bir bileşiktir (Michnovicz ve ark., 1990). İndol-3-Karbinol, indol-3-glukozinolattan mirosinaz enzimi vasıtasıyla üretilir. Enzim sadece bitkilerin suda yumuşatılmasıyla aktive olur ve dolayısıyla sebzelerde sadece pişirme sonrası ortaya çıkmaktadır. Bir gıda destek ürünü olan I3C (Şekil 1.18.) DNA'nın yapısını korur, hücre zarındaki estrojen reseptörlerini bloke eder bu yüzden rahim ve göğüs kanseri riskini azaltır. Bu nedenle, son yıllarda meme kanseri ve diğer kanser tiplerinde tedavi edici ve koruyucu olarak ümit beslenen bir bileşik olarak da dikkat çekmiştir. Ayrıca, Herpes simplex virüsü (HSV) ve Human papilloma virüsünün (HPV) tedavisinde yararlı etkileri olduğu bulunmuştur (Yuan, 1999).

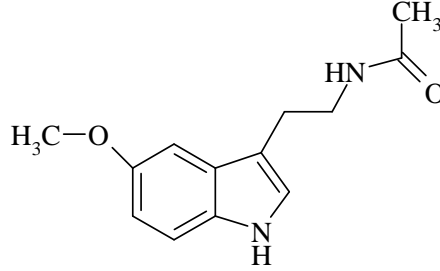
İndol-3-karbinol ve metabolitlerinden olan indolil karbazol (ICZ), anti-östrojenik etki gösterirler ve etkinliklerini östrojenle yarışarak ortaya koyarlar (Yuan ve ark., 1999; Liu ve ark., 1994).

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

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

#### 1.4.3.1. İndol Türevleri

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



Şekil 1.19. Melatonin

Melatonin, 5-Metoksi-N-asetiltriptamin (Şekil 1.19), alglerden insanlara bütün canlılarda bulunan, günlük siklus içerisinde seviyesi değişen bir hormondur (Boutin ve ark., 2005). İnsanlarda, melatonin, beyinde yer alan, pineal bezdeki pinealositler tarafından ve beraberinde retina ve gastrointestinal sistem tarafından üretilir. Melatonin, serotonin türevi bir aminoasit olan triptofandan, 5-Hidroksiindol-O-metil transferaz enzimi aracılığıyla sentezlenir.

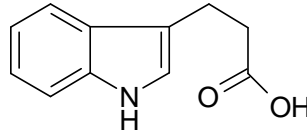
Melatonin, hücre membranlarını ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen güçlü bir antioksidandır (Larson ve ark., 2006). Diğer antioksidanlardan farklı olarak melatonin, redoks siklusuna dahil olmaz. Yani, tekrarlayan şekilde, redüksiyon ve oksidasyona uğrama yeteneği yoktur. Redoks siklusu, C vitamini gibi diğer antioksidanların pro-oksidan olarak hareket etmelerine izin verir. Melatonin, oksitlendiği zaman önceki formuna dönemez. Çünkü, serbest radikallerle etkileşmek üzere, farklı, stabil sonuç ürünler oluşturur. Bu nedenle, melatoninden, intihar eğilimi yapan bir antioksidan olarak söz edilmektedir (Wang, 2005). Melatonin, en zararlı serbest radikallerden biri olan hidroksil serbest radikalini (HO•) ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Günümüze kadar bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir.

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

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

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

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



Şekil 1.20. İndol-3-propiyonik asit

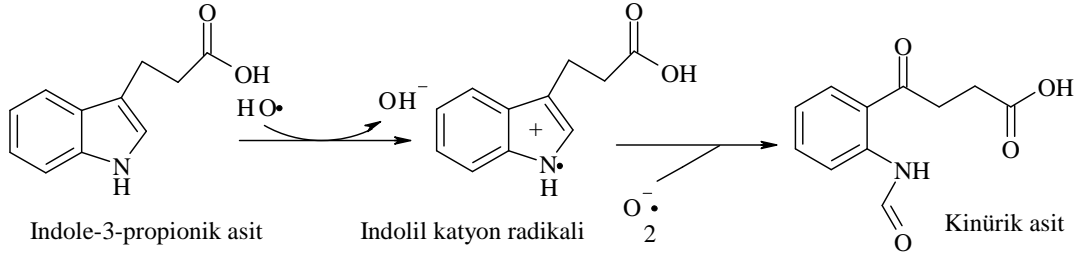
İndol-3-propiyonik asit (IPA) (Şekil 1.20), melatonin gibi, yüksek rezonans satbilitesine sahip bir aromatik ve heterosiklik yapıya sahiptir. Bu yapı, IPA'nın nöroprotektif ve antioksidan özellikleri olabileceğini göstermektedir.

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

İndol-3-propiyonik asit (IPA), hidroksil radikaliyle reaksiyona girer ve bu reaktif oksijen türünü, elektron vererek hidroksil anyonuna dönüştürür. Bu esnada



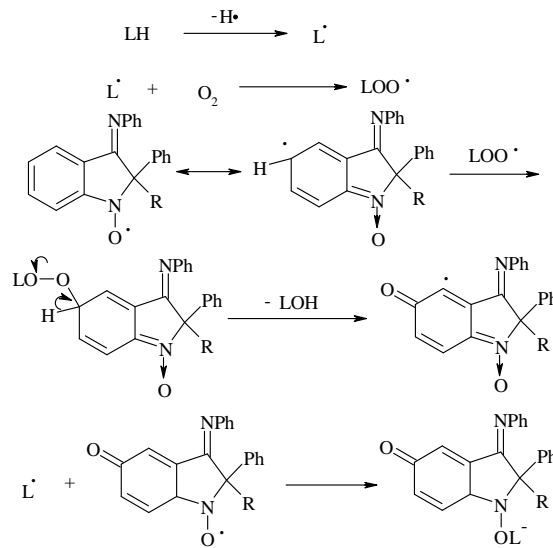
oluşan indolil katyon radikali, ortamda bulunan süperoksit anyon radikali ile reaksiyona girer ve kinürük aside oksitlenir (Denklem 1.17) (Chyan ve ark., 1999).



**Denklem 1.17.** İndol-3-propionik asidin hidroksil radikali aracılı oksidasyonu

#### 1.4.3.1.3. İndolinik Nitroksitler

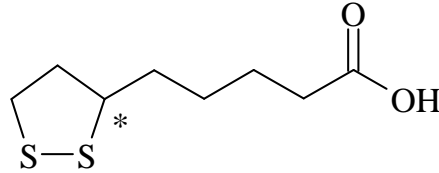
İndolinik nitroksitler, lipid ve proteinlerin her ikisini de koruyan çok etkin antioksidanlardır. İndolinik nitroksitlerin etki mekanizmaları denklem 1.18'de gösterilen biçimdedir. İndolinik nitroksitlerin antioksidan etkisi, lipid ve proteinlerin peroksidasyonundan oluşan oksijen merkezli ya da karbon merkezli radikallerin meydana gelmesiyle başlar. İndol yapısının, biyolojik sistemlerde antioksidan etkili olduğu biyolojik deneylerle ispatlanmıştır (Antosiewicz ve ark., 1997).



**Denklem 1.18.** İndolinik nitroksitler tarafından peroksil ve alkil radikalinin tutulmasının mekanizması

### 1.4.3.2. Diğer Bileşikler

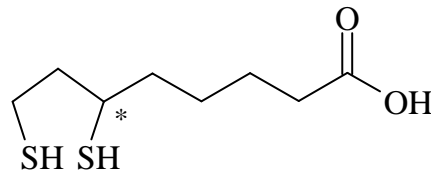
#### 1.4.3.2.1. $\alpha$ -Lipoik asit



Şekil 1.21.  $\alpha$ -Lipoik asit

$\alpha$ -Lipoik asit kükürtlü bir yağ asididir (Şekil 1.21), kimyasal yapısı 1,2-ditiyolan-3-pentanoik asit olan ve endojen olarak üretilen etkili bir serbest radikal yakalayıcı ve güçlü antioksidan özellikte, kristal yapıya sahip bir bileşiktir.  $\alpha$ -Lipoik asitin çok toksik olan hidroksil ve nitrikoksit radikallerini, peroksi nitrit anyonunu, hidrojen peroksit ve hipokloröz asiti yakaladığı ve singlet oksijeni söndürdüğü bilinmektedir. Hem in vivo, hem de in vitro deneylerde lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir. Vücuttaki serbest radikal fazlalığında ortaya çıkan oksidatif stresin neden olduğu durumlarda, önemli tedavi potansiyeline sahip olduğu kanıtlanan  $\alpha$ -Lipoik asit de, bilinen en güçlü antioksidan bileşiklerden birisidir (Gürkan ve Bozdağ-Dündar, 2004).

#### 1.4.3.2.2. Dihidro Lipoik asit



Şekil 1.22. Dihidrolipoik asit

Dihidrolipoik asit (DHLA) (Şekil 1.22), lipoik asidin redüklenmiş formu olarak bilinir ve 6,8-disulfaniloktanoik asit yapısındadır (Loffelhardt ve ark., 1995). DHLA,

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

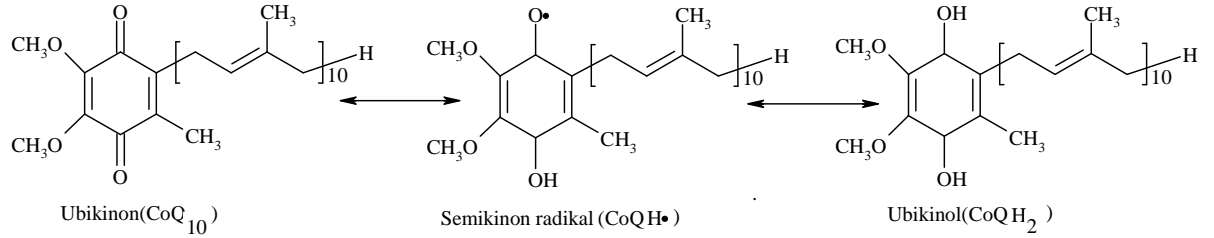
#### **1.4.3.2.3. Glutasyon**

Glutasyon ( $\gamma$ -glutamilsistein glisin), organizmada tiyol grubu içeren, düşük molekül ağırlıklı önemli bir tripeptiddir. DNA ve protein sentezleri, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, hücre içi ve dışı transportlar gibi hücrel fonksiyonları dışında başlıca antioksidan olarak hücre savunmasında da önemli rolü vardır (Meister ve Anderson, 1983).

İndirgenmiş glutasyon (GSH) içerdiği tiyol grubu aracılığı ile hücre içinde redoks potansiyeli yüksek bir ortam sağlayıp, serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasardan korur (Akkuş, 1995). Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde rol alır. Demir iyonlarını,  $Fe^{+2}$  halde tutarak protein ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller. Ayrıca proteinlerdeki sülfidril (-SH) gruplarını indirger ve bu grupları oksidasyona karşı korur. Koenzim olarak enzim yapısına katılır.

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

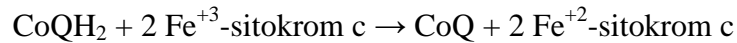
#### 1.4.3.2.4. Koenzim Q<sub>10</sub>



Şekil 1.23. Koenzim Q<sub>10</sub>

Koenzim Q<sub>10</sub> (Şekil 1.23), doğal bir hücrel antioksidandır. 3 oksidasyon formunda bulunabilir: Redüklenmiş formu Ubikinol (CoQH<sub>2</sub>), radikal semikinon ara ürünü (CoQH•) ve oksitlenmiş formu ubikinon (CoQ)' dur. Koenzim Q<sub>10</sub> hücreleri serbest radikallerin zararına karşı korur ve hücre zarında koruyucu bir görev alır. Koenzim Q<sub>10</sub> 'un geriye dönüşümlü oksidasyonu ve redüksiyonu flavoproteinler ile sitokromlar arasında elektron taşıyıcısı olarak fonksiyon görmesinin temelini oluşturur.

Koenzim Q<sub>10</sub>, endoplazmik retikulumların membranlarında, peroksizomlarda, lizozomlarda, veziküllerde ve elektron transport zincirinin önemli bir parçası olan mitokondrilerin iç membranında bulunur. Burada, CoQ<sub>10</sub>, koenzim Q-sitokrom c redüktaz enzimi ile akseptör moleküllerin redüksiyonunu sağlar (Denklem 1.19).



Denklem 1.19 CoQ aracı akseptör moleküllerin redüksiyonu

Kronik kalp yetmezliği, angina pectoris, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati, hipertansiyon, mitral kapak prolapsusu ve koroner revasükularizasyondan sonra Koenzim Q<sub>10</sub> düzeylerinde düşüklük çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca Koenzim Q<sub>10</sub>, ATP sentezinden de sorumlu olduğundan oksidatif stresten de hücreleri korur. Elektron transferindeki yeteneğinden

dolayı CoQ<sub>10</sub>'nun, diyetle beraber de alınması gereken önemli bir antioksidan bileşik olduğu anlaşılmıştır (Gürkan ve Bozdağ-Dündar, 2005).

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

### **1.5.1. Hipertansiyon**

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

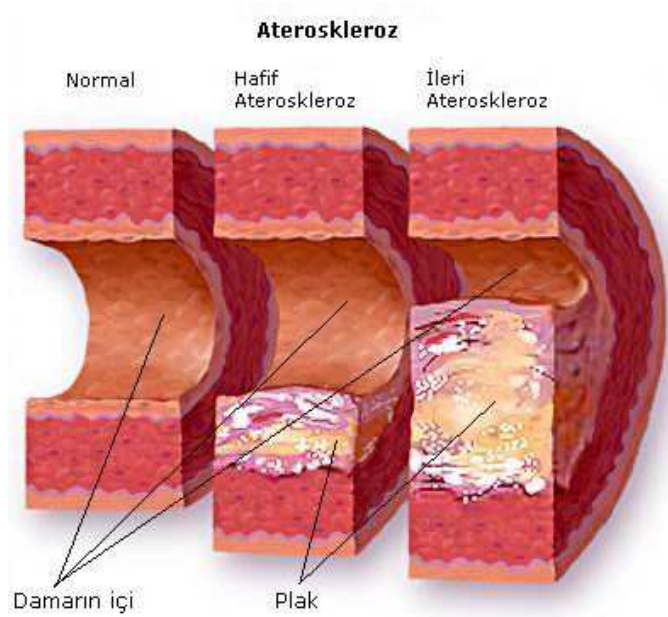
Hipertansiyonun patogenezinde, hem genetik predispozisyonlar, hem de sigaranın da dahil olduğu toksinlere karşı savunma mekanizmalarının yetersizliği vardır. Normal kan basıncı, kardiyak verimi, sodyum dengesini, vazodilatasyonu ve renal fonksiyonları etkileyen kompleks bir sistemle dengede tutulmaktadır. Bu sistemin en önemli parçalarından biri de, renin-anjiyotensin sistemidir. Dolayısıyla, Perindopril, Lisinopril ve Kaptopril gibi, anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü sağlayan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, Losartan, Ibersartan ve Valsartan gibi anjiyotensin reseptör antagonistleri de, tercihen bu sistem üzerinden etki etmek üzere hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadırlar (Halliwell ve Gutteridge, 1999).

Hipertansiyonda payı bulunan mekanizmalardan biri de, damar duvarlarında bulunan süperoksit radikali oluşumunun artmasıdır. Artan süperoksit radikali, NO• oluşumunu inaktive eder ve ONOO• formasyonuna neden olur (Laurindo ve ark., 1991; Nakazono ve ark., 1991). Örneğin, kimyasal olarak modifiye edilmiş SOD'ın enjeksiyonunun, kan damarlarındaki basıncı, kan basıncı yüksek olan farelerde düşürdüğü, kan basıncı normal olan farelerde ise etkilemediği bulunmuştur. Anjiyotensin II, damar duvarlarında, oksidazların oluşturduğu O<sub>2</sub>•<sup>-</sup> seviyesini artırır.

Aterosklerozda, asetilkolin gibi vazodilatörler için, endotelial cevapta azalma meydana gelir. Bu durum, hiperkolesterolemik hastalarda gözlenir. Bazı çalışmalarda, bu gibi durumlarda, askorbat ya da E vitamini verilmesinin vasküler cevabı arttırdığı gösterilmiştir. (Parker, J. D. ve Parker J. O., 1998).

### 1.5.2. Ateroskleroz

Ateroskleroz, arterial lümeninde daralmaya yol açan; arteriyal hasarı, lipid metabolizmasını, hücresel ve hümeral bağışıklık mekanizmalarını içeren, karmaşık bir etyolojiye sahip ve ilerlemesiyle birlikte miyokard infarktüs gibi diğer kardiyovasküler rahatsızlıkların ortaya çıkmasına da öncülük eden bir olgudur (Şekil 1.24.).



Şekil 1.24. Damar duvarlarında aterosklerozun oluşumu

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

- Kontrolsüz kan akışının vasküler endotel hücrelerde oksidatif hasara yol açması,
- Ateroskleroz ve dolayısıyla miyokard infarktüs için homosistein amino asidinin artmış plazma seviyesinin diğer bir risk faktörü oluşturması, [Homosisteinin vasküler endotele toksisitesinin mekanizması bilinmemektedir. İn vitro olarak, geçiş metalleri varlığında okside olur ve süperoksit radikali, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hidroksil radikali ve kükürt radikalleri oluşturur (Loscalzo, 1996).]
- Makrofajların aktivasyonu sonucu damar duvarında oluşan, ROT ve RAT'nin, komşu hücreleri de hasara uğratarak daha fazla endotelial hasarın oluşmasına öncülük etmesi ve hatta bu hasar düz kas hücrelerini de etkileyebiliyor olması, (Hasar gören endotelial hücreler damar duvarında daha fazla LDL oluşumuna yol açarlar.)
- Makrofajlar, vasküler endotelial hücreler ve düz kas hücrelerinin, in vitro olarak inkübasyona bırakıldığında LDL'nin peroksidasyonuna yol açması (Parthasarathy ve ark., 1992).

Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalar antioksidanların antiaterojenik olabileceği düşüncelerini desteklemiştir. Bazı epidemiyolojik veriler de diyetle alınan antioksidanların koroner arter hastalığı (KAH) riskini düşürebileceğini göstererek, bu düşünceye destek vermektedir. Genel olarak, meyve, sebze ve antioksidanlardan zengin diğer gıdalarla beslenen toplumlarda, KAH riski düşüktür. Ateroskleroz tedavisinde yararlı olabileceği düşünülen bazı antioksidanlar şunlardır: Askorbik asit (C vitamini), Alfa-tokoferol (E vitamini), Beta karoten, Ubikinon, Biyoflavonoidler ve Selenyum.

### 1.5.3. Alzheimer Hastalığı

Yaşlı nüfusun artması ile birlikte, Alzheimer hastalığı büyük bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Bu nedenle Alzheimer hastalığını önleyen stratejiler önemlidir. Alzheimer hastalığını yavaşlatan veya geciktiren ilaçlar hastalıktan korunmada da

kullanılabilir. Bunlar arasında antioksidanlar, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, östrojen ve statinler vardır.

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

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

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

Yapılan araştırmalar, lipid peroksidasyonu ürünlerinin Alzheimer'lı hastaların beyinlerinde biriktiğini göstermiştir (Romero ve ark., 1998). Lipid, protein ve DNA'nın oksidatif hasarı ve özellikle serbest radikallerin ortaya çıkardığı zedelenmeye hassas nöronlarda, Alzheimer hastalığının patogenezi için önemli bir olaydır. Bu nedenle, diyetle veya vitamin preparatlarında antioksidan almak nöroprotektif olabilir.

CoQ<sub>10</sub>, mitokondriyal elektron transport zincirinde, elektron akseptörü olarak işlev görür ve antioksidan bir bileşik olarak rol oynar. Bu nedenle, zayıflamış mitokondriyal fonksiyonun eşlik ettiği ve / veya aşırı oksidatif hasarın olduğu



nörodejeneratif hastalıklarda, Koenzim Q<sub>10</sub>, yararlı bir antioksidan olarak kullanılabilir (Frank ve Gupta, 2005).

Melatonin, diğer özelliklerinin yanında, nöroprotektif bir antioksidandır. Kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen ve pineal bir hormon olan melatoninin, iki önemli işlevi vardır: 24 saatlik gece-gündüz siklusunu ve serebral sirkülasyonu düzenlemek. Melatoninin vazokonstrüktif etkilerinin, melatonin  $\alpha$ -reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu reseptörlerin dansitesinin Alzheimer'lı hastalarda arttığı gösterilmiştir. Bu durumun, Alzheimer hastalarında düşen melatonin seviyesine bir cevap olarak meydana gelebileceği ileri sürülmektedir (Savaşkan ve ark., 2001).

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

Bir çok bulguda belirtildiği gibi, E ve C vitaminleri merkezi sinir sistemi için önemlidir ve konsantrasyonlarındaki azalma hücrelerde yapısal ve işlevsel hasarlara yol açar (Martin ve ark., 2002). Alzheimer hastalığının da bu açıdan değerlendirilmesi yeni tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmektedir. Alzheimer hastalarında, serebrospinal sıvıda, lipid peroksidasyon ürünlerinin takibi ile yapılan analizler sonucunda elde edilen bulgulara göre, bu peroksidasyon ürünleri:

- 1) Bir yıldan fazla takip edilen hastalarda önemli ölçüde artmışlardır,
- 2) Demans'ın bazı klinik indeksleriyle ilişkilidirler,
- 3) Hem  $\alpha$ -tokoferol hem de askorbik asit alan hastalarda önemli ölçüde azalmışlardır (Quinn ve ark., 2004).

Bu konuda yapılan çalışmalardan elde edilen kesin bulgulara göre, beta amiloid türevi peptitlerin birikiminin, serbest radikallerin oluşumunu uyararak Alzheimer hastalığının etiyolojisinde payı olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle, kan-beyin bariyerini aşabilen, antioksidan etkili  $\alpha$ -lipoik asit, Alzheimer hastalığını önlemede ve / veya tedavisinde ideal bileşik olarak görülmektedir. Bir çok araştırmacı,  $\alpha$ -lipoik asitin nöroprotektif etkisini kanıtlamıştır (Zhang ve ark., 2001; Arizvazhagan ve Pannerselvam, 2002; Farr ve ark., 2003; Sharma ve Gupta, 2003).

#### 1.5.4. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı, “substantia nigra ve corpus striatum” daki nöronların aktivitelerinin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Adını, hastalığı ilk defa 1917’de *titremeli felç* olarak tarifleyen James Parkinson’dan almıştır. Parkinson, tremor, kas rijiditesi, bradikinezi (istemli hareketlerin başlatılması ve sürdürülmesinde yavaşlık) ve postür ve yürüme bozuklukları ile karakterizedir. Hastalık 40-75 yaşları arasında, sıklıkla da 60 yaşın üzerinde başlar. Tüm Parkinson hastalarının sadece % 5 ila 10’unda hastalık başlangıç yaşı 20 ila 40 yaşları arasındadır. Hastaların çoğunda belirtiler tek bir beden yarısında ortaya çıkma eğilimindedir. Ancak zamanla karşı beden yarısında da kendini gösterir. Hastalığın ilerleme hızı ile belirtilerin türü ve şiddeti hastadan hastaya değişiklik gösterecek şekilde farklıdır. Parkinson hastalığı erkeklerde, kadınlara oranla biraz daha sık görülür

Parkinson hastalığında, dopamin metabolizmasının artması nedeniyle, dopaminerjik nöronların kaybı, oldukça nörotoksik HO• radikalinin önderlik ettiği

serbest radikallerin oluşumu şeklinde gelişmeler gözlenir. Bu durum, Parkinson hastalığında antioksidan bileşiklerin koruyucu tedavi amacıyla kullanılabilceğini ortaya koymaktadır.

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

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

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

Yapılan çalışmalar, antioksidanların Parkinson hastalığının ilerlemesini yavaşlattığını göstermektedir. 2,5 yıl boyunca bir grup hastaya yüksek dozlarda oral C vitamini ve sentetik E vitamini desteği yapılmış, bir grup hastanın ise levodopa ile tedavisine devam edilmiştir (Fahn, 1991; Fahn, 1992). Araştırma sonuçları, E vitaminin tek başına Parkinson hastalığının ilerlemesini yavaşlatmadığını göstermiştir. Buna karşın, C vitaminin tek başına ya da E vitamini ile kombine kullanımında aktif olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, yağda çözünen bir vitamin olmasına rağmen E vitaminin, kan-beyin bariyerini geçememesi ya da beyinin içinde bulunduğu serebrospinal sıvıda birikmesi ile açıklanabilmektedir (Youdim ve Riederer, 1997; Pappert ve ark., 1996). Diğer yandan, C vitamini kan-beyin bariyerini geçemezken, serebrospinal sıvıya girebilmekte ve günlük C vitamini alımına bağlı olarak, belli konsantrasyonlarda bulunabilmektedir (Spector ve Ells, 1984; Go, 1997; Brown ve Jones, 1996). C vitamini oldukça etkili bir antioksidan olduğu kadar, dopamin hücrelerini tahribinden birinci derecede sorumlu olan

hidroksil radikallerini uzaklaştırmada da özellikle etkilidir. Araştırmalar, C vitaminin Parkinson hastalığına karşı mükemmel bir koruyucu olduğunu ve hastalığın ilerlemesini yavaşlattığını göstermektedir (Przedborski ve ark., 1995).

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

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

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

Besinsel destek maddelerinin yanı sıra, bilim adamları klotho adı verilen bir anti-aging gen keşfetmişlerdir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar bu proteinin hücrelerin, zararlı reaktif oksijen türlerini zehirsizleştirme yeteneklerini arttırdığını göstermiştir. Yamamoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaların sonucunda anti-aging bir gen olan klotho'nun aynı zamanda, oksidatif strese dayanıklılığı arttıran bir sinyal mekanizması ortaya çıkardığı bildirilmektedir. Klotho proteinleri hücre yüzeyine bağlanarak, bu gene ait reseptörlerin sinyal mekanizmalarıyla, superoksit dismutaz (SOD) enziminin oluşumunu artırarak reaktif oksijen türlerinin ortadan kaldırılmasını sağlar. Klotho geninin etkinliği SOD enziminin oluşumunun indüksiyonuna bağlıdır (Yamamoto ve ark, 2005).

### 1.5.6. Diyabet

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

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

Diyabetik kişilerin plazma ve dokularında lipid peroksidasyon ürünlerinde artış meydana gelmektedir (Akkuş, 1995). Diyabette serbest radikal oluşumunun arttığı ve radikal bağlayıcı sistemlerde azalma olduğu ileri sürülerek, diyabetiklerin antioksidanlara daha çok ihtiyaç gösterebileceği savunulmuştur (Cheesman ve Slater 1993; Langenstroer ve Pieper, 1992). Serbest radikallerin diyabette etkin olduğunun belirtilmesi, indirekt olarak bu hastalığın oluşumunu önleme ve tedavisinde, radikal oluşumunu önleyici antioksidan vitaminlerin kullanılabilmesi düşüncesini güçlendirmektedir (Cengiz, M. ve Cengiz S., 2000; Ceriello ve ark., 1988). Diyabette, proteinlerin enzimatik olmayan yollarla glikoza bağlanması (glikozilasyon) ve bunun diyabette artmış olması, glikozillenen proteinlerin oksidasyonu sonucu serbest radikallerin oluşmasına yol açmaktadır (Cengiz, M. ve Cengiz, S., 2000; Akgül ve ark., 1999).

Metabolik stres sonucunda diyabetin komplikasyonları oluşmakta ve oksidatif olayların artması gündeme gelmektedir. Bu durum diyabet komplikasyonlarının gelişimini kolaylaştıran yapısal ve fonksiyonel hasarı oluşturmaktadır. Diyabetik hastaların diyetlerinde, başta antioksidan vitaminler olmak üzere bütün vitaminlerden

günlük dozlarda bulunması, enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemlerinin daha iyi çalışabileceğine dikkat çekilmektedir (Halifelioğlu ve ark., 2005).

### **1.5.7. Kanser Tedavisinde Antioksidanların Kullanımı**

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

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

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

Reaktif oksijen türleri, hücrelerarası sinyal mekanizmalarında ikincil bir haberci gibi davranarak, onkojenik tipte kanser hücrelerini oluşumunu indükler ve devamlılığını sağlar. Bununla birlikte, aynı ROT, hücrel yaşlanmayı ve apoptozisi indüklediği gibi, anti-tümörojenik bir bileşik gibi işlev görebilir. Ekzojen ve endojen faktörlerce, ROT ve RAT'nin kümülatif üretimi, oksidatif stres olarak bilinir ve hücrel sinyal yollarının değişen redoks regülasyonu ile ilgili bir çok kanser hücrelerinde, yaygın biçimde görülür. Oksidatif stres, normal hücrelerle karşılaştırıldığında çeşitli kanser hücrelerinde bulunan hücrel redoks dengesizliğini indükler. Redoks dengesizliği, onkojenik stimülasyon ile ilişkilidir. DNA mutasyonu, karsinogeneziste kritik bir basamaktır. Kanserli hücrelerde, kanserin etyolojisinde yer alan hasarlarla güçlü ilişkisi olan, oksidatif DNA lezyonlarının artışı dikkat çekmiştir. DNA hasarının, baskın olarak, kanser sürecinin başlamasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir.

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

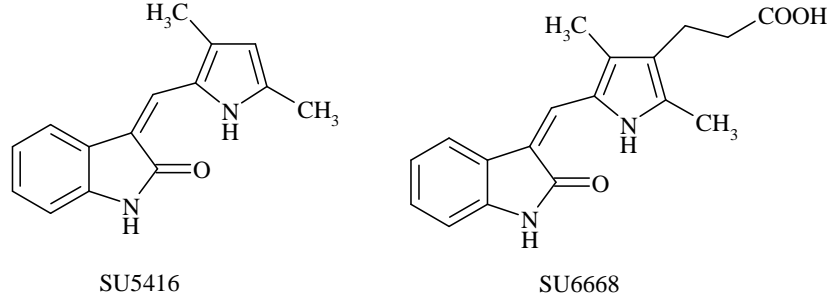
#### **1.5.7.2. Tirozin Kinaz İnhibitörleri ve Kansere İlişkisi**

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

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

Tümör büyümesinin anjiyogenezise bağlı olduğunun ispatlanmasıyla, tirozin kinaz inhibitörleri de yeni anti-kanser ajanların araştırılmasında önemli bir bileşik grubunu oluşturmuşlardır. Bu amaçla yapılan çalışmaların bir kısmında etkin tirozin kinaz inhibitörleri olarak bir seri 3-(süstitü-benziliden)-1,3-dihidro-indolin türevi sentezlenmiş ve anti-tirozin kinaz aktiviteleri, doking çalışmaları ile incelenmiştir (Olgen ve ark., 2005). Araştırmalar, farklı reseptör tirozin kinaz inhibitörlerinin

güçlü ve seçici inhibitörleri arasında yer alan SU5416 ve SU6668'in (Şekil 1.25.), anjiyogenezisten sorumlu bazı reseptörleri etkileyerek tümör-bağımlı anjiyogenezisi *in vivo* olarak inhibe ettiğini göstermiştir (Mohammadi ve ark., 1997; Fong ve ark., 1999; Sun ve ark., 2000).



