



T.C.

MUŞ ALPARSLAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNSAN ASETİLKOLİNESTERAZİ İNHİBE ETMESİNDE TASARLANMIŞ
İNDOL ANALOGLARININ BİYOİNFORMATİK ANALİZİ VE SENTEZİ

Mesut TOPTAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Nisan-2022
MUŞ
Her Hakkı Saklıdır



T.C.
MUŞ ALPARSLAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNSAN ASETİLKOLİNESTERAZI İNHİBE ETMESİNDE TASARLANMIŞ
İNDOL ANALOGLARININ BİYOİNFORMATİK ANALİZİ VE SENTEZİ

Mesut TOPTAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç.Dr. Adnan ÇETİN

Nisan-2022
MUŞ
Her Hakkı Saklıdır

TEZ KABUL ve ONAYI

..... tarafından hazırlanan “.....”
adlı tez çalışması .../.../... tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile
Muş Alparslan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

İmza

Başkan

Unvanı Adı SOYADI
Üniversitesi, Fakülte, Bölüm

.....

Danışman

Unvanı Adı SOYADI
Üniversitesi, Fakülte, Bölüm

.....

Üye

Unvanı Adı SOYADI
Üniversitesi, Fakülte, Bölüm

.....

Üye

Unvanı Adı SOYADI
Üniversitesi, Fakülte, Bölüm

.....

Üye

Unvanı Adı SOYADI
Üniversitesi, Fakülte, Bölüm

.....

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Mesut TOPTAŞ

Tarih:06/04/2022

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İNSAN ASETİLKOLİNESTERAZI İNHİBE ETMESİNDE TASARLANMIŞ İNDOL ANALOGLARININ BİYOİNFORMATİK ANALİZİ VE SENTEZİ

Mesut TOPTAŞ

Muş Alparslan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Adnan ÇETİN

Pirol, pirazol, imidazol, tiyofen, furan ve indol gibi iskelet sistemine sahip heterohalkalı bileşikler, ilaç endüstrisinin önemli ham maddelerindedir. Bu bileşiklerle yapılan araştırmalar bilim dünyasının ilgisini her zaman çekmektedir. Heterohalkalı bileşiklerin ilaç tasarımında önemli rol oynaması sebebiyle sentetik kimyacıların ilgisi bu alanda çok artmıştır. Bu tez çalışmasında klasik sentez yöntemleri kullanılarak sentezlenen heterohalkalı 3-süstitüe 2-metil indol bileşiklerinin eldesi ve biyoinformatik analizi bu tezin öncelikli amacıdır. Tasarlanan 3-süstitüe 2-metil indol bileşikleri insan asetilkolinesteraz enzimi ile detaylı etkileşimleri yani bağlanma enerjileri, inhibisyon aktiviteleri, ligand verimlilikleri, hidrojen bağları ve bağ uzunlukları gibi enzim-ilaç etkileşim parametreleri belirlendi. 3-süstitüe 2-metil indol bileşiklerinin 92-96 bağlanma enerjileri, asetilkolinesteraz enzimin moleküler kenetlenmesinden elde edildi. İndol 92-96 bileşikleri bağlanma enerjileri sırasıyla -9.3, -8.3, -8.9, -8.6 ve -9.0 kcal/mol olarak bulundu. İndol analoglarının ADMET özelliklerini, farmakokinetik parametrelerini ve toksikolojik özelliklerini incelemek için Osirus, Molinspiration ve SwissADME kemoinformatik çevirim içi web siteleri kullanıldı. Tüm indol 92-96 bileşikleri Lipinski'nin beş kuralına uymaktadır. Sonuç olarak elde edilen verilerle sentezlenen 3-süstitüe 2-metil indol bileşikleri asetilkolinesteraz enzim'in *in vivo* çalışmalar için iyi birer aday olabilecekleri gözlenmiştir. Bu nedenle 3-süstitüe 2-metil indol bileşiklerinin üzerinde daha fazla bilimsel araştırmalar yapılması gereklidir.

2022, 64 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Asetilkolinesteraz, enzim inhibisyon, hesaplamalı kimya, indol, kemoinformatik

ABSTRACT

SYNTHESIS AND BIOINFORMATICS ANALYSIS OF THE INDOLE ANALOGUES DESIGNED TO INHIBIT HUMAN ACETYLCHOLINESTERASE

Mesut TOPTAŞ

Muş Alparslan University
Natural and Applied Science
Department of Chemical Science

Advisor: Assoc. Prof. Adnan ÇETİN

Heterocyclic compounds with skeletal system such as pyrrole, pyrazole, imidazole, thiophene, furan and indole are important raw materials of the pharmaceutical industry. Studies conducted with this compound always attract the attention of the scientific world. The interest of synthetic chemists in this field has increased greatly due to the fact that heterocyclic compounds play an important role in drug design. The primary aim of that thesis is the bioinformatic analysis and to obtain of the heterocyclic 3-substitue 2-methyl indole compounds which were synthesized using the classical synthesis methods. Detailed interactions of the designed 3-substitue 2-methyl indole compounds with the human acetylcholinesterase enzyme that is namely enzyme-drug interaction parameters such as binding energies, inhibition activities, ligand efficiencies, hydrogen bonds and bond lengths were determined. The binding energies of the 3-substitue 2-methyl indole compounds **92-96** were obtained from the molecular docking of the acetylcholinesterase enzyme. The binding energies of the indole **92-96** were -9.3, -8.3, -8.9, -8.6 and -9.0 kcal/mol, respectively. Osirus, Molinspiration and SwissADME chemoinformatics online web pages were used to examine ADMET properties, pharmacokinetic parameters and toxicological properties of indole analogs. All indole compounds **92-96** obey Lipinski's five rules. As a result, it has been observed that these indole analogs can be good candidates for *in vivo* studies of acetylcholinesterase enzyme. Therefore, it is necessary to carry out more scientific research on the 3-substitue 2-methyl indole compounds.

2022, 64 Pages

Keywords: Acetylcholinesterase, chemoinformatics, computational chemistry, enzyme inhibition, indole

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimini benimle paylaşan sınırsız destek sağlıyan değerli danışman hocam Doç. Dr. Adnan ÇETİN'e teşekkür eder saygılarımı sunarım. Tezime izleme komisyonunda jüri başkanı olarak görev alan Sayın Prof. Dr. İőhak BİLDİRİCİ'ye ve Sayın Prof. Dr. Esin KAYA'ya teşekkür ederim. Beni bugünlere sevgi ve fedakârlıkla getiren, hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim değerli aileme sonsuz sevgi ve teőekkürlerimi sunarım.

Mesut TOPTAŞ
MUŞ-2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ixx
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
1.1 İndollerin Sentezi	3
1.2 İndollerin Biyolojik Aktifliği	10
1.3 Asetil Kolinesteraz Enzimi.....	13
1.4 Biyoinformatik Analiz.....	14
2. MATERYAL ve YÖNTEM	19
2.1 Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler	19
2.2 Deneylerde Kullanılan Araç ve Cihazlar.....	19
2.3 Deneylerde Kullanılan Metotlar	19
2.4 Kenetleme (Docking) Yöntemi	19
2.5 ADMET Analiz Yöntemi	21
2.6 2-kloro-1-(2-metil-1H-indol-3-il)etanonun sentezi (90)	21
2.7 2-azido-1-(2-metil-1H-indol-3-il)etanonun sentezi (91)	22
2.8 Substitüe indol sentezi için genel prosedür (92-96)	22
2.9 1-(3-metil-1H-indol-3-il)-2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)etanonun sentezi (92).....	23
2.10 2-(4-(4-metoksifenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(2-metil-1H-indol-3-il) etanonun sentezi (93).....	23
2.11 1-(2-metil-1H-indol-3-yl)-2-(4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol-1-yl)etanon sentezi (94).....	24
2.12 2-(4-(4-tert-butilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-metil-1H-indol-3-yl)- etanon sentezi (95).....	24
2.13 2-(4-(4-dimetilamino)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)- 1(2-metil-1H-indol-3-yl)- etanon sentezi (96)	25
3. BULGULAR ve TARTIŞMA	26
3.1 İndollerin sentezi	26
3.1.1 Kloro ve azid grubu taşıyan indollerin sentezi (90, 91)	26
3.1.2 1,2,3-triazol grubu taşıyan indollerin sentezi (92-96)	27

3.2 Moleküler Kenetleme Çalışmaları.....	32
3.3 Farmakokinetik Özellikler.....	36
4. SONUÇ.....	38
KAYNAKÇA.....	40
EKLER.....	53
ÖZGEÇMİŞ.....	64

SİMGELER ve KISALTMALAR

Simgeler

Ar	: Argon
Ag ₂ CO ₃	: Gümüş karbonat
COH	: Karboksil grubu
CO ₂	: Karbondioksit
CO ₂ Et	: Etilen karbondioksit
CO ₂ Me	: Metil karbondioksit
CsOH	: Sezyum Hidroksit
CuCF ₃	: Triflorometilasyon
CuI	: Bakır iyodür
CuAAC	: Bakır katalizli azid alkin
CDCl ₃	: Döterokloroform
(CpRhCl ₂) ₂	: Pentametilsiklopentadienil rodyum diklorür
DMSO	: Dimetil sülfoksit
EtOH	: Etilhidroksil
Et	: Etilen
EtOAc	: Etilasetat
H	: Hidrojen
H ₂ O	: Su
HCO ₂ K	: Potasyum format
KOtBu	: Tert-butoksit
K ₃ PO ₄	: Potasyum Fosfat
K ₂ CO ₃	: Potasyum Karbonat
MeCN	: Metilen siyanür
N	: Azot
Na ₂ SO ₄	: Sodyum sülfat
NH	: Hidroksil
NH ₂	: Amin
NH ₃	: Amonyak
NHNH ₂	: Hidrazin
NHSO ₃	: Sodyum bisülfat
Ni(acac) ₂	: Nikel 2 asetilasetonat
Ni(cod) ₂	: Nikel sikloooktadien
O	: Oksijen
OH	: Hidroksil
Otf	: Triflat
PCY ₂	: Trisikloheksilfosfin
Pd(OH) ₂	: Paladyum hidroksit
Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	: Bis(benzonitril)paladyum diklorür
R ₁ ,R ₂ veR ₃	: Alkil Gurupları
T-BuOH	: Tert-Bütanol
t-BuONO	: Tert-Bütil nitrit
TsCl	: Tolüensülfonil klorür
ZnCl ₂	: Çinko klorür

Kısaltmalar

AChE	: Asetilkolinesteraz Enzimi
Atm	: Atmosfer basıncı
BBB	: Kan Beyin Bariyeri
BDİT	: Bilgisayar destekli ilaç tasarımı
Bn	: Benzil
C-C	: Karbon bağı
DMF	: Dimetilformamit
DME	: Dimetoksietan
3D	: Üç boyutlu resim
2D	: İki boyutlu resim
HFIP	: Heksafloroizopropanol
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
LSD	: Liserjik asit dietilamit
Me	: Metil
MHz	: Frekans birimi MegaHertz
ml	: Mililitre
NMP	: N-Metilpirolidon
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
N-N	: Azot bağı
o.s	: Oda sıcaklığı
P-gp	: Geçirgenlik glikoproteini
Ph	: Fenil
ppm	: Milyonda bir
R	: Alkil
Rf	: Alıkonma faktörü
s	: Saat
TFA	: Trifloroasetik asit
THA	: Tetrahidroamino kridin
TME	: Tetrametiletilen
TBPB	:Tert-bütül peroksibenzoat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1. Genel indol yapı haritası.....	2
Şekil 1. 2 Bazı önemli indol türevleri	2
Şekil 1. 3 Fischer indol sentezi	3
Şekil 1. 4 Önerilen Fischer indol sentezi mekanizması	4
Şekil 1. 5 Japp-Klingemann sentezi.....	4
Şekil 1. 6 Japp-Klingemann indol sentezi mekanizması	5
Şekil 1. 7 Aril İndollerin Sentezi	5
Şekil 1. 8 Substitue 3-nitrozo indollerin sentezi	6
Şekil 1. 9 2-triflorometil indollerin sentezi.....	6
Şekil 1. 10 İndolin-2-on moleküllerin sentezi.....	6
Şekil 1. 11 İndol-2-on türevlerinin sentezi	7
Şekil 1. 12 3-substitüe indol sentezi	7
Şekil 1. 13 Trisubstitüe indollerin sentezi.....	7
Şekil 1. 14 1-substitüe indol sentezi	8
Şekil 1. 15 Seçici indol sentezi	8
Şekil 1. 16 1-substitüe aromatik indol sentezi	8
Şekil 1. 17 Trisubstitüe indol sentezi.....	9
Şekil 1. 18 1,2,3-trisubstitüe indol sentezi.....	9
Şekil 1. 19 1-aril indollerin sentezi	9
Şekil 1. 20 1,3-disubstitüe indol sentezi	10
Şekil 1. 21 2,3-disubstitüe indol sentezi	10
Şekil 1. 22 2-aril 3-substitüe indol sentezi.....	10
Şekil 1. 23 Antikanser yapısı içeren indoller	11
Şekil 1. 24 İndol yapısı içeren ticari ilaçlar.....	12
Şekil 1. 25 Farmasötik olarak kullanılan bazı indol yapıları	13
Şekil 1. 26 Asetilkolinesterazın hidroliz reaksiyonu	13
Şekil 1. 27 Moleküler modelleme simülasyonu	15
Şekil 1. 28 Bilgisayar destekli ilaç keşfi haritası	16
Şekil 1. 29 Yeni bir ilaç keşfinin aşamaları	17
Şekil 2. 1 Asetilkolinesteraz enzim ve inhibitörleri arasındaki kompleks.....	20
Şekil 2. 2 Asetilkolinesteraz enzim'in aktif bölgesi	21
Şekil 3. 1 2-kloro-1-(2-metil-1H-indol-3-il)etanon sentezi	27
Şekil 3. 2 2-azido-1-(2-metil-1H-indol-3-il)etanonun sentezi	27
Şekil 3. 3 Substitüe indol-triazol sentezi.....	28
Şekil 3. 4 Önerilen mekanizma.....	32
Şekil 3. 5 Reseptör ve indol arasındaki 3D ve 2D etkileşim profili a) AChE-İndol 92 b) AChE-İndol 96	35
Şekil 3. 6 Molekül 92-96'nın ilaç olma özelliklerinin biyoyararlanım radarı ile değerlendirmesi	37
Şekil 4. 1 3-sübstitüe 2-metil indol bileşikleri.....	38

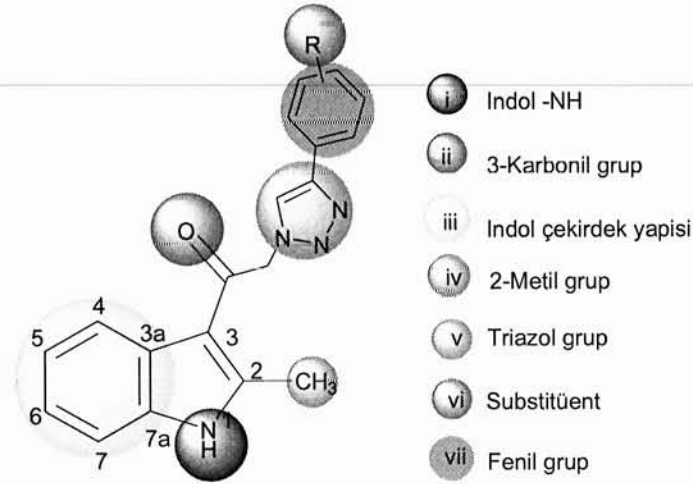
ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3. 1	Substitüe indol-triazol yapılı bileşiklerinin bazı fiziksel özellikleri.....	31
Çizelge 3. 2	Asetilkolinesteraz enzim inhibitörü adaylarının özellikleri.....	33
Çizelge 3. 3	İndol analogları ve asetilkolinesteraz enzim arasında oluşan komplekslerin moleküler kenetlenme sonuçları ve detaylı etkileşimler.....	33
Çizelge 3. 4	İndol 92-96 bileşiklerin farmakolojik sonuçları	36

1. GİRİŞ

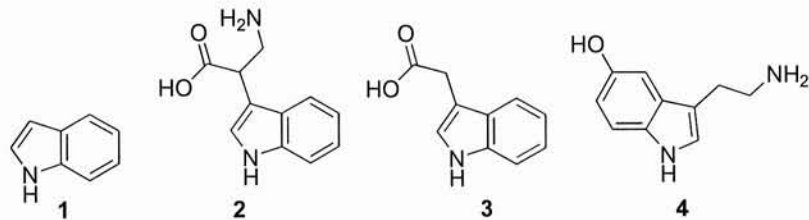
İndol halkası içeren moleküller birçok doğal ve sentetik yapının önemli biyolojik aktivitelerini arttırdığı bilinmektedir. Bu biyolojik aktif moleküllerin önemli örneklerinden biri olan indol analogları birçok farmasötik ürünün öncüleridir. İlaç keşfi, bir çözümün bulunması için farmasötik açıdan önemli sayısız hedefin yeterince karşılanması gereken zorlu, çok amaçlı bir problemdir. Bu problem çelişen hedeflerin varlığıyla daha da karmaşık hale gelen geniş, karmaşık çözüm alanlarıyla karakterize edilmektedir. Bu tür sorunları çözmek için özel olarak tasarlanmış çok amaçlı optimizasyon yöntemleri ilaç keşfine sunulmuştur ve bilim camiası tarafından kabul görmektedir. Potansiyel terapötik uygulamaları olan yeni ilaçların geliştirilmesi ilaç endüstrisi alanında dünyadaki karmaşık ve zor süreçlerden biridir. Yeni terapötik ajanların keşfine çok büyük bir ekonomik maliyet ayrılmıştır. Bir ilacın aktivitesi biyoyararlılığı, toksisite ve metabolizma gibi çok sayıda faktörün bileşkesi olduğundan akılcı ilaç tasarımı yüzyıllardan beri araştırılması çok zaman alan önemli bir bilimsel konu olmuştur (Csermely ve ark., 2013). Bu yüzyılda biyomakromoleküllerin yapısal karakterizasyonu, bilgisayar bilimleri ve moleküler biyoloji gibi alanlardaki etkileyici teknolojik gelişmeler akılcı ilaç tasarımı uygulanabilir hale getirmiştir. Yeni ilaçların keşif sürecinde moleküler modellemenin yardımcı olduğu tıp ve eczacılık alanlardaki çoğu çalışmaya yön verdiği gözlenmiştir. İlaç keşfiyle alakalı tüm bilimsel çalışmalar hem insan sağlığına potansiyel faydaları hem de zaman ve ekonomi açısından muazzam maliyetleri düşürdüğünden ilaç keşfi tasarımı ve onun verimliliğini artıran bu alana yönelik araştırmalar değerli olmaktadır (Anderson, 2003). Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (BDİT) ilaç keşfinin etkinliğini artırmak için kullanılabilecek bu araçlardan biridir. BDİT zor, pahalı veya imkansız deneyler olduğunda tahminler sağlayarak ve mevcut deneysel verileri koordine ederek deneyle değerli bir tahmin yaparak onlarla bir öngörü oluşturabilmektedir (Geldenhuis ve ark., 2006). BDİT eczacıların veya ilaç tasarımı ile uğraşan bilim adamlarının sorunlarının ayrıntılarını daha iyi anlamalarına ve yaklaşımlarını iyileştirmelerine yardımcı olur. Ayrıca ilaç tasarımı deneyleri için değerli bilgiler sağlar. Daha fazla deneysel planlamaya rehberlik etmeye yardımcı olur. Bu süreci potansiyel olarak daha verimli hale getirir. Bununla birlikte BDİT, yeni ilaçlara doğrudan bir yol değildir ancak hedefe biraz daha detaylı bir harita ve yaklaşım sağlamaktadır (Da Silva Rocha ve ark., 2019). Bu amaçla moleküllerin belli konumlarına çeşitli sübstituentlerin takılması ilaç tasarımı açısından oldukça önem

taşıdığından bu tez çalışmasında Şekil 1.1’de görülen indol yapısına farklı substitüent veya halkalı yapıların bağlanması sonucu oluşan indol analoglarının sentezi ve hazırlanan analogların insan asetilkolinesteraz enzimleri arasındaki biyoinformatik analizi incelenmiştir.



Şekil 1. 1 Sentezlenen indollerin iskelet yapısı

Şekil 1.2’de görülen indol (1) bisiklik, aromatik heterohalkalı bir bileşiktir. İndol iskeleti, birçok proteinin yapısında bulunur. Örneğin Triptofan (2) önemli bir amino asit olup indol içerir. İndol-3-asetik asit (3) bitki bünyesinde ve gelişmesinde rol oynayan bir hormondur. Serotonin (4) ise merkezi sinir sistemi içerisinde ruh hali, cinsellik ve iştahın düzenlenmesinde etkinlik gösteren çok önemli bir sinirsel ileticidir (Sharma ve ark., 2010).



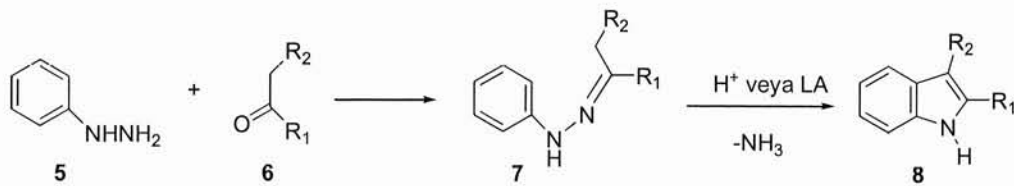
Şekil 1. 2 Bazı önemli indol türevleri

Biyolojik aktifliği olması nedeniyle indol halkası içeren yapılar sentetik kimya ile uğraşan araştırmacılar açısından ilgi odağı olmuştur. İndol analogları doğal ürünlerden izole edilebildikleri gibi indol halkası taşıyan yapılar sentetik olarak sentezlenmekte ve ilaç etken maddeleri olarak kullanılmaktadır (Cetin ve ark., 2021). İndol türevi bileşiklerde; antimikrobiyal, antifungal, antiviral, antitümöral, antitüberküloz,

antioksidan, antienflamatuvar ve analjezik gibi biyolojik aktivitelerin görüldüğü literatürlerde sıklıkla belirtilmektedir (Thanikachalam ve ark., 2019). İndol halkası taşıyan yapılar tıp alanında kanser, depresyon, hipertansiyon, viral enfeksiyonlar, migren gibi hastalıkların tedavisinde geniş uygulama alanına sahiptir (Zhang ve ark., 2015). İndol halkası taşıyan yapılar doğal, sentetik ve yarısentetik olarak elde edilebilmektedir. Sentetik olarak elde edilen indol analoglarına ilaç endüstrisinde metisazon (çiçek hastalığı), zafirlukast (astım), sumatriptan (migren) gibi ilaçlar ticari olarak satılmaktadır (Hamid ve ark., 2017). Doğal kaynaklı vinkristin, vinblastin, vindezin ve vinorelbin antikanser etkili indol yapısı içeren alkaloidlere örnek verilebilir (Kochanowska-Karamyan ve ark., 2010). Yani *Catharanthus roseus*'tan izole edilen vinblastin ve vinkristin gibi dimerik vinka alkaloidleri kanser ve Hodgkin hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Almagro ve ark., 2015). Bazı doğal ürünlerde bulunan en güçlü potansiyele sahip farmakodinamik bir çekirdek yapısına örnek olarak *Physostigma venenosum* tohumlarında bulunan Physostigmin molekülü Alzheimer hastalığının tedavisi için önerilmiştir (Coelho Filho ve ark., 2001). Bu bilgilere ek olarak deniz ürünlerinde bulunan çok yönlü indol alkaloidler, sitotoksisite gibi spesifik anti-enflamatuvar, antiviral, serotonin antagonizmi ve benzeri biyolojik aktiviteler gösterdiği literatürde belirtilmiştir (Gul ve ark., 2005).

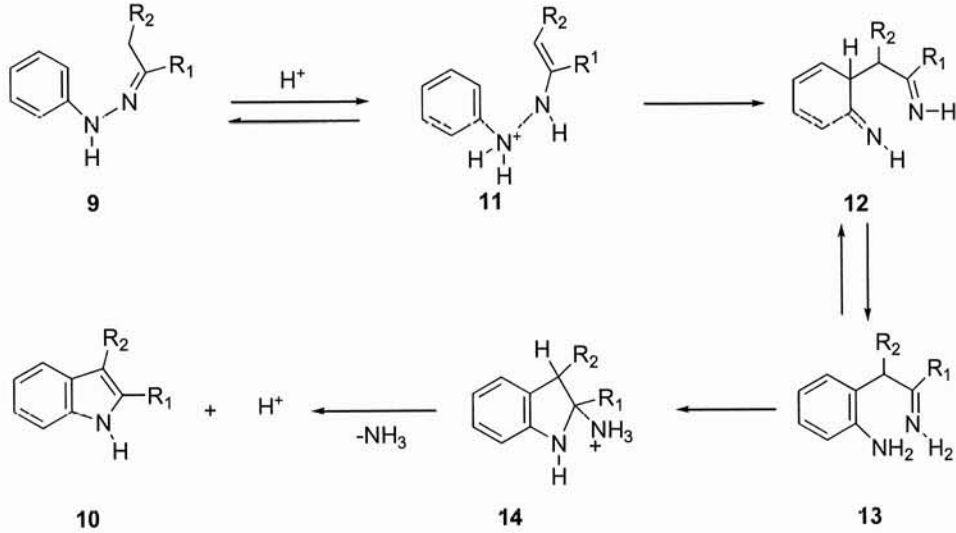
1.1 İndollerin Sentezi

İlk olarak 1883'de bir Alman kimyager olan Hermann Emil Fischer tarafından keşfedilen Fischer indol sentezi, diğer tüm indol sentezleri arasında en yaygın kullanılan sentez yöntemidir (Fischer ve ark., 1883). Fischer indol sentezinin siklizasyon reaksiyonunun temel prensibi asidik koşullar altında, bir ketonun (6) veya bir aldehitin bir fenil hidrazin (5) ile etkileşmesiyle kolayca sentezlenen aril hidrazonun (7), amonyak kaybı ile süstitüe edilmiş indole (8) dönüştürür (Şekil 1.3) (Robinson ve ark., 1963).



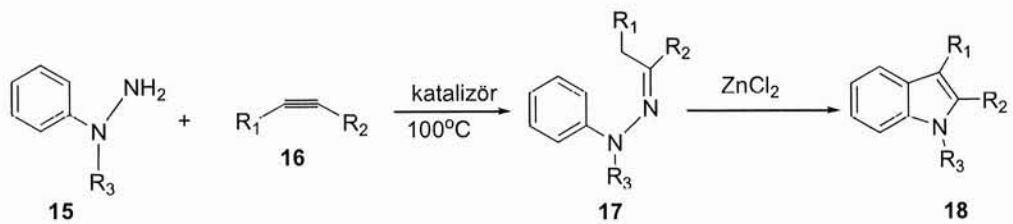
Şekil 1.3 Fischer indol sentezi

Fischer indol sentezi için tahmin edilen ürün mekanizması aril hidrazonun en-hidrazin (**11**) izomerlerinin bir [3,3]-sigmatropik ile yeniden düzenlenmesini ve N-N bağının bölünmesiyle ve bir C-C bağının oluşumunu içerir. Aromatik siklasyondan sonra imin (**12**) formu ara ürün **13**'e dönüşür (Balcı ve ark., 2010). Sonra ardından siklasyonun tamamlanması bir siklik aminoasetal ürün (**14**) oluşur. Ve asidik ortam nedeniyle amonyak kaybıyla substitüe edilmiş indol ürünü (**10**) meydana gelir (Şekil 1.4).



