

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PEPTİT İÇEREN YENİ SÜLFONAMİT TÜREVLERİ SENTEZİ

NESRİN BUĞDAY

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

HAZİRAN 2019

Tezin Başlığı: Peptit İçeren Yeni Sülfonamid Türevleri Sentezi

Tezi Hazırlayan: Nesrin BUĞDAY

Sınav Tarihi: 24.06.2019

Yukarıda adı geçen tez jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jürisi Üyeleri:

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

İnönü Üniversitesi

Prof. Dr. Necmettin PİRİNÇÇİOĞLU

Dicle Üniversitesi

Prof. Dr. Mehmet KARAKAPLAN

Dicle Üniversitesi

Prof. Dr. İsmet YILMAZ

İnönü Üniversitesi

Doç. Dr. Ülkü YILMAZ

Malatya Turgut Özal Üniversitesi

Prof. Dr. Halil İbrahim ADIGÜZEL

Enstitü Müdürü

*Her koşulda bana güvenerek,
destek olan güzel insanlara...*

ONUR SÖZÜ

Doktora Tezi olarak sunduğum “**Peptit İçeren Yeni Sülfonamit Türevleri Sentezi**” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

NESRİN BUĞDAY

ÖZET

Doktora Tezi

PEPTİT İÇEREN YENİ SÜLFONAMİT TÜREVLERİ SENTEZİ

Nesrin BUĞDAY

İnönü Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

147 + xix sayfa

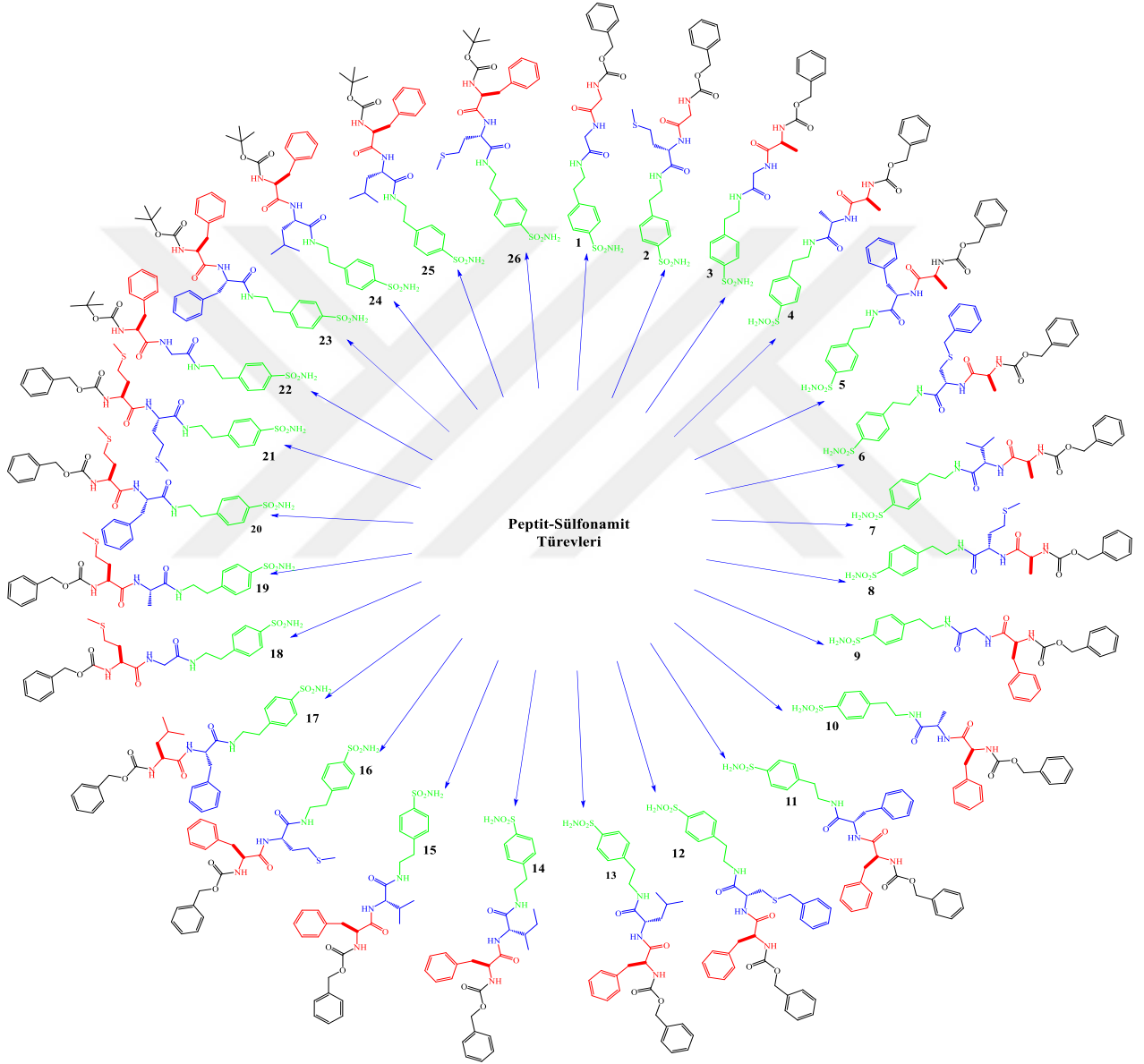
2019

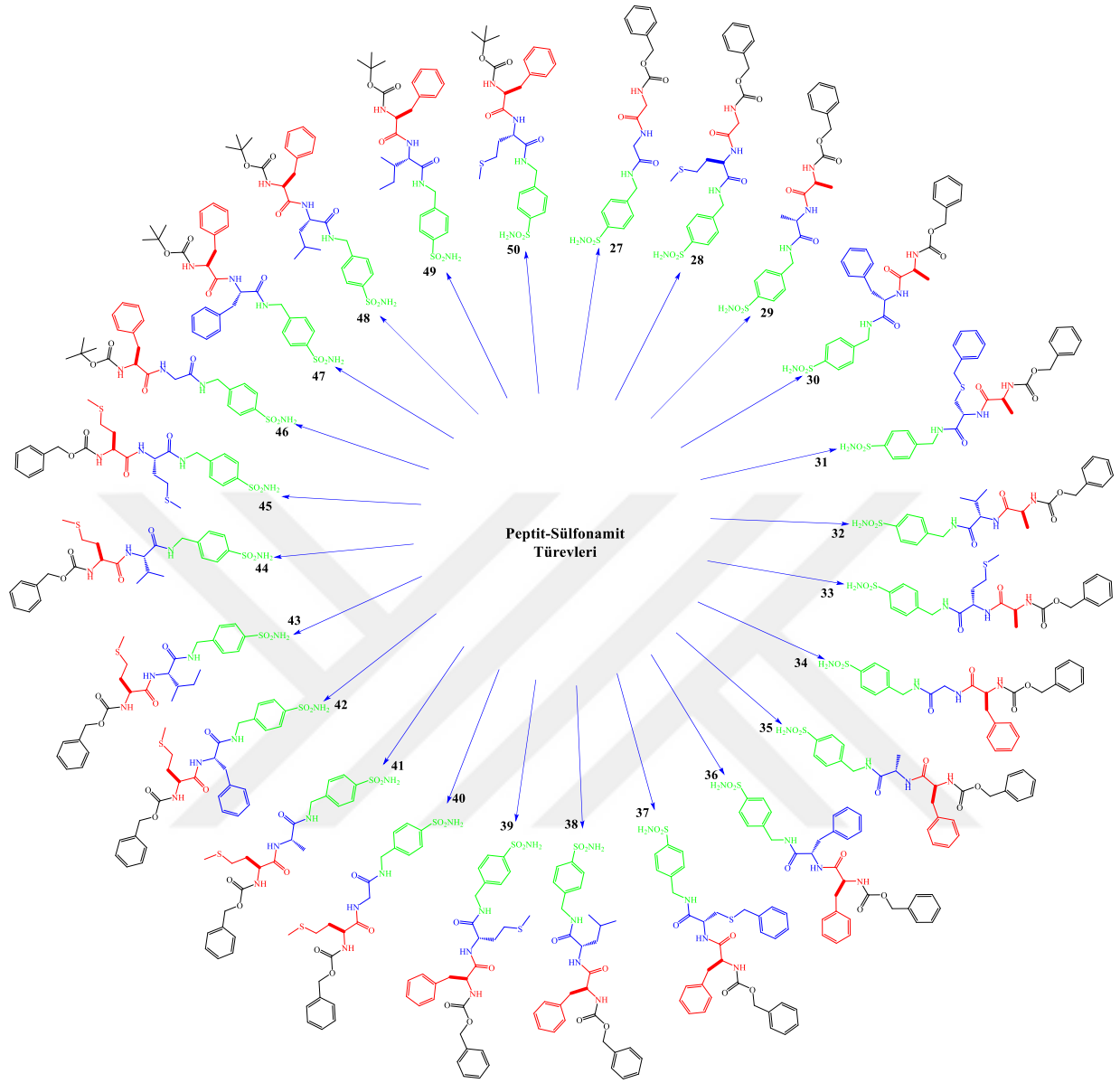
Danışman: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

Peptitler birçok biyolojik mekanizmayı düzenler ve bu özellik onları ilaç etken maddesi olma yolunda cazip moleküller haline getirir. Literatür taraması, sülfonamidlerin ve kısa peptit dizilerinin ayrı olarak geniş biyolojik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Düşük moleküler ağırlıklı peptitlerin biyolojik engelleri daha kolay geçtiği ve proteaz saldırılarına daha az duyarlı oldukları da bilinmektedir. Bu amaçla dipeptiler ile sülfonamit türevleri etkileştirilerek biyolojik sistemlere benzer muhtemel aktif bileşikler sentez edilmesi hedeflenmiştir. Bu konuda literatürde son derece sınırlı bir bilgi mevcuttur.

Bu tez kapsamında aşağıda şemada özetlendiği gibi dipeptit içeren yeni sülfonamit türevleri hazırlanmıştır. Elde edilen tüm yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle (IR, NMR, MS) belirlenmiş ve bazı insan karbonik anhidraz enzimlerine (hCA I, hCA II, hCA IV, hCA IX ve hCA XII) karşı inhibisyon değerleri belirlenmiştir.

Sentezlenen dipeptitlerin çoğunluğu karbonik anhidraz enzimlerini nanomolar seviyelerinde inhibe etmiştir. Bununla birlikte alanin, fenilalanin, valin, lösin, izolösin ve metiyonin amimo asit içerenler en iyi karbonik anhidraz enzim inhibitör özelliği sergilemişlerdir.





Anahtar Kelimeler: N-Korunmalı Amino Asit Türevleri, Peptit, Sülfonamit, Karbonik Anhidraz Enzim İnhibisyonu.

ABSTRACT

Doctora Thesis

SYNTHESIS OF PEPTIDE CONTAINING NEW SULFONAMIDE DERIVATIVES

Nesrin BUĞDAY

İnönü University

Graduate School of Natural and Applied Science

Department of Chemistry

147 + xix pages

2019

Supervisor: Prof.Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

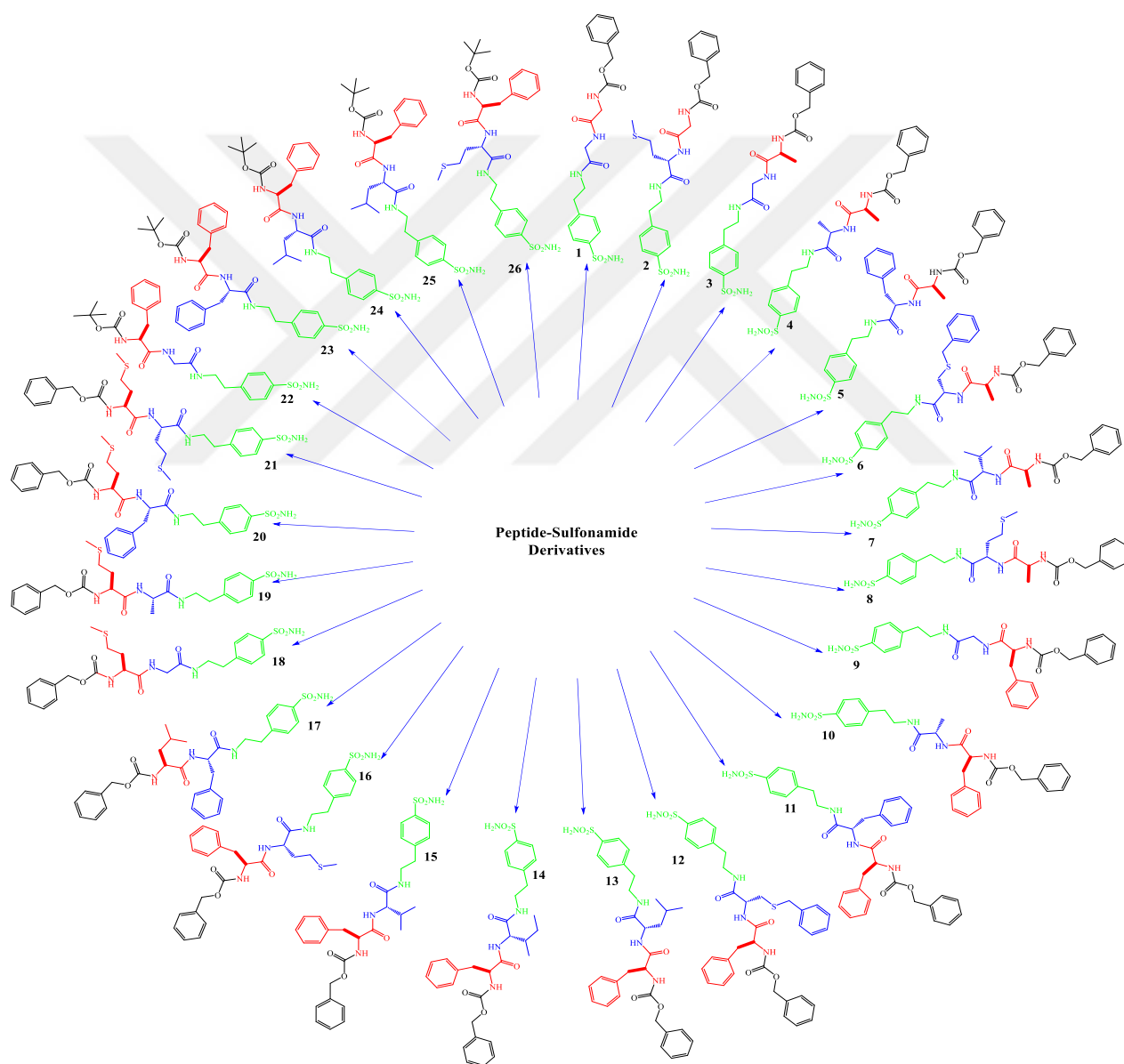
Peptides regulate many biological mechanisms, which make them attractive molecules to become drug active substances. The literature review shows that the sulfonamides and short peptide sequences separately have broad biological activity. It is also known that low molecular weight peptides cross biological barriers more easily and they also less susceptible to protease attacks. However, it has disadvantages such as low bioavailability and poor stability.

It is therefore important to replace the peptide moieties with high affinity non-peptide structures. For this purpose, it is aimed to synthesize possible active compounds similar to biological systems by the reaction of dipeptides and sulfonamide derivatives. There is very limited information on this subject in the literature.

Within the scope of this thesis, new sulfonamide derivatives containing dipeptide were prepared as summarized in the scheme below. The structures of all new compounds were determined by spectroscopic methods (IR, NMR, MS) and their carbonic anhydrase inhibitory

properties were determined against some human carbonic anhydrase enzymes (hCA I, hCA II, hCA IV, hCA IX and hCA XII).

The majority of synthesized dipeptides inhibited carbonic anhydrase enzymes at nanomolar levels. However, those containing alanine, phenylalanine, valine, leucine, isoleucine and methionine amino acid exhibited the best carbonic anhydrase enzyme inhibitor properties.



TEŞEKKÜR

Doktora tezimin hazırlanması ve çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Karbonik anhidraz enzim inhibisyon analizlerini gerçekleştiren hocam Sayın Prof. Dr. Fatümetüzzehra KÜÇÜKBAY'a ve Prof. Dr. Claudiu T. Supuran'a (Firenze Ün., İtalya) teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Ülkü YILMAZ ve Dr. Kemal YAVUZ'a, NMR, element ve IR analizlerinin gerçekleştirilmesinde emeği geçen Dr. Akın MUMCU, Bülent DURMAZ ve Ali ÖLÇEKÇİ'ye teşekkür ederim.

MS analizlerini gerçekleştiren Prof. Dr. Gianluca BARTOLUCCI'ye (Firenze Ün., İtalya) teşekkür ederim.

Eğitim hayatımın farklı süreçlerinde bana destek olan, sabır ve anlayışlarını benden esirgemeyen aile bireylerime, öğretmenlerime ve dostlarıma çok teşekkür ederim.

Çalışmalarına mali destek sağlayan İnönü Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne (Proje no: FDK-2018-1242) ve TÜBİTAK'a (Proje no: 117Z293) teşekkürlerimi arz ederim.

İÇİNDEKİLER

ONUR SÖZÜ.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vii
TEŞEKKÜR.....	x
İÇİNDEKİLER.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
TABLOLAR DİZİNİ.....	xviii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xix
1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER.....	1
1.1 Giriş.....	1
1.5. Peptitler ve Peptidomimetikler.....	3
1.6. Peptit İçeren Sülfonamid Sentezleri.....	4
1.7. Çalışmanın Amacı.....	15
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	16
2.1. Materyal.....	16
2.1.1 Kullanılan Araç ve Gereçler.....	16
2.1.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	16
2.2. Yöntem.....	17
2.2.1. A grubu bileşikler sentezi.....	18
2.2.2. B grubu bileşikler sentezi.....	18
2.2.3. a-f grubu bileşikler sentezi.....	18
2.2.4. 4-(2-Aminoetil) benzen sülfonamid-dipeptit bileşikler sentezi (1-26).....	19
2.2.4.1. 4-(2-Aminoetil) benzen sülfonamid-dipeptit bileşiği sentez örneği (Benzil (2-okso-2- (2-okso-2-((4-sülfomoilfenil)amino)etil)amino)etil)karbamat (1)).....	19
2.2.5. (4-Sülfomoilfenil)metanamin-dipeptit bileşikler sentezi (27-50).....	19
2.2.5.1. (4-Sülfomoilfenil)metanamin-dipeptit bileşiği sentez örneği (Benzil (2-okso-2-((2- okso-2-((4-sülfomoilbenzil)amino)etil)amino)etil)karbamat (27)).....	19
2.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları.....	23
2.3.1. Karbonik anhidraz enzim inhibisyonu çalışmaları.....	23
3. ARAŞTIRMA BULGULARI	24
4. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	57
5. GENEL DEĞERLENDİRME.....	134
KAYNAKLAR.....	136
ÖZGEÇMİŞ.....	144

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1.	Prontosil ve sülfonamit yapıları.....	1
Şekil 1.2.	Folik asit yapısı.....	1
Şekil 1.3.	Folik asit sentez ve inhibisyon şeması.....	1
Şekil 1.4.	Çok kullanılan sülfonamit türevleri.....	2
Şekil 1.5.	Karbonik anhidraz inhibitörü ve antikanser sülfonamit türevleri.....	3
Şekil 1.6.	Peptit bağı oluşumu.....	3
Şekil 1.7.	Maeda vd. sentezlemiş oldukları amino asit/sülfonamit türevleri.....	4
Şekil 1.8.	Mayfield vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	4
Şekil 1.9.	Moree vd. tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.....	5
Şekil 1.10.	Paik ve White tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.....	5
Şekil 1.11.	Miller ve Scanlan tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.....	6
Şekil 1.12.	Carson vd. tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.....	6
Şekil 1.13.	Supuran vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	6
Şekil 1.14.	Lowik ve Liskamp tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	6
Şekil 1.15.	Dankwardt vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	7
Şekil 1.16.	El-Sharif vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	7
Şekil 1.17.	Ingenito vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	8
Şekil 1.18.	Gomes vd. tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.....	8
Şekil 1.19.	Stranix vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	8
Şekil 1.20.	Katritzky vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	9
Şekil 1.21.	Hill vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	9
Şekil 1.22.	Leggio vd. tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.....	9
Şekil 1.23.	Papandrea ve Ponticelli tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	10
Şekil 1.24.	Brouwer vd. tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.....	10
Şekil 1.25.	Tsandi vd. tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.....	10
Şekil 1.26.	He vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	10
Şekil 1.27.	Wu vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	11
Şekil 1.28.	Khan vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	11
Şekil 1.29.	Sahoo ve Subudhi tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	11
Şekil 1.30.	Vertesaljai vd. tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.....	11
Şekil 1.31.	Lopez vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	12
Şekil 1.32.	Ceruso vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	12
Şekil 1.33.	Qadir vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	12
Şekil 1.34.	Turcotte ve Lubell tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	12

Şekil 1.35.	Berredjem vd. tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.....	13
Şekil 1.36.	El-Henawy ve Hanafy tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	13
Şekil 1.37.	Wang vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	13
Şekil 1.38.	Küçükbay vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	14
Şekil 1.39.	Chanawanno vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.....	14
Şekil 2.1.	Başlangıç bileşiklerinin ve sentezlenen yeni bileşiklerin genel şeması.....	17
Şekil 2.2.	Sentezlenen yeni dipeptit/sülfonamit bileşikleri.....	20
Şekil 4.1.	1 Numaralı Bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	57
Şekil 4.2.	1 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	57
Şekil 4.3.	1 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	58
Şekil 4.4.	2 Numaralı Bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	59
Şekil 4.5.	2 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	59
Şekil 4.6.	2 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	59
Şekil 4.7.	3 Numaralı Bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	60
Şekil 4.8.	3 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	61
Şekil 4.9.	3 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	61
Şekil 4.10.	4 Numaralı Bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	62
Şekil 4.11.	4 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	62
Şekil 4.12.	4 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	63
Şekil 4.13.	5 Numaralı Bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	64
Şekil 4.14.	5 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	64
Şekil 4.15.	5 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	64
Şekil 4.16.	6 Numaralı Bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	65
Şekil 4.17.	6 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	66
Şekil 4.18.	6 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	66
Şekil 4.19.	7 Numaralı Bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	67
Şekil 4.20.	7 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	67
Şekil 4.21.	7 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	68
Şekil 4.22.	8 Numaralı Bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	69
Şekil 4.23.	8 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	69
Şekil 4.24.	8 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	69
Şekil 4.25.	9 Numaralı Bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	70
Şekil 4.26.	9 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	71
Şekil 4.27.	9 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	71
Şekil 4.28.	10 Numaralı Bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.....	72
Şekil 4.29.	10 Numaralı bileşiğe ait ¹³ C-NMR spektrumu.....	72
Şekil 4.30.	10 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	72

Şekil 4.31.	11 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	73
Şekil 4.32.	11 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	74
Şekil 4.33.	11 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	74
Şekil 4.34.	12 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	75
Şekil 4.35.	12 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	75
Şekil 4.36.	12 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	76
Şekil 4.37.	13 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	77
Şekil 4.38.	13 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	77
Şekil 4.39.	13 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	77
Şekil 4.40.	14 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	78
Şekil 4.41.	14 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	79
Şekil 4.42.	14 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	79
Şekil 4.43.	15 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	80
Şekil 4.44.	15 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	80
Şekil 4.45.	15 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	81
Şekil 4.46.	16 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	82
Şekil 4.47.	16 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	82
Şekil 4.48.	16 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	82
Şekil 4.49.	17 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	83
Şekil 4.50.	17 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	84
Şekil 4.51.	17 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	84
Şekil 4.52.	18 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	85
Şekil 4.53.	18 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	85
Şekil 4.54.	18 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	85
Şekil 4.55.	19 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	86
Şekil 4.56.	19 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	87
Şekil 4.57.	19 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	87
Şekil 4.58.	20 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	88
Şekil 4.59.	20 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	88
Şekil 4.60.	20 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	88
Şekil 4.61.	21 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	89
Şekil 4.62.	21 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	90
Şekil 4.63.	21 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	90
Şekil 4.64.	22 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	91
Şekil 4.65.	22 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	91
Şekil 4.66.	22 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	92

Şekil 4.67.	23 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	93
Şekil 4.68.	23 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	93
Şekil 4.69.	23 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	93
Şekil 4.70.	24 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	94
Şekil 4.71.	24 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	95
Şekil 4.72.	24 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	95
Şekil 4.73.	25 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	96
Şekil 4.74.	25 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	96
Şekil 4.75.	25 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	96
Şekil 4.76.	26 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	97
Şekil 4.77.	26 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	98
Şekil 4.78.	26 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	98
Şekil 4.79.	27 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	99
Şekil 4.80.	27 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	99
Şekil 4.81.	27 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	99
Şekil 4.82.	28 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	100
Şekil 4.83.	28 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	100
Şekil 4.84.	28 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	101
Şekil 4.85.	29 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	102
Şekil 4.86.	29 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	102
Şekil 4.87.	29 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	102
Şekil 4.88.	30 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	103
Şekil 4.89.	30 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	103
Şekil 4.90.	30 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	104
Şekil 4.91.	31 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	105
Şekil 4.92.	31 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	105
Şekil 4.93.	31 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	105
Şekil 4.94.	32 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	106
Şekil 4.95.	32 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	106
Şekil 4.96.	32 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	107
Şekil 4.97.	33 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	108
Şekil 4.98.	33 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	108
Şekil 4.99.	33 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	108
Şekil 4.100.	34 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	109
Şekil 4.101.	34 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	109
Şekil 4.102.	34 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	110
Şekil 4.103.	35 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	110

Şekil 4.104.	35 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	111
Şekil 4.105.	35 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	111
Şekil 4.106.	36 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	112
Şekil 4.107.	36 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	112
Şekil 4.108.	36 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	112
Şekil 4.109.	37 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	113
Şekil 4.110.	37 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	113
Şekil 4.111.	37 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	114
Şekil 4.112.	38 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	115
Şekil 4.113.	38 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	115
Şekil 4.114.	38 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	115
Şekil 4.115.	39 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	116
Şekil 4.116.	39 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	116
Şekil 4.117.	39 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	117
Şekil 4.118.	40 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	118
Şekil 4.119.	40 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	118
Şekil 4.120.	40 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	118
Şekil 4.121.	41 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	119
Şekil 4.122.	41 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	119
Şekil 4.123.	41 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	120
Şekil 4.124.	42 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	121
Şekil 4.125.	42 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	121
Şekil 4.126.	42 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	121
Şekil 4.127.	43 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	122
Şekil 4.128.	43 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	122
Şekil 4.129.	43 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	123
Şekil 4.130.	44 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	124
Şekil 4.131.	44 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	124
Şekil 4.132.	44 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	124
Şekil 4.133.	45 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	125
Şekil 4.134.	45 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	125
Şekil 4.135.	45 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	126
Şekil 4.136.	46 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	127
Şekil 4.137.	46 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	127
Şekil 4.138.	46 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	127
Şekil 4.139.	47 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	128
Şekil 4.140.	47 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	128

Şekil 4.141.	47 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	129
Şekil 4.142.	48 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	130
Şekil 4.143.	48 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	130
Şekil 4.144.	48 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	130
Şekil 4.145.	49 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	131
Şekil 4.146.	49 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	131
Şekil 4.147.	49 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	132
Şekil 4.148.	50 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.....	133
Şekil 4.149.	50 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.....	133
Şekil 4.150.	50 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.....	133



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Sentezlenen başlangıç bileşiklerine ait erime noktası değerleri.....	21
Tablo 3.1.	1-26 numaralı bileşiklere ait karbonik anhidraz (hCA I, hCA II, hCA IV ve hCA XII) analiz değerleri.....	54
Tablo 3.2.	27-50 numaralı bileşiklere ait karbonik anhidraz (hCA I, hCA II, hCA IX ve hCA XII) analiz değerleri.....	55



Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

brs: Geniş singlet

d: Dublet

dk.: Dakika

ds: İkili singlet

DBU: 1,8-Diazabisiklo[5.4.0]undek-7-en

DCM: Diklormetan

DMF: Dimetilformamit

e.n.: Erime noktası

Equiv: Eşdeğergram

Et₃N: Trietilamin

FT-IR: Fourier Transform Infrared

m: Multiplet

MW: Mikrodalga

NMR: Nükleer Manyetik Rezonans

Pg: Koruma grubu

Cbz=Z: Benziloksikarbonil

Boc: *t*-Bütoksikarbonil

q: Kuartet

s: Singlet

sa: Saat

SOCl₂: Tiyonil klorür

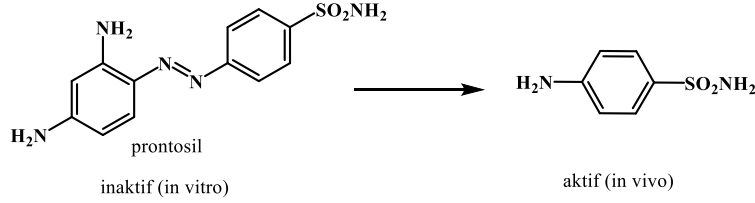
THF: Tetrahidrofuran

t: Triplet

1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

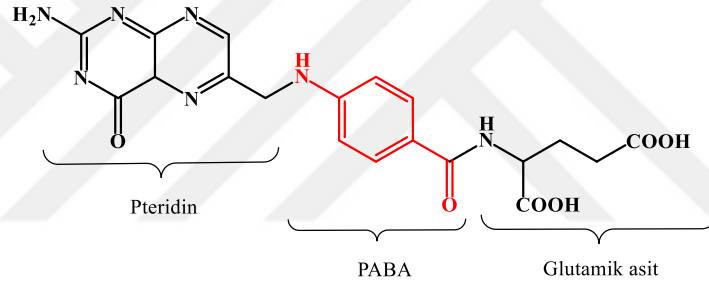
1.1 Giriş

Sülfonamitler, 1932 yılında Gerhard Domagk'ın prontosil bileşiğinin farelerdeki streptokok enfeksiyonlarında etkili olduğunu bildirmesinden bu yana çok geniş bir araştırma ve kullanım alanına sahiptir (Kolaczek vd., 2014; Chen, 2016; Khan, 2018).



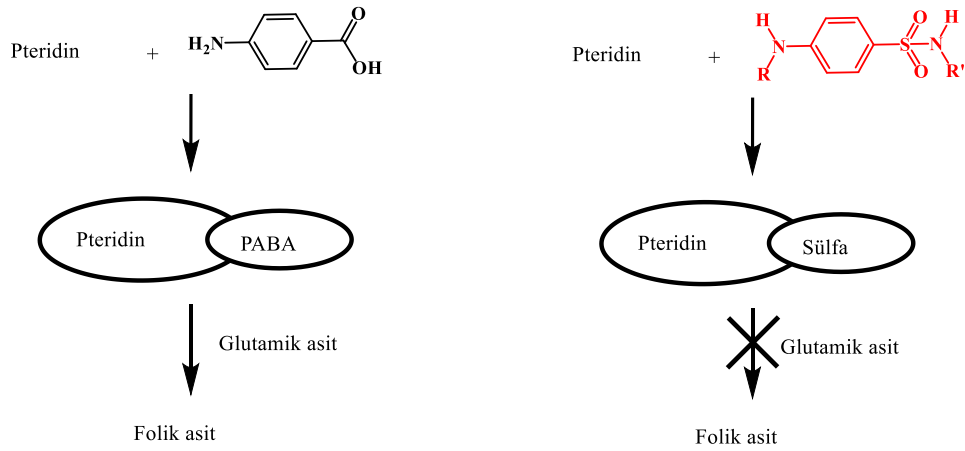
Şekil 1.1. Prontosil ve sülfonamit yapıları

İnsan hücreleri folik asidi sentezleyemedikleri için dışarıdan alırlar. Bunun aksine bakteriler folik asidi hücre duvarından geçiremedikleri için bunu kendileri sentezlemeleri gerekir.



Şekil 1.2. Folik asitin yapısı.

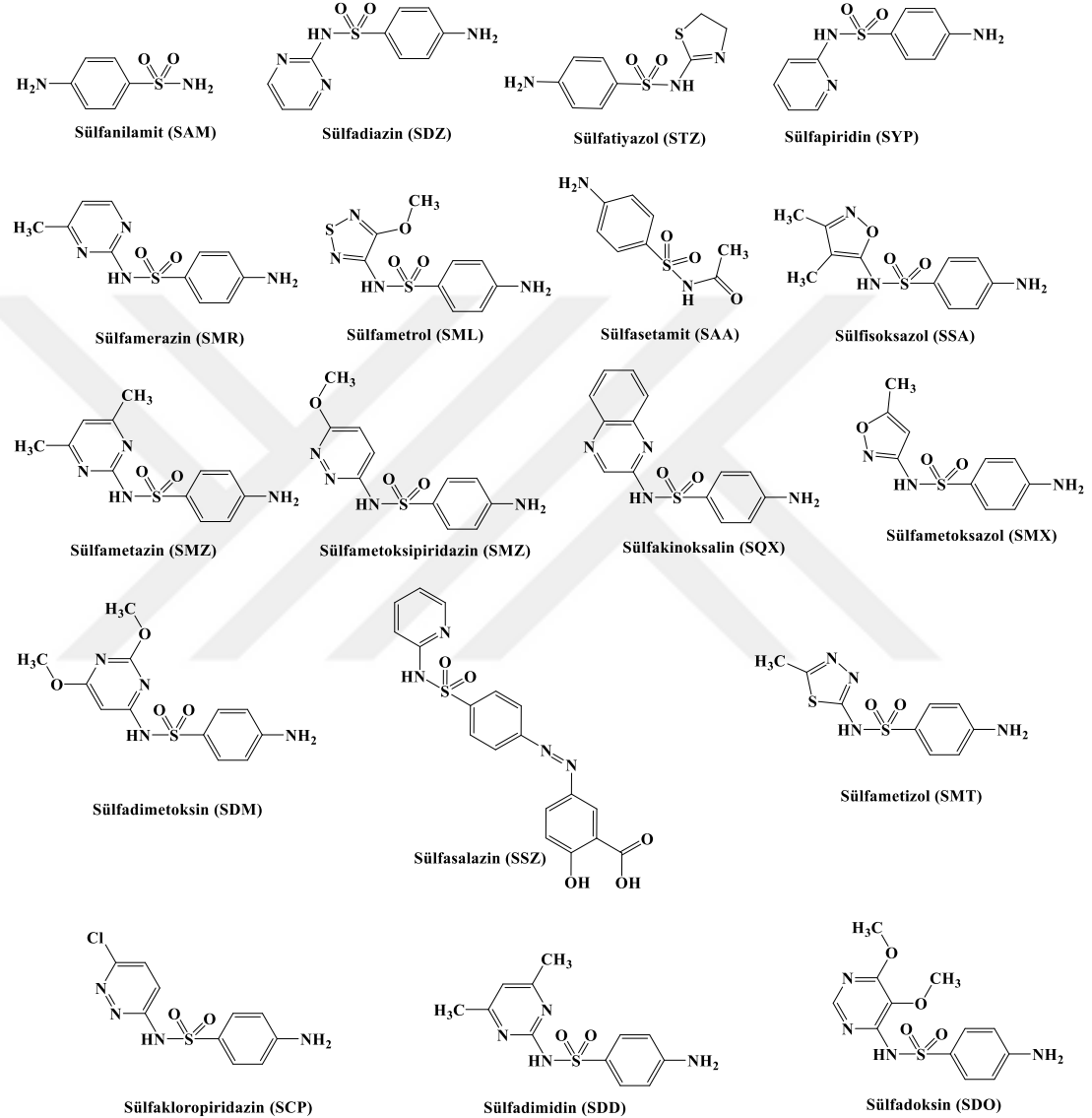
Bakteriler, nükleik asitlerin sentezi için folik aside ihtiyaç duyarlar.



Şekil 1.3. Folik asit sentez ve inhibisyon şeması

Yapısal benzerliği nedeniyle sülfonamid, PABA (*p*-aminobenzoik asit) yerine geçer ve işlevi olmayan folik asit türevleri sentezlenir.

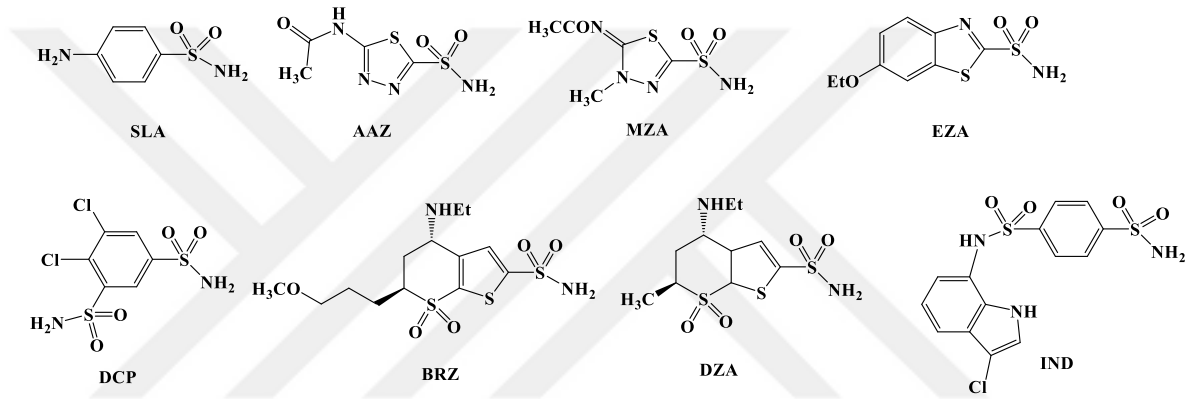
Klinik kullanımda olan 500'e yakın bileşiği bulunan sülfonamidler, farmasötik endüstrisinin önemli fonksiyonel gruplarıdır (Chinthakindi vd., 2017). Günümüzde en çok kullanılan sülfonamidlerin yapıları aşağıda verilmiştir (Dimitrienko vd., 2014).



Şekil 1.4. Çok kullanılan sülfonamid türevleri.

Birçok biyolojik aktif molekülün yapısında bulunan ve önemli bir farmakor olarak değerlendirilen sülfonamid grubu, antimikrobyal (Joshi ve Khosla, 2003; Kaya vd., 2013; Kılıcıl vd., 2003; Özbek vd., 2007), antifungal (Ezabadi vd., 2008), karbonik anhidraz inhibitörü (Supuran, 2008; Kasımoğulları vd., 2011; Özensoy vd. 2005; Dedeoğlu vd. 2015; Dilworth vd., 2015; Küçükbay vd., 2016a; Abdoli vd., 2017), antikanser (Güzel-Akdemir vd., 2013; Han vd., 2017), antiglok (Vullo vd., 2005), kuru göz senderomu (Richichi vd.,

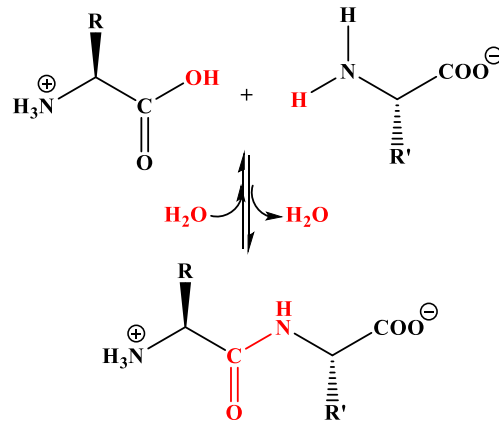
2016), antiviral (Scozzafava vd., 2003), anti-inflamator (Weber vd., 2004; Shah vd., 2012) ve antioksidan (Göçer vd., 2013) özelliklere sahiptirler. Asetazolamit (AAZ), metazolamit (MZA), etoksolamit (EZA), diklorfenamit (DCP), brinzolamit (BRZ) ve dorzolamit (DZA) gibi klinik olarak kullanılan sülfonamitlerin karbonik anhidraz (CA) inhibisyonu ile tumor gelişimi ve metastaz oluşumunda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (Scozzafava vd., 2003). Nitekim indisulam (IND= *N*-(3-kloro-1H-indol-7-il)-4-sülfomoi benzensülfonamit) adıyla bilinen sülfonamit türevi anti kanser ilaç olarak faz II klinik incelemelere ulaşmıştır (Pacchiano vd., 2011). 4-Aminosübstitüye sülfonamitlerin (sülfonilamitler-SLA) bilinen bakteriyostatik etkilerine ilaveten özellikle anilin türevi olmayan sülfonamitlerinde antikanser dahil çok çeşitli biyolojik aktivite sergilemeleri doğrudan sülfonilamit iskeletli olmayan sülfonamitlerinde ilaç kimyası açısından önemli bir farmakor olduğunu ortaya çıkarmıştır.



Şekil 1.5. Karbonik anhidraz inhibitörü ve antikanser özellik sergileyen sülfonamit türevleri.

1.5. Peptitler ve Peptidomimetikler

Peptitler, amino asit zincirleridir. Peptit sentezi, amino asidin karboksil grubunun etkinleştirilmesi ve başka bir amino asidin amino grubuyla tepkimeye girmesiyle gerçekleşir.



Şekil 1.6. Peptit bağı oluşumu.

1881 Yılında Theodor Curtius'un *N*-ucu korunmuş dipeptit olan benzoilglisilglisin'i, glisinin gümüş tuzunu benzoil klorür ile etkileştirerek elde etmesi ile başlamaktadır (Curtius, 1882). Yine aynı yıllarda Emil Fischer de (Fischer ve Fournau, 1901) peptit sentezi çalışmaları yapmıştır (Fields, 1997; David ve Margaret, 2002; Kimmerlin ve Seebach, 2005). 1962 yılında Bruce Merrifield, katı fazda peptid sentezi (Solid Phase Peptide Synthesis) metodunu geliştirmiştir (Merrifield, 1963). Bu çalışmasına 1984 yılında Nobel Kimya ödülü verilmiştir (Merrifield, 1984).

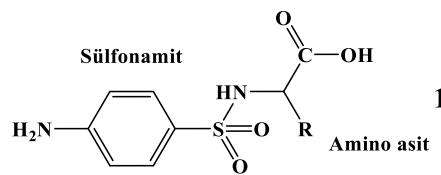
İlk defa yaklaşık 40 yıl önce kullanılmaya başlanan peptidomimetik kavramı, doğal peptit yapıları taklit edilerek sentezlenmiş, protein benzeri küçük moleküller için kullanılmaktadır (Perez, 2018). Peptitler ve modifiye peptit yapıları modern tıbbın vazgeçilmezi olarak birçok alanda karşımıza çıkmaktadır (Blaskovich vd., 2016; De Leon Rodriguez vd., 2016; Gudasheva, 2015). Peptidomimetik tasarımında reseptöre yüksek ilgi, seçicilik ve hücre zarı geçiş aktifliği gibi özellikler dikkate alınmaktadır (Mizuno vd., 2017; Teng vd., 2016).

1.6. Peptit İçeren Sülfonamit Sentezleri

Biyolojik bariyerleri kolay geçmesi ve proteaz saldırılarına daha az duyarlı olması kısa peptit dizilerinin geniş bir biyolojik aktivite (fibrinolitik aktivite, antibiyotik etki, HIV proteaz inhibitörü, lökosit adezyon inhibitörü, antitümör, karbonik anhidaz inhibitörü, antioksidan, antiülser vb.) göstermesini sağlar. Peptit ve proteinler birçok biyolojik prosesi organize etseler de düşük biyoyaralanım ve kararlılıkta sınırlılık gibi dezavantajlara sahiptir. Bu durum, peptit parçalarının, yüksek affiniteli peptit olmayan yapılarla değiştirilmesi için seçici sentez çalışmalarını gerekli kılmaktadır.

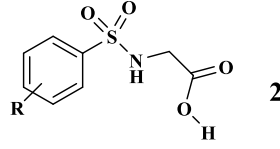
Aşağıda özetlenen çalışmalarda amino asit/peptit içeren sülfonamit türevlerinin önemli ölçüde ilaç öncülü olma potansiyeline sahip bileşikler olduğu görülmektedir.

Maeda ve ark., tarafından yapılan çalışmada *N*-asetilsülfonilamit sülfonil klorürlerden prolin, lizin, aspartik ve arjinin amino asit türevleri kullanılarak amino asit içeren sülfonamitler (**1**) sentezlemişler ve bunların değişik dozlarının trombozdan kaynaklanan damar tıkanıklarını açıcı özellik olarak bilinen fibrinolitik aktivitelerini belirlemişlerdir (Maeda vd., 1985).



Şekil 1.7. Maeda vd. sentezlemiş oldukları amino asit/sülfonamit türevleri.

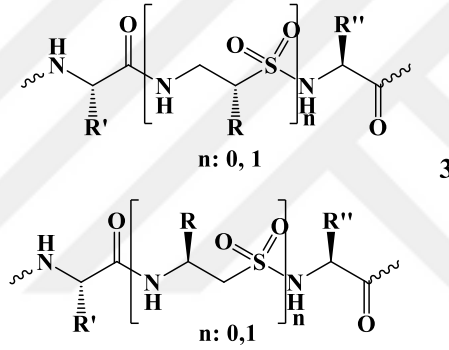
Mayfield ve ark. bir seri N-[[sübstitüeamino)fenil]sülfonil]glisin türevleri (2) sentezleyerek aldoz redüktaz inhibisyon aktivitelerini belirlemişler ve bileşiklerdeki lipofilik özelliğin artışına paralel olarak aldoz redüktaz enzim inhibisyon potansiyelinin yükseldiğini rapor etmişlerdir (Mayfield ve DeRuiter, 1987; DeRuiter vd., 1989).



R: NH₂, PhCONH, Me₂NH, PhCH₂CONH

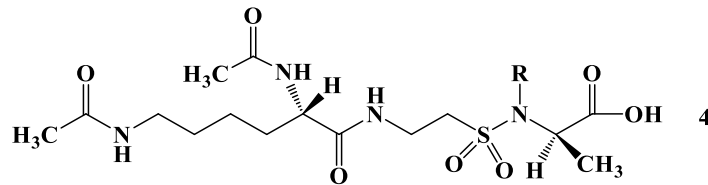
Şekil 1.8. Mayfield vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.

Moree ve ark. peptidosülfonamit türevleri (3) sentezlemişler ve HIV proteaz inhibitor özelliklerini incelediler (Moree vd., 1995).



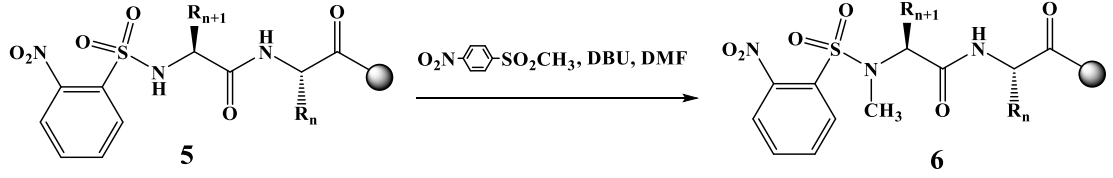
Şekil 1.9. Moree vd. tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.

Paik ve White, D-alanin içeren β-sülfonopeptitidin alanin amino asidini yarı esansiyel amino asit olan taurine ile değiştirilerek elde edikleri sülfonamit türevinin (4) bakteri hücre duvarının oluşumunda yer alan çapraz-bağlı enzimlerin inhibisyonu için sentezlediler (Paik ve White, 1996).



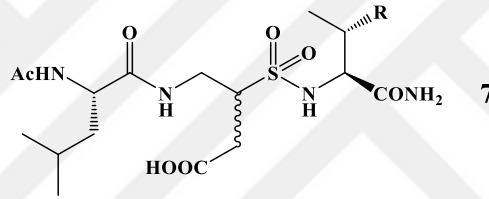
Şekil 1.10. Paik ve White tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.

Miller ve Scanlan, peptitlerin N-metilasyonunu, peptitleri önce sülfonamit türevine dönüştürüp ardından metil 4-nitrosülfonat esteri kullanarak gerçekleştirmişlerdir. Ara basamakta, dolaylı olarak peptit sülfonamit türevlerini (6) sentezlediler (Miller ve Scanlan, 1997).



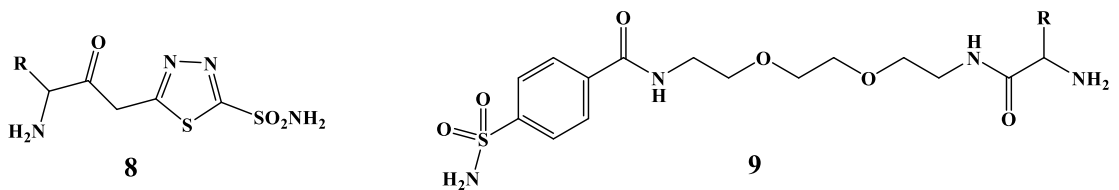
Şekil 1.11. Miller ve Scanlan tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.

Carson ve ark. lökosit adezyon inhibisyonu etkisi gösteren sülfonopeptidler (7) sentezlediler (Carson vd., 1997).



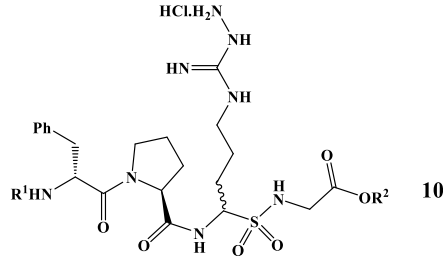
Şekil 1.12. Carson vd. tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.

Supuran ve ark. β -alanin amino asiti içeren sülfonamit türevleri (8, 9) sentezlemiş ve bu bileşiklerin karbonik anhidraz I, II ve IV izoenzimlerine karşı inhibisyon etkilerini incelemişler ve amino asit içermeyen sülfonamitlerle inhibisyon değerlerin karşılaştırdıklarında amino asit içerenlerin çok daha aktif olduklarını bulmuşlardır (Supuran vd., 2000).



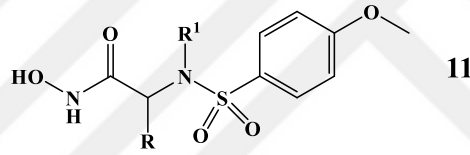
Şekil 1.13. Supuran vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.

Lowik ve Liskamp amino asit içeren sülfonamid türevleri olan peptidomimetikler (**10**) sentezlediler (Lowik ve Liskamp, 2000).



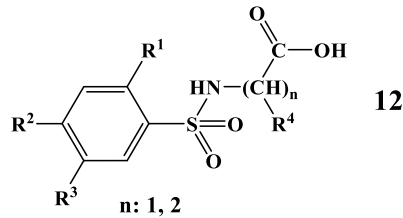
Şekil 1.14. Lowik ve Liskamp tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamid türevleri.

Dankwardt ve ark. amino asit içeren sülfonamid hidroksamat türevleri (**11**) sentezlemiş ve prokollajen C-proteinaz inhibitör etkisini incelediler (Dankwardt vd., 2002).



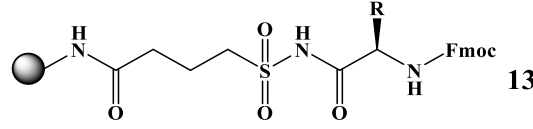
Şekil 1.15. Dankwardt vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamid türevleri.

El-Sharif ve ark. tosil klorürler ile amino asitlerin tepkimesinden amino asit-sülfonamid bileşikleri (**12**) hazırladıktan sonra amino asit karboksil kısmını triazol türevlerine dönüştürüp antifungal aktivitelerini incelemişler ve mikostatin standart antifungal ilaçtan çok daha etkili olduklarını bulmuşlardır (El-Sharief vd., 2002).



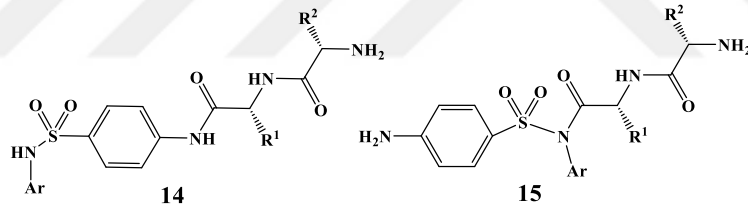
Şekil 1.16. El-Sharif vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamid türevleri.

Ingenito ve ark. Fmoc (floretilmetiloksikarbonil) korumalı amino asit sülfonamitleri (13) kısa tepkime sürelerinde ve düşük rasemizasyon seviyelerinde etkin bir şekilde açıldıklarını rapor etmişlerdir (Ingenito vd., 2002).



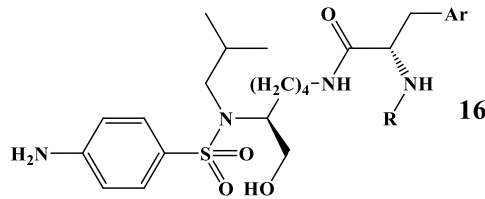
Şekil 1.17. Ingenito vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.

Gomes ve ark. *N*-korumalı amino asit ve peptidleri kullanarak DCC (*N,N'*-disikloheksilkarbodiimide) metodu ile antimalaryal ve bakteriostatik özellikli bir seri amino asit ve peptit içeren N^1 ve N^4 süstitüye sülfonamit türevleri (14, 15) sentezlemişlerdir. Normal peptit sentezleri kullanarak yaptıkları açılışta N^4 azotunun regioselektif olarak açıldığını tespit etmişlerdir (Gomes vd., 2003).



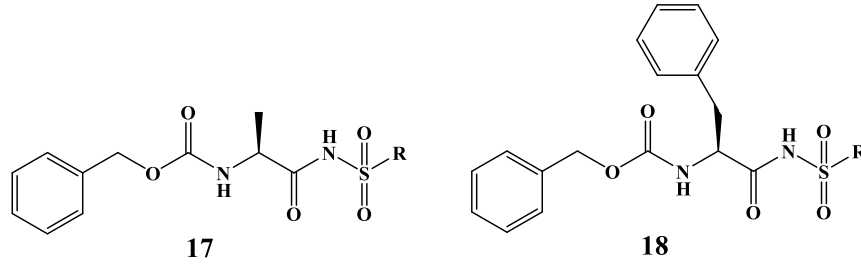
Şekil 1.18. Gomes vd. tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.

Stranix ve ark. lizin-sülfonamit benzeri bileşikler (16) sentezleyerek HIV-proteaz inhibitör ve anti viral etkilerini incelediler (Stranix vd., 2003; Stranix vd., 2006).



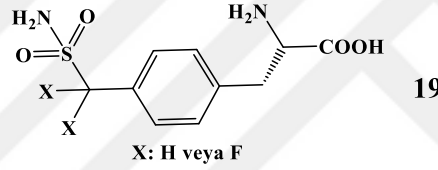
Şekil 1.19. Stranix vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.

Katritzky ve ark. Cbz-Ala-benzotriazol ve Cbz-Phe-benzotriazollerle sülfonamitleri (17, 18) açılmişlerdir (Katritzky vd., 2004).



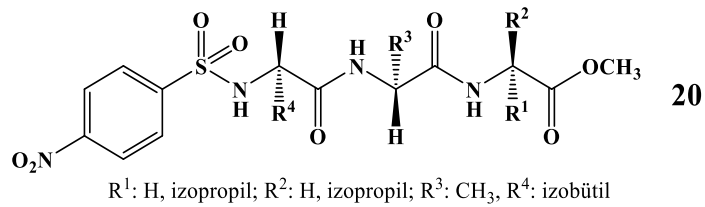
Şekil 1.20. Katritzky vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.

Hill ve ark. 4-konumunda sülfonilamidometil grubu bulunan N-Fmoc korumalı fenilalanin amino asidinin türevlerini (19) sentezleyerek bunların proetin triozin fosfataz enzim inhibisyonu ile fosfotriozin (pTyr) özelliklerini incelediler (Hill vd., 2006).



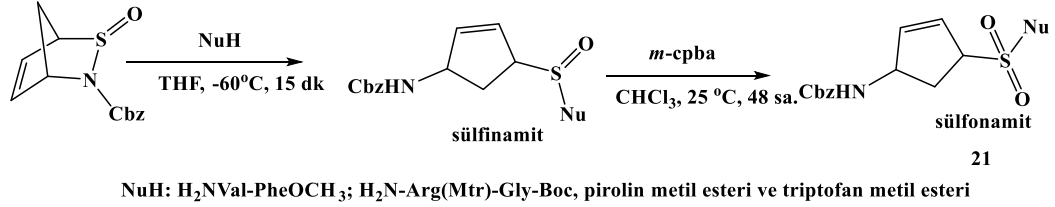
Şekil 1.21. Hill vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.

Leggio ve ark. çözelti fazında peptit sentezi için, amino asit koruma grubu olarak *p*-nitrobenzensülfonil (nosil) grubundan yararlanarak N-Nosil- α -amino asit içeren kısa peptit türevleri (20) sentezlediler (Leggio vd., 2007).



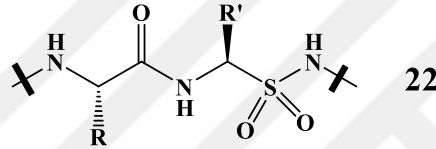
Şekil 1.22. Leggio vd. tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.

Papandrea ve Ponticelli yaptıkları çalışmada 3,6-dihidrotiyazin-1-okstitin nükleofilik bölünmesi ve ardından *m*-klorperbenzoik asitle (*m*-CPBA) yükseltgenmesi ile ılıman şartlarda iki basamaklı yeni bir sülfonamit (**21**) sentez metodu geliştirdiler (Papandrea ve Ponticelli, 2008).



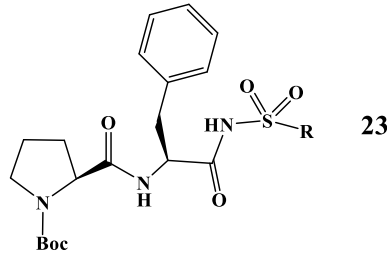
Şekil 1.23. Papandrea ve Ponticelli tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.

Brouwer ve ark. geliştirmiş oldukları yöntemle alken ve sülfonamit grupları içeren yeni dipeptidosülfonamit (**22**) izoesterlerini sentezlediler (Brouwer vd., 2008).



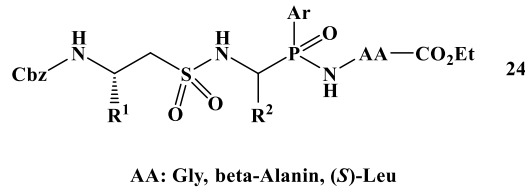
Şekil 1.24. Brouwer vd. tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.

Tsandi ve ark. doğal olmayan homoprolin amino asiti ile prolin-fenilalanin içeren dipeptidin sülfonamit türevlerini (**23**) sentezleyerek Michael ve aldol tepkimelerinde organokatalizör olarak kullanmışlardır (Tsandi vd., 2009).



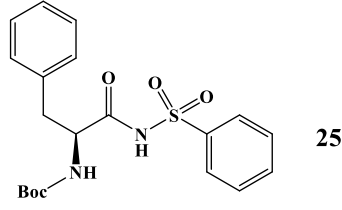
Şekil 1.25. Tsandi vd. tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.

He ve ark. sülfonofosfinopeptitleri, N-korunmalı 2-aminoalkansülfonamit, aromatik aldehit ve arıldiklorofosfinlerin Mannich tipi tepkimesi ve ardından amino esterler ile aminolisizi ile yüksek verimle sentezlediler (**24**) (He vd., 2009).



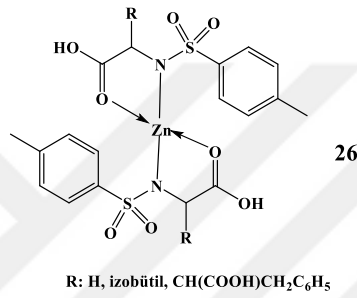
Şekil 1.26. He vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.

Wu ve ark. geliştirmiş oldukları yöntemle N-(α -aminoasil) sülfonamid türevlerini (**25**) yüksek verimle ve herhangi bir rasemizasyon oluşmadan sentez etmişlerdir (Wu vd., 2012).



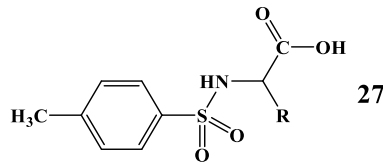
Şekil 1.27. Wu vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamid türevleri.

Khan ve ark. amino asit içeren sülfonamid türevlerinin Zn(II) komplekslerini (**26**) sentezlemiş ve antibakteriyel özelliklerini incelediler (Khan vd., 2013).



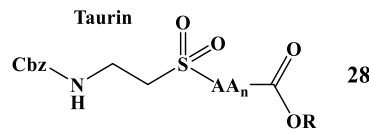
Şekil 1.28. Khan vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamid türevleri.

Sahoo ve Subudhi 2-{[(4-metilfenil)sülfonil]amino}-3-sülfonilpropanoik asit türevleri (**27**) sentezlemiş ve antiülser özelliklerini incelediler (Sahoo ve Subudhi, 2014).



Şekil 1.29. Sahoo ve Subudhi tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamid türevleri.

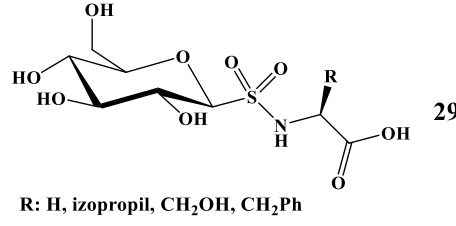
Vertesaljai ve ark. benzotriazol metodu kullanarak taurin-sülfonopeptit türevleri (**28**) sentezlediler (Vertesaljai vd., 2014).



AA: Phe-Gly; Ala-Gly; Phe-Met; Val-Gly; Phe-Gly; Ala-Gly; L-pro-L-Ala

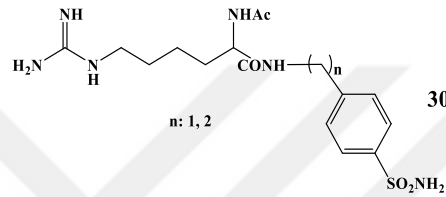
Şekil 1.30. Vertesaljai vd. tarafından sentezlenen peptit/sülfonamid türevleri.

Lopez ve ark. sülfonamit içeren glikozil-amino asit türevleri (**29**) sentezlediler (Lopez vd., 2014).



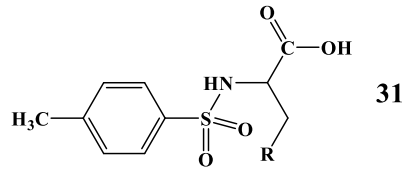
Şekil 1.31. Lopez vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.

Ceruso ve ark amino asit-sülfonamit türevleri (**30**) sentezlemiş ve bu bileşiklerin karbonik anhidraz XII enzimi inhibisyon etkisini incelediler (Ceruso vd., 2015).



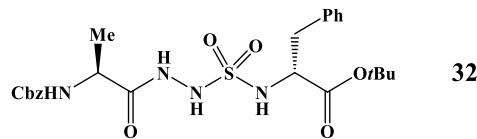
Şekil 1.32. Ceruso vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.

Qadir ve ark. sülfonamit-amino asit türevleri (**31**) sentezlemiş ve antibakteriyel aktivitelerini incelediler (Qadir vd., 2015).



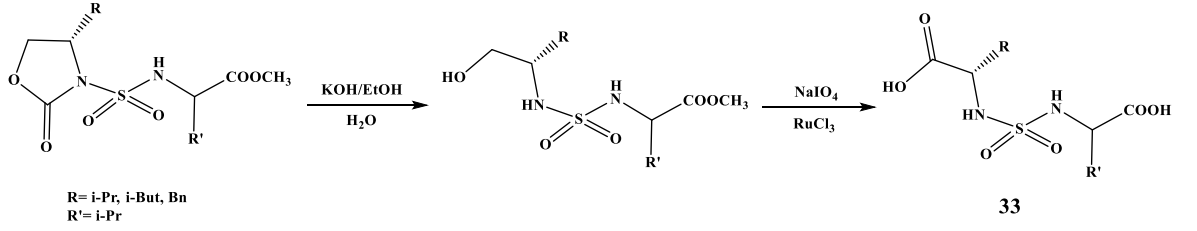
Şekil 1.33. Qadir vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.

