

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNDOL-AMİNO ASİT ESTERLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Küçük Abuzer ÖZÇELİK

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

MAYIS 2025

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İNDOL-AMİNO ASİT ESTERLERİNİN SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Küçük Abuzer ÖZÇELİK
(36223613942)

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

MAYIS 2025

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

İNDOL-AMİNO ASİT ESTERLERİNİN SENTEZİ

Tezi Hazırlayan: Küçük Abuzer ÖZÇELİK
Yüksek Lisans Tezi



TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ

Yaptığım bu tez çalışmasının tüm safhalarında bilgi ve deneyimi ile öneri, yardım ve desteklerini benden esirgemeyen çok kıymetli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY'ya teşekkür ederim.

Laboratuvarda birlikte mesai yaptığım University of Nigeria Nsukka'dan Dr. Ezugwu James ANAYOCHUKWU'ya ve yüksek lisans eğitimime katkısı olan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tezin uygulama aşamasında, FYL-2024-3648 kodlu proje ile sağlamış oldukları maddi destekten dolayı, İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİNE teşekkür ederim.

Yaptığım yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmamdan dolayı beni cesaretlendirip destekleyen sevgili eşim Sevtap'a teşekkür ederim.



ONUR SÖZÜ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “İndol-Amino Asit Esterlerinin 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.

Küçük Abuzer ÖZÇELİK



İTHAF

“Bu tez çalışmamı kendileri ile geçirmem gereken zamanlarından fedakarlık eden çocuklarım Fatma, Zeynep Aybike, Alperen ve Elif Bilge’ye ithaf ediyorum. “



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR VE ÖNSÖZ	i
ONUR SÖZÜ	ii
İTHAF	iii
TABLOLAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER	1
1.1. Giriş	1
1.2. İndol Ve Türevleri	1
1.2.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri ile indol	1
1.2.2. İndol türevlerinin kullanım alanları	3
1.2.3. İndol bileşiklerinin bazı sentez yöntemleri.....	4
1.2.3.1. Adolf Von Baeyer tepkimesi	4
1.2.3.2. Fisher indol sentezi	5
1.2.3.3. Baeyer-Emmerling indol sentezi	5
1.2.3.4. Reissert indol sentezi	5
1.2.3.5. Madelung indol sentezi	6
1.2.3.6. Hemetsberger-Knittel indol sentezi	6
1.2.3.7. Leimgruber-Batcho indol sentezi	7
1.2.4. İndolün tepkimeleri	7
1.2.4.1. İndolün elektrofilik süstitüsyon tepkimeleri.....	8
1.2.4.2. Halojenlenmesi	8
1.2.4.3. Sülfolanması	8
1.2.4.4. Nitrolanması	9
1.2.4.5. Açillenmesi	9
1.2.4.6. İndolün Mannich tepkimesi	10
1.2.4.7. İndolün yükseltgenme tepkimesi	11
1.2.4.8. İndolün indirgenme tepkimesi	11
1.2.4.9. İndolün anyonu ve tepkimeleri	11
1.3 Amino Asitler	12
1.3.1 Temel amino asitler	13
1.3.2 Amino asitlerde optik izomeri	13
1.3.3 Dipolar iyon olarak amino asitler	14
1.3.4 Amino asitlerin sınıflandırılması	15
1.3.4.1 Nötr amino asitler	15
1.3.4.2 Bir asidik (karboksil) grup içeren R	17
1.3.4.3 Bir bazik grup içeren R.....	18
2. ÇALIŞMANIN AMACI.....	19
3. MATERYAL VE YÖNTEM	20
3.1 Materyal.....	20
3.1.1 Kullanılan araç ve gereçler	20
3.1.2 Kullanılan kimyasal maddeler	20
3.1.3 Kullanılan çözücüler.....	20
3.2 Yöntem	20
3.3 Genel sentez yöntemi.....	21
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	22
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	25

6. GENEL SONUÇ	39
KAYNAKLAR.....	40
EKLER	44
ÖZGEÇMİŞ	44



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Proteinlerde nölunan nötr <i>L</i> -amino asitler	15
Tablo 2. Proteinlerde nölunan asidik <i>L</i> -amino asitler	17
Tablo 3. Proteinlerde nölunan bazik <i>L</i> -amino asitler	18



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 1: İndolün kimyasal yapısı	1
Şekil 1. 2: İndol-3-karbinol	1
Şekil 1. 3: İndol, triptofan ve serotonin yapısı	2
Şekil 1. 4: İndolün β sübstitüsyon yapısı	2
Şekil 1. 5: İndolün α sübstitüsyon yapısı	2
Şekil 1. 6: İndometazin yapısı	3
Şekil 1. 7: [3-(2-aminoetil)-1 H-indol-5-ol] (i)	3
Şekil 1. 8: N-[2-(5-metoksi-1H-indol-3-il) etil]asetamit (ii)	3
Şekil 1. 9: İndogo bileşiğinden indol sentezi	5
Şekil 1. 10: Fisher İndol Sentezi	5
Şekil 1. 11: Baeyer-Emerling İndol Sentezi	5
Şekil 1. 12: Reissert indol sentezi	6
Şekil 1. 13: Madelung indol sentezi	6
Şekil 1. 14: Hemetsberger-Knittel indol sentezi	7
Şekil 1. 15: Leimgruber-Batcho indol sentezi	7
Şekil 1. 16: İndol molekülünün rezonans yapıları	7
Şekil 1. 17: İndolün elektrofilik sübstitüsyon mekanizması	8
Şekil 1. 18: İndolün halojenlenmesi	8
Şekil 1. 19: İndolün sülfolanması	9
Şekil 1. 20: İndolün nitrolanması	9
Şekil 1. 21: Vilsmeier-Haack reaksiyonu	10
Şekil 1. 22: İndollerin Mannich reaksiyonu	10
Şekil 1. 23: İndolün NBS ile yükseltgenmesi	11
Şekil 1. 24: İndoldeki pirol halkasında Zn/HCl'le indirgenme	11
Şekil 1. 25: İndolün benzen halkasının indirgenmesi	11
Şekil 1. 26: İndol anyonunun tepkimeleri	12
Şekil 1. 27: α , β , γ amino asit yapıları	13
Şekil 1. 28: L- α -Amino Asit, L-Gliseraldehit, Glisin yapıları	14
Şekil 1. 29: L- α -Aminoasit ve L-gliseraldehit için Fischer izdüşümleri	14
Şekil 1. 30: Amino Asitlerde dipolar iyon yapısı	14
Şekil 3. 1: İndol-amino asit konjüгатlarına ait sentez şeması.	21
Şekil 5. 1: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]glisinat (1)' ın ^1H NMR spektrumu.	25
Şekil 5. 2: (1H-İndol-2-il)metil[(benziloksi)karbonil]glisinat (1)' ın ^{13}C NMR spektrumu.	25
Şekil 5. 3: (1H-İndol-2-il)metil[(benziloksi)karbonil]glisinat (1) bileşiğine ait HRMS spektrumu.	26
Şekil 5. 4: (1H-İndol-2-il)metil[(benziloksi)karbonil]glisinat (1)' ın IR spektrumu.	26
Şekil 5. 5: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-metiyoninat (2)' ın ^1H NMR spektrumu.	27
Şekil 5. 6: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-metiyoninat (2)' ın ^{13}C NMR spektrumu.	27
Şekil 5. 7: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-metiyoninat (2) bileşiğine ait HRMS spektrumu.	28
Şekil 5. 8: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-metiyoninat (2)' ın IR spektrumu.	28
Şekil 5. 9: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-fenilalaninat (3)' ın ^1H NMR spektrumu.	29

Şekil 5. 10: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-fenilalaninat (3)'ın D ₂ O eklenmiş ¹ H NMR spektrumu.	30
Şekil 5. 11: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-fenilalaninat (3)'ın ¹³ C NMR spektrumu.	30
Şekil 5. 12: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-fenilalaninat (3) bileşiğine ait HRMS spektrumu.	31
Şekil 5. 13: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-fenilalaninat (3)'ın IR spektrumu.	31
Şekil 5. 14: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-tiriptofanat (4)'ın ¹ H NMR spektrumu.	32
Şekil 5. 15: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-tiriptofanat (4)'ın ¹³ C NMR spektrumu.	32
Şekil 5. 16: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-tiriptofanat (4)'ın IR spektrumu.	33
Şekil 5. 17: (1H-İndol-2-il)metil (<i>tert</i> -bütoksikarbonil)glisinat (5)'ın ¹ H NMR spektrumu.	34
Şekil 5. 18: (1H-İndol-2-il)metil (<i>tert</i> -bütoksikarbonil)glisinat (5)'ın ¹³ C NMR spektrumu.	34
Şekil 5. 19: (1H-İndol-2-il)metil (<i>tert</i> -bütoksikarbonil)glisinat (5) bileşiğine ait HRMS spektrumu.	35
Şekil 5. 20: (1H-İndol-2-il)metil (<i>tert</i> -bütoksikarbonil)glisinat (5)'ın IR spektrumu.....	35
Şekil 5. 21: (1H-İndol-2-il)metil (<i>tert</i> -bütoksikarbonil)-L-fenilalaninat (6)'ın ¹ H NMR spektrumu.	36
Şekil 5. 22: (1H-İndol-2-il)metil (<i>tert</i> -bütoksikarbonil)-L-fenilalaninat (6)'ın ¹³ C NMR spektrumu.	36
Şekil 5. 23: (1H-İndol-2-il)metil (<i>tert</i> -bütoksikarbonil)-L-fenilalaninat (6) bileşiğine ait HRMS spektrumu.	37
Şekil 5. 24: (1H-İndol-2-il)metil (<i>tert</i> -bütoksikarbonil)-L-fenilalaninat (6)'ın IR spektrumu.	37

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

Boc	: <i>tert</i> -bütoksikarbonil
Bt	: Benzotriazol
Cbz veya Z	: Benziloksikarbonil
CDCl₃	: Dötorokloroform
d	: Dublet
DCC	: N,N'-Disikloheksilkarbodimit
DCM	: Diklormetan
dk	: Dakika
DMAP	: 4-Dimetilaminopridin
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DMSO-d₆	: Dötorodimetil sülfoksit
D₂O	: Dötoryum oksit
e.n.	: Erime noktası
eq	: Eşdeğer gram
EtOAc	: Etil asetat
EtOH	: Etil alkol
Et₃N	: Trietilamin
FT-IR	: Fourier Transform Infrared
m	: Multiplet
MW	: Mikrodalga
NMR	: Nükleik Manyetik Rezonans
Pg	: Koruma grubu
s	: Singlet
Sa	: Saat
SOCl₂	: Tiyonil klorür
t	: Triplet
THF	: Tetrahidrofuran
TLC	: İnce tabaka kromatografisi

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

İNDOL-AMİNO ASİT ESTERLERİNİN SENTEZİ

Küçük Abuzer ÖZÇELİK

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

44+XI sayfa

2025

Danışman: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

Heterosiklik özellikteki bileşiklerden azot bulunduranlar farklı fizyolojik özelliklere sahiptirler. Azot içeren bir heterosiklik yapıya sahip indoller de, antitümör, antiinflamatuvar, antibakteriyel ve antifibrotik gibi birçok biyolojik aktiviteye sahip bileşiklerdir. Sumatripan, melatonin, osimertinib ve tegaserod gibi bazı ilaçlar FDA (U.S. Food and Drug Administration)'nın onayladığı indol içeren bileşiklerdir. Böylesi heterosiklik bileşiklerden birisi olan indolün, amino asitler ile konjugasyonu ile elde edilecek amino asit-indol esterlerinin sentezi bu tez çalışmasına konu olarak seçilmiştir. Bu amaçla Z veya Boc korumalı amino asitler benzotriazol veya DCC metodu ile aktiveleştirildikten sonra 2-hidroksi metilindol bileşiği ile etkileştirilerek ester yapısında, amino asit-indol türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen yeni bileşiklerin yapı tayinleri spektroskopik ve analitik yöntemlerle (IR, NMR, Kütle ve elementel analiz gibi) yapılmıştır.

Anahtar kelimeler: İndol, amino asit, peptit, mikrodalga.

ABSTRACT

Master's Thesis

SYNTHESIS OF INDOLE-AMINO ACID ESTERS

Küçük Abuzer ÖZÇELİK

Inonu University
Institute of Science and Technology
Department of Chemistry

44+XI page

2025

Supervisor: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

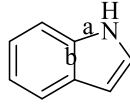
Heterocyclic compounds containing nitrogen have different physiological properties. Indoles, which possess a nitrogen-containing heterocyclic structure, are compounds that can also exhibit various biological activities, including antitumor, anti-inflammatory, antibacterial, and antifibrotic effects. Some drugs, such as sumatriptan, melatonin, osimertinib, and tegaserod, are indole-based compounds that have been approved by the FDA (U.S. Food and Drug Administration). This thesis focuses on the synthesis of amino acid-indole esters obtained through the conjugation of indole, a heterocyclic compound. For this purpose, Z- or Boc-protected amino acids were activated using either the benzotriazole or DCC method, followed by interaction with 2-hydroxymethylindole to yield amino acid-indole derivatives in ester form. The structures of the newly synthesized compounds were determined using spectroscopic and analytical methods, including IR, NMR, mass spectrometry, and elemental analysis.

Key words: Indole, amino acid, peptide, microwave.

1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

1.1. Giriş

Benzo[b]pirol olarak adlandırılan C_8H_7N molekül formülüne sahip heterosiklik yapılı indol bileşiği pirol halkasının benzenle kondenzasyonu ile oluşmuştur.(Higasio, Shoji, 2004; Bratulescu, 2008).



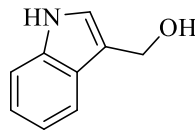
Benzo[b]pirol

Şekil 1. 1: İndolün kimyasal yapısı

A.V. Baeyer ve C.A. Knop ilk defa 1866 yılında oksiindolün indirgenmesi sonucunda indol bileşiğinin üretimini gerçekleştirmişlerdir. (Higasio ve Shoji, 2004). R. Weissgerber ilk defa 1910 yılında %2 oranında indol içeren kömür katranındaki indole rastlamıştır. (Higasio ve Shoji, 2004; Dede, 2006).

Güzel koku ve parfüm imalatında kullanılan indol yasemin, portakal çiçeği gibi bazı çiçeklerin uçucu yağlarında bulunmaktadır. (Higasio ve Shoji, 2004). Aspidosperma, vinka, rauwolfia bitkilerinin yapısında farklı indol bileşikleri mevcuttur.

Yapılan araştırmalara göre karnabahar, brokoli, kabak içerisinde bulunan indol-3-karbinol, göğüs ve prostat kanserini önleyici etkisi olan antioksidan etkiye sahip bir maddedir. (Jump, SM vd, 2008).



Şekil 1. 2: İndol-3-karbinol

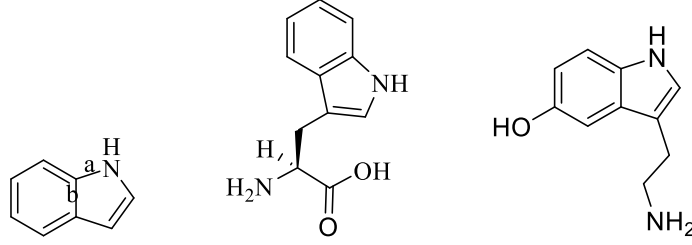
İndol halkası içeren melatonin hormonu vücudumuzda sentezlenir. Bağırsaklarda triptofanın bozunması ile skatol da denilen β -metilindol oluşur. (Dede, 2006).

1.2. İndol Ve Türevleri

1.2.1. Fiziksel ve kimyasal özellikleri ile indol

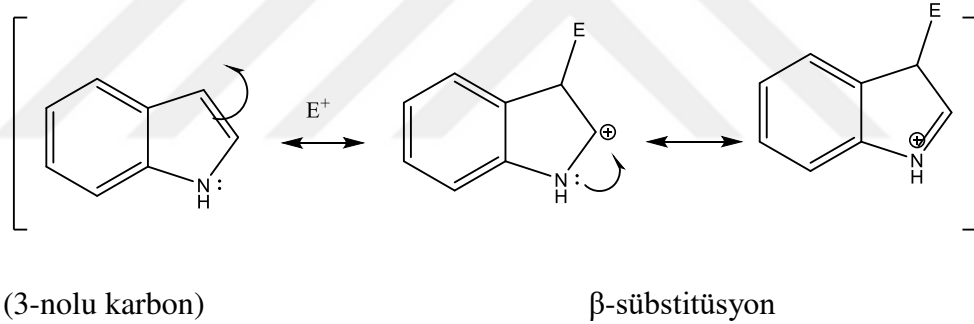
Suda çözünmeyen indol; benzen, dietil eter, etanol gibi çözücüler tarafından kolay

çözünür. (İkizler, 1985; Higasio ve Shoji, 2004). Oda sıcaklığında katı olan indol; 52-54 °C'ta erirken, 254,7 °C'ta kaynar. (Higasio & Shoji, 2004). İndol zayıf bazik karakterdedir. (Hür ve Güven, 2002; Houlihan, 1972). Triptofan amino asitinin bakteriler tarafından bozunması ile elde edilen ürünler arasında indol halkası bulunur.



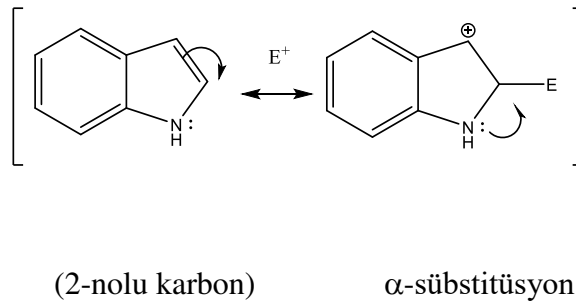
Şekil 1. 3: İndol, triptofan ve serotonin yapısı

Üzerindeki elektron yoğunluğundan dolayı elektrofilik reaktiflere duyarlı olan indol halkası sübstitüsyon ve nükleofilik katılma tepkimelerine dayanıklıdır. Yapılan çalışmalar elektrofilik saldırıların halkanın 3 nolu konumunda gerçekleştiğini göstermiştir. (İkizler, 1985; Sundberg, 1996; Çavdar ve Saraçoğlu, 2005).