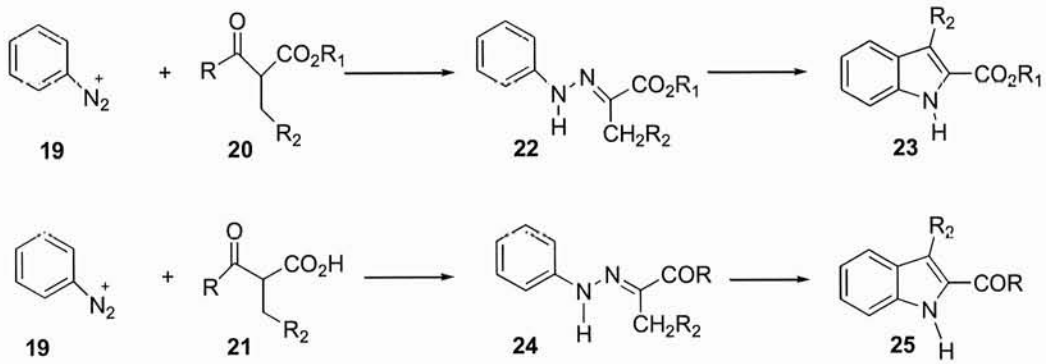
Şekil 1. 4 Önerilen Fischer indol sentezi mekanizması

Fischer indol sentezi üzerine yapılan bazı çalışmalar, hidroaminasyon süreci ile ilgili olarak indol geleneksel sentezine yeni yaklaşımlar getirmiştir. Örneğin, alkin **16**'ın hidroaminasyonunun kullanılması ile ara aril hidrazon bileşiği sentezlenir. Alkinlerin 1,1-iki substitüe hidrazin (**15**) ile moleküller arası titanyum amin-katalizör hidroaminasyon reaksiyonuyla aril hidrazon bileşiğini (**17**) oluşturur (Imman ve Moody, 2013). Daha sonra katalizör olarak $ZnCl_2$ kullanılarak istenilen indol molekülüne (**18**) dönüştürülür (Şekil 1.5). Farklı katalizör kullanılması sonucu aril hidrazon oluşumu için farklı hidroaminasyon süreci örnekleri literatürde mevcuttur (Yu ve ark., 2020).



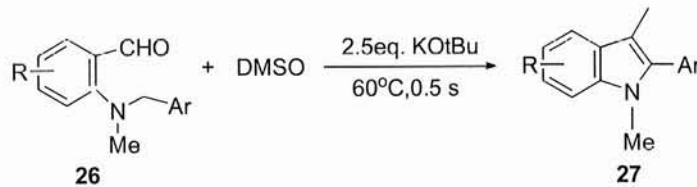
Şekil 1. 5 Japp-Klingemann sentezi

Protik ve Lewis asitleri, Fischer indol siklizasyon reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılmaktadır. Asit katalizörler, sigmatropik yeniden düzenlemenin yanı sıra aril hidrazon ve en-hidrazin oluşumunun protonasyonunu hızlandırır. Fischer indol sentezi, farklı substitüe edilmiş ketonlar, benzen ve hidrazin türevleri kullanılarak 2- ve 3- pozisyonunda ve aromatik halka üzerinde farklı substitüe edicilerin bağlanmalarına izin verir (Sundberg ve ark., 1996). Aril diazonyum tuzları **19**'ın β -ketoester (**20**) veya β -ketoasit (**21**) ile Japp-Klingemann eşleşmesi, ara ürünler olarak Fischer indol sentezinde kullanılan aril hidrazon türevlerinin (**22**, **23**) alternatif bir sentezini sağlar (Şekil 1.6) (Humphrey ve ark., 2006). Eğer β -ketoesterler doğrudan aril diazonyum tuzu ile işleme tabi tutulursa, deaçilasyon birleşmeyi takip eder. Sonra indol-2-karboksilat esteri (**24**) oluşturmak için Fischer indol mekanizması ile indolizasyon meydana gelir. β -ketoasit kullanıldığında, dekarboksilasyon meydana gelir ve nihai ürün olarak 2-açıl indol (**25**) bileşiği oluşur.



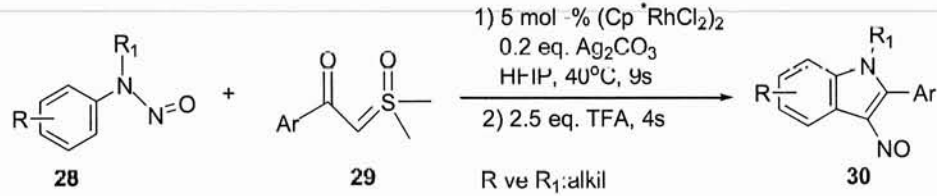
Şekil 1. 6 Japp-Klingemann indol sentezi mekanizması

Bir geçiş metali içermeyen, *tert*-butoksit aracılı sentez reaksiyonu bir karbon kaynağı olarak dimetil sülfoksit kullanılarak *N*-benzil benzaldehitlerden iyi verimle değerli iki substitüe 2-aril indollerin (**27**) verimli ve kolay bir sentez yöntemini gösterirler (Şekil 1.7). Ayrıca bu metodoloji geniş bir fonksiyonel grup toleransı sunar (Yang ve ark., 2019).



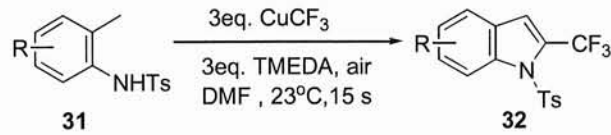
Şekil 1. 7 Aril indollerin Sentezi

Rh (III)-katalist asilmetilasyon ve trifloroasetik asit (TFA) aracılı *N*-nitroso transfer/siklizasyon zincirleme reaksiyonu kolayca elde edilebilen *N*-nitrosoanilinler ve sülfoksonyum bileşiklerinden başlayarak 3-nitrozo indol (**30**) bileşiği elde edilir (Şekil 1.8). Bu reaksiyonda elde edilen 3-nitrozo indollerin daha fazla kimyasal dönüşümleri onların sentetik değerlerini artırır (Wu ve ark., 2020).



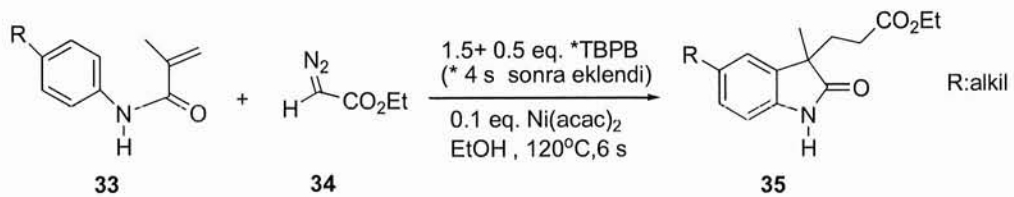
Şekil 1. 8 Substitue 3-nitrozo indollerin sentezi

İyi bilinen florofromdan türetilen CuCF_3 reaktifinin kullanımı ile bir domino triflorometilasyon/siklizasyon stratejisi aracılığıyla kolayca hazırlanan 2-alkinil anilinlerden 2-(triflorometil) indol (**32**) bileşiğinin sentezi oluşur (Şekil 1.9). 3-formil 2 (triflorometil) indol türevleride bu yöntemle sentezlenebilir. Bu sentezlenen moleküller triflorometil ihtiva eden ilaç analoglarının hazırlanmasında ara ürünlerin hazırlanabilmesi nedeniyle önemli sentez metodlarından biridir (Ye ve ark., 2018).



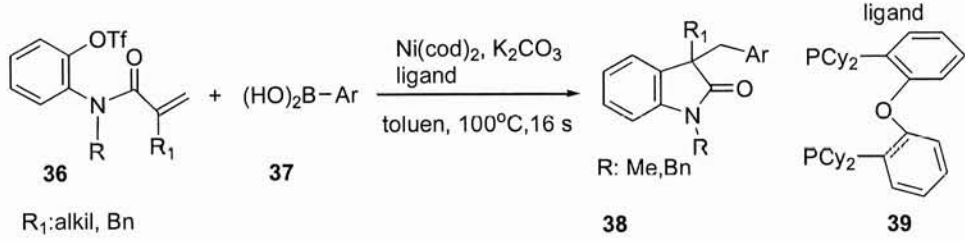
Şekil 1. 9 2-triflorometil indollerin sentezi

Akrilamidlerin veya enamidlerin diazoasetatlarla nikel katalizli bir reaksiyonu, hidrojen kaynağı ve çözücü olarak bir peroksit ve etanol varlığında indolin-2-on türevlerinin (**35**) veya 1,4-dikarbonil bileşikleri meydana gelir (Şekil 1.10) (Zhao ve ark., 2019).



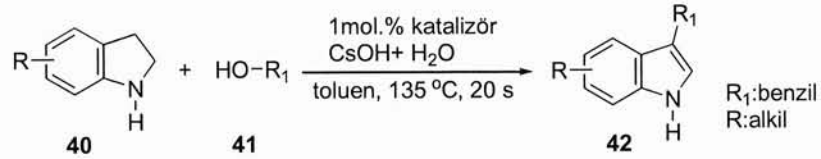
Şekil 1. 10 Ni katalizli indol-2-on moleküllerin sentezi

Nikel ile katalist edilmiş bir domino Heck siklizasyon/Suzuki birleştirme reaksiyonuyla dörtlü tam karbon merkezleri taşıyan 3,3-iki substitüe oksindollerin sentezlenir. Bu reaksiyonda aril iyodürler, bromürler, klorürler, triflatlar ve ucuz aril esterler gibi çok çeşitli elektrofiller kullanılabilir. Bu pratik ve sürdürülebilir reaksiyon ile iyi verimde çok sayıda substitüe olan indol türevleri sentezlenir (Şekil 1.11) (Li ve ark., 2018).



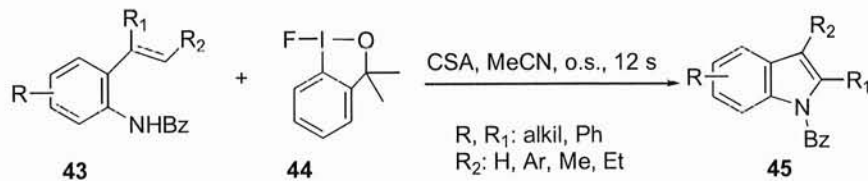
Şekil 1. 11 Suzuki-Heck reaksiyonu ile indol-2-on türevlerinin sentezi

Alkil edici reaktifler olarak kolayca temin edilebilen alkoller kullanılarak indolinlerin bölgesel seçici bir dehidrojenatif alkilasyonunda, tek bir hava ve neme dayanıklı manganez katalizörüyle kullanılan çözücüye bağlı olarak C3- veya N-alkillenmiş indol (38) bileşiklere dönüştürülebilir (Şekil 1.12) (Borghs ve ark., 2020).



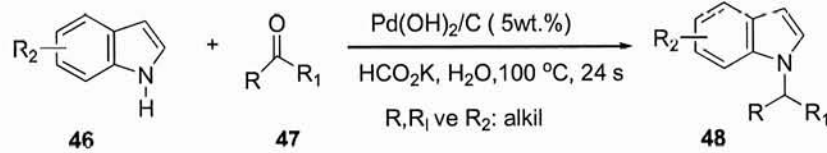
Şekil 1.12 3-substitüe indol sentezi

Hipervalent bir florid (44) içeren bileşiğin kullanılması ortak ara ürün olarak bir spiro siklik F-siklopropan aracılığıyla stirenlerden indollerin (45) ve triptofanların bölgesel olarak değişken bir sentez reaksiyonu mümkün olur (Şekil 1.13) (Andries-Ulmer ve ark., 2018).



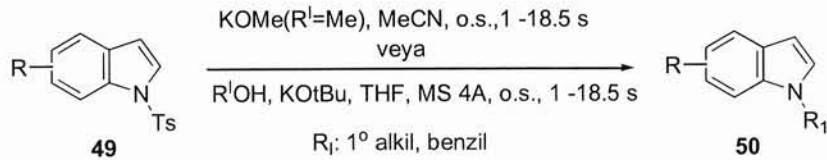
Şekil 1. 13 Trisubstitüe indollerin sentezi

İndoldeki azot atomunun düşük nükleofilitesi ve C-3 pozisyonunda, rekabet eden alkilasyon reaksiyonu ve daha sterik kullanılması daha düşük bir elektrofilyle ketonların engellenmiş olmasıyla *N*-alkilasyon reaktifler sentez için büyük bir sorun olur. Bir dearomatizasyon ile yeniden ürünleştirme stratejisi, indollerin suda ketonlarla indirgeyici çapraz bağlanmasını iyi bir verimle (**48**) elde edilir (Şekil 1.14) (Wang ve ark., 2019).



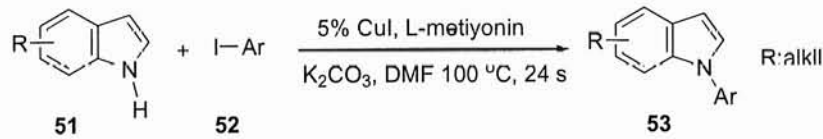
Şekil 1. 14 1-substitüe indol sentezi

Alkilasyon reaktifleri olarak alkoksitler/alkoller ile tosilatlı indollerin ve fenollerin ardışık detosilasyon/alkilasyon dönüşümü, hafif reaksiyon koşulları, yüksek ipso seçiciliği ve iyi fonksiyonel grup tolerans sunar. Korumasız indollerin (**50**) alkoller ve TsCl ile tek bir kaptaki seçici bir *N*-alkilasyonu da gerçekleştirilebilir (Şekil 1.15) (Zhu ve ark., 2019).



Şekil 1. 15 Seçici *N*-alkilasyon indol sentezi

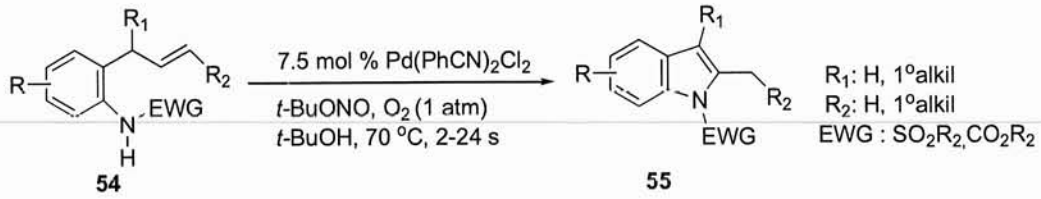
L-metiyonin bağlanmış Cu tautomerize edilebilir. *N*-heteroarenler dahil olmak üzere aromatik ve alifatik aminlerin -CN ile çapraz bağlanmalarını katalist edilebilir (Şekil 1.16). Amino, karboksi ve sülfid gruplarının fonksiyonları ligasyon verimliliği için kritik öneme sahiptir (Vaidya ve ark., 2019).



Şekil 1. 16 1-substitüe aromatik indol sentezi

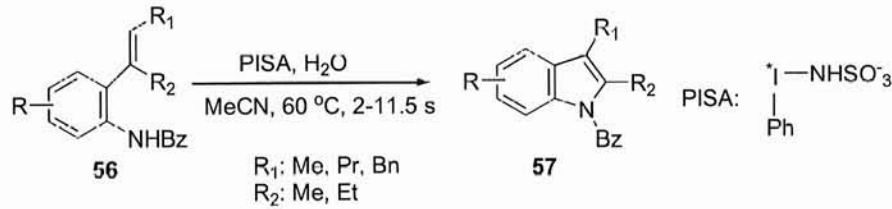
Fonksiyonelleştirilmiş indollerin ölçeklenebilir ve pratik bir sentezini bir terminal oksidan olarak oksijen varlığında *o*-allil anilinlerin paladyum varlığında *t*-BuONO ortak

katalize edilmiş sikloizomerizasyonu yoluyla kullanarak bir dizi substitüe edilmiş indol (**55**) bileşiği iyi verimle hazırlanır (Şekil 1.17). Bu yöntemin önemli bir avantajı tehlikeli oksidanlardan ağır metal katalizörlerden, DMF ve DMSO gibi yüksek kaynama noktalı çözücülerden kaçınılmasıdır (Xia ve ark., 2018).



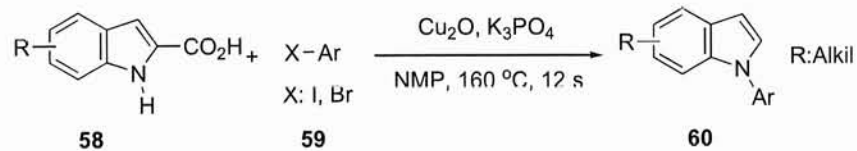
Şekil 1. 17 Trisubstitüe indol sentezi

Fenil iyodo sülfamat (PISA) molekülü kolayca erişilebilen ve kararlı suda çözünen hipervalent iyot (III) reaktifidir. Bu bileşik mükemmel bölgesel seçicilik ile bir aril göçü/molekül içi siklizasyon kademesini içeren 2-alkenil anilinlerin -CH aminasyonu yoluyla çeşitli indollerin (**57**) sentezini mümkün kılar (Şekil1.18) (Zhang ve ark., 2019).



Şekil 1.18 1,2,3-trisubstitüe indol sentezi

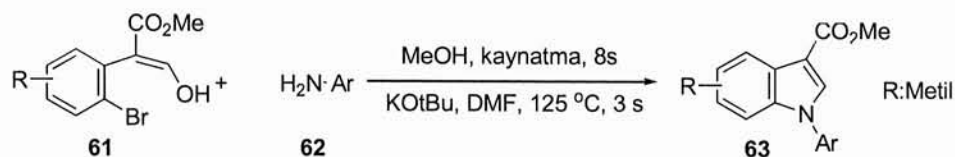
Bir dekarboksilatif *N*-aril halojenürler ve indol-2-karboksilik asitlerin arilasyon Cu varlığında etkin bir şekilde ilerler. Sonra tekabül eden katalizörle beraber yüksek verimlerde aril indol (**60**) bileşiği oluşur (Şekil 1.19). Bu sentez reaksiyonu iyi fonksiyonel grup moleküllerin hazırlanması için iyi bir yöntemdir (Ning ve ark., 2018).



Şekil 1. 19 1-aril indollerin sentezi

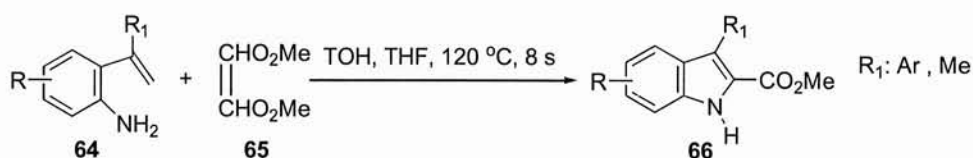
Özel başlatıcılar veya katkı maddeleri içermeyen bir *t*-BuOK/DMF sistemi geçiş metali içermeyen koşullar altında yüksek verimle *N*-substitüe edilmiş

indol-3-karboksilatların hazırlanmasını sağlar (Şekil 1.20). Bu koşullar, halojenli indollerin (**63**) sentezi için özellikle kullanışlı bir yöntemdir (Bugaenko ve ark., 2018).



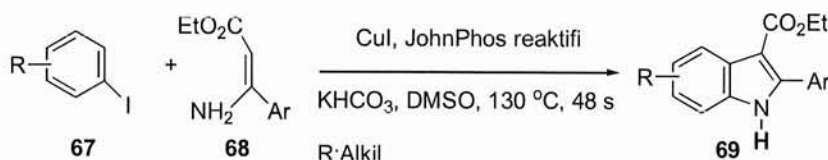
Şekil 1. 20 1,3-disubstitüe indol sentezi

Bir ardışık Michael reaktifi ilavesiyle karbon karbon bağı bölünmesi meydana gelir. 2-vinil anilinlerin ve alkinoatların siklizasyonu ile 2-substitüe edilmiş indoller ve kinolinlerin sentezi mümkün olur (Şekil 1.21). C2 substitüe indollere metal içermeyen koşullar altında iyi verimle erişilebilirken, C2 substitüe kinolinlerin orta verimle (**66**) sentezlenmesi için paladyum katalistleri kullanılır (Ni ve ark., 2018).



Şekil 1. 21 2,3-disubstitüe indol sentezi

Tek bir reaksiyon kabında tandem bakır katalizli Ullmann tipi reaksiyonda siyano bağı oluşumu/molekül içi çapraz dehidrojenatif birleştirme işlemi ve DMSO'da 130 °C'de kolayca bulunabilen aril iyodür (**67**) ve enaminden (**68**) çok iyi verimde çoklu substitüe edilmiş indol (**69**) bileşiği sentezi gerçekleşir (Şekil 1.22) (Li ve ark., 2018).

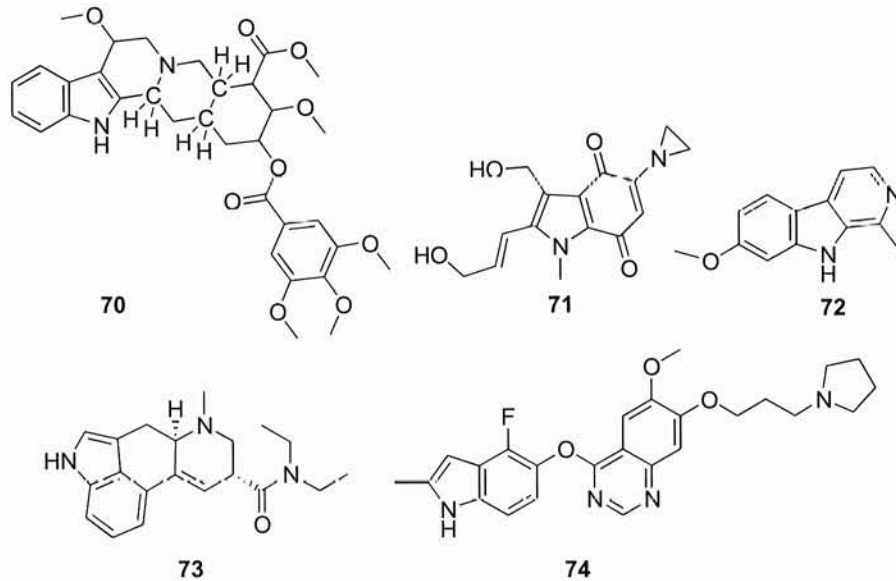


Şekil 1. 22 2-aril 3-substitüe indol sentezi

1.2 İndollerin Biyolojik Aktifliği

İndol çekirdeğine sahip birçok önemli alkaloidler yani oksinler ve triptofan gibi moleküller doğada yaygın olarak bulunur (Won ve ark., 2011; Zhang ve ark., 2013). İndol yapısı beyin fonksiyonu ile ilişkili olan endojen reseptör agonisti olarak bilinen

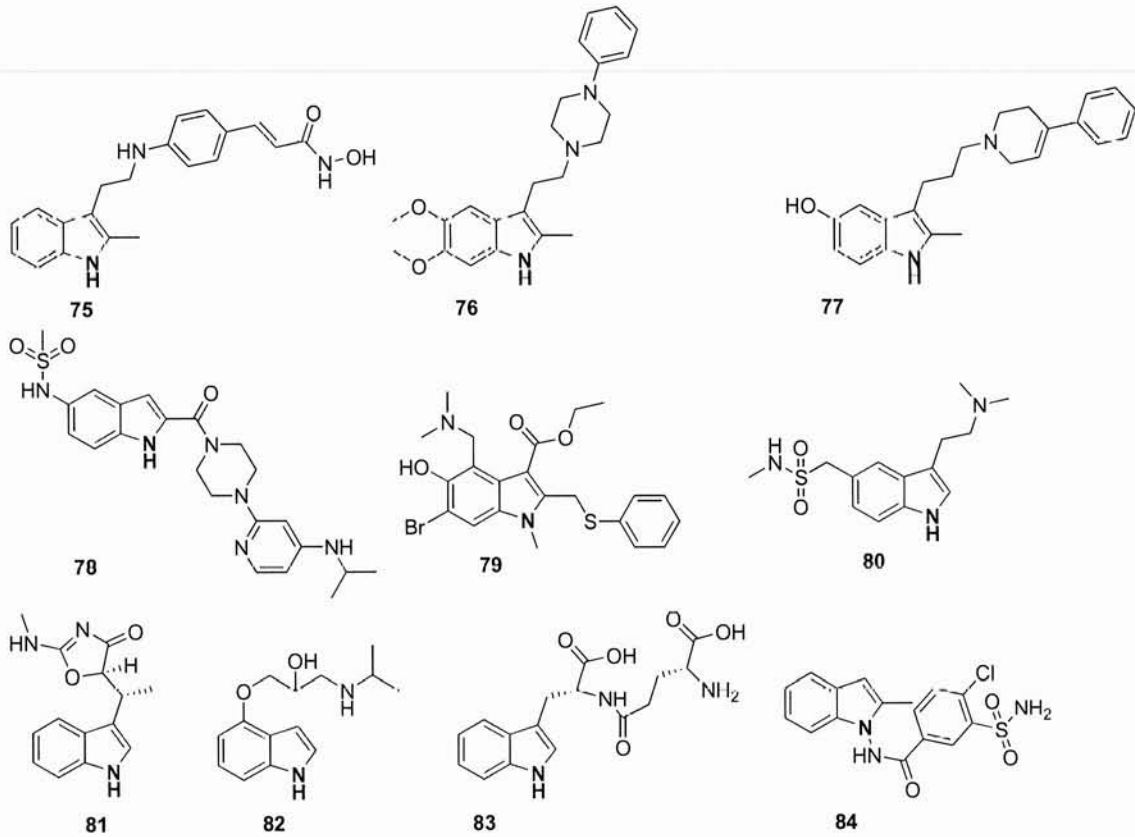
nörotransmitter serotoninin ana iskeletinde yer alır (Hamid ve ark., 2017). İndol alkaloidleri, *vallesiachotamine* ve *iso-vallesiachotamine* meyvelerinden izole edilir (Mishra ve ark., 2018). Deniz doğal ürünlerinden elde edilen indol alkaloidleri sitotoksik, antiviral, antimikrobiyal dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik aktivite, antiparazitik, antiinflamatuvar, antiserotonin ve antitopoizomeraz-I aktivitesi gösterirler (Gul ve ark., 2005; Blunt ve ark., 2017). Bir indol alkaloidi olan Reserpin (70), yüksek tansiyonu ve şiddetli ruhsal bozukluğu olan hastaların tedavisinde kullanılır (Chen ve ark., 2005). İndol türevleri, biyolojik olarak ilgili çok sayıda heterosiklin bileşiklerden oluşur. Antikanser biyolojik aktiviteye sahip Apazikon (71), Harmin (72), Liserjik asit dietilamid (LSD) (73) ve Sediranib (74) gibi moleküllerin sentezlenmesinde sinton olarak indol bileşikleri yaygın bir şekilde kullanılır (Şekil 1.23) (Suzen ve ark., 2017).



Şekil 1. 23 Antikanser etkisi içeren indoller

Birçok indol analoglar biyoteknoloji, ilaç ve eczacılık bilimi alanlarında başarılı bir şekilde ticarileştirilir. İndol yapısından geliştirilen çeşitli ticari ilaçların yapıları Şekil 1.24'te gösterildi. Bazı indol içeren önemli ilaçlar şunlardır: Anti lösemik ilaç olan Panabistat (75) (Cheng ve ark., 2019), antipisikotik yani nöroleptik ilaç olan Oksipertinin (76) (Durell ve ark., 1963), şizofreni tedavisi için geliştirilmiş dopaminerjik ve serotonerjik bir ilaç olan Roksindol (77) (Kasper ve ark., 1992), antiviral olarak kullanılan ilaçlar Delavirdin (78) ve Arbidol (79) (Demeter ve ark., 2000) migren baş ağrılarını tedavi etmek için kullanılan bir ilaç olan Sumatriptan (80) (Dechant ve ark., 1992), güçlü bir anti-stafilokok ajanı İndolmycin (81) (Harnden ve

ark., 1978), hipertansiyon tedavisinde kullanılan pindolol (**82**) (Roberts ve ark., 1987), STAT3 sinyalini inhibe eden golotimod (**83**) (Geiger ve ark., 2016), hipertansiyon ve dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ilaç olan İndapamid **84** (Chaffman ve ark.,1984) bu ilaçlara örnek verilebilir.

