

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AMİNO ASİT İÇEREN KİNOLİNON TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ZEYNEP GÖNÜL

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

OCAK 2020

Tezin Başlığı: Amino Asit İçeren Kinolinon Türevlerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi

Tezi Hazırlayan: ZeynepGÖNÜL

Sınav Tarihi:

Yukarıda adı geçen tez jürimizce değerlendirilerek Kimya Ana Bilim Dalında Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jüri Üyeleri

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

.....

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Adı SOYADI:Prof. Dr. Mehmet KARAKAPLAN.....

Dicle Üniversitesi

Prof. Dr. Adı SOYADI: Prof. Dr. Bülent ALICI.....

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Kazım TÜRK

Enstitü Müdür

ONUR SÖZÜ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “**Amino Asit İçeren Kinolinon Türevlerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi**” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Zeynep GÖNÜL



ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

AMİNO ASİT İÇEREN KİNOLİNON TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

ZEYNEP GÖNÜL

İnönü Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Ocak

2020

Danışman: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

Kinolinler piridin sınıfına dahil olan, piridin halkasına bitişik benzen türevleri olarak tanımlanabilen ve taşıdıkları süstitüeyentlere göre çeşitli farmakolojik özellikler gösteren bileşiklerdir. Doğal ve sentetik kinolinlerin antifungal, antitümör, HIV replikasyon inhibitörü ve antibakteriyal özelliklere sahip oldukları bilinmektedir. Ayrıca sıtma tedavisinde kullanılan klorokin, amodiakin, dibukain hidroklorür ve önemli bir boyar madde olan siyonde yapay kinolin bileşikleridir.

Amino asitler ve peptit serileri geniş spektrumda biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Amino asit ve peptitlerin muhtemel biyolojik aktif heterosiklik yapılarla birleştirilmesinde Katritzky grubu tarafından geliştirilen N-acilbenzotriazol metodu oldukça etkin bir sentez metodudur. Ayrıca sentezlenmesi amaçlanan bileşiklerin, amino asit/peptit içeriğinden dolayı yüksek bir biyoyumluluğa sahip olması dolayısıyla iyi bir biyolojik aktivite göstermeleri de beklenmektedir.

Bu Yüksek Lisans tezi kapsamında kinolinler ile N-acilbenzotriazollerin etkileştirilmesi ile 19 adet yeni amino asit türevi içeren kinolin türevleri sentezlenmiş ve yapıları, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS, FT-R spektroskopisi ve element analizi teknikleri ile aydınlatılmıştır.

ANAHTAR KELİMELE: Amino asit, dipeptit, kinolin, N-(α -acilbenzotriazol)

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF QUINOLINE DERIVATIVES BEARING AMINO ACIDS AND INVESTIGATIONS OF THEIR PROPERTIES

ZEYNEP GÖNÜL

İnönü University

Graduate School of Natural and Applied Science

Department of Chemistry

82 pages

January

2020

Supervisor: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

Quinolines exhibit a variety of pharmacological properties according to the substituents they contain, which can be identified as benzene derivatives adjacent to the pyridine ring, which belong to the pyridine class. Natural and synthetic quinolines are known to have antifungal, antitumor, HIV replication inhibitor and antibacterial properties. Furthermore, chloroquine, amodiakine, dibucaine hydrochloride and artificial quinoline, an important dye, are used in the treatment of diseases.

Amino acids and peptide sequences are compounds with a broad spectrum of biological activity. Amino acid and peptide conjugates are compounds of great importance in understanding biological functions. The N-acyl benzotriazole method developed by the Katritzky group is a highly effective synthesis method for the coupling of amino acids and peptides with possible biologically active heterocyclic structures. It is also expected that the compounds intended to be synthesized exhibit good biological activity due to their high biocompatibility due to their amino acid / peptide content.

In this Master's thesis, 19 new amino acid or dipeptide-quinoline derivatives were synthesized successfully and their structures were elucidated by ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS, FT-R spectroscopy and element analysis techniques.

KEYWORDS: Amino acid, dipeptide, quinoline, N- (α -acylbenzotriazoles)

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin her aşamasında bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hasan Küçükbay'a tüm içtenliğimle sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

NMR, element ve IR analizlerini gerçekleştirilmesinde emeği geçen Öğr. Grv. Dr. Akın MUMCU, Bülent DURMAZ, Öğr. Grv. Emine Özge KARACA, Yüksek Kimyager Enes EVREN, doktora öğrencisi İmren ÖZCAN ve yüksek lisans öğrencisi Özlem SADIK'a teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen Sayın Bölüm Başkanı Prof. Dr. Turgay SEÇKİN'e, çalışmalarına mali destek sağlayan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne (Proje No: FYL-2018-909) teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana destek veren, eğitim hayatımın her aşamasında yanımda olan başta babam Faik GÖNÜL olmak üzere tüm aileme, arkadaşlarıma ve dostlarıma çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONUR SÖZÜ.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER.....	1
1.1. Giriş	1
1.2. Kinolinler	1
1.3. AminoAsitler.....	7
1.4. Amino Asit ve Peptit İçeren Kinolin Sentezleri.....	8
1.5. Çalışmanın Amacı.....	8
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	10
2.1. Materyal	10
2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	10
2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler	10
2.1.3. Kullanılan Çözenler	11
2.2. Yöntem.....	11
2.3. 7-Amino-1,2,3,4-Amino-tetrahidro-2-kinolinonAmino Asit veya Dipeptit Türevlerinin Mikrodalga Destekli Sentezi	12
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	18
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	28
KAYNAKLAR	67
ÖZGEÇMİŞ	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: Kinolinin kimyasal yapısı ve numaralandırılması	1
Şekil 1.2: Klinik kullanımda olan kinolin türevlerine örnekler	2
Şekil 1.3: İlaç olarak kullanılan bazı kinolin türevlerinin kimyasal yapıları	2
Şekil 1.4: Heterosiklik yapıların dahil edildiği kinolin türevleri	2
Şekil 1.5: Antimikobakteriyel özellik gösteren kinolin türevleri.....	3
Şekil 1.7: Kinolin taşıyan pirimidin yapı	3
Şekil 1.8: Kinolin esaslı türevlerin kimyasal yapısı.....	4
Şekil 1.9: Skraup kinolin sentez yöntemi şeması.....	4
Şekil 1.10: Combes kinolin sentezi.....	4
Şekil 1.11: Conrad-Limpach sentezi.....	5
Şekil 1.12: Doebner-Von Miller sentezi	5
Şekil 1.13: Friedländer kinolin sentezi.	5
Şekil 1.14: Camps kinolin sentezi.....	6
Şekil 1.15: Knorr kinolin sentezi	6
Şekil 1.16: Niementowski kinolin sentezi.....	6
Şekil 1.17: Kinolin ve bromokinolin türevleri	7
Şekil 1.18: Amino asit yapıları	7
Şekil 1.19: Xiaobo vd. tarafından sentezlenen amino asit/kinolin türevleri	8
Şekil 1. 20: Küçükbay vd. tarafından sentezlenen amino asit/kinolin türevleri.....	8
Şekil 2.1: Hazırlanan yeni amino asit /dipeptit-kinolin türevlerine ait genel sentez şeması..	12
Şekil 2.2: Sentezlenen yeni kinolin/amino asit ve kinolin/dipeptit bileşikleri	16
Şekil 4.1: 1 nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	28
Şekil 4.2: 1 nolu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.	29
Şekil 4.3: 1 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.	29
Şekil 4.4: 2 nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	30
Şekil 4.5: 2 nolu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.	31
Şekil 4.6: 2 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.	31
Şekil 4.7: 3 nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	32
Şekil 4.8: 3 nolu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.	33
Şekil 4.9: 3 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.	33
Şekil 4.10: 4 nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	34
Şekil 4.11: 4 nolu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.	35
Şekil 4.12: 4 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.	35
Şekil 4.13: 5 nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	36
Şekil 4.14: 4 nolu bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.	37

Şekil 4.15: 5 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.	37
Şekil 4.16: 6 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	38
Şekil 4.17: 6 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.	39
Şekil 4.18: 6 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.	39
Şekil 4.19: 7 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	40
Şekil 4.20: 7 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.	41
Şekil 4.21: 7 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.	41
Şekil 4.22: 8 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	42
Şekil 4.23: 8 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.	43
Şekil 4.24: 8 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.	43
Şekil 4.25: 9 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	44
Şekil 4.26: 9 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.	45
Şekil 4.27: 9 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.	45
Şekil 4.28: 10 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	46
Şekil 4.29: 10 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.	47
Şekil 4.30: 10 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.	47
Şekil 4.31: 11 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	48
Şekil 4.32: 11 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.	49
Şekil 4.33: 11 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.	49
Şekil 4.34: 12 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	50
Şekil 4.35: 12 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.	51
Şekil 4.36: 12 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.	51
Şekil 4.37: 13 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	52
Şekil 4.38: 13 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.	53
Şekil 4.39: 13 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.	53
Şekil 4.40: 14 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	54
Şekil 4.41: 14 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.	55
Şekil 4.42: 14 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.	55
Şekil 4.43: 15 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	56
Şekil 4.44: 15 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.	57
Şekil 4.45: 15 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.	57
Şekil 4.46: 16 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	58
Şekil 4.47: 16 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.	59
Şekil 4.48: 16 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.	59
Şekil 4.49: 17 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	60
Şekil 4.50: 17 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.	61
Şekil 4.52: 18 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	62

Şekil 4.53: 18 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.	63
Şekil 4.54: 18 nolu bileşiğe ait IR spektrumu	63
Şekil 4.55: 19 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	64
Şekil 4.56: 19 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.	65
Şekil 4.57: 19 nolu bileşiğe ait IR spektrumu	65



SİMGELER VE KISALTMALAR

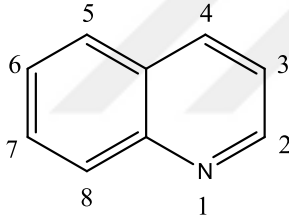
DCC	: <i>N,N'</i> - Disikloheksilkarbodimit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
d	: Dublet
dk	: Dakika
DCM	: Diklormetan
e.n.	: Erime noktası
eq	: Eşdeğer gram
Et ₃ N	: Trietilamin
FT-IR	: Fourier Transform Infrared
m	: Multiplet
Mw	: Mikrodalga
NMR	: Nükleik Manyetik Rezonans
Pg	: Koruma grubu
q	: Kuartet
s	: Singlet
sa	: Saat
SOCl ₂	: Tiyonil klorür
THF	: Tetrahidrofuran
t	: Triplet
BHT	: Bütilendirilmiş hidroksitoluen
DPPH	: 2,2'-Difenil-1-pikrilhidrazil
DMF	: <i>N,N</i> -Dimetilformamit
Cbz veya Z	: Benziloksikarbonil
Boc	: <i>t</i> -Bütoksikarbonil

1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

1.1. Giriş

Kinolinler piridin sınıfına dâhil olan pridin halkasına bitişik benzen türevleri olarak tanımlanabilen ve taşıdıkları süstitüeyentlere göre çeşitli farmakolojik özellikler gösteren yapılardır. Kinolin ve 1,2,3,4-tetrahidrokinolin iskeletleri genellikle farklı farmakolojik özelliklere sahip birçok sentetik bileşiğin tasarımında da kullanılır. Doğal ve sentetik kinolinlerin antifungal, antitümör, HIV replikasyon inhibitörü ve antibakteriyal özelliklere sahip oldukları bilinmektedir. Ek olarak, birçok kinolin türevi etkileyici antikanser aktiviteleri gösterir. Ayrıca hastalıkların tedavisinde kullanılan klorokin, amodiakin, dibukain hidroklorür ve önemli bir boyar madde olan siyoninde yapay kinolin bileşikleridir.

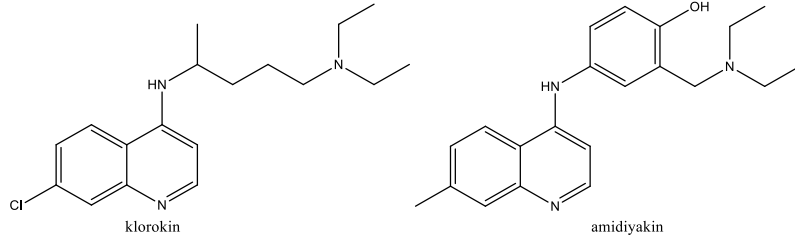
Kinolin bileşikleri, benzopiridinler ve azanaftalinler olarak da bilinir. Kinolinin keşfi 1812 yılına dayanmaktadır. Gerhardt adlı bir bilim adamı kinolin bileşiğinin, kinkona bitkisinin kabuğunda bulunan bir maddenin kinin zehirlenmesi olarak adlandırılan bir bozunma reaksiyonu sonucu açığa çıktığını keşfetmiştir (Ökten, Çakmak, Erenler, Yüce, & Tekin, 2013).



Şekil 1.1: Kinolinin kimyasal yapısı ve numaralandırılması

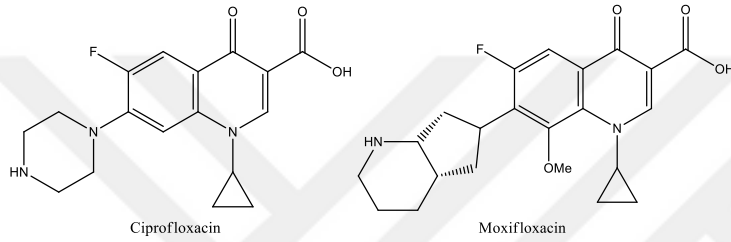
1.2. Kinolinler

Kinolin çekirdeği, doğal olarak oluşan birçok bileşik için temel yapı öğelerinden biri olduğundan, kimyagerler ve biyologlar arasında oldukça ilgi çeken bir heterosiklik yapı olmuştur. Özellikle kinolin alkaloidleri, Berberidaceae, Fumariaceae, Papavaraceae ve Rutaceae dâhil olmak üzere birçok farklı bitkide bulunur (Prescott, Sadler, Kiapranis, & Maciver, 2007). Kinolinin çeşitli farmakolojik alanlarda, klorokin (antimalaryal), amidiyakin (antimalaryal ve antienflamatuar ajan) birçok aktif türü vardır (Keri & Patil, 2014).



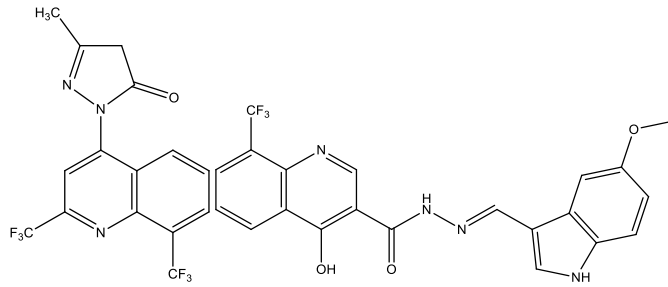
Şekil 1.2: Klinik kullanımda olan kinolin türevlerine örnekler

Biyolojik ve biyokimyasal faaliyetlerinin bu geniş yelpazesi, kinolinin çok sayıda yapısal türevinin sentezlenmesini kolaylaştırmıştır. Bu sebeple kinolin türevlerinin sentezine olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Kinolin yapısı içeren ve ilaç olarak kullanılan bazı kinolin türevleri aşağıda görülmektedir (Keri & Patil, 2014).



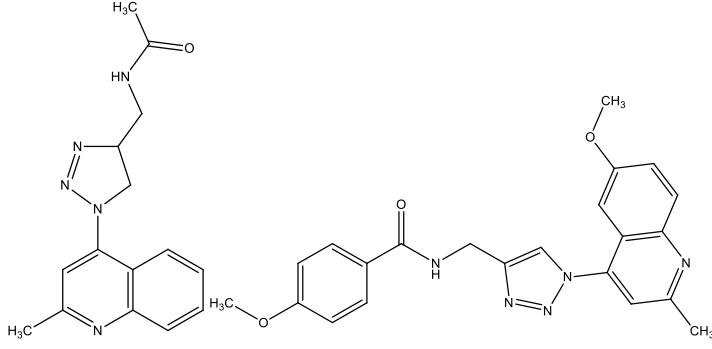
Şekil 1.3: İlaç olarak kullanılan bazı kinolin türevlerinin kimyasal yapıları

Yapılan diğer bir çalışmada ise kinolin türevlerinin anti tüberküloz aktivitesi tespit edilmiştir. Kinolinin bu aktivitesi farmakolojik aktif hetero-aril grup varlığından kaynaklanmaktadır. Bu tip bileşiklerdeki aktivite artışı muhtemelen kinolin yapısına ek olarak heterosiklik bileşiklerin yapıya dâhil edilmesi ile ilişkilidir. Örneğin, indol, pirol, imidazol, benzotriazol ve aromatik yapıların ilavesi aktifliği arttırmaktadır (Thomas, Adhikari, Telkar, vd., 2011).



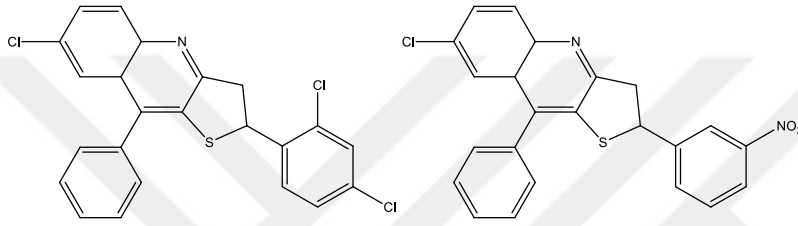
Şekil 1.4: Heterosiklik yapıların dahil edildiği kinolin türevleri

Kinolin yapısına amidler, sülfonamidler, amidopiperazin türevleri eklendiğinde ise antimikobakteriyel aktivite gösterdiği saptanmıştır (Thomas, Adhikari, Chowdhury, Sumesh, & Pal, 2011).



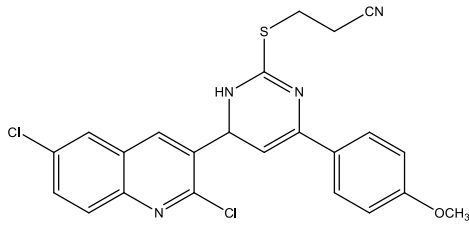
Şekil 1.5: Antimikobakteriyel özellik gösteren kinolin türevleri

Nitro veya klor gibi elektron çekici süstitüentler ile kinolin halkasına kaynaşmış tiyolan yapısı kinolinlerin biyolojik özelliklerine pozitif katkı yapmaktadır (Balamurugan vd., 2010).



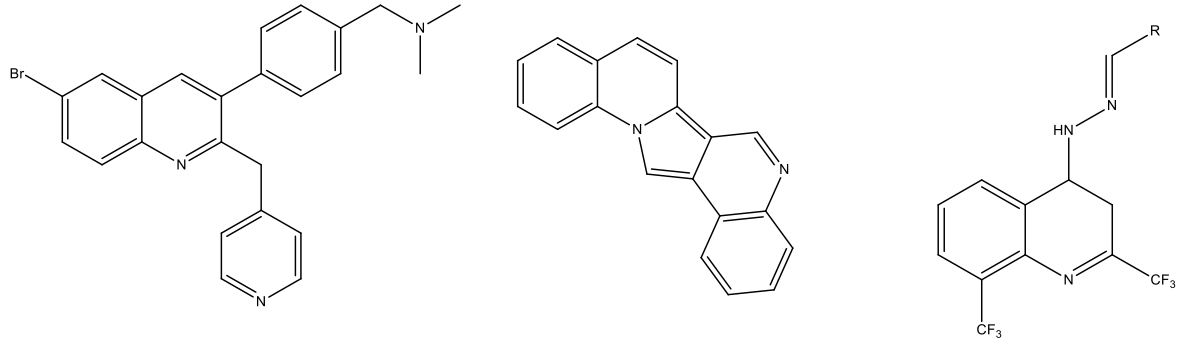
Şekil 1.6: Aktive özellik gösteren kinolin türevleri

Desai ve arkadaşları kinolin taşıyan pirimidin yapıları sentezleyerek, bu yapıların da antimikobakteriyel olduğunu göstermişlerdir(Desai, Kotadiya, & Trivedi, 2014).



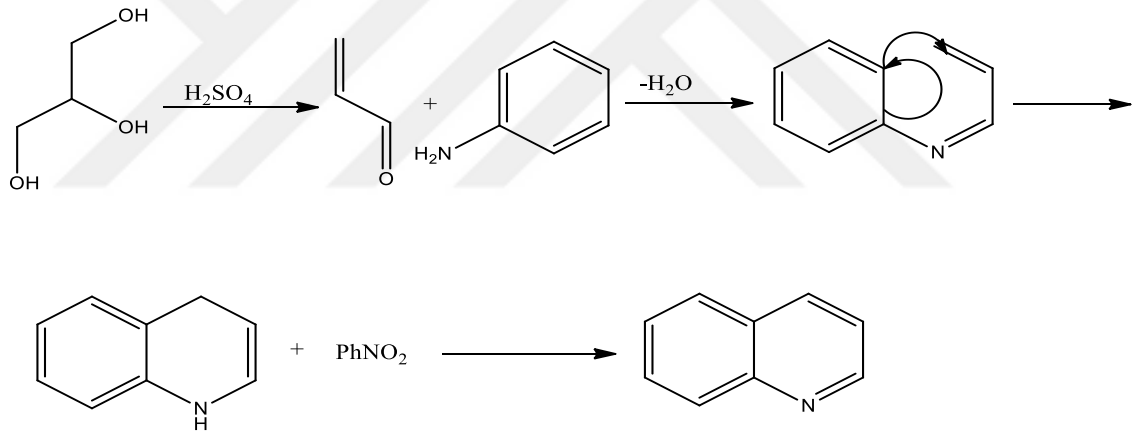
Şekil 1.7: Kinolin taşıyan pirimidin yapı

Çeşitli biyolojik aktiviteye sahip kinolinler renksiz, hidroskopik ve keskin kokulu bileşiklerdir. Güneş ışığına maruz kaldıklarında sarıdan kahverengine doğru renk değiştirirler. Suda ve birçok organik çözücude çözünürler. Organik kimyada bazik çözücü olarak da kullanılmaktadır. Kinolin esaslı birçok aktif bileşik olmakla birlikte özellikle tüberküloza karşı aktif ve dirençli bileşiklerdir (Liu, Li, Zhou, Tang, & Hu, 2018).



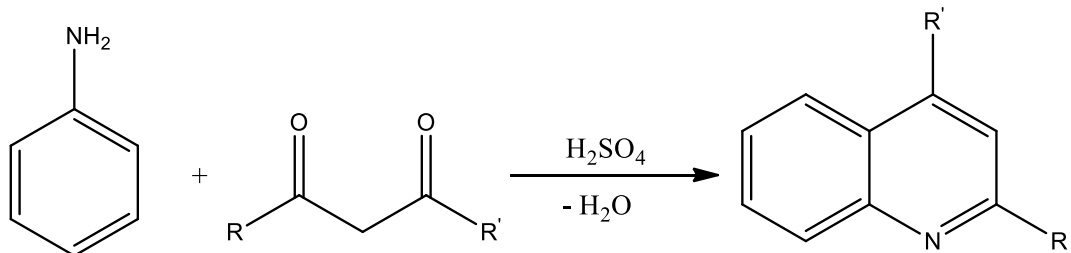
Şekil 1.8: Kinolin esaslı türevlerin kimyasal yapısı

Kinolin petrol ve kömür katranından da elde edilebilmektedir. Kömür katranından elde edilen metil naftalinin amonyak ile ekstraksiyonu sonucu elde edilmektedir. Bu bileşik sınıfına artan yoğun ilgi ile kinolin sentezi için yeni prosesler geliştirilmiştir. Skraup kinolin sentezi en uygun sentez yöntemi olarak görülmektedir. Skraup kinolin sentezi için anilin, gliserin venitrobenzen, sülfürik asitin varlığında tepkimeye sokulmaktadır (Jain vd., 2016). Nitro benzen burada hem çözügen hem de yükseltgen olarak kullanılmıştır.



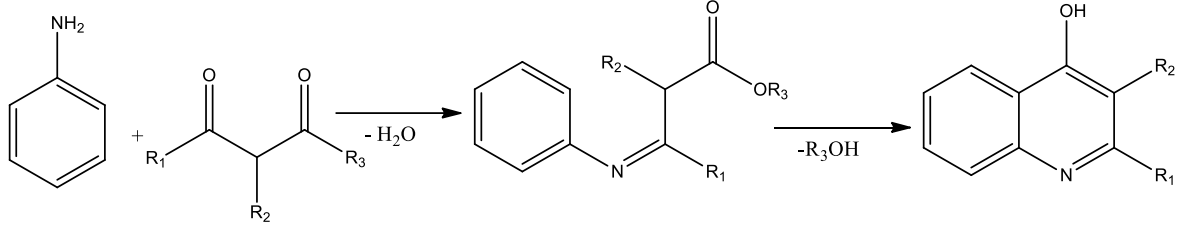
Şekil 1.9: Skraup kinolin sentez yöntemi şeması

Kinolin sentez metodlarından biride Combes metodudur. Bu metotta sübstitüe olmayan anilinlerin β -diketonlarla sübstitüe ketonları bir schiff bazının halka açılma reaksiyonundan sonra oluşturmak üzere kondensasyona uğrar (Born, 1972).



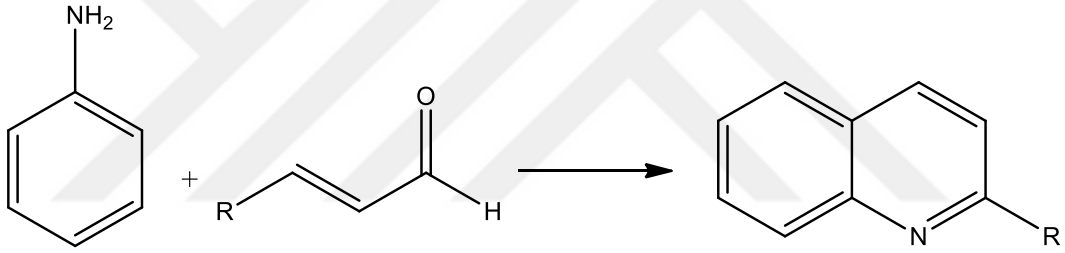
Şekil 1.10: Combes kinolin sentezi

Conrad-limpach ise anilinler ve ile β -ketoesterleri Schiff baz aracılığı ile 4-hidroksikinona dönüştürdü (Reynolds vd., 1955).



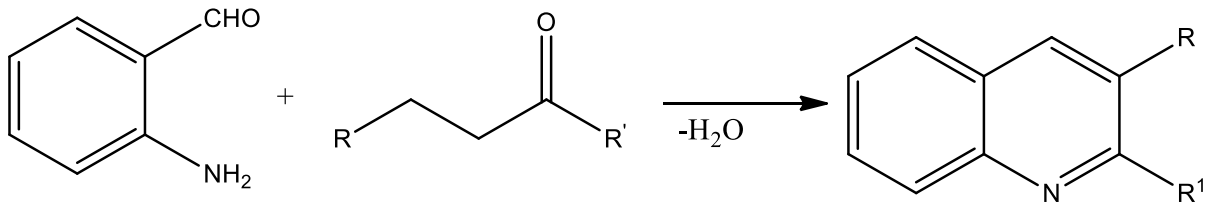
Şekil 1.11: Conrad-Limpach sentezi

Doebner-Von Miller kinolin sentezinde ise α,β doymamış karbonil bileşiği eş zamanlı olarak, 2-karbonil bileşiğinden aldol kondensasyonu yolu ile sentezlenir. Reaksiyon kalay tetraflorür ve skandiyum (III) triflat gibi Lewis asitleri ve p- toluen sülfonik asit, perklorik asit ve iyot gibi Brönsted asitleri ile katalizlenir.



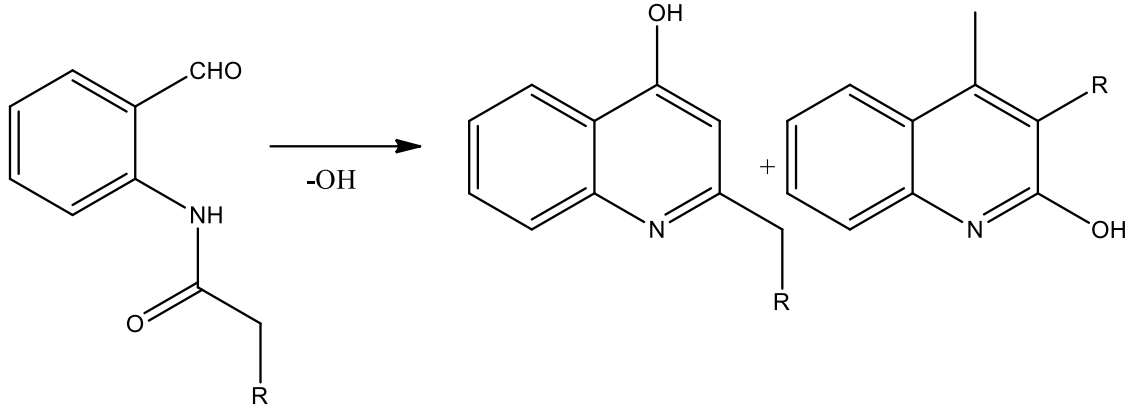
Şekil 1.12: Doebner-Von Miller sentezi

Friedländer kinolin sentezi, trifloroasetik asit, toluensülfonik asit, iyot ve Lewis asidi katalizörlüğünde 2-aminobenzaldehitin ketonlar ile reaksiyonu sonucunda gerçekleştirilir (Manske ve ark., 1953).



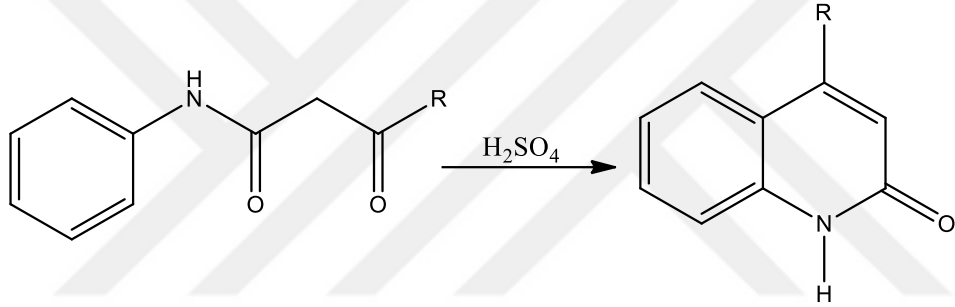
Şekil 1.13: Friedländer kinolin sentezi.

Camps kinolin sentezinde ise hidroksit iyonu kullanılarak o-açilaminoasetofenonun iki farklı hidroksi kinoline dönüştürülür (Jones ve ark., 2007).



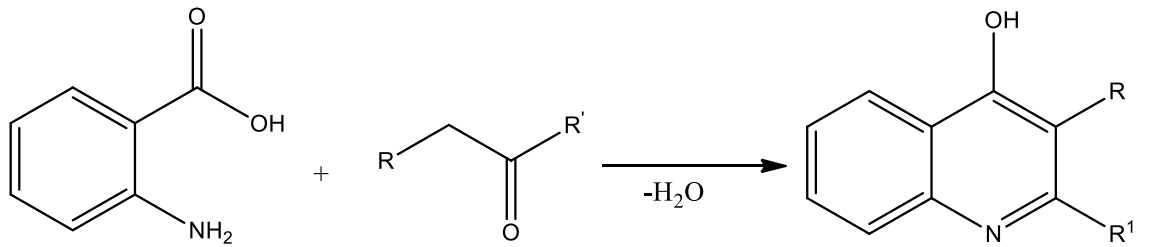
Şekil 1.14: Camps kinolin sentezi

Bir diğer kinolin sentezi olan Knorr kinolin sentezi β -ketoanilinin sülfürik asit kullanılarak 2-hidroksi kinoline dönüştürülmesi ile gerçekleşir (Manske ve ark., 1953).



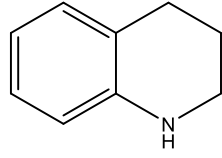
Şekil 1.15: Knorr kinolin sentezi

Niementowski kinolin sentezinde antranilik asit ile keton veya aldehitler γ -hidroksikinolin türevlerine dönüştürüldü (Joshi, Jangade, Dixit, Joshi, & Kulkarni, 2016).

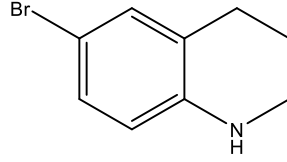


Şekil 1.16: Niementowski kinolin sentezi

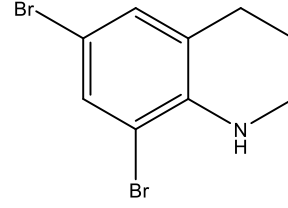
Kinolinlerle ilgili başka bir çalışmada ise bromokinolinler sentezlenmiştir. Kinolin bileşiğinin analoglarından olan bromo kinolinler farmasötik kimya ve materyal endüstrisinde yeni süstitüye kinolin türevleri sentezlenmesi adına önemli anahtar moleküllerdir (Ökten vd., 2013).



