

**1,3,4-OKSADİAZOL KÖPRÜSÜ İÇEREN İNDOL SİSTEMLERİNİN SENTEZİ VE
ANTİDİYABETİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

KÜBRA KOCAMAN

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Hakan KANDEMİR

İkinci Danışman: Prof. Dr. İbrahim Fazıl ŞENGÜL

2024

T.C.
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**1,3,4-OKSADİAZOL KÖPRÜSÜ İÇEREN İNDOL SİSTEMLERİNİN SENTEZİ VE
ANTİDİYABETİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

KÜBRA KOCAMAN

ORCID: 0009-0006-2013-3144

KİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Hakan KANDEMİR

İkinci Danışman: Prof. Dr. İbrahim Fazıl ŞENGÜL

HAZİRAN-2024

Her hakkı saklıdır.

ÖZET

1,3,4-OKSADİAZOL KÖPRÜSÜ İÇEREN İNDOL SİSTEMLERİNİN SENTEZİ VE ANTİDİYABETİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Kübra KOCAMAN

Kimya Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Hakan KANDEMİR

İkinci Danışman: Prof. Dr. İbrahim Fazıl ŞENGÜL

Bu tez kapsamında, biyolojik aktiviteye sahip olan indol ve 1,3,4-oksadiazol yapılarının tek bir molekül üzerinde bir araya getirilmesi ile anti-diyabetik aktivite gösterecek yeni hibrit moleküllerin sentezlenmesi ve bu moleküllerin α -amilaz ve α -glukozidaz enzim inhibisyonları araştırılmıştır. Bu amaç doğrultusunda, literatürde bulunmayan yeni 1,3,4-oksadiazol halkası ile birbirine bağlı ikili ve tekli indol bileşikler sentezlenmiş ve sentezlenen tüm bileşiklerin α -amilaz ve α -glukozidaz enzimlerine karşı inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Tez kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerinin yapıların aydınlatılması için ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve kütle spektroskopisinden yararlanılmıştır. Ayrıca bazı bileşikler için uygun kristaller elde edilmiş ve tek kristal X-ışını tekniği kullanılarak yapıları aydınlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İndol, İkili indol, 1,3,4-oksadiazol, α -amilaz, α -glukozidaz.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF INDOLE SYSTEMS CONTAINING 1,3,4-OXADIAZOLE BRIDGED AND INVESTIGATION OF THEIR ANTIDIABETIC PROPERTIES

Kübra KOCAMAN

Department of Chemistry

MSc. Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Hakan KANDEMİR

Co-Supervisor: Prof. Dr. İbrahim Fazıl ŞENGÜL

This thesis examined the synthesis of novel hybrid molecules with anti-diabetic activity, combining indole and 1,3,4-oxadiazole structures with biological activity on a single molecule. The inhibitory effects of these molecules on α -amylase and α -glucosidase enzymes were also investigated. For the purposes of this study, novel 1,3,4-oxadiazole-linked bis- and mono-indoles were synthesized and their inhibitory activities against both α -amylase and α -glycosidase enzymes were then investigated. The structures of the new compounds synthesized in this thesis were elucidated using ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR and mass spectroscopy. Furthermore, suitable crystals were obtained for some compounds, and their structures were elucidated using the single-crystal X-ray technique.

Keywords: Indole, Bis-indole, 1,3,4-oxadiazole, α -amylase, α -glycosidase.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER DİZİNİ	x
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
TEŞEKKÜR.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ÖZETİ	2
2.1 İndol	2
2.2 İndol Sentez Yöntemleri	4
2.2.1 Fischer İndol Sentezi.....	5
2.2.2 Hemetsberger İndol Sentezi	6
2.2.3 Madelung İndol Sentezi	6
2.2.4 Larock İndol Sentezi	6
2.2.5 Bartoli İndol Sentezi	6
2.2.6 Baeyer-Emmerling İndol Sentezi.....	7
2.2.7 Bischler-Möhlau İndol Sentezi	7
2.2.8 Leimgruber-Batcho İndol Sentezi.....	7
2.2.9 Reissert İndol Sentezi	7
2.2.10 Nenitzescu İndol Sentezi	8
2.3 İkili-indoller	8
2.4 Oksadiazol.....	10
2.5 Diyabet	13
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	15
3.1 Genel Bilgiler	15
3.2 Genel Yöntem 1	15
3.3 Genel Yöntem 2	16
3.4 Genel Yöntem 3	16
3.5 Genel Yöntem 4	16
3.6 6-methoxy-N'-(1-methyl-1H-indole-2-carbonyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (64a) .	16
.....	16
3.7 6-methyl-N'-(1-methyl-1H-indole-2-carbonyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (64b)	17

3.8 6-chloro-N'-(1-methyl-1H-indole-2-carbonyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (64c) .	17
3.9 6-bromo-N'-(1-methyl-1H-indole-2-carbonyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (64d) .	18
3.10 2-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-5-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (65a)	18
3.11 2-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-5-(6-methyl-1H-indol-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (65b) ..	19
3.12 2-(6-chloro-1H-indol-2-yl)-5-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (65c) ...	20
3.13 2-(6-bromo-1H-indol-2-yl)-5-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (65d) ..	20
3.14 N'-benzoyl-6-methoxy-1H-indole-2-carbohydrazide (66)	21
3.15 6-methoxy-N'-(4-methylbenzoyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (67)	21
3.16 6-methoxy-N'-(4-nitrobenzoyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (68)	22
3.17 N'-benzoyl-6-methyl-1H-indole-2-carbohydrazide (69)	22
3.18 6-methyl-N'-(4-methylbenzoyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (70)	23
3.19 6-methyl-N'-(4-nitrobenzoyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (71)	23
3.20 2-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (72)	24
3.21 2-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-5-(p-tolyl)-1,3,4-oxadiazole (73)	24
3.22 2-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole (74)	25
3.23 2-(6-methyl-1H-indol-2-yl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (75)	25
3.24 2-(6-methyl-1H-indol-2-yl)-5-(p-tolyl)-1,3,4-oxadiazole (76)	26
3.25 2-(6-methyl-1H-indol-2-yl)-5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole (77)	26
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	27
4.1 Kimyasal Sentez Aşamaları	27
4.2 Antidiyabet Testleri	32
4.2.1 α -Amilaz İnhibisyon Testi	32
4.2.2 α -Glukozidaz İnhibisyon Testi	32
4.3 Analizler	41
5. SONUÇ	73
KAYNAKLAR	75
ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Bileşik 64-65a-d α -Amilaz ve α -glukosidaz enzim inhibisyon aktiviteleri	33
Çizelge 4.2. Bileşik 66-77 α -Amilaz ve α -glukosidaz enzim inhibisyon aktiviteleri.....	38
Çizelge 4.3. 64a, 64b ve 65a bileşiklerinin kristal yapılarına ait datalar.....	71
Çizelge 4.4. 74 ve 76 bileşiklerinin kristal yapılarına ait datalar	72



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Benzen, pirol ve indol bileşiklerinin yapısı.....	2
Şekil 2.2. Doğal indol örnekleri	2
Şekil 2.3. İlaç indol örnekleri	3
Şekil 2.4. Metoksi grubu içeren indol örnekleri	4
Şekil 2.5. İndol sentez yöntemleri	5
Şekil 2.6. Reissert indol sentezi.....	8
Şekil 2.7. Nenitzescu indol sentezi.....	8
Şekil 2.8. 2,2' ve 3,3' İkili-indol aktif pozisyonları	9
Şekil 2.9. Bazı ikili-indol bileşikleri.....	9
Şekil 2.10. Biyolojik aktif ikili-indol türevleri	10
Şekil 2.11. Oksadiazol Türevleri	10
Şekil 2.12. Oksadiazol etken maddeli ilaç örnekleri	11
Şekil 2.13. Siklodehidrasyon yoluyla 1,3,4-oksadiazol sentezi	12
Şekil 2.14. Oksidatif halkalaşma yoluyla 1,3,4-oksadiazol sentezi.....	13
Şekil 2.15. Vilsmeier-Haack reaksiyonu	13
Şekil 2.16. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar	14
Şekil 3.1. 6-methoxy-N'-(1-methyl-1H-indole-2-carbonyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (64a) yapısı.....	16
Şekil 3.2. 6-methyl-N'-(1-methyl-1H-indole-2-carbonyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (64b) yapısı.....	17
Şekil 3.3. 6-chloro-N'-(1-methyl-1H-indole-2-carbonyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (64c) yapısı.....	17
Şekil 3.4. 6-bromo-N'-(1-methyl-1H-indole-2-carbonyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (64d) yapısı.....	18
Şekil 3.5. 2-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-5-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (65a) yapısı.....	18
Şekil 3.6. 2-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-5-(6-methyl-1H-indol-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (65b) yapısı.....	19
Şekil 3.7. 2-(6-chloro-1H-indol-2-yl)-5-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (65c) yapısı.....	20
Şekil 3.8. 2-(6-bromo-1H-indol-2-yl)-5-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (65d) yapısı.....	20

Şekil 3.9. N'-benzoyl-6-methoxy-1H-indole-2-carbohydrazide (66) yapısı.....	21
Şekil 3.10. 6-methoxy-N'-(4-methylbenzoyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (67) yapısı.....	21
Şekil 3.11. 6-methoxy-N'-(4-nitrobenzoyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (68) yapısı	22
Şekil 3.12. N'-benzoyl-6-methyl-1H-indole-2-carbohydrazide (69) yapısı	22
Şekil 3.13. 6-methyl-N'-(4-methylbenzoyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (70) yapısı	23
Şekil 3.14. 6-methyl-N'-(4-nitrobenzoyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (71) yapısı	23
Şekil 3.15. 2-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (72) yapısı	24
Şekil 3.16. 2-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-5-(p-tolyl)-1,3,4-oxadiazole (73) yapısı.....	24
Şekil 3.17. 2-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole (74) yapısı.....	25
Şekil 3.18. 2-(6-methyl-1H-indol-2-yl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (75) yapısı	25
Şekil 3.19. 2-(6-methyl-1H-indol-2-yl)-5-(p-tolyl)-1,3,4-oxadiazole (76) yapısı.....	26
Şekil 3.20. 2-(6-methyl-1H-indol-2-yl)-5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole (77) yapısı.....	26
Şekil 4.1. Reaksiyon şartları: i) Metil azido asetat, NaOMe, MeOH; ii) Ksilen, g.s.a.k.....	27
Şekil 4.2. Reaksiyon şartları: Hidrazin hidrat, etanol, g.s.a.k.	27
Şekil 4.3. Reaksiyon şartları: SOCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , g.s.a.k.	28
Şekil 4.4. Reaksiyon şartları: Et ₃ N, oda sıcaklığı.....	28
Şekil 4.5. Sırası ile 64a ve 64b bileşiklerine ait x-ray kristal yapıları.....	29
Şekil 4.6. Reaksiyon şartları: <i>p</i> -TsCl, DIPEA, MeCN	30
Şekil 4.7. 65a bileşiğine ait x-ray kristal yapısı.....	30
Şekil 4.8. Reaksiyon şartları: i) RCOCl, Et ₃ N, THF; ii) <i>p</i> -TsCl, DIPEA, MeCN.....	31
Şekil 4.9. Sırası ile 74 ve 76 bileşiklerine ait x-ray kristal yapıları.....	31
Şekil 4.10. Potent α -glukozidaz inhibisyonu gösteren bileşiklerin doz-etki grafikleri	35
Şekil 4.11. Potansiyel α -glukozidaz inhibisyonu gösteren bileşiklerin doz-etki grafikleri.....	37
Şekil 4.12. Potansiyel α -glukozidaz inhibisyonu gösteren bileşiklerin doz-etki grafikleri.....	40
Şekil 4.13. Bileşik 64a'ya ait ¹ H NMR Spektrumu.....	41
Şekil 4.14. Bileşik 64a'ya ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	41
Şekil 4.15. Bileşik 64a'ya ait FT-IR Spektrumu	42
Şekil 4.16. Bileşik 64b'ye ait ¹ H NMR Spektrumu.....	42
Şekil 4.17. Bileşik 64b'ye ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	43
Şekil 4.18. Bileşik 64b'ye ait FT-IR Spektrumu	43
Şekil 4.19. Bileşik 64c'ye ait ¹ H NMR Spektrumu.....	44
Şekil 4.20. Bileşik 64c'ye ait ¹³ C NMR Spektrumu.....	44
Şekil 4.21. Bileşik 64c'ye ait FT-IR Spektrumu	45
Şekil 4.22. Bileşik 64d'ye ait ¹ H NMR Spektrumu.....	45

Şekil 4.23. Bileşik 64d'ye ait ^{13}C NMR Spektrumu.....	46
Şekil 4.24. Bileşik 64d'ye ait FT-IR Spektrumu	46
Şekil 4.25. Bileşik 65a'ya ait ^1H NMR Spektrumu.....	47
Şekil 4.26. Bileşik 65a'ya ait ^{13}C NMR Spektrumu.....	47
Şekil 4.27. Bileşik 65a'ya ait FT-IR Spektrumu	48
Şekil 4.28. Bileşik 65b'ye ait ^1H NMR Spektrumu.....	48
Şekil 4.29. Bileşik 65b'ye ait ^{13}C NMR Spektrumu.....	49
Şekil 4.30. Bileşik 65b'ye ait FT-IR Spektrumu	49
Şekil 4.31. Bileşik 65c'ye ait ^1H NMR Spektrumu.....	50
Şekil 4.32. Bileşik 65c'ye ait ^{13}C NMR Spektrumu.....	50
Şekil 4.33. Bileşik 65c'ye ait FT-IR spektrumu	51
Şekil 4.34. Bileşik 65d'ye ait ^1H NMR Spektrumu.....	51
Şekil 4.35. Bileşik 65d'ye ait FT-IR Spektrumu	52
Şekil 4.36. Bileşik 66'ya ait ^1H NMR Spektrumu.....	52
Şekil 4.37. Bileşik 66'ya ait ^{13}C NMR Spektrumu	53
Şekil 4.38. Bileşik 66'ya ait FT-IR spektrumu	53
Şekil 4.39. Bileşik 67'ye ait ^1H NMR Spektrumu.....	54
Şekil 4.40. Bileşik 67'ye ait ^{13}C NMR Spektrumu	54
Şekil 4.41. Bileşik 67'ye ait FT-IR Spektrumu	55
Şekil 4.42. Bileşik 68'e ait ^1H NMR Spektrumu.....	55
Şekil 4.43. Bileşik 68'e ait ^{13}C NMR Spektrumu	56
Şekil 4.44. Bileşik 68'e ait FT-IR Spektrumu	56
Şekil 4.45. Bileşik 69'a ait ^1H NMR Spektrumu.....	57
Şekil 4.46. Bileşik 69'a ait ^{13}C NMR Spektrumu	57
Şekil 4.47. Bileşik 69'a ait FT-IR spektrumu	58
Şekil 4.48. Bileşik 70'e ait ^1H NMR Spektrumu.....	58
Şekil 4.49. Bileşik 70'e ait ^{13}C NMR Spektrumu	59
Şekil 4.50. Bileşik 70'e ait FT-IR spektrumu	59
Şekil 4.51. Bileşik 71'e ait ^1H NMR Spektrumu.....	60
Şekil 4.52. Bileşik 71'e ait ^{13}C NMR Spektrumu	60
Şekil 4.53. Bileşik 71'e ait FT-IR spektrumu	61
Şekil 4.54. Bileşik 72'ye ait ^1H NMR Spektrumu.....	61
Şekil 4.55. Bileşik 72'ye ait ^{13}C NMR Spektrumu.....	62
Şekil 4.56. Bileşik 72'ye ait FT-IR spektrumu	62

Şekil 4.57. Bileşik 73'e ait ^1H NMR Spektrumu.....	63
Şekil 4.58. Bileşik 73'e ait ^{13}C NMR Spektrumu	63
Şekil 4.59. Bileşik 73'e ait FT-IR Spektrumu	64
Şekil 4.60. Bileşik 74'e ait ^1H NMR Spektrumu.....	64
Şekil 4.61. Bileşik 74'e ait ^{13}C NMR Spektrumu.....	65
Şekil 4.62. Bileşik 74'e ait FT-IR spektrumu	65
Şekil 4.63. Bileşik 75'e ait ^1H NMR Spektrumu.....	66
Şekil 4.64. Bileşik 75'e ait ^{13}C NMR Spektrumu	66
Şekil 4.65. Bileşik 75'e ait FT-IR Spektrumu	67
Şekil 4.66. Bileşik 76'ya ait ^1H NMR Spektrumu.....	67
Şekil 4.67. Bileşik 76'ya ait ^{13}C NMR Spektrumu	68
Şekil 4.68. Bileşik 76'ya ait FT-IR Spektrumu	68
Şekil 4.69. Bileşik 77'ye ait ^1H NMR Spektrumu.....	69
Şekil 4.70. Bileşik 77'ye ait ^{13}C NMR Spektrumu	69
Şekil 4.71. Bileşik 77'ye ait FT-IR Spektrum	70

SİMGELER DİZİNİ

%	Yüzde
°C	Santigrat derece
cm	Santimetre
mg	Miligram
nm	Nanometre
ml	Mililitre
g	Gram
mmol	Milimol
mM	Milimolar
Hz	Hertz
A	Alfa
β	Beta
MHz	Megahertz
μL	Mikrolitre
μm	Mikrometre
pH	Potansiyel hidrojen
HCl	Hidroklorik asit
H ₂ SO ₄	Sülfirik Asit
NH ₃	Amonyak
I ₂	İyot
K ₂ CO ₃	Potasyum Karbonat
H ₂ O	Su
O ₂	Oksijen
SOCl ₂	Tiyonil Klorür
POCl ₃	Fosforil oksiklorür
CDCl ₃	Kloroform-D
Cl	Klorür
Br	Brom
NO ₂	Azot dioksit
CH ₃	Metil
NH ₂ NH ₂	Hidrazin Hidrat
NaOMe	Sodyum Metoksit

KISALTMALAR DİZİNİ

^1H -NMR	Proton nükleer manyetik rezonans
^{13}C -NMR	Karbon nükleer manyetik rezonans
TsCl	<i>p</i> -Toluensülfonil klorür
MeOH	Metanol
THF	Tetrahidrofuran
DMSO	Dimetil sülfoksit
DMF	Dimetilformamid
DMP	Dess Martin Reaktifi
T2DM	Tip 2 Diyabet
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
FT-IR	Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
UV	Ultraviyole (morötesi)
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
MeOH	Metanol
DCM	Diklorometan
EtOH	Etanol
DIPEA	N,N-diizopropiletilamin
<i>p</i> -TsCl	Para tosil klorür
g.s.a.k.	Geri soğutucu altında kaynatma

TEŞEKKÜR

Çalışmanın başından sonuna kadar bilgi birikimini, fikirlerini, desteğini esirgemeyen ve her konuda yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Hakan KANDEMİR'e,

Sentez çalışmalarım süresince bilgileriyle bana her konuda destek olan ikinci danışman hocam Prof. Dr. İbrahim Fazıl ŞENGÜL'e,

Biyolojik aktivite testleri konusunda her türlü desteği veren Doç. Dr. Murat BİNGÜL ve Doç. Dr. Hasan ŞAHİN'e,

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini ve bilgi birikimini benden esirgemeyen Prof. Dr. İbrahim İsmet ÖZTÜRK'e,

Hayatım ve tüm eğitimim süresince maddi manevi desteklerini esirgemeyen her kararımda arkamda duran, bugünlere gelmemde büyük payı olan annem Hatice KOCAMAN babam H. Bayram KOCAMAN ve kardeşlerim H. Hüseyin KOCAMAN, İsmail KOCAMAN, S. Beyza KOCAMAN'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasının gerçekleşmesinde TÜBİTAK'a (22Z234), Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi BAP'a (NKUBAP.01.GA.23.530) ve Gebze Teknik Üniversitesi BAP'a (2023-A-105-13) maddi desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Kübra KOCAMAN

Kimyager

1. GİRİŞ

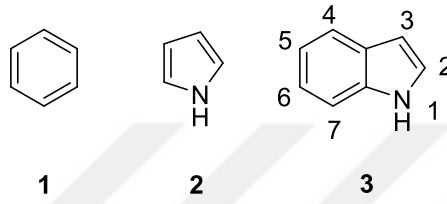
Yeni hetero-halka sistemlerinin sentezi, potansiyel biyolojik aktiviteleri nedeniyle özellikle organik ve ilaç kimyası alanında çalışanlar için önemli bir araştırma konusu olmuştur. Bu heterohalkalı bileşiklerin en yaygın olanları yapsında azot ve oksijen atomları içerenlerdir. İndol; benzen ve pirol halkasının kaynaşmasıyla oluşan, azot grubu içeren heterohalkalı aromatik bileşikler sınıfının en önemli üyelerinden biridir. Doğada yaygın bulunup sentetik açıdan kolaylıkla türevlenebilmektedirler ve istenilen hedef ürünler bu şekilde sentezlenebilir. İndol ve türevleri çok geniş bir yelpazede biyolojik özelliğe sahip olduğundan dolayı hem organik hem de ilaç kimyası alanında önemli çalışma alanlarından biridir. Bunun ile birlikte daha kompleks indol türevlerinden olan ikili indoller ise iki indol bileşiğinin genellikle heterohalkalı bir molekül ile birleşmesi sonucu oluşan yapılardır [1]. İkili indol türevleri de indol bileşikleri gibi önemli biyolojik aktifliğe sahiptirler ve ilaç tasarımı çalışmalarında oldukça yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar [2,3].

Azot grubu ihtiva eden bir başka bileşik türü olan oksadiazoller, yapısında iki karbon, iki azot ve bir oksijen atomu içeren beş halkalı aromatik bileşiklerdir. Bu sistemler 1,2,5-izomeri, 1,2,4-izomeri, 1,2,3-izomeri ve 1,3,4-izomeri olmak üzere toplam dört farklı izomer halinde bulunmaktadır [4-5]. Oksadiazol türevleri literatürde sıklıkla karşımıza çıkmasının yanında, ilgili çalışmalar sonucunda bu moleküllerden faydalı model/patent gibi çıktılar da üretilebilmektedir [6-7]. Oksadiazol temelli bileşikler gösterdikleri anti-bakteriyel, anti-fungal, anti-inflamatuar (iltihap giderici) ve anti-hipertansif (kan basıncını düşürücü) gibi özellikleri sayesinde ilaç kimyası açısından önemli role sahiptirler [8-12]. Oksadiazol türevleri metabolik profil yapıları ve hidrojen bağına olan eğilimlerinden dolayı sentetik organik kimyacıların da ilgi alanları arasındadırlar. Özellikle, ticari bir anti-hipertansif ilaç olarak satılan Tiodazosin ve Nesapidil, anti-kanser etkisi olan Zibotentan, antibiyotik olarak kullanılan Furamizol, bir karbonik anhidraz inhibitörü olan Asetazolamid, HIV integras ve antianjiyogenez inhibitörleri olarak kullanılmaları bu ilginin sebebini kanıtlayıcı niteliktedir [12-16]. Molekül yapısında 1,3,4-oksadiazol kısmı bulunduran bileşiklerin anti-diyabetik etkiye sahip olduğu yapılan akademik çalışmalar ile ortaya koyulmuştur [18-19].

2. KAYNAK ÖZETİ

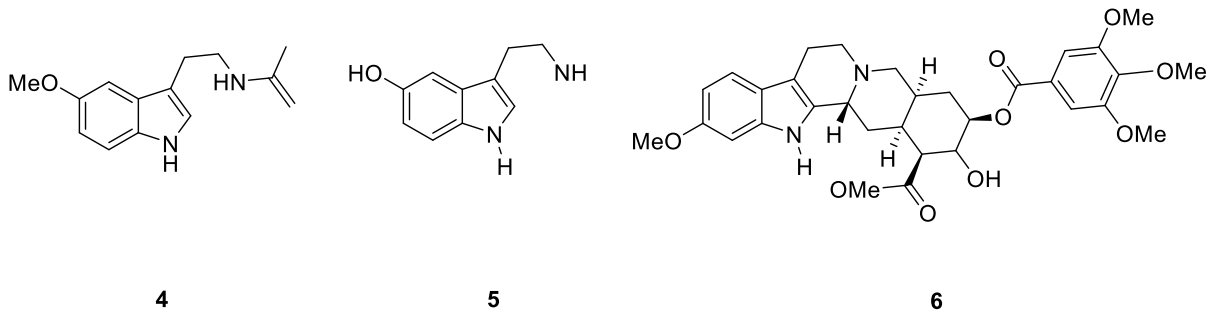
2.1 İndol

Benzen **1** ve pirol **2** halkasının kaynaşmasıyla oluşmuş benzopirol olarak adlandırılan bileşiklere indol **3** denir. İndol ve türevleri hem doğal ürünlerden izole edilebilir hemde sentetik olarak laboratuvarında sentezlenebilir bundan dolayı uzun yıllar organik kimya ve ilaç kimyasında araştırma yapan bilim insanları için bu heterohalkalı aromatik bileşik önemli bir çalışma konusu olmuştur (Şekil 2.1.), [19-20].



Şekil 2.1. Benzen, pirol ve indol bileşiklerinin yapısı

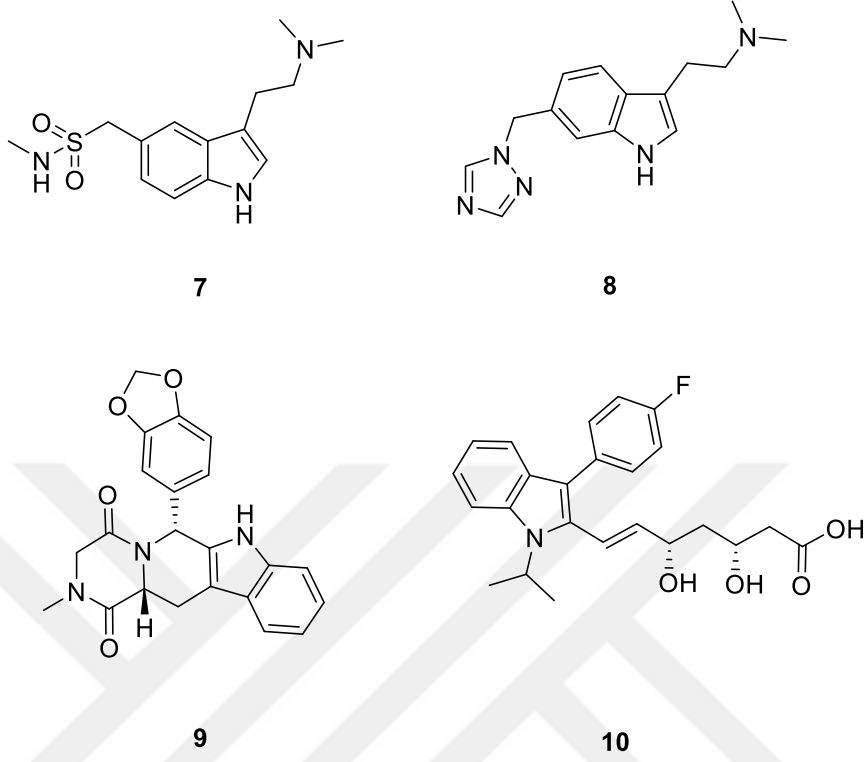
İndol türevleri, antioksidan, antitüberküler, antienflamtuar, antimikrobiyal, antifungal, antikanser gibi çeşitli biyolojik aktiviteler göstermektedirler [21-22]. Örnek olarak L-triptofan bakteriyel akış pompalarının sahip olduğu etkiyle CDK4 inhibitörü baskılayıcı özellik göstermesinin yanında antikanser ilacı olarak da etki göstermektedir [23]. Antikanser olarak kullanılan bazı doğal indoller Şekil 2.2’de örnek olarak verilmiştir. Doğadan elde edilen melatonin **4** (N-asetil-5-metoksitriptamin) kan basıncı regülasyonunda ve biyolojik saatin kontrolünde, serotonin **5** nörotransmitter olarak ve reserpin **6** hipertansiyona karşı etkili olması ile ön plan çıkmış, biyolojik açıdan önem arz eden indol türevleridirler [24-25].



Şekil 2.2. Doğal indol örnekleri

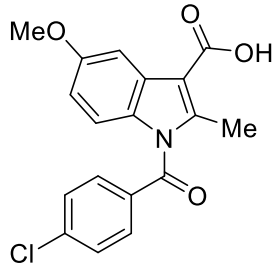
İlaç olarak kullanılan indol bileşiklerine örnekler Şekil 2.3’te verilmiştir. Sumatriptan **7** ve Rizatriptan **8** molekülleri migren tedavisinde, Tadalafil **9** molekülü benign prostat

hiperplazisi (BPH) ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisinde ve Fluvastatin **10** molekülü de kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar (Şekil 2.3.), [26-29].

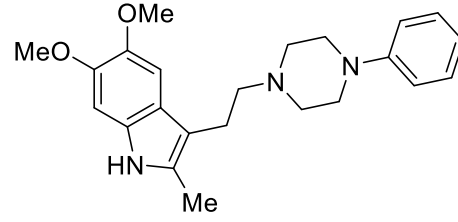


Şekil 2.3. İlaç indol örnekleri

Benzen halkası üzerinde substitüe olmuş indol bileşikleri substitüe olmamış indol bileşiklerine benzer şekilde biyolojik aktivite göstermektedirler. Metoksi ile türevlendirilmiş olan, gastrointestinal sisteme karşı anti-flamatuar ajan olarak kullanılan indometasin **11** molekülü ve anti-hipertansif ilaç olan sakinleştirici oksipertin **12** molekülü bu tarz indollere örnek olarak verilmektedirler (Şekil 2.4.), [30-31].



11



12

Şekil 2.4. Metoksi grubu içeren indol örnekleri

2.2 İndol Sentez Yöntemleri

-Yapılan akademik çalışmalar incelendiğinde indol bileşiklerinin sentezi için oldukça çok reaksiyon metodu geliştirilmiştir. Bu sentez yöntemlerinden yaygın olarak kullanılanlarından bazıları aşağıda sıralanmıştır:

2.2.1. Fischer İndol Sentezi

2.2.2. Hemetsberger İndol Sentezi

2.2.3. Madelung İndol Sentezi

2.2.4. Larock İndol Sentezi

2.2.5. Bartoli İndol Sentezi

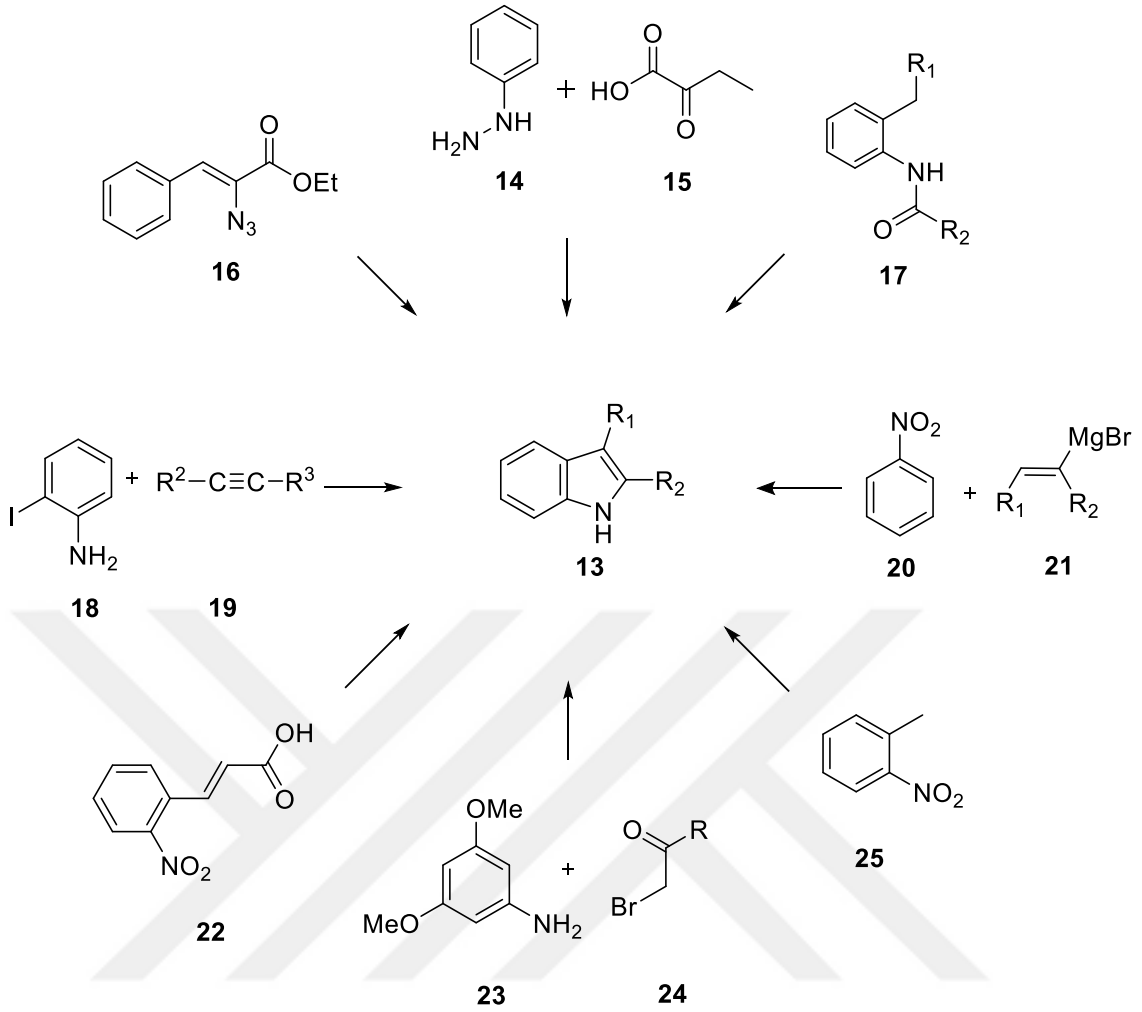
2.2.6. Baeyer-Emmerling İndol Sentezi

2.2.7. Bischler-Möhlau İndol Sentezi

2.2.8. Leimgruber-Batcho İndol Sentezi

2.2.9. Reissert İndol Sentezi

2.2.10. Nenitzescu İndol Sentezi



Şekil 2.5. İndol sentez yöntemleri

2.2.1 Fischer İndol Sentezi

1883 senesinde Hermann Emil Fischer tarafından sübstitüe indol türevlerini asit katalizörlüğünde fenilhidrazin **14** ve aldehit veya ketondan **15** yola çıkarak sentezlemek amacı ile geliştirilen yöntem, en eski ve en güvenilir yöntemdir. Günümüzdeki triptan sınıfı antimigren ilaçlarının sentezi genelde bu yöntemle yapılmaktadır. Bu sentez yönteminde asit katalizör seçimi çok önemlidir. HCl, H₂SO₄, polifosforik asit ve p-toluensülfonik asit gibi Brønsted asitleri başarılı bir şekilde kullanılabilmektedirler. Bor triflorür, çinko klorür, demir klorür ve alüminyum klorür gibi Lewis asitleri de uygun katalizörlerdir [32-33].

Sübstitüe veya nonsübstitüe fenilhidrazin **14** türevleri uygun aldehit veya ketonla **15** reaksiyona girerek başlangıçta enamin izomeri olan fenilhidrazon oluşur. Ortamda bulunan asidik hidrojenin enamini protonlanmasından sonra, imin oluşturmak üzere sıklık [3,3]-

sigmatropik düzenlenme oluşur. Sonuç ürünü imin, siklik bir amino asetal formu meydana gelir. Bu da asit katalizörü varlığında ortamdan NH_3 ayrılmasıyla, uygun aromatik indollerin oluşmasıyla son bulur (Şekil 2.5.), [32-33].

2.2.2 Hemetsberger İndol Sentezi

Hemetsberger indol sentezi en önemli indol elde etme yöntemlerinden bir diğeridir [34]. C2 pozisyonunda ester fonksiyonuna sahip indol bileşiklerinin sentezi için etkin bir biçimde kullanılmaktadır. Aromatik veya heterosiklik aldehitlerden başlayarak indol-2-karboksilat ve türevlerini kolaylıkla oluşturur [35-36]. Bu yöntem kullanılarak birçok benzen halkası üzerinde substitüe gruba sahip olan veya substitüe olmayan indol bileşiği sentezlenmiştir. Bu yöntem son zamanlarda 4,6-dimetoksiindollerin sentezi içinde kullanılmaktadır.

Yöntem; aromatik veya çok halkalı aldehitlerin etilazidoasetat ile kuvvetli bir baz varlığında metanol içerisinde vinil azit **16** bileşiklerini oluşturmaları ve daha sonra ısı yardımıyla halka kapama reaksiyonu sonucu 2-karboksilik indol ester **13** yapısının oluşmasını içerir. Benzaldehit bileşiğinden indol-2-ester elde edilmesi en basit uygulanma şekillerinden birisidir (Şekil 2.5.), [34, 37].

2.2.3 Madelung İndol Sentezi

Madelung sentezi; güçlü organik bir baz varlığında (sodyum etoksit) ve yüksek sıcaklıkta, bir N-fenilamidin **17** bileşiğinin molekül içi halkalaşma yoluyla süstitüe veya nonsüstitüe indollerin **13** oluşturulduğu organik bir reaksiyondur (Şekil 2.5.), [38].

2.2.4 Larock İndol Sentezi

Larock ve Yum 1991 yılında o-haloanilin **18** ve alkinleri **19** kullanarak palladyum katalizörlü heteroannülasyon tepkimesi ile indol sentezine kavramsal ve deneysel olarak yeni bir yaklaşımı rapor etmişlerdir (Şekil 2.5.), [39].

2.2.5 Bartoli İndol Sentezi

Bartoli ve arkadaşları şekil 2.5’de gösterildiği gibi 1989 yılında $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ’de soğutulmuş THF ve 2-nitrobenzen **20** çözeltisine grignard reaktifi **21** bileşiğini hızla ilave ederek süstitüe indol türevlerini sentezlediklerini rapor etmişlerdir (Şekil 2.5.), [40].

2.2.6 Baeyer-Emmerling İndol Sentezi

Baeyer-Emmerling indol sentezi; kuvvetli bazik bir çözeltilde sübstitüe veya nonsübstitüe orto-nitrosinamik asit **22** ve demir tozundan indol elde etmekte kullanılan bir yöntemdir. Bu reaksiyon 1869 yılında Adolf von Baeyer ve Adolph Emmerling tarafından keşfedilmiştir (Şekil 2.5.), [41].

2.2.7 Bischler-Möhlau İndol Sentezi

Bilinen en eski ve yaygın olarak kullanılan indol sentez yöntemlerinden biridir. Bischler ve arkadaşları 1893 yılında, anilin **23** ve uygun α -bromoasetofenon **24** türevlerinin sodyum bikarbonat varlığında geri soğutucu altında etanol içerisinde kaynatılması ve C2 pozisyonundan substitü olmuş indol bileşiklerinin sentezlemelerini içeren yöntemdir (Şekil 2.5.), [42].

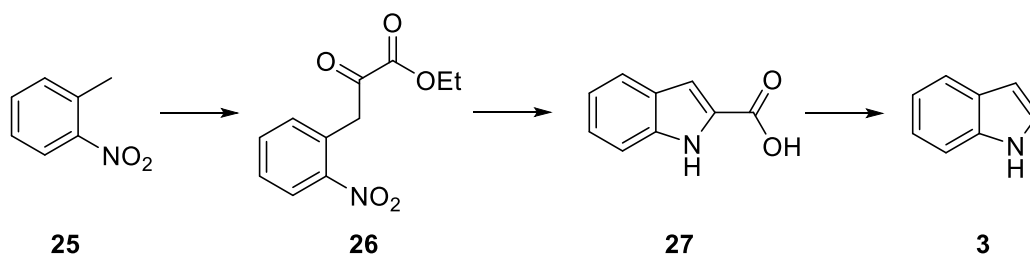
2.2.8 Leimgruber-Batcho İndol Sentezi

Leimgruber-Batcho indol sentezi; orto-nitrotoluen **25** bileşiğinden yola çıkarak bir dizi reaksiyon içeren ve indol ve türevlerini sentezlemek için kullanılan bir yöntemdir [43]. Patenti 1976 yılında alınan bu yöntemle indol türevleri yüksek verimle elde edilmektedir. Bu metottan özellikle ilaç endüstrisinde birçok bileşiğin sentezi için de yararlanılmaktadır. İlk adımda 1,1-dimetoksi-N,N-dimetilmetanamin ve pirolidin kullanarak bir enamin oluşmakta ve istenen indol, ikinci basamak olan indirgenme siklizasyon yolu ile elde edilmektedir (Şekil 2.5.), [44].

2.2.9 Reissert İndol Sentezi

Reissert indol sentezi; birbirlerine orto konumlanmış elektron çeken nitro ve dolayısıyla asidik karakter gösteren metil grubu barındıran orto-nitrotoluenden **25** ve dietil oksalattan, indol veya sübstitüe indol sentezlemek amacı ile kullanılan kimyasal bir reaksiyondur [45-46]. Bu reaksiyonda potasyum etoksidin sodyum etoksit nazaran daha iyi sonuç verdiği görülmüştür [47].

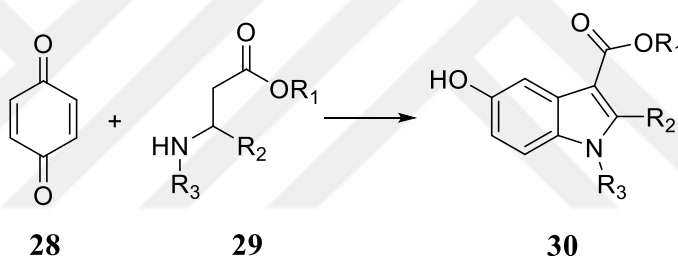
Reissert indol sentezinde ilk adım, etil orto-nitrofenil piruvat **26** oluşturmak üzere; orto-nitrotoluenle **25** dietil okzalatin kondenzasyonudur. Etil orto-nitrofenil piruvatın **26**, asetik asit içindeki çinkoyla indirgenme siklizasyonu sonucu indol-2-karboksilik asit **27** oluşur. Oluşan bu indol-2-karboksilik asit **27** istenirse ısı ile dekarboksile edilerek indol **3** elde edilebilir (Şekil 2.6.), [45].