Turcotte ve Lubell azasülfüritripeptitler (**32**) sentezleyerek kristal yapılarını incelediler (Turcotte ve Lubell, 2015).



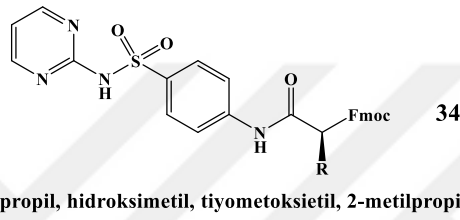
Şekil 1.34. Turcotte ve Lubell tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.

Berredjem ve ark. modifiye oksazolidin bileşiklerinden çıkarak peptidosülfonamit türevleri (33) sentezlediler (Berredjem cd., 2015).



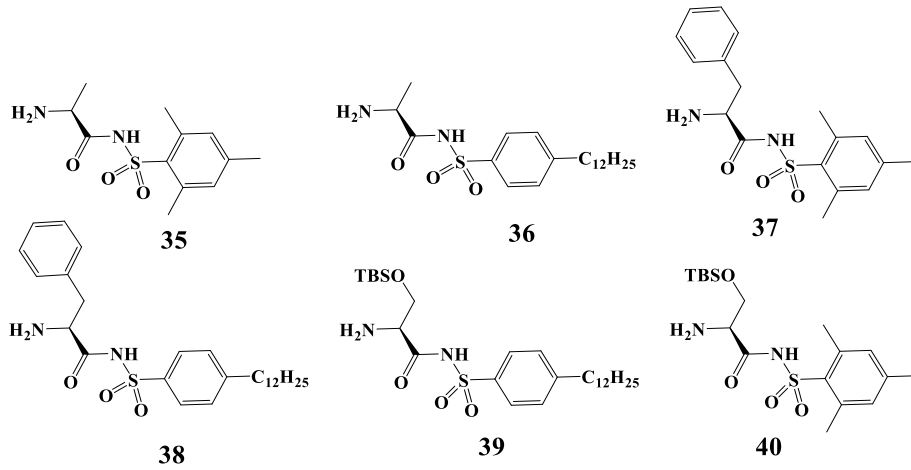
Şekil 1.35. Berredjem vd. tarafından sentezlenen peptit/sülfonamit türevleri.

El-Henawy ve Hanafy sülfodiazin-amino asit türevlerinin Zn(II) kompleksleri (34) sentezlemiş ve biyolojik aktivitelerini incelediler (El-Henawy ve Hanafy, 2015).



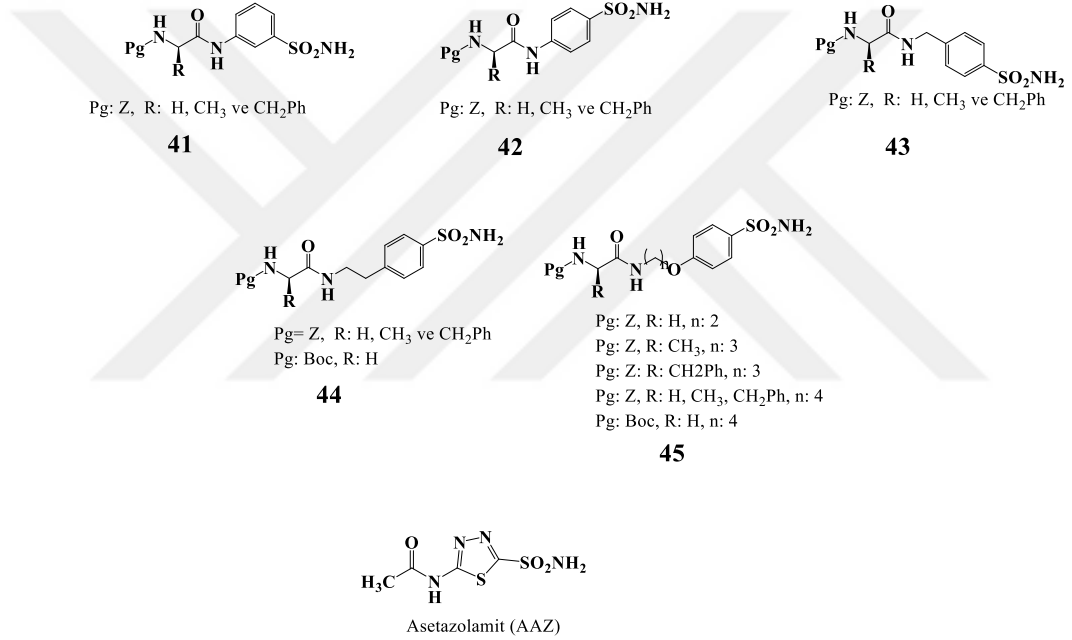
Şekil 1.36. El-Henawy ve Hanafy tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.

Wang ve ark. amino asit-sülfonamit türevlerinin (35-40) izatinler ile sikloheksanon arasındaki aldol tepkimesi üzerindeki katalitik etkilerini incelediler (Wang vd., 2015).



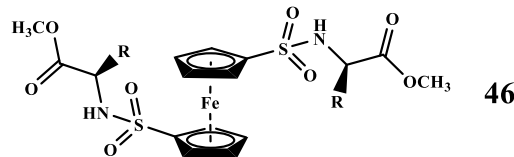
Şekil 1.37. Wang vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamit türevleri.

Literatürde bulunan sülfonamidlerin çok azında sentezi hedeflenen bileşiklerdeki gibi sülfonamidin 4. konumundaki amino grubunun amino asit süstitüsüyonu yer almaktadır. Aslında bakteriyostatik aktivite için 4. amino azotunun serbest olması istenmektedir. Ancak sentezi yapılmış olan (Küçükbaş vd., 2016a) 4. amino veya 4-aminoalkil grubu taşıyan sülfonamidlerin amino grubunun amino asit ile açillenmiş türevlerinin asetazolamitten çok daha iyi karbonik anhidraz enzim inhibisyonu göstermiş olmaları bu konunun detaylıca çalışılması gerektiğini açığa çıkartmıştır. Küçükbaş ve ark. Z veya Boc koruma gruplu Gly, Ala ve Phe içeren bir seri sülfonamid türevi (**41-45**) sentezleyerek bunların hCA I, II, IV and XII karbonik anhidraz enzim inhibisyonlarını stopped-flow cihazı ile belirlemişler ve bir çoğunun hCA XII dışındaki enzimleri standart inhibitör olarak kullanılan asetazolamitten (AAZ) çok daha iyi inhibe ettiklerini belirlemişlerdir (Küçükbaş vd., 2016a).



Şekil 1.38. Küçükbaş vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamid türevleri.

Chanawanno ve ark. amino asit içeren ferrosenil bis(sulfonamid) türevleri (**46**) sentezlemiş ve spektroskopik yöntemler kullanarak molekül içi ve moleküller arası H-bağı özelliklerini incelediler (Chanawanno vd., 2018).



Şekil 1.39. Chanawanno vd. tarafından sentezlenen amino asit/sülfonamid türevleri.

1.7. Çalışmanın Amacı

Peptidler sadece hormonlar, nörotransmitterler, nöromodülatör ajanlar veya immünomodülatörler gibi birçok fizyolojik sürecin düzenlenmesinde önemli araçlar değil, aynı zamanda antagonistler veya enzim inhibitörleri olarak etki gösterirler. Bu geniş etki yelpazesi, peptitleri ilaç endüstrisinde cazip hale getirmektedir. Sergiledikleri geniş etkilere rağmen, zayıf oral biyoyararlanım, düşük emilim ve immünojenik yapının hızlı bozulması gibi nedenler peptitlerin modifikasyonunu zorunlu hale getirmektedir.

Bilinen sülfonamid ilaçları ise antihipertansif ajan, antimikrobial, antifungal, karbonik anhidraz inhibitörü, antikanser, anti-glakom, kuru göz sendromu, antiviral, anti-inflamator ve antioksidan gibi çeşitli biyolojik aktiviteler gösterir.

Literatürdeki bilgiler ışığında, peptit ve sülfonamid yapılarının bir arada bulunduğu moleküllerin tasarımı ile her iki gruba ait biyolojik aktivitelerin güçleneceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada, biyoaktif iki yapının tek molekülde birleştirilerek daha aktif bir yapının oluşturulması hedefi kapsamında sentezlenen yeni bileşiklerin, bazı insan karbonik anhidraz enzimlerine karşı inhibisyon özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1 Kullanılan Araç ve Gereçler

- Tartımlar için Sartorius (GE812) marka terazi,
- Karıştırma ve ısıtma işlemi için Heidolph marka ısıtıcılar,
- Milestone (Star S) marka mikrodalga cihazı,
- Gallenkamp marka erime noktası tayin cihazı,
- Heidolph (Laborota 400) marka evaporatör,
- IR spektrumları için Perkin Elmer Spectrum one marka infrared cihazı,
- Element analizi için LECO 932-CHNS cihazı,
- ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları için Bruker Avance 300 MHz UltrashieldTM ve Bruker AscendTM 600 MHz cihazı.

2.1.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

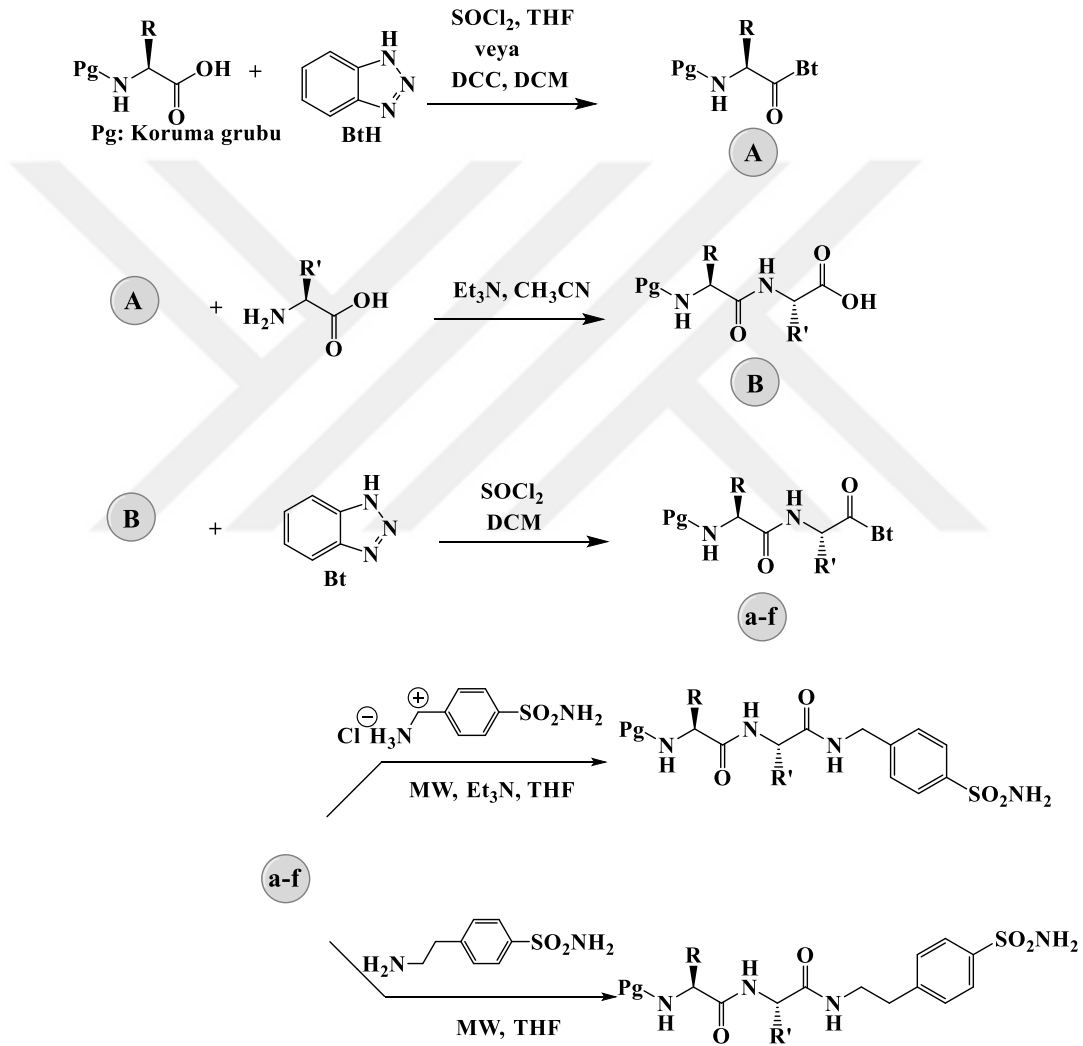
z-Gly-OH (Aldrich), z-Phe-OH (Alfa Aesar), z-Ala-OH (Alfa Aesar), z-Cys-OH (Aldrich), z-Met-OH (Fluorochem), Boc-Gly-OH (Aldrich), Boc-Ala-OH (Aldrich), Boc-Phe-OH (Aldrich), Glisin (Fisher Bioreagents), L-Alanin (Fisher Bioreagents), L-Fenilalanin (Merck), L-Lösin (Applichem), L-İzolösin (Applichem), L-Valin (Fisher Bioreagents), DCC (Applichem), 1H-Benzotriazol (Alfa Aesar), Trietilamin (Merck), Na_2CO_3 (Acros), Na_2SO_4 (Merck), SOCl_2 (Acros).

Kullanılan Çözümler: THF, DMF, CH_3CN , H_2O , EtOH, dietil eter, kloroform, etil asetat, diklormetan, CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ (NMR çözgeni)

2.2. Yöntem

Bu tez kapsamında aşağıda genel tepkimeleri ve sentezleri verilen 50 adet yeni bileşik sentezlenerek NMR (^1H ve ^{13}C), IR ve element analizleriyle yapıları aydınlatılmış ve karbonik anhidraz enzim inhibisyon değerleri belirlenmiştir.

Bu çalışmada kullanılan **a-f** (Katritzky vd., 2004; Panda vd., 2013a; Panda vd., 2013b; Küçükbay vd., 2016b; Küçükbay vd., 2016c; Küçükbay ve Buğday, 2014) bileşikleri verilen literatür yöntemlerine göre sentezlenmiş ve erime noktası karşılaştırması yapıldıktan sonra kullanılmıştır.



Şekil 2.1. Başlangıç bileşiklerinin ve sentezlenen yeni bileşiklerin genel şeması.

2.2.1. A grubu bileşikler sentezi:

Z-koruma gruplu amino asit için: THF içinde çözünmüş benzotriazol (4 equiv.), SOCl_2 (1.2 equiv.) eklenerek oda sıcaklığında 20-30 dk etkileştirildi. Daha sonra çözeltiye Z-korunmalı amino asit eklendi. Tepkime bu şartlarda 2 saat devam ettirildi. Bu süre sonunda oluşan katı süzülüp atıldı ve uçucu maddeler, döner buharlaştırıcı ile uçuruldu. Kalan madde etil asetatla ekstrakte edildi ve Na_2CO_3 çözeltisi ile yıkandı (3 kez). Etil asetat fazı NaSO_4 ile kurutulduktan sonra döner buharlaştırıcı ile uçuruldu. Kalan maddenin katı olması durumunda bir sonraki aşamaya geçildi. Yağımsı madde olması durumunda ise bir sonraki aşamaya alkol/eter çözgen sisteminde kristlendirildikten sonra geçildi.

Boc-koruma gruplu amino asit için: Boc-AA-OH (1 equiv.) ve DCC (1 equiv.) inert atmosferde DCM içinde çözünerek 30 dk etkileştirildi. Daha sonra benzotriazol (1 equiv.) eklenerek oda sıcaklığında 12 saat etkileştirildi. Reaksiyon sonunda oluşan katı süzülerek ayrıldı, çözelti silikajelden geçirildi ve uçucu maddeler, döner buharlaştırıcı ile uçuruldu. Kalan madde etil asetatla ekstrakte edildi ve Na_2CO_3 çözeltisi ile yıkandı (3 kez). Etil asetat fazı NaSO_4 ile kurutulduktan sonra döner buharlaştırıcı ile uçuruldu. Kalan maddenin katı olması durumunda bir sonraki aşamaya geçildi. Yağımsı madde olması durumunda ise bir sonraki aşamaya alkol/eter çözgen sisteminde kristlendirildikten sonra geçildi.

2.2.2. B grubu bileşikler sentezi:

α -AA-bt/Boc-AA-bt (1 equiv.), α -AA-OH (1.2 equiv.), ve Et_3N (1.2 equiv.) $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (7:3) çözgen sisteminde 2 saat etkileştirildi. Bu süre sonunda çözgen uçuruldu, kalan madde etil asetatla ekstrakte edildi ve 4N HCl çözeltisi ile yıkandı (3 kez). Etil asetat fazı NaSO_4 ile kurutulduktan sonra döner buharlaştırıcı ile uçuruldu. Kalan maddenin katı olması durumunda bir sonraki aşamaya geçildi. Yağımsı madde olması durumunda ise bir sonraki aşamaya alkol/eter çözgen sisteminde kristlendirildikten sonra geçildi.

2.2.3. a-f grubu bileşikler sentezi:

DCM içinde çözünmüş benzotriazol (4 equiv.), SOCl_2 (1 equiv.) eklenerek oda sıcaklığında 20-30 dk etkileştirildi. Daha sonra ortam sıcaklığı $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 'ye (buz –tuz karışımı) düşürülerek korunmalı dipeptit (1 equiv.) eklendi ve tepkime bu şartlarda 5 saat devam ettirildi. Bu süre sonunda oluşan katı süzülüp atıldı ve uçucu maddeler, döner buharlaştırıcı ile uçuruldu. Kalan madde etil asetatla ekstrakte edildi ve Na_2CO_3 çözeltisi ile yıkandı (3 kez). Etil asetat fazı NaSO_4 ile kurutulduktan sonra döner buharlaştırıcı ile uçuruldu. Kalan maddenin katı olması durumunda bir sonraki aşamaya geçildi. Yağımsı madde olması durumunda ise bir sonraki aşamaya alkol/eter çözgen sisteminde kristlendirildikten sonra geçildi.

2.2.4. 4-(2-Aminoetil)benzen sülfonamit-dipeptit bileşikleri sentezi (1-26)

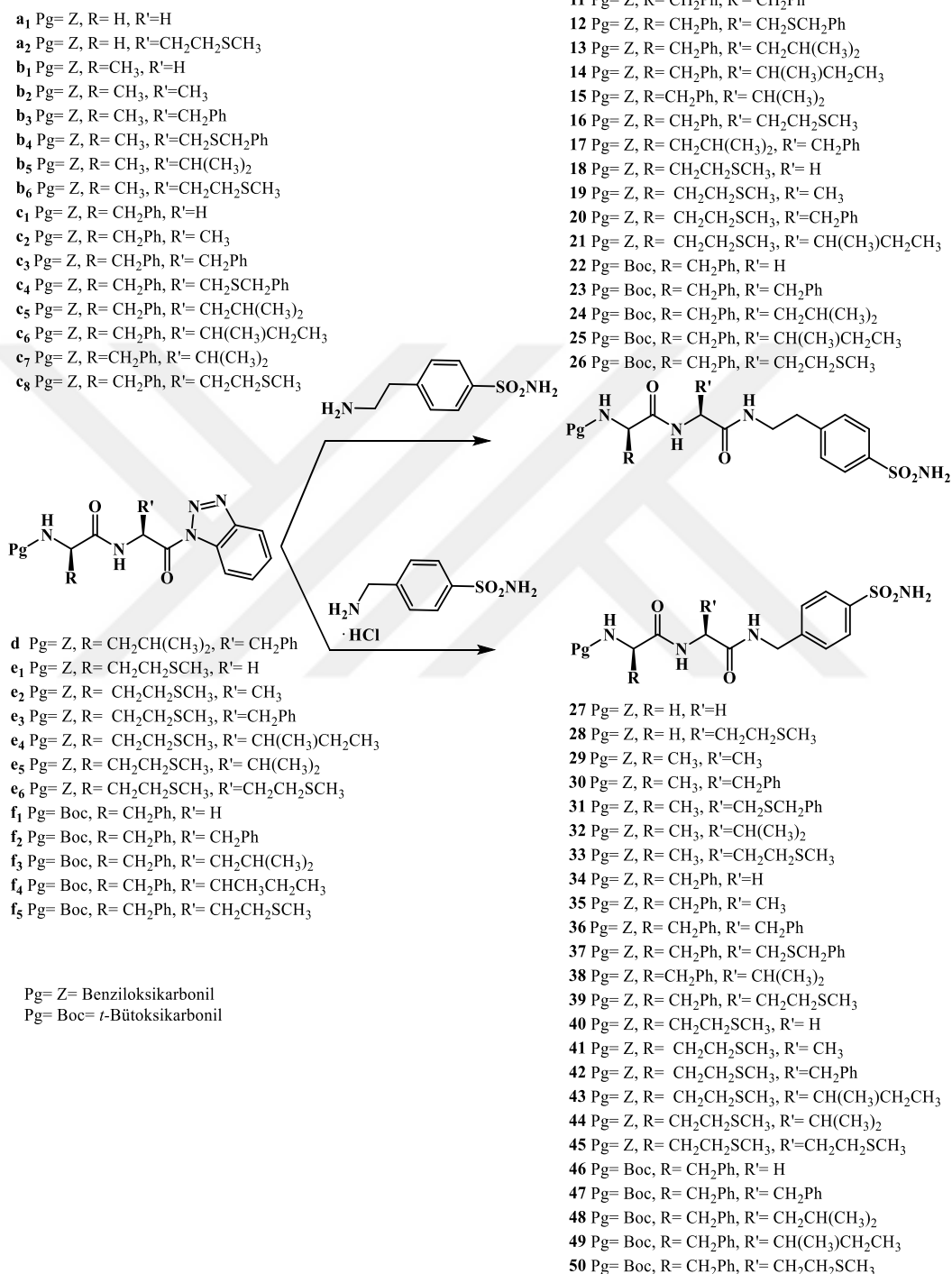
Bileşik **a-f** (1 equiv.) ve 4-(2-aminoetil)benzen sülfonamit (1 equiv.) THF içinde çözülerek mikrodalga cihazında 70 °C' de (100 Watt) 30 dk etkileştirildi. Bu süre sonunda uçucu maddeler döner buharlaştırıcı ile uçuruldu ve kalan madde etil alkolde kristallendirildi.

2.2.4.1. 4-(2-Aminoetil)benzen sülfonamit-dipeptit bileşiği sentez örneği (Benzil (2-okso-2-((2-okso-2-((4-sülfomoilfenetil)amino)etil)amino)etil)karbamat (1)): Bileşik **a₁** (Z-Gly-Gly-Bt) (0.20 g; 0.54 mmol) ve 4-(2-aminoetil)benzen sülfonamit (0.11 g; 0.54 mmol) THF (5 mL) içinde çözülerek mikrodalga cihazında 70 °C' de (100 Watt) 30 dk etkileştirildi. Bu süre sonunda uçucu maddeler döner buharlaştırıcı ile uçuruldu ve kalan madde etil alkolde kristallendirildi (verim: % 75, 0.18 g).

2.2.5. (4-Sülfomoilfenil)metanamin-dipeptit bileşikleri sentezi (27-50)

Bileşik **a-f** (1 equiv.), (4-sülfomoilfenil)metanaminyum klorür (1 equiv.) ve Et₃N (2,5 equiv.) THF içinde çözülerek mikrodalga cihazında 70 °C' de (100 Watt) 30 dk etkileştirildi. Bu süre sonunda uçucu maddeler döner buharlaştırıcı ile uçuruldu ve kalan madde etil alkolde kristallendirildi.

2.2.5.1 (4-Sülfomoilfenil)metanamin-dipeptit bileşiği sentez örneği (Benzil (2-okso-2-((2-okso-2-((4-sülfomoilbenzil)amino)etil)amino)etil)karbamat (27)): Bileşik **a₁** (Z-Gly-Gly-Bt) (0.2 g; 0.54 mmol), (4-sülfomoilfenil)metanaminyum klorür (0.12 g; 0.54 mmol) ve Et₃N (0.19 mL; 1.4 mmol) THF (5 mL) içinde çözülerek mikrodalga cihazında 70 °C' de (100 Watt) 30 dk etkileştirildi. Bu süre sonunda uçucu maddeler döner buharlaştırıcı ile uçuruldu ve kalan madde etil alkolde kristallendirildi (verim: % 81, 0.19 g).



Şekil 2.2. Sentezlenen yeni dipeptit/sülfonamit bileşikleri.

Tablo 2.1. Sentezlenen başlangıç bileşiklerine ait erime noktası değerleri.

Bileşik	Pg	R	R'	e.n (°C)
a ₁	Z	H	H	438-439 (Lit. 438-439), Küçükbaş ve Buğday, 2014.
a ₂	Z	H	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	(156-157) Küçükbaş vd., 2019, Buğday vd., 2018.
b ₁	Z	CH ₃	H	161-162 (Lit. 162-164) Katritzky vd., 2011.
b ₂	Z	CH ₃	CH ₃	(165-166) Sureshbabu vd., 2007
b ₃	Z	CH ₃	CH ₂ Ph	162-163 (Lit. 148-149) Katritzky vd., 2004b.
b ₄	Z	CH ₃	CH ₂ SCH ₂ Ph	(136-137) Küçükbaş vd., 2019, Buğday vd., 2018.
b ₅	Z	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	(147-148) Katritzky vd., 2005.
b ₆	Z	CH ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	(125-126) Biswas vd., 2013.
c ₁	Z	CH ₂ Ph	H	167-168 (Lit. 169-171) Bajaj vd., 2012.
c ₂	Z	CH ₂ Ph	CH ₃	178-179 (Lit. 180-181) Katritzky vd., 2004b.
c ₃	Z	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	(187-188) Küçükbaş vd., 2019, Buğday vd., 2018.
c ₄	Z	CH ₂ Ph	CH ₂ SCH ₂ Ph	(156-157) Küçükbaş vd., 2019, Buğday vd., 2018.
c ₅	Z	CH ₂ Ph	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(127-128) Küçükbaş vd., 2019, Buğday vd., 2018.
c ₆	Z	CH ₂ Ph	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	(168-169) Küçükbaş vd., 2019, Buğday vd., 2018.

c₇	Z	CH ₂ Ph	CH(CH ₃) ₂	(141-142) Küçükbay vd., 2019, Buğday vd., 2018.
c₈	Z	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	(117-118) (Lit. 110-112) Katritzky vd., 2009.
d	Z	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ Ph	(154-155) Küçükbay vd., 2019, Buğday vd., 2018.
e₁	Z	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	H	(167-168) Küçükbay vd., 2019, Buğday vd., 2018.
e₂	Z	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	CH ₃	(111-112) (Lit. 104-105) Katritzky vd., 2009.
e₃	Z	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	CH ₂ Ph	(168-169) Küçükbay vd., 2019, Buğday vd., 2018.
e₄	Z	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	(115-116) Küçükbay vd., 2019, Buğday vd., 2018.
e₅	Z	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	CH(CH ₃) ₂	(94-95) Küçükbay vd., 2019, Buğday vd., 2018.
e₆	Z	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	(151-152) Küçükbay vd., 2019, Buğday vd., 2018.
f₁	Boc	CH ₂ Ph	H	(138-139) Biswas vd., 2013.
f₂	Boc	CH ₂ Ph	CH ₂ Ph	(167-168) Küçükbay vd., 2019, Buğday vd., 2018.
f₃	Boc	CH ₂ Ph	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(140-141) Küçükbay vd., 2019, Buğday vd., 2018.
f₄	Boc	CH ₂ Ph	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	(126-127) Küçükbay vd., 2019, Buğday vd., 2018.
f₅	Boc	CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ SCH ₃	(131-132) Küçükbay vd., 2019, Buğday vd., 2018.

2.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Sentezlenen yeni bileşiklerin hCA I, II, IX ve XII (veya IV) karbonik anhidraz enzim inhibisyonları Eczacılık Fakültesi Temel Eczacılık Bilimleri Bölümünden Prof. Dr. F. Zehra Küçükbay ve Firenze Üniversitesinden (İtalya) Prof. Dr. Claudiu T. Supuran grubundan doktora öğrencileri Silvi Bua ve Emanuela Berrino ile birlikte Firenze Üniversitesinde Stopped-Flow cihazı ile Khalifah metoduna (Khalifah, 1971) göre belirlenmiştir.

2.3.1. Karbonik anhidraz enzim inhibisyonu çalışmaları

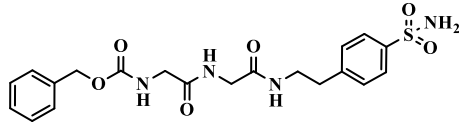
Bileşiklerin karbonik anhidraz katalizli CO₂ hidratasyon aktivitesini tayin etmek için bir Applied Photophysics stopped-flow cihazı kullanılmıştır (Khalifah, 1971). Tampon çözelti olarak Herpes (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (pH: 7.5) tamponu, indikatör olarak fenol kırmızısı (0.2 mM) ve sabit iyonik şiddeti sürdürmek için 20 mM Na₂SO₄ çözeltisi kullanılarak 557 nm maksimum absorbandsda başlangıç ile 10-100 saniye periyodundaki CA-katalizli CO₂ hidratasyon tepkimesinin hızları belirlenmiştir. Kinetik parametreler ve inhibisyon sabitleri için kullanılan CO₂ derişimleri 1.7-17 mM aralığındadır. Başlangıç hızları belirlendikten sonra, katalizsiz hızlar aynı yöntem ile belirlenerek toplam gözlenen hızdan çıkartılmıştır. Stok inhibitör çözeltileri (0.1 mM) distile suda hazırlanmış ve daha sonra analiz tamponu ile 0.01 nM a seyreltilmiştir. İnhibitör ve enzim çözeltileri analiz öncesi E-I kompleksi oluşması için beraberce oda sıcaklığında 15 dk inkübe edilmiştir. CA-katalizli hidrasyon hızlarının tersi (1/V) y eksenine, substrat derişimlerinin tersi ise x eksenine (1/S) karşı grafiğe geçirilerek bilgisayar destekli programla oluşturulmuş Lineweaver-Burk (Lineweaver and Burk, 1934) grafiğinden doğrunun y eksenini kestiği nokta 1/V_{max}, x eksenini kestiği nokta -1/K_m ve doğrunun eğimi de K_m/V_{max} olarak belirlenmiştir. Buradan K_m ve V_{max} değerleri tespit edilmiştir. % CA aktivite değerleri y ekseninde, inhibitör derişimleri x eksenine konularak elde edilen eğriden enzim aktivitesinin % 50 olduğu değer IC₅₀ olarak belirlenmiştir. İnhibisyon sabitleri PRISM 3 kullanılarak doğrusal olmayan en küçük kareler metodu ve aşağıda verilen Cheng-Prusoff eşitliğine göre tespit edilmiştir (Del Prete vd., 2014).

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{S}{K_m}}$$

3. ARAŞTIRMA BULGULARI

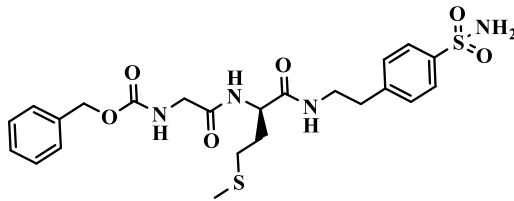
Bu bölümde sentezlenen bileşiklere ait ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, IR ve kütle spektrum değerleri, element analizi, erime noktası, verim ve karbonik anhidraz enzim inhibisyon analiz sonuçları verilmiştir.

Benzil (2-okso-2-((2-okso-2-((4-sülfamoilfenetil)amino)etil)amino)etil)karbamat (1)



Beyaz katı (75%); e.n 174-175 °C; ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.18 (t, 1H, CONHCH₂CH₂, J = 4.5 Hz), 7.96 (t, 1H, OCONHCH₂CONH, J = 4.5 Hz), 7.75 (d, 2H, Ar-H, J = 9.0 Hz), 7.56 (t, 1H, OCONHCH₂, J = 6.0 Hz), 7.41-7.31 (m, 9H, Ar-H + NH₂), 5.04 (s, 2H, CH₂OCO), 3.67 (d, 4H, CH₂CONHCH₂CO, J = 6.0 Hz), 3.34-3.28 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 2.79 (t, 2H, NHCH₂CH₂, J = 7.5 Hz). ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 169.4 (OCONHCH₂CO), 168.7 (CONHCH₂CH₂), 156.5 (CH₂OCO), 143.5, 142.0, 137.0, 129.1, 128.3, 127.8, 127.7, 125.7 (Ar-C), 65.5 (CH₂OCO), 43.6 (CH₂OCONHCH₂CO), 42.0 (CH₂CONHCH₂CH₂), 34.7 (CONHCH₂CH₂). IR (cm⁻¹) $\nu_{(\text{C=O})\text{karbamat}}$: 1644, $\nu_{(\text{C=O})\text{amit}}$: 1656, 1684, $\nu_{(\text{N-H})\text{amin}}$: 3270, 3336. Hesaplanan (C₂₀H₂₄N₄O₆S): C, 53.56; H, 5.39; N, 12.49; S, 7.15. Bulunan: C, 52.63; H, 5.09; N, 12.07; S, 7.01. HRMS m/z C₂₀H₂₄N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 449.1, bulunan 449.2; [M+Na]⁺ hesaplanan 471.1, bulunan 471.2; [M+HCOOH]⁺ hesaplanan 494.1, bulunan 494.2; [M-H]⁻ hesaplanan 447.1, bulunan 447.0; [M+Cl]⁻, hesaplanan 483.1, bulunan 483.2; [M+HCOO]⁻, hesaplanan 493.1, bulunan 493.1.

Benzil (R)-(2-((4-(metiltiyo)-1-okso-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)butan-2-il)amino)-2-oksoetil)karbamat (2)



Beyaz katı (94%); e.n 188-189 °C; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.07-8.05 (m, 2H, NHCHCONHCH₂CH₂), 7.74 (d, 2H, Ar-H, J = 8.0 Hz), 7.49 (t, 1H, OCONHCH₂, J = 3.0 Hz), 7.39-7.29 (m, 9H, Ar-H + NH₂), 5.04 (s, 2H, CH₂OCO), 4.33-4.27 (m, 1H, CHCH₂CH₂SCH₃), 3.67 (d, 2H, OCONHCH₂CO, J = 4.0 Hz), 3.35-3.25 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 2.79 (t, 2H, NHCH₂CH₂, J = 6.0 Hz), 2.45-2.32 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃), 2.01 (s, 3H, CHCH₂CH₂SCH₃), 1.90-1.70 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 170.4 (OCONHCH₂CO), 168.5 (CONHCH₂CH₂), 156.9 (CH₂OCO), 143.0, 141.5, 136.4, 128.5, 127.7, 127.1, 125.1 (Ar-C), 64.9 (CH₂OCO), 51.2 (CHCH₂CH₂SCH₃), 42.9 (OCONHCH₂CO), 34.1 (CONHCH₂CH₂), 31.2 (CHCH₂CH₂SCH₃), 28.9 (CHCH₂CH₂SCH₃), 14.0 (CHCH₂CH₂SCH₃). IR (cm⁻¹) $\nu_{(\text{C=O})\text{karbamat}}$: 1644, $\nu_{(\text{C=O})\text{amit}}$: 1690, 1710, $\nu_{(\text{N-H})\text{amin}}$: 2968, 3288. Hesaplanan (C₂₃H₃₀N₄O₆S₂): C,

52.86; H, 5.79; N, 10.72; S, 12.27. Bulunan: C, 52.20; H, 5.19; N, 10.34; S, 11.47. HRMS m/z $C_{23}H_{30}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ hesaplanan 523.2, bulunan 523.2; $[M+Na]^+$ calcd. 545.2, bulunan 545.1; $[M+HCOOH]^+$ hesaplanan 568.2, bulunan 568.2; $[M-H]^-$ hesaplanan 521.2, bulunan 521.1; $[M+Cl]^-$, hesaplanan 557.1, bulunan 557.1.

Benzil (S)-(1-okso-1-((2-okso-2-((4-sülfamoilfenetil)amino)etil)amino)propan-2-il)karbamat (3)

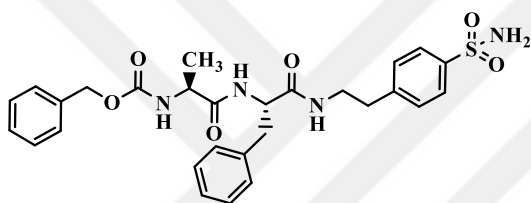
Beyaz katı (73%); e.n 152-153 °C; ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.19 (t, 1H, $NHCH_2CH_2$, $J= 4.5$ Hz), 7.84 (t, 1H, $CONHCHCONH$, $J= 6.0$ Hz), 7.74 (d, 2H, Ar-H, $J= 6.0$ Hz), 7.60 (d, 1H, $CONHCH$, $J= 6.0$ Hz), 7.43-7.28 (m, 9H, Ar-H + NH_2), 5.08-4.99 (m, 2H, CH_2OCO), 4.07-4.03 (m, 1H, $CONHCH$), 3.65 (d, 2H, $NHCH_2CONHCH_2CH_2$, $J= 6.0$ Hz) 3.34-3.27 (m, 2H, $NHCH_2CH_2$), 2.79 (t, 2H, $NHCH_2CH_2$, $J= 7.5$ Hz), 1.22 (d, 3H, CH_3 , $J= 9.0$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 172.8 ($CONHCHCO$), 168.6 ($CONHCH_2CH_2$), 156.0 (CH_2OCO), 143.5, 142.0, 136.9, 129.1, 128.3, 127.8, 127.7, 125.7 (Ar-C), 65.4 (CH_2OCO), 50.2 ($CHCH_3$), 42.1 ($CH_2CONHCH_2CH_2$), 34.7 ($CONHCH_2CH_2$), 17.8 (CH_3). IR (cm^{-1}) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1641, $\nu_{(C=O)amit}$: 1686, $\nu_{(N-H)amin}$: 3297. Hesaplanan ($C_{21}H_{26}N_4O_6S$): C, 54.53; H, 5.67; N, 12.11; S, 6.93. Bulunan: C, 54.14; H, 5.35; N, 12.39; S, 7.14. HRMS m/z $C_{21}H_{26}N_4O_6S$ $[M+H]^+$ hesaplanan 463.2, bulunan 463.2; $[M+Na]^+$ hesaplanan 485.1, bulunan 485.1; $[M+HCOOH]^+$ hesaplanan 508.2, bulunan 508.2; $[M-H]^-$ hesaplanan 461.1, bulunan 461.1; $[M+Cl]^-$, hesaplanan 497.1, bulunan 497.2.

Benzil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)propan-2-il)karbamat (4)

Beyaz katı (83%); e.n 221-222 °C; ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.99-7.94 (m, 2H, $NHCHCONHCH_2CH_2$), 7.74 (d, 2H, Ar-H, $J= 9.0$ Hz), 7.50 (d, 1H, $CONHCH$, $J= 6.0$ Hz), 7.40-7.31 (m, 9H, Ar-H + NH_2), 5.03 (s, 2H, CH_2OCO), 4.24-4.15 (m, 1H, $CONHCHCONHCH$), 4.08-4.03 (m, 2H, $CONHCHCONHCH$), 3.36-3.23 (m, 2H, $NHCH_2CH_2$), 2.78 (t, 2H, $NHCH_2CH_2$, $J= 7.5$ Hz), 1.20-1.14 (m, 6H, CH_3 + CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 172.0 ($CONHCHCONHCHCO$), 155.7 (CH_2OCO), 143.5, 142.1,

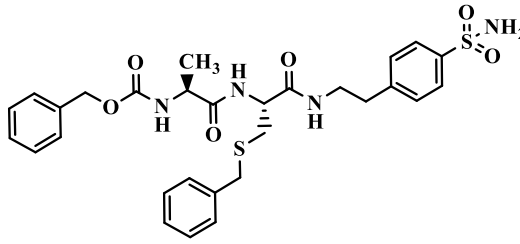
137.0, 129.1, 128.3, 127.8, 127.7, 125.6 (Ar-C), 65.3 (CH₂OCO), 50.0 (OCONHCHCONHCH), 48.1 (OCONHCHCONHCH), 34.6 (CONHCH₂CH₂), 18.4 (CH₃), 18.0 (CH₃). IR (cm⁻¹) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1633, $\nu_{(C=O)amit}$: 1656, 1693, $\nu_{(N-H)amin}$: 3312. Hesaplanan (C₂₂H₂₈N₄O₆S): C, 55.45; H, 5.92; N, 11.76; S, 6.73. Bulunan: C, 55.63; H, 5.53; N, 11.24; S, 6.52. HRMS m/z C₂₂H₂₈N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 477.2, bulunan 477.2; [M+Na]⁺ hesaplanan 499.2, bulunan 499.2; [M+HCOOH]⁺ hesaplanan 522.2, bulunan 522.2; [M-H]⁻ hesaplanan 475.2, bulunan 474.5; [M+Cl]⁻, hesaplanan 511.1, bulunan 511.2; [M+HCOO]⁻, hesaplanan 522.2, bulunan 521.1.

Benzil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)propan-2-il)karbamat (5)



Beyaz katı (72%); e.n 219-220 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.10 (t, 1H, NHCH₂CH₂, J = 6.0 Hz), 7.99 (d, 1H, OCONHCHCONH, J = 9.0 Hz), 7.73 (d, 2H, Ar-H, J = 6.0 Hz), 7.47 (d, 1H, OCONHCH, J = 6.0 Hz), 7.36-7.17 (m, 14H, Ar-H + NH₂), 5.02 (s, 2H, CH₂OCO), 4.47-4.39 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 4.06-3.97 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 3.36-3.21 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 2.97-2.71 (m, 4H, PhCH₂CH + NHCH₂CH₂), 1.13 (d, 3H, CH₃, J = 9.0 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 172.1 (OCONHCHCO), 170.7 (CONHCH₂CH₂), 155.7 (CH₂OCO), 143.5, 142.1, 137.6, 136.9, 129.2, 129.1, 128.3, 128.0, 127.8, 127.7, 126.2, 125.6 (Ar-C), 65.4 (CH₂OCO), 50.8 (OCONHCHCONHCH), 50.2 (OCONHCHCONHCH), 37.7 (PhCH₂CH), 34.6 (CONHCH₂CH₂), 18.0 (CH₃). IR (cm⁻¹) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1633, $\nu_{(C=O)amit}$: 1660, 1693, $\nu_{(N-H)amin}$: 3316. Hesaplanan (C₂₈H₃₂N₄O₆S): C, 60.85; H, 5.84; N, 10.14; S, 5.80. Bulunan: C, 60.43; H, 4.90; N, 9.32; S, 5.13. HRMS m/z C₂₈H₃₂N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 553.2, bulunan 553.3; [M+Na]⁺ hesaplanan 575.2, bulunan 575.2; [M+HCOOH]⁺ hesaplanan 598.2, bulunan 598.2; [M+Cl]⁻, hesaplanan 587.2, bulunan 587.2.

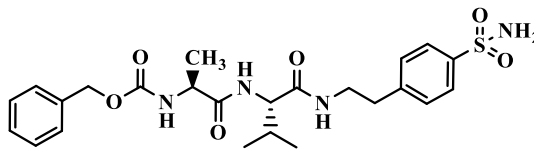
Benzil ((S)-1-(((R)-3-(benziltiyo)-1-okso-1-((4-sülfomoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)-1-oksopropan-2-il)karbamat (6)



Beyaz katı (86%); e.n 194-195 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.21 (t, 1H, NHCH₂CH₂, J= 4.0 Hz), 8.08 (d, 1H, OCONHCHCONH, J= 8.0 Hz), 7.73 (d, 2H, Ar-H, J= 8.0 Hz), 7.53 (d, 1H, OCONHCH, J= 4.0 Hz), 7.40-7.21 (m, 14H, Ar-H + NH₂),

5.03 (s, 2H, CH₂OCO), 4.48-4.42 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 4.13-4.06 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 3.74 (s, 2H, CHCH₂SCH₂Ph) 3.35-3.30 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 2.79 (t, 2H, NHCH₂CH₂, J= 6.0 Hz), 2.71-2.54 (m, 2H, CHCH₂SCH₂Ph), 1.21 (d, 3H, CH₃, J= 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 172.9 (OCONHCHCO), 170.4 (CONHCH₂CH₂), 156.3 (CH₂OCO), 144.0, 142.6, 138.8, 137.4, 129.6, 129.4, 128.8, 128.3, 128.2, 127.3, 126.1 (Ar-C), 65.9 (CH₂OCO), 52.7 (OCONHCHCONHCH), 50.7 (OCONHCHCONHCH), 35.6 (CHCH₂SCH₂Ph), 35.1 (CONHCH₂CH₂), 33.4 (CHCH₂SCH₂Ph), 18.6 (CH₃). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1639, ν_{(C=O)amit}: 1675, ν_{(N-H)amin}: 3295. Hesaplanan (C₂₉H₃₄N₄O₆S₂): C, 58.18; H, 5.72; N, 9.36; S, 10.71. Bulunan: C, 57.81; H, 5.548; N, 9.257; S, 10.50. HRMS m/z C₂₉H₃₄N₄O₆S₂ [M+H]⁺ hesaplanan 599.2, bulunan 599.3; [M+Na]⁺ hesaplanan 621.2, bulunan 621.2; [M+HCOOH]⁺ hesaplanan 644.2, bulunan 644.2; [M+Cl]⁻, hesaplanan 633.2, bulunan 633.2.

Benzil ((S)-1-(((S)-3-metil-1-okso-1-((4-sülfomoilfenetil)amino)butan-2-il)amino)-1-oksopropan-2-il)karbamat (7)



Beyaz katı (84%); e.n 231-232 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.13 (t, 1H, NHCH₂CH₂, J= 4.5 Hz), 7.73 (d, 2H, Ar-H, J= 9.0 Hz), 7.67 (d, 1H, OCONHCHCONH,

J= 9.0 Hz), 7.53 (d, 1H, OCONHCH, J= 9.0 Hz), 7.40-7.30 (m, 9H, Ar-H + NH₂), 5.02 (s, 2H, CH₂OCO), 4.14-4.06 (m, 2H, OCONHCHCONHCH), 3.41-3.27 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 2.79 (t, 2H, NHCH₂CH₂, J= 6.0 Hz), 1.89-1.83 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.19 (d, 3H, CH₃, J= 6.0 Hz), 0.77 (d, 6H, CH(CH₃)₂, J= 6.0 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 172.3 (OCONHCHCO), 170.7 (CONHCH₂CH₂), 155.6 (CH₂OCO), 143.5, 142.0, 137.0, 129.1, 128.3, 127.7, 127.7, 125.6 (Ar-C), 65.3 (CH₂OCO), 57.5 (OCONHCHCONHCH), 50.1 (OCONHCHCONHCH), 39.6 (NHCH₂CH₂) 34.6 (CONHCH₂CH₂), 30.8 (CH(CH₃)₂), 19.1 (CH₃), 18.1 ve 18.0 (CH(CH₃)₂). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1637, ν_{(C=O)amit}: 1660, 1694, ν_{(N-H)amin}:

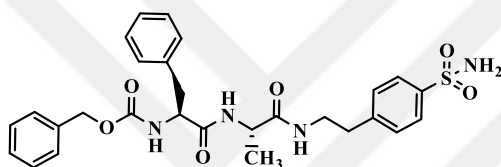
Benzil ((S)-1-(((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((4-sülfomoilfenetil)amino)butan-2-il)amino)-1-oksopropan-2-il)karbamat (8)

5.03 (s, 2H, CH_2OCO), 4.29-4.28 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 4.07 (bs, 1H, OCONHCHCONHCH), 3.39-3.25 (m, 2H, NHCH_2CH_2), 2.78 (t, 2H, NHCH_2CH_2 , $J = 6.0$ Hz), 2.46-2.32 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$), 2.01 (s, 3H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$), 1.96-1.73 (m, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$), 1.20 (d, 3H, CH_3 , $J = 8.0$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ 171.9 (OCONHCHCO), 170.3 ($\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$), 155.2 (CH_2OCO), 142.8, 141.8, 136.4, 128.5, 127.7, 127.2, 127.1, 125.0 (Ar-C), 64.8 (CH_2OCO), 51.2 (OCONHCHCONHCH), 49.6 (OCONHCHCONHCH), 39.2 (NHCH_2CH_2) 34.0 ($\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$), 31.4 ($\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$), 28.9 ($\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$), 17.3 (CH_3), 14.0 ($\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$). IR (cm^{-1}) $\nu_{(\text{C=O})\text{karbamat}}$: 1640, $\nu_{(\text{C=O})\text{amit}}$: 1686, $\nu_{(\text{N-H})\text{amin}}$: 3280, 3675. Hesaplanan ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$: C, 53.71; H, 6.01; N, 10.44; S, 11.95. Bulunan: C, 52.80; H, 5.685; N, 9.765; S, 10.96. HRMS m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan 505.2, bulunan 505.3; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ hesaplanan 527.2, bulunan 527.2; $[\text{M}+\text{HCOOH}]^+$ hesaplanan 550.2, bulunan 550.2; $[\text{M}+\text{Cl}]^-$, hesaplanan 539.2, bulunan 533.3.

$J = 9.0$ Hz), 7.41 (d, 2H, Ar- H , $J = 9.0$ Hz), 7.37-7.19 (m, 12H, Ar- H + NH_2), 4.96 (s, 2H, CH_2OCO), 4.32-4.25 (m, 1H, $OCONHCHCO$), 3.69 (t, 2H, $OCONHCHCONHCH_2$, $J = 6.0$ Hz), 3.35-3.29 (m, 2H, $NHCH_2CH_2$), 3.08-3.02 (m, 1H, $PhCH_2CH$), 2.82-2.77 (m, 3H,

PhCH₂CH + NHCH₂CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 171.8 (OCONHCHCO), 168.6 (CONHCH₂CH₂), 156.0 (CH₂OCO), 143.5, 142.0, 138.1, 136.9, 129.2, 129.1, 128.3, 128.1, 127.7, 127.4, 126.2, 125.7 (Ar-C), 65.2 (CH₂OCO), 56.2 (OCONHCHCONHCH₂), 42.1 (OCONHCHCONHCH₂), 37.2 (CHCH₂Ph), 34.7 (CONHCH₂CH₂). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1652, ν_{(C=O)amit}: 1691, ν_{(N-H)amin}: 3312, 3406, 3676. Hesaplanan (C₂₇H₃₀N₄O₆S): C, 60.21; H, 5.61; N, 10.40; S, 5.95. Bulunan: C, 59.95; H, 5.437; N, 10.36; S, 6.142. HRMS m/z C₂₇H₃₀N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 539.2, bulunan 539.2; [M+Na]⁺ hesaplanan 561.2, bulunan 561.2; [M+HCOOH]⁺ hesaplanan 584.2, bulunan 584.2; [M+Cl]⁺, hesaplanan 573.2, bulunan 573.1.

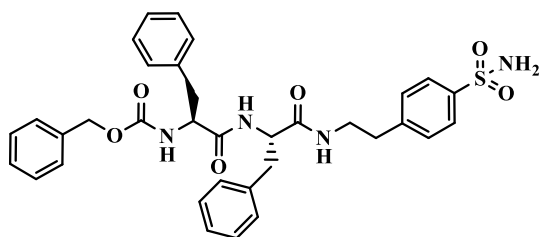
Benzil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-1-((4-sülfomoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (10)



Beyaz katı (92%); e.n 190-191 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.15 (d, 1H, OCONHCHCONH, J = 6.0 Hz), 7.96 (t, 1H, NHCH₂CH₂, J = 6.0 Hz), 7.75 (d, 2H, Ar-H, J = 9.0 Hz), 7.53 (d, 1H, OCONHCH, J = 9.0

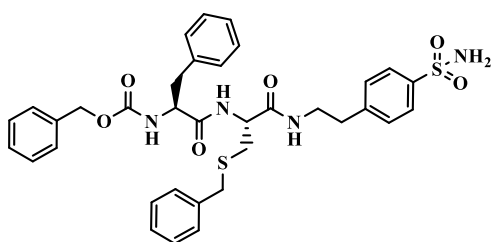
Hz), 7.41-7.18 (m, 14H, Ar-H + NH₂), 4.94 (s, 2H, CH₂OCO), 4.32-4.20 (m, 2H, OCONHCHCONHCH), 3.37-3.24 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 3.07-3.01 (m, 1H, PhCH₂CH), 2.81-2.68 (m, 3H, PhCH₂CH + NHCH₂CH₂), 1.18 (d, 3H, CH₃, J = 6.0 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 172.0 (OCONHCHCO), 171.1 (CONHCH₂CH₂), 155.8 (CH₂OCO), 143.6, 142.0, 138.1, 137.0, 129.2, 128.3, 128.0, 127.6, 127.4, 126.2, 125.6 (Ar-C), 65.1 (CH₂OCO), 56.0 (OCONHCHCONHCH), 48.2 (OCONHCHCONHCH), 37.3 (CHCH₂Ph), 34.7 (CONHCH₂CH₂), 18.4 (CH₃). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1652, ν_{(C=O)amit}: 1668, 1691, ν_{(N-H)amin}: 3329, 3676. Hesaplanan (C₂₈H₃₂N₄O₆S): C, 60.85; H, 5.84; N, 10.14; S, 5.80. Bulunan: C, 59.88; H, 6.019; N, 9.867; S, 5.570. HRMS m/z C₂₈H₃₂N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 553.2, bulunan 553.3; [M+Na]⁺ hesaplanan 575.2, bulunan 575.2; [M+HCOOH]⁺ hesaplanan 598.2, bulunan 598.2; [M+Cl]⁺, hesaplanan 587.2, bulunan 587.2.

Benzil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfomoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (11)



Beyaz katı (90%); e.n 207-208 °C; ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.19 (d, 1H, OCONHCHCONH, $J = 9.0$ Hz), 8.12 (d, 1H, NHCH₂CH₂, $J = 6.0$ Hz), 7.75 (d, 2H, Ar-H, $J = 6.0$ Hz), 7.49 (d, 1H, OCONHCH, $J = 9.0$ Hz), 7.37-7.18 (m, 19H, Ar-H + NH₂), 4.96 (s, 2H, CH₂OCO), 4.53-4.45 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 4.27 (bs, 1H, OCONHCHCONHCH), 3.37-3.23 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 2.97-2.71 (m, 6H, PhCH₂CH + PhCH₂CH + NHCH₂CH₂). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 171.1 (OCONHCHCO), 170.7 (CONHCH₂CH₂), 155.8 (CH₂OCO), 143.6, 141.9, 137.8, 137.4, 136.9, 129.2, 129.1, 128.3, 128.1, 128.0, 127.7, 127.3, 126.3, 126.2, 125.7 (Ar-C), 65.2 (CH₂OCO), 56.0 (OCONHCHCONHCH), 53.9 (OCONHCHCONHCH), 39.7 (NHCH₂CH₂), 37.8 (CHCH₂Ph), 37.3 (CHCH₂Ph), 34.6 (CONHCH₂CH₂). IR (cm⁻¹) $\nu_{(\text{C=O})\text{karbamat}}$: 1638, $\nu_{(\text{C=O})\text{amit}}$: 1697, $\nu_{(\text{N-H})\text{amin}}$: 3302, 3676. Hesaplanan (C₃₄H₃₆N₄O₆S): C, 64.95; H, 5.77; N, 8.91; S, 5.10. Bulunan: C, 64.50; H, 5.500; N, 8.768; S, 4.863. HRMS m/z C₃₄H₃₆N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 629.2, bulunan 629.2; [M+Na]⁺ hesaplanan 651.2, bulunan 651.2; [M+Cl]⁻, hesaplanan 663.2, bulunan 663.2.

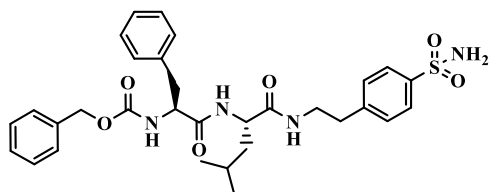
Benzil ((S)-1-(((R)-3-(benziltiyo)-1-okso-1-((4-sülfomoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (12)



Beyaz katı (94%); e.n 198-199 °C; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.29-8.25 (m, 2H, OCONHCHCONH + NHCH₂CH₂), 7.74 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.0$ Hz), 7.54 (d, 1H, OCONHCH, $J = 12.0$ Hz), 7.42-7.18 (m, 19H, Ar-H + NH₂), 4.95 (s, 2H, CH₂OCO), 4.52-4.47 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 4.37-4.31 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 3.76 (s, 2H, CH₂SCH₂Ph), 3.39-3.29 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 3.04-3.00 (m, 1H, PhCH₂CH), 2.82-2.54 (m, 5H, PhCH₂CH + CH₂SCH₂Ph + NHCH₂CH₂). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 171.9 (OCONHCHCO), 170.4 (CONHCH₂CH₂), 156.3 (CH₂OCO), 144.1, 142.6, 138.8, 138.5, 129.7, 129.7, 129.5, 128.8, 128.8, 128.5, 128.1, 127.8, 127.3, 126.7, 126.2 (Ar-C), 65.7 (CH₂OCO), 56.6 (OCONHCHCONHCH), 52.8 (OCONHCHCONHCH), 40.5 (NHCH₂CH₂), 38.0 (CHCH₂Ph), 35.6 (CH₂SCH₂Ph), 35.2

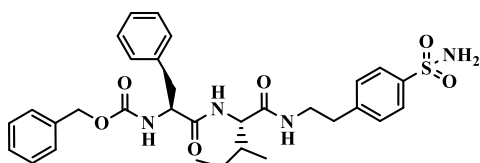
(CONHCH₂CH₂), 33.4 (CH₂SCH₂Ph). IR (cm⁻¹) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1636, $\nu_{(C=O)amit}$: 1698, $\nu_{(N-H)amin}$: 3286. Hesaplanan (C₃₅H₃₈N₄O₆S₂): C, 62.29; H, 5.68; N, 8.30; S, 9.50. Bulunan: C, 62.09; H, 5.629; N, 8.172; S, 9.302. HRMS m/z C₃₅H₃₈N₄O₆S₂ [M+H]⁺ hesaplanan 675.2, bulunan 675.3; [M+Na]⁺ hesaplanan 697.2, bulunan 697.3; [M+Cl]⁻, hesaplanan 709.2, bulunan 709.3.

Benzil ((S)-1-(((S)-4-metil-1-okso-1-((4-sülfomoilfenetil)amino)pentan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (13)



Beyaz katı (89%); e.n 197-198 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.07-8.02 (m, 2H, OCONHCHCONH + NHCH₂CH₂), 7.74 (d, 2H, Ar-H, *J* = 6.0 Hz), 7.50 (d, 1H, OCONHCH, *J* = 6.0 Hz), 7.40-7.20 (m, 14H, Ar-H + NH₂), 4.95 (s, 2H, CH₂OCO), 4.29-4.25 (m, 2H, OCONHCHCONHCH), 3.35-3.26 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 3.04-2.99 (m, 1H, CHCH₂Ph), 2.80-2.76 (m, 3H, CHCH₂Ph + NHCH₂CH₂), 1.51-1.40 (m, 3H, CHCH₂CH(CH₃)₂), 0.88-0.81 (m, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 171.8 (OCONHCHCO), 171.2 (CONHCH₂CH₂), 155.8 (CH₂OCO), 143.6, 142.0, 138.0, 137.0, 129.2, 129.1, 128.2, 128.0, 127.6, 127.4, 126.2, 125.6 (Ar-C), 65.1 (CH₂OCO), 56.0 (OCONHCHCONHCH), 51.1 (OCONHCHCONHCH), 41.2 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 37.3 (CHCH₂Ph), 34.6 (CONHCH₂CH₂), 24.1 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 22.9 ve 21.7 (CHCH₂CH(CH₃)₂). IR (cm⁻¹) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1639, $\nu_{(C=O)amit}$: 1696, $\nu_{(N-H)amin}$: 3305, 3676. Hesaplanan (C₃₁H₃₈N₄O₆S): C, 62.61; H, 6.44; N, 9.42; S, 5.39. Bulunan: C, 61.92; H, 6.156; N, 9.517; S, 4.792. HRMS m/z C₃₁H₃₈N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 595.3, bulunan 595.3; [M+Na]⁺ hesaplanan 617.2, bulunan 617.3; [M+Cl]⁻, hesaplanan 629.2, bulunan 629.3.

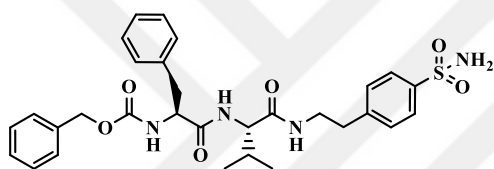
Benzil ((S)-1-(((2S,3S)-3-metil-1-okso-1-((4-sülfomoilfenetil)amino)pentan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (14)



Beyaz katı (95%); e.n 223-224 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.11 (t, 1H, NHCH₂CH₂, *J* = 4.5 Hz), 7.89 (t, 1H, OCONHCHCONH, *J* = 9.0 Hz), 7.75 (d, 2H, Ar-H, *J* = 9.0 Hz), 7.55 (d, 1H, OCONHCH, *J* = 9.0 Hz), 7.41-7.20 (m, 14H, Ar-H + NH₂), 4.96 (s, 2H, CH₂OCO), 4.36-4.31 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 4.18-4.12 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 3.42-3.26 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 3.03-2.98 (m, 1H, CHCH₂Ph), 2.82-2.71 (m, 3H, CHCH₂Ph + NHCH₂CH₂), 1.66 (bs, 1H, CH(CH₃)CH₂CH₃), 1.38 (bs, 1H, CH(CH₃)CH₂CH₃), 1.09-0.99 (m, 1H, CH(CH₃)CH₂CH₃), 0.82-0.75 (m, 6H, CH(CH₃)CH₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 171.2 (OCONHCHCO), 170.7

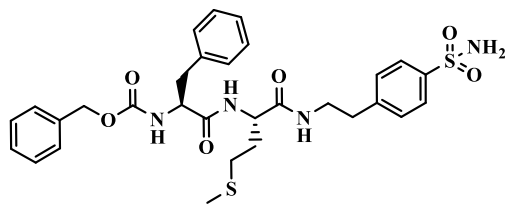
(CONHCH₂CH₂), 155.8 (CH₂OCO), 143.6, 142.0, 138.0, 137.0, 129.2, 129.1, 128.2, 128.0, 127.6, 127.3, 126.2, 125.6 (Ar-C), 65.1 (CH₂OCO), 56.8 (OCONHCHCONHCH), 56.0 (OCONHCHCONHCH), 37.3 (CHCH₂Ph), 36.8 (CH(CH₃)CH₂CH₃), 34.6 (CONHCH₂CH₂), 24.2 (CH(CH₃)CH₂CH₃), 15.2 (CH(CH₃)CH₂CH₃), 11.0 (CH(CH₃)CH₂CH₃). IR (cm⁻¹) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1630, $\nu_{(C=O)amit}$: 1698, $\nu_{(N-H)amin}$: 3290, 3676. Hesaplanan (C₃₁H₃₈N₄O₆S): C, 62.61; H, 6.44; N, 9.42; S, 5.39. Bulunan: C, 61.87; H, 6.259; N, 9.476; S, 5.519. HRMS m/z C₃₁H₃₈N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 595.3, bulunan 595.3; [M+Na]⁺ hesaplanan 617.2, bulunan 617.3; [M+HCOOH]⁺, hesaplanan 640.3, bulunan 640.3; [M+Cl]⁻, hesaplanan 629.2, bulunan 629.3.