Şekil 1.25. SU5416 ve SU6668

### 1.5.7.3. Siklooksijenaz İnhibitörleri ve Kanser İlişkisi

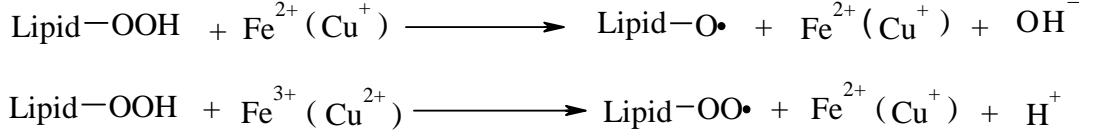
Siklooksijenaz-1 enziminin, tümör nekroz faktörü,  $\alpha$ -interlökin ve lipopolisakkarid tarafından uyarılan hücrelerde, ROT üretiminde rolü olduğu bildirilmiştir (Feng-Xia ve ark., 1995).

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

### 1.5.8. Metal Şelasyonu ve Antioksidanların Kullanımı

Geçiş metalleri, lipid hidroperoksitlerinin (LOOH) parçalanmalarını ve lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonlarını katalize ederler (Denklem 1.20).





**Denklem 1.20.** Geçiş metallerinin lipid peroksidasyonunu katalizlemeleri

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

## 1.6. İndol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

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

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

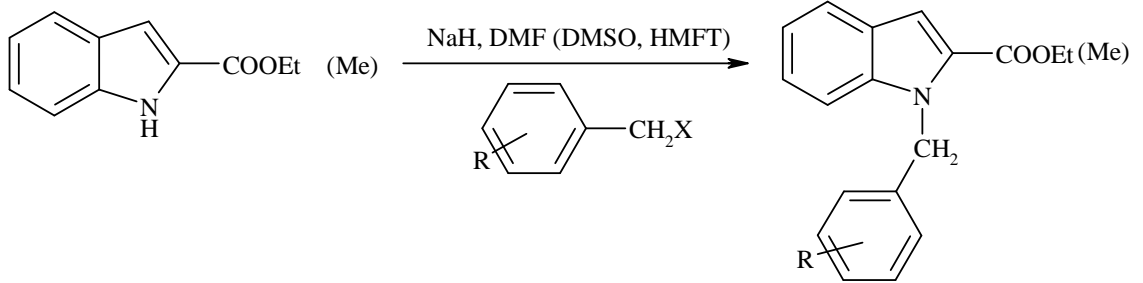
- N-konumundan N-benzil ve N-süstitüe benzil süstitüsyonları,
- N-konumundan N-fenil ve N-süstitüe fenil süstitüsyonları,
- N-konumundan N-benzoil ve N-süstitüe benzoil süstitüsyonları,
- N-konumundan diğer süstitüsyonlar.

#### 1.6.1.1. N-konumundan N-benzil ve N-süstitüe benzil süstitüsyonları ;

##### 1.6.1.1.1. İndol Azotunun Direkt Süstitüsyonu :

İndol-2 ve İndol-3 karboksilik asit etil veya metil esteri direkt olarak N,N-Dimetil Formamid (DMF), Hekzametilfosfortriamid (HMFT) veya Dimetil Sülfoksit (DMSO)'li ortamda sodyum hidrürle (NaH) muamele edildikten sonra, ortama benzil

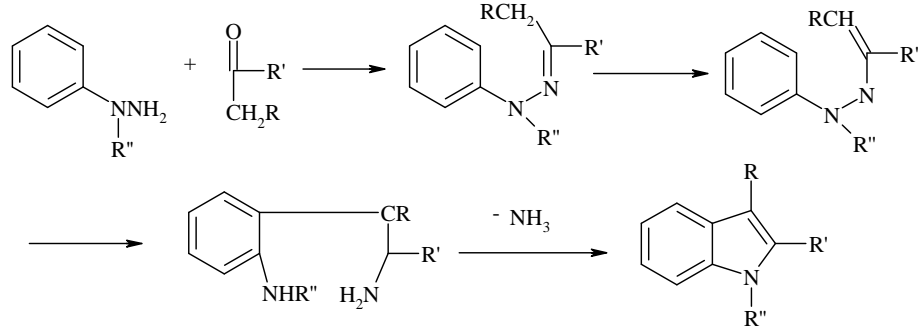
halojenür veya sübtitüe benzil halojenür ilave edilerek, benzil grubu indol azotuna bağlanmıştır (Bryan-Reen ve ark., 1982; Hlasta ve ark., 1987; Unangst ve ark., 1989). Bu reaksiyonlar genel olarak denklem 1.21’de gösterildiği gibi yürütülmüştür.



**Denklem 1.21.** N-benzil indol-2-karboksilik asit sentezi

#### 1.6.1.1.2. Fischer-İndol Kondensasyonu :

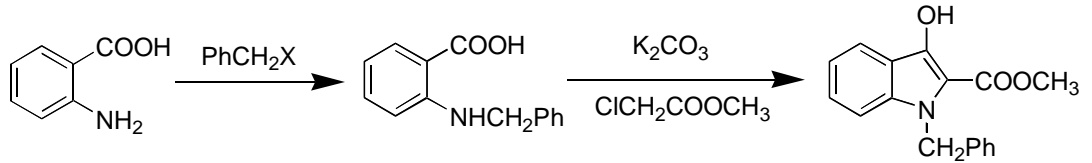
İlk kez Fischer, E. ve Hess, O. tarafından 1884 yılında uygulanan ve fenilhidrazinlerin keto asitlerle muamelesiyle oluşturulan hidrazonların kondensasyonu ile, N-sübtitüe indol-2 ve indol-3 karboksilik asitlerin sentezi yürütülmüştür (Fischer ve Hess, 1884). Daha sonraki yıllarda, çeşitli N-sübtitüe indol-2 ve 3-karboksilik asitlerin sentezleri aynı yöntemle gerçekleştirilmiştir. Reaksiyonlar ketonfenilhidrazonlar üzerinden, derişik HCl, kuru HCl gazı, polifosforik asit ve ZnCl<sub>2</sub>'ün varlığında, yüksek kaynama noktalı solvanlar kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Fischer-indol kondensasyonu ile hem benzil, hem de sübtitüe benzil sübtitüsyonları yapılmıştır (Neber ve ark., 1929; Shen ve Sarett, 1966; Ishii ve ark., 1989; Ishii ve ark., 1991) Denklem 1.22’de Fischer-indol kondensasyonunun genel reaksiyon şeması yer almaktadır.



**Denklem 1.22.** Fischer indol kondensasyon reaksiyonu

### 1.6.1.1.3. Claisen Tipi Siklizasyonla N-Benzil ve Sübstitüe Benzil Sübstitüsyonu:

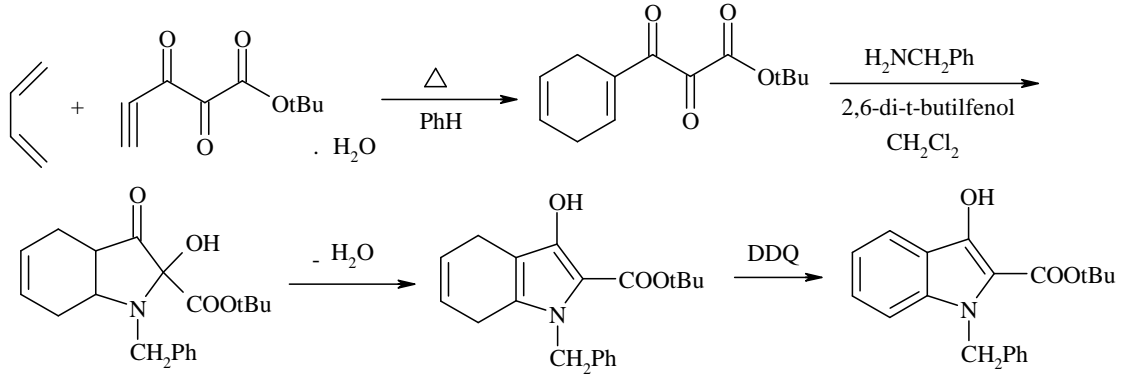
3-Hidroksi N-benzil indol-2 karboksilik asit metil esterinin sentezi için, Claisen tipi siklizasyon kullanılarak, N-benzil ve N-sübstitüe benzil sübstitüsyonu sağlanmıştır (Unangst ve ark., 1979), (Denklem 1.23.). o-Amino benzoik asidin amin grubu üzerinden benzil ve sübstitüe benzil sübstitüsyonu gerçekleştirildikten sonra, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ve klorometil asetat siklizasyon yapılmaktadır.



**Denklem 1.23.** Claisen tipi siklizasyon

### 1.6.1.1.4. Diels-Alder Reaksiyonu ile N-Benzil Sübstitüsyonu :

Wasserman ve Blum tarafından uygulanan Diels Alder reaksiyonu ile, N-benzil-3-hidroksi indol-2-karboksilik asit t-butil esterini sentezlenmiştir. Denklem 1.24.'de bu reaksiyon yer almaktadır (Wasserman ve Blum, 1994).

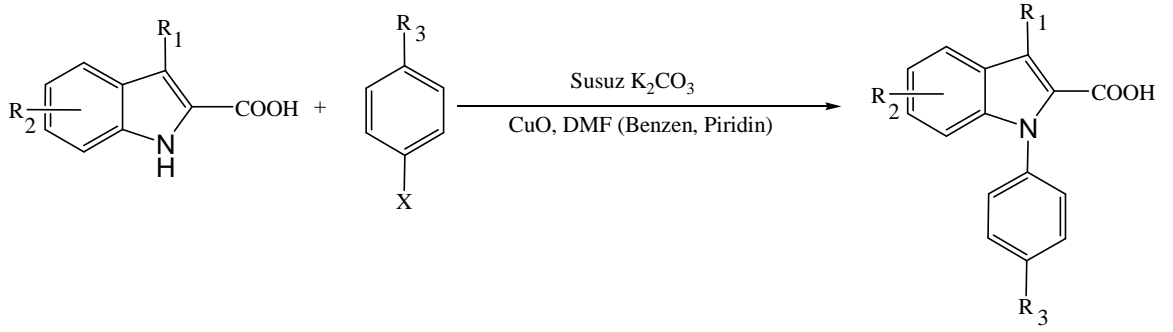


**Denklem 1.24.** Diels-Alder reaksiyonu

### 1.6.1.2. N-Fenil ve N-sübstitüe Fenil süstitüsyonları ;

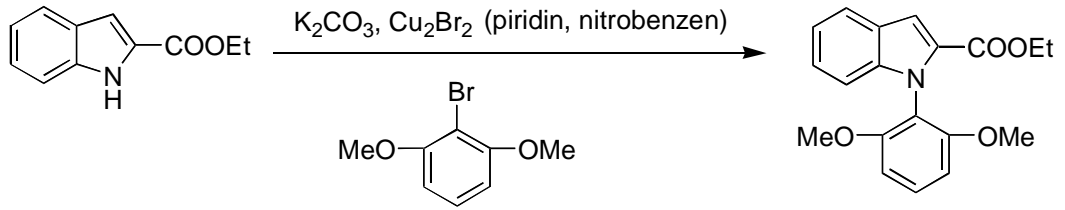
N-Fenil ve N-sübstitüe fenil indol 2 ve 3 karboksilik asitlerin sentezi, direkt arilasyon ile gerçekleştirilmektedir. İlk kez Ullmann tarafından beş üyeli NH grubu içeren heteroaromatik bileşiklerle aril halojenürler arasında, bakır katalizörlüğünde gerçekleştirilen bu reaksiyonlara, Ullmann Kondensasyonu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

N-Fenil indol 2 ve 3 karboksilik asit ve etil esteri için de farklı araştırmacılar tarafından Ullmann kondensasyonu uygulanmıştır. Bu reaksiyonlar, susuz  $K_2CO_3$ ,  $Cu(I)Br$ ,  $KOH$ ,  $CuO$ , susuz  $CH_3COOCu$  katalizörlüğünde, arilhalojenürlerle indol-2 ve 3-karboksilik asitlerin, DMF, benzen, piridin, ve nitrobenzen gibi solvanlar içerisinde ısıtılmasıyla gerçekleşmektedir (Denklem 1.25) (Inaba ve ark., 1976; Unangst ve Carethers, 1984; Curtze ve Guido, 1993).



**Denklem 1.25.** Ullmann kondensasyonu ile N-fenil indol sentezi

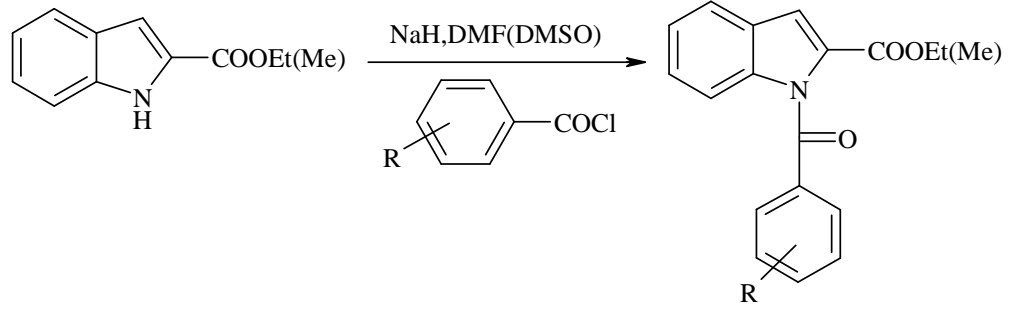
Direkt arilasyon yapılan bir diğer kondensasyon İshii ve arkadaşları tarafından uygulanan Ullmann-Goldberg reaksiyonudur. Bu reaksiyonda Cu(I)Br yerine Cu(II)Br kullanılmıştır. Araştırmacılar etil-indol-2-karboksilat ile 2,6-dimetoksibromobenzen'i, susuz  $K_2CO_3$ + $Cu_2Br_2$  karışımını piridin veya nitrobenzen varlığında reaksiyona sokarak etil-1-(2,6-dimetoksifenil) indol-2-karboksilat'ı sentezlemişlerdir (Denklem 1.26) (Ishii ve ark., 1990).



**Denklem 1.26.** Ullmann-Goldberg reaksiyonu ile N-fenil türevlerinin sentezi

### 1.6.1.3. N-konumundan N-benzoil ve N-sübstitüe benzoil sübstitüsyonları ;

İndol-2 ve İndol-3 karboksilik asit etil veya metil esteri direkt olarak DMF veya DMSO'li ortamda NaH ile muamele edildikten sonra, ortama benzoil klorür veya sübstitüe benzoil klorür ilave edilmiş ve benzoil grubu indol azotuna bağlanmıştır (Shen ve Winter, 1977; Kalgutkar ve ark., 2000). Bu reaksiyonlar genel olarak denklem 1.27'de gösterildiği gibi yürütülmüştür.



**Denklem 1.27.** N-benzoil indol-2-karboksilik asit sentezi

#### 1.6.1.4. N-konumundan Yapılan Diğer Süstitüsyonlar ;

İndol-2-karboksilik asitlerin N-benzil ve N-süstitüe benzil süstitüsyonlarından başka ve halojenler (Fuerstner ve Jumbam, 1993), alkil (Domschke, 1968; Lang ve ark., 1992), sikloalkil (Domschke, 1968), heteroalkil (Matsui ve ark., 1993; Bhagwat ve Gude, 1994), aminoalkil (Rajur ve ark., 1990), alkilsikloalkil, arilbenzoil (Yamamoto ve ark., 1972; Shafiee ve Sattaniss, 1981; Boger ve Nishi, 1995), süstitüe fenilsülfonil (Yokoyama ve ark., 1990; Hinibo ve ark., 1992), alkilnaftil sülfonil (Wagon ve ark., 1992), açıl (Tsuyoshi ve ark., 1984) ve arilalkenil (Rokach ve ark., 1973) gibi çok çeşitli gruplar ile süstitüsyonları yapılmıştır.

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

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

1-Amid türevlerinin sentezi,

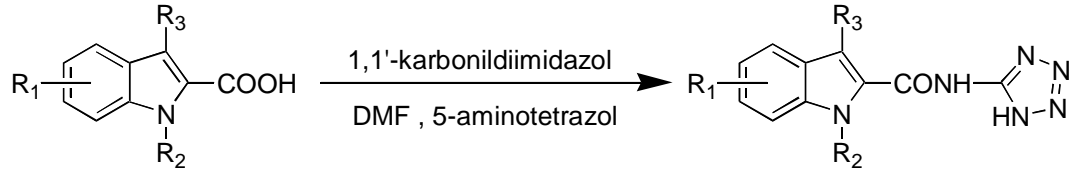
2-Ester türevlerinin sentezi.

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

- a) 1,1'-Karbonildiimidazol reaktifi kullanılarak yürütülen sentezler,
- b) Asit klorürlerden hareketle yürütülen sentezler,
- c) N,N'-Disikloheksilkarbodiimid reaktifi kullanılarak yürütülen sentezler.

### 1.6.2.1. 1,1'-Karbonildiimidazol Reaktifi Kullanılarak Yürütülen Sentezler :

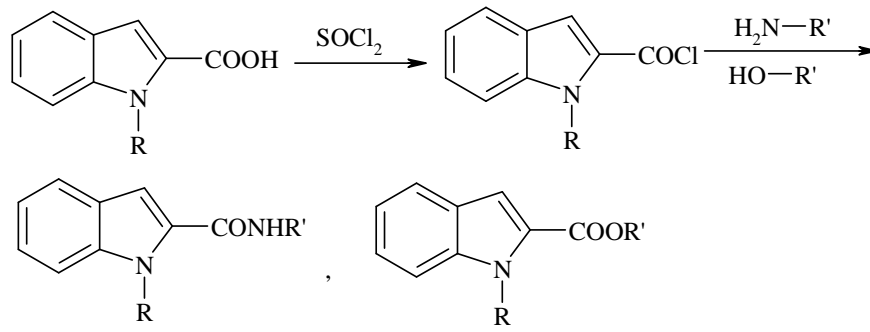
Conner ve Unangst tarafından N-benzil ve N-sübstitüe benzil indol-2 ve indol-3 karboksilik asitler, N,N-Dimetil Formamid (DMF) içerisinde, 1,1'-karbonildiimidazol katalizörlüğünde, 5-aminotetrazol ile reaksiyona sokularak amidleri hazırlanmıştır (Conner ve ark., 1986; Unangst ve ark., 1989). (Denklem 1.28.). Aynı yöntem kullanılarak diğer bazı amidlerin de hazırlanması gerçekleştirilmiştir (Monge-Vega ve ark., 1976; Curtze ve Guido, 1993).



**Denklem 1.28.** 1,1'-karbonildiimidazol yöntemi ile amid sentezi

### 1.6.2.2. Asit Klorürlerden Hareketle Yürütülen Sentezler :

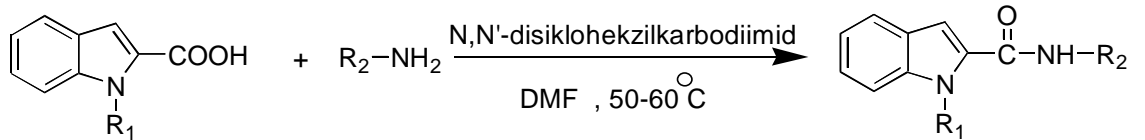
Bu amaçla klasik kitaplarda rastlanılan yöntem kullanılmaktadır. N-sübstitüe indol-2 ve indol-3 karboksilik asidin açil klorürü hazırlandıktan sonra, bazik ortamda amin veya alkollerin reaksiyonuyla istenen ürünler elde edilmektedir (Elkin ve Miller, 1956; Hirohashi ve ark., 1971; Fauran ve ark., 1975; Ohlendorf ve ark., 1983; Uhlendorf ve ark., 1988; Nesterova, 1993). (Denklem 1.29.).



**Denklem 1.29.** Asit klorürlerden hareketle amid ve ester sentezi

### 1.6.2.3. N,N'-Disikloheksilkarbodiimid Reaktifi Kullanılarak Yürütülen Sentezler :

Bu yöntemde, serbest karboksil grubu taşıyan bileşik, N,N-Dimetilformamid (DMF) içinde çözüldükten sonra, N,N'-Disikloheksilkarbodiimid ile 50-60 °C'de, 1 saat muamele edilmekte ve daha sonra ortama amin veya alkol ilave edilerek, amid veya esterleri hazırlanmaktadır (Furniss ve ark., 1989; Shanbhag ve ark., 1992) (Denklem 1.30).



**Denklem 1.30.** N,N'-Disikloheksilkarbodiimid yöntemi ile amid sentezi



## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1. Gereç

#### 2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Sentezlenen bileşiklerin IR analizleri, Jasco FT/IR-420 spektrofotometre cihazında KBr diski kullanılarak yapılmıştır. NMR analizleri, <sup>1</sup>H-NMR spektrumları şeklinde, Varian Mercury 400, High Performance Digital FT-NMR Spektrometre cihazı ile 400 MHz.'de yapılmıştır. İç standart madde olarak tetrametilsilan (TMS), çözücü olarak dimetilsülfoksit-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) kullanılmıştır. Mass (Kütle) analizleri, Waters 2695 Alliance Mikromass ZQ marka LC/MS spektrometre cihazında, Elektrosprey İyonizasyonu (ESI) yöntemi uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin erime noktası tayini, Electrothermal 9100 cihazı kullanılarak, kapiller yöntem ile belirlenmiştir. Sentez çalışmaları sırasında, reaksiyonlardaki gelişmeyi izlemek, elde edilen maddelerin saflık derecelerini saptamak amacıyla, ince tabaka kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Bu amaçla SilicaGel 60 GF<sub>254</sub> alüminyum plaklar (Merck) kullanılmıştır. Sentez edilen maddelerin uygun çözücü sisteminde sürüklenme işlemi tamamlandıktan sonra plaklar açık havada kurutulmuştur. Lekelerin belirlenmesi için 254 ve 366 nm dalga boyundaki UV ışığı veren Camag UV Lambasından faydalanılmıştır. Kolon kromatografisi için silicagel 60, 0,040-0,060 mm (230-400 mesh) (Merck) kullanılmıştır.

#### 2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sentez ve saflaştırma işlemlerinde; İndol-2-karboksilik asit (Aldrich), indol-3-asetik asit, (Aldrich), N,N-dietiletan-1,2-diamin (Aldrich), N,N-dimetiletan-1,2-diamin (Aldrich), N,N-dimetilpropan-1,3-diamin (Aldrich), N-metiletan-1,2-diamin (Aldrich), N-etiletan-1,2-diamin (Aldrich), N-izopropiletan-1,2-diamin (Aldrich), N-izopropilpropan-1,3-diamin (Aldrich), 1,1' karbonildiimidazol (Aldrich), anhidr

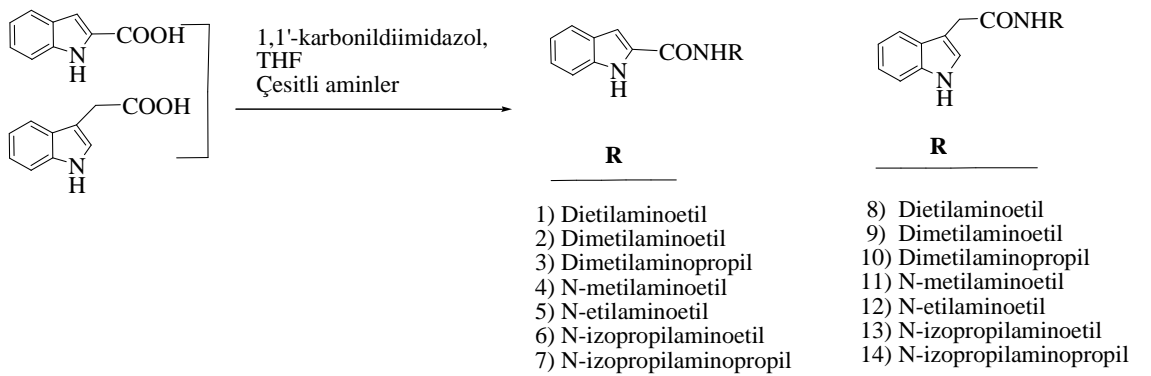
tetrahidrofuran (Fluka), metanol (Riedel-de Haën), kloroform (Riedel-de Haën), etil asetat (Merck), N<sub>2</sub> gazı (Kargaz) kullanılmıştır.

## 2.2. Yöntem

### 2.2.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Saflaştırma Yöntemleri

#### 2.2.1.1. İndol-2-Karboksamid ve İndol-3-Asetamid Türevlerinin Sentezi

Tasarlanan indol-2-karboksamid ve indol-3-asetamid türevlerine ulaşabilmek için başlangıç maddesi olarak indol-2-karboksilik asit ve indol-3-asetik asit kullanıldı. Öncelikle vakuma bağlanarak havası alınan indol-2-karboksilik asite (veya indol-3-asetik asit) azot gazı yüklendikten sonra anhidr THF'de çözüldü. Üzerine 1,1'-karbonildiimidazol porsiyonlar halinde ilave edildi. 1 saat oda sıcaklığında azot gazı ortamında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyona damla damla amin ilavesi yapıldı ve 12-24 saat süre ile reaksiyona devam edildi. Reaksiyon bitiminden sonra çözücü fazlası uçuruldu. İndol-2-karboksamid veya indol-3-asetamid türevlerine kolon kromatografisi yapıldı. Kolon solvanı olarak farklı oranlarda kloroform/metanol solvan sistemi kullanıldı (Battaglia ve ark., 1999).



Şekil 2.1. İndol-2-karboksamid ve indol-3-asetamid türevleri

## 2.2.2. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Analiz Yöntemleri

### 2.2.2.1 IR Spektral Analizleri

Bileşiklerin IR analizleri Jasco FT/IR-420 Spektrofotometresinde KBr (Merck) diski hazırlanarak yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin spesifik bantları bulgular kısmında verilmiştir.

### 2.2.2.2 <sup>1</sup>H-NMR Spektral Analizleri

Sentezlenen bileşikler, dimetilsülfoksit-*d*<sub>6</sub> (DMSO-*d*<sub>6</sub>) içerisinde çözülerek tetrametilsilan sıfır sinyaline göre <sup>1</sup>H-NMR spektrumları alınmıştır. Bileşiklerin NMR spektrumları bulgular kısmında verilmiştir.

### 2.2.2.3 Kütle Spektral Analizleri

Kütle (Mass) analizleri Waters ZQ Micromass LC-MS spektrometresinde Elektrosprey İyonizasyon (ESI) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklere ait kütle yarılmaları bulgular kısmında verilmiştir.

### 2.2.2.4 Elementel Analizleri

Sentezlenen bileşiklerin elementel analizleri yapılmış ve bileşiklerin içerdiği C, H, N ve S elementlerinin yüzde miktarları bulunmuş, bu bulgular teorik hesaplamalarla karşılaştırılarak bileşiklerin saflığı ve içerdikleri su miktarları belirlenmiştir. İncelenen bileşiklerdeki C, H, N ve S elementlerinin miktarı % $\pm$ 4 sınırları içinde bulunmuştur.

## 2.2.3 Sentezlenen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Kullanılan Yöntemler

### 2.2.3.3 Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonu izlemek, elde edilen bileşiklerin saflık kontrolünü yapmak amacıyla ince tabaka kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Bu amaçla Kieselgel-60 GF<sub>254</sub> (Merck) kaplı alüminyum plaklar kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesinde 254 ve 366 nm dalga boyundaki UV ışığından yararlanılmıştır. Kolon kromatografisi için silicagel 60, partikül büyüklüğü 0.040-0.060 mm (230-400 mesh) (Merck) kullanılmıştır.

İTK uygulamalarında kullanılan çözücü sistemleri :

- Kloroform / Metanol (9:1)
- Kloroform / Metanol (8:2)
- Kloroform / Metanol (7:3)

### 2.2.3.4 Erime Noktası Tayinleri

Erime noktaları, Elektrotermal 9100 cihazı kullanılarak kapiler yöntemle tayin edilmiştir. Değerler bulgular kısmında yer almaktadır.

## 2.2.4 Sentezlenen Türevlerin Antioksidan Aktivitelerinin Saptanması

### 2.2.4.1. Süperoksit radikalini süpürücü aktivite

Bazı benzimidazol bileşiklerinin süperoksit anyonunu süpürücü aktivitelerinin kapasitesi, sitokrom c redüksiyonunun inhibisyonu temeline dayanarak spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir (McCord ve Fridovich, 1969). Süperoksit anyonu ksantin/ksantin oksidaz sistemi içinde oluşturulmuştur. Reaksiyon karışımı 0,32 U ksantin oksidaz, 50 µM ksantin, 60 mM sitokrom c'den oluşmaktadır.

Sentezlenen bileşikler farklı konsantrasyonlarda hazırlanarak 100 µl miktarda ilave edilmiş ve reaksiyon karışımı 0,05 M fosfat tamponu (pH 7,8) ile 1 ml'ye tamamlanmıştır. Absorbsiyon spektrofotometrik olarak 550 nm'de sitokrom c redüksiyonuna karşı ölçülmüştür. Her deney üç kez tekrarlanarak yapılmış ve sonuçlar kontrolün [Metanol:DMSO (1:9)] yüzdesiyle ilişkili olarak açıklanmıştır.

#### 2.2.4.2 Lipid Peroksidasyonunun Tayini

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

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

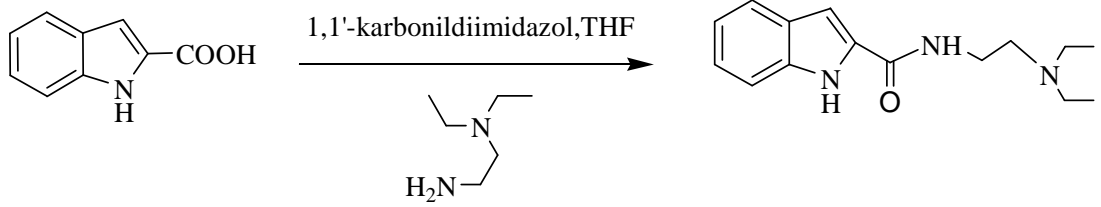
Lipid peroksidasyonu, spektrofotometrik olarak, tiyobarbitürük asit reaktant maddeleri (TBARS) ile karşılaştırılarak ölçülmüştür. TBARS miktarı, 1 g dokudaki malondialdehit (MDA) miktarının mmol cinsinden miktarı olarak açıklanmıştır. Optimize edilmiş bir karışımda 0,5 M karaciğer homojenatı, 0,1 ml tri-HCl tamponu (pH 7, 2), 0,05 ml 0, 1 mM askorbik asit, 0,05 ml 4 mM FeCl<sub>2</sub> ve 0,5 ml sentezlenen bileşiklerin farklı konsantrasyonları ya da α-tokoferol bulunur. Bu karışım 1 saat 37 °C'de inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyondan sonra, 3 ml H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ve 1 ml % 0,6 Tiyobarbitürük asit (TBA) eklenmiş ve kuvvetlice karıştırılmıştır. Karışım, 30 dk kaynatılmıştır. Soğutulduktan sonra, n-bütanol eklenmiş ve yine kuvvetlice karıştırılmıştır. N-bütanollü faz, 3000 rpm'de 10 dk santirfuj edildikten sonra ayrılmıştır. Üst fazın (supernatant) absorbansı 532 nmde, karaciğer homojenatı haricinde bütün reajanların yer aldığı kontrol çözelti ile karşılaştırılarak okunmuştur.

