

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

İNDOL-PEPTİT TÜREVLERİ SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şenay AKKAR

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

OCAK 2023

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNDOL-PEPTİT TÜREVLERİ SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şenay AKKAR
(36193613052)

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

OCAK 2023

**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ**

İNDOL-PEPTİT TÜREVLERİ SENTEZİ

**Tezi Hazırlayan: Şenay AKKAR
Yüksek Lisans Tezi**



TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının her aşamasında yardım, öneri, bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgmeden beni her konuda yönlendiren danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY 'a teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvarda birlikte çalıştığım yüksek kimyager Zeynep GÖNÜL'e ve eğitim sürecimde ufkumu genişleten değerli hocalarıma ve güzel insanlara teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca olduğu gibi bu çalışmalarım süresince benden her türlü desteklerini esirgemeyen sevgili aileme, eşim Murat AKKAR'a ve kızım Defne AKKAR'a teşekkür ederim. Çalışmalarımın ilham kaynağı kızım Defne'ye ithaf ediyorum.

Bu tez çalışması İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince FYL-2021-2673 kodu ile finansal olarak desteklenmiştir. Sağlanan bu destekten dolayı üniversitemiz bilimsel araştırma projeleri koordinasyon birimine çok teşekkür ederim

ONUR SÖZÜ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “İndol-Peptit Türevleri Sentezi” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığına ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Şenay Akkar



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ	i
ONUR SÖZÜ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ – KURAMSAL TEMELLER.....	1
1.1 Giriş	1
2. KURAMSAL TEMELLER	3
2.1 İndolün Türevleri	3
2.2 İndol Sentez Metotları	7
2.3 Amino Asitler	14
2.4 Amino Asitlerin Özellikleri	15
2.5 Amino Asitlerin Sınıflandırılması	15
2.5.1 Nötral amino asitler	16
2.5.2 Apolar amino asitler.....	16
2.5.3 Polar amino asitler.....	17
2.6 Polipeptitler ve Proteinler	17
2.7 Polipeptitler ve Protein Sentezi	18
2.8 Çalışmanın Amacı	20
3. MATERYAL VE YÖNTEM	21
3.1 Materyal	21
3.1.1 Kullanılan araç gereçler.....	21
3.1.2 Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler	21
3.1.3 Kullanılan çözümler	21
3.2 Yöntem	21
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	25
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	29
6. GENEL SONUÇ	46
KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: İndolün rezonans yapısı.	1
Şekil 1.2: Naftalin yapısı.....	1
Şekil 2.1: Fischer indol sentezi.	7
Şekil 2.2 : Fischer indol sentezi mekanizması.	8
Şekil 2.3: Japp-Klingemann reaksiyon.	9
Şekil 2.4 : Japp-Klingemann reaksiyon.	9
Şekil 2.5 : Japp-Klingemann reaksiyon.	10
Şekil 2.6 : Gassman indol sentezi.	10
Şekil 2.7: Bartoli indol sentezi.....	11
Şekil 2.8: Reissert indol sentezi.	11
Şekil 2.9: Leimgruber-Batcho sentezi.....	12
Şekil 2.10: Larock indol sentezi.....	12
Şekil 2.11: Nenitzescu indol sentezi.	12
Şekil 2.12 : Castro indol sentezi.....	13
Şekil 2.13: Castro indol sentezi.....	13
Şekil 2.14 : Homo ftalik asitden N-substitute-2-hidroksindol sentezi.....	14
Şekil 2.15 : Nötral amino asitler.	16
Şekil 2.16 : Apolar amino asitler.....	16
Şekil 2.17 : Polar amino asitler.	17
Şekil 3.1 : Sentezlenen dipeptit triptamin türevlerine ait genel sentez mekanizması.....	22
Şekil 5.1: 1 numaralı bileşiğe ait ¹ H NMR spektrumu	29
Şekil 5.2: 1 numaralı bileşiğe ait ¹³ C NMR spektrumu	29
Şekil 5.3: 1 numaralı bileşiğin IR spektrumu	30
Şekil 5.4: 2 numaralı bileşiğe ait ¹ H NMR spektrumu.	31
Şekil 5.5: 2 numaralı bileşiğe ait ¹³ C NMR spektrumu.	31
Şekil 5.6 : 2 numaralı bileşiğin IR spektrumu	32
Şekil 5.7 : 3 numaralı bileşiğe ait ¹ H NMR spektrumu.	33
Şekil 5.8: 3 numaralı bileşiğe ait ¹³ C NMR spektrumu.	33
Şekil 5.9 : 3 numaralı bileşiğin IR spektrumu.	34
Şekil 5.10 : 4 numaralı bileşiğe ait ¹ H NMR spektrumu.	35
Şekil 5.11 : D ₂ O eklenmiş 4 numaralı bileşiğe ait ¹ H NMR spektrumu.....	35
Şekil 5.12 : 4 numaralı bileşiğe ait ¹³ C NMR spektrumu	36
Şekil 5.13 : 4 numaralı bileşiğin IR spektrumu.	36
Şekil 5.14 : 5 numaralı bileşiğe ait ¹ H NMR spektrumu.	37
Şekil 5.15 : 5 numaralı bileşiğe ait ¹³ C NMR spektrumu... ..	38
Şekil 5.16 : 5 numaralı bileşiğin IR spektrumu	38
Şekil 5.17: 6 numaralı bileşiğe ait ¹ H NMR spektrumu.	39
Şekil 5.18: 6 numaralı bileşiğe ait ¹³ C NMR spektrumu	40
Şekil 5.19: 6 numaralı bileşiğin IR spektrumu.	40
Şekil 5.20: 7 numaralı bileşiğe ait ¹ H NMR spektrumu.	42
Şekil 5.21: 7 numaralı bileşiğe ait ¹³ C NMR spektrumu	42
Şekil 5.22 : 7 numaralı bileşiğin IR spektrumu	43
Şekil 5.23 : 8 numaralı bileşiğe ait ¹ H NMR spektrumu.	44
Şekil 5.24: D ₂ O eklenmiş 8 numaralı bileşiğe ait ¹ H NMR spektrumu.....	44
Şekil 5.25: 8 numaralı bileşiğe ait ¹³ C NMR spektrumu.	45
Şekil 5.26: 8 numaralı bileşiğin IR spektrumu.	45

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

Boc	: <i>t</i> -bütoksikarbonil
Bt	: Benzotriazol
Cbz= Z	: Benziloksi karbonil
d	: Dublet
DCC	: N,N'-Disikloheksilkarbodimit
DCM	: Diklor metan
dk	: Dakika
DMF	: N,N-Dimetilformamit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
e.n.	: Erime noktası
eq	: Eşdeğergram
Et₃N	: Trietil amin
FT-IR	: Fourier Transform Infrared
m	: Multiplet
MW	: Mikrodalga
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
Pg	: Koruma grubu
q	: Kuartet
s	: Singlet
sa	: Saat
SOCl₂	: Tiyonil klorür
t	: Triplet
THF	: Tetrahidro furan
TFA	: Triflorasetik asit

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

İNDOL-PEPTİT TÜREVLERİ SENTEZİ
ŞENAY AKKAR

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

53+Vii sayfa

2023

Danışman: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

Azot içeren heterosiklik bileşikler çok çeşitli biyolojik aktiviteler gösterdiklerinden, sentezleri organik kimyada her zaman ilgi çekici bir alan olmuştur. Azot içeren heterosiklik bileşiklerden birisi olan indol türevleri de çok çeşitli fizyolojik özelliklere sahiptir ve bu nedenle de birçok ilacın yapısında yer almıştır.

Bu tez çalışmasında, muhtemel fizyolojik özellik sergileyebileceği ümidiyle indol halkası içeren triptamin seçilmiş ve bunun dipeptit türevleri hazırlanmıştır. Bu kapsamda sekiz adet yeni dipeptit-triptamin türevi sentezlenerek yapıları NMR, IR ve elementel analiz yöntemleri ile aydınlatılmış ve fiziksel özellikleri belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İndol, Triptamin, Amino asit, Dipeptit

ABSTRACT

Master Thesis

SYNTHESIS OF INDOL-PEPTIDE DERIVATIVES

Şenay AKKAR

Inonu University

Graduate School of Nature and Applied Sciences

Department of Chemistry

53+VII sayfa

2022

Supervisor: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

Heterocyclic compounds containing nitrogen have always been an interesting area in organic chemistry due to their diverse biological activities. Indole derivatives, one of the heterocyclic compounds containing nitrogen, also have various physiological properties and have been included in the structure of many drugs.

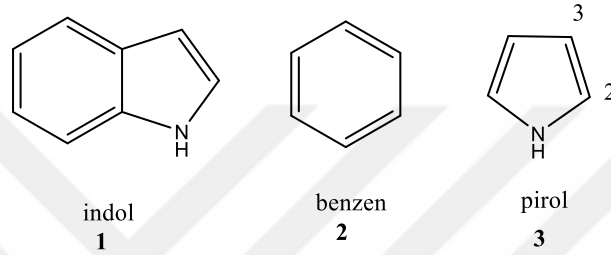
In this thesis study, the triptamine containing an indole ring is selected with the hope of showing potential physiological properties and its dipeptide derivatives are prepared. In this context, eight new dipeptide-triptamine derivatives were synthesized, and their structures were clarified by NMR, IR, and elemental analysis methods, and their physical properties were determined.

Keywords: Indole, Tryptamine, Amino acid, Dipeptide

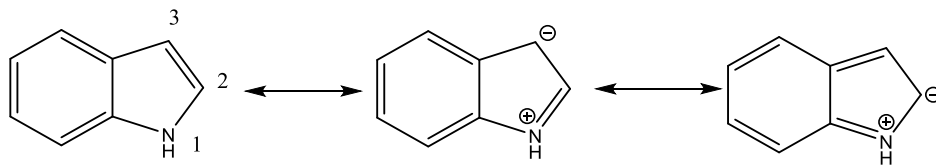
1. GİRİŞ – KURAMSAL TEMELLER

1.1 Giriş

İndol (1) bisiklik aromatik heterosiklik bir bileşiktir. İndol, benzenin (2) pirol (3) halkasının 2 ve 3 konumundan kaynaşması ile oluşmuştur.

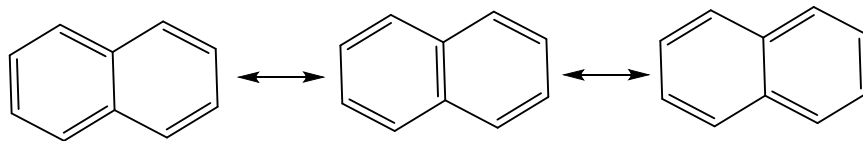


İndol 10 π elektrondan oluşmaktadır. İndoldaki, ikisi azot üzerindeki ortaklanmamış elektronlar olmak üzere 10 π elektron indol halkasında delokalize haldedir ve sistemi aromatik kılmaktadır (Quin & Tyrell, 2010). Aşağıdaki rezonans yapılarından da görüleceği üzere heterosiklik halkanın özellikle 3 olmak üzere 2. ve 3. konumlarında negatif yük fazlalığı nedeniyle elektrofillere karşı benzenden daha reaktiftir (Şekil 1.1) (Lakhdar et al., 2006).



Şekil 1.1 : İndolün rezonans yapısı

İndol halkası, azot atomu üzerindeki bir elektron çiftini de halka rezonansına katarak bütün üyelerinin sp^2 melezleşmesi yapmasını sağlar ve bu şekilde toplam 10 π 'a erişerek, iki halkalı naftalin örneğinde olduğu gibi aromatikliğe ulaşır (Şekil 1.2).



Şekil 1.2 : Naftalinin rezonans yapısı

Aromatik halkaya dahil olan azot atomunda ortaklanmamış elektron çifti yer aldığından indol, pirol gibi zayıf bir baz olarak davranır. Dolayısıyla, indol ve türevleri güçlü asitlere karşı oldukça reaktiftir (Yıldırım, 2011).

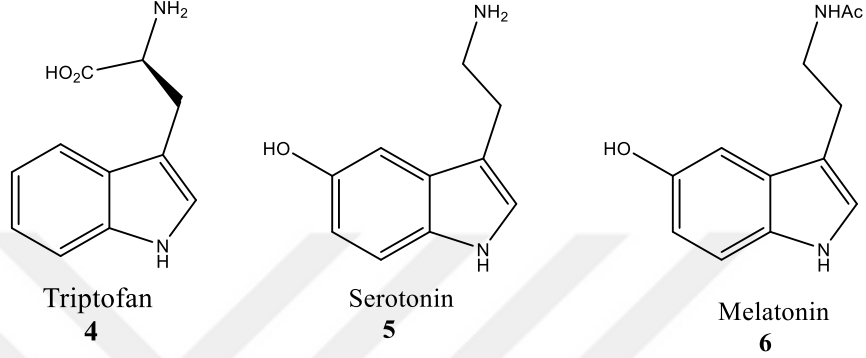
Çeşitli moleküler orbital hesaplamaların bir sonucu olarak, indolün C-3 bölgesi en yüksek elektron yoğunluğuna sahiptir ve elektrofilik süstitüsyon reaksiyonlarına karşı en reaktif konumdur. C-2 pozisyonu, indolün elektrofillere karşı en reaktif ikinci bölgesidir. İndol iskeletindeki N-H bağı zayıf asidiktir. Bu nedenle, N-H protonunu azotdan uzaklaştırmak için güçlü bazlar kullanılmalıdır. Bu nedenle de bazik koşullar altında, alkilasyonlar, asilasyonlar gibi N-süstitüsyon reaksiyonları ile geçiş metaliyle katalize edilen arilasyon tepkimeleri gerçekleştirilebilir (Alvarez-Builla et al., 2011).

Doğal oluşan bir çok bileşiğin yapısında bulunan indol iskeleti, önemli fizyolojik ve endüstriyel özelliklere sahiptir (Sundberg, 1996). Bundan dolayı da indoller, farmasötik, koku, zirai mücadele, pigment ve malzeme bilimi gibi çok çeşitli alanlarda önemli bir araştırma konusu durumundadır (Bandini & Eichholzer, 2009).

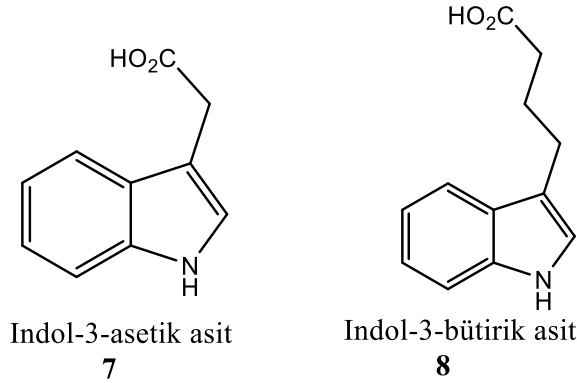
2. KURAMSAL TEMELLER

2.1 İndolün Türevleri

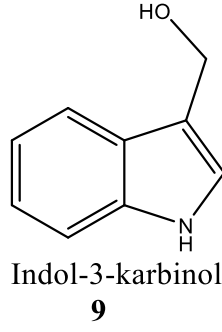
En önemli indol türevlerinden biri, temel bir amino asit olan triptofandır (4). Doğal olarak oluşan 22 amino asitten biridir. Bu amino asit, organizmalar tarafından sentezlenemez, ancak günlük besinlerle alınabilir.



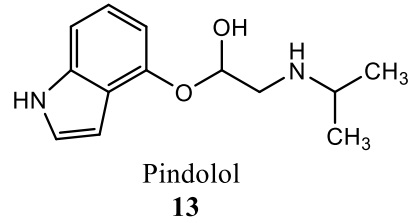
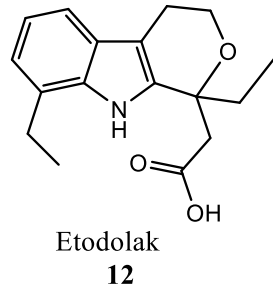
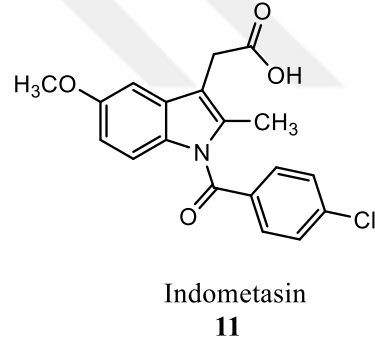
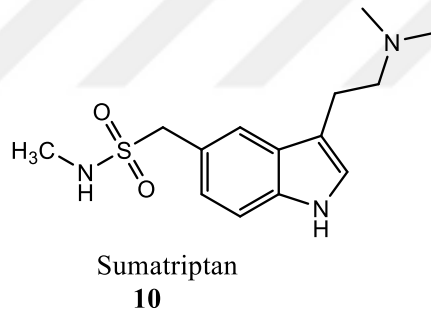
Triptofan, protein biyosentezinde bir yapı taşı olarak önemli bir rol oynar. Triptofan içeren proteinlerin hormonlara bağlı depresyon ve uykusuzluk üzerinde azaltıcı etkisi vardır (Gillman et al., 1981). Triptofan, merkezi sinir sisteminde önemli bir nöro-transmitter olan serotonin (5-hidroksitriptamin) (5) ve kardiyovasküler ile gastrointestinal sistemlerde düz kasın işlevini düzenleyen bir hormon olan melatoninde (6) triptamin ailesinin biyokimyasal öncüsüdür (Hibino & Choshi, 2002).



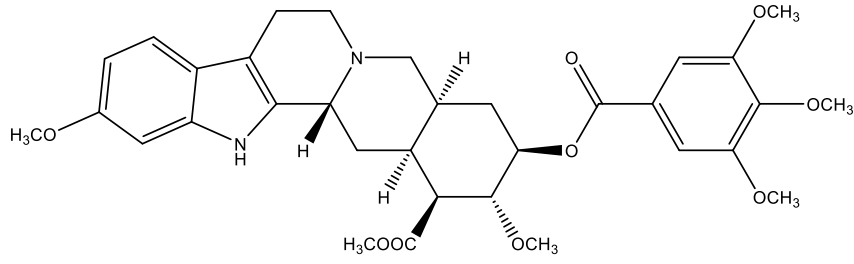
Triptaminlerin yanı sıra oksinler (fitohormon) insan vücudunda triptofandan sentezlenir. Oksinler, bitki gelişimi için gereklidir. Doğada indol-3-asetik asit (7) olarak bulunurlar ve ayrıca indol-3-butirik asit (8) olarak sentezlenebilirler (Rashotte et al., 2005).



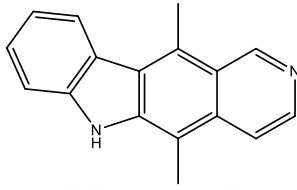
İndol yapısı, önemli bir antitümör ajanı olan indol-3-karbinolde de (**9**) mevcuttur. İndol-3-karbinol üzerinde laboratuvar hayvanları ve kültür hücreleri kullanılarak yapılan kontrollü araştırmalar, aflatoksinin bağlanmasını engellediğini göstermektedir. Bu engellemenin bir sonucu olarak aflatoksinlerin kanserojen etkileri azalır (Higdon et al., 2007) (Yan et al., 2009). Diğer bir araştırma da indol-3-karbinolün meme zarları üzerindeki östrojen reseptör bölgelerini ortadan kaldırarak meme kanserinin önlenmesinde etkili olduğunu göstermektedir (Chang et al., 2005). Bu etkilerin yanı sıra cilt kanseri tedavisinde olumlu etkisi olduğunu gösteren indol-3-karbinol sentezi konusunda da bazı çalışmalar yapılmıştır (Cope et al., 2006).



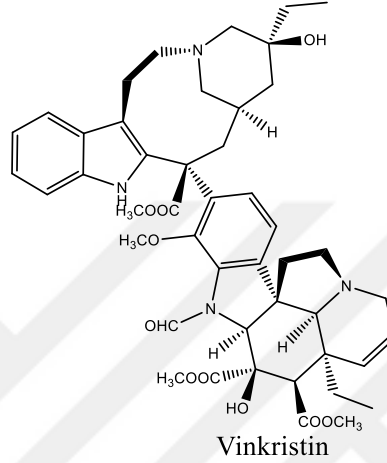
Günümüzde, migren baş ağrılarının tedavisinde kullanılan bir triptamin türevidir olan sumatriptan (**10**) (Dahlöf, 2005), non-steroid anti-inflamator ilaç olan indometasin (**11**) ile etodolak (**12**) (Behari et al., 2007) ve α,β -adrenoreseptör antagonisti olan pindolol (**13**) indol iskeleti taşımaktadır (H, Frishman W. 1983).



