

**T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI**

**POTANSİYEL BİYOAKTİF POLİSÜBSTİTÜE TİYOHİDANTOİN  
TÜREVİ YENİ BİLEŞİKLERİN ELDESİ, KARAKTERİZASYONU  
VE İYONLAŞMA SABİTLERİNİN BELİRLENMESİ**

**Samet POYRAZ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. H. Ali DÖNDAŞ**

**MERSİN-2015**

T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
ANALİTİK KİMYA ANABİLİM DALI

**POTANSİYEL BİYOAKTİF POLİSÜBSTİTÜE TİYOHİDANTOİN  
TÜREVİ YENİ BİLEŞİKLERİN ELDESİ, KARAKTERİZASYONU  
VE İYONLAŞMA SABİTLERİNİN BELİRLENMESİ**

Samet POYRAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. H. Ali DÖNDAŞ

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından BAP-SBE  
TEB(SP) 2014-4 YL nolu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No: 291

MERSİN-2015

**Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

Analitik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde Prof. Dr. H. Ali DÖNDAŞ danışmanlığında Samet POYRAZ tarafından hazırlanmış olan “**Potansiyel Biyoaktif Polisübitü Tiyohidantoin Türevi Yeni Bileşiklerin Eldesi, Karakterizasyonu ve İyonlaşma Sabitlerinin Belirlenmesi**” başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 10/06/2015

  
Prof. Dr. H. Ali DÖNDAŞ

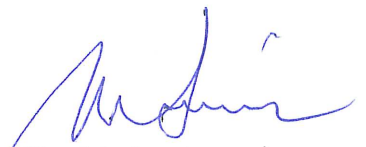
Mersin Üniversitesi

Jüri Başkanı

  
Prof. Dr. A. Murat GİZİR

Mersin Üniversitesi

Jüri Üyesi

  
Prof. Dr. M. Sami SERİN

Mersin Üniversitesi

Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 23.07.2015 tarih ve 2015/1229 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

İmza/Mühür



## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimim süresince desteğini benden esirgemeyen, her türlü bilgi birikiminden yararlandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. H. Ali DÖNDAŞ'a teşekkürlerimi sunarım. Deneysel çalışmalarım sırasında desteğini gördüğüm Yrd. Doç. Dr. Yahya NURAL'a teşekkür ederim.

Ayrıca yüksek lisans eğitimim süresince ve deneysel çalışmalarım sırasında yakın ilgisini gördüğüm değerli çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Samet BELVEREN, Arş. Gör. Müge GEMİLİ ve YL. Öğr. Duygu ERŞEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında ve gerekli olan analizlerin yapılmasında her türlü imkânlarından faydalandığım Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi (MEİTAM)'ne ve MEİTAM'daki çalışmalar sırasındaki yardımlarından dolayı Uzm. Tuncay İNCE'ye, asit iyonlaşma sabiti belirlenmesindeki çalışmalarda yardımlarından dolayı Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Prof. Dr. Hayati SARI ve YL. Öğr. Ayşe CİHANBAY'a teşekkür ederim.

Her zaman bana güvenen ve her konuda destek olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Tezimin araştırma projesi olarak desteklenmesini sağlayan Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (BAP-SBE TEB (SP) 2014-4 YL) teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

<b>KABUL VE ONAY</b> .....	ii
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iii
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	iv
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	ix
<b>ŞEMALAR DİZİNİ</b> .....	x
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b> .....	xi
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	xii
<b>ÖZET</b> .....	xiii
<b>ABSTRACT</b> .....	xiv
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Tiyohidantoinler ve Özellikleri.....	3
2.1.1. Bisiklik Tiyohidantoinler ve Özellikleri.....	5
2.1.2. Tiyohidantoin Yapısı Bulunduran Trisiklik ve Polisiklik Bileşikler.....	8
2.2. Asit İyonlaşma Sabiti, Önemi ve Belirleme Yöntemleri.....	10
2.2.1. Asit İyonlaşma Sabiti ve Önemi.....	10
2.2.2. Asit İyonlaşma Sabiti Belirleme Yöntemleri.....	11
2.2.2.1. Potansiyometrik Titrasyon.....	12
2.2.2.2. UV-GB Spektrofotometrik Titrasyon.....	13
2.2.2.3. Kapiler Elektroferez.....	13
2.2.2.4. Sıvı Kromatografik Yöntem.....	14
2.2.2.5. NMR Yöntemi.....	14
2.3. Mikobakteriler.....	15
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b> .....	16
3.1. Gereç.....	16

3.1.1. Sentezlenen Bileşiklerin Eldesinde Kullanılan Kimyasallar.....	16
3.1.2. İyonlaşma Sabitinin Belirlenmesinde Kullanılan Kimyasallar.....	18
3.1.3. Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılmasında Kullanılan Analitik Cihazlar.....	18
3.1.4. İyonlaşma Sabitinin Belirlenmesinde Kullanılan Cihazlar.....	19
3.2. Yöntem.....	19
3.2.1. Polisüstitüe Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Eldesi.....	19
3.2.1.1. Prolidin Türevi Bileşiklerin Sentezi.....	19
3.2.1.2. Aminokarbotiyol Prolidin Türevi Bileşiklerin Sentezi.....	21
3.2.1.3. Polisüstitüe Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Sentezi.....	22
3.2.2. Asit İyonlaşma Sabitlerinin Belirlenmes.....	25
3.2.3. Antimikobakteriyel Aktivite Çalışmaları.....	26
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>28</b>
4.1. Polisüstitüe Tiyohidantoin Türevlerinin Spektral Verileri.....	28
4.1.1. Prolidin Türevi Bileşiklerin Spektral Verileri.....	28
4.1.1.1 Dimetil 2-benzil-5-(2,4-dimetoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat.....	28
4.1.1.2 Dimetil 2-benzil-5-(2,4-diklorofenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat.....	28
4.1.1.3 Metil 5-(2,4-dimetoksifenil)-2-fenil-4-(fenilsülfonil) pirolidin-2-karboksilat.....	29
4.1.1.4. Metil 5-(2,4-diklorofenil)-2-fenil-4-(fenilsülfonil) pirolidin-2-karboksilat.....	30
4.1.1.5. Etil 1-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-3-(4-klorofenil)-5-siklohegzil- 4,6-dioksoktahidro pirolo[ 3,4- <i>c</i> ]pirol-1-karboksilat.....	30
4.1.1.6. Etil 1-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-3-(4-metoksifenil)- 4,6-diokso-5-fenil-oktahidropirolo[ 3,4- <i>c</i> ]pirol-1-karboksilat.....	31
4.1.1.7. Etil 1-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-3-(4-metoksifenil)-5-metil- 4,6-diokso oktahidro pirolo[ 3,4- <i>c</i> ]pirol-1-karboksilat.....	31

4.1.2. Aminokarbotiyol Prolidin Türevi Bileşiklerin Spektral Verileri.....	32
4.1.2.1. Dimetil 1-(benzoilkarbamotiyol)-2-benzil-5-(2,4-dimetoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat.....	32
4.1.2.2. Dimetil 1-(benzoilkarbamotiyol)-2-benzil-5-(2,4-diklorofenil)pirolidin 2,4-dikarboksilat.....	33
4.1.2.3. Metil 1-(benzoilkarbamotiyol)-5-(2,4-dimetoksifenil)-2-fenil-4-(fenilsülfonil)pirolidin-2-karboksilat.....	34
4.1.2.4. Metil 1-(benzoilkarbamotiyol)-5-(2,4-diklorofenil)-2-fenil-4-(fenilsülfonil)pirolidin-2-karboksilat.....	35
4.1.2.5. Etil 1-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-klorofenil)-5-siklohegzil-4,6-diokso-oktahidropirol [3,4- <i>c</i> ]pirol karboksilat.....	36
4.1.2.6. Etil 1-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-metoksifenil)-4,6-diokso-5-fenil-oktahidropirol [3,4- <i>c</i> ]pirol-karboksilat.....	37
4.1.2.7. Etil 1-((1 <i>H</i> -indol-3-yl)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-metoksifenil)-5-metil-4,6-diokso-oktahidropirol [3,4- <i>c</i> ]pirol-1-karboksilat.....	39
4.1.3. Polisüstitüe Tiyohidantoin Türevi Yeni Bileşiklerin Spektral Verileri.....	40
4.1.3.1. <i>cis</i> -Metil 7a-benzil-5-(2,4-dimetoksifenil)-1-okso-3-tiyookso-hekzahidro-1 <i>H</i> -pirol [1,2- <i>e</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	40
4.1.3.2. <i>trans</i> -Metil 7a-benzil-5-(2,4-dimetoksifenil)-1-okso-3-tiyookso-hekzahidro-1 <i>H</i> -pirol [1,2- <i>e</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	41
4.1.3.3. Metil 7a-benzil-5-(2,4-diklorofenil)-1-okso-3-tiyookso-hekzahidro-1 <i>H</i> -pirol [1,2- <i>e</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	41
4.1.3.4. 5-(2,4-Dimetoksifenil)-7a-fenil-6-(fenilsülfonil)-3-tiyookso-hekzahidropirol[1,2- <i>e</i> ]imidazol-1-on.....	42
4.1.3.5. 5-(2,4-Diklorofenil)-7a-fenil-6-(fenilsülfonil)-	

3-tiyookso-hekzahidropirolu [1,2- <i>e</i> ]imidazol-1-on.....	43
4.2. Asit İyonlaşma Sabitlerinin Belirlenme Çalışmaları.....	44
4.3. Antimikobakteriyel Aktivite Çalışmaları.....	69
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>70</b>
5.1. Pirolidin, Aminokarbotiyol Pirolidin ve Polisübstitüe	
Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Analizi.....	70
5.1.1. <b>24a</b> Bileşiğinin Analizi.....	70
5.1.2. <b>24b</b> Bileşiğinin Analizi.....	71
5.1.3. <b>24c</b> Bileşiğinin Analizi.....	72
5.1.4. <b>24d</b> Bileşiğinin Analizi.....	72
5.1.5. <b>25a</b> Bileşiğinin Analizi.....	73
5.1.6. <b>25b</b> Bileşiğinin Analizi.....	74
5.1.7. <b>25c</b> Bileşiğinin Analizi.....	75
5.1.8. <b>26a</b> Bileşiğinin Analizi.....	76
5.1.9. <b>26b</b> Bileşiğinin Analizi.....	78
5.1.10. <b>26c</b> Bileşiğinin Analizi.....	79
5.1.11. <b>26d</b> Bileşiğinin Analizi.....	80
5.1.12. <b>27a</b> Bileşiğinin Analizi.....	81
5.1.13. <b>27b</b> Bileşiğinin Analizi.....	82
5.1.14. <b>27c</b> Bileşiğinin Analizi.....	84
5.1.15. <i>cis</i> - <b>28a</b> Bileşiğinin Analizi.....	85
5.1.16. <i>trans</i> - <b>28a</b> Bileşiğinin Analizi.....	86
5.1.17. <b>28b</b> Bileşiğinin Analizi.....	87
5.1.18. <b>28c</b> Bileşiğinin Analizi.....	88
5.1.19. <b>28d</b> Bileşiğinin Analizi.....	90
5.2. Aminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerin	



asit iyonlaşma sabitlerinin değerlendirilmesi.....	91
5.3. Polisüstitüe Tiyohidantoin türevi bileşiklerin asit iyonlaşma sabitlerinin değerlendirilmesi.....	91
5.4. Antimikobakteriyel özelliklerinin değerlendirilmesi.....	92
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>93</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>94</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>103</b>
EK-1: <b>24a-d</b> Bileşiklerinin Spektrumları.....	103
EK-2: <b>25a-c</b> Bileşiklerinin Spektrumları.....	111
EK-3: <b>26a-d</b> Bileşiklerinin Spektrumları.....	118
EK-4: <b>27a-c</b> Bileşiklerinin Spektrumları.....	126
EK-5: <b>28a-d</b> Bileşiklerinin Spektrumları.....	134
EK-6: <b>28a</b> Bileşiğinin Tek Kristal X-Işını Kırınımı Verileri.....	145
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>156</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Sentezlenen pirolidin türevi bileşikler.....	20
Şekil 3.2. Sentezlenen bisiklik yapıda pirolidin türevi bileşikler.....	20
Şekil 3.3. 28a Bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı yapısı.....	23
Şekil 3.4. 28a Bileşiğinin dimerik yapısı.....	24
Şekil 3.5. 28a Bileşiğinin a-ekseni boyunca birim hücre örgüsü.....	24
Şekil 4.1. 26a Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	47
Şekil 4.2. 26a Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi.....	47
Şekil 4.3. 26b Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	50
Şekil 4.4. 26b Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi.....	50
Şekil 4.5. 26c Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	53
Şekil 4.6. 26c Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi.....	53
Şekil 4.7. 26d Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	56
Şekil 4.8. 26d Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi.....	56
Şekil 4.9. 28a Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	59
Şekil 4.10. 28a Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi.....	59
Şekil 4.11. 28b Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	62
Şekil 4.12. 28b Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi.....	62
Şekil 4.13. 28c Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	65
Şekil 4.14. 28c Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi.....	65
Şekil 4.15. 28d Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	68
Şekil 4.16. 28d Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi.....	68

## ŞEMALAR DİZİNİ

<b>Şema 3.1.</b> Arilaminokarbotiyol pirolidin türevi yeni bileşiklerin sentezi.....	21
<b>Şema 3.2.</b> Bisiklik aminokarbotiyol pirolidin türevi yeni bileşiklerin sentezi.....	22
<b>Şema 3.3.</b> Pirolidin halkası içeren yeni tiyohidantoin türevi bileşiklerin sentezi.....	23

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge 3.1. 26a-d ve 28a-d Bileşiklerinin asitli ortamda</b>	
0,025 M NaOH ile Titrasyonu.....	26
<b>Çizelge 4.1. 26a Bileşiğine ait titrasyon verileri.....</b>	<b>45</b>
<b>Çizelge 4.2. 26a Bileşiğinin <math>pK_a</math> değerleri.....</b>	<b>47</b>
<b>Çizelge 4.3. 26b Bileşiğine ait titrasyon verileri.....</b>	<b>48</b>
<b>Çizelge 4.4. 26b Bileşiğinin <math>pK_a</math> değerleri.....</b>	<b>50</b>
<b>Çizelge 4.5. 26c Bileşiğine ait titrasyon verileri.....</b>	<b>51</b>
<b>Çizelge 4.6. 26c Bileşiğinin <math>pK_a</math> değerleri.....</b>	<b>53</b>
<b>Çizelge 4.7. 26d Bileşiğine ait titrasyon verileri.....</b>	<b>54</b>
<b>Çizelge 4.8. 26d Bileşiğinin <math>pK_a</math> değerleri.....</b>	<b>56</b>
<b>Çizelge 4.9. 28a Bileşiğine ait titrasyon verileri.....</b>	<b>57</b>
<b>Çizelge 4.10. 28a Bileşiğinin <math>pK_a</math> değerleri.....</b>	<b>59</b>
<b>Çizelge 4.11. 28b Bileşiğine ait titrasyon verileri.....</b>	<b>60</b>
<b>Çizelge 4.12. 28b Bileşiğinin <math>pK_a</math> değerleri.....</b>	<b>62</b>
<b>Çizelge 4.13. 28c Bileşiğine ait titrasyon verileri.....</b>	<b>63</b>
<b>Çizelge 4.14. 28c Bileşiğinin <math>pK_a</math> değerleri.....</b>	<b>66</b>
<b>Çizelge 4.15. 28d Bileşiğine ait titrasyon verileri.....</b>	<b>66</b>
<b>Çizelge 4.16. 28d Bileşiğinin <math>pK_a</math> değerleri.....</b>	<b>69</b>
<b>Çizelge 4.17. <i>M. tuberculosis</i> H37Rv standart suşuna karşı test edilen</b>	
bileşiklerin MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ) .....	69

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- <sup>13</sup>C NMR:** Karbon-13 Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi  
**<sup>2</sup>D-COSY:** İki Boyutlu Homonükleer Korrelasyon Spektroskopisi  
**DEPT:** Distortionless Enhanced By Polarization Transfer  
**DCM:** Diklorometan  
**DMSO:** Dimetilsülfoksit  
**E.N:** Erime noktası  
**ESI:** Elektron Sprey İyonlaşma  
**FT-IR:** Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi  
**HMQC:** Heteronuclear Multiple Quantum Correlation  
**HRMS:** Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi  
**<sup>1</sup>H NMR:** Hidrojen-1 (Proton) Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi  
**İTK:** İnce Tabaka Kromatografisi  
**Kat. No:** Katolog Numarası  
**MS:** Kütle Spektrometresi  
**MİK:** Minimum inhibisyon konsantrasyonu  
**Ph:** Fenil  
**TMS:** Tetrametilsilan  
**UV-GB:** Ultraviyole-Görünür Bölge  
**s:** Singlet  
**brs:** Broad singlet  
**d:** Dublet  
**dd:** Dubletin dubleti  
**t:** Triplet  
**q:** Kuartet  
**m:** Multiplet  
**J:** Jiromanyetik Sabiti

## ÖZET

### Potansiyel Biyoaktif Polisüstitüe Tiyohidantoin Türevi Yeni Bileşiklerin Eldesi, Karakterizasyonu ve İyonlaşma Sabitlerinin Belirlenmesi

Tez çalışması kapsamında, 2-tiyohidantoin pirolidin türevi bazı yeni bisiklik bileşikler sentezlendi. Elde edilen bileşiklerin potansiyometrik titrasyon metodu ile asit iyonlaşma sabitleri belirlendi ve *in vitro* antitüberküloz aktiviteleri incelendi.

Birinci aşamada uygun aminoasit esterlerinden çıkılarak, imin azometin yilür 1,3-dipolar halkalı katılma tepkimeleri ile elde edilen pirolidinlerin benzoilizotiyosiyanat ile tepkimeleri sonucu aminokarbotiyol pirolidin türevi bileşikler sentezlendi. Bu bileşiklerin halkalaşma tepkimeleri sonucu polisüstitüe tiyohidantoin türevi bileşikler elde edildi. Elde edilen bileşiklerin yapıları <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR, MS, HRMS ve tek kristal X-ışını kırınımı gibi analitik tekniklerle aydınlatıldı.

İkinci aşamada, sentezlenen tiyohidantoin türevi ve aminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerin asit iyonlaşma sabitleri potansiyometrik titrasyon metodu ile belirlendi. Titrasyon işlemi, bileşiklerin asetonitril-su (20:80, v/v) çözücü sisteminde hazırlanan  $2 \times 10^{-4}$  M'lık çözeltileri ile,  $25 \pm 0.1$  °C'de sodyum klorür ve hidroklorik asit varlığında ve titrant olarak sodyum hidroksitin kullanılmasıyla gerçekleştirildi. Molspin Titrasyon Sistemiyle elde edilen datalardan HYPERQUAD bilgisayar programı yardımıyla asit iyonlaşma sabitleri belirlendi.

Üçüncü aşamada, tiyohidantoin türevleri ile aminokarbotiyol pirolidin türevlerinin *in vitro* antitüberküloz aktiviteleri standart ilaçlar olarak izoniyazid ve etambutol kullanılarak Microplate Alamar Blue yöntemiyle *M. tuberculosis* H37Rv standart suşuna karşı incelendi. Bu bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı 62.5-125 µg/ml aralığında aktivite gösterdiği tespit edildi.

**Anahtar kelimeler:** Potansiyometrik titrasyon, asit iyonlaşma sabiti, tiyohidantoin türevleri, aminokarbotiyol pirolidin türevleri, antimikobakteriyel aktivite.

## ABSTRACT

### Preparation and Characterization of Novel Potential Bioactive Polysubstituted Thiohydantoin Derivatives and Acid Ionization Constants Determination

In this study, some novel bicyclic 2-thiohydantoin pyrrolidine derivatives were synthesized. Ionization constants of the prepared compounds were determined by potentiometric titration method and their *in vitro* antituberculosis activity were investigated.

In the first step, aminocarbothiol pyrrolidine derivatives were synthesized from benzoylthiocyanate and corresponding pyrrolidines which were prepared from aminoacid esters *via* imine azomethine ylide 1,3-dipolar cycloaddition reaction. Polysubstituted thiohydantoin derivatives were prepared from corresponding aminocarbothiol pyrrolidines *via* cyclization reaction. The characterization and structural determination were made by analytical techniques such as <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR, MS, HRMS and single crystal X-ray.

In the second step, acid ionization constants for  $2 \times 10^{-4}$  M of the synthesized thiohydantoin derivatives and aminocarbothiol derivatives were determined in acetonitrile-water (20:80, (v/v)) hydroorganic solvent system at  $25 \pm 0.1$  °C by using potentiometric titration method in the presence of sodium chloride and hydrochloric acid, and sodium hydroxide were used as titrant. Acid ionization constants were determined from obtained data by Molspin Titration System using HYPERQUAD computer program.

In the third step, *in vitro* antituberculosis activity of thiohydantoin and aminocarbothiol pyrrolidine derivatives using izoniazid and etambutol as standart drugs were investigated against *M. tuberculosis* H37Rv standard strains by Microplate Alamar Blue Method. The tested compounds showed antimycobacterial activity in the range of 62.5-125 µg/ml against *M. tuberculosis* H37Rv strains.

**Keywords:** Potentiometric titration, acid ionization constant, thiohydantoin derivatives, aminocarbothiol pyrrolidine derivatives, antimycobacterial activity

# 1. GİRİŞ

İlaç araştırmalarında önemli bir yer teşkil eden heterosiklik yapılardan tiyohidantoinlerin hem farmakofor grup olarak hem de biyoaktif moleküllerin eldesinde ara ürün olarak kullanılmalarından dolayı bu bileşiklerle ilgili çalışmalar artarak devam etmektedir (1-5). Tiyohidantoin yapısına sahip birçok bileşğin, farklı biyolojik özellikler göstermelerinin yanı sıra (5, 6), bazı alkaloidlerin sentezinde ara ürün olarak kullanıldığı da bilinmektedir (7). Antibakteriyel (8), antimikobakteriyel (3), antifungal (7, 9), antiviral (2) ve antikonvulsant (2, 7) gibi çeşitli biyoaktivitelere sahip bazı bileşiklerin yapılarında yer almalarından dolayı, tiyohidantoinlerin bisiklik (10), trisiklik ve polisiklik halka sistemlerine fused veya spiro olarak bağlandıkları bileşikler üzerinde çalışmalar yapıldığı literatürde bilinmektedir (11, 12). Farmakofor grup ve ara ürün olarak kullanımları önemli bir yer teşkil eden beş üyeli halkalı yapıya sahip pirolidinler de ilaç araştırmalarında önemli bir yer tutmaktadır (13, 14). Değişirilebilir süstitüe gruplara sahip pirolidinlerin, regio ve stereoseçici olarak elde edilebilmeleri bu yapıyı daha da önemli kılmaktadır (15-18).

İlaç araştırmalarında ve ilaç moleküllerinin canlı sistemdeki durumları hakkında önemli bilgi veren asit iyonlaşma sabitlerinin belirlenmesi ile ilgili yeni metotların geliştirilme çalışmaları artarak devam etmektedir (19, 20). Ucuz ve yüksek doğruluğa sahip potansiyometrik veya spektrofotometrik titrasyon metotları bu yöntemler arasında en yaygın kullanılan yöntemlerdir (21). Biyolojik örnekler başta olmak üzere çeşitli numuneler içerisinde bulunan moleküllerin asit iyonlaşma sabitlerinin belirlenmesi için elektroforetik metotlar ve NMR spektroskopisinin de kullanıldığı literatürde yer almaktadır (22-24).

Bu çalışmada potansiyel biyolojik öneme sahip polisüstitüe 2-tiyohidantoin ve aminokarbotiyol pirolidin türevi yeni bileşiklerin elde edilmesi, potansiyometrik titrasyon metodu ile asit iyonlaşma sabitlerinin belirlenmesi ve antimikobakteriyel özelliklerinin incelenmesi amaçlandı.

Tez çalışmasının ilk aşamasında imin azometin yilür 1,3-dipolar halkalı katılma tepkimeleri ile elde edilen pirolidinlerin benzoilizotiyosiyanat ile tepkimeleri sonucu



pirolidin halkasını bulunduran aminokarbotiyol türevi yeni bileşikler sentezlendi. Elde edilen aminokarbotiyol pirolidin türevlerinin baz varlığında halkalaşma tepkimesi ile polisüstitüe tiyohidantoin türevlerinin sentezi gerçekleştirildi. Bileşiklerin yapıları nükleer magnetik rezonans (NMR) spektroskopisi, Fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi (FT-IR), kütle spektrometrisi (MS) ve tek kristal X-ışını kırınımı gibi analitik tekniklerle aydınlatıldı.

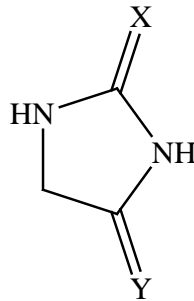
Çalışmanın ikinci aşamasında, elde edilen yeni bileşiklerin asit iyonlaşma sabitleri, su-organik çözücü sisteminde potansiyometrik titrasyon sonucu elde edilen verilerden yararlanılarak HYPERQUAD bilgisayar programı ile belirlendi.

Son aşamada ise yapıları aydınlatılan bazı yeni bileşiklerin Microplate Alamar Blue yöntemi ile *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı antimikobakteriyel özellikleri de incelendi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tiyohidantoinler ve Özellikleri

Hetero atom olarak yapılarında azot atomu bulunduran heterosiklik bileşikler ilaç araştırma çalışmalarının önemli sınıfını temsil etmektedir (25). Yapılarında iki azot atomu bulunduran heterosiklik bileşik gruplarından hidantoinler **1a**, iki karbonil grubunu da bulundurmaktadır (26, 27). Çok sayıda alkaloidin, ilaç molekülünün ve biyoaktif moleküllerin yapılarında yer alan hidantoinlerin kükürt analogu olan tiyohidantoinler de ilaç kimyasının azot atomu bulunduran çok önemli bir sınıfını temsil etmektedir (6, 7, 28). Tiyohidantoinler, azot atomlarının, tiyokarbonil ve/veya karbonil gruplarının yapıdaki pozisyonlarına göre farklı şekilde adlandırılırlar. Tiyohidantoinlerin en yaygın olarak bilineni, yapısında iki azot atomu ile birlikte bir tiyokarbonil ve bir karbonil grubu bulunduran beş üyeli heterosiklik bir yapı olan 2-tiyohidantoin **1b**, 2-tiyooksoimidazolidin-4-on olarak da bilinmektedir (10, 26). Bununla birlikte, hidantoinlerin 4-tiyokso (4-tiyooksoimidazolidin-2-on) analogları 4-tiyohidantoinler **1c** (29, 30) ve 2,4-ditiyon (imidazolidin-2,4-ditiyon) analogları ise 2,4-ditiyohidantoinler **1d** (31) olarak adlandırılmaktadır.



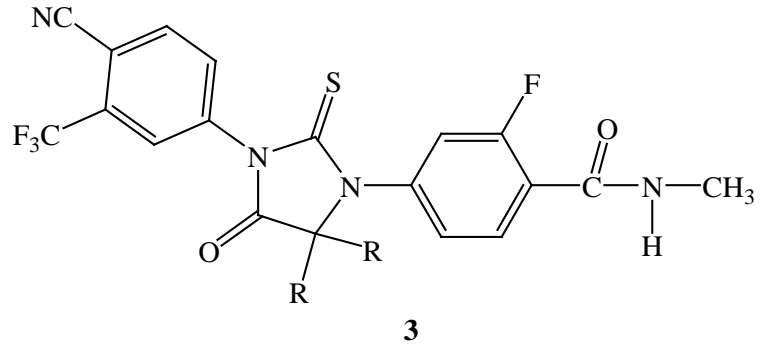
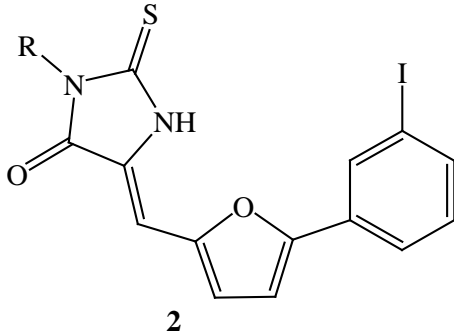
**1a)** X = O, Y = O

**1b)** X = S, Y = O

**1c)** X = O, Y = S

**1d)** X = S, Y = S

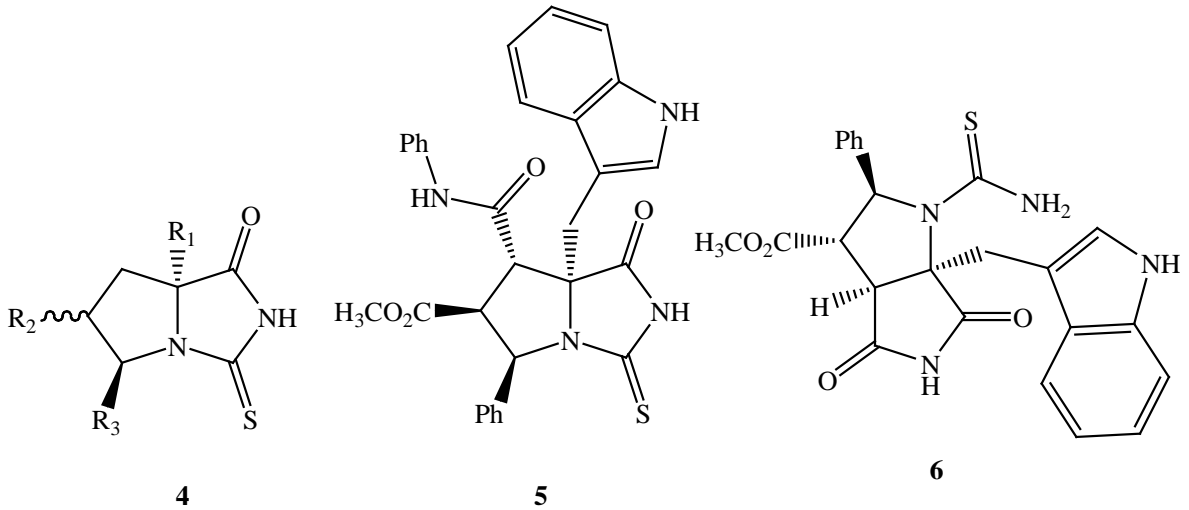
Tiyohidantoin yapısının biyoaktif özellik gösteren çok sayıda molekülün yapısında yer almasından dolayı, bu yapının farmakofor grup ve sentetik ara ürün olarak tasarlanmalarıyla ilgili çalışmaların yoğun bir şekilde yapılmakta olduğu da literatürde bilinmektedir (1, 32, 33). Bununla birlikte, çok sayıda doğal ve sentetik biyoaktif molekülün eldesinde ara ürün olarak kullanılan tiyohidantoinlerin, deniz canlısı olan *Agelas dispar* sponundan izole edilen dispasamidin alkaloidinin (34), bir başka deniz doğal ürünü olan *Leucetta microraphis* sponundan izole edilen ve lökotrin B4 reseptör antagonist ailesinden olan lösettemin B (35) ile doğal alkaloidler olan Poliandrokarpamin A ve B'nin (36) sentetik olarak eldelerinde kullanıldıkları literatürde rapor edilmiştir. Tiyohidantoin yapısı bulunduran bileşiklerin bazılarının antibakteriyel (37, 38), antifungal (3, 39), antimikobakteriyel (3, 40), antitümöral (2, 8, 41, 42), antimalariyal (43) antiviral (9, 28, 44, 45), antikonvulsant (8) ve antiepileptik (46) özelliklerinin yanı sıra glikojen fosforilaz (5, 47-49) yağ asit amid hidrolaz (6, 50, 51) ve aldoz redüktaz (52) inhibitörü olarak etki gösterdikleri literatürde bilinmektedir. Ono ve ark. (53) dizaynını ve sentezini gerçekleştirdikleri bazı tiyohidantoin türevlerinin (2) Alzheimer hastalarının beyinlerindeki tau patolojisini tespit etmede kullanımları üzerine çalışmalar gerçekleştirmişlerdir. Jung ve ark. (9) ise kastrasyon dirençli prostat kanseri için tiyohidantoin androjen reseptör antagonistleri üzerinde yaptıkları yapı-aktivite ilişkisi çalışmaları sonucunda, hormon refrakter prostat kanserinin tedavisi için klinik aday olabilecek tiyohidantoin türevleri (3) sentezlediklerini rapor etmişlerdir.