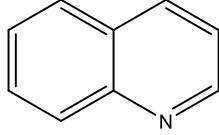
1,2,3,4-Tetrahidrokinolin



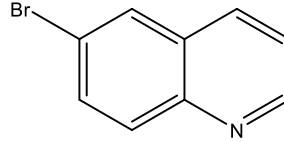
6-Bromotetrahidrokinolin



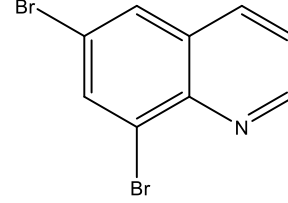
6,8-Dibromotetrahidrokinolin



Kinolin



6-Bromokinolin

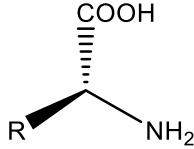


6,8-Dibromokinolin

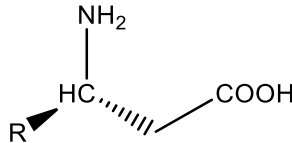
Şekil 1.17: Kinolin ve bromokinolin türevleri

1.3. AminoAsitler

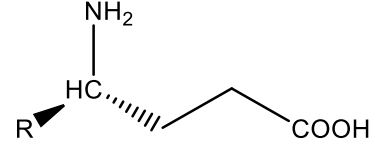
Yapısında bir amino (NH_2) ve bir karboksil grubu (COOH) bulunduran organik bileşiklere amino asit denir. Amino asit moleküllerinde asit ve primer amin yapıları birden fazla sayıda bulunabilir. Primer aminin bağlandığı yer karboksilik asidin çeşidine göre değişebilir.



α -Amino asit



β -Amino asit



γ -Amino asit

Şekil 1.18: Amino asit yapıları

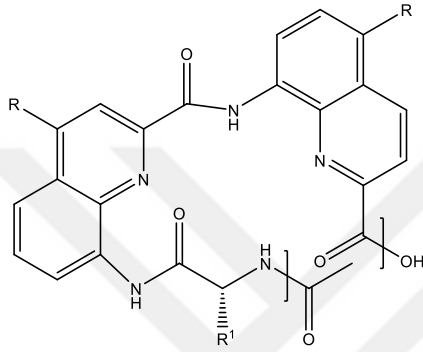
Amino asitler kokusuz, renksiz, suda çözünen, erime noktaları yüksek, polar yapılı ve katı maddelerdir.

Peptitler yani amino asit zincirleri birçok farklı işlev görür. Hatta çeşitli hastalıkların başlangıcında ve devamında da rol oynarlar. Büyük peptitler genellikle sentetik olarak hazırlanır. Kimyasal sentez ile peptit bağlarının oluşumunda, katılmayan amino grubunun korunması zorunludur. Bununla birlikte bu tür fonksiyonel gruplar (sisteyinin içindeki tiyol grubu hariç), ılımlı aktiviteler veya aktif esterler gibi seçici aktivasyon ajanları kullanıldığında korunmasız bırakılabilir (Angrish & Suzuki, 2005).

Amino asit sentezi, karboksil grubun aktifleştirildikten sonra diğer bir amino asitin amino grubuyla tepkimeye girmesiyle elde edilir. Yaklaşık 40 yıl önce yapılmaya başlanan peptit ve modifiye edilmiş peptit yapıları sentezi modern tıbbın vazgeçilmezi olmuştur.

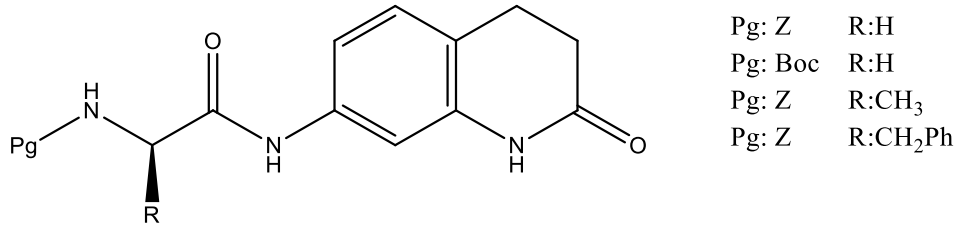
1.4. Amino Asit ve Peptit İçeren Kinolin Sentezleri

Xiaobo ve ark. Suda çözünür helisel katlanmış hibrit amino asit- kinolin oligoamidlerin katı faz sentezini gerçekleştirmiş (Hu, Dawson, Nagaoka, Tanatani, & Huc, 2016).



Şekil 1.19: Xiaobo vd. tarafından sentezlenen amino asit/kinolin türevleri

Küçükbay ve ark. tarafından Z veya Boc koruma gruplu, glisin, alanin, fenilalanin içeren amino asit-kinolin türevleri sentezlenmiştir (Küçükbay vd., 2016).



Şekil 1. 20: Küçükbay vd. tarafından sentezlenen amino asit/kinolin türevleri.

1.5. Çalışmanın Amacı

Kinolin ve kinolin iskeleti bulunduran birçok biyolojik aktif bileşik bulunduğu kinolin türevlerinin sentezleri daima ilgi çekmiş ve sayısız sentetik stratejiler geliştirilmiştir. Tıp, eczacılık, biyoorganik gibi endüstriyel alanlarda ve sentetik organik kimyada geniş uygulama bulması ile kinolin türevleri üzerine etkili tepkime metotlarının geliştirilmesi çalışmaları devam etmektedir.

Giriş kısmındada belirtilen bu çalışmalar henüz istenilen kadar çok sentezlenmemiştir. Amino asit/kinolin içeren bu bileşiklerin biyouyumluluğunun fazla olacağı düşünülerek sentezleri hedeflenmiştir. Lüteratürde bu çalışmanın azlığı çalışmanın temel bilim alanına katkısını arttıracığı düşünülmektedir.

Peptit sentezinde benzotriazol yöntemi kullanılmış, kinolin/peptit birleştirilmelerinde ise mikrodalga yöntemi tercih edilmiştir.

Genel olarak bu çalışmanın amacı biyolojik olarak aktif olan iki yapıyı birleştirerek, daha aktif yeni yapılar meydana getirmek ve sentezlenen yeni amino asit/kinolin türevlerini yapısal olarak aydınlatmaktır.



2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Tartımlar için Sartorius (GE812) marka terazi,
- Karıştırma ve ısıtma işlemi için Heidolph marka ısıtıcılar,
- Milestone (Star S) marka mikrodalga cihazı,
- Gallenkamp marka erime noktası tayin cihazı,
- Heidolph (Laborota 400) marka evaporatör,
- IR spektrumları için Perkin Elmer Spectrum one marka infrared cihazı,
- Element analizi için LECO932-CHNS cihazı,
- ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları için Bruker Avance 300 MHz Ultrashield™ ve Bruker Ascend™ 600 MHz cihazı,
- Kütle spektrumları çift odaklı Finnigan MAT 95 cihazı.

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Z-Met-OH (Chem-impex), 1*H*-Benzotriazol (Alfa Aesar), 7-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-2-kinolinon (Fluorocem), Z-L-Ile-OH (Acros), Z-Trp-OH (Chem-impex), Z-Val-OH (Acros), Z-Glu-OH (Chem-impex), Z-S-Benzyl-L-Cys-OH (Alfa Aesar), Boc-Ile-OH (AFG Scientific), Boc-Met-OH (Chem-impex), Boc-Phe-OH (Aldrich), Boc-Ala-OH (Aldrich), L-İzolösin (Applichem), L-Alanin (Fisher Bioreagents), L-Met-OH (Alfa Aesar), Z-Phe-OH (Alfa Aesar), L-Valin (Fisher Bioreagents), Glisin (Fisher Bioreagents), Z-Ala-OH (Alfa Aesar), L-Fenilalanin (Merck), Z-Gly-OH (Aldrich), DCC (Applichem), Trietilamin (Merck), Na_2CO_3 (Acros), Na_2SO_4 (Merck), SOCl_2 (Acros).

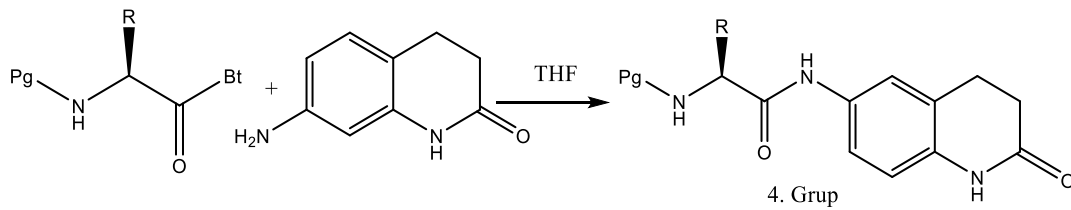
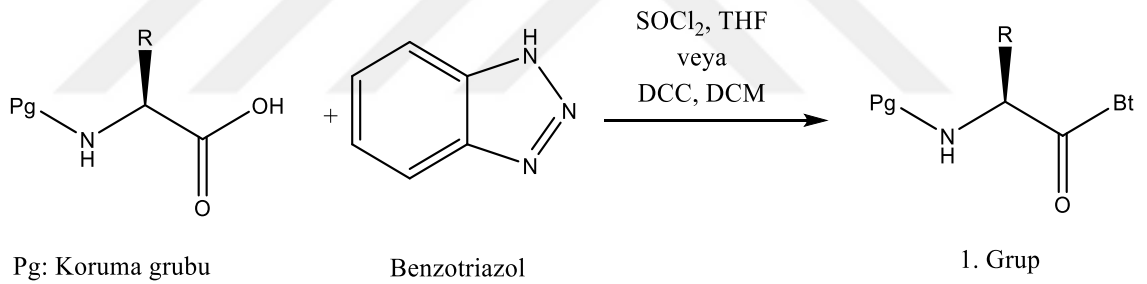
2.1.3. Kullanılan Çözümler

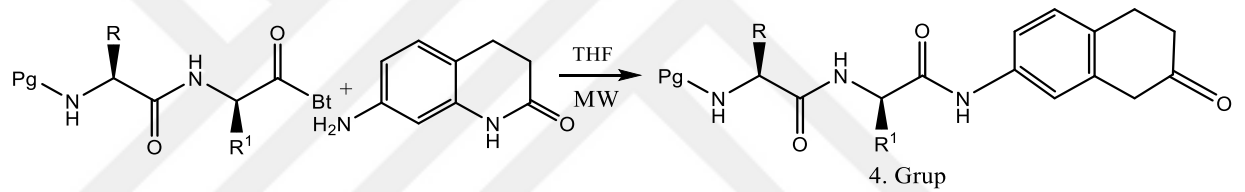
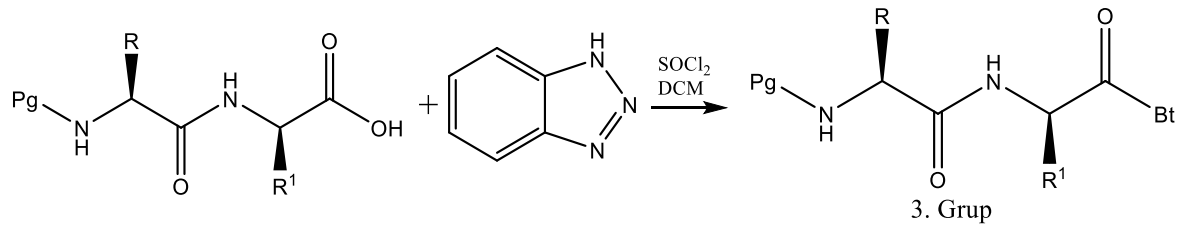
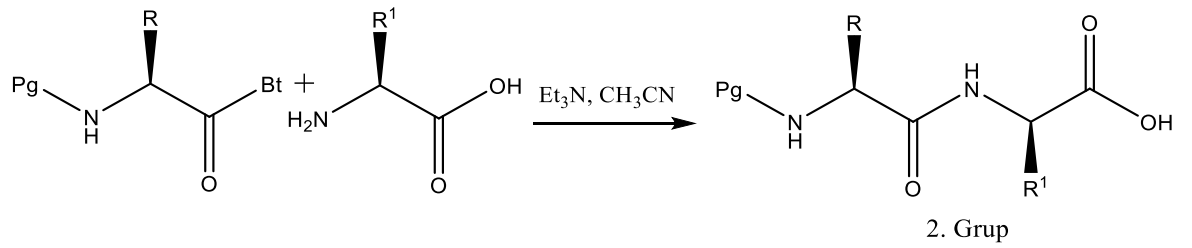
DMSO- d_6 (NMR çözgeni), $CDCl_3$ (NMR çözgeni), diklormetan, etil asetat, kloroform, dietil eter, etil alkol, H_2O (Saf), CH_3CN , DMF, THF (susuz).

2.2. Yöntem

Bu çalışmada genel tepkimeleri, erime noktaları, verimleri ve sentezleri verilen 19 yeni bileşik sentezlenmiştir. Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları NMR (1H ve ^{13}C), IR ve kütle spektrumları ile element analizi verilerinden yararlanılarak aydınlatılmıştır.

Çalışma kapsamında sentezi hedeflenen yeni kinolin bileşikleri Şekil 2.1’de verilen benzotriazol aracılı metotla (Katritzky, Suzuki, & Singh, 2004) hazırlanmışlardır. Bunun için, öncelikle *N*-Korumalı amino asit ile *N*-Korumalı dipeptitler benzotriazol ile etkileştirilmiş, ardından aktifleştirilen *N*-korumalı amino asit ve *N*-korumalı dipeptitler 7-amino-1,2,3,4- tetrahydro-2-quinolinone ile mikrodalga ısıtma yöntemiyle ısıtılarak hedeflenen yeni amino asit kinolin türevleri sentezlenmiştir.





Şekil 2.1: Hazırlanan yeni amino asit /dipeptit-kinolin türevlerine ait genel sentez şeması

2.3. 7-Amino-1,2,3,4-Amino-tetrahidro-2-kinolinonAmino Asit veya Dipeptit Türevlerinin Mikrodalga Destekli Sentezi

1. Grup Bileşiklerin Sentezi

Boc-Koruma gruplu amino asitler

DCM içerisinde Boc korumalı amino asit (1 eq) ve DCC (1eq) inert atmosfer altında 30 dk etkileştirildi. Üzerine benzotriazol (1eq) eklenerek oda sıcaklığında 12 saat etkileştirildi. Reaksiyon bitiminde oluşan katı süzülerek uzaklaştırıldı. Çözelti silika jelden geçirildi. Döner buharlaştırma ile uçucular uçuruldu. Daha sonra kalan madde etil asetatla ekstrakte edildi. Na₂CO₃ doygun çözeltisi ile 3 defa yıkandı. Su fazı atılarak etil asetat fazı alındı ve NaSO₄ ile kurutuldu. Döner buharlaştırıcı ile uçucuları uzaklaştırılan madde katı ise bir sonra ki aşamaya, yağimsı ise alkol/eter veya DCM/*n*-hekzan çözgen sisteminden kristallendirilip ikinci aşamaya geçildi.

Z-Koruma gruplu amino asitler

THF içerisinde benzotriazol (4eq) ve SOCl_2 (1.2 eq) oda sıcaklığında 30 dakika etkileştirildi. Daha sonra Z-koruma gruplu amino asit eklenerek tepkime oda koşullarında 3 saat etkileştirilmeye devam edildi. Daha sonra oluşan katı süzülerek, uçucular döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Kalan madde etil asetat ile ekstrakte edilip Na_2CO_3 doygun çözeltisi ile 3 defa yıkandı. Etil asetat fazı NaSO_4 ile kurutularak, uçucularından döner buharlaştırıcı ile ayrıldı. Madde katı ise bir sonra ki aşamaya, yağimsı ise alkol/eter veya DCM/*n*-hekzan çözgen sisteminden kristallendirilip ikinci aşamaya geçildi.

2. Grup Bileşiklerin Sentezi

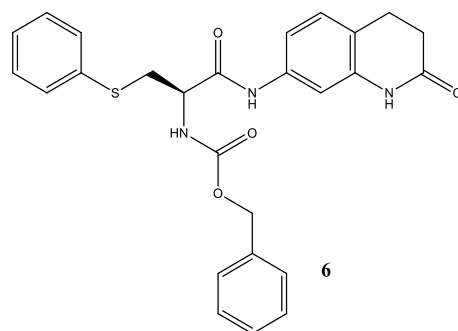
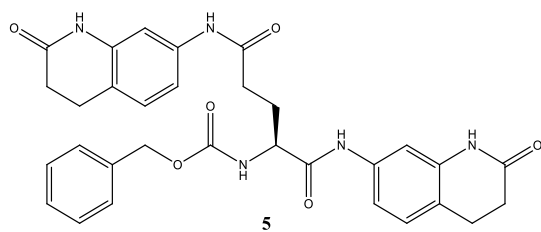
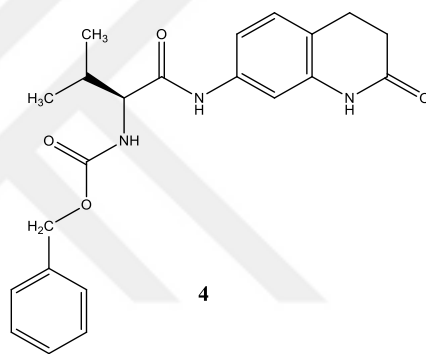
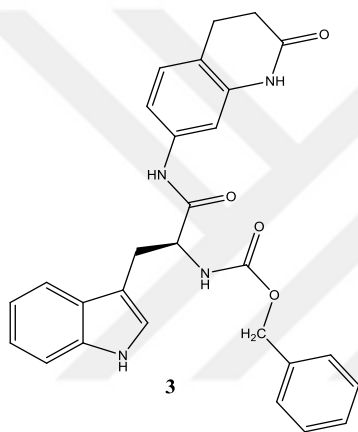
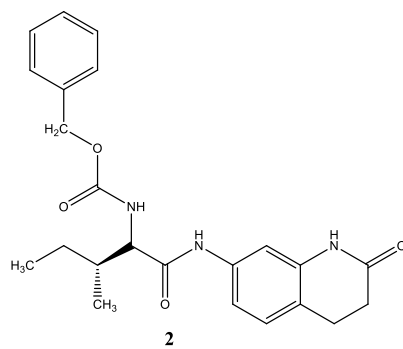
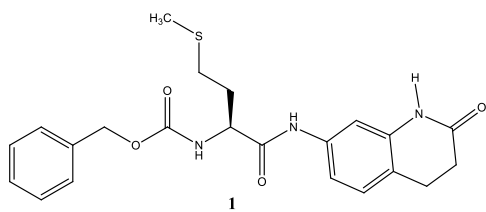
Hem Z-koruma gruplu amino asitler, hem de Boc-koruma gruplu amino asitler (1eq) $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ çözgen sistemi içerisinde L-amino asit (1.2 eq) ve Et_3N (1.2 eq) ile 3 saat etkileştirildi. Daha sonra uçucular döner buharlaştırıcı ile uçuruldu. Kalan madde etil asetat ile ekstrakte edildi ve 4N HCl çözeltisi ile 3 kez yıkandı. Etil asetat fazı Na_2SO_4 ile kurutulduktan sonra uçucular döner buharlaştırıcı ile uçuruldu. Madde katı ise bir sonra ki aşamaya, yağimsı ise alkol/eter veya DCM/*n*-hekzan çözgen sisteminden kristallendirilerek saflandırıldı.

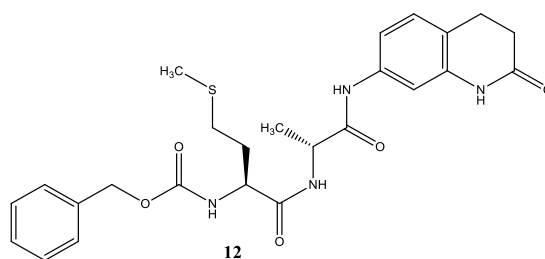
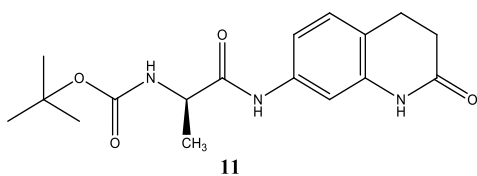
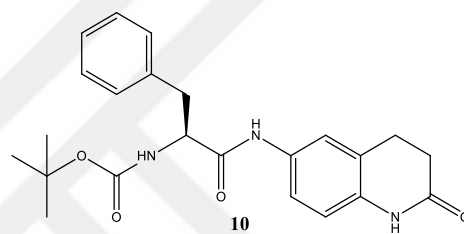
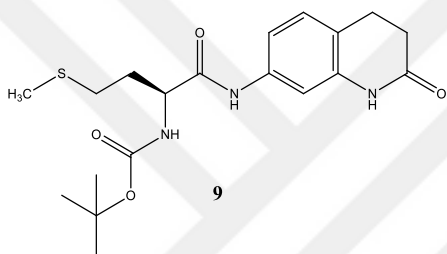
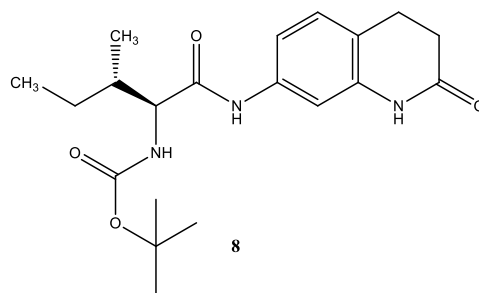
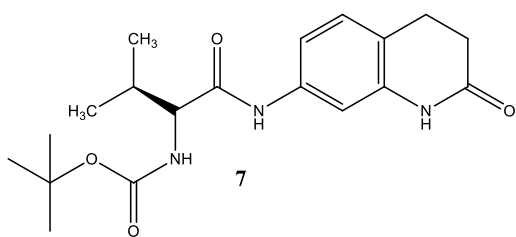
3. Grup Bileşiklerin Sentezi

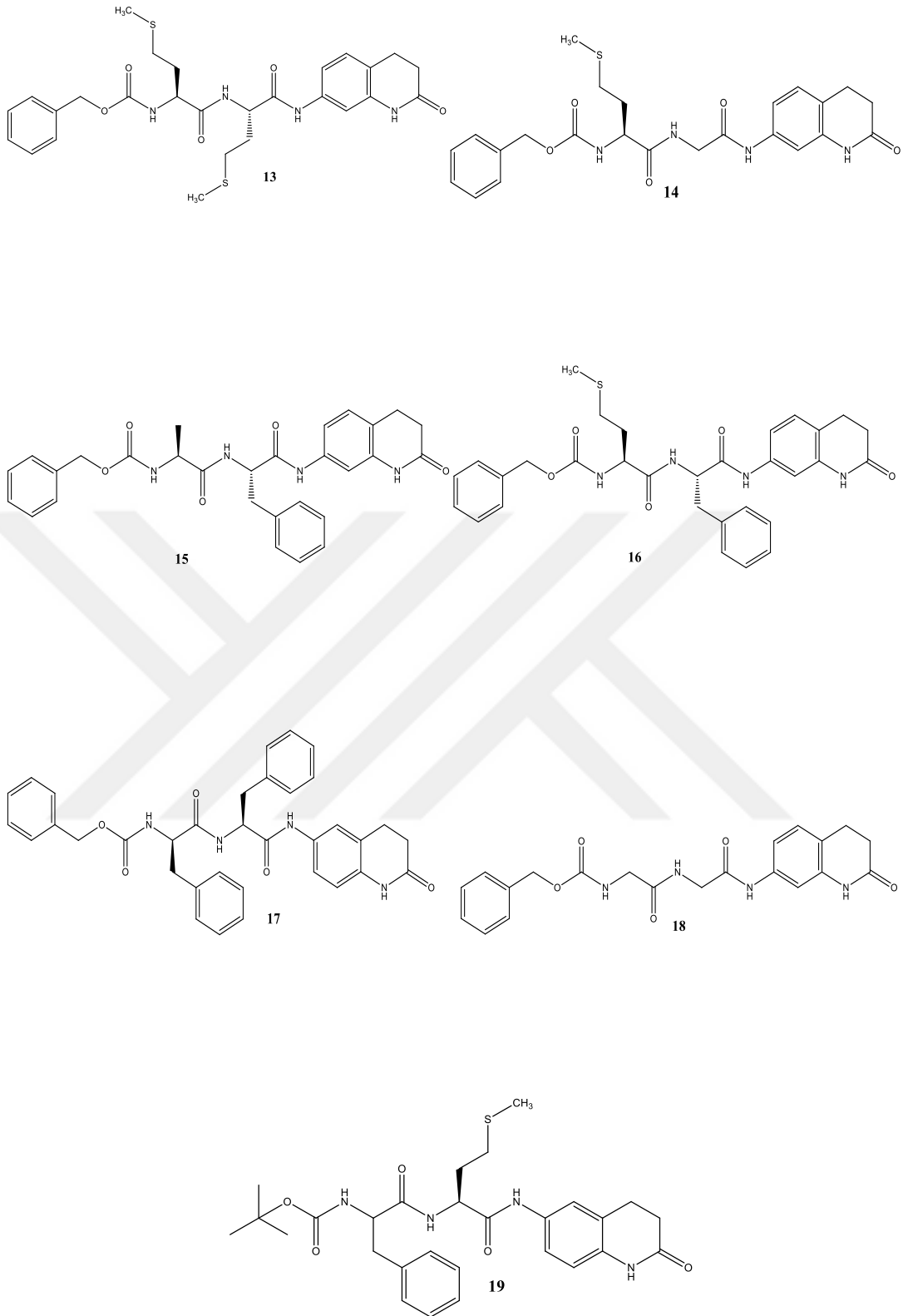
DCM içerisinde çözülen benzotriazol (4 eq) DCM üzerine SOCl_2 (1.2 eq) eklenerek 30 dk oda sıcaklığında etkileştirildi. Ardından, sıcaklık tuz-buz karışımı ile $-15\text{ }^\circ\text{C}$ ' ye düşürülerek üzerine koruma gruplu dipeptit (2.grup bileşikler) eklenerek bu şartlarda 5 saat magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Daha sonra oluşan katı süzülerek, uçucular döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Kalan madde etil asetat ile ekstrakte edilip Na_2CO_3 doygun çözeltisi ile 3 defa yıkandı. Etil asetat fazı Na_2SO_4 ile kurutularak, uçucularından döner buharlaştırıcı ile ayrıldı. Madde katı ise bir sonra ki aşamaya, yağimsı ise alkol/eter veya DCM/*n*-hekzan çözgen sistminden kristallendirilip ikinci aşamaya geçildi.

4. Grup Bileşiklerin Sentezi

7-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-2-kinolinon (1 eq), *N*-korumalı amino asit (1 eq) veya *N*-korumalı dipeptit (1eq) ile mikrodalga ortamında 1 saat $70\text{ }^\circ\text{C}$ 'de etkileştirildi. Uçucularından döner buharlaştırıcı ile uçurulduktan sonra kalan kalıntı metanolden kristallendirildi.







Şekil 2.2: Sentezlenen yeni kinolin/amino asit ve kinolin/dipeptit bileşikleri

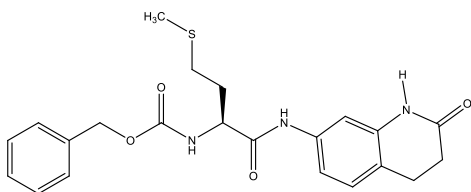
Tablo 2.1. Sentezlenen bileşiklere ait erime noktası ve % verimler.

Bileşik	Koruma grubu (Pg)	R	R ¹	n	e.n (°C)	Verim (%)
1	z	-	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	0	133-134	78.4
2	z	-	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	0	142-143	91.2
3	z	-	CH ₂ -(2-indolil)	0	119-120	89.4
4	z	-	CHCH ₃ CH ₃	0	225-226	78.6
5	z	-	CH ₂ CONH-(kinolin-2-on-7-il)	0	211-212	87.0
6	z	-	CH ₂ SPh	0	150-151	72.0
7	Boc	-	CHCH ₃ CH ₃	0	217-218	94.0
8	Boc	-	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	0	199-200	83.0
9	Boc	-	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	0	170-171	86.0
10	Boc	-	CH ₂ SPh	0	180-181	86.0
11	Boc	-	CH ₃	0	197-198	77.0
12	z	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	CH ₃	1	202-203	72.0
13	z	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	1	184-185	73.5
14	z	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	1	158-159	75.3
15	z	CH ₃	CH ₂ SPh	1	178-179	62.8
16	z	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	CH ₂ SPh	1	216-217	67.4
17	z	CH ₂ Ph	CH ₂ SPh	1	197-198	62.5
18	z	H	H	1	235-236	74.6
19	Boc	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	1	197-198	80.6

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

Bu kısımda sentezlenen bileşiklere ait verim, erime noktası, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, kütle spektrum değerleri, element analizi ve sonuçları verilmiştir.

(S)-Benzil (4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)bütan-2-yl)karbamat (1)



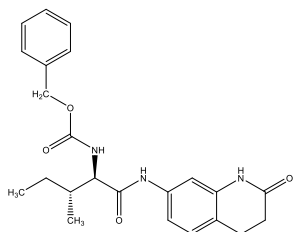
Krem katı (78 %); e.n. 137-138 °C; ^1H NMR

(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.19 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$),

10.08 (s, 1H, NH), 7.70 (d, 1H, N-H, $J=8$

Hz), 7.51-7.12 (m, 8 H, Ar-H), 5.09 (s, 2H, CH_2Ph), 4.31-4.25 (m, 1H, CHNH), 2.86 (t, 2H, COCH_2 , $J=8$ Hz), 2.60-2.39 (m, 4H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2 + \text{COCH}_2\text{CH}_2$), 2.10 (s, 3H, CH_3), 1.99-1.91 (m, 2H, CHCH_2CH_2). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 170.9 (NHCOCH_2), 170.9 (COCH), 156.6 (COOCH_2Ph), 138.9, 138.3, 137.4, 128.8, 128.3, 128.2, 119.1, 113.5, 108.5, 106.9 (Ar-C), 66.0 (OCH_2Ph), 55.2 (CHNH), 32.0 (COCH_2CH_2), 31.1 (CHCH_2CH_2), 30.2 (COCH_2CH_2), 24.8 (CH_3), 15.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$). Elementel analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ hesaplanan C, 61.81; H, 5.89; N, 9.83; S, 7.50, bulunan C, 61.72; H, 5.81; N, 9.62; S, 7.51. HRMS m/z for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan 427.2, bulunan 428.2.

Benzil ((2S)-3-metil-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)pentan-2-il)karbamat (2)



Bej katı (91%); e.n 142-143 °C; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 10.13 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$), 10.03 (s, 1H, NH),

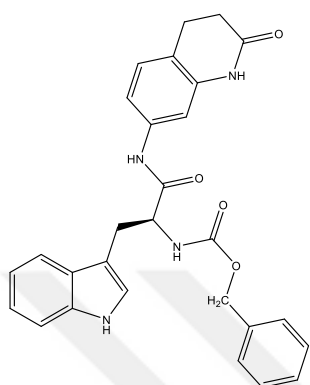
7.52 (d, 1H, NH, $J=12$ Hz), 7.37-7.06 (m, 8H, Ar-H),

5.04 (s, 2H, CH_2NH), 4.04-4.00 (m, 1H, NHCH), 2.81 (t, 2H,

COCH_2CH_2 , $J=8$ Hz), 2.42 (t, 2H, COCH_2CH_2 , $J=8$ Hz), 1.78-1.76 (m, 1H CHCH_3), 1.51-1.49 ve 1.20-1.16 (2m, 2H, CH_3CH_2), 0.85-0.81 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2 + \text{CH}_3$). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 171.0 (COCH_2), 170.8 (COCH), 156.6 (COOCH_2Ph), 138.9, 138.2, 137.5, 128.8, 128.4, 128.2, 120.8, 199.0, 113.4, 106.8 (Ar-C), 65.8 (OCH_2Ph), 60.2 (CHNH), 36.7 (COCH_2CH_2), 31.1 (COCH_2CH_2), 25.0 (CHCH_3), 24.8 (CH_3CH_2), 15.7 (CH_2CH_3), 11.2

(CH₃CH).Elementel analiz: C₂₃H₂₇N₃O₄ hesaplanan C, 67.46; H, 6.65; N, 10.26, bulunan C, 67. 02; H, 6.51; N, 9.97. HRMS *m/z* for C₂₃H₂₇N₃O₄ [M+H]⁺ hesaplanan 410.2, bulunan 410.1; [M+Na]⁺ hesaplanan 432.2, bulunan 432.1; [M+Cl]⁻ hesaplanan 444.2 , bulunan 444.1.