Şekil 2.6. Reissert indol sentezi

2.2.10 Nenitzescu İndol Sentezi

Nenitzescu indol sentezi; benzokinondan **28** ve β -aminokrotonik esterlerden **29** 5-hidroksiindol **30** türevlerini sentezlemek için kullanılan yöntemdir [48]. Son zamanlarda Nenitzescu indol sentezi antitümör etkili indokinon sentezinde önemli rol almaktadır. Bu reaksiyon ayrıca, bir seri olan N-aril-5-hidroksiindollerin sentezi ile etkili ve seçici s-PLA2 inhibitörlerinin sentezinde de kullanılmaktadır (Şekil 2.7.), [49].

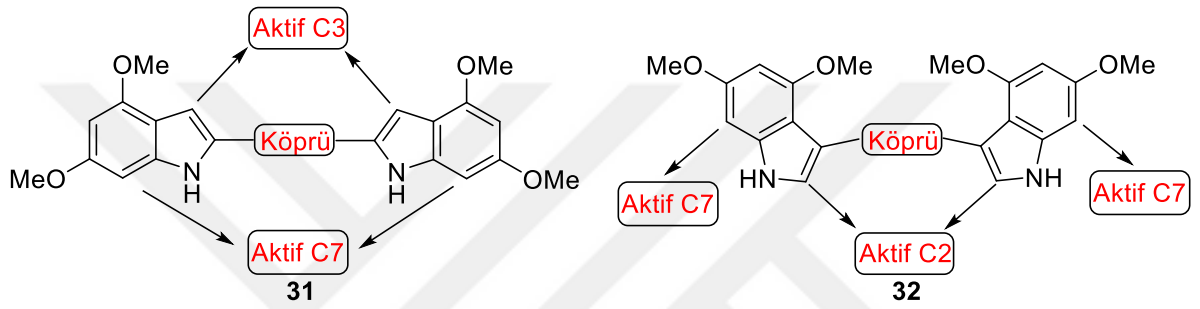


Şekil 2.7. Nenitzescu indol sentezi

2.3 İkili-indoller

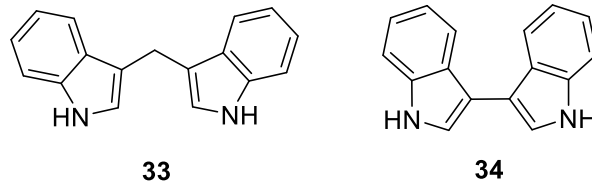
İkili-indoller, alifatik veya aromatik bir köprü kullanarak iki indol bileşiğinin birleştirilmesiyle oluşturulan yapılar olan daha karmaşık bir indol sınıfıdır [2, 50]. İkili-indol türevleri biyolojik özelliklerinden dolayı önemli bir yapısal sınıf olup, ilaç tasarımı çalışmalarında etkili bir hedef üründür. İkili-indol türevleri biyolojik aktivitelerinin yanı sıra doğal ürünlerin sentezinde de kullanılmaktadırlar. Organik kimya alanında dikkate değer aktivite sergileyen oldukça etkili organik katalizörlerdir [51-52]. Ayrıca; ikili-indoller yeni makrohalkalı yapıların sentezi için kullanılan çok önemli başlangıç bileşikleridirler. Bu bileşik sınıfı içindeki kapsamlı yapısal çeşitlilik nedeniyle bilimsel literatürde ikili-indollerin sentezi için çok sayıda sentetik yöntem bulunmaktadır [53].

İkili-indol bileşiklerinin yapıları incelendiğinde, 2,2' ve 3,3'-köprülü ikili-indoller ön plana çıkmaktadır. Benzen halkası üzerinde C4 ve C6 pozisyonlarında elektron salıcı metoksi gruplarının bulunduğu ikili indol bileşikleri incelendiğinde normal şartlarda reaktif olmayan indol bileşiklerinin C7-C7' pozisyonlarının reaksiyonlara karşı aktif hale geldiği gözükmemektedir. Özellikle elektrofilik yer değiştirme reaksiyonlarında bu pozisyonlar dikkate değer aktivite sergilerler. 2,2'-Bisindol bileşiklerinde aktif pozisyonlar N1, N1', C3, C3', C7 ve C7' içerirken 3,3'-bisindol türevlerinde N1, N1', C2, C2', C7 ve C7' aktif pozisyonlarına sahiptirler. Bu pozisyonlar elektrofilik yer değiştirme reaksiyonlarına karşı aktif olan pozisyonlardır (Şekil 2.8.), [53].



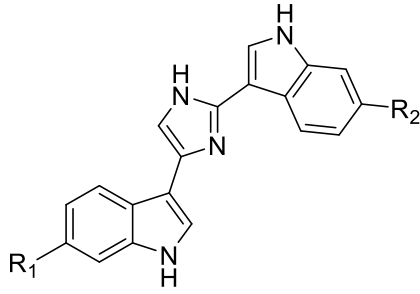
Şekil 2.8. 2,2' ve 3,3' İkili-indol aktif pozisyonları

En basit ikili-indol bileşiği olan ve turpgillerden izole edilen bis (1H-indol-3-il)metan **33** biyolojik olarak değerli bir bileşik olup insan meme ve prostat kanseri hücrelerinde apoptoz indüksiyonuna sahiptir [54]. Bir başka metilen köprülü 3,3'-bisindol bileşiği **34** karasal mantar Gliocladium catenulatumdan izole edilmiştir ve yapılan çalışmalar neticesinde anti-bakteriyel aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Şekil 2.9.), [55].



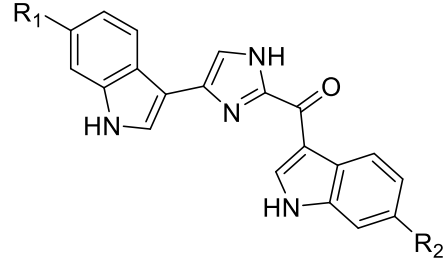
Şekil 2.9. Bazı ikili-indol bileşikleri

Biyolojik olarak aktif olan başka ikili-indol türlerine bakıldığında, Karayip derin deniz sünger *Spongosorites reutzleri*'den izole edilen ve nortopsentin **35** olarak adlandırılan ikili-indol A-C bileşikler mantar önleyici aktivite sahiptirler. Bir keto imidazole köprülü ikili-indol türevi olan Topsentin **36** geniş bir spektrumda biyolojik aktivite göstermektedir (Şekil 2.10.) [56-57].



Nortopsentin A $R_1=R_2=Br$
 Nortopsentin A $R_1=Br, R_2=H$
 Nortopsentin A $R_1=H, R_2=Br$

35



Topsentin $R_1=R_2=H$
 Topsentin $R_1=H, R_2=OH$
 Topsentin $R_1=Br, R_2=OH$

36

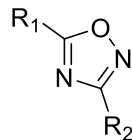
Şekil 2.10. Biyolojik aktif ikili-indol türevleri

2.4 Oksadiazol

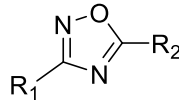
Beş halkalı bir furan türevi olan oksadiazoller; heterohalkalı bileşikler içerisinde önemli bir sınıfı oluşturlar. Literatürde sıklıkla karşımıza çıkan, ilaç, sentez ve malzeme kimyası alanlarının vazgeçilmezi olmaya devam eden bileşiklerdir [6-7].

Yeni bileşiklerin tasarlanması sırasındaki farmakokinetik özelliklerin ayarlanmasında kullanılabilirler. Ayrıca; gösterdikleri anti-mantar, anti-bakteriyel, anti-flamatuvar, anti-hipertansif, HIV integras ve anti-anjiyogenez inhibitörleri olarak kullanılmaları gibi çok çeşitli biyolojik özellikleri yardımıyla ilaç kimyası açısından tartışılmaz bir göreve sahip olan bileşiklerdir [9, 11, 12].

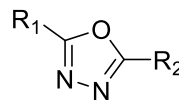
Her iki C atomunda ayrı gruplara sahip olan oksadiazoller iki adet 1,2,4 izomer **37-38**, 1,3,4 izomer **39** ve 1,2,5 izomer **40** olmak üzere toplamda dört adet izomer olarak bulunmaktadır. Söz edilen bu izomerler sentetik organik kimyacılar için yapıları ve hidrojen bağına olan eğilimleri sebebiyle ilgi alanları arasına giren moleküllerdir (Şekil 2.11.), [4-5].



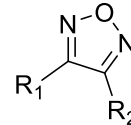
37



38



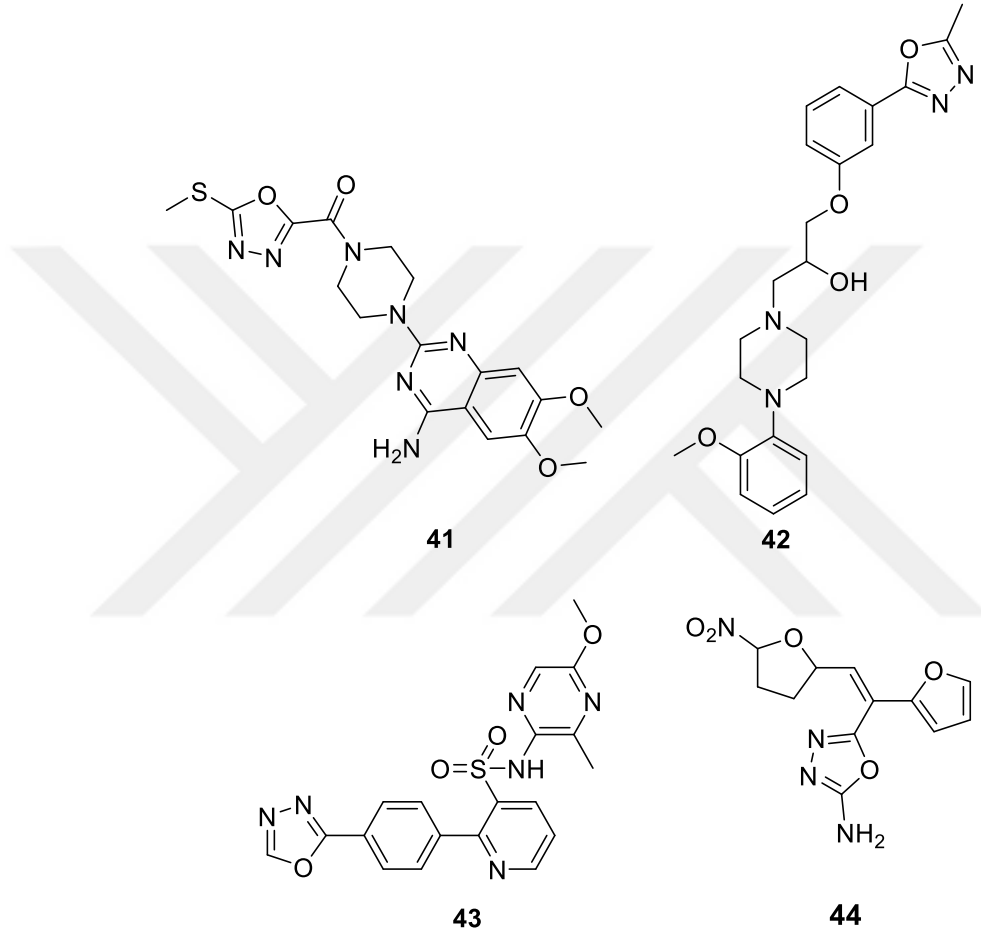
39



40

Şekil 2.11. Oksadiazol Türevleri

Tüm bu biyolojik özelliklere ek olarak, akademik araştırmalar oksadiazol yapısını içeren bileşiklerin antioksidan özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Örneğin; Rao ve ark. 2012 yılında bir dizi yeni tiyenilpirimidin bazlı 1,3,4-oksadiazol bileşiğini sentezlemiş ve sentezlenen bu bileşiklerin antioksidan aktiviteye sahip olduklarını bildirmiştir [58]. Daha sonra 2013 ve 2015 yıllarında yapılan benzer çalışmalar 1,3,4 ve 1,2,4 oksadiazol türevlerinin önemli antioksidan potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur [59-60].



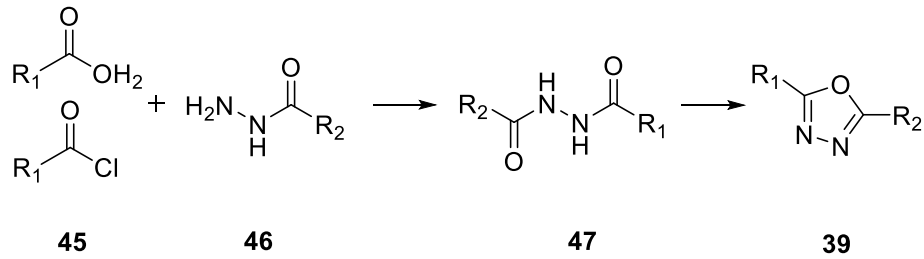
Şekil 2.12. Oksadiazol etken maddeli ilaç örnekleri

Oksadiazol etken maddesini içeren ilaçlar raflarda bulunabilmektedirler. Örnek olarak; anti-hipertansif ilaçları olarak satılan tiodazosin **41** ve nesapidil **42**, anti-kanser etkili olan zibotentan **43**, antibiyotik olarak kullanılan furamizol **44** belirtilen özellikteki ilaçlardandır (Şekil 2.12.), [13-15, 61].

Oksadiazol elde etme yöntemleri incelendiğinde literatüre çok fazla yöntemin kazandırıldığı tespit edilmiştir. Bu yöntemler arasında I_2 son zamanlarda etkili bir reaktif olarak kullanılmakta ve geniş ilgi görmektedir [62]. Bu alanda, 1,3,4-oksadiazolün basit ve kolayca

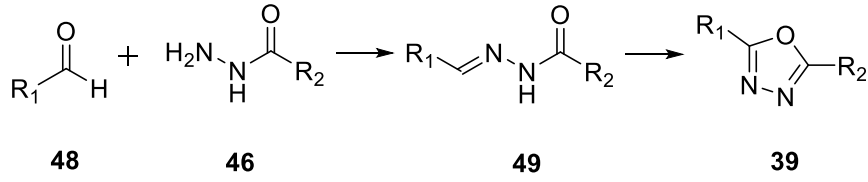
bulunabilen başlangıç materyallerinden hafif reaksiyon koşulları altında sentezlenmesi için bazı yeni ve etkili yöntemler geliştirilmiştir. Örneğin, 2013 yılında Chang grubu, aldehitler ve hidrazitler yerine 1,3,4-oksadiazol sentezlemek için N-açilhidrazonun I₂ destekli oksidatif halkalaşmasını bildirdi [63]. 2015 yılında Wu ve arkadaşları basit metil ketonlar ve hidrazitlerden 1,3,4-oksadiazolü sentezlemek için etkili bir yöntem geliştirdiler. Bunu yapmak için aril metil ketonları, I₂ ve K₂CO₃ varlığında DMSO-H₂O'da hidrazitlerle birleştirdiler [64]. Başka bir çalışmada Huang'ın grubu, stiren, fenilasetilen ve hidrazit gibi çeşitli başlangıç bileşiklerinden 1,3,4-oksadiazolün tek aşamalı sentezi için bir şema bildirdi [65]. İlginç bir şekilde bu protokol 1,3,4-oksadiazol elde etmek üzere I₂ ve K₂CO₃ varlığında C (sp²)-H veya C (sp)-H bağlarının O₂ ile oksidatif bölünmesiyle sonuçlandı [66].

Bir başka 1,3,4-oksadiazol sentez yönteminde karboksilik asit veya açıl klorür **45** bileşikleri açilhidrazit türevleri **46** ile reaksiyona girerek diaçilhidrazit **47** bileşiklerini oluştururular. Daha sonra elde edilen diaçilhidrazitlerin halkalaşması sonucu 2,5-disubstitüe 1,3,4-oksadiazoller **39** sentezlenir. Bu halkalaştırma reaktiflerinden bazılarına SOCl₂, trifilik anhidrit, POCl₃ gibi kuvvetli olanları örnek gösterilebilir. Burgess reaktifi, TsCl ve propilfosfonik anhidrit ise ılımlı halkalaşma reaktiflerine örnek gösterilebilir (Şekil 2.13.), [67-69].



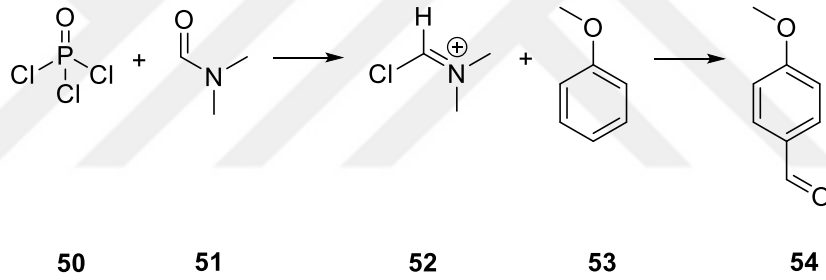
Şekil 2.13. Siklodehidrasyon yoluyla 1,3,4-oksadiazol sentezi

Oksadiazol elde etme için bir başka örnek ise aldehitler **48** ile açıl hidrazinlerin **46** reaksiyonu ile oluşan iminlerin **49** oksidatif halkalaşma sonucu oksadiazol **39** elde edilmesidir (Şekil 2.14.). Bunun için seryum amonyum nitrat, brom ve asetik anhidrit karışımı, kloramin T ile DMP (Dess Martin reaktifi) gibi farklı reaktifler kullanılabilir [70-71].



Şekil 2.14. Oksidatif halkalaşma yoluyla 1,3,4-oksadiazol sentezi

Oksadiazol yapısının elde edilmesi için gerekli aldehit bileşiklerinin sentezlenmesinde kullanılacak olan "Vilsmeier-Haack reaksiyon" yöntemi, aromatik bileşiklerin aldehitleri için uzun yıllardan beri kullanılan çok önemli bir yöntemdir. Bu yöntem, aromatik yapıların doğrudan hidroformilasyonunu içerir ve basit olması, kolayca bulunabilen reaktifler ile yapılması, kısa reaksiyon süresi ve yüksek verimlilik gibi avantajlara sahiptir. Reaktif olarak POCl₃ ve DMF kullanılır. Bu reaktiflerin soğuk bir ortamda reaksiyona sokulmasıyla elde edilen kloro iminyum katyonu, aromatik yapı bir aldehit üretmek için elektrofilik aromatik yer değiştirme reaksiyonu yoluyla aromatik yapıyla reaksiyona giren bir elektrofil görevi görür sonuçlanır (Şekil 2.15.), [72].



Şekil 2.15. Vilsmeier-Haack reaksiyonu

2.5 Diyabet

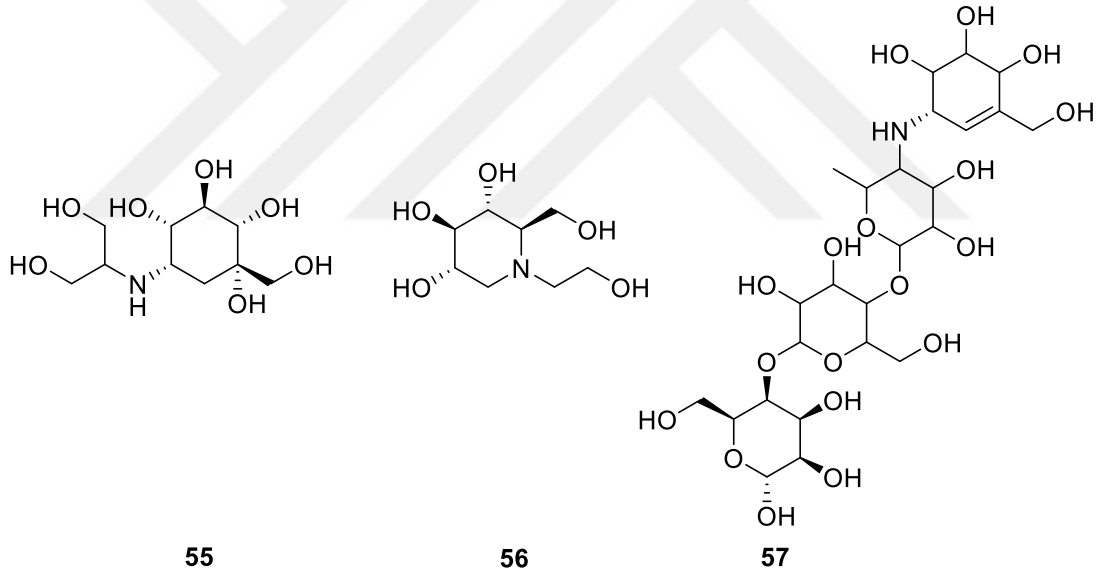
Önemli küresel sağlık problemlerinden biri olan diyabet hastalığı, yüksek kan şekeri seviyesi ile alakalı mühim bir kronik metabolik rahatsızlıktır [73-74]. Diyabet hastalığına ek olarak, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, felç, Alzheimer ve böbrek yetmezliği gibi çeşitli hastalıklar kan şekeri seviyesinin yükselmesine atfedilmiştir [75]. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), Diyabetin dünya çapında yaklaşık 463 milyon yetişkin bireyi etkilediğini ve 2045 yılına kadar 700 milyon kişiye ulaşmasını beklediğini bildirmiştir [76].

Diyabetin üç türü vardır: insüline bağımlı diyabet (tip I diyabet), insülin bağımsız diyabet (tip II diyabet) ve gebelik diyabeti [77]. Bunlar arasında diyabet hastalarının yaklaşık %90'ı tip 2 diyabetten (T2DM) muzdariptir [78]. T2DM tedavisinin temel dayanağı,

karbonhidrat sindirimini geciktirerek yemek sonrası hiperglisemiye kontrol etmektir [79]. Bu yöntem, sindirim kanalındaki α -1,4-glukosidaz bağlarını hidrolize ederek nişastanın sindirimini katalize eden α -glukozidaz ve α -amilazın inhibisyonuna dayanmaktadır [80].

α -glukosidaz, bağırsak fırça kenarının yüzeyinde bulunan önemli bir karbonhidrat hidrolazdır [81]. Araştırmalar, α -glukosidazın inhibe edilmesinin karbonhidrat sindirimini azaltabileceğini ve yemek sonrası kan şekeri seviyelerinin düşmesini destekleyebileceğini göstermektedir [82-83]. α -Glukosidaz, kandaki emilmemiş oligosakkaritleri ve disakkaritleri emilebilir monosakkaritlere dönüştürür ve hiperglisemiye uyarır [84].

Şimdiye kadar birçok α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörü hazırlanmış olmasına rağmen, günümüzde sadece vogliboz **55**, miglitol **56** ve akarboz **57** üçlünün diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlardır (Şekil 2.16.). Ülkemizde sadece akarboz kullanılmaktadır. Ancak; bu ilaçların ishal, karın ağrısı, şişkinlik ve gaz gibi bazı yan etkileri vardır [85-86].



Şekil 2.16. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Genel Bilgiler

Reaksiyonlarda kullanılan tüm reaktifler ve çözücüler ticari olarak satın alındı ve saflaştırılması gerekenler uygun yöntem kullanılarak saflaştırıldı. Hassas ve kuru ortam gerektiren reaksiyonlar argon gazı atmosferi altında yapıldı.

Saflaştırma işlemlerinde uygulanan flash kolon kromatografisi için 60 Å, 230-400 mesh, 40-63 µm boyutlu silika jel kullanıldı. Reaksiyon takibi Merck GF₂₅₄ markalı alüminyum tabaka üzerine kaplanmış silika jelden oluşmuş ince tabaka kromatografisi ile gerçekleştirildi. Bileşiklerin ince tabaka üzerinde verdikleri lekeler kısa ve uzun dalga boylarına sahip UV lamba ile takip edildi.

NMR spektroskopisi için dötero çözücüler döterokloroform (CDCl₃) ve (dötero dimetil sülfoksit, (CD₃)₂SO, DMSO-d₆) Merck firmasından satın alındı. FTIR spektrumlarının ölçümleri, Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR spektrometresi kullanılarak 4000 ile 650 cm⁻¹ arasında kaydedildi. ¹H ve ¹³C NMR spektrumları, Varian 500 MHz spektrofotometre ile 298 K'de CDCl₃ ve DMSO-d₆ çözeltileri içerisinde hazırlanarak kaydedildi. ¹H NMR spektrumlarında az miktarda bulunan dimetil sülfoksit ((CD₃)₂SO içinde (CH₃)₂SO) ve dötero dimetil sülfoksit (DMSO-d₅)'a ait beşli (quintet) pikin merkez pik çizgisi (δ = 2.50 ppm), ¹³C NMR spektrumları için ise dötero dimetil sülfoksitin (DMSO-d₆) yedili (septet) pikinin merkez pik çizgisi (δ = 39.5 ppm) referans olarak kullanıldı. Ayrıca ¹H NMR spektrumlarında CDCl₃'e ait tekli pikin merkez pik çizgisi (δ = 7.26 ppm) referans olarak kullanıldı. Kütle spektrumlarının ölçümleri Bruker microflex LT MALDI-TOF MS kullanılarak gerçekleştirildi.

3.2 Genel Yöntem 1

İndol türevleri (1 mmol) THF (15 mL) çözücüsünde çözüldü. Bu çözeltiye sırasıyla trietilamin (1,5 mmol) ve açıl klorür (1 mmol) eklendi, karışım oda sıcaklığında 3,5 saat karıştırıldı. Başlangıç maddesinin tamamen tükenmesinin ardından çözücü uçuruldu. Reaksiyon karışımına su ilave edildi ve karbohidrazit köprülü ikili indoller elde edildi. Elde edilen ürün oda sıcaklığında kurutuldu ve saflaştırma yöntemlerine tabi tutularak hedef ürünler elde edilmiş oldu.

3.3 Genel Yöntem 2

Karbohidrazit köprülü ikili indolün (1 mmol) asetonitril (8 mL) çözücüsü içerisindeki süspansiyonuna sırasıyla p-TsCl (4 mmol) ve DIPEA (4 mmol) eklendi, karışım oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Başlangıç maddesinin tamamen tükenmesinin ardından elde edilen katı doğrudan süzüldü ve bol su ile yıkanarak 1,3,4-oksadiazol köprülü ikili indoller elde edilmiş oldu. Elde edilen bu ürünler oda sıcaklığında kurutuldu ve uygun yöntemler ile saflaştırıldı.

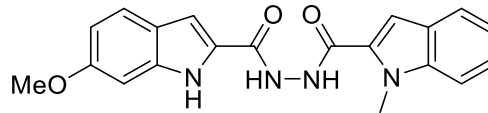
3.4 Genel Yöntem 3

İndol (1 mmol) THF (15 mL) çözücüsünde çözüldü. Bu çözeltiye sırasıyla trietilamin (1,5 mmol) ve açıl klorür (1,1 mmol) türevleri eklendi, karışım oda sıcaklığında 2 saat karıştırıldı. Başlangıç maddesinin tamamen tükenmesinin ardından çözücü uçuruldu. Reaksiyon karışımına su ilave edildi ve indol-2-karbohidrazitler süzülerek toplandı, oda sıcaklığında kurutuldu. Uygun çözücüde ısıtılarak saflaştırıldı.

3.5 Genel Yöntem 4

Asetohidrazit köprülü indol (1 mmol) asetonitril (8 mL) çözücüsü içerisindeki süspansiyonuna sırasıyla p-TsCl (4 mmol) ve DIPEA (4 mmol) eklendi. Karışım oda sıcaklığında 2,5 saat karıştırıldı. Başlangıç maddesinin tamamen tükenmesinin ardından elde edilen katı doğrudan süzüldü ve bol su ile yıkanarak 1,3,4-oksadiazol bileşikleri toplandı, oda sıcaklığında kurutuldu.

3.6 6-methoxy-N'-(1-methyl-1H-indole-2-carbonyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (64a)

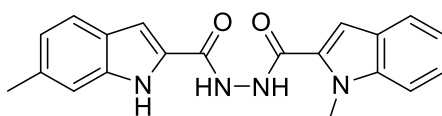


Şekil 3.1. 6-methoxy-N'-(1-methyl-1H-indole-2-carbonyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (64a) yapısı

Genel yöntem 1'e göre, indol-2-karbohidrazit **61a** (0,09 g, 0,44 mmol), trietilamin (0,092 mL, 0,66 mmol) ve indol-2-açıl klorür **63** (0,0853 g, 0,44 mmol) kullanılarak bileşik **64a** (0,11 g, %64) sentezlendi. Flash kolon kromatografisi (9 DCM:1 EA) ile saflaştırıldı. Beyaz renkte katı olarak elde edildi. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H, NH), 10,48 (s, 1H, NH), 10,42 (s, 1H, NH), 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 9,5 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,7 Hz,

1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H, NCH₃), 3,78 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162,10, 161,44, 157,79, 139,08, 138,16, 130,24, 128,85, 126,02, 124,48, 123,05, 122,30, 121,75, 120,83, 111,84, 111,07, 105,70, 104,32, 94,54, 55,56 (OCH₃), 31,87 (NCH₃); FT-IR: $\nu_{\max}$ 3367, 3264, 1682, 1657, 1629, 1518, 1456, 1250, 1199, 1027, 823 cm⁻¹; MALDI-TOF; C₂₀H₁₈N₄O₃ [M]⁺ için hesaplanan: 362,137; bulunan [M]⁺: 362,423.

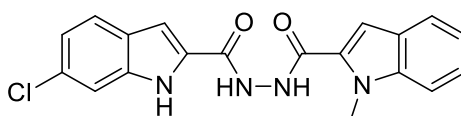
3.7 6-methyl-N'-(1-methyl-1H-indole-2-carbonyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (64b)



Şekil 3.2. 6-methyl-N'-(1-methyl-1H-indole-2-carbonyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (64b) yapısı

Genel yöntem 1'e göre, indol-2-karbohidrazit **61b** (0,14 g, 0,75 mmol), trietilamin (0,157 mL, 1,13 mmol) ve indol-2-açıl klorür **63** (0,145 g, 0,75 mmol) kullanılarak bileşik **64b** (0,23 g, %88) sentezlendi. Flash kolon kromatografisi (9 DCM: 1 EA) ile saflaştırıldı. Beyaz renkte katı olarak elde edildi. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,59 (s, 1H, NH), 10,48 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, NH), 7,71 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 14,2, 8,3$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H), 7,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H, N-CH₃), 2,41 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162,06, 161,51, 139,08, 137,61, 133,60, 130,21, 129,40, 126,01, 125,41, 124,48, 122,48, 122,31, 121,92, 120,83, 112,38, 111,08, 105,72, 103,91, 31,88 (NCH₃), 22,03 (CH₃); FT-IR: $\nu_{\max}$ 3352, 3255, 3053, 1683, 1652, 1516, 1457, 1334, 1248, 1213, 823, 731 cm⁻¹; MALDI-TOF; C₂₀H₁₈N₄O₂ [M]⁺ için hesaplanan: 346,143; bulunan [M]⁺: 346,036.

3.8 6-chloro-N'-(1-methyl-1H-indole-2-carbonyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (64c)

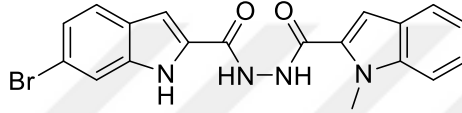


Şekil 3.3. 6-chloro-N'-(1-methyl-1H-indole-2-carbonyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (64c) yapısı

Genel yöntem 1'e göre, indol-2-karbohidrazit **61c** (0,25 g, 1,19 mmol), trietilamin (0,25 mL, 1,79 mmol) ve indol-2-açıl klorür **63** (0,23 g, 1,19 mmol) kullanılarak bileşik **64c** (0,2 g,

%46) sentezlendi. Elde edilen ürün DCM çözücüsü içerisinde kaynatılarak, beyaz renkte katı olarak elde edildi. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,91 (s, 1H, NH), 10,62 (s, 1H, NH), 10,54 (s, 1H, NH), 7,75-7,69 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H, NCH₃); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162,00, 161,07, 139,11, 137,39, 131,02, 130,09, 128,84, 126,27, 126,00, 124,53, 123,89, 122,32, 120,91, 112,26, 111,09, 105,80, 103,99, 31,89 (NCH₃); FT-IR: ν_{max} 3360, 3248, 1678, 1513, 1455, 1235, 1213, 1171, 825, 732 cm^{-1} ; MALDI-TOF; C₁₉H₁₅ClN₄O₂ [M]⁺ için hesaplanan: 366,088; bulunan [M]⁺: 366,534.

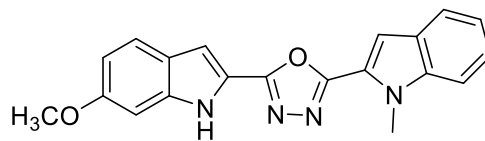
3.9 6-bromo-N'-(1-methyl-1H-indole-2-carbonyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (64d)



Şekil 3.4. 6-bromo-N'-(1-methyl-1H-indole-2-carbonyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (64d) yapısı

Genel yöntem 1'e göre, indol-2-karbohidrazit **61d** (0,139 g, 0,547 mmol), trietilamin (0,11 mL, 0,82 mmol) ve indol-2-açıl klorür **63** (0,106 g, 0,547 mmol) kullanılarak bileşik **64d** (0,154 g, %68) sentezlendi. Elde edilen ürün hekzan çözücüsü içerisinde kaynatılarak, beyaz renkte katı olarak elde edildi. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,91 (s, 1H, NH), 10,64 (s, 1H, NH), 10,54 (s, 1H, NH), 7,71 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H, NCH₃); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162,00, 161,05, 139,11, 137,84, 130,87, 130,09, 126,49, 126,00, 124,53, 124,21, 123,48, 122,32, 120,85, 117,01, 115,27, 111,09, 105,80, 104,01, 31,88 (NCH₃); FT-IR: ν_{max} 3253, 2977, 1655, 1633, 1536, 1461, 1319, 1234, 1224, 910, 736 cm^{-1} ; MALDI-TOF; C₁₉H₁₅BrN₄O₂ [M]⁺ için hesaplanan: 410,037; bulunan [M+H]⁺: 411,068.

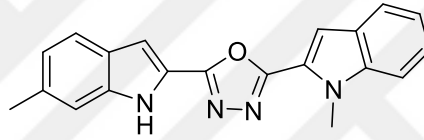
3.10 2-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-5-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (65a)



Şekil 3.5. 2-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-5-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (65a) yapısı

Genel yöntem 2'ye göre, karbohidrazit köprülü ikili indol **64a** (0,1 g, 0,278 mmol), *p*-TsCl (0,21 g, 1,11 mmol) ve DIPEA (0,199 mL, 1,11 mmol) kullanılarak bileşik **65a** (0,08 g, %76) sentezlendi. Elde edilen ürün DCM çözücüsü içerisinde kaynatılarak, beyaz renkte katı olarak elde edildi. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,16 (s, 1H, NH), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H, NCH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 159,02, 158,68, 158,25, 139,59, 126,86, 124,90, 123,30, 122,82, 122,16, 121,14, 119,99, 112,21, 111,27, 106,71, 106,26, 94,57, 55,68 (OCH₃), 32,60 (NCH₃); FT-IR: ν_{max} 3211, 3107, 3051, 1594, 1566, 1457, 1343, 1231, 1166, 1008, 908, 810, 724 cm⁻¹; MALDI-TOF; C₂₀H₁₆N₄O₂ [M]⁺ için hesaplanan: 344,127; bulunan [M]⁺: 344,300.

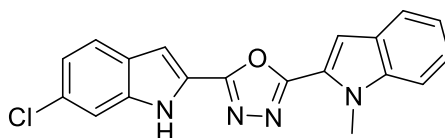
3.11 2-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-5-(6-methyl-1H-indol-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (65b)



Şekil 3.6. 2-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-5-(6-methyl-1H-indol-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (65b) yapısı

Genel yöntem 2'ye göre, karbohidrazit köprülü ikili indol **64b** (0,06 g, 0,18 mmol), *p*-TsCl (0,135 g, 0,71 mmol) ve DIPEA (0,12 mL, 0,71 mmol) kullanılarak bileşik **65b** (0,0458 g, %78) sentezlendi. Elde edilen ürün asetonitril çözücüsü içerisinde kaynatılarak, beyaz renkte katı olarak elde edildi. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,19 (s, 1H, NH), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H, NCH₃), 2,44 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 159,07, 158,85, 139,67, 138,90, 134,41, 126,85, 125,77, 124,94, 123,26, 122,95, 122,19, 121,68, 121,15, 120,62, 112,29, 111,28, 106,82, 105,89, 32,61 (NCH₃), 22,04 (CH₃); FT-IR: ν_{max} 3212, 1594, 1566, 1457, 1343, 1231, 1167, 11149, 1101, 810, 723 cm⁻¹; MALDI-TOF; C₂₀H₁₆N₄O [M]⁺ için hesaplanan: 328,132; bulunan [M]⁺: 328,015.

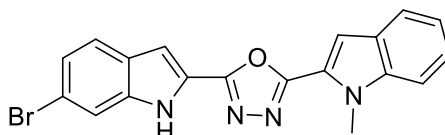
3.12 2-(6-chloro-1H-indol-2-yl)-5-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (65c)



Şekil 3.7. 2-(6-chloro-1H-indol-2-yl)-5-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (65c) yapısı

Genel yöntem 2'ye göre, asetohidrazit köprülü ikili indol **64c** (0,18 g, 0,48 mmol), *p*-TsCl (0,37 g, 1,93 mmol) ve DIPEA (0,33 mL, 1,93 mmol) kullanılarak bileşik **65c** (0,14 g, %82) beyaz renkte katı olarak sentezlendi. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,53 (s, 1H, NH), 7,77 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 4,3, 2,8 Hz, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 4,22 (s, 3H, NCH₃); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 158,66, 138,66, 128,50, 125,96, 125,03, 123,58, 122,24, 121,19, 112,19, 111,31, 107,03, 105,98, 32,62 (NCH₃); FT-IR: $\nu_{\max}$ 3214, 3114, 3058, 2948, 1596, 1570, 1457, 1345, 1231, 1167, 1963, 1009, 921, 7996, 724 cm⁻¹; MALDI-TOF; C₁₉H₁₃ClN₄O [M]⁺ için hesaplanan: 348,077; bulunan [M]⁺: 348,072.

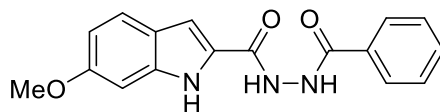
3.13 2-(6-bromo-1H-indol-2-yl)-5-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (65d)



Şekil 3.8. 2-(6-bromo-1H-indol-2-yl)-5-(1-methyl-1H-indol-2-yl)-1,3,4-oxadiazole (65d) yapısı

Genel yöntem 2'ye göre, asetohidrazit köprülü ikili indol **64d** (0,18 g, 0,43 mmol), *p*-TsCl (0,33 g, 1,7 mmol) ve DIPEA (0,29 mL, 1,7 mmol) kullanılarak bileşik **65d** (0,13 g, %78) beyaz renkte katı olarak sentezlendi. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,53 (s, 1H, NH), 7,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,22 (s, 3H, NCH₃); Çözünürlük problem olduğu için ¹³C NMR alınamadı; FT-IR: $\nu_{\max}$ 3212, 3110, 3059, 1595, 1566, 1457, 1342, 1231, 1167, 1050, 811 cm⁻¹; MALDI-TOF; C₁₉H₁₃BrN₄O [M]⁺ için hesaplanan: 392,027; bulunan [M]⁺: 392,950.

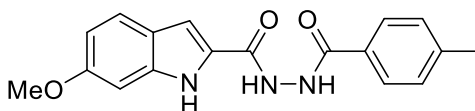
3.14 N'-benzoyl-6-methoxy-1H-indole-2-carbohydrazide (66)



Şekil 3.9. N'-benzoyl-6-methoxy-1H-indole-2-carbohydrazide (66) yapısı

Genel yöntem 3'e göre, indol-2-karbohidrazit **61a** (0,39 g, 1,86 mmol), trietilamin (0,39 mL, 2,79 mmol) ve benzoil klorür (0,24 mL, 2,05 mmol) kullanılarak bileşik **66** (0,28 g, %48) sentezlendi. Asetonitril çözcüsü içerisinde kaynatılarak beyaz renkte katı olarak elde edildi. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,54 (s, 1H, NH), 10,49 (s, 1H, NH), 10,40 (s, 1H, NH), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,61 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,58-7,51 (m, 3H), 7,22 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 166,41, 161,35, 157,76, 138,12, 133,01, 132,37, 128,95, 127,93, 123,03, 121,74, 111,81, 104,28, 94,54, 55,56 (OCH_3); FT-IR: ν_{max} 3540, 3301, 1703, 1630, 1580, 1509, 1481, 1413, 1242, 1160, 1111, 1021, 821, 711 cm^{-1} ; MALDI-TOF; $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ için hesaplanan: 309,111; bulunan $[\text{M}]^+$: 309,000.

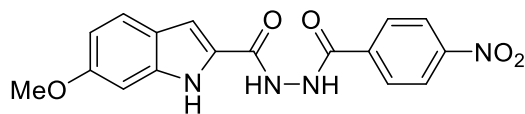
3.15 6-methoxy-N'-(4-methylbenzoyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (67)



Şekil 3.10. 6-methoxy-N'-(4-methylbenzoyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (67) yapısı

Genel yöntem 3'e göre, indol-2-karbohidrazit **61a** (0,4 g, 1,96 mmol), trietilamin (0,41 mL, 2,94 mmol) ve 4-metil benzoil klorür (0,29 mL, 2,15 mmol) kullanılarak bileşik **67** (0,49 g, %76) sentezlendi. Asetonitril çözcüsü içerisinde kaynatılarak beyaz renkte katı olarak elde edildi. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,53 (s, 1H, NH), 10,40 (s, 1H, NH), 10,36 (s, 1H, NH), 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 2,39 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 166,29, 161,36, 157,74, 142,36, 138,11, 130,21, 129,52, 128,93, 127,96, 123,01, 121,74, 111,79, 104,23, 94,54, 55,55 (OCH_3), 21,50 (CH_3); FT-IR: ν_{max} 3433, 3314, 3283, 2837, 1694, 1674, 1616, 1532, 1508, 1492, 1407, 1256, 1162, 833, 733 cm^{-1} ; MALDI-TOF; $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ için hesaplanan: 323,127; bulunan $[\text{M}]^+$: 323,002.