Şekil 1. 4: İndolün β sübstitüsyon yapısı

Elektrofilik saldırıların, aromatik halkanın aromatikliğini bozmadan sadece bir tek rezonans sınır formülü yazılabildiğinden elektrofilik saldırı iki rezonans sınır formülü yazılabilen β konumunda daha baskındır. (İkizler, 1985; Sundberg, 1996; Çavdar ve Saraçoğlu, 2005).



Şekil 1. 5: İndolün α sübstitüsyon yapısı

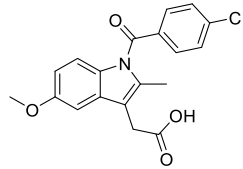
1.2.2. İndol türevlerinin kullanım alanları

Plazmid stabilitesi, spor oluşumu, biyofilm oluşumu gibi bakteriyel fizyolojinin birçok yönünü düzenleyen indol aynı zamanda hücreler arası bir sinyal molekülüdür. (Matsuda vd. 2005).

İndol türevleri, 15-lipokisgenaz (ElBordiny vd, 2018), antikanser (Gönül vd., 2023; Al-Wabli vd, 2018), antidepresant, antiviral, antiemetik, fototaz enzim inhibitörü, antibakteriyel (Zou ve Smith, 2018), antioksidan (Al-Wabli vd, 2018) ve antifugal (Retich ve Bräse, 2018) vb. farklı çerçevelerde biyolojik etki gösteren istisnai heterosiklik bileşiklerdir. (Baharfar vd, 2018). (Yıldırım, N. 2021). Örneğin; yapılan araştırmalar neticesinde brokolinin yapısında bulunan indol-3-karbinol bileşiğinin antikanser bir etki gösterdiği rapor edilmiştir. (Jump, SM vd, 2008).

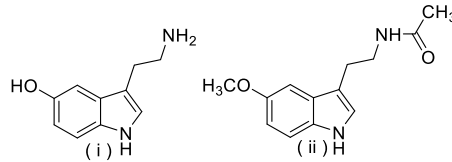
Bisindol ve marin alkaloidlerinden dragmasidin D ve eudistomin K'nın kan kanseri, akciğer kanseri ile kolon kanserine karşı sitiotoksik etkisi tesbit edilmiştir. (Kumar, D., Rawat, D. S. 2011; Lake vd. 1989).

Vucutta oluşan iltihap ve ağrılara karşı etkili indometazin, ticari adı “Endol” olan bir ilaçtır.(Daşbaşı, 2007).



Şekil 1. 6: İndometazin yapısı

Uyku-uyanma döngüsünü sürdüren, merkezi sinir sistemini düzenlemede etkili olan melatonin ve serotonin önemli indol bileşikleridir. (Kousara vd. 2017).



Şekil 1. 7: [3-(2-aminoetil)-1 H-indol-5-ol] (i)

Şekil 1. 8: N-[2-(5-metoksi-1H-indol-3-il) etil]asetamit (ii)

İndol türevleri içeren panobinostat, naratroptan, eletroptan, tegaserod, melatonin,

sumatriptan Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) nin onayladığı ilaçlardandır. (Rai, Shukla ve Kumar, 2018).

Akut triptofan eksikliğinin, depresyon rahatsızlığı olan bireylerde depresif davranışları tetiklediği, uyuma süresi ile kalitesini azalttığı, hafıza fonksiyonlarını bozduğu, fazla kilosu bulunan bireylerde şeker içeren besin kaynaklı enerji alımının artmasına neden olduğu, migren rahatsızlığı olan insanlarda ışıktan kaynaklanan ağrıların ve migren ataklarının artışına sebep olduğu belirlenmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesince 1989 yılında triptofan desteklerinin bir çok insanın zarar gördüğü eozinofili miyalji hastalığına neden olmasından dolayı kullanımı yasaklanmış, 2005 te ise tekrar yasak kaldırılmıştır. (Öztürk, 2020).

Farmakolojide ve tarım ilaçlarında indol bileşikleri önemli hammaddelerdir. Örneğin, şeker, amino asit ve inositol ile birlikte bulunan Indol-3-asetik asit diye de bildiğimiz oksin bitkilerin büyüme ve gelişmeleri için önemli bir hormondur. (Katritzky vd. 2008).

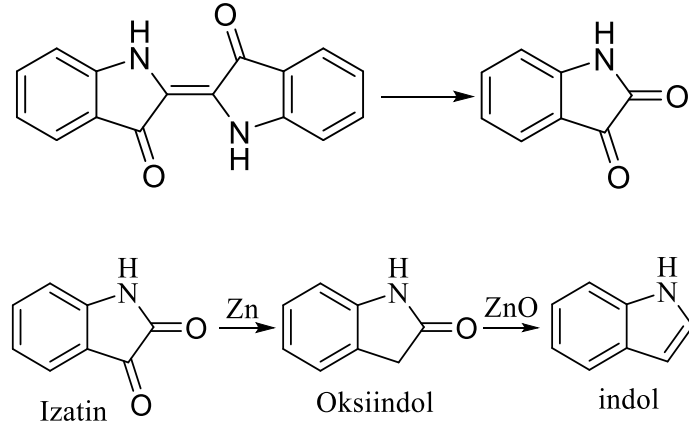
İndol-3-asetik asit ve indol-3-bütürük asit bitki büyüme hormonlarıdır.(Matsuda vd. 2005). Merkezi sinir sisteminde uyarıcı etki gösteren striknin, tıpta sakinleştirici olarak ve kan basıncını düşürmek için kullanılan reserpin örneklerinde görüldüğü gibi alkaloidlerin ekserisi indol halkası türevlerini bulundurmaktadır. (Gan vd. 2018).

Heterosiklik bileşiklerin önemli üyelerinden indoller birtakım tıbbi bitkilerin etken maddesi olarak antifibrotik, antitümör, antibakteriyel, antiinflamatuvar gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir.

1.2.3. İndol bileşiklerinin bazı sentez yöntemleri

1.2.3.1. Adolf Von Baeyer tepkimesi

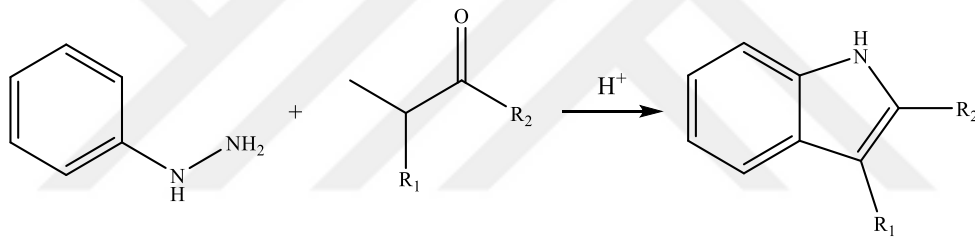
Adolf Von Baeyer, bir doğal boya olan indigoyu yükseltgeyerek elde ettiği izatin maddesini çinko tuzu ile etkileştirerek oksiindolü sentezlemiş, oksiindolüde sıcak çinko oksitten geçirdiğinde indol bileşiğini sentezlemiştir. (Janosik,2002).



Şekil 1. 9: İndogo bileşiğinden indol sentezi

1.2.3.2. Fisher indol sentezi

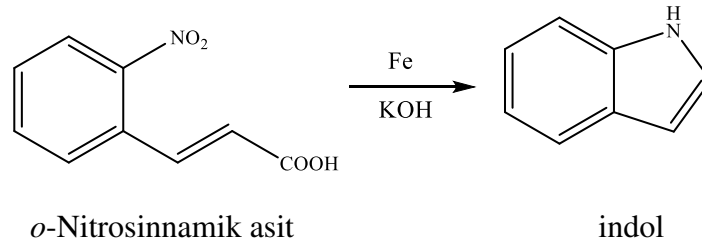
Bronsted veya Lewis asit katalizörlüğünde fenil hidrazinin bir aldehit veya keton ile ısıtılması sonucu indol ve türevlerinin elde edildiği bu sentez yöntemi 1883 yılında Fischer tarafından bulunmuştur. (Fischer ve Jourdan, 1883; İkizler, 1985; Jiang ve diğ. 2010).



Şekil 1. 10: Fisher İndol Sentezi

1.2.3.3. Baeyer-Emmerling indol sentezi

Kuvvetli bazik çözeltide demir tozu ile etkileştirilen o-Nitrosinamik asitin indirgenerek halkasında kapanma sonucu elde edilen indol-2-karboksilik asitin dekarboksilasyonu neticesinde indol üretilmektedir. (İkizler, 1985; Sundberg, 1996).

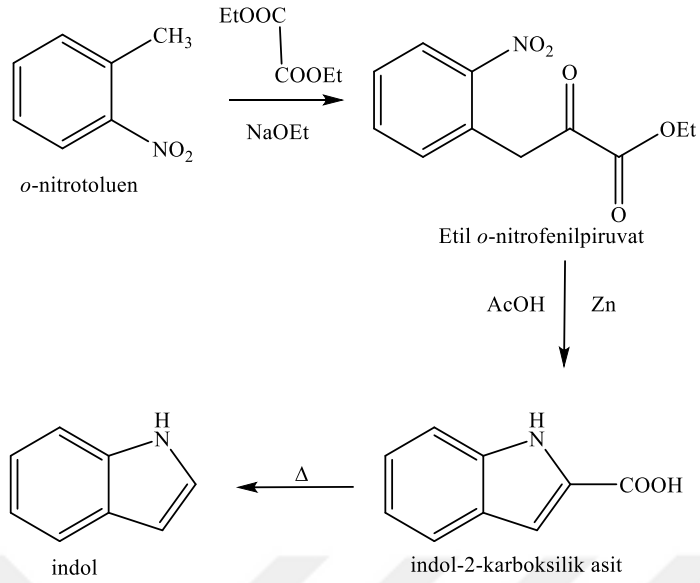


Şekil 1. 11: Baeyer-Emerling İndol Sentezi

1.2.3.4. Reissert indol sentezi

Dietil okasalatla tepkimeye sokulan o-nitrotoluenden elde edilen o-nitrofenilpiruvat, asetikasitli ortamda Zn tuzuyla indirgenildiğinde indol-2-karboksilik asit oluşur. Üretilen

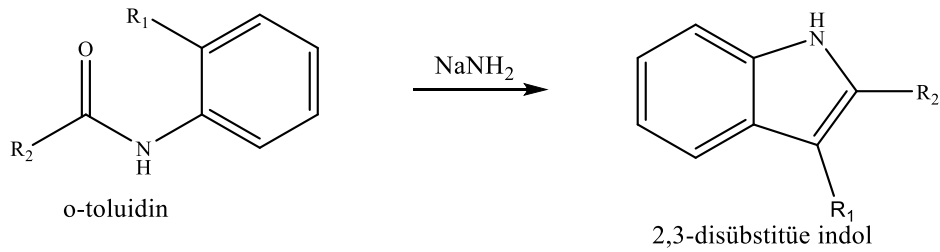
asitin ısıtılması ile indol sentelenir. (İkizler, 1985; Gribble, 2000).



Şekil 1. 12: Reissert indol sentezi

1.2.3.5. Madelung indol sentezi

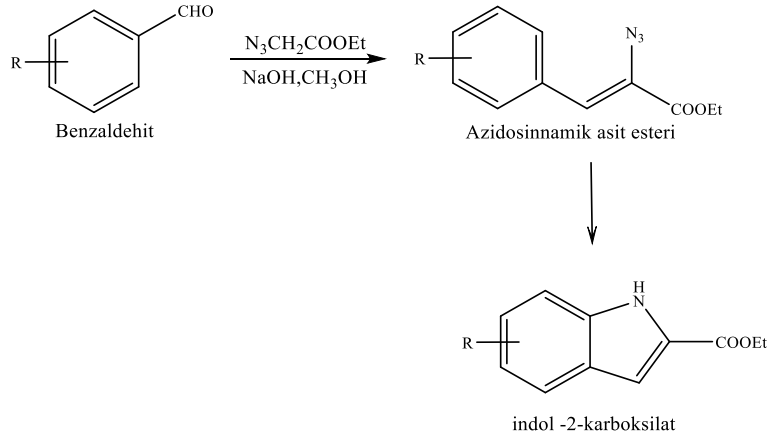
Kuvvetli bazlarla tepkimeye giren *o*-toluidinlerin halka kapanması esaslı ile gerçekleşmektedir. (İkizler, 1985; Gribble, 2000). 2-alkil indoller ya da aril indoller ile 2,3-disübstitüe indoller sentezlenirken bu yöntem tercih edilir. (Livingstone, 1975).



Şekil 1. 13: Madelung indol sentezi

1.2.3.6. Hemetsberger-Knittel indol sentezi

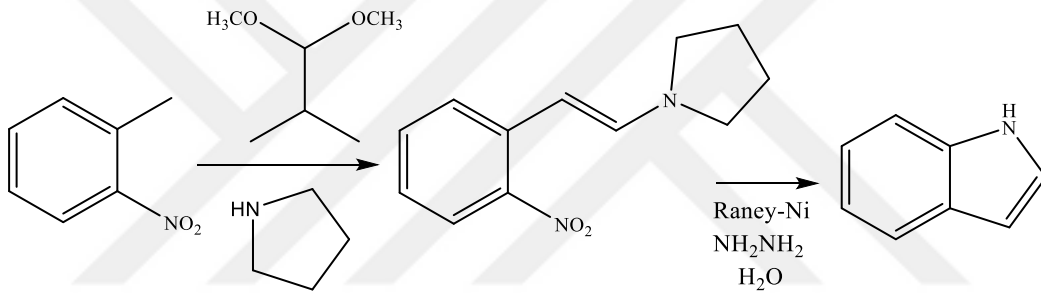
Bazık ortamda alkil azido asetat ile benzaldehitin tepkimesiyle azidosinnamik asit esteri oluşur. (Lehmann vd. 2009). Isı etkisiyle bu esterden alkil indol-2-karboksilat elde edilir. (Janosik vd. 2008).



Şekil 1. 14: Hemetsberger-Knittel indol sentezi

1.2.3.7. Leimgruber-Batcho indol sentezi

Bu yöntem sübstitüe indoller ile indolün yüksek verimle eldesinde kullanılır.

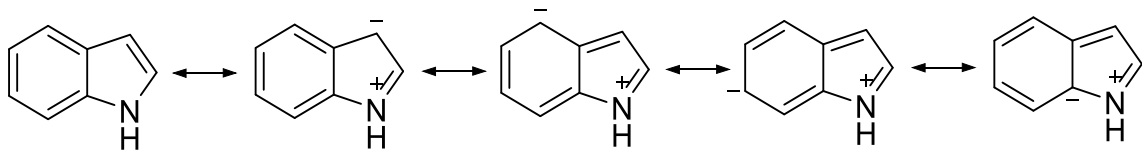


Şekil 1. 15: Leimgruber-Batcho indol sentezi

1.2.4. İndolün tepkimeleri

Azot üzerinde bulunan ortaklanmamış elektronlarını halkaya verebildiğinden dolayı indol, anilin ve amine göre daha zayıf baz karakterine sahiptir. Buda indolü nükleofilik katılma tepkimelerine dayanıklı kılarken elektrofilik tepkimelere yatkınlığını artırır. (Daşbaşı, 2007; Sainsbury 2001).

İndoller zayıf bazik karakterinden dolayı derişik asitlerle proton bağlayabilmektedir. 3- konumunda bulunan hidrojen en asidik proton olduğundan H 3-konumuna bağlanır. (Daşbaşı, 2007; Joule vd. 2000).

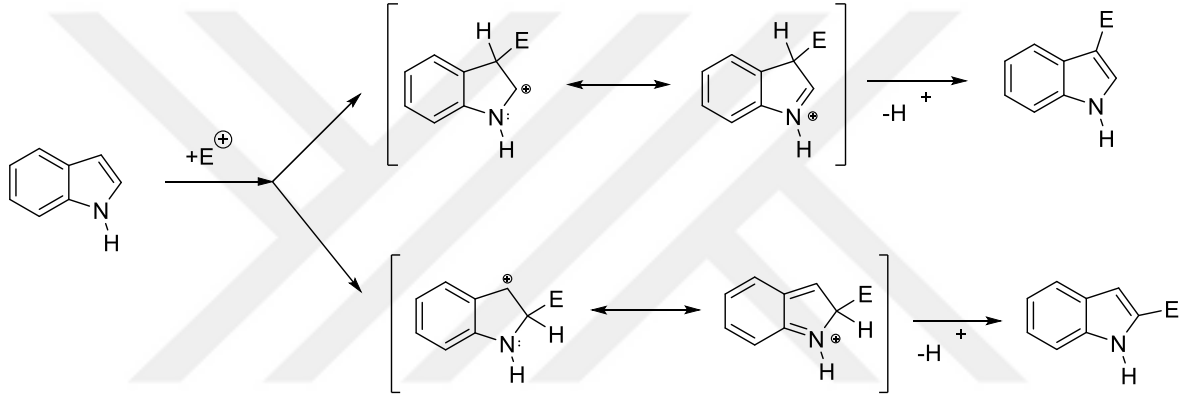


Şekil 1. 16: İndol molekülünün rezonans yapıları

1.2.4.1. İndolün elektrofilik süstitüsyon tepkimeleri

Pirole göre yavaş ancak benzofurandan daha hızlı tepkime veren indolde süstitüsyon pirolün aksine 3 konumunda meydana gelmektedir. İndolün yapısında bulunan benzendeki π elektron sistemi değiştirilmeden enerjisi düşük iminyum yapısı oluşturulur ve indoldeki 3 konumuna elektrofil (E^+) saldırısı gerçekleşir. (Eicher, T. Hauptmann, S., Speicher, 2013).

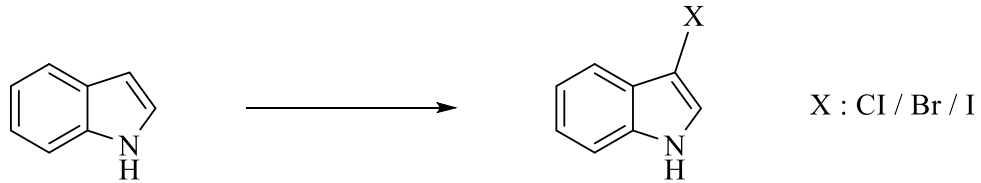
Benzen halkasının π elektron sistemini değiştirdiğinden elektrofil indoldeki 2 konumuna saldırıyı tercih etmemektedir. İndoldeki 3 konumunda herhangi bir süstitüentün bulunması durumunda, elektrofilik saldırı öncelikle 2 konumunda sonra da 6 konumunda gerçekleşmektedir. (Eicher, T. Hauptmann, S., Speicher, 2013).