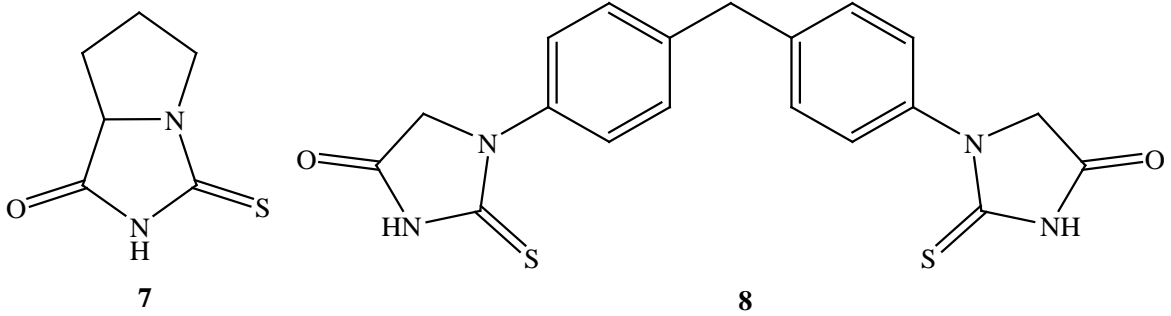
Rijit düzlemsel bir yapıya sahip olmalarından dolayı 2-tiyohidantoin türevlerinin DNA problemleri için iyi birer aday oldukları da Majouga ve ark. tarafından rapor edilmiştir (54).

### 2.1.1. Bisiklik Tiyohidantoinler ve Özellikleri

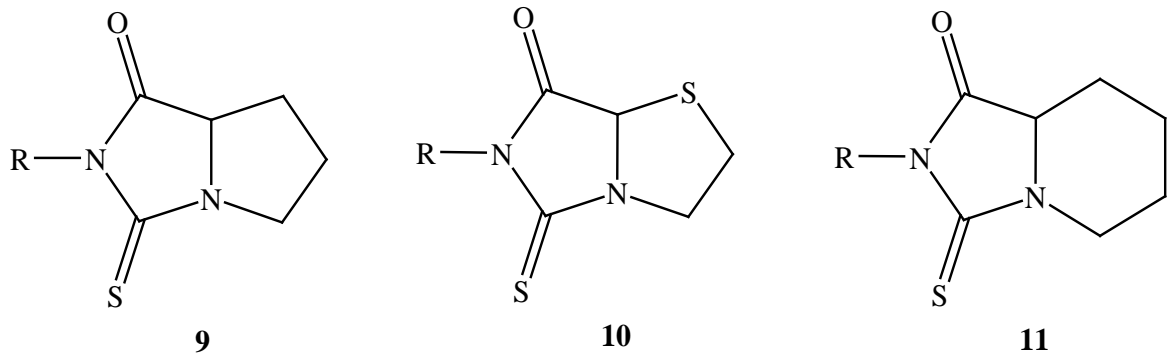
Tiyohidantoin halkasını bulunduran bileşiklerin önemli biyolojik aktiviteler göstermelerinden dolayı bu heterosiklik yapıyı fused veya spiro olarak bulunduran bisiklik halka sistemlerinin eldeleri ile ilgili çok sayıda çalışmanın yapıldığı literatürde bilinmektedir (11, 47). Döndaş ve ark. (10) çeşitli aminokarbo-*N*-tiyol pirolidin türevlerinin susuz metanol ortamlarında ve sodyum metoksit varlığında halkalaşma tepkimesi sonucu yüksek verimle bisiklik halka sistemine sahip polisüstitüe pirolidin 2-tiyohidantoin türevi bileşikler **4** sentezlediklerini rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada pirolidin, pirolidindion bulunduran aminokarbo-*N*-tiyol türevlerinin sodyum metoksit varlığında halka açılması tepkimesini takiben halka kapanması ile devam eden tepkimeler sonucunda yeni sübstiüe grup bulunduran pirolidin, 2-tiyohidantoin türevi bisiklik halka sistemi **5** ile birlikte bisiklik tiyokarbomoil pirolidin türevleri de **6** sentezlenip yapıları aydınlatılmıştır.



Kumar ve ark. (26) *N*-siyano pirolin metil esterinin etil tiyofosfonat varlığında gerçekleşen halkalaşma tepkimesi sonucu 2-tiyohidantoin türevi bileşimini **7** ve aynı çalışmada metil 3-(4-(4-((2-metoksi-2-oksoetil)siyanamido)benzil)fenil)-3-siyanopropanoat bileşiminin etil tiyofosfonat varlığında gerçekleşen halkalaşma tepkimesi sonucu bis tiyohidantoin türevi **8** bileşimini de sentezlediklerini rapor etmişlerdir.

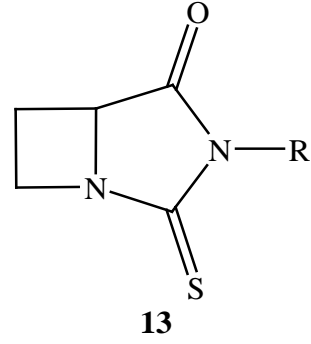
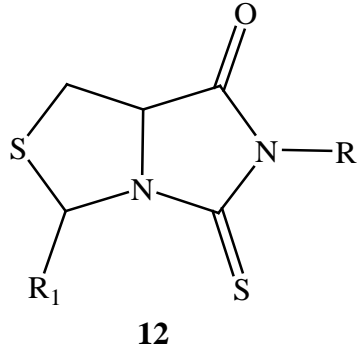


Wu ve ark. (55) tiyokarbonildimidazol ile tert-bütül karbazatın reaksiyonunu takiben çeşitli  $\alpha$ -amino asitlerle halkalaşma tepkimesi sonucu, tiyohidantoin bulunduran bisiklik halka sistemlerini **9**, **10**, **11** tek reaksiyon kabında sentezlediklerini rapor etmişlerdir.

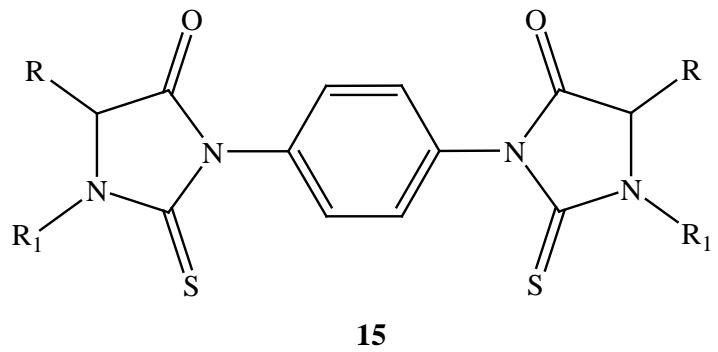
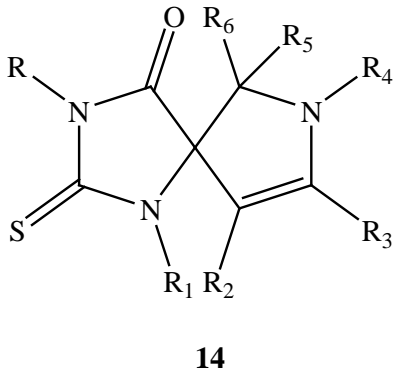


Rantal ve ark. (56) tiyazolidin-2,4-dikarboksilik asit türevinden çıkarak bazik ortamda fenilzotiyosiyanat ile devam eden ve halkalaşma tepkimesi ile sonuçlanan

tepkimeler sonucunda tiyazolidin, tiyohidantoin türevi çeşitli bisiklik 5-tiyookso-tetrahidroimidazol[1,5-c]tiyazol-7(3H)-on türevi bileşikler **12** sentezlediklerini belirtmişlerdir. Nagasawa ve ark (57) ise azetidin-2-karboksilik asitin fenilizotiyosiyanat ile tepkimesini takip eden halkalaşma tepkimesi sonucu azetidin, tiyohidantoin türevi bisiklik halka sistemini **13** sentezlemişlerdir.

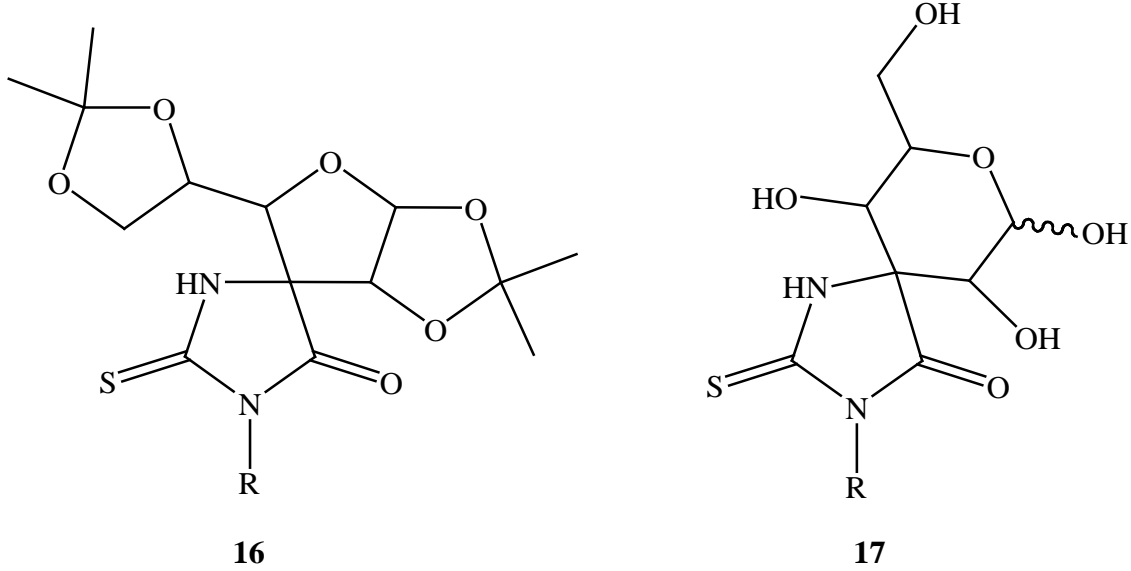


Santeusanio ve ark. (58)  $\alpha$ -aminohidrazon türevlerinin izotiyosiyanat türevleri ile tepkimesi sonucu 2-tiyohidantoin türevi bileşikler elde ettiklerini, bu bileşiklerin de sodyum metoksit varlığında 1,2-diaza-1,3-dien türevleri ile tepkimeleri sonucu spiro yapıda bisiklik 2-tiyohidantoin türevlerinin **14** sentezinin yanı sıra aynı çalışmada bazı bis(2-tiyohidantoin) türevlerinin **15** sentezlerini de gerçekleştirdiklerini rapor etmişlerdir.



Gasch ve ark (59) çeşitli izotiyosiyanat ve aminler ile 3-amino-metoksikarbonil ve 3-izotiyosiyanato-3-metoksikarbonil glukofuranoz türevlerinin tepkimeleri sonucu 2-

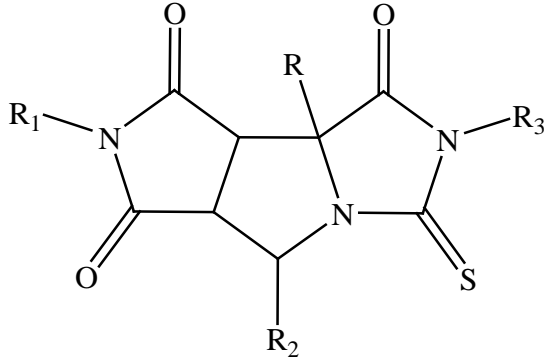
tiyohidantoin türevi spiro yapıda psüdonükleosidler **16** sentezlediklerini, bu psüdonükleosidlerin bazılarının asidik ortamda yapısal düzenlenmeleri sonucunda da spiranik tiyohidantoin türevlerinin **17** eldesini gerçekleştirdiklerini, bu bileşiklerin glikosidaz ve glikojen fosforilaz inhibitör özelliklerini incelediklerini rapor etmişlerdir.



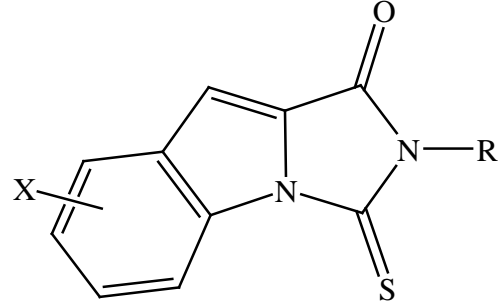
### 2.1.2. Tiyohidantoin Yapısı Bulunduran Trisiklik ve Polisiklik Bileşikler

Tiyohidantoin yapısının bağlı bulunduğu trisiklik veya polisiklik halka sistemlerinin eldeleri ile ilgili çalışmaların da yapıldığı literatürde yer almaktadır (11, 12). Zhang ve ark. (60) tek reaksiyon kabında halkalı katılma ile elde ettikleri florlu pirolin türevi bileşiğin feniltiyosiyanat ile tepkimesi sonucu tiyoüre türevi bileşiği sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiğin potasyum karbonat ile mikrodalgada halkalaşması sonucunda 2-tiyohidantoin türevi trisiklik bileşikleri **18** sentezledikleri belirtilmiştir. Carter ve ark. (61) 2-tiyohidantoin türevi trisiklik yapıda bileşikler **19** sentezleyip, tümör nekrozis faktor- $\alpha$  antagonist özelliklerini

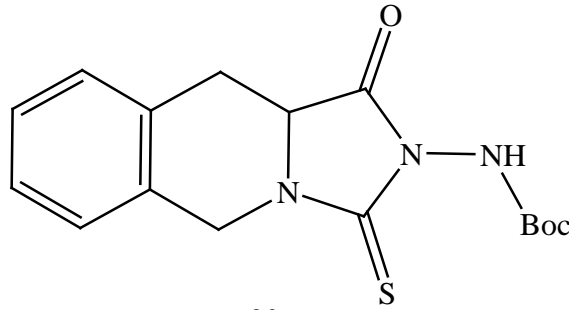
incelemişlerdir. Wu ve ark. (55) 2-tiyohidantoin, piperidin ve benzen yapılarını bulunduran trisiklik bileşiğini **20** sentezlediklerini ve yapılarını aydınlattıklarını rapor etmişlerdir.



**18**



**19**



**20**

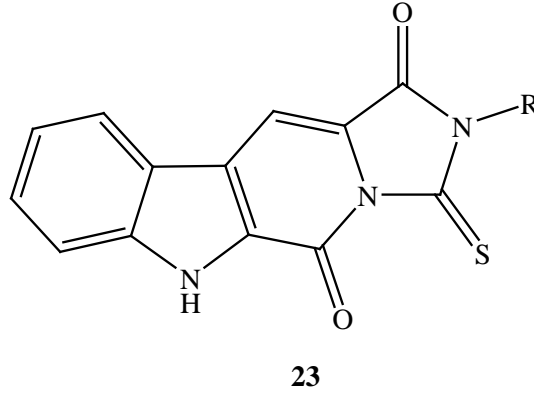
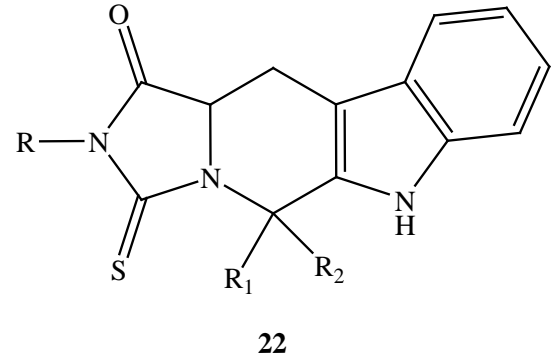
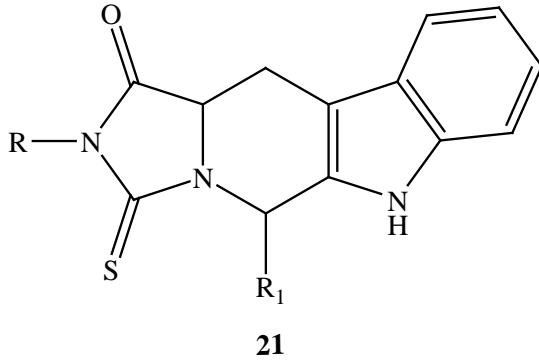
Abadi ve ark. (62) triptofan aminoasidi metil esterinden Pictet-Spengler tepkimesi ile elde edilen 1,3-disübstitüe tetrahidro- $\beta$ -karbolin türevi bileşiklerin etilizotiyosiyanat ile tepkimeleri sonucunda 2-tiyohidantoin bulunduran tetrasiklik halka sistemli yeni tadalafil analoglarını **21** sentezlemişlerdir. Abadi ve ark aynı çalışmada, sentezledikleri bileşiklerin fosfodiesteraz ve kolon tümör hücre büyüme inhibitörleri olarak biyolojik özellikleri üzerinde de çalışmalar yapmışlardır (62).

Sun ve ark. (7) ise mikrodalga varlığında, Boc- grubu bağlı L-triptofanın hidroksil etil metil imidazoliyum tetrafloroborat ile elde edilen iyonik sıvı konjugasyonlu ürünün asidik ortamda çeşitli ketonlarla Pictet-Spengler halkalaşması sonucu tetrahidro- $\beta$ -karbolin türevi bileşiklerin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Daha sonra bu bileşiklerin mikrodalga



varlığında izotiyosiyanat türevleri ile tepkimeleri sonucunda 2-tiyohidantoin ve tetrahidro- $\beta$ -karbolin türevi tetrasiklik halka sistemli bileşikler **22** sentezlemiştir (7).

Jakse ve ark. (63) 2-tiyohidantoin bulunduran tetrasiklik türevlerini **23**, etil 3-formil-1*H*-indol-2-karboksilatın 2-tiyohidantoin türevleri ile tepkimeleri sonucu sentezlediklerini belirtmişlerdir.



## 2.2. Asit İyonlaşma Sabiti, Önemi ve Belirleme Yöntemleri

### 2.2.1. Asit İyonlaşma Sabiti ve Önemi

Bir molekülün iyonizasyon yeteneği, protonasyon sabiti olarak da bilinen asit iyonlaşma sabiti ( $K_a$ ) ile ölçülür (19-21). Asit iyonlaşma sabitinin değeri  $K_a$  değerininin

negatif logaritması olan  $pK_a$  değeri ile de ifade edilir (64-66). Bir molekülün iyonlaşması hakkında bilgi veren bu değer, ilaç moleküllerinin formülasyonlarının hazırlanmasında da yararlı olan önemli fizikokimyasal parametrelerden biridir (67). Bir iyonlaşabilen gruba sahip olan bileşikler için  $pK_a$  değeri, iyonlaşma seviyesi miktarının %50 sinde pH'ı gösterir (20). Bir başka ifadeyle, bir molekülün  $pK_a$  değeri molekülün %50'sinin protonlandığındaki pH olarak tanımlanır (19). Bir molekülün belirli bir pH'daki  $pK_a$  değeri, Henderson-Hasselbalch matematiksel eşitliği kullanılarak tahmin edilebilir (19, 21). Birçok ilaç molekülü zayıf asit veya zayıf baz karakterli olup, onun  $pK_a$  değeri iyonik gücünü temsil etmektedir (19). Bir ilacın  $pK_a$  değerinin bilinmesi yalnızca analitik prosedürlerin değil aynı zamanda ilaç endüstrisinde yeni ilaç dozajı formlarının geliştirilmesinde de önemlidir (67). Yeni ilaç geliştirmede bir bileşiğin  $pK_a$  değerinin belirlenmesinin en önemli etkilerinden biri de çözünürlüğünün anlaşılması hakkında bilgi vermesidir. Bununla birlikte, bir ilacın reseptöre bağlanması, metabolizması, eliminasyonu, hücre geçirgenliği gibi ve daha fazlası hakkında bilgi veren  $pK_a$  değeri, başta kimya, eczacılık, tıp ve biyoloji olmak üzere çok farklı bilimlerin araştırma alanlarına önemli katkılar sağlamaktadır (19, 64-67).

### 2.2.2. Asit İyonlaşma Sabiti Belirleme Yöntemleri

$pK_a$  değerinin belirlenmesinin ilaç Ar-Ge çalışmalarında önemli bir yeri olmakla birlikte, bir çok bilim alanı da elde edilen bu veriden sıklıkla yararlanmaktadır (19). Önemli bilgiler veren  $pK_a$  değerlerinin hassas, doğru, tekrarlanabilir ve ucuz olarak bir çok numune çeşidinde belirlenebilmesi için çeşitli metotlar geliştirilmiştir (20, 64, 68). İlaç moleküllerinin genellikle zayıf organik asit veya baz karakterli olmalarından dolayı sudaki çözünürlükleri azdır (19). Bundan dolayı  $pK_a$  değerlerinin farklı çözücü veya çözücü karışımlarında belirlenmeleri ile ilgili de literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır (69, 70).

Çeşitli bileşik sınıflarının  $pK_a$  değerlerinin belirlenmesinde yoğun olarak kullanılan yöntemler başta potansiyometrik (71) ve spektrofotometrik (72) titrasyonlar olmak üzere elektroforetik yöntemler (21), sıvı kromatografisi (73) ve NMR spektroskopileri (21) de bu alanda en çok başvurulan yöntemler arasında yerlerini almaktadırlar. Bununla birlikte, bu

yöntemlerden elde edilecek datalardan  $pK_a$  değerlerinin daha doğru ve hassas bir şekilde hesaplanabilmesi için çeşitli bilgisayar programları da geliştirilmiştir (19, 71, 74, 75).

### 2.2.2.1. Potansiyometrik Titrasyon

Bir çözeltinin elektrokimyasal potansiyelinin ölçülmesi temeli üzerine kurulan potansiyometrik analiz bir indikatör elektrot yardımıyla potansiyometrik titrasyon yöntemi ile belirlenir (21,76). Potansiyometrik titrasyon, renkli veya bulanık çözeltilere uygulanabilmekte ve numune çözeltisinde var olduğu bilinmeyen türlerin gözlenebilmesinde de analizciye önemli katkılar sağlamaktadır (64). Bu titrasyon yöntemi sulu veya susuz çözeltilerde çözünebilir bileşiklerin asit iyonlaşma sabitini ( $pK_a$ ) değerlerini belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır (23, 69). Susuz ortamlarda gerçekleştirilen potansiyometrik titrasyonlar genellikle organik bileşiklerin ve ilaç moleküllerinin, asitlik ve bazlık sabitlerinin belirlenmesinde standart yöntemdir (79, 80). Potansiyometri ve ultra viyole-görünür bölge (UV-GB) absorpsiyon spektrofotometrisi yöntemleri;  $pK_a$  değerlerini belirlemede kısa zamanda yüksek doğruluk ve tekrarlanabilirlik gibi özelliklerinden dolayı çok kullanılan yöntemlerdir (23, 70). Potansiyometrik titrasyon işlemleri sırasında yüksek pH larda gelecek hatadan kaçınmak için serbest karbonat çözeltisi ve çözünürlük problemlerinde su-organik çözücü karışımı kullanılabilir (69, 70). Bu yöntemin, saf olmayan ve kararsız bileşiklere uygulanamaması yöntemin dezavantajları arasında sayılabilir (23, 64, 77).

Potansiyometrik titrasyonlarda uygun bir pH metre ile, jeller dahil asidik ve bazik renkli veya renksiz çözeltiler, asit ve baz karışımları, poliasit ve polibazlar için titrasyon yapılabilir (76). Ayrıca zayıf asit ve bazların  $pK_a$  ve  $pK_b$  değerleri de bu yöntem ile belirlenebilmektedir. Bu da genellikle bir cam elektrot kullanılarak ayarlı kuvvetli bir bazla veya zayıf bir bazın ayarlı kuvvetli bir asit ile potansiyometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (64,78).  $pK_a$  değeri/değerleri, titrasyon eğrisinin şekli mevcut örnek ve örnek olmayan titrasyon ile karşılaştırılması ile hesaplanır (70). Bir molekülün  $pK_a$ 'sı *Henderson-Hasselbach* eşitliğinden yararlanılarak belirli bir pH'da, molekülün iyonlaşma derecesinden yararlanılarak belirlenebilir (19, 21).

Organik asit ve bazların büyük bir çoğunluğu suda çözülmediğinde bu maddeler hakkında yeterli bilgilerin (asit, baz, çökme, kompleksleşme, redoks) elde edilmesi de zor olduğundan su-organik çözücü karışımları da kullanılmaktadır (66, 81-84).

Potansiyometrik titrasyonlarda, oda sıcaklığının üstündeki sıcaklıklarda gerçekleştirilecek titrasyonlar sırasında yoğunlaşma sorununu önlemek için, potansiyometrik deneyler değişken sıcaklık titrasyonları için özel olarak tasarlanmış bir kap kullanılarak  $pK_a$  değerleri belirlenebilmektedir (85).

#### **2.2.2.2. UV-GB Spektrofotometrik Titrasyon**

Suda çözünen saf ya da safsızlığı ana bileşenle girişim yapmayan bileşiklerin  $pK_a$  değerleri genellikle spektrofotometri ile belirlenmektedir (69). Spektral bilgiler UV-GB spektrofotometresi ile kaydedilir. Yüksek duyarlılık ( $> 10^{-6}$  M) gibi önemli avantaja sahip olan bu yöntemde, örnek maddenin iki formunun spektral özelliklerindeki farklılıkların belirlenebilmesi için, numune iyonlaşabilen gruba yakın kromofor grup içermelidir (65, 69). Titrasyon sırasında numunenin absorpsiyon spektrumlarındaki değişiklikler, mevcut nötür ve iyonize türlerin konsantrasyonunu yansıtırlar (70). Absorbanstaki en büyük değişikliğin gözlemlendiği pH değeri,  $pK_a$  değerine karşılık gelir. Bu değişiklikler genellikle absorbansın zamana karşı grafiğinin birinci türev eğrisinden ya da farklı spektrumların üst üste çakıştırılması ile belirlenir. Spektral gradient analiz yöntemleri spektrofotometrik titrasyonların örnek hacimlerinde belirgin bir artış sağlarlar. Bu yöntemde, özel olarak formüle edilmiş iki tampon sistemi, doğrusal pH gradyanı oluşturmak için dağıtılmaktadır. Tamponlar, titrasyon sırasında iyonik şiddet ve tampon kapasitesindeki değişiklikleri en aza indirecek şekilde seçilir. pH değişikliği kalibrasyonu bilinen  $pK_a$  değerlerine sahip standartlar kullanılarak elde edilir (70).

#### **2.2.2.3. Kapiler Elektroferez**

Su-organik çözücü karışımlarında veya uygun bir kalibrasyon ile susuz çözücülerde  $pK_a$  değerlerini kapiler elektroferez (CE) ile de belirlemek mümkündür (64, 70). CE tekniği

ile kısa zamanda ve yüksek doğrulukta asit iyonlaşma sabitini belirlemek mümkündür. Bir ayırma tekniği olmasından dolayı saf olmayan örneklerle de uygulanabilmektedir. Ayrıca CE cihazlarının tam otomatik olmaları ve hassas sıcaklık kontrolünün mümkün olması gibi özellikleri ile uygun ve önemli bir metottur (20, 69, 70).

#### **2.2.2.4. Sıvı Kromatografik Yöntem**

Bazı bileşiklerin asit iyonlaşma sabiti değerlerinin belirlenmesinde, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) veya sıvı kromatografik (LC) gibi kromatografik yöntemler de kullanılmaktadır (22). LC yöntemi ile,  $pK_a$ 'nın belirlenmesi, kapasite faktörü ve hareketli fazın pH'sı arasındaki ilişkiye bağlıdır (64). Bunun için hareketli faz bileşeni ve ölçülecek pH için, alıkonma zamanı değerleri belirlenir (22, 23, 86).