Benzil ((S)-1-(((S)-3-metil-1-okso-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)butan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (15)



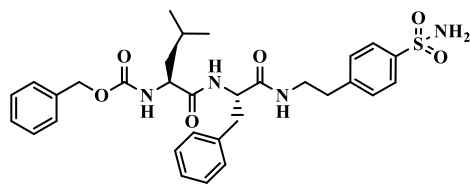
Beyaz katı (94%); e.n 228-229 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.11 (t, 1H, NHCH₂CH₂, J = 6.0 Hz), 7.87 (d, 1H, OCONHCHCONHCH, J = 9.0 Hz), 7.74 (d, 2H, Ar-H, J = 6.0 Hz), 7.57 (d, 1H, OCONHCH, J = 9.0 Hz), 7.41-7.20 (m, 14H, Ar-H + NH₂), 4.95 (s, 2H, CH₂OCO), 4.38-4.30 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 4.12 (t, 1H, OCONHCHCONHCH, J = 7.5 Hz), 3.40-3.28 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 3.03-2.98 (m, 1H, CHCH₂Ph), 2.82-2.71 (m, 3H, CHCH₂Ph + NHCH₂CH₂), 1.92-1.86 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.79 (d, 6H, CH(CH₃)₂, J = 6.0 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 171.3 (OCONHCHCO), 170.7 (CONHCH₂CH₂), 155.8 (CH₂OCO), 143.5, 142.0, 138.0, 137.0, 129.2, 129.1, 128.2, 128.0, 127.6, 127.4, 126.2, 125.6 (Ar-C), 65.1 (CH₂OCO), 57.7 (OCONHCHCONHCH), 56.0 (OCONHCHCONHCH), 37.3 (CHCH₂Ph), 34.7 (CONHCH₂CH₂), 30.8 (CH(CH₃)₂), 19.1 ve 18.0 (CH(CH₃)₂). IR (cm⁻¹) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1639, $\nu_{(C=O)amit}$: 1689, $\nu_{(N-H)amin}$: 3299, 3676. Hesaplanan (C₃₀H₃₆N₄O₆S): C, 62.05; H, 6.25; N, 9.65; S, 5.52. Bulunan: C, 61.89; H, 5.967; N, 9.673; S, 4.916. HRMS m/z C₃₀H₃₆N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 581.2, bulunan 581.2; [M+HCOOH]⁺, hesaplanan 626.2, bulunan 626.2; [M+Cl]⁻, hesaplanan 615.2, bulunan 615.2.

Benzil ((S)-1-(((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((4-sülfomoilfenetil)amino)butan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (16)



Beyaz katı (79%); e.n 200-201 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.15 (d, 1H, OCONHCHCONH, *J* = 9.0 Hz), 7.97 (t, 1H, NHCH₂CH₂, *J* = 4.5 Hz), 7.76 (d, 2H, Ar-*H*, *J* = 9 Hz), 7.56 (d, 1H, OCONHCH, *J* = 9.0 Hz), 7.41-7.19 (m, 14H, Ar-*H* + NH₂), 4.96 (s, 2H, CH₂OCO), 4.34-4.30 (m, 2H, OCONHCHCONHCH), 3.36-3.25 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 3.06-3.00 (m, 1H, CHCH₂Ph), 2.81-2.72 (m, 3H, CHCH₂Ph + NHCH₂CH₂), 2.46-2.25 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃), 2.02 (s, 3H, CHCH₂CH₂SCH₃), 1.98-1.75 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 171.4 (OCONHCHCO), 170.8 (CONHCH₂CH₂), 155.9 (CH₂OCO), 143.6, 142.1, 138.0, 136.9, 129.2, 129.1, 128.3, 128.0, 127.7, 127.4, 126.2, 125.6 (Ar-C), 65.2 (CH₂OCO), 56.1 (OCONHCHCONHCH), 51.9 (OCONHCHCONHCH), 37.2 (CHCH₂Ph), 34.7 (NHCH₂CH₂), 32.0 (CHCH₂CH₂SCH₃), 29.5 (CHCH₂CH₂SCH₃), 14.6 (CHCH₂CH₂SCH₃). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1643, ν_{(C=O)amit}: 1697, ν_{(N-H)amin}: 3277, 3371. Hesaplanan (C₃₀H₃₆N₄O₆S₂): C, 58.80; H, 5.92; N, 9.14; S, 10.46. Bulunan: C, 58.18; H, 5.602; N, 8.978; S, 10.36. HRMS m/z C₃₀H₃₆N₄O₆S₂ [M+H]⁺ hesaplanan 613.2, bulunan 613.2; [M+Na]⁺, hesaplanan 635.2, bulunan 635.2; [M+Cl]⁺, hesaplanan 647.2, bulunan 647.2.

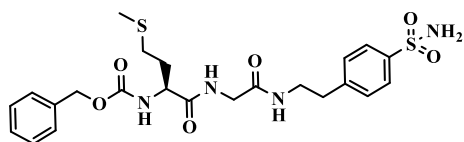
Benzil ((S)-4-metil-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfomoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)pentan-2-il)karbamat (17)



Beyaz katı (95%); e.n 109-110 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.11 (t, 1H, NHCH₂CH₂, *J* = 4.5 Hz), 7.94 (d, 1H, OCONHCHCONH, *J* = 9.0 Hz), 7.74 (d, 2H, Ar-*H*, *J* = 9.0 Hz), 7.44-7.17 (m, 15H, OCONHCH + Ar-*H* + NH₂), 5.04 (s, 2H, CH₂OCO), 4.50-4.43 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 4.04-3.96 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 3.35-3.25 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 2.94-2.71 (m, 4H, CHCH₂Ph + NHCH₂CH₂), 1.51-1.28 (m, 3H, CHCH₂CH(CH₃)₂), 0.85-0.80 (m, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 171.9 (OCONHCHCO), 170.7 (CONHCH₂CH₂), 155.9 (CH₂OCO), 143.5, 142.0, 137.6, 137.0, 129.2, 129.1, 128.3, 128.0, 127.7, 127.6, 126.2, 125.6 (Ar-C), 65.4 (CH₂OCO), 53.7 (OCONHCHCONHCH), 53.3 (OCONHCHCONHCH), 40.7 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 37.8 (CHCH₂Ph), 34.6 (CONHCH₂CH₂), 24.1 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 22.9 ve 21.4 (CHCH₂CH(CH₃)₂). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1642, ν_{(C=O)amit}: 1676, ν_{(N-H)amin}: 3302, 3676. Hesaplanan (C₃₁H₃₈N₄O₆S): C, 62.61; H, 6.44; N, 9.42; S, 5.39. Bulunan: C, 61.92; H, 6.062;

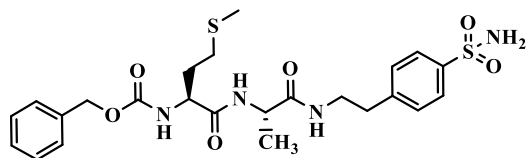
N, 9.258; S, 4.824. HRMS m/z $C_{31}H_{38}N_4O_6S$ $[M+H]^+$ hesaplanan 595.3, bulunan 595.3; $[M+Na]^+$, hesaplanan 617.2, bulunan 617.3; $[M+HCOOH]^+$, hesaplanan 640.3, bulunan 640.3; $[M+Cl]^-$, hesaplanan 629.2, bulunan 629.2.

Benzil(S)-(4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-2-((4-sülfomoilfenetil)amino)etil)amino)butan-2-il)karbamat (18)



Beyaz katı (84%); e.n 174-175 °C; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.21 (t, 1H $NHCH_2CH_2$, $J = 6.0$ Hz), 7.87 (t, 1H, $CONHCHCONH$, $J = 6.0$ Hz), 7.74 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.0$ Hz), 7.62 (t, 1H, $CONHCH$, $J = 8.0$ Hz), 7.40-7.30 (m, 9H, Ar-H + NH_2), 5.08-5.01 (m, 2H, CH_2OCO), 4.13-4.08 (m, 1H, $CONHCHCONHCH_2$), 3.66 (d, 2H, $CH_2CONHCH_2CH_2$, $J = 8.0$ Hz), 3.32-3.30 (m, 2H, $NHCH_2CH_2$), 2.79 (t, 2H, $NHCH_2CH_2$, $J = 6.0$ Hz), 2.50-2.46 (m, 2H, $CHCH_2CH_2SCH_3$), 2.03 (s, 3H, $CHCH_2CH_2SCH_3$), 1.94-1.78 (m, 2H, $CHCH_2CH_2SCH_3$). ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 172.3 ($OCONHCHCO$), 169.1 ($CONHCH_2CH_2$), 156.7 (CH_2OCO), 144.0, 142.6, 137.4, 129.6, 128.8, 128.3, 128.2, 126.2 (Ar-C), 66.0 (CH_2OCO), 54.5 ($OCONHCHCONHCH_2$), 42.5 ($OCONHCHCONHCH_2$), 40.3 ($CONHCH_2CH_2$), 35.2 ($CONHCH_2CH_2$), 31.8 ($CHCH_2CH_2SCH_3$), 30.1 ($CHCH_2CH_2SCH_3$), 15.0 ($CHCH_2CH_2SCH_3$). IR (cm^{-1}) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1654, $\nu_{(C=O)amit}$: 1689, $\nu_{(N-H)amin}$: 3299, 3413. Hesaplanan ($C_{23}H_{30}N_4O_6S_2$): C, 52.86; H, 5.79; N, 10.72; S, 12.27. Bulunan: C, 51.91; H, 5.450; N, 10.40; S, 12.38. HRMS m/z $C_{23}H_{30}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ hesaplanan 523.2, bulunan 523.1; $[M+NH_4]^+$, hesaplanan 540.2, bulunan 540.2; $[M+HCOOH]^+$, hesaplanan 568.1, bulunan 568.1; $[M+Cl]^-$, hesaplanan 557.1, bulunan 557.1.

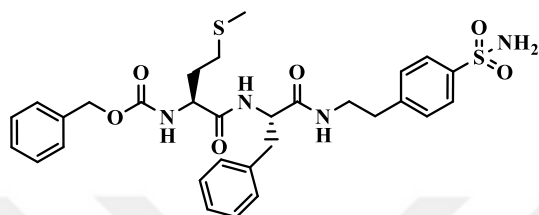
Benzil ((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-(((S)-1-okso-1-((4-sülfomoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)butan-2-il)karbamat (19)



Beyaz katı (88%); e.n 235-236 °C; ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.01-7.99 (m, 2H, $NHCH_2CH_2 + OCONHCHCONH$), 7.75 (d, 2H, Ar-H, $J = 9.0$ Hz), 7.54 (d, 1H, $OCONHCH$, $J = 9.0$ Hz), 7.41-7.31 (m, 9H, Ar-H + NH_2), 5.04 (s, 2H, CH_2OCO), 4.25-4.07 (m, 2H, $OCONHCHCONHCH$), 3.37-3.23 (m, 2H, $NHCH_2CH_2$), 2.78 (t, 2H, $NHCH_2CH_2$, $J = 7.5$ Hz), 2.51-2.45 (m, 2H, $CHCH_2CH_2SCH_3$), 2.03 (s, 3H, $CHCH_2CH_2SCH_3$), 1.96-1.72 (m, 2H, $CHCH_2CH_2SCH_3$), 1.16 (d, 3H, CH_3 , $J = 6.0$ Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 172.0 ($OCONHCHCO$), 171.0 ($CONHCH_2CH_2$), 156.0 (CH_2OCO), 143.6, 142.0, 137.0, 129.1, 128.3, 127.8, 127.6, 125.6 (Ar-C), 65.4 (CH_2OCO), 53.8 ($OCONHCHCONHCH$), 48.1

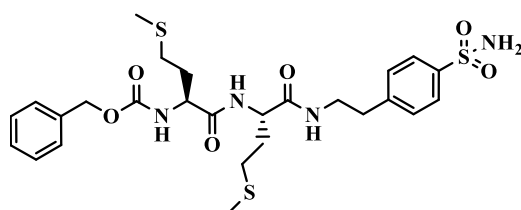
(OCONHCHCONHCH), 34.7 (NHCH₂CH₂), 31.7 (CHCH₂CH₂SCH₃), 29.6 (CHCH₂CH₂SCH₃), 18.4 (CH₃), 14.6 (CHCH₂CH₂SCH₃). IR (cm⁻¹) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1636, $\nu_{(C=O)amit}$: 1688, $\nu_{(N-H)amin}$: 3309. Hesaplanan (C₂₄H₃₂N₄O₆S₂): C, 53.71; H, 6.01; N, 10.44; S, 11.95. Bulunan: C, 53.22; H, 5.894; N, 9.771; S, 11.15. HRMS m/z C₂₄H₃₂N₄O₆S₂ [M+H]⁺ hesaplanan 537.2, bulunan 537.2; [M+Na]⁺, hesaplanan 559.2, bulunan 559.2; [M+HCOOH]⁺, hesaplanan 582.2, bulunan 582.2; [M+Cl]⁻, hesaplanan 671.1, bulunan 571.1.

Benzil((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfomoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)butan-2-il)karbamat (20)



Beyaz katı (94%); e.n 216-217 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.12 (t, 1H, NHCH₂CH₂, *J* = 4.5 Hz), 8.01 (d, 1H, OCONHCHCONH, *J* = 9.0 Hz), 7.74 (d, 2H, Ar-H, *J* = 9.0 Hz), 7.52 (d, 1H, OCONHCH, *J* = 9.0 Hz), 7.37-7.18 (m, 14H, Ar-H + NH₂), 5.03 (s, 2H, CH₂OCO), 4.50-4.42 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 4.09-4.02 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 3.37-3.22 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 2.95-2.71 (m, 4H, CHCH₂Ph + NHCH₂CH₂), 2.36 (t, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃, *J* = 7.5 Hz), 2.00 (s, 3H, CHCH₂CH₂SCH₃), 1.79-1.70 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 171.1 (OCONHCHCO), 170.7 (CONHCH₂CH₂), 155.9 (CH₂OCO), 143.5, 142.0, 137.6, 136.9, 129.2, 129.1, 128.3, 128.0, 127.8, 127.7, 126.2, 125.6 (Ar-C), 65.5 (CH₂OCO), 54.0 (OCONHCHCONHCH), 53.8 (OCONHCHCONHCH), 37.7 (CHCH₂Ph), 34.7 (NHCH₂CH₂), 31.6 (CHCH₂CH₂SCH₃), 29.5 (CHCH₂CH₂SCH₃), 14.5 CHCH₂CH₂SCH₃). IR (cm⁻¹) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1639, $\nu_{(C=O)amit}$: 1676, $\nu_{(N-H)amin}$: 3292. Hesaplanan (C₃₀H₃₆N₄O₆S₂): C, 58.80; H, 5.92; N, 9.14; S, 10.46. Bulunan: C, 58.70; H, 5.554; N, 9.013; S, 10.95. HRMS m/z C₃₀H₃₆N₄O₆S₂ [M+H]⁺ hesaplanan 613.2, bulunan 613.3; [M+Na]⁺, hesaplanan 635.2, bulunan 635.2; [M+HCOOH]⁺, hesaplanan 658.2, bulunan 658.3; [M+Cl]⁻, hesaplanan 647.2, bulunan 647.2.

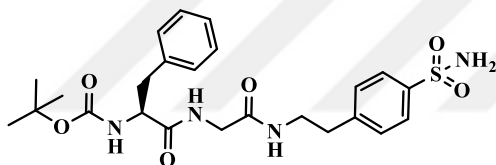
Benzil ((S)-4-(metiltiyo)-1-(((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((4-sülfomoilfenetil)amino)butan-2-il)amino)-1-oksobutan-2-il)karbamat (21)



Beyaz katı (95%); e.n 199-200 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.05-8.00 (m, 2H, NHCH₂CH₂ + OCONHCHCONH), 7.74 (d, 2H, Ar-H, *J* = 8.0 Hz), 7.55 (d, 1H, OCONHCH, *J* = 8.0 Hz), 7.40-7.29 (m, 9H, Ar-H+NH₂), 5.03 (s, 2H, CH₂OCO), 4.30-4.25 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 4.13-4.07 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 3.38-3.25 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 2.78 (t, 2H, NHCH₂CH₂, *J*

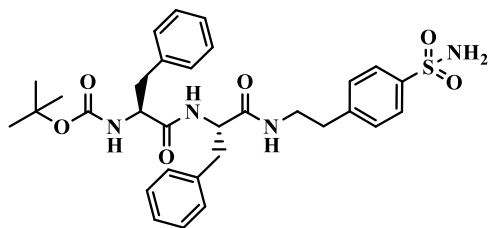
= 6.0 Hz), 2.50-2.32 (m, 4H, CHCH₂CH₂SCH₃ + CHCH₂CH₂SCH₃), 2.03 (s, 3H, CHCH₂CH₂SCH₃), 2.01 (s, 3H, CHCH₂CH₂SCH₃), 1.93-1.74 (m, 4H, CHCH₂CH₂SCH₃ + CHCH₂CH₂SCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 171.9 (OCONHCHCO), 171.4 (CONHCH₂CH₂), 155.5 (CH₂OCO), 144.1, 142.6, 137.4, 129.6, 128.8, 128.3, 128.2, 126.1 (Ar-C), 65.9 (CH₂OCO), 54.4 (OCONHCHCONHCH), 52.4 (OCONHCHCONHCH), 40.3 (NHCH₂CH₂), 35.2 (NHCH₂CH₂), 32.4 (CHCH₂CH₂SCH₃), 32.0 (CHCH₂CH₂SCH₃), 30.1 (CHCH₂CH₂SCH₃), 30.0 (CHCH₂CH₂SCH₃), 15.1 (CHCH₂CH₂SCH₃ + CHCH₂CH₂SCH₃). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1628, ν_{(C=O)amit}: 1653, 1693, ν_{(N-H)amin}: 3308. Hesaplanan (C₂₆H₃₆N₄O₆S₃): C, 52.33; H, 6.08; N, 9.39; S, 16.12. Bulunan: C, 52.60; H, 5.841; N, 8.979; S, 16.13. HRMS m/z C₂₆H₃₆N₄O₆S₃ [M+H]⁺ hesaplanan 597.2, bulunan 597.2; [M+Na]⁺, hesaplanan 619.2, bulunan 619.2; [M+HCOOH]⁺, hesaplanan 642.2, bulunan 642.2; [M+Cl]⁻, hesaplanan 631.1, bulunan 631.1.

tert-Bütil (S)-(1-okso-1-((2-okso-2-((4-sülfomoilfenetil)amino)etil)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (22)



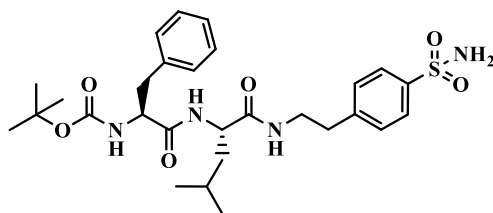
Beyaz katı (89%); e.n 177-178 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (t, 1H, NHCH₂CH₂, J = 6.0 Hz), 7.84 (t, 1H, OCONHCHCONH, J = 4.5 Hz), 7.76 (d, 2H, Ar-H, J = 9.0 Hz), 7.41 (d, 2H, Ar-H, J = 9.0 Hz), 7.31-7.18 (m, 7H, Ar-H + NH₂), 7.06 (d, 1H, OCONHCH, J = 6.0 Hz), 4.21-4.13 (m, 1H, OCONHCHCO), 3.75-3.58 (m, 2H, OCONHCHCONHCH₂), 3.35-3.28 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 3.04-2.98 (m, 1H, PhCH₂CH), 2.83-2.71 (m, 3H, PhCH₂CH + NHCH₂CH₂), 1.31 (s, 9H, OC(CH₃)₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 172.0 (OCONHCHCO), 168.6 (CONHCH₂CH₂), 155.5 ((CH₃)₃COCO), 143.5, 142.1, 138.1, 129.2, 129.1, 128.0, 126.1, 125.7 (Ar-C), 78.2 ((CH₃)₃COCO), 55.9 (OCONHCHCONHCH₂), 42.1 (OCONHCHCONHCH₂), 37.2 (CHCH₂Ph), 34.8 (CONHCH₂CH₂), 28.1 ((CH₃)₃COCO). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1652, ν_{(C=O)amit}: 1691, ν_{(N-H)amin}: 3328, 3404. Hesaplanan (C₂₄H₃₂N₄O₆S): C, 57.13; H, 6.39; N, 11.10; S, 6.35. Bulunan: C, 56.93; H, 6.000; N, 11.07; S, 6.512. HRMS m/z C₂₄H₃₂N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 505.2, bulunan 505.1; [M+Na]⁺, hesaplanan 527.2, bulunan 527.2; [M-H]⁻, hesaplanan 503.2, bulunan 503.1; [M+Cl]⁻, hesaplanan 539.2, bulunan 539.2; [M+HCOO]⁻, hesaplanan 549.2, bulunan 548.7.

tert-Butil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (23)



Beyaz katı (95%); e.n 205-206 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.18 (t, 1H, NHCH₂CH₂, *J* = 4.5 Hz), 8.10 (d, 1H, OCONHCHCONH, *J* = 6.0 Hz), 7.73 (d, 2H, Ar-*H*, *J* = 9.0 Hz), 7.35-7.16 (m, 15H, Ar-*H* + NH₂), 6.96 (d, 1H, OCONHCH, *J* = 9.0 Hz), 4.51-4.44 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 4.16-4.09 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 3.35-3.21 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 2.97-2.62 (m, 6H, PhCH₂CH + PhCH₂CH + NHCH₂CH₂), 1.29 (s, 9H, OC(CH₃)₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 171.2 (OCONHCHCO), 170.7 (CONHCH₂CH₂), 155.1 ((CH₃)₃COCO), 143.3, 142.5, 138.0, 137.6, 129.2, 129.1, 129.0, 128.0, 127.9, 126.3, 126.1, 125.6 (Ar-C), 78.1 ((CH₃)₃COCO), 55.9 (OCONHCHCONHCH), 53.9 (OCONHCHCONHCH), 38.0 (CHCH₂Ph), 37.5 (CHCH₂Ph), 34.6 (CONHCH₂CH₂), 28.1 ((CH₃)₃COCO). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1639, ν_{(C=O)amit}: 1688, ν_{(N-H)amin}: 3278. Hesaplanan (C₃₁H₃₈N₄O₆S): C, 62.61; H, 6.44; N, 9.42; S, 5.39. Bulunan: C, 61.93; H, 5.751; N, 8.962; S, 4.914. HRMS *m/z* C₃₁H₃₈N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 595.3, bulunan 595.1; [M+Na]⁺, hesaplanan 617.2, bulunan 617.2; [M-H]⁻, hesaplanan 593.2, bulunan 593.2; [M+Cl]⁻, hesaplanan 549.2, bulunan 548.7; [M+HCOO]⁻, hesaplanan 629.2, bulunan 629.3.

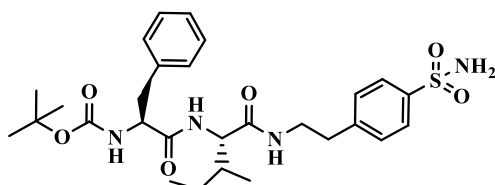
tert-Bütıl ((S)-1-(((S)-4-metil-1-okso-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)pentan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (24)



Beyaz katı (89%); e.n 175-176 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.01 (t, 1H, NHCH₂CH₂, *J* = 4.0 Hz), 7.95 (d, 1H, OCONHCHCONH, *J* = 12.0 Hz), 7.73 (d, 2H, Ar-*H*, *J* = 8.0 Hz), 7.38 (d, 2H, Ar-*H*, *J* = 8.0 Hz), 7.26-7.17 (m, 7H, Ar-*H* + NH₂), 6.98 (d, 1H, OCONHCH, *J* = 8.0 Hz), 4.29-4.14 (m, 2H, OCONHCHCONHCH), 3.35-3.23 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 2.99-2.95 (m, 1H, CHCH₂Ph), 2.79-2.71 (m, 3H, PhCH₂CH + NHCH₂CH₂), 1.54-1.34 (m, 3H, CHCH₂CH(CH₃)₂), 1.30 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 0.86-0.80 (m, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 172.3 (OCONHCHCO), 171.8 (CONHCH₂CH₂), 155.7 ((CH₃)₃COCO), 144.0, 142.6, 138.6, 129.7, 129.6, 128.5, 126.6, 126.1 (Ar-C), 78.6 ((CH₃)₃COCO), 56.2 (OCONHCHCONHCH), 51.5 (OCONHCHCONHCH), 41.8 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 37.6 (CHCH₂Ph), 35.1 (CONHCH₂CH₂), 28.6 ((CH₃)₃COCO), 24.5 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 23.4 ve 22.2 (CHCH₂CH(CH₃)₂). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1644, ν_{(C=O)amit}: 1689, ν_{(N-H)amin}: 3322. Hesaplanan (C₂₈H₄₀N₄O₆S): C, 59.98; H, 7.19; N, 9.99; S, 5.72. Bulunan: C, 59.50; H, 6.801; N, 9.731; S, 5.592. HRMS *m/z*

$C_{28}H_{40}N_4O_6S$ $[M+H]^+$ hesaplanan 561.3, bulunan 561.2; $[M+Na]^+$, hesaplanan 585.3, bulunan 583.2; $[M-H]^-$, hesaplanan 559.3, bulunan 559.1; $[M+Cl]^-$, hesaplanan 595.2, bulunan 595.3.

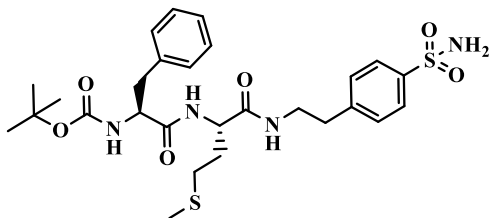
tert-Bütil ((S)-1-(((2S,3S)-3-metil-1-okso-1-((4-sülfomoilfenetil)amino)pentan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (25)



Beyaz katı (88%); e.n 200-201 °C; ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.02 (t, 1H, $NHCH_2CH_2$, $J = 6.0$ Hz), 7.96 (d, 1H, $OCONHCHCONH$, $J = 9.0$ Hz), 7.74 (d, 2H, Ar-H, $J = 9.0$ Hz), 7.38 (d, 2H, Ar-H, $J = 6.0$

Hz), 7.26-7.17 (m, 7H, Ar-H + NH_2), 6.99 (d, 1H, $OCONHCH$, $J = 9.0$ Hz), 4.30-4.14 (m, 2H, $OCONHCHCONHCH$), 3.36-3.27 (m, 2H, $NHCH_2CH_2$), 2.99-2.94 (m, 1H, $CHCH_2Ph$), 2.79-2.64 (m, 3H, $PhCH_2CH + NHCH_2CH_2$), 1.53-1.36 (m, 3H, $CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1.30 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$), 0.87-0.80 (m, 6H, $CH(CH_3)CH_2CH_3$). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 172.3 ($OCONHCHCO$), 171.3 ($CONHCH_2CH_2$), 155.2 ($(CH_3)_3COCO$), 143.4, 142.2, 138.1, 129.2, 129.1, 128.0, 126.1, 125.6 (Ar-C), 78.1 ($(CH_3)_3COCO$), 55.7 ($OCONHCHCONHCH$), 51.0 ($OCONHCHCONHCH$), 41.3 ($CONHCH_2CH_2$), 37.1 ($CHCH_2Ph$), 34.6 ($CONHCH_2CH_2$), 28.1 ($(CH_3)_3COCO$), 24.0 ($CH(CH_3)CH_2CH_3$), 22.9 ($CH(CH_3)CH_2CH_3$), 21.7 ($CH(CH_3)CH_2CH_3$). IR (cm^{-1}) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1645, $\nu_{(C=O)amin}$: 1692, $\nu_{(N-H)amin}$: 3315. Hesaplanan ($C_{28}H_{40}N_4O_6S$): C, 59.98; H, 7.19; N, 9.99; S, 5.72. Bulunan: C, 59.13; H, 6.857; N, 9.813; S, 5.741. HRMS m/z $C_{28}H_{40}N_4O_6S$ $[M+H]^+$ hesaplanan 561.3, bulunan 561.2; $[M+Na]^+$, hesaplanan 585.3, bulunan 583.2; $[M-H]^-$, hesaplanan 559.3, bulunan 559.2; $[M+Cl]^-$, hesaplanan 595.2, bulunan 595.2.

tert-Bütil ((S)-1-(((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((4-sülfomoilfenetil)amino)butan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (26)

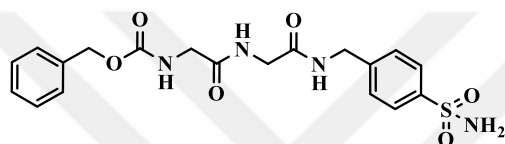


Beyaz katı (91%); e.n 183-184 °C; ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.02 (d, 1H, $OCONHCHCONH$, $J = 9.0$ Hz), 7.96 (t, 1H, $NHCH_2CH_2$, $J = 6.0$ Hz), 7.75 (d, 2H, Ar-H, $J = 9.0$ Hz), 7.40 (d, 2H, Ar-H, $J = 9.0$ Hz),

7.27-7.17 (m, 7H, Ar-H + NH_2), 7.04 (d, 1H, $OCONHCH$, $J = 9.0$ Hz), 4.34-4.14 (m, 2H, $OCONHCHCONHCH$), 3.37-3.24 (m, 2H, $NHCH_2CH_2$), 3.01-2.95 (m, 1H, $PhCH_2CH$), 2.78-2.71 (m, 3H, $PhCH_2CH + NHCH_2CH_2$), 2.43-2.35 (m, 2H, $CHCH_2CH_2SCH_3$), 2.02 (s, 3H, $CHCH_2CH_2SCH_3$), 1.94-1.68 (m, 2H, $CHCH_2CH_2SCH_3$), 1.31 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$). ^{13}C NMR

(75 MHz, DMSO- d_6): δ 171.6 (OCONHCHCO), 170.8 (CONHCH₂CH₂), 155.3 ((CH₃)₃COCO), 143.5, 142.1, 138.1, 129.2, 129.1, 128.0, 126.2, 125.6 (Ar-C), 78.1 ((CH₃)₃COCO), 55.8 (OCONHCHCONHCH), 51.8 (OCONHCHCONHCH), 37.0 (CHCH₂Ph), 34.6 (CONHCH₂CH₂), 32.1 (CHCH₂CH₂SCH₃), 29.4 (CHCH₂CH₂SCH₃), 28.1 ((CH₃)₃COCO), 14.6 (CHCH₂CH₂SCH₃). IR (cm⁻¹) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1644, $\nu_{(C=O)amit}$: 1688, $\nu_{(N-H)amin}$: 3294. Hesaplanan (C₂₇H₃₈N₄O₆S₂): C, 56.03; H, 6.62; N, 9.68; S, 11.08. Bulunan: C, 55.85; H, 6.331; N, 9.504; S, 11.28. HRMS m/z C₂₇H₃₈N₄O₆S₂ [M+H]⁺ hesaplanan 579.2, bulunan 579.1; [M+Na]⁺, hesaplanan 601.2, bulunan 601.2; [M-H]⁻, hesaplanan 577.2, bulunan 577.2; [M+Cl]⁻, hesaplanan 613.2, bulunan 613.2.

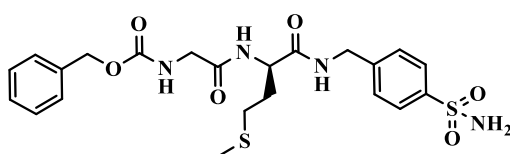
Benzil (2-okso-2-((2-okso-2-((4-sülfamoilbenzil)amino)etil)amino)etil)karbammat (27)



Beyaz katı (81%); e.n 193-194 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.41 (t, 1H, NHCH₂CONHCH₂CONHCH₂, J = 6.0 Hz), 8.23 (t, 1H, OCONHCH₂CONH, J = 6.0 Hz),

7.77 (d, 2H, Ar-H, J = 9.0 Hz), 7.53 (t, 1H, OCONHCH₂, J = 6.0 Hz), 7.44-7.30 (m, 9H, Ar-H + NH₂), 5.03 (s, 2H, CH₂OCO), 4.35 (d, 2H, NHCH₂CONHCH₂CONHCH₂, J = 6.0 Hz), 3.77 (d, 2H, NHCH₂CONHCH₂CONHCH₂, J = 6.0 Hz), 3.69 (d, 2H, NHCH₂CONHCH₂CONHCH₂, J = 3.0 Hz). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 169.5 (OCONHCH₂CO), 169.0 (NHCH₂CONHCH₂CONHCH₂), 156.5 (CH₂OCO), 143.4, 142.6, 136.9, 128.3, 127.8, 127.7, 127.39, 125.6 (Ar-C), 65.5 (CH₂OCO), 43.6 (NHCH₂CONHCH₂CONHCH₂), 42.1 (NHCH₂CONHCH₂CONHCH₂), 41.6 (NHCH₂CONHCH₂CONHCH₂). IR (cm⁻¹) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1644, $\nu_{(C=O)amit}$: 1683, $\nu_{(N-H)amin}$: 3281, 3338, 3676. Hesaplanan (C₁₉H₂₂N₄O₆S): C, 52.53; H, 5.10; N, 12.90; S, 7.38. Bulunan: C, 52.00; H, 4.713; N, 11.96; S, 6.711. ESI-MS m/z C₁₉H₂₂N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 435.1, bulunan 435.2; [M+NH₄]⁺ hesaplanan 452.1, bulunan 452.2; [M+HCOOH]⁺ hesaplanan 480.1, bulunan 480.2; [M-H]⁻ hesaplanan 433.1, bulunan 433.1; [M+Cl]⁻, hesaplanan 469.1, bulunan 469.2; [M+HCOO]⁻, hesaplanan 479.1, bulunan 479.1.

Benzil (R)-(2-((4-(metiltiyo)-1-okso-1-((4-sülfamoilbenzil)amino)butan-2-il)amino)-2-oksoetil)karbammat (28)

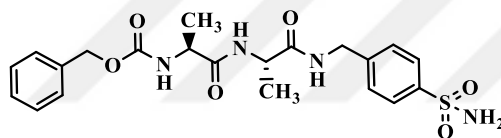


Beyaz katı (91%); e.n 175-176 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.54 (t, 1H, NHCH₂CONHCHCONHCH₂, J = 6.0 Hz), 8.14 (d, 1H,

NHCH₂CONHCHCONHCH₂, J = 8.0 Hz), 7.77 (d, 2H, Ar-H, J = 8.0 Hz), 7.49 (t, 1H,

NHCH₂CONHCHCONHCH₂, $J = 6.0$ Hz), 7.42-7.31 (m, 9H, Ar-H + NH₂), 5.02 (s, 2H, CH₂OCO), 4.42-4.33 (m, 3H, NHCH₂CONHCHCONHCH₂), 3.69 (d, 2H, OCONHCH₂CO, $J = 8.0$ Hz), 2.50-2.37 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃), 2.03 (s, 3H, CHCH₂CH₂SCH₃), 1.90-1.78 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 170.6 (OCONHCH₂CO), 168.7 (NHCH₂CONHCHCONHCH₂), 156.0 (CH₂OCO), 142.9, 142.0, 136.4, 127.7, 127.2, 127.1, 126.8, 125.1 (Ar-C), 64.9 (CH₂OCO), 51.3 (CHCH₂CH₂SCH₃), 42.9 (NHCH₂CONHCHCONHCH₂), 41.1 (NHCH₂CONHCHCONHCH₂), 31.0 (CHCH₂CH₂SCH₃), 29.0 (CHCH₂CH₂SCH₃), 14.0 (CHCH₂CH₂SCH₃). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1649, ν_{(C=O)amit}: 1672, 1706, ν_{(N-H)amin}: 3278, 3384. Hesaplanan (C₂₂H₂₈N₄O₆S₂): C, 51.95; H, 5.55; N, 11.02; S, 12.61. Bulunan: C, 51.03; H, 5.104; N, 10.843; S, 11.81. ESI-MS m/z C₂₂H₂₈N₄O₆S₂ [M+H]⁺ hesaplanan 509.2, bulunun 509.2; [M+NH₄]⁺ hesaplanan 526.2, bulunun 526.1; [M+HCOOH]⁺ hesaplanan 554.2, bulunun 554.1; [MH]⁻ hesaplanan 507.1, bulunun 507.1; [M+Cl]⁻, hesaplanan 543.1, bulunun 543.1; [M+HCOO]⁻, hesaplanan 553.1, bulunun 553.1.

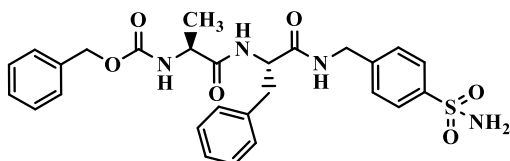
Benzil((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-1-((4-sülfomolibenzil)amino)propan-2-il)amino)propan-2-il)karbamat (29)



Beyaz katı (85%); e.n 238-239 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ δ 8.45 (t, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂, $J = 6.0$ Hz), 8.06 (d, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂, J

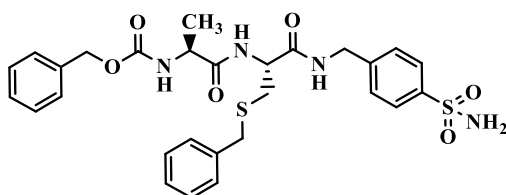
= 6.0 Hz), 7.77 (d, 2H, Ar-H, $J = 9.0$ Hz), 7.51 (d, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂, $J = 6.0$ Hz), 7.42-7.33 (m, 9H, Ar-H + NH₂), 5.06-4.96 (s, 2H, CH₂OCO), 4.35-4.25 (m, 3H, NHCHCONHCHCONHCH₂), 4.12-4.03 (m, 1H, OCONHCHCO), 1.27-1.20 (m, 6H, CHCH₃ + CHCH₃). ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 172.3 (OCONHCHCO), 172.2 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 155.7 (CH₂OCO), 143.5, 142.5, 137.0, 128.3, 127.8, 127.7, 127.2, 125.6 (Ar-C), 65.3 (CH₂OCO), 50.0 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 48.3 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 41.6 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 18.1 (CHCH₃), 18.0 (CHCH₃). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1643, ν_{(C=O)amit}: 1671, ν_{(N-H)amin}: 3287. Hesaplanan (C₂₁H₂₆N₄O₆S): C, 54.53; H, 5.67; N, 12.11; S, 6.93. Bulunan: C, 53.80; H, 4.979; N, 11.74; S, 5.755. ESI-MS m/z C₂₁H₂₆N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 463.2, bulunun 463.2; [M+NH₄]⁺ hesaplanan 480.2, bulunun 480.2; [M+HCOOH]⁺ hesaplanan 508.2, bulunun 508.2; [M-H]⁻ hesaplanan 461.1, bulunun 461.1; [M+Cl]⁻, hesaplanan 497.1, bulunun 497.3; [M+HCOO]⁻, hesaplanan 507.2, bulunun 507.1.

Benzil((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)propan-2-il)amino)propan-2-il)karbamat (30)



Beyaz katı (77%); e.n 192-193 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.56 (t, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂, *J* = 6.0 Hz), 8.12 (d, 1H, OCONHCHCONH, *J* = 9.0 Hz), 7.72 (d, 2H, Ar-*H*, *J* = 6.0 Hz), 7.50 (d, 1H, OCONHCH, *J* = 9.0 Hz), 7.35-7.20 (m, 14H, Ar-*H* + NH₂), 5.01-4.98 (m, 2H, CH₂OCO), 4.57-4.50 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 4.33-4.29 (m, 2H, NHCHCONHCHCONHCH₂), 4.06-4.02 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 3.05-2.85 (m, 2H, PhCH₂CH), 1.12 (d, 3H, CH₃, *J* = 6.0 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 172.3 (OCONHCHCO), 170.8 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 155.7 (CH₂OCO), 143.2, 142.6, 137.5, 136.9, 129.2, 128.31, 128.1, 127.8, 127.7, 127.2, 126.3, 125.5 (Ar-C), 65.4 (CH₂OCO), 54.0 (OCONHCHCONHCH), 50.2 (OCONHCHCONHCH), 41.6 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 37.4 (PhCH₂CH), 18.0 (CH₃). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1648, ν_{(C=O)amit}: 1690, ν_{(N-H)amin}: 3281. Hesaplanan (C₂₇H₃₀N₄O₆S): C, 60.21; H, 5.61; N, 10.40; S, 5.95. Bulunan: C, 59.81; H, 5.51; N, 10.04; S, 5.56. ESI-MS *m/z* C₂₇H₃₀N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 539.2, bulunan 539.2; [M+Na]⁺ hesaplanan 561.2, bulunan 561.1; [M+HCOO]⁻, hesaplanan 583.2, bulunan 583.1.

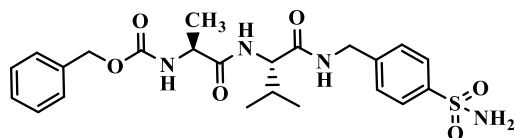
Benzil ((S)-1-(((R)-3-(benziltiyo)-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)propan-2-il)amino)-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)propan-2-il)karbamat (31)



Beyaz katı (88%); e.n 184-185 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.70 (t, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂, *J* = 6.0 Hz), 8.19 (d, 1H, OCONHCHCONH, *J* = 8.0 Hz), 7.75 (d, 2H, Ar-*H*, *J* = 8.0 Hz), 7.54 (d, 1H, OCONHCH, *J* = 4.0 Hz), 7.43 (d, 2H, Ar-*H*, *J* = 8.0 Hz), 7.34-7.23 (m, 12H, Ar-*H* + NH₂), 5.05-4.96 (m, 2H, CH₂OCO), 4.57-4.52 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 4.38 (d, 2H, NHCHCONHCHCONHCH₂, *J* = 4.0 Hz), 4.12-4.09 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 3.77 (s, 2H, CHCH₂SCH₂Ph), 2.78-2.62 (m, 2H, CHCH₂SCH₂Ph), 1.22 (d, 3H, CH₃, *J* = 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 173.1 (OCONHCHCO), 170.7 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 156.3 (CH₂OCO), 143.6, 143.2, 138.8, 137.4, 129.4, 128.82, 128.3, 128.2, 127.8, 127.3, 126.1 (Ar-C), 65.9 (CH₂OCO), 52.8 (OCONHCHCONHCH), 50.7 (OCONHCHCONHCH), 42.2 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 35.6 (CHCH₂SCH₂Ph), 33.1 (CHCH₂SCH₂Ph), 18.6 (CH₃). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1644, ν_{(N-H)amin}: 3290. Hesaplanan (C₂₈H₃₂N₄O₆S₂): C, 57.52; H, 5.52;

N, 9.58; S, 10.97. Bulunan: C, 56.99; H, 5.266; N, 9.196; S, 9.28. ESI-MS m/z $C_{28}H_{32}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ hesaplanan 585.2 bulunan 585.2; $[M+Na]^+$ hesaplanan 607.2, bulunan 607.2; $[M+Cl]^-$, hesaplanan 619.1, bulunan 619.1.

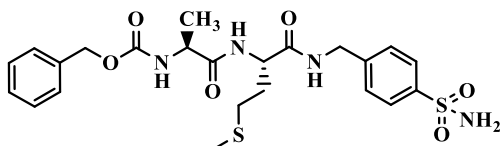
Benzil ((S)-1-(((S)-3-metil-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)bütan-2-il)amino)-1-oksopropan-2-il)karbamat (32)



Beyaz katı (75%); e.n 219-220 °C; ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.63 (t, 1H, NHCHCONHCHCONHCH $_2$, J = 6.0 Hz), 7.82-7.74 (m, 3H, Ar-H +

ONHCHCONH), 7.54 (d, 1H, OCONHCH, J = 9.0 Hz), 7.42-7.35 (m, 9H, Ar-H + NH $_2$), 5.03 (s, 2H, CH $_2$ OCO), 4.35 (d, 2H, NHCHCONHCHCONHCH $_2$, J = 6.0 Hz), 4.19-4.12 (m, 2H, OCONHCHCONHCH), 2.01-1.94 (m, 1H, CH(CH $_3$) $_2$), 1.21 (d, 3H, CH $_3$, J = 9.0 Hz), 0.84 (d, 6H, CH(CH $_3$) $_2$, J = 6.0 Hz). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 172.5 (OCONHCHCO), 171.0 (NHCHCONHCHCONHCH $_2$), 155.6 (CH $_2$ OCO), 143.4, 142.7, 137.0, 128.3, 127.7, 127.7, 127.4, 125.6 (Ar-C), 65.3 (CH $_2$ OCO), 57.8 (OCONHCHCONHCH), 50.0 (OCONHCHCONHCH), 41.6 (NHCHCONHCHCONHCH $_2$), 30.5 (CH(CH $_3$) $_2$), 19.2 (CH $_3$), 18.1 ve 18.1 (CH(CH $_3$) $_2$). IR (cm $^{-1}$) $\nu_{(C=O)}$ karbamat: 1640, $\nu_{(C=O)}$ amit: 1675, $\nu_{(N-H)}$ amin: 3285. Hesaplanan ($C_{23}H_{30}N_4O_6S$): C, 56.31; H, 6.16; N, 11.42; S, 6.54. Bulunan: C, 56.84; H, 5.642; N, 10.80; S, 6.08. ESI-MS m/z $C_{23}H_{30}N_4O_6S$ $[M+H]^+$ hesaplanan 491.3, bulunan 491.2; $[M+NH_4]^+$ hesaplanan 508.2, bulunan 508.2; $[M-H]^-$ hesaplanan 489.1, bulunan 489.2; $[M+Cl]^-$, hesaplanan 525.2, bulunan 525.2; $[M+HCOO]^-$, hesaplanan 535.2, bulunan 535.2.

Benzil ((S)-1-(((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)bütan-2-il)amino)-1-oksopropan-2-il)karbamat (33)

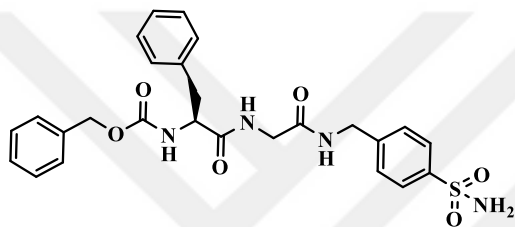


Beyaz katı (90%); e.n 199-200 °C; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.49 (t, 1H, NHCHCONHCHCONHCH $_2$, J = 6.0 Hz), 8.08 (d, 1H, OCONHCHCONH, J = 8.0 Hz), 7.76

(d, 2H, Ar-H, J = 8.0 Hz), 7.53 (d, 1H, OCONHCH, J = 4.0 Hz), 7.41-7.30 (m, 9H, Ar-H + NH $_2$), 5.04-4.97 (m, 2H, CH $_2$ OCO), 4.40-4.34 (m, 3H, NHCHCONHCHCONHCH $_2$), 4.10-4.06 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 2.50-2.37 (m, 2H, CHCH $_2$ CH $_2$ SCH $_3$), 2.03 (s, 3H, CHCH $_2$ CH $_2$ SCH $_3$), 1.99-1.80 (m, 2H, CHCH $_2$ CH $_2$ SCH $_3$), 1.21 (d, 3H, CH $_3$, J = 8.0 Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 172.1 (OCONHCHCO), 170.6 (NHCHCONHCHCONHCH $_2$),

155.2 (CH₂OCO), 142.8, 142.1, 136.4, 127.7, 127.2, 127.1, 126.7, 125.0 (Ar-C), 64.8 (CH₂OCO), 51.3 (OCONHCHCONHCH), 49.6 (OCONHCHCONHCH), 41.1 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 31.1 (CHCH₂CH₂SCH₃), 29.0 (CHCH₂CH₂SCH₃), 17.3 (CH₃), 14.1 (CHCH₂CH₂SCH₃). IR (cm⁻¹) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1641, $\nu_{(C=O)amit}$: 1674, $\nu_{(N-H)amin}$: 3294. Hesaplanan (C₂₃H₃₀N₄O₆S₂): C, 52.86; H, 5.79; N, 10.72; S, 12.27. Bulunan: C, 52.44; H, 5.611; N, 10.21; S, 11.85. ESI-MS m/z C₂₃H₃₀N₄O₆S₂ [M+H]⁺ hesaplanan 523.2, bulunan 523.2; [M-H]⁻ hesaplanan 521.2, bulunan 521.0; [M+HCOO]⁻, hesaplanan 567.2, bulunan 567.0.

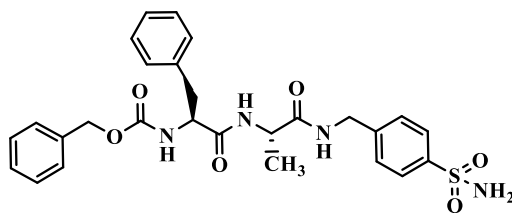
Benzil (S)-(1-okso-1-((2-okso-2-((4-sülfamoilbenzil)amino)etil)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbammat (34)



Beyaz katı (75%); e.n 202-203 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.42 (t, 1H, NHCHCONHCH₂CONHCH₂, J = 6.0 Hz), 8.34 (t, 1H, OCONHCHCONH, J = 6.0 Hz), 7.79 (d, 2H, Ar-H, J = 9.0 Hz), 7.62 (d, 1H,

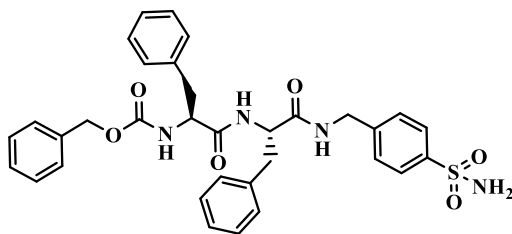
OCONHCH, J = 9.0 Hz), 7.45 (d, 2H, Ar-H, J = 9.0 Hz), 7.33-7.22 (m, 12H, Ar-H + NH₂), 4.97-4.86 (m, 2H, CH₂OCO), 4.37 (d, 2H, NHCHCONHCH₂CONHCH₂, J = 6.0 Hz), 4.33-4.27 (m, 1H, OCONHCHCO), 3.82-3.78 (m, 2H, NHCHCONHCH₂CONHCH₂), 3.10-3.04 (m, 1H, PhCH₂CH), 2.82-2.74 (m, 1H, PhCH₂CH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 172.0 (OCONHCHCO), 168.9 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 156.0 (CH₂OCO), 143.4, 142.6, 138.1, 136.9, 129.2, 128.3, 128.0, 127.7, 127.4, 127.4, 126.2, 125.6 (Ar-C), 65.3 (CH₂OCO), 56.2 (OCONHCHCONHCH₂), 42.2 (OCONHCHCONHCH₂), 41.6 (NHCHCONHCH₂CONHCH₂), 37.2 (CHCH₂Ph). IR (cm⁻¹) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1651, $\nu_{(C=O)amit}$: 1672, 1690, $\nu_{(N-H)amin}$: 3314, 3393, 3675. Hesaplanan (C₂₆H₂₈N₄O₆S): C, 59.53; H, 5.38; N, 10.68; S, 6.11. Bulunan: C, 59.03; H, 5.506; N, 10.69; S, 6.712. ESI-MS m/z C₂₆H₂₈N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 525.2, bulunan 525.2; [M+NH₄]⁺ hesaplanan 542.2, bulunan 542.2; [M-H]⁻ hesaplanan 523.2, bulunan 523.0; [M+Cl]⁻, hesaplanan 559.1, bulunan 559.2; [M+HCOO]⁻, hesaplanan 569.2, bulunan 569.1.

Benzil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)propan-2-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (35)



Beyaz katı (79%); e.n 189-190 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.44 (t, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂, *J* = 6.0 Hz), 8.26 (d, 1H, OCONHCHCONH, *J* = 6.0 Hz), 7.78 (d, 2H, Ar-*H*, *J* = 9.0 Hz), 7.55 (d, 1H, OCONHCH, *J* = 9.0 Hz), 7.43 (d, 2H, Ar-*H*, *J* = 9.0 Hz), 7.34-7.20 (m, 12H, Ar-*H* + NH₂), 4.94 (s, 2H, CH₂OCO), 4.37-4.29 (m, 4H, OCONHCHCONHCHCONHCH₂), 3.09-3.04 (m, 1H, PhCH₂CH), 2.78-2.70 (m, 1H, PhCH₂CH), 1.29 (d, 3H, CH₃, *J* = 6.0 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 172.3 (OCONHCHCO), 171.4 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 155.9 (CH₂OCO), 143.5, 142.6, 138.1, 137.0, 129.2, 128.3, 128.0, 127.6, 127.4, 127.2, 126.2, 125.6 (Ar-*C*), 65.2 (CH₂OCO), 56.0 (OCONHCHCONHCH), 48.4 (OCONHCHCONHCH), 41.6 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 37.3 (CHCH₂Ph), 18.2 (CH₃). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1641, ν_{(C=O)amit}: 1695, ν_{(N-H)amin}: 3281. Hesaplanan (C₂₇H₃₀N₄O₆S): C, 60.21; H, 5.61; N, 10.40; S, 5.95. Bulunan: C, 59.51; H, 5.806; N, 10.18; S, 6.050. ESI-MS *m/z* C₂₇H₃₀N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 539.2, bulunun 539.2; [M+NH₄]⁺ hesaplanan 556.2, bulunun 556.2; [M+Na]⁺ hesaplanan 561.2, bulunun 561.2; [M-H]⁻ hesaplanan 537.2, bulunun 537.0; [M+Cl]⁻, hesaplanan 573.2, bulunun 573.1.

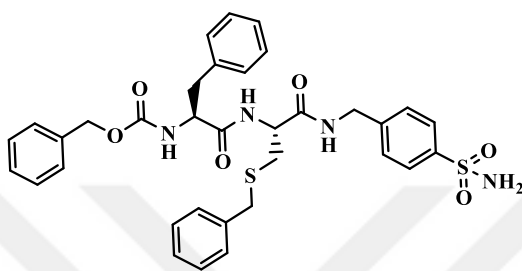
Benzil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)propan-2-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (36)



Beyaz katı (82%); e.n 224-225 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.56 (t, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂, *J* = 6.0 Hz), 8.28 (d, 1H, OCONHCHCONH, *J* = 6.0 Hz), 7.74 (d, 2H, Ar-*H*, *J* = 9.0 Hz), 7.50 (d, 1H, OCONHCH, *J* = 9.0 Hz), 7.34-7.20 (m, 19H, Ar-*H* + NH₂), 4.95 (s, 2H, CH₂OCO), 4.63-4.56 (m, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂), 4.41-4.26 (m, 3H, NHCHCONHCHCONHCH₂), 3.07-2.68 (m, 4H, PhCH₂CH + PhCH₂CH). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 171.3 (OCONHCHCO), 170.8 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 155.7 (CH₂OCO), 143.1, 142.6, 137.9, 137.4, 137.0, 129.2, 129.2, 128.3, 128.1, 128.0, 127.6, 127.4, 127.2, 126.3, 126.2, 125.5 (Ar-*C*), 65.2 (CH₂OCO), 56.1 (OCONHCHCONHCH), 54.2 (OCONHCHCONHCH), 41.6 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 37.7 (CHCH₂Ph), 37.4 (CHCH₂Ph). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}:

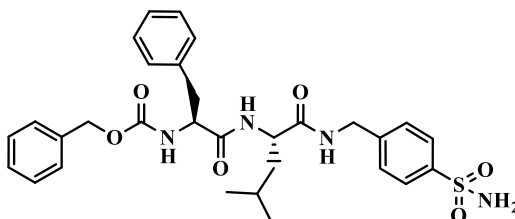
1647, $\nu_{(C=O)amit}$: 1694, $\nu_{(N-H)amin}$: 3280, 3676. Hesaplanan ($C_{33}H_{34}N_4O_6S$): C, 64.48; H, 5.58; N, 9.11; S, 5.22. Bulunan: C, 63.70; H, 5.163; N, 8.948; S, 4.939. ESI-MS m/z $C_{33}H_{34}N_4O_6S$ $[M+H]^+$ hesaplanan 615.2, bulunan 615.3; $[M+Na]^+$ hesaplanan 673.2, bulunan 673.3; $[M+Cl]^-$, hesaplanan 649.2, bulunan 649.2.

Benzil ((S)-1-(((R)-3-(benziltiyo)-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)propan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (37)



Beyaz katı (93%); e.n 200-201 °C; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.74 (t, 1H, $NHCHCONHCHCONHCH_2$, $J = 6.0$ Hz), 8.38 (d, 1H, $OCONHCHCONH$, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.0$ Hz), 7.54 (d, 1H, $OCONHCH$, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (d, 2H, Ar-H, $J = 8.0$ Hz), 7.35-7.20 (m, 17H, Ar-H + NH_2), 4.94 (s, 2H, CH_2OCO), 4.61-4.58 (m, 1H, $OCONHCHCONHCH$), 4.41-4.32 (m, 3H, $NHCHCONHCHCONHCH_2$), 3.79 (s, 2H, CH_2SCH_2Ph), 3.09-2.95 (m, 1H, $PhCH_2CH$), 2.79-2.62 (m, 3H, $PhCH_2CH + CH_2SCH_2Ph$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 172.1 ($OCONHCHCO$), 170.6 ($NHCHCONHCHCONHCH_2$), 156.3 (CH_2OCO), 143.7, 143.1, 138.8, 138.5, 137.5, 129.7, 129.5, 128.8, 128.8, 128.5, 128.1, 127.9, 127.8, 127.3, 126.7, 126.1 (Ar-C), 65.69 (CH_2OCO), 56.5 ($OCONHCHCONHCH$), 53.0 ($OCONHCHCONHCH$), 42.3 ($NHCHCONHCHCONHCH_2$), 37.9 (CH_2SCH_2Ph), 35.6 ($CHCH_2Ph$), 33.2 (CH_2SCH_2Ph). IR (cm^{-1}) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1644, $\nu_{(C=O)amit}$: 1690, $\nu_{(N-H)amin}$: 3281, 3681. Hesaplanan ($C_{34}H_{36}N_4O_6S_2$): C, 61.80; H, 5.49; N, 8.48; S, 9.70. Bulunan: C, 61.02; H, 5.429; N, 8.283; S, 8.960. ESI-MS m/z $C_{34}H_{36}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ hesaplanan 661.2, bulunan 661.3; $[M+Cl]^-$, hesaplanan 695.2, bulunan 695.1.

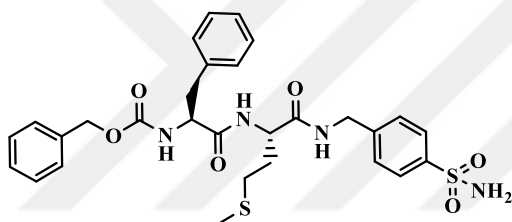
Benzil ((S)-1-(((S)-4-metil-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)pentan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (38)



Beyaz katı (79%); e.n 204-205 °C; ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.50 (t, 1H, $NHCHCONHCHCONHCH_2$, $J = 6.0$ Hz), 8.18 (d, 1H, $OCONHCHCONH$, $J = 9.0$ Hz), 7.77 (d, 2H, Ar-H, $J = 9.0$ Hz), 7.54 (d, 1H, $OCONHCH$, $J = 9.0$ Hz), 7.41 (d, 2H, Ar-H, $J = 9.0$ Hz), 7.31-7.20 (m, 12H, Ar-H + NH_2), 4.94 (s, 2H, CH_2OCO), 4.36-4.29

(m, 4H, NHCHCONHCHCONHCH₂), 3.06-3.00 (m, 1H, CHCH₂Ph), 2.80-2.71 (m, 1H, CHCH₂Ph), 1.62-1.49 (m, 3H, CHCH₂CH(CH₃)₂), 0.92-0.85 (m, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 172.1 (OCONHCHCO), 171.4 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 155.8 (CH₂OCO), 143.5, 142.6, 138.0, 137.0, 129.2, 128.2, 128.0, 127.6, 127.4, 127.2, 126.2, 125.6 (Ar-C), 65.1 (CH₂OCO), 56.0 (OCONHCHCONHCH), 51.3 (OCONHCHCONHCH), 41.6 (NHCHCONHCHCONHCH₂) 40.9 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 37.3 (CHCH₂Ph), 24.1 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 22.9 ve 21.6 (CHCH₂CH(CH₃)₂). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1635, ν_{(C=O)amit}: 1695, ν_{(N-H)amin}: 3298. Hesaplanan (C₃₀H₃₆N₄O₆S): C, 62.05; H, 6.25; N, 9.65; S, 5.52. Bulunan: C, 61.60; H, 6.454; N, 9.542; S, 5.798. ESI-MS m/z C₃₀H₃₆N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 581.2, bulunan 491.2; [M+Na]⁺ hesaplanan 603.2, bulunan 603.2; [M+HCOOH]⁺, hesaplanan 626.2, bulunan 626.3; [M-H]⁻ hesaplanan 579.2, bulunan 579.0.

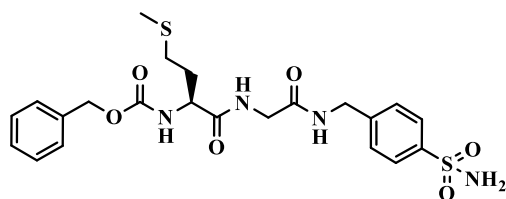
Benzil ((S)-1-(((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)bütan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbammat (39)



Beyaz katı (74%); e.n 159-160 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.45 (t, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂, J = 6.0 Hz), 8.27 (d, 1H, OCONHCHCONH, J = 9.0 Hz), 7.77 (d, 2H, Ar-H, J = 6.0 Hz), 7.58

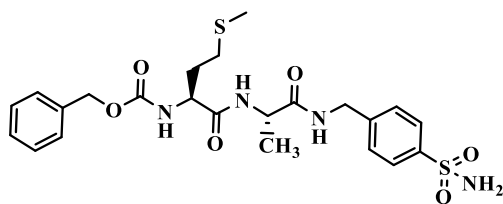
(d, 1H, OCONHCH, J = 9.0 Hz), 7.42 (d, 2H, Ar-H, J = 9.0 Hz), 7.33-7.20 (m, 12H, Ar-H + NH₂), 4.94 (s, 2H, CH₂OCO), 4.43-4.29 (m, 4H, NHCHCONHCHCONHCH₂), 3.07-3.01 (m, 1H, CHCH₂Ph), 2.81-2.73 (m, 1H, CHCH₂Ph), 2.51-2.43 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃), 2.04 (s, 3H, CHCH₂CH₂SCH₃), 1.98-1.84 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 171.7 (OCONHCHCO), 171.1 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 155.9 (CH₂OCO), 143.4, 142.6, 138.0, 136.9, 129.2, 128.3, 128.0, 127.7, 127.4, 127.3, 126.2, 125.6 (Ar-C), 65.2 (CH₂OCO), 56.1 (OCONHCHCONHCH), 52.1 (OCONHCHCONHCH), 41.7 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 37.1 (CHCH₂Ph), 31.7 (CHCH₂CH₂SCH₃), 29.5 (CHCH₂CH₂SCH₃), 14.6 CHCH₂CH₂SCH₃). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbammat}: 1643, ν_{(C=O)amit}: 1688, ν_{(N-H)amin}: 3287. Hesaplanan (C₂₉H₃₄N₄O₆S₂): C, 58.18; H, 5.72; N, 9.36; S, 10.71. Bulunan: C, 57.65; H, 6.085; N, 9.284; S, 10.21. ESI-MS m/z C₂₉H₃₄N₄O₆S₂ [M+H]⁺ hesaplanan 599.2, bulunan 599.3; [M+Cl]⁻ hesaplanan 633.2, bulunan 633.1; [[M-H]⁻ hesaplanan 597.2, bulunan 596.9.