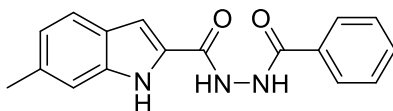
3.16 6-methoxy-N'-(4-nitrobenzoyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (68)



Şekil 3.11. 6-methoxy-N'-(4-nitrobenzoyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (68) yapısı

Genel yöntem 3'e göre, indol-2-karbohidrazit **61a** (0,24 g, 1,17 mmol), trietilamin (0,24 mL, 1,76 mmol) ve 4-nitro benzoil klorür (0,29 mL, 1,29 mmol) kullanılarak bileşik **68** (0,22 g, %52) sentezlendi. Asetonitril çözcüsü içerisinde kaynatılarak sarı renkte katı olarak elde edildi. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H, NH), 10,84 (s, 1H, NH), 10,53 (s, 1H, NH), 8,40 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 164,92, 161,23, 157,83, 149,93, 138,60, 138,20, 129,48, 128,64, 124,30, 123,07, 121,71, 111,88, 104,48, 94,52, 55,56 (OCH₃); FT-IR: ν_{max} 3323, 3210, 1636, 1570, 1523, 1510, 1465, 1405, 1349, 1259, 1157, 1029, 866, 714 cm⁻¹; MALDI-TOF; C₁₇H₁₄N₄O₅ [M]⁺ için hesaplanan: 354,096; bulunan [M]⁺: 354,241.

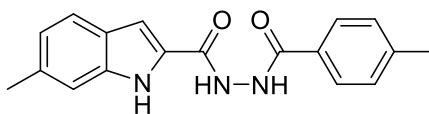
3.17 N'-benzoyl-6-methyl-1H-indole-2-carbohydrazide (69)



Şekil 3.12. N'-benzoyl-6-methyl-1H-indole-2-carbohydrazide (69) yapısı

Genel yöntem 3'e göre, indol-2-karbohidrazit **61b** (0,01 g, 0,52 mmol), trietilamin (0,11 mL, 0,79 mmol) ve benzoil klorür (0,067 mL, 0,58 mmol) kullanılarak bileşik **69** (0,141 g, %91) sentezlendi. Asetonitril çözcüsü içerisinde kaynatılarak beyaz renkte katı olarak elde edildi. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,57 (s, 1H, NH), 10,51 (s, 1H, NH), 10,47 (s, 1H, NH), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 7,24 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 166,43, 161,43, 137,59, 133,61, 132,97, 132,40, 129,41, 129,03, 127,94, 125,40, 122,49, 121,90, 112,38, 103,93, 22,02 (CH₃); FT-IR: ν_{max} 3391, 3284, 1670, 1631, 1519, 1470, 1332, 1249, 1233, 1131, 832, 708 cm⁻¹; MALDI-TOF; C₁₇H₁₄N₃O₂ [M]⁺ için hesaplanan: 293,116; bulunan [M]⁺: 293,416.

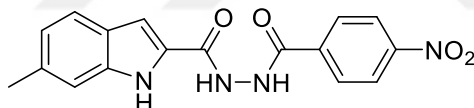
3.18 6-methyl-N'-(4-methylbenzoyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (70)



Şekil 3.13. 6-methyl-N'-(4-methylbenzoyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (70) yapısı

Genel yöntem 3'e göre, indol-2-karbohidrazit **61b** (0,25 g, 1,34 mmol), trietilamin (0,28 mL, 2,01 mmol) ve 4-metil benzoil klorür (0,19 mL, 1,47 mmol) kullanılarak bileşik **70** (0,32 g, %77) beyaz renkte katı olarak sentezlendi. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,56 (s, 1H, NH), 10,42 (d, J = 3,2 Hz, 2H, NH), 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27-7,20 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H, CH₃), 2,39 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 166,26, 161,43, 142,37, 137,57, 133,54, 130,19, 129,50, 127,97, 125,40, 122,45, 121,89, 112,37, 103,85, 22,03 (CH₃), 21,50 (CH₃); FT-IR: ν_{max} 3320, 1699, 1679, 1629, 1527, 1490, 1334, 1258, 1183, 822, 740 cm^{-1} ; MALDI-TOF; C₁₈H₁₇N₃O₂ [M]⁺ için hesaplanan: 307,132; bulunan [M]⁺: 307,076.

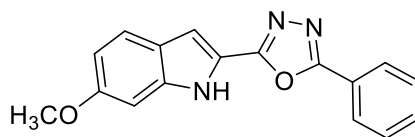
3.19 6-methyl-N'-(4-nitrobenzoyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (71)



Şekil 3.14. 6-methyl-N'-(4-nitrobenzoyl)-1H-indole-2-carbohydrazide (71) yapısı

Genel yöntem 3'e göre, indol-2-karbohidrazit **61b** (0,25 g, 1,33 mmol), trietilamin (0,28 mL, 1,99 mmol) ve 4-nitro benzoil klorür (0,27 mL, 1,46 mmol) kullanılarak bileşik **71** (0,44 g, %96) sarı renkte katı olarak sentezlendi. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11,58 (s, 1H, NH), 10,59 (s, 2H, NH), 8,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 164,96, 161,31, 149,92, 138,58, 137,63, 133,75, 129,49, 129,16, 125,36, 124,28, 123,65, 122,55, 121,94, 112,38, 104,15, 22,02 (CH₃); FT-IR: ν_{max} 3455, 3277, 1669, 1633, 1602, 1523, 1344, 1327, 1254, 1170, 823, 708 cm^{-1} ; MALDI-TOF; C₁₇H₁₄N₄O₄ [M]⁺ için hesaplanan: 338,101; bulunan [M]⁺: 338,076.

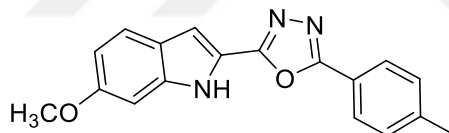
3.20 2-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (72)



Şekil 3.15. 2-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (72) yapısı

Genel yöntem 4'e göre, asetohidrazit köprülü indol **66** (0,17 g, 0,564 mmol), p-TsCl (0,43 g, 2,25 mmol) ve DIPEA (0,39 mL, 2,25 mmol) kullanılarak bileşik **72** (0,16 g, %69) beyaz renkte katı olarak sentezlendi. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,14 (s, 1H, NH), 8,13 (dd, *J* = 6,5, 3,0 Hz, 2H), 7,66 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 3H), 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163,53, 159,91, 158,19, 139,43, 132,43, 129,94, 127,03, 123,81, 122,78, 122,12, 120,24, 112,15, 106,03, 94,56, 55,67 (OCH₃); FT-IR: ν_{max} 3184, 3077, 2997, 2951, 2830, 1604, 1578, 1558, 1451, 1265, 1201, 1110, 814, 717 cm⁻¹; MALDI-TOF; C₁₇H₁₃N₃O₂ [M]⁺ için hesaplanan: 291,100; bulunan [M]⁺: 291,032.

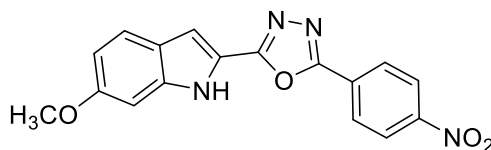
3.21 2-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-5-(p-tolyl)-1,3,4-oxadiazole (73)



Şekil 3.16. 2-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-5-(p-tolyl)-1,3,4-oxadiazole (73) yapısı

Genel yöntem 4'e göre, asetohidrazit köprülü indol **67** (0,36 g, 1,1 mmol), p-TsCl (0,84 g, 4,43 mmol) ve DIPEA (0,76 mL, 4,43 mmol) kullanılarak bileşik **73** (0,34 g, %100) beyaz renkte katı olarak sentezlendi. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,12 (s, 1H, NH), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 2,43 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163,62, 159,66, 158,15, 142,60, 139,39, 130,48, 128,52, 126,99, 125,97, 122,75, 122,12, 121,05, 120,31, 112,10, 105,88, 94,56, 55,67 (OCH₃), 21,63 (CH₃); FT-IR: ν_{max} 3197, 3078, 2990, 2956, 2833, 1606, 1578, 1497, 1267, 1201, 1113, 1033, 1009, 820, 726 cm⁻¹; MALDI-TOF; C₁₈H₁₅N₃O₂ [M]⁺ için hesaplanan: 305,116; bulunan [M]⁺: 305,040.

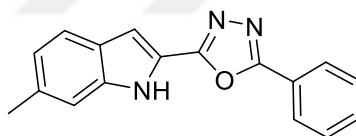
3.22 2-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole (74)



Şekil 3.17. 2-(6-methoxy-1H-indol-2-yl)-5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole (74) yapısı

Genel yöntem 4'e göre, asetohidrazit köprülü indol **68** (0,117 g, 0,329 mmol), p-TsCl (0,25 g, 1,31 mmol) ve DIPEA (0,22 mL, 1,31 mmol) kullanılarak bileşik **74** (0,099 g, %88) sarı renkte katı olarak sentezlendi. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,21 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 160,89, 149,56, 139,61, 128,31, 125,16, 122,93, 122,14, 119,89, 112,36, 106,70, 94,52, 55,69 (OCH₃); FT-IR: ν_{max} 3224, 2840, 1629, 1600, 1576, 1556, 1450, 1333, 1267, 1201, 1168, 1115, 1007, 833, 729 cm^{-1} ; MALDI-TOF; C₁₇H₁₂N₄O₄ [M]⁺ için hesaplanan: 336,085; bulunan [M]⁺: 336,063.

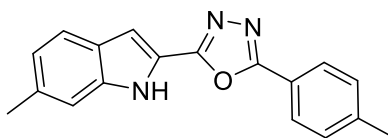
3.23 2-(6-methyl-1H-indol-2-yl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (75)



Şekil 3.18. 2-(6-methyl-1H-indol-2-yl)-5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (75) yapısı

Genel yöntem 4'e göre, asetohidrazit köprülü indol **69** (0,12 g, 0,42 mmol), p-TsCl (0,32 g, 1,69 mmol) ve DIPEA (0,29 mL, 1,69 mmol) kullanılarak bileşik **75** (0,08 g, %69) beyaz renkte katı olarak sentezlendi. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,17 (s, 1H, NH), 8,23 – 8,09 (m, 2H), 7,66 (dd, $J = 5,2, 1,8$ Hz, 3H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,04-6,88 (m, 1H), 2,44 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163,70, 159,96, 138,81, 134,31, 132,48, 129,94, 127,08, 125,75, 123,78, 122,90, 121,65, 120,87, 112,26, 105,65, 22,03 (CH₃); FT-IR: ν_{max} 3225, 1610, 1555, 1470, 1450, 1347, 1268, 1197, 1015, 809, 719 cm^{-1} ; MALDI-TOF; C₁₇H₁₃N₃O [M]⁺ için hesaplanan: 275,105; bulunan [M]⁺: 275,006.

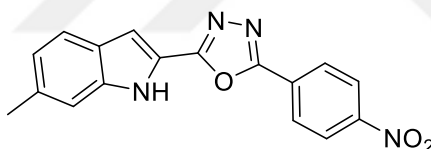
3.24 2-(6-methyl-1H-indol-2-yl)-5-(p-tolyl)-1,3,4-oxadiazole (76)



Şekil 3.19. 2-(6-methyl-1H-indol-2-yl)-5-(p-tolyl)-1,3,4-oxadiazole (76) yapısı

Genel yöntem 4'e göre, asetohidrazit köprülü indol **70** (0,12 g, 0,39 mmol), p-TsCl (0,299 g, 1,56 mmol) ve DIPEA (0,27 mL, 1,56 mmol) kullanılarak bileşik **76** (0,086 g, %75) beyaz renkte katı olarak sentezlendi. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,15 (s, 1H, NH), 8,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 16,0$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,43 (s, 6H, 2xCH₃); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163,79, 159,72, 142,65, 138,77, 134,25, 130,48, 127,04, 125,76, 122,87, 121,61, 120,98, 112,24, 105,51, 22,03 (CH₃), 21,64 (CH₃); FT-IR: ν_{max} 3215, 1605, 1555, 1498, 1440, 1344, 1266, 1180, 1131, 1075, 817, 732 cm⁻¹; MALDI-TOF; C₁₈H₁₅N₃O [M]⁺ için hesaplanan: 289,121; bulunan [M]⁺: 289,003.

3.25 2-(6-methyl-1H-indol-2-yl)-5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole (77)



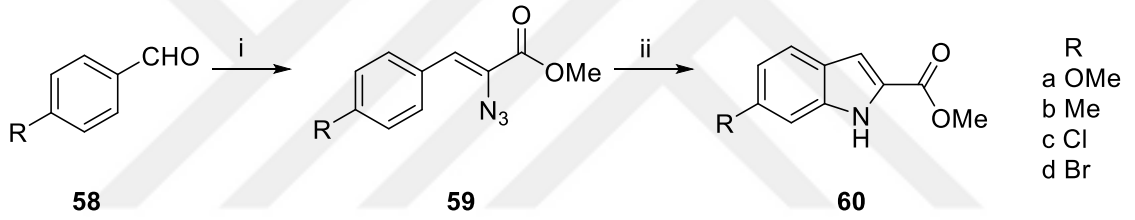
Şekil 3.20. 2-(6-methyl-1H-indol-2-yl)-5-(4-nitrophenyl)-1,3,4-oxadiazole (77) yapısı

Genel yöntem 4'e göre, asetohidrazit köprülü indol **71** (0,135 g, 0,4 mmol), p-TsCl (0,3 g, 1,6 mmol) ve DIPEA (0,27 mL, 1,6 mmol) kullanılarak bileşik **77** (0,124 g, %96) sarı renkte katı olarak sentezlendi. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12,24 (s, 1H, NH), 8,49 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 14,6$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162,41, 160,74, 149,60, 138,95, 134,62, 129,40, 128,36, 125,76, 125,16, 123,04, 121,77, 120,52, 112,30, 106,29, 22,04 (CH₃); FT-IR: ν_{max} 3193, 1606, 1556, 1521, 1334, 1200, 1105, 1012, 853, 814, 732 cm⁻¹; MALDI-TOF; C₁₇H₁₂NO₃ [M]⁺ için hesaplanan: 320,090; bulunan [M+H]⁺: 321,050.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

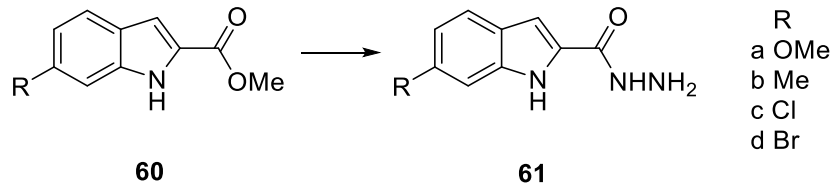
4.1 Kimyasal Sentez Aşamaları

Bu tez çalışması kapsamında Hemetsberger indol sentez yöntemi kullanılarak üzerinde elektron salıcı ve elektron çekici grupların bulunduğu indol-2-ester bileşikleri **60a-d** sentezlenmesi planlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda öncelikle ticari olarak satın alınan üzerinde elektron çekici ve elektron salıcı grupların bulunduğu benzaldehit türevleri **58a-d** sodyum metoksit bazı varlığında etil azido asetat reaktifi ile susuz metanol içerisinde tepkime vermesi sağlanarak **59a-d** bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Ara ürün olarak elde edilen vinil azit **59a-d** bileşikleri yüksek sıcaklık altında ksilen çözücüsü içerisinde termal halkalaşma reaksiyonuna tabi tutularak C2 pozisyonunda ester türevine sahip 4 farklı indol-2-ester **60a-d** bileşikleri literatüre uygun olarak başarılı bir şekilde sentezlenmiştir (Şekil 4.1), [36, 87-88].



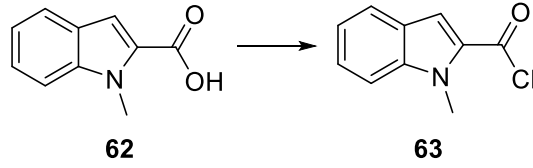
Şekil 4.1. Reaksiyon şartları: i) Metil azido asetat, NaOMe, MeOH; ii) Ksilen, g.s.a.k.

C2 pozisyonunda metil ester fonksiyonel grubuna sahip indol bileşiklerinin **60a-d** 1,3,4-okzadiazol temelli indol bileşiklerini sentezlemek için önemli bir ara ürün olan indol-2-karbohidrazit **61a-d** bileşiklerine dönüştürülmesi planlanmıştır. Bunun için sentezlenen **60a-d** bileşiklerinin Schiff bazı tepkimesi koşullarına göre hidrazit hidrat (NH_2NH_2) ile etanol içerisinde ısıtılması sonucu indol-2-karbohidrazit **61a-d** bileşikleri literatüre uygun şekilde sentezlenmiştir (Şekil 4.2), [36, 89-91]



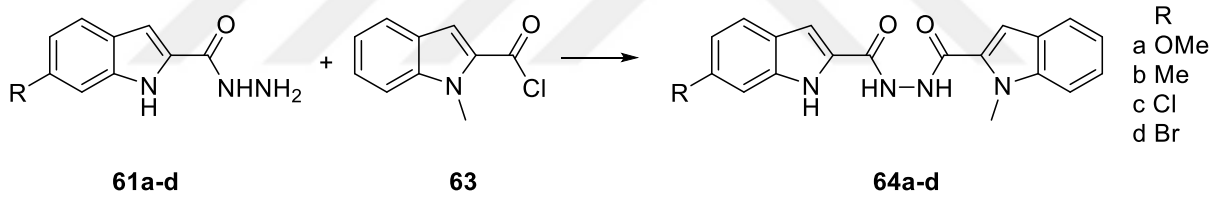
Şekil 4.2. Reaksiyon şartları: Hidrazin hidrat, etanol, g.s.a.k.

N-metil indol-2-karboksilik asit **62** bileşiği N-metil indol-2-karbonil klorür **63** bileşiğine dönüştürülerek açıl klorür kaynağı sentezlendi. İndol açıl klorürün sentezlenmesi için susuz diklorometan içerisinde karıştırılan 1-metil-indol-2-karboksilik asit **62** çözeltisine damla damla SOCl₂ ilave edilerek geri soğutucu altında 2 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra elde edilen karışım oda sıcaklığına gelinceye kadar soğutuldu, çözücü ve fazla SOCl₂ döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırılarak hedef ürün olan N-metil indol-2-karbonil klorür **63** bileşiği yüksek verimle literatüre uygun bir şekilde sentezlendi (Şekil 4.3), [92].



Şekil 4.3. Reaksiyon şartları: SOCl₂, CH₂Cl₂, g.s.a.k.

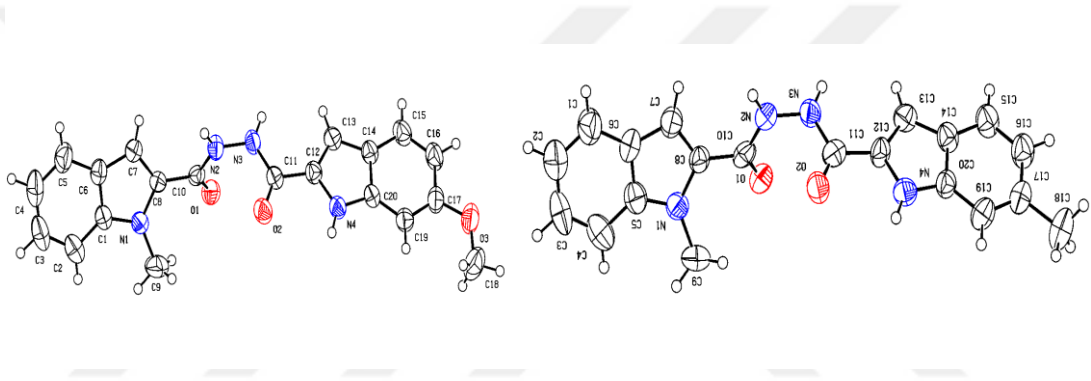
İndol-2-karbohidrazit **61a-d** bileşiklerinin N-metil indol-2-karbonil klorür **63** ile trietil amin varlığında tepkime vermesi sağlanarak karbohidrazit köprülü yeni ikili-indoller **64a-d** elde edildiler (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Reaksiyon şartları: Et₃N, oda sıcaklığı

6-metoksi-indol-2-karbohidrazit **61a** bileşiğinin trimetilamin varlığında tetrahidrofuran çözücüsü içerisinde N-metil indol-2-karbonil klorür **63** ile gerçekleştirilen reaksiyonu sonucunda hedeflenen bileşik **64a** %64 verimle sentezlendi. Benzer reaksiyon koşulları altında hedeflenen **64b-d** bileşiklerini oluşturmak için indol bileşiğinin benzen halkasında metil, klor ve brom bulunan indol karbohidrazit **61b-d** türevleri kullanıldı. Bu reaksiyon sonucu oluşan karbohidrazit köprülü ikili-indol bileşikleri **64b-d** sırasıyla %88, %46 ve %68 verim ile başarılı bir şekilde elde edildiler. Sentezlenen **64a-d** bileşiklerinin yapıları ¹H NMR ve ¹³C NMR yöntemleri kullanılarak aydınlatıldı. **64a-d** bileşiklerinde sadece indol bileşiğindeki benzen halkasında bulunan gruplar farklı olduğundan dolayı **64a** bileşiği NMR spektrumlarının incelenmesi için karakteristik olarak seçildi. **64a** bileşiğinin ¹H NMR spektrumu incelendiğinde, iki adet hidrazit -NH protonuna ait pikler 10,48 ve 10,42 ppm'de ve indol

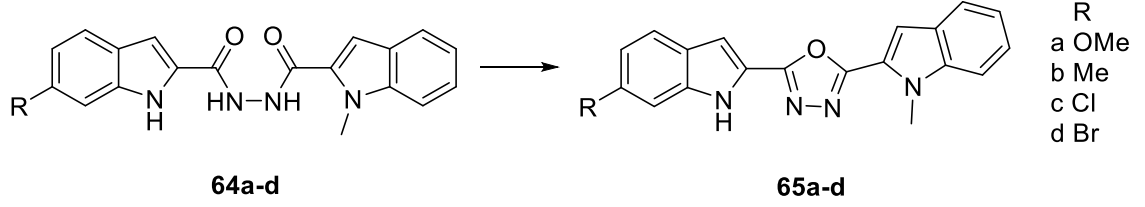
halkasına ait $-NH$ protonu ise 11,56 ppm’de singlet olarak gelmektedirler. İndol bileşiğinin C6 pozisyonundaki metoksi grubuna ait pik 3,78 ppm’de azota bağlı metil grubuna ait protonların ise 4,02 ppm’de singlet piki verdikleri görülmektedir. Bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumunda ise metoksi grubuna ait olan karbon piki 55,56 ppm’de gelirken $N-CH_3$ grubuna ait metil piki ise 31,87 ppm’de gelmektedir. Ayrıca; **64a-d** bileşiklerinin kütle spektrumları incelendiğinde, sırasıyla 362, 346, 366 ve 411 $[M]^+$ olarak kaydedilmiş ve bunların ilgili bileşiklerin yapılarıyla uyumlu olan kütleler olduğu gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerden **64a** ve **64b** başarılı bir şekilde kristallendirilmişlerdir. Bileşiklere ait moleküler yapıyı daha iyi anlamak için elde edilen kristaller tek kristal X-ışını kristalografisi ile analiz edildiklerinde kristal yapıların hedeflenen bileşikler olan **64a** ve **64b** yapıları ile uyumlu oldukları belirlenmiştir (Şekil 4.5).



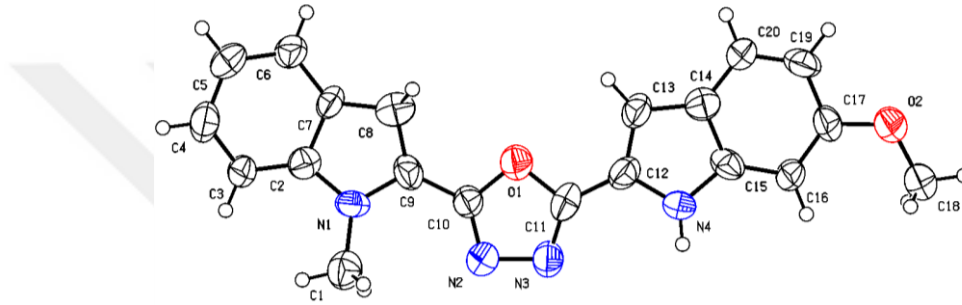
Şekil 4.5. Sırası ile **64a** ve **64b** bileşiklerine ait x-ray kristal yapıları

Karbohidrazit köprülü ikili-indollerin sentezleri başarılı bir şekilde gerçekleştirildikten sonra, sentez kısmının son aşaması olan 1,3,4-okzadiazol köprülü ikili-indollerin sentezine geçildi. Bu amaç doğrultusunda diaçilhidrazinler **64a-d** bileşikleri N,N -diisopropiletilamin (DIPEA) ve p -toluen sülfonil klorür (p -TsCl) varlığında asetonitril çözücüsü içerisinde oda sıcaklığında gerçekleştirilen siklodehidrasyon reaksiyonu ile halka kapanma reaksiyonuna tabi tutularak hedeflenen 1,3,4-okzadiazol köprülü ikili-indol bileşikleri **65a-d** sırasıyla %76 %78, %82 ve %78 verimler ile başarılı şekilde sentezlendiler (Şekil 4.6). Halkalaşma reaksiyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiği sentezlenen bileşiklere ait NMR spektrumları incelenerek teyit edildi. Sentezlenen hibrit bileşikler **65a-d** birbirlerinin türevleri olduğundan bunların NMR spektrumları karakteristiktir. Örneğin; bileşik **65a**’nın 1H NMR spektrumunda hidrazit $-NH$ protonlarına karşılık gelen piklerin gözlenmemesi, bileşik **64a**’nın siklodehidrasyon reaksiyonu ile 1,3,4-oksadiazol halkasının oluşumunu doğrulaması açısından önemlidir. Ayrıca; sentezlenen **65a-d** bileşiklerinin yapıları sırasıyla, 344, 328, 348 ve 392’te $[M]^+$ de gözlenen kütle spektrumları ile desteklenmiştir. Bunlara ilave olarak metoksi substitüe ikili-indol **65a**

bileşiğinin yapısı X-ray metodu kullanılarak aydınlatılmıştır. X-ray yapısı incelendiğinde indol bileşiğine ait azot atomu ile 1,3,4 oksadiazol halkasındaki azot atomları aynı yöne baktıkları tespit edilmiştir (Şekil 4.7).

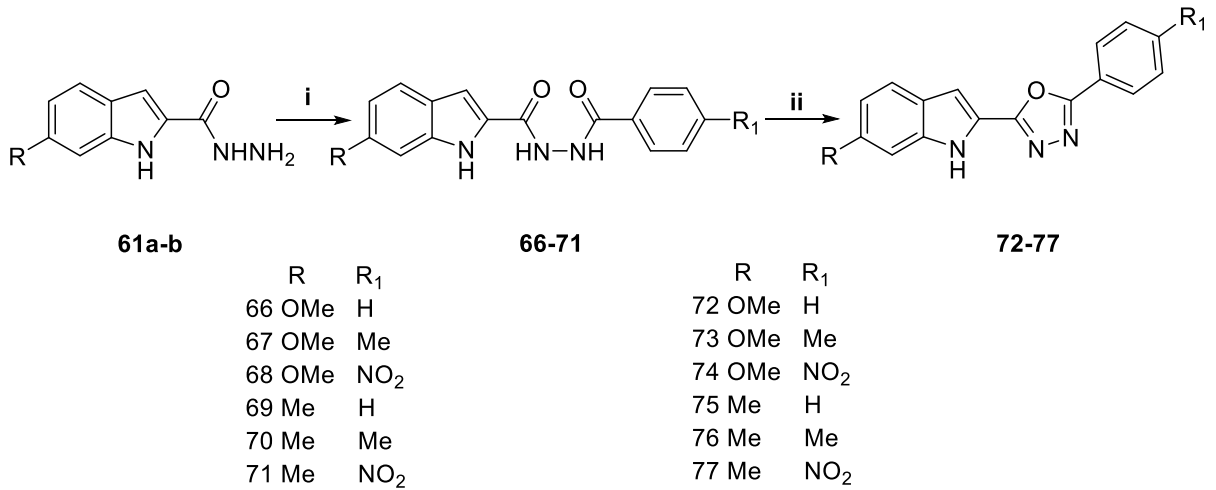


Şekil 4.6. Reaksiyon şartları: *p*-TsCl, DİPEA, MeCN



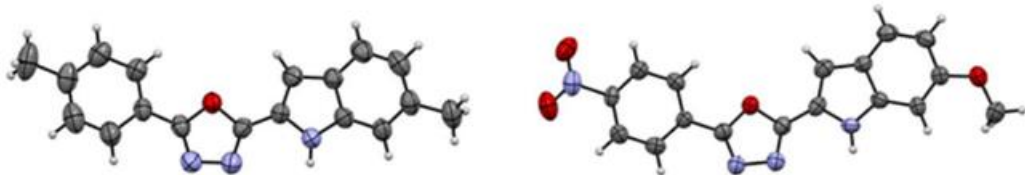
Şekil 4.7. **65a** bileşiğine ait x-ray kristal yapısı

1,3,4-okzadiazol köprülü ikili-indol bileşiklerinin başarılı bir şekilde sentezlenmesinden sonra C2 pozisyonunda okzadiazol içeren indol temelli oksadiazol bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirildi. İndol karbohidrazit **61a**, oda sıcaklığında trimetilamin varlığında tetrahidrofuran içerisinde benzoil klorür ile reaksiyona sokuldu ve diaçil hidrazit indol **66** %48 verimle üretildi. Benzer şekilde **61a-b** bileşikleri para pozisyonunda metil ve nitro grubuna sahip benzoil klorür bileşikleriyle reaksiyona girerek indol temelli diaçil hidrazit **66-71** bileşiklerinin sentezlenmesi gerçekleştirildi (Şekil 4.8). Sentezlenen diaçil hidrazitlerin **66-71** yapıları ^1H ve ^{13}C NMR analizleri ile doğrulandı. Bu bağlamda diaçil hidrazit **67** bileşiği **66-71** bileşikleriyle için karakteristik olarak incelendi. Bileşik **67**'nin NMR (d_6 -DMSO) ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, indol NH protonuna karşılık gelen pikin 11,53 ppm'de singlet olarak geldiği ve diaçil hidrazit yapısına ait NH protonlarının da 10,40 ve 10,36 ppm'lerde ayrı ayrı sinlet verdikleri gözlemlendi. ^1H NMR spektrumu aynı zamanda indolün C6 pozisyonunda yer alan metoksi protonlarına karşılık gelen 3,78 ppm'lik bir singleti ve 2,39 ppm'de benzoil kısmındaki metil protonlarına karşılık gelen bir singlet gösterdiği tespit edildi. Bileşik **67**'nin ^{13}C NMR spektrumunun analizi 166,2 ve 161,3 ppm de iki karbonil grubunun ve ayrıca sırasıyla 55,5 ve 21,5 ppm'de metoksi ve metil protonlarının varlığını gösterdi.



Şekil 4.8. Reaksiyon şartları: i) RCOCl, Et₃N, THF; ii) p-TsCl, DIPEA, MeCN

Daha sonra indol-2-karbohidrazit **66** bileşiği asetonitril içerisinde p-toluensülfonil klorür (p-TsCl) ve N,N-diizopropiletilamin (DIPEA) kullanılarak oda sıcaklığında 3 saat halkalaşma tepkimesine tabi tutuldu. Reaksiyon sonunda C2 pozisyonunda 1,3,4-okzadiazol yapısına sahip indol **72** bileşiği %69 verimle sentezlendi. Benzer şekilde, **67-71** bileşiklerinin aynı reaksiyon koşulları altında halkalaşma reaksiyonları sonucu indol temelli 1,3,4-okzadiazol bileşikler **73-77** sentezlendi. Bileşik **75**'in ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumu bileşikler **72-77** için karakteristiktir. Bileşik **75** varlığı ¹H NMR spektrumunda (d₆-DMSO) hidrazit NH protonlarına ait piklerin kaybolmasıyla ve ayrıca indol NH proton sinyallerinin 12,17 ppm'de aşağı alana kaymasıyla doğrulandı. ¹H NMR spektrumunda ayrıca indol C6 metil protonlarına karşılık gelen 2,44 ppm'de singlet gözlemlendi. Benzer şekilde ¹³C NMR spektrumunda indolün benzenoid halkasında yer alan metil karbonun 22,0 ppm'de pik verdiği görüldü. Bu karakterizasyon yöntemlerine ilave olarak bileşik **74** ve **76**'nın yapıları, tek kristalli X-ışını yapısal analiziyle açık bir şekilde belirlendi (Şekil 4.9). Kristalografik analizler, bileşik **74** ve **76**'nın sırasıyla P21/c ve P21/c uzay gruplarına ait monoklinik kristal sisteminde kristalleştiğini ortaya çıkardı.



Şekil 4.9. Sırası ile **74** ve **76** bileşiklerine ait x-ray kristal yapıları

4.2 Antidiyabet Testleri

4.2.1 α -Amilaz İnhibisyon Testi

Tükürük ve pankreas salgısında bulunan α -amilaz enzimi için ideal bir substrat olan 2-kloro-4-nitrofenil- α -D-maltotriozit (CNP-G3) bileşiğinin kullanıldığı yöntem aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmiştir [93-95].

2,65 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 4,70 g Na_2HPO_4 , 0,10 g NaN_3 ve 1,75 g NaCl 500 mL saf suda (milli Q) çözöldü. 2 M fosforik asit kullanılarak pH 6,0'a ayarlandı. Karışıma 0.079 g $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ eklendi. Tampon çözöltisi kullanılarak 2,0 U/mL konsantrasyonda hazırlandı. Tampon çözöltisi kullanılarak 10 mM substrat çözöltisi hazırlandı. Bunun için 6,595 mg CNP-G3 alınıp 1 mL tampon çözöltisinde çözöldü. Numune %20 uygun çözöcö (DMSO, MeOH vb) içeren 100 μL tampon çözöltisinde çözöldü. 75 μL tampon çözöltisi ile 5 μL enzim çözöltisi mikropalakadaki kuyucuklara eklenip 37 $^\circ\text{C}$ 'de 10 dakika inköbe edildi. Daha sonra 20 μL enzim çözöltisi eklendi. Karışımın absorbansı her 3 dakikada bir 30 dakika boyunca 405 nm'de ölçöldü. Kontrol (boş, blank) olarak aynı karışımında numune yerine ilgili çözöcöyö içeren çözölti kullanılırken pozitif kontrol olarak akarboz kullanıldı. Sonuçlar aşağıdaki formöle göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ inhibisyon} = [(\text{A}_{\text{kontrol}} - \text{A}_{\text{numune}}) / \text{A}_{\text{kontrol}}] \times 100$$

4.2.2 α -Glukozidaz İnhibisyon Testi

İnce bağırsaklarda bulunan α -glukozidaz için ideal bir substrat olan p-nitrofenil- α -D-glukopiranozit (PNPG)'in kullanıldığı yöntem aşağıdaki gibi yürütölmüştür [95-99].

2,65 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 4,70 g Na_2HPO_4 , 0,10 g NaN_3 500 mL saf suda (milli Q) çözöldü. 1 M NaOH kullanılarak pH 7,5'a ayarlandı. Tampon çözöltisi kullanılarak 2,0 U/mL konsantrasyonda hazırlandı. Tampon çözöltisi kullanılarak 10 mM substrat çözöltisi hazırlandı. Bunun için 60,2 mg p-NPG alınıp 20 mL tampon çözöltisinde çözöldü. Numune %10 uygun çözöcö (DMSO, MeOH vb) içeren 100 μL tampon çözöltisinde çözöldü. 75 μL tampon çözöltisi ile 5 μL enzim çözöltisi mikropalakadaki kuyucuklara eklenip 28 $^\circ\text{C}$ 'de 10 dakika inköbe edildi. Daha sonra 20 μL enzim çözöltisi eklendi. Karışımın absorbansı her 30 saniyede bir 35 dakika boyunca 405 nm'de ölçöldü. Kontrol (boş, blank) olarak aynı karışımında numune yerine ilgili çözöcöyö içeren çözölti kullanılırken pozitif kontrol olarak akarboz kullanıldı. Sonuçlar aşağıdaki formöle göre hesaplanmıştır:

$$\% \text{ inhibisyon} = [(A_{\text{kontrol}} - A_{\text{numune}}) / A_{\text{kontrol}}] \times 100$$

4.2.3. 64-65a-d bileşiklerine ait α -amilaz ve α -glukosidaz inhibisyon test sonuçları

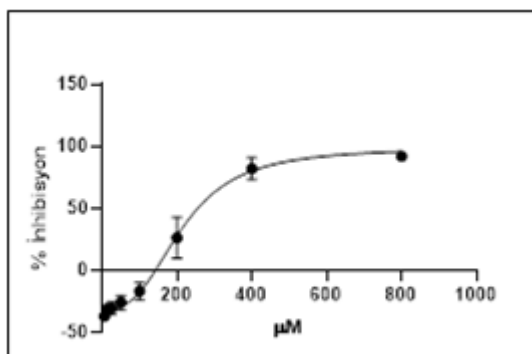
Sentezlenen bileşiklerin anti-diyabetik özellikleri α -amilaz ve α -glukosidaz enzim inhibisyon potansiyelleri belirlenmek suretiyle araştırılmıştır. Enzimlerin inhibisyon analizleri, bileşiklerin anti-diyabetik potansiyelini gösteren IC₅₀ değerlerini elde etmek ve standart olarak akarboz ile karşılaştırmak üzere tasarlanmıştır. Yapılan çalışmada tüm bileşikler 6,75 ile 800 μ M arasında değişen toplam sekiz konsantrasyonda test edilmiştir. Tablo 1, enzim inhibisyon deneyleri için elde edilen IC₅₀ konsantrasyonlarını gösterir. IC₅₀ inhibisyon konsantrasyon değerleri düşük olan bileşikler güçlü inhibitör adaylar olarak değerlendirilerek, α -glukosidaz ve α -amilaz için umut verici hedef bileşikler olarak belirlenmiştir. Beklendiği gibi, pozitif kontrol Akarboz, α -glukosidaz ve α -amilaz için sırasıyla 1033,8 μ M ve 0,1 μ M IC₅₀ değerlerine sahip güçlü bir ilaç molekülü olarak tanımlanmıştır.

Çizelge 4.1. Bileşik **64-65a-d** α -Amilaz ve α -glukosidaz enzim inhibisyon aktiviteleri

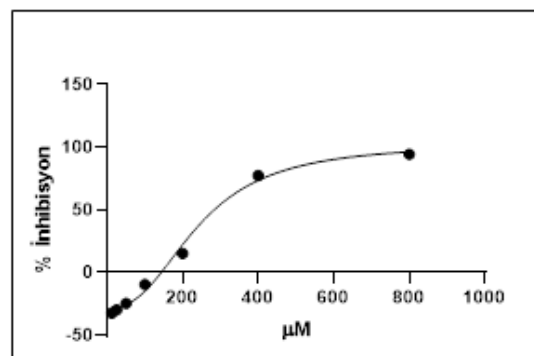
Bileşikler	α -glukosidaz	α -amilaz
	IC ₅₀ μ M ^a	
64a	213,5 $\pm$ 17.2	>400
64b	>800	>400
64c	242,1 $\pm$ 12.3	>400
64d	139,9 $\pm$ 9.9	214,2 $\pm$ 19.7
65a	104,9 $\pm$ 7.6	149,5 $\pm$ 5.0
65b	150 $\pm$ 30.8	229,8 $\pm$ 4.5
65c	69,2 $\pm$ 8.5	43,9 $\pm$ 1.9
65d	118,9 $\pm$ 7.8	16,9 $\pm$ 2.0
Akarboz^b	1033,8 $\pm$ 3.4	0,1 $\pm$ 2,1E-07

^a İfade edilen değerler üç paralel ölçümün ortalaması $\pm$ S.D. olarak verilmiştir. (p < 0.05).