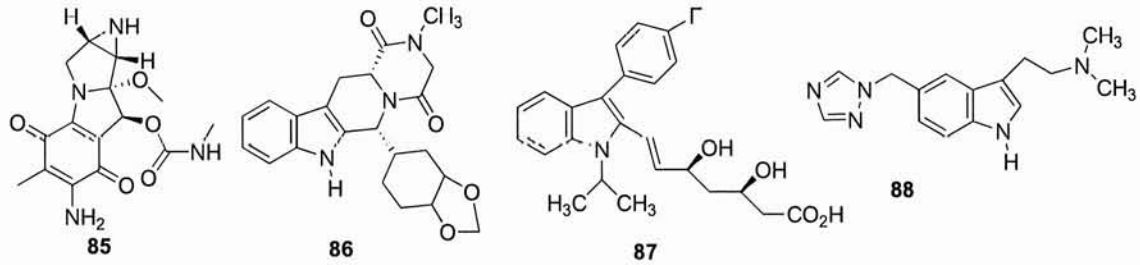


Şekil 1.24 İndol yapısı içeren ticari ilaçlar

Vine ve arkadaşları bir seri substitüe edilmiş 1*H*-indol-2,3-dion (izatinler) sentezlediler. İnsan monosit benzeri maddelere karşı sitotoksisite özelliklerini incelediler. Histiositik lenfoma (U937) hücre dizisi *in vitro* ve SAR çalışmaları substitüe C5, C6 ve C7 yapıları olan indollerin bazı di- ve tri-halojen molekülüne sahip bileşiklerin biyolojik aktiviteyi büyük ölçüde artırdığını gözlemlendi. Bu bileşikler meme, prostat ve kolorektal üzerinden lösemi ve lenfoma hücrelerince doğru karsinoma hücrelerince daha fazla seçicilik gösterirler. En aktif bileşik olan substitüe tribromoisatin türevleridir. Düşük mikromolar konsantrasyonlarında iki ve üç substitüe izatinlerin gelecekte antikanser ilaç geliştirme için faydalı olduğu belirlendi (Vine ve ark., 2007).

Mitomycin (**85**) antikanser özelliği sayesinde kemoterapisinde bir ajan olarak kullanılır. Ayrıca doğal olarak oluşan bitki büyüme hormonu indol 3-asetik asit (**3**)

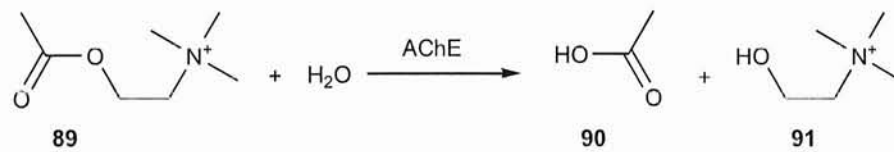
(heteroauxin) bitki gelişimine hem faydalı hem de zararlı şekillerde kontrol etme kapasitesine sahip önemli bir fitohormondur. Bu bileşik indol kimyasını güçlendirmede iyi bir şanstır yani indollerin doğadan sentezlenmesi ve izolasyonunu önemli ölçüde artırır (Şekil 1.25) (Duca ve ark., 2014). Bundan başka indol yapısı içeren önemli ilaç moleküllerinden Tadalafil (**86**), Rizatriptan (**87**) ve Fluvastatin (**88**) örnek farmasötik ajanlar olarak Şekil 1.25’de gösterildi (Baumann ve ark., 2011).



Şekil 1. 25 Farmasötik olarak kullanılan bazı indol yapıları

1.3 Asetil Kolinesteraz Enzimi

Alzheimer hastalığında beyin anatomisindeki karakteristik değişikliklerin çoğu kortekste asetilkolin (ACh) nörotransmitterinin eksikliğinden ortaya çıkan ve tedavisi halen bulunamamış bir beyin hastalığıdır. Bu Alzheimer hastalığı kısacası beyinde zihin işlevlerinde bunamanın ortaya çıkmasıdır. Günümüzde Türkiye’de 300 bin civarında Alzheimer hastası olduğu düşünülmektedir. Yakın bir zamanda genç nüfusun giderek yaşlanacağı ülkemizde bu hastalığın en önemli sağlık sorunu olacağı belirtilmektedir. Bu yüzden bu hastalıkla ilgili yapılan bilimsel çalışmalar günümüzde oldukça popülerdir. asetilkolinesteraz enziminin (AChE) ve onun inhibitörleri üzerine yapılan çalışmaların Alzheimer hastalığının tedavisinde önemli uygulama alanı olduğu gözlenir (Özçelik ve ark., 2019). Şekil 1.26’da kimyasal yapısı gözlenen ve nörotransmitter olan ACh (**89**) hücrelerde sinir iletimi esnasında hidroliz reaksiyonunda görev alan AChE enziminin inhibisyonunda asetik asit (**90**) ve koline (**91**) dönüştürülerek sinir iletimini sonlandırır.



Şekil 1. 26 Asetilkolinesterazın hidroliz reaksiyonu

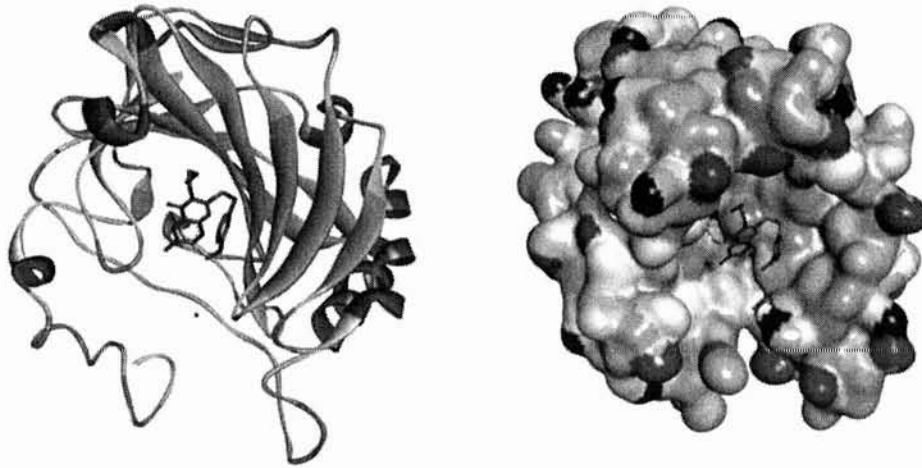
Asetilkolin sinir iletimi esnasında mevcut hücrelerden sinaptik boşluğa geçer. Hücrede post-sinaptik membrandaki asetilkolin ilgili enzimlere bağlanır. Bu bağlanma sonucunda sinir iletiminde bir sinyal oluşur. Bu sinyal sonucu asetilkolin enzimi aktive ederek asetilkolini hidroliz ettikten sonra sinyal iletimi durur. Bu reaksiyon sonucu oluşan kolin maddeleri sinaptik sinir hücreleri tarafından tekrar alınır. Bu kolin maddeleri reaksiyonu katalizleyen enzimin bu reaksiyonundan yinelenen asetilkolin başlangıç maddelerine dönüşür (Whittaker ve ark., 1984). Asetilkolinesteraz inhibitörü asetilkolini inhibe etmesi sonucu asetilkolinin yıkımını engeller. Bu döngünün devam etmesi sonucu sinir iletimini sağlayan asetilkolinin derişimi ve fonksiyonunu devam ettirir. AChE inhibitörleri geri dönüşümlü, yarı geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz olarak etki ederler (Pohanka 2012; Zilbeyaz ve ark., 2018). Yarışmalı ve yarışmasız geri dönüşümlü AChE inhibitörleri çoğunlukla tedavi amaçlı kullanılır.

AChE yapısında yer alan anyonik kısım asetilkolinin amin kısmına bağlanır. AChE'in bahsedilen kısmı için katyonik maddeler ve hücre içinde bulunana diğer inhibitörler de bağlanır. Katyon yüklü bu maddeler yani substratlar enzimin aktif bağlanma kısmı boyunca bulunan aromatik amino asitlerle etkileşimden dolayı bu bölgede başka anyonik bölgelere negatif yüklü amino asitlere tutunamazlar (Ariel ve ark., 1998). Aromatik amino asitler büyük hacimli gruplar olduğundan enzim için yüksek bir korumaya sahiptir (Ordentlich A., ve ark 1993). Örneğin bu yapıya iyi bir örnek olan triptofan adlı amino asit enzim için büyük bir öneme sahiptir. Triptofan alanin adlı amino asitin yerini almasından dolayı enzim aktivitesi 300 kat düşer (Tougu ve ark., 2001). Enzimin aktif bağlanma yeri ile bu aminoasitlerin mesafesi yaklaşık olarak 20 angstrom uzunluğundadır. Enzimin aktif bağlanma yerinin alt kısmından bu uzunluk daha kısadır (4 angstrom) (Harel ve ark., 1993). Şekil1.26'da görüldüğü gibi asetilkolin bileşiğinin hidroliz olması sonucu serin, histidin, glutamat amino asitleri meydana gelir (Tripathi ve ark., 2008). Ayrıca bu asetil kolin hidrolizi sonucu açıl-enzim ile kolin maddeleri oluşur. Sonra hidroliz reaksiyonunda su molekülleri asetikkoline nükleofilik atak sonucuyla histidin amino asitinin yardımıyla asetik asiti serbest hale gelir. Bu şekilde asetik asiti serbest enzim yine oluşur (Pohanka, 2011).

1.4 Biyoinformatik Analiz

Moleküler modelleme yöntemi gerçek moleküllerle etkileşimleri sağlayan, modelleme yapan kişinin bilgisi ve sezgisi tarafından yönlendirilen, olası konformasyonları ve konfigürasyonları keşfetmek için sayısız olasılıktan yararlanarak

çok sayıda deneme biçiminin oluşmasına ve değerlendirilmesine izin veren yöntemdir (Leach ve ark., 2001). Bu yöntem açık bir uygulaması, kullanıcının niceliksel, görsel ve somut olarak bir dizi moleküllerin bağlanma durumlarını örneklemesine izin verir. Modelleme yöntemi, moleküler mekanik hesaplamalara dayanan ve moleküllerin enerji bariyerlerinin hesaplanmasının yorumlanmasıdır (Vriend, 1990). Bu amaç için Charmm, Gromos, Amber, Gold gibi modelleme programları çevrimdışı kullanılarak moleküler modelleme ve ilaç tasarımı için umut verici uygunluklar elde edilebilir (Şekil 1.27) (Blinov ve ark., 2004).



Şekil 1. 27 Moleküler modelleme simülasyonu

Moleküler dinamik simülasyonlar ise biyomoleküllerin doğasının dahil edilmesi için güçlü bir araçtır ve optimum koşullarda, minimum enerji olma durumunu keşfetmek için kullanılır. Atomik parametreler klasik bir atoma dayanan genel ve yaklaşık basitleştirilmiş kuantum mekanik değerleridir (Muhammed ve ark., 2019). Bu parametreler akışsal bir yapıda değişeceğinden, kuantum moleküler dinamiğe ihtiyaç vardır. Bu alan günümüzün süper bilgisayarlarını büyük ölçüde gelişmesiyle ve gelişmiş masaüstü bilgisayarın yaygınlaşmasıyla bilimsel çalışma yapılan popüler alanlardan olur. Endüstriyel firmaların kapsamlı veritabanlarının ve hesaplamalı bilgisayarlı programların akademik bilim adamlarının kullanımına sunulması bu alanda yaygın çalışma alanının artmasına sebep olur (Bharath ve ark., 2011).

Potansiyel terapötik uygulamaları olan yeni ilaçların geliştirilmesi ilaç endüstrisi dünyadaki en karmaşık ve zor süreçlerden biridir. Yeni terapötik ajanların keşfine çok büyük bir ekonomik maliyet ayrılmıştır. Bir ilacın aktivitesi biyoyararlılığı, toksisite ve metabolizma gibi çok sayıda faktörün sonucu olduğundan, akılcı ilaç tasarımı

yüzyıllardır beri araştırılması çok zaman alan önemli bir bilimsel konu olur (Mandal ve ark., 2009; Baldi, 2010). Bu yüzyılda biyomakromoleküllerin yapısal karakterizasyonu, bilgisayar bilimleri ve moleküler biyoloji gibi alanlardaki etkileyici teknolojik gelişmeler, akılcı ilaç tasarımı uygulanabilir hale getirir. Yeni ilaçların keşif sürecinde moleküler modellemenin yardımcı olduğu tıp ve eczacılık alanlardaki çoğu çalışmalara yön verdiği gözlenir. Hem insan sağlığına potansiyel faydaları hem de ilaç keşfinin zaman ve para açısından muazzam maliyetlerini düşürdüğünden ilaç keşfi tasarımı ve onun verimliliğini artıran bu araç veya teknikler oldukça değerli olur (Güner, 2002).

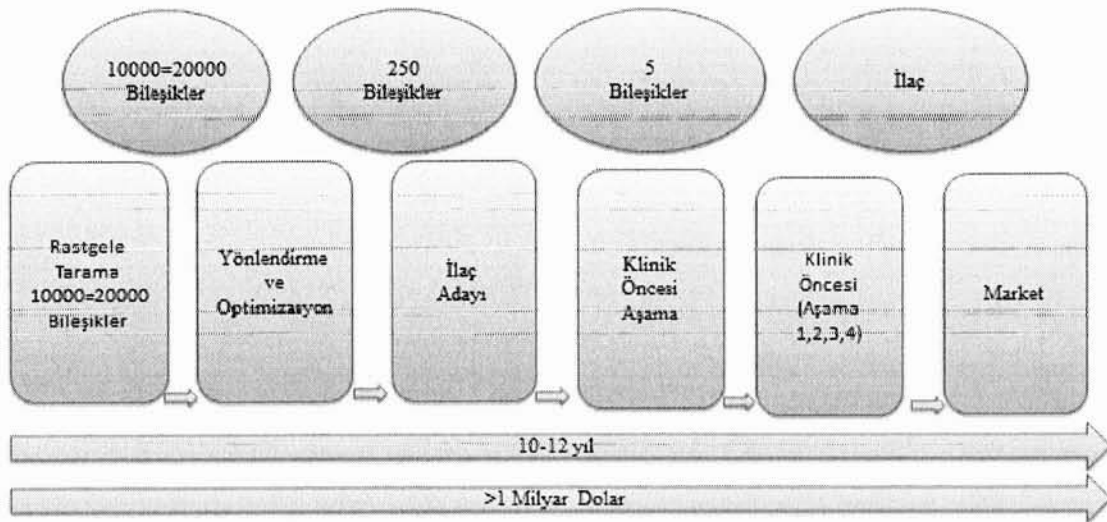
Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (BDİT) ilaç keşfinin etkinliğini artırmak için kullanılabilir bu araçlardan biridir. BDİT zor, pahalı veya imkânsız deneyler olduğunda tahminler sağlayarak ve mevcut deneysel verileri koordine ederek deneyle değerli bir tahmin yaparak onlarla bir öngörü oluşturur. Bu BDİT eczacıların veya ilaç tasarımı ile uğraşan bilim adamlarının sorunlarının ayrıntılarını daha iyi anlamalarına ve yaklaşımlarını iyileştirmelerine yardımcı olur. Ayrıca ilaç tasarımı deneyleri için değerli bilgiler sağlar ve daha fazla deneysel planlamaya rehberlik etmeye yardımcı olur (Turkan ve ark., 2019; Van Drie, 2007). Bu süreci potansiyel olarak daha verimli hale getirir. Bununla birlikte BDİT, yeni ilaçlara doğrudan bir yol değildir, ancak hedefe biraz daha detaylı bir harita ve yaklaşım sağlar (Şekil 1.28).



Şekil 1.28 Bilgisayar destekli ilaç keşfi haritası

Sonuçta BDİT ilaç keşif projeleri için gün ve paradan tasarruf etmemize yardımcı olacaktır. BDİT için stratejiler, hedef (enzim/reseptör) ve ligandlarla ilgili mevcut yapısal ve diğer bilgilerin kapsamına bağlı olarak değişir. Şu anda kullanılan stratejilerle ilaç tasarım sürecinde doğrudan ve dolaylı tasarım olarak iki ana modellemedir. Dolaylı yaklaşımda ilaç tasarımı bilinen aktif ve inaktif bileşiklerin yapısal özelliklerinin karşılaştırmalı analizine dayanır. Doğrudan tasarımda ise hedefin

üç boyutlu özellikleri (enzim/reseptör) doğrudan kabul edilmesine dayanan modellemedir. Bir ilaç keşif sürecinin erken aşamasında, araştırmacılar çok az veya hiç yapı aktivite ilişkisi bilgisiyle karşı karşıya kalabilir. Bu noktada BDİT ile yüksek verimli tarama yapılarak ilaç yapısı geliştirme ve taraması yapılmalı ve bu detaylı tarama sonucunda ilaç geliştiren kişiler herhangi bir tarama ipucunu veya diğer ilk bilgi kaynaklarını takip etmelidir. Taranan bileşikler ticari olarak temin edilebilir, doğal ürünler, daha önce sentezlenmiş bileşik grupları veya bilgisayarlı hesaplamalı kütüphanesinden ortaya çıkar (Amaro ve ark., 2008; Ooms F., 2000). Bununla birlikte, moleküler modelleme yapabilen uzman kişiler yüksek verimli tarama için seçilecek bileşiklerin seçiminde yardımcı olabilir. Rastgele tarama yapmak yerine, çeşitlilik gösteren bir dizi bileşik analogları bulmak için özellikli fizikokimyasal özellikler seçilebilir. Bu hesaplamalı ilaç analizlerinin amacı veri seti hakkında mümkün olduğunca fazla bilgi elde ederken daha az seçici bileşikler seçer ve onları test eder (Şekil 1. 29).



Şekil 1. 29 Yeni bir ilaç keşfinin aşamaları

Test edilecek bu bileşiklerin sayısındaki herhangi bir azalma yalnızca bir veri tabanındaki fazlalık miktarını azaltmak, araştırma verimliliği ve ilgili maliyetler üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Son zamanlarda, öncü BDİT bulgular ve iyileştirmeler için veritabanının yapısal çeşitliliğini en üst düzeye çıkarmak için rasyonel tasarımın kullanımı araştırılır. Hiyerarşik kümeleme ve maksimum benzemezlik yöntemleri üç boyutlu veritabanlarının çeşitliliğin artırılması için verimliliklerini incelemek amacıyla rastgele bir yaklaşımla karşılaştırılarak ilaç tasarımına farklı bir yaklaşım olur (Kapetanovic, 2008). Araştırmalar, doğrulanmış bir

moleküler tanımlayıcı olarak iki boyutlu parmak izleri kullanılarak yapılmış ve rasyonel seçim yöntemlerinin performansı ile rastgele yaklaşım karşılaştırılır.

Sonuç olarak, BDİT yaklaşımları, ilaç keşif sürecindeki hızı ve verimliliği artırmayı amaçlar. Şekil 3'te görüldüğü gibi BDİT, yeni ilaçlara doğrudan bir yol değildir, ancak hedefe yönelik biraz daha ayrıntılı bir harita araştırmacılara sağlar. Hedef ilaç tasarlamak için biraz bilgi sağlar ve bilgiyi koordine etmeye yardım ederek, BDİT'in ilaç tasarım sürecini daha rasyonel hale getirmeye yardımcı olur. Yeni ilaçların keşfinde BDİT kullanımının birçok başarı öyküsü, geleneksel tıbbi ve eczacılık teknikleriyle yakın eşleştirmede kullanılan bu tür analizlerin faydasını literatürde geniş bir şekilde gözlenir.

2. MATERYAL ve YÖNTEM

2.1 DeneYlerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Ticari olarak temin edilebilen kimyasallar, daha fazla saflaştırılmadan kullanıldı. Kalan susuz çözücüler, moleküler elek üzerinde en az 48 saat saklanarak hazırlandı.

2.2 DeneYlerde Kullanılan Araç ve Cihazlar

İTK çalışmaları Rf değerleri ve reaksiyon kontrolleri, Merck F254 silika jel 60 ince tabaka kromatografi alümina levhaları üzerinde gerçekleştirilmiştir. Kromatografik saflaştırma, silika jel 60A (40-63 um) üzerinde flaş kromatografi veya Merck'ten F254 silika jel 60 alümina levhaları üzerinde hazırlayıcı ince tabaka kromatografisi kullanılarak yapıldı. Erime noktaları, bir Stanford Research Systems OptiMelt MPA100 üzerinde ölçülmüştür. NMR spektrumları, ¹³C ve ¹H için optimize edilmiş, kriyojenik olarak soğutulmuş 5 mm'lik bir ikili prob ile donatılmış bir 400 MHz Bruker kullanılarak elde edildi. Numuneler döteryumlu çözücü içinde çözüldü ve 300 K'da analiz edildi. LC-MS spektrumları, elektrosprey iyonizasyonlu çift dalga boyu algılamalı bir Waters Acquity UPLC-MS kullanılarak kaydedildi.

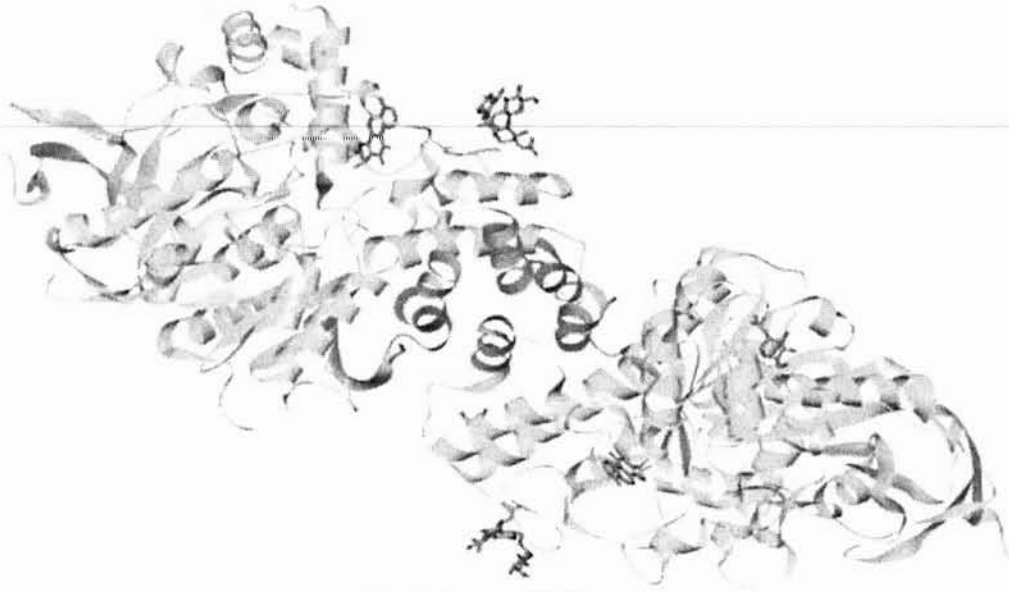
2.3 DeneYlerde Kullanılan Metotlar

DeneYlerde kullanılan metodlar; kimyasal reaksiyonlar için kurutma başlıklı geri soğutucu altında, uygun çözücülerde reaktiflerin ısıtılması ve daha önceden belirlenen klasik sentez reaksiyon koşullarına göre gerçekleştirildi. İTK çalışmaları Rf değerleri ve reaksiyon kontrolleri ve sentezlenen ürünlerin saflığı reaksiyon sırasında kontrol edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ise Nükleer Manyetik Rezonans spektrofotometresinden faydalanıldı.

2.4 Kenetleme (Docking) Yöntemi

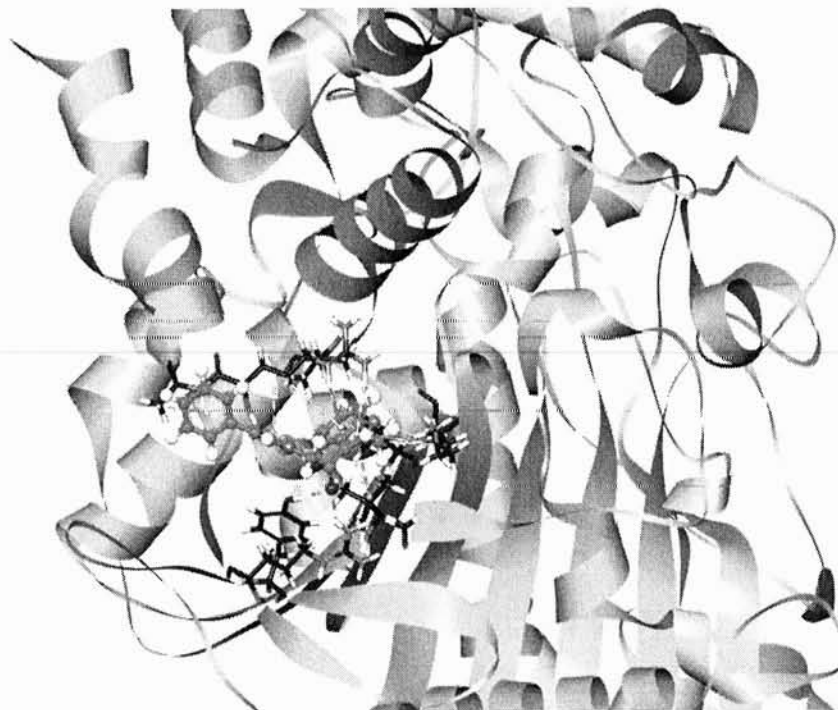
Asetilkolinesteraz enzimin (pdb kodu: 4M0E) üç boyutlu x-ışını kristal yapısı, sırasıyla 2.0 Å çözünürlükle protein veri bankasından pdb formatında alınmıştır (Cheung ve ark., 2013). Asetilkolinesteraz enziminin inhibitörlü kompleks yapısı AutodockVina programı kullanılarak hazırlanmıştır (Huey ve ark., 2012). asetilkolinesteraz enzimi ile asetilkolinesteraz enziminin birlikte kristalize inhibitörü arasındaki kompleks yapı Şekil 2.1'de gösterildi. İndol analoglarının 3 boyutlu yapıları

Chemdraw Ultra 8 programı ile Şekil 2.1'de gösterildiği gibi 2 boyutlu yapılar çizildi. İndol analoglarının 3 boyutlu yapıları sdf formatında kaydedildi. İndol analoglarının 3 boyutlu yapıları Babel-2.4.0 kullanılarak pdb formatına dönüştürüldü. Enerji minimizasyonları Avogadro programı tarafından yapıldı (Cetin, A. 2021).



Şekil 2.1 Asetilkolinesteraz enzim ve inhibitörleri arasındaki kompleks

Bağlanma türleri, bağlanma enerjileri, inhibisyon aktiviteleri, ligand verimliliği, mesafeler ve olası etkileşimler gibi moleküler yerleştirme analizleri için indol analogları ile asetilkolinesteraz enzimi arasında AutodockVina programı uygulandı (Cetin, A. 2021). Moleküler docking skorları, indol analogları esnek tutularak AutoDock araçları ile olarak belirlendi. İndol analoglarının bağlanma paket koordinatları, Şekil 2.2'de gösterildiği gibi asetilkolinesteraz enzimindeki aktif bölgeyi tanımlamak için kullanıldı. Moleküler yerleştirmeden önce, grid kutusu merkezi, asetilkolinesteraz enzim boyutlarıyla $X= 4.9179$ $Y= -58.074$ ve $Z= -2.315$ olarak ayarlandı. Moleküler yerleştirme protokolünün ayarlandıktan sonra, asetilkolinesteraz enzim'in aktif bölgesine sanal taramaya dayalı indol analoglarının bağlanma biçimleri, enzim ve indol analoglarının komplekslerinin ligand verimlilikleri, bağlanma enerjileri, inhibisyon aktiviteleri, hidrojen bağları ve bağ uzunlukları AutodockVina programı ile analiz edildi.