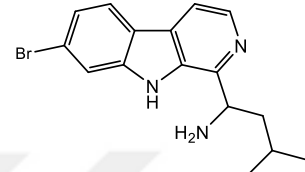
14 reserpine



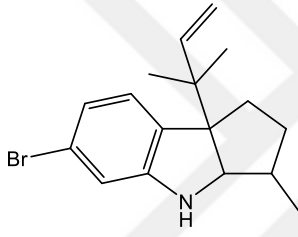
Eliptikin
15



Vinkristin
16



Eudistalbin
17



Dihydroflustramine
18

Doğal olarak elde edilen indol türevlerinin çoğu biyolojik olarak aktiftir. Örneğin reserpin (14), rauwolfia serpentina'nın (Hint yılankökü) kurumuş kökünden izole edilen antipsikotik ve antihipertansif bir ilaçtır, ancak günümüzde çeşitli yan etkileri nedeniyle nadiren kullanılmaktadır (Schlittler, 1965) .

Diğer bir örnek, anti-tümör aktif bir bileşik olan eliptikindir (15) (Ferlin et al., 2009). Vinkristin (16), mitoz veya hücre bölünmesinin inhibisyonu anlamına gelen ve kanser kemoterapisinde kullanılan bir mitotik inhibitördür (Khan et al., 2012)(Schneider, 2002) .

Ayrıca anti-mikrobiyal ve anti-parazitik aktiviteleri olan sitotoksik eudistalbin (17) ve dihidroflustramin (18), deniz organizmalarından izole edilenlerdir (Gul & Hamann, 2005).

Çoğu alkaloid, bir indol halka sistemi içerir. Örneğin; gramin, sitriknin ve reserpin indol halkası içeren alkaloidlerden birkaçıdır. Sitriknin, merkezi sinir sistemini uyarır. Reserpin, tıpta yatıştırıcı olarak ve kanın basıncının düşürülmesi için kullanılmaktadır (Kuday, 2015).

Doğal ürünlerin yapısındaki indol halkası, genellikle triptofan aminoasitinden biyolojik olarak sentezlenmektedir. Protein yıkımı sırasında indol ve 3-metilindol oluşur (Kuday, 2015).

Azot ihtiva eden alkaloid bileşikler, bitkilerin ekstraksiyonundan elde edilir. Alkaloidlerin kendisi bazik özellik göstermesinden dolayı bu ismi almaktadırlar. Bu bileşikler asitler ile tepkimesi sonucunda tuzlar oluşturmaktadır. Alkaloidlerin bazıları analjezik, bir kısmı sakinleştirici, bir kısmı ise bulaşıcı mikroorganizmaları yok edicidir. Heterosiklik bileşikler genellikle antitrombotik, antiproliferatif, antiinflamatuvar ve antifungal aktiviteler dahil olmak üzere geniş biyolojik aktiviteler sergiler. Özellikle indoller, önemli farmakolojik aktiviteye sahip ve yine doğada yaygın olarak bulunan klasik heterosiklik alkaloidlerdir. Pek çok doğal ve sentetik indol türevidir, önemli biyolojik aktiviteler gösterir ve farmasötikler ve tarım kimyasalları olarak uygulamalar bulur. Esansiyel bir amino asit olan triptofan, hem protein sentezinde bir yapı taşı hem de fonksiyonel proteinler tarafından gerçekleştirilen birçok biyokimyasal süreçte hayati bir rol oynayan biyokimyasal bir öncü görevi görür. Hormonal, antimikrobiyal ve antikanser aktiviteleri gibi çeşitli fizyolojik özellikler sergileyen biyolojik olarak aktif peptitlerin çoğunda da bol miktarda bulunur. Triptofan benzerleri, ayrıca doğal ürünlerin, peptidomimetiklerin ve biyolojik olarak aktif bileşiklerin sentezi için önemli yapı taşlarıdır. Triptamin, triptohol ve metil triptofan esteri gibi, her biri geniş bir biyoaktivite yelpazesine sahiptir (Wang et al., 2015).

İndoller birçok şifalı bitkinin aktif maddesidir ve anti-tümör, antiinflamatuvar, antibakteriyel ve anti-fibrotik gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahip biyolojik olarak aktif heterosiklik bileşikler ailesinin önemli bir üyesidir. Mutluluk hormonu olarak bilinen serotonin ve esansiyel bir amino asit olan triptofan, bir indol halkası içeren fizyolojik açıdan önemli bileşiklerdir. Sumatripan, melatonin, osimertinib ve tegaserod gibi FDA (ABD Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından onaylanan birçok ilaç da bir indol halkası içerir (Rai et al., 2018). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, dipeptit 5-aminometiindol türevlerinin A2780 (yumurtalık kanser hücre hattı) ve MCF-7 (meme kanseri hücre hattı) ye karşı önemli antikanser etkileri gösterdiği de tespit edilmiştir (Gönül et al., 2022).

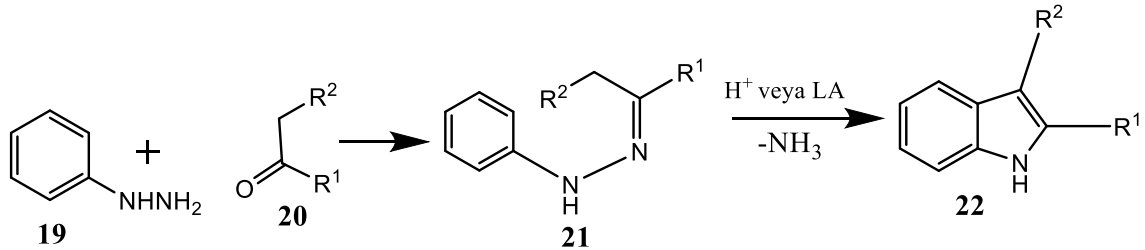
2.2 İndol Sentez Metotları

İlk olarak 1883 (Fischer & Jourdan, 1883) yılında Alman kimyager Hermann Emil Fischer tarafından keşfedilen Fischer indol sentez (E. Winterfeldt, 1984), diğer tüm indol sentezleri arasında en yaygın kullanılan yöntemdir.

İndol Baeyer tarafından 1866 tarihinde indigonun bozunmasıyla oluşan oksindol'ün redüksiyonundan sentezlenmiştir.

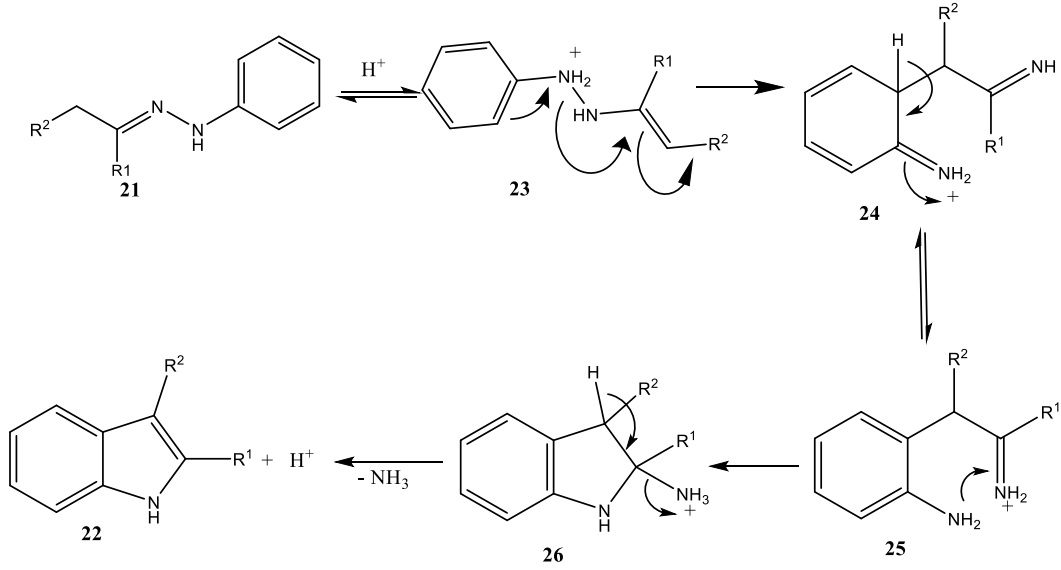
Bu yöntemde, ilk önce fenilhidrazin ile bir karbonil bileşiğinin (aldehit veya keton) fenilhidrazonu sentezlenir. Ardından oluşan fenil hidrazon asit katalizli ortamda çözeltide 100-200 °C'a ısıtılarak, amonyak ayrılması sonucu indol sentezlenir. Başlangıçta seçilen fenilhidrazindeki fenil halkası üzerindeki elektron fakirleştirici grupların fenil hidrazon oluşumunu yavaşlatarak verimi azalttığı, fenil halkası üzerindeki elektron zenginleştirici grupların ise hidrazon oluşum hızını ve hedef bileşiğin yüzde verimini yükselttiği görülmüştür.

Fischer indol halkalaşma reaksiyonunun temel prensibi, asidik koşullar altında, bir keton veya bir aldehitin bir fenilhidrazin (**19**) ile kondenzasyonu ile kolayca sentezlenen arilhidrazonların (**21**), amonyak ayrılmasıyla süstitüe edilmiş indollere (**22**) dönüştürülmesidir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 : Fischer indol sentezi

Mekanizma, aril hidrazonun en-hidrazin (**23**) izomer formunun N-N bağının bölünmesi ve bir C-C bağı oluşumu ile bir [3,3]-sigmatropik yeniden düzenlenmesini içerir. Aromatizasyondan sonra, imin (**24**) formu ara ürüne (**25**) dönüşür, ardından siklizasyonun tamamlanması siklik bir aminoasetal (**26**) üretir. Asidik ortam nedeniyle amonyak kaybıyla aromatisasyon, süstitüye indolleri (**22**) oluşturur (Şekil 2.2).

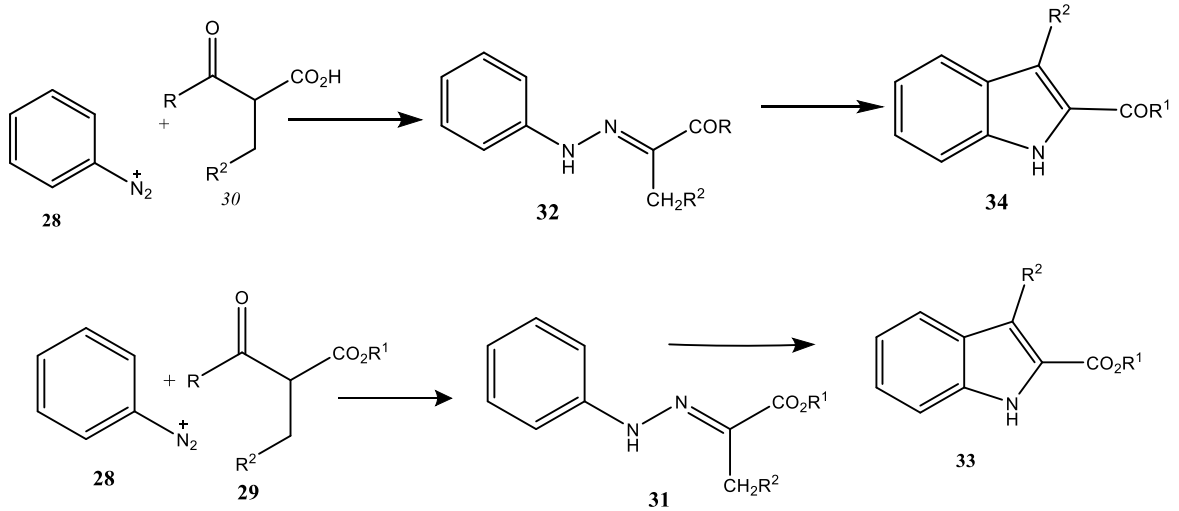


Şekil 2.2 : Fischer indol sentezi mekanizması

Protik ve Lewis asitleri (LA), Fischer indol halkalaşma reaksiyonlarında katalizör olarak kullanılabilir. Asit katalizörler, sigmatropik düzenlemenin yanı sıra arilhidrazon ve en-hidrazin oluşumunun protonasyonunu hızlandırır (Kuday, 2015).

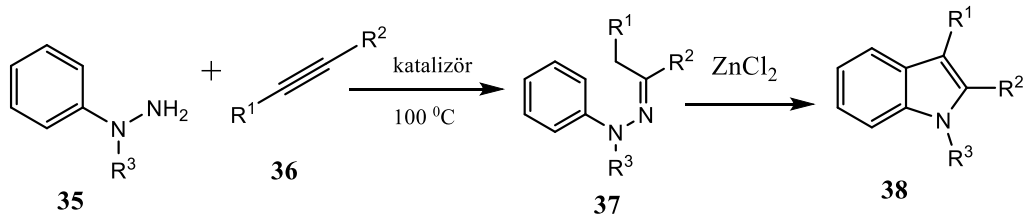
Fischer indol sentezi, farklı süstitüe ketonlar, benzen ve hidrazin türevleri kullanılarak aromatik halkada 2 ve 3 pozisyonlarında ve aromatik halkada farklı süstitüentlerin bağlanamsına izin verir.

Aril diazonyum tuzlarının (28) β -ketoester (29) veya β -ketoasit (30) ile Japp-Klingemann eşleşmesi, ara ürünler olarak Fischer indol sentezinde kullanılan aril hidrazon türevlerinin (31, 32) bir sentezini sağlar (Humphrey & Kueth, 2006). β -ketoesterler doğrudan aril diazonyum tuzu ile muamele edilirse, deasilasyon eşleşmeyi takip eder ve ardından Fischer indol mekanizması ile indol-2 karboksilat esteri (33) oluşturmak için indolizasyon meydana gelir. β -ketoasit kullanıldığında dekarboksilasyon meydana gelir ve nihai ürün 2-asilindol (34) olur (Şekil 2.3).



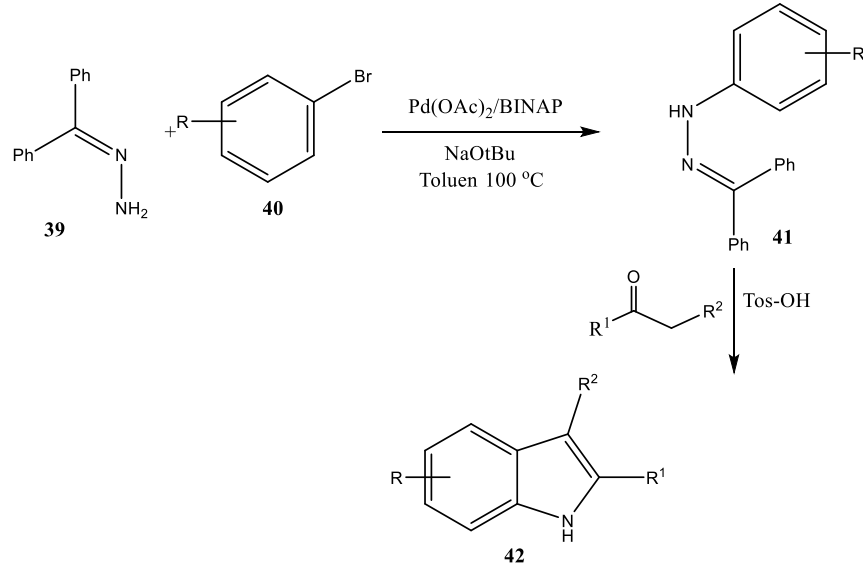
Şekil 2.3 : Japp-Klingemann reaksiyon

Son zamanlarda, Fischer indol sentezi üzerine yapılan bazı çalışmalar, hidroaminasyon süreciyle ilgili olarak geleneksel senteze yeni yaklaşımlar getirmiştir. Örneğin, alkin (36) hidroaminasyonunun kullanılması ile ara basamakta arilhidrazon sentezlenebilmiştir. Alkinlerin, 1,1-disübstitüe hidrazinler (35) ile moleküller arası titanyum amin-katalizör hidroaminasyon reaksiyonu, arilhidrazon türevlerini (37) oluşturur ve bunlar daha sonra katalizör olarak $ZnCl_2$ kullanılarak indole (38) dönüştürülür (Şekil 2.4). Farklı katalizör kullanılarak hidroaminasyon yöntemi ile farklı arilhidrazonlar sentezlenebilmektedir (Ackermann & Born, 2004) (Köhling et al., 2003).



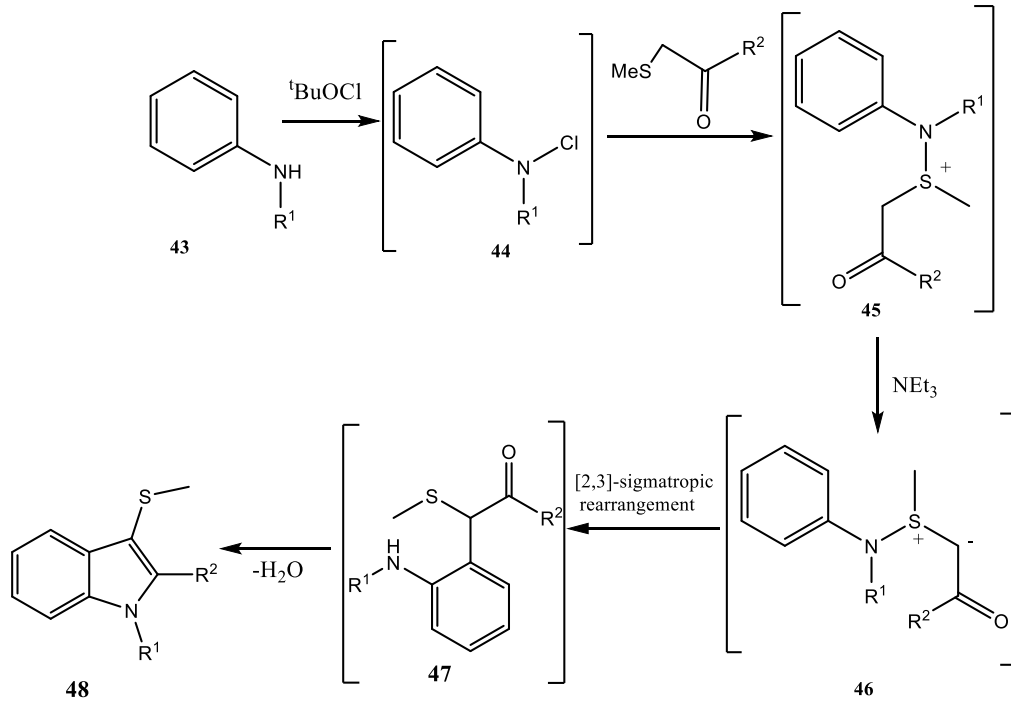
Şekil 2.4 : Japp-Klingemann reaksiyonu

Aril hidrazon sentezine bir başka örnek, bir paladyum katalizörlü eşleşme yöntemi olan Buchwald-Hartwig aminasyonudur (Wagaw et al., 1998). Reaksiyon, N-aril benzofenonhidrazonları (41) sentezlemek için aril bromürün (40) benzofenonhidrazon (39) ile Pd katalizli çapraz eşleşmesiyle başlar ve (41)'in hidrolizi ve ardından keton ile reaksiyon, tek kap işlemiyle karşılık gelen (42) nolu indol türevini verir (Şekil 2.5). Bu işlemin avantajı, herhangi bir ara maddeyi izole etmenin gerekli olmamasıdır.



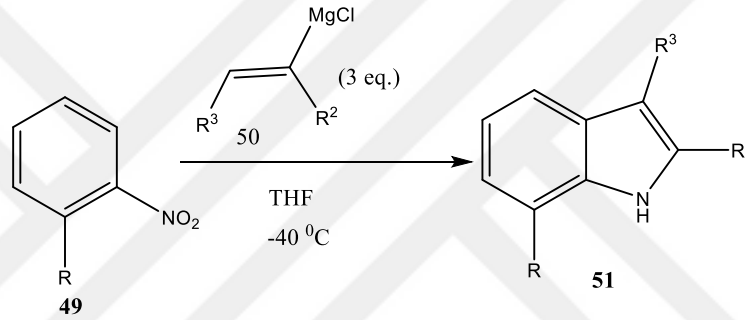
Şekil 2.5 : Japp-Klingemann reaksiyonu

Gassman indol sentezi (Gassman et al., 1973), tek kap bir reaksiyonda anilinden (43) süstitüe indoller oluşturur. İlk olarak, *tert*-butil hipoklorür (${}^t\text{BuOCl}$) kullanılarak anilinin oksidasyonu, daha sonra anilinosülfonyum tuzu (45) vermek üzere bir β -karbonil sülfür türevi ile kloraamin (44) reaksiyona girer. Reaksiyonun son bölümünde, baz olarak *tert*-etilaminin eklenmesi ile oluşan ilür (46) bir [2,3]-sigmatropik düzenlemeyeyle oluşan ilür (47)'yi verir. Ardından bir mol suyun kondenzasyonu ile karşılık gelen kükürt süstitüentli indol türevleri (48) sentez edilir (Şekil 2.6).



