



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



YENİ BAZI İNDOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hanifa FATULLAYEV

FARMAÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Pervin Betül TEKİNER GÜLBAŞ

ANKARA

2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YENİ BAZI İNDOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ
VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hanifa FATULLAYEV

FARMAÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Pervin Betül TEKİNER GÜLBAŞ

**Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'nün
17L0237009 proje numarası ile desteklenmiştir**

ANKARA
2020

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	xiv
Çizelgeler	xxii
1. GİRİŞ	1
1.1. İndollerin Yapısı, Genel Özellikleri ve İsimlendirilmesi	3
1.2. İndollerin Genel Sentez Yöntemleri	5
1.3. İndol Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri	15
1.3.1. İndol Türevlerinin Antibakteriyel Aktivitesi	16
1.3.2. İndol Türevlerinin Antifungal aktivitesi	19
1.3.3. İndol Türevlerinin Antiparaziter Aktivitesi	20
1.3.4. İndol Türevlerinin Antiviral Aktivitesi	21
1.3.5. İndol Türevlerinin Antienflamatuar Aktivitesi	22
1.3.6. İndol Türevlerinin Antidepresan Aktivitesi	24
1.3.7. İndol Türevlerinin Antikolinerjik Aktivitesi	26
1.3.8. Migren tedavisinde Etkili İndol Türevleri	27
1.3.9. İndol Türevlerinin Antiemetik Aktivitesi	28
1.3.10. İndol Türevlerinin Antihipertansif Aktivitesi	29
1.3.11. İndol Türevlerinin Antiaritmik Aktivitesi	31
1.3.12. İndol Türevlerinin Antiplazmoidal Aktivitesi	32
1.3.13. İndol Türevlerinin Hipolipidemik Aktivitesi	33
1.3.14. Farklı Aktivitel Gösteren İndol Türevi Bileşikler	34
1.4. Kanser Tedavisinde İndol Türevi Bileşiklerin Önemi	37
1.5. Antikanser Etkili Yeni İndol Türevleri Üzerine Yapılan Güncel Çalışmalar	38
1.6. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres	55

1.7. Önemli Radikal Türleri	62
1.7.1. Reaktif Oksijen Türleri	62
1.7.2. Reaktif Azot Türleri (RNS)	68
1.8. DNA, Lipitler ve Proteinlerde Oksidatif Hasar	71
1.9. Antioksidanlar	72
1.10. Melatonin	80
1.11. Melatonin Reseptörleri	83
1.12. Antioksidan Etkili İndol Türevleri Üzerine Çalışmalar	84
2. GEREÇ VE YÖNTEM	93
2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	93
2.2. Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri	95
2.2.1. 5-Floro-İndol-3-Karbaldehit Sentezi	96
2.2.2. 5-Floro-3-Süstitüe İndol Türevlerinin Sentezi	97
2.2.3. 5-Floro-1-Metil-İndol-3-Karbaldehit Sentezi	97
2.2.4. 5-Floro-3-Süstitüe-1-Metil-İndol Türevlerinin Sentezi	98
2.3. Biyolojik Etki Tayini	99
2.3.1. 2,2-Difenil-1-Pikril-Hidrazil (DPPH) Radikal Süpürücü Aktivite Tayini	99
2.3.2. DCFH Yöntemi	100
2.3.3. Sitotoksosite Tayini için MTT Gelişme İnhibisyonu Testi	101
2.4. Docking Çalışmaları	102
3. BULGULAR	104
3.1. Bileşiklerin analiz sonuçları	104
3.2. Biyolojik Etki Sonuçları	238
3.3. Docking Çalışmaları	243
4. TARTIŞMA	268
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	271
ÖZET	273

SUMMARY	274
KAYNAKLAR	275
ÖZGEÇMİŞ	292



ÖNSÖZ

Doktora eğitimim süresince bana tecrübesi ve birikimi ile bilimsel katkıda bulunan değerli danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Pervin Betül TEKİNER GÜLBAŞ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında deneyimleriyle bana yol gösteren, her zaman destek olan değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Sibel SÜZENE'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında deneyimleriyle bana yol gösteren, bileşiklerin analizinde destek olan Sayın Hocam Prof.Dr. Ali Hakan GÖKER'e teşekkür ederim.

Biyolojik aktivite deneylerinin gerçekleştirilmesinde desteklerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Hande Gürer ORHAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez izleme komitesinde görev alan Sayın Doç. Dr. Kadir Murat ŞÜKÜROĞLUN'a teşekkür ederim.

Her zaman ilgi ve desteklerini gördüğüm Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalının tüm mensuplarına teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamızı maddi yönden destekleyen Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü (BAP)'a teşekkür ederim (proje no: 17L0237009).

Beni bugünlere sevgi ve fedakarlıkla getiren, hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim değerli aileme, eşime ve kızıma

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltmalar	Açıklama
2-AITFEI-3-F	2-(1-((3,5-bis(triflorometil)fenil) imino)-2,2,2-trifloroetil)-1H-indol-3-formaldehid
4T1	Göğüs kanseri hücre hattı
A549	Akciğer kanseri hücre hattı
AADC	Amino asit dekarboksilaz
ADE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AHR	Aril hidrokarbon reseptörü
ALA	Alanine
ARG	Arginine
ASADC	N-asetilserotonin deasetilaz.
ASMT	N-asetilserotonin O-metiltransferaz
ASN	Asparagine
ASP	Aspartic Acid
BHT	Butylated hydroxytoluene
BO-1978	[3-etil-6-metil-6,11-dihidro-5H-indolizino[6,7-b]indol-1,2-diil]dimetanol
BPH	Benign prostat hiperplazisi
BT549	Göğüs kanseri hücre hattı
CA-4	Combretastaine A-4

CAT	Katalaz
Cl-Tyr	Klortirozin
COMT	Kafeik asit O-metiltransferaz
COX	Siklooksijenaz
COX-1	Siklooksijenaz 1
COX-2	Siklooksijenaz 2
CRC	Kolorektal kanser
CYS	Cysteine
DCFH	Dichlorofluorescin
DHLA	Dihidrolipoik asit
DIM	3,3'-diindolilmetan
Di-Tyr	Ditirozin
DLD-1	Kolon kanseri hücreleri
DMEM	Dulbecco's modified eagle medium
DMF	Dimetilformamid
DOX	Doksorubisin
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
DU145	Prostat kanseri hücre hattı
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EPC2407	Krolibülin
EPR	Elektron paramanyetik rezonans
ER	Estrojen reseptör
FBS	Fetal bovine serum

FDA	Food and Drug Administration
GLN	Glutamine
GLU	Glutamic Acid
GLY	Glycine
GPx	Glutasyon peroksidaz
GSH	Glutasyon
GSSG	Oksitlenmiş glutasyon
GST	Glutasyon S-transferaz
H3N2	İnfluenza A
HEK293	Embriyonik böbrek kanser hücresi hattı
HeLa	Servikal kanseri hücre hattı
HEP-2	Larinks kanseri hücre hattı
HepG2	Karaciğer kanser hücresi hattı
HGC-27	Gastrik kanser hücre hattı
HIV	Human immunodeficiency virus
HIS	Histidine
HL-60	Akut promyelositik lösemi hücre hattı
hLigI	DNA ligazı I
HMPH	1-[(1H-indol-3-il)metilen]-2-fenilhidrazin
HNE	4-hidroksi-2-nonenal
I3C	İndol-3-karbinol
I3F	İndol-3-formaldehit
IC ₅₀	The half maximal inhibitory concentration

IL-6	İnterlökin-6
ILE	Isoleucine
IPTBC	3- (1-(5-(3-(1H-indol-3-il)propil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilimino)etil)-6-bromo-2H-kromen-2-on
IsoPs	Isoprostanlar
İBS	İrritabl barsak sendromu
KHDAK	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri
LEU	Leucine
LOOH	Lipid peroksit
LPS	Lipopolisakkarit
LYS	Lysine
MAO	Monoamin oksidaz
MAO-A	Monoamin oksidaz A
MAO-B	Monoamin oksidaz B
MCF-7	Meme adenokarsinoması
MDA	Malondialdehit
MDA-MB-231	Göğüs kanseri hücre hattı
MET	Methionine
MLT1	Melatonin resptörü 1
MLT2	Melatonin resptörü 2
MM	Multipl miyelom
MRSA	Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSS	Merkezi sinir sistemi

MTT	(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, a tetrazole
NCI-H292	Küçük hücreli dışı akciğer kanser hattı
NF-kB	Nükleer faktör-kappa B
NMR	Nükleer magnetik rezonans
NNRTI	Non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörü
NO	Nitrik oksit
NO2-Tyr	3-nitrotirozin
NOS	Nitrik oksit sentaz
NSAİİ	Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar
PC-3	Prostat kanseri hücre hattı
PHE	Phenylalanine
PRO	Proline
RB1	Retinoblastoma -1
RMSD	Root mean square deviation
RNS	Reaktiv azot türleri
ROS	Reaktiv oksijen türleri
ROS	Reaktif oksijen türleri
RWPE-1	Normal prostat hücreleri
SCN	Suprachiasmatik çekirdek
SEC	Ehrlich karsinoması
SER	Serine
SERM	Selective estrogen receptor modülatör

SNAT	Serotonin N-asetiltransferaz
SOD	Süperoksit dismutaz
SOD	Süperoksit dismutaz
SphK1	Sfingozin kinaz-1
STAT	Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü
T5H	Triptamin-5-hidroksilaz
TDC	Triptofan dekarboksilaz
THR	Threonine
TNF- α	Tümör nekroz faktör α
TP53	Meme, sarkom, lösemi ve birçok başka tip için kanser testi
TPH	Triptofan-hidroksilaz
TRP	Tryptophan
TYR	Tyrosine
VAL	Valine
WHO	Dünya sağlık örgütü
XFEL	X-ray free-electron laser
XP	Extra precision

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	İndol halkasının rezonansı	4
Şekil 1.2.	İndigodan indolun sentez reaksiyonu	5
Şekil 1.3.	Doğal kaynaklarda bulunan bazı indol türevleri	12
Şekil 1.4.	Psikotropik etkili bazı indol türevleri	13
Şekil 1.5.	Doğal kaynaklı bazı indol türevi ilaç-etken maddeleri	13
Şekil 1.6.	Yaygın olarak kullanılan indol türevi ilaç-etken maddeleri	14
Şekil 1.7.	İndol türevlerinin biyolojik etkileri	15
Şekil 1.8.	Antibakteriyel etkili indol türevleri	16
Şekil 1.9.	Antimikrobiyal etkili indol alkaloidleri	17
Şekil 1.10.	1-(2-(1H-indol-3-il)-5-(piridin-5-il)-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-il)-3-(2-hidroksifenil)prop-2-en-1-on	17
Şekil 1.11.	3-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)-4-(1-(2-okso-2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-3-il)but-3-en-2-on	18
Şekil 1.12.	Antibakteriyel etkili indol türevleri	19
Şekil 1.13.	Antifungal etkili indol türevleri	20
Şekil 1.14.	Antiparaziter etkili indol türevleri	20
Şekil 1.15.	Doğal kaynaklarda bulunan antiviral etkili bazı indol türevleri	21
Şekil 1.16.	Delavirdin	21
Şekil 1.17.	Antienflamatuar etkili spiroindolinon alkaloidleri	22
Şekil 1.18.	Non-steroidal antienflamatuar etkili indol türevi ilaç-etken maddeleri	23
Şekil 1.19.	1-[(1H-indol-3-il)metilen]-2-fenilhidrazin	23
Şekil 1.20.	Doğal kaynaklı antidepresan etkili indol türevleri	24
Şekil 1.21.	Monoamin oksidaz A inhibitörü indol türevleri	25
Şekil 1.22.	3-kloro-2-(4-metilfenil)-1H-indol-5,6-dikarbonitril	25
Şekil 1.23.	Reskinnamin	26
Şekil 1.24.	Fizostigmin	26
Şekil 1.25.	Anti-migren etkili indol türevi triptanlar	28
Şekil 1.26.	Antiemetik etkili indol türevleri	29
Şekil 1.27.	Antihipertansif etkili indol türevleri	30
Şekil 1.28.	Antihipertansif etkili indol alkaloidleri	31

Şekil 1.29.	Antiaritmik etkili indol türevleri	32
Şekil 1.30.	Antiplazmoidal etkili indol alkaloidleri	33
Şekil 1.31.	Fluvastatin	34
Şekil 1.32.	İndol türevi bazı ilaç-etken maddeleri	35
Şekil 1.33.	Antinöroenflamatuar etkili indol alkaloidleri	36
Şekil 1.34.	3-(1-(2-florobenzil)-1H-indol-3-il)akrilik asit	36
Şekil 1.35.	Tegaserod	37
Şekil 1.36.	Antikanser etkili indol türevi ilaç-etken maddeleri	38
Şekil 1.37.	3-(3-bromo-4,5-dimetoksifenil)-1-(1-metil-1H-indol-3-il)prop-2-en-1-on	39
Şekil 1.38.	Tiyazolidin ve imidazolidin halkaları kondense edilerek sentezlenen yeni indol türevleri	40
Şekil 1.39.	Kurkumin- indol yapıları içeren yeni indol türevleri	41
Şekil 1.40.	Antitümör etkili bileşikler	42
Şekil 1.41.	(1-(3-(triflorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil 1-((1-(3-(triflorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-indol-2-karboksilat	43
Şekil 1.42.	2-(1-((3,5-bis(triflorometil)fenil) imino)-2,2,2-trifloroetil)-1H-indol-3-formaldehid	43
Şekil 1.43.	3-(1-(5-(3-(1H-indol-3-il)propil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilimino)etil)-6-bromo-2H-kromen-2-on	44
Şekil 1.44.	2-(6-bromo-2-okso-2H-kromen-3-il)-1H-indol-3-karbaldehit	45
Şekil 1.45.	Antikanser etkili N-siklopropil-1-metil-1H-indol-2-karboksamit türevleri	46
Şekil 1.46.	Khasuanin A	47
Şekil 1.47.	Antiproliferatif etkili 3-tiyosiyanato-1H-indol türevleri	47
Şekil 1.48.	[3-etil-6-metil-6,11-dihidro-5H-indolizino[6,7-b]indol-1,2-diil]dimetanol (BO-1978)	48
Şekil 1.49.	3-metil-6-(3,4,5-trimetoksifenil)-3,6,7,8,9,10-heksahidrosiklohepta[e]indol	49
Şekil 1.50.	Kolorektal kanser tedavisinde etkili indol türevleri	49
Şekil 1.51.	3S-(b-D-glukopiranosiloksi)-2,3-dihidro-2-okso-1H-indol-3-asetik asit bütül ester	50

Şekil 1.52.	Peganumalin A	51
Şekil 1.53.	2-Amino-8-(tert-bütül)-4-(2-metil-1H-indol-3-il)-6-(3-okso-3-(tiofen-2-il)prop-1-en-1-il)-4H-kromen-3-karbonitril	51
Şekil 1.54.	Antikanser etkili pirazolo[1,2-a] indol-1(2H)-on türevleri	52
Şekil 1.55.	3,3'-diindolilmetan	52
Şekil 1.56.	N-hidroksi-4-((6-metoksi-3-(3,4,5-trimetoksibenzoil)-1H-indol-1-il)metil)benzamid	53
Şekil 1.57.	Tivantinib	54
Şekil 1.58.	OTL38	55
Şekil 1.59.	ROS oluşum yolları, lipid peroksidasyon süreci ve glutatyon (GSH) ve diğer antioksidanların (E Vitamini, C Vitamini, lipoik asit) oksidatif strese rolü	63
Şekil 1.60.	Katalaz enziminin antioksidan aktivitesi	74
Şekil 1.61.	Askorbik asit ve iyonizasyonu	75
Şekil 1.62.	α -tokoferol	76
Şekil 1.63.	Plazmada bulunan bazı karotenoidler	78
Şekil 1.64.	α -lipoik asit	79
Şekil 1.65.	Glutatyon	79
Şekil 1.66.	Melatonin biyosentezi	81
Şekil 1.67.	2-fenil-1H-indol türevleri	85
Şekil 1.68.	5-kloro-indol hidrazid/hidrazon türevleri	86
Şekil 1.69.	5-fluoro-3-fenil-1H-indolun hidrazon/spirotiyazolidinon	86
Şekil 1.70.	2-florofenil indol türevleri	87
Şekil 1.71.	Triazol, tiyadiazol ve karbotiyoamid sübstitüe indol türevleri	88
Şekil 1.72.	N-metil indol hidrazid/hidrazon türevleri	90
Şekil 1.73.	5-Br indol türevleri	91
Şekil 1.74.	2-metil indol hidrazon türevleri	92
Şekil 2.1.	2a bileşiğinin genel sentez yöntemi ve reaksiyon mekanizması	96
Şekil 2.2.	3a-25a bileşiklerinin genel sentez yöntemleri	97
Şekil 2.3.	3b bileşiğinin sentezi	98
Şekil 2.4.	3b-25b bileşiklerinin genel sentez yöntemi	98

Şekil 3.1.	Bileşik 3a'nın ^1H NMR spektrumu	110
Şekil 3.2.	Bileşik 3a'nın ^{13}C -NMR spektrumu	110
Şekil 3.3.	Bileşik 3a'nın kütle spektrumu	111
Şekil 3.4.	Bileşik 4a'nın ^1H NMR spektrumu	113
Şekil 3.5.	Bileşik 4a'nın ^{13}C -NMR spektrumu	113
Şekil 3.6.	Bileşik 4a'nın kütle spektrumu	114
Şekil 3.7.	Bileşik 5a'nın ^1H NMR spektrumu	116
Şekil 3.8.	Bileşik 5a'nın ^{13}C -NMR spektrumu	116
Şekil 3.9.	Bileşik 5a'nın kütle spektrumu	117
Şekil 3.10.	Bileşik 6a'nın ^1H NMR spektrumu	119
Şekil 3.11.	Bileşik 6a'nın ^{13}C -NMR spektrumu	119
Şekil 3.12.	Bileşik 6a'nın kütle spektrumu	120
Şekil 3.13.	Bileşik 7a'nın ^1H NMR spektrumu	122
Şekil 3.14.	Bileşik 7a'nın ^{13}C -NMR spektrumu	122
Şekil 3.15.	Bileşik 7a'nın kütle spektrumu	123
Şekil 3.16.	Bileşik 8a'nın ^1H NMR spektrumu	125
Şekil 3.17.	Bileşik 8a'nın ^{13}C -NMR spektrumu	125
Şekil 3.18.	Bileşik 8a'nın kütle spektrumu	126
Şekil 3.19.	Bileşik 9a'nın ^1H NMR spektrumu	128
Şekil 3.20.	Bileşik 9a'nın ^{13}C -NMR spektrumu	128
Şekil 3.21.	Bileşik 9a'nın kütle spektrumu	129
Şekil 3.22.	Bileşik 10a'nın ^1H NMR spektrumu	131
Şekil 3.23.	Bileşik 10a'nın ^{13}C -NMR spektrumu	131
Şekil 3.24.	Bileşik 10a'nın kütle spektrumu	132
Şekil 3.25.	Bileşik 11a'nın ^1H NMR spektrumu	134
Şekil 3.26.	Bileşik 11a'nın ^{13}C -NMR spektrumu	134
Şekil 3.27.	Bileşik 11a'nın kütle spektrumu	135
Şekil 3.28.	Bileşik 12a'nın ^1H NMR spektrumu	137
Şekil 3.29.	Bileşik 12a'nın kütle spektrumu	137
Şekil 3.30.	Bileşik 13a'nın ^1H NMR spektrumu	139
Şekil 3.31.	Bileşik 13a'nın ^{13}C -NMR spektrumu	139

Şekil 3.32.	Bileşik 13a'nın kütle spektrumu	140
Şekil 3.33.	Bileşik 14a'nın ¹ H NMR spektrumu	142
Şekil 3.34.	Bileşik 14a'nın ¹³ C-NMR spektrumu	142
Şekil 3.35.	Bileşik 14a'nın kütle spektrumu	143
Şekil 3.36.	Bileşik 15a'nın ¹ H NMR spektrumu	145
Şekil 3.37.	Bileşik 15a'nın ¹³ C-NMR spektrumu	145
Şekil 3.38.	Bileşik 15a'nın kütle spektrumu	146
Şekil 3.39.	Bileşik 16a'nın ¹ H NMR spektrumu	148
Şekil 3.40.	Bileşik 16a'nın ¹³ C-NMR spektrumu	148
Şekil 3.41.	Bileşik 16a'nın kütle spektrumu	149
Şekil 3.42.	Bileşik 17a'nın ¹ H NMR spektrumu	151
Şekil 3.43.	Bileşik 17a'nın kütle spektrumu	151
Şekil 3.44.	Bileşik 18a'nın ¹ H NMR spektrumu	153
Şekil 3.45.	Bileşik 18a'nın ¹³ C-NMR spektrumu	153
Şekil 3.46.	Bileşik 18a'nın kütle spektrumu	154
Şekil 3.47.	Bileşik 19a'nın ¹ H NMR spektrumu	156
Şekil 3.48.	Bileşik 19a'nın ¹³ C-NMR spektrumu	156
Şekil 3.49.	Bileşik 19a'nın kütle spektrumu	157
Şekil 3.52.	Bileşik 21a'nın ¹ H NMR spektrumu	161
Şekil 3.53.	Bileşik 21a'nın kütle spektrumu	161
Şekil 3.54.	Bileşik 22a'nın ¹ H NMR spektrumu	163
Şekil 3.55.	Bileşik 22a'nın kütle spektrumu	163
Şekil 3.56.	Bileşik 23a'nın ¹ H NMR spektrumu	165
Şekil 3.57.	Bileşik 23a'nın kütle spektrumu	165
Şekil 3.58.	Bileşik 24a'nın ¹ H NMR spektrumu	167
Şekil 3.59.	Bileşik 24a'nın ¹³ C-NMR spektrumu	167
Şekil 3.60.	Bileşik 24a'nın kütle spektrumu	168
Şekil 3.61.	Bileşik 25a'nın ¹ H NMR spektrumu	170
Şekil 3.62.	Bileşik 25a'nın ¹³ C-NMR spektrumu	170
Şekil 3.63.	Bileşik 25a'nın kütle spektrumu	171
Şekil 3.64.	Bileşik 2b'nin ¹ H NMR spektrumu	173
Şekil 3.65.	Bileşik 2b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	173

Şekil 3.66.	Bileşik 2b'nin kütle spektrumu	174
Şekil 3.67.	Bileşik 3b'nin ¹ H NMR spektrumu	176
Şekil 3.68.	Bileşik 3b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	176
Şekil 3.69.	Bileşik 3b'nin kütle spektrumu	177
Şekil 3.70.	Bileşik 4b'nin ¹ H NMR spektrumu	179
Şekil 3.71.	Bileşik 4b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	179
Şekil 3.72.	Bileşik 4b'nin kütle spektrumu	180
Şekil 3.73.	Bileşik 5b'nin ¹ H NMR spektrumu	182
Şekil 3.74.	Bileşik 5b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	182
Şekil 3.75.	Bileşik 5b'nin kütle spektrumu	183
Şekil 3.76.	Bileşik 6b'nin ¹ H NMR spektrumu	185
Şekil 3.77.	Bileşik 6b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	185
Şekil 3.78.	Bileşik 6b'nin kütle spektrumu	186
Şekil 3.79.	Bileşik 7b'nin ¹ H NMR spektrumu	188
Şekil 3.80.	Bileşik 7b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	188
Şekil 3.81.	Bileşik 7b'nin kütle spektrumu	189
Şekil 3.82.	Bileşik 8b'nin ¹ H NMR spektrumu	191
Şekil 3.83.	Bileşik 8b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	191
Şekil 3.84.	Bileşik 8b'nin kütle spektrumu	192
Şekil 3.85.	Bileşik 9b'nin ¹ H NMR spektrumu	194
Şekil 3.86.	Bileşik 9b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	194
Şekil 3.87.	Bileşik 9b'nin kütle spektrumu	195
Şekil 3.88.	Bileşik 10b'nin ¹ H NMR spektrumu	197
Şekil 3.89.	Bileşik 10b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	197
Şekil 3.90.	Bileşik 10b'nin kütle spektrumu	198
Şekil 3.91.	Bileşik 11b'nin ¹ H NMR spektrumu	200
Şekil 3.92.	Bileşik 11b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	200
Şekil 3.93.	Bileşik 11b'nin kütle spektrumu	201
Şekil 3.94.	Bileşik 12b'nin ¹ H NMR spektrumu	203
Şekil 3.95.	Bileşik 12b'nin kütle spektrumu	203
Şekil 3.96.	Bileşik 13b'nin ¹ H NMR spektrumu	205
Şekil 3.97.	Bileşik 13b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	205

Şekil 3.98.	Bileşik 13b'nin kütle spektrumu	206
Şekil 3.99.	Bileşik 14b'nin ¹ H NMR spektrumu	208
Şekil 3.100.	Bileşik 14b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	208
Şekil 3.101.	Bileşik 14b'nin kütle spektrumu	209
Şekil 3.102.	Bileşik 15b'nin ¹ H NMR spektrumu	211
Şekil 3.103.	Bileşik 15b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	211
Şekil 3.104.	Bileşik 15b'nin kütle spektrumu	212
Şekil 3.105.	Bileşik 16b'nin ¹ H NMR spektrumu	214
Şekil 3.106.	Bileşik 16b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	214
Şekil 3.107.	Bileşik 16b'nin kütle spektrumu	215
Şekil 3.108.	Bileşik 17b'nin ¹ H NMR spektrumu	217
Şekil 3.109.	Bileşik 17b'nin kütle spektrumu	217
Şekil 3.110.	Bileşik 18b'nin ¹ H NMR spektrumu	219
Şekil 3.111.	Bileşik 18b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	219
Şekil 3.112.	Bileşik 18b'nin kütle spektrumu	220
Şekil 3.113.	Bileşik 19b'nin ¹ H NMR spektrumu	222
Şekil 3.114.	Bileşik 19b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	222
Şekil 3.115.	Bileşik 19b'nin kütle spektrumu	223
Şekil 3.116.	Bileşik 20b'nin ¹ H NMR spektrumu	225
Şekil 3.117.	Bileşik 20b'nin kütle spektrumu	225
Şekil 3.118.	Bileşik 21b'nin ¹ H NMR spektrumu	227
Şekil 3.119.	Bileşik 21b'nin kütle spektrumu	227
Şekil 3.120.	Bileşik 22b'nin ¹ H NMR spektrumu	229
Şekil 3.121.	Bileşik 22b'nin kütle spektrumu	229
Şekil 3.122.	Bileşik 23b'nin ¹ H NMR spektrumu	231
Şekil 3.123.	Bileşik 23b'nin kütle spektrumu	231
Şekil 3.124.	Bileşik 24b'nin ¹ H NMR spektrumu	233
Şekil 3.125.	Bileşik 24b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	233
Şekil 3.126.	Bileşik 24b'nin kütle spektrumu	234
Şekil 3.127.	Bileşik 25b'nin ¹ H NMR spektrumu	236
Şekil 3.128.	Bileşik 25b'nin ¹³ C-NMR spektrumu	236
Şekil 3.129.	Bileşik 25b'nin kütle spektrumu	237

Şekil 3.130.	5-fluoro-1H-indol türevi bileşiklerin DPPH deneyine göre radikal süpürücü aktiviteleri	238
Şekil 3.131.	5-fluoro-1-metil-1H-indol türevi bileşiklerin DPPH deneyine göre radikal süpürücü aktiviteleri	239
Şekil 3.132.	5-fluoro-1H-indol türevi bileşiklerin DCFH-DA deneyine göre antioksidan aktiviteleri	240
Şekil 3.133.	5-fluoro-1-metil-1H-indol türevi bileşiklerin DCFH-DA deneyine göre antioksidan aktiviteleri.	241
Şekil 3.134.	5-fluoro-1H-indol türevi bileşiklerin hücre canlılığı üzerine etkisi.	242
Şekil 3.135.	5-fluoro-1-metil-1H-indol türevi bileşiklerin hücre canlılığı üzerine etkisi.	242
Şekil 3.136.	MT1 (6ME7) reseptörünün orijinal ligandla (2-fenilmelatonin) etkileşimlerinin 2D ve 3D görüntüleri	247
Şekil 3.137.	MT1 (6ME7) reseptörünün 2-fenilmelatonin etkileşimlerinin 2D ve 3D görüntüleri	248
Şekil 3.138.	MT1 (6ME7) reseptörünün melatoninle etkileşimlerinin 2D ve 3D görüntüleri	249
Şekil 3.139.	MT2 (6ME6) reseptörünün orijinal ligandla (2-fenilmelatonin) etkileşimlerinin 2D ve 3D görüntüleri	250
Şekil 3.140.	MT2 (6ME6) reseptörünün 2-fenilmelatoninle etkileşimlerinin 2D ve 3D görüntüleri	251
Şekil 3.141.	MT2 (6ME6) reseptörünün melatoninle etkileşimlerinin 2D ve 3D görüntüleri	252
Şekil 3.142.	MT1 (6ME7) reseptörünün 15a bileşiğiyle etkileşimlerinin 2D ve 3D görüntüleri	253
Şekil 3.143.	MT1 (6ME7) reseptörünün 17b bileşiğiyle etkileşimlerinin 2D ve 3D görüntüleri	254
Şekil 3.144.	MT2 (6ME6) reseptörünün 22a bileşiğiyle etkileşimlerinin 2D ve 3D görüntüleri	255
Şekil 3.145.	MT2 (6ME6) reseptörünün 8b bileşiğiyle etkileşimlerinin 2D ve 3D görüntüleri	256

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. İndol halkasının sentezinde kullanılan yöntemler	6
Çizelge 1.2. Bazı hastalıkların oksidatif/nitrosatif stresle ilişkisini gösteren biyobelirteçler	58
Çizelge 1.3. ROS türleri	62
Çizelge 1.4. RNS türleri	69
Çizelge 2.1. Sentezlenen bileşiklerde kullanılan türevler (R grubları)	95
Çizelge 2.2. DCFH Yöntemi	101
Çizelge 3.1. Sentezlenen bileşikler ve kodları	105
Çizelge 3.2. 5-floro-1H-indol-3-karbaldehid türevlerinin MT1 (6ME7) reseptörüyle docking çalışmaları sonuçları	243
Çizelge 3.3. 5-floro-1-metil-1H-indol-3-karbaldehid türevlerinin MT1 (6ME7) reseptörüyle docking çalışmaları sonuçları	244
Çizelge 3.4. 5-floro-1H-indol-3-karbaldehid türevlerinin MT2 (6ME6) reseptörüyle docking çalışmaları sonuçları	245
Çizelge 3.5. 5-floro-1-metil-1H-indol-3-karbaldehid türevlerinin MT2 (6ME6) reseptörüyle docking çalışmaları sonuçları	246
Çizelge 3.6. ADME/Tox hesaplamalarında kullanılan tanım ve özellikler	257
Çizelge 3.7. Bileşiklere ait ADME/Tox çalışmaları sonuçları-1	259
Çizelge 3.8. Bileşiklere ait ADME/Tox çalışmaları sonuçları-2	261
Çizelge 3.9. Bileşiklere ait ADME/Tox çalışmaları sonuçları-3	263
Çizelge 3.10. Bileşiklere ait ADME/Tox çalışmaları sonuçları-4	266

1. GİRİŞ

İndol benzen ve pirol halkalarının kondensasyonu ile oluşan bisiklik yapılı heterosiklik organik bir bileşiktir, ilk kez 1860'lı yıllarda Adolf von Baeyer tarafından bulunmuş ve sentezlenmiştir (Baeyer, 1866; Baeyer ve Emmerling, 1869). İndol türevleri birçok doğal kaynaklardan elde edilmektedir. Doğal kaynakların yanı sıra indol türevleri sentetik ve yarı sentetik yollarla da elde edilmektedir.

Yapısında indol çekirdeği içeren bileşiklere esansiyel amino asit triptofan, MSS'de iştah ve uyku düzeninde rol alan serotonin, MSS'de serotonin salgılanmasından sorumlu nörotransmitter triptamin, sirkadiyan ritm düzenleyicisi melatonin, bitkilerde büyüme regülatör hormonu heteroauksin örnek verilebilir. Psikotropik etkileriyle bilinen psilosibin, psilosin ve bufetonin bileşikleri de indol halkası taşıyan doğal kaynaklı indol türevi bileşiklerdir. Yine doğal kaynaklardan elde edilen vinkristin, vinblastin, vinorelbin, vindezin, ajmalin, fizostigmin indol halkası taşıyan ve tedavide kullanılan diğer indol türevlerine örnektir.

Metisazon (çiçek hastalığı), arbidol (gribal enfeksiyonlar), delavirdin ve atevirdin (non-nükleosid revers transkriptaz inhibitörü), indometazin (non-steroidal antienflamatuvar ilaç), indoramin (α -adrenerjik blokör), pindolol (β -adrenerjik blokör), zafirlukast (lökotrien reseptör antagonisti), sumatriptan (serotonin reseptör inhibitörü), ondansetron (antiemetik), perindopril ve trandopril (anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü), fluvastatin (statin) vb. yaygın kullanımı olan indol türevi ilaçlara örnek verilebilir (Chadha ve Silakari, 2017).

Günümüze kadar hem doğal kaynaklardan elde edilmiş indol türevleri hem de sentetik ve yarısentetik birçok indol türevi tedavide kullanılmaktadır. İndol türevli bileşikler antioksidan, antikanser, antienflamatuvar, antidiyabetik, antidepresan, antikonvülsan, trunkilizör, analjezik, antimikrobiyal, antiviral, antihistaminik, antihipertansif, antitüberküler, insektisit etki gibi çok sayıda bileşikler aittir. Önemli ve geniş biyolojik etkilerinden dolayı indol türevleri üzerinde yapılan çalışmalar günümüzde de güncelliğini korumaktadır. Özellikle yeni indol türevlerinin

sentezlenmesi veya etkisi bilinen türevlerin modifiye edilerek daha etkili yeni indol türevi bileşiklerin bulunması için yapılan çalışmalar artarak devam etmektedir.

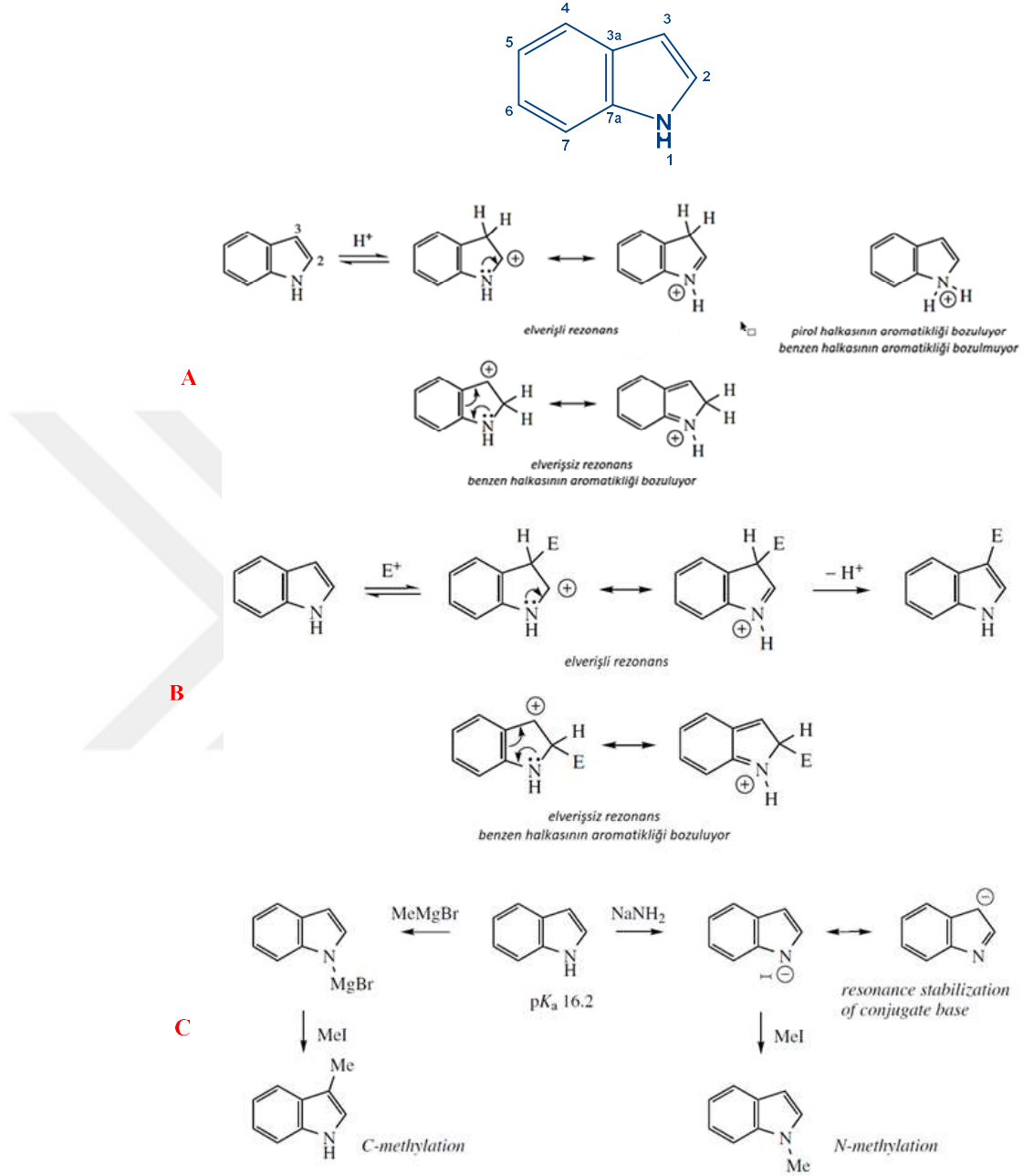
Bu doktora çalışmasının amacı, farklı biyolojik etkilere sahip melatonin analogu yeni bazı indol türevi bileşikler sentezleyerek biyolojik etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla çalışma kapsamında planlandığı üzere, ticari olarak elde edilen 5-floro-1H-indol bileşiğinden hareketle 5-floro-1H-indol-3-karbaldehit türevi bir seri yeni bileşikler (3a-25a) sentezlenmiş ve 1. konumdaki N atomunun metilasyonu gerçekleştirilerek diğer seri (3b-25b) elde edilmiştir. Elde edilen 5-floro-1H-indol-3-karbaldehit türevi ve N-metil-5-floro-indol-3-karbaldehit türevlerinin uygun reaksiyon koşullarında süstitüe fenil hidrazin türevi bileşiklerle reaksiyonu sonucu tasarlanmış bileşiklere ulaşılmıştır. Çalışmada planlanan şekilde sentezlenen bileşikler, kromatografik yöntemler ve kristalizasyonla saflaştırıldıktan sonra yapıları enstrümantal analiz yöntemleri olan ¹H NMR, ¹³C NMR, Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmış, erime noktaları tayin edilmiştir. Biyolojik etkilerini araştırmak üzere antioksidan aktiviteleri DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) ve DCFH (2',7'-Diklorofluoressin diasetat) yöntemiyle ve sitotoksik etkileri MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, a tetrazole) metodu kullanılarak ölçülmüştür.

Ayrıca sentezlenen bileşiklerin melatonin reseptörleriyle etkileşimlerini değerlendirmek ve açıklamak amacıyla docking çalışmaları gerçekleştirilmiş ve ADME/Tox özellikleri teorik olarak hesaplanmıştır.

1.1. İndollerin Yapısı, Genel Özellikleri ve İsimlendirilmesi

İndol halka sistemi doğadaki birçok bileşiğin yapısında yer alan en yaygın heterosiklik halkalardan biridir. Biyolojik olarak aktif indollerin büyük yapısal çeşitliliği nedeniyle, indol halka sisteminin birçok farmasötik ajanlarda önemli bir yapısal bileşen haline gelmesi şaşırtıcı değildir. Sübstitüe indoller, birçok reseptöre yüksek afiniteyle bağlanabildikleri için "öncelikli yapılar" olarak adlandırılmıştır (Evans ve ark., 1988; Sundberg, 2012).

Konjuge ve düzlemsel pirol ve benzene halkaları içeren indolün her iki halkasında yer alan atomlar karbon atomlarının her biri π sistemine katılır. İndol yapısı 4 adet π bağı (8 adet π elektronu) ve π sistemine katılan azot atomunun bir çift π elektronları olmak üzere toplam 10 π elektronuna sahiptir. Böylece indol hückel kuralına göre aromatik bir yapıdır. Pirol halkasında olduğu gibi azot atomunun tek π elektron çiftinin delokalizasyonu aromatiklik açısından gereklidir. Bu elektron çiftinin delokalizasyonunu rezonans yapıları ile göstermek mümkündür. İndol zayıf bazik karaktere sahiptir (pKa-16,2). İndolün konjüge asitinin pKa değeri 3,5'tir. İndolde N protonizasyon çok zayıf asidik şartlarda bile gerçekleşiyor ve aromatiklik bozuluyor. İndol protonlanması genellikle C3 atomu üzerinde gerçekleşir (piroldan farklı olarak C2 değil C3 atomunda protonlanmanın sebebi benzen halkasının etkisiyle ilgilidir). C3 atomunun protonlanmasıyla N üzerinde yük lokalizasyonu sonucu 5 üyeli halkada rezonans yapıları oluşuyor. Eğer protonlanma C2 atomunda gerçekleşirse benzen halkasının aromatikliği bozulur ve rezonans benzen üzerinde oluşuyor. Bu gösterimde benzenin 6 π elektronlu siklik yapısı bozulmakla birlikte heteroatomun elektron verici etkisi açıklanabilmektedir (Şekil 1.1-A). (Chadha ve Silakari, 2017). İndol halkası diğer elektrofillerle de aynı şekilde davranır ve C3 atomunda sübstitüsyon gerçekleşir (Şekil 1.1-B). İndol anyonu sodium hidrid, sodium amid veya Grignard re ajanları kullanılarak N-H deprotonizasyonu ile de gerçekleştirilebilir (Şekil 1.1-C).

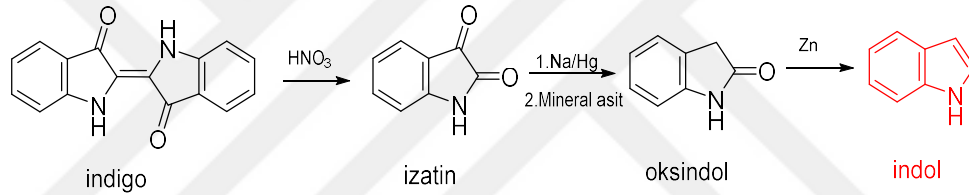


Şekil 1.1. İndol halkasının rezonansı

İlk kez indigo boyasının sülfürik asit ve sülfürik anhidrit karışımı ile muamelesinden elde edildiği için indol (“indigo” ve “oleum” sözcüklerinin birleşimi) ismi verilmiştir. C₈H₇N kapalı formülüne ve 117.151 g/mol molekül ağırlığına sahiptir. Oda sıcaklığında katıdır. Erime noktası 52-54 °C, kaynama noktası 253-254

°C'dir. İndol sıcak suda iyi çözünür. Bu halka sisteminde numaralandırmaya pirol halkasında yer alan azot atomundan başlanır. İndol yapısı; 2,3-benzopirol; 1-benzazol; 1-*H* indol şeklinde de isimlendirilmektedir (Vekil, 2010).

İndol ilk kez 1860'lı yıllarda Adolf von Baeyer tarafından bulunmuş ve sentezlenmiştir. İlk önce indigonun nitrik asitle muamelesinden izatin elde edilmiş, daha sonra izatinin sodyum alaşımı ve mineral asitlerle muamelesinden oksindol sentezlenmiştir. Devamında ise bu bileşiğin çinko tozuyla redüksiyonundan indol elde edilmiştir (Baeyer, 1866; Baeyer ve Emmerling, 1869). İndolün ilk kez sentezlendiği reaksiyon Şekil 1.2'de verilmiştir.



Şekil 1.2. İndigodan indolün sentez reaksiyonu

1.2. İndollerin Genel Sentez Yöntemleri

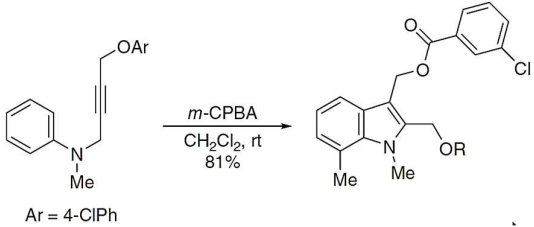
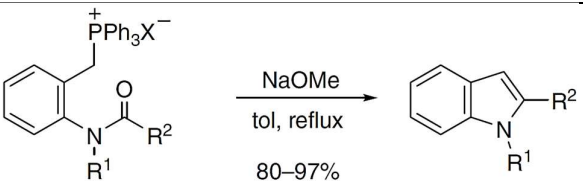
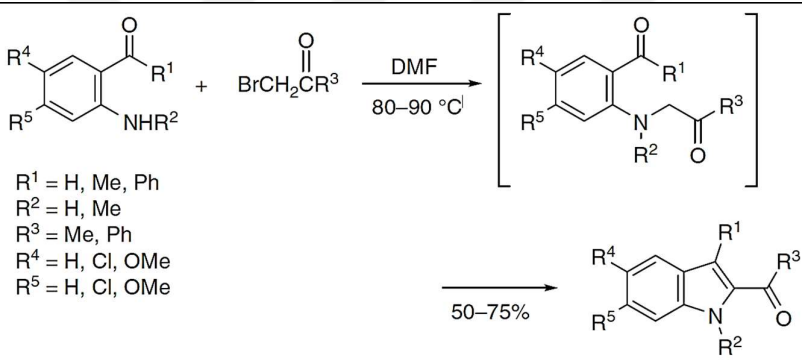
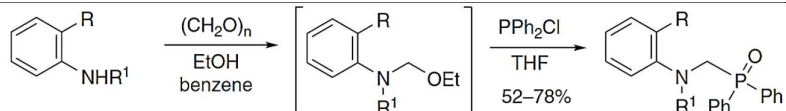
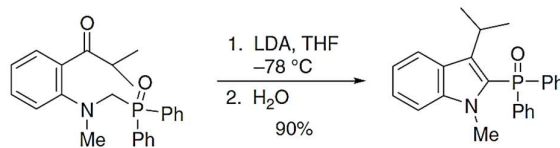
İndolün sentezi çeşitli başlangıç maddeleri kullanılarak gerçekleştirilmektedir. İndol halkasının sentezinde yaygın olarak kullanılan yöntemler aşağıdaki gibidir: Fischer indol sentezi (1), Bartoli indol sentezi (2), Bischler-Möhlau indol sentezi (3), Hemetsberger indol sentezi (4), Julia indol sentezi (5), Larock indol sentezi (6), Batcho-Leimgruber indol sentezi (7), Madelung indol sentezi (8), Nenitzescu indol sentezi (9), Reissert indol sentezi (10), Fukuyama indol sentezi (11), Gassman indol sentezi (12), Sundberg indol sentezi (13), Thyagarajan indol sentezi (14), Wittig-Madelung indol sentezi (15), Jones-Schmid indol sentezi (16), Couture indol sentezi (17), Wender indol sentezi (18), Smith indol sentezi (19), Kihara indol sentezi (20), Engler-Kita indol sentezi (21), Saegusa indol sentezi (22), Ichikawa indol sentezi (23),

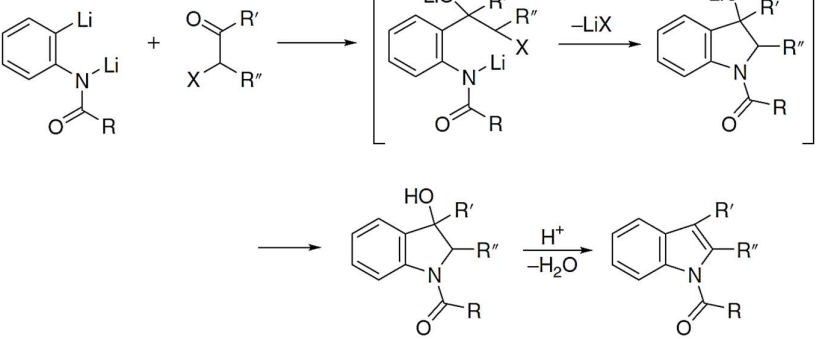
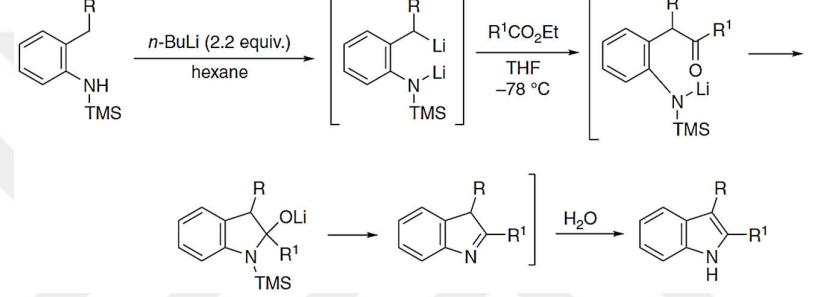
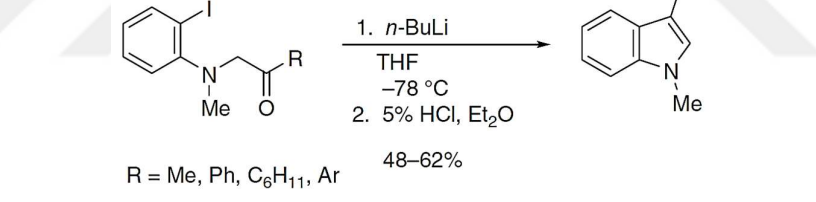
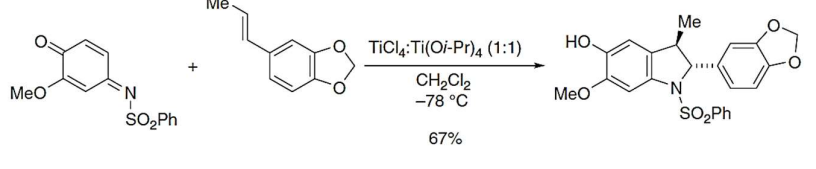
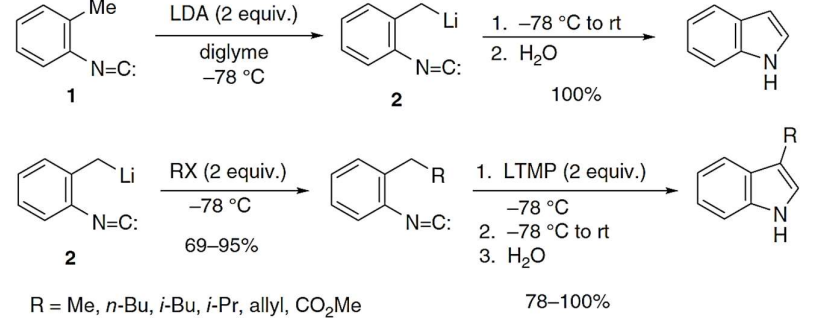
Sugasawa indol sentezi (24), Nordlander indol sentezi (25), Taber indol sentezi (26), Knochel indol sentezi (27), Iwao indol sentezi (28), Hewson indol sentezi (29), Magnus indol sentezi (30), Pschorr–Hoppe indol sentezi (31), Makosza indol sentezi (32), Murphy indol sentezi (33) (Çizelge 1.1.). Ayrıca bu sentez yöntemleri farklı şekillerde modifiye edilerek kullanılmaktadırlar (Gribble, 2016; Li, 2014; Humphrey ve Kuethe, 2006).

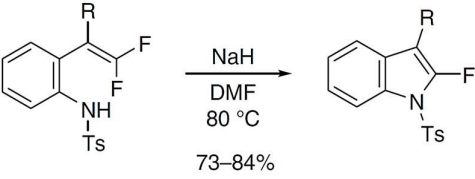
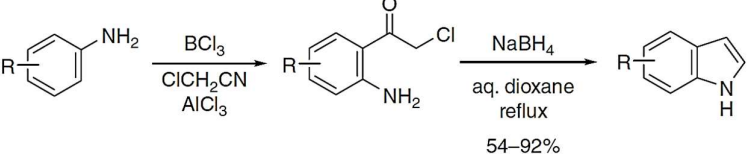
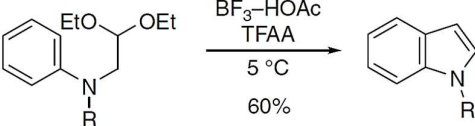
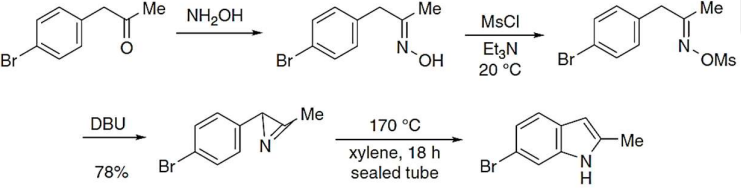
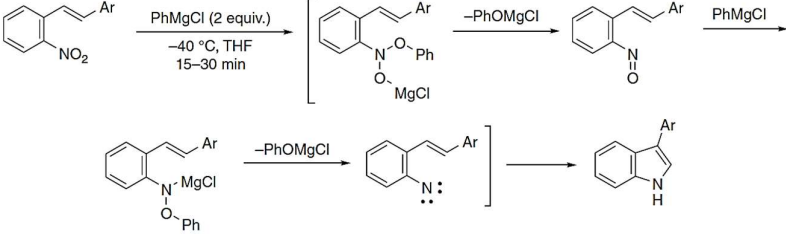
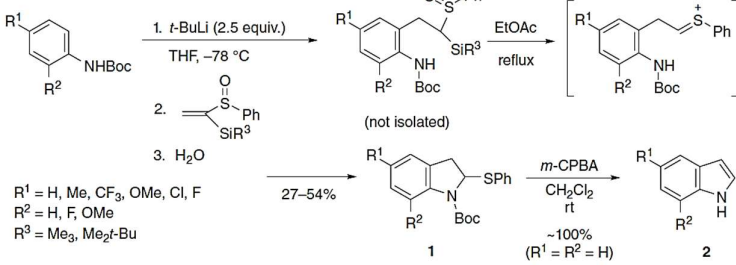
Çizelge 1.1. İndol halkasının sentezinde kullanılan yöntemler

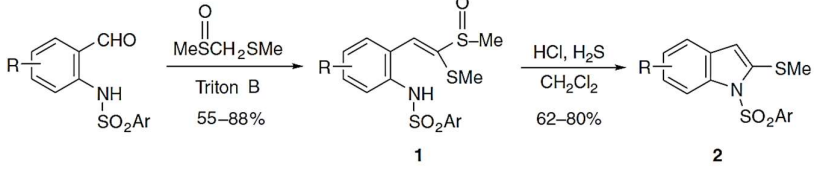
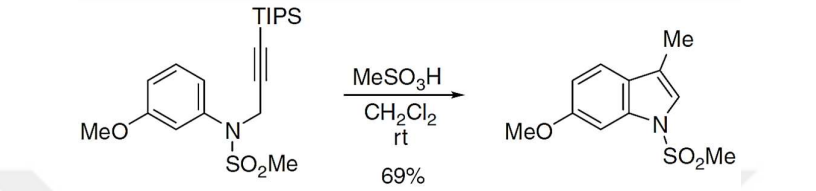
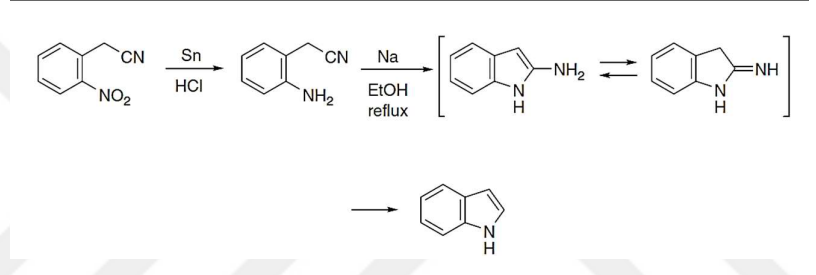
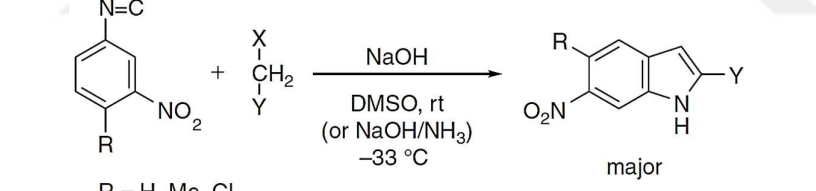
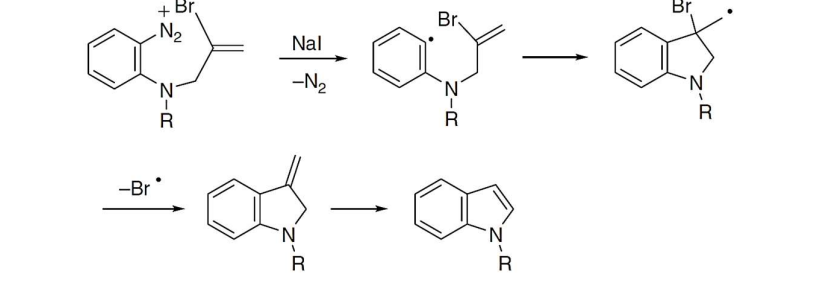
	Genel reaksiyon şeması	Reaksiyon adı
1		Fischer indol sentezi
2		Bartoli indol sentezi
3		Bischler-Möhlau indol sentezi
4		Hemetsberger indol sentezi
5		Julia indol sentezi

6		Larock indol sentezi
7		Batcho-Leimgruber indol sentezi
8		Madelung indol sentezi
9		Nenitzescu indol sentezi
10		Reissert indol sentezi
11		Fukuyama indol sentezi
12		Gassman indol sentezi
13		Sundberg indol sentezi

14	 <p style="text-align: center;">Ar = 4-ClPh</p>	Thyagarajan indol sentezi
15	 <p style="text-align: center;">R¹ = H, Ph R² = Me, Ph, CH₂=C(Me), 4-NO₂Ph, 4-MeOPh</p>	Wittig-Madelung indol sentezi
16	 <p style="text-align: center;">R¹ = H, Me, Ph R² = H, Me R³ = Me, Ph R⁴ = H, Cl, OMe R⁵ = H, Cl, OMe</p>	Jones-Schmid indol sentezi
17	 <p style="text-align: center;">R = CONEt, CN, COR² R¹ = <i>i</i>-Pr, Bn, Me, CH₂C≡CH R² = <i>i</i>-Pr, <i>n</i>-Bu</p>  <p style="text-align: center;">1. LDA, THF, -78 °C 2. H₂O 90%</p>	Couture indol sentezi

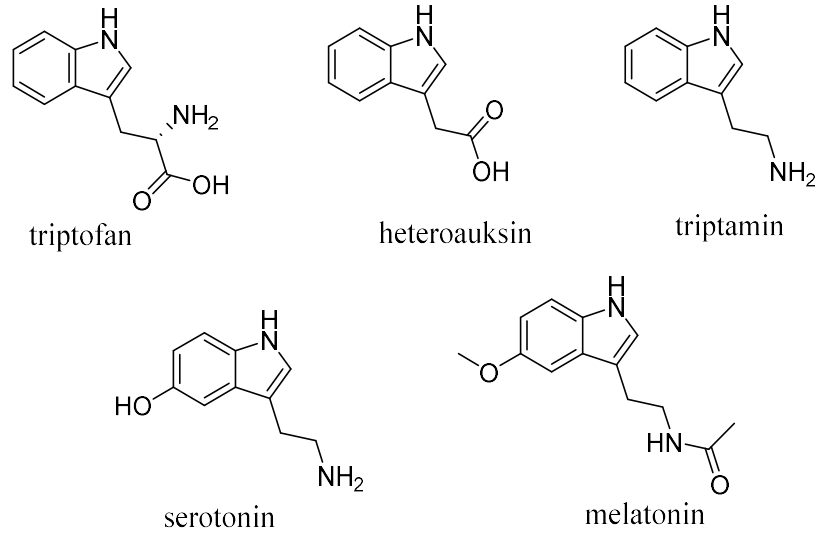
18	 <p>Reaction scheme for Wender indol synthesis: A lithium enolate of an indole-2-carboxamide derivative reacts with an alpha-halo ketone to form a lithium enolate intermediate. This intermediate undergoes intramolecular cyclization and elimination of LiX to form a lithium enolate of a 2-substituted indole-2-carboxamide. Subsequent protonation and dehydration yields the final indole product.</p>	Wender indol sentezi
19	 <p>Reaction scheme for Smith indol synthesis: An indole-2-carboxamide derivative with a TMS group on the nitrogen and a substituent R on the benzene ring reacts with <i>n</i>-BuLi (2.2 equiv.) in hexane to form a lithium enolate. This enolate reacts with an alpha-keto ester (R¹CO₂Et) in THF at -78 °C to form a lithium enolate intermediate. Subsequent cyclization and dehydration yields the final indole product.</p>	Smith indol sentezi
20	 <p>Reaction scheme for Kihara indol synthesis: An indole-2-carboxamide derivative with a TMS group on the nitrogen and a substituent R on the benzene ring reacts with <i>n</i>-BuLi in THF at -78 °C, followed by 5% HCl in Et₂O to yield the final indole product.</p> <p>R = Me, Ph, C₆H₁₁, Ar 48–62%</p>	Kihara indol sentezi
21	 <p>Reaction scheme for Engler-Kita indol synthesis: An indole-2-carboxamide derivative with a TMS group on the nitrogen and a substituent R on the benzene ring reacts with a chiral auxiliary (a chiral auxiliary with a methoxy group and a sulfonamide group) in CH₂Cl₂ at -78 °C, catalyzed by TiCl₄:Ti(Oi-Pr)₄ (1:1) to yield the final indole product.</p> <p>67%</p>	Engler-Kita indol sentezi
22	 <p>Reaction scheme for Saegusa indol synthesis: An indole-2-carboxamide derivative with a TMS group on the nitrogen and a substituent R on the benzene ring reacts with LDA (2 equiv.) in diglyme at -78 °C to form a lithium enolate (2). This enolate reacts with H₂O to yield the final indole product (100% yield).</p> <p>Reaction scheme for Saegusa indol synthesis: A lithium enolate (2) reacts with RX (2 equiv.) at -78 °C to form a lithium enolate intermediate. This intermediate reacts with LTMP (2 equiv.) at -78 °C, followed by H₂O to yield the final indole product (78–100% yield).</p> <p>R = Me, <i>n</i>-Bu, <i>i</i>-Bu, <i>i</i>-Pr, allyl, CO₂Me 78–100%</p>	Saegusa indol sentezi

23	 <p style="text-align: center;">73–84%</p> <p style="text-align: center;">R = <i>n</i>-Bu, <i>sec</i>-Bu, H</p>	Ichikawa indol sentezi
24	 <p style="text-align: center;">54–92%</p> <p style="text-align: center;">R = H, 7-Cl, 6-Cl, 5-Cl, 4-Cl, 6-F, 4-F, 6-OMe; 5-OMe, 4-OMe, 5,76-(MeO)₂, 6-Me-5-OMe (indole numbering)</p>	Sugawara indol sentezi
25	 <p style="text-align: center;">60%</p> <p style="text-align: center;">R = Me, Et</p>	Nordlander indol sentezi
26	 <p style="text-align: center;">78%</p> <p style="text-align: center;">88%</p>	Taber indol sentezi
27		Knochel indol sentezi
28	 <p style="text-align: center;">27–54%</p> <p style="text-align: center;">1</p> <p style="text-align: center;">2</p> <p style="text-align: center;">~100% (R¹ = R² = H)</p> <p style="text-align: center;">R¹ = H, Me, CF₃, OMe, Cl, F R² = H, F, OMe R³ = Me₃, Me₂t-Bu</p>	Iwao indol sentezi

29	 <p> $\text{R} = \text{H}, 5\text{-Me}, 6\text{-Cl}, 4\text{-Br}, 5\text{-Br}$ $\text{Ar} = \text{Ph}, 4\text{-MePh}$ </p>	Hewson indol sentezi
30	 <p>69%</p>	Magnus indol sentezi
31		Pschorr-Hoppe indol sentezi
32	 <p> $\text{R} = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}$ $\text{X} = \text{Cl}, \text{SPh}$ $\text{Y} = \text{SO}_2\text{Ph}, \text{CN}, \text{SO}_3\text{CH}_2\text{t-Bu}$ </p> <p>major</p>	Makosza indol sentezi
33		Murphy indol sentezi

İndol doğada çeşitli yapılarda bulunan bileşiktir. Esansiyel amino asit triptofan indol halkası içermektedir. Bitkiler triptofanı indirgeyerek indol-3-asetik asite (heteroauksin) dönüştürür. Heteroauksin bitkilerde büyüme regülatör hormonudur. Bakteriler triptofanı indirgeyerek triptamine dönüştürür. Mikrobiyotada bulunan *Ruminococcus gnavus*, *Clostridium sporogenes* gibi bazı bakteriler triptofan dekarboksilaz enzimi salgılayarak triptofanı triptamine dönüştürür. Triptamin MSS’de serotonin salgılanmasından sorumlu nörotransmitterdir. Serotonin gastrointestinal sistemde, MSS’de ve trombositlerde bulunur. Toplam serotoninin %90’ı enterokromaffin hücrelerinden salgılanır ve gastrointestinal sistemde toplanarak motiliteyi regüle eder. Mutluluk hormonu olarak da bilinen serotonin MSS’de iştah ve uyku düzeninde rol almaktadır.

Melatonin indol halkası taşıyan önemli endojen bileşiklerden biridir, serotoninin yapı benzeridir ve sirkadiyan ritm düzenleyici hormondur (Şekil 1.3) (Karaaslan ve Suzen, 2015).



Şekil 1.3. Doğal kaynaklarda bulunan bazı indol türevleri

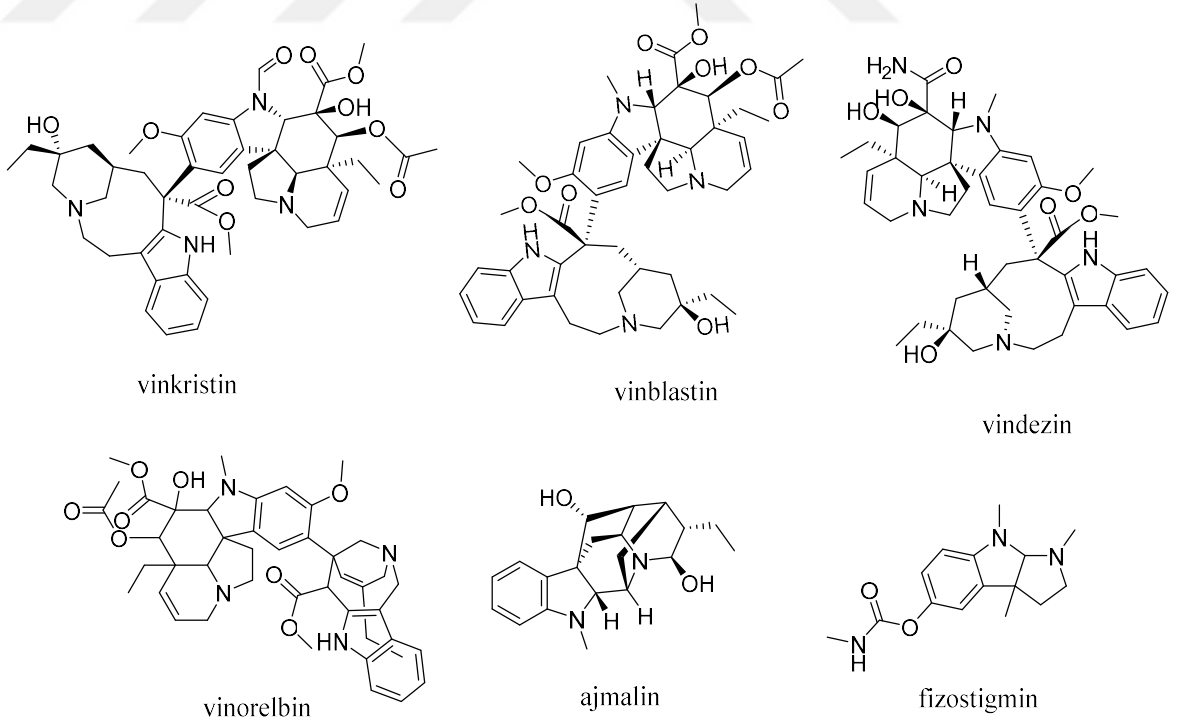
Bazı bitkisel ve hayvansal kaynaklı indol türevi bileşiklere de psikotropik etkileriyle bilinen psilosibin ve bufetonin yapıları örnek verilebilir (Şekil 1.4).

Bufotenin *Bufo alvarius* gibi bazı kara kurbağalarında, psilosibin ve psilosin *Psilocybe cyanescens*, *Psilocybe azurescens*, *Psilocybe semilanceata* gibi bazı mantarlarda bulunmaktadır.



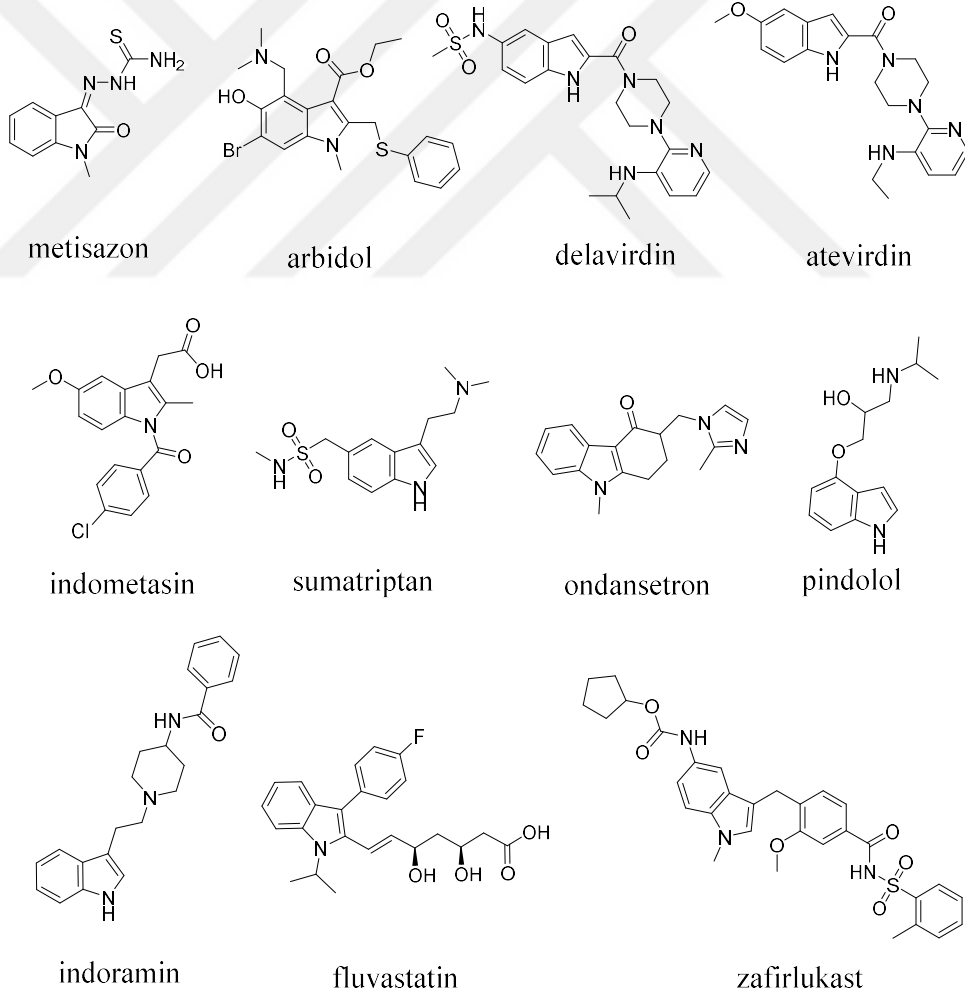
Şekil 1.4. Psikotropik etkili bazı indol türevleri

Doğal okaynaklardan elde edilen, FDA onaylı etken maddelerden vinkristin, vinblastin, vinorelbin, vindezin, ajmalin, fizostigmin indol halkası taşımakta ve ilaç olarak kullanılmaktadır (Şekil 1.5).



Şekil 1.5. Doğal kaynaklı bazı indol türevi ilaç-etken maddeleri

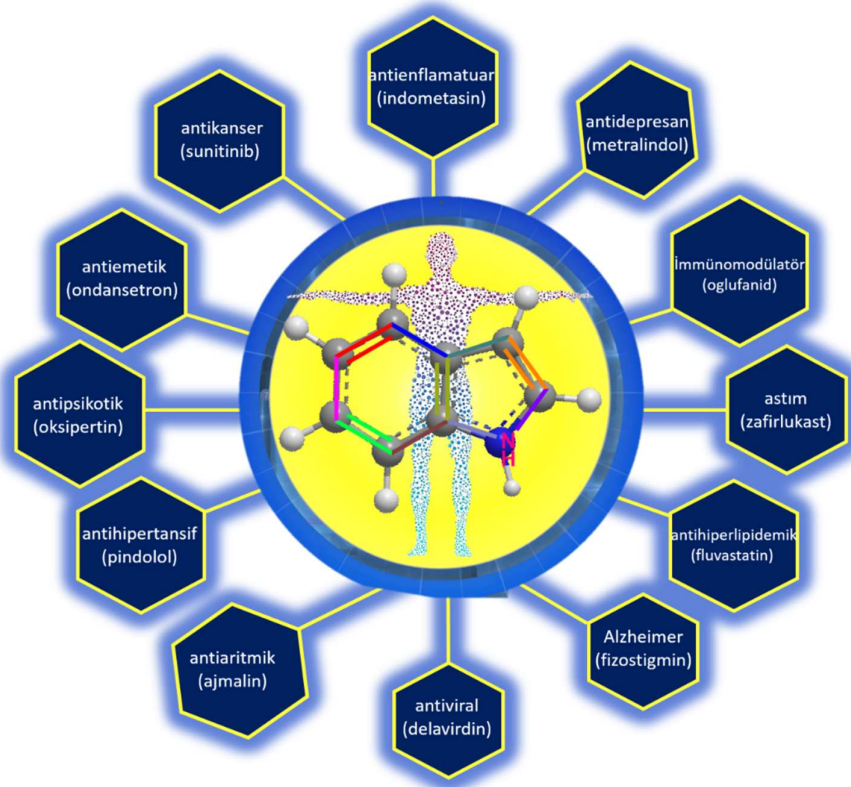
Çiçek hastalığının önleminde kullanılmış ilk antiviral ilaçlardan metisazon, bazı ülkelerde gribal enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan arbidol ve non-nükleosid revers transkriptaz inhibitörlerinden delavirdin ve atevirdin yapısında indol çekirdeği taşıyan antiviral ilaçlardır. İlk non-steroidal antiinflamatuar ilaçlardan olan indometasin, α -adrenerjik blokör indoramin, β -adrenerjik blokör pindolol, astım profilaksisi ve tedavisinde kullanılan lökotrien reseptör antagonisti zafirlukast ve migren tedavisinde kullanılan serotonin reseptör inhibitörü sumatriptan, kemoterapiden kaynaklı bulantı ve kusma tedavisinde kullanılan ondansetron, hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan fluvastatin vb. yaygın kullanımı olan indol türevi ilaçlardan bazılarıdır (Şekil 1.6) (Chadha ve Silakari, 2017).



Şekil 1.6. Yaygın olarak kullanılan indol türevi ilaç-etken maddeleri

1.3. İndol Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

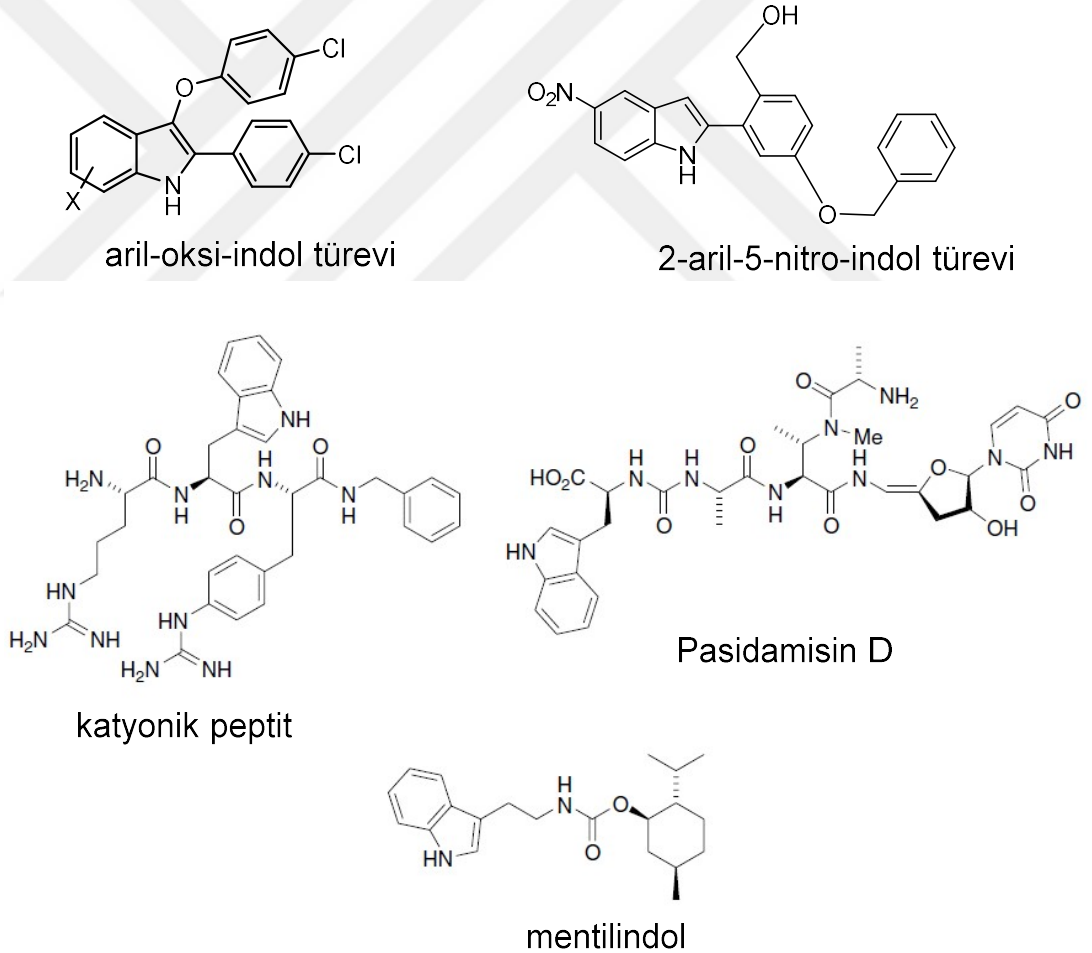
Önemli biyolojik etkilerinden dolayı indol türevleri farmasötik (medisinal) kimyanın da en önemli araştırma konularından biridir. İndol türevlerine antioksidan, antikanser, antiinflamatuvar, antidiyabetik, antidepresan, antikonvülsan, trankilizan, analjezik, antimikrobiyal, antiviral, antihistaminik, antihipertansif, antitüberküler, insektisit biyolojik etkiye sahip çok sayıda bileşik dahildir (Shirinzhadeh ve ark., 2011; Shirinzhadeh ve ark., 2010; Shirinzhadeh ve ark., 2016; Suzen, 2006; Suzen, 2013; Suzen, 2017; Süzen ve ark., 2016a; Süzen ve Artun, 2016; Süzen ve ark., 2001; Suzen ve Büyükbingol, 1998; Suzen ve Büyükbingol, 2000; Suzen ve Büyükbingol, 2003; Suzen ve ark., 2012; Suzen ve ark., 2007; Suzen ve ark., 2017; Suzen ve ark., 2006b; Suzen ve ark., 1998; Suzen ve Ozkan, 2010; Suzen ve Saso, 2017; Süzen ve ark., 2016b; Süzen ve ark., 2003; Suzen ve Williams, 1999a; Suzen ve Williams, 2000; Suzen ve Williams, 1999b) (Şekil 1.7).



Şekil 1.7. İndol türevlerinin biyolojik etkileri

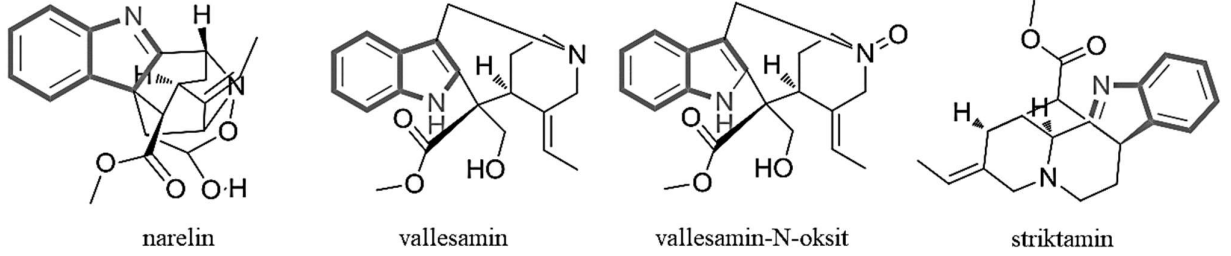
1.3.1. İndol Türevlerinin Antibakteriyel Aktivitesi

Ariloksindol türevleri, 2-aril-5-nitroindol türevleri, katyonik peptit ve pasidamisin D gibi bazı indol türevi bileşikler metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi bakterilere karşı etkili bulunmuş ve bu enfeksiyonların tedavisinde umut vermektedir. Dünyada yaklaşık her yıl 17 milyon yeni Biofilm enfeksiyon vakası oluşmakta ve bunlardan yaklaşık 550.000'i ölümlle sonuçlanmaktadır. Mentilindol bu enfeksiyona karşı daha yüksek aktivite göstermiştir (Şekil 1.8) (Al-Qawasmeh ve ark., 2010).



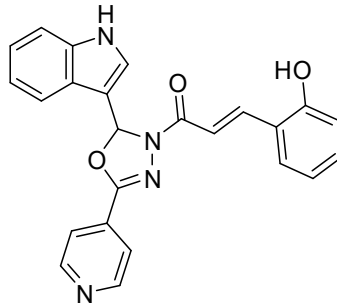
Şekil 1.8. Antibakteriyel etkili indol türevleri

İndol türevlerinin antimikrobiyal aktivite gösterebilmesi için 2. konumda küçük bir grup (metil vb.) ve/veya 3. konumda çeşitli büyük sübstitüentler gerekmektedir. Doğada Zakkumgiller (Apocynaceae) familyasına ait bitkilerden izole edilmiş bazı indol alkaloidleri (narelin, vallesamin, vallesamin-N-oksit, striktamin) antimikrobiyal aktivite göstermiştir (Şekil 1.9) (Liu ve ark., 2015) .



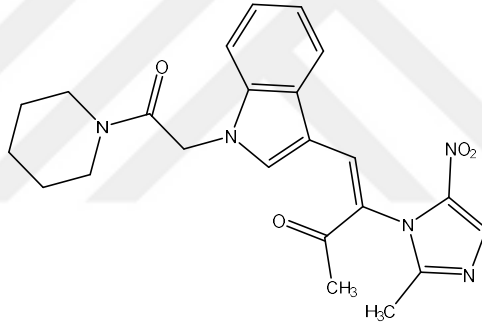
Şekil 1.9. Antimikrobiyal etkili indol alkaloidleri

Doğal kaynaklardan izole edilmiş indol türevlerinin bu aktivitelerinden yola çıkarak antimikrobiyal aktiviteye sahip indol türevleri sentezlenmiştir. Desai ve arkadaşları (2016) bir seri indol ve piridin bazlı 1,3,4-oksadiazol türevleri sentezlemiş ve antitüberküloz etkilerini araştırmıştır. 1-(2-(1*H*-indol-3-il)-5-(piridin-5-il)-1,3,4-oksadiazol-3(2*H*)-il)-3-(2-hidroksifenil)prop-2-en-1-on (Şekil 1.10) *Mycobacterium bovis* BCG'ye karşı en aktif bileşik olarak bildirilmiştir (Desai ve ark., 2016) .



Şekil 1.10. 1-(2-(1*H*-indol-3-il)-5-(piridin-5-il)-1,3,4-oksadiazol-3(2*H*)-il)-3-(2-hidroksifenil)prop-2-en-1-on

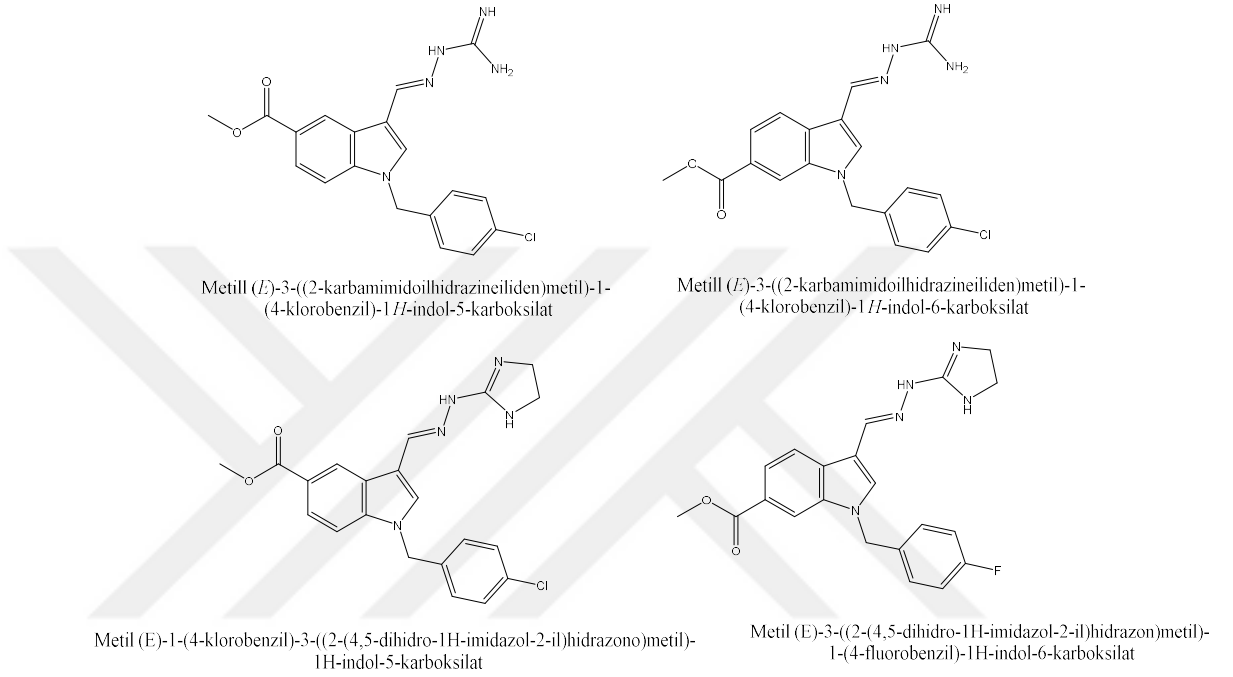
Yapılan bir antimikrobiyal tarama çalışması, indol ile modifiye edilmiş nitroimidazol türevlerinin çoğunun, gram-pozitif bakterilere karşı bakteriostatik aktivite gösterdiğini açığa çıkarmıştır. Özellikle 3-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)-4-(1-(2-okso-2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-3-il)but-3-en-2-on (4b) bileşiğinin (Şekil 1.11) MRSA üzerinde yüksek aktivite gösterdiği, bakterial direnç önlediği bulunmuştur. Mekanistik çalışmalar bu molekülün MRSA deoksiribonükleik asite (DNA) etkisinin yanı sıra MRSA zarına nüfuz ettiğini ve penisilin bağlayıcı protein 2a (PBP2a) ile bağlandığını, ardından MRSA'da ilgili üç genin ifadesini azalttığını göstermiştir. Bileşiğin ayrıca normal akciğer epitel hücre hattında (BEAS-2B) düşük sitotoksosite gösterdiği bulunmuştur (Li ve ark., 2019).



Şekil 1.11. 3-(2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-il)-4-(1-(2-okso-2-(piperidin-1-il)etil) -1H-indol-3-il)but-3-en-2-on

Yapılan bir çalışmada 40 adet indol türevi bileşik tasarlanmış, sentezlenmiş ve antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır (Hong ve ark., 2017). Bu türevlerin 20'sinin, MRSA dahil olmak üzere Gram-pozitif bakteriler üzerinde *in vitro* inhibisyon gösterdiği bulunmuştur. Bu bileşiklerden dördü, geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Enterobacteriaceae*, imipenem-dirençli *Klebsiella pneumoniae* ve çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter baumannii* ve *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra dahil olmak üzere, Gram negatif bakterilere karşı da yüksek aktivite gösterdiği bulunmuştur. Elde

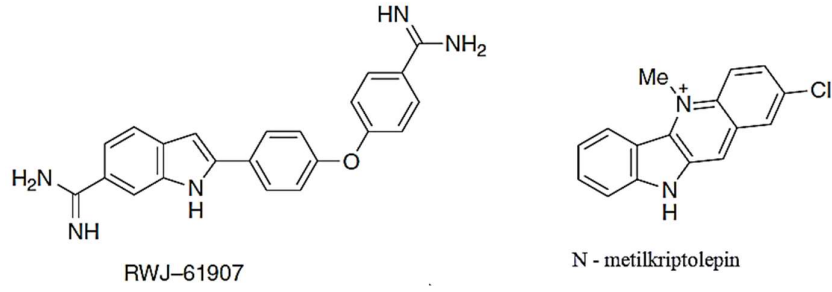
edilen dört bileşimin (Şekil 1.12) geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçlara aday olduğu ve çalışmaların devam ettiği bildirilmiştir.



Şekil 1.12. Antibakteriyel etkili indol türevleri

1.3.2. İndol Türevlerinin Antifungal aktivitesi

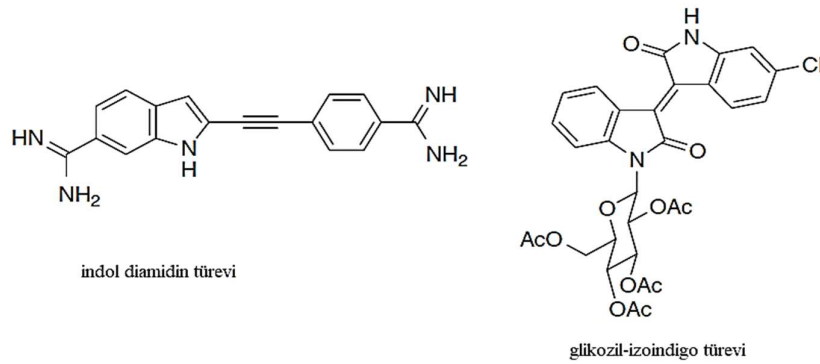
İndol türevi olan RWJ-61907 bileşiği *Saccharomyces cerevisiae* ve *Candida albicans*'ın büyümesini engellemiş ve yüksek antifungal aktivite göstermiştir (Deschenes ve ark., 1999). Bir başka çalışmada N-metilkriptolepin bileşiğinin HIV'le alakalı olduğu düşünülen *Cryptococcus neoformans* ve *C. albicans*'a ve *Aspergillus flavus*'a karşı etkili olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.13) (Ablordeppey ve ark., 2002).



Şekil 1.13. Antifungal etkili indol türevleri

1.3.3. İndol Türevlerinin Antiparaziter Aktivitesi

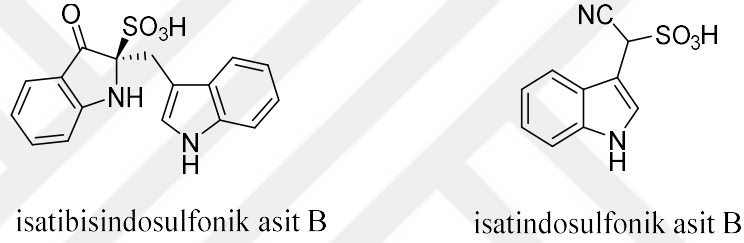
Yapılan bir çalışmada bazı indol diamidin türevlerinin *Trypanosoma brucei rhodesiense* ve *Plasmodium falciparum* karşı antiparaziter aktivite gösterdiği bulunmuştur (Farahat ve ark., 2010). Ayrıca glikozil-izoindigo türevlerinin *in vitro* deneylerde *Trypanosoma brucei rhodesiense*, *Trypanosoma cruzi tulahuen* (Chagas hastalığı), *Plasmodium falciparum* (sıtma) ve *Leishmania donovani*'ye (leishmaniasis) karşı etkili olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.14) (Bouchikhi ve ark., 2011) .



Şekil 1.14. Antiparaziter etkili indol türevleri

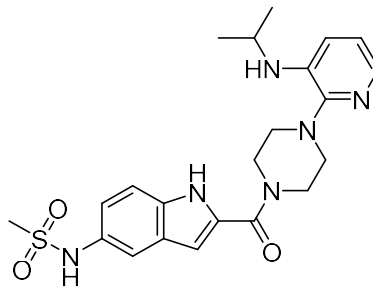
1.3.4. İndol Türevlerinin Antiviral Aktivitesi

Isatis indigotica bitkisinin kökünden elde edilen isatibisindosulfonik asit B ((*R*)-2- ((1*H*- indol-3-il)metil)-3-oksoindolin-2-sülfonik asit) ve isatindosulfonik asit B (siyano(1*H*-indol-3-il)metansülfonik asit) (Şekil 1.15) bileşiğinin sırasıyla Coxsackie B3 ve influenza A'ya (H3N2) karşı antiviral etkili olduğu gösterilmiştir (Meng ve ark., 2017).



Şekil 1.15. Doğal kaynaklarda bulunan antiviral etkili bazı indol türevleri

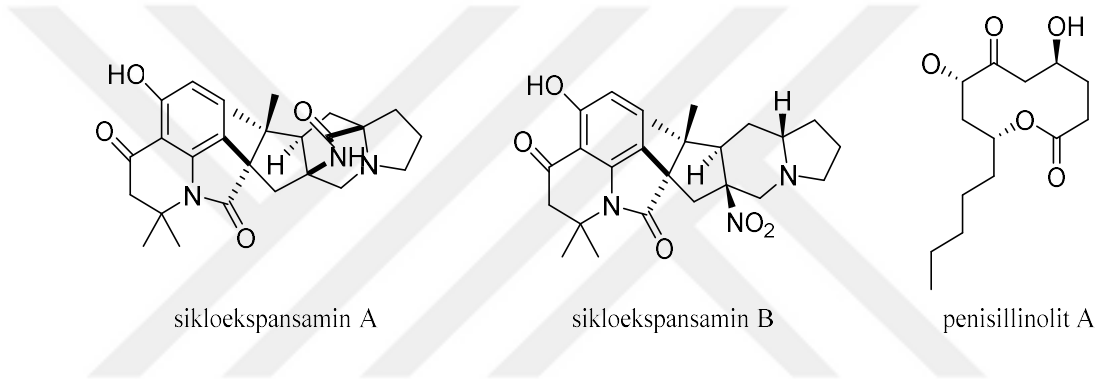
Delavirdin (Şekil 1.16) antiretroviral tedavide kullanılan indol türevi bileşik olup 1997'de FDA tarafından onaylanmıştır. Delavirdin non-nükleozit revers transkriptaz inhibitörüdür (NNRTI) ve günümüzde HIV-1 tedavisinde kullanılmaktadır (Romero ve ark., 1993) .



Şekil 1.16. Delavirdin

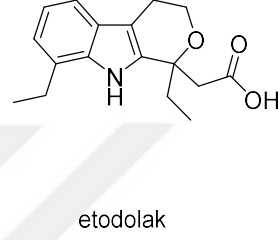
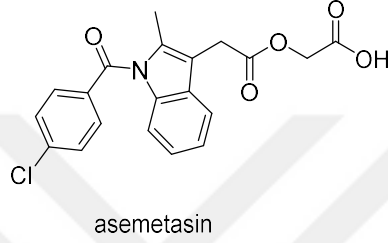
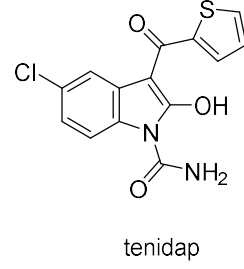
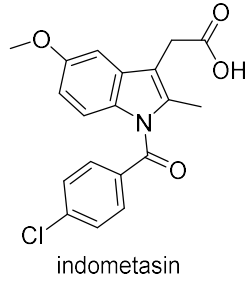
1.3.5. İndol Türevlerinin Antienflamatuar Aktivitesi

Bugüne kadar indol yapısı içeren birkaç doğal antienflamatuar bileşik bildirilmiştir. Örneğin, Penicillium mantar türlerinin deniz kültürlerinden izole edilen sikloekspansamin A ve B, penisillinolit A (Şekil 1.17) antienflamatuar özellikli spiroindolinon alkaloidleridir (Lee ve ark., 2015) .



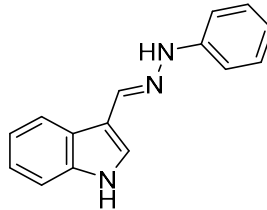
Şekil 1.17. Antienflamatuar etkili spiroindolinon alkaloidleri

İndometasin yapısında indol halkası taşıyan ilk non-steroid antienflamatuar etkili ilaçlardan biridir. Bu bileşik Siklooksijenaz enzimini (COX-1 ve COX-2) seçici olmayarak inhibe eder ve buna bağlı olarak prostaglandin sentezin engelleyerek etki gösterir (Ferreira ve ark., 1971). İlk kez 1965 yılında FDA tarafından ateş, ağrı ve şişlik tedavisinde ve spondilit, gut, migren, osteoartrit, romatoid artrit, Paget hastalığı, juvenil artrit vb. gibi klinik endikasyonlar için onaylanmıştır (Hart ve Boardman, 1963). Tenidap, asemetasin ve etodolak (Şekil 1.18) indol türevi antienflamatuar ilaçlardan bazılarıdır (Chadha ve Silakari, 2017) .



