
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Gazi
1926

PANKREATİK LİPAZ ENZİMİNİN İNHİBİSYONU İÇİN İNDOL İÇEREN SCHİFF BAZLARININ SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ENZİM-İNHİBİTÖR KENETLENMESİ

Amitis FARHANGI

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANA BİLİM DALI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OCAK 2026

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Amitis FARHANGI

06/01/2026

PANKREATİK LİPAZ ENZİMİNİN İNHİBİSYONU İÇİN İNDOL İÇEREN SCHİFF BAZLARININ SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ENZİM-İNHİBİTÖR KENETLENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Amitis FARHANGI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2026

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, obezite 1975'ten bu yana küresel olarak üç kat artmıştır. Obezite kardiyovasküler hastalık, kanser, diyabet ve bazı organların fonksiyonel depresyonu gibi çeşitli ciddi rahatsızlıklara yol açmaktadır. Obezitenin uzun süreli tedavisinde kullanılan tek ilaç Orlistat'tır. Orlistat'ın etki mekanizması, pankreatik lipaz (PL) enzimini inhibe etmesine dayanır. Bununla birlikte, Orlistat'ın, olumsuz ve sakıncalı yan etkilere sahip olmasından dolayı, yeni pankreatik lipaz inhibitör bileşiklerinin bulunması büyük öneme sahiptir. Bunlar arasında, indol içeren yapıların PL inhibisyonunda önemli bir paya sahip olduğu belirlenmiştir. Tez kapsamında, indol içeren imin bileşikleri ve onların Fe(III) komplekslerinin sentezinden önce SwissADME programı ile ilaca uygunluğu belirlenmiştir. Hedeflenen moleküller sentezlenip, FT-IR, UV-GB, HRMS ve NMR ile karakterizasyonları yapıldıktan sonra tüm moleküllerin PL enzim inhibisyonu belirlenmiştir. İnhibisyon sonuçlarına göre dört ligant içinden, In-H-2A.4MF ligantının 4,05 µM derişiminde daha düşük IC_{50} değerine sahip olduğu belirlenmiştir. Fe(III) kompleksleri arasında ise 3,87 µM derişimiyle In-H-2A.4MF-Fe kodlu kompleksin düşük IC_{50} değerine sahip olduğu belirlenmiştir. Moleküler kenetlenme çalışmasında enzimin aktif bölgesi ile etkileşim Tyr114 ve Phe77 amino asitleri yoluyla gerçekleşmiştir. In-H-2A.4NF ve In-H-2A.4MF kodlu ligantlar diğerlerine göre daha yüksek skor ile affinite göstermiştir (-8,096, -8,081).

Bilim Kodu : 20103

Anahtar Kelimeler : SwissADME, indol, Schiff bazı, Fe(III) kompleks, Pankreatik lipaz, inhibisyon, moleküler kenetlenme

Sayfa Adedi : 71

Danışman : Prof. Dr. Nurşen SARI

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ENZYME-INHIBITOR DOCKING OF INDOLE-CONTAINING SCHIFF BASES FOR THE INHIBITION OF PANCREATIC LIPASE ENZYME

(M. Sc. Thesis)

Amitis FARHANGI

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2026

ABSTRACT

According to the World Health Organization, obesity has tripled globally since 1975. Obesity leads to various serious conditions such as cardiovascular disease, cancer, diabetes, and functional impairment of certain organs. The only drug used in the long-term treatment of obesity is Orlistat. Orlistat's mechanism of action is based on its inhibitory effect on pancreatic lipase (PL). However, due to Orlistat's adverse and undesirable side effects, the discovery of new pancreatic lipase inhibitor compounds is of great importance. Among these, indole-containing structures have been found to play a significant role in PL inhibition. In this thesis, the suitability of indole-containing imine compounds and their Fe(III) complexes for drug use was predicted using the SwissADME program prior to their synthesis. After synthesizing the target molecules and characterizing them using FT-IR, UV-Vis, HRMS, and NMR, the PL enzyme inhibition of all molecules was determined. According to the inhibition results, the In-H-2A.4MF ligand exhibited the lowest IC_{50} value (4.05 μM) compared to the other three ligands. Among Fe(III) complexes, the complex coded In-H-2A.4MF-Fe was found to have a low IC_{50} value at a concentration of 3.87 μM. In the molecular docking study, interaction with the active site of the enzyme occurred via the TYR114 and Phe77 amino acids. The ligands coded as In-H-2A.4NF and In-H-2A.4MF showed higher affinity scores compared to the others (-8.096, -8.081).

Science Code : 20103

Key Words : SwissADME, indole, Schiff base, Fe(III) complexes, Pancreatic lipase, inhibition, molecular docking

Page Number : 71

Supervisor : Prof. Dr. Nurşen SARI

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve deneyimiyle yolumu aydınlatan, her zaman sabır ve anlayışla yanımda olan, akademik ve kişisel gelişimime sunduğu kıymetli katkılar için danışman hocam Prof. Dr. Nurşen SARI'ya en içten teşekkürlerimi sunarım. Çalışmalarımın şekillenmesinde değerli görüş ve katkılarıyla her zaman destek veren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Bekir SARI'ya çok teşekkür ederim. Ayrıca, bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımızda olup, varlığıyla güç veren sevgili hocam Prof. Dr. Fatma ARSLAN'a da içtenlikle teşekkür ederim. Bu çalışmanın moleküler kenetlenme uygulaması aşamasında değerli katkıları ve desteğiyle bana yardımcı olan Dr. Fatma OKUŞ'a saygı ve takdirlerimi sunarım.

Maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemde büyük payı olan; her daim yanımda duruşlarıyla, sabırlı, anlayışlı ve şefkatli tutumlarıyla, koşulsuz sevgileri ve cesaret verici destekleriyle bana güç veren, böylesine bir aileye sahip olduğum için kendimi her zaman bahtiyar hissettiğim, hepsini gönülden sevdiğim değerli aileme tüm kalbimle sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu yüksek lisans tezi FYL-2024-9732 kodlu yüksek lisans tez ve FHD-2025-10267 kodlu hızlı destek projesi olarak Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET iv

ABSTRACT v

TEŞEKKÜR vi

İÇİNDEKİLER vii

ÇİZELGELERİN LİSTESİ x

ŞEKİLLERİN LİSTESİ xi

SİMGELER VE KISALTMALAR xiv

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BILGILER 3

2.1. Pankreatik Lipaz Enzimi (EC 3.1.1.3) 3

2.2. İndol İçeren Yapıların Kimyasal ve Biyolojik Önemi 5

2.3. İndol İçeren Bileşiklerin Lipaz İnhibisyonu Üzerine Yapılmış Bazı Araştırmalar 7

2.4. İnhibisyon ve Türleri 11

2.5. Farmakokinetik Tahmin ve Lipinski Kuralı 12

2.6. Moleküler Kenetlenme 14

3. MATERYAL VE YÖNTEM 15

3.1. Farmakokinetik Tahmin ve Lipinski Kuralı Üzerine Elde Edilen Sonuçlar 15

3.2. Deneylerde Kullanılan Cihazlar 15

3.3. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler 16

3.4. Deneylerde Kullanılan Çözeltiler 17

3.5. Moleküler Kenetlenme 18

4. DENEYSEL YÖNTEM 19

4.1. Schiff Bazlarının Sentezi 19

4.1.1. In-H-2A.4NF kodlu Schiff bazının sentezi 19

Sayfa

4.1.2. In-CH_3-2A.4NF kodlu Schiff bazının sentezi 19
4.1.3. In-H-2A.4MF kodlu Schiff bazının sentezi 20
4.1.4. In-CH_3-2A.4MF kodlu Schiff bazının sentezi 20
4.2. Fe(III) Komplekslerinin Sentezi 21
4.2.1. In-H-2A.4NF-Fe kodlu Fe(III) kompleksinin sentezi 21
4.2.2. In-CH_3-2A.4NF-Fe kodlu Fe(III) kompleksinin sentezi 21
4.2.3. In-H-2A.4MF-Fe kodlu Fe(III) kompleksinin sentezi 22
4.2.4. In-CH_3-2A.4MF-Fe kodlu Fe(III) kompleksinin sentezi 22
4.3. Enzim Aktivitesi Ölçümü 24
5. SONUÇLAR 27
5.1. Schiff Bazları 27
5.1.1. Farmakokinetik tahmin ve Lipinski sonuçları 27
5.1.2. Hücre hattı sitotoksisite tahmini 28
5.1.3. Fiziksel özellikleri 29
5.1.4. FT-IR analiz sonuçları 29
5.1.5. UV-GB spektrumları 32
5.1.6. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometre (HRMS) analiz sonuçları 33
5.1.7. NMR analiz sonuçları 35
5.2. Demir(III) Kompleksleri 42
5.2.1. Farmakokinetik tahmin ve Lipinski sonuçları 42
5.2.2. Hücre hattı sitotoksisite tahmini 44
5.2.3. Fiziksel özellikleri 45
5.2.4. FT-IR analiz sonuçları 45
5.2.5. UV-GB spektrumları 48
5.2.6. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometre analiz sonuçları 49
5.3. Enzim İnhibisyon Sonuçları 51

Sayfa

5.4. Moleküler Kenetlenme Sonuçları 56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 61
KAYNAKLAR 63
EKLER 69
EK-1. Uluslararası Kongre için Hazırlanan Özet 70
ÖZGEÇMİŞ 71

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge **Sayfa**

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin isimleri ve üretici firmaları 16

Çizelge 4.1. Sentezlenen imin bileşiklerin sembolleri, açık yapıları ve adları 23

Çizelge 4.2. Sentezlenen komplekslerin sembolleri, açık yapıları ve adları 24

Çizelge 4.3. Sentezlenen bileşiklerin enzim inhibisyonu çalışmalarında kullanılan deney ortamı 25

Çizelge 4.4. Orlistat için enzim inhibisyonu çalışmasında kullanılan deney ortamı 25

Çizelge 5.1. Sentezlenen Schiff bazları için Farmakokinetik ve Lipinski değerler..... 27

Çizelge 5.2. Schiff bazların kanser hücre hattı tahmin sonuçları 28

Çizelge 5.3. Schiff bazların kanser hücre hattı tahmin sonuçları 29

Çizelge 5.4. Schiff bazlarının fiziksel özellikleri..... 29

Çizelge 5.5. Schiff bazlarının belirgin FT-IR frekansları 30

Çizelge 5.6. Schiff bazlarının UV-GB spektrum değerleri..... 32

Çizelge 5.7. Sentezlenen kompleksler için Farmakokinetik ve Lipinski değerler..... 42

Çizelge 5.8. Fe(III) Komplekslerin kanser hücre hattı tahmin sonuçları..... 44

Çizelge 5.9. Fe(III) Komplekslerin kanser hücre hattı tahmin sonucları..... 44

Çizelge 5.10. Komplekslerin fiziksel özellikleri..... 45

Çizelge 5.11. Komplekslerinin belirgin FT-IR frekansları..... 45

Çizelge 5.12. Komplekslerin UV-GB spektrum değerleri..... 48

Çizelge 5.13. *In vitro* olarak pankreatik lipaz inhibisyon sonuçları 54

Çizelge 5.14. Moleküler doking de çalışılan ligantlar ve SMILES kodları..... 57

Çizelge 5.15. Moleküler doking skorları 57

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 2.1. Normal ve pankreatitli pankreasların görüntüleri 3

Şekil 2.2. lipaz enzimi aktif bölgesinde yer alan lipolitik triadın konumu 4

Şekil 2.3. Orlistat'ın açık yapısı 5

Şekil 2.4. İndol ve indol içeren bileşikler 6

Şekil 2.5. Ondansetron,Sumatriptan va İndometazin moleküllerinin açık yapıları 6

Şekil 2.6. Yohimbin ve Delavirdine moleküllerinin açık yapıları 7

Şekil 2.7. İndol türevli moleküller 8

Şekil 2.8. Lakton ve Triazol yapılar içeren moleküller 8

Şekil 2.9. Benzimidazol türevli molekül 9

Şekil 2.10. Triaçilgliserolün oksoasetamid türevi molekül 9

Şekil 2.11. Tiyazolidindon (A), karbazol türevler (B), pirazolil içeren tiyazolidindon (C) 10

Şekil 2.12. Yarışmalı, yarışmasız ve yarıyarışmalı enzim inhibisyonunun şematik gösterimi 12

Şekil 2.13. Molekül çizimi ve SMILES kodunun ortaya çıkışı ile ilgili görsel 13

Şekil 2.14. Biyoyararlanım radarının oluşturulmasını gösteren görsel 13

Şekil 4.1. İndol-3-karboksaldehit ve 2-amino-4-nitrofenolün kondenzasyon tepkimesi 19

Şekil 4.2. 2-metilindol-3-karboksaldehit ve 2-amino-4-nitrofenolün kondenzasyon tepkimesi 20

Şekil 4.3. İndol-3-karboksaldehit ve 2-amino-4-metilfenolün kondenzasyon tepkimesi 20

Şekil 4.4. 2-metilindol-3-karboksaldehit ve 2-amino-4-metilfenolün kondenzasyon tepkimesi 21

Şekil 4.5. In-H-2A.4NF kodlu Schiff bazından hazırlanan Fe(III) kompleksinin sentez rotası 21

Şekil 4.6. In-CH_3-2A.4NF kodlu Schiff bazından hazırlanan Fe(III) kompleksinin sentez rotası 22

Şekil **Sayfa**

Şekil 4.7. In-H-2A.4MF kodlu Schiff bazından hazırlanan Fe(III) kompleksinin sentez rotası 22

Şekil 4.8. In-CH_3-2A.4MF kodlu Schiff bazından hazırlanan Fe(III) kompleksinin sentez rotası 23

Şekil 4.9. 4-nitrofenil bütiratın enzimatik hidroliz reaksiyonu 25

Şekil 5.1. Çalışılan Schiff bazlarının SMILES kodları ve biyoyararlanım radarları 28

Şekil 5.2. In-H-2A.4NF Schiff bazına ait FT-IR spektrumu 30

Şekil 5.3. In-CH_3-2A.4NF Schiff bazına ait FT-IR spektrumu 31

Şekil 5.4. In-H-2A.4MF Schiff bazına ait FT-IR spektrumu 31

Şekil 5.5. In-CH_3-2A.4MF Schiff bazına ait FT-IR spektrumu 32

Şekil 5.6. In-H-2A.4NF (A) ve In-CH_3-2A.4NF (B) Schiff bazlarının UV-GB spektrumu 33

Şekil 5.7. In-H-2A.4MF (A) ve In-CH_3-2A.4MF (B) Schiff bazlarının UV-GB spektrumu 33

Şekil 5.8. In-H-2A.4NF Schiff bazına ait kütle spektrumu 34

Şekil 5.9. In-CH_3-2A.4NF Schiff bazına ait kütle spektrumu 34

Şekil 5.10. In-H-2A.4MF Schiff bazına ait kütle spektrumu 34

Şekil 5.11. In-CH_3-2A.4MF Schiff bazına ait kütle spektrumu 34

Şekil 5.12. In-H-2A.4NF Schiff bazına ait ^{1}H-NMR spektrumu 35

Şekil 5.13. In-H-2A.4NF Schiff bazına ait ^{13}C-NMR spektrumu 36

Şekil 5.14. In-CH_3-2A.4NF Schiff bazına ait ^{1}H-NMR spektrumu 37

Şekil 5.15. In-CH_3-2A.4NF Schiff bazına ait ^{13}C-NMR spektrumu 38

Şekil 5.16. In-H-2A.4MF Schiff bazına ait ^{1}H-NMR spektrumu 39

Şekil 5.17. In-H-2A.4MF Schiff bazına ait ^{13}C-NMR spektrumu 40

Şekil 5.18. In-CH_3-2A.4MF Schiff bazına ait ^{1}H-NMR spektrumu 41

Şekil 5.19. In-CH_3-2A.4MF Schiff bazına ait ^{13}C-NMR spektrumu 42

Şekil 5.20. Fe(III) komplekslerinin SMILES kodları ve biyoyararlanım radarları 43

Şekil 5.21. In-H-2A.4NF-Fe kompleksine ait FT-IR spektrumu 46

Şekil **Sayfa**

Şekil 5.22. In-CH_3-2A.4NF-Fe kompleksine ait FT-IR spektrumu 47

Şekil 5.23. In-H-2A.4MF-Fe kompleksine ait FT-IR spektrumu 47

Şekil 5.24. In-CH_3-2A.4MF-Fe kompleksine ait FT-IR spektrumu 48

Şekil 5.25. In-H-2A.4NF-Fe (A) ve In-CH_3-2A.4NF-Fe (B) komplekslerinin UV-GB spektrumu 49

Şekil 5.26. In-H-2A.4MF-Fe (A) ve In-CH_3-2A.4MF-Fe (B) komplekslerine ait UV-GB spektrumu 49

Şekil 5.27. In-H-2A.4NF-Fe kompleksine ait kütle spektrumu 50

Şekil 5.28. In-CH_3-2A.4NF-Fe kompleksine ait kütle spektrumu 50

Şekil 5.29. In-H-2A.4MF-Fe kompleksine ait kütle spektrumu 51

Şekil 5.30. In-CH_3-2A.4MF-Fe kompleksine ait kütle spektrumu 51

Şekil 5.31. In-H-2A.4NF ve Fe (III) kompleksinin % inhibisyona karşı inhibitör derişimini veren grafiği 52

Şekil 5.32. In-CH_3-2A.4NF ve Fe (III) kompleksinin % inhibisyona karşı inhibitör derişimini veren grafiği 52

Şekil 5.33. In-H-2A.4MF ve Fe (III) kompleksinin % inhibisyona karşı inhibitör derişimini veren grafiği 53

Şekil 5.34. In-CH_3-2A.4MF ve Fe (III) kompleksinin % inhibisyona karşı inhibitör derişimini veren grafiği 53

Şekil 5.35. Orlistat'ın % inhibisyona karşı inhibitör derişimini veren grafiği 54

Şekil 5.36. His263, Asp176 ve Ser152 katalitik üçlü bölge 55

Şekil 5.37. In-H-2A.4NF kodlu ligantın lipaz enzimi ile etkileşim diyagramı 58

Şekil 5.38. In-H-2A.4MF kodlu ligantın lipaz enzimi ile etkileşim diyagramı 58

Şekil 5. 39. In-CH_3-2A.4NF kodlu ligantın lipaz enzimi ile etkileşim diyagramı 59

Şekil 5.40. In-CH_3-2A.4MF kodlu ligantın lipaz enzimi ile etkileşim diyagramı 59

Şekil 6.1. KAYE'ne göre oktahedral alanda Fe(III) komplekslerine ait yarılma enerjisi diyagramı 61

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	**Açıklamalar**
%	Yüzde
°C	Derece Celsius
cm	Santimetre
dk	Dakika
g	Gram
IC_{50}	Enzim Aktivitesini Yarıya Düşüren İnhibitör Derişimi
Log Kp	Logaritmik Cilt Geçirgenlik Katsayısı
M	Molar Derişim
mL	Mililitre
mM	Milimolar
nM	Nanomolar
Pa	Aktif Olma Olasılığı
Pi	Pasif Olma Olasılığı
λ	Dalga Boyu
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre
µM	Mikromolar

Kısaltmalar	**Açıklamalar**
ADME	Emilim, Dağıtım, Metabolizma, Atılım
AP	Akut Pankreatit
BBB	Kan Beyin Bariyeri
E	Enzim
GI	Gastrointestinal
KP	Kronik Pankreatit
MSS	Merkezi Sinir Sistemi

Kısaltmalar	Açıklamalar
PDB	Protein Data Bank
pH	Çözeltinin Asitlik/Bazlık Derecesi
PK	Pankreas Kanseri
PL	Pankreatik Lipaz
S	Substart
SMILES	Basitleştirilmiş Moleküler Giriş Satır Giriş Sistemi
TZD	Tiyazolidindon

1. GİRİŞ

Akut pankreatit (AP), kronik pankreatit (KP) ve pankreas kanseri (PK) pankreasın yaygın hastalıkları arasında yer almakta, ölüme ve önemli sağlık yüküne neden olmaktadır [1]. AP, şiddetli karın ağrısı ile karakterize olan bir hastalıktır ve son yıllarda görülme sıklığı artış göstermektedir [2]. Akut pankreatit (AP) oluşumuna neden olan faktörler arasında safra taşı, alkol tüketimi, hipertrigliseridemi ve bazı ilaçlar yer almaktadır [3]. Şu anda AP ve komplikasyonları için uluslararası ruhsatlı bir farmakolojik tedavi bulunmamaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, KP hastalarının yaklaşık %75'ine başlangıçta AP tanısı konulduğunu ortaya konulmuştur [1].

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, obezite 1975'ten bu yana küresel olarak üç kat artmıştır. Obezite sadece vücut kütlesini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet ve bazı organların fonksiyonel depresyonu gibi çeşitli ciddi hastalıklara yol açar. Obezitenin uzun süreli tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu, merkezi sinir sistemindeki iştah regülasyonunu hedeflemektedir. Bu amaçla kullanılan tek ilaç Orlistat'tır. Orlistat'ın etki mekanizması, pankreatik lipaz (PL) enzimini inhibe etmesine dayanmaktadır. Bununla birlikte, Orlistat'ın olumsuz ve sakıncalı yan etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, yeni pankreatik lipaz inhibitör bileşiklerinin bulunması büyük öneme sahiptir. Bunlar arasında indol içeren yapıların PL inhibisyonunda önemli bir paya sahip olduğu belirlenmiştir. Çünkü indol türevlerinin, ilaç keşfi çalışmalarında çok önemli heterosiklik bileşikler olduğu görülmektedir. Hücre biyolojisinde önemli bir rol oynayan ve doğal olarak oluşan ürünlerin yapısında olan önemli bir molekül sınıfını temsil etmektedir. Ancak azometin içeren indol yapılar üzerine PL inhibitörlerine ilişkin çalışmaların olmadığı literatür taramaları sonucunda görülmüştür.

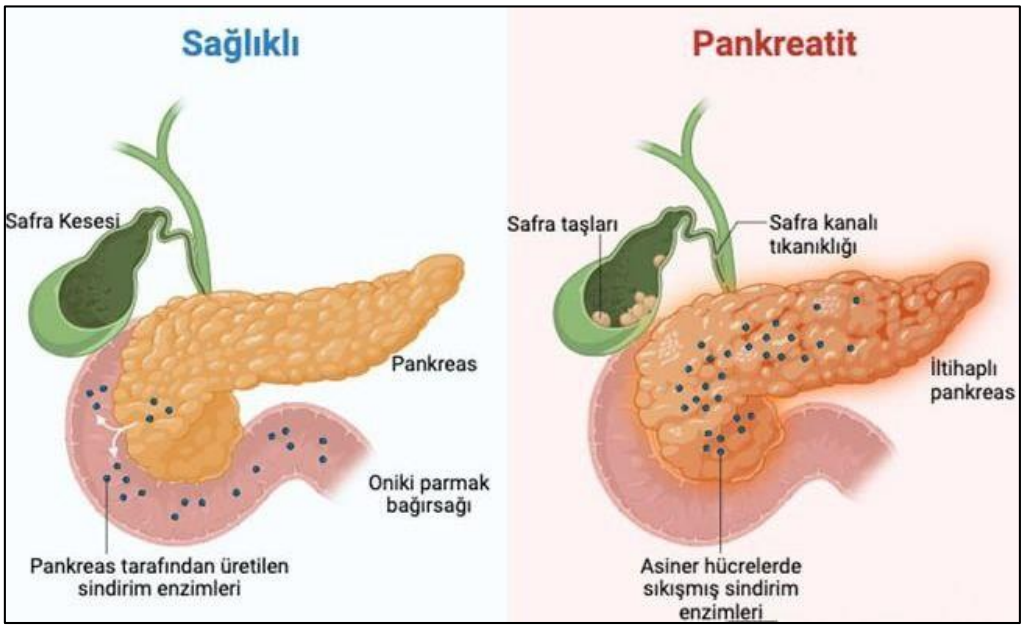
Bu nedenle indol içeren imin gruplu ligantların sentezi ve PL inhibitörlerine yönelik çalışma, mevcut araştırmalardan farklılık göstermektedir. Tez kapsamında, indol içeren imin bileşikleri ve onların Fe(III) komplekslerinin hazırlanmasından önce SwissADME programı ile ilaca uygunlukları tahmin edilmiştir. Daha sonra imin bileşiklerin ve komplekslerin sentezi gerçekleştirilmiş, ardından karakterizasyonları tamamlanmıştır. Karakterizasyonları tamamlanan moleküllerin pankreatik lipaz (PL) enzimine karşı inhibitör aktiviteleri araştırılmış ve elde edilen sonuçlar moleküler kenetlenme ile birlikte tartışılmıştır.

2. GENEL BILGILER

2.1. Pankreatik Lipaz Enzimi (EC 3.1.1.3)

Obezite endişe verici bir oranda artmaktadır, ne yazık ki obeziteyi önlemeye yönelik sadece birkaç ilaç bulunmaktadır. Obezite bir lipid metabolizması bozukluğu olarak kabul edilir. Dünya genelinde obezite insan hayatında bir sağlık sorununa neden olmuştur. Obezite sadece estetik sorunlara yol açmakla kalmaz, aynı zamanda anormal fizyolojik metabolizmaya neden olup bu da bir dizi fizyolojik, psikolojik ve sosyal soruna yol açmaktadır [4]. Obez hastalarda yağlı karaciğer hastalığı, diabetes mellitus, osteoartrit, kardiyovasküler hastalıklar, meme ve kolon kanseri ile polikistik over sendromu gibi birçok hastalıkla karşılaşma riski daha yüksektir [5].

Son zamanlarda, obezite tedavisine yönelik yeni yaklaşımlar, fazla kalorinin ana kaynağı olduğu için pankreatik lipazın (PL) inhibisyonu yoluyla trigliserit emiliminin engellenmesini içermektedir. Pankreatik lipaz düzeyleri fazla artarsa pankreatit gelişir ve pankreas iflas eder (Şekil 2.1).



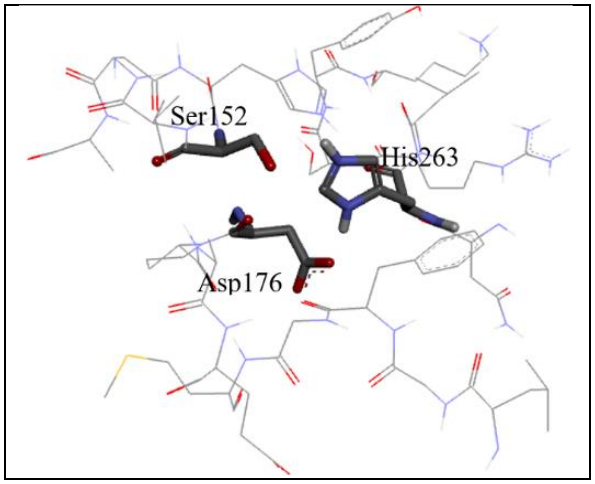
Şekil 2.1. Normal ve pankreatitli pankreasların görüntüleri

Bu nedenle PL inhibitörleri üzerine araştırmaların çeşitlenmesi hem obeziteyi hem de pankreatit gelişimini engelleyecek iyileştirme alternatiflerinin de çeşitlenmesine neden olacaktır.

Pankreatik lipaz, trigliseritlerin hidrolizi sürecindeki reaksiyonda yer alan önemli bir enzimdir ve aktivitesi lipit dönüşümünün etkisiyle ilişkilidir [6]. Trigliseritlerin insan bağırsağı tarafından kolayca emilebilmesi için önce pankreatik lipaz tarafından sindirilmesi gerekir. Bu nedenle, pankreatik lipazın bloke edilmesi bağırsakta trigliserit emilimini azaltarak hiperlipidemi ve obeziteyi önler [7,8]. FDA onaylı bir pankreatik lipaz inhibitörü olan Orlistat, diyetten yağ emilimini önlemektedir. Bununla birlikte, Orlistat kullanımı ile şişkinlik, karın ağrısı ve yağlı dışkı gibi istenmeyen yan etkiler görülebilmektedir [9].

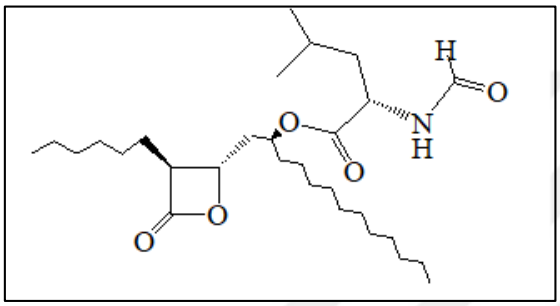
Bu durum göz önüne alındığında, çok sayıda araştırmacı lipaz inhibitörü bileşikleri üzerine araştırmalar yapmaktadır [10-12].

Lipazlar, vücuttaki yağların hidrolizini ve emilimini düzenleyen sindirim enzimleri grubundadır. Bunlar arasında pankreatik lipaz (PL), duodenumdaki trigliseritlerin ester bağlarını hidrolize ederek toplam diyet yağlarının yaklaşık %50-70'inin hidrolizinden sorumludur ve bu lipitlerin emilimini sağlamaktadır [13]. PL, 449 amino asit kalıntısı içerir. İnsan pankreatik enziminde (PDB ID: 1LPB), His263, Asp176 ve Ser152'den oluşan lipolitik triadlar (Şekil 2.2), yağ hücrelerini parçalayarak vücudun doğal metabolizmasıyla dışarı atılmasını sağlar.



Şekil 2.2. lipaz enzimi aktif bölgesinde yer alan lipolitik triadın konumu

Lipolitik triad, Gly76-Lys80, Leu213-Met217'den oluşan bir kılıf ile beraber Cys238 ile Cys262 arasında meydana gelen disülfit köprüsü ile çevrilidir. Ser152 kalıntısının çok önemli olduğu ve trigliseritlerle ester bağının oluşması için nükleofilik saldırıyı gerçekleştirmede sorumlu olduğu bulunmuştur [14]. Günümüzde tedavi amaçlı kullanılan Orlistat'ın Ser152 kalıntısıyla etkileştiği bilinmektedir. Bununla birlikte, Orlistat'ın (Şekil 2.3) uzun süreli kullanımı hepatotoksisite, safra taşı, böbrek taşı, yağlı dışkı ve akut pankreatit gibi ciddi yan etkilere sebep olduğu ve bu da bilim camiasını obezite karşıtı ajanlar olarak güvenli ve etkili PL inhibitörlerini geliştirmeye sevk etmiştir [15].