Bu yöntemde, az miktarda maddeyle çalışılabilmesi, küçük safsızlıkların sorun olmaması, çalışılan numunelerin sudaki çözünürlüklerinin az olmasının önemli bir problem oluşturmaması bu yöntemin üstünlüklerindedir (87). Ancak, elde edilen  $pK_a$  değerlerinin standart sapmaları potansiyometrik ya da spektrofotometrik metotla elde edilenlerden daha yüksek olması ve hareketli fazın pH'sının bazen sorun oluşturması bu yöntemin dezavajlarıdır (23, 73). Bu nedenlerden dolayı belirlenebilen  $pK_a$  aralığının kolon kararlılığı tarafından sınırlandırılması gerekebilir. Ayrıca bu yöntemde gözlenen alıkonma zamanlarının uzun olmasından dolayı su ve su-organik çözücü karışımlarında  $pK_a$  değerlerinin belirlenmesi bazen zor olabilmektedir (23).

#### **2.2.2.5. NMR Yöntemi**

NMR ile asit iyonlaşma sabitinin belirlenmesinde temel prensip, komşu asidik veya bazik grupların protonasyon durumuna bağlı olarak NMR-aktif çekirdeklerin kimyasal kaymalarındaki değişiktir (24, 64). NMR ölçümlerinde  $pK_a$ 'nın belirlenmesi,  $^1H$ ,  $^{13}C$  ya da  $^{15}N$  çekirdekleri içeren bileşiklerde, kimyasal kaymaların değişimi ile

belirlenebilmektedir. (64, 88, 89). NMR spektroskopisi pahalı olmasına rağmen biyolojik sıvılar gibi ortamlarda asidik ve bazik gruplar içeren diğer maddelerin varlığında da ölçüm yapılabilmekte ve bu nedenle *in vivo* bileşiklere doğrudan uygulanabilmektedir (88). NMR yöntemi genellikle asidik ve/veya bazik gruplar bulunduran amino asit, peptit ve ilaçlar için kullanılabilir. Ancak biyolojik türlerin ölçülecek örnekte mikromolar konsantrasyonlarda olması NMR ile ölçümü yapmayı zorlaştırmaktadır (89).

### **2.3. Mikobakteriler**

Tüberküloz, tüberküler basillerin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır (90). Modern tıp bilimlerinde gerçekleştirilen ilerlemelere rağmen tüberküloz yaşamı tehdit etmeye devam etmekte ve dünya genelinde ölümlere neden olmaktadır. *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu şiddetli enfeksiyonlar, ilaca dirençli tüberkülozun gelişmesinden dolayı son yıllarda artmıştır (91). Çoklu ve yaygın ilaca dirençli tüberkülozun büyüyen sorunu tüberkülozun kontrolü için çok ciddi bir problem olmaya devam etmektedir. Bu alanda yapılan ilaç Ar-Ge çalışmalarında, geliştirilen ilaç için tüberküloz direncinin ortaya çıkmasının engellenmesi ve ilacın kombine edilen diğer ilaçlarla aktivitesinin artırılması stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır (92).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Sentezlenen Bileşiklerin Eldesinde Kullanılan Kimyasallar

**2,4-Diklorobenzaldehit (Kat. No: 8.20433):** Pirolidin türevi bileşiklerin sentezinde kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**2,4-Dimetoksibenzaldehit (Kat. No: 8.20486):** Pirolidin türevi bileşiklerin sentezinde kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**4-Klorobenzaldehit (Kat. No: 8.02453):** Pirolidin türevi bileşiklerin sentezinde kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**4-Metoksibenzaldehit (Kat. No: 8.22314):** Pirolidin türevi bileşiklerin sentezinde kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Amonyak (Kat. No: 1.05432):** Merck firmasından %25'lik olarak alınan amonyak baz olarak kullanılmıştır.

**Amonyum klorür (Kat. No: 11209):** Ekstraksiyon işleminde kullanılan madde Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir.

**Asetonitril (Kat. No: 1,00004):** Merck firmasından temin edilen asetonitril sentez reaksiyonlarında çözücü olarak kullanılmıştır.

**.Benzoilizotiyosiyanat (Kat. No: 26,165-3):** Aroilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerin sentezinde kullanılan madde Aldrich firmasından temin edilmiştir.

**Dietil eter (Kat. No: 1.00921):** Çözücü olarak kolon kromatografisinde ve kristallendirmede kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Diklorometan (Kat. No: 1.06051):** Merck firmasından temin edilen susuz diklorometan reaksiyon ortamı için çözücü olarak kullanılmıştır.

**Etil asetat (Kat. No:1.09623):** Çözücü olarak kolon kromatografisinde kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Fenilalaninmetil ester hidroklorür (Kat No: P17202):** İmin eldesinde kullanılan madde Aldrich firmasından temin edilmiştir.

**Fenilglisin metil ester (Kat No: 307882):** İmin eldesinde kullanılan madde Aldrich firmasından temin edilmiştir.

**N-Fenilmaleimid (Kat. No: P271000):** Azometin yilür 1,3-dipol halkalı katılma tepkimesinde dipolarofil olarak kullanılan madde Sigma firmasından temin edilmiştir.

**Fenil vinil sülfon(Kat No: 79293):** Azometin yilür 1,3-dipol halkalı katılma tepkimesinde dipolarofil olarak kullanılan madde Sigma firmasından temin edilmiştir.

**n-Hekzan (Kat. No: 208752) :** Çözücü olarak kolon kromatografisinde ve kristallendirmede kullanılan madde Sigma firmasından temin edilmiştir.

**Ksilen (Kat. No: 16446):** Prolidin türevlerinin sentezi için çözücü olarak kullanılan madde Riedel-DeHaen firmasından temin edilmiştir.

**Magnezyum sülfat (Kat. No: 1,06067):** Su tutucu olarak kullanılan saf susuz madde Merck firmasından alınmıştır.

**Metanol (Kat. No: 1.06012):** Çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Metilakrilat (Kat. No: 8.00841):** Azometin yilür 1,3-dipol halkalı katılma tepkimesinde dipolarofil olarak kullanılan madde Sigma firmasından temin edilmiştir.

**N-Metilmaleimid (Kat. No: 389412):** Azometin yilür 1,3-dipol halkalı katılma tepkimesinde dipolarofil olarak kullanılan madde Sigma firmasından temin edilmiştir.

**Moleküler sieves (Kat. No: 1.05743):** Merck firmasından alınan madde reaksiyon ortamında su tutucu olarak kullanılmıştır.

**N-Siklohegzilmaleimid ( Kat No: 381543):** Azometin yilür 1,3-dipol halkalı katılma tepkimesinde dipolarofil olarak kullanılan madde Sigma firmasından temin edilmiştir.

**Silika jel 60 (Kat. No: 1,07734):** Kolon kromatografisinde kullanılan madde Merck firmasından alınmıştır.

**Sodyum klorür (Kat. No: 1.06400):** Ekstraksiyon işleminde kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Sodyum metoksit (Kat. No: 8.06538):** 2-Tiyohidantoin türevi bileşiklerin sentezinde halka düzenleme için kullanılan madde Merc firmasından temin edilmiştir.



**Toluen (Kat. No: 1.08323):** Prolidin türevlerinin sentezi için çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**L-Triptofanetilester hidroklorür (Kat. No: 93690):** İmin eldesinde kullanılan madde Aldrich firmasından temin edilmiştir.

### 3.1.2. İyonlaşma Sabitinin Belirlenmesinde Kullanılan Kimyasallar

**Asetonitril (Kat. No: 8.00015):** Potansiyometrik titrasyon ölçümlerinde çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Boraks (Kat. No: 101964):** Cam elektrodun kalibrasyonunda kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Hidroklorik asit (Merck):** 2-Tiyohidantoin ve aminokarbo-*N*-tiyol türevi bileşiklerin titrasyonunda ortamın pH'sını ayarlamak için analit çözelti bileşiminde kullanıldı.

**Potasyum hidrojen ftalat (Kat. No: 101965):** Sodyum hidroksit çözeltisinin ayarlanmasında ve cam elektrodun kalibrasyonunda kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Sodyum hidroksit (Kat. No: 106495):** Aminokarbo-*N*-tiyol türevi bileşiklerin potansiyometrik titrasyonlarda titrant olarak kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Sodyum klorür (Merck):** Potansiyometrik çalışmalarda ortamın iyonik şiddetini sabit tutmak için ve potansiyometrik ölçümlerde kullanılan elektrodun sıvı potansiyelinin etkisini azaltmak için dolgu çözeltisi olarak kullanıldı.

### 3.1.3. Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılmasında Kullanılan Analitik Cihazlar

**Erime Noktası Tayini Cihazı:** Stuart marka SMP3 dijital erime noktası tayini cihazı sentezlenen bileşiklerin erime noktalarının tayini için kullanıldı.

**FT-IR:** Perkinelmer marka FT-IR/FIR/NIR Spectrometer Frontier, ATR model FT-IR spektrometresi, sentezlenen bileşiklerin fonksiyonel gruplarını tespit etmek için kullanıldı. Ölçümler Horizontal ATR de, 400-4000 cm<sup>-1</sup> aralığında gerçekleştirildi.

**MS:** Agilent marka 6460 model Sıvı Kromatografisi / Kütle / Kütle Spektrometre kullanıldı.

**NMR:** Bruker Ultrashield Plus Biospin GmbH Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresinin AVANCE III 400 MHz NaNoBay FT-NMR ve Bruker UltrashieldTM, Q.E 300 Yüksek Çözünürlüklü 300 MHz NMR Spektrometresi kullanıldı. Çözücü olarak DMSO-d<sub>6</sub>, CDCl<sub>3</sub> ve iç standart olarak da TMS kullanıldı.

### 3.1.4. İyonlaşma Sabitinin Belirlenmesinde Kullanılan Cihazlar

**İyonmetre:** Potansiyometrik titrasyon işlemlerinde, Molspin pH-Metresi ve Orion 8102BNUWP ROSS ultra birleştirilmiş pH cam elektrottan da yararlanıldı.

**Magnetik Karıştırıcı:** Velp Scientifica Are Isıticılı Magnetik Karıştırıcı, Susuz ortam titrasyonu deneylerinde çözeltiyi magnet yardımıyla karıştırmada kullanıldı.

**Termostat:** Digiterm 100 Selecta termostatu, ortamın sıcaklığını kontrol altında tutmak için kullanıldı.

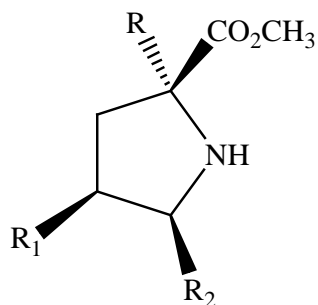
## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Polisüstitüe Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Eldesi

#### 3.2.1.1. Pirolidin Türevi Bileşiklerin Sentezi

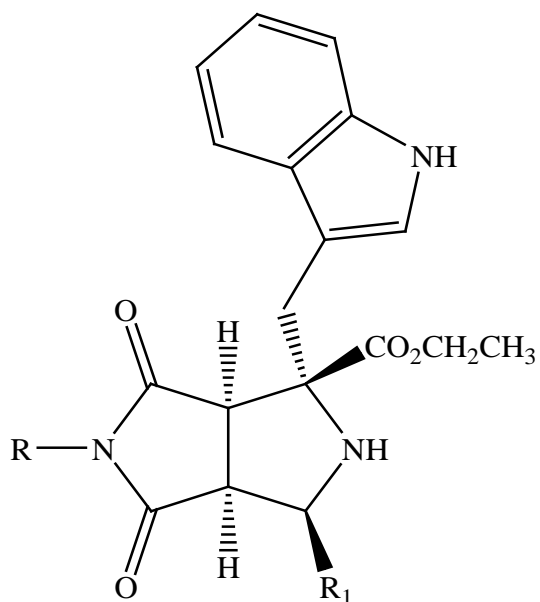
Aminokarbotiyol pirolidin türevlerinin sentezi için gerekli olan **24a-d** ve bisiklik **25a-c** pirolidin türevi bileşikler uygun aminoasit esterlerinden çıkılarak literatürde belirtilen imin azometin yilür ara basamağı üzerinden 1,3-dipolar halkalı katılma tepkimeleri (16, 93,

94) sonucu sentezlenip, yapıları  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , FT-IR ve MS, HRMS gibi analitik tekniklerle aydınlatıldı.



- 24a.** R = PhCH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = 2,4-dimetoksifenil  
**24b.** R = PhCH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = 2,4-diklorofenil  
**24c.** R = Ph R<sub>1</sub> = Fenilsülfonil, R<sub>2</sub> = 2,4-dimetoksifenil  
**24d.** R = Ph R<sub>1</sub> = Fenilsülfonil, R<sub>2</sub> = 2,4-diklorofenil

Şekil 3.1. Sentezlenen pirolidin türevi bileşikler

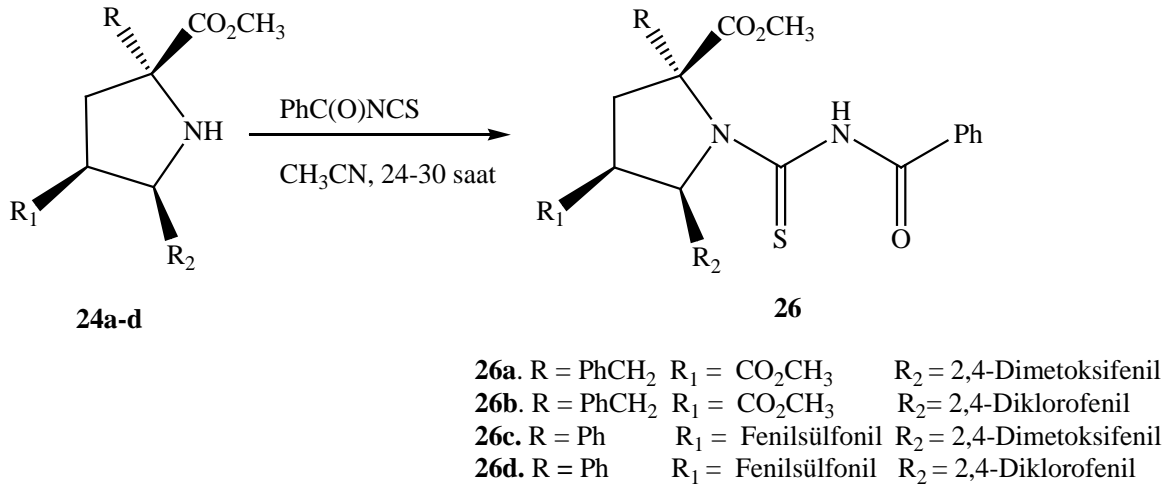


- 25a.** R = Sikloheksil R<sub>1</sub> = 4-Klorofenil  
**25b.** R = Ph R<sub>1</sub> = 4-Metoksifenil  
**25c.** R = CH<sub>3</sub> R<sub>1</sub> = 4-Metoksifenil

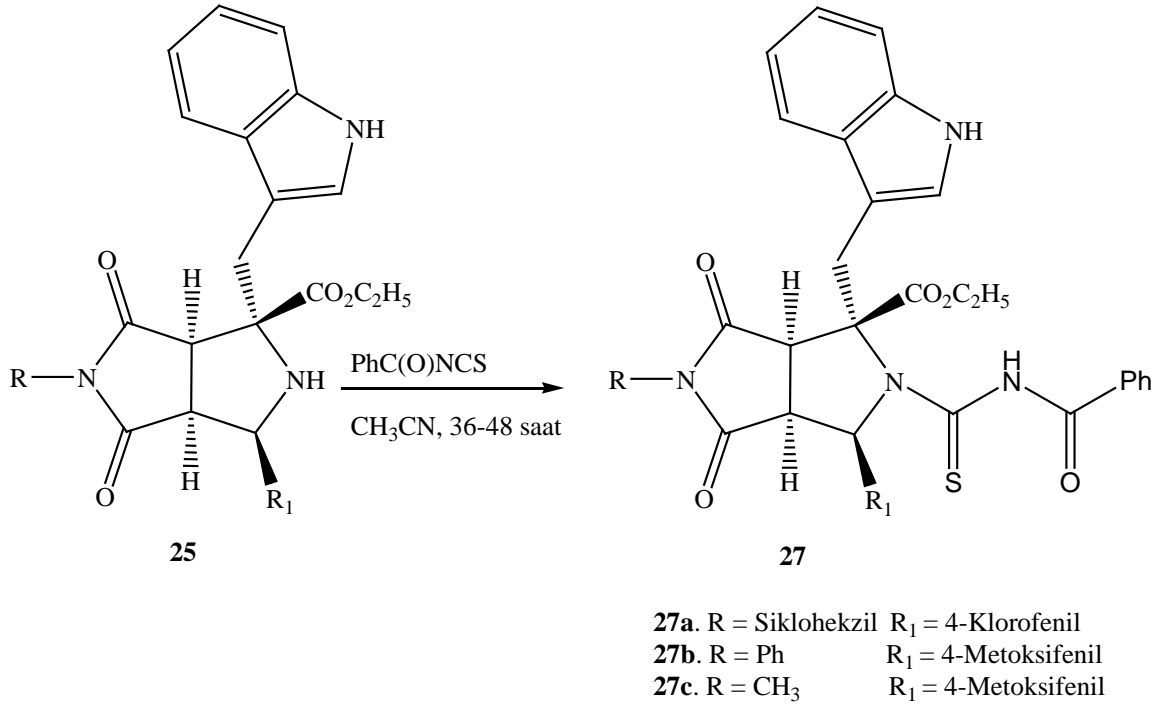
Şekil 3.2. Sentezlenen bisiklik pirolidin türevi bileşikler

### 3.2.1.2. Aminokarbotiyol Prolidin Türevi Bileşiklerin Sentezi

Tiyohidantoin bileşiklerinin sentezinde kullanılacak aminokarbotiyol pirolidin türevi (**26a-d**), (**27a-c**) yeni bileşikler literatürde belirtilen metotların modifikasyonu (15, 95) ile pirolidin türevi (**24a-d**), (**25a-c**) bileşiklerin benzoilzotiyosiyanat ile tepkimeleri sonucu sentezlenmiştir (Şema 3.1 ve Şema 3.2). Sentezlenen bileşiklerin yapıları <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS, HRMS ile belirlendi.



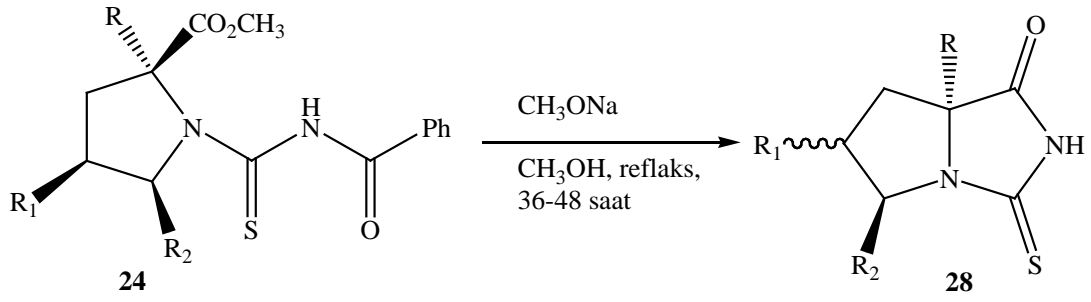
Şema 3.1. Arilaminokarbotiyol pirolidin türevi yeni bileşiklerin sentezi.



**Şema 3.2.** Bisiklik aminokarbotiyol pirolidin türevi yeni bileşiklerin sentezi.

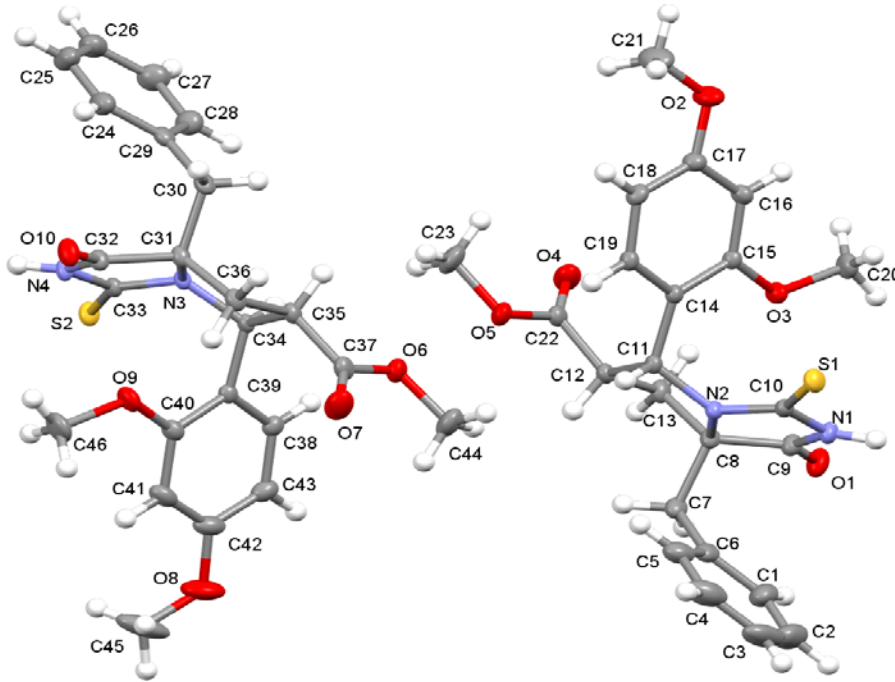
### 3.2.1.3. Polisüstitüe Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Sentezi

Pirolidin halkası içeren tiyohidantoin türevi yeni bileşikler (**28a-d**), literatürde belirtilen metotların (10) modifikasyonu ile aminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerden (**26a-d**), çıkılarak sentezlendi. İzomer karışımı olarak elde edilen tiyohidantoin türevlerinin izomer oranı <sup>1</sup>H-NMR ile belirlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS, HRMS ile aydınlatıldı. Bileşikler, 5. ve 6. karbon atomlarına bağlı süstitüentlerin pozisyonlarına göre *cis*- ve *trans*- olarak adlandırılmıştır. Bisiklik tiyohidantoin türevi **28a** bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı yapısı Şekil 3.3, 4 ve 5'te verilmiştir.

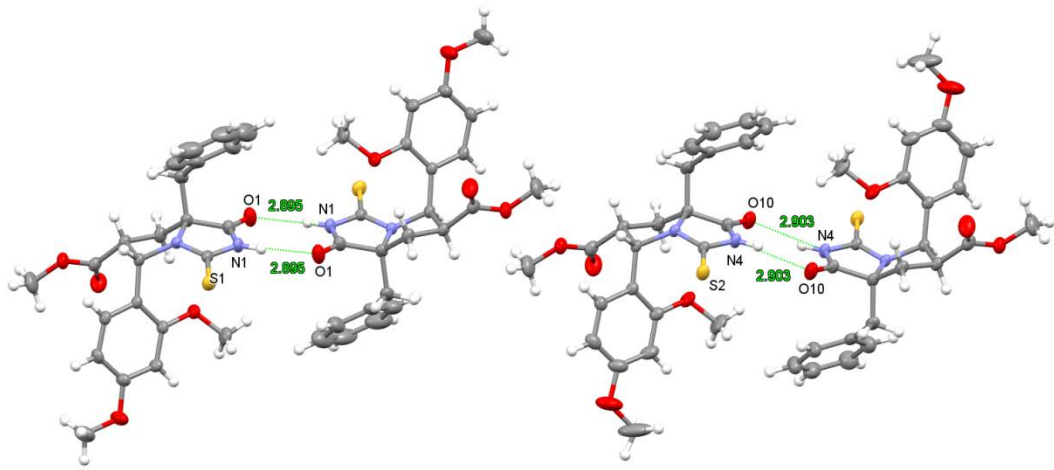


- 28a.** R = PhCH<sub>2</sub> R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R<sub>2</sub> = 2,4-Dimetoksifenil  
**28b.** R = PhCH<sub>2</sub> R<sub>1</sub> = CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> R<sub>2</sub> = 2,4-Diklorofenil  
**28c.** R = Ph R<sub>1</sub> = Fenilsülfonil R<sub>2</sub> = 2,4-Dimetoksifenil  
**28d.** R = Ph R<sub>1</sub> = Fenilsülfonil R<sub>2</sub> = 2,4-Diklorofenil

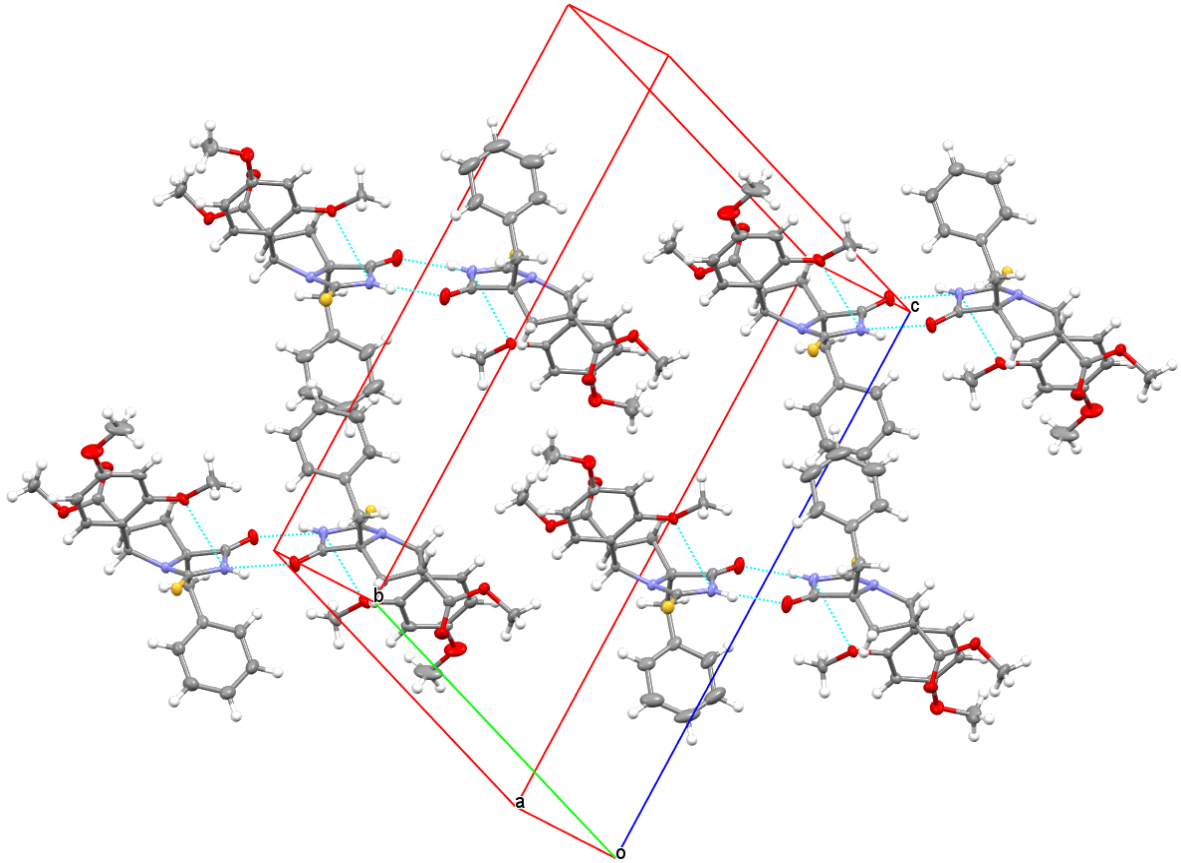
Şema 3.3. Piroolidin halkası içeren yeni tiyohidantoin türevi bileşiklerin sentezi.



Şekil 3.3. *cis*-28a Bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı yapısı.



Şekil 3.4. *cis*-28a Bileşiğinin dimerik yapısı.



Şekil 3.5. *cis*-28a Bileşiğinin a-ekseni boyunca birim hücre örgüsü.

### 3.2.2. Asit İyonlaşma Sabitlerinin Belirlenmesi

Yapılarında piroolidin halkası bulunduran bisiklik tiyohidantoin türevi bileşiklerin (28a-d) potansiyometrik titrasyon metoduyla asit iyonlaşma sabitleri literatürde belirtildiği gibi (71) belirlendi. En uygun pH-mL grafikleri eldesi için yapılan potansiyometrik titrasyon denemelerinde tiyohidantoin türevlerinin Çizelge 3.1'e göre hazırlanan  $2 \times 10^{-4}$  M derişimlerinin 0.025 M NaOH bazına karşı gerçekleştirilen titrasyonlar sonucunda elde edildi. Deneysel çalışmalar için;  $1 \times 10^{-3}$  M tiyohidantoin türevinden 10 mL, 0.1 M HCl çözeltisinden 0.5 mL ve 1 M NaCl çözeltisinden 5 mL eklenmiş ve daha sonra titrasyon hücresi 50 mL,  $2 \times 10^{-4}$  M (su:asetonitril (80:20 v/v)) tiyohidantoin içerecek şekilde hazırlanmıştır. Tiyohidantoin türevlerinin  $25 \pm 0.1$  °C de 0.025 M'lık NaOH bazına karşı 0.03 mL'lik ilavesi ile potansiyometrik titrasyonları gerçekleştirdi. Deneysel çalışmalar her bir bileşik için ikişer kez yapıp elde edilen verilerden HYPERQUAD bilgisayar programı yardımıyla asit iyonlaşma sabitleri belirlenmesi çalışmaları gerçekleştirildi.

Asit iyonlaşma sabitlerinin belirlenmesi için Çizelge 3.1'de verilen prosedüre göre gerçekleştirilen potansiyometrik titrasyonlar için aqua MAX<sup>TM</sup>-Ultra su sisteminde üretilmiş deiyonize su kullanılmıştır. Ortamda bulunan karbondiksitin bozucu etkisinin giderilmesi için titrasyon boyunca hücre içerisinden azot gazı (%99,9 saflıkta) geçirildi. Ortamın sıcaklığı ( $25 \pm 0.1$  °C) Digiterm 100 Selecta termostatı kullanılarak kontrol altına alındı. Titrant olarak potasyum hidrojen ftalat'a ( $25,0 \pm 0.1$  °C de 4,005) göre standardize edilen sodyum hidroksit 0.025 M olarak hazırlanıp kullanılan cam elektrot ise potasyum hidrojen ftalat ( $25,0 \pm 0.1$  °C de 4,005) ve boraks ( $25,0 \pm 0.1$  °C de 9,180) tamponları ile iki noktada kalibre edildi (96). Molspin pH-Metresi ve Orion 8102BNUWP ROSS ultra birleştirilmiş pH cam elektrot kullanılarak yapılan pH metrik titrasyonlarda, datalar Molspin Titrasyon Sistemi ile elde edildi.