Şekil 1.18. Non-steroidal antienflamatuar etkili indol türevi ilaç-etken maddeleri

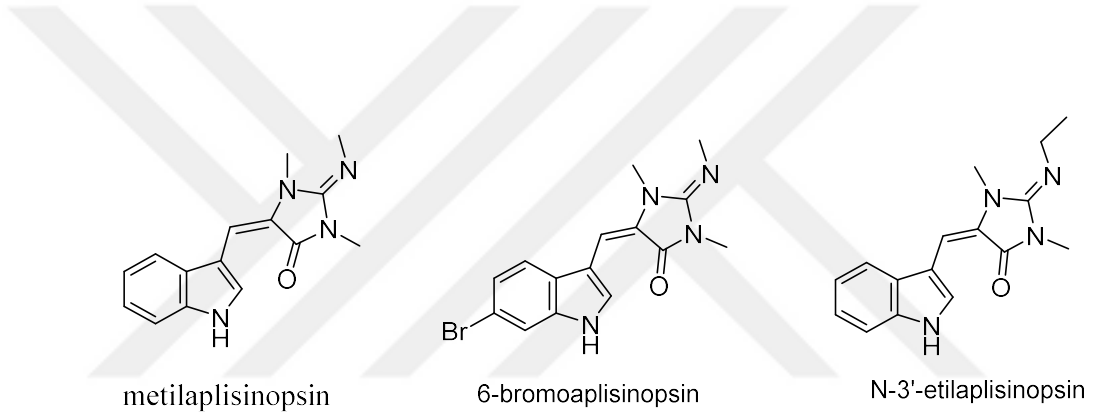
1-[(1H-indol-3-il)metilen]-2-fenilhidrazin (HMPH) (Şekil 1.19) RAW-264.7 hücrelerinde serbest radikalleri süpürücü aktivite göstermiş, lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenmiş ROS üretimini ve NO salınımını herhangi bir sitotoksisite etki göstermeden inhibe etmiştir. HMPH'nin siklooksijenazı (COX) inhibe etmemesi bu bileşiğin etkisinin imün sistemini aktive ederek, TNF- α düzeyini azaltarak ve oksidatif stresi engelleyerek etkili olduğu bulunmuştur (Misra ve ark., 2016).



Şekil 1.19. 1-[(1H-indol-3-il)metilen]-2-fenilhidrazin

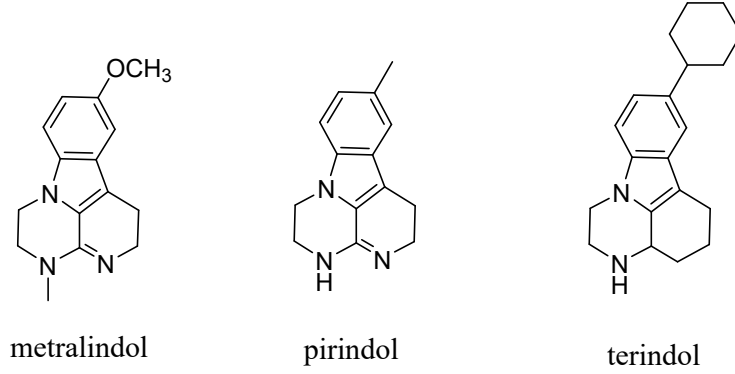
1.3.6. İndol Türevlerinin Antidepresan Aktivitesi

Aplysinopsis reticulata'dan izole edilen metilaplisinopsinin monoamin oksidaz enzimini inhibe ederek ve serotoninin reseptöre bağlanmasını engelleyerek antidepresan aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Baird-Lambert ve ark., 1982). *Smenospongia aurea*'dan izole edilen 6-bromoaplisinopsin ve N-3'-etilaplisinopsinin (Şekil 1.20) ise 5HT_{2A} ve 5HT_{2C} reseptörlerine karşı yüksek afiniteye sahip olduğu yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır (Hu ve ark., 2002).



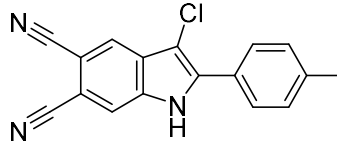
Şekil 1.20. Doğal kaynaklı antidepresan etkili indol türevleri

Metralindol, pirindol ve terindol (Şekil 1.21) monoamin oksidaz A inhibitörü indol türevleridir. Bu bileşikler tetrasiklik antidepresanlardandır (Andreeva ve ark., 1991; Medvedev ve ark., 1998).



Şekil 1.21. Monoamin oksidaz A inhibitörü indol türevleri

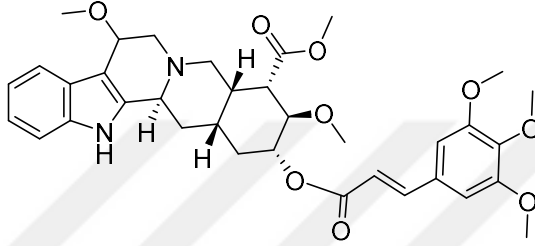
Başka bir çalışmada, indol-5,6-dikarbonitril türevi bileşikler sentezlenmiş ve MAO inhibisyon aktivitesi ve yapı-aktivite ilişkileri değerlendirilmiştir. Sonuçlar, 3-kloro-1H-indol-5,6-dikarbonitril türevlerinin MAO inhibisyonunda daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu türevlerden 3-kloro-2-(4-metilfenil)-1H-indol-5,6-dikarbonitril bileşiğinin (Şekil 1.23Şekil 1.22) sırasıyla 0.014 μ M ve 0.017 μ M IC₅₀ değerleri ile MAO-A ve MAO-B'yi inhibe ettiği gösterilmiştir. Sonuç olarak indol-5,6-dikarbonitril türevlerinin, Parkinson ve depresyon gibi hastalıkların tedavisinde MAO inhibitörleri tasarlamak için önder bileşikler olabileceği bildirilmiştir (Chirkova ve ark., 2015).



Şekil 1.22. 3-kloro-2-(4-metilfenil)-1H-indol-5,6-dikarbonitril

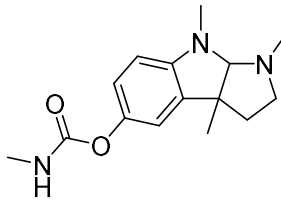
1.3.7. İndol Türevlerinin Antikolinerjik Aktivitesi

Yapılan diğer bir çalışmada *Rauwolfia reflexa* (*Apocynaceae*) kabuğundan izole edilen reskinnaminin (Şekil 1.23) güçlü antikolinerjik ajan olduğu bulunmuştur (Fadaeinasab ve ark., 2015).



Şekil 1.23. Reskinnamin

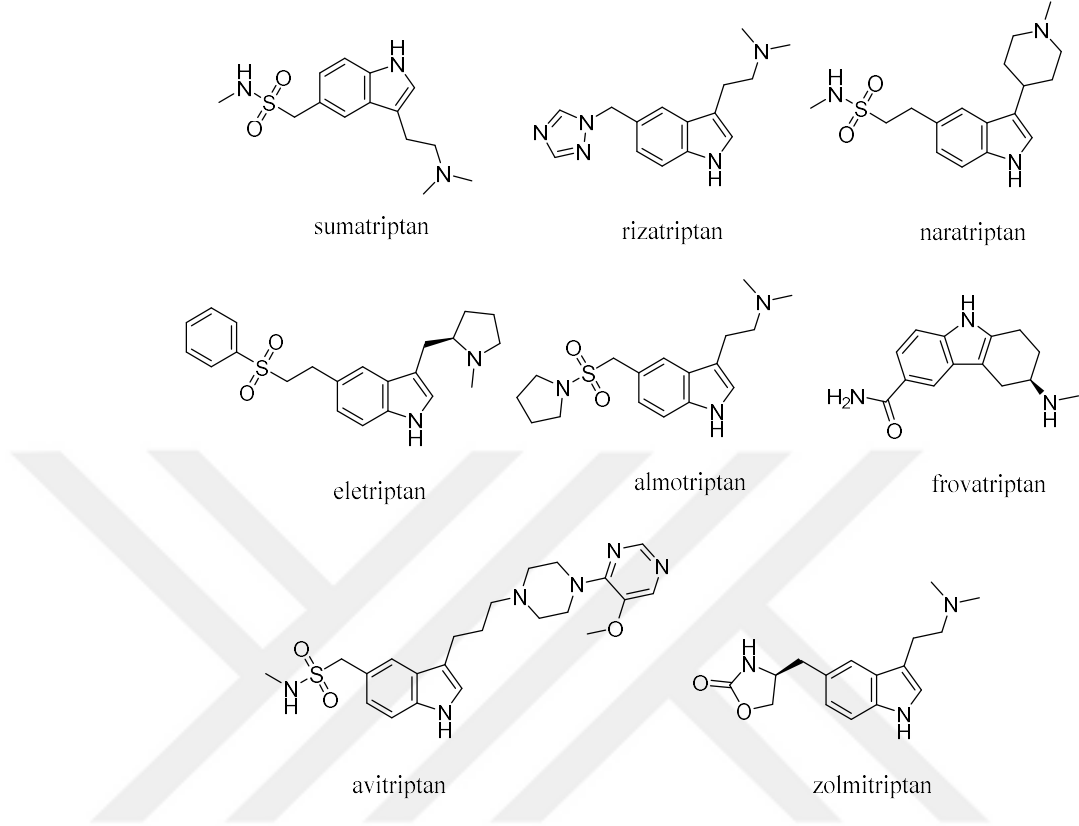
Physostigma venenosum'dan (Calabar fasulyesi) elde edilen fizostigmin (Şekil 1.24) önemli bir geri dönüşümlü (reversible) asetilkolinesteraz inhibitörü olarak bilinmektedir. Bu bileşik dolaylı olarak nikotinik ve muskarinik asetilkolin reseptörünü uyararak glom ve Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca *Datura stramonium* ve *Atropa belladonna* zehirlenmesinde antidot olarak da kullanımı bilinmektedir (Rumack, 1973).



Şekil 1.24. Fizostigmin

1.3.8. Migren tedavisinde Etkili İndol Türevleri

Triptanlar ve NSAİİ'ler migren tedavisinde kullanılan en yaygın ilaçlardır. Triptanların keşfi vasokonstrüktör etkili ergot alkaloidlerinin kullanımı ile başlamıştır. Ergot alkaloidleri akut migren ataklarında kullanılmıştır. Ergot alkaloidlerinin anti-migren aktivitesi 5-HT_{1B} ve 5-HT_{1D} reseptörleri ile ilgilidir. Ergot alkaloidlerinin dopamin D₂ ve 5-HT_{1A} reseptörleriyle etkileşmesi bu bileşiklerin yan etkilerini ortaya çıkarmaktadır. Bunun üzerine yapılan çalışmalarla selektiv 5-HT_{1B/1D} agonistleri geliştirilmeye başlanmış ve sumatriptan elde edilmiştir (Li ve ark., 2004). Sumatriptan 1991 yılında FDA tarafından onaylanmış ve migren tedavisinde en fazla kullanılan ilaç olarak bilinmektedir. 'Triptan'lar migren tedavisinde en çok kullanılan triptamin esaslı ilaç sınıfıdır, serotonin 5-HT_{1B} ve 5-HT_{1D} reseptörleri üzerinde agonist etki gösterirler. Bu moleküllerin temel yapısında indol halkası vardır. Sumatriptanın biyoyararlanımı düşük ve yarılanma ömrü kısa olduğu için yeni triptanlar (rizatriptan, naratriptan, eletriptan, almotriptan, frovatriptan, avitriptan, zolmitriptan) geliştirilmiştir (Şekil 1.25) (The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group*, 1991; Brandes ve ark., 2005; Dahlof ve ark., 2001; Havanka ve ark., 2000; Silberstein ve ark., 2004; Visser ve ark., 1996; Linder ve Dowson, 2000).

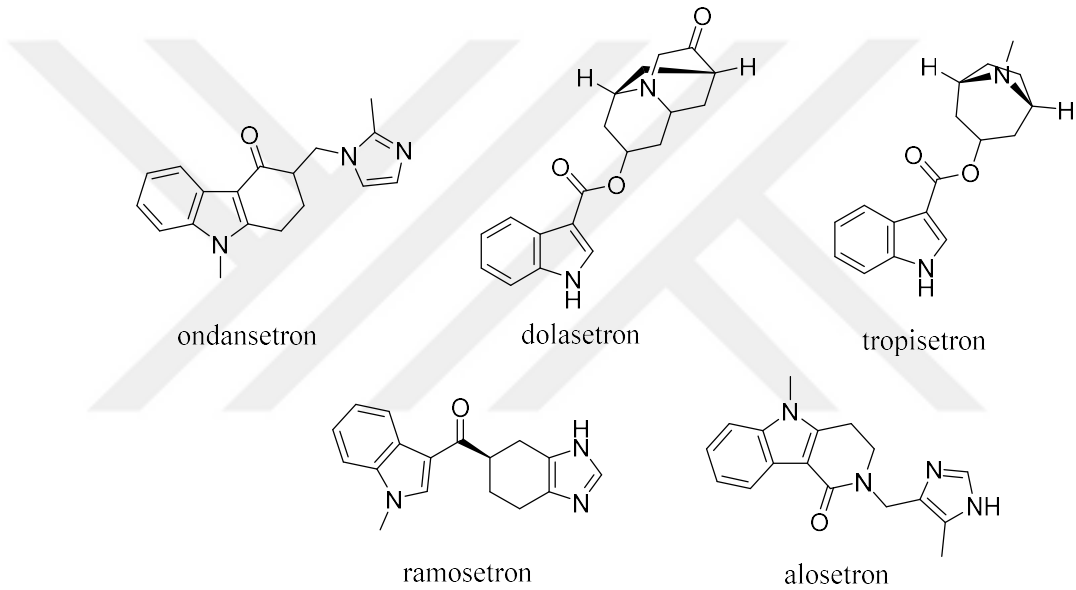


Şekil 1.25. Anti-migren etkili indol türevi triptanlar

1.3.9. İndol Türevlerinin Antiemetik Aktivitesi

Antiemetikler, mide bulantısı ve kusma tedavisinde kullanılan ilaç sınıfıdır. Bu ilaçlar özellikle taşıt tutması, kemoterapinin yan etkisiyle oluşan bulantı-kusmada kullanılır. Nörotransmitter serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), önemli modülatör etkiler üretmek üzere merkezi ve periferik sinir sistemlerinde en az yedi ayrı (5-HT₁ - 5-HT₇) reseptörü aktive eder. 5-HT₃ reseptörü hariç, 5-HT reseptörlerinin tümü, adenilat siklaz veya fosfolipaz C ikinci habercilerle etkili olan G protein-bağlı reseptör ailesinin üyeleridir. Bununla birlikte 5-HT₃ reseptörü, ligand kapılı iyon kanallarının üst ailesinin bir üyesidir ve Na⁺, K⁺ ve Ca⁺²'nin akışını artırarak orta dereceli nöronal depolarizasyon oluşturmaktadır. Bazı serotonin 5-HT₃ antagonistleri kanser

kemoterapisinde, postoperatif bulantı ve kusmada antiemetik olarak onaylanmıştır. Ancak hareket hastalığının (taşıt tutması) neden olduğu kusma üzerine etkisizdirler. Bu antagonistler genel olarak “setron” olarak adlandırılır ve vagus sinir uçlarında yerleşen 5-HT₃ reseptörlerine bağlanırlar. Ondansetron, alosetron, ramosetron, dolasetron ve tropisetron (Şekil 1.26) yapısında indol halkası taşıyan antiemetik ilaçlardır (Chadha ve Silakari, 2017) .

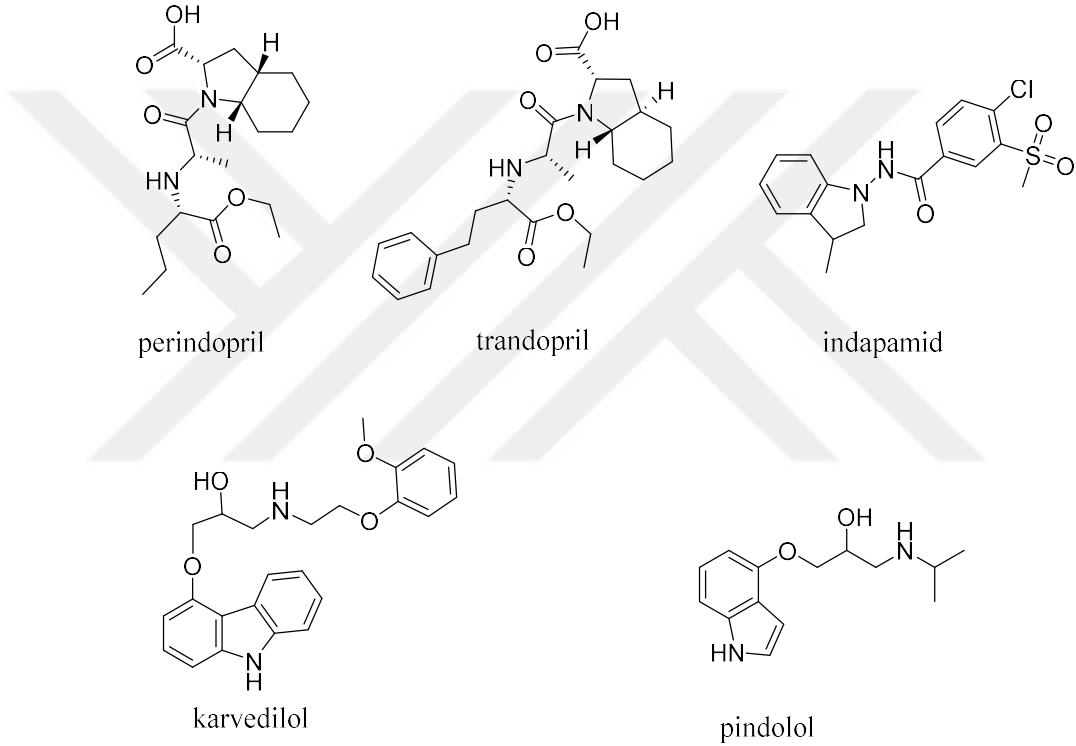


Şekil 1.26. Antiemetik etkili indol türevleri

1.3.10. İndol Türevlerinin Antihipertansif Aktivitesi

Literatürde yapısında indol halkası taşıyan antihipertansif etkili birçok bileşik bulunmaktadır. Bu bileşiklerin α/β blokör, ACE inhibitörü, AT₁ antagonisti vs. mekanizmalarla etkili olduğu bilinmektedir. Perindopril ve trandopril oktahidro-indol yapısında anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü olarak bilinen ilaçlardır (Group, 2001; Kober ve ark., 1995). İndapamid dihidro-indol esaslı tiyazid benzeri

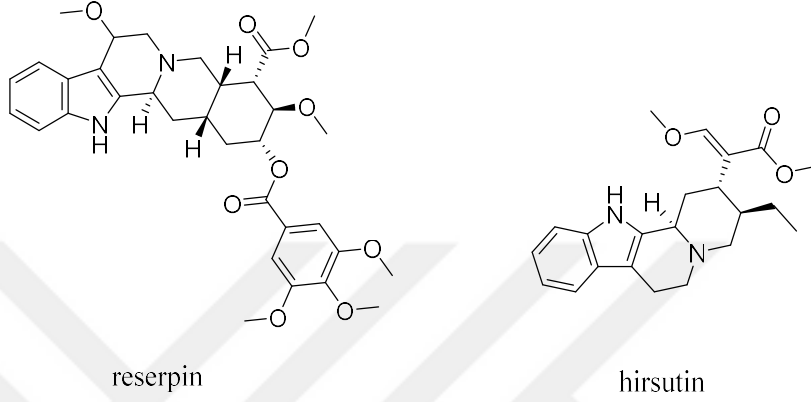
diüretiktir ve hipertansiyon ve kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılmaktadır (London ve ark., 2004). Karvedilol konjestif kalp yetmezliği ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan indol yapıları β-blokördür (Packer ve ark., 2001). Pindolol hipertansiyon tedavisinde 1982'de FDA onayı alan indol türevi selektif β-blokördür (Şekil 1.27) (Atterhog ve ark., 1976).



Şekil 1.27. Antihipertansif etkili indol türevleri

Bazı indol esaslı doğal bileşiklerin de antihipertansif etkiye sahip oldukları bildirilmiştir. Reserpin *Rauwolfia serpentina* bitkisinden elde edilmiş antihipertansif ve antipsikotik özellikleri olan önemli bir indol alkaloididir (Shamon ve Perez, 2009). Hirsutin (Şekil 1.28) *Uncaria rhynchophylla*'dan izole edilmiş bir indol alkaloididir ve hipertansiyon kaynaklı baş ağrısı ve baş dönmesini hafifletmek için kullanılır. Aynı

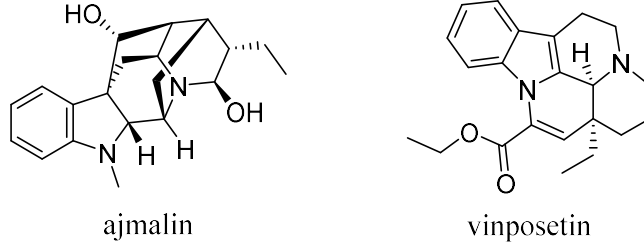
zamanda sakinleştirici ve anti-aritmik etkilerinin olduğu da bildirilmiştir (Zhu ve ark., 2015) .



Şekil 1.28. Antihipertansif etkili indol alkaloidleri

1.3.11. İndol Türevlerinin Antiaritmik Aktivitesi

Antiaritmik ilaçlardan ajmalin ve vinposetin indol yapısı taşıyan ilaçlardır. Ajmalin, Rauwolfia serpentina'nın köklerinden izole edilen bir indol alkaloididir. Bileşiğin, sodyum iyonu kanallarını bloke ederek kalbin refraktör periyodunu uzattığı gösterilmiştir. Ajmalin Wolff-Parkinson-White-Sendromu tedavisinde de kullanılmaktadır (Wellens ve Durrer, 1974). Vinposetin ise (Şekil 1.29) vazodilatasyon sağlamak amacıyla ve hafıza bozukluğu ve serebral metabolizmayı düzenlemek için kullanılan nootropik bir bileşik olup, vinka alkaloidi 'vinkamin'in yarı sentetik bir türevidir. Ayrıca Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığının tedavisinde anti-enflamatuvar ajan olarak da kullanılmaktadır (Pereira ve ark., 2000).

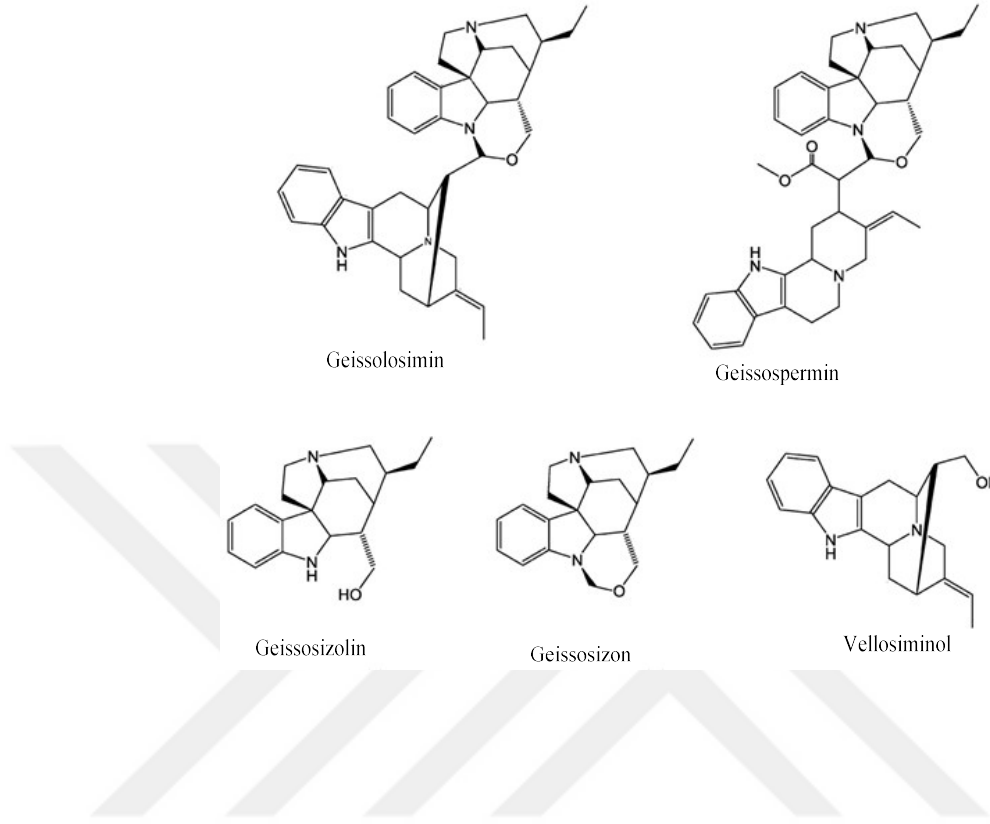


Şekil 1.29. Antiaritmik etkili indol türevleri

1.3.12. İndol Türevlerinin Antiplazmoidal Aktivitesi

Geissospermum vellosii bitkisinin kök kabuğu geleneksel olarak Kuzey Amerika'nın yerli halkı tarafından sıtma tedavisinde kullanılmaktadır. Bu bitkiden izole edilen indol alkaloitlerinden geissolosimin, geissospermin, geissoşizolin, geissoşizon ve vellosiminol (Şekil 1.30) antiplazmoidal aktivite yönünden taranmış ve geissolosimin en yüksek aktivite gösterdiği bulunmuştur (0.96 μM). Bu bileşiğin antiplazmoidal ilaç araştırmalarında öncü bileşik olabileceği bildirilmiştir.

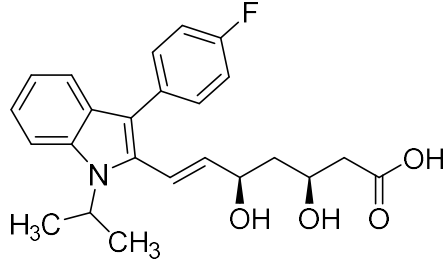
Bu çalışma, *Geissospermum vellosii*'nin yerli halk tarafından kullanıldığı gibi antimalaryal ajan olarak kullanılmasını destekleyen kanıtlar sağlamaktadır (Mbeunkui ve ark., 2012).



Şekil 1.30. Antiplazmoidal etkili indol alkaloidleri

1.3.13. İndol Türevlerinin Hipolipidemik Aktivitesi

Statinler, karaciğerdeki kolesterol üretimini azaltarak kandaki kolesterol seviyesini düşüren bir ilaç sınıfıdır. Bu ilaçlar, hepatik dokuda bulunan ve kolesterol sentezinde kullanılan küçük bir molekül olan mevalonatu üreten hız belirleyici enzim olan hidroksi-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktazı inhibe ederek etki ederler. Statinler, doğal ve sentetik statinler olarak sınıflandırılabilir. Lavastatin, simvastatin ve pravastatin, ilk üç doğal statindir. Lavastatin ve pravastatin, fermantasyon sularından (sıvılarından) izole edilen doğal bileşiklerdir. Simvastatin, lavastatinden sentezlenmiş yarı sentetik statinlerdir. Fluvastatin (Şekil 1.31) ilk sentetik statindir ve doğal statinlerin heksahidronaftalen çekirdek yapısının indol çekirdeği ile değiştirilmesiyle elde edilmiştir (Li, 2009).



Şekil 1.31. Fluvastatin

1.3.14. Farklı Aktiviteler Gösteren İndol Türevi Bileşikler

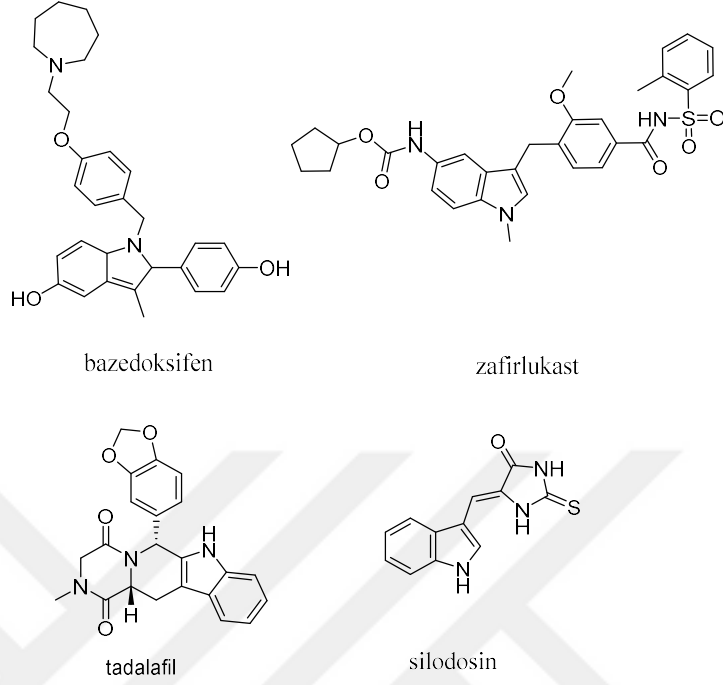
İndol türevleri bileşiklerin yukarıda bahsedilen aktiviteler dışında osteoporoz, astım, nöroinflamasyon, prostat hiperplazisi ve diğer hastalıklarda da kullanımı bildirilmektedir.

α 1-adrenoseptör antagonisti olan silodosin benign prostat hiperplazisinin (BPH) semptomatik tedavisinde kullanılan indol türevi bileşiktir. 2008 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Kawabe ve ark., 2006).

Bazedoksifen üçüncü kuşak selektif östrojen reseptör modülatörüdür (SERM) ve postmenopozal osteoporozun önlenmesinde kullanılmaktadır. Bazedoksifenin göğüs ve pankreas kanserinde etkisi üzerinde klinik araştırmalar da yürütülmektedir (Komm ve ark., 2005).

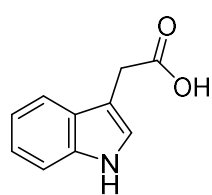
Zafirlukast 5-lipoksigenaz aktivitesini bloke ederek astımda koruma tedavisi için kullanılan bir oral lökotrien reseptör antagonistidir. Zafirlukast (Şekil 1.32) sisteinil lökotrienlerin CysLT1 reseptörleri üzerindeki etkisini bloke etmekle solunum yollarının daralmasını, akciğerler ve solunum yollarının iltihabındaki mukus oluşumunu azaltır (Virchow ve ark., 2000) .

Tadalafil fosfodiesteraz-5 enzimini inhibe ederek cGMP düzeyini düşürerek aktivitesini göstermektedir.

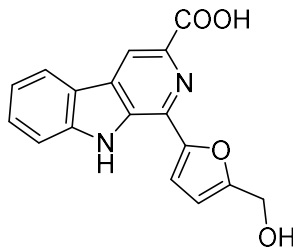


Şekil 1.32. İndol türevi bazı ilaç-etken maddeleri

Başka bir çalışmada, Kore fermante soya fasulyesinin üretiminin bir ara ürünü olan kanjang'ın metanol ekstresinden elde edilmiş yedi indol alkaloid türevinin (1-propil-1,2,3,4-tetrahidro- β -karbolin-3-karboksilik asit, 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro- β -karbolin-3-karboksilik asit, 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro- β -karbolin-1-karboksilik asit, indol-3-asetik asit, N_b-asetiltryptamin, 1-metil-3,4-dihidro- β -karbolin ve flazin) antinöroenflamatuar etkileri araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarla bu bileşiklerin, özellikle indol-3-asetik asit ve flazinin (Şekil 1.33) antinöroenflamatuar etkili olduğu görülmüştür. (Kim ve ark., 2016) .



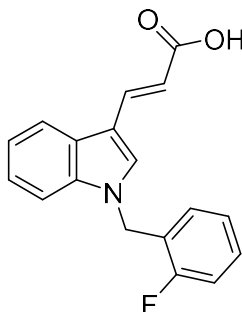
indol-3-asetik asit



flazin

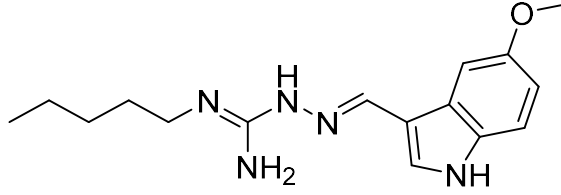
Şekil 1.33. Antinöroenflamatuvar etkili indol alkaloidleri

İndol türevlerinin antidiyabetik etkisi üzerine çalışmalar literatürde mevcuttur. Bir çalışmada 38 adet tiyazol ve indol bazlı türevler sentezlemiş ve LPS ile indüklenmiş TNF- α üretimindeki inhibitör etkileri araştırılmıştır. 3-(1-(2-florobenzil)-1H-indol-3-il)akrilik asitin (Şekil 1.34) etkili antidiyabetik bileşik olduğu bildirilmiştir (Xu ve ark., 2012).



Şekil 1.34. 3-(1-(2-florobenzil)-1H-indol-3-il)akrilik asit

5-HT₄ agonisti olan tegaserod bileşiği de indol türevidir (Şekil 1.35), 2004 yılında irritabl barsak sendromu (IBS) ve kabızlığın tedavisi için onaylanmıştır. Kalp krizi ve felç risklerinin artması nedeniyle tegaserod 3 yıl sonra geri çekilmiştir.



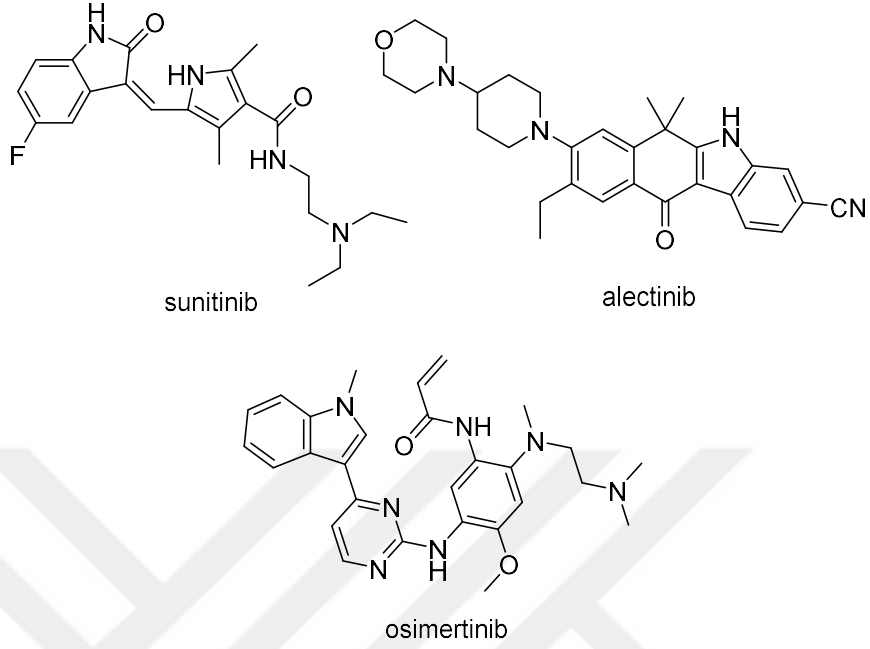
Şekil 1.35. Tegaserod

1.4. Kanser Tedavisinde İndol Türevi Bileşiklerin Önemi

Doğal kaynaklardan çok sayıda indol alkaloidi bileşikler izole edilmiş ve sitotoksik potansiyeli açısından değerlendirilmiştir. *Catharanthus roseus*'dan izole edilen vinkristin, vinblastin, vindezin ve vinorelbin gibi yapısında indol içeren bitkisel kaynaklı bileşiklerin çeşitli kanser türlerinin (lösemi, lenfoma, melanom, meme kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) vs.) tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir. Bu ilaçlar Dünya Sağlık Örgütü'nün temel ilaç listesinde yer almaktadır.

Vinkristin ilk kez 1961'de izole edilmiş, kanser kemoterapi tedavisinin bir parçası olarak Hodgkin, non-Hodgkin lenfoma, akut lenfoblastik lösemi, nefroblastoma, büyük B hücreli lenfoma, retinoblastoma, rabdomiyosarkom, Foliküler lenfomanın tedavisi için 1963'te FDA tarafından onaylanmıştır. Vinblastin, 1963'te Hodgkin lenfomanın tedavisi için onaylanmıştır. Yarı sentetik bir vinka alkaloidi olan vinorelbin, 1994 yılında KHDAK, meme kanseri ve rabdomiyosarkom tedavisi için onaylanmıştır.

Sunitinib, indol çekirdeği içeren, böbrek kanseri, gastrointestinal stromal tümör ve KHDAK tedavisi için kullanılan bir ilaç etken maddesidir. Sunitinib 2008, alectinib ve osimertinib (Şekil 1.36) 2015 yılında FDA tarafından böbrek karsinomu ve gastrointestinal stromal tümör tedavisi için onaylanmıştır (Chadha ve Silakari, 2017).

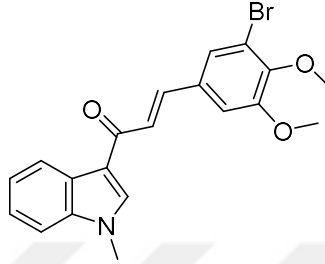


Şekil 1.36. Antikanser etkili indol türevi ilaç-etken maddeleri

1.5. Antikanser Etkili Yeni İndol Türevleri Üzerine Yapılan Güncel Çalışmalar

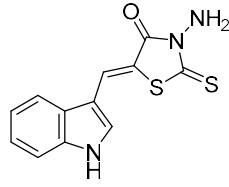
Tübülün inhibitörleri diğer antikanser etkili bileşiklerden farklı olarak DNA üzerinden değil, doğrudan tübülün polimerizasyon veya depolimerizasyonuna etki ederek hücre çoğalmasını engellerler. Tübülün hedefleyen bileşikler geniş bir antikanser etki spektrumuna sahiptir ve kemoterapötik ajanların önemli bir sınıfıdır. Bir çalışmada antikanser etkinliği olan krolibulin (EPC2407) gibi mikrotübül inhibitörlerinde 3-bromo-4,5-dimetoksifenil fragmanının aktivitede önemli olduğu görülmüş ve 3-bromo-4,5-dimetoksifenil indol türevleri sentezlenmiş ve antiproliferatif ve tübülün polimerizasyonunu inhibe edici özellikleri araştırılmıştır. Bileşiklerden 3-(3-bromo-4,5-dimetoksifenil)-1-(1-metil-1H-indol-3-il)prop-2-en-1-on (Şekil 1.37) (A549 hücrelerinde $IC_{50}=4.3 \mu\text{g} / \text{mL}$) etkili olarak belirlenmiştir. Bu bileşiğin tübülün polimerizasyonunu inhibe ettiği ve mitokondriyal tiol içeriğini azaltarak, kanser hücrelerinde apoptozis indüklediği sonucuna varılmıştır. Tübülün ile

yapılan çalışmalar, bu bileşiğin kolşisinin bağlanma yerine bağlanabildiğini göstermiştir (Mirzaei ve ark., 2017).

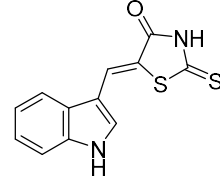


Şekil 1.37. 3-(3-bromo-4,5-dimetoksifenil)-1-(1-metil-1H-indol-3-il)prop-2-en-1-on

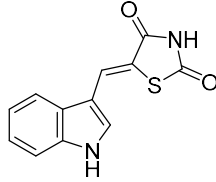
İndol çekirdeği taşıyan moleküller hem DNA hem de protein etkileşimleriyle ilişkili olan antitümör ve antiinflamatuvar aktiviteler gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir. Yapılan bir çalışmada tiyazolidin ve imidazolidin halkaları kondense edilerek yeni indol türevleri sentezlenmiştir. Yapılan çalışmada bazı yeni indol türevleri (5-(1H-indol-3-il-metilen)-3-amino-2-tiokso-tiazolidin-4-on, 5-(1H-indol-3-il-metilen)-2-tiokso-tiyazolidin-4-on, 5-(1H-indol-3-il-metilen)-tiyazolidin-2,4-dion ve 5-(1H-indol-3-il-metilen)-2-tioksoimidazolidin-4-on) (Şekil 1.38) sentezlenmiştir. Bu moleküllerin etkili antitümör aktivite ve DNA interkalatör ajanlar gibi davranma özellikleri olduğu bulunmuştur. Bu çalışmayla antitümör ve DNA bağlayıcı bileşiklerin tasarlanması için tiyazolidinler ve imidazolidinler gibi bazik yan zincirlerin ve serbest amino gruplarının önemli olduğu bulunmuştur (Lafayette ve ark., 2017).



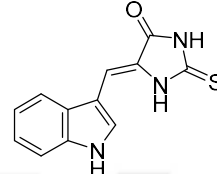
5-(1H-indol-3-il-metilen)-3-amino-2-tiokso-tiazolidin-4-on



5-(1H-indol-3-il-metilen)-2-tiokso-tiazolidin-4-on



5-(1H-indol-3-il-metilen)-tiazolidin-2,4-dion

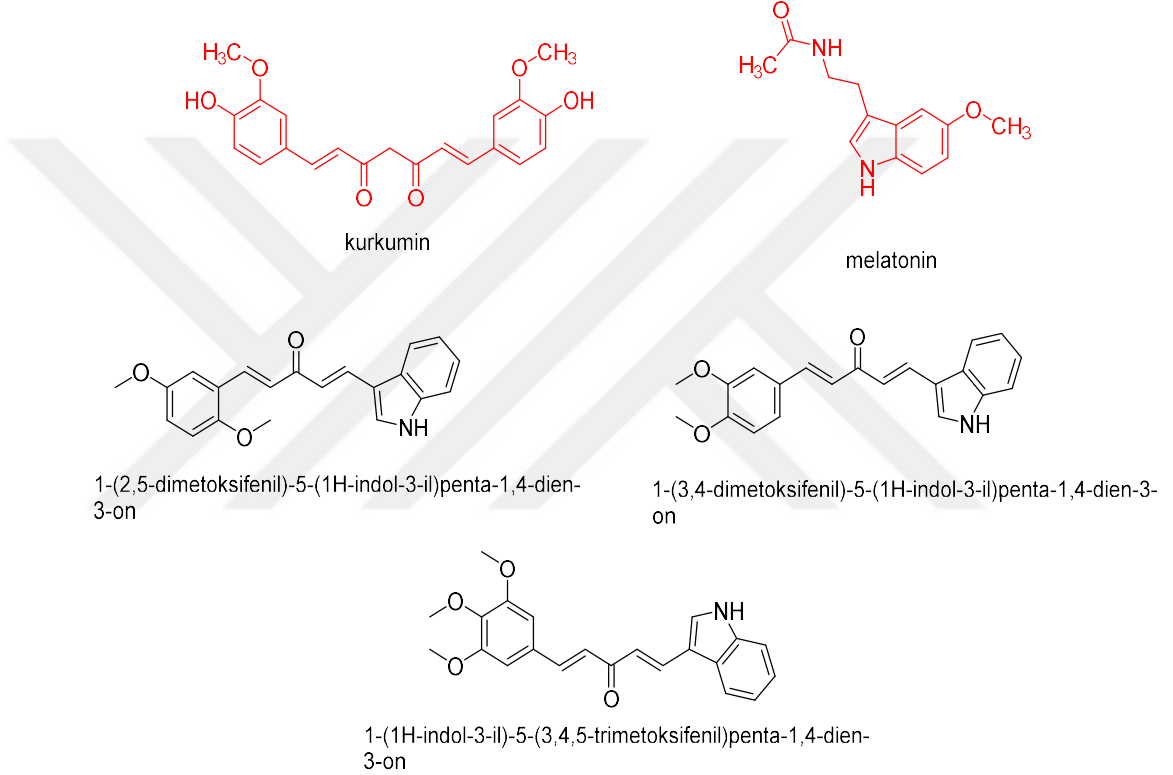


5-(1H-indol-3-il-metilen)-2-tioksoimidazolidin-4-on

Şekil 1.38. Tiyazolidin ve imidazolidin halkaları kondense edilerek sentezlenen yeni indol türevleri

Curcuma longa bitkisinin rizomlarından izole edilen ve bitkinin önemli aktif bileşenleri olan kurkumin ve kurkumin türevleri antimikrobiyal, antikanser, antioksidan, antiinflamatuvar ve anti-HIV aktiviteleri gibi geniş tıbbi özelliklere sahiptir. Ayrıca kurkuminin NF-kB, STAT, TNF- α ve p53 tümör baskılayan genin ekspresyonunun düzenlenmesi gibi birçok hücre sinyal yolunu etkilediği bildirilmiştir. Kurkumin güçlü bir antikanser bileşik olmasına rağmen metabolik olarak kararsızdır ve zayıf biyoyararlanıma sahiptir. Potansiyel sitotoksik ajanlar geliştirmeye yönelik çalışmalarda, kurkumin ve indol yapılarını kendinde birleştiren yeni indol türevleri sentezlenmiş ve antikanser etkileri araştırılmıştır. Tüm yeni sentezlenmiş analoglar, sekiz kanser hücre hattında (akciğer (A549), göğüs (MDA-MB-231, BT549 ve 4T1), prostat (PC-3, DU145), gastrik (HGC-27) ve servikal (HeLa)) sitotoksik etki bakımından araştırılmıştır. Özellikle, test edilen tüm bileşikler arasında, 1-(2,5-dimetoksifenil)-5-(1H-indol-3-il)penta-1,4-dien-3-on, 1-(3,4-dimetoksifenil)-5-(1H-indol-3-il)penta-1,4-dien-3-on ve (1-(1H-indol-3-il)-5-(3,4,5-trimetoksifenil)penta-1,4-dien-3-on (Şekil 1.39) bileşiklerinin PC-3 ve BT549 hücre hatları üzerinde sırasıyla 3.12-6.34 μ M ve 4.69 -8.72 μ M aralığında IC₅₀ değerleri ile güçlü bir inhibisyon gösterdiği bulunmuştur. En aktif bileşik olarak belirlenen (1-(2,5-dimetoksifenil)-5-(1H-indol-3-il)penta-1,4-dien-3-on) bileşiğinin ayrıca RWPE-1

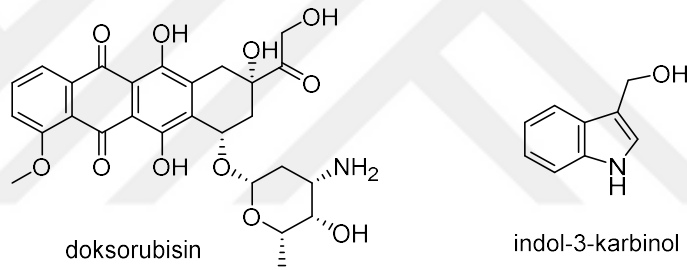
(normal prostat) hücreleri üzerinde denendiği ve PC-3 hücreleri ile kıyaslanarak güvenli olduğu bildirilmiştir. Genel olarak, mevcut çalışmalar, kurkumin ve indol esaslı bileşiklerin yeni antikanser ajanların geliştirilmesinde gelecek vaat ettiğini göstermektedir (Ramya ve ark., 2017).



Şekil 1.39. Kurkumin- indol yapıları içeren yeni indol türevleri

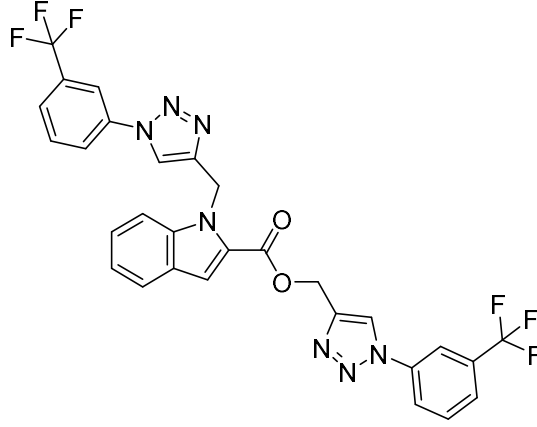
Doksorubisin (DOX) kanser tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu bir antitümör antibiyotiktir. Ancak kardiyotoksisite riski bileşiğin kullanımını kısıtlamaktadır. Antikanser etkili doğal bileşikler, DOX'la kombine edilerek DOX'un doz ve yan etkilerini azaltmak için kullanılabilir. İndol-3-karbinol (I3C) (Şekil 1.40), antikanser etkisine sahip olduğu bilinen indol türevi bileşiklerden biridir. Yapılan bir çalışmada, DOX kaynaklı sitotoksistede I3C'nin olası kemosensitize edici

etkilerini ve DOX kaynaklı kardiyotoksistide I3C'nin olası kardiyoprotektif etkilerini araştırmıştır. Yüz fare beş eşit gruba bölünmüş: kontrol edilmeyen grup, katı Ehrlich karsinoması (SEC), SEC + DOX, SEC + I3C, SEC + DOX + I3C. Tümör hacmi, serum kreatinin kinaz ve laktat dehidrojenaz düzeyleri ölçülmüş, ayrıca, doku malondialdehit (MDA), katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD), sfingozin kinaz-1 (SphK1) aktivitesi ve interlökin-6 (IL-6) düzeyi belirlenmiştir. SEC tümör parçaları ve kalp dokuları histopatolojik incelemeye tabi tutulmuştur. Sonuç olarak, farelerde SEC'e karşı DOX tarafından uyarılan kardiyotoksistenin I3C etkisiyle belirgin bir şekilde düzelmesiyle birlikte DOX/I3C kombinasyonunun DOX ve I3C'den daha iyi bir etkiye sahip olduğu görülmüştür (Adwas ve ark., 2016).



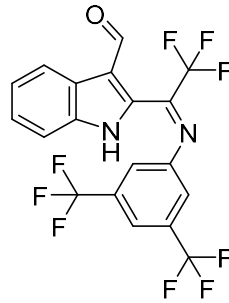
Şekil 1.40. Antitümör etkili bileşikler

Başka bir çalışmada, bir dizi yeni indol-2-karboksilik asit türevi mono ve bis 1,4-disübstitüe-1,2,3-triazoller sentezlenmiş ve antikanser (*in vitro* ve *in vivo*), antibakteriyel ve DNA bölünmesi aktiviteleri açısından taranmıştır. *In vitro* antikanser tarama sonucunda (1-(3-(triflorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil-1-((1-(3-(triflorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-indol-2-karboksilat bileşiğinin (Şekil 1.41) MCF-7, HeLa ve HEK293'e hücrelerine karşı (sırasıyla, IC50: 13.26 ± 2.344 µM; 9.89 ± 1.758 µM; 9.08 ± 0.684 µM)) standart referans ilaç sisplatin ile karşılaştırılarak potansiyel aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur (Narsimha ve ark., 2016).



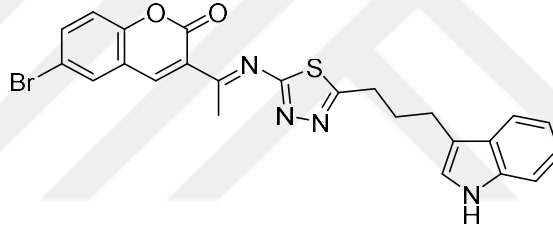
Şekil 1.41. (1-(3-(triflorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil1-((1-(3-(triflorometil)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1H-indol-2-karboksilat

İndol-3-formaldehit türevleri büyümeyi sınırlar ve farklı hücre sistemlerinde hücre ölümünü kolaylaştırır. Yapılan bir çalışmada indol-3-formaldehit (I3F) ve I3F türevi yeni bir bileşik olan 2-(1-((3,5-bis(triflorometil)fenil) imino)-2,2,2-trifloroetil)-1H-indol-3-formaldehid (2-AITFEI-3-F) (Şekil 1.42) NB4 hücre hattında etkileri kıyaslanmış ve yeni bileşiğin apoptozisi kolaylaştırma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, yeni indol türevi 2-AITFEI-3-F bileşiğinin Bax/Bcl-2 (anti-oksidan yolağı ve hücre ölümünü düzenleyen bir reostat) oranını etkileyerek NB4 hücrelerinde muhtemelen apoptozise neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, 2-AITFEI-3-F, I3F'den daha fazla antikanser aktivite sergilemiştir (Karimabad ve ark., 2017) .



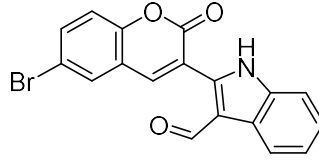
Şekil 1.42. 2-(1-((3,5-bis(triflorometil)fenil) imino)-2,2,2-trifloroetil)-1H-indol-3-formaldehid

Kanser tedavi potansiyeli olan ve farmakolojik aktif indol ve kumarin yapılarını da kendinde birleştiren tiyadiazol hibritleri fazla araştırılmamıştır. Mevcut araştırmalardan birinde, indol ve tiyadiazol hibritleri sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri meme adenokarsinoması (MCF-7) hücrelerinde araştırılmıştır. 3-(1-(5-(3-(1H-indol-3-il)propil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilimino)etil)-6-bromo-2H-kromen-2-on (IPTBC) bileşiği (Şekil 1.43) meme adenokarsinoması (MCF-7) hücrelerinde doza bağlı sitotoksikite göstermiştir. Araştırmalar IPTBC hibrit molekülünün programlanmış hücre ölümü, antimetastatik ve muhtemel Bcl-2 inhibitör etkisini ortaya koymuş ve bu bileşiğin onkolojide daha fazla araştırılmasının önünü açmıştır (Kamath ve ark., 2017).



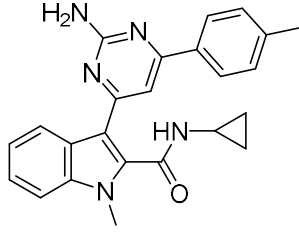
Şekil 1.43. 3-(1-(5-(3-(1H-indol-3-il)propil)-1,3,4-tiadiazol-2-ilimino)etil)-6-bromo-2H-kromen-2-on

Hibrid moleküller, bileşenlerinden farklı olarak gelişmiş biyolojik aktiviteleri, seçicilik ve daha düşük yan etki profilleri ile dikkat çekmektedir. Yeni antikanser ilaç arayışında üç seri indol-kumarin hibriti (3-(1-benzil-1H-indol-2-il)-2H-kromen-2-on, 2-(2-okso-2H-kromen-3-il)-1H-indol-3-karbaldehidler ve 2-(2-okso-2H-kromen-3-il)-1H-indol-3-karboksilik asitler) sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri meme adenokarsinoması (MCF-7) hücrelerinde araştırılmıştır. Mevcut antikanser ilaçların çoğunluğunun neden olduğu istenmeyen yan etkilerin yüksek insidansı ve vinkristine kıyasla yüksek seçicilik indeksi değeri göz önüne alındığında, 2-(6-bromo-2-okso-2H-kromen-3-il)-1H-indol-3-karbaldehit (Şekil 1.44), kanserle tedavisi için seçici terapötik ajanların tasarımı için öncü bileşik olabileceği düşünülmektedir (Kamath ve ark., 2015).

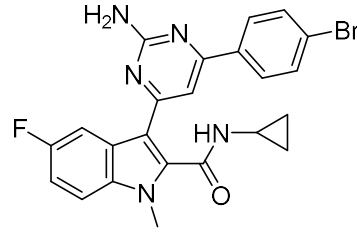


Şekil 1.44. 2-(6-bromo-2-okso-2H-kromen-3-il)-1H-indol-3-karbaldehit

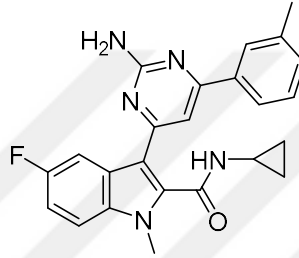
İndol halkasının 3. konumunda sübstitüe 2-amino pirimidin taşıyan N-siklopropil-1-metil-1H-indol-2-karboksamit türevleri sentezlenmiş ve HeLa, HepG2 ve MCF-7 hücrelerinde antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Sentezlenmiş 22 yeni molekül arasından üçü (3-(2-amino-6-p-tolilpirimidin-4-il)-N-siklopropil-1-metil-1H-indol-2-karboksamit, 3-(2-amino-6-(4-bromofenil)pirimidin-4-il)-N-siklopropil-5-floro-1-metil-1H-indol-2-karboksamit ve 3-(2-amino-6-m-tolilpirimidin-4-il)-N-siklopropil-5-floro-1-metil-1H-indol-2-karboksamit (Şekil 1.45) her üç kanser hücresine karşı %70'den fazla büyüme inhibisyonu göstermiştir. Yapı-aktivite ilişkileri değerlendirildiğinde sübstitüe pirimidin halkasının moleküllerin anti-proliferatif etkisinde önemli rola sahip olduğu görülmüştür. Floro ve kloro grupları moleküllerinin antimikrobiyal aktivitesini yükseltmiştir. Floro / kloro grupları içeren sekiz molekül güçlü antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Aktif bulunan moleküller Benign Vero hücrelerinde ihmal edilebilir toksisiteye neden olmuştur (Gokhale ve ark., 2015) .



(3-(2-Amino-6-p-tolilpirimidin-4-il)-N-siklopropil-1-metil-1H-indol-2-karboksamit



3-(2-Amino-6-(4-bromofenil)pirimidin-4-il)-N-siklopropil-5-floro-1-metil-1H-indol-2-karboksamit

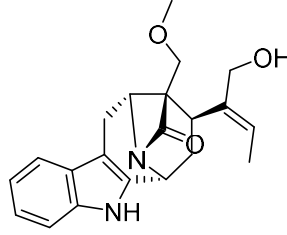


3-(2-Amino-6-m-tolilpirimidin-4-il)-N-siklopropil-5-floro-1-metil-1H-indol-2-karboksamit

Şekil 1.45. Antikanser etkili N-siklopropil-1-metil-1H-indol-2-karboksamit türevleri

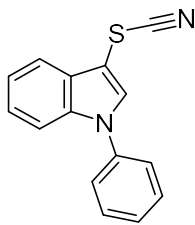
Melodinus cinsi bitkilerin (Apocynaceae), monoterpenoit indol alkaloidlerine iyi bir kaynak olduğu kanıtlanmıştır. Şimdiye kadar, 252'den fazla *Melodinus* alkaloidi izole edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır, bunlardan bazıları çeşitli kanser hücrelerine karşı önemli antikanser etki sergilemiştir.

Melodinus khasianus'un köklerinden izole edilen, khasuanin A (Şekil 1.46) ilk 6/5/6/4/6 kaynaştırılmış halka taşıyan yeni monoterpenoit indol alkaloididir. Khasuanin A, prostat kanseri (PC3) hücresinin çoğalmasını 0.45 μM IC₅₀ değeri ile belirgin bir şekilde inhibe etmiştir. Çalışmalar, khasuanin A'nın kaspaz 3 enzimini ve p53'ün aktivasyonu ve Bcl-2 proteinin inhibisyonuyla PC3 hücrelerinde apoptozisi indükleyebildiğini göstermiştir (Zhou ve ark., 2017) .

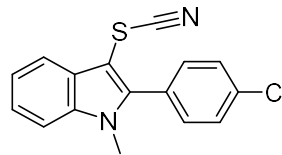


Şekil 1.46. Khasuanin A

Heterosiklik çekirdeğin N-1, C-2 ve C-5 konumlarında süstitütent taşıyan yirmi 3-tiyosiyano-1H-indol türevi bileşik sentezlenmiş ve antiproliferatif etkisi dört farklı insan kanser hücresinde (HL60, HEP-2, NCI-H292 ve MCF-7) araştırılmıştır (pozitif kontrol: doksorubisin). İndol, N-metil indol ve 2-(4-klorofenil)-N-metilindolun inaktif olduğu görülmüştür. Bununla birlikte bazı 3-tiyosiyano-1H-indoller hemolitik olmayan, önemli ölçüde aktivite ($IC_{50} \leq 6 \mu M$) göstermiştir. N-Fenil-3-tiyosiyano-1H-indol ve 1-metil-2-(4-klorofenil)-3-tiyosiyano-1H-indolün (Şekil 1.47) tüm hücre hatlarına karşı iyi ve yüksek derecede etki gösterdiği bildirilmiştir. Öte yandan, N-(4-klorofenil)-indol, 2-(4-klorofenil)-indol ve 2-fenil-3-tiosiyano-1H-indol türevleri, hücre hatlarına karşı daha az etkili olduğu görülmüştür (Fortes ve ark., 2016) .



N-Fenil-3-tiyosiyano-1H-indol

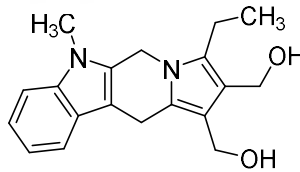


1-metil-2-(4-klorofenil)-3-tiyosiyano-1H-indol

Şekil 1.47. Antiproliferatif etkili 3-tiyosiyano-1H-indol türevleri

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında terapötik etki, mevcut ve sonradan kazanılan dirençten dolayı sınırlıdır. Bu nedenle, KHDAK hastalarında terapötik etkinliği artırmak için yeni ilaçların geliştirilmesine ihtiyac

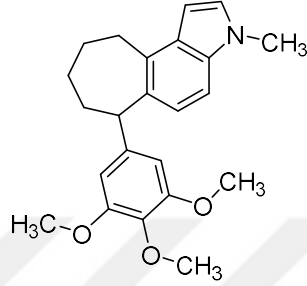
vardır. Yapılan bir çalışmada, yeni küçük molekülü indolizino[6,7-b]indol türevi, [3-etil-6-metil-6,11-dihidro-5H-indolizino[6,7-b]indol-1,2-diil]dimetanolün (BO-1978) (Şekil 1.48), KHDAK üzerindeki terapötik etkisi ve hayvan modellerinde prelinik toksisitesi değerlendirilmiştir. *In vitro* sitotoksosite çalışmaları BO-1978'in, epidermal büyüme faktörü reseptöründe (EGFR) mutasyona uğrayan ya da uğramayan çeşitli KHDAK hücre hatlarının büyümesini önemli ölçüde önlediğini ortaya koymuştur. BO-1978 ile KHDAK hücrelerinin tedavisi, DNA hasarına, hücre döngüsünün ilerlemesinin bozulmasına ve tetiklenmiş apoptotik hücre ölümüne neden olmuştur. BO-1978 ve gefitinib kombinasyonu, ksenograft tümöründe ve ortotopik akciğer tümörü modellerinde EGFR mutant KHDAK hücre büyümesini daha fazla inhibe ettiği görülmüştür. Prelinik toksisite çalışmaları, BO-1978 uygulamasının farelerde görünür toksisiteye neden olmadığını göstermiştir. Önemli terapötik etkinliği ve düşük toksisitesi ile BO-1978'in KHDAK tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olduğunu göstermiştir (Chen ve ark., 2016).



Şekil 1.48. [3-etil-6-metil-6,11-dihidro-5H-indolizino[6,7-b]indol-1,2-diil]dimetanol (BO-1978)

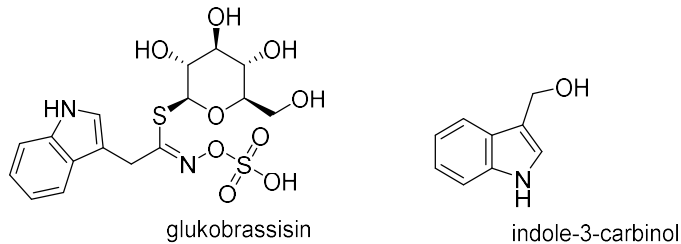
Yapılan bir çalışma mitozu hedefleyen antitümör ajanların keşfi için yeni bir siklik-indol yapısı ortaya çıkarmıştır. Sentezlenen türevlerden 3-metil-6-(3,4,5-trimetoksifenil)-3,6,7,8,9,10-heksahidrosiklohepta[e]indol bileşiği (Şekil 1.49) yüksek antiproliferatif aktivite (yedı farklı kanser hücresi hattına karşı IC₅₀ değerleri 22-56 µM) göstermiştir (referans bileşik Combretastaine A-4 (CA-4), IC₅₀= 0.15 ± 0.07 µM). Bileşiğin insan normal hücreleri ve kanser hücrelerine karşı yüksek seçicilik oranları (9.68-7.61) ayrıca incelenmiştir. İmmüno Floresans deneyinde, bileşiğin hücre

içi mikrotübül ağını bozduğu ve hücre mitozuna etki ettiği bildirilmiştir. Hücresel mekanizma çalışmaları, bileşiğin zaman ve doza bağlı bir şekilde hücre döngüsünü G₂/M evresinde durdurduğunu ve apoptozisi indüklediğini göstermiştir (Yan ve ark., 2017).



Şekil 1.49. 3-metil-6-(3,4,5-trimetoksifenil)-3,6,7,8,9,10-heksahidrosiklohepta[e]indol

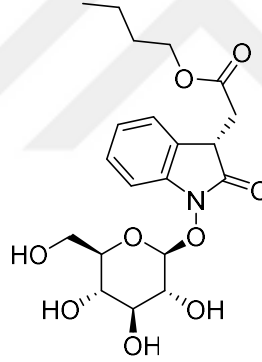
Kolonoskopi taraması ve önleyici tedbirlerin alınmasına rağmen kolorektal kanser (CRC), Birleşik Devletlerde 2014 yılı itibarıyla onkolojik ölümlerde üçüncü önde gelen neden olarak görülmektedir. Kolorektal kanserin tedavisinde birçok kemoterapötik madde mevcuttur, ancak sıklıkla rastlanan önemli yan etki profilleri veya dar etki alanları vardır. Brassicaceae türlerinden elde edilen glukobrassisin ve onun metaboliti indol-3-karbinol (I3C) (Şekil 1.50) prelinik çalışmalarda çeşitli gastrointestinal tümörleri önlemiş ve CRC için doğal kemoterapötiklerin ilgi çekici yeni bir sınıfı haline gelmiştir. I3C, aril hidrokarbon reseptörü (AHR) ligandı olarak tanımlanmış ve sitotoksik özellikleriyle AHR aktivasyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır.



Şekil 1.50. Kolorektal kanser tedavisinde etkili indol türevleri

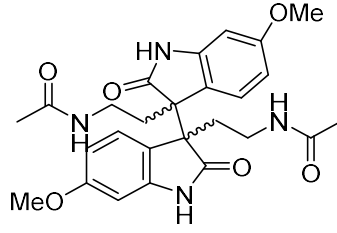
Kolon kanseri hücrelerinde indol-3-karbinolün bir dereceye kadar sitotoksik ve proapoptotik etkilerinin, aril hidrokarbon reseptörünün aktivasyonuna bağlı olduğu bilinmektedir. Bu indol-3-karbinolün moleküler etkisi için yeni bir mekanizmadır ve kolorektal kanserde etkilerinin anlaşılmasını arttırmak için ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir (Megna ve ark., 2016) .

Dünya çapında sıklıkla tüketilen beyaz dut (*Morus alba L.*) meyveleri kimyasal olarak incelenmiştir. Meyveden indol asetik asit türevi içeren yeni bir bileşik 3S-(b-D-glukopiranosiloksi)-2,3-dihidro-2-okso-1H-indol-3-asetik asit bütül ester (Şekil 1.51) izole edilmiştir. Yeni izole edilen bileşiğin doza bağımlı olarak insan servikal kanseri (HeLa) hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir. Yapılan araştırma, bu bileşiğin insan serviks kanseri tedavisinde yararlı olabileceğini göstermektedir (Yu ve ark., 2018).



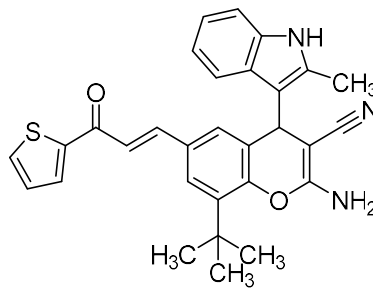
Şekil 1.51. 3S-(b-D-glukopiranosiloksi)-2,3-dihidro-2-okso-1H-indol-3-asetik asit bütül ester

Peganum harmala'nın tohumlarından izole edilmiş beş rasemik yeni 2-oksoindol alkaloidi ((±)-peganumalin A-E) (Şekil 1.52) ve yeni bir indol alkaloidi (peganumalin F) antiproliferatif etki açısından değerlendirilmiştir. Moleküller akut promiyelosit lösemi hücre hattına (HL-60) karşı orta derecede sitotoksik etki sergilediği görülmüştür (Wang ve ark., 2018).



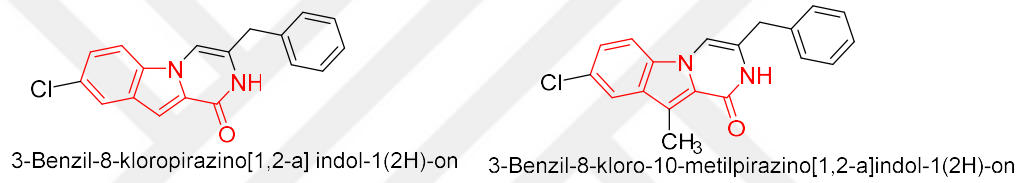
Şekil 1.52. Peganumalin A

DNA ligaz DNA moleküllerini birleştiren özel bir ligaz tipi enzimdir. DNA ligaz DNA tamiri, DNA replikasyonunda rol oynar. Bazı kanser türlerinde normal hücelere kıyasla insan DNA ligazı I (hLigI) seviyesinde artım bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda indol-kalkon esaslı benzopiran türevlerinin kanser hücelerinde hLigI' i inhibe ettiği ve buna bağlı olarak antiproliferatif etki gösterdiği gözlemlenmiştir. Ayrıca 2-Amino-8-(tert-bütül)-4-(2-metil-1H-indol-3-il)-6-(3-okso-3-(tiofen-2-il)prop-1-en-1-il)-4H-kromen-3-karbonitril bileşiği (Şekil 1.53) belirgin bir şekilde hLigI' i inhibe etmiş ve normal hücelere karşı yüksek sitotoksikite göstermiştir. Aynı zamanda bu bileşik DLD-1 kanser hücelerinin migrasyonunu da etkileyerek potansiyel antimetastatik aktivite göstermiştir. Bu nedenle, bu yeni hLigI inhibitörünün, antikanser ilaç geliştirmelerinde umut vadeden ajan olabileceği düşünülmektedir (Gupta ve ark., 2018).



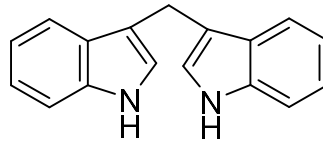
Şekil 1.53. 2-Amino-8-(tert-bütül)-4-(2-metil-1H-indol-3-il)-6-(3-okso-3-(tiofen-2-il)prop-1-en-1-il)-4H-kromen-3-karbonitril

İki önemli farmakofor olan indol ve pirazinin hibrit moleküllerinin antikanser etkileri ile ilgili literatürde veriler bulunmaktadır. Çalışmalarda pirazolo[1,2-a] indol-1(2H)-on türevleri ve bu türevlerin sentezinde ara basamaklarda elde edilen indol-2-karboksamidlerin antikanser etkileri araştırılmıştır. Aynı zamanda bu bileşiklerin EGFR, B-Raf ve tübülün polimerizasyonu inhibisyonu üzerine etkileri incelenmiştir. Bileşiklerden 3-benzil-8-kloropirazino[1,2-a] indol-1(2H)-on ve 3-benzil-8-kloro-10-metilpirazino[1,2-a]indol-1(2H)-onun (Şekil 1.54) daha yüksek antikanser aktivite gösterdiği bulunmuştur (Youssif ve ark., 2018).



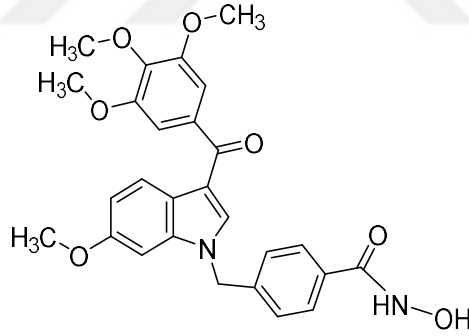
Şekil 1.54. Antikanser etkili pirazolo[1,2-a] indol-1(2H)-on türevleri

EGFR mutasyonu taşıyan kanser türleri kemoterapi, ışın terapisi ve ilaçlarla terapiye direnç göstermektedirler. Çeşitli çalışmalarla 3,3'-diindolilmetanın (DIM) (Şekil 1.55) EGFR mutasyonu taşıyan meme kanseri, glioma ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücrelerinde büyümeyi inhibe ettiği bulunmuştur (Rahimi ve ark., 2010).



Şekil 1.55. 3,3'-diindolilmetan

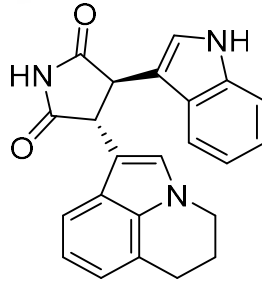
Histonların deasetilasyonu kromatinin kondanse olmasını, böylece gen ifadesinin baskılanmasını sağlamaktadır. HDAC aktivitesinde artış olması hücrelerin malign dönüşümünde rol oynamaktadır. Literatürde tübülün ve histondeasetilaz inhibitörleri üzerinde çok sayıda veri bulunmaktadır. Bu bileşiklerden bazıları çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Yapılan bir çalışmada hem tübülün inhibitörleri hem de histondeasetilaz inhibitörlerinin motiflerini birleştiren bileşikler sentezlenerek antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenmiş 3-aroilindol türevleri N1 konumunda hidroksamik asit türevleri taşımaktadır. Çalışmada bildirildiği üzere bileşikler hem tübülünü inhibe etmiş hem de histondeasetilaza inhibitör etki göstermiştir. Aynı zamanda HDAC6 izoformunu selektif inhibe ettiği gözlemlenmiştir. En etkili bulunan bileşiğin (N-hidroksi-4-((6-metoksi-3-(3,4,5-trimetoksibenzoil)-1H-indol-1-il)metil) benzamid) kimyasal yapısı Şekil 1.56'da verilmiştir.(Lee ve ark., 2017).



Şekil 1.56. N-hidroksi-4-((6-metoksi-3-(3,4,5-trimetoksibenzoil)-1H-indol-1-il)metil)benzamid

Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde malign plazma hücrelerinin (MPC'ler) birikmesi ile karakterize, farklılaşmış B hücrelerinin kanseridir. Yaygın klinik belirtiler arasında anemiye yol açan kemik iliği yetmezliği, bozuk bağışıklık sistemi ve trombositopeni, böbrek yetmezliği ve normal kemik yapısının bozulması, osteoklastik kemik emiliminin uyarılması ve osteoblastik kemik oluşumunun

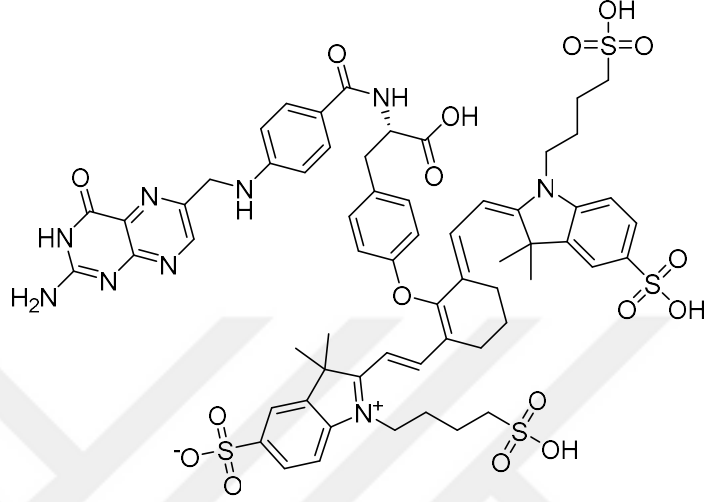
inhibisyonu yer almaktadır. Miyelom, hiperkalsemi, patolojik kırıklara yol açan fokal litik lezyonlar, şiddetli ağrı ve fonksiyonel yetersizlik ile karakterizedir. Mevcut ilaçlar miyelom için yetersiz kalmaktadır. Bunun dolayı miyelom için yeni hedeflerin araştırılması ve yeni ilaçların bulunması amaçlı çalışmalar yapılmaktadır. Miyelom için yeni ilaç geliştirmesi amacıyla potansiyel hedef reseptör tirozin kinazlardır (RTK'lar). RTK'lar, hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptozisde önemli bir rol oynayan transmembran proteinleridir. Her ne kadar RTK'lar normal hücre fizyolojisinde önemli olsalar ve sıkı bir şekilde düzenlenmiş olsalar da bazı RTK'ların mutasyonu, birçok kanser türünün gelişiminde ve ilerlemesinde nedensel faktörler olarak gösterilmektedir. Çeşitli RTK'ları hedef alan terapötik ajanların geliştirilmesi daha da yaygınlaşmıştır ve birçoğu klinik çalışmaların çeşitli aşamalarında. Bu amaçla geliştirilmiş tivantinib (Şekil 1.57) JJN3, NCI-H929, RPMI-8226, U266 ve XG-1 miyelom hücrelerinde aktivitesi araştırılmıştır. Aynı zamanda bileşiğin *in vivo* çalışmaları yapılmış ve faz çalışmalarının devam ettiği bildirilmiştir (Lath ve ark., 2018; Rimassa ve ark., 2018).



Şekil 1.57. Tivantinib

Malign kanser hücrelerinin cerrahi yolla tamamen rezeksiyonu en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu hücrelerin tamamen rezeksiyonu ise floresan rehberli cerrahi yöntemiyle mümkün olabilmektedir. Malign hücreleri tamamen ayırt etmek için kanser hücrelerini hedefleyen floresan bileşikler geliştirilmektedir. Son yıllarda geliştirilen bileşiklerden biri olan OTL-38 indolsiyanın yeşil boyası ve folat

konjügasyonu ile elde edilmiştir (Şekil 1.58). OTL38 bileşiğinin faz 3 çalışması devam etmektedir (Hoogstins ve ark., 2016).



Şekil 1.58. OTL38

1.6. Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres

Serbest radikaller eşleşmemiş elektron içeren atom, molekül veya iyonlardır ve bu nedenle de çok fazla reaktif özellik gösterirler. Serbest radikaller elektronegatif, anyonik ve kationik karaktere sahip olabilirler. Organizmada normal metabolik faaliyetler esnasında oluşabildiği gibi stres, radyasyon gibi çeşitli dış etkenler ve çevresel faktörler aracılığı ile de meydana gelebilirler. En basit radikal sadece bir eşleşmemiş elektronlu hidrojen atomudur (H^{*}).

Serbest radikaller eşleşmemiş elektronlarını diğer bileşiklerden alınan bir elektron ile eşleştirip bu bileşiklerin oksidasyonlarına neden olurlar ve kendileri redüklenirler. Bu nedenle, serbest radikaller oksidanlar olarak adlandırılırlar. Eşleşmemiş elektronun varlığı radikallere başka bir kimyasal olasılık verir- radikal

eşleşmemiş elektronun başka bir moleküle vererek serbest elektronundan kurtulabilir. Böyle bir elektron transferi sırasında, başlangıçta radikal olmayan moleküllerden yeni radikaller oluşabilir ve zincir reaksiyonlar meydana gelebilir.

Oksijenin toksik özelliklerinin nedenleri, Gershman'ın oksijen toksisitesinin serbest radikal teorisi 1954'te yayınlanmadan önce belirsizdi. Bu teori oksijenin toksisitesinin nedeninin kısmen indirgenmiş oksijen formları nedeniyle olduğunu belirlemiştir (Gerschman, 1954). Aynı yıl, çeşitli liyofilize edilmiş biyolojik materyallerde serbest radikallerin varlığına atfedilebilen zayıf elektron paramanyetik rezonans (EPR) sinyalinin gözlemlendiği bildirilmiştir (Commoner ve ark., 1954). Biyolojik sistemlerdeki serbest radikallerin rolüyle ilgili kısa süre sonra, 1956'da Denham Harman tarafından yeni bir konsept geliştirildi. Bu konsept serbest radikallerin yaşlanma sürecinde rol oynadığını öneriyordu (Harman, 1956). Bu çalışma serbest radikallerin biyolojik sistemdeki rolleriyle ilgili çalışmalarını tetiklemiştir.

Biyolojik sistemlerdeki serbest radikal araştırmalarının ikinci dönemi, 1969 yılında süperoksit dismutaz (SOD) enziminin keşfi ve böylece serbest radikallerin canlı sistemlerdeki önemi konusunda ikna edici kanıtlar sağladığı dönemdir (McCord ve Fridovich, 1969).

Biyolojik sistemlerdeki serbest radikallerin üçüncü dönemi, hidroksil radikalının (OH*) guanilat siklaz aktivasyonunu ve “sekonder haberci” siklik guanosin monofosfatın (cGMP) oluşumunu stimüle ettiğinin kanıtlanmasından sonra kabul edilmektedir (Mittal ve Murad, 1977).

O yıllardan beri, canlı sistemlerin sadece serbest radikallerle bir arada bulunmasına uyum sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda çeşitli biyolojik işlevlerde serbest radikallerin avantajlı kullanımı için çeşitli mekanizmalar geliştirdiğini gösteren çok sayıda kanıt toplanmıştır.

Serbest oksijen radikaller veya daha genel olarak reaktif oksijen türleri (ROS) ve ayrıca reaktif azot türleri (RNS) normal hücrel metabolizmanın ürünleridir. ROS ve RNS, hem zararlı hem de faydalı türler olarak ikili rol oynadıkları için iyi bilinmektedirler (Valko ve ark., 2006). ROS'un faydalı etkileri düşük / orta

konsantrasyonlarda meydana gelir ve örneğin savunma ve mitojenik yanıtın indüklenmesi gibi zararlılara karşı hücrel tepkilerde fizyolojik rol alır.

Serbest radikallerin potansiyel biyolojik hasara neden olan zararlı etkisine oksidatif stres ve nitrosatif stres denir (Kovacic ve Jacintho, 2001; Ridnour ve ark., 2005; Valko ve ark., 2001). Biyolojik sistemlerde bu, bir taraftan aşırı ROS / RNS üretimi ve diğer taraftan da enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların eksikliği olduğunda meydana gelir. Başka bir deyişle, oksidatif stres, oksijen kullanan metabolik reaksiyonlardan kaynaklanır ve canlı organizmalardaki prooksidan/antioksidan reaksiyonların denge durumunda bir bozulmanın göstergesidir. Aşırı miktarda üretilen ROS hücrel lipitlere, proteinlere ve DNA'ya zarar vererek normal işlevlerini engelleyebilir. Bu nedenle, oksidatif stresin yaşlanma sürecinin yanı sıra birçok hastalığın da oluşumunda rol aldığı düşünülmektedir. Serbest radikallerin faydalı ve zararlı etkileri arasındaki hassas denge canlı organizmalar için çok önemli bir durumdur ve “redoks regülasyonu” adı verilen mekanizmalarla sağlanır. “Redoks regülasyonu” işlemi canlı organizmaları çeşitli oksidatif streslerden korur ve redoks durumunu *in vivo* olarak kontrol ederek “redoks homeostazını” korur (Droge, 2002).

Oksidatif stres, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, nörolojik bozukluklar, diyabet, iskemi / reperfüzyon, gibi çeşitli hastalıklarda ve yaşlanmada önemli rol oynadığı bilinmektedir (Srivastava ve Kumar, 2015). Bu hastalıklar iki guruba ayrılmaktadır. Birinci grup, tiyol / disülfür redoks durumunu değiştiren ve glukoz toleransını bozan pro-oksidanlar ile karakterize edilen hastalıkları içerir ve "mitokondriyal oksidatif stres" olarak adlandırılır (kanser ve diabetes mellitus) (Ott ve ark., 2007). İkinci grup, “enflamatuar oksidatif stres” olarak bilinen ve NAD(P)H oksidazın (ateroskleroz ve kronik enflamasyona yol açan) veya ksantin oksidazın neden olduğu ROS (iskemi ve reperfüzyon hasarı ile ilişkili) oluşumunun artmış aktivitesi ile karakterize edilen hastalıkları içerir (Vaziri ve Rodriguez-Iturbe, 2006). Yaşlanma süreci büyük ölçüde serbest radikallerin etkisinin (lipid peroksidasyonu, DNA hasarı, protein oksidasyonu) nedenlerinden kaynaklanmaktadır.

Çok sayıda çalışmalar göstermiştir ki oksidatif / nitrosatif stresin insanlarda çoklu akut ve kronik hastalıkların birincil veya ikincil patofizyolojik mekanizmalarına

bağlı olduğunu göstermektedir (Niki, 2008). Oksidatif / nitrosatif stres ile akut ve kronik hastalıkların ilişkisine dair ikna edici kanıtlar, doğrulanmış oksidatif stresin biyobelirteçlerine dayanır (Dalle-Donne ve ark., 2006). Bu tür biyobelirteçlerin sağlıklı ve hasta denekler için uzun sürede ölçülmesi ve değerlendirilmesi gerekir. Bazı hastalıkların oksidatif/nitrosatif stresle ilişkisi ölçülen biyobelirteçlerle anlaşılmaktadır (Çizelge 1.2)

Çizelge 1.2. Bazı hastalıkların oksidatif/nitrosatif stresle ilişkisini gösteren biyobelirteçler

Biyobelirteç	Hastalık
MDA (malondialdehid)	Alzheimer Hastalığı
	Amiyotrofik Lateral Skleroz
	Astım
	Ateroskleroz
	Kutanöz Leishmaniasis
	Şeker Hastalığı
	Preeklampsi
HNE (4-hidroksi-2-nonenal)	Alzheimer Hastalığı
	Ateroskleroz
	Kalp-Damar Hastalığı
	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
	Hafif Bilişsel Bozukluk
Akrolein	Parkinson Hastalığı
	Ateroskleroz
	Kalp-Damar Hastalığı
F ₂ -IsoPs (F ₂ -Isoprostanlar)	Hafif Bilişsel Bozukluk
	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
	Akut ve Kronik Alkolik Karaciğer Hastalığı
	Orak Hücre Hastalığının Akut Göğüs Sendromu
	Alzheimer Hastalığı
	Astım
	Ateroskleroz
	Kardiyopulmoner Baypas
	Kalp-Damar Hastalığı
	Kronik Böbrek Hastalığı
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	
Koronar Arter Hastalığı	

	Creutzfeldt-Jakob Hastalığı
	Crohn Hastalığı
	Kistik Fibroz
	Diyabet (Tip 1 ve 2)
	Down Sendromu
	Kalp Yetmezliği
	Hepatik Siroz
	Huntington Hastalığı
	Hiperkolesterolemi
	Hiperhomosisteinemi
	İskemi / Reperfüzyon Hasarı
	İnterstisyel Akciğer Hastalığı
	Çoklu Skleroz
	Miyokardiyal Enfarktüs
	Obezite
	Kireçlenme
	Osteoporoz
	Pankreatit
	Primer Biliyer Siroz
	Psoriatik Artrit
	Pulmoner Hipertansiyon
	Reaktif Artrit
	Romatoid Artrit
	Orak Hücre Hastalığı
	Omurilik Yaralanması
	Sistemik Lupus Eritematoz
	Sistemik Skleroz (Skleroderma)
	Kararsız Angina
	Zellweger Sendromu
GSH konsantrasyonunda ve / veya GSH:GSSG oranında azalma	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
	Alkolik Karaciğer Hastalığı
	Alzheimer Hastalığı
	Amiyotropik Lateral Skleroz
	Asbestoz
	Astım
	Ataksi Telanjiektazi
	Kanser
	Kardiyovasküler Hastalık Katarakt Oluşumu
	Diabetes Mellitus (Her İki Tip)
	HIV Pozitif Hastalar
	İdiyopatik Pulmoner Fibroz

	İskemik Beyin
	Parkinson Hastalığı
	Preeklampsi
	Solunum Güçlüğü Sendromu
	Prematüre Retinopatisi
	Romatoid Artrit
	Werner Sendromu
S-Glutatyonillenmiş proteinler	Katarakt Oluşumu
	Diyabet (Tip 1 ve 2)
	Friedreich Ataksi
	HIV Enfeksiyonları
	Hiperlipidemi
	Renal Hücreli Karsinom
	Sferositozlu
	Hemodiyaliz veya Periton Diyalizi ile İlişkili Üremi
	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
	Alzheimer Hastalığı
	Amiyotropik Lateral Skleroz
	Astım
	Ateroskleroz
	Kalp-Damar Hastalığı
	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
	Koroner Arter Hastalığı
	Crohn Hastalığı
	Kistik Fibroz
	Diyabet (Tip 1 ve 2)
	Hiperkolesterolemi
	Akciğer Kanseri
	Akciğer Hasarı
	Çoklu Skleroz
	Miyokard İnflamasyonu
	Kireçlenme
	Preeklampsi
	Romatoid Artrit
	Şiddetli Bronkopulmoner Displazi De Yenidoğanlar
	Sinükleinopatiler
	Taupatiler
Cl-Tir (klor-tirozin)	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
	Astım
	Ateroskleroz

	Kalp-Damar Hastalığı
	Kronik Böbrek Yetmezliği
	Koroner Arter Hastalığı
	Kistik Fibroz
	Romatoid Artrit
Di-Tir (di-tirozin)	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
	Ateroskleroz
	Kistik Fibroz
	Son Dönem Böbrek Hastalığı
Karbonillenmiş proteinler	Aseruloplazminemi
	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
	Akut Otoimmün Miyokardit
	Akut Pankreatit
	Alzheimer Hastalığı
	Amiyotropik Lateral Skleroz
	Astım
	Bronkopulmoner Displazi
	Kataraktogenez
	Kronik Yorgunluk Sendromu
	Kronik Hepatit C
	Kronik Böbrek Hastalığı
	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
	Kronik Böbrek Yetmezliği
	Crohn Hastalığı
	Kistik Fibroz
	Diyabet (Tip 1 ve 2)
	Helicobacter Pylori Enfeksiyonu ve İnflamasyonu
	İdiyopatik Pulmoner Fibroz
	Juvenil Kronik Artrit
	Akciğer Kanseri
	Menenjit
	Parkinson Hastalığı
	Preeklampsi
	Progeria
	Sedef Hastalığı
Romatoid Artrit	
Sarkoidoz	
Kan Zehirlenmesi	
Sistemik Amiloidoz	

1.7. Önemli Radikal Türleri

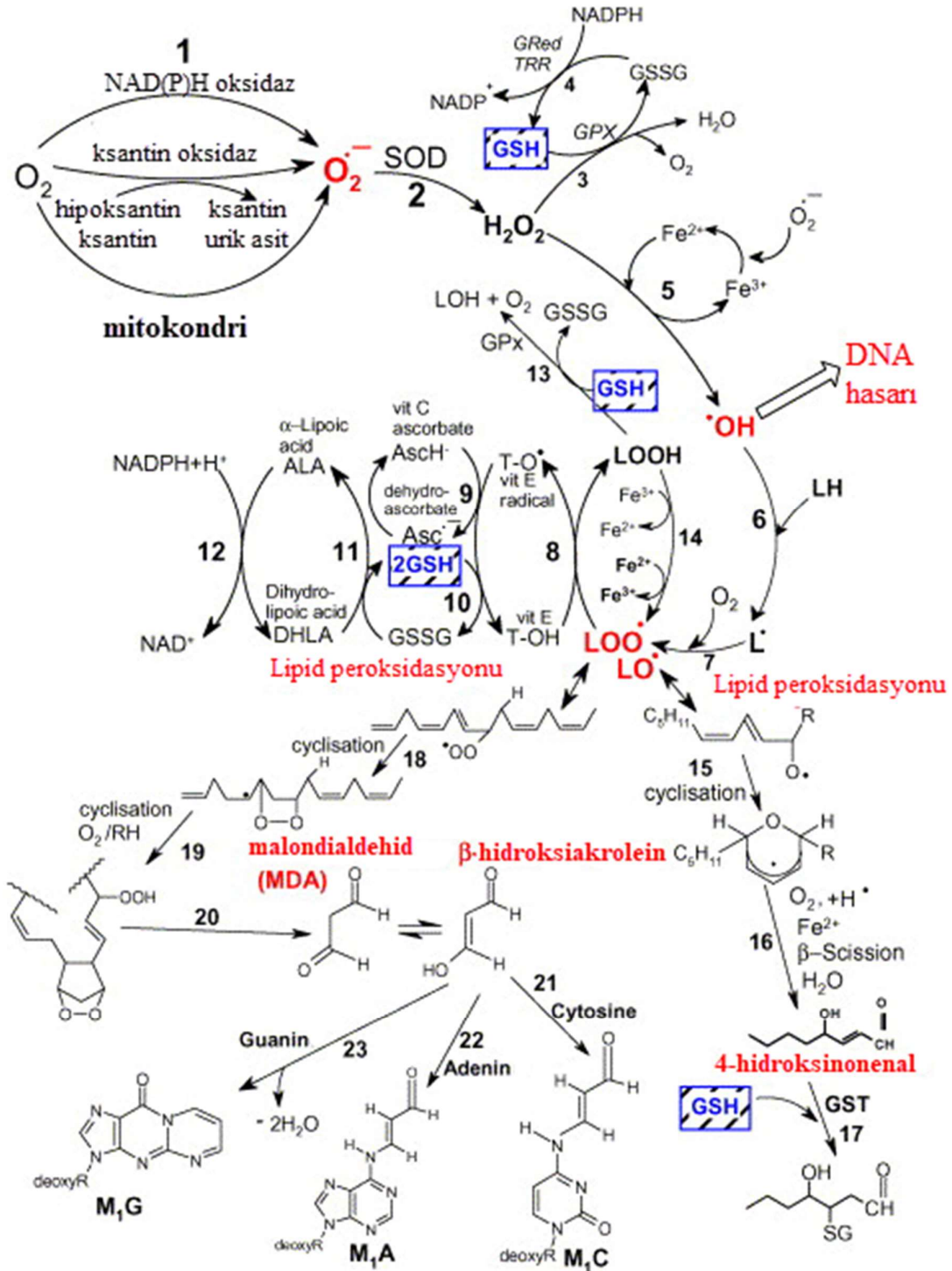
Biyolojik sistemlerde bulunan radikaller reaktif oksijen türleri (ROS), reaktif azot türleri, reaktif klor türleri, reaktif brom türleri ve reaktif karbon türleri olarak sınıflandırılabilirler.

1.7.1. Reaktif Oksijen Türleri

Oksijen insan hayatı için olmazsa olmaz bir molekül olmasına rağmen organizmada serbest oksijen radikallerinin de oluşmasına neden olmaktadır. Oksijenden türetilen radikaller, canlı sistemlerde üretilen en önemli radikal sınıfını temsil eder. Moleküler oksijen (dioksijen) benzersiz bir elektronik konfigürasyona sahiptir ve kendisi radikaldir. Dioksijene bir elektron eklenmesi, süperoksit anyon radikalini ($O_2^{\bullet-}$) oluşturur. Metabolik süreçler yoluyla ortaya çıkan veya fiziksel ışınlama ile oluşan süperoksit anyonu, "birincil" ROS olarak kabul edilir ve enzim veya metal katalizli süreçler yoluyla doğrudan veya dolaylı olarak "ikincil" ROS üretmek için diğer moleküller ile daha fazla etkileşime girebilir. ROS türleri Çizelge 1.3 'de, ROS oluşumunun çeşitli yolları ise Şekil 1.59'de verilmiştir.

Çizelge 1.3. ROS türleri

Radikaller	Hidroksil $\bullet OH$
	Süperoksit $O_2^{\bullet-}$
	Nitrik oksit NO^{\bullet}
	Peroksil RO_2^{\bullet}
	LipidPeroksil LOO^{\bullet}
	Alkoksil RO^{\bullet}
	Hidroperoksil OOH^{\bullet}
Non-Radikaller	Peroksinitrit $ONOO^-$
	Hipokloröz Asit $HOCl$
	Hidrojen Peroksit H_2O_2
	Singlet Oksijen 1O_2
	Ozon O_3
	Lipid Peroksit $LOOH$



Şekil 1.59. ROS oluşum yolları, lipid peroksidasyon süreci ve glutatyon (GSH) ve diğer antioksidanların (E Vitamini, C Vitamini, lipoik asit) oksidatif streste rolü

Şekil 1.59’da ROS oluşum yolları, lipid peroksidasyon süreci ve glutatyon (GSH) ve diğer antioksidanların (E Vitamini, C Vitamini, lipoik asit) oksidatif strese rolü (denklemler dengeli değildir) görülmektedir (Valko ve ark., 2007). Şekilde verilmiş reaksiyon türleri aşağıda açıklanmıştır:

- Reaksiyon 1: Süperoksit anyon radikali, moleküler oksijenin NAD(P)H oksidaz ve ksantin oksidaz aracılığıyla veya enzimatik olmayan yolla, redoksle reaktif bileşiklerin (mitokondriyal elektron taşıma zincirinin yarı ubikinon bileşiği gibi) indirgenmesi işlemiyle oluşturulur.
- Reaksiyon 2: Süperoksit radikali süperoksit dismutaz (SOD) tarafından hidrojen peroksit'e dönüştürülür.
- Reaksiyon 3: Hidrojen peroksit, elektron donörü olarak GSH gerektiren glutatyon peroksidaz enzimi (GPx) tarafından en verimli şekilde tüketilmeye çalışılır.
- Reaksiyon 4: Oksitlenmiş glutatyon (GSSG), elektron vericisi olarak NADPH kullanan glutatyon redüktaz enzimi (Gred) tarafından tekrar GSH'ye indirgenir.
- Reaksiyon 5: Bazı geçiş metalleri (örn. Fe^{2+} , Cu^+ ve diğerleri) hidrojen peroksidi reaktif hidroksil radikale parçalayabilir (Fenton reaksiyonu).
- Reaksiyon 6: Hidroksil radikali, çoklu doymamış yağ asidinden (LH) bir elektron çekebilir ve karbon merkezli bir lipit radikalinin (L^{\bullet}) oluşmasına neden olur.
- Reaksiyon 7: Lipit radikali (L^{\bullet}), bir lipit peroksil radikali (LOO^{\bullet}) verecek şekilde moleküler oksijen ile daha fazla etkileşime girebilir. Elde edilen lipit peroksil radikali (LOO^{\bullet}) antioksidanlar tarafından tüketilmezse, lipit peroksidasyon işlemleri meydana gelir (reaksiyonlar:18-23 ve 15-17).
- Reaksiyon 8: Lipid peroksil radikali (LOO^{\bullet}), hücre membranında indirgenmiş E vitamini (T-OH) yardımıyla lipit hidroperoksit ve E vitamini radikalinin ($T-O^{\bullet}$) oluşmasına neden olur.
- Reaksiyon 9: E Vitamini radikali ($T-O^{\bullet}$), askorbik asit yardımıyla (askorbatın fizyolojik formu askorbat monoanyon, $AscH^-$) tekrar E vitamini'ne (T-OH) indirgenir ve reaksiyon sonucunda askorbil radikali oluşur ($Asc^{\bullet-}$).