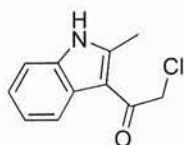


Şekil 2.2 Asetilkolinesteraz enzim'in aktif bölgesi

2.5 ADMET Analiz Yöntemi

İndol analoglarının farmakokinetik ve toksisite özellikleri, açık bir çevrimiçi araç olan SwissADME (<http://www.swissadme.ch>) web online adresi kullanılarak elde edildi. ADME özellikleri, kan-beyin bariyeri (BBB) geçirgenliğini ve pasif insan gastrointestinal absorpsiyonunu (HIA) ve ayrıca substrat veya substrat dışı geçirgenlik glikoproteinini (P-gp) ve Sitokrom P450'yi (CYP) özellikleri tanımlandı (Daina ve ark., 2017). Ayrıca SwissADME ücretsiz bir web aracı olarak mutajen testi ve karsino sıçan gibi toksikoloji riskleri için tahminler sağlamaktadır. 2D modelleri tanımlamak ve farmakofor bölgesi türünü belirtmek için Osiris ve Molinspiration analizleri yapılır. Osiris/Molinspiration parametre değerleri, Cheminformatics ücretsiz web servisleri (<http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>) ve (<https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>) aracılığıyla tanımlandı (Cetin, A. 2021).

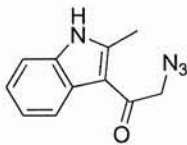
2.6 2-kloro-1-(2-metil-1H-indol-3-il)etanonun sentezi (90)



Bu çalışmanın başlangıç bileşikleri 2-metil-1H-indol (**89**) (0.13 g, 1 mmol) ve piridin (0.08 mL, 1 mmol) susuz toluen (2.5 mL) içinde çözülmüştür. Çözelti, yoğun karıştırma altında 60°C'ye ısıtıldı. Kloroasetil klorür (0.08 mL, 1 mmol) 1 saat içinde

damla damla ilave edildi. Reaksiyon işlemi 4 saat daha karıştırıldı. Çözeltinin oda sıcaklığına ısınmasına izin verildi . Su (30 mL) ve MeOH (5 mL) karıştırılarak ilave edildi. Reaksiyon işlemi süzülerek çözücü buharlaştırıldı ve ham ürün, beyaz bir toz (0.14 g, %68) halinde silika jel kolon kromatografisi (n-hekzan: etil asetat, 5:1) ile saflaştırıldı. İTK $R_f = 0.30$ (n-hekzan içinde %40 EtOAc, v/v); Erime Noktası ($^{\circ}\text{C}$): 212-214; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.91 (br s, 1H, NH), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, indol-H4), 7.49 (ddd, $J = 8.0, 1.2, 0.9$ Hz, 1H, indol-H7), 7.25 (ddd, $J = 8.2, 7.6, 1.4$ Hz, 1H, indol H6), 7.11 (ddd, $J = 8.4, 7.2, 1.0$ Hz, 1H, indol-H5), 4.12 (s, 2H, CH_2), 2.01 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 191.3 (CO), 138.8 (indol-C7a), 131.9 (indol-C2), 128.9 (indol-C3a), 128.6 (indol-C6), 127.7 (indol-C5), 123.4 (indol-C4), 120.4 (indol-C3), 112.2 (indol-C7), 41.08 (CH_2), 21.0 (CH_3). HRMS: $(\text{M}+\text{Na})^+$: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{ONa}$: Teorik 239.1155; Bulunan: 239.1165.

2.7 2-azido-1-(2-metil-1H-indol-3-il)etanonun sentezi (91)



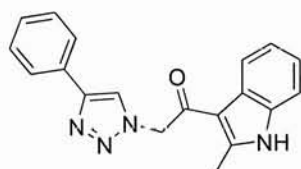
İndol **90** (0.103 g, 0.5 mmol), DMSO (2 mL) içerisinde çözündürüldü. Çözeltiye sodyum azid (0.05 g, 0.75 mmol) ilave edildi. Reaksiyon işlemi, -5 $^{\circ}\text{C}$ 'de 30 dakika karıştırıldı. Daha sonra oda sıcaklığına kadar ısınması sağlandı ve 3 saat karıştırıldı. H_2O (10 mL) ilave edildi ve sulu faz, EtOAc (3x5 mL) ile ekstrakte edildi ve organik faz ayrıldı. Na_2SO_4 üzerinde kurutuldu, süzüldü. Elde edilen süzüntü döner buharlaştırıcı ile çözücüsü uzaklaştırıldı. Ham ürün silika jel kolon kromatografisiyle (n-hekzan/etilasetat, 6:1) beyaz toz katı (0.15 g, %58) olarak saflaştırıldı. İTK $R_f = 0.35$ (n-hekzan içinde %30 EtOAc, v/v); Erime Noktası ($^{\circ}\text{C}$): 132-134; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.15 (br s, 1H, NH), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, indol-H4), 7.38 (ddd, $J=8.0, 1.2, 0.9$ Hz, 1H, indol-H7), 7.28 (ddd, $J=8.2, 7.6, 1.4$ Hz, 1H, indol-H6), 7.17 (ddd, $J=8.4, 7.2, 1.0$ Hz, 1H, indol-H5), 2.91 (s, 2H, CH_2), 2.01 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 191.6 (C=O), 138.4 (indol-C7a), 133.1 (indol-C2), 129.3 (indol-C3a), 128.2 (indol-C6), 127.5 (indol-C5), 122.8 (indol-C4), 119.4 (indol-C3), 111.5 (indol-C7), 51.0 ($-\text{CH}_2$), 20.0 ($-\text{CH}_3$).

2.8 Substitüe indol sentezi için genel prosedür (92-96)

İndol **91** (0.12 g, 0.5 mmol) bakırsülfat pentahidrat (0.0063 g, 0.025 mmol), sodyum askorbat (0.01 g, 0.05 mmol) ve asetilen türevleri sırasıyla (1-etinil benzen,

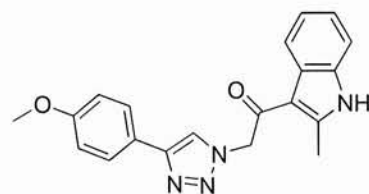
1-etinil-4-metil benzen , 1-etinil-4-metoksibenzen , 4-etinil -N,N-dimetilbenzenamin , 1-tert-butil-4-etinilbenzen) (0.5 mmol) DMSO (4 mL) ve H₂O (0.5 mL) içinde ilave edildi. Karışım, oda sıcaklığında 3 saat karıştırıldı. Reaksiyon işlemi 30 mL H₂O içerisine döküldü ve EtOAc (3x15 mL) ile ekstrakte edilen sulu faz ve organik faz ayrıldı. Na₂SO₄ üzerinde kurutuldu, süzüldü ve ham ürün, beyaz katı halinde silika jel kolon kromatografisi n-hekzan/etilasetat karışımı ile saflaştırıldı.

2.9 1-(3-metil-1H-indol-3-il)-2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)etanonun sentezi (92)



Verim: % 74; İTK $R_f = 0.40$ (n-hekzan içinde %40 EtOAc, v/v); Erime Noktası (°C): 148-150; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.97 (br s, 1H, NH), 8.12 (d, J=8.0 Hz, 1H, indol-H4), 7.69 (s, 1H, triazol-H5), 7.58- 7.10 (m, 5H, PhH), 7.38 (ddd, J=8.0, 1.2, 0.9 Hz, 1H, indol-H7), 7.28 (ddd, J=8.2, 7.6, 1.4 Hz, 1H, indol-H6), 7.19 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.0 Hz, 1H, indol-H5), 4.40 (s, 2H, CH₂), 1.82 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.9 (C=O), 146.1 (triazol-C4), 139.4 (indol-C7a), 131.0 (indol-C2), 138.7-122.3 (Ph-CH), 130.4 (triazol-CH), 128.0 (indol-C3a), 125.7 (indol-C6), 124.4 (indol-C5), 120.4 (indol-C4), 119.0 (indol-C3), 111.5 (indol-C7), 55.6 (-CH₂), 18.6 (-CH₃). LC/MS: (ESI) [M+H]⁺: C₁₉H₁₆N₄O: Teorik 317.1402; Bulunan: 317.1399.

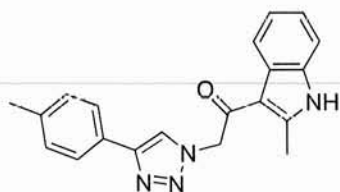
2.10 2-(4-(4-metoksifenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(2-metil-1H-indol-3-il) etanonun sentezi (93)



Verim: % 70; İTK $R_f = 0.36$ (n-hekzan içinde %40 EtOAc, v/v); Erime Noktası (°C): 168-170.5; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.95 (br s, 1H, NH), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1H, indol-H4), 7.87 (s, 1H, triazol-H5), 7.59- 6.99 (m, 4H, PhH), 7.45 (ddd, J=8.0, 1.2, 0.9 Hz, 1H, indol-H7), 7.30 (ddd, J=8.2, 7.6, 1.4 Hz, 1H, indol-H6), 7.19 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.0 Hz, 1H, indol-H5), 4.63 (s, 2H, CH₂), 3.32 (s, 3H, CH₃), 1.91 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 191.2 (C=O), 162.7 (Ph-C), 146.8 (triazol-C4), 140.7 (indol-C7a), 131.9 (indol-C2), 137.5-121.1 (5xPh) -CH), 130.3 (triazol-CH), 128.7 (indol-C3a), 124.8

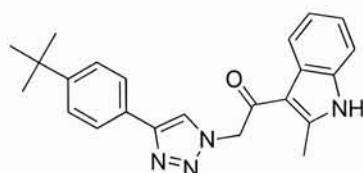
(indol-C6), 123.2 (indol-C5), 120.5 (indol-C4), 119.1 (indol-C3), 111.2 (indol- C7), 56.5 (-OCH₃), 49.6 (-CH₂), 18.6 (-CH₃). LC/MS: (ESI) [M+H]⁺: C₂₀H₁₈N₄O₂: Teorik 347.1508; Bulunan: 347.1503.

2.11 1-(2-metil-1H-indol-3-il)-2-(4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol-1-il)etanon sentezi (94)



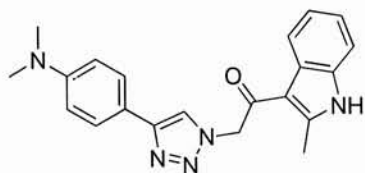
Verim: % 68; İTK R_f = 0.35 (n-hekzan içinde %40 EtOAc, v/v); Erime Noktası (°C): 155-157; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.49 (br s, 1H, NH), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H, indol-H4), 7.71 (s, 1H, triazol-H5), 7.58- 7.12 (m, 4H, PhH), 7.47 (ddd, J=8.0, 1.2, 0.9 Hz, 1H, indol-H7), 7.28 (ddd, J=8.2, 7.6, 1.4 Hz, 1H, indol-H6), 7.16 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.0 Hz, 1H, indol-H5), 3.97 (s, 2H, CH₂), 2.57 (s, 3H, CH₃), 2.26 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 192.0 (C=O), 147.0 (triazol-C4), 139.4 (Ph-C), 131.5 (indol-C7a), 130.6 (indol-C2), 128.3-123.2 (5xPh) -CH), 127.9 (triazol-CH), 127.2 (indol-C3a), 122.2 (indol-C6), 121.0 (indol-C5), 120.5 (indol-C4), 113.5 (indol-C3), 111.0 (indol- C7), 58.2 (-CH₂), 29.3, 20.6 (-CH₃). LC/MS: (ESI) [M+H]⁺: C₂₀H₁₈N₄O: Teorik 331.1558; Bulunan: 331.1554.

2.12 2-(4-(4-tert-butilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-metil-1H-indol-3-il)-etanon sentezi (95)



Verim: % 65; İTK R_f = 0.30 (n-hekzan içinde %40 EtOAc, v/v); Erime Noktası (°C): 141-143; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.59 (br s, 1H, NH), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 1H, indol-H4), 7.48 (s, 1H, triazol-H5), 7.30- 6.73 (m, 4H, PhH), 7.29 (ddd, J=8.0, 1.2, 0.9 Hz, 1H, indol-H7), 7.19 (ddd, J=8.2, 7.6, 1.4 Hz, 1H, indol-H6), 6.96 (ddd, J=8.4, 7.2, 1.0 Hz, 1H, indol-H5), 4.78 (s, 2H, CH₂), 1.97 (s, 3H, CH₃), 1.14 (s, 9H, CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 191.7 (C=O), 149.4 (triazol-C4), 141.8 (Ph-C), 140.0 (indol-C7a), 132.8 (indol-C2), 130.8-108.9 (5xPh) -CH), 129.8 (triazol-CH), 128.1 (indol-C3a), 125.6 (indol-C6) 123.5 (indol-C5), 122.2 (indol-C4), 113.8 (indol-C3), 111.9 (indol-C7) 56.6 (-CH₂), 41.0 (-C), 30.1, 11.6 (-CH₃). C₂₃H₂₄N₄O: Teorik 373.2028; Bulunan: 373.2023.

**2.13 2-(4-(4-dimetilamino)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1(2-metil-1H-indol-3-il)-
etanon sentezi (96)**



Verim: % 58; İTK $R_f = 0.30$ (n-hekzan içinde %30 EtOAc, v/v); Erime Noktası ($^{\circ}\text{C}$): 151-152.5; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.24 (br s, 1H, NH), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, indol-H4), 7.67 (s, 1H, triazol-H5), 7.44- 6.54 (m, 4H, PhH), 7.30(ddd, $J=8.0, 1.2, 0.9$ Hz, 1H, indol-H7), 7.19 (ddd, $J=8.2, 7.6, 1.4$ Hz, 1H, indol-H6), 6.86 (ddd, $J=8.4, 7.2, 1.0$ Hz, 1H, indol-H5), 5.23 (s, 2H, CH_2), 2.88 (s, 6H, CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 191.5 (C=O), 150.1 (triazol-C4), 141.4 (Ph-C), 132.0 (indol-C7a), 129.3 (indol-C2), 129.0-107.7 ((5xPh) -CH), 127.3 (triazol-CH), 124.6 (indol-C3a), 123.6 (indol-C6), 121.9 (indol-C5), 119.2 (indol-C4), 116.5 (indol-C3), 111.1 (indol-C7), 56.0 ($-\text{CH}_2$), 38.9, 13.9 ($-\text{CH}_3$). LC/MS: (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$: Teorik 360.1824; Bulunan: 360.1820.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

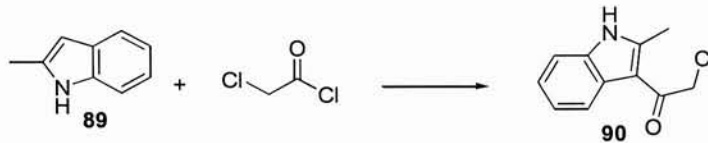
3.1 İndollerin sentezi

Heterosiklik bileşiğe sahip olan indol yapılu türevler ilaç sektöründe kullanılarak başarılı bir şekilde ticarileştirilmiştir (Cetin ve ark., 2021). Literatürde substitüe indol yapı birimi içeren bileşiklerin çok çeşitli farmakolojik aktiviteler gösterdiğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (Süzen ve ark., 2017). Bu bileşiklerin anti-inflamatuvar, analjezik, antimikrobiyal, antikanser, antipiretik, antiviral, antimalarial, anti-diyabetik, anti-Alzheimer, antikolvünzan, antidepresan gibi biyolojik aktivite özellikleri de vardır. İndol türevi bileşiklerin oksidasyonu süresince pirol halkasının azot atomundan bir elektron ayrılır ve bir radikal katyon meydana gelir. Pirol halkasının bu kapasitesinden dolayı 3-sübstitüe indol bileşiklerinin antioksidan aktivitesi moleküldeki diğer fonksiyonel gruplardan da etkilenmektedir (Jasiewicz ve ark., 2021; Suzen ve ark., 2012). Sentezlediğimiz indol yapılu bileşiklere benzer moleküller canlı bireyler için hayati önemi bulunan endojen moleküllerden bir klinik farmakolojide kullanımı olan sentetik ilaç etken maddelerine kadar birçok önemli biyomoleküllerin yapısına benzemektedir (Cihaner ve ark., 2009). İndole bağlı alkil gruplarının antioksidan aktivite için önemlidir. Sikloheksil, metil, azot ve metoksi grupları iskeletinde bulunduran indol türevlerin radikal yakalama gücünün oldukça yüksek olduğu literatürde belirtildi (Durmuş ve ark., 2017). Literatürde geniş bir yer kaplayan heterohalkalı bileşikler sınıfı içinde indol iskeletine sahip heterohalkalı bileşikler doğa bilimlerinde ve sentetik kimya bilim alanlarında çeşitli uygulamalara sahiptir. İndol heterohalkalı bileşik grubunu taşıyan bazı moleküller alkaloidler, vitaminler ve hormonlar gibi doğal ürünlerde de yaygın olarak görülmektedir (Olur, 2021). Ayrıca alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılabilecek ilaçların biyomoleküllerin içeriğinde de farklı 1,2,3-triazol halkası içeren indol türevleri asetilkolinesteraz enzimlerinin inhibitör etkileri incelendi (Şahin ve ark., 2019). Tezimizde yaptığımız çalışma sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılması için ¹H-NMR ve ¹³C-NMR teknikleri kullanıldı. Sentezlenen indol türevleri Materyal ve Yöntem kısmında analiz sonuçları ayrıntılı olarak açıklanmıştır (Bakınız Ek-2).

3.1.1 Kloro ve azid grubu taşıyan indollerin sentezi (90, 91)

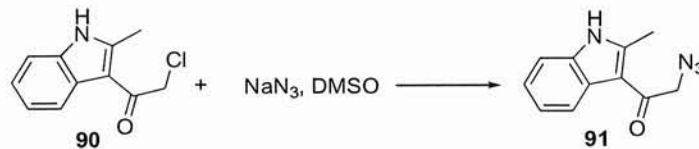
İndol (90) bileşiği 2-metil-1*H*-indol ve 2-kloro asetil klorürün susuz tolüenle kaynama sıcaklığında ısıtılmasıyla Şekil 3.1' de görüldüğü gibi elde edilmiştir. İndol (90) numaralı bileşiğe ait NMR spektrumları ayrıntılı olarak Materyal ve Yöntem kısmında

verilmiştir. Bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, indol halkasının bulunan NH protonu $\delta = 9.91$ ppm'de görülmektedir.



Şekil 3.1 2-kloro-1-(2-metil-1H-indol-3-il)etanon sentezi

İndol yapısında bulunan aromatik halkaya bağlı protonlar ise $\delta = 7.81-7.10$ ppm aralığında pikleri görülmektedir (Cetin ve ark., 2021). Sentezlenen bileşiğin CDCl_3 çözücünde çözüldüğünde $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde; indol halkasına ait H4 protonu $\delta = 7.81$ ppm'de $J=8.0$ Hz etkileşme sabiti ile dublet olarak gözlemlendi. H5, H6 ve H7 protonu ise $7.49-7.11$ ppm aralığında $J=8.0$ Hz, $J=8.2$ Hz, $J=8.4$ etkileşme sabitleri ile dubletin dubletinin dubleti olarak gözlemlenmiştir. $-\text{CH}_2-$ ye bağlı 2H protonu 4.12 ppm ve $-\text{CH}_3$ bağlı 3H protonu $\delta = 2.01$ ppm aralığında singlet yapı göstermektedir. Sentezlenen indol **90** molekülünün yapısındaki $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde karbonil karbonunun pik $\delta = 191.38$ ppm'de, aromatik bölge karbonları ise $\delta = 138.86-112.27$ ppm'de pik verildiği görülmektedir. Sentezlenen indol **90**'nın bileşiği DMSO içerisinde çözünmesiyle sodyum azid ilave ederek 2-azido-1-(2-metil-1H-indol-3-il) etanon olan indol **91**'in bileşiği Şekil 3.2' de görüldüğü gibi elde edilmiştir. İndol **91**'in bileşiğin ^1H NMR spektrumunda indol halkası NH protonu $\delta = 10.15$ ppm'de, aromatik halkaya bağlı protonları ise $\delta = 7.40-7.17$ ppm aralığında $J=8.0$ Hz, $J=8.2$ Hz, $J=8.4$ etkileşme sabitleri ile dubletin dubletinin dubleti olarak gözlemlendi. CH_2 'ye bağlı 2H protonu $\delta = 2.91$ ppm ve CH_3 bağlı 3H protonu metil grubu $\delta = 2.01$ ppm aralığında singlet yapı şeklinde gözlemlendi. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde yapıda bulunan karbonil karbonunun $\delta = 191.60$ ppm'de, aromatik bölge karbonları ise $\delta = 138.42-111.56$ ppm'de pik verildiği görülmektedir. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde yapısında bulunan metil grubunun yapısındaki karbonunun $\delta = 20.06$ ppm'de pik verildiğini gözlemlenmiştir.

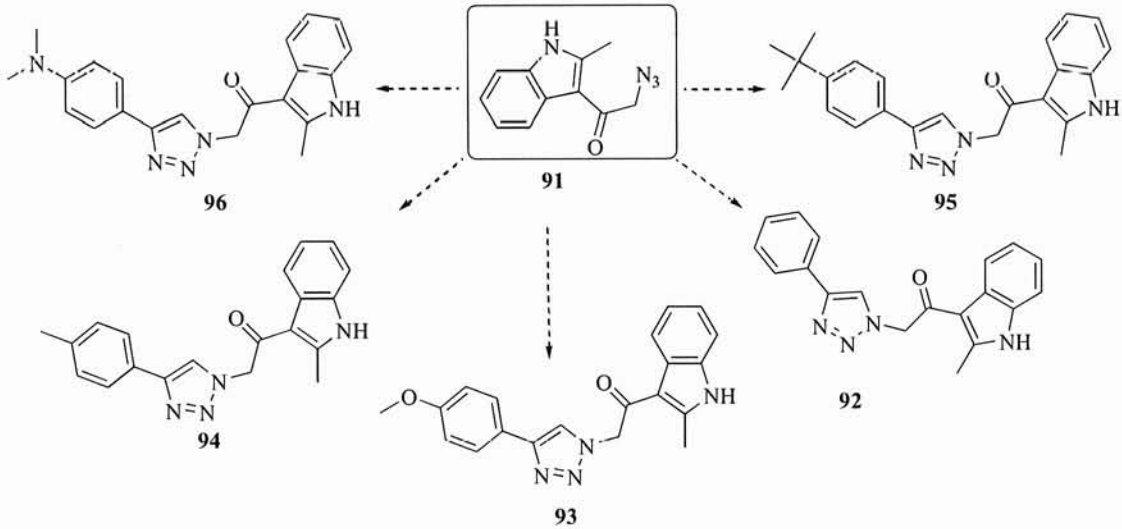


Şekil 3.2 2-azido-1-(2-metil-1H-indol-3-il)etanonun sentezi

3.1.2 1,2,3-triazol grubu taşıyan indollerin sentezi (92-96)

Triazol yapısı içeren indol türevleri etkili antioksidan aktivite gösteren bileşikler olarak tanımlanmıştır (Sancak ve ark., 2012). Triazol, aralarında analjezik, anti-inflamatuar, antioksidan, antibakteriyel, antitüberküloz, antifungal, antikonvulsan,

antikanser gibi etkilerin bulunduğu geniş bir yelpazede biyolojik etkiler gösteren bir bileşik grubudur. Farklı substitüsyonlar ile bu bileşiklerin etkilerinde önemli değişiklikler meydana gelmektedir (Uçar, 2021). 1,2,3-triazoller grubuna sahip indoller önemli heterosiklik türevlerdir (Katritzky ve ark.,2003). Triazoller ilaç ve zirai kimyasallarda yaygın olarak kullanılmaktadır. 1,2,3-triazoller geniş bir biyolojik spektruma sahiptir (Moumne ve ark.,2010). Araştırmalar sonucunda, indole bağlı alkil gruplarının antioksidan aktivite için önemli olduğu; sikloheksil ve metoksi gruplarını bir arada taşıyan türevlerin radikal yakalama gücünün oldukça yüksek olduğu bulgularına ulaşıldı (Bozorov ve ark., 2019). Tezimizde sentezlediğimiz 1,2,3-triazol grubu içeren indoller yapısındaki fonksiyonel gruplara göre değişkenlik göstermektedir. 1,2,3-triazol grubu taşıyan indoller sırasıyla H, OCH₃, CH₃, C(CH₃)₃ ve N(CH₃)₂ gibi farklı gruplar içermektedir. Tezimizin başlangıç sentezi olan indol (**91**) bileşiğinin bakırsülfat pentahidrat ve asetilen türevi ile ısıtılması sonucu Şekil 3.3'te görüldüğü gibi 1,4-süstitüe 1,2,3-triazol bileşikleri (**92-96**) elde edilmiştir.



Şekil 3.3 Substitüe indol-triazol sentezi

İndol (**92**) bileşiğın ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde; indol halkasına ait H4 protonu δ= 8.12 ppm'de J=8.0 Hz etkileşme sabiti ile dublet olarak ve triazol grubunda bulunan 1,2,3-triazol H5 protonu δ= 7.69 ppm'de J=8.0 Hz etkileşme sabiti ile singlet yapı olarak gözlemlenmiştir. İndol-H5, indol-H6 ve indol-H7 protonu ise δ= 7.38-7.19 ppm aralığında J=8.0 Hz, J=8.2 Hz, J=8.4 etkileşme sabitleri ile dubletin dubletinin dubleti olarak gözlemlendi. -CH₂-ye bağlı 2H protonu δ= 4.40 ppm ve -CH₃ bağlı 3H protonu δ= 1.82 ppm aralığında singlet yapı göstermektedir. Fenil grubuna bağlı protonlar δ=

7.58-7.10 ppm aralığında multipler yapı olarak pik verildiği gözlemlendi. ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde yapıdaki karbonil karbonunun $\delta = 191.90$ ppm'de, aromatik bölge karbonları ise $\delta = 146.10$ - 111.51 ppm'de pik verildiği görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde yapısındaki 1,2,3-triazol-CH karbonu $\delta = 146.10$ ppm'de pik verildiği ve fenil grubuna bağlı protonlar $\delta = 138.7$ - 122.3 aralığında pik verildiğini gözlemlemektedir. İndol (**93**) bileşiğin ^1H NMR spektrumunda indol halkası NH protonu $\delta = 9.95$ ppm'de, aromatik halkaya bağlı protonları ise $\delta = 8.04$ - 6.99 ppm aralığında pikleri görülmektedir. İndol halkasına ait H4 protonu $\delta = 8.04$ ppm'de $J=8.0$ Hz etkileşme sabiti ile dublet olarak ve triazol grubunda bulunan 1,2,3-triazol H5 protonu $\delta = 7.87$ ppm'de $J=8.0$ Hz etkileşme sabiti ile singlet yapı olarak gözlemlenmiştir. İndol-H5, indol-H6 ve indol-H7 protonları ise $\delta = 7.45$ - 7.19 ppm aralığında $J=8.0$ Hz, $J=8.2$ Hz, $J=8.4$ etkileşme sabitleri ile dubletin dubletinin dubleti olarak gözlemlendi. $-\text{CH}_2$ -ye bağlı 2H protonu $\delta = 4.63$ ppm ve $-\text{CH}_3$ bağlı 3H protonu $\delta = 3.32$ ppm aralığında singlet yapı göstermektedir. ^1H -NMR spektrumunda metoksi yapısındaki metil protonları $\delta = 1.91$ ppm aralığında gösterdiği, fenil grubuna bağlı protonlar ise $\delta = 7.59$ - 6.99 ppm'de multipler yapı göstermiştir ve ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde azot atomunun yanında bulunan karbonil karbonunun $\delta = 191.21$ ppm'de, aromatik bölge karbonları ise $\delta = 162.76$ - 111.25 ppm'de pik verildiği görülmektedir. Ayrıca 1,2,3-triazol-CH karbonu $\delta = 146.8$ ppm'de pik verildiği görülmektedir. Metoksi yapısında bulunan metil karbonu $\delta = 56.5$ ppm'de pik verirken indol halkasının yapısındaki metil karbonunu $\delta = 18.6$ ppm'de pik verdiği ve metilene bağlı karbonu $\delta = 49.6$ ppm'de pik verildiği gözlemlendi.