Şekil 1. 17: İndolün elektrofilik süstitüsyon mekanizması

1.2.4.2. Halojenlenmesi

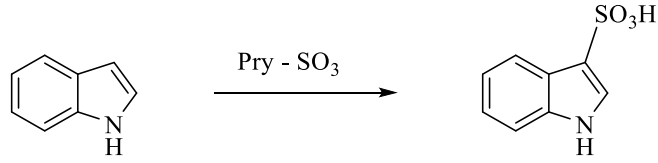
İndolün halojenlenme tepkimelerinde N-Bromo süksinimid kullanıldığında 3-bromoindol, $\text{NaOCl}_{(\text{aq})}$ veya $\text{SO}_2\text{Cl}_{2(\text{aq})}$ kullanıldığında 3-kloroindol, $\text{I}_2/\text{sulu KOH}$ ile de 3-iyodoindol ürünleri elde edilmektedir. (Eicher, T. Hauptmann, S., Speicher, 2013).



Şekil 1. 18: İndolün halojenlenmesi

1.2.4.3. Sülfolanması

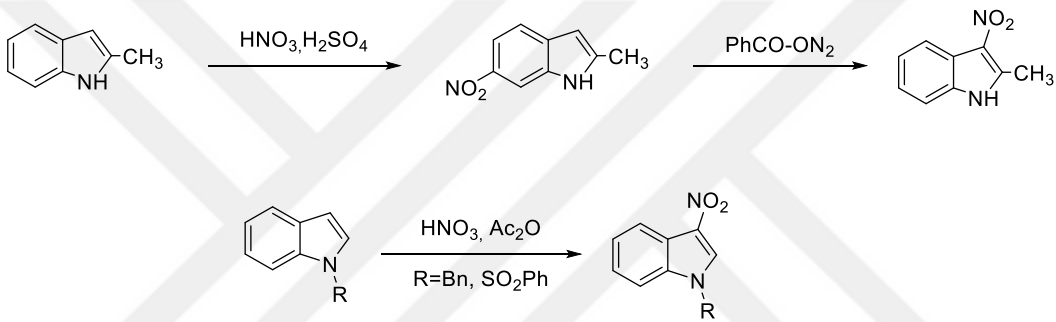
Piridin- SO_3 kompleksiyle indolün tepkimesi neticesinde indol-3-sülfonik asit elde edilmektedir. (Eicher, T. Hauptmann, S., Speicher, 2013).



Şekil 1. 19: İndolün sülfolanması

1.2.4.4. Nitrolanması

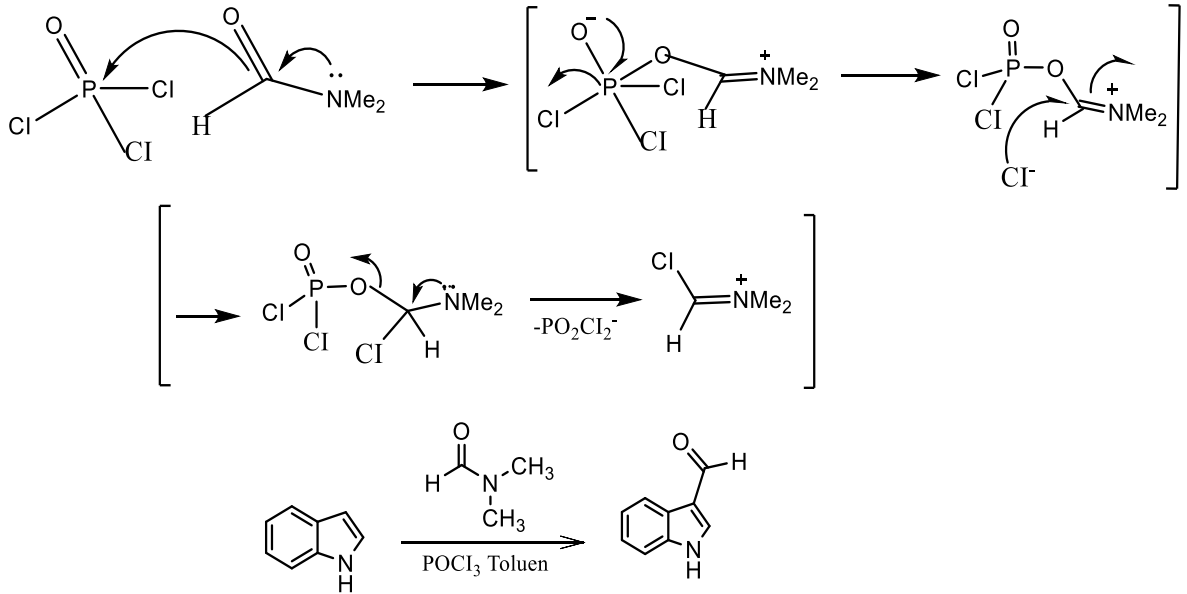
İndolün $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ile 3 konumunda nitrolanması sonucunda polimerizasyon tepkimesinin gerçekleşmesine neden olduğu görülmektedir. İndolde 2 konumunda her hangi bir süstitüentin bulunması durumunda benzoil nitratla tepkimesinde 3 konumunda, $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ le tepkimesinde 6 konumunda nitrolama gerçekleşir. (Eicher, T. Hauptmann, S., Speicher, 2013).



Şekil 1. 20: İndolün nitrolanması

1.2.4.5. Açılınması

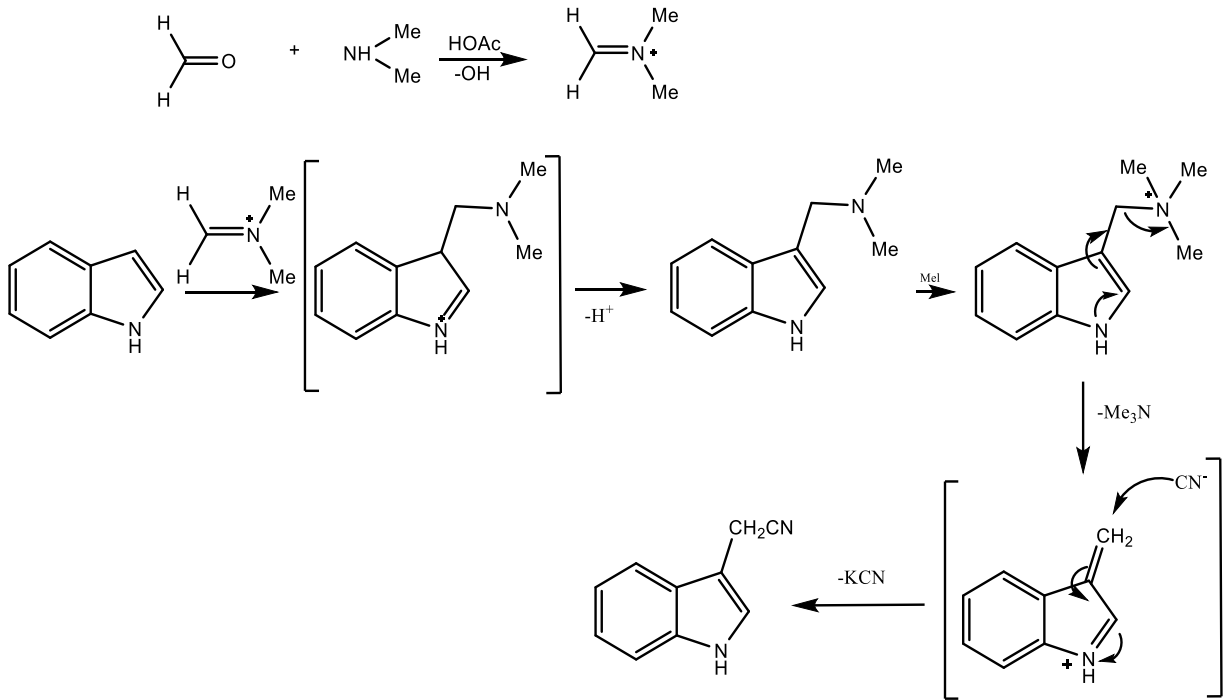
N atomunun açılması görülmediğinden Friedel-Crafts açılması indolde yanıt bulmaz. Ancak N-süstitü indollerin açılması başarılı bir şekilde gerçekleşir. Vilsmeier-Haack tepkimesiyle indolün formillenmesi gerçekleştirilerek 3-formilindol elde edilir. (Davies, DT,1992; Bansal, RK, 1999).



Şekil 1. 21: Vilsmeier-Haack reaksiyonu

1.2.4.6. İndolün Mannich tepkimesi

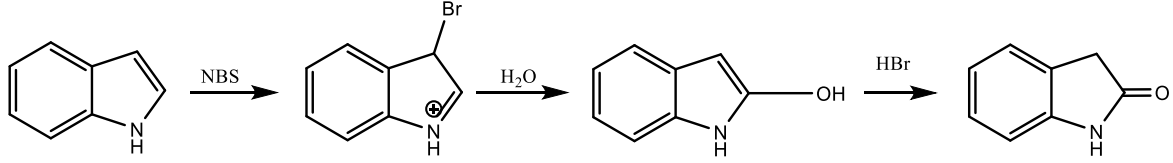
Vilsmeier-Haack tepkmesinin mekanizmasına benzeyen Mannich tepkimesi mekanizmasına göre formaldehit ve dimetilaminin asetik asit içerisinde kaynatılması ile elde edilen metiliminium katyonu elektrofİL olarak davranır. (Sainsbury, 2001).



Şekil 1. 22: İndollerin Mannich reaksiyonu

1.2.4.7.İndolün yükseltgenme tepkimesi

Elektronca zengin olduğu için yükseltgenmesi kolay olan indol bileşiği N-bromosüksinimit ve su ile yükseltgenir. (Daşbaşı, 2007)

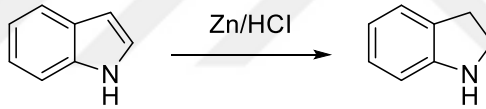


Şekil 1. 23: İndolün NBS ile yükseltgenmesi

1.2.4.8.İndolün indirgenme tepkimesi

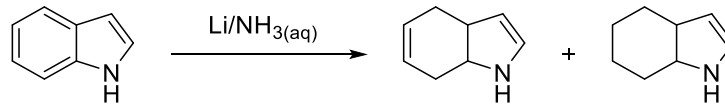
İndirgenme tepkimesi indol bileşiğinin pirol kısmında, benzen halkasında veya her ikisinde de gerçekleşir. Pirol yapısındaki indirgenme asetik asit eşliğinde NaBH₄ ile Gribble indirgenme tepkimesine göre gerçekleşir. (Gribble, GW., 1998).

Pirol kısmında ise Zn/HCl ile indirgenme gerçekleşir ve indolin(2,3 dihidroindol) bileşiği oluşur. Ancak ortam asidik olduğundan polimerleşme tepkimesi gerçekleştiği için tepkimenin verimi düşük olmaktadır. (Daşbaşı, 2007).



Şekil 1. 24: İndoldeki pirol halkasında Zn/HCl'le indirgenme

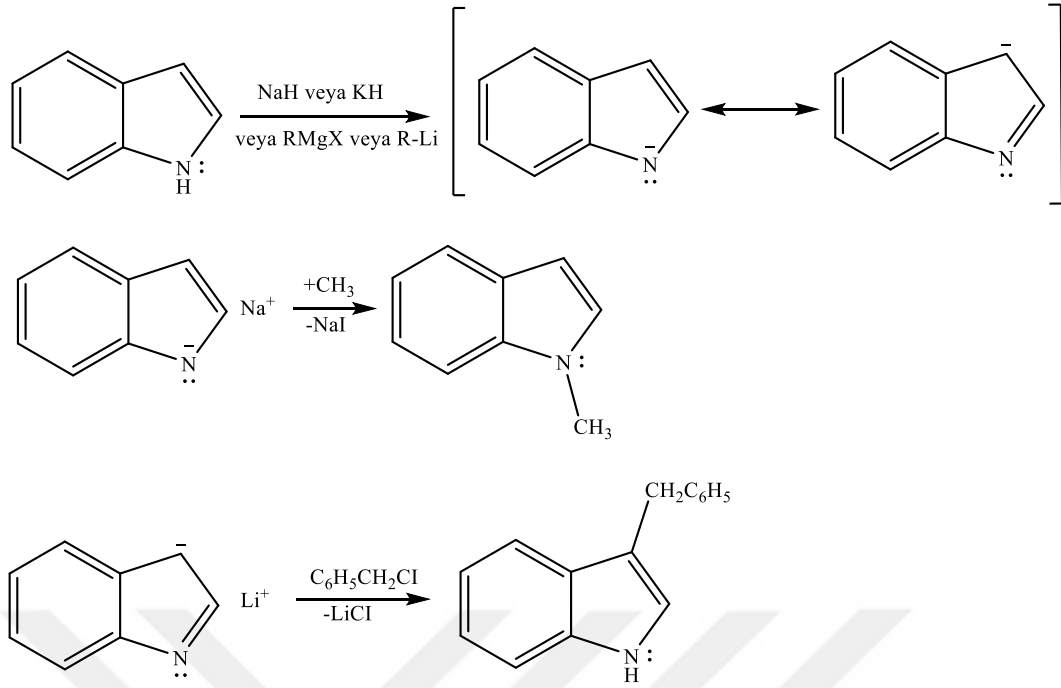
Benzen kısmındaki indirgenmedeyse sıvı NH₃' lı Li ile tetrahidroindol bileşiği elde edilerek gerçekleşir. (Daşbaşı, 2007).



Şekil 1. 25: İndolün benzen halkasının indirgenmesi

1.2.4.9. İndolün anyonu ve tepkimeleri

İndolde anyon tepkimesi N-H ile C-3 üzerinden iki farklı şekilde gerçekleşir. Güçlü bazlarla koparılan protonlardan dolayı rezonans yapıya sahip indol bileşiğinde 1 ile 3 konumlarında anyon oluşur ve anyon R-X'le tepkimeye girerek 1- veya 3- konumunda bağlanır. (Daşbaşı, 2007).



Şekil 1. 26: İndol anyonunun tepkimeleri

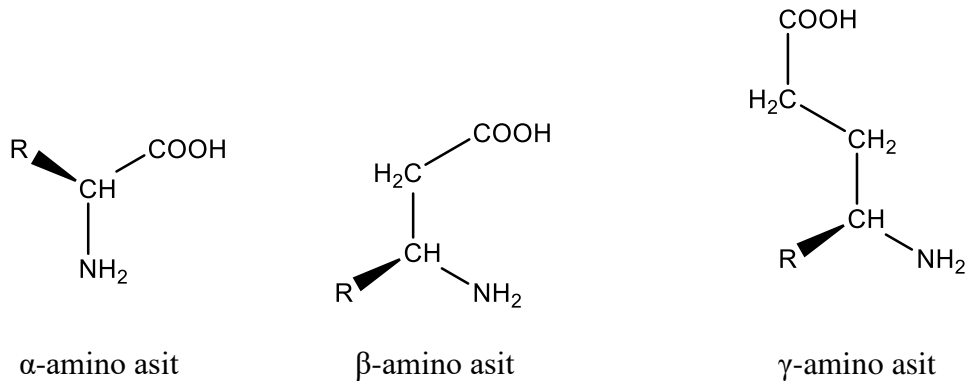
1.3 Amino Asitler

Biyolojik polimerlerin üç gurubu polisakkaritler, proteinler ve nükleik asitlerdir. Bu biyopolimerlerden en fazla proteinlerin farklı fonksiyonları bulunur. Proteinler; enzim ve hormonlar olarak vucuttaki reaksiyonları katalizleyip düzenler, kasları ve tendonları oluşturarak vücudun hareketini destekler, yapısında bulunduğu saç ve deri ile vücudun örtüsü görevini görürler, hemogloblin olarak oksijeni vucudun tüm noktalarına taşırlar, hastalıkların savunmasında antikor olarak görev yaparlar ve ayrıca diğer maddelerle bileşikler oluşturarak kemiğin şekillenmesini sağlamaktadır.(Solomon and Fryhle, 2000).

Canlılar için çok önemli olan ve hücrelerde en fazla bulunan organik bileşikler proteinlerdir. Hücre katısının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. (Korkmaz Halil, vd.2012).

Proteinler polamidlerdir. Proteinlerde yaklaşık 20 farklı α -amino asit monomeri bulunmaktadır.(Solomon and Fryhle, 2000).

Birden çok karboksil veya primeramin gurubu bulunabilen molekülde amino gurubunun karboksile göre α (alfa), β (beta) veya γ (gama) konumunda bağlanması mümkündür.(Tüzün, 1992).



Şekil 1. 27: α , β , γ amino asit yapıları

α -aminoasitler; α -karbonuna $-R$, $-COOH$, $-NH_2$ ve $-H$ guruplarının bağlı olduğu moleküllerdir. Bağlı $-R$ gurubuna göre aminoasitler farklılık gösterirler.(Korkmaz Halil, vd.2012).

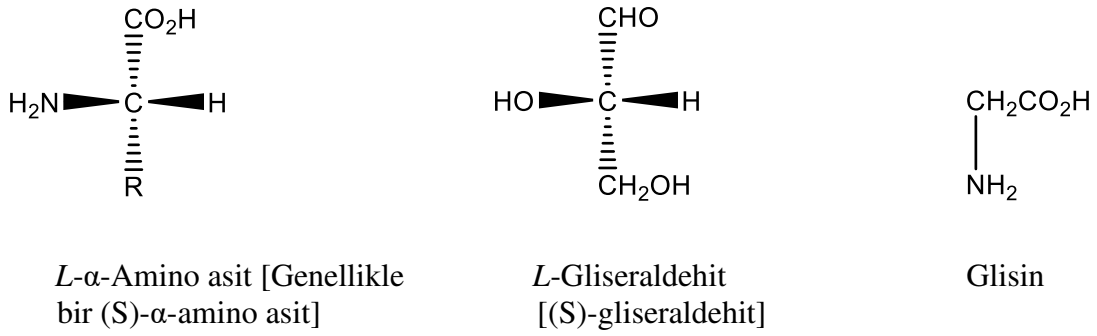
Renksiz, kokusuz ve katı olan aminoasitler polar olduklarından organik çözücülerde çözünmeyip suda çözünebilen, uçucu olamayan yüksek erime noktasına sahip bileşiklerdir. Asimetrik karbona sahip olan amino asitler yapılarında hem karbonil hem de amino gurubu bulundurduğundan amfoter özellik gösterirler ve birbirlerine peptit bağları ile bağlanırlar.(Tüzün, 1992).