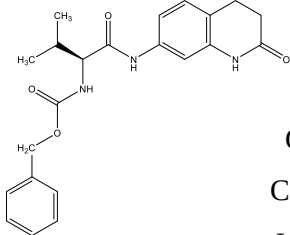
(S)-Benzil (3-(1H-indol-3-il)-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)propan-2-il) karbamat (3)



Sarı katı (89%); e.n. 119-120 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.58 (s, 1H, NH_{indol}), 10.15(s, 1H, NH_{laktam}), 10.13 (s, 1H, NH), 7.70 (d, 1H, NH, *J*= 8 Hz), 7.70 (d, 1H, Ar-*H*, *J*= 8 Hz), 7.36-6.97 (m, 1H, Ar-*H*), 5.01-4.94 (m, 1H, CH₂O), 5.07-4.84 (m, 2H, Ar-*H*), 4.50-4.44 (s, H, NHCH), 3.13-3.12 ve 3.03-3.01 (2m, 2H, CH₂-diasterotopik), 2.82 (t, 2H, COCH₂CH₂, *J*=8 Hz), 2.43 (t, 2H, COCH₂CH₂,

J= 8 Hz). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 171.0(CH₂CONH), 170.8 (NHCOCH), 156.6(COOCH₂Ph), 138.9, 138.3, 137.4, 136.5, 128.8, 128.2, 128.1, 127.7, 124.4, 121.4, 119.1, 119.0, 118.7, 113.6, 111.8, 110.3, 107.0 (Ar-*C*), 65.8 (OCH₂Ph), 56.5 (CHNH), 31.1 (CH₂-indol), 28.3(COCH₂CH₂), (24.8 (COCH₂CH₂), 24.8. Elementel analiz: C₂₈H₂₆N₄O₄ hesaplanan C, 69.70; H, 5.43; N, 11.61; bulunan C, 69. 43; H, 5.41; N, 11.37. HRMS *m/z* for C₂₈H₂₆N₄O₄ [M+Na]⁺ hesaplanan 506.1, bulunan 505.2; [M+K]⁺ hesaplanan 521.2, bulunan 523.2.

(S)-Benzil (3-metil-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)bütan-2-il)karbamat (4)

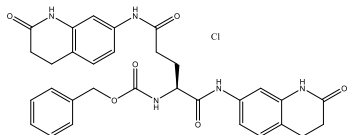


Beyaz katı (78%); e.n. 225-226 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H, NH_{laktam}), 10.01 (s, 1H, NH), 7.49 (d, 1H, NH, *J*=8 Hz), 7.38-7.06 (m, 7H, Ar-*H*), 5.05 (s, 2H, CH₂Ph), 3.99 (t, 1H, CHNH, *J*=8 Hz), 2.81 (t, 2H, COCH₂, *J*=8. Hz), 2.42 (t, 2H, COCH₂CH₂, *J*= 8 Hz), 2.01-1.97 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.90 (d, 6H, CH₃, *J*= 8Hz). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 171.7 (NHCOCH₂),

171.0 (NH-C=O), 156.7 (COOCH₂Ph), 138.9, 138.2, 137.5, 128.8, 128.3, 128.2, 128.1, 119.0, 113.3, 106.7(Ar-*C*), 65.9(OCH₂Ph), 61.4(CHNH), 31.1(COCH₂CH₂), 30.7(COCH₂CH₂), 24.7 (CH(CH₃)₂), 19.6 ve 18.9 (CH₃)₂CH).Elementel analiz: C₂₂H₂₅N₃O₄ hesaplanan C, 66.82; H, 6.37; N, 10.63; bulunan C, 66. 72; H, 6.35; N, 10.59. HRMS *m/z* for C₂₂H₂₅N₃O₄[M+H]⁺ hesaplanan 396.2, bulunan 396.2;

[M+Na]⁺ hesaplanan 418.2, bulunan 418.1; [M+Cl]⁻ hesaplanan 430.2 , bulunan 430.1.

(S)-Benzil (1,5-diokso-1,5-bis((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)pentan-2-yl)karbamat(5)



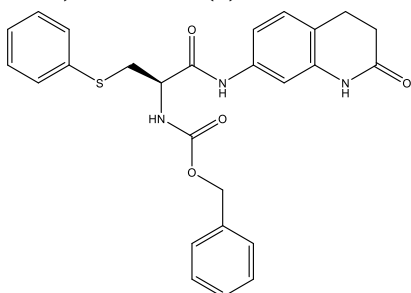
Bej katı (87%); e.n. 211-212 °C; ¹H-NMR (400

MHz,DMSO-*d*₆)

δ10.20ve 10.15 (2s, 2H, NH_{laktam}),10.18 ve 9.94 (2s, 2H), NH),

7.94 (d,1H, NH, *J*= 4 Hz), 7.65 (m, 4H, Ar-*H*), 7.49 (s, 1H, Ar-*H*), 7.40 (m, 2H, Ar-*H*), 7.39-7.33 (m, 2H, Ar-*H*), 7.32-7.25 (s, 1H, Ar-*H*), 7.22-7.04 (s, 1H, Ar-*H*), 5.06 (s, 2H, CH₂Ph), 4.34-4.03 (m, 1H, CHNH), 2.80 (t, 4H, COCH₂CH₂, *J*= 8 Hz), 2.50-2.29 (m, 6H, COCH₂CH₂ ve COCH₂CH₂), 2.20-1.84 (m, 2H, COCH₂CH₂CH). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 170.9 ve 170.8 (COCH₂), 170,2 ve 170.0 (CONH), 156.4(COOCH₂Ph), 148.3,138.9, 138.8, 138.7, 138.3, 137.4, 128.8, 128.3, 128.1, 119.0, 118.6, 113.2, 108.4, 106.8,106.6, 101.3(Ar-C), 65.9(CH₂Ph), 55.4(CHNH), 33.2(COCH₂CH₂), 31.7(COCH₂CH₂), 31.1(CHCH₂), 28.0(COCH₂CH₂), 24.7(COCH₂CH₂), 24.5 (COCH₂CH₂CH).Elementel analiz: C₃₁H₃₁N₅O₆ hesaplanan C, 65.37; H, 5.49; N, 12.30; bulunan C, 65. 12; H, 5.46; N, 11.97. HRMS *m/z* for C₃₁H₃₁N₅O₆[M+H]⁺ hesaplanan 570.2, bulunan 570.2; [M+Na]⁺ hesaplanan 592.2, bulunan 592.1;[M-H]⁻ hesaplanan 568.2, bulunan 568.2; [M+Cl]⁻ hesaplanan 604.2 , bulunan 604.1.

(R)-Benzil (1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)-3-(feniltiyo)propan-2-il)karbamat (6)



Krem katı (72 %); e.n. 150-151 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400

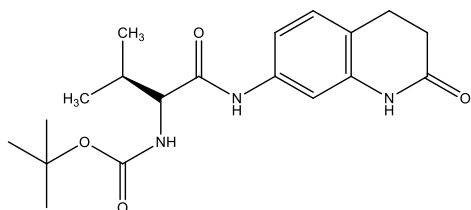
MHz) δ 10.24 (s, 1H, NH_{laktam}), 10.20 (s, 1H,NH),7.88 (d, 1H,

N-H, *J*=8 Hz), 7.45-7.12 (m, 13 H, Ar-*H*), 5.11 (s, 2H, CH₂

Ph), 4.44-4.43 (m, 1H, CHNH), 3.42-3.39 (m, 1H, CH₂S),

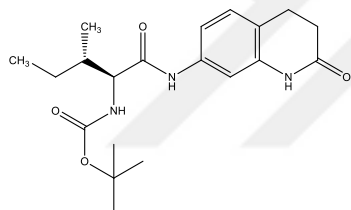
3.27-3.22 (m, 1H, CH₂S), 2.86 (t, 2H, COCH₂, *J*= 8 Hz), 2.48 (m, 4H, COCH₂CH₂, *J*= 8 Hz). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ170.8 (COCH₂), 169.0 (COCH), 156.4 (COOCH₂Ph), 138.9, 138.1, 137.3, 136.3, 129.6, 128.8, 128.8, 128.3, 128.2, 126.4, 119.3, 113.7, 107.1 (Ar-C), 66.1 (CH₂Ph), 55.3 (CHNH), 35.3 (CHCH₂S), 31.1 (COCH₂CH₂), 24.8 (COCH₂CH₂). Elemental analizi: C₂₆H₂₅N₃O₄S hesaplanan C, 65.67; H, 5.30; N, 8.84; S, 6.74, bulunan C, 65.39; H, 5.04; N, 8. 71; S, 6.63. HRMS *m/z* for C₂₆H₂₅N₃O₄S [M+H]⁺ hesaplanan 476.2, bulunan 476.3.

(R)-ter-Bütil (3-metil-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)bütan-2-il)karbamat (7)



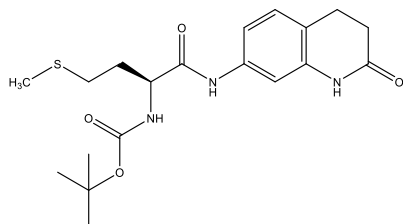
Beyaz katı (94%); e.n. 217-218 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$), 9.92 (s, 1H, NH), 7.24 (s, 1H, Ar-H), 7.23-7.06 (m, 2H, Ar-H), 6.85 (d, 1H, NH, $J=12$ Hz), 3.92-3.88 (m, 1H, CHNH), 2.80 (t, 2H, COCH_2CH_2 , $J=8$ Hz), 2.40 (t, 2H, COCH_2CH_2 , $J=8$ Hz), 1.99-1.92 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 0.89 (d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 171.0 (NHCOCH_2), 170.7 (CHCONH), 155.9 (COOCH_2Ph), 138.9, 138.2, 128.2, 118.9, 113.3, 106.7 (Ar-C), 78.4 ($\text{CO}(\text{CH}_3)_3$), 60.9 (CHNH), 31.1 (COCH_2CH_2), 30.8 (COCH_2CH_2), 28.7 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}$), 24.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_3$), 19.6 ve 19.0 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). Elementel analiz: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ hesaplanan C, 63.14; H, 7.53; N, 11.63; bulunan C, 62.72; H, 7.47; N, 11.52.

ter-Bütil((2S,3S)-3-metil-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)pentan-2-yl)karbamat (8)



Beyaz katı (83%); e.n. 199-200 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$), 9.93 (s, 1H, NH), 7.24 (s, 1H, Ar-H), 7.24-7.06 (m, 2H, Ar-H), 6.89 (d, 1H, NH, $J=8$ Hz), 3.94 (t, 1H, CHCHNH , $J=8$ Hz), 2.80 (t, 2H, COCH_2CH_2 , $J=8$ Hz), 2.42 (t, 2H, COCH_2CH_2 , $J=8$ Hz), 1.74-1.45 ve 1.47-1.45 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$), 1.39 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.16-1.13 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$), 0.85-0.81 (m, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 171.1 (NHCOCH_2), 170.7 (CHNHCO), 155.9 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 138.9, 138.2, 128.2, 118.9, 113.3, 106.7 (Ar-C), 78.5 ($\text{CO}(\text{CH}_3)_3$), 59.8 (CHNH), 36.8 (COCH_2CH_2), 31.1 (COCH_2CH_2), 28.7 (CHCH_2CH_3), 25.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.8 (CHCH_2CH_3), 15.8 (CH_3), 11.2 (CH_3). Elementel analiz: $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ hesaplanan C, 63.98; H, 7.79; N, 11.19; bulunan C, 62.72; H, 7.77; N, 11.07. HRMS m/z for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan 398.2, bulunan 398.1; $[\text{M}-\text{H}]^-$ hesaplanan 374.2, bulunan 374.1; $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ hesaplanan 410.2, bulunan 410.1.

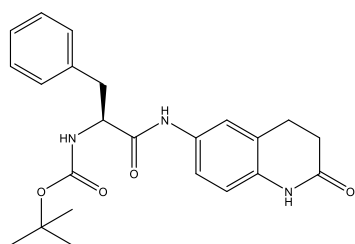
(S)-ter-Bütil (4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino) bütan-2-il) karbamat (9)



Krem katı (86%); e.n. 171-172 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.12 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$), 9.93 (s, 1H, NH), 7.23 (d, 1H, N-H, $J=4$ Hz), 7.13-7.06 (m, 3 H, Ar-H), 4.15-4.10

(m, 1H, CHNH), 2.80 (t, 2H, COCH_2 , $J=8$ Hz), 2.48-2.40 (m, 4H, COCH_2CH_2 + $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.06 (s, 3H, CH_3), 1.88-1.85 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.38 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 171.2 (COCH_2), 170.9 (COCH), 156.0 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 138.9, 138.3, 128.2, 119.0, 113.5, 106.9 (Ar-H), 78.7 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_3$), 65.4 (CHNH), 54.8 (COCH_2CH_2), 31.1 ($\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 30.2 (COCH_2CH_2), 28.6 (SCH_3), 24.8 ($\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 15.1 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_3$). Element Analizi: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ Hesaplanan: C, 57.99; H, 6.92; N, 10.68; S, 8.15, Bulunan: C, 57.89; H, 6.86; N, 10.67; S, 8.18. HRMS m/z for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}[\text{M}-\text{H}]^+$ hesaplanan 392.2, bulunan 392.1; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan 416.2, bulunan 416.3. HRMS m/z for $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} [\text{M}-\text{H}]^-$ calcd. 392.2, found 392.1; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calcd. 416.2, found 416.3.

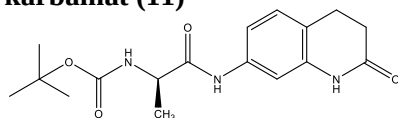
(S)-ter-Bütil(1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)amino)-3-fenilpropan-2-il) karbamat (10)



Krem katı (86%); e.n. 180-181 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.14 (s, 1H, $\text{NH}_{\text{laktam}}$), 9.99 (s, 1H, NH), 7.33-7.07 (m, 8 H, Ar-H + NH), 4.34-4.29 (m, 1H, CHNH),

2.99-2.95 (m, 1H, CH_2Ph), 2.83-2.79 (m, 3H, COCH_2 + CH_2Ph), 2.42 (t, 2H, COCH_2CH_2 , $J=8$ Hz), 1.32 (s, 9H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 171.1 (NHCOCH_2), 170.8 (COCH), 155.8 ($\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$), 138.9, 138.4, 138.32, 129.7, 128.5, 128.2, 126.6, 118.9, 113.5, 106.8 (Ar-H), 78.7 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_3$), 56.9 (CHNH), 37.9 (CHCH_2), 31.1 (COCH_2CH_2), 28.6 (COCH_2CH_2), 24.8 ($\text{OCH}(\text{CH}_3)_3$). Element analizi: $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ hesaplanan; C, 67.46; H, 6.65; N, 10.26, bulunan; C, 67.11; H, 6.56; N, 10.30. HRMS m/z for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4[\text{M}-\text{H}]^+$ hesaplanan 408.2, bulunan 408.2.

(R)-ter-Bütil (1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)propan-2-il) karbamat (11)

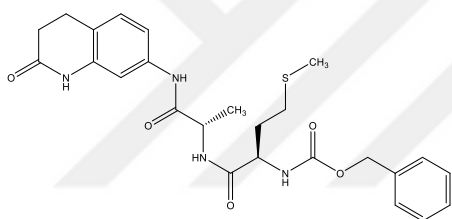


Krem katı (77 %); e.n. 197-198 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆,

400 MHz) δ10.17 (s, 1H, NH_{laktam}), 9.91 (s, 1H, NH),

7.28 (d, 1H, N-H, *J*= 4 Hz), 7.17-7.09 (m, 3 H, Ar-*H*), 4.16-4.13 (m, 1H, CHNH), 2.86 (t, 2H, COCH₂, *J*= 8 Hz), 2.47 (t, 2H, COCH₂CH₂, *J*= 8 Hz), 1.44 (s, 9H, (OCH(CH₃)₃), 1.29 (d, 3H, CHCH₃, *J*= 8 Hz). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ171.8 (COCH₂), 170.8 (COCH), 155.5 (COOCH₂Ph), 138.9, 138.5, 128.2, 118.8, 113.2, 106.7 (Ar-C), 78.5 (OCH(CH₃)₃), 50.8 (CHNH), 31.1 (COCH₂CH₂), 28.7 (COCH₂CH₂), 24.8 (OCH(CH₃)₃), 18.5(CHCH₃). Element analizi: C₁₇H₂₃N₃O₄ hesaplanan; C, 61.25; H, 6.95; N, 12.60; S, 6.74, bulunan C, 61.02; H, 6.94; N, 12.63. HRMS *m/z* for C₁₇H₂₃N₃O₄[M+Na]⁺ hesaplanan 356.2, bulunan 356.2.

Benzil((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-(((R)-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)propan-2-il)amino)bütan-2-il)karbamat (12)



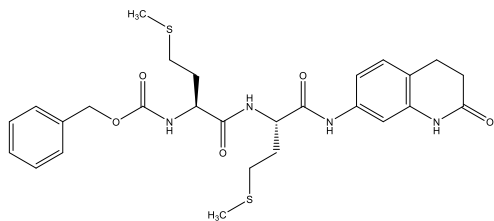
Bej rengi katı (72%); e.n. 202-203 °C; ¹H-NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆)δ 10.17 (s, 1H, NH_{laktam}), 10.00

(s,1H NH), 8.19 (d, 1H, N-H, *J*= 8 Hz), 7.76-6.88 (d,

1H, N-H, *J*=8Hz) 5.26-4.92 (s, 2H, CH₂Ph), 4.57-

4.28 (m, 1H, CHNH), 4.28-3.97 (m, 1H, CHNH), 3.23 (m, 1H, CH₂Ph), 3.02-2.74 (m, 2H, CH₂Ph), 2.53-2.28 (t, 2H, COCH₂, *J*=8 Hz), 2.21-1.67 (t, 2H, COCH₂CH₂, *J*=8 Hz), 1.50-1.09. ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ171.3 (COCH₂), 170.7(COCH), 156.4(COOCH₂Ph), 138.9, 138.4, 137.4, 128.8, 128.2, 118.9, 113.2, 106.6(Ar-C), 65.9(CH₂Ph), 54.7(CHNH), 54.2 (CHNH), 49.4(COCH₂CH₂), 31.3(COCH₂CH₂), 30.1(CHCH₂), 24.7(SCH₂), 18.5 (CH₂CH₂S), 15.1 (SCH₃). Elementel analiz: C₂₅H₃₀N₄O₅S hesaplanan C, 60.22; H, 6.07; N, 11.24; S, 6.43; bulunan C, 59. 97; H, 6.06; N, 11.22; S, 6.23. HRMS *m/z* for C₂₅H₃₀N₄O₅S[M+H]⁺ hesaplanan 499.2, bulunan 499.1; [M+Na]⁺ hesaplanan 521.2, bulunan 521.1; [M+Cl]⁻ hesaplanan 533.2 , bulunan 533.1.

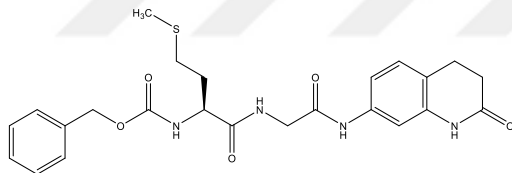
Benzil**((S)-4-(methiltiyo)-1-(((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il) amino)bütan-2-il)amino)-1-oksobütan-2-il)karbamat (13)**

Bej rengi katı (72%); e.n. 202-203 °C; ¹H-NMR

(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H, NH_{laktam}),

10.02(s, 1H, NH), 7.49 (d, 1H, N-H, *J*=8 Hz), 7.46-

7.41 (d, 1H, N-H, *J*= 8 Hz), 7.40-7.19 (m, 8 H, Ar-*H*), 7.19-6.95 (t, 1H, NH, *J*= 4 Hz), 5.05 (s, 2H, CH₂Ph), 3.99 (m, 1H, CHNH), 3.61 (m, 1H, CHNH), 2.81 (t, 2H, COCH₂, *J*=8 Hz), 2.46-2.28 (t, 2H, COCH₂CH₂, *J*=8 Hz). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 172.1 (COCH₂), 170.7 (COCH), 170.2 (COCH), 156.5 (COOCH₂Ph), 138.9, 138.2, 137.4, 128.8, 128.2, 119.1, 113.4, 106.8(Ar-C), 65.9(CH₂Ph), 54.3(CHNH), 53.2(CHNH), 32.3(CHCH₂), 31.7(CH₂CH₂), 31.0(CHCH₂), 30.0 (CHCH₂), 24.7(CH₂CH₂), 15.1. Elementel analiz: C₂₇H₃₄N₄O₅S₂ hesaplanan C, 58.04; H, 6.13; N, 10.03; S, 11.48; bulunan C, 57.92; H, 6.01; N, 9.93; S, 11.39. HRMS *m/z* for C₂₇H₃₄N₄O₅S₂[M+H]⁺ hesaplanan 459.2, bulunan 559.2; [M+Cl]⁻ hesaplanan 553.2, bulunan 553.1.

(S)-Benzil**(4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-2-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino) etil) amino)bütan-2-il)karbamat (14)**

Bej katı (75%); e.n. 158-159 °C; ¹H-NMR (400

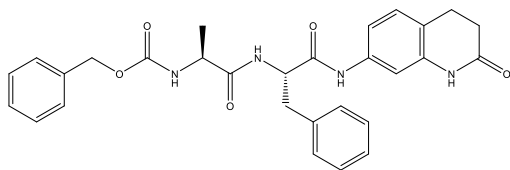
MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H, NH_{laktam}), 9.83

(s, 1H, NH), 8.28 (t, 1H, N-H, *J*=6 Hz), 7.92

(bs, 2H, Ar-*H*), 7.62 (d, 1H, NH, *J*= 8 Hz), 7.52-7.08 (m, 6H, Ar-*H*), 5.05 (d, 2H, CH₂Ph), 4.17-4.50 (m, 1H, CHNH), 4.14-4.12 (m, 2H, CH₂NH), 2.81(t, 2H, COCH₂CH₂, *J*= 8 Hz), 2.44 (t, 2H, COCH₂CH₂, *J*= 8 Hz), 2.05-1.81(m, 7H, CH₃ + CH₂CH₂S). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 170.4 (NHCOCH₂), 170.3 (COCH), 167.8 (COCH), 156.4 (COOCH₂Ph), 148.2, 139.0, 137.3, 128.8, 128.2, 118.8, 113.2, 108.3, 106.4, 101.4(Ar-C), 63.4(CH₂Ph), 54.3(CHNH), 43.0(CHNH), 31.0(CHCH₂), 30.1(COCH₂CH₂), 24.8(COCHCH₂), 15.6(CH₂CH₂), 15.1(CH₃). Elementel analiz: C₂₄H₂₈N₄O₅S hesaplanan C, 59.49; H, 5.82; N, 11.56; S, 6.62; bulunan C, 59.32; H, 5.81; N, 11.47; S, 6.51. HRMS *m/z* for C₂₄H₂₈N₄O₅S[M+H]⁺ hesaplanan 485.2, bulunan 485.1; [M+Cl]⁻ hesaplanan 519.2, bulunan 519.1.

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 170.4 (NHCOCH₂), 170.3 (COCH), 167.8 (COCH), 156.4 (COOCH₂Ph), 148.2, 139.0, 137.3, 128.8, 128.2, 118.8, 113.2, 108.3, 106.4, 101.4(Ar-C), 63.4(CH₂Ph), 54.3(CHNH), 43.0(CHNH), 31.0(CHCH₂), 30.1(CH₂CH₂), 24.8

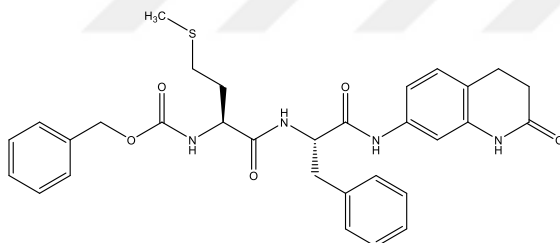
Benzil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)amino)propan-2-il)karbamat (15)



Beyaz katı (62%); e.n. 178-179 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ10.18 (s, 1H, NH_{laktam}), 10.00

(s, 1H,NH), 8.13 (d, 1H, N-H, *J*=8 Hz), 7.41-7.13 (m, 13 H, Ar-*H* + NH), 5.08 (d, 2H, CH₂Ph), 4.71(t, 1H, CHNH, *J*= 6 Hz), 4.10 (t, 1H, CHNH, *J*= 6 Hz), 3.12-3.00 (m, 1H, CH₂Ph), 2.97-2.94 (m, 2H, CH₂Ph), 2.86 (t, 2H, COCH₂CH₂, *J*= 8 Hz), 2.47 (t, 2H, COCH₂CH₂, *J*= 8 Hz), 1.20 (d, 3H, CH₃, *J*= 8 Hz). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 172.8 (COCH₂), 170.7(COCH), 170.1(COCH), 156.1(COOCH₂Ph), 138.9, 138.1, 137.9, 137.4,129.7, 128.8, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 126.9, 119.2, 113.5, 108.9(Ar-C), 65.9(CH₂Ph),54.9 (CHNH), 50.6(CHNH), 38.1(CHCH₂Ph), 31.0(COCH₂CH₂), 24.7(COCH₂CH₂), 18.5(CHCH₃). Elementel analiz: C₂₉H₃₀N₄O₅ hesaplanan C, 67.69; H, 5.88; N, 10.89; bulunan C, 67.54; H, 5.83; N, 10.62. HRMS *m/z* for C₂₉H₃₀N₄O₅[M+H]⁺ hesaplanan. 515.2, bulunan 515.2; [M+Cl]⁻ hesaplanan 549.2 , bulunan 549.1.

Benzil((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-(((S)-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)amino)bütan-2-il)karbamat (16)

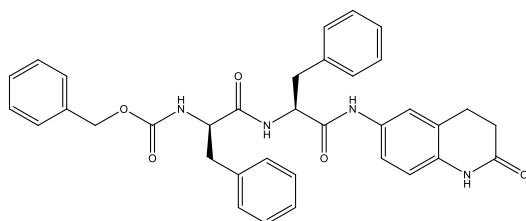


Bej katı (67%); e.n. 216-217 °C; ¹H-NMR (400 MHz,DMSO-*d*₆)δ10.17 (s, 1H, NH_{laktam}), 10.04

(s, 1H,NH), 8.19 (d, 1H, NH, *J*=8 Hz), 7.56 (d, 1H,

NH, *J*= 8 Hz), 7.42-7.14 (m, 13 H, Ar-*H*),5.09(d, 2H, CH₂Ph, *J*= 4 Hz), 4.73-4.72(m, 1H, CHNH), 4.17-4.11 (m, 1H, CHNH), 3.12-3.09 (m, 1H, CH₂Ph), 2.99-2.94 (m, 1H, CH₂Ph), 2.86 (t, 2H, COCH₂CH₂, *J*= 8 Hz), 2.49-2.41 (m, 4H, COCH₂CH₂ ve SCH₂), 2.06 (s, 3H, CH₃), 1.87-1.78 (m, 2H, SCH₂CH₂). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 171.8(NHCOCH₂),170.7(COCH), 170.1(COCH), 156.4(COOCH₂Ph), 139.0, 138.2, 137.8, 137.4, 129.7, 128.8, 128.5, 128.3, 128.2, 126.9, 119.2, 113.4, 106.9(Ar-C), 66.0(CH₂Ph), 55.0(CHNH), 54.4(CHNH), 38.1(CHCH₂), 32.2(OCH₂CH₂), 31.0(CH₂CH₂), 30.0 (SCH₂), 24.8 (SCH₃),15.1 (SCH₂CH₂).Elementel analiz: C₃₁H₃₄N₄O₅S hesaplanan C, 64.79; H, 5.96; N, 9.75; S, 5.58; bulunan C, 64. 72; H, 5.91; N, 9.67; S, 5.51. HRMS *m/z* for C₃₁H₃₄N₄O₅S[M+H]⁺ hesaplanan 575.2, bulunan 575.2; [M+Na]⁺ hesaplanan 597.2, bulunan 597.2; [M+Cl]⁻ hesaplanan 609.2 , bulunan 609.2.

Benzil ((R)-1-okso-1-(((S)-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)amino)-3-fenilpropan-2-il) amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (17)



Krem katı (62%); e.n. 197-198 °C; ¹H NMR

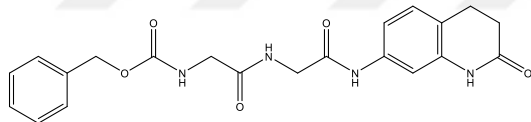
(DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 10.15 (s, 1H, *NH*_{laktam}),

10.06 (s, 1H, NH), 8.30 (d, 1H, N-H, *J*=8 Hz),

7.47 (d, 1H, N-H, *J*=8 Hz), 7.33-7.09 (m, 18 H,

Ar-H), 4.95 (s, 2H, *CH*₂Ph), 4.73-4.68 (m, 1H, *CHNH*), 4.32-4.26 (m, 1H, *CHNH*), 3.10-3.06 (m, 1H, *CH*₂Ph), 2.98-2.91 (m, 2H, *CH*₂Ph), 2.81 (t, 2H, *COCH*₂, *J*=8 Hz), 2.73-2.66 (m, 1H, 1H, *CH*₂P), 2.42 (t, 2H, *COCH*₂*CH*₂, *J*= 8 Hz). ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 171.9 (*COCH*₂), 170.8, 170.3 (*COCH*), 156.2 (*COOCH*₂Ph), 138.9, 138.4, 138.2, 137.8, 137.5, 129.7, 129.6, 128.8, 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.9, 126.9, 126.7, 119.1, 113.5, 106.9 (*Ar-C*), 65.7 (*OCH*₂Ph), 56.5 (*CHNH*), 55.2 (*CHNH*), 38.3 (*CHCH*₂), 38.0 (*CH*₂*CH*₂), 31.1 (*CHCH*₂), 24.8 (*CH*₂*CH*₂). Elemental analizi: C₃₅H₃₄N₄O₅ hesaplanan C, 71.17; H, 5.80; N, 9.49, bulunan C, 71. 05; H, 5.78; N, 9.21. HRMS *m/z* for C₃₅H₃₄N₄O₅ [*M*+*H*]⁺ hesaplanan 591.3, bulunan 593.4; [*M*+*Na*]⁺ hesaplanan 613.2, bulunan 613.3.

Benzil(2-okso-2-((2-okso-2-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)etil)amino)etil)karbamate (18)

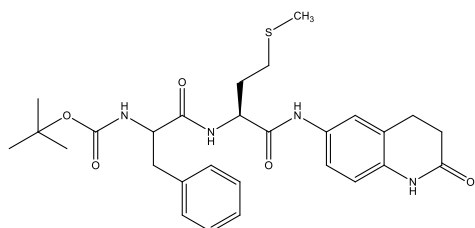


Beyaz katı (74%); e.n. 235-236 °C; ¹H-NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆)δ 10.14 (s, 1H,

*NH*_{laktam}), 9.85 (s, 1H,NH), 8.22 (t, 1H, N-H, *J*= 6 Hz), 7.56(t, 1H, *NH*, *J*= 6 Hz), 7.38-7.07 (m, 8 H, *Ar-H*), 5.06 (s, 2H, *CH*₂Ph), 3.89 (d, 2H, *CH*₂NH, *J*=6 Hz), 3.66(d, 2H, *CH*₂NH, *J*=6 Hz), 2.81 (t, 2H, *COCH*₂*CH*₂, *J*= 8 Hz), 2.42 (t, 2H, *COCH*₂*CH*₂, *J*= 8 Hz),¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 170.7(*NHCOCH*₂), 170.0(*COCH*), 167.8 (*COCH*), 157.8 (*COOCH*₂Ph),138.9, 138.2, 137.4, 128.8, 128.3, 128.2, 118.9, 113.3, 106.7 (*Ar-C*), 66.0 (*CH*₂Ph), 44.0 (*CHNH*), 43.0 (*CHNH*), 31.07 (*OCH*₂*CH*₂), 24.7 (*COCHCH*₂),Elementel analiz: C₂₁H₂₂N₄O₅ hesaplanan C, 61.45; H, 5.40; N, 13.65; bulunan C, 61. 42; H, 5.38; N, 13.59.

ter-Bütil (1-(((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)amino) bütan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (19)



Beyaz katı (80%); e.n. 197-198 °C; ¹H-NMR(400 MHz,

DMSO-*d*₆)δ 10.18(s, 1H, *NH*_{laktam}), 10.03(s, 1H, NH),

8.21(d, 1H, NH, *J*= 4 Hz), 7.51(bs, 1H, NH), 7.36-

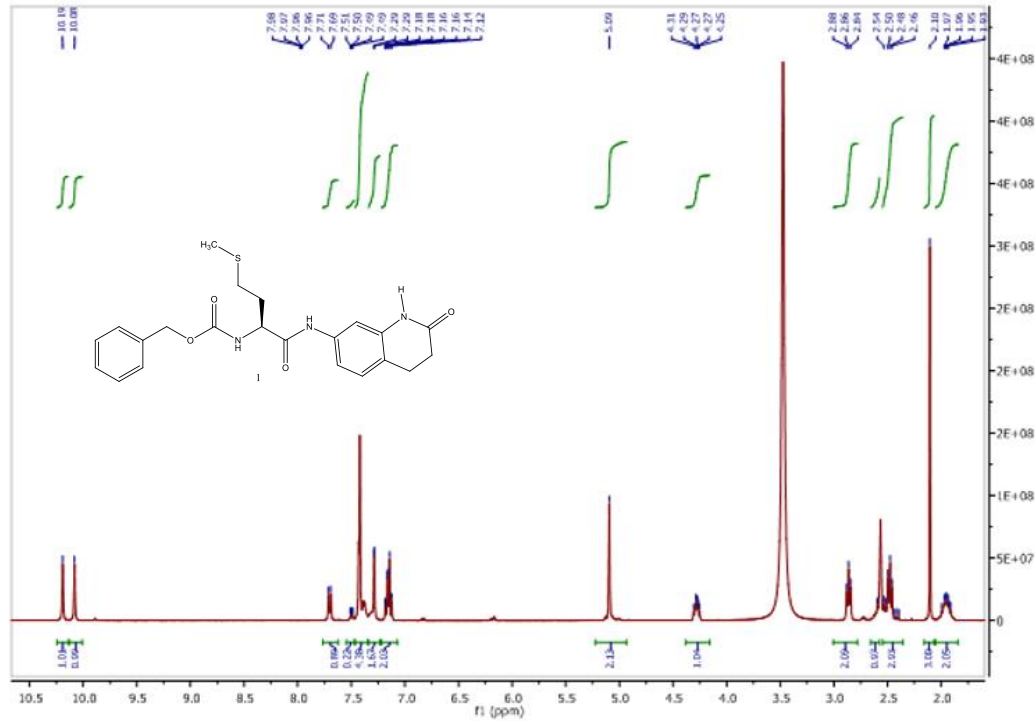
7.02(m, 8H, Ar-*H*), 4.59-5.54 (m, 1H, CHNH), 4.30-4.24 (m, 1H, CHNH), 3.04-2.88 (m, 1H, CH₂Ph), 2.87-2.80(m, 3H, COCH₂CH₂ + CH₂Ph), 2.50-2.48(m, 4H, COCH₂CH₂ +CHCH₂), 2.12 (s, 5H,CH₃), 2.04-1.93(m, 2H, CHCH₂CH₂S), 1.36 (s, 9H, OC(CH₃)₃). ¹³C NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 172.3 (NHCOCH₂),170.8(COCH), 170.2(COCH), 155.8(COOC(CH₃)₃),138.9, 138.5, 129.6, 128.5,126.6, 119.2, 113.5, 106.9(Ar-C), 78.6(OCH(CH₃)₃), 56.1(CHNH),53.1(CHNH), 37.6 (COCH₂CH₂), 32.6 (CHCH₂), 31.0 (CHCH₂CH₂S), 29.9 (COCH₂CH₂), 28.5 (SCH₃), 24.8 (CHCH₂CH₂S), 15.1(OCH(CH₃)₃).Elementel analiz: C₂₈H₃₆N₄O₅S hesaplanan C, 62.20; H, 6.71; N, 10.36; S, 5.93; bulunan C, 62. 12; H, 6.70; N, 10.27; S, 5.83.