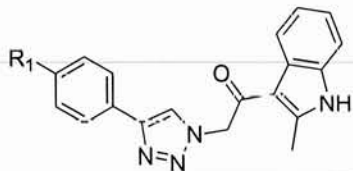
İndol (**94**) bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda indol halkası NH protonu $\delta = 10.49$ ppm'de, aromatik halkaya bağlı protonları ise $\delta = 7.72$ - 7.12 ppm aralığında pikleri görülmektedir. ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde yapısındaki 1,2,3-triazol-H5 protonu $\delta = 7.71$ ppm'de pik verildiğini, fenile bağlı metil grubu protonları $\delta = 2.57$ ppm'de daha aşağı alanda pik verirken indol halkasına bağlı metil grubu protonlar $\delta = 2.26$ ppm'de pik verildiği ve metilene bağlı protonlar ise $\delta = 3.97$ ppm'de pik verdiği gözlemlenmiştir. ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde 1,2,3-triazol yapısında bulunan $-\text{CH}$ karbonu $\delta = 147.0$ ppm'de pik verildiği görülmektedir. ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde azot atomunun yanında bulunan karbonil karbonunun $\delta = 192.07$ ppm'de, aromatik bölge karbonları ise $\delta = 147.00$ - 111.00 ppm'de pik verildiği görülmektedir. Fenile bağlı metil grubu karbon atomu $\delta = 29.3$ ppm'de pik verirken indol halkasına bağlı metil grubu $\delta = 20.6$ ppm'de pik verildiği görülmektedir. Ayrıca metilene bağlı karbon atomu $\delta = 58.2$ ppm'de pik verildiği, karbonil grubuna bağlı karbon atomu $\delta = 77.03$ ppm'de pik verildiği

ve fenil grubuna bağlı karbon atomlarının $\delta=128.3-123.2$ ppm'de pik verildiği gözlenlemiştir. İndol (95) bileşiğin ^1H NMR spektrumunda indol halkası NH protonu $\delta=9.59$ ppm'de, aromatik halkaya bağlı protonları ise $\delta=7.50-6.73$ ppm aralığında pikleri görölmektedir. Ayrıca ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde 1,2,3-triazol yapısında bulunan -CH protonu $\delta=7.48$ ppm'de pik verildiğini ve indole bağlı metil grubun protonları $\delta=1.97$ ppm'de pik verdiği gözlenirken fenile bağlı tersiyer metil grubunun üç tane metil grubunun protonları $\delta=1.14$ ppm'de pik verildiği gözlemlendi. Fenil grubuna bağlı protonlar $\delta=7.30-6.73$ ppm'de multipler yapı olarak pik verildiği ve metilene bağlı protonlar ise $\delta=4.78$ ppm'de pik verilmiştir. ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde 1,2,3-triazol yapısında bulunan -C4 karbonu $\delta=149.4$ ppm'de pik verildiği görölmektedir. ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde yapıda bulunan karbonil karbonunun $\delta=191.78$ ppm'de, aromatik bölge karbonları ise $\delta=149.44-108.98$ ppm'de pik verildiği görölmektedir. İndole bağlı metil karbon atomu $\delta=11.63$ ppm'de pik verirken fenil grubuna bağlı tersiyer grubundaki 3 tane metil karbon atomları $\delta=41.09-30.12$ ppm'de pik verildiği ve metilene bağlı karbon atomu $\delta=56.61$ ppm'de pik verildiği gözlemlenmiştir. Ayrıca fenil grubuna bağlı karbon atomları $\delta=130.8-122.2$ ppm'de pik verildiği, karbonil grubuna bağlı karbon atomu ise $\delta=77.50$ ppm'de pik verildiğini gözlemledi.

İndol (96) bileşiğin ^1H NMR spektrumunda indol halkası NH protonu $\delta=10.24$ ppm'de, aromatik halkaya bağlı protonlar ise $\delta=7.90-6.54$ ppm aralığında pikler görölmektedir. ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde 1,2,3-triazol yapısında bulunan -CH protonu $\delta=7.67$ ppm'de pik verildiği, indole bağlı metil protonları $\delta=2.39$ ppm aralığında pik verirken, fenil halkasına bağlı olan azota bağlı di metil grubun protonları $\delta=2.88$ ppm aralığında pik verildiği gözlemlendi. Fenil grubuna bağlı protonlar $\delta=7.44-6.54$ ppm aralığında multipler yapı olarak pik verildiği metilene bağlı protonlar $\delta=5.23$ ppm'de singlet yapı olarak pik verildiğini gözlemlenmiştir. ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde indol yapısında bulunan karbonil karbonunun $\delta=191.59$ ppm'de, aromatik bölge karbonları ise $\delta=141.49-107.75$ ppm'de pik verildiği görölmektedir. ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde 1,2,3-triazol yapısındaki bulunan -CH karbonu $\delta=150.1$ ppm'de pik verildiği görölmektedir. İndole bağlı 2 pozisyonundaki metil grubunun karbon atomu $\delta=13.98$ ppm'de pik verirken azota bağlı di metil karbon atomları $\delta=38.90$ ppm aralığında pik verdiği ayrıca fenil grubuna bağlı karbon atomları $\delta=129.0-117.9$ ppm aralığında pik verildiği de gözlemlenmiştir.

Çizelge 3.1’de substitüe indol-triazol (**92-96**) yapılı bileşiklerin hangi fonksiyonel grupların bağlandığı, alikonma faktörleri (R_f), erime noktaları gibi bazı fiziksel özellikleri ve ayrıca reaksiyon sonunda elde edilen bileşiklerin verimleri gösterilmiştir.

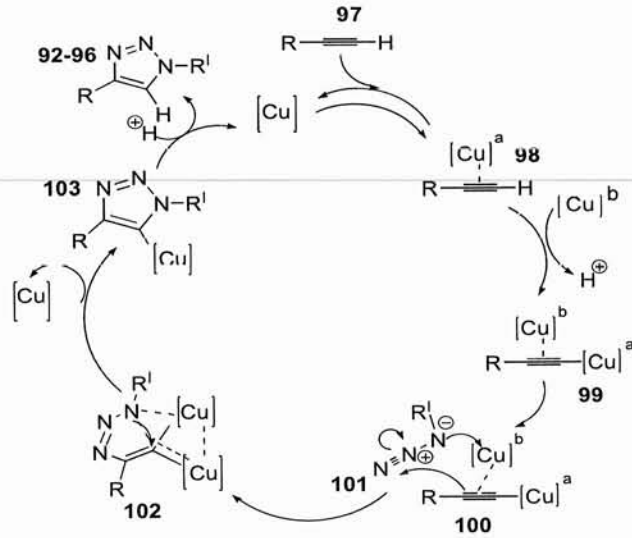
Çizelge 3.1 Substitüe indol-triazol yapılı bileşiklerinin bazı fiziksel özellikler



Bileşik	R ₁	R _f (n-hekzan:EtOAc)	Erime Noktası (°C)	Verim %
92	H	0.40	148-150	74
93	OCH ₃	0.36	168-170.5	70
94	CH ₃	0.35	155-157	68
95	C(CH ₃) ₃	0.30	141-143	65
96	N(CH ₃) ₂	0.30	151-152.5	58

İlaç kimyasında yapı taşı olarak organik azitlerin çok yönlü özelliği 1,4-disubstitüe 1,2,3-triazollerin sentezi için kullanıldı (Bozorov ve ark., 2019; Bonandi ve ark., 2017). Bakır katalizli azid-alkin siklokatalması (CuAAC) 1,4-disubstitüe 1,2,3-triazollerin regioselektif sentezi için kimyanın çoğu alt disiplinlerin altında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Hein ve Fokin, 2010; Meldal ve Torneo, 2008; Bock ve ark., 2006). CuAAC ilk kez Meldal ve arkadaşları ve Shapless ve arkadaşları tarafından 30 yıl önce bildirilmiştir (Torneo ve ark., 2002; Rostovtsev ve ark., 2002). Bu zamandan sonra katalist, ligand ve çözücü etkisinin çalışmalarıyla reaksiyonun kapsamının genişlemesiyle yoğun araştırma CuAAC için etkileyici çalışmalar gerçekleştirilmiştir (Hein ve Fokin, 2010). Bu alanda çok sayıda mekanistik rapor yayınlandı. Fakat dönüşümün mekanizması halen zordur. Ancak bilgisayar ve deneysel çalışmalar tarafından desteklenen bakırın π -koordinasyon yoluyla terminal alkinlerden bakır asetilid oluşumu gibi mekanizma aydınlatma aşamalarının bazı yönleri kabul edildi (Rostovtsev ve ark., 2002). Şekil 3.4’te görüldüğü gibi Worrell ve arkadaşları tarafından izotopik olarak zenginleştirilmiş bakır katkı maddelerle çapraz geçişli (cross-over) deneyler ve ısı akışı kalorimetresi kullanılarak bakır-katalizli azid-alkin (CuAAC) siklokatalması için bir mekanizma önerisi yapıldı (Worrell ve ark., 2013). Bir sigma bağının bakır [Cu]^a asetilid ve bir ikinci bakır(I) [Cu]^a iyonun π -koordinasyonu oluşumu ile **99**’deki gibi reaksiyon başlanır. Sonraki dipolar siklokatalma ve azidin kompleksleşmesi (**103**)

triazolü verir. Protonasyon ile triazol ürünlerini (92-96) serbest bırakır ve bakır katalizörü serbest hale gelir.



Şekil 3.4 1,2,3-triazol grubu taşıyan indollerin sentezi için önerilen mekanizma

3.2 Moleküler Kenetleme Çalışmaları

İlaç keşfinde önde gelen indol analogları bileşikler için anti-inflamatuar, anti-anjiyojenik, antioksidan aktiviteler olarak yaygın bir şekilde kullanıldı (Zhang ve ark., 2021; Kanwal ve ark., 2021). Asetilkolinesteraz enzim ve indol analogları arasındaki bağlanma afiniteleri, hidrojen bağları ve bağ uzunlukları gibi ana etkileşimler Autodock Vina kullanılarak elde edildi. Ayrıca, indol analoglarının moleküler yerleştirme sonuçlarını karşılaştırmak için referans ligand olarak doğal ligand ve asetilkolinesteraz enzim tedavisi için önerilen ilaç olan Takrin kullanıldı. Bazı sentezlenmesi tasarlanan indol analogları, bu tez çalışmasında asetilkolinesteraz enzim'in potansiyel inhibitörleri olarak araştırıldı. Tüm indol analogları, benzer optimize edilmiş yerleştirme koşulları kullanılarak asetilkolinesteraz enzimin aktif bölgesine yerleştirildi. İndol analogları ve referans maddemiz Çizelge 3.2' de gösterildiği gibi tanımlandı.

Çizelge 3.2 Asetilkolinesteraz enzim inhibitör adaylarının özellikleri

No	Bağlanma Afinitesi (kcal/mol)	Inhibisyon Aktivitesi (nM)	Ligand Verimlilik	Moleküller Arası Enerji	VDW-H Bond Desolvasyon Enerjisi
92	-9.3	167.23	-0.39	-10.44	-10.30
93	-8.3	863.87	-0.32	-9.76	-9.63
94	-8.9	281.88	-0.34	-10.43	-10.25
95	-8.6	472.39	-0.31	-10.12	-10.13
96	-9.0	268.89	-0.33	-10.46	-10.31
Takrin	-6.4	18.97x10 ³	-0.43	-6.74	-6.70

İndol analogları ve asetilkolinesteraz enzim arasında oluşan komplekslerin bağlanma enerjisi, inhibisyon aktivitesi, ligand etkinliği ve hidrofobik, hidrojen bağları ve elektrostatik etkileşimleri Çizelge 3.3'te gösterilmiştir. Başlangıçta, indol analogları-asetilkolinesteraz enzim 0.83, 912.16 ve 1088.06 için ilaç skoru, Hacim Å² ve Yüzey Å² belirlendi. Moleküler kenetleme, asetilkolinesteraz enzim ve indol analogları arasındaki ayrıntılı etkileşimleri analiz etmek için kullanılan en yaygın yöntemlerden biri olan moleküler bir modelleme tekniğidir (Innok ve ark., 2021). Tasarlanan beş indol analogunun kristal pozları, tanımlanmış yerleştirme arama algoritmaları ve puanlama işlevleriyle asetilkolinesteraz enzim'in bağlanma bölgesine yerleştirildi. İndol analoglarının bağlanma afinite değerleri -9.3 ile -8.3 kcal/mol arasında değişti ve ligand verimlilikleri Autodock Vina kullanılarak -0.39 ile -0.31 arasında elde edildi. Bütün indol analoglarının bağlanma afinitesi, referans ligand değerinden daha yüksek bulundu. İndol (92) bağlanma afinitesi -9.3 kkal/mol olarak bulundu. İndol (96) bağlanma afinitesi de -9.0 kcal/mol gibi çok yakın bir değerdi. Bu çalışmada indol 93 ligandın bağlanma afinitesi -8.3 kcal/mol diğer indol ligandlara göre daha düşük bulundu.

Çizelge 3.3 İndol analogları ve asetilkolinesteraz enzim arasında oluşan komplekslerin moleküler kenetlenme sonuçları ve detaylı etkileşimler

İndol	Hidrofobik bağ				Hidrojen bağı			
	Bağ Cinsi	Protein	Ligand	Uzaklık (Å)	Bağ Cinsi	Protein	Ligand	Uzaklık (Å)
92	alkil	Lys332	-CH ₃	3.38	Geleneks el H bağı	Arg525	-N	2.78
						Arg521	-O	2.87
						Tyr510	-O	1.81
					π-katyon	Arg525	-N	2.06
	π-alkil	Val330	-Ph	3.30	π-donör hidrojen bağı	Arg525	-Ph	3.32
						Arg525	-triazol	2.25

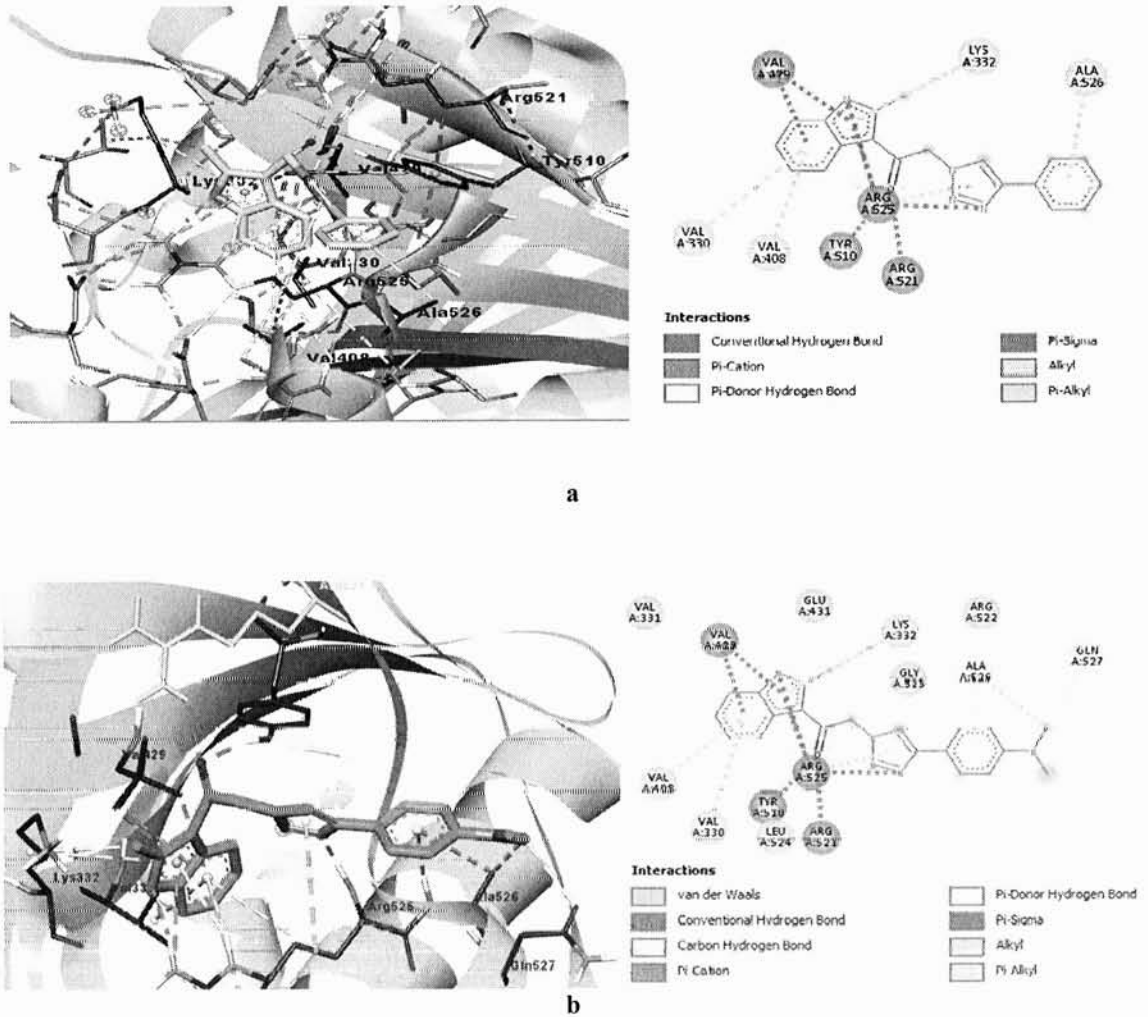
Çizelge 3. 3 devamı

						Tyr510	-O	1.81				
					π -kasyon	Arg525	-N	2.06				
					π -alkil	Val330	-Ph	3.30	π -donör hidrojen bağ	Arg525	-Ph	3.32
										Arg525	-triazol	2.25
93	alkil	Val408	-Ph	3.76	π -sigma	Val429	-Ph	3.06				
		Ala526	-Ph	3.63		Val429	-indol	3.92				
		Ala528	-CH ₃	3.33		Geleneks el H bağı	Arg525	-N	3.90			
		His381	-CH ₃	2.17			Arg521	-O	3.78			
	Lys332	-CH ₃	2.84	Tyr510	-O		3.97					
	π -alkil	Val330	-CH ₃	3.27	π -kasyon	Arg525	-indol	4.37				
		Ala528	-Ph	2.97		π -donör H bağ	Val429	-Ph	3.22			
		Arg525	-Ph	2.48								
		Arg525	-Ph	3.35								
	94	alkil	Val408	-Ph	3.27	Geleneks el H bağı	Val429	-indol	3.56			
			Val330	-Ph	3.50		Arg525	-triazol	3.42			
			Arg525	-triazol	3.96		Arg525	-N	3.07			
Arg521			O	3.21								
π -alkil		Lys332	-CH ₃	3.44	π -kasyon	Tyr510	-O	2.64				
		Val331	-CH ₃	3.75		Arg525	-indol	3.63				
Van der Waals		Glu431	-CH ₃	3.29	Karbon H bağ	Gln527	-CH ₃	2.24				
		Arg522	-CH ₃	3.70		Ala526	-Ph	2.23				
						Arg525	-Ph	3.07				
					π -donör H bağ	Val429	-Ph	2.73				
						Val429	-indol	3.50				
						π - π T Şekil	Tyr510	-triazol	1.74			
95	alkil	Lys332	-CH ₃	3.40	Geleneks el H bağı	Arg521	-O	3.31				
		Tyr382	-C	3.14		Arg525	-N	3.16				
		Ala528	-C	3.38								
	π -alkil	Ala518	-Ph	3.74	Karbon H bağ	Tyr510	-CH ₂	4.13				
		Arg525	-triazol	2.32								
		Leu524	-Ph	3.18		π -sigma	Val429	-Ph	3.81			
		Val330	-Ph	3.28	π -kasyon		Arg525	-indol	2.32			
		Val408	-Ph	3.67			π -donör H bağ	Arg525	-Ph	1.88		
		Val429	-indol	3.33								
	Van der Waals	His381	-CH ₃	2.71								
		Ala526	-CH ₃	3.85								
		Gly523	-CH ₃	3.05								
Asp400		-CH ₃	3.28									
Asp404		-CH ₃	2.66									
Glu431		-CH ₃	3.12									
96	alkil	Ala526	-CH ₃	3.69	Geleneks el H bağı	Arg525	-N	3.12				
		Lys332	-CH ₃	3.21		Arg521	-O	2.35				
	π -alkil	Val330	-Ph	3.93	Karbon H bağ	Tyr510	-O	1.90				
		Val408	-Ph	3.31		Ala526	-Ph	2.82				
		Arg525	-triazol	3.93		Gln527	-CH ₃	2.98				
		Arg525	-triazol	3.93		Arg525	-Ph	3.61				
	Van der Waals	Val331	-Ph	3.23	π -donör H bağ							
		Glu431	-indol	3.41		π -sigma	Val429	-Ph	2.66			
		Arg522	-indol	3.06			Val429	-indol	2.35			
		Gly523	-triazol	3.28								
	Takrin	alkil	Leu524	-Hekzil	3.50	Konvensiyonal H bağ	Lys332	-H	2.90			
			Val408	-Hekzil	3.46		Lys332	-H	4.00			
Arg525			-Hekzil	3.38	Tyr510		-N	2.39				
Val330			-Hekzil	3.72	π -kasyon		Glu431	-Ph	3.18			
π -alkil		Lys332	-Ph	3.56	π -anyon	Arg521	-Ph	2.29				
		Val429	-Ph	3.09		π -sigma	Val429	-Py	2.99			

Bunun, substitüe indol analogların sahip olduğu indol çekirdek halkası, triazol, fenil kısımları ve farklı yapılarından kaynaklandığı düşünülmektedir (Mouchlis ve ark., 2010; Alexandre ve ark., 2011; Deswal ve ark., 2020; Fraczek ve ark., 2013; Voronkov

ve ark., 2013). İndol analoglarının moleküler kenetlenme sonuçları araştırıldığında, tüm analoglar asetilkolinesteraz enzimi'in aktif bölgesinde Lys332, Ala528, His381, Val330, Val408, Ala526, Ala525, Arg525, Tyr382 aminoasit kalıntıları ile alkil etkileşimleri gösterdi. Tüm analoglar asetilkolinesteraz enzimi'in aktif bölgesinde Val330, Val408, Ala526, Ala528, Arg525, Lys332, Ala518, Leu524 ve Val429 aminoasit kalıntıları ile π -alkil etkileşimleri gösterdi. İndoller **92** ve **93** hariç diğer analoglar asetilkolinesteraz enzimi'in aktif bölgesinde Val331, Glu431, Arg522, His381, Ala526, Gly523, Asp404 ve Asp400 aminoasit kalıntıları ile hidrofobik bağlanma tipi olan Van der Waals etkileşimi gösterdi (Bakınız Ek-1).

Şekil 3.5 ve Çizelge 3.3'te gösterildiği gibi, indol analogları ile asetilkolinesteraz enzim arasındaki karmaşık yapılar oksijen (-O), hidrojen (-H), azot (-N), indol, triazol ve karbonil (-C=O) parçaları içeren hidrojen bağları ile Cys145, Leu141, Glu166, Arg188, Thr190, Asn142, Gly143, Ser144, His163, Asp148, His164, Gln189, Pro168 ile eş zamanlı olarak verici ve alıcı olarak stabilize edildi.



Şekil 3.5 Reseptör ve indol arasındaki 3D ve 2D etkileşim profili a) AChE-indol **92** b) AChE-indol **96**

Tüm indol analogları asetilkolinesteraz enzimi'in aktif bölgesinde Arg525 ve Val429 aminoasit kalıntıları ile π donör hidrojen bağları göstermiştir. İndol analogları (92-96) Çizelge 3.3'de gösterildiği gibi, asetilkolinesteraz enziminin amino asitleri Arg525 ve Val429 ile π -sigma ve π -kasyon elektronik etkileşimlerine sahipti. İndol 96 ise sadece asetilkolinesteraz enzimi'in amino asit Val429 ile π -sigma elektronik etkileşimi gösterdi. Ayrıca, indol (94) enzimin aminoasit Tyr510 ile π - π T şeklinde elektronik etkileşim gösterdi (Bakınız Fk-1).

3.3 Farmakokinetik Özellikler

Düşük moleküler ağırlıklar, tüm moleküllerin kolaylıkla difüze olması, absorbe edilmesi veya taşınması muhtemeldir. cLogP (yağda çözünen) moleküllerinin değerleri 2.20 ve -3.03 arasında değişmektedir. Log S (suda çözünen) moleküllerinin değerleri -3.27 ile -5.54 arasında değişmektedir. Seçilen bileşiklerin TPSA değerleri 72.80-63.57 Å² idi, bu da iyi bir bağırsak emilimi olduğunu gösteriyor. Farmakokinetik özellikler durumu tüm hedeflerin iyi GI absorpsiyonuna sahip olduğu tahmin edilmektedir.

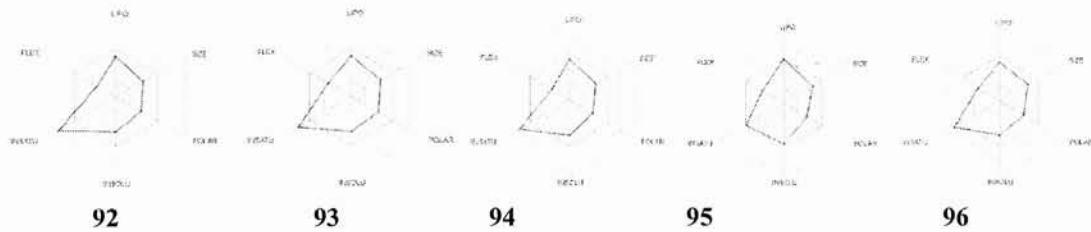
Çizelge 3.4 İndol 92-96 bileşiklerin farmakolojik sonuçları

İlaç benzerlik özellikleri	92	93	94	95	96	Takrin
Molekül ağırlık (g/mol)	316.36	346.38	330.38	372.46	359.42	198.26
cLogP	2.20	2.47	2.48	3.03	2.54	2.09
Log S	-4.29	-4.34	-4.58	-5.54	-4.50	-3.27
TPSA (Å ²)	63.57	72.80	63.57	63.57	66.81	38.91
İlaç benzerliği	0.37	0.43	-0.86	-3.0	-0.72	-7.18
İlaç skoru	0.55	0.6	0.46	0.29	0.29	0.16
Mutajenik	nt	nt	nt	nt	nt	ht
Tümörjenik	nt	nt	nt	nt	ht	ht
Tahriş Edici	nt	nt	nt	nt	nt	nt
Çoğalma Etkisi	nt	nt	nt	nt	nt	nt
GPCR ligand	0.23	0.17	0.19	0.23	0.20	-0.11
İyon kanalı modülatörü	-0.29	-0.34	-0.34	-0.20	-0.29	0.36
Kinaz inhibitör	0.10	0.06	0.06	0.08	0.12	-0.37
Nükleer reseptör ligandı	-0.60	-0.57	-0.61	-0.42	-0.54	-0.93
Proteaz inhibitör	-0.12	-0.16	-0.15	-0.10	-0.13	-0.59
Enzim inhibitör	0.24	0.17	0.18	0.21	0.19	0.43
DBB kan beyin geçirgenliği	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	evet
GI emilim	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek	yüksek
P-gp	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Hayır	evet
1A2	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	evet
2C19	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	hayır
2C9	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	hayır
2D6	Evet	Evet	Evet	Hayır	Evet	hayır
3A4	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	evet

nt: toksik değil, ht: yüksek toksik, GI:Gastrointestinal emilim, BBB: Kan beyin bariyeri, P-gp: Geçirgenlik Glikoprotein, cLogP:Yağdaki çözünürlük, Log S: Sudaki çözünürlük

Sentezlenen bileşikler, oral biyoyararlanım gibi ADME özelliklerinin tahmini, farmakokinetik parametreler ve toksisite riskleri siliko Molinspiration ve SwissADME araçları kullanılarak keşfedildi (Cetin, 2021).