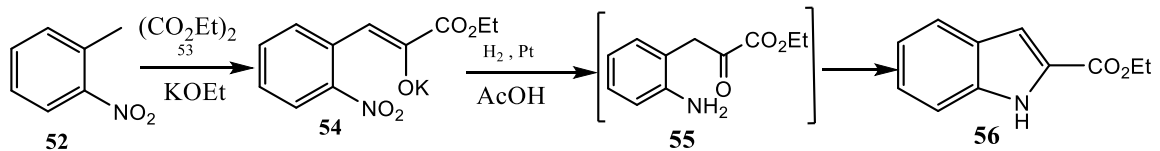
Şekil 2.6 : Gassman indol sentezi

Bartoli indol sentezinde, (Dobson et al., 1991) (Dobbs, 2001) (Bartoli et al., 1986) 7-sübstitüe indoller (**51**), *o*-sübstitüe nitrobenzenlerin (**49**) vinil Grignard reaktifleri (**50**) ile reaksiyona sokulmasıyla sentezlenir (Şekil 2.7). Bu tepkimede *o*-sübstitüe nitrobenzenin kullanılması önemlidir. Orto grubunun sterik etkisi nedeniyle mekanizmadaki [3,3]-sigmatropik düzenleme gerçekleştiğinden *m*- veya *p*-sübstitüe nitrobenzen türevleri kullanıldığında istenen indol türevleri elde edilemez. *o*- pozisyonundaki hacimli gruplar, *o*-sübstitüe indol türevlerinin oluşumu için gerekli olan [3,3] sigmatropik kaymasından sorumludur. Özellikle brom, benzen halkası üzerinde sigmatropik düzenleme olasılığını artırabilen iyi bir sübtütüenttir ve reaksiyonun sonunda benzen halkasından kolayca çıkarılabilir. Bartoli indol sentezi, hem benzen halkası hem de pirol halkası üzerinde sübtütüe edilmiş indolleri oluşturmak için en etkili yöntem olarak bilinmektedir.



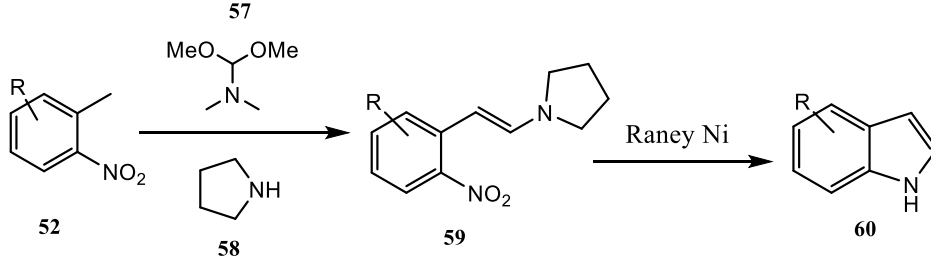
Şekil 2.7 : Bartoli indol sentezi

Reissert indol sentezi (Reissert., 1907), *o*-nitrotoluen (**52**) ve dietil oksalattan (**53**) sübtütüe indolleri oluşturmak için kullanılan baz katalizi bir sentez metodudur. Sentez mekanizmasına göre, *o*-nitrotoluen, *o*-nitrofenilpiruvatın (**54**) potasyum tuzunu vermek üzere baz (KOEt) varlığında dietil oksalat ile reaksiyona sokulur. Katalitik hidrojenasyon koşulları altında, bu potasyum tuzunun indirgen halkalaşmasıyla, indol-2-karboksilatlarla (**56**) dönüştürülen amino ketonu (**55**) oluşturur (Şekil 2.8). İndirgen halkalaşma, Pt / AcOH, Pd-C / EtOH (Suzuki., et al., 2000) ve SnCl₂-TiCl₃ (Seiji Katayama, Nobuyuki Ae, 2001) gibi farklı katalitik koşullar altında gerçekleştirilebilmektedir



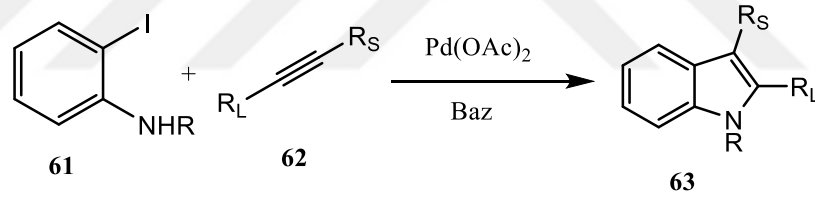
Şekil 2.8 : Reissert indol sentezi

Leimgruber-Batcho sentezi (Gribble, 2000), *o*-nitrotoluenin (**52**) pirrolidin (**58**) varlığında N,N-dimetilformamit dimetil asetal (**57**) ile kondenzasyonundan *o*-nitro- β -pirrolidinostiren (**59**), **59**'un Raney nikeli ile etkileştirilmesi, sadece benzen halkasında sübstitüe edilen indol, (**60**)'ı verir (Şekil 2.9).



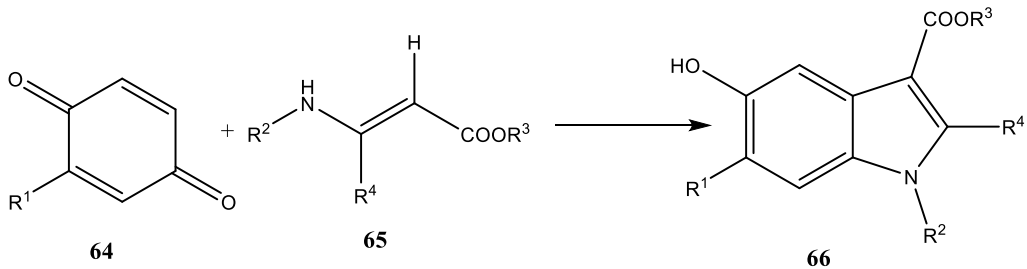
Şekil 2.9 : Leimgruber-Batcho sentezi

Larock indol sentezi (Richard C. Larock, 1991), 2,3-sübstitüsye indolün (**63**) sentezi için daha etkili yöntemlerden birisidir. Tek adımlı bir reaksiyondur ve ayrıca başlangıç materyalleri ticari olarak mevcuttur. Bu reaksiyonda, simetrik olmayan alkin (**62**), Pd-katalizli koşullar altında *o*-iyodoanilin (**61**) ile regiseçici halkalaşmaya uğrar (Şekil 2.10). Halkalaşma sonucunda en hacimli sübstitüent (R_L) indolün C2 konumunda yer alır.



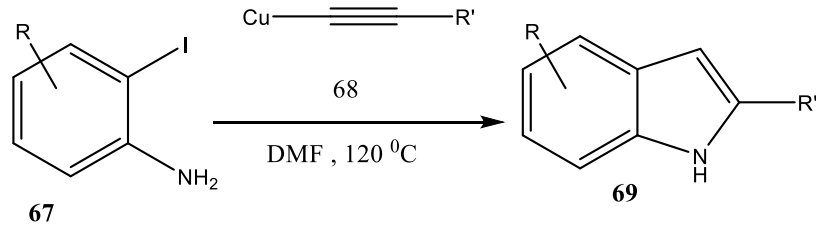
Şekil 2.10 : Larock İndol sentezi

Neitzescu indol sentezi (Velezheva et al., 2006), hem 1,4-benzokininon (**64**) hem de bir β -enaminoesterden (**65**) sübstitüe 5-hidroksiindol türevlerinin (**66**) hazırlanmasında kullanılır (Şekil 2.11).



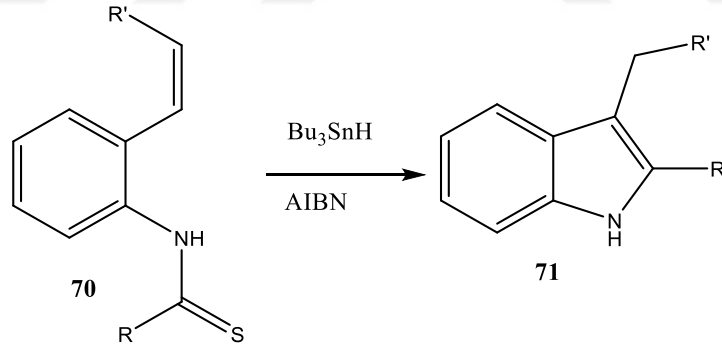
Şekil 2.11 : Neitzescu İndol sentezi

Castro indol sentezi (Castro et al., 1969), *o*-iyodoanilin (67) bakır asetilidlerle (68) kondenzasyon ürünü olan alkinilanilin 5-endo-dig siklizasyonunu içerir. Bu siklizasyonun sonucu, çeşitli indol türevlerinin (69) oluşturulmasına bir yol açar (Şekil 2.12).



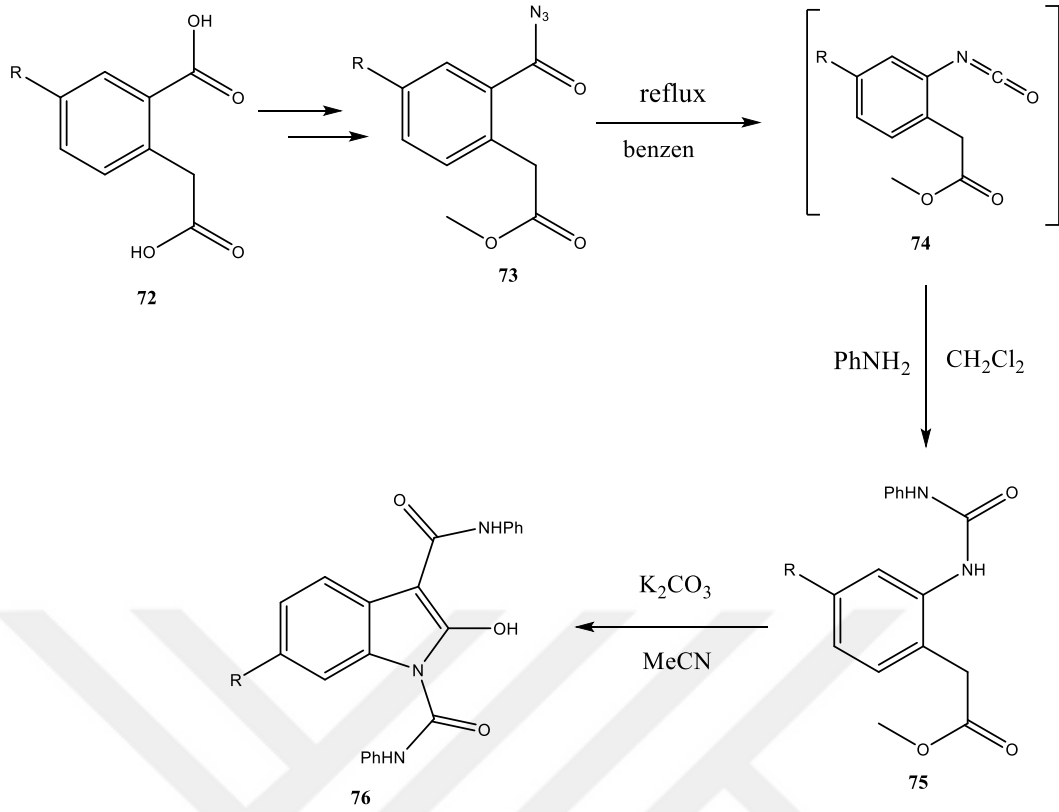
Şekil 2.12 : Castro indol sentezi

İndol türevlerinin sentezi için radikal halkalaşma da kullanılmıştır. Örneğin, Fukuyama ve ark. indol halkalaşmasına yeni bir yaklaşım geliştirmişlerdir (Fukuyama et al., 1994) (Tokuyama et al., 1999). Fukuyama indol sentezinde, 2-alkeniltiyoanilitlerin (70) radikal halkalaşması kullanılarak çok çeşitli poli sübtütüsyonlu indol türevleri (71) hazırlamıştır (Şekil 2.13). Bu metotta, indirgeyici olarak genellikle tri-*n*-butilkalay hidrür ve radikal başlatıcı olarak 2,2'-azobisisizobütironitril (AIBN) kullanılır. Bu yöntemle birçok doğal ürün sentezi gerçekleştirilmiştir (Kaburagi et al., 2004) (Yokoshima et al., 2002) (Sumi et al., 2003).



Şekil 2.13 : Castro indol sentezi

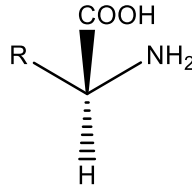
Balci ve ark. homoftalik asit türevlerinden başlayarak indol türevlerini sentezlemişlerdir (72). İlk olarak homoftalik asitler, Curtius düzenlemesi yoluyla azit türevlerinden (73) elde edilen izosiyanat ara ürünleri (74) kullanılarak üre türevi (75)'e dönüştürülmüştür. 75'in halka kapanma reaksiyonu, moleküller arası kondenzasyon ürününü, N-sübtütüye 2-hidroksiindol türevlerini (76) oluşturmaktadır (Şekil 2.14) (Kilikli et al., 2011).



Şekil 2.14 : Homo ftalik asitden *N*-substitute-2-hidroksindol sentezi.

2.3 Amino Asitler

Yapısında amino grubunu (-NH₂) ve karboksil grubunu (-COOH) içeren bileşiklerdir. Proteinlerdeki bütün amino asitler L-amino asittir. Amino ve karboksilik asit grubu α -karbona bağlıdır. Amino asitlerin genel yapıları aşağıdaki formülde görüldüğü gibidir.



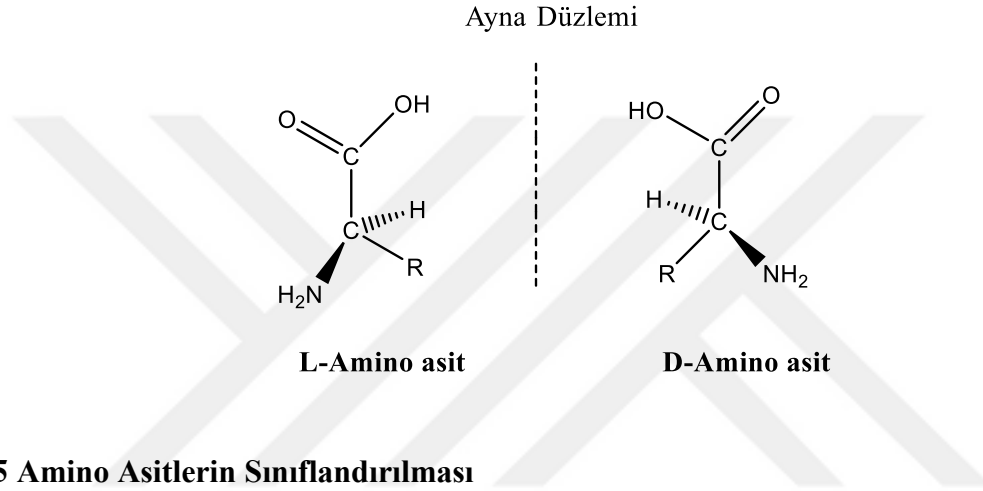
α -Amino asitlerin genel formülleri

Proteinlerin yapısında yer alan 20 amino asitten 8'i ekzojen kaynaklıdır. Organizmada yapılamazlar. Dışarıdan alınmaları gerekir. Bu amino asitler valin, lösin, izolösin, treonin, metiyonin, fenil alanin, triptofan ve lizinden oluşur.

Proteinlerin yapısında yer alan amino asitlerin dışında metabolizma ürünü olan veya peptidlerin yapısında olan başka amino asitler de vardır (Yıldırım, 2021).

2.4 Amino Asitlerin Özellikleri

Amino asitler çoğu zaman suyun içerisinde, seyreltik asit çözeltisinde ve bazlarda çözünebilirler. Organik çözücülerde çözünmezler. Amino asitler amfoterik bir yapı gösterirler. Hem asit hem baz etki gösterir. Amino asitlerin erime noktaları yüksektir. Amino asitler, peptid bağı adı verilen bağı ile birbirlerine bağlanarak proteinleri oluştururlar. Glisin dışındaki tüm amino asitlerde α -karbon atomu kiral merkezdir ve amino asitler enantiyomerler olarak bulunabilir. Optikçe aktiftirler. Kiral merkezin solunda α -amino grubu olanlar L, sağında olanlar D olarak adlandırılır (Yıldırım, 2021).

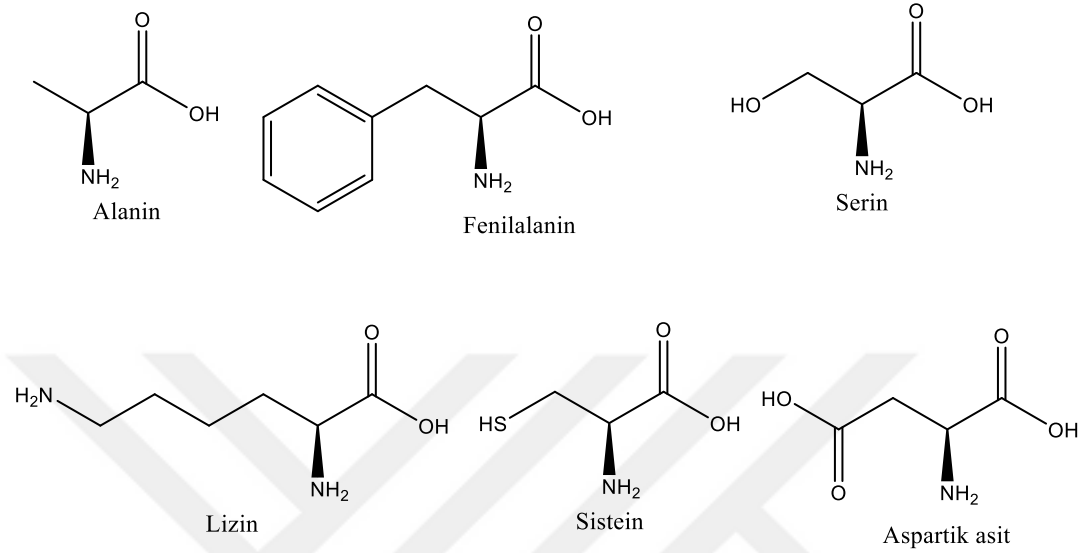


2.5 Amino Asitlerin Sınıflandırılması

Amino asitler için kullanılan en yaygın sınıflandırma şekli, nötral amino asitler, asidik amino asitler ve bazik amino asitler şeklindedir. Bunlardan başka sınıflandırmalar da bulunmaktadır. Örneğin, moleküllerinde bulunan zincir ve halka yapıları temel alınarak da amino asitler sınıflandırılabilir. Alifatik amino asitler, aromatik amino asitler diye iki gruba ayrıldıktan sonra kükürt içerip içermemesine göre de sınıflandırma yapılır (Parladı, 2020).

2.5.1 Nötral amino asitler

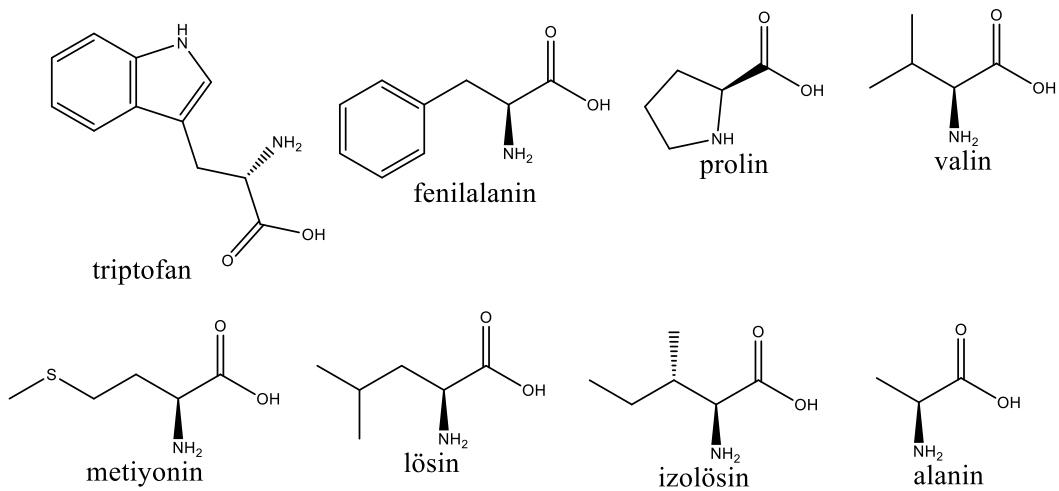
Mono amino ve mono karboksilli amino asitler bu gruba girer. İhtiva ettikleri yan zincirlerinin yapısına göre aromatik, hidroksilli, alifatik, sülfür grubu, asidik ve bazik diye alt sınıflara ayrılır (Şekil 2.15).