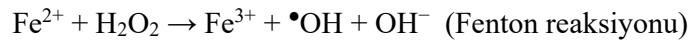
- Reaksiyon 10: Oksitlenmiş E Vitamini radikali (T-O•) GSH tarafından E vitaminine indirgenir.
- Reaksiyon 11: Oksitlenmiş glutatyon (GSSG) ve askorbil radikali (Asc•⁻), dihidrolipoik asit (DHLA) tarafından sırasıyla GSH ve askorbat monoanyona (AscH⁻) indirgenir. Dihidrolipoik asit (DHLA) ise α -lipoik aside (ALA) dönüşür.
- Reaksiyon 12: DHLA NADPH kullanılarak tekrar α -lipoik aside (ALA) dönüştürülür.
- Reaksiyon 13: Lipid hidroperoksitler, elektron vericisi olarak GSH kullanılarak GPx yardımıyla alkollere ve dioksijene indirgenir.

Şekilde gösterilen lipid peroksidasyon reaksiyonlarının özeti:

- Reaksiyon 14: Lipid hidroperoksitler, Fe²⁺ ile hızlı reaksiyona girerek lipid alkoksil radikalleri (LO•) veya Fe³⁺ ile çok daha yavaş reaksiyona girerek lipit peroksil radikalleri (LOO•) oluşturlar.
- Reaksiyon 15: Lipit alkoksil radikali (LO•) (örn. araşidonik asitten türetilen radikal) siklizasyona girer ve 6 üyeli hidroperoksit halkası oluşturur.
- Reaksiyon 16: Altı üyeli hidroperoksit halkası, β -kopma dahil daha fazla reaksiyona girer ve 4-hidroksinonenal'e dönüşür.
- Reaksiyon 17: 4-hidroksinonenal, GSH yardımıyla zararsız bir glutatilyil türevine (GST, glutatyon S-transferaz) dönüştürülür.
- Reaksiyon 18: Yağ asidinin orta konumunda bulunan peroksil radikali siklizasyon reaksiyonuna girerek karbon merkezli radikale komşu siklik peroksit oluşturur.
- Reaksiyon 19: Daha sonra bu radikal, bir hidroperoksit (reaksiyon gösterilmemiştir) oluşturmak üzere indirgenebilir veya dioksijene bağlandıktan ve indirgemenin sonra yapısal olarak endoperoksite dönüşen bisiklik peroksit oluşturmak için ikinci bir siklizasyon reaksiyonuna girebilir.
- Reaksiyon 20: Oluşan bu bileşik (bisiklik peroksit), malondialdehit sentezi için bir ara üründür.
- Reaksiyon 21-22-23: Malondialdehid, DNA bazları Sitosin, Adenin ve Guanin ile reaksiyona girerek sırasıyla M₁C, M₁A ve M₁G türevlerini oluşturur.

Süperoksit Anyon radikali ($O_2^{\bullet-}$): Canlılarda oluştuğu belirlenen ilk radikal süperoksit anyon radikalidir. Bu radikalın oluşumu farklı mekanizmalarla gerçekleşebilir ve genellikle mitokondrilerde olmaktadır. İndirgeyici özellikteki biyomoleküller, oksijene tek elektron verip kendileri oksitlenirken süperoksit radikali oluşturabilirler. Hidrokinonlar, flavonlar, tiyoller, kateşolaminler, ferrodoksinler, indirgenmiş nükleotidler gibi çok sayıda biyolojik molekül aerobik ortamda oksitlenirken süperoksit yapımına neden olurlar. Başta çeşitli dehidrogenazlar ve oksidazlar olmak üzere, birçok enzimin katalitik etkisi ile süperoksit radikali bir ürün olarak oluşabilir. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin %3 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanır. Buradaki radikal oluşumu NADH dehidrogenaz ve koenzim-Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron verilmesi ile olur. Aktive edilen fagositik lökositler bol miktarda süperoksit üreterek fagozom içine ve buldukları ortama verirler. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatır.

Hidroksil radikali $\bullet OH$, hidroksit iyonunun nötr formudur. Hidroksil radikali yüksek reaktiviteye sahip olup yaklaşık 10^{-9} saniyelik çok kısa yarılanma ömrüne sahip çok tehlikeli bir radikaldir (Pastor ve ark., 2000). Böylece *in vivo* üretildiğinde $\bullet OH$ oluşum bölgesine yakın çevrelerle reaksiyona girerler. Hücrenin redoks dengesi büyük ölçüde demir (ve bakır) redoks çiftine bağlıdır ve fizyolojik sınırlar içinde tutulur. Demir regülasyonunun serbest hücre içi demirin eliminasyonunu sağladığı düşünülmektedir; bununla birlikte, stres koşulları altında fazla üretilen süperoksit, demir içeren moleküllerden "serbest demir" açığa çıkarmaktadır. Açığa çıkan serbest Fe^{2+} Fenton reaksiyonuna katılabilir ve yüksek derecede reaktif hidroksil radikali üretebilir.



Böylece, stres koşulları altında $O_2^{\bullet-}$, [4Fe-4S] gurubu içeren enzimlerin bir oksidanı olarak işlev görür ve Fe^{2+} 'yi Fenton reaksiyonu için kullanılabilir hale getirerek H_2O_2 'den $\bullet OH$ üretimini kolaylaştırır (Valko ve ark., 2005). Süperoksit radikali, Fenton reaksiyonunu ve Fe^{3+} 'un süperoksit ile Fe^{2+} ve oksijene ($Fe^{3+} + O_2^{\bullet-} \rightarrow Fe^{2+} + O_2$) indirgenmesini kendinde birleştiren Haber-Weiss reaksiyonuna katılır (Liochev ve Fridovich, 2002).



Bununla birlikte, insan vücudunun demirle aşırı yüklenmiş olduğu durumlarda (hemokromatoz, talasemi, hemodiyaliz hastalarında olduğu gibi) vücutta daha yüksek miktarlarda “serbest demir” bulundurulmuş olur ve bunun zararlı etkileri olabilir.

Canlı sistemlerde oksijenden türetilen reaktif radikallerden biri de peroksil radikalleridir (ROO[•]). En basit peroksil radikali, süperoksitin (O²⁻) protonlu formu olan ve genellikle hidroperoksil radikali veya perhidroksil radikali olarak adlandırılan HOO[•]dur. Hidroperoksil radikalının iki paralel yolla yağ asidi peroksidasyonunu başlattığı gösterilmiştir: yağ asidi bağımlı hidroperoksit (LOOH) ve bağımsız LOOH. HOO[•] ile başlatılan yağ asidi peroksidasyonunun LOOH-bağımlı yolunun, *in vivo* lipit peroksidasyon mekanizmaları ile ilgili olabildiği düşünülmektedir (Aikens ve Dix, 1991).

Hidrojen peroksit (H₂O₂) oksijenin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi ya da süperoksitlerin enzimatik ve non-enzimatik dismutasyon tepkimeleri sonucu oluşur. Yapısında paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz. Hidrojen peroksit tek başına serbest radikal olmamasına rağmen yüksek konsantrasyonlarda toksik olabilir ve daha da önemlisi hidroksil radikali üretebilir ki bu da oksijen yapısındaki radikallerin en toksik olanıdır ve hücrelerde ve makromoleküllerde hasara yol açar. Hidrojen peroksit hücrel membranlardan hızla difüze olarak geniş alanlara yayılabilir. Hidroksil radikali hücre için tek yıkıcı tür olmamakla birlikte kimyasal yapısı sayesinde kendisine komşu molekülleri kolaylıkla okside edebilir. Ayrıca aktivitesi de yüksek olduğundan herhangi bir moleküle hızla reaksiyon vererek mitokondrial DNA, membran lipitleri ve karbonhidratlara da zarar verebilir.

Peroksizomların fizyolojik ortamlarda H₂O₂ ürettiği, ancak O₂^{•-} üretmediği bilinmektedir. Peroksizomlar, hücredeki oksijen tüketiminin başlıca bölgeleridir ve oksijen kullanan çeşitli metabolik fonksiyonlara katılırlar. Peroksizomdaki oksijen tüketimi, daha sonra çeşitli molekülleri oksitlemek için kullanılan H₂O₂ üretimine yol açar. Organel ayrıca hidrojen peroksiti parçalayan ve bu toksik bileşiğin birikmesini önleyen katalaz içerir. Dolayısıyla, peroksizom, sürekli ROS üretimi olmamasını

sağlamak için bu enzimlerin nispi konsantrasyonları veya aktiviteleri açısından hassas bir dengeyi korur. Organelin bu dengeyi nasıl koruduğu tam olarak aydınlatılmamıştır. Peroksizomlar hasar gördüğünde ve H₂O₂ tüketen enzimleri aşağı regüle edildiğinde, H₂O₂ sitozole salınır ve bu da oksidatif strese önemli ölçüde katkıda bulunur (Valko ve ark., 2004).

Moleküler oksijenin elektronlarından birinin enerji alarak kendi spininin ters yönünde olan başka bir orbitale yer değiştirmesiyle singlet oksijen oluşur. Singlet oksijen ortaklanmamış elektronu olmadığı için radikal değildir. Oksijenin ortaklanmamış elektronları paralel spinli olduğundan oksijendeki spin kısıtlaması singlet oksijende yoktur ve oldukça reaktif bir oksijen bileşiğidir. Delta ve sigma olmak üzere iki şekli vardır. Delta şekli daha düşük enerjili (92 kJ) olduğundan sigma şekline (155kJ) göre daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir (Agnéz-Lima ve ark., 2012).

1.7.2. Reaktif Azot Türleri (RNS)

Reaktif azot türleri (RNS), çoğunlukla indüklenebilir nitrik oksit sentazının (iNOS) bir sonucu ve enflamatuar reaksiyonların bir parçası olarak organizmada üretilir. Tipik olarak, nitrik oksit (\bullet NO) makrofaj tipi hücreler tarafından veya merkezi sinir sisteminde (MSS) reaktif mikroglia tarafından üretilir. iNOS enzimi argininin oksidatif dönüşümünü katalize eder ve sonuçta sitrulin ve \bullet NO serbest radikali oluşur. iNOS aktivitesi sitozolik Ca²⁺ seviyelerine bakılmaksızın yüksek ve sürekli. Önemli RNS türleri Çizelge 1.4'te verilmiştir.

Çizelge 1.4. RNS türleri

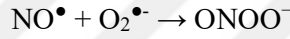
Radikaller	Nitröz oksit, $\bullet\text{NO}$
	Azot Dioksit, $\text{NO}_2\bullet$
	Peroksinitrit radikali, $\text{ONOO}\bullet$
Non-Radikaller	Peroksinitrit anyonu ONOO^-
	Nitröz Asit, HNO_2
	Peroksinitroz asit ONOOH
	Nitroksil, NO^-
	Nitril Klorür, NO_2Cl
	Nitrotil Katyonu, NO^+
	Dinitrojen trioksit, N_2O_3

Nitröz oksit radikali ($\text{NO}\bullet$), anti-bağ yörüngesinde eşleştirilmemiş bir elektron içeren küçük bir moleküldür ve bu nedenle radikaldir. Biyolojik dokularda, $\text{NO}\bullet$ oksidatif reaksiyon yoluyla arginin sitrüline metabolize eden spesifik nitrik oksit sentazlar (NOS) tarafından üretilir. Nitrik oksit ($\text{NO}\bullet$), nörotransmisyon, kan basıncı düzenlenmesi, savunma mekanizmaları, düz kas gevşemesi ve bağışıklık düzenlenmesi dahil olmak üzere çok çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli bir oksidatif biyolojik sinyal molekülü olarak işlev gören bir radikaldir. Olağanüstü özellikleri nedeniyle 1992 yılında Science Magazine dergisinde “yılın molekülü” olarak seçilmiştir (Koshland Jr, 1991). $\text{NO}\bullet$ sulu bir ortamda sadece birkaç saniyelik bir yarılanma ömrüne sahiptir. $\text{NO}\bullet$ daha düşük oksijen konsantrasyonuna sahip bir ortamda daha fazla stabiliteye sahiptir (yarılanma ömrü $> 15\text{s}$). Bununla birlikte, hem sulu hem de lipit ortamda çözünür olduğu için, sitoplazma ve plazma membranlarından kolayca geçer (Chiueh, 1999). $\text{NO}\bullet$ nöronal iletimin yanı sıra merkezi sinir sistemindeki sinaptik geçirgenlik üzerinde de etkilidir. Hücre dışı ortamda $\text{NO}\bullet$ nitrat ve nitrit anyonları oluşturmak üzere oksijen ve su ile reaksiyona girer.

Reaktif azot türlerinin aşırı üretimine nitrosatif stres denir (Ridnour ve ark., 2004). Bu, bir sistemde reaktif azot türlerinin üretimi, sistemin bu radikalleri nötralize etme ve ortadan kaldırma yeteneğini aştığında ortaya çıkabilir. Nitrosatif stres,

proteinlerin yapısını değiştiren ve böylece normal işlevlerini inhibe edebilen nitrosilasyon reaksiyonlarına yol açabilmektedir.

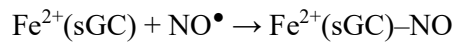
Bağışıklık sistemi hucelleri, enflamatuar sureler sırasında tetiklenen oksidatif patlama sırasında hem superoksit anyonu hem de nitrik oksit üretir. Bu koşullar altında, nitrik oksit ve superoksit anyonu, DNA parçalanmasına ve lipit oksidasyonuna neden olabilecek gl bir oksitleyici ajan ve çok daha aktif bir molekül olan oksidatif peroksinitrit anyonunu (ONOO^-) retmek için birlikte reaksiyona girebilir (Carr ve ark., 2000).



Bu reaksiyon, NO^\bullet reaksiyonları için bilinen en yüksek oran sabitlerinden birine sahiptir. Dolayısıyla NO^\bullet toksisitesi baskın olarak superoksit anyonları ile birleşebilme yeteneğine bağlıdır.

Fizyolojik pH da ONOO^- derhal $\bullet\text{OH}$ ve azot diokside (NO_2^\bullet) parçalanır. Çok güçlü bir prooksidan olan ONOO^- , SOD ile reaksiyona girerek güçlü bir nitratlayıcı ajan oluşturur. Sonuçta hucresel proteinlerin tirozin kalıntılarının nitratlanması hucresel disfonksiyon ve lme yol açabilir.

Nitrik oksit, bazı geçiş metal iyonlarına kolayca bağlanır. Aslında NO^\bullet radikalinin birçok fizyolojik etkisi, bu radikalın enzimde çözünür guanilat siklazda (sGC) Fe^{2+} -Haem gruplarına bağlanması bir sonucu olarak ortaya çıkar (Archer, 1993).



rn burada ($\text{Fe}^{2+}\text{-NO}$) olarak temsil edilmekte, ancak ($\text{Fe}^{3+}\text{-NO}^-$) da yaygın olarak görülmektedir.

1.8. DNA, Lipitler ve Proteinlerde Oksidatif Hasar

Yüksek konsantrasyonlarda ROS ve RNS, hücre yapılarına, nükleik asitlere, lipitlere ve proteinlere hasar verebilir (Valko ve ark., 2006). Hidroksil radikalının, DNA molekülünün tüm bileşenleri ile reaksiyona girdiği ve hem pürin hem de pirimidin bazlarına ve ayrıca deoksiriboz omurgasına zarar verdiği bilinmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 2015). Daha kapsamlı incelenen DNA hasarı 8-OH-G oluşumudur. Bu “oksidatif hasar” olaylarından kaynaklanan genetik materyalin kalıcı olarak değiştirilmesi, mutajenez, karsinogenez ve yaşlanmaya dahil olan ilk adımı temsil eder. Metal kaynaklı ROS üretiminin sadece DNA'ya değil, aynı zamanda oksidasyona son derece duyarlı olan fosfolipitlerin çoklu doymamış yağ asidi kısımlarını içeren diğer hücresel bileşenlere de hasar verdiği bilinmektedir (Siems ve ark., 1995). Lipit peroksidasyonunun ilerlemesi ile başta membran akışkanlığı olmak üzere, taşıyıcı ve reseptör fonksiyonlu membran proteinlerinin aktiviteleri azalır. Membran potansiyeli değişime uğrar ve sonuçta membranların yapısal bütünlükleri bozulur.

Proteinlerin ROS tarafından oksidasyonunda yer alan mekanizmalar, amino asitlerin, peptitlerin ve proteinlerin, hidroksil radikallerinin veya hidroksil / süperoksit radikallerinin bir karışımının olduğu koşullar altında iyonlaştırıcı radyasyonlara maruz bırakıldığı çalışmalarla açıklanmaktadır. Proteinlerde bulunan tüm amino asitlerin yan zincirleri, özellikle proteinlerin sistein ve metiyonin aminoasitleri, ROS / RNS'nin etkisiyle oksidasyona açıktır (Stadtman, 2004). Sisteinin oksidasyonu, protein tiol grupları (-SH) ve düşük moleküler ağırlıklı tiyoller, özellikle GSH (S-glutatiolasyon) arasında geri dönüşümlü karışık disülfid oluşumuna yol açabilir. ROS ve RNS'lar, oksidasyona açık olan histidin, tirozin, fenil alanin gibi amino asitler ile oksidasyon reaksiyonuna girerler. Oksidatif hasarlı olan reseptör, enzim ve transport proteinlerinin fonksiyonlarında bozulma olabilir, immün sistemi uyaran yeni antijenik yapılar oluşabilir. Birçok farklı mekanizma tarafından üretilen karbonil gruplarının konsantrasyonu, ROS aracılı protein oksidasyonunun iyi bir ölçüsüdür.

1.9. Antioksidanlar

Antioksidanlar, aşırı miktarda üretilen serbest radikallerin etkilerini azaltarak, insan sağlığına verdikleri hasarları engelleyen bileşiklerdir. Antioksidanlar serbest radikallerin biyolojik dokular ile reaksiyona girerek onların yapılarını bozmalarına ve hasar oluşturmalarına engel olurlar. Organizmanın normal fizyolojik işleyişi için gerekli olan bu maddeler, serbest radikallerin zararlı etkilerini azaltırken, önceden oluşan hasarları geri döndüremezler. Antioksidanlar buldukları bölgeye ve özelliklerine bağlı olarak sınıflandırılabilirler.

Antioksidanların buldukları bölgeye göre sınıflandırılması:

- Plazma antioksidanları- askorbik asit (Vitamin C), bilirubin, urik asit, transferrin, seruloplazmin, β -karoten
- Membran antioksidanları- α -tokoferol (Vitamin E)
- Hücre içi antioksidanlar- süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutation peroksidaz (GPx)

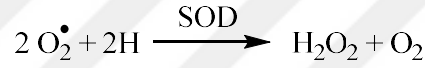
Antioksidanların özelliklerine ve etkilerine göre sınıflandırılması:

Antioksidanlar özelliklerine göre iki büyük sınıfa ayrılırlar; enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar. Enzimler, enzim kofaktörler ve düşük ağırlıklı moleküller enzimatik antioksidanlar grubuna girerler. Bunlar vücudun bir savunma mekanizması gibi çalışarak serbest radikallerin zararlı etkilerini yok ederler. Pek çok enzimatik olmayan antioksidan, yiyecekler sayesinde alınır. Meyveler, antioksidan içerikleri açısından oldukça zengindirler. Bu grup antioksidanlar çok çeşitli olarak sınıflandırılırlar. Polifenoller, vitaminler, mineraller ve karatenoitler bunlardan en geniş yayılanlarıdır.

- Enzimatik antioksidanlar: SOD, katalaz, GPx, glutation reduktaz
- Enzimatik olmayan antioksidanlar:
 - ◆ Besin antioksidanları- β -karoten, α -tokoferol, askorbik asit
 - ◆ Metabolik antioksidanlar- bilirubin, urik asit, seruloplazmin, ferritin, transferrin, albumin, glutation

Süperoksit dismutaz

Süperoksit anyon radikalinin organizmadan uzaklaştırılması işleminden sorumlu olan süperoksit dismutaz enzimidir. Süperoksitin oksijen ve hidrojen peroksite dismutasyonunu sağlayan enzimdir. Süperoksit dismutaz enziminin 3 farklı tipi vardır: ekstraselüler süperoksit dismutaz enzimi (Fe-SOD), manganez içeren mitokondrial süperoksit dismutaz enzimi (Mn-SOD), bakır/çinko içeren sitoplazmik süperoksit dismutaz enzimi (Cu, Zn-SOD) (Cheng ve ark., 2006). Süperoksit dismutaz enzimi süperoksit anyon radikalini hidrojen peroksit radikaline dönüştürerek etkisiz hale getirir.

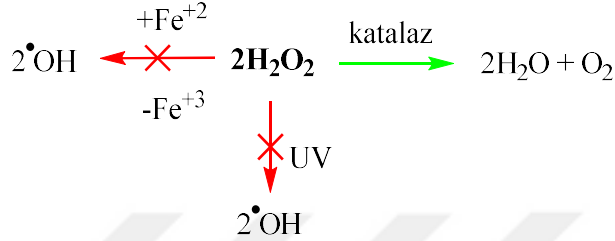


SOD doğada yaygın olarak ökaryotik ve prokaryotik organizmalarda da bulunur. Bir özelliği de peroksinitrit oluşturabilen NO radikali gibi hedeflere çok hızlı ulaşabilmektedir. Mitokondri en önemli enzimatik antioksidan üretici olmakla birlikte reaktif oksijen türlerinin de en başta gelen hedefidir. Mitokondride aşırı ROS ve serbest radikal birikimi sonucunda Mn-SOD miktarı yükselmektedir. Bu da mitokondrinin kendini serbest radikallerin etkilerinden korumak için Mn-SOD' yi kendi ürettiği bir savunma sistemi olarak kullandığını göstermektedir.

Katalaz

Süperoksit anyon radikali süperoksit dismutaz tarafından H_2O_2 'ye dönüştürülüp etkisiz hale getirilse de bu durumda bir başka tehlike ortaya çıkmaktadır. Meydana gelen H_2O_2 aslında bu haliyle zararsız bir molekül de olsa parçalanıp $\bullet\text{OH}$ radikaline kolayca dönüşebildiği için ortamdan uzaklaştırılması gerekmektedir. Katalaz, hücreleri oluşan hidrojen peroksite moleküler oksijen ve suya parçalanmasıyla meydana gelen serbest radikallerin etkilerinden korur (Şekil 1.60) ve

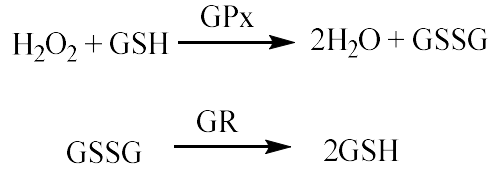
oksijene ihtiyaç duyan tüm canlı organizmalarda bulunur. Dört polipeptid zincirinin oluşturduğu tetramer şeklinde olup her zincirde 500'den fazla amino asit bulunmaktadır. Katalaz genellikle peroksizom adı verilen organellerde bulunur ve H₂O₂ ile reaksiyon vermesini sağlayan 4 demir grubu taşımaktadır.



Şekil 1.60. Katalaz enziminin antioksidan aktivitesi

Glutatyon peroksidaz (GPx)

Glutatyon peroksidaz (GPx) hidrojen peroksidin suya indirgenmesinden sorumlu bir enzimdir ve yapısında selenyum bulunmaktadır. Glutatyon peroksidaz bu reaksiyon sonucunda yükseltgenmiş glutatyona dönüşür (GSSG). Glutatyon peroksidaz (GPx) glutatyon (GSH) ile konjuge halde çalışır. GSH hücrelerde yüksek konsantrasyonda bulunur. GSH hidrojen peroksidi suya dönüştürürken kendisi de glutatyon disülfid'e (GSSG) dönüşür. Oluşan GSSG ise glutatyon redüktaz ile tekrar glutatyon indirgenir. Biyokimyasal olarak lipit hidroperoksidlerin alkollere ve H₂O₂' in suya dönüşümünü sağlar.

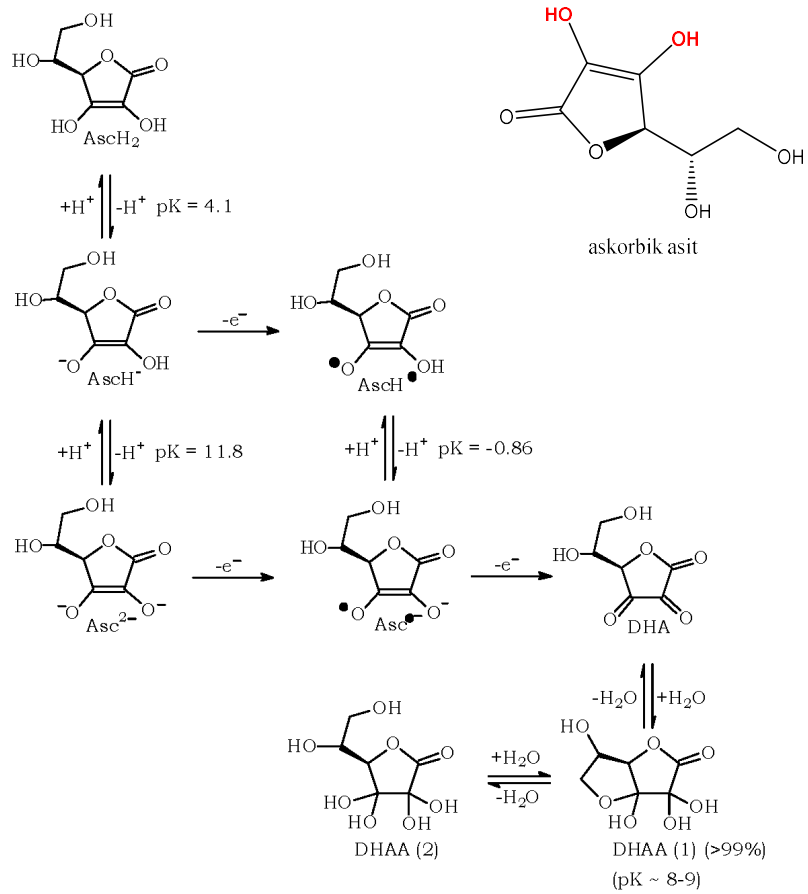


Enzimatik olmayan antioksidanlar

Enzimatik olmayan antioksidanlar E vitamini, C vitamini, karatenoitler, flavonoitler, fenolik bileşikler gibi pek çok ekzojen ve endojen kökenli maddelerdir.

Askorbik asit (C vitamini)

Askorbik asit, suda çözünür doğal bir vitamindir. C vitamini, askorbat olarak da adlandırılmaktadır (Şekil 1.61). Kollajen sentezi gibi pek çok gerekli metabolik faaliyetlerde rol alır. Askorbik asit, bakteriyel enfeksiyonlarla mücadelede, detoksifiye edici reaksiyonlarda ve fibröz doku, dişler, kemikler, bağ dokusu, deri ve kılcal damarlarda kolajen oluşumunda işlev gören güçlü bir indirgeyici ve antioksidan ajandır. Narenciye ve diğer meyvelerde ve sebzelerde bulunan C vitamini insan organizmasında üretilemez ve depolanamaz.



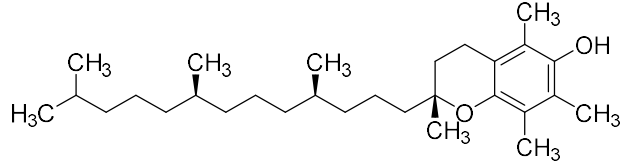
Şekil 1.61. Askorbik asit ve iyonizasyonu

Askorbik asit yapısında iyonlaşabilen iki hidroksil grubu içerir (AscH_2). Fizyolojik pH ortamında AscH^- halinde bulunur. Vitamin C' nin antioksidan özelliği AscH^- halinde bulunmasıyla ilgilidir.

Askorbik asit suda çözünen peroksil radikallerini, singlet oksijeni, süperoksit radikallerini, nitroksit radikallerini, tiyil ve sülfenil radikallerinin zararlı etkilerine karşı kouma sağlar. Aktif nötrofiller sayesinde oluşan peroksidasyondan plazma lipitlerini korur. C vitamini ayrıca E vitamininin radikal formunun düzenlenmesinde de görev alır.

E vitamini (alfa-tokoferol)

E vitamini yağda çözünen bir vitamindir. E vitamini tokoferoller olarak adlandırılan bileşiklerden biridir. Tokoferollerin farklı çeşitleri vardır. Bunlardan 4'ü E vitamini özelliği gösterir (alfa, beta, gama ve delta tokoferol), en önemlisi alfa-tokoferoldur (Şekil 1.62).



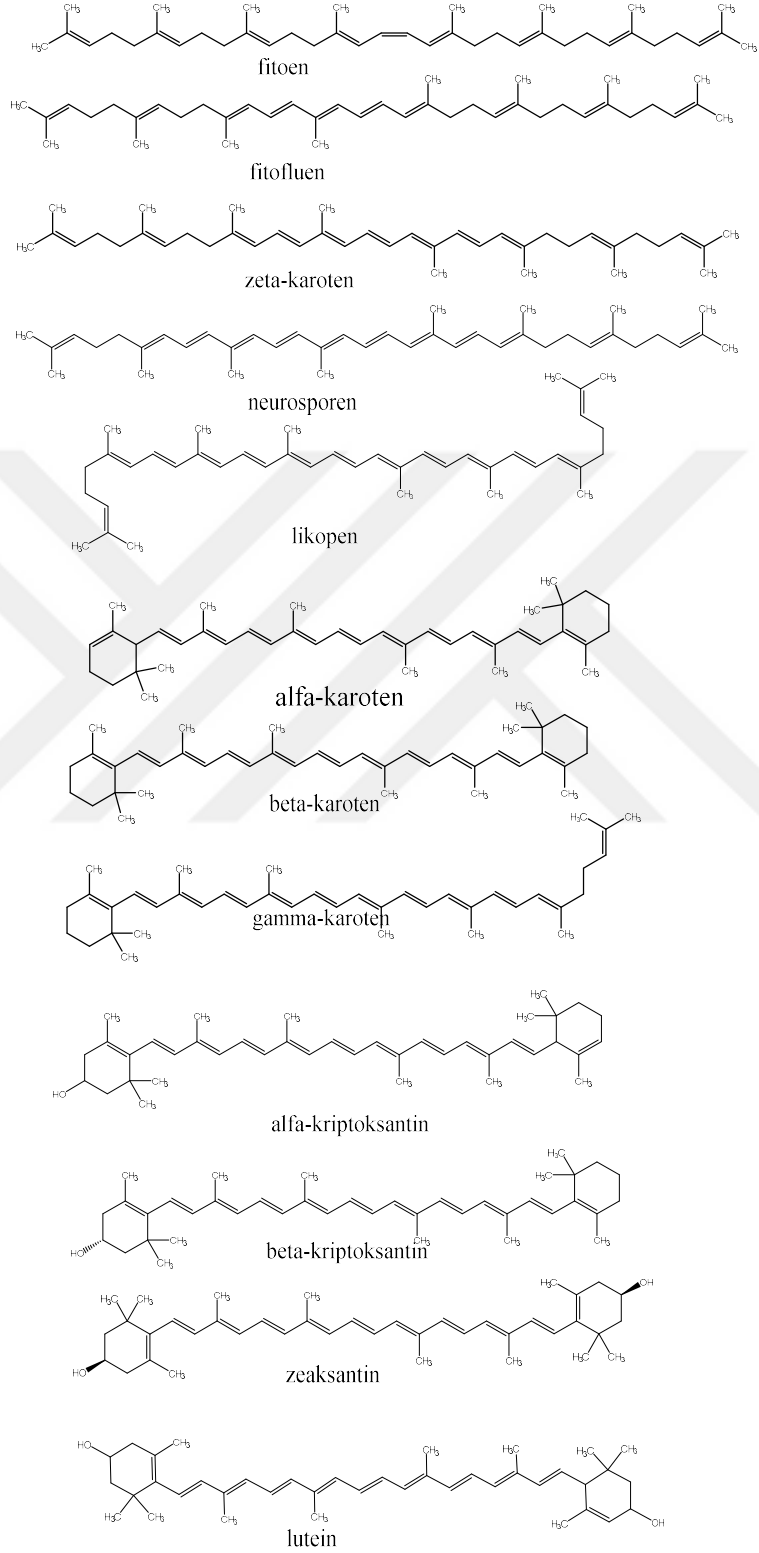
Şekil 1.62. α -tokoferol

Yağda çözündükleri için sellüler ve subsellüler membranlar ile lipoproteinlerde bulunurlar. Membranlarda oksijen radikallerine karşı en önemli koruyuculardandırlar. E Vitamini öncelikle peroksil radikalleri ile etkileşime girer. Ayrıca alkoksil radikalleri, singlet oksijen, peroksinitrit, azotdioksit, ozon ve süperoksit radikalleri ile de etkileşir.

Karotenoitler

Çeşitli canlılarda (bitkiler ve mikroorganizmalar) bulunan izoprenoit yapılu pigment bileşikleridir. Karotenoitlerin 700'den fazla türü bilinmektedir ve yaklaşık 50'si gıdayla vücudumuza girer ve bunlardan 20'ne kan ve dokularda rastlanmaktadır (Fiedor ve Burda, 2014). Bunlardan en önemlileri olan β -karoten, α -karoten, likopen, lutein, zeaksantin, β -kriptoksantin, α -kriptoksantin, γ -karoten, nörosporen, ζ -karoten, fitofluen ve fitoen (Şekil 1.63) insan plazmasında bulunur. Karotenoitler, konjuge çift bağ yapısının ortaklanmamış elektronları sayesinde antioksidan özellik gösterir.



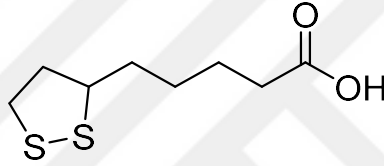


Şekil 1.63. Plazmada bulunan bazı karotenoidler

Karetonoitler organizmanın singlet oksijen radikalinin zararlı etkilerinden korunmasında önemli yere sahiptir. β -karoten vücutta A vitaminine dönüştürüldüğü için aynı zamanda provitamindir.

α -lipoik asit

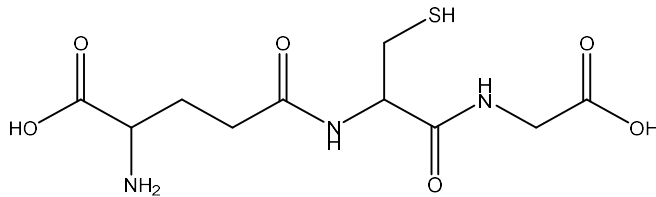
α -lipoik asit (Şekil 1.64) bitki ve hayvan kaynaklarının yanı sıra vücutta üretilen vitamin benzeri bileşiktir. Askorbik asit, α -tokoferol ve glutatyon gibi diğer önemli antioksidanların geri dönüşümünde kilit rol oynamaktadır.



Şekil 1.64. α -lipoik asit

Glutatyon (GSH)

Glutatyon (Şekil 1.65), glutamat, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptittir. GSH redoks döngüsünde bir substrat olarak rolüne ek olarak, ayrıca hidroksil ve singlet oksijen radikallerinin temizleyicisidir. GSH'nin ksenobiyotik metabolizmasında da önemli bir rolü vardır.



Şekil 1.65. Glutatyon

Polifenoller

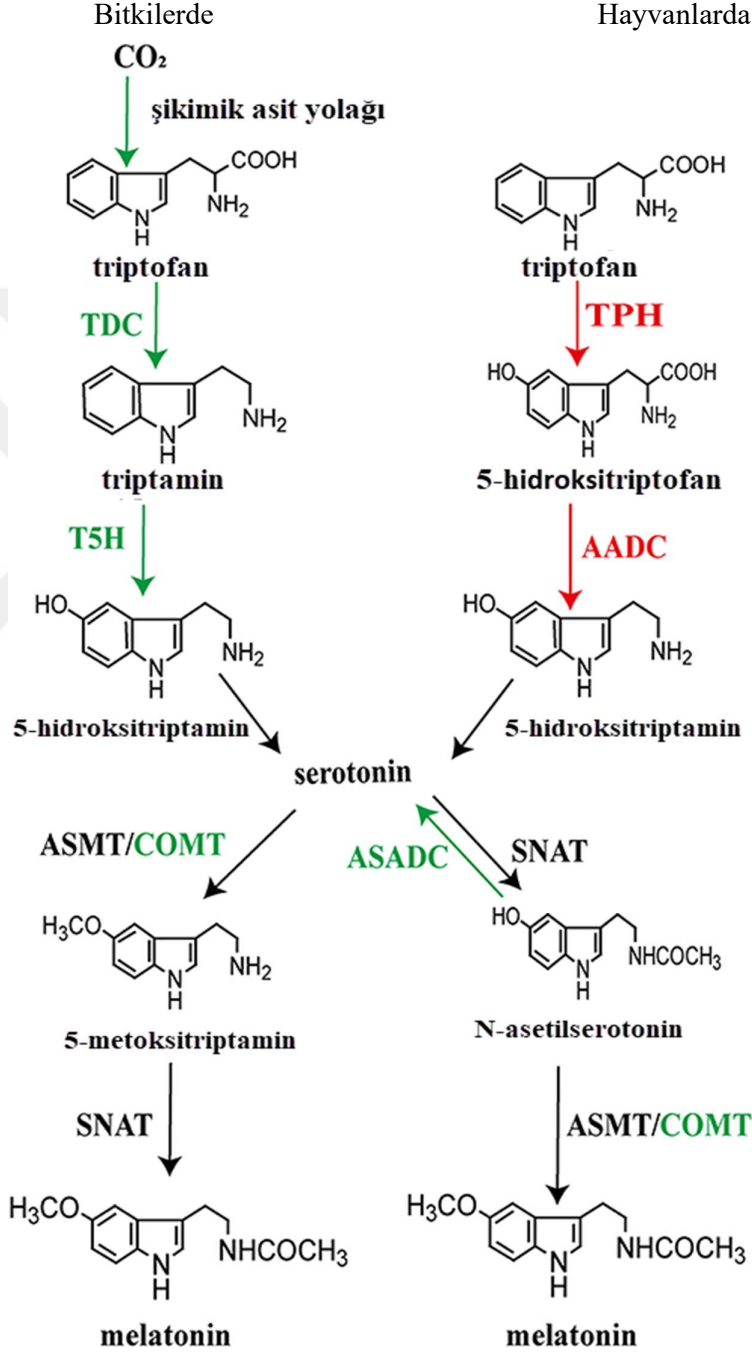
Aromatik halkada bir ya da daha fazla hidroksil grubu taşıyan maddeler fenolik maddelerdir. Polifenolik maddelerin antioksidan özellikleri vardır. Özellikle flavonoidlerin antioksidan özellikleri askorbik asit ve α -tokoferoldan daha iyidir. Flavonoidler serbest radikal süpürücü etkileri yanında metallerle şelat oluşturarak muhtemel serbest radikal oluşumlarının da önüne geçebilmektedirler.

Diğer antioksidan maddelere koenzim Q10, urik asit, seruloplazmin, transferin, albümin, bilirubin, haptoglobin ve başka bileşikler örnek verilebilir.

1.10. Melatonin

Melatonin ilk olarak 1958 yılında sığır pineal bezinden izole edilerek tanımlanmıştır. Melatonin önemli antioksidanlardan birisidir. Vitamin C ve glutatondan farklı olarak, (Vit. C ve glutatyon, sadece sulu fazda; Vit. E yalnızca lipit fazda aktive iken) melatonin hem sulu hemde lipit fazda aktivite gösterebilmekte ve bu özelliği sayesinde kan-beyin baryerini geçebilmektedir. Melatoninin reseptör aracılı yollarla, uyku düzenlenmesi, sirkadiyen ritim modülasyonu, onkostatik ajan oluşumu, bağışıklığın arttırılması vb. fonksiyonları olduğu gibi, reseptörden bağımsız olarak antioksidan etki özelliği de bulunmaktadır. Melatoninin aynı zamanda memelilerde üreme döngülerinde de rol aldığına dair kanıtlar vardır (Reiter ve ark., 2009). Melatonin hayvan ve bitkilerde farklı biyosentez yolağından gelmektedir. Triptofan tüm taksonlarda melatoninin prekürsörüdür (Şekil 1.66). Triptofan hayvanlarda sadece gıda yoluyla alındığı gibi, diğer türlerde D-eritroz-4-fosfat, fosfoenolpiruvat ve karbon dioksit başlangıç maddeleri kullanılarak şikimik asit yolağıyla da sentezlenebilir. Hayvanlarda triptofan önce 5-hidroksitriptofana hidroksillenir ve bu daha sonra dekarboksilatlanarak serotonin oluşturur. Serotonin ya asetillenerek N-asetilserotonine ya da metillenerek 5-metoksitriptamini oluşturur.

Daha sonra N-asetilserotonin metillenerek, 5-metoksitriptamin asetillenerek melatonine dönüşür (Zhao ve ark., 2019).



Şekil 1.66. Melatonin biyosentezi (solda-bitkilerde, sağda-hayvanlarda): TDC-triptofan dekarboksilaz, T5H-triptamin-5-hidroksilaz, TPH- triptofan-hidroksilaz, AADC-amino asit dekarboksilaz, ASMT- N-asetilserotonin O-metiltransferaz, COMT-kafeik asit O-metiltransferaz, SNAT-serotonin N-asetiltransferaz, ASADC-N-asetilserotonin deasetilaz.

Bitkilerde, triptofan önce dekarboksilatlanır ve triptamine dönüşür, daha sonra hidroksillenerek serotoninini oluşturur.

İlk melatoninin antioksidan enzim aktivitesi üzerindeki etkisini gösteren çalışmalar 1990'ların ortalarında yayınlanmıştır (Barlow-Walden ve ark., 1995; Pablos ve ark., 1995). Bazı makaleler, egzogen olarak uygulanan melatonin (500 µg/kg) sonrasında sıçan beyininde ve civcivlerin çeşitli dokularında glutatyon peroksidaz aktivitesinin arttığını göstermektedir (Karbownik ve Reiter, 2000). Daha sonra yapılan bazı çalışmalar da melatoninin diğer doku ve modellerde antioksidan enzimlerin aktivitesini arttırdığını göstermiştir. Bir çalışmada 7 gün boyunca 10 mg/kg melatonin uygulandıktan sonra sıçan karaciğerinde SOD aktivitesinin arttığı (Ozturk ve ark., 2000), bir başka çalışmada ise tek bir melatonin enjeksiyonundan (5 mg /kilogram) sonra sıçan böbrek, karaciğer ve beyindeki SOD aktivitesinde artış olduğu bildirilmiştir (Liu ve Ng, 2000).

Hamilelik sırasında melatonin uygulamasının hem farelerde hem de insanlarda fetüste antioksidan enzim aktivitesini uyardığı gösterilmiştir (Okatani ve ark., 2000; Okatani ve ark., 2001). Bu çalışmalarda, gebe sıçanlara uygulanan nispeten yüksek dozlarda melatoninin (10 mg/kg), uygulamadan 1 saat sonra hem maternal serumda hem de fetal beyindeki indol konsantrasyonunda artım olduğunu göstermiştir. Aynı şekilde, fetal beyinde glutatyon peroksidaz ve SOD aktiviteleri de artmıştır. Bu sonuçlar, melatoninin, fetal hipoksi ve preeklampsi gibi serbest radikal üretimi içeren stresli durumların tedavisinde potansiyel olarak yararlı olabileceğini göstermiştir. Daha sonra, gebeliğin gönüllü olarak kesilmesinden önce gebe kadınlara çok daha düşük dozlarda melatonin (100 µg/kg) uygulanmış ve 3 saat sonra koryonik homojenatlarda glutatyon peroksidaz aktivitesinde artış olduğu görülmüştür. Bu, melatoninin, yüksek oksidatif stres koşulları altında fetal koruyucu potansiyele sahip olabileceği fikrini desteklemektedir.

İleri yaşlanma ve yaşa bağlı bazı hastalıklarla beraber melatoninin endojen salgısının belirgin ölçüde azaldığı ve melatonin takviyesinin yaşlılarda uyku bozukluklarını iyileştirebildiği bilinmektedir (Arendt ve Skene, 2005). Önceki çalışmalar Alzheimer hastalarının kan ve beyin-omurilik sıvısında (BOS) melatonin düzeylerininin düştüğünü göstermektedir. AD hastalarındaki bu düşüşlerin Braak

evreleri tarafından belirlenen nöropatolojinin ilerlemesine paralel olduğu görülmektedir (Wu ve ark., 2003; Zhou ve ark., 2003). ‘Gün batımı’ni baskılamak için AD hastalarına düzenli olarak melatonin verilmiş olmasına rağmen, nispeten az sayıda çalışma melatonin uygulamasının AD hastaları üzerindeki bilişsel etkileri hakkında bilgi vermektedir. Melatoninin AD hastalarında 2-3 yıllık bir süre boyunca bilişsel fonksiyonu stabilize ettiği bulunmuş (Brusco ve ark., 2000) ve hafif bilişsel bozukluğu (MCI) olan bireylerde bilişsel performansı geliştirdiği bildirilmiştir (Olchik ve ark., 2013). Bir çalışmada bir çift monozigotik AD ikizinden birine 3 yıllık melatonin tedavisi uygulanmış, tedavi edilen ikizde daha hafif bilişsel bozulma olduğu görülmüştür (Brusco ve ark., 1998).

Ekzojen yoldan uygulanan melatoninin farmakokinetiği ve oral biyoyararlanımı hem klinik öncesi hem de klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bugüne kadar *in vivo* veya klinik çalışmalarda melatonin uygulamasında ne ciddi yan etkiler ne de herhangi bir toksisiteye (kemirgenlerde melatonin için LD₅₀> 1 gram/kg) rastlanmamıştır (Sugden, 1983). Bunun yanı sıra demansı olmayan insanlarda uzun süreli melatonin kullanımı, bilişsel işlev üzerinde herhangi bir zararlı etki göstermemiştir (Lerner ve Nordlund, 1978). Düşük toksisitesi, serbest radikal hasarını azaltma ve yüksek serbest radikal miktarına bağlı yenidoğan ölümlerini önlemede etkili bir şekilde kullanıldığı gerçeği göz önüne alındığında, melatoninin klinik önemini göstermektedir (Gitto ve ark., 2001; Rodriguez ve ark., 2004).

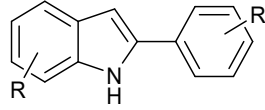
1.11. Melatonin Reseptörleri

Melatonin reseptörleri, melatoninini bağlayan G proteinine bağlı reseptörlerdir (GPCR). Üç tür melatonin reseptörü bilinmektedir: MT1 (veya Mel1A veya MTNR1A) ve MT2 (veya Mel1B veya MTNR1B) reseptör alt tipleri insanlarda ve diğer memelilerde bulunurken, amfibi ve kuşlarda ek bir melatonin reseptör alt tipi MT3 (veya Mel1C veya MTNR1C) bulunur. Reseptörler, melatoninin sinyal yolağında önemlidirler. Kronobiyoloji alanında, melatoninin biyolojik saatin senkronizasyonunda önemli bir rol aldığı bulunmuştur (Dubocovich, 2007). Epifiz

bezinin melatonin salgılaması, beyinde bulunan suprachiasmatik çekirdek (SCN) tarafından düzenlenen sirkadiyen ritmine sahiptir (Pevet, 2016). SCN, melatonin için zamanlama regülatörü olarak işlev yapmakta, melatonin ise SCN nöronal uyarılmayı azaltmak için bir ters döngü yolu izlemektedir. MT1 ve MT2 reseptörleri bu işlemi kontrol eder (Sharan ve ark., 2017; Reppert ve ark., 1995). Melatonin reseptörleri vücutta genellikle beyin, retina, kardiyovasküler sistem, karaciğer, safra kesesi, kolon, deri ve böbreklerde bulunur (Emet ve ark., 2016; Stauch ve ark., 2019). Melatonin reseptörlerinin yapıları son dönemlerde aydınlatılmış ve bazı ligantlarla etkileşimleri incelenmiştir (Stauch ve ark., 2019; Johansson ve ark., 2019; Stauch ve ark., 2020).

1.12. Antioksidan Etkili İndol Türevleri Üzerine Çalışmalar

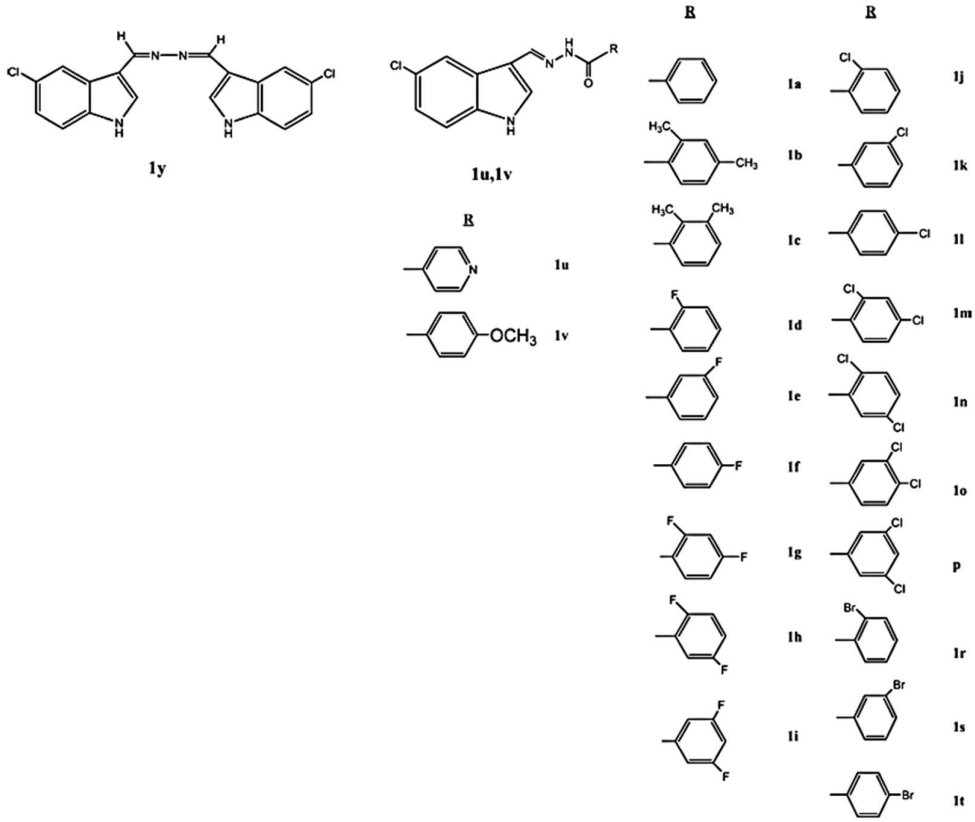
Karaaslan Ç. ve ark. (2013) tarafından bazı sübstitüe 2-fenil-1H-indol türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antioksidan özellikleri araştırılmıştır (Şekil 1.67). Çalışmada antioksidan özelliklerinin araştırılmasında süperoksit anyonunun inhibisyonu, DPPH radikalinin süpürücü aktivitesi ve lipid peroksidasyonu metotları kullanılmıştır. Sonuç olarak 3b molekülünün 1mM konsantrasyonda %80-81 inhibisyon gösterdiği belirlenmiştir (referans-melatonin). Potent antioksidan aktivite göstermiş moleküllerin (3b, 3h, 3i) sonraki çalışmalarda modifiye edilerek optimum antioksidan ve antikanser etkili bileşikler elde edileceği bildirilmiştir (Karaaslan ve ark., 2013).



3	R	R'	3	R	R'
a	5-F	4-NH ₂	i	H	3,4-diOMe
b	6-F	4-NH ₂	j	5-F	3,4-diOMe
c	7-F	4-NH ₂	k	H	4-OMe
d	H	4-NH ₂	l	H	3,4,5-triOMe
e	5-Cl	4-NH ₂	m	5-F	3,4,5-triOMe
f	4-Cl	4-NH ₂	n	5-F,7-Cl	4-OMe
g	6-Cl	4-NH ₂	o	5-F,7-Cl	3,4-diOMe
h	5-OMe	4-NH ₂	p	5-F	3,4-diOMe
			q	5-F,7-Cl	4-NO ₂

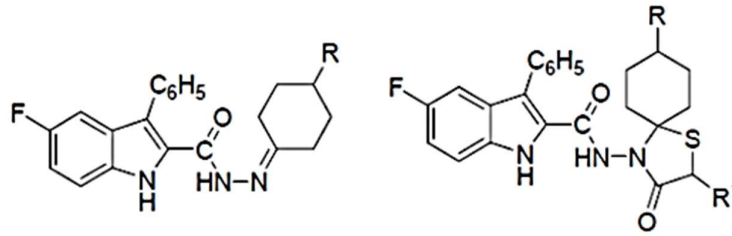
Şekil 1.67. 2-fenil-1H-indol türevleri

Yılmaz A. D. ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada bazı melatonin esaslı 5-kloro-indol hidrazid/hidrazon türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antioksidan özellikleri araştırılmıştır. Sentezlenmiş 21 türevin antioksidan özellikleri süperoksit anyonunun inhibisyonu, DPPH radikalinin süpürücü aktivitesi ve lipit peroksidasyonu metotları kullanılarak incelenmiştir (Şekil 1.68). Sonuçlar standart antioksidan melatonin ve BHT (butylated hydroxytoluene) ile karşılaştırılmıştır. Melatonin yapısında 5-metoksi grubunun Cl ile değiştirilmesiyle farklı elektronik ve lipofilik özellikli bileşikler elde edilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde Cl atomunun bileşiklerde antioksidan aktiviteyi artırmayarak, melatoninle benzer etki gösterdiği görülmüştür. Süperoksit anyonunun inhibisyonu deneyinde türevlerden 10' u etkili bulunmuş (1p, 1m, 1h, 1n, 1o, 1k, 1t, 1r, 1s,1j) ve 1p türevinin 1mM konsantrasyonda %95 inhibisyon gösterdiği bulunmuştur. DPPH deneyinde türevlerin hepsinin etkili olduğu görüldüğü halde en iyi sonuç 2 µM IC₅₀ degeri ile 1j türevinde gözlemlenmiştir. Lipit peroksidasyonu deneyinde (LP) ise 1j türevi daha etkili olarak bulunmuştur (Yılmaz ve ark., 2012).



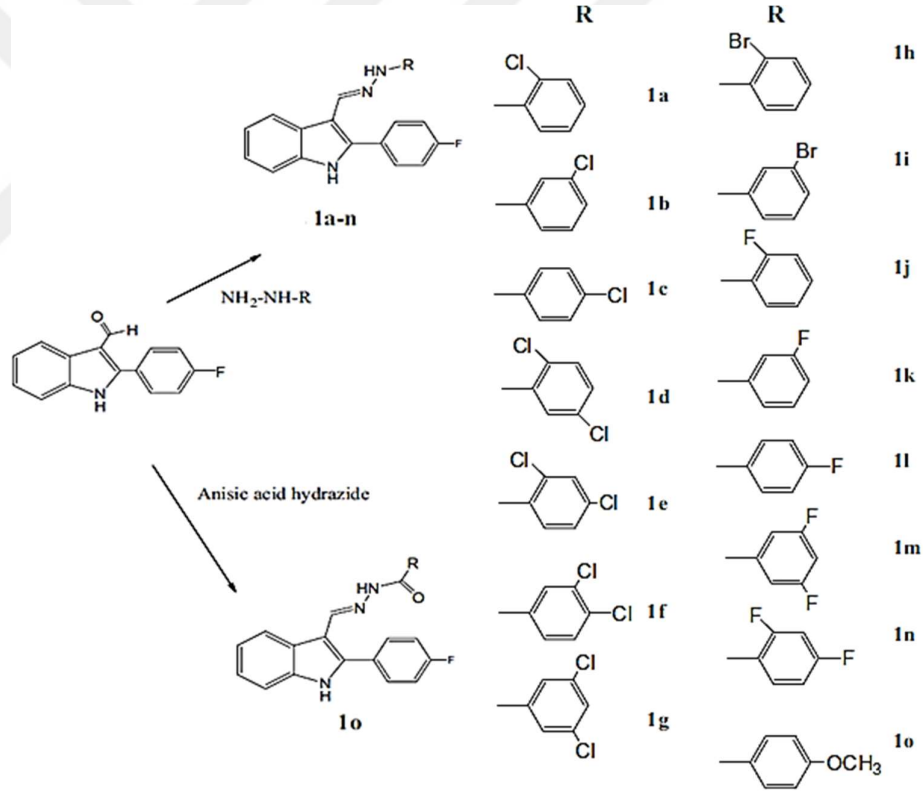
Şekil 1.68. 5-kloro-indol hidrazid/hidrazon türevleri

Cihan-Üstündağ ve ark. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada 5-fluoro-3-fenil-1H-indolün hidrazon ve spirotiyazolidinon türevleri sentezlenmiş ve antimikobakteriyel ve antikanser etkileri incelenmiştir (Şekil 1.69). Bu bileşiklerin 60 farklı kanser hücresinde taraması yapılmış ve antiproliferatif etkili oldukları görülmüştür. Özellikle indolilspirotiyazolidinonların antikanser ilaç araştırmaları için önemli farmakofor olabileceği bildirilmiştir (Cihan-Üstündağ ve Çapan, 2012).



Şekil 1.69. 5-fluoro-3-fenil-1H-indolün hidrazon/spirotiyazolidinon

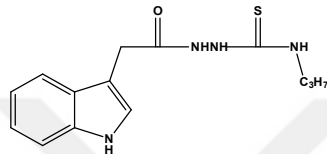
Gurer-Orhan H. ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada 25 melatonin analogu indol esaslı hidrazid/hidrazon türevleri sentezlenmiş ve antioksidan aktiviteleri ve β -amiloid ile indüklenmiş hasara karşı koruyucu etkileri araştırılmıştır (Şekil 1.70). Antioksidan aktiviteleri redoksa duyarlı floresan probun oksidasyonunu azaltmalarına dayanarak insan eritrositlerinde incelenmiştir. Bileşiklerin sitotoksik etkileri CHO-K1 hücrelerinde laktat dehidrogenaz yöntemiyle, amiloid- β indüklenmiş hasara karşı koruyucu etkileri ise MTT yöntemiyle PC12 hücrelerinde araştırılmıştır. Orto-halojenli aromatik halka taşıyan bileşikler etkili antioksidan aktivite göstermekle beraber membranda hasar gözlemlenmemiştir (Gurer-Orhan ve ark., 2016).



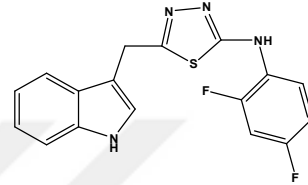
Şekil 1.70. 2-florofenil indol türevleri

Şirinziade H. ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada melatonin analogu triazol, tiyadiazol ve karbotiyoamid süstitüentleri taşıyan indol esaslı 31 yeni türev sentezlenmiş (Şekil 1.71) ve antioksidan, kemopreventif ve sitotoksik aktiviteleri

incelenmiştir. *In vitro* antioksidan aktiviteleri redoksa duyarlı floresan probun oksidasyonunu azaltma ve radikal süpürücü etkileri DPPH yöntemiyle araştırılmıştır, DCFH-DA yöntemiyle de hücre bazlı *in vitro* antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin *in vitro* sitotoksik etkileri CHO-K1 hücrelerinde MTT yöntemiyle araştırılmış ve 1b ve 2e bileşiklerinin en yüksek aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir (Shirinzhadeh ve ark., 2016).



2-(2-(1*H*-indol-3-yl)acetyl)-*N*-propylhydrazine-1-carbothioamide

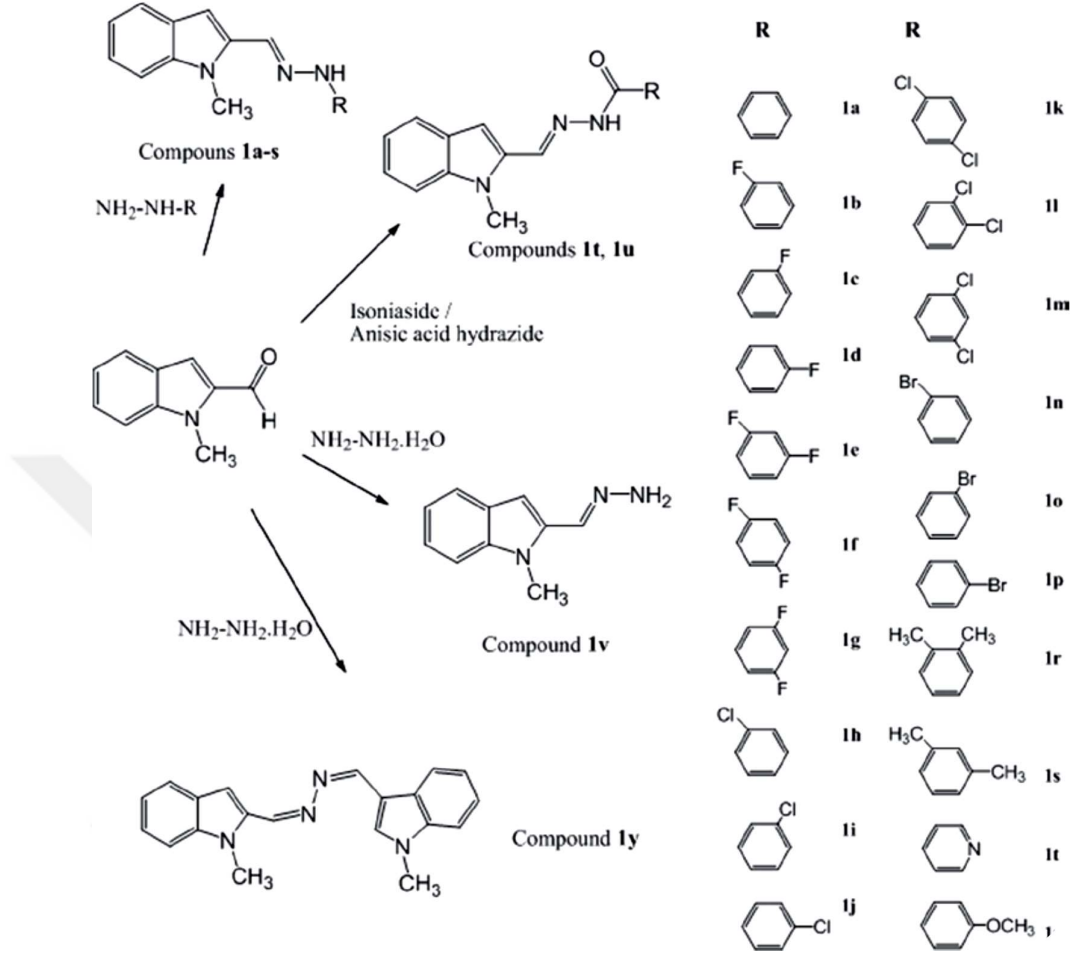


5-((1*H*-indol-3-yl)methyl)-*N*-(2,4-difluorophenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amine

	R	R	R	R	R ₁			
1a	CH ₃ -CH ₂ -	2a	CH ₃ -CH ₂ -	3a	CH ₃ -CH ₂ -	4a	CH ₃ -CH ₂ -	
1b	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	2b	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	3b	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	4b	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	
1c		2c	H	3c		4c		
1d		2d		3d		4d		
1e		2e		3e		4e		
1f		2f		3f		4f		
1g		2g		3g		4g		
1h		2h		3h				

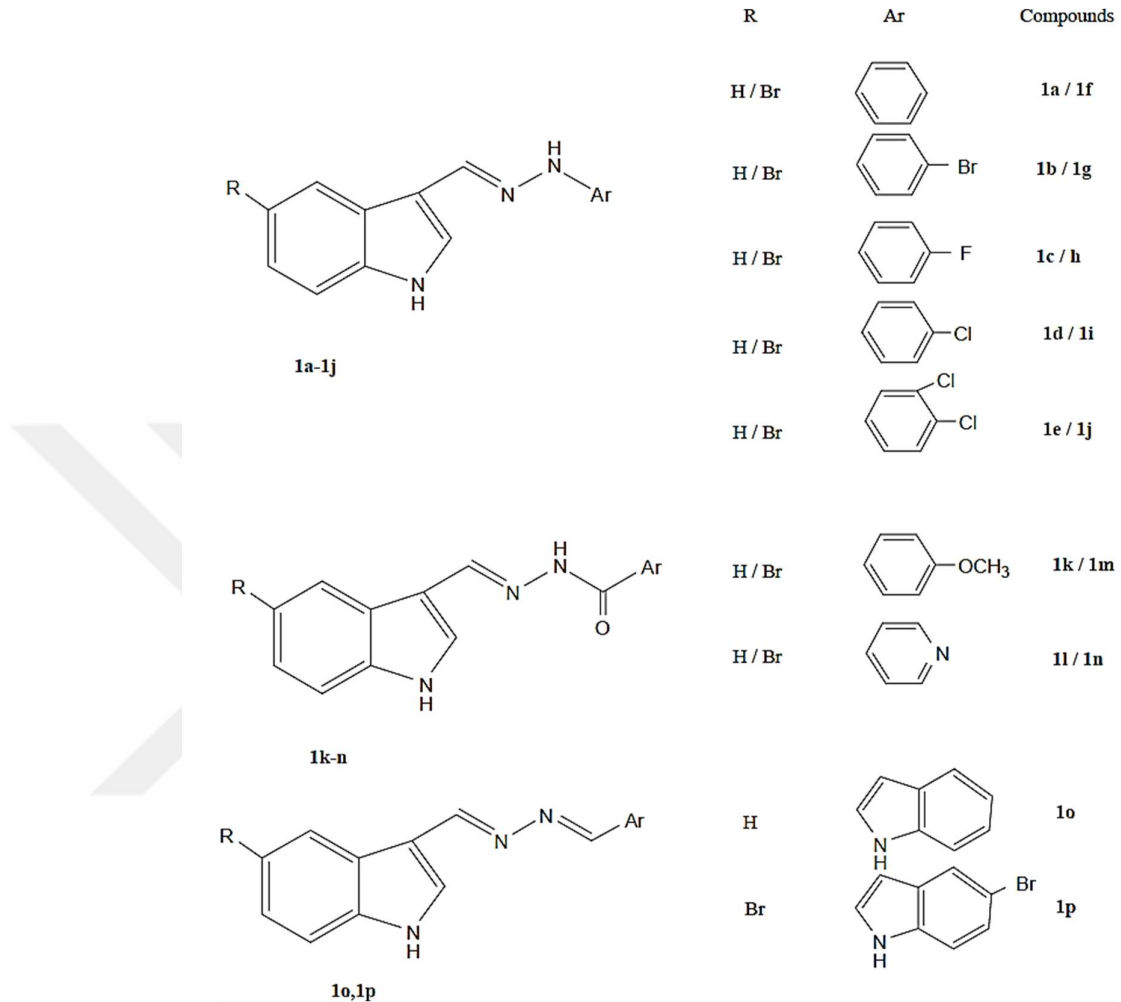
Şekil 1.71. Triazol, tiyadiazol ve karbotioamid sübtitüe indol türevleri

Süzen S. ve ark. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada melatonin analogu 21 N-metil indol esaslı hidrazid/hidrazon türevleri sentezlenmiş ve antioksidan aktiviteleri redoksa duyarlı floresan probun oksidasyonunu azaltmalarına dayanarak incelenmiştir (Şekil 1.72). Bileşiklerin membran stabilizeci özellikleri laktat dehidrogenaz yöntemiyle araştırılmıştır. Voltammetrik yöntemle bileşiklerin oksidasyon potansiyelleri ölçülmüştür. *In vitro* deneyler sonucunda bileşikler arasında antioksidan etki açısından gözlemlenen farkların bileşiklerin elektronik özellikleri ile alakalı olabileceği bildirilmiştir. Yapılan yapı-etki değerlendirmesi çalışmasında yapıda halojenli aromatik yan zincirin olmasının antioksidan aktiviteyi artırdığı bildirilmiştir. 1d ve 1r dışında diğer bileşikler DCFH deneyinde de aktif bulunmuştur. Aktif bulunan bileşiklerin yapıları incelendiğinde orto ve meta halojenli aromatik zincir taşıyan bileşiklerin daha aktif olduğu görülmüştür. Bunun dışında indol halkasında azota bağlı metil grubunun varlığı da antioksidan aktiviteyi artırmıştır (Suzen ve ark., 2013).



Şekil 1.72. N-metil indol hidrazid/hidrazon türevleri

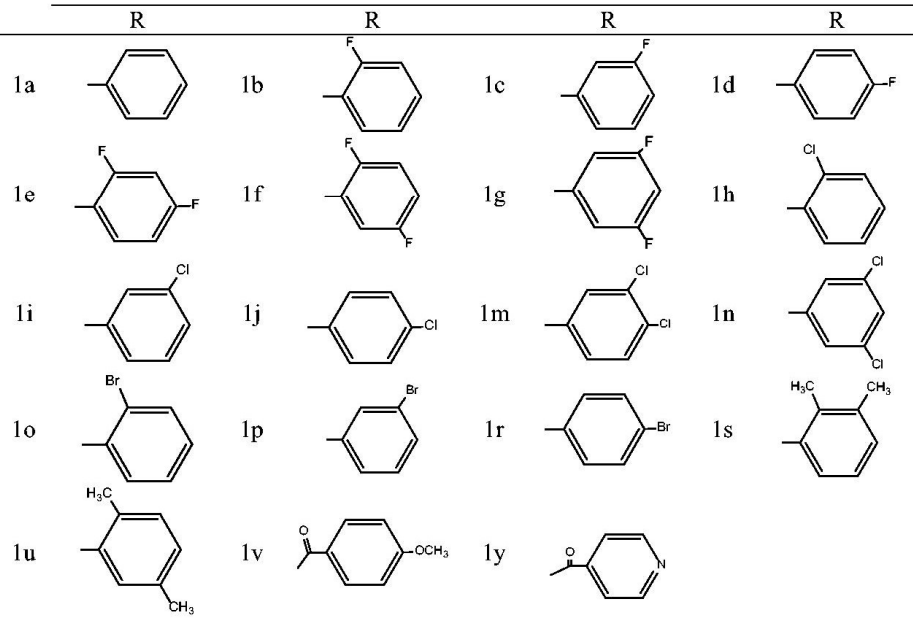
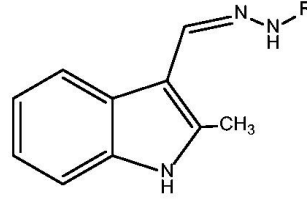
Gürkök G. ve ark. (2009) tarafından yapılan bir çalışmada melatonin analogu 16 indol esaslı hidrazid/hidrazon türevleri sentezlenmiş ve antioksidan aktiviteleri DPPH, superoksit radikal süpürücü etki ve lipid peroksidasyon yöntemleriyle araştırılmıştır (Şekil 1.73). Melatonin yapısında 5-metoksi grubunun H ve Br ile değiştirilmesiyle farklı elektronik ve lipofilik özellikli bileşikler elde edilmiştir. 5. konumda H veya Br olmasının *in vitro* deneylerde aktivitede fazla değişiklik göstermediği görüldüğü halde melatonin halkasında halojenli aromatik yapı taşıyan hidrazid/hidrazon yapıları zincir bileşiklerin antioksidan özelliğini mutlak olarak artırdığı gözlemlenmiştir (Gurkok ve ark., 2009).



Şekil 1.73. 5-Br indol türevleri

Yapılan bir başka çalışmada, 2-metil indol hidrazonların (Şekil 1.74) aromataz inhibitör potansiyeli iki *in vitro* model (hücre dışı floresan yöntemi ve östrojen reseptör pozitif (ER+) insan meme kanseri hücrelerinde (MCF-7 BUS) östrojen yokluğunda ve testosteron mevcudiyetinde) kullanılarak araştırılmış ve melatonin ile karşılaştırılmıştır. Aromataz inhibitör etkisi moleküler modelleme çalışmaları ile de araştırılmıştır. Biyolojik aktivite deneylerinde, monokloro türevleri indol hidrazonların test edilen tüm türevleri arasında daha güçlü aromataz önleyici aktiviteye sahip olduğu ve melatoninden daha aktif olduğu bulunmuştur. Özellikle 1j bileşiği

8.72 μM IC50 değeriyle en iyi aromataz inhibitör etki göstermiştir. Bu bulgu moleküler modelleme ile de doğrulanmıştır (Ozcan-Sezer ve ark., 2019).



Şekil 1.74. 2-metil indol hidrazon türevleri

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler analitik saflıkta ve ticari olarak elde edilmiştir. Bileşiklerin sentezleri Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı bünyesinde ve sentezlenen bileşiklerin enstrumental analizleri A.Ü Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi analizi Bilkent Üniversitesi Ulusal Nanoteknoloji Araştırma Merkezinde (UNAM) yapılmıştır.

Nükleer Manyetik Rezonans Spektrel Analizleri:

Sentezlenen bileşiklerin NMR analizleri Varian Mercury 400, 400 MHz High Performance Digital FT-NMR Spektrometre cihazı ile DMSO-d₆ içerisinde yapılmıştır.

Kütle Spektroskopisi (LC-ESI-MS) Uygulamaları

Bu amaçla Waters 2695 Alliance Micromass ZQ marka LC-ESI-MS cihazı kullanılmıştır. Kütle spektroskopisi ile sentezlenen bileşiklerin molekül ağırlığı, moleküler parçalanmaları gibi molekül kütlelerine ait yapısal özellikleri aydınlatılmıştır.

Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi (HR-MS) uygulamaları

Bu amaçla Agilent 6224 Accurate-Mass TOF LC/MS cihazı kullanılmıştır. Yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi ile sentezlenen bileşiklerin mutlak molekül ağırlığı belirlenmiş ve bileşiklerin kapalı formülleri doğrulanmıştır.

Erime Noktası Tayinleri

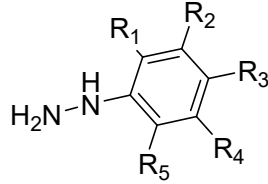
Erime noktası tayini Elektrotermal 9100 cihazı ile yapıldı. Sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

Kullanılan kimyasal maddeler: 5-fluoro-1H-indol, 4-metoksifenilhidrazin-HCl, 4-triflorometoksifenilhidrazin-HCl, 2-etilfenilhidrazin-HCl, 2-florofenilhidrazin-HCl, 3-florofenilhidrazin-HCl, 4-florofenilhidrazin-HCl, 3,5-diflorofenilhidrazin-HCl, 2,4-diflorofenilhidrazin-HCl, 2,5-diflorofenilhidrazin-HCl, 2-klorofenilhidrazin-HCl, 3-klorofenilhidrazin-HCl, 4-klorofenilhidrazin-HCl, 3,5-diklorofenilhidrazin-HCl, 2,4-diklorofenilhidrazin-HCl, 3,4-diklorofenilhidrazin-HCl, 2,5-diklorofenilhidrazin-HCl, 2-bromofenilhidrazin-HCl, 3-bromofenilhidrazin-HCl, 4-bromofenilhidrazin-HCl, 3,4-dimetilfenilhidrazin-HCl, 2,4-dimetilfenilhidrazin-HCl, o-tolilfenilhidrazin-HCl, 4-siyanofenilhidrazin-HCl, NaOH, DMSO-d₆, sodyum asetat, melatonin, MTT, Triton X-100, PBS, DPPH, BHT, DCFH-DA, tripsin Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir. CHO-K1 hücre hattı ATCC, FBS Gibco (Grand Island, NY), sodyum piruvat Santa Cruz Biotech. Inc. (Dallas, TX) firmalarından temin edilmiştir. Deneylede kullanılan solvanların tamamı Sigma-Aldrich veya Merck firmasından temin edilmiştir.

İTK analizi: Sentez çalışmaları esnasında reaksiyonların yürüyüşünü izlemek, elde edilen ürünlerin saflık derecelerini saptamak amacı ile İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Bu amaçla Kieselgel-60 GF254 kaplı alüminyum plaklar (Merck) kullanılmıştır. Hareketli faz olarak etilasetat:n-hekzan solvan sistemi (3:1) kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesinde UV ışığından (Camag UV Lambası) yararlanılmıştır.

2.2. Bileşiklerin Sentez Yöntemleri

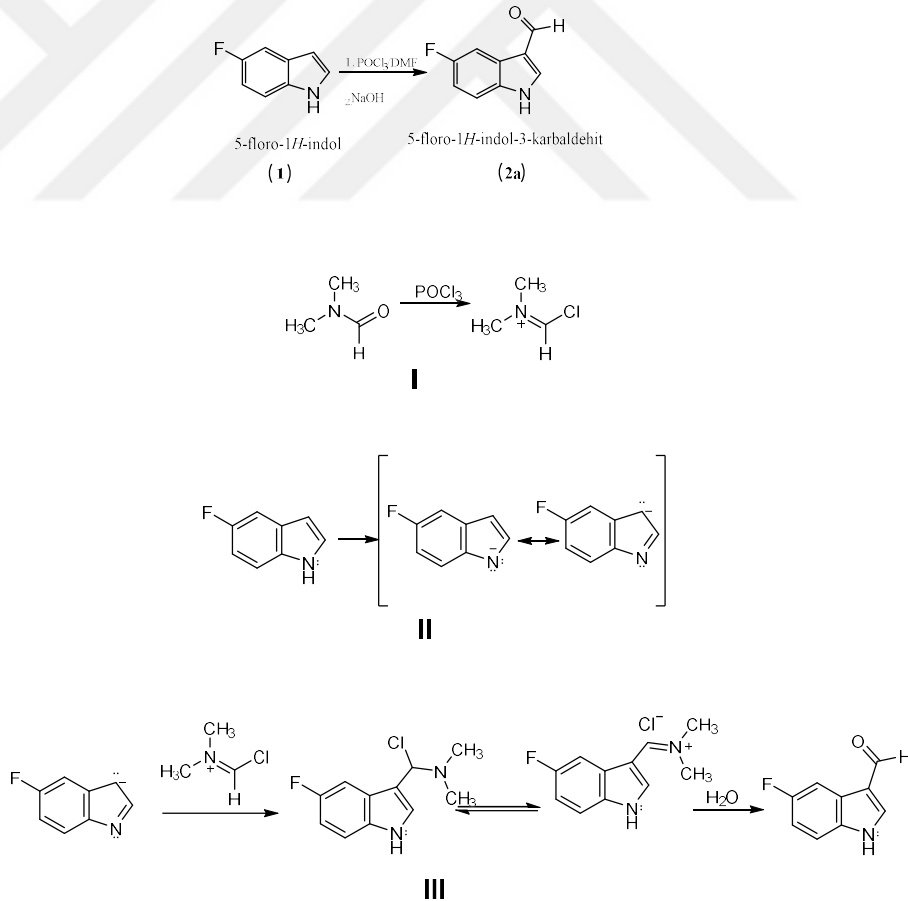
Çizelge 2.1. Sentezlenen bileşiklerde kullanılan türevler (R grubları)



Kullanıldığı Bileşik Kodu	R1	R2	R3	R4	R5
3	H	H	OCH ₃	H	H
4	H	H	Br	H	H
5	H	H	Cl	H	H
6	H	H	F	H	H
7	H	Cl	H	Cl	H
8	H	Cl	Cl	H	H
9	C ₂ H ₅	H	H	H	H
10	Cl	H	H	H	H
11	Br	H	H	H	H
12	H	F	H	H	H
13	H	Br	H	H	H
14	CH ₃	H	CH ₃	H	H
15	H	CH ₃	CH ₃	H	H
16	H	Cl	H	H	H
17	F	H	H	F	H
18	H	H	H	H	H
19	H	H	CN	H	H
20	Cl	H	H	Cl	H
21	F	H	F	H	H
22	H	H	OCF ₃	H	H
23	F	H	H	H	H
24	Cl	H	Cl	H	H
25	CH ₃	H	H	H	H

2.2.1. 5-Floro-İndol-3-Karbaldehit Sentezi

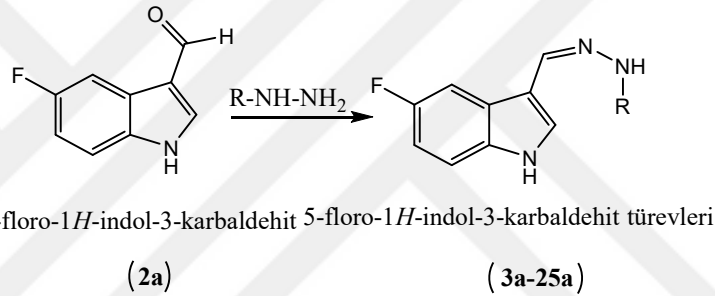
Bir balon içerisinde 0 °C da soğutulmuş 0.5 ml DMF hazırlanarak, üzerine 1 mmol POCl₃ ilave edildi ve 30 dakika karıştırıldı. Karışım üzerine 1 mmol 5-fluoroindol bileşiğinin 0.2 ml DMF de hazırlanmış çözeltisi ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında yaklaşık 3 saat belirli aralıklarla İTK ile kontrol edilerek devam ettirildi ve reaksiyonun bitiş süresi yine İTK ile kontrol edilerek belirlendi. Reaksiyon sonunda reaksiyon karışımı buz üzerine ilave edildi ve %20 NaOH ile bazikleştirildi. Oluşan çökelti süzüldü, kurutularak etanolden kristallendirildi. Oluşan kristallerin saflığı İTK ile kontrol edildikten sonra etüvde kurutuldu. Genel reaksiyon şeması ve reaksiyon mekanizması Şekil 2.1”de verilmiştir (Buyukbingol ve ark., 1994).



Şekil 2.1. 2a bileşiğinin genel sentez yöntemi ve reaksiyon mekanizması

2.2.2. 5-Floro-3-Süstitüe İndol Türevlerinin Sentezi

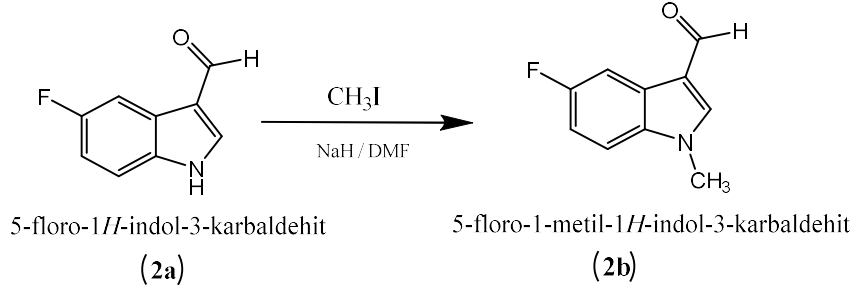
1 mmol 5-floroindol-3-karbaldehidin 8 ml EtOH içindeki çözeltisine, 1,3 mmol fenil hidrazin türevi bileşik ile 0.5 g sodyum asetatın 7 ml distile suda hazırlanan çözeltisi eklenerek, reaksiyon su banyosu içinde, geri çeviren soğutucu altında, 70-80 °C'de karıştırılarak gerçekleştirildi. Reaksiyonun bitiş süresi (2 saat) İTK ile kontrol edilerek belirlendi. Reaksiyon ortamının soğutulması ile oluşan çökelti süzülerek etüvde kurularak, etanolden kristallendirildi. Kristaller etüvde kurutuldu (Shirinzadeh ve ark., 2010; Suzen ve ark., 2006a). Reaksiyon Şekil 2.2'de verilmiştir.



Şekil 2.2. 3a-25a bileşiklerinin genel sentez yöntemleri

2.2.3. 5-Floro-1-Metil-İndol-3-Karbaldehit Sentezi

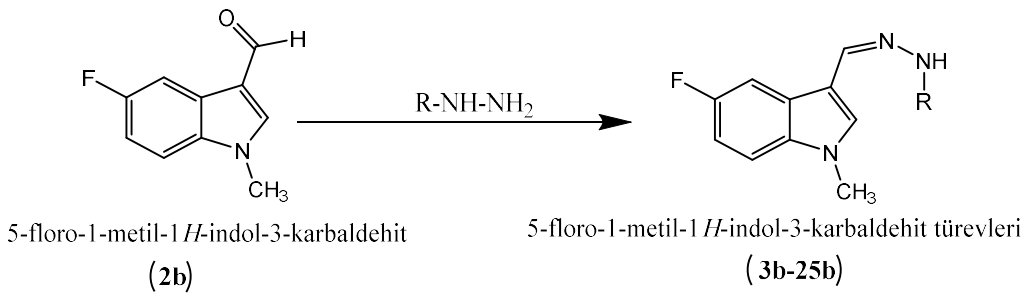
0 °C da soğutulmuş 2 ml DMF üzerine 1 mmol 5-floroindol-3-karbaldehid ilave edilerek ve azot gazı altında 30 dakika karıştırıldı. Karışım üzerine 1,2 mmol NaH ilave edildi. Reaksiyon oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon tekrar 0 °C da soğutuldu ve üzerine 1,5 mmol CH₃I ilave edildi. Reaksiyonun bitiş süresi İTK ile kontrol edilerek belirlendi (12 saat). Reaksiyon sonunda reaksiyon üzerine su ve %5 Na₂S₂O₃ çözeltisi ilave edilerek eterle ekstre edildi, Na₂SO₄ ile kurutuldu ve eter uzaklaştırıldı. Oluşan madde etanolden kristallendirildi. Kristaller etüvde kurutuldu (Xu ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2016). Reaksiyon Şekil 2.3'de verilmiştir.



Şekil 2.3. 2b bileşiğinin sentezi

2.2.4. 5-Floro-3-Sübstitüe-1-Metil-İndol Türevlerinin Sentezi

Bir balon içerisinde 1 mmol 5-Floro-1-metil-indol-3-karbaldehid 8 ml EtOH içindeki çözeltilisine, 1.3 mmol uygun fenil hidrazin türevi bileşik ile 0.5 g sodyumasetatın 7 ml distile suda hazırlanan çözeltilisi eklenir. Reaksiyon su banyosu içinde geri çeviren soğutucu altında 70-80 °C da karıştırılarak gerçekleştirilir. Reaksiyonun bitiş süresi İTK ile kontrol edilerek belirlenir (2 saat). Balondaki reaksiyon içeriği soğutulduğunda oluşan çökelti süzülür, etüvde kurutulur, etanolden kristallendirilir. Elde edilen saf kristaller etüvde kurutulur, desikatörde bekletilek neminden kurtarılarak işlem tamamlanır (Shirinzadeh ve ark., 2010; Suzen ve ark., 2006a). Reaksiyon Şekil 2.4”de verilmiştir.



Şekil 2.4. 3b-25b bileşiklerinin genel sentez yöntemi

2.3. Biyolojik Etki Tayini

Bu tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin biyolojik etkileri; antioksidan aktivite tayini metodu olan DPPH radikal süpürücü aktivite tayini ve DCFH-DA yöntemleri kullanarak, sitotoksiteleri ise MTT Gelişme İnhibisyonu Testi uygulanarak Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yürütülmüştür.

Biyolojik Etki tayininde kullanılan Hücre Kültürü ve Kullanılan Kimyasallar

Çin hamsteri over (CHO-K1) hücre hattı (ATCC), 10% fetal bovine serum (FBS) ve 1mM sodyum piruvat içeren Dulbecco's Modified Eagle Serum/F12 Ham (DMEM:F12) besi ortamında 37 °C'de ve 5% CO₂ içeren nemli ortamda sürdürülerek gerçekleştirilmiştir. Hücre kültürü çalışmalarında kullanılan FBS (Gibco, Grand Island, NY), sodyum piruvat (Santa Cruz Biotech. Inc., Dallas, TX) haricinde deneylerde kullanılan tüm kimyasallar Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)'dan temin edilmiştir.

2.3.1. 2,2-Difenil-1-Pikril-Hidrazil (DPPH) Radikal Süpürücü Aktivite Tayini

Sentezlenen bileşiklerin radikal süpürücü aktiviteleri stabil bir serbest radikal olan mor renkli 2,2-difenil-1- pikrilhidrazil (DPPH)'in absorbansındaki değişikliğin UV spektrofotometresinde ölçülmesiyle test edildi. DPPH 517 nm'de en yüksek absorbansı vermektedir. DPPH molekülünün H⁺ kaynağı antioksidan bir molekülle etkileşmesi sonucunda absorbans değerinde azalma görülmekte ve bu azalma spektrofotometrik olarak ölçüldü (Blois, 1958).

Deneyin yapılışı: %80'lik metanol-su (h/h) karışımında hazırlanan 180 µl DPPH çözeltisi (150 µM), 96 kuyucuklu plakaya eklenerek 20 µl (100 µM) test maddesiyle oda sıcaklığında 30 dakika inkubasyona bırakılmıştır. DPPH

redüksiyonu 517 nm dalga boyunda 60 dakika boyunca mikropilaka okuyucuda izlenmiştir. Melatonin ve BHT referans madde olarak kullanılmıştır. Radikal süpürücü aktivite, absorbanstaki azalma oranı olarak ifade edilerek ve formüldeki gibi hesaplanmıştır (Shirinzadeh ve ark., 2016).

$$\text{Radikal Süpürücü Aktivite (\%)} = [(A_0 - A_1 / A_0) \times 100]$$

(A₀; çözücü kontrolüne ait absorbanans değeri-%10 DMSO içeren DPPH çözeltisi, A₁; moleküle ait absorbanans değeri-20µl molekülün DMSO çözeltisi içeren 180µl DPPH çözeltisi).

2.3.2. DCFH Yöntemi

2,7-dikloroflorossein diasetat (DCFH-DA) hücre içine girebilen ve hücre içi reaktif oksijen türlerinin (ROS) aktivitesinin ölçümüne olanak sağlayan bir boyadır (Çizelge 2.2). DCFH-DA hücre içine girdikten sonra hücreesel esterez aktivitesi sonucu yapıdan diasetat grubu kopar ve ROS ile floresans özellikte olan DCF'e dönüşür. Floresans şiddeti 498nm ekzitasyon ve 525nm emisyon dalga boyunda ölçülür (Lautraite ve ark., 2003; Puntarulo ve Cederbaum, 1998).

CHO-K1 Hücreleri 96 kuyucuklu plakaya 5000 hücre/kuyucuk olarak ekilmiştir. Hücreler 37⁰C'de %5 CO₂ içeren nemli ortamda 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. 24 saat sonunda besi ortamı uzaklaştırılarak 20 µM DCFH-DA içeren 100 µl medium kuyucuklara eklenmiştir. 30 dakika inkübasyon sonunda besi ortamı uzaklaştırılmış ve kuyucuklar 50 µl tuzlu fosfat tampon çözeltisi (Phosphate Buffered Saline (PBS)) ile yıkandı. Aşağıdaki protokole göre besi ortamı, test maddeleri ve oksidasyonu indüklemek amaçlı kümen hidroperoksit kuyucuklara eklendikten hemen sonra floresans şiddeti 498nm ekzitasyon ve 525nm emisyon dalga boyunda 60 dakika boyunca mikropilaka okuyucuda ölçülmüş ve antioksidan aktivite hesaplanmıştır.

Çizelge 2.2. DCFH Yöntemi

Kontrol (besi ortamı)	200 µl besi ortamı
Taşıyıcı kontrol (%0.5 DMSO)	198 µl besi ortamı + 2 µl DMSO
Kümen hidroperoksit kontrolü	191.7 µl besi ortamı + 8.3 µl kümen hidroperoksit
Pozitif kontrol butilhidroksi toluen (BHT)	171.7 µl besi ortamı + 20 µl BHT + 8.3 µl kümen hidroperoksit
Test maddeleri	171.7 µl besi ortamı + 20 µl test maddesi + 8.3 µl kümen hidroperoksit

Antioksidan aktivite = maddenin floresans şiddeti x 100 / kümen hidroperoksit floresans şiddeti

2.3.3. Sitotoksosite Tayini için MTT Gelişme İnhibisyonu Testi

MTT (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromit), suda çözünebilen tetrazolyum tuzudur. Bu bileşik mitokondride bulunan süksinat dehidrojenaz enzimi tarafından mor renkli formazan kristallerine dönüştürülür. Canlı hücrede mitokondriyal enzim aktivitesi ile oluşan formazan kristalleri uygun çözücüde çözülür ve spektrofotometrede optik dansitesi ölçülür (Niles ve ark., 2008).

CHO-K1 Hücreleri 96 kuyucuklu plakaya 5000 hücre/kuyucuk olarak ekildi. Hücreler 37°C'de %5 CO₂ içeren nemli ortamda 24 saat inkübe edildi. Test maddeleri final konsantrasyonları 10 µM olarak hücre ortamına eklendi ve 24 saat boyunca test maddeleri ile inkübasyon gerçekleşti. Moleküller DMSO çözeltisi olarak hazırlandıktan sonra kuyucuklara besi ortamı içinde %0,5 DMSO çözeltisi olarak

eklendi. Deneylerde, kontrol (besi ortamı), taşıyıcı kontrolü (%0,5 DMSO) ve pozitif kontrol (%5 ve %10 etanol) kullanıldı. Test maddelerine maruziyet sonrasında kuyucuklardaki besi ortamı uzaklaştırıldı ve kuyucuklar tuzlu fosfat tampon çözeltisi (PBS) ile yıkandı. Hücrelerin bulunduğu kuyucuklar besi ortamı içinde final konsantrasyonu 1 mg/ml olan MTT çözeltisi ile 4 saat inkübe edildi (Mosmann, 1983). İnkübasyon sonrası MTT çözeltisi kuyucuklardan uzaklaştırıldı ve oluşan formazan kristalleri 150 µl DMSO'da çözüldü. Absorbans değerleri 550 nm dalga boyunda Thermo/Varioskan Flash mikropilaka okuyucuda kaydedildi. Test moleküllerinin hücre canlılığına etkisi % canlılık olarak taşıyıcı kontrolüne (%100 canlılık kabul edilerek) kıyasla hesaplandı (Gurer-Orhan ve ark., 2016).

2.4. Docking Çalışmaları

Docking çalışmalarında, Schrodinger Suites programı kullanıldı. MT1 ve MT2 enzimlerin kristal yapısı protein bankasından (RCSB PDB) temin edildi. MT1 için insan melatonin 1 reseptörünün 2-fenilmelatoninle XFEL kristal yapısı (PDB: 6ME7), MT2 için ise insan melatonin 2 reseptörünün 2-fenilmelatoninle XFEL kristal yapısı (PDB: 6ME6) kullanıldı.

Protein yapısı Schrodinger Protein Preparation Wizard yardımıyla hazırlandı. Orijinal hidrojenler silinerek tüm hidrojenler tekrar ilave edildi, eksik yan zincirler ve düğümler Prime yardımıyla ilave edildi, 5 Å'den uzakta olan su molekülleri silinerek, Epik yardımıyla pH 7±2'de heterogen grup dereceleri oluşturuldu. PROPKA kullanılarak pH 7'de H bağları optimize edildi ve protein yapısı en son olarak minimize edildi.

Ligandların 2D yapıları Chem Draw 2018 versiyonu kullanılarak çizildi ve sdf dosyası olarak kaydedildi. Ligandlar Schrodinger LigPrep yardımıyla hazırlandı. Olası tüm iyonizasyon durumları Epik yardımıyla pH 7±2'de oluşturuldu, desalt edilerek tautomerleri oluşturuldu, 3D yapılardan kiraliteleri belirlendi.

Docking bölgesi oluşturmak için Receptor Grid Generation kullanıldı. Reseptör belirlenerek kristallendirilmiş orijinal ligand elimine edildi. Bağlanma bölgesini oluşturmak için orijinal ligandı merkezine alan sentroid yöntemi kullanıldı.

Ligand-Protein Docking XP (extra precision) modülü kullanılarak docking gerçekleştirildi.

Bileşiklerin ADME/Tox özellikleri QikPROP kullanılarak hesaplandı.



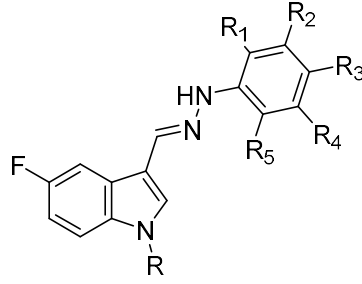
3. BULGULAR

3.1. Bileşiklerin analiz sonuçları

Sentezlenen bileşikler ve kodları Çizelge 3.1' de verilmiştir.