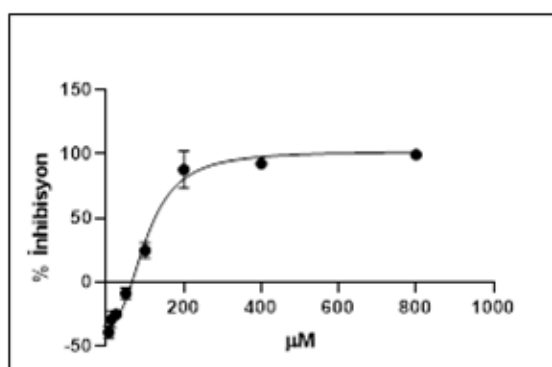
^b Pozitif kontrol



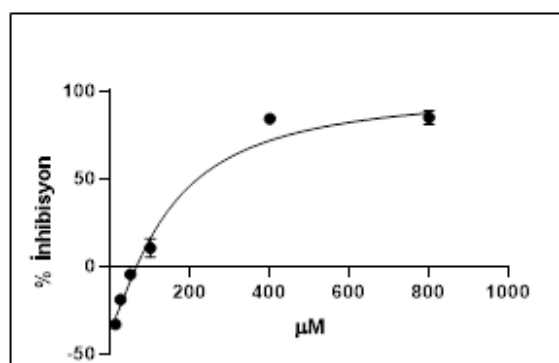
64a



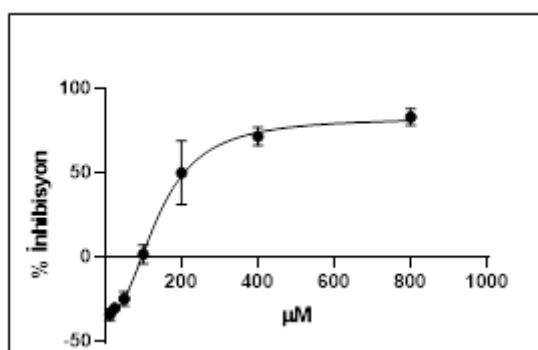
64c



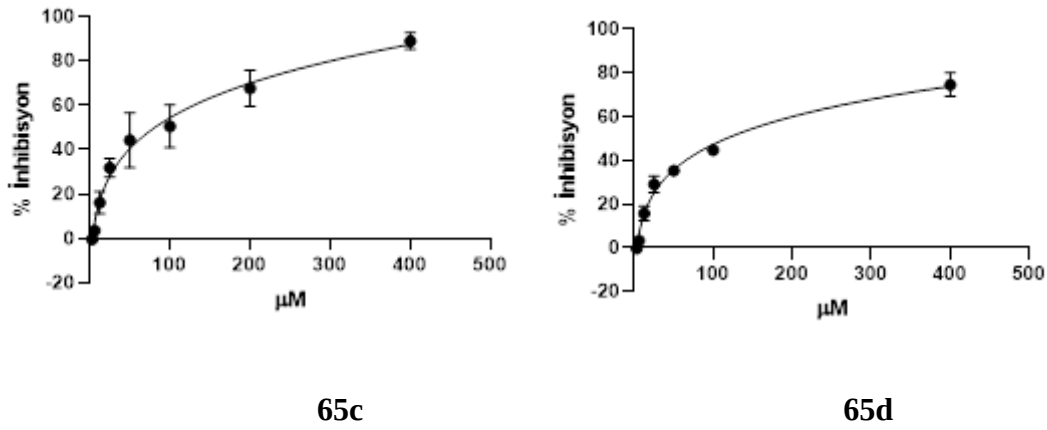
65a



65b



17e



Şekil 4.10. Potent α -glukozidaz inhibisyonu gösteren bileşiklerin doz-etki grafikleri

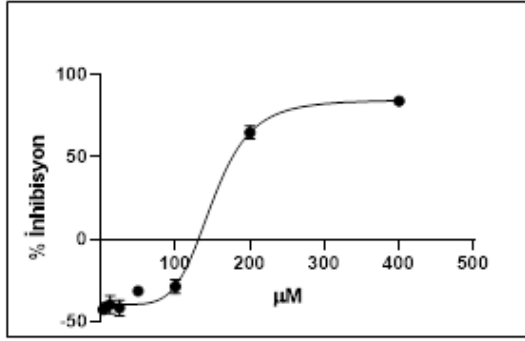
Genel bakış olarak, bileşiklerin α -glukosidaz enzimine karşı daha duyarlı bir inhibisyon davranışı sergilediği söylenebilir. Test edilen en yüksek konsantrasyon olan 800 μ M dan daha yüksek derişimde IC_{50} değeri verebilen sadece (**64b**) iken diğer bileşiklerin bahsedilen enzime karşı inhibisyon potansiyelleri 69-250 μ M aralığında belirlenmiştir. Elde edilen bu değerler standart olarak kullanılan Akarboz bileşiğinin IC_{50} değerine ($1033,8 \pm 3,4$) göre çok daha anlamlı ve yüksek potansiyele sahiptir. **64a** ve **64c** bileşikleri benzer inhibisyon konsantrasyonları sergileyerek 200 μ M üzerinde IC_{50} değerleri elde edilmiştir. Bu bileşikler α -glukosidaz enzimi için anlamlı konsantrasyon değeri elde edilmiş bileşikler arasında en düşük potansiyele sahip bileşiklerdir. Belirtilen enzime karşı inhibisyon etkinlikleri **65b** ve **64d** bileşikleri tarafından sergilenen IC_{50} değerleri ile kanıtlanmıştır. Sırasıyla 150 ve 139,9 μ M konsantrasyonda standart bileşikten 7 kat daha etkin inhibisyon potansiyeline sahip bileşikler umut verici hedef bileşikler olmuştur. Artan etkinlik eğilimi 118,9, 104,9 ve 69,2 μ M da elde edilen IC_{50} değerleri ile en yüksek değere ulaşmıştır. Sırasıyla **65d**, **65a** ve **65c** bileşikleri tarafından elde edilen bu değerler ilgili enzim inhibisyonu için en yüksek değerlerdir.

Bileşikler için yapılan yapı aktivite ilişkisi değerlendirmeleri bileşikler üzerine yerleştirilen karbohidrazit ve oksadiazol köprüleri ile değişkenlere sahip indol kısmının inhibisyon potansiyelleri üzerine etkilerini ortaya koymuştur. İlginç olarak, en düşük inhibisyon potansiyelinin elde edildiği **64b** bileşiği karbohidrazit köprüsü içermekle beraber indol heterohalkasının üzerinde 6 pozisyonunda metil grubunu içerir. Daha anlamlı şekilde, 200 μ M üzerinde elde edilen inhibisyon etkinlikleri sadece karbohidrazit köprüsü varlığında indol halkasının farklı türevleri ile elde edilmiştir. 6-metoksi (**64a**) ve 6-kloro (**64c**) türevli karbohidrazit bileşikleri belirtilen konsantrasyon değerinin az üstünde inhibisyon etkiliği

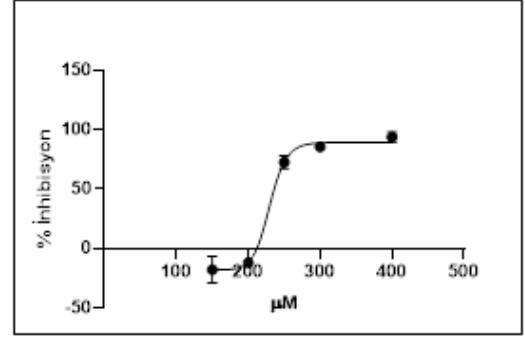
göstermiştir. Karbohidrazit köprülü türevler arasında en yüksek potansiyele sahip bileşik elektron çekici brom grubunun indol halkasının 6-pozisyonunda (**64d**) yer aldığı halidir. Bu bileşik ile elde edilen 139,9 μM inhibisyon değeri benzer etkinliğe sahip oksadiazol köprülü 6-metil (**65b**) türevinden daha etkindir. α -Glukosidaz enzimine karşı inhibisyon etkinlik değerlendirmesi için elde edilen en anlamlı ve değerli sonuçlar oksadiazol köprüsü varlığında farklı değişkenlere sahip indol heterohalkası ile elde edilmiştir. Türevler elektron çekici brom ve klor ile elektron salıcı metoksi değişkenlerinin indol halkasının 6-pozisyonunda olması ile elde edilmiştir. 6-Kloro türevli bileşik (**65c**) 69,2 μM IC_{50} değeri ile en yüksek potansiyele sahip umut verici bileşiktir. Yapılan değerlendirme ile oksadiazol köprüsü inhibisyon etkinlik bakımından karbohidrazit köprüsünden daha gerekli olduğu anlaşılmış, indol heterohalkası üzerinde değişken varlığının elektron çekici karakterde olması etkinliği artıracağı yönünde bir sonuca varılmıştır. Etkinlikten sorumlu oldukları düşünülen bu kısımların enzimlerin katalitik bölgelerinde optimum yerleşimin sağlanması için bölgedeki aminoasitler ile gerekli hidrofilik ve hidrofobik etkileşimleri gerçekleştirdikleri düşünülmektedir.

α -Glukosidaz enzimine karşı inhibisyon etkinlikleri belirlenen bileşikler pozitif standart olarak kullanılan Akarboz bileşiğinin etkin olduğu bir diğer enzim olan α -amilaza karşı değerlendirilmiştir. Kullanılan standart bileşiğin, α -amilaz enzimine karşı bilinen yüksek potansiyelinden (IC_{50} : $0,1 \pm 2,1\text{E-}07$) dolayı bileşikler 3,125-400 μM konsantrasyon aralığında test edilmiştir. Elde edilen sonuçlar açık olarak karbohidrazit köprülü sistemlerin oksadiazol köprülü sistemlere göre daha az α -amilaz enzim inhibisyonuna sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuç, 6-pozisyonunda bromo atomu içeren **64d** bileşiği dışındaki bileşikler tarafından elde edilen sonuçlar ile sabittir. % 50 enzim inhibisyonunun 400 μM dan daha yüksek konsantrasyonda elde edildiği **64a**, **64b**, **64c** bileşikler bu enzim inhibisyonu için etkin değildir. Öte yandan, oksadiazol köprüsünün enzim inhibisyonu için gerekliliği yerleştirilmiş bütün değişkenler varlığında elde edilmiş anlamlı IC_{50} değerleriyle ortaya koyulmuştur. Karbohidrazit köprüsüne sahip 6-bromo değişkenli bileşik ile beraber benzer inhibisyon konsantrasyon değerine sahip oksadiazol köprülü metil değişkenli bileşik sırasıyla 214,2 ve 229,8 μM konsantrasyonda %50 enzim inhibisyonu sağlamıştır. Aynı şekilde bir diğer elektron salıcı değişken metoksi grubunun varlığı bileşiğin inhibisyon karakterine katkı sağlayarak IC_{50} değerinin 149,5 μM a arttırmıştır. Daha önemlisi, elektron çekici grupların varlığının enzim inhibisyonu için daha gerekli olduğu 6-pozisyonunda kloro ve bromo değişkenleri yardımıyla sırasıyla elde edilen 43,9 ve 16,9 μM IC_{50} değerleriyle anlaşılmıştır. Elde edilen bu sonuç α -glukosidaz enzim inhibisyon değerleriyle uyumlu olup bileşiklerin etkinliği elektron çekici gruplar ve oksadiazol köprüsü α -glukosidaz ve α -amilaz enzimleri için oldukça gereklidir. Bu

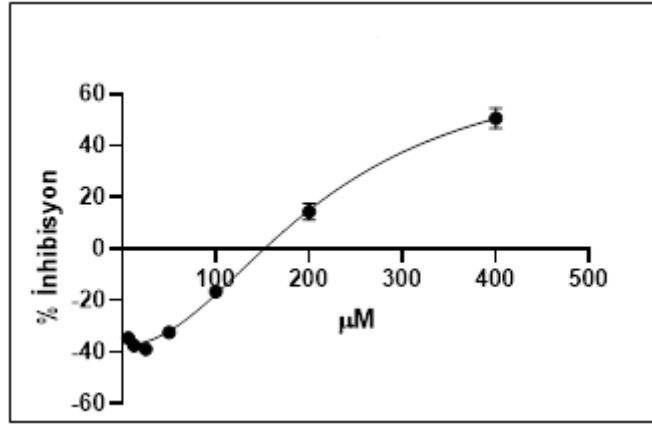
sonuç ile anti-diyabetik çalışmalarda yeni etkin moleküllerin tespiti gerçekleştirilirken söz konusu grupların varlığını içeren bileşiklerin tasarımı faydalı olacaktır.



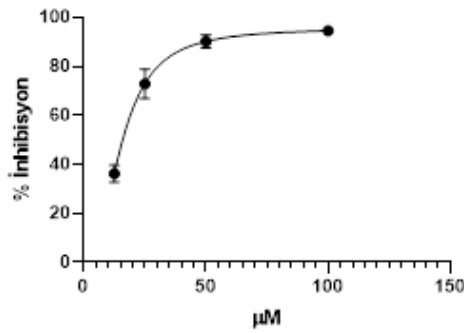
18b



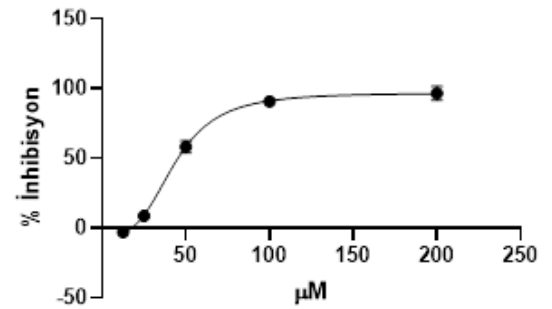
18c



17e



18e



18d

Şekil 4.11. Potansiyel α -glukozidaz inhibisyonu gösteren bileşiklerin doz-etki grafikleri

4.2.4. 66-77 bileşiklerine ait α -amilaz ve α -glukosidaz inhibisyon test sonuçları

İkili indollere benzer şekilde, sentezlenen tekli indol bileşiklerinin **66-77** anti-diyabetik özellikleri de α -amilaz ve α -glukosidaz enzim inhibisyon potansiyellerine bakılarak incelendi. İnhibisyon analizleri için test edilen bileşiğin IC₅₀ değerleri hesaplandı ve belirlenen enzimlere yönelik davranışları tanımlamak için standart olarak akarboz ile karşılaştırıldı. Analizler, bileşikler a-glikosidaz için 6,75 ila 800 μ M ve a-amilaz enzimleri için 3,125-400 μ M arasında değişen toplam sekiz konsantrasyonda test etmek üzere tasarlandı. Tablo 2, IC₅₀ değerlerini özetlemektedir ve daha düşük inhibisyon konsantrasyonu değerleri, a-glukosidaz ve a-amilaz inhibisyonu için güçlü adaylar ve umut verici hedefler olarak değerlendirilmiştir. Beklendiği gibi, pozitif kontrol Akarboz, a-glukosidaz ve a-amilaz için sırasıyla 1033,8 μ M ve 0,1 μ M IC₅₀ değerlerine sahip güçlü bir ilaç molekülü olarak tanımlandı.

Çizelge 4.2. Bileşik **66-77** α -Amilaz ve α -glukosidaz enzim inhibisyon aktiviteleri

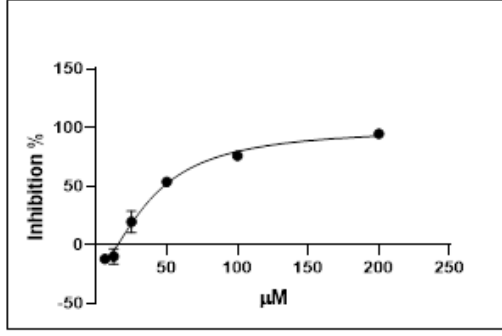
Bileşikler	α -glukosidaz	α -amilaz
	IC ₅₀ μ M ^a	
66 (10)	>800	>400
67 (11)	746.0 $\pm$ 137.8	>400
68 (12)	286.0 $\pm$ 76.5	>400
69 (13)	>800	>400
70 (14)	>800	>400
71 (15)	69,5 $\pm$ 2.9	>400
72 (16)	120,3 $\pm$ 6.4	>400
73 (17)	198,7 $\pm$ 30.0	>400
74 (18)	>800	>400
75 (19)	134,5 $\pm$ 7.9	>400
76 (20)	175,2 $\pm$ 7.0	>400
77 (21)	39,3 $\pm$ 4.2	>400
Acarbose^b	1033.8 $\pm$ 3.4	0.1 $\pm$ 2.1E-07

^a İfade edilen değerler üç paralel ölçümün ortalaması $\pm$ S.D. olarak verilmiştir. (p < 0.05).

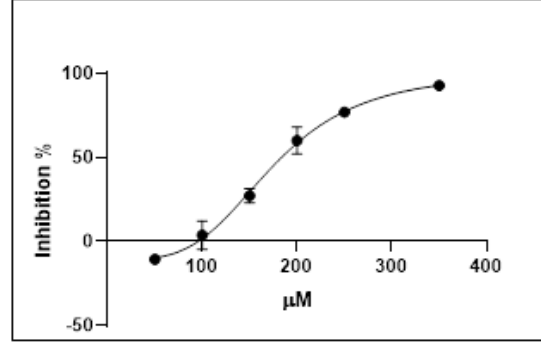
^b Pozitif kontrol

Bileşiklerin yalnızca a-glikosidaz enzim aktivitesini çeşitli potanslarla inhibe ettiği açıktır, ancak a-amilazın, bileşiklerin inhibisyon verimlilikleri açısından dirençli bir enzim olduğu bulunmuştur. Belirlenen seçici inhibisyon potansiyeli, belirlenen enzimlerin seçici olmayan inhibisyonunun karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal gibi birçok yan etkiye neden olması nedeniyle değerliydi. **66**, **69**, **70** ve **74** numaralı dört bileşik, IC₅₀ değerleri 800 μ M'den yüksek olan en düşük potansiyel adaylar olarak tespit edildi. Benzer şekilde bileşik **67**'nin inhibisyon potansiyeli de %50 enzim inhibisyonu için 746,0 μ M konsantrasyonundan daha düşük olarak

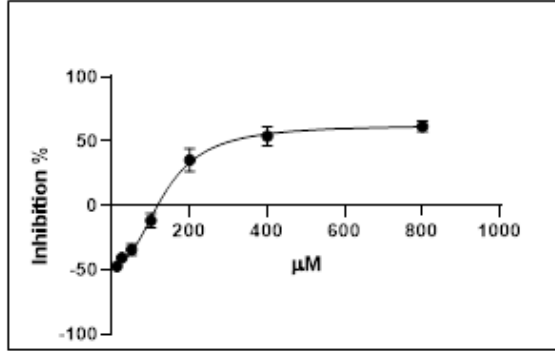
belirlendi. Bileşik **68** ve **73**'ten elde edilen IC_{50} değerleri standart akarboza ($1033 \mu M$) göre yaklaşık 5 kat daha iyi inhibitör olduğu bulunmuştur. Bileşik **68** ve **73** için IC_{50} değerleri sırasıyla 286 ve $198,7 \mu M$ olarak tespit edildi. İnhibisyon potansiyeli, **76**, **75** ve **72** numaralı bileşiklerin $175,2$, $134,5$ ve $120,3 \mu M$ olarak hesaplandı. α -Glikosidaz enzim aktivitesi açısından en yüksek IC_{50} değerleri $69,5$ ve $39,3 \mu M$ ile bileşikler **71** ve **77** den elde edildi.



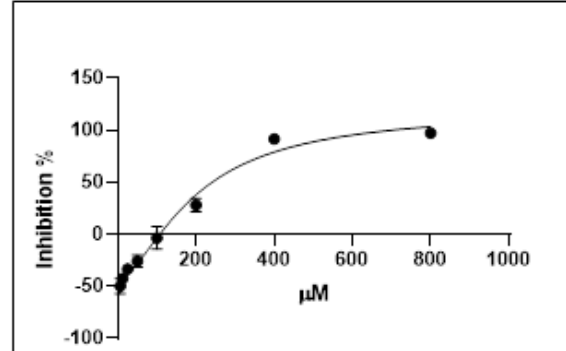
21



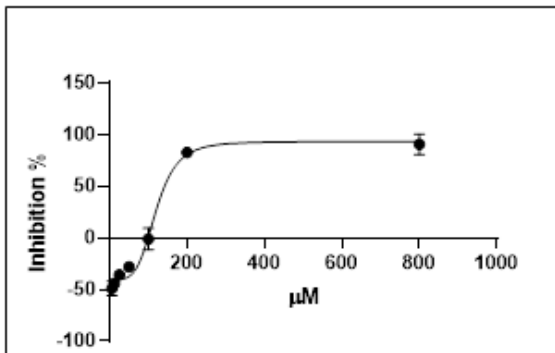
20



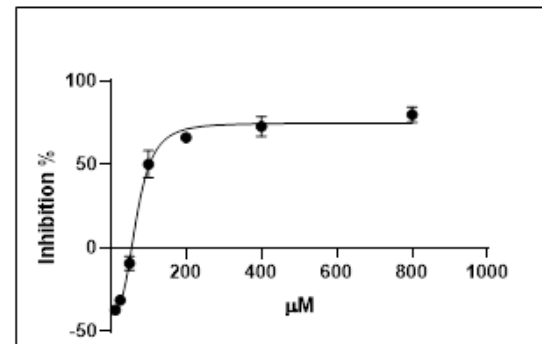
19



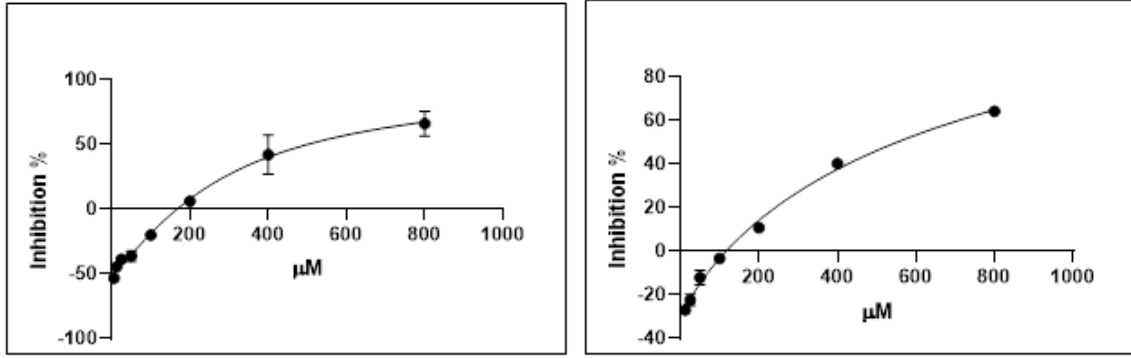
17



16



15



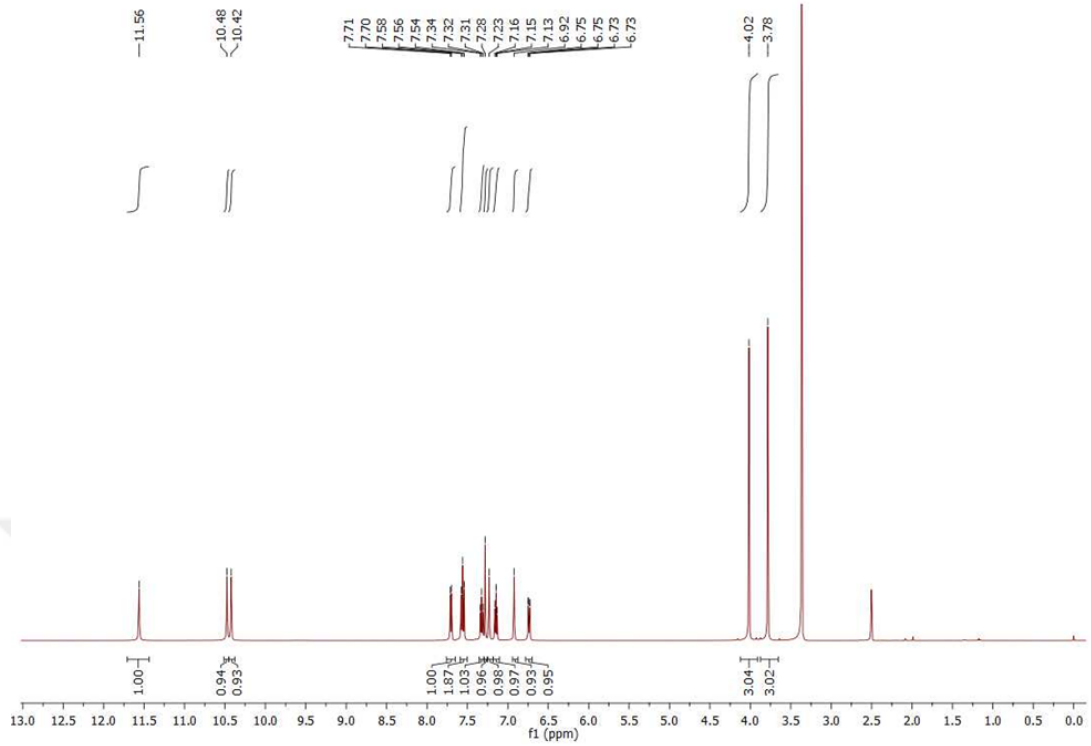
12

11

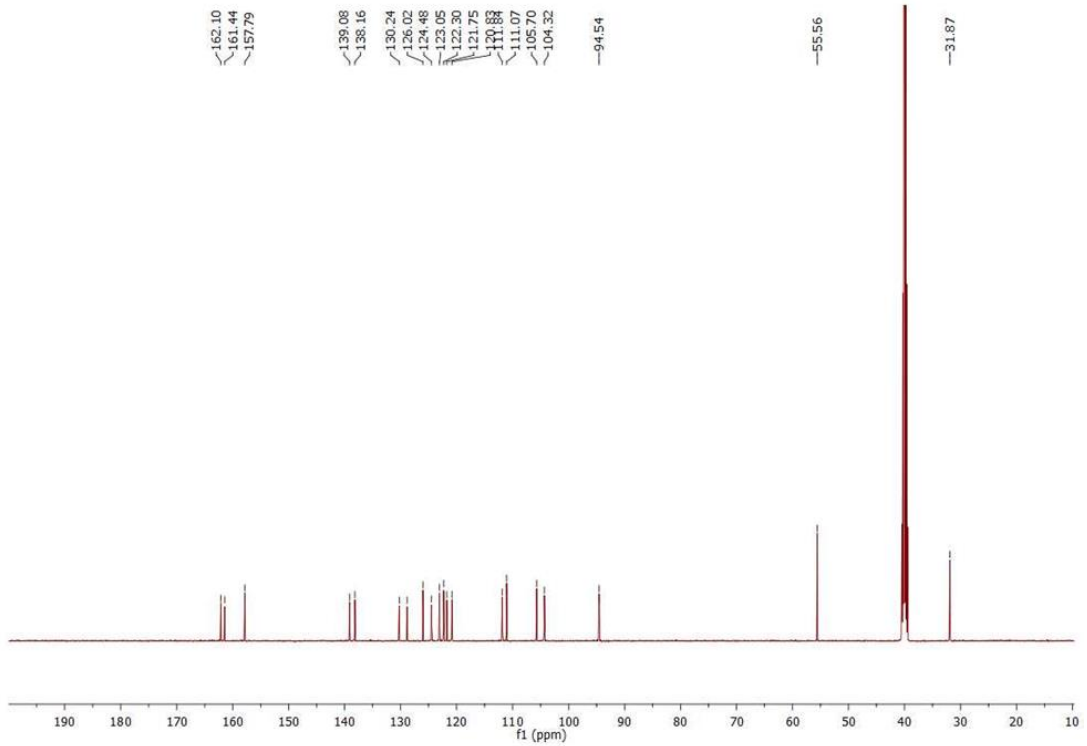
Şekil 4.12. Potansiyel α -glukozidaz inhibisyonu gösteren bileşiklerin doz-etki grafikleri

Bileşiklerin yapı aktivite ilişkisine ilişkin değerlendirmeler, sübstitüe indol heterosiklik bileşikleri bir dizi p-sübstitüe benzen yapısıyla birleştiren karbohidrazit ve oksadiazol köprülerinin önemini ortaya koymaktadır. Buna ek olarak analiz, indol kısmında yer alan metoksi ve metil substitüsyonunun ve benzen halkası üzerindeki farklı grupların bileşiklerin enzim inhibisyon potansiyeli üzerindeki etkisini de ortaya koymaktadır. Bileşik **66-71**'ten elde edilen verilerle karbohidrazid köprüsü α -glukosidaz enzimine karşı daha düşük etki göstermiştir. Bileşik **71**, 69,5 μ M IC_{50} değeriyle son derece umut verici bir inhibisyon potansiyeli sergilerken, karbohidrazid köprüsü tarafından oluşturulan türevlerin geri kalanı, 1,3,4-oksadiazol köprülerinin ortaya çıkardığı türevlere kıyasla daha düşük veya orta derecede inhibisyon davranışları sergilediği gözlemlendi. Bileşikler **72-77**, indol bileşiğinin C2 pozisyonunda 1,3,4-oksadiazol köprüsü içeren türevlerden oluşmaktadır. 198,7 ila 120 μ M arasında değişen IC_{50} değerleri, yüksek inhibisyon potansiyelini güçlü bir şekilde kanıtlamış ve bileşik **77**, 39,3 μ M IC_{50} değeriyle en iyi inhibitör olarak tespit edilmiştir. Öte yandan indol yapısında elektron veren substitüsyonların varlığının inhibisyon potansiyelleri, bileşikler üzerindeki farklı köprülerden elde edilen veriler kadar belirgin değildi. İndol halkasındaki substitüsyonları farklı olan bileşikler, hem karbohidrazit hem de oksadiazol köprülü türevler için benzer IC_{50} değerleri elde edilmiş ve bu durum, farklı elektron veren grupların inhibisyon potansiyeli üzerinde önemli bir etki yapmadığı sonucuna varmıştır. Benzen halkasındaki farklı gruplar bulunun yapılardan elde edilen IC_{50} değerleri, inhibisyon davranışları için mantıksal bir model ortaya çıkardı ve en iyi inhibitörün elektron çekici nitro grubunun olduğu türevde meydana geldiği gözlemlendi.

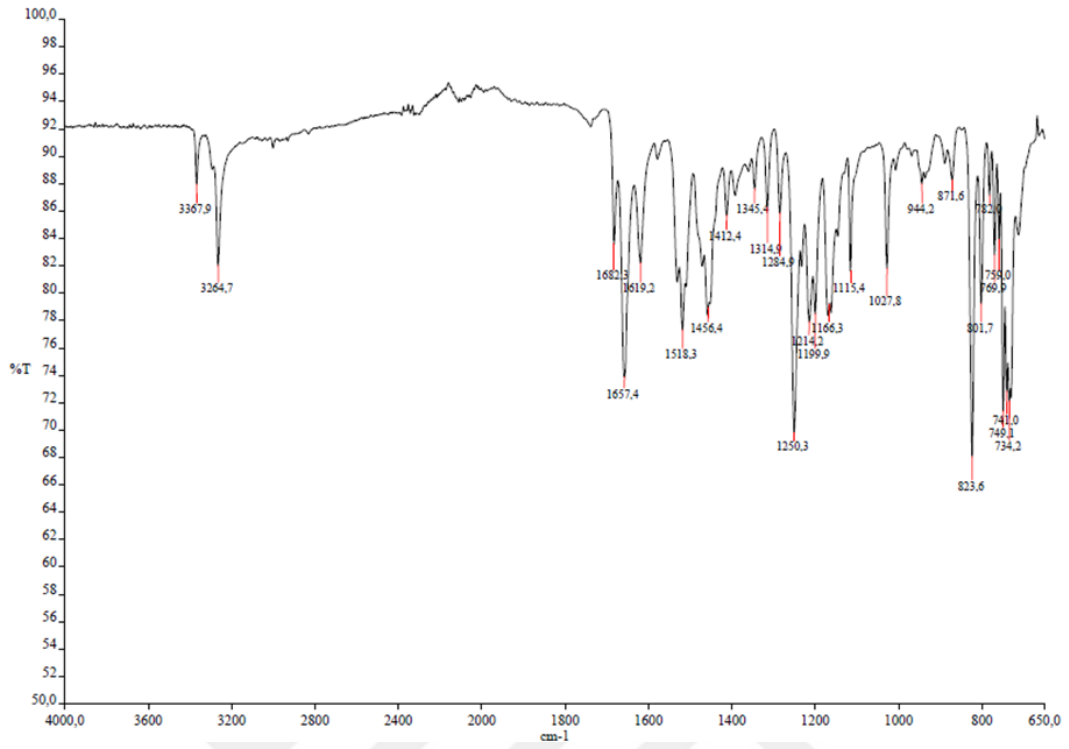
4.3 Analizler



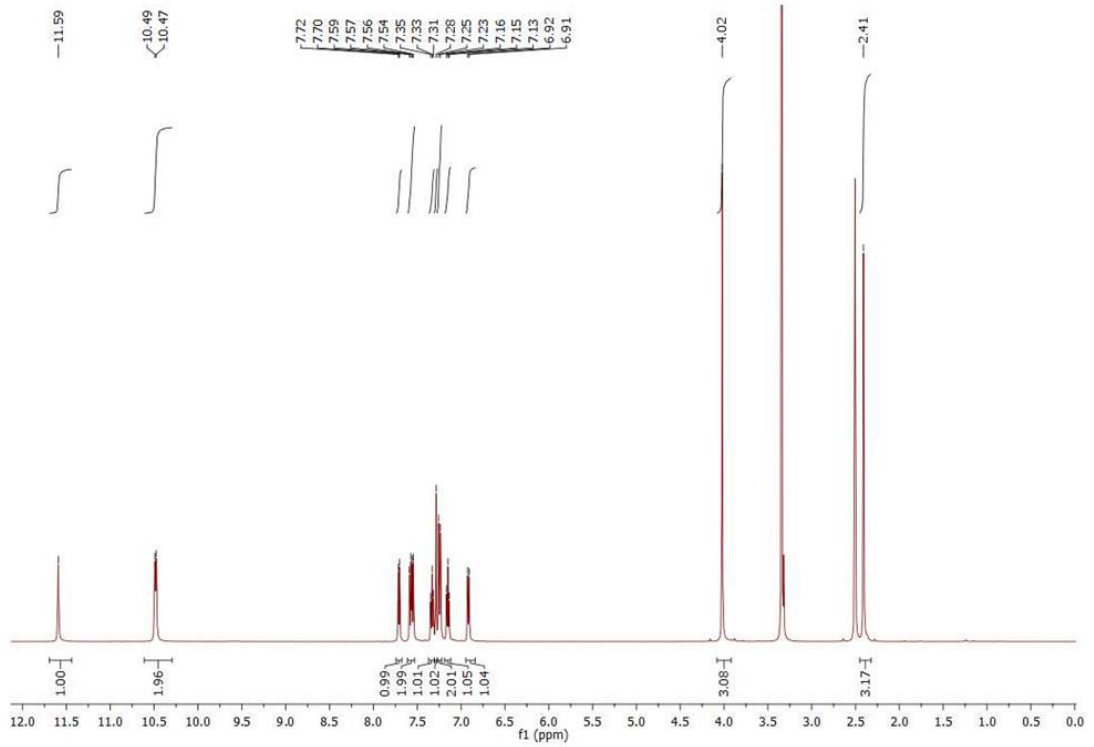
Şekil 4.13. Bileşik **64a**'ya ait ¹H NMR Spektrumu.



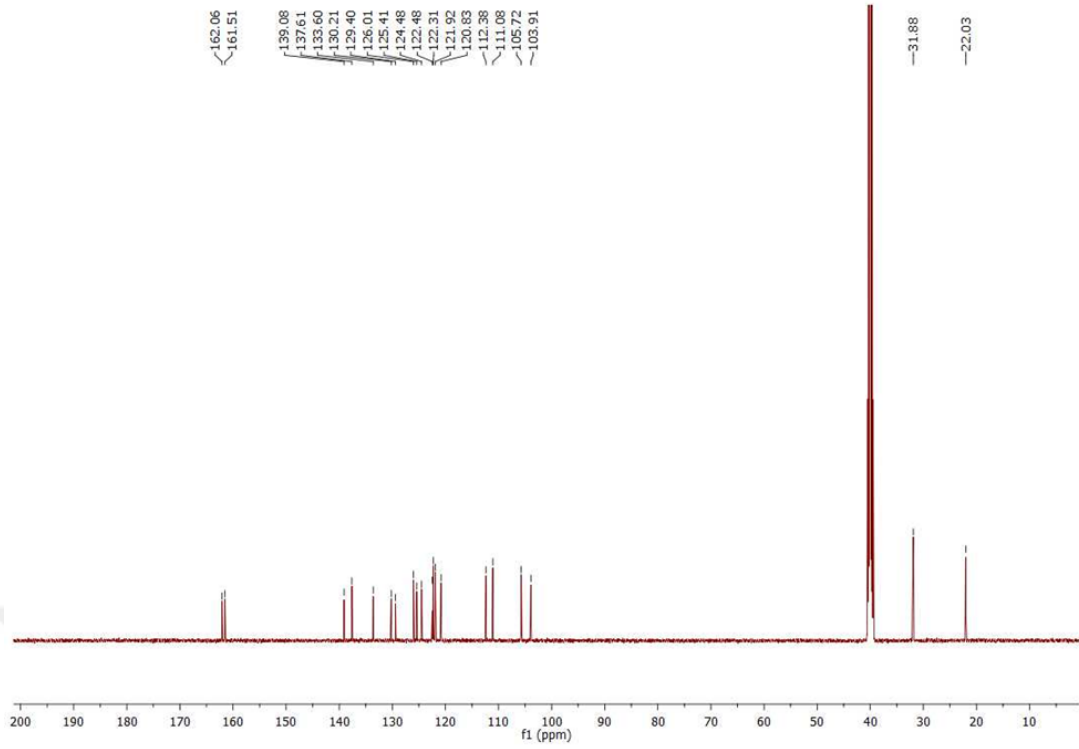
Şekil 4.14. Bileşik **64a**'ya ait ¹³C NMR Spektrumu.