Şekil 2.15 : Nötral amino asitler

2.5.2 Apolar amino asitler

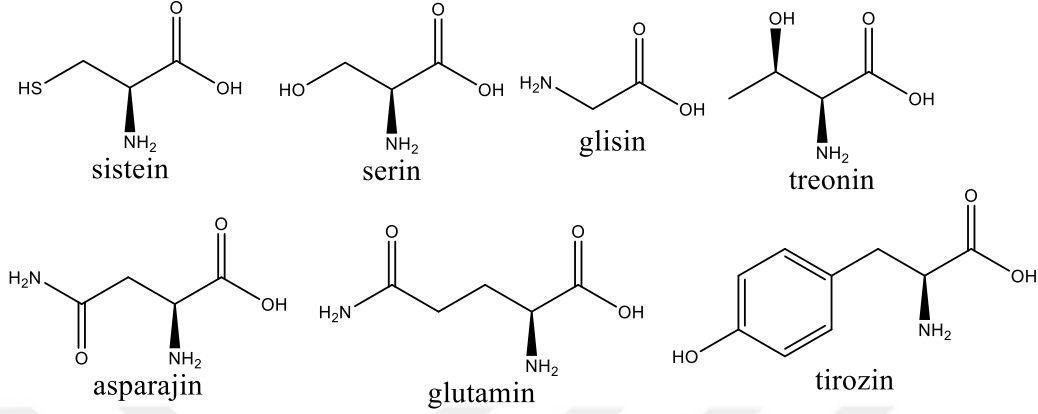
Yan gruplarında hidrofobik etkileşimlere neden olan yapılar varsa bu amino asitler apolar amino asitler sınıfına girerler. Halkalı yapıda olanlarda delokalize elektron mevcuttur (Şekil 2.16).



Şekil 2.16 : Apolar amino asitler

2.5.3 Polar amino asitler

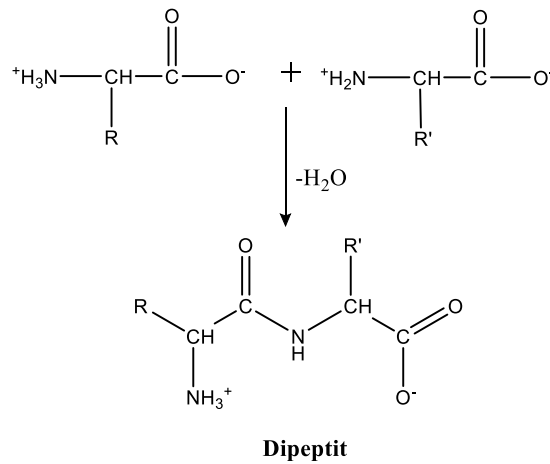
Yan grupları zayıf asit veya baz olup pH 7.0 ' de yüksüzdürler. Fakat amid, hidroksil gruplarından dolayı polar özellik gösterirler. İyonik ve Hidrojen bağı oluşumuna katılırlar.



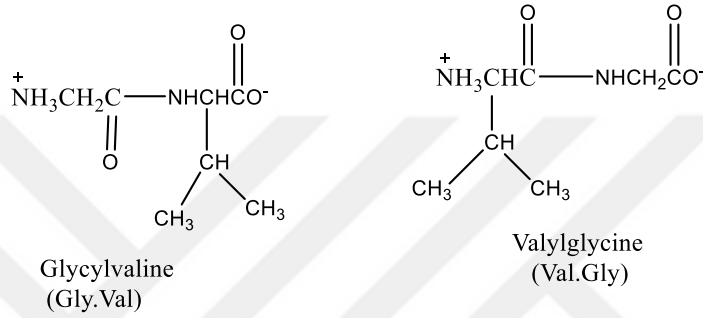
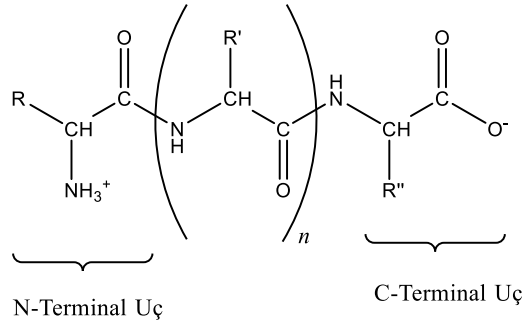
Şekil 2.17 : Polar amino asitler

2.6 Polipeptitler ve Proteinler

Canlı sistemlerde enzimler, amit bağları oluşturarak amino asitleri polimerleştirirler. Oluşan bu polimerler peptit olarak adlandırılırlar ve amino asitlerin birisinin amino diğerinin karboksil grubu arasında oluşan bağa da peptit bağı adı verilir. Peptitdeki her bir amino asit (sadece L-amino asitler), bir amino asit kalıntısı olarak adlandırılır. Elli veya daha az sayıdaki amino asitin biraraya gelmesiyle oluşan amino asit polimerlerine poliipeptit, peptid veya oligopeptitler denirken, 50 den daha fazla amino asit içeren amino asit polimerlerine de protein denir. Proteinler bir veya daha fazla poliipeptit zinciri ve diğer ilgili moleküller veya metal iyonları içerebilir.



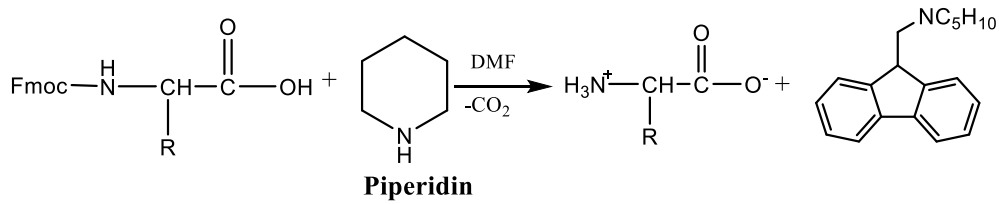
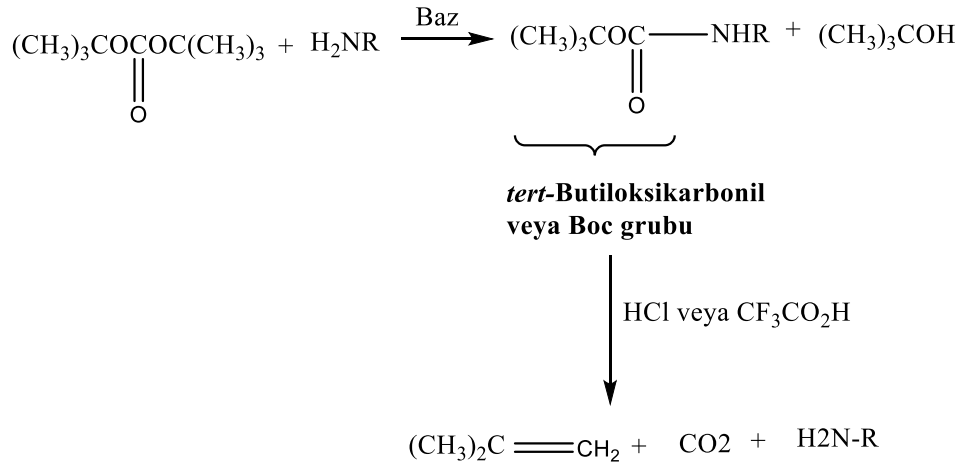
Polipeptitler geleneksel olarak N-terminal kalıntısı solda olacak şekilde yazılır. Polipeptit dizisini belirtmek için genellikle üç harfli veya tek harfli kısaltmalar.



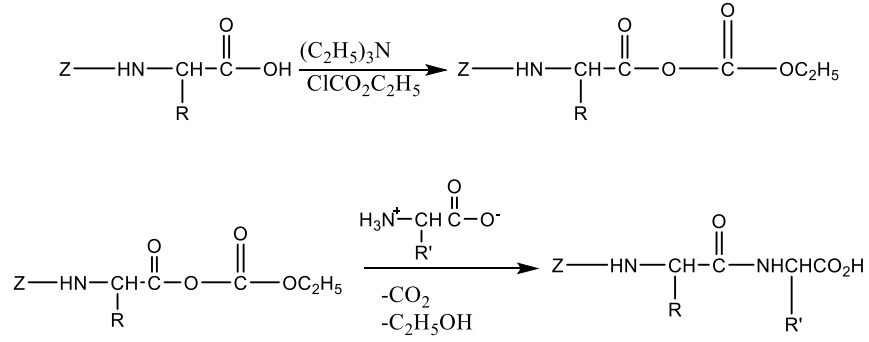
2.7 Polipeptit ve Protein Sentezi

Polipeptitlerin laboratuvar sentezinde seçici amit bağı oluşumunu sağlamak için bloke edici ve aktive edici grupların iyi bir orkestrasyonu gerekmektedir. Amino grupları, bir nükleofil olarak kullanılmaları gerekene kadar bloke edilirken, karboksilik gruplarının da uygun zamanda asilik süstitüsyona girebilmeleri için aktivasyonları gerekmektedir. Amino grupları genellikle bir benziloksikarbonil grubu (Z veya Cbz), *tert*-bütiloksikarbonil grubu (Boc) veya 9-florenilmetoksikarbonil grubu (Fmoc) korunurken, karboksilik asit grubu bir karışık anhidrite yada benzotriazol türevine (Katritzky yöntemi) dönüştürülerek aktive edilir.

Z, Boc ve Fmoc gruplarını yerleştirme ve kaldırma yöntemleri aşağıda gösterilmiştir:



Karboksilik asit grupları genellikle karışık bir anhidrite dönüştürülerek aktive edilir:



Veya bu tez çalışmasında, dipeptit sentezinde de kullanılan Katritzky yöntemi (Katritzky & Rogovoy, 2003) kullanılmaktadır. Çözelti fazındaki peptit sentez yöntemlerinden başka, 1984 yılında Nobel ödülü de kazanan R. B. Merrifield tarafından keşfedilen katı faz peptit sentez (SPSS) metodu (Merrifield, 1963) da bulunmaktadır. SPSS, ardışık amid bağı oluşumu döngüleri ile katı bir polimer destek üzerinde bir peptidin büyütülmesini içerir. Peptit, sentez tamamlandığında polimer destekten ayrılır. SPSS metodu ticari peptit sentez cihazlarında kullanılmaktadır.

2.8 Çalışmanın Amacı

Esansiyel bir amino asit olan triptofan, hem protein sentezinde yapı taşı hem de çok sayıda biyokimyasal süreçte hayati bir rol oynayan fonksiyonel proteinler tarafından gerçekleştirilen biyokimyasal işlemlerde öncü rol oynayan bir amino asittir. Triptofan analogları da, doğal ürünlerin sentezi için önemli yapı taşları, peptidomimetikler ve biyolojik olarak aktif bileşiklerdir (Wang et al., 2015). Bunlardan birisi olan triptaminde geniş bir biyoaktivite yelpazesine sahiptir. Araştırma laboratuvarımızda, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 5-aminometilindol-dipeptit türevlerinin A2780 ve MCF-ye karşı gösterdiği ümit verici antikanser aktivitelerden sonra, literatürden değişik fizyolojik aktifliği bilinen triptamin bileşiğinin dipeptit türevlerinin sentezinin yapılarak literatüre kazandırılmasını amaçladık.

Bu kapsamda sekiz yeni triptamin-dipeptit türevinin sentezi başarıyla gerçekleştirilerek yapıları aydınlatılmıştır. Bu tez çalışmasının ardından, başka gruplarla süregelen işbirliği çerçevesinde, sentezlenen yeni bileşiklerin antikanser ve antioksidan özelliklerinin araştırılması da hedeflenmektedir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan Araç-Gereçler

Mikrodalga ısıtmalarda, Milestone marka(Star S) mikrodalga cihazı, erime noktaları tayini için, Gallenkamp marka erime noktası tayin cihazı, IR spektrumları için Perkin Elmer Spectrum one marka infrared cihazı, çözümleri uçurmak için Heidolph marka(Laborota 400) evaporatör, sentezlenen yeni bileşiklerin mikro analizleri için LECO 932-CHNS marka elementel analiz cihazı, ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları için Bruker Avance 400 MHz Ultrashield™ ve Bruker Ascend™ 600 MHz marka NMR cihazı kullanılmıştır.

3.1.2 Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler

Z-Val-OH, Z-Met-OH, Z-Val-OH, Z-Phe-OH, Z-Ala-OH, Boc-Phe-OH, Z-Gly-OH, Boc-Leu-OH, Boc-Gly-OH, Triptamin, *1H*-Benzotriazol, DCC (N,N'-disikloheksilkarbodiimit), SOCl₂, Na₂SO₄, Na₂CO₃.

3.1.3 Kullanılan çözümler

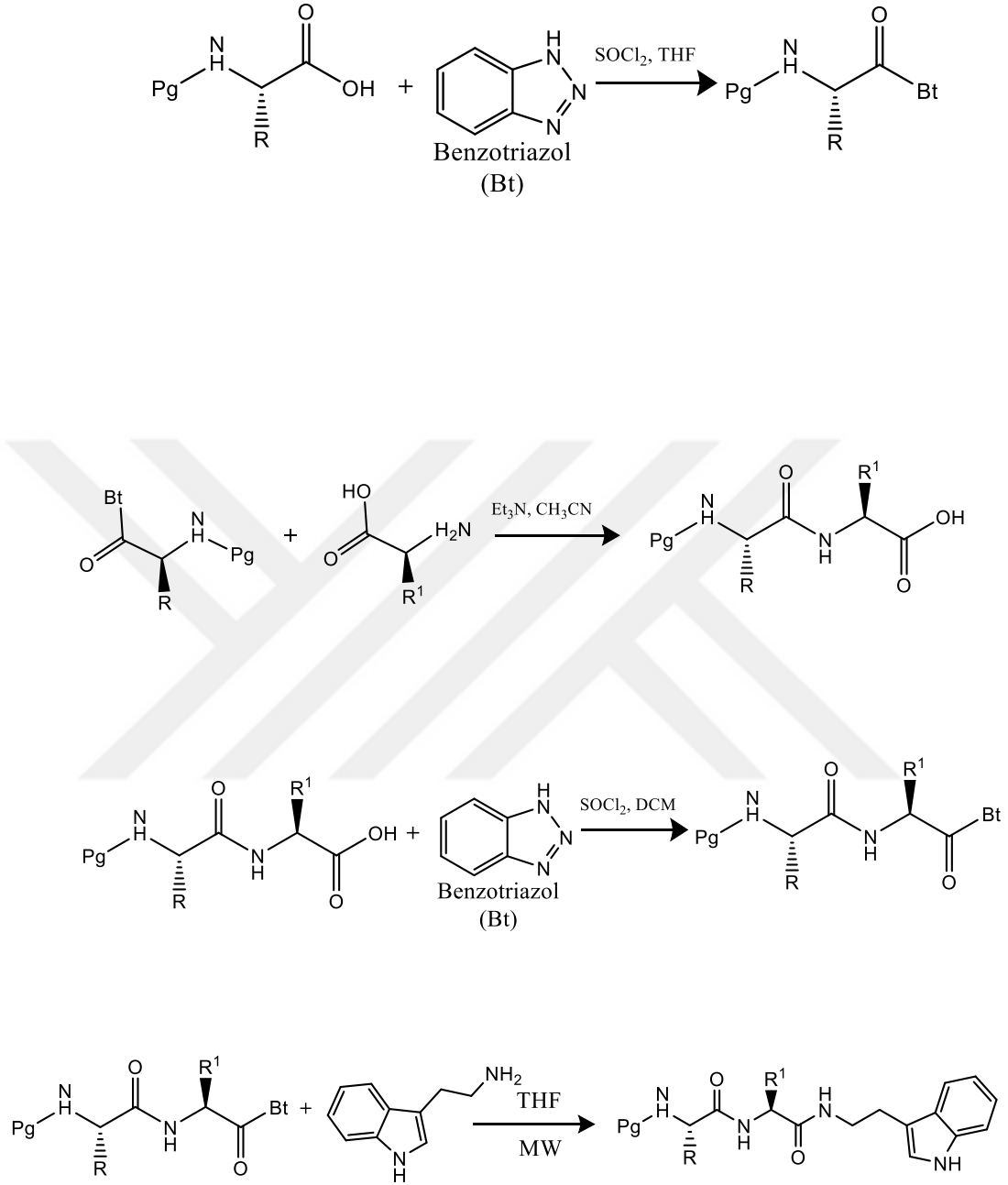
Tetrahidrofur, asetonitril, diklormetan, etil asetat, etil alkol, su, dietil eter, kloroform, CDCl₃, DMSO-d₆.

3.2 Yöntem

Bu çalışmada, sekiz adet yeni triptamin temelli indol türevi sentezlenmiş ve yapıları NMR, IR, element analizi ile belirlenmiştir.

Yeni dipeptit-triptamin türevlerini sentezlemek için ise önce literatür yöntemlerinden yararlanarak dipeptitler hazırlandı (**1-8**), benzotriazol ile aktifleştirildi ve triptamin ile

mikrodalga ile ısıtıldı (Şekil 3.1). Boc-Phe-Phe-Triptamin (**7**) bileşiğinin Boc koruma grubu TFA ile uzaklaştırılarak H-Phe-Phe-Triptamin (**8**) bileşiği de elde edildi.



Pg: Koruma grubu, Z: Benziloksikarbonil, Boc: tert-Bütoksi karbonil

- | | |
|---|---|
| 1) R, R^1 : $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, Pg:Z | 5) R: CH_2Ph , R^1 : CHCH_3CH_3 , Pg:Z |
| 2) R: $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, R^1 : CH_2Ph , Pg:Z | 6) R: CH_2Ph , R^1 : $\text{CH}_2\text{CHCH}_3\text{CH}_3$, Pg: Boc |
| 3) R: CH_3 , R^1 : CH_2Ph , Pg:Z | 7) R, R^1 : CH_2Ph , Pg: Boc |
| 4) R, R^1 : CH_2Ph , Pg:Z | 8) R, R^1 : CH_2Ph , Pg: H |

Şekil 3.1 : Sentezlenen dipeptit triptamin türevlerine ait genel sentez mekanizması

Başlangıç bileşiklerinin sentezi

Başlangıç monopeptitleri, ticari amino asitlerin ve dipeptitler ise literatür yöntemlerine (El Khatib et al., 2011) (Küçükbay et al., 2021) göre laboratuvarında sentezlendikten sonra benzotriazol ile aktifleştirilmişlerdir.

Monopeptitlerin Benzotriazol ile Aktivasyonu

Z-koruma gruplu amino asit için: THF varlığında benzotriazol (4 eq.), SOCl_2 (1.2 eq.) ilave edildi ve oda koşullarında 20-30 dk reaksiyona sokuldu. Sonrasında tepkime karışımına Z-korumalı amino asit ilave edilerek oda sıcaklığında 2 saat tepkime devam ettirildi. Daha sonra uçucular döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Oluşan yağmsı kalıntı üzerine etil asetat ilave edilerek ekstrakte edildi ve doymun Na_2CO_3 çözeltisi (3 x 50 mL) ile yıkandı. Etil asetat fazı ayrılarak, Na_2SO_4 ile kurutulduktan sonra uçucular döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Ele geçen ham ürün alkol/eter veya DCM/hekzan çözgen sisteminden kristlendirilerek saflandırıldılar.