1.3.1 Temel amino asitler

Tamamı bitkiler tarafından üretilebilen ve yirmi tanesi iyi bilinen aminoasitlerden doğada yaklaşık üç yüz kadar bulunur. İnsanlar ve hayvanlar tarafından dönüşümle ancak on iki tanesi üretilmektedir. İnsanların ve hayvanların ihtiyaç duydukları ve dışarıdan hazır olarak almak zorunda oldukları diğer sekiz amino asit ise temel (esansiyel) amino asitler olarak tanımlanır. (Tüzün, 1992).

1.3.2 Amino asitlerde optik izomeri

Akiral yapıya sahip glisin dışında tüm doğal aminoasitlerde α -karbon atomu L-gliseraldehit gibi L konfigürasyon yapısındadır. (Solomon and Fryhle, 2000).



Şekil 1. 28: *L*-α-Amino Asit, *L*-Gliseraldehit, Glisin yapıları

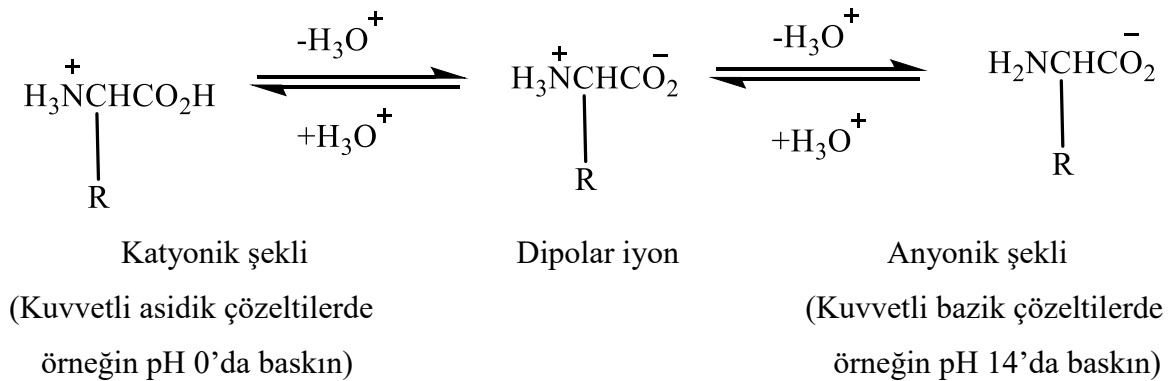


Şekil 1. 29: *L*-α-Aminoasit ve *L*-gliseraldehit için Fischer izdüşümleri

Aldehit veya ketonlar fonksiyonel gruptan uzakta olan karbona bağlı olan -OH grubunun sağda olması halinde D yapısı olarak, sol tarafta olması halinde L yapısı olarak adlandırılır. Aminoasitler de benzer biçimde α karbonuna bağlanmış olan amin (-NH₂) grubunun sağ tarfta veya sol tarfta olmasına göre D-amino asit veya L-amino asit olarak adlandırılırlar. (Gözükara, 2011).

1.3.3 Dipolar iyon olarak amino asitler

Hem asit (-CO₂H) hem de baz (-NH₂) grubu bulunduran amino asitler kuru halde karboksil grubunun karboksilat (-CO₂⁻) iyonu olarak, amino grubunun da aminyum (-NH₃⁺) iyonu olarak bulunduğu dipolar iyon şeklindedirler. (Solomon and Fryhle, 2000).



Şekil 1. 30: Amino Asitlerde dipolar iyon yapısı

Ortamin pH'ına göre amino asitler -COOH ile -NH₂ grupları üzerinde +, - veya

hem + hem de - yük taşıyabilen yapılardır. Amfoterik özellikteki amino asitler karboksil gurubunun proton vermesiyle, amino gurubunun da proton almasıyla iyonize olurlar.(Gözükara, 2011).

1.3.4 Amino asitlerin sınıflandırılması

Proteinlerin yapısında bulunan 22 α -amino asit, -R yan gurubuna göre üç kategoriye ayrılır. (Solomon and Fryhle, 2000).

1.3.4.1 Nötr amino asitler

Tablo 1. Proteinlerde bulunan nötr *L*-amino asitler

Amino Asit	Adı	Kısaltması
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H} \end{array} $	Glisin	G / Gly
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	Alanin	A / Ala
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array} $	Valin	V / Val
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{array} $	Lösin	L / Leu
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array} $	İzolösin	I / Ile

$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	Fenilalanin	F / Phe
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2\text{CONH}_2 \end{array} $	Asparagin	N / Asn
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2 \end{array} $	Glutamin	Q / Gln
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{C}_8\text{H}_7\text{N} \end{array} $	Triptofan	W / Trp
$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HOOC}-\text{C}-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{HN} \quad \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{C} \quad \quad \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_2 \end{array} $	Prolin	P / Pro
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array} $	Serin	S / Ser
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CHOH} \end{array} $	Treonin	T / Thr

$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} \end{array} $	Tirozin	Y / Tyr
$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HOOC}-\text{C}-\text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{HN} \quad \quad \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{H}_2 \end{array} $	Hidroksiprolin	Hyp
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2\text{SH} \end{array} $	Sistein	C / Cys
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \quad \quad \text{COOH} \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C} \quad \quad \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{C}-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2 \end{array} $	Sistin	Cys-Cys
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3 \end{array} $	Metiyonin	M / Met

1.3.4.2 Bir asidik (karboksil) grup içeren R

Tablo 2. Proteinlerde bulunan asidik *L*-amino asitler

Amino Asit	Adı	Kısaltması
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{array} $	Aspartik asit	D / Asp

$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH} \end{array} $	Glutamik asit	E / Glu
---	---------------	---------

1.3.4.3 Bir bazik grup içeren R

Tablo 3. Proteinlerde bulunan bazik *L*-amino asitler

Amino Asit	Adı	Kısaltması
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 \end{array} $	Lizin	K / Lys
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{H}_2)-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2 \end{array} $	Arginin	R / Arg
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H}_2\text{C}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_2 \end{array} $	Histidin	H / His

2. ÇALIŞMANIN AMACI

Literatür araştırıldığında indol ve türevleri ile ilgili çalışmaların ekseriyetle indol-3-asetik asit türevlerine yoğunlaştığı anlaşılmaktadır. İlaçlara karşı bakterilerin hızlı direnç geliştirmesi yeni ilaç aktif maddesi sentezi çalışmalarının önemini her geçen gün artırmaktadır. Kanser günümüzde hızla yayılan ve kesin tedavisi henüz bulunamayan bir hastalıktır. Kemoterapötik ajanlar sınırlı iyileştirmeler yapsa da, yan etkilerin yüksekliği, tedavi edici dozlarının toksik dozlara yakınlığı, hasta dokuları tedavi ederken sağlam dokulara da zarar vermeleri günümüzdeki en önemli problemlerden birisidir.

Senetezlediğimiz yeni indol-amino asit türevlerinin öncelikle spektroskopik yöntemler kullanılarak karakterizasyonları tanımlanmıştır. Ardından farklı disiplinler ile ortak bilimsel çalışmalar yapılarak hem antikanser aktivitelerinin hemde antioksidan özelliklerinin araştırılması bu çalışmanın nihai hedefleri arasında olacaktır. Bu nedenle, literatürde bulunmayan yeni 2-hidroksimetilindol-amino asit esterleri sentezlenmiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Kullanılan araç ve gereçler

Markası Milestone Star S olan mikrodalga cihazı, erime noktalarının tesbiti için markası Gallenkamp olan cihaz, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarının belirlenmesi için Bruker Ascend TM 400 MHz ile Bruker Ascend TM600 MHz cihazları, IR spektrumlarının tesbiti için markası Perkin Elmer Spectrum one olan IR cihazı, kütle spektromlarının tesbitinde Atatürk Üniversitesi DAYTAM'da bulunan Agilent Technologies 6530 Accurate-Mass Q-TOF-LC/MS cihazı, element analizi için LECO932-CHNS cihazı kullanılmıştır.

3.1.2 Kullanılan kimyasal maddeler

Z-Trp-OH, Boc-Phe-OH, Z-Gly-OH, Z-Phe-OH, Z-Met-OH, Boc-Gly-OH, 2-hidroksi metilindol, *1H*-Benzotriazol, DMAP, DCC, TFA, Na_2SO_4 , Na_2CO_3 , SOCl_2 .

3.1.3 Kullanılan çözücüler

THF, DCM, hekzan, EtOAc, EtOH, $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$, CHCl_3 , DMSO- d_6 .

3.2 Yöntem

Yaptığımız bu tez çalışmasının deney aşamalarında, genel sentez tepkimesi, erime noktaları ve verimleri verilen yeni 6 adet indol-amino asit türevi sentezlenmiş; NMR, IR, element ve kütle analizleri yapılarak bileşik yapıları tespit edilmiştir.

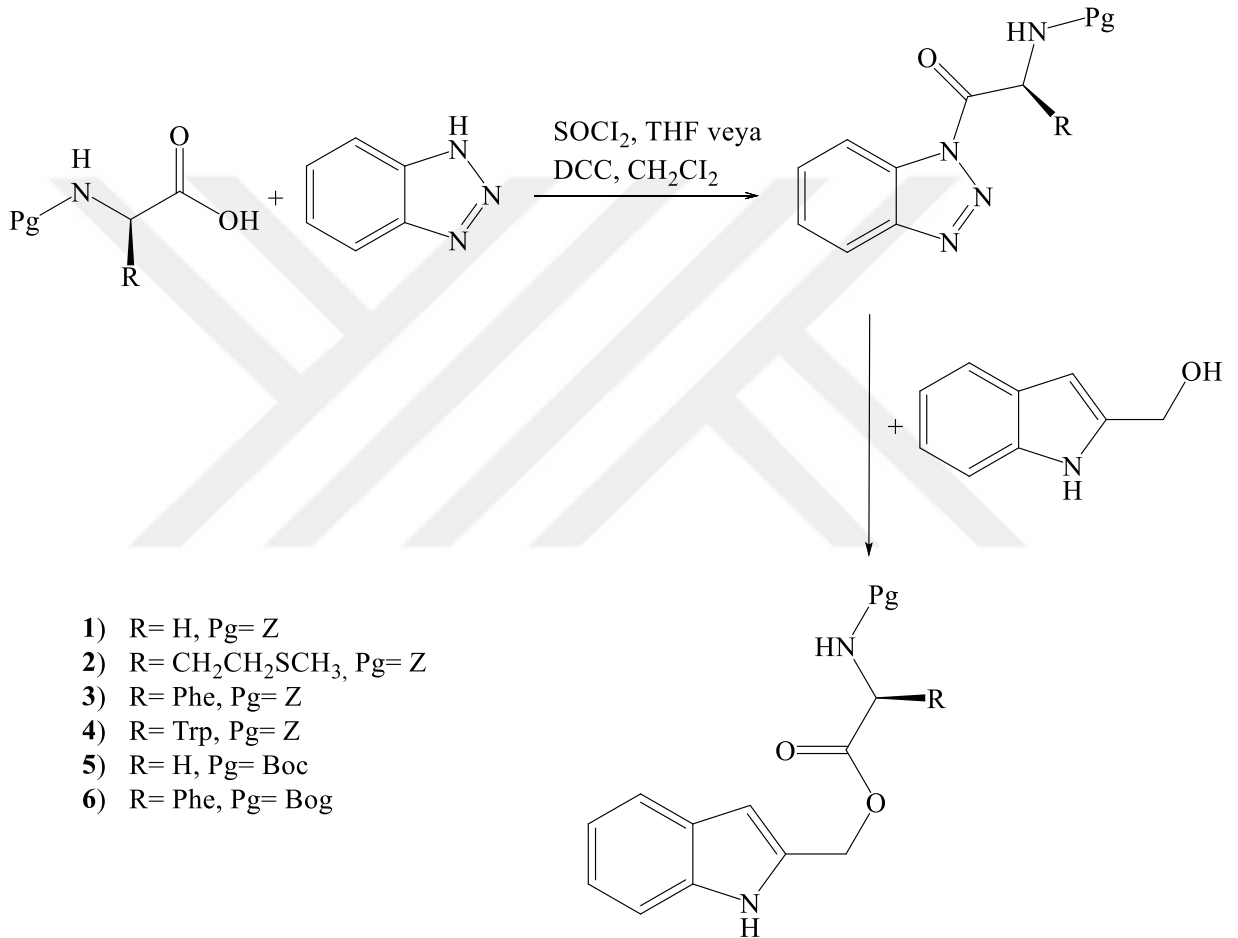
Yeni indol-aminoasit esterlerini sentezlemek için literatür yöntemlerinden (El Khatib vd. 2011) yararlanarak öncelikle N- korumalı amino asitler benzotriazol ile tepkimesi sonucu aktifleştirilmiştir.

Daha önceki benzer çalışmalarda (Gönül vd., 2023) (Küçükbay vd., 2024) indol esteri yerine indol içeren amit türevleri herhangi bir baza ihtiyaç duyulmadan sentezlenmiştir. Ancak amino asit esteri sentezinde 2-hidroksimetilindol bileşiğinde OH^- gurubunun amino gurubuna göre daha zayıf nükleofil olması nedeni ile daha önceki yöntemler çalışmamıştır.

Tepkime için ilk olarak THF ile 70°C 'da mikrodalgada bir saat ısıtma denendi ancak ürün elde edilemedi. Ardından THF içine 1,5 eq. K_2CO_3 eklenip tepkime yenilendi, ürün yine olmadı. THF ve 1,5 eq. Et_3N içinde tepkime denendi ve ürün elde edilemedi.

En son THF içinde 0,25 eq. 4-dimetilaminopiridin (DMAP) bazı katalizörlüğünde tepkime tekrarlanınca ürün oluşumu gerçekleşti. Bundan sonra optimum şart olarak THF içinde 0,25 eq. DMAP seçilerek bileşiklerimiz bu yöntemle sentezlendi.

Bu şekilde, indol-amino asit esterine ait optimum şartlar belirlendi. Optimum şartlar belirlendikten sonra koruma guruplu amino asitler 2-hidroksimetilindol ile mikrodalgada ısıtma yöntemiyle etkileştirilerek indol-amino asit esterleri sentezlendi.



Şekil 3. 1: İndol-amino asit konjugatlarına ait sentez şeması.

3.3 Genel sentez yöntemi

2-Hidroksimetilindol (1 eq.), benzotriazol ile aktifleştirilmiş N-korumalı amino asit (1 eq.) ile DMAP (0.25 eq.) katalizörlüğünde susuz THF içinde 70 °C da 1,5 saat mikrodalgada ısıtıldı. Tepkimenin tamamlandığı TLC ile izlendi. Tepkime sonunda uçucular döner buharlaştırıcıda uçuruldu. Geriye kalan yağimsı kısım etil alkol/dietil eter veya DCM/hekzan çözücü sisteminde kristallenmeye bırakıldı.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

Sentezleri gerçekleştirilen yeni bileşiklerin verimleri, erime noktaları, ^1H NMR, ^{13}C NMR, kütle ve IR spektrumları ile element analizi sonuçları verilmiştir.

(1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]glisinat (1)

Krem katı (% 74); e.n.: 81-82°C. $\nu_{(\text{NH})}$: 3387 ve 3330 cm^{-1} , $\nu_{(\text{CO})}$: 1746 ve 1694 cm^{-1} . ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.26 (s, 1H, NH_{indol}), 7.76 (t, 1H, NH , $J=8$ Hz), 7.52 (d, 1H, Ar-H , $J=8$ Hz), 7.39-7.32 (m, 6H, Ar-H), 7.11 (t, 1H, Ar-H , $J=8$ Hz), 7.00 (t, 1H, Ar-H , $J=8$ Hz), 6.48 (s, 1H, Ar-H), 5.26 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-indol}$), 5.07 (s, 2H, PhCH_2O), 3.85 (d, 2H, NHCH_2 , $J=8$ Hz). ^{13}C NMR(101 MHz, DMSO- d_6) δ 170.5 (CO_{ester}), 157.0 ($\text{CO}_{\text{karbamat}}$), 137.4, 136.9, 133.5, 128.9, 128.3, 128.2, 127.9, 122.1, 120.7, 119.6, 111.9, 102.6 (Ar-C), 66.1 ($\text{CH}_2\text{-indol}$), 60.0 (PhCH_2O), 42.7 (HNCH_2). Elementel analiz: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ hesaplanan C, 67.45; H, 5.36; N, 8.28; bulunan C, 67.41; H, 5.34; N, 8.30. HRMS (Q-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ hesaplanan: 338,1267, bulunan: 339,1340.

(1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-metiyoninat (2)

Krem katı (% 83); e.n.: 84-85°C. $\nu_{(\text{NH})}$: 3405 ve 3313 cm^{-1} , $\nu_{(\text{CO})}$: 1737 ve 1687 cm^{-1} . ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.26 (s, 1H, NH_{indol}), 7.84 (d, 1H, NH , $J=4$ Hz), 7.52 (d, 1H, Ar-H , $J=8$ Hz), 7.39-7.32 (m, 6H, Ar-H), 7.11 (t, 1H, Ar-H , $J=8$ Hz), 7.00 (t, 1H, Ar-H , $J=8$ Hz), 6.48 (s, 1H, Ar-H), 5.30-5.22 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-indol}$), 5.06-4.99 (m, 2H, PhCH_2O), 4.29-4.24 (m, 1H, NHCH), 2.51-2.47 (m, 2H, CHCH_2), 1.99 (s, 3H SCH_3), 1.97-1.85 (m, 2H, CHCH_2). ^{13}C NMR(101 MHz, DMSO- d_6) δ 172.4 (CO_{ester}), 156.7 ($\text{CO}_{\text{karbamat}}$), 137.3, 136.9, 133.4, 128.8, 128.4, 128.3, 127.9, 122.1, 120.7, 119.6, 111.9, 102.6 (Ar-C), 66.1 ($\text{CH}_2\text{-indol}$), 60.2 (PhCH_2O), 53.3 (CHCH_2), 30.8 (HNCH_2), 30.0 (SCH_3), 15.0 (SCH_2). Elementel analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ hesaplanan C, 64.06; H, 5.86; N, 6.79; S, 7.77 bulunan C, 64.02; H, 5.85; N, 6.80; S, 7.75. HRMS (Q-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ hesaplanan: 413,1535, bulunan: 413,1530.