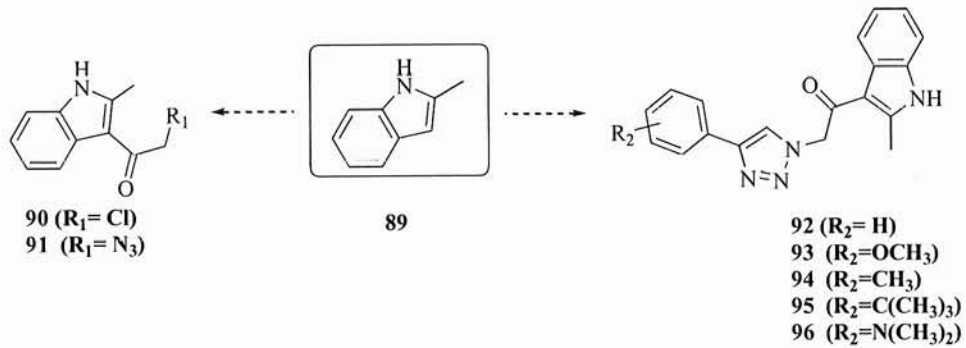
Biyoyararlanım radarlardaki pembe alan, polarite, doygunluk, boyut, esneklik, lipofiliklik ve çözünürlük gibi altı fizikokimyasal özellik için optimum aralığı göstermektedir (Şekil 3.6). Bir bileşiğin ilaç adayı olması için, iyi bir farmakolojik aktiviteye sahip olması yanında, emilim, dağılım, metabolizma ve boşaltım (ADME), ve ayrıca lipinski kuralının değer aralıklarına da uygun olmalıdır. Bütün sentezlenen indol analoglarının Lipinski kuralına uyduğu gözlemlendi. Ayrıca bu farmakokinetik değerlerine ek olarak sentezlenen indol analoglarının 92-96'nın biyoyararlanım radarı Şekil 3.6'da gösterilmiştir. İndol (92-96) moleküllerinin değerleri pembe alan içerisindedir (Shweta ve ark., 2019). Sonuç olarak; indol-triazol moleküllerini içeren bileşiklerin hatta fonksiyonel gruplarının ilaç adayı olma ihtimallerinin daha yüksek olduğu tespit edilirken, yapıda fenil halkasına bağlı $-C(CH_3)_3$ fonksiyonel grubunun yani indol (95) molekülünün biyoyararlanım özelliğinin en iyisi olduğu tespit edildi.



Şekil 3.6 İndol-triazol 92-96'nın ilaç olma özelliklerinin biyoyararlanım radarı ile değerlendirmesi

4. SONUÇ

Bu tez çalışmasında başlangıç maddesi olan 3-sübstitüe 2-metil indol (**90**) bileşiği 2-metil-1*H*-indol bileşiğinden çıkılarak hazırlandı (Şekil 4.1). Sentezlenen indol (**90**) bileşiği sodyum azid ile reaksiyonundan indol (**91**) bileşiği sentezlendi. Bu sentezlenen indol (**91**) bileşiği, bakırsülfat pentahidrat ve asetilen türevleriyle sırasıyla (1-ctinilbenzen,1-ctinil-4-metoksibenzen,1-etinil-4-metilbenzen,1-tert-butil-4-etinilbenzen, 4-ctinil-N,N dimetil benzenamin) reaksiyona sokularak indol-triazol (**92-96**) türevlerinin sentezlenmesi başarıyla gerçekleştirildi. Biyolojik aktivite gösterebilecek potansiyele sahip olma özelliğiyle tasarlanan 3-sübstitüe 2-metil indol bileşikleri ihtiva ettikleri indol, triazol ve sübstitüe fenil grupları sebebiyle değişik reaksiyonlar için başlangıç maddesi olarak kullanılabilir olmaları bu bileşiklerin önemini bir kat daha arttırmaktadır. Bu sentezlenen indol türevlerinin yapıları elemental analiz çalışmaları ile desteklenmiş ve sonuçların hesaplanan değerlerle uyum içinde olduğu gözlemlendi.



Şekil 4.1 3-sübstitüe 2-metil indol bileşikleri

Sonuç olarak, bu tez çalışması, AChE ve indol bileşikleri arasındaki moleküler etkileşim analizleri ve bu bileşiklerin ADMET özellikleri bulundu. İndol bileşikleri-AChE'in moleküler yerleştirme simülasyonları ve benzer bağlanma konformasyonları gösterdiği gözlemlendi. İndol **92**'nin moleküler etkileşim analizleri sonucunda Arg525, Tyr510, Arg521 kalıntıları ile bağlanma afinitesinin -9.3 (kcal/mol) olduğu bulundu. İndol **92**'nin güçlü bir inhibitör adayı olabileceği gözlemlendi. Lys332, Ala528, His381, Val330, Val408, Ala526, Ala525, Arg525, Tyr382 gibi AChE'in aktif kısmında kalıntılarında aromatik, hidrojen ve hidrofobik bağlar oluşturularak kararlı bir konformer ve iyi bağlanma bölgesi olduğu gözlemlendi. Ayrıca indol **92**-AChE arasında oluşan kompleks yapının Arg525 kalıntısı ile π -donör hidrojen bağı etkileşimi, Val429 kalıntısı ile π -sigma etkileşimi, Arg525 kalıntısı ile π -kasyon bağlarla etkileşimde

önemli bir rol oynamıştır. Ek olarak, indol bileşiklerin ADMET ve farmakokinetik analiz sonuçlarının kabul edilen birçok kural ve ilaca benzerlik kriterleri ile uyumlu olduğu gözlemlendi. Bu sentezlenen indol bileşikleri iyi bağlanma enerjisi ve farmakokinetik özelliklerinden dolayı AChE karşı potansiyel aktiviteye sahip olabilirler. İndol bileşikleri ilaç endüstrisinde tıbbi uygulamalar için uygun aday ilaçlar olabilirler. O yüzden bu bileşikler üzerine detaylı bilimsel araştırmalar yapılması gereklidir. Biyolojik özellikleri itibarıyla bu sentezlenen 3-süstitüe 2-metil indol bileşikleri ve başka türevlendirmeler AChE için potansiyel öncül olabilecekleri sonucu ortaya çıkmıştır. Sentezlenen bu bileşikler ilaç etken maddeleri, boyar madde, katalizör gibi çok çeşitli alanlarda uygulama alanı olan indol-triazol türevlerine benzemesi itibarıyla önemli olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Andries-Ulmer, A., Brunner, C., Rehbein, J., Gulder, T. 2018. Fluorine as a Traceless Directing Group for the Regiodivergent Synthesis of Indoles and Tryptophans. *Journal of the American Chemical Society*, 140(40), 13034-13041.
- Almagro, L., Fernández-Pérez, F., Pedreño, M. A. 2015. Indole Alkaloids from *Catharanthus roseus*: Bioproduction and Their Effect on Human Health *Molecules*, 20(2), 2973-3000.
- Alexandre, F. R., Amador, A., Bot, S., Caillet, C., Convard, T., Jakubik, J., Dousson, C. B. 2011. Synthesis and biological evaluation of aryl-phospho-indole as novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 54(1), 392-395.
- Amaro, R. E., Baron, R., McCammon, J. A. 2008. An improved relaxed complex scheme for receptor flexibility in computer-aided drug design. *Journal of computer-aided molecular design*, 22(9), 693-705.
- Anderson, A. C. 2003. The process of structure-based drug design. *Chemistry biology*, 10(9), 787-797.
- Ariel, N., Ordentlich, A., Barak, D., Bino, T., Velan, B., Shafferman, A. 1998. The 'aromatic patch' of three proximal residues in the human acetylcholinesterase active centre allows for versatile interaction modes with inhibitors. *Biochemical journal*, 335(1), 95-102.
- Borghs, J. C., Zubar, V., Azofra, L. M., Sklyaruk, J., Rueping, M. 2020. Manganese-Catalyzed Regioselective Dehydrogenative C-versus N-Alkylation Enabled by a Solvent Switch: Experiment and Computation. *Organic letters*, 22(11), 4222-4227.
- Bozorov, K., Zhao, J., Aisa, H. A. 2019. 1, 2, 3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. *Bioorganic medicinal chemistry*, 27(16), 3511-3531.
- Bugaenko, DI, Dubrovina, AA, Yurovskaya, MA ve Karchava, AV 2018. Elektron Katalizli İntramoleküler C–N Bağ Oluşumu Yoluyla İndollerin Sentezi. *Organik harfler* , 20 (23), 7358-7362.

- Blunt, J. W., Copp, B. R., Keyzers, R. A., Munro, M. H., Prinsep, M. R. 2017. Marine natural products. *Natural Product Reports*, 34(3), 235-294.
- Bonandi, E., Christodoulou, M. S., Fumagalli, G., Perdicchia, D., Rastelli, G., Passarella, D. 2017. The 1, 2, 3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. *Drug Discovery Today*, 22(10), 1572-1581.
- Baumann, M., Baxendale, I. R., Ley, S. V., Nikbin, N. 2011. An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals. *Beilstein journal of organic chemistry*, 7(1), 442-495.
- Bharath, E. N., Manjula, S. N., Vijaychand, A. 2011. In silico drug design tool for overcoming the innovation deficit in the drug discovery process. *International journal of Pharmacy and Pharmaceutical sciences*, 3(2), 1-5.
- Banerjee, D., Yogeewari, P., Bhat, P., Thomas, A., Srividya, M., Sriram, D. 2011. Novel isatinyl thiosemicarbazones derivatives as potential molecule to combat HIV-TB co-infection. *European journal of medicinal chemistry*, 46(1), 106-121.
- Baldi, A. 2010. Computational approaches for drug design and discovery: An overview. *Systematic reviews in Pharmacy*, 1(1), 99.
- Balcı, M., Koza, G., Karahan, F., Keskin, S., Kılıklı, A., Korkmaz, N., Südemem, B. 2010. İndol, kinazolin ve benzodiazepin sistemleri için yeni sentetik yöntemlerin geliştirilmesi.
- Bock, V. D., Hiemstra, H., Van Maarseveen, J. H. 2006. CuI catalyzed alkyne-azide "click" cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective. *European Journal of Organic Chemistry*, 2006(1), 51-68.
- Bal, T. R., Anand, B., Yogeewari, P., Sriram, D. 2005. Synthesis and evaluation of anti-HIV activity of isatin β -thiosemicarbazone derivatives. *Bioorganic medicinal chemistry letters*, 15(20), 4451-4455.
- Blinov, M. L., Faeder, J. R., Goldstein, B., Hlavacek, W. S. 2004. BioNetGen: software for rule-based modeling of signal transduction based on the interactions of molecular domains. *Bioinformatics*, 20(17), 3289-3291.
- Battaglia, S.; Boldrini, E.; Settimo, F.D.; Dondio, G.; Motta, C.L.; Marini, A.M. Primofiore, G. Indole amide derivatives: synthesis, structure-activity relationships

- and molecular modelling studies of a new series of histamine H1-receptor antagonists. *Eur. J. Med. Chem.*, 1999, 34, 93-105.
- Cetin, A. 2021. In silico studies on stilbenolignan analogues as SARS-CoV-2 Mpro inhibitors. *Chemical physics letters*, 771, 138563.
- Cetin, A., Türkan, F., Bursal, E., Murahari, M. 2021. Synthesis, Characterization, Enzyme Inhibitory Activity, and Molecular Docking Analysis of a New Series of Thiophene-Based Heterocyclic Compounds. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 57(4), 598-604.
- Cheng, G., Wang, Z., Yang, J., Bao, Y., Xu, Q., Zhao, L., Liu, D. 2019. Design, synthesis and biological evaluation of novel indole derivatives as potential HDAC/BRD4 dual inhibitors and anti-leukemia agents. *Bioorganic chemistry*, 84, 410-417.
- Cheung, J., Gary, E. N., Shiomi, K., Rosenberry, T. L. 2013. Structures of human acetylcholinesterase bound to dihydrotanshinone I and territremin B show peripheral site flexibility. *ACS medicinal chemistry letters*, 4(11), 1091-1096.
- Csermely, P., Korecsmáros, T., Kiss, H. J., London, G., Nussinov, R. 2013. Structure and dynamics of molecular networks: a novel paradigm of drug discovery: a comprehensive review. *Pharmacology & therapeutics*, 138(3), 333-408.
- Cihaner, S. S. 2009. *İndol-amino asit türevi ilaç etken maddelerinin sentezleri ve biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi*, Yüksek Lisans Tezi, Biyoteknoloji Enstitüsü.
- Chen, F. E., Huang, J. 2005. Reserpine: a challenge for total synthesis of natural products. *Chemical reviews*, 105(12), 4671-4706.
- Chen, L. R., Wang, Y. C., Lin, Y. W., Chou, S. Y., Chen, S. F., Liu, L. T., Juang, S. H. 2005. Synthesis and evaluation of isatin derivatives as effective SARS coronavirus 3CL protease inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(12), 3058-3062.
- Coelho Filho, J. M. J., Birks, J. 2001. Physostigmine for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
- Chaffman, M., Heel, R. C., Brogden, R. N., Speight, T. M., Avery, G. S. 1984. Indapamide. *Drugs*, 28(3), 189-235.

- Deswal, S., Tittal, R. K., Vikas, D. G., Lal, K., Kumar, A. 2020. 5-Fluoro-1H-indole-2, 3-dione-triazoles-synthesis, biological activity, molecular docking, and DFT study. *Journal of Molecular Structure*, 1209, 127982.
- Da Silva Rocha, S. F., Olanda, C. G., Fokoue, H. H., Sant'Anna, C. M. 2019. Virtual screening techniques in drug discovery: review and recent applications. *Current topics in medicinal chemistry*, 19(19), 1751-1767.
- Daina, A., Michielin, O., Zoete, V. 2017. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 1-13.
- Durmuş, M. 2017. *1-(2, 4-Diklorofenil)-2-(1H-triazol-1-il) etil alkol ve bu alkol bileşiminin ester türevlerinin sentezlenmesi ve biyolojik aktivite çalışmalarının yapılması*, Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Duca, D., Lorv, J., Patten, C. L., Rose, D., Glick, B. R. 2014. Indole-3-acetic acid in plant-microbe interactions. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 106(1), 85-125.
- Demeter, L. M., Shafer, R. W., Meehan, P. M., Holden-Wiltse, J., Fischl, M. A., Freimuth, W. W., Reichman, R. C. 2000. Delavirdine susceptibilities and associated reverse transcriptase mutations in human immunodeficiency virus type 1 isolates from patients in a phase I/II trial of delavirdine monotherapy (ACTG 260). *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44(3), 794-797.
- Dechant, K. L., Clissold, S. P. 1992. Sumatriptan. *Drugs*, 43(5), 776-798.
- Durell, J., Pollin, W. 1963. A trial on chronic schizophrenic patients of oxypertine, a psychotropic drug with an indole ring. *The British Journal of Psychiatry*, 109(462), 687-691.
- El Gendy, A. A., Said, M. M., Ghareb, N., Mostafa, Y. M., El Ashry, E. S. H. 2008. Synthesis and Biological Activity of Functionalized Indole 2carboxylates, Triazino and Pyridazino indoles. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 341(5), 294-300.
- Fraczek, T., Siwek, A., Paneth, P. 2013. Assessing molecular docking tools for relative biological activity prediction: a case study of triazole HIV-1 NNRTIs. *Journal of chemical information and modeling*, 53(12), 3326-3342.

- Fischer, E., Jourdan, F. 1883. Ueber die hydrazine der brenztraubensäure. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 16(2), 2241-2245.
- Geiger, J. L., Grandis, J. R., Bauman, J. E. 2016. The STAT3 pathway as a therapeutic target in head and neck cancer: Barriers and innovations. *Oral oncology*, 56, 84-92.
- Geldenhuis, W. J., Gaasch, K. E., Watson, M., Allen, D. D., Van der Schyf, C. J. 2006. Optimizing the use of open-source software applications in drug discovery. *Drug discovery today*, 11(3-4), 127-132.
- Gul, W., Hamann, M. T. 2005. Indole alkaloid marine natural products: An established source of cancer drug leads with considerable promise for the control of parasitic, neurological and other diseases. *Life sciences*, 78(5), 442-453.
- Güner, O.F. 2002. Bilgisayar destekli ilaç tasarımında farmakofor kavramının tarihçesi ve evrimi. *Current topics in medicinal chemistry*, 2 (12), 1321-1332.
- Hamid, H. A., Ramli, A. N., Yusoff, M. M. 2017. Indole alkaloids from plants as potential leads for antidepressant drugs: A mini review. *Frontiers in pharmacology*, 8, 96.
- Hein, J. E., Fokin, V. V. 2010. Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper (I) acetylides. *Chemical Society Reviews*, 39(4), 1302-1315.
- Hiari, Y. M., Qaisi, A. M., El-Abadelah, M. M., Voelter, W. 2006. Synthesis and antibacterial activity of some substituted 3-(aryl)-and 3-(heteroaryl) indoles. *Monatshefte für Chemie/Chemical Monthly*, 137(2), 243-248.
- Humphrey, G. R., Kuethe, J. T. 2006. Practical methodologies for the synthesis of indoles. *Chemical reviews*, 106(7), 2875-2911.
- Harel, M., Schalk, I., Ehret-Sabatier, L., Bouet, F., Goeldner, M., Hirth, C., Sussman, J. L. 1993. Quaternary ligand binding to aromatic residues in the active-site gorge of acetylcholinesterase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(19), 9031-9035.
- Harnden, M. R., Bailey, S., Boyd, M. R., Taylor, D. R., Wright, N. D. 1978. Thiazolinone analogs of indolmycin with antiviral and antibacterial activity. *Journal of medicinal chemistry*, 21(1), 82-87.

- Huey, R., Morris, G. M., Forli, S. 2012. Using AutoDock 4 and AutoDock vina with AutoDockTools: a tutorial. *The Scripps Research Institute Molecular Graphics Laboratory, 10550*, 92037.
- Innok, W., Hiranrat, A., Chana, N., Rungrotmongkol, T., Kongsune, P. 2021. In silico and in vitro anti-AChE activity investigations of constituents from *Myragyna speciosa* for Alzheimer's disease treatment. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 35(3), 325-336.
- Imman, M., Moody, C. J. 2013. Indole synthesis—something old, something new. *Chemical Science*, 4(1), 29-41.
- Jasiewicz, B., Kozanecka-Okupnik, W., Przygodzki, M., Warzajtis, B., Rychlewska, U., Pospieszny, T., & Mrówczyńska, L. 2021. Synthesis, antioxidant and cytoprotective activity evaluation of C-3 substituted indole derivatives. *Scientific Reports*, 11(1), 1-14.
- Kanwal, Khan, K. M., Chigurupati, S., Ali, F., Younus, M., Aldubayan, M., Perveen, S. 2021. Indole-3-acetamides: As Potential Antihyperglycemic and Antioxidant Agents; Synthesis, In Vitro α -Amylase Inhibitory Activity, Structure–Activity Relationship, and In Silico Studies. *ACS omega*, 6(3), 2264-2275.
- Kochanowska-Karamyan, A. J., Hamann, M. T. 2010. Marine indole alkaloids: potential new drug leads for the control of depression and anxiety. *Chemical reviews*, 110(8), 4489-4497.
- Kapetanovic, I. M. 2008. Computer-aided drug discovery and development (CADD): in silico-chemico-biological approach. *Chemico-biological interactions*, 171(2), 165-176.
- Kumar, A., Archana, S. 2004. S, Malik V, Sharma P, Kaushik K Saxena KK, Srivastava VK, Verma RS, Sharma H, Gupa SC and Agrawal RC. *Indian J Chem. B*, 43, 1532.
- Kasper, S., Fuger, J., Zinner, HJ, Bäuml, J., Möller, HJ 1992. Şizofreni tedavisinde nöroleptik roksindol (EMD 49 980) ile erken klinik sonuçlar açık bir çalışma. *European Neuropsychopharmacology*, 2 (1), 91-95.
- Katritzky, A. R., Rogovoy, B. V. 2003. Benzotriazole: an ideal synthetic uxiliary. *Chemistry—A European Journal*, 9(19), 4586-4593.

- Li, Y., Wang, K., Ping, Y., Wang, Y., Kong, W. 2018. Nickel-catalyzed domino Heck cyclization/Suzuki coupling for the synthesis of 3, 3-disubstituted oxindoles. *Organic letters*, 20(4), 921-924.
- Li, Y., Peng, J., Chen, X., Mo, B., Li, X., Sun, P., Chen, C. 2018. Copper-catalyzed synthesis of multisubstituted indoles through tandem Ullmann-type C–N formation and cross-dehydrogenative coupling reactions. *The Journal of organic chemistry*, 83(9), 5288-5294.
- Lehninger, A. L., Nelson, D. L., Cox, M. M. 2005. *Lehninger principles of biochemistry*. Macmillan.
- Leach, A. R., Leach, A. R. 2001. *Molecular modelling: principles and applications*. Pearson education.
- Muhammed, M. T., Aki Yalcin, E. 2019. Homology modeling in drug discovery: Overview, current applications, and future perspectives. *Chemical biology drug design*, 93(1), 12-20.
- Mishra, D. P., Khan, M. A., Yadav, D. K., Rawat, A. K., Singh, R. K., Ahamad, T., Khan, M. F. 2018. Monoterpenic indole alkaloids from *Anthocephalus cadamba* fruits exhibiting anticancer activity in human lung cancer cell line H1299. *ChemistrySelect*, 3(29), 8468-8472.
- Ming-Zhi Zhang, Nick Mulholland b, David Beattie b, Dianne Irwin b, Yu-Cheng Gu b, Qiong Chen. 2013. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63(2), 2e32.
- Mouchlis, V. D., Mavromoustakos, T. M., Kokotos, G. 2010. Molecular docking and 3D-QSAR CoMFA studies on indole inhibitors of GIIA secreted phospholipase A2. *Journal of chemical information and modeling*, 50(9), 1589-1601.
- Moumné, R., Larue, V., Seijo, B., Lecourt, T., Micouin, L., Tisné, C. 2010. Parça tabanlı bir yaklaşımla tasarlanan tRNA Lys 3 ligandlarının bağlanma özellikleri üzerindeki bağ etkisi. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 8 (5), 1154-1159.
- Mandal, S., Mandal, S. K. 2009. Rational drug design. *European journal of pharmacology*, 625(1-3), 90-100.
- Meldal, M., Tornøe, C. W. 2008. Cu-catalyzed azide–alkyne cycloaddition. *Chemical reviews*, 108(8), 2952-3015.

- Manfredini, S., Bazzanini, R., Baraldi, P. G., Guarneri, M., Simoni, D., Marongiu, M. E., Tramontano, E. 1992. Pyrazole-related nucleosides. Synthesis and antiviral/antitumor activity of some substituted pyrazole and pyrazolo [4, 3-d]-1, 2, 3-triazin-4-one nucleosides. *Journal of medicinal chemistry*, 35(5), 917-924.
- Ni, J., Jiang, Y., An, Z., Yan, R. 2018. 2-vinilanilinler ve alkinoatların katalizör kontrollü tandem annülasyonu ile C2-ikameli kinolinlerin ve indollerin sentezi için C-C bağlarının bölünmesi. *Organic Letters*, 20 (6), 1534-1537.
- Ning, X. S., Wang, M. M., Qu, J. P., Kang, Y. B. 2018. Synthesis of Functionalized Indoles via Palladium-Catalyzed Aerobic Cycloisomerization of o-Allylanilines Using Organic Redox Cocatalyst. *The Journal of organic chemistry*, 83(21), 13523-13529.
- Olur, Ş. 2021. *Pirazol Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Karakterizasyonu*, Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Ooms, F. 2000. Molecular modeling and computer aided drug design. Examples of their applications in medicinal chemistry. *Current medicinal chemistry*, 7(2), 141-158.
- Ordentlich, A., Barak, D., Kronman, C., Flashner, Y., Leitner, M., Segall, Y., Shafferman, A. 1993. Dissection of the human acetylcholinesterase active center determinants of substrate specificity. Identification of residues constituting the anionic site, the hydrophobic site, and the acyl pocket. *Journal of Biological Chemistry*, 268(23), 17083-17095.
- Özçelik, A. B., Akdağ, M., Ergün, M., Uysal, M. 2019. Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan ilaçlar ve yeni yaklaşımlar. *Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 12(2), 1149-1159.
- Patel, T., Gaikwad, R., Jain, K., Ganesh, R., Bobde, Y., Ghosh, B., Gayen, S. 2019. First Report on 3-(3-oxoaryl) Indole Derivatives as Anticancer Agents: Microwave Assisted Synthesis, In Vitro Screening and Molecular Docking Studies. *ChemistrySelect*, 4(15), 4478-4482.
- Pohanka, M. 2012. Acetylcholinesterase inhibitors; a patent review. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 22 (8), 871-886.

- Pohanka, M. 2011. Cholinesterases, a target of pharmacology and toxicology. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, 155(3).
- Przheval'Skii, N. M., Magedov, I. V., Drozd, V. N. 1997. New derivatives of indole. Synthesis of s-(indolyl-3) diethyl dithiocarbamates. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 33(12), 1475-1476.
- Rohani, S., Zadsirjan, V., Zahedi, N. 2017. Fischer indole synthesis applied to the total synthesis of natural products. *RSC advances*, 7(83), 52852-52887.
- Rao, V. K., Chhikara, B. S., Shirazi, A. N., Tiwari, R., Parang, K., Kumar, A. 2011. 3-Substitued indoles: one-pot synthesis and evaluation of anticancer and Src kinase inhibitory activities. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 21(12), 3511-3514.
- Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, K. B. 2002. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper (I)catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie*, 114(14), 2708-2711.
- Roberts, D., McLoughlin, G., Tsao, Y., Breckenridge, A. 1987. Placebo-controlled comparison of captopril, atenolol, labetalol, and pindolol in hypertension complicated by intermittent claudication. *The Lancet*, 330(8560), 650-653.
- Robinson, B. 1963. The Fischer indole synthesis. *Chemical reviews*, 63(4), 373-401.
- Suzen, S. 2017. Recent studies and biological aspects of substantial indole derivatives with anti-cancer activity. *Current Organic Chemistry*, 21(20), 2068-2076.
- Suzen, S., Cihaner, S. S., & Coban, T. 2012. Synthesis and Comparison of Antioxidant Properties of Indole-Based Melatonin Analogue Indole Amino Acid Derivatives. *Chemical biology & drug design*, 79(1), 76-83.
- Sancak, K., Ünver, Y., Ünlüer, D., Düğdü, E., Kör, G., Celik, F., Birinci, E. 2012. Synthesis, characterization, and antioxidant activities of new trisubstituted triazoles. *Turkish Journal of Chemistry*, 36(3), 457-466.
- Sharma, V., Kumar, P., Pathak, D. 2010. Biological importance of the indole nucleus in recent years: a comprehensive review. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 47(3), 491-502.

- Smitha, S., Pandeya, S. N., Stables, J. P., Ganapathy, S. 2008. Anticonvulsant and sedative-hypnotic activities of N-acetyl/methyl isatin derivatives. *Scientia Pharmaceutica*, 76(4), 621-636.
- Suzen, S., Buyukbingol, E. 1998. Evaluation of anti-HIV activity of 5-(2-phenyl-3'-indolal)-2-thiohydantoin. *Il Farmaco*, 53(7), 525-527.
- Sundberg, R. J. 1996. Indoles Academic Press. *San Diego*, 113.
- Şahin, İ. 2019. 1, 2, 3-triazol temelli yeni konjugatların sentezi ve antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi.
- Thanikachalam, P. V., Maurya, R. K., Garg, V., Monga, V. 2019. An insight into the medicinal perspective of synthetic analogs of indole: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 180, 562-612.
- Turkan, F., Çetin, A., Taslimi, P., Karaman, M., & Gulçin, İ. 2019. Synthesis, biological evaluation and molecular docking of novel pyrazole derivatives as potent carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic chemistry*, 86, 420-427.
- Tripathi, A., Srivastava, U. C. 2010. Acetylcholinesterase: a versatile enzyme of nervous system. *Annals of Neurosciences*, 15(4), 106-111.
- Tripathi, A., Srivastava, U. C. 2008. Acetylcholinesterase: a versatile enzyme of nervous system. *Annals of Neurosciences*, 15(4).
- Tornøe, C. W., Christensen, C., Meldal, M. 2002. Peptidotriazoles on solid phase:[1, 2, 3]-triazoles by regiospecific copper (I)-catalyzed 1, 3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *The Journal of organic chemistry*, 67(9), 3057-3064.
- Tougu, V. 2001. Acetylcholinesterase: mechanism of catalysis and inhibition. *Current Medicinal Chemistry-Central Nervous System Agents*, 1(2), 155-170.
- Tan, D. X. 1993. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr j*, 1, 57-60.
- Uçar, F. 2021. *Kinolin Türevi Bileşiklerin Sentezi*, YüksekLisan Tez, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Vaidya, G. N., Khan, A., Verma, H., Kumar, S., Kumar, D. 2019. Structure Ligation Relationship of Amino Acids for the Amination Cross-Coupling Reactions. *The Journal of organic chemistry*, 84(5), 3004-3010.