Sentezlenen indol-2-karboksamid ve indol-3-asetamid türevlerinde, antioksidan ve süperoksit radikali süpürücü etkisine yönelik aktiviteye rastlanmamıştır. Sentezlenen türevlerin lipid peroksidasyonu inhibisyonu bakımından da etkili olmadığı saptanmıştır.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Analiz Bulguları

##### 3.1.1. N-(2-(Dietilamino)etil)-1H-indol-2-karboksamid (1)



İndol-2-karboksilik asit (0,8 g; 0,005 mol) anhidr THF içerisinde çözüldükten sonra 1,1'-karbonildiimidazol (0,81 g; 0,005 mol) ilave edildi. Oda sıcaklığında N<sub>2</sub> atmosferi altında 1 saat karıştırıldı. Ardından N,N-dietiletan-1,2-diamin (0,7 ml; 0,005 mol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra çözücü (THF) fazlası uçuruldu. Sentezlenen maddeye kloroform / metanol (9:1) kolon kromatografisi yapıldıktan sonra madde etil asetat ile kristallendirildi. Verim: % 47,5.

#### IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>;

NH gerilim bandı : 3245

C=O gerilim bandı : 1637

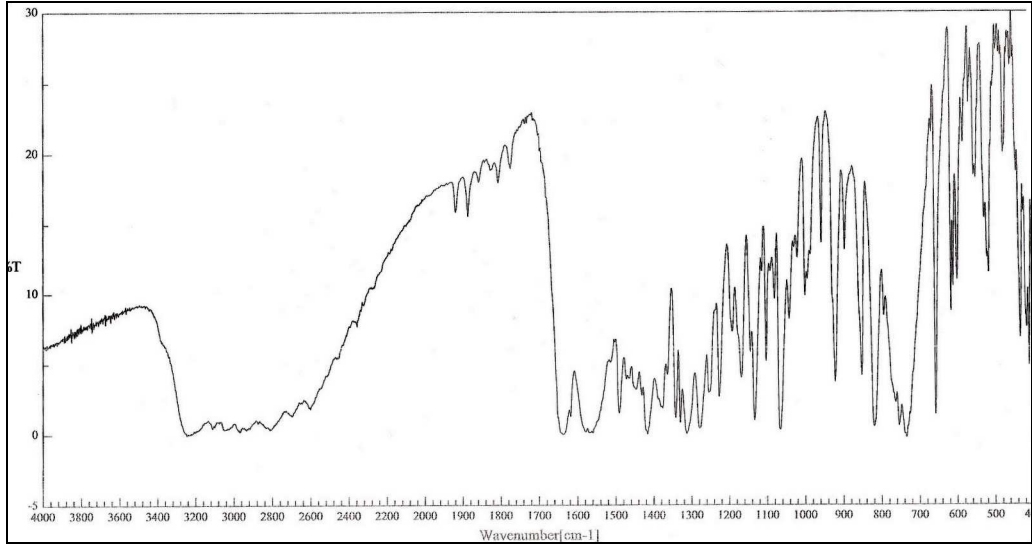
<sup>1</sup>H NMR Spektrumu (Int. TMS, CDCl<sub>3</sub>); δ ppm; 1,06 (t, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,59 (q, 4H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,67 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6,85 (dd, 1H, CONH), 7,13-7,29 (m, 2H, H-b,c), 7,45 (d, 1H, H-d), 7,65 (d, 1H, H-e), 7,70 (s, 1H, H-a), 9,95 (s, 1H, NH)

Kütle Spektrumu m/z (%X); M+1 = 260,19

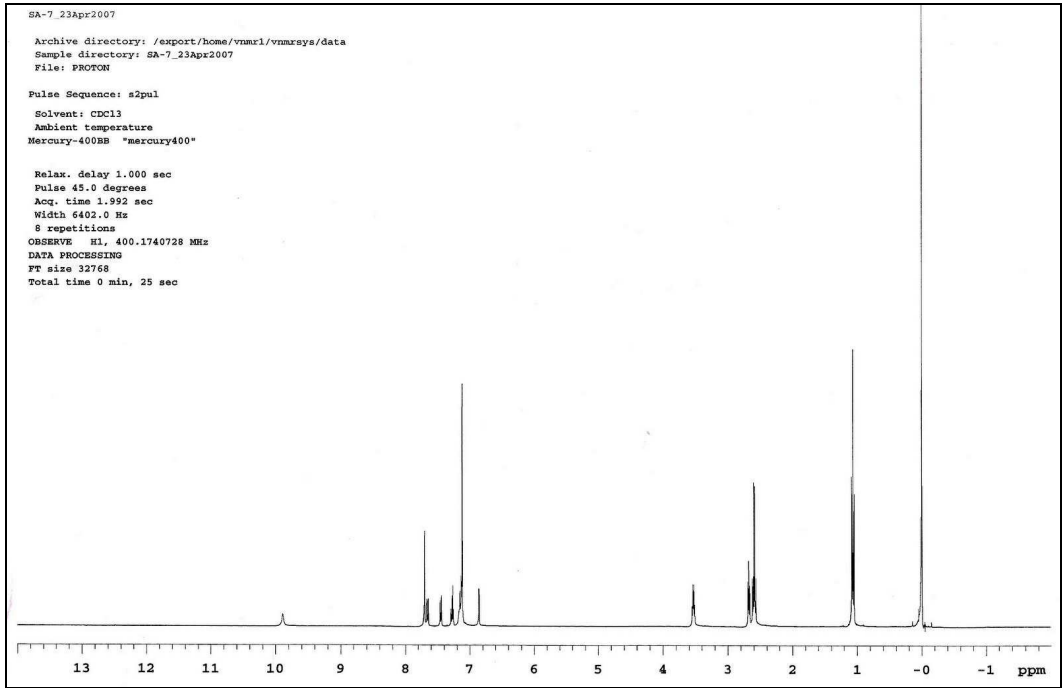
Kapalı Formül : C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O

Molekül Ağırlığı : 259,35

Erime Noktası : 176 °C

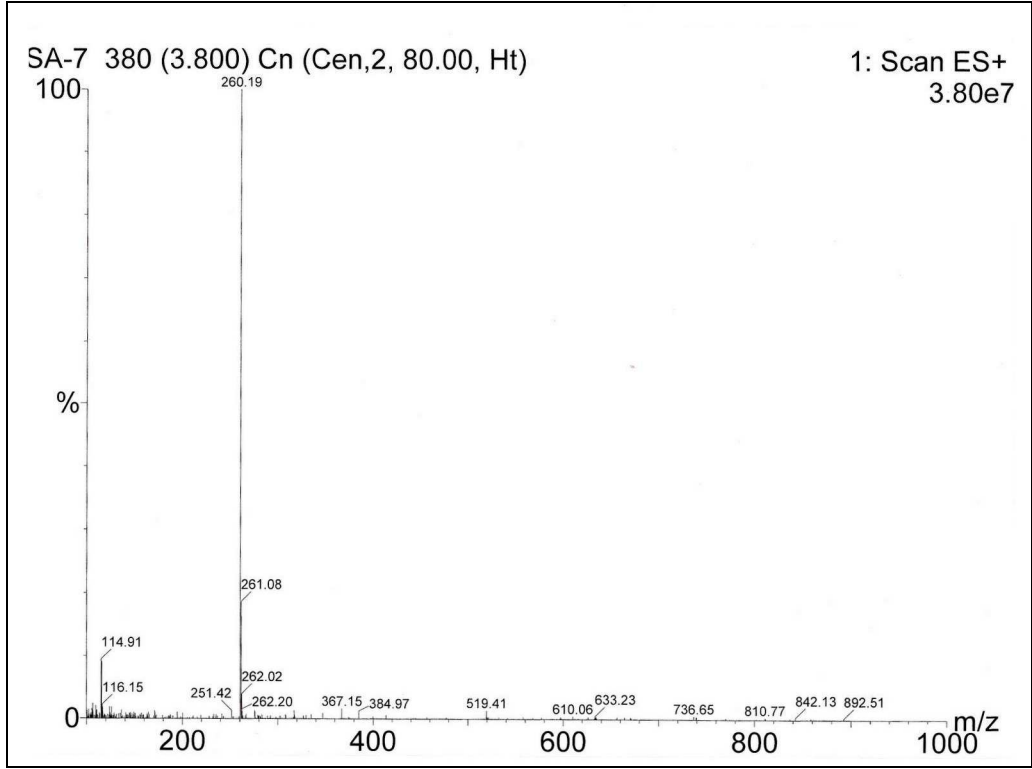


Şekil 3.1. 1 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu



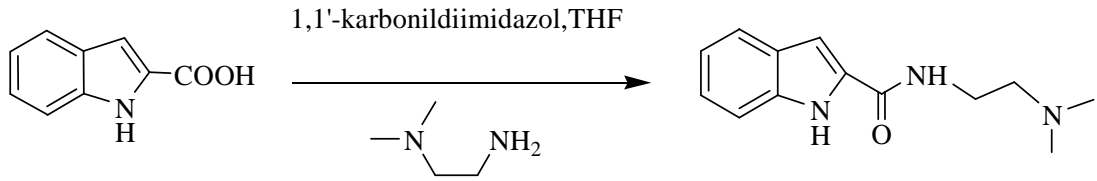
Şekil 3.2. 1 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu





Şekil 3.3. 1 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu

### 3.1.2. N-(2-(Dimetilamino)etil)-1H-indol-2-karboksamid (2)



İndol-2-karboksilik asit (0,8 g; 0,005 mol) anhidr THF içerisinde çözüldükten sonra 1,1'-karbonildiimidazol (0,81 g; 0,005 mol) ilave edildi. Oda sıcaklığında  $N_2$  atmosferi altında 1 saat karıştırıldı. Ardından N,N-dimetiletan-1,2-diamin (0,55 ml; 0,005 mol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra çözücü (THF) fazlası uçuruldu. Sentezlenen maddeye kloroform / metanol (9:1) kolon kromatografisi yapıldıktan sonra madde etil asetat ile kristallendirildi. Verim: % 43,0.

#### IR Spektrumu (KBr Disk); $cm^{-1}$ ;

NH gerilim bandı : 3266

C=O gerilim bandı : 1630

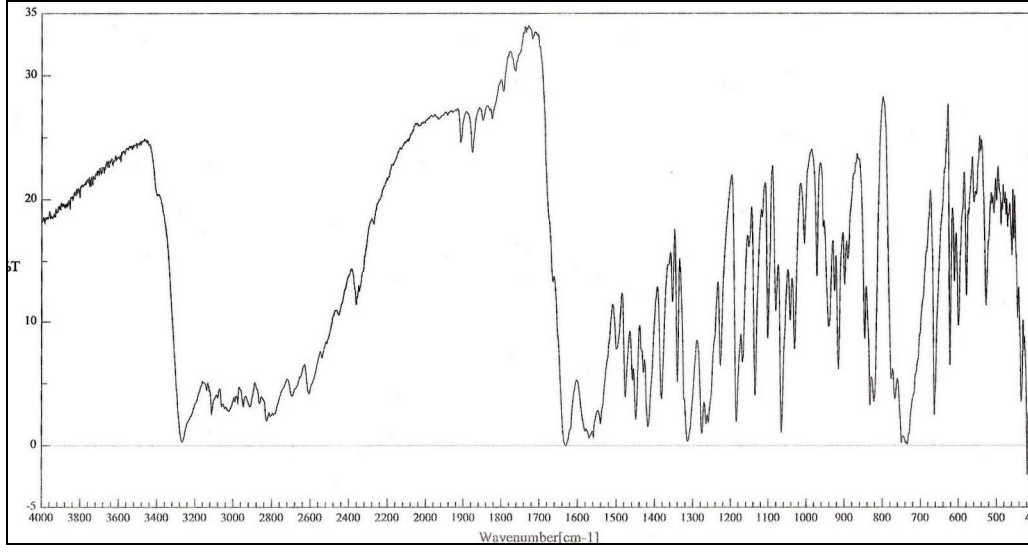
$^1H$ -NMR Spektrumu (Int. TMS, DMSO);  $\delta$  ppm : 2,29 (s, 6H,  $N(CH_3)_2$ ), 2,55 (t, 2H,  $CH_2-N(CH_3)_2$ ), 3,43 (q, 2H,  $CH_2CH_2-N(CH_3)_2$ ), 7,03 (t, 1H, H-b), 7,17 (t, 1H, H-c), 7,42 (d, 1H, H-d), 7,60 (d, 1H, H-e), 7,66 (s, 1H, H-a), 8,50 (t, 1H, CONH), 11,59 (s, 1H, NH).

**Kütle Spektrumu m/z (%X);**  $M+1 = 232,27$

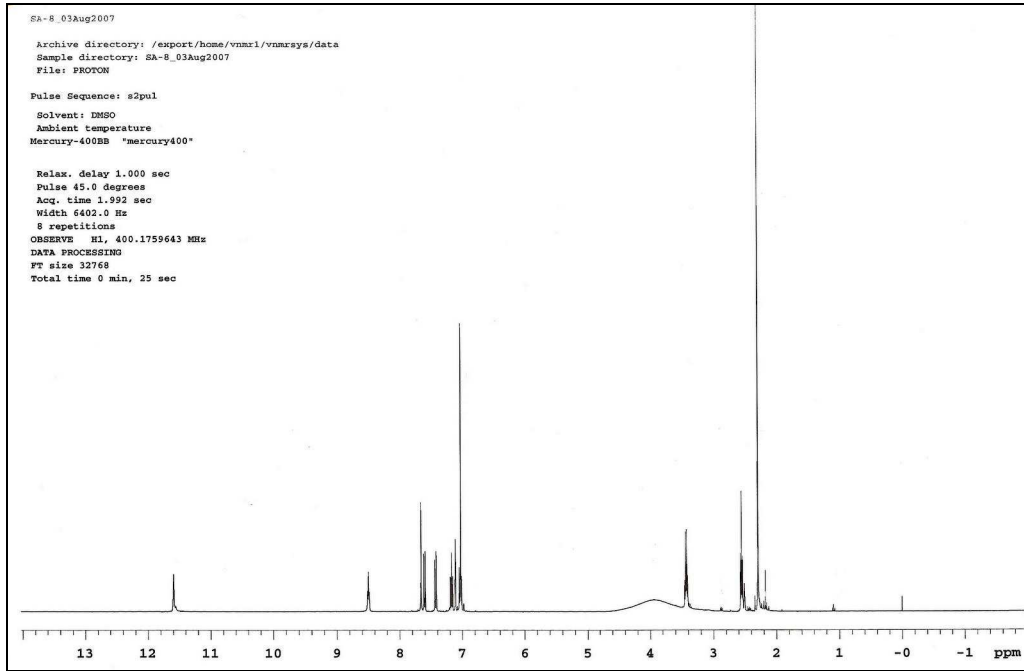
**Kapalı Formül** :  $C_{13}H_{17}N_3O$

**Molekül Ağırlığı** : 231,29

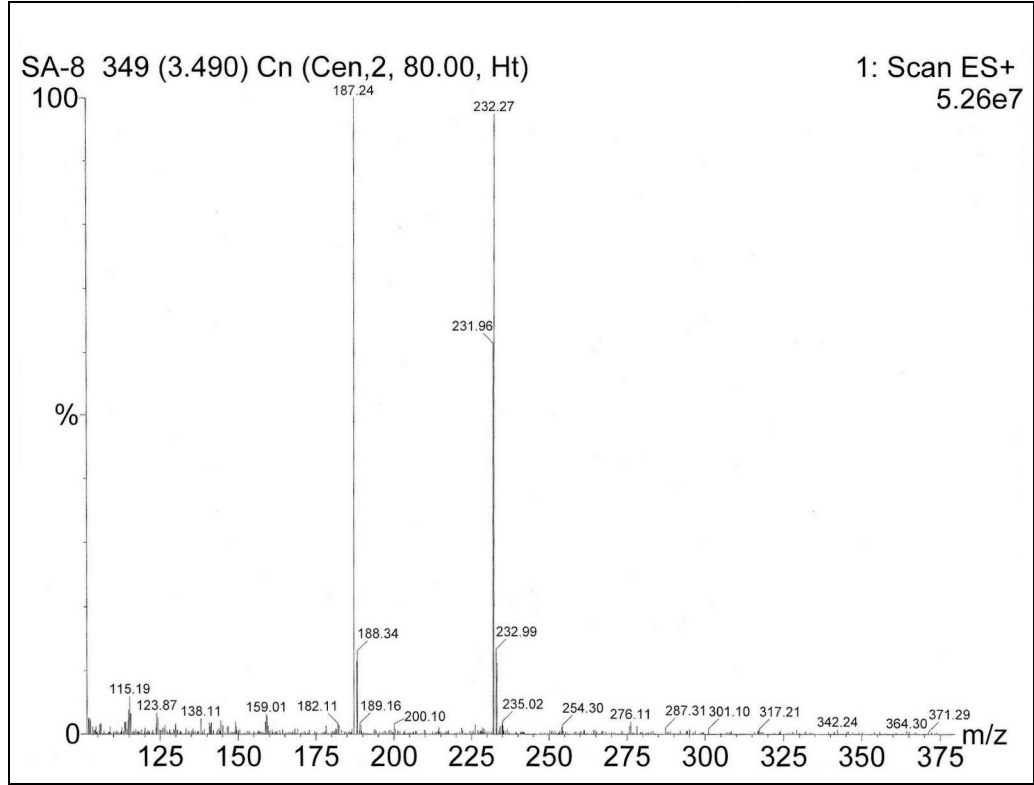
**Erime Noktası** : 193 °C



Şekil 3.4. 2 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu

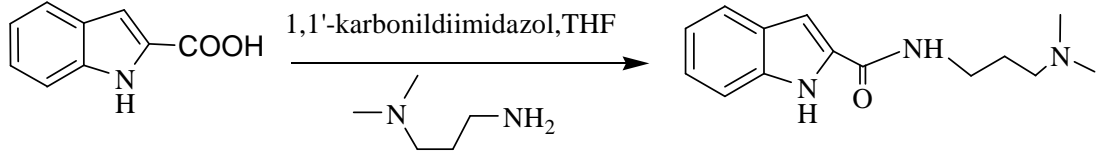


Şekil 3.5. 2 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 3.6. 2 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu

### 3.1.3. N-(3-(Dimetilamino)propil)-1H-indol-2-karboksamid (3)



İndol-2-karboksilik asit (0,8 g; 0,005 mol) anhidr THF içerisinde çözüldükten sonra 1,1'-karbonildiimidazol (0,81 g; 0,005 mol) ilave edildi. Oda sıcaklığında N<sub>2</sub> atmosferi altında 1 saat karıştırıldı. Ardından N,N-dimetilpropan-1,3-diamin (0,63 ml; 0,005 mol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra çözücü (THF) fazlası uçuruldu. Sentezlenen maddeye kloroform / metanol (9:1) kolon kromatografisi yapıldıktan sonra madde etil asetat ile kristallendirildi. Verim: % 45,5.

#### IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>;

NH gerilim bandı : 3356

C=O gerilim bandı : 1639

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Int. TMS, DMSO); δ ppm; 2,14 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,28 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,31 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7,02 (t, 1H, H-b), 7,07 (s, 1H, H-a), 7,16 (t, 1H, H-c), 7,41 (d, 1H, H-d), 7,60 (d, 1H, H-e), 7,66 (s, 1H, H-a), 8,50 (t, 1H, CONH), 11,55 (s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu m/z (%X); M+1= 246,21

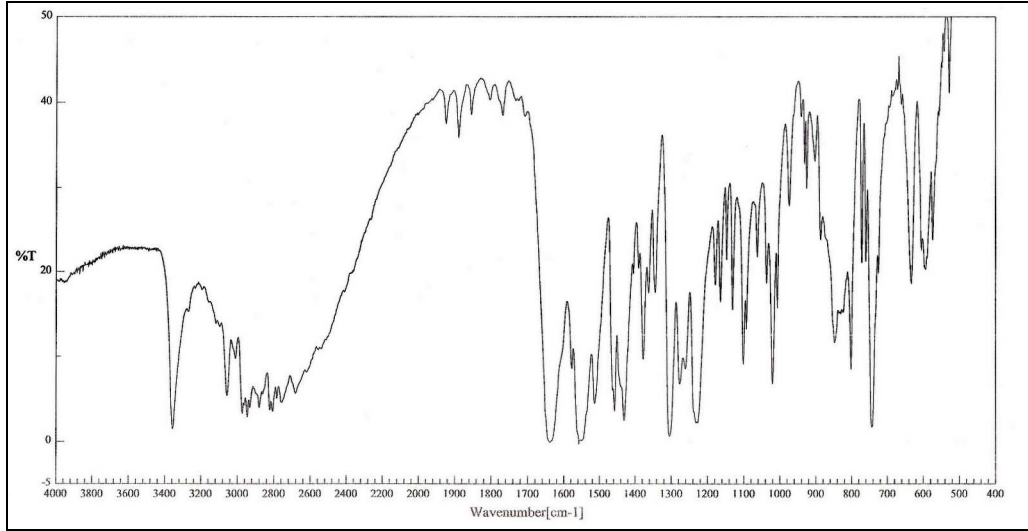
#### Elementel Analiz;

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan :	67,55	7,85	16,88
Bulunan :	67,61	7,57	16,48

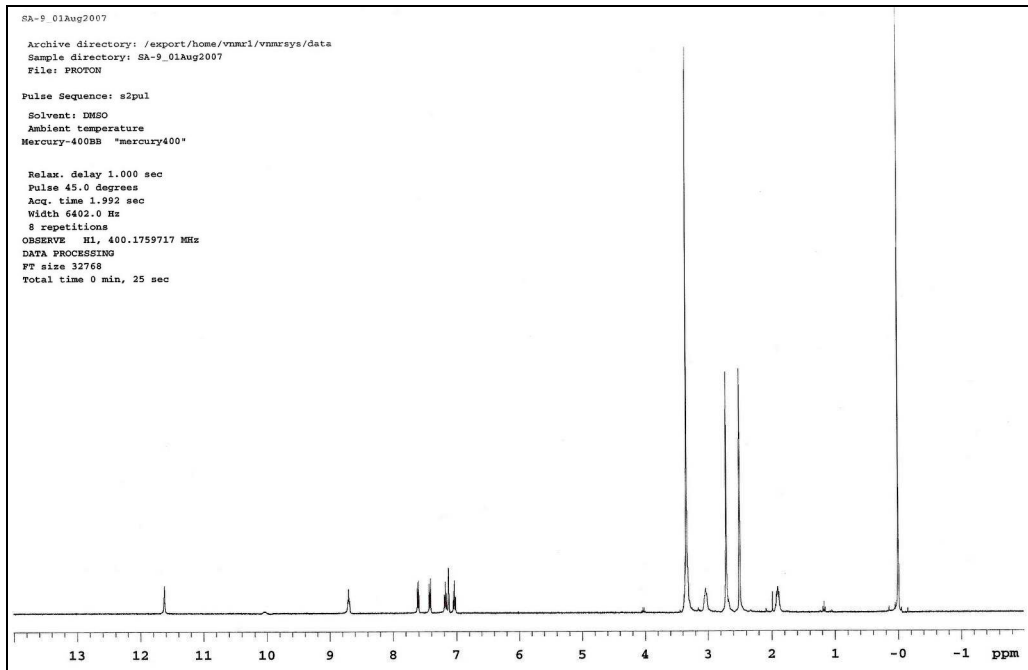
Kapalı Formül : C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O-0,2H<sub>2</sub>O

Molekül Ağırlığı : 245,32

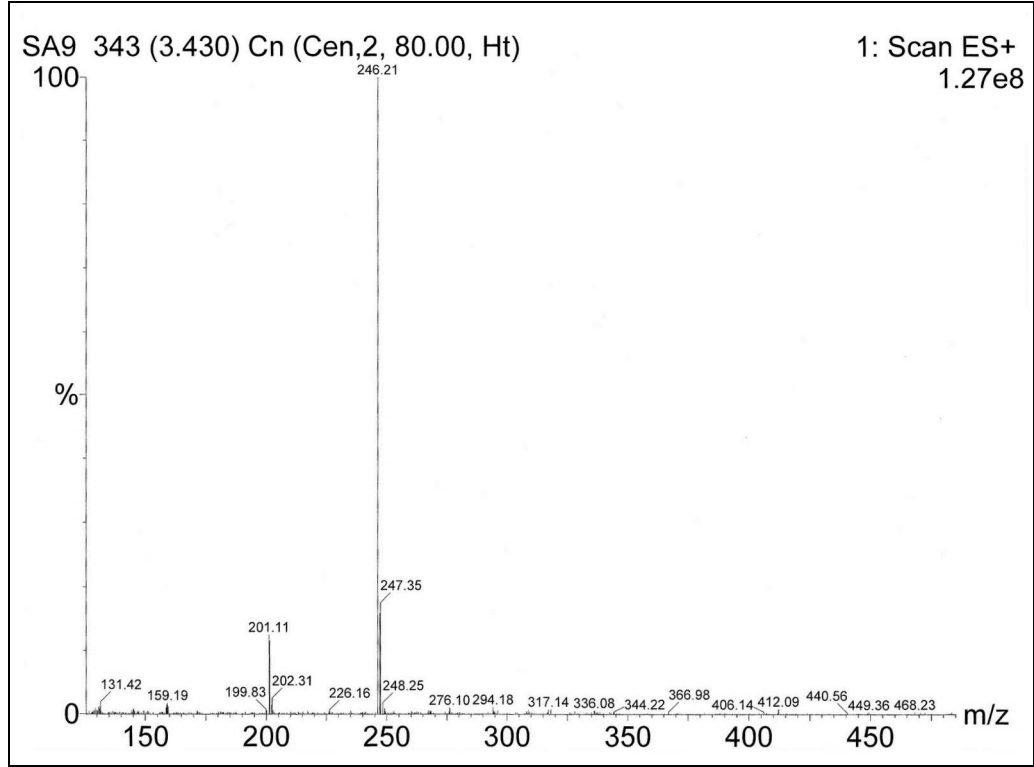
Erime Noktası : 92,5 °C



Şekil 3.7. 3 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu

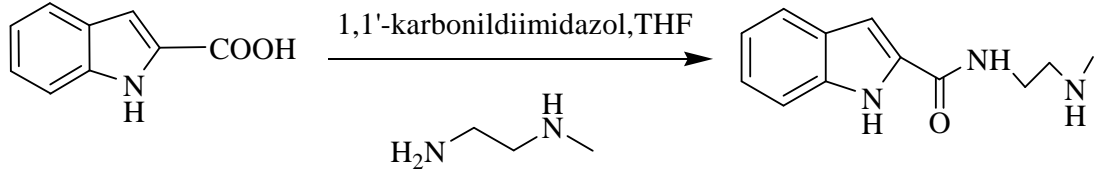


Şekil 3.8. 3 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 3.9. 3 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu

### 3.1.4. N-(2-(Metilamino)etil)-1H-indol-2-karboksamid (4)



İndol-2-karboksilik asit (0,8 g; 0,005 mol) anhidr THF içerisinde çözüldükten sonra 1,1'-karbonildiimidazol (0,81 g; 0,005 mol) ilave edildi. Oda sıcaklığında N<sub>2</sub> atmosferi altında 1 saat karıştırıldı. Ardından N-metiletan-1,2-diamin (0,45 ml; 0,005 mol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten çözücü (THF) fazlası uçuruldu. Sentezlenen maddeye kloroform / metanol (9:1) kolon kromatografisi yapıldıktan sonra madde etil asetat ile kristallendirildi. Verim: %42,1.

#### IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>;

NH gerilim bandı : 3318

C=O gerilim bandı : 1625

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Int. TMS, DMSO); δ ppm; 2,30 (s, 3H, NH(CH<sub>3</sub>)), 2,64 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>)), 3,36 (m, 3H, NH(CH<sub>3</sub>) ve CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>)), 7,02 (t, 1H, H-b), 7,09 (s, 1H, H-a), 7,16 (t, 1H, H-c), 7,41 (d, 1H, H-d), 7,59 (d, 1H, H-e), 8,41 (t, 1H, CONH), 11,56 (s, 1H, NH).