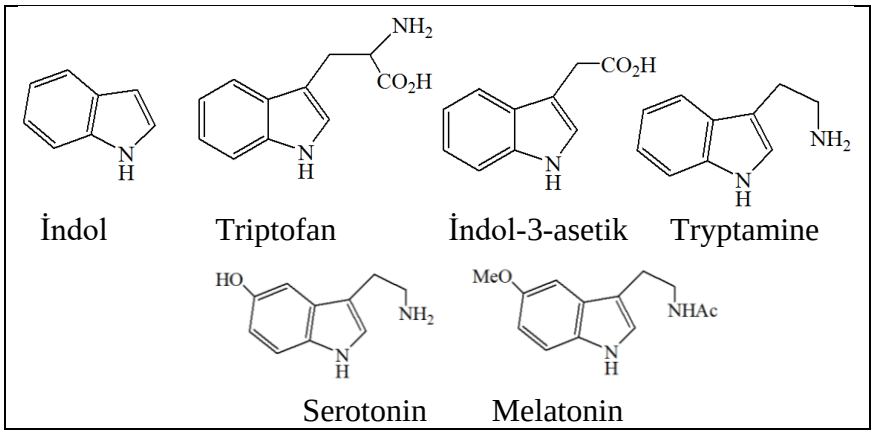


Şekil 2.3. Orlistat'ın açık yapısı

Lipaz enziminin inhibisyonu üzerine yapılan araştırmalar incelendiğinde, Alkilfosfanat, kalkon, pirimidin, kunolin, karbazol ve indol türevleri, üzerine anti-lipaz enzimi olarak araştırmaların yapıldığı görülmektedir.

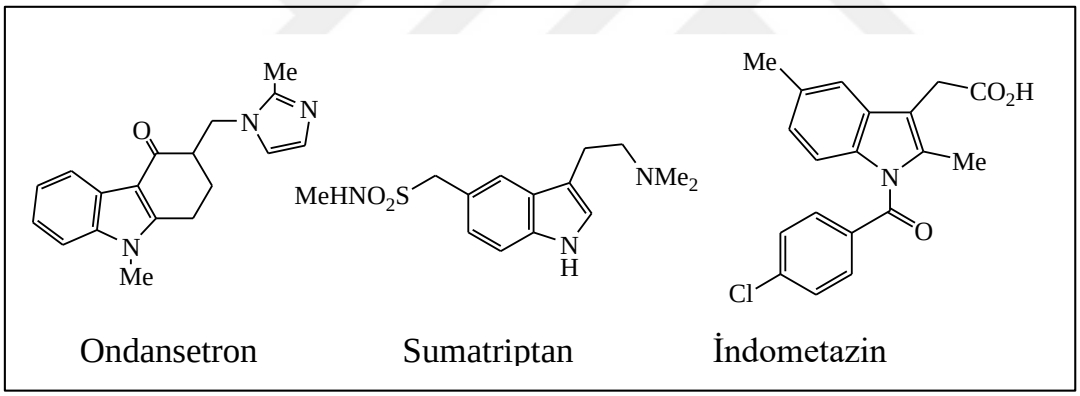
2.2. İndol İçeren Yapıların Kimyasal ve Biyolojik Önemi

İndol türevleri (Şekil 2.4) doğada yaygın olarak bulunan ve tıbbi öneme sahip heterosiklik bileşiklerdir. Örneğin, doğal olarak oluşan temel amino asitlerden biri olan ve protein yapısında bulunan triptofan (2-amino-3-(3'-indolil)propiyonik asit)'in (Şekil 2.4) ve bitki hormonlarının yapısında (indol-3-asetik asit) indol bulunmaktadır. Aynı zamanda çok çeşitli triptamin-indol ve 2,3-dihidroindol içeren ikincil metabolitler [16], biyosentezde öncü görevi üstlendiği bilinmektedir. Hayvanlarda serotonin (5-hidroksitriptamin) merkezi sinir sisteminde (MSS) ile kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemlerde çok önemli bir nörotransmitterdir [17]. Serotonin yapısına benzeyen melatonin ise uyku düzenini sağlayan önemli bir hormondur (Şekil 2.4) [18].



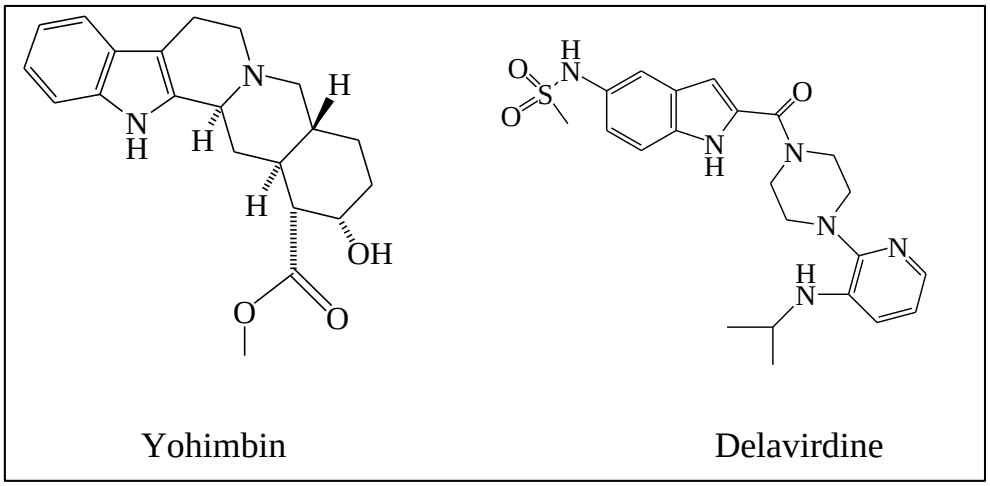
Şekil 2.4. İndol ve indol içeren bileşikler

Kemoterapi ve radyoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmanın bastırılmasında (Ondansetron), migren (Sumatriptan) ve iltihapli romatizma (İndometazin) tedavisinde kullanılan ilaçların yapısında indol bulunmaktadır (Şekil 2.5) [19].



Şekil 2.5. Ondansetron,Sumatriptan va İndometazin moleküllerinin açık yapıları

Son zamanlarda, indol halkası içeren yohimbin (17α-hidroksi yohimban-16α-karboksilik asit metil ester, (Şekil 2.6)) cinsel işlev bozukluğunun tedavisinde önemli sonuçlar verdiği kanıtlanmıştır [20]. Yohimbin ayrıca α2A-adrenerjik reseptör geninin polimorfizmlerini taşıyan hayvan ve insan modellerinde tip-2 diyabet için bir çare olabileceği üzerine araştırmalarda kullanıldığı literatürlerden görülmektedir [21]. Sitokrom P450 izozimi CYP3A4 inhibitörü olan delavirdine (Şekil 2.6) ise HIV tip 1 tedavisi için geliştirilmiş indol halkalı önemli bir ilaçtır [22].



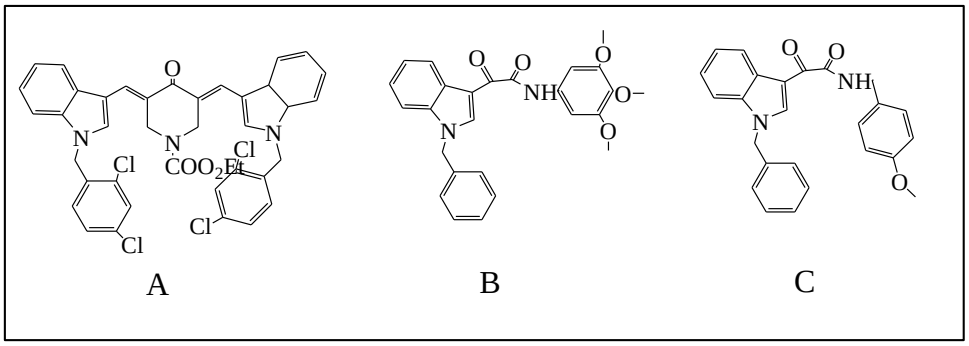
Şekil 2.6. Yohimbin ve Delavirdine moleküllerinin açık yapıları

Antikanser olarak mitrafilin, antilösemik olarak panobinostat, antidepresan olarak amedalin, antihipertansif olarak pindolol, immünomodülatör olarak oglufanid ve Roxindole, Atevirdine, Indometacin, Pericine, Pravadoline, Vincamine gibi ilaçların yapısında indol grubu bulunmaktadır.

İncelenen kaynaklar çerçevesinde, İndol türevleri, ilaç keşfi çalışmalarında çok önemli heterosiklik bileşikler olduğu görülmektedir. Bu bileşikler hücre biyolojisinde önemli bir rol oynayan ve doğal olarak oluşan ürünlerin yapısında olan çok önemli bir molekül sınıfını temsil etmektedir. İndol türevlerinin mikroplara, kanser hücrelerine ve insan vücudundaki çeşitli hastalıklara karşı biyoaktif moleküller olarak kullanımına yönelik ilginin giderek arttığı görülmektedir.

2.3. İndol İçeren Bileşiklerin Lipaz İnhibisyonu Üzerine Yapılmış Bazı Araştırmalar

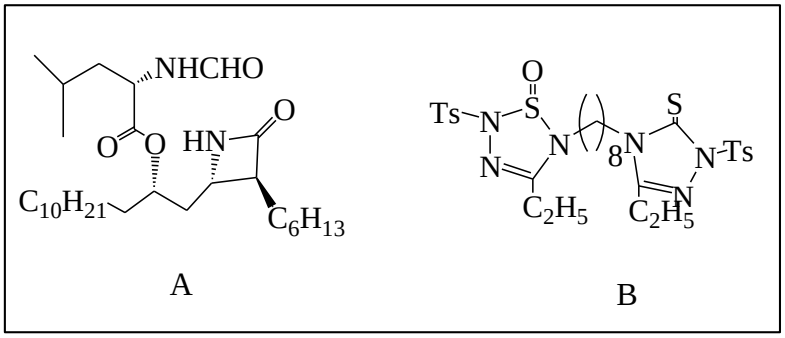
Kaynaklara göre, PL inhibitör özelliklerinin incelenmesi sonucundaki verilerin dikkat çekici olduğu görülmektedir. Buduma ve arkadaşları, klor sübstitüentli bileşiğinin (Şekil 2.7.A) 14,89 ± 0,27 μM IC_{50} değeri ile iyi anti-lipaz ajanı olduğunu göstermişlerdir [23].



Şekil 2.7. İndol türevli moleküller

İndol çekirdeği içeren yeni potansiyel PL inhibitörlerinin incelenmesinde bir dizi indol glioksilamid türevini sentezleyen araştırmacılar, anti-lipaz deney sonuçlarının (Şekil 2.7.B; IC_{50} = 4,92 ± 0,29 μM, Şekil 2.7.C; IC_{50} = 5,83 ± 0,64 μM) daha iyi PL inhibitör aktivitesi gösterdiğini ortaya koymuşlardır [24].

Aubry ve arkadaşları, pankreatik lipaz inhibisyonunda β-lakton halkasının önemini inceleyen çalışmalardan birinde (Şekil 2.8), lipaz enzimini inhibe etmek için Orlistat'a (IC_{50} = 7,5 nM) kıyasla iki kat daha yüksek dozun (IC_{50} = 15 nM) gerektiğini göstermiştir. Ancak $C_{10}H_{21}$ ve C_8H_{16} gruplarını içeren başka lakton türevlerinin [25], 0,014 μM IC_{50} değeri ile yüksek inhibitör aktivite gösterdiği, hatta fareler üzerinde yürütülen in vivo araştırmalarda toksisite veya olumsuz davranışsal etkiler olmaksızın triasilgliserid ve kolesterol seviyelerinde azalma ile birlikte vücut ağırlığı kaybında azalma görüldüğü ifade edilmiştir.

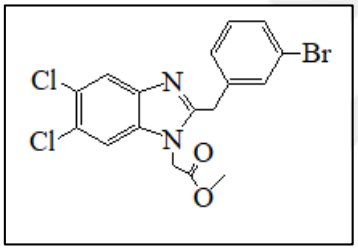


Şekil 2.8. Lakton ve Triazol yapılar içeren moleküller

Karbonil türevlerinden hazırlanan büyük moleküllerin inhibisyon özellikleri araştırıldığında, 16/17 karbon atomlu (doymuş veya doymamış) zincire sahip bileşiklerin lipaz inhibisyonu açısından daha iyi sonuçlar verdiği belirtilmiştir. Ancak, Bis(1,2,3,5-tiyatriazolil)alkanların pankreatik lipaz enzimine karşı inhibitör etkilerini araştıran Hamzaoui ve arkadaşları [26]

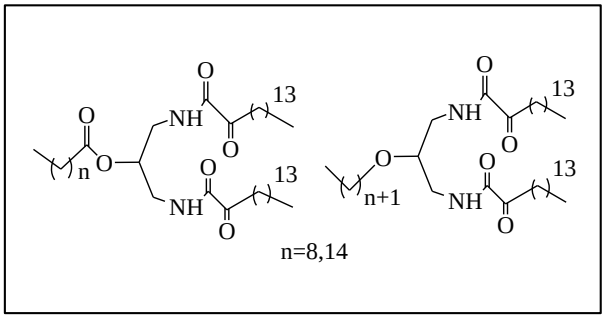
(Şekil 2.8.B) 108,9 µM IC_{50} değeri ile pankreatik lipaza karşı iyi inhibitör olarak belirlemişlerdir. Bu sonuç, uzun zincirli 6 ila 13 karbon atomlu bileşiklerin lipaz enzimine karşı daha aktif olduğuna dair dikkat çeken bir olgudur.

Jayanna ve arkadaşları [27] 5,7-Dikloro-1,3-benzoksazol halkası ile triazol, tetrazol, pirazolon, pirazol, triazolon, triazindion halkaları gibi diğer heterosiklik halkalar içeren yapıların antilipaz aktivitelerini değerlendirmişlerdir (Şekil 2.9). Araştırmacılar, tasarladıkları bileşiklerin lipaz inhibitör aktivitesini değerlendirirken, substrat olarak zeytinyağı kullanarak deneylerini tavuk pankreatik lipazı üzerinde gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacılar, tüm bileşiklerin lipaz enzimi üzerindeki inhibisyonunun doza bağlı olarak farklılık gösterdiğini belirtmişlerdir. Mentese ve arkadaşları ise [28], bis-benzimidazol, bis-benzimidazol diasetat içeren bileşiklerin lipaz inhibitör aktivitesi için taranmış aşağıdaki bileşik (Şekil 2.9), anti-lipaz ajanı olarak IC_{50} = 0,17 µg/cm^3 belirlemişlerdir.



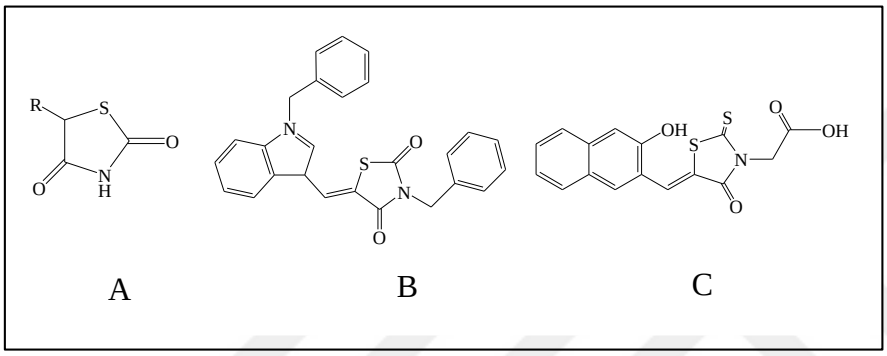
Şekil 2.9. Benzimidazol türevli molekül

Kotsovolou ve arkadaşları, triaçilgliserolün oksoasetamid türevlerinin yüksek PL inhibitör aktivitesi sergilediğini ve hacimli/aromatik gruplarla sübstitüsyonun PL'nin aktif bölgesinde hidrofobik etkileşimlere katkıda bulunarak güçlü PL inhibitör aktivitesi sağladığını bildirmişlerdir (Şekil 2.10) [29].



Şekil 2.10. Triaçilgliserolün oksoasetamid türevi molekül

Sridhar ve arkadaşları 2016 yılında güçlü PL inhibitörleri olarak karbazol içeren oksoasetamid türevlerinin (Şekil 2.11.A) tasarımını ve sentezini araştırmışlardır [30]. Tiyazolidindion (TZD) azot merkezli diamid bağlantısına sahip olduğundan, araştırma grubumuz 2017 yılında pirazolil içeren TZD analoglarının güçlü PL inhibitörleri olarak tasarımını ve sentezini açıklamıştır [31]. Bu araştırmacılar, (Şekil 2.11.B) de verilen moleküllerin PL inhibisyonunun IC_{50} değerinin 6,31-9,58 mM arasında olduğu, pirazolil içeren tiyazolidindon'nun (Şekil 2.11.C) ise IC_{50} değerinin 4,81 mM olarak belirlediklerini ifade etmişlerdir.



Şekil 2.11. Tiyazolidindon (A), karbazol türevler (B), pirazolil içeren tiyazolidindon (C)

Chauhan ve arkadaşları, izosterik disübstitüe rodanin türevlerinin sentezini ve pankreatik lipaz inhibitör aktivitesini bildirmiştir, burada 2 hidroksinaftil türevinin en güçlü olduğu bulunmuştur [32]. Ayrıca, 2021 yılında George ve arkadaşları, potansiyel pankreatik lipaz inhibitörleri olarak indol eklenmiş tiyazolidindion hibritlerinin sentezlenmiş, karakterize edilmiş ve PL inhibitör aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir [33-35].

Hem kinetik hem de moleküler kenetlenme çalışmalarına göre indol türevlerinin, PL enzimini Orlistat'a benzer şekilde inhibe ettiğini gören araştırmacıların sonuçları dikkatimizi çektiğinden, bu yükseklisans tezinde indol içeren Schiff bazları ve onların Fe(III) komplekslerinin inhibitör özelliklerinin araştırılması yönünde ilerlemeye karar verdik. Özellikle indol üzerinde benzil sübstitüsyonunun varlığının iyi aktif inhibitör özellik verdiğini gösteren çalışmalar, tezin indol içeren Schiff bazları üzerindeki araştırma sonuçlarının önemli olacağı düşüncesini oluşmuştur.

Sunulan tez projesi de indol türevlerini içermektedir; ancak indol türevleri ile ilgili çalışmalara bakıldığında, Schiff bazı içeren türevlerin pankreatik lipaz enziminin

inhibisyonuna yönelik bir araştırmanın yapılmadığı kaynak araştırmalarından görülmektedir.

2.4. İnhibisyon ve Türleri

"Enzim inhibisyonu" terimi, enzimlerin inhibisyonunu ifade eder. Hedef enzim ile tamamen veya kısmen bağlanabilen ve onun etkisini engelleyebilen moleküller "enzim inhibitörleri" olarak adlandırılır. Moleküller tarafından gerçekleştirilen inhibisyon, genellikle çeşitli biyolojik sistemlerin kontrol mekanizması olarak kabul edilir ve bu mekanizma birçok ilaç keşif programında kullanılır. Enzim inhibisyonu sürecinde, enzimlerin reaksiyon hızı tamamen veya kısmen inhibe edilir. Enzim inhibitörleri, inorganik veya organik, basit veya karmaşık moleküllerdir. İnhibitör bağlandığında, substratın bağlandığı yere bağlanırlar veya yan tarafını kaplayabilirler, böylece substrat enzim ile bağlanamaz. Enzim inhibitörleri, günümüzde hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanıldıkları için hayatımızda yararlı bileşiklerdir. Tıbbi kimya, farmakoloji, biyokimya ve biyoteknoloji alanlarında enzim inhibitörleri aktif bir araştırma alanıdır ve ana hedefleri enzim inhibitörlerinin tasarımı, keşfi ve mevcut hastalıkların iyileştirilmesidir [36,37].

Dönüşümsüz, Dönüşümlü, Allosterik inhibisyon ve Feed-Back inhibisyon şeklinde ifade edilen inhibisyon çeşitleri vardır [38].

Dönüşümlü enzim inhibisyonunda, enzimi inhibe eden molekül, enzimle kovalent bağ oluşturmaz ve bir süre sonra enzimden ayrılır, böylece sınırlı bir süre sonra serbest enzim elde edilir (Şekil 2.12).

Yarışmalı inhibisyon (competitive): İnhibitör yapısal olarak substrata benzediğinden enzime bağlanmada substratla yarışma halindedir.

Yarışmasız inhibisyon (noncompetitive): İnhibitör hem serbest enzimde aktif merkez dışındaki bir bölgeye, hem de enzim substrat kompleksine bağlanır.

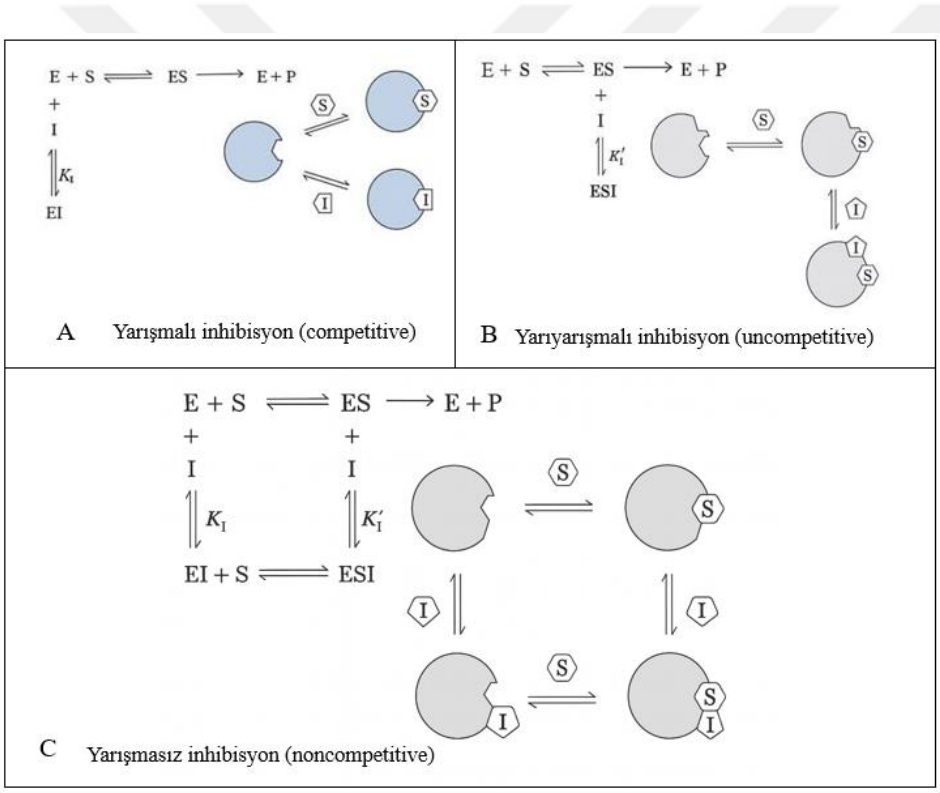
Yarıyarışmalı inhibisyon (uncompetitive): İnhibitör enzim-substrat kompleksine bağlanır.

Karışık inhibisyon: İnhibitör, hem serbest enzimde aktif merkez dışındaki bir bölgeye hem de enzim-substrat kompleksine bağlanır. Ancak enzim ve enzim-substrat kompleksine

bağlanma afinitesi eşit değildir. Karışık inhibisyon, yarıyarışmalı ve yarışmasız inhibisyonun özelliklerini birlikte gösteren bir inhibisyon türüdür.

Dönüşümsüz enzim inhibitörleri, hidrojen bağı, hidrofobik etkileşimler ve iyonik bağ gibi zayıf etkileşimlerle enzime bağlanır ve sınırlı bir süre sonra kopabilir.

Allosterik inhibisyon, bir yolaktaki reaksiyonların farklı enzimler tarafından sırayla katalize edildiği ve üretilen son ürünün, serideki ilk enzimin aktivitesini inhibe etmekten sorumlu olabileceği bir enzim inhibisyonu türüdür. Bu tür bir inhibisyon, allosterik inhibisyon olarak bilinir ve ilgili enzim, allosterik enzim olarak bilinir [39,40].

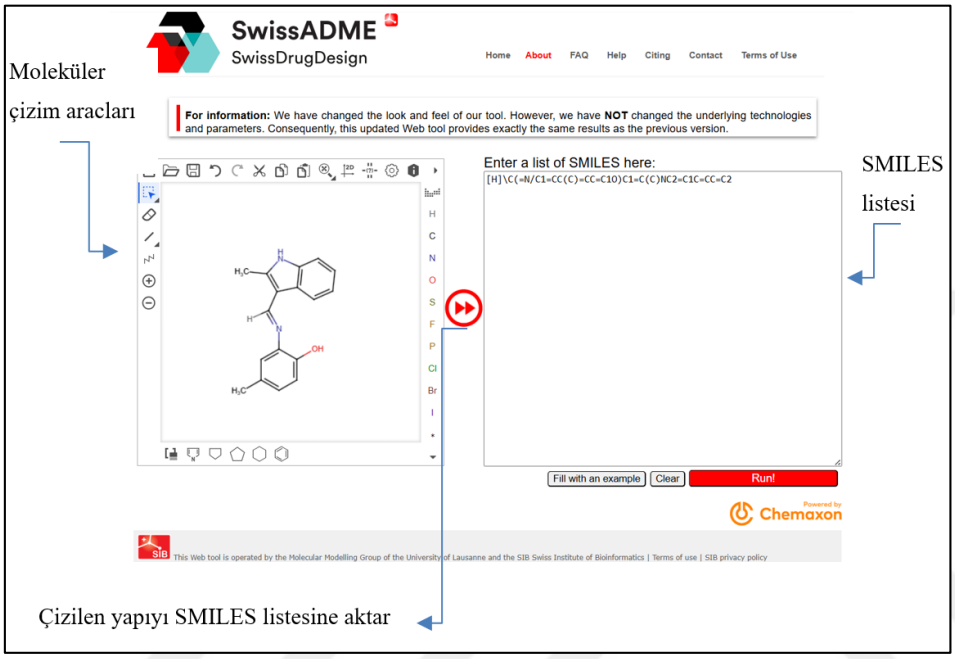


Şekil 2.12. Yarışmalı, yarışmasız ve yarıyarışmalı enzim inhibisyonunun şematik gösterimi

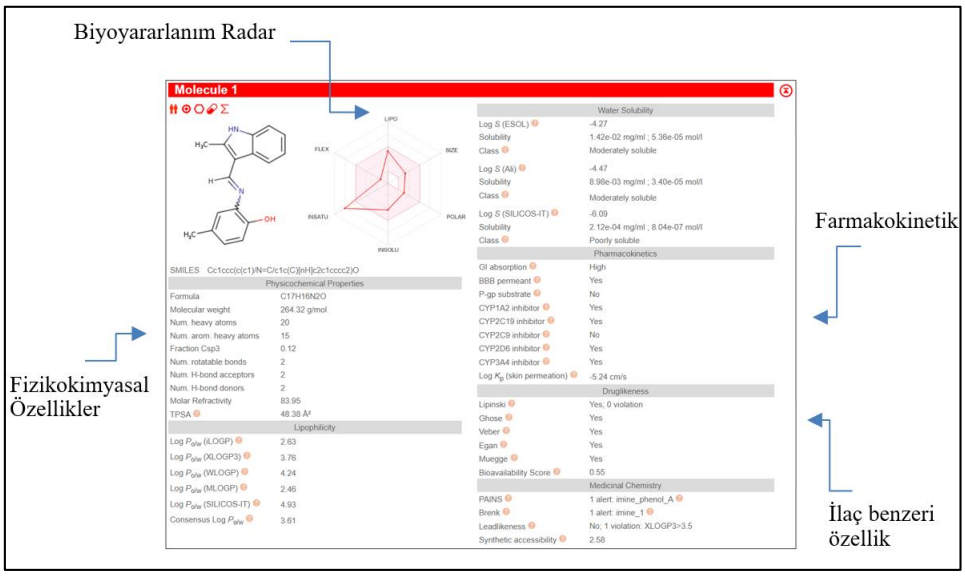
2.5. Farmakokinetik Tahmin ve Lipinski Kuralı

In silico yöntemler, yeni terapötik moleküllerin keşfi için rutin olarak kullanılmaktadır. Yeni öncü moleküllerin sentezlenmesi için moleküler yerleştirme, moleküler dinamik simülasyonların yanı sıra fizikokimyasal ve farmakokinetik özellikleri tahmin etmek için farklı *in silico* araçları kullanılmaktadır. Bu amaçla çeşitli araçlar kullanılabilir. Bunlar arasında SwissADME, ücretsiz ve herkese açık erişilebilir olması nedeniyle popüler, hızlı

ve güvenilir bir araçtır. İlaç keşfi ve geliştirme sürecinde sentezlenmesi düşünülen moleküllerin özelliklerinin daha iyi anlaşılması için fizikokimyasal özellikler, lipofiliklik, suda çözünürlük, farmakokinetik parametreler, ilaç benzerliği ve tıbbi kimya ile ilgili diğer özellikler gibi pek çok parametrinin önceden öngörülebilmesi mümkün olmaktadır [41].



Şekil 2.13. Molekül çizimi ve SMILES kodunun ortaya çıkışı ile ilgili görsel



Şekil 2.14. Biyoyararlanım radarının oluşturulmasını gösteren görsel

Lipinski kuralı 'ağızdan alınabilir' bileşiklerin tasarımına rehberlik etmektedir. Bu kurala göre, molekül kütlesi 500 g/mol'den küçük, hidrojen bağ alıcı atomların sayısı 10'dan

büyük, hidrojen bağı oluşturacak donör atomların sayısı 5'ten büyük, Clog P değeri 5'ten küçük olan koşullardan herhangi ikisi veya daha fazlasını karşılaması mümkün olduğunda kimyagerlerin oral olarak aktif bileşikler tasarlamasına olumlu olarak bakmaktadır [42].

Sunulan tezin amacı, yeni Schiff bazlarının ve Fe(III) komplekslerinin pankreatik lipaz inhibitör özellik gösterip göstermeyeceğini incelemektir. Ayrıca, potansiyel inhibitör adayı olan bu ligant ve komplekslerin, bazı dislipidemik hastalıkların kontrolüne yardımcı olan ve trigliserit hidrolizinde rol oynayan insan pankreatik lipazının katalitik aktivitesi ile ilgili sonuçlarını bilimsel literatüre sunmaktır.

2.6. Moleküler Kenetlenme

Moleküler kenetlenme, ilaç keşfi için giderek daha önemli bir araç haline gelmektedir. Özellikle insan genetik yapısının belirlenmesi sayesinde giderek artan ilaç keşiflerinde yüksek verim ve uygun tekniklerin belirlenmesinde moleküler kenetlenme yöntemlerinin uygulanabilirliğinin arttığı görülmektedir [43,44].