Çizelge 3.1. Sentezlenen bileşikler ve kodları



Bileşik kodu	R	R1	R2	R3	R4	R5	DPPH 10µM	DPPH 100µM	DCFH 10µM	MTT 10µM
3a	H	H	H	OCH3	H	H	-4	33	165	67
4a	H	H	H	Br	H	H	8	55	92	78
5a	H	H	H	Cl	H	H	8	48	91	110
6a	H	H	H	F	H	H	6	43	110	71
7a	H	H	Cl	H	Cl	H	10	56	80	76
8a	H	H	Cl	Cl	H	H	5	52	93	73
9a	H	C2H5	H	H	H	H	6	51	104	86
10a	H	Cl	H	H	H	H	16	59	74	68
11a	H	Br	H	H	H	H	13	60	80	68
12a	H	H	F	H	H	H	10	55	70	60
13a	H	H	Br	H	H	H	14	56	81	63
14a	H	CH3	H	CH3	H	H	2	29	117	102
15a	H	H	CH3	CH3	H	H	11	49	117	88
16a	H	H	Cl	H	H	H	12	59	112	55
17a	H	F	H	H	F	H	15	60	85	76
18a	H	H	H	H	H	H	19	67	100	56
19a	H	H	H	CN	H	H	15	68	118	67
20a	H	Cl	H	H	Cl	H	11	54	80	100
21a	H	F	H	F	H	H	7	51	91	116
22a	H	H	H	OCF3	H	H	8	49	97	82
23a	H	F	H	H	H	H	6	58	113	71
24a	H	Cl	H	Cl	H	H	13	61	90	58
25a	H	CH3	H	H	H	H	4	52	89	96

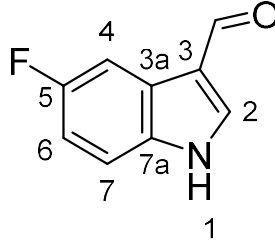
Bileşik kodu	R	R1	R2	R3	R4	R5	DPPH 10µM	DPPH 100µM	DCFH 10µM	MTT 10µM
3b	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	H	5	39	11	85
4b	CH ₃	H	H	Br	H	H	6	60	93	10
5b	CH ₃	H	H	Cl	H	H	4	59	10	82
6b	CH ₃	H	H	F	H	H	1	51	85	10
7b	CH ₃	H	Cl	H	Cl	H	9	66	95	79
8b	CH ₃	H	Cl	Cl	H	H	8	64	10	65
9b	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	H	6	35	92	78
10b	CH ₃	Cl	H	H	H	H	12	65	11	79
11b	CH ₃	Br	H	H	H	H	8	62	94	74
12b	CH ₃	H	F	H	H	H	4	67	13	74
13b	CH ₃	H	Br	H	H	H	-1	69	10	74
14b	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H	0	18	10	88
15b	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H	1	27	94	84
16b	CH ₃	H	Cl	H	H	H	-2	57	10	75
17b	CH ₃	F	H	H	F	H	8	70	96	71
18b	CH ₃	H	H	H	H	H	-6	78	95	59
19b	CH ₃	H	H	CN	H	H	20	75	11	81
20b	CH ₃	Cl	H	H	Cl	H	10	67	10	75
21b	CH ₃	F	H	F	H	H	12	71	15	90
22b	CH ₃	H	H	OCF ₃	H	H	11	75	10	72
23b	CH ₃	F	H	H	H	H	-22	72	96	85
24b	CH ₃	Cl	H	Cl	H	H	14	66	98	67
25b	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	7	67	95	84

Sentezlenen türevlerin NMR spektrumları incelendiğinde, indol halkasına ait protonların magnetik rezonans sinyalleri, aromatik sistemden kaynaklanan anisotropik etki nedeni ile paramagnetik kayma göstererek düşük alanda görülmektedir. Bu protonların düşük alanda gözlenen sinyallerinin yeri ise, 5. Konumunda bulunan F sübstitüente göre ve indol azotunun metil veya hidrojen taşımaya göre değişmektedir. ¹H NMR analizi sonucunda azometin protonu (-CH=N-) 8.20 ppm civarında, hidrazin NH protonu (=N-NH-) 10 ppm civarında, indole NH protonu 11 ppm civarında, fenil ve indol çekirdeğine ait protonlar aromatik bölgede 6-8 ppm civarında, N-CH₃ protonları 3.8 ppm'de, alkil sübstitüenti taşıyan fenilhidrazin türevlerinde alkil 1-3 ppm arasında gözlenmiştir.

Azometin C atomu 138-145 ppm aralıklarında gözlemlenmiştir. İndol azotuna bağlı CH₃ 30-35 ppm aralığında kaydedilmiştir. F atomu ¹³C NMR spektrumunda bir bağ üzerinden 230-250 Hz yarıma yapmıştır. Orto konumlarda 25-30 Hz, meta konumlarda ise 8-12 Hz yarıma yapmıştır.

HR-MS analizinde bileşiklerin mutlak kütleleri bulunmuş ve hesaplanan kütlelerle kıyaslanmış, kapalı formülleri kanıtlanmıştır.

5-fluoro-1H-indol-3-karbaldehit (2a)



Verim (%): 89

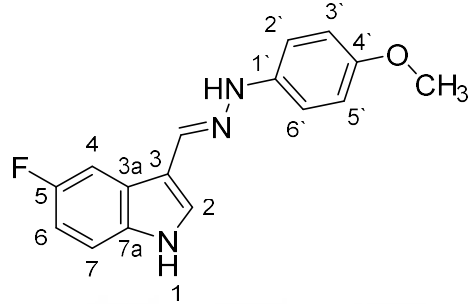
Erime noktası: 170-171 °C

MS: 164.05 [M+H]⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	164.05050	164.05062	-0.73

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.09 (1H, m, H-7), 7.49-7.52 (1H, m, H-4), 7.74 (1H, dd, J=9.6 Hz 2.8 Hz, H-6), 8.33 (1H, s, H-2), 9.90 (1H, s, -CHO), 12.21 (1H, s, indole- NH)

5-fluoro-3-((2-(4-metoksifenil)hidraziniliden)metil)-1H-indol (3a)



Verim (%): 59

Erime noktası: 187-188 °C

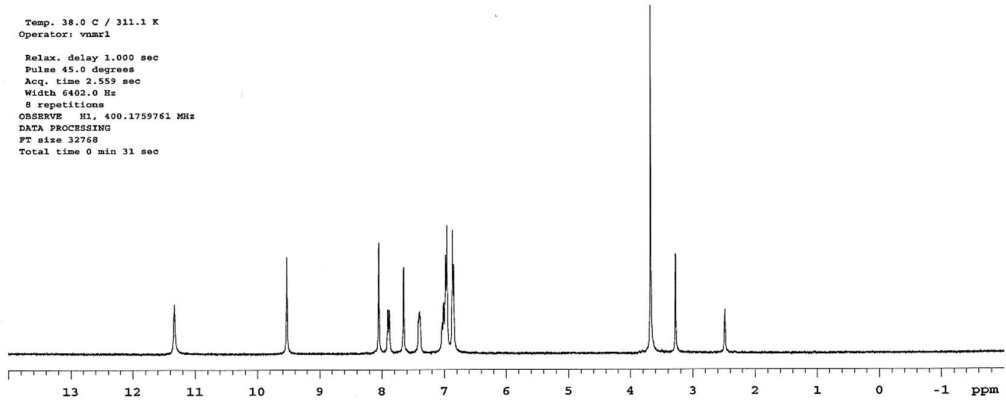
MS: 284.62 [M+H]⁺

HR-MS M ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	283.11117	283.11209	-3.25

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.68 (3H, s, OCH₃), 6.86 (2H, d, J=8.8 Hz, H-2', H-6'), 6.97 (2H, d, J=8.4 Hz, H-3', H-5'), 7.01-7.03 (1H, m, H-7), 7.38-7.44 (1H, m, H-4), 7.65 (1H, s, H-2), 7.89 (1H, d, J=8.4 Hz, H-6) 8.05 (1H, s, azometin-CH), 9.53 (1H, s, hidrazin-NH), 11.34 (1H, s, indole- NH)

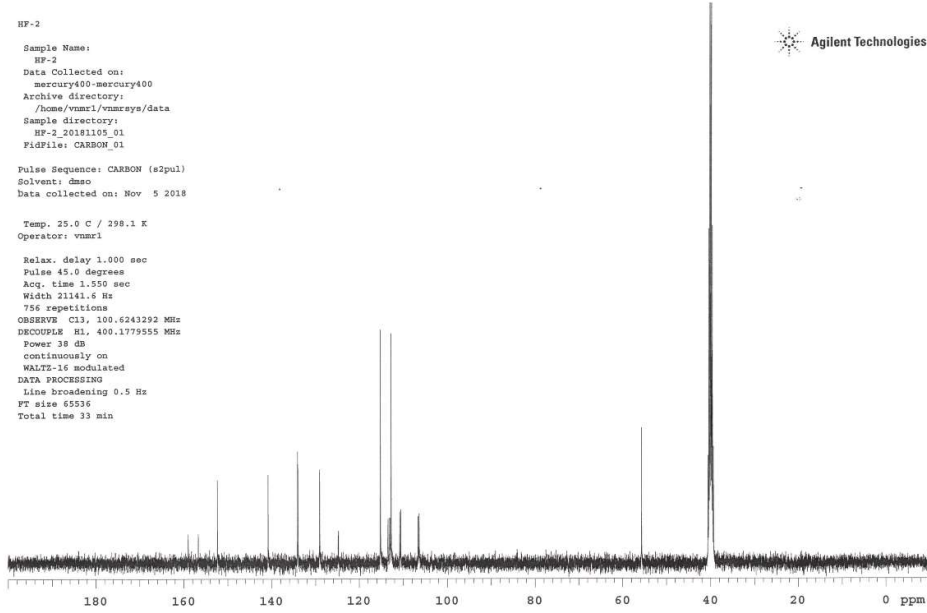
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.86 (d, *J* = 232.5 Hz, C-5), 152.38 (C-4'), 140.86 (C-azometin), 134.15 (C-2), 134.07 (C-7a), 129.08 (C-1'), 124.81 (d, *J* = 11.0 Hz, C-3a), 115.20 (C-2', C-6'), 113.51 (C-3), 113.13 (d, *J* = 9.1 Hz, C-7), 112.81 (C-3', C-5'), 110.71 (d, *J* = 26.5 Hz, C-6), 106.58 (d, *J* = 23.9 Hz, C-4), 55.75 (-OCH₃)

HP-2
Sample Name:
HP-2
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-2_20181105_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 5 2018
Temp. 38.0 C / 311.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

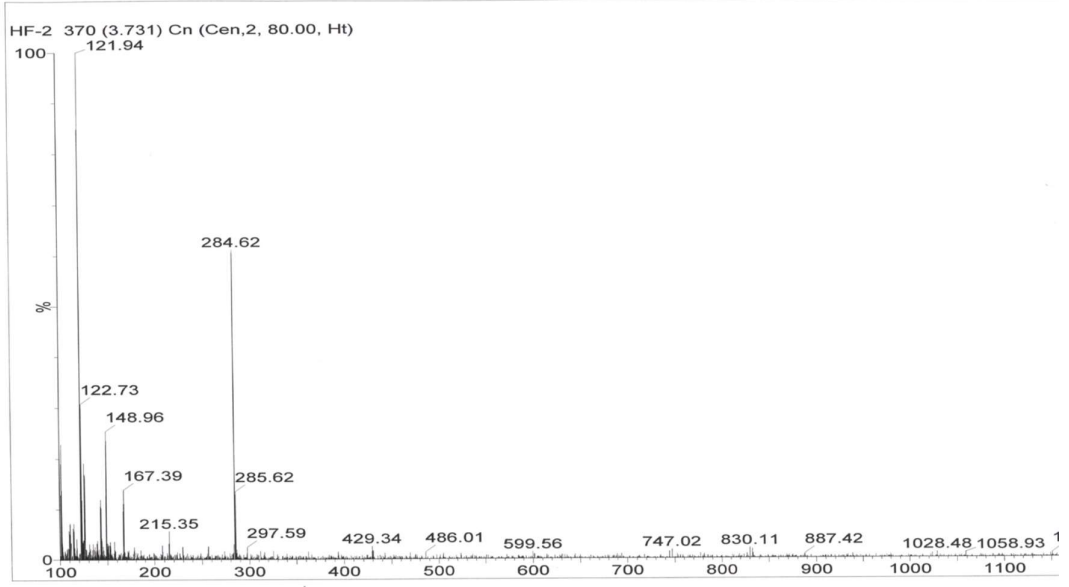


Şekil 3.1. Bileşik 3a'nın ¹H NMR spektrumu

HP-2
Sample Name:
HP-2
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-2_20181105_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 5 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.8 Hz
756 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243292 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line Broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 33 min

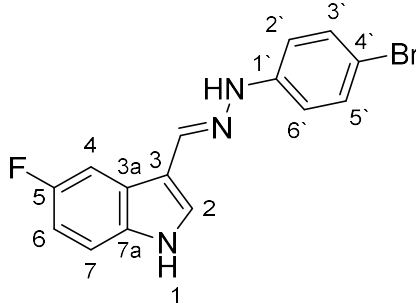


Şekil 3.2. Bileşik 3a'nın ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.3. Bileşik 3a'nın kütle spektrumu

3-((2-(4-bromofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (4a)



Verim (%): 85

Erime noktası: 183 °C

MS: 332.21 M⁺

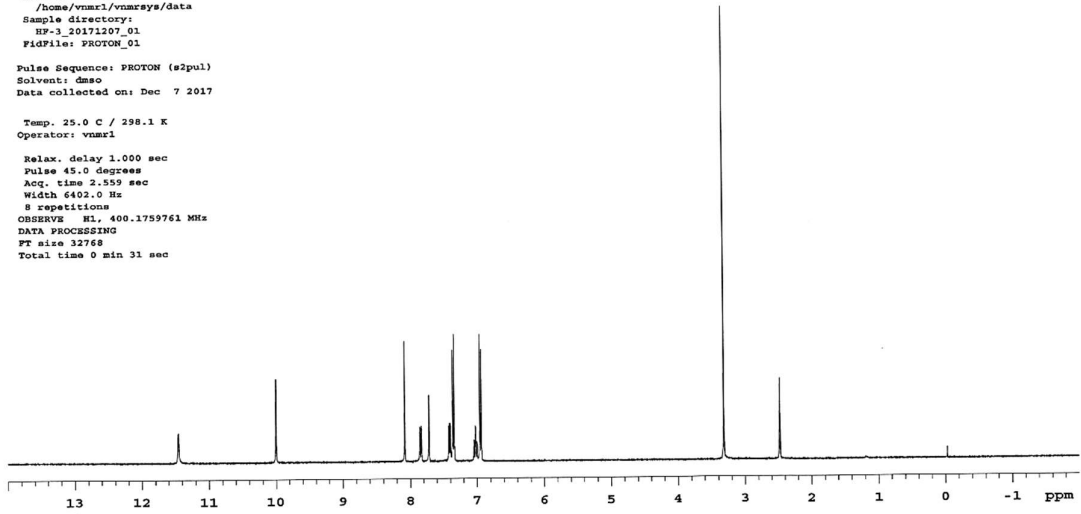
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	332.01931	332.01963	-0.96

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.95 (2H, d, J=9.2 Hz, H-2', H-6'), 7.02 (1H, m, H-7), 7.35 (2H, d, J=8,8 Hz, H-3', H-5'), 7.42 (1H, m, H-4), 7.72 (1H, s, H-2), 7.85 (1H, m, H-6), 8.08 (1H, s, azometin-CH), 10.03 (1H, s, hidrazin-NH), 11.46 (1H, s, indole- NH)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.47 (d, J = 233.2 Hz, C-5), 145.28 (C-azometin), 135.54 (C-2), 133.62 (C-7a), 131.70 (C-1'), 129.53 (C-3', C-5'), 124.26 (d, J = 10.8 Hz, C-3a), 113.20 (C-3), 112.80 (d, J = 10.0 Hz, C-7), 112.65, (C-2', C-6') 110.38 (d, J = 26.2 Hz, C-6), 108.15 (C-4'), 106.06 (d, J = 23.8 Hz, C-4).

HP-3
Sample Name:
HP-3
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-3_20171207_01
FidFile: PROTON_01
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Dec 7 2017
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

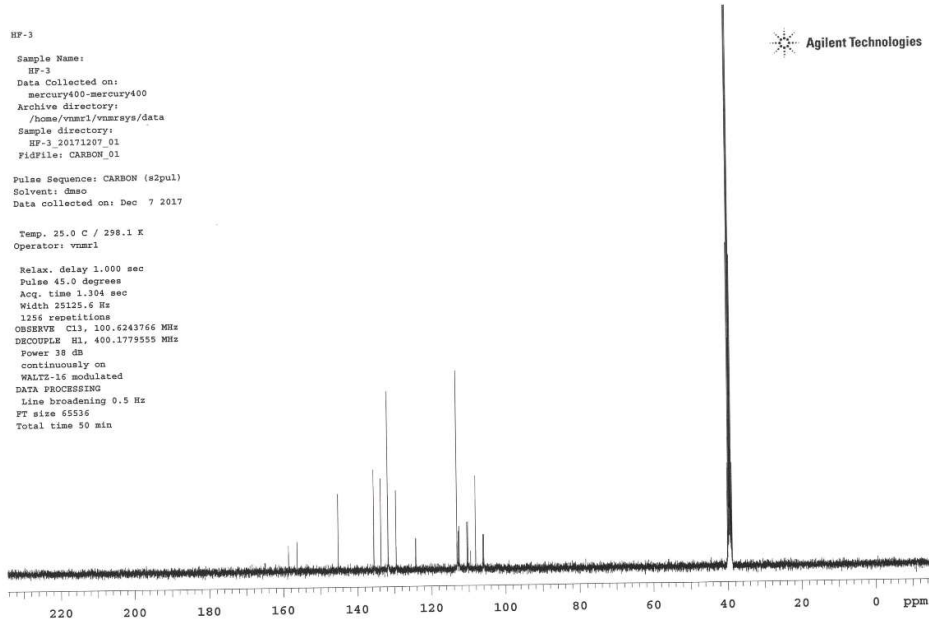
Agilent Technologies



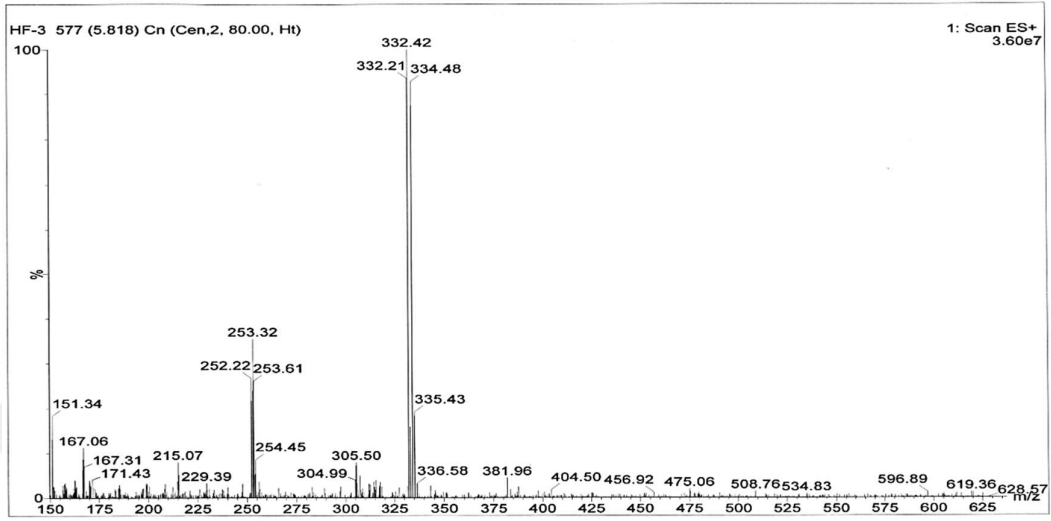
Şekil 3.4. Bileşik 4a'nın ¹H NMR spektrumu

HP-3
Sample Name:
HP-3
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-3_20171207_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Dec 7 2017
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.994 sec
Width 25125.6 Hz
1256 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243766 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 50 min

Agilent Technologies

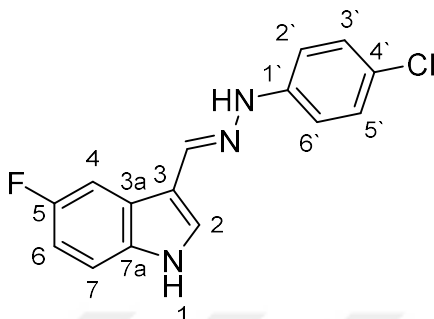


Şekil 3.5. Bileşik 4a'nın ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.6. Bileşik 4a'nın kütle spektrumu

3-((2-(4-klorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (5a)



Verim (%): 90

Erime noktası: 181 °C

MS: 288,18 [M+H]⁺

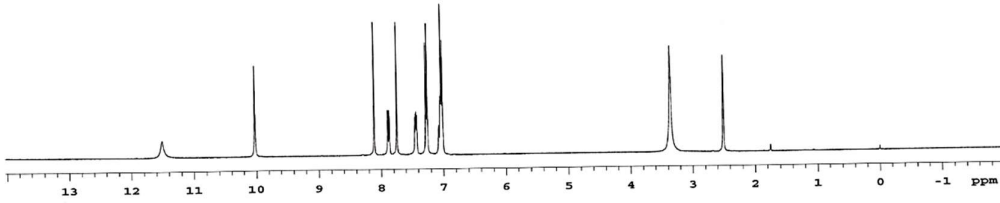
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	288.06983	288.07127	-5.00

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.02 (2H, d, *J*=8.4 Hz, H-2', H-6'), 7.07 (1H, m, H-7), 7.26 (2H, d, *J*=8.4 Hz, H-3', H-5'), 7.44 (1H, m, H-4), 7.75 (1H, s, H-2), 7.88 (1H, m, H-6), 8.11 (1H, s, azometin-CH), 10.03 (1H, s, hidrazin-NH), 11.51 (1H, s, indole- NH)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.47 (d, *J* = 233.1 Hz, C-5), 144.94 (C-azometin), 135.45 (C-2), 133.63 (C-7a), 129.50 (C-3', C-5'), 128.90 (C-1'), 124.28 (d, *J* = 10.3 Hz, C-3a), 120.67 (C-4'), 113.20 (C-3), 112.80 (d, *J* = 10.4 Hz, C-7), 112.66 (C-2'), 112.61 (C-6'), 110.37 (d, *J* = 26.5 Hz, C-6), 106.06 (d, *J* = 24.5 Hz, C-4).

HP-4
Sample Name:
HP-4
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-4_20171209_01
FidFile: PROTON_01
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Dec 9 2017
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759643 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

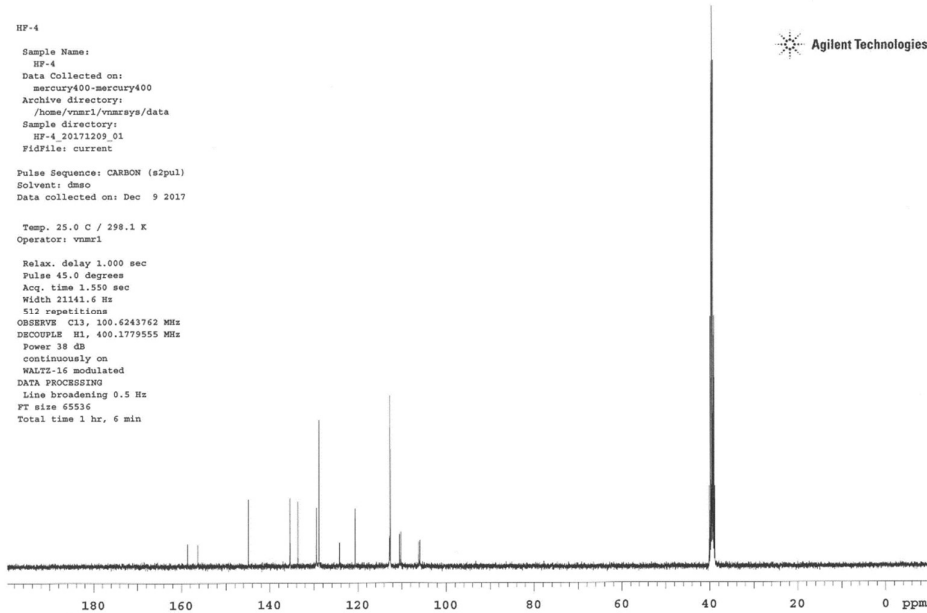
Agilent Technologies



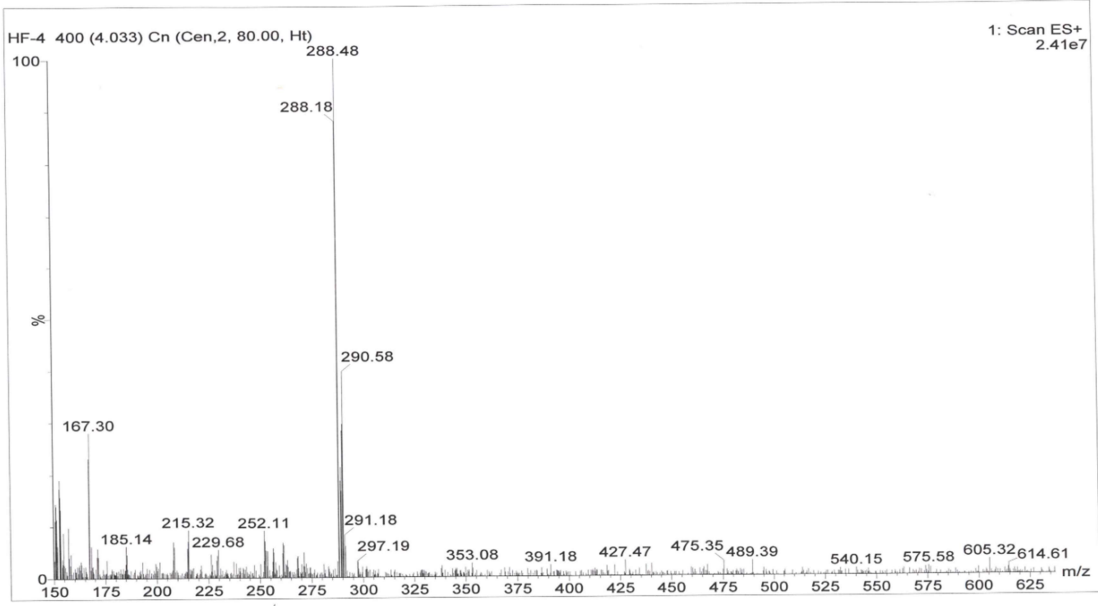
Şekil 3.7. Bileşik 5a'nın ^1H NMR spektrumu

HP-4
Sample Name:
HP-4
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-4_20171209_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Dec 9 2017
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.959 sec
Width 21141.6 Hz
512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243762 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779556 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 6 min

Agilent Technologies

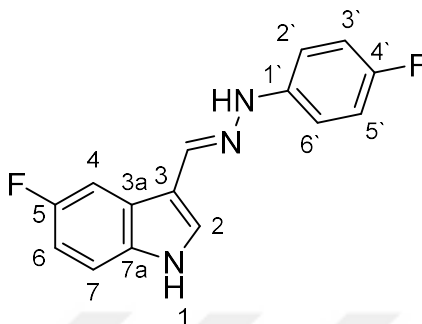


Şekil 3.8. Bileşik 5a'nın ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.9. Bileşik 5a'nın kütle spektrumu

5-fluoro-3-((2-(4-fluorofenil)hidraziniliden)metil)-1H-indol (6a)



Verim (%): 90

Erime noktası: 144-145 °C

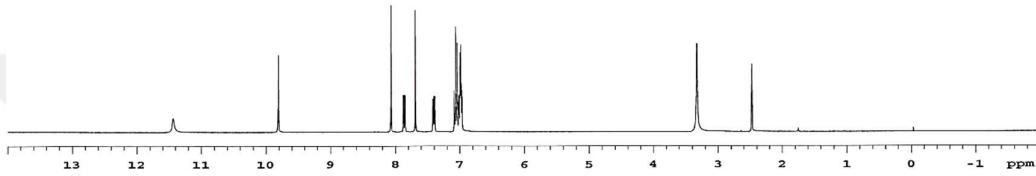
MS: 272,09 [M+H]⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	272.09938	272.10089	-5.55

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.96-7.08 (5H, m, H-7, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.41 (1H, m, H-4), 7.69 (1H, s, H-2), 7.87 (1H, m, H-6), 8.07 (1H, s, azometin-CH), 9.82 (1H, s, hidrazin-NH), 11.44 (1H, s, indole- NH)

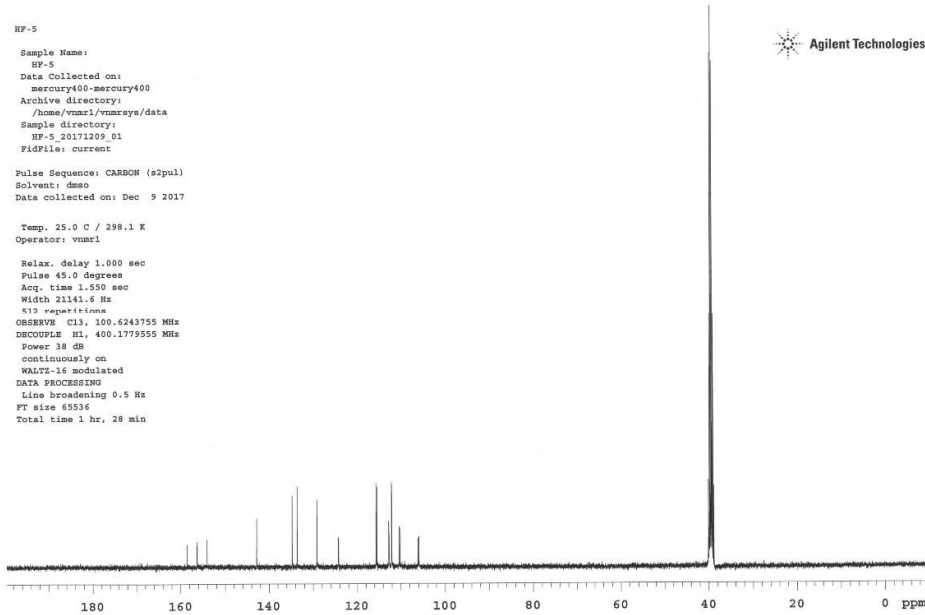
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.53 (d, *J* = 221.5 Hz, C-5), 155.19 (d, *J* = 221.5 Hz, C-4'), 142.85 (C-azometin), 134.77 (C-2), 133.62 (C-7a), 129.15 (C-1'), 124.30 (d, *J* = 10.4 Hz, C-3a), 115.59 (d, *J* = 22.0 Hz, C-3', C-5'), 113.20 (C-3) 112.78 (d, *J* = 25 Hz, C-7), 112.70 (C-2'), 112.13 (C-6'), 110.32 (d, *J* = 26.0 Hz, C-6), 106.07 (d, *J* = 24.0 Hz, C-4).

HP-5
Sample Name:
HP-5
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrswy/data
Sample directory:
HP-5_20171209_01
FidFile: PROTON_01
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dms0
Data collected on: Dec 9 2017
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

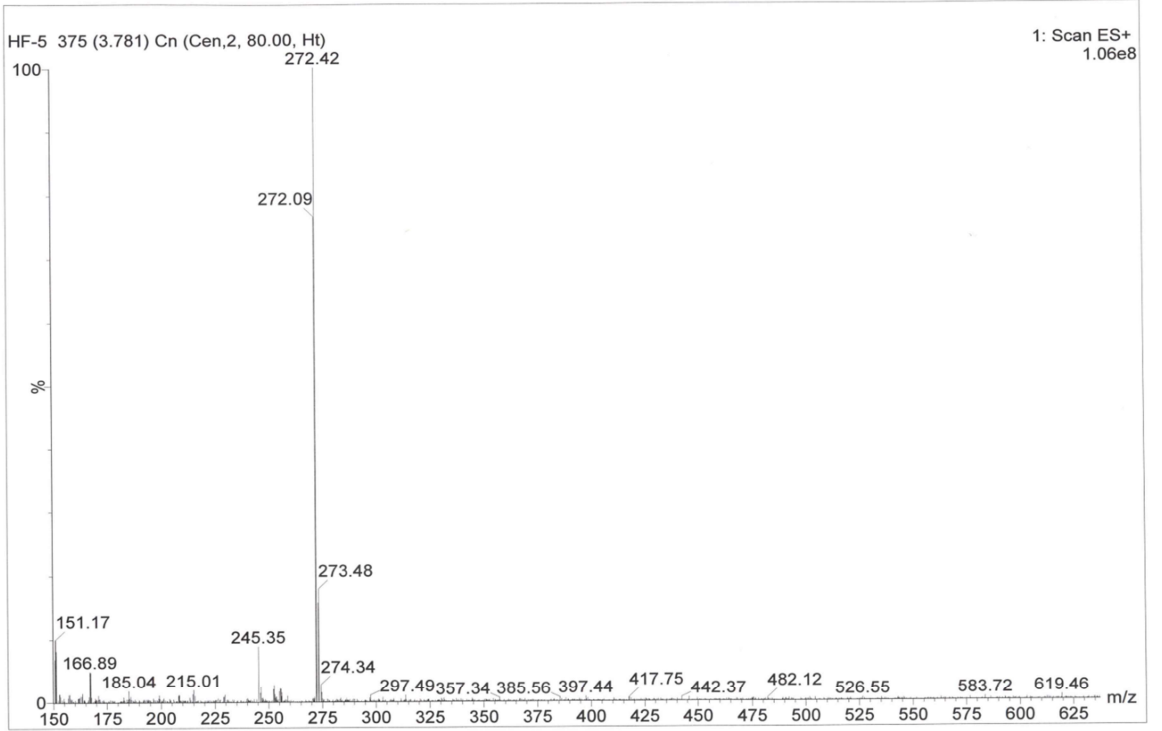


Şekil 3.10. Bileşik 6a'nın ¹H NMR spektrumu

HP-5
Sample Name:
HP-5
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrswy/data
Sample directory:
HP-5_20171209_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dms0
Data collected on: Dec 9 2017
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.950 sec
Width 21141.6 Hz
612 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243755 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 28 min

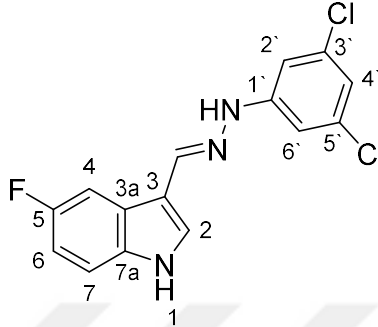


Şekil 3.11. Bileşik 6a'nın ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.12. Bileşik 6a'nın kütle spektrumu

3-((2-(3,5-diklorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (7a)



Verim (%): 83

Erime noktası: 170-171 °C

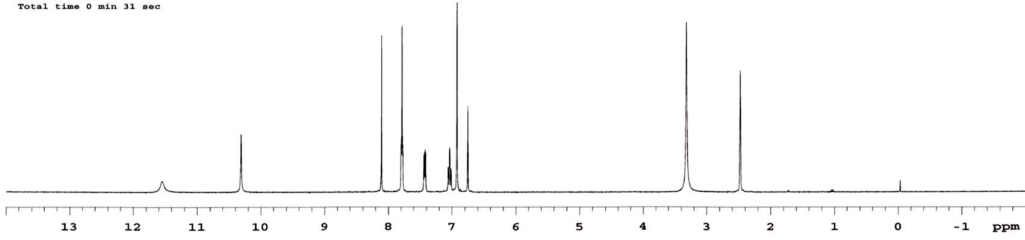
MS: 322,34 [M+H]⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	322.03086	322.03175	-2.76

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.76 (1H, m, H-7), 6.92 (2H, m, H-2', H-6'), 7.04 (1H, m, H-2), 7.42 (1H, m, H-4), 7.79 (2H, m, H-6, H-4'), 8.11 (1H, s, azometin-CH), 10.31 (1H, s, hidrazin-NH), 11.55 (1H, s, indole- NH)

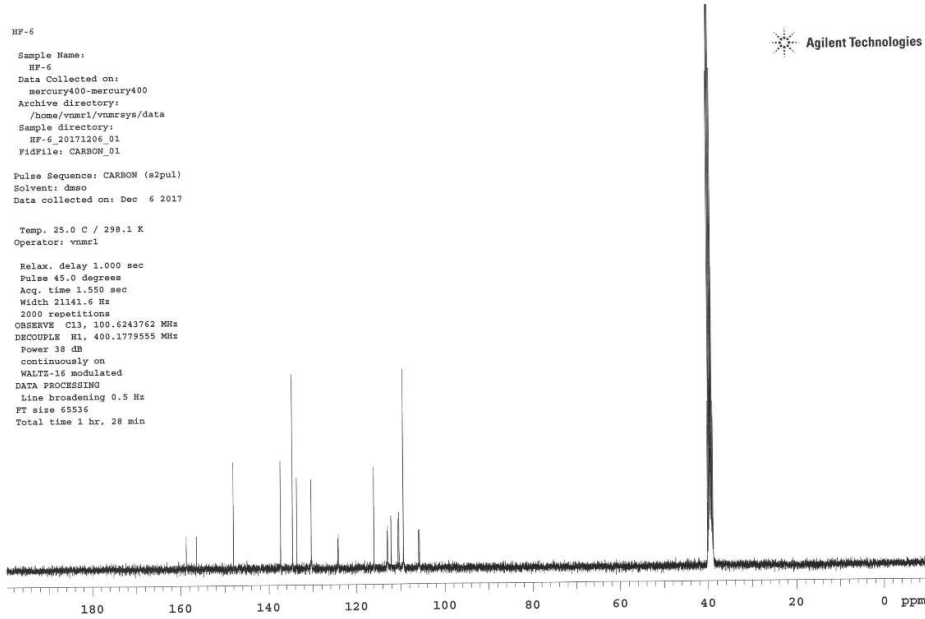
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.56 (d, *J* = 233.8 Hz, C-5), 148.03 (C-1'), 137.33 (C-azometin), 134.61 (C-2), 133.63 (C-7a), 130.36 (C-4'), 124.26 (d, *J* = 11.0 Hz, C-3a), 116.03 (C-3', C-5'), 112.97 (d, *J* = 9.8 Hz, C-7), 112.17 (C-3), 112.12 (C-2'), 110.50 (d, *J* = 26.0 Hz, C-6), 109.38 (C-6'), 105.87 (d, *J* = 25.5 Hz, C-4).

HF-6
Sample Name:
HF-6
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmci/vnmrns/data
Sample directory:
HF-6_20171206_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Dec 6 2017
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmci
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.959 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

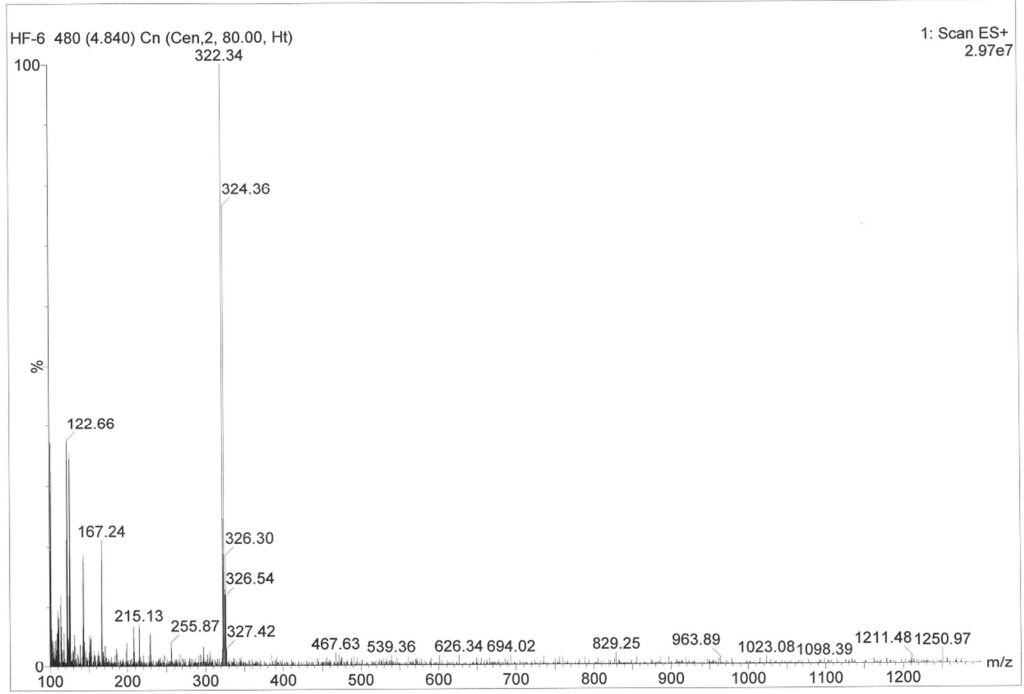


Şekil 3.13. Bileşik 7a'nın ¹H NMR spektrumu

HF-6
Sample Name:
HF-6
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmci/vnmrns/data
Sample directory:
HF-6_20171206_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Dec 6 2017
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmci
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
2000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243762 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 db
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 28 min

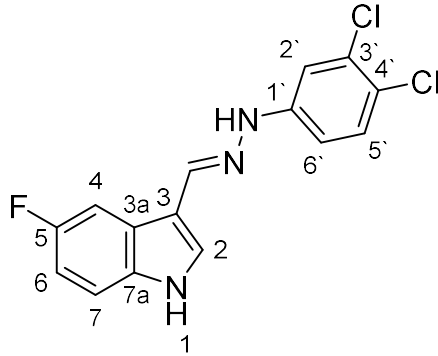


Şekil 3.14. Bileşik 7a'nın ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.15. Bileşik 7a'nın kütle spektrumu

3-((2-(3,4-diklorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (8a)



Verim (%): 89

Erime noktası: 161-162 °C

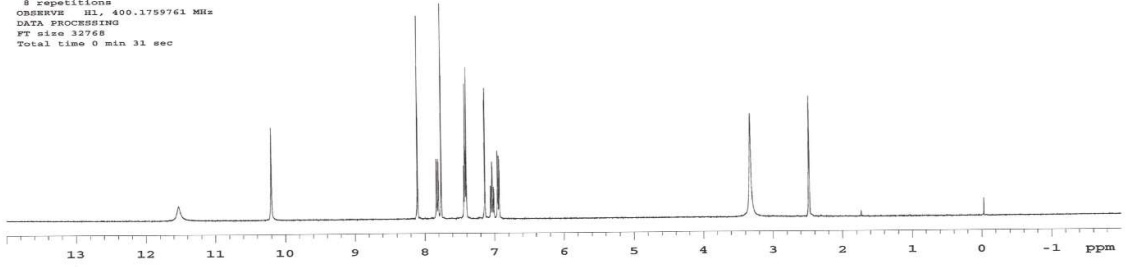
MS: 322,49 [M+H]⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	322.03086	322.03167	-2.52

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.94 (1H, dd, *J*=8.8 Hz 2.4 Hz, H6), 7.03 (1H, m, H-7), 7.14 (1H, d, *J*= 2.4 Hz, H-2), 7.40-7.44 (2H, m, H-4, H-6'), 7.76-7.83 (2H, m, H-2', H-5'), 8.10 (1H, s, azometin-CH), 10.20 (1H, s, hidrazin-NH), 11.53 (1H, s, indole- NH)

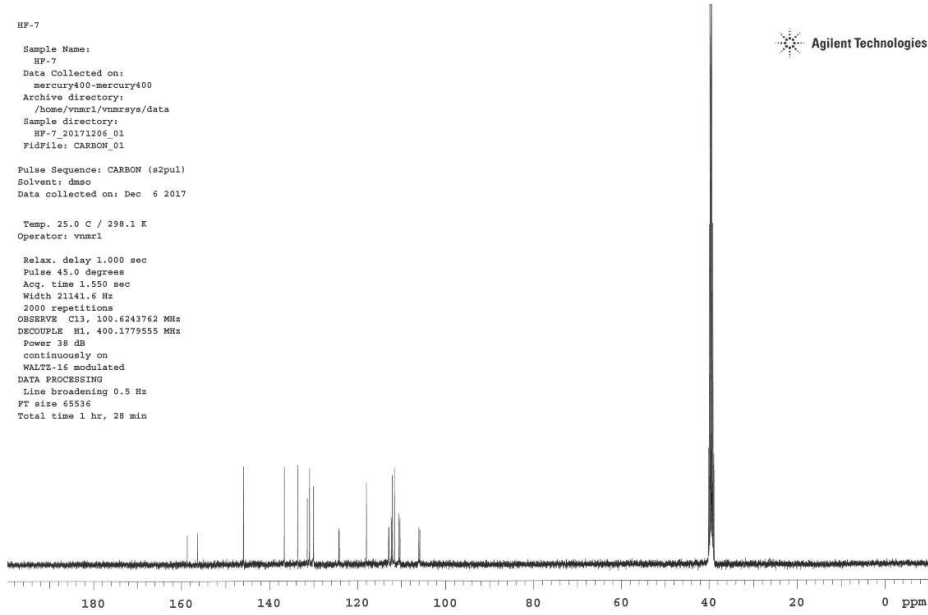
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.52 (d, *J* = 233.1 Hz, C-5), 145.99 (C-1'), 136.67 (C-azometin), 133.63 (C-7a), 131.47 (C-2), 130.95 (C-3'), 130.06 (C-5'), 124.26 (d, *J* = 11.0 Hz, C-3a), 118.03 (C-4'), 112.91 (d, *J* = 9.8 Hz, C-7), 112.32 (C-3), 112.08 (C-2'), 111.59 (C-6'), 110.45 (d, *J* = 25.9 Hz, C-6), 105.96 (d, *J* = 23.9 Hz, C-4).

HF-7
Sample Name:
HF-7
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-7_20171206_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Dec 6 2017
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

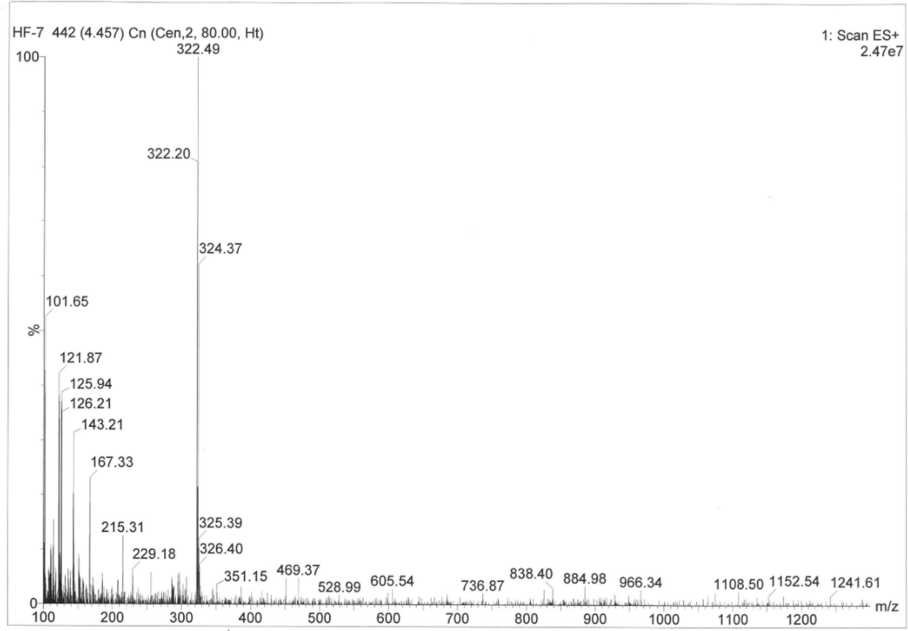


Şekil 3.16. Bileşik 8a'nın ¹H NMR spektrumu

HF-7
Sample Name:
HF-7
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-7_20171206_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Dec 6 2017
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
2000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243762 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 28 min

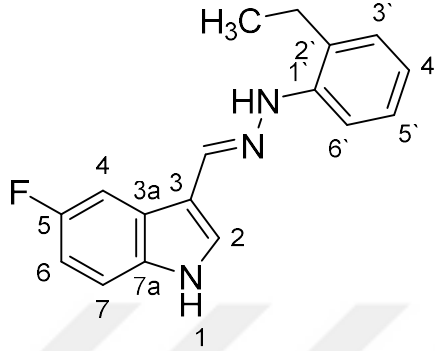


Şekil 3.17. Bileşik 8a'nın ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.18. Bileşik 8a'nın kütle spektrumu

3-((2-(2-etilfenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (9a)



Verim (%): 89

Erime noktası: 171 °C

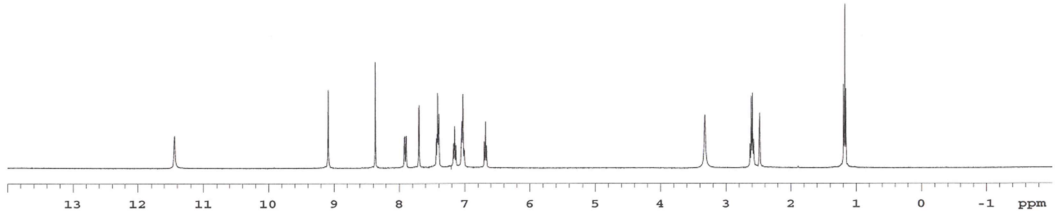
MS: 282,42 [M+H]⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	282.14206	282.14065	5.00

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.18 (3H, t, J=7.6 Hz, -CH₂-CH₃), 2.60 (2H, q, -CH₂-CH₃), 6.68 (1H, m, H-3'), 7.01-7.06 (2H, m, H-6, H-4'), 7.16 (1H, m, H-2), 7.39-7.44 (2H, m, H-4, H-6'), 7.70 (1H, m, H-7), 7.90 (1H, m, H-5'), 8.37 (1H, s, azometin-CH), 9.09 (1H, s, hidrazin-NH), 11.45 (1H, s, indole- NH)

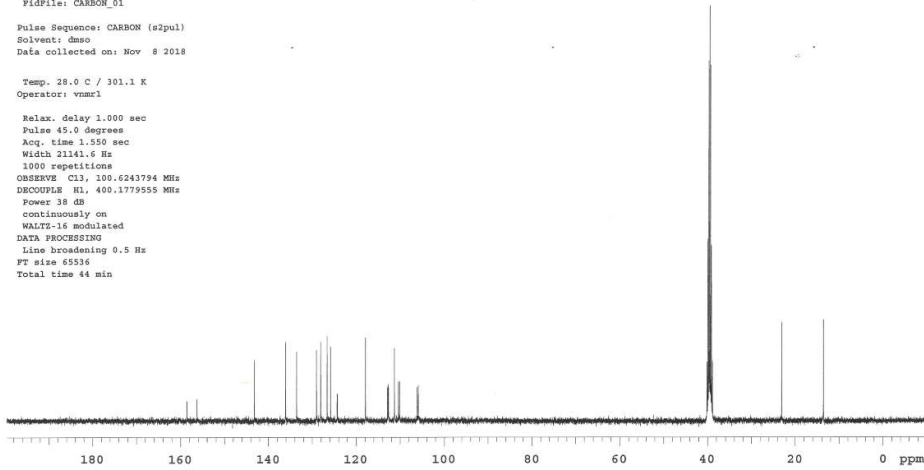
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.43 (d, J = 233.1 Hz, C-5), 143.23 (C-azometin), 136.11 (C-2), 133.63 (C-7a), 129.06 (C-1'), 128.11 (C-2'), 126.68 (C-5'), 125.89 (C-3'), 124.36 (d, J = 11.0 Hz, C-3a), 117.91 (C-6'), 112.96 (C-3), 112.72 (d, J = 9.8 Hz, C-7), 111.33 (C-6'), 110.28 (d, J = 26.6 Hz, C-6), 106.03 (d, J = 24.6 Hz C-4), 23.09 (-CH₂CH₃), 13.66 (-CH₂CH₃).

HP-9
Sample Name:
HP-9
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-9_20181108_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 8 2018
Temp. 28.0 C / 301.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 9 min 31 sec

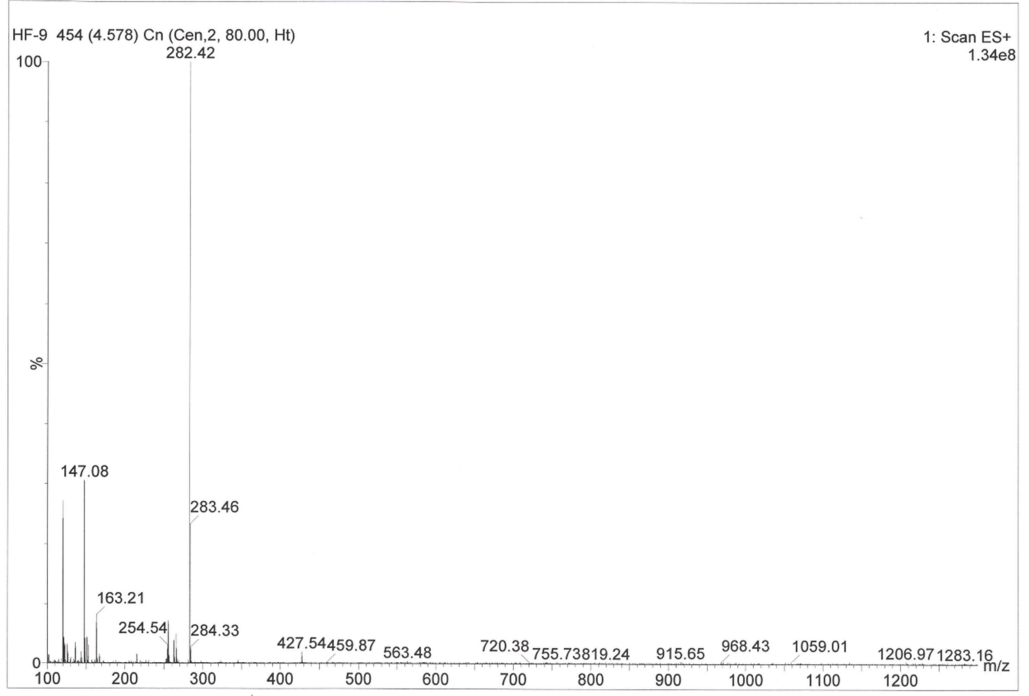


Şekil 3.19. Bileşik 9a'nın ¹H NMR spektrumu

HP-9
Sample Name:
HP-9
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-9_20181108_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 8 2018
Temp. 28.0 C / 301.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
1000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243794 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min

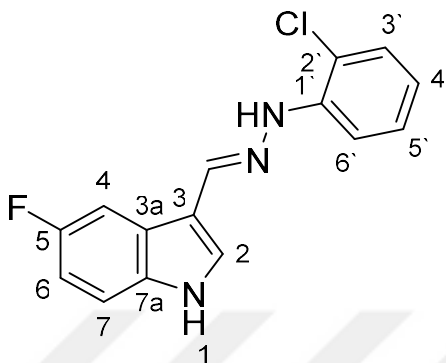


Şekil 3.20. Bileşik 9a'nın ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.21. Bileşik 9a'nın kütle spektrumu

3-((2-(2-klorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (10a)



Verim (%): 61

Erime noktası: 157-158 °C

MS: 288,37 [M+H]⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	288.07127	288.06983	5.00

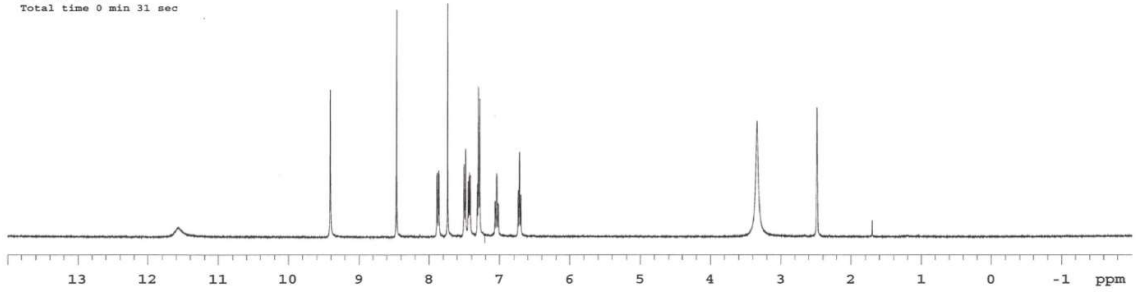
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.72 (1H, m, H-4'), 7.04 (1H, m, H-6), 7.29-7.32 (2H, m, H-4, H-3'), 7.41-7.50 (2H, m, H-5', H-6'), 7.74 (1H, s, H-2), 7.87 (1H, m, H-7), 8.47 (1H, s, azometin-CH), 9.41 (1H, s, hidrazin-NH), 11.51 (1H, s, indole- NH)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.55 (d, *J* = 233.1 Hz, C-5), 141.98 (C-azometin), 138.46 (C-2), 133.68 (C-7a), 129.98 (C-1'), 129.25 (C-3'), 128.14 (C-2'), 124.31 (d, *J* = 11.0 Hz, C-3a), 118.44 (C-6'), 115.64 (C-5'), 113.03 (C-3), 112.94 (d, *J* = 9.7 Hz, C-7), 112.53 (C-4'), 110.44 (d, *J* = 25.9 Hz, C-6), 106.05 (d, *J* = 24.0 Hz, C-4).

HP-10



Sample Name:
HP-10
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-10_20181113_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 13 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

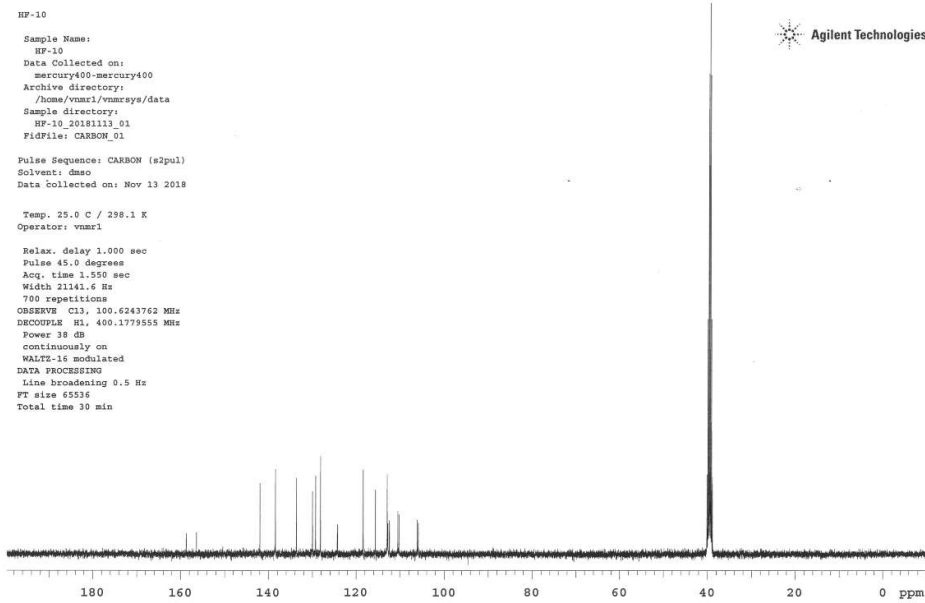


Şekil 3.22. Bileşik 10a'nın ^1H -NMR spektrumu

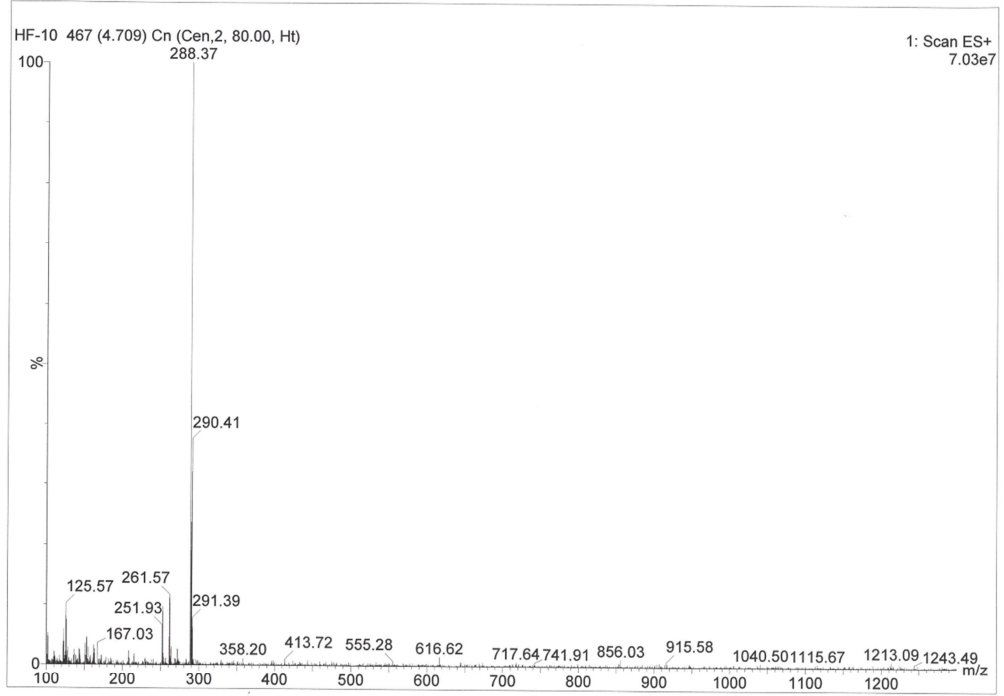
HP-10



Sample Name:
HP-10
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-10_20181113_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data Collected on: Nov 13 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
700 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243762 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 30 min

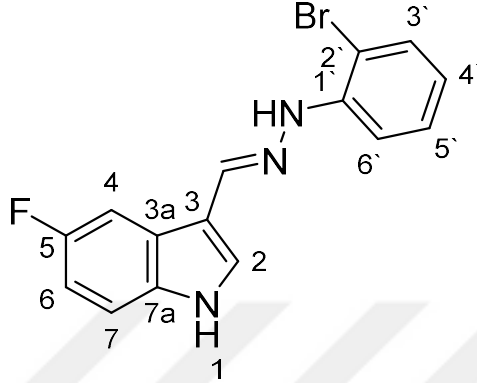


Şekil 3.23. Bileşik 10a'nın ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.24. Bileşik 10a'nın kütle spektrumu

3-((2-(2-bromofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (11a)



Verim (%): 88

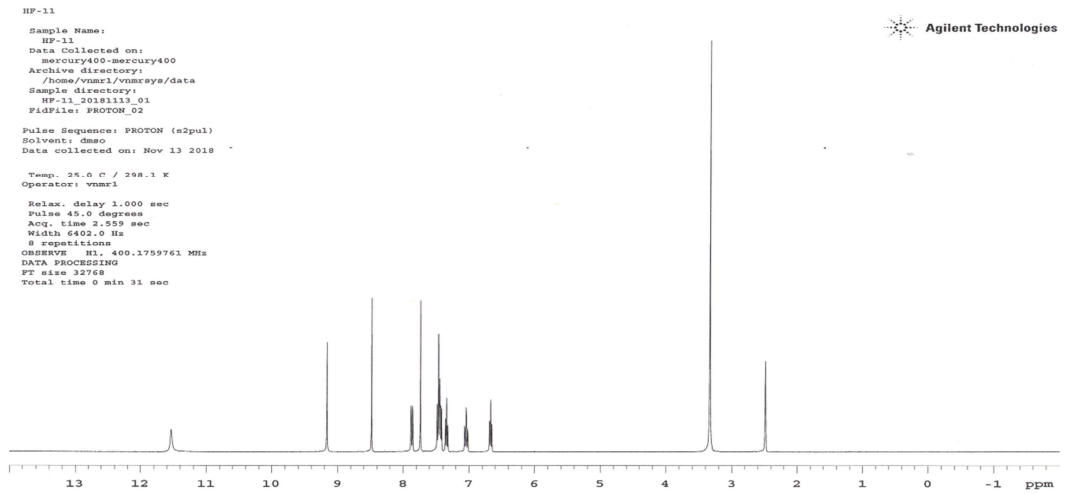
Erime noktası: 184-185 °C

MS: 332,21 M⁺

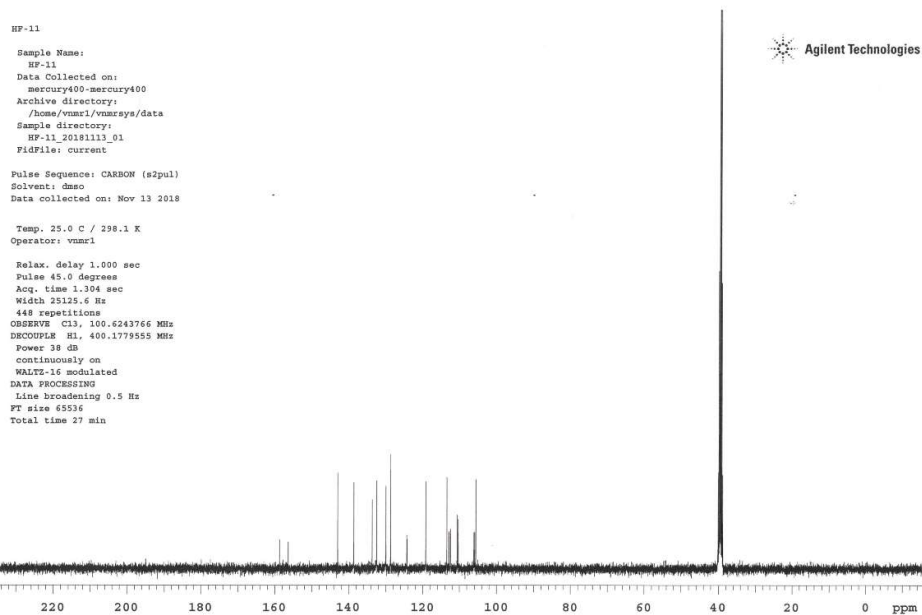
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	332.01984	332.01931	1.60

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.68 (1H, m, H-4'), 7.04 (1H, m, H-6), 7.34 (1H, m, H-4), 7.42-7.49 (3H, m, H-3', H-5', H-6'), 7.74 (1H, s, H-2), 7.87 (1H, m, H-7), 8.48 (1H, s, azometin-CH), 9.16 (1H, s, hidrazin-NH), 11.53 (1H, s, indole- NH)

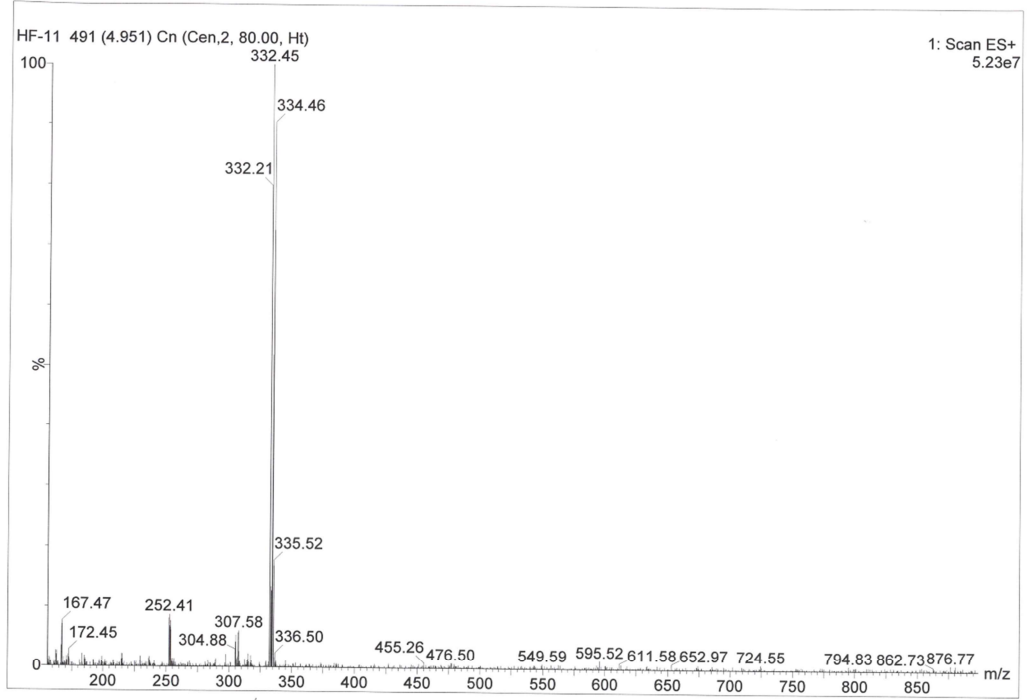
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.56 (d, *J* = 233.2 Hz, C-5), 142.97 (C-azometin), 138.63 (C-2), 133.66 (C-7a), 132.48 (C-1'), 130.01 (C-3'), 128.69 (C-5'), 124.31 (d, *J* = 10.8 Hz, C-3a), 119.19 (C-6'), 113.48 (C-3), 112.89 (d, *J* = 10.0 Hz, C-7), 112.47 (4'C-), 110.46 (d, *J* = 26.2 Hz, C-6), 106.04 (d, *J* = 23.8 Hz, C-4) 105.62 (C-2').



Şekil 3.25. Bileşik 11a'nın ^1H -NMR spektrumu

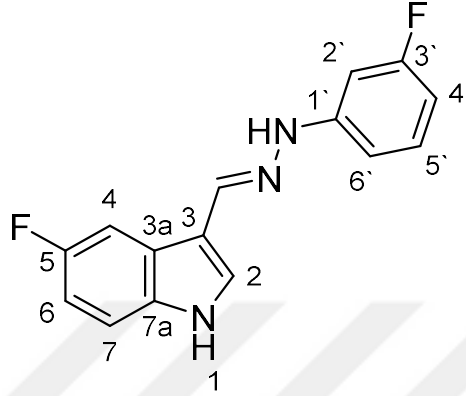


Şekil 3.26. Bileşik 11a'nın ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.27. Bileşik 11a'nın kütle spektrumu

5-fluoro-3-((2-(3-fluorofenil)hidraziniliden)metil)-1H-indol (12a)



Verim (%): 87

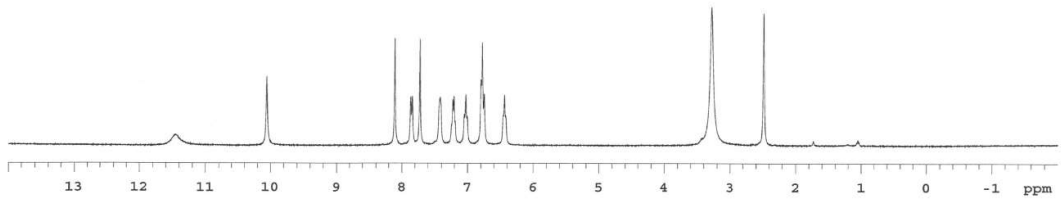
Erime noktası: 106-107 °C

MS: 272,51 [M+H]⁺

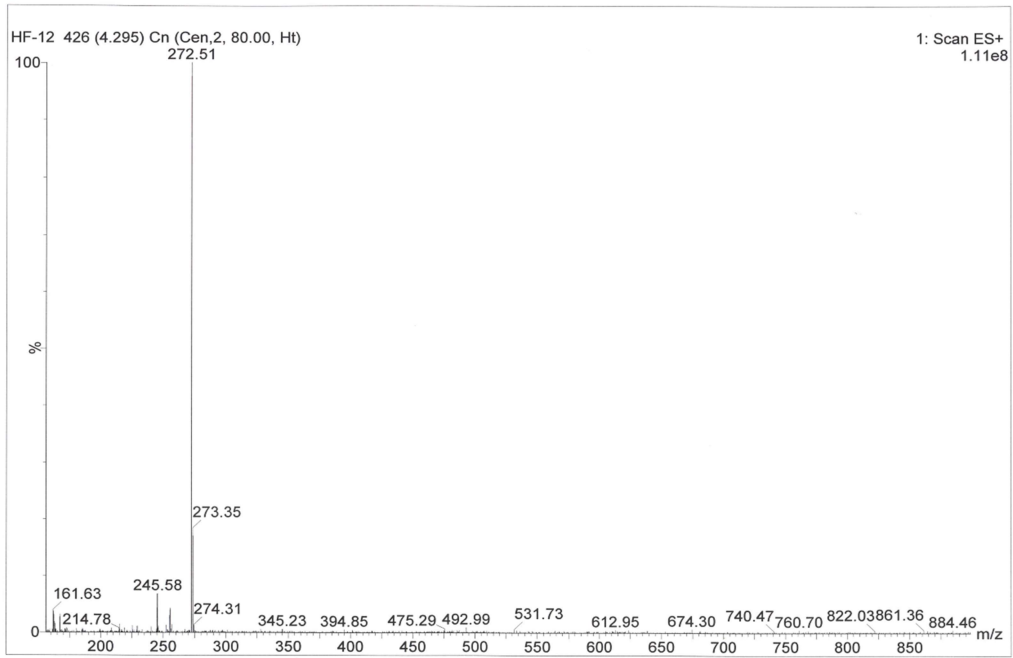
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	272.10094	272.09938	5.73

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.42-6.46 (1H, m, H-4'), 6.75-6.80 (2H, m, H-2', H-5'), 7.01-7.05 (1H, m, H-6), 7.20-7.23 (1H, m, H-6'), 7.41-7.42 (1H, m, H-4), 7.73 (1H, s, H-2), 7.85 (1H, m, H-7), 8.11 (1H, s, azometin-CH), 10.06 (1H, s, hidrazin-NH), 11.46 (1H, s, indole- NH)

HF-12
Sample Name:
HF-12
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-12_20181113_01
FidFile: PROTON_01
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 13 2018
Temp. 40.0 C / 313.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

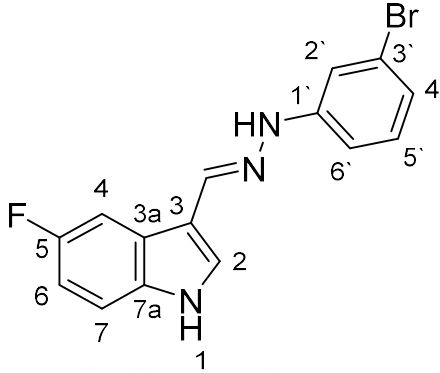


Şekil 3.28. Bileşik 12a'nın ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.29. Bileşik 12a'nın kütle spektrumu

3-((2-(3-bromofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (13a)



Verim (%): 95

Erieme noktası: 163-164 °C

MS: 332,6 M⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	332.02078	332.01931	4.43

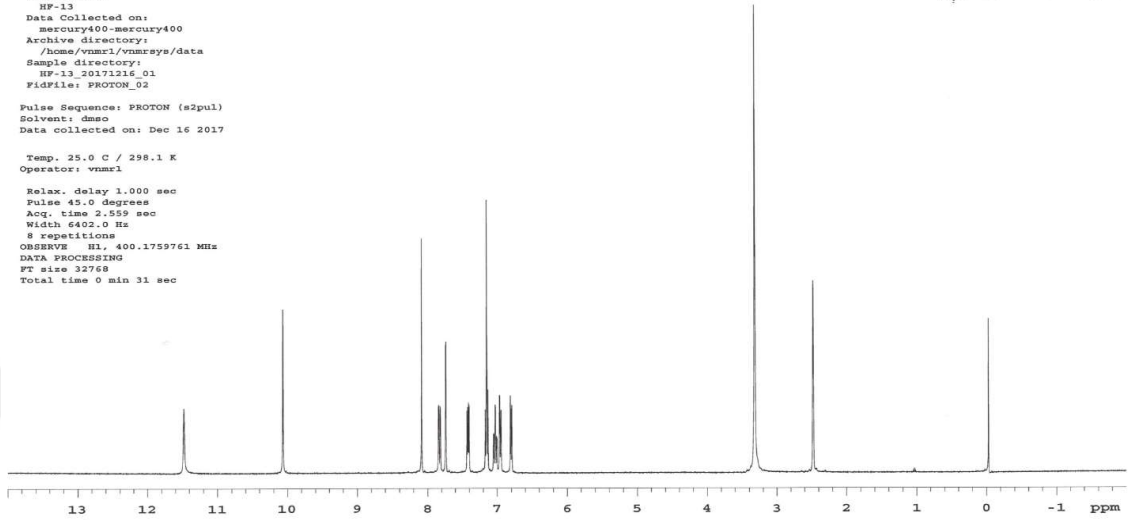
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.79-6.81 (1H, m, H-4'), 6.94-6.97 (2H, m, H-2', H-5'), 7.00-7.06 (1H, m, H-6), 7.13-7.17 (1H, m, H-6'), 7.40-7.43 (1H, m, H-4), 7.74 (1H, m, H-2), 7.83 (1H, m, H-7), 8.09 (1H, s, azometin-CH), 10.07 (1H, s, hidrazin-NH), 11.48 (1H, s, indole- NH)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.42 (d, *J* = 233.7 Hz, C-5), 147.47 (C-azometin), 135.91 (C-2), 133.54 (C-7a), 130.98 (C-1'), 129.65 (C-5'), 124.21 (d, *J* = 10.4 Hz, C-3a), 122.33 (C-4'), 119.68 (C-3'), 113.38 (C-3), 112.78 (d, *J* = 9.8 Hz, C-7), 112.42 (C-2'), 110.46 (C-6'), 110.22 (d, *J* = 25.2 Hz, C-6), 105.89 (d, *J* = 24.0 Hz, C-4).

HF-13

Sample Name:
HF-13
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-13_20171216_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Dec 16 2017
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

Agilent Technologies

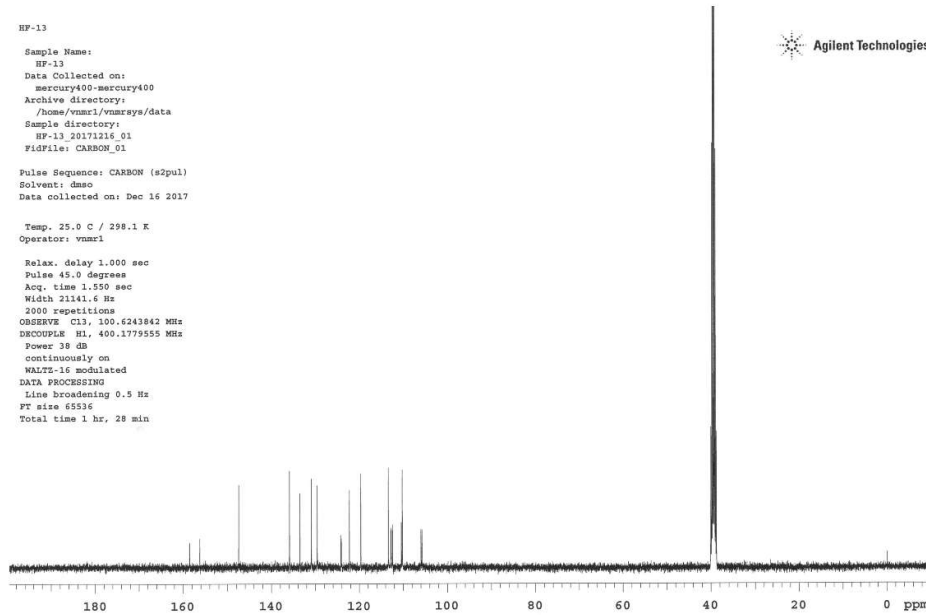


Şekil 3.30. Bileşik 13a'nın ¹H NMR spektrumu

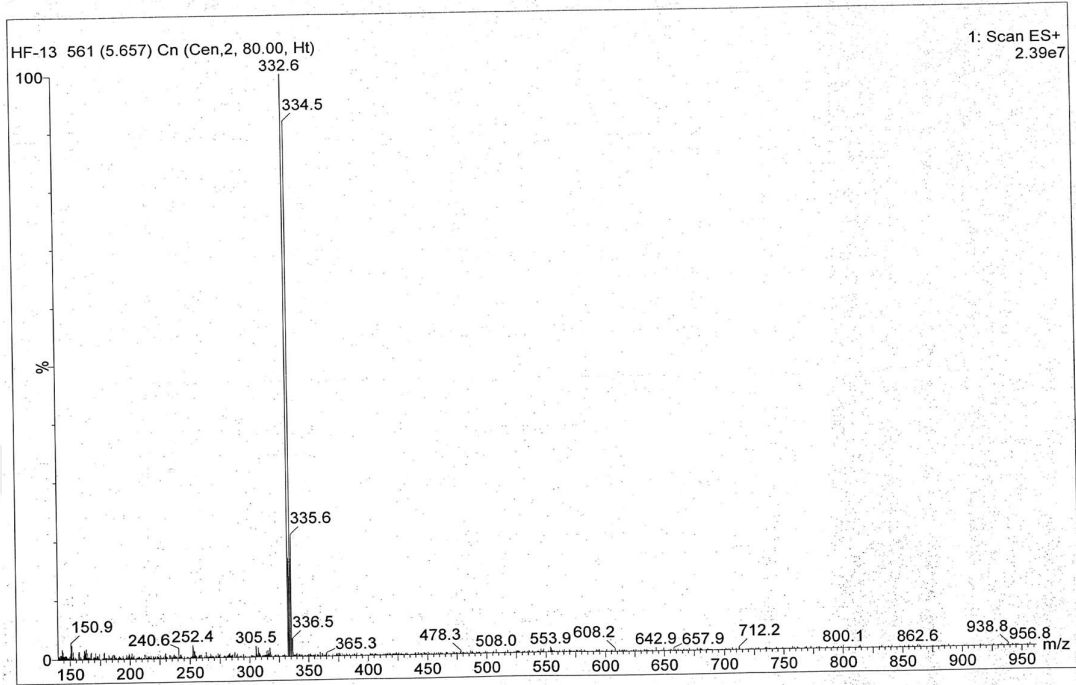
HF-13

Sample Name:
HF-13
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-13_20171216_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Dec 16 2017
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
2000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243842 MHz
DECOUPLE H1, 400.1759555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 28 min

Agilent Technologies

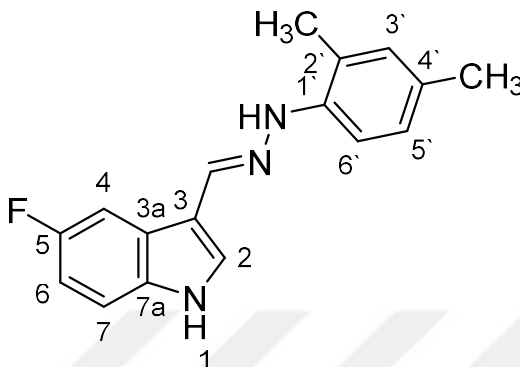


Şekil 3.31. Bileşik 13a'nın ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.32. Bileşik 13a'nın kütle spektrumu

3-((2-(2,4-dimetilfenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (14a)



Verim (%): 45

Erime noktası: 157-158 °C

MS: 282,46 [M+H]⁺

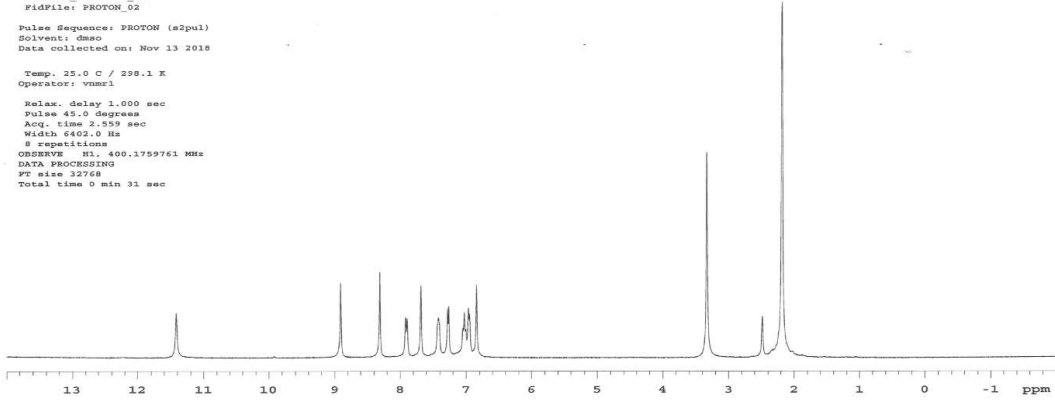
HR-MS	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
[M+H] ⁺	282.14065	282.14010	1.95

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.08 (6H, s, -CH₃), 6.85 (1H, s, H-7), 6.95-7.05 (2H, m, H-6, H-3'), 7.27 (1H, d, *J*=9.6 Hz, H-5'), 7.41-7.43 (1H, m, H-4), 7.68 (1H, s, H-2), 7.90 (1H, m, H-6'), 8.31 (1H, s, azometin-CH), 8.91 (1H, s, hidrazin-NH), 11.42 (1H, s, indole- NH)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.43 (d, *J* = 232.5 Hz, C-5), 141.78 (C-azometin), 135.69 (C-2), 133.64 (C-7a), 130.83 (C-1'), 128.89 (C-4'), 127.14 (C-3'), 126.13 (C-5'), 124.45 (d, *J* = 11.0 Hz, C-3a), 120.20 (C-2'), 113.06 (C-3), 112.73 (d, *J* = 9.7 Hz, C-7), 111.28 (C-6'), 110.28 (d, *J* = 26.4 Hz, C-6), 106.21 (d, *J* = 23.9 Hz, C-4), 20.16 (C4'-CH₃), 17.44 (C2'-CH₃),

HP-14
Sample Name:
HP-14
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-14_20181113_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 13 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

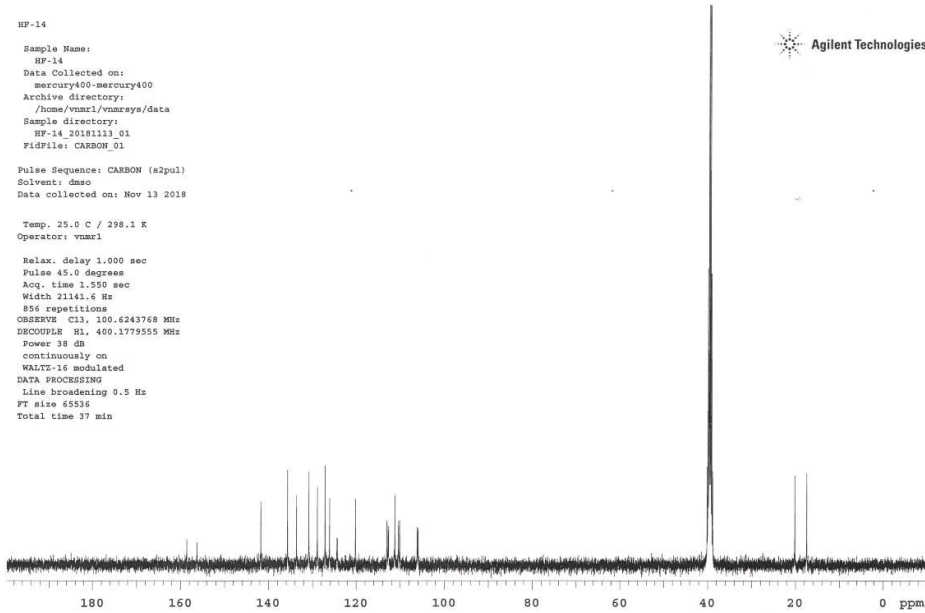
Agilent Technologies



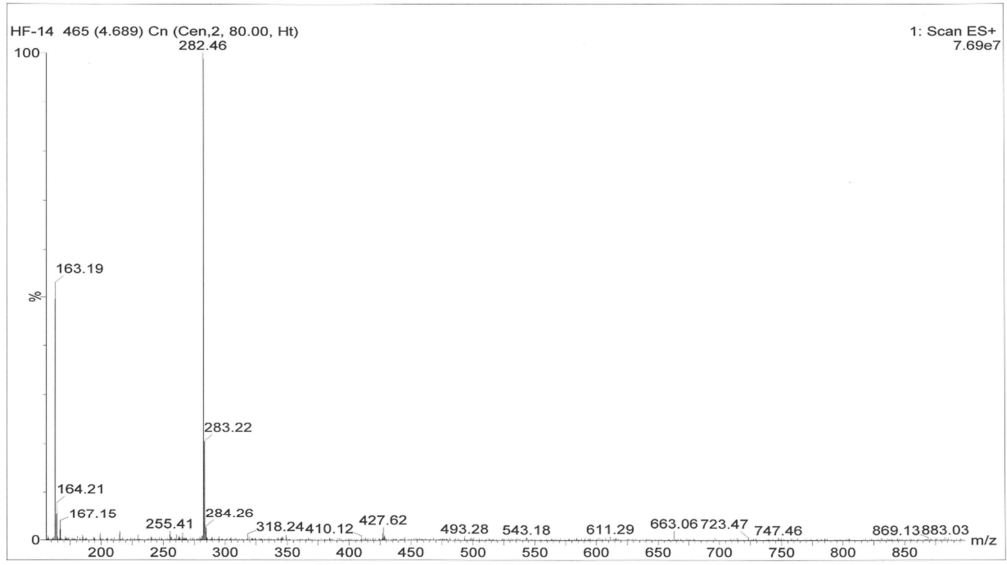
Şekil 3.33. Bileşik 14a'nın ^1H NMR spektrumu

HP-14
Sample Name:
HP-14
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-14_20181113_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 13 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.950 sec
Width 21141.6 Hz
856 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243768 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 37 min

Agilent Technologies

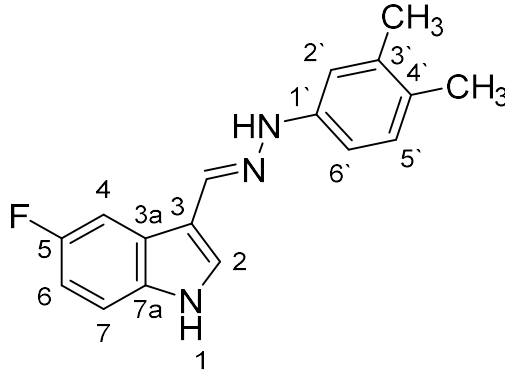


Şekil 3.34. Bileşik 14a'nın ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.35. Bileşik 14a'nın kütle spektrumu

3-((2-(3,4-dimetilfenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (15a)



Verim (%): 94

Erime noktası: 168 °C

MS: 282,6 [M+H]⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	282.14065	282.14252	-6.63

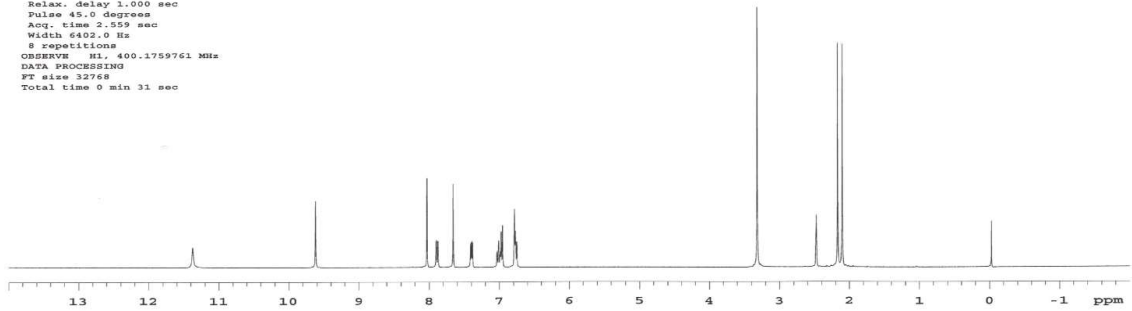
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.11 (3H, s), 2.17 (3H, s), 6.75-6.79 (2H, m, H-7, H-5'), 6.96-7.04 (2H, m, H-6, H-2'), 7.38-7.41 (1H, m, H-4), 7.66 (1H, s, H-2), 7.88 (1H, m, H-6'), 8.03 (1H, s, azometin-CH), 9.62 (1H, s, hidrazin-NH), 11.38 (1H, s, indole- NH)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.31 (d, *J* = 233.1 Hz, C-5), 144.14 (C-azometin), 136.33 (C-2), 134.17 (C-1'), 133.68 (C-7a), 133.52 (C-3'), 130.00 (C-4'), 128.57 (C-5'), 124.85 (C-2'), 124.29 (d, *J* = 11.0 Hz, C-3a), 112.95 (C-3), 112.84 (C-6'), 112.60 (d, *J* = 9.7 Hz, C-7), 110.17 (d, *J* = 26.6 Hz, C-6), 106.14 (d, *J* = 23.2 Hz, C-4), 19.85 (C3'-CH₃), 18.45 (C4'-CH₃).

HF-15

Sample Name:
HF-15
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-15_20171216_01
Fidfile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Dec 16 2017
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

Agilent Technologies

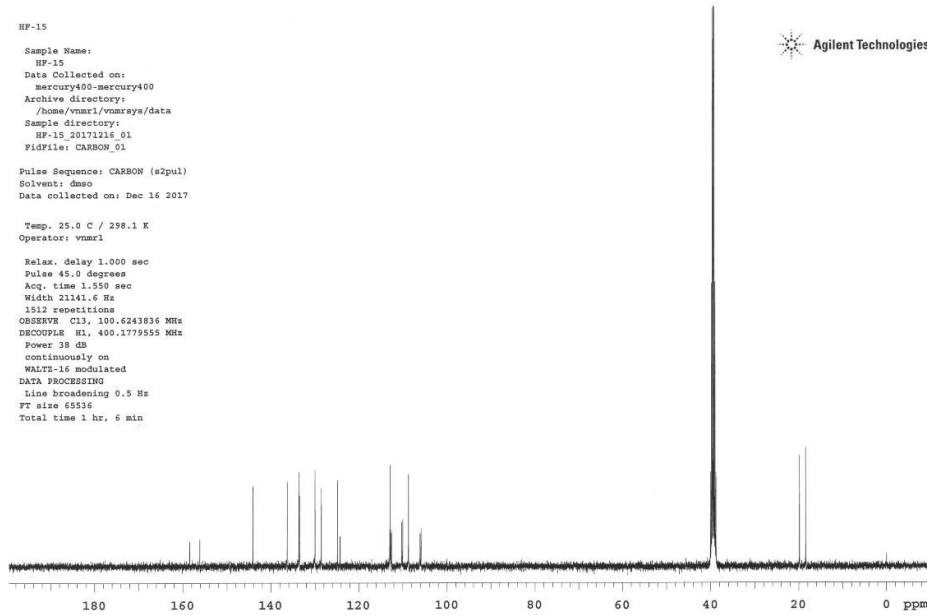


Şekil 3.36. Bileşik 15a'nın ¹H NMR spektrumu

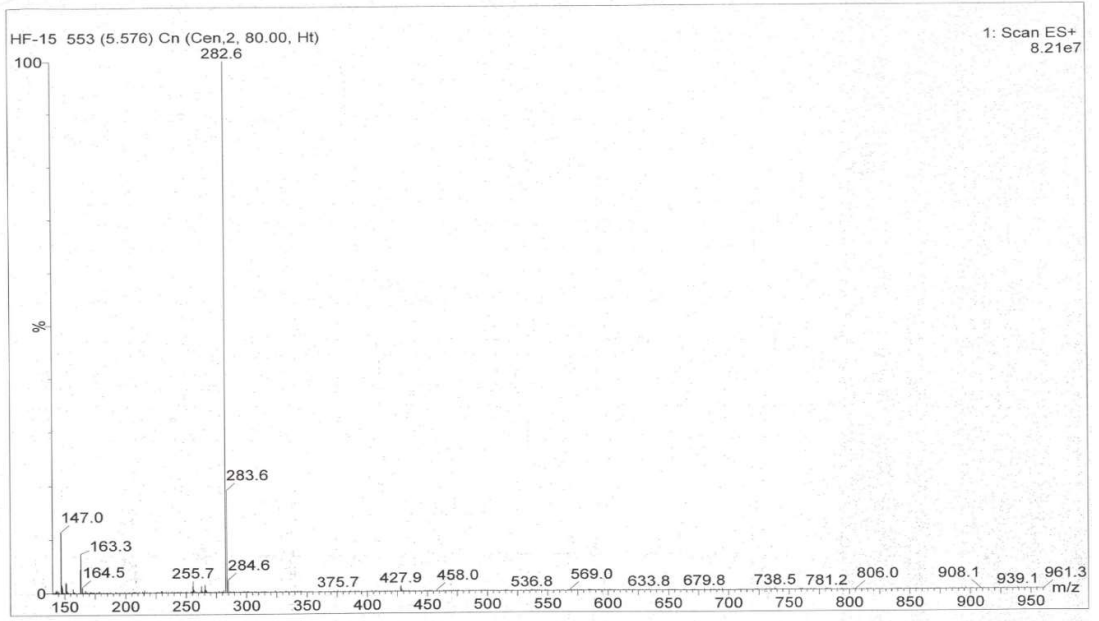
HF-15

Sample Name:
HF-15
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-15_20171216_01
Fidfile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Dec 16 2017
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.959 sec
Width 21141.6 Hz
1512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243836 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 6 min

Agilent Technologies

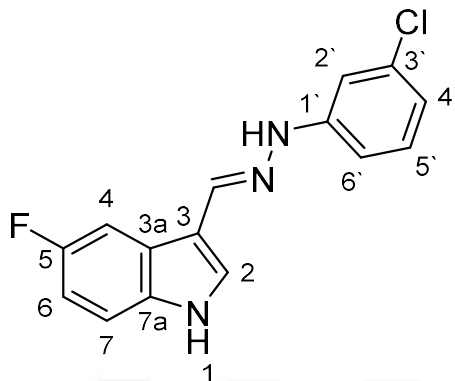


Şekil 3.37. Bileşik 15a'nın ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.38. Bileşik 15a'nın kütle spektrumu

3-((2-(3-klorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (16a)



Verim (%): 59

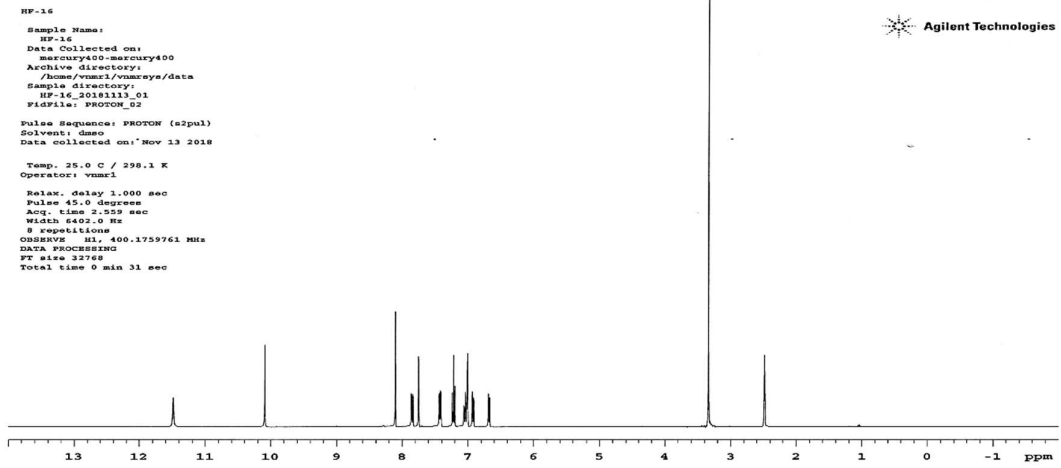
Erime noktası: 163-164 °C

MS: 288,46 [M+H]⁺

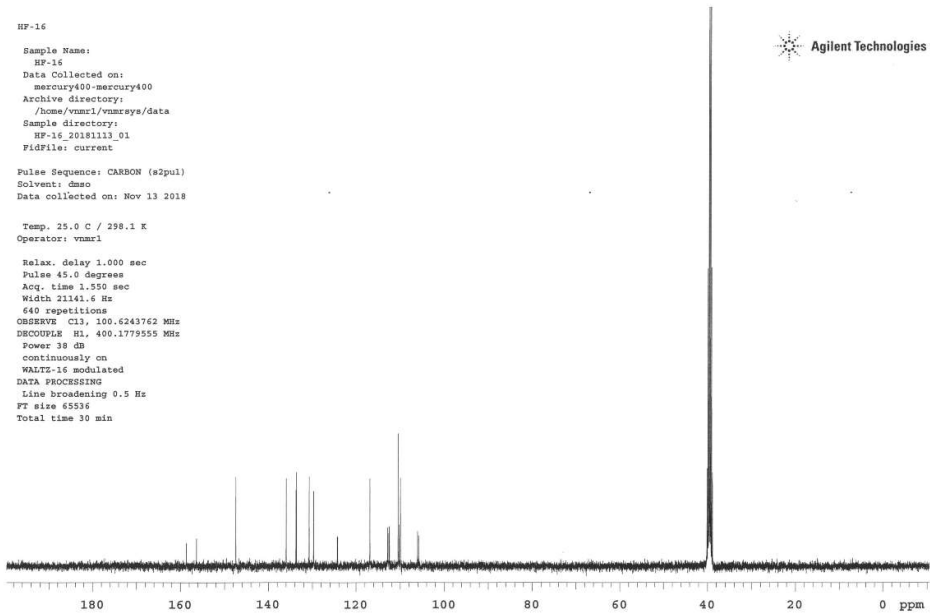
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	288.07123	288.07038	2.95

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.68 (1H, m, H-4'), 6.91-6.94 (1H, m, H-5'), 7.00-7.06 (2H, m, H-6, H-2'), 7.22 (1H, m, H-6') 7.41-7.44 (1H, m, H-4), 7.75 (1H, m, H-2), 7.84 (1H, m, H-7), 8.10 (1H, s, azometin-CH), 10.09 (1H, s, hidrazin-NH), 11.49 (1H, s, indole- NH)

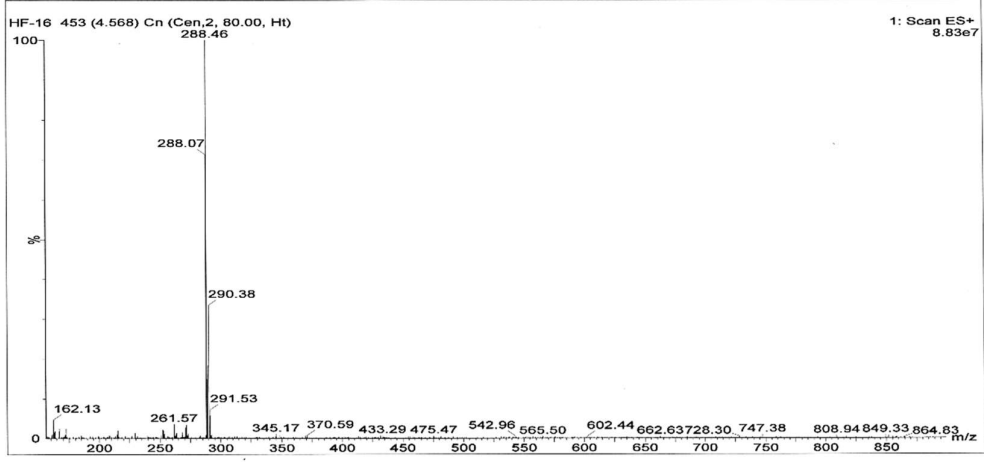
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.51 (d, *J* = 233.1 Hz, C-5), 147.43 (C-azometin), 135.97 (C-2), 133.77 (C-1'), 133.63 (C-7a), 130.75 (C-3'), 129.73 (C-5'), 124.30 (d, *J* = 10.3 Hz, C-3a), 116.90 (C-4'), 112.86 (d, *J* = 9.8 Hz, C-7), 112.51 (C-6'), 112.22 (C-3), 110.42 (d, *J* = 25.7 Hz, C-6), 109.99 (C-2'), 105.99 (d, *J* = 24.6 Hz, C-4).