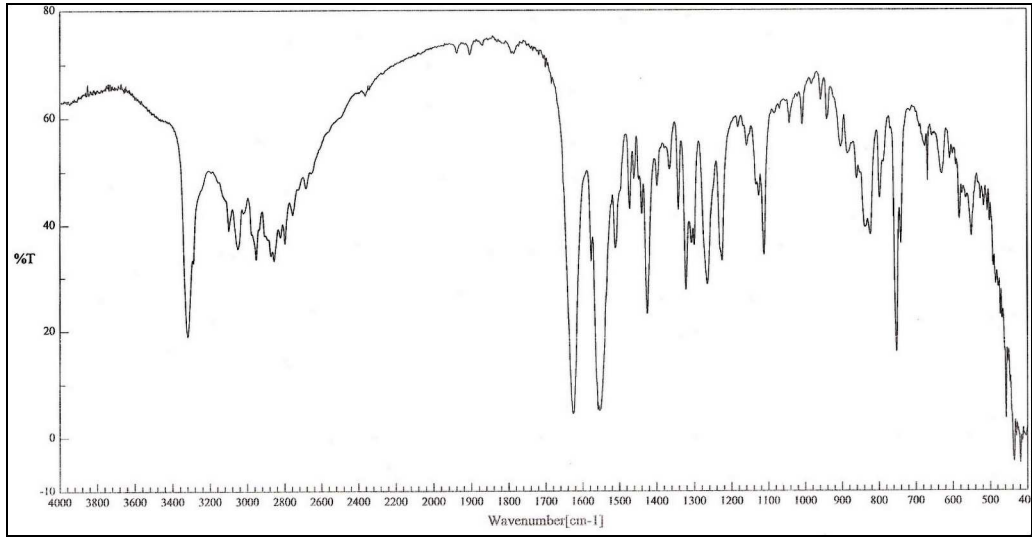
Kütle Spektrumu m/z (%X); M+1 = 218,23

Kapalı Formül : C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O

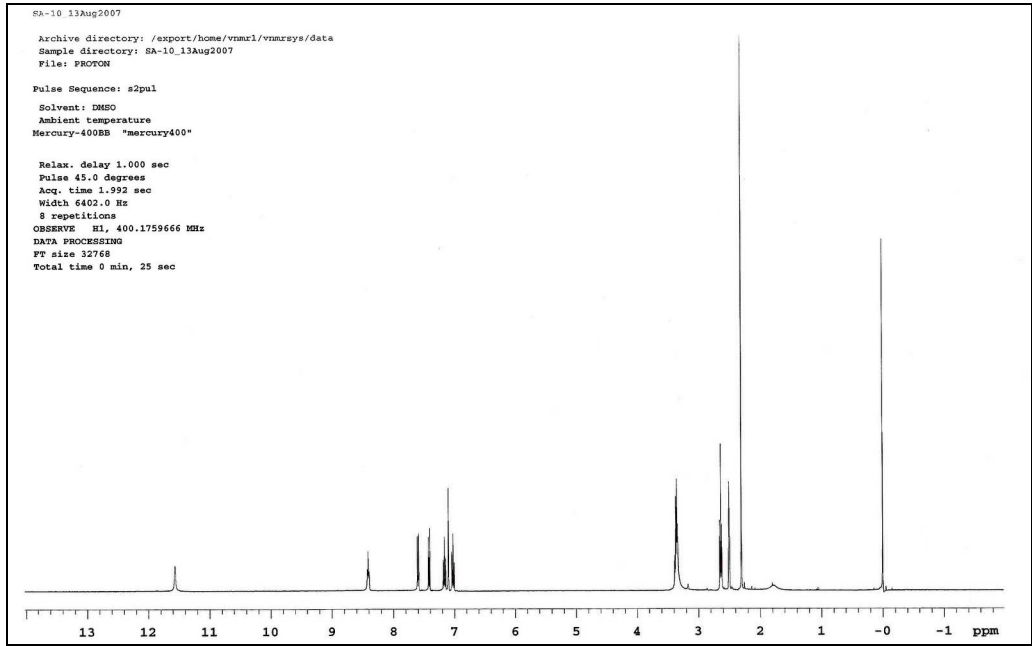
Molekül Ağırlığı : 217,27

Erime Noktası : 191,7 °C

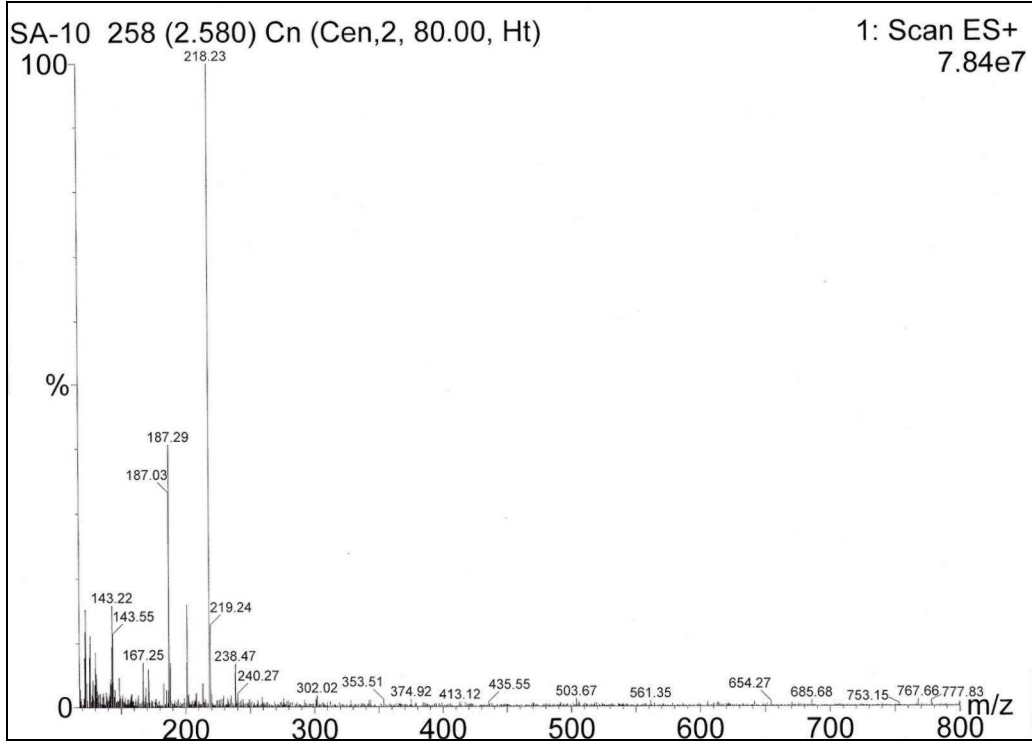




Şekil 3.10. 4 No'lu Bileşiğın IR Spektrumu

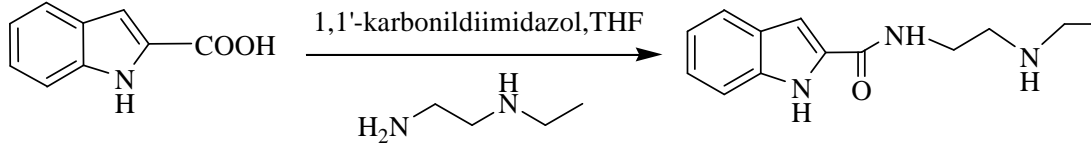


Şekil 3.11. 4 No'lu Bileşiğın <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 3.12. 4 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu

### 3.1.5. N-(2-(Etilamino)etil)-1H-indol-2-karboksamid (5)



İndol-2-karboksilik asit (0,8 g; 0,005 mol) anhidr THF içerisinde çözüldükten sonra 1,1'-karbonildiimidazol (0,81 g; 0,005 mol) ilave edildi. Oda sıcaklığında N<sub>2</sub> atmosferi altında 1 saat karıştırıldı. Ardından N-etiletan-1,2-diamin (0,5 ml; 0,005 mol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra çözücü (THF) fazlası uçuruldu. Sentezlenen maddeye kloroform / metanol (8:2) kolon kromatografisi yapıldıktan sonra madde etil asetat ile kristallendirildi. Verim: % 34,0.

#### IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>;

NH gerilim bandı : 3347

C=O gerilim bandı : 1626

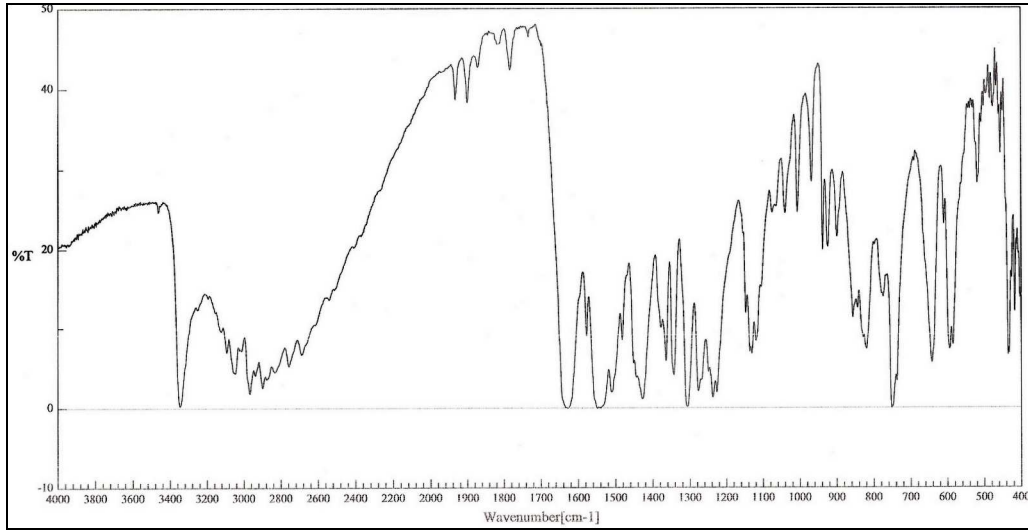
<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Int. TMS, DMSO); δ ppm; 1,01 (t, 3H, NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2,50 (s, 1H, NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2,57 (q, 3H, CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2,68 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 3,36 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 7,02 (t, 1H, H-b), 7,10 (s, 1H, H-a), 7,17 (t, 1H, H-c), 7,42 (d, 1H, H-d), 7,60 (d, 1H, H-e), 8,43 (t, 1H, CONH), 11,57 (s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu m/z (%X); M+1 = 232,19

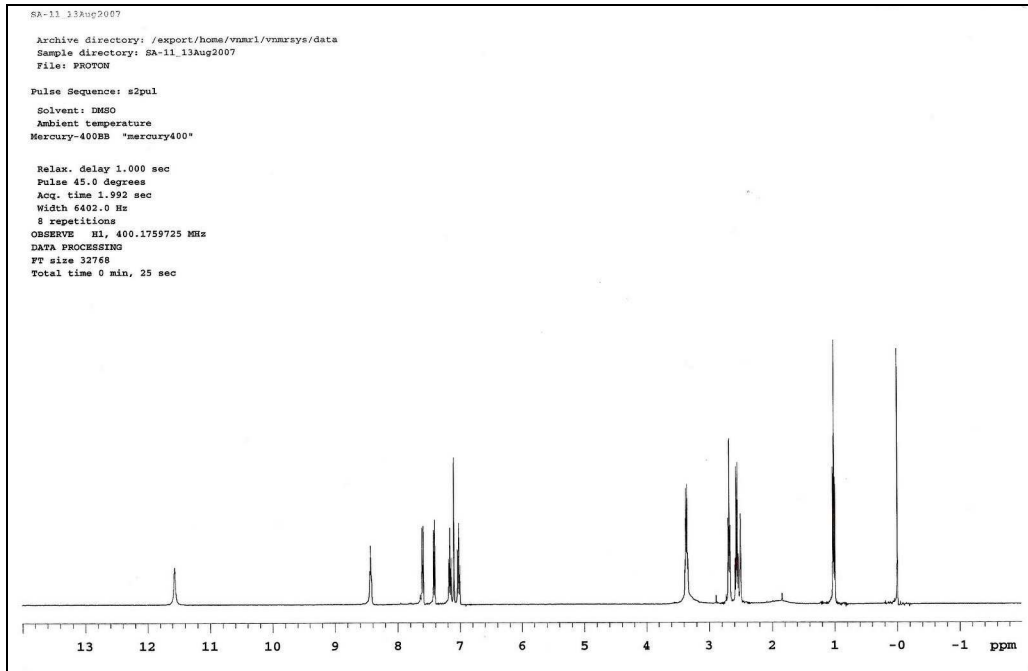
Kapalı Formül : C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O

Molekül Ağırlığı : 231,29

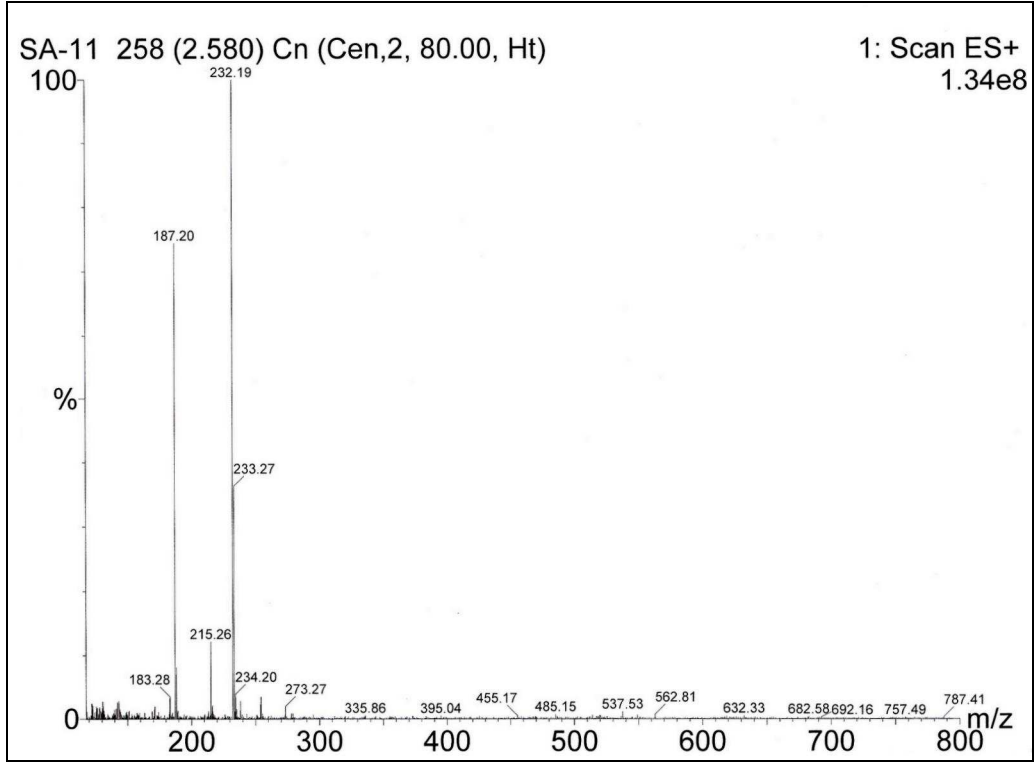
Erime Noktası : 120,7 °C



Şekil 3.13. 5 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu

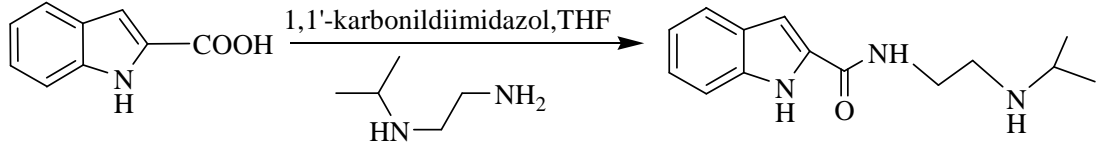


Şekil 3.14. 5 No'lu Bileşiğin  $^1\text{H-NMR}$  Spektrumu



Şekil 3.15. 5 No'lu Bileşğin Kütle Spektrumu

### 3.1.6. N-(2-(İzopropilamino)etil)-1H-indol-2-karboksamid (6)



İndol-2-karboksilik asit (0,8 g; 0,005 mol) anhidr THF içerisinde çözüldükten sonra 1,1'-karbonildiimidazol (0,81 g; 0,005 mol) ilave edildi. Oda sıcaklığında N<sub>2</sub> atmosferi altında 1 saat karıştırıldı. Ardından N-izopropiletan-1,2-diamin (0,62 ml; 0,005 mol ) damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra çözücü (THF) fazlası uçuruldu. Sentezlenen maddeye kloroform / metanol (8:2) kolon kromatografisi yapıldıktan sonra madde etil asetat ile kristallendirildi. Verim: % 43,3.

#### IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>;

NH gerilim bandı : 3308

C=O gerilim bandı : 1634

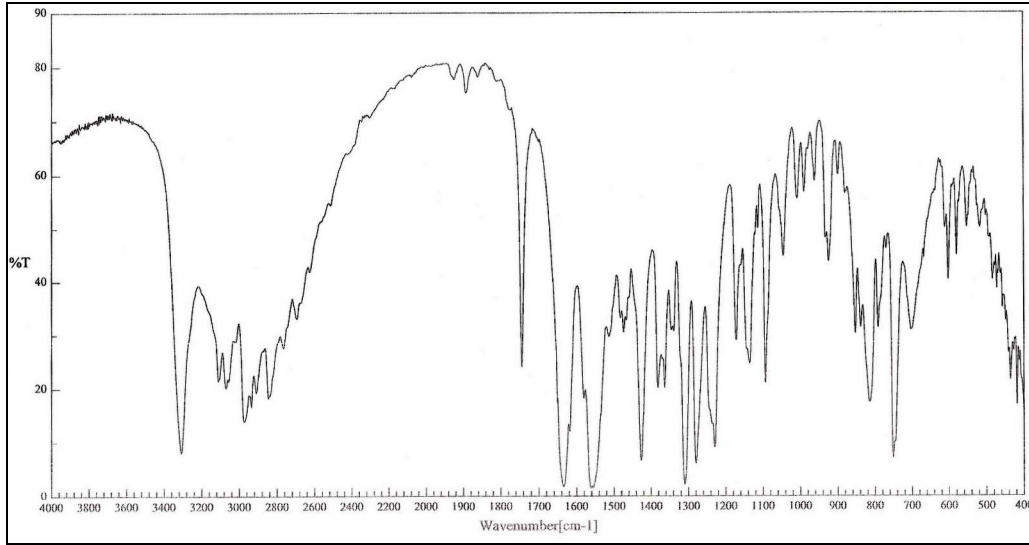
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Int. TMS, DMSO); δ ppm;** <sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 0,96 (d, 6H, NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 1,16 (m, 1H, NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 1,98 (s, 1H, NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 2,64 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 2,73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 7,01 (t, 1H, H-b), 7,08 (s, 1H, H-a), 7,17 (t, 1H, H-c), 7,40 (d, 1H, H-d), 7,59 (d, 1H, H-e), 8,44 (t, 1H, CONH), 11,55 (s, 1H, NH).

**Kütle Spektrumu m/z (%X); M+1 = 246,34**

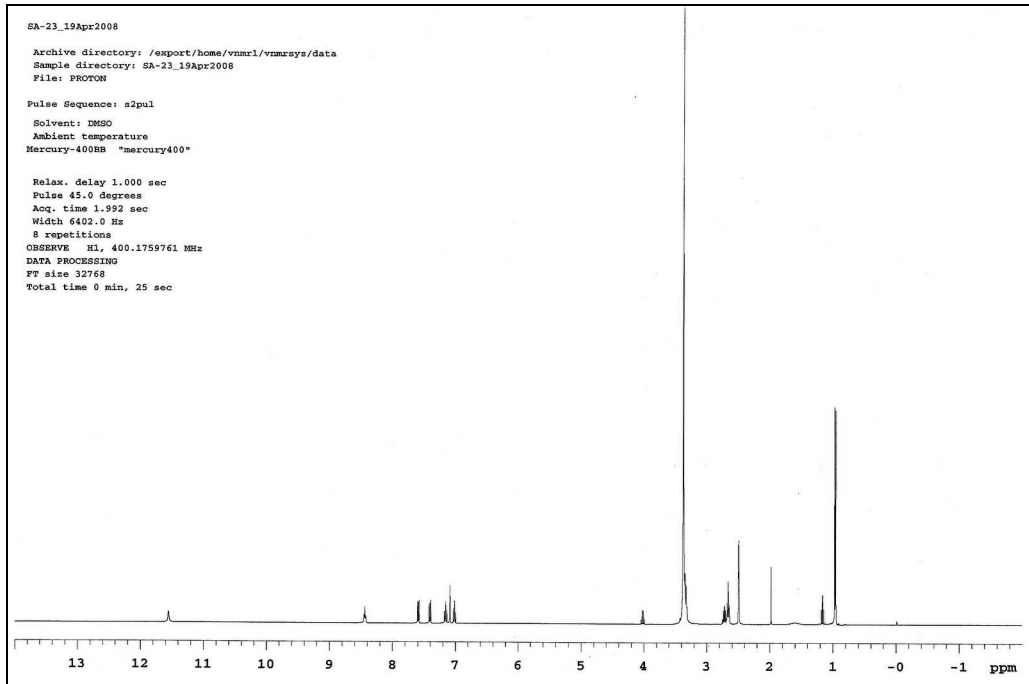
**Kapalı Formül** : C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O

**Molekül Ağırlığı** : 245,32

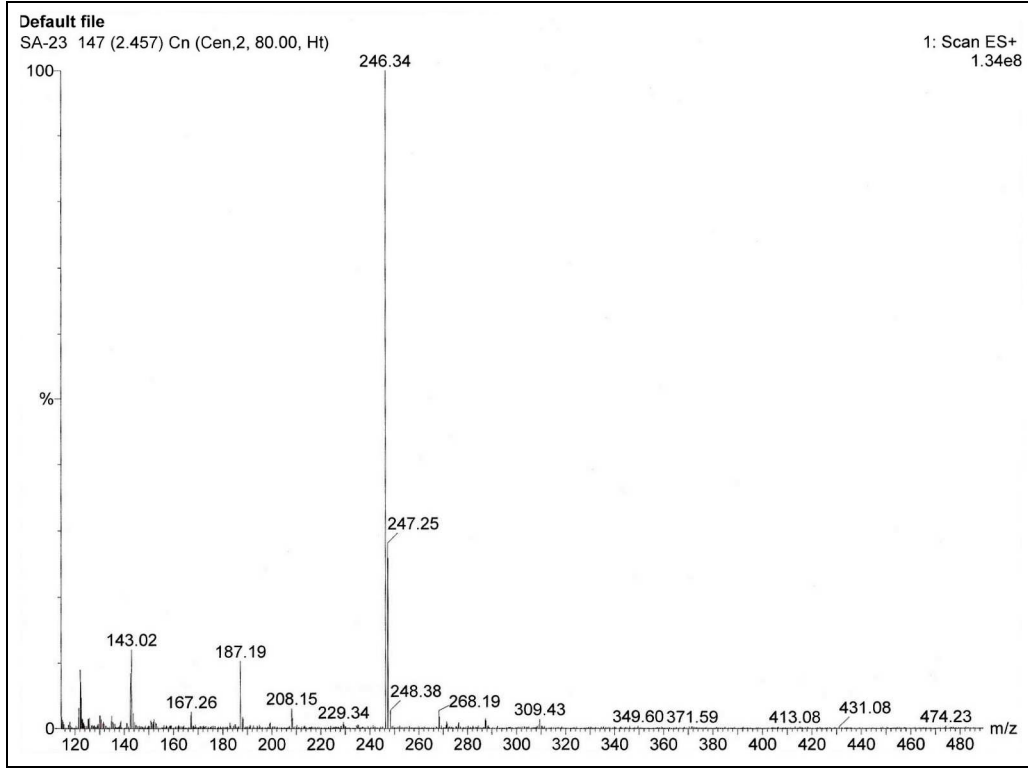
**Erime Noktası** : 105.5 °C



Şekil 3.16. 6 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu



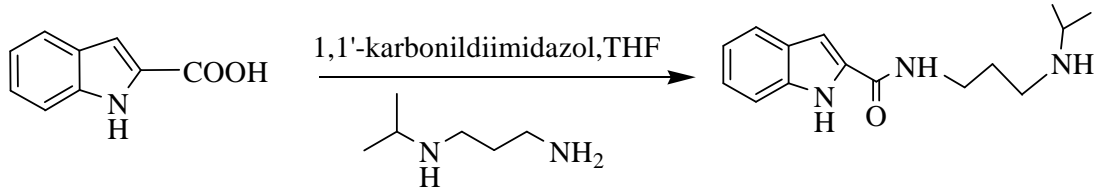
Şekil 3.17. 6 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 3.18. 6 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu



### 3.1.7. N-(3-(İzopropilamino)propil)-1H-indol-2-karboksamid (7)



İndol-2-karboksilik asit (0,8 g; 0,005 mol) anhidr THF içerisinde çözüldükten sonra 1,1'-karbonildiimidazol (0,81 g; 0,005 mol) ilave edildi. Oda sıcaklığında N<sub>2</sub> atmosferi altında 1 saat karıştırıldı. Ardından N-izopropilpropan-1,3-diamin (0,7 ml; 0,005 mol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra çözücü (THF) fazlası uçuruldu. Sentezlenen maddeye kloroform / metanol (8:2) kolon kromatografisi yapıldıktan sonra madde etil asetat ile kristallendirildi. Verim: % 37,6.

#### IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>;

NH gerilim bandı : 3254

C=O gerilim bandı : 1631

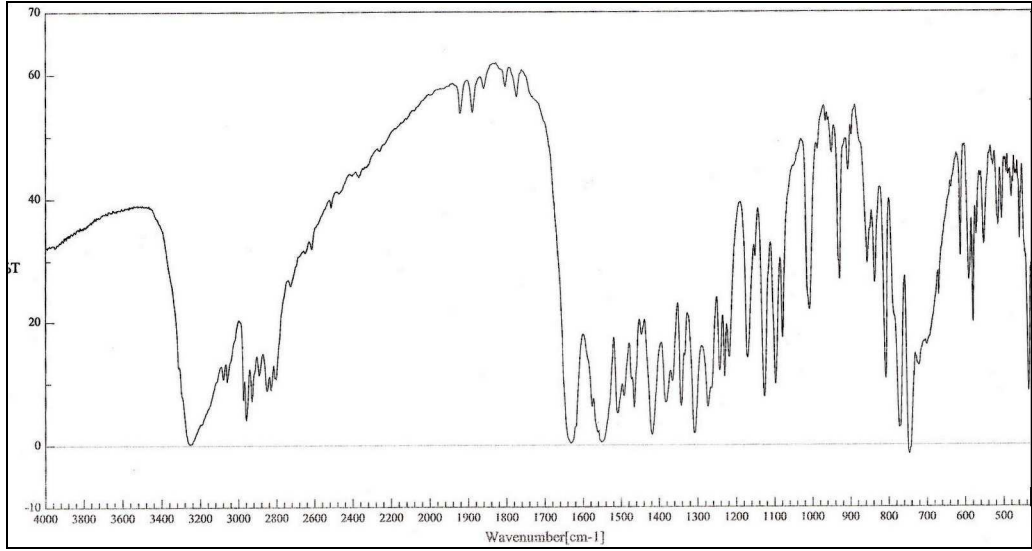
<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Int. TMS, DMSO); δ ppm; 0,97 (t, 6H, NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 1,65 (m, 1H, NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 2,54 (s, 1H, NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 2,55 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 3,34 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 7,02 (t, 1H, H-b), 7,07 (s, 1H, H-a), 7,16 (t, 1H, H-c), 7,41 (d, 1H, H-d), 7,59 (d, 1H, H-e), 8,58 (t, 1H, CONH), 11,59 (s, 1H, NH).

**Kütle Spektrumu m/z (%X); M+1 = 260,39**

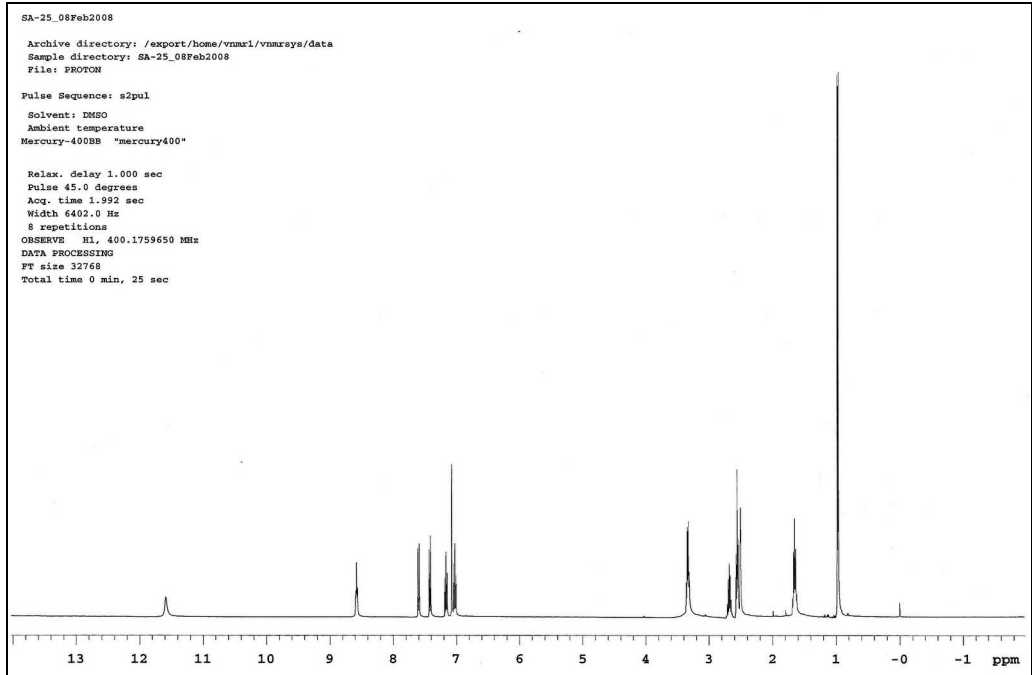
**Kapalı Formül** : C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O

**Molekül Ağırlığı** : 259,35

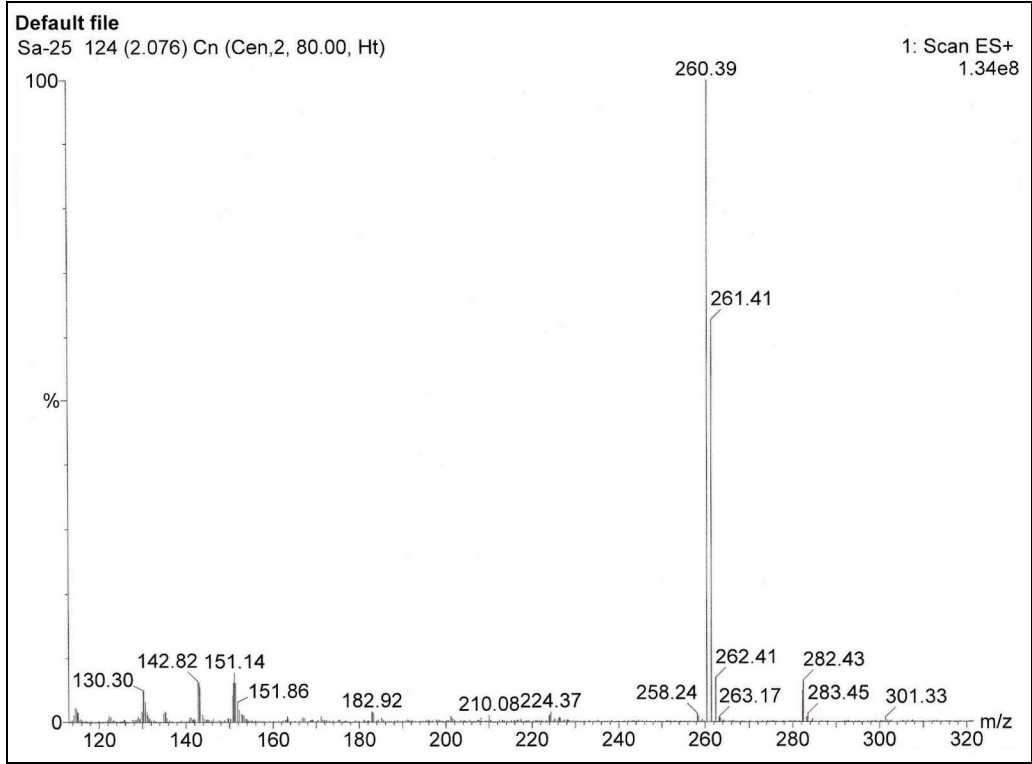
Erime Noktası : 125,4 °C



Şekil 3.19. 7 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu

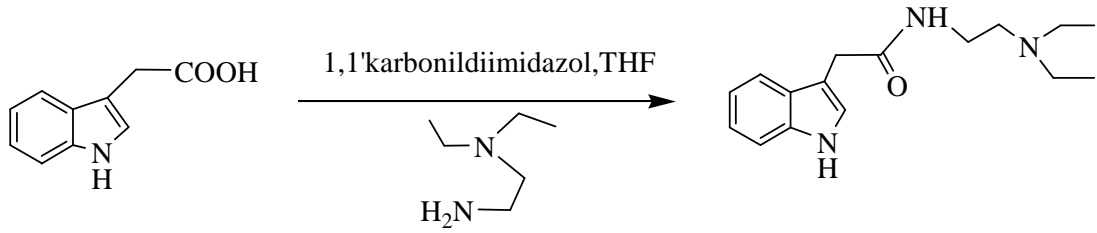


Şekil 3.20. 7 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 3.21. 7 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu

### 3.1.8. N-(2-(Dietilamino)etil)-2-(1H-indol-3-il)asetamid (8)



İndol-3-asetik asit (0,88 g; 0,005 mol) anhidr THF içerisinde çözüldükten sonra 1,1'-karbonildiimidazol (0,81 g; 0,005 mol) ilave edildi. Oda sıcaklığında N<sub>2</sub> atmosferi altında 1 saat karıştırıldı. Ardından N,N-dietiletan-1,2-diamin (0,7 ml; 0,005 mol ) damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra çözücü (THF) fazlası uçuruldu. Sentezlenen maddeye kloroform / metanol (9:1) kolon kromatografisi yapıldıktan sonra madde etil asetat ile kristallendirildi. Verim: % 57,2.

#### IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>;

NH gerilim bandı : 3195

C=O gerilim bandı : 1653

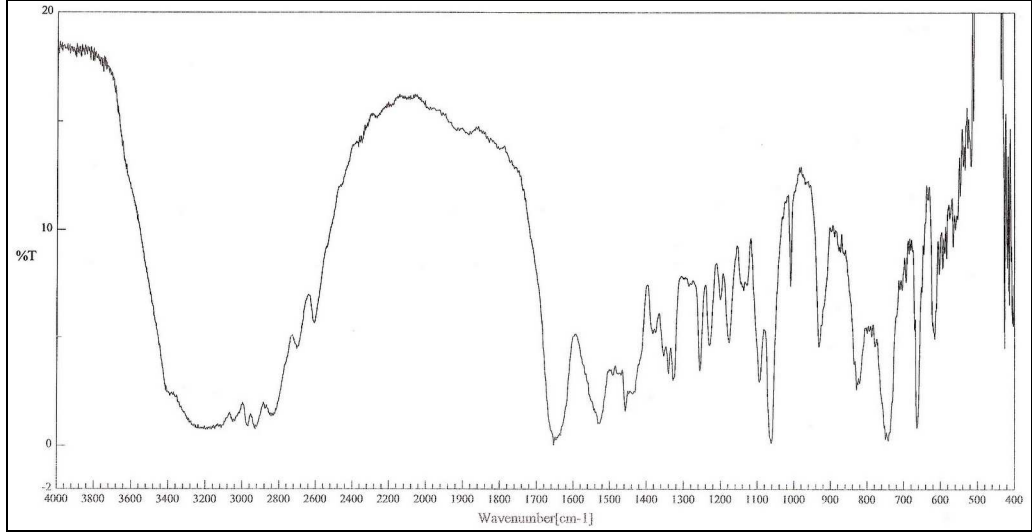
<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Int. TMS,DMSO); δ ppm; 0,85 (t, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,39 (m, 6H, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) and CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,09 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CONH), 6,95-7,07 (m, 2H, H-b,c), 7,19 (d, 1H, CONH), 7,34 (d, 1H, H-d), 7,51 (d, 1H, H-e), 7,65 (s, 1H, H-a), 10,95 (s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu m/z (%X); M+1 = 274,41

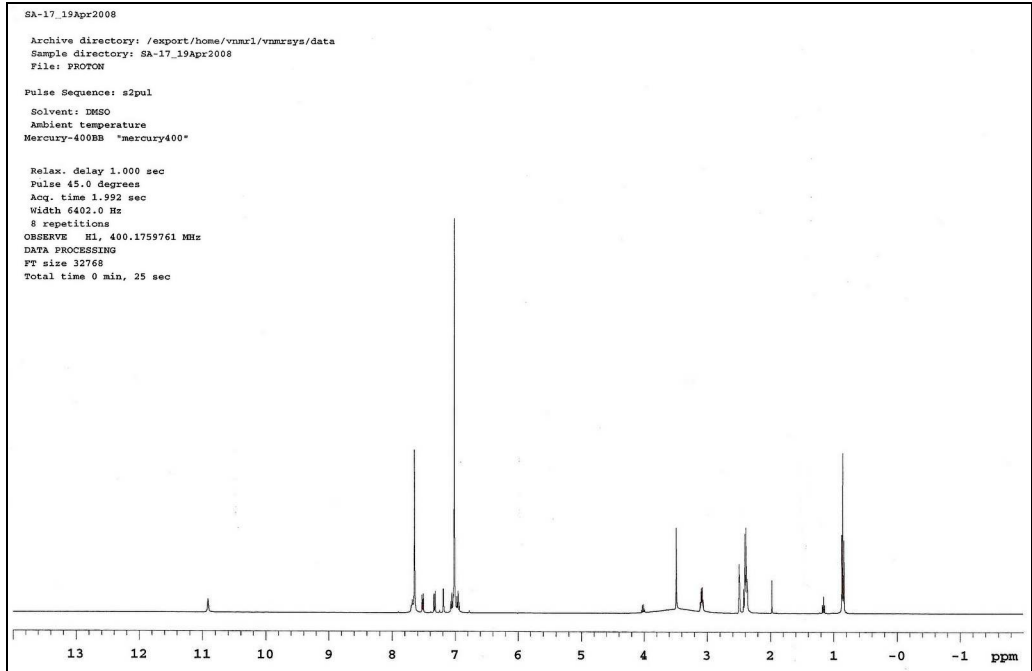
Kapalı Formül : C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O

Molekül Ağırlığı : 273,37

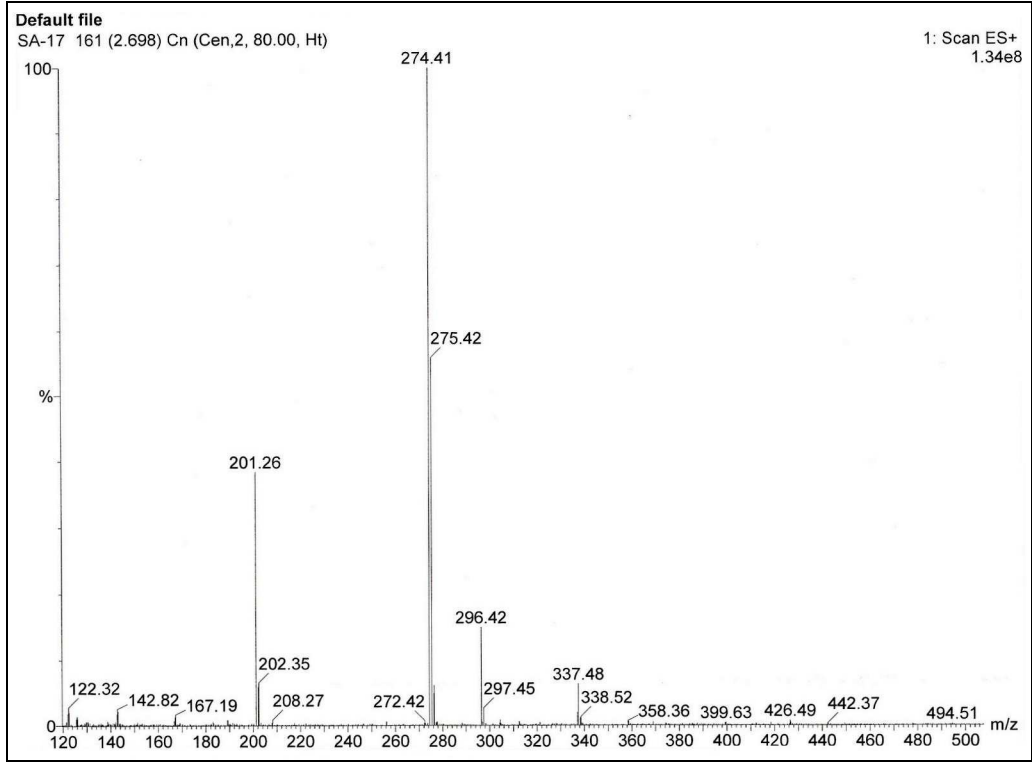
Erime Noktası : 116,8 °C



Şekil 3.22. 8 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu

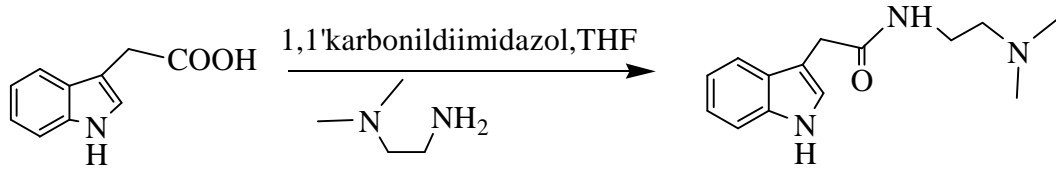


Şekil 3.23. 8 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 3.24. 8 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu

### 3.1.9. N-(2-(Dimetilamino)etil)-2-(1H-indol-3-il)asetamid (9)



İndol-3-asetik asit (0,88 g; 0,005 mol) anhidr THF içerisinde çözüldükten sonra 1,1'-karbonildiimidazol (0,81 g; 0,005 mol) ilave edildi. Oda sıcaklığında  $N_2$  atmosferi altında 1 saat karıştırıldı. Ardından N,N-dimetiletan-1,2-diamin (0,55 ml; 0,005 mol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra çözücü (THF) fazlası uçuruldu. Sentezlenen maddeye kloroform / metanol (9:1) kolon kromatografisi yapıldıktan sonra madde etil asetat ile kristallendirildi. Verim: % 47,6.

#### IR Spektrumu (KBr Disk); $cm^{-1}$ ;

NH gerilim bandı : 3284

C=O gerilim bandı : 1650

$^1H$ -NMR Spektrumu (Int. TMS,DMSO);  $\delta$  ppm; 2,14 (d, 6H,  $NH(CH_3)_2$ ), 2,28 (m, 2H,  $CH_2NH(CH_3)_2$ ), 3,15 (m, 2H,  $CH_2CH_2 NH(CH_3)_2$ ), 3,50 (d, 2H,  $CH_2CONH$ ), 6,96 (t, 1H, H-b), 7,07 (t, 1H, H-c), 7,19 (s, 1H, H-a), 7,34 (d, 1H, H-d), 7,57 (d, 1H, H-e), 7,82 (t, 1H,  $CONH$ ), 10,88 (s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu m/z (%X);  $M+1 = 246,24$

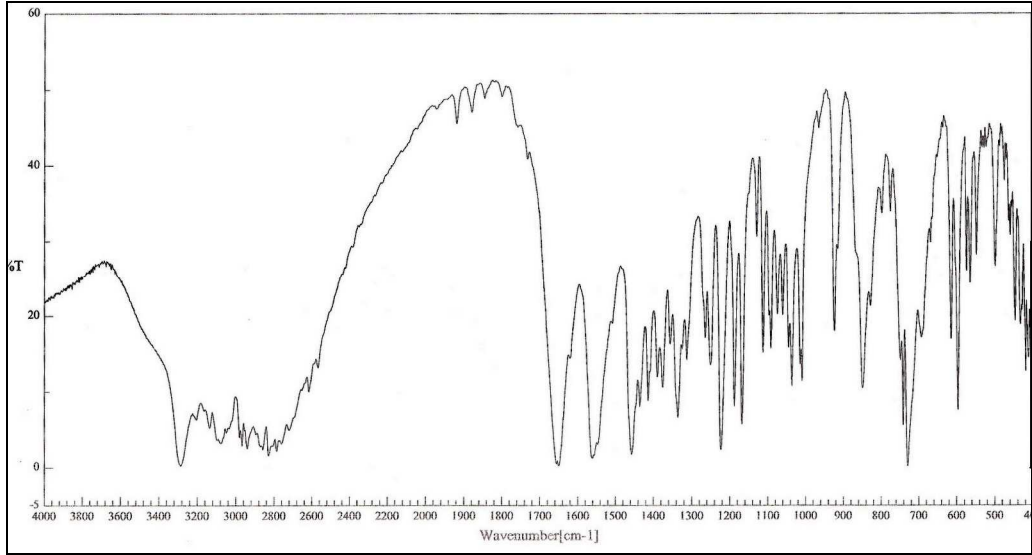
#### Elementel Analiz;

	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>N</u>
Hesaplanan :	67,06	7,88	16,76
Bulunan :	67,20	7,71	16,69

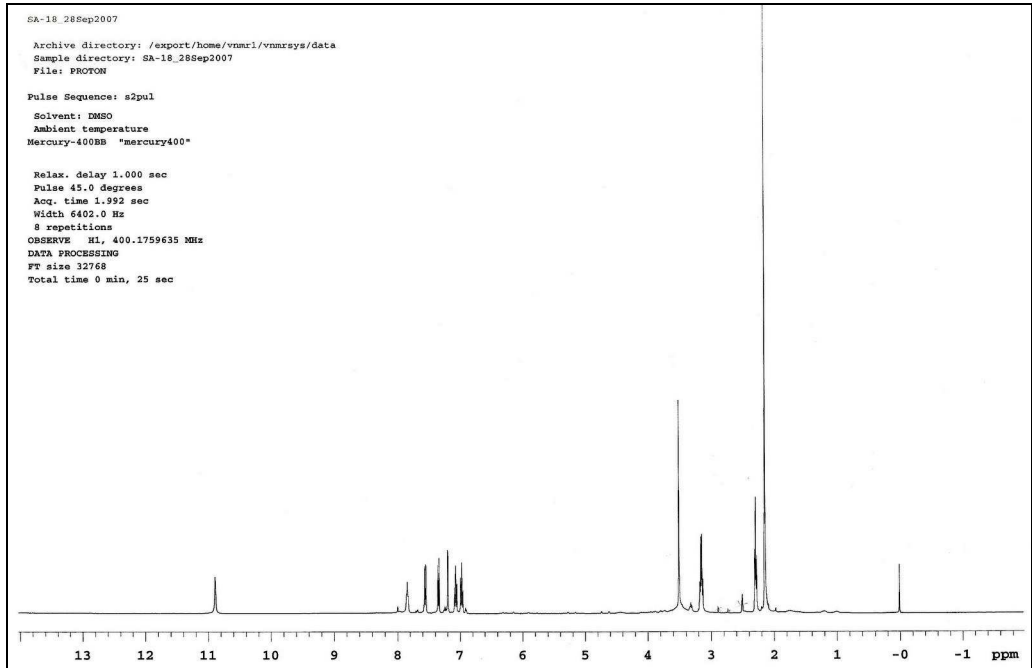
Kapalı Formül :  $C_{14}H_{19}N_3O \cdot 0,3 H_2O$

Molekül Ağırlığı : 245,32

Erime Noktası : 117,5 °C

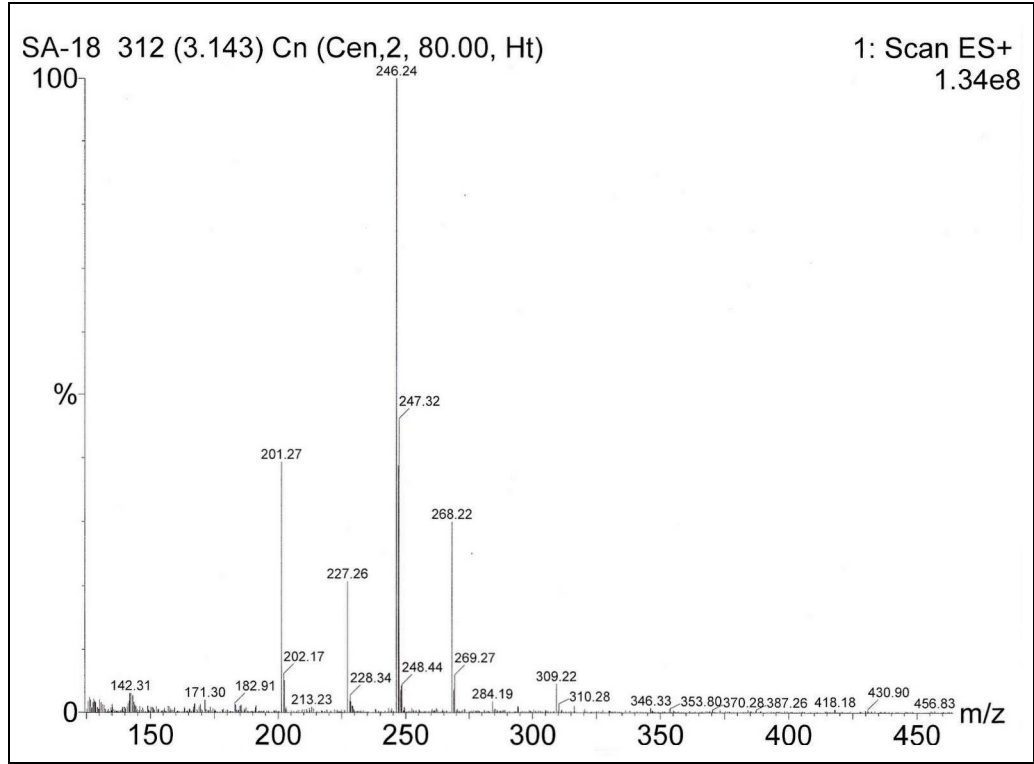


Şekil 3.25. 9 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu



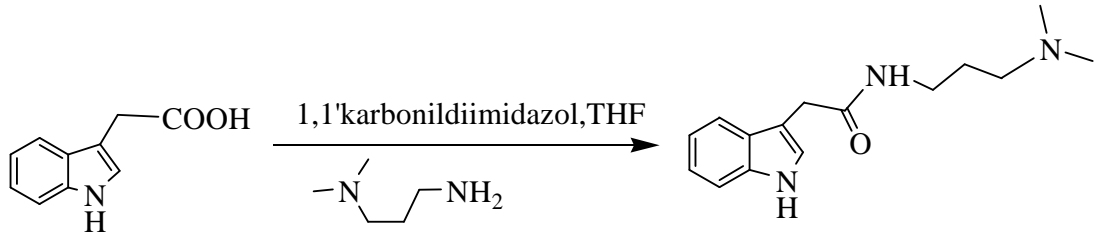
Şekil 3.26. 9 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu





Şekil 3.27. 9 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu

### 3.1.10. N-(3-(Dimetilamino)propil)-2-(1H-indol-3-il)asetamid (10)



İndol-3-asetik asit (0,88 g; 0,005 mol) anhidr THF içerisinde çözüldükten sonra 1,1'-karbonildiimidazol (0,81 g; 0,005 mol) ilave edildi. Oda sıcaklığında N<sub>2</sub> atmosferi altında 1 saat karıştırıldı. Ardından N,N-dimetilpropan-1,3-diamin (0,63 ml; 0,005 mol ) damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra çözücü (THF) fazlası uçuruldu. Sentezlenen maddeye kloroform / metanol (9:1) kolon kromatografisi yapıldıktan sonra madde etil asetat ile kristallendirildi. Verim: % 39,8.

#### IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>;

NH gerilim bandı : 3365

C=O gerilim bandı : 1643

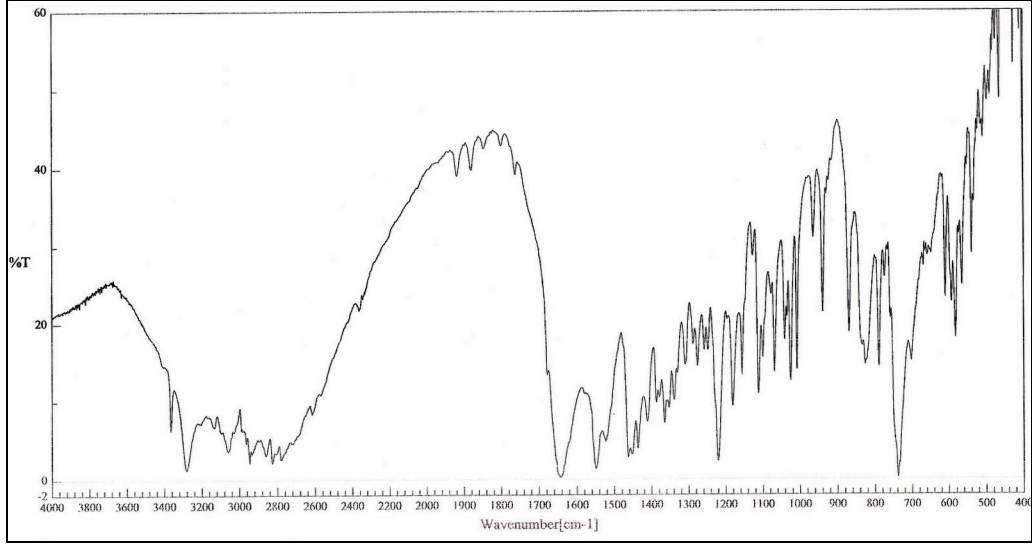
<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Int. TMS, DMSO); δ ppm; 1,09 (d, 6H, NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,99 (t, 2H, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,47 (d, 2H, CH<sub>2</sub>CONH), 6,96 (t, 1H, H-b), 7,06 (t, 1H, H-c), 7,34 (d, 1H, H-d), 7,55 (d, 1H, H-e), 7,62 (t, 1H, CONH), 7,67 (s, 1H, H-a), 10,90 (s, 1H, NH)

**Kütle Spektrumu m/z (%X); M+1 = 260,22**

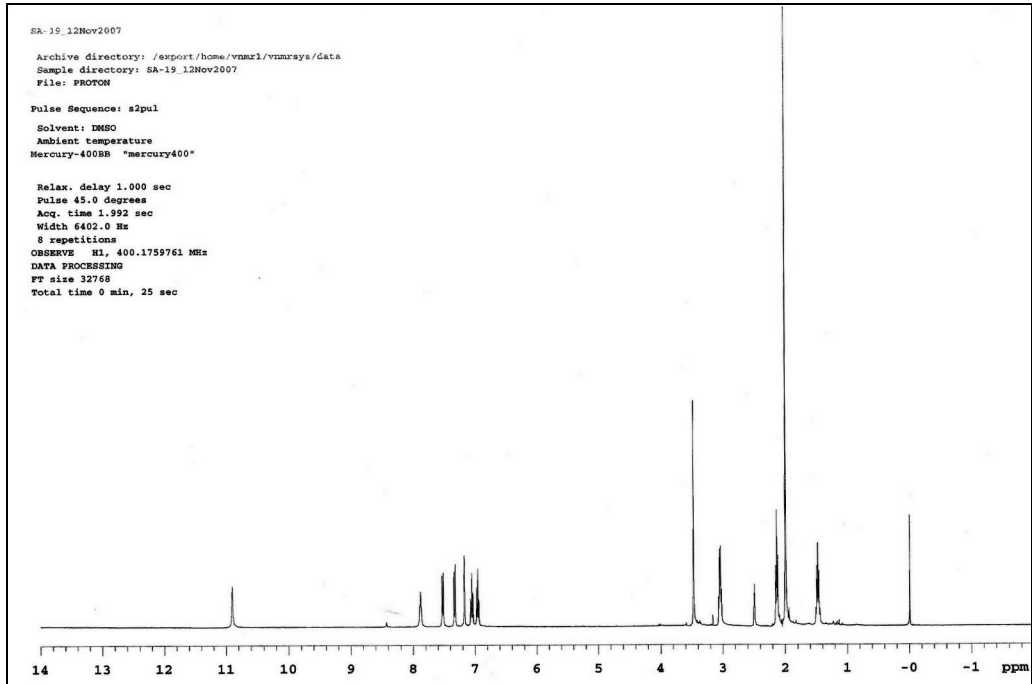
**Kapalı Formül** : C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O

**Molekül Ağırlığı** : 259,35

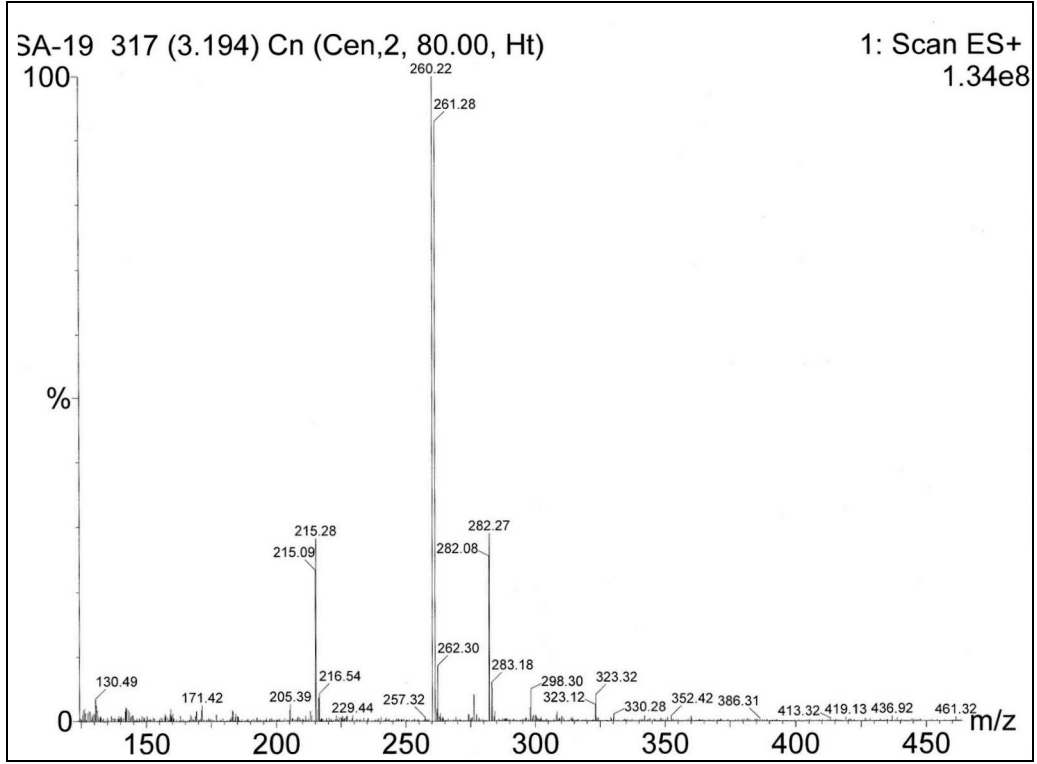
Erime Noktası : 89,4 °C



Şekil 3.28. 10 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu

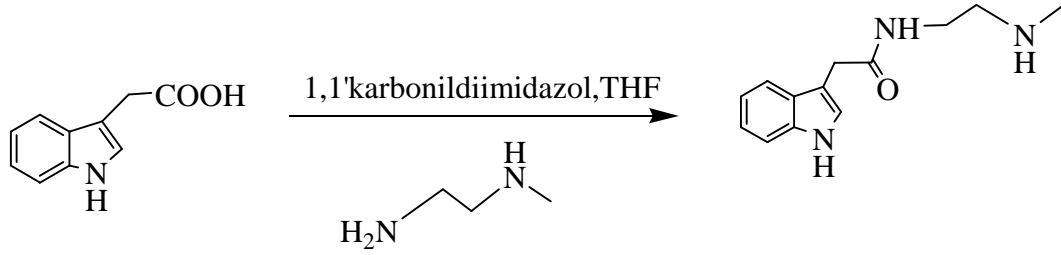


Şekil 3.29. 10 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 3.30. 10 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu

### 3.1.11. 2-(1H-İndol-3-il)-N-(2-(metilamino)etil)asetamid (11)



İndol-3-asetik asit (0,88 g; 0,005 mol) anhidr THF içerisinde çözüldükten sonra 1,1'-karbonildiimidazol (0,81 g; 0,005 mol) ilave edildi. Oda sıcaklığında N<sub>2</sub> atmosferi altında 1 saat karıştırıldı. Ardından N-metiletan-1,2-diamin (0,45 ml; 0,005 mol ) damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra çözücü (THF) fazlası uçuruldu. Sentezlenen maddeye kloroform / metanol (8:2) ve (7:1) kolon kromatografisi yapıldıktan sonra madde etil asetat ile kristallendirildi. Verim: % 53,3.

#### IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>;

NH gerilim bandı : 3283

C=O gerilim bandı : 1645

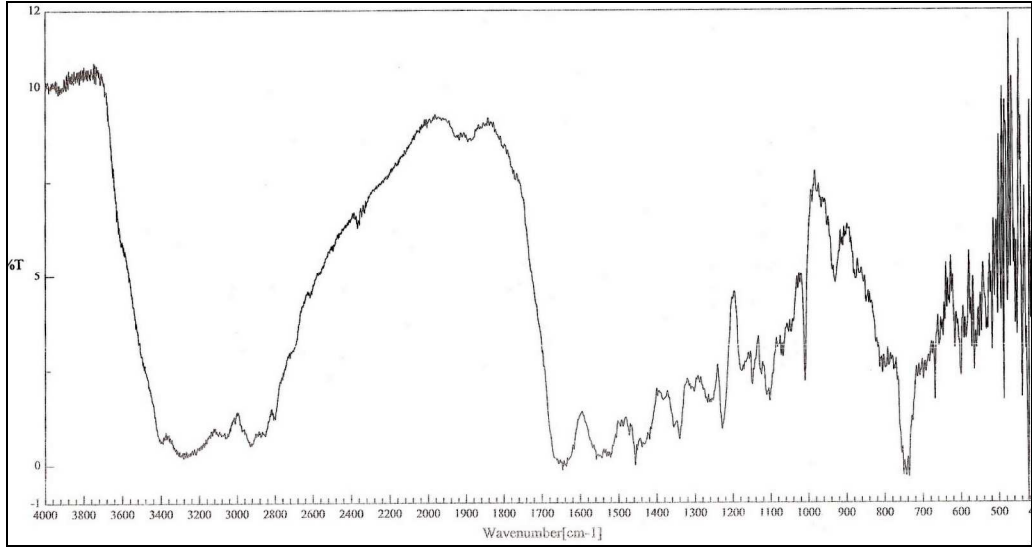
<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Int. TMS, DMSO); δ ppm; 2,29 (s, 3H, NH(CH<sub>3</sub>)), 2,60 (t, 2H, CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>)), 3,28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>3</sub>)), 3,70 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CONH), 6,28 (m, 1H, NH(CH<sub>3</sub>)), 6,98 (s, 1H, H-a), 7,11 (t, 1H, H-b), 7,21 (t, 1H, H-c), 7,35 (d, 1H, H-d), 7,53 (d, 1H, H-e), 8,41 (t, 1H, CONH), 11,56 (s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu m/z (%X); M+1 = 232,32

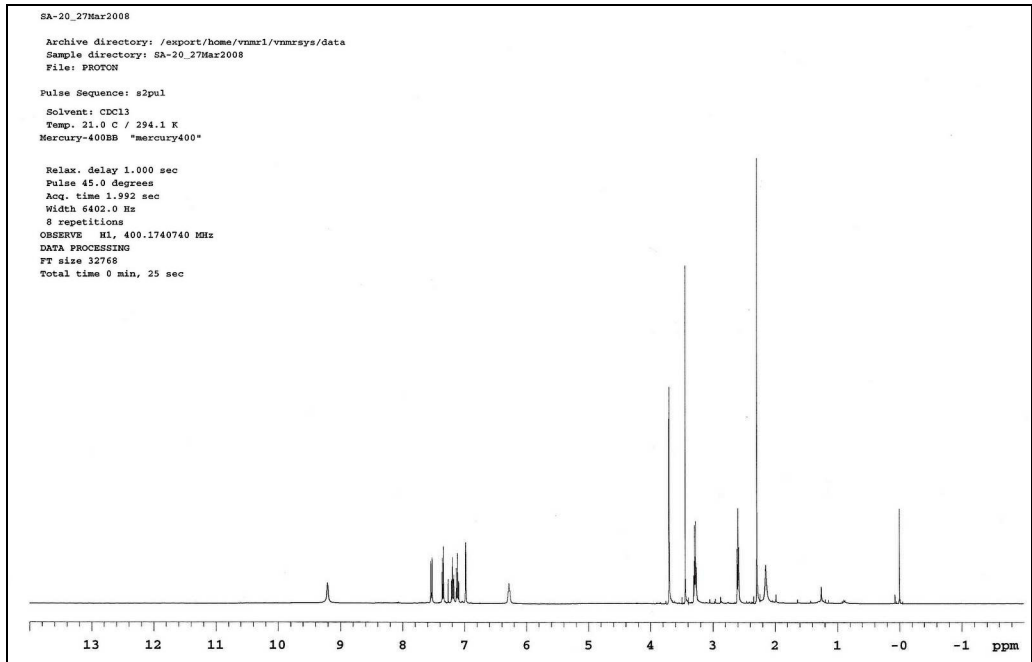
Kapalı Formül : C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O

Molekül Ağırlığı : 231,29

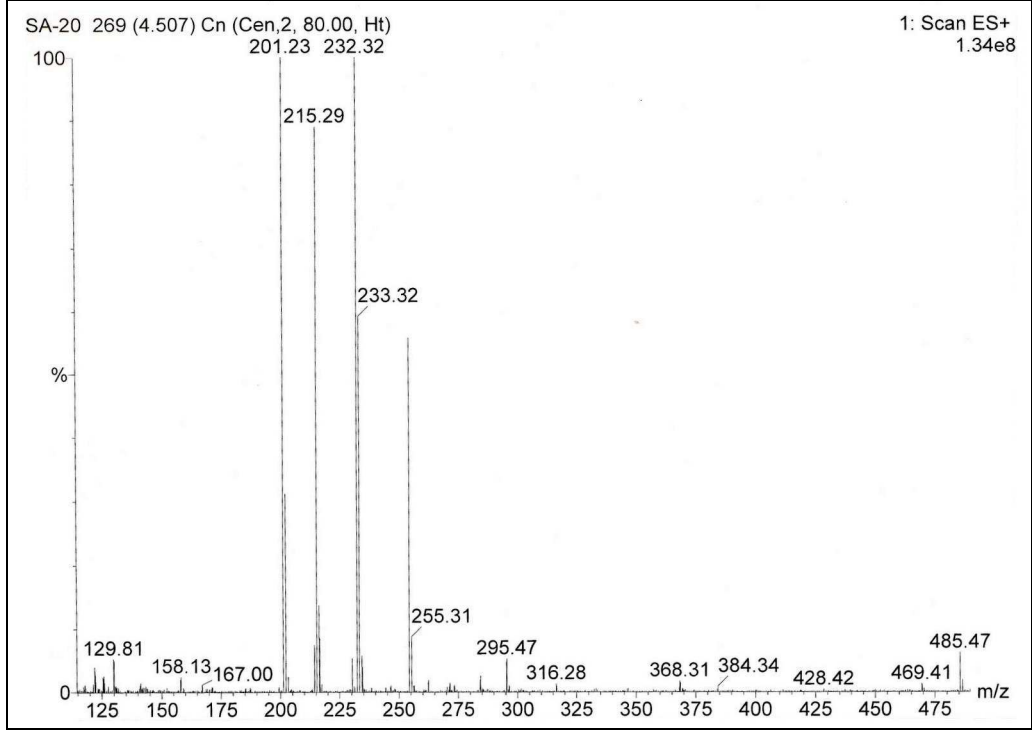
Erime Noktası : 106,3 °C



Şekil 3.31. 11 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu

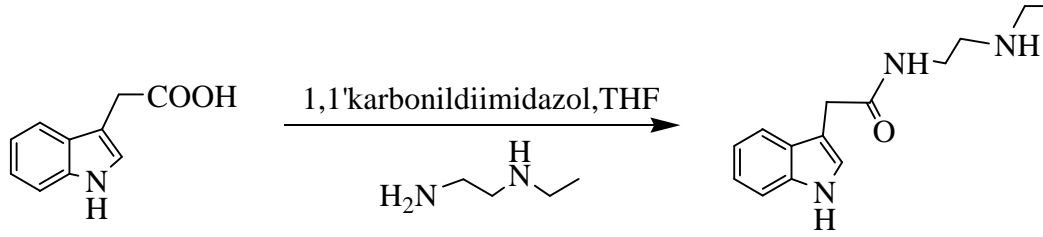


Şekil 3.32. 11 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 3.33. 11 No'lu Bileşğin Kütle Spektrumu

### 3.1.12. N-(2-(Etilamino)etil)-2-(1H-indol-3-il)asetamid (12)



İndol-3-asetik asit (0,88 g; 0,005 mol) anhidr THF içerisinde çözüldükten sonra 1,1'-karbonildiimidazol (0,81 g; 0,005 mol) ilave edildi. Oda sıcaklığında N<sub>2</sub> atmosferi altında 1 saat karıştırıldı. Ardından N-etiletan-1,2-diamin (0,5 ml; 0,005 mol ) damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra çözücü (THF) fazlası uçuruldu. Sentezlenen maddeye kloroform / metanol (8:2) ve (7:1) kolon kromatografisi yapıldıktan sonra madde etil asetat ile kristallendirildi. Verim: % 48,9.

#### IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>;

NH gerilim bandı : 3061

C=O gerilim bandı : 1632

<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Int. TMS,DMSO); δ ppm; 0,90 (t, 3H, NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2,50 (m, 3H, NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) and CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2,63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 3,10 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 3,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CONH), 6,96 (t, 1H, H-b), 7,06 (t, 1H, H-c), 7,18 (s, 1H, H-a), 7,33 (d, 1H, H-d), 7,53 (d, 1H, H-e), 7,87 (t, 1H, CONH), 10,88 (s, 1H, NH).

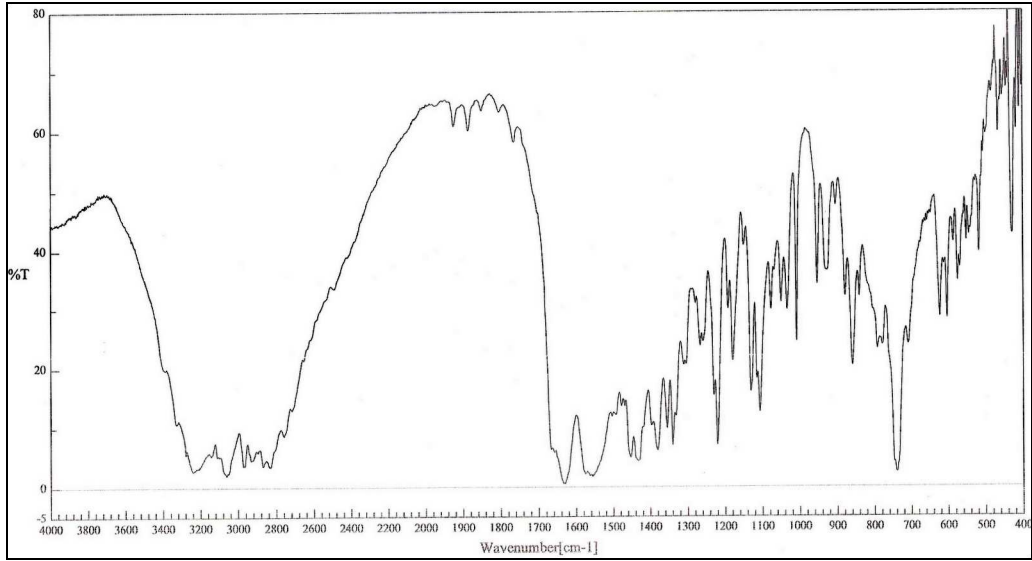
Kütle Spektrumu m/z (%X); M+1 = 246.23.

Kapalı Formül : C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O

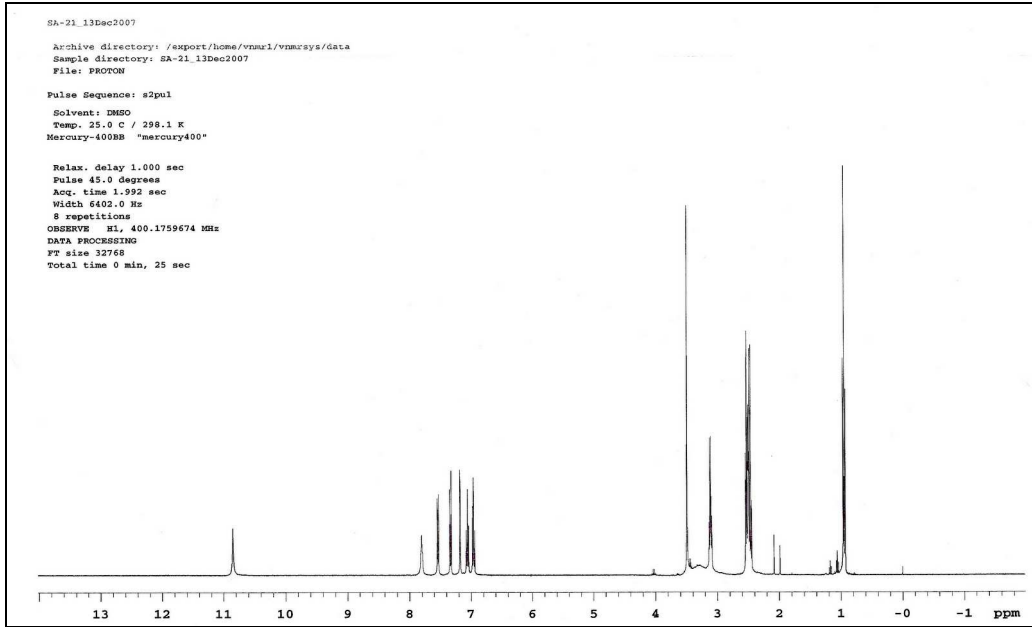
Molekül Ağırlığı : 245,32



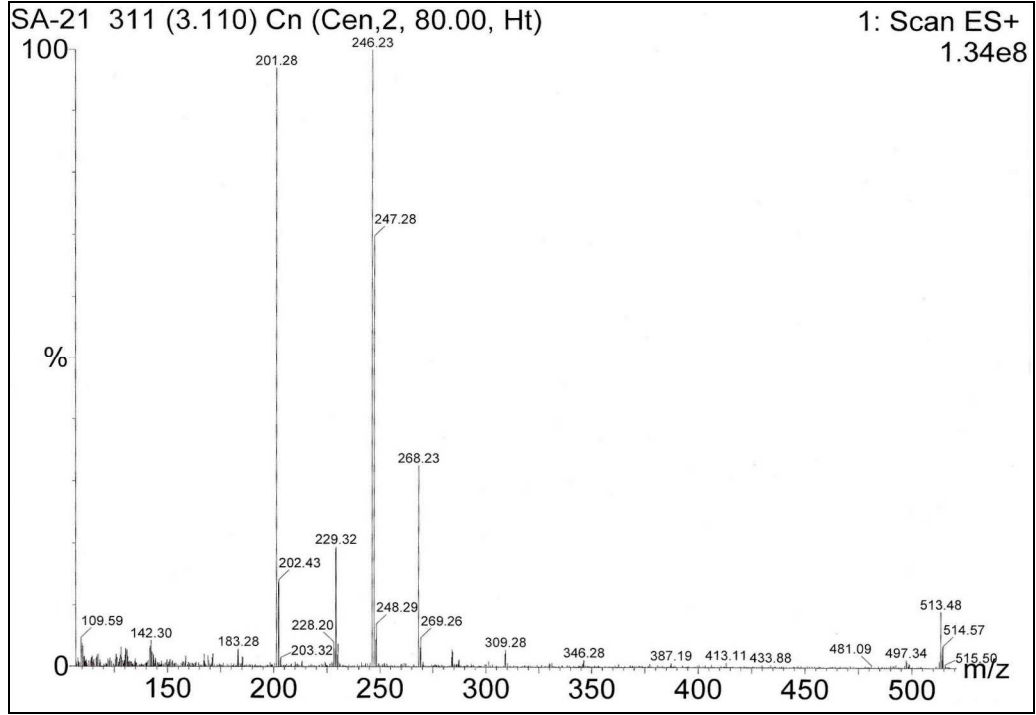
Erime Noktası : 115,7 °C



Şekil 3.34. 12 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu

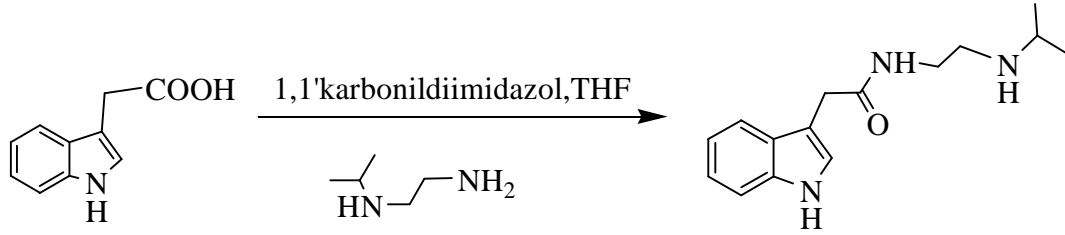


Şekil 3.35. 12 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 3.36. 12 No'lu Bileşğin Kütle Spektrumu

### 3.1.13. 2-(1H-İndol-3-il)-N-(2-(izopropilamino)etil)asetamid (13)



İndol-3-asetik asit (0,88 g; 0,005 mol) anhidr THF içerisinde çözüldükten sonra 1,1'-karbonildiimidazol (0,81 g; 0,005 mol) ilave edildi. Oda sıcaklığında N<sub>2</sub> atmosferi altında 1 saat karıştırıldı. Ardından N-izopropiletan-1,2-diamin (0,62 ml; 0,005 mol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra çözücü (THF) fazlası uçuruldu. Sentezlenen maddeye kloroform / metanol (8:2) ve (7:1) kolon kromatografisi yapıldıktan sonra madde etil asetat ile kristallendirildi. Verim: % 55,7.

#### IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>;

NH gerilim bandı : 3297

C=O gerilim bandı : 1652

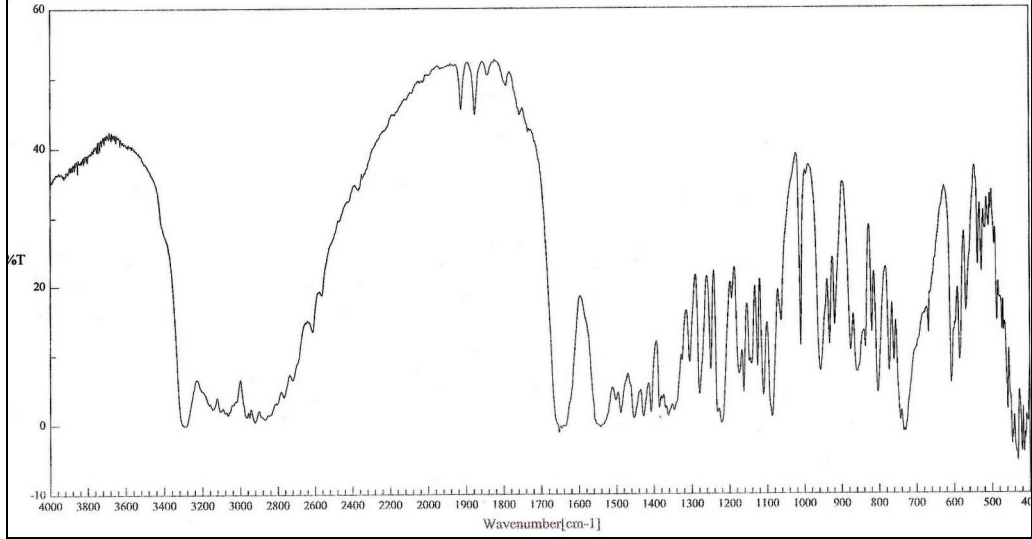
<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Int. TMS,DMSO); δ ppm; 0,91 (d, 6H, NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 1,16 (m, 1H, NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 2,50 (m, 3H, NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)) ve CH<sub>2</sub>-NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 3,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CONH), 6,95 (t, 1H, H-b), 7,05 (t, 1H, H-c), 7,18 (s, 1H, H-a), 7,34 (d, 1H, H-d), 7,52 (d, 1H, H-e), 7,86 (t, 1H, CONH), 10,89 (s, 1H, NH).

**Kütle Spektrumu m/z (%X);** M+1 = 260,23

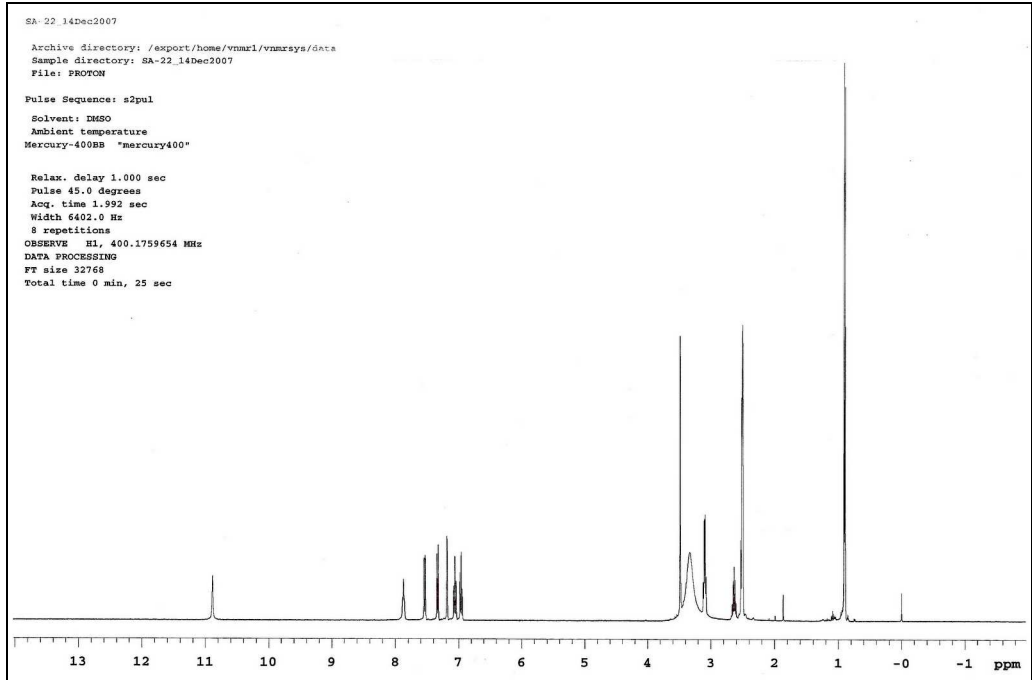
**Kapalı Formül** : C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O

**Molekül Ağırlığı** : 259,35

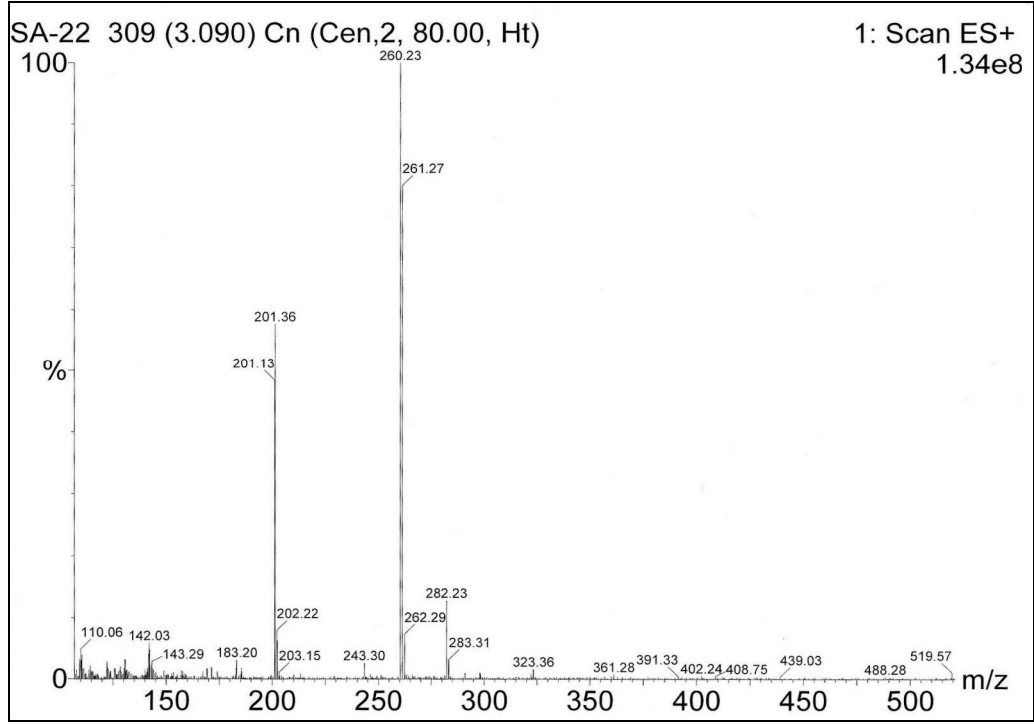
Erime Noktası : 111,4 °C



Şekil 3.37. 13 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu

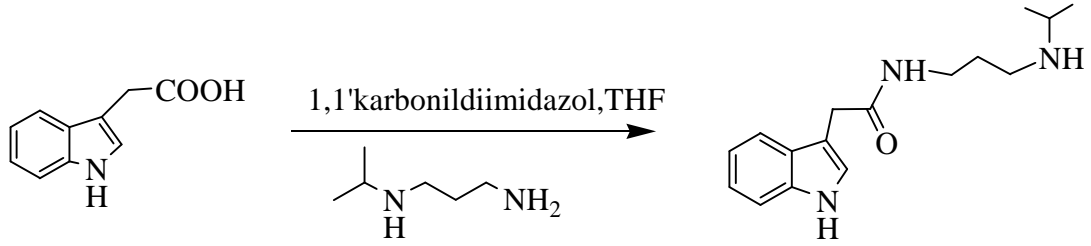


Şekil 3.38. 13 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu



Şekil 3.39. 13 No'lu Bileşğin Kütle Spektrumu

### 3.1.14. 2-(1H-İndol-3-il)-N-(3-(izopropilamino)propil)asetamid (14)



İndol-3-asetik asit (0,88 g; 0,005 mol) anhidr THF içerisinde çözüldükten sonra 1,1'-karbonildiimidazol (0,81 g; 0,005 mol) ilave edildi. Oda sıcaklığında N<sub>2</sub> atmosferi altında 1 saat karıştırıldı. Ardından N-izopropilpropan-1,3-diamin (0,7 ml; 0,005 mol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon bittikten sonra çözücü (THF) fazlası uçuruldu. Sentezlenen maddeye kloroform / metanol (8:2) ve (7:1) kolon kromatografisi yapıldıktan sonra madde etil asetat ile kristallendirildi. Verim: % 56,4.

#### IR Spektrumu (KBr Disk); cm<sup>-1</sup>;

NH gerilim bandı : 3258

C=O gerilim bandı : 1631

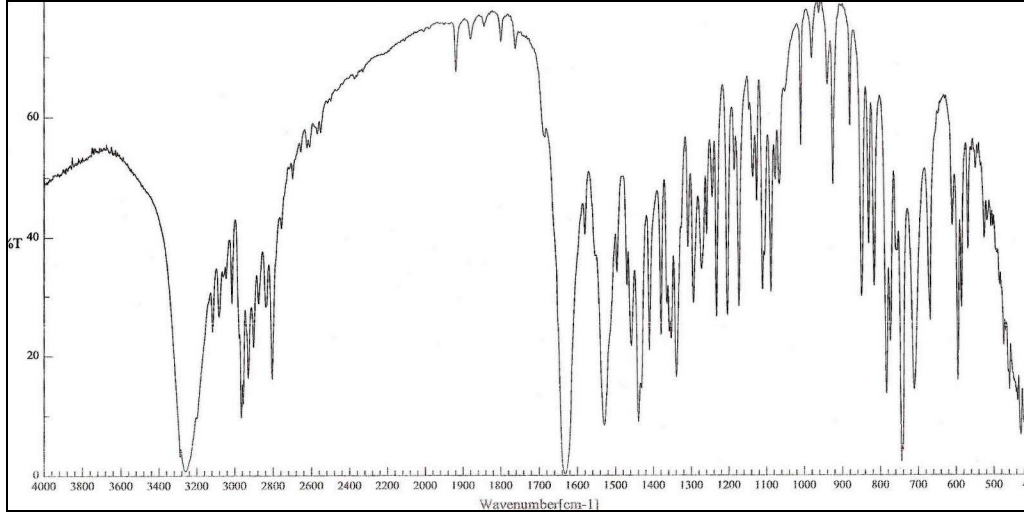
<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (Int. TMS,DMSO); δ ppm; 0,89 (t, 6H, NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 1,47 (m, 1H, NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 2,41 (t, 2H, CH<sub>2</sub>NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 2,49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 2,59 (m, 1H, NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 3,07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH(CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)), 3,46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CONH), 6,95 (t, 1H, H-b), 7,05 (t, 1H, H-c), 7,16 (s, 1H, H-a), 7,32 (d, 1H, H-d), 7,52 (d, 1H, H-e), 7,89 (t, 1H, CONH), 10,87 (s, 1H, NH).

**Kütle Spektrumu m/z (%X);** M+1 = 274,22

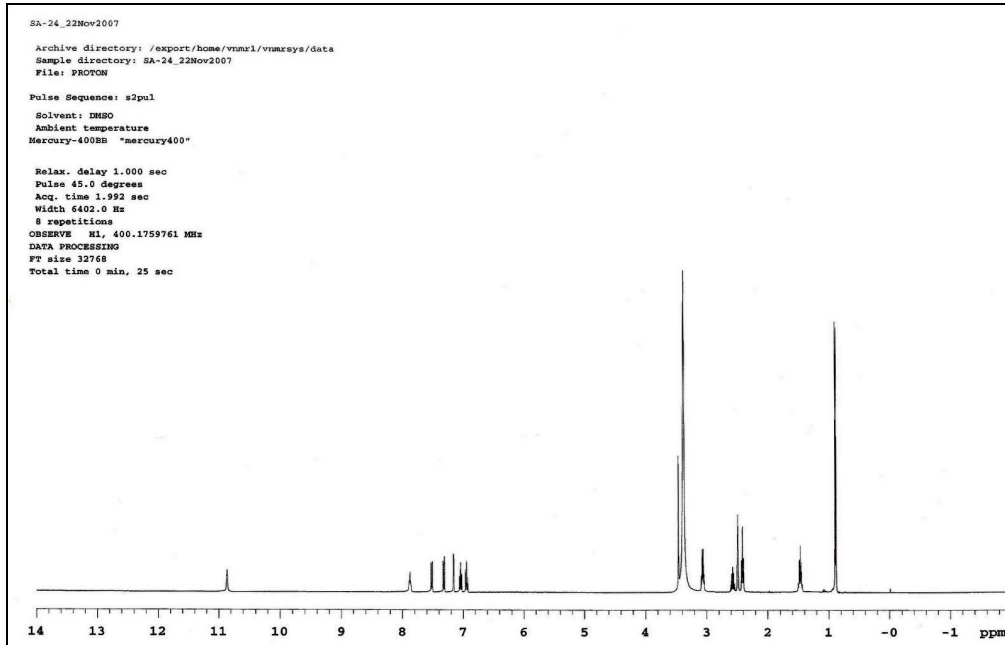
**Kapalı Formül** : C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O

Molekül Ağırlığı : 273,37

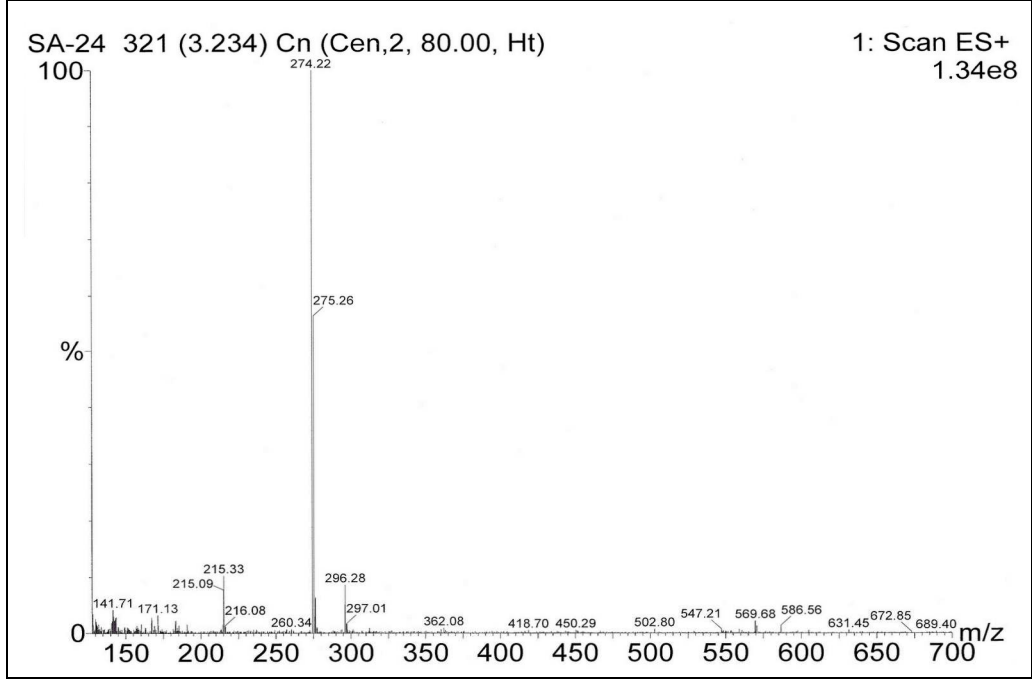
Erime Noktası : 108,5 °C



Şekil 3.40. 14 No'lu Bileşiğin IR Spektrumu



Şekil 3.41. 14 No'lu Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu

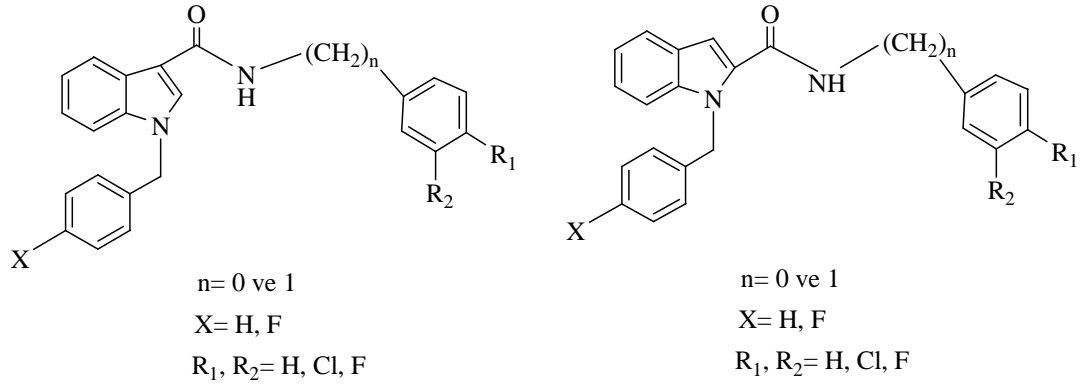


Şekil 3.42. 14 No'lu Bileşğin Kütle Spektrumu



## 4. TARTIŞMA

Antioksidan etkilerinin bir ölçüsü olarak tasarlanan İndol-2-karboksamid ve İndol-3-asetamid yapısındaki bileşiklerin DPPH, SOD ve LP inhibisyon sonuçları değerlendirildi. Sentezlenen indol bileşiklerinin süperoksit anyonunu süpürücü aktivitelerinin kapasitesi, sitokrom c redüksiyonunun inhibisyonu temeline dayanarak (McCord ve Fridovich, 1969) spektrofotometrik olarak tayin edildi. FeCl<sub>2</sub>-askorbik asit ve lipid peroksidasyonu (LP) ile indüklenen, fare karaciğeri homojenatında, sentezlenen indol bileşiklerin etkileri Mihara ve arkadaşlarının modifiye ettiği yöntemle tayin edildi (Mihara ve ark., 1980). Kimyasal maddelerin DPPH serbest radikalini süpürücü aktiviteleri 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil stabil radikalının menekşe/mor rengini giderme yetenekleri ile ölçüldü. İndol-2-karboksamid ve indol-3-asetamid türevlerinin hiçbirisinin DPPH, SOD ve LP inhibitör etkileri gözlenmedi. Daha önceki çalışmalarda indol halkasının 2. ve 3. konumlarındaki karboksilik asitler üzerinden değişik konumlarından halojenlerle süstitüe edilen benzilik gruplar ile amit yapısında bileşikler sentezlenmiş (Olgen ve ark., 2007; 2008, Bozkaya ve ark., 2007) ve LP ve SOD üzerinde belirgin inhibisyon gösterdikleri saptanmıştır (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.** N-süstitüe indol-3-karboksamid ve indol-2-karboksamid türevleri

Bu çalışma sonucunda halojen içeren her iki grup bileşiklerde halojen içermeyenlere göre daha fazla aktivite gözlemlendi. Ayrıca bu bileşiklerde indol

halkasının birinci konumunda florobenzil içeren bileşilerde aktivite farklılıkları gözlemlendi. Diğer bir çalışmada çeşitli heterosiklik yapılarla süstitüe edilmiş indol-2- ve indol-3-karboksamit yapısında bileşikler sentezlenmiş ve antioksidan aktivite gösterdikleri saptanmıştır (Aboul-Enein ve ark., 2004). Benzer şekilde indol-3-asetamit yapısında sentezlenen bazı bileşiklerde de heterosiklik veya aromatik yan zincir olduğunda LP ve SOD inhibisyonları gözlenmiştir (Olgen ve Coban, 2003).