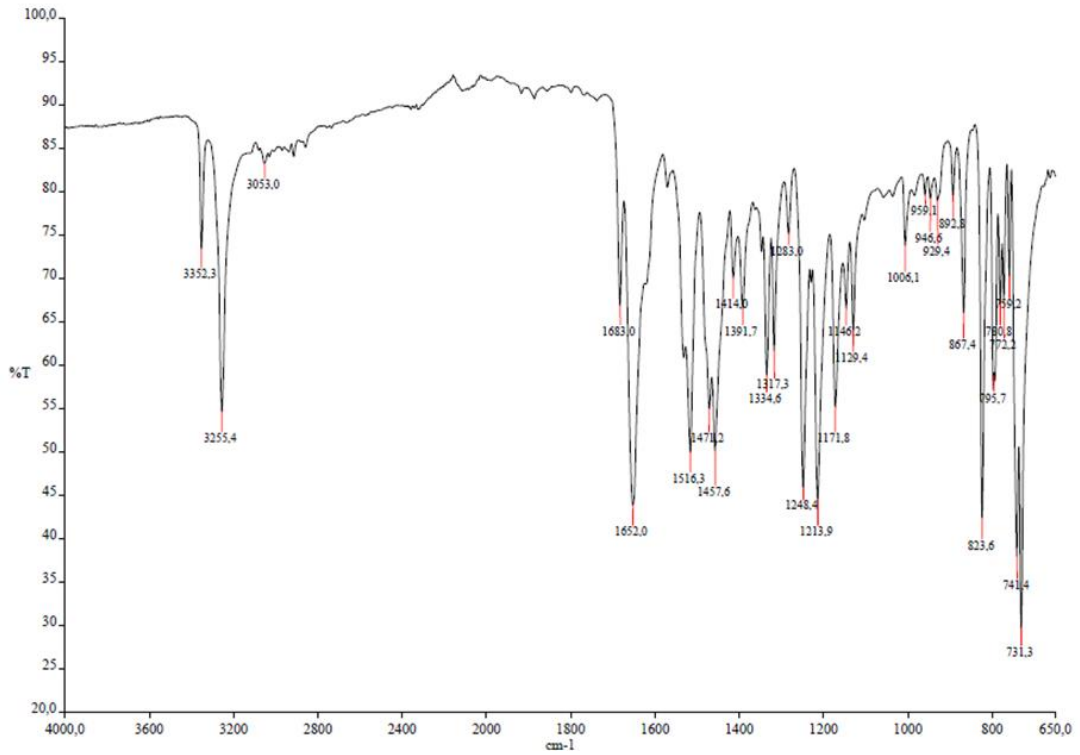
Şekil 4.15. Bileşik **64a**'ya ait FT-IR Spektrumu



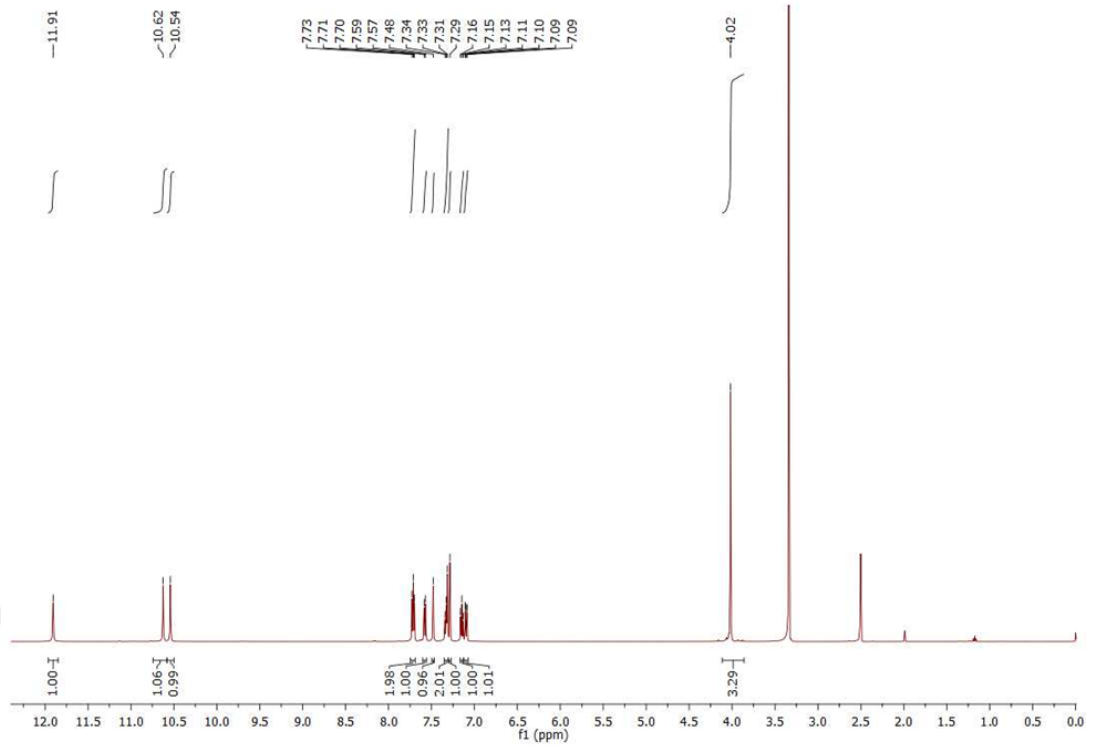
Şekil 4.16. Bileşik **64b**'ye ait ^1H NMR Spektrumu



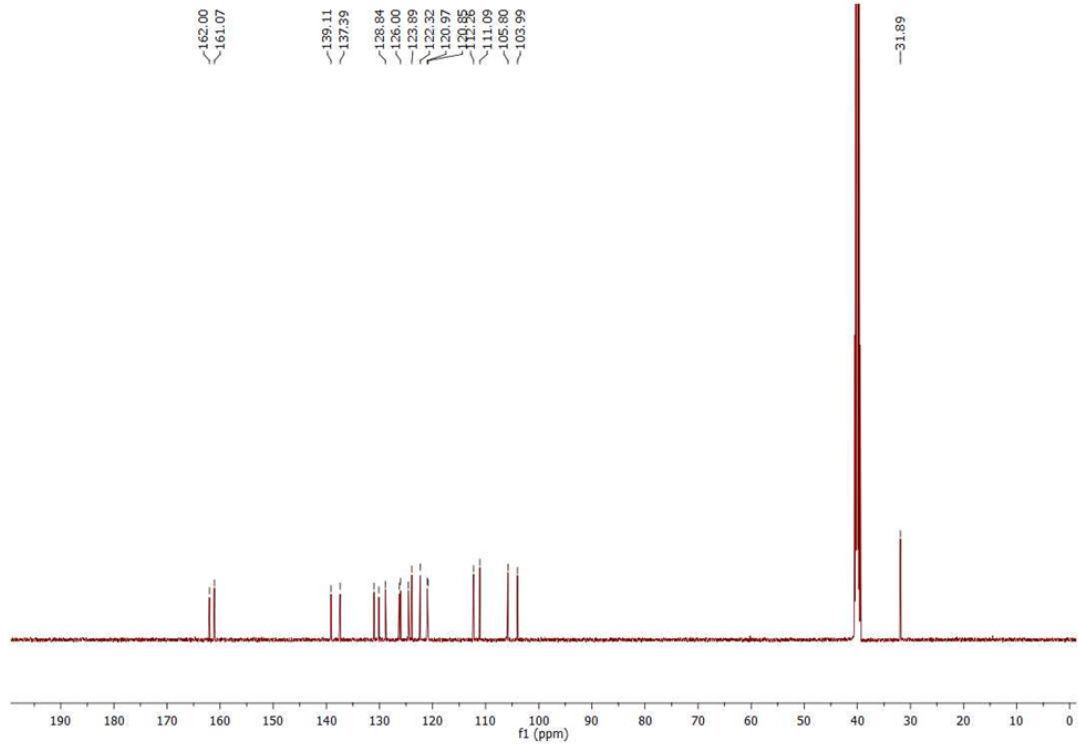
Şekil 4.17. Bileşik **64b**'ye ait ^{13}C NMR Spektrumu



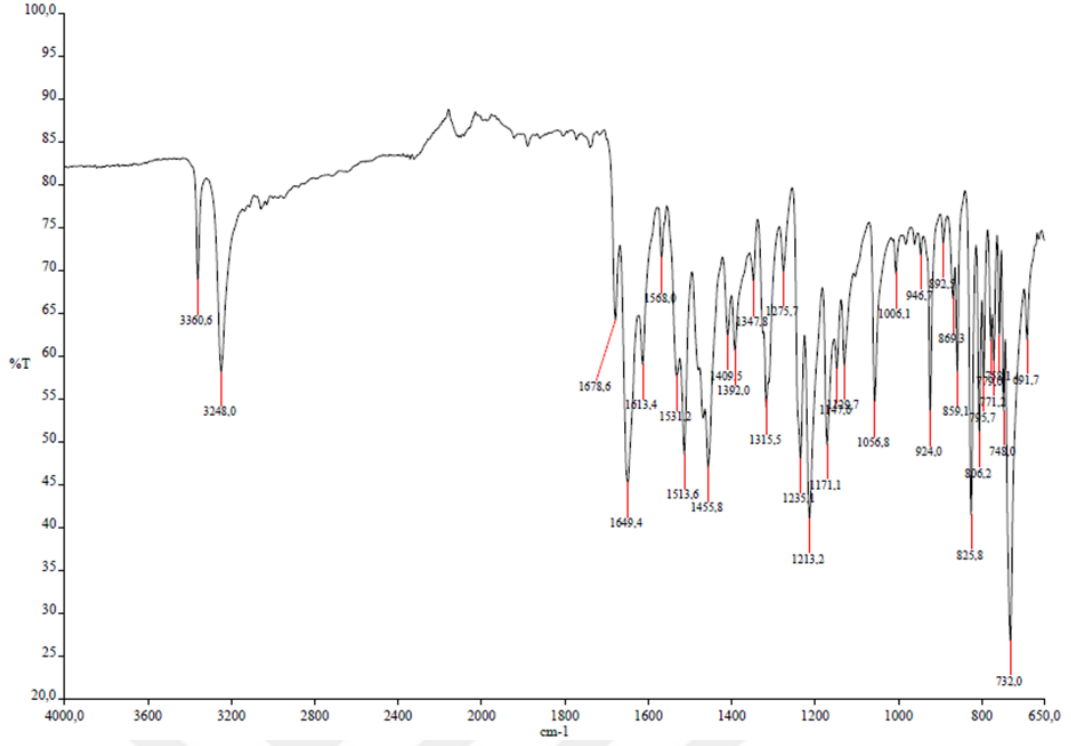
Şekil 4.18. Bileşik **64b**'ye ait FT-IR Spektrumu



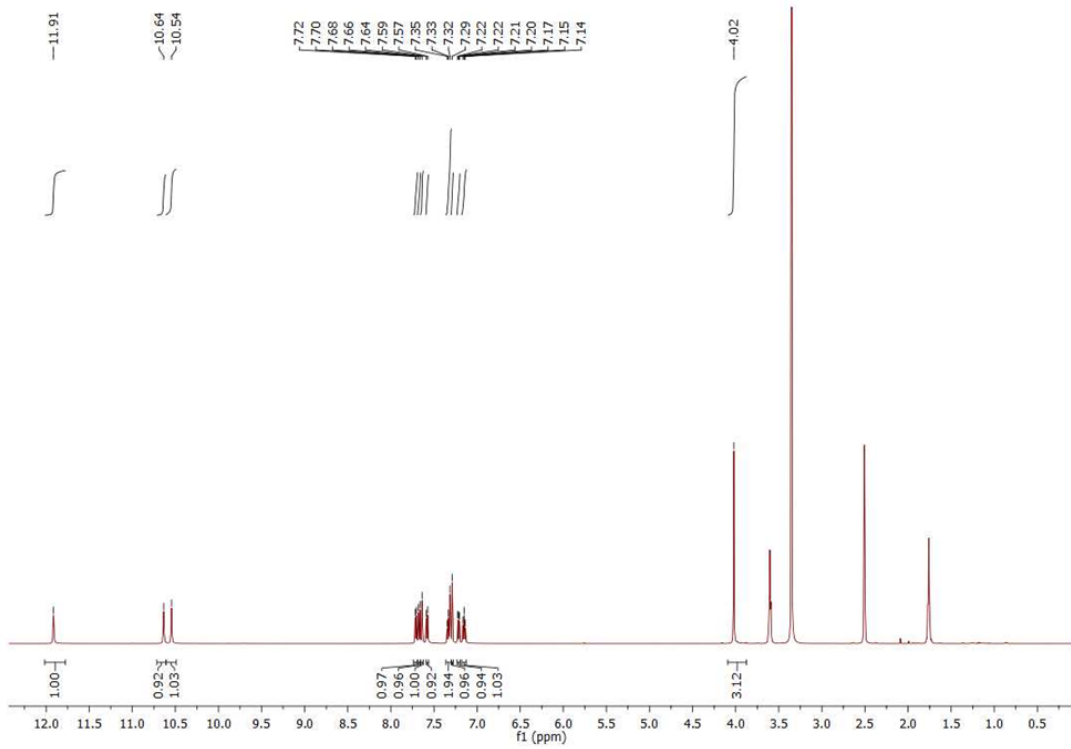
Şekil 4.19. Bileşik **64c**'ye ait ¹H NMR Spektrumu



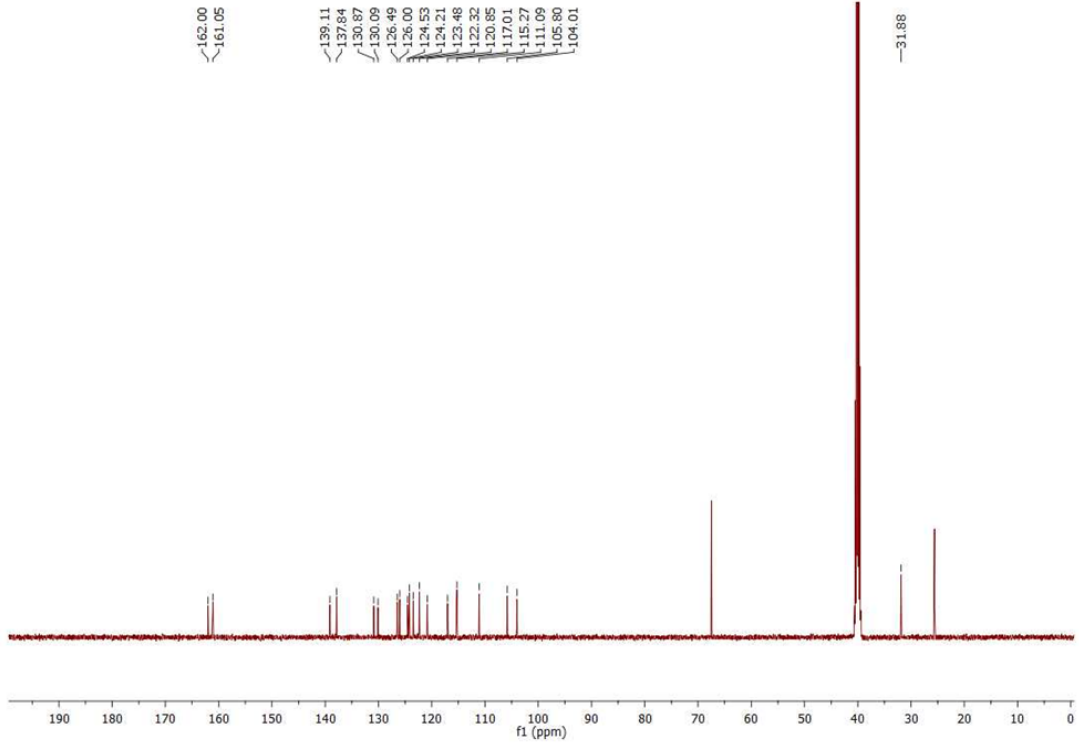
Şekil 4.20. Bileşik **64c**'ye ait ¹³C NMR Spektrumu



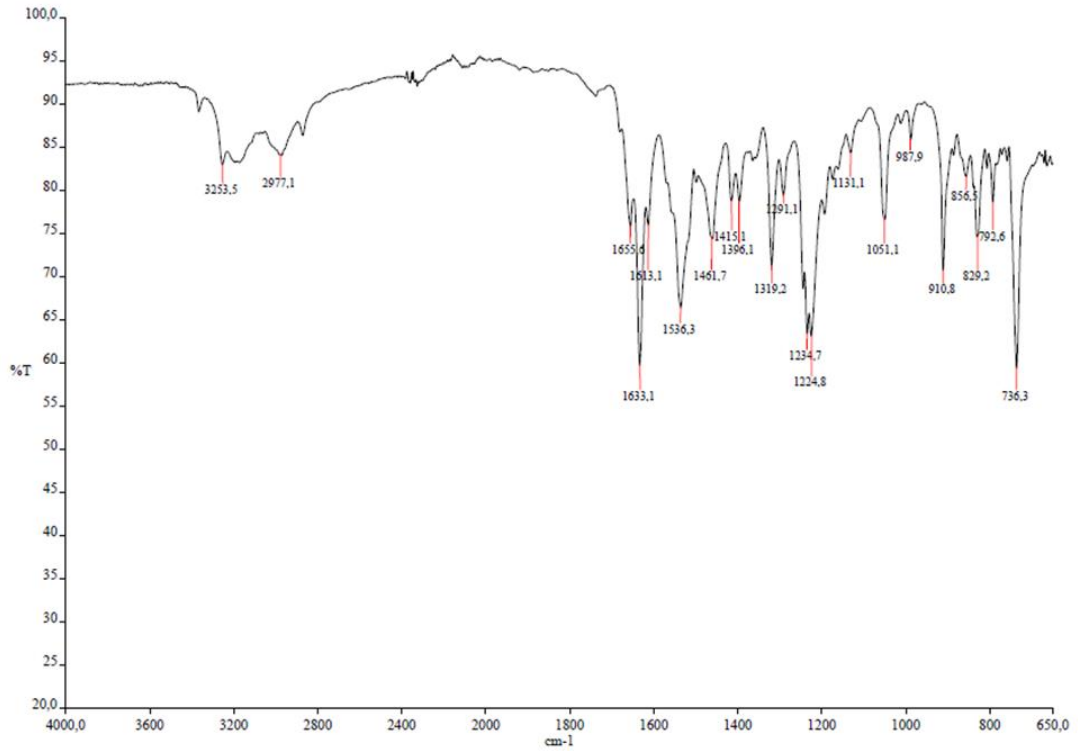
Şekil 4.21. Bileşik **64c**'ye ait FT-IR Spektrumu



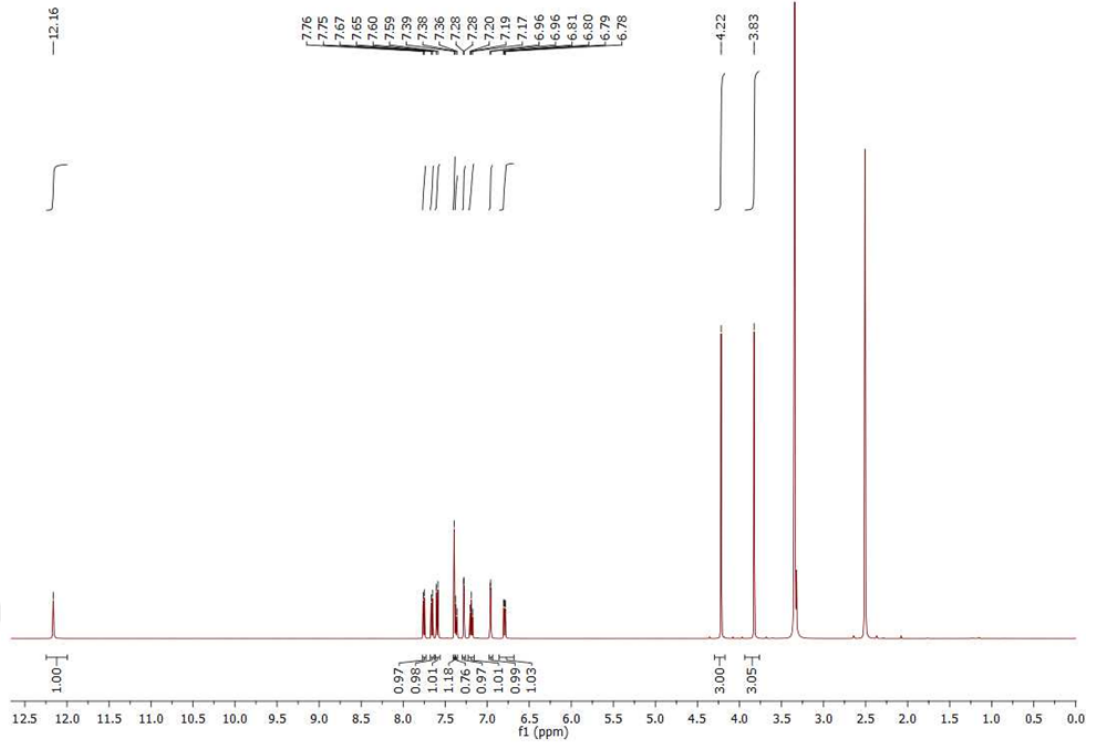
Şekil 4.22. Bileşik **64d**'ye ait ^1H NMR Spektrumu



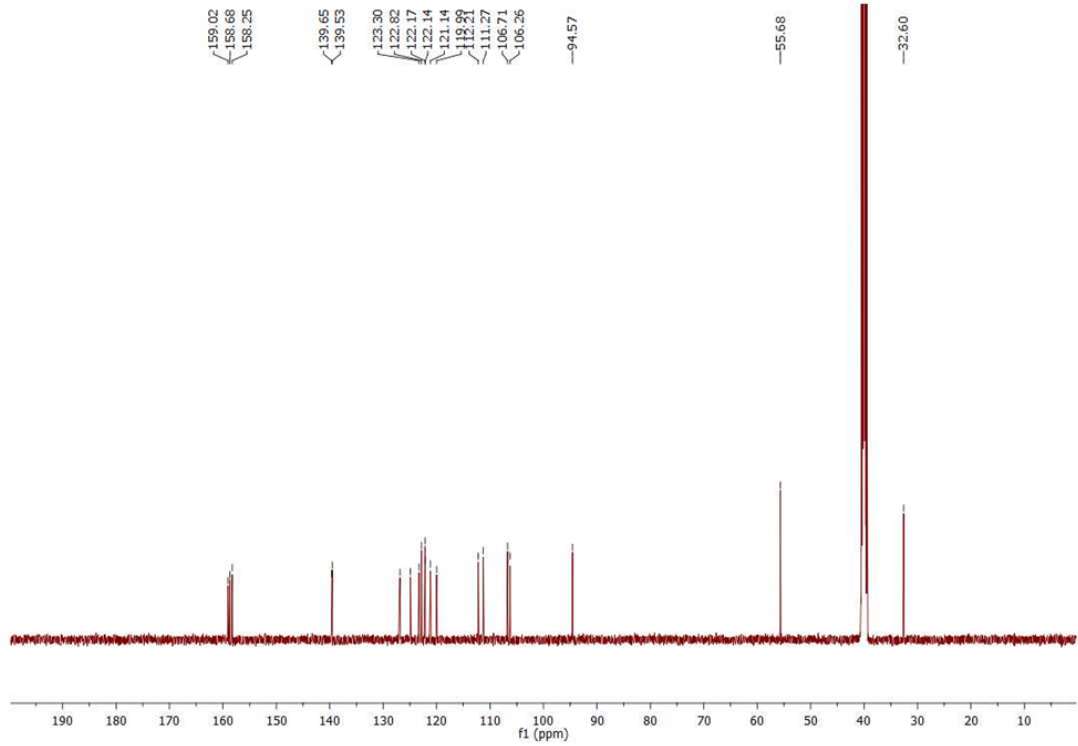
Şekil 4.23. Bileşik **64d**'ye ait ^{13}C NMR Spektrumu



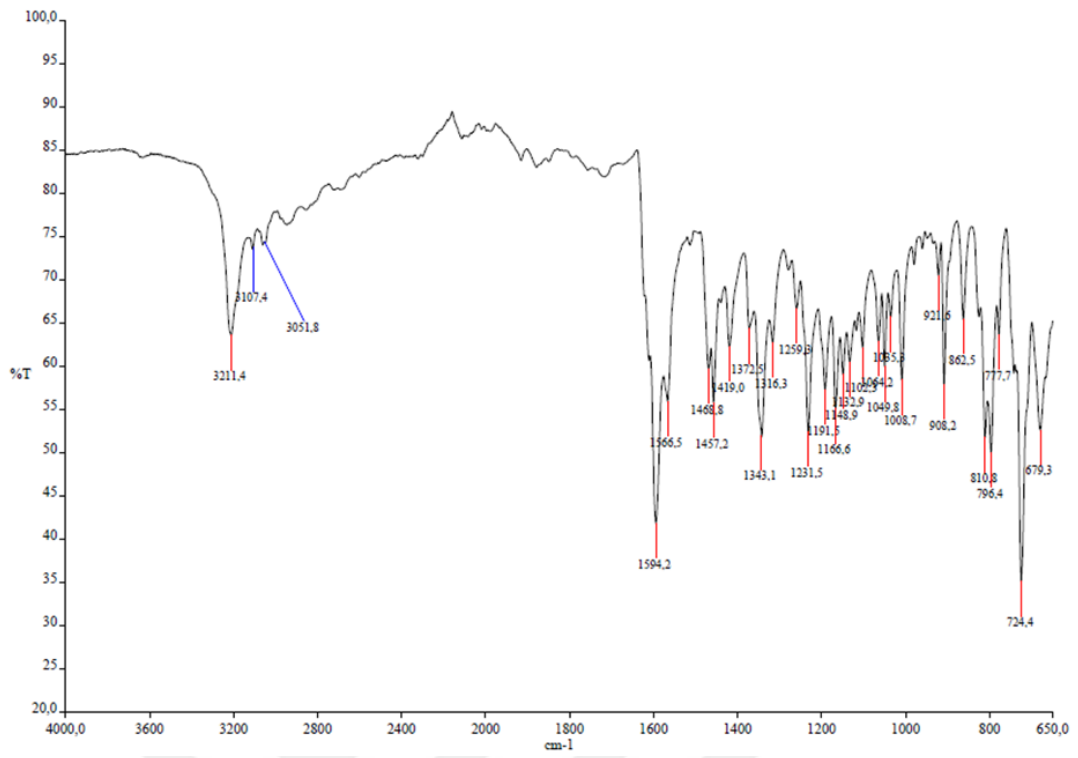
Şekil 4.24. Bileşik **64d**'ye ait FT-IR Spektrumu



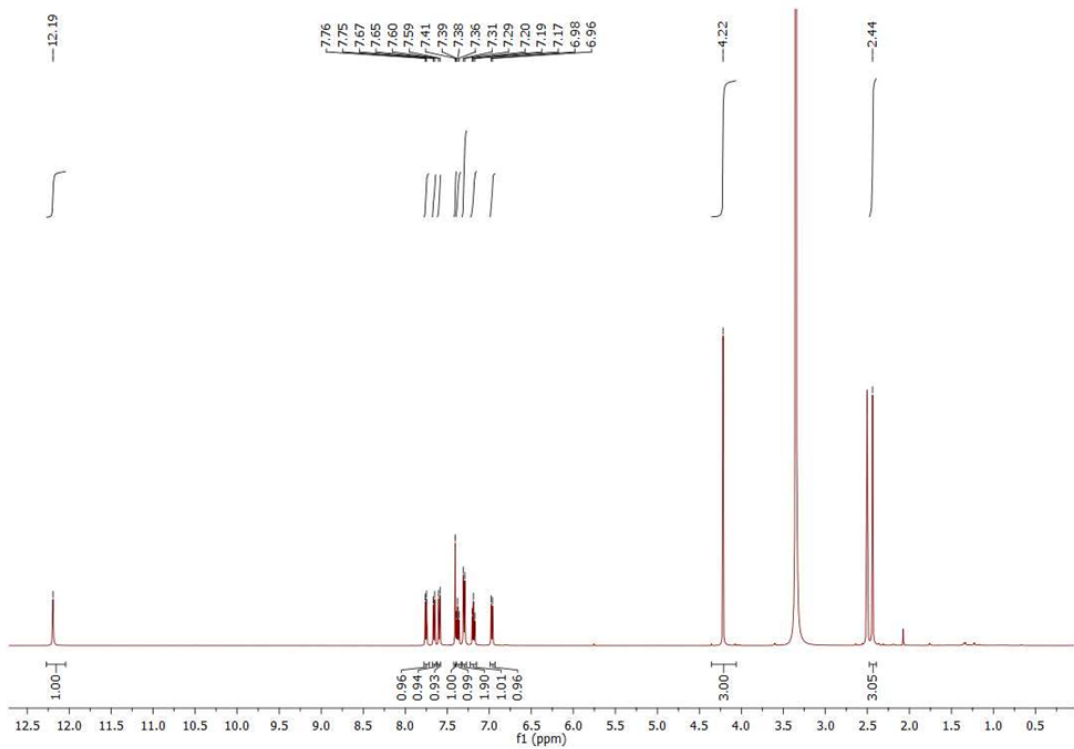
Şekil 4.25. Bileşik **65a**'ya ait ¹H NMR Spektrumu



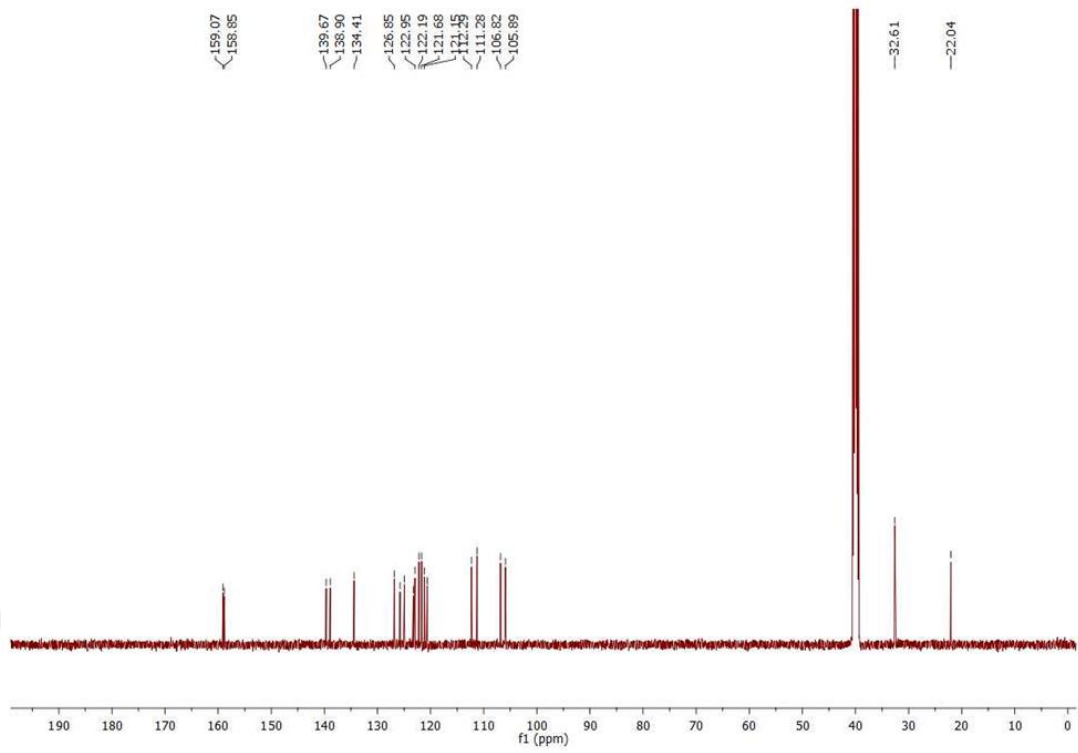
Şekil 4.26. Bileşik **65a**'ya ait ¹³C NMR Spektrumu



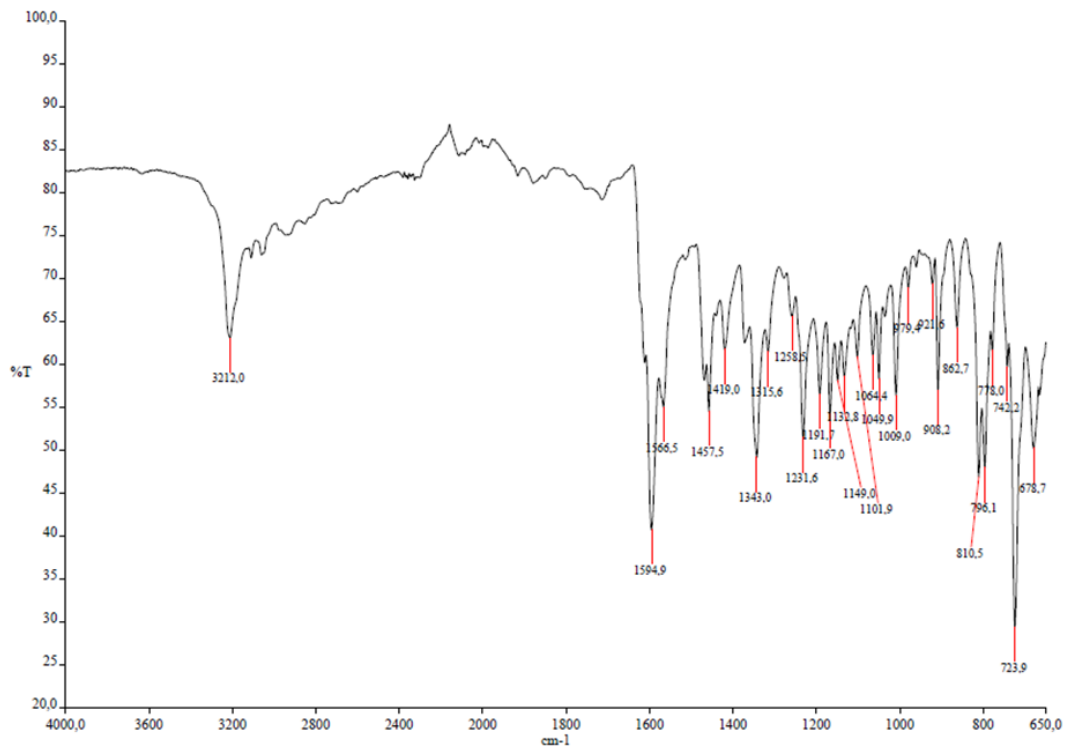
Şekil 4.27. Bileşik **65a**'ya ait FT-IR Spektrumu



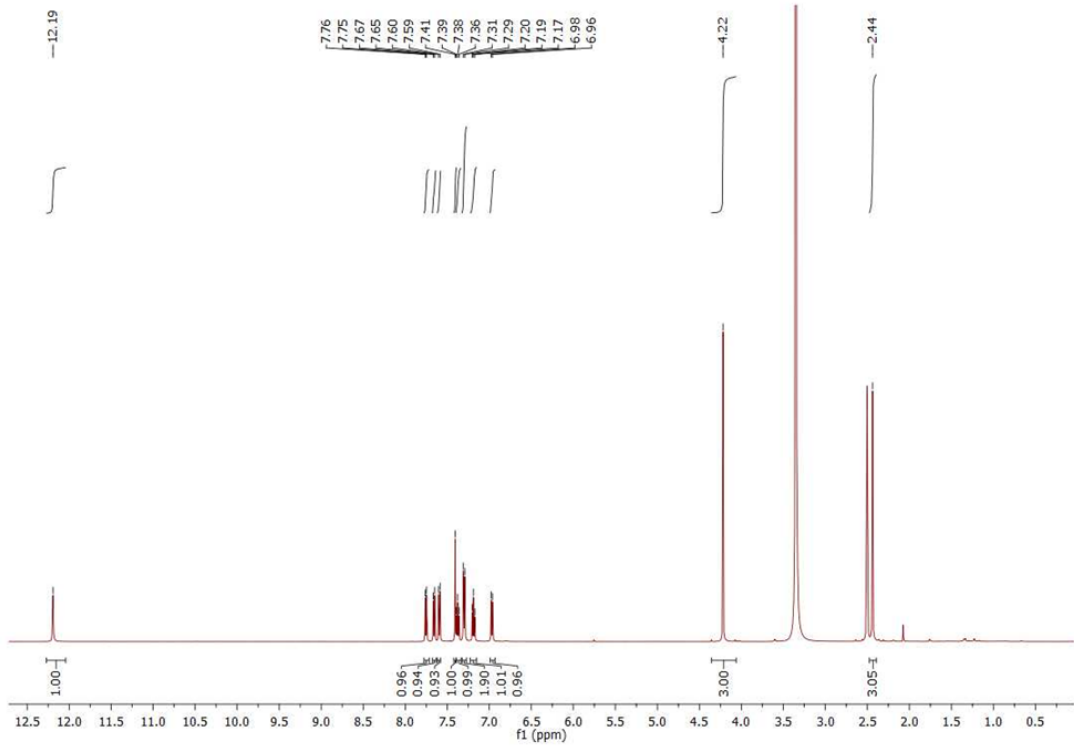
Şekil 4.28. Bileşik **65b**'ye ait ^1H NMR Spektrumu



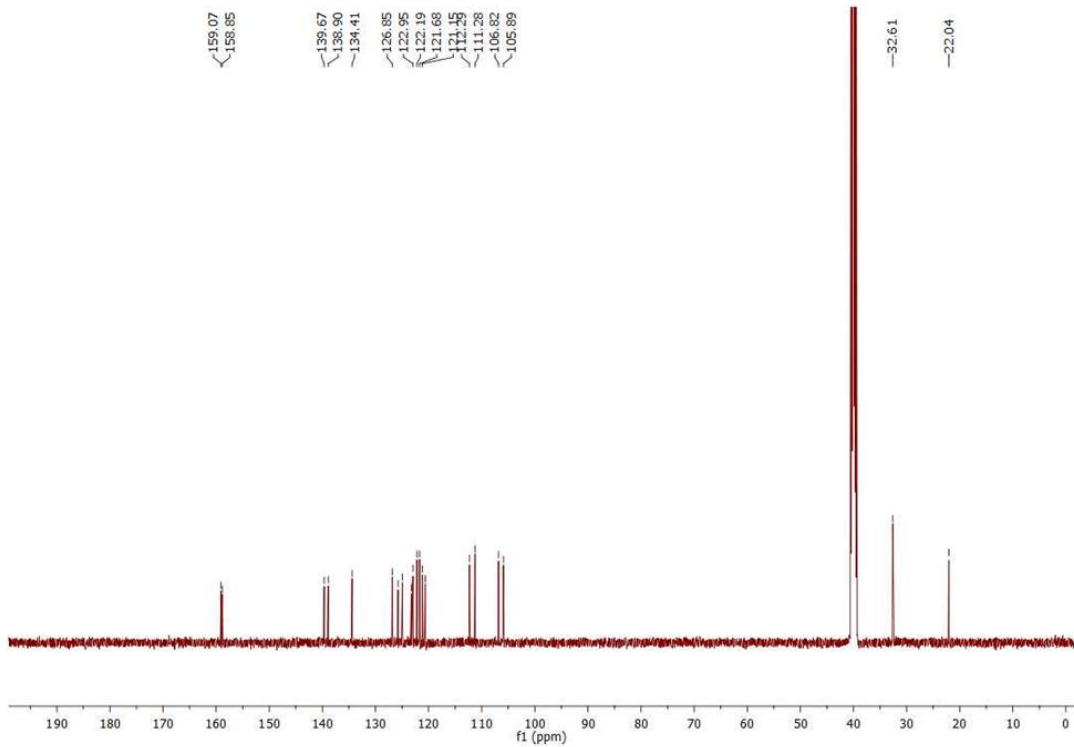
Şekil 4.29. Bileşik **65b**'ye ait ^{13}C NMR Spektrumu



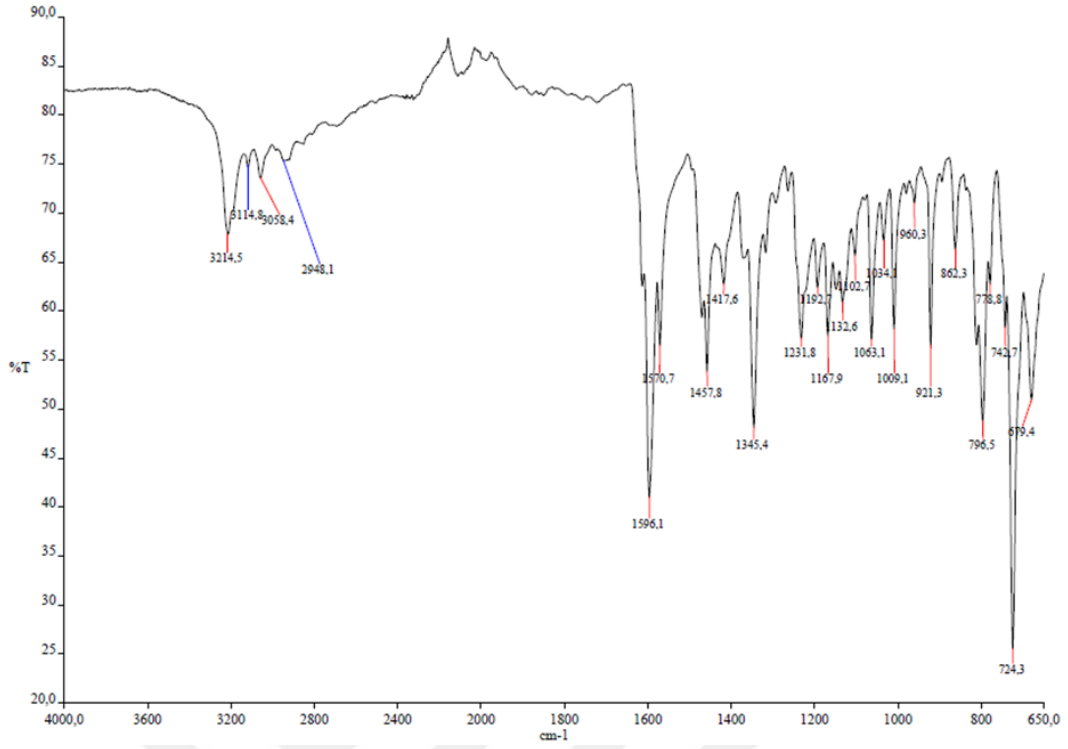
Şekil 4.30. Bileşik **65b**'ye ait FT-IR Spektrumu



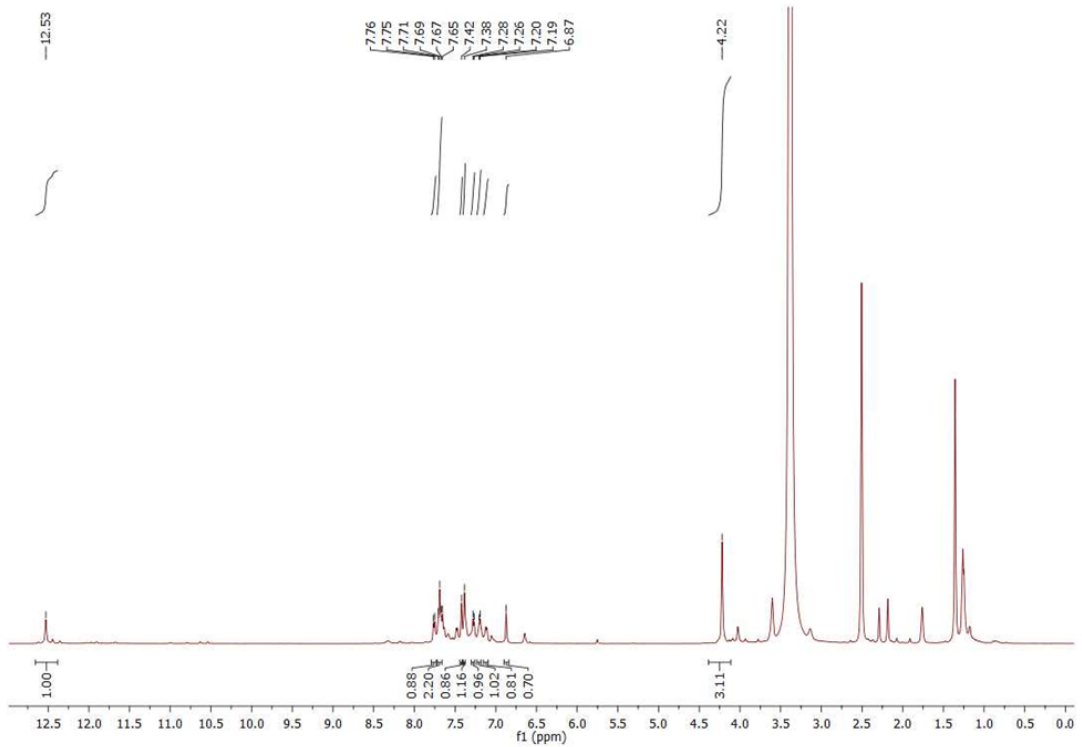
Şekil 4.31. Bileşik **65c**'ye ait ^1H NMR Spektrumu



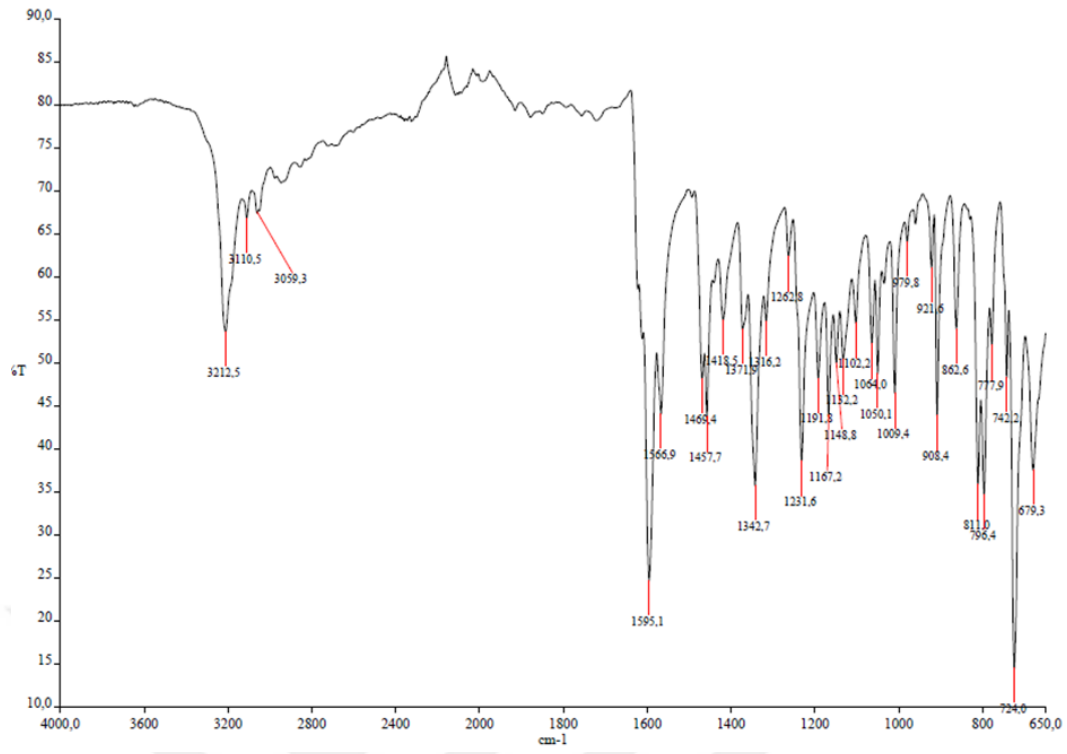
Şekil 4.32. Bileşik **65c**'ye ait ^{13}C NMR Spektrumu