Boc koruma gruplu amino asit için: Boc korumalı amino asit (1 eq.) ve DCC (1 eq.) inert ortamda DCM da çözünerek 30 dk etkileştirilmesinin ardından 12 saat oda sıcaklığında benzotriazol (1 eq.) ile reaksiyona sokuldu. Sonrasında elde edilen katı süzülerek uzaklaştırıldı, karışım silikajelden geçirildi. Uçucu maddeler, döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Oluşan kalıntı üzerine etil asetat ilave edilerek ekstrakte edildi ve doymun Na_2CO_3 çözeltisi (3 x50 mL) ile yıkandı. Ele geçen etil asetat fazı, Na_2SO_4 ile kurutulduktan sonra çözücüler döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Geriye kalan ham ürün alkol/eter veya DCM/hekzan çözücü sisteminde kristallendirildikten sonra kullanıldı.

Dipeptitlerin Hazırlanması

Z ve Boc koruma gruplu amino asitler (1eq) $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ çözücünde amino asit (1.2 eq) ve Et_3N (1.2 eq) ile 3 saat aktifleştirildi. Sonrasında çözücüler döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Uçucular uçurulduktan sonra kalan madde etil asetat eklenerek çözüldü ve etil asetat fazı 4N HCl çözeltisi ile üç defa yıkandı. Ayırma hunisi ile ayrılan etil asetat fazı Na_2SO_4 ile kurutuldu ve döner buharlaştırıcı yardımıyla uzaklaştırıldı. Kalan ham ürün alkol/eter veya DCM/*n*-hekzan çözgen çiftinde kristallendirilerek saflandırıldı.

Dipeptitlerin Aktivasyonu

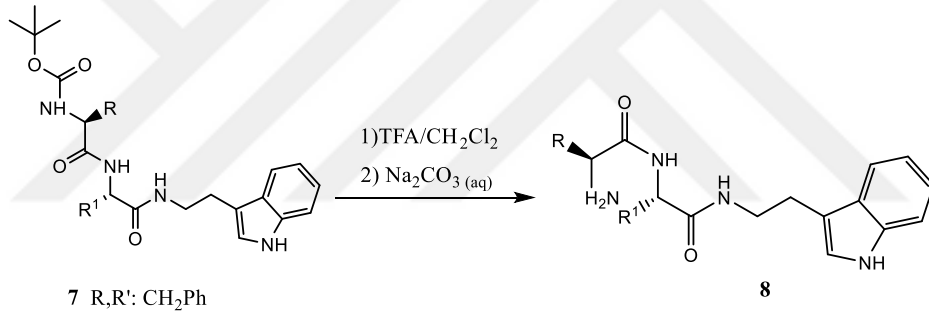
DCM içinde çözülmüş benzotriazol (4 eq.), oda sıcaklığında 30 dakika süreyle SOCl_2 (1.2 eq.) tepkimeye sokulduktan sonra tuz-buz karışımı ile sıcaklık $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye

düşürüldü ve dipeptit ilave edilerek 5 saat süre ile karıştırıldı. Sonrasında elde edilen katı uzaklaştırıldı. Döner buharlaştırıcı ile uçucuları uzaklaştırıldı. Oluşan kalıntı üzerine etil asetat ilave edilerek ekstrakte edildi ve doymun Na_2CO_3 çözeltisi (3x50m) ile yıkanarak aşırı benzotriazol uzaklaştırıldı. Sulu fazı ayırma hunisi yardımıyla uzaklaştırılarak elde edilen etil asetat fazı Na_2SO_4 ile kurutulduktan sonra uçucular döner buharlaştırıcı yardımıyla çekildi. Geriye kalan ham ürün alkol/eter veya DCM/hekzan çözgen sisteminden kristlendirilerek saflandırıldı.

Triptamin- Dipeptit Türevlerinin Sentezi

Genel sentez yöntemi: Triptamin-dipeptit türevlerinin sentezi için, literatür yöntemlerine göre hazırlanan N-korumalı dipeptitler susuz tetrahidrofuran içerisinde 70°C de 1 saat mikrodalga cihazına ışınıldı. Ardından çözücü döner buharlaştırıcı yardımıyla çekildi. Geriye kalan kalıntı etil alkolde ısıtılarak çözüldü ve kristallenmeye bırakıldı.

Boc-Koruma grubunun uzaklaştırılması ve 8 bileşiğinin sentezi



Boc-Phe-Phe-Triptamin bileşiği oda sıcaklığında diklormetan içinde TFA içerisinde 30 dk. karıştırıldı. Ardından üzerine *n*-hekzan eklenerek çökteldi. Elde edilen katı üzerine doymun Na_2CO_3 çözeltisi ilave edilerek TFA tuzundan kurtarıldı. Dekante edilerek ayrılan katı diklormetan/hekzan karışımından kristlendirildi.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Sentezlenen yeni triptamin-dipeptit türevlerine ait karakterizasyon bilgileri bu bölümde verilerek tartışılmıştır. Bileşiklere ait erime noktası, verim, ¹H NMR, ¹³C NMR, element analizi sonuçları verilmiştir.

Benzil((S)-1-(((R)-1-((2-(1H-indol-3-il)etil)amino)-4-(metiltio)-1-oksobütan-2-il)amino)-4-(metiltiyo)-1-oksobütan-2-il)karbamat (1)

Krem katı (% 67); e.n.: 127-128 °C; $\nu_{\text{(NH)}}$: 3020, 2915 cm^{-1} , $\nu_{\text{(CO)}}$: 1684, 1647, 1586 cm^{-1} . ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 11.0 (s, 1H, NH_{indol}), 7.70 (d, 1H, NH , $J= 8.0$ Hz), 7.63 (d, 1H, NH , $J= 6.0$ Hz), 7.56 (d, 1H, Ar-H , $J= 8.0$ Hz), 7.38-6.69 (m, 11H, $\text{Ar-H} + \text{NH}$), 5.07-5.00 (m, 2H, PhCH_2O), 4.10-4.06 (m, 1H, NHCH), 3.96-3.92 (m, 1H, NHCH), 3.07-2.96 (m, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2 + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.47-2.36 (m, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2 + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 2.02 ve 1.98 (s, 6H, CH_3S), 1.96-1.81 (m, 4H, CH_2SCH_3). ¹³C NMR(101 MHz, DMSO) δ 173.7 ve 170.8 (CO_{amit}), 156.4 ($\text{CO}_{\text{karbamat}}$), 137.4, 136.8, 128.8, 128.2, 128.1, 127.4, 123.7, 121.5, 118.9, 118.6, 112.0, 110.4 (Ar-C), 65.9 (PhCH_2O), 54.6 (HNCH), 53.8 (HNCH), 40.6 (NHCH_2CH_2), 32.2 (SCH_2CH_2), 30.2 (NHCH_2CH_2), 30.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 24.3 (NHCH_2CH_2), 15.1 (CH_3), 15.0 (CH_3). Elementel analiz: $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ hesaplanan C, 60.41; H, 6.52; N, 10.06; S, 11.52; bulunan C, 60.41; H, 6.52; N, 10.05; S, 10.88.

Benzil ((S)-1-(((R)-1-((2-(1H-indol-3-il)etil)amino)-1-okso-3-fenillpropan-2-il)amino)-4-(metiltio)-1-oksobütan-2-il)karbamat (2)

Beyaz katı (% 83) e.n.: 176-177°C. $\nu_{\text{(NH)}}$: 3408, 3380 ve 3281 cm^{-1} , $\nu_{\text{(CO)}}$: 1690, 1643, 1531 cm^{-1} . ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 10.82 (s, 1H, NH_{indol}), 8.10 (d, 1H, NH , $J= 8$ Hz), 8.0 (t, 1H, NHCH_2CH_2 , $J= 6$ Hz), 7.55 (d, 1H, NH , $J= 4$ Hz), 7.37 (d, 1H, Ar-H , $J= 8$ Hz), 7.37-6.99 (m, 20H, Ar-H), 5.08 (s, 2H, PhCH_2O), 4.54-4.49 (m, 1H, NHCH), 4.09-4.04 (m, 1H, NHCH), 2.96-2.95 (m, 2H, CH_2S), 2.85-1.76 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{NHCH}_2 + \text{CH}_2\text{-İndol}$). ¹³C NMR(101 MHz, DMSO) δ 171.1 ve 171.0 (CO_{amit}), 156.5 ($\text{CO}_{\text{karbamat}}$), 138.1, 137.4, , 136.7, 129.7, 128.8, 128.5, 128.2, 123.2, 121.4, 118.7, 118.7, 112.1, 111.8 (Ar-C), 66.0 (PhCH_2O), 54.6 (HNCH), 54.3 (HNCH), 40.6 (NHCH_2CH_2), 38.2(PhCH_2), 37.9 (PhCH_2), 30.0(CH_2S), 25.5 (NHCH_2CH_2), 15.0(CH_3). Elementel analiz: $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ hesaplanan C, 67.11; H, 6.34; N, 9.78; S, 7.11; bulunan C, 67.09; H, 6.34; N, 9.76; S, 11.49.

Benzil ((S)-1-(((R)-1-((2-(1H-indol-3-il)etil)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (3)

Beyaz katı (% 56); e.n.: 166-167°C. $\nu_{(\text{NH})}$: 3423, 3295 ve 3062 cm^{-1} , $\nu_{(\text{CO})}$: 1697, 1643, 1533 cm^{-1} . ^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 11.00 (s, 1H, NH_{indol}), 7.61 (d, 1H, NH , $J=8.0$ Hz), 7.56 (d, 1H, NH , $J=8.0$ Hz), 7.92-7.42-6.99 (m, 1H, $\text{Ar-H} + \text{NH}$), 5.05-5.96 (s, 2H, PhCH_2O), 4.09-4.05 (m, 1H, NHCHCH_2Ph), 3.98-3.94 (m, 1H, NHCH), 3.12-2.94 (6 H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2 + \text{NHCH}_2\text{CH}_2 + \text{CH}_2\text{Ph}$), 1.18 (d, 3H, CH_3 , $J=8.0$ Hz). ^{13}C NMR(101 MHz, DMSO) δ 173.4 ve 171.7 (CO_{amit}), 156.1 ($\text{CO}_{\text{karbamat}}$), 139.2, 137.4, 136.8, 130.2, 128.8, 128.2, 128.1, 128.0, 127.4, 126.1, 123.7, 121.5, 118.8, 118.6, 112.0, 110.5 (Ar-C), 65.8 (PhCH_2O), 55.4 (HNCH), 51.2 (HNCH), 40.6 ve 37.6 (NHCH_2CH_2), 24.3 (PhCH_2), 18.6 (CHCH_3). Elementel analiz: $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4$ hesaplanan C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93; bulunan C, 70.39; H, 6.72; N, 9.30.

Benzil ((S)-1-(((R)-1-((2-(1H-indol-3-il)etil)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (4)

Krem katı (% 62), e.n. 174-175°C. $\nu_{(\text{NH})}$: 3422, 3295, cm^{-1} , $\nu_{(\text{CO})}$: 1697, 1643, 1534 cm^{-1} . ^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 10.83 (s, 1H, NH_{indol}), 8.14 (d, 1H, NH , $J=8$ Hz), 8.08 (t, 1H, NHCH_2CH_2 , $J=6$ Hz), 7.55 (d, 1H, NH , $J=4$ Hz), 7.49 (d, 1H, Ar-H , $J=8$ Hz), 7.36-6.97 (m, 20H, Ar-H), 4.96 (s, 2H, PhCH_2O), 4.54-4.49 (m, 1H, NHCH), 4.29-4.24 (m, 1H, NHCH), 3.33-3.28 (m, 2H, CH_2Ph), 3.01-2.69 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{NHCH}_2 + \text{CH}_2\text{-İndol}$). ^{13}C NMR(101 MHz, DMSO) δ 171.6 ve 171.0 (CO_{amit}), 156.2 ($\text{CO}_{\text{karbamat}}$), 138.5, 138.1, 137.5, 136.7, 129.8, 129.7, 128.8, 128.5, 128.1, 127.9, 127.6, 126.7, 126.7, 125.9, 123.2, 121.4, 118.7, 118.7, 112.1, 111.8 (Ar-C), 65.7 (PhCH_2O), 56.6 (HNCH), 54.5 (HNCH), 40.7 (NHCH_2CH_2), 38.5 (PhCH_2), 37.9 (PhCH_2), 25.5 (NHCH_2CH_2). Elementel analiz: $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$ hesaplanan C, 73.45; H, 6.16; N, 9.52; bulunan C, 73.41; H, 6.15; N, 9.50.

Benzil((S)-1-(((R)-1-((2-(1H-indol-3-il)etil)amino)-3-metil-1-oksoobütan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (5)

Krem katı (% 74); e.n.: 174-175°C. $\nu_{(\text{NH})}$: 3415, 3286, 3061, 2963 cm^{-1} , $\nu_{(\text{CO})}$: 1678, 1630, 1536 cm^{-1} . ^1H NMR(400 MHz, DMSO) δ 10.83 (s, 1H, NH_{indol}), 8.14 (d, 1H, NH , $J=8$ Hz), 8.08 (t, 1H, NHCH_2CH_2 , $J=6$ Hz), 7.55 (d, 1H, NH , $J=4$ Hz), 7.49 (d, 1H, Ar-H , $J=8$ Hz), 7.36-6.97 (m, 20H, Ar-H), 4.96 (s, 2H, PhCH_2O), 4.54-4.49 (m, 1H, NHCH), 4.29-4.24 (m, 1H, NHCH), 3.33-3.28 (m, 2H, CH_2Ph), 3.01-2.69 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{Ph} + \text{NHCH}_2 + \text{CH}_2\text{-İndol}$). ^{13}C NMR(101 MHz, DMSO) δ 171.6 ve 171.0 (CO_{amit}), 156.2 ($\text{CO}_{\text{karbamat}}$), 138.5,

138.1, 137.5, 136.7, 129.8, 129.7, 128.8, 128.5, 128.1, 127.9, 127.6, 126.7, 126.7, 123.2, 121.4, 118.7, 118.7, 112.1, 111.8 (Ar-C), 65.7 (PhCH₂O), 56.6 (HNCH), 54.5 (HNCH), 39.5 (NHCH₂CH₂), 38.5(PhCH₂), 37.9 (PhCH₂), 25.5 (NHCH₂CH₂). Elementel analiz: C₃₂H₃₆N₄O₄ hesaplanan C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36; bulunan C, 71.07; H, 6.70; N, 10.35.

tert-Bütil ((S)-1-(((R)-1-((2-(1H-indol-3-il)etil)amino)-4-metil-1-okso-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (6)

Krem katı (% 61), e.n.: 105-106 °C. $\nu_{\text{(NH)}}$: 3408, 3281, 2923 cm⁻¹, $\nu_{\text{(CO)}}$: 1689, 1643,1529 cm⁻¹. ¹H NMR(400 MHz, DMSO)δ 10.83 (s,1H, NH_{indol}), 7.97 (t, 1H, NHCH₂CH₂, J= 4.0 Hz), 7.89 (d, 1H, NH, J= 8.0 Hz), 7.55 (d, 1H, NH, J= 8 Hz), 7.35-6.97 (m, 10H, Ar-H), 4.33-4.28 (m, 1H, NHCH), 4.21-4.16 (m, 1H, NHCH), 3.34 (t, 2H, NHCH₂CH₂, J= 8.0 Hz), 3.00-2.95 ve 2.76-2.72 (m, 2H, CH₂Ph), 2.81 (t, 2H, NHCH₂CH₂, J= 8.0 Hz), 1.59-1.55 (m,1H, NHCHCH₂), 1.47-1.41 (m, 2H, NHCHCH₂ + CH(CH₃)₂), 1.32 (s, 9H, [OC(CH₃)₃]), 0.88 (d, 3H, CH₃), ve 0.84 (d, 3H, CH₃). ¹³C NMR(101 MHz, DMSO)δ 172.2 ve 171.8 (CO_{amit}), 155.7 (CO_{karbamat}), 138.6, 136.7, 129.7, 128.5, 127.7, 126.6, 125.6, 123.2, 121.4, 118.7, 112.09, 111.82, (Ar-C), 78.6 [OC(CH₃)₃], 56.2 (HNCH), 51.5 (HNCH), 41.9 (NHCH₂CH₂), 40.6 (PhCH₂), 37.6 (NHCH₂CH₂), 28.6 [CH₂CH(CH₃)₂], 25.5 [CH₂CH(CH₃)₂], 24.5 [CH₂CH(CH₃)₂], 23.5 (CH₃), 22.2 (CH₃). Elementel analiz: C₃₀H₄₀N₄O₄ hesaplanan C, 69.20; H, 7.74; N, 10.76; bulunan C, 69.18; H, 7.72; N, 10.73.

tert-Bütil ((R)-1-(((R)-1-((2-(1H-indol-3-il)etil)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (7)

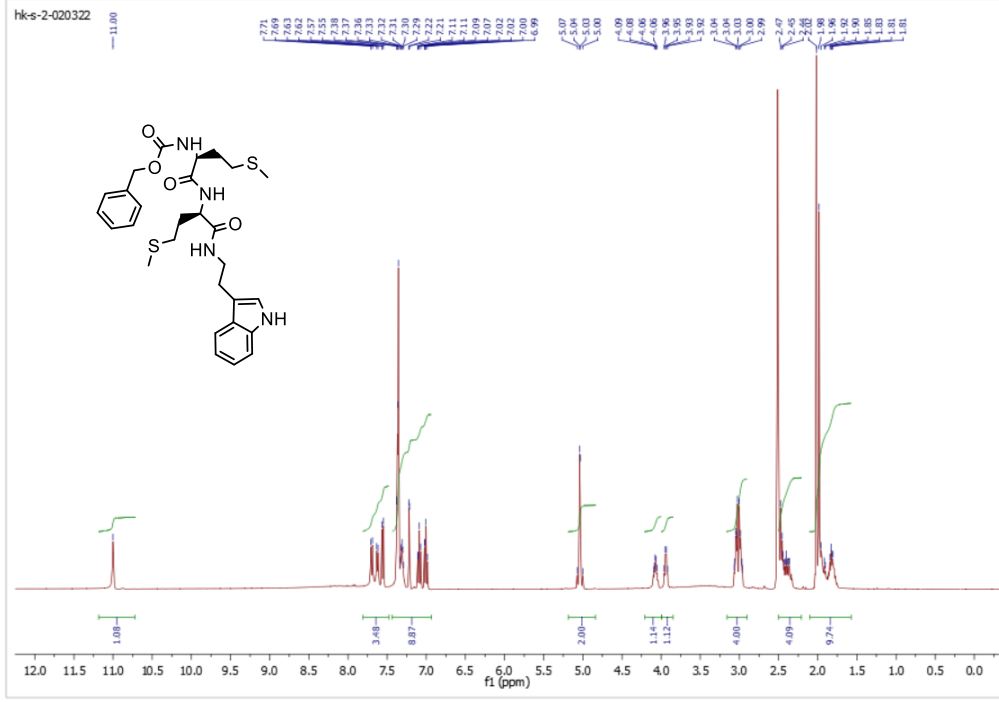
Beyaz katı (%95); e.n.: 112-113°C. $\nu_{\text{(NH)}}$: 3414, 3306, 2982 cm⁻¹, $\nu_{\text{(CO)}}$: 1690, 1643,1524 cm⁻¹. ¹H NMR(400 MHz, DMSO)δ 10.84 (s,1H, NH_{indol}), 8.12 (t, 1H, NHCH₂CH₂, J= 4.0 Hz), 8.02 (d, 1H, NH, J= 8 Hz), 7.54 (d, 1H, NH, J= 8 Hz), 7.37-6.95 (m, 15H, Ar-H), 4.54-4.49 ve 4.15-4.12 (m, 2H, CHCH₂Ph), 3.38-3.25 ve 3.06-2.95 (2m, 4H, CHCH₂Ph), 2.88-2.83 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 2.77 (t, 2H, NHCH₂CH₂, J= 8 Hz), 1.30 (s, 9H, [OC(CH₃)₃]). ¹³C NMR(101 MHz, DMSO)δ 171.7 ve 171.0 (CO_{amit}), 155.6 (CO_{karbamat}), 139.4, 138.5, 138.1, 136.7, 129.8, 129.6, 128.5, 127.6, 126.7, 125.6, 123.2, 121.4, 118.7, 115.4, 112.1, 111.8 (Ar-C), 78.6 [OC(CH₃)₃], 56.5 (PhCH₂CH), 54.3 (PhCH₂CH), 38.5 (CH₂CH₂Ph), 37.9 (CH₂CH₂Ph), 28.6 (NHCH₂CH₂), 25.5(NHCH₂CH₂), 24.5[OC(CH₃)₃]. Elementel analiz: C₃₃H₃₈N₄O₄ hesaplanan C, 71.46; H, 6.91; N, 10.10; bulunan C, 71.44; H, 6.91; N, 10.07.