Karboksamit ve asetamit yan zincirinde halojenlerle süstitüe edilmiş aromatik bileşiklerde ve heterosiklik halkalarla süstitüe edilmiş bileşiklerde aktivite gözlenmesi ve bu çalışmada sentezlenen dialkilaminoalkil karboksamit ve asetamit yapısındaki bileşiklerde etki gözlenmemesi aktivite üzerinde rolü olan şu olasılıkları düşündürmektedir:

1-Karboksamit ve asetamit yan zincirinde aromatik ya da heterosiklik yapılar olmalı,

2-Aromatik yapı halojenlerle süstitüe edilmiş olmalı.

Antioksidan aktivitenin hücreler içerisindeki yerleşimleri ile veya farklı hücre komponentlerine (hidrofilik veya hidrofobik) ulaşımına sınırlı olduğu bilinmektedir ve bileşiklerin lipofilisitelevlerinin antioksidan aktivite üzerine pozitif etkisi olduğu rapor edilmiştir (Ohkawa ve ark., 1991).

## 5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmanın amacı, indol-2-karboksilik ve indol-3-asetik asitlerden hareketle aminoalkil yan zinciri içeren amid yapısında çeşitli indol türevlerinin sentezlenmesi ve antioksidan etkilerinin değerlendirilmesidir.

İndol karboksamit ve N-benzil indol karboksamit yapısındaki bileşiklerin sentezi için daha önce propanamit yapısındaki maddelerin sentezi için uygulanan metoddan yararlanıldı (Olgen ve ark., 2007a). İndol karboksamit bileşiklerinin sentezi için indol-2-karboksilik asit susuz THF’de çözüldü, karbonildimidazol ilave edildikten sonra 1 saat oda ısısında karıştırıldı ve karışıma amin türevleri ilave edilerek 24 saat oda ısısında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda THF indirgenmiş basınç altında uçuruldu ve oluşan ürünler kolon kromatografisi ve ardından da etil asetat kullanılarak kristalizasyonla saflaştırıldı.

Elde edilen türevlerin saflık ve yapı analizleri; erime noktası, ince tabaka kromatografisi (İTK) ve IR, <sup>1</sup>H-NMR ve kütle gibi aletsel analizlerle kanıtlandı. Elektrosprey iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen kütle spektral analizlerinde, bütün bileşikler pozitif iyonizasyon tekniği ile [M+1]<sup>+</sup> iyonları halinde izlendi. Elementel analizi yapılan bileşiklerden elde edilen bulgular bileşiklerin yapılarını ve saflıklarını kanıtlar niteliktedir. Elde edilen türevlerden N-(2-(Dietilamino)etil)-1H-indol-2-karboksamid’in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu CDCl<sub>3</sub> içerisinde, diğer bileşiklerin tümünün <sup>1</sup>H-NMR spektrumları ise DMSO-*d*<sub>6</sub>’da alındı. Elde edilen <sup>1</sup>H-NMR spektrumları incelendiğinde aşağıda belirtilen veriler elde edildi:

a- Karboksamid ve asetamid yapısındaki (CONH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N- ve CH<sub>2</sub>-CONH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N-) NH protonları ise 6,85-8,58 ppm’de triplet olarak gözlemlendi.

b- İndol-3-asetamid türevlerine ait benzilik protonlar 3,46-3,70 ppm’de gözlemlendi.

c- Bütün aromatik protonlara ait kimyasal pikler 6,95-7,70 ppm’de gözlemlendi.

d- Karakteristik indol protonları şu şekilde gözlemlendi: indol-2-karboksamid türevleri için; 7,07-7,70 ppm (indol **a** protonları), 7,01-7,29 ppm (indol **b** ve **c** protonları), 7,40-7,45 ppm (indol **d** protonları), 7,59-7,65 ppm (indol **e** protonları) ve indol-3-asetamid türevleri için; 6,98-7,67 ppm (indol **a** protonları), 6,95-7,21 ppm (indol **b** ve **c** protonları), 7,32-7,35 ppm (indol **d** protonları), 7,51-7,57 ppm (indol **e** protonları).

Amid yapısındaki bileşiklerin IR analizleri sonucunda CO bandları 1626-1653  $\text{cm}^{-1}$ , NH bandları ise 3245-3365  $\text{cm}^{-1}$ 'de gözlemlenmiştir.

Antioksidan etkilerinin bir ölçüsü olarak tasarlanan İndol-2-karboksamid ve İndol-3-asetamid yapısındaki bileşiklerin DPPH, SOD ve LP inhibisyon sonuçları değerlendirildi.

Bu çalışmanın amacı karboksamid ve asetamid yapısındaki çeşitli indol türevlerinin lipofilik özelliklerinin antioksidan etki üzerindeki rolünü ortaya koymaktır. Önceki türevlerden farklı olarak bu çalışmada sentezlenen daha polar bileşiklerde hiç aktivite gözlemlenmedi. Sonuç olarak antioksidan etkinliğin gözlemlenebilmesi için bileşiklerin uygun bir lipofilik özelliğe sahip olmaları gerektiği sonucuna varıldı.

## ÖZET

### İndol Türevi Yeni Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması Ve Aktivitelerinin Tayini Üzerine Çalışmalar

Bu çalışmada, indol türevlerinin antioksidan özellikleri göz önünde bulundurularak, 14 adet yeni indol-2- karboksamid ve indol-3-asetamid türevi sentezlenmiştir. Tasarlanan indol-2-karboksamid ve indol-3-asetamid türevlerine ulaşabilmek için başlangıç maddesi olarak indol-2-karboksilik asit ve indol-3-asetik asit kullanıldı. Öncelikle vakuma bağlanarak havası alınan indol-2-karboksilik asite (veya indol-3-asetik asit) azot gazı yüklendikten sonra anhidr THF’de çözüldü. Üzerine 1,1’-karbonildiimidazol porsiyonlar halinde ilave edildi. 1 saat oda sıcaklığında azot gazı ortamında karıştırıldı. Daha sonra reaksiyona amin ilavesi yapıldı. Reaksiyon bitiminden sonra çözücü fazlası uçuruldu. Sentezlenen maddelere kolon kromatografisi yapıldıktan sonra etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Sentezlenen türevlerin formülleri aşağıdaki gibidir:

1. N-(2-(dietilamino)etil)-1H-indol-2-karboksamid
2. N-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-2-karboksamid
3. N-(3-(dimetilamino)propil)-1H-indol-2-karboksamid
4. N-(2-(metilamino)etil)-1H-indol-2-karboksamid
5. N-(2-(etilamino)etil)-1H-indol-2-karboksamid
6. N-(2-(izopropilamino)etil)-1H-indol-2-karboksamid
7. N-(3-(izopropilamino)propil)-1H-indol-2-karboksamid
8. N-(2-(dietilamino)etil)-2-(1H-indol-3-il) asetamid
9. N-(2-(dimetilamino)etil)-2-(1H-indol-3-il)asetamid
10. N-(3-(dimetilamino)propil)-2-(1H-indol-3-il) asetamid
11. 2-(1H-indol-3-il)-N-(2-(metilamino)etil) asetamid
12. N-(2-(etilamino)etil)-2-(1H-indol-3-il) asetamid
13. 2-(1H-indol-3-il)-N-(2-(izopropilamino)etil) asetamid
14. 2-(1H-indol-3-il)-N-(3-(isopropilamino)propil) asetamid

Bileşiklerin saflıkları İTK ile kontrol edildikten sonra erime noktaları saptanmıştır. Kimyasal yapılarının aydınlatılması, <sup>1</sup>H-NMR, Mass, IR spektral verileri ve elementel analiz bulgularıyla gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin tayini süperoksit radikalini süpürücü aktiviteleri ve lipid peroksidasyonunun inhibisyonu araştırılarak yapılmıştır. Bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin olmadığı saptanmıştır.

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

## SUMMARY

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

In this study, in view of the fact that the antioxidant activity of the indole derivatives, 14 novel N-substituted indole-2-carboxamide and indol-3-acetamide derivatives were synthesized. Indol-2-carboxylic acid and indol-3-acetic acid were used as starting material. In the first step, Indol-2-carboxylic acid (or indol-3-acetic acid) was dissolved in anhydrous THF and 1,1'-carbonyl diimidazole was added. The mixture was stirred at room temperature for 1 h. The corresponding amines were added and the reaction mixture were stirred at room temperature for overnight. Compounds were purified by column chromatography and recrystallized in EtOAc.

Chemical formulas of the synthesized compounds are given below:

1. N-(2-(diethylamino)ethyl)-1H-indole-2-carboxamide
2. N-(2-(dimethylamino)ethyl)-1H-indole-2-carboxamide
3. N-(3-(dimethylamino)propyl)-1H-indole-2-carboxamide
4. N-(2-(methylamino)ethyl)-1H-indole-2-carboxamide
5. N-(2-(ethylamino)ethyl)-1H-indole-2-carboxamide
6. N-(2-(isopropylamino)ethyl)-1H-indole-2-carboxamide
7. N-(3-(isopropylamino)propyl)-1H-indole-2-carboxamide
8. N-(2-(diethylamino)ethyl)-2-(1H-indol-3-yl)acetamide
9. N-(2-(dimethylamino)ethyl)-2-(1H-indol-3-yl)acetamide
10. N-(3-(dimethylamino)propyl)-2-(1H-indol-3-yl)acetamide
11. 2-(1H-indol-3-yl)-N-(2-(methylamino)ethyl)acetamide
12. N-(2-(ethylamino)ethyl)-2-(1H-indol-3-yl)acetamide
13. 2-(1H-indol-3-yl)-N-(2-(isopropylamino)ethyl)acetamide
14. 2-(1H-indol-3-yl)-N-(3-(isopropylamino)propyl)acetamide

After controlling the purity of the compounds by TLC, their melting points were determined. Chemical structures of the compounds were elucidated by spectral data of  $^1\text{H-NMR}$ , Mass and IR and findings of elementary analysis. The antioxidant activity of the compounds was determined by investigating superoxide radical scavenging activity and inhibition of lipid peroxidation. It was found that none of compounds have antioxidant activity.

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

## KAYNAKLAR

- ABDOLLAHI, M., BAHREINI-MOGHADAM, A., EMMAMI, B., FOOLADIAN, F., ZAFARIET, K., (2003). Increasing intracellular cAMP and cGMP inhibits cadmium-induced oxidative stress in rat submandibular saliva. *Comp. Biochem. Physiol. C*, 135: 331-336.
- ABDOLLAHI, M., RANJBAR, A., SHADNIA, S., NIKFAR, S., REZAIE, A., (2004). Pesticides and oxidative stress, a review. *Med. Sci. Monit.*, 10: 141-147.
- ABOUL-ENEIN, H. Y., KRUK, I., LICHSZTELD, K., MICHALSKA, T., KLADNA, A., MARCZYNSKI, S., OLGEM, S. (2004). Scavenging of Reactive Oxygen Species by N- Substituted Indole-2 and 3-Carboxamides. *Luminescence*, 19, 1-7.
- ABOUL-SEIF, M. A., YOUSSEF, A. A. (2004). Evaluation of Some Biochemical Changes in Diabetic Patients. *Clin. Chim. Acta.*, 346, 161-170.
- AKGUL, E., ILHAN, N., ILHAN, N., HALIFEOGLU, I. (1999). Tip II Diabetes Mellitusta Lipid Peroksidasyonu ve Eritrosit Antioksidan Enzim Aktiviteleri. *Türk Biyokimya Dergisi*, 3, 28-33.
- AKKUS, I. (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. *Mimozayay*. Konya.
- ALTINISIK, M. (2000). Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar. Erişim: <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01s.pdf> Erişim tarihi: 04.02.2009
- ANTOSIEWICZ, J., DAMIANI, E., JASSEM, W., WOZNIAK, M., ORENA, M., GRECI, L. (1997). Influence of Structure on The Antioxidant Acitivity of Indolinic Nitroxide Radicals., *Free Radic Biol Med.*, 1997, 22, 1-2, 249-255.
- ARIVAZHAGAN, P., PANNERSELVAM, C. (2002). Neurochemical Changes Related to Ageing in the Rat Brain and the Effect of DL-Alpha-Lipoic acid. *Exp Gerontol.*, 37, 1489–1494.
- ARUOMA, O. I., HALLIWELL, B. (1998). Molecular Biology of Free Radicals in Human Diseases. Saint Lucia, London: OICA International.
- ASHOK, B. T., ALI, R. (1999). “The aging paradox: free radical theory of aging” *Experimental Gerontology*, 34 (3), 293-303

- AUGUSTO, O., BONINI, M. G., AMANSO, A. M., LINARES, E., SANTOS, C. C., DE MENEZES, S. L. (2002). Nitrogen Dioxide and Carbonate Radical Anion: Two Emerging Radicals in Biology. *Free Radic. Biol. Med.*, May 1, 32, 9, 841-859.
- BANNISTER, J.V., BANNISTER, W.H. and ROTILIO, G. (1987). Aspects of the structure, function, and applications of superoxide dismutase. *CRC Crit. Rev. Biochem.* 22, 111-180.
- BARRENETXE, J., DELANGRE, P., MARTINEZ, J. A. (2005). Physiological and Metabolic Functions of Melatonin. *Trends Pharmacol Sci.*, 26, 8, 412-419.
- BATTAGLIA, S., BOLDRINI, E., SETTIMO, F. D., DONDIO, G., MOTTA, C. L., MARINI, A. M., PRIMOFIORE, G. (1999). Indole Amide Derivatives: Synthesis, Structure–Activity Relationships and Molecular Modelling Studies of a New Series of Histamine H<sub>1</sub>-Receptor Antagonists. *Eur. J.Med.Chem.* 34, 2, 93-106.
- BAUBLIS, A.J., CLYDESDALE, F.M., DECKER, E.A. (2000). Antioxidants in Wheat- Based Breakfast Cereals. *Cereals Foods World.*, 45, 71-74.
- BHAGWAT, S.S., GUDE, C. (1994). N-Alkylation of Indole Ring Using Mitsunobu Reaction, *Tetrahedron Letters*, 35 (12), 1847-1850.
- BIESALSKI, H.K. (2002). “Free radical theory of aging”. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 5: 5-10.
- BLACK H. S. (2002). Pro-Oxidant and Anti-Oxidant Mechanism(s) of BHT and  $\beta$ -Karatene in Phatocarcinogenesis. *Frontiers in Bioscience* 7, 1044-1055.
- BERNEBURG, M., GRETCHER-BECK, S., KURTEN, V., BRIVIBA, K., SIES, H., KRUTMANN, J. (1999). Singlet Oxygen Mediates the UVA-Induced Generation of the Photoaging Associated Mitochondrial Common Deletion. *The Journal of Biological Chemistry*, 274, 22, 15345–15349.
- BOGER, D.L., NISHI, T. (1995). Diastereoselective Diecmann Condensation Suitable for Introduction of the Duocarmycin a C6 Center: Development of a Divergent Strategy for the Total Synthesis of Duocarmycins, *Bioorg. Med. Chem.*, 3 (1), 67-77. Ref : CA : 122, 314318q, 1995.
- BOUTIN J. A., AUDINOT, V., FERRY, G., DELANGRE, P. (2005). Molecular Tools to Study Melatonin Pathways and Actions. *Trends Pharmacol Sci.*, 26, 8, 412-419.
- BOWEN, P., CHEN, L., STACEWICZ-SAPUNTZAKIS, M., DUNCAN, C., SHARIFI, R., GHOSH, L., KIM, H. S., CHRISTOV-TEZELKOV, K., VAN BREEMEN, R. (2002). Tomato Sauce Supplementation and Prostate Cancer: Lycopene Accumulation and Modulation of Biomarkers of Carcinogenesis. *Experimental Biology and Medicine*, 227, 10, 886–893.



- BOZKAYA, P. (2006). Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi.
- BOZKAYA, P., OLGUN, S., COBAN, T., NEBİOĞLU, D. (2007). Synthesis of N-Substituted Indole-2-Carboxamides and Investigation of their Biochemical Responses Against Free Radicals. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 22(3): 319-325.
- BROWN, L. A. S., JONES, D. P. (1996). The Biology of Ascorbic acid. Handbook of Antioxidants (Enrique Cadenas and Lester Packer, eds.), Marcel Dekker Inc., 1996, 117-156.
- BRYAN-REEN, G. W., CHENG, P. T. W., McLEAN, S. (1982). The Regioselectivity of the Formation of Dihydro and Tetrahydrocarbazoles by the Fischer Indole Synthesis. *Can. J. Chem.*, 60, 419-424.
- BULKLEY, G. B. (2002). Free Radicals and Reactive Oxygen Species. *Cosmos Journal* (web journal, George S. Robinson, Editor), Erişim: <http://www.cosmos-club.org/web/journals/2002/bulkley.html>. Erişim Tarihi: 27.12.2008.
- BYUNG, P. Y. (1994). Cellular Defenses Against Damage from Reactive Species. *Physiol. Rev.*, 74, 139-172.
- CADENAS, E. (1997). Basic mechanisms of antioxidant activity. *BioFactors*; 6, 391-397.
- CADENAS, E., DAVIES, K. J. (2000). Mitochondrial Free Radical Generation, Oxidative Stress, and Aging. *Free Radic Biol Med*, 29, 222–230.
- CARR, A., FREI, B. (1999). “Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions?” *Faseb J* 1999; 13:1007-24.
- CAVDAR, C., SIFIL, A., CAMSARI, T. (1997). Reaktif Oksijen Türleri ve Antioksidan Savunma. *Türk NefrolojiDiyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 3-4, 92-95.
- CENGİZ, M., CENGİZ, S. (2000). Tip 2 Diyabetli Hastalarda C Vitamini Uygulamasının Eritrosit Glutasyon ve HbA1C Düzeyleri Üzerine Etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 31, 211-215.
- CERIELLO, A., GIUGLIANO, D., QUATRARO, A., DELLO RUSSO, P., TORELLO, R. (1988). A Preliminary Note on Inhibiting Effect of  $\alpha$ -tocopherol on Protein glycation. *Diabet Metab*, 14, 40-52.

- CHEESMAN, K. H., SLATER, T. F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *Bio. Med. Bull.* , 49, 481-493.
- CHYAN, Y. J., POEGGELER, B., OMAR, R. A., CHAIN, D. G., FRANGIONE, B., GHISO, J., PAPPOLLA, M. A. (1999). Potent Neuroprotective Properties Against the Alzheimer Beta-amyloid by an Endogenous Melatonin-related Indole Structure, Indole-3-propionic Acid. *J Biol Chem.* 30, 274, 31, 21937-21942.
- COCHRANE, C.G. GIMBRONE, M.A., Jr. Eds. (1992). Biological Oxidants: Generation and Injurious Consequences. Academic Press, San Diego
- CONNER, D.T., UNANGST, P.C., STABLER, S.R. (1986). Acidic Indole Compounds and their Use as Antiallergy Agents, *Eur. Pat. Appl. EP.*, 186, 367 (Cl.C07D209/42). Ref : CA : 111, 173982k, 1989.
- CORRIDAN, BM, O'DONOHUE, MP, MORRISSEY, PA.(1998). Carotenoids and immune response in elderly people. *Proc Nutr Soc* 1998; 57:3A
- CRANE, F.L., LOW, H. (2008). "Reactive oxygen species generation at the plasma membrane for antibody control" *Autoimmunity Reviews (Redox and Autoimmunity)*, 7 (7), 518-522.
- CURTZE, J., GUIDO, A. (1993). Preparation of Fungucidal Indole Derivatives, PCT. Int. Appl: WO 93 25,524 (Cl.C07D209/34) Ref : CA : 120,270104v, 1994
- DARLEY-USMAR, V., HALLIWELL, B. (1996). Blood Radicals. *Pharm. Res.*,13, 649.
- DEL MASTERO, R.F. (1980). An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta. Phyiol. Scand.* 492: 153-168.
- DEISSEROTH, A., DOUNCE, A.L. (1970). Catalase: Physical and chemical properties, mechanism of catalysis, and physiological role. *Physiol. Rev.* 50, 319-375.
- DEME, D., DOUSSIERE, J., DE SANDRO, V., DUPUY, C., POMMIER, J., VIRON, A. (1994). The Ca<sup>2+</sup> / NADPH Dependent H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Generator in Thyroid Plasma Membrane: Inhibition by Diphenyleneiodonium. *Biochemical Journal*,; 301, 75-81.
- DI MASCIO, P., KAISER, S., SIES, H. (1989). Lycopene as the Most Efficient Biological Carotenoid Singlet Oxygen Quencher". *Archives of Biochemistry and Biophysics* 274, 2, 532-538.

- DOMSCHKE, G. (1968). Substituted 5-Hydroxyindoles from p-Benzoquinone and Amine-Contg. Fumarate or Acrylate Esters, *Ger. (East)*, 61,800 (Cl.C07d). Ref:CA:70, 47295k, 1969.
- DORAISWAMY, P. M. (2002). Non-cholinergic Strategies for Treating and Preventing AD. *CNS Drugs*, 12, 811–824.
- ELKIN, S., MILLER, F.M. (1956). Synthesis and Lokal Anesthetic Activity of Indole Carboxylic Acids, *J. Pharm. Sci.*, 52 (1), 79-80.
- FAHN, S. (1991). An open Trial of High-dosage Antioxidants in Early Parkinson's Disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 53, 380-382.
- FAHN, S. (1992). A Pilot Trial of High-dose Alpha-tocopherol and Ascorbate in Early Parkinson's Disease. *Annals of Neurology*, 32, 128-132.
- FARR, S. A., POON, H. F., DOGRUKOL-AK, D., DRAKE, J., BANKS, W. A., EYERMAN, E., BUTTERFIELD, D. A., MORLEY, J. E. (2003). The Antioxidants Alpha-lipoic acid and N-acetylcysteine Reverse Memory Impairment and Brain Oxidative Stress in Aged SAMP8 Mice. *J Neurochem*, 84, 1173–1183.
- FATO, R., BERGAMINI, C., LEONI, S., STROCCHI, P., LENAZ, G. (2008) "Generation of Reactive Oxygen Species by Mitochondrial Complex I: Implications in Neurodegeneration" *Neurochem. Res.* 33:2487–2501
- FAURAN, C., MICHEL, T., GUY, R., MICHELINE, G.P. (1975). 1-Phenyl-2-Aminocarbonyl Indole Derivatives, *Fr. Demende* 2,260,332 (Cl.A61K, C07D), Ref : CA : 84,89999n, 1976.
- FENECH, M., AITKEN, C., RINALDI, J. (1998). Folate, Vitamin B12, Homocysteine Status and DNA Damage in Young Australian Adults. *Carcinogenesis*, 19, 7, 1163-71.
- FENG-XIA, L. Y., GARCIA, G. E., HWANG, D., WILSON, C. B. (1995). Involvement of Reactive, Oxygen Intermediates in Cyclooxygenase-2 Expression Induced by Interleukin-1, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , and Lipopolysaccharide. *J. Clin. Invest.*, 95, 1669-1675.
- FISCHER, E., HESS, O. (1884). Phenylindolcarbonsaure, *Chem. Ber.*, 17: 567-568.
- FLETCHER, R.H. and FLETCHER, S.W., (1994). "Glutathione and Ageing: Ideas and Evidence". *The Lancet*, November 19, 344:1379-1380.
- FLOYD, R., (1990). Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. *FASEB J.*, 4: 2587-2597

- FONG, T. A.T., SHAWER, L. K., SUN, L., TANG, C., APP, H., POWELL, T. J., KIM, Y. H., SCHREK, R., WANG, X., RISAU, W., ULLRICH, A., HIRTH, K. P., McMAHON, G. (1999). SU5416: is a Potent and Selective Inhibitor of The vascular Endothelial Growth Factor Receptor (Flk-1/ KDR) That Inhibit Tyrosine Kinase Catalysis, Tumar Vascularization, and Growth of Multiple Tumor Types, *J. Cancer Res.*, 59, 99-106.
- FRANK, B., GUPTA, S. (2005). A review of antioxidants and Alzheimer's disease. *Annals of Clinical Psychiatry*, 17, 4, 269–286.
- FREI, B. (1997). Reactive Oxygen Species and Antioxidant Vitamins. Oregon State University (The Linus Pauling Institute) Erişim: <http://lpi.oregonstate.edu/f-w97/reactive.html>. Erişim Tarihi: 27.12.2008.
- FRIDOVICH, I. (1975) “Superoxide Dismutases” *Annual Review of Biochemistry*, Vol. 44: 147-159
- FRY, D. W., KRAKER, A. J., CONNORS, R. C., ELLIOT, W. L., NELSON, J. M., SHOWALTER, H. D., LEOPOLD, W.R. (1994). Strategies for the Discovery of Novel Tyrosine Kinase Inhibitors with Anticancer Activity. *Anticancer Drug Res.*, 9, 331-351.
- FUERSTNER, A., JUMBAM, D.N. (1993). Reversed Chemoselectivity in Titanium Induced Coupling Reactions: Syntheses of Salvadoricine and Diazepam, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 2: 211-212. Ref : CA : 118,212808z, 1993.
- FURNISS, B.S., HANNAFORD, A.J., SMITH, P.W.G., TATCHEEL, A.R. (1989). Vogel’s Textbook of Practical Organic Chemistry, Fifth Edition John Wiley & Sons, Inc.,Newyork.
- GIOVANNUCCI, E., (1999). Tomatoes, Tomato-based Products, Lycopene and Cancer: Review of the Epidemiologic Literature. *Journal of the National Cancer Institute*, 91, 4, 317-331.
- GIOVANNUCCI, E., STAMPFER, M. J., COLDITZ, G. A., HUNTER, D. J., FUCHS, C., ROSNER, B. A., SPEIZER, F. E., WILLETT, W. C. (1998). Multivitamin Use, Folate, and Colon Cancer in Women in the Nurses' Health Study. *Annals of Internal Medicine*. 129, 7, 517-524.
- GIOVANNUCCI, E., ASCHERIO, A., RIMM, EB. (1995). Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*; 87:1767–1776
- GO, K.G. (1997). The Normal and Pathological Physiology of Brain Water. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, 23, 47-142.
- GULAY, Z. (2006). Enfeksiyon Patogenezi. Erişim: [http://www.toraks.org.tr/toraks-kitap-pdf/solunum\\_sistemi\\_PDF/03.pdf](http://www.toraks.org.tr/toraks-kitap-pdf/solunum_sistemi_PDF/03.pdf). Erişim Tarihi: 27.12.2008.