Şekil 3.39. Bileşik 16a'nın ^1H -NMR spektrumu

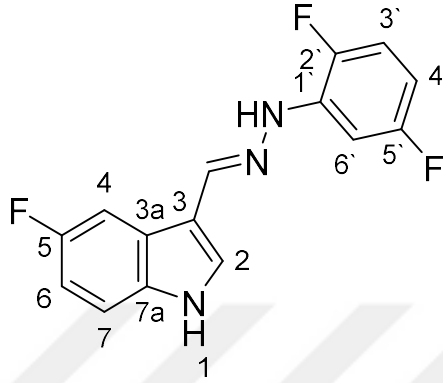


Şekil 3.40. Bileşik 16a'nın ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.41. Bileşik 16a'nın kütle spektrumu

3-((2-(2,5-difluorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (17a)



Verim (%): 83

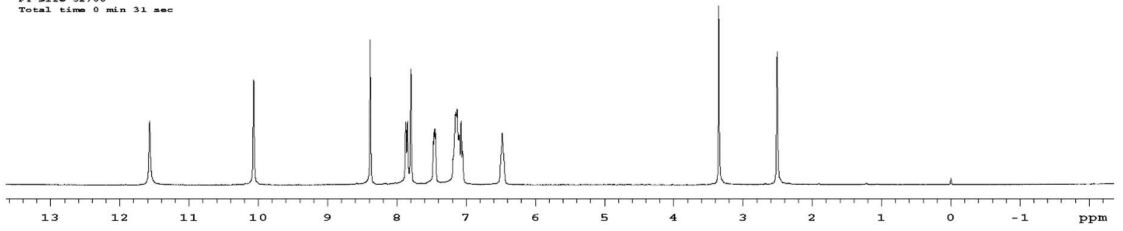
Erime noktası: 143-144 °C

MS: 290,38 [M+H]⁺

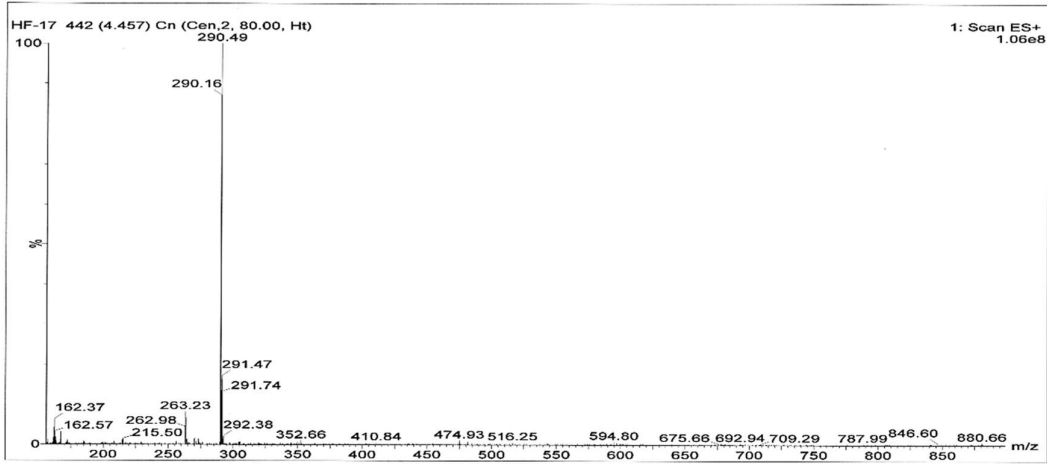
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	290.09002	290.08996	0.21

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.48 (1H, m, H-6'), 7.05-7.19 (3H, m, H-6, H-3', H-4'), 7.44-7.48 (1H, m, H-4), 7.80 (1H, s, H-2), 7.86 (1H, m, H-7), 8.39 (1H, s, azometin-CH), 10.07 (1H, s, hidrazin-NH), 11.57 (1H, s, indole- NH)

HP-17
Sample Name:
HP-17
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmr2ya/data
Sample directory:
HP-17_20190201_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (szpu1)
Solvent: dmsa
Data collected on: Feb 1 2019
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
0 repetitions
OBSERVE H1, 400.1761190 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

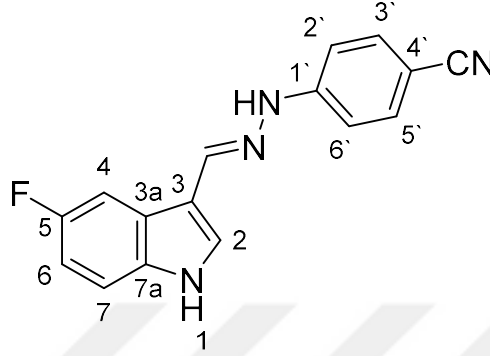


Şekil 3.42. Bileşik 17a'nın ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.43. Bileşik 17a'nın kütle spektrumu

4-(2-((5-fluoro-1H-indol-3-il)metilen)hidrazinil)benzonitril (18a)



Verim (%): 81

Erime noktası: 212-213 °C

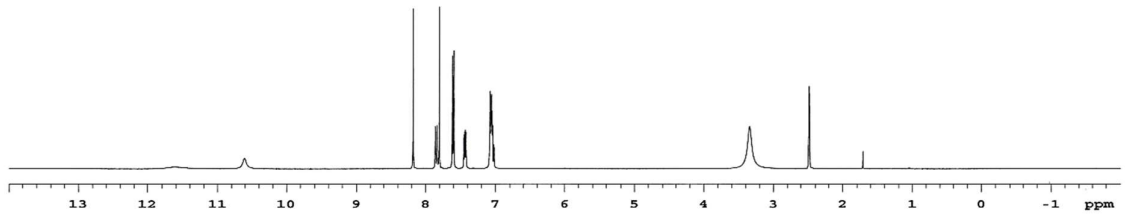
MS: 279,26 [M+H]⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	279.10305	279.10405	-3.58

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.02-7.08 (3H, m, H-6, H-2', H-6'), 7.42-7.45 (1H, m, H-4), 7.61 (2H, d, *J*=8.8 Hz, H-3', H-5'), 7.80 (1H, s, H-2), 7.85 (1H, m, H-7), 8.18 (1H, s, azometin-CH), 10.51 (1H, s, hidrazin-NH), 11.52 (1H, s, indole- NH)

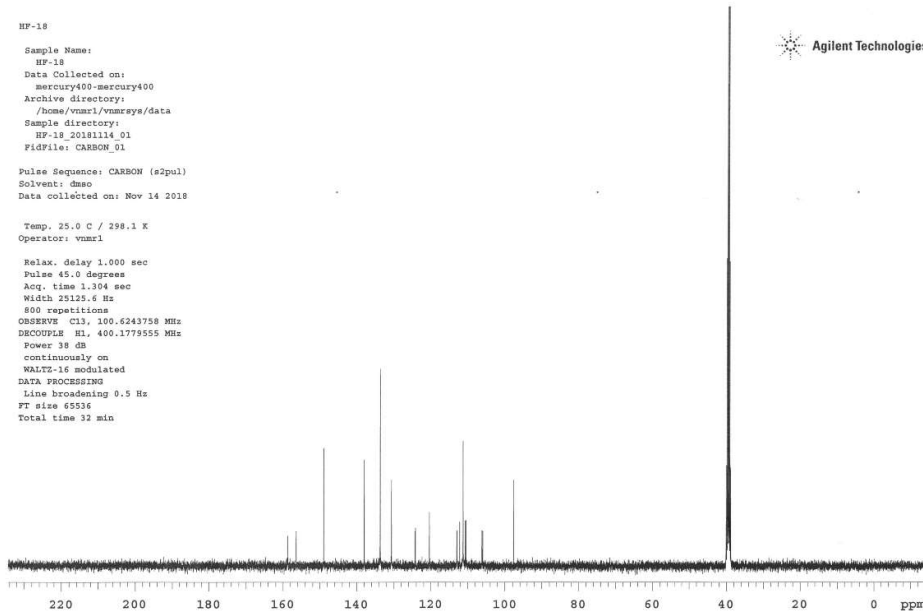
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.62 (d, *J* = 233.9 Hz, C-5), 148.99 (C-azometin), 138.05 (C-2), 133.69 (C-7a), 130.68 (C-1'), 124.25 (d, *J* = 10.8 Hz, C-3a), 120.44 (C-3', C-5'), 112.98 (d, *J* = 10.0 Hz, C-7), 112.21 (C-3), 112.16 (-CN), 111.26 (C-2', C-6'), 110.45 (d, *J* = 26.9 Hz, C-6), 106.09 (d, *J* = 23.0 Hz, C-4), 97.72 (C-4').

HF-18
 Sample Name:
 HF-18
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory:
 HF-18_20181114_01
 Fidfile: PROTON_02
 Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
 Solvent: dmsd
 Data collected on: Nov 14 2018
 Temp. 25.0 C / 298.1 K
 Operator: vnmr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 2.559 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min 31 sec

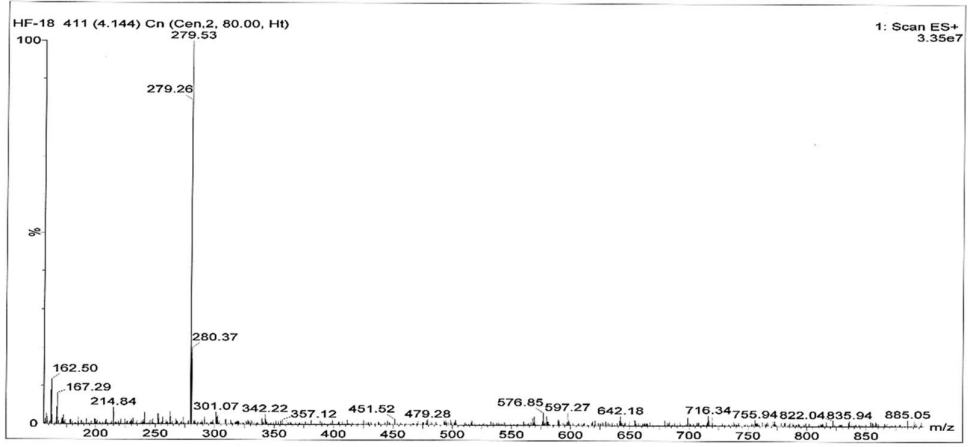


Şekil 3.44. Bileşik 18a'nın ¹H NMR spektrumu

HF-18
 Sample Name:
 HF-18
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory:
 HF-18_20181114_01
 Fidfile: CARBON_01
 Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
 Solvent: dmsd
 Data collected on: Nov 14 2018
 Temp. 25.0 C / 298.1 K
 Operator: vnmr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.304 sec
 Width 25125.6 Hz
 800 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6243758 MHz
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 32 min

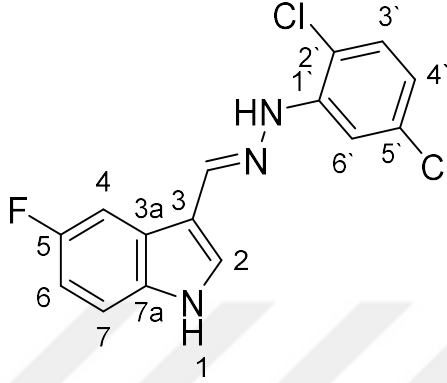


Şekil 3.45. Bileşik 18a'nın ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.46. Bileşik 18a'nın kütle spektrumu

3-((2-(2,5-diklorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (19a)



Verim (%): 68

Erime noktası: 220-221 °C

MS: 322,39 M⁺

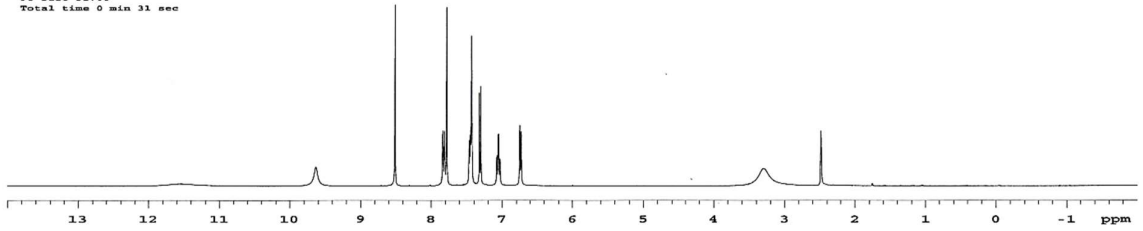
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	322.03022	322.03086	-1.99

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.73-6.76 (1H, m, H-3'), 7.02-7.08 (1H, m, H-6), 7.31 (1H, d, *J*=8 Hz, H-4'), 7.43-7.47 (2H, m, H-4, H-6'), 7.78 (1H, s, H-2), 7.82 (1H, m, H-7), 8.51 (1H, s, azometin-CH), 9.63 (1H, s, hidrazin-NH), 11.51 (1H, s, indole-NH)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.61 (d, *J* = 233.1 Hz, C-5), 143.04 (C-azometin), 139.78 (C-2), 133.69 (C-7a), 132.72 (C-1'), 130.65 (C-5'), 130.54 (C-3'), 124.30 (d, *J* = 10.3 Hz, C-3a), 117.61 (C-4'), 114.22 (C-2'), 113.04 (d, *J* = 9.7 Hz, C-7), 112.20 (C-3), 112.14 (C-6'), 110.53 (d, *J* = 26.5 Hz, C-6), 105.87 (d, *J* = 23.9 Hz, C-4).

HP-19
Sample Name:
HP-19
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-19_20181114_01
FidFile: PROTON_01
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 14 2018
Temp. 40.0 C / 313.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE F1: 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

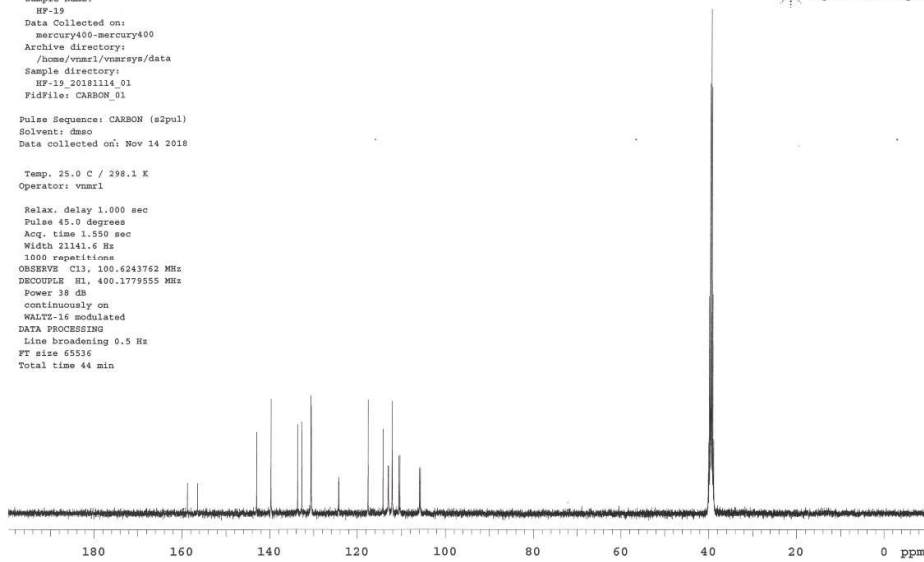
Agilent Technologies



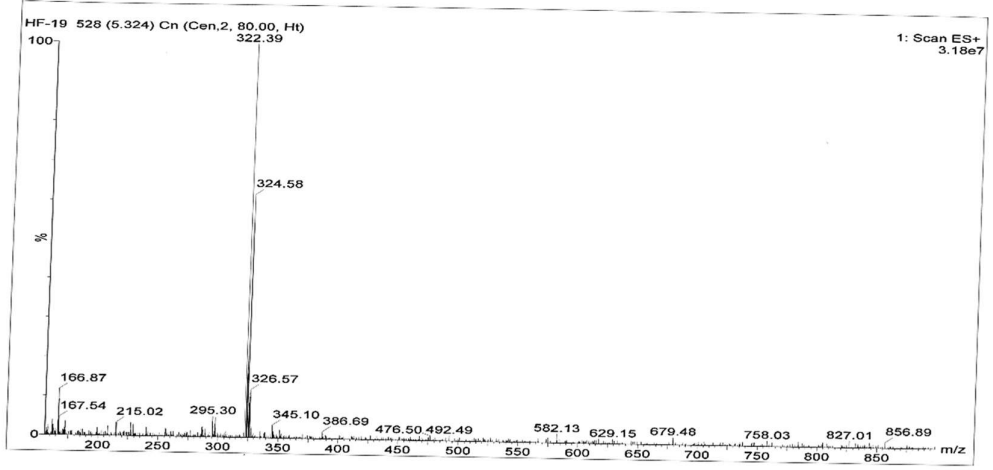
Şekil 3.47. Bileşik 19a'nın ¹H NMR spektrumu

HP-19
Sample Name:
HP-19
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-19_20181114_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 14 2018
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.950 sec
Width 21141.6 Hz
1000 repetitions
OBSERVE C13: 100.6243762 MHz
DECOUPLE H1: 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min

Agilent Technologies

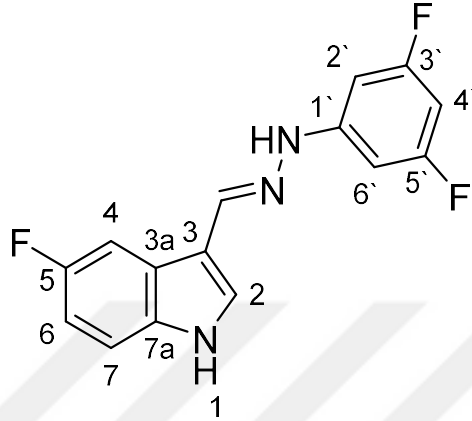


Şekil 3.48. Bileşik 19a'nın ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.49. Bileşik 19a'nın kütle spektrumu

3-((2-(3,5-difluorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (20a)



Verim (%): 64

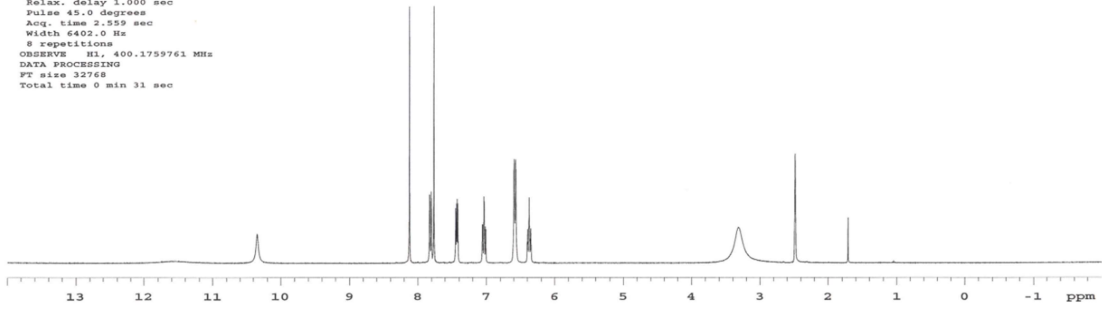
Erime noktası: 149-150 °C

MS: 290,48 [M+H]⁺

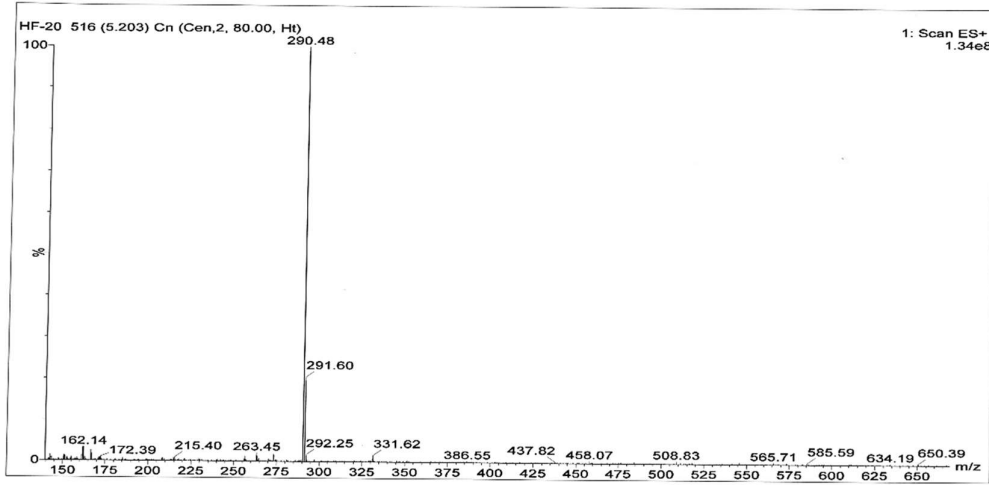
HR-MS	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
[M+H] ⁺	290.08945	290.08996	-1.76

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.35-6.40 (1H, m, H-4'), 6.57-6.60 (2H, m, H-2', H-6'), 7.01-7.06 (1H, m, H-2), 7.41-7.45 (1H, m, H-4), 7.77 (1H, s, H-6), 7.81 (1H, m, H-6), 8.12 (1H, s, azometin-CH), 10.32 (1H, s, hidrazin-NH), 11.50 (1H, s, indole-NH)

HF-20
Sample Name:
HF-20
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsta/data
Sample directory:
HF-20_20181114_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 14 2018
Temp: 35.0 C / 308.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE F1: 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
F1 size 32768
Total time 0 min 31 sec

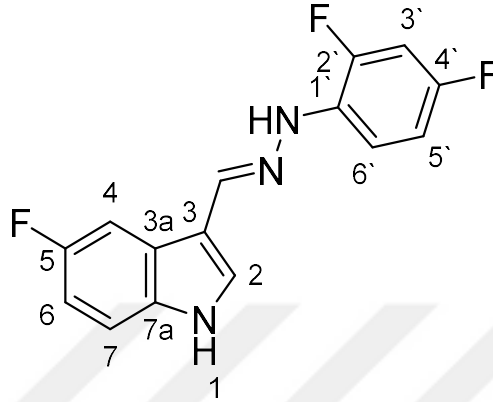


Şekil 3.50. Bileşik 20a'nın ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.51. Bileşik 20a'nın kütle spektrumu

3-((2-(2,4-difluorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (21a)



Verim (%): 48

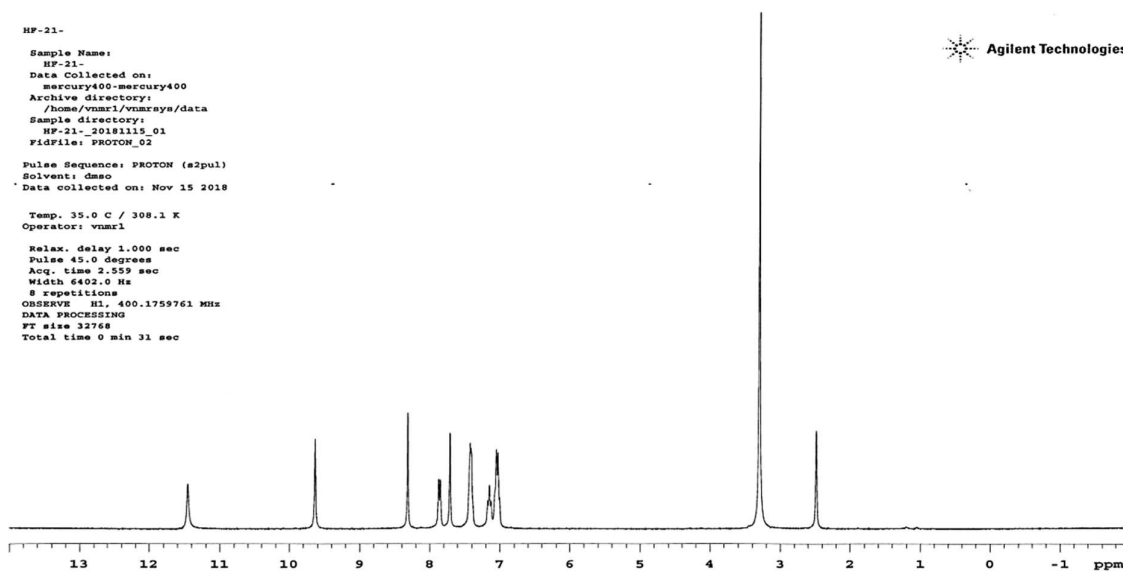
Erime noktası: 149-150 °C

MS: 290,36 [M+H]⁺

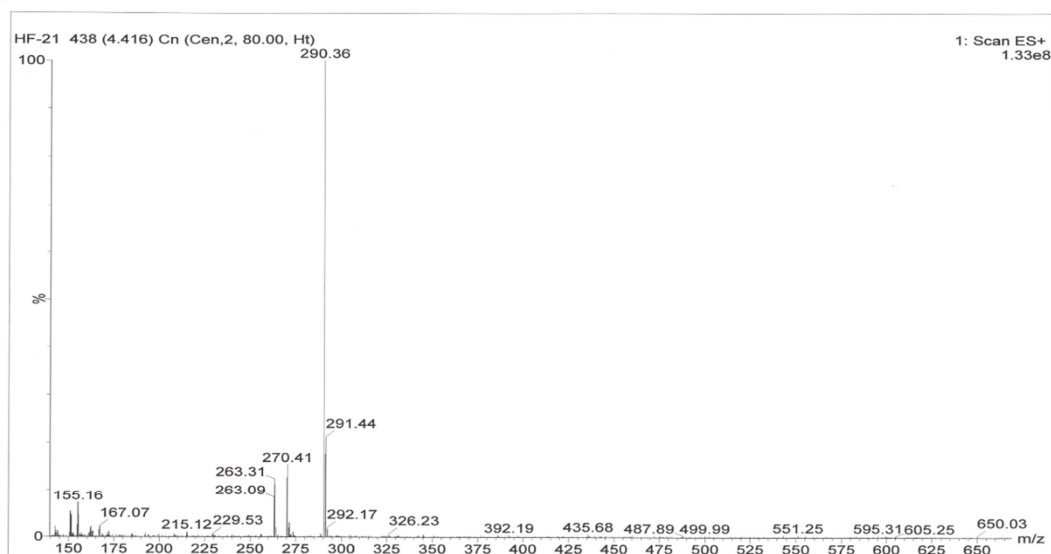
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	290.08898	290.08996	-3.38

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.01-7.17 (3H, m, H-6, H-5', H-6'), 7.41-7.43 (2H, m, H-4, H-3'), 7.71 (1H, s, H-2), 7.86 (1H, m, H-6), 8.32 (1H, s, azometin-CH), 9.64 (1H, s, hidrazin-NH), 11.46 (1H, s, indole- NH)

HF-21-
Sample Name:
HF-21-
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrns/data
Sample directory:
HF-21_20181115_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 15 2018
Temp. 35.0 C / 308.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
F2 size 32768
Total time 0 min 31 sec

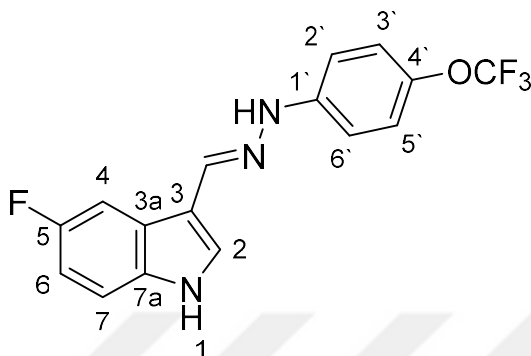


Şekil 3.52. Bileşik 21a'nın ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.53. Bileşik 21a'nın kütle spektrumu

5-fluoro-3-((2-(4-(trifluorometoksi)fenil)hidraziniliden)metil)-1H-indol (22a)



Verim (%): 83

Erime noktası: 114-115 °C

MS: 338,4 [M+H]⁺

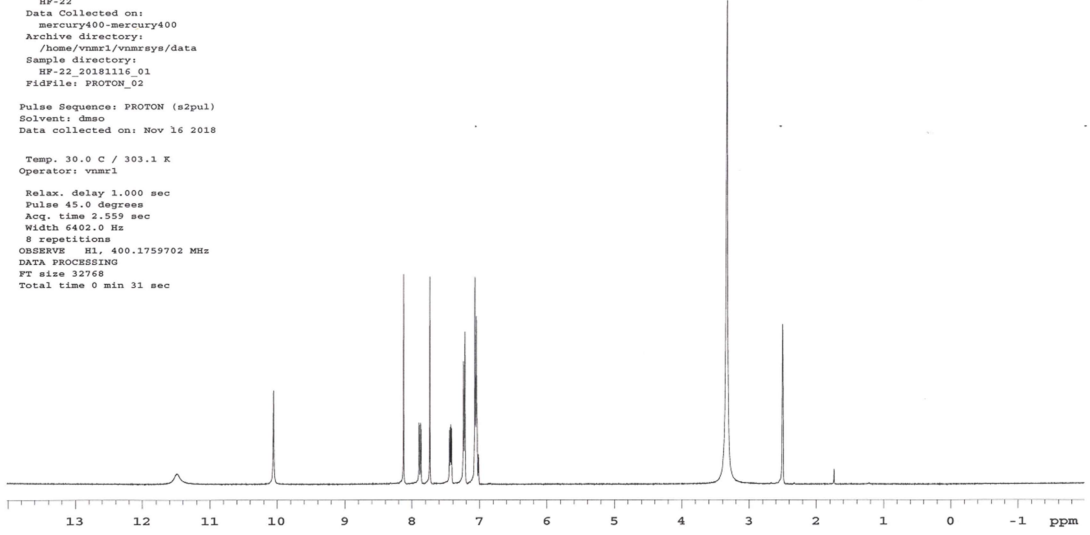
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	338.08948	338.09110	-4.79

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.01-7.07 (3H, m, H-6, H-3', H-5'), 7.23 (2H, d, J=8.4 Hz, H-2', H-6'), 7.41-7.45 (1H, m, H-4), 7.74 (1H, s, H-2), 7.88 (1H, m, H-6), 8.13 (1H, s, azometin-CH), 10.09 (1H, s, hidrazin-NH), 11.49 (1H, s, indole- NH)

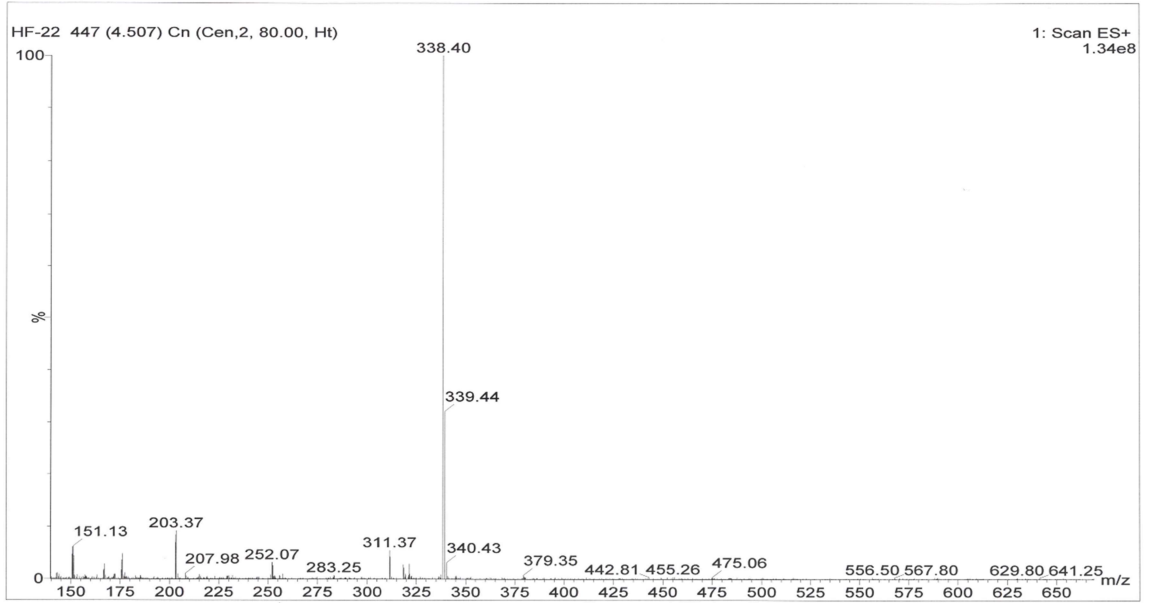
HF-22

Sample Name:
HF-22
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmr5ysa/data
Sample directory:
HF-22_20181116_01
Fidfile: proton_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 16 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759702 MHz
DATA PROCESSING
F2 size 32768
Total time 0 min 31 sec

Agilent Technologies

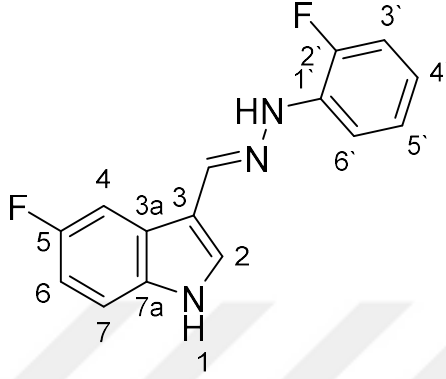


Şekil 3.54. Bileşik 22a'nın ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.55. Bileşik 22a'nın kütle spektrumu

5-fluoro-3-((2-(2-fluorofenil)hidraziniliden)metil)-1H-indol (23a)



Verim (%): 75

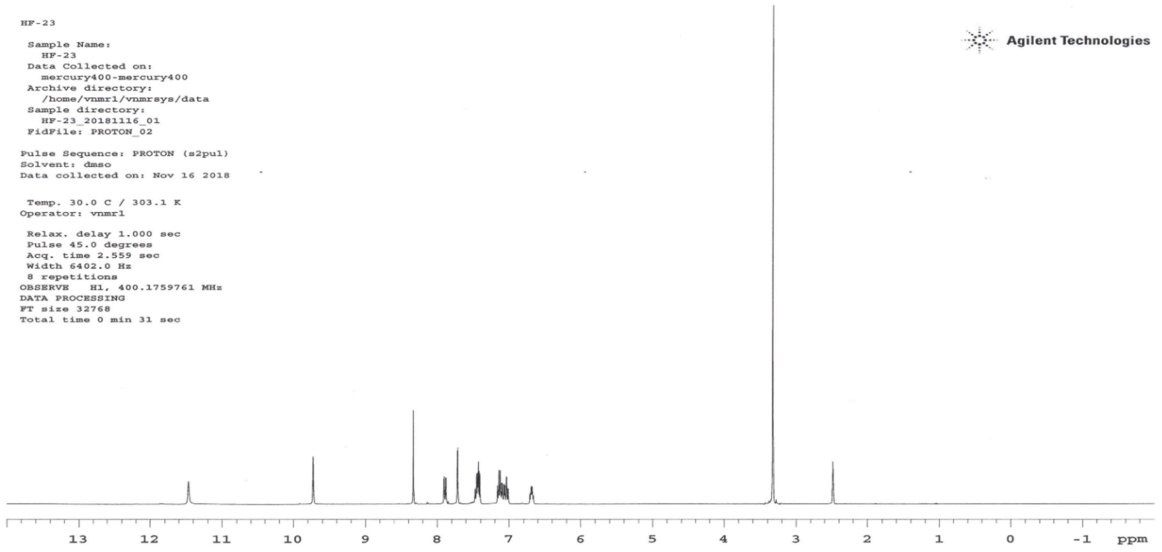
Erime noktası: 110-111 °C

MS: 272,35 [M+H]⁺

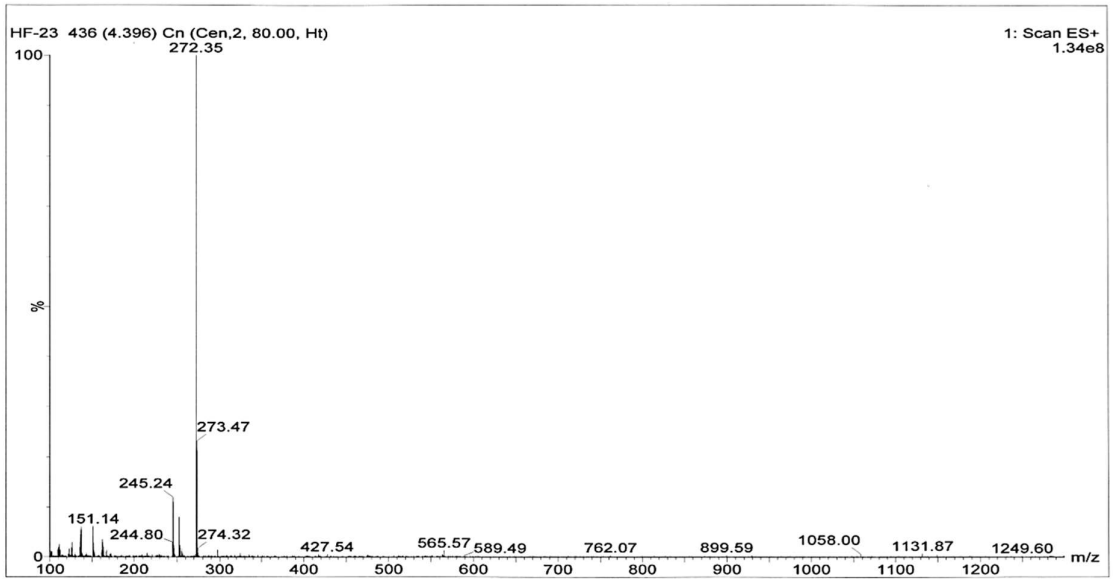
HR-MS	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
[M+H] ⁺	272.09921	272.09938	-0.62

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.66-6.72 (1H, m, H-5'), 7.01-7.16 (3H, m, H-6, H-3', H-4'), 7.40-7.48 (2H, m, H-4, H-6'), 7.72 (1H, s, H-2), 7.89 (1H, m, H-6), 8.34 (1H, s, azometin-CH), 9.73 (1H, s, hidrazin-NH), 11.47 (1H, s, indole- NH)

HF-23
Sample Name:
HF-23
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrswa/data
Sample directory:
HF-23_20181116_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 16 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
S repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

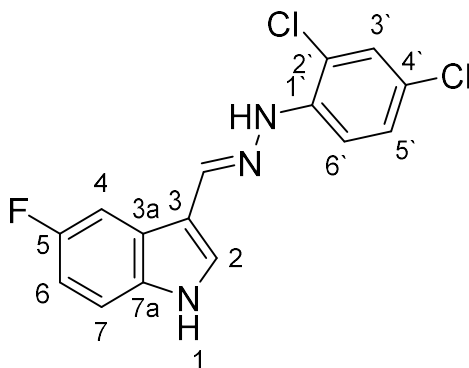


Şekil 3.56. Bileşik 23a'nın ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.57. Bileşik 23a'nın kütle spektrumu

3-((2-(2,4-diklorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (24a)



Verim (%): 92

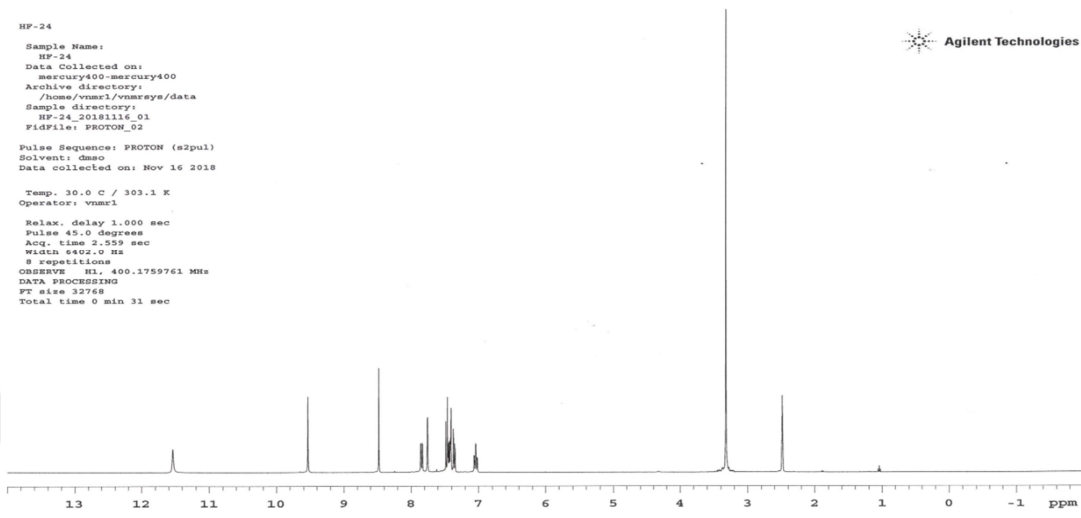
Erime noktası: 170-171 °C

MS: 322,46 M⁺

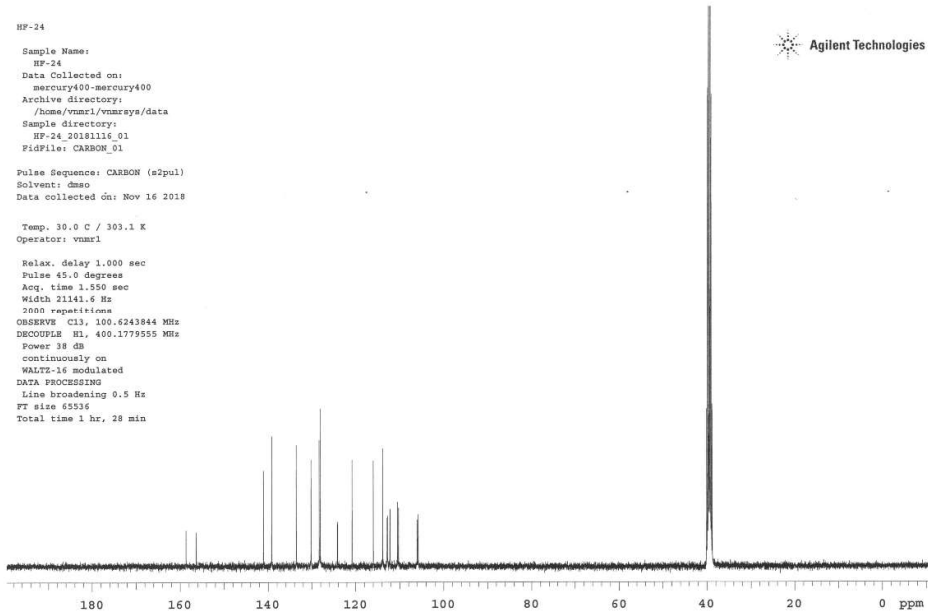
HR-MS	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
[M+H] ⁺	322.03000	322.03086	-2.67

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.02-7.07 (1H, m, H-6), 7.36 (1H, dd, *J*=9.2 Hz 2.4 Hz, H-5'), 7.40-7.45 (2H, m, H-3', H-6'), 7.47 (1H, m, H-4), 7.75 (1H, m, H-2), 7.84 (1H, m, H-6), 8.48 (1H, s, azometin-CH), 9.54 (1H, s, hidrazin-NH), 11.54 (1H, s, indole- NH)

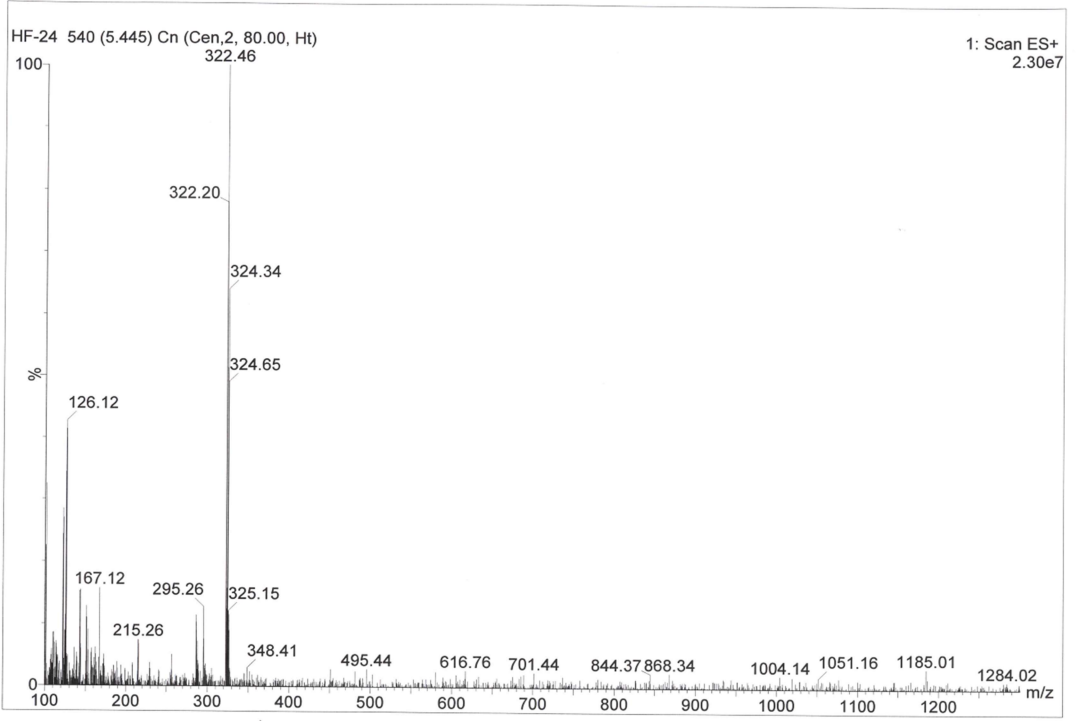
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.51 (d, *J* = 233.8 Hz, C-5), 141.06 (C-azometin), 139.19 (C-2), 133.60 (C-7a), 130.23 (C-1'), 128.37 (C-3'), 128.09 (C-5'), 124.20 (d, *J* = 10.3 Hz, C-3a), 120.82 (C-4'), 115.99 (C-2'), 113.90 (C-6'), 112.85 (d, *J* = 9.7 Hz, C-7), 112.26 (C-3), 110.43 (d, *J* = 26.6 Hz, C-6), 105.96 (d, *J* = 23.9 Hz, C-4).



Şekil 3.58. Bileşik 24a'nın ¹H NMR spektrumu

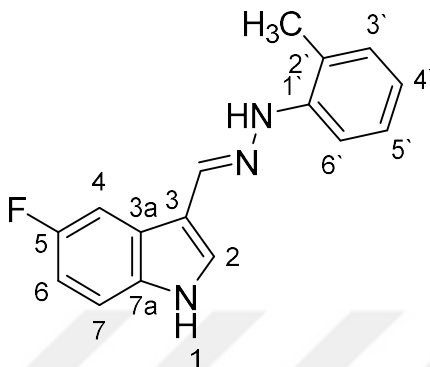


Şekil 3.59. Bileşik 24a'nın ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.60. Bileşik 24a'nın kütle spektrumu

5-fluoro-3-((2-(o-tolil)hidraziniliden)metil)-1H-indol (25a)



Verim (%): 88

Erime noktası: 172-173 °C

MS: 268,38 [M+H]⁺

HR-MS	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
[M+H] ⁺	268.12236	268.12500	-9.85

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.20 (3H, s, -CH₃), 6.62-6.66 (1H, m, H-4'), 7.01-7.06 (2H, m, H-6, H-5'), 7.13-7.17 (1H, m, H-3'), 7.38 (1H, m, H-4), 7.40-7.45 (1H, m, H-6'), 7.70 (1H, s, H-2), 7.90 (1H, m, H-7), 8.35 (1H, s, azometin-CH), 9.03 (1H, s, hidrazin-NH), 11.46 (1H, s, indole- NH)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.41 (d, *J* = 233.2 Hz, C-5), 143.90 (C-azometin), 136.23 (C-2), 133.60 (C-7a), 130.08 (C-1'), 129.08 (C-3'), 126.72 (C-5'), 124.32 (d, *J* = 10.3 Hz, C-3a), 120.05 (C-2'), 117.66 (C-4'), 112.88 (C-3), 112.70 (d, *J* = 9.8 Hz, C-7), 110.97 (C-6'), 110.25 (d, *J* = 26.5 Hz, C-6), 106.02 (d, *J* = 23.9 Hz, C-4), 17.43 (C2'-CH₃).

HP-25

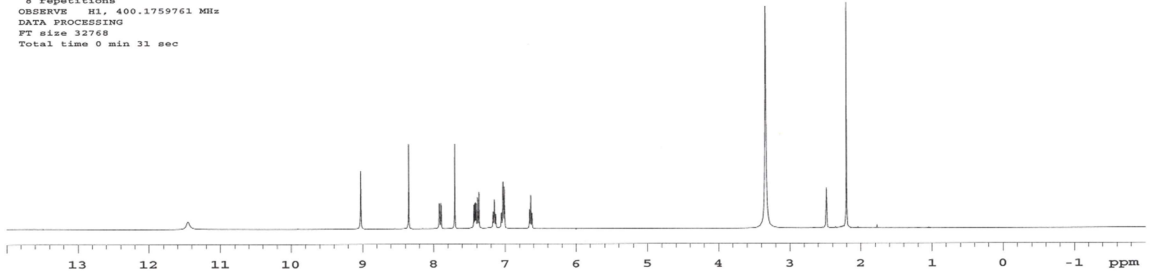
Sample Name:
HP-25
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-25_20181117_01
FidFile: PROTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 17 2018

Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

Agilent Technologies



Şekil 3.61. Bileşik 25a'nın ^1H NMR spektrumu

HP-25

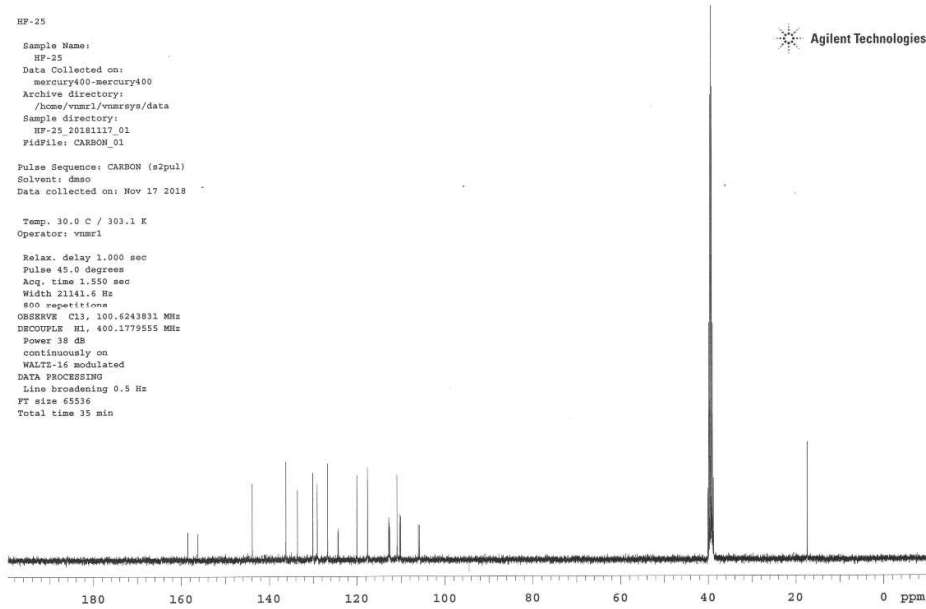
Sample Name:
HP-25
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-25_20181117_01
FidFile: CARBON_01

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 17 2018

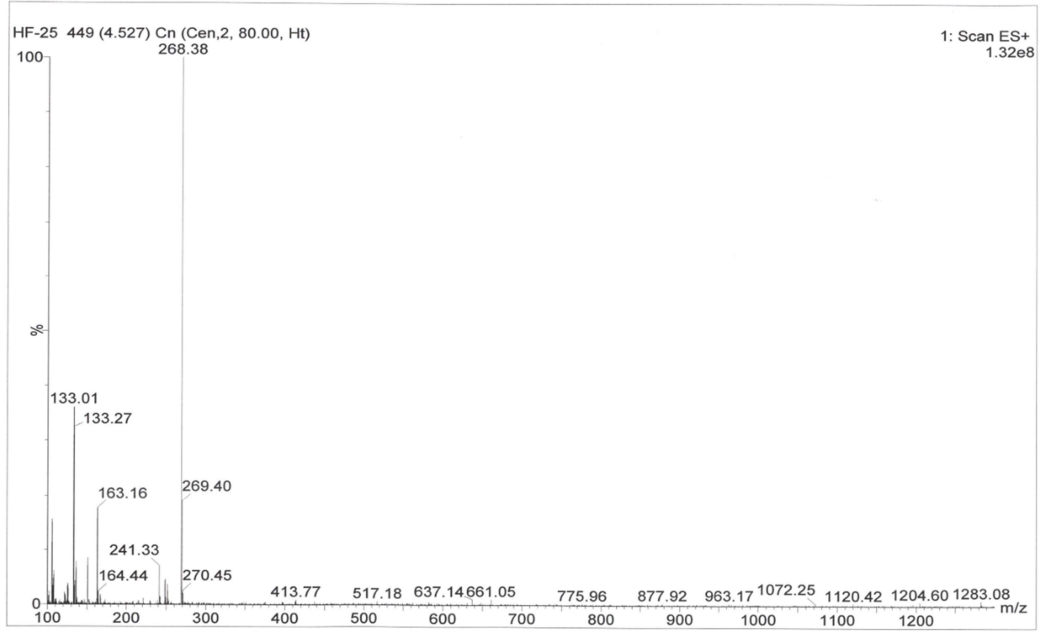
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
800 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243811 MHz
DECUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 35 min

Agilent Technologies

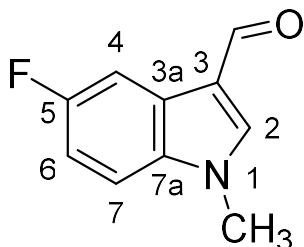


Şekil 3.62. Bileşik 25a'nın ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.63. Bileşik 25a'nın kütle spektrumu

5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-karbaldehid (2b)



Verim (%): 88

Erime noktası: 95-96 °C

MS: 178,12 M⁺

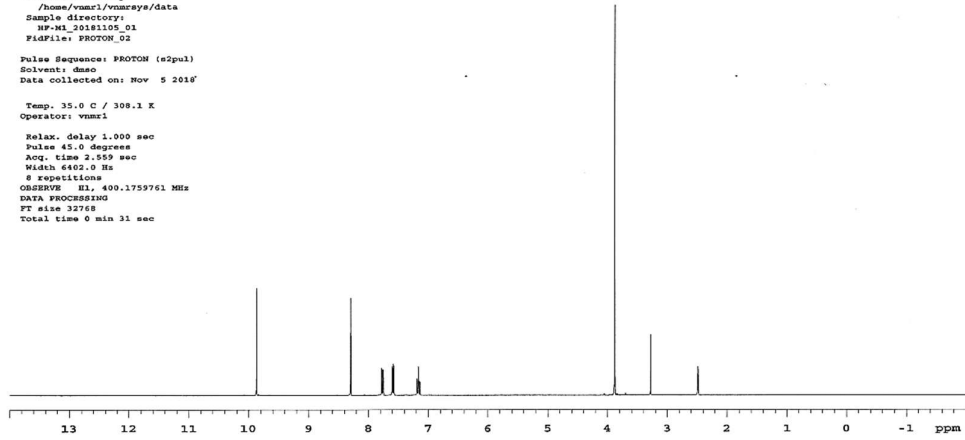
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	178.06571	178.06627	-3.14

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.88 (3H, s, CH₃), 7.16 (1H, m, H-7), 7.57-7.60 (1H, m, H-4), 7.76 (1H, dd, *J*=9.2 Hz 2.8 Hz, H-6), 8.30 (1H, s, H-2), 9.87 (1H, s, -CHO)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 184.78 (C=O), 159.48 (d, *J* = 237.05 Hz, C-5), 142.90 (C-2), 134.82 (C-7a), 125.62 (d, *J* = 11 Hz, C-3a), 117.25 (C-3) 112.89 (d, *J* = 10.3 Hz, C-7), 111.98 (d, *J* = 25.9 Hz, C-6), 106.26 (d, *J* = 24.6 Hz, C-4), 34.07 (N-CH₃).

HP-M1
Sample Name:
HP-M1
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrnsys/data
Sample directory:
HP-M1_20181105_01
FIDFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 5 2018
Temp. 35.0 C / 308.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.859 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

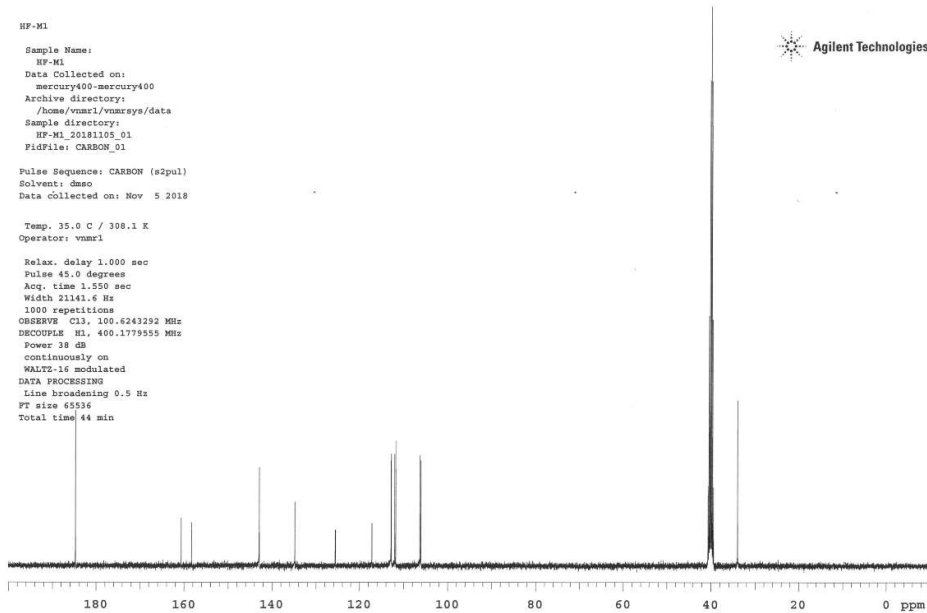
Agilent Technologies



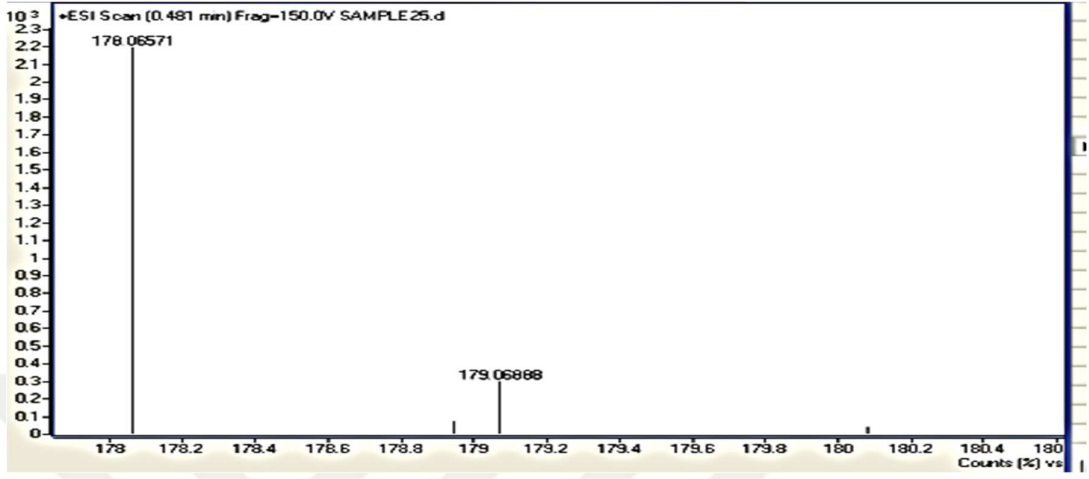
Şekil 3.64. Bileşik 2b'nin ¹H NMR spektrumu

HP-M1
Sample Name:
HP-M1
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrnsys/data
Sample directory:
HP-M1_20181105_01
FIDFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 5 2018
Temp. 35.0 C / 308.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.950 sec
Width 21141.6 Hz
1000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243292 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min

Agilent Technologies

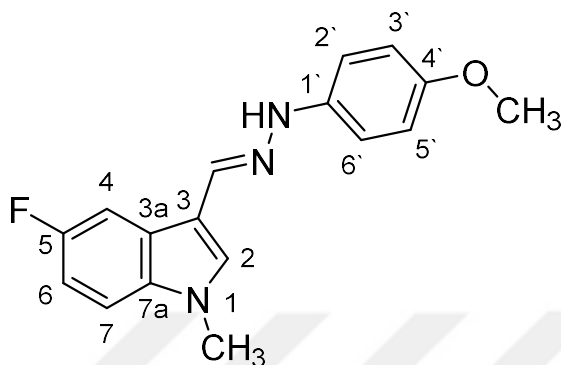


Şekil 3.65. Bileşik 2b'nin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.66. Bileşik 2b'nin kütle spektrumu

5-fluoro-3-((2-(4-metoksifenil)hidraziniliden)metil)-1-metil-1H-indol (3b)



Verim (%): 85

Erime noktası: 125-126 °C

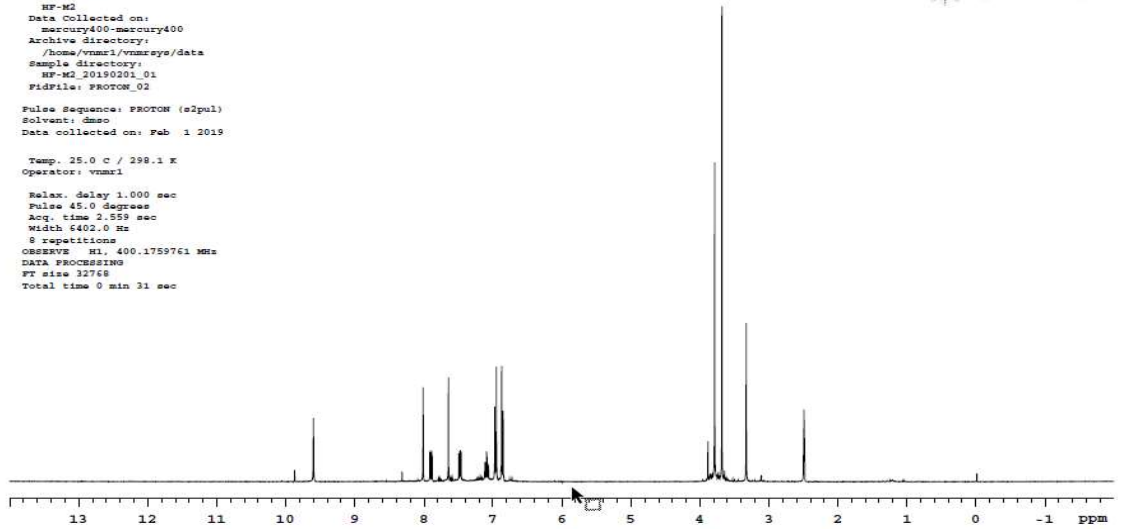
MS: 297,58 M⁺

HR-MS	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
[M+H] ⁺	298.13648	298.13502	4.90

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.68 (3H, s, -OCH₃), 3.78 (3H, s, -NCH₃), 6.86 (2H, d, *J*=8.8 Hz, H-2', H-6'), 6.95 (2H, d, *J*=8.8 Hz, H-3', H-5'), 7.09 (1H, m, H-7), 7.45-7.49 (1H, m, H-4), 7.64 (1H, s, H-2), 7.90 (1H, dd, *J*=10 Hz, 2.4 Hz, H-6), 8.01 (1H, s, azometin-CH), 9.60 (1H, s, hidrazin-NH)

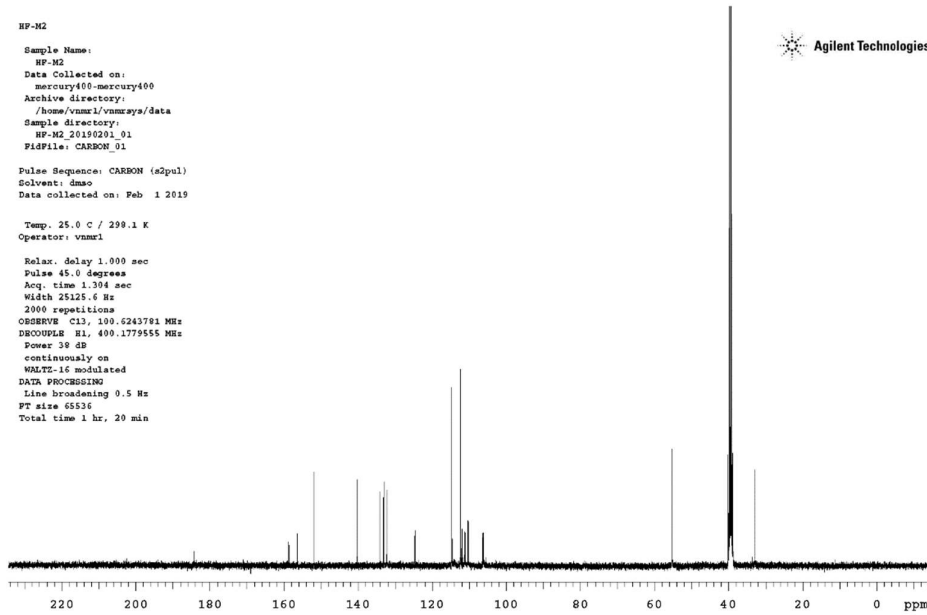
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 158.76 (d, *J* = 232.7 Hz, C-5), 151.92 (C-4'), 140.30 (C-azometin), 134.16 (C-2), 133.13 (C-7a), 132.26 (C-1'), 124.65 (d, *J* = 10.7 Hz, C-3a), 114.72 (C-2', C-6'), 111.98 (C-3), 112.33 (C-3', C-5'), 111.18 (d, *J* = 9.9 Hz, C-7), 110.24 (d, *J* = 26.1 Hz, C-6), 106.26 (d, *J* = 24.1 Hz, C-4), 55.25 (O-CH₃), 32.85 (N-CH₃).

HP-M2
Sample Name:
HP-M2
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrswy/data
Sample directory:
HP-M2_20190201_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Feb 1 2019
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degree
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE F1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

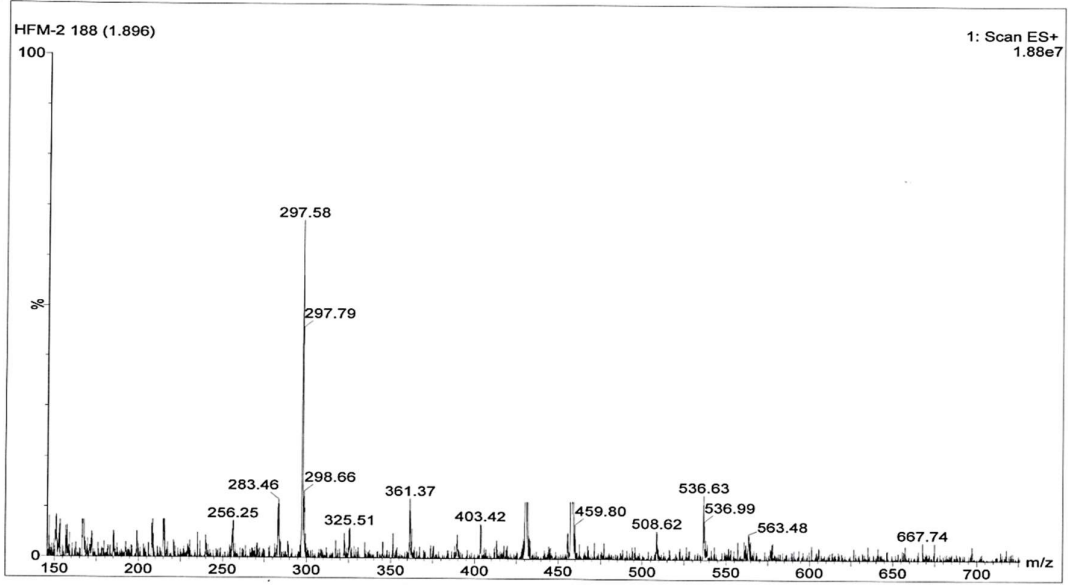


Şekil 3.67. Bileşik 3b'nin ^1H -NMR spektrumu

HP-M2
Sample Name:
HP-M2
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrswy/data
Sample directory:
HP-M2_20190201_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Feb 1 2019
Temp. 25.0 C / 299.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degree
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
2000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243781 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 20 min

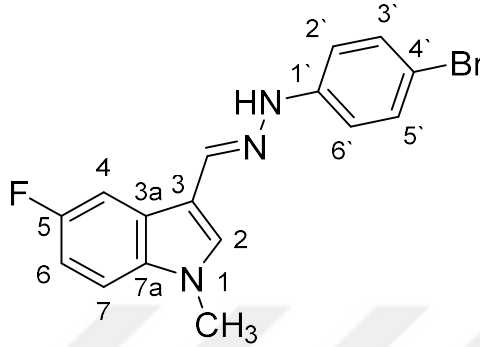


Şekil 3.68. Bileşik 3b'nin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.69. Bileşik 3b'nin kütle spektrumu

3-((2-(4-bromofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (4b)



Verim (%): 85

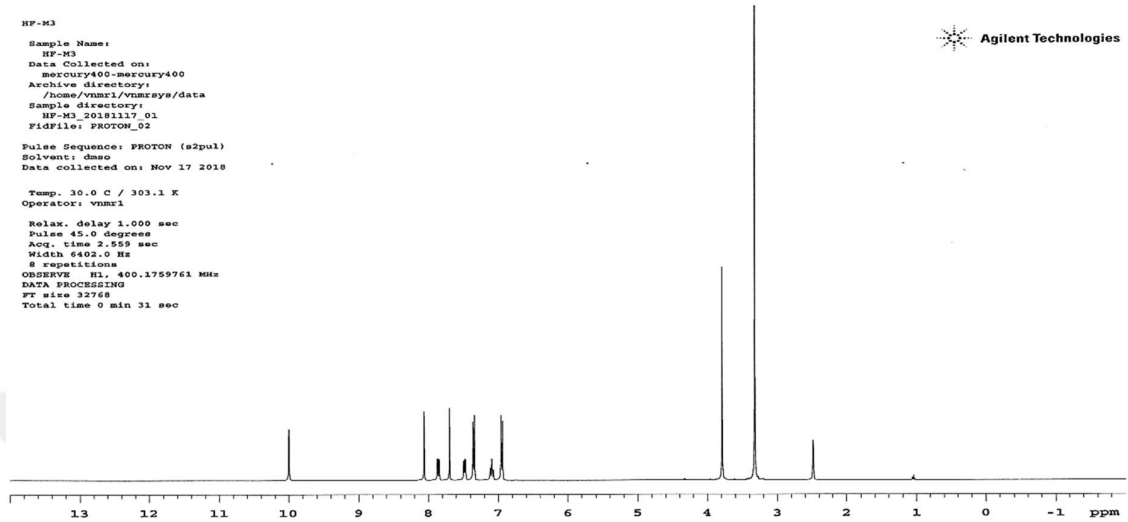
Erime noktası: 195-196 °C

MS: 346,42 M⁺

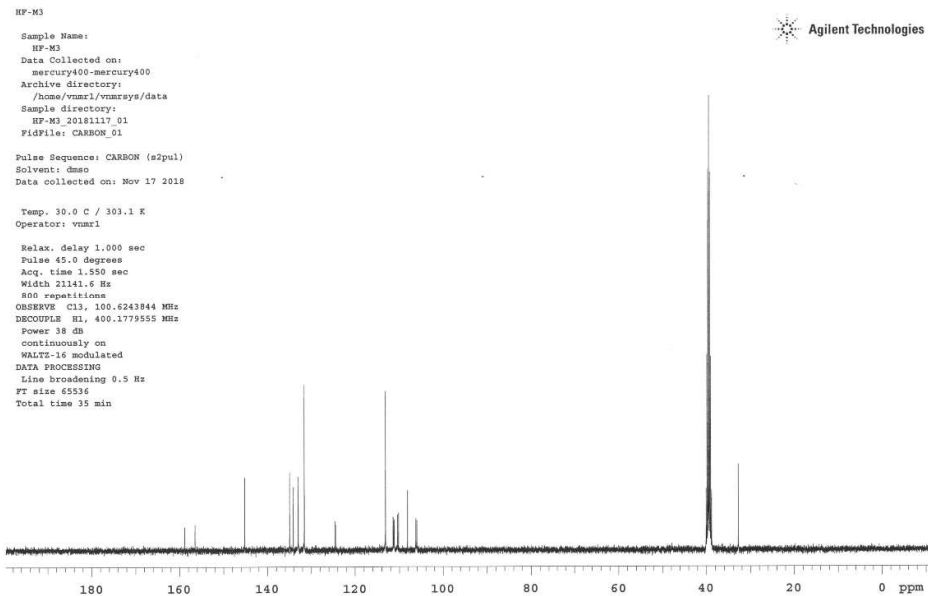
HR-MS	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
[M+H] ⁺	346.03496	346.03606	-3.18

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.79 (3H, s, -NCH₃), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz, H-2', H-6'), 7.09 (1H, m, H-7), 7.35 (2H, d, J=8,8 Hz, H-3', H-5'), 7.46-7.50 (1H, m, H-4), 7.70 (1H, s, H-2), 7.85 (1H, dd, J=10 Hz, 2.4 Hz, H-6), 8.06 (1H, s, azometin-CH), 10.00 (1H, s, hidrazin-NH)

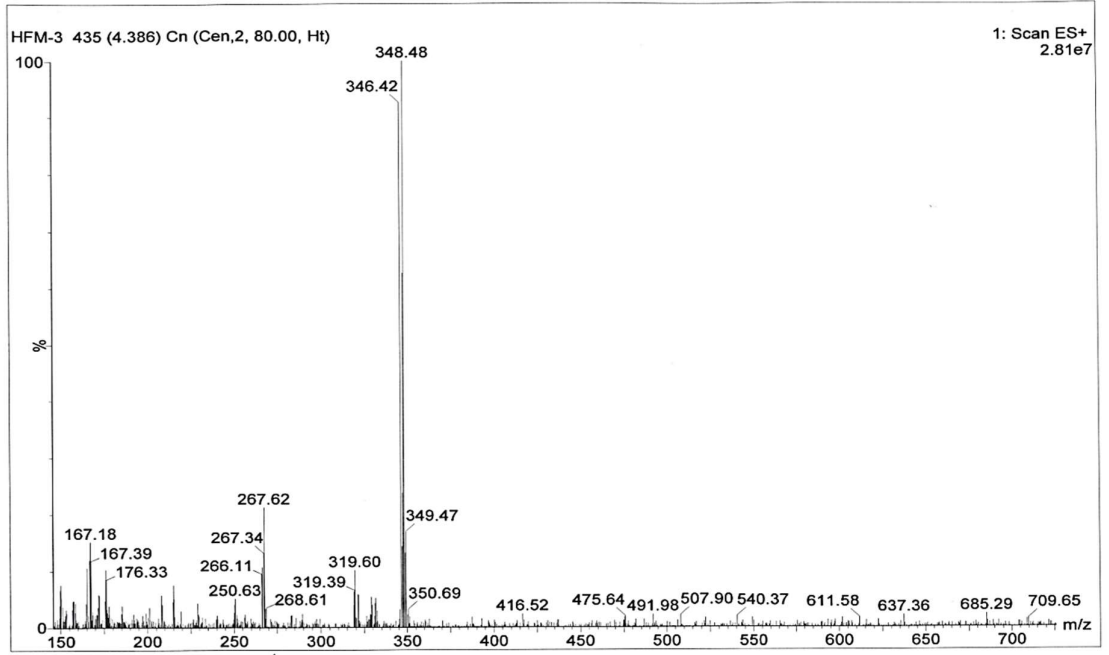
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.65 (d, *J* = 233.7 Hz, C-5), 145.16 (C-azometin), 134.97 (C-2), 134.13 (C-7a), 133.03 (C-1'), 131.63 (C-3', C-5'), 124.55 (d, *J* = 10.4 Hz, C-3a), 113.17 (C-3), 111.48 (C-2',C-6'), 111.26 (d, *J* = 10.3 Hz, C-7), 110.32 (d, *J* = 25.6 Hz, C-6), 108.15 (C-4'), 106.16 (d, *J* = 24.5 Hz, C-4), 32.84 (N-CH₃).



Şekil 3.70. Bileşik 4b'nin ^1H -NMR spektrumu

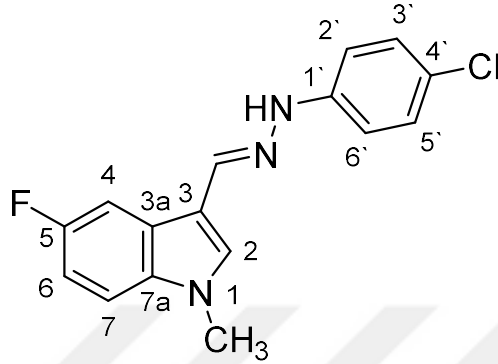


Şekil 3.71. Bileşik 4b'nin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.72. Bileşik 4b'nin kütle spektrumu

3-((2-(4-klorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (5b)



Verim (%): 80

Erime noktası: 189-190 °C

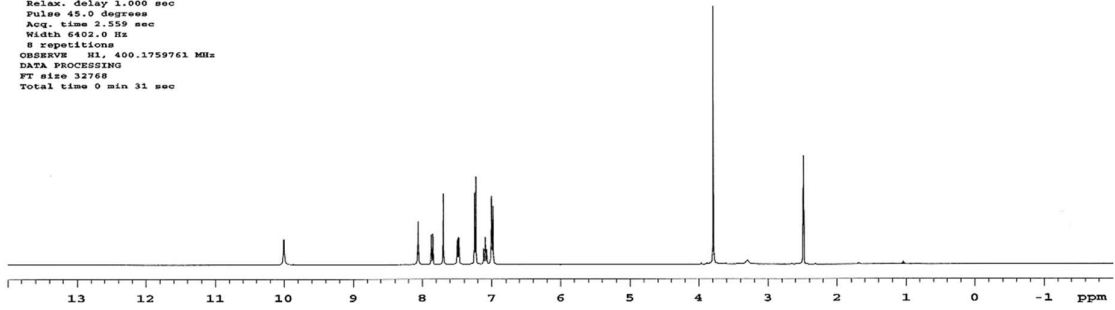
MS: 302,54 [M+H]⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	302.08617	302.08658	-1.36

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.79 (3H, s, -NCH₃), 6.95 (2H, d, *J*=8.8 Hz, H-2', H-6'), 7.09 (1H, m, H-7), 7.24 (2H, d, *J*=9.2 Hz, H-3', H-5'), 7.46-7.50 (1H, m, H-4), 7.70 (1H, s, H-2), 7.86 (1H, dd, *J*=10 Hz, 2.4 Hz, H-6), 8.06 (1H, s, azometin-CH), 10.00 (1H, s, hidrazin-NH)

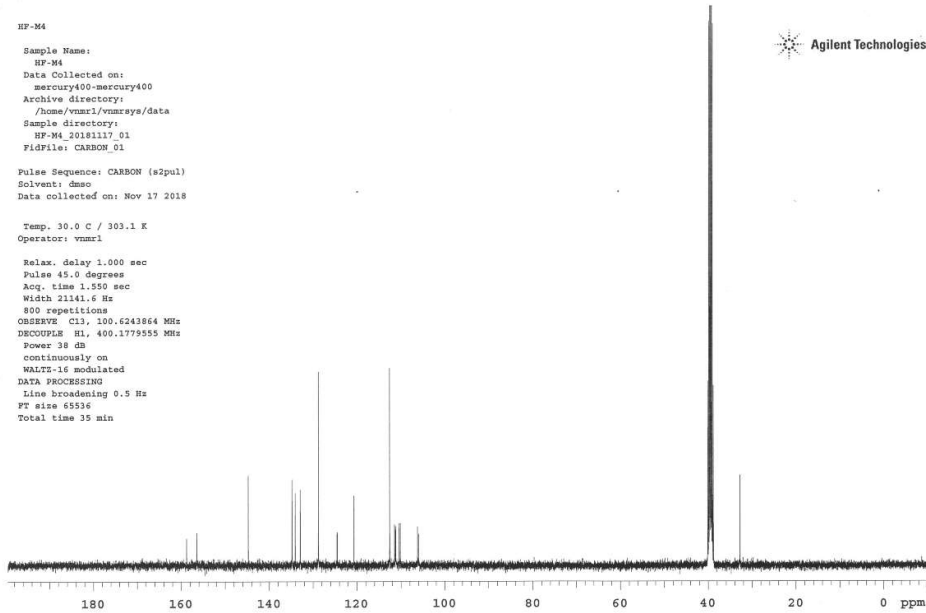
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.62 (d, *J* = 233.8 Hz, C-5), 144.80 (C-azometin), 134.85 (C-2), 134.12 (C-7a), 132.98 (C-1'), 128.79 (C-3', C-5'), 124.52 (d, *J* = 11.1 Hz, C-3a), 120.65 (C-4'), 112.60 (C-3), 111.48 (C-2', C-6'), 111.22 (d, *J* = 9.7 Hz, C-7), 110.29 (d, *J* = 25.9 Hz, C-6), 106.14 (d, *J* = 23.9 Hz, C-4), 32.81 (N-CH₃).

HF-M4
Sample Name:
HF-M4
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-M4_20181117_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (#2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 17 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

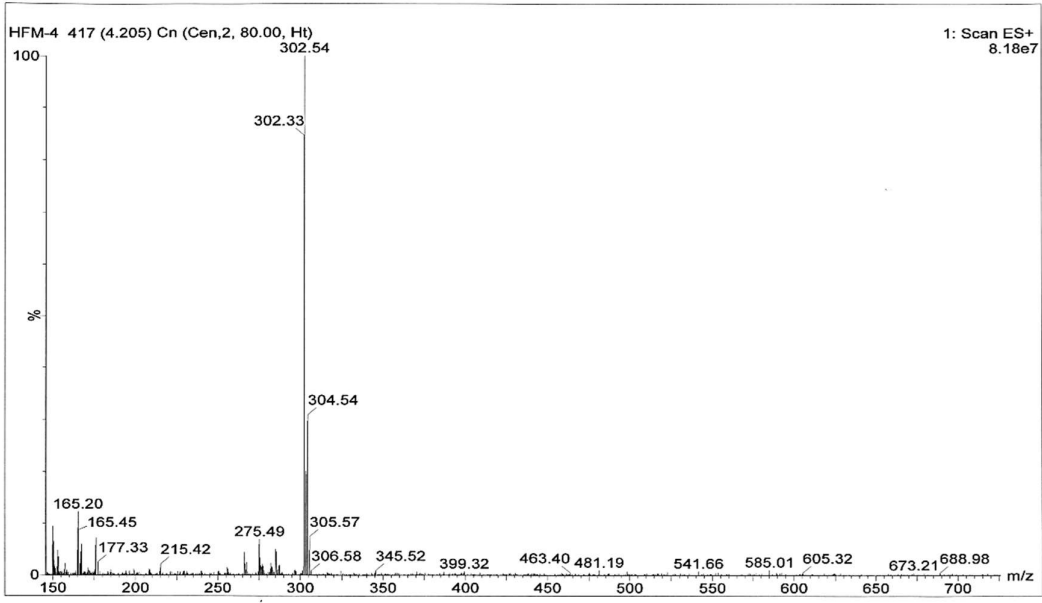


Şekil 3.73. Bileşik 5b'nin ¹H NMR spektrumu

HF-M4
Sample Name:
HF-M4
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-M4_20181117_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (#2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 17 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
800 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243864 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 35 min

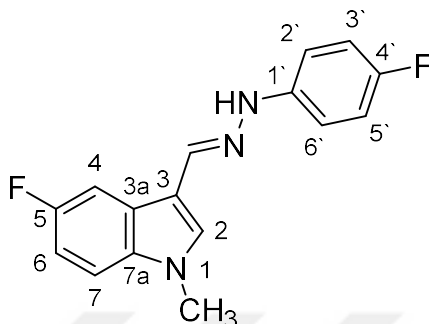


Şekil 3.74. Bileşik 5b'nin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.75. Bileşik 5b'nin kütle spektrumu

5-fluoro-3-((2-(4-fluorofenil)hidraziniliden)metil)-1-metil-1H-indol (6b)



Verim (%): 92

Erime noktası: 131-132 °C

MS: 286,44 [M+H]⁺

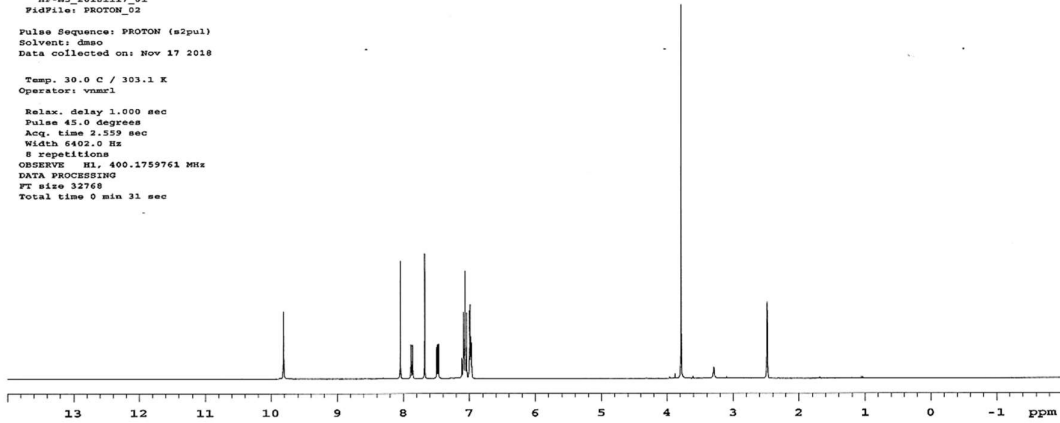
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	286.11566	286.11503	2.20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.79 (3H, s, -NCH₃), 6.96-7.12 (5H, m, H-7, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.46-7.50 (1H, m, H-4), 7.68 (1H, s, H-2), 7.87 (1H, dd, *J*=10 Hz, 2.8 Hz, H-6), 8.04 (1H, s, azometin-CH), 9.82 (1H, s, hidrazin-NH)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.58 (d, *J* = 233.8 Hz, C-5), 155.18 (d, *J* = 233.2 Hz, C-4'), 142.69 (C-azometin), 134.15 (C-2), 134.10 (C-7a), 132.66 (C-1'), 124.54 (d, *J* = 10.3 Hz, C-3a), 115.48 (d, *J* = 22.6 Hz, C-3', C-5'), 112.07 (C-2'), 111.67 (C-3) 111.62 (C-6'), 111.17 (d, *J* = 9.6 Hz, C-7), 110.24 (d, *J* = 26.6 Hz, C-6), 106.14 (d, *J* = 23.9 Hz, C-4), 32.79 (N-CH₃).

HP-M5

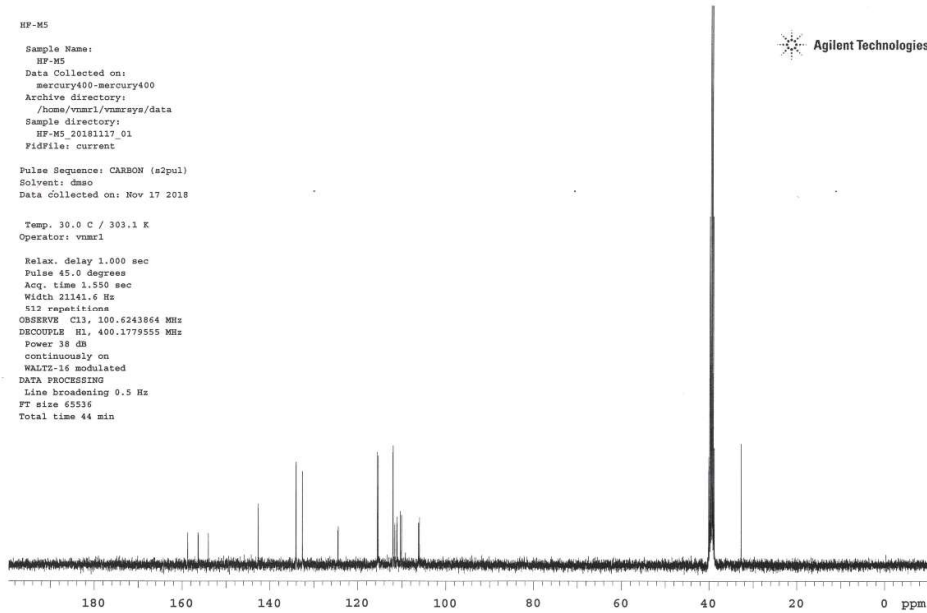
Sample Name:
HP-M5
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-M5_20181117_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Nov 17 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1. 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec



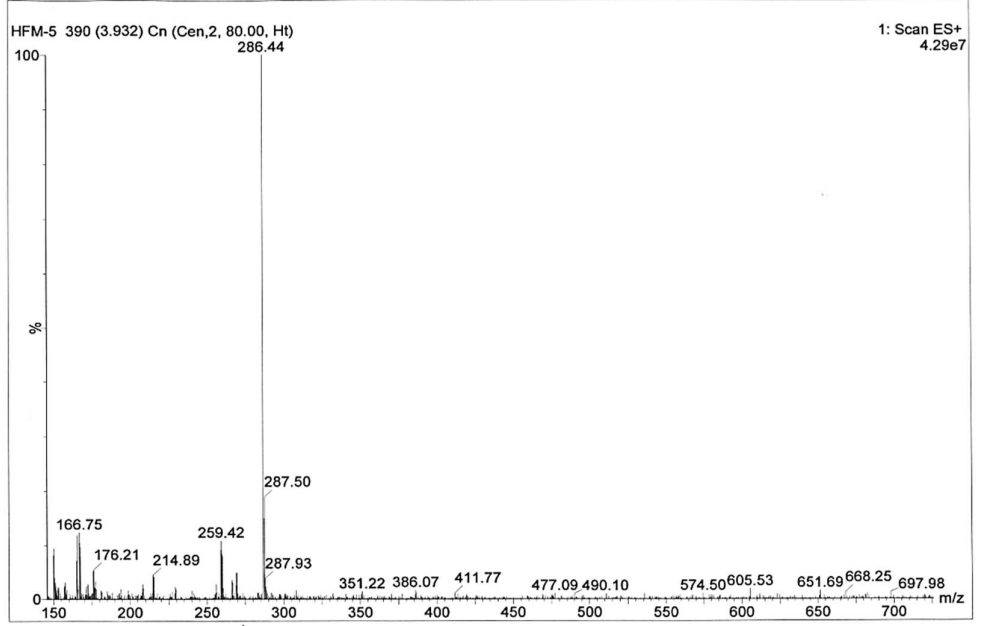
Şekil 3.76. Bileşik 6b'nin ¹H NMR spektrumu

HP-M5

Sample Name:
HP-M5
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-M5_20181117_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Nov 17 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
512 repetitions
OBSERVE C13. 100.6243864 MHz
DECOUPLE H1. 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min

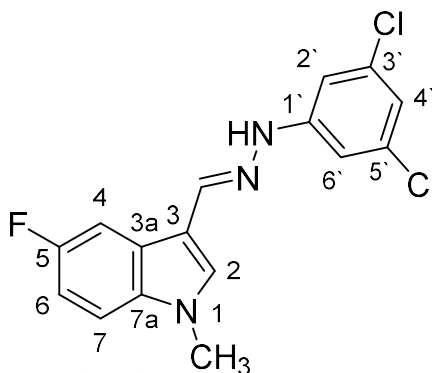


Şekil 3.77. Bileşik 6b'nin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.78. Bileşik 6b'nin kütle spektrumu

3-((2-(3,5-diklorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (7b)



Verim (%): 83

Erime noktası: 148-149 °C

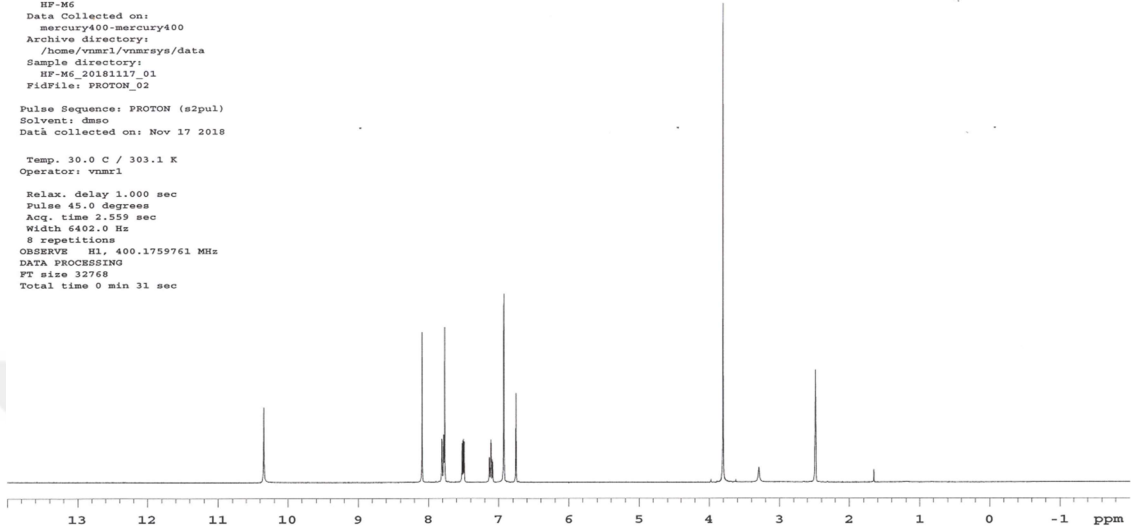
MS: 336,41 [M+H]⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	336.04538	336.04651	-3.36

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.80 (3H, s, -NCH₃), 6.76 (1H, m, H-7), 6.93 (2H, m, H-2', H-6'), 7.11 (1H, m, H-7), 7.48-7.52 (1H, m, H-4), 7.77-7.81 (2H, m, H-6, H-4'), 8.09 (1H, s, azometin-CH), 10.35 (1H, s, hidrazin-NH)

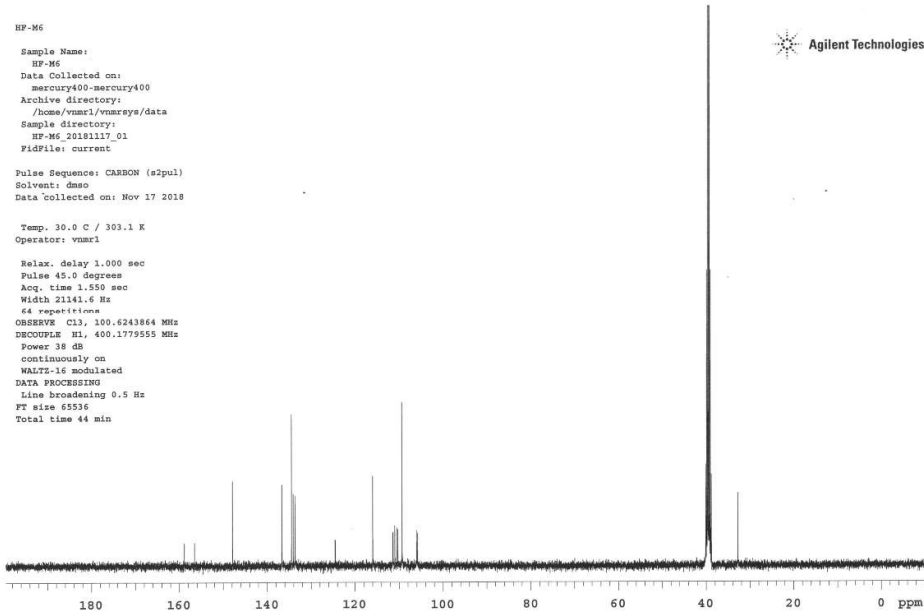
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.71 (d, *J* = 233.8 Hz, C-5), 147.90 (C-1'), 136.70 (C-azometin), 134.51 (C-2), 134.13 (C-7a), 133.71 (C-3', C-5'), 124.53 (d, *J* = 10.4 Hz, C-3a), 115.96 (C-3), 111.41 (d, *J* = 9.7 Hz, C-7), 111.01 (C-4'), 110.96 (C-2'), 110.40 (d, *J* = 24.0 Hz, C-6), 109.33 (C-6'), 105.92 (d, *J* = 24.5 Hz, C-4), 32.89 (N-CH₃).