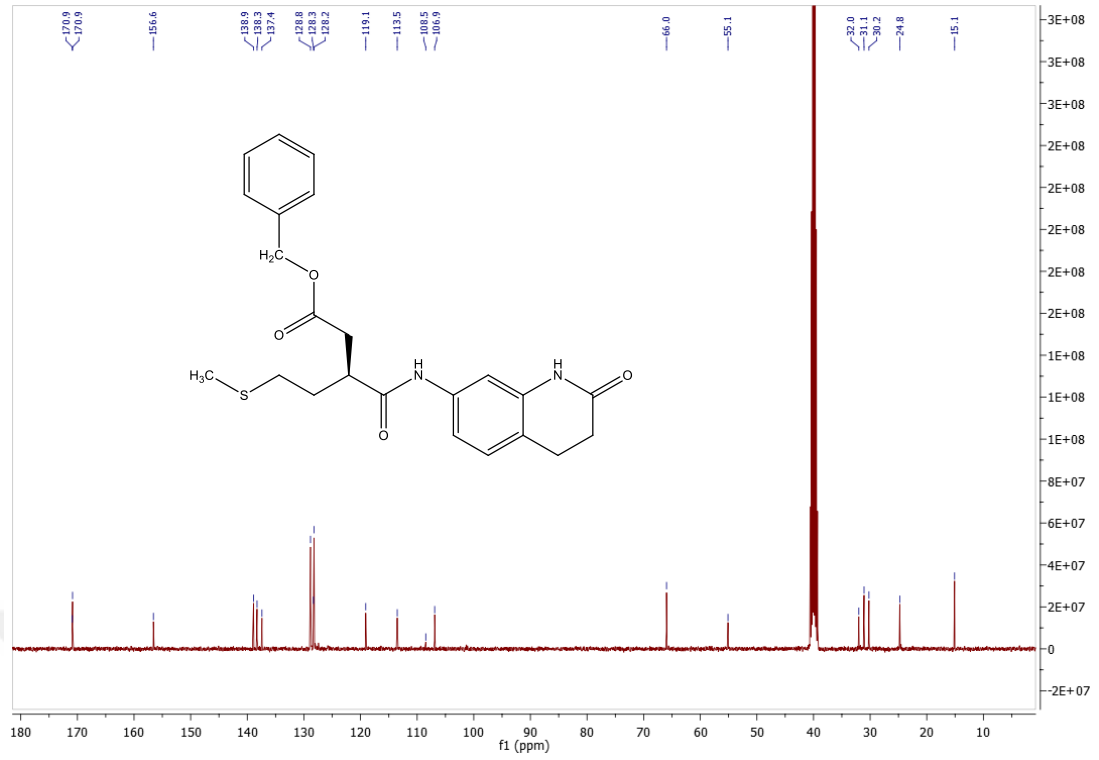
4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu bölümde sentezlenen bileşiklere ait ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, IR spektrum verileri değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin, ^1H -NMR spektrum verileri incelendiğinde aminoasitlerin benziloksikarbonil grubuna ait metilen pikleri 5.00 ppm civarında, *tert*-bütoksi koruma gruplu bileşiklerin metil pikleri 1.40 ppm civarında gözlenmiştir. Fenilalanin ve sistein, metiyonin, izolösin, glutamik asit, triptofan, fenilsistein amino asitlerinde kiral karbona komşu diasterotopik hidrojenler beklenildiği gibi ayrı ppm lerde rezonansa gelmişlerdir. Bileşiklerdeki kinolinon grubuna ait NH pikleri 10 ppm civarında görünmektedir. Bileşiklerdeki üç karbonil karbon piklerinden kinolinon (laktam karbonili) ve amit karbonili 170 ppm civarında koruma grubuna ait karbamat karbonili ise 156 ppm civarında rezonansa gelmişlerdir. Bileşiklerin infrared spektrumlarında keton ve laktam karbonil pik titreşimleri $1670\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ civarında NH gerilme titreşimleri ise 3280 cm^{-1} civarında görünmektedir.

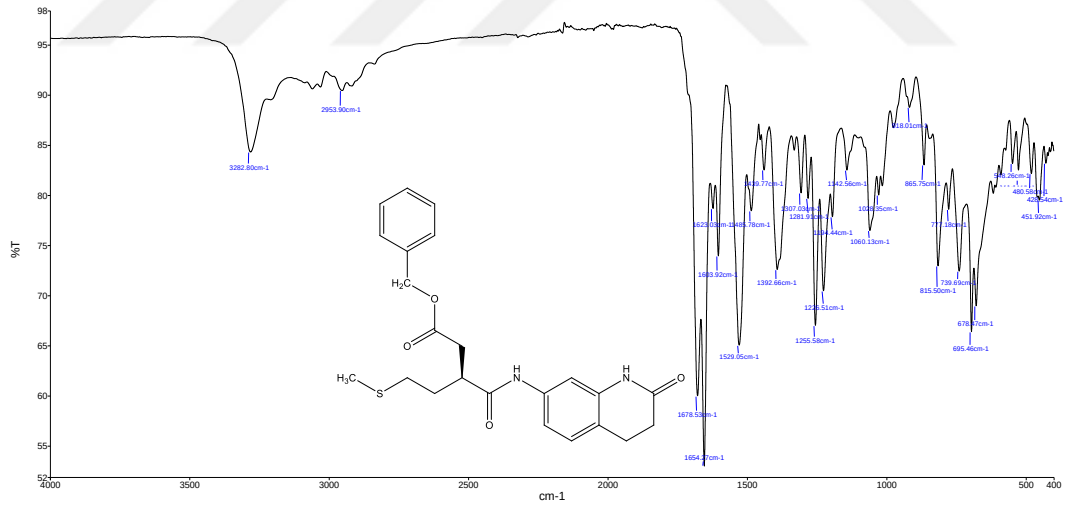
(S)-Benzil (4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)bütan-2-yl)karbamat (1)



Şekil 4.1: 1 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.2: 1 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



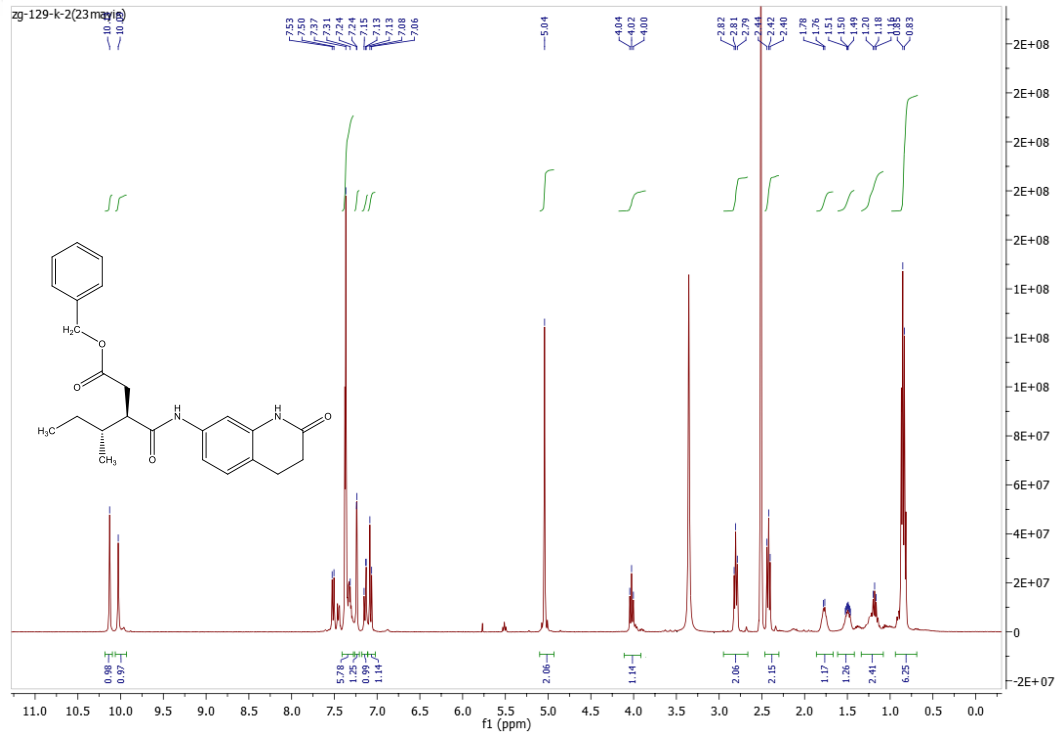
Şekil 4.3: 1 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.

1 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.19, amit NH'ı 10.08 ppm de singlet, karbamat NH 7.70 görülmektedir. Aromatik gruplara ait pikler 7.51-7.12 ppm aralığında multiplet, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 5.09 ppm de singlet, amino asitlere ait metin piki 4.31-4.25 ppm aralığında multiplet olarak, metiyonine ait diastereotopik hidrojenler 2.60-2.39, 1.99-1.91 ppm lerde

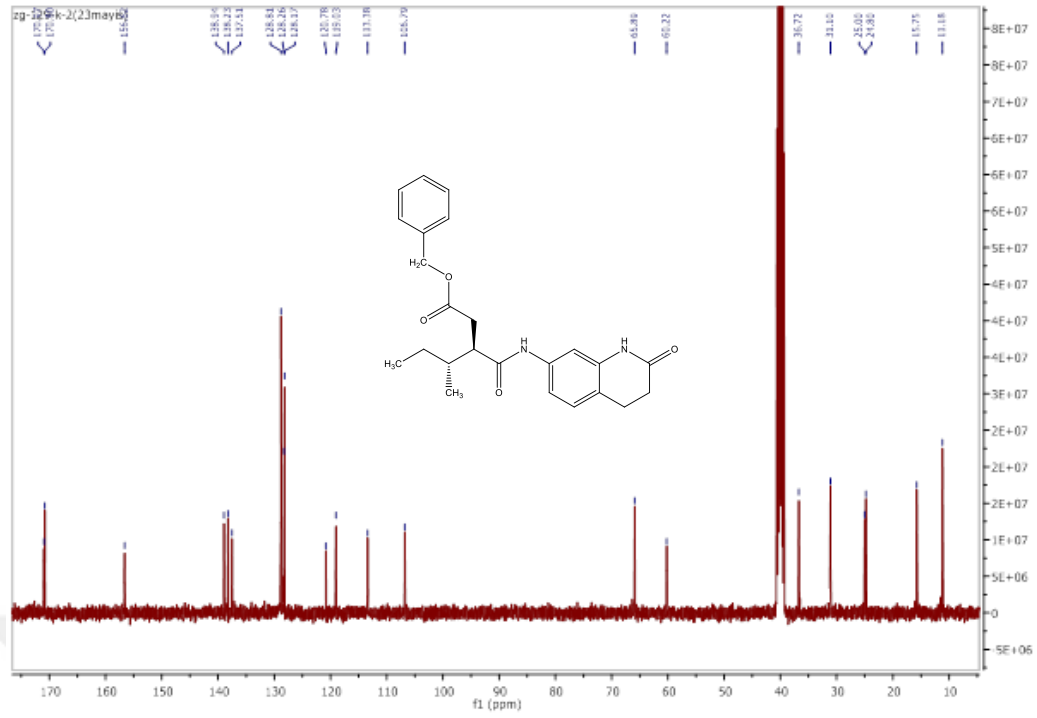
multiplet, kinoline ait metilenlerden karbonile komşu olan 2.86 de triplet, diğer metilen piki ise 2.10 ppm de triplet olarak görülmektedir.

1 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 170.9 ppm, amit karbonili 170.9 ppm de, karbamat karbonili ise 156.6 ppm de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait metilen karbonu 66.0 ppm de, amino asitde ait CH karbonu 55.2 ppm de, amino asitin metilen karbonları 32.0, 30.02 ve 31.1 ppm lerde, kinoline ait metilen karbonlarından karbonile komşu olan 24.8 ppm de görülmektedir. **1** Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleri 3282.8 cm^{-1} ve karbonil pikleride $1678,5$ ile $1654,2\text{ cm}^{-1}$ civarına görülmektedir.

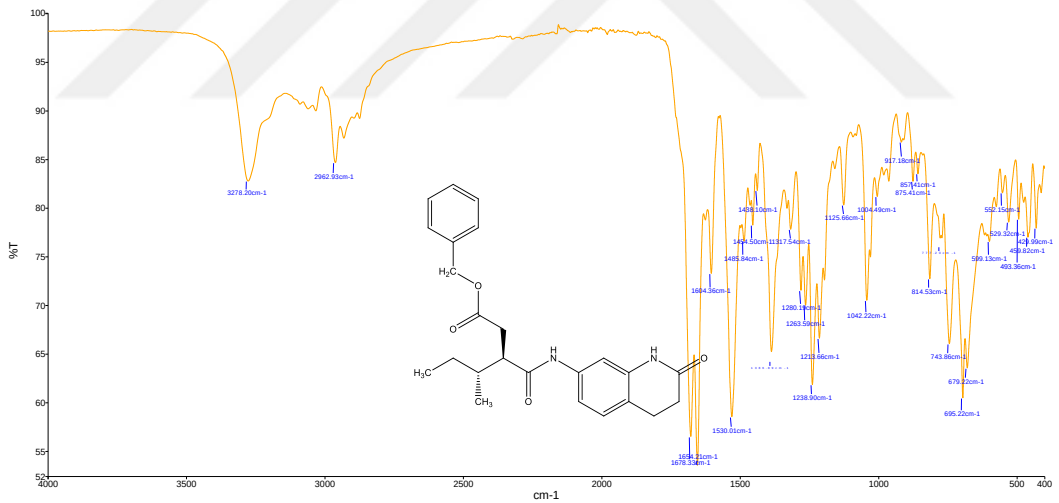
Benzil ((2S)-3-metil-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)pentan-2-il)karbamat (2)



Şekil 4.4: 2 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.5: 2 nolu bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



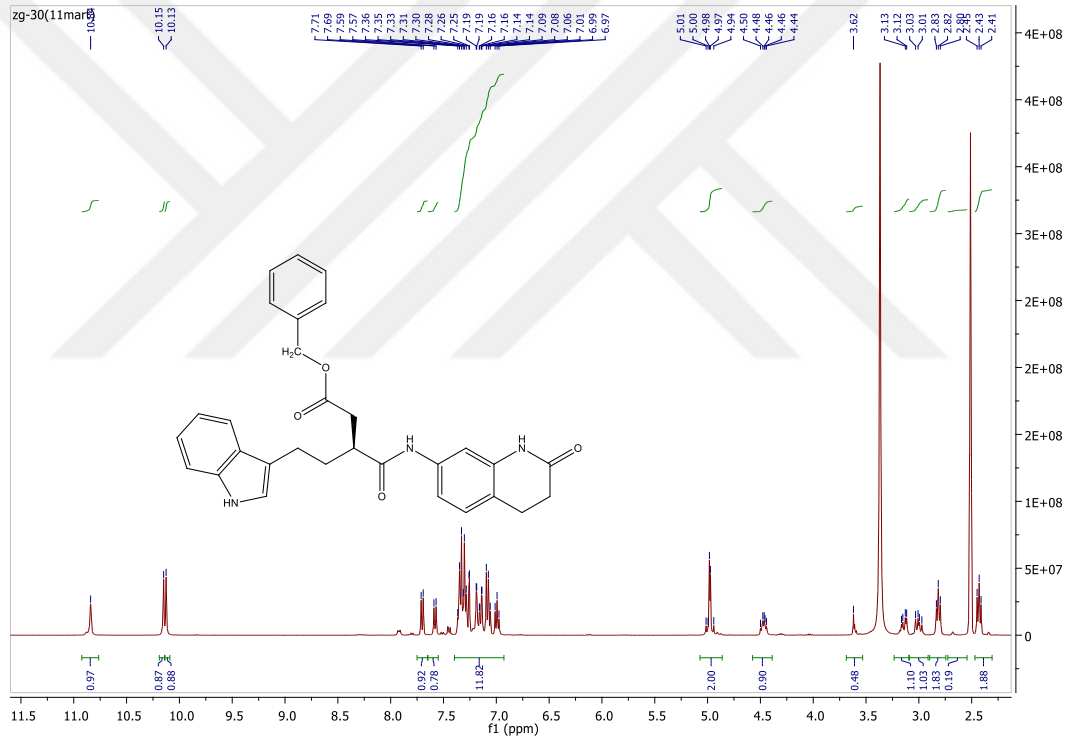
Şekil 4.6: 2 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.

2 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.13, amit NH'ı 10.03 ppm de singlet, karbamat NH 7.52 görülmektedir. Aromatik gruplara ait pikler 7.41-7.28 ppm aralığında multipler, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 5.10-4.93 ppm de singlet, amino asitlere ait metin piki 4.18-3.84 ppm aralığında multipler olarak, isolösine ait diastereotopik hidrojenler 2.47-2.30, 1.89-1.38 ve 1.21-1.05

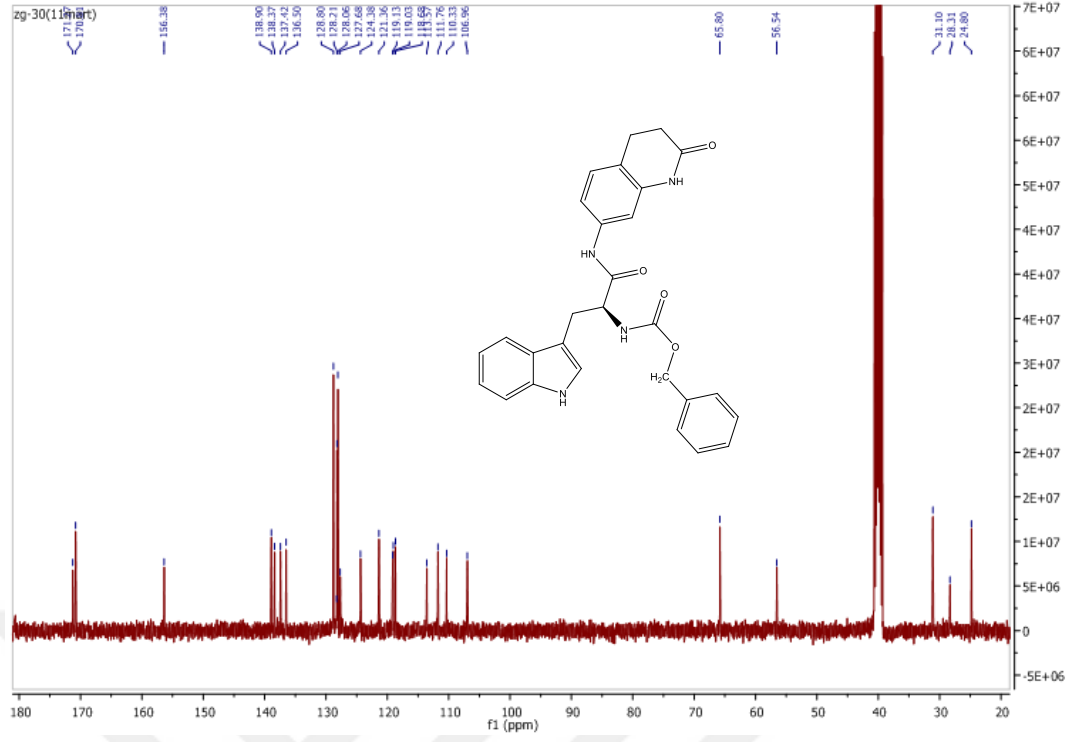
ppm lerde multiplet, kinoline ait metilenlerden karbonile komşu olan 2.81 de diğeri ise 2.42 ppm de triplet olarak görülmektedir.

2 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 170.9 ppm, amit karbonili 170.8 ppm de, karbamat karbonili ise 156.6 ppm de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait metilen karbonu 65.8 ppm de, amino asitde ait CH karbonu 60.2 ppm de, amino asitin metilen karbonları 36.7 ve 31.1 ppm lerde, kinoline ait metilen karbonlarından karbonile komşu olan 24.8 ppm de görülmektedir. 2 Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleri 3278.2 cm^{-1} ve karbonil pikleri $1678,3$ ile $1654,2\text{ cm}^{-1}$ civarına görünmektedir.

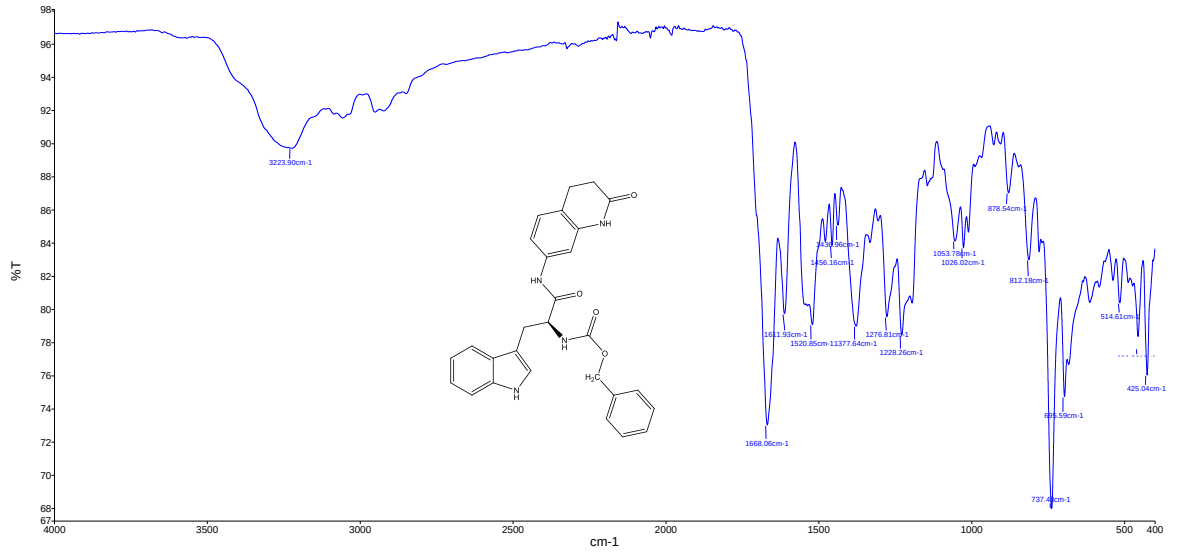
(S)-Benzil (3-(1H-indol-3-il)-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)propan-2-il)karbamat (3)



Şekil 4.7: 3 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.8: 3 nolu bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.

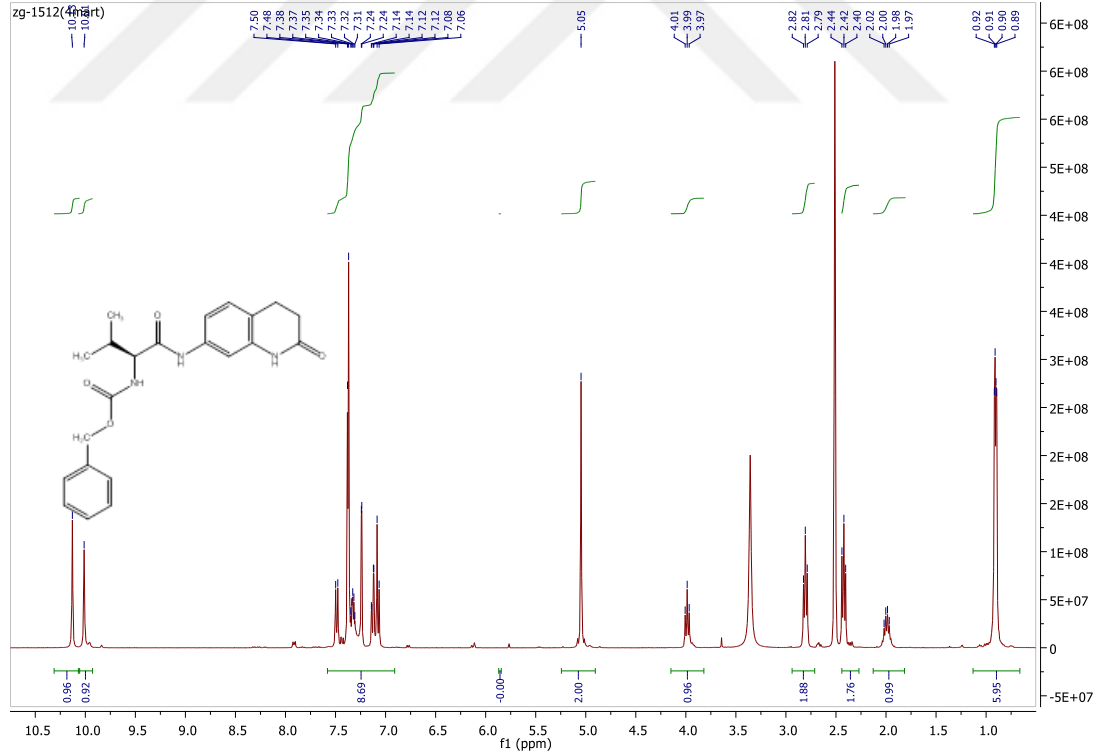


Şekil 4.9: 3 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.

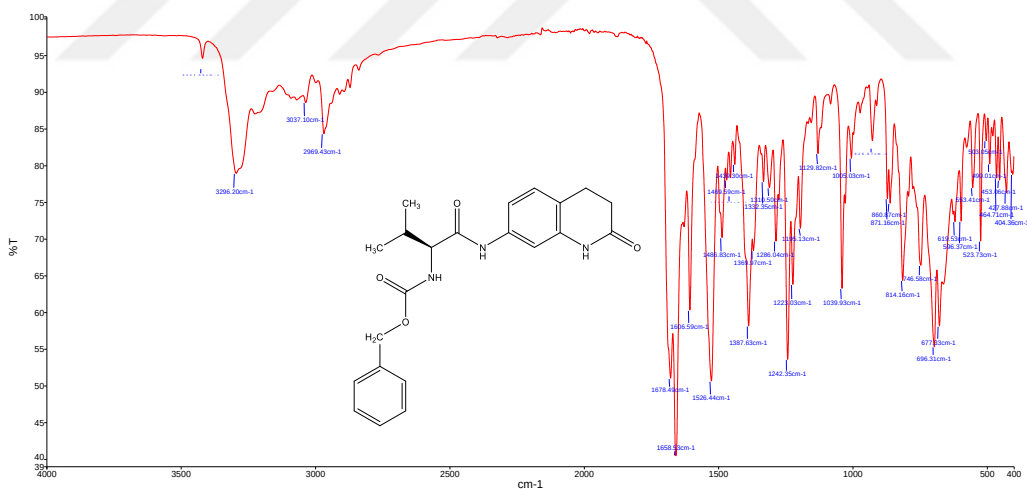
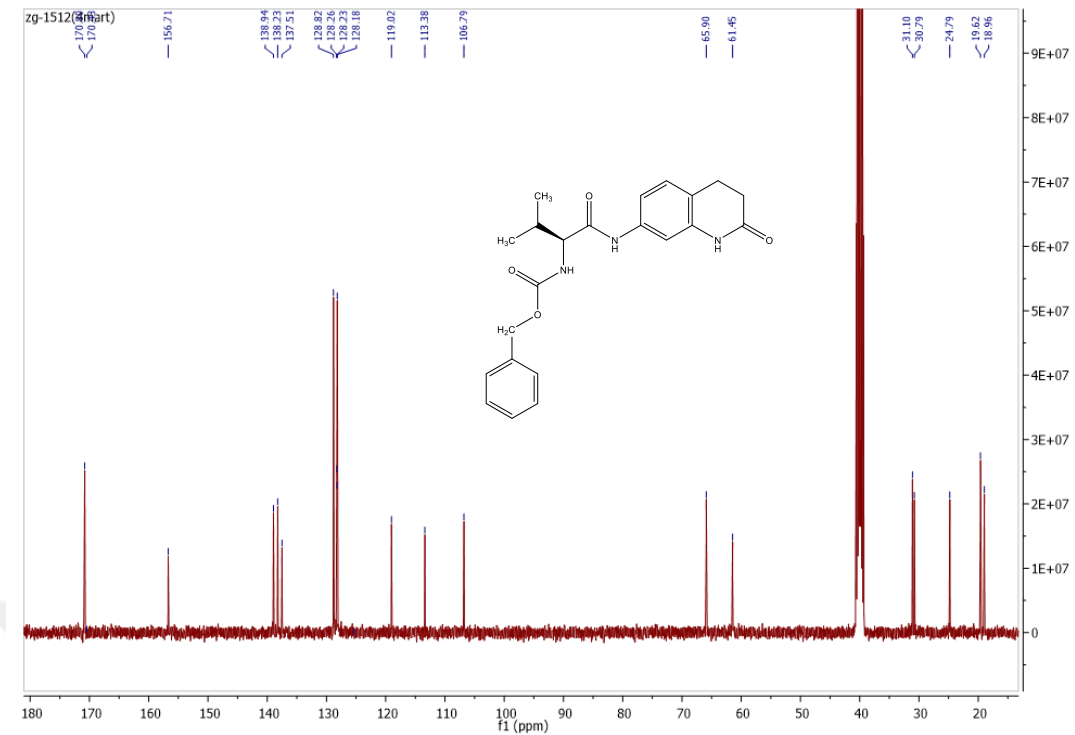
3 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.84, amit NH'ı 10.15 ppm de singlet, karbamat NH 7.70 görülmektedir. Aromatik gruplara ait pikler 7.58 ppm de dublet ve 7.40-7.69 ppm aralığında multipler, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 4.98 ppm de singlet, amino asidlere ait metin piki 4.58-4.37 ppm aralığında multipler olarak, triptofana ait diastereotopik hidrojenler 3.23-2.88 ppm de multipler, kinoline ait metilenlerden karbonile komşu olan 2.82 de triplet, diğer metilen piki ise 2.43 ppm de triplet olarak görülmektedir.

3 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 171.2 ppm, amit karbonili 170.8 ppm de, karbamat karbonili ise 156.3 ppm de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait metilen karbonu 65.8 ppm de, amino asitde ait CH karbonu 56.5 ppm de, amino asitin metilen karbonları 31.1 ve 28.3 ppm lerde, kinoline ait metilen karbonlarından karbonile komşu olan 24.8 ppm de görülmektedir. 3 Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleleri 3223.9 cm^{-1} ve karbonil pikleride $1668,0$ ile $1611,9\text{ cm}^{-1}$ civarına görünmektedir.

(S)-Benzil (3-metil-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)bütan-2-il)karbamat (4)



Şekil 4.10: 4 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.