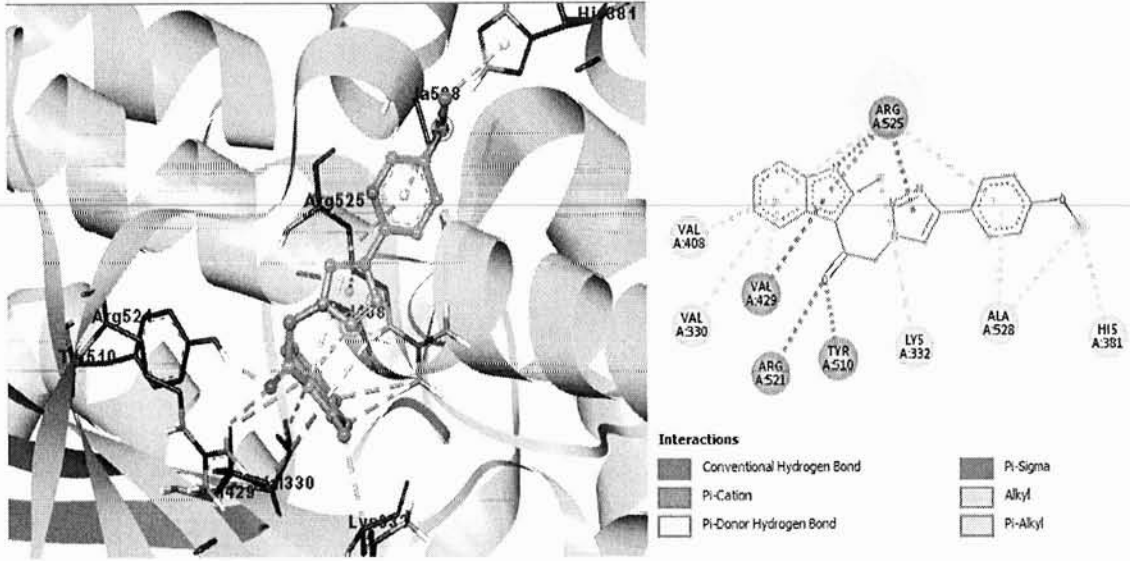
- Voronkov, A., Holsworth, D. D., Waaler, J., Wilson, S. R., Ekblad, B., Perdreau-Dahl, H., Krauss, S. 2013. Structural basis and SAR for G007-LK, a lead stage 1, 2, 4-triazole based specific tankyrase 1/2 inhibitor. *Journal of medicinal chemistry*, 56(7), 3012-3023.
- Van Drie, J. H. 2007. Computer-aided drug design: the next 20 years. *Journal of computer-aided molecular design*, 21(10), 591-601.
- Vine, K. L., Locke, J. M., Ranson, M., Pyne, S. G., Bremner, J. B. 2007. In vitro cytotoxicity evaluation of some substituted isatin derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 15(2), 931-938.
- Veselovsky, A. V., Ivanov, A. S. 2003. Strategy of computer-aided drug design. *Current Drug Targets-Infectious Disorders*, 3(1), 33-40.
- Vriend, G. 1990. WHAT IF: a molecular modeling and drug design program. *Journal of molecular graphics*, 8(1), 52-56.
- Yu, Y., Zhong, J. S., Xu, K., Yuan, Y., Ye, K. Y. 2020. Recent advances in the electrochemical synthesis and functionalization of indole derivatives. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 362(11), 2102-2119.
- Yang, P., Xu, W., Wang, R., Zhang, M., Xie, C., Zeng, X., Wang, M. 2019. Potassium tert-Butoxide-Mediated Condensation Cascade Reaction: Transition Metal-Free Synthesis of Multisubstituted Aryl Indoles and Benzofurans. *Organic letters*, 21(10), 3658-3662.
- Ye, Y., Cheung, K. P. S., He, L., Tsui, G. C. 2018. Synthesis of 2-(trifluoromethyl) indoles via domino trifluoromethylation/cyclization of 2-alkynylanilines. *Organic letters*, 20(6), 1676-1679.
- Wu, Y., Pi, C., Cui, X., Wu, Y. 2020. Rh (III)-catalyzed tandem acylmethylation/nitroso migration/cyclization of n-nitrosoanilines with sulfoxonium ylides in one pot: approach to 3-nitrosoindoles. *Organic Letters*, 22(2), 361-364.
- Wang, Z., Zeng, H. ve Li, CJ 2019. İndollerin Sudaki Ketonlarla İndirgeyici Çapraz Bağlanması için Dearomatizasyon-Rearomatizasyon Stratejisi. *Organic Letters*, 21 (7), 2302-2306.

- Worrell, B. T., Malik, J. A., Fokin, V. V. 2013. Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu (I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science*, 340(6131), 457-460.
- Won, C., Shen, X., Mashiguchi, K., Zheng, Z., Dai, X., Cheng, Y., Zhao, Y. 2011. Conversion of tryptophan to indole-3-acetic acid by Tryptophan aminotransferases of arabidopsis and Yuccas in Arabidopsis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(45), 18518-18523.
- Whittaker, J. R. 1984. Lineage segregation and developmental autonomy in expression of functional muscle acetylcholinesterase mRNA in the ascidian embryo. *Developmental biology*, 105(2), 479-487.
- Xu, L., Pi, L., Dou, Y., Cui, Y., Mao, X., Lin, A., Peng, C. 2020. Üçlü Bir Kompleks Oluşturucu Madde İçeren Üç Değerlikli Krom Banyosundan Kalın Sert Krom Kaplamanın Elektrokaplanması: Metodolojik ve Mekanistik Bir Çalışma. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 8 (41), 15540-15549.
- Xia, HD, Zhang, YD, Wang, YH ve Zhang, C. 2018. I-N bağına sahip suda çözünür hipervalent iyot (III). İndollerin sentezi için bir reaktif. *Organic Letters*, 20 (13), 4052-4056
- Zhang, S. S., Tan, Q. W., Guan, L. P. 2021. Antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, and analgesic activities and mechanisms of quinolines, indoles and related derivatives. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 21(16), 2261-2275.
- Zhao, F., Chen, J., Qiao, J., Lu, Y., Zhang, X., Mao, H., Dai, L. 2021. Chemo and Regioselective Synthesis of Functionalized 1H-imidazo [1, 5a] indol3 (2H)ones via a Redox Neutral Rhodium (III) Catalyzed [4+ 1] Annulation between Indoles and Alkynes. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 363(18), 4380-4389.
- Zhu, M. H., Yu, C. L., Feng, Y. L., Usman, M., Zhong, D., Wang, X., Liu, W. B. 2019. Detosylative (deutero) alkylation of indoles and phenols with (deutero) alkokides. *Organic letters*, 21(17), 7073-7077.
- Zhao, J., Li, P., Xu, Y., Shi, Y., Li, F. 2019. Hidrojen Kaynağı Olarak Alkol Kullanılarak Diazoasetatların Alkil Radikallerine Nikel Katalizli Dönüşümü. *Organic letters*, 21 (23), 9386-9390.
- Zhang, Y., Hu, ZY, Li, XC ve Guo, XX 2019. İndol-2-karboksilik Asitlerin Bakır Katalizli Dekarboksilatif N-Arilasyonu. *Synthesis*, 51 (08), 1803-1808.

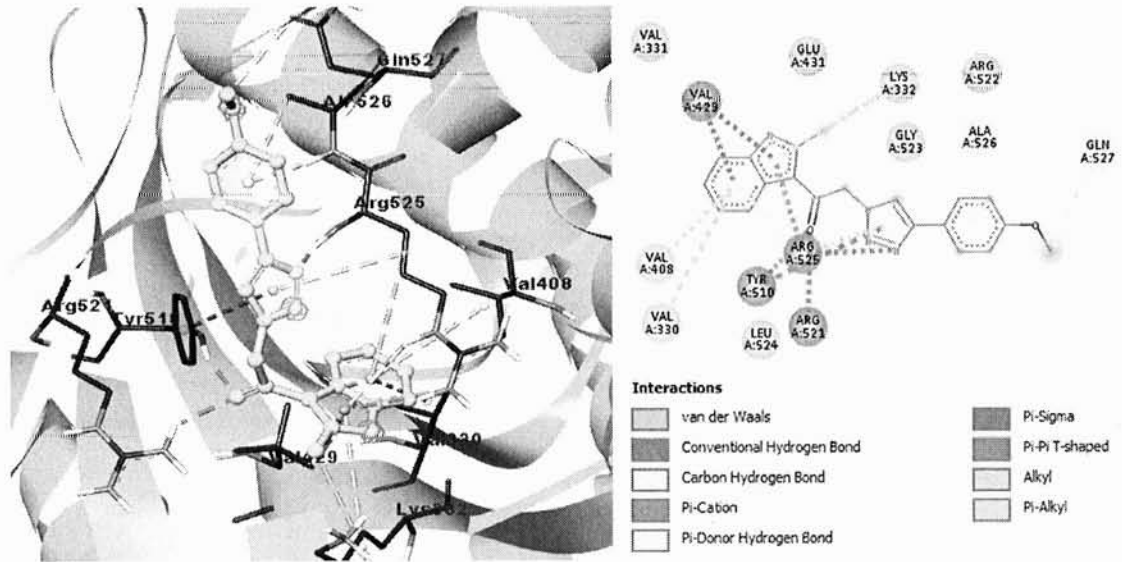
- Zilbeyaz, K., Stellenboom, N., Guney, M., Oztekin, A., Senturk, M. 2018. Effects of aryl methanesulfonate derivatives on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 32(11), e22210.
- Zhang, M. Z., Chen, Q., Yang, G. F. 2015. A review on recent developments of indole-containing antiviral agents. *European journal of medicinal chemistry*, 89, 421-441.
- Zhang, M. Z., Mulholland, N., Beattie, D., Irwin, D., Gu, Y. C., Chen, Q., Clough, J. 2013. Synthesis and antifungal activity of 3-(1,3,4-oxadiazol-5-yl)-indoles and 3-(1,3,4-oxadiazol-5-yl) methyl-indoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 22-32.

EKLER

Ek-1 İndol (93-95) ve Takrin moleküllerinin 3D ve 2D etkileşim profilleri

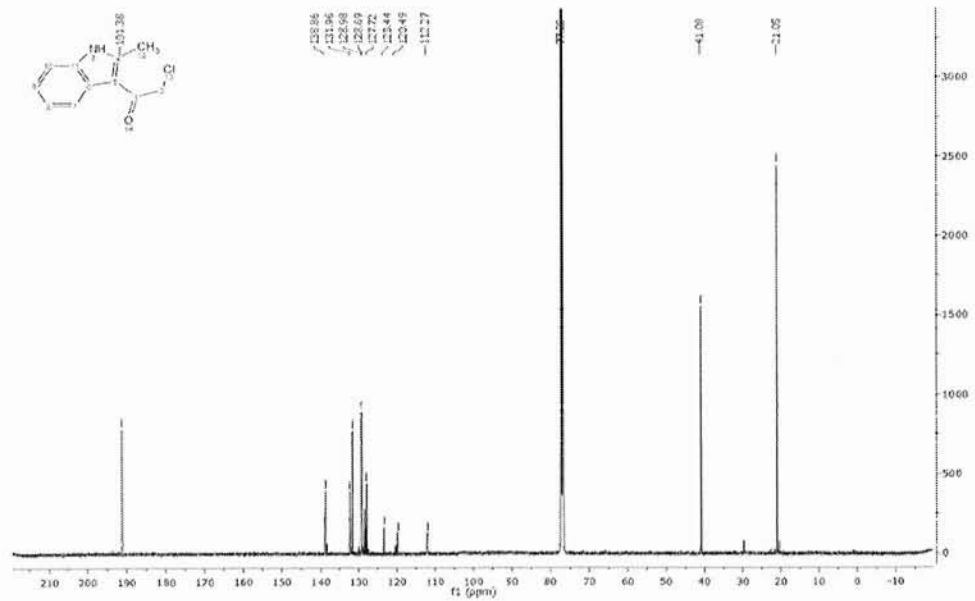
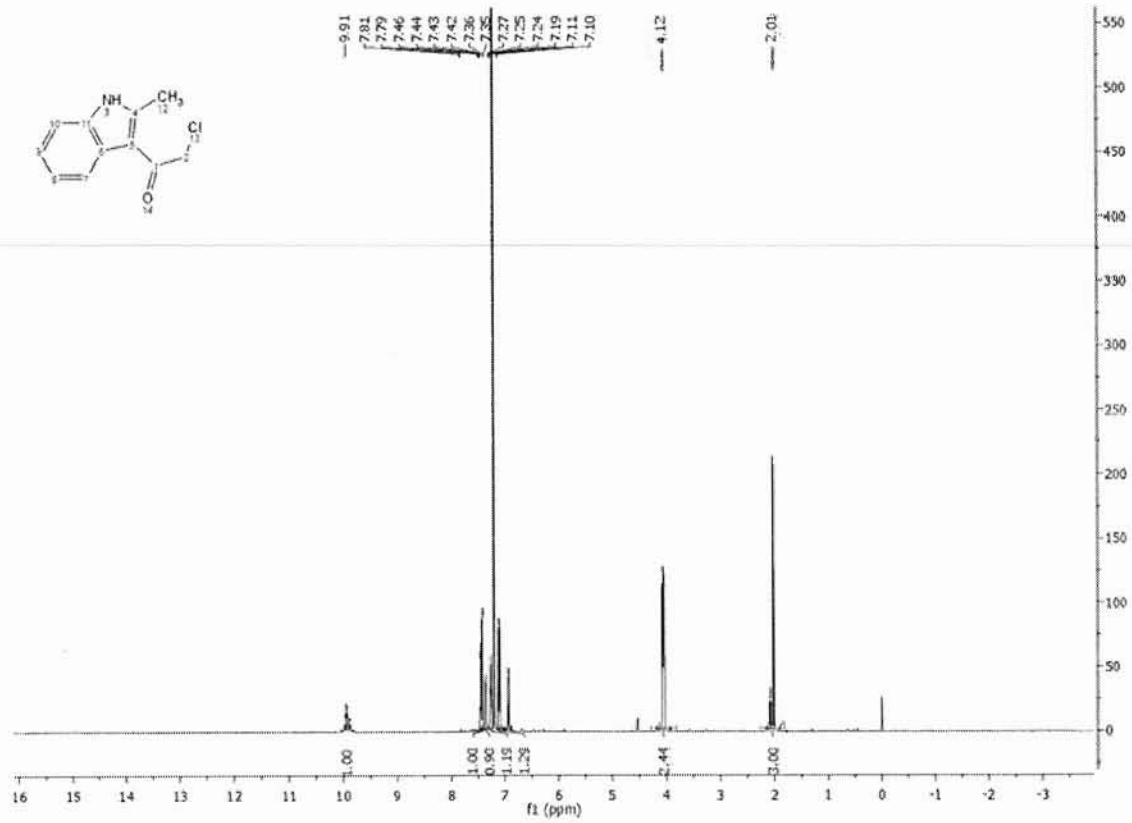


AChE- İndol 93 arasındaki 3D ve 2D etkileşim profili

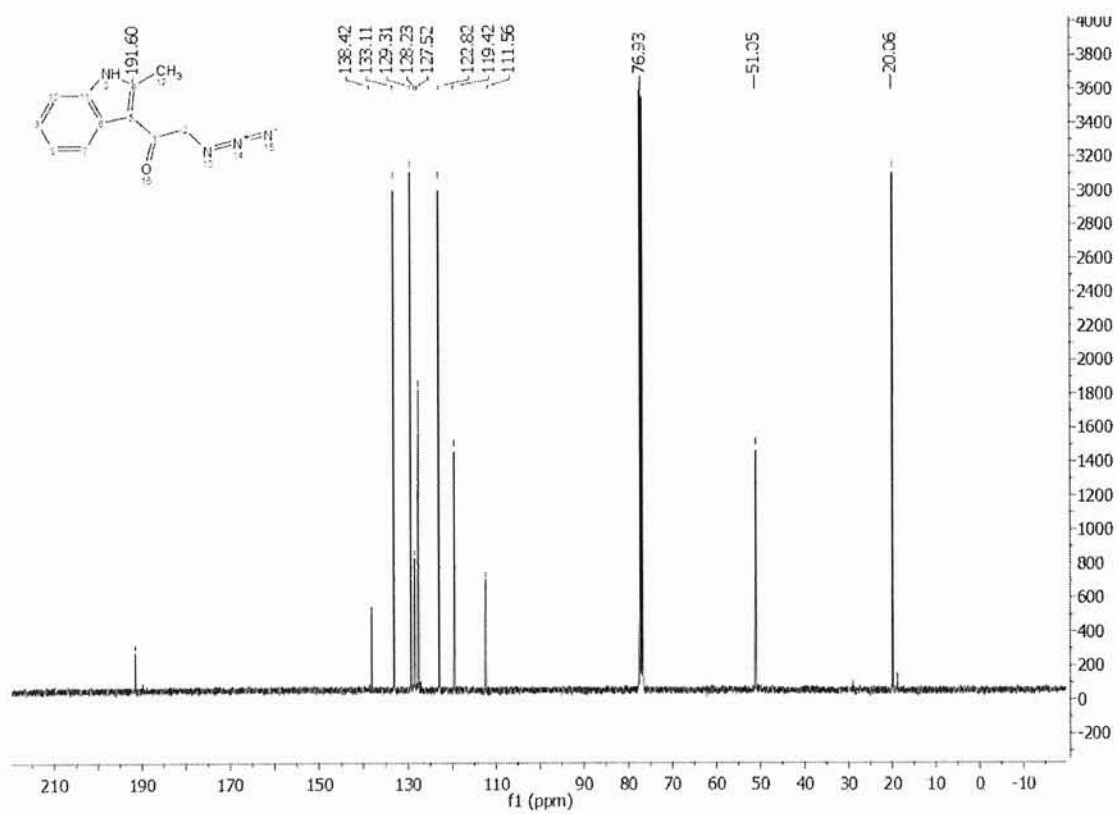
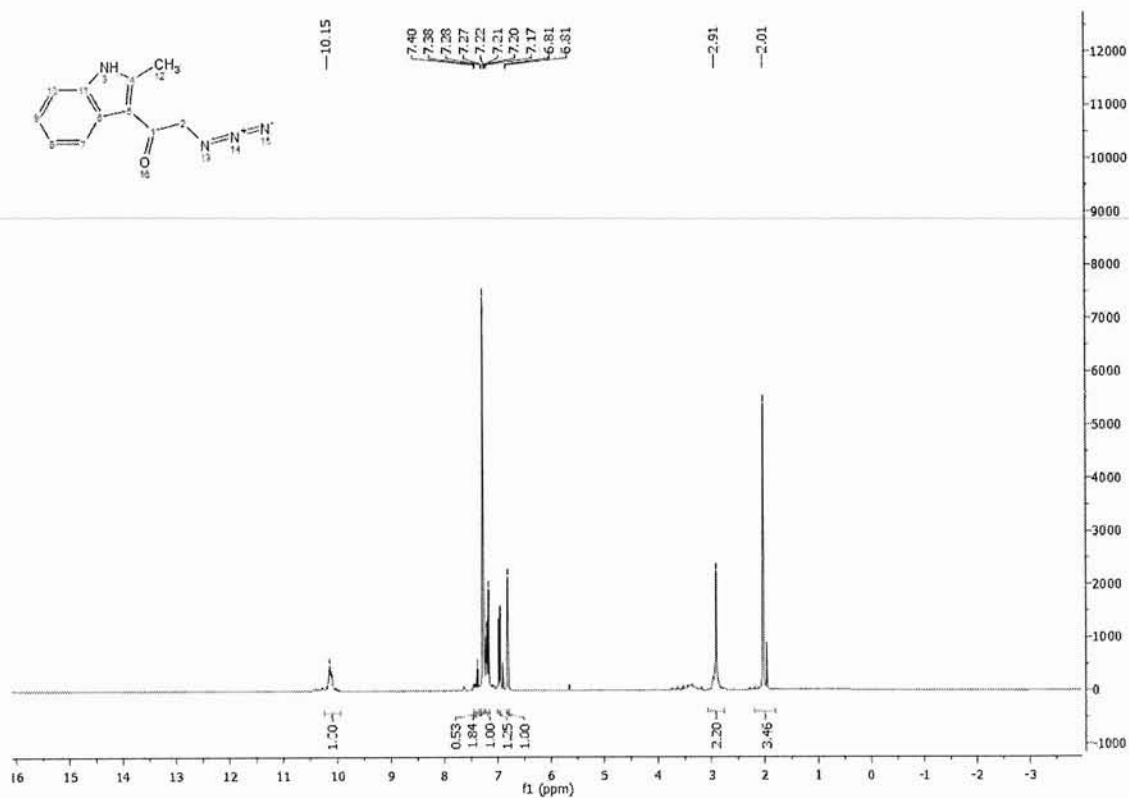


AChE- İndol 94 arasındaki 3D ve 2D etkileşim profili

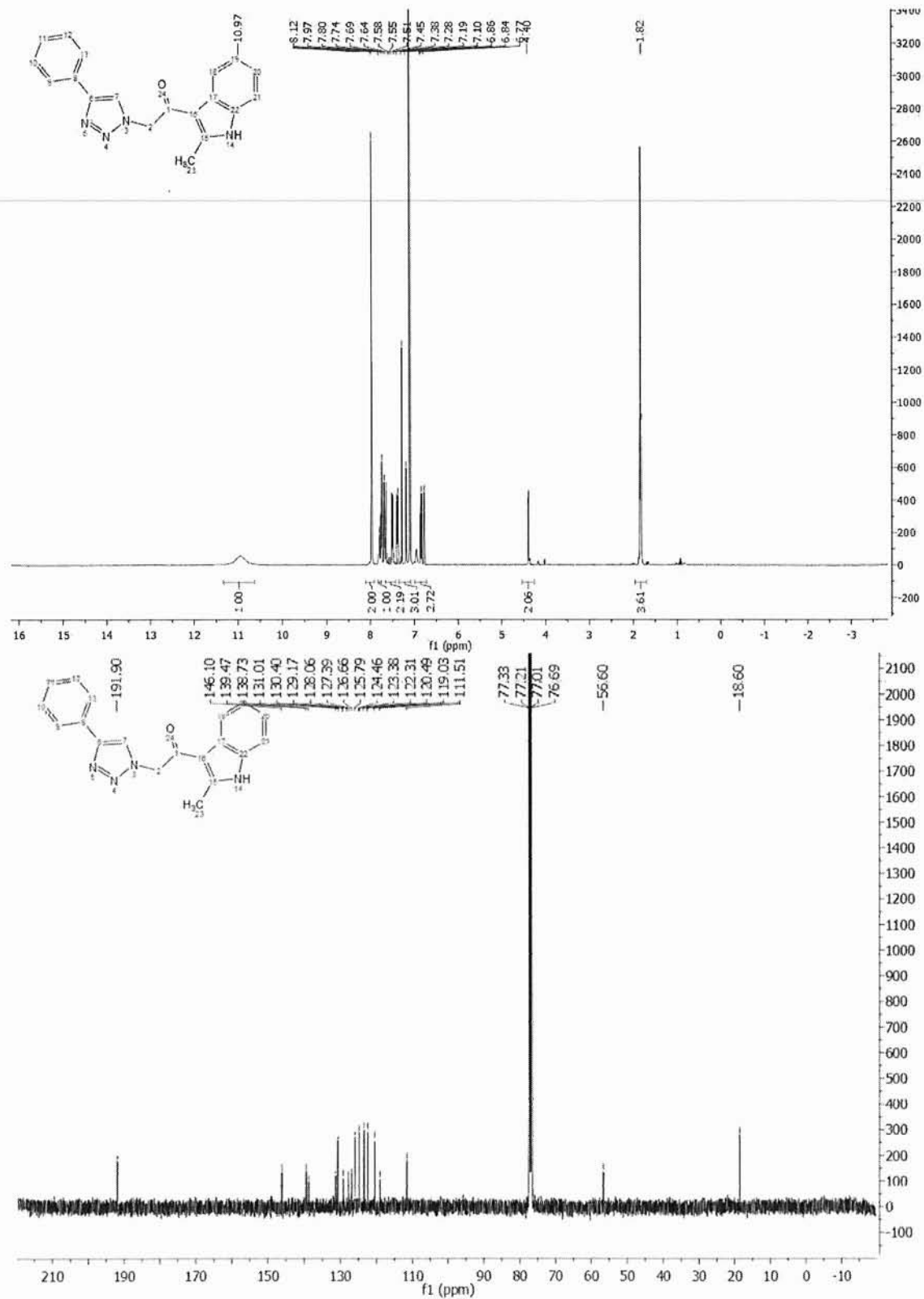
Ek-2 Sentezlenen indol türevlerinin ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (400 MHz, CDCl_3)



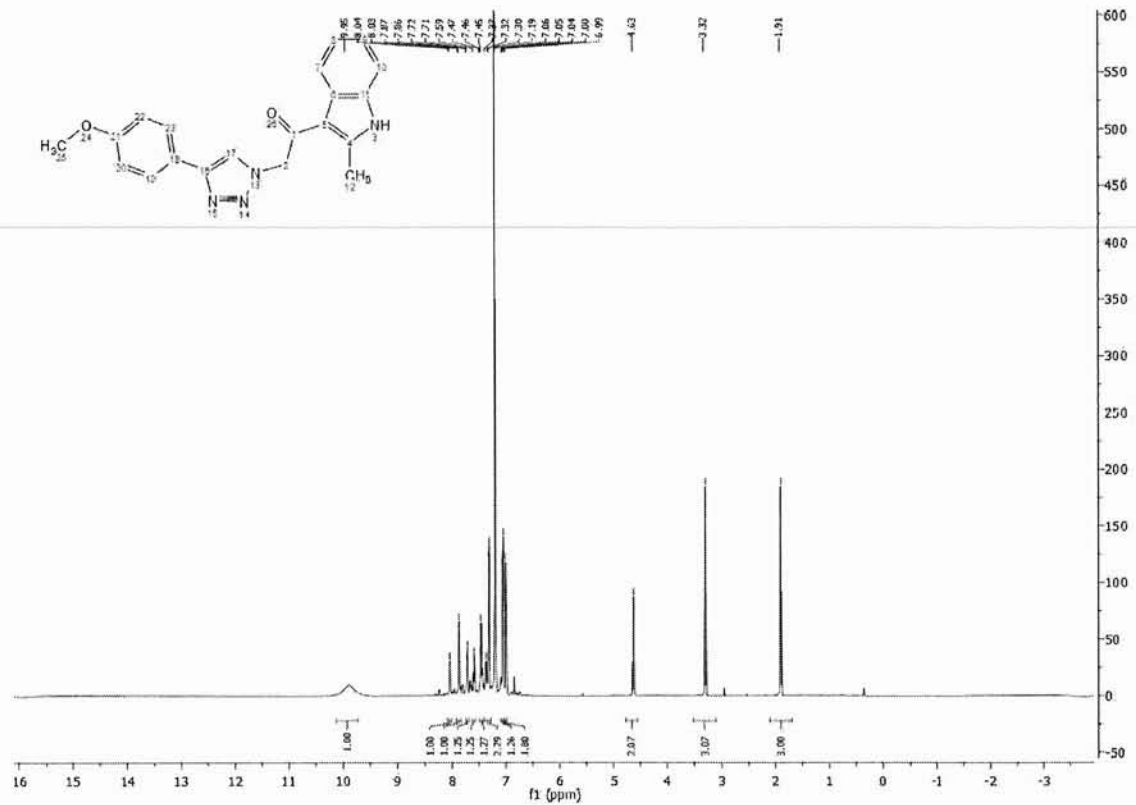
2-azido-1-(2-metil-1H-indol-3-il) etanon'un ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (400 MHz, CDCl_3)