**Çizelge 3.1. 26a-d ve 28a-d** Bileşiklerinin asitli ortamda 0,025 M NaOH ile titrasyonu (25 °C±0.1 °C, 0,1 M HCl, 1 M NaCl ve asetonitril-su (20:80 v/v) hidroorganik çözücü)

1x10 <sup>-3</sup> M <b>26a-d ve 28a-d</b> (mL)	0,1 M HCl (mL)	1 M NaCl (mL)
10	0.5	5

### 3.2.3. Antimikobakteriyel Aktivite Çalışmaları

Sentezlenen **26a-d**, **27a-c** ve **28a-d** bileşiklerinin *M. tuberculosis* H37Rv standart suşuna karşı *in vitro* antitüberküloz aktiviteleri ve minimum inhibitör konsantrasyon değerleri alamar blue mikroplate testi ile belirlendi.

Alamar Blue Mikroplate Testi: Ticari olarak temin edilen Middlebrook 7H9 besiyerinin (Difco) 4,7 gramı cam balona aktarılmış, üzerine 2 ml gliserol ve 900 ml distile su eklenmiş ve otoklavda 121°C’de 15 dakika tutularak steril edilmiştir. Besiyerinin 50-55 °C’ye gelinceye kadar soğuması beklenerek içerisine 100 ml oleik asit-albümin-dekstroz-katalaz (OADC, BBL Middlebrook OADC; Becton Dickinson and Company, Sparks, MD, USA) eklenmiştir (97).

Lowenstein-Jensen (LJ) besiyerinde kültürü yapılan standart suştan üremesi tespit edilenler, Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) yöntemiyle boyanarak saflık kontrolünden geçirilmiştir. LJ besiyerinde saf olarak üremiş olan koloniler, içerisinde 5 ml steril % 0,85’lik serum fizyolojik (SF) ve cam boncuk bulunan 10 ml’lik steril tüpün içerisinde süspanse edilmiştir. Tüpün ağzı kapatılıp 1 dakika boyunca vorteks ile iyice çalkalandıktan sonra vortekslenen tüp hareket ettirilmeden 30 dakika bekletilerek büyük partiküllerin ve besiyeri kalıntılarının çökmesi sağlanmıştır. Hazırlanan süspanسیونun üst kısmından steril pipet ile süpernatant yeni bir temiz tüpe alınarak SF ile McFarland 1.0 bulanıklık değerinde süspanسیون hazırlanmıştır.

Steril 96 kuyucuklu mikrolaklara, her bir kuyucuğa OADC eklenmiş olan besiyerinden 100 µl ilave edilmiştir. Kuyucuklardan biri pozitif, diğeri negatif kontrol olarak kullanılmıştır. Pozitif kontrol kuyucuğuna 100 µl besiyeri ve 100 µl daha önceden hazırlanan

standart suşun süspansiyonu, negatif kontrol kuyucuğuna ise sadece 200 µl OADC eklenmiş olan besiyerinde eklenmiştir.

Standart ilaç olarak izoniyazid (0.2 ve 1 µg/ml) ve etambutol (5 ve 10 µg/ml) kullanılarak, antitüberküloz aktivitesi araştırılacak olan **26a-d**, **27a-c** ve **28a-d** bileşiklerinin dilüsyonu 250-0.1 µg/ml olacak şekilde mikropak kuyucuklarında yapılmıştır. Test edilen **26a-d**, **27a-c** ve **28a-d** bileşiklerinin ve standart ilaçların dilüsyonu yapıldıktan sonra çalışılan her kuyucuğa 100 µl daha önceden hazırlanan standart suşun süspansiyonu dağıtılmıştır. Plaklar parafilm ile kapatıldıktan sonra 37°C’de beş gün inkübe edilmiştir. Beşinci günün sonunda pozitif kontrolün bulunduğu kuyucuğa 1:1 olacak şekilde hazırlanmış 20 µl rezasurin (Alamar Blue [10X konsantrasyonunda], Accumed International, Westlake, Ohio) eklenmiş ve bir gece 37 °C’de inkübe edilmiştir (98). Pozitif kontrol bulunan kuyucukta renk değişimi gözlemlendiğinde, diğer kuyucuklara 20 µl rezasurin eklenip bir gece daha 37 °C’de inkübe edilmiştir. Rengin maviden pembeye döndüğü en son kuyucuk üreme olduğunu ve bakterinin o kuyucuktaki ilaç konsantrasyonuna karşı dirençli olduğunu gösterir.

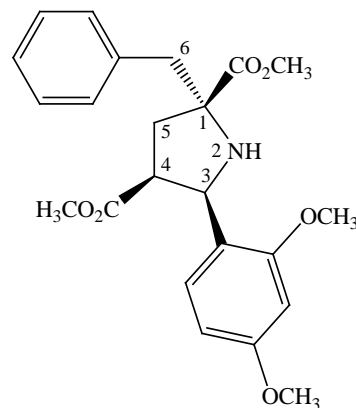
## 4. BULGULAR

### 4.1. Polisüstitüe Tiyohidantoin Türevlerinin Spektral verileri

#### 4.1.1. Pirolidin Türevi Bileşiklerin Spektral Verileri

##### 4.1.1.1. Dimetil 2-benzil-5-(2,4-dimetoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (24a)

Kapalı formülü  $C_{23}H_{27}NO_6$  olan **24a** bileşiği % 62 verimle yeşilimsi jel halinde elde edildi.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.25-7.17 (m, 6H, Ar-H), 6.44-6.39 (m, 2H, Ar-H), 4.75 (d, 1H,  $J = 6.96$  Hz, 3-H), 3.80 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.70 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.34-3.28 (m, 1H, 4-H), 3.17 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.10 (d, 1H,  $J = 13.20$  Hz, 6-H), 2.96 (d, 1H,  $J = 13.20$  Hz, 6-H'), 2.74 (dd, 1H,  $J = 13.71$  Hz, 3.42 Hz, 5-H), 2.18 (dd, 1H,  $J = 13.71$  Hz, 7.80 Hz, 5-H').  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ): 175.67 (C=O), 173.80 (C=O), 160.08, 157.94, 137.24, 130.12 (2 x C), 128.02 (2 x C), 126.69, 126.65, 119.66, 103.64, 98.25, 70.10, 58.88, 55.39, 55.32, 52.09, 51.08, 48.49, 45.81, 39.76. IR ( $cm^{-1}$ ):  $\nu_{max}$  3344, 3000, 2949, 1728. MS (ESI,  $M+H^+$ ): m/z 414.2 ( $M+H^+$ , 100).

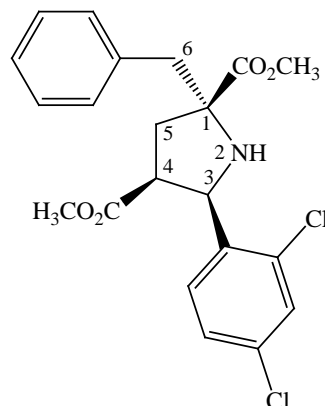


##### 4.1.1.2. Dimetil 2-benzil-5-(2,4-diklorofenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (24b)

Kapalı formülü  $C_{21}H_{21}Cl_2NO_4$  olan **24b** bileşiği % 87 verimle yeşilimsi jel halinde elde edildi.

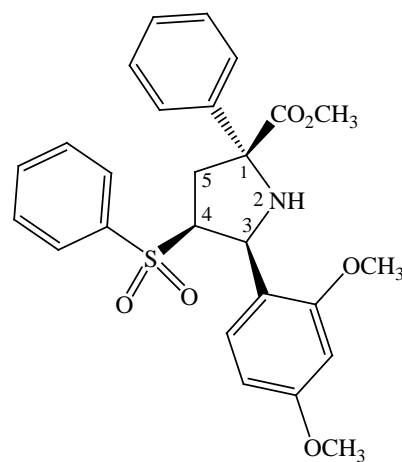
$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.48 (d, 1H,  $J = 8.46$  Hz, Ar-H), 7.34 (d, 1H,  $J = 2.13$  Hz, Ar-H), 7.30-7.16 (m, 6H, Ar-H), 4.89 (d, 1H,  $J = 7.47$  Hz, 3-H), 3.74 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.46-3.39 (m, 1H, 4-H), 3.17 (d, 1H,  $J = 13.23$  Hz, 6-H), 3.16 (s, 3H,  $OCH_3$ ),

2.95 (d, 1H,  $J = 13.23$  Hz, 6-H'), 2.81 (dd, 1H,  $J = 13.71$  Hz, 4.02 Hz, 5-H), 2.24 (dd, 1H,  $J = 13.71$  Hz, 7.89 Hz, 5-H').  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 175.43 (C=O), 172.74 (C=O), 136.55, 135.90, 134.08, 133.58, 129.87 (2 x C), 128.88, 128.53, 128.36 (2 x C), 127.05, 126.93, 69.71, 60.28, 52.23, 51.28, 47.44, 45.54, 38.62. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3346, 3028, 2950, 1731. MS (ESI,  $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z$  422.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100), 424.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 65), 426.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 12).



#### 4.1.1.3. Metil 5-(2,4-dimetoksifenil)-2-fenil-4-(fenilsülfonil)pirolidin-2-karboksilat (24c)

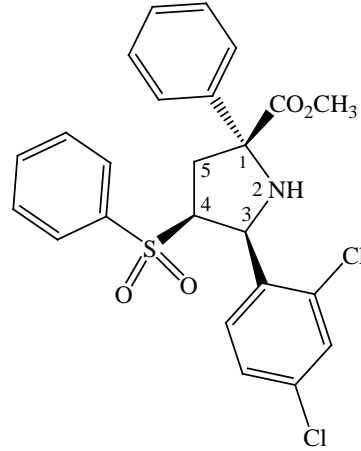
Kapalı formülü  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{S}$  olan ve %75 verimle renksiz prizmalar halinde kristallenen **24c** bileşiğinin E.N. 197-199°C'dir.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.80-7.75 (m, 2H, Ar-H), 7.46-7.16 (m, 9H, Ar-H), 6.51 (dd, 1H,  $J = 8.46$  Hz, 2.37 Hz, Ar-H), 5.69 (d, 1H,  $J = 2.37$  Hz, Ar-H), 4.33-4.19 (m, 2H, 3-H ve 4-H), 3.87 (dd, 1H,  $J = 15.45$  Hz, 2.34 Hz, 5-H), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.28 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.98 (d, 1H,  $J = 15.48$  Hz, 8.70 Hz, 5-H').  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 173.51 (C=O), 160.58, 156.92, 142.76, 139.08, 132.16, 128.45 (2 x C), 128.00 (2 x C), 127.62, 127.60 (2 x C), 127.55, 126.56 (2 x C), 116.04, 103.61, 97.48, 70.16, 65.44, 58.55, 55.43, 54.31, 53.19, 40.02. IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3327, 2949, 1726. MS (ESI,  $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z$  482.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ , 100). HRMS (ESI)  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{S}$  hesaplanan  $[\text{MH}]^+$  482.1637, bulunan 482.1630..



#### 4.1.1.4. Metil 5-(2,4-diklorofenil)-2-fenil-4-(fenilsülfonil)pirolidin-2-karboksilat (24d)

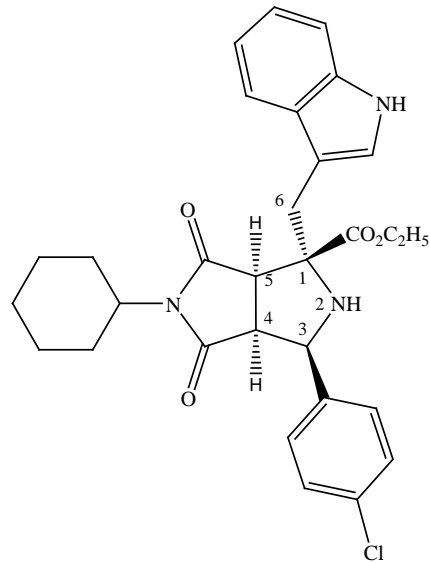
Kapalı formülü  $C_{24}H_{21}Cl_2NO_4S$ , verimi % 90 olan ve renksiz prizmalar halinde kristallenen **24d** bileşiğinin E.N. 192-194 °C' dir.

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.72-7.68 (m, 3H, Ar-H), 7.53-7.26 (m, 9H, Ar-H), 6.80 (d, 1H,  $J = 2.13$  Hz, Ar-H), 4.46 (dd, 1H,  $J = 12.60$  Hz, 5.64 Hz, 3-H), 4.35-4.29 (m, 1H, 4-H), 3.82 (dd, 1H,  $J = 15.39$  Hz, 2.70 Hz, 5-H), 3.81 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.98 (d, 1H,  $J = 15.39$  Hz, 8.73 Hz, 5-H').  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ): 173.23 (C=O), 141.90, 138.22, 134.31, 133.99, 132.92, 131.78, 129.63, 128.75, 128.68 (2 x C), 128.64 (2 x C), 127.97, 127.53 (2 x C), 126.96 (2 x C), 126.27, 70.05, 64.44, 53.30, 52.46, 39.52. IR ( $cm^{-1}$ ):  $\nu_{max}$  3316, 3059, 2953, 1736. MS (ESI,  $M+H^+$ ):  $m/z$  490 ( $M+H^+$ , 100),  $m/z$  492 ( $M+H^+$ , 70),  $m/z$  494 ( $M+H^+$ , 15).



#### 4.1.1.5. Etil 1-((1*H*-indol-3-il)metil)-3-(4-klorofenil)-5-siklohegzil-4,6-dioksooktahidro pirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (25a)

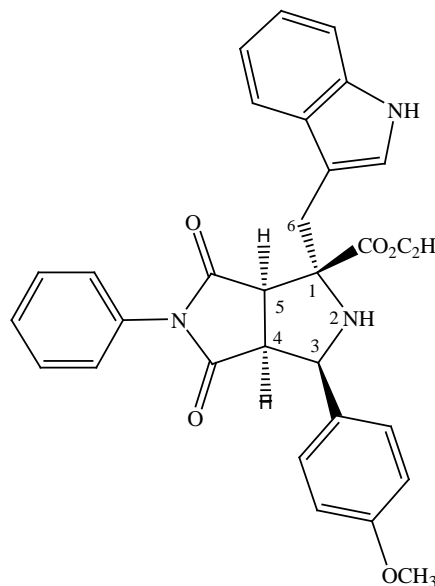
Kapalı formülü  $C_{30}H_{32}ClN_3O_4$ , verimi %79 olan ve renksiz prizmalar halinde kristallenen **25a** bileşiğinin E.N. 245-247 °C' dir.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.25 (bs, 1H, NH), 7.56 (d, 1H,  $J = 7.84$  Hz, Ar-H), 7.31-6.99 (m, 8H, Ar-H), 4.84 (dd, 1H,  $J = 8.68$  Hz, 2.20 Hz, 3-H), 4.31-4.19 (m, 2 H,  $CH_2CH_3$ ), 3.81-3.72 (m, 1H, 4-H), 3.61 (d, 1H,  $J = 14.64$  Hz, 6-H), 3.38 (d, 1H,  $J = 7.64$  Hz, 5-H), 3.23 (d, 1H,  $J = 14.52$  Hz, 6-H'), 2.46 (s, 1H, H), 2.02-0.83 (m, 11H,  $C_6H_{11}$ ), 1.33 (t, 3H,  $J = 7.16$  Hz,  $CH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 175.63



(C=O), 174.66 (C=O), 171.64 (C=O), 136.31, 135.90, 133.86, 128.81 (2 x C), 128.44 (2 x C), 127.85, 123.18, 122.31, 119.82, 118.23 111.40, 109.39, 71.11, 61.60, 60.66, 53.71, 52.00, 48.81, 30.71, 28.92, 28.38, 25.76 ( 2 x C), 24.85, 14.12. **IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$ 3353, 3058, 2932, 1761. **MS (ESI, M+H<sup>+</sup>):** m/z 534.3 (M+H<sup>+</sup>, 100), 536.3 (M+H<sup>+</sup>, 35). **HRMS (ESI)** C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> hesaplanan [MH]<sup>+</sup> 534.2160(Cl:35), bulunan 534.2161(Cl:35), 536.2153 (Cl:37).

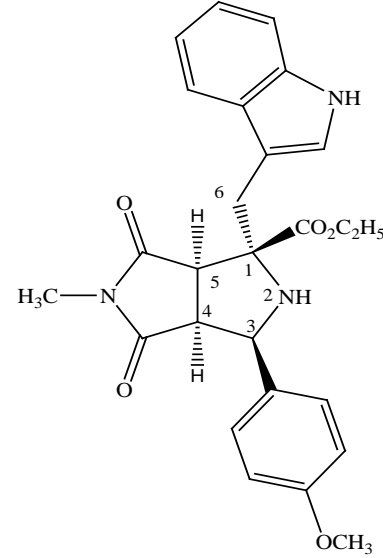
#### 4.1.1.6. Etil 1-((1*H*-indol-3-il)metil)-3-(4-metoksifenil)-4,6-diokso-5-fenil-oktahidro pirolo[ 3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (25b)

Kapalı formülü C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>, verimi %87 olan ve renksiz prizmalar halinde kristallenen **25b** bileşiğinin E.N. 268-270 °C’de bozunmadır. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO):** 11.01 (bs, 1H, NH), 7.60-6.89 (m, 14H, Ar-H), 5.11 (dd, 1H, *J* = 9.38 Hz, 4.8 Hz, 3-H), 4.13-4.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.88 (dd, 1H, *J* = 9.34 Hz, 7.68 Hz, 4-H), 3.77 (dd, 1H, *J* = 7.56 Hz, 1.44 Hz, 5-H), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.44 (d, 1H, *J* = 14.56 Hz, 6-H), 3.34 (d, 1H, *J* = 14.50 Hz, 6-H'), 2.44 (d, 1H, *J* = 4.68 Hz, N-H), 1.25 (t, 3H, *J* = 7.12 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO):** 175.37 (C=O), 174.21 (C=O), 171.26 (C=O), 158.70, 136.86, 132.18, 130.84, 128.82 (2 x C), 128.51(2 x C), 128.19, 127.65, 126.66 (2 x C), 124.34, 120.98, 120.24, 118.49, 118.11, 113.34, 111.46, 108.03, 70.42, 60.43, 59.49, 54.98, 54.08, 49.06, 30.24, 13.87. **IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$ 3356, 3067, 2995, 1772, 1708. **MS (ESI, M+H<sup>+</sup>):** m/z 524.3(M+H<sup>+</sup>, 100)



#### 4.1.1.7. Etil 1-((1*H*-indol-3-il)metil)-3-(4-metoksifenil)-5-metil-4,6-diokso oktahidro pirolo[ 3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (25c)

Kapalı formülü  $C_{26}H_{27}N_3O_5$ , verimi %75 olan ve renksiz prizmalar halinde kristallenen **25c** bileşiğinin E.N. 185-187°C'dir.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 8.19 (s, 1H, NH), 7.59 (d, 1H,  $J = 7.88$  Hz, Ar-H), 7.25-6.80 (m, 8H, Ar-H), 4.85 (dd, 1H,  $J = 9.06$  Hz, 4.76 Hz, 3-H), 4.33-4.16 (m, 2 H,  $CH_2CH_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.59 (d, 1H,  $J = 14.56$  Hz, 6-H), 3.53 (dd, 1H,  $J = 9.00$  Hz, 7.52 Hz, 4-H), 3.45 (d, 1H,  $J = 7.44$  Hz, 5-H), 3.26 (d, 1H,  $J = 14.64$  Hz, 6-H'), 2.80 (s, 3H,  $NCH_3$ ), 2.55 (d, 1H,  $J = 4.52$  Hz, N-H), 1.32 (t, 3H,  $J = 7.16$  Hz,  $CH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ): 175.92 (C=O), 175.06 (C=O), 171.70 (C=O), 159.49, 136.89, 129.75, 128.30 (2 x C), 127.85, 123.24, 122.24, 119.75, 118.34, 113.79, (2 x C), 111.34, 109.45, 71.02, 61.61, 60.99, 55.17, 54.32, 49.84, 30.76, 24.85, 14.06. IR ( $cm^{-1}$ ):  $\nu_{max}$  3414, 3342, 2981, 1780, 1727. MS (ESI,  $M+H^+$ ):  $m/z$  462.3 ( $M+H^+$ , 100).



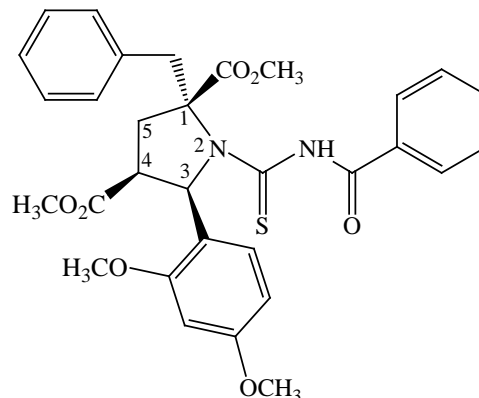
#### 4.1.2. Aminokarbotiyol Piroolidin Türevi Bileşiklerin Spektrel Verileri

##### 4.1.2.1. Dimetil 1-(benzoilkarbamotiyol)-2-benzil-5-(2,4-dimetoksifenil)piroolidin-2,4-dikarboksilat (26a)

Kapalı formülü  $C_{31}H_{32}N_2O_7S$ , verimi %82 olan sarı renkli prizmalar halinde kristallenen ve 1:4 oranında rotomer karışımı olarak elde edilen **26a** bileşiğinin E.N. 96-

98°C' dir. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

8.20 (brs, 1H, NH, majör rotomer), 8.15 (brs, 1H, NH minör rotomer), 8.13-7.18 (m, 22H, Ar-H, majör ve minör rotomer), 6.58 (dd, 1H, *J*= 8.67 Hz, 2.37 Hz, Ar-H majör rotomer), 6.41 (dd, 1H, *J*= 8.52 Hz, 2.40 Hz, Ar-H minör rotomer), 6.36 (d, 1H, *J*= 2.43 Hz, Ar-H minör rotomer), 6.22 (d, 1H, *J*= 2.34 Hz, Ar-H majör rotomer), 5.70-5.67 (m, 1H, 3-H



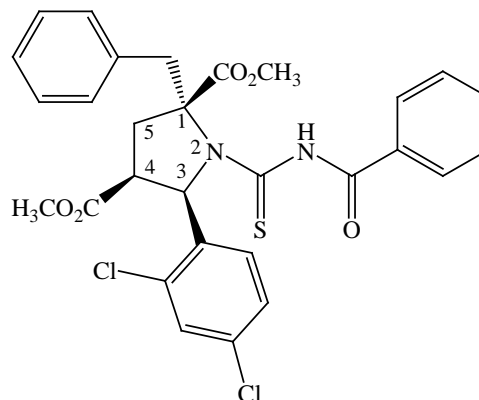
minör rotomer), 5.49-5.45 (m, 1H, 3-H majör rotomer), 4.66 (d, 1H, *J* = 14.22, 6-H majör rotomer), 4.13, (d, 1H, *J* = 14.13, 6-H minör rotomer), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> majör rotomer), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> majör rotomer), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> minör rotomer), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> minör rotomer), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> minör rotomer), 3.47 (d, 1H, *J* = 14.07, 6-H' minör rotomer), 3.37 (d, 1H, *J* = 14.28, 6-H' majör rotomer), 3.21 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> majör rotomer), 3.17 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> minör rotomer), 3.10 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> majör rotomer), 3.05-2.94 (m, 2H, 4-H majör ve minör rotomer), 4.45-2.22 (m, 4H, 5H, 5-H' majör ve minör rotomer). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 176.84 (C=S), 172.31 (C=O), 169.76 (C=O), 164.36 (C=O), 161.31, 157.17, 136.89, 133.70, 132.42, 130.55, 130.18, 130.02, 129.44, 129.03, 128.98, 128.93, 128.50, 127.50, 127.41, 116.92, 104.94, 98.06, 74.37, 59.85, 55.42, 54.77, 52.87, 51.51, 46.23, 37.30, 36.42. IR (cm<sup>-1</sup>): ν<sub>max</sub> 3333, 2949, 1736, 1676, 1246, 1208. MS (ESI, M-H<sup>+</sup>): m/z 575.2 (M-H<sup>+</sup>, 100).

#### 4.1.2.2. Dimetil 1-(benzoilkarbamotiyol)-2-benzil-5-(2,4-diklorofenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (26b)

Kapalı formülü C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, verimi %89 olan sarı renkli prizmalar halinde kristallenen ve 1:8 oranında rotomer karışımı olarak elde edilen **26b** bileşiğinin E.N. 178-



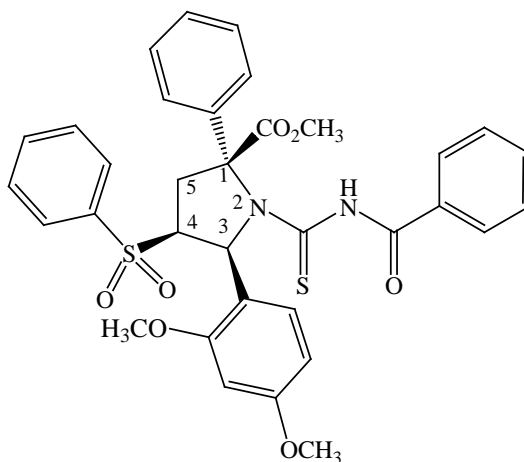
180°C'dir. **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.32-7.15 (m, 28H, N-H, Ar-H, majör ve minör rotomer), 5.84 (d, 1H, *J*= 9.87 Hz, 3-H minör rotomer), 6.64 (d, 1H, *J*= 10.17 Hz, 3-H majör rotomer), 4.40 (d, 1H, *J* = 14.31, 6-H minör rotomer), 4.16, (d, 1H, *J* = 14.01, 6-H majör rotomer), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> minör rotomer), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> majör rotomer), 3.48 (d, 1H, *J* = 14.07, 6-H minör rotomer), 3.45, (d, 1H, *J* = 14.04, 6'-H majör rotomer), 3.21 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> majör rotomer), 3.19 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> minör rotomer), 3.05-2.92 (m, 2H, 4-H majör ve minör rotomer), 4.40-2.33 (m, 2H, 5-H, majör ve minör rotomer) 2.28-2.18 (m, 2H, 5'-H majör ve minör rotomer). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 186.63 (C=S), 173.26 (C=O), 172.37 (C=O), 169.76 (C=O), 136.21, 135.29, 133.89, 133.77, 133.63, 133.18, 130.10 (2 x C), 129.14 (3 x C), 129.08 (2 x C), 128.85, 128.57 (2 x C), 127.91, 127.37, 73.19, 63.56, 53.11, 51.60, 44.73, 41.56, 37.15. **IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3357, 3063, 2950, 1742, 1683, 1245, 1201. **MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** *m/z* 583.1 (M-H<sup>+</sup>, 100), 585.1 (M-H<sup>+</sup>, 67), 587.1 (M-H<sup>+</sup>, 12).



#### 4.1.2.3. Metil 1-(benzoilkarbamotiyol)-5-(2,4-dimetoksifenil)-2-fenil-4-(fenilsülfonil)pirolidin-2-karboksilat (26c)

Kapalı formülü C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>, verimi %81 olan sarı renkli prizmalar halinde kristallenen ve 1:2 oranında rotomer karışımı olarak elde edilen **26c** bileşğinin E.N. 129-

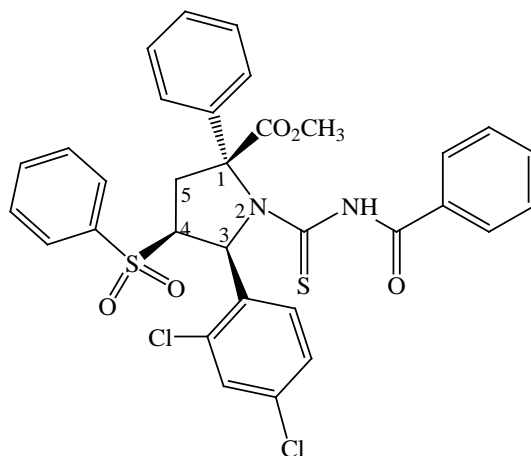
131°C' dir. **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.04-7.14 (m, 34H, N-H ve Ar-H, majör ve minör rotomer), 6.55 (dd, 1H, *J*= 8.76 Hz, 2.34 Hz, Ar-H minör rotomer), 6.46 (dd, 1H, *J*= 8.53 Hz, 2.31 Hz, Ar-H majör rotomer), 6.35 (d, 1H, *J*= 7.17 Hz, 3-H majör rotomer), 6.28 (d, 1H, *J*= 8.76 Hz, 3-H minör rotomer), 6.13 (d, 1H, *J*= 2.28 Hz, Ar-H minör rotomer), 5.66 (s, 1H, Ar-H majör rotomer), 4.15 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> majör rotomer), 4.03-3.56 (m, 4H, 4-H, 5-H, majör ve minor rotomer), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> minör rotomer), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> minör rotomer), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> majör rotomer), 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> majör rotomer), 2.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> minör rotomer), 2.97 (dd, 1H, *J*= 15.573 Hz, 8.79 Hz, 5'-H majör rotomer), 2.75 (dd, 1H, *J*= 11.91 Hz, 5.67 Hz, 5'-H minör rotomer). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 179.71 (C=S majör rotomer), 179.42 (C=S minör rotomer), 175.30 (C=O majör rotomer), 169.82 (C=O minör rotomer), 164.26 (C=O minör rotomer), 163.94 (C=O majör rotomer), 161.52 (C minör rotomer), 160.44 (C majör rotomer), 158.09 (C minör rotomer), 157.16 (C majör rotomer), 140.11 (C majör rotomer), 138.74 (C majör rotomer), 138.18 (C minör rotomer), 134.20 (C minör rotomer), 133.76 (C majör rotomer), 133.67 (C minör rotomer), 132.75 (C majör rotomer), 132.60 (C minör rotomer), 132.33 (C minör rotomer), 132.02 (C majör rotomer), 131.11 (C majör rotomer), 130.07 (C minör rotomer), 129.27 (C majör rotomer), 128.89 (3 x C majör rotomer), 128.81 (2 x C minör rotomer), 128.60 (2 x C minör rotomer), 128.32 (5 x C majör rotomer), 128.24 (C minör rotomer), 127.57 (C minör rotomer), 127.32 (3 x C majör rotomer), 127.18 (C majör rotomer), 125.11 (3 x C minör rotomer), 115.31 (C minör rotomer), 114.37 (C majör rotomer), 104.56 (C minör rotomer), 104.28 (C minör rotomer), 97.69 (C majör rotomer), 97.13 (C minör rotomer), 64.31 (C minör rotomer), 63.44 (C majör rotomer), 63.12 (C minör rotomer), 58.40 (C majör rotomer), 55.41 (C minör rotomer), 55.31 (C majör rotomer), 54.62 (2 x C minör rotomer), 54.20 (2 x C majör rotomer), 53.27 (C majör rotomer), 41.72 (C minör rotomer), 40.78 (C majör rotomer), 29.69 (C minör rotomer).