Yapı tabanlı ilaç tasarımında moleküler kenetlenme 1980'lerin başından beri yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Moleküler kenetlenme yaklaşımı, küçük bir molekül ile bir protein/enzim arasındaki etkileşimin atom düzeyinde modellemek için kullanılmaktadır. Bu da, hedef proteinlerin/enzimlerin bağlanma bölgesinde küçük moleküllerin davranışını karakterize etmemize ve temel biyokimyasal süreçleri aydınlatmamıza yardımcı olmaktadır. Kenetlenme süreci iki temel adımdan oluşur: liganın konformasyonunun yanı sıra bu bölgelerdeki konumu ve yöneliminin (genellikle poz olarak adlandırılır) tahmin edilmesi ve bağlanma afinitesinin değerlendirilmesidir [45,46].

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Farmakokinetik Tahmin ve Lipinski Kuralı Üzerine Elde Edilen Sonuçlar

Farmakokinetik değerlendirilmesi ve Lipinski kuralına uyup uymadığı ile ilgili bilgi almak için SwissADME sitesine girerek değerlendirildi [47]. Sitotoksik etkilerinin tahmini ise, "Cell Line Cytotoxicity Predictor" way2Drug.cell-line sitesine girilerek teorik bigiler alındı [48].

3.2. Deneylerde Kullanılan Cihazlar

Gouy terazisi ile magnetik duyarlık: Komplekslerin magnetik duyarlılık ölçümleri 3 mm çapındaki cam tüplerde örnek yüksekliği 1,5 cm'den az olmamak üzere Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi'nde Sherwood Scientific MKI model Gouy terazisi ile yapıldı.

FT-IR (Fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometrisi): Sentezlenen tüm ligant ve komplekslerin FT-IR spektrumları Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi'nde Mattson-1000 model cihaz ile 4000-450 cm^{-1} aralığında yapılmıştır.

^{1}H ve ^{13}C Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopi: ^{1}H-NMR ve ^{13}C-NMR Spektrumları ODTÜ analiz laboratuvarındaki, Bruker Avance 300 MHz'lik (~7 Tesla) spektrometre cihazında ve Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Analiz Laboratuvarındaki 300 MHz'lik Bruker Ultrashield AC300 Plus sıvı NMR ile DMSO kullanılarak yapılmıştır.

Erime noktası tayini: Sentezlenen tüm bileşiklerin erime/bozulma sıcaklıkları Stuart SMP20 model erime noktası cihazı ile tayin edilmiştir.

UV-GB spektrometresi: UV-GB Spektrumları UV-1800 ENG240V, soft model spektrofotometresi kullanılarak DMSO çözücüsü içerisinde, ligantlar için 500-200 nm ve kompleksler için 850-200 nm aralığında yapılmıştır.

Yüksek Çözünürlüklü kütle spektrometresi (HRMS): Schiff bazları ve Fe(III) komplekslerinin kütle spektrumları ODTÜ Merkezi Laboratuvarındaki MS Sistemi: Waters SYNAP G1 MS cihazı ile pozitif/negatif modda (ES+/ES-) 50-1000 aralığında alınmıştır.

pH metre cihazı: Tris-HCl (pH= 8,00) çözeltisinin pH'sı WTW SERIES 720 inoLab cihazı ile ayarlanmıştır.

Santrifüj cihazı: MSE MISTRAL 2000 model cihaz ile çözeltide çözünmeyen partiküllerin uzaklaştırılması amacıyla kullanıldı.

Terazi cihazı: Tartımlar 0,1 miligrama duyarlı Shimadzu marka AW320 model hassas terazi ile yapılmıştır.

Etüv: Sentezlenen tüm bileşikler ZRD-5110 model etüv cihaz ile kurutuldu.

Çalkalamalı su banyosu: WiseBath WSB-18 model su banyosu cihaz ile enzim çalışmalarında sıcaklık kontrolü ve karıştırma işlemi yapıldı.

Mikro pipet: 10,0 µL-1000,0 µL çözeltilerin hücre içerisine ilaveleri ve gerekli olduğu durumlarda çözelti hazırlanması ISOLAB marka mikro pipetler ile yapıldı.

3.3. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneysel çalışmalar sırasında kullanılan kimyasal maddelerin katalog numaraları, isimleri ve firma bilgileri Çizelge 3.1'de yer almaktadır.

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin isimleri ve üretici firmaları

Kimyasal Madde	Kodu	Üretici Firma
Indol-3-karboksaldehit	2076658	Sigma Aldrich
2-Metilindol-3-karboksaldehit	5416.80.8	
2-Amino-4-nitrofenol	99-57-0	
2-Amino-4-metilfenol	14,490-8	
Metanol	24229	Sigma Aldrich
Etanol	1.00983.2511	Merck
Demir(III) klorür	7705.08.0	Sigma Aldrich
Dimetil sülfoksit	914.036.2501	ISO LAB
Pankreatik Lipaz (100-500 U/mg)	1002976770	Sigma Aldrich
4-Nitrofenil bütirat	2635-84-9	BLDpharm
Tris-HCl	102493095	Sigma Aldrich
NaOH	30167	BDH Chemicals
Orlistat	96829-58-2	MCE

3.4. Deneylerde Kullanılan Çözeltiler

Lipaz çözeltisi: Lipaz enziminin 0,05 g'ı 10 mL tris-HCl tamponunda çözündükten sonra, çözeltideki çözünmeyen partiküllerin uzaklaştırılması amacıyla 2000 rpm hızında 20 dakika süreyle santrifüj edildi.

4-Nitrofenil bütirat (p-Nitrofenil bütırat) çözeltisi: Enzimatik reaksiyonlarda substrat olarak kullanılan para-nitrofenil bütirat çözeltisi, 10 mM derişimde hazırlandı. Bunun için, 0,0209 g para-nitrofenil bütirat tartıldı ve tris-HCl tamponu ile son hacim 10 mL olacak şekilde tamamlandı.

Tris-HCl tampon çözeltisi (pH=8,00): $C_4H_{11}NO_3 \cdot HCl$ (157,60 g/mol)'den 0,1 M tampon çözeltisi hazırlamak için 7,88 g tartılıp saf su ile hacim 500 mL'ye tamamlanırken 1 M NaOH çözeltisi kullanılarak pH değeri 8,00 olacak şekilde ayarlandı.

1M 100 mL NaOH çözeltisi: 4 g NaOH 100 mL saf suda çözülerek hazırlandı.

Orlistat çözelti hazırlanışı: Ana stok çözeltisinin hazırlanışı: 4,034 mM derişiminde 10 mL'lik Orlistat çözeltisi dimetilsülfoksit (DMSO) çözücüsünde hazırlanarak stok çözeltisi derin dondurucu saklandı.

İnhibisyonda kullanılan stok çözeltilerin hazırlanışı: 0,072; 0,144; 0,216 ve 0,288 mM derişimlerinde Orlistat çözeltilerini hazırlamak için, ana stok çözeltisinden uygun hacimlerde alınarak DMSO ile hacim 5 mL'ye tamamlandı.

Stok inhibitör çözeltilerinin hazırlanışı: Ana stok çözeltilerin hazırlanışı: Ligant ve Fe(III) komplekslerinin inhibitör özelliklerinin incelenmesi amacıyla, her bir bileşiğe ait stok çözeltiler hazırlandı. Ligant ve Fe(III) komplekslerinin (inhibitörlerin) 4 mM derişiminde 10 mL'lik çözeltileri hazırlanırken çözücü olarak dimetilsülfoksit (DMSO) kullanılmıştır. Hazırlanan stok çözeltiler, deneysel çalışmalarda kullanılıncaya kadar oda sıcaklığında saklandı.

İnhibisyonda kullanılan stok çözeltilerin hazırlanışı: 0,72; 1,44; 2,16 ve 2,88 mM derişimlerinde inhibitör çözeltileri hazırlamak için, ana stok çözeltisinden uygun hacimlerde alınarak DMSO ile hacim 5 mL'ye tamamlandı.

3.5. Moleküler Kenetlenme

Doking için Schrödinger Maestro (Schrödinger Release, 2021-1) programı kullanılmıştır.

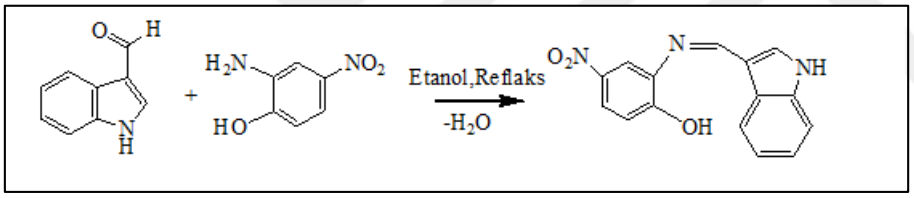
Program içinde LigPrep modülü ile ligantların iki boyutlu kimyasal yapısı programa aktarılmıştır. Ligantların hazırlaması için epik modül ve Opls3e kuvvet alanı kullanılmıştır [49].

4. DENEYSEL YÖNTEM

4.1. Schiff Bazlarının Sentezi

4.1.1. In-H-2A.4NF kodlu Schiff bazının sentezi

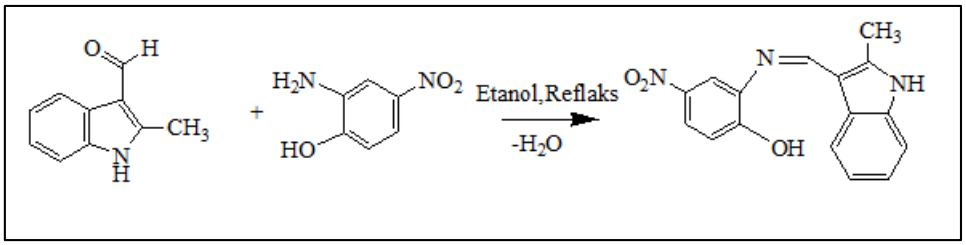
$1{,}25x10^{-3}$ mol 2-amino-4-nitrofenol (0,193 g) alınarak 20 mL etanolde çözündü. Geri soğutucu altında üç boyunlu cam balona konularak manyetik karıştırıcıda 75 °C'de karıştırıldı. Üzerine 20 mL etanol içinde çözünen indol-3-karboksaldehitten $1{,}25x10^{-3}$ mol (0,181 g) yavaş yavaş ilave edildi. Sekiz saat manyetik karıştırıcıda, kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı ve sonra behere alındı. Behere alınan karışım bir gün boyunca bekletildi (Şekil 4.1). Oluşan çökelekler süzüldü, etüvde 60 °C'de kurutuldu. Verim: %45



Şekil 4.1. İndol-3-karboksaldehit ve 2-amino-4-nitrofenolün kondenzasyon tepkimesi

4.1.2. In-CH_3-2A.4NF kodlu Schiff bazının sentezi

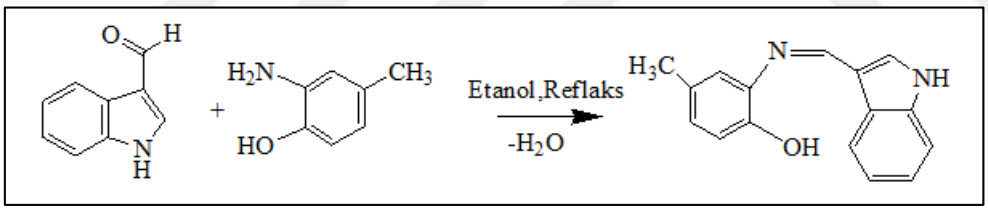
$1{,}25x10^{-3}$ mol 2-amino-4-nitrofenol (0,193 g) alınarak 20 mL etanolde çözündü. Geri soğutucu altında üç boyunlu cam balona konularak manyetik karıştırıcıda karıştırılarak 75 °C'de ısıtıldı. Üzerine 20 mL etanol içinde çözünen 2-metilindol-3-karboksaldehitten $1{,}25x10^{-3}$ mol (0,199 g) yavaş yavaş ilave edildi. Sekız saat manyetik karıştırıcıda, kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı ve sonra behere alındı. Behere alınan karışım bir gün boyunca bekletildi (Şekil 4.2). Oluşan çökelekler süzüldü, etüvde 60 °C'de kurutuldu. Verim: %40.



Şekil 4.2. 2-metilindol-3-karboksaldehit ve 2-amino-4-nitrofenolün kondenzasyon tepkimesi

4.1.3. In-H-2A.4MF kodlu Schiff bazının sentezi

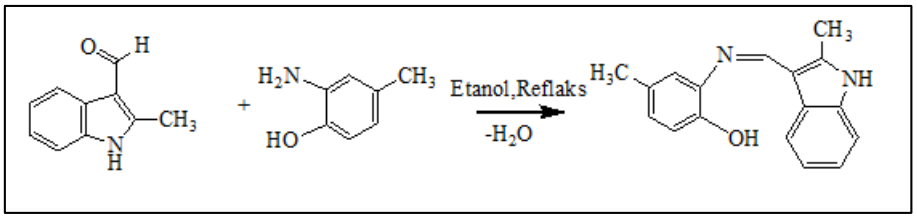
1,25x10^{-3} mol 2-amino-4-metilfenol (0,154 g) alınarak 20 mL etanolde çözündü. Geri soğutucu altında üç boyunlu cam balona konularak manyetik karıştırıcıda karıştırılarak 75 °C'de ısıtıldı. Üzerine 20 mL etanol içinde çözünen indol-3-karboksaldehitten 1,25x10^{-3} mol (0,181 g) yavaş yavaş ilave edildi. Sekız saat manyetik karıştırıcıda, kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı ve sonra behere alındı. Behere alınan karışım beş gün boyunca bekletildi (Şekil 4.3). Oluşan çökelekler süzüldü, etüvde 60 °C'de kurutuldu. Verim: %43



Şekil 4.3. İndol-3-karboksaldehit ve 2-amino-4-metilfenolün kondenzasyon tepkimesi

4.1.4. In-CH$_3$-2A.4MF kodlu Schiff bazının sentezi

1,25x10^{-3} mol 2-amino-4-metilfenol (0,154 g) alınarak 20 mL etanolde çözündü. Geri soğutucu altında üç boyunlu cam balona konularak manyetik karıştırıcıda karıştırılarak 75 °C'de ısıtıldı. Üzerine 20 mL etanol içinde çözünen 2-metilindol-3-karboksaldehitten 1,25x10^{-3} mol (0,199 g) yavaş yavaş ilave edildi. Sekız saat manyetik karıştırıcıda, kaynama sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı ve sonra behere alındı. Behere alınan karışım beş gün boyunca bekletildi (Şekil 4.4). Oluşan çökelekler süzüldü, etüvde 60 °C'de kurutuldu. Verim: %37

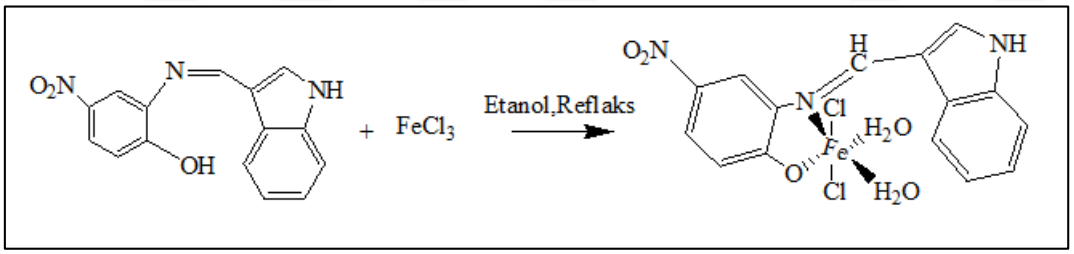


Şekil 4.4. 2-metilindol-3-karboksaldehit ve 2-amino-4-metilfenolün kondenzasyon tepkimesi

4.2. Fe(III) Komplekslerinin Sentezi

4.2.1. In-H-2A.4NF-Fe kodlu Fe(III) kompleksinin sentezi

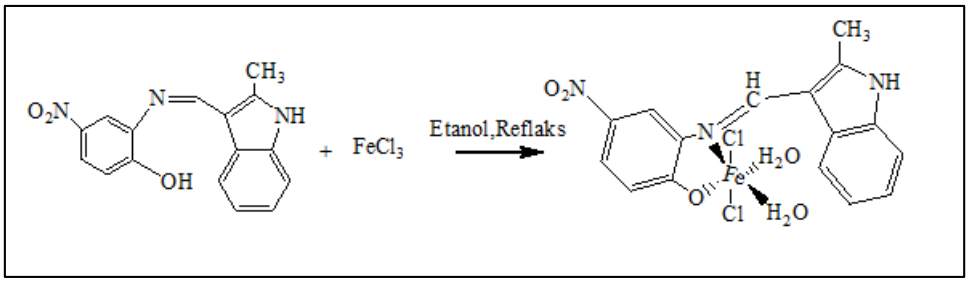
1,25x10^{-3} mol (0,193 g) 2-amino-4-nitrofenolden ve 1,25x10^{-3} mol (0,181 g) indol-3-karboksaldehitten alınarak Schiff bazı bölüm 4.1.1'de belirtildiği şekilde hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltiye, 20 mL etanolde çözünmüş 1,25x10^{-3} mol (0,203 g) demir(III) klorür eklenerek, yaklaşık 3 saat manyetik karıştırıcıda 75 °C'de geri soğutucu altında karıştırıldı. Daha sonra 50 mL'lik behere alındı. Behere alınan bu karışım iki gün boyunca bekletildi, oluşan renkli çökelek süzüldü. Etüvde 100 °C'de kurutuldu (Şekil 4.5). Verim: %60



Şekil 4.5. In-H-2A.4NF kodlu Schiff bazından hazırlanan Fe(III) kompleksinin sentez rotası

4.2.2. In-CH_3-2A.4NF-Fe kodlu Fe(III) kompleksinin sentezi

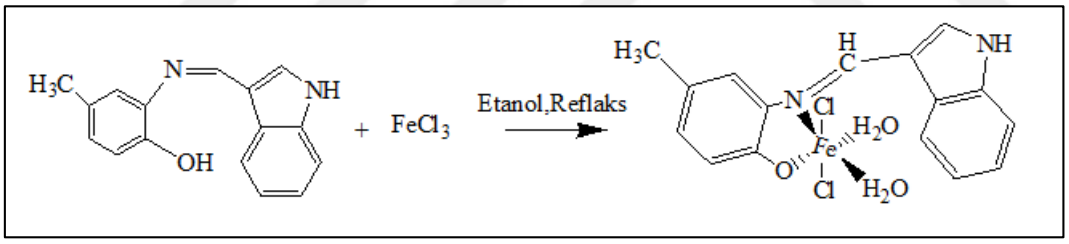
1,25x10^{-3} mol (0,193 g) 2-amino-4-nitrofenolden ve 1,25x10^{-3} mol (0,199 g) 2-metilindol-3-karboksaldehitten alınarak Schiff bazı bölüm 4.1.2'de belirtildiği şekilde hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltiye, 20 mL etanolde çözünmüş 1,25x10^{-3} mol (0,203 g) demir(III) klorür eklenerek, yaklaşık 3 saat manyetik karıştırıcıda 75 °C'de geri soğutucu altında karıştırıldı. Daha sonra 50 mL'lik behere alındı. Behere alınan bu karışım iki gün boyunca bekletildi, oluşan renkli çökelek süzüldü. Etüvde 100 °C'de kurutuldu (Şekil 4.6). Verim: %80



Şekil 4.6. In-CH_3-2A.4NF kodlu Schiff bazından hazırlanan Fe(III) kompleksinin sentez rotası

4.2.3. In-H-2A.4MF-Fe kodlu Fe(III) kompleksinin sentezi

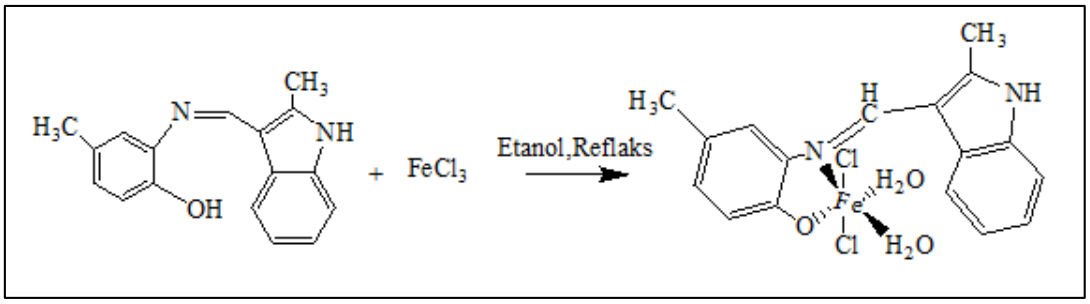
1,25x10^{-3} mol (0,154 g) 2-amino-4-metilfenolden ve 1,25x10^{-3} mol (0,181 g) indol-3-karboksaldehitten alınarak Schiff bazı bölüm 4.1.3'de belirtildiği şekilde hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltiye, 20 mL etanolde çözünmüş 1,25x10^{-3} mol (0,203 g) demir(III) klorür eklenerek, yaklaşık 3 saat manyetik karıştırıcıda 75 °C'de geri soğutucu altında karıştırıldı. Daha sonra 50 mL'lik behere alındı. Behere alınan bu karışım üç gün boyunca bekletildi, oluşan renkli çökelek süzüldü. Etüvde 100 °C'de kurutuldu (Şekil 4.7). Verim: %40



Şekil 4.7. In-H-2A.4MF kodlu Schiff bazından hazırlanan Fe(III) kompleksinin sentez rotası

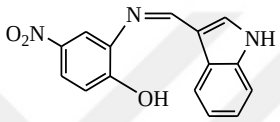
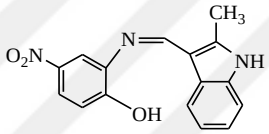
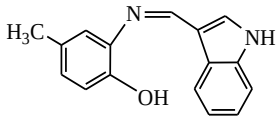
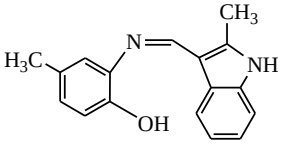
4.2.4. In-CH_3-2A.4MF-Fe kodlu Fe(III) kompleksinin sentezi

1,25x10^{-3} mol (0,154 g) 2-amino-4-metilfenolden ve 1,25x10^{-3} mol (0,199 g) 2-metilindol-3-karboksaldehitten alınarak Schiff bazı bölüm 4.1.4'de belirtildiği şekilde hazırlandı. Hazırlanan bu çözeltiye, 20 mL etanolde çözünmüş 1,25x10^{-3} mol (0,203 g) demir(III) klorür eklenerek, yaklaşık 3 saat manyetik karıştırıcıda 75 °C'de geri soğutucu altında karıştırıldı. Daha sonra 50 mL'lik behere alındı. Behere alınan bu karışım üç gün boyunca bekletildi, oluşan renkli çökelek süzüldü. Etüvde 100 °C'de kurutuldu (Şekil 4.8). Verim: %65

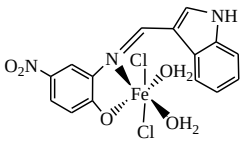
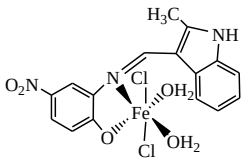
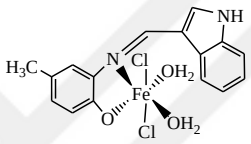
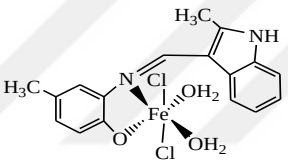


Şekil 4.8. In-CH_3-2A.4MF kodlu Schiff bazından hazırlanan Fe(III) kompleksinin sentez rotası

Çizelge 4.1. Sentezlenen imin bileşiklerin sembolleri, açık yapıları ve adları

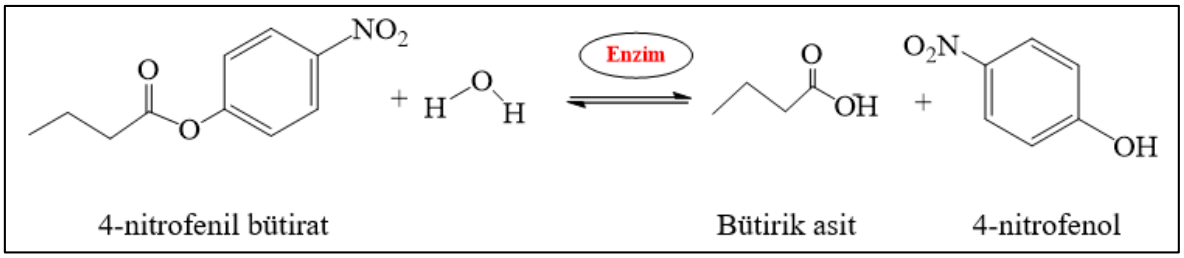
Bileşik [Sembol]	Açık Yapıları	Adı
[In-H-2A.4NF]		(Z)-2-((1H-indol-3-yl)metilenamino)-4-nitrofenol
[In-CH_3-2A.4NF]		(Z)-2-((2-metil-1H-indol-3-yl)metilenamino)-4-nitrofenol
[In-H-2A.4MF]		(Z)-2-((1H-indol-3-yl)metilenamino)-4-metilfenol
[In-CH_3-2A.4MF]		(Z)-4-metil-2-((2-metil-1H-indol-3-yl)metilenamino)fenol

Çizelge 4.2. Sentezlenen komplekslerin sembolleri, açık yapıları ve adları

Bileşik [Sembol]	Açık Yapıları	Adı
[In-H-2A.4NF-Fe]		Diakuadikloro (Z)-2-((1H-indol-3-yl)metilenamino)-4-nitrofenol Fe(III)
[In-CH_3-2A.4NF-Fe]		Diakuadikloro (Z)-2-((2-metil-1H-indol-3-yl)metilenamino)-4-nitrofenol Fe(III)
[In-H-2A.4MF-Fe]		Diakuadikloro (Z)-2-((1H-indol-3-yl)metilenamino)-4-metilfenol Fe(III)
[In-CH_3-2A.4MF-Fe]		Diakuadikloro (Z)-4-metil-2-((2-metil-1H-indol-3-yl)metilenamino)fenol Fe(III)

4.3. Enzim Aktivitesi Ölçümü

Ligant ve komplekslerin lipaz inhibitör etkileri UV-GB cihazında tayin edilmiştir ve Tris-HCl tampon çözeltisinde seyreltilmiştir. Seyreltme işlemi sonucunda her bir çözeltinin son konsantrasyonları sırasıyla 2 µM, 4 µM, 6 µM ve 8 µM olarak elde edilmiştir. Lipaz inhibisyon takibi 4-nitrofenil bütirat substratı ile yapılmıştır. Deney koşulları Çizelge 4.3'te verilmiştir. Pozitif kontrol olarak Orlistat kullanılmıştır. Inhibisyon deneylerinde uygulanan protokol Çizelge 4.4'de verilmiştir ve enzim aktivitesi, son konsantrasyonları sırasıyla 0,2 µM, 0,4 µM, 0,6 µM ve 0,8 µM olacak şekilde ölçülmüştür. Enzim-substrat tepkimesi Şekil 4-9' da verilmiştir ve 4-nitrofenol 402 nm'de absorbansı ölçülmüştür.



Şekil 4.9. 4-nitrofenil bütiratın enzimatik hidroliz reaksiyonu

Çizelge 4.3. Sentezlenen bileşiklerin enzim inhibisyonu çalışmalarında kullanılan deney ortamı

İnhibitör (µM)	İnhibitör (µL)	Substrat (µL)	Enzim (µL)	Tampon (µL)
2,00	10	50	100	3440
4,00	10	50	100	3440
6,00	10	50	100	3440
8,00	10	50	100	3440

Çizelge 4.4. Orlistat için enzim inhibisyonu çalışmasında kullanılan deney ortamı

Orlistat (µM)	Orlistat (µL)	Substrat (µL)	Enzim (µL)	Tampon (µL)
0,2	10	50	100	3440
0,4	10	50	100	3440
0,6	10	50	100	3440
0,8	10	50	100	3440

Inhibisyon deneyleri steril edilmiş cam tüpler içerisinde yapılmıştır. Deneysel çalışma iki aşamalı prosedürle ilerlemiştir. İlk aşama enzim aktivitesinin belirlenmesi olup ($A_{Kontrol}$), ikinci aşama inhibitörlerin enzim aktifliğine olan etkisinin ($A_{Örnek}$) incelenmesidir.

Enzim aktivitesi çalışmasının ilk aşamasında, Çizelge 4.3'te verildiği gibi tüm çözeltiler eklendikden sonra çalkalamalı su banyosunda 37 °C'de 15 dk inkübasyona bırakılmıştır [50].

İnkübasyondan sonra, tüpe substrat çözeltisi konularak tekrar 20 dk inkübe edilmiştir. 20 dk'nın sonunda spektrofotometrede 402 nm dalga boyunda absorbansları ölçülmüştür. Her inhibitör için üç tekrar yapılarak sonuçların ortalaması alınmış ve % inhibisyon, aşağıda verilen formül kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\%\text{İnhibisyon} = \frac{A_{\text{Kontrol}} - A_{\text{Örnek}}}{A_{\text{Kontrol}}}$$

Hesaplanan % inhibisyon verilerinin inhibitör derişimlerine karşı çizilen grafik yardımıyla inhibitörlerin IC_{50} değerleri bulunmuştur.