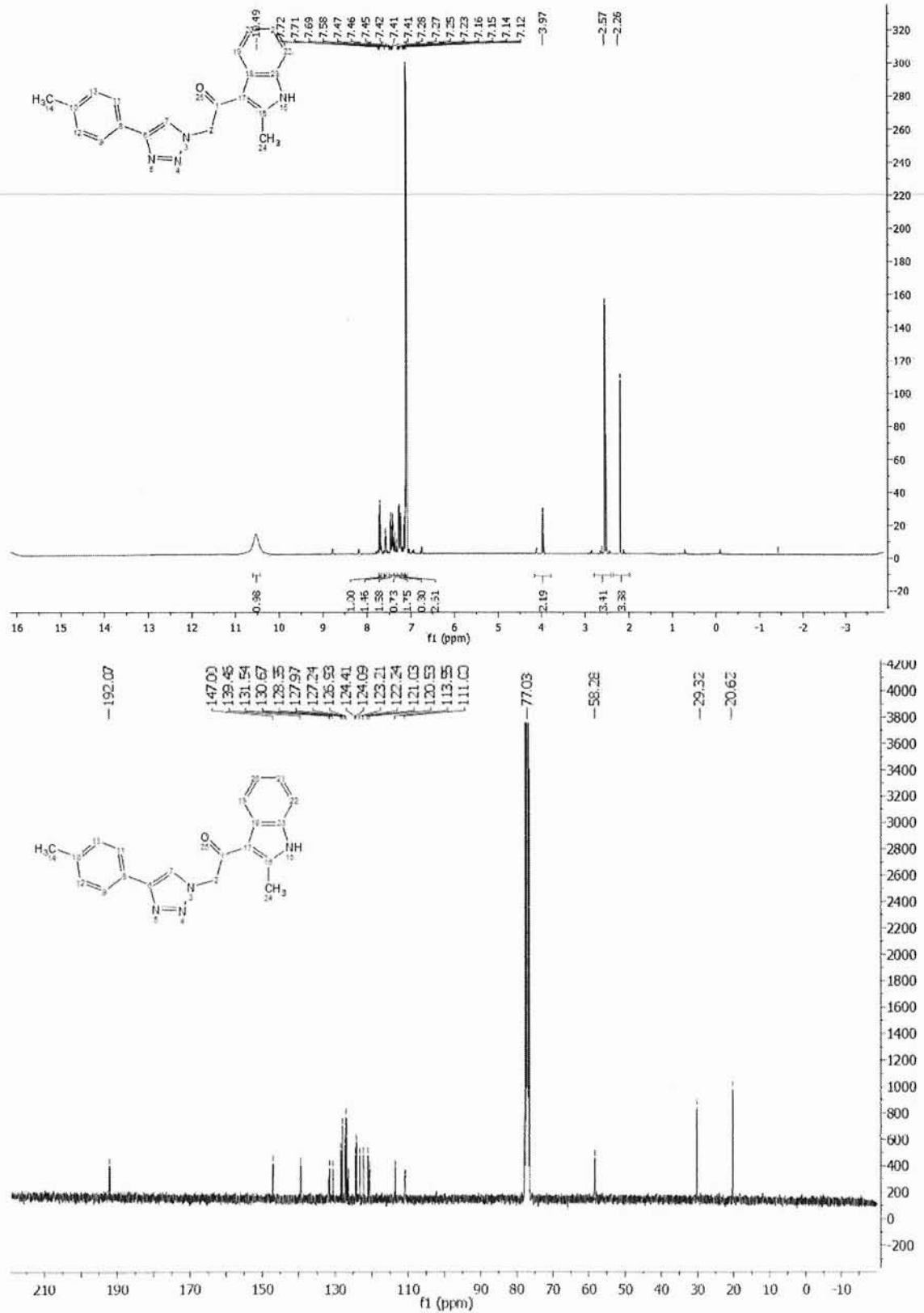
1-(3-metil-1H-indol-3-il)-2-(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)etanon'un ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (400 MHz, CDCl_3)



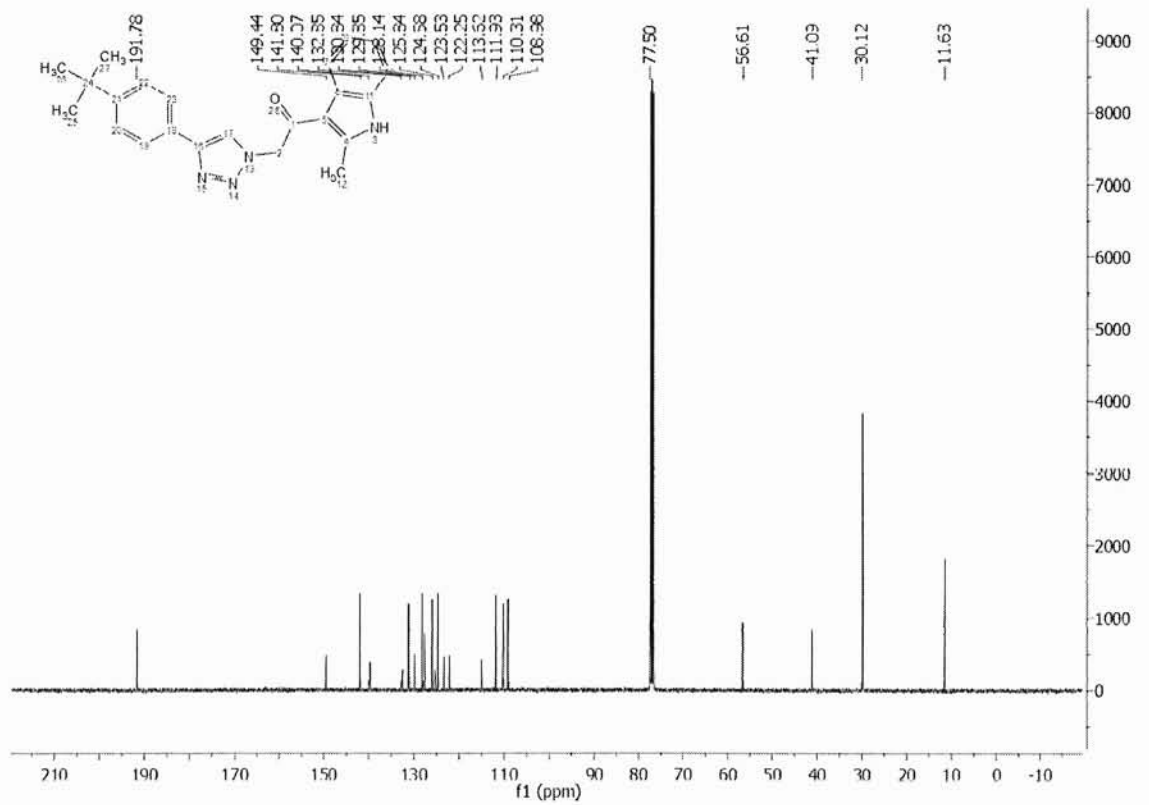
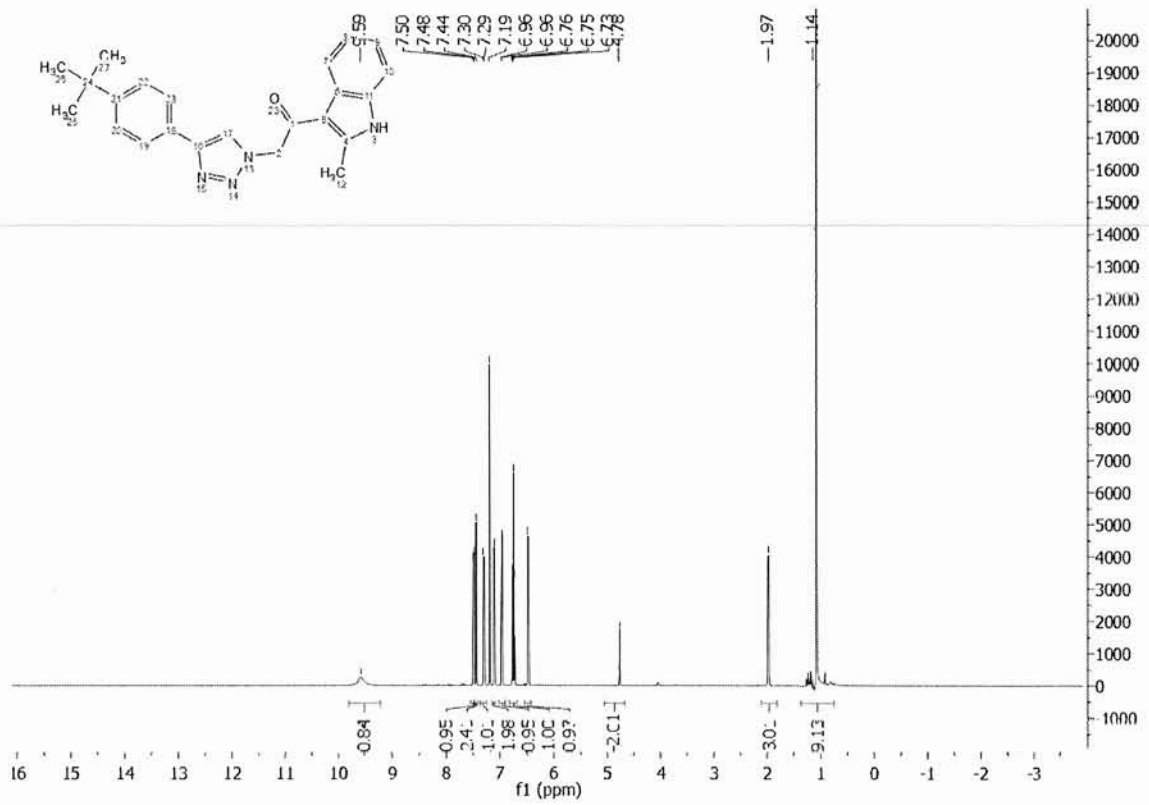
2-(4-(4-metoksifenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(2-metil-1H-indol-3-il)etanon'un ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (400 MHz, CDCl_3)



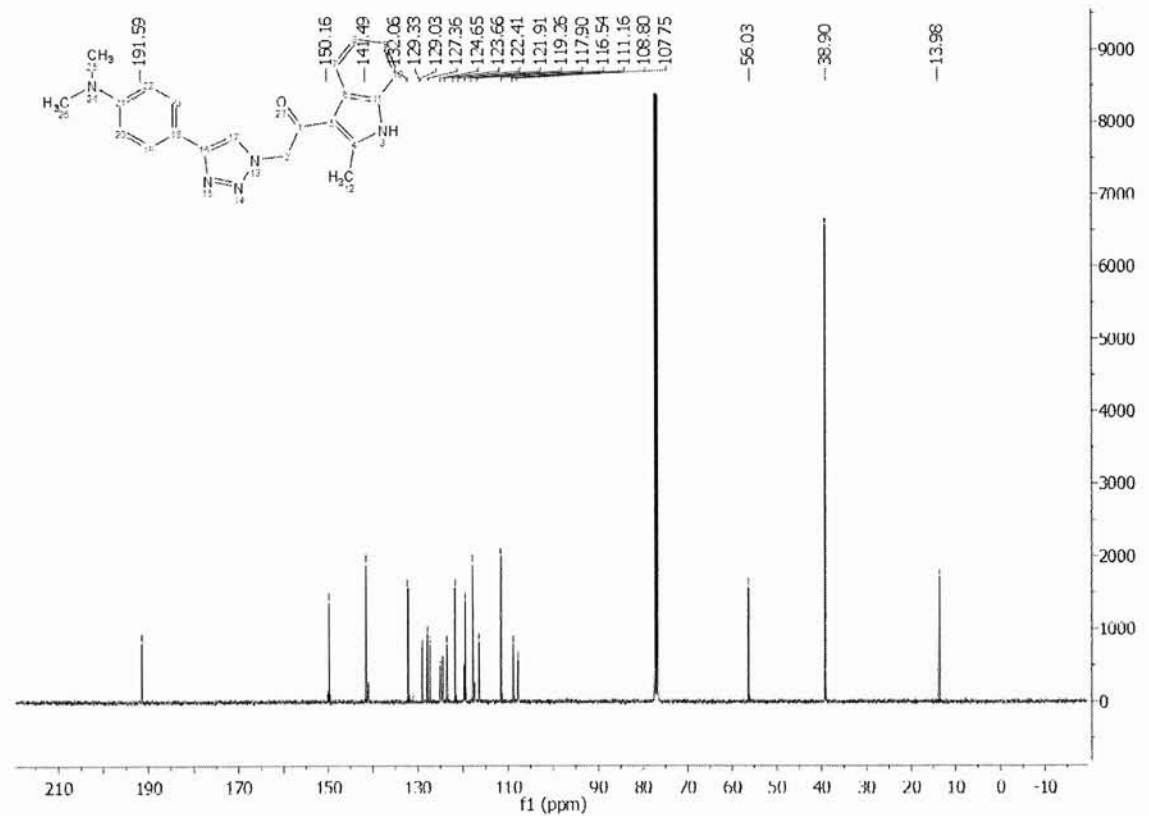
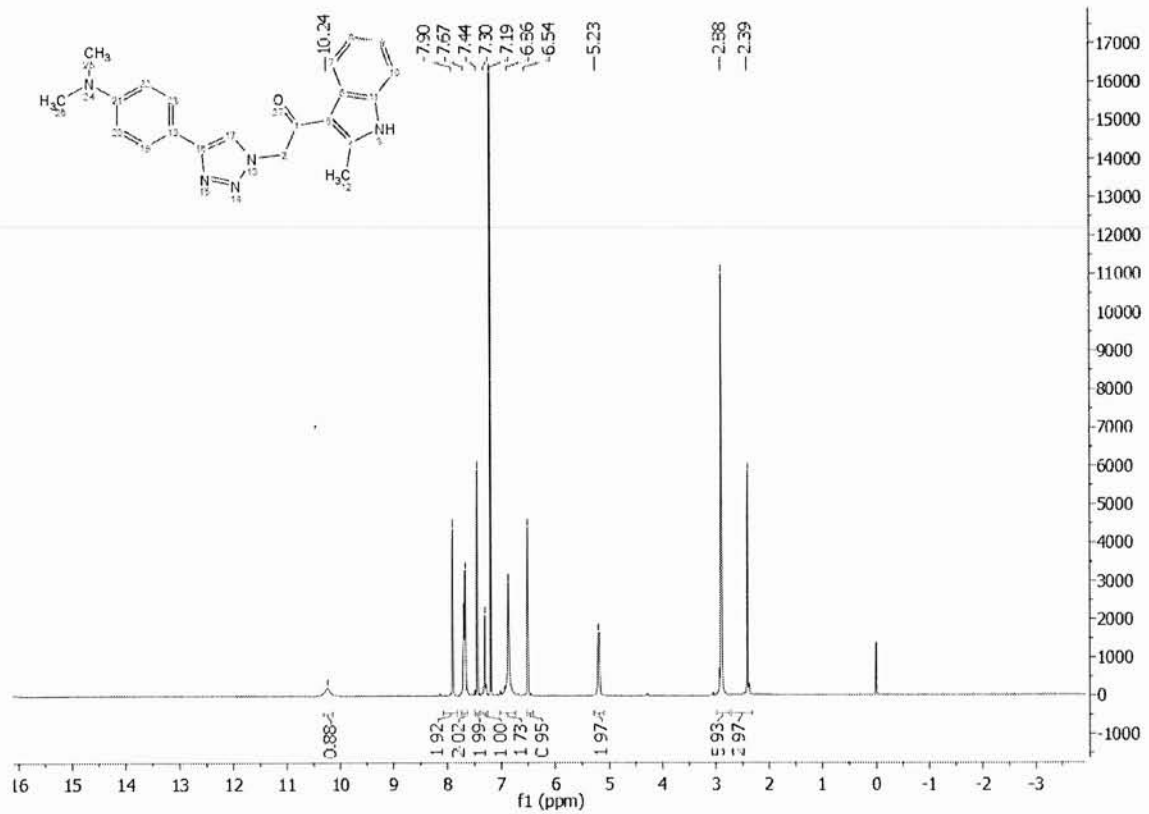
1-(2-metil-1H-indol-3-yl)-2-(4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol-1-yl) etanon'un ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (400 MHz, CDCl_3)



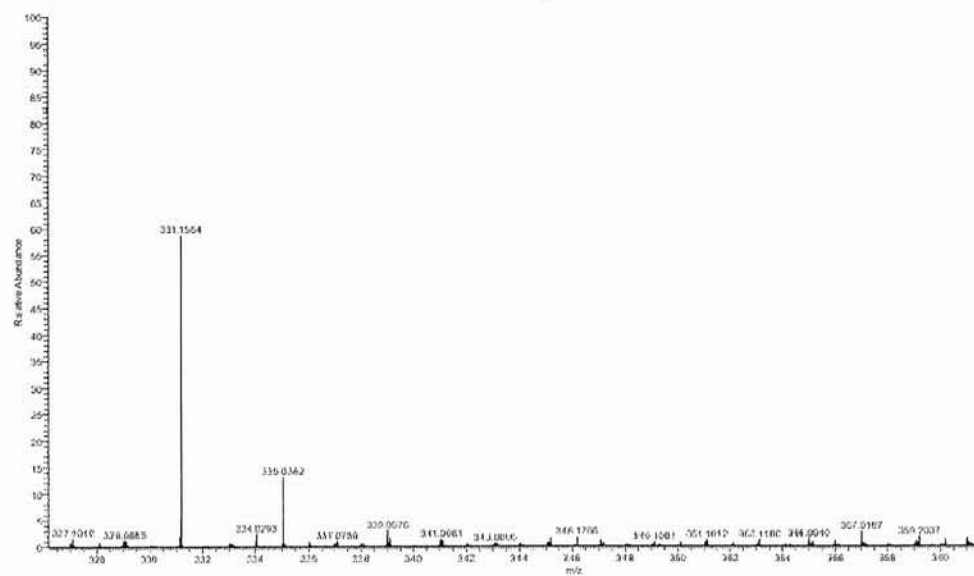
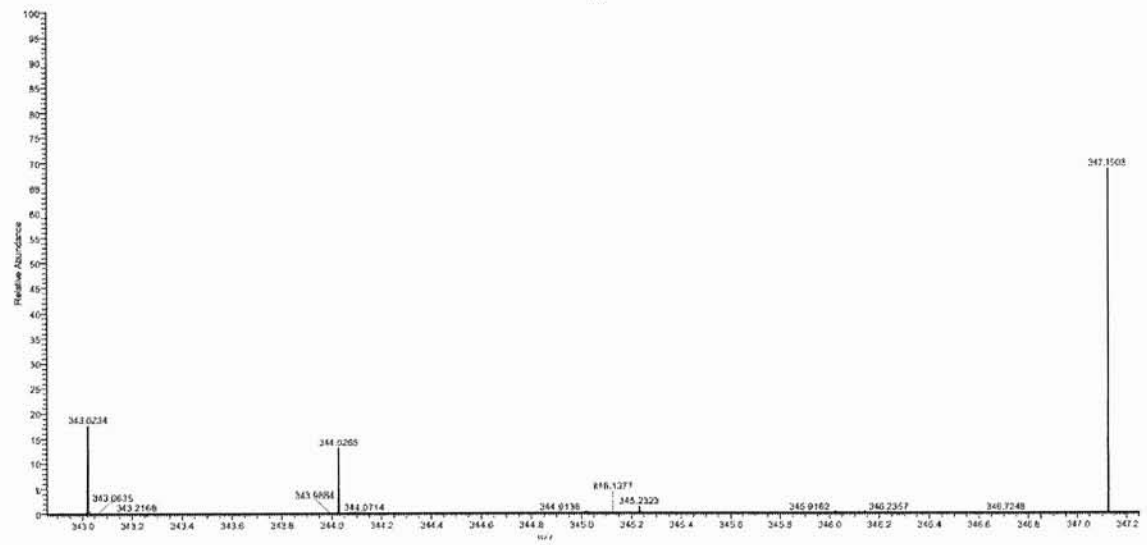
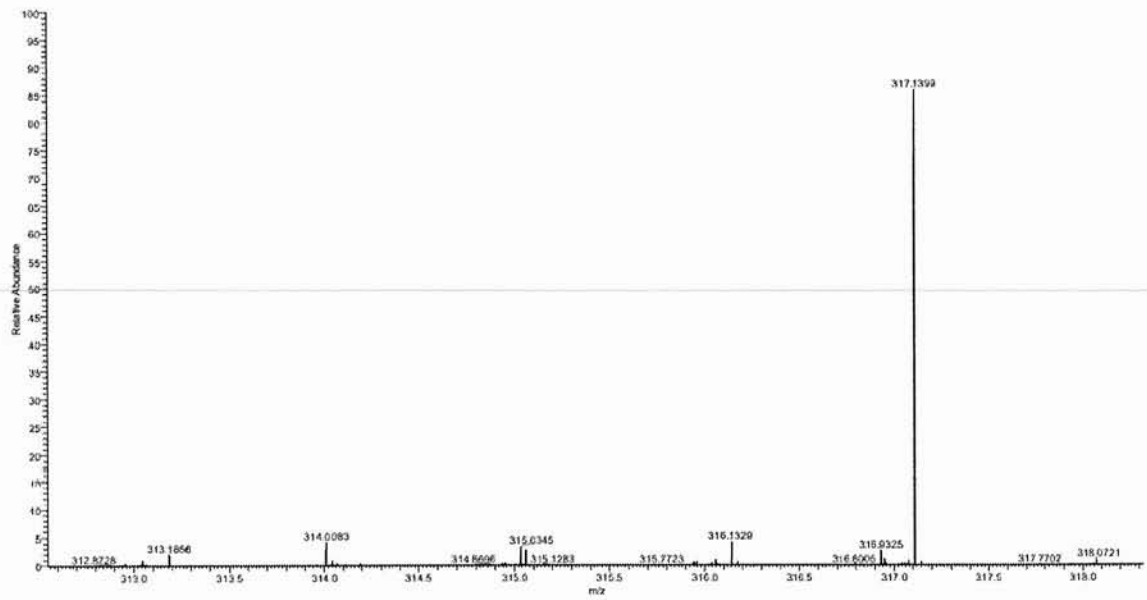
2-(4-(4-tert-butilfenil)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-2-metil-1H-indol-3-yl)-etanon'un ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (400 MHz, CDCl_3)

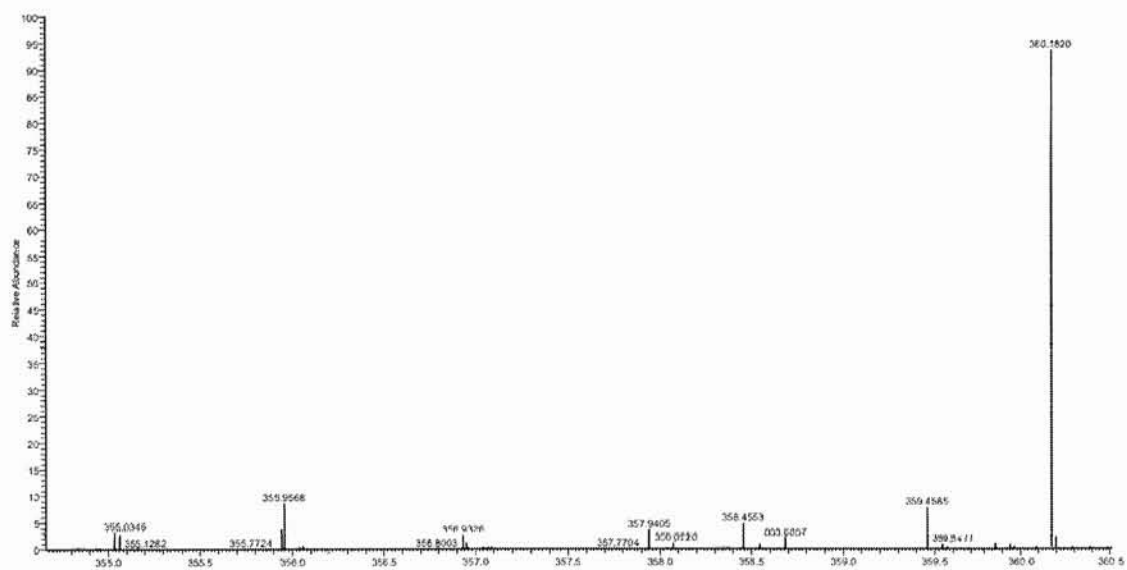
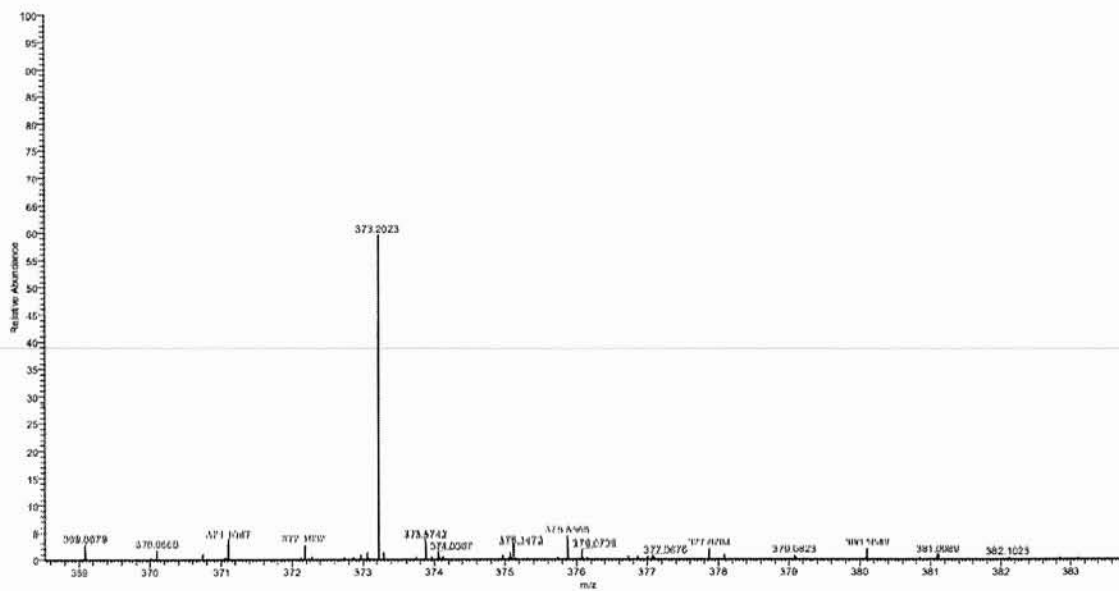


2-(4-(4-dimctilamino)fcnil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1(2-metil-1H-indol-3-yl)- etanon'un ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları (400 MHz, CDCl_3)



Ek-3 İndol (92-96) moleküllerin LC-MS kromotogramları





ÖZGEÇMİŞ**KİŞİSEL BİLGİLER**

Adı Soyadı : Mesut TOPTAŞ
Uyruğu : Türkiye
Doğum Yeri ve Tarihi :
Telefon :
Faks :
e-mail :

EĞİTİM

Derece	Adı, İlçe, İl	Bitirme Yılı
Lise	: Rekabet Kurumu Lisesi	2009
Üniversite	: Muş Alparslan Üniversitesi	2014
Yüksek Lisans	:	
Doktora	:	

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görevi
3	Milli Eğitim	Öğretmen

UZMANLIK ALANI

Fen Bilgisi Eğitimi
Kimya-Organik Kimya

YABANCI DİLLER

İngilizce

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER**YAYINLAR**