**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3388, 3055, 2949, 1712, 1663, 1236, 1210. **MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** m/z 643.1 (M-H<sup>+</sup>, 100). **HRMS (ESI)** C<sub>34</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> hesaplanan [MH]<sup>+</sup> 645.1729, bulunan 645.1723.

#### 4.1.2.4. Metil-1-(benzoilkarbamotiyol)-5-(2,4-diklorofenil)-2-fenil-4-(fenilsülfonyl) piperidin-2-karboksilat (26d)

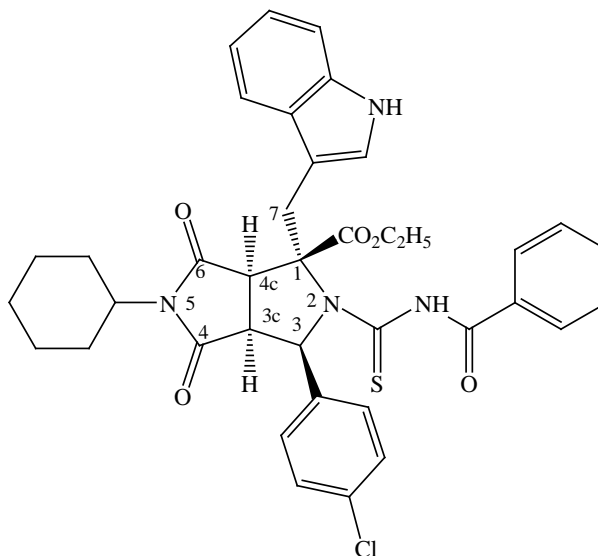
Kapalı formülü C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>, verimi %86 olan ve sarı renkli prizmalar halinde kristallenen **26d** bileşiğinin E.N. 159-161°C'dir. **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.59-7.11 (m, 18H, N-H ve Ar-H), 6.67 (d, 1H, *J*= 2.04 Hz, Ar-H), 6.42 (d, 1H, *J*= 7.44 Hz, 3-H), 4.57 (dd, 1H, *J*= 8.07 Hz, 8.07 Hz 4-H), 4.30 (d, 1H, *J*= 15.69 Hz, 5-H), 4.19 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.04 (dd, 1H, *J*= 15.75 Hz, 8.85 Hz, 5'-H). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 179.59 (C=S), 175.20 (C=O), 163.86 (C=O), 139.49, 137.78, 134.08, 133.97, 133.45, 133.13, 132.21, 130.99, 130.57, 129.42 (2 x C), 129.10, 128.74 (2 x C), 128.40 (3 x C), 127.30 (2 x C), 127.07, 127.01 (2 x C), 125.08 (2 x C), 65.46, 62.54, 54.39, 40.80, 26.91. **IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3267, 2955, 1718, 1703, 1268, 1212. **MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** m/z 651.1 (M-H<sup>+</sup>, 100), 653.1 (M-H<sup>+</sup>, 76), 655.1 (M-H<sup>+</sup>, 21),



#### 4.1.2.5. Etil 1-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-klorofenil)-5-siklohegzil-4,6-diokso-oktahidropirololo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (27a)

Kapalı formülü C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S, verimi %80 olan sarı renkli prizmalar halinde kristallenen ve 1:1 oranında rotomer karışımı olarak elde edilen **27a** bileşiğinin E.N. 148-150 °C'dir. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.44 (brs, 1H, NH, minör rotomer), 8.34 (brs, 1H, NH majör rotomer), 8.10-7.03 (m, 30H, Ar-H, NH majör ve minör rotomer), 5.65 (d, 1H, *J*

= 11.60 Hz, 3-H minör rotomer), 5.44 (d, 1H,  $J = 11.20$  Hz, 3-H majör rotomer), 4.79 (d, 1H,  $J = 15.48$ , 7-H minör rotomer), 4.43-4.21 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  majör ve minör rotomer), 4.40 (d, 1H,  $J = 14.48$ , 7-H majör rotomer), 3.92 (d, 1H,  $J = 15.00$  Hz, 7'-H majör rotomer), 3.87 (d, 1H,  $J = 15.48$ , 7'-H minör rotomer), 3.50-3.45 (m, 2H, 3c-H majör ve minör rotomer), 2.74 (dd, 1H,  $J=11.24$  Hz, 10.12 Hz, 4c-H minör rotomer), 2.41 (dd, 1H,  $J=11.24$  Hz, 9.16 Hz, 4c-H majör rotomer), 1.86-0.81 (m, 22H,  $\text{C}_6\text{H}_{11}$  majör ve minör rotomer), 1.47 (t, 3H,  $J = 7.08$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  majör rotomer), 1.33 (t, 3H,  $J = 7.00$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  minör rotomer).  **$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 187.20 (C=S majör rotomer), 178.62 (C=S minör rotomer), 174.13 (C=O minör rotomer), 173.77 (C=O majör rotomer), 173.22 (C=O majör rotomer), 173.06 (C=O minör rotomer), 172.10 (C=O majör rotomer), 169.68 (C=O majör rotomer), 167.98 (C=O minör rotomer), 163.83 (C=O minör rotomer), 135.91 (C majör rotomer), 135.84 (C minör rotomer), 135.03 (C majör rotomer), 134.74 (C minör rotomer), 134.47 (C minör rotomer), 133.83 (C majör rotomer), 133.54 (C majör rotomer), 133.13 (C majör rotomer), 133.06 (C majör rotomer), 132.31 (C minör rotomer), 131.78 (C minör rotomer), 131.76 (C minör rotomer), 129.24 (3 x C minör rotomer), 128.70 (3 x C minör rotomer), 128.68 (3 x C majör rotomer), 128.62 (C minör rotomer), 128.22 (C majör rotomer), 127.86 (C majör rotomer), 127.59 (3 x C majör rotomer), 127.08 (C minör rotomer), 125.87 (C minör rotomer), 124.31 (C majör rotomer), 122.73 (C majör rotomer), 122.33 (C minör rotomer), 120.53 (C majör rotomer), 120.26 (C minör rotomer), 118.06 (C minör rotomer), 117.99 (C majör rotomer), 111.86 (C majör rotomer), 111.72 (C minör rotomer), 108.76 (C majör rotomer), 108.20 (C minör rotomer), 77.29 (C minör rotomer), 76.06 (C majör rotomer), 68.93 (C minör rotomer), 68.23 (C majör rotomer), 66.90 (C minör rotomer), 62.42 (C majör rotomer), 53.91 (C minör rotomer), 52.03

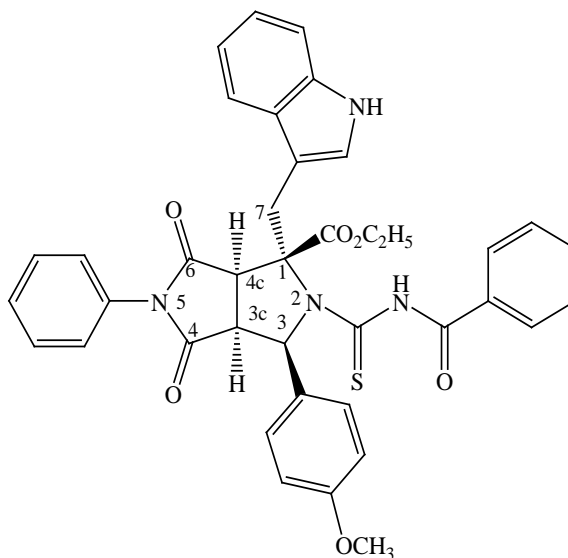


(C majör rotomer), 51.96 (C majör rotomer) 49.00 (C minör rotomer), 47.47 (C majör rotomer), 32.98 (C minör rotomer), 28.35 (C majör rotomer), 28.33 (C minör rotomer), 27.91 (C minör rotomer), 27.75(C minör rotomer), 27.57 (C minör rotomer), 25.61 (3 x C minör rotomer), 25.57 (C majör) rotomer, 24.76 (2 x C majör rotomer), 14.06 (3 x C majör rotomer). **IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3385, 2931, 1739, 1702, 1229, 1209. **MS (ESI, M+H<sup>+</sup>):** m/z 696.2 (M-H<sup>+</sup>, 100), 694.7 (M-H<sup>+</sup>, 35). **HRMS (ESI)** C<sub>38</sub>H<sub>38</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S hesaplanan [MH]<sup>+</sup> 697.2251 (Cl:35), bulunan 697.2253 (Cl:35), 699.2269 (Cl:37).

#### 4.1.2.6. Etil 1-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-metoksifenil)-4,6-diookso-5-fenil-oktahidropirololo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (27b)

Kapalı formülü C<sub>39</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S, verimi %90 olan sarı renkli prizmalar halinde kristallenen ve 1:1 oranında rotomer karışımı olarak elde edilen **27b** bileşiğinin E.N.170-172 °C'dir. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.56

(brs, 1H, NH majör rotomer), 8.49 (brs, 1H, NH minör rotomer), 8.22-6.51 (m, 40H, Ar-H, NH majör ve minör rotomer), 5.57 (d, 1H, *J* = 11.00 Hz, 3-H minör rotomer), 5.53 (d, 1H, *J* = 11.32 Hz, 3-H majör rotomer), 4.98 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz, 7-H minör rotomer), 4.48 (d, 1H, *J* = 15.24 Hz, 7'-H minör rotomer), 4.43-4.18 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> majör ve minör rotomer), 3.94 (d, 1H, *J* = 14.96 Hz, 7-H majör rotomer), 3.91-3.83 (m, 2H, 3c-H majör ve minör

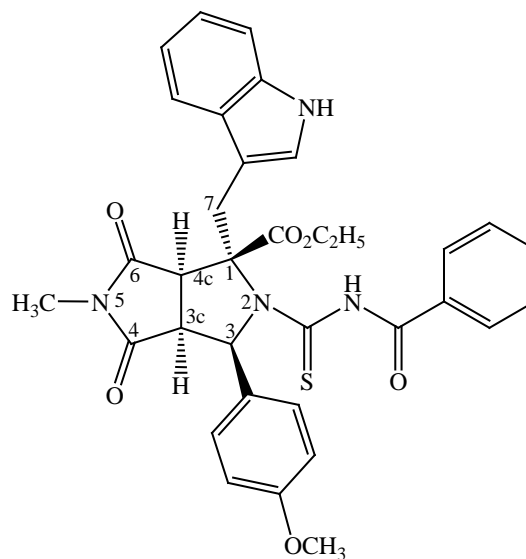


rotomer) 3.86 (d, 1H, *J* = 14.96 Hz, 7'-H majör rotomer), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> minör rotomer), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> majör rotomer), 2.82 (dd, 1H, *J*=10.44 Hz, 10.32 Hz, 4c-H majör rotomer), 2.55 (dd, 1H, *J*= 10.9 Hz, 9.04 Hz, 4c-H minör rotomer), 1.43 (t, 3H, *J*= 6.96 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> majör rotomer), 1.30 (t, 3H, *J*= 7.12 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> minör rotomer). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 187.04 (C=S majör rotomer), 173.02 (C=S minör rotomer), 172.85 (C=O

majör rotomer), 172.58 (C=O majör rotomer), 172.25 (C=O minör rotomer), 171.88 (C=O minör rotomer), 169.60 (C=O majör rotomer), 167.80 (C=O minör rotomer), 163.96 (C=O minör rotomer), 159.14 (C=O majör rotomer), 135.87 (2 x C majör rotomer), 133.73 (C majör rotomer), 133.65 (C minör rotomer), 133.13 (C minör rotomer), 132.93 (C majör rotomer), 132.71 (C majör rotomer), 131.71 (C majör rotomer), 131.01 (C minör rotomer), 130.90 (C majör rotomer), 130.17 (2 x C minör rotomer), 129.17 (2 x C minör rotomer), 128.99 (4 x C majör rotomer), 128.92 (3 x C minör rotomer), 128,64 (4 x C majör rotomer), 128,49 (2 x C minör rotomer), 127.84 (C minör rotomer), 127.70 (C minör rotomer), 127.59 (2 x C minör rotomer), 127.46 (C minör rotomer), 126.73 (C minör rotomer), 125.90 (5 x C majör rotomer), 125.68 (C minör rotomer), 124.28 (C majör rotomer), 122.79 (C majör rotomer), 122.45 (C minör rotomer), 120.62 (C majör rotomer), 120.39 (C minör rotomer), 118,08 (C majör rotomer), 117.93 (C minör rotomer), 113.85 (C minör rotomer), 113.65 (C majör rotomer), 111.89 (C majör rotomer), 111.78 (C minör rotomer), 108.90 (C majör rotomer), 108.49 (C minör rotomer), 76.09 (minör rotomer), 69.09 (C majör rotomer), 68.55 (C minör rotomer), 62,14 (C majör rotomer), 55.39 (C majör rotomer), 55.23 (2 x C minör rotomer), 54.31 (C minör rotomer), 52.76 (C majör rotomer), 49.49 (C minör rotomer), 48.15 (C majör rotomer), 33.01 (C majör rotomer), 29.71 (C minör rotomer), 28.21 (C minör rotomer), 13.98 (2 x C majör rotomer). **IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3440, 2990, 1731, 1711, 1245, 1213. MS (ESI, M+H<sup>+</sup>): m/z 687.3 (M-H<sup>+</sup>, 100).

**4.1.2.7. Etil 1-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-metoksifenil)-5-metil-4,6-diokso-oktahidropirololo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (27c)**

Kapalı formülü  $C_{34}H_{32}N_4O_6S$ , verimi %90 olan ve açık sarı renkli kristallenen ve 1:1 oranında rotomer karışımı olarak elde edilen **27c** bileşiğinin E.N. 198-199 °C'dir. **<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.52 (brs, 1H, NH, majör rotomer), 8.47 (brs, 1H, NH minör rotomer), 8.20-7.04 (m, 30H, Ar-H, NH majör ve minör rotomer), 4.92 (d, 1H,  $J = 15.32$  Hz, 3-H minör rotomer), 4.86 (d, 1H,  $J = 9.16$  Hz, 3-H majör rotomer), 4.44-4.19 (m, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3c-H majör ve minör rotomer), 3.96-3.79 (m, 4H, 7-H, 7'-H majör ve minör rotomer), 4.00 (d, 1H,  $J=15.16$  Hz, 4c-H minör rotomer), 3.86 (d, 1H,  $J= 4.56$  Hz, 4c-H majör rotomer), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> minör rotomer), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> minör rotomer), 2.81 (s, 3H, NCH<sub>3</sub> minör rotomer), 2.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub> majör rotomer), 1.47 (t, 3H,  $J= 7.12$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> majör rotomer), 1.33 (t, 3H,  $J= 7.12$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> minör rotomer). **<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 186.94 (C=S minör rotomer), 174.08 (C=S majör rotomer), 173.90 (C=O minör rotomer), 173.51 (C=O majör rotomer), 173.20 (C=O minör rotomer), 171.83 (C=O majör rotomer), 169.67 (C=O majör rotomer), 163.97 (C=O minör rotomer), 159.93 (C=O minör rotomer), 158.97 (C=O majör rotomer), 136.85 (3 x C majör rotomer), 133.67 (2 x C minör rotomer), 133.15 (2 x C minör rotomer), 132.89 (C majör rotomer), 132.71 (C minör rotomer), 129.16 (3 x C majör rotomer), 128.73 (4 x C minör rotomer), 128.62. (C majör rotomer), 127.81 (3 x C minör rotomer), 127.61 (5 x C majör rotomer), 125.66 (C minör rotomer), 124.31 (2 x C majör rotomer), 122.70 (2 x C minör rotomer), 122.38 (C majör rotomer), 120.56 (2 x C minör rotomer), 120.36 (C majör rotomer), 118.00 (C minör rotomer), 117.86 (C majör rotomer), 111.81 (C majör rotomer), 111.72 (C minör rotomer), 108.87 (C majör rotomer), 108.47 (C minör rotomer), 68.90 (C minör rotomer), 68.57 (C majör rotomer), 62.33 (2 x C minör rotomer), 55.27 (C majör rotomer), 55.06 (C majör rotomer), 54.06 (C minör rotomer), 52.69 (C majör rotomer), 49.55 (C minör rotomer), 48.16 (C minör rotomer), 32.94 (C majör rotomer), 28.08 (C minör rotomer), 24.60 (C majör rotomer), 24.39 (2 x C minör rotomer),

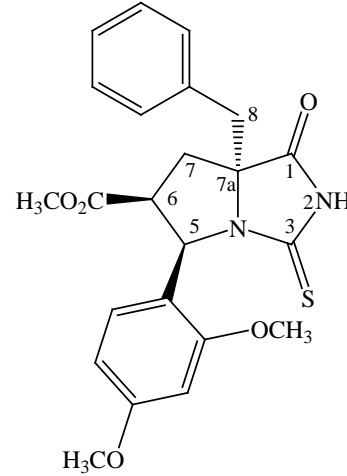


13.98 (3 x C majör rotomer). **IR** (cm<sup>-1</sup>):  $\nu_{\max}$  3346, 2980, 1734, 1706, 1246, 1210. **MS** (ESI, **M+H<sup>+</sup>**): m/z 625.3 (M+H<sup>+</sup>, 100).

#### 4.1.3. Polisüstitüe Tiyohidantoin Türevi Yeni Bileşiklerin Spektral Verileri

##### 4.1.3.1. *cis*-Metil 7a-benzil-5-(2,4-dimetoksifenil)-1-okso-3-tiyookso-hekzahidro-1*H*-pirolo [1,2-*e*]imidazol-6-karboksilat (*cis*-28a)

Kapalı formülü C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S olan ve dietiler-hekzan (1:3) çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma sonucunda beyaz renkli amorf olarak elde edilen *cis*-28a bileşiğinin EN: 109-111 °C'dir. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.77 (brs, 1H, NH), 7.34-7.24 (m, 5H, Ar-H), 6.94 (d, 1H, *J* = 6.21 Hz, Ar-H), 6.40 (dd, 1H, *J* = 8.67 Hz, 2.28 Hz, Ar-H), 6.30 (s, 1H, Ar-H), 6.18 (brs, 1H, 5-H), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.42-3.38 (m, 1H, 6-H), 3.19 (d, 1H, *J* = 13.32 Hz, 8-H), 3.18 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.09 (d, 1H, *J* = 13.44 Hz, 8'-H), 3.08-3.00 (m, 1H, 7-H), 2.10 (dd, 1H, *J* = 12.33 Hz, 7.23 Hz, 7'-H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 175.85 (C=S), 169.77 (2 x C=O), 161.08, 158.26, 133.78, 129.94 (3 x C), 128.76 (3 x C), 127.95, 104.26, 97.89, 77.75, 55.23 (2 x C), 55.12, 51.61, 51.36, 44.80, 31.79. **IR** (cm<sup>-1</sup>):  $\nu_{\max}$  3219, 3145, 2981, 1741, 1209. **MS** (ES, **M+H<sup>+</sup>**): m/z 441,1 (M+H<sup>+</sup>, 100).

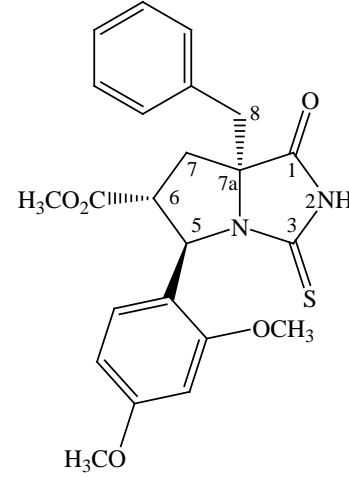


##### 4.1.3.2. *trans*-Metil 7a-benzil-5-(2,4-dimetoksifenil)-1-okso-3-tiyookso-hekzahidro-1*H*-pirolo [1,2-*e*]imidazol-6-karboksilat (*trans*-28a)



Kapalı formülü  $C_{23}H_{24}N_2O_5S$  olan ve dietileter-hekzan (1:3) çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma sonucunda beyaz renkli amorf olarak elde edilen

**trans-28a** bileşiğinin EN: 192-194 °C'dir.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.48 (brs, 1H, NH), 7.27-7.17 (m, 6H, Ar-H), 6.49 (dd, 1H,  $J = 8.28$  Hz, 2.22 Hz, Ar-H), 6.36 (d, 1H,  $J = 2.10$  Hz, Ar-H), 5.41 (d, 1H,  $J = 4.41$  Hz, 5-H), 3.80 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.68 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.21 (dd, 1H,  $J = 10.21$  Hz, 4.29 Hz, 6-H), 3.17 (d, 1H,  $J = 13.62$  Hz, 8-H), 3.10 (d, 1H,  $J = 13.65$  Hz, 8'-H), 2.82 (dd, 1H,  $J = 12.84$  Hz, 12.84 Hz, 7-H), 2.42 (dd, 1H,  $J = 13.05$  Hz, 1.29 Hz, 7-H').  $^{13}C$

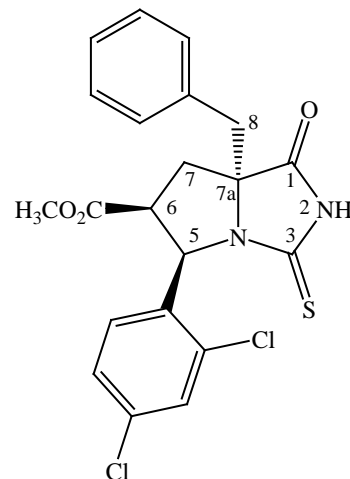


NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ): 178.52 (C=S), 174.61 (C=O), 174.15 (C=O), 161.51, 158.47, 133.37, 132.27, 129.86 (2 x C), 128.48 (2 x C), 127.72, 116.26, 104.12, 98.59, 78.40, 64.25, 55.52, 55.36, 53.23, 52.80, 42.79, 33.78. IR ( $cm^{-1}$ ):  $\nu_{max}$  3320, 3150, 2950, 1735, 1206. MS (ES,  $M+H^+$ ):  $m/z$  441,1 ( $M+H^+$ , 100).

#### 4.1.3.3. Metil 7a-benzil-5-(2,4-diklorofenil)-1-okso-3-tiyookso-hekzahidro-1H-pirolol [1,2-e]imidazol-6-karboksilat (28b)

Kapalı formülü  $C_{21}H_{18}Cl_2N_2O_3S$  olan ve dietileter-hekzan (1:3) çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma sonucunda % 27/73 oranında izomer karışımı olarak beyaz renkli amorf olarak elde edilen **28b** bileşiğinin EN: 105-107 °C'dir.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ): 7.96-7.05 (m, 18H, N-H ve Ar-H majör ve minor izomer), 5.85 (d, 1H,  $J = 6.69$  Hz, 5-H majör izomer), 5.45 (d, 1H,  $J = 5.37$  Hz, 5-H minör izomer), 3.83-3.66 (m, 2H, 6-H majör ve minör izomer), 3.78 (s, 3H,  $OCH_3$  majör izomer), 3.52-3.44 (m, 1H, 7-H majör izomer), 3.28 (s, 3H,  $OCH_3$  minör izomer), 3.20-3.16 (m, 4H, 8-H majör ve minör izomer),

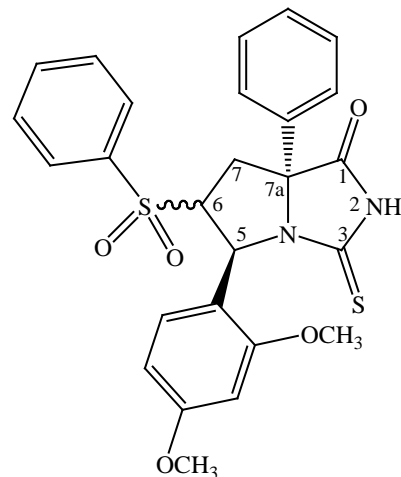
3.02 (dd, 1H,  $J = 13.38$  Hz, 12.39 Hz, 7-H minör izomer), 2.55-2.47 (m, 1H, 7'-H majör izomer), 2.28 (dd, 1H,  $J = 13.35$  Hz, 6.96 Hz, 7'-H minör izomer).  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 178.71 (C=S majör), 174.28 (C=O majör), 174.09 (C=S minör), 173.18 (C=O minör), 171.98 (C=O majör), 169.13 (C=O minör), 136.49 (C minör), 134.72 (C majör), 134.43 (C majör), 133.30 (C minör), 132.93 (C minör), 132.89 (C minör), 131.01 (C minör), 130.20 (C minör) 129.98 (C majör), 129.85 (3 x C majör), 129.77 (C minör), 129.54 (C minör), 129.07 (C minör), 128.90 (2 x C majör), 128.65 (C majör), 128.59 (C majör), 128.23 (C majör), 127.99 (C minör), 127.94 (C minör), 127.68 (C minör), 127.08 (C majör), 78.30 (majör izomer), 77.23 (minör izomer), 64.09 (majör izomer), 60.65 (minör izomer), 53.07 (minör izomer), 51.96 (majör izomer), 50.95 (majör izomer), 43.05 (minör izomer), 44.43 (minör izomer), 43.31 (minör izomer), 34.14 (majör izomer), 31.39 (majör izomer). **IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):**  $\nu_{\text{max}}$  3181, 2981, 2919, 1732, 1206. **MS (ES,  $\text{M-H}^+$ ):**  $m/z$  447 ( $\text{M-H}^+$ , 100), 449 ( $\text{M-H}^+$ , 71), 451 ( $\text{M-H}^+$ , 71).



#### 4.1.3.4. 5-(2,4-Dimetoksifenil)-7a-fenil-6-(fenilsülfonil)-3-tiyookso-hekzahidro pirolo[1,2-*e*]imidazol-1-on (28c)

Kapalı formülü  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$  olan ve dietileter-hekzan (1:3) çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma sonucunda % 18/82 oranında izomer karışımı olarak beyaz renkli amorf elde edilen **28c** bileşiğinin EN: 189-191 °C'dir.  **$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 8.15 (brs, 1H, NH majör izomer), 8.06 (brs, 1H, NH minör izomer), 7.55-7.26 (m, 20H, Ar-H majör ve minör izomer), 7.09 (d, 1H,  $J = 11.32$  Hz, Ar-H majör), 6.61 (d, 1H,  $J = 11.04$  Hz, Ar-H minör izomer), 6.52 (dd, 1H,  $J = 11.20, 3.16$  Hz, Ar-H majör izomer), 6.31 (d, 1H,  $J = 3.08$  Hz, Ar-H minör izomer), 6.27 (dd, 1H,  $J = 10.98, 3.16$  Hz, Ar-H minör izomer), 6.02 (d, 1H,  $J = 3.12$  Hz, Ar-H majör izomer), 5.45 (d, 1H,  $J = 11.68$  Hz, 5-H majör izomer), 5.20 (d, 1H,  $J = 6.56$  Hz, 5-H minör izomer), 4.30-4.13 (m, 2H, 6-H majör ve minör izomer),

3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> majör izomer), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> minör izomer), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> minör izomer), 3.41-3.33 (m, 1H, 7-H majör izomer), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> majör izomer), 3.19 (dd, 1H, *J* = 19.08, 14.52 Hz, 7-H' minör izomer), 3.07 (dd, 1H, *J* = 19.10, 3.48 Hz, 7-H minör izomer), 2.67 (dd, 1H, *J* = 13.06, 7.80 Hz, 7-H' majör izomer). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 180.26 (C=S majör izomer), 180.02 (C=S minör izomer), 174.16 (C=O minör izomer), 174.01 (C=O majör izomer), 161.83 (majör izomer), 161.60 (minör izomer), 158.71 (majör izomer), 158.09 (minör izomer), 137.56 (majör izomer), 137.50 (minör izomer), 137.25 (majör izomer), 137.05 (minör izomer), 136.29 (majör izomer), 136.21 (minör izomer), 134.14 (minör izomer), 133.51 (majör izomer), 129.46 (C minör), 129.38 (2 x C majör), 129.34 (2 x C minör), 129.04 (C majör), 128.90 (2 x C minör), 128.86 (2 x C majör), 128.74 (2 x C minör), 128.71 (2 x C majör), 125.15 (2 x C minör), 125.05 (2 x C majör), 114.90 (minör), 110.58 (majör), 104.46 (majör), 104.29 (minör), 98.42 (minör), 97.90 (majör), 78.62 (minor), 77.14 (majör), 73.04 (minör), 68.69 (majör), 63.84 (minör), 63.46 (majör), 55.66 (minör), 55.40 (majör), 55.36 (minör), 54.70 (majör), 36.11 (majör), 33.95 (minör). IR (cm<sup>-1</sup>): ν<sub>max</sub> 3358, 3030, 2953, 2921, 1743, 1360. MS (ES, M+H<sup>+</sup>): m/z 509,1 (M+H<sup>+</sup>, 100). HRMS (ESI) C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> hesaplanan [MH]<sup>+</sup> 509.1205, bulunan 509.1216.