(1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-fenilalaninat (3)

Krem katı (% 75); e.n.: 121-122°C. $\nu_{(\text{NH})}$: 3360 ve 3296 cm^{-1} , $\nu_{(\text{CO})}$: 1735 ve 1685 cm^{-1} . ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H, NH_{indol}), 7.91 (d, 1H, NH , $J=8$ Hz), 7.58 (d, 1H, Ar-H , $J=8$ Hz), 7.44 (d, 1H, Ar-H , $J=8$ Hz), 7.40-7.24 (m, 9H, Ar-H), 7.17 (t, 1H, Ar-H , $J=8$ Hz), 7.06 (t, 1H, Ar-H , $J=8$ Hz), 6.52 (s, 1H, Ar-H), 5.31 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-indol}$), 5.07-5.00 (m, 2H, PhCH_2O), 4.42-4.36 (m, 1H, NHCH), 3.18-3.14 ve 3.00-2.91 (2m, 2H,

CHCH₂). ¹³C NMR(101 MHz, DMSO-d₆)δ 172.1 (CO_{ester}), 156.4 (CO_{karbamat}), 137.8, 137.3, 136.9, 133.4, 129.6, 128.8, 128.7, 128.2, 128.0 (d), 127.0, 122.1, 120.7, 119.6, 111.9, 102.6 (Ar-C), 65.9 (CH₂-indol), 60.3 (PhCH₂O), 56.0 (CHCH₂), 36.9 (CHCH₂). Elementel analiz: C₂₆H₂₄N₂O₄ hesaplanan C, 72.88; H, 5.65; N, 6.54; bulunan C, 72.85; H, 5.65; N, 6.51. HRMS (Q-TOF): m/z [M+H]⁺ C₂₆H₂₅N₂O₄ hesaplanan: 429,1814, bulunan: 429,1802. M+2H]⁺ C₂₆H₂₆N₂O₄ hesaplanan: 430,1893, bulunan: 430,1846.

(1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-tiriptofanat (4)

Krem katı (% 79); e.n.: °C. ν_(NH): 3365 ve 3320 cm⁻¹, ν_(CO): 1731 ve 1700 cm⁻¹. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.22 (s,1H, NH_{indol}), 10.89 (s,1H, NH_{Trp}), 7.82 (d, 1H, NH, J= 8 Hz), 7.53 (d, 2H, Ar-H, J= 8 Hz), 7.40-6.96 (m, 12H, Ar-H), 6.43 (s, 1H, Ar-H), 5.29-5.21 (m, 2H, CH₂-indol), 5.02-4.94 (m, 2H, PhCH₂O), 4.41-4.35 (m, 1H, NHCH), 3.26-3.21 ve 3.08-3.02 (2m, 2H, CHCH₂). ¹³C NMR(101 MHz, DMSO-d₆)δ 172.5 (CO_{ester}), 156.5 (CO_{karbamat}), 137.3, 136.9, 136.6, 133.5, 128.8, 128.3, 128.1, 128.0, 127.5, 124.4, 122.1, 121.4, 120.7, 119.6, 118.9, 118.5, 112.0, 111.9, 110.1, 102.5 (Ar-C), 65.9 (CH₂-indol), 60.3 (PhCH₂O), 55.6 (CHCH₂), 27.4 (CHCH₂). Elementel analiz: C₂₈H₂₅N₃O₄ hesaplanan C, 71.93; H, 5.39; N, 8.99; bulunan C, 71.87; H, 5.38; N, 8.95.

(1H-İndol-2-il)metil (tert-bütoksikarbonil)glisinat (5)

Krem katı (% 87); e.n.:108-109°C. ν_(NH): 3306 ve 3060 cm⁻¹, ν_(CO): 1738 ve 1683 cm⁻¹. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.23 (s,1H, NH_{indol}), 7.51 (d, 1H, Ar-H, J= 8 Hz), 7.37 (d, 1H, Ar-H, J= 8 Hz), 7.27 (t, 1H, NH, J= 8 Hz), 7.10 (t, 1H, Ar-H, J= 8 Hz), 6.99 (t, 1H, Ar-H, J= 8 Hz), 6.47 (s, 1H, Ar-H), 5.25 (s, 2H, CH₂-indol), 3.74 (d, 2H, NHCH₂, J= 4 Hz), 1.39 (s, 9H, (CH₃)₃C). ¹³C NMR(101 MHz, DMSO-d₆)δ 170.7 (CO_{ester}), 156.3 (CO_{karbamat}), 136.9, 133.5, 127.9, 122.1, 120.7, 119.6, 111.8, 102.6, (Ar-C), 78.8 [(CH₃)₃COCO], 59.9 (CH₂-indol), 42.4 (CH₂NH), 28.6 [(CH₃)₃COCO]. Elementel analiz: C₁₆H₂₀N₂O₄ hesaplanan C, 63.14; H, 6.62; N, 9.20; bulunan C, 63.09; H, 6.60; N, 9.23. HRMS (Q-TOF): m/z [M+H]⁺ C₁₆H₂₀N₂O₄ hesaplanan: 304,1423, bulunan: 305,1494.

(1H-İndol-2-il)metil (tert-bütoksikarbonil)-L-fenilalaninat (6)

Krem katı (% 82); e.n.: 110-111°C. ν_(NH): 3387 ve 3330 cm⁻¹, ν_(CO): 1746 ve 1694 cm⁻¹. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.19 (s,1H, NH_{indol}), 7.52 (d, 1H, NH, J= 8 Hz), 7.38 (d, 1H, Ar-H, J= 8 Hz), 7.32 (d, 1H, Ar-H, J= 8 Hz), 7.26-7.19(m, 5H, Ar-H), 7.11 (t, 1H, NH, J= 8 Hz), 7.00 (t, 1H, Ar-H, J= 8 Hz), 6.45 (s, 1H, Ar-H), 5.25 (s, 2H, CH₂-indol),

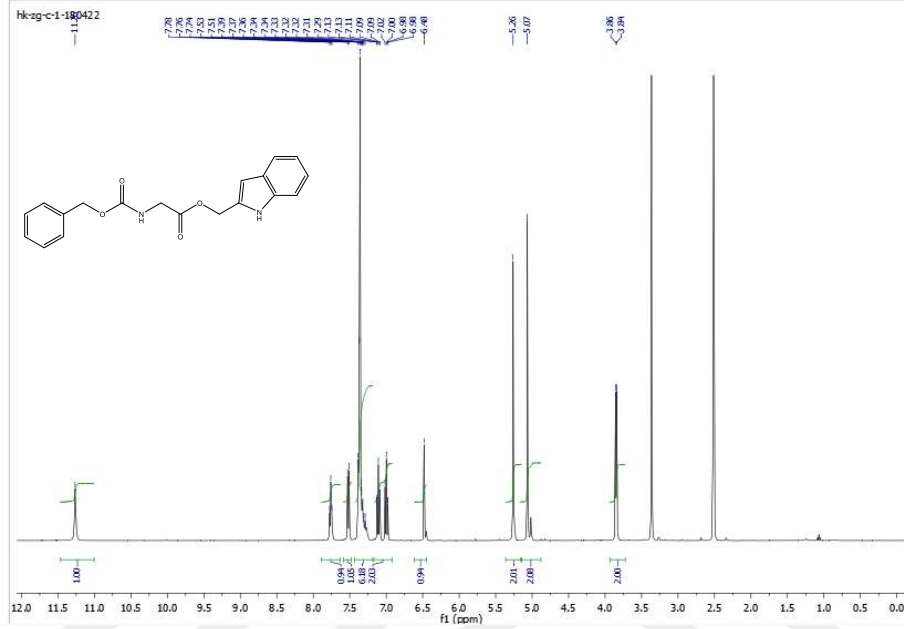
4.27-4.21(m, 1H, $CHCH_2$), 3.08-3.04 ve 2.96-2.85 (2m, 2H, $CHCH_2$), 1.31 [s, 9H, $(CH_3)_3C$].
 ^{13}C NMR(101 MHz, DMSO- d_6) δ 172.3 (CO_{ester}), 155.9 ($CO_{karbamat}$), 138.0, 136.9, 133.5, 129.6, 128.6, 128.0, 126.9, 122.0, 120.6, 119.55, 111.9, 102.5 (Ar-C), 78.8 [$(CH_3)_3COCO$], 60.2 (CH_2 -indol), 55.7 (CHNH), 36.8 ($CHCH_2$), 28.6 [$(CH_3)_3COCO$]. Elementel analiz: $C_{23}H_{26}N_2O_4$ hesaplanan C, 70.03; H, 6.64; N, 7.10; bulunan C, 69.99; H, 6.63; N, 7.11. HRMS (Q-TOF): m/z $[M+H]^+$ $C_{26}H_{27}N_2O_4$ hesaplanan: 395,1971, bulunan: 395,1963.



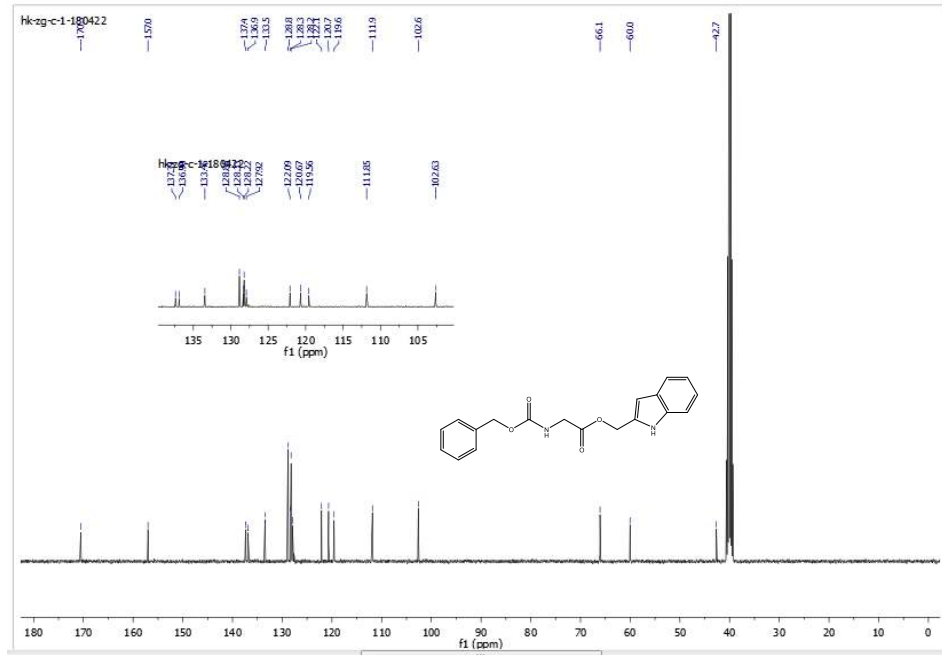
5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sentezleri gerçekleştirilen yeni bileşiklerin ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve HRMS spektrum sonuçları değerlendirilmiştir.

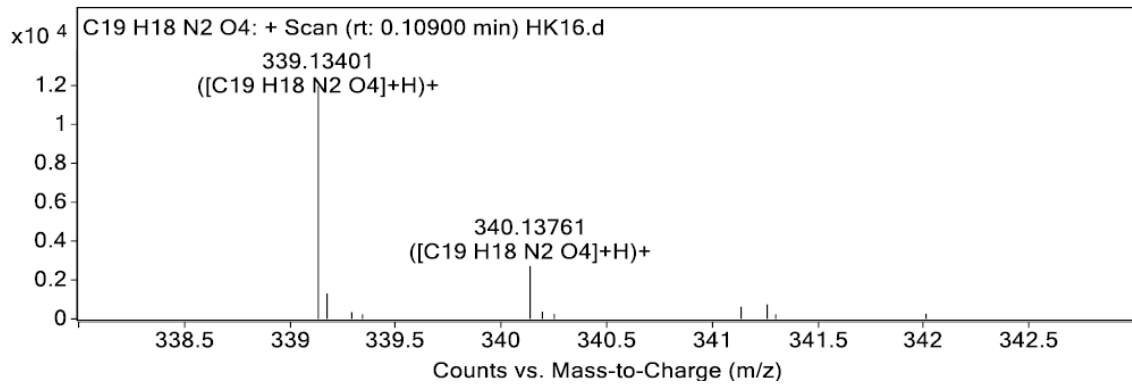
(1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]glisinat (1)



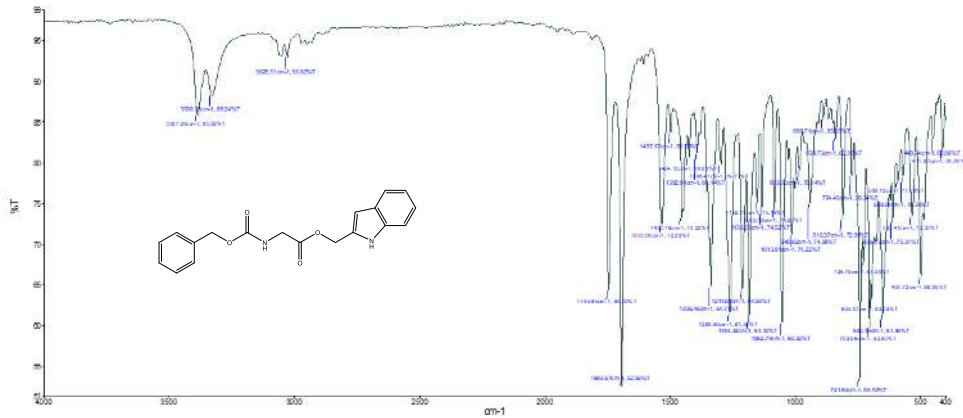
Şekil 5.1: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]glisinat (1)' in ^1H NMR spektrumu.



Şekil 5.2: (1H-İndol-2-il)metil[(benziloksi)karbonil]glisinat (1)' in ^{13}C NMR spektrumu.



Şekil 5. 3: (1H-İndol-2-il)metil[(benziloksi)karbonil]glisinat (**1**) bileşiğine ait HRMS spektrumu.

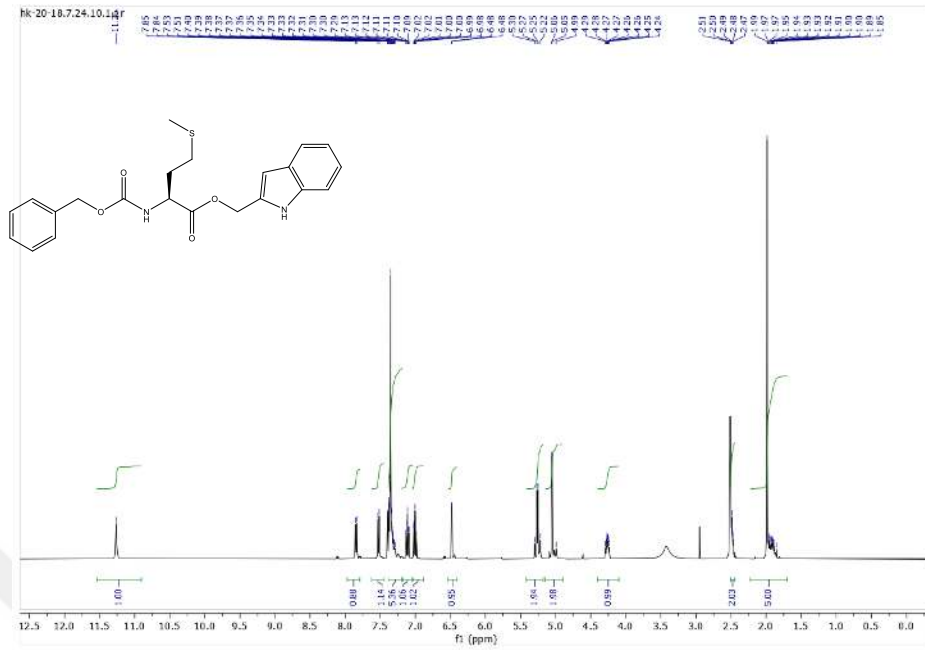


Şekil 5. 4: (1H-İndol-2-il)metil[(benziloksi)karbonil]glisinat (**1**)' ın IR spektrumu.