5. SONUÇLAR

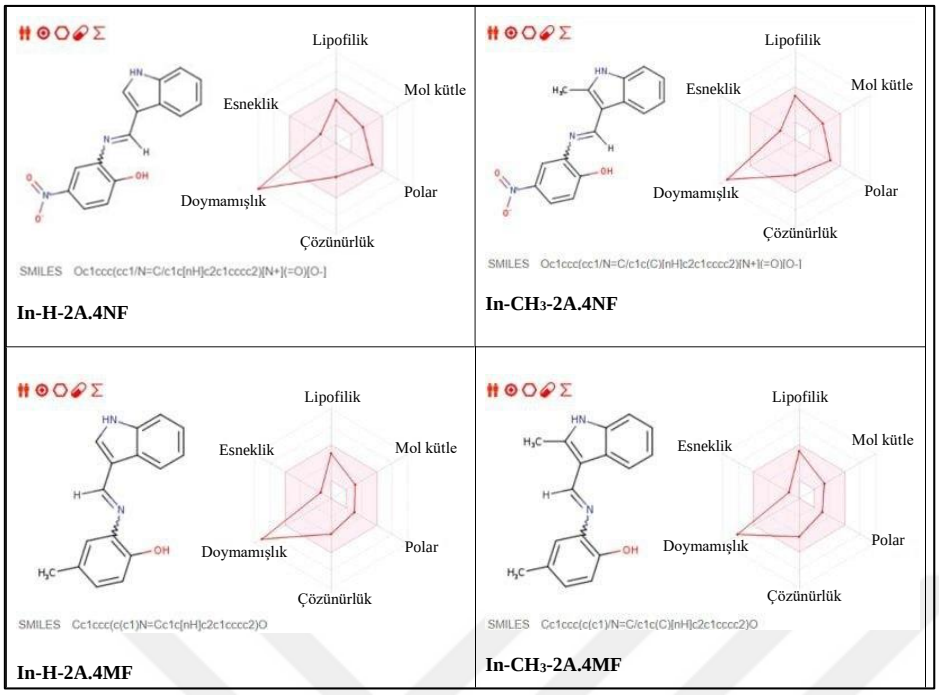
5.1. Schiff Bazları

5.1.1. Farmakokinetik tahmin ve Lipinski sonuçları (ADME)

Çalışılan ligantların ADME sonuçları Çizelge 5.1 ve Şekil 5.1'de verilmiştir. Bu çizelge ve şekile göre, sentezi hedeflenen moleküllerin etkili bir ilaç olma şansının yüksek olduğu görülmektedir. Bağırsakta emilimin yüksek olması ve vücuttaki ilaçların ve toksinlerin detoksifikasyonundan sorumlu özellikle CYP2C19 gibi genlere karşı, inhibitör özellik göstermediği görülmektedir.

Çizelge 5.1. Sentezlenen Schiff bazları için Farmakokinetik ve Lipinski değerler

Sembol	Farmakokinetik (seçilmiş)	İlaç benzerliği
In-H-2A.4NF	GI emilimi: Yüksek BBB geçirgen: yok P-gp substratı: yok CYP1A2 inhibitörü: var CYP2C19 inhibitörü: yok CYP2C9 inhibitörü: var CYP2D6 inhibitörü: var CYP3A4 inhibitörü: var Log Kp (cilt geçirgenliği): -6,01 cm/s	Lipinski: Evet Biyoyararlanım Skoru: 0,55
In-CH_3-2A.4NF	GI emilimi: Yüksek BBB geçirgen: yok P-gp substratı: yok CYP1A2 inhibitörü: var CYP2C19 inhibitörü: yok CYP2C9 inhibitörü: var CYP2D6 inhibitörü: var CYP3A4 inhibitörü: var Log Kp (cilt geçirgenliği): -5,82 cm/s	Lipinski: Evet Biyoyararlanım Skoru: 0,55
In-H-2A.4MF	GI emilimi: Yüksek BBB geçirgen: var P-gp substratı: yok CYP1A2 inhibitörü: var CYP2C19 inhibitörü: var CYP2C9 inhibitörü: yok CYP2D6 inhibitörü: var CYP3A4 inhibitörü: var Log Kp (cilt geçirgenliği): -5,44 cm/s	Lipinski: Evet Biyoyararlanım Skoru: 0,55
In-CH_3-2A.4MF	GI emilimi: Yüksek BBB geçirgen: var P-gp substratı: yok CYP1A2 inhibitörü: var CYP2C19 inhibitörü: var CYP2C9 inhibitörü: yok CYP2D6 inhibitörü: var CYP3A4 inhibitörü: var Log Kp (cilt geçirgenliği): -5,24 cm/s	Lipinski: Evet Biyoyararlanım Skoru: 0,55



Şekil 5.1. Çalışılan Schiff bazlarının SMILES kodları ve biyoyararlanım radarları

5.1.2. Hücre hattı sitotoksisite tahmini

Çalışılan ligantların pankreas ve kan organlarında sitotoksisite tahminleri Çizelge 5.2 ve Çizelge 5.3'te verilmiştir. Çizelgeler incelediğinde Pa değerinin Pi değerinden yüksek olduğu görülmektedir. Yani hedeflenen moleküllerin farmakolojik olarak aktif olabileceği ve pankreas kanser hücre hattına karşı etkili olabileceği söylenebilir. Çizelge 5.2'deki sonuçlara bakıldığında sentezi hedeflenen moleküllerin karsinom ve adenokarsinom tümör tipleri için ve Çizelge 5.3'deki sonuçlara bakıldığında ise miyon ve lösemi tümör tipleri için etki gösterebileceği söylenebilir. (Pa: aktif olma olasılığı, Pi: pasif olma olasılığı).

Çizelge 5.2. Schiff bazların kanser hücre hattı tahmin sonuçları (Pa > Pi, Organ: Pankreas)

Sembol	Pa	Pi	Hücre hattı	Hücre hattı tam adı	Tümör tipi
In-H-2A.4NF	0,435	0,048	YAPC	Pankreas karsinomu	Karsinom
	0,342	0,026	MIA PaCa-2		
	0,126	0,090	PT-45		
	0,085	0,064	DAN-G	İnsan pankreas adenokarsinom hücre hattı	Adenokarsinom
In-CH_3-2A.4NF	0,402	0,094	YAPC	Pankreas karsinomu	Karsinom
	0,244	0,058	MIA PaCa-2		
In-H-2A.4MF	0,326	0,030	MIA PaCa-2	Pankreas karsinomu	Karsinom
	0,353	0,175	YAPC		
	0,148	0,051	PT-45		
In-CH_3-2A.4MF	0,228	0,067	MIA PaCa-2	Pankreas karsinomu	Karsinom
	0,117	0,114	PT-45		

Çizelge 5.3. Schiff bazların kanser hücre hattı tahmin sonuçları (Pa > Pi, Organ: Kan)

Sembol	Pa	Pi	Hücre hattı	Hücre hattı tam adı	Tümör tipi
In-H-2A.4NF	0,275	0,189	U-266	Plazma hücreli miyelom	Miyelom
	0,108	0,070	CEM/C2	Kamptotesin dirençli CEM	Lösemi
	0,072	0,034	CCRF-SB	Çocukluk çağı T akut lenfoblastik lösemi	
In-CH_3-2A.4NF	0,064	0,056	CCRF-SB	Çocukluk çağı T akut lenfoblastik lösemi	Lösemi
In-H-2A.4MF	0,270	0,202	U-266	Plazma hücreli miyelom	Miyelom
	0,111	0,063	CEM/C2	Kamptotesin dirençli CEM	Lösemi
	0,063	0,033	CCRF-HSB-2	Çocukluk çağı T akut lenfoblastik lösemi	Lösemi
	0,067	0,045	CCRF-SB		
In- CH_3-2A.4MF	0,100	0,090	CEM/C2	Kamptotesin dirençli CEM	Lösemi
	0,061	0,037	CCRF-HSB-2	Çocukluk çağı T akut lenfoblastik lösemi	

5.1.3. Fiziksel özellikleri

Schiff bazlarının Bölüm 3.1'de belirtildiği gibi, fiziksel özellikleri belirlenmiş ve sonuçlar Çizelge 5.4'te verilmiştir.

Çizelge 5.4'te erime noktalarının mol kütle artışı ile arttığı görülmektedir. Bunun nedeni olarak Van der Waals kuvvetlerinin -NO_2 grubu bağlı ligantlarda daha etkili olduğu söylenebilir. Ayrıca -NO_2 grubu bağlı ligantlarda molekül içi hidrojen bağlarının -CH_3 grubu bağlı ligantlara göre daha etkili olduğu bu nedenle de erime noktalarının daha yüksek olduğu söylenebilir.

Çizelge 5.4. Schiff bazlarının fiziksel özellikleri

Bileşik	Kapalı Formül Mol kütlesi (g/mol)	Erime noktası (°C)	Renk
In-H-2A.4NF	$C_{15}H_{11}N_3O_3$ 281,27	246-251	Safran turuncusu
In-CH_3-2A.4NF	$C_{16}H_{13}N_3O_3$ 295,29	274-278	Açık turuncu
In-H-2A.4MF	$C_{16}H_{14}N_2O$ 250,30	148-152	Açık kahverengi
In-CH_3-2A.4MF	$C_{17}H_{16}N_2O$ 264,32	154-159	Kızıl kahverengi

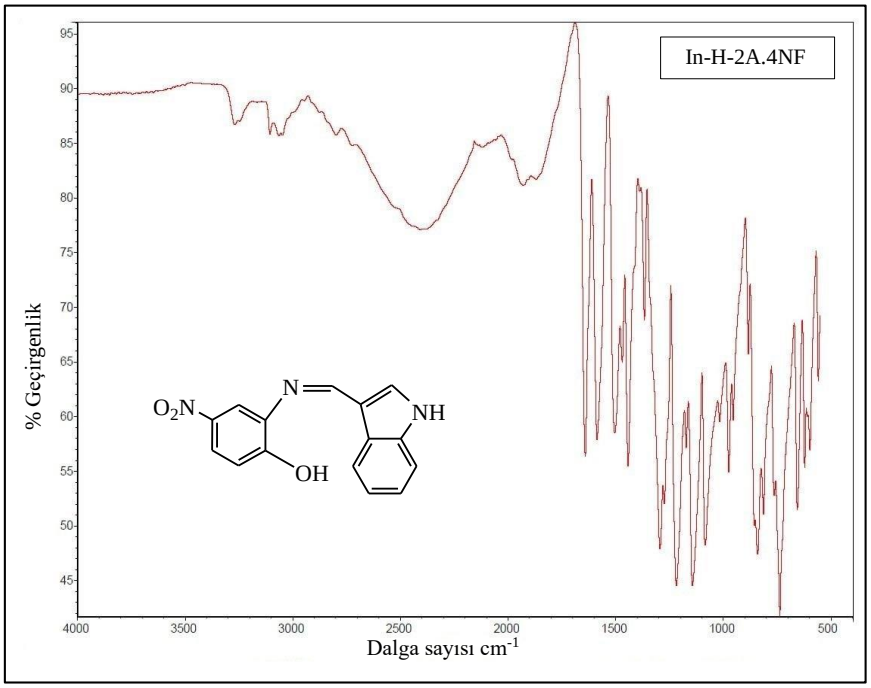
5.1.4. FT-IR analiz sonuçları

Schiff bazlarının FT-IR spektrumları bölüm 3.2'de anlatıldığı şekilde alınmış olup, spektrumlarına ait karakteristik pikler Çizelge 5.5'da, spektrumlar ise Şekil 5.2-5.5'te verilmiştir.

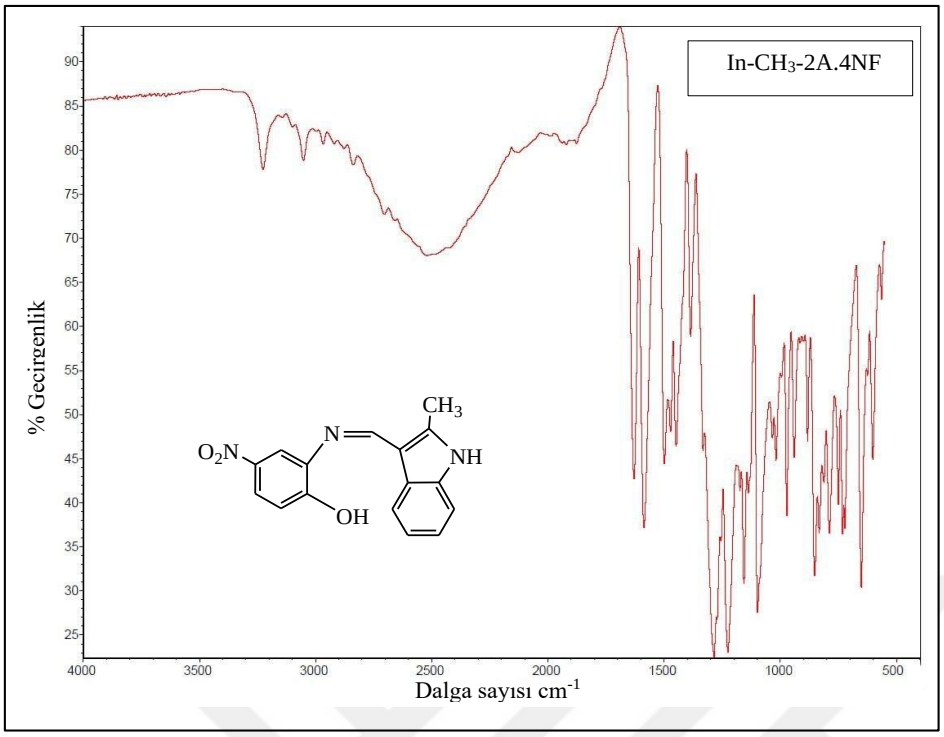
Çizelge 5.5. Schiff bazlarının belirgin FT-IR frekansları (cm^{-1})

Sembol	ν N-H (indol) ν O-H	ν C-H (arom.) ν C-H (alif.)	ν -CH=N imin	ν C=C (ar.halka tit.)	ν -NO2(asm) ν -NO2(sm) ν -C-N
In-H-2A.4NF	3271 3246	3105 -	1644	1586,1442	1505 1368 813
In-CH_3-2A.4NF	3273-3177 overlop	3054 2970,2921	1632	1474,1449	1503 1386 812
In-H-2A.4MF	3373 3305	3049 2929,2823	1633	1500,1439	- - -
In-CH_3-2A.4MF	3373 3300	3046 2916,2849	1618	1471,1436	- - -

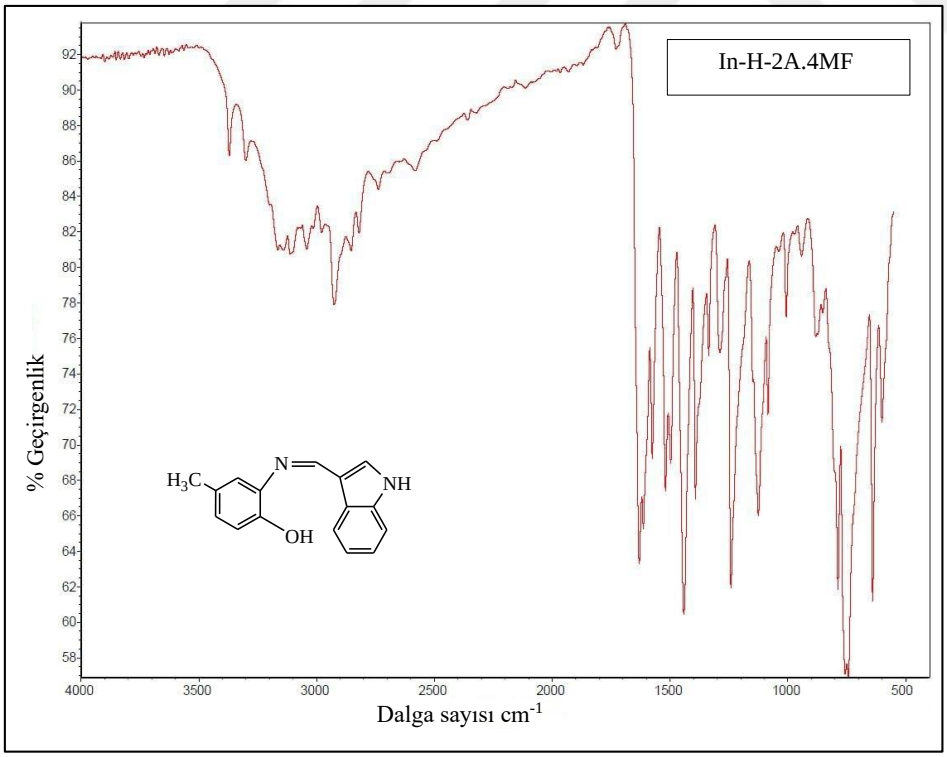
Schiff bazlarında O-H gerilme titreşimleri 3246-3305 cm^{-1} arasında bantlar gözlendi. Tüm Schiff bazlarında indol halkasındaki N-H gerilme titreşimleri 3271-3373 cm^{-1} arasında bantlar gözlendi. Ayrıca alifatik C-H titreşimleri 2823-2970 cm^{-1} aralığında, aromatik C-H titreşimleri de 3046-3105 cm^{-1} aralığında bulundu. Yine tüm Schiff bazlarında -CH=N gerilme titreşimleri 1618-1644 cm^{-1} aralığında gözlendi. -NO_2 grubuna ait asimetrik gerilme titreşimleri 1503 cm^{-1} ve 1505 cm^{-1} de, simetrik gerilme titreşimleri ise 1368 cm^{-1} ve 1386 cm^{-1} de, şiddetli pikler olarak gözlendi. Ayrica nitro grubunun bağlı olduğu karbon atomu arasındaki C-N gerilme titrşimleri 812 cm^{-1} ve 813 cm^{-1} de gözlendi.



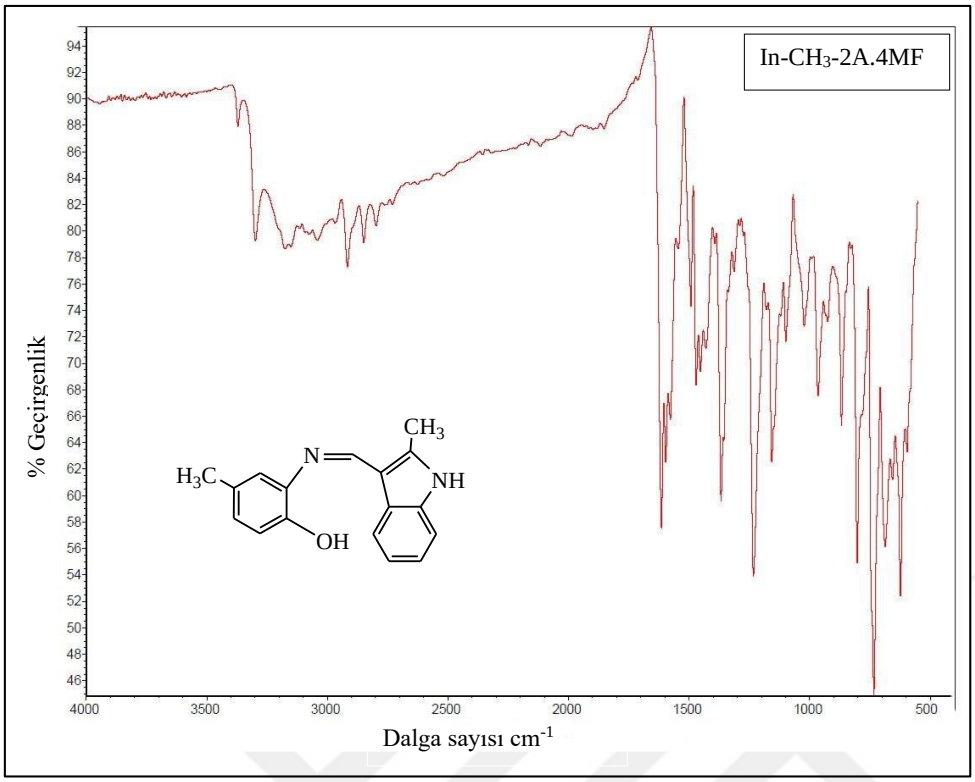
Şekil 5.2. In-H-2A.4NF Schiff bazına ait FT-IR spektrumu



Şekil 5.3. In-CH_3-2A.4NF Schiff bazına ait FT-IR spektrumu



Şekil 5.4. In-H-2A.4MF Schiff bazına ait FT-IR spektrumu



Şekil 5.5. In-CH_3-2A.4MF Schiff bazına ait FT-IR spektrumu

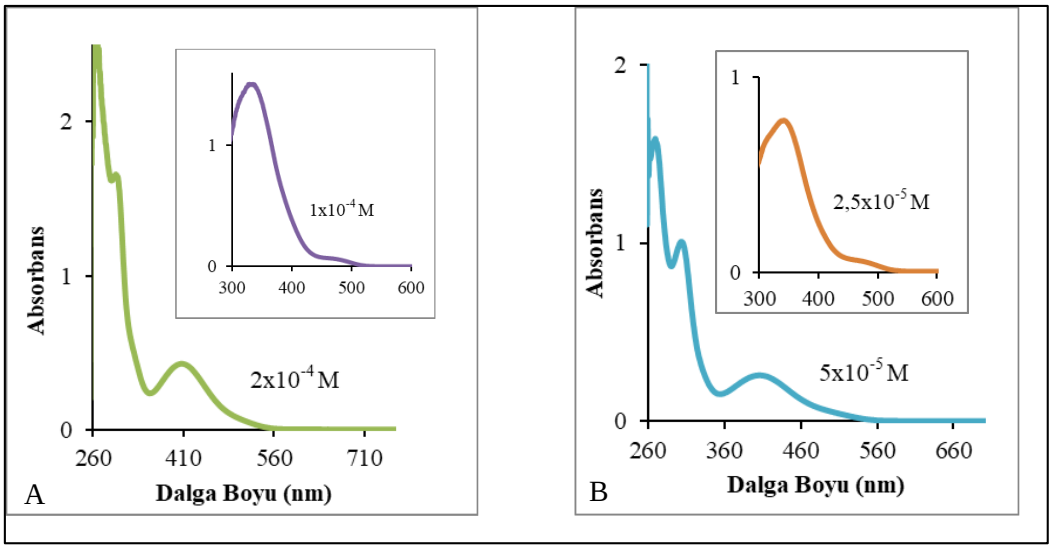
5.1.5. UV-GB spektrumları

Schiff bazlarının bölüm 3.2'de anlatıldığı gibi alınan UV-GB spektrumlarının sonuçları Çizelge 5.6'da ve Şekil 5.6 ile Şekil 5.7'de verilmiştir.

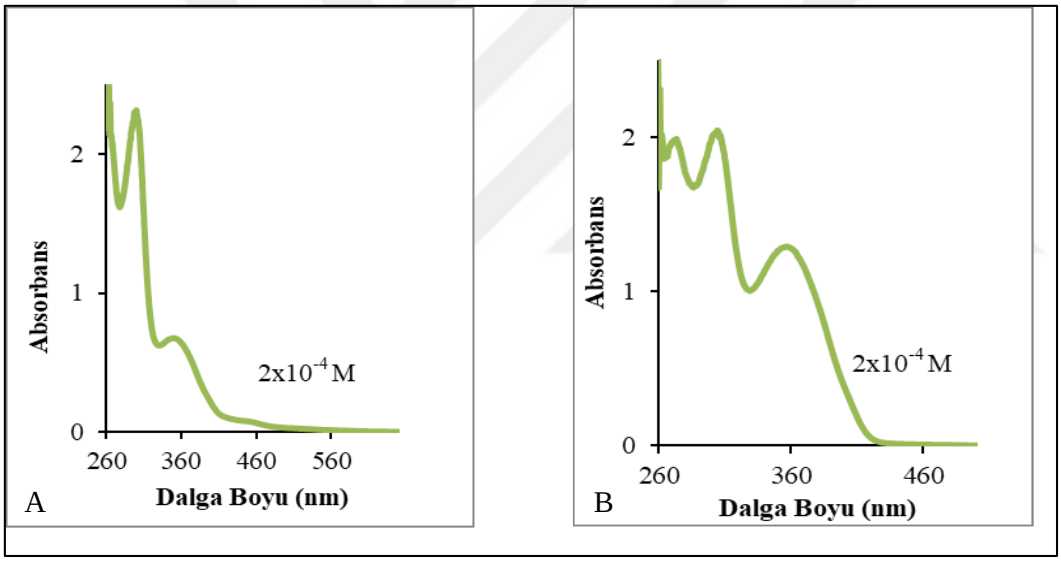
İndol içeren ligantların 301-308 nm arasında gözlenen bandın aromatik halkaya ait $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişine ait olduğu düşünülmüştür. 340-360 nm arasında gözlenen bandın ise indol halkasından kaynaklı $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerine karşılık gelebileceğine önerilmiştir. Ayrıca, 452-479 nm'deki yayvan bandın ortaya çıkışı imin grubundan kaynaklı $n \rightarrow \pi^*$ geçişinden olabileceği düşünülmüştür.

Çizelge 5.6. Schiff bazlarının UV-GB spektrum değerleri

Bileşik	$(\pi \rightarrow \pi^*),(n \rightarrow \pi^*)_{indol}$ ((λnm)/Abs.)		$(n \rightarrow \pi^*)$ ((λnm)/Abs.)
In-H-2A.4NF	302/1,609	340/1,484	479/0,057
In-CH_3-2A.4NF	308/0,971	349/0,757	477/0,054
In-H-2A.4MF	301/2,265	358/0,651	452/0,073
In-CH_3-2A.4MF	306/1,997	359/1,285	Gözlenmedi



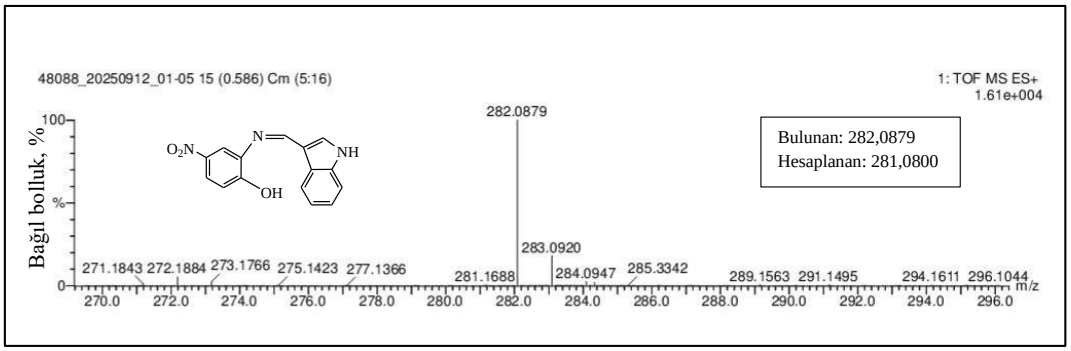
Şekil 5.6. In-H-2A.4NF (A) ve In-CH_3-2A.4NF (B) Schiff bazlarının UV-GB spektrumu



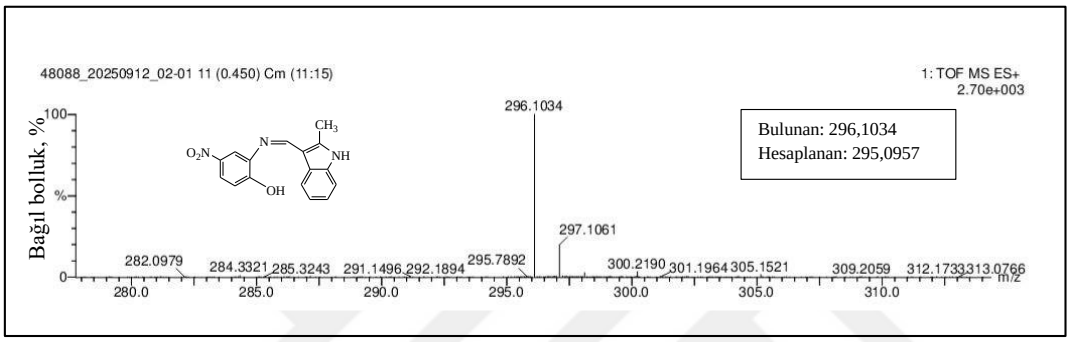
Şekil 5.7. In-H-2A.4MF (A) ve In-CH_3-2A.4MF (B) Schiff bazlarının UV-GB spektrumu

5.1.6. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometre (HRMS) analiz sonuçları

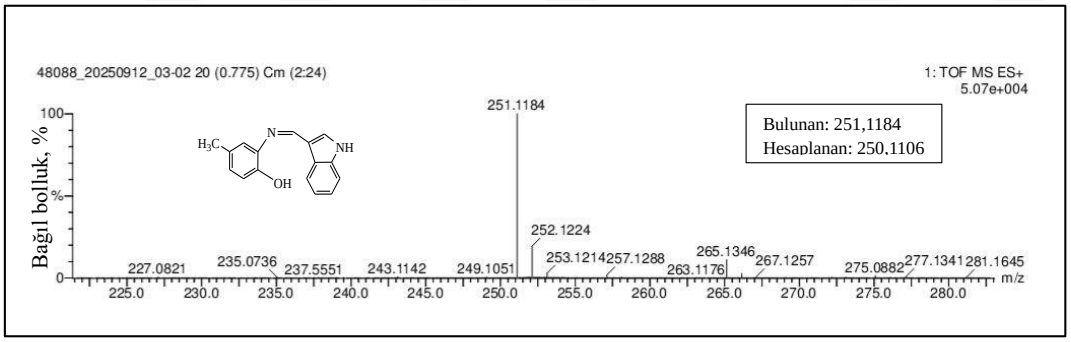
Ligantlarin yüksek çözünürlüklü kütle spektrumları analiz edildiğinde önerilen yapılarla uyumlu oldukları görülmüştür. Şekil 5.8-5.11'de verilen kütle spektrumunda gözlenen $[M+H]^+$ pikleri sırasıyla m/z değerleri 282,0879; 296,1034; 251,1184 ve 265,1341 In-H-2A.4NF; In-CH_3-2A.4NF; In-H-2A.4MF ve In-CH_3-2A.4MF karşılık olduğu düşünülmüştür [51].