Benzil(S)-(4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-2-((4-sülfomoilbenzil)amino)etil)amino)bütan-2-il)karbamat (40)



Beyaz katı (95%); e.n 189-190 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.34 (t, 1H, NHCHCONHCH₂CONHCH₂, *J* = 6.0 Hz), 8.29 (t, 1H, OCONHCHCONH, *J* = 6.0 Hz), 7.76 (d, 2H, Ar-*H*, *J* = 8.0 Hz), 7.62 (d, 1H, OCONHCH, *J* = 8.0 Hz), 7.42 (d, 2H, Ar-*H*, *J* = 8.0 Hz), 7.38-7.31 (m, 7H, Ar-*H*), 5.03-4.94 (m, 2H, CH₂OCO), 4.35 (d, 2H, NHCHCONHCH₂CONHCH₂, *J* = 8.0 Hz), 4.13-4.08 (m, 1H, OCONHCHCONHCH₂), 3.76 (d, 2H, NHCHCONHCH₂CONHCH₂, *J* = 8.0 Hz), 2.50-2.45 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃), 2.02 (s, 3H, CHCH₂CH₂SCH₃), 1.93-1.80 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 172.4 (OCONHCHCO), 169.4 (NHCHCONHCH₂CONHCH₂), 156.7 (CH₂OCO), 143.9, 143.1, 137.3, 128.8, 128.3, 128.2, 127.9, 126.1 (Ar-*C*), 66.0 (CH₂OCO), 54.5 (OCONHCHCONHCH₂), 42.7 (OCONHCHCONHCH₂), 42.1 (NHCHCONHCH₂CONHCH₂), 31.8 (CHCH₂CH₂SCH₃), 30.1 (CHCH₂CH₂SCH₃), 15.0 (CHCH₂CH₂SCH₃). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1653, ν_{(C=O)amin}: 1668, 1693, ν_{(N-H)amin}: 3292, 3382. Hesaplanan (C₂₂H₂₈N₄O₆S₂): C, 51.95; H, 5.55; N, 11.02; S, 12.61. Bulunan: C, 50.97; H, 4.775; N, 10.50; S, 11.95. ESI-MS *m/z* C₂₂H₂₈N₄O₆S₂ [M+H]⁺ hesaplanan 509.2, bulunun 509.2; [M+NH₄]⁺ hesaplanan 526.2, bulunun 526.2; [M-H]⁻ hesaplanan 507.1, bulunun 507.0; [M+Cl]⁻, hesaplanan 543.1, bulunun 545.1; [M+HCOO]⁻, hesaplanan 553.1, bulunun 553.1.

Benzil ((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-(((S)-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)propan-2-il)amino)bütan-2-il)karbamat (41)

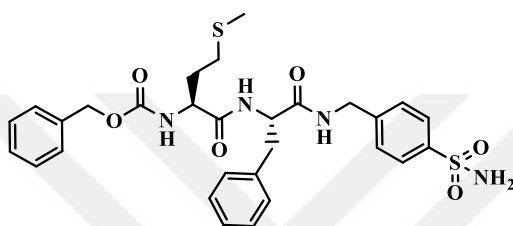


Beyaz katı (88%); e.n 187-188 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.50 (t, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂, *J* = 6.0 Hz), 8.13 (d, 1H, OCONHCHCONH, *J* = 9.0 Hz), 7.76 (d, 2H, Ar-*H*, *J* = 6.0 Hz), 7.55 (d, 1H, OCONHCH, *J* = 6.0 Hz), 7.42-7.31 (m, 9H, Ar-*H* + NH₂), 5.02 (s, 2H, CH₂OCO), 4.35-4.24 (m, 3H, NHCHCONHCHCONHCH₂), 4.15-4.07 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 2.51-2.45 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃), 2.01 (s, 3H, CHCH₂CH₂SCH₃), 1.96-1.75 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃), 1.26 (d, 3H, CH₃, *J* = 6.0 Hz). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 172.3 (OCONHCHCO), 171.2 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 156.0 (CH₂OCO), 143.4, 142.6, 136.9, 128.3, 127.8, 127.6, 127.2, 125.6 (Ar-*C*), 65.4 (CH₂OCO), 53.8 (OCONHCHCONHCH), 48.3 (OCONHCHCONHCH), 41.6 (NHCHCONHCHCONHCH₂),

31.6 (CHCH₂CH₂SCH₃), 29.6 (CHCH₂CH₂SCH₃), 18.1 (CH₃), 14.6 (CHCH₂CH₂SCH₃). IR (cm⁻¹) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1644, $\nu_{(C=O)amit}$: 1690, $\nu_{(N-H)amin}$: 3283. Hesaplanan (C₂₃H₃₀N₄O₆S₂): C, 52.86; H, 5.79; N, 10.72; S, 12.27. Bulunan: C, 52.07; H, 5.229; N, 9.839; S, 11.83. ESI-MS m/z C₂₃H₃₀N₄O₆S₂ [M+H]⁺ hesaplanan 523.2, bulunan 523.2; [M+NH₄]⁺ hesaplanan 540.2, bulunan 540.2; [M-H]⁻ hesaplanan 521.1, bulunan 520.9; [M+Cl]⁻, hesaplanan 557.1, bulunan 557.1.

Benzil

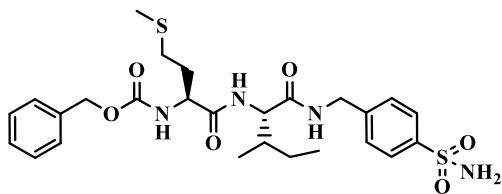
((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)propan-2-il)amino)bütan-2-il)karbamat (42)



Beyaz katı (91%); e.n 193-194 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58 (t, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂, J = 6.0 Hz), 8.16 (d, 1H, OCONHCHCONH, J = 9.0 Hz), 7.73 (d, 2H, Ar-H, J = 9.0 Hz), 7.54 (d, 1H,

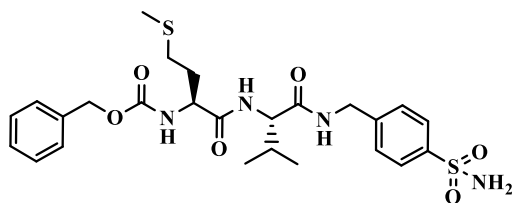
OCONHCH, J = 6.0 Hz), 7.35-7.24 (m, 14H, Ar-H + NH₂), 5.06-4.90 (m, 2H, CH₂OCO), 4.60-4.52 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 4.37-4.27 (m, 2H, NHCHCONHCHCONHCH₂), 4.11-4.04 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 3.06-2.76 (m, 2H, CHCH₂Ph), 2.37 (t, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃, J = 9.0 Hz), 1.99 (s, 3H, CHCH₂CH₂SCH₃), 1.79-1.72 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 171.2 (OCONHCHCO), 170.9 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 156.0 (CH₂OCO), 143.1, 142.6, 137.5, 136.9, 129.2, 128.3, 128.1, 127.8, 127.7, 127.2, 126.3, 125.5 (Ar-C), 65.5 (CH₂OCO), 54.0 (OCONHCHCONHCH), 54.0 (OCONHCHCONHCH), 41.6 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 37.5 (CHCH₂Ph), 31.6 (CHCH₂CH₂SCH₃), 29.5 (CHCH₂CH₂SCH₃), 14.6 CHCH₂CH₂SCH₃). IR (cm⁻¹) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1643, $\nu_{(C=O)amit}$: 1690, $\nu_{(N-H)amin}$: 3274. Hesaplanan (C₂₉H₃₄N₄O₆S₂): C, 58.18; H, 5.72; N, 9.36; S, 10.71. Bulunan: C, 57.93; H, 5.696; N, 9.250; S, 11.00. ESI-MS m/z C₂₉H₃₄N₄O₆S₂ [M+H]⁺ hesaplanan 599.2, bulunan 599.2; [M+Cl]⁻, hesaplanan 633.2, bulunan 633.2.

Benzil ((S)-1-(((2S,3R)-3-metil-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)pentan-2-il)amino)-4-(metiltiyo)-1-oksobütan-2-il)karbamat (43)



Beyaz katı (80%); e.n 199-200 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.68 (t, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂, *J* = 6.0 Hz), 7.91 (d, 1H, OCONHCHCONH, *J* = 8.0 Hz), 7.75 (d, 2H, Ar-*H*, *J* = 8.0 Hz), 7.57 (d, 1H, OCONHCH, *J* = 8.0 Hz), 7.40-7.32 (m, 9H, Ar-*H* + NH₂), 5.03 (s, 2H, CH₂OCO), 4.34 (d, 2H, NHCHCONHCHCONHCH₂, *J* = 8.0 Hz), 4.20-4.16 (m, 2H, NHCHCONHCHCONHCH₂), 2.50-2.39 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃), 2.00 (s, 3H, CHCH₂CH₂SCH₃), 1.92-1.73 (m, 3H, CH(CH₃)CH₂CH₃ + CHCH₂CH₂SCH₃), 1.49-1.38 (m, 1H, CH(CH₃)CH₂CH₃), 1.11-1.00 (m, 1H, CH(CH₃)CH₂CH₃), 0.83-0.80 (m, 6H, CH(CH₃)CH₂CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 170.8 (OCONHCHCO), 170.5 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 155.3 (CH₂OCO), 142.7, 142.3, 136.4, 127.7, 127.2, 127.0, 126.8, 125.0 (Ar-C), 64.8 (CH₂OCO), 56.5 (OCONHCHCONHCH), 53.3 (OCONHCHCONHCH), 41.0 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 36.0 (CH(CH₃)CH₂CH₃), 31.1 (CHCH₂CH₂SCH₃), 29.1 (CHCH₂CH₂SCH₃), 23.7 (CH(CH₃)CH₂CH₃), 14.8 CHCH₂CH₂SCH₃, 14.0 (CH(CH₃)CH₂CH₃), 10.3 (CH(CH₃)CH₂CH₃). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1636, ν_{(C=O)amit}: 1688, ν_{(N-H)amin}: 3269. Hesaplanan (C₂₆H₃₆N₄O₆S₂): C, 55.30; H, 6.43; N, 9.92; S, 11.35. Bulunan: C, 55.79; H, 5.750; N, 9.131; S, 10.79. ESI-MS *m/z* C₂₆H₃₆N₄O₆S₂ [M+H]⁺ hesaplanan 565.2, bulunan 565.3; [M-H]⁻ hesaplanan 563.2, bulunan 562.8; [M+Cl]⁻, hesaplanan 699.2, bulunan 599.2.

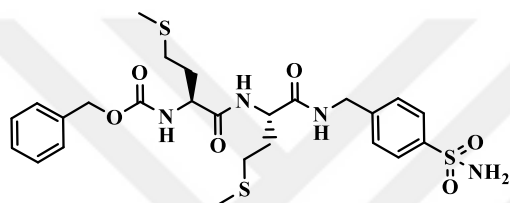
Benzil ((S)-1-(((S)-3-metil-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)bütan-2-il)amino)-4-(metiltiyo)-1-oksobütan-2-il)karbamat (44)



Beyaz katı (80%); e.n 196-197 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.67 (t, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂, *J* = 6.0 Hz), 7.88 (d, 1H, OCONHCHCONH, *J* = 8.0 Hz), 7.76 (d, 2H, Ar-*H*, *J* = 12.0 Hz), 7.58 (d, 1H, OCONHCH, *J* = 8.0 Hz), 7.41-7.29 (m, 9H, Ar-*H* + NH₂), 5.03 (s, 2H, CH₂OCO), 4.35 (d, 2H, NHCHCONHCH₂CONHCH₂, *J* = 4.0 Hz), 4.19-4.14 (m, 2H, OCONHCHCONHCH), 2.51-2.41 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃), 2.01 (s, 3H, CHCH₂CH₂SCH₃), 1.98-1.78 (m, 3H, CHCH₂CH₂SCH₃ + CH(CH₃)₂), 0.84 (d, 6H, CH(CH₃)₂, *J* = 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 171.9 (OCONHCHCO), 171.5 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 156.4 (CH₂OCO), 143.9, 143.3, 137.5, 128.8, 128.3, 128.1, 127.9, 126.1 (Ar-C), 65.9 (CH₂OCO), 58.4 (OCONHCHCONHCH), 54.4

(OCONHCHCONHCH), 42.1 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 32.2 (CH(CH₃)₂), 31.0 (CHCH₂CH₂SCH₃), 30.2 (CHCH₂CH₂SCH₃), 19.7 ve 18.7 (CH(CH₃)₂), 15.1 (CHCH₂CH₂SCH₃). IR (cm⁻¹) $\nu_{(C=O)}$ karbamat: 1638, $\nu_{(C=O)}$ amit: 1673, $\nu_{(N-H)}$ amin: 3298. Hesaplanan (C₂₅H₃₄N₄O₆S₂): C, 54.53; H, 6.22; N, 10.17; S, 11.64. Bulunan: C, 54.64; H, 5.622; N, 9.856; S, 11.00. ESI-MS m/z C₂₅H₃₄N₄O₆S₂ [M+H]⁺ hesaplanan 551.2, bulunan 551.2; [M+Na]⁺ hesaplanan 573.2, bulunan 573.1; [M+HCOOH]⁺, hesaplanan 596.2, bulunan 596.2; [M+Cl]⁻, hesaplanan 585.1, bulunan 585.2.

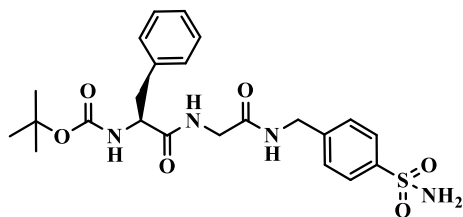
Benzil ((S)-4-(metiltiy)-1-(((S)-4-(metiltiy)-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)bütan-2-il)amino)-1-oksobütan-2-il)karbamat (45)



Beyaz katı (94%); e.n 169-170 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.53 (t, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂, J = 6.0 Hz), 8.14 (d, 1H, OCONHCHCONH, J = 8.0 Hz), 7.76 (d, 2H, Ar-H, J = 8.0 Hz), 7.58 (d, 1H, OCONHCH, J = 4.0 Hz), 7.41-7.22 (m, 9H, Ar-H + NH₂), 5.01 (s, 2H, CH₂OCO), 4.37-4.33 (m, 3H, NHCHCONHCHCONHCH₂), 4.13-4.10 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 2.51-2.37 (m, 4H, CHCH₂CH₂SCH₃ + CHCH₂CH₂SCH₃), 2.04-1.76 (m, 10H, CHCH₂CH₂SCH₃ + CHCH₂CH₂SCH₃).

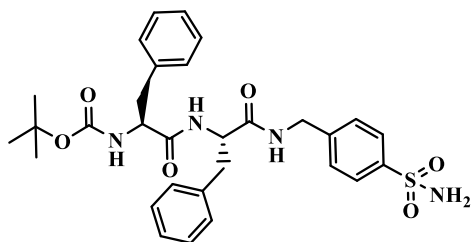
¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 172.1 (OCONHCHCO), 171.7 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 156.5 (CH₂OCO), 143.8, 143.4, 137.4, 128.8, 128.3, 128.2, 127.8, 126.1 (Ar-C), 65.9 (CH₂OCO), 54.4 (OCONHCHCONHCH), 52.5 (OCONHCHCONHCH), 42.2 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 32.1 (CHCH₂CH₂SCH₃), 32.0 (CHCH₂CH₂SCH₃), 30.1 (CHCH₂CH₂SCH₃), 30.1 (CHCH₂CH₂SCH₃), 15.1 (CHCH₂CH₂SCH₃), 15.1 (CHCH₂CH₂SCH₃). IR (cm⁻¹) $\nu_{(C=O)}$ karbamat: 1643, $\nu_{(C=O)}$ amit: 1684, $\nu_{(N-H)}$ amin: 3279. Hesaplanan (C₂₅H₃₄N₄O₆S₃): C, 51.53; H, 5.88; N, 9.61; S, 16.50. Bulunan: C, 50.93; H, 5.527; N, 9.229; S, 16.93. ESI-MS m/z C₂₅H₃₄N₄O₆S₃ [M+H]⁺ hesaplanan 583.2, bulunan 583.2; [M+NH₄]⁺ hesaplanan 600.2, bulunan 600.2; [M-H]⁻, hesaplanan 580.9, bulunan 581.2; [M+Cl]⁻, hesaplanan 617.1, bulunan bulunan 617.2.

tert-Bütil (S)-(1-okso-1-((2-okso-2-((4-sülfomoilbenzil)amino)etil)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (46)



Beyaz katı (74%); e.n 191-192 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.35-8.29 (m, 2H, NHCHCONHCH₂CONHCH₂), 7.77 (d, 2H, Ar-H, *J* = 9.0 Hz), 7.43 (d, 2H, Ar-H, *J* = 6.0 Hz), 7.33-7.17 (m, 7H, Ar-H + NH₂), 7.08 (d, 1H, OCONHCH, *J* = 6.0 Hz), 4.37 (d, 2H, NHCHCONHCH₂CONHCH₂, *J* = 6.0 Hz), 4.21-4.14 (m, 1H, OCONHCH), 3.86-3.08 (m, 2H, OCONHCHCONHCH₂), 3.05-2.99 (m, 1H, PhCH₂CH), 2.80-2.72 (m, 2H, PhCH₂CH), 1.27 (s, 9H, OC(CH₃)₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 172.0 (OCONHCHCO), 168.6 (NHCHCONHCH₂CONHCH₂), 155.5 ((CH₃)₃COCO), 143.3, 142.6, 138.1, 129.2, 128.0, 127.3, 126.2, 125.6 (Ar-C), 78.2 ((CH₃)₃COCO), 55.9 (OCONHCHCONHCH₂), 42.2 (OCONHCHCONHCH₂), 41.6 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 37.1 (CHCH₂Ph), 28.1 ((CH₃)₃COCO). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1652, ν_{(C=O)amit}: 1671, 1692, ν_{(N-H)amin}: 3329, 3393. Hesaplanan (C₂₃H₃₀N₄O₆S): C, 56.31; H, 6.16; N, 11.42; S, 6.54. Bulunan: C, 56.78; H, 5.862; N, 11.50; S, 6.758. ESI-MS *m/z* C₂₃H₃₀N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 491.1, bulunan 491.0; [M+Na]⁺ hesaplanan 513.2, bulunan 513.2; [M+HCOOH]⁺ hesaplanan 536.2, bulunan 536.2; [M-H]⁻, hesaplanan 489.2, bulunan 489.1; [M+Cl]⁻, hesaplanan 525.2, bulunan 525.2; [M+HCOO]⁻ hesaplanan 536.1, bulunan 536.1.

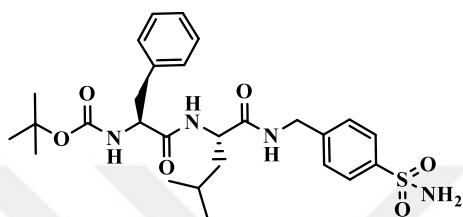
tert-Bütil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)propan-2-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (47)



Beyaz katı (71%); e.n 214-215 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.57 (t, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂, *J* = 4.5 Hz), 8.14 (d, 1H, OCONHCHCONH, *J* = 9.0 Hz), 7.72 (d, 2H, Ar-H, *J* = 9.0 Hz), 7.34-7.20 (m, 14H, Ar-H + NH₂), 6.94 (d, 1H, OCONHCH, *J* = 9.0 Hz), 4.62-4.55 (m, 1H, OCONHCHCONHCH), 4.39-4.12 (m, 3H, NHCHCONHCHCONHCH₂), 3.05-2.86 (m, 3H, PhCH₂CH + PhCH₂CH), 2.73-2.65 (m, 1H, PhCH₂CH), 1.29 (s, 9H, OC(CH₃)₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 171.4 (OCONHCHCO), 170.8 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 155.1 ((CH₃)₃COCO), 143.1, 142.5, 138.0, 137.4, 129.3, 129.1, 128.1, 128.0, 127.2, 126.4, 126.1, 125.5 (Ar-C), 78.1 ((CH₃)₃COCO), 55.8 (OCONHCHCONHCH), 54.0 (OCONHCHCONHCH), 41.6 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 37.8 (CHCH₂Ph), 37.4 (CHCH₂Ph), 28.1 ((CH₃)₃COCO). IR

(cm⁻¹) $\nu_{(C=O)karbamat}$: 1647, $\nu_{(C=O)amit}$: 1668, $\nu_{(N-H)amin}$: 3295, 3349. Hesaplanan (C₃₀H₃₆N₄O₆S): C, 62.05; H, 6.25; N, 9.65; S, 5.52. Bulunan: C, 62.26; H, 5.806; N, 9.780; S, 5.350. ESI-MS m/z C₃₀H₃₆N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 581.2, bulunan 581.1; [M+Na]⁺ hesaplanan 603.2, bulunan 603.2; [M-H]⁻, hesaplanan 579.2, bulunan 579.2; [M+Cl]⁻, hesaplanan 615.2, bulunan 615.2.

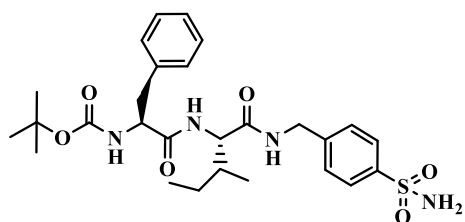
tert-Bütil ((S)-1-(((S)-4-metil-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)pentan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (48)



Beyaz katı (85%); e.n 144-145 °C; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.43 (t, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂, J = 6.0 Hz), 8.01 (d, 1H, OCONHCHCONH, J = 8.0 Hz), 7.76 (d, 2H, Ar-H, J = 8.0 Hz), 7.39 (d, 2H, Ar-H, J = 8.0 Hz), 7.32 (s, 2H, NH₂), 7.26-7.17 (m, 5H, Ar-H), 6.98 (d, 1H, OCONHCH, J = 8.0 Hz), 4.38-4.16 (m, 4H, NHCHCONHCHCONHCH₂), 3.00-2.95 (m, 1H, CHCH₂Ph), 2.78-2.75 (m, 1H, CHCH₂Ph), 1.69-1.44 (m, 3H, CHCH₂CH(CH₃)₂), 1.30 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 0.91-0.84 (m, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 172.6 (OCONHCHCO), 172.1 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 155.8 ((CH₃)₃COCO), 143.9, 143.1, 138.6, 129.7, 128.5, 127.8, 126.6, 126.1 (Ar-C), 78.6 ((CH₃)₃COCO), 56.2 (OCONHCHCONHCH), 51.6 (OCONHCHCONHCH), 42.1 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 41.5 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 37.6 (CHCH₂Ph), 28.6 ((CH₃)₃COCO), 24.5 (CHCH₂CH(CH₃)₂), 23.5 ve 22.1 (CHCH₂CH(CH₃)₂). IR (cm⁻¹)

$\nu_{(C=O)karbamat}$: 1646, $\nu_{(C=O)amit}$: 1690, $\nu_{(N-H)amin}$: 3300. Hesaplanan (C₂₇H₃₈N₄O₆S): C, 59.32; H, 7.01; N, 10.25; S, 5.86. Bulunan: C, 59.14; H, 6.787; N, 10.84; S, 5.027. ESI-MS m/z C₂₇H₃₈N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 547.2, bulunan 547.3; [M+Na]⁺ hesaplanan 569.2, bulunan 569.3; [M-H]⁻, hesaplanan 545.2, bulunan 545.2; [M+Cl]⁻, hesaplanan 581.2, bulunan 581.2; [M+HCOO]⁻ hesaplanan 591.1, bulunan 591.1.

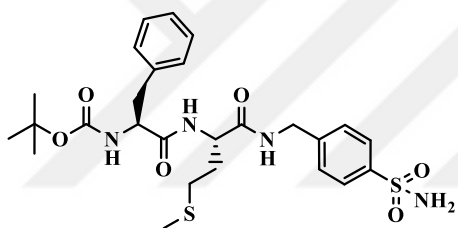
tert-Bütil ((S)-1-(((2S,3S)-3-metil-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)pentan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (49)



Beyaz katı (74%); e.n 148-149 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.45 (t, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂, J = 6.0 Hz), 8.04 (d, 1H, OCONHCHCONH, J = 9.0 Hz), 7.77 (d, 2H, Ar-H, J = 9.0 Hz), 7.41-7.18 (m, 9H, Ar-H + NH₂), 7.00 (d, 1H, OCONHCH, J = 6.0 Hz), 4.39-4.16 (m, 4H,

NHCHCONHCHCONHCH₂), 3.01-2.95 (m, 1H, CHCH₂Ph), 2.79-2.71 (m, 1H, CHCH₂Ph), 1.63-1.44 (m, 3H, CH(CH₃)CH₂CH₃), 1.30 (s, 9H, OC(CH₃)₃), 0.91-0.84 (m, 6H, CH(CH₃)CH₂CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 172.1 (OCONHCHCO), 171.6 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 155.3 ((CH₃)₃COCO), 143.4, 142.5, 138.1, 129.2, 128.0, 127.2, 126.1, 125.6 (Ar-C), 78.1 ((CH₃)₃COCO), 55.7 (OCONHCHCONHCH), 51.1 (OCONHCHCONHCH), 41.6 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 41.0 (CH(CH₃)CH₂CH₃), 37.0 (CHCH₂Ph), 28.1 ((CH₃)₃COCO), 24.0 (CH(CH₃)CH₂CH₃), 23.0 (CH(CH₃)CH₂CH₃), 21.5 (CH(CH₃)CH₂CH₃). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1647, ν_{(C=O)amit}: 1689, ν_{(N-H)amin}: 3300. Hesaplanan (C₂₇H₃₈N₄O₆S): C, 59.32; H, 7.01; N, 10.25; S, 5.86. Bulunan: C, 58.64; H, 6.862; N, 10.61; S, 5.462. ESI-MS m/z C₂₇H₃₈N₄O₆S [M+H]⁺ hesaplanan 547.3, bulunan 547.2; [M+Na]⁺ hesaplanan 569.2, bulunan 569.2; [M-H]⁻, hesaplanan 545.2, bulunan 545.2; [M+Cl]⁻, hesaplanan 581.2, bulunan 581.2; [M+HCOO]⁻ hesaplanan 591.1, bulunan 591.1.

tert-Bütil ((S)-1-(((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)bütan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (50)



Beyaz katı (88%); e.n 140-141 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.41 (t, 1H, NHCHCONHCHCONHCH₂, J = 6.0 Hz), 8.12 (d, 1H, OCONHCHCONH, J = 9.0 Hz), 7.77 (d, 2H, Ar-H, J = 9.0 Hz), 7.42-7.19 (m, 9H, Ar-H + NH₂), 7.05 (d, 1H, OCONHCH, J = 6.0 Hz), 4.40-4.15 (m, 4H, NHCHCONHCHCONHCH₂), 3.02-2.96 (m, 1H, PhCH₂CH), 2.80-2.75 (m, 1H, PhCH₂CH), 2.50-2.39 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃), 2.04 (s, 3H, CHCH₂CH₂SCH₃), 1.98-1.81 (m, 2H, CHCH₂CH₂SCH₃), 1.30 (s, 9H, OC(CH₃)₃). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ 171.8 (OCONHCHCO), 171.1 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 155.3 ((CH₃)₃COCO), 143.4, 142.6, 138.1, 129.2, 128.0, 127.3, 126.2, 125.6 (Ar-C), 78.1 ((CH₃)₃COCO), 55.8 (OCONHCHCONHCH), 51.9 (OCONHCHCONHCH), 41.7 (NHCHCONHCHCONHCH₂), 37.0 (CHCH₂Ph), 31.8 (CHCH₂CH₂SCH₃), 29.4 (CHCH₂CH₂SCH₃), 28.1 ((CH₃)₃COCO), 14.6 CHCH₂CH₂SCH₃). IR (cm⁻¹) ν_{(C=O)karbamat}: 1650, ν_{(C=O)amit}: 1684, ν_{(N-H)amin}: 3330. Hesaplanan (C₂₆H₃₆N₄O₆S₂): C, 55.30; H, 6.43; N, 9.92; S, 11.35. Bulunan: C, 54.84; H, 5.80; N, 9.952; S, 10.57. ESI-MS m/z C₂₆H₃₆N₄O₆S₂ [M+H]⁺ hesaplanan 565.2, bulunan 565.0; [M+Na]⁺ hesaplanan 587.2, bulunan 587.2; [M-H]⁻, hesaplanan 563.2, bulunan 563.1; [M+Cl]⁻, hesaplanan 599.2, bulunan 599.2.

Tablo 3.1. 1-26 numaralı bileşiklere ait karbonik anhidraz (hCA I, hCA II, hCA IV ve hCA XII) analiz değerleri

Cmp	K₁* (nM)			
Bileşik	hCA I	hCA II	hCA IV	hCA XII
1	435.8	28.0	2467.8	7.21
2	831.6	34.2	626.9	51.1
3	91.5	6.3	702.1	48.5
4	82.3	70.7	398.1	52.6
5	70.4	374.6	2187.7	89.9
6	72.1	659.7	4504.6	761.1
7	64.5	14.3	52.2	17.8
8	824.8	41.8	38.3	49.8
9	64.6	41.5	34.3	6.1
10	81.0	53.8	225.7	5.6
11	86.0	42.1	35.4	8.9
12	73.2	25.8	21.7	53.1
13	78.7	7.4	15.4	8.9
14	61.0	9.1	15.0	8.0
15	74.2	6.1	14.4	7.1
16	398.6	2.8	7736.4	4.3
17	207.6	21.1	7893.8	362.2
18	256.3	6.0	518.5	7.7
19	7015.0	20.3	897.9	18.2
20	4281.0	51.2	>10000	67.6

21	4191.0	95.5	5423.5	68.9
22	5336.0	54.2	512.4	7.1
23	461.9	1.7	565.6	18.9
24	325.0	13.0	218.9	9.6
25	634.6	4.3	73.6	7.8
26	310.9	5.5	87.3	7.7
AAZ	250	12	25	5.7

* Stopped flow tekniği ile yapılan üç ayrı testin ortalaması (hata aralığı: $\pm 5-10\%$)

Tablo 3.2. 27-50 numaralı bileşiklere ait karbonik anhidraz (hCA I, hCA II, hCA IX ve hCA XII) analiz değerleri

Cmp	K₁* (nM)			
Bileşik	hCA I	hCA II	hCA IX	hCA XII
27	92.8	84.6	73.4	9.9
28	92.1	27.2	80.9	9.0
29	322.9	75.4	50.8	8.5
30	185.7	229.2	137.6	41.0
31	97.1	10.1	150.6	53.6
32	92.2	42.0	31.1	7.3
33	387.6	203.8	59.4	9.1
34	565.3	150.8	53.2	9.3
35	677.6	32.5	11.4	30.5
36	622.4	1814.0	714.2	9.4
37	617.0	601.9	244.2	34.6
38	800.9	65.1	29.7	8.9

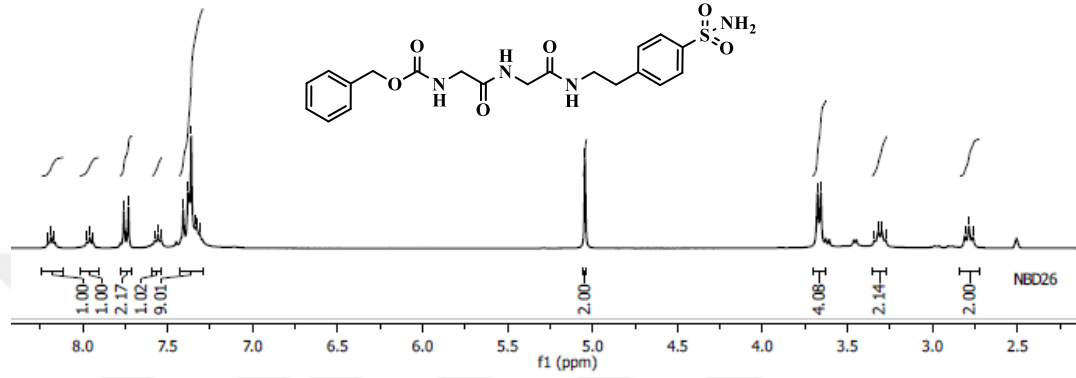
39	64.0	32.0	18.3	8.8
40	2656.4	73.9	14.2	8.4
41	1710.5	77.9	14.7	9.8
42	2772.0	39.9	24.2	80.1
43	3050.6	7.2	13.3	62.9
44	1417.5	49.9	13.8	42.9
45	898.9	132.2	19.6	61.3
46	509.1	5.4	1.8	9.6
47	3763.1	132.1	93.7	9.4
48	753.1	40.7	3.1	9.6
49	709.7	5.8	2.7	9.8
50	556.3	85.5	2.5	8.8
AAZ	250	12	25	5.7

* Stopped flow tekniği ile yapılan üç ayrı testin ortalaması (hata aralığı: $\pm 5\text{-}10\%$)

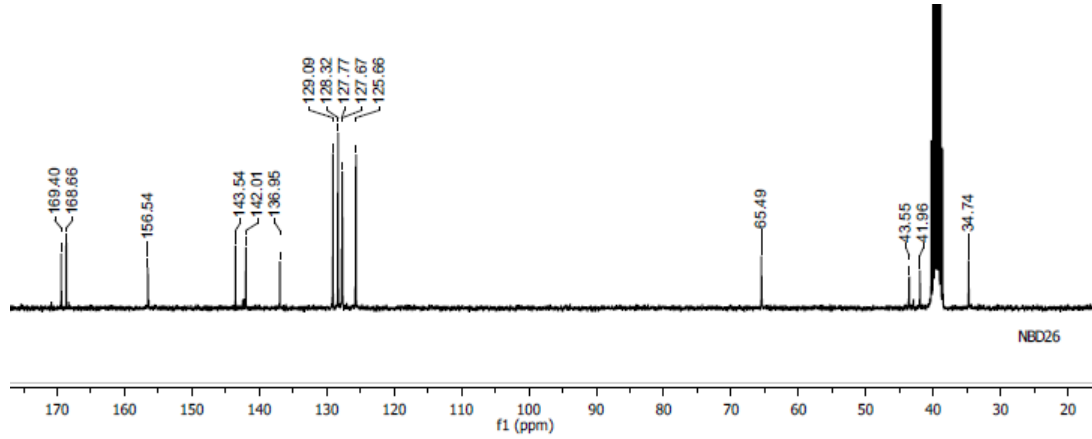
4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu bölümde sentezlenen bileşiklere ait ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, IR spektrum değerleri ile karbonik anhidraz enzim inhibisyon analiz sonuçları değerlendirilmiştir.

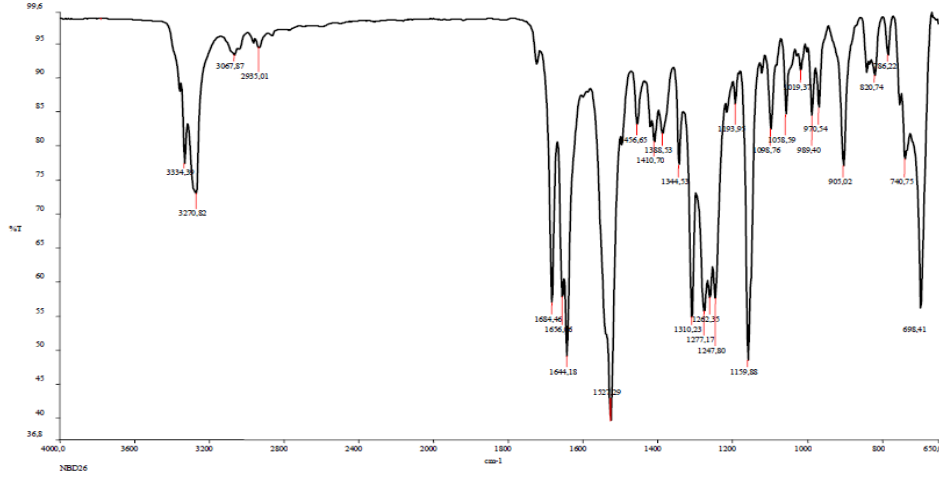
Benzil (2-okso-2-((2-okso-2-((4-sülfamoilfenetil)amino)etil)amino)etil)karbamat (1)



Şekil 4.1. 1 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



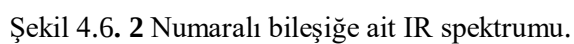
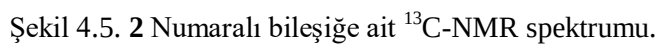
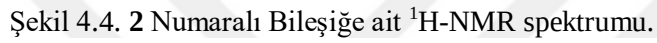
Şekil 4.2. 1 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil 4.3. 1 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

1 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.18 ppm'de triplet, sülfonamide doğrudan bağlı amino asidin NH piki 7.96 ppm'de triplet, koruma grubunun bağlı olduğu amino asidin NH piki 7.56 ppm'de triplet olarak görülmektedir. 7.75 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Diğer aromatik ve NH_2 pikleri ise 7.41-7.31 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.04 ppm'de singlet, glisil-glisin dipeptidine ait metilen piki ise 3.67 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 2.79 ppm'de triplet, diğeri ise 3.34-3.28 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir.

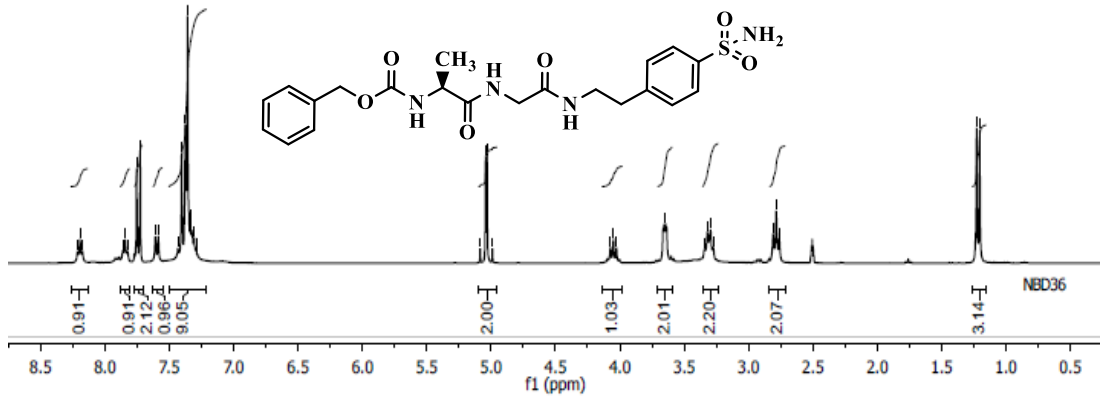
1 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 169.4 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 168.7 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.5 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.5, 142.0, 137.0, 129.1, 128.3, 127.8, 127.7, 125.7 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.5 ppm'de, glisil-glisin ait metilen pikleri sırasıyla 43.6, 42.0 ppm'de gözlenmiştir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan metilen piki 34.7 ppm'de gözlenmiştir. Diğer metilen piki ise çözgen pikinin altında kaldığından bu bileşikte gözlenememiştir.

NS(=O)(=O)c1ccc(cc1)CCNC(=O)[C@H](CS)NC(=O)CCNC(=O)OCc2ccccc2

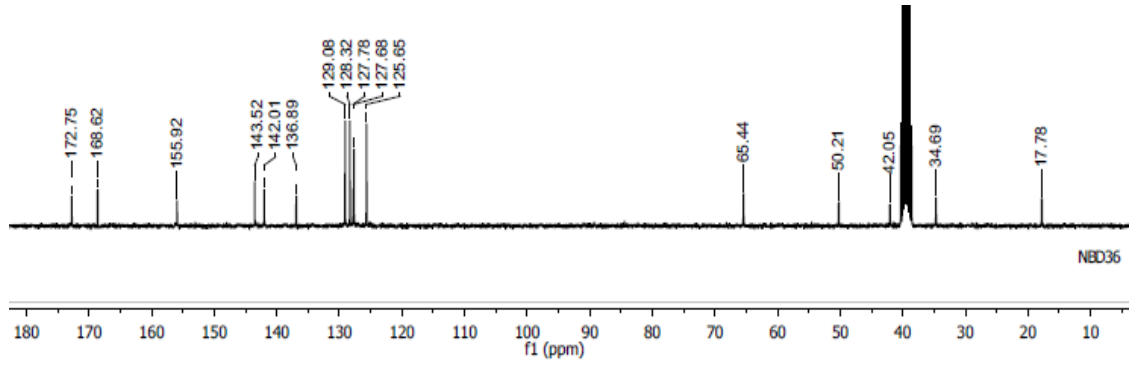
2 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki ile metiyoninin NH piki 8.07-8.05 ppm'de multipler olarak görülmektedir. 7.74 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Glisinin NH piki 7.49 ppm'de triplet olarak görülmektedir. Diğer aromatik ve NH_2 pikleri ise 7.39-7.29 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.04 ppm'de singlet olarak görülmektedir. Metiyonin amino asidine ait CH piki 4.33-4.27 ppm'de multipler, glisin amino asidine ait metilen piki ise 3.67 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.35-3.25 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen 2.79 ppm'de triplet olarak gözlenmiştir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 2.45-2.32 ppm aralığında multipler ve metiyoninin metil piki 2.01 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Metiyoninin diğer metilen piki 1.90-1.70 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir.

2 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde glisin amino asidine ait karbonil karbon piki 170.4 ppm'de, metiyoninin karbonil karbon 168.5 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.9 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.0, 141.5, 136.4, 128.5, 127.7, 127.1, 125.1 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 64.9 ppm'de, metiyoninin CH piki 51.2 ppm'de, glisine ait metilen piki 42.9 ppm'de gözlenmiştir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan metilen piki 34.1 ppm'de gözlenmiştir. Diğer metilen piki ise çözgen pikinin altında kaldığından bu bileşikte gözlenememiştir. Metiyonine ait metilen piklerinden sülfüre bağlı olan 31.2 ppm'de, diğeri ise 14.0 ppm'de ve metiyoninin metil piki 28.9 ppm'de gözlenmiştir.

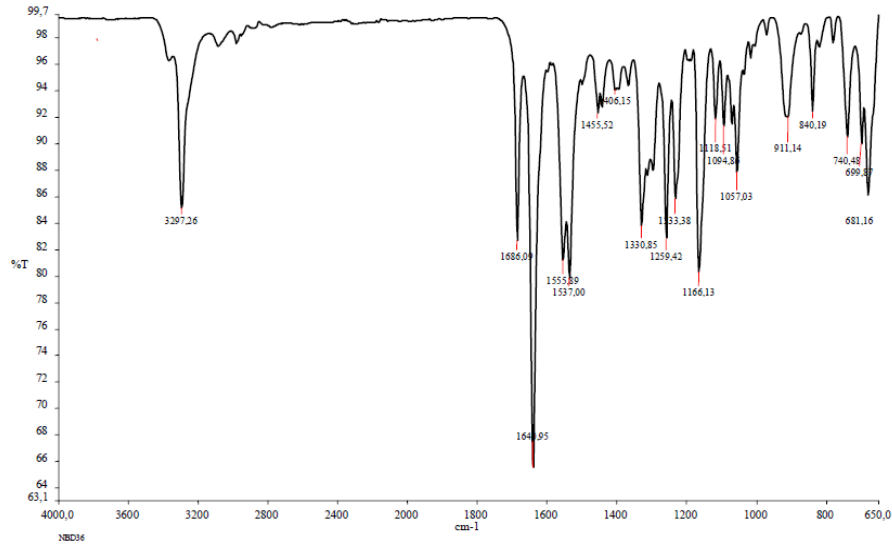
Benzil (S)-(1-okso-1-((2-okso-2-((4-sülfomoilfenetil)amino)etil)amino)propan-2-il)karbamat (3)



Şekil 4.7. 3 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.8. 3 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



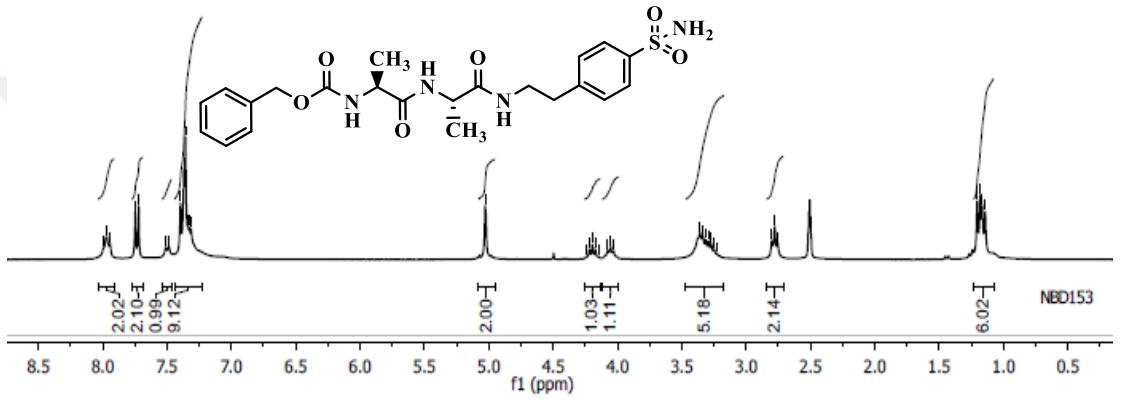
Şekil 4.9. 3 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

3 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.19 ppm'de triplet, glisinin NH piki 7.84 ppm'de triplet olarak görülmektedir. 7.74 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Alanin amino asidine ait NH piki 7.60 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.43-7.28 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.08-4.99 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir. Alanine ait metil 4.07-4.03 ppm'de multipler ve glisine ait metilen piki 3.65 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 2.79 ppm'de triplet, diğeri ise 3.34-3.27 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Alaninin metil piki ise 1.22 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir.

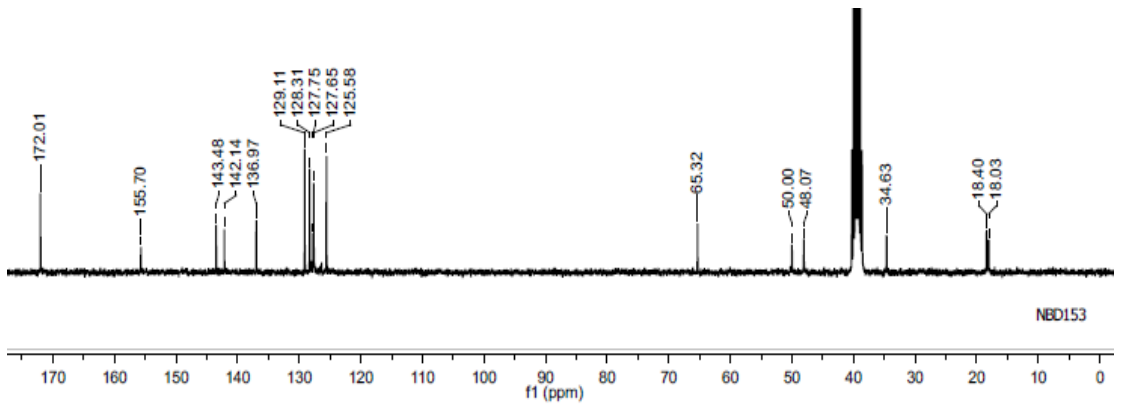
3 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.8 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 168.6 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.0 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler

143.5, 142.0, 136.9, 129.1, 128.3, 127.8, 127.7, 125.7 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.4 ppm'de, alanil-glisin dipeptidine ait metin ve metilen pikleri sırasıyla 50.2 ve 42.1 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan metilen piki 34.7 ppm'de gözlenmiştir. Diğer metilen piki ise çözügen pikinin altında kaldığından bu bileşikte gözlenememiştir. Alanine ait metil piki ise 17.8 ppm'de görülmektedir.

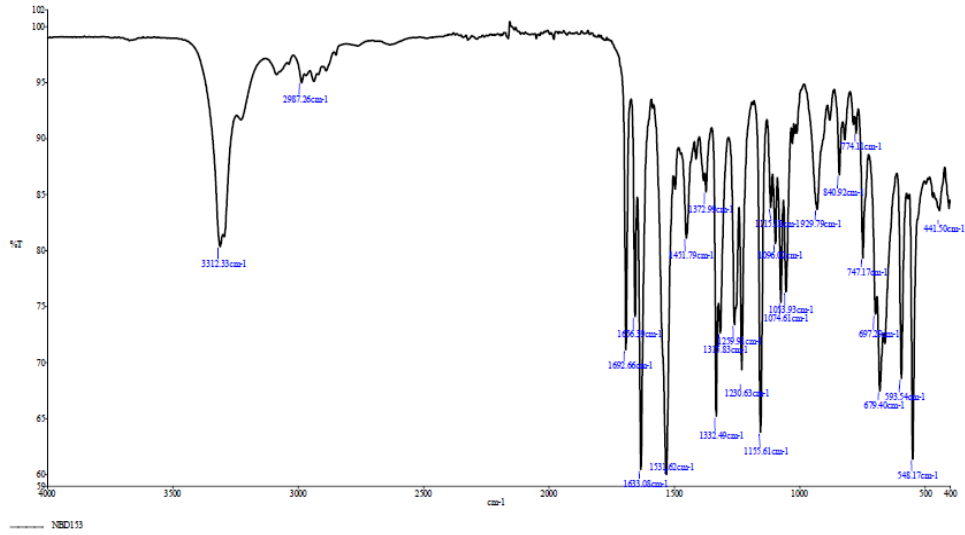
Benzil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)propan-2-il)karbamat (4)



Şekil 4.10. 4 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.11. 4 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.

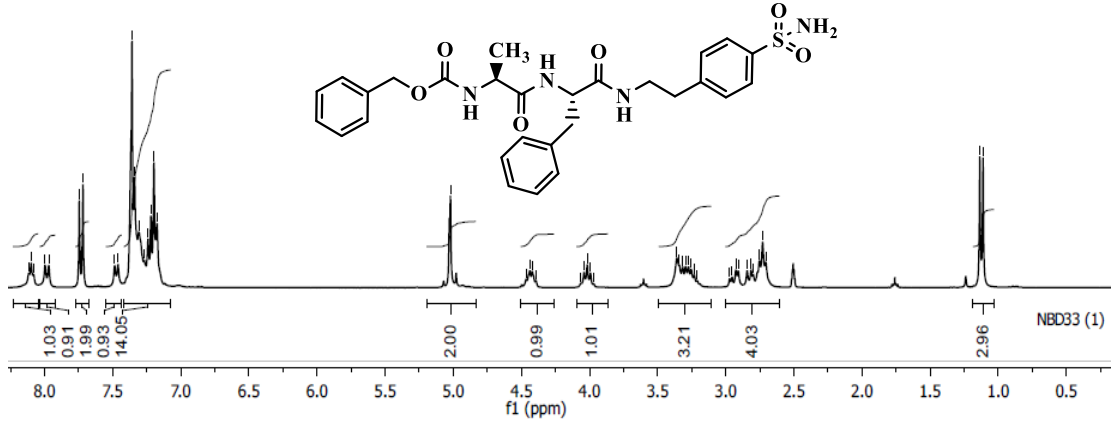


Şekil 4.12. 4 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

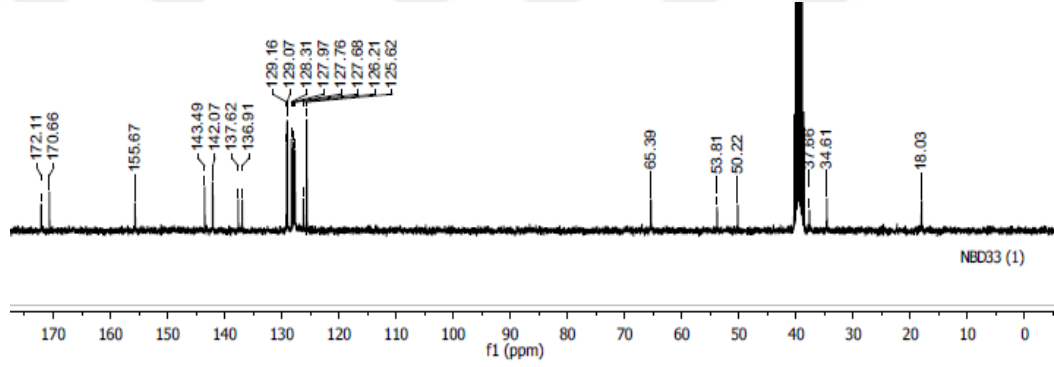
4 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki ile sülfonamide doğrudan bağlı alanine ait NH piki 7.99-7.94 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. 7.74 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Koruma grubunun bağlı olduğu alanin amino asidine ait NH piki 7.50 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.40-7.31 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.03 ppm'de singlet, alanin amino asitlerine ait metin pikleri 4.08-4.03 ppm'de multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 2.78 ppm'de triplet, diğeri ise 3.36-3.23 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Alanin amino asitlerine ait metil pikler ise 1.20-1.14 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir.

4 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde amino asitlere ait karbonil karbon pikleri 172.0 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.7 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.5, 142.1, 137.0, 129.1, 128.3, 127.8, 127.7, 125.6 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.3 ppm'de, alanil-alanin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 50.0 ve 48.1 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan metilen piki 34.6 ppm'de gözlenmiştir. Diğer metilen piki ise çözgen pikinin altında kaldığından bu bileşikte gözlenememiştir. Alanin amino asitlerine ait metil pikleri ise 18.4 ve 18.0 ppm'de görülmektedir.

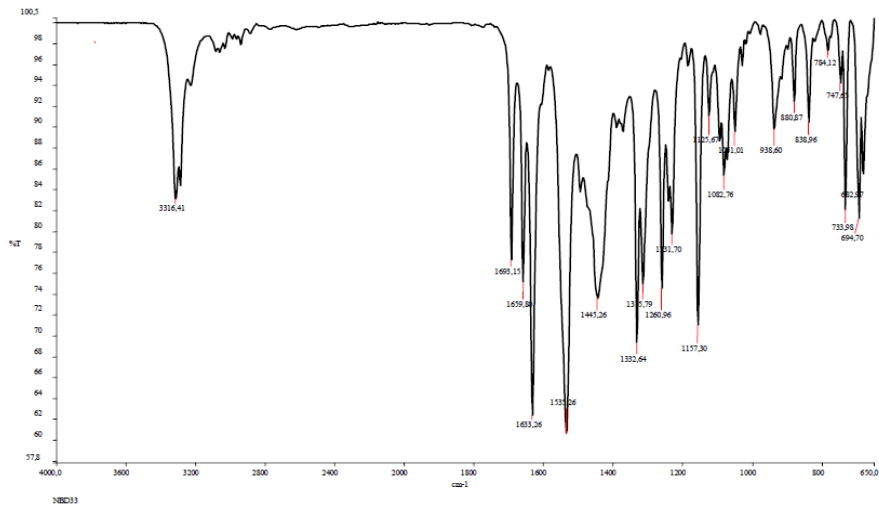
Benzil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)propan-2-il)karbamat (5)



Şekil 4.13. 5 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.14. 5 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.

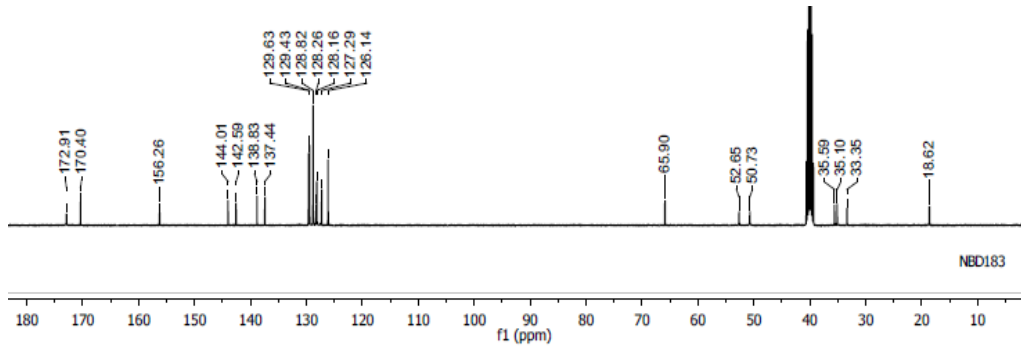


Şekil 4.15. 5 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

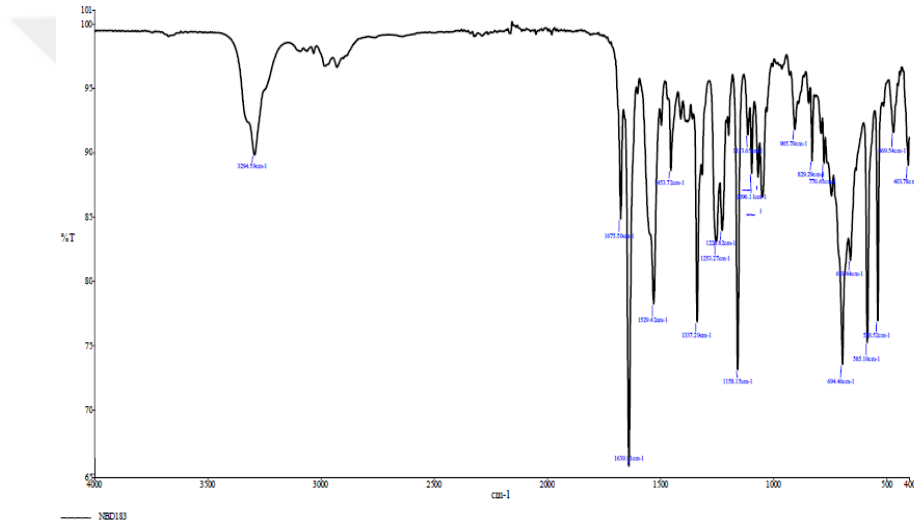
5 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.1 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.7 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.7 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.5, 142.1, 137.6, 136.9, 129.2, 129.1, 128.3, 128.0, 127.8, 127.7, 126.2, 125.6 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.4 ppm'de, alanil-fenilalanin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 50.2 ve 50.8 ppm'de gözlenmektedir. Fenilalaninin metilen piki 37.7 ppm'de ve sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 34.6 ppm'de gözlenmiştir. Diğer metilen piki ise çözgen pikinin altında kaldığından bu bileşikte gözlenememiştir. Alanine ait metil piki ise 18.0 ppm'de görülmektedir.

Chemical structure of the compound is shown above the spectrum. The spectrum displays peaks corresponding to the structure, with integration values provided below the baseline. The x-axis is labeled f1 (ppm) and ranges from 8.5 to 0.5. The y-axis represents intensity. The integration values are: 0.94, 1.02, 2.06, 14.61, 2.00, 1.04, 1.05, 2.03, 3.98, 2.12, 2.01, and 3.19. The label NBD183 is present in the bottom right corner.

65



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

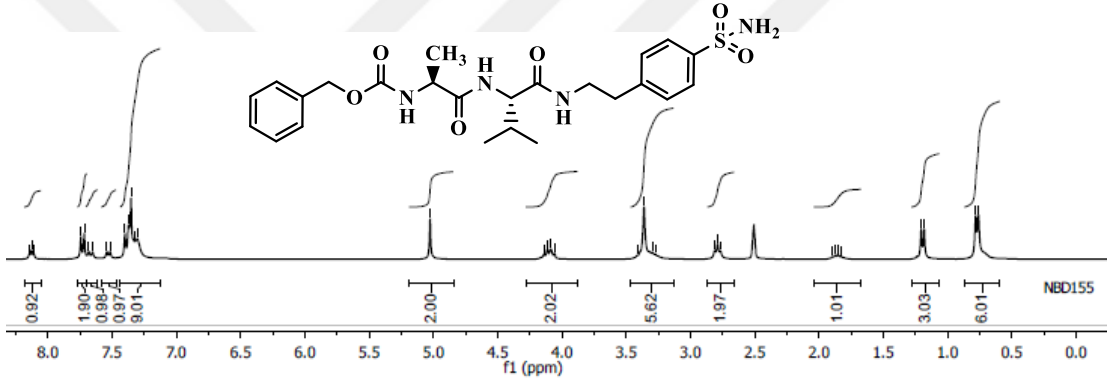


Şekil 4.18. 6 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

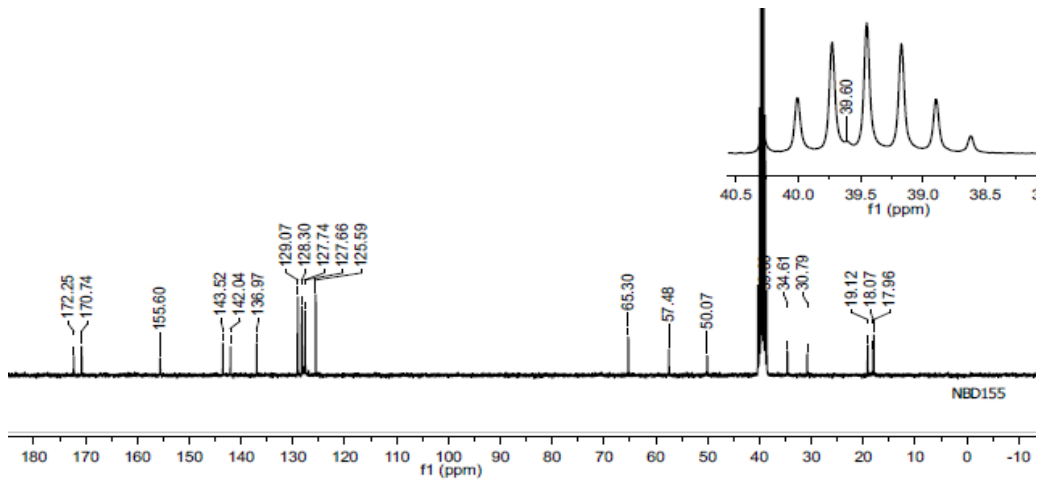
6 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.21 ppm'de triplet, sisteinin NH piki 8.08 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.73 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Alanin amino asidine ait NH piki 7.53 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.40-7.21 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.03 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Sisteine ait metin piki 4.48-4.42 ppm aralığında multipler ve alanine ait metin piki 4.13-4.06 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sisteine bağlı benzil koruma grubuna ait metilen 3.74 ppm'de singlet olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.35-3.30 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen 2.79 ppm'de triplet olarak gözlenmiştir. Sisteine ait metilen piki 2.71-2.54 ppm aralığında multipler ve alaninin metil piki 1.21 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir.

6 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.9 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.4 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.3 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 144.0, 142.6, 138.8, 137.4, 129.6, 129.4, 128.8, 128.3, 128.2, 127.3, 126.1 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.9 ppm'de, alanil-sistein dipeptidine ait metil pikleri sırasıyla 50.7 ve 52.7 ppm'de gözlenmektedir. Sisteine bağlı benzil koruma grubuna ait metilen 35.6 ppm'de ve sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 35.1 ppm'de gözlenmiştir. Diğer metilen piki ise çözücü pikinin altında kaldığından bu bileşikte gözlenememiştir. Sisteine ait metilen piki 33.4 ppm'de ve alanine ait metil piki 18.6 ppm'de görülmektedir.