**(R)-N-(2-(1H-indol-3-il)etil)-2-((S)-2-amino-3-fenilpropanamido)-3-fenilpropanamit
(8)**

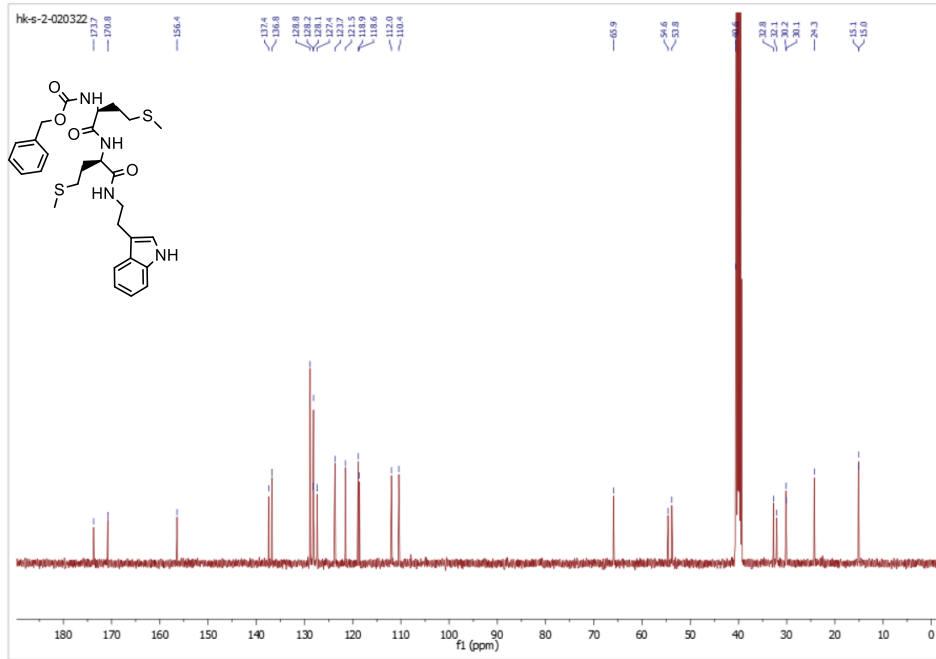
Krem katı (%71); e.n.: 83-84°C. $\nu_{\text{(NH)}}$: 3408, 3299 cm^{-1} , $\nu_{\text{(CO)}}$: 1686, 1650 cm^{-1} . ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 10.88 (s,1H, NH_{indol}), 8.15 (d, 1H, NH , $J= 8.0$ Hz), 7.59 (d, 1H, NH , $J= 8.0$ Hz), 7.40-7.04 (m, 16H, Ar-H), 4.59-4.57 (m, 1H, NHCH), 3.46-3.37 (m, 3H, $\text{NHCH} + \text{NHCH}_2\text{CH}_2$), 3.00-2.80 (m 6H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2 + 2 \text{CHCH}_2\text{Ph}$). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174.3 (CO_{amit}), 171.0 (CO_{amit}), 139.1, 138.0, 136.7, 129.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.6, 126.8, 126.6, 123.2, 121.4, 118.7, 115.4, 112.1, 111.8 (Ar-C), 56.5 (CHCH_2), 53.8 (CHCH_2), 41.0 (NHCH_2CH_2), 40.6 (CHCH_2), 38.7 (CHCH_2), 25.5(NHCH_2CH_2). Elementel analiz: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ hesaplanan C, 73.98; H, 6.65; N, 12.33; bulunan C, 73.91; H, 6.65; N, 12.36.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Benzil ((S)-1-(((R)-1-((2-(1H-indol-3-yl)etil)amino)-4-(metiltiyo)-1-oksobütan-2-il)amino)-4-(metiltiyo)-1-oksobütan-2-il)karbamat (1)

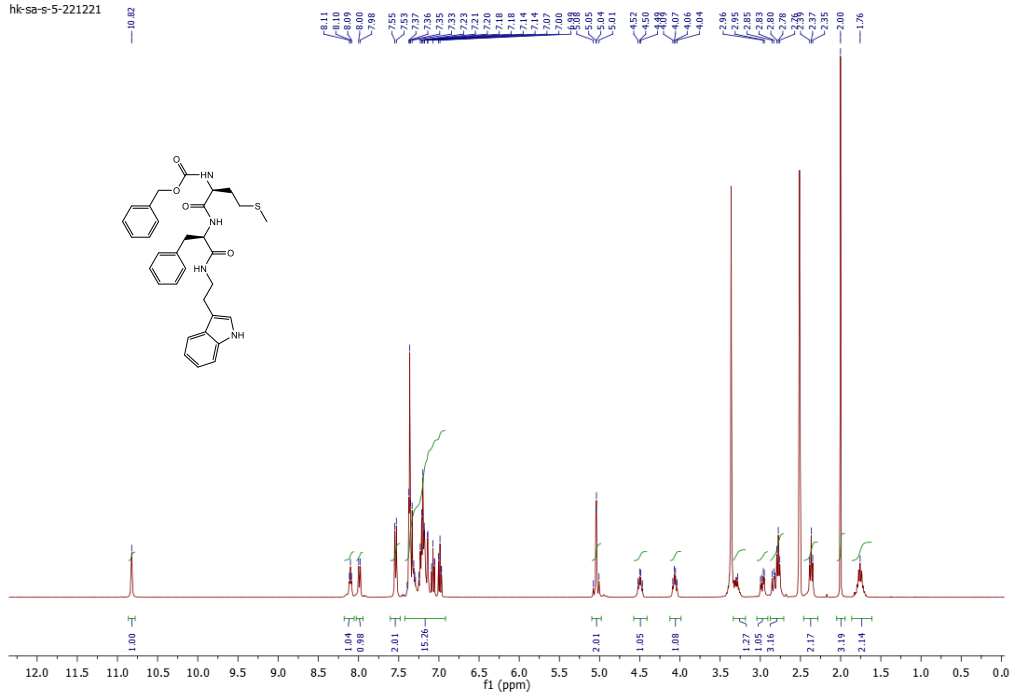


Şekil 5.1 : 1 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu

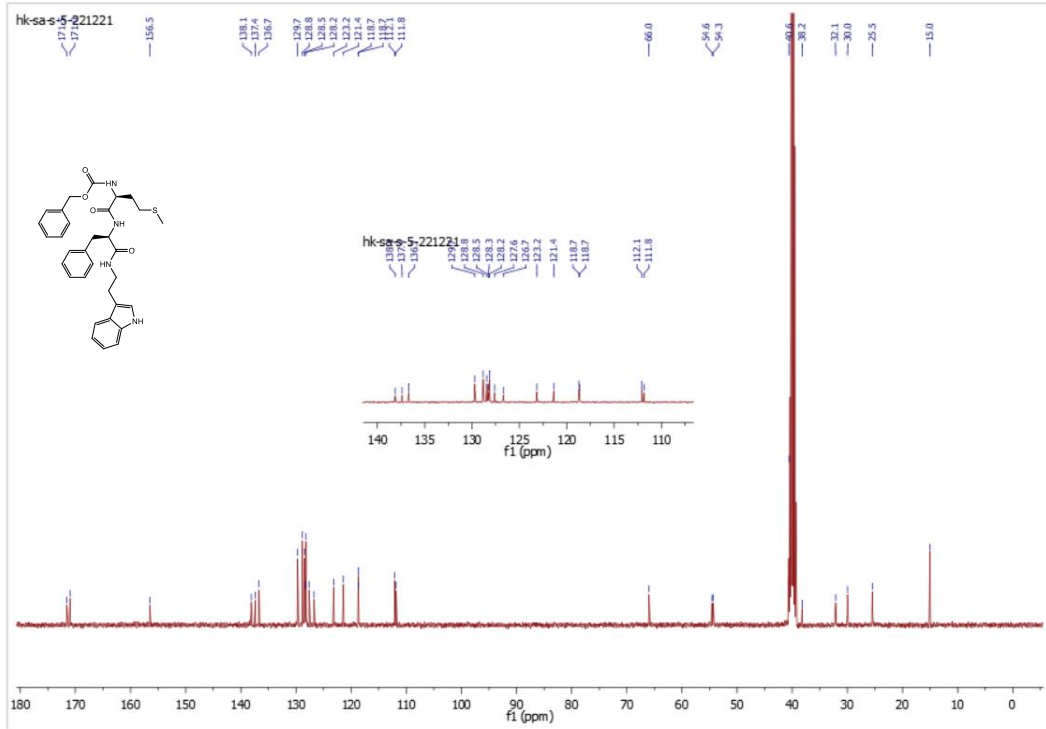


Şekil 5.2 : 1 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu

Benzil ((S)-1-(((R)-1-((2-(1H-indol-3-yl)etil)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)amino)-4-(metiltiyo)-1-oksobütan-2-il)karbamat (2)

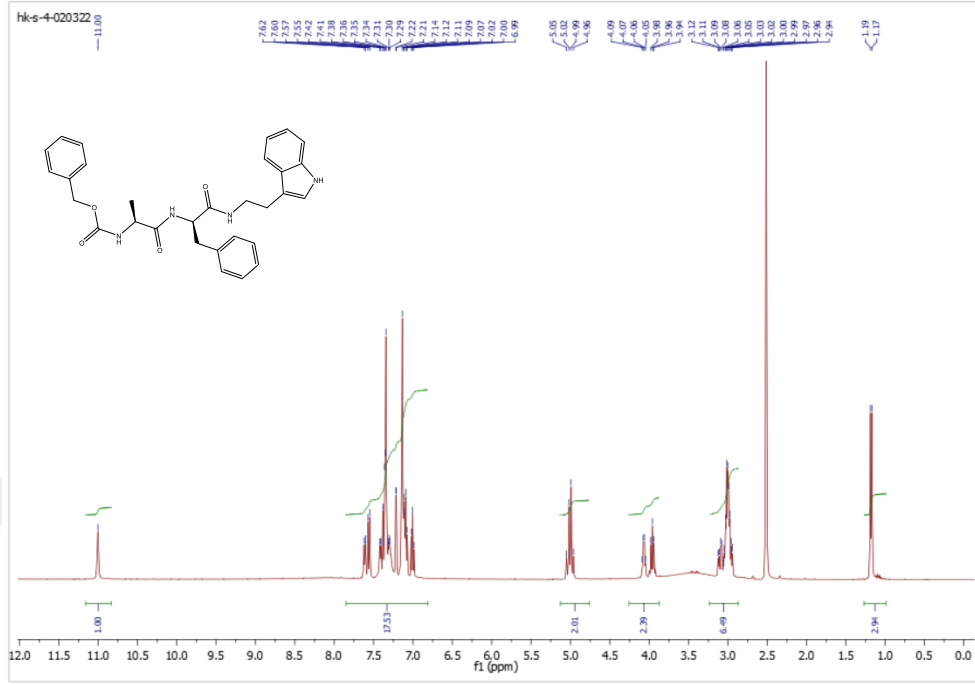


Şekil 5.4 : 2 numaralı bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu

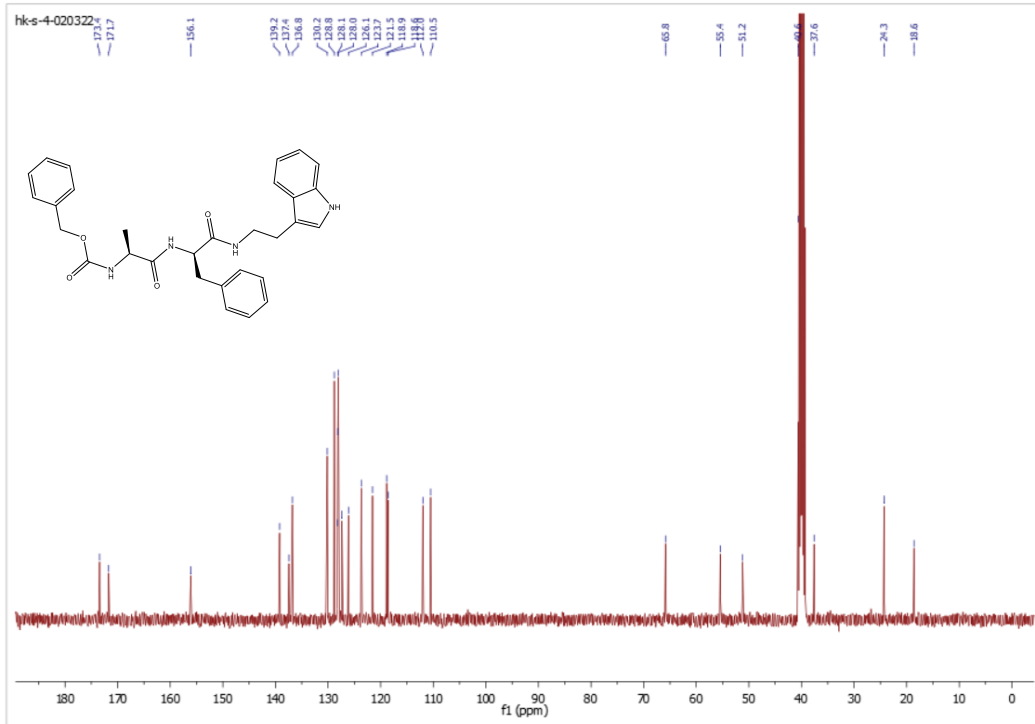


Şekil 5.5 : 2 numaralı bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu

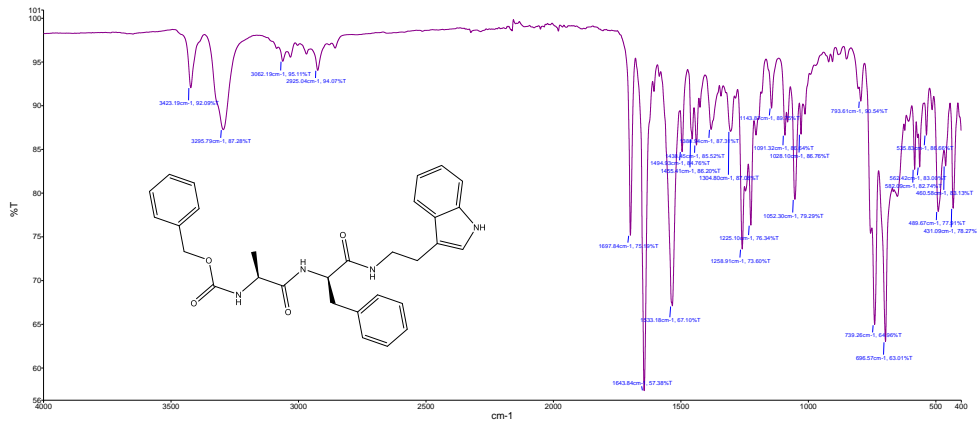
Benzil ((S)-1-((R)-1-(2-(1H-indol-3-il)etil)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (3)



Şekil 5.7 : 3 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.8 : 3 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu



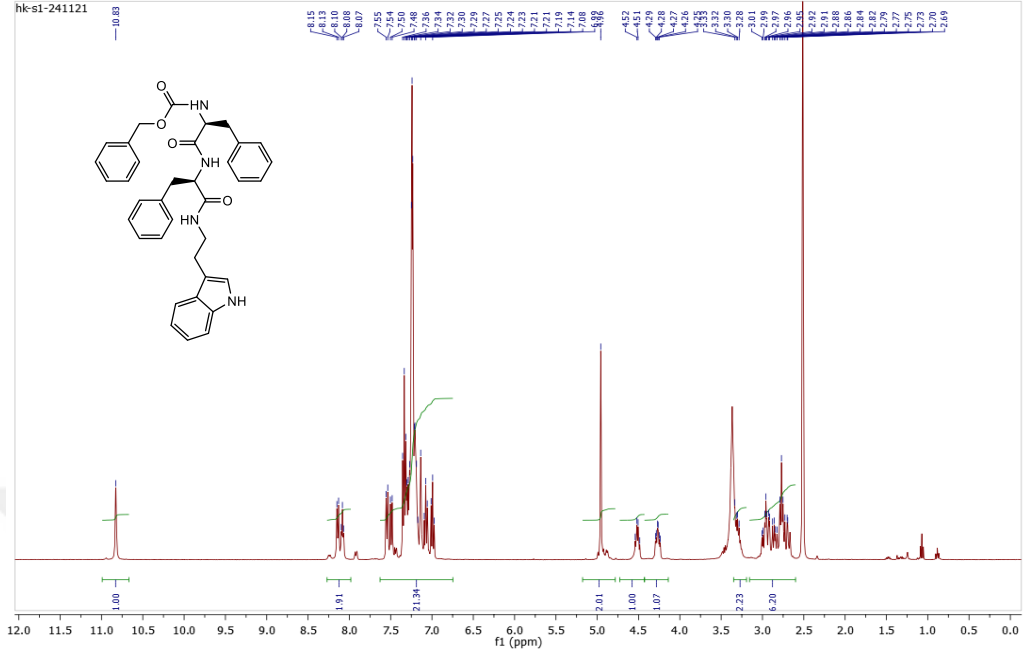
Şekil 5.9: 3 numaralı bileşiğin IR spektrumu

3 Numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; indol halkalarına ait NH pikleri 11.00 ppm de singlet, diğer amit ve karbamat NH'ı pikleri sırasıyla 7.61 ve 7.56 ppm'de de dublet, triptamin NH piki multipl olarak 8.08 ppm de rezonansa gelmiştir, aromatik protonlara ait pikler 7.42 ppm de dublet ve 7.42-6.99 ppm aralığında multipl olarak görünmektedir. Amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 5.05-5.96 ppm aralığında singlet, amino asitlere ait metin protonları 4.09-4.05 ve 3.98-3.94 aralıklarında multipl, triptamin NH kısmına yakın olan metilenler 3.12-2.94 ppm aralığında multipl, amino asitlere ait diasterotopik hidrojenler ile triptaminin diğer metil hidrojenleri ise 1.18 ppm de dublet pik grubu olarak görünmektedir.

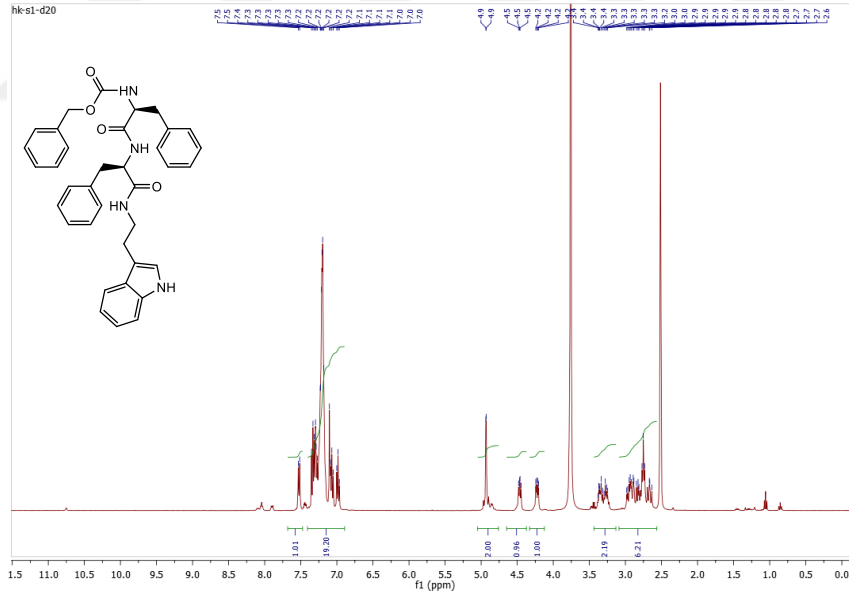
3 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; amit karbonili 173.4 ve 171.7 ppm lerde karbonil karbonları, 156.1 ppm'de de karbamat karbonu görülmektedir. 139,2-110,5 ppm de aromatik karbon pikleri görülmektedir. Koruma grubuna ait metilen karbonu 65.8 ppm de, amino asitlerin metin karbonları 55.4 ve 51.2 ppm de, triptaminin azota yakın metilen karbonları 40.0 ppm ve 37.6 ppm de, amino asitin diasterotopik hidrojenlerinin bağlı olduğu karbonlar 24.3 ppm de, triptaminin diğer metil karbonu da 18.6 ppm de rezonansa gelmişlerdir.

3 Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH titreşim frekansları 3423, 3295, 3062 ve 2925 cm^{-1} de karbonil titreşim frekansları ise 1697 (keton), 1643 ve 1533 cm^{-1} (karbamat) de görünmektedir.