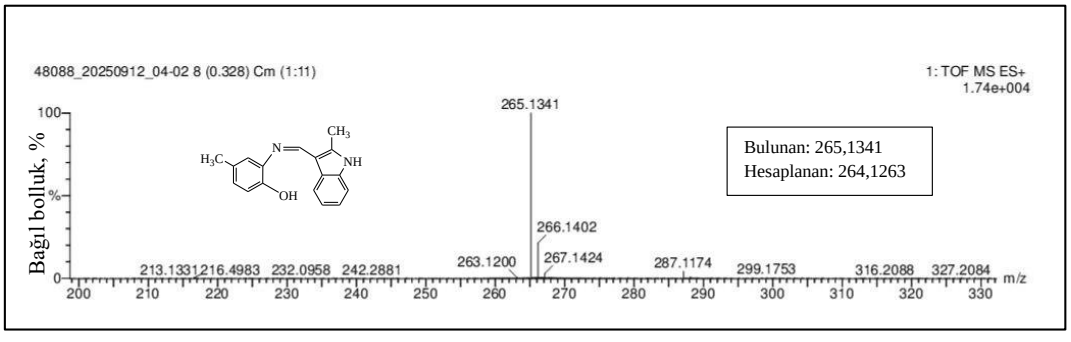
Şekil 5.8. In-H-2A.4NF Schiff bazına ait kütle spektrumu



Şekil 5.9. In-CH_3-2A.4NF Schiff bazına ait kütle spektrumu



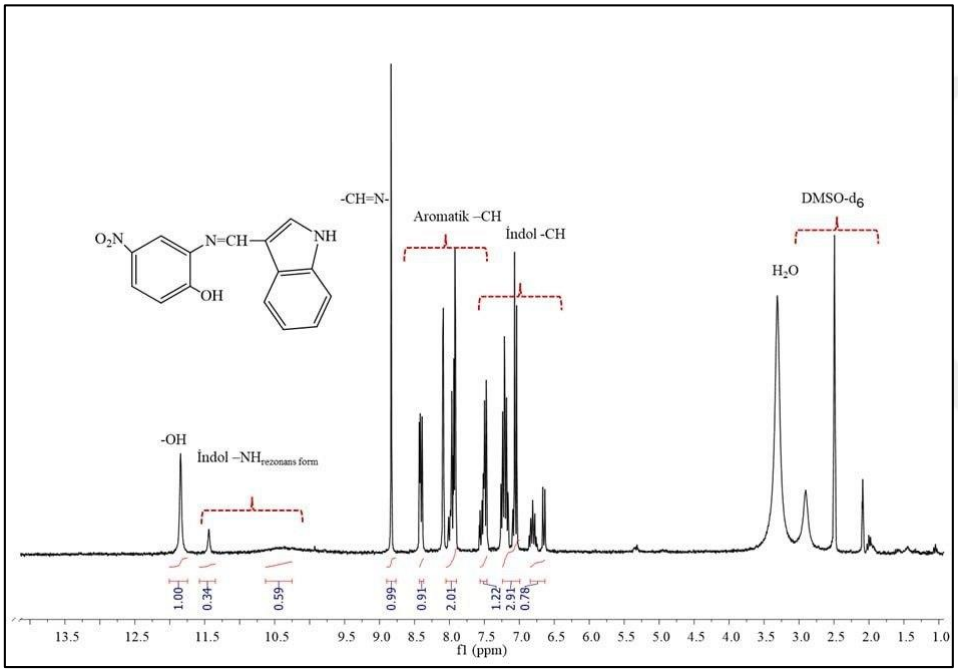
Şekil 5.10. In-H-2A.4MF Schiff bazına ait kütle spektrumu



Şekil 5.11. In-CH_3-2A.4MF Schiff bazına ait kütle spektrumu

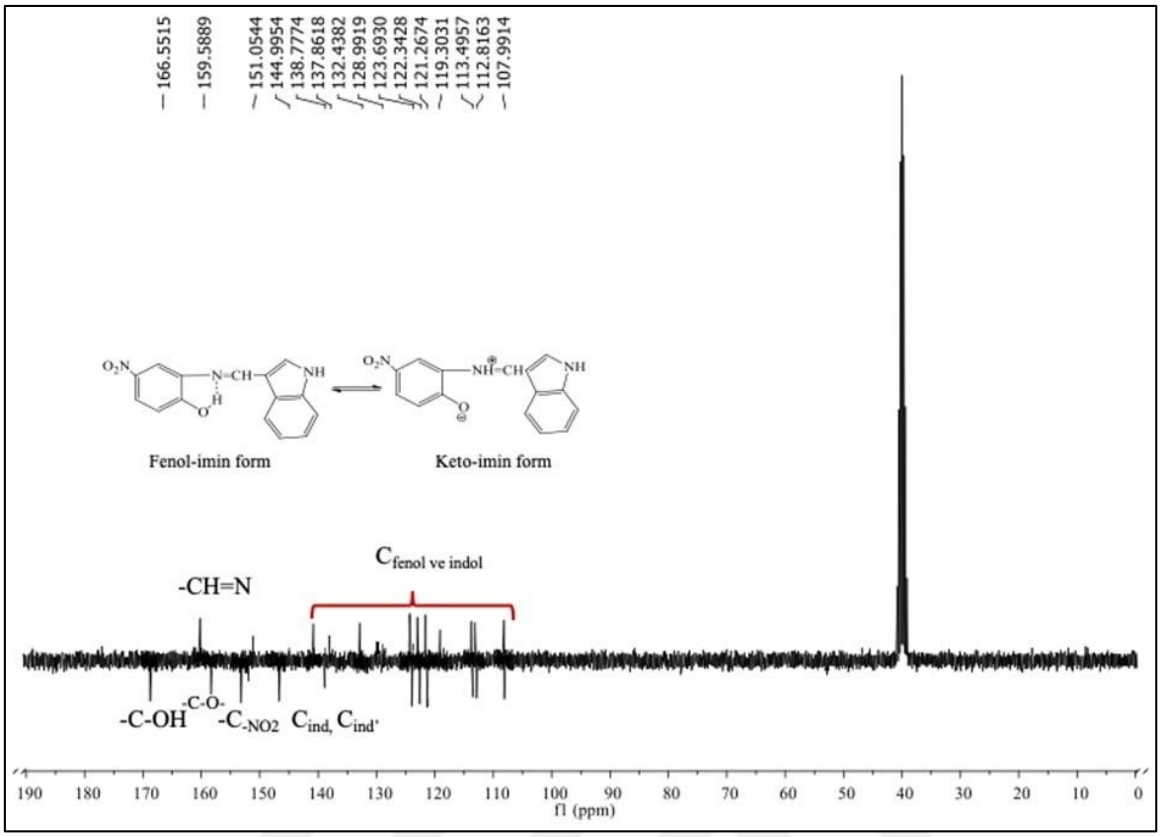
5.1.7. NMR analiz sonuçları

In-H-2A.4NF kodlu Schiff bazının ^{1}H NMR spektrumunda 11,50 ppm (br, ≈0,34H) ve 10,05 ppm'de (br, ≈0,59H) gözlenen sinyaller, toplam integrallerinin yaklaşık 1H olması nedeniyle tek bir indol NH protonunun iki farklı kimyasal ortamda bulunduğunu göstermektedir. Bu iki sinyalin yaklaşık %34 (11,50 ppm) ve %66'lık (10,05 ppm) oranlarda olması, çözeltide iki konformer/rezonans formu arasında dengenin bulunduğuna işaret etmektedir.Aromatik ve indol halkasına ait -CH protonları beklenene bölgede sinyalleri gözlenmiştir (Şekil 5.12).



Şekil 5.12. In-H-2A.4NF Schiff bazına ait ^{1}H-NMR spektrumu

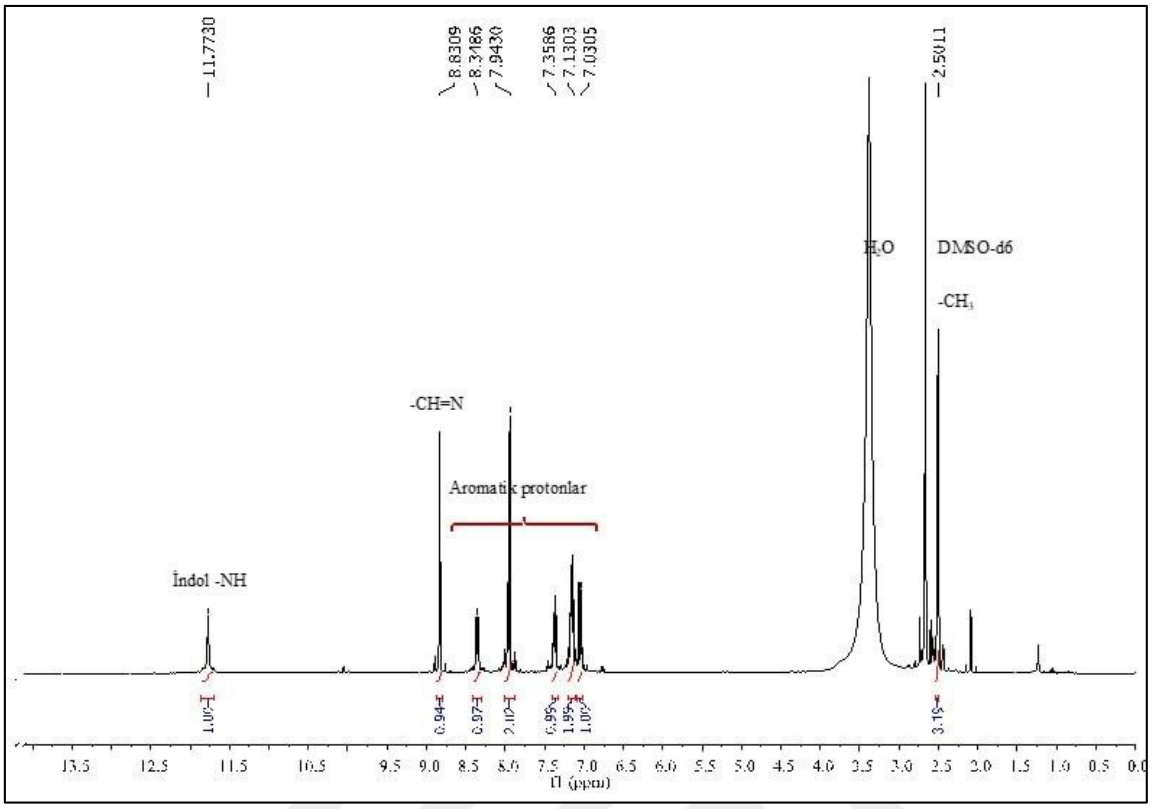
In-H-2A.4NF kodlu Schiff bazın ^{1}H NMR spektrumunda indol NH protonuna ait sinyalin 11,50 ppm (≈0,31H) ve 10,05 ppm'de (≈0,59H) iki farklı kimyasal ortamda gözlenmesine rağmen, ^{13}C APT spektrumunda buna karşılık gelecek karbonlar için ilave bir sinyal gözlenmemiştir. 158,63 ppm 159,58 ppm ve 166,55 ppm de gözlenen piklerin sırasıyla azometin karbonu (CH), fenolat ve OH bağlı aromatik karbona karşılık geldiği düşünülmüştür. 151,05 ppm-107,99 ppm arasında gözlenen piklerin aromatik ve indol halkasına ait karbon pikleri olarak değerlendirilmiştir (Şekil 5.13) [52-54].



Şekil 5.13. In-H-2A.4NF Schiff bazına ait ^{13}C-NMR spektrumu

In-CH$_3$-2A.4NF kodlu Schiff bazının ^{1}H NMR verileri, bileşiğin tautomerik olarak tek bir yapı (enol-imin formu) içerdiğini göstermektedir. İndol N-H protonu 11,77 ppm'de, azometin protonu ise 8,83 ppm'de singlet halinde pik vermiştir.

Aromatik protonlar 7,96-7,05 ppm aralığında, metil grubu ise 2,47 ppm'de gözlenmiştir. Spektrumda keto-amin tautomerine işaret eden -CH-NH protonuna ait 5,5-6,5 ppm aralığında herhangi bir sinyalin bulunmaması, çözeltide tautomerik yapının olmadığını göstermektedir (Şekil 5.14).

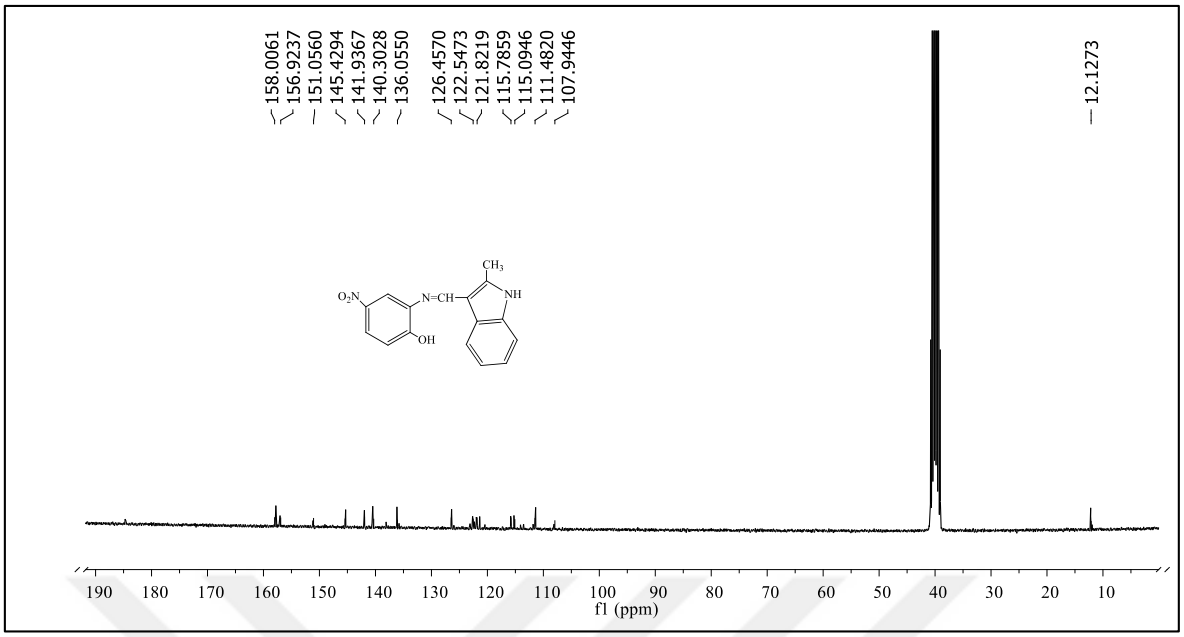


Şekil 5.14. In-CH_3-2A.4NF Schiff bazına ait ^{1}H-NMR spektrumu

Spektrumda 180-190 ppm arasında karbonil karbonuna ait bir sinyalin bulunmaması, bileşiğin çözeltide keto-amin tautomerine dönüşmediğini ve enol-imin formunda kararlı olduğunu göstermektedir.

156 ppm'de gözlenen sinyal azometin karbonuna (CH=N) karşılık gelmekte olup Schiff bazlarının tipik kimyasal kayma aralığıyla uyumludur. 158 ppm'deki sinyal fenolik C-OH karbonuna atfedilmiştir. 150, 145 ve 141 ppm'deki sinyaller indol halkasının kuaterner karbonlarını temsil edebileceği düşünülmüştür.

135 ppm'deki sinyal fenolik halkadaki C-CH_3 karbonuna karşılık geldiği, 126-107 ppm aralığındaki karbon sinyalleri hem indol hem de fenolik halkaya ait CH karbonlarını temsil edebileceği düşünülmüştür (Şekil 5.15) [52-54].

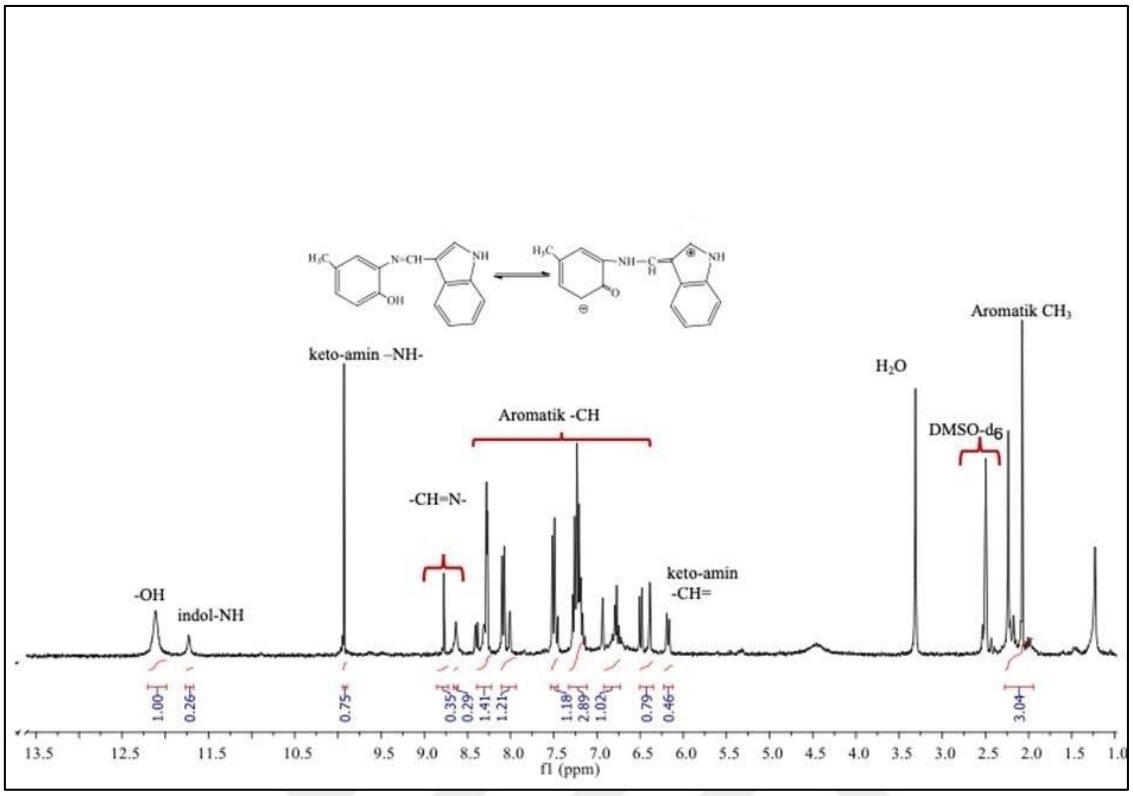


Şekil 5.15. In-CH_3-2A.4NF Schiff bazına ait ^{13}C-NMR spektrumu

In-H-2A.4MF kodlu Schiff bazın ^{1}H NMR spektrumunda 12,10 ppm'de gözlenen geniş singlet fenolik -OH protonuna, 11,70 ve 10,05 ppm'deki geniş sinyaller ise aynı indol -NH protonunun iki farklı kimyasal ortamda bulunduğuna işaret etmektedir.

Azometin protonu 8,77 ppm (≈0,35H) ve 8,63 ppm'de (≈0.29H) iki ayrı sinyal şeklinde izlenmiş, bu durum enol-imin yapısının en az iki konformer veya rezonans formu ile temsil edildiğini göstermiştir.

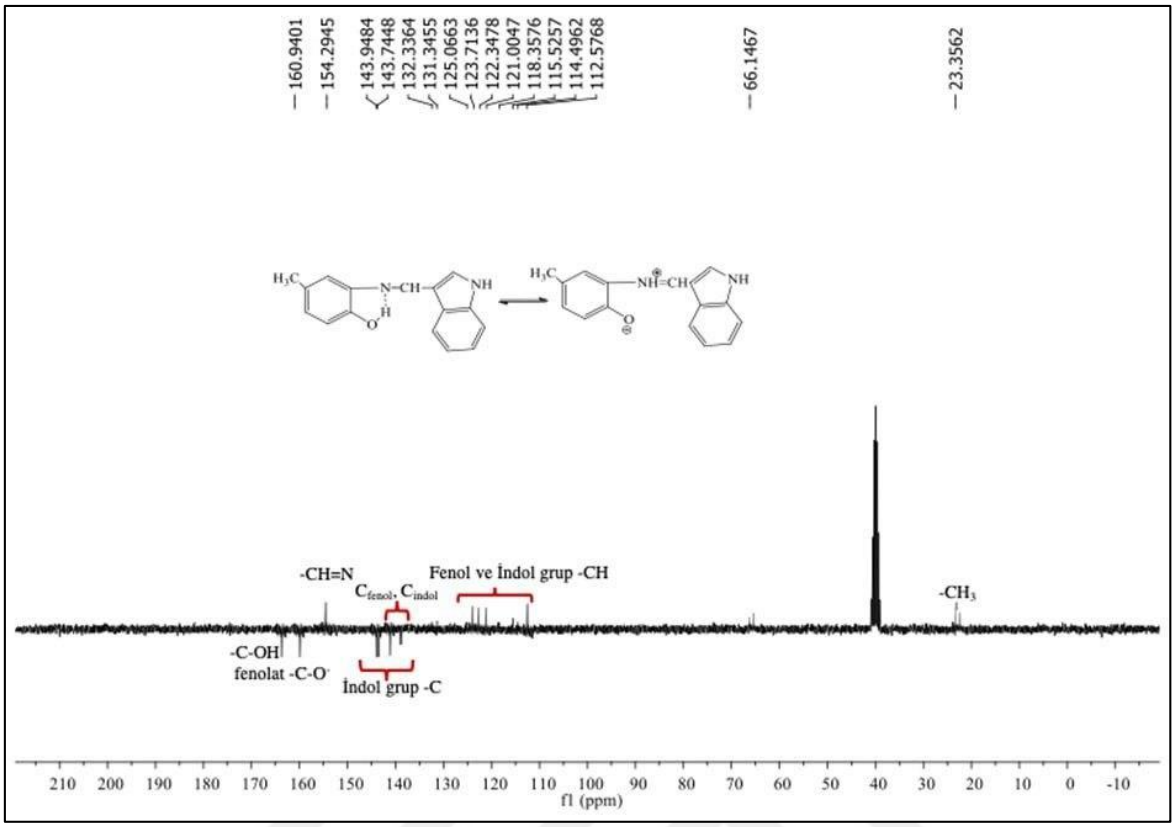
Ayrıca 6,18 ppm'de dublet şeklinde ve ≈0,46H integralli bir protonun tespit edilmesi, bileşikte az da olsa keto-amin tautomerinin varlığına güçlü kanıt sunmaktadır. Söz konusu sinyal, keto–amin formundaki -CH-NH- grubunun protonuna karşılık gelmektedir ve integrali enol-imin formundaki azometin protonlarının toplam integrali ile birlikte değerlendirildiğinde, ilgili karbon üzerindeki protonun iki tautomerik form arasında yaklaşık 1:1 oranında dağıldığını göstermektedir. Bu bulgular, intramoleküler O-H···N hidrojen bağının etkisiyle fenolik oksijen üzerinde artan negatif yük sonucu enol-imin ve keto-amin formları arasında çözeltide anlamlı bir tautomerik dengenin oluştuğunu desteklemektedir (Şekil 5.16).



Şekil 5.16. In-H-2A.4MF Schiff bazına ait ^{1}H-NMR spektrumu

^{13}C APT spektrumunda 160,94 ppm'de gözlenen negatif fazlı sinyal, fenolik C-OH karbonuna atfedilmiştir. Bu kimyasal kayma, molekül içi O-H···N hidrojen bağı ile kararlı olan enol–imin formunda fenolik oksijen üzerinde kısmi negatif yüklü yönündeki değerlendirmeyi desteklemektedir. 154,29 ppm'deki negatif fazlı sinyal ise fenolik sistemdeki C-O karbonunun fenolat benzeri rezonans formunu düşündürmektedir. Bu değer, çözeltide küçük oranda iç tuz (fenolat–iminyum) formunun varlığını destekler niteliktedir.

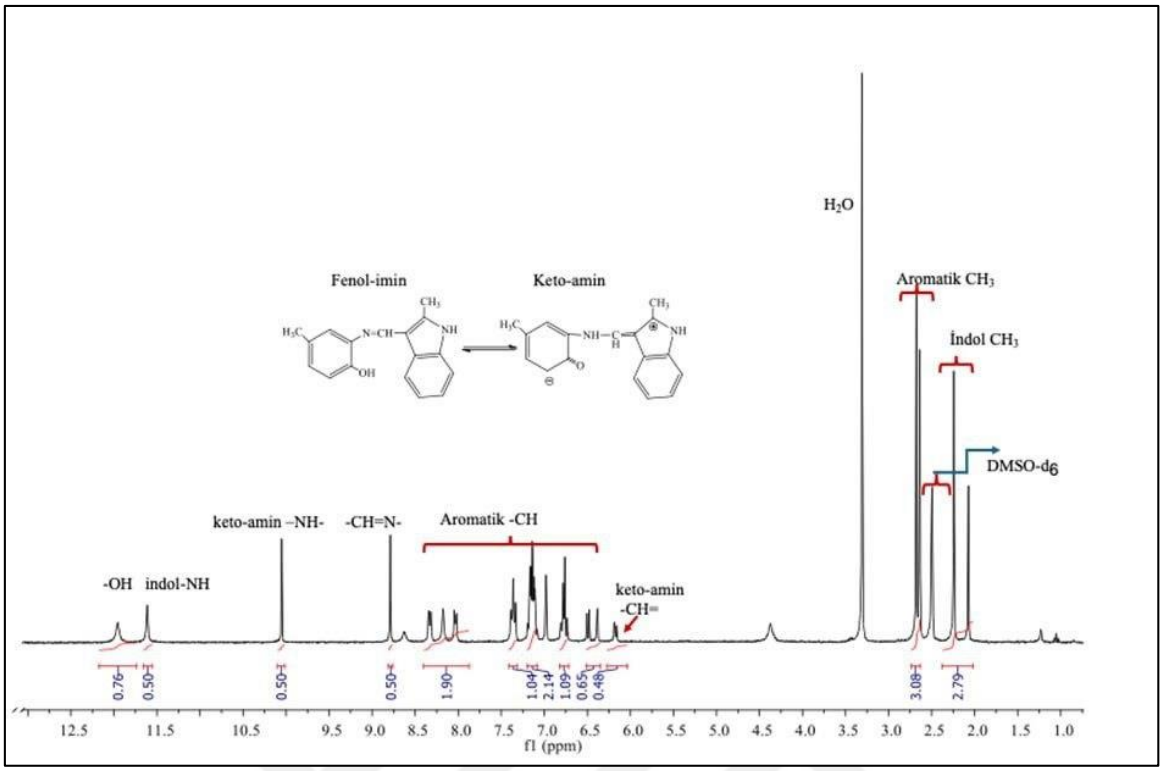
143,94 ve 143,74 ppm'de yer alan iki negatif fazlı sinyal, indol halkasının kuaterner karbonlarına karşılık gelmektedir. Bu iki sinyalin birbirine çok yakın ppm değerlerinde oluşu, indol aromatik çekirdeğinde birbirine benzer elektronik ortamlara sahip iki kuaterner karbon bulunduğunu göstermektedir. Bu gözlem, Schiff bazı oluşumu sırasında indol halkasının konjuge aromatik yapısını korunduğunu göstermektedir. 23,35 ppm ve 66,14 ppm deki sinyallerin -CH_3 ve CH-NH daki karbon atomlarına karşılık geldiği düşünülmektedir (Şekil 5.17) [52-54].



Şekil 5.17. In-H-2A.4MF Schiff bazına ait ^{13}C-NMR spektrumu

In-CH_3-2A.4MF Schiff bazın ^{1}H NMR spektrumunda, 12,00 ppm'de (1H, br) gözlenen sinyal intramoleküler hidrojen bağı ile kararlı olan fenolik -OH protonu olarak düşünülmüştür. 11,52 ppm (br, ≈0.5H) ve 9,96 ppm'de (s, ≈0,5H) gözlenen sinyaller, toplam integrallerinin yaklaşık 1H karşılık gelmesi nedeniyle tek bir indol NH protonunun çözeltide iki farklı kimyasal ortamda (muhtemelen farklı H-bağlı konformasyonlar veya enol–imin/iyonik iç tuz rezonans formları arasında) dağıldığını göstermektedir.

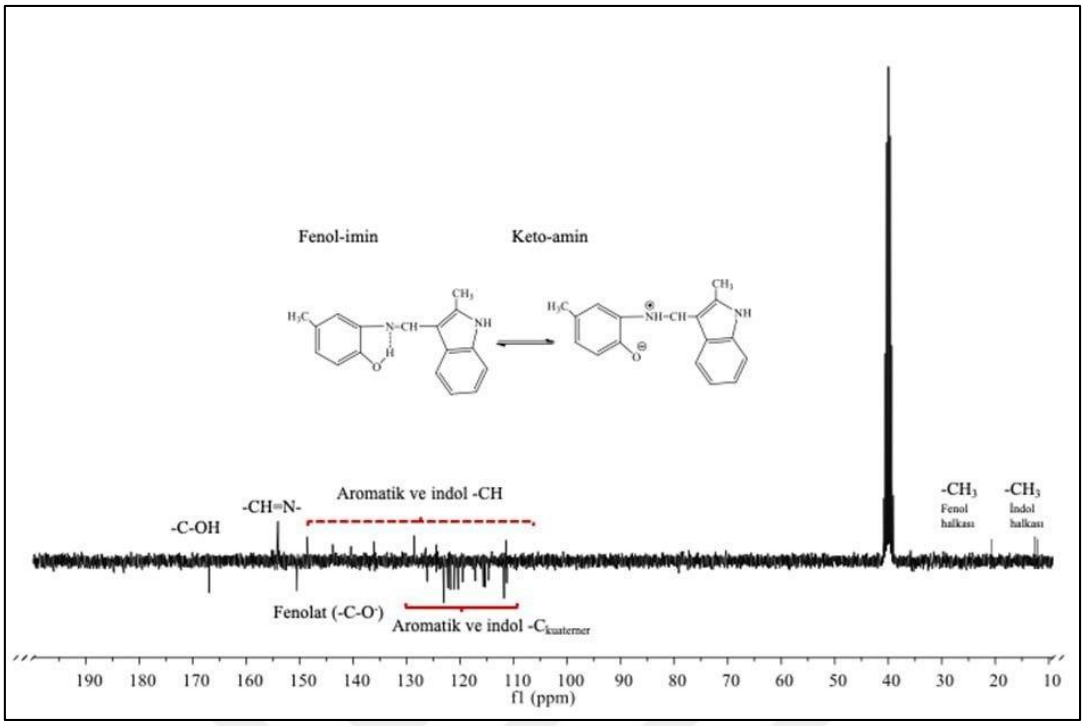
8,80 ppm'de singlet (0,50H) ve 6,18 ppm'de (0,48H, CH–NH) dublet şeklinde gözlenen sinyallerin toplam integrallerinin 1H karşılık gelmesiyle azometin protonuna (=CH–N) karşılık geldiği ve keto–amin tautomerinden kaynaklandığını göstermektedir. Aromatik ve indol halkasındaki -CH_3 protonlarına ait sinyaller beklenen alanda görülmüştür. (Şekil 5.18)



Şekil 5.18. In-CH_3-2A.4MF Schiff bazına ait ^{1}H-NMR spektrumu

C-O karbonunun 151,02 ppm de ve negatif fazda izlenmesi, fenolik oksijen üzerinde kısmi negatif yük oluşumunu ve molekül içi hidrojen bağının varlığını destekler niteliktedir. Bu nedenle bileşik, çözeltide baskın olarak enol-imin formunda bulunmakta; ancak molekül içi hidrojen bağının kuvvetine bağlı olarak ölçülebilir düzeyde keto-amin yapısını da gösterdiği söylenebilir.

20,66 ppm ve 12,08 ppm de pozitif fazda sinyallerin sırasıyla fenol ve indol halkasındaki -CH_3 karbonlarına karşılık geldiği önerilmektedir. 157,90 ppm ve 166,43 ppm de gözlenen piklerin sırasıyla azometin karbonu (CH) ve OH bağlı aromatik karbona karşılık geldiği düşünülmüştür. 148,00 ppm-115,00 ppm arasında gözlenen çoklu piklerin aromatik ve indol halkasına ait karbon pikleri olarak değerlendirilmiştir (Şekil 5.19) [52-54].