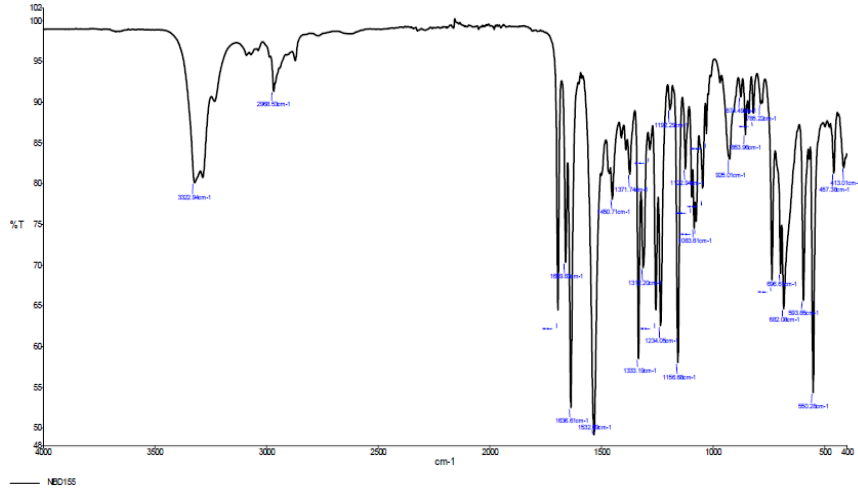
Benzil ((S)-1-(((S)-3-metil-1-okso-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)butan-2-il)amino)-1-okso-1-oksopropan-2-il)karbammat (7)



Şekil 4.19. 7 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



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

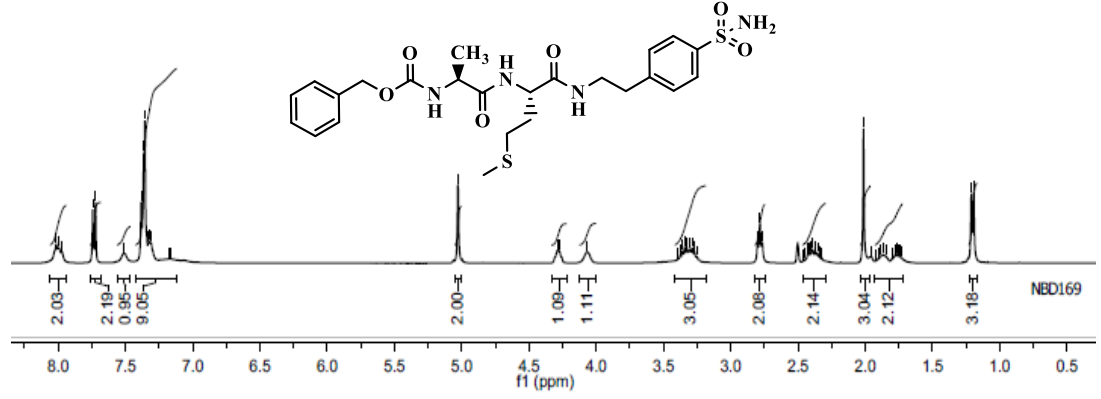


Şekil 4.21. 7 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

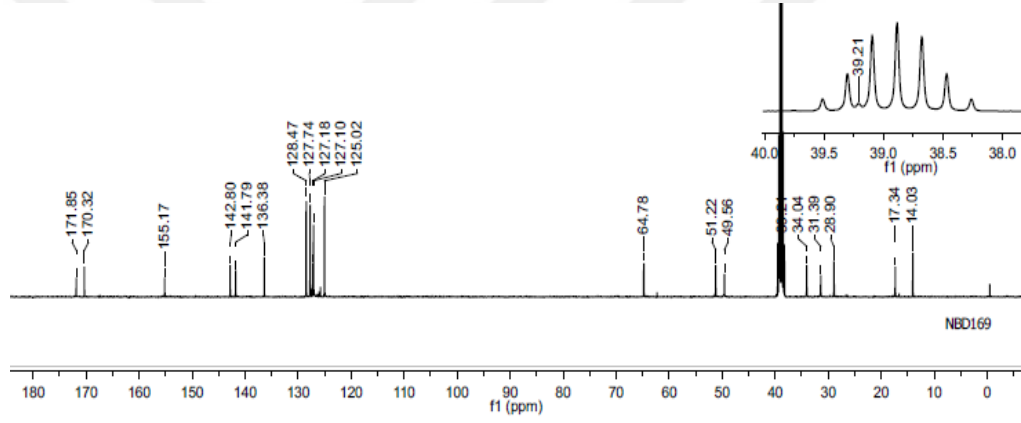
7 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.13 ppm'de triplet olarak görülmektedir. 7.73 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Valin amino asidine ait NH piki 7.67 ppm'de dublet ve alanin amino asidine ait NH piki 7.53 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.40-7.30 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.02 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Amino asitlere ait metin pikleri 4.14-4.06 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.41-3.27 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen 2.79 ppm'de triplet olarak gözlenmiştir. Valine ait diğer metin piki 1.89-1.83 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Alaninin metil piki ise 1.19 ppm'de dublet ve valine ait metil pikleri ise 0.77 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir.

7 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.3 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.7 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.6 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.5, 142.0, 137.0, 129.1, 128.3, 127.7, 127.7, 125.6 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.3 ppm'de, alanil-valin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 50.1 ve 57.5 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 39.6 ppm'de, sülfonamide yakın metilen 34.6 ppm'de gözlenmiştir. Valine ait diğer metin piki 30.8 ppm'de gözlenmiştir. Alanine ait metil piki 19.1 ppm'de, valine ait metil pikleri ise 18.1 ve 18.0 ppm'de görülmektedir.

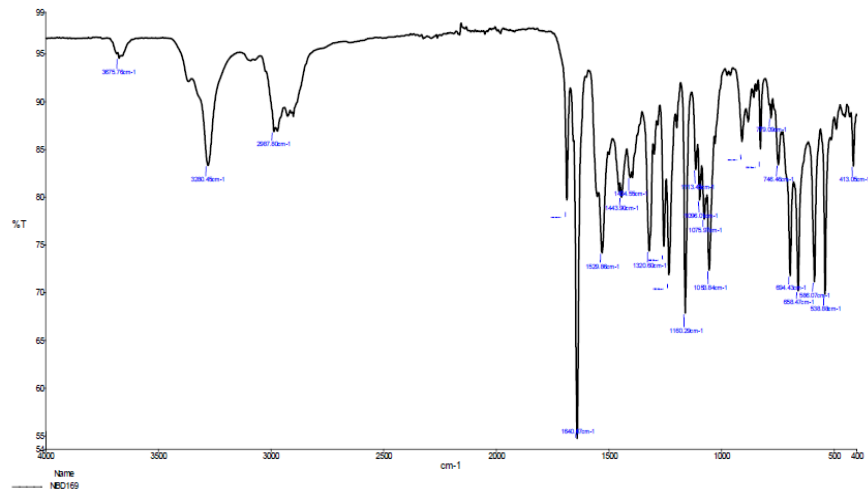
Benzil ((S)-1-(((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)butan-2-il)amino)-1-okso-3-oksoprop-2-il)karbammat (8)



Şekil 4.22. 8 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.23. 8 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.

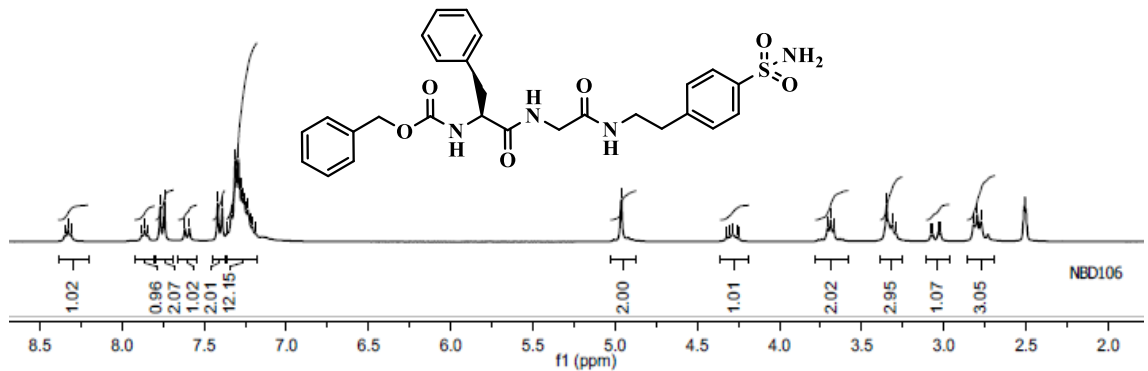


Şekil 4.24. 8 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

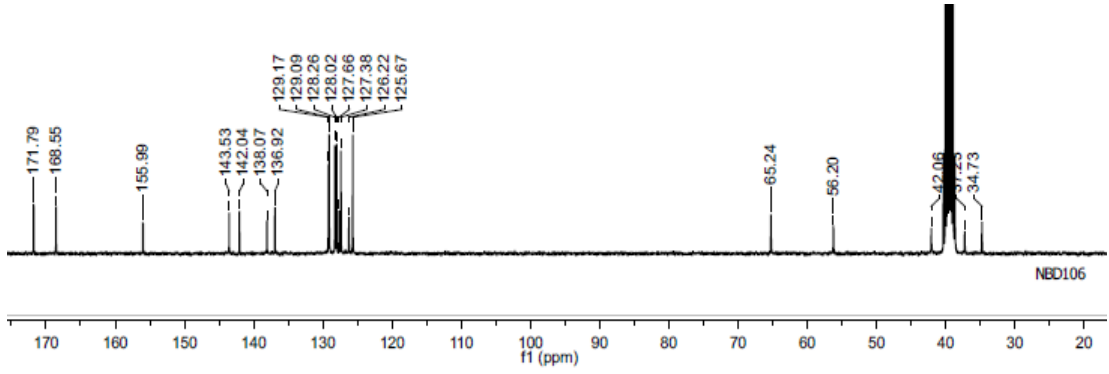
8 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ve metiyonine ait NH pikleri 8.01-7.97 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. 7.73 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Alanin amino asidine ait NH piki 7.51 ppm'de geniş singlet olarak gözlenmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.36-7.16 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.03 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Metiyonine ait metin 4.29-4.28 ppm'de multipler ve alanine ait metin piki 4.07 ppm'de singlet olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.39-3.25 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen 2.78 ppm'de tripler olarak gözlenmiştir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 2.46-2.32 ppm aralığında multipler ve metiyoninin metil piki 2.01 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Metiyoninin diğer metilen piki 1.96-1.73 ppm aralığında multipler ve alaninin metil piki ise 1.20 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir.

8 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.9 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.3 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.2 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 142.8, 141.8, 136.4, 128.5, 127.7, 127.2, 127.1, 125.0 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 64.8 ppm'de, alanil-metiyonin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 49.6 ve 51.2 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 39.2 ppm'de, sülfonamide yakın metilen 34.0 ppm gözlenmiştir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 31.4 ppm'de ve metiyoninin metil piki 28.9 ppm'de gözlenmektedir. Alaninin metil piki 17.3 ppm'de, metiyoninin diğer metilen piki 14.0 ppm'de gözlenmektedir.

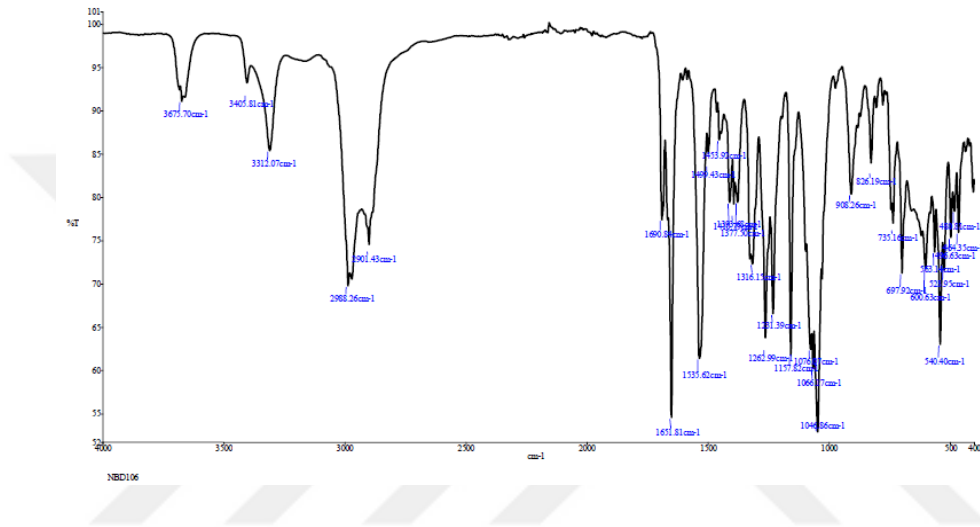
Benzil (S)-(1-okso-1-((2-okso-2-((4-sülfamoilfenetil)amino)etil)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (9)



Şekil 4.25. 9 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



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



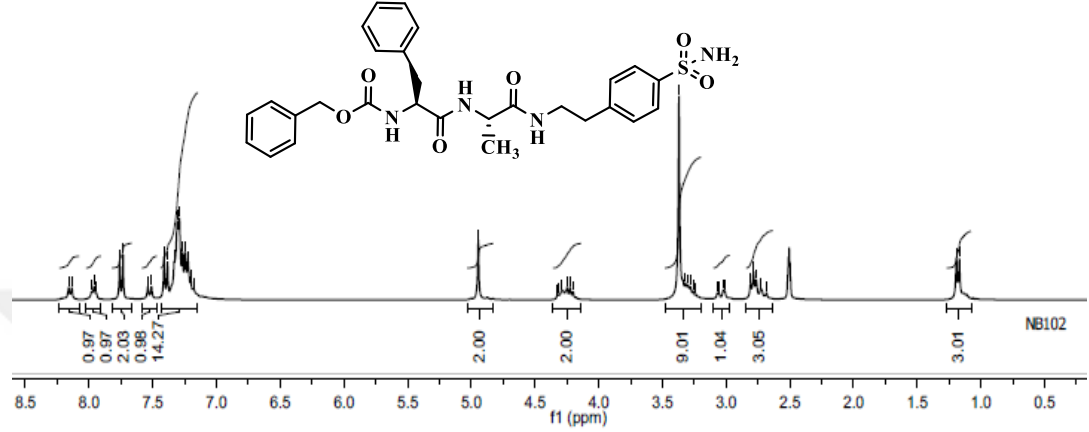
Şekil 4.27. 9 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

9 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.33 ppm'de triplet, glisinin NH piki 7.86 ppm'de triplet olarak görülmektedir. 7.76 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Fenilalanin amino asidine ait NH piki 7.61 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir. 7.41 ppm'de görülen dublet pik ile 7.37-7.19 ppm aralığında multipler görülen pikler ise aromatik hidrojenlere ve NH_2 hidrojenlerine aittir. Koruma grubuna ait metilen piki 4.96 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Fenilalanine ait metilen piki 4.32-4.25 ppm aralığında multipler ve glisine ait metilen piki 3.69 ppm'de triplet olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.35-3.29 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen ile fenilalaninin metilen pikleri 3.08-3.02 ve 2.82-2.77 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir.

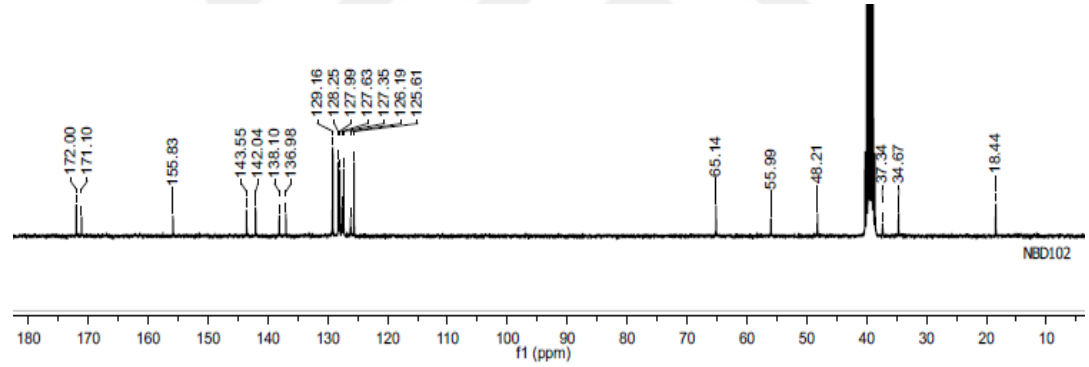
9 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.8 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 168.6 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.0 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.5, 142.0, 138.1, 136.9, 129.2, 129.1, 128.3, 128.1, 127.7, 127.4, 126.2, 125.7 ppm'de,

koruma grubunun metilen piki 65.2 ppm'de ve fenilalanine ait metin piki 56.2 ppm'de gözlenmektedir. Glisine ait metilen piki 42.1 ppm'de, fenilalaninin metilen piki 37.2 ppm'de ve sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 34.7 ppm'de gözlenmiştir. Diğer metilen piki ise çözgen pikinin altında kaldığından bu bileşikte gözlenememiştir.

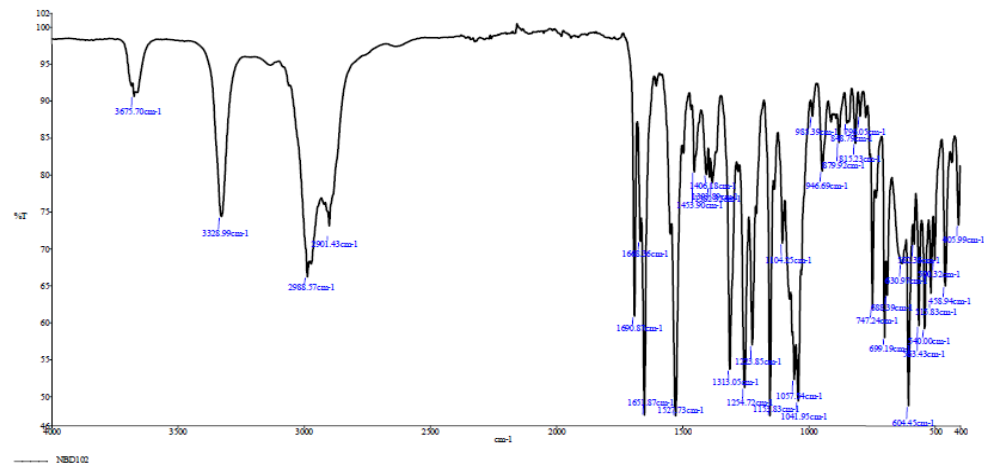
Benzil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-1-((4-sülfomofilfenetil)amino)propan-2-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (10)



Şekil 4.28. 10 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.29. 10 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.

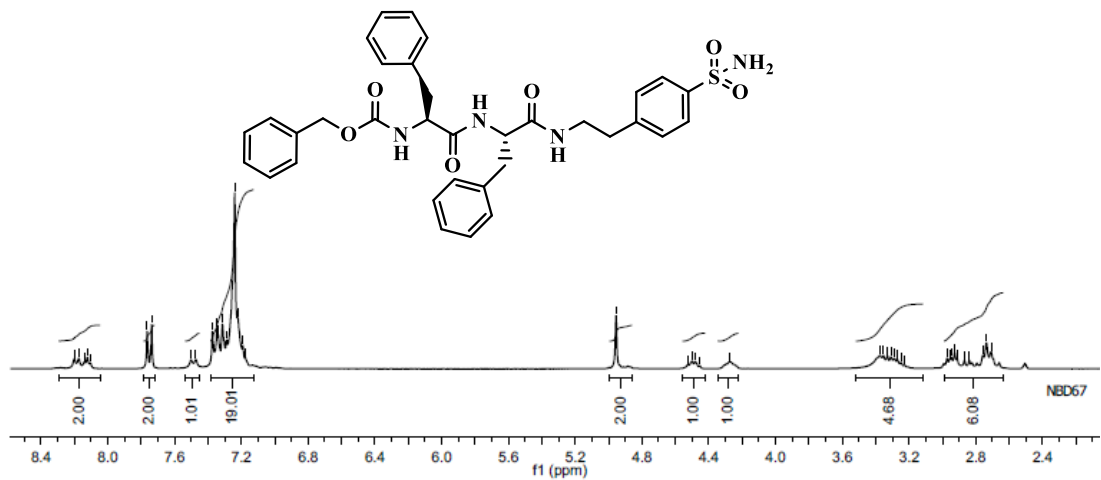


Şekil 4.30. 10 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

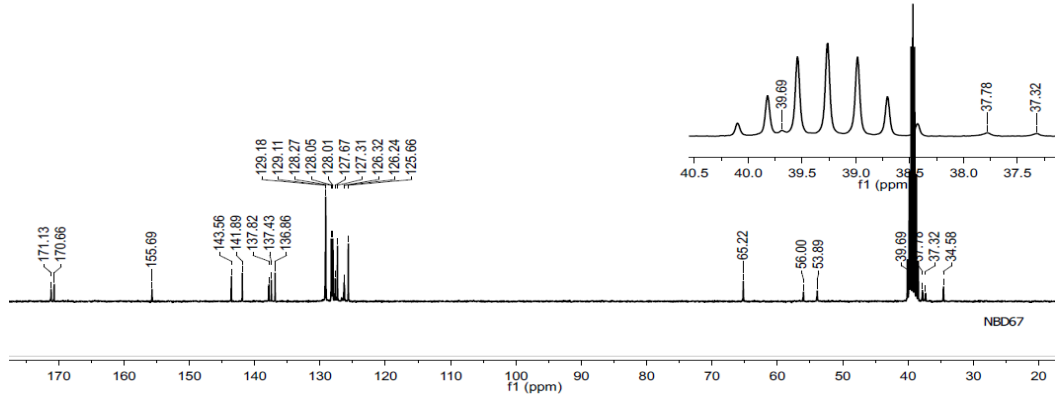
10 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde alanine ait NH piki 8.15 ppm'de dublet, sülfonamide ait NH piki 7.96 ppm'de triplet olarak görülmektedir. 7.75 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Fenilalaninin NH piki 7.53 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.41-7.18 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 4.94 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Amino asitlere ait metin pikleri 4.32-4.20 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.37-3.24 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen ile fenilalaninin metilen pikleri ise 3.07-3.01 ile 2.81-2.68 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir. Alaninin metil piki ise 1.18 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir.

10 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.0 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 171.1 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.8 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.6, 142.0, 138.1, 137.0, 129.2, 128.3, 128.0, 127.6, 127.4, 126.2, 125.6 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.1 ppm'de, fenilalanil-alanin dipeptidinde ait metin pikleri sırasıyla 48.2 ve 56.0 ppm'de gözlenmektedir. Fenilalaninin metilen piki 37.3 ppm'de ve sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 34.7 ppm'de gözlenmiştir. Diğer metilen piki ise çözgen pikinin altında kaldığından bu bileşikte gözlenememiştir. Alanine ait metil piki ise 18.4 ppm'de görülmektedir.

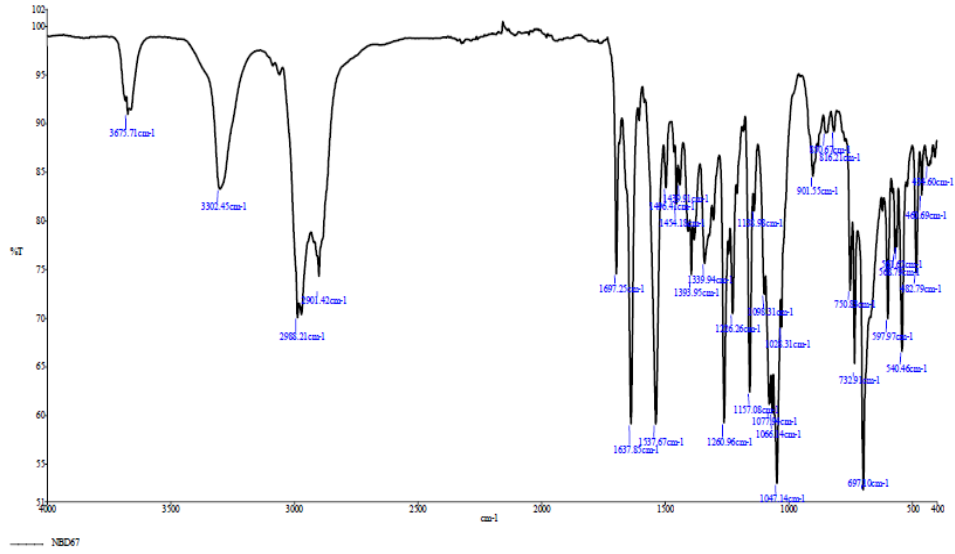
Benzil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (11)



Şekil 4.31. **11** Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.32. **11** Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



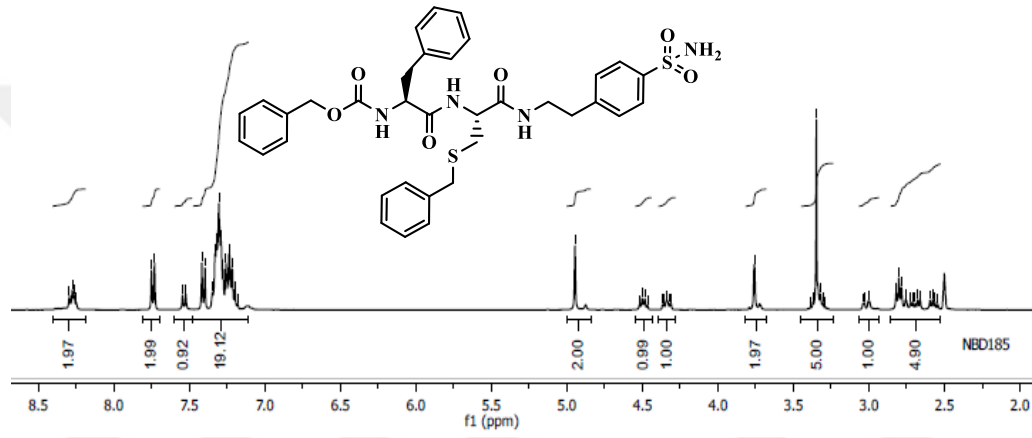
Şekil 4.33. **11** Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

11 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide doğrudan bağlı fenilalanine ait NH piki 8.19 ppm’de dublet, sülfonamide ait NH piki 8.12 ppm’de triplet olarak görülmektedir. 7.75 ppm’deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Koruma gruplu fenilalaninin NH piki 7.49 ppm’de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.37-7.18 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 4.96 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. Amino asitlere ait metin pikleri 4.53-4.45 ppm aralığında multipler ve 4.27 ppm’de singlet olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.37-3.23 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen ile fenilalaninlere ait metilen pikleri ise 2.97-2.71 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir.

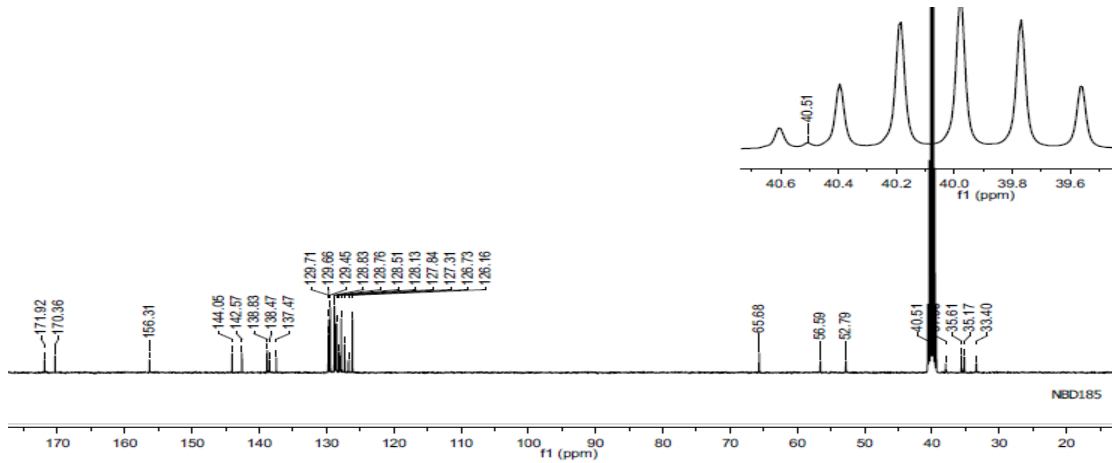
11 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.1 ppm’de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.7 ppm’de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.7 ppm’de gözlenmiştir. Aromatik pikler

143.6, 141.9, 137.8, 137.4, 136.9, 129.2, 129.1, 128.3, 128.1, 128.0, 127.7, 127.3, 126.3, 126.2, 125.7 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.2 ppm'de, fenilalanil-fenilalanin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 53.9 ve 56.0 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 39.7 ppm'de, fenilalaninlere ait metilen pikleri 37.8 ve 37.3 ppm'de ve sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 34.6 ppm'de gözlenmiştir.

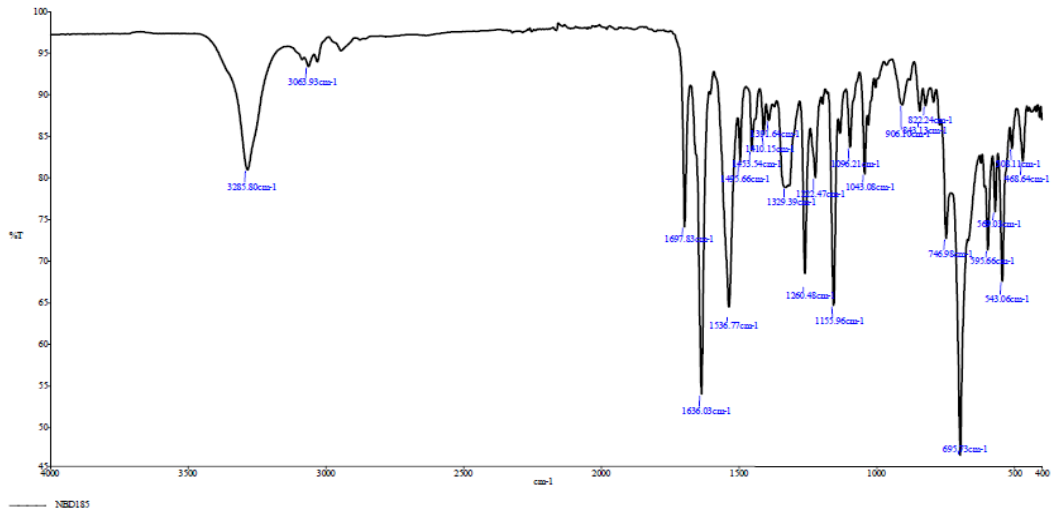
Benzil ((S)-1-(((R)-3-(benziltiyo)-1-okso-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (12)



Şekil 4.34. 12 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.35. 12 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.

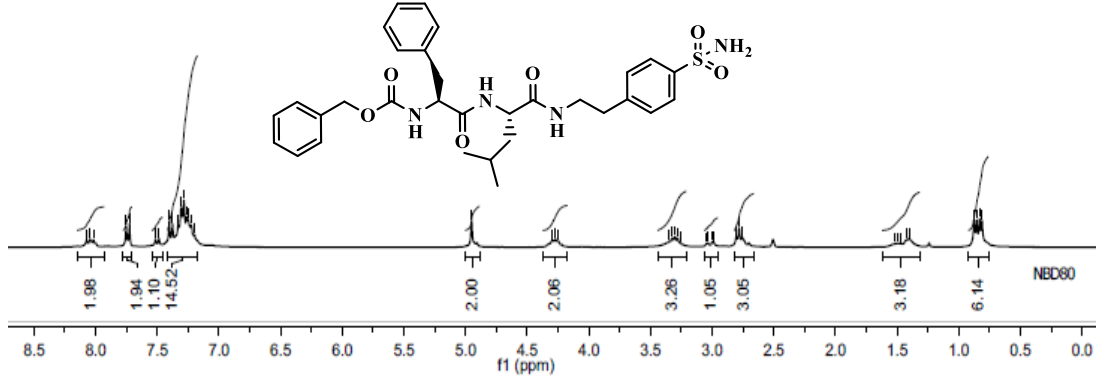


Şekil 4.36. 12 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

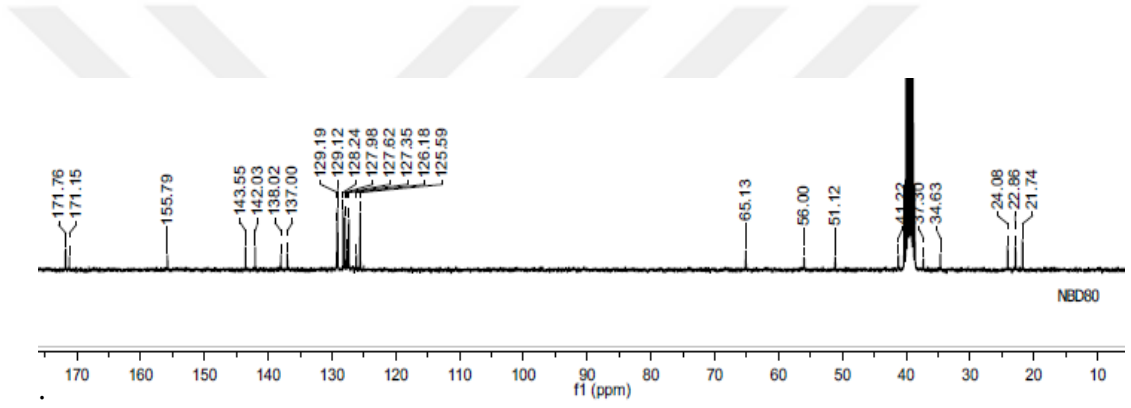
12 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sistine ait NH piki ile sülfonamide ait NH piki 8.29-8.25 ppm'de multipler olarak görülmektedir. 7.74 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Fenilalaninin NH piki 7.54 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.42-7.18 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 4.95 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Sistine ait metin piki 4.52-4.47 ppm aralığında multipler ve fenilalanine ait metin piki 4.37-4.31 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sistine bağlı benzil koruma grubuna ait metilen 3.76 ppm'de singlet olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.39-3.29 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen ile fenilalanin ve sistine ait metilen pikleri ise 3.04-3.00 ve 2.82-2.54 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir.

12 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.9 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.4 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.3 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 144.1, 142.6, 138.8, 138.5, 129.7, 129.7, 129.5, 128.8, 128.8, 128.5, 128.1, 127.8, 127.3, 126.7, 126.2 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.7 ppm'de, fenilalanin-sistein dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 52.8 ve 56.6 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 40.5 ppm'de, fenilalanine ait metilen piki 38.0 ppm ve sistine bağlı benzil grubuna ait metilen piki 35.6 ppm'de görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 35.2 ppm'de ve sistine ait metilen piki 33.4 ppm'de gözlenmiştir.

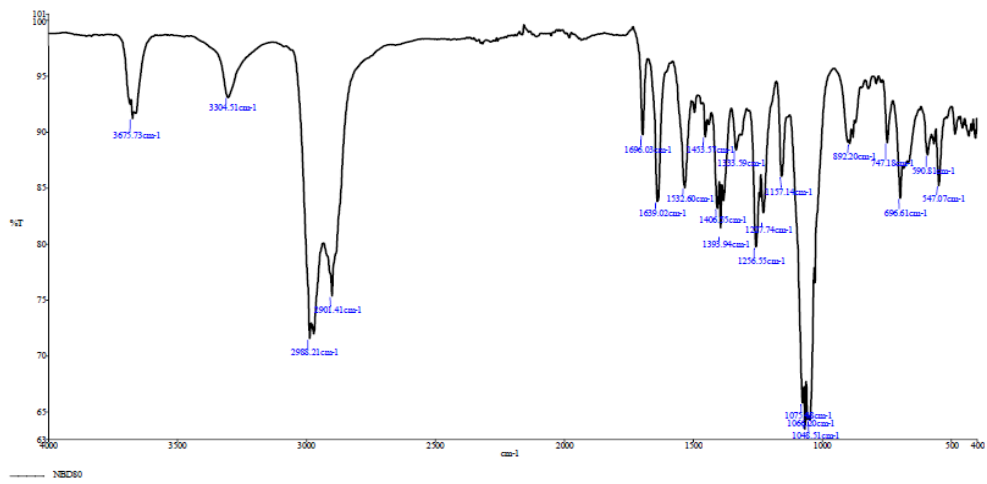
Benzil ((S)-1-(((S)-4-metil-1-okso-1-((4-sülfomoilfenetil)amino)pentan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbammat (13)



Şekil 4.37. 13 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.38. 13 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.

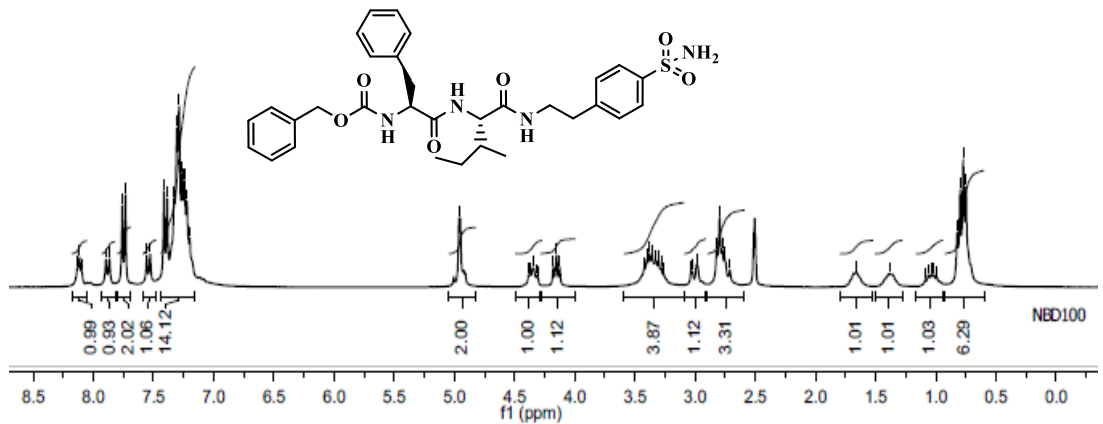


Şekil 4.39. 13 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

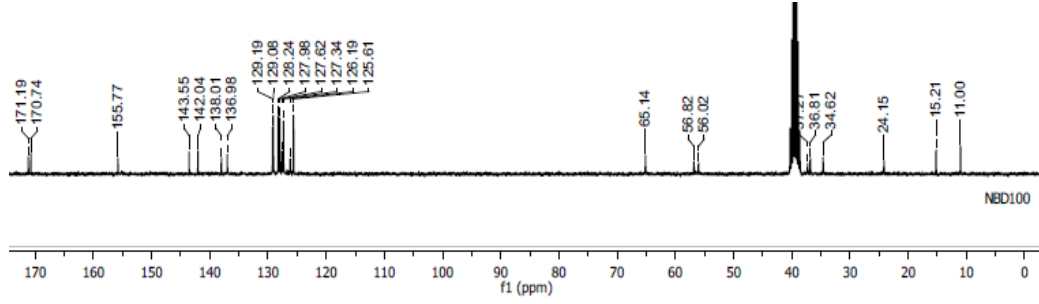
13 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde lösine ait NH piki ile sülfonamide ait NH piki 8.07-8.02 ppm'de multipler olarak görülmektedir. 7.74 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Fenilalaninin NH piki 7.50 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.40-7.20 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 4.95 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Fenilalanine ve lösine ait metin pikleri 4.29-4.25 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.35-3.26 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen ile fenilalanin ve lösine ait metilen pikleri ise 3.04-2.29 ve 2.80-2.76 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir. Lösine ait diğer metilen ve metin pikleri 1.51-1.40 ppm aralığında multipler ve metil pikleri 0.88-0.81 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir.

13 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.8 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 171.2 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.8 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.6, 142.0, 138.0, 137.0, 129.2, 129.1, 128.2, 128.0, 127.6, 127.4, 126.2, 125.6 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.1 ppm'de, fenilalanil-lösine dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 56.0 ve 51.1 ppm'de gözlenmektedir. Lösine ait metilen piki 41.2 ppm'de, fenilalanine ait metilen piki ise 37.3 ppm'de görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 34.6 ppm'de, lösine ait diğer metin piki 24.1 ppm'de ve metil pikleri 22.9 ve 21.7 ppm'de gözlenmiştir.

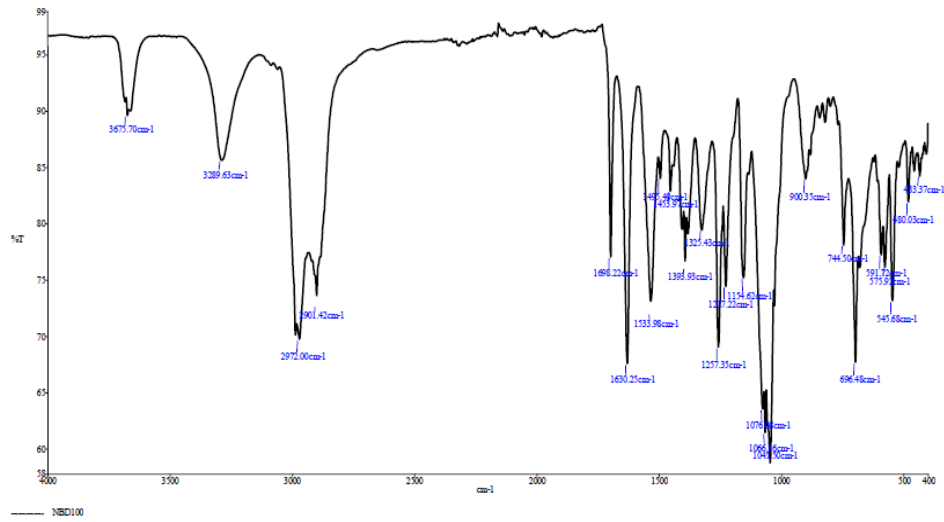
Benzil ((S)-1-(((2S,3S)-3-metil-1-okso-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)pentan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (14)



Şekil 4.40. **14** Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.41. 14 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.

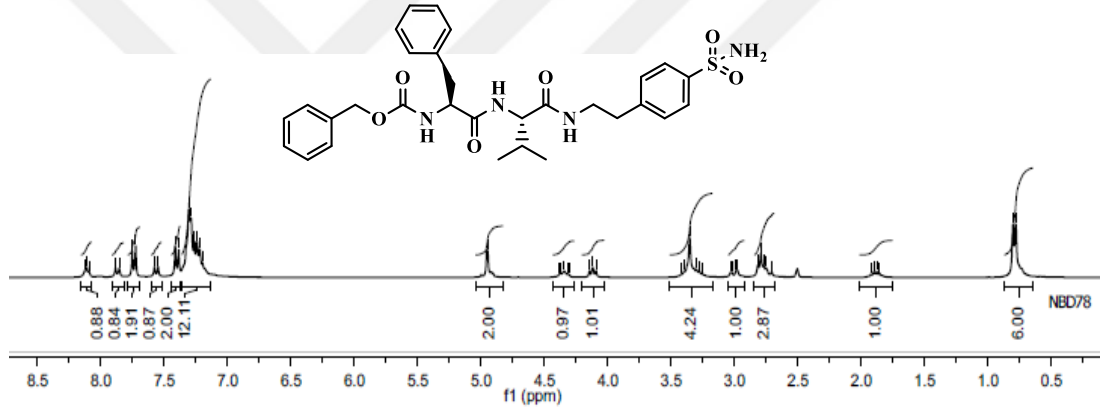


Şekil 4.42. 14 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

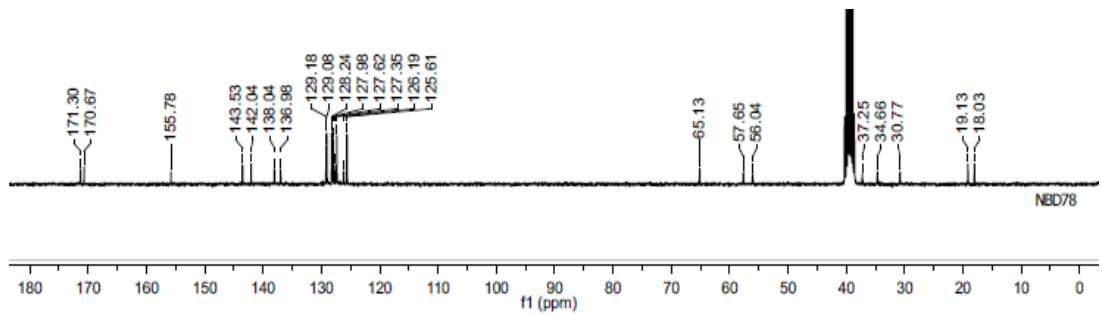
14 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.11 ppm'de triplet ve izolösine ait NH piki 7.89 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.75 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Fenilalaninin NH piki 7.55 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.41-7.20 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 4.96 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Fenilalanine ve izolösine ait metin pikleri 4.36-4.31 ppm ve 4.18-4.12 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.42-3.26 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen ile fenilalanine ait metilen pikleri ise 3.03-2.98 ve 2.82-2.71 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir. İzolösine ait metilen piki ise 1.66 ve 1.38 ppm'de iki geniş singlet olarak görülmektedir. İzolösine ait diğer metin piki 1.09-0.99 ppm aralığında multipler ve metil pikleri 0.82-0.75 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir.

14 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.2 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.7 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.8 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.6, 142.0, 138.0, 137.0, 129.2, 129.1, 128.2, 128.0, 127.6, 127.3, 126.2, 125.6 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.1 ppm'de, fenilalanil-izolösün dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 56.0 ve 56.8 ppm'de gözlenmektedir. Fenilalanine ait metilen piki 37.3 ppm'de ve izolösine ait metin piki 36.8 ppm'de görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 34.6 ppm'de, izolösine ait metilen piki 24.2 ppm'de ve metil pikleri 15.2 ve 11.0 ppm'de gözlenmiştir.

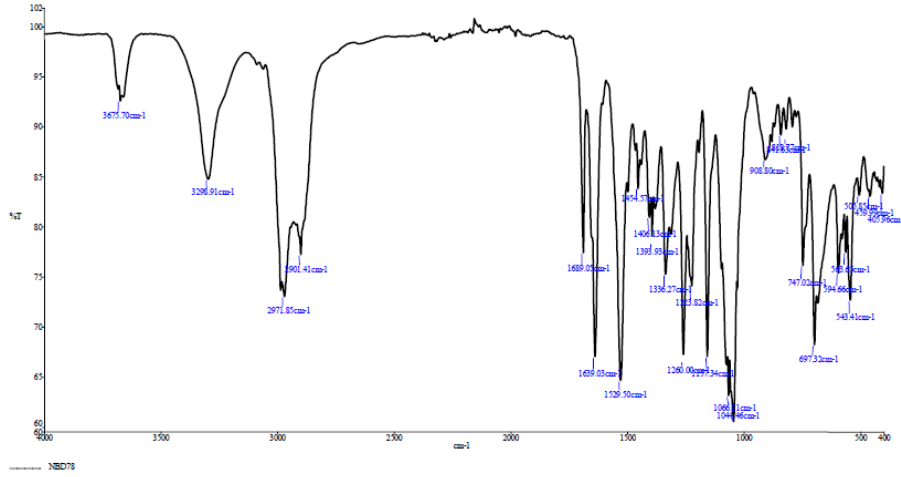
Benzil ((S)-1-(((S)-3-metil-1-okso-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)butan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (15)



Şekil 4.43. 15 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



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

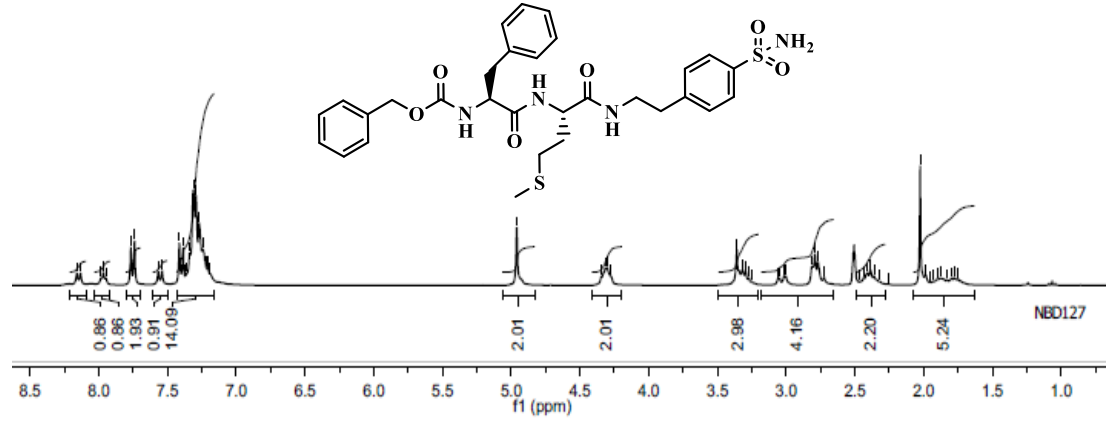


Şekil 4.45. 15 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

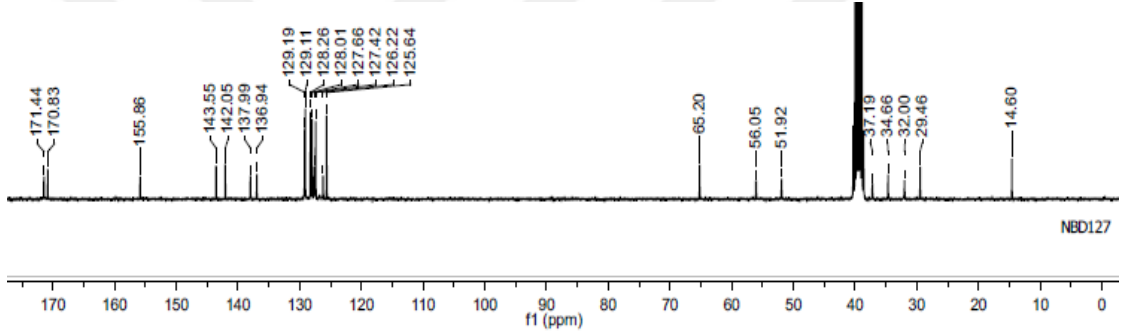
15 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.11 ppm'de triplet ve valine ait NH piki 7.87 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.74 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Fenilalaninin NH piki 7.57 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.41-7.20 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 4.95 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Valine ait metin piki 4.38-4.30 ppm'de multipler ve fenilalanine ait metin piki 4.12 ppm'de triplet olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.40-3.28 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen ile fenilalanine ait metilen pikleri ise 3.03-2.98 ve 2.82-2.71 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir. Valine ait diğer metin piki 1.92-1.86 ppm aralığında multipler ve metil piki 0.79 ppm'de dublet olarak görülmektedir.

15 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.3 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.7 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.8 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.5, 142.0, 138.0, 137.0, 129.2, 129.1, 128.2, 128.0, 127.6, 127.4, 126.2, 125.6 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.1 ppm'de, fenilalanil-valin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 56.0 ve 57.7 ppm'de gözlenmektedir. Fenilalanine ait metilen piki 37.3 ppm'de görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 34.7 ppm'de, valine ait metin piki 30.8 ppm'de ve metil pikleri 19.1 ve 18.0 ppm'de gözlenmiştir.

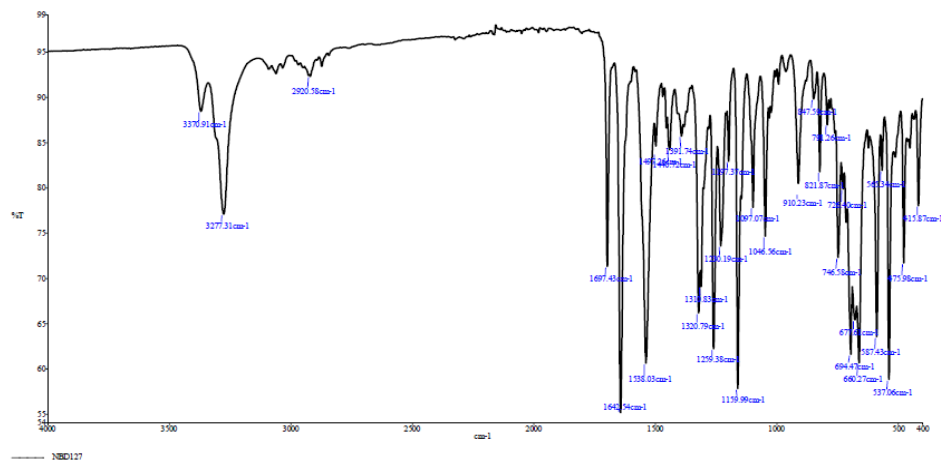
Benzil ((S)-1-(((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)butan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (16)



Şekil 4.46. 16 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.47. 16 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



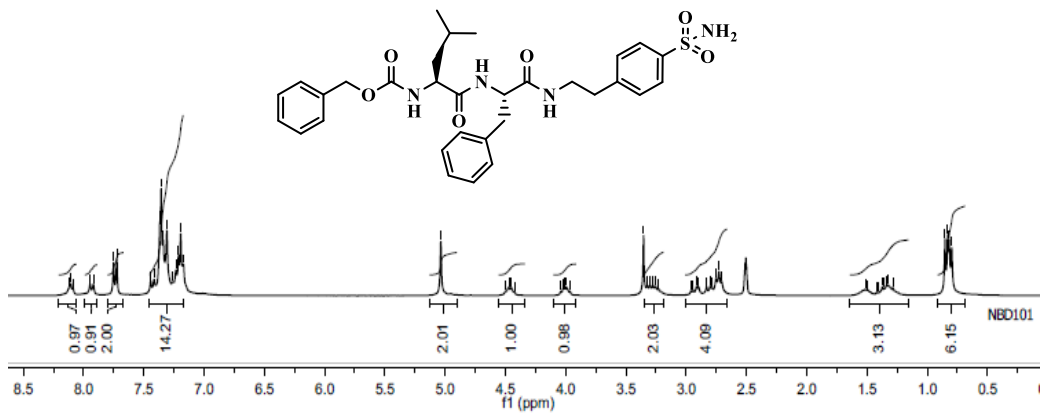
Şekil 4.48. 16 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

16 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde metiyonine ait NH piki 8.15 ppm'de dublet ve sülfonamide ait NH piki 7.97 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.76

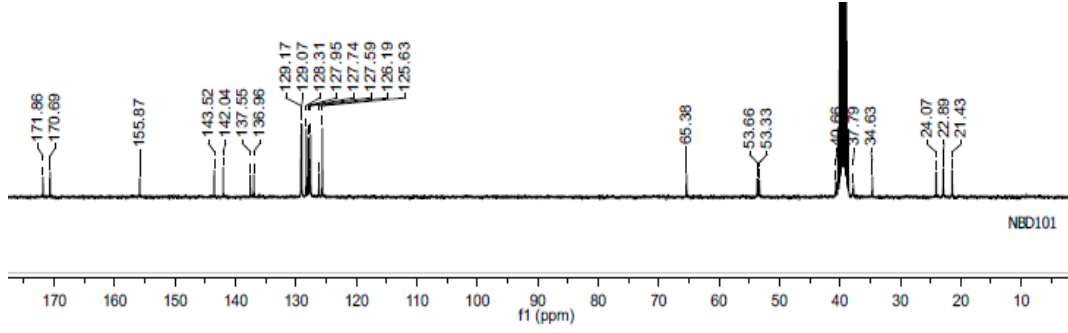
ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Fenilalaninin NH piki 7.56 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH₂ pikleri ise 7.41-7.19 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 4.96 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Amino asitlere ait metin pikleri ise 4.34-4.30 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.36-3.25 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen ile fenilalanine ait metilen pikleri ise 3.06-3.00 ve 2.81-2.72 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 2.46-2.25 ppm aralığında multipler ve metiyoninin metil piki 2.02 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Metiyoninin diğer metilen piki 1.98-1.75 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir.

16 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.4 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.8 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.9 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.6, 142.1, 138.0, 136.9, 129.2, 129.1, 128.3, 128.0, 127.7, 127.4, 126.2, 125.6 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.2 ppm'de, fenilalanil-metiyonin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 56.1 ve 51.9 ppm'de gözlenmektedir. Fenilalanine ait metilen piki 37.2 ppm'de görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 34.7 ppm'de gözlenmektedir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 32.0 ppm'de, metil piki 29.5 ppm'de ve metiyoninin diğer metilen piki 14.6 ppm'de gözlenmektedir.

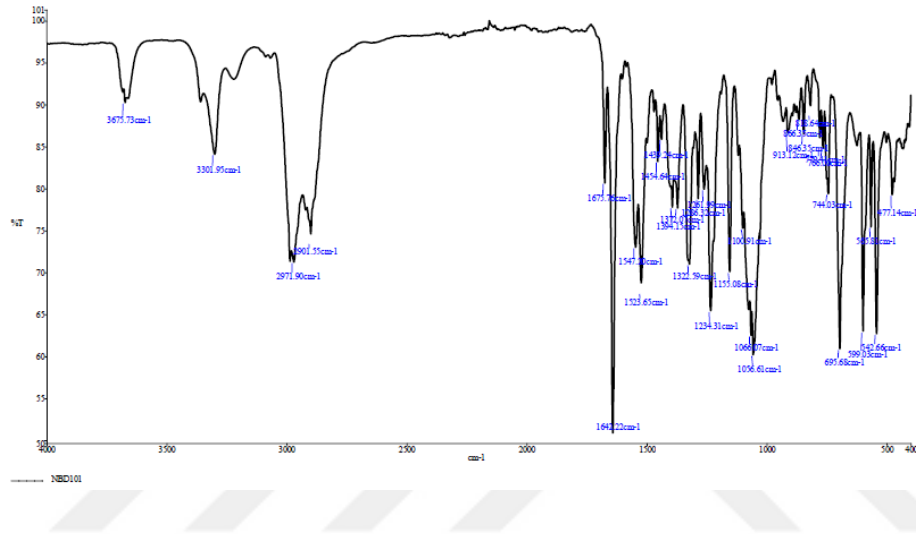
Benzil ((S)-4-metil-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)pentan-2-il)karbamat (17)



Şekil 4.49. 17 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



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



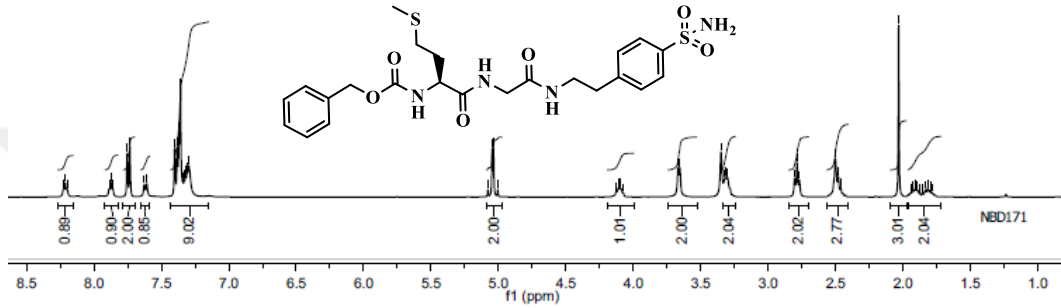
Şekil 4.51. 17 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

17 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.11 ppm’de triplet ve fenilalanine ait NH piki 7.94 ppm’de dublet olarak görülmektedir. 7.74 ppm’deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Diğer aromatik hidrojenler, lösinin NH piki ve NH_2 pikleri ise 7.44-7.17 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.04 ppm’de singlet olarak gözlenmektedir. Lösin ve fenilalanine ait metin pikleri 4.50-4.43 ve 4.04-3.96 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.35-3.25 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen ile fenilalanine ait metilen pikleri ise 2.94-2.71 aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Lösinin ait diğer metilen ve metin pikleri 1.51-1.28 ppm aralığında multipler ve metil pikleri 0.85-0.80 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir.

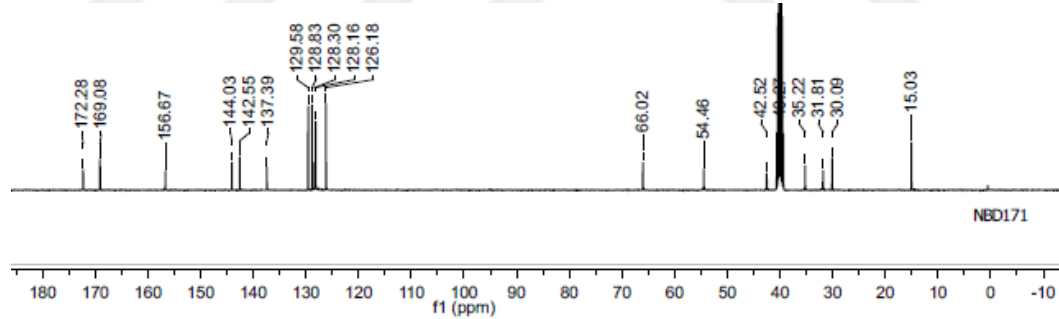
17 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.9 ppm’de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.7 ppm’de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.9 ppm’de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.5, 142.0, 137.6, 137.0, 129.2, 129.1, 128.3, 128.0, 127.7, 127.6, 126.2, 125.6 ppm’de,

koruma grubunun metilen piki 65.4 ppm’de, lösil-fenilalanin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 53.3 ve 53.7 ppm’de gözlenmektedir. Lösine ait metilen piki 40.7 ppm’de, fenilalanine ait metilen piki ise 37.8 ppm’de görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 34.6 ppm’de, lösine ait diğer metin piki 24.1 ppm’de ve metil pikleri 22.9 ve 21.4 ppm’de gözlenmiştir.

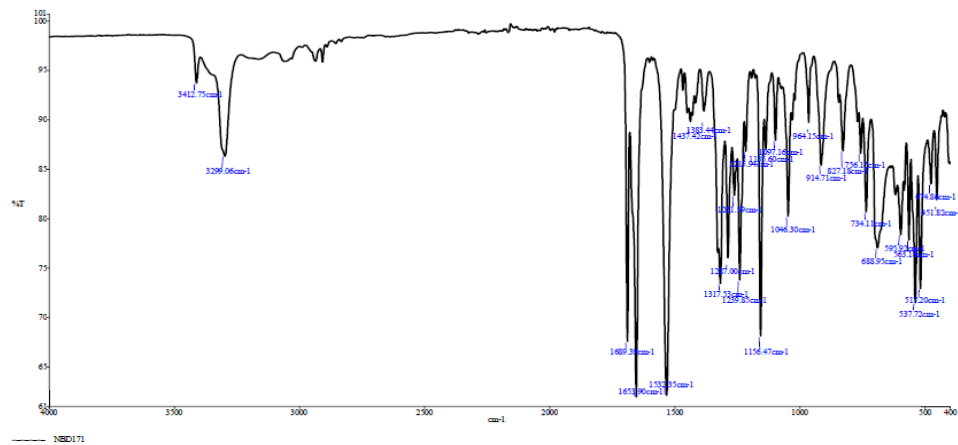
Benzil(S)-(4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-2-((4-sülfomoilfenetil)amino)etil)amino)butan-2-il)karbamat (18)



Şekil 4.52. 18 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.53. 18 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.

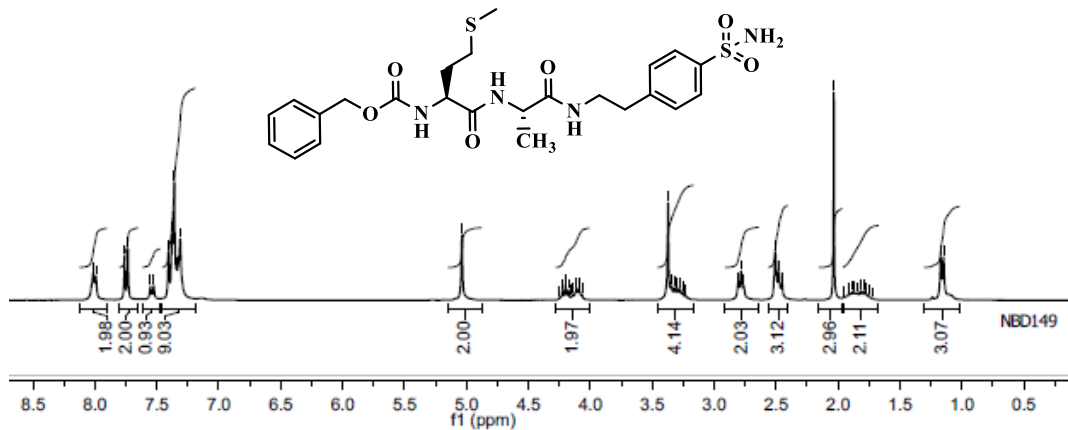


Şekil 4.54. 18 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

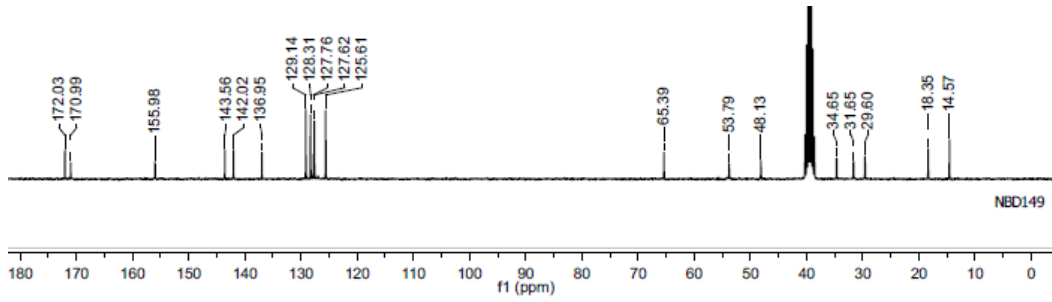
18 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.21 ppm'de triplet ve glisinin NH piki 7.87 ppm'de triplet olarak görülmektedir. 7.74 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Metiyoninin NH piki 7.62 ppm'de triplet olarak görülmektedir. Diğer aromatik ve NH_2 pikleri ise 7.40-7.30 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.08-5.01 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Metiyonine ait metin piki 4.13-4.08 ppm'de multipler ve glisin amino asidine ait metilen piki ise 3.66 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.32-3.30 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen 2.79 ppm'de triplet olarak görülmektedir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 2.50-2.46 ppm aralığında multipler ve metiyoninin metil piki 2.03 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Metiyoninin diğer metilen piki ise 1.94-1.78 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir.