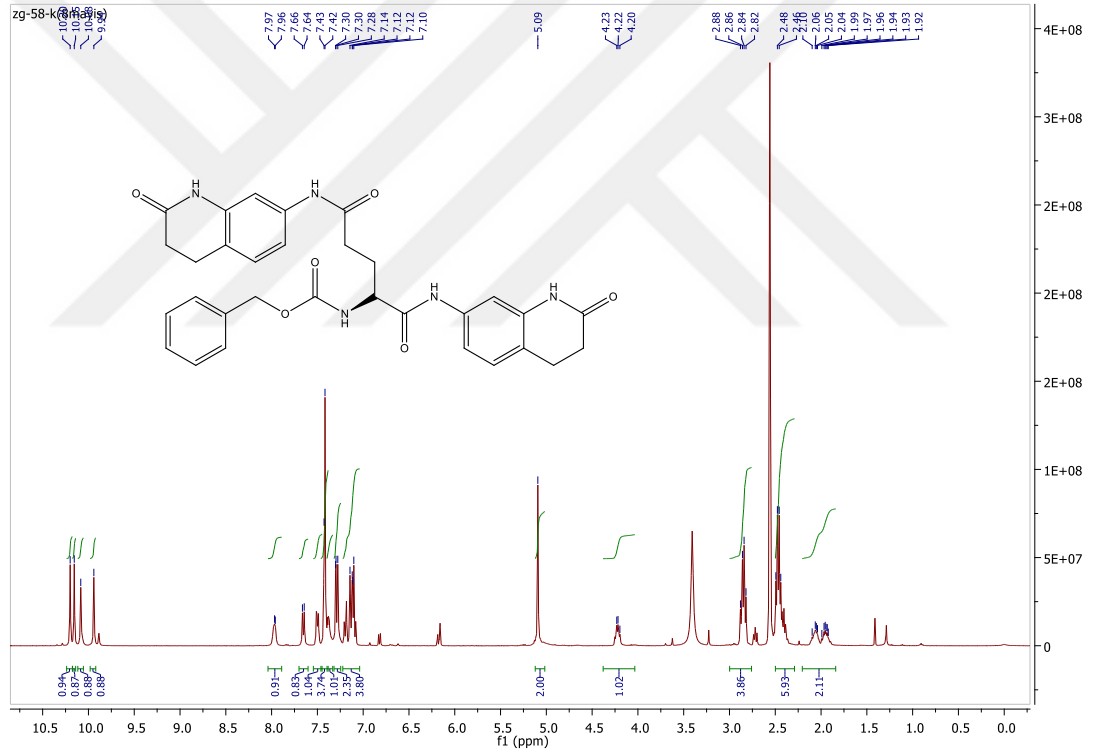


4 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.13, amit NH'ı 10.01 ppm de singlet, karbamat NH 7.49 ppm de dublet görülmektedir. Aromatik gruplara ait pikler 7.38-7.31 ve 7.14-7.06 ppm aralığında multipler, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 5.05 ppm de singlet, amino aside ait metin piki 3.99 ppm de triplet olarak, kinoline ait metilenlerden karbonile komşu olan 2.81 diğeri de 2.41 ppm lerde

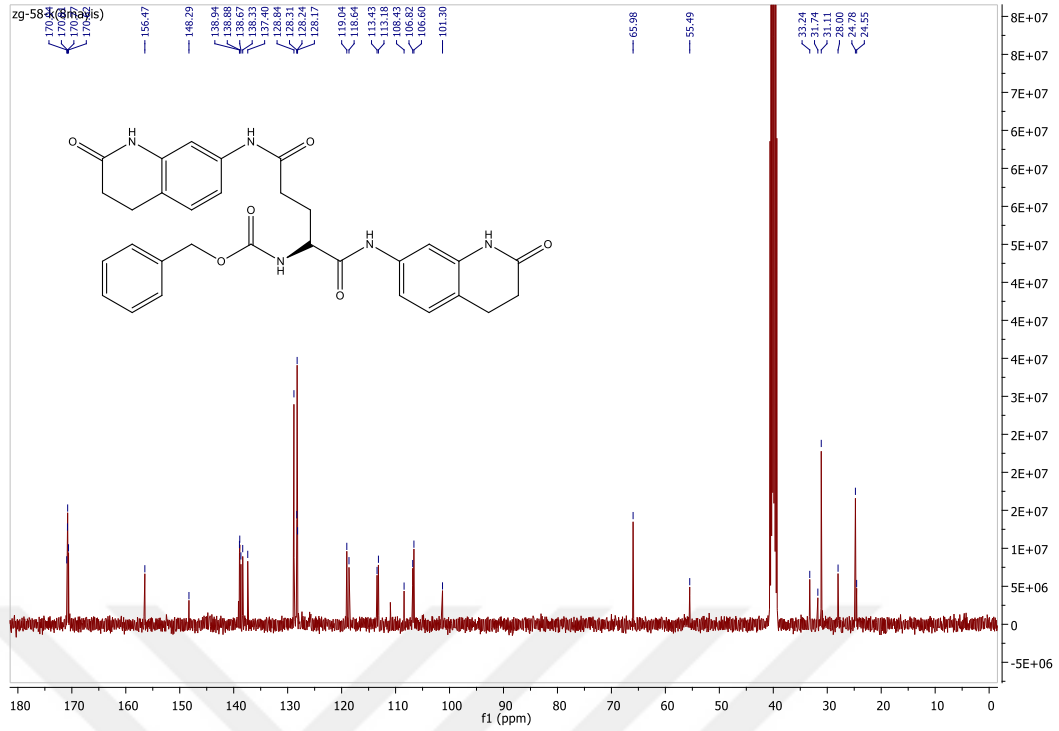
triplet, valine ait metin protonu 2.01-1.97 ppm aralığında multipler, valine ait metil protonları da 0.92-0.89 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir.

4 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 170.8 ppm, amit karbonili 170.4 ppm de, karbamat karbonili ise 156.7 ppm de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait metilen karbonu 65.9 ppm de, amino aside ait CH karbonu 61.4 ppm de, amino asite ait diğer karbonlar karbonları 32.0, 31.1, 19.6 ve 18.9 ppm lerde, kinoline ait metilen karbonlarından 30.7 ve 24.8 ppm de görülmektedir. 4 Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleri 3296.2 cm^{-1} ve karbonil pikleri de 1678,4 ile 1658,5 cm^{-1} civarına görülmektedir.

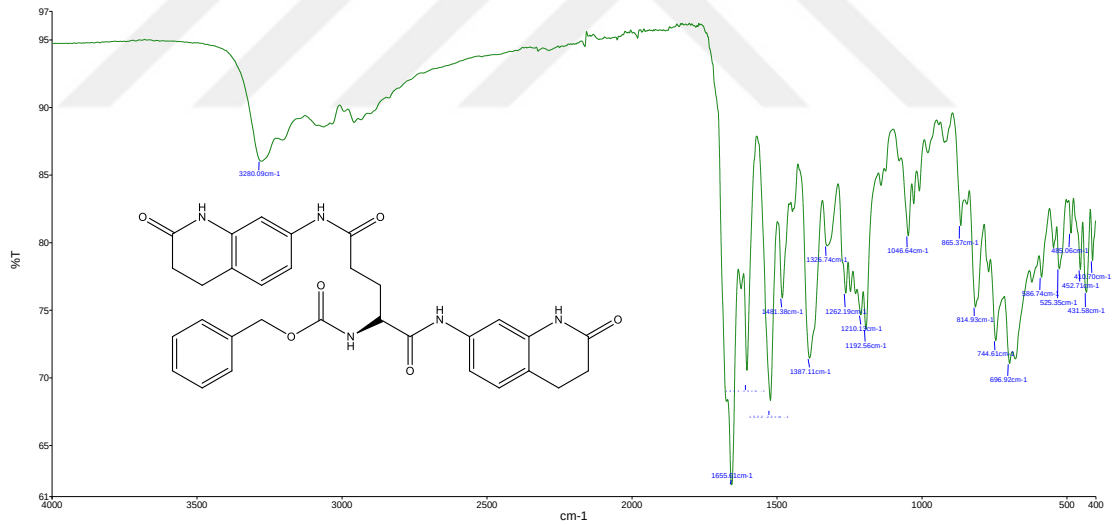
(S)-Benzil (1,5-diokso-1,5-bis((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)pentan-2-yl)karbamat(5)



Şekil 4.13: 5 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



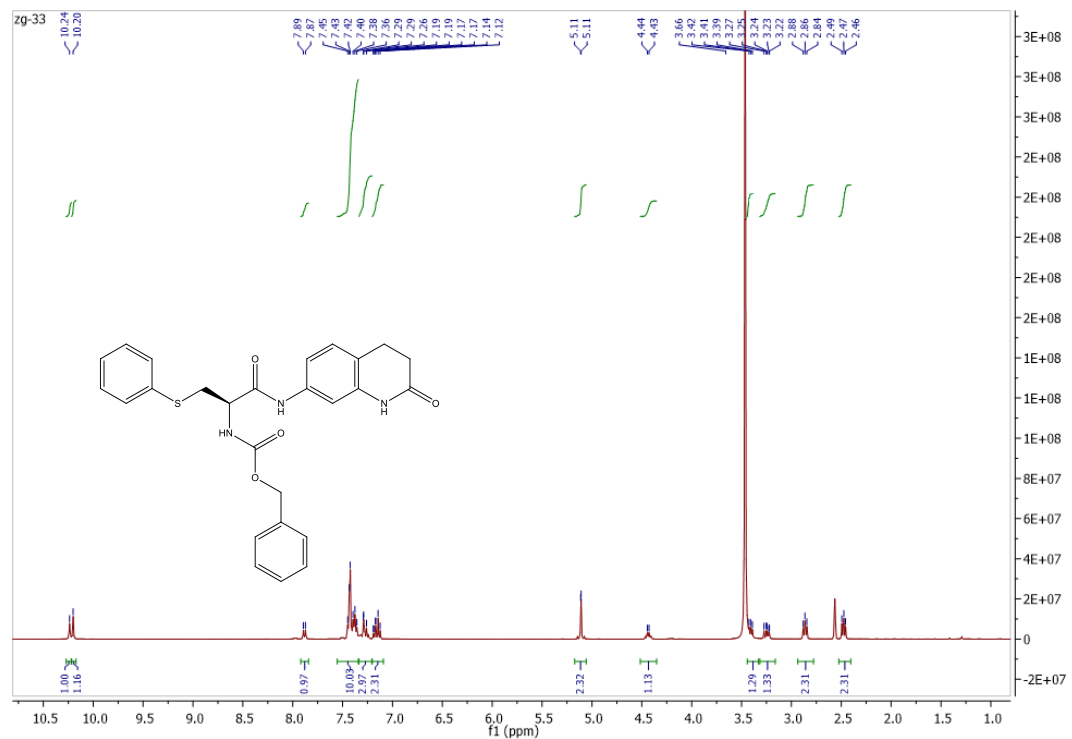
Şekil 4.14: 4 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



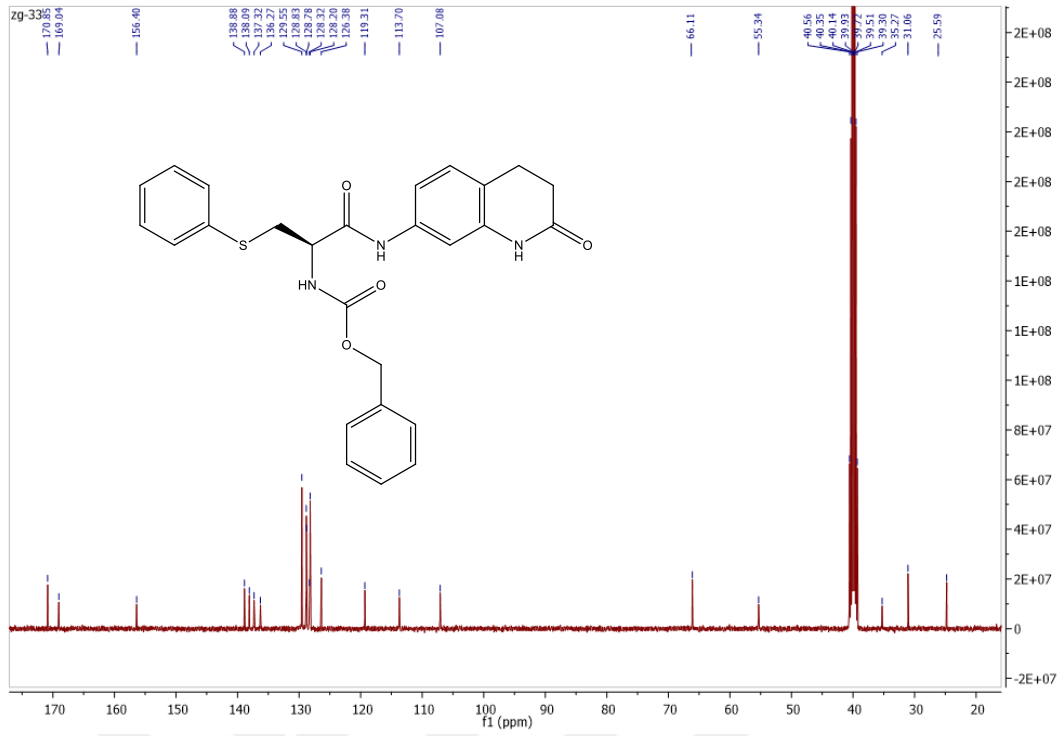
Şekil 4.15: 5 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.

5 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde kinolinlere ait laktam pikleri NH 10.20 ve 10.15, amit NH'ları 10.08, 9.94 ppm de singlet, karbamat NH 7.96 görülmektedir. Aromatik gruplara ait pikler 7.45-7.10 ppm aralıklarında multipler, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 5.06 ppm de singlet, amino asite ait metin piki 4.38-4.03 ppm aralığında multipler olarak, glutamik aside ait diastereotopik hidrojenler 2.20-1.84

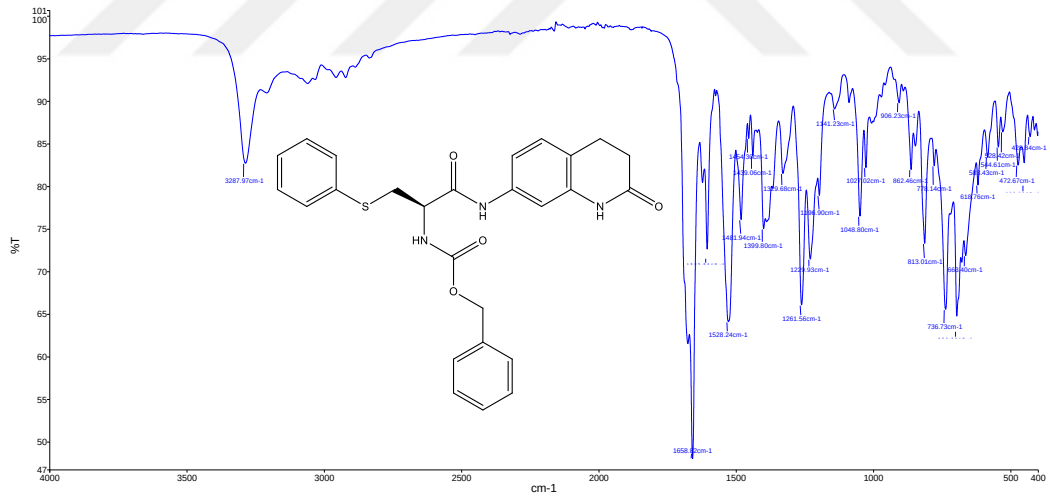
5 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonilleri 170.9, 170.8 ppm de, amit karbonilleri 170.7 ve 170.6 ppm de, karbamat karbonili ise 156.4 ppm de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait metilen karbonu 65.9 ppm de, amino asitde ait CH karbonu 55.5 ppm de, amino asitin metilen karbonları 33.2, 31.7 ve 31.1 ppm lerde, kinolinlere ait metilen karbonlarından karbonile komşu olanları 24.7 ve 24.5 ppm de görülmektedir. 5 Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleri 3280.9 cm^{-1} ve karbonil pikleride 1655,6 ile 1632,3 cm^{-1} civarına görünmektedir.



Şekil 4.16: 6 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.17: 6 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



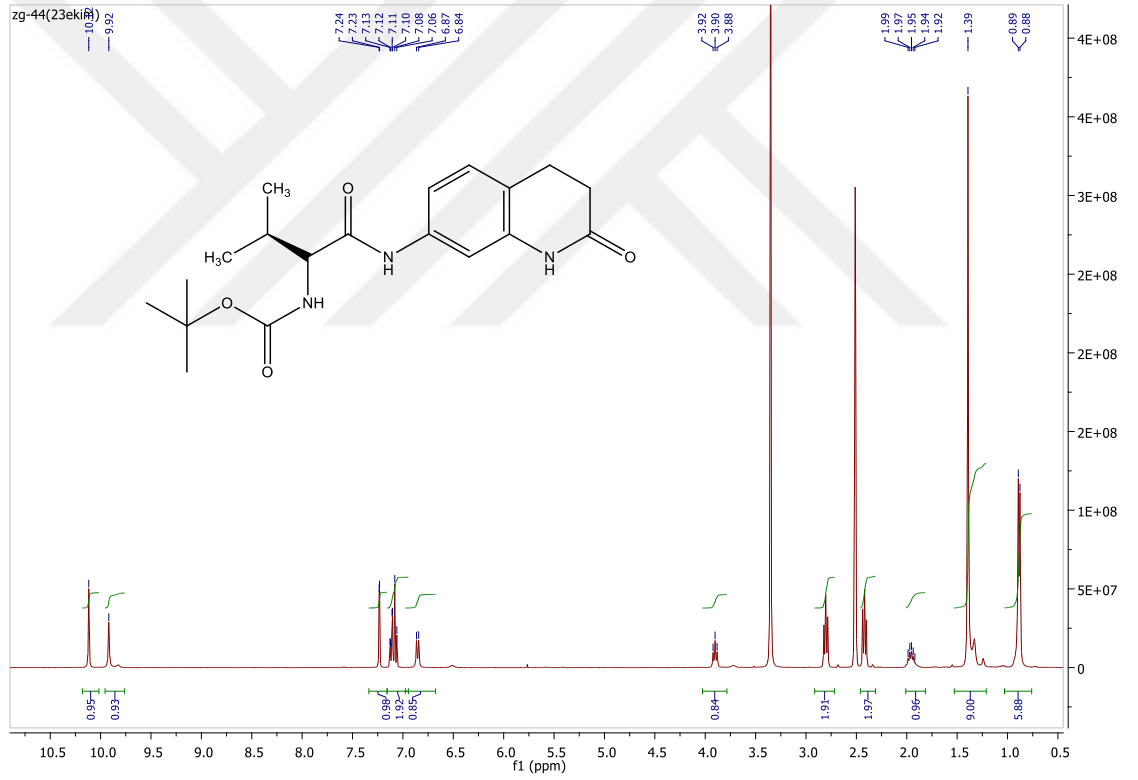
Şekil 4.18: 6 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.

6 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.24, amit NH'ı 10.20 ppm de singlet, karbamat NH 7.88 görülmektedir. Aromatik gruplara ait pikler 7.55-7.34, 7.34-7.21, 7.16 ppm de multipler, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 5.11 ppm de singlet, amino aside ait metin piki 4.44 ppm aralığında multipler olarak, amino asitde ait diastereotopik hidrojenler 3.66, 3.32-3.16 ppm lerde

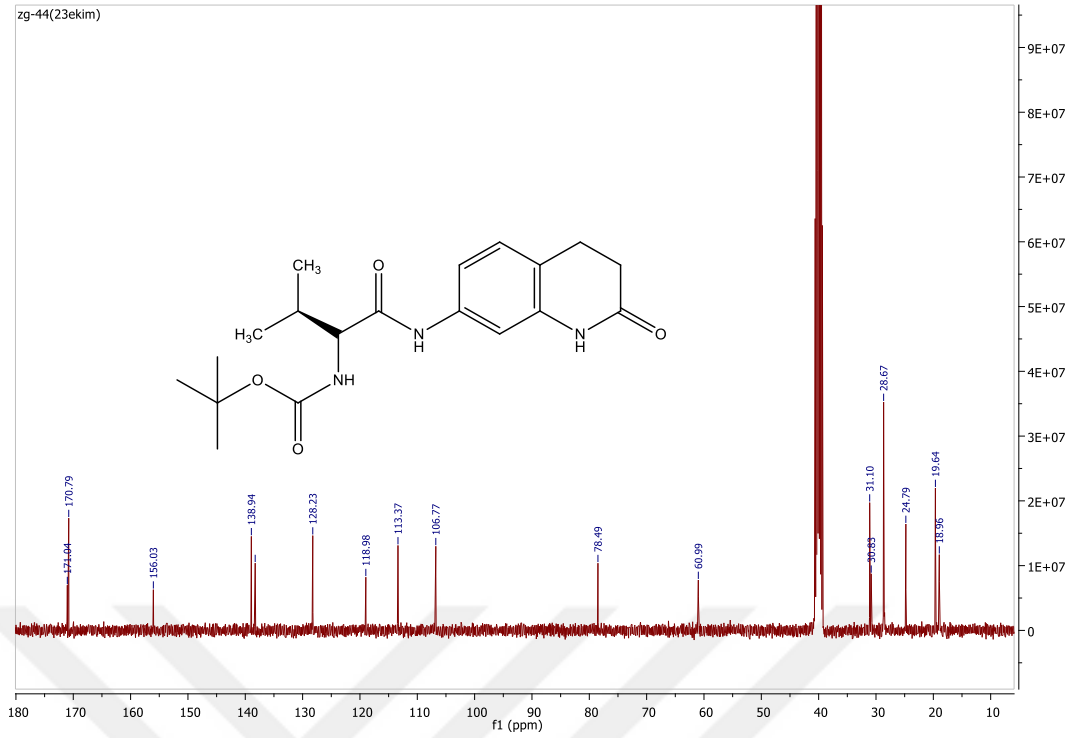
multiplet, kinoline ait metilenlerden karbonile komşu olan 2.86 de triplet, diğer metilen piki ise 2.46 ppm de triplet olarak görülmektedir.

6 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 170.8 ppm, amit karbonili 169.0 ppm de, karbamat karbonili ise 156.6 ppm de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait metilen karbonu 66.1 ppm de, amino asitde ait CH karbonu 55.3 ppm de, amino asitin metilen karbonları 35.2, 31.0 ve 25.5 ppm lerde, kinoline ait metilen karbonlarından karbonile komşu olan 24.7 ppm de görülmektedir. 6 Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleri 3287.9 cm^{-1} ve karbonil pikleride 1658,8 ile 1600,9 cm^{-1} civarına görünmektedir.

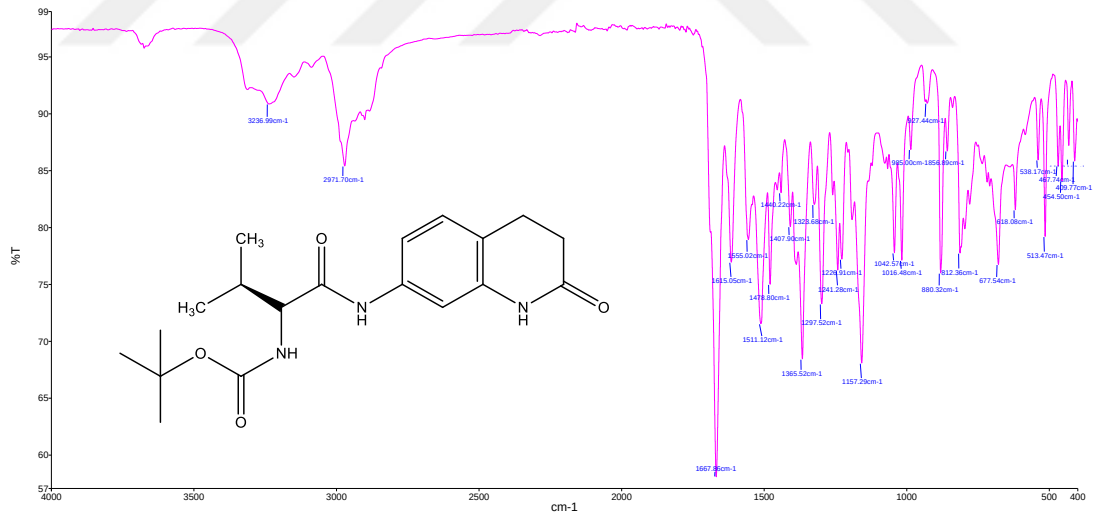
(R)-ter-Bütil (3-metil-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)bütan-2-il)karbamat (7)



Şekil 4.19: 7 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.20: 7 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



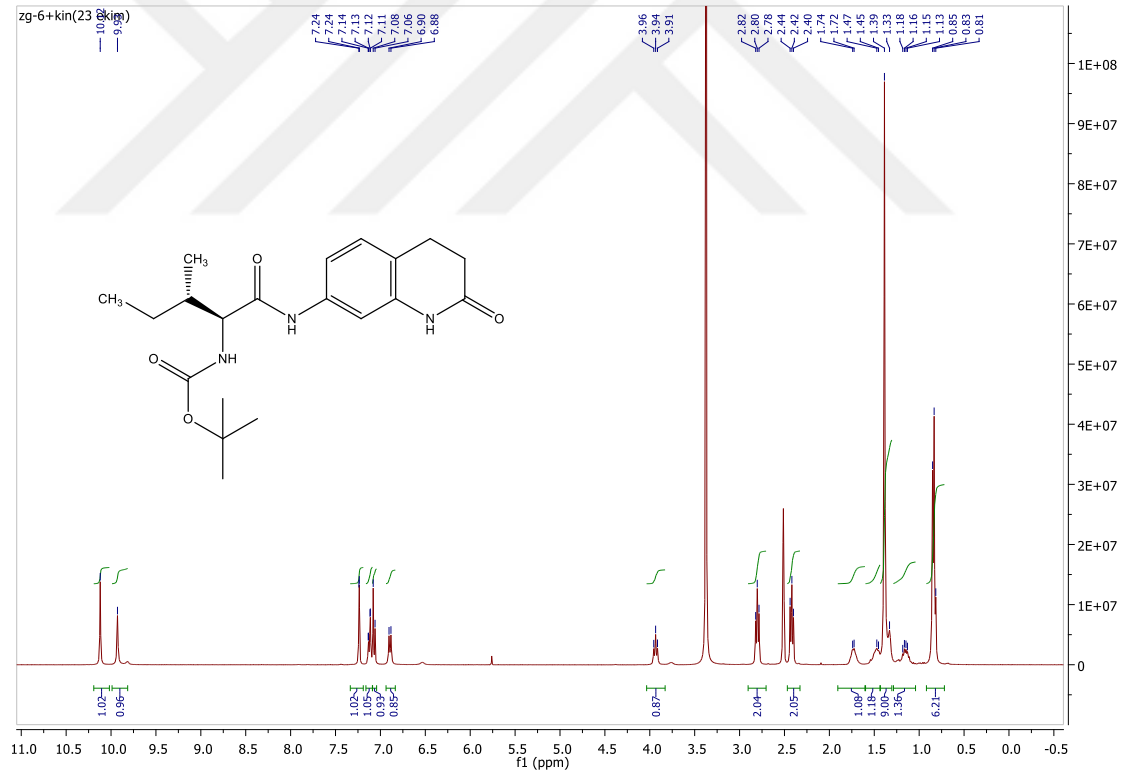
Şekil 4.21: 7 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.

7 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.12, amit NH'ı 9.92 ppm de singlet, karbamat NH piki ise 7.23 ppm civarında dublet rezonansa gelmişlerdir. Aromatik gruplara ait pikler 7.13-7.06 ppm aralığında multipler 6.85 ppm de dublet, amino asite ait metin piki 3.90 ppm de multipler olarak, kinoline ait

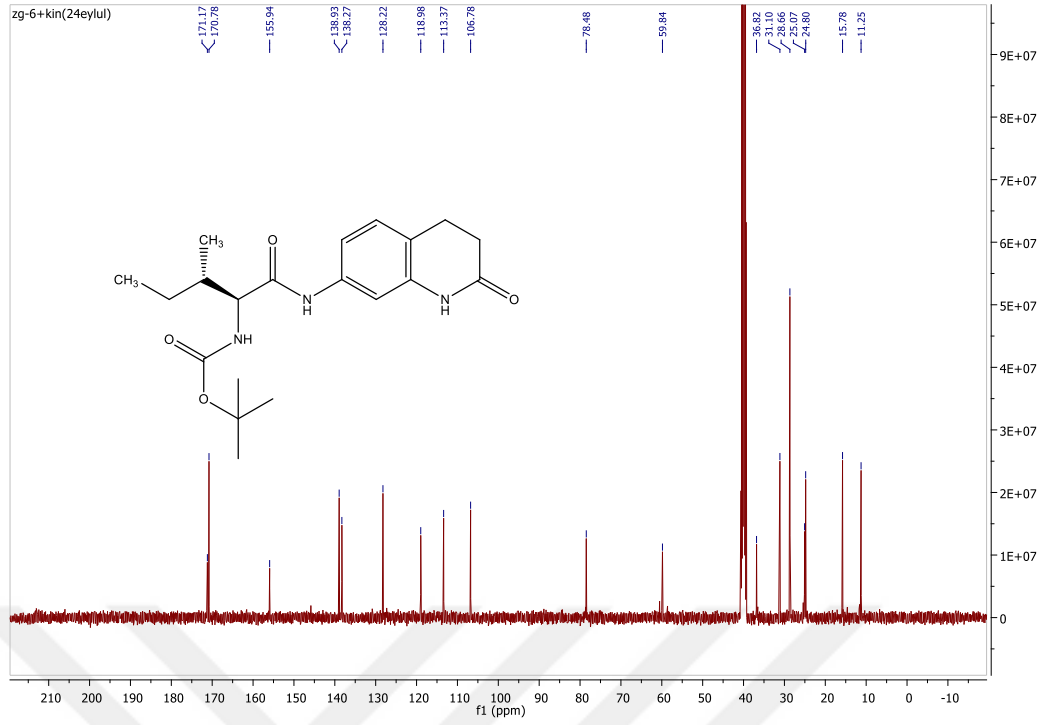
metilenlerden karbonile komşu olan 2.80 de triplet, diğer metilen piki ise 2.40 ppm de triplet olarak görülmektedir. ter-Bütil protonları ile amino asitde ait metil protonları sırası ile 1.39, 1.95 ve 0.88 ppm de görünmektedirler.

7 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 171.0 ppm, amit karbonilleri 170.8 ppm lerde, karbamat karbonili ise 156.0 ppm de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait kuaterner karbonu 78.5 ppm de, amino asitlere ait CH karbonları 60.9 ppm de, kinoline ait metilen karbonlarından karbonile komşu olan 31.1 ppm diğeri ise 28.6 ppm de görülmektedir. Tersiyer bütil grubuna ait metil karbonları 24.8 ppm de amino asite ait karbonlarda sırasıyla 30.8, 19.6, 18.9 ppm de rezonansa gelmişlerdir. 7 Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleri 2971.70 cm^{-1} ve karbonil pikleri de 1667,8 ile 1615,0 cm^{-1} civarına görünmektedir.

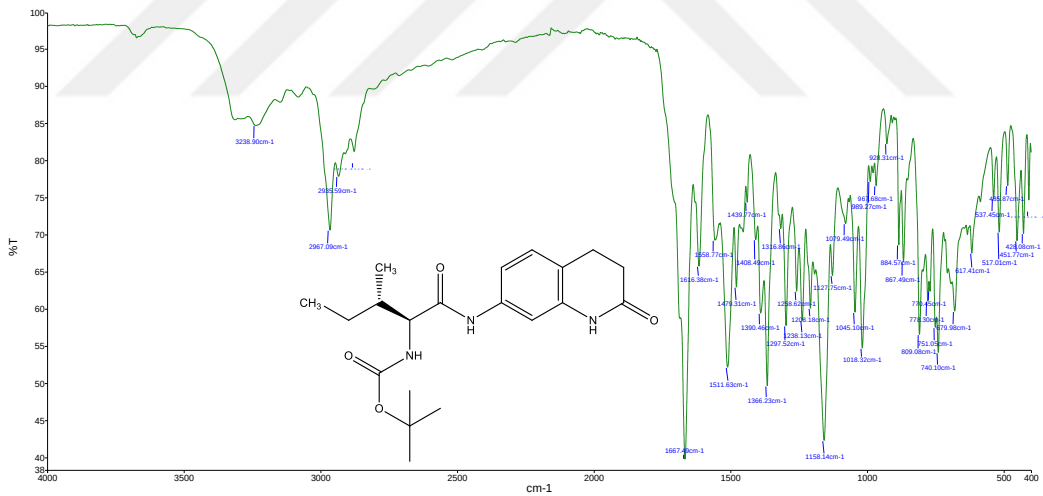
ter-Bütil((2S,3S)-3-metil-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)pentan-2-yl)karbamat (8)



Şekil 4.22: 8 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.23: 8 nolu bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



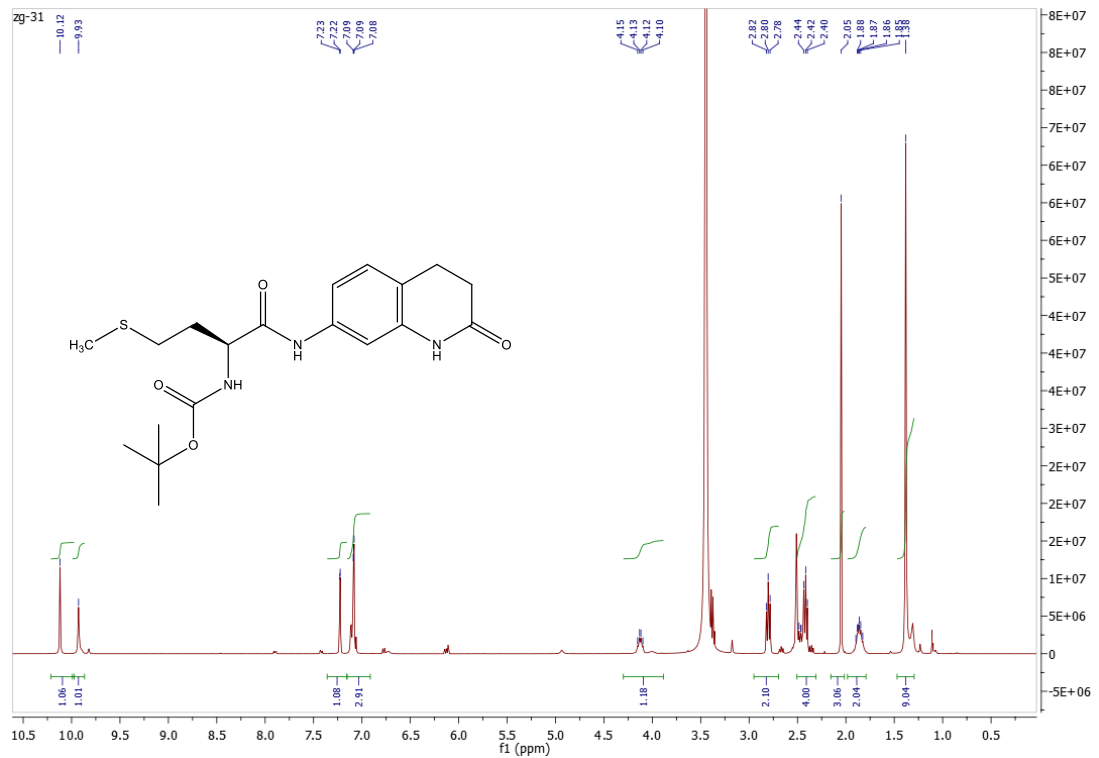
Şekil 4.24: 8 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.