#### 4.1.3.5. 5-(2,4-Diklorofenil)-7a-fenil-6-(fenilsülfonil)-3-tiyookso-hekzahidropirololo [1,2-e]imidazol-1-on (28d)

Kapalı formülü C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> olan ve dietileter-hekzan (1:2) çözücü sisteminde kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma sonucunda % 24/76 oranında izomer karışımı olarak, beyaz renkli amorf elde edilen **28d** bileşiğinin EN: 100-102 °C'dir. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.89 (brs, 1H, NH minör izomer), 7.86 (brs, 1H, NH majör izomer), 7.65-6.91 (m, 26H, Ar-H majör ve minör izomer), 5.63 (d, 1H, *J* = 8.48 Hz, 5-H minör izomer), 5.33 (d, 1H, *J* = 5.68 Hz, 5-H majör izomer), 4.46 (ddd, 1H, *J* = 11.52, 5,68, 2,28

Hz, 6-H majör izomer), 4.35 (ddd, 1H,  $J = 10.88, 8.48, 5.48$  Hz, 6-H minör izomer), 3.35 (dd,

1H,  $J = 11.56, 14.60$  Hz, 7-H majör izomer), 3.26 (dd,

1H,  $J = 14.76, 5.30$  Hz, 7-H minör izomer), 3.18 (dd,

1H,  $J = 14.72, 10.94$  Hz, 7'-H minör izomer), 3.09

(dd, 1H,  $J = 14.64, 2.32$  Hz, 7'-H majör izomer). <sup>13</sup>C

**NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 178.59 (C=S minör

izomer), 178.44 (C=S majör izomer), 172.88 (C=O

majör izomer), 172.46 (C=O minör), 137.34

(minör), 137.11 (majör izomer), 136.78 (majör

izomer), 136.20 (minör), 135.96 (minör), 135.92

(majör), 134.51 (majör), 134.37 (minör), 134.24

(majör), 134.11 (minör), 130.21 (minör), 130.14

(majör), 129.91 (minör), 129.60 (majör), 129.58 (2 X C majör), 129.45 (2 X C minör), 129.34

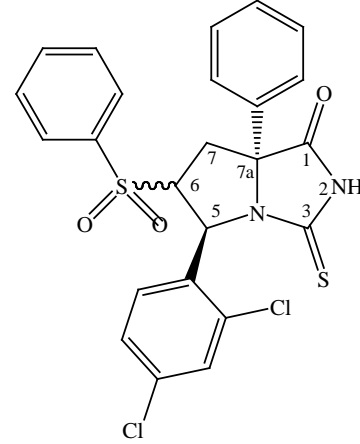
(3 X C minör), 129.30 (3 X C majör), 129.19 (2 X C minör), 128.71 (2 X C majör), 128.53

(majör), 128.12 (minör), 127.64 (majör), 126.73 (minör), 124.96 (2 X C minör), 124.86 (2

X C majör) 78.53 (majör), 76.28 (minör), 71.89 (majör) 69.83 (minör), 63.36 (majör), 60.14

(minör), 34.49 (minör), 34.10 (majör). **IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3249, 3050, 2920, 1743, 1378. **MS**

**(ES, M+H<sup>+</sup>):** m/z 515 (M-H<sup>+</sup>, 100), 517 (M-H<sup>+</sup>, 29)



#### 4.2. Asit İyonlaşma Sabitlerinin Belirlenme Çalışmaları

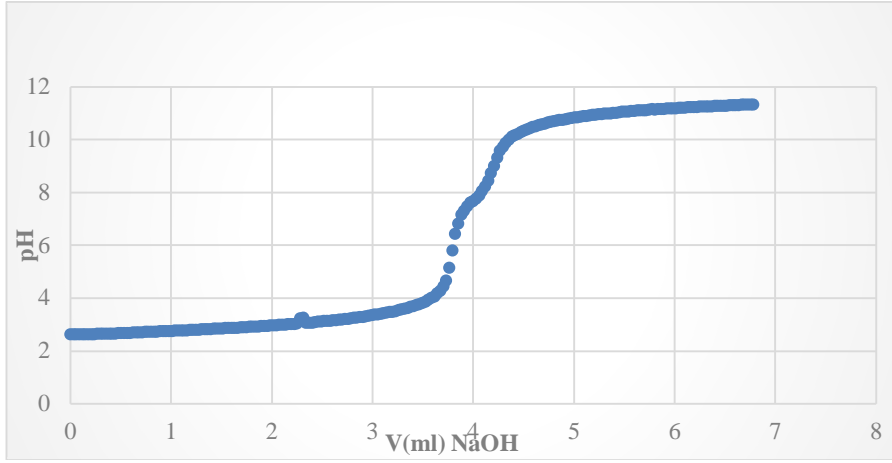
Tez çalışmaları kapsamında sentezlenen aminokarbotiyol pirolidin **26a-d** ve tiyohidantoin **28a-d** türevlerinin asit iyonlaşma sabitleri, asetonitril:su çözücü karışımında  $25 \pm 0.1$  °C'de titrant olarak sodyumhidroksitin kullanıldığı potansiyometrik titrasyon metodu ile elde edilen datalardan HYPERQUAD bilgisayar programı yardımıyla belirlendi. Titrasyon işlemi sonucunda elde edilen veriler **Çizelge 4.1,3,5,7,9,11,13,15'**te, bu verilerden çizilen mL-pH şekilleri **Şekil 4.1,3,5,7,9,11,13,15'**te ve deney datalarından HYPERQUAD bilgisayar programı kullanılarak elde edilen türlerin dağılım eğrileri **Şekil 4.2,4,6,8,10,12,14,16'**da verilmiştir. Ayrıca HYPERQUAD bilgisayar programı kullanılarak hesaplanan  $pK_a$  değerleri **Çizelge 4.2,4,6,8,10,12,14,16'**da verilmiştir.

**Çizelge 4.1. 26a Bileşiğine ait titrasyon verileri**

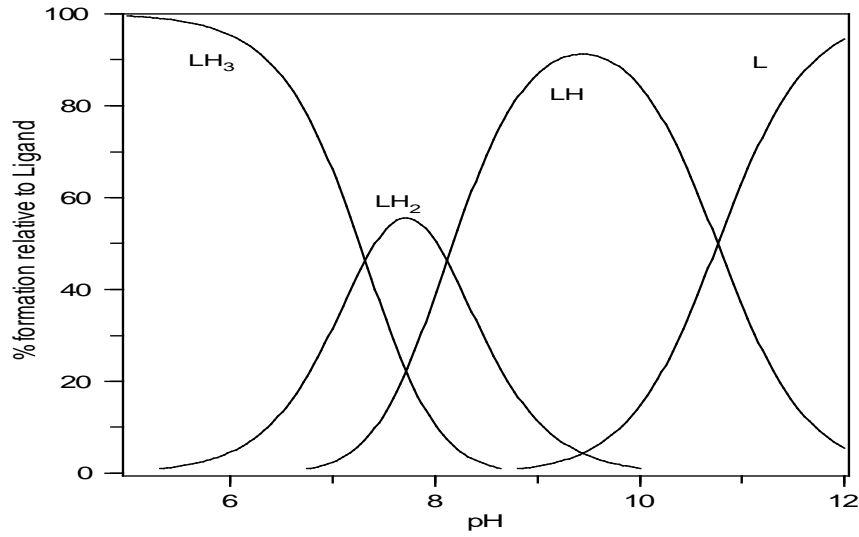
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0	2,6478	1,03682	2,7802	2,07364	2,9977	3,11045	3,4438
0,02962	2,6478	1,06644	2,7883	2,10326	3,0102	3,14008	3,4676
0,05925	2,6478	1,09606	2,79	2,13288	3,0154	3,1697	3,4842
0,08887	2,6478	1,12569	2,7975	2,16251	3,0229	3,19932	3,5033
0,11849	2,6478	1,15531	2,8033	2,19213	3,0336	3,22895	3,5275
0,14812	2,6551	1,18493	2,8092	2,22175	3,0434	3,25857	3,5553
0,17774	2,6495	1,21456	2,8062	2,25138	3,0466	3,28819	3,579
0,20736	2,6562	1,24418	2,8143	2,281	3,2607	3,31782	3,6079
0,23699	2,658	1,2738	2,8265	2,31062	3,287	3,34744	3,6419
0,26661	2,6649	1,30343	2,8283	2,34025	3,0709	3,37706	3,676
0,29623	2,6599	1,33305	2,837	2,36987	3,0929	3,40669	3,7084
0,32586	2,6719	1,36268	2,8368	2,39949	3,0942	3,43631	3,753
0,35548	2,6754	1,3923	2,8474	2,42912	3,1115	3,46593	3,7928
0,3851	2,675	1,42192	2,8567	2,45874	3,1225	3,49556	3,829
0,41473	2,6767	1,45155	2,8618	2,48836	3,1306	3,52518	3,8822
0,44435	2,6802	1,48117	2,8688	2,51799	3,1433	3,5548	3,9552
0,47397	2,686	1,51079	2,8634	2,54761	3,1555	3,58443	4,0168
0,5036	2,6974	1,54042	2,8815	2,57723	3,1658	3,61405	4,0861
0,53322	2,6946	1,57004	2,8845	2,60686	3,1779	3,64367	4,1957
0,56284	2,7015	1,59966	2,8854	2,63648	3,1906	3,6733	4,3027
0,59247	2,7033	1,62929	2,8995	2,6661	3,1953	3,70292	4,4609
0,62209	2,7137	1,65891	2,8952	2,69573	3,2051	3,73254	4,6738
0,65171	2,7137	1,68853	2,9033	2,72535	3,2281	3,76217	5,1619
0,68134	2,7172	1,71816	2,9131	2,75497	3,2281	3,79179	5,8201
0,71096	2,7241	1,74778	2,9149	2,7846	3,2478	3,82141	6,4435
0,74058	2,7316	1,7774	2,927	2,81422	3,2663	3,85104	6,8301
0,77021	2,7316	1,80703	2,9273	2,84384	3,2738	3,88066	7,1621
0,79983	2,7443	1,83665	2,9426	2,87347	3,3055	3,91028	7,3094
0,82945	2,7391	1,86627	2,9432	2,90309	3,2987	3,93991	7,476
0,85908	2,7501	1,8959	2,953	2,93271	3,3293	3,96953	7,6218
0,8887	2,7571	1,92552	2,9602	2,96234	3,3535	3,99915	7,6914
0,91832	2,764	1,95514	2,9651	2,99196	3,361	4,02878	7,7798
0,94795	2,7623	1,98477	2,9775	3,02158	3,3854	4,0584	7,8971
0,97757	2,7721	2,01439	2,9813	3,05121	3,3981	4,08802	8,0802
1,00719	2,7703	2,04401	2,9937	3,08083	3,4229	4,11765	8,2333

Çizelge 4.1 Devam

V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
4,14727	8,4626	4,82861	10,7227	5,50995	11,0616	6,19128	11,2429
4,17689	8,7562	4,85823	10,757	5,53957	11,0703	6,22091	11,2481
4,20652	9,0074	4,88785	10,7626	5,56919	11,0926	6,25053	11,2533
4,23614	9,3308	4,91748	10,7861	5,59882	11,091	6,28015	11,2558
4,26576	9,5954	4,9471	10,8013	5,62844	11,1098	6,30978	11,2598
4,29539	9,7432	4,97672	10,8271	5,65806	11,1066	6,3394	11,2689
4,32501	9,8859	5,00635	10,8415	5,68769	11,1277	6,36902	11,272
4,35463	10,0037	5,03597	10,8577	5,71731	11,1246	6,39865	11,2839
4,38426	10,1187	5,06559	10,87	5,74693	11,1337	6,42827	11,2885
4,41388	10,1682	5,09522	10,89	5,77656	11,155	6,45789	11,2875
4,4435	10,2335	5,12484	10,9028	5,80618	11,1506	6,48752	11,2978
4,47313	10,3016	5,15447	10,9303	5,8358	11,1693	6,51714	11,2985
4,50275	10,3462	5,18409	10,9463	5,86543	11,1774	6,54676	11,3026
4,53237	10,3947	5,21371	10,9449	5,89505	11,1731	6,57639	11,3101
4,562	10,4455	5,24334	10,9702	5,92467	11,1811	6,60601	11,3197
4,59162	10,4859	5,27296	10,9692	5,9543	11,2006	6,63563	11,3199
4,62124	10,5183	5,30258	10,9973	5,98392	11,1967	6,66526	11,3239
4,65087	10,55	5,33221	10,9958	6,01354	11,1992	6,69488	11,3324
4,68049	10,5882	5,36183	11,0062	6,04317	11,2044	6,7245	11,3326
4,71011	10,6181	5,39145	11,0327	6,07279	11,2102	6,75413	11,3372
4,73974	10,6475	5,42108	11,0292	6,10241	11,2227	6,78375	11,3424
4,76936	10,6781	5,4507	11,0522	6,13204	11,2285		
4,79898	10,7012	5,48032	11,0623	6,16166	11,2298		



Şekil 4.1. 26a Bileşiğine ait mL-pH grafiği



Şekil 4.2. 26a Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi

Çizelge 4.2. 26a Bileşiğinin pK<sub>a</sub> değerleri

Türler	$\log_{10}\beta$	pK <sub>a</sub> değerleri	
LH <sub>1</sub>	26.20±0.09	pK <sub>a1</sub>	7.32
LH <sub>2</sub>	18.88±0.09	pK <sub>a2</sub>	8.12
LH <sub>3</sub>	10.76±0.07	pK <sub>a3</sub>	10.76
σ	12.46		

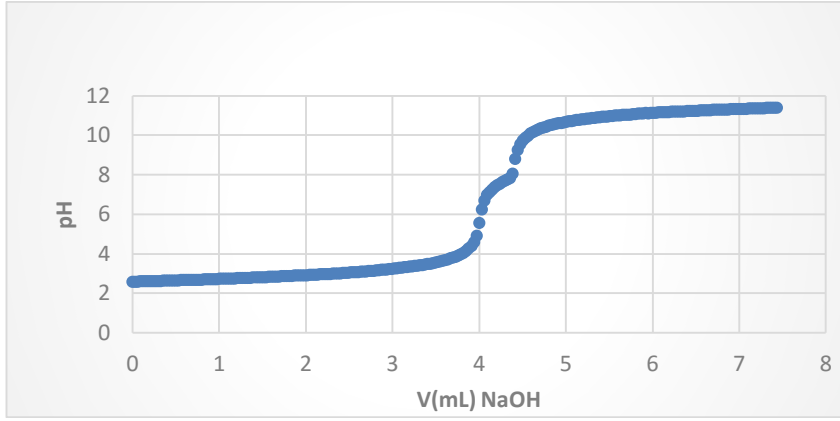
**Çizelge 4.3. 26b** Bileşiğine ait titrasyon verileri

V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0	2,6037	1,03682	2,7518	2,07364	2,9478	3,11045	3,3068
0,02962	2,6067	1,06644	2,7495	2,10326	2,9547	3,14008	3,3292
0,05925	2,6102	1,09606	2,7606	2,13288	2,9602	3,1697	3,3482
0,08887	2,6137	1,12569	2,7588	2,16251	2,9698	3,19932	3,3621
0,11849	2,6166	1,15531	2,7634	2,19213	2,9746	3,22895	3,3801
0,14812	2,6176	1,18493	2,775	2,22175	2,9827	3,25857	3,3923
0,17774	2,6235	1,21456	2,7814	2,25138	2,9914	3,28819	3,4097
0,20736	2,6281	1,24418	2,7796	2,281	3,0016	3,31782	3,4269
0,23699	2,6322	1,2738	2,7848	2,31062	3,0076	3,34744	3,4484
0,26661	2,6351	1,30343	2,7959	2,34025	3,0151	3,37706	3,4727
0,29623	2,6385	1,33305	2,801	2,36987	3,0259	3,40669	3,4928
0,32586	2,642	1,36268	2,8063	2,39949	3,0343	3,43631	3,5189
0,35548	2,6461	1,3923	2,812	2,42912	3,0411	3,46593	3,5483
0,3851	2,6562	1,42192	2,8178	2,45874	3,0509	3,49556	3,5697
0,41473	2,6597	1,45155	2,8236	2,48836	3,0605	3,52518	3,5974
0,44435	2,6638	1,48117	2,8229	2,51799	3,0709	3,5548	3,6281
0,47397	2,6628	1,51079	2,8341	2,54761	3,0785	3,58443	3,6639
0,5036	2,6663	1,54042	2,8393	2,57723	3,0873	3,61405	3,6922
0,53322	2,6698	1,57004	2,8445	2,60686	3,096	3,64367	3,7431
0,56284	2,68	1,59966	2,8508	2,63648	3,1097	3,6733	3,7906
0,59247	2,6784	1,62929	2,8513	2,6661	3,1185	3,70292	3,8211
0,62209	2,6887	1,65891	2,8636	2,69573	3,1293	3,73254	3,8672
0,65171	2,6927	1,68853	2,8628	2,72535	3,1376	3,76217	3,9292
0,68134	2,6906	1,71816	2,8746	2,75497	3,1497	3,79179	3,9937
0,71096	2,6946	1,74778	2,881	2,7846	3,1623	3,82141	4,0567
0,74058	2,6998	1,7774	2,8868	2,81422	3,1721	3,85104	4,1523
0,77021	2,7039	1,80703	2,8871	2,84384	3,1859	3,88066	4,2843
0,79983	2,7085	1,83665	2,894	2,87347	3,1987	3,91028	4,4121
0,82945	2,7194	1,86627	2,907	2,90309	3,2069	3,93991	4,5985
0,85908	2,7172	1,8959	2,9128	2,93271	3,2284	3,96953	4,9279
0,8887	2,728	1,92552	2,912	2,96234	3,2429	3,99915	5,5786
0,91832	2,7258	1,95514	2,9189	2,99196	3,2545	4,02878	6,2621
0,94795	2,7362	1,98477	2,9244	3,02158	3,2684	4,0584	6,7024
0,97757	2,7362	2,01439	2,9325	3,05121	3,2778	4,08802	7,0005
1,00719	2,7472	2,04401	2,9409	3,08083	3,3013	4,11765	7,1375

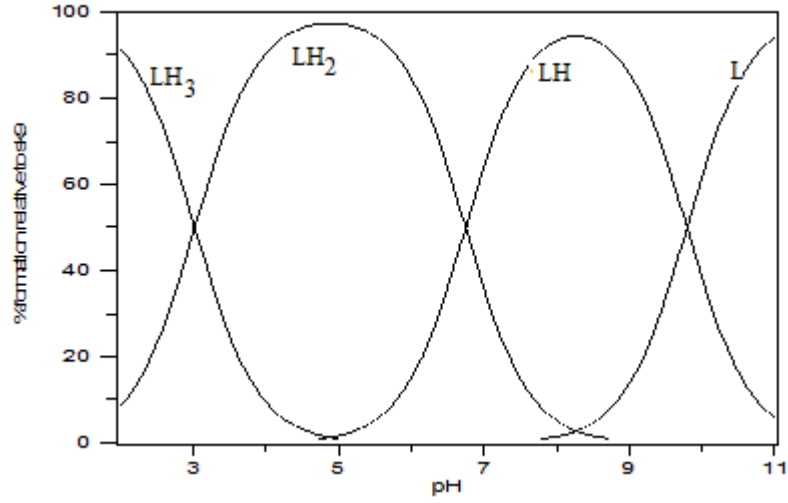


Çizelge 4.3. Devanı

V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
4,14727	7,2655	4,97672	10,6649	5,80618	11,0778	6,63563	11,2799
4,17689	7,3929	5,00635	10,7045	5,8358	11,0993	6,66526	11,2851
4,20652	7,4981	5,03597	10,7241	5,86543	11,108	6,69488	11,292
4,23614	7,5512	5,06559	10,7342	5,89505	11,1066	6,7245	11,2979
4,26576	7,6378	5,09522	10,7551	5,92467	11,127	6,75413	11,3013
4,29539	7,7097	5,12484	10,7725	5,9543	11,1222	6,78375	11,3059
4,32501	7,7669	5,15447	10,7886	5,98392	11,1444	6,81337	11,3067
4,35463	7,8483	5,18409	10,8083	6,01354	11,1413	6,843	11,313
4,38426	8,0569	5,21371	10,8262	6,04317	11,1588	6,87262	11,3182
4,41388	8,8076	5,24334	10,8417	6,07279	11,1686	6,90224	11,3261
4,4435	9,2807	5,27296	10,8607	6,10241	11,1756	6,93187	11,3269
4,47313	9,5686	5,30258	10,8747	6,13204	11,1842	6,96149	11,3354
4,50275	9,7624	5,33221	10,8874	6,16166	11,1794	6,99111	11,3394
4,53237	9,8819	5,36183	10,9007	6,19128	11,1864	7,02074	11,3407
4,562	9,9933	5,39145	10,932	6,22091	11,205	7,05036	11,347
4,59162	10,1035	5,42108	10,9446	6,25053	11,199	7,07998	11,3532
4,62124	10,1835	5,4507	10,9449	6,28015	11,2071	7,10961	11,3552
4,65087	10,2375	5,48032	10,9571	6,30978	11,2108	7,13923	11,3581
4,68049	10,3068	5,50995	10,9839	6,3394	11,216	7,16885	11,3671
4,71011	10,3583	5,53957	10,9802	6,36902	11,2235	7,19848	11,3662
4,73974	10,3947	5,56919	11,0046	6,39865	11,2331	7,2281	11,3746
4,76936	10,4363	5,59882	11,005	6,42827	11,2401	7,25772	11,3748
4,79898	10,4824	5,62844	11,0266	6,45789	11,2464	7,28735	11,3827
4,82861	10,5131	5,65806	11,0393	6,48752	11,251	7,31697	11,3879
4,85823	10,5461	5,68769	11,0385	6,51714	11,2558	7,34659	11,3881
4,88785	10,5859	5,71731	11,0489	6,54676	11,2599	7,37622	11,3948
4,91748	10,6146	5,74693	11,0581	6,57639	11,2645	7,40584	11,3944
4,9471	10,6395	5,77656	11,0797	6,60601	11,2747	7,43546	11,4028



Şekil 4.3. 26b Bileşiğine ait mL-pH grafiği



Şekil 4.4. 26b Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi

Çizelge 4.4. 26b Bileşiğinin  $pK_a$  değerleri

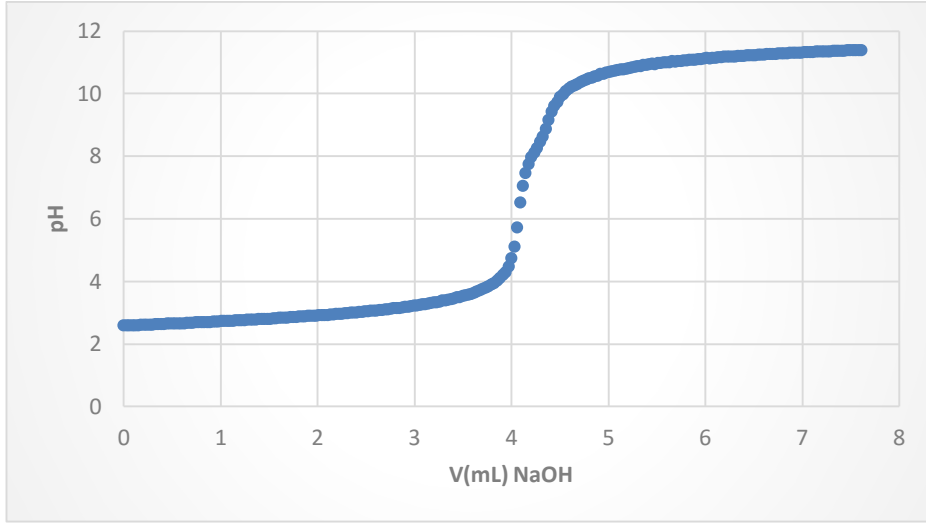
Türler	$\log_{10}\beta$	$pK_a$ değerleri	
LH <sub>1</sub>	19.57±0.13	$pK_{a1}$	3.02
LH <sub>2</sub>	16.55±0.03	$pK_{a2}$	6.75
LH <sub>3</sub>	9.80±0.02	$pK_{a3}$	9.80
$\sigma$	13.16		

**Çizelge 4.5. 26c Bileşiğine ait titrasyon verileri**

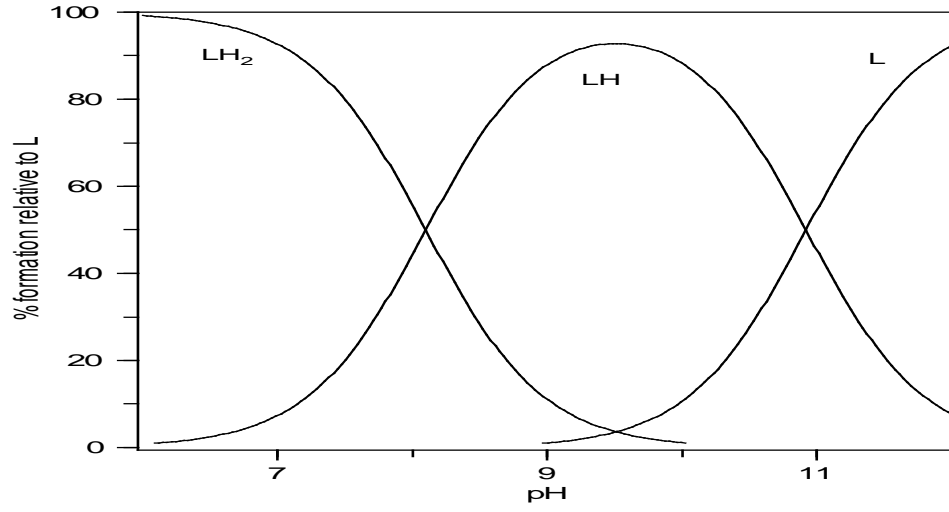
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0	2,6096	1,03682	2,7448	2,07364	2,9365	3,11045	3,2865
0,02962	2,6072	1,06644	2,7426	2,10326	2,9434	3,14008	3,3095
0,05925	2,6066	1,09606	2,7547	2,13288	2,9504	3,1697	3,3262
0,08887	2,6102	1,12569	2,753	2,16251	2,9617	3,19932	3,3441
0,11849	2,6131	1,15531	2,764	2,19213	2,9666	3,22895	3,3513
0,14812	2,6141	1,18493	2,7691	2,22175	2,9741	3,25857	3,3686
0,17774	2,617	1,21456	2,7675	2,25138	2,9825	3,28819	3,394
0,20736	2,6218	1,24418	2,7785	2,281	2,9885	3,31782	3,4107
0,23699	2,6264	1,2738	2,7837	2,31062	2,9986	3,34744	3,4305
0,26661	2,6354	1,30343	2,783	2,34025	3,0068	3,37706	3,4478
0,29623	2,6334	1,33305	2,7941	2,36987	3,0154	3,40669	3,4674
0,32586	2,6435	1,36268	2,794	2,39949	3,0214	3,43631	3,4965
0,35548	2,6469	1,3923	2,8051	2,42912	3,0328	3,46593	3,5102
0,3851	2,651	1,42192	2,8038	2,45874	3,0409	3,49556	3,5396
0,41473	2,6484	1,45155	2,8079	2,48836	3,0474	3,52518	3,5581
0,44435	2,658	1,48117	2,8148	2,51799	3,0576	3,5548	3,5882
0,47397	2,6615	1,51079	2,8206	2,54761	3,0674	3,58443	3,6165
0,5036	2,6599	1,54042	2,8258	2,57723	3,0784	3,61405	3,6488
0,53322	2,6713	1,57004	2,8316	2,60686	3,0838	3,64367	3,6869
0,56284	2,6754	1,59966	2,8438	2,63648	3,0942	3,6733	3,7251
0,59247	2,6727	1,62929	2,8426	2,6661	3,1046	3,70292	3,7674
0,62209	2,6767	1,65891	2,8549	2,69573	3,1172	3,73254	3,8067
0,65171	2,6802	1,68853	2,8618	2,72535	3,1264	3,76217	3,8489
0,68134	2,6842	1,71816	2,8676	2,75497	3,1341	3,79179	3,9088
0,71096	2,6956	1,74778	2,8669	2,7846	3,1501	3,82141	3,9625
0,74058	2,6991	1,7774	2,8798	2,81422	3,1599	3,85104	4,0324
0,77021	2,7049	1,80703	2,8849	2,84384	3,1676	3,88066	4,1101
0,79983	2,709	1,83665	2,8925	2,87347	3,1814	3,91028	4,2124
0,82945	2,7068	1,86627	2,8911	2,90309	3,1946	3,93991	4,3106
0,85908	2,7114	1,8959	2,9053	2,93271	3,2056	3,96953	4,4869
0,8887	2,7154	1,92552	2,905	2,96234	3,2207	3,99915	4,7574
0,91832	2,7262	1,95514	2,9114	2,99196	3,2339	4,02878	5,1192
0,94795	2,7241	1,98477	2,9189	3,02158	3,2449	4,0584	5,7354
0,97757	2,7293	2,01439	2,9252	3,05121	3,26	4,08802	6,5319
1,00719	2,7402	2,04401	2,9316	3,08083	3,2805	4,11765	7,0664