18 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.3 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 169.1 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.7 ppm'de gözlenmiştir.. Aromatik pikler 144.0, 142.6, 137.4, 129.6, 128.8, 128.3, 128.2, 126.2 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 66.0 ppm'de, metiyoninin metin piki 54.5 ppm'de, glisine ait metilen piki 42.5 ppm'de gözlenmiştir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 40.3 ppm'de ve sülfonamide yakın metilen 35.2 ppm'de görülmektedir. Metiyonine ait metilen piklerinden sülfüre bağlı olan 31.8 ppm'de, diğeri ise 15.0 ppm'de ve metiyoninin metil piki 30.1 ppm'de gözlenmiştir.

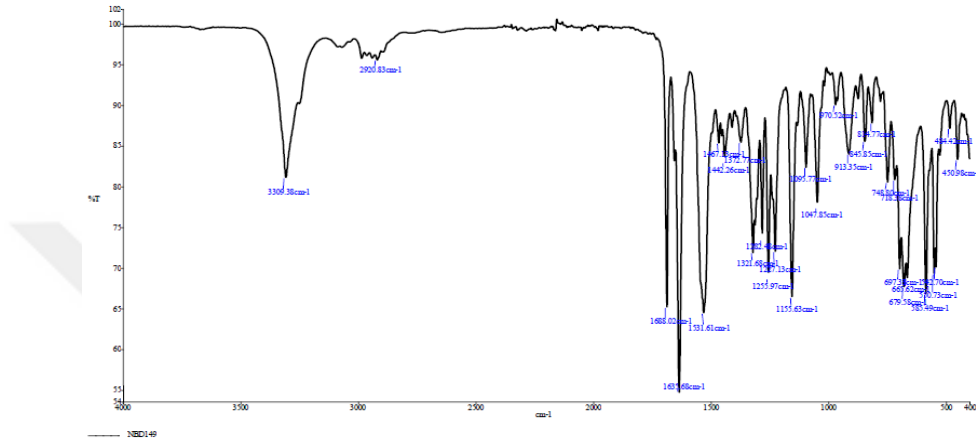
Benzil ((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-(((S)-1-okso-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)butan-2-il)karbamat (19)



Şekil 4.55. **19** Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



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



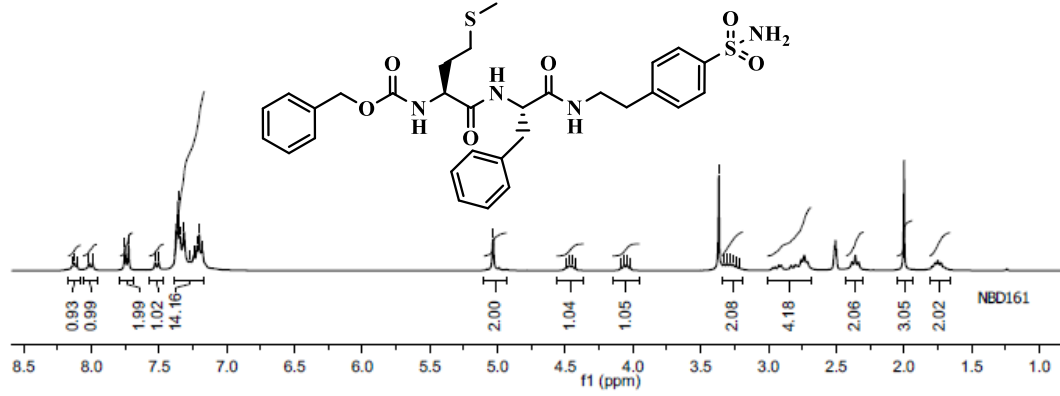
Şekil 4.57. 19 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

19 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ve alanine ait NH pikleri 8.01-7.99 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. 7.75 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Metiyonine ait NH piki 7.54 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.41-7.31 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.04 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Metiyonine ve alanine ait metin piki 4.25-4.07 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.37-3.23 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen 2.78 ppm'de tripler olarak gözlenmiştir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 2.51-2.45 ppm aralığında multipler ve metiyoninin metil piki 2.03 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Metiyoninin diğer metilen piki 1.96-1.72 ppm aralığında multipler ve alaninin metil piki ise 1.16 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir.

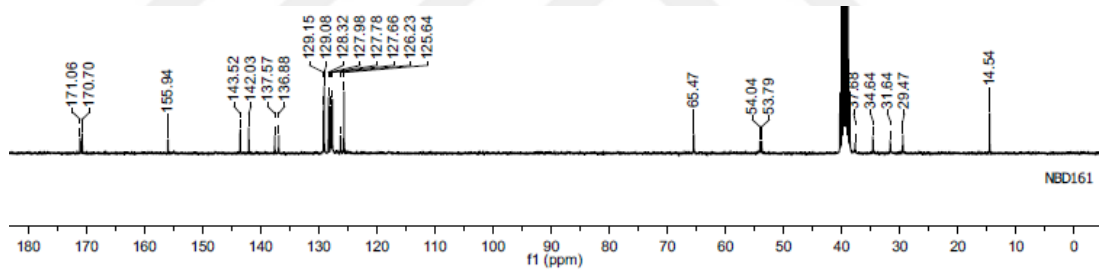
19 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.0 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 171.0 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.0 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.6, 142.0, 137.0, 129.1, 128.3, 127.8, 127.6, 125.6 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.4 ppm'de, metiyonil-alanin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 53.8 ve 48.1 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 34.7 ppm'de

gözlenmiştir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 31.7 ppm’de ve metiyoninin metil piki 29.6 ppm’de gözlenmektedir. Alaninin metil piki 18.4 ppm’de ve metiyoninin diğer metilen piki 14.6 ppm’de gözlenmektedir.

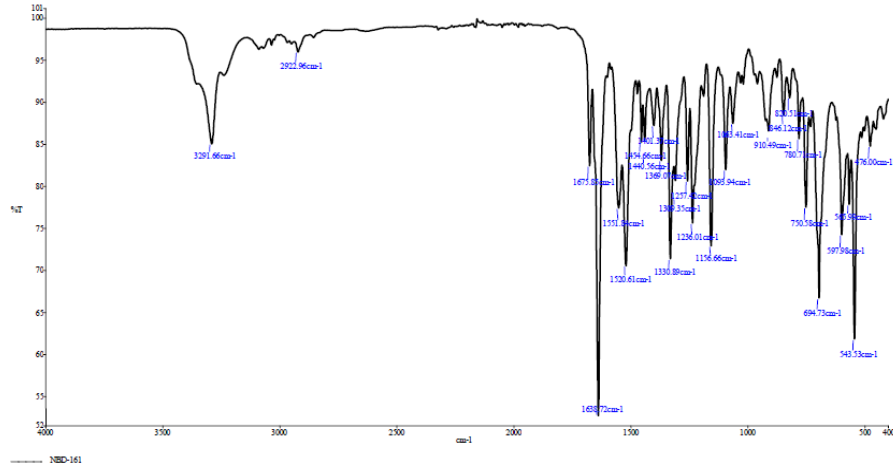
Benzil((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfomoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)butan-2-il)karbamat (20)



Şekil 4.58. 20 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.59. 20 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.

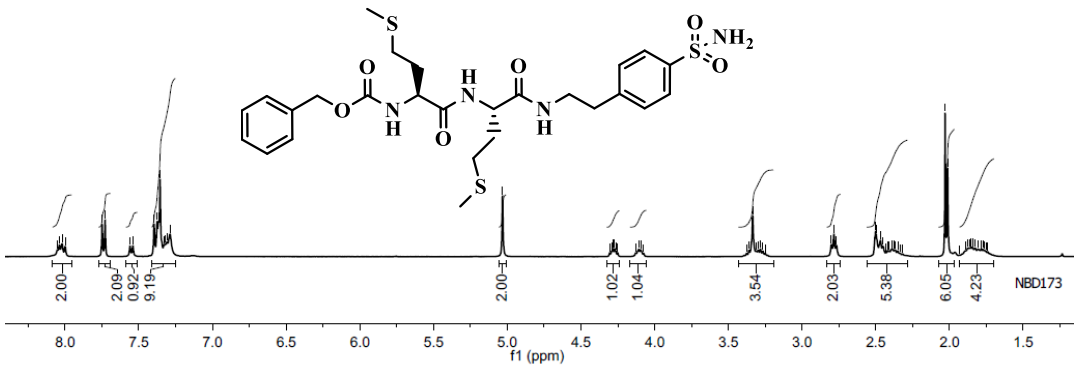


Şekil 4.60. 20 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

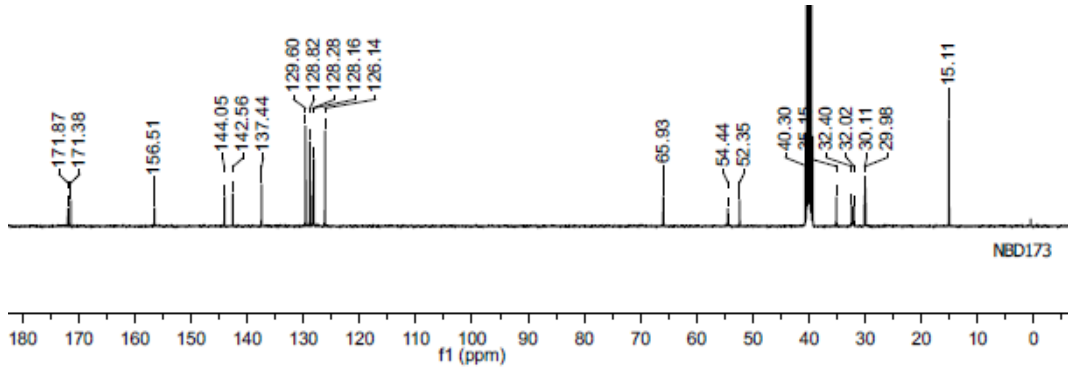
20 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.12 ppm'de triplet ve fenilalanine ait NH piki 8.01 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.74 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Metiyonine ait NH piki 7.52 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.37-7.18 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.03 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Amino asitlere ait metin pikleri ise 4.50-4.42 ve 4.09-4.02 ppm aralıklarında multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.37-3.22 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen ile fenilalanine ait metilen pikleri ise 2.95-2.71 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 2.36 ppm'de triplet ve metiyoninin metil piki 2.00 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Metiyoninin diğer metilen piki 1.79-1.70 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir.

20 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.1 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.7 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.9 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.5, 142.0, 137.6, 136.9, 129.2, 129.1, 128.3, 128.0, 127.8, 127.7, 126.2, 125.6 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.5 ppm'de, metiyonil-fenilalanin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 53.8 ve 54.0 ppm'de gözlenmektedir. Fenilalanine ait metilen piki 37.7 ppm'de görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 34.7 ppm'de gözlenmektedir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 31.6 ppm'de, metil piki 29.5 ppm'de ve metiyoninin diğer metilen piki 14.5 ppm'de gözlenmektedir.

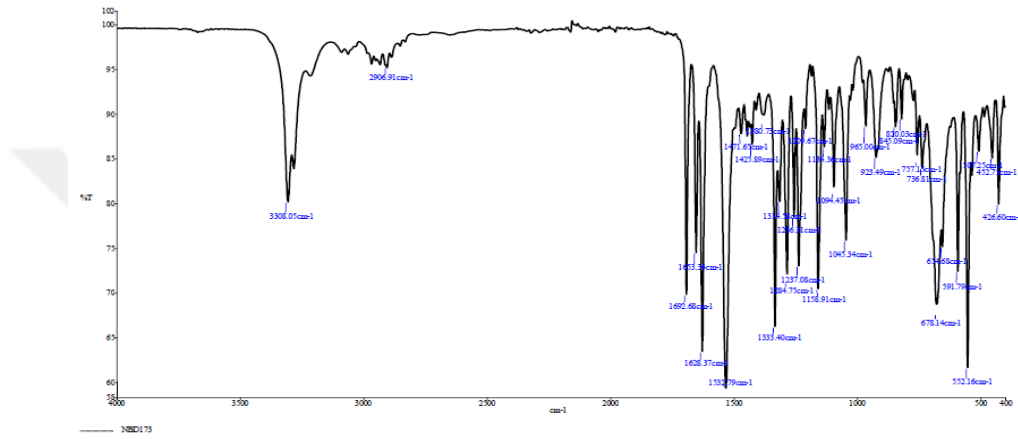
Benzil ((S)-4-(metiltiyo)-1-(((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)butan-2-il)amino)-1-oksobutan-2-il)karbammat (21)



Şekil 4.61. **21** Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.62. 21 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



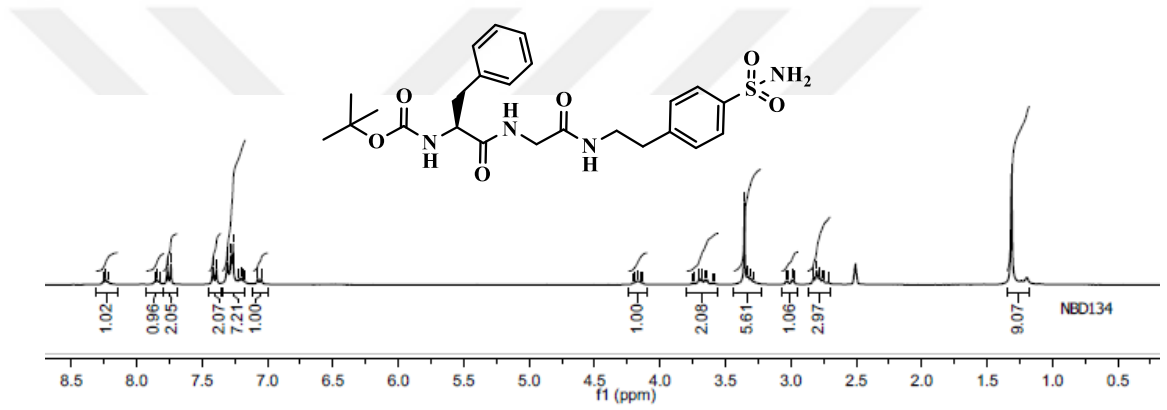
Şekil 4.63. 21 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

21 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki ile sülfonamide doğrudan bağlı metiyonine ait NH piki 8.05-8.00 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. 7.74 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Koruma grubunun bağlı olduğu metiyonine ait NH piki 7.55 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.40-7.29 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.03 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Amino asitlere ait metin pikleri ise 4.30-4.25 ve 4.13-4.07 ppm aralıklarında multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.38-3.25 ppm aralığında multipler ve sülfonamide yakın metilen 2.78 ppm'de tripler olarak gözlenmiştir. Metiyoninlerin metilen piklerinden sülfüre yakın olanlar 2.50-2.32 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir. Metiyoninlerin metil pikleri ise 2.03 ve 2.01 ppm'de singlet ve metiyoninlerin diğer metilen pikleri 1.93-1.74 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir.

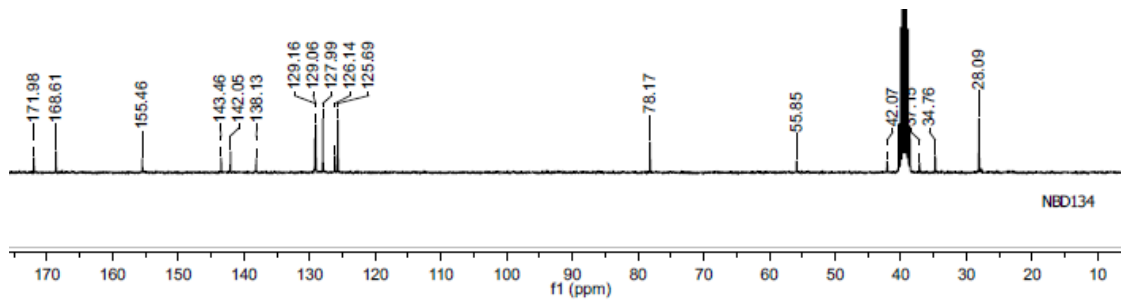
21 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.9 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 171.4 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.5 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler

144.1, 142.6, 137.4, 129.6, 128.8, 128.3, 128.2, 126.1 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.9 ppm'de, metiyonil-metiyonin dipeptidine ait metin pikleri 54.4 ve 52.4 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 40.3 ppm'de ve sülfonamide yakın metilen 35.2 ppm'de görülmektedir. Metiyoninlerin metilen piklerinden sülfüre yakın olanlar 32.4 ve 32.0 ppm'de, metil pikleri 30.1 ve 30.0 ppm'de ve diğer metilen pikleri 15.1 ppm'de gözlenmektedir.

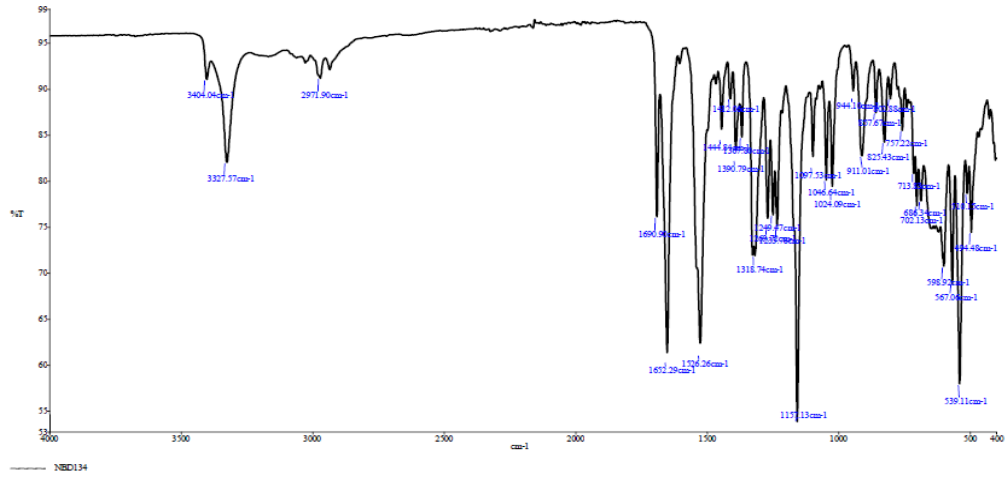
***tert*-Bütil (S)-(1-okso-1-((2-okso-2-((4-sülfamoilfenetil)amino)etil)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (22)**



Şekil 4.64. 22 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.65. 22 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.

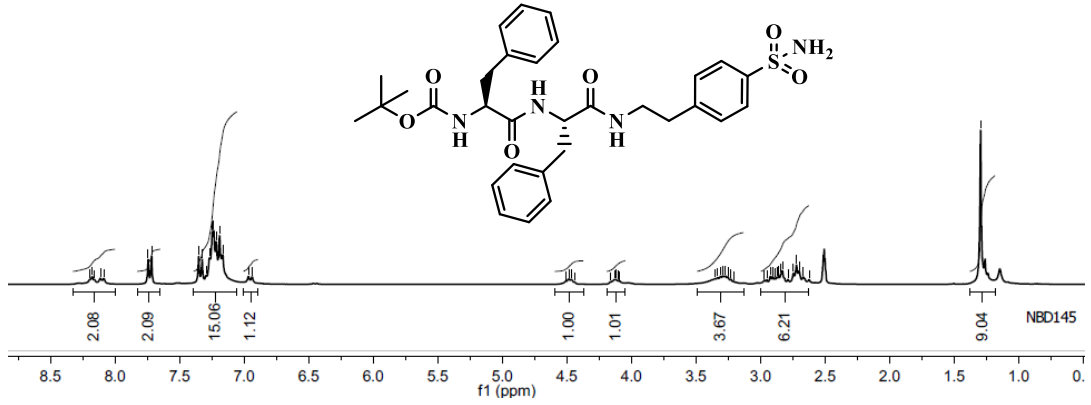


Şekil 4.66. 22 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

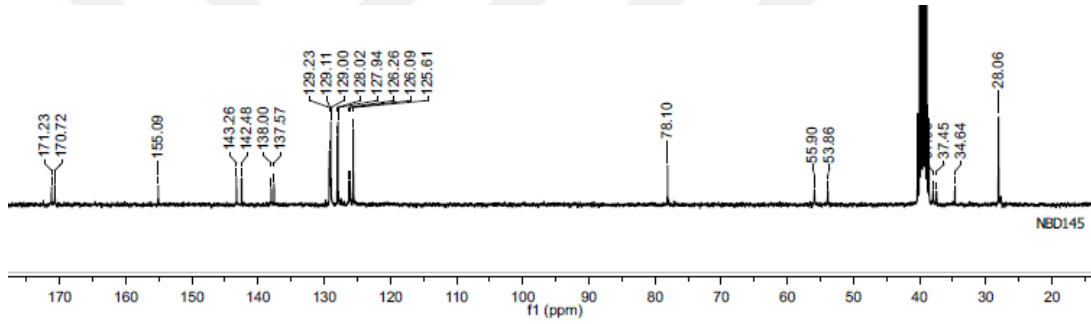
22 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.24 ppm'de triplet, glisinin NH piki 7.84 ppm'de triplet olarak görülmektedir. 7.76 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Aromatik hidrojenlerden ikisi 7.41 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.31-7.18 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Fenilalanin amino asidine ait NH piki 7.06 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir. Fenilalanine ait metin piki 4.21-4.13 ppm aralığında multipler ve glisine ait metilen piki 3.75-3.58 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.35-3.28 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen ile fenilalaninin metilen pikleri 3.04-2.98 ve 2.83-2.71 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metil pikleri ise 1.31 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

22 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.0 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 168.6 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.5 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.5, 142.1, 138.1, 129.2, 129.1, 128.0, 126.1, 125.7 ppm'de, koruma grubunun $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$ karbon piki 78.2 ppm'de ve fenilalanine ait metin piki 55.9 ppm'de gözlenmektedir. Glisine ait metilen piki 42.1 ppm'de, fenilalaninin metilen piki 37.2 ppm'de ve sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 34.8 ppm'de gözlenmiştir. Diğer metilen piki ise çözgen pikinin altında kaldığından bu bileşikte gözlenememiştir. Koruma grubuna ait metil pikleri ise 28.1 ppm'de görülmektedir.

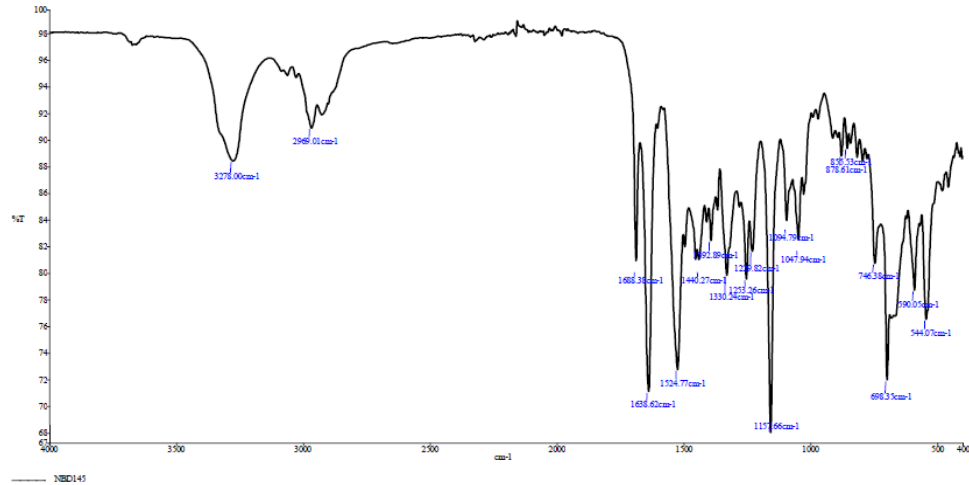
tert-Butil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)propan-2-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (23)



Şekil 4.67. 23 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.68. 23 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



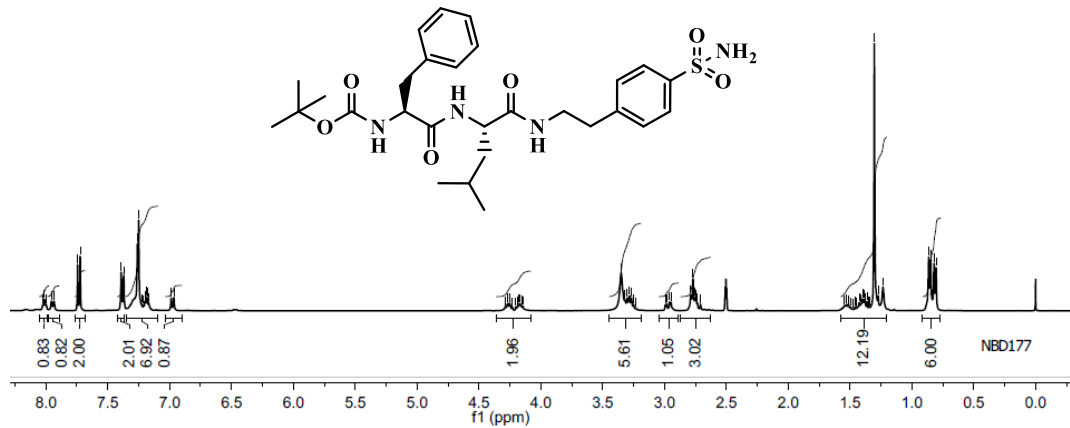
Şekil 4.69. 23 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

23 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.18 ppm'de triplet ve sülfonamide doğrudan bağlı fenilalanine ait NH piki 8.10 ppm'de dublet

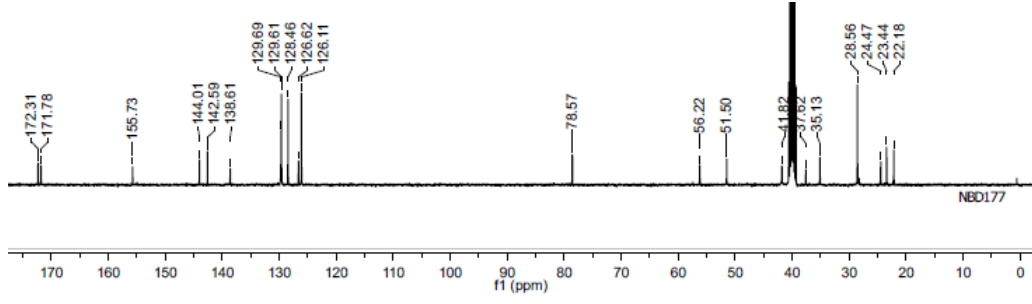
olarak görülmektedir. 7.73 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH₂ pikleri ise 7.35-7.16 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma gruplu fenilalaninin NH piki 6.96 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Amino asitlere ait metin pikleri 4.51-4.44 ve 4.16-4.09 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.35-3.21 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen ile fenilalaninlere ait metilen pikleri ise 2.97-2.62 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metil pikleri ise 1.29 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

23 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.2 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.7 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.1 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.3, 142.5, 138.0, 137.6, 129.2, 129.1, 129.0, 128.0, 127.9, 126.3, 126.1, 125.6 ppm'de, koruma grubunun (CH₃)₃COCO karbon piki 78.1 ppm'de, fenilalanil-fenilalanin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 53.9 ve 55.9 ppm'de gözlenmektedir. Fenilalaninlere ait metilen pikleri 38.0 ve 37.5 ppm'de ve sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 34.6 ppm'de gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metil pikleri ise 28.1 ppm'de görülmektedir.

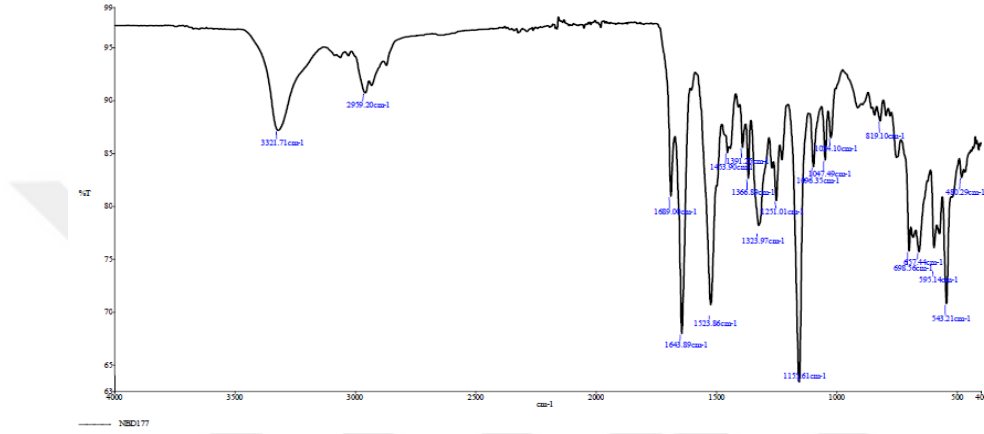
tert-Bütil ((S)-1-(((S)-4-metil-1-okso-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)pentan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbammat (24)



Şekil 4.70. **24** Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.71. 24 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



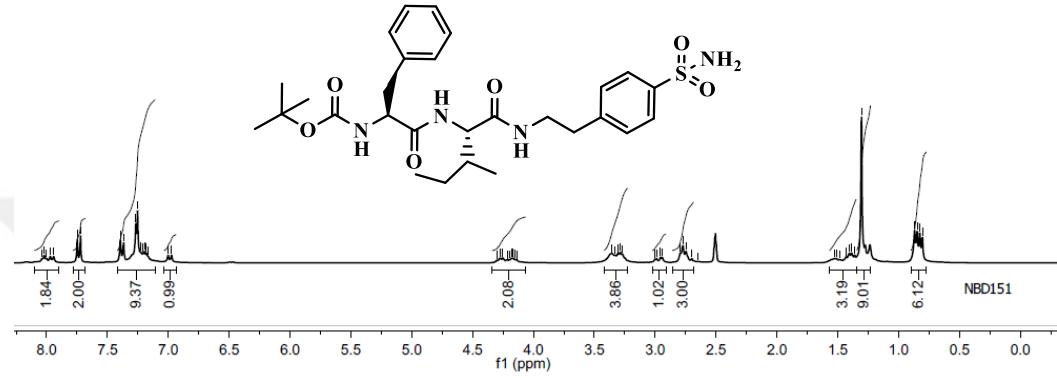
Şekil 4.72. 24 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

24 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.01 ppm'de triplet ve lösine ait NH piki 7.95 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.73 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.38 ppm'de dublet ve 7.26-7.17 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Fenilalanine ait NH piki ise 6.98 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Fenilalanine ve lösine ait metin pikleri 4.29-4.14 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.35-3.23 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen ile fenilalanin ve lösine ait metilen pikleri ise 2.99-2.95 ve 2.79-2.71 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir. Lösine ait diğer metilen ve metin pikleri 1.54-1.34 ppm aralığında multipler ve koruma grubuna ait metil pikleri 1.30 ppm'de singlet olarak görülmektedir. Lösine ait metil pikleri ise 0.86-0.80 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir.

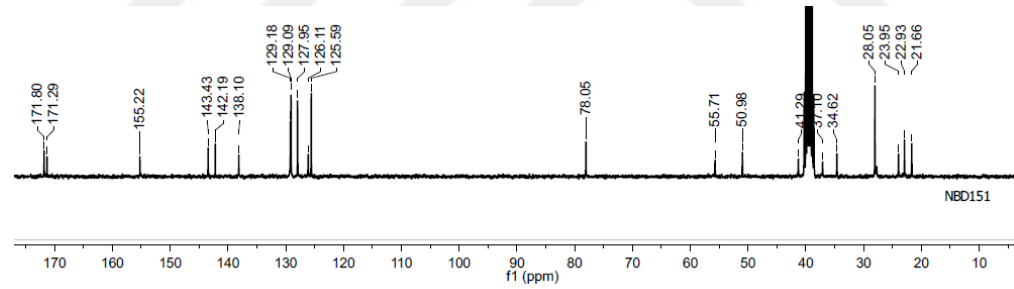
24 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.3 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 171.8 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.7 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 144.0, 142.6, 138.6, 129.7, 129.6, 128.5, 126.6, 126.1 ppm'de, koruma grubunun

(CH₃)₃COCO karbon piki 78.6 ppm'de, fenilalanil-lösin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 56.2 ve 51.5 ppm'de gözlenmektedir. Lösinde ait metilen piki 41.8 ppm'de, fenilalanine ait metilen piki ise 37.6 ppm'de görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 35.1 ppm'de, koruma grubuna ait metil pikleri 28.6 ppm'de lösinde ait diğer metin piki 24.5 ppm'de ve metil pikleri 23.4 ve 22.2 ppm'de gözlenmiştir.

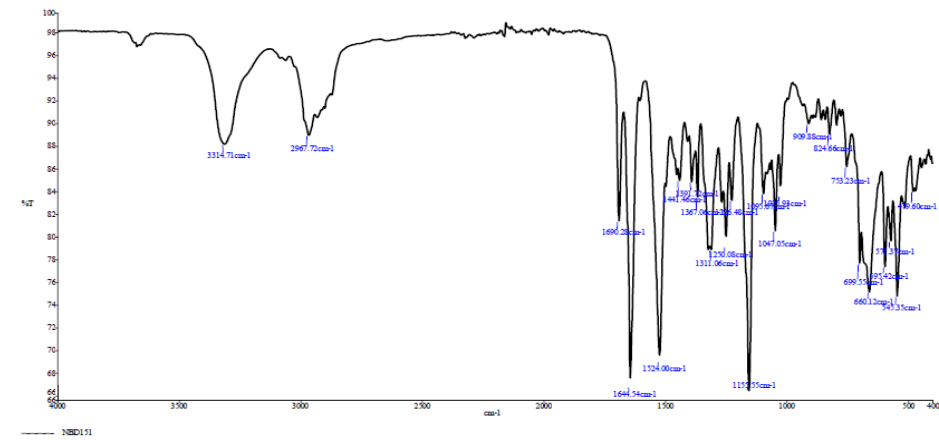
tert-Bütül ((S)-1-(((2S,3S)-3-metil-1-okso-1-((4-sülfamoilfenetil)amino)pentan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbammat (25)



Şekil 4.73. 25 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.74. 25 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.

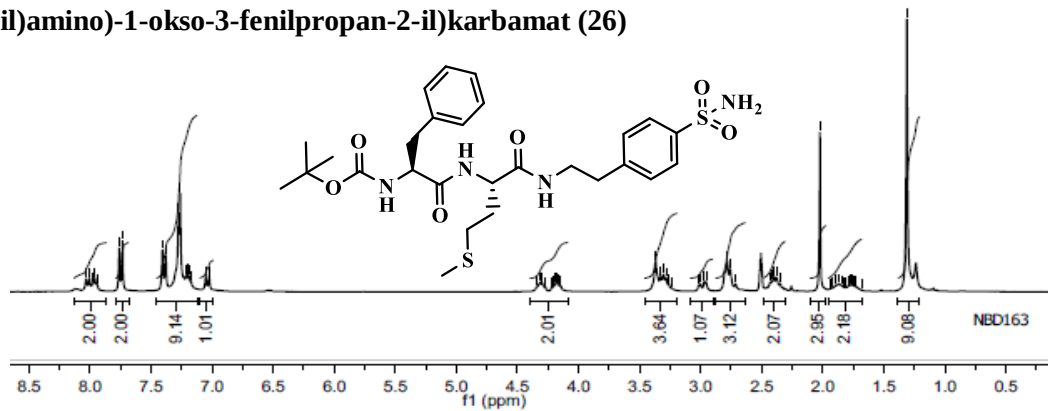


Şekil 4.75. 25 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

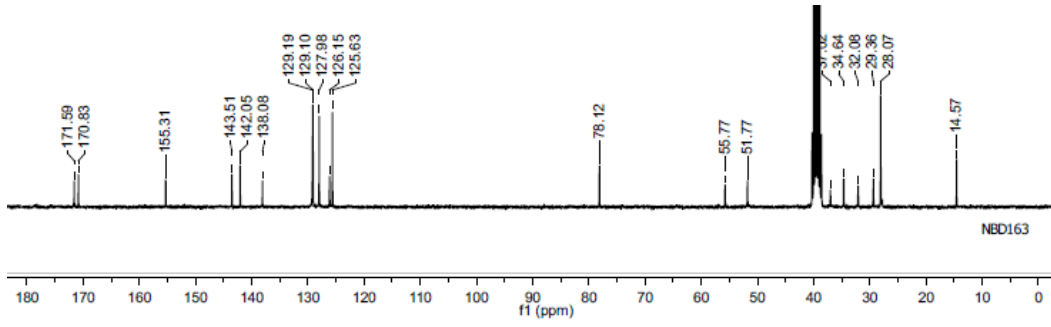
25 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.02 ppm'de triplet ve izolösine ait NH piki 7.96 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.74 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.38 ppm'de dublet ve 7.26-7.17 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Fenilalaninin NH piki 6.99 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Fenilalanine ve izolösine ait metin pikleri 4.30-4.14 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.36-3.27 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen ile fenilalanine ait metilen pikleri ise 2.99-2.94 ve 2.79-2.64 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir. İzolösine ait metilen ile diğer metin piki 1.53-1.36 ppm aralığında multipler, koruma grubuna ait metil pikleri 1.30 ppm'de singlet ve izolösine ait metil pikleri 0.87-0.80 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir.

25 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.3 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 171.3 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.2 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.4, 142.2, 138.1, 129.2, 129.1, 128.0, 126.1, 125.6 ppm'de, koruma grubunun $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$ karbon piki 78.1 ppm'de ve fenilalanil-izolösün dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 51.0 ve 55.7 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 41.3 ppm'de ve sülfonamide yakın metilen 34.6 ppm'de görülmektedir. Fenilalanine ait metilen piki 37.1 ppm'de ve koruma grubuna ait metil pikleri 28.1 ppm'de görülmektedir. İzolösine ait metin piki 24.0 ppm'de, metilen piki 22.9 ppm'de ve metil pikleri 21.7 ppm'de gözlenmiştir.

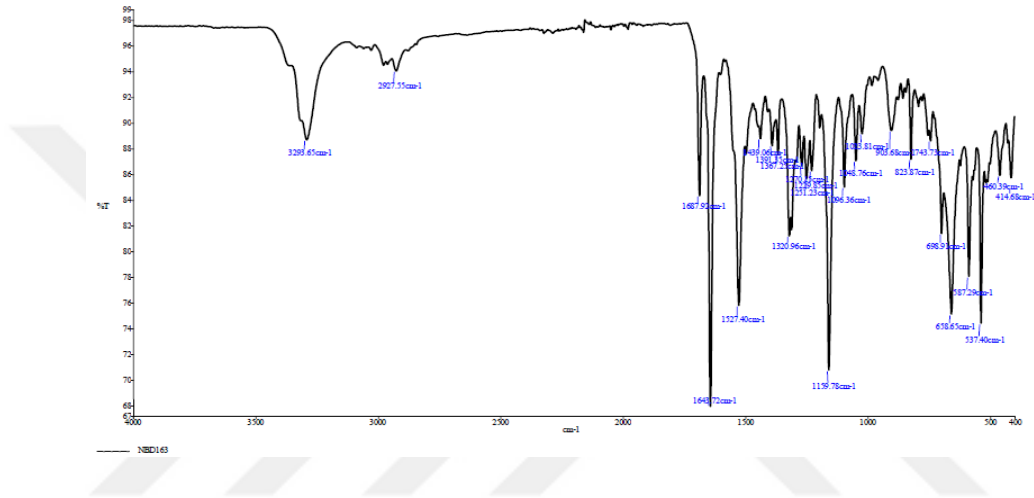
tert-Bütil ((S)-1-(((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((4-sülfamoilfenil)amino)butan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (26)



Şekil 4.76. 26 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.77. 26 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



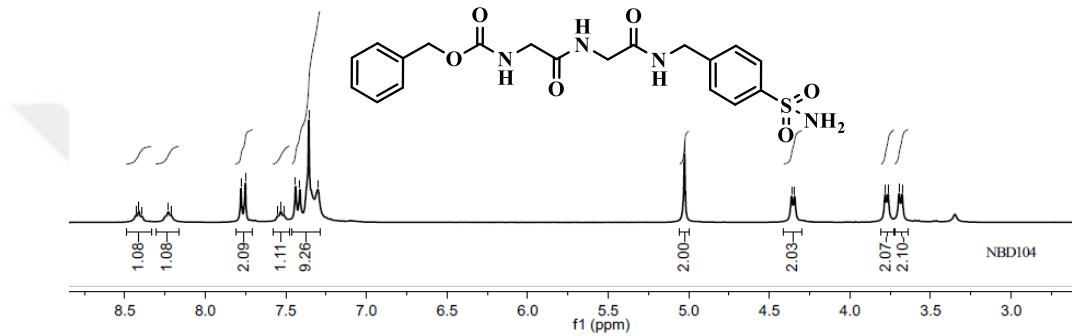
Şekil 4.78. 26 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

26 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde metiyonine ait NH piki 8.02 ppm'de dublet ve sülfonamide ait NH piki 7.96 ppm'de triplet olarak görülmektedir. 7.75 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.40 ppm'de dublet ve 7.27-7.17 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Fenilalaninin NH piki 7.04 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Amino asitlere ait metin pikleri ise 4.34-4.14 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkadan uzak olan 3.37-3.24 ppm aralığında multipler, sülfonamide yakın metilen ile fenilalanine ait metilen pikleri ise 3.01-2.95 ve 2.78-2.71 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 2.43-2.35 ppm aralığında multipler ve metiyoninin metil piki 2.02 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Metiyoninin diğer metilen piki 1.94-1.68 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir. Koruma grubuna ait metil pikleri ise 1.31 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

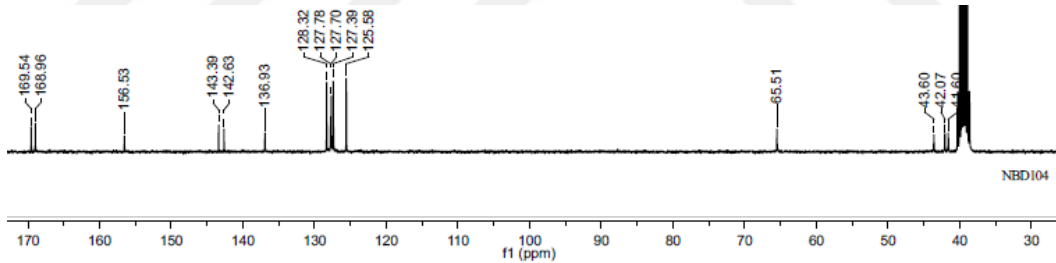
26 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.6 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.8

ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.3 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.5, 142.1, 138.1, 129.2, 129.1, 128.0, 126.2, 125.6 ppm'de, koruma grubunun (CH₃)₃COCO karbon piki 78.1 ppm'de, fenilalanil-metiyonin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 55.8 ve 51.8 ppm'de gözlenmektedir. Fenilalanine ait metilen piki 37.0 ppm'de görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 34.6 ppm'de gözlenmektedir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 32.1 ppm'de, metil piki 29.4 ppm'de ve metiyoninin diğer metilen piki 14.6 ppm'de gözlenmektedir. Koruma grubuna ait metil pikleri 28.1 ppm'de görülmektedir.

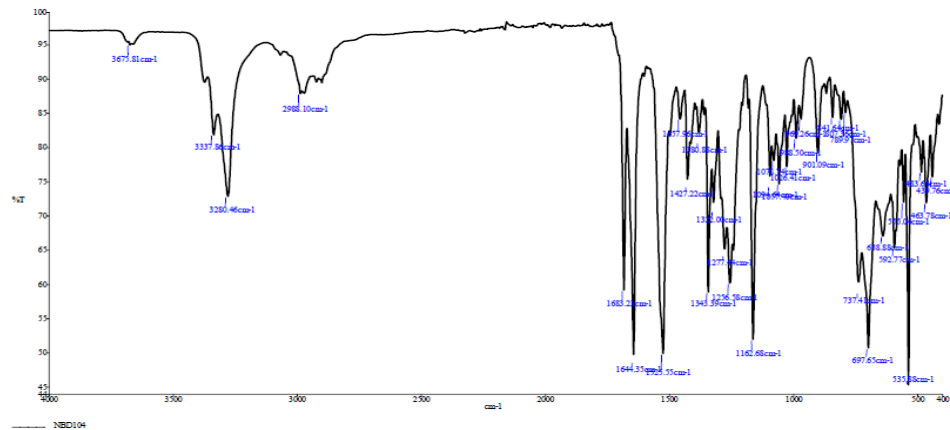
Benzil (2-okso-2-((2-okso-2-((4-sülfamoilbenzil)amino)etil)amino)etil)karbammat (27)



Şekil 4.79. 27 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.80. 27 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.

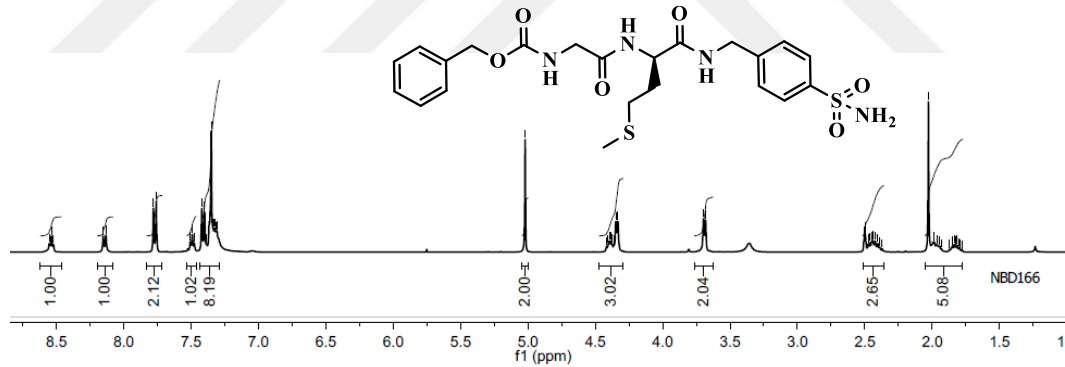


Şekil 4.81. 27 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

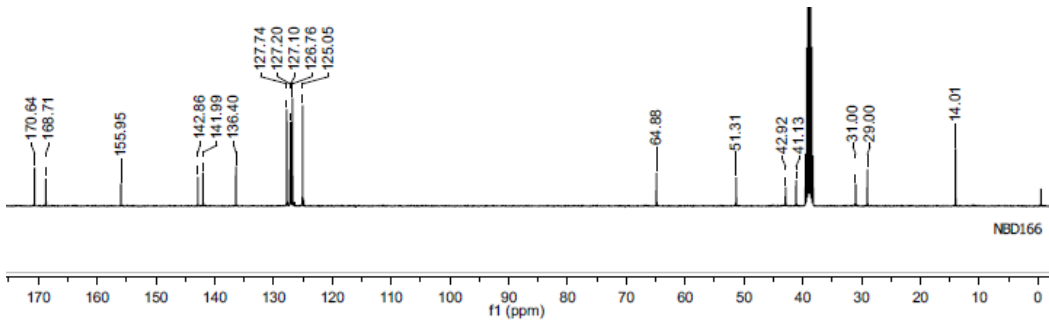
27 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.41 ppm'de triplet, sülfonamide doğrudan bağlı amino asidin NH piki 8.23 ppm'de triplet, koruma grubunun bağlı olduğu amino asidin NH piki 7.53 ppm'de triplet olarak görülmektedir. 7.77 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Diğer aromatik ve NH_2 pikleri ise 7.44-7.33 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.03 ppm'de singlet, sülfonamide ait metilen piki 4.35 ppm'de dublet ve glisil-glisin dipeptidine ait metilen pikleri sırasıyla 3.69 ve 3.77 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir.

27 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 169.5 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 169.0 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.5 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.4, 142.6, 136.9, 128.3, 127.8, 127.7, 127.39, 125.6 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.5 ppm'de, glisil-glisin ait metilen pikleri sırasıyla 42.1 ve 43.6 ppm'de gözlenmiştir. Sülfonamide ait metilen piki 41.6 ppm'de gözlenmiştir.

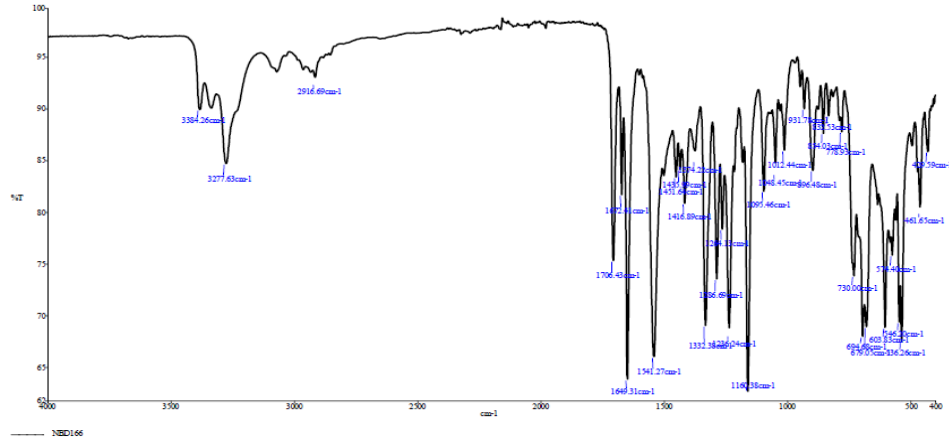
Benzil (R)-(2-((4-(metiltiyo)-1-okso-1-((4-sülfomolibenzil)amino)butan-2-il)amino)-2-oksoetil)karbamat (28)



Şekil 4.82. 28 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



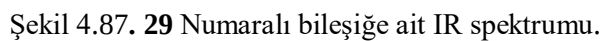
Şekil 4.83. 28 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



Şekil 4.84. 28 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

28 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.54 ppm'de triplet ve metiyonine ait NH piki 8.14 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.77 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Glisinin NH piki 7.49 ppm'de triplet olarak görülmektedir. Diğer aromatik ve NH_2 pikleri ise 7.42-7.31 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.02 ppm'de singlet olarak görülmektedir. Metiyonin amino asidine ait metilen piki ile sülfonamide ait metilen piki 4.42-4.33 ppm'de multiplet ve glisine ait metilen piki ise 3.69 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 2.50-2.37 ppm aralığında multiplet ve metiyoninin metil piki 2.03 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Metiyoninin diğer metilen piki 1.90-1.78 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmektedir.

28 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde glisin amino asidine ait karbonil karbon piki 170.6 ppm'de, metiyoninin karbonil karbon 168.7 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.0 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 142.9, 142.0, 136.4, 127.7, 127.2, 127.1, 126.8, 125.1 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 64.9 ppm'de, metiyoninin metilen piki 51.3 ppm'de, glisine ait metilen piki 42.9 ppm'de gözlenmiştir. Sülfonamide ait metilen piki 41.1 ppm'de gözlenmiştir. Metiyonine ait metilen piklerinden sülfüre bağlı olan 31.0 ppm'de, diğeri ise 14.0 ppm'de ve metiyoninin metil piki 29.0 ppm'de gözlenmiştir.

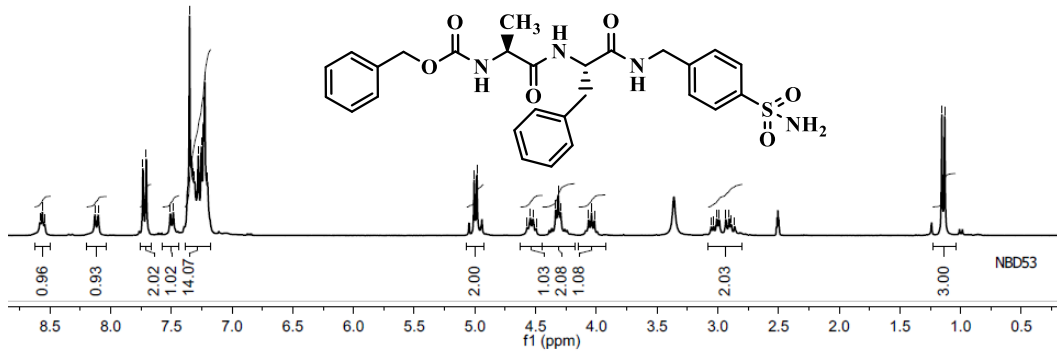
CC(C(=O)NCC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)N)C(=O)NCC2=CC=CC=C2

102

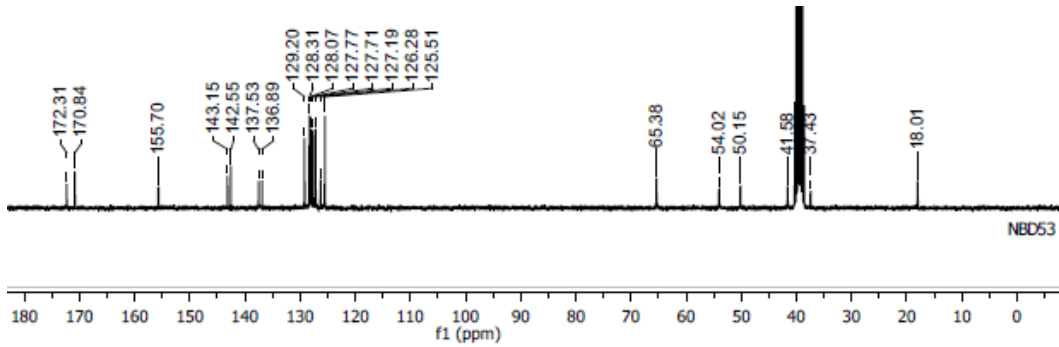
ppm aralığında multiplet ve sülfonamide bağlı alanine ait metin piki ile sülfonamidin metilen piki 4.35-4.25 ppm’de multiplet olarak görülmektedir. Koruma grubunun bağlı olduğu alanine ait metin piki 4.12-4.03 ppm aralığında multiplet olarak görülmektedir. Alanin amino asitlerine ait metil pikler ise 1.27-1.20 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmektedir.

29 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.3 ppm’de, diğer amino asidin karbonil karbon 172.2 ppm’de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.7 ppm’de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.5, 142.5, 137.0, 128.3, 127.8, 127.7, 127.2, 125.6 ppm’de, koruma grubunun metilen piki 65.3 ppm’de, alanil-alanin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 48.3 ve 50.0 ppm’de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 41.6 ppm’de gözlenmiştir. Alanin amino asitlerine ait metil pikleri ise 18.1 ve 18.0 ppm’de görülmektedir.

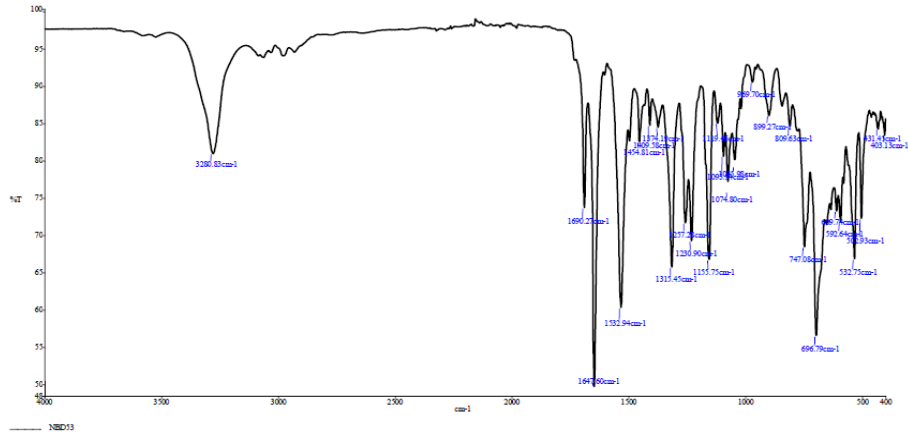
Benzil((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfomolibenzil)amino)propan-2-il)amino)propan-2-il)karbammat (30)



Şekil 4.88. **30** Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.89. **30** Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.

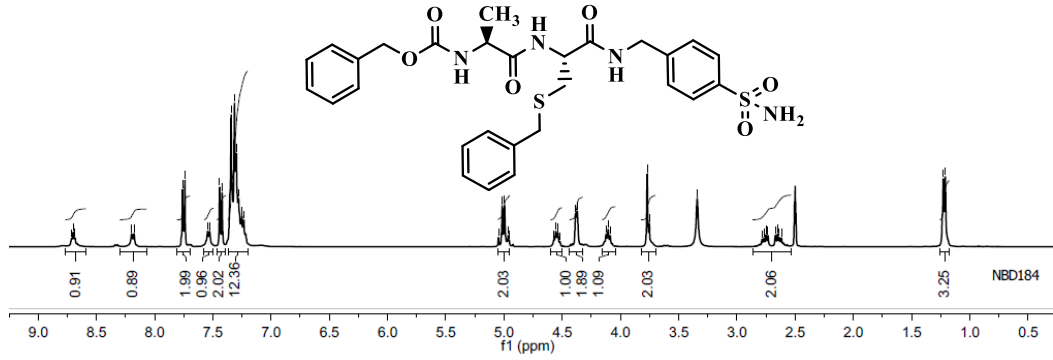


Şekil 4.90. **30** Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

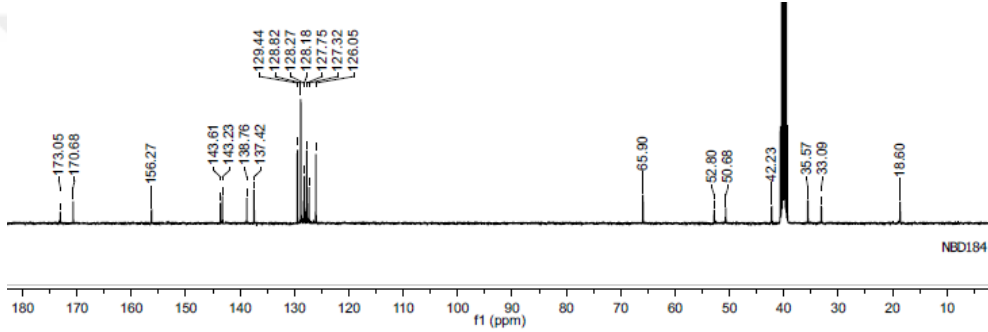
30 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.56 ppm'de triplet, fenilalaninin NH piki 8.12 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.72 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Alanin amino asidine ait NH piki 7.50 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.35-7.20 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.01-4.98 ppm'de multipler olarak gözlenmektedir. Fenilalanine ait metin piki 4.57-4.50 ppm aralığında multipler, sülfonamidin metilen piki 4.33-4.29 ppm aralığında multipler ve alanine ait metin piki 4.06-4.02 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Fenilalaninin metilen piki 3.05-2.85 ppm aralığında multipler ve alaninin metil piki ise 1.12 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir.

30 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.3 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.8 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.7 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.2, 142.6, 137.5, 136.9, 129.2, 128.31, 128.1, 127.8, 127.7, 127.2, 126.3, 125.5 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.4 ppm'de, alanil-fenilalanin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 50.2 ve 54.0 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 41.6 ppm'de ve fenilalaninin metilen piki 37.4 gözlenmiştir. Alanine ait metil piki ise 18.0 ppm'de görülmektedir.

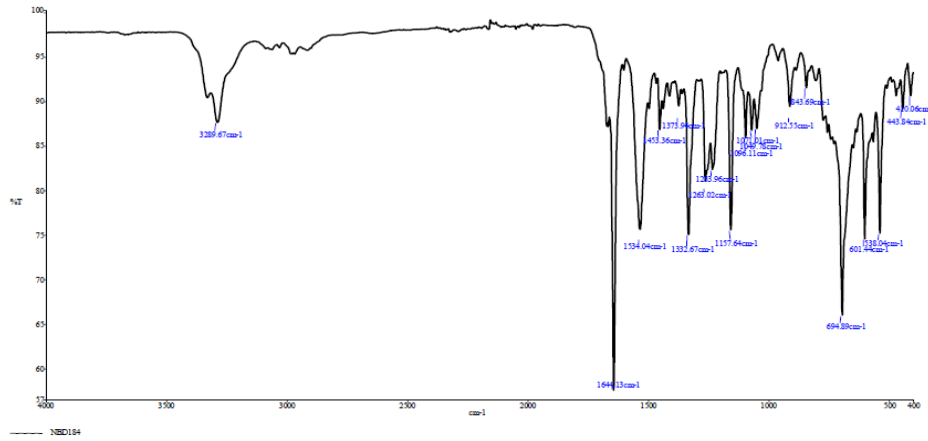
Benzil ((S)-1-(((R)-3-(benziltiyo)-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)propan-2-il)amino)-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)propan-2-il)karbamat (31)



Şekil 4.91. 31 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.92. 31 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



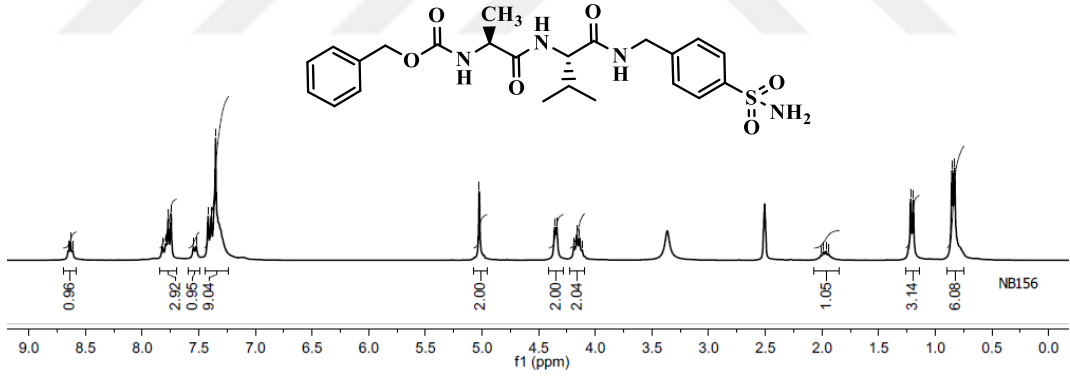
Şekil 4.93. 31 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

31 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.70 ppm’de triplet, sisteinin NH piki 8.19 ppm’de dublet olarak görülmektedir. 7.75 ppm’deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Alanin amino asidine ait NH piki 7.54 ppm’de dublet olarak gözlenmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ile

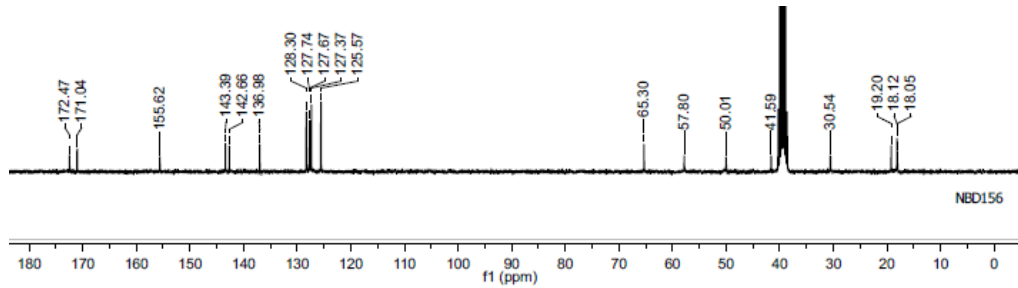
NH₂ pikleri ise 7.43 ppm'de dublet ve 7.34-7.23 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.05-4.96 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir. Sisteine ait metin piki 4.57-4.52 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 4.38 ppm'de dublet ve alanine ait metin piki 4.12-4.09 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sisteine bağlı benzil koruma grubuna ait metilen 3.77 ppm'de singlet olarak görülmektedir. Sisteine ait metilen piki 2.78-2.62 ppm aralığında multipler ve alaninin metil piki 1.22 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir.