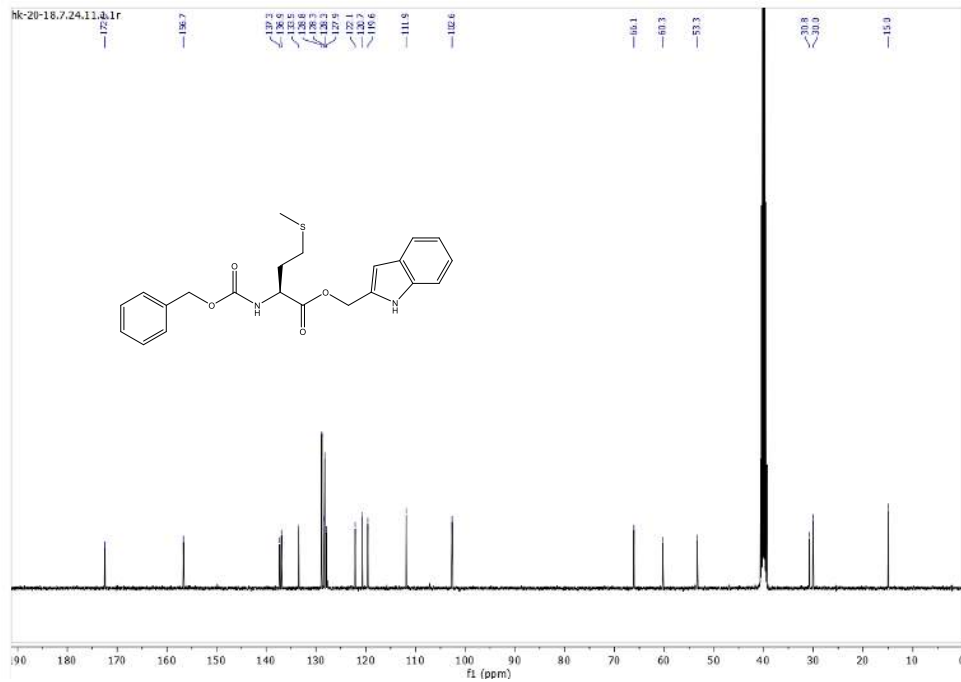
(1H-İndol-2-il)metil[(benziloksi)karbonil]glisinat (**1**) bileşiğine ait incelenen ^1H NMR spektrumuna göre; indol halkalarına ait NH piklerinde 11.26 ppm de singlet, karbamat NH'ı pikinde 7.76 ppm de triplet olarak rezonans gözlenmiştir, aromatik protonlara ait pikler 7.52 ppm de dublet, 7.39-7.32 de multiplet, 7.11 ve 7.00 ppm lere triplet, indol halkasına ait singlet aromatik protonda ise 6.48 ppm de rezonans gözlenmiştir. İndole ait metilen protonu 5.26 ppm de singlet, amino asidin Pg sindeki metilene ait pik 5.07 ppm de singlet, amino asitin metilen protonları ise 3.85 ppm de dublet görülmektedir. **1** numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumuna göre; ester karbonilide 170.5 ppm de, karbamat karbonilinde ise 157.0 ppm de rezonans gözlenmiştir. 137.4-102.6 ppm lere aromatik karbonlara ait pikler görülmektedir. İndolün metilenindeki karbon 66.1 ppm de, koruma grubuna ait metilen karbonu 60,0 ppm de, aminoasitteki metilene ait karbon ise 42.7 ppm de pik vermişlerdir.

1 numaralı bileşiğe ait IR spektrumu incelendiğinde NH titreşim frekansları 3387 ve 3330 cm^{-1} de karbonil titreşim frekansları ise 1746 ve 1694 cm^{-1} de görülmektedir.

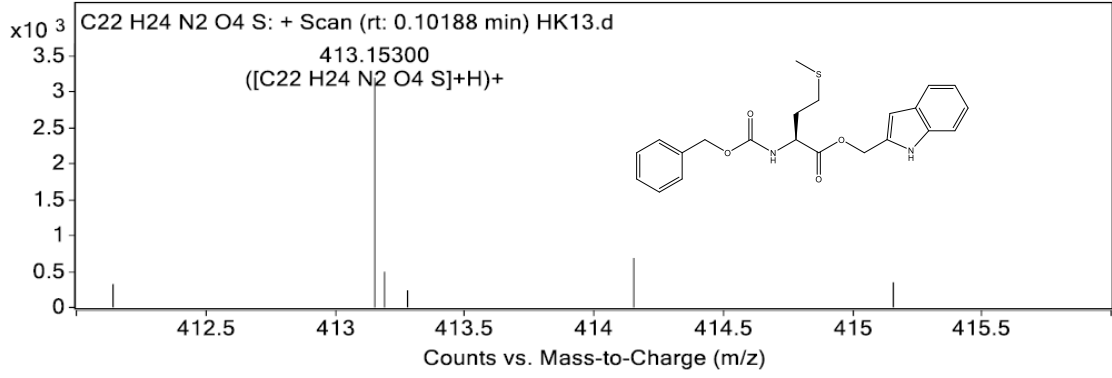
(1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-metiyoninat (2)



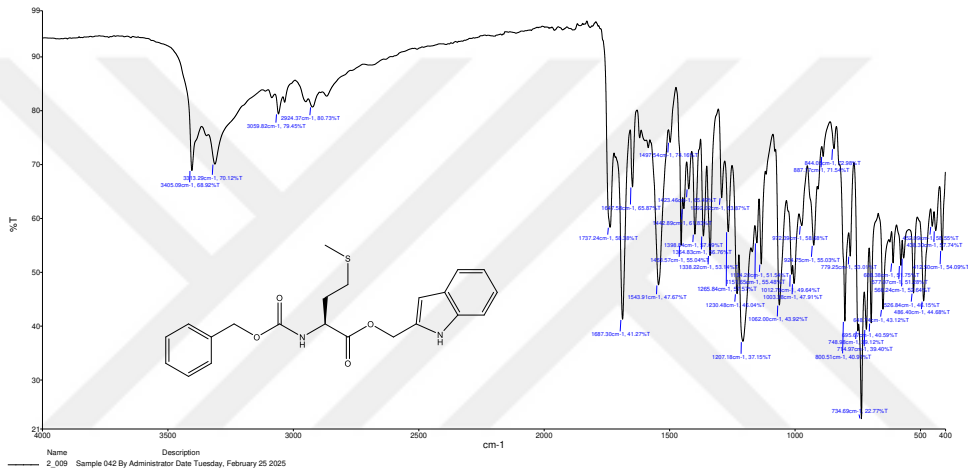
Şekil 5. 5: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-metiyoninat (2)’ ın ¹H NMR spektrumu.



Şekil 5. 6: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-metiyoninat (2)’ ın ¹³C NMR spektrumu.



Şekil 5. 7: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-metiyoninat (2) bileşiğine ait HRMS spektrumu.



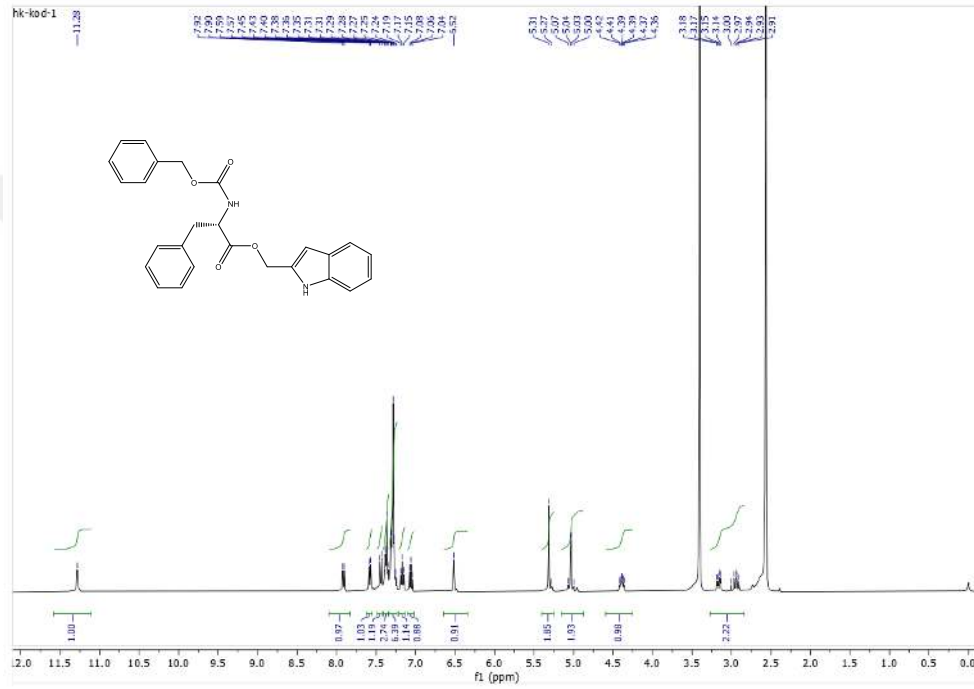
Şekil 5. 8: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-metiyoninat (2)'ın IR spektrumu.

(1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-metiyoninat (2) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumunun verilerine göre; indol halkalarının NH pikleri 11.26 ppm de singlet, karbamat NH'ı piki 7.84 ppm de dublet olarak rezonansa gelmiştir, aromatik protonların pikleri ise 7.52 ppm de dublet, 7.39-7.32 ppm de multiplet, 7.11 ve 7.00 ppm lerde triplet, indol halkasına ait singlet araomatik proton ise 6.48 ppm de rezonans gözlenmiştir. İndole ait metilen protonu 5.30-5.22 ppm de multiplet, amino asidin koruma grubuna ait metilen piki 5.06 ppm de singlet, amino asite ait metin piki 4.29-4.24 ppm de multiplet, amino asite ait metilenlerden birisi, 2.51-2.47 ve 1.97-1.85 ppm lerde multiplet olarak, metil protonları ise 1.99 ppm de singlet şeklinde rezonansa gelmişlerdir. 2 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunun sonucunz göre; ester karbonil piki 172.4 ppm de, karbamata karbonilin piki ise 156.7 ppm de rezonansa gelmişlerdir. 137.3-102.6 ppm de aromatik karbonlara ait pikler mevcuttur. İndole bağlı metilendeki karbon 66.1 ppm de, koruma grubundaki metilene

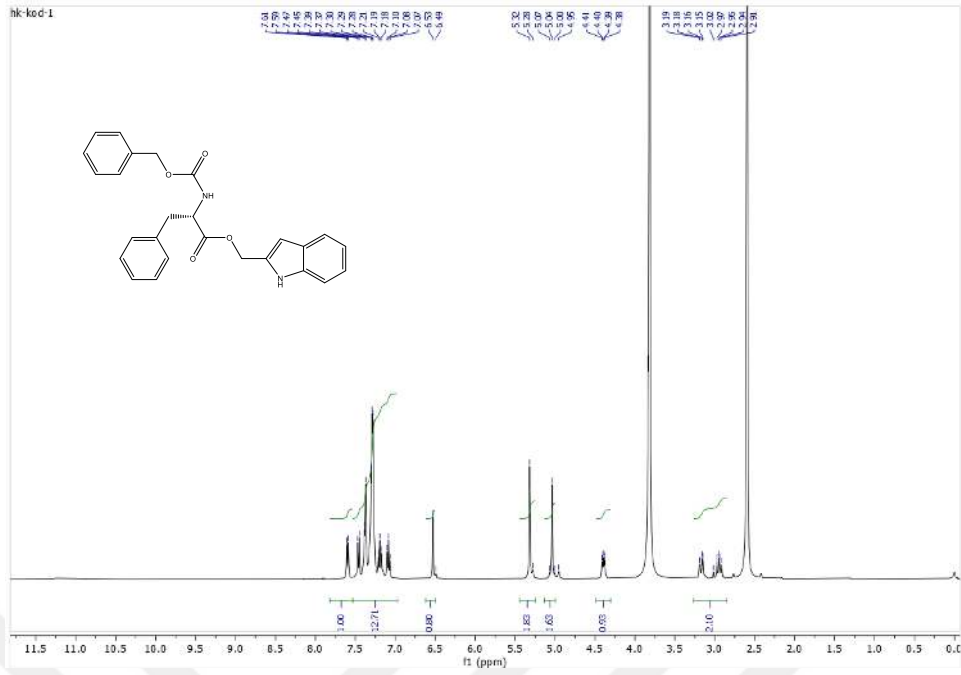
karbon 60,2 ppm de, amino asitin metin karbonu 53.3 ppm de, metilen karbonları sırasıyla 30.8 ve 15.0 ppm lerde, metildeki karbon ise 30 ppm de görülmektedir.

2 numaralı bileşiğe ait IR spektrumun göre NH titreşim frekansları 3405 ve 3313 cm^{-1} de karbonil titreşim frekansları ise 1737 ve 1687 cm^{-1} de görünmektedir. Bileşiğin HRMS (Q-TOF) spektrumu incelendiğinde m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ 'a iat pik 413,1530 olarak görülmektedir.

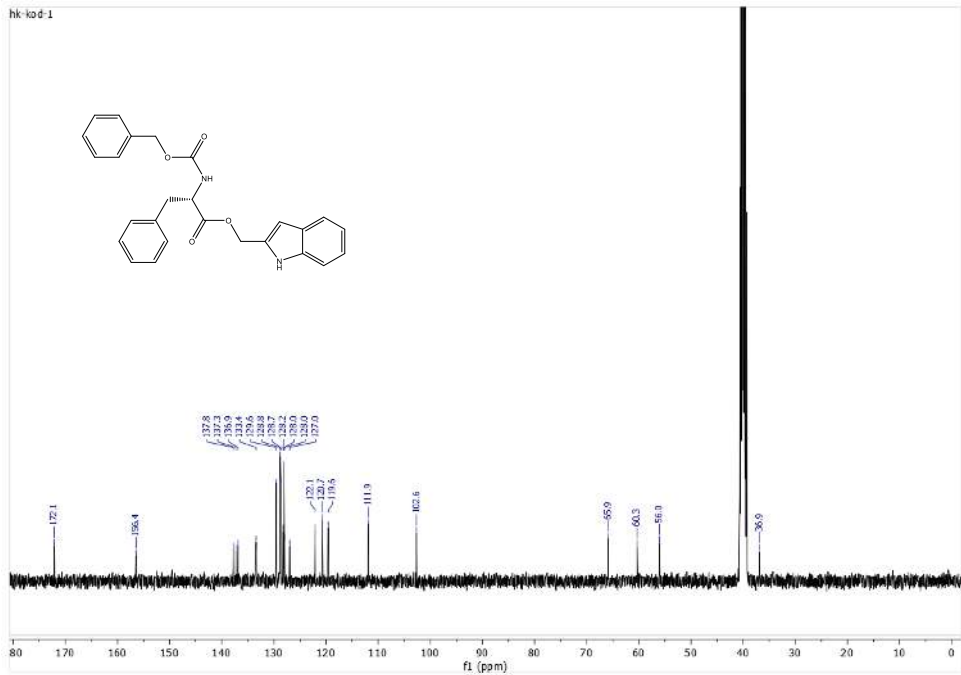
(1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-fenilalaninat (3)



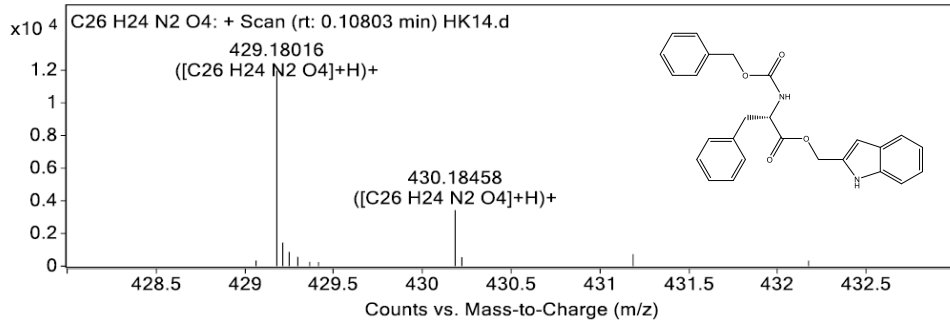
Şekil 5. 9: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-fenilalaninat (3)'ın ^1H NMR spektrumu.



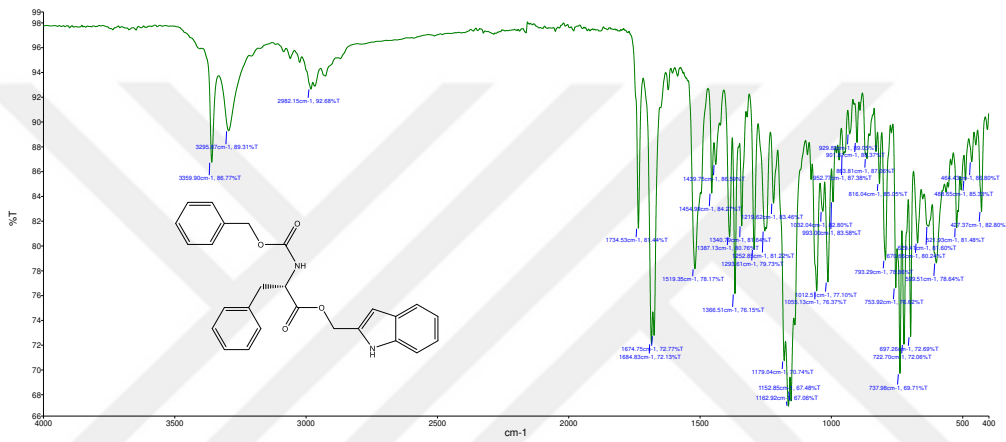
Şekil 5. 10: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-fenilalaninat (3)'ın D₂O eklenmiş ¹H NMR spektrumu.



Şekil 5. 11: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-fenilalaninat (3)'ın ¹³C NMR spektrumu.



Şekil 5. 12: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-fenilalaninat (**3**) bileşiğine ait HRMS spektrumu.

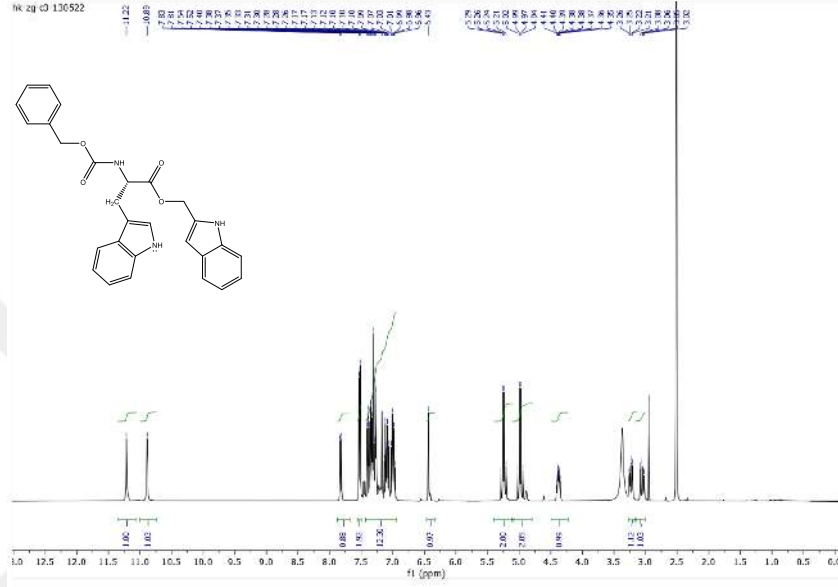


Şekil 5. 13: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-fenilalaninat (**3**)'ın IR spektrumu.