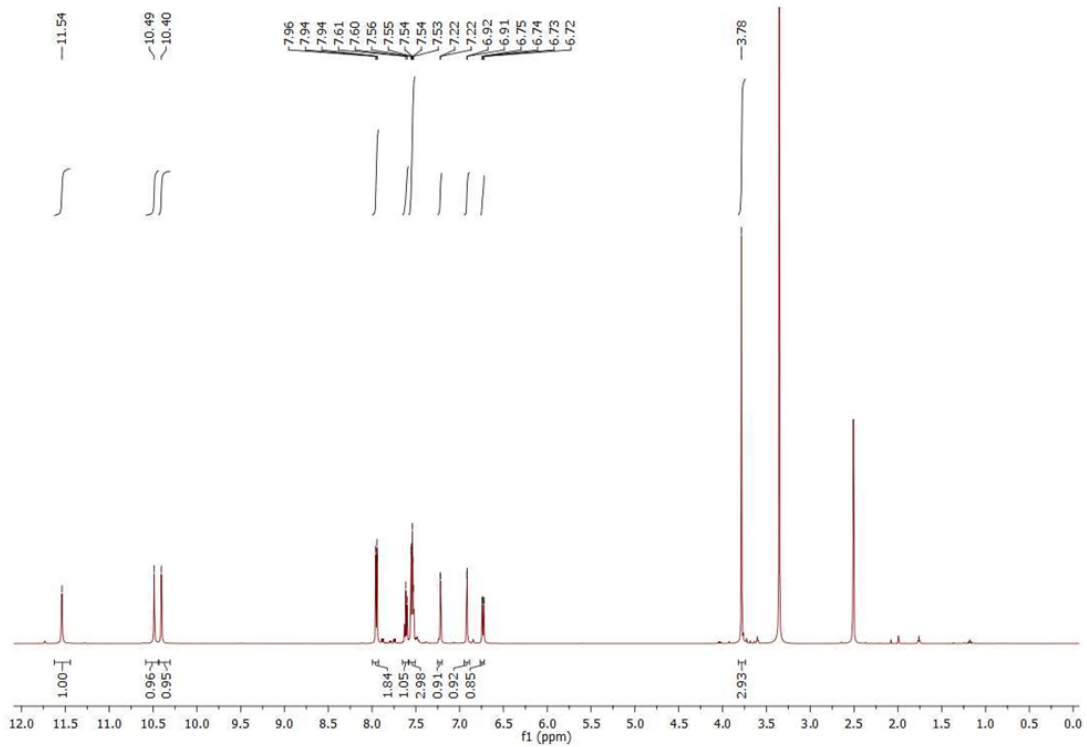
Şekil 4.33. Bileşik **65c**'ye ait FT-IR spektrumu



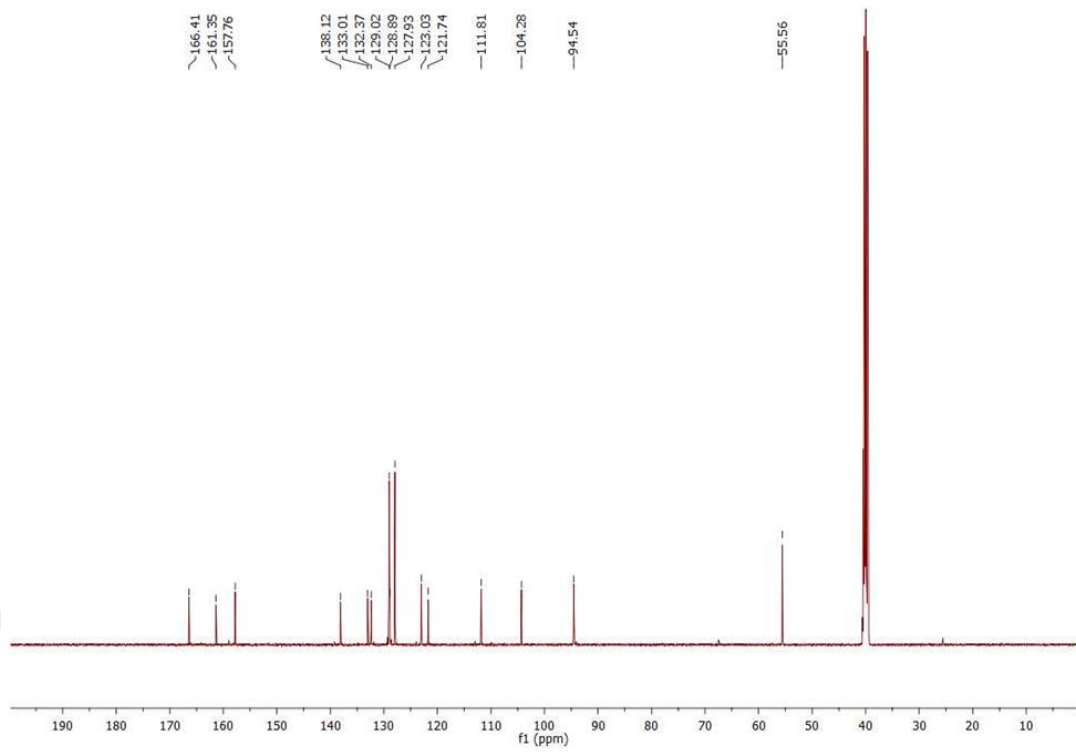
Şekil 4.34. Bileşik **65d**'ye ait ¹H NMR Spektrumu



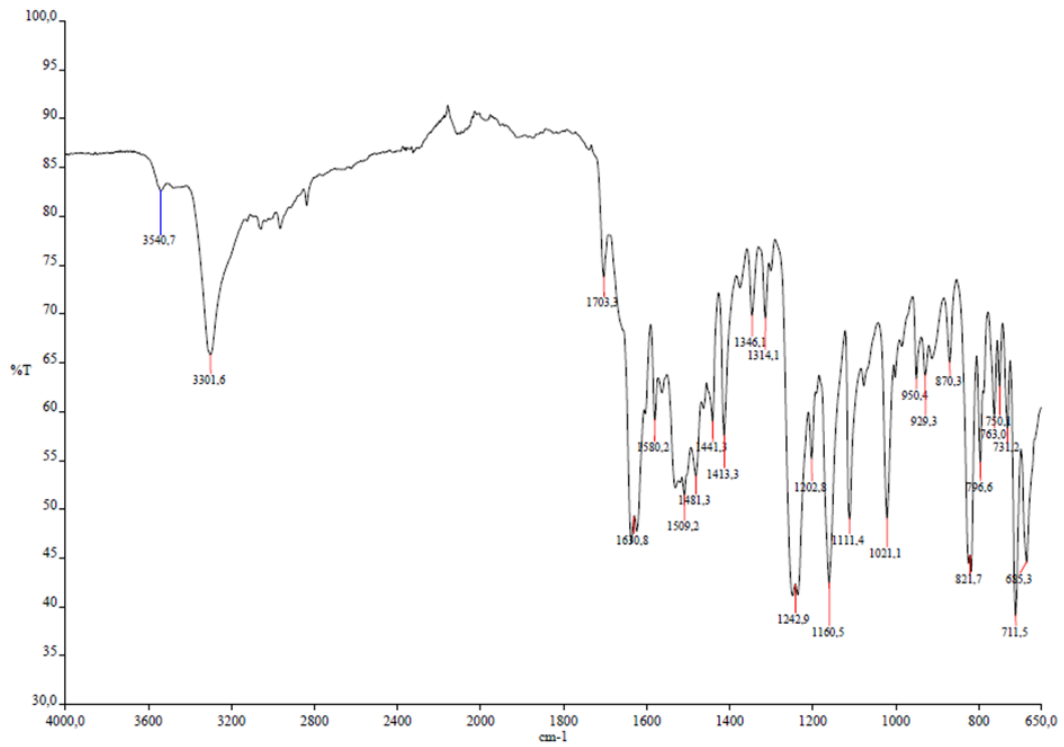
Şekil 4.35. Bileşik **65d**'ye ait FT-IR Spektrumu



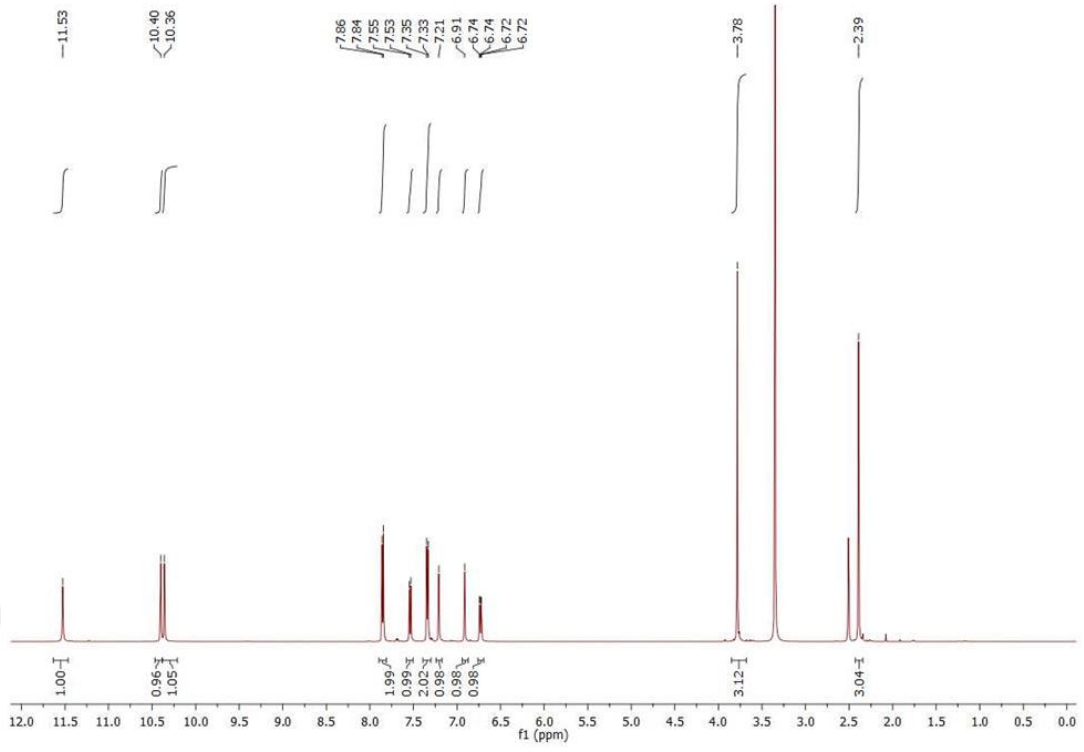
Şekil 4.36. Bileşik **66**'ya ait ¹H NMR Spektrumu



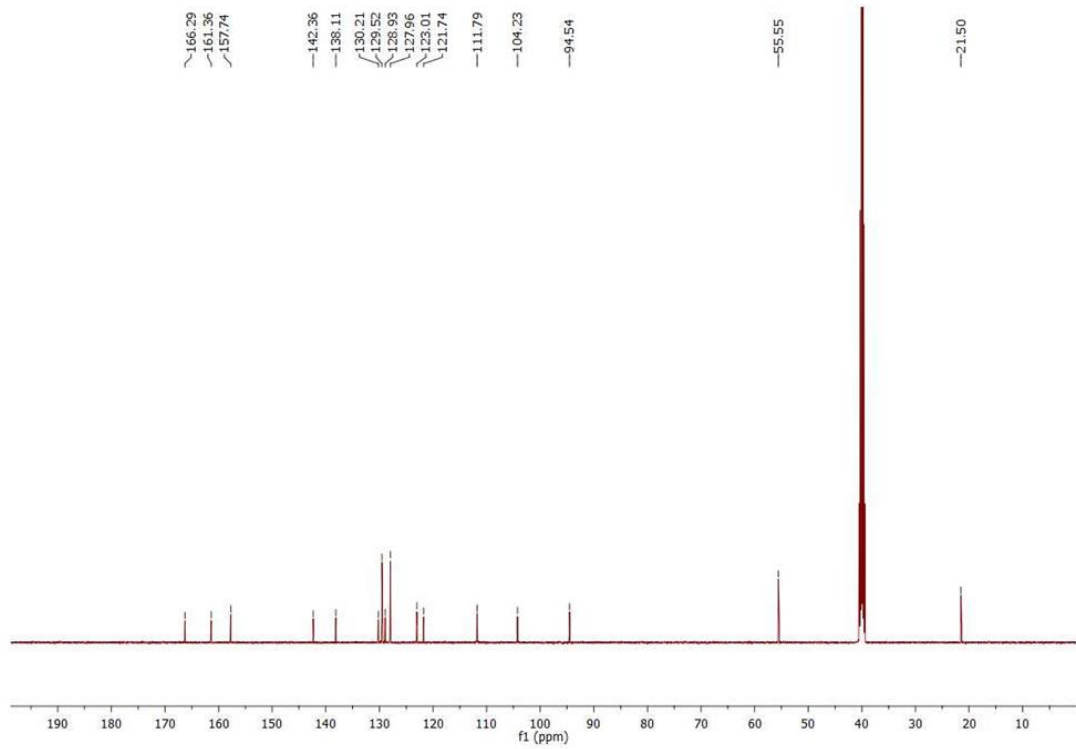
Şekil 4.37. Bileşik **66**'ya ait ^{13}C NMR Spektrumu



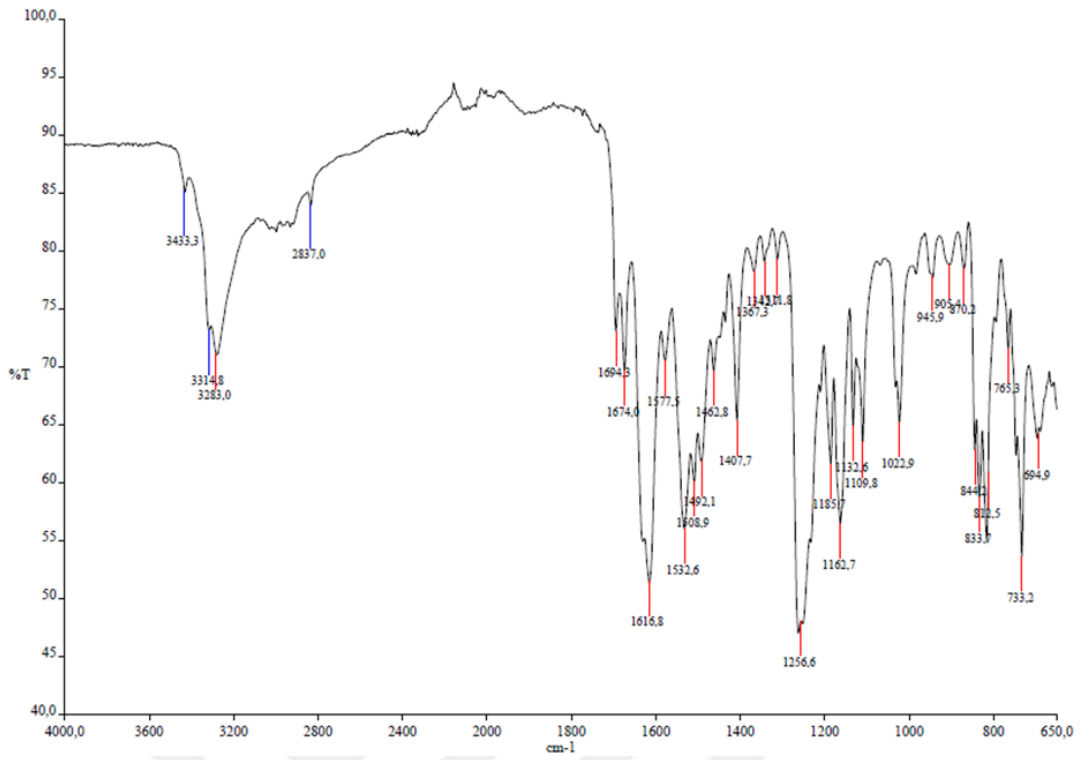
Şekil 4.38. Bileşik **66**'ya ait FT-IR spektrumu



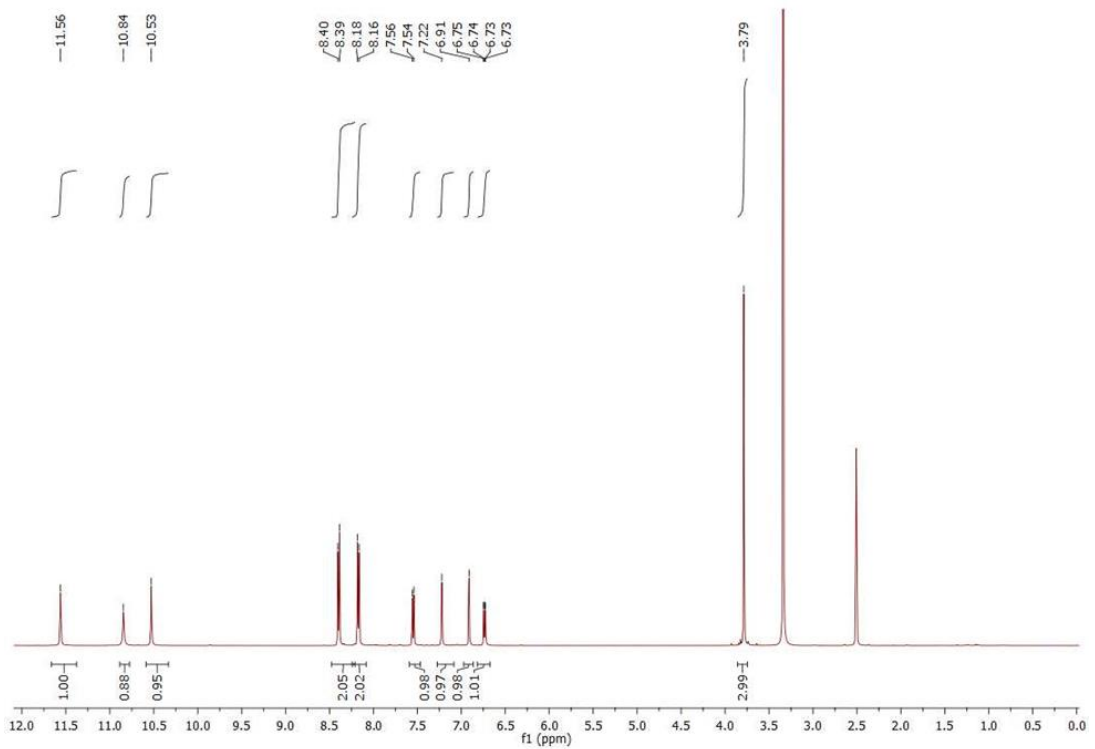
Şekil 4.39. Bileşik **67**'ye ait ¹H NMR Spektrumu



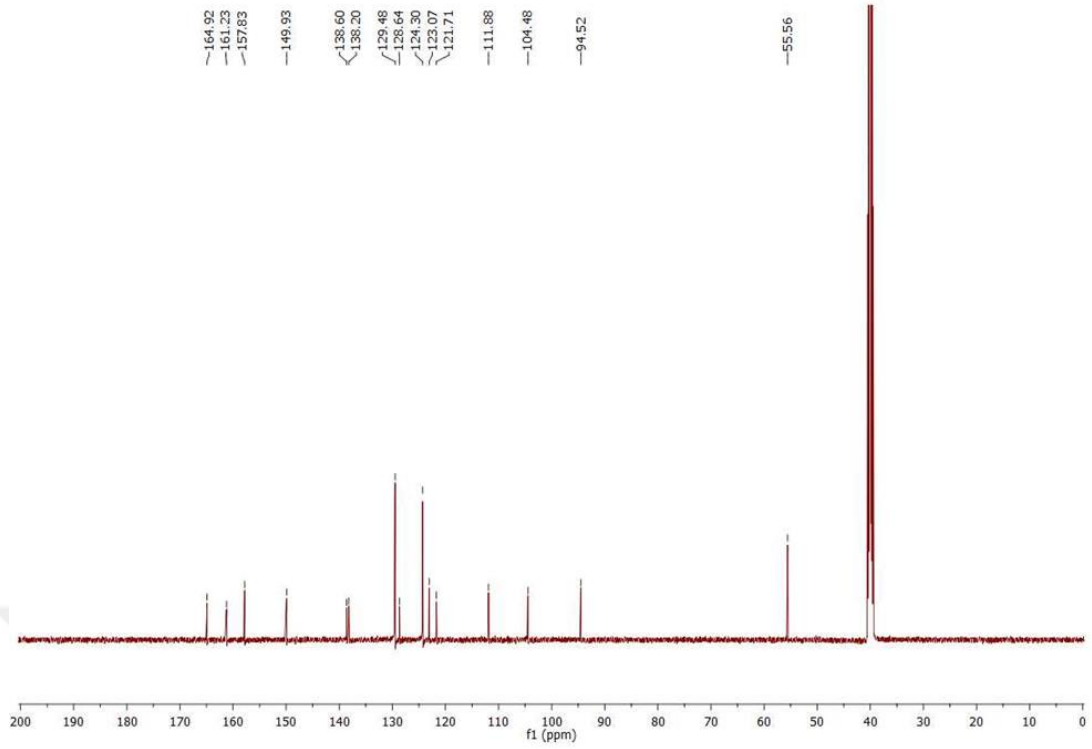
Şekil 4.40. Bileşik **67**'ye ait ¹³C NMR Spektrumu



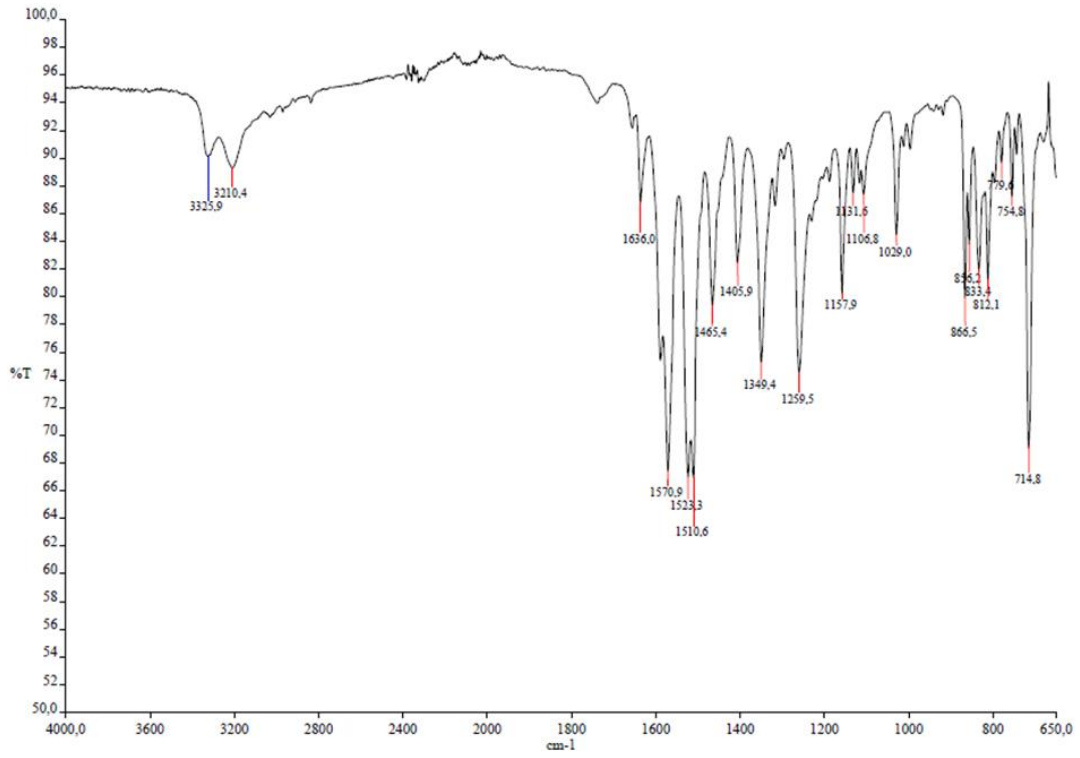
Şekil 4.41. Bileşik **67**'ye ait FT-IR Spektrumu



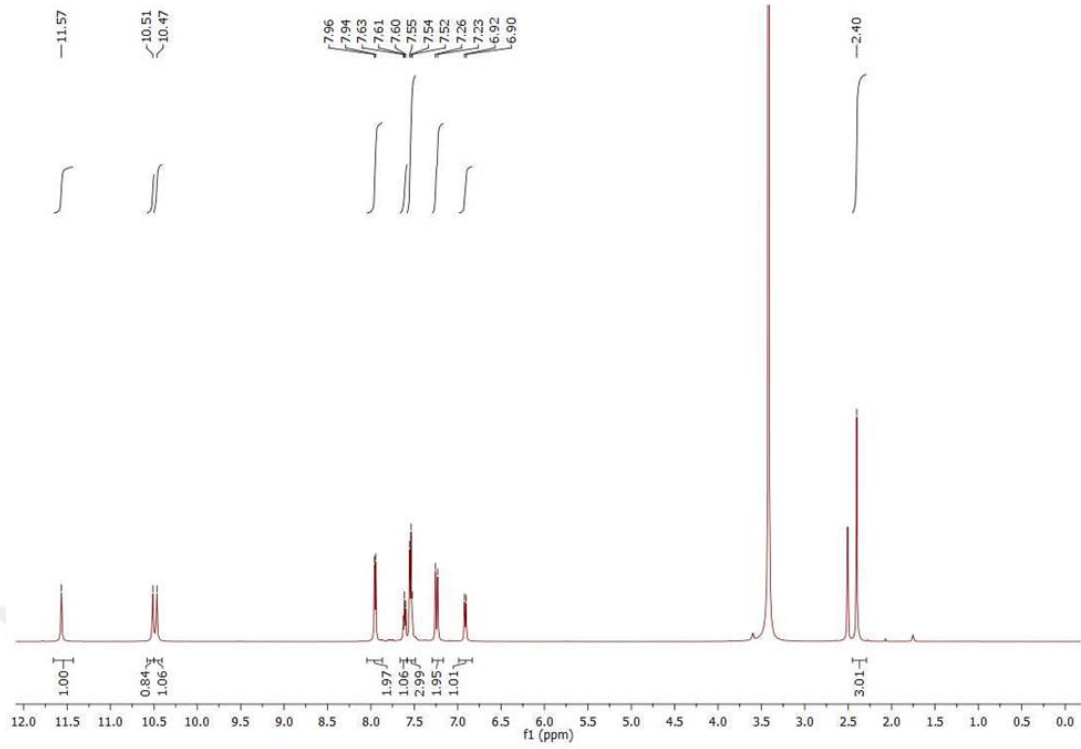
Şekil 4.42. Bileşik **68**'e ait ^1H NMR Spektrumu



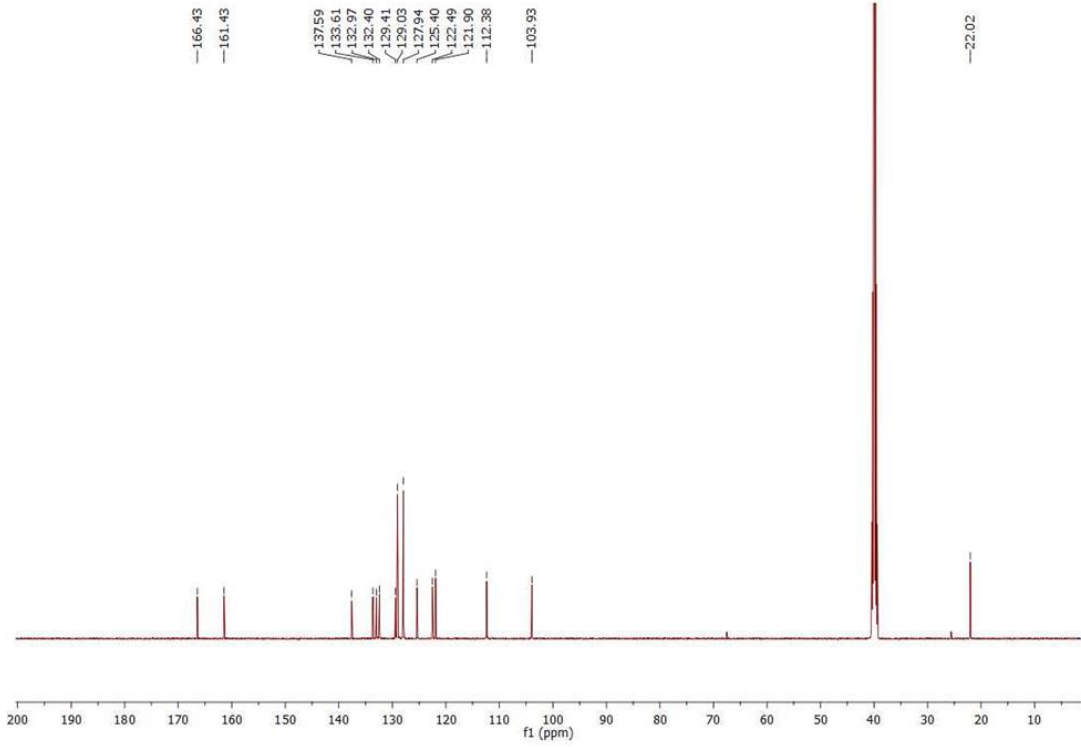
Şekil 4.43. Bileşik **68**'e ait ^{13}C NMR Spektrumu



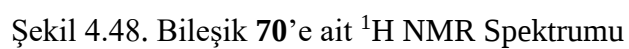
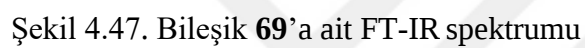
Şekil 4.44. Bileşik **68**'e ait FT-IR Spektrumu

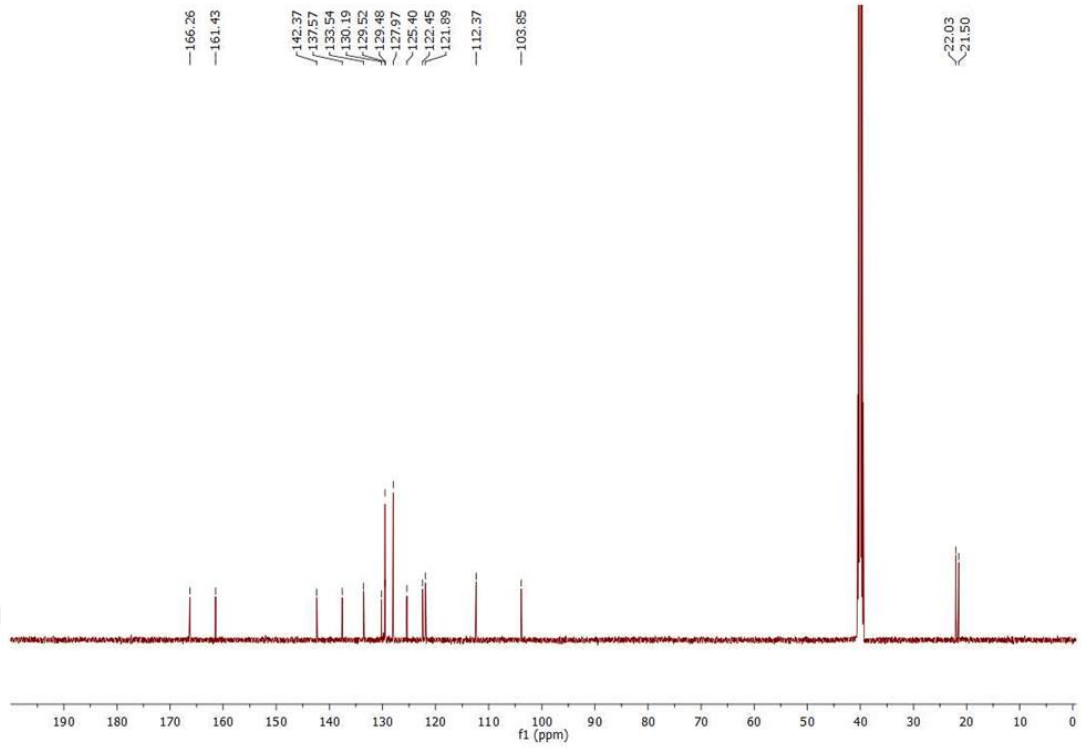


Şekil 4.45. Bileşik **69**'a ait ¹H NMR Spektrumu

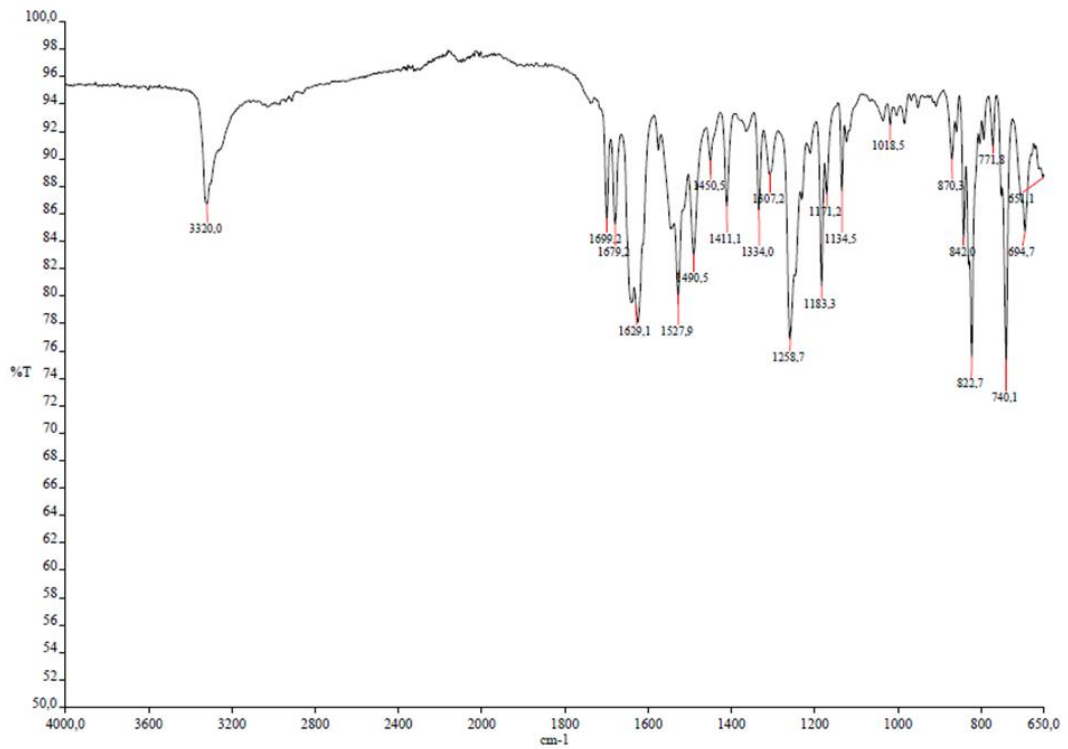


Şekil 4.46. Bileşik **69**'a ait ¹³C NMR Spektrumu

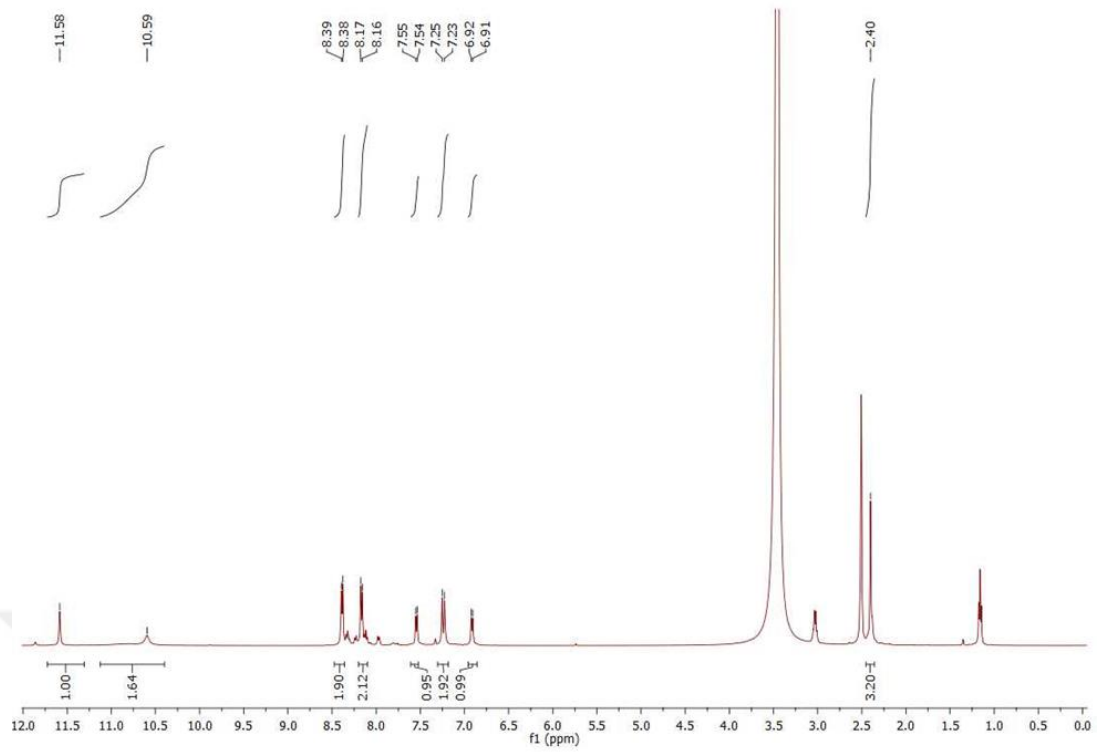




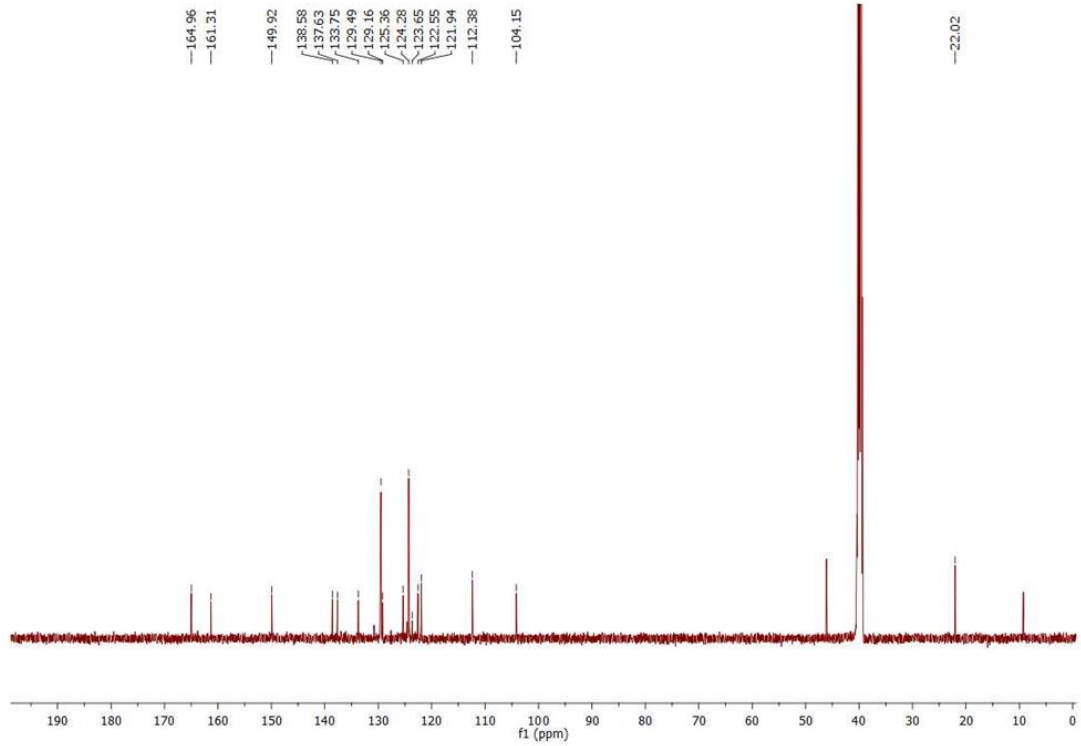
Şekil 4.49. Bileşik 70'e ait ^{13}C NMR Spektrumu



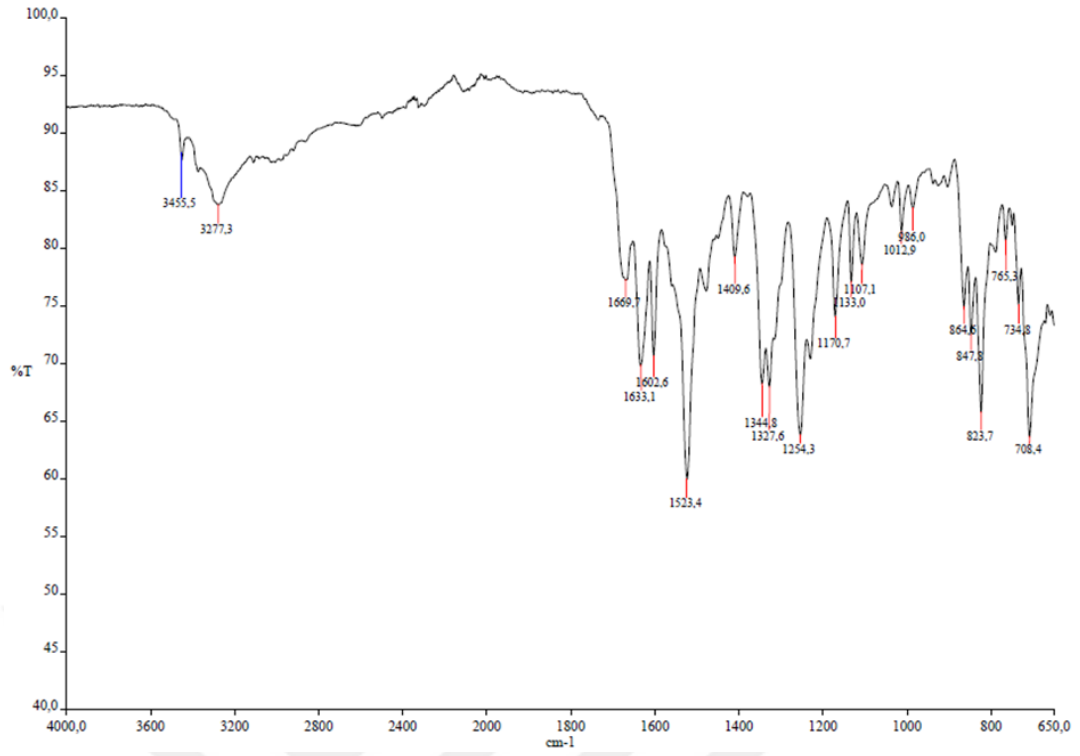
Şekil 4.50. Bileşik 70'e ait FT-IR spektrumu