HP-M6
Sample Name:
HP-M6
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-M6_20181117_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Nov 17 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

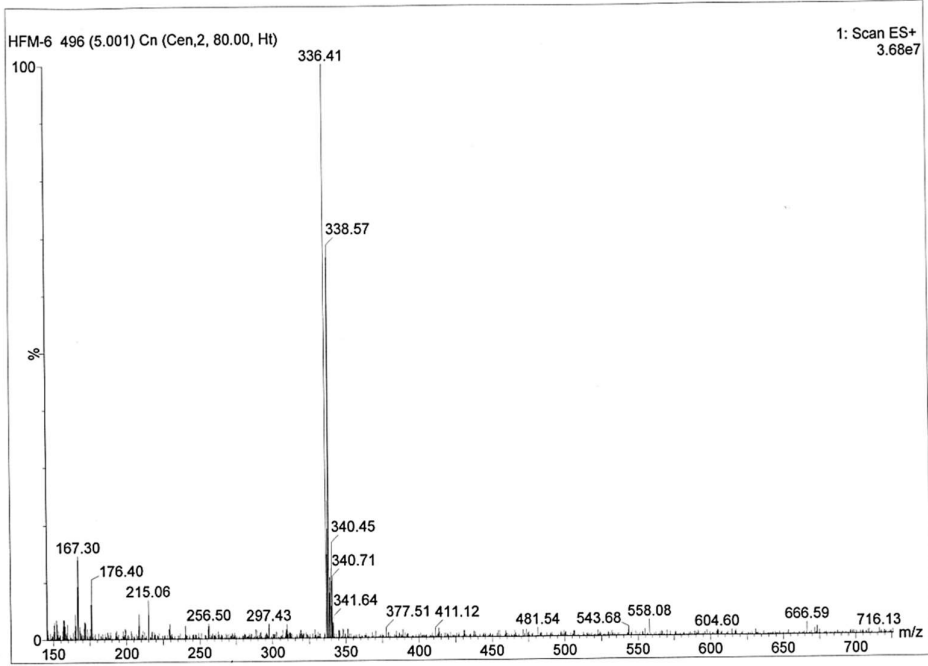


Şekil 3.79. Bileşik 7b'nin ¹H-NMR spektrumu

HP-M6
Sample Name:
HP-M6
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-M6_20181117_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Nov 17 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.559 sec
Width 21141.6 Hz
64 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243864 MHz
PROCURSE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min

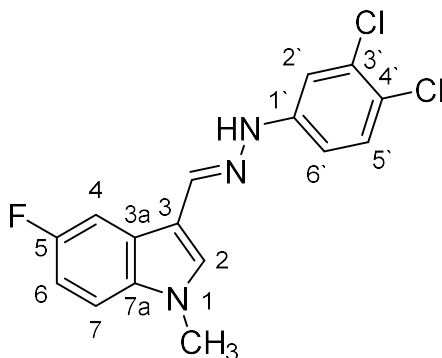


Şekil 3.80. Bileşik 7b'nin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.81. Bileşik 7b'nin kütle spektrumu

3-((2-(3,4-diklorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (8b)



Verim (%): 89

Erime noktası: 182-862 °C

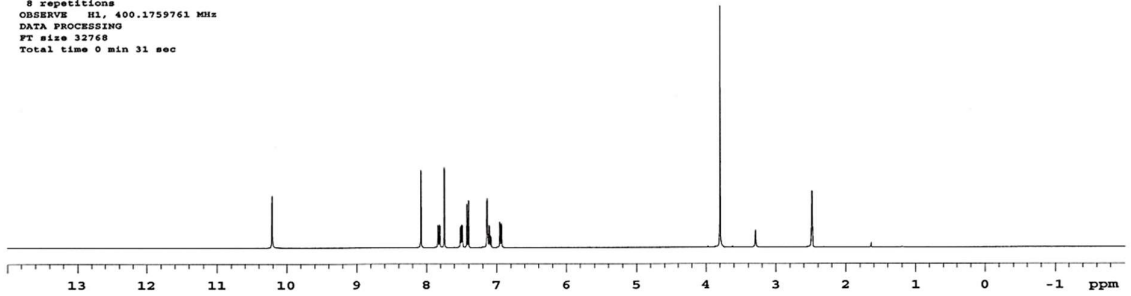
MS: 336,31 [M+H]⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	336.04559	336.04651	-2.74

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.80 (3H, s, -NCH₃), 6.94 (1H, dd, *J*= 8.8 Hz, 2,4 Hz, H-6'), 7.08-7.14 (2H, m, H-7, H-2'), 7.41 (1H, d, *J*= 8.8 Hz, H-5'), 7.48-7.51 (1H, m, H-4), 7.74 (1H, s, H-2), 7.82 (1H, dd, *J*=10 Hz, 2.8 Hz, H-6), 8.08 (1H, s, azometin-CH), 10.21 (1H, s, hidrazin-NH)

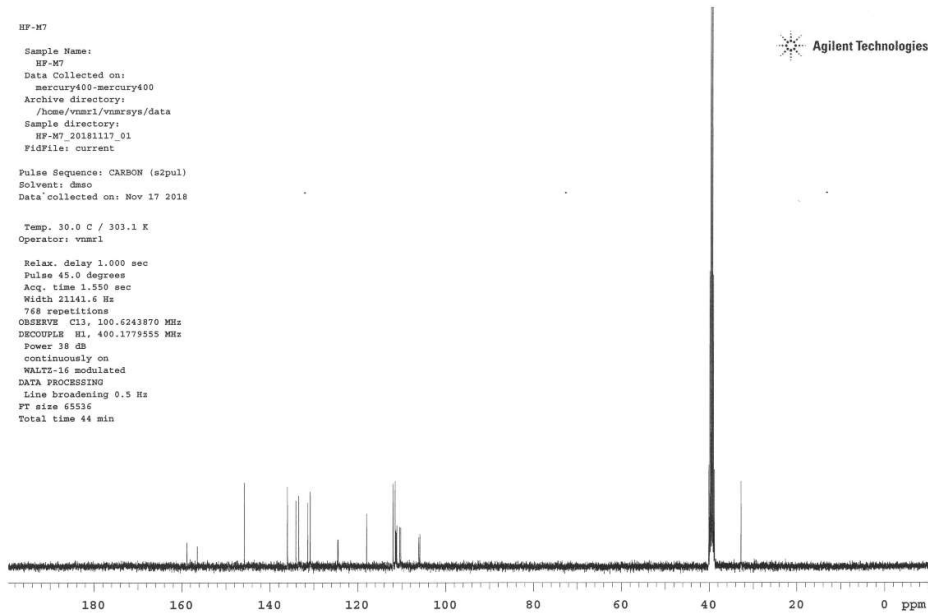
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.67 (d, *J* = 234.4 Hz, C-5), 145.84 (C-1'), 136.04 (C-azometin), 134.12 (C-7a), 133.46 (C-2), 131.37 (C-3'), 130.83 (C-5'), 124.53 (d, *J* = 11.0 Hz, C-3a), 117.99 (C-4'), 112.01 (C-2'), 111.52 (C-6'), 111.34 (d, *J* = 9.7 Hz, C-7), 111.16 (C-3), 110.36 (d, *J* = 25.9 Hz, C-6), 106.02 (d, *J* = 23.9 Hz, C-4), 32.86 (N-CH₃).

HP-M7
Sample Name:
HP-M7
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-M7_20181117_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 17 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

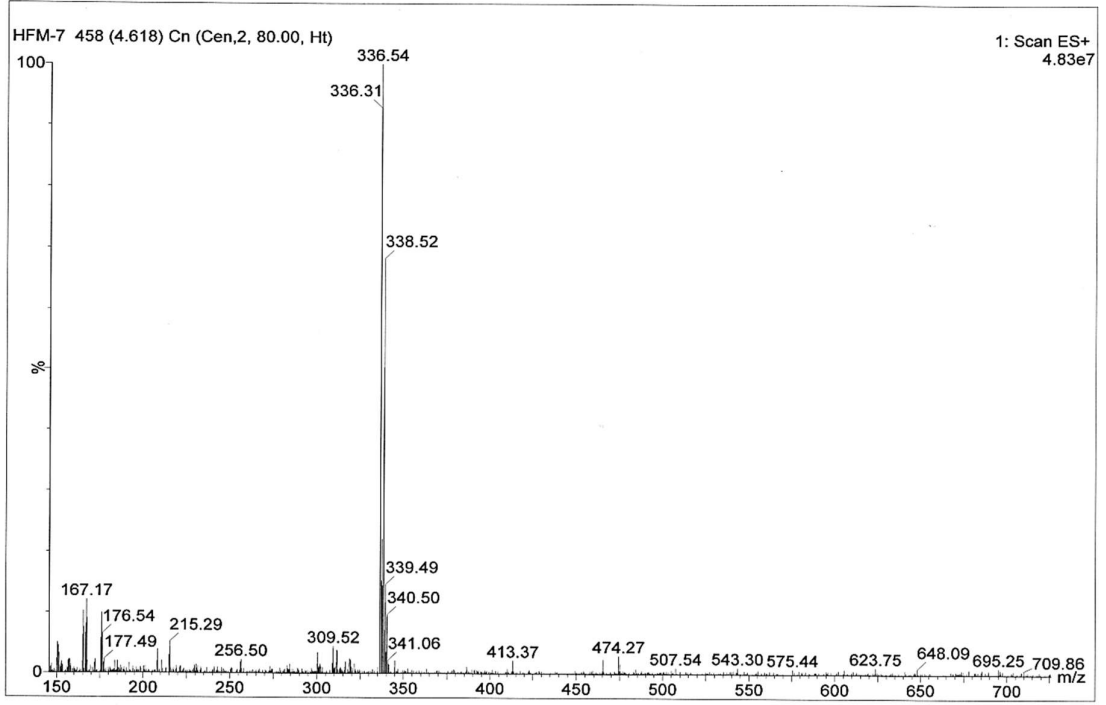


Şekil 3.82. Bileşik 8b'nin ¹H NMR spektrumu

HP-M7
Sample Name:
HP-M7
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-M7_20181117_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 17 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.950 sec
Width 21141.6 Hz
768 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243870 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 18 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min

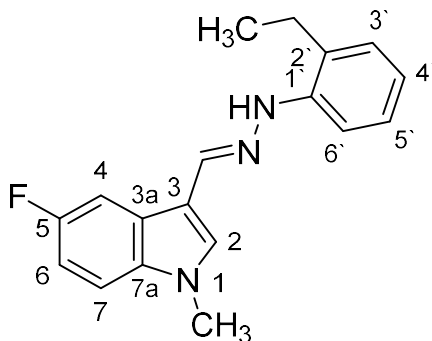


Şekil 3.83. Bileşik 8b'nin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.84. Bileşik 8b'nin kütle spektrumu

3-((2-(2-etilfenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (9b)



Verim (%): 69

Erime noktası: 129-130 °C

MS: 296,28 [M+H]⁺

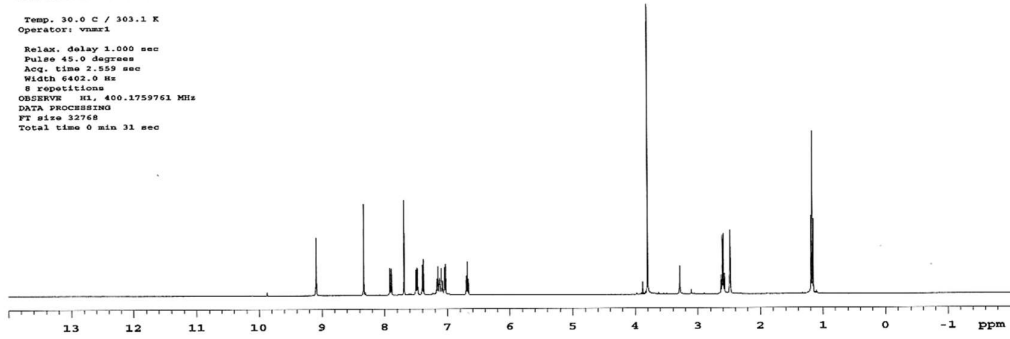
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	296.15285	296.15183	3.44

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.18 (3H, t, 7.2 Hz, -CH₂-CH₃), 2.60 (2H, q, -CH₂-CH₃), 3.80 (3H, s, -NCH₃), 6.67-6.70 (1H, m, H-4'), 7.03-7.17 (3H, m, H-4, H-3', H-6'), 7.39 (1H, d, *J*= 7.2 Hz, H-7), 7.47-7.51 (1H, m, H-5'), 7.69 (1H, s, H-2), 7.90 (1H, dd, *J*=10 Hz, 2.8 Hz, H-6), 8.34 (1H, s, azometin-CH), 9.09 (1H, s, hidrazin-NH)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.60 (d, *J* = 233.8 Hz, C-5), 143.08 (C-azometin), 135.51 (C-2), 134.13 (C-7a), 132.63 (C1'), 128.05 (C-2'), 126.60 (C-5'), 125.82 (C-3'), 124.61 (d, *J* = 11.0 Hz, C-3a), 117.88 (C-6'), 111.84 (C-3), 111.79 (C-4'), 111.27 (d, *J* = 10.3 Hz, C-7), 110.23 (d, *J* = 26.6 Hz, C-6), 106.14 (d, *J* = 24.0 Hz, C-4) 32.79 (N-CH₃), 23.01 (-CH₂CH₃), 13.60 (-CH₂CH₃).

HP-M9
Sample Name:
HP-M9
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmr9s/data
Sample directory:
HP-M9_20181117_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dms0
Data collected on: Nov 17 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
S repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

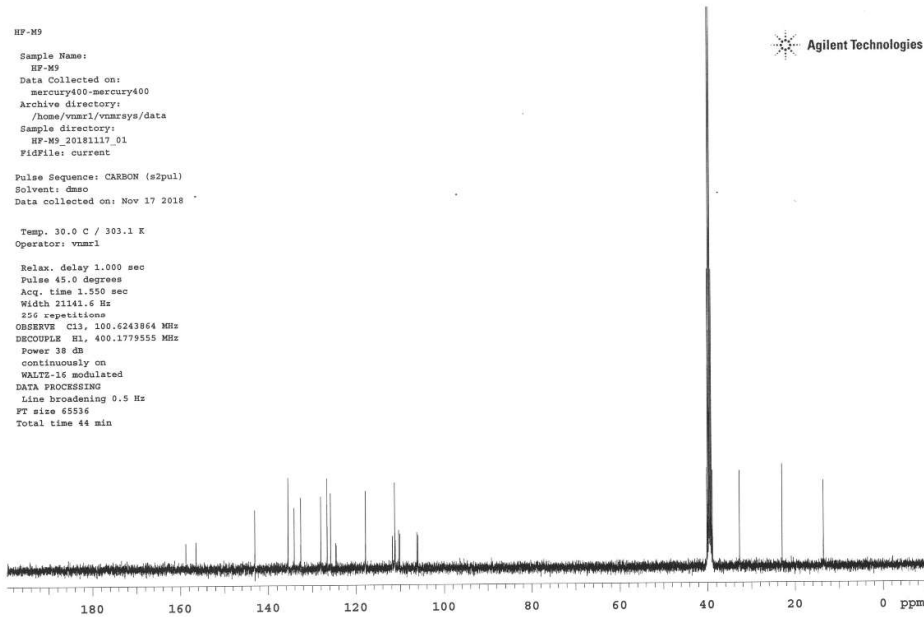
Agilent Technologies



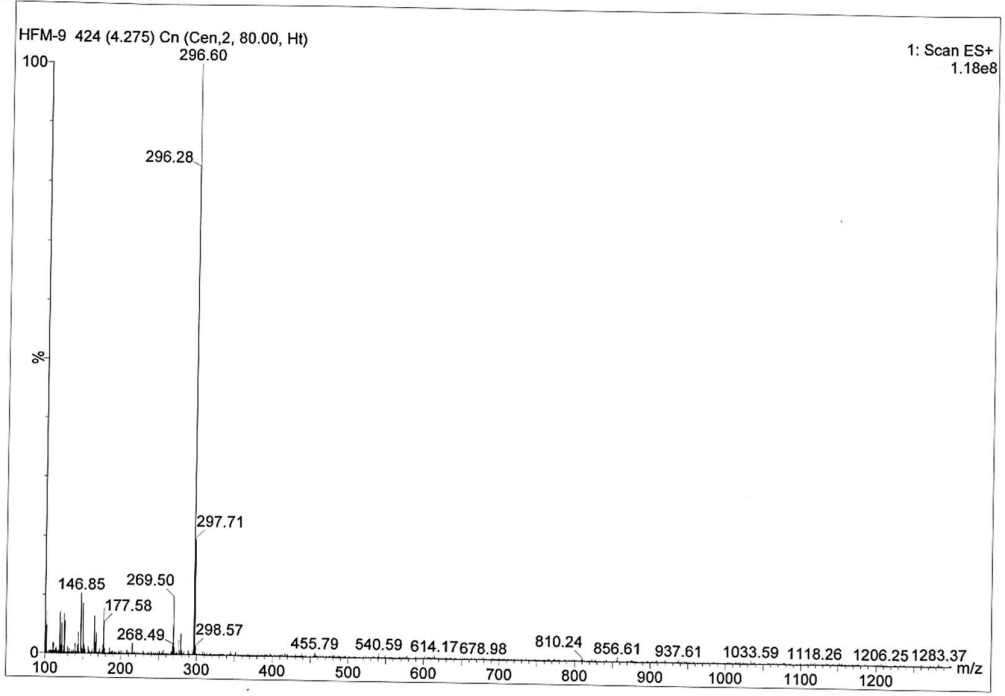
Şekil 3.85. Bileşik 9b'nin ¹H NMR spektrumu

HP-M9
Sample Name:
HP-M9
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmr9s/data
Sample directory:
HP-M9_20181117_01
FidFile: current
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dms0
Data collected on: Nov 17 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.950 sec
Width 21101.6 Hz
256 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243864 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min

Agilent Technologies

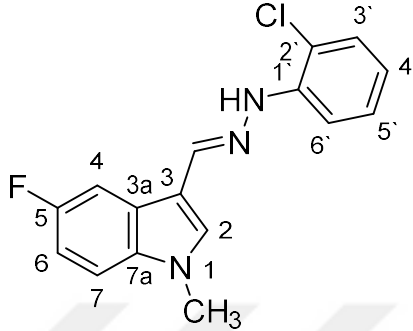


Şekil 3.86. Bileşik 9b'nin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.87. Bileşik 9b'nin kütle spektrumu

3-((2-(2-klorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (10b)



Verim (%): 86

Erime noktası: 119-120 °C

MS: 302,44 [M+H]⁺

HR-MS	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
[M+H] ⁺	302.08487	302.08548	-2.02

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.81 (3H, s, -NCH₃), 6.70-6.75 (1H, m, H-4'), 7.11 (1H, m, H-6'), 7.28-7.32 (2H, m, H-4, H-5'), 7.47-7.52 (2H, m, H-7, H-3'), 7.73 (1H, s, H-2), 7.88 (1H, dd, *J*=9.6 Hz, 2.8 Hz, H-6), 8.44 (1H, s, azometin-CH), 9.40 (1H, s, hidrazin-NH)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.70 (d, *J* = 233.8 Hz, C-5), 141.82 (C-azometin), 137.85 (C-2), 134.16 (C-7a), 133.45 (C-1'), 129.15 (C-3'), 128.04 (C-2'), 124.57 (d, *J* = 11.0 Hz, C-3a), 118.38 (C-6), 115.56 (C-5'), 112.96 (C-3), 111.36 (C-4'), 111.28 (d, *J* = 9.7 Hz, C-7), 110.35 (d, *J* = 26.6 Hz, C-6), 106.14 (d, *J* = 23.9 Hz, C-4), 32.83 (N-CH₃).

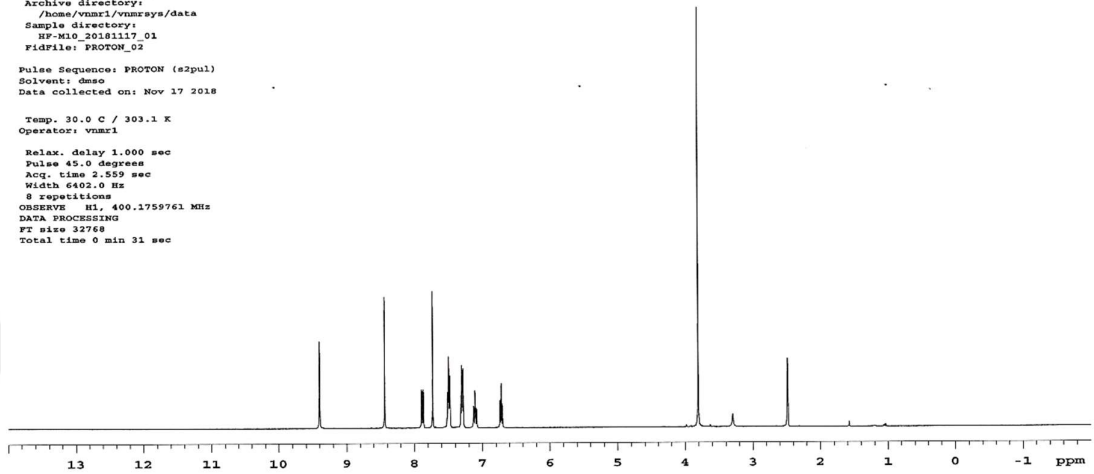
HF-M10

Sample Name:
HF-M10
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-M10_20181117_01
FidFile: PROTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 17 2018

Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec



Şekil 3.88. Bileşik 10b'nin ¹H NMR spektrumu

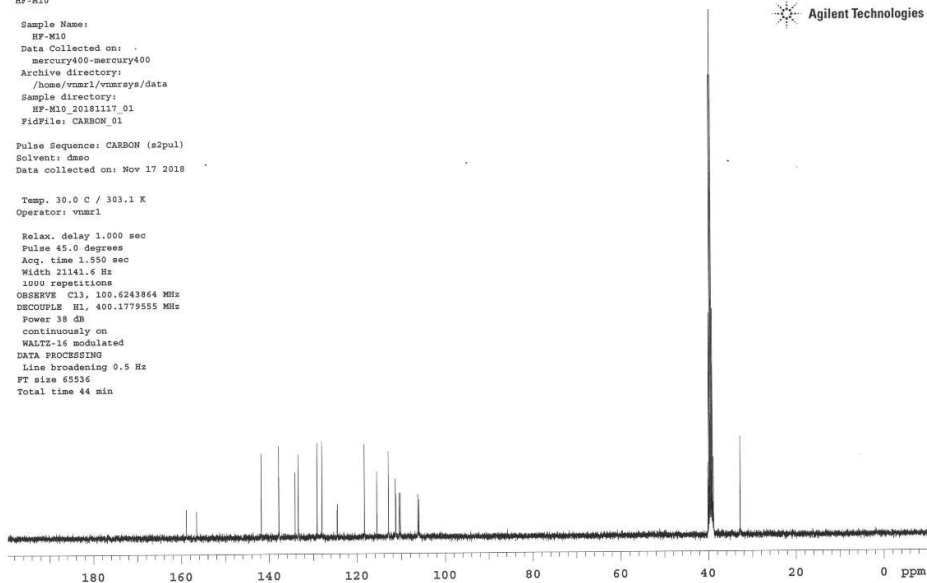
HF-M10

Sample Name:
HF-M10
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-M10_20181117_01
FidFile: CARBON_01

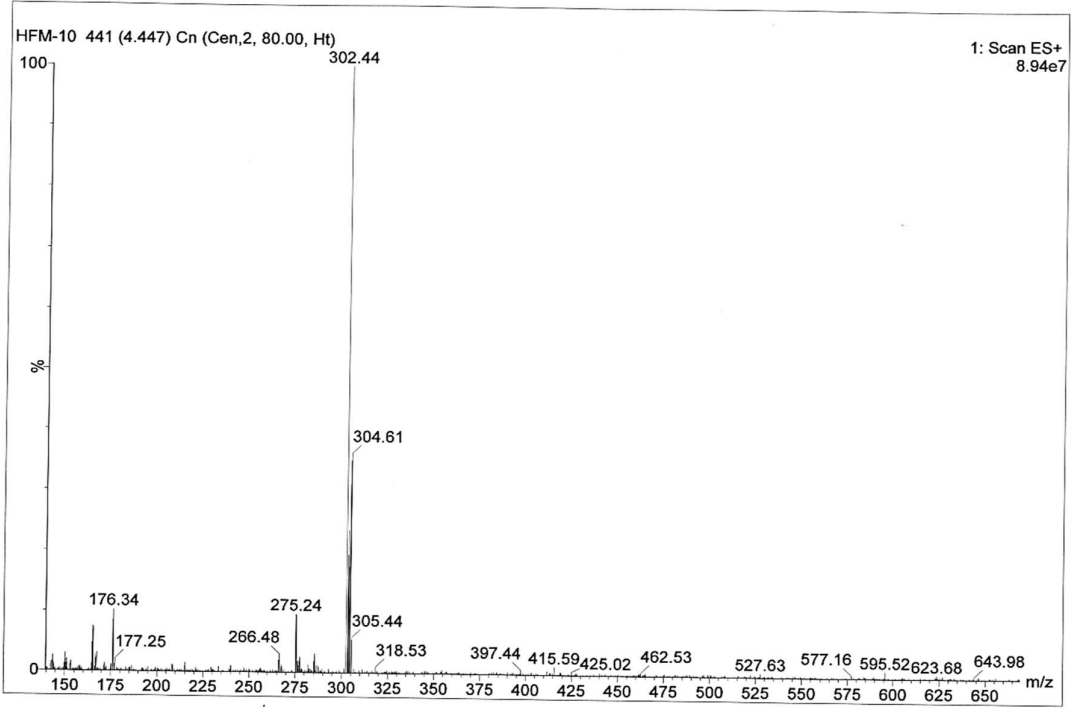
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 17 2018

Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.950 sec
Width 21141.6 Hz
1000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243864 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min

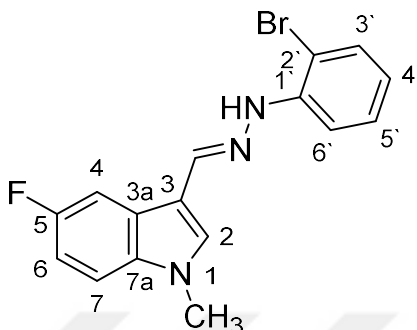


Şekil 3.89. Bileşik 10b'nin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.90. Bileşik 10b'nin kütle spektrumu

3-((2-(2-bromofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (11b)



Verim (%): 87

Eriime noktası: 121-122 °C

MS: 346,44 M⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	346.03302	346.03496	-5.61

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.81 (3H, s, -NCH₃), 6.65-6.69 (1H, m, H-4'), 7.11 (1H, m, H-7), 7.31-7.36 (1H, m, H-5'), 7.47-7.52 (3H, m, H-4, H-3', H-6'), 7.73 (1H, s, H-2), 7.87 (1H, dd, *J*=10 Hz, 2.4 Hz, H-6), 8.46 (1H, s, azometin-CH), 9.16 (1H, s, hidrazin-NH)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.70 (d, *J* = 234.5 Hz, C-5), 142.82 (C-azometin), 138.03 (C-2), 134.15 (C-7a), 133.47(C-1'), 132.37 (C-3'), 128.58 (C-5'), 124.56 (d, *J* = 11.0 Hz, C-3a), 119.12 (C-6'), 113.41 (C-3), 111.38 (C-4'), 111.28 (d, *J* = 10.6 Hz, C-7), 110.36 (d, *J* = 25.9 Hz, C-6), 106.11 (d, *J* = 24.6 Hz, C-4), 105.51 (C-2'), 32.84 (N-CH₃).

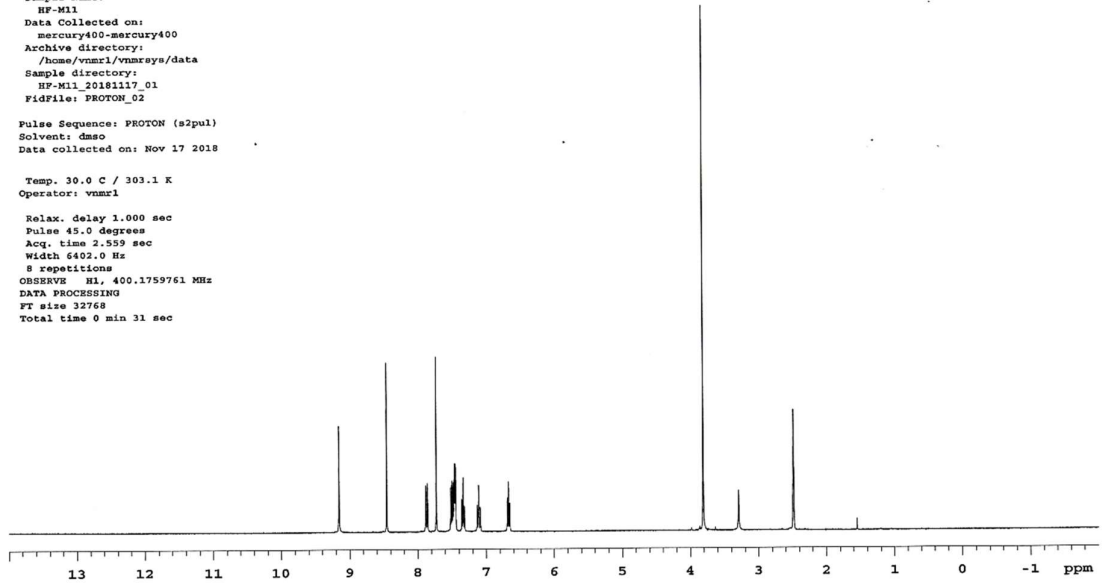
HF-M11

Sample Name:
HF-M11
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-M11_20181117_01
Fidfile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dms0
Data collected on: Nov 17 2018

Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
S repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

Agilent Technologies



Şekil 3.91. Bileşik 11b'nin ¹H NMR spektrumu

HF-M11

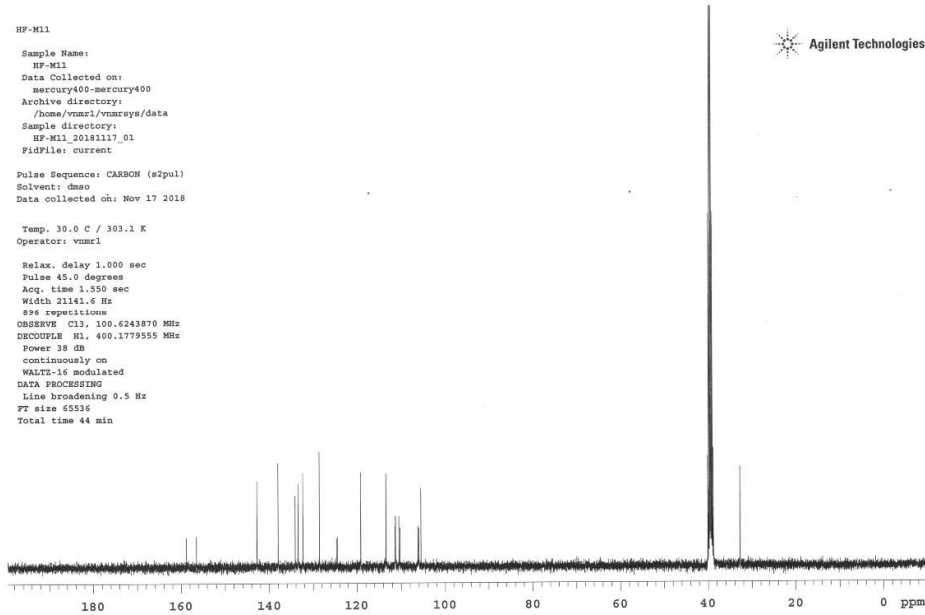
Sample Name:
HF-M11
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-M11_20181117_01
Fidfile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dms0
Data collected on: Nov 17 2018

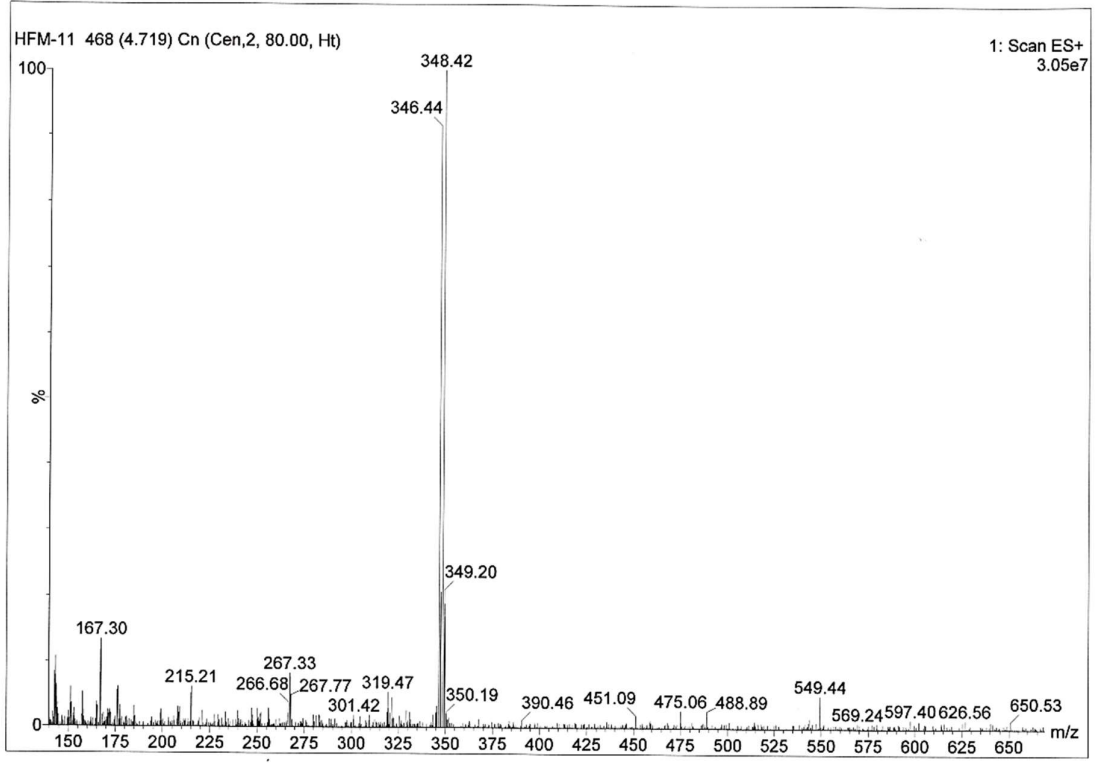
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.350 sec
Width 21141.6 Hz
S#4 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243870 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 db
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min

Agilent Technologies

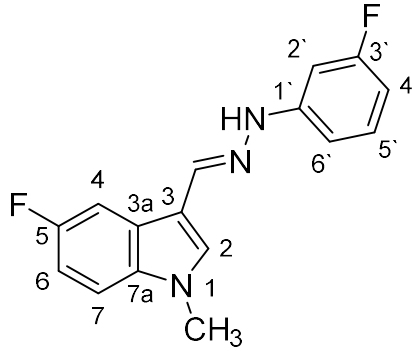


Şekil 3.92. Bileşik 11b'nin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.93. Bileşik 11b'nin kütle spektrumu

5-fluoro-3-((2-(3-fluorofenil)hidraziniliden)metil)-1-metil-1H-indol (12b)



Verim (%): 84

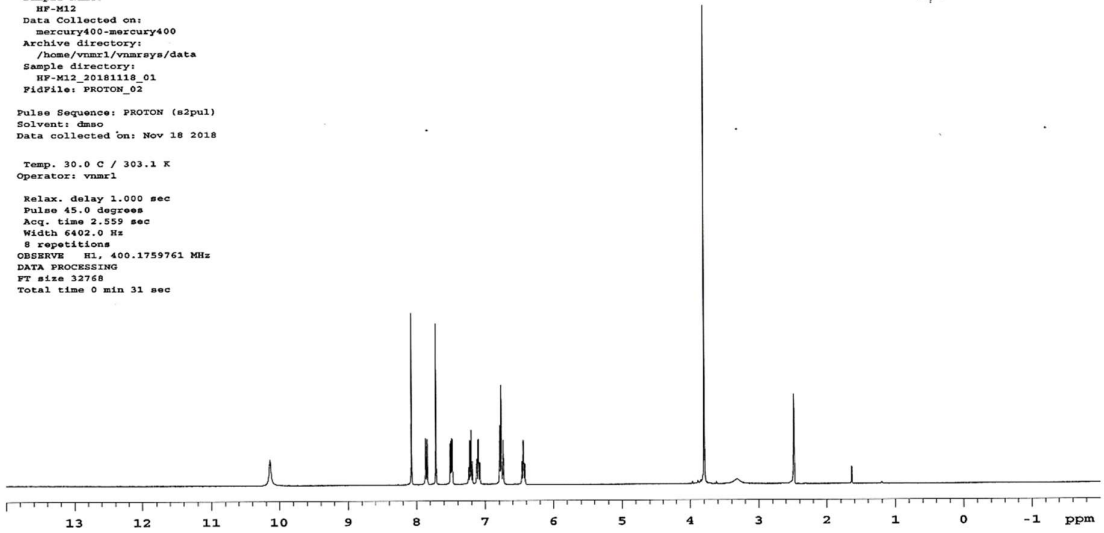
Erime noktası: 129-130 °C

MS: 286,57 [M+H]⁺

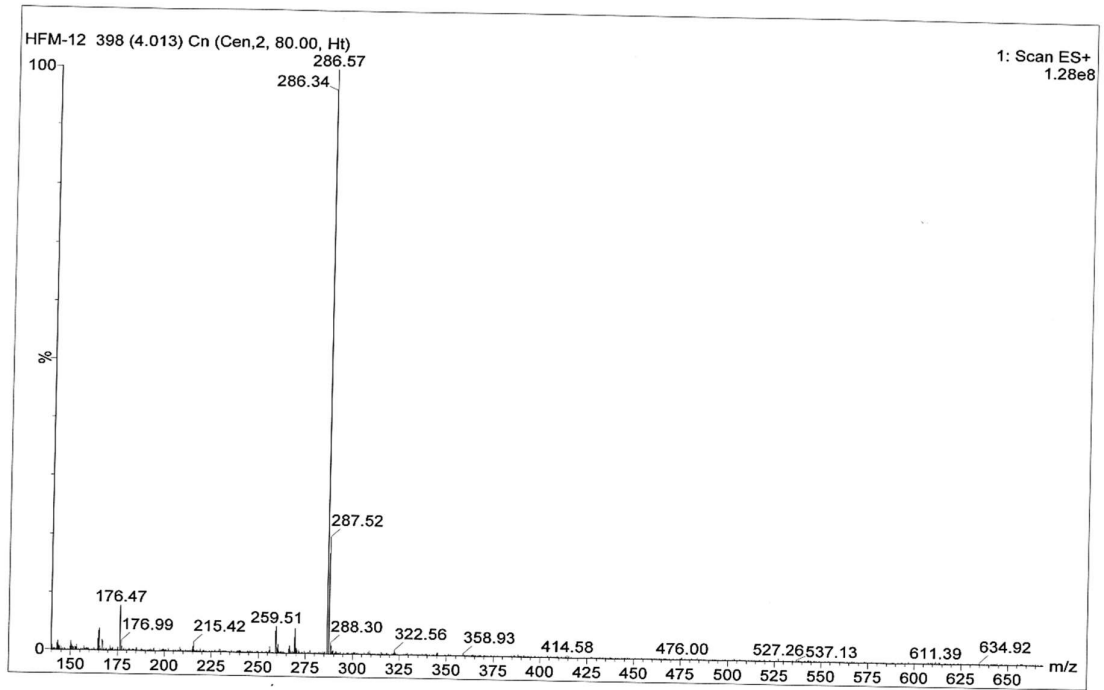
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	286.11404	286.11503	-3.46

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.80 (3H, s, -NCH₃), 6.41-6.47 (1H, m, H-4'), 6.74-6.79 (2H, m, H-2', H-6'), 7.10 (1H, m, H-7), 7.19-7.25 (1H, m, H-5'), 7.47-7.51 (1H, m, H-4), 7.72 (1H, s, H-2), 7.85 (1H, dd, J=10 Hz, 2.4 Hz, H-6), 8.07 (1H, s, azometin-CH), 10.14 (1H, s, hidrazin-NH)

HF-M12
 Sample Name:
 HF-M12
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrSYS/data
 Sample directory:
 HF-M12_20181118_01
 FIDfile: PROTON_02
 Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: Nov 18 2018
 Temp. 30.0 C / 303.1 K
 Operator: vnmr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 2.559 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE F1: 400.1759761 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min 31 sec

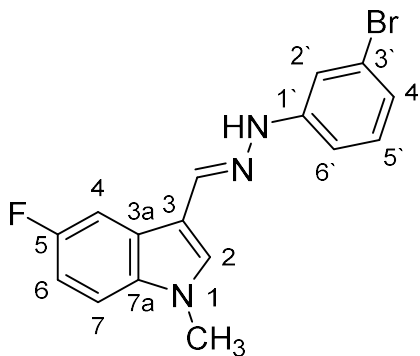


Şekil 3.94. Bileşik 12b'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.95. Bileşik 12b'nin kütle spektrumu

3-((2-(3-bromofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (13b)



Verim (%): 82

Erime noktası: 157-158 °C

MS: 346,18 M⁺

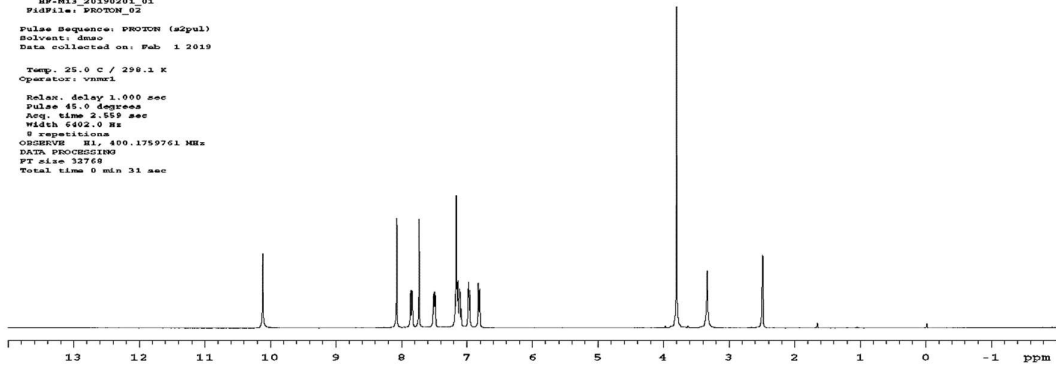
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	346.03306	346.03496	-5.49

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.80 (3H, s, -NCH₃), 6.82 (1H, d, J= 8 Hz, H-4'), 6.97 (1H, d, J= 8 Hz, H-6'), 7.08-7.18 (2H, m, H-2', H-7), 7.19-7.25 (1H, m, H-5'), 7.48-7.52 (1H, m, H-4), 7.73 (1H, s, H-2), 7.85 (1H, dd, J=10 Hz, 2.4 Hz, H-6), 8.07 (1H, s, azometin-CH), 10.12 (1H, s, hidrazin-NH)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.72 (d, J = 233.0 Hz, C-5), 147.48 (C-azometin), 135.45 (C-2), 134.18 (C-7a), 133.27 (C-1'), 131.04 (C-5'), 124.61 (d, J = 10.7 Hz, C-3a), 122.40 (C-4'), 119.80 (C-3'), 113.46 (C-3), 111.44 (d, J = 9.4 Hz, C-7), 111.37 (C-2'), 110.54 (C-6'), 110.31 (d, J = 25.1 Hz, C-6), 106.13 (d, J = 24.1 Hz, C-4), 32.93 (N-CH₃).

HP-M13
Sample Name:
HP-M13
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrjaya/data
Sample directory:
HP-M13_20190201_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Feb 1 2019
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
repetitions
OBSERVE F1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 137608
Total time 0 min 31 sec

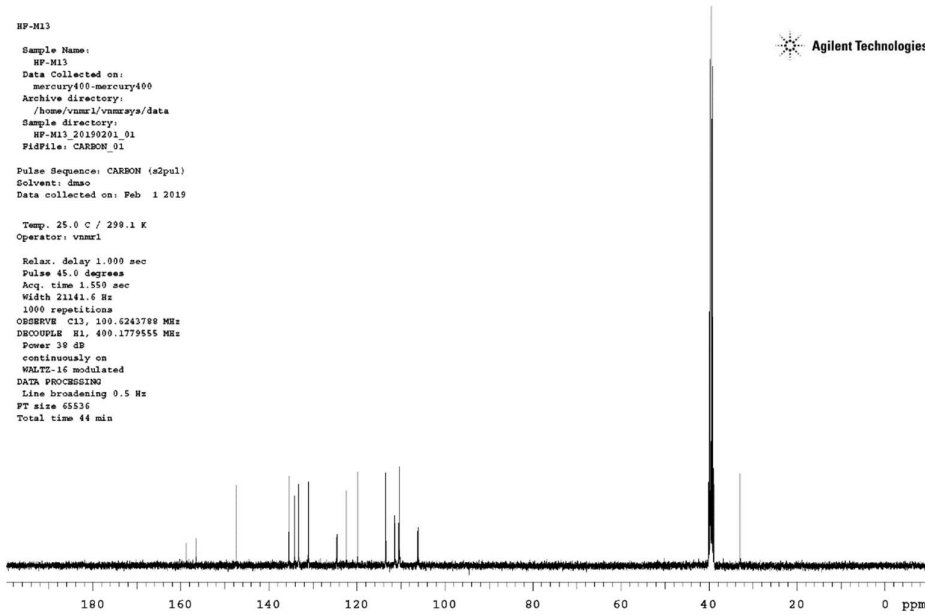
Agilent Technologies



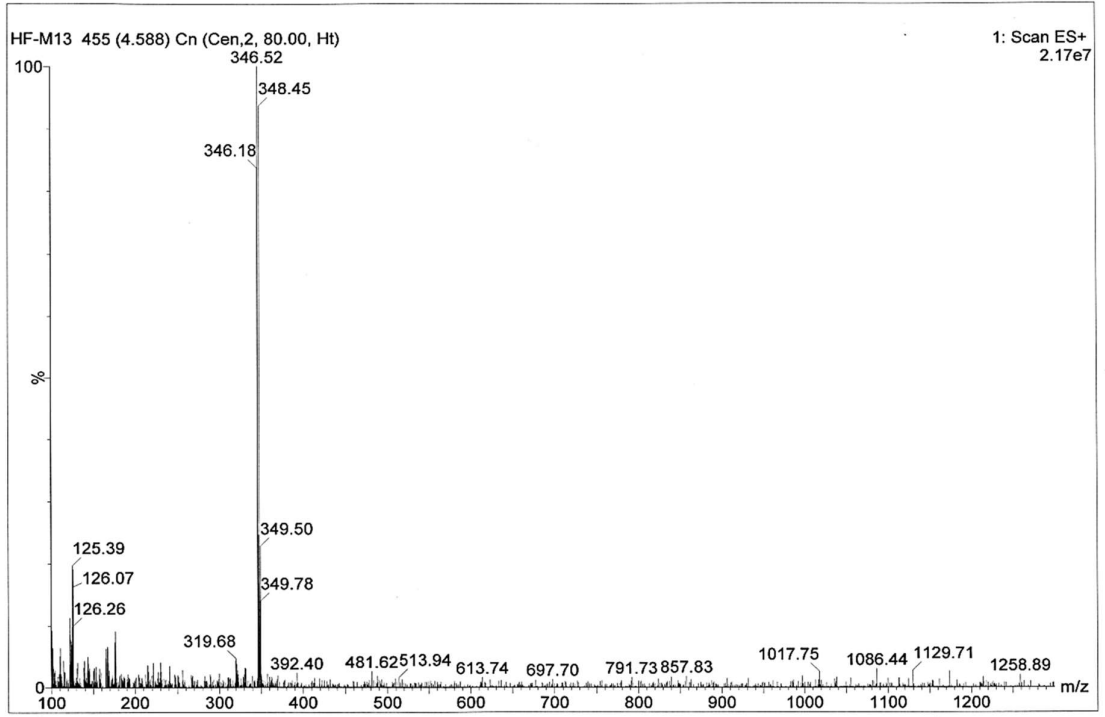
Şekil 3.96. Bileşik 13b'nin ^1H NMR spektrumu

HP-M13
Sample Name:
HP-M13
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrjaya/data
Sample directory:
HP-M13_20190201_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Feb 1 2019
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
1000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243788 MHz
DECOUPLE F1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min

Agilent Technologies

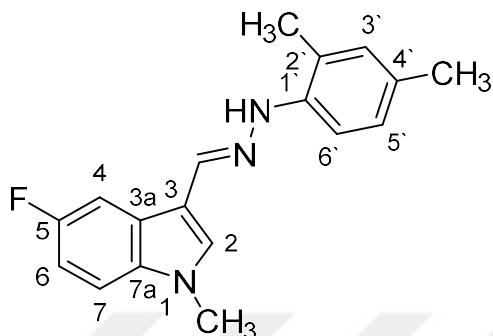


Şekil 3.97. Bileşik 13b'nin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.98. Bileşik 13b'nin kütle spektrumu

3-((2-(2,4-dimetilfenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (14b)



Verim (%): 91

Erime noktası: 150-151 °C

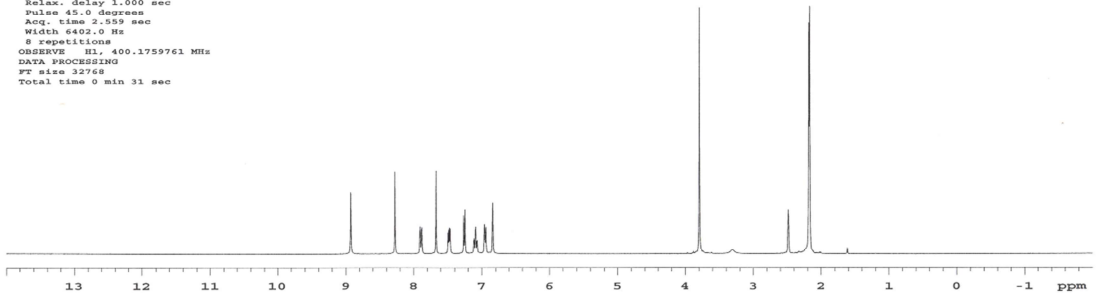
MS: 296,46 [M+H]⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	296.15537	296.15685	-5.00

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.17-2.18 (6H, s), 3.80 (3H, s, -NCH₃), 6.84 (1H, s, H-3'), 6.95 (1H, d, J= 8.4 Hz, H-7), 7.09 (1H, m, H-5'), 7.26 (1H, d, J= 8 Hz, H-6'), 7.46-7.50 (1H, m, H-4), 7.67 (1H, s, H-2), 7.89 (1H, dd, J=10 Hz, 2.4 Hz, H-6), 8.28 (1H, s, azometin-CH), 8.93 (1H, s, hidrazin-NH)

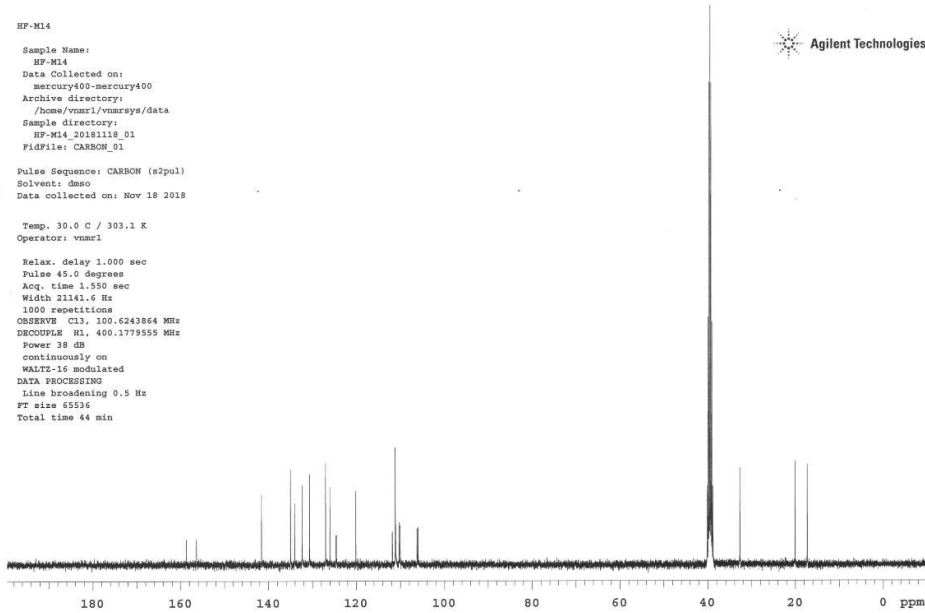
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.57 (d, J = 233.8 Hz, C-5), 141.62 (C-azometin), 135.05 (C-2), 134.12 (C-7a), 132.44 (C-1'), 130.73 (C-4'), 127.04(C-3'), 126.07 (C-5'), 124.64 (d, J= 11.0 Hz, C-3a), 120.11 (C-2'), 111.91 (C-3), 111.86 (C-6'), 111.14 (d, J = 10.4 Hz, C7), 110.20 (d, J = 26.0 Hz, C-6), 106.16 (d, J = 24.0 Hz, C-4), 32.77 (N-CH₃), 20.05 (C4'-CH₃), 17.32(C2'-CH₃)

HF-M14
Sample Name:
HF-M14
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-M14_20181118_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 18 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
S repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
F2 size 32768
Total time 0 min 31 sec

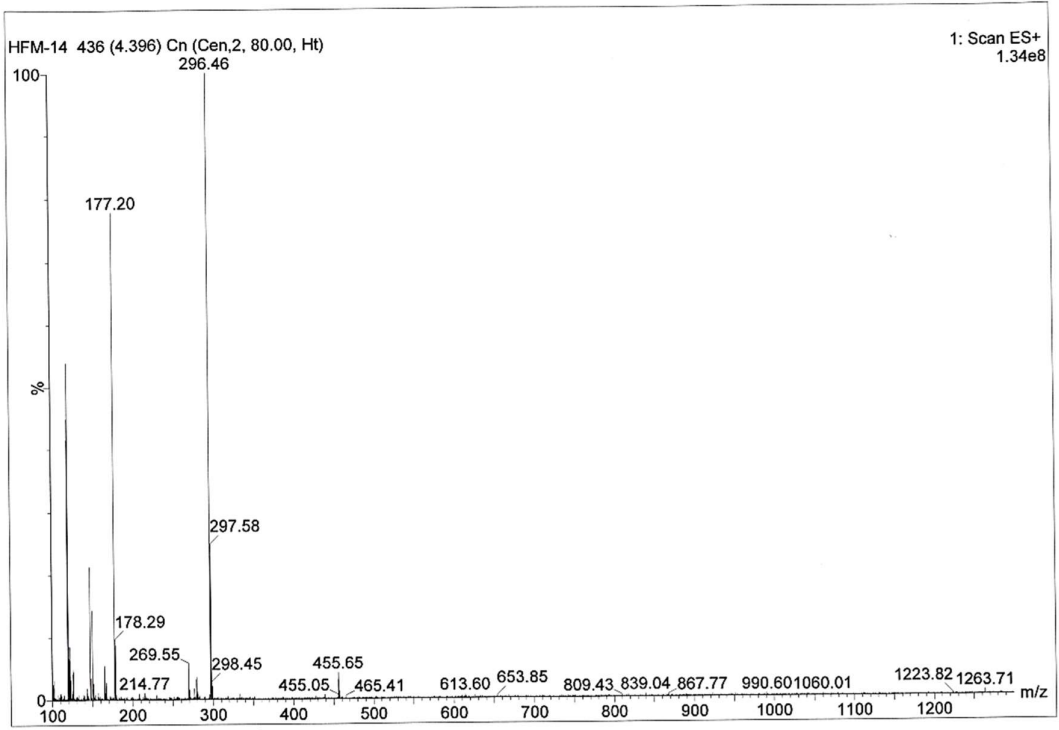


Şekil 3.99. Bileşik 14b'nin ¹H NMR spektrumu

HF-M14
Sample Name:
HF-M14
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-M14_20181118_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 18 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.950 sec
Width 21141.6 Hz
1000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243064 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
F2 size 65536
Total time 44 min

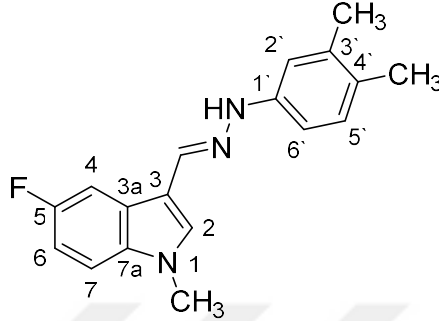


Şekil 3.100. Bileşik 14b'nin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.101. Bileşik 14b'nin kütle spektrumu

3-((2-(3,4-dimetilfenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (15b)



Verim (%): 75

Erime noktası: 139-140 °C

MS: 296,28 [M+H]⁺

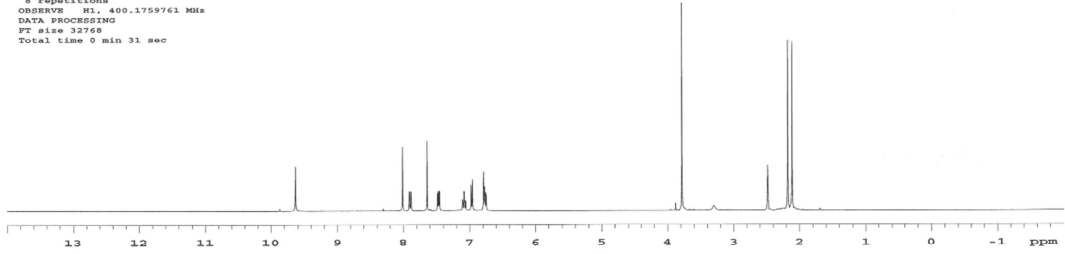
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	296.15624	296.15685	-2.06

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.11 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.78 (3H, s, -NCH₃), 6.75-6.79 (2H, m, H-7, H-5'), 6.97 (1H, d, J= 8 Hz, H-5'), 7.08 (1H, m, H-2'), 7.45-7.49 (1H, m, H-6'), 7.64 (1H, s, H-2), 7.90 (1H, dd, J=9.6 Hz, 2.4 Hz, H-6), 8.01 (1H, s, azometin-CH), 9.63 (1H, s, hidrazin-NH)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.61 (d, J = 233.1 Hz, C-5), 141.16 (C-azometin), 136.40 (C-2), 134.17 (C-1'), 133.22 (C-7a), 132.27 (C-3'), 130.07 (C-4'). 124.97 (C-5'), 124.71 (d, J = 10.3 Hz, C-3a), 120.93 (C-2'), 112.00 (C-3), 111.18 (d, J = 9.7 Hz, C-7), 110.25 (d, J = 26.6 Hz, C-4), 108.88 (C-6'), 106.27 (d, J = 24.0 Hz, C-4), 32.85 (N-CH₃), 19.89 (C3'-CH₃), 18.50 (C4'-CH₃).

HF-M15
Sample Name:
HF-M15
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-M15_20181118_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 18 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1. 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

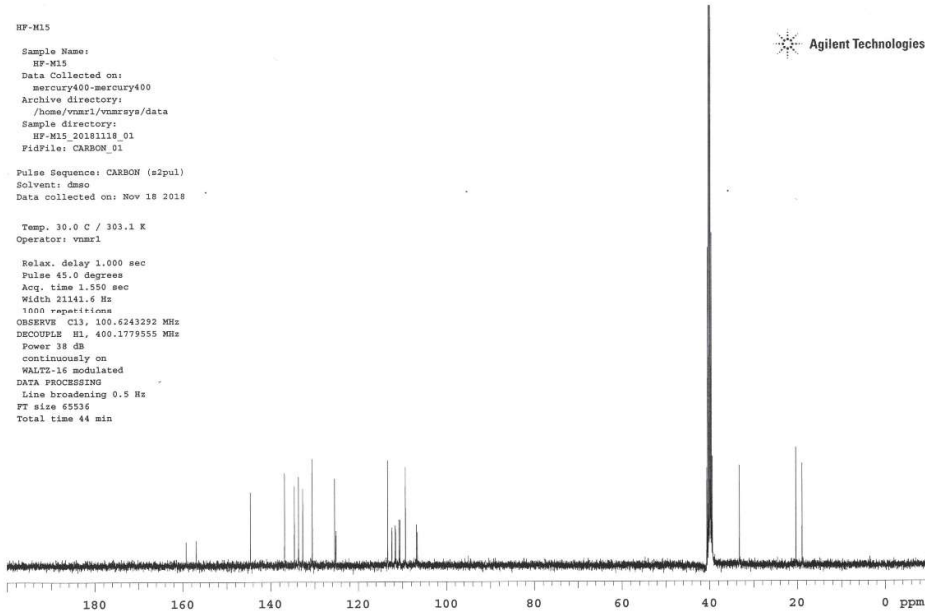
Agilent Technologies



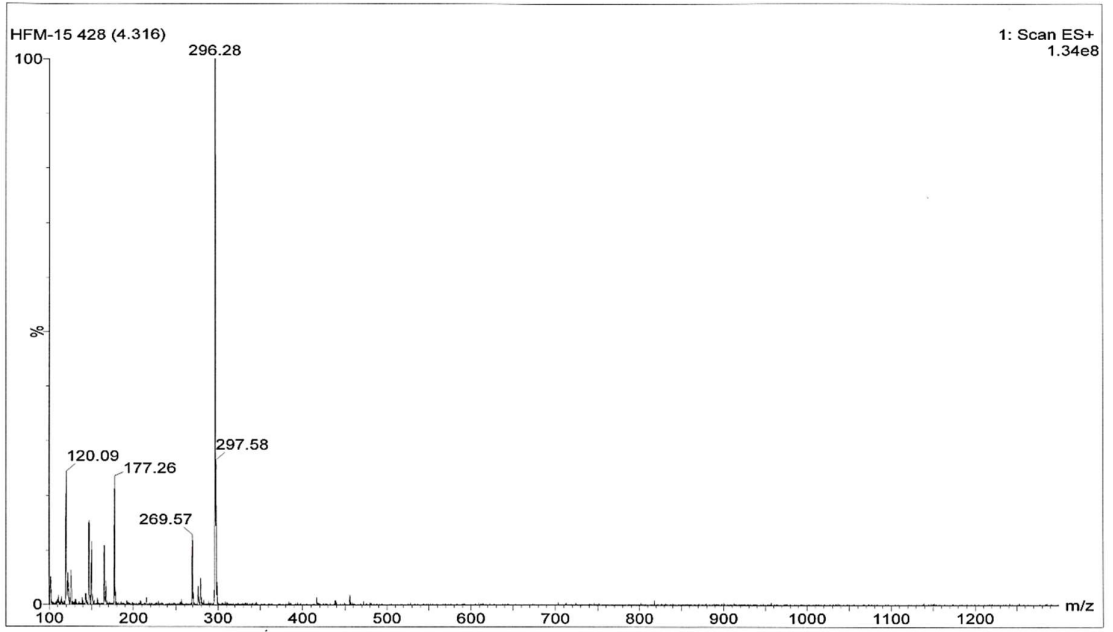
Şekil 3.102. Bileşik 15b'nin ^1H NMR spektrumu

HF-M15
Sample Name:
HF-M15
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-M15_20181118_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 18 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.950 sec
Width 21141.6 Hz
1000 repetitions
OBSERVE C13. 100.6243292 MHz
DECOUPLE H1. 400.1779553 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min

Agilent Technologies

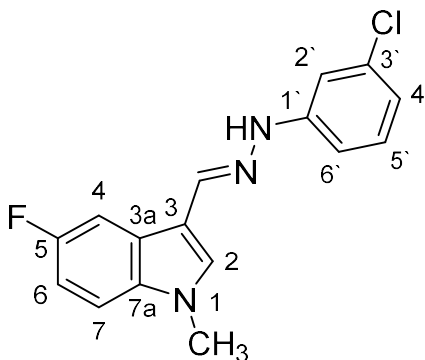


Şekil 3.103. Bileşik 15b'nin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.104. Bileşik 15b'nin kütle spektrumu

3-((2-(3-klorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (16b)



Verim (%): 92

Erime noktası: 157-158 °C

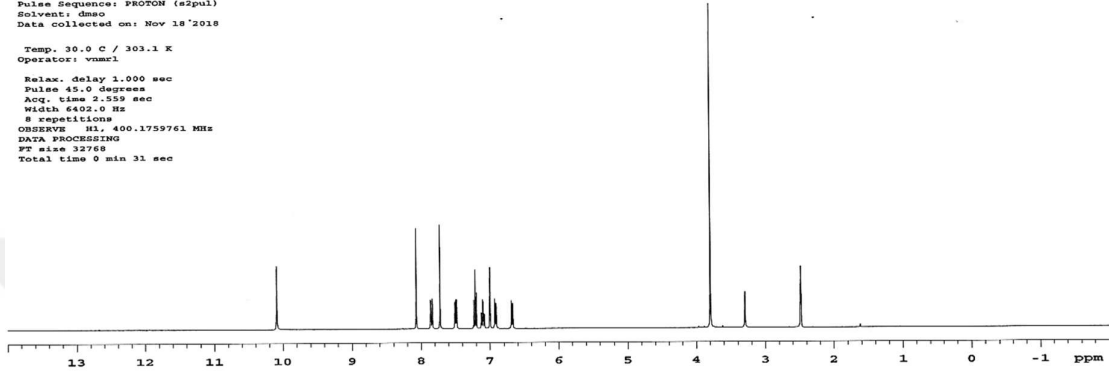
MS: 302,62 [M+H]⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	302.08487	302.08548	-2.02

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.80 (3H, s, -NCH₃), 6.67-6.69 (1H, m, H-4'), 6.90-6.93 (1H, m, H-2'), 6.99-7.10 (2H, m, H-4, H-6'), 7.22 (1H, m, H-5'), 7.47-7.51 (1H, m, H-7), 7.64 (1H, s, H-2), 7.72 (1H, dd, J=10 Hz, 2.8 Hz, H-6), 8.07 (1H, s, azometin-CH), 10.10 (1H, s, hidrazin-NH)

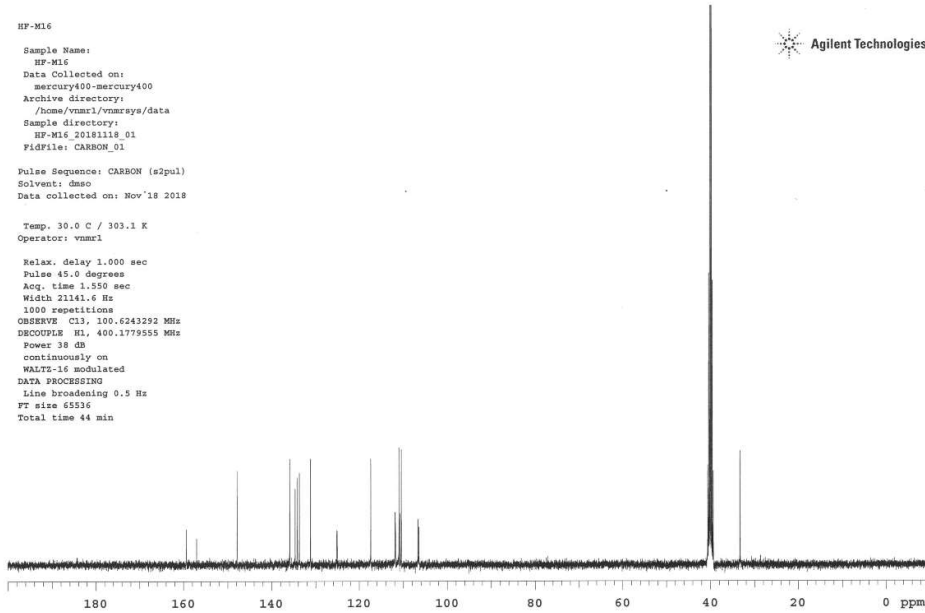
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.64 (d, *J* = 233.7 Hz, C-5), 147.23 (C-azometin), 135.33 (C-2), 134.11 (C-1'), 133.67 (C-7a), 133.15 (C-3'), 130.62 (C-5'), 124.54 (d, *J* = 10.3 Hz, C-3a), 116.84 (C-4'), 111.34 (C-6'), 111.27 (d, *J* = 9.2 Hz, C-7), 110.46 (C-3), 110.31 (d, *J* = 25.6 Hz, C-6), 109.91 (C-2'), 106.03 (d, *J* = 24.0 Hz, C-4), 32.83 (N-CH₃).

HP-M16
Sample Name:
HP-M16
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrns/data
Sample directory:
HP-M16_20181118_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 18 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.359 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE M1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

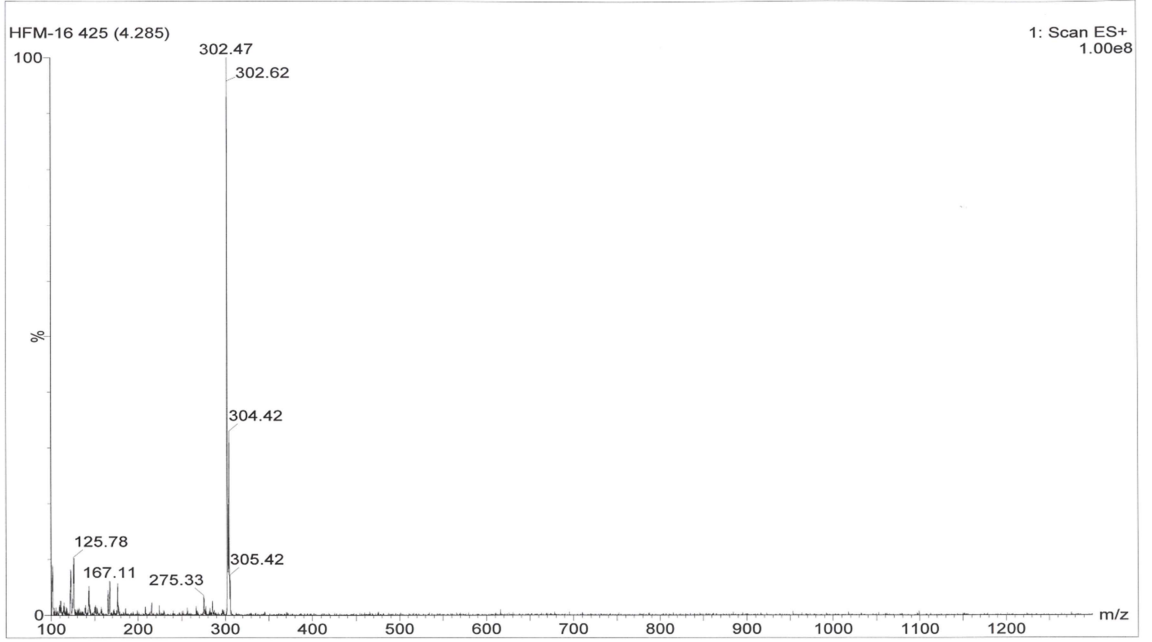


Şekil 3.105. Bileşik 16b'nin ¹H NMR spektrumu

HP-M16
Sample Name:
HP-M16
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrns/data
Sample directory:
HP-M16_20181118_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 18 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
1000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243292 MHz
DECUPLE M1, 400.1779555 MHz
Power 38 db
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min

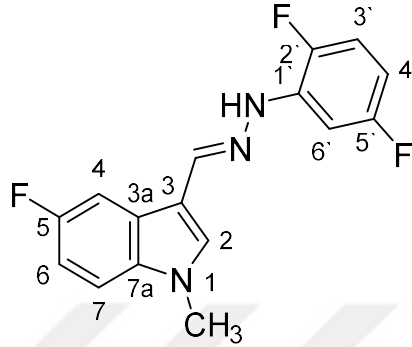


Şekil 3.106. Bileşik 16b'nin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.107. Bileşik 16b'nin kütle spektrumu

3-((2-(2,5-difluorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (17b)



Verim (%): 93

Erime noktası: 137-138 °C

MS: 304,63 [M+H]⁺

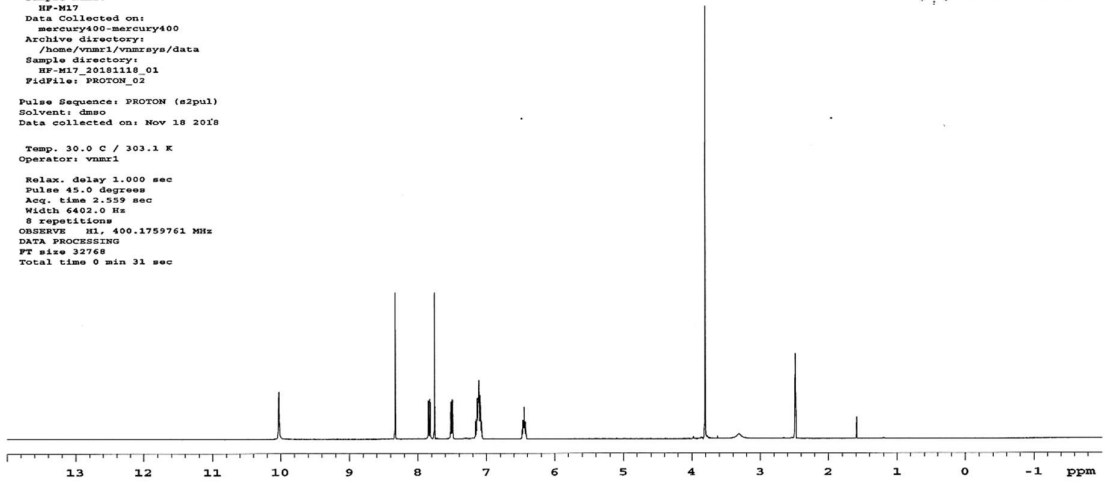
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	304.10624	304.10561	2.07

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.00 (3H, s, -NCH₃), 6.43-6.48 (1H, m, H-6'), 7.06-7.16 (3H, m, H-4, H-3', H-4'), 7.48-7.52 (1H, m, H-7), 7.76 (1H, s, H-2), 7.83 (1H, dd, J=10 Hz, 2.8 Hz, H-6), 8.33 (1H, s, azometin-CH), 10.03 (1H, s, hidrazin-NH)

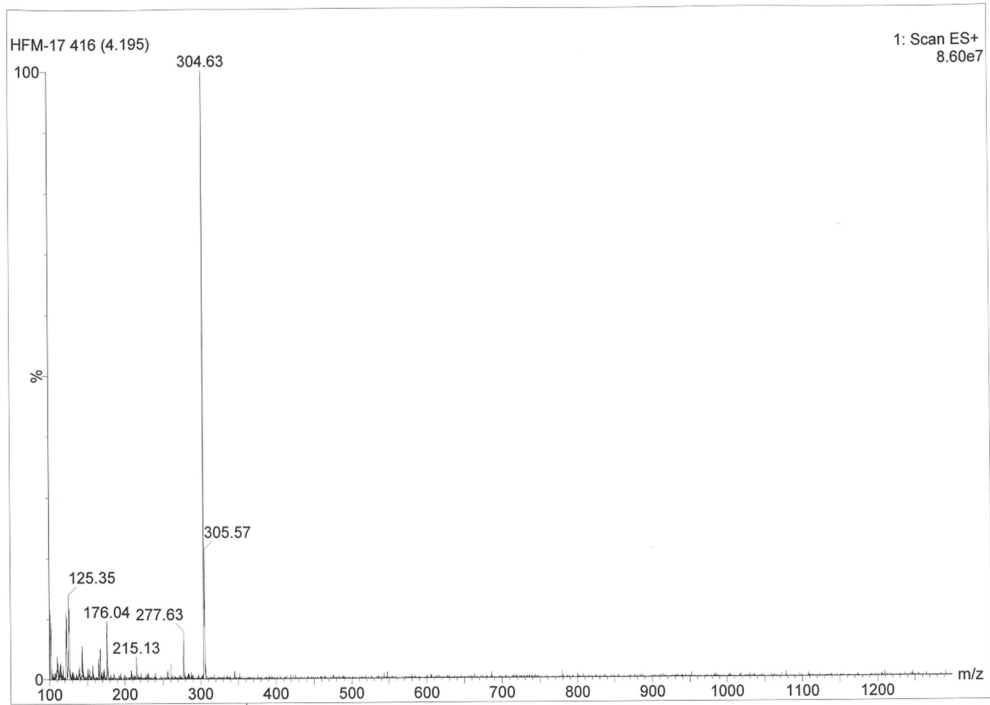
HF-M17

Sample Name:
HF-M17
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-M17_20181118_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Nov 18 2018
Temp: 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.229 sec
Width 6402.0 Hz
S repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

Agilent Technologies

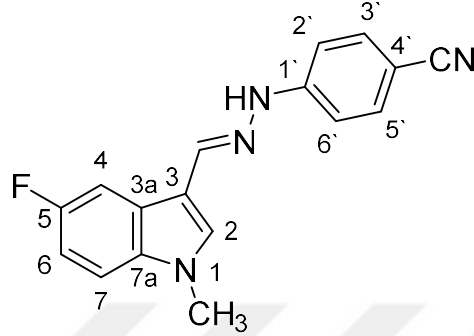


Şekil 3.108. Bileşik 17b'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.109. Bileşik 17b'nin kütle spektrumu

4-(2-((5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)metilen)hidrazinil)benzonitril (18b)



Verim (%): 89

Erime noktası: 234-235 °C

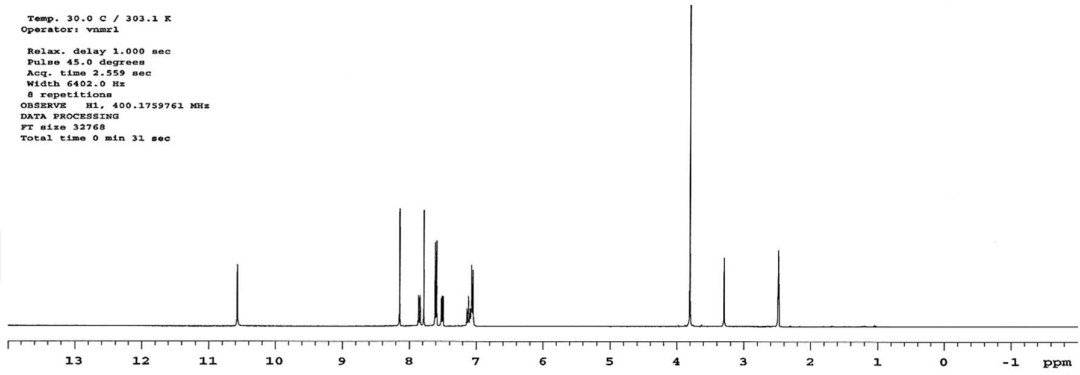
MS: 293,54 [M+H]⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	293.12005	293.11970	1.19

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.81 (3H, s, -NCH₃), 7.06 (2H, d, J= 8 Hz, H-2', H-6'), 7.11 (1H, m, H-4), 7.49-7.53 (1H, m, H-7), 7.60 (2H, d, J= 8.4 Hz, H-3', H-5'), 7.78 (1H, s, H-2), 7.85 (1H, dd, J=9.6 Hz, 2.8 Hz, H-6), 8.15 (1H, s, azometin-CH), 10.57 (1H, s, hidrazin-NH)

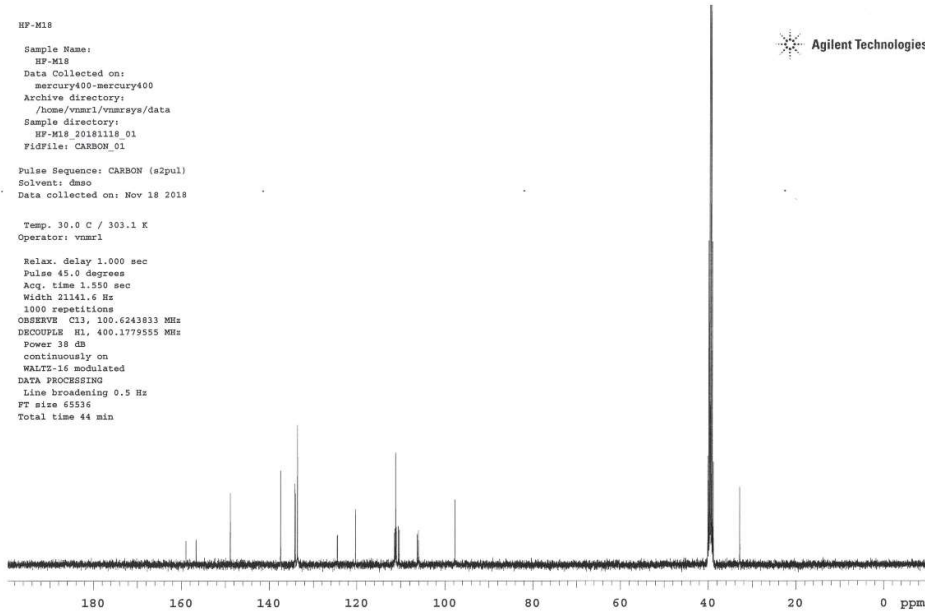
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.80 (d, J = 234.4 Hz, C-5), 148.86 (C-azometin), 137.46 (C-2), 134.15 (C-7a), 133.61 (C-1'), 124.54 (d, J = 10.3 Hz, C-3a), 120.32 (C-3', C-5'), 111.45 (d, J = 10.4 Hz, C-7), 111.22 (-CN), 111.07 (C-3), 111.02 (C-2', C-6'), 110.50 (d, J = 26.6 Hz, C-6), 106.20 (d, J = 24.0 Hz, C-4), 97.76 (C-4'), 32.94 (N-CH₃).

HP-M18
Sample Name:
HP-M18
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-M18_20181118_01
FidFile: PROTON_C2
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 18 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

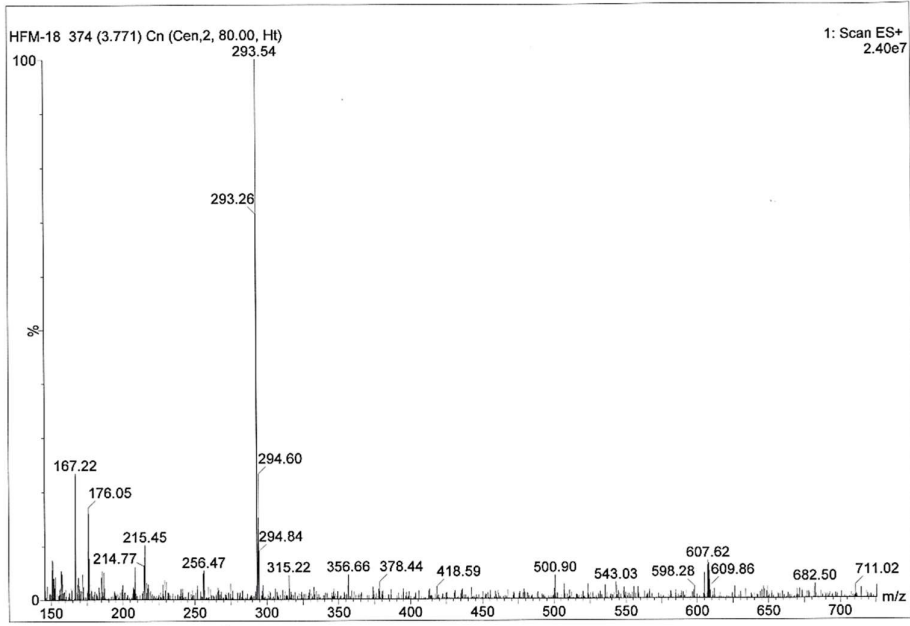


Şekil 3.110. Bileşik 18b'nin ¹H NMR spektrumu

HP-M18
Sample Name:
HP-M18
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HP-M18_20181118_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 18 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
1000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243833 MHz
DECUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 db
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 44 min

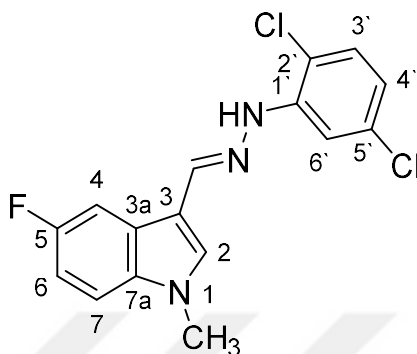


Şekil 3.111. Bileşik 18b'nin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.112. Bileşik 18b'nin kütle spektrumu

3-((2-(2,5-diklorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (19b)



Verim (%): 78

Erime noktası: 173-174 °C

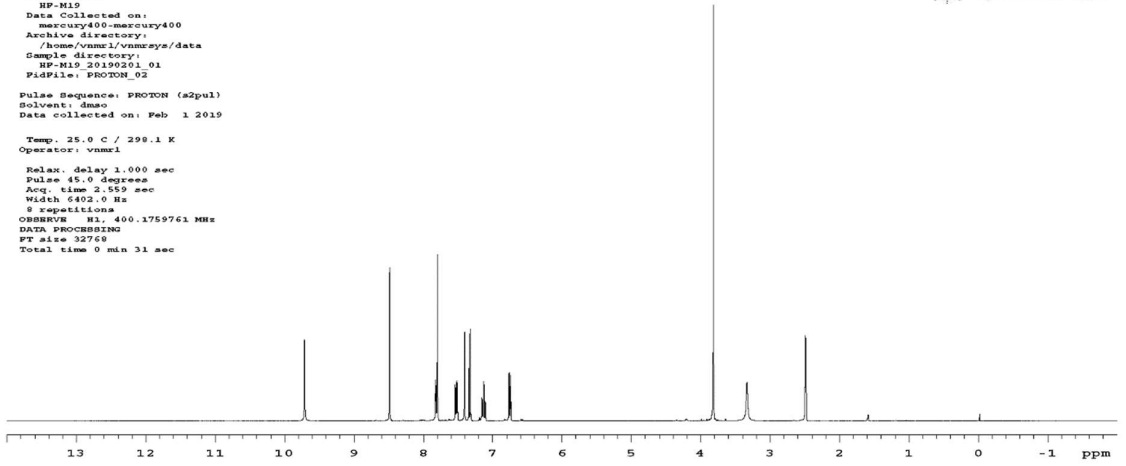
MS: 336,45 M⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	336.04608	336.04760	-4.52

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.82 (3H, s, -NCH₃), 6.76 (1H, m, H-4'), 7.13 (1H, m, H-4), 7.33 (1H, d, J=8.4 Hz, H-3'), 7.41 (1H, d, J=2.4 Hz, H-6'), 7.50-7.54 (1H, m, H-7), 7.80-7.82 (2H, m, H-2, H-6), 8.49 (1H, s, azometin-CH), 9.71 (1H, s, hidrazin-NH)

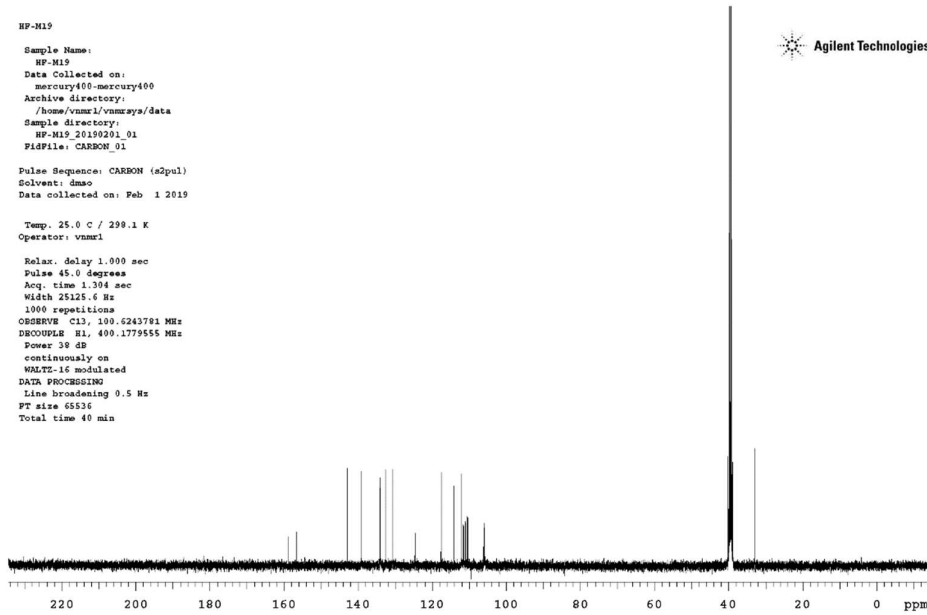
¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.85 (d, *J* = 233.2 Hz, C-5), 142.98 (C-azometin), 139.24 (C-2), 134.24 (C-7a), 134.05 (C-1'), 132.71 (C-5'), 130.67 (C-3'), 124.64 (d, *J* = 10.7 Hz, C-3a), 117.64 (C-4'), 114.21 (C-2'), 112.12 (C-6'), 111.60 (d, *J* = 9.8 Hz, C-7), 111.06 (C-3), 110.53 (d, *J* = 26.1 Hz, C-6), 105.99 (d, *J* = 24.2 Hz, C-4), 32.99 (N-CH₃).