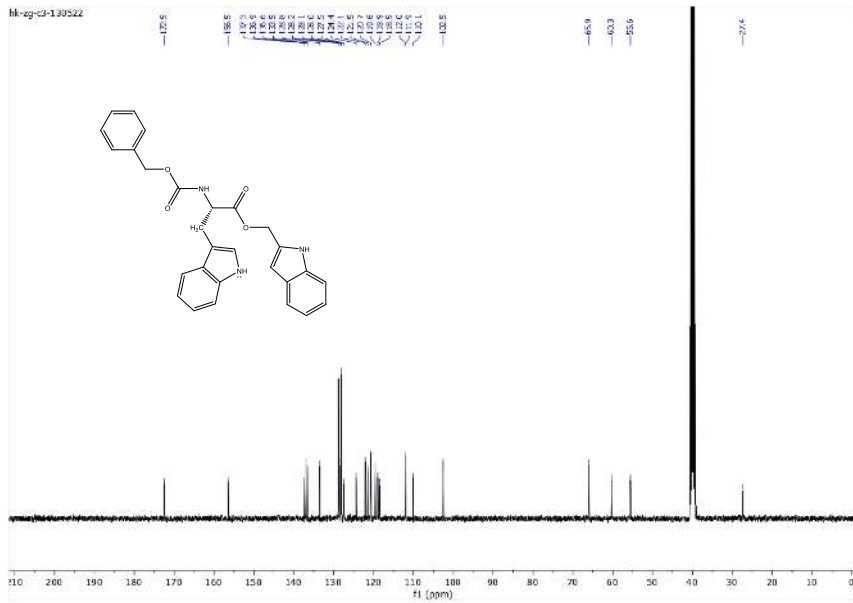
(1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-fenilalaninat (**3**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrum sonucuna göre; indol halkasına ait NH pikleri 11.28 ppm de singlet, karbamatin NH'ına ait pikte 7.91 ppm de dublet olarak rezonans gözlenmiştir, aromatik protonlar ise 7.58 ve 7.44 ppm lerde dublet, 7.40-7.24 ppm de multiplet, 7.17 ve 7.06 ppm lerde triplet, indol halkasına ait singlet aromatik protonunda ise 6.52 ppm de rezonans gözlenmiştir. İndole ait metilen protonu 5.31 ppm de singlet, amino asite ait koruma grubundaki metilene ait pik 5.07-5.00 ppm de multiplet, amino asitin metin piki 4.42-4.36 ppm de multiplet, amino asitin diasterotopik protonlarında 3.18-3.14 ve 3.00-2.91 ppm lerde multiplet olarak rezonans gözlenmiştir. **3** numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrum sonucuna göre; esterdeki karbonil 172.1 ppm de, karbamat karbonilinde ise 156.4 ppm de rezonans gözlenmiştir. 137.8-102.6 ppm de aromatik karbonların pik verdikleri görülmektedir. İndoledeki metilen karbonunun 65.9 ppm de, koruma grubuna ait metilen karbonunun 60.3 ppm de, metin karbonunun 56.0 ppmde, amino asitin metilen karbonunun ise 36.9 ppm de pik verdikleri görülmektedir.

3 numaralı bileşiminin IR spektrum sonucuna göre NH titreşim frekansları 3359 ve 3295 cm^{-1} de karbonil titreşim frekansları ise 1734 ve 1684 cm^{-1} de görülmektedir. **3** nolu bileşimin HRMS (Q-TOF) spekturumu incelendiğinde m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ hesaplanan: 429,1814, bulunan: 429,1802 ve $[\text{M}+2\text{H}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ hesaplanan: 430,1893, bulunan: 430,1846 şeklinde pikler görünmektedir.

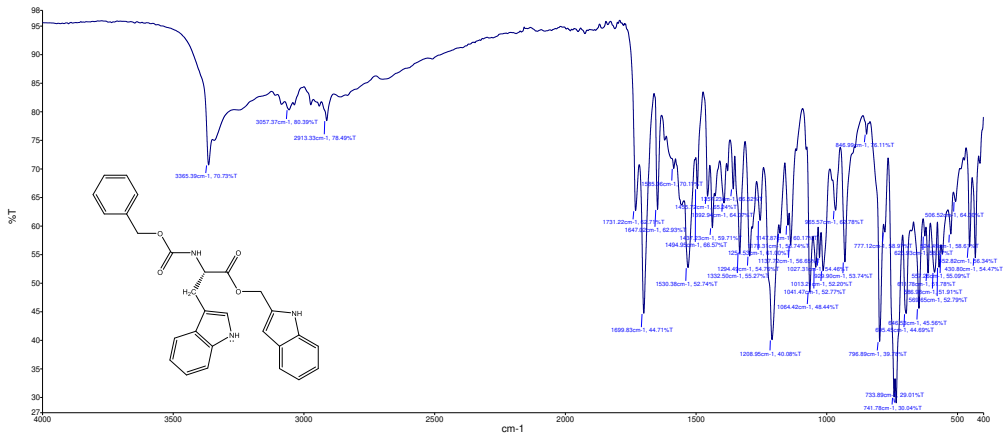
(1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-triptofanat (4)



Şekil 5. 14: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-triptofanat (**4**)'ın ^1H NMR spektrumu.



Şekil 5. 15: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-triptofanat (**4**)'ın ^{13}C NMR spektrumu.

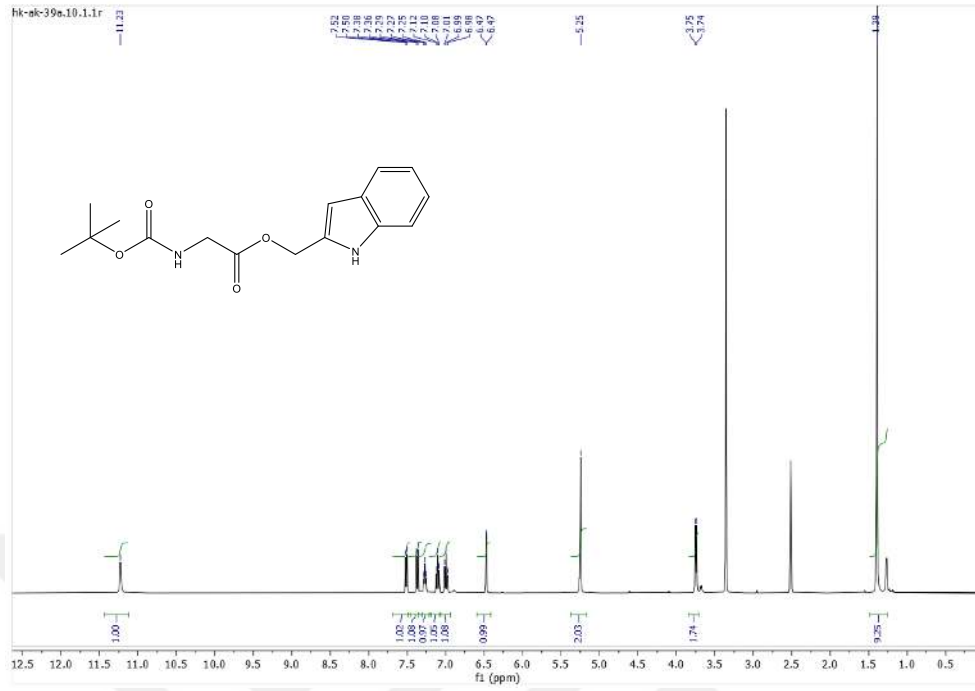


Şekil 5. 16: (1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-tiriptofanat (**4**)'ın IR spektrumu.

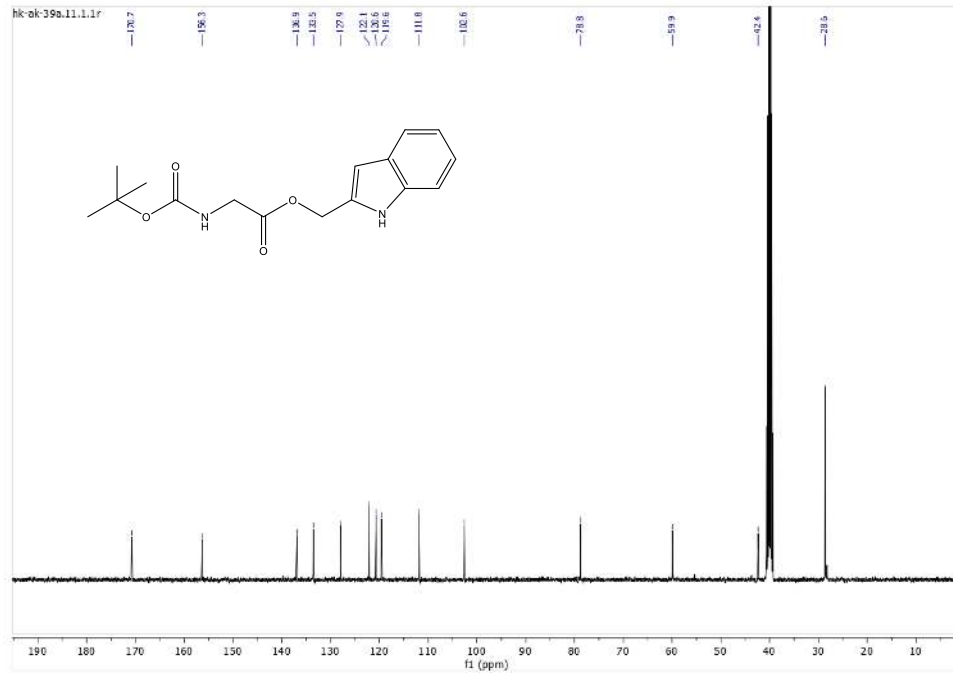
(1H-İndol-2-il)metil [(benziloksi)karbonil]-L-tiriptofanat (**4**) bileşiğinin ^1H NMR spektrum sonucuna göre; indol halkasının NH pikinde 11.22 ve 10.89 ppm lere singlet olarak, karbamatin NH'na ait pikte ise 7.82 ppm de dublet olarak rezonans gözlenmiştir, aromatik protonların piklerinde 7.53 ppm de dublet, 7.40-6.96 ppm de multiplet, 6.43 ppm de singlet olarak rezonans gözlenmiştir. İndole ait metilen protonunda 5.29-5.21 ppm değerinde multiple olarak, aminoasitin Pg grubuna ait metilende 5.02-4.94 ppm de multipletlet, amino asitin metin pikinde 4.41-4.35 ppm de multiplet, amino asite ait diastereotopik metilen protonlarında 3.26-3.21 ppm de ve 3.08-3.02 ppm lere multiplet şeklinde rezonans gözlenmiştir. **4** numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrum verilerine göre; ester karbonilinde 172.5 ppm de, karbamat karbonilinde ise 156.5 ppm de rezonans gözlenmiştir. 137.3-102.5 ppm de aromatik karbonların pik değerleri görülmektedir. İndolün metilen karbonun 65.9 ppm de, koruma grubuna ait metilen karbonu 60,3 ppm de, amino asitin metin karbonu 55.6 ppm de metilendeki karbon da 27.4 ppm de görülmüştür.

4 numaralı bileşiğe ait IR spektrum sonucuna göre NH titreşim frekansları 3365, 3057 ve 2913 cm^{-1} de karbonil titreşim frekansları ise 1731 ve 1699 cm^{-1} de tesbit edilmişlerdir.

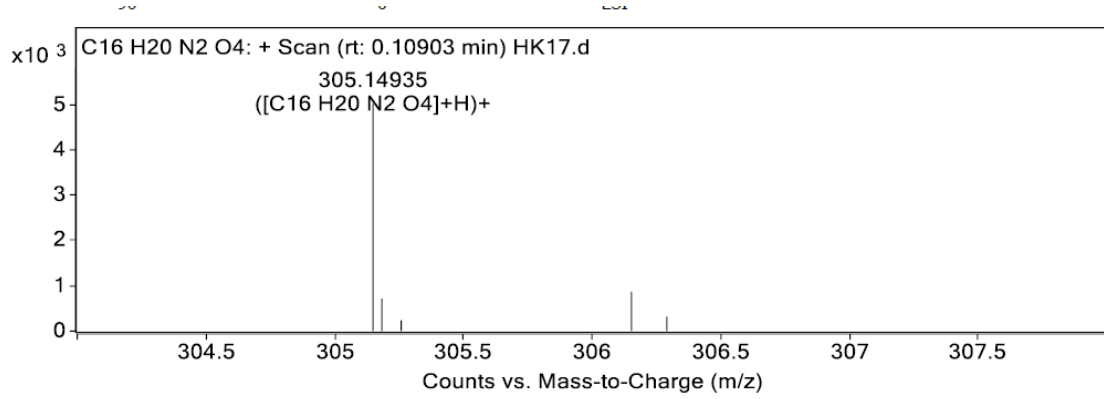
(1H-İndol-2-il)metil (*tert*-bütoksikarbonil)glisinat (5)



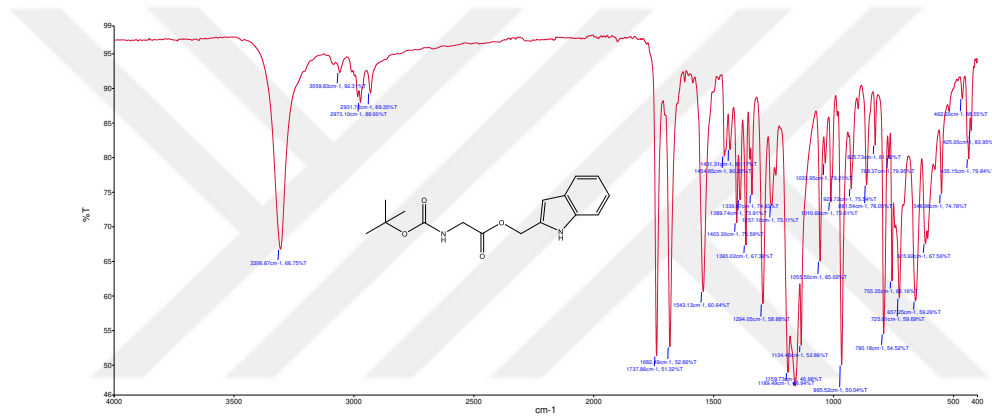
Şekil 5. 17: (1H-İndol-2-il)metil (*tert*-bütoksikarbonil)glisinat (5)'in ^1H NMR spektrumu.



Şekil 5. 18: (1H-İndol-2-il)metil (*tert*-bütoksikarbonil)glisinat (5)'in ^{13}C NMR spektrumu.



Şekil 5. 19: (1H-İndol-2-il)metil (*tert*-bütoksikarbonil)glisinat (**5**) bileşiğine ait HRMS spektrumu.

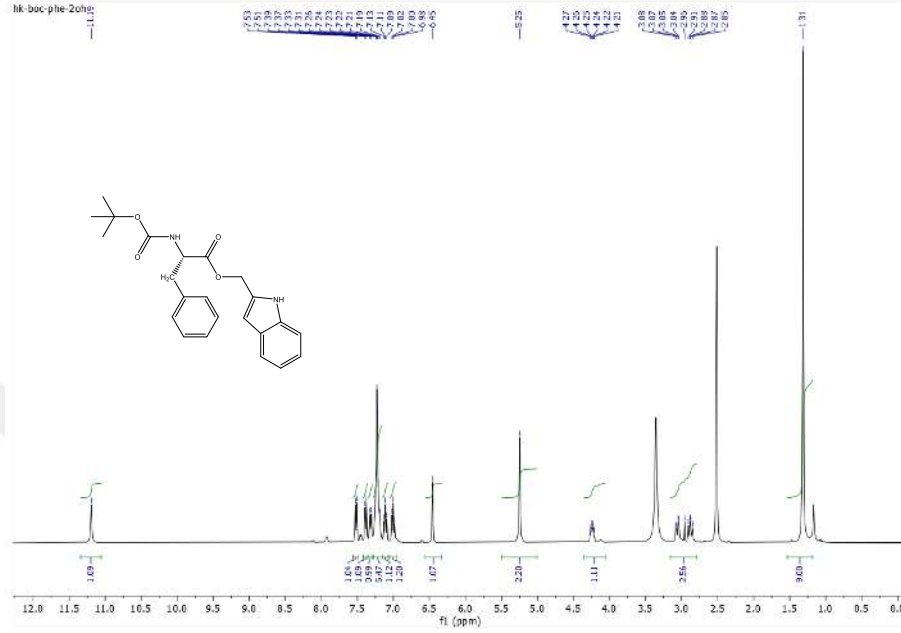


Şekil 5. 20: (1H-İndol-2-il)metil (*tert*-bütoksikarbonil)glisinat (**5**)'ın IR spektrumu.