31 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 173.1 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.9 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.3 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.6, 143.2, 138.8, 137.4, 129.4, 128.82, 128.3, 128.2, 127.8, 127.3, 126.1 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.9 ppm'de, alanil-sistein dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 50.7 ve 52.8 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 42.2 ppm'de ve sisteine bağlı benzil koruma grubuna ait metilen 35.6 ppm'de gözlenmiştir. Sisteine ait metilen piki 33.1 ppm'de ve alanine ait metil piki 18.6 ppm'de görülmektedir.

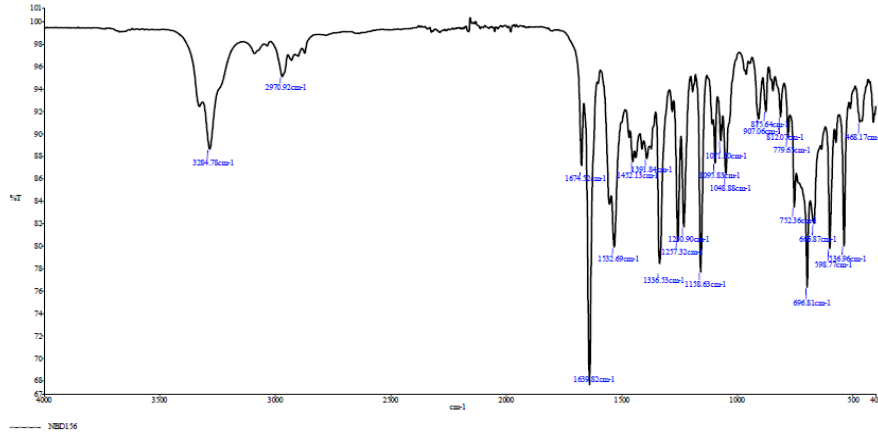
Benzil ((S)-1-(((S)-3-metil-1-okso-1-((4-sülfamoilbenzil)amino)bütan-2-il)amino)-1-oksopropan-2-il)karbamat (32)



Şekil 4.94. **32** Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.95. **32** Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.

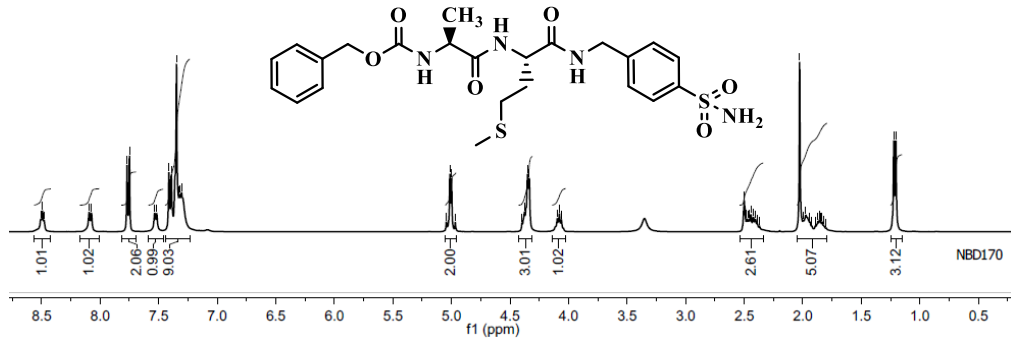


Şekil 4.96. 32 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

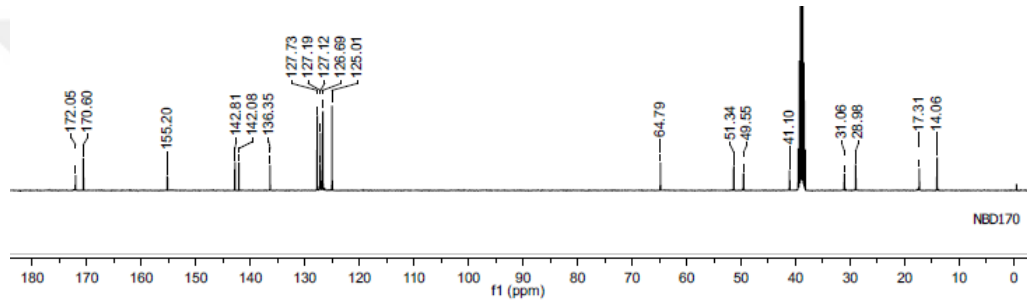
32 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.63 ppm'de triplet olarak görülmektedir. Valin amino asidine ait NH piki ile iki aromatik pik 7.82-7.74 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Alanin amino asidine ait NH piki 7.54 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.42-7.35 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.03 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 4.35 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. Amino asitlere ait metin pikleri 4.19-4.12 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Valine ait diğer metin piki 2.01-1.94 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Alaninin metil piki ise 1.21 ppm'de dublet ve valine ait metil pikleri ise 0.84 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir.

32 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.5 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 171.0 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.6 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.4, 142.7, 137.0, 128.3, 127.7, 127.7, 127.4, 125.6 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.3 ppm'de, alanil-valin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 50.0 ve 57.8 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 41.6 ppm'de gözlenmiştir. Valine ait diğer metin piki 30.5 ppm'de gözlenmiştir. Alanine ait metil piki 19.2 ppm'de, valine ait metil pikleri ise 18.1 ve 18.1 ppm'de görülmektedir.

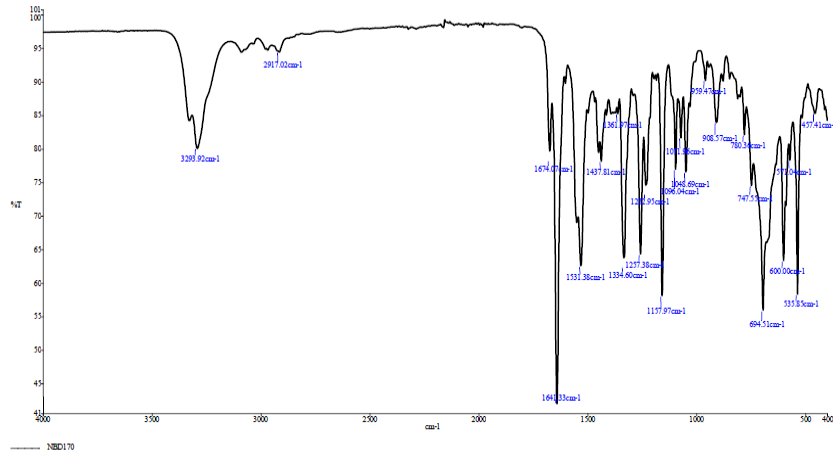
Benzil ((S)-1-(((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)bütan-2-il)amino)-1-okso-1-oksopropan-2-il)karbammat (33)



Şekil 4.97. 33 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.98. 33 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



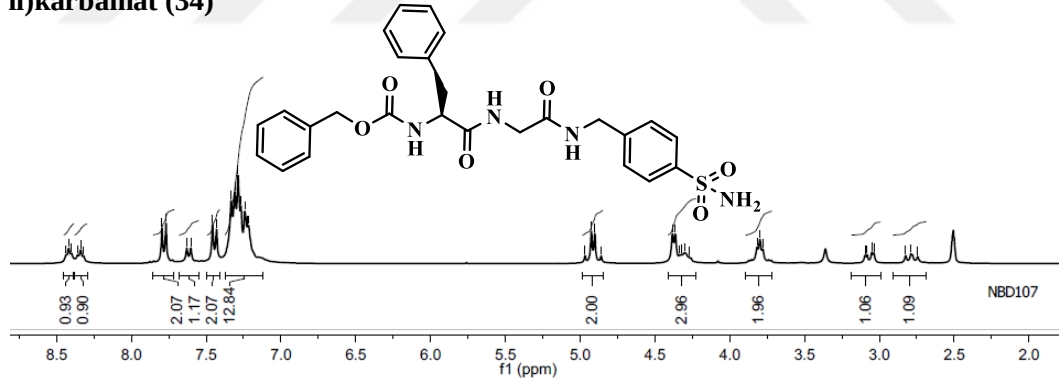
Şekil 4.99. 33 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

33 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde ait NH piki 8.49 ppm’de triplet ve metiyonine ait NH piki 8.08 ppm’de dublet olarak görülmektedir. 7.76 ppm’deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Alanin amino asidine ait NH piki 7.53 ppm’de dublet olarak gözlenmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH₂ pikleri ise 7.41-7.30 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait

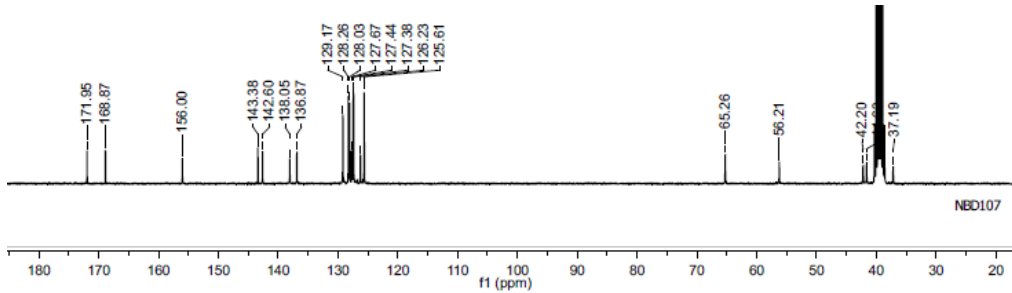
metilen piki 5.04-4.97 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Metiyonine ait metin piki ile sülfonamide ait metilen piki 4.40-4.34 ppm'de multipler ve alanine ait metin piki 4.10-4.06 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 2.50-2.37 ppm aralığında multipler ve metiyoninin metil piki 2.03 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Metiyoninin diğer metilen piki 1.99-1.80 ppm aralığında multipler ve alaninin metil piki ise 1.21 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir.

33 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.1 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.6 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.2 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 142.8, 142.1, 136.4, 127.7, 127.2, 127.1, 126.7, 125.0 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 64.8 ppm'de, alanil-metiyonin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 49.6 ve 51.3 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 41.1 ppm'de gözlenmiştir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 31.1 ppm'de ve metiyoninin metil piki 29.0 ppm'de gözlenmektedir. Alaninin metil piki 17.3 ppm'de, metiyoninin diğer metilen piki 14.1 ppm'de gözlenmektedir.

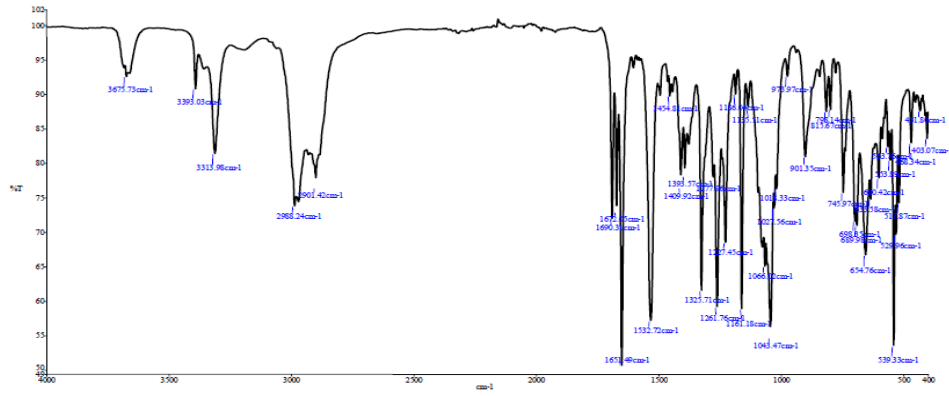
Benzil (S)-(1-okso-1-((2-okso-2-((4-sülfamoilbenzil)amino)etil)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (34)



Şekil 4.100. **34** Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.101. **34** Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.

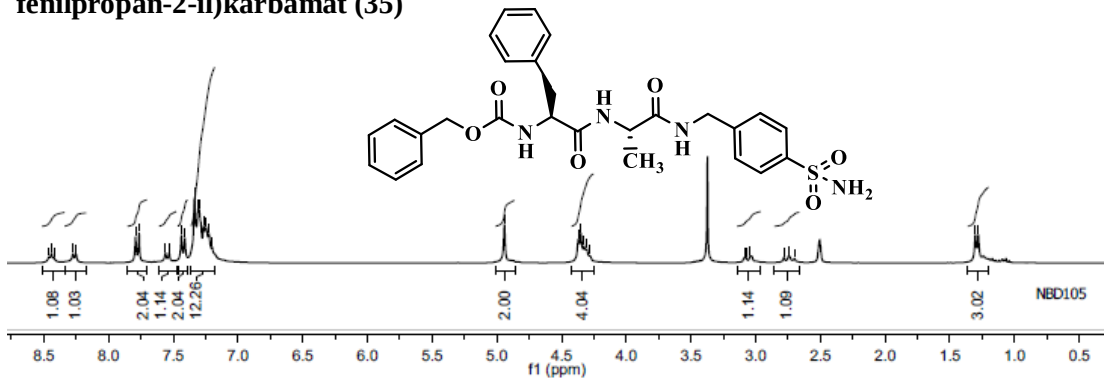


Şekil 4.102. 34 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

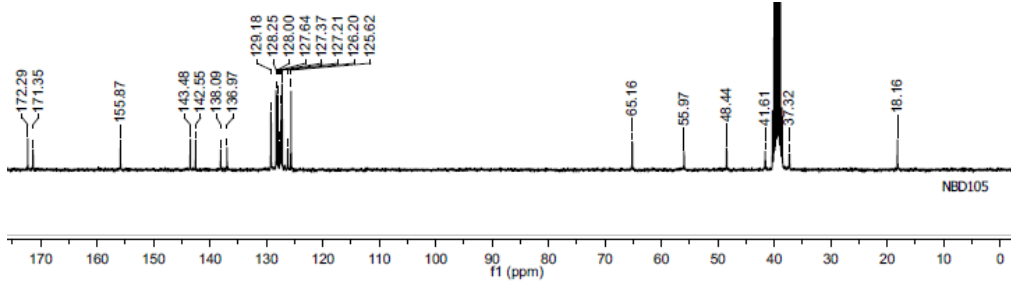
34 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.42 ppm'de triplet ve glisinin NH piki 8.34 ppm'de triplet olarak görülmektedir. 7.79 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Fenilalanin amino asidine ait NH piki 7.62 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir. 7.45 ppm'de görülen dublet pik ile 7.33-7.22 ppm aralığında multiplet görülen pikler ise aromatik hidrojenlere ve NH_2 hidrojenlerine aittir. Koruma grubuna ait metilen piki 4.97-4.86 ppm aralığında multiplet, sülfonamide ait metilen piki 4.37 ppm'de dublet ve fenilalanine ait metin piki 4.33-4.27 ppm aralığında multiplet olarak görülmektedir. Glisine ait metilen piki 3.82-3.78 ppm aralığında multiplet ve fenilalaninin metilen pikleri 3.10-3.04 ile 2.82-2.74 ppm aralıklarında multiplet olarak gözlenmiştir.

34 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.0 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 168.9 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.0 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.4, 142.6, 138.1, 136.9, 129.2, 128.3, 128.0, 127.7, 127.4, 127.4, 126.2, 125.6 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.3 ppm'de ve fenilalanine ait metin piki 56.2 ppm'de gözlenmektedir. Glisine ait metilen piki 42.2 ppm'de, sülfonamide ait metilen piki 41.6 ppm'de ve fenilalaninin metilen piki 37.2 ppm'de gözlenmiştir.

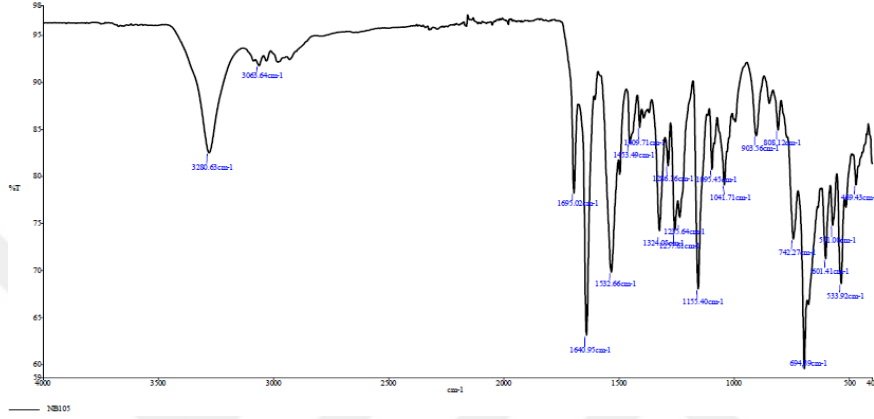
Benzil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)propan-2-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (35)



Şekil 4.103. 35 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.104. 35 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.

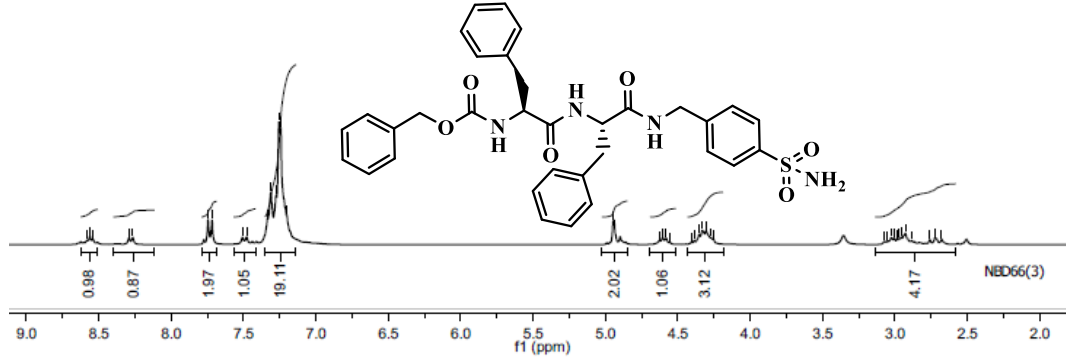


Şekil 4.105. 35 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

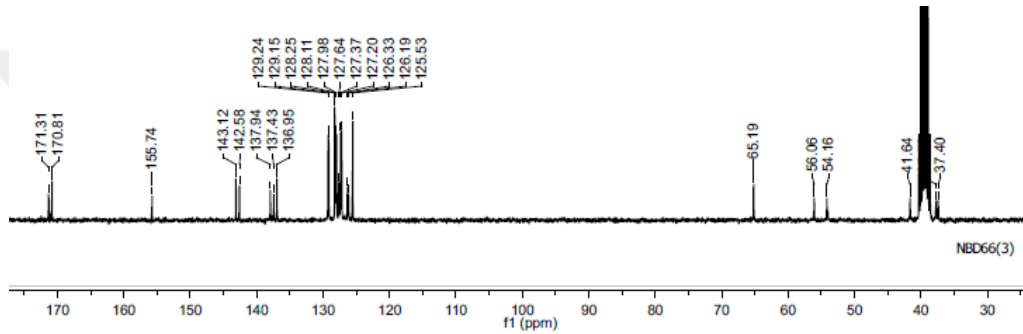
35 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.44 ppm'de triplet, alanine ait NH piki 8.26 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.78 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Fenilalaninin NH piki 7.55 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.43 ppm'de dublet ve 7.34-7.20 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 4.94 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Amino asitlere ait metin pikleri ile sülfonamide ait metilen piki 4.37-4.29 ppm aralığında multiplet olarak görülmektedir. Fenilalaninin metilen pikleri 3.09-3.04 ile 2.78-2.70 ppm aralıklarında multiplet olarak gözlenmiştir. Alaninin metil piki ise 1.29 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir.

35 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.3 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 171.4 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.9 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.5, 142.6, 138.1, 137.0, 129.2, 128.3, 128.0, 127.6, 127.4, 127.2, 126.2, 125.6 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.2 ppm'de, fenilalanin-alanin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 48.4 ve 56.0 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 41.6 ppm'de gözlenmiştir. Fenilalaninin metilen piki 37.3 ppm'de ve alanine ait metil piki ise 18.2 ppm'de görülmektedir.

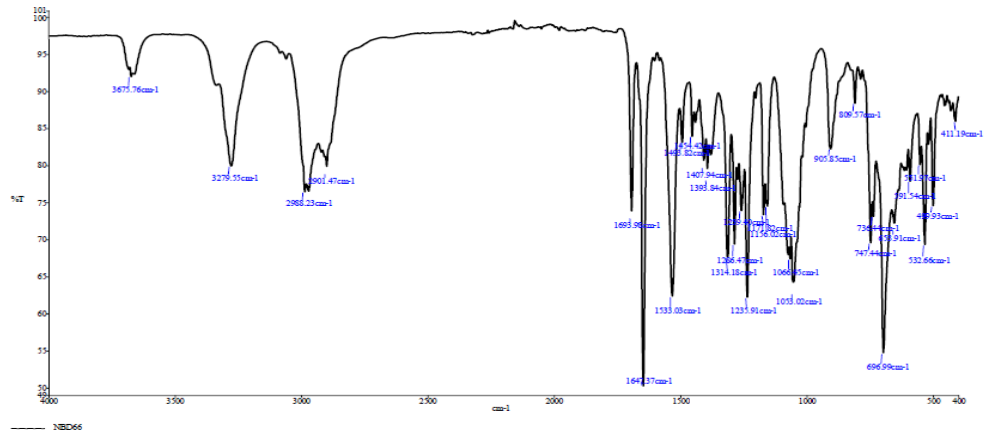
Benzil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfomolibenzil)amino)propan-2-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (36)



Şekil 4.106. 36 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.107. 36 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



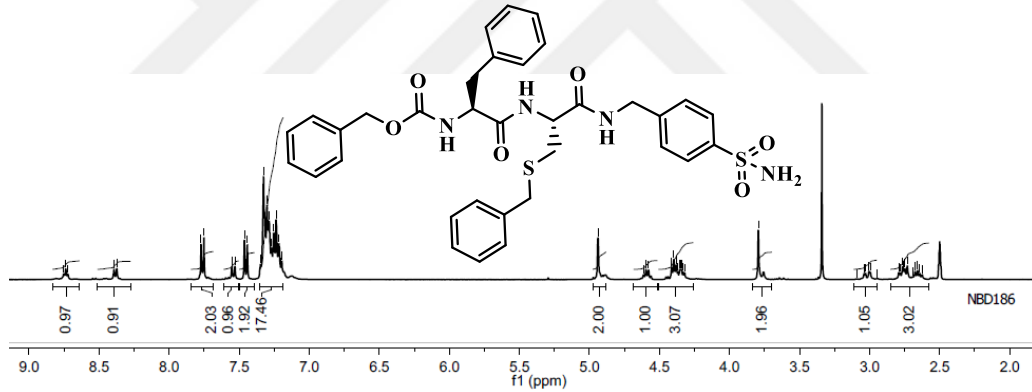
Şekil 4.108. 36 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

36 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.56 ppm'de triplet ve sülfonamide doğrudan bağlı fenilalanine ait NH piki 8.28 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.74 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Koruma gruplu fenilalaninin NH piki 7.50 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH₂ pikleri ise 7.34-7.20 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 4.95 ppm'de singlet olarak

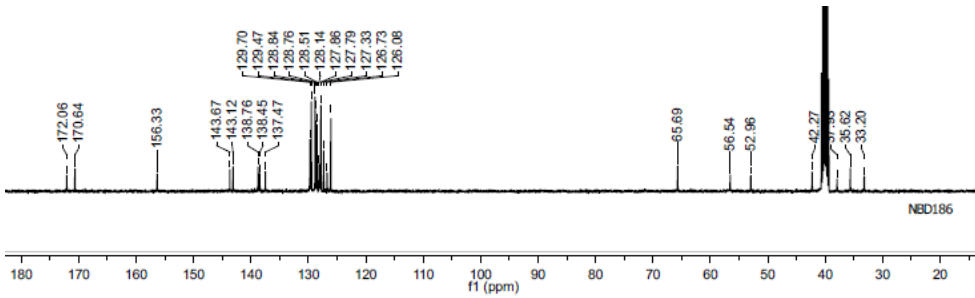
gözlenmektedir. Sülfonamide bağlı fenilalanine ait metin piki 4.63-4.56 ppm aralığında, diğer fenilalanine ait metin piki ile sülfonamide ait metilen piki 4.41-4.26 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Fenilalaninlere ait metilen pikleri ise 3.07-2.68 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir.

36 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.3 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.8 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.7 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.1, 142.6, 137.9, 137.4, 137.0, 129.2, 129.2, 128.3, 128.1, 128.0, 127.6, 127.4, 127.2, 126.3, 126.2, 125.5 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.2 ppm'de, fenilalanil-fenilalanin dipeptidinde ait metin pikleri sırasıyla 54.2 ve 56.1 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 41.6 ppm'de ve fenilalaninlere ait metilen pikleri 37.7 ve 37.4 ppm'de gözlenmiştir.

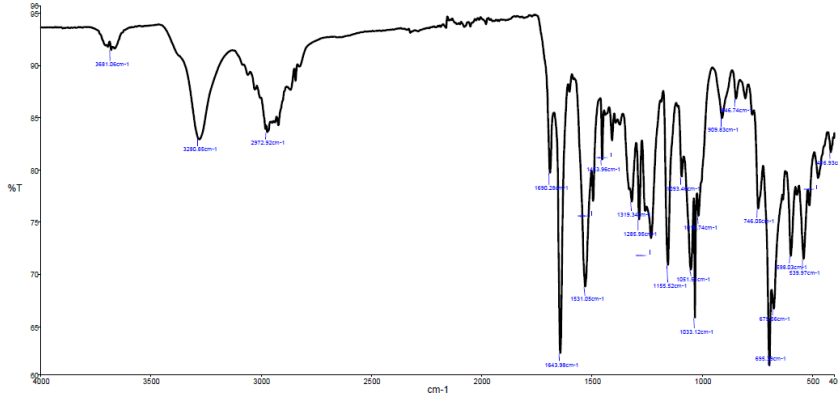
Benzil ((S)-1-(((R)-3-(benziltiyo)-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)propan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (37)



Şekil 4.109. 37 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.110. 37 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.

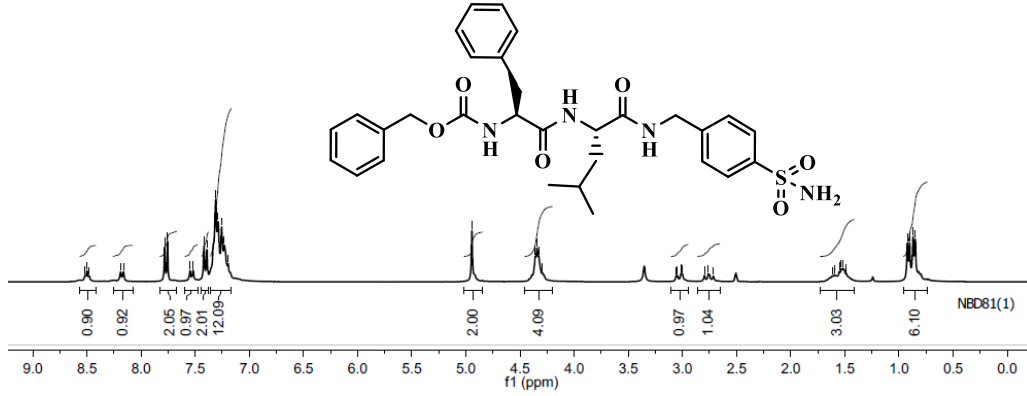


Şekil 4.111. 37 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

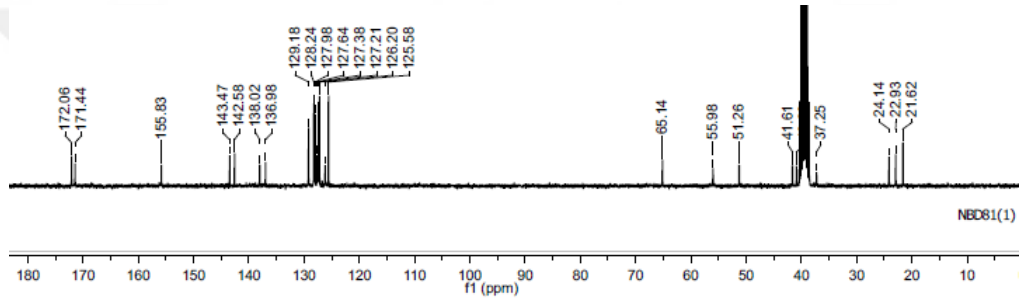
37 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.74 ppm'de triplet ve sisteine ait NH piki 8.38 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.76 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Fenilalaninin NH piki 7.54 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.45 ppm'de dublet ve 7.35-7.20 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 4.94 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Sisteine ait metin piki 4.61-4.58 ppm aralığında multipler ve fenilalanine ait metin piki ile sülfonamide ait metilen piki 4.41-4.32 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sisteine bağlı benzil koruma grubuna ait metilen 3.79 ppm'de singlet olarak görülmektedir. Fenilalanin ve sisteine ait metilen pikleri ise 3.09-2.95 ile 2.79-2.62 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir.

37 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.1 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.6 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.3 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.7, 143.1, 138.8, 138.5, 137.5, 129.7, 129.5, 128.8, 128.8, 128.5, 128.1, 127.9, 127.8, 127.3, 126.7, 126.1 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.7 ppm'de, fenilalanil-sistein dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 53.0 ve 56.5 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 42.3 ppm'de gözlenmiştir. Sisteine bağlı benzil grubuna ait metilen piki 37.9 ppm'de, fenilalanine ait metilen piki 35.6 ppm'de ve sisteine ait metilen piki 33.2 ppm'de gözlenmiştir.

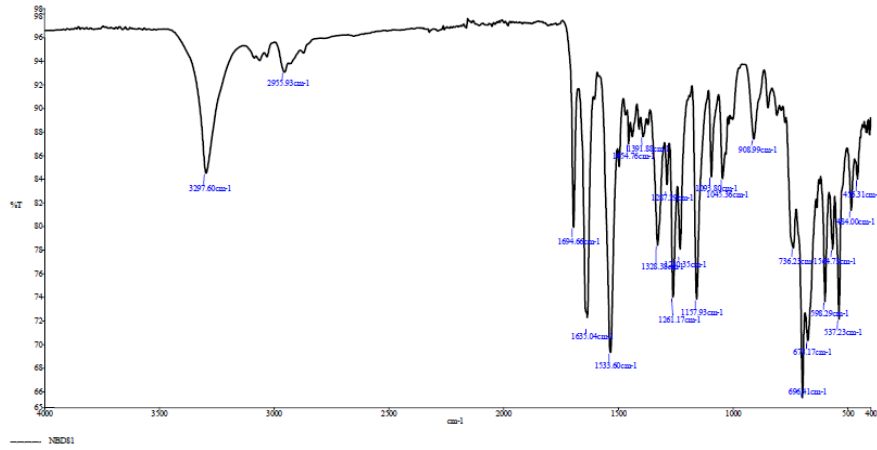
Benzil ((S)-1-(((S)-4-metil-1-okso-1-((4-sülfomolibenzil)amino)pentan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbammat (38)



Şekil 4.112. 38 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.113. 38 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



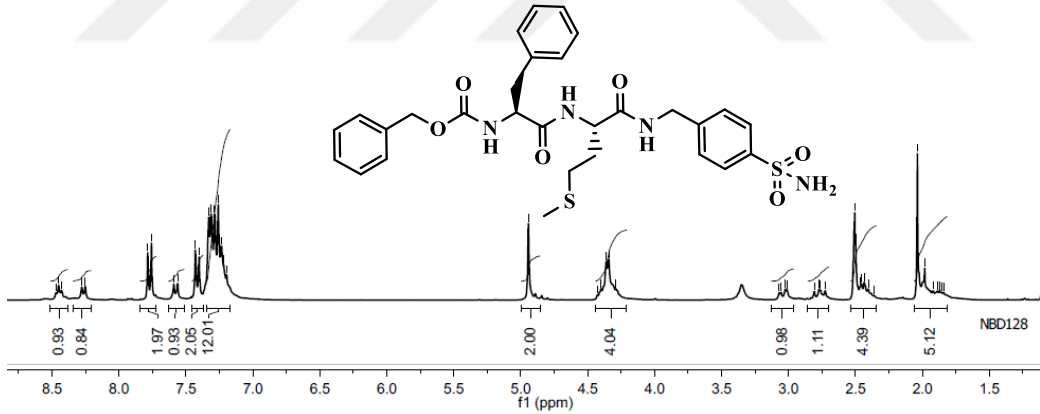
Şekil 4.114. 38 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

38 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.50 ppm'de triplet ve lösine ait NH piki 8.18 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.77 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Fenilalaninin NH piki 7.54 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH₂ pikleri ise 7.41 ppm'de dublet ve 7.31-7.20 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 4.94 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

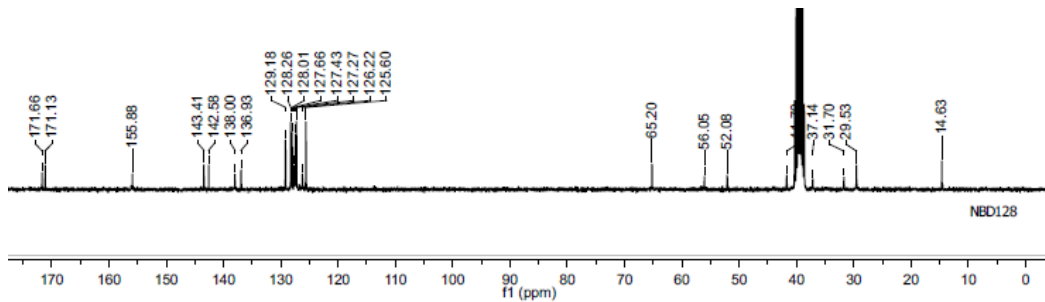
Sülfonamide ait metilen piki ile amino asitlere ait metin pikleri 4.29-4.36 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Fenilalanine ait metilen pikleri 3.06-3.00 ppm ile 2.80-2.71 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir. Löline ait metilen ve metin pikleri 1.62-1.49 ppm aralığında multipler ve metil pikleri 0.92-0.85 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir.

38 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.1 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 171.4 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.8 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.6, 142.0, 138.0, 137.0, 129.2, 129.1, 128.2, 128.0, 127.6, 127.4, 126.2, 125.6 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.1 ppm'de, fenilalanil-lösin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 56.0 ve 51.1 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 41.6 ppm'de gözlenmiştir. Löline ait metilen piki 41.2 ppm'de, fenilalanine ait metilen piki ise 37.3 ppm'de görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piklerinden aromatik halkaya bağlı olan 34.6 ppm'de, löline ait diğer metin piki 24.1 ppm'de ve metil pikleri 22.9 ve 21.6 ppm'de gözlenmiştir.

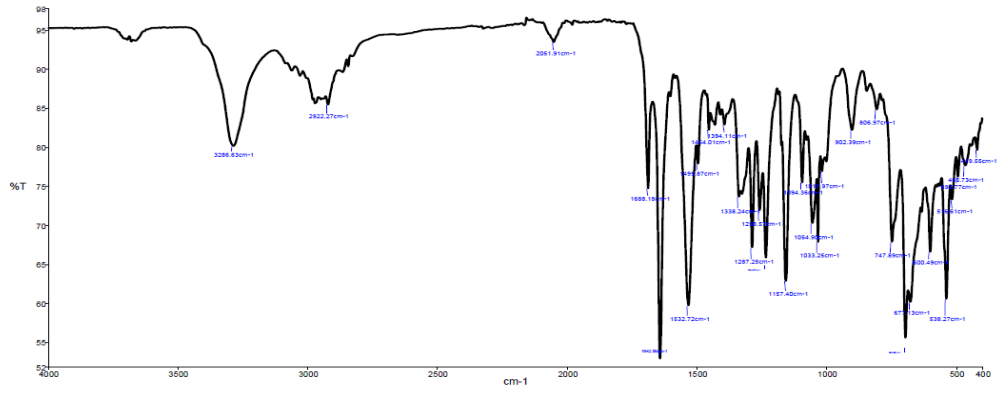
Benzil ((S)-1-(((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-((4-sülfamoilbenzil)amino)bütan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbammat (39)



Şekil 4.115. **39** Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.116. **39** Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.

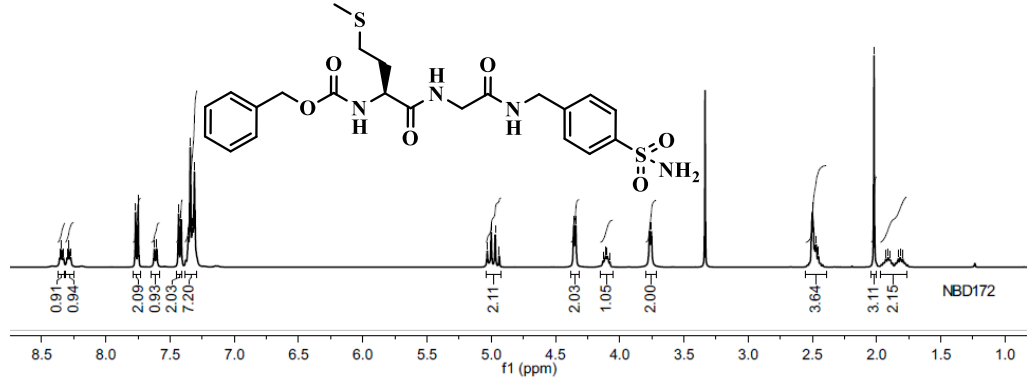


Şekil 4.117. 39 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

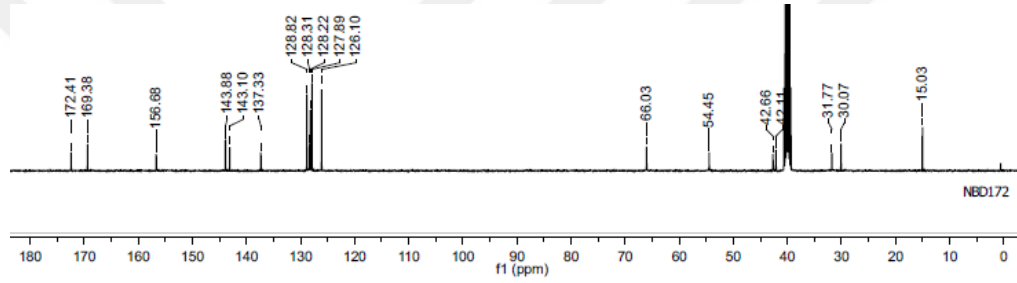
39 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.45 ppm'de triplet ve metiyonine ait NH piki 8.27 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.77 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Fenilalaninin NH piki 7.58 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.42 ppm'de dublet ve 7.33-7.20 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 4.94 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki ile amino asitlere ait metin pikleri 4.43-4.29 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmiştir. Fenilalanine ait metilen pikleri 3.07-3.01 ve 2.81-2.73 ppm aralıklarında multiplet olarak gözlenmiştir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 2.51-2.43 ppm aralığında multiplet ve metiyoninin metil piki 2.04 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Metiyoninin diğer metilen piki 1.98-1.84 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmektedir.

39 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.7 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 171.1 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.9 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.4, 142.6, 138.0, 136.9, 129.2, 128.3, 128.0, 127.7, 127.4, 127.3, 126.2, 125.6 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.2 ppm'de, fenilalanil-metiyonin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 56.1 ve 52.1 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 41.7 ppm'de gözlenmiştir. Fenilalanine ait metilen piki 37.1 ppm'de görülmektedir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 31.7 ppm'de, metil piki 29.5 ppm'de ve metiyoninin diğer metilen piki 14.6 ppm'de gözlenmektedir.

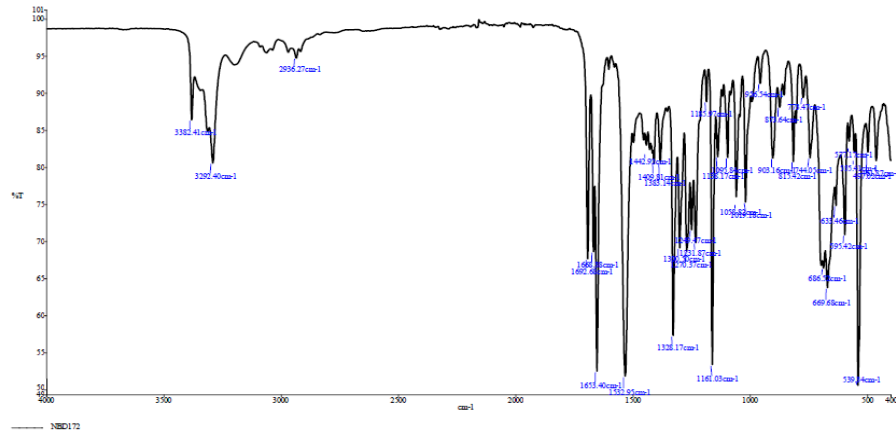
Benzil(S)-(4-(metiltiyo)-1-okso-1-((2-okso-2-((4-sülfamoilbenzil)amino)etil)amino)bütan-2-il)karbamat (40)



Şekil 4.118. **40** Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.119. **40** Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



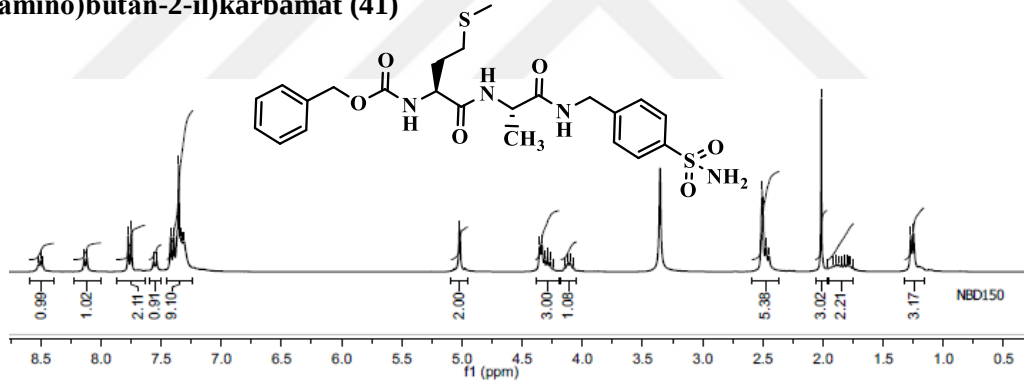
Şekil 4.120. **40** Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

40 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.34 ppm'de triplet ve glisinin NH piki 8.29 ppm'de triplet olarak görülmektedir. 7.76 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Metiyoninin NH piki 7.62 ppm'de triplet olarak görülmektedir. Diğer aromatik ve NH₂ pikleri ise 7.42 ppm'de dublet ve 7.38-7.31 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.03-4.94 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir.

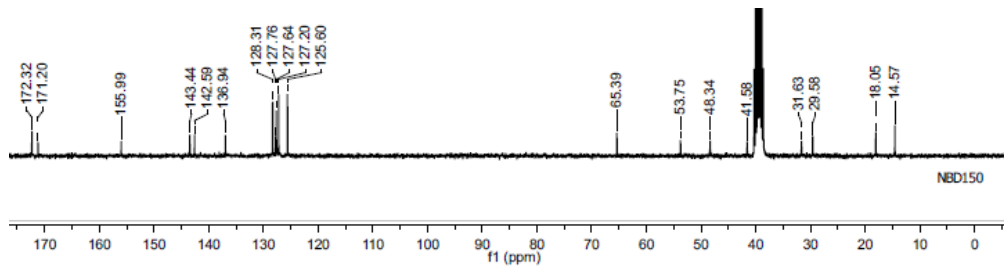
Sülfonamide ait metilen piki 4.35 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. Metiyonine ait metin piki 4.13-4.08 ppm'de multipler ve glisin amino asidine ait metilen piki ise 3.76 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 2.50-2.45 ppm aralığında multipler ve metiyoninin metil piki 2.02 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Metiyoninin diğer metilen piki ise 1.93-1.80 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir.

40 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.4 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 169.4 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.7 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.9, 143.1, 137.3, 128.8, 128.3, 128.2, 127.9, 126.1 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 66.0 ppm'de, metiyoninin metin piki 54.5 ppm'de, glisine ait metilen piki 42.7 ppm'de gözlenmiştir. Sülfonamide ait metilen piki 41.1 ppm'de gözlenmiştir. Metiyonine ait metilen piklerinden sülfüre bağlı olan 31.8 ppm'de, diğeri ise 15.0 ppm'de ve metiyoninin metil piki 30.1 ppm'de gözlenmiştir.

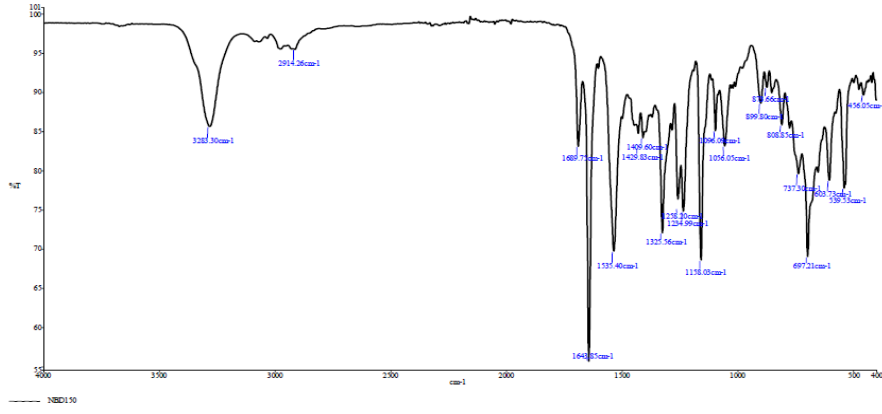
Benzil ((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-(((S)-1-okso-1-((4-sülfamoilbenzil)amino)propan-2-il)amino)bütan-2-il)karbamat (41)



Şekil 4.121. **41** Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



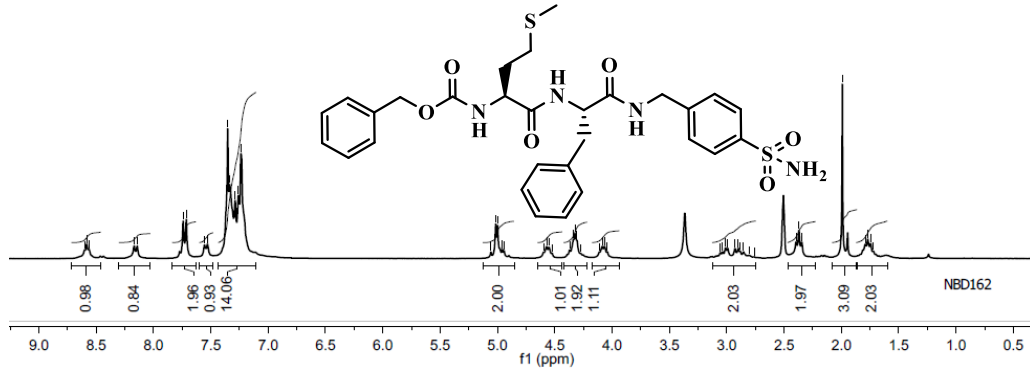
Şekil 4.122. **41** Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.



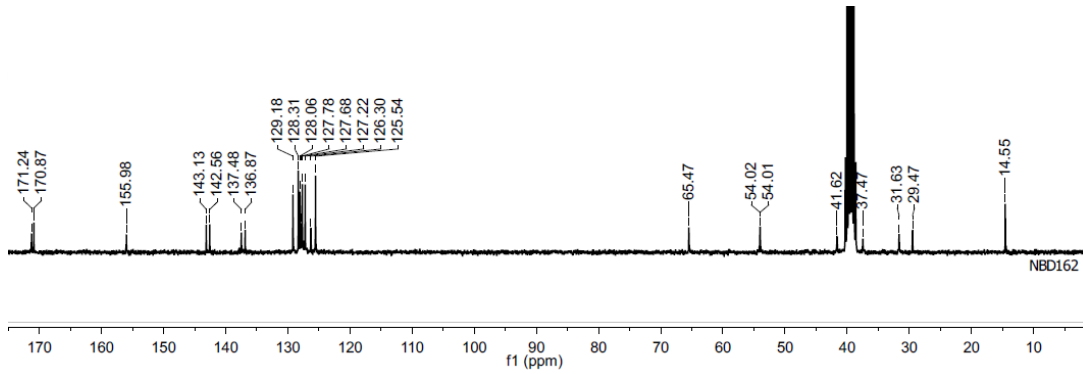
Şekil 4.123. **41** Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

41 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.50 ppm'de triplet ve alanine ait NH piki 8.13 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.76 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Metiyonine ait NH piki 7.55 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.42-7.31 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.02 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki ile alanine ait metin piki 4.35-4.24 ppm aralığında multipler ve metiyonine ait metin piki 4.15-4.07 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 2.51-2.45 ppm aralığında multipler ve metiyoninin metil piki 2.01 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Metiyoninin diğer metilen piki 1.96-1.75 ppm aralığında multipler ve alaninin metil piki ise 1.26 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir.

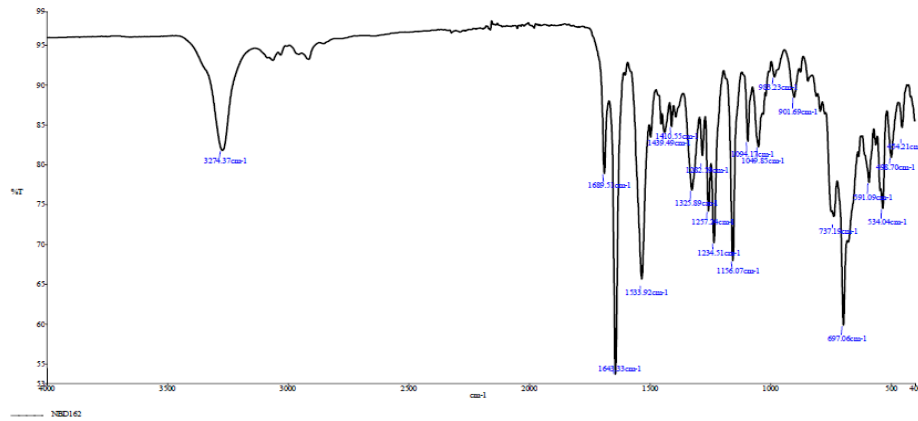
41 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.3 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 171.2 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.0 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.4, 142.6, 136.9, 128.3, 127.8, 127.6, 127.2, 125.6 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.4 ppm'de, metiyonil-alanin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 53.8 ve 48.3 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 41.6 ppm'de gözlenmiştir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 31.6 ppm'de ve metiyoninin metil piki 29.6 ppm'de gözlenmektedir. Alaninin metil piki 18.1 ppm'de ve metiyoninin diğer metilen piki 14.6 ppm'de gözlenmektedir.

Benzil**((S)-4-(metiltiyo)-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)propan-2-il)amino)bütan-2-il)karbammat (42)**

Şekil 4.124. 42 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.125. 42 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



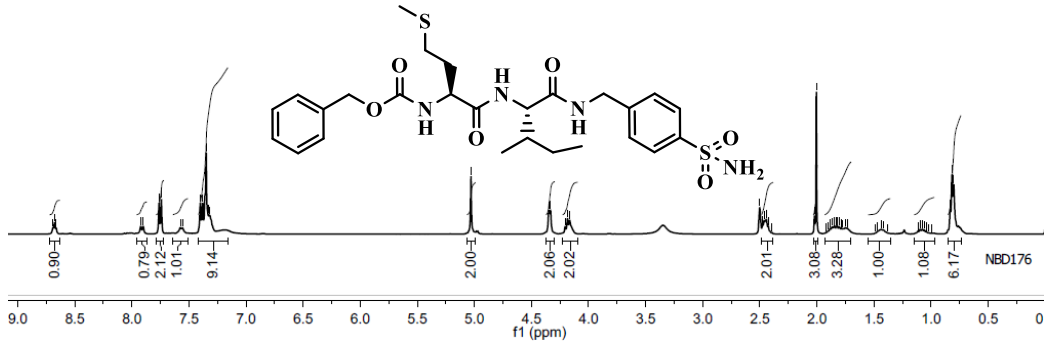
Şekil 4.126. 42 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

42 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.58 ppm'de triplet ve fenilalanine ait NH piki 8.16 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.73 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Metiyonine ait NH piki 7.54 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH₂ pikleri ise 7.35-7.24 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.06-4.90 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir. Fenilalanine ait

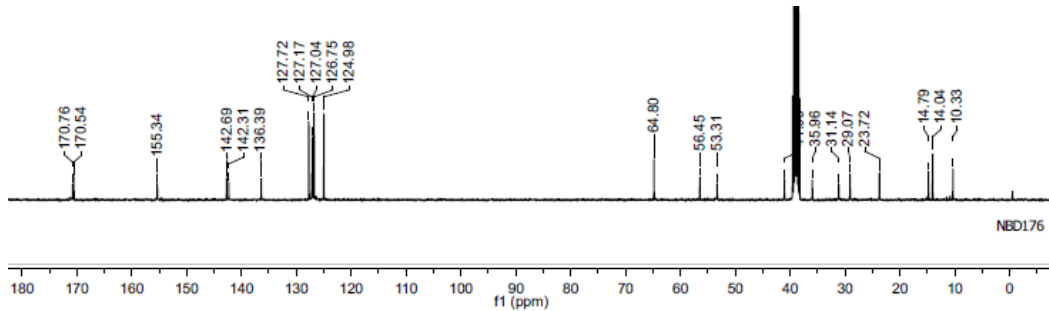
metin piki ise 4.60-4.52 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 4.37-4.27 ppm aralığında multipler ve metiyonine ait metin piki 4.11-4.04 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Fenilalaninin metilen piki ise 3.06-2.76 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 2.37 ppm'de tripler ve metiyoninin metil piki 1.99 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Metiyoninin diğer metilen piki ise 1.79-1.72 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir.

42 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.2 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.9 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.0 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.1, 142.6, 137.5, 136.9, 129.2, 128.3, 128.1, 127.8, 127.7, 127.2, 126.3, 125.5 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.5 ppm'de, metiyonil-fenilalanin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 54.01 ve 54.02 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 41.6 ppm'de gözlenmiştir. Fenilalanine ait metilen piki 37.5 ppm'de görülmektedir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 31.6 ppm'de, metil piki 29.5 ppm'de ve metiyoninin diğer metilen piki 14.6 ppm'de gözlenmektedir.

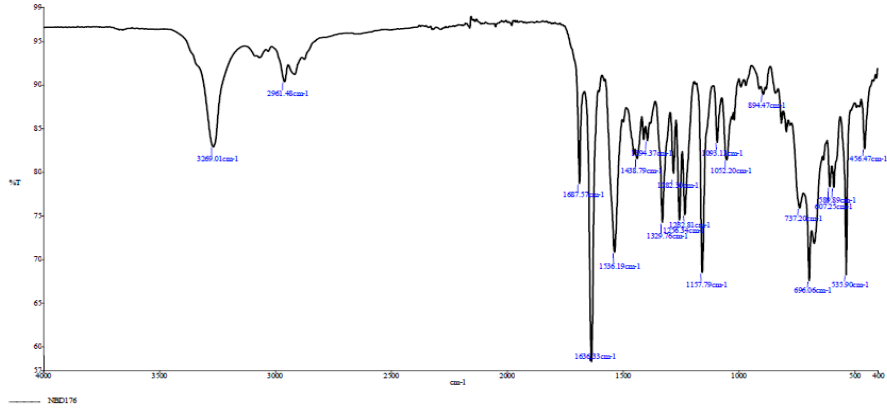
Benzil ((S)-1-(((2S,3R)-3-metil-1-okso-1-((4-sülfomolibenzil)amino)pentan-2-il)amino)-4-(metiltiyo)-1-oksobütan-2-il)karbammat (43)



Şekil 4.127. 43 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.128. 43 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.

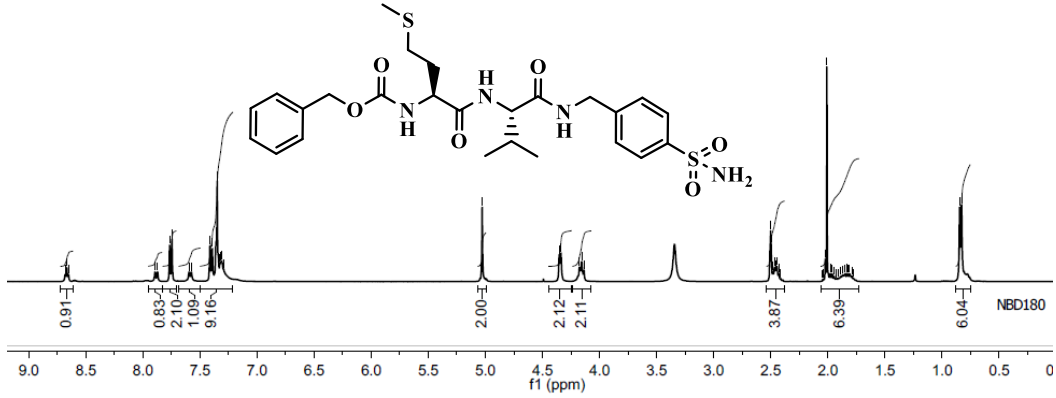


Şekil 4.129. 43 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

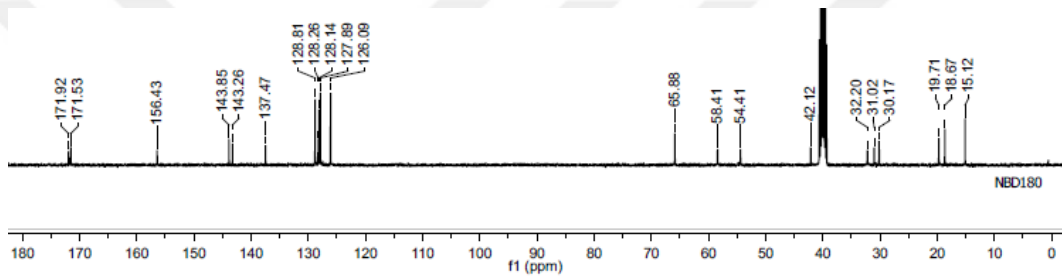
43 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.68 ppm'de triplet ve izolösine ait NH piki 7.91 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.75 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Metiyonine ait NH piki 7.57 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.40-7.32 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.03 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 4.34 ppm'de dublet, amino asitlere ait metin pikleri ise 4.20-4.16 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Metiyoninlerin metilen piklerinden sülfüre yakın olanlar 2.50-2.39 ppm aralığında multipler olarak gözlenmektedir. Metiyoninlerin metil piki ise 2.00 ppm'de singlet ve metiyonin metilen piki ile izolösünün metilen piki 1.92-1.73 ve 1.49-1.38 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmektedir. İzolösünün metin piki 1.11-1.10 ppm aralığında ve metil pikleri 0.83-0.80 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir.

43 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 170.8 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.5 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.3 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 142.7, 142.3, 136.4, 127.7, 127.2, 127.0, 126.8, 125.0 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 64.8 ppm'de, metiyonil-izolösün dipeptidine ait metin pikleri 53.3 ve 56.5 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 41.0 ppm'de ve izolösine ait metin piki 36.0 ppm'de gözlenmiştir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olanlar 31.1 ppm'de, metil piki 29.1 ppm'de, izolösine ait metilen piki 23.7 ppm'de, metiyoninin diğer metilen piki 14.8 ppm'de ve izolösünün metil pikleri 14.0 ppm ve 10.3 ppm'de gözlenmektedir.

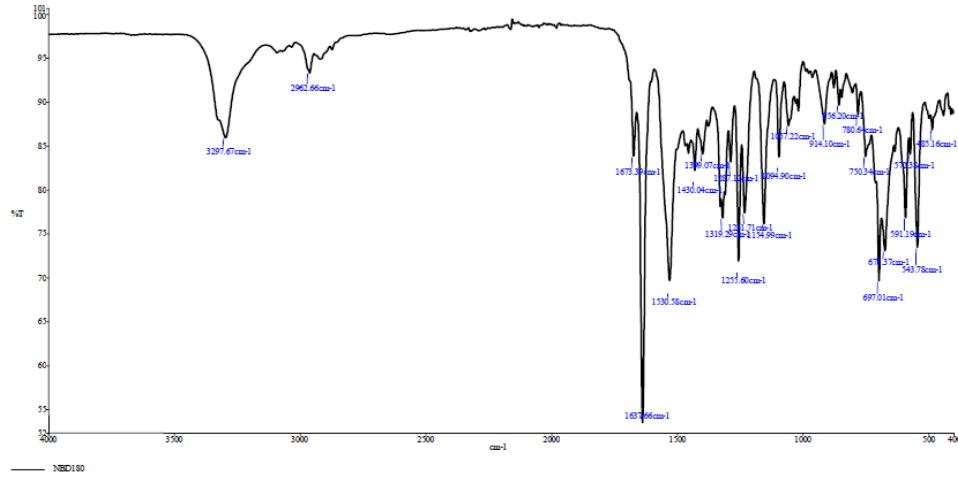
Benzil ((S)-1-(((S)-3-metil-1-okso-1-((4-sülfamoilbenzil)amino)bütan-2-il)amino)-4-(metiltiyo)-1-oksobütan-2-il)karbammat (44)



Şekil 4.130. **44** Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.131. **44** Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



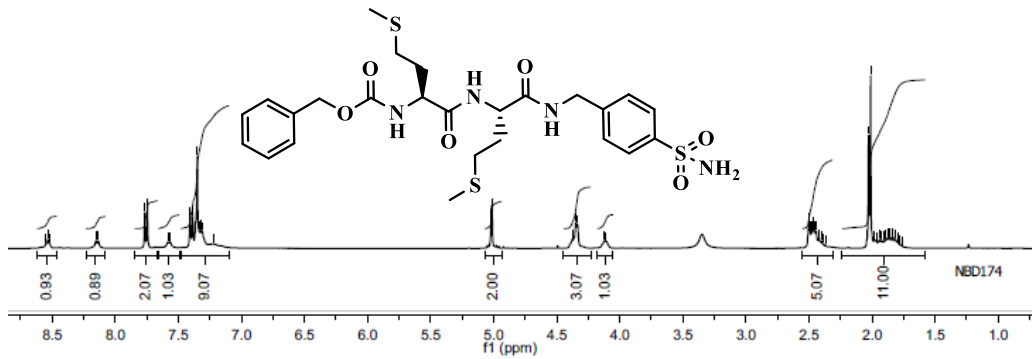
Şekil 4.132. **44** Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

44 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.67 ppm'de triplet ve valine ait NH piki 7.88 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.76 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Metiyonine ait NH piki 7.58 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH₂ pikleri ise 7.41-7.29 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna

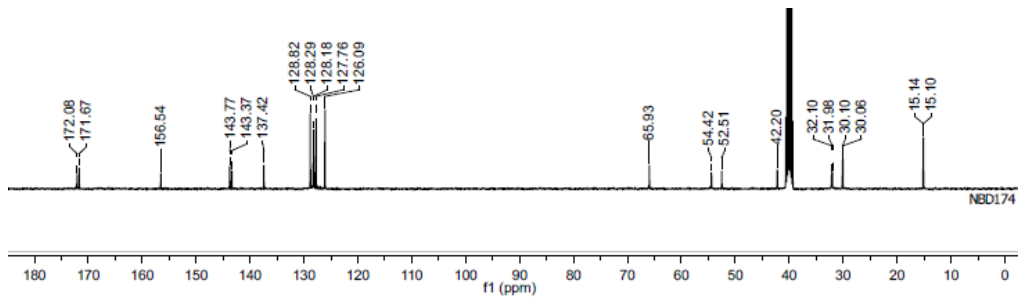
ait metilen piki 5.03 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 4.35 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. Amino asitlere ait metin pikleri ise 4.19-4.14 ppm aralıklarında multipler olarak görülmektedir. Metiyoninlerin metilen piklerinden sülfüre yakın olanlar 2.51-2.41 ppm aralığında multipler, metiyoninin metil piki 2.01 ppm'de singlet, metiyoninin diğer metilen piki ile valinin metin piki 1.98-1.78 ppm aralığında multipler ve metiyoninin metil pikleri 0.84 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir.