Şekil 5.19. In-CH_3-2A.4MF Schiff bazına ait ^{13}C-NMR spektrumu

5.2. Demir(III) Kompleksleri

5.2.1. Farmakokinetik tahmin ve Lipinski sonuçları (ADME)

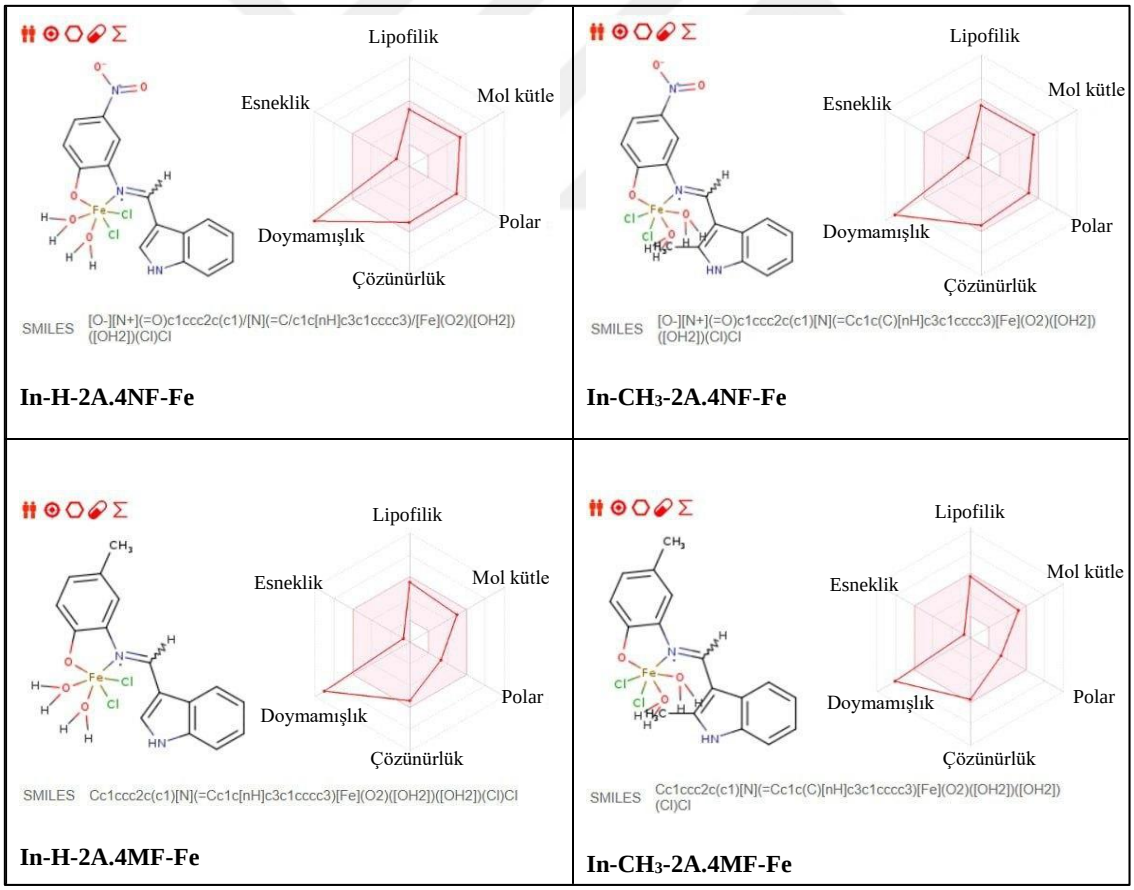
Çalışılan komplekslerin ADME sonuçları Çizelge 5.7 ve Şekil 5.20'de verilmiştir.

Çizelge 5.7. Sentezlenen kompleksler için Farmakokinetik ve Lipinski değerler

Sembol	Farmakokinetik (seçilmiş)	İlaç benzerliği
In-H-2A.4NF-Fe	GI emilimi: Yüksek BBB geçirgen: yok P-gp substratı: var CYP1A2 inhibitörü: var CYP2C19 inhibitörü: yok CYP2C9 inhibitörü: yok CYP2D6 inhibitörü: var CYP3A4 inhibitörü: var Log Kp (cilt geçirgenliği): -6,46 cm/s	Lipinski: Evet Biyoyararlanım Skoru: 0,55
In-CH_3-2A.4NF-Fe	GI emilimi: Yüksek BBB geçirgen: yok P-gp substratı: var CYP1A2 inhibitörü: var CYP2C19 inhibitörü: yok CYP2C9 inhibitörü: yok CYP2D6 inhibitörü: var CYP3A4 inhibitörü: var Log Kp (cilt geçirgenliği): -6,26 cm/s	Lipinski: Evet Biyoyararlanım Skoru: 0,55

Çizelge 5.7. (devam). Sentezlenen kompleksler için Farmakokinetik ve Lipinski değerler

Sembol	Farmakokinetik (seçilmiş)	İlaç benzerliği
In-H-2A.4MF-Fe	GI emilimi: Yüksek BBB geçirgen: var P-gp substratı: var CYP1A2 inhibitörü: var CYP2C19 inhibitörü: yok CYP2C9 inhibitörü: yok CYP2D6 inhibitörü: var CYP3A4 inhibitörü: var Log Kp (cilt geçirgenliği): -5,89 cm/s	Lipinski: Evet Biyoyararlanım Skoru: 0,55
In-CH_3-2A.4MF-Fe	GI emilimi: Yüksek BBB geçirgen: var P-gp substratı: var CYP1A2 inhibitörü: var CYP2C19 inhibitörü: yok CYP2C9 inhibitörü: yok CYP2D6 inhibitörü: var CYP3A4 inhibitörü: var Log Kp (cilt geçirgenliği): -5,69 cm/s	Lipinski: Evet Biyoyararlanım Skoru: 0,55



Şekil 5.20. Fe(III) komplekslerinin SMILES kodları ve biyoyararlanım radarları

5.2.2. Hücre hattı sitotoksisite tahmini

Çalışılan komplekslerin pankreas ve kan organlarında sitotoksisite tahminleri Çizelge 5.8 ve Çizelge 5.9'da verilmiştir.

Çizelge 5.8. Fe(III) Komplekslerin kanser hücre hattı tahmin sonuçları (Pa > Pi, Organ: Pankreas)

Sembol	Pa	Pi	Hücre hattı	Hücre hattı tam adı	Tümör tipi
In-H-2A.4NF-Fe	0,474	0,018	YAPC	Pankreas karsinomu	Karsinom
	0,375	0,018	MIA PaCa-2		
	0,147	0,051	PT-45		
	0,142	0,133	PANC-1		
	0,179	0,007	ASPC1	Pankreatik duktal adenokarsinom	Adenokarsinom
	0,160	0,009	DAN-G	İnsan pankreas adenokarsinom hücre hattı	Adenokarsinom
In-CH_3-2A.4NF-Fe	0,447	0,035	YAPC	Pankreas karsinomu	Karsinom
	0,319	0,032	MIA PaCa-2		
	0,080	0,071	PAXF546		
	0,175	0,007	ASPC1	Pankreatik duktal adenokarsinom	Adenokarsinom
	0,135	0,015	DAN-G	İnsan pankreas adenokarsinom hücre hattı	Adenokarsinom
In-H-2A.4MF-Fe	0,421	0,066	YAPC	Pankreas karsinomu	Karsinom
	0,376	0,018	MIA PaCa-2		
	0,179	0,022	PT-45		
	0,201	0,076	PANC-1		
	0,094	0,036	PAXF546		
	0,110	0,077	BXPC-3	Pankreas adenokarsinomu	Adenokarsinom
	0,151	0,012	ASPC1	Pankreatik duktal adenokarsinom	Adenokarsinom
	0,105	0,033	DAN-G	İnsan pankreas adenokarsinom hücre hattı	Adenokarsinom
In-CH_3-2A.4MF-Fe	0,356	0,170	YAPC	Pankreas karsinomu	Karsinom
	0,330	0,029	MIA PaCa-2		
	0,176	0,096	PANC-1		
	0,097	0,031	PAXF546		
	0,135	0,072	PT-45		
	0,153	0,012	ASPC1	Pankreatik duktal adenokarsinom	Adenokarsinom
	0,135	0,051	BXPC-3	Pankreas adenokarsinomu	Adenokarsinom
	0,095	0,045	DAN-G	İnsan pankreas adenokarsinom hücre hattı	Adenokarsinom

Çizelge 5.9. Fe(III) Komplekslerin kanser hücre hattı tahmin sonucları (Pa > Pi, Organ: Kan)

Sembol	Pa	Pi	Hücre hattı	Hücre hattı tam adı	Tümör tipi
In-H-2A.4NF-Fe	0,327	0,097	U-266	Plazma hücreli miyelom	Miyelom
	0,106	0,075	CEM/C2	Kamptotesin dirençli CEM	Lösemi
	0,105	0,006	CCRF-SB	Çocukluk çağı T akut lenfoblastik lösemi	
	0,207	0,192	MOLT-4	Akut T-lenfoblastik lösemi	
In-CH_3-2A.4NF-Fe	0,270	0,146	C8166	Lösemik T hücreleri	Lösemi
	0,050	0,038	CEM-SS	Çocukluk çağı T akut lenfoblastik lösemi	
	0,092	0,010	CCRF-SB		
In-H-2A.4MF-Fe	0,302	0,137	U-266	Plazma hücreli miyelom	Miyelom
	0,098	0,008	CCRF-SB	Çocukluk çağı T akut lenfoblastik lösemi	Miyelom
	0,088	0,006	CCRF-HSB-2		
	0,048	0,043	CEM-SS		
	0,115	0,057	CEM/C2	Kamptotesin dirençli CEM	Lösemi
In-CH_3-2A.4MF-Fe	0,281	0,115	C8166	Lösemik T hücreleri	Lösemi
	0,086	0,007	CCRF-HSB-2	Çocukluk çağı T akut lenfoblastik lösemi	Lösemi
	0,086	0,013	CCRF-SB		
	0,067	0,019	CEM-SS		
	0,100	0,089	CEM/C2	Kamptotesin dirençli CEM	Lösemi
	0,169	0,085	Ramos	Burkitt lenfoma B hücreleri	Lösemi

5.2.3. Fiziksel özellikleri

Komplekslerin fiziksel özellikleri Çizelge 5.10'da verilmiştir. Çizelge 5.10'da komplekslerin erime noktalarının mol kütle artışı ile arttığı görülmektedir. Bunun nedeni olarak, komplekslerde aynı ligantlarında olduğu gibi Van der Waals kuvvetleri daha etkili olduğu söylenebilir.

Komplekslerin manyetik moment ölçüm sonuçlarına göre paramanyetik ve manyetik momentlerin 2,5-5,7 B.M aralığında olduğu belirlendi. Bu manyetik moment sonuçlarının oktahedral yapı ile uyumlu olduğu görüldü. In-H-2A.4MF-Fe kompleksinin μeff=2,5 B.M değeri ile diğer komplekslerden farklı olmasının nedeni ligantın kuvvetli alan ligant özelliğini göstermesidir. Böylece In-H-2A.4MF-Fe kompleksinin düşük spinli olduğu söylenebilir.

Çizelge 5.10. Komplekslerin fiziksel özellikleri

Bileşik	Kapalı Formül Mol kütlesi (g/mol)	Erime noktası (°C) Renk	Xg ($x10^{-5}$) (cm^3/g)	μ_{eff} (B.M)
In-H-2A.4NF-Fe	$C_{15}H_{14}Cl_2FeN_3O_5$ 443,04	>350 Koyu gri-siyah (kömür/toz siyahı gibi)	1,710	4,2
In-CH_3-2A.4NF-Fe	$C_{16}H_{16}Cl_2FeN_3O_5$ 457,07	>350 Koyu gri-siyah	3,009	5,7
In-H-2A.4MF-Fe	$C_{16}H_{17}Cl_2FeN_2O_3$ 412,07	304-307 Koyu siyah	0,645	2,5
In-CH_3-2A.4MF-Fe	$C_{17}H_{19}Cl_2FeN_2O_3$ 426,10	312-317 Tam siyah	2,818	5,3

5.2.4. FT-IR analiz sonuçları

Fe(III) komplekslerinin FT-IR spektrumları bölüm 3.2'de anlatıldığı şekilde alınmış olup, spektrumlarına ait karakteristik pikler Çizelge 5.11'de, spektrumlar ise Şekil 5.21-5.24'da verilmiştir.

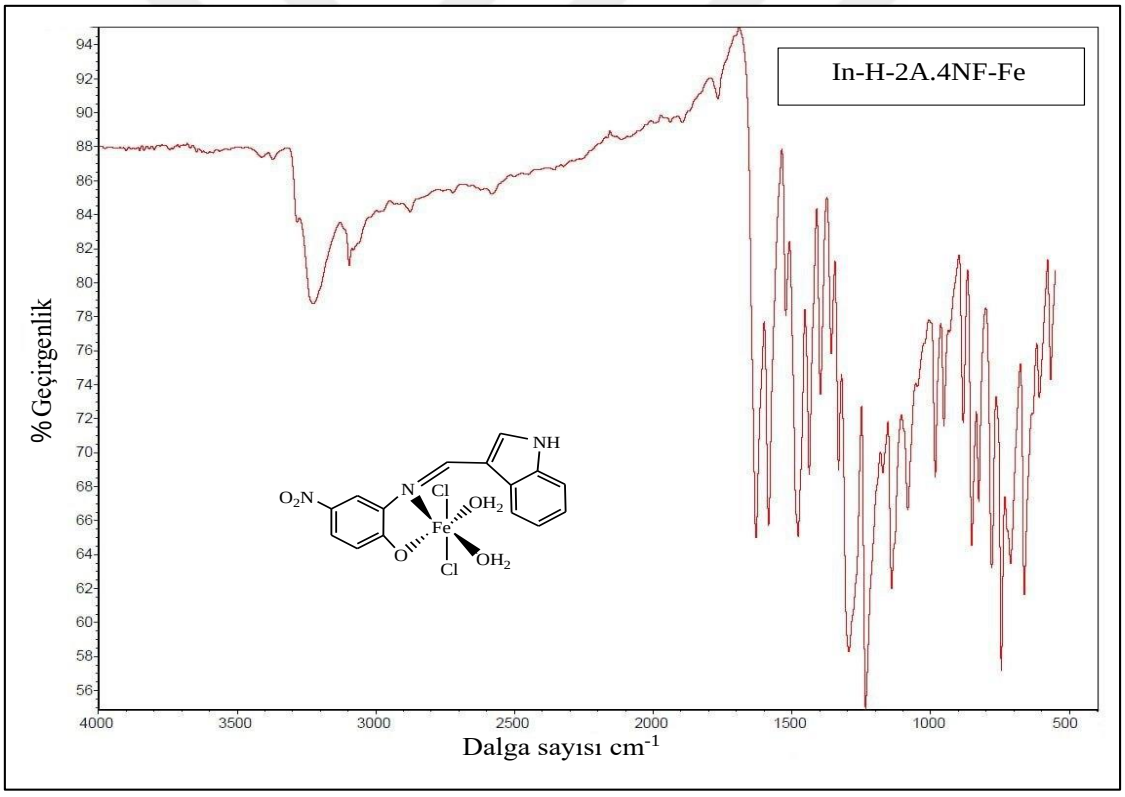
Çizelge 5.11. Komplekslerinin belirgin FT-IR frekansları (cm^{-1})

Sembol	ν N-H (indol) ν O-H(H2O)	ν C-H (arom.) ν C-H (alif.)	ν -CH=N imin	ν C=C (ar.halka tit.)	ν M-N ν M-O
In-H-2A.4NF-Fe	3281 3226	3093 -	1629	1583,1437	558 597
In-CH_3-2A.4NF-Fe	3320 3079	3058 2972(z),2851(z)	1638	1509,1460	560 670
In-H-2A.4MF-Fe	3351 (z) 3322	3064 2951,2917	1632	1520,1499	565 647
In-CH_3-2A.4MF-Fe	3340(z) 3318	3062 2917,2853	1638	1511,1466	574 674

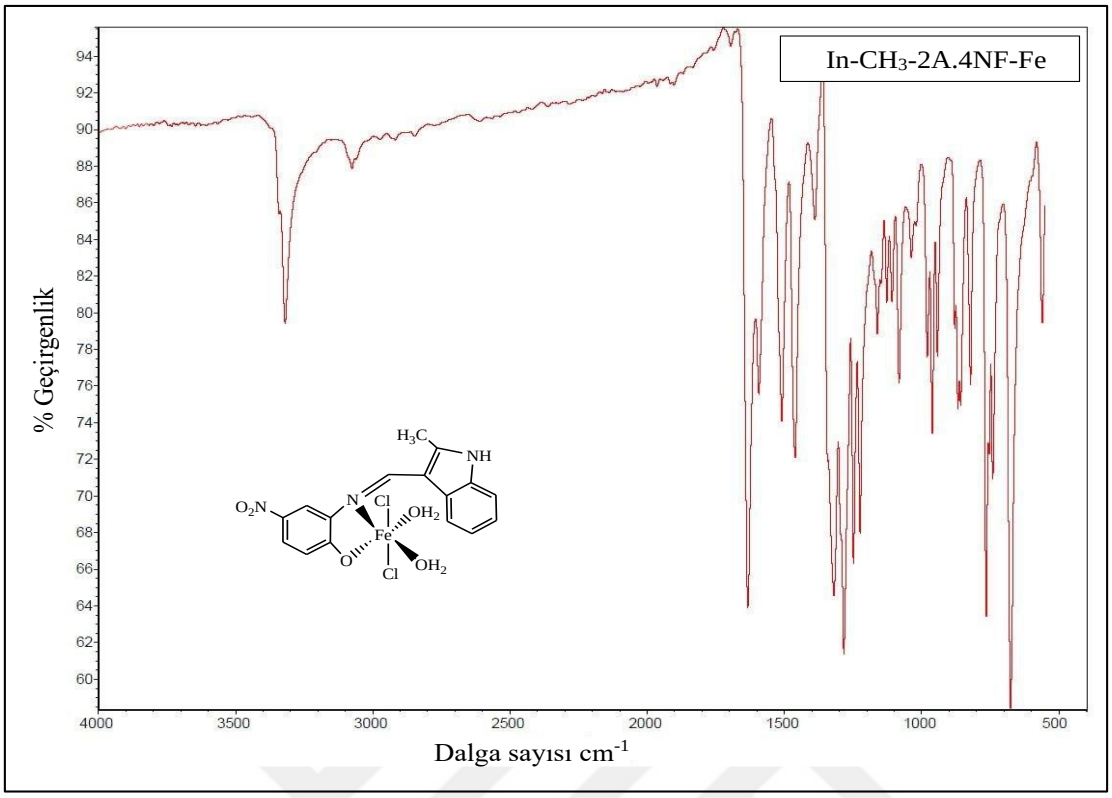
Ligant ve komplekslerin IR spektrumları birlikte değerlendirildiğinde imin bantlarının 1629-1638 cm^{-1} de görülmesi kompleksleşmenin gerçekleştiğini gösterir. Çünkü kompleksleşmeyle imin bantlarindaki değişim yaklaşık 14-6 cm^{-1} kadar değişmiştir.

Koordinasyon suyundan dolayı O-H gerilme titreşim bantları 3079-3322 cm^{-1} arasında gözlendi. Tüm komplekslerde indol halkasındaki N-H gerilme titreşim bantları 3281-3351 cm^{-1} arasında kimyasal çevre farklılığından dolayi gözlendi. Ayrıca alifatik C-H titreşimleri 2851-2972 cm^{-1} aralığında, aromatik C-H titreşimleri de 3058-3093 cm^{-1} aralığında bulundu.

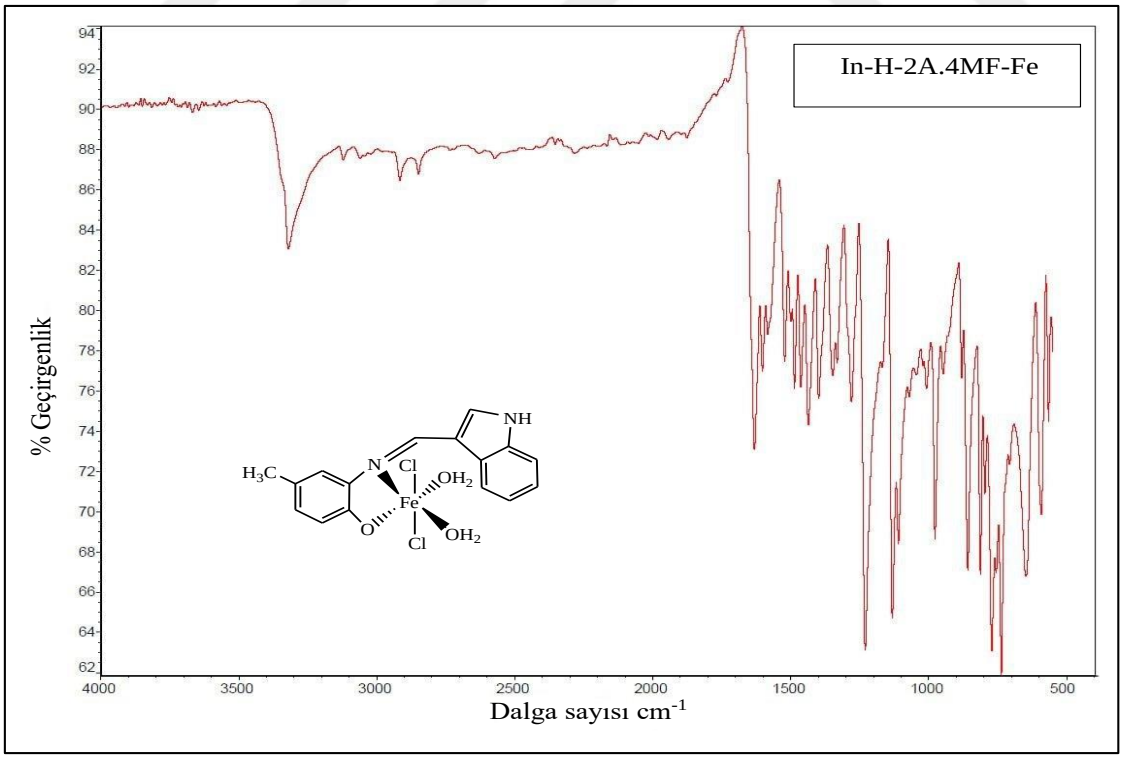
Ayrıca komplekslerin IR spektrumunda 558-574 cm^{-1} de ve 597-674 cm^{-1} de ortaya çıkan yeni bantların sırasıyla M-N ve M-O bağlanmasına ait olduğu düşünülmüştür [55].



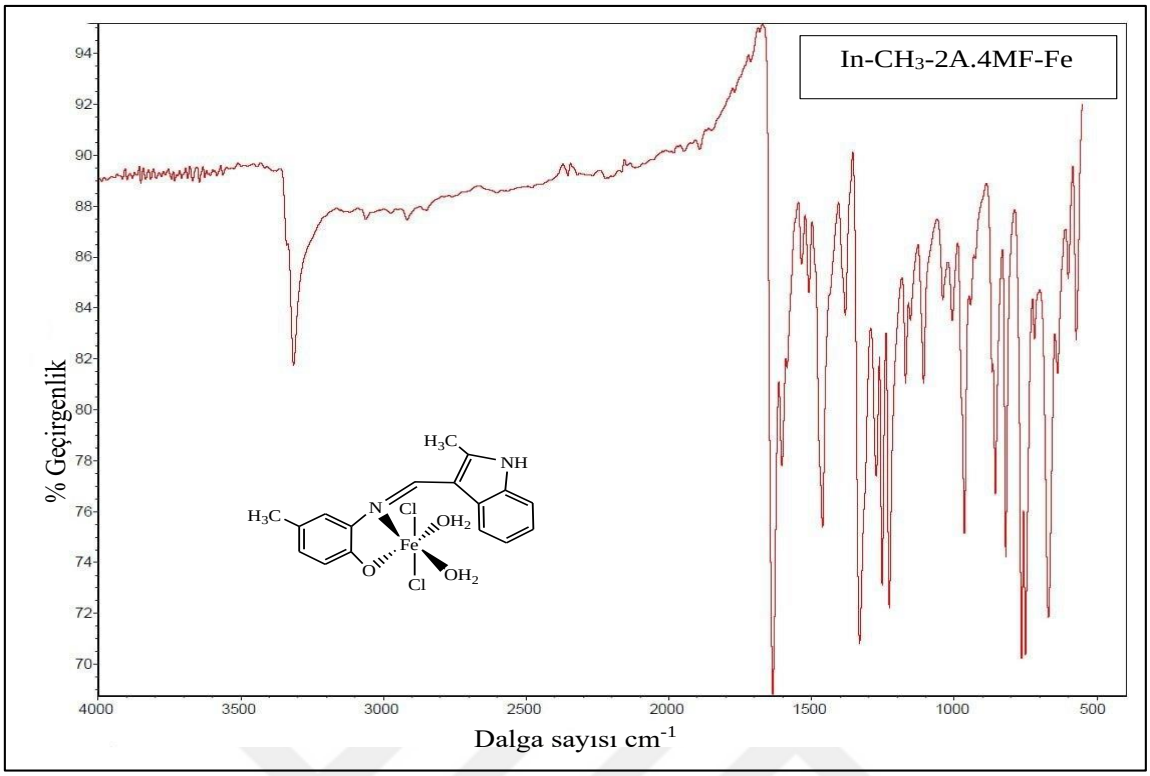
Şekil 5.21. In-H-2A.4NF-Fe kompleksine ait FT-IR spektrumu



Şekil 5.22. In-CH_3-2A.4NF-Fe kompleksine ait FT-IR spektrumu



Şekil 5.23. In-H-2A.4MF-Fe kompleksine ait FT-IR spektrumu



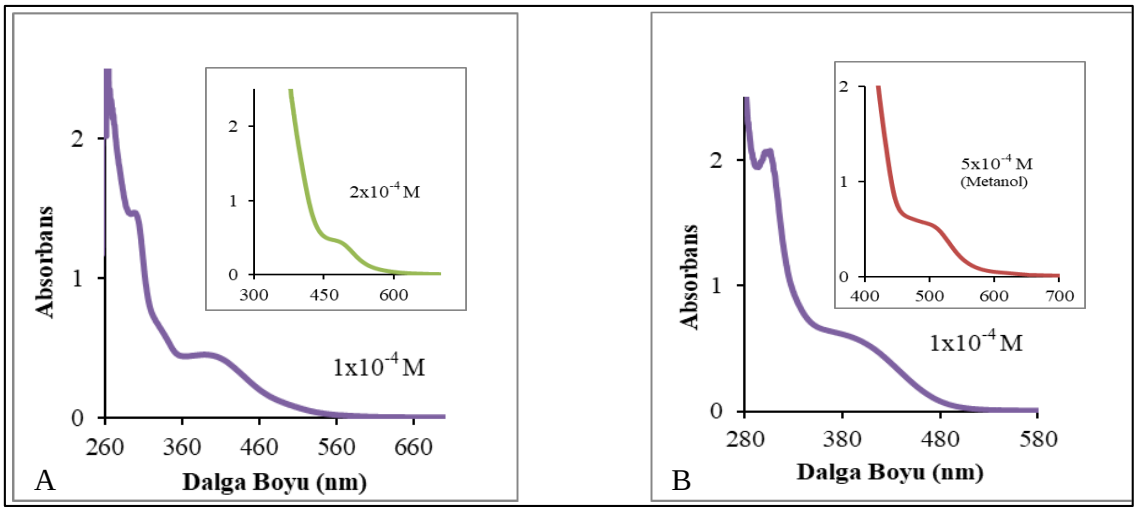
Şekil 5.24. In-CH_3-2A.4MF-Fe kompleksine ait FT-IR spektrumu

5.2.5. UV-GB spektrumları

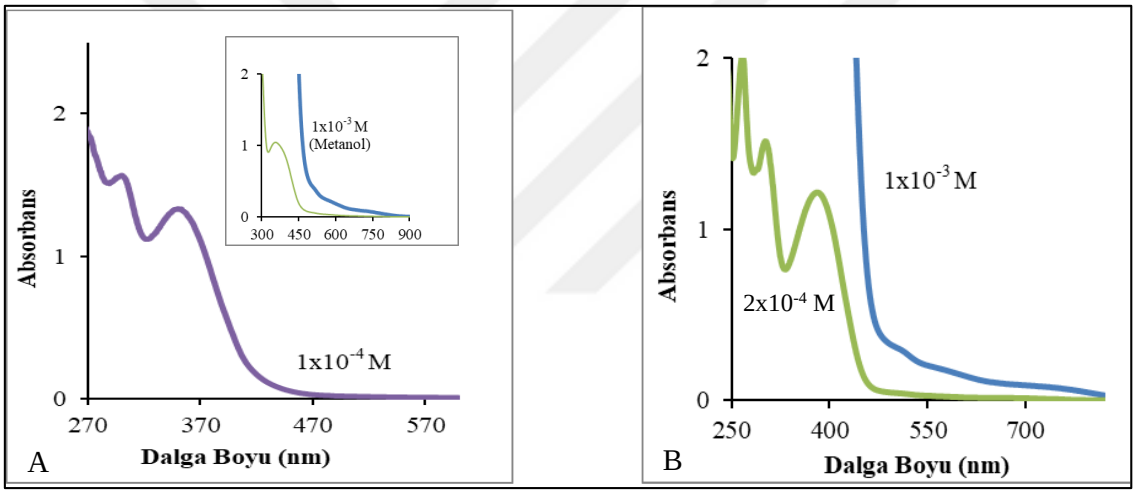
Komplekslerin bölüm 3.2'te anlatıldığı gibi alınan UV-GB spektrumlarının sonuçları Çizelge 5.12. ve Şekil 5.25-5.26'da verilmiştir. Komplekslerin yapısında bulunan aromatik halkaya ait π→π* geçişlerin ligantlara göre farklılık gösterdiği görülmüştür. Komplekslerin imin grubundan kaynaklı n→π* geçişlerin yaklaşık 100 nm'lik değişikliğin kompleksleşmeden dolayı olabileceği düşünülmüştür. Ligantlara ait UV-GB spektrumlarından farklı olarak zayıf d→d geçişlerine ait bandın $^6A_{1g} \rightarrow {}^4T_{1g}$ terim sembollerinin geçişine karşılık gelebileceği düşünülmüştür.