8 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.12, amit NH'ı 9.93 ppm de singlet, karbamat NH piki ise 7.24 ppm civarında dublet rezonansa gelmişlerdir. Aromatik gruplara ait pikler 7.14-7.06 ppm aralığında multiplet, aminoasite ait metin piki 3.94 ppmde triplet olarak, kinoline ait metilenlerden karbonile komşu olan 2.80 de triplet, diğer metilen piki ise 2.42 ppm de triplet olarak görülmektedir.

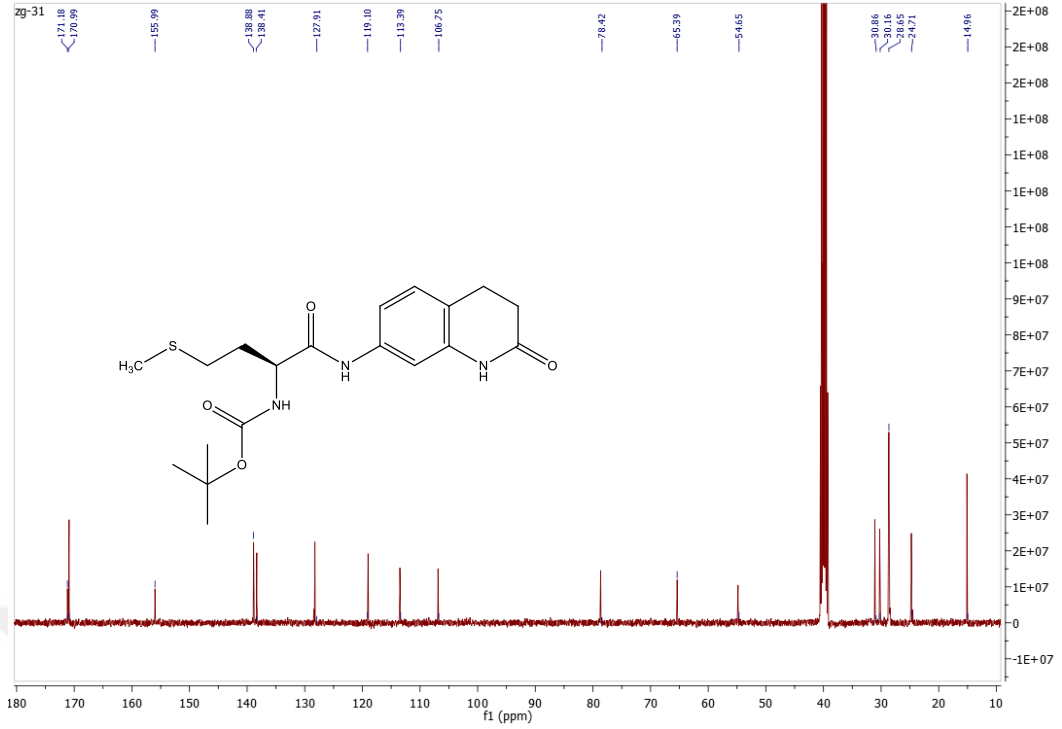
tert-Bütil protonları ile isolösine ait metil ve metilen protonları sırası ile 1.36, 1.73, 1.46, 1.16, 0.83 ppm de görünmektedirler.

8 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 171.1 ppm, amitkarbonilleri 170.8 ppm lerde, karbamat karbonili ise 155.9 ppm de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait kuaterner karbonu 78.5 ppm de, amino asitlere ait CH karbonları 59.8 ppm de, kinoline ait metilen karbonlarından karbonile komşu olan 36.8 ppm diğer ise 31.1 ppm de görülmektedir. Tersiyer bütil grubuna ait metil karbonları 24.8 ppm de isolösine ait olanlar ise sırasıyla 25.1, 15.7, 11.2 ppm de rezonansa gelmişlerdir. **8** Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleri 3238.9 cm^{-1} ve karbonil pikleri 1667.4 ile 1616.3 cm^{-1} civarında görünmektedir.

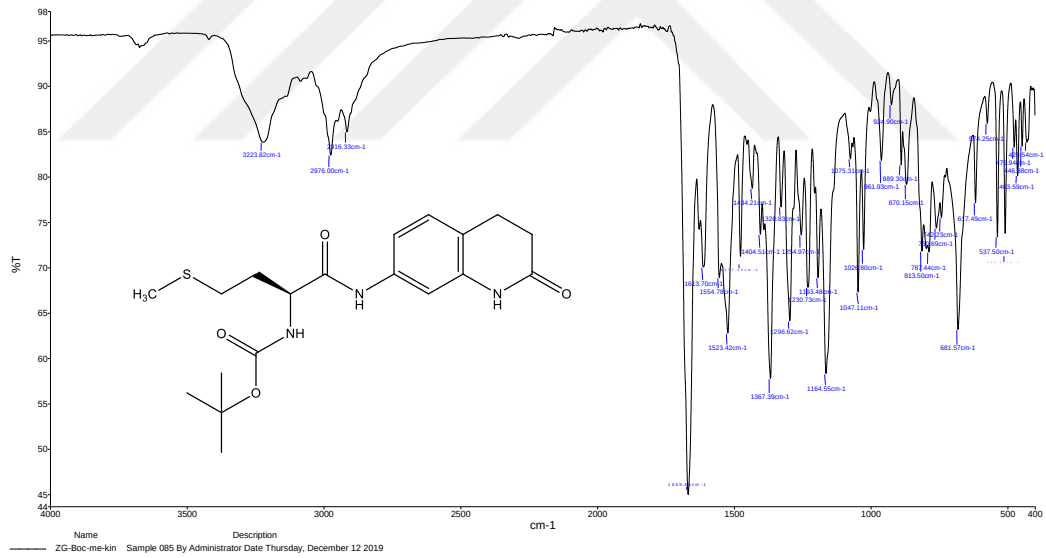
(S)-ter-Bütil(4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)bütan-2-il)karbamat (9)



Şekil 4.25: 9 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.26: 9 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



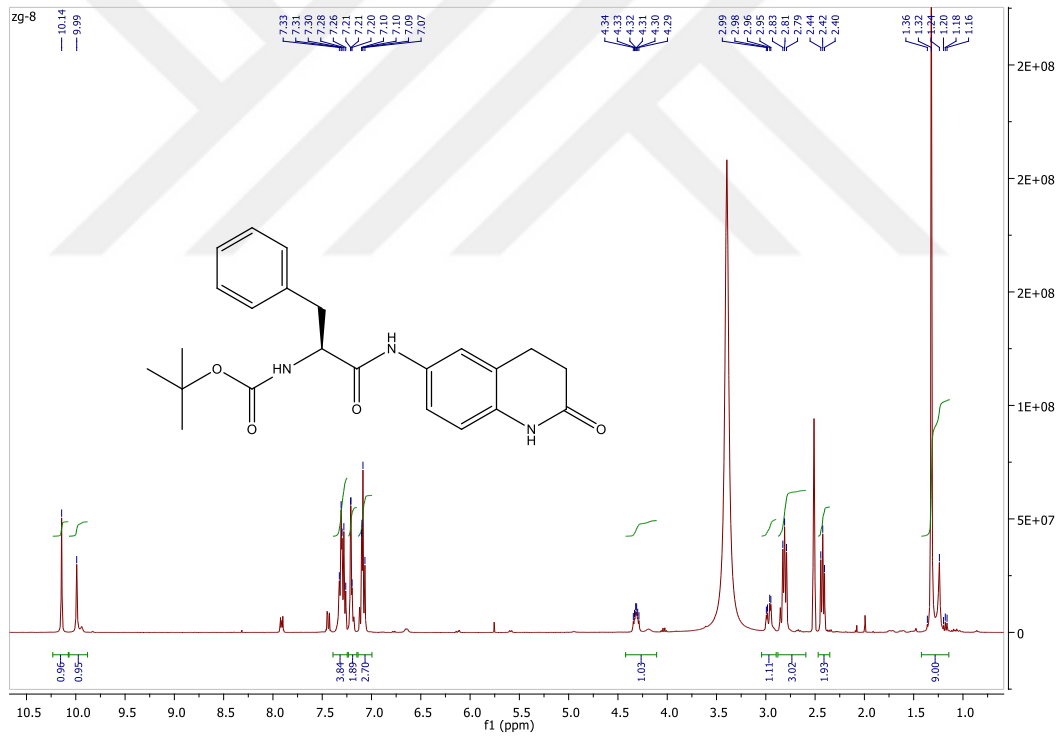
Şekil 4.27: 9 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.

9 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.12, amit NH'ı 9.93 ppm de singlet, karbamat NH piki ise 7.23 ppm civarında dublet rezonansa gelmişlerdir. Aromatik gruplara ait pikler 7.11-7.08 ppm aralığında multipler, amino asitde ait metin piki 4.12 ppm de multipler olarak, kinoline ait metilenlerden karbonile komşu olan 2.80 ppm de triplet, diğer metilen piki ise 2.42 ppm de triplet olarak

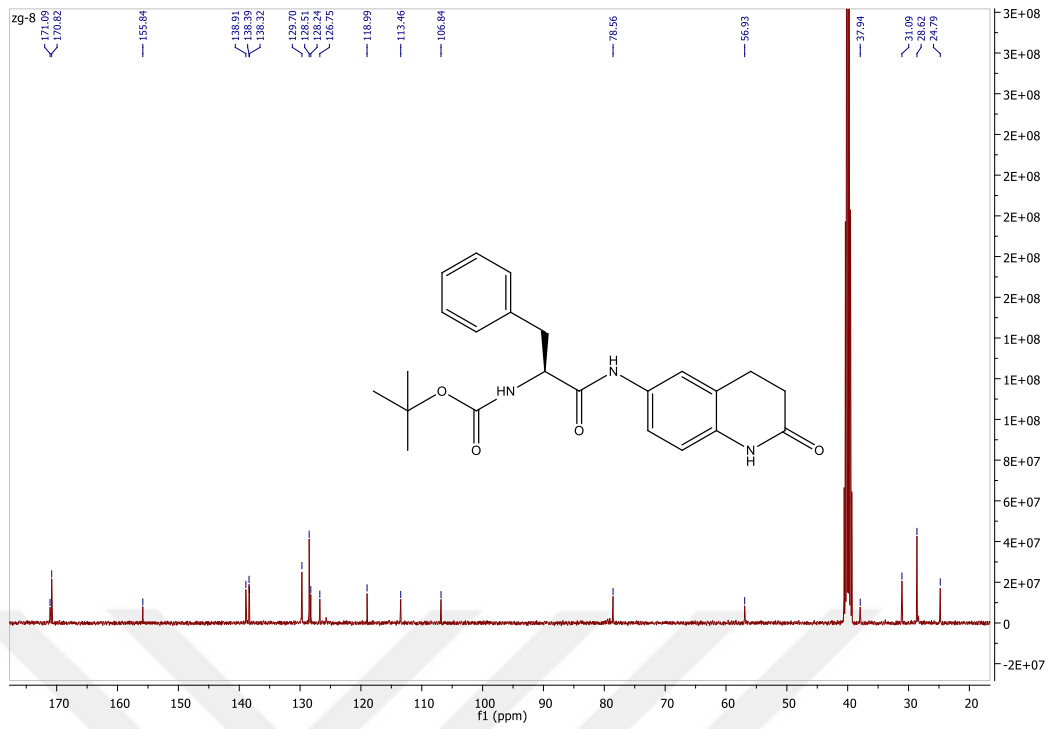
görülmektedir. ter-Bütil protonları ile metionine ait metil protonları sırası ile 1.35, 3.39, 2.52-2.40 aralığında ve 1.87, 1.09 ppm de görünmektedirler.

9 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 171.1 ppm, amit karbonilleri 170.8 ppm lerde, karbamat karbonili ise 155.9 ppm de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait kuaterner karbonu 78.6 ppm de, amino asitlere ait CH karbonları 65.3 ppm de, kinoline ait metilen karbonlarından karbonile komşu olan 31.1 ppm diğeri ise 28.6 ppm de görülmektedir. Tersiyer bütıl grubuna ait metal karbonları 24.8 ppm de metiyonine ait karbonlar 30.2, 15.6, 15.1 ppm lerde rezonansa gelmişlerdir. **9** Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleleri 3223.8 cm^{-1} ve karbonil pikleride $1668,6$ ile $1613,7\text{ cm}^{-1}$ civarına görünmektedir.

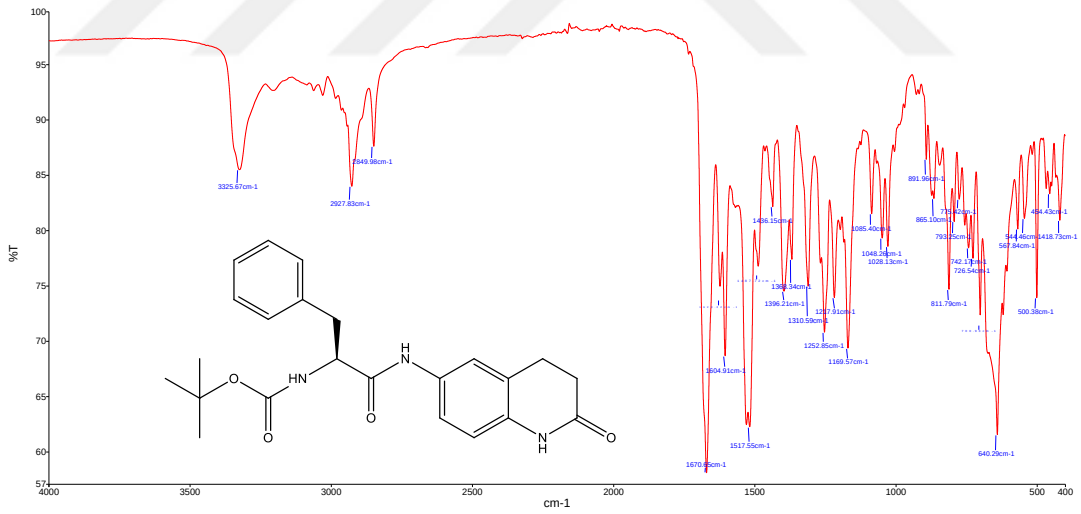
(S)-ter-Bütil(1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (10)



Şekil 4.28: 10 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.29: 10 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



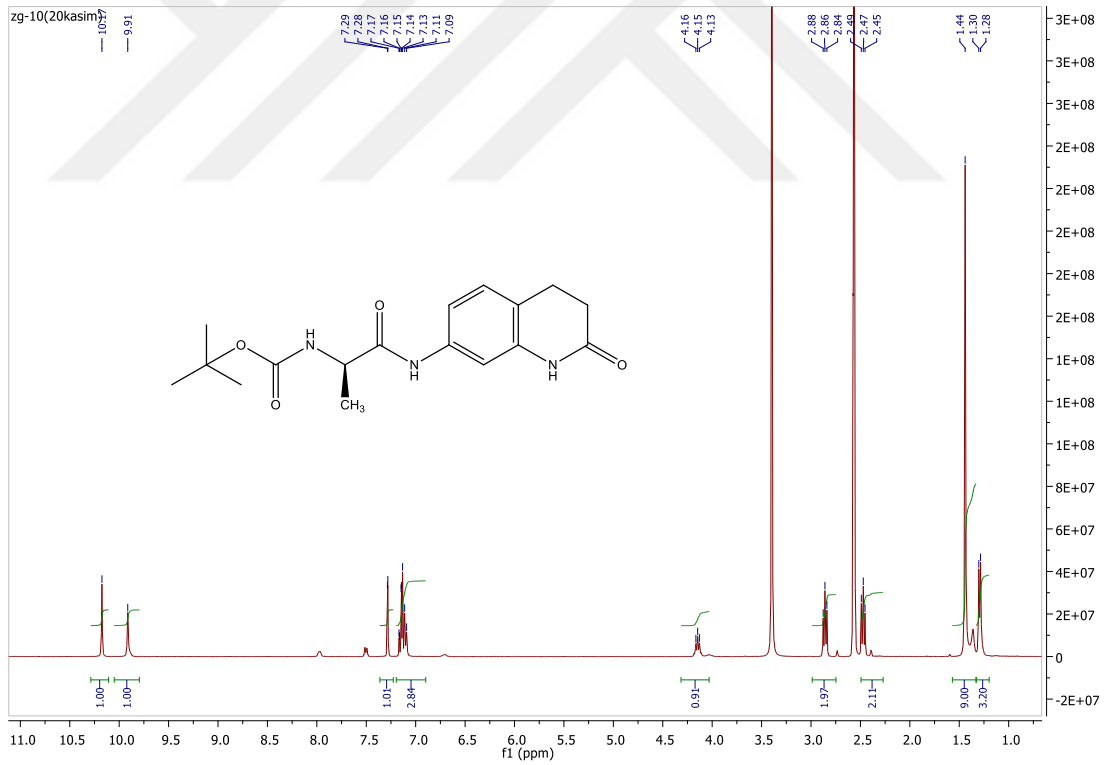
Şekil 4.30: 10 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.

10 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.14, amit NH'ı 9.99 ppm de singlet, karbamat NH piki ise 7.30 ppm civarında multiplet rezonansa gelmişlerdir. Aromatik gruplara ait pikler 7.23-7.09 ppm aralığında multiplet, amino aside ait metin pikleri 4.32 ppm de multiplet olarak, kinoline ait metilenlerden

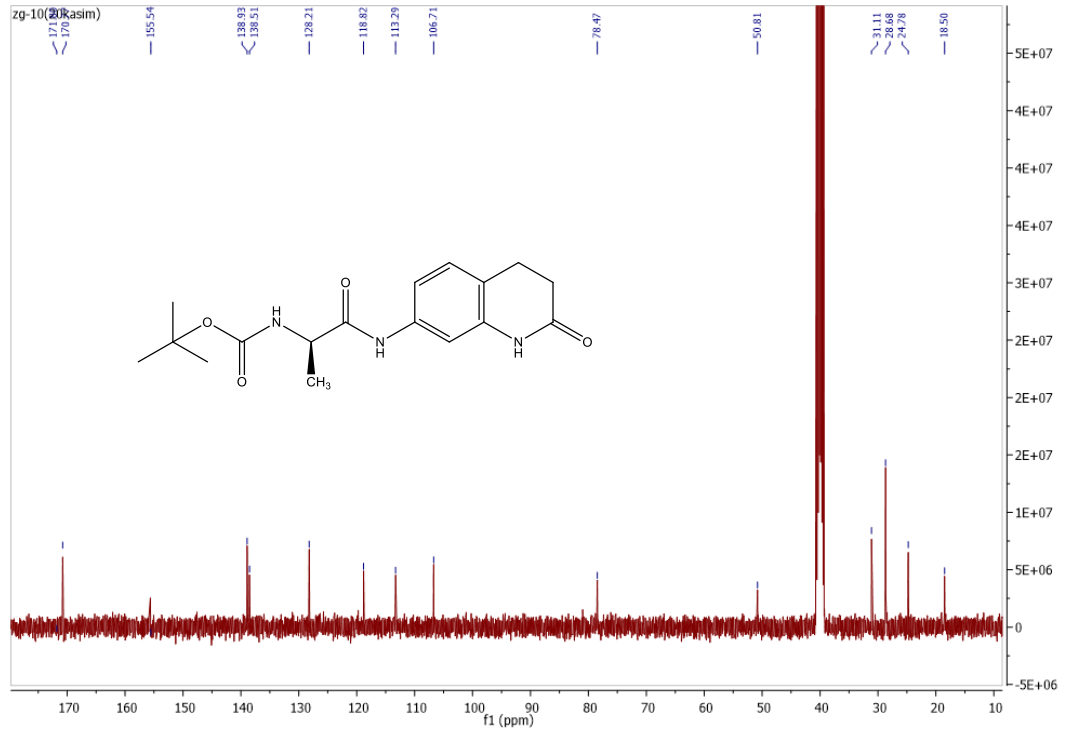
karbonile komşu olan 2.81 ppm de triplet, diğer metilen piki ise 2.42 ppm de triplet olarak görülmektedir. tert-Bütil protonları ile fenilalanine ait metil protonları sırası ile 1.24 ve 2.97 ppm de görünmektedirler.

10 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 171.1 ppm, amit karbonilleri 170.8 ppm lerde, karbamat karbonili ise 155.8 ppm de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait kuaterner karbonu 78.5 ppm de, amino asitlere ait CH karbonları 56.9 ppm de, kinoline ait metilen karbonlarından karbonile komşu olan 31.1 ppm diğeri ise 28.6 ppm de görülmektedir. Tersiyer bütil grubuna ait metil karbonları 24.8 ppm de fenilalanine ait metil karbonuda 37.9 ppm de rezonansa gelmişlerdir. **10** Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleri 3325.6 cm^{-1} ve karbonil pikleri 1670,6 ile 1623,0 cm^{-1} civarına görünmektedir.

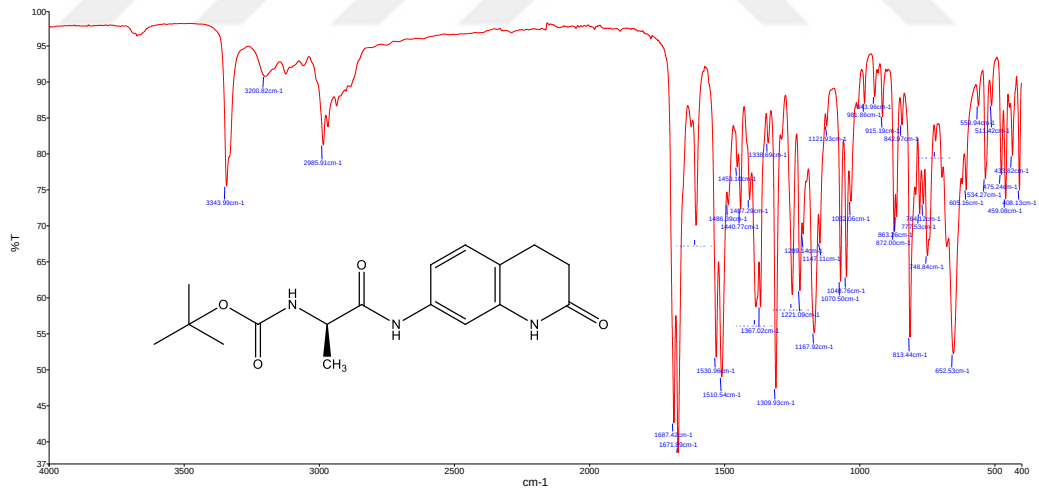
(R)-ter-Bütil (1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)propan-2-il) karbamat (11)



Şekil 4.31: 11 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.32: 11 nolu bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



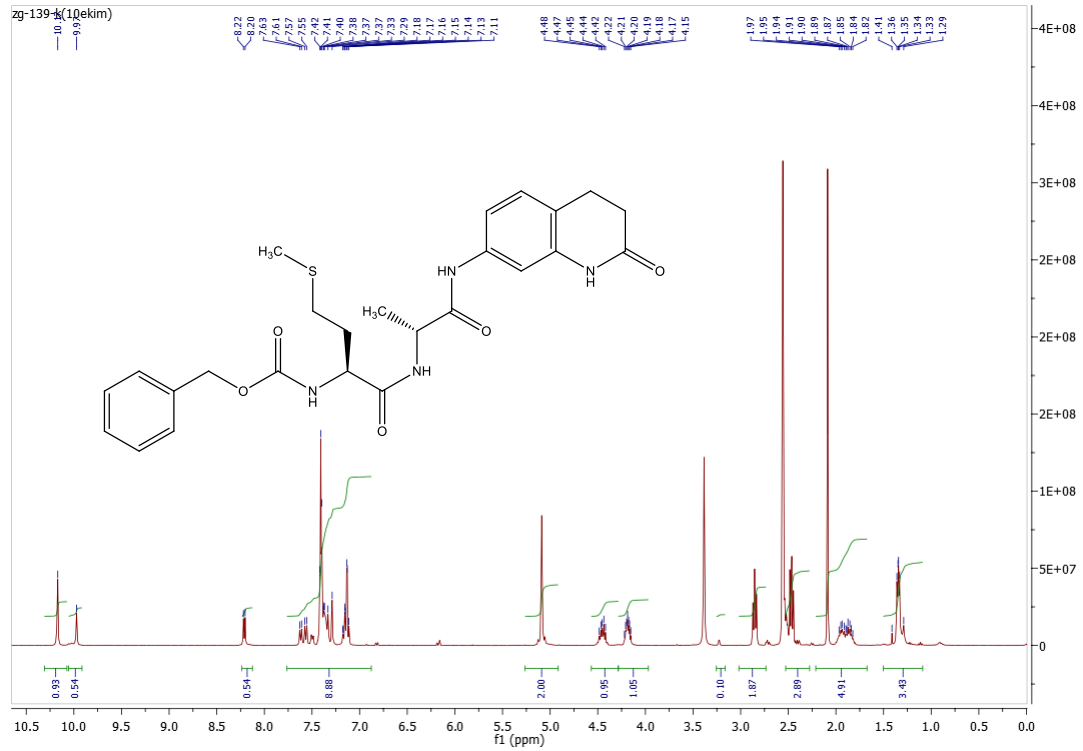
Şekil 4.33: 11 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.

11 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.17, amit NH'ı 9.99 ppm de singlet, karbamat NH piki ise 7.28 ppm civarında dublet rezonansa gelmişlerdir. Aromatik gruplara ait pikler 7.17-7.09 ppm aralığında multiplet, amino asite ait metin piki 4.16-4.13 ppm aralığında multiplet olarak, kinoline ait

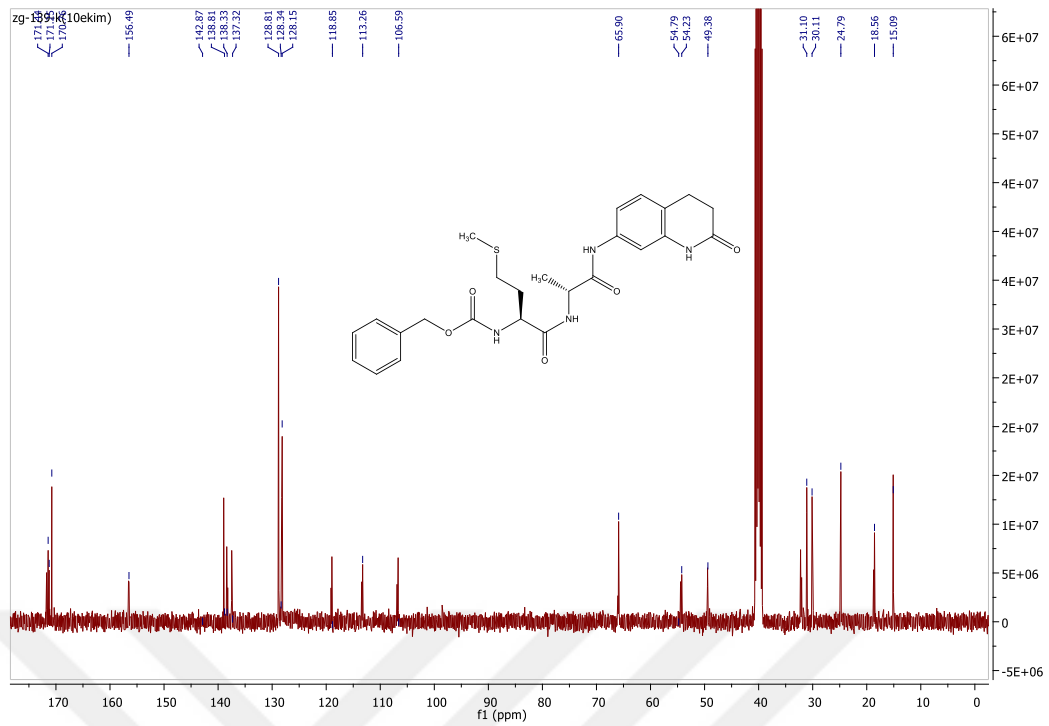
metilenlerden karbonile komşu olan 2.86 ppm de triplet, diğer metilen piki ise 2.47 ppm de triplet olarak görülmektedir. ter-Bütıl protonları ile alanine ait metil protonları sırası ile 1.44 ve 1.29 ppm de görünmektedir.

11 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 171.8 ppm, amit karbonilleri 170.8 ppm lerde, karbamat karbonili ise 155.5 ppm de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait kuaterner karbonu 78.5 ppm de, amino asitle ait CH karbonu 50.8 ppm de, kinoline ait metilen karbonlarından karbonile komşu olan 31.1 ppm diğeri ise 28.7 ppm de görülmektedir. Tersiyer bütıl grubuna ait metal karbonları 24.8 ppm de alanine ait metal karbonuda 18.5 ppm de rezonansa gelmişlerdir. **11** Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikelleri 3281.7 cm^{-1} ve karbonil pikleride $1680,3$ ile $1646,7\text{ cm}^{-1}$ civarına görünmektedir.

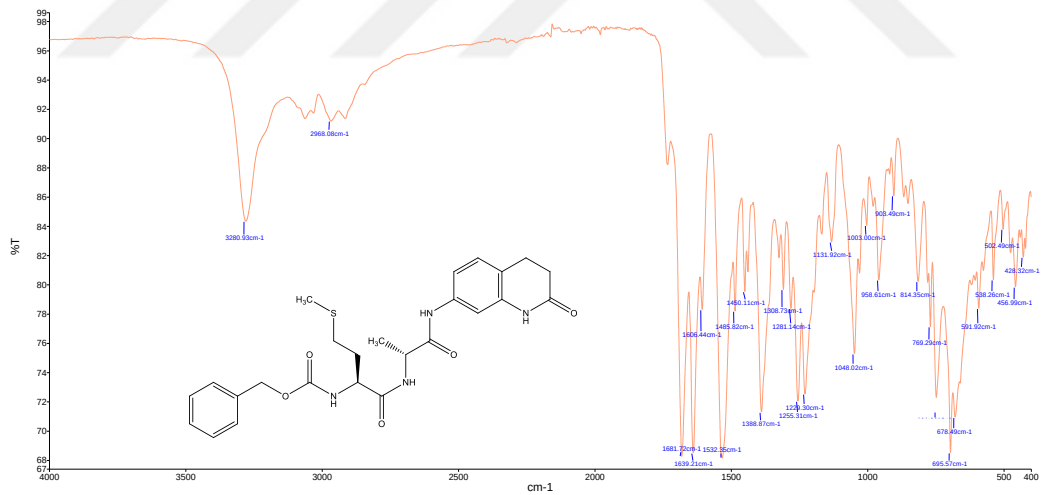
Benzil ((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-(((R)-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)propan-2-il)amino)bütan-2-il)karbamat (12)



Şekil 4.34: 12 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.35: 12 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



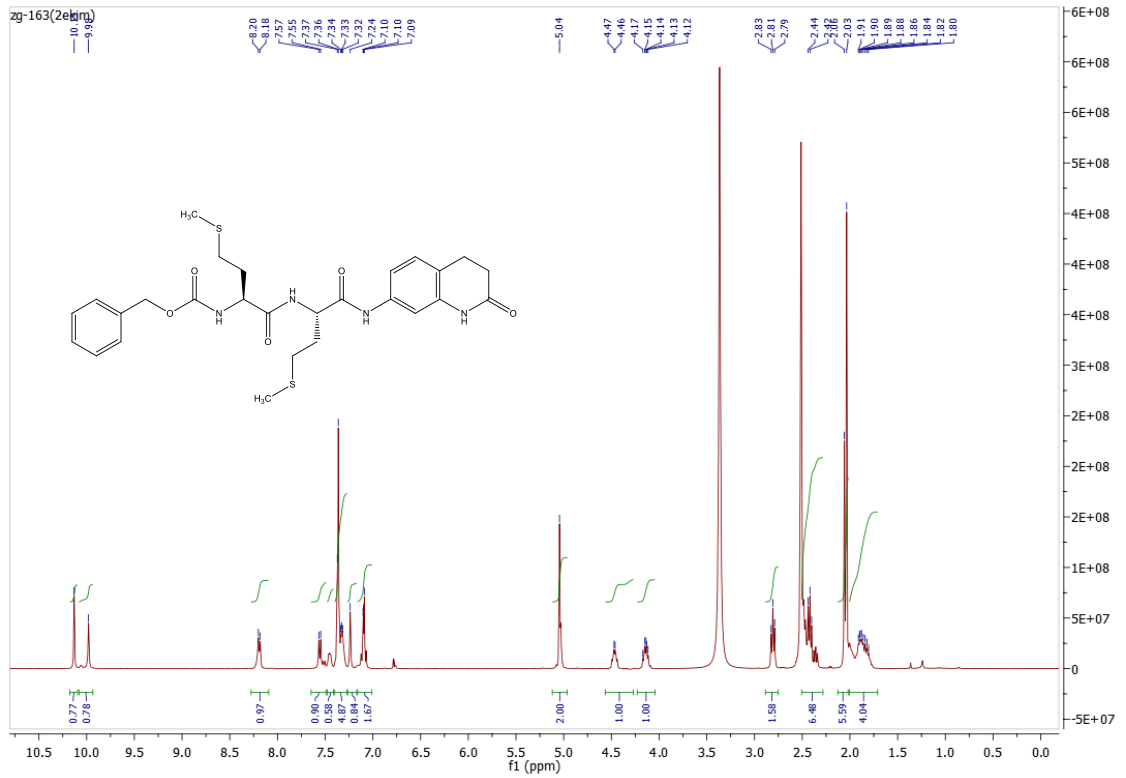
Şekil 4.36: 12 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.