44 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.9 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 171.5 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.4 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.9, 143.3, 137.5, 128.8, 128.3, 128.1, 127.9, 126.1 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.9 ppm'de, metiyonil-valin dipeptidine ait metin pikleri 54.4 ve 58.4 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 42.1 ppm'de gözlenmiştir. Valinin metin piki 32.2 ppm'de, metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 31.0 ppm'de, metil piki 30.2 ppm'de, valinin metil pikleri 19.7 ppm ve 18.7 ppm'de ve metiyonin diğer metilen piki 15.1 ppm'de gözlenmektedir.

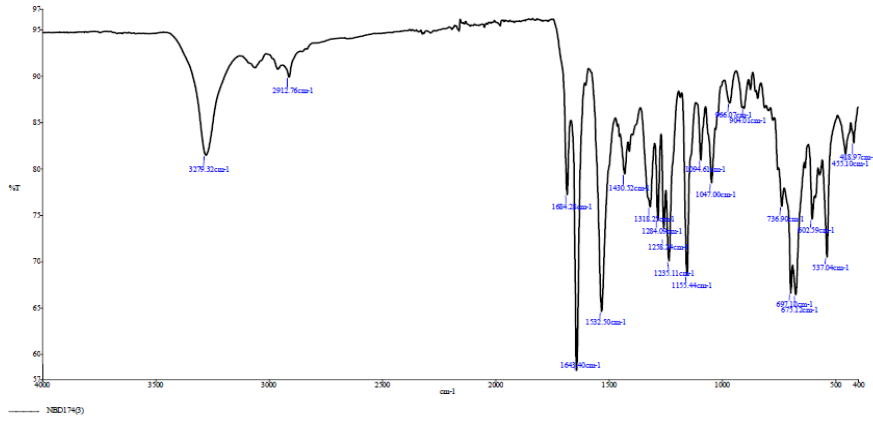
Benzil ((S)-4-(metiltiy)-1-(((S)-4-(metiltiy)-1-okso-1-((4-sülfamoilbenzil)amino)bütan-2-il)amino)-1-oksobütan-2-il)karbamat (45)



Şekil 4.133. 45 Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.134. 45 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.

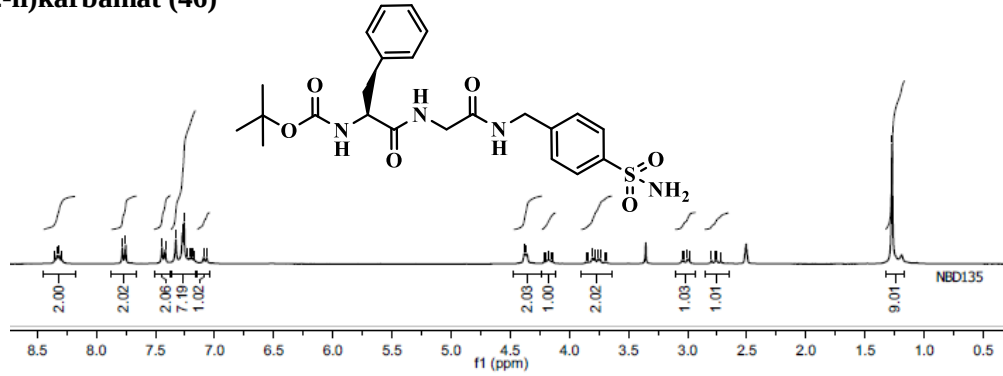


Şekil 4.135. 45 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

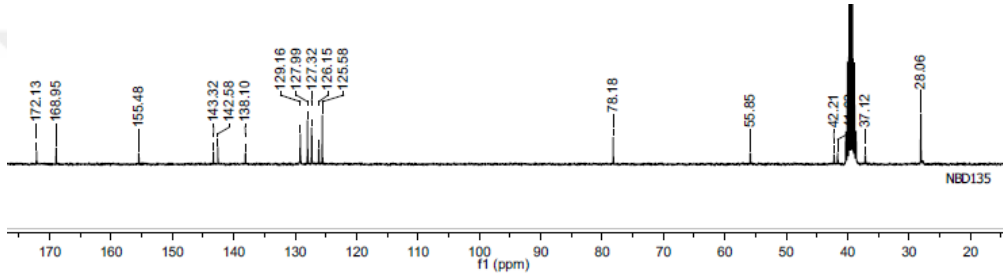
45 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.53 ppm'de triplet ve sülfonamide doğrudan bağlı metiyonine ait NH piki 8.14 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.76 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Koruma grubunun bağlı olduğu metiyonine ait NH piki 7.58 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.41-7.22 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metilen piki 5.01 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki ile sülfonamide doğrudan bağlı metiyoninin metin piki 4.37-4.33 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmiştir. Koruma grubunun bağlı olduğu metiyonine ait metin piki ise 4.13-4.10 ppm aralığında multiplet olarak görülmektedir. Metiyoninlerin metilen piklerinden sülfüre yakın olanlar 2.51-2.37 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmektedir. Metiyoninlerin metil pikleri ile metiyoninlerin diğer metilen pikleri 2.04-1.76 ppm aralığında multiplet olarak gözlenmektedir.

45 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.1 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 171.7 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 156.5 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.8, 143.4, 137.4, 128.8, 128.3, 128.2, 127.8, 126.1 ppm'de, koruma grubunun metilen piki 65.9 ppm'de, metiyonil-metiyonin dipeptidine ait metin pikleri 52.5 ve 54.4 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 42.2 ppm'de gözlenmiştir. Metiyoninlerin metilen piklerinden sülfüre yakın olanlar 32.1 ve 32.0 ppm'de, metil pikleri 30.1 ppm'de ve diğer metilen pikleri 15.1 ppm'de gözlenmektedir.

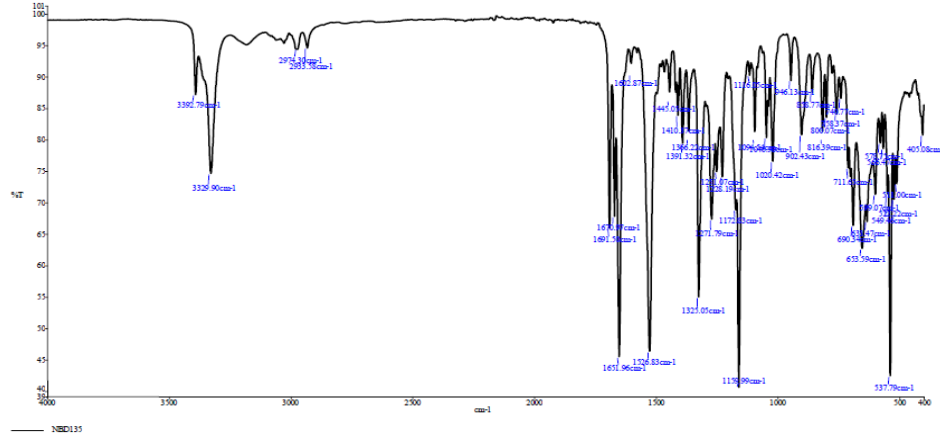
tert-Bütil (S)-(1-okso-1-((2-okso-2-((4-sülfomoilbenzil)amino)etil)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbamat (46)



Şekil 4.136. 46 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.137. 46 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



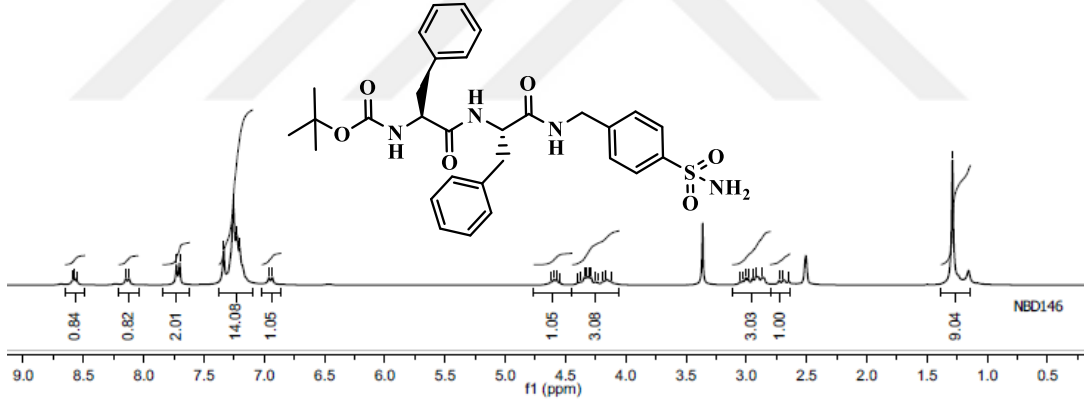
Şekil 4.138. 46 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

46 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ve glisine ait NH pikleri 8.35-8.29 ppm aralığında multiyet olarak görülmektedir. 7.77 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Aromatik hidrojenlerden ikisi 7.41 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Diğer aromatik hidrojenler ile NH₂ pikleri ise 7.43 ppm'de dublet ve 7.33-7.17 ppm aralığında multiyet olarak gözlenmiştir. Fenilalanin amino asidine ait NH piki 7.08 ppm'de dublet olarak gözlenmektedir. Sülfonamide

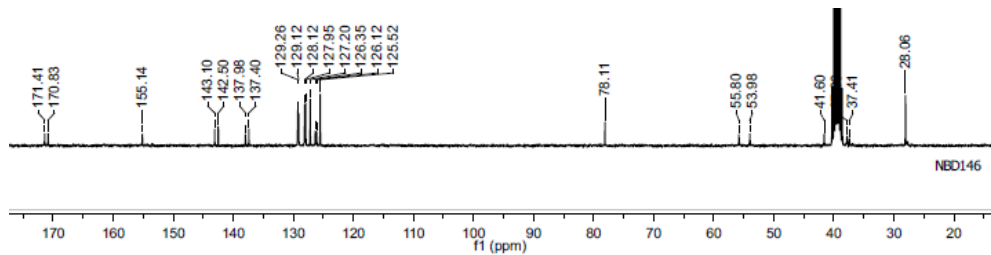
ait metilen piki 4.37 ppm'de dublet olarak gözlenmiştir. Fenilalanine ait metin piki 4.21-4.14 ppm aralığında multipler ve glisine ait metilen piki 3.86-3.08 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Fenilalaninin metilen pikleri 3.05-2.99 ve 2.80-2.72 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metil pikleri ise 1.27 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

46 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.0 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 168.6 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.5 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.3, 142.6, 138.1, 129.2, 128.0, 127.3, 126.2, 125.6 ppm'de, koruma grubunun $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$ karbon piki 78.2 ppm'de ve fenilalanine ait metin piki 55.9 ppm'de gözlenmektedir. Glisine ait metilen piki 42.2 ppm'de, sülfonamide ait metilen piki 41.6 ppm'de ve fenilalaninin metilen piki 37.1 ppm'de gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metil pikleri ise 28.1 ppm'de görülmektedir.

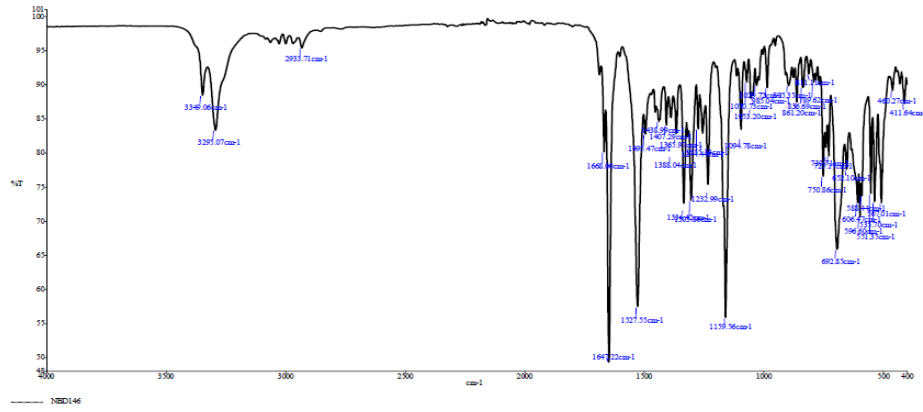
tert-Bütil ((S)-1-okso-1-(((S)-1-okso-3-fenil-1-((4-sülfamoilbenzil)amino)propan-2-il)amino)-3-fenilpropan-2-il)karbammat (47)



Şekil 4.139. **47** Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.140. **47** Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.

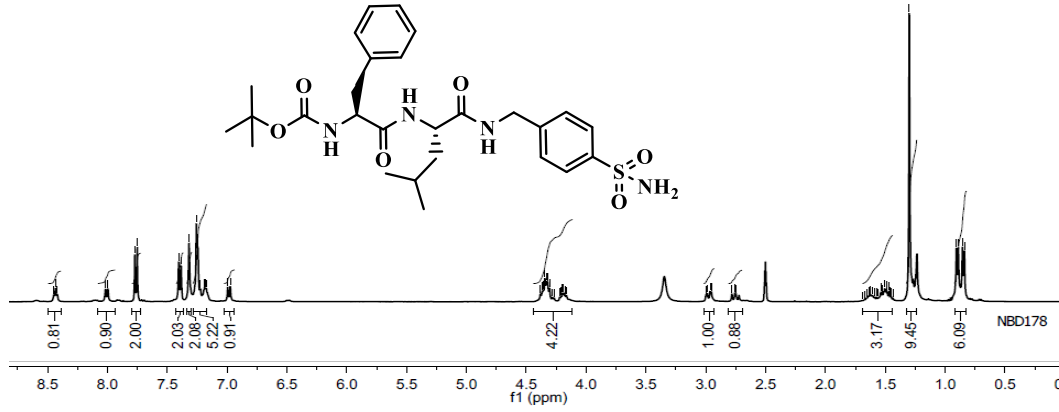


Şekil 4.141. 47 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

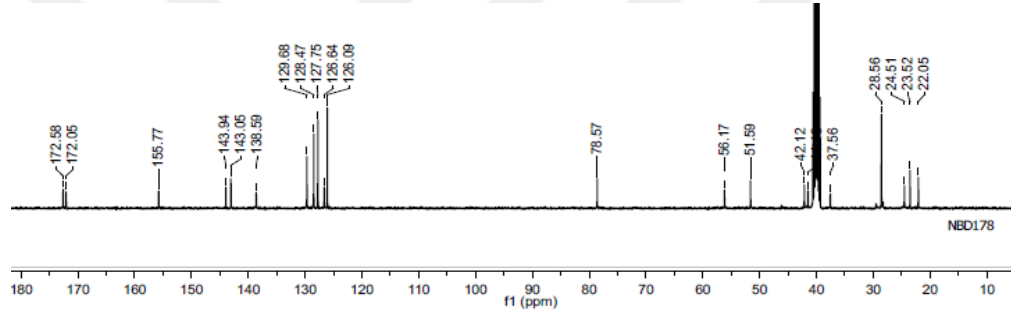
47 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.57 ppm'de triplet ve sülfonamide doğrudan bağlı fenilalanine ait NH piki 8.14 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.72 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.34-7.20 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grublu fenilalaninin NH piki 6.94 ppm'de dublet ve sülfonamide doğrudan bağlı fenilalanine ait metin piki 4.62-4.55 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piki ile koruma grublu fenilalanine ait metin pikleri 4.39-4.12 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Fenilalaninlere ait metilen pikleri ise 3.05-2.86 ve 2.73-2.65 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir. Koruma grubuna ait metil pikleri ise 1.29 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

47 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.4 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 170.8 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.1 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.1, 142.5, 138.0, 137.4, 129.3, 129.1, 128.1, 128.0, 127.2, 126.4, 126.1, 125.5 ppm'de, koruma grubunun $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$ karbon piki 78.1 ppm'de, fenilalanil-fenilalanin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 54.0 ve 55.8 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 41.6 ppm'de gözlenmiştir. Fenilalaninlere ait metilen pikleri 37.8 ppm ile 37.4 ppm'de ve koruma grubuna ait metil pikleri ise 28.1 ppm'de görülmektedir.

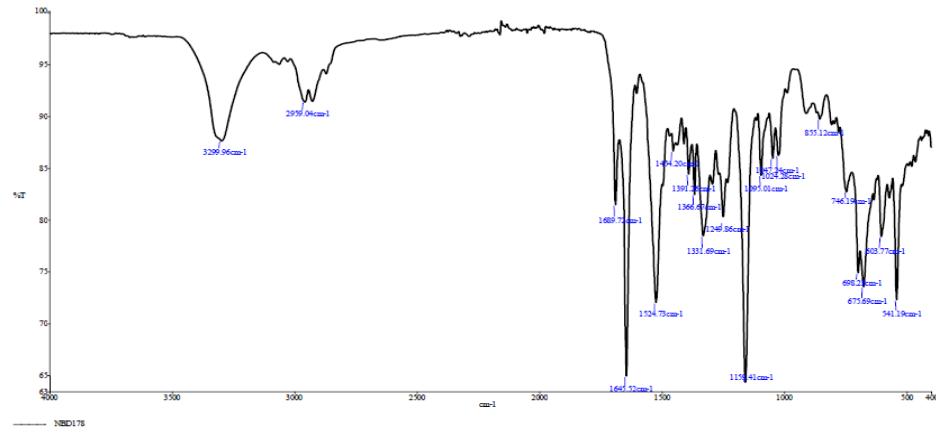
tert-Bütil ((S)-1-(((S)-4-metil-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)pentan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbammat (48)



Şekil 4.142. 48 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.143. 48 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



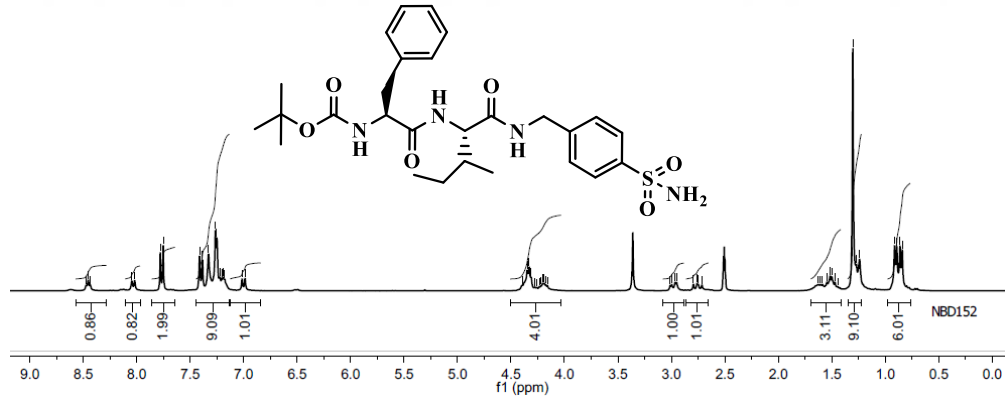
Şekil 4.144. 48 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

48 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.43 ppm'de triplet ve lösine ait NH piki 8.01 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.76 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH₂ pikleri ise 7.39 ppm'de dublet, 7.32 singlet ve 7.26-7.17

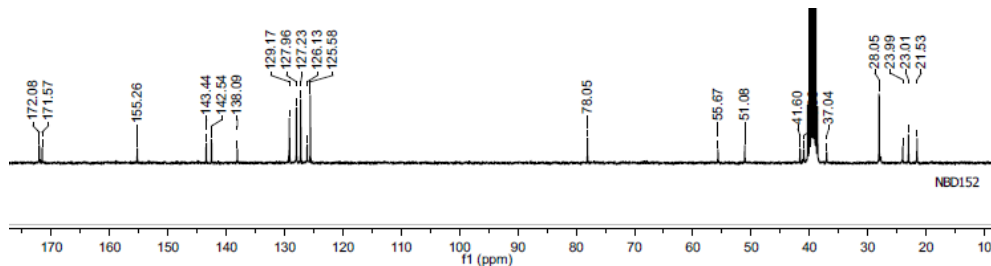
ppm aralığında multiplet olarak gözlenmiştir. Fenilalanine ait NH piki ise 6.98 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Amino asitlere ait metin pikleri ile sülfonamide ait metilen piki 4.38-4.16 ppm aralığında multiplet olarak görülmektedir. Fenilalanine ait metilen pikleri ise 3.00-2.95 ve 2.78-2.75 ppm aralıklarında multiplet olarak gözlenmiştir. Löesine ait metilen ve metin pikleri 1.69-1.44 ppm aralığında multiplet, koruma grubuna ait metil pikleri 1.30 ppm'de singlet ve löesine ait metil pikleri ise 0.91-0.84 ppm aralığında multiplet olarak görülmektedir.

48 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.6 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 172.1 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.8 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.9, 143.1, 138.6, 129.7, 128.5, 127.8, 126.6, 126.1 ppm'de, koruma grubunun $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$ karbon piki 78.6 ppm'de, fenilalanil-lösin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 56.2 ve 51.6 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 42.1 ppm'de gözlenmiştir. Löesine ait metilen piki 41.5 ppm'de, fenilalanine ait metilen piki ise 37.6 ppm'de, koruma grubuna ait metil pikleri 28.6 ppm'de löesine ait diğer metin piki 24.5 ppm'de ve metil pikleri 23.5 ve 22.1 ppm'de gözlenmiştir.

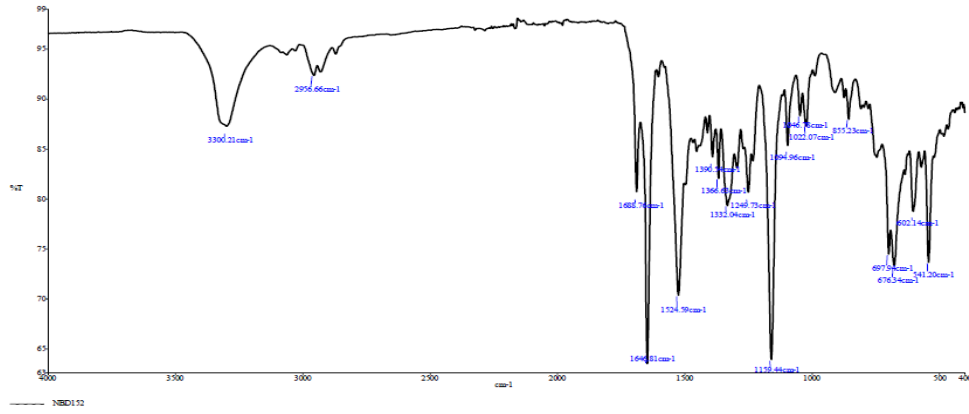
tert-Bütil ((S)-1-(((2S,3S)-3-metil-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)pentan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (**49**)



Şekil 4.145. **49** Numaralı Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 4.146. **49** Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu.

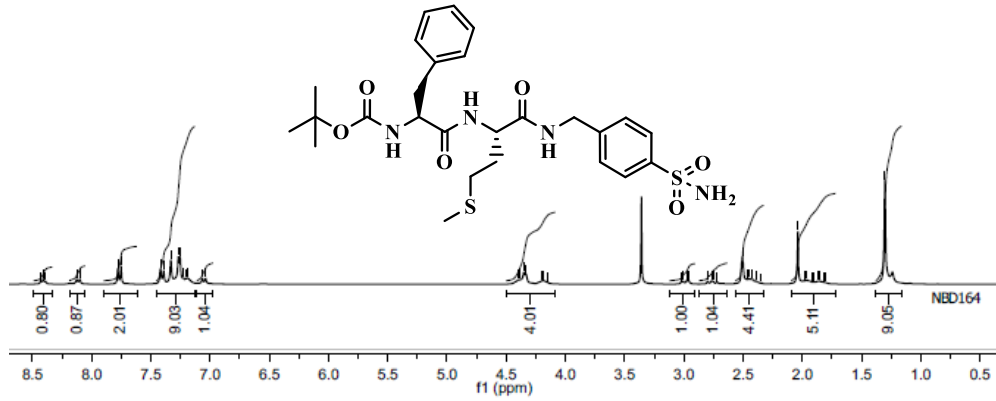


Şekil 4.147. 49 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

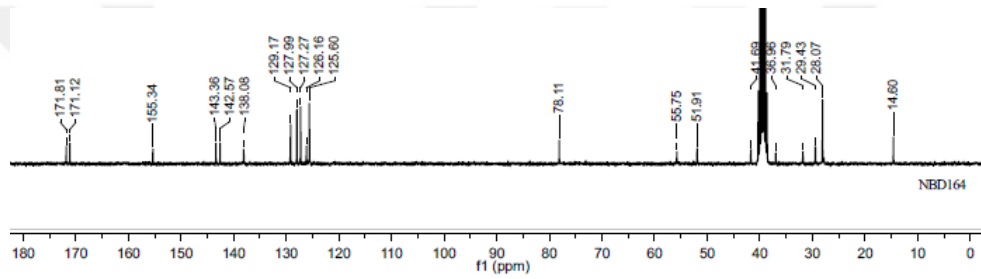
49 Numaralı bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.45 ppm'de triplet ve izolösine ait NH piki 8.04 ppm'de dublet olarak görülmektedir. 7.77 ppm'deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH_2 pikleri ise 7.41-7.18 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Fenilalaninin NH piki 7.00 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piki ile amino asitlere ait metin pikleri 4.39-4.16 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir. Fenilalanine ait metilen piki 3.01-2.95 ve 2.79-2.71 ppm aralıklarında multipler, izolösine ait metilen ile metin piki 1.63-1.44 ppm aralığında multipler, koruma grubuna ait metil pikleri 1.30 ppm'de singlet ve izolösine ait metil pikleri 0.91-0.84 ppm aralığında multipler olarak görülmektedir.

49 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 172.1 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 171.6 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.3 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.4, 142.5, 138.1, 129.2, 128.0, 127.2, 126.1, 125.6 ppm'de, koruma grubunun $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$ karbon piki 78.1 ppm'de ve fenilalanil-izolösine dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 51.1 ve 55.7 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 41.6 ppm'de gözlenmiştir. İzolösine ait diğer metin piki 41.0 ppm'de, fenilalanine ait metilen piki 37.0 ppm'de ve koruma grubuna ait metil pikleri 28.1 ppm'de görülmektedir. İzolösine ait metilen piki 24.0 ppm'de ve metil pikleri 23.0 ve 21.5 ppm'de gözlenmiştir.

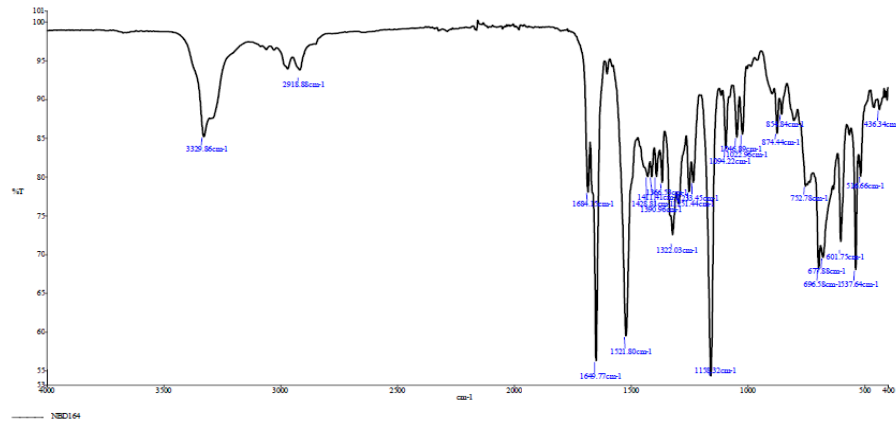
tert-Bütil ((S)-1-(((S)-4-(metiltiyoy)-1-okso-1-((4-sülfomoilbenzil)amino)bütan-2-il)amino)-1-okso-3-fenilpropan-2-il)karbamat (50)



Şekil 4.148. 50 Numaralı Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 4.149. 50 Numaralı bileşiğe ait ¹³C-NMR spektrumu.



Şekil 4.150. 50 Numaralı bileşiğe ait IR spektrumu.

50 Numaralı bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde sülfonamide ait NH piki 8.41 ppm’de triplet ve metiyonine ait NH piki 8.12 ppm’de dublet olarak görülmektedir. 7.77 ppm’deki dublet pik ise sülfonamidin o-konumunda bulunan aromatik hidrojenlere aittir. Diğer aromatik hidrojenler ve NH₂ pikleri ise 7.41-7.19 ppm aralığında multipler olarak gözlenmiştir. Fenilalaninin NH piki 7.05 ppm’de dublet olarak görülmektedir. Sülfonamide ait metilen piki ile amino asitlere ait metin pikleri ise 4.40-4.15 ppm aralığında multipler olarak

görülmektedir. Fenilalanine ait metilen pikleri ise 3.02-2.96 ve 2.80-2.75 ppm aralıklarında multipler olarak gözlenmiştir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 2.50-2.39 ppm aralığında multipler ve metiyoninin metil piki 2.04 ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Metiyoninin diğer metilen piki 1.98-1.81 ppm aralığında multipler olarak ve koruma grubuna ait metil pikleri 1.30 ppm'de singlet olarak görülmektedir.

50 Numaralı bileşiğe ait ^{13}C -NMR spektrumu incelendiğinde koruma grubuna bağlı amino asidin karbonil karbon piki 171.8 ppm'de, diğer amino asidin karbonil karbon 171.1 ppm'de ve koruma grubunun karbonil karbon piki 155.3 ppm'de gözlenmiştir. Aromatik pikler 143.4, 142.6, 138.1, 129.2, 128.0, 127.3, 126.2, 125.6 ppm'de, koruma grubunun $(\text{CH}_3)_3\text{COCO}$ karbon piki 78.1 ppm'de, fenilalanil-metiyonin dipeptidine ait metin pikleri sırasıyla 55.8 ve 51.9 ppm'de gözlenmektedir. Sülfonamide ait metilen piki 41.7 ppm'de gözlenmiştir. Fenilalanine ait metilen piki 37.0 ppm'de görülmektedir. Metiyoninin metilen piklerinden sülfüre yakın olan 31.8 ppm'de, metil piki 29.4 ppm'de, koruma grubuna ait metil pikleri 28.1 ppm'de ve metiyoninin diğer metilen piki 14.6 ppm'de gözlenmektedir.

5. GENEL DEĞERLENDİRME

Bu tez kapsamında, 4-(2-aminoetil)benzen sülfonamit içeren 26 adet ve (4-sülfomofilfenil)metanamin içeren 24 adet olmak üzere toplamda 50 adet yeni dipeptit-sülfonamit bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, MS, IR ve element analizi yöntemleriyle aydınlatılmıştır.

- Yapılan ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR analiz sonuçlarına göre moleküllerin karakteristik piklere sahip olduğu görülmüştür. Bu çerçevede, sülfonamide ait NH pikinin triplet olarak 8.10-8.74 ppm, diğer NH piklerinin dublet veya triplet olarak 7.00-8.38 ppm, benzioksikarbonil koruma grubuna ait CH_2 pikinin çoğunlukla singlet olarak 5.00 ppm ve tersiyerbütoksikarbonil koruma grubuna ait protonların genellikle singlet olarak 1.30 ppm civarında görülmüştür. Karakteristik ^{13}C -NMR piklerine baktığımızda ise koruma gruplarına ait karbonil karbon piki 156 ppm, diğer karbonil karbon pikleri 170-172 ppm, benzioksikarbonil koruma grubuna ait CH_2 karbon piki 65 ppm ve tersiyerbütoksikarbonil koruma grubuna ait metil karbon pikleri 28 ppm civarında görülmüştür. Yine ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR analiz sonuçlarına göre, bazı bileşiklerde (**3**, **29**, **30**, **31**, **33**, **34**, **40** ve **42**) kiral komşu grupların etkisiyle benzioksikarbonil koruma grubuna ait CH_2 protonlarında beklenmeyen pik yarılmaları görülmüştür.

- Sentezi yapılan dipeptit/sülfonamit bileşiklerinin IR verilerine bakıldığında ise amit karbonil pikleri 1651 ile 1785 cm^{-1} ve karbamat karbonil pikleri 1633 ile 1695 cm^{-1} arasında görülmektedir.
- Sentezlenen bileşiklerin karbonik anhidraz enzim inhibisyon sonuçlarına bakıldığında ise hCA I için **3-7, 9-15, 17, 27, 28, 30-32 ve 39** nolu bileşiklerin, hCA II için **3, 13-16, 18, 23, 25, 35 39-46, 48-50** nolu bileşiklerin, hCA IV için **7-9, 11-15, 25,** hCA IX için **35, 39-46, 48-50** nolu bileşiklerin ve hCA XII için **10 ve 16** nolu bileşiklerin referans bileşik olan asetazolamit (AAZ) bileşiğine göre daha aktif olduğu görülmektedir.
- Dipeptit yapılarının karbonik anhidraz enzim inhibisyon etkinliği, amino asit düzeyinde incelendiğinde, hCA I için alanin ve fenilalanin içeren dipeptitlerin daha aktif olduğu görülmektedir. hCA I ve hCA II için ortak aktif bileşikler ise fenilalanin ile lösin, izolösin ve valin amino asitleri içermektedir. hCA IV için alanin ve fenilalanin içeren dipeptitlerin etkin olduğu görülmektedir. hCA IX için ise metiyonin içeren dipeptitlerin daha aktif olduğu görülmektedir. Dipeptitlerin koruma gruplarına bakıldığında ise hCA I için Z koruma grupluların Boc koruma gruplulara göre daha aktif olduğu görülmektedir. Sentezlenen bileşikler sayıca en çok hCA I üzerinde aktiflik gösterirken en az hCA XII üzerinde aktiflik göstermişlerdir.

KAYNAKLAR

- Abdoli, M., Angeli, A., Bozdag, M., Carta, F., Kakanejadifard, A., Saeidian, H., Supuran, C.T. (2017). Synthesis and carbonic anhydrase I, II, VII, and IX inhibition studies with a series of benzo[d]thiazole-5- and 6-sulfonamides. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **32(1)**, 1071-1078.
- Bajaj, K., Panda, S.S., El-Nachef, C., Katritzky, A.R. (2012). Syntheses of Chiral N-(Protected) Tri- and Tetrapeptide Conjugates. *Chem. Biol. Drug Des.* **80**, 17-26.
- Berredjem, M., Bouzina, A., Belhani, B., Cheloufi, H., Bouchareb, F., Aouf, N.E. (2015). Synthesis of novel peptidosulfonamides derived from modified oxazolidinones. *RJPBCS.* **6(29)**, 427-431.
- Biswas, S., Kayaleh, R., Pillai, G.G., Seon, C., Roberts, I., Popov, V., Alamry, K.A., A.R. Katritzky. (2014). Long-range chemical ligation from N-N acyl migrations in tryptophan peptides via cyclic transition states of 10- to 18-members. *Chem. Eur. J.* **20**, 8189-8198.
- Biswas, S., Abo-Dya, N.E., Oliferenko, A., Khiabani, A., Steel, P.J., Alamry, K.A., Katritzky, A.R. (2013). Oxyzaopeptides: synthesis, structure determination, and conformational analysis. *J. Org. Chem.* **78**, 8502-8509.
- Blaskovich, M.A.T. (2016). Unusual amino acids in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* **59**, 10807-10836.
- Brouwer, A.J., Elgersma, R.C., Jagodzinska, M., Rijkers, D.T.S., Liskamp R.M.J. (2008). Delayed fibril mation of amylin (20-29) by incorporation of alkene dipeptidosulfonamide isosteres obtained by solid phase olefin cross metathesis. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18**, 78-84.
- Carson, K.G., Schwender, C.F., Shroff, H.N., Cochran, N.A., Gallant, D.L., Briskin, M.J. (1997). Sulfonopeptide inhibitors of leukocyte adhesion. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **7(6)**, 711-714.
- Ceruso, M., Bragagni, M., Alothman, Z., Osman, S.M., Supuran, C.T. 2015. New series of sulfonamides containing amino acid moiety act as effective and selective inhibitors of tumor-associated carbonic anhydrase XII. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **30(3)**, 430-434.
- Chanawanno, K., Blesener, T.S., Schrage, B.R., Nemykin, V.N., Herrick, R.S., Ziegler, C.J. (2018). Amino acid ferrocene conjugates using sulfonamide linkages. *J Organomet. Chem.* **870**, 121-129.
- Chen, Y. (2016). Recent Functionalizations of Primary Sulfonamides. *Synth.* **48(16)**, 2483-2522.

Chinthakindi, P.K., Naicker, T., Thota, N., Govender, T., Kruger, H.G., Arvidsson, P.I. (2017). Sulfonimidamides in medicinal and agricultural chemistry. *Angew. Chemie.* **56**, 4100-4109.

Curtius, T. (1882). Über einige neue der hippursäure analog konstituierte synthetisch dargestellte amidosäuren. *Journal für Praktische Chemie.* **26**, 145–208.

Dankwardt, S.M., Abbott, S.C., Broka, C.A., Martin, R.L., Chan, C.S., Springman, E.B., Van Wart, H.E., Walker, K.A.M. (2002). Amino acid derived sulfonamide hydroxamates as inhibitors of procollagen C-proteinase. Part 2: solid-phase optimization of side chains. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 1233-1235.

David, I.J., Margaret, M. (2002). *The Cambridge Dictionary of Scientists*. 2nd Ed. Cambridge University Press, New York, USA.

Dedeoğlu, N., DeLuca, V., Işık, S., Yıldırım, H., Kockar, F., Capasso, C., Supuran, C.T. (2015). Sulfonamide inhibition study of the beta-class carbonic anhydrase from the caries producing pathogen *Streptococcus* mutants. *Bioorg. Med. Chem.* **25**, 2291-2297.

Del Preteo, S., De Luco, V., Vullo, D., Scozzafava, A., Carginale, V., Supuran, C. T., Capasso, C. (2014). Biochemical characterization of the gamma-carbonic anhydrase from the oral pathogen *porphyromonas gingivalis*, PgiCA. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **29**, 532-537.

DeRuiter, J., Borne, R.F., Mayfield, C.A. (1989). N-and 2-substituted N-(phenylsulfonyl)glycines as inhibitors of rat lens aldose reductase. *J. Med. Chem.* **32**, 145-151.

Dilworth, J.R., Pascu, S.I., Waghorn, P.A., Vullo, D., Bayly, S.R., Christlieb, M., Sun, X., Supuran, C.T. (2015). Synthesis of sulfonamide conjugates of Cu(II), Ga(III), In(III), Re(V) and Zn(II) complexes: carbonic anhydrase inhibition studies and cellular imaging investigations. *Dalt. Trans.* **44(11)**, 4859-4873.

Dimitrienko, S.G., Kochuk, E.V., Apyari, V.V., Tolmacheva, V.V., Zolotov, Y.A. (2014). Recent advances in sample preparation techniques and methods of sulfonamides detection- A review. *Anal. Chim. Acta.* **850**, 6-25.

El-Henawy, A.A., Hanafy, A.I. (2015). Synthesis, characterization, DNA-binding and biological activity of Zn(II) complexes of sulfadiazine with different amino acids. *Eur. J. Chem.* **6(2)**, 117-126.

El-Sharif, A.M.Sh., Ghorab, M.M., El-Gaby, M.S.A., Mohamed, Sh.I., Ammar, Y.A. (2002). Amino acids in the syntheses of heterocyclic systems: syntheses and radiostability of novel

biologically active triazoles containing the sulfonamide moiety. *Heteroatom Chem.* **13(4)**, 316-323.

Ezabadi, I.R., Camoutsis, C., Zoumpoulakis, P., Geronikaki, A., Sokovic, M., Glamocilija, J., Ciric, A. (2008). Sulfonamide-1,2,4-triazole derivatives as antifungal and antibacterial agents: Synthesis, biological evaluation, lipophilicity, and conformational studies. *Bioorg. Med. Chem.* **16(3)**, 1150-1161.

Fields, G.B. (Editör). (1997). *Solid-Phase Peptide Synthesis Volume 289. Methods in Enzymology*. Academic Press, Minnesota, U.S.A, 780 p.

Fischer, E., Fourneau, E. (1901). Ueber einige derivate des glykocolls. *Berichte d. D. Chem. Gesellschaft.* **34**, 2868–2879.

Gomes, P., Gomes, J.R.B. , Rodrigues, M., Moreira, R. (2003). Amino acids as selective sulfonamide acylating agents. *Tetrahedron.* **59**, 7473-7480.

Göçer, H., Akıncıoğlu, A., Öztaşkın, N., Göksu, S. Gülçin, İ. (2013). Synthesis, antioxidant, and antiacetylcholinesterase activities of sulfonamide derivatives of dopamine related compounds. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **346**, 783-792.

Gudasheva, T.A., (2015). Theoretical grounds and technologies for dipeptide drug development. *Russian Chemical Bulletin.* **64(9)**, 2012-2021.

Güzel-Akdemir, O., Akdemir, A., Işık, S., Vullo, D., Supuran, C.T. (2013). O-Benzenedisulfonimido-sulfonamides are potent inhibitors of the tumor-associated carbonicanhydrase isoms CA IX and CA XII. *Bioorg. Med. Chem.* **21**, 1386-1391.

Han, T., Goralski, M., Gaskill, N., Capota, E., Kim, J., Ting, C.T., Xie, Y., Williams, N.S., Nijhawan, D. (2017). Anticancer sulfonamides target splicing by inducing RBM39 degradation via recruitment to DCAF15. *Science.* **356**, 1-13.

He, F., Meng, F., Song, X., Hu, W., Xu, J. (2009). First and convergent synthesis of hybrid sulfonophosphinopeptides. *Org. Lett.* **11(17)**, 3922-3925.

Hill, B., Ahmed, V., Bates, D., Taylor, S. D. (2006). Enantioselective synthesis of protected L-4-[Sulfonamido(difluoromethyl)phenylalanine and L-4-[Sulfonamido(methyl)phenylalanine and an examination of hexa and tripeptide platms evaluating pTyr mimics PTP1B inhibition. *J. Org. Chem.* **71**, 8190-8197.

- Ingenito, R., Dreznjak, D., Guffler, S., Wenschuh, H. (2002). Efficient loading of sulfonamide safety-catch linkers by Fmoc amino acid fluorides. *Org. Lett.* **4(7)**, 1187-1188.
- Joshi, S., Khosla, N. (2003). QSAR study on antibacterial activity of sulfonamides and derived Mannich bases. *Bioorg. Med. Chem.* **13**, 3747-3751.
- Kasımoğulları, R., Bülbül, M., Mert, S., Güleriyüz, H. (2011). Synthesis of 5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-sulphonamide derivatives and their inhibition effects on human carbonic anhydrase isozymes. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **26(2)**, 231-237.
- Katritzky, A. R., Angrish, P., Todadze, E. (2009). Chiral acylation with N-(Protected α -aminoacyl)benzotriazoles for advantageous syntheses of peptides and peptide conjugates. *Synlett.* **15**, 2392-2411.
- Katritzky, A.R., Hoffmann, S., Suzuki, K. (2004a). N-Acylation of sulfonamides using N-acylbenzotriazoles. *Arkivoc.* **(xii)**, 14-22.
- Katritzky, A.R., Shestopalov, A.A., Suzuki, K. (2005). A convenient synthesis of chiral 1,2,4-oxadiazoles from N-protected (α -aminoacyl)benzotriazoles. *Arkivoc.* **(vii)**, 36-55.
- Katritzky, A.R., Suzuki, K., Singh, S.K. (2004b). Highly diastereoselective peptide chain extensions of unprotected amino acids with N-(Z- α -aminoacyl)benzotriazoles. *Synthesis.* **16**, 2645-2652.
- Katritzky, A.R., Tala, S.R., Abo-Dya, N.E., Ibrahim, T.S., El-Feky, S.A., Gyanda, K., Pandya, K.M. (2011). Chemical ligation of S-scylated cysteine peptides to form native peptides via 5-11-, and 14-membered cyclic transition states. *J. Org. Chem.* **76**, 85-96
- Kaya, M., Demir, E., Bekçi, H. (2013). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel xanthenes sulfonamide and carboxamide derivatives. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **28**, 885-893.
- Khalifah, R.G. (1971). The carbon dioxide hydration activity of carbonic anhydrase. I. Stop-flow kinetic studies on the native human isozymes B and C. *Biol. Chem.* **246**, 2561-2573.
- Khan, F.A., Mushtaq, S., Naz, S., Farooq, U., Zaidi, A., Bukhari, S.M., Rauf, A., Mubarak, M.S. (2018). Sulfonamides as potential bioactive scaffolds. *Curr. Org. Chem.* **22(8)**, 818-830.
- Khan, N.H., Sultana, K., Nadeem, H. (2013). Synthesis, X ray structure and in vitro antibacterial activity of new metal II complexes of some sulfonamide derivatives. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **22(2)**, 126-130.

Kılıcıl, G.A., Dündar, O.B., Ertan, R., Altanlar, N. (2003). Synthesis and antimicrobial testing of some flavonylsulfonamide derivatives. *Turk. J. Chem.* **27**, 461-465.

Kimmerlin, T., Seebach, D. (2005). 100 years of peptide synthesis': ligation methods for peptide and protein synthesis with applications to β -peptide assemblies. *J. Peptide Res.* **65**, 229-260.

Kolaczek, A., Fusiarz, I., Lawecka, J., Branowska, D. (2014). Biological activity and synthesis of sulfonamidederivatives: a brief review. *CHEMIK.* **68(7)**, 620-628.

Küçükbaş, F.Z., Küçükbaş, H., Tanc, M., Supuran, C.T. (2016b). Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of amino acid-coumarin/quinolinone conjugates incorporating glycine, alanine and phenylalanine moieties. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **31(6)**, 1198-1202.

Küçükbaş, F.Z., Buğday, N., Küçükbaş, H., Tanc, M., Supuran, C.T. (2016c). Synthesis, characterization and carbonic anhydrase inhibitory activity of novel benzothiazole derivatives. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **31(6)**, 1221-1225.

Küçükbaş, H., Buğday, N. (2014). Benzyl {2-[2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-2-oxoethyl]amino]-2-oxoethyl} carbamate. *Molbank.* **M828**, 1-4.

Küçükbaş, F.Z., Küçükbaş, H., Tanc, M., Supuran, C.T. (2016a). Synthesis and carbonic anhydrase I, II, IV and XII inhibitory properties of amino acid - sulfonamide conjugates. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **31(6)**, 1476-1483.

Leggio, A., Di Gioia, M.L., Perri, F., Liguori, A. (2007). N-Nosyl- α -amino acid in solution phase peptide synthesis. *Tetrahedron.* **63**, 8164-8173.

Lineweaver, H., Burk, D. (1934). The determination of enzyme dissociation constants. *J. Am. Chem. Soc.* **56 (3)**, 658-666.

Lopez, M., Bornaghi, L.F., Poulsen, S.A. (2014). Synthesis of sulfonamide-conjugated glycosyl-amino acid building blocks. *Carbohydr. Res.* **386**, 78-85.

Lowik, D.W.P.M., Liskamp, R.M.J. (2000). Synthesis of α - and β -substituted aminoethane sulfonamide arginine-glycine mimics. *Eur. J. Org. Chem.* 1219-1228.

Maeda, M., Okada, Y., Sogabe, M., Kawasaki, K. (1985). Amino acids and peptides. V. synthesis of amino acid derivatives containing a sulfonamide bond. *Chem. Pharm. Bull.* **33(5)**, 2137-2141.

- Mayfield, C.A., DeRuiter, J. (1987). Novel inhibitors of rat lens aldose reductase: N-[[Substituted amino)phenyl]sulfonyl]glycines. *J. Med. Chem.* **30**, 1595-1598.
- Merrifield, R. B. (1984). *Solid phase peptide synthesis nobel lecture*. The Rockefeller University, New York.
- Merrifield, R.B. (1963). Solid phase peptide synthesis. I. The synthesis of a tetrapeptide. *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2149–2154.
- Miller, S., C., Scanlan, T.,S. (1997). Site-selective N-methylation of peptides on solid support. *J. Am. Chem. Soc.* **119**, 2301-2302.
- Mizuno, A., Matsui, K., Shuto, S. (2017). From peptides to peptidomimetics : A strategy based on the structural features of cyclopropane. *Chem. Eur. J.* **23**, 14394-14409.
- Moree, W.J., van der Marel, G.A., Liskae.n, R.J. (1995). Synthesis of peptidosulfinamides and peptidosulfonamides: peptidomimetics containing the sulfinamide or sulfonamide transition-state isostere. *J. Org.Chem.* **60**, 5157-5169.
- Özbek, N., Katircioğlu, H., Karacan, N., Baykal, T. (2007). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new aliphatic sulfonamide. *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 5105-5109.
- Özensoy, O., Işık, S., Arslan, O., Arslan, M.,Scozzafava, A., Supuran, C.T. (2005). Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of red blood cell ostrich (*Struthio camelus*) carbonic amhydrase with a series of aromatic and heterocyclic sulfonamides. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **20**, 383-387.
- Pacchiano, F., Carta, F., McDonald, P.C., Lou, Y., Vullo, D., Scozzafava, A., Dedhar, S., Supuran, C.T. (2011). Ureido-substituted benzenesulfonamides potently inhibit carbonic anhydrase IX and show antimetastatic activity in a model of breast cancer metastasis. *J. Med. Chem.* **54**, 1896-1902.
- Paik, S., White, E.H. (1996). Synthesis of β -Aminosülfonoptides activated through selective N-nitration of a taurine amide unit. *Tetrahedron Letters.* **37(27)**, 4663-4666.
- Panda, S.S., İbrahim, M.A., Küçükbay, H., Meyers, M.J., Sverdrup, F.M., El-Feky, A.A., Katritzky, A.R. (2013). Synthesis and antimalarial bioassay of quinine-peptide conjugates. *Chem. Biol. Drug Des.* **82**, 361-366.
- Papandrea, G., Ponticelli, F. (2008). New mild and efficient synthesis op peptidosulfonamides. *Synt. Comm.* **38**, 858-865.

Perez, J.J. (2018). Designing peptidomimetics. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. **18(7)**, 566-590.

Qadir, M.A., Ahmed, M., Iqbal, M. (2015). Synthesis, characterization, and antibacterial activities of novel sulfonamides derived through condensation of amino group containing drugs, amino acids, and their analogs. *Biomed. Res. Int.* in press. Doi: 10.1155/2015/938486.

Richichi, B., Baldoneschi, V., Buralassi, S., Fragai, M., Vullo, D., Akdemir, A., Dragoni, E., Louka, A., Mamusa, M., Monti, D., Berti, D., Novellino, E., De Rosa, G., Supuran, C.T., Nativi, C. (2016). A divalent PAMAM-based matrix metalloproteinase/carbonic anhydrase inhibitor the treatment of dry eye syndrome. *Chem. Eur. J.* **22**, 1174-1721.

Rodriguez, L.M.D.L., Kaur, H., Brimble, M.A. (2016). Synthesis and bioactivity of antitubercular peptides and peptidomimetics : an update. *Org. Biomol. Chem.* **14**, 1177-1187.

Sahoo, S.P., Subudhi, B.B. (2014). Development of amino acid conjugated sulfonamides as potent antiulcer agent. *Med. Chem. Res.* **23**, 3039-3048.

Scozzafava, A., Owa, T., Mastrolorenzo, A., Supuran, C. T. (2003). Anticancer and antiviral sulfonamides. *Curr. Med. Chem.* **10**, 925-953.

Shah, S.S.A., Rivera, G., Ashfaq, M. (2012). Recent advances in medicinal chemistry of sulfonamides. Rational design as anti-tumoral, anti-bacterial and anti-inflammatory agents. *Mini-Reviews Med. Chem.* **13(1)**, 70-86.

Stranix, B.R., Lavalley, J.F., Sevigny, G., Yelle, J., Perron, V., LeBerre, N., Herbart, D., Wu, J.J. (2006). Lysine sulfonamides as novel HIV-protease inhibitors: optimization of the N ϵ -acyl aromatic α -amino acids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16**, 3459-3462.

Stranix, B.R., Sauve, G., Bouzide, A., Cote, A., Sevigny, G., Yelle, J. (2003). Lysine sulfonamides as novel HIV-protease inhibitors: optimization of the N ϵ -acyl-phenyl spacer. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **13**, 4289-4292.

Supuran, C.T. (2008). Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications inhibitors and activators. *Nature*. **7**, 168-181.

Supuran, C.T., Briganti, F., Menabuoni, L., Mincione, G., Mincione, F., Scozzafava, A. (2000). Carbonic anhydrase inhibitors Part 78 $\ddagger$. Synthesis of water soluble sulfonamides incorporating β - alanyl moieties, possessing long lasting-intraocular pressure lowering properties via the topical route. *Eur. J. Med. Chem.* **35**, 309-321.

- Sureshbabu, V.V., Sudarshan, N.S., Muralidhar L., Narendra, N. (2007). Synthesis of N-urethane protected β -amino alcohols employing N-(protected- α -aminoacyl)benzotriazoles. *J. Chem. Res.* 683-685.
- Teng, P., Shi, Y., Sang, P., Cai, J. (2016). γ -AApeptides as a new class of peptidomimetics. *Chem. Eur. J.* **22**, 5458-5466.
- Tsandi, E., Kokotos, C.G., Kousidou, S., Ragoussis, V., Kokotos, G. (2009). Sulfonamides of homoproline and dipeptides as organocatalysts Michael and aldol reactions. *Tetrahedron*. **65**, 1444-1449.
- Turcotte, S., Lubell, W.D. (2015). Crystal structure analyses of azasulfuryl tripeptides reveal potential γ -turn mimicry. *Pept. Sci.* **104** (5), 622-628.
- Vertesaljai, P., Biswas, S., Lebedyeva, I., Broggi, E., Asiri, A.M., Katritzky, A.R. (2014). Synthesis of taurine-containing peptides, sulfonopeptides and N- and O-conjugates. *J. Org. Chem.* **79**, 2688-2693.
- Vullo, D., Innocenti, A., Nishimori, I., Pastorek, J., Scozzafava, A., Pastorekova, S., Supuran, C.T. (2005). Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the transmembrane isozyme XII with sulfonamides-a new target the design of antitumor and antiglaucoma drugs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **15**, 963-969.
- Wang, J., Liu, Q., Hao, Q., Sun, Y., Luo, Y., Yang, H. (2015). Enantioselective aldol reaction between isatins and cyclohexanone catalyzed by amino acid sulphonamides. *Chirality*. **27**, 314-319.
- Weber, A., Casini, A., Heine, A., Kuhn, D., Supuran, C.T., Scozzafava, A., Kiebe, G. (2004). Unexpected nanomolar inhibition of carbonic anhydrase by COX-2-selective celecoxib: New pharmacological opportunities due to related binding site recognition. *J. Med. Chem.* **47**, 550-557.
- Wu, S., Chen, M., Wang, Y., Hou, X., Yang, X., Su, L., Fang, H. (2012). A facile method for the synthesis of N-(α -aminoacyl) sulfonamides. *Drug Discov. Ther.* **6**(2), 62-68.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Nesrin BUĞDAY

Doğum Yeri ve Tarihi: Hekimhan-Malatya/ 1989

E-Posta: nbugday7@gmail.com

Lisans: İnönü Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü (2008-2012)

Yüksek Lisans: İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Organik Kimya Bilim Dalı (2012-2015)

Doktora: İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı, Organik Kimya Bilim Dalı (2015-)

Yayınlar:

- **Buğday N.**, Küçükbay F. Z., Apohan E., Küçükbay H., Serindağ A., Yeşilada Ö. 2017. “Synthesis and evaluation of novel benzimidazole conjugates incorporating amino acids and dipeptide moieties”, Letters in Organic Chemistry, 2017, 14.
- Küçükbay F.Z.,**Buğday N.**, Küçükbay H., Tanc M., Supuran C.T. 2016. “Synthesis, characterization and carbonic anhydrase inhibitory activity of novel benzothiazole derivatives”, J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 31, 1221-1225.
- Küçükbay H., Yılmaz Ü., Yavuz K., **Buğday N.** 2015. Synthesis, characterization, and microwave-assisted catalytic activity in Heck, Suzuki, Sonogashira and Buchwald-Hartwig cross-coupling reactions of novel benzimidazole salts bearing N-phtahalimidoethyl and benzyl moieties, Turk. J. Chem., 39, 108-1265-1278.
- Küçükbay, H., **Buğday, N.** 2014. “Benzyl {2-[(2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-2-oxoethyl)amino]-2-oxoethyl} carbamate”, Molbank, M828.

Bildiriler:

- **Buğday N.**, Küçükbay F., Küçükbay H., "Synthesis and antioxidant properties of new 4-acylaminomethyl) benzene sulfonamide derivatives", 8th Black Sea Basin Conference on Analytical Chemistry (8th BBCAC), İstanbul, 9-11 Mayıs 2018, pp.166-166.

- Küçükbay F., **Buğday N.**, Küçükbay H., "Synthesis and Antioxidant Activity of Novel 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide Derivatives", International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences (EurasianBioChem 2018), Ankara, 26-27 Nisan 2018, pp.807-807.
- Küçükbay F., Tekin Z., **Buğday N.**, Küçükbay H., "Antioxidant properties of amino acid/dipeptide containing homosulfonamide derivatives", EASTWEST Chemistr Conference, Liviv, UKRAYNA, 10-12 Ekim 2018, no.P-052, pp.136-136.
- Yavuz K., **Buğday N.**, Yılmaz Ü., Küçükbay H., "Synthesis and structural identification of Co and Zn complexes containing 2-(4-Chlorophenyl)-1-alkylbenzimidazole groups", 4.International Congress on Natural and Engineering Science (ICNES), Muğla, 9-12 Ekim 2018, pp. 64.
- İlgen Ö., Yılmaz Ü., **Buğday N.**, Küçükbay H., "Synthesis and characterization of Zn and Co complexes containing 2-(4-Nitrophenyl)-1-substituted benzimidazole moiety", 4.International Congress on Natural and Engineering Science (ICNES), Muğla, 9-12 Ekim 2018, pp. 65.
- **Buğday N.**, Yılmaz Ü., Küçükbay H., "Synthesis of Zn, Co, Fe and Cu (II) complexes containing 2-Phenyl-1-substituted benzylbenzimidazole ligands", 4.International Congress on Natural and Engineering Science (ICNES), Muğla, 9-12 Ekim 2018, pp. 66.
- Yılmaz Ü., **Buğday N.**, Küçükbay H., "Synthesis of Zn, Co and Ru complexes containing 2-(4-Dimethylaminophenyl)-1-substitutedbenzylbenzimidazole ligands", 4.International Congress on Natural and Engineering Science (ICNES), Muğla, 9-12 Ekim 2018, pp. 67.
- Küçükbay F., Tekin Z., **Buğday N.**, Küçükbay H., "Antioxidant properties of 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide-amino acid /dipeptide conjugates", EASTWEST Chemistry Conference, Liviv, UKRAYNA, 10-12 Ekim 2018, no.S-033, pp.63-65 (full-text).
- **Buğday N.**, İlgen Ö., Üzeroğlu Payaz D., Gönül Z., Küçükbay H., "Benzotriazole-mediated synthesis of peptide conjugates incorporating sulfonamide, coumarin, quinoline, benzimidazole and benzothiazole derivatives", 4.th Organic Chemisty Congress, Antalya, 4-7 Ekim 2018, no.ID-89, pp.59-59

- Küçükbay, H., **Buğday N.** “Synthesis and Characterization of Novel Benzimidazole Peptide Conjugates”, 2nd International BAU-Drug Design Symposium, Bahçeşehir Ünv., İstanbul, 2014, 28.
- **Buğday N.**, Küçükbay F. Z., Küçükbay H. “Synthesis and characterization of 2-Aminobenzimidazole-amino acid / peptide conjugates”, 1st. Intr. Mediterranean Sci. Engin. Congr., Çukurova Ünv. Adana, 2016.
- Küçükbay F. Z., **Buğday N.**, Küçükbay H. “Evaluation of in vitro antioxidant capacities of amino acid containing some benzimidazole derivatives. 3rd Intr. Congr. On New Trends in Chemometrics and Applications”, Ankara Univ., Antalya, 133.
- Küçükbay F. Z., **Buğday N.**, Küçükbay H. “Antioxidant activities of some 2-aminobenzimidazole derivatives containing amino acids / peptides”, 28th National Chemistry Congress. Mersin Univ. Mersin, P187, 450.
- Küçükbay, F. Z., **Buğday, N.**, Küçükbay, H., Tanc, M., Supuran, C.T. “Synthesis, caharacterization and carbonic anyhdraz inhibitor activity of some novel benzothiazole derivatives”, Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry, 11-15 November, 2015, Antalya, ST22, p62.
- Küçükbay H., **Buğday N.** “ α -Amino asit/Peptit içeren 2-Aminobenzimidazol Bileşikleri Sentezi”, 2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, Bilkent Ünv., 2014, Ankara, P-112.
- **Buğday N.**, Küçükbay H., Serindağ A., Apohan E., Yeşilada Ö. “Bazı Yeni Peptit-Benzimidazol Bileşiklerinin Biyolojik Özellikleri” 2. Ulusal Organik Kimya Kongresi, Bilkent Ünv., 2014, Ankara, P-37.

Projeler:

- “Dipeptit içeren yeni sülfonamit türevleri sentezi ve karbonik anhidraz (I,II, IV ve XII) enzim inhibisyon ve antioksidan özelliklerinin belirlenmesi”, TÜBİTAK-117Z293, Bursiyer, (2017-devam ediyor).
- “Peptit İçeren Yeni Benzimidazol Bileşiklerinin Sentezi ve Biyolojik Özellikleri”, TÜBİTAK-113Z441, Bursiyer, (2013-2014).
- “Amino Asit Grupları Taşıyan Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentezi”, İnönü Üniversitesi-BAP-2013/155, Araştırmacı, (2013-2015).

- “Amino asit içeren yeni sülfonamid türevleri sentezi ve antioksidan özelliklerinin belirlenmesi”, İnönü Üniversitesi-FUA-2018-1101, Araştırmacı, (2018-2019).
- “Amino asit içeren bazı yeni sülfonamid türevlerinin karbonik anhidraz I, II, IV ve XII enzim inhibisyon özelliklerinin araştırılması”, İnönü Üniversitesi-BAP-FUA-2018-1106, Araştırmacı, (2018-2018).
- “Dipeptit içeren yeni sülfonamid türevleri sentezi ve karbonik anhidraz (I,II, IV ve XII) enzim inhibisyon ve antioksidan özelliklerinin belirlenmesi”, İnönü Üniversitesi-BAP-FDP-2018-1352, Araştırmacı, (2018-2020).
- “Peptit İçeren Yeni Sülfonamid Türevleri Sentezi”, İnönü Üniversitesi-BAP-FDK-2018-1242, Araştırmacı, (2018-2020).

Atıflar ve h-indeksi:

Toplam atıf: 21

Başkaları tarafından yapılan atıflar: 16

h-indeksi: 3

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR / PROJELER:

- Küçükbay H., **Buğday N.**, Küçükbay F. Z., Berrino E., Bartolucci G., Del Prete S., Capasso C., Supuran C. T. 2019. “Synthesis and carbonic anhydrase inhibitory properties of novel 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide-dipeptide conjugates”, Bioorg. Chem., 83, 414-423.
- **Buğday N.**, Küçükbay F. Z., Küçükbay H., Bua S., Bartolucci G., Leitans J., Kazaks A., Tars K., Supuran C. T. 2018. “Synthesis of novel dipeptide sulfonamide conjugates with effective carbonic anhydrase I, II, IX, and XII inhibitory properties”, Bioorg. Chem., 81, 311-318.
- “Dipeptit içeren yeni sülfonamid türevleri sentezi ve karbonik anhidraz (I,II, IV ve XII) enzim inhibisyon ve antioksidan özelliklerinin belirlenmesi”, TÜBİTAK-117Z293, bursiyer, (2017-devam ediyor).