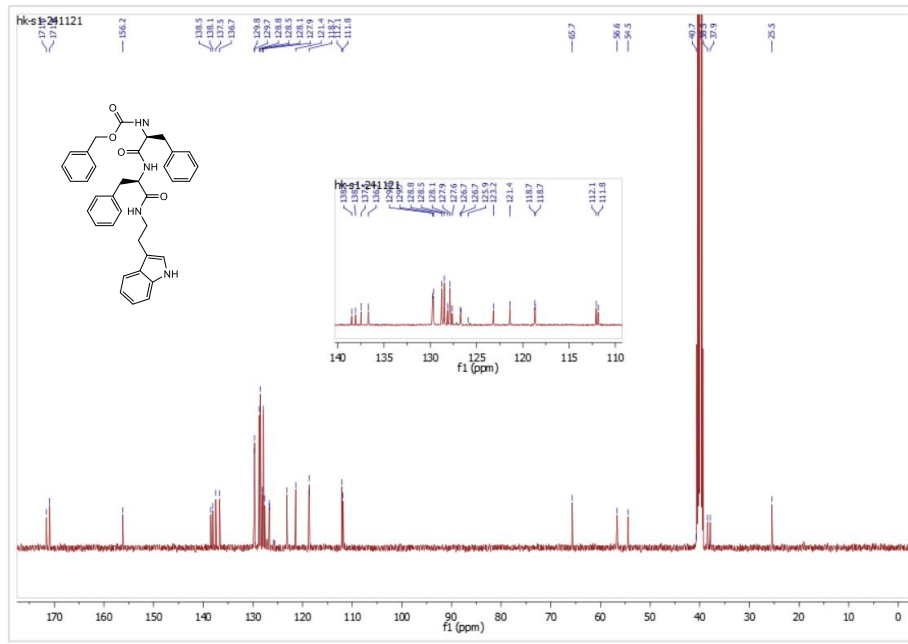
Benzil ((S)-1-(((R)-1-((2-(1H-indol-3-yl)etil)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (4)



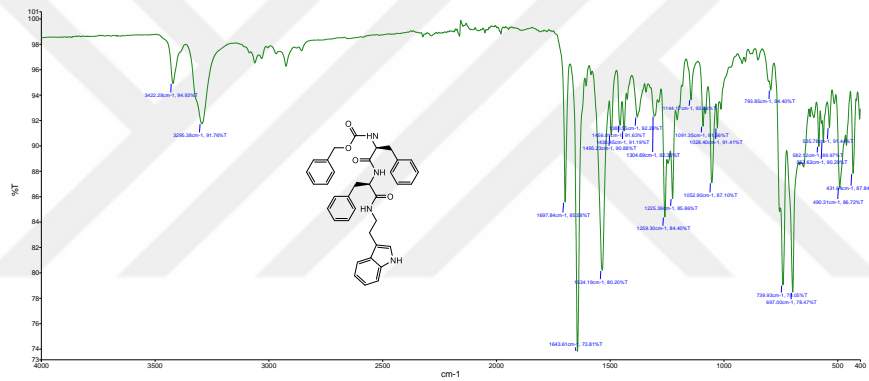
Şekil 5.10 : 4 numaralı bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu.



Şekil 5.11 : D₂O eklenmiş 4 numaralı bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu



Şekil 5.12 : 4 numaralı bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu



Şekil 5.13 : 4 numaralı bileşiğin IR spektrumu

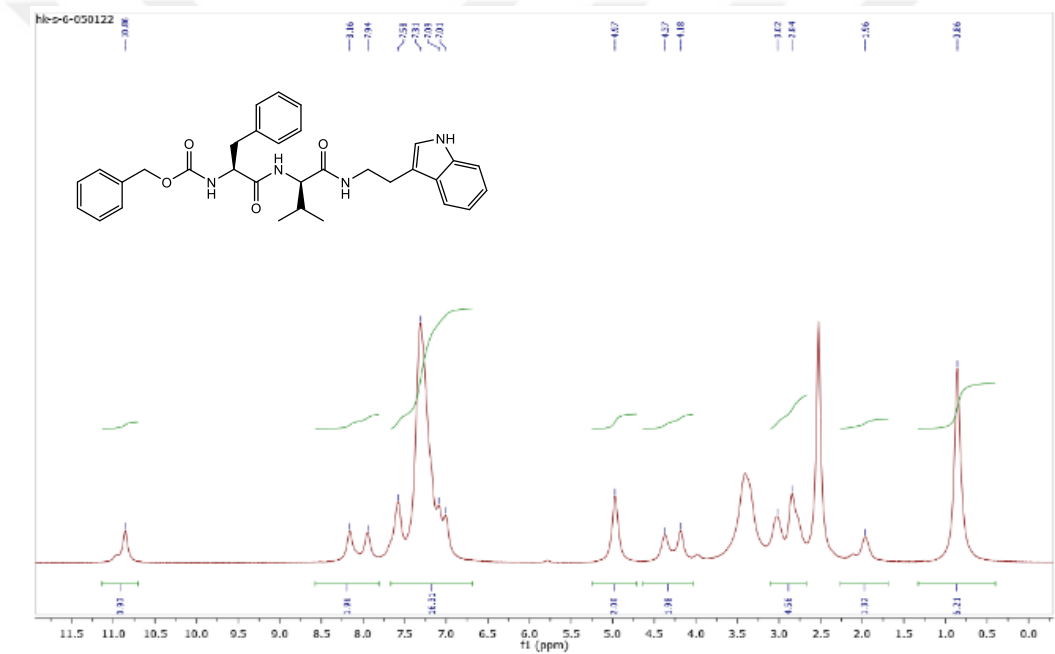
4 numaralı bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu incelendiğinde; indol halkalarına ait NH pikleri 10,83 ppm de singlet, diğer amit ve karbamat NH'ı pikleri sırasıyla 8.14 ve 7.55 ppmlerde de dublet, triptamin NH piki triplet olarak 8.08 ppm de rezonansa gelmiştir, aromatik protonlara ait pikler 7.49 ppm de dublet ve 7.36-6.97 ppm aralığında multipler olarak görünmektedir. Amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 4.96 ppm de singlet, amino asitlere ait metin protonları 4.54-4.49 ve 4.29-4.24 aralıklarında multipler, triptamin NH kısmına yakın olan metilenler 3.33-3.28 ppm aralığında multipler, amino asitlere ait diastereotopik hidrojenler ile triptaminin diğer metilen hidrojenleri ise 3.01-2.69 aralığında multipler pik grubu olarak görünmektedir.

4 numaralı bileşiğe ait ¹³C NMR spektrumu incelendiğinde; amit karbonili 171.6 ve 171.0 ppm lerde karbonil karbonları, 156.2 ppmde de karbamat karbonu görülmektedir. 138.5-111.8 ppm de aromatik karbon pikleri görülmektedir. Koruma grubuna ait metilen

karbonu 65,7 ppm de, amino asitlerin metin karbonları 56.6 ve 54.5 ppm de, triptaminin azota yakın metilen karbonu 40.7 ppm de, amino asitin diasterotopik hidrojenlerinin bağlı olduğu karbonlar 38.5 ve 37.9 ppm lerde, triptaminin diğer metilen karbonu da 25.5 ppm de rezonansa gelmişlerdir.

4 numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH titreşim frekansları 3422 ve 3295 cm^{-1} de karbonil titreşim frekansları ise 1697 (keton), 1643 ve 1534 cm^{-1} (karbamat) de gornmektedir.

Benzil((S)-1-(((R)-1-((2-(1H-indol-3-il)etil)amino)-3-metil-1-oksoobtan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (5)



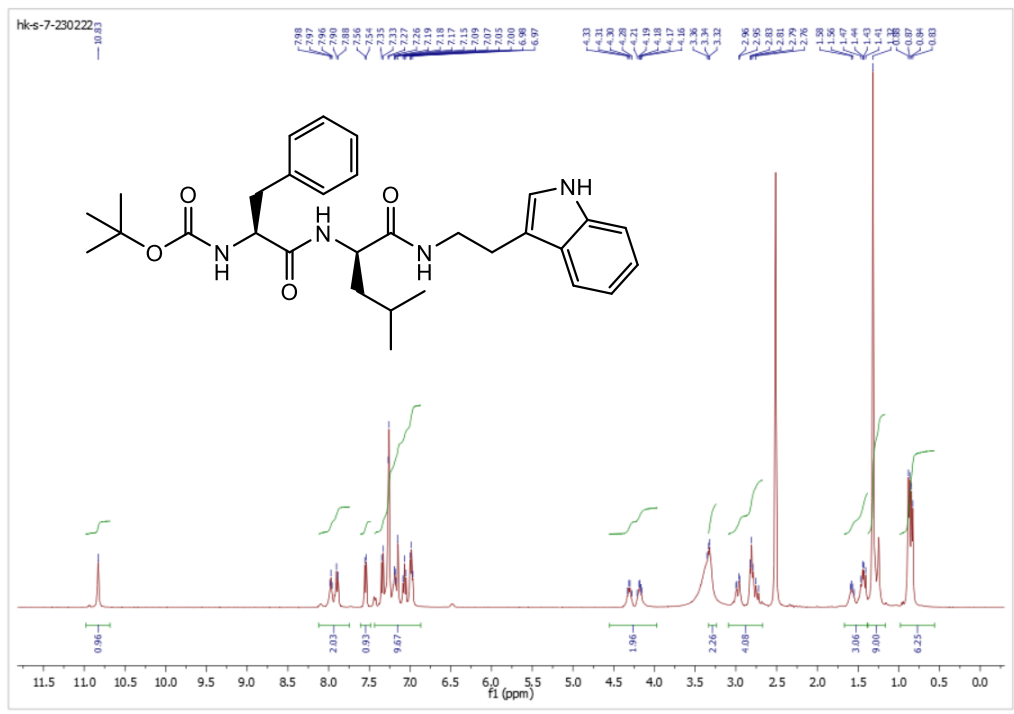
şekil 5.14 : 5 numaralı bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu

lerde görünmektedir. NMR spektrumunun rezanosyonundan kaynaklı olarak piklerdeki yarılmalara bu spektrumda tam olarak gözlenmemiştir.

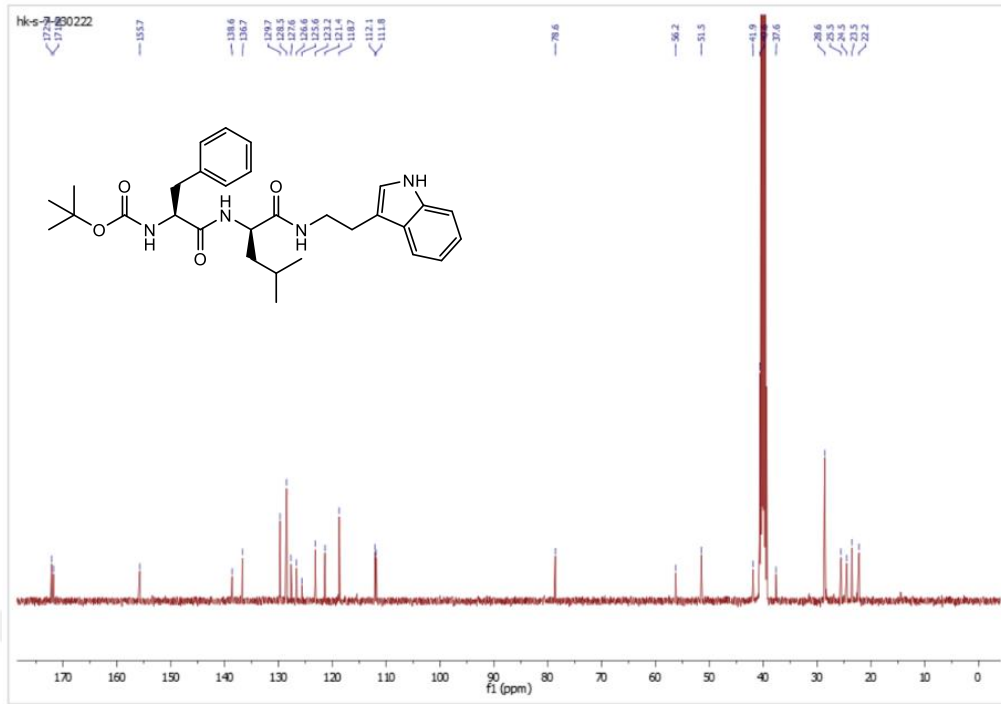
5 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; amit karbonu 171.6 ve 171.0 ppm larda karbonil karbonları, 156.2 ppm de karbamat karbonu görülmektedir. 138.5-111,8 ppm de aromatik karbon pikleri görülmektedir. Koruma grubuna ait metilen karbonu 65.7 ppm de, amino asitlerin metin karbonları 58.2 ve 56.6 ppm de, triptaminin azota yakın metilen karbonu 39.6 ppm de, amino asitin diasterotopik hidrojenlerinin bağlı olduğu karbonlar 37.8 ppm de, triptaminin diğer metilen karbonu 31.4 ppm de, valin amino asidinin CH karbonu da 25.7 ppm de, valinin metil karbonları da ayrı ayrı olarak 19.7 ve 18.6 ppm larda rezonansa gelmişlerdir.

5 numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH titreşim frekansları 3408, 3380 ve 3282 cm^{-1} de karbonil titreşim frekansları ise 1678 (keton), 1630 ve 1536 cm^{-1} (karbamat) de görünmektedir.

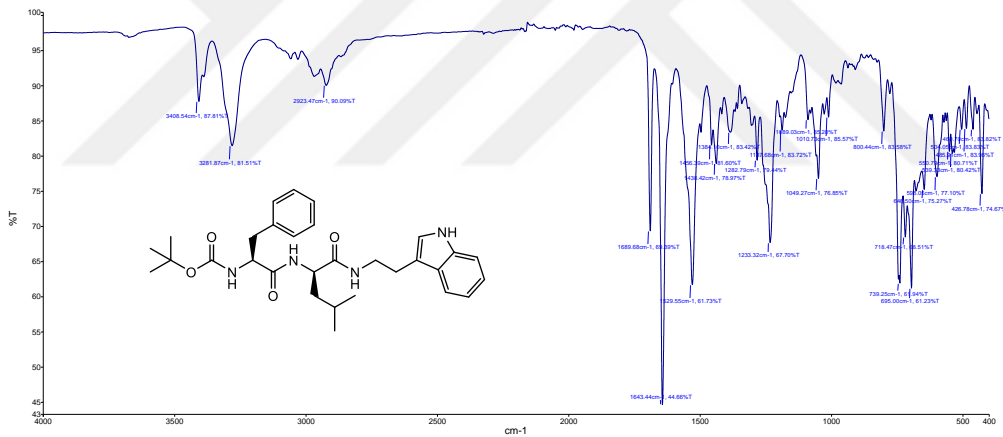
tert-Bütil ((S)-1-(((R)-1-((2-(1H-indol-3-yl)etil)amino)-4-metil-1-oksopentan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (6)



Şekil 5.17 : 6 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.18 : 6 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 5.19 : 6 numaralı bileşiğin IR spektrumu

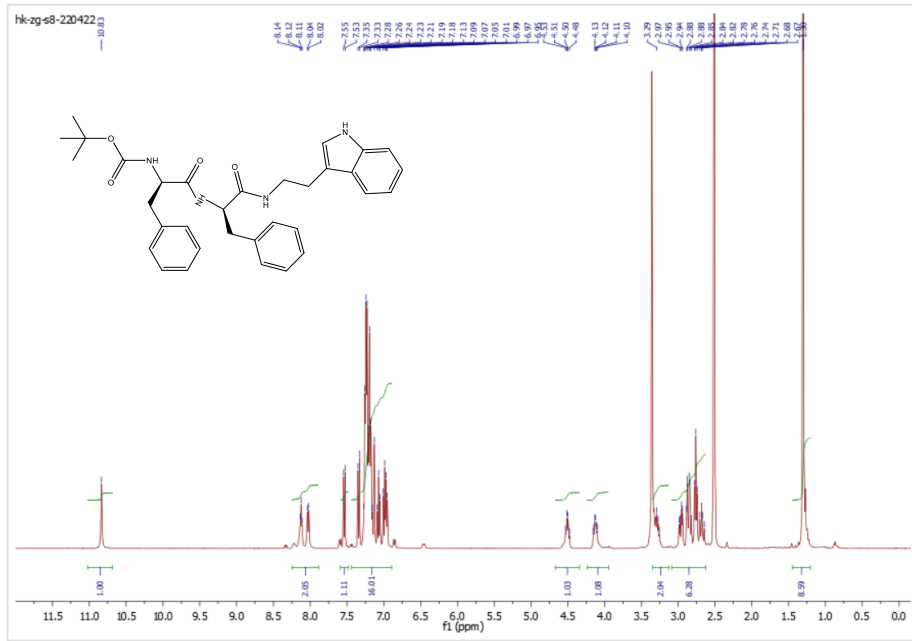
6 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; indol halkalarına ait NH pikleri 10.83 ppm de singlet, diğer amit ve karbamat NH'ı pikleri sırasıyla 7.89 ve 7.55 ppm'de de dublet, triptamin NH piki triplet olarak 7.97 ppm de rezonansa gelmiştir, aromatik protonlara ait pikler 7.34 ppm de dublet ve 7.27-6.97 ppm aralığında multiplet olarak görünmektedir. Amino amino asitlere ait metin protonları 4.33-4.28 ve 4.21-4.16 aralıklarında multiplet, triptamin NH kısmına yakın olan metilenler 3.34 ppm aralığında triplet, amino asitlere ait diastereotopik hidrojenler ile triptaminin diğer metilen hidrojenleri ise 2.96-2.76 ppm aralığında multiplet, valin amino asitinin dimetil grubuna komşu CH protonu 1.58-1.56 ppm aralığında multiplet, valin amino asitinin metilen protonları 1.47-

1.41 ppm lerde multiplet, Boc grubuna ait dokuz proton 1.32 ppm singlet ve valin amino asitine ait metil protonları da 0.88-0.83 ppm aralığında multiplet olarak rezonansa gelmişlerdir.

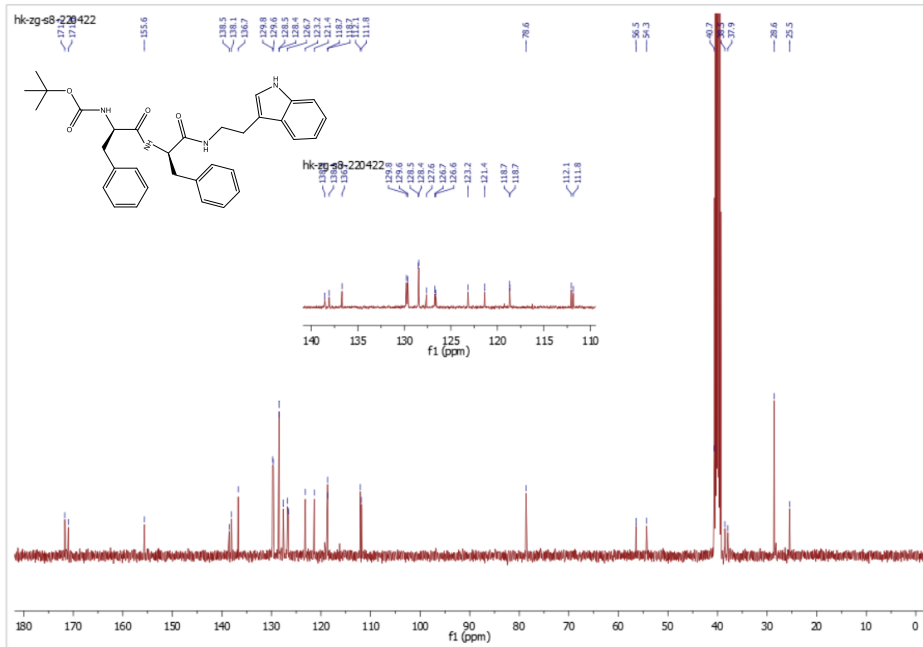
6 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; amit karbonili 172.1 ve 171.0 ppm lerde karbonil karbonları, 155.7 ppmde de karbamat karbonu görülmektedir. 138.6-111,8 ppm de aromatik karbon pikleri görülmektedir. Koruma grubuna ait metin karbonu 78,6 ppm de, amino asitlerin metin karbonları 56.2 ve 51.5 ppm de, triptaminin azota yakın metilen karbonu 41.9 ppm de, fenilalaninin diasterotopik hidrojenlerinin bağlı olduğu karbon 40.6 ppm de, triptaminin indol halkasına yakın CH_2 , 37.6 ppm de, 28.6 ppm de valin amino asitinin dimetil grubuna komşu metin karbonu, 25.5 ppm de valine ait metilen, 24. 5 ppm de *tert*-bütil grubuna ait metil karbonları, 21.5 ve 20.2 ppm lerde de valine ait metil karbonları rezonansa gelmişlerdir.