Çizelge 5.12. Komplekslerin UV-GB spektrum değerleri

Bileşik	(π→π*) ((λnm)/Abs.)	(n→π*) ((λnm)/Abs.)	Fe(III) (d→d) $^6A_{1g} \rightarrow {}^4T_{1g}$ (λ (nm)/Abs.)
In-H-2A.4NF-Fe	303/1,403	390/0,454	500/0,376
In-CH_3-2A.4NF-Fe	307/2,025	398/0,563	514/0,499
In-H-2A.4MF-Fe	304/1,524	354/1,319	535/0,296
In-CH_3-2A.4MF-Fe	307/1,472	393/1,166	518/0,276



Şekil 5.25. In-H-2A.4NF-Fe (A) ve In-CH_3-2A.4NF-Fe (B) komplekslerinin UV-GB spektrumu

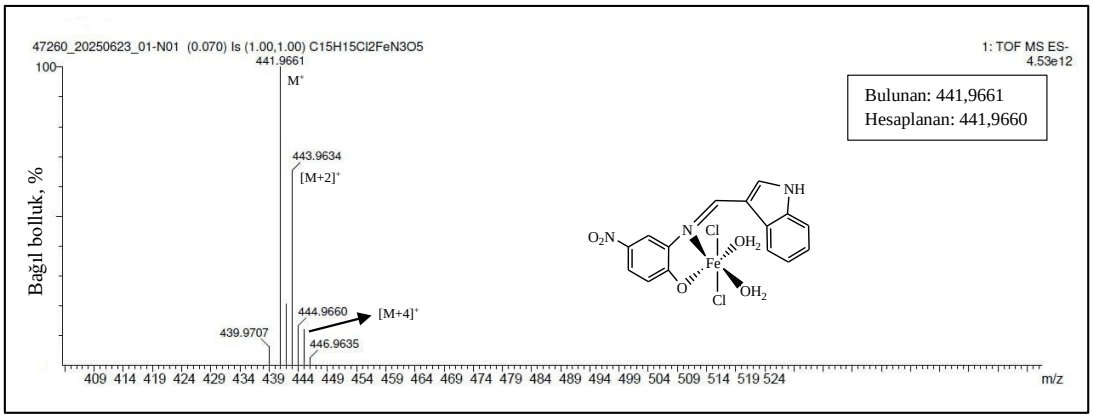


Şekil 5.26. In-H-2A.4MF-Fe (A) ve In-CH_3-2A.4MF-Fe (B)komplekslerine ait UV-GB spektrumu

5.2.6. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometre (HRMS) analiz sonuçları

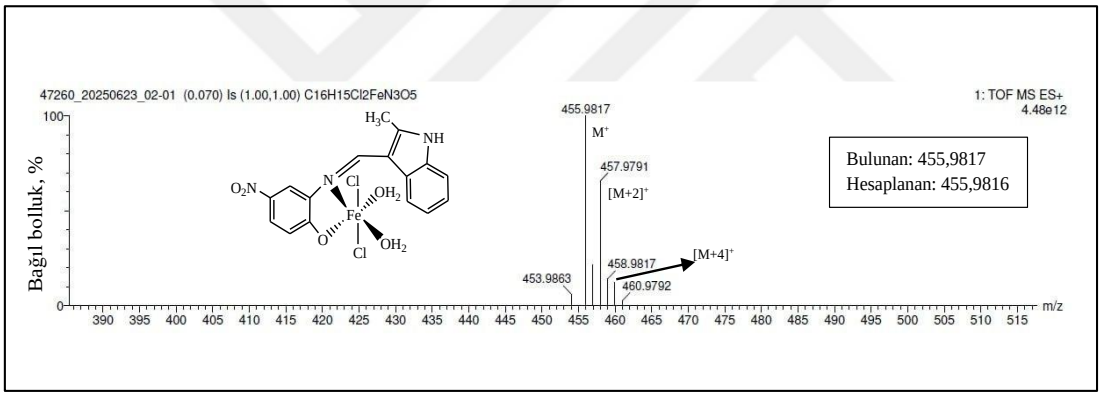
Komplekslerin yüksek çözünürlüklü kütle spektrumları ayrı ayrı analiz edildiğinde önerilen yapılarla uyumlu olduğu görülmüştür.

Şekil 5.27'de verilen In-H-2A.4NF-Fe ait kütle spektrumunda M^+ piki 441,9661 ve koordine olan iki klorür den dolayi iki pik $[M+2]^+$ 443,9634 ve $[M+4]^+$ 445 de görülmüştür [51].



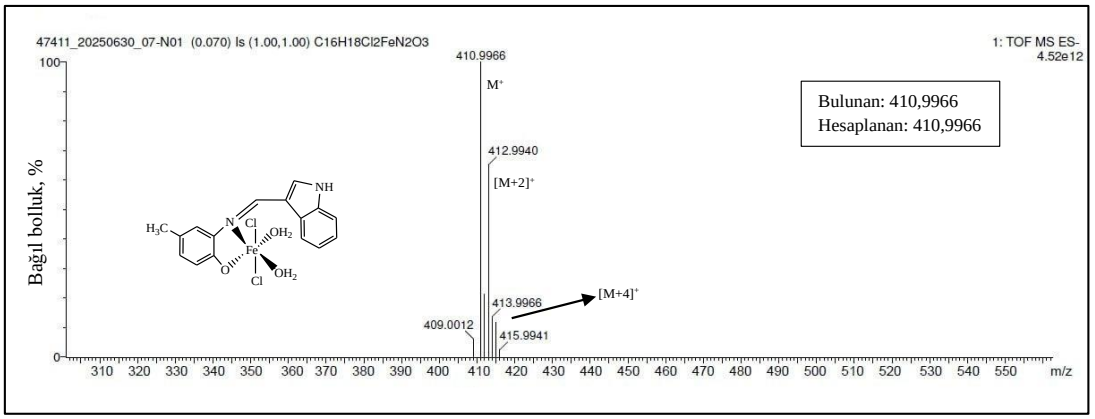
Şekil 5.27. In-H-2A.4NF-Fe kompleksine ait kütle spektrumu

Şekil 5.28'de verilen In-CH_3-2A.4NF-Fe ait kütle spektrumunda M^+ piki 455,9817 ve koordine olan iki klorür den dolayi iki pik $[M+2]^+$ 457,9791 ve $[M+4]^+$ 459 de görülmüştür [51].



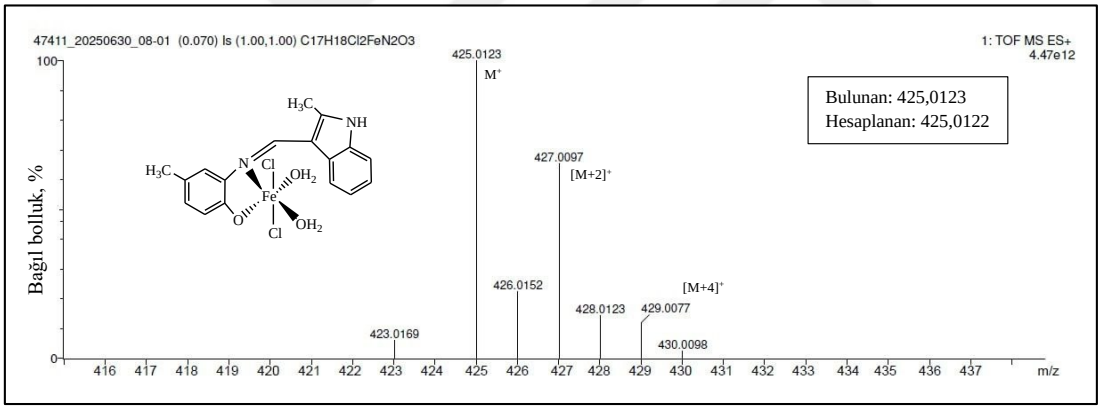
Şekil 5.28. In-CH_3-2A.4NF-Fe kompleksine ait kütle spektrumu

Şekil 5.29'de verilen In-H-2A.4MF-Fe ait kütle spektrumunda M^+ piki 410,9966 ve koordine olan iki klorür den dolayi iki pik $[M+2]^+$ 412,9940 ve $[M+4]^+$ 414 de görülmüştür [51].



Şekil 5.29. In-H-2A.4MF-Fe kompleksine ait kütle spektrumu

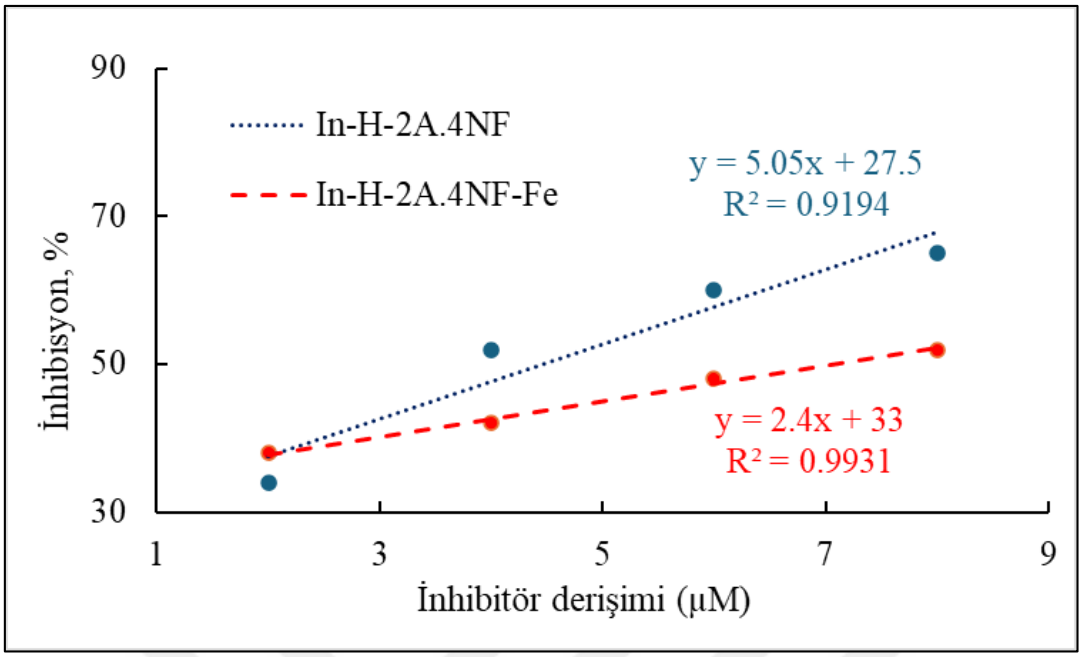
Şekil 5.30'de verilen In-CH_3-2A.4MF-Fe ait kütle spektrumunda M^+ piki 425,0123 ve koordine olan iki klorür den dolayi iki pik $[M+2]^+$ 427,0097 ve $[M+4]^+$ 429,0077 de görülmüştür [51].



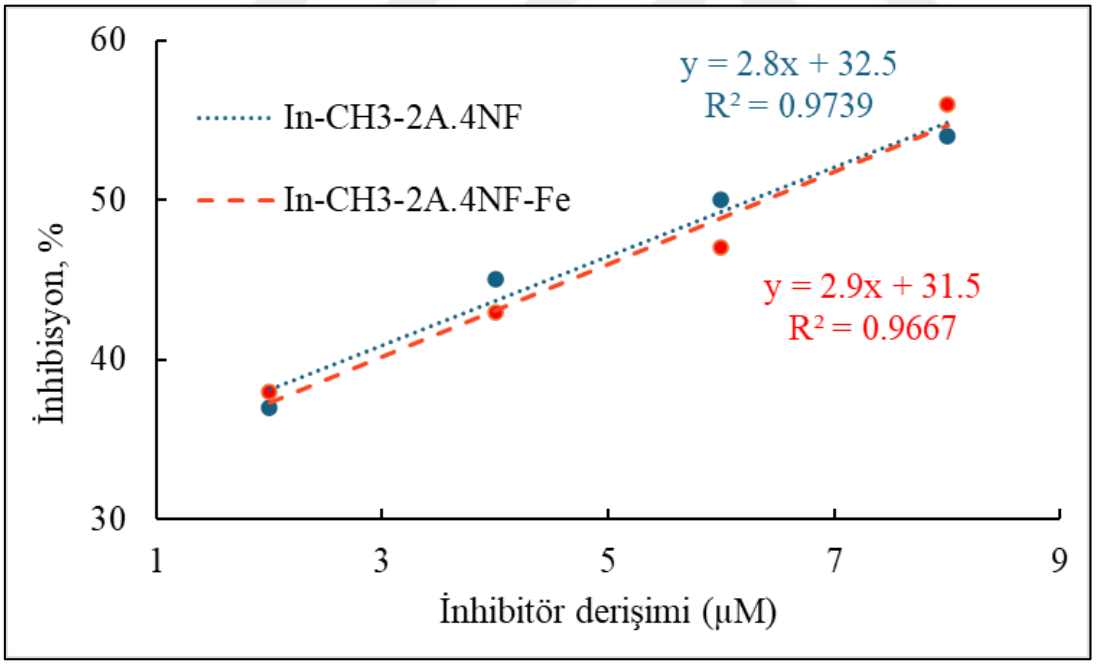
Şekil 5.30. In-CH_3-2A.4MF-Fe kompleksine ait kütle spektrumu

5.3. Enzim İnhibisyon Sonuçları

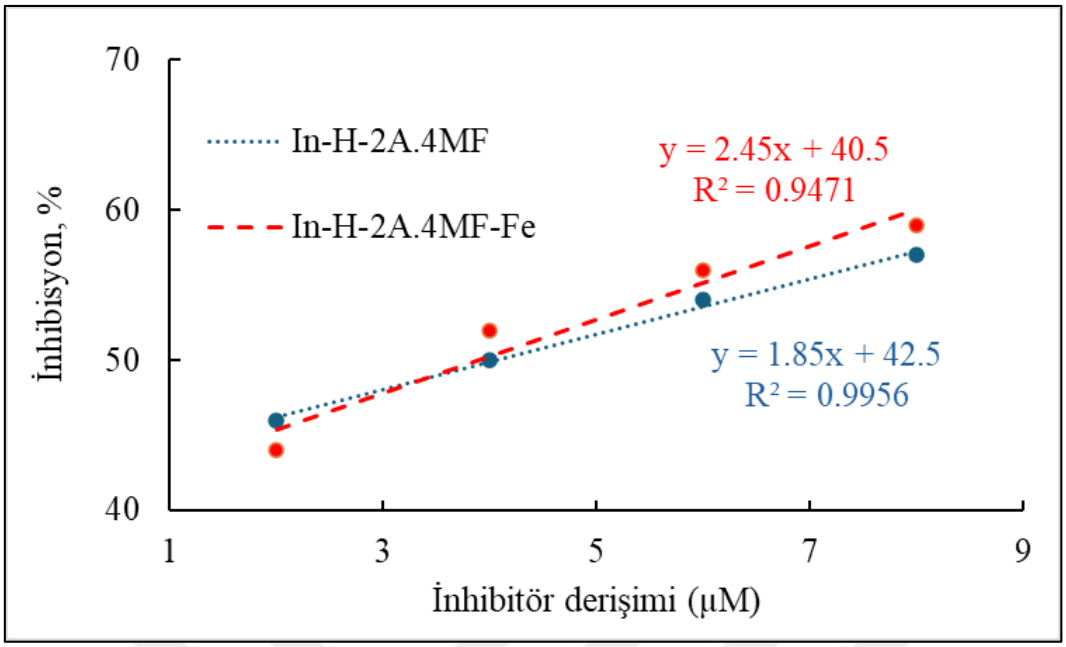
Ligant, komplekslerin ve Orlistat için % inhibisyona karşı inhibitör derişimini veren sonuçlar Çizelge 5.13, grafikleri ise 5.31-35'de verilmiştir. Sentezlenen Ligant ve Fe(III) komplekslerinin pankreatik Lipaz üzerine olan inhibisyon sonucunda IC_{50} değerleri ligantlar için 4,05 – 6,82 µM, kompleksler için 3,87 – 7,08 µM aralığında hesaplanmıştır. Orlistat için IC_{50} değerin 0,57µM olarak elde edildi. Bu değer yayınlanmış çalışmalarla uyumludur [56].



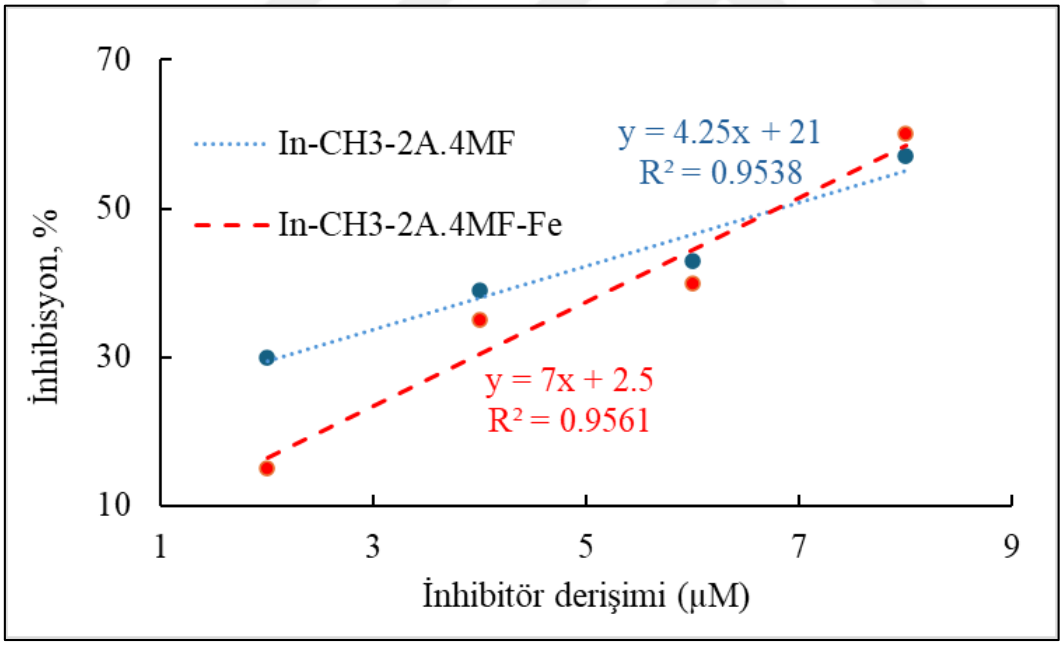
Şekil 5.31. In-H-2A.4NF ve Fe (III) kompleksinin % inhibisyona karşı inhibitör derişimini veren grafiği



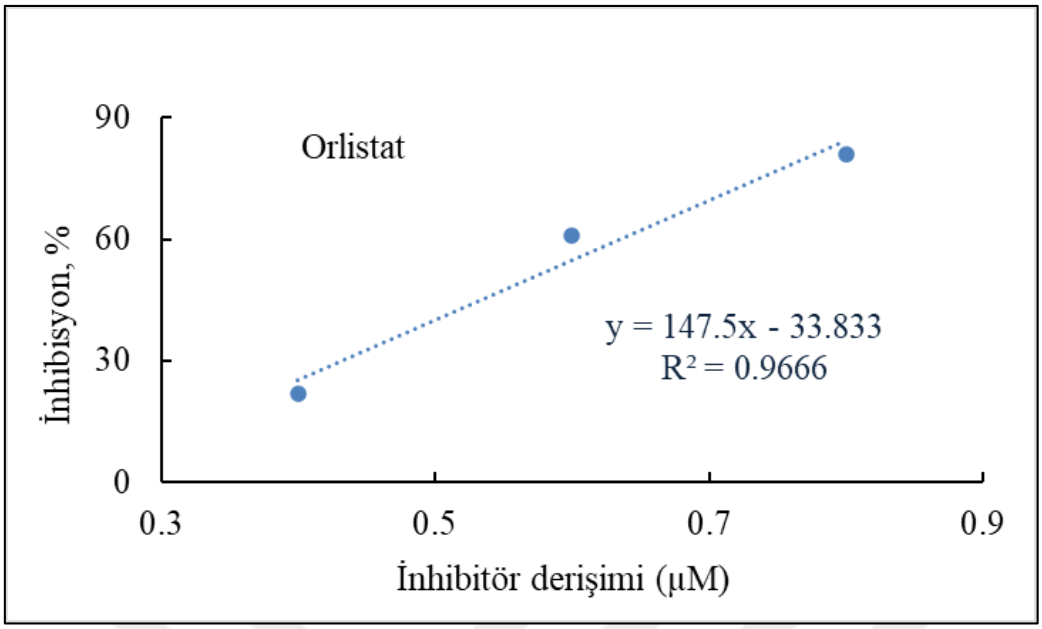
Şekil 5.32. In-CH_3-2A.4NF ve Fe (III) kompleksinin % inhibisyona karşı inhibitör derişimini veren grafiği



Şekil 5.33. In-H-2A.4MF ve Fe (III) kompleksinin % inhibisyona karşı inhibitör derişimini veren grafiği

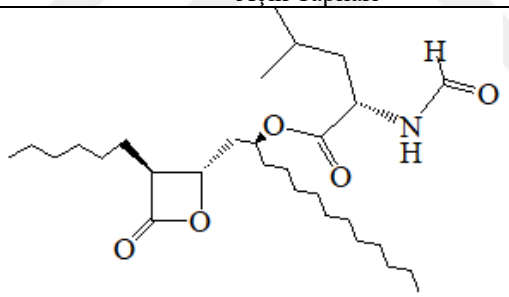
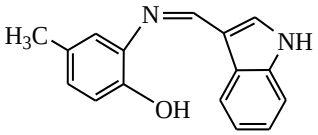
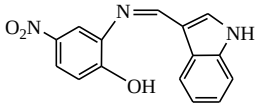
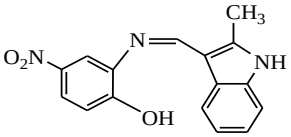
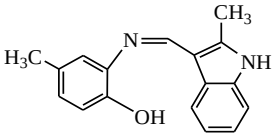


Şekil 5.34. In-CH_3-2A.4MF ve Fe (III) kompleksinin % inhibisyona karşı inhibitör derişimini veren grafiği

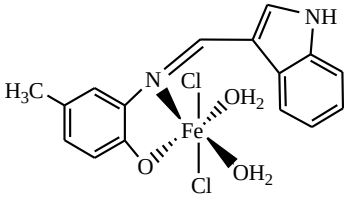
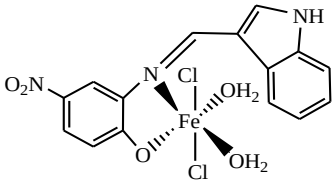
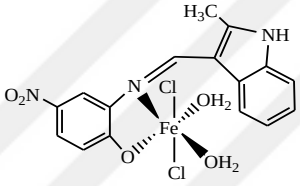
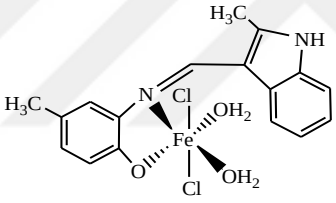


Şekil 5.35. Orlistat'ın % inhibisyona karşı inhibitör derişimini veren grafiği

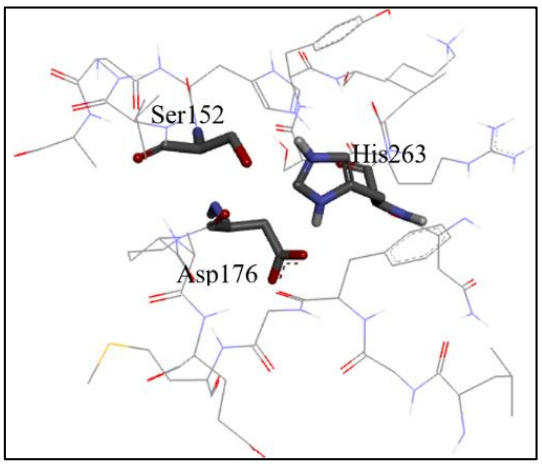
Çizelge 5.13. *In vitro* olarak pankreatik lipaz inhibisyon sonuçları (IC_{50};µM)

Bileşik [Sembol]	Açık Yapıları	IC_{50}
Orlistat		0,57
In-H-2A.4MF		4,05
In-H-2A.4NF		4,45
In-CH_3-2A.4NF		6,25
In-CH_3-2A.4MF		6,82

Çizelge 5.13. (devam) *In vitro* olarak pankreatik lipaz inhibisyon sonuçları (IC_{50};µM)

Bileşik [Sembol]	Açık Yapıları	IC_{50}
In-H-2A.4MF-Fe		3,87
In-H-2A.4NF-Fe		7,08
In-CH_3-2A.4NF-Fe		6,37
In-CH_3-2A.4MF-Fe		6,79

Pankreatik lipaz enziminde His263, Asp176 ve Ser152'den oluşan katalitik üçlü bölgesi, yağ hücrelerini parçalayarak vücudun doğal metabolizmasıyla dışarı atılmasını sağlar (Şekil 5.36).



Şekil 5.36. His263, Asp176 ve Ser152 katalitik üçlü bölge

Lipaz enziminin yapısında, hidrofobik bir yüzeyle çevrili belirgin bir hidrofobik cep bulunmaktadır. In-H-2A.4MF ve In-H-2A.4NF ligandlarındaki indol halkalarının hidrofobik cep ile π-π etkileşimini oluşturduğu dikkate alındığında, In-H-2A.4MF ligantının daha düşük IC_{50} değerinin bu etkileşim farklılığıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu durum, In-H-2A.4MF kodlu ligantda yer alan metil grubunun elektron salıcı özelliğinin π–π etkileşimini kuvvetlendirmesinden ileri gelebilir.

In-CH_3-2A.4NF ve In-CH_3-2A.4MF kodlu ligantların inhibisyon etkilerinin, IC_{50} değerlerinden de görüldüğü üzere, diğer ligantlara kıyasla daha yüksek olduğu görülmüştür. İndol halkasında yer alan -CH_3 grubunun varlığı, sterik engel oluşturarak enzimin hidrofobik cebiyle gerçekleşen π-π etkileşimini zayıflatmakta ve bu durum her iki ligantın inhibisyon etkinliğini azaltmaktadır. Bununla birlikte, In-CH_3-2A.4NF ligandında bulunan –NO_2 grubunun oluşturduğu hidrojen bağları ve elektrostatik etkileşimlerin, enzim–ligant etkileşimini güçlendirdiği; bu nedenle inhibitör etkinliğinin In-CH_3-2A.4MF ligantına göre daha düşük olduğu düşünülmüştür.

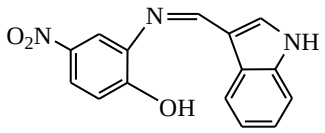
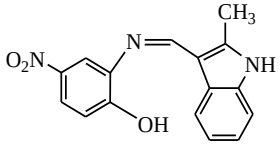
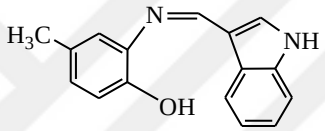
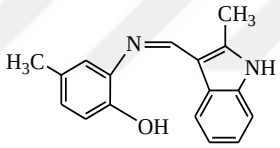
In-H-2A.4MF-Fe kompleksi dışında, tüm komplekslerin IC_{50} değerlerinin ilgili ligantlardan daha yüksek olduğu Çizelge 5.13'de görülmektedir. Bu durum, kompleksleşme sonucunda bileşiklerin hidrofobik özelliklerinin azalmasına (daha polar) ve dolayısıyla enzimin hidrofobik cebinde gerçekleşen π-π etkileşimlerinin zayıflamasına neden olabilir. In-H-2A.4MF-Fe kompleksinde ise benzen halkasındaki -CH_3 grubunun sağladığı ek hidrofobik etki, inhibitör etkinliğinin artmasına katkıda bulunmuş olabilir.

In-CH_3-2A.4MF-Fe kompleksinde de benzen halkasında -CH_3 grubu bulunmaktadır. Ancak hem benzen halkasında -CH_3 grubunun hem de indol halkasındaki metil grubunun varlığı sterik etki nedeniyle hidrofobik cebe girememesinden dolayı inhibisyon etkisinin yüksek olduğu söylenebilir.

5.4. Moleküler Kenetlenme Sonuçları

Moleküler doking çalışması ile elde edilmiş olan doking skorları ve etkileşim diyagramları Çizelge 5.14-5.15 ve Şekiller 5.37-5.40'da verilmiştir.