12 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.17, amit NH'ı 9.97 ppm de singlet, karbamat NH 7.42 ve amino asite ait amit NH hidrojeni ise 8.21 ppm civarında dublet olarak görünmektedir. Aromatik gruplara ait pikler 7.68-7.13 ppm aralığında multiyet, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 5.09 ppm de singlet, amino asitlere ait metin pikleri 4.48-4.42 ve 4.22-4.15 ppm aralıklarında

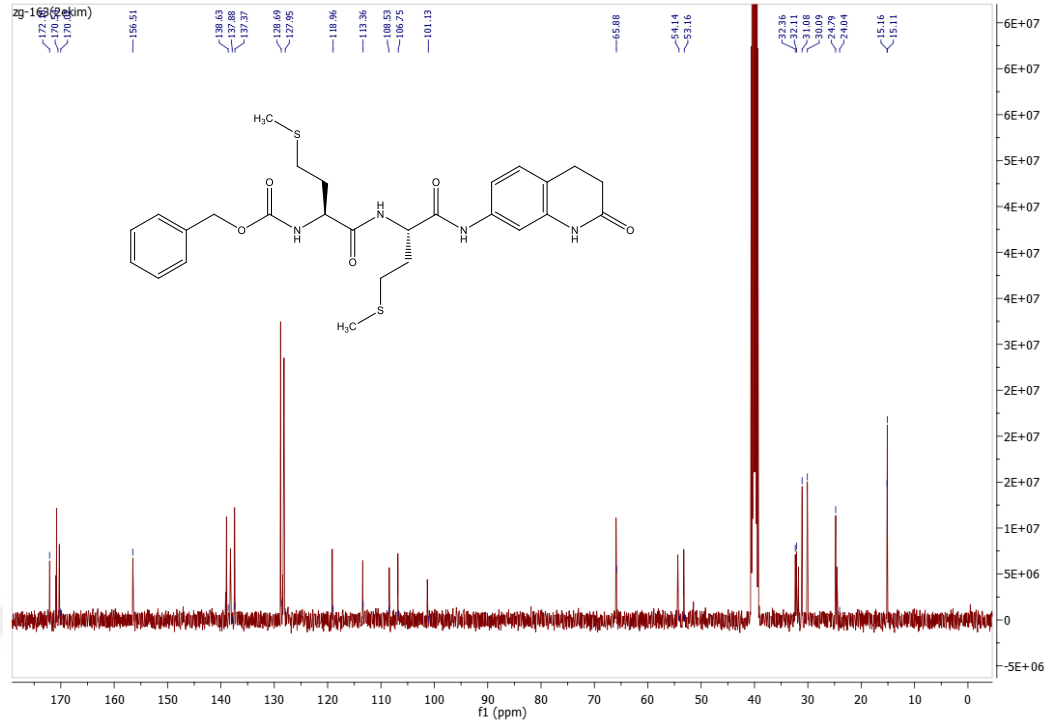
multiplet olarak, metionin ait diastereotopik hidrojenler 1.97-1.82 ppm civarında multiplet, kinoline ait metilenlerden karbon ile komşu olan 2.82 ppmde triplet, diğer metilen piki ise 2.46 ppm de triplet olarak görülmektedir.

12 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 171.4 ppm, amit karbonilleri 171.2 ve 170.7 ppm lerde, karbamat karbonili ise 156.4 ppm de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait metilen karbonu 65.9 ppm de, amino asitlere ait CH karbonları 54.2 ve 49.4 ppm lerde, amino asitin metilen karbonları 32.4, 31.1, 30.1 ve 18.5 ppm lerde, kinoline ait metilen karbonlarından karbonile komşu olan 49.4 ppm diğeri ise 24.8 ppm de görülmektedir. **12** Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleri 3280.9 cm^{-1} ve karbonil pikleride 1681,7 ile 1639,2 cm^{-1} civarına görünmektedir.

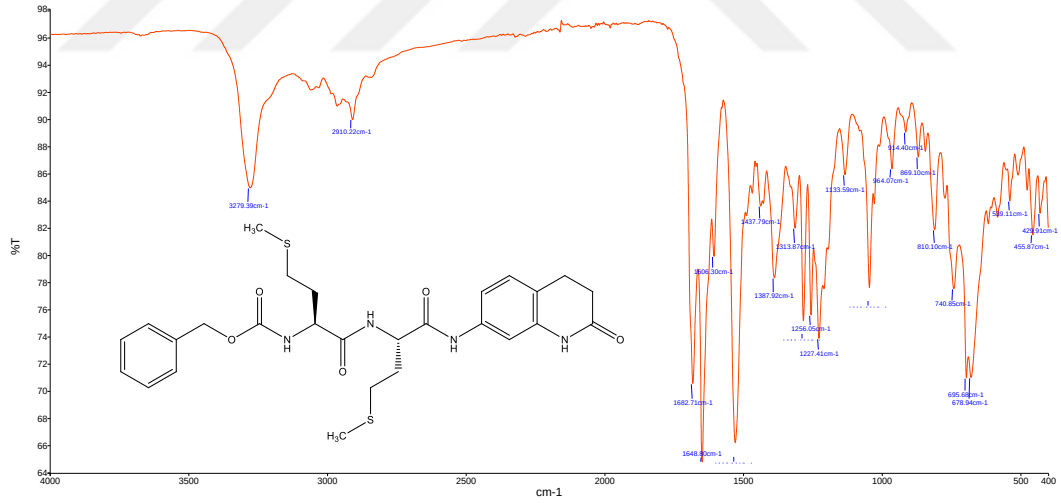
Benzil((S)-4-(methiltiyo)-1-(((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)bütan-2-il)amino)-1-oksobütan-2-il)karbamat (13)



Şekil 4.37: 13 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.38: 13 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



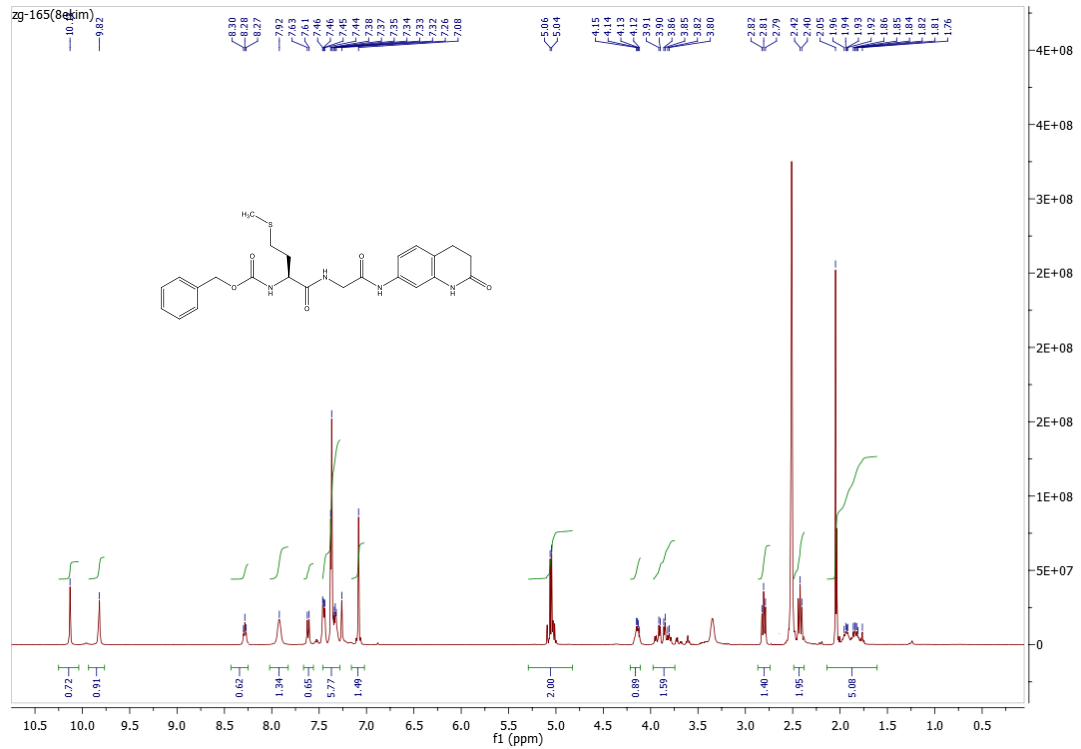
Şekil 4.39: 13 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.

13 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.13, amit NH'ı 10.02 ppm de singlet, karbamat NH 7.53 ve amino asite ait amit NH'ı ise 8.19 ppm civarında dublet olarak görünmektedir. Aromatik gruplara ait pikler 7.45-7.30 ve 7.25-7.05 ppm aralığında multipler, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 5.05

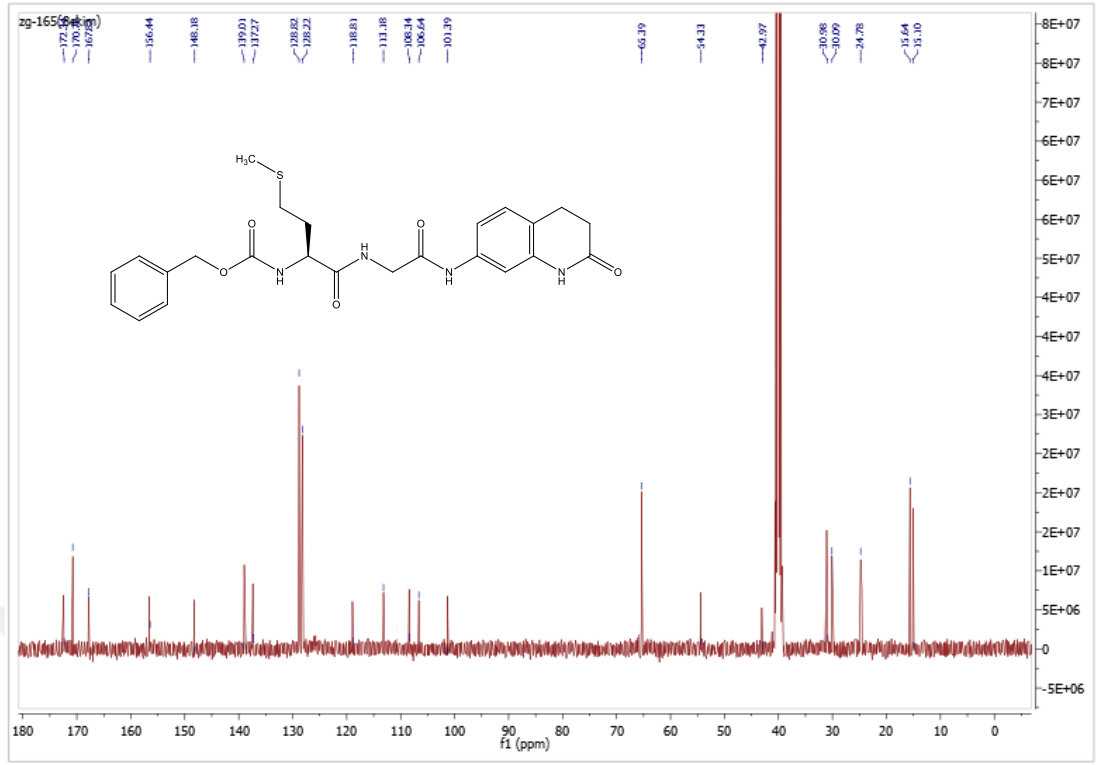
ppm de singlet, amino asitlere ait metin pikleri 4.44 ve 4.13 ppmde multipler olarak, metioninlere ait diastereotopik hidrojenler 2.44-2.42 ppm aralığında multipler, kinoline ait metilenlerden karbonile komşu olan 2.81 ppmde triplet, diğer metilen piki ise 2.40 ppm de triplet olarak görülmektedir.

13 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 172.1 ppm, amit karbonilleri 170.7 ve 170.3 ppm lerde, karbamat karbonili ise 156.5 ppm de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait metilen karbonu 65.9 ppm de, amino asitlere ait CH karbonları 54.3 ve 53.2 ppm lerde, kinoline ait metilen karbonlarından karbon ile komşu olan 32.3 ppm diğeri ise 24.8 ppm de görülmektedir. **13** Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleri 3279.3 cm^{-1} ve karbonil pikleride 1682,7 ile 1648,8 cm^{-1} civarına görünmektedir.

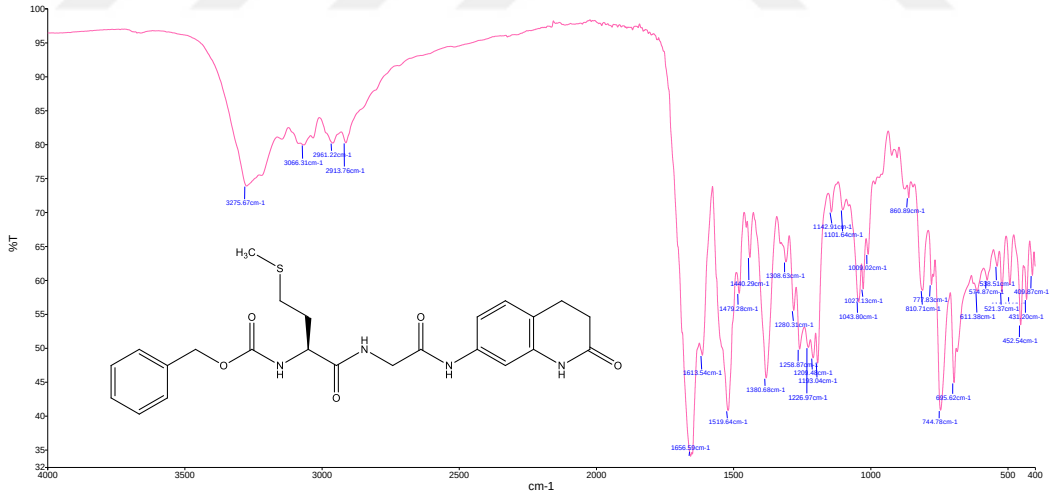
(S)-Benzil (4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-2-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)etil)amino)bütan-2-il)karbamat (14)



Şekil 4.40: 14 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.41: 14 nolu bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



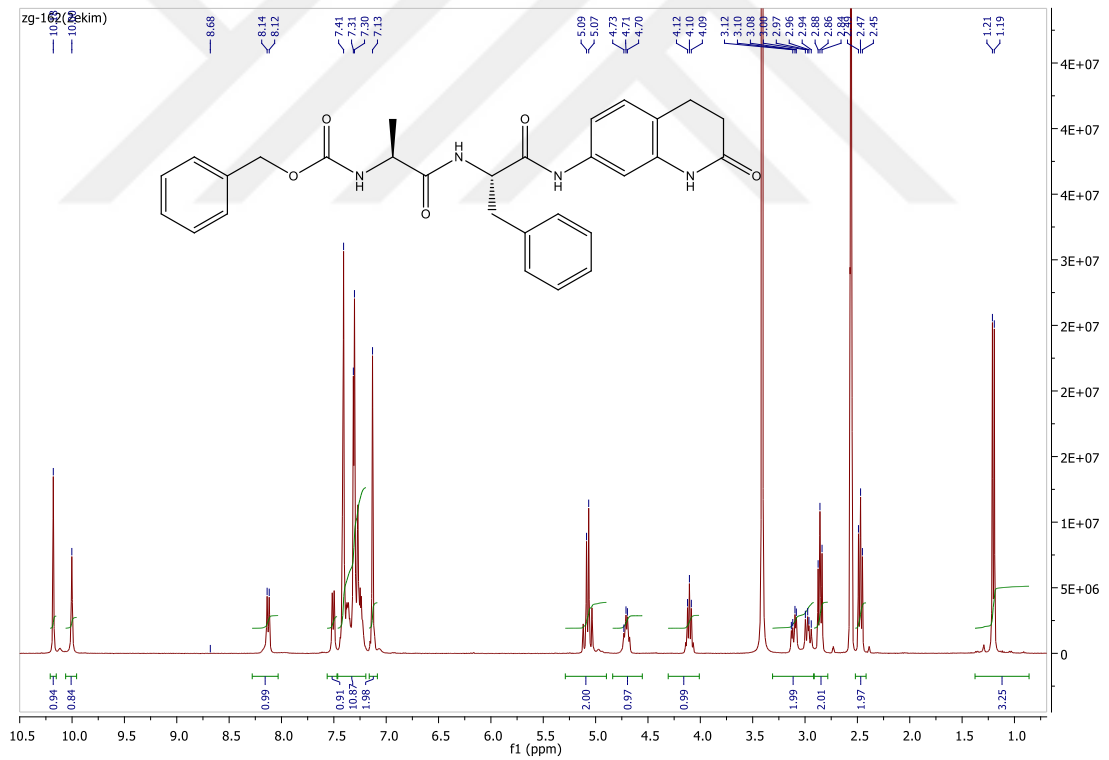
Şekil 4.42: 14 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.

14 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.13, amit NH'ı 9.82 ppm de singlet, karbamat NH 7.92 ve amino asite ait amit NH'ı ise 8.28 ppm civarında dublet olarak görünmektedir. Aromatik gruplara ait pikler 7.46-4.08 ppm aralığında multipler, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 5.06 ppm de dublet,

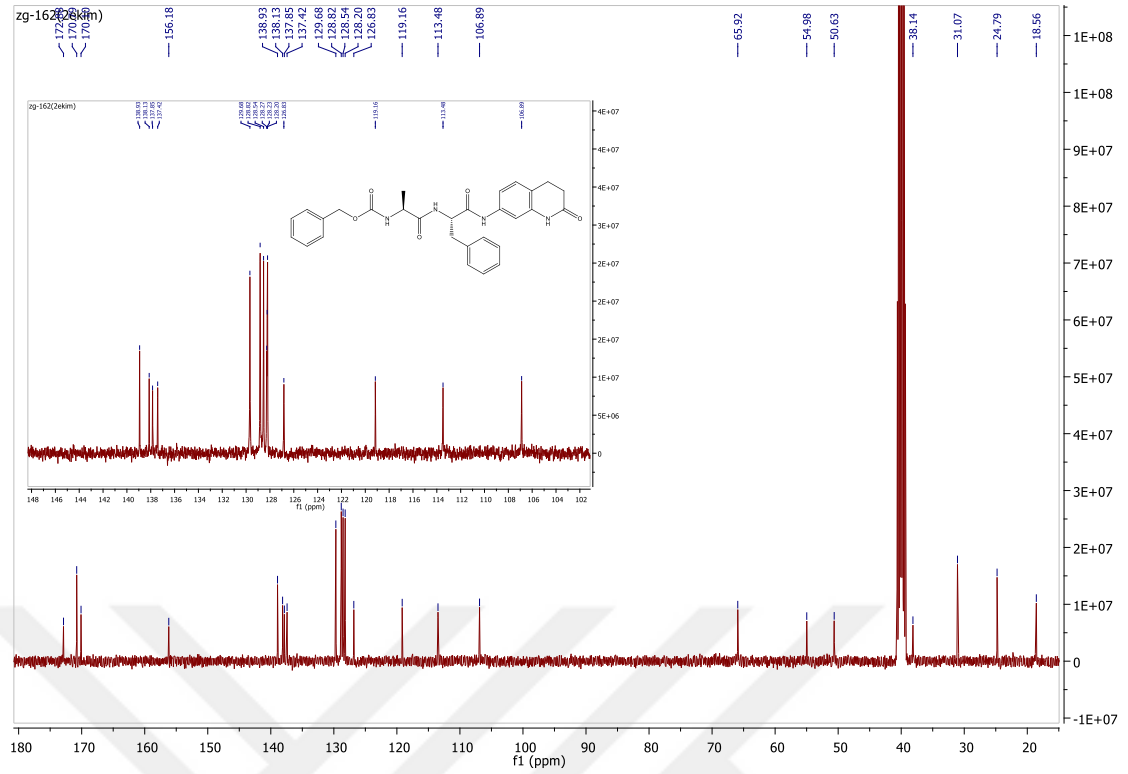
amino asitlere ait metin pikleri 4.37-4.12 ve 3.96-3.29 ppm aralıklarında multipler olarak, metionine ait diastereotopik hidrojenler 1.96-1.81 ppm'lerde multipler, kinoline ait metilenlerden karbonile komşu olan 2.81 ppm'de triplet, diğer metilen piki ise 2.42 ppm'de triplet olarak görülmektedir.

14 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 172.4 ppm, amit karbonilleri 170.7 ve 167.8 ppm'lerde, karbamat karbonili ise 156.6 ppm'de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait metilen karbonu 66.0 ppm'de, amino asitlere ait CH karbonu 54.4 ppm'lerde, amino asitin metilen karbonları 30.1 ve 15.6 ppm'lerde, kinoline ait metilen karbonlarından karbon ile komşu olan 31.1 ppm diğeri ise 24.8 ppm'de görülmektedir. **14** Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleri 3275.6 cm^{-1} ve karbonil pikleri 1656.5 ile 1613.5 cm^{-1} civarına görünmektedir.

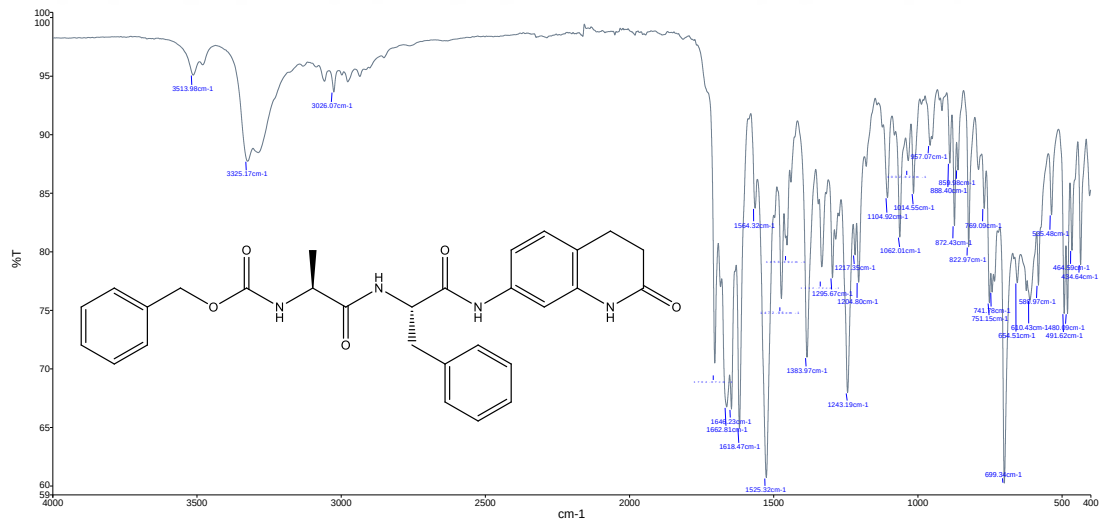
Benzil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)amino)propan-2-il)karbamat (15)



Şekil 4.43: 15 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.44: 15 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil 4.45: 15 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.

15 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.18, amit NH'ı 10.00 ppm de singlet, karbamat NH 7.47 ve amino asite ait amit NH' ı ise 8.13 ppm civarında dublet olarak görünmektedir. Aromatik gruplara ait pikler 7.41-7.13 ppm

15 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 172.8 ppm, amit karbonilleri 170.8 ve 170.3 ppm lerde, karbamat karbonili ise 156.1 ppm de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait metilen karbonu 65.9 ppm de, amino asitlere ait CH karbonları 54.9 ve 50.6 ppm lerde, amino asitin metilen karbonları 31.1 ve 18.5 ppm lerde, kinoline ait metilen karbonlarından karbon ile komşu olan 38.1 ppm diğeri ise 24.8 ppm de görülmektedir. **15** Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleleri 3325.1 cm^{-1} ve karbonil piklerinde 1704.0 ile $1646,7\text{ cm}^{-1}$ civarına görünmektedir.

Chemical structure of compound 16g is shown above the spectrum. The structure is a complex molecule featuring a benzamide derivative, a chiral center, and a methoxy group.

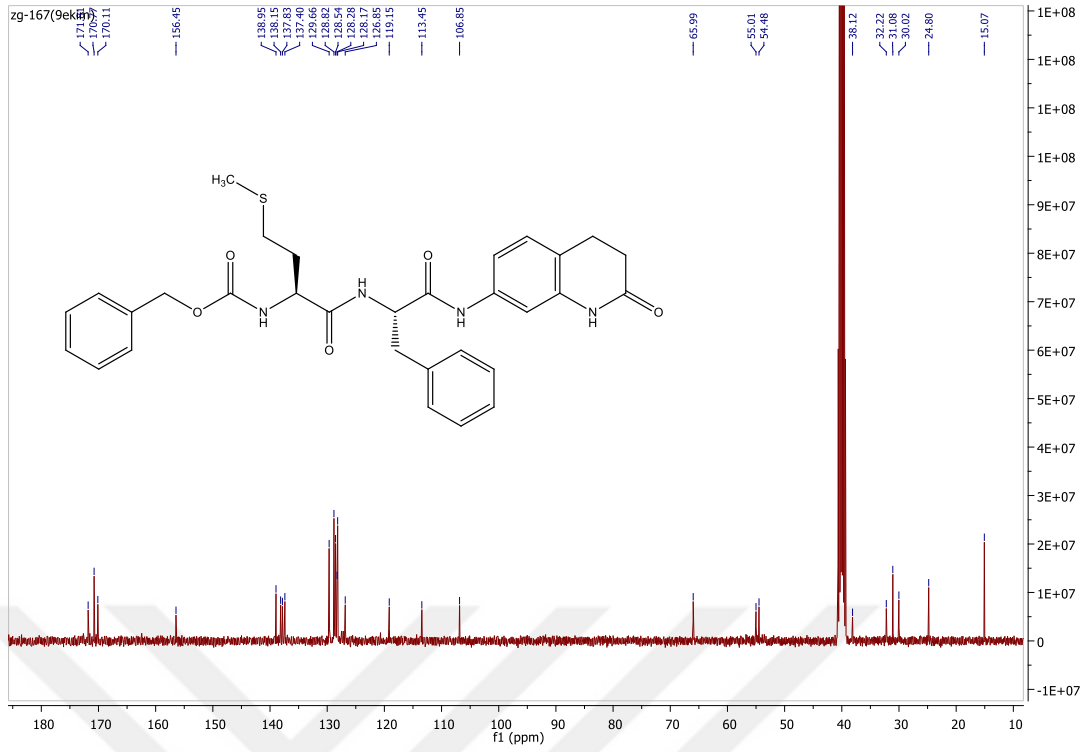
¹H NMR spectrum (CDCl₃) of compound 16g. The x-axis represents the chemical shift in ppm (f1), ranging from 0.0 to 10.5. The y-axis represents the intensity, ranging from 0 to 4E+08. The spectrum shows several peaks, with integration values provided below the baseline.

Chemical structure of compound 16g is shown above the spectrum. The structure is a complex molecule featuring a benzamide derivative, a chiral center, and a methoxy group.

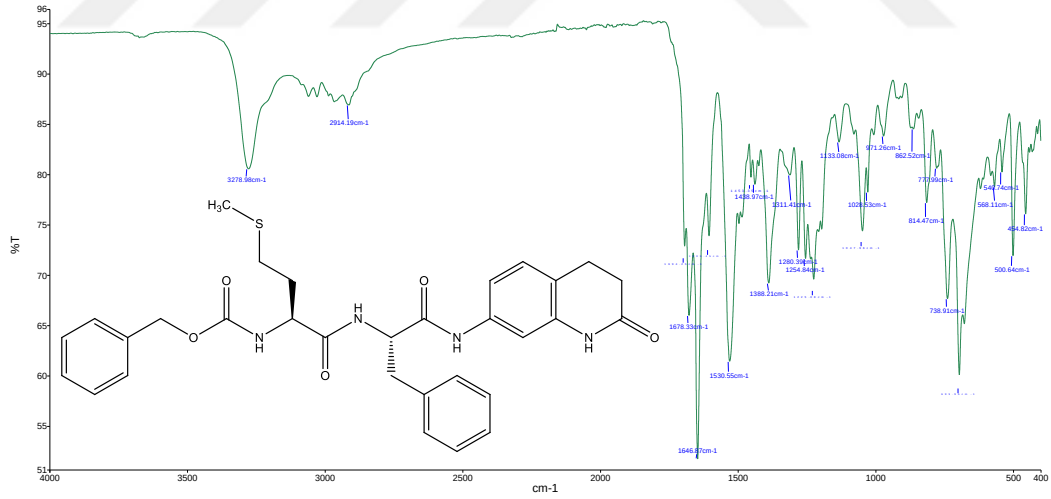
Integration values (from left to right): 1.01, 0.82, 1.09, 0.95, 13.46, 2.00, 0.92, 1.05, 0.92, 0.91, 1.91, 4.08, 3.18, 2.09.

Chemical shift values (ppm) are listed above the spectrum: 10.1, 10.0, 8.20, 8.18, 7.57, 7.55, 7.42, 7.41, 7.32, 7.31, 7.26, 7.14, 5.09, 5.08, 4.95, 4.73, 4.72, 4.17, 4.15, 4.15, 4.13, 4.13, 4.11, 3.10, 3.09, 2.99, 2.97, 2.88, 2.86, 2.84, 2.49, 2.47, 2.45, 2.45, 1.87, 1.85, 1.83, 1.82, 1.80, 1.78.

58



Şekil 4.47: 16 nolu bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



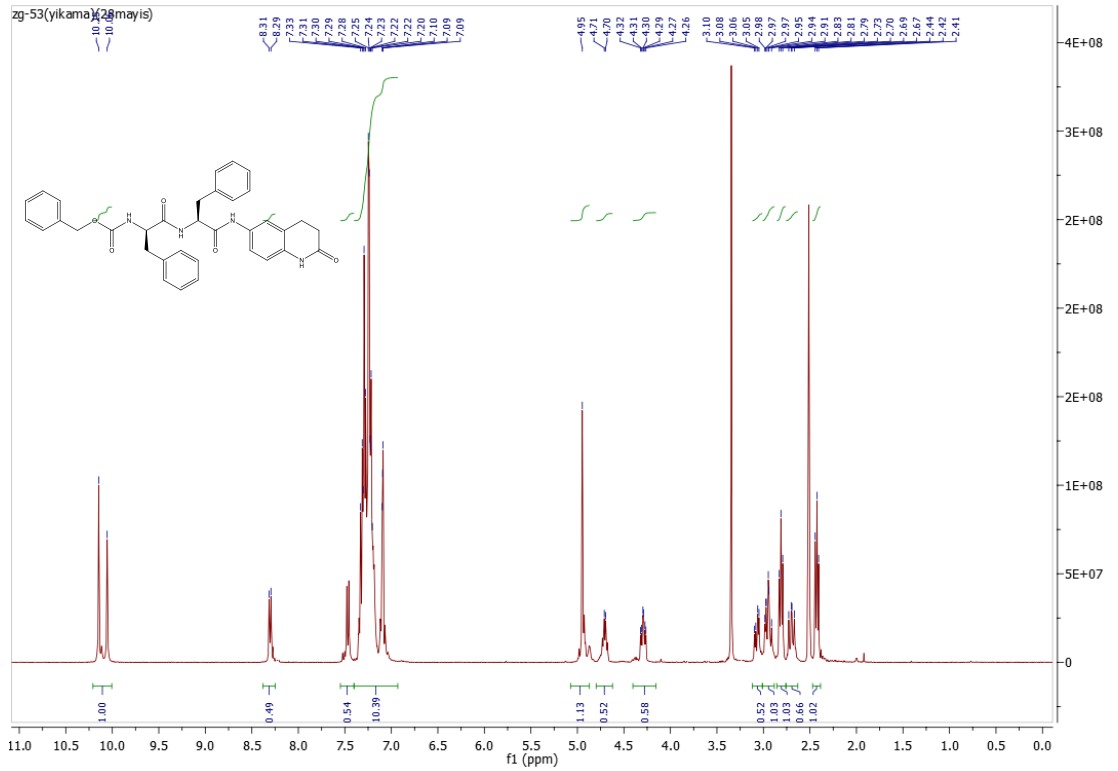
Şekil 4.48: 16 nolu bileşiğe ait IR spektrumu.