HP-M19
Sample Name:
HP-M19
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsw/data
Sample directory:
HP-M19_20190201_01
Fidfile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Feb 1 2019
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
9 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

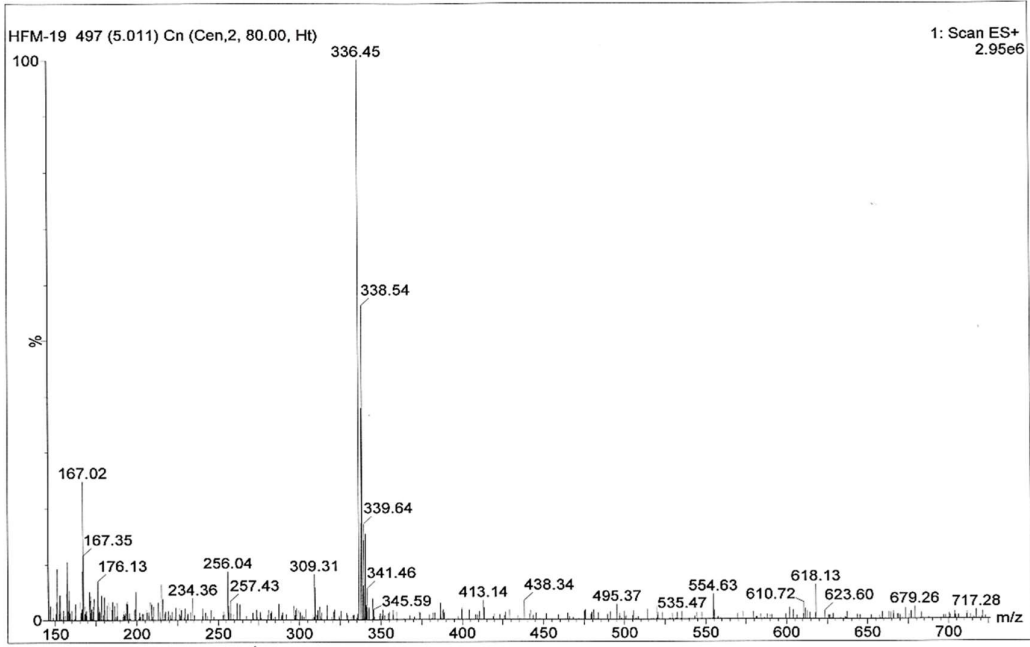


Şekil 3.113. Bileşik 19b'nin ¹H NMR spektrumu

HP-M19
Sample Name:
HP-M19
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsw/data
Sample directory:
HP-M19_20190201_01
Fidfile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Feb 1 2019
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
1900 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243781 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 40 min

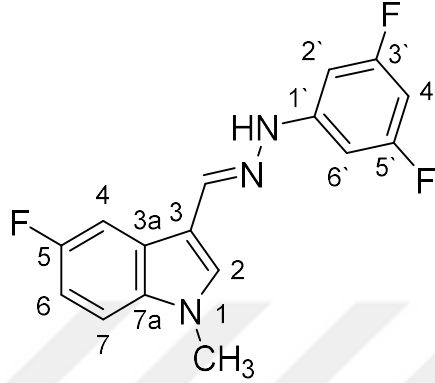


Şekil 3.114. Bileşik 19b'nin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.115. Bileşik 19b'nin kütle spektrumu

3-((2-(3,5-difluorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (20b)



Verim (%): 87

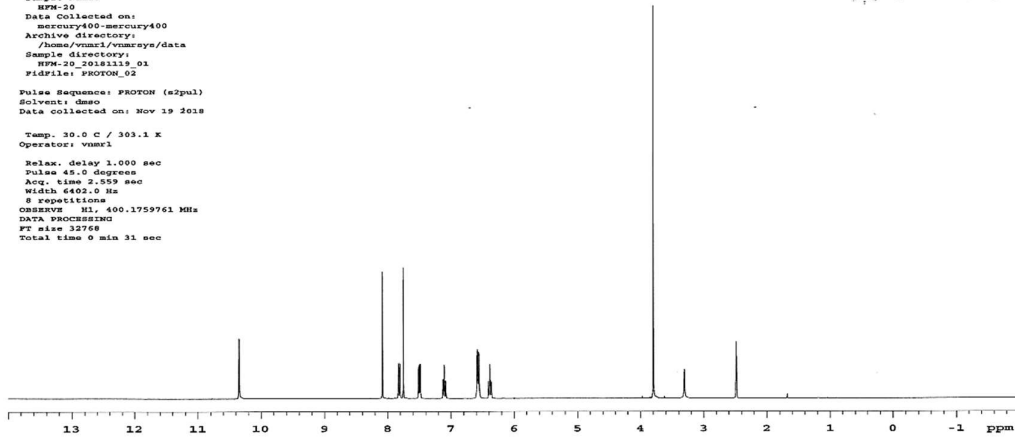
Erime noktası: 151-152 °C

MS: 304,4 [M+H]⁺

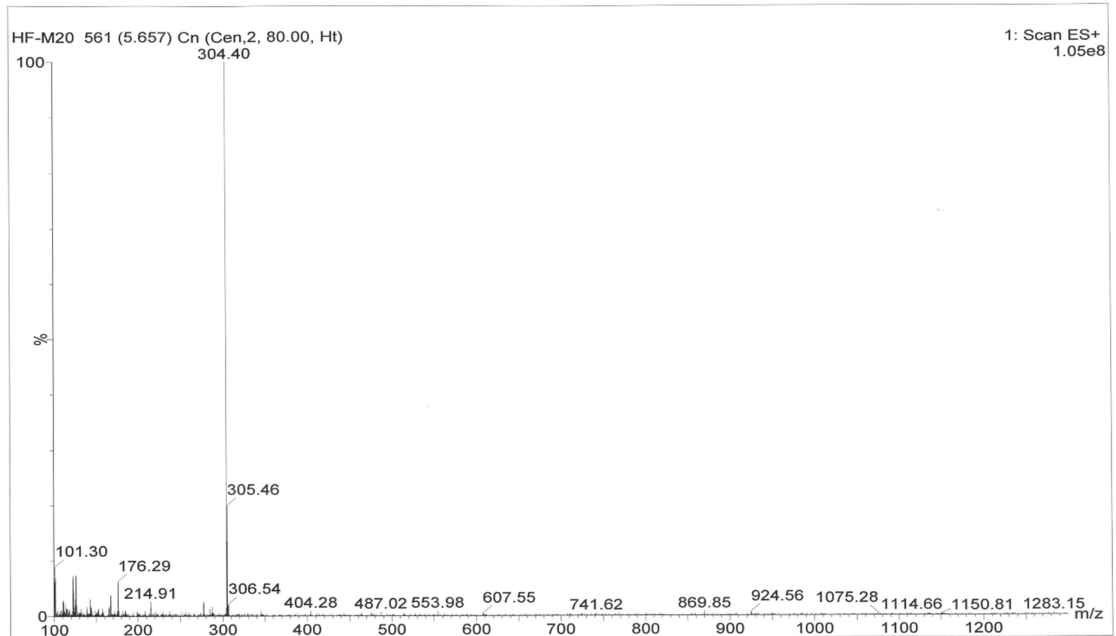
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	304.10623	304.10561	2.04

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.80 (3H, s, -NCH₃), 6.36-6.41 (1H, m, H-4'), 6.58 (2H, dd, J=10.4 Hz, 2.4 Hz, H-2', H-6'), 7.11 (1H, m, H7), 7.48-7.51 (1H, m, H-4), 7.75 (1H, s, H-2), 7.82 (1H, dd, J=10 Hz, 2.4 Hz, H-6), 8.08 (1H, s, azometin-CH), 10.35 (1H, s, hidrazin-NH)

HPM-20
 Sample Name:
 HPM-20
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vmmr1/vmmrnye/data
 Sample directory:
 HPM-20_20181119_01
 FIDfile: PROTON_02
 Pulse Sequence: PROTON (szpul)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: Nov 19 2018
 Temp. 30.0 C / 303.1 K
 Operator: vmmr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 2.553 sec
 Width 4402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1 400.159761 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min 31 sec

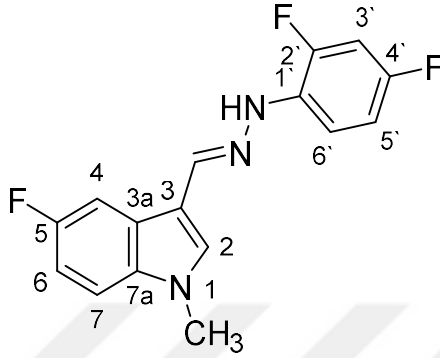


Şekil 3.116. Bileşik 20b'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.117. Bileşik 20b'nin kütle spektrumu

3-((2-(2,4-difluorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (21b)



Verim (%): 87

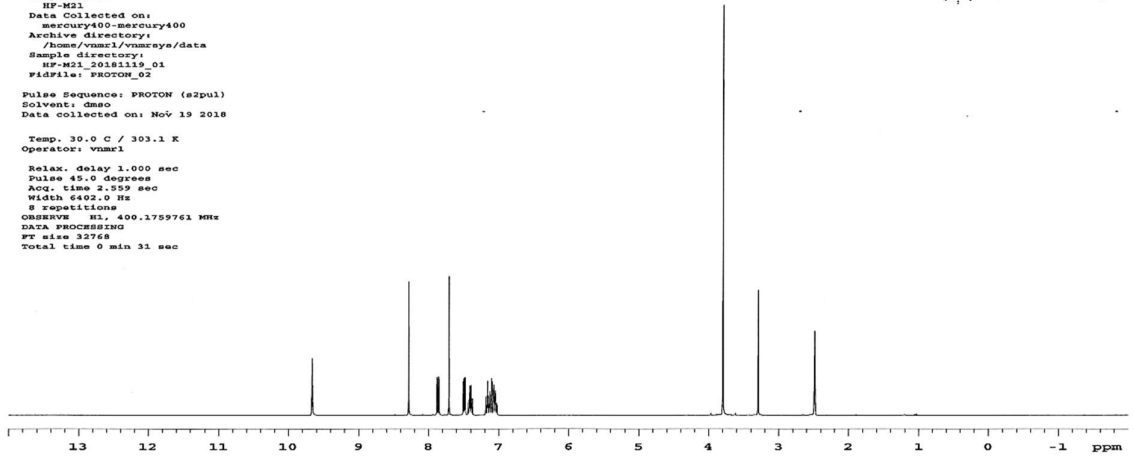
Erime noktası: 141-142 °C

MS: 304,39 [M+H]⁺

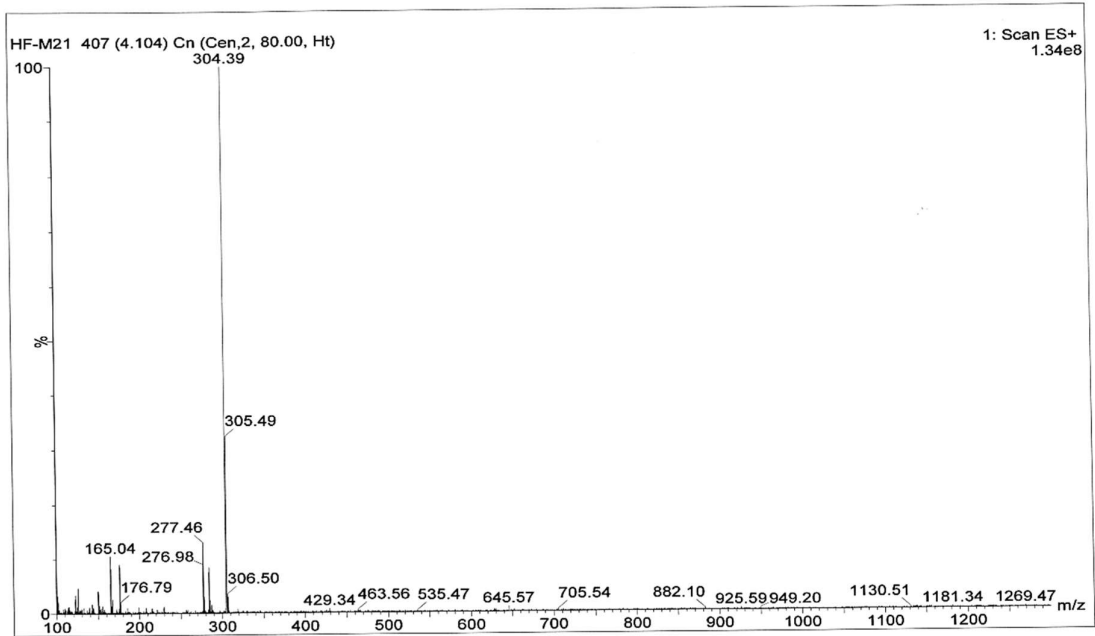
HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	304.10562	304.10561	0.03

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.80 (3H, s, -NCH₃), 7.02-7.19 (3H, m, H-4, H-5', H-6'), 7.37-7.51 (2H, m, H7, H-3'), 7.71 (1H, s, H-2), 7.86 (1H, dd, J=10 Hz, 2.8 Hz, H-6), 8.28 (1H, s, azometin-CH), 9.66 (1H, s, hidrazin-NH)

HF-M21
 Sample Name:
 HF-M21
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrns/data
 Sample directory:
 HF-M21_20181119_01
 F1dfile: PROTON_02
 Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: NoV 19 2018
 Temp. 30.0 C / 303.1 K
 Operator: vnmr3
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degree
 Acq. time 2.559 sec
 Width 6402.0 Hz
 S repetitions
 OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min 31 sec

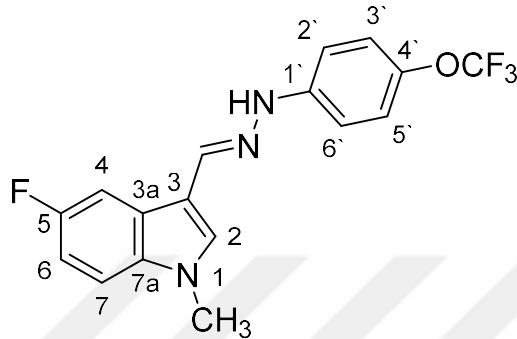


Şekil 3.118. Bileşik 21b'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.119. Bileşik 21b'nin kütle spektrumu

**5-fluoro-3-((2-(4-(trifluorometoksi)fenil)hidraziniliden)metil)-1-metil-1H-indol
(22b)**



Verim (%): 94

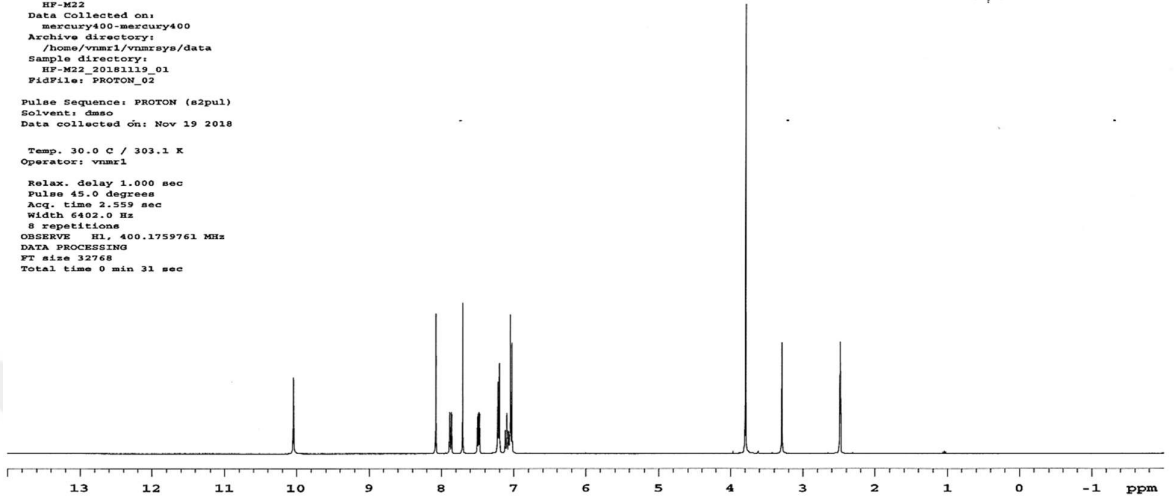
Erime noktası: 146-147 °C

MS: 352,43 [M+H]⁺

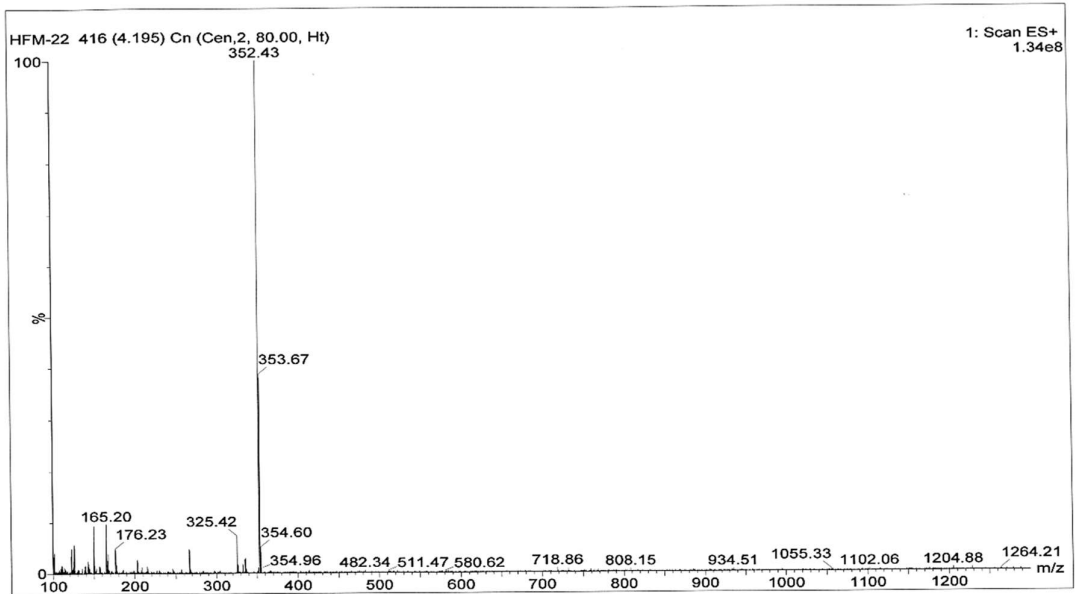
HR-MS	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
[M+H] ⁺	352.10660	352.10675	-0.43

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.80 (3H, s, -NCH₃), 7.04 (2H, d, J= 9.2 Hz, H-3', H-5'), 7.10 (1H, m, H-4), 7.21 (2H, d, J= 8.8 Hz, H-2', H-6'), 7.47-7.51 (1H, m, H-7), 7.71 (1H, s, H-2), 7.87 (1H, dd, J=10 Hz, 2.8 Hz, H-6), 8.08 (1H, s, azometin-CH), 10.05 (1H, s, hidrazin-NH)

HF-M22
 Sample Name:
 HF-M22
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory:
 HF-M22_20181119_01
 P10File: PROTON_02
 Pulse Sequence: PROTON (szpul)
 Solvent: dmsd
 Data collected on: Nov 19 2018
 Temp. 30.0 C / 303.1 K
 Operator: vnmr1
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 2.559 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE F1: 400.1759761 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min 31 sec

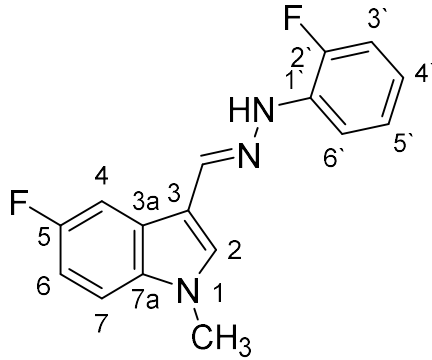


Şekil 3.120. Bileşik 22b'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.121. Bileşik 22b'nin kütle spektrumu

5-fluoro-3-((2-(2-fluorofenil)hidraziniliden)metil)-1-metil-1H-indol (23b)



Verim (%): 88

Erime noktası: 112-113 °C

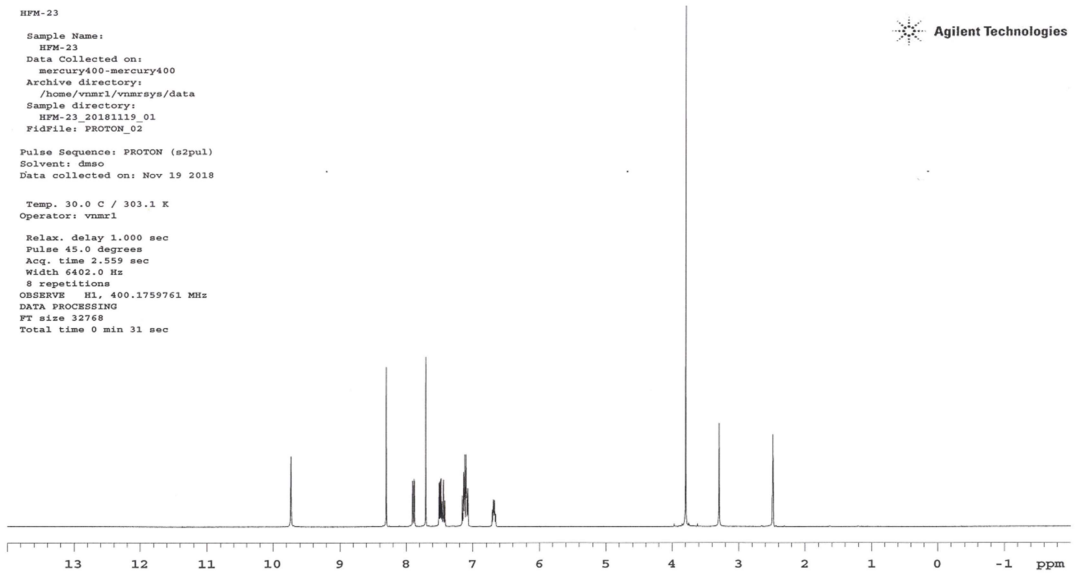
MS: 286,4 [M+H]⁺

HR-MS	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
[M+H] ⁺	286.11501	286.11503	-0.07

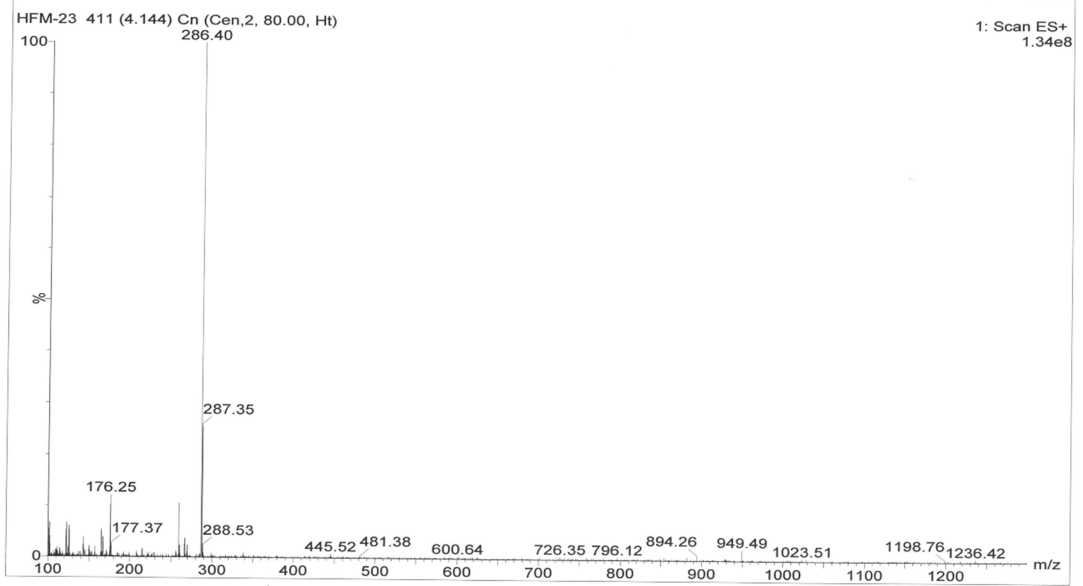
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.80 (3H, s, -NCH₃), 6.66-6.72 (1H, m, H-3'), 7.07-7.16 (3H, m, H-4, H-4', H-5'), 7.41-7.51 (2H, m, H-7, H-6'), 7.71 (1H, s, H-2), 7.89 (1H, dd, J=10 Hz, 2.8 Hz, H-6), 8.30 (1H, s, azometin-CH), 9.74 (1H, s, hidrazin-NH)

HFM-23
Sample Name:
HFM-23
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HFM-23 20181119_01
Fidfile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 19 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

Agilent Technologies

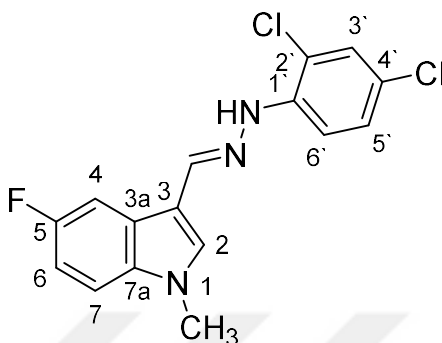


Şekil 3.122. Bileşik 23b'nin ¹H NMR spektrumu



Şekil 3.123. Bileşik 23b'nin kütle spektrumu

3-((2-(2,4-diklorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (24b)



Verim (%): 92

Erime noktası: 182-183 °C

MS: 336,4 M⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	336.04679	336.04651	0.83

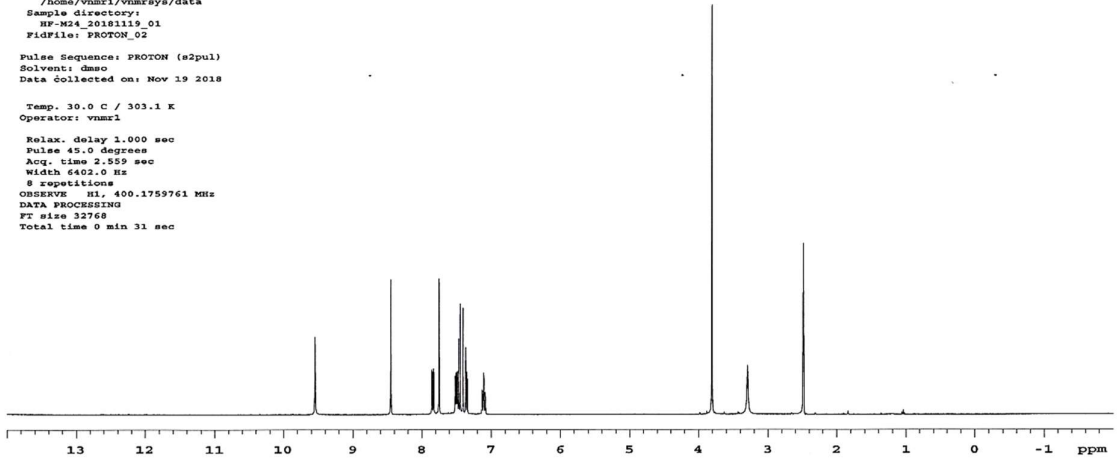
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.81 (3H, s, -NCH₃), 7.08-7.14 (1H, m, H-3'), 7.35-7.52 (4H, m, H-4, H-7, H-5', H-6'), 7.75 (1H, s, H-2), 7.84 (1H, dd, *J*=9.6 Hz, 2.8 Hz, H-6), 8.45 (1H, s, azometin-CH), 9.55 (1H, s, hidrazin-NH)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.76 (d, *J* = 234.5 Hz, C-5), 141.00 (C-azometin), 138.69 (C-2), 134.20 (C-7a), 133.83 (C-1'), 128.38 (C-3'), 128.10 (C-5'), 124.54 (d, *J* = 11.0 Hz, C-3a), 120.84 (C-4'), 115.98 (C-2'), 113.90 (C-6'), 111.40 (d, *J* = 10.4 Hz, C-7a), 111.15 (C-3), 110.44 (d, *J* = 26.6 Hz, C-6), 106.14 (d, *J* = 23.9 Hz, C-4), 32.88 (N-CH₃).

HF-M24

Sample Name:
HF-M24
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-M24_20181119_01
FidFile: PROTON_02
Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 19 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degree
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

Agilent Technologies

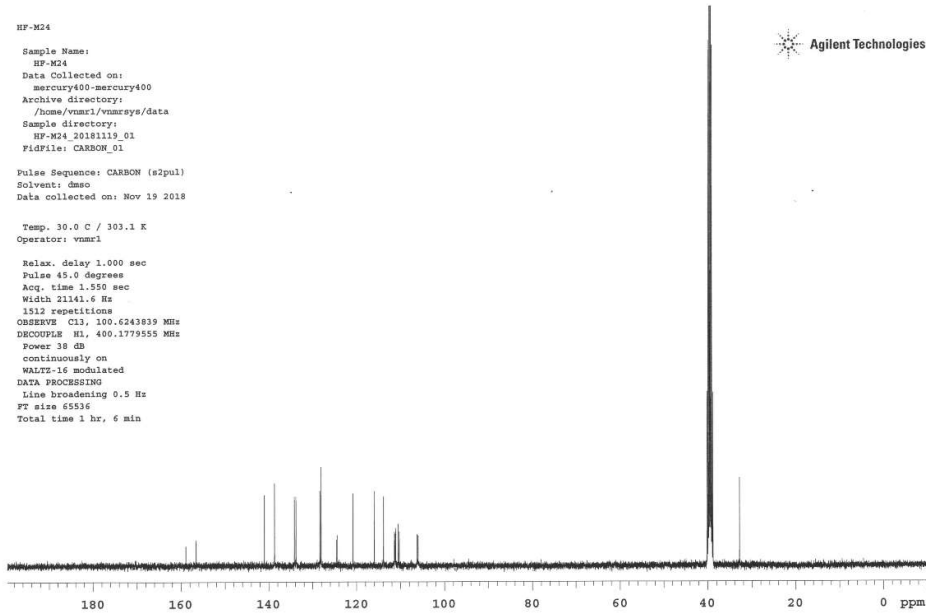


Şekil 3.124. Bileşik 24b'nin ¹H NMR spektrumu

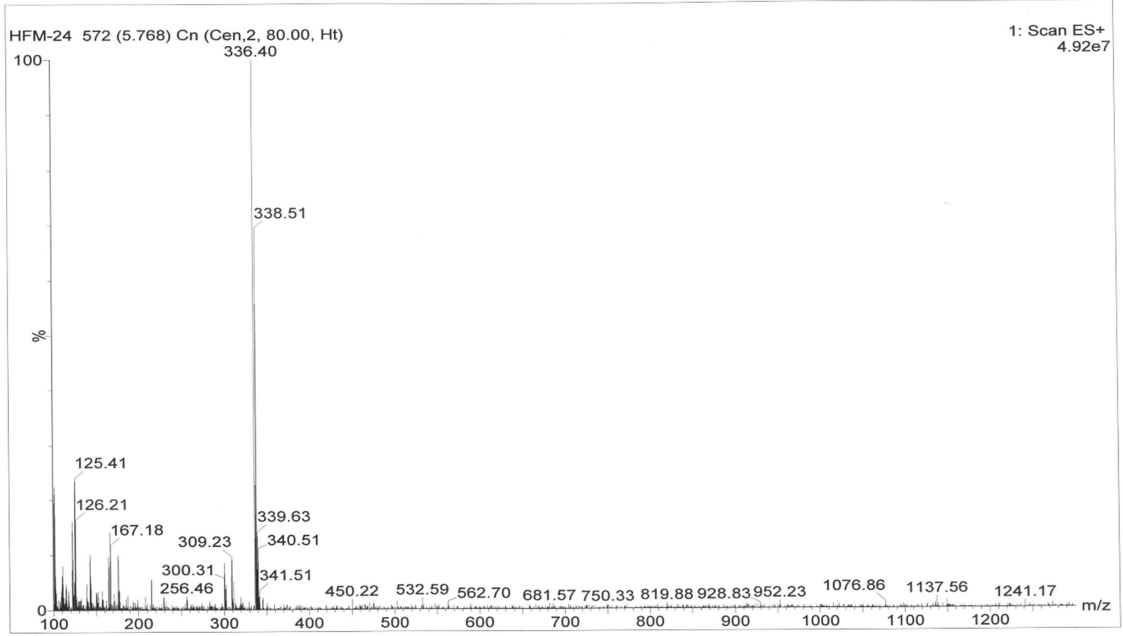
HF-M24

Sample Name:
HF-M24
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-M24_20181119_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 19 2018
Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degree
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
1512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243839 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 6 min

Agilent Technologies

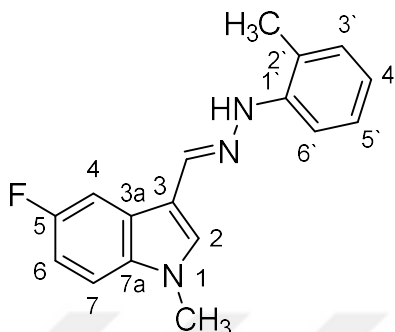


Şekil 3.125. Bileşik 24b'nin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.126. Bileşik 24b'nin kütle spektrumu

5-fluoro-3-((2-(o-tolil)hidraziniliden)metil)-1-metil-1H-indol (25b)



Verim (%): 90

Erime noktası: 150-151 °C

MS: 282,43 [M+H]⁺

HR-MS [M+H] ⁺	Bulunan	Hesaplanan	Fark (ppm)
	282.13871	282.14010	-4.93

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.20 (3H, s), 3.81 (3H, s, -NCH₃), 6.63-6.66 (1H, m, H-4'), 7.02-7.17 (3H, m, H-4, H-3', H-5'), 7.37 (1H, d, J=8 Hz, H-7), 7.47-7.51 (1H, m, H-6'), 7.70 (1H, s, H-2), 7.90 (1H, dd, J=9.6 Hz, 2.8 Hz, H-6), 8.32 (1H, s, azometin-CH), 9.04 (1H, s, hidrazin-NH)

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ 157.66 (d, *J* = 234.1 Hz, C-5), 143.85 (C-azometin), 135.72 (C-2), 134.20 (C-3'), 132.77 (C-7a), 130.11 (C-1'), 126.75 (C-5'), 124.68 (d, *J* = 10.7 Hz, C-3a), 120.07 (C-2'), 117.71 (C-4'), 111.83 (C-3), 111.26 (d, *J* = 10.1 Hz, C-7), 110.99 (C-6'), 110.31 (d, *J* = 26.2 Hz, C-6), 106.22 (d, *J* = 23.8 Hz, C-4), 32.86 (N-CH₃), 17.46 (C2'-CH₃).

HF-M25

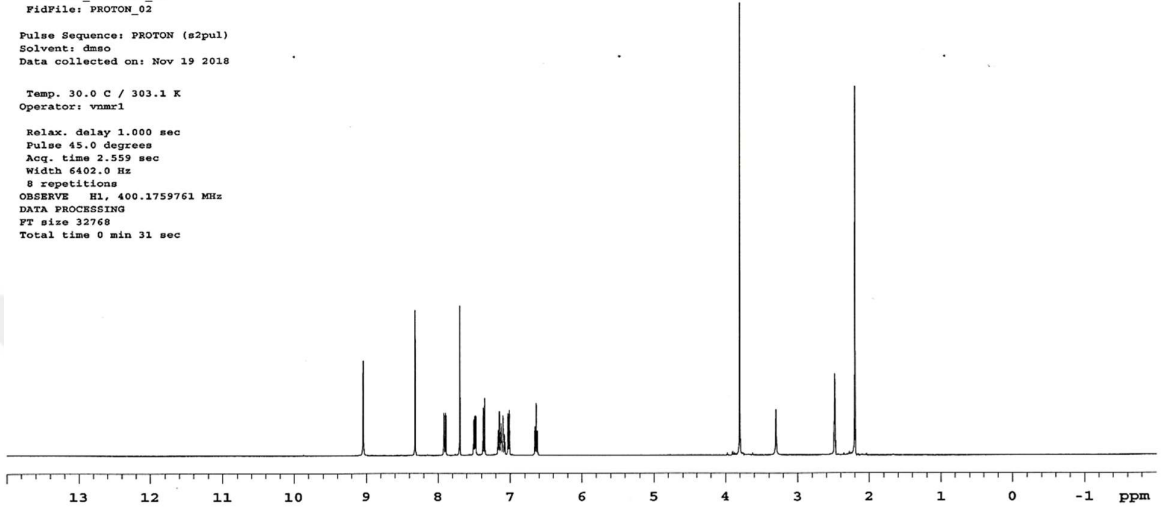


Sample Name:
HF-M25
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-M25_20181119_01
FidFile: PROTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 19 2018

Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec



Şekil 3.127. Bileşik 25b'nin ¹H NMR spektrumu

HF-M25

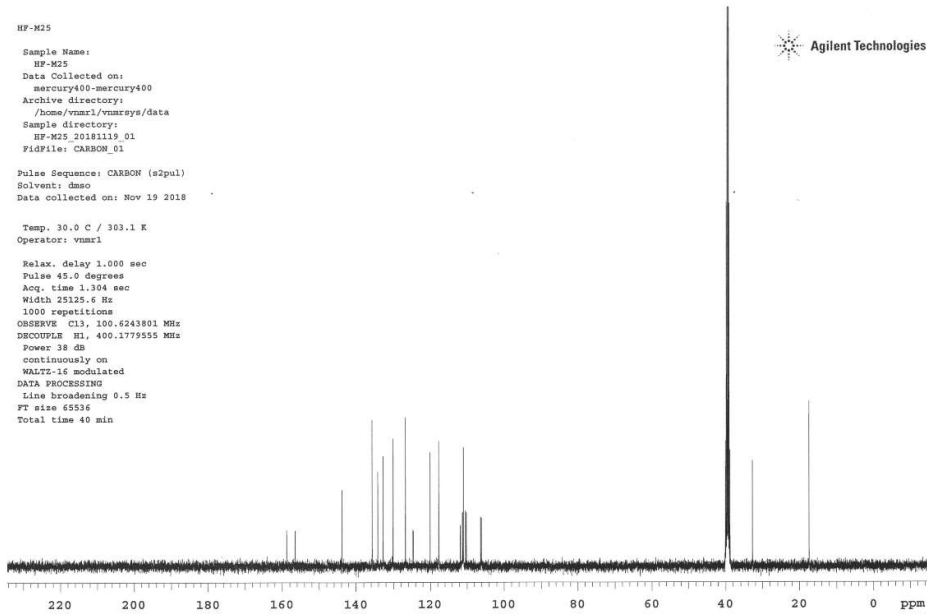


Sample Name:
HF-M25
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
HF-M25_20181119_01
FidFile: CARBON_01

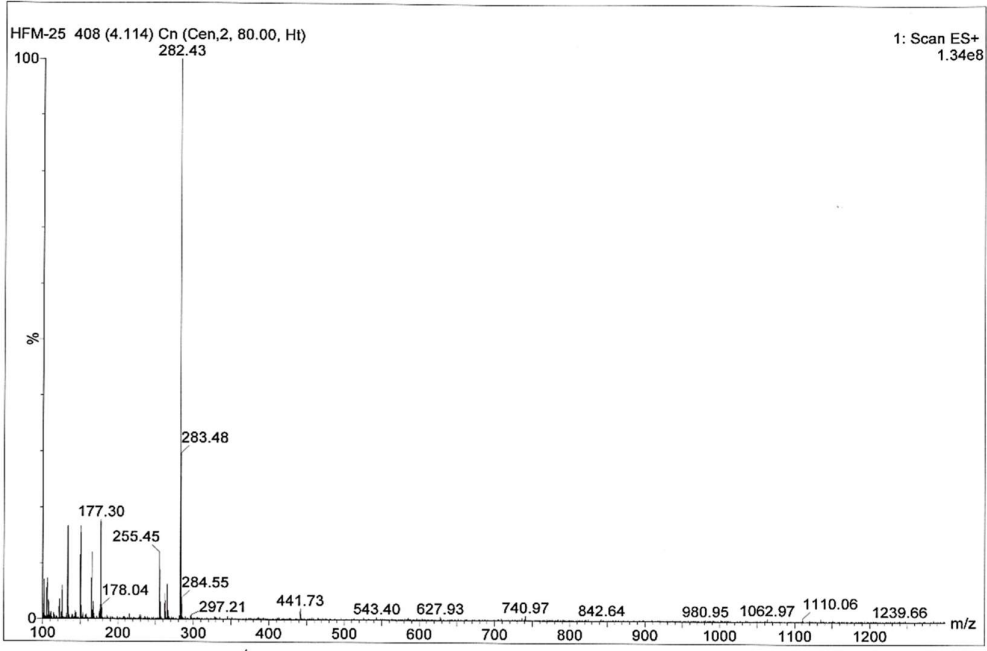
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Nov 19 2018

Temp. 30.0 C / 303.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.904 sec
Width 25125.6 Hz
1000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243801 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779556 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 40 min



Şekil 3.128. Bileşik 25b'nin ¹³C-NMR spektrumu

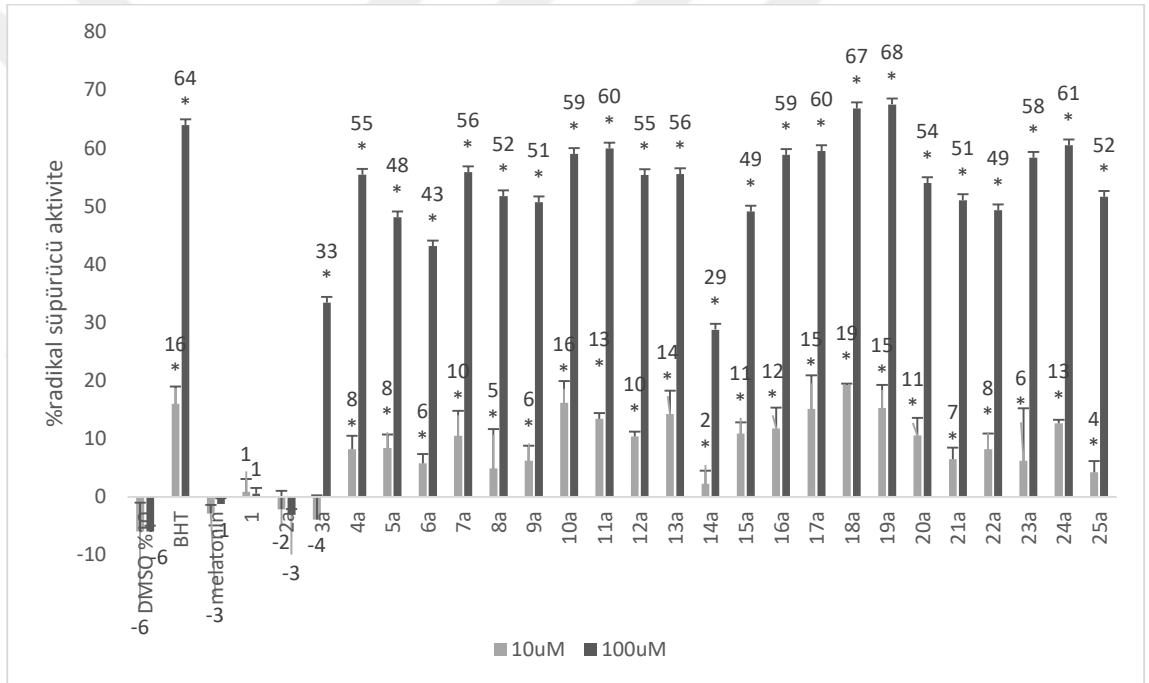


Şekil 3.129. Bileşik 25b'nin kütle spektrumu

3.2. Biyolojik Etki Sonuçları

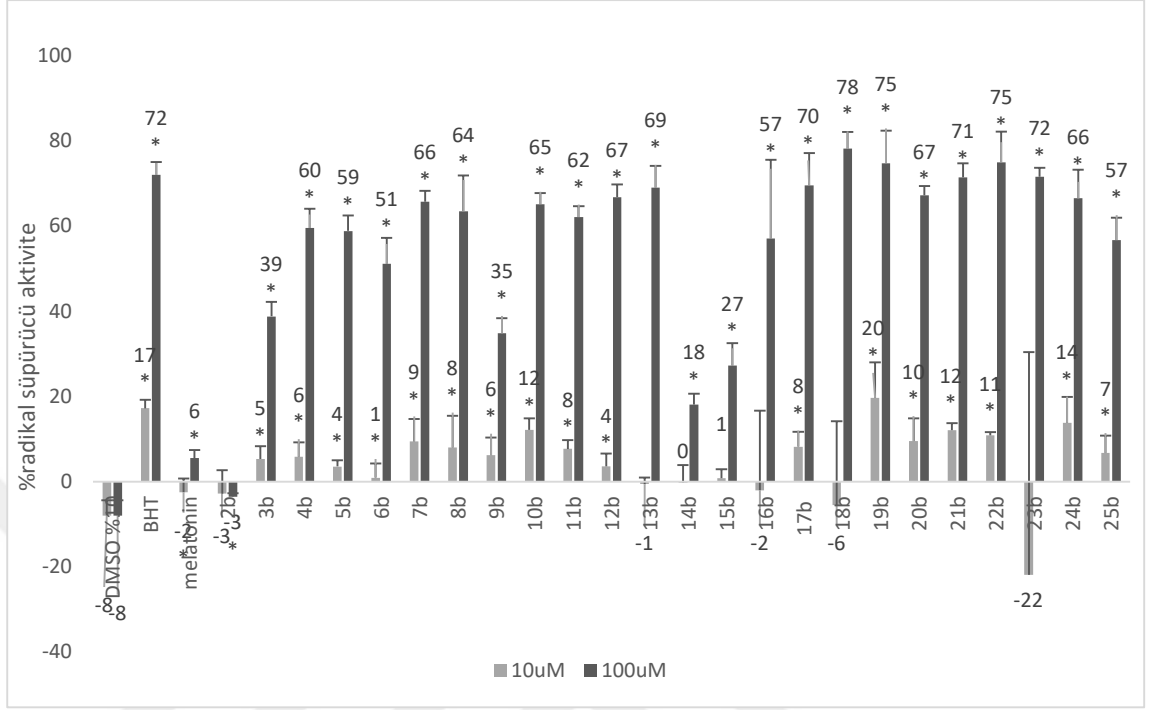
Sentezlenen Bileşiklerin Radikal Süpürücü Aktiviteleri (DPPH deneyi)

Bileşiklerin (5-fluoro-1H-indol türevleri) 10 μ M ve 100 μ M final konsantrasyonlarında 60. dakika sonunda radikal süpürücü aktiviteleri DPPH deneyi ile incelendi (Şekil 3.130). Sonuç olarak 10 μ M konsantrasyonda **3a** ve **14a** maddeleri dışında tüm moleküllerin taşıyıcı kontrolle kıyasla istatistiksel olarak anlamlı radikal süpürücü aktivite gösterdiği görüldü. Özellikle **10a**, **17a**, **18a**, **19a** ve **24a** bileşikleri en yüksek aktivite göstermiştir.



Şekil 3.130. 5-fluoro-1H-indol türevi bileşiklerin DPPH deneyine göre radikal süpürücü aktiviteleri. Barlar “% RSA Ortalama \pm standart sapma” değerlerini ifade etmektedir. Melatonin ve butilhidroksitoluen (BHT) pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Sonuçlar her bir molekül için üç farklı grupta çalışılarak elde edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değerler ($p < 0,05$) * ile ifade edilmiştir.

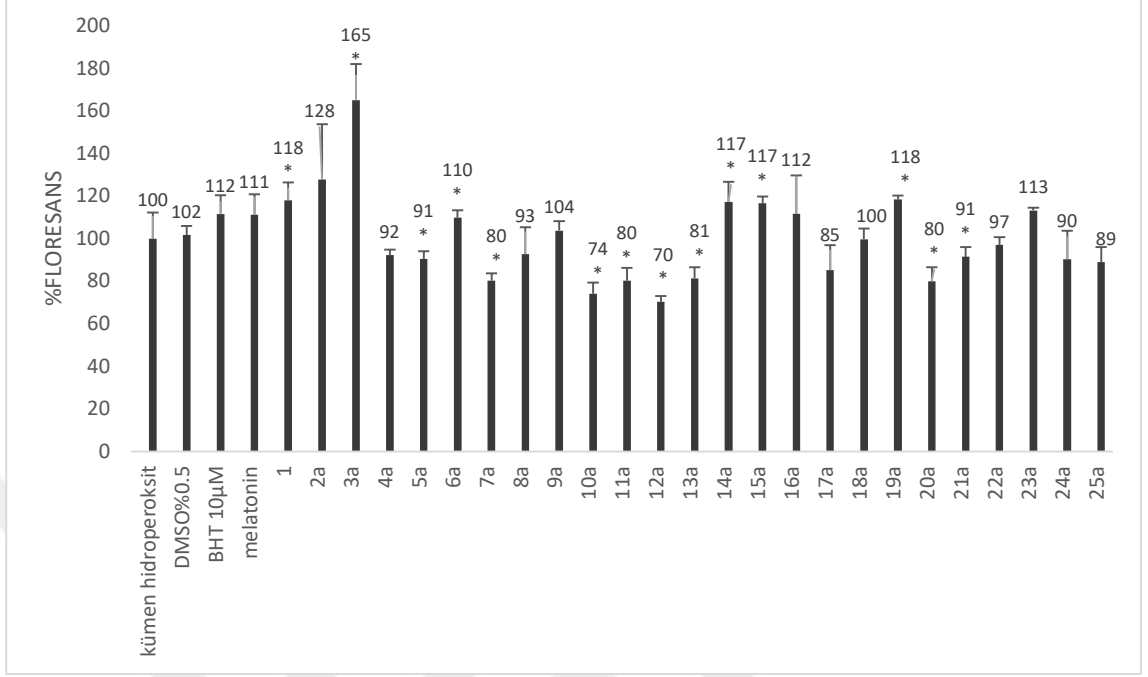
Bileşiklerin (5-fluoro-1-metil-1H-indol türevleri) 10 μ M ve 100 μ M final konsantrasyonlarında 60. dakika sonunda radikal süpürücü aktiviteleri DPPH deneyi ile araştırılmıştır (Şekil 3.131). Buna göre 10 μ M konsantrasyonda **13b-16b**, **18b** ve **23b** maddeleri dışında tüm moleküller taşıyıcı kontrolle kıyasla istatistiksel olarak anlamlı radikal süpürücü aktivite gözlemlendi. Özellikle **10b**, **19b** ve **24b** bileşikleri en yüksek aktivite göstermiştir



Şekil 3.131. 5-fluoro-1-metil-1H-indol türevi bileşiklerin DPPH deneyine göre radikal süpürücü aktiviteleri. Barlar “% RSA Ortalama ± standart sapma” değerlerini ifade etmektedir. Melatonin ve butilhidroksitoluen (BHT) pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Sonuçlar her bir molekül için üç farklı grupta çalışılarak elde edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değerler ($p < 0,05$) * ile ifade edilmiştir.

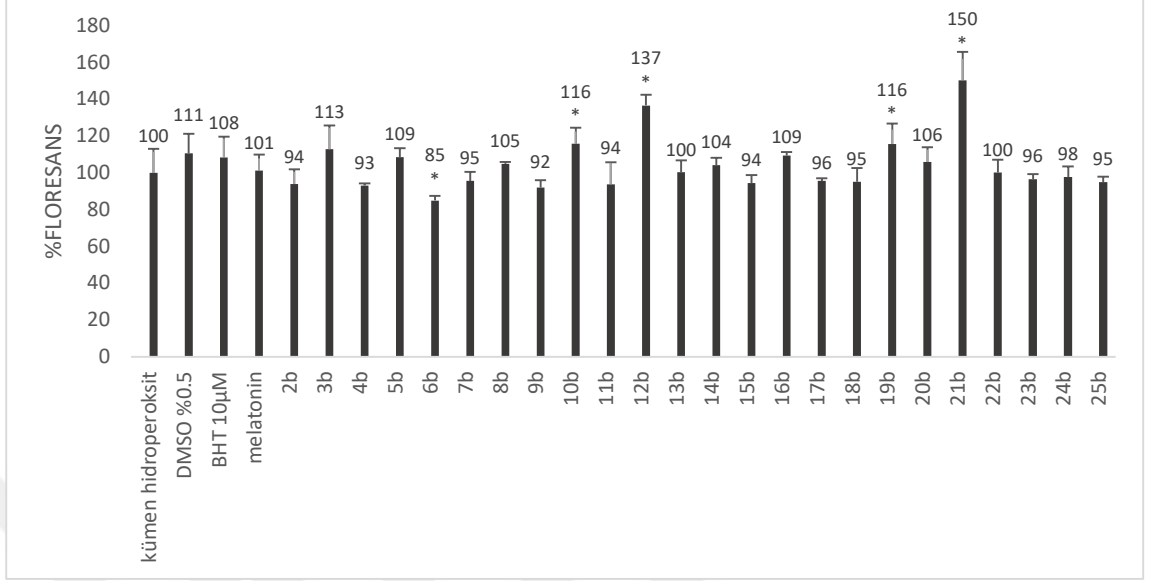
Bileşiklerin Antioksidan Etkileri (DCFH-DA deneyi)

Bileşiklerin (5-fluoro-1H-indol türevleri) 10 µM final konsantrasyonunda antioksidan aktiviteleri 60 dakika boyunca DCFH-DA deneyi ile incelendi (Şekil 3.132). Sonuç olarak 60. dakikada **3a**, **6a**, **14a**, **15a** ve **19a** maddelerinin kümen hidroperoksite kıyasla istatistiksel olarak anlamlı antioksidan aktivite gösterdiği belirlendi.



Şekil 3.132. 5-fluoro-1H-indol türevi bileşiklerin DCFH-DA deneyine göre antioksidan aktiviteleri. Barlar “%Floresans Şiddeti Ortalama ± standart sapma” değerlerini ifade etmektedir. Melatonin ve butilhidroksitoluen(BHT) pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Sonuçlar her bir molekül için dört farklı grupta çalışılarak elde edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değerler ($p < 0,05$) * ile ifade edilmiştir.

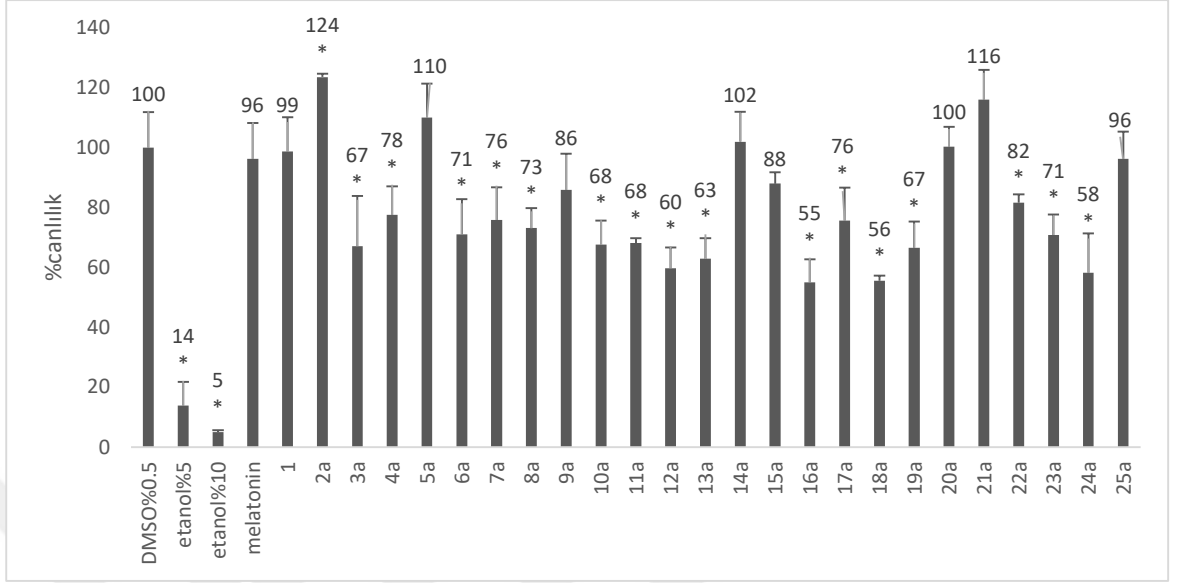
Bileşiklerin (5-fluoro-1-metil-1H-indol türevleri) 10 µM final konsantrasyonunda antioksidan aktiviteleri 60 dakika boyunca DCFH-DA deneyi ile ölçüldü (Şekil 3.133). Sonuç olarak 60. Dakikada bileşiklerin tamamında antioksidan aktivite görülmüştür. Özellikle **10b**, **12b**, **19b** ve **21b** maddelerinin kümen hidroperoksite kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ve en yüksek aktivite antioksidan aktivite gösterdiği belirlendi.



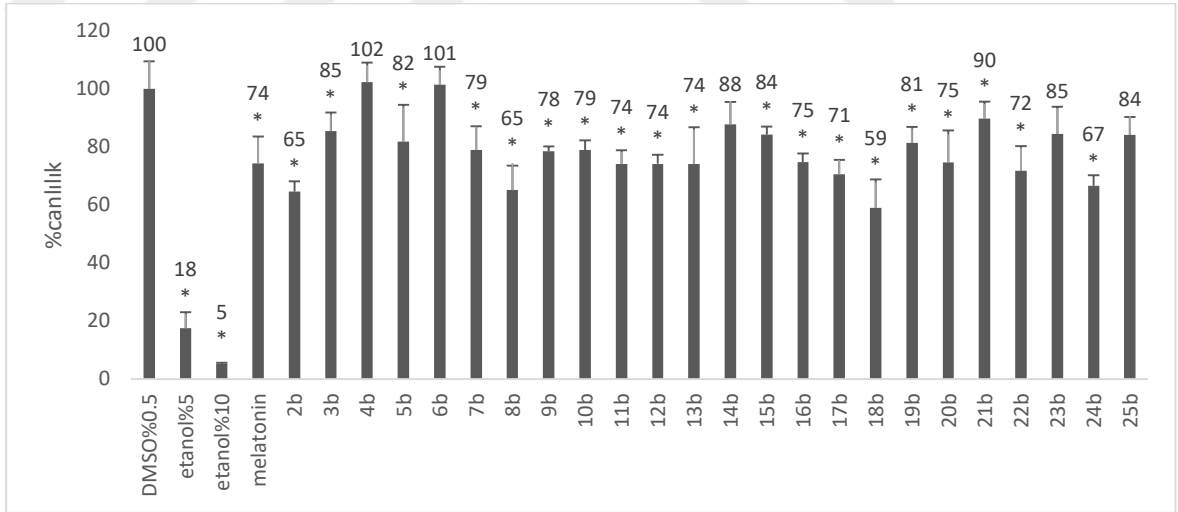
Şekil 3.133. 5-fluoro-1-metil-1H-indol türevi bileşiklerin DCFH-DA deneyine göre antioksidan aktiviteleri. Barlar “%Floresans Şiddeti Ortalama ± standart sapma” değerlerini ifade etmektedir. Melatonin ve butilhidroksitoluen (BHT) pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Sonuçlar her bir molekül için dört farklı grupta çalışılarak elde edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değerler ($p<0,05$) * ile ifade edilmiştir.

Bileşiklerin Hücre Canlılığına Etkileri

Moleküllerin hücre canlılığı üzerine etkileri MTT deneyi ile incelendi. Çözücü kontrol olarak %0,5 DMSO kullanıldı ve moleküllerin 10µM final konsantrasyonundaki antiproliferatif etkileri ölçüldü (Şekil 3.134-Şekil 3.135).



Şekil 3.134. 5-fluoro-1H-indol türevi bileşiklerin hücre canlılığı üzerine etkisi. Barlar her bir molekül için dört ayrı çalışmaya ait “ortamala±satandart sapma” değerlerini ifade etmektedir. % Canlılık değerlendirmesi çözücü kontrolüne (DMSO %0,5) kıyasla hesaplanmış ve barlar üzerinde gösterilmiştir. Etanol pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık ($p < 0,05$) * ile ifade edilmiştir.



Şekil 3.135. 5-fluoro-1-metil-1H-indol türevi bileşiklerin hücre canlılığı üzerine etkisi. Barlar her bir molekül için dört ayrı çalışmaya ait “ortamala±satandart sapma” değerlerini ifade etmektedir. % Canlılık değerlendirmesi çözücü kontrolüne (DMSO %0,5) kıyasla hesaplanmış ve barlar üzerinde gösterilmiştir. Etanol pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık ($p < 0,05$) * ile ifade edilmiştir.

3.3. Docking Çalışmaları

MT1 reseptörü ile (6ME7) bileşiklere ait docking sonuçları Çizelge 3.2 ve Çizelge 3.3'te, MT2 reseptörü ile (6ME6) bileşiklere ait docking sonuçları ise Çizelge 3.4 ve Çizelge 3.5'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. 5-floro-1H-indol-3-karbaldehid türevlerinin MT1 (6ME7) reseptörüyle docking çalışmaların sonuçları

BİLEŞİK NO	DOCKING SCORE	GLİDE EVDW	GLİDE ECOUL	GLİDE ENERGY	GLİDE EINTERNAL	GLİDE EMODEL
1	-6.578	-18.548	-2.051	-20.598	0	-26.523
2a	-7.469	-24.55	-4.37	-28.921	0.226	-39.362
3a	-9.999	-31.975	-3.484	-35.459	14.239	-38.57
4a	-10.015	-33.892	-1.509	-35.401	0.665	-41.564
5a	-10.146	-32.253	-1.981	-34.234	1.065	-42.193
6a	-9.257	-32.044	1.752	-30.292	0.398	-44.924
7a	-8.778	-37.232	-1.732	-38.964	1.138	-47.953
8a	-10.378	-31.536	-1.686	-33.222	4.351	-38.497
9a	-9.531	-33.254	-0.779	-34.033	5.684	-42.86
10a	-9.793	-31.626	-1.812	-33.438	0.486	-45.282
11a	-9.345	-34.171	-0.62	-34.792	1.91	-46.519
12a	-9.992	-28.427	-2.079	-30.506	1.492	-42.696
13a	-9.837	-38.804	-0.684	-39.487	3.631	-51.591
14a	-10.135	-32.609	-2.118	-34.726	9.814	-38.205
15a	-10.385	-29.675	-2.123	-31.798	7.623	-31.326
16a	-9.827	-37.241	-0.804	-38.045	6.419	-49.413
17a	-9.826	-33.851	0.133	-33.718	6.454	-43.289
18a	-10.037	-31.917	-1.045	-32.962	7.412	-34.919
19a	-9.415	-37.117	-4.323	-41.44	10.926	-45.852
20a	-9.726	-29.548	-0.604	-30.151	6.443	-41.409
21a	-10.21	-30.997	-1.374	-32.371	0	-43.571
22a	-9.754	-21.306	-1.649	-22.955	11.13	-29.208
23a	-9.741	-30.34	-0.551	-30.891	0.292	-40.884
24a	-10.204	-35.374	-1.441	-36.816	7.443	-41.81
25a	-9.607	-30.149	-1.856	-32.005	4.306	-41.278
2-fenilmelatonin	-12.057	-47.233	-6.847	-54.08	9.861	-78.896
melatonin	-8.071	-34.79	-7.511	-42.301	8.547	-55.699

Çizelge 3.3. 5-floro-1-metil-1H-indol-3-karbaldehid türevlerinin MT1 (6ME7) reseptörüyle docking çalışmaları sonuçları

BİLEŞİK NO	DOCKING SCORE	GLİDE E_{VDW}	GLİDE E_{COUL}	GLİDE ENERGY	GLİDE E_{INTERNAL}	GLİDE E_{MODEL}
1	-6.578	-18.548	-2.051	-20.598	0	-26.523
2b	-6.413	-22.295	-0.483	-22.778	0.157	-31.095
3b	-8.011	-32.649	0.005	-32.643	15.58	-30.949
4b	-9.692	-33.594	-1.047	-34.641	12.371	-30.022
5b	-8.64	-32.002	-0.691	-32.692	9.238	-29.662
6b	-8.722	-26.185	-1.617	-27.802	8.259	-35.33
7b	-8.087	-29.462	-0.842	-30.304	7.012	-11.789
8b	-9.194	1.737	-2.872	-1.134	15.418	-0.058
9b	-9.303	-24.049	-1.424	-25.473	6.964	-22.728
10b	-9.362	-29.528	-0.042	-29.57	11.934	-26.37
11b	-9.212	-29.795	0.036	-29.759	11.491	-19.956
12b	-9.6	-38.741	-3.136	-41.877	11.391	-37.638
13b	-9.47	-29.025	-1.063	-30.088	9.367	-32.413
14b	-9.224	-23.461	-3.206	-26.667	6.748	-19.531
15b	-8.583	-22.579	-1.695	-24.274	0.701	-4.405
16b	-9.173	-20.569	-1.055	-21.624	11.679	-30.887
17b	-9.767	-27.959	-0.3	-28.258	12.297	-30.034
18b	-9.039	-16.372	0.48	-15.892	13.772	-18.247
19b	-9.654	-30.422	-0.676	-31.098	18.678	-14.669
20b	-9.611	-38.644	-3.07	-41.715	13.263	-31.833
21b	-9.345	-23.181	0.105	-23.076	2.628	-37.721
22b	-8.04	-32.886	-0.666	-33.552	14.029	-34.354
23b	-9.541	-28.539	-1.417	-29.957	2.413	-39.377
24b	-7.848	-28.389	-2.784	-31.173	7.014	-21.955
25b	-9.141	-27.827	0.11	-27.717	5.47	-30.06
2-fenilmelatonin	-12.057	-47.233	-6.847	-54.08	9.861	-78.896
melatonin	-8.071	-34.79	-7.511	-42.301	8.547	-55.699

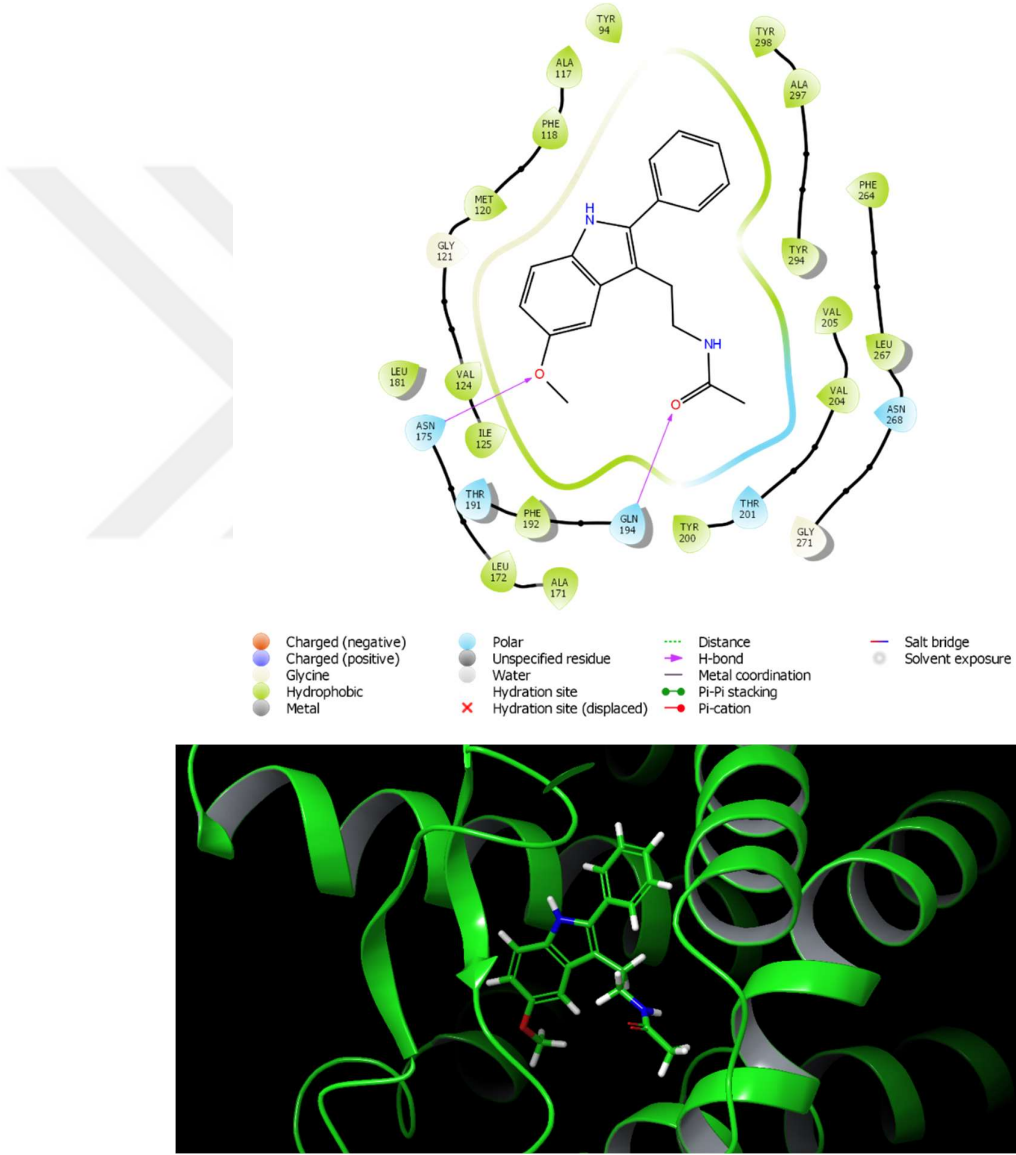
Çizelge 3.4. 5-floro-1H-indol-3-karbaldehid türevlerinin MT2 (6ME6) reseptörüyle docking çalışmaları sonuçları

BİLEŞİK NO	DOCKING SCORE	GLİDE EVDW	GLİDE ECOUL	GLİDE ENERGY	GLİDE EINTERNAL	GLİDE EMODEL
1	-7.264	-18.268	-0.974	-19.242	0.000	-25.092
2a	-7.082	-25.701	-3.599	-29.301	0.177	-40.118
3a	-9.837	-31.598	-3.775	-35.373	1.185	-57.441
4a	-9.869	-34.330	-1.587	-35.917	1.690	-52.244
5a	-8.663	-37.093	-1.230	-38.324	6.769	-55.848
6a	-9.809	-34.522	0.796	-33.726	0.353	-54.575
7a	-10.188	-43.007	-2.768	-45.775	10.305	-36.700
8a	-10.234	-26.343	-2.771	-29.114	8.420	-49.444
10a	-9.362	-36.977	-2.724	-39.701	1.282	-61.661
11a	-9.222	-36.149	-0.092	-36.241	5.574	-53.273
12a	-9.204	-34.523	-1.379	-35.902	1.912	-57.561
13a	-8.774	-38.905	-1.597	-40.502	6.896	-58.921
14a	-9.481	-32.143	-0.899	-33.042	0.695	-51.660
15a	-9.814	-31.811	-2.169	-33.980	1.808	-50.693
16a	-9.347	-37.342	-2.129	-39.472	6.344	-60.006
17a	-9.667	-34.984	1.832	-33.152	3.451	-53.739
18a	-9.681	-33.927	-0.781	-34.708	3.953	-49.721
19a	-9.244	-39.460	-3.682	-43.142	12.453	-60.373
20a	-9.087	-35.047	-3.409	-38.456	4.503	-56.173
21a	-9.638	-39.934	-3.366	-43.301	5.398	-63.539
22a	-10.541	-29.812	-3.104	-32.916	3.253	-56.480
23a	-8.943	-37.000	-2.354	-39.354	2.785	-59.191
24a	-9.162	-40.659	-2.657	-43.316	6.811	-60.195
25a	-10.042	-29.742	-0.407	-30.149	0.475	-51.983
2-fenilmelatonin	-11.344	-46.784	-6.855	-53.639	0.693	-82.515
melatonin	-7.878	-34.368	-7.908	-42.275	0.369	-60.487

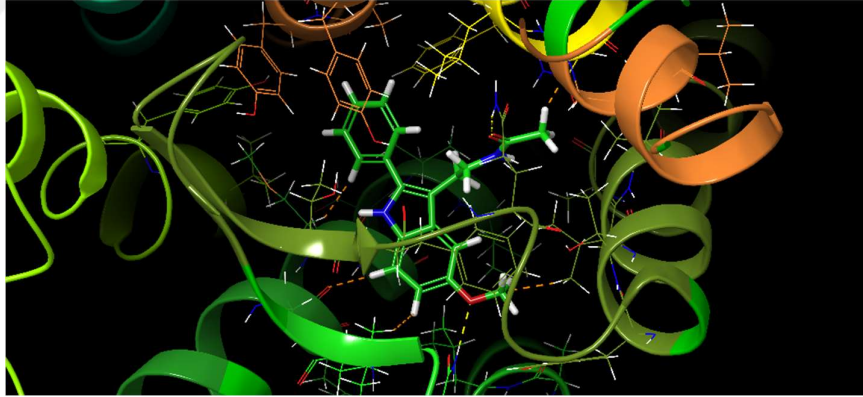
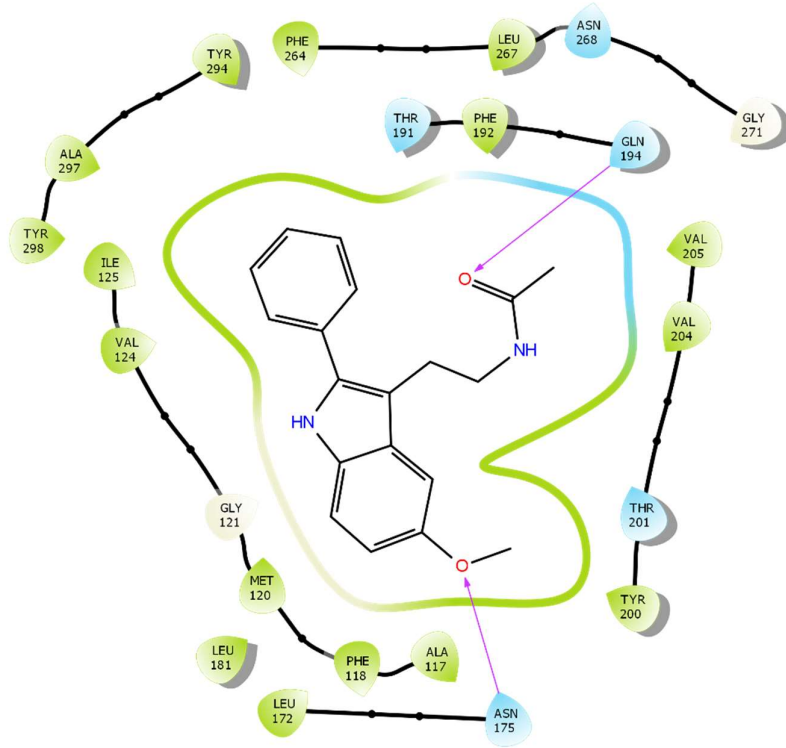
Çizelge 3.5. 5-floro-1-metil-1H-indol-3-karbaldehid türevlerinin MT2 (6ME6) reseptörüyle docking çalışmaları sonuçları

BİLEŞİK NO	DOCKİNG SCORE	GLİDE E_{VDW}	GLİDE E_{COUL}	GLİDE ENERGY	GLİDE E_{INTERNAL}	GLİDE E_{MODEL}
1	-7.264	-18.268	-0.974	-19.242	0.000	-25.092
2b	-6.367	-24.296	-0.317	-24.613	0.236	-33.533
3b	-8.463	-39.702	0.298	-39.404	9.279	-53.769
4b	-9.455	-32.534	-1.045	-33.579	8.144	-38.517
5b	-9.714	-34.376	-0.319	-34.694	7.375	-46.708
6b	-9.022	-34.125	-0.945	-35.070	6.474	-56.140
7b	-9.066	-39.049	-1.116	-40.165	6.699	-43.654
8b	-10.602	-33.473	-2.800	-36.273	12.654	-28.949
9b	-9.492	-30.818	-1.078	-31.896	5.123	-44.512
10b	-9.538	-33.335	-0.097	-33.431	5.172	-45.110
11b	-10.137	-39.322	-0.581	-39.903	10.599	-44.809
12b	-9.382	-35.176	-1.102	-36.278	8.530	-50.226
13b	-9.030	-32.897	-1.439	-34.336	10.700	-45.424
14b	-9.775	-31.455	-1.330	-32.785	3.963	-40.830
15b	-9.750	-29.804	-2.054	-31.858	4.894	-35.201
16b	-9.412	-30.629	-1.999	-32.628	12.388	-38.822
17b	-9.948	-33.730	0.043	-33.687	12.166	-45.697
18b	-5.006	-30.819	-2.404	-33.223	10.844	-47.571
19b	-9.632	-35.078	0.357	-34.721	12.784	-48.000
20b	-9.495	-38.195	-1.129	-39.325	14.913	-47.819
21b	-9.773	-30.026	-0.098	-30.124	11.911	-48.706
22b	-6.522	-32.562	-2.510	-35.072	1.242	-53.012
23b	-10.081	-36.215	-1.195	-37.410	14.923	-51.354
24b	-9.914	-33.910	-0.907	-34.817	7.840	-41.262
25b	-9.945	-36.420	-0.707	-37.127	14.961	-48.127
2-fenilmelatonin	-11.344	-46.784	-6.855	-53.639	0.693	-82.515
melatonin	-7.878	-34.368	-7.908	-42.275	0.369	-60.487

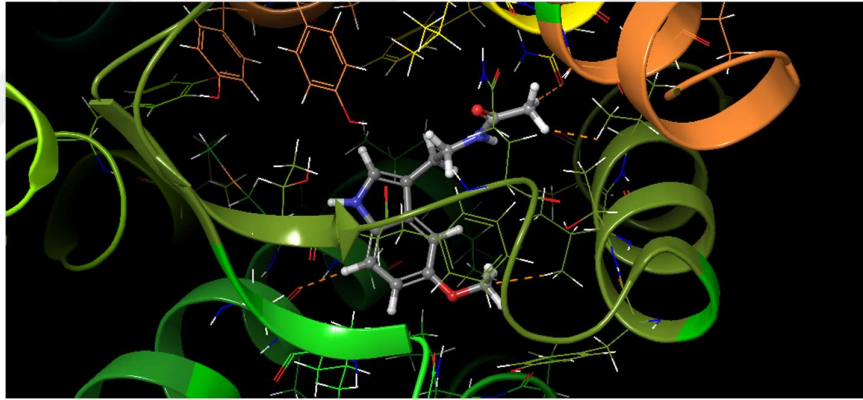
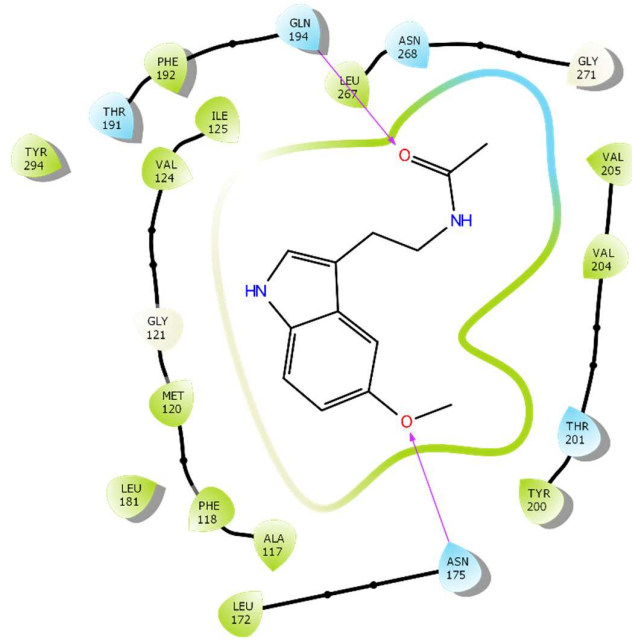
Docking çalışmalarının validasyonu için redocking yapıldı. MT1 (6ME7) ve MT2 (6ME6) için RMSD değerleri sırasıyla 0.076 ve 0.080 olarak belirlendi. MT1 (6ME6) reseptörünün orijinal ligandla (2-fenilmelatonin) etkileşimlerinin 2D ve 3D görünümü Şekil 3.136'da, redocking işlemleri için hazırlanmış ligandla etkileşimleri Şekil 3.137'de, melatoninle etkileşimleri ise Şekil 3.138'da verilmiştir.



Şekil 3.136. MT1 (6ME7) reseptörünün orijinal ligandla (2-fenilmelatonin) etkileşimlerinin 2D ve 3D görünümü

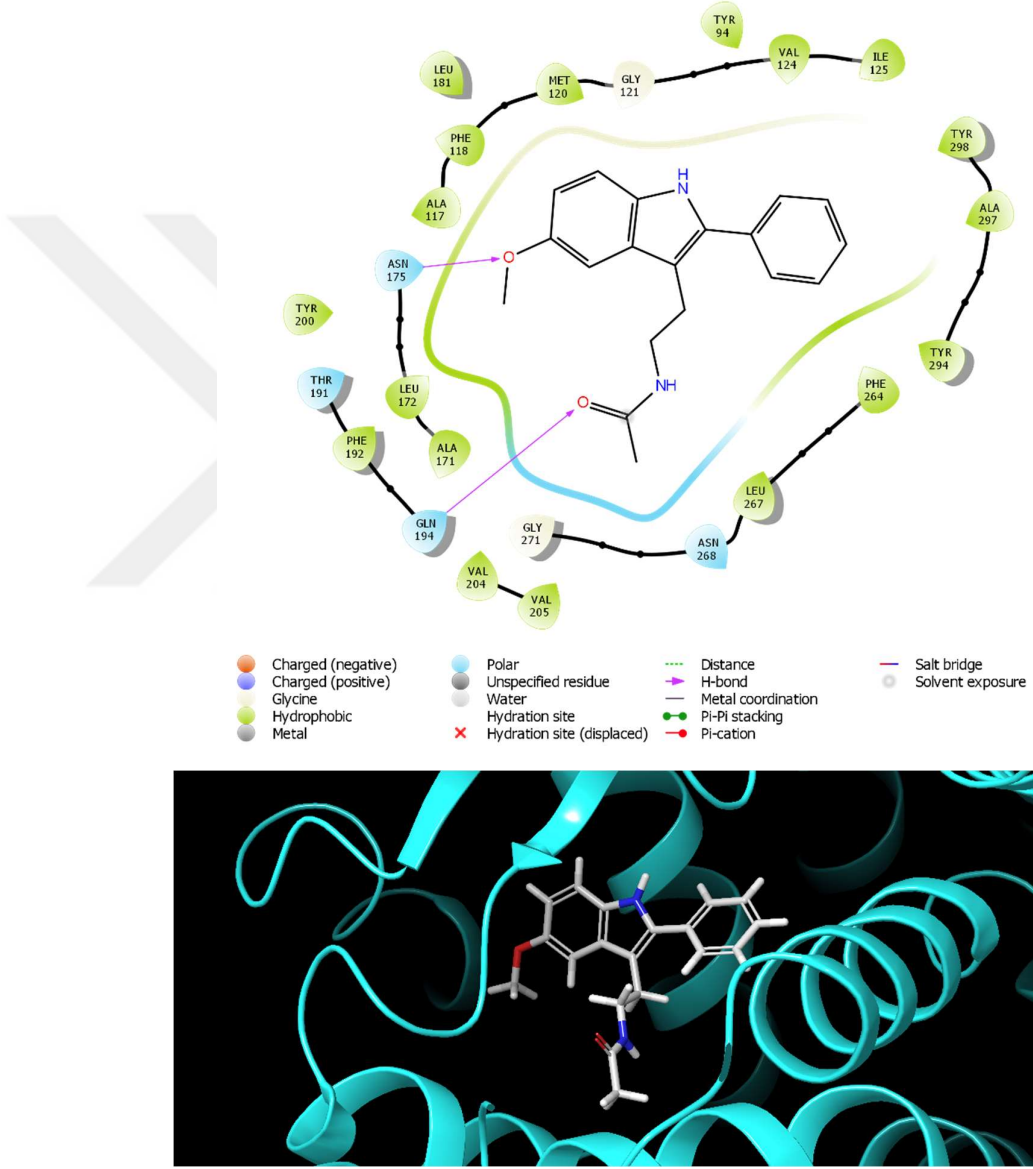


Şekil 3.137. MT1 (6ME7) reseptörünün 2-fenilmelatonin etkileşimlerinin 2D ve 3D görüntüleri



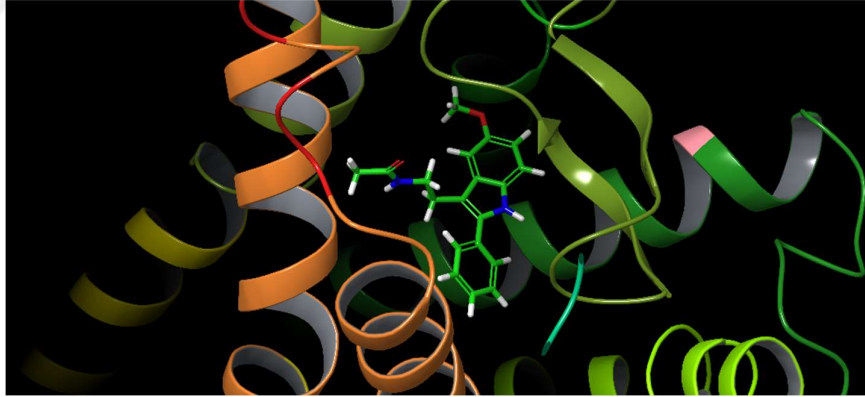
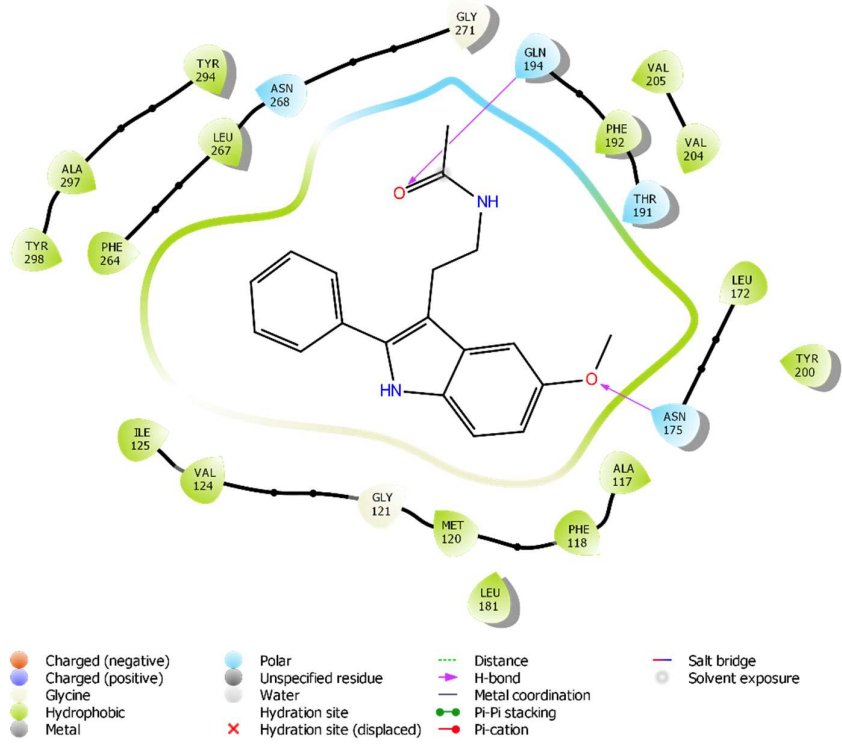
Şekil 3.138. MT1 (6ME7) reseptörünün melatoninle etkileşimlerinin 2D ve 3D görüntüleri

MT2 (6ME6) reseptörünün orijinal ligandla (2-fenilmelatonin) etkileşimlerinin 2D ve 3D görünümü Şekil 3.139’da, redocking işlemleri için kullanılan hazırlanmış ligandla etkileşimleri Şekil 3.140’da, melatoninle etkileşimleri ise Şekil 3.141’de verilmiştir.

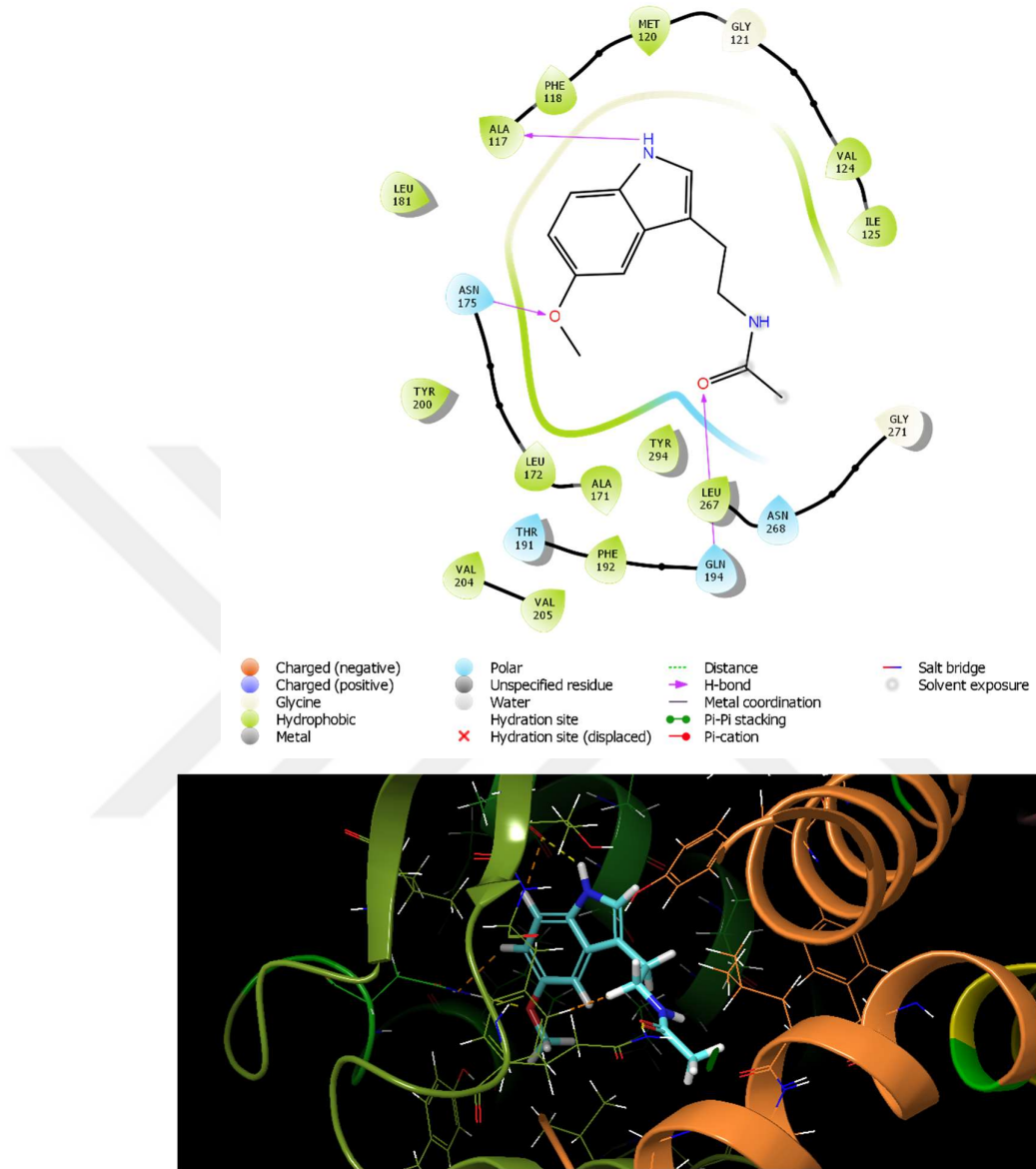


Şekil 3.139. görünümüleri

MT2 (6ME6) reseptörünün orijinal ligandla (2-fenilmelatonin) etkileşimlerinin 2D ve 3D

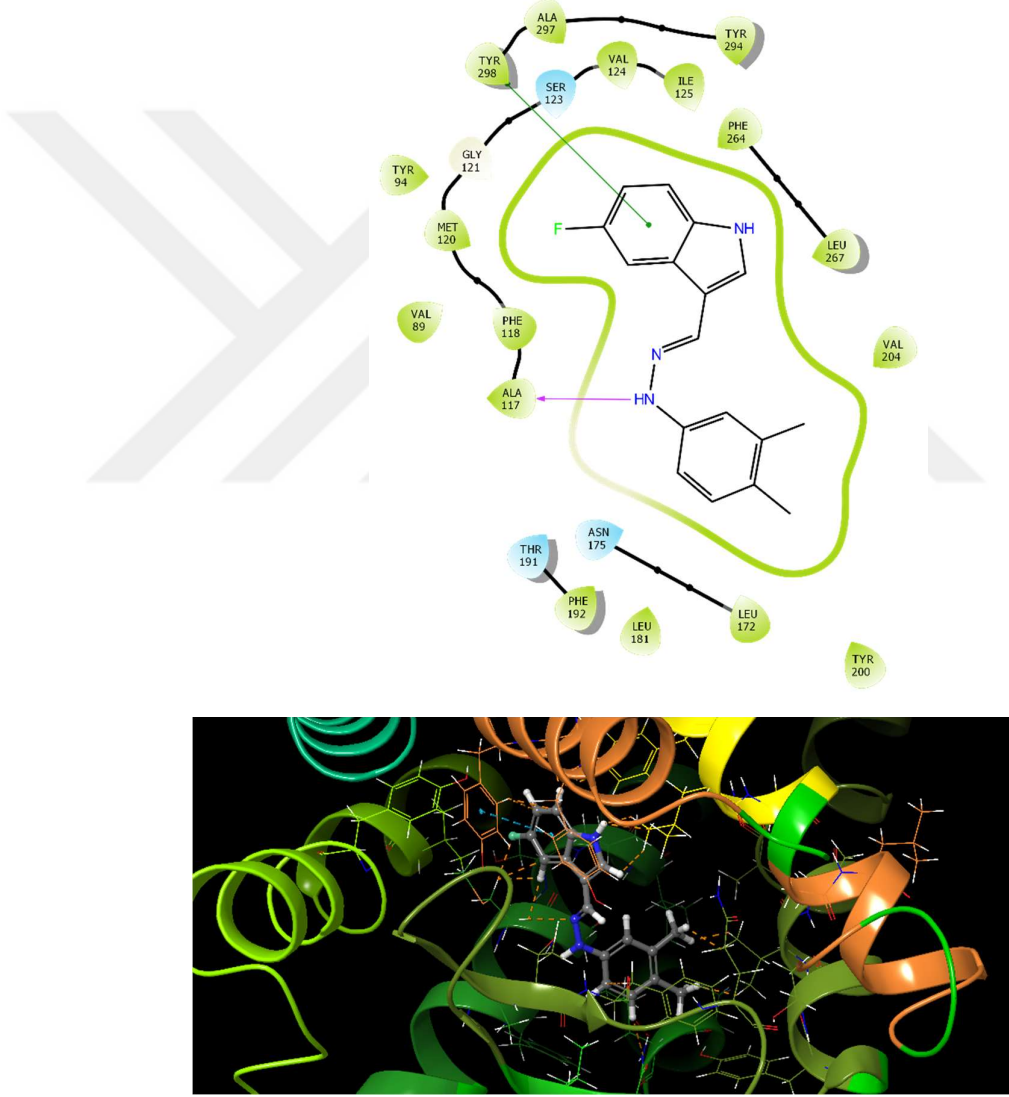


Şekil 3.140. MT2 (6ME6) reseptörünün 2-fenilmelatoninle etkileşimlerinin 2D ve 3D görünüşleri

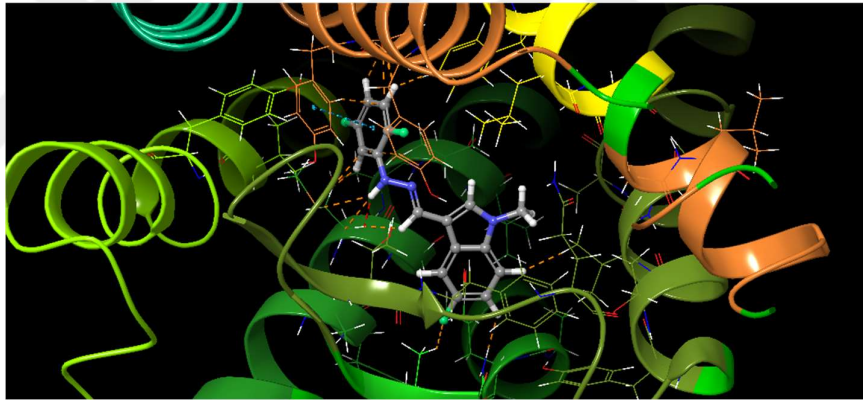
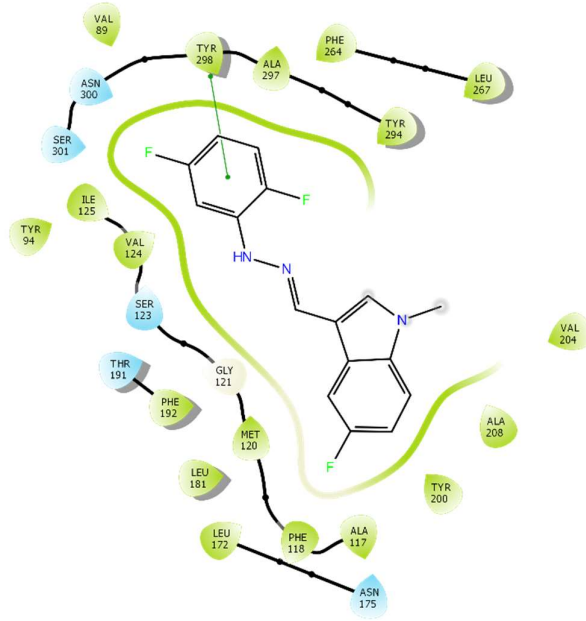


Şekil 3.141. MT2 (6ME6) reseptörünün melatoninle etkileşimlerinin 2D ve 3D görünümleri

Sentezlenmiş bileşiklerin MT1 reseptörleriyle docking çalışmaları sonucu en iyi docking skoru 5-floro-1H-indol-3-karbaldehid türevlerinden 3-((2-(3,4-dimetilfenil)hidraziniliden) metil)-5-fluoro-1H-indol (15a) ve 5-floro-1-metil-1H-indol-3-karbaldehit türevlerinden 3-((2-(2,5-difluorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (17b) bileşiklerinde bulundu. Bu bileşiklerin MT1 reseptörüyle etkileşimleri sırasıyla Şekil 3.142 ve Şekil 3.143’de verilmiştir.

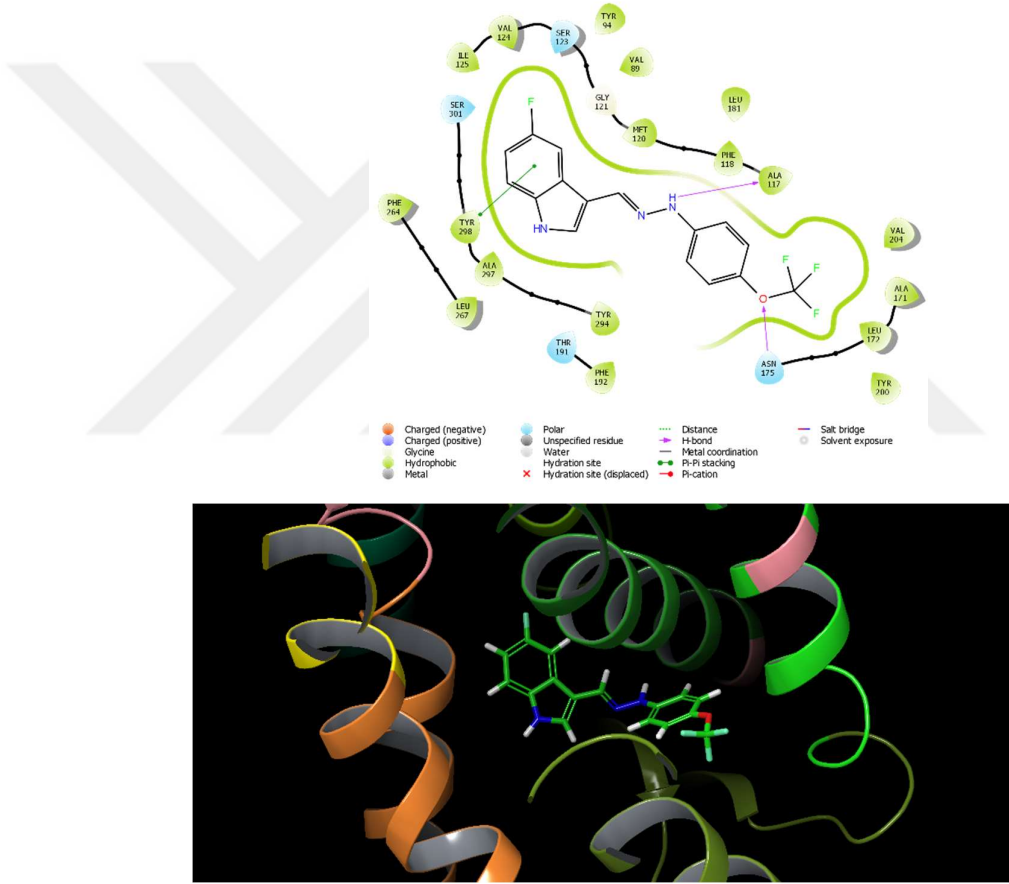


Şekil 3.142. MT1 (6ME7) reseptörünün 15a bileşiğiyle etkileşimlerinin 2D ve 3D görünümü

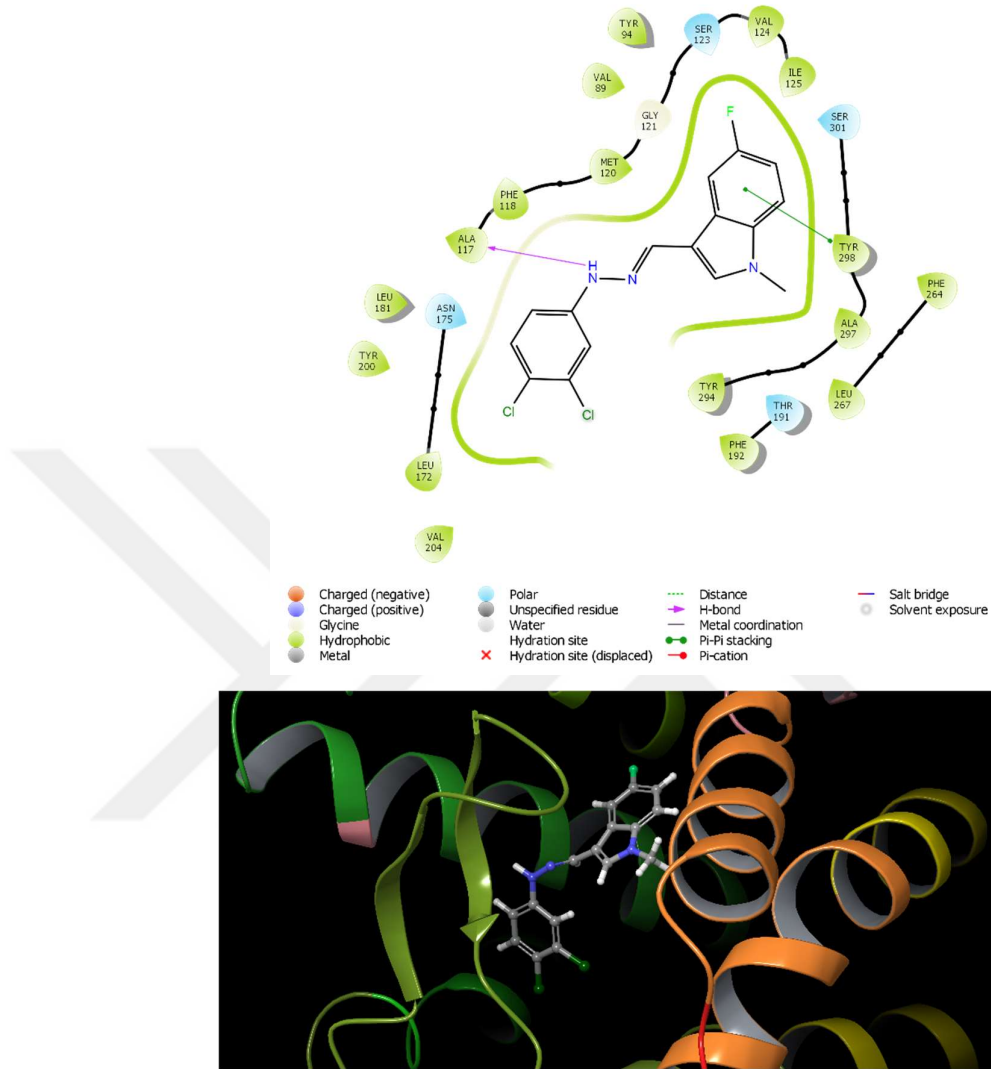


Şekil 3.143. MT1 (6ME7) reseptörünün 17b bileşiğiyle etkileşimlerinin 2D ve 3D görünümleri

Sentezlenmiş bileşiklerin MT2 reseptörleriyle docking çalışmaları sonucu en iyi docking skoru 5-floro-1H-indol-3-karbaldehid türevlerinden 3-((2-(4-trifluorometoksifenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (22a) ve 5-floro-1-metil-1H-indol-3-karbaldehid türevlerinden 3-((2-(3,4-diklorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (8b) bileşiklerinde bulundu. Bu bileşiklerin MT2 reseptörüyle etkileşimleri sırasıyla Şekil 3.144 ve Şekil 3.145’de verilmiştir.