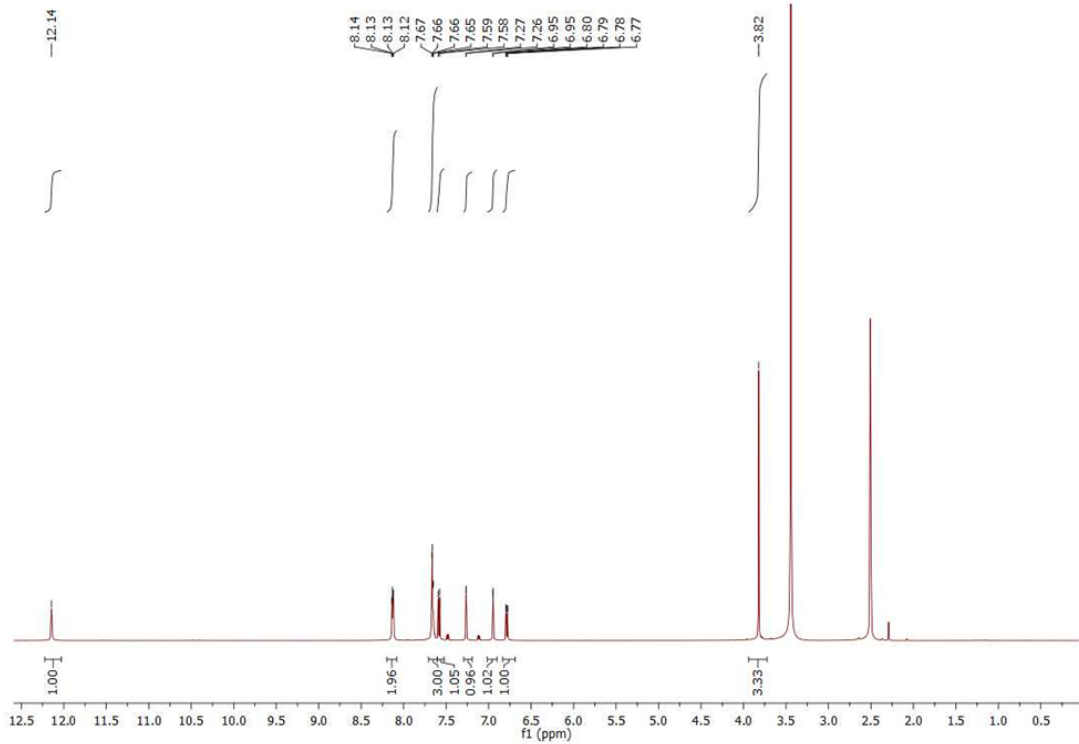
Şekil 4.51. Bileşik 71'e ait ¹H NMR Spektrumu



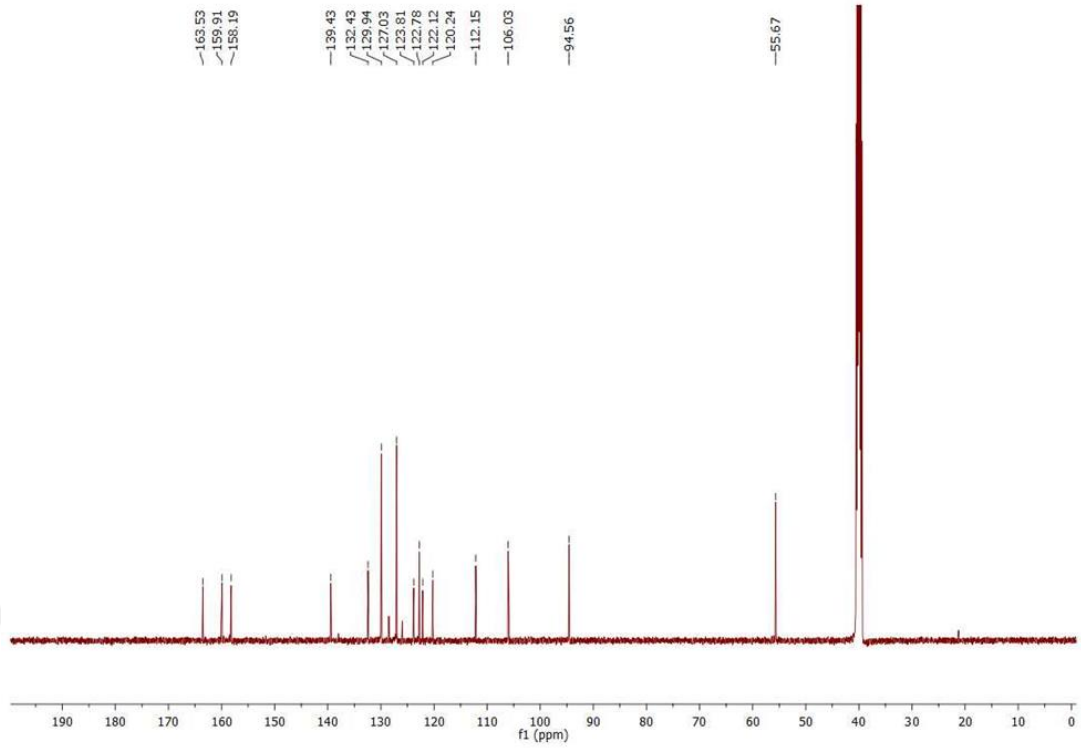
Şekil 4.52. Bileşik 71'e ait ¹³C NMR Spektrumu



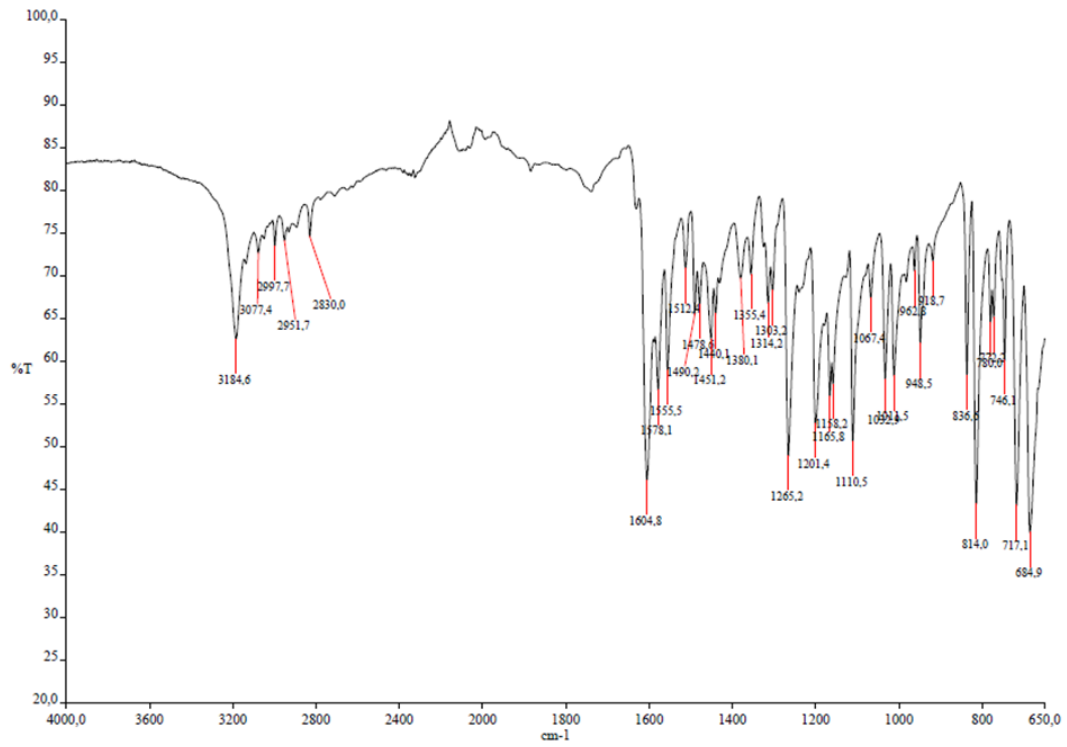
Şekil 4.53. Bileşik 71'e ait FT-IR spektrumu



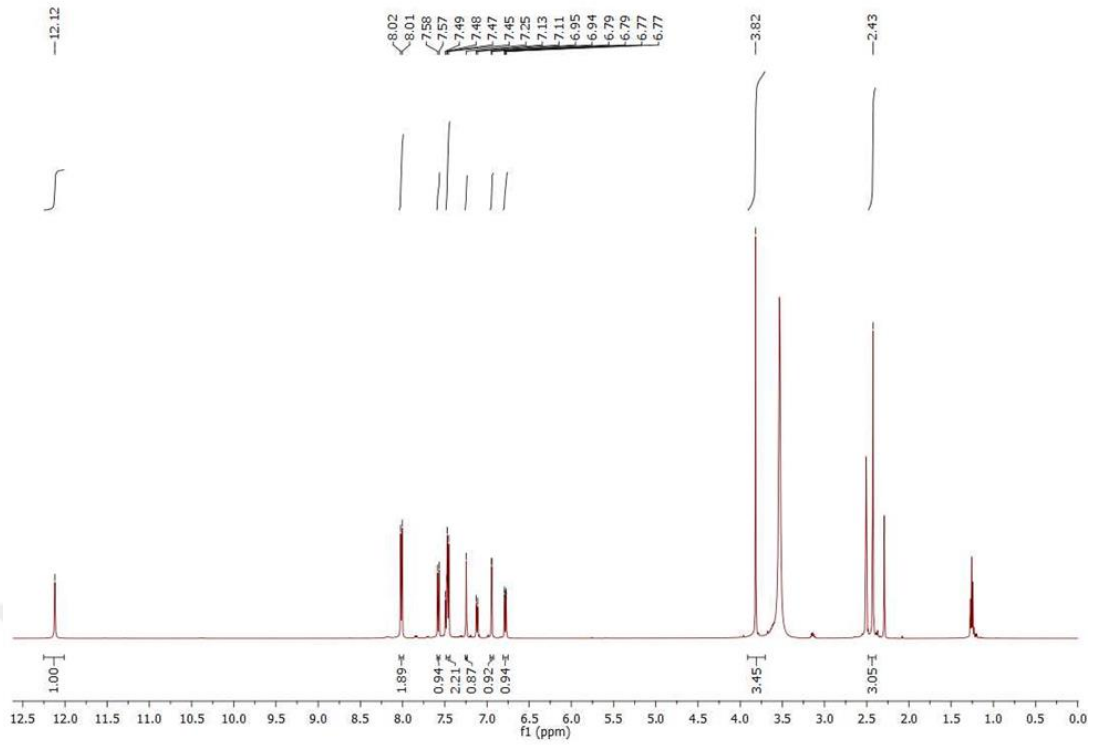
Şekil 4.54. Bileşik 72'ye ait ^1H NMR Spektrumu



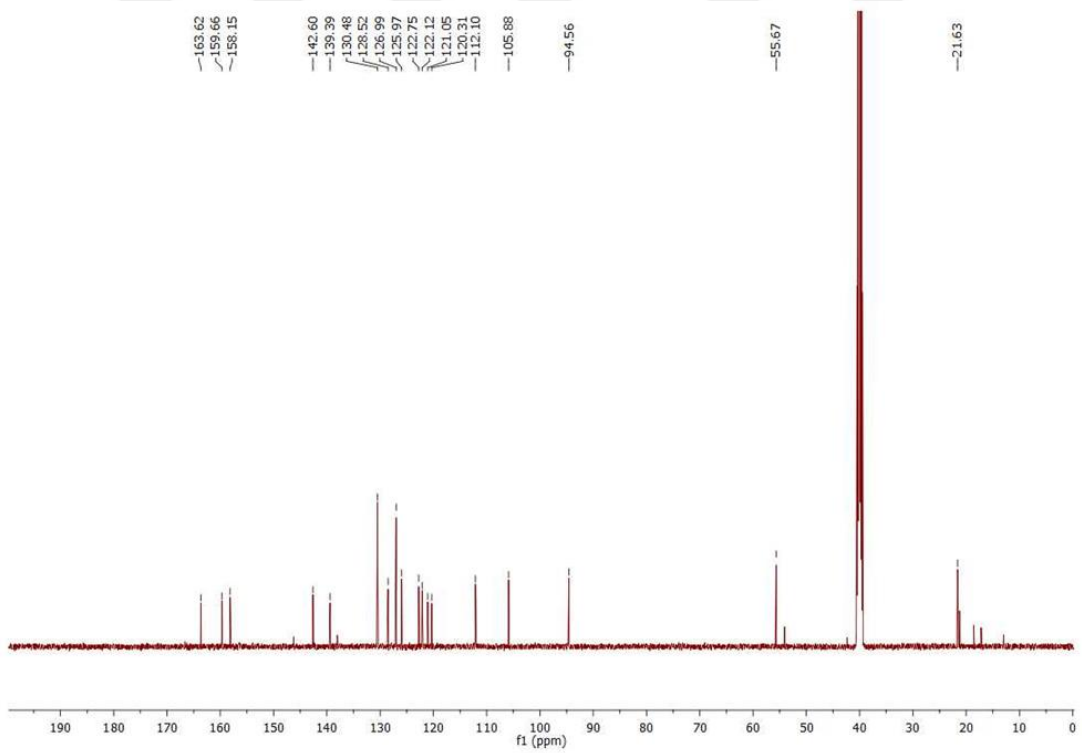
Şekil 4.55. Bileşik 72'ye ait ^{13}C NMR Spektrumu



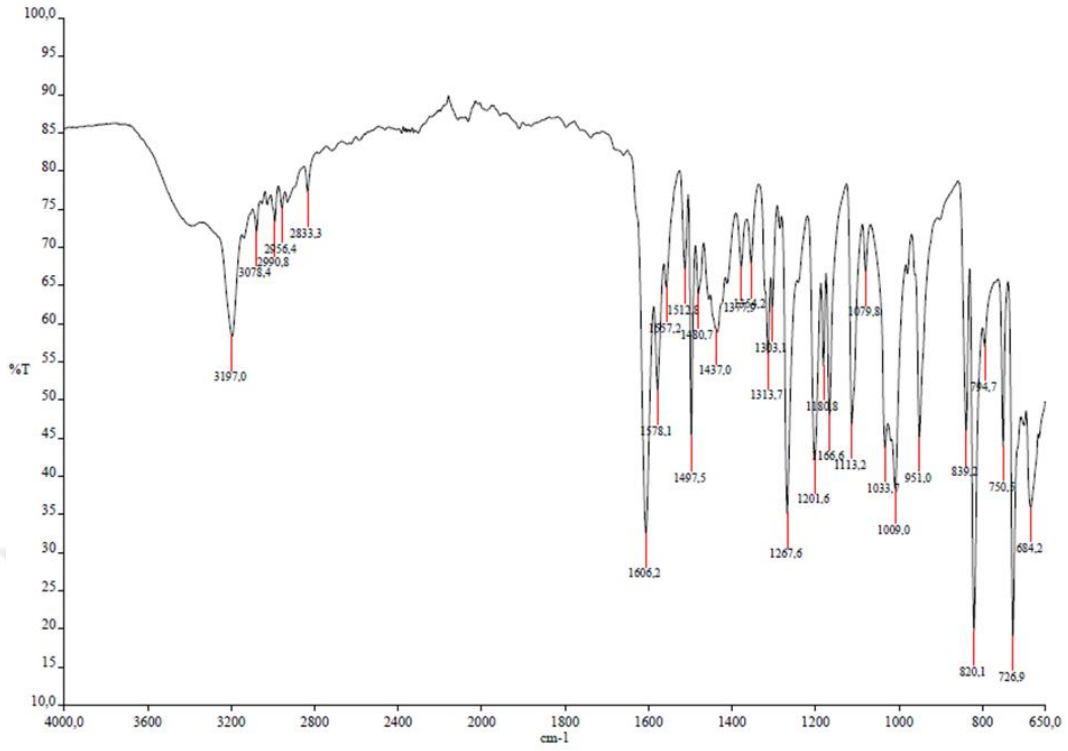
Şekil 4.56. Bileşik 72'ye ait FT-IR spektrumu



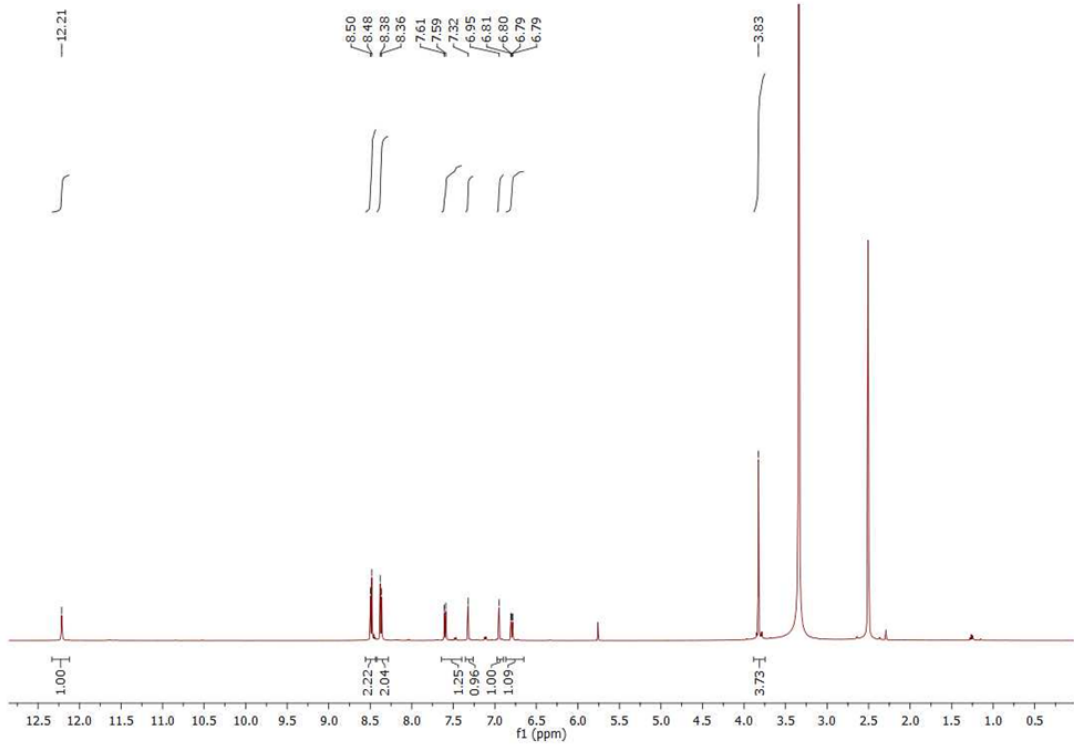
Şekil 4.57. Bileşik 73'e ait ¹H NMR Spektrumu



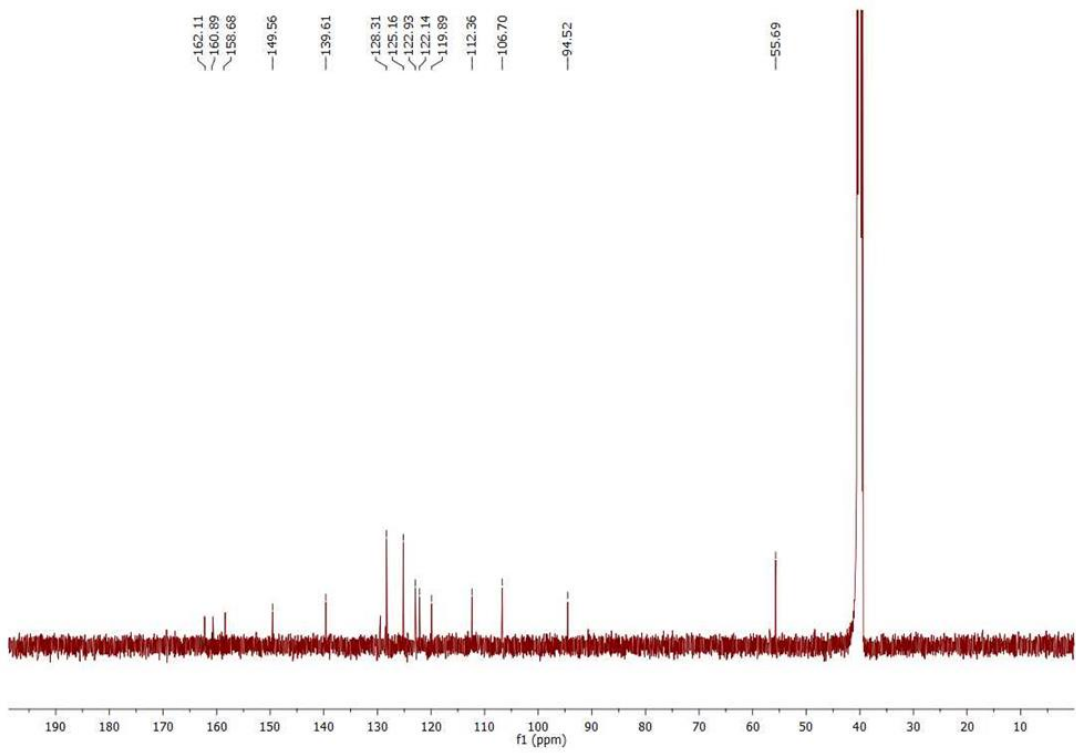
Şekil 4.58. Bileşik 73'e ait ¹³C NMR Spektrumu



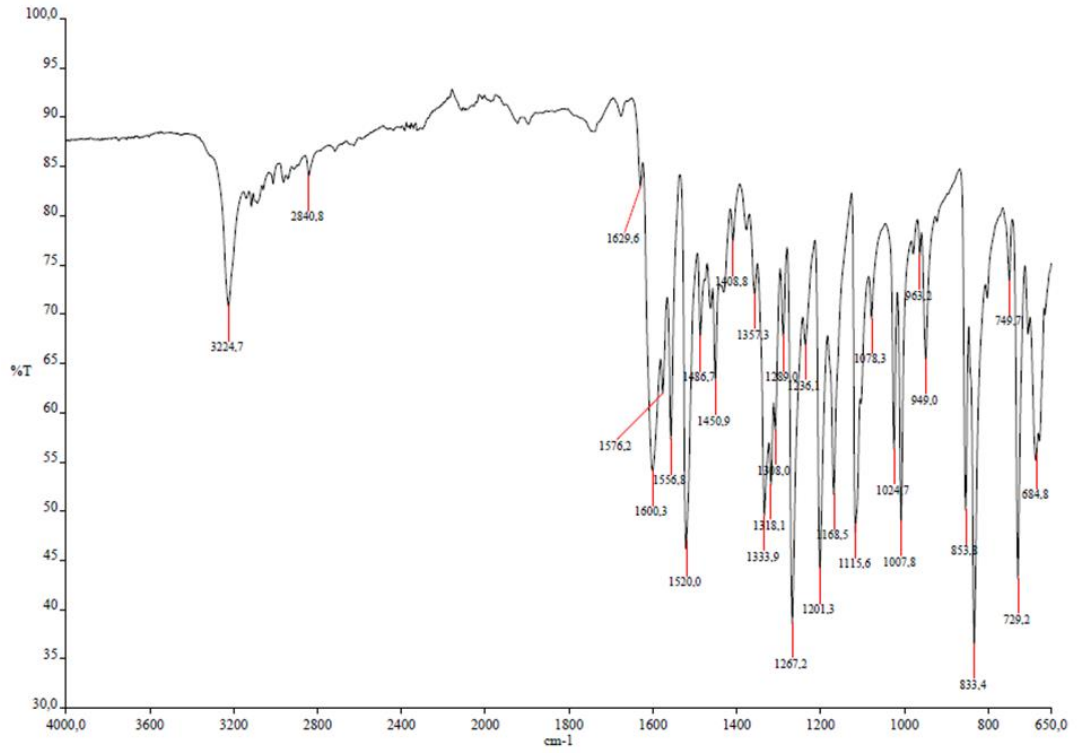
Şekil 4.59. Bileşik 73'e ait FT-IR Spektrumu



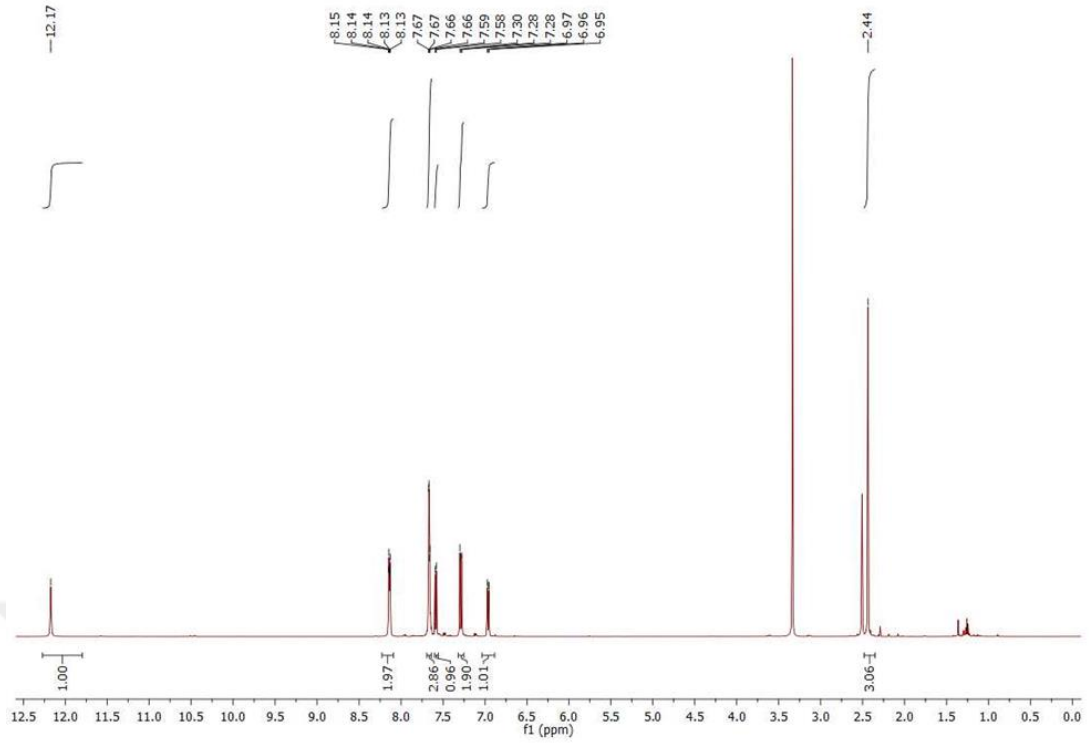
Şekil 4.60. Bileşik 74'e ait ¹H NMR Spektrumu



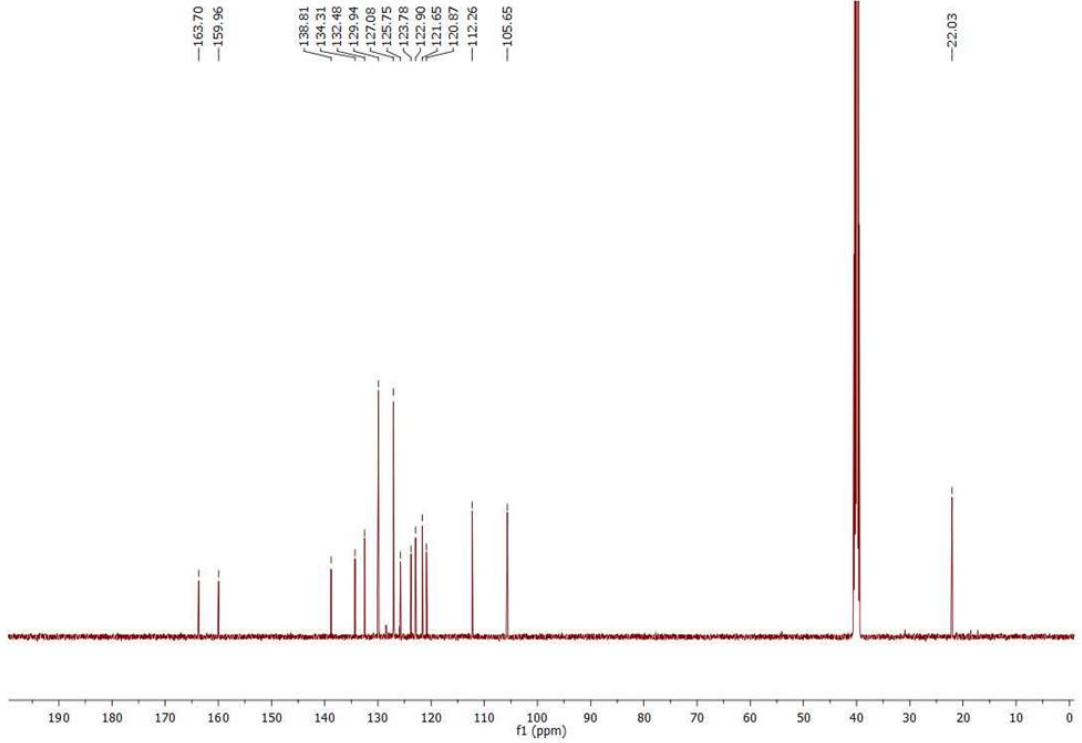
Şekil 4.61. Bileşik 74'e ait ^{13}C NMR Spektrumu



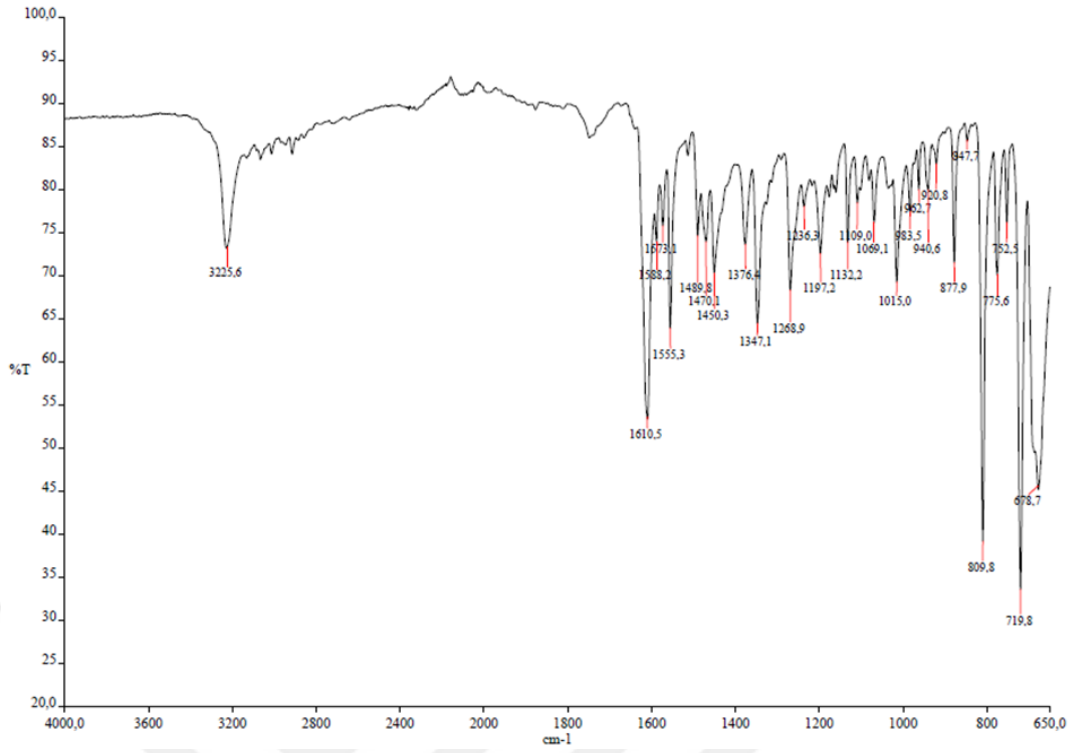
Şekil 4.62. Bileşik 74'e ait FT-IR spektrumu



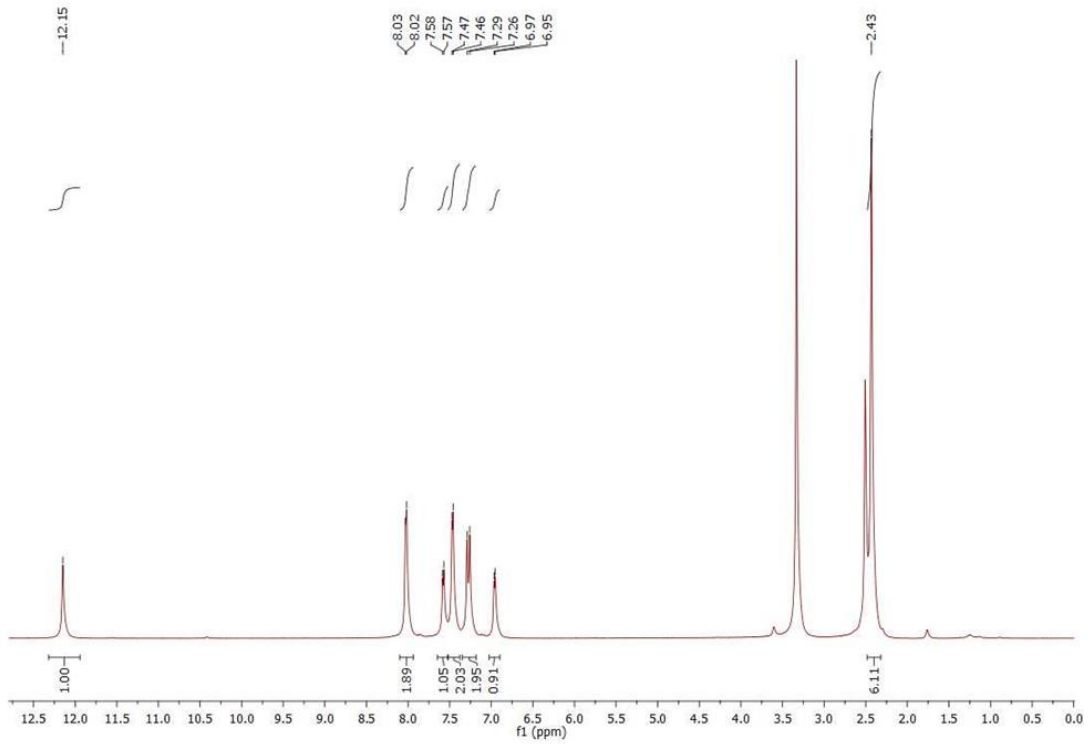
Şekil 4.63. Bileşik 75'e ait ¹H NMR Spektrumu



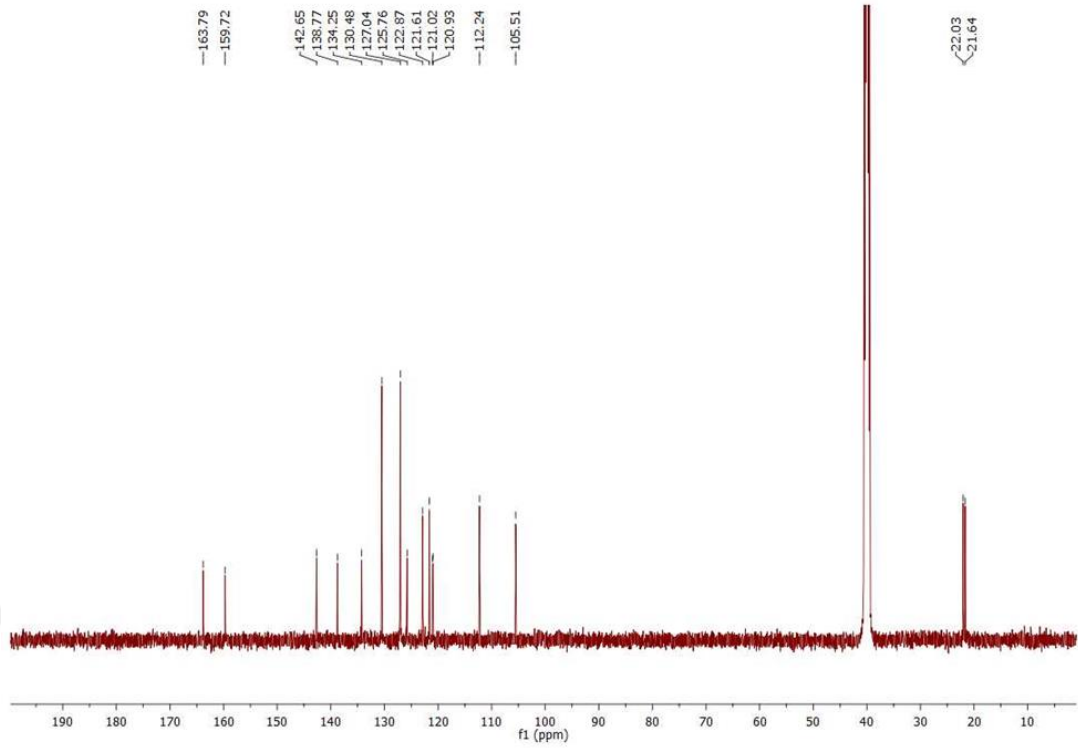
Şekil 4.64. Bileşik 75'e ait ¹³C NMR Spektrumu



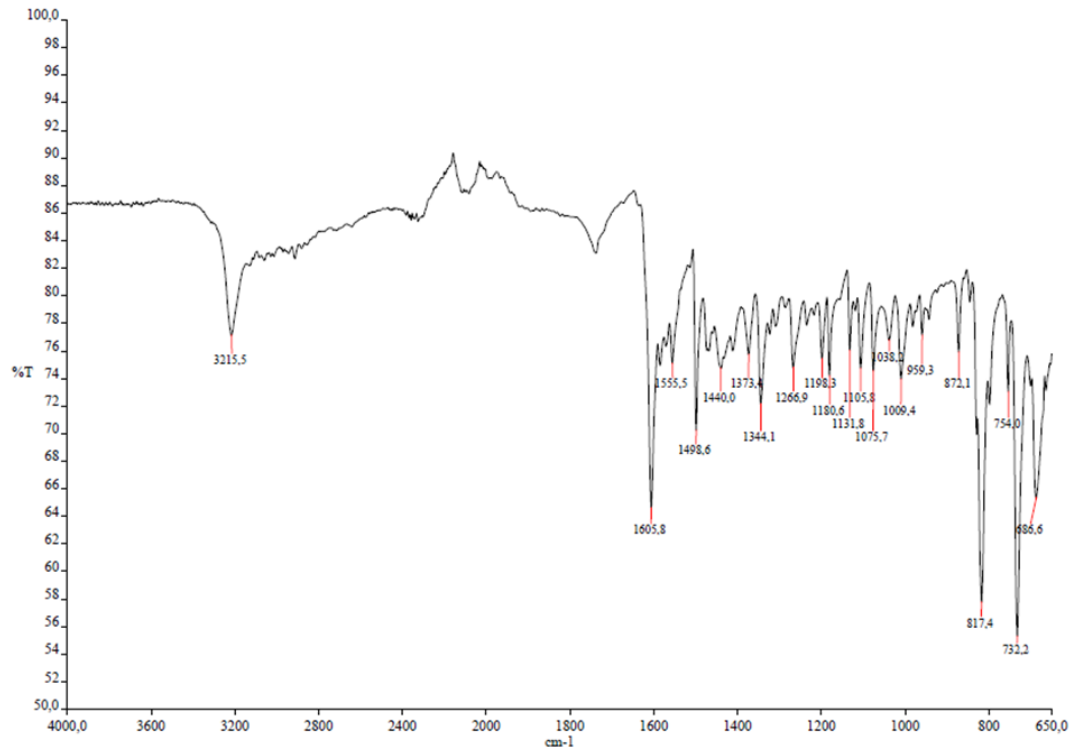
Şekil 4.65. Bileşik 75'e ait FT-IR Spektrumu