Çizelge 4.5. Devamı

V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
4,14727	7,483	5,03597	10,731	5,92467	11,1118	6,81337	11,3041
4,17689	7,7509	5,06559	10,7532	5,9543	11,1188	6,843	11,3075
4,20652	7,9813	5,09522	10,7619	5,98392	11,1386	6,87262	11,3127
4,23614	8,1193	5,12484	10,7809	6,01354	11,1484	6,90224	11,3179
4,26576	8,27	5,15447	10,7932	6,04317	11,1414	6,93187	11,3231
4,29539	8,4708	5,18409	10,8167	6,07279	11,1645	6,96149	11,3234
4,32501	8,6482	5,21371	10,8319	6,10241	11,1574	6,99111	11,3268
4,35463	8,8871	5,24334	10,8475	6,13204	11,179	7,02074	11,3358
4,38426	9,176	5,27296	10,8613	6,16166	11,1842	7,05036	11,3361
4,41388	9,4365	5,30258	10,8808	6,19128	11,1907	7,07998	11,3439
4,4435	9,6232	5,33221	10,8953	6,22091	11,1869	7,10961	11,3474
4,47313	9,753	5,36183	10,9239	6,25053	11,1932	7,13923	11,3532
4,50275	9,9008	5,39145	10,936	6,28015	11,195	7,16885	11,354
4,53237	9,9852	5,42108	10,9523	6,30978	11,2026	7,19848	11,358
4,562	10,0868	5,4507	10,9629	6,3394	11,2101	7,2281	11,362
4,59162	10,1653	5,48032	10,9519	6,36902	11,2159	7,25772	11,3661
4,62124	10,2369	5,50995	10,988	6,39865	11,2217	7,28735	11,3695
4,65087	10,2809	5,53957	10,9859	6,42827	11,2325	7,31697	11,373
4,68049	10,3202	5,56919	11,0086	6,45789	11,2332	7,34659	11,3776
4,71011	10,3761	5,59882	11,0096	6,48752	11,2434	7,37622	11,3811
4,73974	10,4109	5,62844	11,0217	6,51714	11,2465	7,40584	11,389
4,76936	10,4535	5,65806	11,0434	6,54676	11,255	7,43546	11,3897
4,79898	10,5003	5,68769	11,0391	6,57639	11,2575	7,46509	11,3926
4,82861	10,5314	5,71731	11,0489	6,60601	11,267	7,49471	11,3944
4,85823	10,5603	5,74693	11,0587	6,63563	11,2696	7,52433	11,4001
4,88785	10,5858	5,77656	11,0802	6,66526	11,2748	7,55396	11,4036
4,91748	10,6347	5,80618	11,0777	6,69488	11,2839	7,58358	11,4109
4,9471	10,6537	5,8358	11,0864	6,7245	11,2879	7,6132	11,4088
4,97672	10,6843	5,86543	11,0939	6,75413	11,2937		
5,00635	10,7093	5,89505	11,1026	6,78375	11,2951		



Şekil 4.5. 26c Bileşiğine ait mL-pH grafiği



Şekil 4.6. 26c Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi

Çizelge 4.6. 26c Bileşiğinin  $pK_a$  değerleri

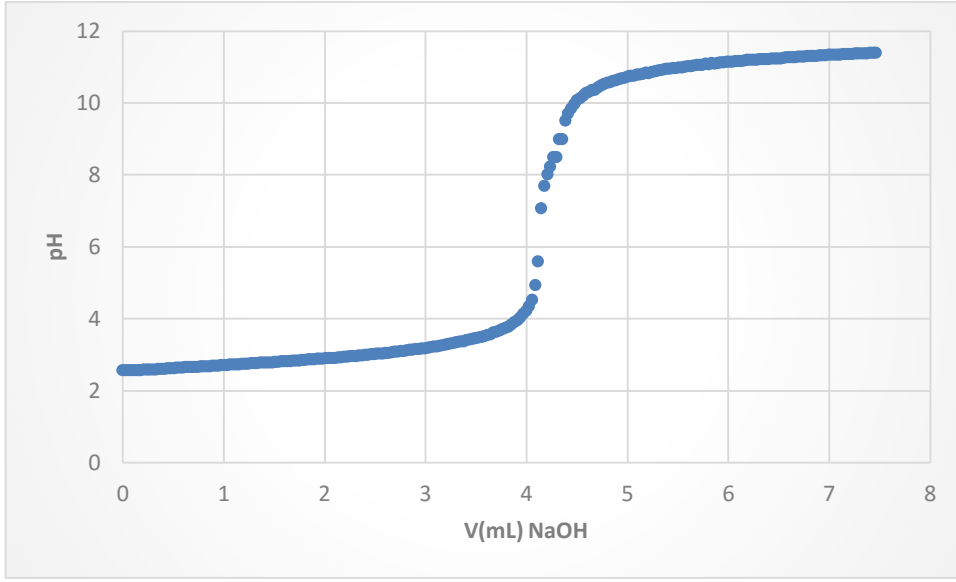
Türler	$\log_{10}\beta$	$pK_a$ değerleri	
LH <sub>1</sub>	19.01±0.04	$pK_{a1}$	8.10
LH <sub>2</sub>	10.91±0.07	$pK_{a2}$	10.91
$\sigma$	12.17		

**Çizelge 4.7. 26d Bileşiğine ait titrasyon verileri**

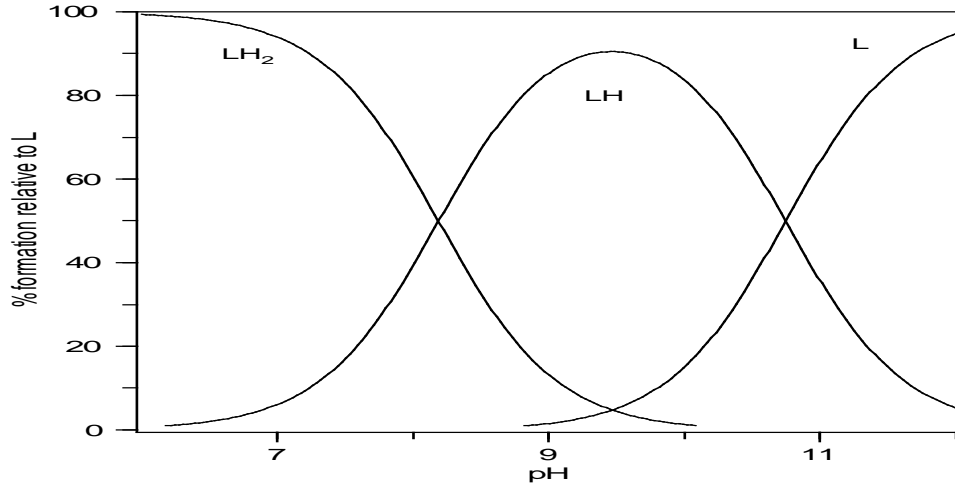
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0	2,5802	1,03682	2,7247	2,07364	2,9203	3,11045	3,2449
0,02962	2,5777	1,06644	2,7345	2,10326	2,9261	3,14008	3,26
0,05925	2,579	1,09606	2,7397	2,13288	2,9353	3,1697	3,2756
0,08887	2,579	1,12569	2,7449	2,16251	2,9394	3,19932	3,2956
0,11849	2,5802	1,15531	2,7484	2,19213	2,9469	3,22895	3,3101
0,14812	2,5795	1,18493	2,7548	2,22175	2,9565	3,25857	3,3195
0,17774	2,5829	1,21456	2,7536	2,25138	2,9646	3,28819	3,3448
0,20736	2,5906	1,24418	2,7571	2,281	2,9721	3,31782	3,357
0,23699	2,594	1,2738	2,7709	2,31062	2,9758	3,34744	3,3743
0,26661	2,598	1,30343	2,7692	2,34025	2,9854	3,37706	3,386
0,29623	2,6039	1,33305	2,7762	2,36987	2,9952	3,40669	3,4097
0,32586	2,6055	1,36268	2,7854	2,39949	3,0006	3,43631	3,4298
0,35548	2,612	1,3923	2,7848	2,42912	3,0087	3,46593	3,4449
0,3851	2,6141	1,42192	2,7924	2,45874	3,0168	3,49556	3,4686
0,41473	2,6218	1,45155	2,7935	2,48836	3,023	3,52518	3,486
0,44435	2,6287	1,48117	2,801	2,51799	3,0336	3,5548	3,5102
0,47397	2,6388	1,51079	2,8121	2,54761	3,0416	3,58443	3,5315
0,5036	2,6406	1,54042	2,812	2,57723	3,0503	3,61405	3,5564
0,53322	2,6476	1,57004	2,8236	2,60686	3,0617	3,64367	3,5847
0,56284	2,6534	1,59966	2,83	2,63648	3,0682	3,6733	3,6211
0,59247	2,658	1,62929	2,8287	2,6661	3,0813	3,70292	3,6496
0,62209	2,661	1,65891	2,8339	2,69573	3,0879	3,73254	3,6842
0,65171	2,6628	1,68853	2,8403	2,72535	3,0987	3,76217	3,7159
0,68134	2,6681	1,71816	2,8515	2,75497	3,1087	3,79179	3,7605
0,71096	2,6715	1,74778	2,8519	2,7846	3,1167	3,82141	3,7963
0,74058	2,675	1,7774	2,8576	2,81422	3,1293	3,85104	3,8489
0,77021	2,6859	1,80703	2,8634	2,84384	3,1409	3,88066	3,9099
0,79983	2,6837	1,83665	2,8764	2,87347	3,1503	3,91028	3,9731
0,82945	2,6889	1,86627	2,8828	2,90309	3,1589	3,93991	4,0359
0,85908	2,6946	1,8959	2,8851	2,93271	3,1705	3,96953	4,1373
0,8887	2,7025	1,92552	2,8955	2,96234	3,1848	3,99915	4,2361
0,91832	2,705	1,95514	2,9001	2,99196	3,193	4,02878	4,3536
0,94795	2,7096	1,98477	2,9016	3,02158	3,1947	4,0584	4,5343
0,97757	2,7137	2,01439	2,9146	3,05121	3,2283	4,08802	4,9544
1,00719	2,7189	2,04401	2,9204	3,08083	3,2423	4,11765	5,6042

Çizelge 4.7. Devamı

V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
4,14727	7,0855	5,00635	10,7457	5,86543	11,1136	6,7245	11,3001
4,17689	7,7139	5,03597	10,7676	5,89505	11,1176	6,75413	11,3041
4,20652	8,027	5,06559	10,7687	5,92467	11,1387	6,78375	11,3101
4,23614	8,2436	5,09522	10,8017	5,9543	11,1378	6,81337	11,3156
4,26576	8,4996	5,12484	10,8111	5,98392	11,1524	6,843	11,3232
4,29539	8,5096	5,15447	10,8249	6,01354	11,1545	6,87262	11,3234
4,32501	9,0074	5,18409	10,8473	6,04317	11,1575	6,90224	11,3274
4,35463	9,0017	5,21371	10,8452	6,07279	11,1789	6,93187	11,3359
4,38426	9,5271	5,24334	10,8779	6,10241	11,1695	6,96149	11,3361
4,41388	9,7219	5,27296	10,8908	6,13204	11,1834	6,99111	11,3462
4,4435	9,8547	5,30258	10,9103	6,16166	11,1969	7,02074	11,3497
4,47313	9,9777	5,33221	10,9189	6,19128	11,2068	7,05036	11,3567
4,50275	10,0827	5,36183	10,9481	6,22091	11,2119	7,07998	11,3601
4,53237	10,1428	5,39145	10,9579	6,25053	11,2077	7,10961	11,3603
4,562	10,218	5,42108	10,9596	6,28015	11,2108	7,13923	11,3638
4,59162	10,2861	5,4507	10,9827	6,30978	11,2244	7,16885	11,3705
4,62124	10,3156	5,48032	10,9836	6,3394	11,2284	7,19848	11,3746
4,65087	10,3732	5,50995	10,9941	6,36902	11,2304	7,2281	11,3777
4,68049	10,3704	5,53957	11,0062	6,39865	11,2321	7,25772	11,3826
4,71011	10,4508	5,56919	11,0108	6,42827	11,2448	7,28735	11,3878
4,73974	10,4962	5,59882	11,0393	6,45789	11,2506	7,31697	11,3881
4,76936	10,5297	5,62844	11,0373	6,48752	11,2517	7,34659	11,3948
4,79898	10,5649	5,65806	11,0556	6,51714	11,2546	7,37622	11,3967
4,82861	10,5859	5,68769	11,0681	6,54676	11,2659	7,40584	11,4069
4,85823	10,6181	5,71731	11,0691	6,57639	11,2781	7,43546	11,406
4,88785	10,6493	5,74693	11,0685	6,60601	11,2748	7,46509	11,4094
4,91748	10,6855	5,77656	11,097	6,63563	11,2885		
4,9471	10,6942	5,80618	11,0945	6,66526	11,2853		
4,97672	10,7152	5,8358	11,1142	6,69488	11,292		



Şekil 4.7. 26d Bileşiğine ait mL-pH grafiği



Şekil 4.8. 26d Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi

Çizelge 4.8. 26d Bileşiğinin  $pK_a$  değerleri

Türler	$\log_{10}\beta$	$pK_a$ değerleri	
LH <sub>1</sub>	18.89±0.09	$pK_{a1}$	8.17
LH <sub>2</sub>	10.72±0.08	$pK_{a2}$	10.72
$\sigma$	12.38		

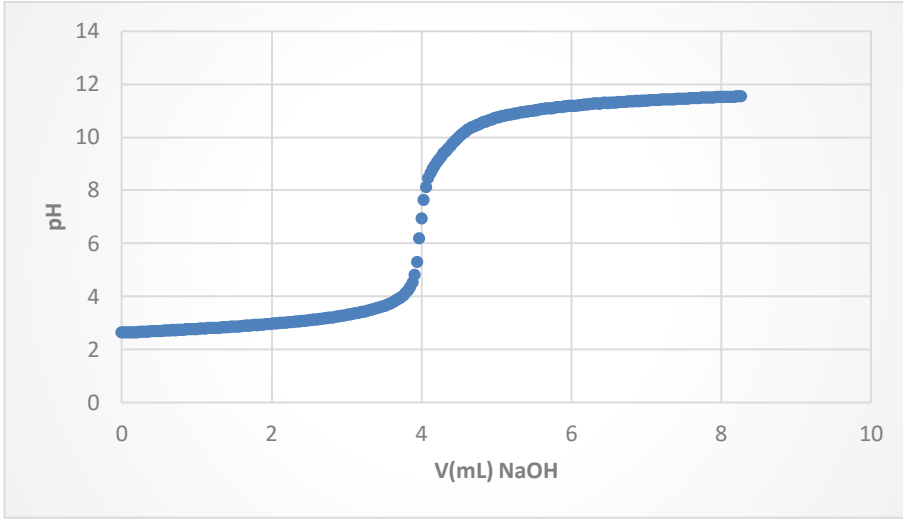


**Çizelge 4.9. 28a Bileşiğine ait titrasyon verileri**

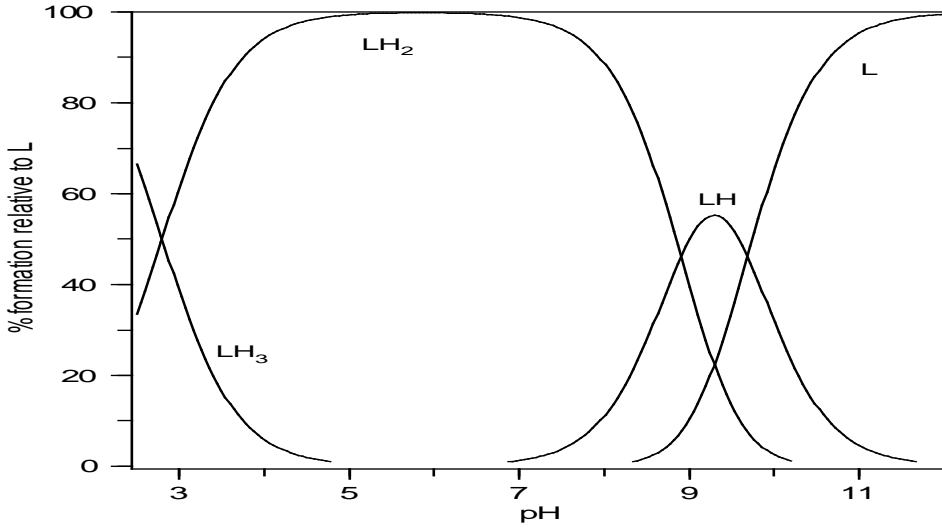
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0	2,6545	1,03682	2,7974	2,07364	2,9973	3,11045	3,3731
0,02962	2,6545	1,06644	2,7955	2,10326	3,0111	3,14008	3,3805
0,05925	2,6531	1,09606	2,8013	2,13288	3,0111	3,1697	3,3967
0,08887	2,6573	1,12569	2,8065	2,16251	3,0171	3,19932	3,4246
0,11849	2,6602	1,15531	2,8171	2,19213	3,0252	3,22895	3,4331
0,14812	2,6618	1,18493	2,8211	2,22175	3,0321	3,25857	3,4551
0,17774	2,6653	1,21456	2,821	2,25138	3,0402	3,28819	3,4854
0,20736	2,6693	1,24418	2,8327	2,281	3,0516	3,31782	3,4973
0,23699	2,6728	1,2738	2,8307	2,31062	3,0581	3,34744	3,5247
0,26661	2,6768	1,30343	2,8371	2,34025	3,0678	3,37706	3,5502
0,29623	2,6809	1,33305	2,8412	2,36987	3,0765	3,40669	3,5722
0,32586	2,688	1,36268	2,8458	2,39949	3,0806	3,43631	3,5892
0,35548	2,6909	1,3923	2,8588	2,42912	3,0916	3,46593	3,6139
0,3851	2,6949	1,42192	2,8574	2,45874	3,103	3,49556	3,6503
0,41473	2,699	1,45155	2,8704	2,48836	3,1123	3,52518	3,677
0,44435	2,7011	1,48117	2,8689	2,51799	3,121	3,5548	3,7111
0,47397	2,7077	1,51079	2,8747	2,54761	3,1292	3,58443	3,7487
0,5036	2,7111	1,54042	2,8866	2,57723	3,139	3,61405	3,7869
0,53322	2,7146	1,57004	2,8851	2,60686	3,1482	3,64367	3,8334
0,56284	2,7181	1,59966	2,8915	2,63648	3,1603	3,6733	3,8782
0,59247	2,7232	1,62929	2,9046	2,6661	3,1714	3,70292	3,9322
0,62209	2,7342	1,65891	2,9115	2,69573	3,1834	3,73254	3,9877
0,65171	2,7383	1,68853	2,91	2,72535	3,191	3,76217	4,0515
0,68134	2,7423	1,71816	2,9231	2,75497	3,2026	3,79179	4,1492
0,71096	2,7406	1,74778	2,9289	2,7846	3,2141	3,82141	4,2438
0,74058	2,7511	1,7774	2,9353	2,81422	3,2233	3,85104	4,3584
0,77021	2,7551	1,80703	2,9348	2,84384	3,2355	3,88066	4,5405
0,79983	2,7592	1,83665	2,9406	2,87347	3,2522	3,91028	4,8311
0,82945	2,758	1,86627	2,9555	2,90309	3,2655	3,93991	5,3155
0,85908	2,7696	1,8959	2,9539	2,93271	3,2759	3,96953	6,2008
0,8887	2,7678	1,92552	2,9609	2,96234	3,2892	3,99915	6,9461
0,91832	2,7783	1,95514	2,9746	2,99196	3,3048	4,02878	7,651
0,94795	2,7759	1,98477	2,9809	3,02158	3,3273	4,0584	8,1248
0,97757	2,787	2,01439	2,9897	3,05121	3,3412	4,08802	8,4738
1,00719	2,7857	2,04401	2,9903	3,08083	3,3499	4,11765	8,6555

Çizelge 4.9. Devamı

V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
4,14727	8,803	5,18409	10,8538	6,22091	11,2453	7,25772	11,4359
4,17689	8,9288	5,21371	10,8832	6,25053	11,2675	7,28735	11,4355
4,20652	9,0691	5,24334	10,8983	6,28015	11,2709	7,31697	11,4395
4,23614	9,1611	5,27296	10,9093	6,30978	11,2808	7,34659	11,448
4,26576	9,2924	5,30258	10,9277	6,3394	11,2844	7,37622	11,4482
4,29539	9,4103	5,33221	10,9456	6,36902	11,2777	7,40584	11,4517
4,32501	9,4934	5,36183	10,9577	6,39865	11,2846	7,43546	11,4596
4,35463	9,5747	5,39145	10,9677	6,42827	11,3051	7,46509	11,4647
4,38426	9,6762	5,42108	10,9821	6,45789	11,3085	7,49471	11,4644
4,41388	9,7827	5,4507	10,9954	6,48752	11,3009	7,52433	11,4684
4,4435	9,8605	5,48032	11,0091	6,51714	11,3141	7,55396	11,4696
4,47313	9,9459	5,50995	11,0363	6,54676	11,3169	7,58358	11,4759
4,50275	10,0332	5,53957	11,0369	6,57639	11,3148	7,6132	11,4812
4,53237	10,1036	5,56919	11,0605	6,60601	11,3246	7,64283	11,484
4,562	10,1735	5,59882	11,0725	6,63563	11,3331	7,67245	11,4869
4,59162	10,2261	5,62844	11,0812	6,66526	11,3394	7,70207	11,4942
4,62124	10,3047	5,65806	11,0921	6,69488	11,339	7,7317	11,4971
4,65087	10,3474	5,68769	11,1037	6,7245	11,3516	7,76132	11,5051
4,68049	10,4023	5,71731	11,101	6,75413	11,3556	7,79094	11,4984
4,71011	10,4346	5,74693	11,1096	6,78375	11,3558	7,82057	11,5042
4,73974	10,4738	5,77656	11,1195	6,81337	11,366	7,85019	11,506
4,76936	10,5079	5,80618	11,1413	6,843	11,3695	7,87981	11,515
4,79898	10,55	5,8358	11,1408	6,87262	11,3764	7,90944	11,514
4,82861	10,5813	5,86543	11,1478	6,90224	11,376	7,93906	11,5231
4,85823	10,6038	5,89505	11,1684	6,93187	11,3862	7,96868	11,5243
4,88785	10,6396	5,92467	11,1668	6,96149	11,3876	7,99831	11,5238
4,91748	10,6725	5,9543	11,1879	6,99111	11,3954	8,02793	11,5311
4,9471	10,6916	5,98392	11,1943	7,02074	11,3951	8,05755	11,534
4,97672	10,7355	6,01354	11,1928	7,05036	11,4014	8,08718	11,5364
5,00635	10,7595	6,04317	11,1945	7,07998	11,4064	8,1168	11,5404
5,03597	10,7684	6,07279	11,2066	7,10961	11,4128	8,14643	11,5421
5,06559	10,7995	6,10241	11,2288	7,13923	11,4135	8,17605	11,5429
5,09522	10,8105	6,13204	11,2222	7,16885	11,4193	8,20567	11,5502
5,12484	10,8307	6,16166	11,2429	7,19848	11,4266	8,2353	11,5493
5,15447	10,8585	6,19128	11,2497	7,2281	11,4286	8,26492	11,5527



Şekil 4.9. 28a Bileşiğine ait mL-pH grafiği



Şekil 4.10. 28a Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi

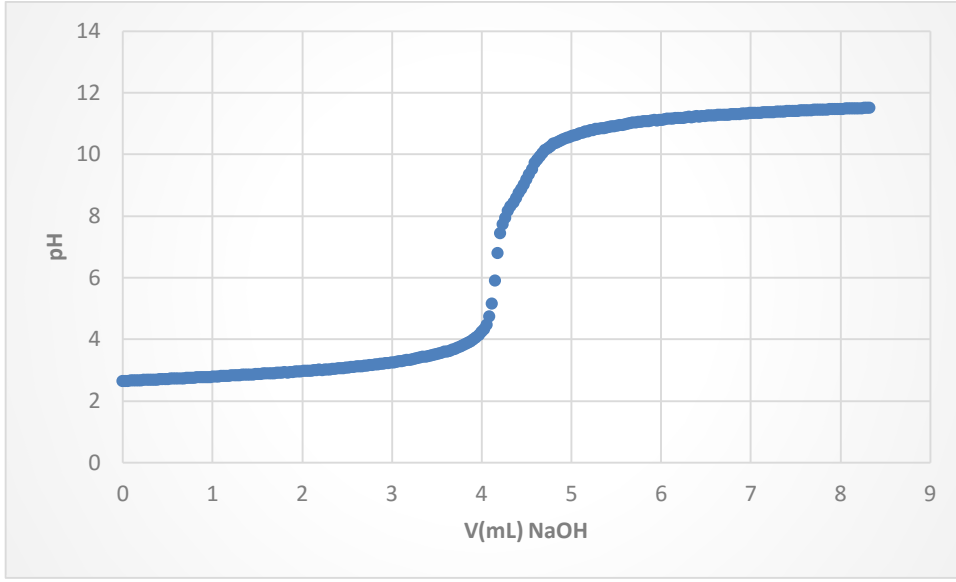
Çizelge 4.10. 28a Bileşiğinin  $pK_a$  değerleri

Türler	$\log_{10}\beta$	$pK_a$ değerleri	
		$pK_{a1}$	$pK_{a2}$
LH <sub>1</sub>	21.39±0.13	2.80	
LH <sub>2</sub>	18.59±0.02	8.90	
LH <sub>3</sub>	9.69±0.02	9.69	
$\sigma$	5.61		

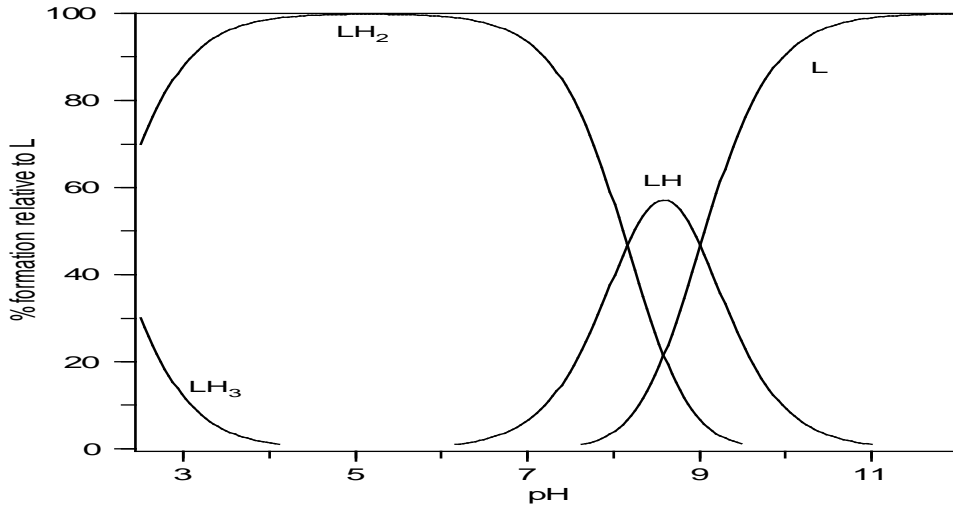
**Çizelge 4.11. 28b Bileşiğine ait titrasyon verileri**

V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0	2,6601	1,03682	2,8074	2,07364	2,9886	3,11045	3,3037
0,02962	2,6653	1,06644	2,8102	2,10326	2,9932	3,14008	3,3304
0,05925	2,667	1,09606	2,815	2,13288	3,0072	3,1697	3,3378
0,08887	2,6718	1,12569	2,8135	2,16251	3,0147	3,19932	3,3499
0,11849	2,6728	1,15531	2,8265	2,19213	3,0228	3,22895	3,365
0,14812	2,6768	1,18493	2,8328	2,22175	3,02	3,25857	3,3871
0,17774	2,6822	1,21456	2,837	2,25138	3,0269	3,28819	3,3967
0,20736	2,6843	1,24418	2,8416	2,281	3,0339	3,31782	3,4177
0,23699	2,6903	1,2738	2,8457	2,31062	3,0402	3,34744	3,4357
0,26661	2,6913	1,30343	2,8503	2,34025	3,0477	3,37706	3,456
0,29623	2,6942	1,33305	2,8566	2,36987	3,0581	3,40669	3,4734
0,32586	2,6982	1,36268	2,8551	2,39949	3,0661	3,43631	3,4823
0,35548	2,7042	1,3923	2,8659	2,42912	3,0726	3,46593	3,5043
0,3851	2,7077	1,42192	2,8632	2,45874	3,0789	3,49556	3,5257
0,41473	2,7117	1,45155	2,8684	2,48836	3,0876	3,52518	3,5515
0,44435	2,7146	1,48117	2,8827	2,51799	3,0951	3,5548	3,5667
0,47397	2,7187	1,51079	2,8856	2,54761	3,1066	3,58443	3,6037
0,5036	2,7233	1,54042	2,8846	2,57723	3,1164	3,61405	3,615
0,53322	2,7344	1,57004	2,8959	2,60686	3,1239	3,64367	3,6428
0,56284	2,7373	1,59966	2,9001	2,63648	3,1309	3,6733	3,6724
0,59247	2,7349	1,62929	2,9046	2,6661	3,1429	3,70292	3,7023
0,62209	2,7455	1,65891	2,9099	2,69573	3,1488	3,73254	3,7312
0,65171	2,7494	1,68853	2,9089	2,72535	3,1597	3,76217	3,7802
0,68134	2,7476	1,71816	2,9214	2,75497	3,1679	3,79179	3,8146
0,71096	2,7593	1,74778	2,9267	2,7846	3,1817	3,82141	3,8545
0,74058	2,7634	1,7774	2,9262	2,81422	3,1875	3,85104	3,9042
0,77021	2,768	1,80703	2,9383	2,84384	3,1979	3,88066	3,949
0,79983	2,7649	1,83665	2,9366	2,87347	3,2106	3,91028	4,0021
0,82945	2,775	1,86627	2,9493	2,90309	3,221	3,93991	4,0643
0,85908	2,7808	1,8959	2,9556	2,93271	3,232	3,96953	4,1441
0,8887	2,7842	1,92552	2,9619	2,96234	3,2436	3,99915	4,2602
0,91832	2,7823	1,95514	2,9632	2,99196	3,258	4,02878	4,3452
0,94795	2,7857	1,98477	2,9753	3,02158	3,2684	4,0584	4,4931
0,97757	2,7903	2,01439	2,9811	3,05121	3,2794	4,08802	4,7498
1,00719	2,8051	2,04401	2,9805	3,08083	3,2933	4,11765	5,1598