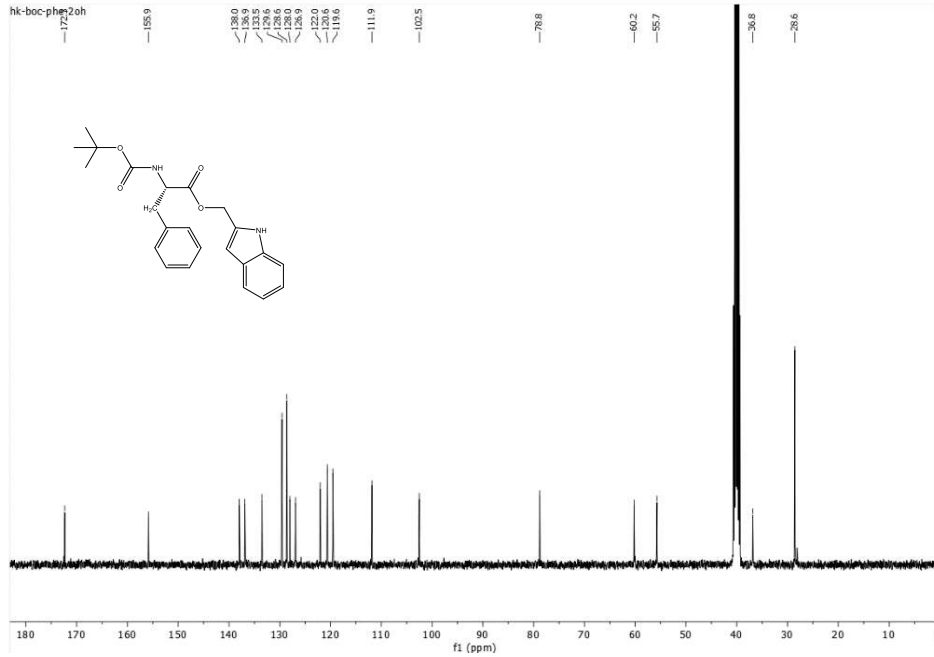
(1H-İndol-2-il)metil (*tert*-bütoksikarbonil)glisinat (**5**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrum sonucuna göre; indol halkasının NH pikinde 11.23 ppm de singlet, aromatik protonların piklerinde 7.51 ve 7.37 ppm lerde dublet, NH proton pikinde 7.27 ppm de triplet, diğer aromatik protonlarda 7.10 ve 6.99 ppm lerde triplet ve 6.47 ppm de singlet olarak rezonans gözlenmiştir. İndoldeki metilen protonunda 5.25 ppm de singlet, aminoasitin metilen pikinde 3.74 ppm de dublet, *tert*-bütıl grubuna ait metil piklerinde ise 1.39 ppm de singlet olarak rezonans görülmüşlerdir. **5** numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrum sonucuna göre; esterin karbonilinde 170.7 ppm de, karbamatin karbonilinde ise 156.3 ppm de rezonans gözlenmiştir. 136.9-102.6 ppm de aromatik karbonlara ait pikler görülmektedir. Pg gurubuna ait kuaterner karbonu 78.8 ppm de, indol metileninin karbonu 59.9 ppm de, amino asitin metilen karbonu 42,4 ppm de, *tert*-bütıl grubunun metil karbonları ise 28.6 ppm de tesbit edilmiştir.

5 numaralı bileşiğe ait IR spektrum sonucuna göre NH fonksiyonel gurubunun titreşim frekansları 3306 ve 3060 cm^{-1} de, karbonil fonksiyonel gurubunun titreşim frekansları ise 1738 ve 1683 cm^{-1} de tesbit edilmiştir.

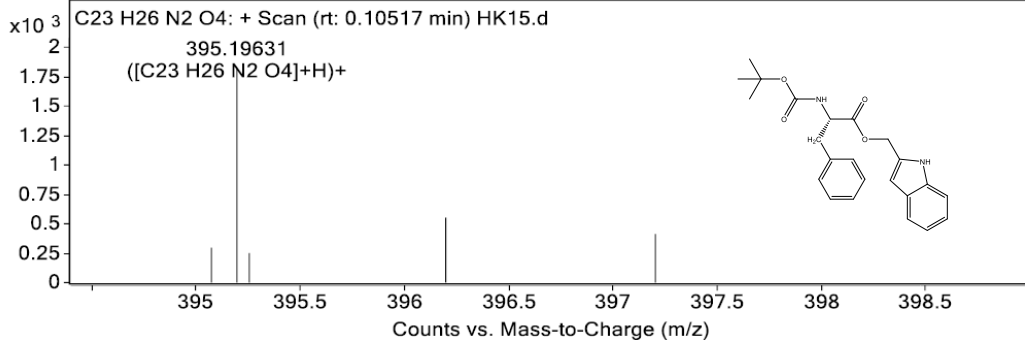
(1H-İndol-2-il)metil (*tert*-bütoksikarbonil)-L-fenilalaninat (6)



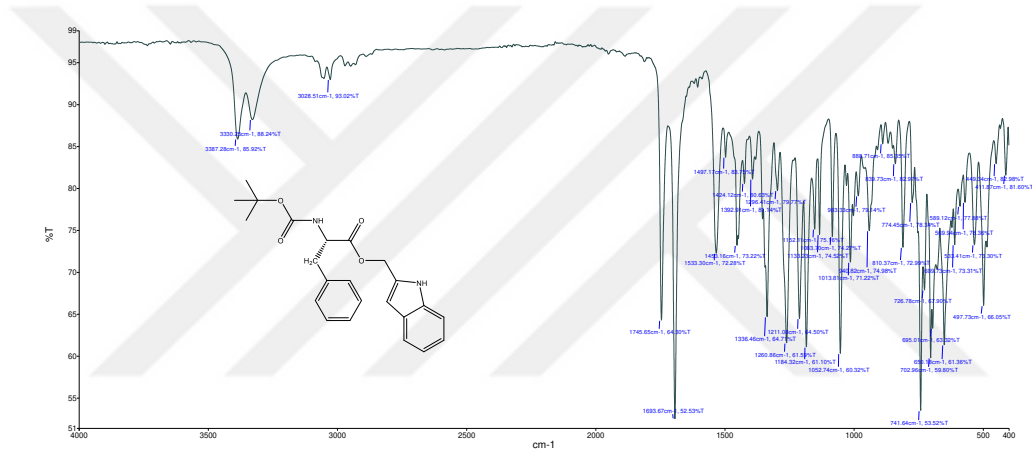
Şekil 5. 21: (1H-İndol-2-il)metil (*tert*-bütoksikarbonil)-L-fenilalaninat (6)'ın ^1H NMR spektrumu.



Şekil 5. 22: (1H-İndol-2-il)metil (*tert*-bütoksikarbonil)-L-fenilalaninat (6)'ın ^{13}C NMR spektrumu.



Şekil 5. 23: (1H-İndol-2-il)metil (*tert*-bütoksikarbonil)-*L*-fenilalaninat (6) bileşiğine ait HRMS spektrumu.



Şekil 5. 24: (1H-İndol-2-il)metil (*tert*-bütoksikarbonil)-*L*-fenilalaninat (6)'ın IR spektrumu.

(1H-İndol-2-il)metil (*tert*-bütoksikarbonil)-*L*-fenilalaninat (6) bileşiğine ait ^1H NMR spektrum verilerinde; indol halkalarına ait NH piklerinde 11.19 ppm de singlet, karbamat NH'nın pikinde 7.52 ppm de dublet olarak rezonans gözlenmiştir, aromatik protonlarda ise 7.38 ve 7.32 ppm lerde dublet, 7.26-7.19 ppm de multiyet, 7.11 ve 7.00 ppm lerde triplet ve 6.45 ppm de singlet, indol halkasının metilen protonlarında 5.25 ppm de singlet, amino asitin metin protonunda 4.27-4.21 ppm de multiyet, amino asitin diastereotopik protonlarında 3.08-3.04 ppm ve 2.96-2.85 ppm lerde multiyet, *tert*-bütil grubunun metil protonlarında ise 1.31 ppm de singlet şeklinde rezonans gözlenmiştir. 6 numaralı bileşiğinin ^{13}C NMR spektrum verilerinde; ester karbonilinde 172.3 ppm de, karbamat karbonilinde ise 155.9 ppm de rezonans gözlenmiştir. 138.0-102.5 ppm de aromatik karbonların pikleri görülmektedir. Pg grubunun kuaterner karbonu 78.8 ppm de, indole ait

metilenin karbonu 60.2 ppm de, aminoasitin metin karbonu 55,7 ppm de, metilen karbonu 36.8 ppm de, *tert*-bütıl grubunun metil karbonları 28.6 ppm de görölmektedir.

6 numaralı bileşığe ait IR spektrum verilerine göre NH titreşim frekans değeri 3387 ve 3330 cm⁻¹ de karbonil titreşim frekans değeri 1746 ve 1694 cm⁻¹ de görölmektedir. Bileşığın HRMS (Q-TOF) spektrumunda m/z [M+H]⁺ C₂₆H₂₇N₂O₄ piki hesaplanan: 395,1971, bulunan: 395,1963 olarak görölmektedir.



6. GENEL SONUÇ

Yaptığımız tez çalışması kapsamında literatürde bulunmayan 6 adet yeni 2-hidroksi metil indol-amino asit esterleri sentezlenmiş ve bu yeni bileşiklerin yapılarına ait bilgiler nükleer manyetik rezonans, kütle spektrometrisi, element analizi ve infrared spektroskopisi tekniklerinden faydalanılarak karakterizasyonu yapılmıştır.

İlerleyen aşamalarda sentezleri gerçekleştirilen yeni bileşiklerin farklı disiplinlerle ortak bilimsel çalışmalar yapılarak hem antikanser aktivitelerinin hem de antioksidan özelliklerinin araştırılması bu çalışmanın nihai hedefleri arasında olacaktır.



KAYNAKLAR

- Al-Wabli, R. I.; Salman, A.; Shyni, V.; Ghabbour, H. A.; Joe, I. H.; Almutairi, M. S.; Maklad, Y. A.; Attia, M. I.** (2018). J. Mol. Struct. Synthesis, crystal structure, vibrational profiling, DFT studies and molecular docking of N-(4-chloro-2-{[2-(1H-indol-2-ylcarbonyl) hydrazinyl](oxo)acetyl}phenyl)acetamide. DMSO: A new antiproliferative agent. 1155, 457–468.
- Baharfar, R.; Azimi, R.; Asdollahpour, Z.; Bagheri, H.** (2018). Solvent-free synthesis of highly functionalized indole- based 4,5-dihydrofurans and evaluation of their antioxidant activity. Res. Chem. Intermed. 44 (2), 859– 871.
- Bansal, RK.** (1999). Heterocyclic chemistry. New Age International Publishers, Third Edition, New Delhi.
- Bratulescu, G.** (2008). A new and efficient one-pot synthesis of indoles. Tetrahedron Lett., 49 (6), 984-986.
- Daşbaşı, T.** (2007). İndol ve türevlerinin michael tipi katılma reaksiyonları. Niğde Üniv., Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kimya Anabilim Dalı, Niğde.
- Davies, DT.** (1992). Aromatic Heterocyclic Chemistry. Oxford University Press, New York, pp. 73.
- Eicher, T., Hauptma, S., Speicher, A.** (2013). The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications 3rd. Completely Revised and Enlarged Edition. John Wiley & Sons, pp.646, March, 1.
- El-Bordiny, H. S.; El-Miligy, M. M.; Kassab, S. E.; Daabees, H.; Abdelhamid Mohamed El-Hawash, S.; Mohamed Ali, W.A.** (2018). Design, synthesis, biological evaluation and docking studies of new 3-(4,5- dihydro-1H-pyrazol/isoxazol-5- yl)-2-phenyl-1H-indole derivatives as potent antioxidants and 15-lipoxygenase inhibitors Eur. J. Med. Chem. 145, 594–605.
- 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), 1087–1092. <https://doi.org/10.1039/c1md00130b>

- Gan, P., Pitzen, J., Qu, P., & Snyder, S. A.** (2018). Total Synthesis of the Caged Indole Alkaloid Arboridinine Enabled by aza-Prins and Metal-Mediated Cyclizations. *J. Am. Chem. Soc.*, 140(3), 919–925.
- Gönül, Z.; Öztürk D.A.; Küçükbay, F.Z.; Tekin, S.; Tekin, Z.; Küçükbay, H.** (2023). Antioxidant and cytotoxic Properties of some new dipeptide-indole conjugates, *J. Heterocycl. Chem.*, 60, 86–95. <https://doi.org/10.1002/jhet.4564>.
- Gözükara E.M.** (2011) *Biyokimya 5. Baskı*, Nobel Tıp Kitapevleri.
- Gregory Dennis E. ve Janosik Steven M.** (2002). The Clery Act: How effective is it- perceptions from the field-the current state of the research and recommendations for improvement. *Stetson L. Rev.*, 32.7.
- Gribble, G.W.** (1998). Sodium borohydride in carboxylic acid media: a phenomenal reduction system. *Chemical Society Reviews*, Vol. 27..
- 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>.
- Higasio Y. S. , Shoji T.** (2004). Heterocyclic compounds such as pyrrole, pyridines, pyrrolidine, piperidine, indole, imidazol and pyrazines. *Applied Catalysis A: General*, 260, 251-259.
- Houlihan W. J.** (1972) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Indoles (Part One)*. Wiley Interscience. New York, 12-14.
- Hür D., Güven A.** (2002). The acidities of some indoles. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, 583; 1-18.
- İkizler A.** (1985) *Heterohalkalı Bileşikler*. 38. Baskı. Trabzon; Karadeniz Üniversitesi Yayınları.
- Janosik T., Bergman J.**, (2008). *Pyrroles and their benzo derivatives: Synthesis*. Karolinska Enstitue, Huddinge.
- Jiang H., Wang Y., Wan W., Hao J.**, (2010). p-TsOH promoted Fischer indole synthesis of multi-substituted 2-trifluoromethyl indole derivatives. *Tetrahedron*, 66, 2746-275

- Joule, J.A., Mills, K.** (2000). Heterocyclic chemistry, Blackweell Publishing, Fouth Edition, 468, London.
- Jump, S. M., Kung, J., Staub, R., Kinseth, M. A., Cram, E. J., Yudina, L. N., ... & Firestone, G. L.** (2008). N-Alkoxy derivatization of indole-3-carbinol increases the efficacy of the G1 cell cycle arrest and of I3C-specific regulation of cell cycle gene transcription and activity in human breast cancer cells. *Biochemical pharmacology*, 75(3), 713-724.
- Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Scriven, E. F., & Taylor, R. J.** (2008). Comprehensive heterocyclic chemistry III. In *V1 3-memb. Heterocycl., together with all Fused Syst. contain. a 3-memb. Heterocycl. Ring. V2 4-memb. Heterocycl. together with all Fused Syst. contain. a 4-memb. Heterocycl. Ring. V3 Five-memb. Rings with One Heteroat. together with their Benzo and other Carbocycl.-fused Deriv. V4 Five-memb. Rings with Two Heteroat., each with their Fused Carbocycl. Deriv.* (pp. 1-13718). Elsevier.
- Korkmaz Halil, Tinkılıç Nihat, Güder Aytaç, Özen Tefik, Samsun.** (2012) Biyokimya Ders Notlari-1
- Kousara, S., Anjuma, S. N., Jaleela, F., Khana, J. ve Naseema, S.** (2017). Biomedical Significance of Tryptamine: A Review. *Journal of Pharmacovigilance*, 5(5), 1–6.
- Kumar, D., Rawat, D. S.** (2011). Marine natural alkaloids as anticancer agents. In: K. V. Tiwari (Eds.) Opportunity, challenge and scope of natural products in medicinal chemistry, (pp. 213-268). Kerala: Research Signpost
- Küçükbay, H., Gönül, Z., Kuruçay, A., Ateş, B., Boulebd, H., & Küçükbay, F. Z.** (2024). Anticancer , antioxidant , DFT calculations , and docking studies of some new peptide-indole conjugates. *Organic Communications*, 1(March), 38–55. <https://doi.org/http://doi.org/10.25135/acg.oc.165.2402.3035>
- Laird, D. A., Brown, R. C., Amonette, J. E., & Lehmann, J.** (2009). Review of the pyrolysis platform for coproducing bio-oil and biochar. *Biofuels, bioproducts and biorefining*, 3(5), 547-562.
- Lake, R. J., Blunt, J. W., Munro, M. H. G.** (1989). Eudistomins from the New Zealand ascidian *Ritterella sigillinoides*. *Australian Journal of Chemistry*, 42(7), 1201-1206.

- Livingstone, D. A.** (1975). Late Quaternary climatic change in Africa. *Annual Review of Ecology and Systematics*, 6(1), 249-280.
- Matsuda, F., Miyazawa, H., Wakasa, K., ve Miyagawa, H.,** (2005). Quantification of Indole-3-Acetic Acid and Amino Acid Conjugates in Rice by Liquid Chromatography–Electrospray Ionization–Tandem Mass Spectrometry. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 69(4), 778–783.
- Öztürk, M. E., & Yabancı Ayhan, N.** (2020). Triptofan ve sağlık.
- 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.
- Retich, C.; Bräse, S.** (2018). Asymmetric Organocatalytic Synthesis of Bisindoles – Scope and Derivatizations. *European J. Org. Chem.*, 60–77.
- Sainsbury, M., Heterocyclic chemistry.** (2001). Tutorial Chemical Texts The Royal Society of Chemistry, pp. 97-110.
- Çavdar H. Saraçoğlu N.** (2005) A new approach for the synthesis of 2-substituted indole derivatives via Michael type adducts. *Tetrahedron*, (61); 2401-2405.
- Solomons T.W.G. end Fryhle C.B. (2000). *Organic Chemistry*, 7th.ed.
- Woo, SL, Wu, C., Dede, O., Vercillo, F. ve Noorani, S.** (2006). Biyomekanik ve ön çapraz bağ rekonstrüksiyonu. *Ortopedi Cerrahisi ve Araştırma Dergisi* , 1 , 1-9.
- Zou, Y.; Smith, A. B.** (2018). J. Antibiot. (Tokyo). Total synthesis of architecturally complex indole terpenoids: strategic and tactical evolution 71 (2), 185–204.

EKLER

ÖZGEÇMİŞ

- Ad Soyadı** : Küçük Abuzer ÖZÇELİK
- Lise** : 1992, Hacı Ahmet Akıncı Lisesi
- Lisans** : 1997, İnönü Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Kimya Öğretmenliği Bölümü
- : 2006, Anadolu Üniversitesi, İktisat Fakültesi, Kamu Yönetimi Bölümü
- Yüksek Lisans** : İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Organik Kimya Bilim Dalı (2023-)
- Mesleki Dneyim** :
- 20.03.1998 tarihinde Elazığ Mezre İlköğretim okulunda göreve başladı. 2005 yılına kadar Elazığ'da farklı okullarda çalıştı.
 - 2005-2008 Malatya Doğanşehir Polat Lisesinde çalıştı.
 - 2008-2015 Malatya Yeşilyurt Lisesi/Gevher Nesibe M. ve T.A. Lisesinde çalıştı
 - 2015-Malatya Yeşilyurt BİST M. ve T. A. Lisesinde kimya teknolojisi öğretmeni olarak çalışıyor.

Bildiriler:

- 1) **Özçelik, K.A., Küçükbay H.(2024)**, Microwave-assisted synthesis of indole-amino acid esters, pp-28, 90, 6th. International Environmental Chemistry Congress, Trabzon, Turkey, 2024.

Projeler :

- 1) “İndol-Amino Asit Esterlerinin Sentezi” İnönü Üniversitesi-BAP- Proje No: , FYL-2024-3648, Araştırmacı, (2024-devam ediyor).