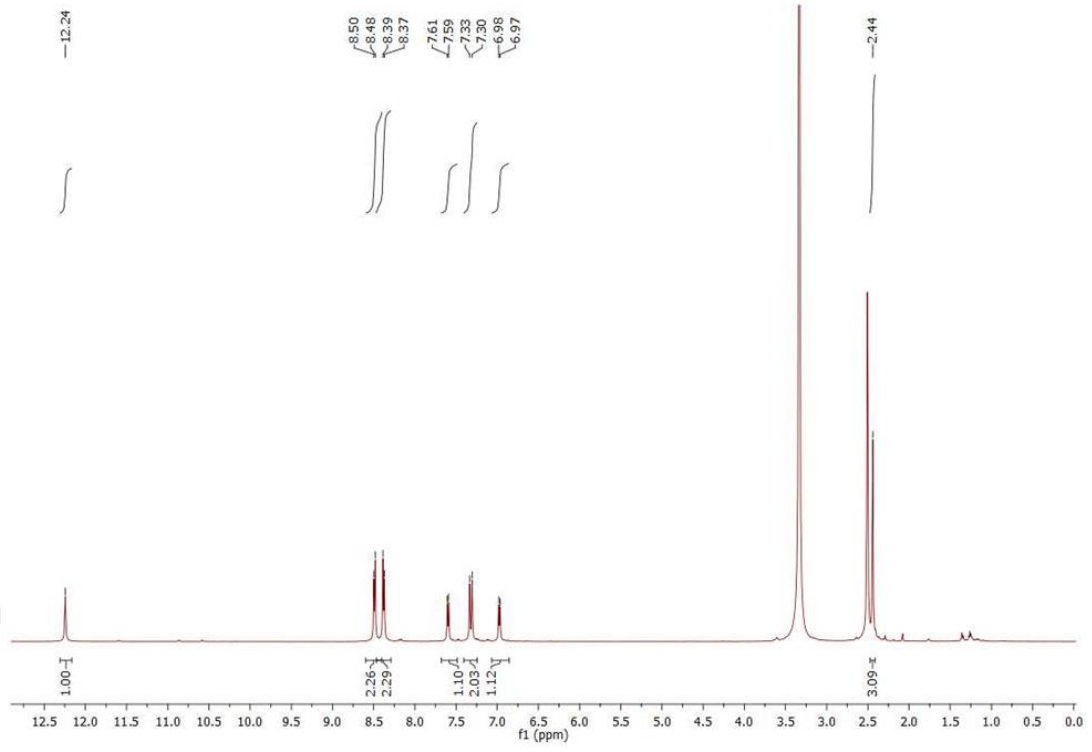
Şekil 4.66. Bileşik 76'ya ait ¹H NMR Spektrumu



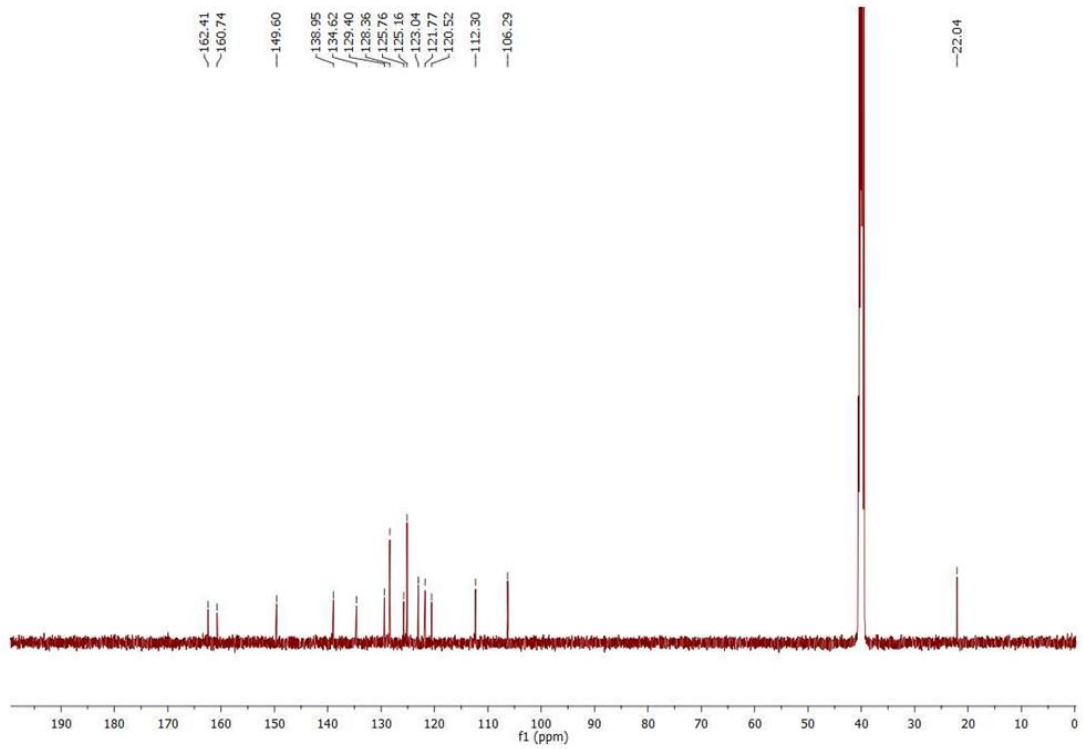
Şekil 4.67. Bileşik 76'ya ait ^{13}C NMR Spektrumu



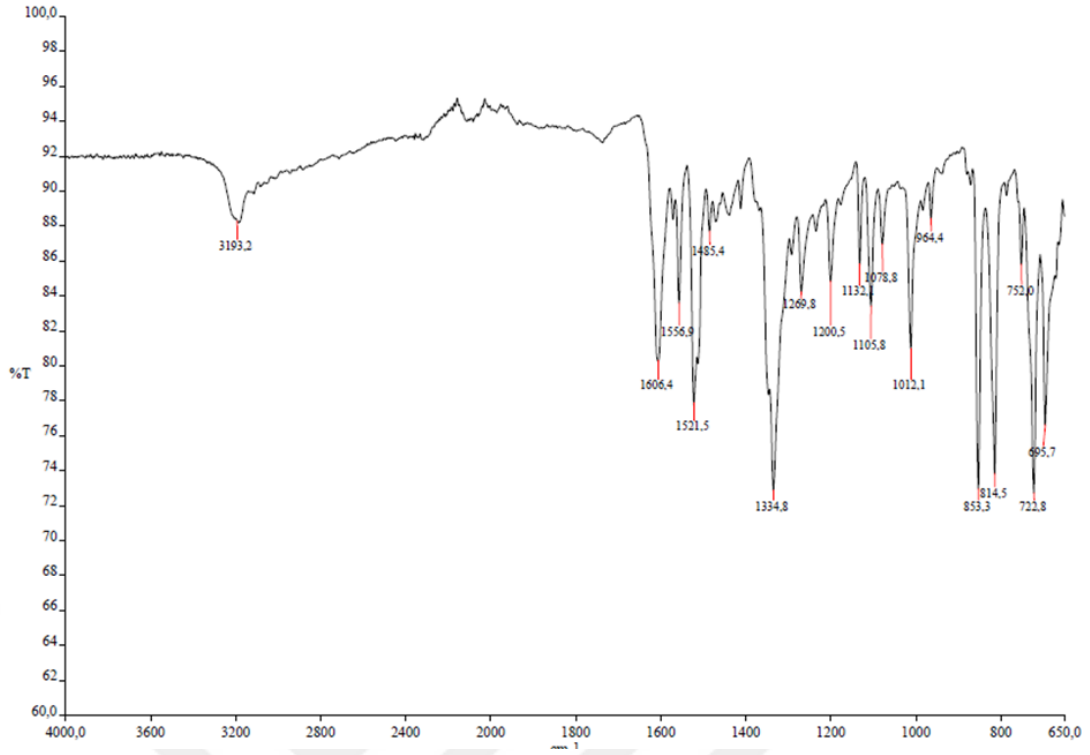
Şekil 4.68. Bileşik 76'ya ait FT-IR Spektrumu



Şekil 4.69. Bileşik 77'ye ait ¹H NMR Spektrumu



Şekil 4.70. Bileşik 77'ye ait ¹³C NMR Spektrumu



Şekil 4.71. Bileşik 77'ye ait FT-IR Spektrum

Çizelge 4.3. **64a**, **64b** ve **65a** bileşiklerinin kristal yapılarına ait datalar

Bileşik Kodu	64a	64b	65a
Empirical formula	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₃	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₂	C ₂₀ H ₁₇ N ₄ O ₂
Formula weight	362.38	346.38	345.38
Temperature/K	273.15	273.15	273.15
Crystal system	triclinic	triclinic	monoclinic
Space group	P-1	P-1	P2 ₁ /c
a/Å	6.393(7)	6.510(10)	18.53(8)
b/Å	8.961(9)	8.595(13)	5.42(2)
c/Å	15.934(17)	15.90(3)	17.18(8)
α/°	84.944(17)	91.19(2)	90
β/°	80.521(17)	99.63(2)	97.92(7)
γ/°	87.122(17)	94.82(2)	90
Volume/Å ³	896.3(16)	873(2)	1709(13)
Z	2	2	4
ρ _{calc} /cm ³	1.343	1.317	1.342
μ/mm ⁻¹	0.093	0.088	0.090
F(000)	380.0	364.0	724.0
Crystal size/mm ³	0.376 × 0.208 × 0.124	0.206 × 0.158 × 0.064	0.464 × 0.131 × 0.071
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)	MoKα (λ = 0.71073)	MoKα (λ = 0.71073)
2θ range for data collection/°	4.566 to 49.992	4.758 to 49.998	4.438 to 49.998
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 7, -10 ≤ k ≤ 10, -18 ≤ l ≤ 18	-7 ≤ h ≤ 7, -10 ≤ k ≤ 9, -18 ≤ l ≤ 18	-21 ≤ h ≤ 20, -6 ≤ k ≤ 6, -20 ≤ l ≤ 20
Reflections collected	11295	8102	13936
Independent reflections	3169 [R _{int} = 0.0473, R _{sigma} = 0.0502]	3074 [R _{int} = 0.1718, R _{sigma} = 0.2786]	3005 [R _{int} = 0.3108, R _{sigma} = 0.3088]
Data/restraints/parameters	3169/0/246	3074/0/237	3005/0/237
Goodness-of-fit on F ²	1.033	0.811	0.867
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0501, wR ₂ = 0.1266	R ₁ = 0.0787, wR ₂ = 0.1607	R ₁ = 0.1000, wR ₂ = 0.2175
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0827, wR ₂ = 0.1399	R ₁ = 0.2600, wR ₂ = 0.2111	R ₁ = 0.2959, wR ₂ = 0.2765
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.29/-0.26	0.25/-0.30	0.27/-0.33

Çizelge 4.4. **74 ve 76** bileşiklerinin kristal yapılarına ait datalar

Bileşik Kodu	74	76
Empirical formula	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₄	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O
Formula weight	336.31	289.33
Temperature/K	273.15	299.15
Crystal system	Monoclinic	Monoclinic
Space group	P21/c	P21/c
a/Å	7.597(10)	10.938(3)
b/Å	7.381(10)	11.276(3)
c/Å	27.01(3)	14.148(6)
$\alpha/^\circ$	90	90
$\beta/^\circ$	96.61(3)	120.187(11)
$\gamma/^\circ$	90	90
Volume/Å ³	1504(3)	1508.3(9)
Z	4	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g/cm}^3$	1.485	1.274
μ/mm^{-1}	0.109	0.082
F(000)	696.0	608.0
Crystal size/mm ³	0.344 × 0.094 × 0.054	0.34 × 0.181 × 0.104
Radiation	MoK α (λ = 0.71073)	MoK α (λ = 0.71073)
2 Θ range for data collection/ $^\circ$	3.036 to 49.962	4.308 to 50.46
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -8 ≤ k ≤ 8, -31 ≤ l ≤ 32	-13 ≤ h ≤ 13, -13 ≤ k ≤ 13, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	9653	16592
Independent reflections	2628 [Rint = 0.1608, Rsigma = 0.1963]	2692 [Rint = 0.1443, Rsigma = 0.1337]
Data/restraints/parameters	2628/0/227	2692/0/199
Goodness-of-fit on F ²	0.831	0.998
Final R indexes [I ≥ 2 σ (I)]	R1 = 0.0686, wR2 = 0.1252	R1 = 0.0673, wR2 = 0.1471
Final R indexes [all data]	R1 = 0.2228, wR2 = 0.1620	R1 = 0.1828, wR2 = 0.1969
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.25/-0.32	0.17/-0.21

5. SONUÇ

Bu tez çalışması kapsamında, biyolojik aktiveye sahip olan indol bileşiği karbohidrazit ve 1,3,4-oksadiazol yapıları ile birbirine bağlanması sonucu yenitür ikili ve tekli indol bileşikler sentezlendi ve söz konusu bileşiklerin α -amilaz ve α -glukozidaz enzim inhibisyonları araştırıldı. Proje kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerinin yapıları ^1H NMR, ^{13}C NMR, FTIR ve kütle spektroskopisi ile aydınlatıldı. Ayrıca uygun kristaller elde edilen bileşikler için tek kristal X-ışını teknikleriyle moleküllerin yapısal karakterizasyonu gerçekleştirildi. Projenin sentez kısmı organik kimya açısından değerlendirildiğinde önemli bir biyolojik aktif bileşik sınıfı olan indollerin başarılı bir şekilde sentezlendiği gözükmemektedir. Bilindiği üzere indol bileşiklerinin elektrofilik yer değiştirme reaksiyonlarına karşı en aktif C3 konumudur. Sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilen tekli ve ikili indol bileşiklerine 1,3,4-oksadiazol yapısı C2 pozisyonlarından bağlıdır. Bu durumda indol bileşiklerini aktif olan C3 pozisyonlarının daha ileri sentez aşamaları için boş olduğundan dolayı C3 konumları üzerinden farklı organik reaksiyonlar denenerek hedeflenen uygulama alanına yönelik yeni bileşiklerin sentezlenmesine olanak sağlamaktadır. Sentetik organik kimya açısından çalışmanın sentez kısmına ede edilen en önemli sonuçlardan biri C3 pozisyonu boş olan ikili ve tekli hibrit indol bileşiklerinin önerilen sentez yöntemi takip edilerek elde edilmesidir.

Projenin ikinci bölümünde, bireysel olarak etkinlikleri bilinen indol ve 1,3,4-oksadiazol heterohalka sistemlerinin hibritleştirilmesiyle oluşturulmuş hedef moleküllerin ve diaçilhidrazin ara ürünlerinin *in-vitro* α -amilaz ve α -glukozidaz enzim inhibisyonları araştırıldı. Bu iki enzimin inhibisyonu Tip-II Diabetes mellitus hastalığında kan glukoz seviyesini düşürüp kontrol altına almak amacıyla etkin olarak kullanılan bir terapötik yaklaşımdır. Bu yaklaşım çerçevesinde tasarlanan biyokimyasal yöntemler uygulanarak kontrol bileşik Akarboz ile etkinlikleri karşılaştırılarak test edilen moleküllerin enzim inhibisyon etkinlikleri incelendi. İkili indol temelli bileşikler açısından bakıldığında yapılan değerlendirmeler sonucu elde edilen en anlamlı ve değerli sonuç, 1,3,4-oksadiazol köprüsü varlığında farklı substitüentlere sahip indol heterohalka sistemleri ile oluşturulmuş bileşiklerin α -glukosidaz ve α -amilaz enzimlerine karşı inhibisyon etkinlik potansiyellerinin oldukça yüksek olduğudur. Diğer taraftan tekli indol üzerinde yapılan anti diyabet çalışmaları sonucu hem α -amilaz ve α -glukosidaz enzimleri için analiz yapıldı ve bileşiklerin seçici olarak α -glukosidaz enzim aktivitesine sahip olduğu tespit edildi.

Bu tez çalışmasının en önemli kazanımı tez kapsamında tasarımı yapılan 1,3,4-oksadiazol köprülü tekli ve ikili indol bileşiklerinin anti-diyabet aktivitelerinden elde edilen veriler ışığında, başlangıç indol ve oksadiazol bileşiklerinin kimyasal reaksiyonlar ile modifiye edilmesiyle yeni hedef moleküllerin dizaynına, sentezine ve sonrasında da ilaç tasarımı uygulamalarına yönelik daha geniş kapsamlı akademik çalışmaların yapılmasına ve sonuçların literatüre kazandırılmasına öncülük edecek olmasıdır. Bu tür bileşik ve türevlerinin yeni bir ilaç olma potansiyeline sahip olduğunu göstermesi açısından oldukça umut vericidir.



KAYNAKLAR

- [1] T. J. K. Gibbs and N. C. O. Tomkinson, "Aminocatalytic preparation of bisindolylalkanes", *Organic Biomolecular Chemistry*, vol. 3, pp. 4043-4045, 2005.
- [2] H. J. Knölker and K. R. Reddy, "Isolation and Synthesis of Biologically Active Carbazole Alkaloids", *Chemical Reviews*, vol. 102, pp. 4303-4428, 2002.
- [3] K. B. Oh, W. Mar, S. Kim, J. Y. Kim, T. H. Lee, J. G. Kim, D. Shin, C. J. Sim and J. Shin, "Antimicrobial Activity and Cytotoxicity of Bis(indole) Alkaloids from the Sponge *Spongosorites* sp.", *Journal of Biological and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 29, pp. 570-573, 2006.
- [4] J. Boström, A. Hogner, A. Llinàs, E. Wellner and A. T. Plowright, "Oxadiazoles in medicinal chemistry", *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 55, pp. 1817-1830, 2012.
- [5] J. Boström, A. Hogner and S. Schmitt, "Do structurally similar ligands bind in a similar fashion?", *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 49, pp. 6716-6725, 2006.
- [6] S. Ghavami, M. Hashemi, S. R. Ande, B. Yeganeh, W. Xiao, M. Eshraghi, C.J. Bus, K. Kadkhoda, E. Wiechec, A. J. Halayko and M. Los, "Apoptosis and cancer: mutations within caspase genes", *Journal of Medical Genetics*, vol. 46, pp. 497-510, 2009.
- [7] W. R. Tully, C. R. Gardner, R. J. Gillespie and R. Westwood, "2-(Oxadiazolyl)- and 2-(thiazolyl)imidazo[1,2-a]pyrimidines as agonists and inverse agonists at benzodiazepine receptors", *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 34, pp. 2060-2067, 1991.
- [8] K. D. Patel, S. M. Prajapati, S. N. Panchal and H. D. Patel, "Review of synthesis of 1,3,4-oxadiazole derivatives", *Synthetic Communications*, vol. 44, pp. 1859-1875, 2014.
- [9] B. S. Holla, R. Gonsalves and S. Shenoy, "Synthesis and antibacterial studies of a new series of 1,2-bis(1,3,4-oxadiazol-2-yl)ethanes and 1,2-bis(4-amino-1,2,4-triazol-3-yl)ethanes", *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 35, pp. 267-271, 2000.
- [10] S. L. Gaonkar, K. M. L. Rai and B. Prabhuswamy, "Synthesis and antimicrobial studies of a new series of 2-{4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy] phenyl}-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles", *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 37, pp. 841-846, 2006.
- [11] U. V. Laddi, S. R. Desai, R. S. Bennur and S. C. Bennur, "Some new 1,3,4-oxadiazoles as antimicrobial agents", *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, vol. 11, pp. 319-322, 2002.
- [12] T. Tan, Y. Chen, K. Kong, J. Bai, Y. Li, S. Lim, T. Ang and Y. Lam, "Synthesis and the biological evaluation of 2-benzenesulfonylalkyl-5-substituted-sulfanyl-[1,3,4]-oxadiazoles as potential anti-hepatitis B virus agents", *Antiviral Research*, vol. 71, pp. 7-14, 2006.
- [13] M. Ogata, H. Atobe, H. Kushida and K. Yamamoto, "In vitro sensitivity of mycoplasmas isolated from various animals and sewage to antibiotics and nitrofurans", *The Journal of Antibiotics*, vol. 24, pp. 443-451, 1971.

- [14] S. Vardan, H. Smulyan, S. Mookherjee and R. Eich, "Effects of tiodazosin, a new antihypertensive, hemodynamics and clinical variables", *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 34, pp. 290-296, 1983.
- [15] R. Schlecker and P. C. Thieme, "The synthesis of antihypertensive 3-(1,3,4oxadiazol-2-yl)phenoxypropanolamines", *Tetrahedron*, vol. 44, pp. 3289-3294, 1988.
- [16] M. Molnar, A. Amić, V. Pavić, T. Kovač, M. Kovač and E. Has-Schön, "Biological study on novel coumarinyl 1,3,4-oxadiazoles", *Turkish Journal of Chemistry*, vol. 42, pp. 146-157, 2018.
- [17] N. Cele, P. Awolade, P. Seboletswe, K. Olofinson, S. Islam and P. Singh, " α -Glucosidase and α -Amylase Inhibitory Potentials of Quinoline-1,3,4-oxadiazole Conjugates Bearing 1,2,3-Triazole with Antioxidant Activity, Kinetic Studies, and Computational Validation", *Pharmaceuticals*, vol. 15, pp. 1035, 2022.
- [18] B. D. Muhammad, M. S. Baig, N. Bhandari, F. A. Siddiqui, S. L. Khan, Z. Ahmad, F. S. Khan, P. Tadge and P. Jeandet, "Heterocyclic Compounds as Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors with Special Emphasis on Oxadiazoles as Potent Anti-Diabetic Agents", *Molecules*, vol. 27, pp. 6001, 2022.
- [19] G. W. Gribble, "Recent developments in indole ring synthesis-methodology and applications", *Contemporary Organic Synthesis*, vol. 1, pp. 145-172, 1994.
- [20] T. L. Gilchrist, "Synthesis of aromatic heterocycles", *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, pp. 2849-2866, 1999.
- [21] N. Karalı, A. Gursoy, F. Kandemirli, N. Shvets, F. B. Kaynak, S. Ozbey, V. Kovalishyn and A. Dimoglo, "Synthesis and structure-antituberculosis activity relationship of 1H-indole-2, 3-dione derivatives", *Bioorganic Medicinal Chemistry*, vol. 15, pp. 5888-5904, 2007.
- [22] O. Talaz, I. Gulcin, S. Goksu and N. Saracoglu, "Antioxidant activity of 5, 10-dihydroindeno [1, 2-b] indoles containing substituents on dihydroindeno part", *Bioorganic Medicinal Chemistry*, vol. 17, pp. 6583-6589, 2009.
- [23] R. J. Wurtman, F. Hefti and E. Melamed, "Precursor control of neurotransmitter synthesis", *Pharmacological Reviews*, vol. 32, pp. 315-335, 1980.
- [24] X. Yang, T. Bing, H. Mei, C. Fang, Z. Cao and D. Shanguan, "Characterization and application of a DNA aptamer binding to L-tryptophan", *Analyst*, vol. 136, pp. 577-585, 2011.
- [25] A. Altun and B. U. Altun, "Melatonin: therapeutic and clinical utilization", *International journal of clinical practice*, vol. 61, pp. 835-845, 2007.
- [26] C. J. Derry, S. Derry and R. A. Moore, "Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults—overview of Cochrane reviews", *Cochrane Database Systematic Reviews*, vol. 5, pp. CD009108, 2014.
- [27] T. P. Singh and O. M. Singh, "Recent Progress in Biological Activities of Indole and Indole Alkaloids", *Mini-Review in Medicinal Chemistry*, vol. 17, pp. 9-25, 2018.

- [28] S. A. Nermin "Tadalafil: 15 years' journey in male erectile dysfunction and beyond", *Drug Development Research*, vol. 80, pp. 683-701, 2019.
- [29] G. J. K. Alan, "The use of fluvastatin in cardiovascular risk management", *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 8, pp. 1407-1414, 2008.
- [30] C. A. Winter, E. A. Risley and R. H. Silber, "Antiinflammatory activity of indomethacin and plasma corticosterone in rats", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 162, pp. 196-201, 1968.
- [31] S. G. Gladstone, W. G. Earley, J. K. Acker and G. S. Martin, "Efficient microwave-assisted three-component one-pot preparation of 1-aryl-4-(2-acetoxyethyl) piperazines and 1-aryl-4-(2-acetoxyethyl) piperidines", *Tetrahedron Letters*, vol. 50, pp. 3813-3816, 2009.
- [32] B. Robinson, "The Fischer Indole Synthesis", *Chemical Reviews*, vol. 63, pp. 373-401, 1963.
- [33] B. Robinson, "Studies on the Fischer Indole Synthesis" *Chemical Reviews*, vol. 69, pp. 227-250, 1969.
- [34] H. Hemetsberger, D. Knittel and H. Weidmann, "Enazides, III: Thermolysis of α -azido-cinnamates. Synthesis of indol carboxylates", *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, vol 101, pp. 161-165, 1969.
- [35] M. F. Saglam, A. Gündoğdu, M. Hora, H. Kandemir and I. F. Sengul, "Synthesis of pyrrolo[3,2-c]carbazole-2-carbohydrazides and pyrrolo[3,2-c]carbazol-2-yl-1,3,4-oxadiazoles and their in vitro antibacterial evaluation", *Synthetic Communications*, vol. 20, pp. 3164-3174, 2021.
- [36] M. Bingul, M. F. Saglam, H. Kandemir, M. Boğa and I. F. Sengul, "Synthesis of of Indole 2-carbohydrazides and 2-(Indol-2-yl)-1,3,4-oxadiazoles as Antioxidant and, Their Acetylcholinesterase Inhibition Properties", *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, vol. 150, pp. 1553-1560, 2019.
- [37] P. T. Seeberger, A. G. O'Brien and F. Lévesque, "Continuous flow thermolysis of azidoacrylates for the synthesis of heterocycles and pharmaceutical intermediates", *Chemical Communications*, vol. 47, pp. 2688-2690, 2011.
- [38] W. Madelung, "Über eine neue darstellungsweise für substituierte indole", *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, vol. 45, pp. 1128, 1912.
- [39] R. C. Larock, E. K. Yum and M. D. Refvik, "Synthesis of 2,3-disubstituted indoles via palladium-catalyzed annulation of internal alkynes", *Journal of Organic Chemistry*, vol. 63, pp. 7652-7662, 1998.
- [40] G. Bartoli, G. Palmieri, M. Bosco and R. Dalpozzo, "The reaction of vinyl Grignard reagents with 2-substituted nitroarenes: A new approach to the synthesis of 7-substituted indoles", *Tetrahedron Letters*, vol. 30, pp. 2129-2132, 1989.
- [41] H. M. Foster and D. W. Hein, "Notes- Phenol-Formaldehyde Condensation", *Journal of Organic Chemistry*, vol. 26, pp. 2539-2541, 1961.

- [42] A. Bischler and P. Fireman, "Zur kenntniss einiger α - β - diphenylindole", *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, vol. 26, pp. 1336-1349, 1893.
- [43] R. D. Clark and D. B. Repke, *Heterocycles*, vol. 22, pp. 195-221, 1984.
- [44] H. Maehr and J. M. Smallheer, "A new approach to 4-substituted indoles", *Journal of Organic Chemistry*, vol. 46, pp. 1752-1755, 1981.
- [45] E. N. Wayland and F. J. Baude, "Ethyl indole-2-carboxylate", *Organic Syntheses*, vol. 5, pp. 40-43, 1963.
- [46] J. A. Joule and K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Oxford: Blackweell Science, 2000.
- [47] J. R. Johnson, R. B. Hasbrouck, J. D. Dutcher, W. F. Bruce and V. Gliotoxin, "The structure of certain indole derivatives related to gliotoxin", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 67, pp. 423-430, 1945.
- [48] R. George, J. R. Allen, C. Pidacks and M. J. Weiss, "The Mitomycin Antibiotics. Synthetic Studies. XIV. The Nenitzescu Indole Synthesis. Formation of isomeric indoles and reaction mechanism", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 88, pp. 2536-2544, 1966.
- [49] J. M. Pawlak, V. V. Khau, D. R. Hutchison and M. J. Martinelli, "A Practical, NenitzescuBased synthesis of LY311727, the first potent and selective s-PLA2 inhibitor", *Journal of Organic Chemistry*, vol. 61, pp. 9055-9059, 1996.
- [50] J. Bergman, T. Janosik and N. Wahlström, "Indolocarhazoles", *Advances Heterocyclic Chemistry*, vol. 80, pp. 1-71, 2001.
- [51] C. Sánchez, C. Méndez and J. A. Salas, "Indolocarbazole natural products: occurrence, biosynthesis, and biological activity", *Natural Product Reports*, vol. 23, pp. 1007-1045, 2006.
- [52] H. C. Zhang, K. B. White, H. Ye, D. F. McComsey, C. K. Derian, M. F. Addo, P. Andrade-Gordon, A. J. Eckardt, B. R. Conway and L. Westover, "Macrocyclic bisindolylmaleimides as inhibitors of protein kinase C and glycogen synthase kinase-3", *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, vol. 13, pp. 3049-3053, 2003.
- [53] I. F. Sengul, K. Wood, N. Kumar and D. Black, StC. "Synthesis of macrocyclic systems derived from di-(2-indolyl)heteroarenes", *Tetrahedron*, vol. 68, pp. 9050-9055, 2012.
- [54] K. Sujatha, P. T. Perumal, D. Muralidharan, M. Rajendran, "Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of bis(indolyl)methanes", *Indian Journal of Chemistry*, vol. 48B, pp. 267-272, 2009.
- [55] B. V. Bertinetti, M. A. Rodriguez, A. M. Godeas and G. M. Cabrera, "1H,1H-[3,3]biindolyl from the terrestrial fungus *Gliocladium catenulatum*", *The Journal of Antibiotics*, vol. 63, pp. 681-683, 2010.
- [56] S. Sakemi and H. H. Sun, "Nortopsentins A, B, and C. Cytotoxic and antifungal imidazodiybis [indoles] from the sponge *Spongosorites ruetzleri*", *Journal of Organic Chemistry*, vol. 56, pp. 4304-4307, 1991.

- [57] X. Guinchard, Y. Vallee and J. N. Denis, "Total synthesis of marine sponge bis (indole) alkaloids of the topsentin class", *Journal of Organic Chemistry*, vol. 72, pp. 3972-3975, 2007.
- [58] Y. Kotaiah, N. Harikrishna, K. Nagaraju and V. C. Rao, "Synthesis and antioxidant activity of 1,3,4-oxadiazole tagged thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 58, pp. 340-345, 2012.
- [59] C. Ma, X. Yang, H. Kandemir, M. Mielczarek, E. B. Johnston, R. Griffith, N. Kumar and P. J. Lewis, "Inhibitors of bacterial transcription initiation complex formation", *ACS Chemical Biology*, vol. 8, pp. 1972-1980, 2013.
- [60] M. Gobec, T. Tomasic, T. Markovic, I. Mlinaric-Rascan, M. S. Dolenc and Z. Jakopin, "Antioxidant and anti-inflammatory properties of 1,2,4-oxadiazole analogs of resveratrol", *Chemico-Biological Interactions*, vol. 240, pp. 200-207, 2015.
- [61] H. Tokuyama, T. Yamashita, M. T. Reding, Y. Kaburagi and T. Fukuyama, "Radical Cyclization of 2-Alkenylthioanilides: A Novel Synthesis of 2,3-Disubstituted Indoles", *Journal of the American Chemical Society*, vol. 30, pp. 3791-3792, 1999.
- [62] Y. P. Zhu, M. Lian, F. C. Jia, M. C. Liu, J. J. Yuan, Q. H. Gao and A. X. Wu, "I₂ promoted domino oxidative cyclization for one-pot synthesis of 2-acylbenzothiazoles via metal-free sp³ C–H functionalization", *Chemical Communications*, vol. 48, pp. 9086-9088, 2012.
- [63] W. Yu, G. Huang, Y. Zhang, H. Liu, L. Dong, X. Yu, Y. Li and J. J. Chang, "I₂ Mediated Oxidative C–O Bond Formation for the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles from Aldehydes and Hydrazides", *The Journal of Organic Chemistry*, vol. 78, pp. 10337-10343, 2013.
- [64] Q. Gao, S. Liu, X. Wu, J. Zhang and A. Wu, "Direct annulation of hydrazides to 1,3,4-oxadiazoles via oxidative C(CO)–C(Methyl) bond cleavage of methyl ketones", *Organic Letters*, vol. 17, pp. 2960-2963, 2015.
- [65] Y. Fan, Y. He, X. Liu, T. Hu, H. Ma, X. Yang, X. Luo and G. J. Huang, "Iodine mediated domino oxidative cyclization: One-pot synthesis of 1,3,4-oxadiazoles via oxidative cleavage of C(sp²)-H or C(sp)-H bond", *Organic Chemistry*, vol. 81, pp. 6820-6825, 2016.
- [66] Z. H. Shang, J. N. Sun, J. S. Guo, Y. Y. Sun, W. Z. Weng, Z. X. Zhang, Z. J. Li and Y. P. Zhu, "Facile synthesis of 1,3,4-oxadiazoles via iodine promoted oxidative annulation of methyl-azaheteroarenes and hydrazides", *Tetrahedron*, vol. 76, pp. 130887, 2020.
- [67] S. Liras, M. P. Allen and B. E. Segelstein "A mild method for the preparation of 1,3,4-oxadiazoles: Triflic anhydride promoted cyclization of diacylhydrazines", *Synthetic Communications*, vol. 30, pp. 437-443, 2000.
- [68] P. Stabile, A. Lamonica, A. Ribecai, D. Castoldi, G. Guercio and O. Curcuruto, "Mild and convenient one-pot synthesis of 1,3,4-oxadiazoles", *Tetrahedron Letters*, vol. 51, pp. 4801-4805, 2010.
- [69] J. K. Augustine, V. Vairaperumal, S. Narasimhan, P. Alagarsamy and A. Radhakrishnan, "Propylphosphonic anhydride (T3P®): an efficient reagent for the one-pot

- synthesis of 1,2,4-oxadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, and 1,3,4-thiadiazoles”, *Tetrahedron*, vol. 65, pp. 9989-9996, 2009.
- [70] E. Jedlovská and J. Leško, “A Simple One-Pot Procedure for the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles”, *Synthetic Communications*, vol. 24, pp. 1879-1885, 1994.
- [71] M. Taha, N. H. Ismail, S. Imran, A. Wadood, F. Rahim, M. Alie and A. U. Rehman, “Novel quinoline derivatives as potent in vitro α -glucosidase inhibitors: in silico studies and SAR predictions”, *RSC Medicinal Chemistry*, vol. 6, pp. 1826-1836, 2015.
- [72] A. Vilsmeier and A. Haack, “Über die einwirkung von halogenphosphor auf alkylformanilide. Eine neue methode zur darstellung sekundärer und tertiärer Alkylaminobenzaldehyde”, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, vol. 60, pp. 119-122, 1927.
- [73] R. Nabi, S. S. Alvi, M. Saeed, S. Ahmad and M. S. Khan, “Glycation and HMG-CoA reductase inhibitors: implication in diabetes and associated complications”, *Current Diabetes Reviews*, vol. 15, pp. 213-23, 2019.
- [74] J. Wang, X. Lv, J. Xu, X. Liu, T. Du, G. Sun, J. Chen, X. Shen, J. Wang and L. Hu, “Design, synthesis and biological evaluation of vincamine derivatives as potential pancreatic β -cells protective agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 188, pp. 111976, 2020.
- [75] Z. Zeng, X. L. Yin, X. Y. Wang, W. Y. Yang, X. Q. Liu and Y. P. Hong, “Synthesis of water soluble pentacyclic dihydroxy terpene carboxylic acid derivatives coupled amino acids and their inhibition activities on α -glucosidase”, *Bioorganic Chemistry*, vol. 86, pp. 277-287, 2019.
- [76] I. D. Atlas, “IDF DIABETES ATLAS”, diabetesatlas.org, 9 th edition, 2019. [Online]. Erişim adresi: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFA_TLAS9e-final-web.pdf. [Erişim tarihi: 2 Mart 2020].
- [77] M. Dhameja, H. Kumar, S. Kurella, A. Uma and P. Gupta, “Flavone-1,2,3-triazole derivatives as potential α -glucosidase inhibitors: Synthesis, enzyme inhibition, kinetic analysis and molecular docking study”, *Bioorganic Chemistry*, vol. 127, pp. 106028, 2022.
- [78] Y. Zheng, S. H. Ley and F. B. Hu, “Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications”, *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 14, pp. 88-98, 2018.
- [79] S. Wali, A. Wahab, S. Ullah, M. A. Khan, S. Hussain, M. Shaikh, A. Rahman and M. I. Choudhary, “Synthesis of new clioquinol derivatives as potent α -glucosidase inhibitors; molecular docking, kinetic and structure-activity relationship studies”, *Bioorganic Chemistry*, vol. 119, pp. 105506, 2022.
- [80] H. Dehghan, P. Salehi and M. S. Amiri, “Bioassay-guided purification of alpha-amylase, alpha-glucosidase inhibitors and DPPH radical scavengers from roots of *Rheum turkestanicum*”, *Industrial Crops and Products*, vol. 117, pp. 303-309, 2018.
- [81] X. Shen, W. Saburi, Z. Gai, K. Kato, T. Ojima-Kato, J. Yu, K. Komoda, Y. Kido, H. Matsui, H. Mori and M. Yao, “Structural analysis of the α -glucosidase HaG provides new

- insights into substrate specificity and catalytic mechanism”, *Acta Crystallographica Section D*, vol. 71, pp. 1382-1391, 2015.
- [82] Z. Liu and S. Ma, “Recent advancement in synthetic α -glucosidase inhibitors”, *RSC Medicinal Chemistry*, vol. 12, pp. 819-829, 2017.
- [83] S. P. Kasturi, S. Surarapu, S. Uppalanchi, S. Dwivedi, P. Yogeeswari, D. K. Sigalapalli, N. B. Bathini, K. S. Ethiraj and J. S. Anireddy, “Synthesis, molecular modeling and evaluation of α -glucosidase inhibition activity of 3, 4-dihydroxy piperidines”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 150, pp. 39-52, 2018.
- [84] R. Dahmani, M. Manacho, S. Belaidi, S. Chtita and S. Boughdiri, “Structural characterization and QSAR modeling of 1,2,4-triazole derivatives as α -glucosidase inhibitors”, *New Journal of Chemistry*, vol. 45, pp. 1253-1261, 2021.
- [85] M. Dansinger, Do I Need to change my Type 2 Diabetes Medication?, webmd.com, Mar. 16, 2023. [Online]. Erişim adresi: <https://www.webmd.com/diabetes/change-type-2-diabetes-meds>. [Erişim tarihi: 16 Mart 2023].
- [86] T. T. Mai, N. N. Thu, P. G. Tien, and N. V. Chuyen, Alpha-glucosidase inhibitory and antioxidant activities of Vietnamese edible plants and their relationships with polyphenol contents. *Journal of Nutritional Science and Vitaminolgy*, vol. 53, pp. 267-276, 2007.
- [87] N. Ranasinghe and G. B. Jones, "Extending the versatility of the Hemetsberger-Knittel indole synthesis through microwave and flow chemistry", *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 23, pp. 1740-1742, 2013.
- [88] F. Lehmann, M. Holm and S. Laufer, “Rapid and easy access to indoles via microwave-assisted Hemetsberger–Knittel synthesis”, *Tetrahedron Letters*, vol. 50, pp. 1708-1709, 2009.
- [89] S. R. Reddy, S. Rao and S. N. Kanchana, "Synthesis and biological evaluation of indoles", *Pharma Chemica*, vol. 7, pp. 309-319, 2015.
- [90] H. X. Jiang, D. M. Zhuang, Y. Huang, X. X. Cao, J. H. Yao, J. Y. Li, J. Y. Wang, C. Zhang and B. Jiang, "Design, synthesis, and biological evaluation of novel trifluoromethyl indoles as potent HIV-NNRTIs with an improved drug resistance profile", *Organic and Biomolecular Chemistry*, vol. 12, pp. 3446, 3458, 2014.
- [91] F. P. Bischoff, A. I. Valter, G. Minne, S. Pieters, D. Berthelot, M. D. Cleyn, H. J. M. Gijzen, G. Macdonald, M. Surkyn, S. V. Brondt, Y. V. Roosbrock, C. Zavattaro, M. Mercken, N. Austin, D. Dhuyvetter, H. Borghys, I. Ahmad and S. K. Samantha, "Design and synthesis of a novel series of cyanoindole derivatives as potent γ -secretase modulators", *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters*, vol. 29, pp. 1737-1745, 2019.
- [92] B. Yang, and Z. Lu “Visible-Light-Promoted Oxidative [4 + 2] Cycloadditions of Aryl Silyl Enol Ethers” *Journal of Organic Chemistry*, vol. 81, pp. 7288-7300, 2016.
- [93] M. N. Beidokhti, H. M. Eid, M. L. S. Villavicencio, A. K. Jager, E. S. Lobbens, P. R. Rasoanaivo and D. Staerk, “Evaluation of the antidiabetic potential of *Psidium guajava* L. (Myrtaceae) using assays for alpha-glucosidase, alpha-amylase, muscle glucose uptake, liver

- glucose production, and triglyceride accumulation in adipocytes”, *Journal of Ethnopharmacol*, vol. 257, pp. 112877, 2020.
- [94] L. Okutan, K. T. Kongstad, A. K. Jäger and D. Staerk, High-Resolution α -Amylase Assay Combined with High-Performance Liquid Chromatography–Solid-Phase Extraction–Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy for Expedited Identification of α -Amylase Inhibitors: Proof of Concept and α -Amylase Inhibitor in Cinnamon. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 62, pp. 11465-11471, 2014.
- [95] B. T. D. Trinh, D. Staerk and A. K. Jäger, “Screening for potential α -glucosidase and α -amylase inhibitory constituents from selected Vietnamese plants used to treat type 2 diabetes”, *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 186, pp. 189-195, 2016.
- [96] E. Apostolidis and C. M. Lee, “In Vitro Potential of *Ascophyllum nodosum* Phenolic Antioxidant-Mediated α -Glucosidase and α -Amylase Inhibition”, *Journal of Food Science*, vol. 75, pp. H97-H102, 2010.
- [97] C. Liang, D. Staerk and K. T. Kongstad, “Potential of *Myrtus communis* Linn. as a bifunctional food: Dual high-resolution PTP1B and α -glucosidase inhibition profiling combined with HPLC-HRMS and NMR for identification of antidiabetic triterpenoids and phloroglucinol derivatives”, *Journal of Functional Foods*, vol. 64, pp. 103623, 2020.
- [98] F. A. López-Huerta, A. Nieto-Camacho, F. Morales-Flores, S. Hernández-Ortega, M. I. Chávez, C. A. Méndez Cuesta and G. Delgado, “Hopane-type triterpenes from *Cnidioscolus spinosus* and their bioactivities”, *Bioorganic Chemistry*, vol. 100, pp. 103919, 2020.
- [99] S. R. Park, J. H. Kim, H. D. Jang, S. Y. Yang and Y. H. Kim, “Inhibitory activity of minor phlorotannins from *Ecklonia cava* on α -glucosidase”, *Food Chemistry*, vol. 257, pp. 128-134, 2018.