Şekil 3.144. MT2 (6ME6) reseptörünün 22a bileşiğiyle etkileşimlerinin 2D ve 3D görünümü



Şekil 3.145. MT2 (6ME6) reseptörünün **8b** bileşiğiyle etkileşimlerinin 2D ve 3D görüntüleri

Bileşiklerin ADME/Tox özellikleri QikPROP kullanılarak hesaplandı. ADME/Tox hesaplamalarında kullanılan tanım ve özellikler ve bu özelliklerin açıklamaları ve aralıkları Çizelge 3.6'da verilmiştir. Hesaplamalardan elde edilen sonuçlar ise Çizelge 3.7-3.10'da verilmiştir.

Çizelge 3.6. ADME/Tox hesaplamalarında kullanılan tanım ve özellikler

Özellik veya Tanımlayıcı	Açıklama	Arahık veya öne rilen değerler
#stars	Bilinen ilaçlar için benzer değerlerin% 95'i aralğının dışında kalan özellik veya tanımlayıcı değerlerin sayısı. Çok sayıda yıldız, bir molekülün birkaç yıldıza sahip moleküllerden daha az ilaç benzeri olduğunu gösterir. #Stars'ın belirlenmesinde aşağıdaki özellikler ve tanımlayıcılar bulunur: MW, dipole, IP, EA, SASA, FOSA, FISA, PISA, WPSA, PSA, volume, #rotor, donorHB, accptHB, glob, QPpolrz, QPlogPC16, QPlogPoct, QPlogPw, QPlogPo/w, logS, QPLogKhsa, QPlogBB, #metabol	0-5
#amine	konjuge olmayan amin gruplarının sayısı.	0-1
#amidine	Amidin ve guanidin gruplarının sayısı	0
#acid	Karboksilik asit gruplarının sayısı	0-1
#amide	Konjuge olmayan amid gruplarının sayısı	0-1
#rotor	Önemsiz (CX3 değil), engellenmemiş (alken, amid, küçük halka değil) dönebilen bağ sayısı	0-15
#rtvFG	Reaktif fonksiyonel grup sayısı Bu grupların varlığı, HTS analizlerinde yanlış pozitiflere ve in vivo dekompozisyon, reaktivite veya toksisite sorunlarına yol açabilir	0-2
CNS	-2 (inaktif) ila +2 (aktif) skalasında öngörülen merkezi sinir sistemi aktivitesi	skala; -2 (inaktif) ve +2 (aktif)
mol_MW	Molekülün molekül ağırlığı	130-725
dipole	Molekülün hesaplanan dipol momenti	1-12.5
SASA	1,4 Å yarıçaplı bir prob kullanarak toplam çözücüyle erişilebilen yüzey alanının (SASA) angstromlar kare ifadesi	300-1000
FOSA	SASA'nın hidrofobik bileşeni (doymuş karbon ve bağlı hidrojen)	0-750
FISA	SASA'nın hidrofilik bileşeni (N, O, H üzerinde SASA, karbonil C)	70-330
PISA	SASA'nın π (karbon ve bağlı hidrojen) bileşeni	0-450
WPSA	SASA'nın zayıf polar bileşeni (halojenler, P ve S)	0-175
volume	1,4 Å yarıçaplı bir prob kullanılarak kübik angstromlarda toplam çözücüyle erişilebilir hacim	500-2000
donorHB	Sulu bir çözelti içinde çözünen madde tarafından su moleküllerine bağlanacak olan tahmini hidrojen bağı sayısı Değerler, bir dizi konfigürasyon üzerinden alınan ortalamalardır, bu nedenle tamsayı olmayabilirler	0-6
accptHB	Sulu bir çözeltideki su moleküllerinden çözünen madde tarafından kabul edilecek tahmini hidrojen bağı sayısı Değerler, bir dizi konfigürasyon üzerinden alınan ortalamalardır, bu nedenle tamsayı olmayabilirler	20-Feb
dip ² /V	Dipol momentinin karesinin moleküler hacme bölünmesiyle elde edilen değer Kirkwood-Onsager denkleminde V hacmi olan bir dipolün serbest enerjisinin için kullanılan anahtar terimdir	0.0-0.13
ACxDN ⁵ /SA	Katılarda yapışkan etkileşimin indeksi	0.0-0.05
glob	globularlık	0.75-0.95
QPpolrz	Kübik angstromda öngörülen polarizasyon	13-70
QPlogPC16	Tahmini heksadekan / gaz partiyon katsayısı	4.0-18
QPlogPoct	Tahmini oktanol / gaz partiyon katsayısı	8.0-35.0

Çizelge 3.6. (devamı) ADME/Tox hesaplamalarında kullanılan tanım ve özellikler

Özellik veya Tanımlayıcı	Açıklama	Aralık veya önerilen değerler
QPlogPw	Tahmini su / gaz partiyon katsayısı	4.0-15.0
QPlogPo/w	Tahmini oktanol / su partiyon katsayısı	*-2 - -6.5
QPlogS	Öngörülen suda çözünürlük	*-6.5 - -0.5
CIQPlogS	Konformasyondan bağımsız tahmin edilen suda çözünürlük	*-6.5 - -0.6
QPlogHERG	HERG K+ kanallarının blokajı için tahmini IC50 değeri	> -5
QPPCaco	Nm / sn cinsinden öngörülen belirgin Caco-2 hücre geçirgenliği Caco-2 hücreleri, bağırsak kan bariyeri için bir modeldir QikProp tahminleri aktif olmayan taşıma içindir	<25 zayıf, >500 fazla
QplogBB	Öngörülen beyin / kan partiyon katsayısı Not: QikProp tahminleri oral yoldan verilen ilaçlar içindir, örneğin, dopamin ve serotonin CNS negatiftir, çünkü bunlar kan-beyin bariyerini geçemeyecek kadar polardır	*-3 - -1.2
QPPMDCK	Nm / sn cinsinden öngörülen görünen MDCK hücre geçirgenliği MDCK hücrelerinin kan beyin bariyeri için iyi bir taklit olduğu düşünülmektedir QikProp tahminleri aktif olmayan taşıma içindir	<25 zayıf, >500 fazla
QPlogKp	Öngörülen cilt geçirgenliği, log Kp	*-8.0 - -1.0
IP(ev)	PM3 hesaplanan iyonlaşma potansiyeli (HOMO enerjisinin negatif)	7.9-10.5
EA(ev)	PM3 hesaplanan elektron afinitesi (LUMO enerjisinin negatif)	*-0.9-1.7
#metab	Olası metabolik reaksiyonların sayısı	*1.8
QPlogKhsa	İnsan serum albüminine bağlanma tahmini	*-1.5-1.5
HumanOralAbsorption	Öngörülen kalitatif insan oral absorpsiyonu: düşük, orta veya yüksek için 1, 2 veya 3	
PercentHumanOralAbsorption	% 0 ila% 100 arasında insan oral absorpsiyonunun tahmini	
SAFluorine	Flor atomlarının solventle erişilebilen yüzey alanı	0.0-100.0
SAamideO	Amit oksijen atomlarının çözücülerle erişilebilen yüzey alanı	0.0-35.0
PSA	polar azot ve oksijen atomları ile karbonil karbon atomlarının Van der Waals yüzey alanı	7.0-200.0
#NandO	Azot ve oksijen atomlarının sayısı	*2-15
RuleOtFive	Lipinski'nin beş kuralının ihlali sayısı Kurallar şunlardır: mol_MW <500, QPlogPo / w <5, donorHB ≤ 5, accptHB ≤ 10 Bu kuralları sağlayan bileşikler ilaç benzeri kabul edilir ("Beş", 5'in katları olan sınırları ifade eder)	Max 4
RuleOIThree	Jorgensen'in üç kuralı ihlal sayısı Üç kural şunlardır: QPlogS> -57, QP PCaco> 22 nm / s, # Birincil Metabolitler <7 Bu kuralların daha az (ve tercihen hayır) ihlali olan bileşiklerin oral yoldan elde edilmesi daha olasıdır	Max 3
#ringatoms	halkadaki atom sayısı	
#in34	3- veya 4 üyeli halkalardaki atom sayısı	
#in56	5 veya 6 üyeli halkalardaki atom sayısı	
#noncon	konjuge aromatik sistemler oluşturamayan halka atomlarının sayısı (örn Sp3 C)	
#nonHatm	Ağır atom sayısı (hidrojen olmayan atomlar)	
Jm	Öngörülen maksimum transdermal taşıma hızı, $K_p \times MW \times S$ ($\mu\text{g cm}^{-2}$ saat ⁻¹) K_p ve S , sulu çözünürlük ve cilt geçirgenliği, QPlogKp ve QPlogS'dan elde edilir Bu özellik yalnızca çıktı dosyasına yazılır: başka hesaplamalarda kullanılmaz	

Çizelge 3.7. Bileşiklere ait ADME/Tox çalışmaları sonuçları-1

Bileşik Kodu	Energy	#stars	#amine	#amidine	#acid	#amide	#rotor	#rtvFG	CNS	mol MW	dipole
1	4.330	5.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	2.000	135.141	5.023
2a	4.706	4.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	163.151	5.496
2b	4.593	2.000	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000	0.000	0.000	177.178	5.176
3a	15.659	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	5.000	0.000	0.000	283.304	4.631
3b	15.806	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	5.000	0.000	0.000	297.331	5.237
4a	11.269	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	332.174	6.064
4b	11.719	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	346.201	4.636
5a	11.406	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	0.000	287.723	6.385
5b	11.856	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	301.750	5.185
6a	11.632	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	0.000	271.269	5.982
6b	12.081	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	285.296	4.771
7a	12.136	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	322.168	8.151
7b	12.585	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	336.195	5.434
8a	12.513	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	322.168	2.870
8b	12.904	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	336.195	3.316
9a	13.007	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	5.000	0.000	0.000	281.332	4.621
9b	12.979	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	5.000	0.000	1.000	295.359	2.900
10a	13.365	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	0.000	287.723	4.001
10b	13.330	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	301.750	4.107
11a	13.082	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	332.174	6.832
11b	13.026	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	346.201	1.861
12a	12.521	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	271.269	5.369
12b	12.973	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	285.296	6.888
13a	12.152	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	332.174	7.625
13b	12.601	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	346.201	6.423
14a	12.655	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	0.000	281.332	5.349

Çizelge 3.7. (devamı) Bileşiklere ait ADME/Tox çalışmaları sonuçları-1

14b	12.888	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	295.359	2.901
15a	13.835	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	0.000	281.332	5.931
15b	14.018	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	295.359	3.199
16a	12.256	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	0.000	287.723	5.621
16b	12.706	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	301.750	5.408
17a	13.084	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	289.259	4.794
17b	13.002	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	303.286	5.422
18a	12.613	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	5.000	0.000	-1.000	278.288	9.009
18b	13.063	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	5.000	0.000	-1.000	292.315	7.277
19a	13.058	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	322.168	3.957
19b	13.022	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	336.195	4.111
20a	12.701	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	289.259	6.002
20b	13.153	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	303.286	5.994
21a	12.429	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	289.259	4.539
21b	12.347	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	303.286	4.599
22a	13.182	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	5.000	0.000	1.000	337.276	5.633
22b	13.185	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	5.000	0.000	1.000	351.303	5.155
23a	13.241	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	0.000	271.269	5.404
23b	13.158	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	285.296	1.443
24a	12.336	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	322.168	6.343
24b	12.300	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	2.000	336.195	3.303
25a	12.513	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	0.000	267.305	4.101
25b	12.745	1.000	0.000	0.000	0.000	0.000	4.000	0.000	1.000	281.332	2.951
2-fenilmelatonin	9.900	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000	4.000	0.000	0.000	308.379	6.080
melatonin	5.240	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000	4.000	0.000	0.000	232.282	5.728

Çizelge 3.8. Bileşiklere ait ADME/Tox çalışmaları sonuçları-2

Bileşik Kodu	SASA	FOSA	FISA	PISA	WPSA	volume	donorHB	accptHB	dip ² /V	ACxDN ⁵ /SA	glob
1	320.625	0.000	28.481	245.279	46.866	484.954	1.000	0.000	0.052	0.000	0.931
2a	354.181	13.718	106.843	186.734	46.887	551.720	0.000	1.000	0.055	0.000	0.919
2b	386.850	97.594	79.452	162.898	46.906	616.632	0.000	2.000	0.043	0.000	0.906
3a	550.670	105.456	57.477	340.992	46.746	923.263	2.000	3.250	0.023	0.008	0.833
3b	574.355	177.146	39.619	310.703	46.886	980.383	1.000	3.250	0.028	0.006	0.831
4a	536.137	12.530	59.275	339.805	124.527	892.619	2.000	2.500	0.041	0.007	0.836
4b	575.120	96.334	29.071	325.945	123.770	965.011	1.000	2.500	0.022	0.004	0.821
5a	530.837	7.855	67.672	336.947	118.362	885.016	2.000	2.500	0.046	0.007	0.840
5b	563.181	85.390	40.377	319.202	118.211	949.787	1.000	2.500	0.028	0.004	0.830
6a	519.599	6.531	62.985	356.008	94.076	861.332	2.000	2.500	0.042	0.007	0.843
6b	548.853	88.443	47.787	318.659	93.964	925.280	1.000	2.500	0.025	0.005	0.837
7a	549.132	20.887	52.348	291.857	184.040	930.787	2.000	2.500	0.071	0.006	0.840
7b	578.392	83.731	41.740	265.569	187.352	988.178	1.000	2.500	0.030	0.004	0.830
8a	527.430	0.000	71.011	283.548	172.870	903.060	2.000	2.500	0.009	0.007	0.857
8b	582.782	98.230	42.552	266.222	175.779	989.420	1.000	2.500	0.011	0.004	0.824
9a	607.968	166.363	60.045	334.656	46.905	998.488	2.000	2.500	0.021	0.006	0.795
9b	568.445	186.725	15.677	319.469	46.574	993.253	1.000	2.500	0.008	0.004	0.847
10a	533.137	0.329	65.003	357.352	110.453	886.980	2.000	2.500	0.018	0.007	0.837
10b	559.549	89.931	27.969	341.847	99.801	947.417	1.000	2.500	0.018	0.004	0.834
11a	515.338	20.036	46.274	362.613	86.414	875.249	2.000	2.500	0.053	0.007	0.859
11b	564.014	98.993	20.772	341.505	102.744	956.455	1.000	2.500	0.004	0.004	0.832
12a	496.338	0.249	61.753	340.448	93.888	845.733	2.000	2.500	0.034	0.007	0.871
12b	548.970	91.342	32.763	330.990	93.874	921.160	1.000	2.500	0.052	0.005	0.834
13a	535.050	20.835	47.864	345.952	120.399	896.749	2.000	2.500	0.065	0.007	0.841

Çizelge 3.8. (devamı) Bileşiklere ait ADME/Tox çalışmaları sonuçları-2

13b	569.466	91.000	33.229	320.603	124.634	958.884	1.000	2.500	0.043	0.004	0.826
14a	559.118	182.401	45.945	283.891	46.880	949.291	2.000	2.500	0.030	0.006	0.835
14b	593.115	245.680	18.789	281.923	46.723	1016.734	1.000	2.500	0.008	0.004	0.824
15a	564.936	164.844	60.353	292.630	47.110	952.955	2.000	2.500	0.037	0.006	0.829
15b	602.929	246.236	28.368	281.655	46.670	1023.942	1.000	2.500	0.010	0.004	0.815
16a	530.232	0.817	70.300	341.525	117.590	886.759	2.000	2.500	0.036	0.007	0.842
16b	564.137	97.305	28.075	321.219	117.538	946.461	1.000	2.500	0.031	0.004	0.826
17a	496.010	0.000	59.722	319.624	116.664	844.813	2.000	2.500	0.027	0.007	0.871
17b	557.160	86.195	33.122	313.049	124.794	936.178	1.000	2.500	0.031	0.004	0.831
18a	544.298	12.266	131.392	353.674	46.965	904.326	2.000	4.000	0.090	0.010	0.831
18b	576.433	91.555	120.987	316.971	46.919	971.384	1.000	4.000	0.055	0.007	0.823
19a	547.798	0.530	63.603	303.738	179.927	925.535	2.000	2.500	0.017	0.006	0.838
19b	577.069	85.819	40.353	284.259	166.638	984.906	1.000	2.500	0.017	0.004	0.830
20a	526.403	0.551	69.892	314.966	140.994	876.581	2.000	2.500	0.041	0.007	0.841
20b	553.467	94.455	38.518	279.549	140.944	936.601	1.000	2.500	0.038	0.005	0.836
21a	517.595	7.768	60.229	319.225	130.373	870.434	2.000	2.500	0.024	0.007	0.852
21b	550.442	83.801	31.073	316.848	118.721	926.588	1.000	2.500	0.023	0.005	0.835
22a	570.659	14.971	60.894	326.194	168.601	961.968	2.000	2.500	0.033	0.006	0.826
22b	603.304	86.484	43.128	304.748	168.944	1027.009	1.000	2.500	0.026	0.004	0.816
23a	493.246	10.345	66.624	351.546	64.730	836.892	2.000	2.500	0.035	0.007	0.871
23b	553.612	98.272	23.493	354.347	77.500	929.039	1.000	2.500	0.002	0.005	0.832
24a	551.161	4.865	63.471	299.472	183.353	925.803	2.000	2.500	0.043	0.006	0.833
24b	583.713	97.623	21.669	297.485	166.937	989.921	1.000	2.500	0.011	0.004	0.823
25a	506.155	37.391	66.586	355.273	46.905	859.813	2.000	2.500	0.020	0.007	0.864
25b	563.229	160.521	19.238	336.563	46.908	957.848	1.000	2.500	0.009	0.004	0.834
2-fenilmelatonin	610.004	233.892	79.855	296.257	0.000	1046.324	2.000	3.250	0.035	0.008	0.817
melatonin	511.842	257.387	93.531	160.924	0.000	837.021	2.000	3.250	0.039	0.009	0.839

Çizelge 3.9. Bileşiklere ait ADME/Tox çalışmaları sonuçları-3

Bileşik Kodu	QP _{polrz}	QP _{logPC16}	QP _{logPoct}	QP _{logPw}	QP _{logPo/w}	QP _{logS}	CIQP _{logS}	QP _{logHERG}	QP _{PPCaco}	QP _{logBB}	QP _{PPMDCK}	QP _{logKp}
1	15.596	4.676	6.842	3.834	2.560	-1.662	-2.276	-3.818	5318.837	0.459	5440.060	-1.180
2a	17.067	5.189	6.718	3.349	2.562	-2.288	-2.613	-3.741	960.966	-0.226	856.063	-2.735
2b	19.437	5.400	7.736	4.064	2.599	-2.545	-2.447	-3.835	1747.668	-0.027	1634.445	-2.314
3a	30.841	9.653	14.928	8.799	3.686	-4.372	-4.467	-5.865	2823.897	-0.176	2739.910	-0.898
3b	32.838	9.652	14.107	7.064	4.328	-4.954	-4.841	-5.749	4170.523	-0.005	4183.549	-0.675
4a	30.245	9.903	14.994	8.277	4.057	-4.816	-5.716	-5.802	2715.173	0.063	7004.784	-1.031
4b	33.010	10.052	14.035	6.606	4.919	-5.728	-6.136	-5.980	5250.764	0.339	10000.000	-0.523
5a	29.914	9.835	14.961	8.300	3.925	-4.695	-4.812	-5.731	2260.287	-0.027	5315.520	-1.196
5b	32.336	9.912	13.925	6.606	4.716	-5.343	-5.218	-5.809	4102.079	0.222	10000.000	-0.755
6a	29.148	8.900	14.522	8.362	3.739	-4.390	-4.481	-5.777	2503.895	-0.038	4370.750	-1.042
6b	31.350	8.928	13.463	6.610	4.443	-5.121	-4.880	-5.694	3489.247	0.098	6247.570	-0.894
7a	31.315	10.385	15.983	7.956	4.517	-5.306	-5.511	-5.520	3158.496	0.279	10000.000	-1.072
7b	33.361	10.412	14.576	6.312	5.153	-6.065	-5.928	-5.557	3981.838	0.378	10000.000	-0.969
8a	30.126	10.121	14.785	7.970	4.167	-4.872	-5.511	-5.204	2101.357	0.102	9770.474	-1.445
8b	33.417	10.345	14.267	6.328	5.111	-6.094	-5.928	-5.650	3911.811	0.336	10000.000	-0.982
9a	33.791	10.317	15.412	8.172	4.405	-5.598	-4.683	-6.451	2669.890	-0.257	2583.937	-0.967
9b	33.436	9.718	13.595	6.207	4.896	-5.107	-5.086	-5.532	7034.551	0.231	7332.335	-0.203
10a	30.187	9.916	14.646	8.423	3.949	-4.701	-4.812	-5.867	2395.959	-0.025	5123.720	-1.075
10b	32.458	9.843	13.721	6.661	4.744	-5.340	-5.218	-5.853	5378.593	0.299	10000.000	-0.447
11a	29.768	9.703	14.842	8.280	3.926	-4.282	-5.716	-5.548	3606.445	0.116	5886.583	-0.711

Çizelge 3.9. (devamı) Bileşiklere ait ADME/Tox çalışmaları sonuçları-3

11b	32.816	9.896	13.627	6.621	4.862	-5.434	-6.136	-5.873	6293.881	0.375	10000.000	-0.315
12a	28.375	8.770	14.199	8.192	3.641	-3.981	-4.481	-5.237	2572.151	0.011	4488.987	-1.074
12b	31.303	8.859	13.751	6.592	4.508	-5.123	-4.880	-5.796	4844.018	0.239	8896.499	-0.573
13a	30.469	9.921	15.343	8.237	4.154	-4.778	-5.716	-5.762	3483.403	0.166	8704.362	-0.799
13b	32.714	9.998	14.247	6.585	4.849	-5.629	-6.136	-5.880	4795.001	0.303	10000.000	-0.618
14a	31.979	9.438	14.915	7.834	4.151	-4.886	-4.683	-5.548	3632.443	-0.001	3603.037	-0.982
14b	34.660	9.649	13.938	6.253	4.977	-5.720	-5.086	-5.717	6572.388	0.253	6825.925	-0.489
15a	32.209	9.618	15.154	8.006	4.093	-4.990	-4.683	-5.695	2652.015	-0.147	2571.904	-1.217
15b	34.946	9.772	14.075	6.340	4.953	-5.899	-5.086	-5.871	5331.981	0.152	5441.123	-0.666
16a	30.027	9.908	14.881	8.347	3.921	-4.681	-4.812	-5.720	2134.262	-0.050	4947.488	-1.228
16b	32.223	9.796	13.848	6.539	4.779	-5.501	-5.218	-5.873	5366.216	0.337	10000.000	-0.521
17a	28.139	8.452	14.091	8.043	3.712	-4.074	-4.843	-5.138	2688.780	0.084	6276.715	-1.110
17b	31.733	8.675	13.744	6.503	4.698	-5.406	-5.249	-5.765	4806.203	0.309	10000.000	-0.643
18a	30.204	10.064	16.401	10.111	2.792	-5.064	-5.113	-5.955	562.224	-0.891	480.074	-2.215
18b	32.537	10.161	15.155	8.403	3.405	-5.729	-5.454	-5.909	705.629	-0.814	613.339	-2.153
19a	31.218	10.412	15.253	8.108	4.404	-5.264	-5.511	-5.595	2470.340	0.161	10000.000	-1.238
19b	33.408	10.357	14.338	6.419	5.085	-5.950	-5.928	-5.645	4104.243	0.340	10000.000	-0.878
20a	29.366	8.506	14.792	8.163	3.918	-4.715	-4.843	-5.599	2153.346	0.010	6710.757	-1.314
20b	31.430	8.395	13.805	6.309	4.687	-5.409	-5.249	-5.511	4272.004	0.301	10000.000	-0.861
21a	29.161	8.520	14.418	8.101	3.914	-4.513	-4.843	-5.453	2659.207	0.089	7372.924	-1.121
21b	31.386	8.644	13.483	6.497	4.633	-5.258	-5.249	-5.712	5026.170	0.317	10000.000	-0.592
22a	32.249	9.153	15.732	8.073	4.632	-5.459	-5.820	-5.906	2620.860	0.081	10000.000	-1.013
22b	34.647	9.278	14.877	6.421	5.365	-6.276	-6.241	-5.963	3862.922	0.245	10000.000	-0.761
23a	28.127	8.980	14.017	8.283	3.453	-3.799	-4.481	-5.300	2312.609	-0.105	2770.088	-1.125
23b	31.842	9.136	13.169	6.693	4.587	-5.136	-4.880	-5.945	5930.802	0.286	9006.178	-0.320
24a	31.188	10.390	15.599	8.088	4.413	-5.339	-5.511	-5.655	2477.434	0.163	10000.000	-1.250
24b	33.735	10.358	14.277	6.398	5.261	-6.073	-5.928	-5.816	6171.813	0.519	10000.000	-0.487

Çizelge 3.9. (devamı) Bileşiklere ait ADME/Tox çalışmaları sonuçları-3

25a	29.080	9.313	14.043	8.333	3.541	-3.948	-4.401	-5.428	2314.555	-0.157	2214.314	-1.111
25b	32.825	9.476	13.419	6.556	4.664	-5.163	-4.799	-5.818	6508.317	0.253	6769.771	-0.304
2-fenilmelatonin-	35.981	10.993	16.704	11.675	3.442	-4.175	-4.326	-4.530	891.663	-0.475	895.953	-1.564
melatonin	26.312	8.084	13.256	10.643	1.887	-2.445	-2.470	-3.527	656.252	-0.563	648.789	-2.292

Çizelge 3.10. Bileşiklere ait ADME/Tox çalışmaları sonuçları-4

Bileşik Kodu	IP(eV)	EA(eV)	#metab	QPlogK _{hsa}	Human Oral Absorpt	Percent Human OralAbs	SAfluorine	SAamid eO	PSA	#NandO	RuleOffive	RuleOfThree	Jm
1	8.506	0.210	0.000	-0.159	3.000	100.000	46.866	0.000	13.914	1.000	0.000	0.000	71.563
2a	8.893	0.666	0.000	-0.090	3.000	95.333	46.887	0.000	51.722	2.000	0.000	0.000	1.074
2b	8.807	0.621	0.000	-0.169	3.000	100.000	46.906	0.000	40.474	2.000	0.000	0.000	2.466
3a	7.733	0.546	3.000	0.209	3.000	100.000	46.746	0.000	44.785	4.000	0.000	0.000	1.525
3b	8.021	0.333	2.000	0.443	3.000	100.000	46.886	0.000	36.934	4.000	0.000	0.000	0.699
4a	8.112	0.576	1.000	0.287	3.000	100.000	47.100	0.000	37.917	3.000	0.000	0.000	0.473
4b	8.057	0.599	1.000	0.585	3.000	100.000	46.723	0.000	25.180	3.000	0.000	1.000	0.194
5a	7.957	0.543	2.000	0.268	3.000	100.000	47.080	0.000	39.598	3.000	0.000	0.000	0.370
5b	8.099	0.393	1.000	0.544	3.000	100.000	46.833	0.000	28.562	3.000	0.000	0.000	0.173
6a	8.388	0.535	1.000	0.205	3.000	100.000	94.076	0.000	38.485	3.000	0.000	0.000	1.002
6b	8.100	0.450	1.000	0.478	3.000	100.000	93.964	0.000	30.261	3.000	0.000	0.000	0.276
7a	8.122	0.386	2.000	0.391	3.000	100.000	43.221	0.000	35.327	3.000	0.000	0.000	0.135
7b	7.992	0.487	3.000	0.651	3.000	100.000	46.947	0.000	28.695	3.000	1.000	1.000	0.031
8a	8.312	0.345	1.000	0.322	3.000	100.000	46.905	0.000	41.764	3.000	0.000	0.000	0.155
8b	8.065	0.545	1.000	0.653	3.000	100.000	46.648	0.000	28.195	3.000	1.000	1.000	0.028
9a	7.841	0.639	4.000	0.518	3.000	100.000	46.905	0.000	35.574	3.000	0.000	0.000	0.077
9b	7.765	0.467	4.000	0.626	3.000	100.000	46.574	0.000	20.778	3.000	0.000	0.000	1.446
10a	7.937	0.364	3.000	0.272	3.000	100.000	47.007	0.000	39.381	3.000	0.000	0.000	0.482
10b	8.196	0.380	2.000	0.539	3.000	100.000	46.843	0.000	25.388	3.000	0.000	0.000	0.493
11a	7.863	0.310	3.000	0.248	3.000	100.000	41.371	0.000	34.021	3.000	0.000	0.000	3.377
11b	7.961	0.317	3.000	0.563	3.000	100.000	46.910	0.000	23.986	3.000	0.000	0.000	0.616
12a	7.951	0.437	3.000	0.174	3.000	100.000	93.888	0.000	40.884	3.000	0.000	0.000	2.390
12b	8.201	0.429	2.000	0.466	3.000	100.000	93.874	0.000	27.020	3.000	0.000	0.000	0.574
13a	7.911	0.338	3.000	0.300	3.000	100.000	45.200	0.000	34.578	3.000	0.000	0.000	0.879

Çizelge 3.10. (devamı) Bileşiklere ait ADME/Tox çalışmaları sonuçları-4

13b	8.161	0.422	2.000	0.569	3.000	100.000	46.872	0.000	27.217	3.000	0.000	0.000	0.196
14a	7.821	0.457	4.000	0.440	3.000	100.000	46.880	0.000	36.148	3.000	0.000	0.000	0.382
14b	7.702	0.395	4.000	0.729	3.000	100.000	46.723	0.000	22.387	3.000	0.000	1.000	0.183
15a	7.841	0.472	4.000	0.448	3.000	100.000	47.110	0.000	38.359	3.000	0.000	0.000	0.175
15b	7.823	0.488	4.000	0.747	3.000	100.000	46.670	0.000	25.634	3.000	0.000	1.000	0.080
16a	8.012	0.350	2.000	0.273	3.000	100.000	46.973	0.000	40.487	3.000	0.000	0.000	0.355
16b	8.081	0.478	2.000	0.534	3.000	100.000	46.534	0.000	25.274	3.000	0.000	0.000	0.287
17a	8.142	0.645	2.000	0.171	3.000	100.000	116.664	0.000	38.964	3.000	0.000	0.000	1.892
17b	8.208	0.579	2.000	0.507	3.000	100.000	124.794	0.000	27.413	3.000	0.000	0.000	0.271
18a	8.282	0.721	1.000	0.042	3.000	92.512	46.965	0.000	63.783	4.000	0.000	0.000	0.015
18b	8.394	0.893	1.000	0.272	3.000	100.000	46.919	0.000	56.406	4.000	0.000	1.000	0.004
19a	8.059	0.556	2.000	0.376	3.000	100.000	46.939	0.000	39.336	3.000	0.000	0.000	0.101
19b	8.000	0.494	3.000	0.642	3.000	100.000	46.862	0.000	28.737	3.000	1.000	1.000	0.050
20a	8.148	0.689	2.000	0.246	3.000	100.000	140.994	0.000	40.329	3.000	0.000	0.000	0.270
20b	8.292	0.553	2.000	0.509	3.000	100.000	140.944	0.000	26.796	3.000	0.000	0.000	0.163
21a	8.264	0.600	1.000	0.233	3.000	100.000	130.373	0.000	37.530	3.000	0.000	0.000	0.671
21b	8.293	0.407	1.000	0.481	3.000	100.000	118.721	0.000	26.175	3.000	0.000	0.000	0.429
22a	8.200	0.684	2.000	0.429	3.000	100.000	168.601	0.000	44.593	4.000	0.000	0.000	0.114
22b	8.138	0.506	2.000	0.713	1.000	100.000	168.944	0.000	36.973	4.000	1.000	1.000	0.032
23a	8.171	0.289	2.000	0.150	3.000	100.000	64.730	0.000	40.213	3.000	0.000	0.000	3.228
23b	7.985	0.360	3.000	0.487	3.000	100.000	77.500	0.000	25.048	3.000	0.000	0.000	0.999
24a	8.026	0.586	1.000	0.376	3.000	100.000	47.069	0.000	38.943	3.000	0.000	0.000	0.083
24b	7.941	0.533	2.000	0.654	3.000	100.000	46.706	0.000	23.130	3.000	1.000	1.000	0.093
25a	7.943	0.507	4.000	0.209	3.000	100.000	46.905	0.000	39.364	3.000	0.000	0.000	2.332
25b	7.897	0.322	4.000	0.568	3.000	100.000	46.908	0.000	22.799	3.000	0.000	0.000	0.929
2-fenilmelatonin-	8.219	0.532	2.000	0.252	3.000	100.000	0.000	36.235	61.467	4.000	0.000	0.000	0.564
melatonin	8.234	0.106	2.000	-0.293	3.000	88.415	0.000	36.667	63.177	4.000	0.000	0.000	4.257

4. TARTIŞMA

Bu çalışma kapsamında tamam orjinal 46 adet bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tamamı indol halka sistemine sahip olup, 5.konumda flor, 1.konumda hidrojen (23 adet) veya metil (23 adet) gurubu taşımaktadır. 3.konumda sübstittü fenil hidrazon gurubu taşımaktadırlar. Fenil gurubu 4-metoksi, 4-triflorometoksi, 2-etil, 2-floro, 3-floro, 4-floro, 3,5-difloro, 2,4-difloro, 2,5-difloro, 2-kloro, 3-kloro, 4-kloro, 3,5-dikloro, 2,4-dikloro, 3,4-dikloro, 2,5-dikloro, 2-bromo, 3-bromo, 4-bromo, 3,4-dimetil, 2,4-dimetil, o-tolil ve 4-siyano sübstitüentleri taşımaktadır.

Bu amaçla önce ticari olarak elde edilen 5-floro-1H-indolden hareketle uygun reaksiyon koşullarında indol-3-karboksaldehitler oluşturulmuş, sonra farklı fenil hidrazin türevleri ile indol-3-karboksaldehitlerin reaksiyonu ile hidrazon türevleri olan seri bileşikler elde edilmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşikler saflaştırıldıktan sonra, erime noktaları belirlenmiş ve yapıları 1H-NMR, 13C-NMR, LC-MS ve HR-MS yöntemleri ile kanıtlanmıştır.

Elde edilen bileşiklerin in vitro antioksidan aktiviteleri hücre dışı 2,2-Difenil-1-Pikril-Hidrazil (DPPH) Radikal Süpürücü Aktivite Tayini ve hücre içi 2,7-dikloroflorossein (DCFH) yöntemleri kullanarak tayin edilmiştir. Hücre içi antioksidan aktivite için Çin hamsterı over (CHO-K1) hücre hattı kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin sitotoksiteleri ise 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromit (MTT) deneyi ile gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenmiş bileşiklerin MT1 ve MT2 reseprörleriyle docking çalışmaları yapılmış, ADME/Tox özellikleri hesaplanmıştır. Bileşiklerin bazıları docking çalışmalarında referans bileşiklere yakın skor vermiştir.

Bileşiklerin tamamında antioksidan aktivite gözlemlenmiştir. Bazı bileşikler melatoninle benzer aktivite göstermiştir. DPPH deneyi sonucunda 5-fluoro-1H-indol türevlerinden **10a**, **17a**, **18a**, **19a** ve **24a**, 5-fluoro-1-metil-1H-indol türevlerinden **10b**,

19b ve 24b 10 µM final konsantrasyonlarında 60. dakika sonunda en yüksek radikal süpürücü aktivite göstermiştir.

5-fluoro-1H-indol türevlerinin 10 µM final konsantrasyonunda antioksidan aktiviteleri 60 dakika boyunca DCFH-DA deneyi ile incelendiğinde, **3a, 6a, 14a, 15a, 19a** maddelerinin kümen hidroperoksite kıyasla istatistiksel olarak anlamlı antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir. 5-fluoro-1-metil-1H-indol türevleri 10 µM final konsantrasyonunda antioksidan aktiviteleri 60 dakika boyunca DCFH-DA deneyi ile ölçüldüğünde, **10b, 12b, 19b ve 21b** maddelerinin kümen hidroperoksite kıyasla istatistiksel olarak anlamlı antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

Moleküllerin hücre canlılığı üzerine etkileri MTT deneyi ile incelendi. Çözücü kontrol olarak %0,5 DMSO kullanıldı ve moleküllerin 10µM final konsantrasyonundaki antiproliferatif etkileri ölçüldü (Şekil 3.134-Şekil 3.135). Bileşiklerin hiçbirinde uygulanan konsantrasyonda hücre canlılığı %50'nin altına düşmemiştir.

Docking çalışmalarında bazı türevlerin melatonin reseptörünün aktif bölgesine bağlanma pozunu melatoninle benzerlik göstermiştir ve benzer docking skorları vermiştir. Sentezlenmiş bileşiklerin MT1 reseptörleriyle docking çalışmaları sonucu en iyi docking skoru 5-floro-1H-indol-3-karbaldehid türevlerinden 3-((2-(3,4-dimetilfenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (**15a**) ve 5-floro-1-metil-1H-indol-3-karbaldehit türevlerinden 3-((2-(2,5-difluorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (**17b**) bileşiklerinde bulunmuştur. Bu bileşiklerin MT1 reseptörüyle etkileşimleri sırasıyla Şekil 3.142 ve Şekil 3.143'de verilmiştir. Sentezlenmiş bileşiklerin MT2 reseptörleriyle docking çalışmaları sonucu en iyi docking skoru 5-floro-1H-indol-3-karbaldehid türevlerinden 3-((2-(4-trifluorometoksifenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1H-indol (**22a**) ve 5-floro-1-metil-1H-indol-3-karbaldehid türevlerinden 3-((2-(3,4-diklorofenil)hidraziniliden)metil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (**8b**) bileşiklerinde bulunmuştur. Bu bileşiklerin MT2 reseptörüyle etkileşimleri sırasıyla Şekil 3.144 ve Şekil 3.145'de verilmiştir.

Bileşiklerin ADME/Tox özellikleri QikPROP kullanılarak hesaplanmıştır. ADME/Tox hesaplamalarında kullanılan tanım ve özellikler ve bu özelliklerin

açıklamaları ve aralıkları Çizelge 3.6'da verilmiştir. Hesaplamalardan elde edilen sonuçlar ise Çizelge 3.7-3.10'da verilmiştir.



5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışma kapsamında hedeflenen tamamı orijinal ve 2 seri olmak üzere 46 adet indol türevi bileşik sentezlenerek saflaştırılmış ve yapıları enstrumental analiz yöntemleri ile aydınlatılarak biyolojik etki değerlendirilmeleri gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin tamamında kayda değer antioksidan etkiler belirlenmiş, sitotoksitelerini belirlemek amacı ile sitotoksite testleri gerçekleştirilmiştir

Antioksidan etki tayininde kullanılan DPPH deney sonuçlarına göre 5-fluoro-1H-indol türevi bileşiklerden **10a, 17a, 18a, 19a ve 24a** moleküller, 5-fluoro-1-metil-1H-indol türevi bileşiklerden ise **10b, 19b ve 24b** maddeleri en yüksek antioksidan aktivite göstermiştir.

DCFH-DA deneyi sonuçlarına göre 5-fluoro-1H-indol türevi bileşiklerden **3a, 6a, 14a, 15a ve 19a** maddeleri, 5-fluoro-1-metil-1H-indol türevi bileşiklerden **10b, 12b, 19b ve 21b** bileşikleri en yüksek antioksidan aktivite göstermiştir.

Bileşiklerin sitotoksik etkisini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen MTT deney sonuçlarına göre sentezlenen bileşikler uygulandıkları konsantrasyonda hücre canlılığını %50'nin altına düşürmemiştir. 5-fluoro-1H-indol türevi bileşiklerden **16a, 18a ve 24a** bileşikleri, 5-fluoro-1-metil-1H-indol türevi bileşiklerden **18b** bileşiği diğer bileşiklerle kıyaslandığında hücre canlılığı üzerinde sitotoksik etki göstermiştir.

Bileşiklerin bazıları docking çalışmalarında referans bileşiklere yakın skor vermiştir.

Antioksidanlar organizmamızda normal hücre aktivitesi sonucu yan ürün olarak oluşan serbest radikalleri nötralize eden maddelerdir. Çalışmalar antioksidan moleküllerin kanser gelişimini önleyebileceği ya da yavaşlatabileceğini göstermektedir (Grigalius ve Petrikaite, 2017; Li ve ark., 2007). Oksidatif stres çok sayıda hastalığın oluşumu ile ilişkilendirilmektedir. Son çalışmalarda araştırılan indol türevlerinde, çoğunlukla 3. konumdan olmakla birlikte 1, 2, 3 ve 5. konumlardan süstitüentler bağlanmıştır. Genellikle 1. konumda mono ve bis 1,2,3-triazoller, hidroksamit asit türevleri, 3. konumda 3-bromo-3,5-dimetoksifenil, kurkumin, tiyadiazol, 2-amino piridin, kalkon türevlerinin bağlandığı görülmektedir. Ayrıca

indolizino[6,7-b]indol ve pirazolo[1,2-a] indol-1(2H)-on türevleri gibi yapılar da araştırılmaktadır. Etki mekanizmaları ise tübülün inhibitörleri, apoptozisi indükleyenler, DNA ve protein etkileşimleriyle ilişkili olanlar, NF-kB, STAT, TNF- α gibi sinyal yollarını etkileyenler, hücre mitozunu hedefleyenler (mitozu G₂/M evresinde durduranlar), DNA ligaz I'ı inhibe edenler, histondeasetilaz inhibitörleri şeklinde sıralanabilir (Kaushik ve ark., 2013; Sravanthi ve Manju, 2016; Dhuguru ve Skouta, 2020; Süzen, 2007; Shirinzadeh ve ark., 2020).

İndol türevi bileşiklerin sahip oldukları etkiler arasında ise antioksidan etki ön sıralarda yer almaktadır. Bu nedenle bu çalışma ile gelecekte yeni bileşiklerin sentezi ve etkilerinin değerlendirilmesine ışık tutacak önemli bulgular elde edilmiştir. Sitotoksik etki kanserli hücrelere karşı kullanılan ve antikanser etkili bileşiklerde istenilen bir özelliktir. Bu nedenle sentezlenen bu bileşiklerin sitotoksik etki mekanizmalarının açıklanmasına yönelik olarak antikanser etkileri üzerinde ileri çalışmalar yapılması düşünülmektedir.

ÖZET

Yeni Bazı İndol Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Etkilerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışma kapsamında hepsi ilk defa bu çalışmada olmak üzere tamami orjinal 23 adet 3-süstitüe-5-floro-1H-indol türevi ve 23 adet 3-süstitüe-5-floro-1-metil-1H-indol türevi melatonin analogu bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Bu amaçla önce ticari olarak elde edilen 5-floro-1H-indolden hareketle uygun reaksiyon koşullarında indol-3-karboksaldehitler oluşturulmuş, sonra farklı fenil hidrazin türevleri ile indol-3-karboksaldehitlerin reaksiyonu ile hidrazon türevleri olan seri bileşikler elde edilmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen tüm bileşikler saflaştırıldıktan sonra, erime noktaları belirlenmiş ve yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC-MS ve HR-MS yöntemleri ile kanıtlanmıştır.

Elde edilen bileşiklerin in vitro antioksidan aktiviteleri hücre dışı 2,2-Difenil-1-Pikril-Hidrazil (DPPH) Radikal Süpürücü Aktivite Tayini ve hücre içi 2,7-dikloroflorossein (DCFH) yöntemleri kullanarak tayin edilmiştir. Hücre içi antioksidan aktivite için Çin hamsteri over (CHO-K1) hücre hattı kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin sitotoksiteleri ise 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromit (MTT) deneyi ile gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenmiş bileşiklerin MT1 ve MT2 reseptörleriyle docking çalışmaları yapılmış, ADME/Tox özellikleri hesaplanmıştır. Bileşiklerin bazıları docking çalışmalarında referans bileşiklere yakın skor vermiştir.

Bileşiklerin tamamında antioksidan aktivite gözlemlenmiştir. Bazı bileşikler melatoninle benzer aktivite göstermiştir. Antioksidan etki tayininde kullanılan DPPH deney sonuçlarına göre uygulanan en düşük konsantrasyonda 5-fluoro-1H-indol türevi bileşiklerden **10a**, **17a**, **18a**, **19a** ve **24a** moleküller, 5-fluoro-1-metil-1H-indol türevi bileşiklerden ise **10b**, **19b** ve **24b** maddeleri en yüksek antioksidan aktivite göstermiştir.

DCFH-DA deneyi sonuçlarına göre 5-fluoro-1H-indol türevi bileşiklerden **3a**, **6a**, **14a**, **15a** ve **19a** maddeleri, 5-fluoro-1-metil-1H-indol türevi bileşiklerden **10b**, **12b**, **19b** ve **21b** bileşikleri en yüksek antioksidan aktivite göstermiştir.

Bileşiklerin sitotoksik etkisini belirlemek amacıyla gerçekleştirilen MTT deney sonuçlarına göre sentezlenen bileşikler uygulandıkları konsantrasyonda hücre canlılığını %50'nin altına düşürmemiştir. 5-fluoro-1H-indol türevi bileşiklerden **16a**, **18a** ve **24a** bileşikleri, 5-fluoro-1-metil-1H-indol türevi bileşiklerden **18b** bileşiği diğer bileşiklerle kıyaslandığında hücre canlılığı üzerinde daha fazla etki göstermiştir. Docking çalışmalarında bazı türevlerin melatonin reseptörünün aktif bölgesine bağlanma pozunu melatoninle benzerlik göstermiştir ve benzer docking skorları vermiştir.

Sonuçlar incelendiğinde fenilhidrazon gurubunda orto konumunda, orto ve meta konumunda flor ve klor taşıyan bileşikler, para konumunda siyano ve metoksi substituenti taşıyan bileşikler daha yüksek antioksidan aktivite göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Antioksidan, Hidrazon, İndol, Melatonin, Moleküler doking

SUMMARY

Synthesis and Evaluation of Biological Activities of Some Novel Indole Derivatives

Within the scope of this study, Synthesis of melatonin analog 23 3-substituted-5-fluoro-1H-indole derivatives and 23 3-substituted-5-fluoro-1-methyl-1H-indole derivatives, all of which are original, all for the first time in this study, was carried out. For this purpose, the indole-3-carboxaldehydes were first formed from the commercially obtained 5-Fluoro-indole under appropriate reaction conditions, followed by the reaction of indole-3-carboxaldehydes with different phenyl hydrazine derivatives to yield the hydrazone derivatives.

After all the compounds were synthesized and purified, their melting poin were determined and their structures were elucidated by instrumental analysis methods, such as ¹H-NMR, ¹³C-NMR, LC-MS ve HR-MS.

In vitro antioxidant activities were determined by using 2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl (DPPH) radical scavenging and intracellular reactive oxygen species scavenging activity 2,7-dichlorofluorescein DCFH methods. Chinese Hamster Ovary CHO-K1 cell line were used for intracellular reactive oxygen species scavenging activity. The cytotoxicity of the synthesized compounds was investigated by 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide (MTT) assay.

Docking studies of compounds with MT1 and MT2 receptors were done, ADME / Tox properties were calculated. Some of the compounds scored close to reference compounds in docking studies.

Antioxidant activity has been observed in all compounds. Some compounds showed similar activity to melatonin. According to the results of DPPH test used in the determination of antioxidant effect, the lowest concentration of 5-fluoro-1H-indole derivative compounds **10a**, **17a**, **18a**, **19a** and **24a**, and 5-fluoro-1-methyl-1H-indole derivative compounds **10b**, **19b** and **24b** substances showed the highest antioxidant activity.

According to the results of the DCFH-DA test, **3a**, **6a**, **14a**, **15a** and **19a** from 5-fluoro-1H-indole derivative compounds and **10b**, **12b**, **19b** and **21b** compounds from 5-fluoro-1-methyl-1H-indole derivatives showed activity the highest antioxidant activity.

According to the results of the MTT test performed to determine the cytotoxic effect, none of the synthesized compounds reduced the cell viability below 50% at the concentration applied. **16a**, **18a** and **24a** (5-fluoro-1H-indole derivative compounds) and **18b** (5-fluoro-1-methyl-1H-indole derivative compound), showed more effects on cell viability compared to other compounds.

In docking studies, the exposure of some derivatives to the active site of the melatonin receptor was similar to melatonin and gave similar docking scores.

When the results were examined, compounds carrying fluorine and chlorine in the ortho position, ortho and meta position in the phenylhydrazone group, and the compounds carrying cyano and methoxy substituents in the para position showed higher antioxidant activity.

Keywords: Antioxidant, Hydrazone, Indole, Melatonine, Molecular Docking

KAYNAKLAR

- ABLORDEPPEY, S. Y., FAN, P. C., LI, S. M., CLARK, A. M. and HUFFORD, C. D. (2002). Substituted indoloquinolines as new antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **10(5)**: 1337-1346.
- ADWAS, A. A., ELKHOELY, A. A., KABEL, A. M., ABDEL-RAHMAN, M. N. and EISSA, A. A. (2016). Anti-cancer and cardioprotective effects of indol-3-carbinol in doxorubicin-treated mice. *J Infect Chemother*, **22(1)**: 36-43.
- AGNEZ-LIMA, L. F., MELO, J. T., SILVA, A. E., OLIVEIRA, A. H., TIMOTEO, A. R., LIMA-BESSA, K. M., MARTINEZ, G. R., MEDEIROS, M. H., DI MASCIO, P., GALHARDO, R. S. and MENCK, C. F. (2012). DNA damage by singlet oxygen and cellular protective mechanisms. *Mutat Res Rev Mutat Res*, **751(1)**: 15-28.
- AIKENS, J. and DIX, T. A. (1991). Perhydroxyl radical (HOO.) initiated lipid peroxidation. The role of fatty acid hydroperoxides. *J Biol Chem*, **266(23)**: 15091-15098.
- AL-QAWASMEH, R. A., HUESCA, M., NEDUNURI, V., PERALTA, R., WRIGHT, J., LEE, Y. and YOUNG, A. (2010). Potent antimicrobial activity of 3-(4,5-diaryl-1H-imidazol-2-yl)-1H-indole derivatives against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Bioorg Med Chem Lett*, **20(12)**: 3518-3520.
- ANDREEVA, N. I., GOLOVINA, S. M., FAERMARK, M. F., SHVARTS, G. and MASHKOVSKII, M. D. (1991). [The comparative influence of pyrazidol, inkazan and other antidepressant monoamine oxidase inhibitors on the pressor effect of tyramine]. *Farmakol. Toksikol.*, **54(2)**: 38-40.
- ARCHER, S. (1993). Measurement of nitric oxide in biological models. *FASEB J.*, **7(2)**: 349-360.
- ARENDT, J. and SKENE, D. J. (2005). Melatonin as a chronobiotic. *Sleep Medicine Reviews*, **9(1)**: 25-39.
- ATTERHOG, J. H., DUNER, H. and PERNOW, B. (1976). Experience with pindolol, a betareceptor blocker, in the treatment of hypertension. *Am J Med*, **60(6)**: 872-876.
- BAEYER, A. (1866). Ueber die Reduction aromatischer Verbindungen mittelst Zinkstaub. *Annalen der Chemie und Pharmacie*, **140(3)**: 295-296.
- BAEYER, A. and EMMERLING, A. (1869). Synthese des Indols. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **2(1)**: 679-682.

- BAIRD-LAMBERT, J., DAVIS, P. A. and TAYLOR, K. M. (1982). Methylaplysinopsin: a natural product of marine origin with effects on serotonergic neurotransmission. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, **9(2)**: 203-212.
- BARLOW-WALDEN, L. R., REITER, R. J., ABE, M., PABLOS, M., MENENDEZ-PELAEZ, A., CHEN, L. D. and POEGGELER, B. (1995). Melatonin stimulates brain glutathione peroxidase activity. *Neurochem Int*, **26(5)**: 497-502.
- BLOIS, M. S. (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, **181(4617)**: 1199.
- BOUCHIKHI, F., ANIZON, F., BRUN, R. and MOREAU, P. (2011). Biological evaluation of glycosyl-isoindigo derivatives against the pathogenic agents of tropical diseases (malaria, Chagas disease, leishmaniasis and human African trypanosomiasis). *Bioorg Med Chem Lett*, **21(21)**: 6319-6321.
- BRANDES, J. L., KUDROW, D., CADY, R., TISEO, P. J., SUN, W. and SIKES, C. R. (2005). Eletriptan in the early treatment of acute migraine: influence of pain intensity and time of dosing. *Cephalalgia*, **25(9)**: 735-742.
- BRUSCO, L. I., MARQUEZ, M. and CARDINALI, D. P. (1998). Monozygotic twins with Alzheimer's disease treated with melatonin: Case report. *J Pineal Res*, **25(4)**: 260-263.
- BRUSCO, L. I., MARQUEZ, M. and CARDINALI, D. P. (2000). Melatonin treatment stabilizes chronobiologic and cognitive symptoms in Alzheimer's disease. *Neuro Endocrinol. Lett.*, **21(1)**: 39-42.
- BUYUKBINGOL, E., SUZEN, S. and KLOPMAN, G. (1994). Studies on the Synthesis and Structure-Activity-Relationships of 5-(3'-Indolal)-2-Thiohydantoin Derivatives as Aldose Reductase Enzyme-Inhibitors. *Farmaco*, **49(6)**: 443-447.
- CARR, A. C., MCCALL, M. R. and FREI, B. (2000). Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **20(7)**: 1716-1723.
- CHADHA, N. and SILAKARI, O. (2017). Indoles as therapeutics of interest in medicinal chemistry: Bird's eye view. *Eur J Med Chem*, **134** 159-184.
- CHEN, C.-W., WU, M.-H., CHEN, Y.-F., YEN, T.-Y., LIN, Y.-W., CHAO, S.-H., TALA, S., TSAI, T.-H., SU, T.-L. and LEE, T.-C. (2016). A potent derivative of indolizino [6, 7-b] indole for treatment of human non-small cell lung cancer cells. *Neoplasia*, **18(4)**: 199-212.
- CHENG, W., TUNG, Y. H., LIU, C. H. and CHEN, J. C. (2006). Molecular cloning and characterisation of copper/zinc superoxide dismutase (Cu,Zn-SOD) from the giant freshwater prawn *Macrobrachium rosenbergii*. *Fish Shellfish Immunol*, **21(1)**: 102-112.

- CHIRKOVA, Z. V., KABANOVA, M. V., FILIMONOV, S. I., ABRAMOV, I. G., PETZER, A., PETZER, J. P., FIRGANG, S. I. and SUPONITSKY, K. Y. (2015). Inhibition of monoamine oxidase by indole-5,6-dicarbonitrile derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, **25(6)**: 1206-1211.
- CHIUEH, C. C. (1999). Neuroprotective properties of nitric oxide. *Ann N Y Acad Sci*, **890(1)**: 301-311.
- CIHAN-ÜSTÜNDAĞ, G. and ÇAPAN, G. (2012). Synthesis and evaluation of functionalized indoles as antimycobacterial and anticancer agents. *Molecular Diversity*, **16(3)**: 525-539.
- COMMONER, B., TOWNSEND, J. and PAKE, G. E. (1954). Free radicals in biological materials. *Nature*, **174(4432)**: 689-691.
- DAHLOF, C., TFELT-HANSEN, P., MASSIOU, H., FAZEKAS, A. and ALMOTRIPTAN STUDY, G. (2001). Dose finding, placebo-controlled study of oral almotriptan in the acute treatment of migraine. *Neurology*, **57(10)**: 1811-1817.
- DALLE-DONNE, I., ROSSI, R., COLOMBO, R., GIUSTARINI, D. and MILZANI, A. (2006). Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin. Chem.*, **52(4)**: 601-623.
- DESAI, N. C., SOMANI, H., TRIVEDI, A., BHATT, K., NAWALE, L., KHEDKAR, V. M., JHA, P. C. and SARKAR, D. (2016). Synthesis, biological evaluation and molecular docking study of some novel indole and pyridine based 1,3,4-oxadiazole derivatives as potential antitubercular agents. *Bioorg Med Chem Lett*, **26(7)**: 1776-1783.
- DESCHENES, R. J., LIN, H., AULT, A. D. and FASSLER, J. S. (1999). Antifungal properties and target evaluation of three putative bacterial histidine kinase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*, **43(7)**: 1700-1703.
- DHUGURU, J. and SKOUTA, R. (2020). Role of Indole Scaffolds as Pharmacophores in the Development of Anti-Lung Cancer Agents. *Molecules*, **25(7)**: 1615.
- DROGE, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*, **82(1)**: 47-95.
- DUBOCOVICH, M. L. (2007). Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med*, **8 Suppl 3** 34-42.
- EMET, M., OZCAN, H., OZEL, L., YAYLA, M., HALICI, Z. and HACIMUFTUOGLU, A. (2016). A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian J Med*, **48(2)**: 135-141.
- EVANS, B. E., RITTLE, K. E., BOCK, M. G., DIPARDO, R. M., FREIDINGER, R. M., WHITTER, W. L., LUNDELL, G. F., VEBER, D. F., ANDERSON, P.

- S., CHANG, R. S. and ET AL. (1988). Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. *J. Med. Chem.*, **31(12)**: 2235-2246.
- FADAEINASAB, M., BASIRI, A., KIA, Y., KARIMIAN, H., ALI, H. M. and MURUGAIYAH, V. (2015). New Indole Alkaloids from the Bark of *Rauvolfia Reflexa* and their Cholinesterase Inhibitory Activity. *Cell Physiol Biochem*, **37(5)**: 1997-2011.
- FARAHAT, A. A., KUMAR, A., SAY, M., BARGHASH AEL, D., GODA, F. E., EISA, H. M., WENZLER, T., BRUN, R., LIU, Y., MICKELSON, L., WILSON, W. D. and BOYKIN, D. W. (2010). Synthesis, DNA binding, fluorescence measurements and antiparasitic activity of DAPI related diamidines. *Bioorg Med Chem*, **18(2)**: 557-566.
- FERREIRA, S. H., MONCADA, S. and VANE, J. R. (1971). Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. *Nat New Biol*, **231(25)**: 237-239.
- FIEDOR, J. and BURDA, K. (2014). Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients*, **6(2)**: 466-488.
- FORTES, M. P., DA SILVA, P. B., DA SILVA, T. G., KAUFMAN, T. S., MILITAO, G. C. and SILVEIRA, C. C. (2016). Synthesis and preliminary evaluation of 3-thiocyanato-1H-indoles as potential anticancer agents. *Eur J Med Chem*, **118** 21-26.
- GERSCHMAN, R. 1954. Oxygen poisoning and x-irradiation: a mechanism in common. *Glutathione*. Elsevier.
- GITTO, E., KARBOWNIK, M., REITER, R. J., TAN, D. X., CUZZOCREA, S., CHIURAZZI, P., CORDARO, S., CORONA, G., TRIMARCHI, G. and BARBERI, I. (2001). Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr. Res.*, **50(6)**: 756-760.
- GOKHALE, N., DALIMBA, U. and KUMSI, M. (2015). Facile synthesis of indole-pyrimidine hybrids and evaluation of their anticancer and antimicrobial activity. *Journal of Saudi Chemical Society*.
- GRIBBLE, G. W. 2016. Indole Ring Synthesis. John Wiley & Sons, Ltd.
- GRIGALIUS, I. and PETRIKAITE, V. (2017). Relationship between Antioxidant and Anticancer Activity of Trihydroxyflavones. *Molecules*, **22(12)**: 2169.
- GROUP, P. C. (2001). Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet*, **358(9287)**: 1033-1041.
- GUPTA, S., MAURYA, P., UPADHYAY, A., KUSHWAHA, P., KRISHNA, S., SIDDIQI, M. I., SASHIDHARA, K. V. and BANERJEE, D. (2018).

- Synthesis and bio-evaluation of indole-chalcone based benzopyrans as promising antilipase and antiproliferative agents. *Eur J Med Chem*, **143** 1981-1996.
- GURER-ORHAN, H., KARAASLAN, C., OZCAN, S., FIRUZI, O., TAVAKKOLI, M., SASO, L. and SUZEN, S. (2016). Novel indole-based melatonin analogues: Evaluation of antioxidant activity and protective effect against amyloid beta-induced damage. *Bioorg Med Chem*, **24(8)**: 1658-1664.
- GURKOK, G., COBAN, T. and SUZEN, S. (2009). Melatonin analogue new indole hydrazide/hydrazone derivatives with antioxidant behavior: synthesis and structure-activity relationships. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, **24(2)**: 506-515.
- HALLIWELL, B. and GUTTERIDGE, J. M. 2015. *Free radicals in biology and medicine*, Oxford University Press, USA.
- HARMAN, D. (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, **11(3)**: 298-300.
- HART, F. D. and BOARDMAN, P. L. (1963). Indomethacin: A New Non-Steroid Anti-Inflammatory Agent. *Br Med J*, **2(5363)**: 965-970.
- HAVANKA, H., DAHLOF, C., POP, P. H., DIENER, H. C., WINTER, P., WHITEHOUSE, H. and HASSANI, H. (2000). Efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. Naratriptan S2WB2004 Study Group. *Clin. Ther.*, **22(8)**: 970-980.
- HONG, W., LI, J., CHANG, Z., TAN, X., YANG, H., OUYANG, Y., YANG, Y., KAUR, S., PATERSON, I. C., NGEOW, Y. F. and WANG, H. (2017). Synthesis and biological evaluation of indole core-based derivatives with potent antibacterial activity against resistant bacterial pathogens. *J Antibiot (Tokyo)*, **70(7)**: 832-844.
- HOOGSTINS, C. E., TUMMERS, Q. R., GAARENSTROOM, K. N., DE KROON, C. D., TRIMBOS, J. B., BOSSE, T., SMIT, V. T., VUYK, J., VAN DE VELDE, C. J., COHEN, A. F., LOW, P. S., BURGGRAAF, J. and VAHRMEIJER, A. L. (2016). A Novel Tumor-Specific Agent for Intraoperative Near-Infrared Fluorescence Imaging: A Translational Study in Healthy Volunteers and Patients with Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res*, **22(12)**: 2929-2938.
- HU, J. F., SCHETZ, J. A., KELLY, M., PENG, J. N., ANG, K. K., FLOTOW, H., LEONG, C. Y., NG, S. B., BUSS, A. D., WILKINS, S. P. and HAMANN, M. T. (2002). New antiinfective and human 5-HT₂ receptor binding natural and semisynthetic compounds from the Jamaican sponge *Smenospongia aurea*. *J Nat Prod*, **65(4)**: 476-480.
- HUMPHREY, G. R. and KUETHE, J. T. (2006). Practical methodologies for the synthesis of indoles. *Chem. Rev.*, **106(7)**: 2875-2911.

- JOHANSSON, L. C., STAUCH, B., MCCORVY, J. D., HAN, G. W., PATEL, N., HUANG, X. P., BATYUK, A., GATI, C., SLOCUM, S. T., LI, C., GRANDNER, J. M., HAO, S., OLSEN, R. H. J., TRIBO, A. R., ZAARE, S., ZHU, L., ZATSEPIN, N. A., WEIERSTALL, U., YOUS, S., STEVENS, R. C., LIU, W., ROTH, B. L., KATRITCH, V. and CHEREZOV, V. (2019). XFEL structures of the human MT2 melatonin receptor reveal the basis of subtype selectivity. *Nature*, **569(7755)**: 289-292.
- KAMATH, P. R., SUNIL, D., AJEES, A. A., PAI, K. S. and DAS, S. (2015). Some new indole-coumarin hybrids; Synthesis, anticancer and Bcl-2 docking studies. *Bioorg Chem*, **63** 101-109.
- KAMATH, P. R., SUNIL, D., JOSEPH, M. M., ABDUL SALAM, A. A. and T, T. S. (2017). Indole-coumarin-thiadiazole hybrids: An appraisal of their MCF-7 cell growth inhibition, apoptotic, antimetastatic and computational Bcl-2 binding potential. *Eur J Med Chem*, **136** 442-451.
- KARAASLAN, C., KADRI, H., COBAN, T., SUZEN, S. and WESTWELL, A. D. (2013). Synthesis and antioxidant properties of substituted 2-phenyl-1H-indoles. *Bioorg Med Chem Lett*, **23(9)**: 2671-2674.
- KARAASLAN, C. and SUZEN, S. (2015). Antioxidant properties of melatonin and its potential action in diseases. *Curr. Top. Med. Chem.*, **15(9)**: 894-903.
- KARBOWNIK, M. and REITER, R. J. (2000). Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. *Proc Soc Exp Biol Med*, **225(1)**: 9-22.
- KARIMABAD, M. N., MAHMOODI, M., JAFARZADEH, A., DAREHKORDI, A., HAJZADEH, M. R., KHORRAMDELAZAD, H., FALAHATI-POUR, S. K. and HASSANSHAHI, G. (2017). The novel Indole-3-formaldehyde (2-AITFEI-3-F) is involved in processes of apoptosis induction? *Life Sci*, **181** 31-44.
- KAUSHIK, N. K., KAUSHIK, N., ATTRI, P., KUMAR, N., KIM, C. H., VERMA, A. K. and CHOI, E. H. (2013). Biomedical importance of indoles. *Molecules*, **18(6)**: 6620-6662.
- KAWABE, K., YOSHIDA, M., HOMMA, Y. and SILODOSIN CLINICAL STUDY, G. (2006). Silodosin, a new alpha1A-adrenoceptor-selective antagonist for treating benign prostatic hyperplasia: results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study in Japanese men. *BJU Int.*, **98(5)**: 1019-1024.
- KIM, D. C., QUANG, T. H., YOON, C. S., NGAN, N. T. T., LIM, S. I., LEE, S. Y., KIM, Y. C. and OH, H. (2016). Anti-neuroinflammatory activities of indole alkaloids from kanjang (Korean fermented soy source) in lipopolysaccharide-induced BV2 microglial cells. *Food Chem*, **213** 69-75.

- KOBER, L., TORP-PEDERSEN, C., CARLSEN, J. E., BAGGER, H., ELIASSEN, P., LYNGBORG, K., VIDEBAEK, J., COLE, D. S., AUCLERT, L. and PAULY, N. C. (1995). A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med*, **333(25)**: 1670-1676.
- KOMM, B. S., KHARODE, Y. P., BODINE, P. V., HARRIS, H. A., MILLER, C. P. and LYTTLE, C. R. (2005). Bazedoxifene acetate: a selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. *Endocrinology*, **146(9)**: 3999-4008.
- KOSHLAND JR, D. E. (1991). Molecule of the year. *Science*, **254(5039)**: 1705-1706.
- KOVACIC, P. and JACINTHO, J. D. (2001). Mechanisms of carcinogenesis: focus on oxidative stress and electron transfer. *Curr. Med. Chem.*, **8(7)**: 773-796.
- LAFAYETTE, E. A., DE ALMEIDA, S. M. V., CAVALCANTI SANTOS, R. V., DE OLIVEIRA, J. F., AMORIM, C., DA SILVA, R. M. F., PITTA, M., PITTA, I. D. R., DE MOURA, R. O., DE CARVALHO JUNIOR, L. B., DE MELO REGO, M. J. B. and DE LIMA, M. (2017). Synthesis of novel indole derivatives as promising DNA-binding agents and evaluation of antitumor and antitopoisomerase I activities. *Eur J Med Chem*, **136** 511-522.
- LATH, D. L., BUCKLE, C. H., EVANS, H. R., FISHER, M., DOWN, J. M., LAWSON, M. A. and CHANTRY, A. D. (2018). ARQ-197, a small-molecule inhibitor of c-Met, reduces tumour burden and prevents myeloma-induced bone disease in vivo. *PLoS One*, **13(6)**: e0199517.
- LAUTRAITE, S., BIGOT-LASSERRE, D., BARS, R. and CARMICHAEL, N. (2003). Optimisation of cell-based assays for medium throughput screening of oxidative stress. *Toxicol In Vitro*, **17(2)**: 207-220.
- LEE, C., SOHN, J. H., JANG, J. H., AHN, J. S., OH, H., BALTRUSAITIS, J., HWANG, I. H. and GLOER, J. B. (2015). Cycloexpansamines A and B: spiroindolinone alkaloids from a marine isolate of *Penicillium* sp. (SF-5292). *J Antibiot (Tokyo)*, **68(11)**: 715-718.
- LEE, H. Y., LEE, J. F., KUMAR, S., WU, Y. W., HUANGFU, W. C., LAI, M. J., LI, Y. H., HUANG, H. L., KUO, F. C., HSIAO, C. J., CHENG, C. C., YANG, C. R. and LIOU, J. P. (2017). 3-Aroylindoles display antitumor activity in vitro and in vivo: Effects of N1-substituents on biological activity. *Eur J Med Chem*, **125** 1268-1278.
- LERNER, A. and NORDLUND, J. 1978. Melatonin: clinical pharmacology. *The Pineal Gland*. Springer.
- LI, J. J. 2009. *Triumph of the heart: the story of statins*, Oxford University Press.

- LI, J. J. 2014. *Name Reactions. A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*.
- LI, J. J., JOHNSON, D. S., SLISKOVIC, D. R. and ROTH, B. D. 2004. *Contemporary drug synthesis*, John Wiley & Sons.
- LI, W. Y., CHAN, S. W., GUO, D. J. and YU, P. H. F. (2007). Correlation between antioxidative power and anticancer activity in herbs from traditional Chinese medicine formulae with anticancer therapeutic effect. *Pharmaceutical Biology*, **45(7)**: 541-546.
- LI, Z. Z., TANGADANCHU, V. K. R., BATTINI, N., BHEEMANABOINA, R. R. Y., ZANG, Z. L., ZHANG, S. L. and ZHOU, C. H. (2019). Indole-nitroimidazole conjugates as efficient manipulators to decrease the genes expression of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Med Chem*, **179** 723-735.
- LINDER, S. L. and DOWSON, A. J. (2000). Zolmitriptan provides effective migraine relief in adolescents. *Int. J. Clin. Pract.*, **54(7)**: 466-469.
- LIOCHEV, S. I. and FRIDOVICH, I. (2002). The Haber-Weiss cycle - 70 years later: an alternative view. *Redox Report*, **7(1)**: 55-57.
- LIU, F. and NG, T. B. (2000). Effect of pineal indoles on activities of the antioxidant defense enzymes superoxide dismutase, catalase, and glutathione reductase, and levels of reduced and oxidized glutathione in rat tissues. *Biochem Cell Biol*, **78(4)**: 447-453.
- LIU, L., CHEN, Y. Y., QIN, X. J., WANG, B., JIN, Q., LIU, Y. P. and LUO, X. D. (2015). Antibacterial monoterpene indole alkaloids from *Alstonia scholaris* cultivated in temperate zone. *Fitoterapia*, **105** 160-164.
- LONDON, G. M., ASMAR, R. G., O'ROURKE, M. F., SAFAR, M. E. and INVESTIGATORS, R. P. (2004). Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol*, **43(1)**: 92-99.
- MBEUNKUI, F., GRACE, M. H., LATEGAN, C., SMITH, P. J., RASKIN, I. and LILA, M. A. (2012). In vitro antiplasmodial activity of indole alkaloids from the stem bark of *Geissospermum vellosii*. *J Ethnopharmacol*, **139(2)**: 471-477.
- MCCORD, J. M. and FRIDOVICH, I. (1969). Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein). *J Biol Chem*, **244(22)**: 6049-6055.
- MEDVEDEV, A. E., SHVEDOV, V. I., M, T., FEDOTOVA, O. A., SAEDERUP, E. and SQUIRES, R. F. 1998. The influence of the antidepressant pirlindole and its dehydro-derivative on the activity of monoamine oxidase A and GABAA

receptor binding. *MAO — The Mother of all Amine Oxidases*. Springer Vienna.

- MEGNA, B. W., CARNEY, P. R., NUKAYA, M., GEIGER, P. and KENNEDY, G. D. (2016). Indole-3-carbinol induces tumor cell death: function follows form. *J Surg Res*, **204(1)**: 47-54.
- MENG, L., GUO, Q., LIU, Y., CHEN, M., LI, Y., JIANG, J. and SHI, J. (2017). Indole alkaloid sulfonic acids from an aqueous extract of *Isatis indigotica* roots and their antiviral activity. *Acta Pharm Sin B*, **7(3)**: 334-341.
- MIRZAEI, H., SHOKRZADEH, M., MODANLOO, M., ZIAR, A., RIAZI, G. H. and EMAMI, S. (2017). New indole-based chalconoids as tubulin-targeting antiproliferative agents. *Bioorg Chem*, **75** 86-98.
- MISRA, C. S., GEJALAGERE HONNAPPA, C., JITTA, S. R., GOURISHETTI, K., DARAM, P., SINGH, M. P., HOSUR SHRUNGESWARA, A., NAYAK, Y. and UNNIKRISHNAN, M. K. (2016). Biological activity of a small molecule indole analog, 1-[(1H-indol-3-yl)methylene]-2-phenylhydrazine (HMPH), in chronic inflammation. *Chem Biol Interact*, **244** 71-83.
- MITTAL, C. K. and MURAD, F. (1977). Activation of guanylate cyclase by superoxide dismutase and hydroxyl radical: a physiological regulator of guanosine 3',5'-monophosphate formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **74(10)**: 4360-4364.
- MOSMANN, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods*, **65(1-2)**: 55-63.
- NARSIMHA, S., SATHEESH KUMAR, N., KUMARA SWAMY, B., VASUDEVA REDDY, N., ALTHAF HUSSAIN, S. K. and SRINIVASA RAO, M. (2016). Indole-2-carboxylic acid derived mono and bis 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles: Synthesis, characterization and evaluation of anticancer, antibacterial, and DNA-cleavage activities. *Bioorg Med Chem Lett*, **26(6)**: 1639-1644.
- NIKI, E. (2008). Lipid peroxidation products as oxidative stress biomarkers. *BioFactors*, **34(2)**: 171-180.
- NILES, A. L., MORAVEC, R. A. and RISS, T. L. (2008). Update on in vitro cytotoxicity assays for drug development. *Expert Opin Drug Discov*, **3(6)**: 655-669.
- OKATANI, Y., WAKATSUKI, A. and KANEDA, C. (2000). Melatonin increases activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in fetal rat brain. *J Pineal Res*, **28(2)**: 89-96.

- OKATANI, Y., WAKATSUKI, A., SHINOHARA, K., KANEDA, C. and FUKAYA, T. (2001). Melatonin stimulates glutathione peroxidase activity in human chorion. *J Pineal Res*, **30(4)**: 199-205.
- OLCHIK, M. R., FARINA, J., STEIBEL, N., TEIXEIRA, A. R. and YASSUDA, M. S. (2013). Memory training (MT) in mild cognitive impairment (MCI) generates change in cognitive performance. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, **56(3)**: 442-447.
- OTT, M., GOGVADZE, V., ORRENIUS, S. and ZHIVOTOVSKY, B. (2007). Mitochondria, oxidative stress and cell death. *Apoptosis*, **12(5)**: 913-922.
- OZCAN-SEZER, S., INCE, E., AKDEMIR, A., CEYLAN, O. O., SUZEN, S. and GURER-ORHAN, H. (2019). Aromatase inhibition by 2-methyl indole hydrazone derivatives evaluated via molecular docking and in vitro activity studies. *Xenobiotica*, **49(5)**: 549-556.
- OZTURK, G., COSKUN, S., ERBAS, D. and HASANOGLU, E. (2000). The effect of melatonin on liver superoxide dismutase activity, serum nitrate and thyroid hormone levels. *Jpn J Physiol*, **50(1)**: 149-153.
- PABLOS, M. I., AGAPITO, M. T., GUTIERREZ, R., RECIO, J. M., REITER, R. J., BARLOWWALDEN, L., ACUNACASTROVIEJO, D. and MENENDEZPELAEZ, A. (1995). Melatonin stimulates the activity of the detoxifying enzyme glutathione peroxidase in several tissues of chicks. *Journal of Pineal Research*, **19(3)**: 111-115.
- PACKER, M., COATS, A. J., FOWLER, M. B., KATUS, H. A., KRUM, H., MOHACSI, P., ROULEAU, J. L., TENDERA, M., CASTAIGNE, A., ROECKER, E. B., SCHULTZ, M. K., DEMETS, D. L. and CARVEDILOL PROSPECTIVE RANDOMIZED CUMULATIVE SURVIVAL STUDY, G. (2001). Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, **344(22)**: 1651-1658.
- PASTOR, N., WEINSTEIN, H., JAMISON, E. and BRENOWITZ, M. (2000). A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBP-DNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequence-specific binding. *J Mol Biol*, **304(1)**: 55-68.
- PEREIRA, C., AGOSTINHO, P. and OLIVEIRA, C. R. (2000). Vinpocetine attenuates the metabolic dysfunction induced by amyloid beta-peptides in PC12 cells. *Free Radic Res*, **33(5)**: 497-506.
- PEVET, P. (2016). Melatonin receptors as therapeutic targets in the suprachiasmatic nucleus. *Expert Opin. Ther. Targets*, **20(10)**: 1209-1218.
- PUNTARULO, S. and CEDERBAUM, A. I. (1998). Production of reactive oxygen species by microsomes enriched in specific human cytochrome P450 enzymes. *Free Radic. Biol. Med.*, **24(7-8)**: 1324-1330.

- RAHIMI, M., HUANG, K. L. and TANG, C. K. (2010). 3,3'-Diindolylmethane (DIM) inhibits the growth and invasion of drug-resistant human cancer cells expressing EGFR mutants. *Cancer Lett*, **295(1)**: 59-68.
- RAMYA, P. V. S., ANGAPELLY, S., GUNTUKU, L., DIGWAL, C. S., BABU, B. N., NAIDU, V. G. M. and KAMAL, A. (2017). Synthesis and biological evaluation of curcumin inspired indole analogues as tubulin polymerization inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **127** 100-114.
- REITER, R. J., TAN, D. X., MANCHESTER, L. C., PAREDES, S. D., MAYO, J. C. and SAINZ, R. M. (2009). Melatonin and reproduction revisited. *Biol Reprod*, **81(3)**: 445-456.
- REPPERT, S. M., GODSON, C., MAHLE, C. D., WEAVER, D. R., SLAUGENHAUPT, S. A. and GUSELLA, J. F. (1995). Molecular characterization of a second melatonin receptor expressed in human retina and brain: the Mel1b melatonin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **92(19)**: 8734-8738.
- RIDNOUR, L. A., ISENBERG, J. S., ESPEY, M. G., THOMAS, D. D., ROBERTS, D. D. and WINK, D. A. (2005). Nitric oxide regulates angiogenesis through a functional switch involving thrombospondin-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102(37)**: 13147-13152.
- RIDNOUR, L. A., THOMAS, D. D., MANCARDI, D., ESPEY, M. G., MIRANDA, K. M., PAOLOCCI, N., FEELISCH, M., FUKUTO, J. and WINK, D. A. (2004). The chemistry of nitrosative stress induced by nitric oxide and reactive nitrogen oxide species. Putting perspective on stressful biological situations. *Biol Chem*, **385(1)**: 1-10.
- RIMASSA, L., ASSEMAT, E., PECK-RADOSAVLJEVIC, M., PRACTH, M., ZAGONEL, V., MATHURIN, P., ROTA CAREMOLI, E., PORTA, C., DANIELE, B., BOLONDI, L., MAZZAFERRO, V., HARRIS, W., DAMJANOV, N., PASTORELLI, D., REIG, M., KNOX, J., NEGRI, F., TROJAN, J., LOPEZ LOPEZ, C., PERSONENI, N., DECAENS, T., DUPUY, M., SIEGHART, W., ABBADESSA, G., SCHWARTZ, B., LAMAR, M., GOLDBERG, T., SHUSTER, D., SANTORO, A. and BRUIX, J. (2018). Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol.*, **19(5)**: 682-693.
- RODRIGUEZ, C., MAYO, J. C., SAINZ, R. M., ANTOLIN, I., HERRERA, F., MARTIN, V. and REITER, R. J. (2004). Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res*, **36(1)**: 1-9.
- ROMERO, D. L., MORGE, R. A., GENIN, M. J., BILES, C., BUSSO, M., RESNICK, L., ALTHAUS, I. W., REUSSER, F., THOMAS, R. C. and TARPLEY, W. G. (1993). Bis(heteroaryl)piperazine (BHAP) reverse transcriptase inhibitors: structure-activity relationships of novel substituted

- indole analogues and the identification of 1-[(5-methanesulfonamido-1H-indol-2-yl)-carbonyl]-4-[3- [(1-methylethyl)amino]-pyridinyl]piperazine monomethanesulfonate (U-90152S), a second-generation clinical candidate. *J. Med. Chem.*, **36(10)**: 1505-1508.
- RUMACK, B. H. (1973). Anticholinergic poisoning: treatment with physostigmine. *Pediatrics*, **52(3)**: 449-451.
- SHAMON, S. D. and PEREZ, M. I. 2009. Blood pressure lowering efficacy of reserpine for primary hypertension. *Cochrane Database Syst. Rev.*: John Wiley & Sons, Ltd.
- SHARAN, K., LEWIS, K., FURUKAWA, T. and YADAV, V. K. (2017). Regulation of bone mass through pineal-derived melatonin-MT2 receptor pathway. *J Pineal Res*, **63(2)**: e12423.
- SHIRINZADEH, H., ALTANLAR, N., YUCEL, N., OZDEN, S. and SUZEN, S. (2011). Antimicrobial evaluation of indole-containing hydrazone derivatives. *Z Naturforsch C J Biosci*, **66(7-8)**: 340-344.
- SHIRINZADEH, H., EREN, B., GURER-ORHAN, H., SUZEN, S. and OZDEN, S. (2010). Novel indole-based analogs of melatonin: synthesis and in vitro antioxidant activity studies. *Molecules*, **15(4)**: 2187-2202.
- SHIRINZADEH, H., GHALIA, M., TASCIOGLU, A., ADJALI, F. I., GUNESACAR, G., GURER-ORHAN, H. and SUZEN, S. (2020). Bioisosteric modification on melatonin: synthesis of new naphthalene derivatives, in vitro antioxidant activity and cytotoxicity studies. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **56**.
- SHIRINZADEH, H., INCE, E., WESTWELL, A. D., GURER-ORHAN, H. and SUZEN, S. (2016). Novel indole-based melatonin analogues substituted with triazole, thiadiazole and carbothioamides: studies on their antioxidant, chemopreventive and cytotoxic activities. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, **31(6)**: 1312-1321.
- SIEMS, W. G., GRUNE, T. and ESTERBAUER, H. (1995). 4-Hydroxynonenal formation during ischemia and reperfusion of rat small intestine. *Life Sci*, **57(8)**: 785-789.
- SILBERSTEIN, S. D., ELKIND, A. H., SCHREIBER, C. and KEYWOOD, C. (2004). A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology*, **63(2)**: 261-269.
- SRAVANTHI, T. V. and MANJU, S. L. (2016). Indoles - A promising scaffold for drug development. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **91** 1-10.
- SRIVASTAVA, K. K. and KUMAR, R. (2015). Stress, oxidative injury and disease. *Indian J. Clin. Biochem.*, **30(1)**: 3-10.

- STADTMAN, E. R. (2004). Role of oxidant species in aging. *Curr. Med. Chem.*, **11(9)**: 1105-1112.
- STAUCH, B., JOHANSSON, L. C. and CHEREZOV, V. (2020). Structural insights into melatonin receptors. *FEBS J.*, **287(8)**: 1496-1510.
- STAUCH, B., JOHANSSON, L. C., MCCORVY, J. D., PATEL, N., HAN, G. W., HUANG, X. P., GATI, C., BATYUK, A., SLOCUM, S. T., ISHCENKO, A., BREHM, W., WHITE, T. A., MICHAELIAN, N., MADSEN, C., ZHU, L., GRANT, T. D., GRANDNER, J. M., SHIRIAEVA, A., OLSEN, R. H. J., TRIBO, A. R., YOUS, S., STEVENS, R. C., WEIERSTALL, U., KATRITCH, V., ROTH, B. L., LIU, W. and CHEREZOV, V. (2019). Structural basis of ligand recognition at the human MT1 melatonin receptor. *Nature*, **569(7755)**: 284-288.
- SUGDEN, D. (1983). Psychopharmacological effects of melatonin in mouse and rat. *J Pharmacol Exp Ther*, **227(3)**: 587-591.
- SUNDBERG, R. 2012. *The chemistry of indoles*, Elsevier.
- SUZEN, S. (2006). Recent developments of melatonin related antioxidant compounds. *Comb. Chem. High Throughput Screen*, **9(6)**: 409-419.
- SUZEN, S. (2013). Melatonin and synthetic analogs as antioxidants. *Curr Drug Deliv*, **10(1)**: 71-75.
- SUZEN, S. (2017). Recent Studies and Biological Aspects of Substantial Indole Derivatives with Anti-cancer Activity. *Current Organic Chemistry*, **21(20)**: 2068-2076.
- SÜZEN, S. 2007. Antioxidant activities of synthetic indole derivatives and possible activity mechanisms. *Bioactive Heterocycles V*. Springer.
- SÜZEN, S., AD, Y., KARAASLAN, C., SHIRINZADEH, H. and COBAN, T. (2016a). Indole-based melatonin analogue compounds as cellular ROS inhibitors: Investigation on the peroxidation of human erythrocyte membranes and oxidative hemolysis. *Toxicology Letters*, **258** S202-S203.
- SÜZEN, S. and ARTUN, N. Y. (2016). Allele and genotype frequencies of CYP2B6 gene *5 polymorphism in a Turkish population. *Toxicology Letters*, **258** S78-S79.
- SÜZEN, S., ATEŞ-ALAGÖZ, Z., DEMIRCIGIL, B. T. and ÖZKAN, S. A. (2001). Synthesis and analytical evaluation by voltammetric studies of some new indole-3-propionamide derivatives. *Farmaco*, **56(11)**: 835-840.
- SUZEN, S., BOZKAYA, P., COBAN, T. and NEBIOGU, D. (2006a). Investigation of the in vitro antioxidant behaviour of some 2-phenylindole derivatives: discussion on possible antioxidant mechanisms and comparison with melatonin. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, **21(4)**: 405-411.

- SUZEN, S. and BUYUKBINGOL, E. (1998). Evaluation of anti-HIV activity of 5-(2-phenyl-3'-indolal)-2-thiohydantoin. *Farmaco*, **53(7)**: 525-527.
- SUZEN, S. and BUYUKBINGOL, E. (2000). Anti-cancer activity studies of indolalthiohydantoin (PIT) on certain cancer cell lines. *Farmaco*, **55(4)**: 246-248.
- SUZEN, S. and BUYUKBINGOL, E. (2003). Recent studies of aldose reductase enzyme inhibition for diabetic complications. *Curr. Med. Chem.*, **10(15)**: 1329-1352.
- SUZEN, S., CIHANER, S. S. and COBAN, T. (2012). Synthesis and comparison of antioxidant properties of indole-based melatonin analogue indole amino Acid derivatives. *Chem. Biol. Drug Des.*, **79(1)**: 76-83.
- SUZEN, S., DAS-EVCIMEN, N., VAROL, P. and SARIKAYA, M. (2007). Preliminary evaluation of rat kidney aldose reductase inhibitory activity of 2-phenylindole derivatives: affiliation to antioxidant activity. *Medicinal Chemistry Research*, **16(3)**: 112-118.
- SUZEN, S., GURER-ORHAN, H. and SASO, L. (2017). Detection of Reactive Oxygen and Nitrogen Species by Electron Paramagnetic Resonance (EPR) Technique. *Molecules*, **22(1)**: 9.
- SUZEN, S., GURKOK, G. and COBAN, T. (2006b). Novel N-acyl dehydroalanine derivatives as antioxidants: studies on rat liver lipid peroxidation levels and DPPH free radical scavenging activity. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, **21(2)**: 179-185.
- SUZEN, S., JENKINS, G. J. and PARRY, J. M. (1998). Application of the restriction site mutation technique to N-methyl-N-nitrosourea-induced mutations in the rat. *Teratogenesis Carcinog. Mutagen.*, **18(4)**: 171-182.
- SUZEN, S. and OZKAN, S. A. (2010). Combination of electrochemical, spectrometric and other analytical techniques for high throughput screening of pharmaceutically active compounds. *Comb. Chem. High Throughput Screen*, **13(7)**: 658-664.
- SUZEN, S. and SASO, L. (2017). Editorial: Organic Compounds as Modulators of Oxidative Stress: Chemical and Biological Aspects. *Current Organic Chemistry*, **21(20)**: 2029-2029.
- SÜZEN, S., SHIRINZADEH, H., KARAASLAN, C., ORHAN, H. G. and EREN, B. (2016b). Synthesis and in vitro antioxidant activity studies of melatonin analogue compounds. *Toxicology Letters*, **258** S202-S202.
- SUZEN, S., TEKINER-GULBAS, B., SHIRINZADEH, H., USLU, D., GURER-ORHAN, H., GUMUSTAS, M. and OZKAN, S. A. (2013). Antioxidant activity of indole-based melatonin analogues in erythrocytes and their

- voltammetric characterization. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, **28(6)**: 1143-1155.
- SÜZEN, S., TOLGA DEMİRCİGİL, B., BUYUKBINGOL, E. and ÖZKAN, S. A. (2003). Electroanalytical evaluation and determination of 5-(3'-indolyl)-2-thiohydantoin derivatives by voltammetric studies: possible relevance to in vitro metabolism. *New J. Chem.*, **27(6)**: 1007-1011.
- SUZEN, S. and WILLIAMS, J. M. (1999a). Behaviour of dehydroalanine derivatives under hydrazinolysis conditions. Possible relevance to glycoprotein hydrazinolysis (vol 5, pg 283, 1999). *Journal of Peptide Science*, **5(10)**: 462-462.
- SUZEN, S. and WILLIAMS, J. M. (2000). Investigation of the synthesis of some dehydroalanine derivatives. *Turk. J. Chem.*, **24(4)**: 361-370.
- SUZEN, S. and WILLIAMS, M. (1999b). Behaviour of dehydroalanine derivatives under hydrazinolysis conditions. Possible relevance to glycoprotein hydrazinolysis. *J. Pept. Sci.*, **5(6)**: 283-286.
- THE SUBCUTANEOUS SUMATRIPTAN INTERNATIONAL STUDY GROUP* (1991). Treatment of migraine attacks with sumatriptan. The Subcutaneous Sumatriptan International Study Group. *N Engl J Med*, **325(5)**: 316-321.
- VALKO, M., IZAKOVIC, M., MAZUR, M., RHODES, C. J. and TELSER, J. (2004). Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem*, **266(1-2)**: 37-56.
- VALKO, M., LEIBFRITZ, D., MONCOL, J., CRONIN, M. T., MAZUR, M. and TELSER, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, **39(1)**: 44-84.
- VALKO, M., MORRIS, H. and CRONIN, M. T. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.*, **12(10)**: 1161-1208.
- VALKO, M., MORRIS, H., MAZÚR, M., RAPTA, P. and BILTON, R. F. (2001). Oxygen free radical generating mechanisms in the colon: do the semiquinones of vitamin K play a role in the aetiology of colon cancer? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, **1527(3)**: 161-166.
- VALKO, M., RHODES, C. J., MONCOL, J., IZAKOVIC, M. and MAZUR, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*, **160(1)**: 1-40.
- VAZIRI, N. D. and RODRIGUEZ-ITURBE, B. (2006). Mechanisms of disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nat. Clin. Pract. Nephrol.*, **2(10)**: 582-593.

- VEKIL, S. Z. 2010. *Bazı İndol Türevi Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Biyolojik Etkileri Üzerindeki Çalışmalar*. Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- VIRCHOW, J. C., JR., PRASSE, A., NAYA, I., SUMMERTON, L. and HARRIS, A. (2000). Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*, **162(2 Pt 1)**: 578-585.
- VISSER, W. H., TERWINDT, G. M., REINES, S. A., JIANG, K., LINES, C. R. and FERRARI, M. D. (1996). Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. A placebo-controlled, dose-ranging study. Dutch/US Rizatriptan Study Group. *Arch. Neurol.*, **53(11)**: 1132-1137.
- WANG, K. B., HU, X., LI, S. G., LI, X. Y., LI, D. H., BAI, J., PEI, Y. H., LI, Z. L. and HUA, H. M. (2018). Racemic indole alkaloids from the seeds of *Peganum harmala*. *Fitoterapia*, **125** 155-160.
- WELLENS, H. J. and DURRER, D. (1974). Effect of procaine amide, quinidine, and ajmaline in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation*, **50(1)**: 114-120.
- WU, Y. H., FEENSTRA, M. G., ZHOU, J. N., LIU, R. Y., TORANO, J. S., VAN KAN, H. J., FISCHER, D. F., RAVID, R. and SWAAB, D. F. (2003). Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: alterations in preclinical and clinical stages. *J Clin Endocrinol Metab*, **88(12)**: 5898-5906.
- XU, Q., HUANG, L., LIU, J., MA, L., CHEN, T., CHEN, J., PENG, F., CAO, D., YANG, Z., QIU, N., QIU, J., WANG, G., LIANG, X., PENG, A., XIANG, M., WEI, Y. and CHEN, L. (2012). Design, synthesis and biological evaluation of thiazole- and indole-based derivatives for the treatment of type II diabetes. *Eur J Med Chem*, **52** 70-81.
- XU, X. H., LIU, G. K., AZUMA, A., TOKUNAGA, E. and SHIBATA, N. (2011). Synthesis of indole and biindolyl triflones: trifluoromethanesulfonylation of indoles with Tf₂O/TTBP (2,4,6-tri-tert-butylpyridine) system. *Org Lett*, **13(18)**: 4854-4857.
- YAN, J., HU, J., AN, B., HUANG, L. and LI, X. (2017). Design, synthesis, and biological evaluation of cyclic-indole derivatives as anti-tumor agents via the inhibition of tubulin polymerization. *Eur J Med Chem*, **125** 663-675.
- YILMAZ, A. D., COBAN, T. and SUZEN, S. (2012). Synthesis and antioxidant activity evaluations of melatonin-based analogue indole-hydrazide/hydrazone derivatives. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, **27(3)**: 428-436.
- YOUSSEF, B. G. M., ABDELRAHMAN, M. H., ABDELAZEEM, A. H., ABDELGAWAD, M. A., IBRAHIM, H. M., SALEM, O. I. A., MOHAMED,

- M. F. A., TREAMBLEAU, L. and BUKHARI, S. N. A. (2018). Design, synthesis, mechanistic and histopathological studies of small-molecules of novel indole-2-carboxamides and pyrazino[1,2-a]indol-1(2H)-ones as potential anticancer agents effecting the reactive oxygen species production. *Eur J Med Chem*, **146** 260-273.
- YU, J. S., LEE, D., LEE, S. R., LEE, J. W., CHOI, C. I., JANG, T. S., KANG, K. S. and KIM, K. H. (2018). Chemical characterization of cytotoxic indole acetic acid derivative from mulberry fruit (*Morus alba* L.) against human cervical cancer. *Bioorg Chem*, **76** 28-36.
- ZHANG, Y. L., QIN, Y. J., TANG, D. J., YANG, M. R., LI, B. Y., WANG, Y. T., CAI, H. Y., WANG, B. Z. and ZHU, H. L. (2016). Synthesis and Biological Evaluation of 1-Methyl-1H-indole-Pyrazoline Hybrids as Potential Tubulin Polymerization Inhibitors. *ChemMedChem*, **11(13)**: 1446-1458.
- ZHAO, D., YU, Y., SHEN, Y., LIU, Q., ZHAO, Z., SHARMA, R. and REITER, R. J. (2019). Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **10(249)**: 249.
- ZHOU, J., FENG, J. H. and FANG, L. (2017). A novel monoterpenoid indole alkaloid with anticancer activity from *Melodinus khasianus*. *Bioorg Med Chem Lett*, **27(4)**: 893-896.
- ZHOU, J. N., LIU, R. Y., KAMPHORST, W., HOFMAN, M. A. and SWAAB, D. F. (2003). Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. *J Pineal Res*, **35(2)**: 125-130.
- ZHU, K., YANG, S. N., MA, F. F., GU, X. F., ZHU, Y. C. and ZHU, Y. Z. (2015). The novel analogue of hirsutine as an anti-hypertension and vasodilatory agent both in vitro and in vivo. *PLoS One*, **10(4)**: e0119477.

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı : Hanifa
Soyadı : Fatullayev
Doğum yeri : Azerbaycan
Uyruđu : Azerbaycan
Medeni durumu : Evli
Askerlik durumu :Yerine getirilmiř
İletişim adresi : Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi Farmasötik
Kimya Abd Talas /KAYSERİ
Telefonu : 0352-207-6666
E-posta : henifef@gmail.com

II. EĞİTİMİ

2014- 2020 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi Farmasötik Kimya Anabilimdalı
(Doktora)

2008-2011- Azerbaycan Tıp Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi Farmasitik Kimya
Abd (Yüksek Lisans)

2004-2008- Azerbaycan Tıp Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi (Lisans)

1993-2004- İlk okul/Orta okul/Lise (Azerbaycan)

Yabancı Dil: İngilizce, Türkçe, Rusca. (Ana dili Azerbaycan Türkçesi)

III. ÜNVANI

2011-Uzman Eczacı

2008- Eczacı

IV. BİLİMSEL ETKİNLİKLER