16 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.17, amit NH'ı 10.04 ppm de singlet, karbamat NH 7.67 ve amino asite ait amit NH hidrojeni ise 8.19 ppm civarında dublet olarak görünmektedir. Aromatik gruplara ait pikler 7.42-7.12 ppm aralığında multiplet, amino asidin koruma grubuna ait singlet olarak

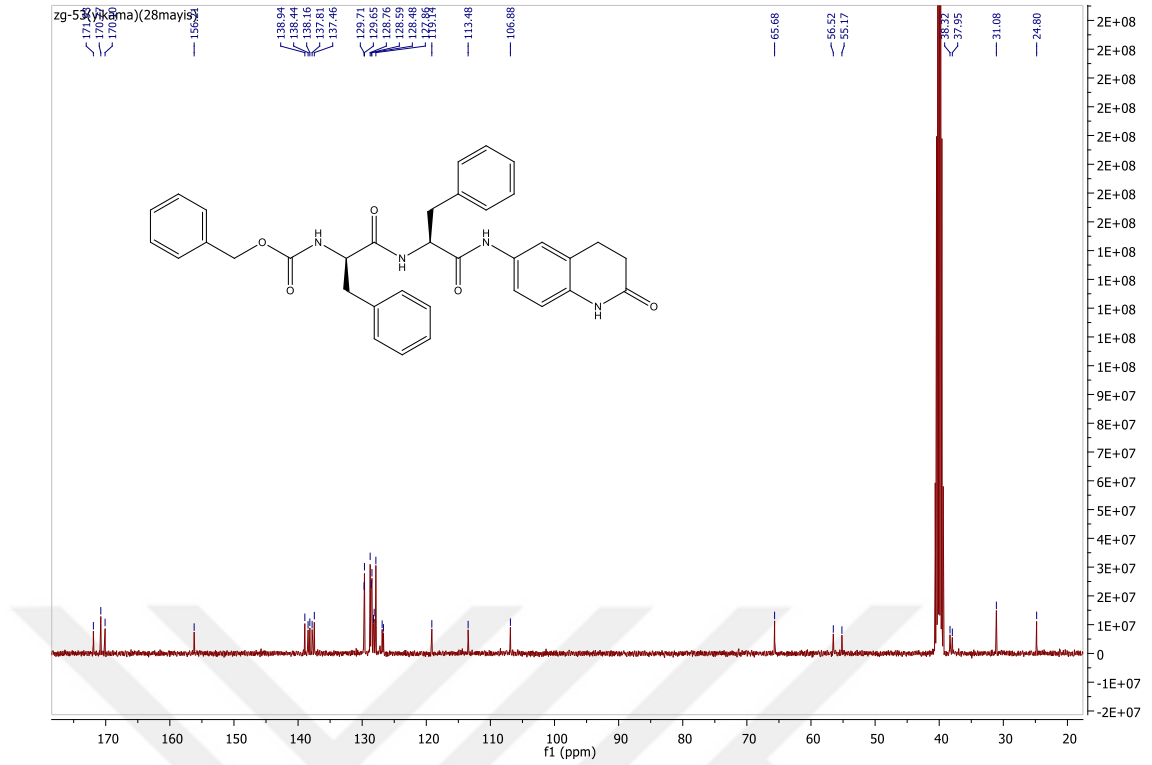
beklenen metilen piki kiral merkez etkileşimi ile 5.08 ppm civarında dublet, amino asitlere ait metin pikleri 4.75-4.70 ve 4.17-4.11 ppm aralıklarında multipler olarak, fenilalanin ve metionine ait diastereotopik hidrojenler 3.13-3.09, 2.99-2.94, 2.43-2.41, 2.08-2.01, 1.87-1.78 ppm'lerde multipler, kinoline ait metilenlerden karbonile komşu olan 2.86 ppm de triplet, diğer metilen piki ise 2.45 ppm de multipler olarak görülmektedir.

16 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 171.8 ppm, amit karbonilleri 170.7 ve 170.1 ppm lerde, karbamat karbonili ise 156.4 ppm de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait metilen karbonu 65.9 ppm de, amino asitlere ait CH karbonları 55.0 ve 54.4 ppm lerde, amino asitin metilen karbonları 32.2, 31.0, 30.0, 15.0 ppm lerde, kinoline ait metilen karbonlarından karbon ile komşu olan 38.1 ppm diğeri ise 24.8 ppm de görülmektedir. **16** Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleri 3278.9 cm^{-1} ve karbonil pikleri 1678.3 ile 1646,8 cm^{-1} civarına görünmektedir.

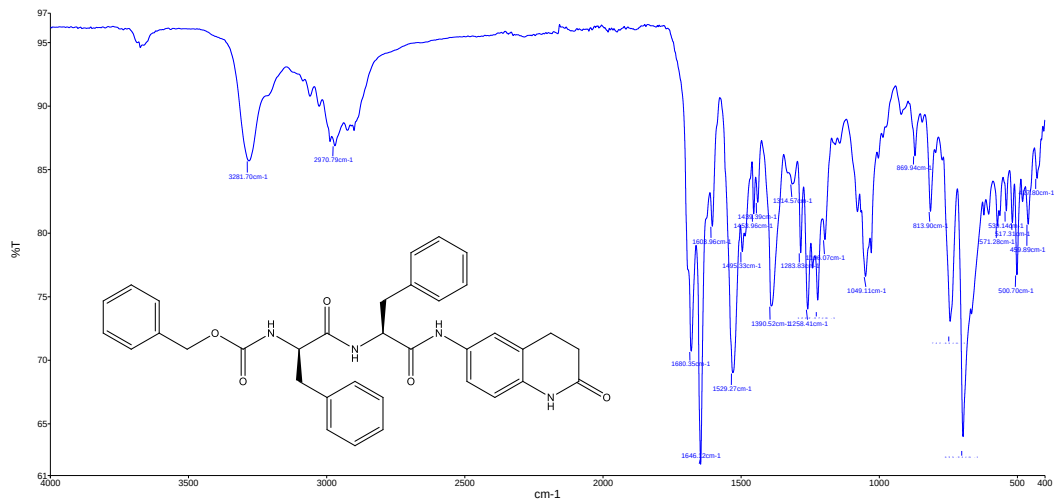
Benzil ((R)-1-okso-1-(((S)-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (17)



Şekil 4.49: 17 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.50: 17 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



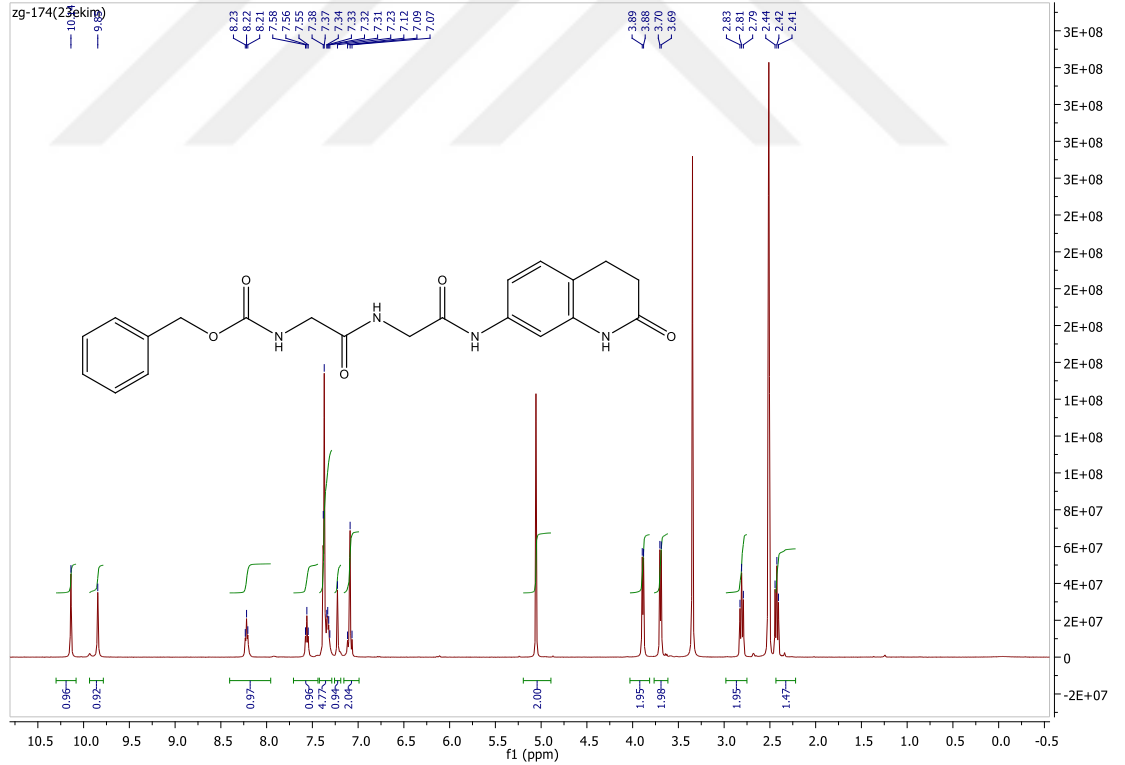
Şekil 4.51: 17 nolu bileşiğe ait IR spektrumu

17 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.15, amit NH'ı 10.06 ppm de singlet, karbamat NH 7.47 ve amino asite ait amit NH ise 8.30 ppm civarında dublet olarak görünmektedir. Aromatik gruplara ait pikler 7.33-7.09 ppm

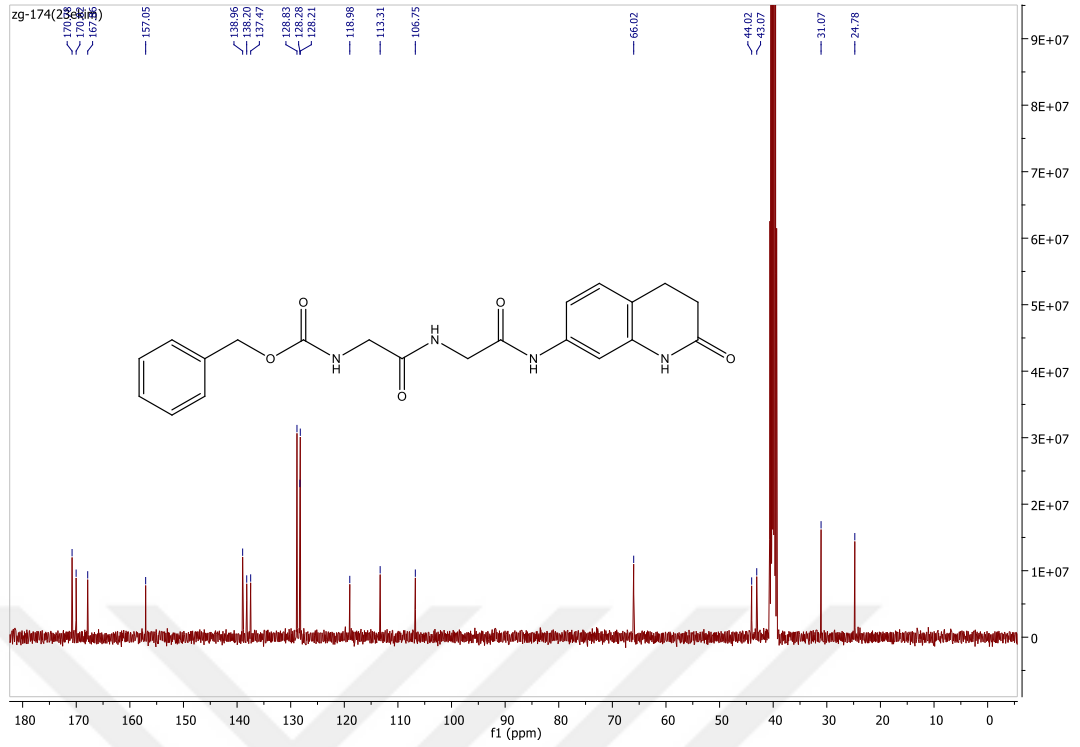
aralığında multipler, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 4.95 ppm de singlet, amino asitlere ait metin pikleri 4.73-4.68 ve 4.32-4.26 ppm aralıklarında multipler olarak, fenilalaninlere ait diastereotopik hidrojenler 3.10-3.06, 2.98-2.91, 2.73-2.66 ppm'lerde multipler, kinoline ait metilenlerden karbonile komşu olan 2.81 ppm de triplet, diğer metilen piki ise 2.42 ppm de triplet olarak görülmektedir.

17 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 171.9 ppm, amit karbonilleri 170.8 ve 170.3 ppm lerde, karbamat karbonili ise 156.2 ppm de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait metilen karbonu 65.7 ppm de, amino asitlere ait CH karbonları 56.5 ve 55.2 ppm lerde, amino asitin metilen karbonları 38.3 ve 31.1 ppm lerde, kinoline ait metilen karbonlarından karbon ile komşu olan 38.0 ppm diğeri ise 24.8 ppm de görülmektedir. **17** Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleri 3281.7 cm^{-1} ve karbonil pikleride 1680,3 ile 1646,7 cm^{-1} civarına görünmektedir.

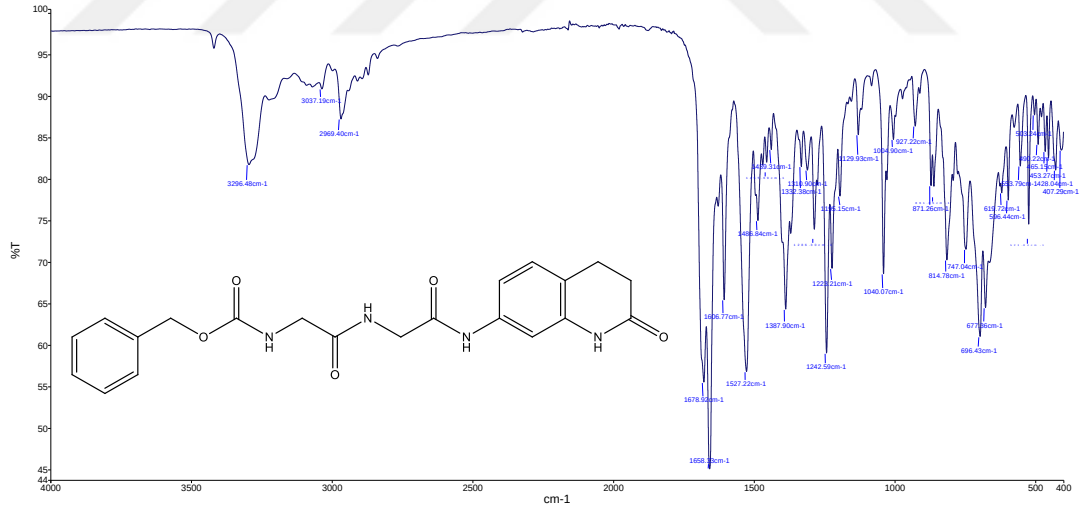
Benzil (2-okso-2-((2-okso-2-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-7-il) amino) etil) amino)etil) karbamat (18)



Şekil 4.52: 18 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.53: 18 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



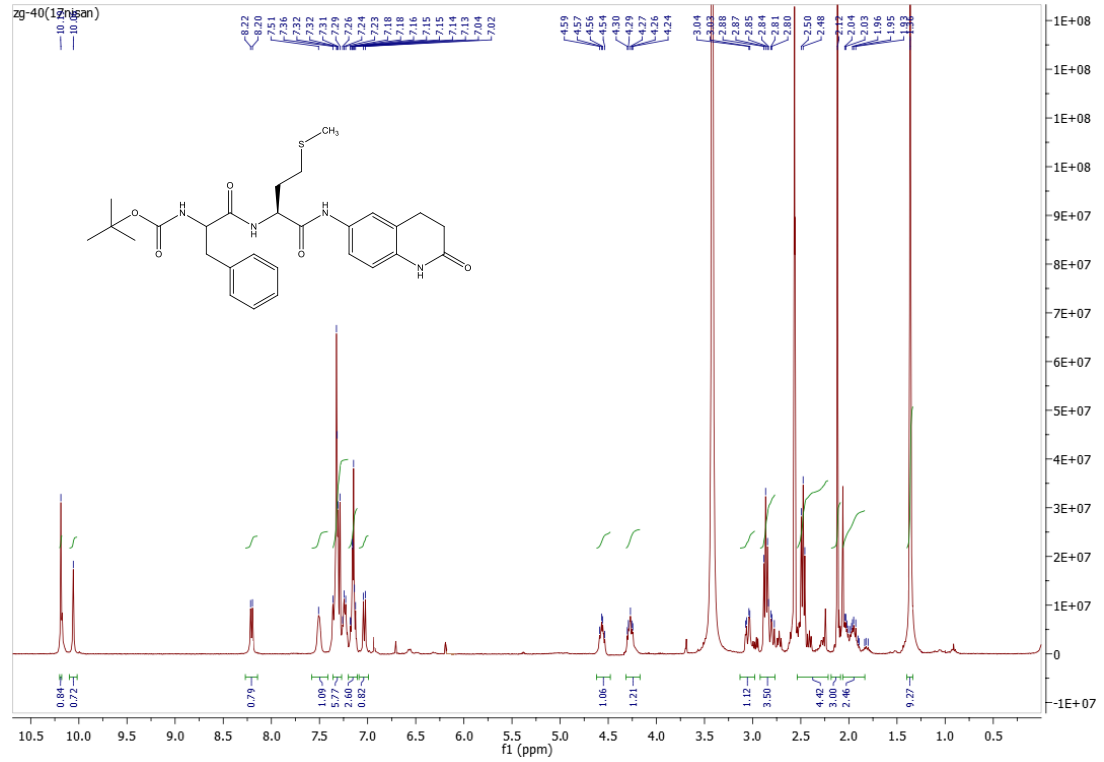
Şekil 4.54: 18 nolu bileşiğe ait IR spektrumu

18 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.14, amit NH'ı 9.87 ppm de singlet, karbamat NH 7.56 ve amino asite ait amit NH ise 8.22 ppm civarında triplet olarak görünmektedir. Aromatik gruplara ait pikler 7.38-7.07 ppm aralığında multiplet, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 5.06 ppm de singlet,

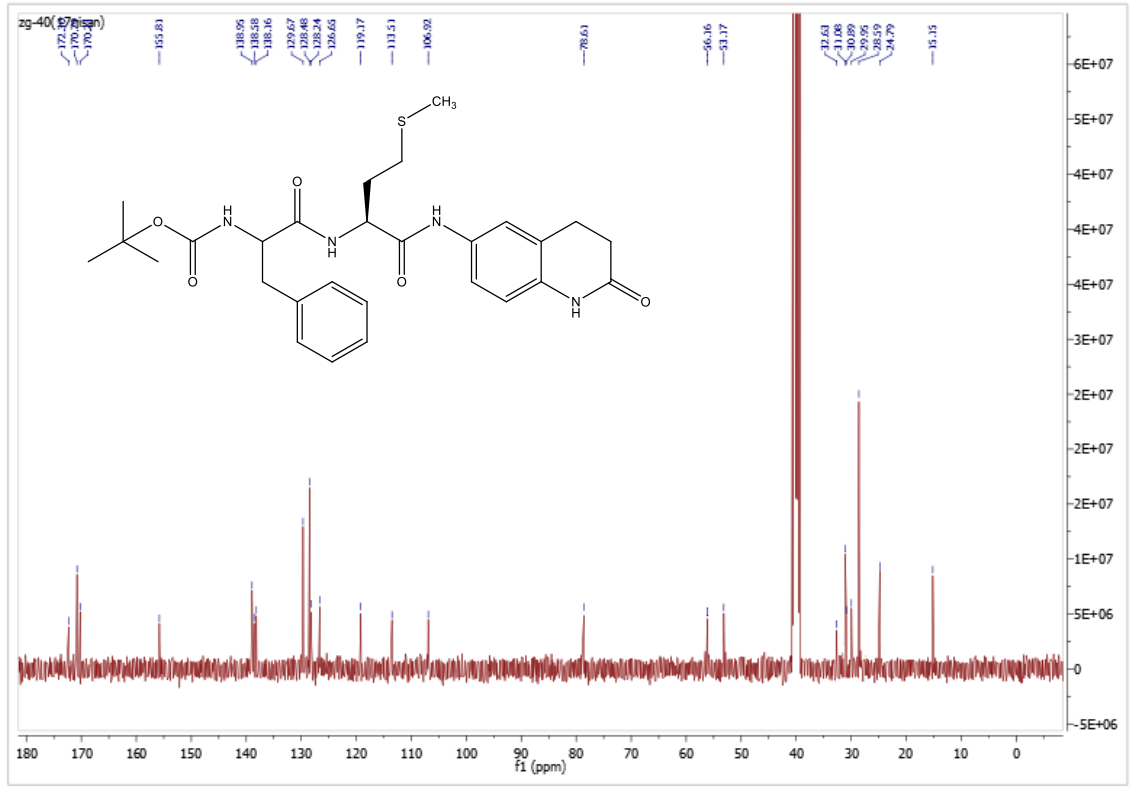
glisinlere ait metilen hidrojenleri 3.89, ve 3.70 ppm'de dublet, kinoline ait metilenlerden karbonile komşu olan 2.81 ppm'de triplet, diğer metilen piki ise 2.42 ppm'de triplet olarak görülmektedir.

18 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 170.7 ppm, amit karbonilleri 170.0 ve 167.8 ppm'de, karbamat karbonili ise 157.0 ppm'de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait metilen karbonu 66.0 ppm'de, amino asitin metilen karbonları 44.0 ve 43.0 ppm'de, kinoline ait metilen karbonlarından karbon ile komşu olan 31.0 ppm diğeri ise 24.8 ppm'de görülmektedir. **18** Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleri 3296.4 cm^{-1} ve karbonil pikleri 1678.9 ile 1658,9 cm^{-1} civarına görünmektedir.

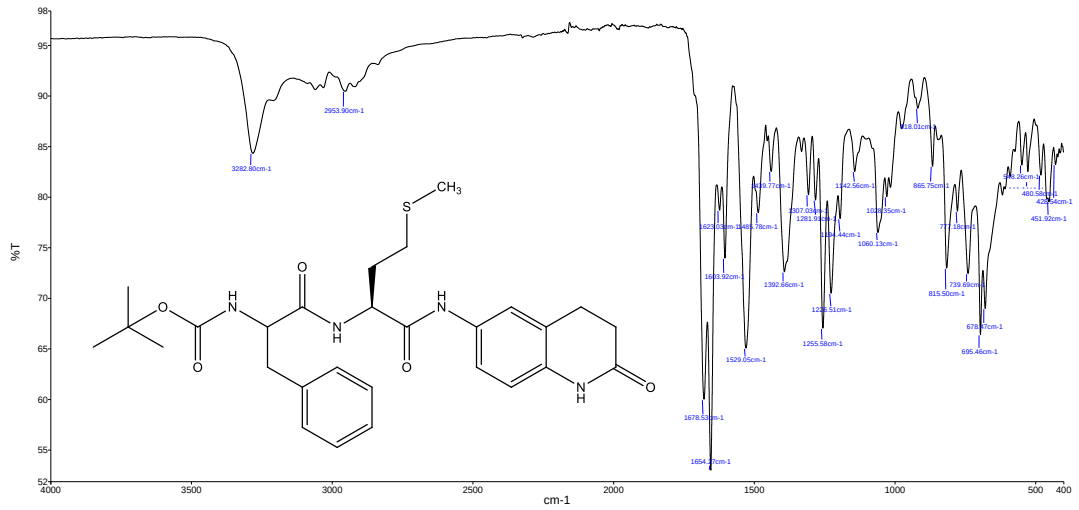
ter-Bütil (1-(((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin-6-il) amino) bütan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (19)



Şekil 4.55: 19 nolu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.56: 19 nolu bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil 4.57: 19 nolu bileşiğe ait IR spektrumu

19 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde kinolinin laktam NH 10.18, amit NH'ı 10.03 ppm de singlet, karbamat NH piki ise 7.97 ppm civarında singlet olarak rezonansa gelmişlerdir. Aromatik gruplara ait pikler 7.51-7.02 ppm aralığında

multiplet, amino asitde ait metin pikleri 4.59-4.54, 4.30-4.24 ppm aralığında multiplet olarak, kinoline ait metilenlerden karbonile komşu olan 2.80 ppm de triplet, diğer metilen piki ise 2.44 ppm de triplet olarak görülmektedir. ter-Bütil protonları ile fenilalanin-metionin ait metil protonları sırası ile 3.02, 2.02, 1.32 ppm de görünmektedirler.

19 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde, laktam karbonili 172.3 ppm, amit karbonilleri 170.8 ppm lerde, karbamat karbonili ise 155.8 ppm de rezonansa gelmiştir. Koruma grubuna ait kuaterner karbonu 78.6 ppm de, amino asitlere ait CH karbonları 56.1, 53.1 ppm de, kinoline ait metilen karbonlarından karbonile komşu olan 31.1 ppm diğeri ise 28.5 ppm de görülmektedir. Tersiyer bütil grubuna ait metil karbonları 24.8 ppm de rezonansa gelmişlerdir. **19** Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH pikleleri 3282.8 cm^{-1} ve karbonil pikleride 1678.5 ile 1654,27 cm^{-1} civarına görünmektedir.

Genel Sonuç

Bu tez kapsamında 19 adet yeni amino asit veya dipeptit içeren kinolin türevleri benzotriazol aracılı tepkime ile iyi verimlerle sentezlenerek yapıları NMR, kütle, element analizi ve infrared tekniklerinden yararlanılarak belirlenmiştir. Bundan sonraki aşamada ise sentezlenen bileşiklerin antioksidan analizleri ile karbonik anhidraz enzim inhibisyon değerleri belirlenecektir.

KAYNAKLAR

- Angrish, P., & Suzuki, K. (2005). *The Efficient Preparation of Di- and Tripeptides by Coupling N - (Cbz- or Fmoc- α -aminoacyl) benzotriazoles with Unprotected Amino Acids*. 1. Chiaramonte N, Bua S, Ferraroni M, Nocentini A. <https://doi.org/10.1055/s-2006-926287>
- Balamurugan, K., Jeyachandran, V., Perumal, S., Manjashetty, T. H., Yogeewari, P., & Sriram, D. (2010). A microwave-assisted, facile, regioselective Friedländer synthesis and antitubercular evaluation of 2,9-diaryl-2,3-dihydrothieno-[3,2-b]quinolines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(2), 682–688. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.11.011>
- Born, J. L. (1972). The Mechanism of Formation of Benzo [g]quinolones via the Combes Reaction. *Journal of Organic Chemistry*, 37(24), 3952–3953. <https://doi.org/10.1021/jo00797a045>
- Desai, N. C., Kotadiya, G. M., & Trivedi, A. R. (2014). Studies on molecular properties prediction, antitubercular and antimicrobial activities of novel quinoline based pyrimidine motifs. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 24(14), 3126–3130. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.05.002>
- Hu, X., Dawson, S. J., Nagaoka, Y., Tanatani, A., & Huc, I. (2016). Solid-phase synthesis of water-soluble helically folded hybrid α -amino acid/quinoline oligoamides. *Journal of Organic Chemistry*, 81(3), 1137–1150. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02671>
- Jain, S., Chandra, V., Kumar Jain, P., Pathak, K., Pathak, D., & Vaidya, A. (2016). Comprehensive review on current developments of quinoline-based anticancer agents. *Arabian Journal of Chemistry*. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.10.009>
- Jones, CP., Anderson, K.W., Buchwald, S.L. (2007). Camps quinoline synthesis. *Journal of Organic Chemistry*, 72, 7698-7973.
- Joshi, S. D., Jangade, N. M., Dixit, S. R., Joshi, A. S., & Kulkarni, V. H. (2016). Quinoline: a Promising and Versatile Scaffold for Future. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 6(04), 5033–5044.
- Katritzky, A. R., Suzuki, K., & Singh, S. K. (2004). Highly diastereoselective peptide chain extensions of unprotected amino acids with N-(Z- α -aminoacyl)benzotriazoles. *Synthesis*, 5(16), 2645–2652. <https://doi.org/10.1055/s-2004-831255>

- Keri, R. S., & Patil, S. A. (2014). Quinoline: A promising antitubercular target. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 68(8), 1161–1175. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.10.007>
- Küçükbay, F. Z., Küçükbay, H., Tanc, M., & Supuran, C. T. (2016). Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of amino acid – coumarin/quinolinone conjugates incorporating glycine, alanine and phenylalanine moieties. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(6), 1198–1202. <https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1113173>
- Liu, B., Li, F., Zhou, T., Tang, X. Q., & Hu, G. W. (2018). Quinoline Derivatives with Potential Activity Against Multidrug-resistant Tuberculosis. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55(8), 1. Chiaramonte N, Bua S, Ferraroni M, Nocentini A. <https://doi.org/10.1002/jhet.3241>
- Manska, R.H.F., (1942), Camps quinoline synthesis. *Chemical Reviews*, 30, 177-186.
- Ökten, S., Çakmak, O., Erenler, R., Yüce, Ö., & Tekin, Ş. (2013). Simple and convenient preparation of novel 6,8-disubstituted quinoline derivatives and their promising anticancer activities. *Turkish Journal of Chemistry*, 37(6), 896–908. <https://doi.org/10.3906/kim-1301-30>
- Prescott, T. A. K., Sadler, I. H., Kiapranis, R., & Maciver, S. K. (2007). Lunacridine from *Lunasia amara* is a DNA intercalating topoisomerase II inhibitor. *Journal of Ethnopharmacology*, 109(2), 289–294. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.07.036>
- Reynolds, G. A., Hauser, C. R. (1955). Preparations of heterocyclic compounds. *Organic Synthesis Coll.*, 3, 593.
- Thomas, K. D., Adhikari, A. V., Chowdhury, I. H., Sumesh, E., & Pal, N. K. (2011). New quinolin-4-yl-1,2,3-triazoles carrying amides, sulphonamides and amidopiperazines as potential antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(6), 2503–2512. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.03.039>
- Thomas, K. D., Adhikari, A. V., Telkar, S., Chowdhury, I. H., Mahmood, R., Pal, N. K., ... Sumesh, E. (2011). Design, synthesis and docking studies of new quinoline-3-carbohydrazide derivatives as antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(11), 5283–5292. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.07.033>

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Zeynep GÖNÜL

Doğum Yeri ve Tarihi: İstanbul/1990

ORCID No: 0000-0003-4871-4267

E-Posta: zeyneppgonull@gmail.com

Lise: Özel İstanbul Fen Lisesi

Lisans: İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

Yüksek Lisans: İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Organik Kimya Bilim Dalı

Bildiriler:

- Buğday N., İlgen Ö., Payaz D.Ü., Gönül Z., Küçükbay H. ‘Benzotriazole-mediated synthesis of peptides conjugates incorporating sulfonamide, coumarin, quinoline, benzimidazole and benzothiazole derivatives’, 4. Organic Chemistry Congress, Antalya, 4-7 October 2018, ID-89, pp.59.
- Gönül Z., Küçükbay F., Tekin Z., Küçükbay H., ‘Bazı yeni 7-N-açilamino-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin türevlerinin antioksidan özellikleri’, 2nd International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences, Ankara, 28-29 Haziran 2019, pp.139.
- Gönül Z., Küçükbay H., ‘Amino Asit ve Dipeptit İçeren Yeni 7-Amino-2-okso-1,2,3,4-tetrahidrokinolin Türevleri Sentezi’, 31. Ulusal Kimya Kongresi, İstanbul, 10-13 Eylül 2019, pp.71.
- Küçükbay H., Gönül Z., Küçükbay F.Z., ‘Preparation and antioxidant activity of Cbz-protected dipeptide-quinoline derivatives’, 3rd International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences, Ankara, 19-20 March, 2020.

Projeler :

- ‘Dipeptit içeren yeni sülfonamid türevleri sentezi ve karbonik anhidraz (I, II, IV ve XII) enzim inhibisyon ve antioksidan özelliklerinin belirlenmesi’, TÜBİTAK-117Z293, Bursiyer, (2017-2019).
- ‘Amino Asit İçeren Kinolinon Türevleri Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi’ İnönü Üniversitesi-BAP- Proje No: FYL-2018-909, Araştırmacı, (2018-devam ediyor)