- GURKAN, S., BOZDAG-DUNDAR, O. (2005). Coenzyme Q<sub>10</sub>, *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 34, 2, 129-154.
- HALIFELIOGLU, I., KARATAS, F., COLAK, R., CANATAN, H., TELO, S. (2005). *Firat Tıp Dergisi*, 10, 3, 117-122.
- HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J. M. C. (1999). Free radicals in Biology and Medicine. Oxford University Press.
- HAMBY, J. M., SHOWALTER, H. D. H. (1999). Small Molecule Inhibitors of Tumor Promoted Angiogenesis, Including Protein Kinase Inhibitors. *Pharmacol. Ther.*, 82, 169-193.
- HANDELMAN, G. J. (2001). The Evolving Role of Carotenoids in Human Biochemistry. *Nutrition*, 17, 10, 818-822.
- HASSELBAINK, D. M., GLATZ, J. F. C., LUIKEN, J. J. F. P., ROEMEN, T. H. M., VUSE, G. J. V. (2003). Ketone Bodies Disturb Fatty Acid Handling in Isolated Cardiomyocytes Derived from Control and Diabetic Rats. *Biochem J.*, 371, 753-760.
- HILMI, S. (1996). Oksidanlar ve antioksidanlar. *THTDrg.*, 48:1-2,44-49.
- HINIBO, S., TANAKA, M., TAGUCHI, M., OTA, T. (1992). N-Phenylsulfonylindole Derivatives, *Jpn.Kokai Tokkyo Koho JP*, 04,273,857 (Cl.C07D209/08). Ref : CA : 118, 147461q, 1993.
- HIROHASHI, T., (1971). 1-Methyl-3-Benzyl-5-Chloroindole-2-Carboxylic Amide, *Japan*, 71 40,945 (Cl.C07d, A61k). Ref : CA : 76,46074z, 1972.
- HIRSCH, H. C., FAUCHEUX, B. A. (1998). Iron Metabolism and Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 13, 1, 39-45.
- HLASTA, D.J., LUTTINGER, D., PERRONE, M.H., SILBERNAGEL, M.J., WARD, S.J., HAUBRICH, D.R. (1987).  $\alpha_2$ -Adrenergic Agonists/Antagonists: The Synthesis and Structure-Activity Relationship of a Series of Indolin-2-yl and Tetrahydroquinolin-2-yl Imidazolines, *J. Med. Chem.*, 30 (9), 1555-1562.
- INABA, S., AKATSU, M., HIROHASHI, T., YAMAMOTO, H. (1976). Benzodiazepine. XIII. Synthesis of 1,4-Benzodiazepine Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 24 (5), 1076-1082.
- ISHII, H., TAKEDA, H., HAGIWARA, T., SAKAMOTO, M., KOGURURI, K., MURAKAMI, Y. (1989). Fischer Indolization and Related Compounds. Part 21. Direction of the Cyclization in the Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-(p- or -m-Substituted Phenyl Hydrazones, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2407-2414.

- ISHII, H., SUGIURA, T., AKIYAMA, Y., ICHIKAWA, Y., WATANABE, T., MURAKAMI, Y. (1990). Fischer Indolization and Its Related Compounds. XXIII. Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-(2,6-Dimethoxyphenyl) Phenylhydrazone, *Chem. Pharm. Bull.*, 38 (8), 2118-2126.
- ISHII, H., SUGIURA, T., KOGUSURI, K., WATANABE, T., MURAKAMI, Y. (1991). Fischer Indolization and Related Compounds. XXIV. Fischer Indolization of Ethyl Pyruvate 2-(2-Methoxyphenyl)phenylhydrazone, *Chem. Pharm. Bull.*, 39 (3), 572-578.
- JACKSON, G.R., WERRBACH-PEREZ, K., PAN, Z., SAMPATH, D., PEREZ-POLO J.R. (1994). "Neurotrophin Regulation of Energy Homeostasis in the Central Nervous System" *Dev. Neurosci.* 16: 285-290
- JELLET, J. J., FORREST, T. P., MAC DONALD, A., MARRIE, T. J. (1980). *Can. J. Microbiol.*, 26, 448-453.
- JENNINGS, E. (1995). Folic Acid as a Cancer Preventing Agent". *Medical Hypotheses* . 45, 3, 297-303.
- JOHNSON, E.A., SCHRODER W.A., (1996). Microbial carotenoids. *Advances in Biochem. Engineering/Biotechnology* 53: 119-178.
- KALGUTKAR, A.S., MARNETT, A.B., CREWS, B.C., REMMEL, R.P., MARNETT,L.J. (2000). Ester and Amide Derivatives of the Nonsteroidal Antiinflammatory Drug, Indomethacine, as Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors, *J. Med. Chem.*, 43 (15), 2860-2870.
- KALLIANPUR, A.. R. (2004). Genomic Screening and Complications of Hematopoietic System Cell Transplantation: Has The Time Come? *Bone Marrow Transplantation.* 35, 1-16.
- KAMEN, B. (1997). Folate and Antifolate Pharmacology. *Seminars in oncology* 24, 5, 18, 18-30, 18-39.
- KANNAN, K, JAAIN, S. K. (2000). Oxidative Stress and Apoptosis. *Pathophysiology*, 7, 153-163.
- KATIYAR, S.K., MUKHTAR, H. (1997). Tea Antioxidants in Cancer Chemoprevention. *J Cellular Bioch Suppl.* 27, 59-67.
- KHAN, M.A., POLYA, J.B. (1970). Synthesis of Heterocyclic Compounds. Part II. N-Arylazoles by Ulmann Condensation, *J. Chem. Soc.(C)*, 85-91.
- KIDD, P.M.(1997). "Glutathione: Systemic protectant against oxidative and free radical damage". *Alternative Medicine Review* ; 2:155-176.

- KIRITOSHI, S., NISHIKAWA, T., SONODA, K., KUKIDOME, D., SENOKUCHI, T., MATSUMURA, T., TOKUNAGA, H., BROWNLEE, M., ARAKI, E. (2003). Reactive Oxygen Species from Mitochondria Induce Cyclooxygenase-2 Gene Expression in Human Mesangial Cells: Potential Role in Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, 52, 10, 2570-2577.
- KNIGHT, J. (1999). Free Radicals, Antioxidants, Aging & Disease AACC Press Washington, DC.
- KOHLMEYER, L., KARK JD, GOMEZ-GRACIA, E.(1997). Lycopene and myocardial infarction risk in the euromic study. *Am J Epidemiol*; 146:618-626.
- LANG, G., JUNINO, A., COTTERET, J., LAGRANGE, A. (1992). Preparation of Aminoindoles as Coupling Agents for Hair Dyes, *PCT Int.Appl.WO*, 92 18,093 (Cl.A61K7/13). Ref : CA : 118,66578f, 1993.
- LANGENSTROER , P., PIEPER, G. M. (1992). Regulation of Spontaneous EDRF Rebase in Diabetic Rat Aorta by Oxygen Free Radical. *Am J Physiol*, 263, 257-265.
- LARSON, J., JESSEN, R. E., UZ, T., ARSLAN, A. D., KURTUNCU, M., IMBESI, M., MANEV, H. (2006). Impaired Hippocampal Long-term Potentiation in Melatonin MT2 Receptor-deficient Mice. *Neurosci Lett*, 23, 393, 1, 23-26.
- LAURINDO, F. R. M., DA LUZ, P. L., UNIT, L., ROCHA, T. F., JAEGER, R. G., LOPES, E. A., (1991). Evidence for O<sub>2</sub><sup>-</sup> -dependent Coronary Artery Vasospasm After Angioplasty in Intact Dogs. *Circulation*, 83, 1705.
- LEEUWENBURGH, C., HANSEN, P., SHAISH, A., HOLLOSZY, J. O., HEINECKE, J. W. (1997). Markers of Protein Oxidation by Hydroxyl Radical and Reactive Nitrogen Species in Tissues of Aging Rats. Erişim: <http://plaza.ufl.edu/cleewen/AJPR274.PDF>. Erişim Tarihi: 28.12.2008.
- LEZOUALC'H, F., SPARAPANI, M., BEHL, C. (1998). N-acetylserotonin(normelatonin) and Melatonin Protect Neurons Against Oxidative Challenges and Suppress the Activity of the Transcription Factor NF-kappaB. *J Pineal ReS.*, 24, 168-178.
- LIU, H., WORMKE, M., SAFE, S. H., BJELDANES, L. F. (1994). Indole[3,2-b]carbazole: A Dietary-derived Factor that Exhibits Both Antiestrogenic and Estrogenic Activity. *J. Natl. Cancer Inst.*, 86, 1758-1765.
- LOFFELHARDT, S., BONAVENTURA, C., LOCHER, M., BORBE, H. O., BISSWANGER, H. (1995). Interaction of Alpha-lipoic Acid Enantiomers and Homologues with the Enzyme Components of the Mammalian Pyruvate Dehydrogenase Complex. *Biochem Pharmacol.*, 50, 5, 637-646.

- LOSCALZO, J. (1996). The Oxidant Stress of Hyperhomocyst(e)inemia. *J. Clin. Invest.*, 98,5.
- MAESTRONI, G. J. (2004). Therapeutic Potential of Melatonin in Immunodeficiency States, Viral Diseases, and Cancer. *J Physiol Biochem.*, 60, 1, 61-72.
- MARTIN, A., YOUSSEF, K., SZPRENGIEL, A., SHUKITT-HALE, B., JOSEPH, J. (2002). Roles of Vitamins E and C on Neurodegenerative Diseases and Cognitive Performance. *Nutr Rev.*, 60, 308–326.
- MATSUI, H., SHOJI, K., HINOAKI, S., SHOHEI, N. (1993). Preparation of (Imidazolyl and Imidazolylalkyl) Indole Derivatives as Inhibitors of Thromboxane A<sub>2</sub> Synthesis and Histamine, *PCT Int.Appl.WO 93 20,065* (Cl.C07D401/14), Ref : CA : 120,134530c, 1994.
- McCORD, J. M.; FRIDOVICH, I. (1969). Superoxide Dismutase. An Enzymic Function for Erythrocyte (Hemocyte).. *J. Biol. Chem.*, 243, 6049-6055.
- McCORD, J. (1985). Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Eng J Med.*, 312: 159-163
- MEISTER, A., ANDERSON, ME. (1983). Glutathione. *Ann Rev Biochem*; 52: 711-760
- METODEWA, D, KOSKA, C. (2000). Reactive Oxygen Species and Reactive Nitrogen Species: Relevance to Cyto (neuro)toxic Events and Neurologic Disorders. An Overview. *Neurotoxi Res.*, 1, 197–233.
- MICHNOVICZ, J. J., BRADLOW, H. L.(1990). Induction of Estradiol Metabolism by Dietary Indole-3-carbinol in Humans. *J Natl Cancer Inst.*, 50, 947-950.
- MIGNON, J. (2002). Chemical Modifications That Lead to Protein Degradation (ppt). Erişim: [http://mercury.chem.pitt.edu/~rob/chem2810/present281/james\\_mignone.ppt](http://mercury.chem.pitt.edu/~rob/chem2810/present281/james_mignone.ppt). Erişim Tarihi: 27.12.2008.
- MIGUEL, J., FLEMING, J. (1982) Antioxidation, metabolic rate and aging in *Drosophila*, *Arch Geron Geriatr.*, 1-159
- MIHARA, M., UCHIYAMA, M., FUKUZAWA, K. (1980). Thiobarbituric Acid Value on Fresh Homogenate of Rat as a Parameter of Lipid Peroxidation in Aging, CCl<sub>4</sub> Intoxication, and Vitamin E Deficiency. *Biochem. Med.*, 23, 3, 302-311.
- MILLER, D. M., BUETTNER, G. R., AUST, S. D. (1990). Transition Metals as Catalyst of Autooxidation reactions. *Free Radical Biology and Medicine*, 8, 95-108.



- MIYAMOTO, S., MARTINEZ, G. R., MEDERIOS, M. H. G MASCIO, P. D. (2003). Singlet Molecular Oxygen Generated from Lipid Hydroperoxides by the Russell Mechanism: Studies Using  $^{18}\text{O}$ -Labeled Linoleic Acid Hydroperoxide and Monomol Light Emission Measurements. *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 20, 6172-6179.
- MOHAMMADI, M., McMAHON, G., SUN, L., TANG, C., HIRTH, P., YEH, B. K., HUBBARD, S. R., SCLESSINGER, J. (1997). Structures of The Tyrosine Kinase Domain of Fibroblast Growth Factor Receptor in Complex with Inhibitors. *Science*, 276, 955-960.
- MONGE VEGA, A., HUARTE, V., PALOP, J.A., MARTINEZ, M.T., ALVAREZ, F. (1976). Enzyme Inhibitors XVII. Preparation and in Vitro Testing of New  $\text{N}^2$ -Substituted Indole Carbohydrazides and Some Pyridazino [4,5-b] Indoles as Inhibitors of Monoaminoxidase, *An. Quim.*, 72 (3), 267-274. Ref : CA: 86,116622j, 1977.
- MORITA, I., KAWAMOTO, M., YOSHIBA, H. (1992). *J. Chromatogr.*, 576, 334–339.
- MURAKAMI, Y., WATANABE, T., KOBAYASHI, A., YOKOYAMA, Y. (1984). A Novel Method for the Debenzylation of Protected Indole Nitrogen. *Synthesis*, 738-740.
- NAKAZONO, K., WATANABE, N., MATSUNO, K., SASAKI, J., SATO, T., INOUE, M. (1991). Does  $\text{O}_2^-$  Underlie the Pathogenesis of Hypertension? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 10045.
- NEBER, P.W., GERTRUD, K., HERBST, K., TRISSLER, A. (1929). Course of the Indole Synthesis According to Emil Fischer, *Ann.*, 471: 113-145. Ref : CA : 23,4699, 1929.
- NEBIOGLU, D. (1985). İlaç Geliştirmede Enzim İnhibitörlerinin Katkısı Ne Olabilir? *Fabad.*, 10,287-298.
- NESTEROVA, I. (1993). Antimicrobial and Antituberculous Activity of Alkyl (aminoalkyl) Derivatives of 3-Arylazo Indole, *Khim.Farm Zh.*, 27 (6), 33-36.
- NILSSON, M. (1966). A New Biaryl Synthesis Illustration a Connection Between the Ulmann Biaryl Synthesis and Copper-catalysed Decarboxylate, *Acta Chemica Scandinavica*, 20: 423-426.
- NISHIMURA, G., YANOMA, S., MIZUNO, H., KAWAKAMI, K., TSUKUDA, M. (1999). An Antioxidant, Probucol, Induces Anti-angiogenesis and Apoptosis in Athymic Nude Mouse Xenografted Human Head and Neck Squamous Carcinoma Cells. *Jpn J Cancer Res.*, 90, 11, 1224-1230.

- OHKAWA, S., TERAQ, S., TERASHITA, Z.I., SHIBOUTA, Y., NISHIKAWA, K., (1991) *J. Med. Chem.* 34 267-276.
- OHLENDORF, H.W., WILHELM, K., ULRICH, K., GERD, B., JOHN, M.S. (1983). 1-Phenyl-2-Aminocarbonylindole Compounds, Their Intermediates and Medicines Containing Them. *Eur. Pat. Appl. EP* 71: 935 (Cl.C07D209/42), Ref : CA : 98,215481s, 1983.
- OLGEN, S., COBAN, T. (2003). Antioxidant Evaluations of Novel N-H and N-Substituted Indole Esters. *Biol. Pharm. Bull.*, 26, 5, 736-738.
- OLGEN, S., AKAHO, E., NEBIOGLU, D. (2005). Synthesis and Anti-tyrosine Kinase Activity of 3-(substituted-benzylidene)-1,3-dihydro-indolin Derivatives: Investigation of Their Role Against p60c-Src Receptor Tyrosine Kinase with the Application of Receptor Docking Studies. *Farmaco*, 60, 6-7, 497-506.
- OLGEN, S., KILIC, Z., ADA, A.O., COBAN, T. (2007a) Synthesis and Evaluation of Novel N-H and N-Substituted Indole-2 and 3-Carboxamide Derivatives as Antioxidants Agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 22:4, 457-462
- OLGEN, S., KILIC, Z., ADA, A.O., COBAN, T. (2007b) Synthesis and Antioxidant Properties of Novel N-H and N-Substituted Propanamide Derivatives. *Arch. Pharm. Chem.Life Sci.* 340,140-146.
- OLGEN, S., VAROL, P., COBAN, T., NEBIOGLU, D. (2008). Synthesis and evaluation of N-Substituted Indole-3-Carboxamide Derivatives as Inhibitors of Lipid Peroxidation and Superoxide Anion Formation. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 23(3): 334-400
- PAPPERT, E. J., TANGNEY, C. C., GOETZ, C. G., LING, Z. D., LIPTON, J. W., STEBBINS, G. T., CARVEY, P. M. (1996). Alpha-tocopherol in the Ventricular Cerebrospinal Fluid of Parkinson's Disease Patients: Dose-response Study and Correlations with Plasma Levels. *Neurology*, 47, 1037-1042.
- PAPPOLA, M. A., CHYAN, Y. J., POEGELLER, B., FRANGIONE, B., WILSON, G., GHISO, J., REITER, R. J. (2000). An Assessment of the Antioxidant and the Anti-amyloidogenic Properties of Melatonin: Implications for AD. *J Neural Transm.*, 107, 203-231.
- PARKER, J., D., PARKER, J. O. (1998). Nitrate Therapy for Stable Angina Pectoris. *N. Engl. J. Med.*, 338,520.
- PARTHASARATHY, S., STEINBERG, D., WITZTUM, J. L. (1992). The Role of Oxidized LDL in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Annu. Rev. Med.* 43, 219-225.

- PHAM HU, L.A., HUA, H., PHAM HU, C. (2008). "Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health" *Int J Biomed Sci* ;4(2):89-96
- POLATLI, M. (2003). Toksik Gaz İnhalasyonu. *Solunum*, 5, 6, 244-256.
- PRASAD, K. N., HOVLAND, A. R., COLE, W. C., PRASAD, K. C., NAHREINI, P., EDWARDS-PRASAD, J., ANDRETTA, C. P. (2000). Multiple Antioxidants in the Prevention and Treatment of Alzheimer Disease: Analysis of Biologic Rationale. *Clin. Neuropharmacol.*, 23, 2–13.
- PRZEDBORSKI, S., JACKSON-LEWIS, V., FOHN, S., (1995). Antiparkinsonian Therapies and Brain Mitochondrial Complex I Activity. *Movement Disorders*, 10, 312-317.
- QUINN, J. F., MONTINE, K. S., MOORE, M., MORROW, J. D., KAYE, J. A., MONTINE, T. J. (2004). Suppression of Longitudinal Increase in CSF F2-isoprostanes in AD. *J Alzheimers Dis* , 6, 93-97.
- RAJUR, S.B., MERWADE, A.Y., BASANAGOUDAR, L.D. (1990). Synthesis of 11-Phenyl-2, 3, 4, 5-Tetrahydro-1H-(1,4) Diazepino (1,2-a) Indoles and 1-(3-Amino-propyl)-2- Hydroxymethyl-3-Phenylindoles as 5-Hydroxytryptamine Antagonists, *J. Pharm. Sci.*, 79 (2), 168-171.
- REITER, R. J., TAN, D. X., GITTO, E., SAINZ, R. M., MAYO, J.C., LEON, J., MANCHESTER, L. C. (2004). Vijayalaxmi Kilic E, Kilic U: Pharmacological Utility of Melatonin in Reducing Oxidative Cellular and Molecular Damage. *Pol J Pharmacol* ; 56:159–170
- RIBY, J. E., CHANG, G. H., FIRESTONE, G. L., BJELDANES, L. F. (2000). Ligand-Independent Activation of Estrogen Receptor Function by 3,3'-diindolylmethane in Human Breast Cancer Cells. *Biochem. Pharmacol.*, 60, 167-177.
- ROKACH, J., GIRARD, Y., ATKINSON, J.G. (1973). A Novel Synthesis of N-Styryl Heterocycles, *Can. J. Chem.*, 51: 3765-3769.
- ROMERO, F. J., BOSCH-MORELL, F., ROMERO, M. J., JARENO, E. J., ROMERO, B., MARIN, N., ROMA, J. (1998) . Lipid Peroxidation Products and Antioxidants in Human Disease. *Environ Health Perspect* ; Suppl 5:1229–1234
- RUSSO, A., BORRELLI, F., CAMPISI, A., ACQUAVIVA, R., RACITI, G., VANELL, A. (2003). Nitric Oxide-Related Toxicity in Cultured Astrocytes: Effect of Bacopa Monniera. *Life Sci* ; 73:1517–1526
- SAVASKAN, E., OLIVIERI, G., BRYDON, L., JOCKERS, R., KRAUCHI, K., WIRZ-JUSTICE, A., MULLER-SPAHN, F., (2001). Cerebrovascular

Melatonin MT1-Receptor Alterations in Patients with AD. *Neurosci Lett*, 308, 9–12

- GOKPINAR, S., KORAY, T., AKCICEK, E., GOKSAN, T., DURMAZ, Y. (2006). E.U. *Journal of Fisheries & Aquatic Sciences* Cilt/Volume 23, Ek/Suppl. (1/1): 85-89 Su Ürünleri Temel Bilimler / Hydrobiology.
- SHAFIEE, A., SATTARI, S. (1981). A Facile Method for Acylation and Alkylation of Substituted Indoles, *Synthesis*, 5: 389-390. Ref : CA : 95,80640h, 1981.
- SHANBHAG, V.R., CRIDER, M.A., GOKHALE, R., HARDALAN, A., DICK, M.R. (1992). Ester and Amide Prodrugs of Ibuprofen and Naproxen: Synthesis, Antiinflammatory Activity and Gastrointestinal Toxicity, *J. Pharm. Sci.*, 81 (2), 149-154.
- SHARMA, M., GUPTA, Y. K. (2003). Effect of Alpha Lipoic Acid on Intracerebroventricular Streptozotocin Model of Cognitive Impairment in Rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13, 241–247.
- SHEN, T.Y., SARETT, L.H. (1966). Indolyl Aliphatic Acids, U.S. 3,271,416 (Cl.260- 326.13), Sept.6, Ref : CA : 66 : 18668w, 1967.
- SHEN, T.Y., WINTER, C.A. (1977). Chemical and Biological Studies on Indomethacine, Sulindak and Their Analogs, *Advanced in Drug Research*, 12, 89-245.
- SIVRITEPE, N. (2000). Asma, Üzüm ve Şaraptaki Antioksidantlar. *Gıda. Dünya Yayınları*. 12, 73-78.
- SPADONI, G., DIAMANTINI, G., BEDINI, A., TARZIA, G., VACONDIO, F., SILVA, C., RIVARA, M., MOR, M., PLAZZI, P. V., ZUSSO, M., FRANCESCHINI, D., GIUSTI, P. (2006). Synthesis, Antioxidant Activity and Structure-Activity Relationships for a New Series of 2- (N-acylaminoethyl) Indoles with Melatonin-like Cytoprotective Activity. *J. Pineal Res.*, 40, 259-269.
- SPATZ, L., BLOOM, A. D. (1992). Biological Consequences of Oxidative Stress. Implications for Cardiovascular Disease and Carcinogenesis. Oxford University Press, New York.
- SPECTOR, R., ELLS, J. (1984). Deoxynucleoside and Vitamin Transport into Central Nervous System. *Federation Proceedings*, 43, 196-200.
- SPICKETT, C. M., JERLICH, A., PANASENKO, O. M., ARNHOLD, J., PITT, A. R., STELMASZYNSKA, T., SCHAUR, R. J. (2000). The Reactions of Hypochlorous Acide, The Reactive Oxygen Species Produced by Myeloperoxidase, with Lipids. *Acta Biochimica Polonica*, 47, 4, 889-899.

- SUN, L., TRAN, N., LIANG, C., HUBBARD, S., TANG, F., LIPSON, K., SCHREK, R., ZHOU, Y., McMAHON, G., TANG, C. (2000). Identification of Substituted 3-[(4,5,6,7-Tetrahydro-1H-Indol-2-yl)methylene]-1,3-Dihydroindol-2-ones as Growth Factor Receptor Inhibitors for VEGF-R2 (Flk-1/KDR), FGF-R1, and PDGF-R $\beta$  Tyrosine Kinases, *J. Med. Chem.*, 43, 2655-2663.
- SUZEN, S., BOZKAYA, P., COBAN, T., NEBIOGLU, D. (2006). Investigation of in vitro Antioxidant Behaviour of Some 2-Phenylindole Derivatives: Discussion on Possible Antioxidant Mechanisms and Comparison with Melatonin. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 21(4), 405-411.
- SWIERCZYNSKI, J., KOCHAN, Z., MAYER, D., (1997). Dietary  $\alpha$ -tocopherol prevents dehydropiandrosterone-induced lipid peroxidation in rat liver microsomes and mitochondria. *Toxicol. Lett.*, 91, 129-136.
- TSUYOSHI, N., SEITARO, S., MASAMATO, H. (1984). Studies on Tertiary Amine Oxides. LXXIX. Reactions of 2-Ethoxycarbonyl-1-hydroxyindole in the Presence of Acylating Agents, *Chem. Pharm. Bull.*, 32 (9), 3678-3682.
- UHLENDORF, J., BORBE, H., WERNER, R. (1988). Preparation of N-Substituted Indolecarboxamide and Indolemethylamines as Nervous System Agents, *Ger. Offen. DE.*, 3,705,934 (Cl.C07D417/12). Ref : CA : 110,231432y, 1989
- UNANGST, P.C., BROWN, R.E., FABIAN, A., FONTSERE, F. (1979). 2-Indolyl Ketone Synthesis, *J. Heterocyclic Chem.*, 16, 661-666.
- UNANGST, P.C., CARETHERS, M.E. (1984). Indole Esters as Heterocyclic Synthons. III. Preparation and Reactions of Furo [3,2-b] Indoles, *J. Heterocyclic Chem.*, 21: 709-714.
- UNANGST, P.C., CONNOR, D.T., STABLER, S.R., WEIKER, R.J., CARETHERS, M.E., KENNEDY, J.A., THUESON, D.O, CHESTNUT, J.C., ADOLPHSON, R.L., CONROY, M.C. (1989). Novel Indolecarboxamidotetrazoles as Potential Antiallergy Agents, *J. Med. Chem.*, 32 (6), 1360-1366.
- VALKO, M., RHODES, C. J., MONCOL, J., IZAKOVIC, M., MAZUR, M. (2006). Free Radicals, Metals and Antioxidants in Oxidative Stress-induced Cancer. *Chem. Biol. Interact.*, 160, 1, 1-40.
- VOLICER, L., HARPER, D. G., MANING, B. C., GOLDSTEIN, R., & SATLIN, A. (2001). Sundowning and Circadian Rhythms in Alzheimer's Disease. *American Journal of Psychiatry*, 158[5], 704-711.
- WAGNER, B. A., BUETTNER, G. R., BURNS, C. P. (1994). Free Radical-mediated Lipid Peroxidation in Cells: Oxidizability is a Function of Cell Lipid bis-allylic Hydrogen Content. *Biochemistry*, Apr 19;33(15):4449-53.

- WAGNON, J., DE COINTET, P., NISATO, D., PLOUZANE, C. (1992). Preparation of 1-Arylsulfonyl-3-Hydroxyindoline-2-Carboxylates and Analogs as Vasopressin and Oxytocin Receptor Ligands, *Eur. Pat. Appl. EP.*, 469,984 (Cl.C07D209/42). Ref : CA : 116,214341z, 1992.
- WANG, L. M., SUTHANA, N.A., CHAUDHURY, D., WEAVER, D.R., COLWELL, C.S. (2005). Melatonin Inhibits Hippocampal Long-term Potentiation. *Eur J. Neurosci.*; 22(9):2231-2237.
- WANG, X. C., ZHANG, J., YU, X., HAN, L., ZHOU, Z.T., ZHANG, Y., WANG, J.Z. (2005). Prevention of Isoproterenol-induced Tau Hyperphosphorylation by Melatonin in the Rat. *Sheng Li Xue Bao.* 25; 57(1):7-12.
- WASSERMAN, H.H., BLUM, C.A. (1994). The Chemistry of Vicial Tricarbonyls. Use of Vinyl and Acetylenic Derivatives in the Synthesis of Substituted Indoles, *Tetrahedron Letters*, 35 (52), 9787-9790.
- WEI Y.H., PANG, C.Y. (2005). The Role of Mitochondria in human aging process. *Biotech International*, 17: 8-13.
- WILLETT, W. C. (1994). Diet and Health: What Should We Eat? *Science.* 264, 532.
- YAMAMOTO, H., INABA, S., OKAMOTO, T., HIROHASHI, T., ISHIGURO, K., MARUYAMA, I., KOBAYASHI, T., YAMAMOTO, M., IZUMI, T. (1972). 1-Cycloalkylcarbonylindole Derivatives, *Japan*, 72 11,750 (Cl.C07d). Ref : CA : 77,34316n, 1972.
- YAMAMOTO, M.; CLARK, J. D.; PASTOR, J. V.; GURNANI, P.; NANDI, A.; KUROSU, H.; MIYOSHI, M.; OGAWA, Y.; CASTRILLON, D. H.; ROSENBLATT, K. P.; KURO-O, M. (2005); Regulation of Oxidative Stress by the Anti-aging Hormone Klotho. *The Journal of Biological Chemistry*, 280, 45, November 11, 38029-38034.
- YOKOYAMA, Y., IKEDA, M., SAITO, M., YODA, T., SUZUKI, H., MURAKAMI, Y. (1990). Synthetic Studies of Indole and Related Compounds. 24. Palladium Catalyzed Reaction of 3-Bromoindole Derivative with Allyl Esters in the Presence of Hexabutyl-distannane, *Heterocycles*, 31 (8), 1505-1511. Ref : CA : 114,143043zq, 1991.
- YOUDIM, M. B. H., RIEDERER, P. Understanding Parkinson's disease. *Scientific American*, January 1997, 52-59.
- YUAN, F., CHEN, D. Z., LIU, K., SEPKOVIC, D. W., BRADLOW, H. L., AUBORN, K. (1999). Anti-estrogenic Activities of Indole-3-carbinol in Cervical Cells: Implication for Prevention of Cervical Cancer. *Anticancer Res.*, 19, 1673-1680.

- YURDAKUL, Z. (2003). Oksijen ve Canlılar. Erişim: <http://www.klinikbiyokimya.com/seminer/oksijen/oksijen.htm>. Erişim Tarihi: 27.12.2008.
- YOUNG, S. N., ANDERSON, G. M., GAUTHIER, S., PURDY, W. C., (1980) *J. Neurochem.* 34, 1087–1092.
- ZHANG, L., XING, G.Q., BARKER, J.L., CHANG, Y., MARIC, D., MA, W., LI, B. S., RUBINOW, D.R. (2001). Alpha-Lipoic Acid Protects Rat Cortical Neurons Against Cell Death Induced by Amyloid and Hydrogen Peroxide Through the Akt signalling pathway. *Neurosci Lett.*, 312, 125–128.
- ZHANG, Z. W., FARTHING, M. J. (2005). The Roles of Vitamin C in Helicobacter Pylori Associated Gastric Carcinogenesis. *Chin. J. Dig. Dis.*, 6, 2, 53-58.
- ZITTOUN, J. (1993). Anemias DUE to Disorder of Folate, Vitamin B<sub>12</sub> and Transcobalamin Metabolism. *La Revue du praticien*, 43, 11, 1358-1363.

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı: Semra

Soyadı: Aydın

Doğum Yeri ve Tarihi: İskenderun, 21/07/1983

Uyruđu: T.C.

İletişim Adresi: Kaletpe Mah. 133. Sok. No = 18/6, Kırıkkale

Tel: 3182332610

E-posta: aydins@pharmacy.ankara.edu.tr

### II- Eđitimi

2006 - 2009 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Yüksek Lisans)

2001- 2005 Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi  
Kimya (ing) Bölümü

1994 – 2001 Kırıkkale Anadolu Lisesi

1989 – 1994 50. Yıl İlköğretim Okulu, Kırıkkale

### III- Ünvanları

- Kimyager

### IV- Verdiği Seminerler

- Biyoteknolojik İlaçlar