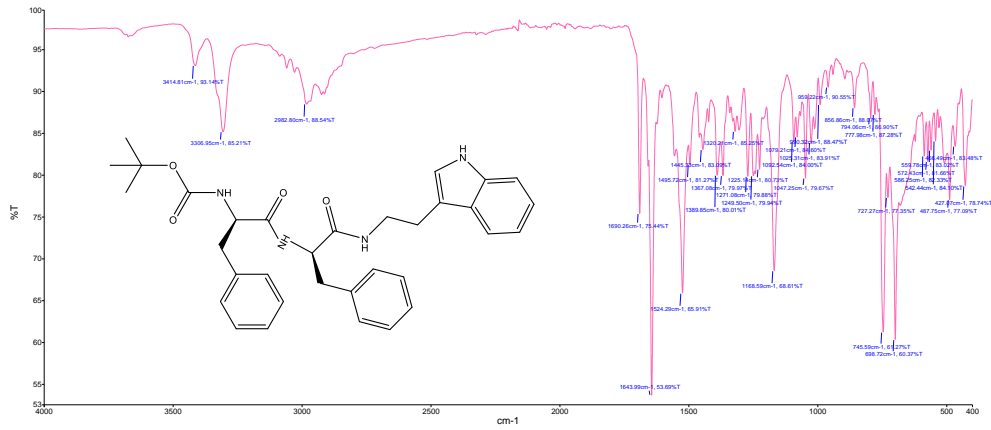
6 numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH titreşim frekansları 3408, 3380 ve 3281 cm^{-1} de karbonil titreşim frekansları ise 1689 (keton), 1643 ve 1529 cm^{-1} (karbamat) karbonil pikleri görünmektedir.

tert-Bütil ((R)-1-(((R)-1-(2-(1H-indol-3-il)etil)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (7)



Şekil 5.20 : 7 numaralı bileşiğe ait ¹H NMR spektrumu





Şekil 5.22 : 7 numaralı bileşiğin IR spektrumu

7 numaralı bileşiğe ait ^1H NMR spektrumu incelendiğinde; indol halkasına ait NH pik 10.83 ppm de singlet, amit NH pikleri sırasıyla 8.12 ppm de triplet ve 8.03 ppm de dublet, karbamat NH'ı piki 7.54 ppm dublet olarak rezonansa gelmişlerdir. Aromatik protonlara ait pikler 7.35-6.95 ppm aralığında multipler olarak görünmektedir. Fenilalanin amino asitlerine ait CH pikleri 4.53-4.48 ve 4.13-4.10 ppm aralığında multipler, triptaminin azota yakın metilen piki çözücü içindeki su pikinin içerisinde 3.29 ppm civarında, fenilalanin amino asitlerine ait diastereotopik hidrojenler ile triptaminin diğer metilen protonları 2.97-2.67 ppm aralığında multipler, koruma grubunun *tert*-bütil grubuna ait metil hidrojenleri ise singlet olarak 1.30 ppm de görünmektedir.

7 numaralı bileşiğe ait ^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde; amit karbonil karbon pikleri 171.7 ve 171.0 ppm lerde, karbamat karbonil karbon piki ise 155.6 ppm de rezonansa gelmiştir. Beklenen 16 adet aromatik karbon pikleri 138.5-111.8 ppm aralığında görünmektedir. Koruma grubuna ait kuarterner karbon 78.6 ppm de, fenil alanine ait metin karbonları sırasıyla 56.5 ve 54.3 ppm de, triptaminin azota yakın metilen karbonu 40.7 ppm de, triptaminin diğer metilen karbonu 37.9 ppm de rezonansa gelmiştir. Fenil alanine ait metilen karbonları ise 38.5 ppm ve 28.6 ppm de görünmektedir. Koruma grubundaki metil karbonları 25.5 ppm de rezonansa gelmiştir.

7 Numaralı bileşiğin IR spektrumunda NH titreşim frekansları 3414 ve 3306 cm^{-1} de karbonil titreşim frekansları ise 1690, 1643 ve 1524 cm^{-1} (karbamat) de görünmektedir.

6. GENEL SONUÇ

Bu tez kapsamında benzotriazol yönteminden yararlanılarak dipeptitler hazırlanmış ve arından triptamin ile mikrodalga ısıtma şartlarında etkileştirilerek **8** adet yeni dipeptit-triptamin türevi elde edilmiştir. Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları NMR, element analizi ve infrared tekniklerinden yararlanılarak belirlenmiştir. Bundan sonraki aşamada, sentezlenen bileşiklerin bazı biyolojik özellikleri başka araştırmacılar ile işbirliği içerisinde belirlenerek yayınlanması planlanmaktadır.



KAYNAKLAR

- Ackermann, L., & Born, R.** (2004). TiCl₄/t-BuNH₂ as the sole catalyst for a hydroamination-based Fischer indole synthesis. *Tetrahedron Letters*, 45(52), 9541–9544. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.10.160>
- Alvarez-Builla, J., Vaquero, J. J., & Barluenga, J.** (2011). Modern Heterocyclic Chemistry. *Modern Heterocyclic Chemistry*, 1(4), 1–10. <https://doi.org/10.1002/9783527637737>
- Bandini, M., & Eichholzer, A.** (2009). Catalytic functionalization of Indoles in a new dimension. In *Angewandte Chemie - International Edition* (Vol. 48, Issue 51). <https://doi.org/10.1002/anie.200901843>
- Bartoli, G., Bosco, M., Dalpozzo, R., & Todesco, P. E.** (1986). Functionalization of Aromatic Systems: A Highly Chemoselective Synthesis of [(Trimethylsilyl)methyl]nitroarenes. *Journal of Organic Chemistry*, 51(19), 3694–3696. <https://doi.org/10.1021/jo00369a025>
- Behari, J., Zeng, G., Otruba, W., Thompson, M. D., Muller, P., Micsenyi, A., Sekhon, S. S., Leoni, L., & Monga, S. P. S.** (2007). R-Etodolac decreases β -catenin levels along with survival and proliferation of hepatoma cells. *Journal of Hepatology*, 46(5), 849–857. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.11.017>
- Castro, C. E., Havlin, R., Honwad, V. K., Malte, A., & Moje, S.** (1969). Copper(I) Substitutions. Scope and Mechanism of Cuprous Acetylide Substitutions. *Journal of the American Chemical Society*, 91(23), 6464–6470. <https://doi.org/10.1021/ja01051a049>
- Chang, X., Tou, J. C., Hong, C., Kim, H. A., Riby, J. E., Firestone, G. L., & Bjeldanes, L. F.** (2005). 3,3'-Diindolylmethane Inhibits Angiogenesis and the Growth of Transplantable Human Breast Carcinoma in Athymic Mice. *Carcinogenesis*, 26(4), 771–778. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgi018>
- Cope, R. B., Loehr, C., Dashwood, R., & Kerkvliet, N. I.** (2006). Ultraviolet radiation-induced non-melanoma skin cancer in the Crl:SKH1:Hr-BR hairless mouse: Augmentation of tumor multiplicity by chlorophyllin and protection by indole-3-carbinol. *Photochemical and Photobiological Sciences*, 5(5), 499–507. <https://doi.org/10.1039/b515556h>

- Dahlöf, C.** (2005). Update on sumatriptan: New progress in migraine treatment. *Therapy*, 2(3), 349–356. <https://doi.org/10.1586/14750708.2.3.349>
- Dobbs, A.** (2001). Total synthesis of indoles from Tricholoma species via Bartoli/heteroaryl radical methodologies. *Journal of Organic Chemistry*, 66(2), 638–641. <https://doi.org/10.1021/jo0057396>
- Dobson, D., Todd, A., & Gilmore, J.** (1991). The Synthesis of 7-Alkoxyindoles. *Synthetic Communications*, 21(5), 611–617. <https://doi.org/10.1080/00397919108020827>
- E. Winterfeldt, H.** (1984). *Indol.* 32(1), 1984.
- El Khatib, M., Jauregui, L., Tala, S. R., Khelashvili, L., & Katritzky, A. R.** (2011). Solution-phase synthesis of chiral O-acyl isodipeptides. *MedChemComm*, 2(11), 1087. <https://doi.org/10.1039/c1md00130b>
- Ferlin, M. G., Marzano, C., Gandin, V., Dall'Acqua, S., & Dalla Via, L.** (2009). DNA binding ellipticine analogues: Synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships. *ChemMedChem*, 4(3), 363–377. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200800368>
- Fischer, E., & Jourdan, F.** (1883). Ueber die Hydrazine der Brenztraubensäure. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 16(2), 2241–2245. <https://doi.org/10.1002/cber.188301602141>
- Fukuyama, T., Chen, X., & Peng, G.** (1994). A Novel Tin-Mediated Indole Synthesis
Indole is ubiquitous among a wide range of natural products . While a number of methods have already been well documented for the construction of this important nucleus , there appear to be few practical procedures av. *J. Am. Chem. Soc.*, 3127–3128.
- Gassman, P. G., Van Bergen, T. J., & Gruetzmacher, G.** (1973). Use of Halogen-Sulfide Complexes in the Synthesis of Indoles, Oxindoles, and Alkylated Aromatic Amines. *Journal of the American Chemical Society*, 95(19), 6508–6509. <https://doi.org/10.1021/ja00800a088>
- Gillman, P. K., Bartlett, J. R., Bridges, P. K., Hunt, A., Patel, A. J., Kantamaneni, B. D., & Curzon, G.** (1981). Indolic Substances in Plasma, Cerebrospinal Fluid, and Frontal Cortex of Human Subjects Infused with Saline or Tryptophan. *Journal of Neurochemistry*, 37(2), 410–417. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1981.tb00470.x>

- Gönül, Z., Öztürk, D. A., Küçükbay, F., Tekin, S., Tekin, Z., & Küçükbay, H.** (2022). Antioxidant and cytotoxic properties of some new dipeptide-indole conjugates. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, August, 1–10. <https://doi.org/10.1002/jhet.4564>
- Gribble, G. W.** (2000). Recent developments in indole ring synthesis - Methodology and applications. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 7, 1045–1075. <https://doi.org/10.1039/a909834h>
- Gul, W., & Hamann, M. T.** (2005). Indole alkaloid marine natural products: An established source of cancer drug leads with considerable promise for the control of parasitic, neurological and other diseases. *Life Sciences*, 78(5), 442–453. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.007>
- H, F. W.** (1983). Pindolol: A new Beta-adrenoceptor antagonist with partial agonist activity. Medical Intelligence, Drug Therapy, Ed: Jan Koch Weser. *The New England Journal of Medicine*, 21, 940–944.
- Hibino, S., & Choshi, T.** (2002). Simple indole alkaloids and those with a nonrearranged monoterpenoid unit. *Natural Product Reports*, 19(2), 148–180. <https://doi.org/10.1039/b007740m>
- Higdon, J. V., Delage, B., Williams, D. E., & Dashwood, R. H.** (2007). Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. *Pharmacological Research*, 55(3), 224–236. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2007.01.009>
- Humphrey, G. R., & Kuethe, J. T.** (2006). Practical methodologies for the synthesis of indoles. *Chemical Reviews*, 106(7), 2875–2911. <https://doi.org/10.1021/cr0505270>
- Kaburagi, Y., Tokuyama, H., & Fukuyama, T.** (2004). Total synthesis of (-)-strychnine. *Journal of the American Chemical Society*, 126(33), 10246–10247. <https://doi.org/10.1021/ja046407b>
- Katritzky, A. R., & Rogovoy, B. V.** (2003). Benzotriazole: An ideal synthetic auxiliary. *Chemistry - A European Journal*, 9(19), 4586–4593. <https://doi.org/10.1002/chem.200304990>
- Khan, T. M., Benaich, N., Malone, C. F., Bernardos, R. L., Russell, A. R., Downes, G. B., Barresi, M. J., & Hutson, L. D.** (2012). Vincristine and bortezomib cause axon outgrowth and behavioral defects in larval zebrafish. *Journal of the Peripheral*

Nervous System, 17(1), 76–89. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2012.00371.x>

Kilikli, A. A., Dengiz, C., Özcan, S., & Balci, M. (2011). Synthesis of indolin-2-one, isoindolin-1-one, and indole derivatives from homophthalic acid. *Synthesis*, 22, 3697–3705. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1260235>

Köhling, P., Schmidt, A. M., & Eilbracht, P. (2003). Tandem hydroformylation/Fischer indole synthesis: A novel and convenient approach to indoles from olefins. *Organic Letters*, 5(18), 3213–3216. <https://doi.org/10.1021/ol0350184>

Küçükbay, H., Gönül, Z., Küçükbay, F. Z., Tekin, Z., Angeli, A., Bartolucci, G., Supuran, C. T., Tatlıcı, E., Apohan, E., & Yeşilada, Ö. (2021). Synthesis of new 7-amino-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one-peptide derivatives and their carbonic anhydrase enzyme inhibition, antioxidant, and cytotoxic activities. *Archiv Der Pharmazie*, 354(11), 1–13. <https://doi.org/10.1002/ardp.202100122>

Kuday, H. (2015). *İndol halkası içeren şalkonlara katılma reaksiyonlarının incelenmesi (Doktora tezi)*. Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Sakarya.

Lakhdar, S., Westermaier, M., Terrier, F., Goumont, R., Boubaker, T., Ofial, A. R., & Mayr, H. (2006). Nucleophilic reactivities of indoles. *Journal of Organic Chemistry*, 71(24), 9088–9095. <https://doi.org/10.1021/jo0614339>

Merrifield, R. B. (1963). Solid Phase Peptide Synthesis. I. The Synthesis of a Tetrapeptide. *Journal of the American Chemical Society*, 85(14), 2149–2154. <https://doi.org/10.1021/ja00897a025>

Parladı, F. M. (2020). *Antrakinin Türevlerinin ve Özelliklerinin İncelenmesi (Yüksek Lisans tezi)*. İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya. (Vol. 8, Issue 75). <https://doi.org/10.1016/j.jnc.2020.125798> <https://doi.org/10.1016/j.smr.2020.02.02> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/810049> <http://doi.wiley.com/10.1002/anie.197505391> <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780857090409500205> [http:](http://)

Quin, L. D., & Tyrell, J. A. (2010). Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals. In *John Wiley & Sons, Inc.*

Rai, B., Shukla, R. D., & Kumar, A. (2018). Zinc oxide-NP catalyzed direct indolation of *in situ* generated bioactive tryptanthrin. *Green Chemistry*, 20(4), 822–826. <https://doi.org/10.1039/C7GC03479B>

- Rashotte, A. M., Poupart, J., Waddell, C. S., & Muday, G. K.** (2005). Erratum: Transport of the two natural auxins, indole-3-butyric acid and indole-3-acetic acid, in Arabidopsis (Plant Physiology 133 (761-772)). *Plant Physiology*, 139(1), 559.
<https://doi.org/10.1104/pp.104.900172>
- Reissert., V. A.** (1907). *indol.* 1450.
- Richard C. Larock, E. K. Y.** (1991). Synthesis of Indoles via Palladium-Catalyzed Heteroannulation of Internal Alkynes. *J. Am. Chem. SOC*, 113(2), 6689–6690.
<https://doi.org/10.1080/0028825X.1989.10410381>
- Schlittler, E.** (1965). Chapter 13 Rauwolfia Alkaloids with Special Reference to the Chemistry of Reserpine. *Alkaloids: Chemistry and Physiology*, 8(C), 287–334.
[https://doi.org/10.1016/S1876-0813\(08\)60052-4](https://doi.org/10.1016/S1876-0813(08)60052-4)
- Schneider, C.** (2002). Catalytic, enantioselective syntheses of β -lactones - Versatile synthetic building blocks in organic chemistry. *Angewandte Chemie - International Edition*, 41(5), 744–746. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020301\)41:5<744::AID-ANIE744>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020301)41:5<744::AID-ANIE744>3.0.CO;2-V)
- Seiji Katayama, Nobuyuki Ae, R. N.** (2001). Synthesis of Tricyclic Indole-2-carboxylic Acids as Potent NMDA-Glycine Antagonists. *Langmuir*, 66(1), 4742.
<https://doi.org/10.1021/la00079a045>
- Sumi, S., Matsumoto, K., Tokuyama, H., & Fukuyama, T.** (2003). Enantioselective total synthesis of aspidophytine. *Organic Letters*, 5(11), 1891–1893.
<https://doi.org/10.1021/ol034445e>
- Sundberg, R. J.** (1996). *Indoles*.
- Suzuki, Hideharu; Gyoutoku, Hiroshi; Yokoo, Hiroe; Shinba, Mika; Sato, Yuka; Yamada, Hiroshi; Murakami, Y.** (2000). Unexpected Formation of Quinolone Derivatives in Reissert Indole Synthesis. *Synlett*, 8(Id), 1196–1198.
- Tokuyama, H., Yamashita, T., Reding, M. T., Kaburagi, Y., & Fukuyama, T.** (1999). Radical cyclization of 2-alkenylthioanilides: A Novel synthesis of 2,3- disubstituted indoles [7]. *Journal of the American Chemical Society*, 121(15), 3791–3792.
<https://doi.org/10.1021/ja983681v>
- Velezheva, V. S., Kornienko, A. G., Topilin, S. V., Turashev, A. D., Peregudov, A. S., & Brennan, P. J.** (2006). Lewis Acid Catalyzed Nenitzescu Indole Synthesis.

ChemInform, 37(52). <https://doi.org/10.1002/chin.200652120>

- Wagaw, S., Yang, B. H., & Buchwald, S. L.** (1998). A palladium-catalyzed strategy for the preparation of indoles: A novel entry into the Fischer indole synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 120(26), 6621–6622.
<https://doi.org/10.1021/ja981045r>
- Wang, X., Su, H., Chen, C., & Cao, X.** (2015). Synthesis and biological evaluation of peptidomimetics containing the tryptamine moiety as a potential antitumor agent. *RSC Advances*, 5(20), 15597–15602. <https://doi.org/10.1039/c4ra16949b>
- Yan, X. jie, Qi, M., Telusma, G., Yancopoulos, S., Madaio, M., Satoh, M., Reeves, W. H., Teichberg, S., Kohn, N., Auborn, K., & Chiorazzi, N.** (2009). Indole-3-carbinol improves survival in lupus-prone mice by inducing tandem B- and T-cell differentiation blockades. *Clinical Immunology*, 131(3), 481–494.
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.01.013>
- Yıldırım, N.** (2021). *Amino Asit İçeren Yeni İndol Türevleri Sentezi (Yüksek Lisans tezi)*. İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya. 6.
- Yokoshima, S., Ueda, T., Kobayashi, S., Sato, A., Kuboyama, T., Tokuyama, H., & Fukuyama, T.** (2002). Stereocontrolled total synthesis of (+)-vinblastine. *Journal of the American Chemical Society*, 124(10), 2137–2139.
<https://doi.org/10.1021/ja0177049>

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Şenay AKKAR

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2004, İnönü Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü
- **Yüksek Lisans** : 2006, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Öğretmenliği (Tezsiz)
- **Yüksek Lisans** : İnönü Üniversite, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Bilim Dalı (2020-)

MESLEKİ DENEYİM:

- 2011-2012 Gürün Türk Telekom Çok Programlı Anadolu Lisesi (Sivas) kimya öğretmeni olarak çalıştı.
- 2012-2013 Avni Kığılı Kız Anadolu İmam Hatip Lisesi (Malatya) kimya öğretmeni olarak çalıştı
- 2013-2014 Hacı Avni Kız Anadolu İmam Hatip Lisesi (Malatya) kimya öğretmeni olarak çalıştı.
- 2014-devam ediyor. Kolukısa Anadolu Lisesi(Malatya) kimya öğretmeni olarak çalışıyor.

YÜKSEK LİSANS TEZİNDEN TÜRETİLEN ÇALIŞMALAR

- **Gönül, Z., Akkar, Ş, Küçükbay, H. (2022, June).** Synthesis of peptide indole derivatives, Uluslararası katılımlı VIII. Polimer Bilim ve Teknoloji Kongresi, Polimer 2022, ID: 218, (pp.