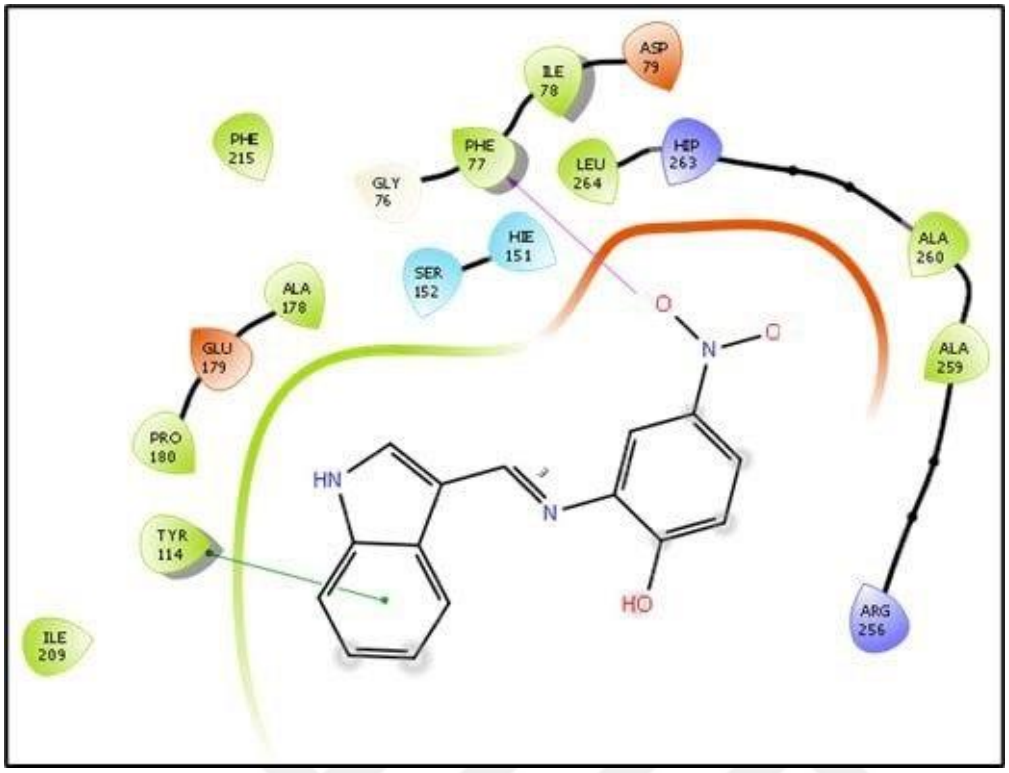
Çizelge 5.14. Moleküler doking de çalışılan ligantlar ve SMILES kodları

Sembol	Ligant
In-H-2A.4NF	 [H]\C(=N/C1=CC(=CC=C1O)[N+]([O-])=O)C1=CNC2=C1C=CC=C2
In-CH_3-2A.4NF	 [H]\C(=N/C1=CC(=CC=C1O)[N+]([O-])=O)C1=C(C)NC2=C1C=CC=C2
In-H-2A.4MF	 Cc3ccc(O)c(/N=C/c1c[nH]c2ccccc12)c3
In-CH_3-2A.4MF	 Cc3ccc(O)c(/N=C/c1c(C)[nH]c2ccccc12)c3

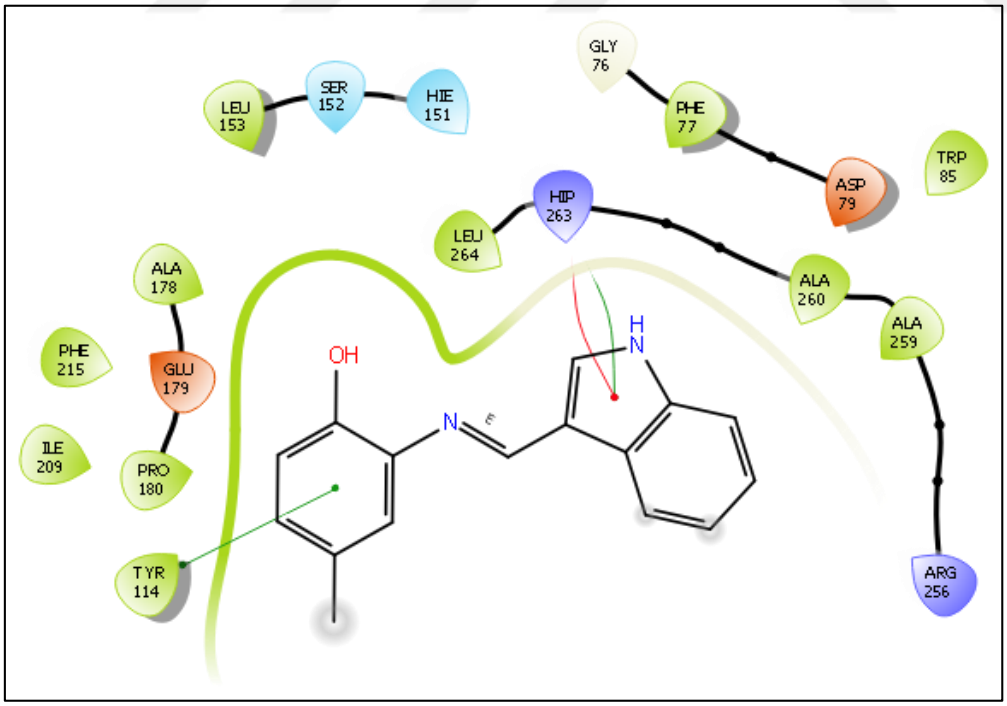
Ligantlara ait yüksek bağlanma skorları aktif bölgeye uyum sağladıklarına işaret etmektedir. Etkileşimler genel olarak halkasal yapılar ile aktif bölge aminoasitleri arasında (π–π) etkileşimi ve π katyon bağı yoluyla olmuştur. Ayrıca hidrofobik etkileşimler ligantların aktif cebe affinitesini güçlendirmektedir.

Çizelge 5.15. Moleküler doking skorları (Pankreatik lipaz PDB code: 1lpb)

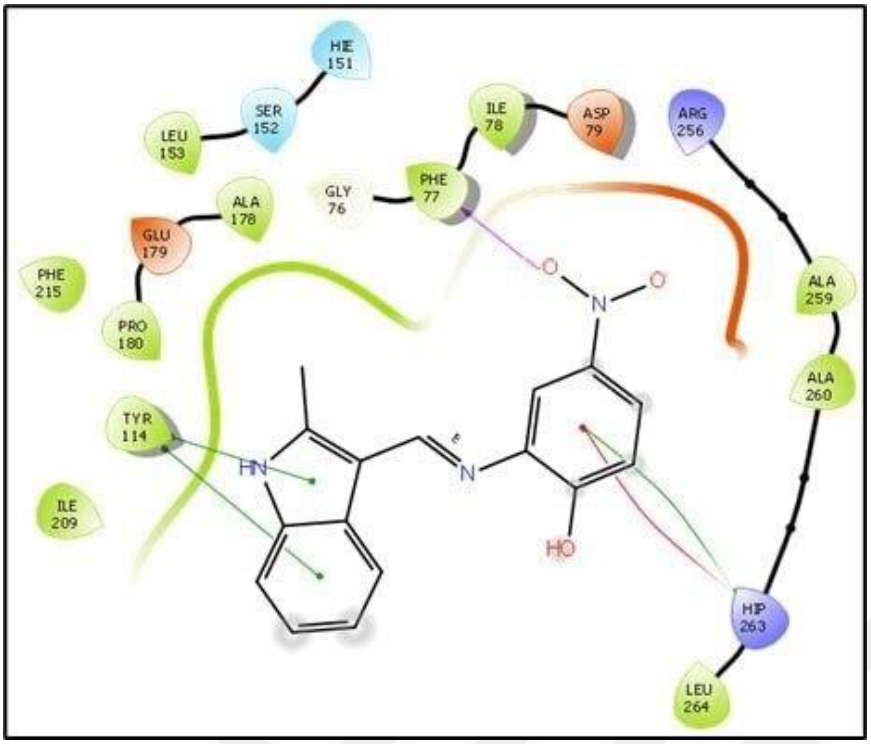
Sembol	Doking skoru (kcal/mol)
In-H-2A.4NF	-8,096
In-H-2A.4MF	-8,081
In-CH_3-2A.4NF	-7,967
In-CH_3-2A.4MF	-7,372



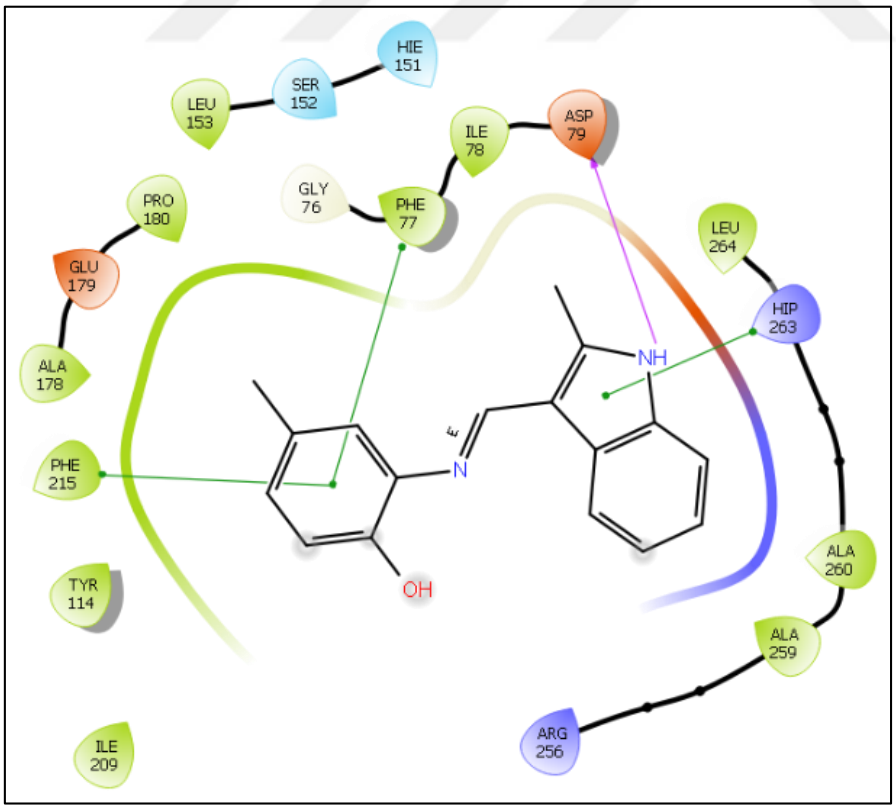
Şekil 5.37. In-H-2A.4NF kodlu ligantın lipaz enzimi ile etkileşim diyagramı (mor: hidrojen bağı, yeşil: π-π etkileşimi, kırmızı: π katyon bağı)



Şekil 5.38. In-H-2A.4MF kodlu ligantın lipaz enzimi ile etkileşim diyagramı (mor: hidrojen bağı, yeşil: π-π etkileşimi, kırmızı: π katyon bağı)



Şekil 5.39. In-CH_3-2A.4NF kodlu ligantın lipaz enzimi ile etkileşim diyagramı (mor: hidrojen bağı, yeşil: π-π etkileşimi, kırmızı: π katyon bağı)



Şekil 5.40. In-CH_3-2A.4MF kodlu ligantın lipaz enzimi ile etkileşim diyagramı (mor: hidrojen bağı, yeşil: π-π etkileşimi, kırmızı: π katyon bağı)

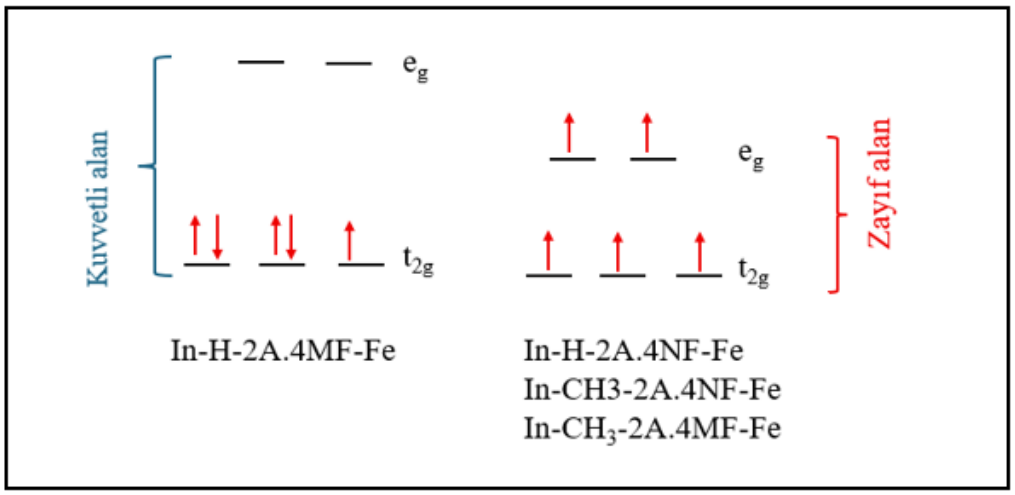
Aktif bölge ile etkileşim TYR114 ve Phe77 aminoasitleri yoluyla gerçekleşmiştir. In-H-2A.4NF ve In-H-2A.4MF kodlu ligantlar diğerlerine göre daha yüksek skor ile affinite göstermiştir (-8,096, -8,081). Bu yapıların ortak etkileşimi aromatik halkanın TYR114 aminoasiti ile olmuştur. Bunun yanında diğer etkileşimler, In-H-2A.4NF kodlu ligantın azotuna bağlı oksijen iyonunun PHE77 ile; In-H-2A.4MF ligantın ise beşli halkasal yapısının π etkileşimleri yoluyla HIP263 ile etkileşmesi sonucu gerçekleşmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İndol içeren Schiff bazlarının erime noktası (In-CH_3-2A.4NF) > (In-H-2A.4NF) > (In-CH_3-2A.4MF) > (In-H-2A.4MF) şeklindedir. Bu sonuç Van der Waals kuvvetlerinin etkisi sonuçunda meydana geldiği söylenebilir. Erime noktaları -NO_2 sübstitüentli ligantlarda 278-246 °C iken -CH_3 sübstitüentli ligantlarda 159-148 °C olarak belirlenmiştir. Fe(III) komplekslerinin erime noktalarının 300 °C büyük olduğu görülmüştür. Bu durum mol kütlenin artışı ile ilgilidir.

Fe(III) komplekslerinin ve indol içeren Schiff bazların FT-IR spektrumları birbiri ile karşılaştırıldığında Schiff bazlarında gözlenen 1630 cm^{-1}'deki -CH=N ait piklerin yeri, değişerek yaklaşık 6-20 cm^{-1}'lik farkın ortaya çıkması kompleksleşmenin bir sonucu olarak değerlendirilmiştir.

d^5 yapısında olan Fe(III) komplekslerinden In-H-2A.4MF-Fe kodlu kompleksin manyetik momentinin daha düşük olmasının nedeni olarak In-H-2A.4MF kodlu ligantının kuvvetlı alan ligant özelliğini sahip olmasından kaynaklandı düşünüldü.



Şekil 6.1. KAYE'ne göre oktahedral alanda Fe(III) komplekslerine ait yarılma enerjisi diyagramı

Orlistat için IC_{50} değerin 0,57 µM olarak literatür çalışmaları ile karşılaştırıldığında oldukça uyumlu olduğu görüldü.

Schiff bazlarının enzim inhibisyon sonuçları ile ilgili azalan sıralama (In-H-2A.4MF), (In-H-2A.4NF), (In-CH_3-2A.4NF), (In-CH_3-2A.4MF) şeklindedir. Bu sıralamada indol halkasının enzimdeki hidrofobik cep ile π–π etkileşiminin rol oynadığı düşünülmüştür. Fe(III) komplekslerinde enzim inhibisyon sonuçları ile ilgili azalan sıralama ise (In-H-2A.4MF-Fe), (In-CH_3-2A.4NF-Fe), (In-CH_3-2A.4MF-Fe), (In-H-2A.4NF-Fe) şeklindedir.

Moleküler kenetlenme çalışmasında enzimin aktif bölgesi ile etkileşim TYR114 ve Phe77 aminoasitleri yoluyla gerçekleşmiştir. In-H-2A.4NF ve In-H-2A.4MF kodlu ligantlar diğerlerine göre daha yüksek skor ile affinite göstermiştir (-8,096, -8,081).

KAYNAKLAR

1. Cai, W., Li, Z., Wang, W., Liu, S., Li, Y., Sun, X., Sutton, R., Deng, L., Liu, T., Xia, Q., and Huang, W. (2025). Resveratrol in animal models of pancreatitis and pancreatic cancer: A systematic review with machine learning. *Phytomedicine*, 139, 156538.

2. Iannuzzi, J. P., King J.A., Leong J.H., Quan, J., Windsor, J. W., Tanyingoh, D., Coward, S., Forbes, N., Heitman, S. J., Shaheen, A. A., Swain, M., Buie, M., Underwood, F. E., and Kaplan, G. G. (2022). Global incidence of acute pancreatitis is increasing over time: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 162, 122-134.

3. Mederos, M. A., Reber, H. A., and Girgis, M. D. (2021). Acute pancreatitis: A review. *JAMA*, 325(4), 382-390.

4. Dhiman, P., Yadav, N., Auti, P., Jaswal, S., Singh, G., Mehan, S., Ghosh, B., Paul, A., and Monga, V., (2025). Discovery of thiazolidinedione-based pancreatic lipase inhibitors as anti-obesity agents: synthesis, in silico studies and pharmacological investigations. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 43(12), 5756-5778.

5. Bjerregaard, L. G., Jensen, B. W., Ängquist, L., Osler, M., Sørensen, T. I., and Baker, J. L. (2018). Change in overweight from childhood to early adulthood and risk of type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*, 378(14), 1302-1312.

6. Kumar, A., and Chauhan, S. (2021). Pancreatic lipase inhibitors: The road voyaged and successes. *Life Sciences*, 271, 119115.

7. Batterham, R. L., Le Roux, C. W., Cohen, M. A., Park, A. J., Ellis, S. M., Patterson, M., Frost, G. S., Ghatei, M. A., and Bloom, S. R. (2003). Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(8), 3989-3992.

8. Lowe, M. E. (1994). Pancreatic triglyceride lipase and colipase: Insights into dietary fat digestion. *Gastroenterology*, 107(5), 1524-1536.

9. Kaila, B., and Raman. M. (2008). Obesity: a review of pathogenesis and management strategies. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 22(1), 61-68.

10. Birari, R. B., and Bhutani, K. K., (2007). Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential. *Drug Discovery Today*, 12(19-20), 879-889.

11. Rajan, L., Palaniswamy, D., and Mohankumar, S. K. (2020). Targeting obesity with plant-derived pancreatic lipase inhibitors: A comprehensive review. *Pharmacological Research*, 155, 104681.

12. Newman, D. J., and Cragg, G. M. (2012). Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *Journal of Natural Products*, 75(3), 311-335.

13. Aloulou, A., and Carriere, F. (2008). Gastric lipase: An extremophilic inter- facial enzyme with medical applications. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65(6), 851-854.

14. Winkler, F. K., Arcy, A. D., and Hunziker, W. (1990). Structure of human pancreatic lipase. *Nature*, 343(6260), 771-774.

15. Kang, J. G., and Park, C. Y. (2012). Anti-obesity drugs: A review about their effects and safety. *Diabetes & Metabolism Journal*, 36(1), 13-25.

16. Jones, R. S. (1982). Tryptamine: A neuromodulator or neurotransmitter in mammalian brain. *Progress in Neurobiology*, 19(1-2), 117-139.

17. Berger, M., Gray, J. A., and Roth, B. L. (2009). The expanded biology of serotonin. *Annual Review of Medicine*, 60, 335-366.

18. Chilton, W. S., Bigwood, J., and Gensen, R. E. (1979). Psilocin, bufotenine and serotonin: Historical and biosynthetic observations. *Journal of Psychedelic Drugs*, 11(1-2), 61-69.

19. Kaushik, N. K., Kaushik, N., Attri, P., Kumar, N., Kim, C. H., Verma, A. K., and Choi, E. H. (2013) Biomedical Importance of Indoles. *Molecules*, 18(6), 6620-6662.

20. Andersson, K. E. (2001). Pharmacology of penile erection. *Pharmacological Reviews*, 53, 417-450.

21. Rosengren, A. H., Jokubka, R., Tojjar, D., Granhall, C., Hansson, O., Li, D. Q., Nagaraj, V., Reinbothe, T. M., Tuncel, J., Eliasson, L., Groop, L., Rorsman, P., Salehi, A., Lyssenko, V., Luthman, H., and Renström, E. (2009). Overexpression of Alpha2A-adrenergic receptors contributes to type 2 diabetes. *Science*, 327(5962), 217–220.

22. Scott, L. J., and Perry, C. M. (2000). Delavirdine: A review of its use in HIV infection. *Drugs*, 60(6) 1411-1444.

23. Buduma, k., Chinde, S., Dommati, A. K., Sharma, P., Shukla, A., Srinivas, K. V. N. S., Arigari, N. K., Khan, F., Tiwari, A. K., Grover, P., and Jonnala, K. K. (2016). Synthesis and evaluation of anticancer and antiobesity activity of 1-ethoxy carbonyl-3,5-bis (3-indolyl methylene)-4-pyperidone analogs. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 26(6), 1633-1638.

24. Sridhar, S. N. C., Palawat, S., and Paul, A. T. (2019). Design, synthesis, biological evaluation and molecular modelling studies of indole glyoxylamides as a new class of potential pancreatic lipase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 85, 373–381.

25. Aubry, S., Aubert, G., Cresteil, T., and Crich, D. (2012). Synthesis and biological investigation of the β-thiolactone and β-lactam analogs of tetrahydrolipstatin. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 10, 2629–2632.

26. Hamzaoui, S., Hamden, K., Salem, A. B., Mourer, M., Regnouf-De-Vains, J. B., and Kossentini, M. (2013). Synthesis and evaluation of 1,ω-bis(1,2,3,5-thiatriazol-5-yl)alkanes as in vitro and in vivo α-amylase and lipase inhibitors. *Archiv der Pharmazie*, 346(4), 321-329.

27. Jayanna, N., Vagdevi, H., Dharshan, J. C., Kekuda, T., Hanumanthappa, B. C., and Gowdarshivannanavar, B. C. (2013). Synthesis and biological evaluation of novel 5,7-dichloro-1,3-benzoxazole derivatives. *Journal of Chemistry*, 101155, 1-9.

28. Mentese, E., Bektas, H., Ulker S., Bekircan, O., and Kahveci, B. (2014). Microwave-assisted synthesis of new benzimidazole derivatives with lipase inhibition activity. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 29(1), 64-68.

29. Kotsovolou, S., Chiou, A., Verger, R., and Kokotos, G. (2001). Bis-2-oxo amide triacylglycerol analogues: A novel class of potent human gas tric lipase inhibitors. *The Journal of Organic Chemistry*, 66(3), 962-967.

30. Sridhar, S. N. C., Bhurta, D., Kantiwal, D., George, G., Monga, V., and Paul, A. T. (2017). Design, synthesis, biological evaluation and molecular modelling studies of novel diaryl substituted pyrazolyl thiazolidinediones as potent pancreatic lipase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 27(16), 3749–3754.

31. Sridhar, S. N. C., Ginson, G., Reddy, P. V., Tantak, M. P., Kumar, D., and Paul, A. T. (2017). Synthesis, evaluation and molecular modelling studies of 2- (carbazol-3-yl)-2-oxoacetamide analogues as a new class of potential pancreatic lipase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 25(2), 609-620.

32. Chauhan, D., George, G., Sridhar, S. N. C., Bhatia, R., Paul, A. T., and Monga, V. (2019). Design, synthesis, biological evaluation, and molecular model- ing studies of rhodanine derivatives as pancreatic lipase inhibitors. *Archiv der Pharmazie*, 352(10), 1900029.

33. George, G., Auti, P. S., and Paul, A. T. (2021a). Design, synthesis and bio- logical evaluation of N-substituted indole-thiazolidinedione analogues as potential pancreatic lipase inhibitors. *Chemical Biology and Drug Design*, 98(1), 49-59.

34. George, G., Auti, P. S., and Paul, A. T. (2021b). Design, synthesis, in silico molecular modelling studies and biological evaluation of novel indole-thiazolidinedione hybrid analogues as potential pancreatic lip- ase inhibitors. *New Journal of Chemistry*, 45(3), 1381-1394.

35. George, G., Auti, P. S., Sengupta, P., Yadav, N., and Paul, A. T. (2023). Synthesis, molecular modelling and pharmacological evaluation of novel indole-thiazolidinedione based hybrid analogues as potential pancreatic lipase inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 43(4), 1768-1787.

36. Patadiya, N., Panchal, N., and Vaghela, V. (2021). A review on enzyme inhibitors. *International Research Journal of Pharmacy*, 12(6), 60-66.

37. Hodgson, E. (2012). Metabolic interactions of environmental toxicants in humans. *Progress in Molecular Biology and Translational Science,* 112, 349-372.

38. Kılıç, N. (2004). *Lehninger biyokimyanın ilkeleri.* (3. Baskı). (Çev. Nelson, D. L. ve Cox, M. M.) Ankara: Palme Yayıncılık, 29-55.

39. Monod, J., Wyman, J., and Changeux, J. P. (1965). On the nature of allosteric transitions: A plausible model. *Journal of Molecular Biology,* 12, 88-118.

40. Nelson, D. L., and Cox, M. M. (2013). *Lehninger biyokimyanın ilkeleri*. (5. Baskı). (Çev. Elçin, Y. M.) Ankara: PalmeYayıncılık, 201-204.

41. Bakchi, B., Krishna, A. D., Sreecharan, E., Ganesh, V. B. J., Niharika, M., Maharshi, S., Puttagunta, S. B., Sigalapalli, D. K., Bhandare, R. R., and Shaik, A. B. (2022). An overview on applications of SwissADME web tool in the design and development of anticancer, antitubercular and antimicrobial agents: A medicinal chemist's perspective. *Journal of Molecular Structure*, 1259, 132712.

42. Roskoski Jr, R. (2019). Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors. *Pharmacological Research*, 144, 19-50.

43. Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., and Cui, M. (2011). Molecular docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(2), 146-157.

44. Gohlke, H., and Klebe, G. (2002). Approaches to the description and prediction of the binding affinity of small-molecule ligands to macromolecular receptors. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 41(15), 2644-2676.

45. Moitessier, N., Englebienne, P., Lee, D., Lawandi, J., and Corbeil, C. R. (2008). Towards the development of universal, fast and highly accurate docking/scoring methods: a long way to go. *British Journal of Pharmacology*, 153(1), 7-26.

46. Bailey, D., and Brown, D. (2001). High-throughput chemistry and structure-based design: survival of the smartest. *Drug Discovery Today*, 6(2), 57-59.

47. Internet: Moleküllerin farmakokinetiğini, ilaç benzerliğini ve tıbbi kimyaya uygunluğunu değerlendirmek için ücretsiz bir web aracı. URL: http://www.swissadme.ch, Son Erişim Tarihi: 10.06.2025.

48. Internet: Tümör ve tümör olmayan hücre hatları için sitotoksisitenin bilgisayar simülasyonu ile tahmini değerlendirmek için ücretsiz bir web aracı. URL: https://www.way2drug.com/cell-line/, Son Erişim Tarihi: 18.07.2025.

49. Okuş, F. (2024). *Tetrazolato ligandı ve platin kompleksinin ın siliko yaklaşım ve in vitro genotoksisite yöntemleri ile preklinik güvenliliğinin değerlendirilmesi*. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 27-45.

50. Al Faraj M. (2024). *İzabella üzüm (vitis labrusca) atıklarından deneysel tasarım aracılığıyla elde edilen ekstrelerin içeriğinin ve pankreatik lipaz inhibisyonunun incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 18-24.

51. Yıldırır, Y. (2011). *Organik kimya*. (1. Baskı). Ankara: Bilim Yayıncılık, 908-925.

52. Radanović, M. M., and Holló, B. B. (2022). Some aromatic schiff bases and their metal complexes. In Schiff base in organic, inorganic and physical chemistry. *IntechOpen*, 10(5772), 85-180.

53. Alpaslan, G., Macit, M., Erdönmez, A., ve Büyükgüngör, O. (2011). Experimental and computational studies on zwitterionic (E)-1-((4-phenoxyphenyliminio) methyl) naphthalen-2-olate. *Journal of Molecular Structure*, 997(1-3), 70-77.

54. Enamullah, M., Haque, I., Resma, A. K., Woschko, D., and Janiak, C. (2023). Schiff Base in Ketoamine Form and Rh (eta (4)-cod)-Schiff Base Complex with Z'= 2 Structure from Pairwise CH center dot center dot center dot Metallochelate-pi Contacts. *Molecules*, 28(1), 172.

55. Sarı, N. (1999). *Bazı heterosiklik aldehitler ile aminoasitlerden yeni schiff bazlarının ve Cu(II), Ni(II) komplekslerinin sentezlenmesi ve yapılarının aydınlatılması*. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 100-120.

56. Zhang, J., Kang, M. J., Kim, M. J., Kim, M. E., Song, J. H., Lee , Y. M., and Kim, J. I. (2008). Pancreatic lipase inhibitory activity of *taraxacum officinale in vitro* and *in vivo*. *Nutrition Research and Practice*, 2(4), 200-203.

EKLER

EK-1. Uluslararası Kongre için Hazırlanan Özet

23rd UBAK, 05-06 July 2025, Ankara

Makale id= 4

Poster Sunum

ORCID ID: 0009-0006-6665-6610

Pankreatik Lipaza İnhibisyon Etkisi Gösterebilecek İndol Grubu İçeren Schiff Bazları ve Onların Fe(Iıı) Komplekslerinin Sentezi ve Karakterizasyonu

Araştırmacı Amitis Farhangi[1] , Prof. Dr. Nurşen Sarı[1]
[1]Gazi Üniversitesi

*Corresponding author: Amitis Farhangi

Özet: Akut pankreatit (AP), pankreasın yaygın hastalıklarından biridir. AP'in oluşumuna neden olan faktörler arasında yer alan hipertrigliseridemi kandaki trigliserit seviyesinin yüksek olması yani lipid anormalliğidir. Bu durum obezite rahatsızlıklarında görülebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, obezite 1975'ten bu yana küresel olarak üç kat artmıştır. Obezitenin uzun süreli tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu, merkezi sinir sistemindeki iştah regülasyonunu hedeflemektedir. Bu amaçla kullanılan tek ilaç orlistatdır. Orlistadın etkisi Pankreatik Lipazın (PL) inhibitörune dayanır. Bununla birlikte, orlistatın yan etkilere sahip olmasından dolayı, yeni PL inhibitör bileşiklerinin sentezi önemli olmaktadır. PL inhibitor çalışmaları arasında, indol içeren gruplar üzerine araştırmalarının önemli bir paya sahip olduğu görülmektedir. Bu nedenle, yeni indol grubu içeren imin ligantları ve onların Fe(III) komplekslerin sentezine karar vermeden önce in-siliko araştırması yapılmıştır. Ligantların ve onların Fe(III) komplekslerinin lipinski kuralına uyduğu ve farmakokinetik tahmin sonuçlarından CYP1A2 inhibitörü olabileceği belirlenmiştir. CYP1A2 kolestrol ve lipit sentezinde yer alan birçok reaksiyonu katalize edebilen enzim ailesinden biridir. Bu araştırma, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmektedir (ID: 9732 ve ID:10267)

Anahtar Kelimeler: Pankreatik Lipaz, İndol, Schiff Bazı, İn-Siliko

Synthesis and Characterization of İndole Group-Containing Schiff Bases and Their Fe(Iıı) Complexes That May İnhibit Pancreatic Lipase

Abstract: Acute pancreatitis (AP) is one of the common diseases of the pancreas. Hypertriglyceridemia, which is among the factors that cause AP, is a lipid abnormality, that is, high levels of triglycerides in the blood. This condition can be seen in obesity disorders. According to the World Health Organization, obesity has tripled globally since 1975. Most drugs used in the long-term treatment of obesity target appetite regulation in the central nervous system. The only drug used for this purpose is orlistat. The effect of orlistat is based on the inhibition of Pancreatic Lipase (PL). However, due to the side effects of orlistat, the synthesis of new PL inhibitor compounds is important. Among PL inhibitor studies, research on indole-containing groups seems to have an important share. Therefore, in-silico investigation was carried out before deciding on the synthesis of new indole group containing imine ligands and their Fe(III) complexes. It was determined that the ligands and their Fe(III) complexes obey the lipinski rule and may be CYP1A2 inhibitors from the pharmacokinetic prediction results. CYP1A2 is one of a family of enzymes that can catalyze many reactions involved in cholesterol and lipid synthesis. This research is supported by Gazi University Scientific Research Projects (BAP) Coordination Unit (ID: 9732 and ID: 10267)

Keywords: Pancreatic Lipase, İndole, Schiff Base, İn-Silico



Gazili olmak ayrıcalıktır