V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
4,14727	5,9182	5,21371	10,7969	6,28015	11,2061	7,34659	11,4008
4,17689	6,8098	5,24334	10,7995	6,30978	11,2262	7,37622	11,4082
4,20652	7,445	5,27296	10,8324	6,3394	11,22	7,40584	11,4095
4,23614	7,7429	5,30258	10,8382	6,36902	11,2394	7,43546	11,418
4,26576	7,9601	5,33221	10,8556	6,39865	11,2471	7,46509	11,4182
4,29539	8,1764	5,36183	10,8672	6,42827	11,2419	7,49471	11,4216
4,32501	8,322	5,39145	10,8879	6,45789	11,2604	7,52433	11,4251
4,35463	8,4466	5,42108	10,9057	6,48752	11,254	7,55396	11,4336
4,38426	8,5978	5,4507	10,9174	6,51714	11,273	7,58358	11,4371
4,41388	8,7567	5,48032	10,9296	6,54676	11,2792	7,6132	11,4405
4,4435	8,8843	5,50995	10,9491	6,57639	11,2725	7,64283	11,4457
4,47313	9,0361	5,53957	10,9606	6,60601	11,2783	7,67245	11,4497
4,50275	9,194	5,56919	10,97	6,63563	11,2852	7,70207	11,4532
4,53237	9,3684	5,59882	10,9872	6,66526	11,2904	7,7317	11,4579
4,562	9,5348	5,62844	11,0005	6,69488	11,2956	7,76132	11,4568
4,59162	9,7441	5,65806	11,0242	6,7245	11,2986	7,79094	11,4603
4,62124	9,8466	5,68769	11,0363	6,75413	11,3044	7,82057	11,4626
4,65087	9,9541	5,71731	11,0478	6,78375	11,309	7,85019	11,4678
4,68049	10,0453	5,74693	11,0589	6,81337	11,3148	7,87981	11,4746
4,71011	10,1619	5,77656	11,0692	6,843	11,3205	7,90944	11,4775
4,73974	10,207	5,80618	11,0813	6,87262	11,3252	7,93906	11,4809
4,76936	10,2763	5,8358	11,0917	6,90224	11,3331	7,96868	11,4855
4,79898	10,3534	5,86543	11,0882	6,93187	11,3367	7,99831	11,484
4,82861	10,3855	5,89505	11,109	6,96149	11,3447	8,02793	11,488
4,85823	10,427	5,92467	11,1198	6,99111	11,3498	8,05755	11,496
4,88785	10,4652	5,9543	11,116	7,02074	11,3506	8,08718	11,495
4,91748	10,5062	5,98392	11,1377	7,05036	11,3558	8,1168	11,4978
4,9471	10,538	6,01354	11,1356	7,07998	11,3625	8,14643	11,5019
4,97672	10,5749	6,04317	11,1443	7,10961	11,3644	8,17605	11,5036
5,00635	10,6124	6,07279	11,1649	7,13923	11,3724	8,20567	11,5071
5,03597	10,6361	6,10241	11,1599	7,16885	11,3781	8,2353	11,5106
5,06559	10,6587	6,13204	11,1685	7,19848	11,3788	8,26492	11,5173
5,09522	10,6874	6,16166	11,1881	7,2281	11,384	8,29455	11,5202
5,12484	10,717	6,19128	11,1824	7,25772	11,3875	8,32417	11,525
5,15447	10,7494	6,22091	11,1928	7,28735	11,3961		
5,18409	10,7597	6,25053	11,1992	7,31697	11,3962		



Şekil 4.11. 28b Bileşiğine ait mL-pH grafiği



Şekil 4.12. 28b Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi

Çizelge 4.12. 28b Bileşiğinin  $pK_a$  değerleri

Türler	$\log_{10}\beta$	$pK_a$ değerleri	
LH <sub>1</sub>	19.30±0.17	$pK_{a1}$	2.13
LH <sub>2</sub>	17.17±0.01	$pK_{a2}$	8.16
LH <sub>3</sub>	9.01±0.01	$pK_{a3}$	9.01
$\sigma$	4.93		

Çizelge 4.13. 28c Bileşiğine ait titrasyon verileri

V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0	2,6728	1,03682	2,7897	2,07364	2,9763	3,11045	3,2771
0,02962	2,6722	1,06644	2,7868	2,10326	2,9826	3,14008	3,2892
0,05925	2,6722	1,09606	2,798	2,13288	2,9913	3,1697	3,3036
0,08887	2,6722	1,12569	2,7978	2,16251	2,9976	3,19932	3,3242
0,11849	2,6722	1,15531	2,8018	2,19213	3,0035	3,22895	3,3382
0,14812	2,6722	1,18493	2,8065	2,22175	3,003	3,25857	3,3458
0,17774	2,6739	1,21456	2,8171	2,25138	3,0111	3,28819	3,3678
0,20736	2,6739	1,24418	2,8151	2,281	3,0165	3,31782	3,3821
0,23699	2,6757	1,2738	2,8192	2,31062	3,025	3,34744	3,3932
0,26661	2,6805	1,30343	2,831	2,34025	3,0309	3,37706	3,4169
0,29623	2,6839	1,33305	2,8367	2,36987	3,0406	3,40669	3,4314
0,32586	2,6885	1,36268	2,8425	2,39949	3,046	3,43631	3,4394
0,35548	2,6895	1,3923	2,8466	2,42912	3,0545	3,46593	3,4608
0,3851	2,6949	1,42192	2,8511	2,45874	3,0643	3,49556	3,4852
0,41473	2,6984	1,45155	2,8564	2,48836	3,0685	3,52518	3,5043
0,44435	2,7018	1,48117	2,8544	2,51799	3,0793	3,5548	3,527
0,47397	2,7034	1,51079	2,8662	2,54761	3,0864	3,58443	3,5412
0,5036	2,7099	1,54042	2,8654	2,57723	3,0966	3,61405	3,571
0,53322	2,712	1,57004	2,8712	2,60686	3,1042	3,64367	3,5941
0,56284	2,7155	1,59966	2,8825	2,63648	3,1107	3,6733	3,6157
0,59247	2,7215	1,62929	2,881	2,6661	3,1221	3,70292	3,6377
0,62209	2,7318	1,65891	2,8935	2,69573	3,1292	3,73254	3,6641
0,65171	2,7354	1,68853	2,8914	2,72535	3,1378	3,76217	3,7019
0,68134	2,7388	1,71816	2,9045	2,75497	3,1488	3,79179	3,7313
0,71096	2,7371	1,74778	2,9042	2,7846	3,1569	3,82141	3,766
0,74058	2,7481	1,7774	2,916	2,81422	3,1695	3,85104	3,8053
0,77021	2,7515	1,80703	2,9218	2,84384	3,1765	3,88066	3,8487
0,79983	2,755	1,83665	2,9283	2,87347	3,1875	3,91028	3,8909
0,82945	2,7597	1,86627	2,9267	2,90309	3,199	3,93991	3,9394
0,85908	2,7631	1,8959	2,9392	2,93271	3,2111	3,96953	4,0099
0,8887	2,7625	1,92552	2,9383	2,96234	3,2232	3,99915	4,0642
0,91832	2,7731	1,95514	2,9531	2,99196	3,2303	4,02878	4,1367
0,94795	2,7706	1,98477	2,9583	3,02158	3,244	4,0584	4,2314
0,97757	2,7747	2,01439	2,9574	3,05121	3,2534	4,08802	4,3428
1,00719	2,7788	2,04401	2,9637	3,08083	3,2671	4,11765	4,4642

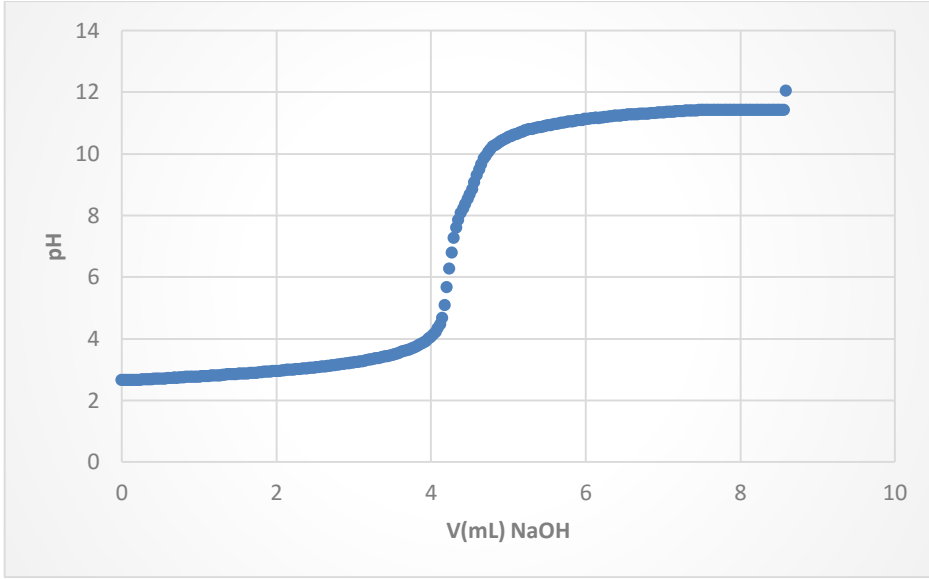
Çizelge 4.13. Devamı

V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
4,14727	4,6815	5,18409	10,7237	6,22091	11,184	7,25772	11,3898
4,17689	5,0999	5,21371	10,7595	6,25053	11,1927	7,28735	11,3977
4,20652	5,6864	5,24334	10,7785	6,28015	11,199	7,31697	11,4023
4,23614	6,2741	5,27296	10,7998	6,30978	11,2195	7,34659	11,4058
4,26576	6,793	5,30258	10,8087	6,3394	11,214	7,37622	11,4076
4,29539	7,2858	5,33221	10,826	6,36902	11,234	7,40584	11,4118
4,32501	7,6157	5,36183	10,8439	6,39865	11,2425	7,43546	11,4164
4,35463	7,8555	5,39145	10,862	6,42827	11,2495	7,46509	11,4243
4,38426	8,091	5,42108	10,877	6,45789	11,2436	7,49471	11,4283
4,41388	8,2269	5,4507	10,8925	6,48752	11,2623	7,52433	11,43
4,4435	8,368	5,48032	10,907	6,51714	11,2686	7,55396	11,4306
4,47313	8,5365	5,50995	10,9232	6,54676	11,2783	7,58358	11,4274
4,50275	8,6944	5,53957	10,9398	6,57639	11,2825	7,6132	11,4274
4,53237	8,8596	5,56919	10,9497	6,60601	11,2776	7,64283	11,4318
4,562	9,0917	5,59882	10,9704	6,63563	11,2834	7,67245	11,4285
4,59162	9,3156	5,62844	10,978	6,66526	11,2885	7,70207	11,4286
4,62124	9,5034	5,65806	10,9935	6,69488	11,3061	7,7317	11,4285
4,65087	9,6703	5,68769	11,0204	6,7245	11,3018	7,76132	11,4285
4,68049	9,842	5,71731	11,0194	6,75413	11,3026	7,79094	11,4291
4,71011	9,9436	5,74693	11,0427	6,78375	11,3089	7,82057	11,4285
4,73974	10,0493	5,77656	11,0551	6,81337	11,3142	7,85019	11,4285
4,76936	10,1456	5,80618	11,0553	6,843	11,32	7,87981	11,4285
4,79898	10,2359	5,8358	11,0639	6,87262	11,3246	7,90944	11,4318
4,82861	10,2779	5,86543	11,0743	6,90224	11,3336	7,93906	11,4285
4,85823	10,3328	5,89505	11,0982	6,93187	11,3361	7,96868	11,4285
4,88785	10,3906	5,92467	11,0957	6,96149	11,3451	7,99831	11,4285
4,91748	10,4327	5,9543	11,105	6,99111	11,3465	8,02793	11,4285
4,9471	10,4692	5,98392	11,1277	7,02074	11,3523	8,05755	11,4285
4,97672	10,5193	6,01354	11,1375	7,05036	11,3607	8,08718	11,4291
5,00635	10,5483	6,04317	11,1338	7,07998	11,3609	8,1168	11,4285
5,03597	10,5806	6,07279	11,1538	7,10961	11,3694	8,14643	11,4285
5,06559	10,6123	6,10241	11,1505	7,13923	11,3751	8,17605	11,4285
5,09522	10,647	6,13204	11,1715	7,16885	11,3786	8,20567	11,4286
5,12484	10,6644	6,16166	11,1673	7,19848	11,3806	8,2353	11,4285
5,15447	10,6921	6,19128	11,1759	7,2281	11,389	8,26492	11,4318

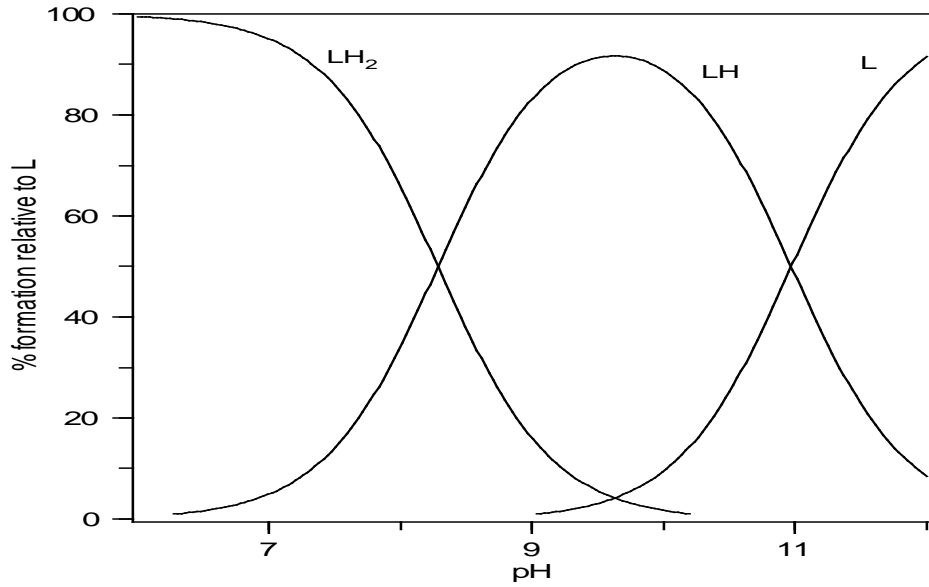


Çizelge 4.13. Devamı

V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
8,29455	11,4318	8,38342	11,4318	8,47229	11,4274	8,56115	11,4285
8,32417	11,4285	8,41304	11,4285	8,50191	11,4274	8,59078	12,0487
8,35379	11,4274	8,44266	11,4318	8,53154	11,4318		



Şekil 4.13. 28c Bileşiğine ait mL-pH grafiği



Şekil 4.14. 28c Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi

Çizelge 4.14. 28c Bileşiğinin  $pK_a$  değerleri

Türler	$\log_{10}\beta$	$pK_a$ değerleri	
LH <sub>1</sub>	19.25±0.06	$pK_{a1}$	8.29
LH <sub>2</sub>	10.96±0.05	$pK_{a2}$	10.96
$\sigma$	10.21		

Çizelge 4.15. 28d Bileşiğine ait titrasyon verileri

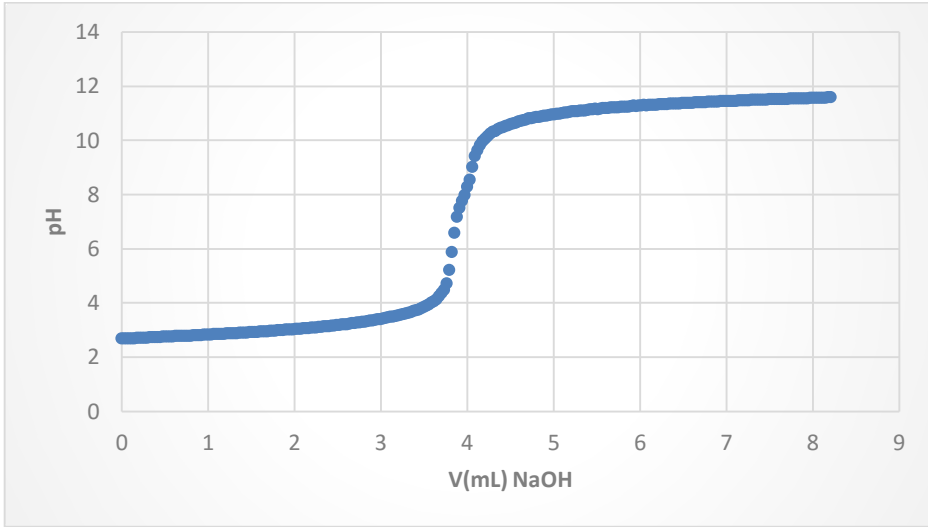
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0	2,6913	0,77021	2,7955	1,54042	2,934	2,31062	3,1192
0,02962	2,6912	0,79983	2,7938	1,57004	2,9337	2,34025	3,1279
0,05925	2,6912	0,82945	2,7996	1,59966	2,9462	2,36987	3,1389
0,08887	2,6938	0,85908	2,8107	1,62929	2,9469	2,39949	3,1481
0,11849	2,6953	0,8887	2,8153	1,65891	2,9601	2,42912	3,1585
0,14812	2,7007	0,91832	2,8134	1,68853	2,9597	2,45874	3,1685
0,17774	2,7042	0,94795	2,8246	1,71816	2,9722	2,48836	3,1799
0,20736	2,7068	0,97757	2,8227	1,74778	2,9792	2,51799	3,1875
0,23699	2,7128	1,00719	2,8273	1,7774	2,9787	2,54761	3,1996
0,26661	2,7163	1,03682	2,8342	1,80703	2,9931	2,57723	3,2123
0,29623	2,7184	1,06644	2,8454	1,83665	2,9994	2,60686	3,2199
0,32586	2,7313	1,09606	2,8501	1,86627	3,0076	2,63648	3,2331
0,35548	2,7285	1,12569	2,8481	1,8959	3,0139	2,6661	3,2481
0,3851	2,7388	1,15531	2,8605	1,92552	3,0209	2,69573	3,2585
0,41473	2,7365	1,18493	2,8585	1,95514	3,02	2,72535	3,2684
0,44435	2,7475	1,21456	2,8708	1,98477	3,0269	2,75497	3,2811
0,47397	2,7516	1,24418	2,8767	2,01439	3,0354	2,7846	3,2978
0,5036	2,7492	1,2738	2,8825	2,04401	3,0446	2,81422	3,3065
0,53322	2,7597	1,30343	2,881	2,07364	3,0527	2,84384	3,3319
0,56284	2,7573	1,33305	2,8862	2,10326	3,0587	2,87347	3,348
0,59247	2,7625	1,36268	2,892	2,13288	3,0662	2,90309	3,3539
0,62209	2,7736	1,3923	2,9045	2,16251	3,0754	2,93271	3,3764
0,65171	2,7782	1,42192	2,9097	2,19213	3,0824	2,96234	3,3926
0,68134	2,7758	1,45155	2,9105	2,22175	3,0916	2,99196	3,4019
0,71096	2,7799	1,48117	2,9157	2,25138	3,1003	3,02158	3,4175
0,74058	2,7851	1,51079	2,9288	2,281	3,1089	3,05121	3,436

**Çizelge 4.15.** Devamı

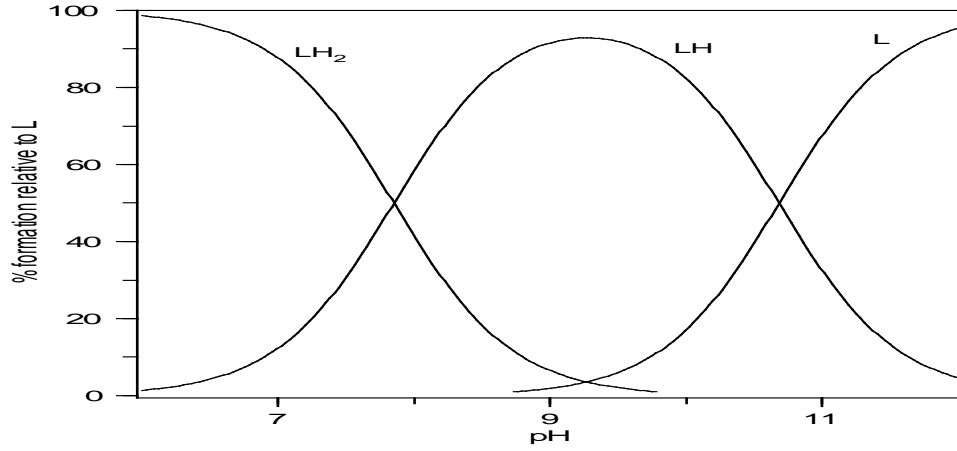
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
3,08083	3,4568	4,14727	9,8271	5,21371	11,0631	6,28015	11,3286
3,11045	3,4812	4,17689	9,9574	5,24334	11,0605	6,30978	11,335
3,14008	3,5009	4,20652	10,0661	5,27296	11,0709	6,3394	11,3446
3,1697	3,5163	4,23614	10,1597	5,30258	11,0842	6,36902	11,3492
3,19932	3,5377	4,26576	10,2358	5,33221	11,0951	6,39865	11,3506
3,22895	3,5657	4,29539	10,316	5,36183	11,1032	6,42827	11,3564
3,25857	3,5839	4,32501	10,3496	5,39145	11,126	6,45789	11,3598
3,28819	3,6129	4,35463	10,4113	5,42108	11,1375	6,48752	11,3694
3,31782	3,636	4,38426	10,4461	5,4507	11,1449	6,51714	11,3719
3,34744	3,6631	4,41388	10,4916	5,48032	11,1544	6,54676	11,3804
3,37706	3,6984	4,4435	10,5247	5,50995	11,1529	6,57639	11,3817
3,40669	3,7259	4,47313	10,561	5,53957	11,1604	6,60601	11,389
3,43631	3,762	4,50275	10,5992	5,56919	11,1814	6,63563	11,3942
3,46593	3,8047	4,53237	10,6268	5,59882	11,1894	6,66526	11,3983
3,49556	3,8492	4,562	10,6541	5,62844	11,1864	6,69488	11,4029
3,52518	3,897	4,59162	10,6885	5,65806	11,2062	6,7245	11,4037
3,5548	3,9406	4,62124	10,7272	5,68769	11,2143	6,75413	11,4127
3,58443	4,0021	4,65087	10,7371	5,71731	11,21	6,78375	11,4135
3,61405	4,0622	4,68049	10,7745	5,74693	11,217	6,81337	11,4214
3,64367	4,1405	4,71011	10,7993	5,77656	11,2358	6,843	11,4222
3,6733	4,2445	4,73974	10,8167	5,80618	11,2332	6,87262	11,4301
3,70292	4,3562	4,76936	10,8356	5,8358	11,2395	6,90224	11,4335
3,73254	4,4954	4,79898	10,8582	5,86543	11,2459	6,93187	11,4387
3,76217	4,7139	4,82861	10,8618	5,89505	11,2658	6,96149	11,4416
3,79179	5,2172	4,85823	10,8797	5,92467	11,2726	6,99111	11,4456
3,82141	5,8802	4,88785	10,8976	5,9543	11,2672	7,02074	11,4464
3,85104	6,5745	4,91748	10,9105	5,98392	11,2853	7,05036	11,4516
3,88066	7,1806	4,9471	10,9232	6,01354	11,2923	7,07998	11,4583
3,91028	7,5054	4,97672	10,9432	6,04317	11,2987	7,10961	11,4586
3,93991	7,7598	5,00635	10,9561	6,07279	11,2915	7,13923	11,4626
3,96953	7,9851	5,03597	10,9727	6,10241	11,2973	7,16885	11,4661
3,99915	8,284	5,06559	10,9821	6,13204	11,3059	7,19848	11,4695
4,02878	8,5475	5,09522	11,0004	6,16166	11,3105	7,2281	11,4774
4,0584	9,0087	5,12484	11,0137	6,19128	11,3157	7,25772	11,4809
4,08802	9,4266	5,15447	11,0247	6,22091	11,3226	7,28735	11,4843
4,11765	9,6405	5,18409	11,0362	6,25053	11,3234	7,31697	11,4846

Çizelge 4.15. Devamı

V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
7,34659	11,493	7,58358	11,519	7,82057	11,5412	8,05755	11,5686
7,37622	11,4926	7,6132	11,5198	7,85019	11,5441	8,08718	11,5672
7,40584	11,4993	7,64283	11,5259	7,87981	11,5502	8,1168	11,5694
7,43546	11,4984	7,67245	11,5294	7,90944	11,5493	8,14643	11,5729
7,46509	11,5063	7,70207	11,5285	7,93906	11,5527	8,17605	11,5785
7,49471	11,5092	7,7317	11,5319	7,96868	11,5606	8,20567	11,5814
7,52433	11,512	7,76132	11,5348	7,99831	11,5623		
7,55396	11,5123	7,79094	11,5421	8,02793	11,5614		



Şekil 4.15. 28d Bileşiğine ait mL-pH grafiği



Şekil 4.16. 28d Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi

**Çizelge 4.16. 28d** Bileşiğinin  $pK_a$  değerleri

Türler	$\log_{10}\beta$	$pK_a$ değerleri	
LH <sub>1</sub>	18.53±0.03	$pK_{a1}$	7.85
LH <sub>2</sub>	10.68±0.03	$pK_{a2}$	10.68
$\sigma$	5.77		

### 4.3. Antimikobakteriyel Aktivite Çalışmaları

Tez çalışmaları kapsamında sentezlenen **26a-d**, **27a-c** ve **28a-d** bileşiklerinin Alamar Blue Mikroplate testi ile standart ilaç olarak izoniazid ve etambutol ün kullanıldığı *M. tuberculosis* H37Rv standart suşuna karşı gerçekleştirilen *in vitro* antitüberküloz aktivite sonuçları Çizelge 4.17 de verilmiştir.

**Çizelge 4.17.** *M. tuberculosis* H37Rv standart suşuna karşı test edilen bileşiklerin MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ).

Bileşik Kodu	MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ )
26a	125 $\mu\text{g/ml}$
26b	62.5 $\mu\text{g/ml}$
26c	125 $\mu\text{g/ml}$
26d	62.5 $\mu\text{g/ml}$
27a	62.5 $\mu\text{g/ml}$
27b	125 $\mu\text{g/ml}$
27c	125 $\mu\text{g/ml}$
<i>cis</i> -28a	125 $\mu\text{g/ml}$
<i>trans</i> -28a	62.5 $\mu\text{g/ml}$
28b	62.5 $\mu\text{g/ml}$
28c	125 $\mu\text{g/ml}$
28d	62.5 $\mu\text{g/ml}$
İzoniazid	0,2 ve 1 $\mu\text{g/ml}$
Etambutol	5 ve 10 $\mu\text{g/ml}$

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Pirolidin, Aminokarbotiyol Pirolidin ve Polisüstitüe Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Analizi

Tez kapsamında elde edilen bileşiklerin yapıları  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , FT-IR ve MS ve tek kristal X-ışını kırınımı gibi analitik tekniklerle aydınlatılmış olup veriler Ek 1, Ek 2, Ek 3, Ek 4, Ek 5 ve Ek 6'da verilmiştir.

#### 5.1.1. 24a Bileşiğinin Analizi

*L*- fenilalanin metil esterinin 2,4-dimetoksi benzaldehit ile tepkimesi sonucu elde edilen iminin metal katalizör varlığında metil akrilat ile 1,3-dipolar halkalı katılması sonucu elde edilen bileşiğin yapısının aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-1'de verilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 7.25-7.17 ppm'de integrali altı protona ve 6.44-6.39 ppm'de integrali iki protona karşılık gelen ve multipler olarak görülen pikler yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. 4.75 ppm'de *J* değeri 6.96 Hz olan ve integrali bir protona karşılık gelen dublet pik 3-H protonuna aittir. İntegralleri üç protona karşılık gelen ve sırasıyla 3.80, 3.76 ve 3.70 ppm'de singlet olarak görülen pikler yapıdaki  $\text{OCH}_3$  grubu protonlarına aittir. 3.34-3.28 ppm aralığında multipler olarak görülen pik 4-H protonu pikidir. 3.17 ppm de singlet olarak görülen pikler  $\text{OCH}_3$  protonlarına aittir. 3.10 ve 2.96 ppm'de *J* değerleri 13.20 Hz olan dublet 6-H ve 6-H' protonlarına aittir. İntegralleri birer protona karşılık gelen 2.74 ve 2.18 ppm' de *J* değerleri sırasıyla 13.7, 3.42 Hz ve 13.71, 7.80 Hz dubletin dubleti olarak görülen pikler yapıdaki 5-H ve 5-H' protonlarına aittir. Bileşiğin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda; 175.67 ppm ve 173.80 ppm'de görülen iki pik karbonil ( $\text{C=O}$ ) grubunun pikleridir.

Bileşiğin FT-IR spektrumunda 3344  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik N-H ve 3000  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik aromatik C-H, 2949  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1728  $\text{cm}^{-1}$ 'de  $\text{C=O}$  gerilme titreşimi pikleri görülmektedir.

Bileşğin MS spektrumunda görülen 414.2  $m/z$ ' deki moleküler iyon piki bileşğin molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

### 5.1.2. 24b Bileşğinin Analizi

*L*- fenilalanin metil esterinin 2,4-dikloro benzaldehit ile tepkimesi sonucu elde edilen iminin metal katalizörü varlığında metil akrilat ile 1,3-dipolar halkalı katılması sonucu elde edilen bileşğinin yapısının aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-1'de verilmiştir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda dublet olarak, 7.48 ve 7.34 ppm 'de görülen integralleri birer protona karşılık gelen ve *J* değerleri sırasıyla 8.46 ve 2.13 Hz olan pikler ile integralleri altı protona karşılık gelen ve 7.30-7.16 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve 4.89 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 7.47 Hz olan pik 3-H proton pikidir. Yapıdaki OCH<sub>3</sub> grubu protonları pikinin, 3.74 ppm'de singlet olarak ve integralinin üç protona karşılık geldiği belirlenmiştir. 3.46-3.39 ppm aralığında multipler, 3.17 ppm de dublet olarak görülen ve *J* değeri 13.27 Hz olan ve integralleri birer protona karşılık gelen pikler sırası ile 4-H ve 6-H protonu pikleridir. İntegrali üç protona karşılık gelen ve 3.16 ppm'de singlet olarak görülen pik yapıdaki OCH<sub>3</sub> grubu protonlarına aittir. *J* değeri 13.23 Hz, 2.95 ppm'de dublet olan, *J* değerleri 13.71 ve 4.02 Hz olan 2.81ppm'de dubletin dubleti olarak görülen ve integralleri birer protona karşılık gelen pikler sırası ile 6-H' ve 5-H protonlarına aittir. Ayrıca integrali bir protona karşılık gelen ve 2.24 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen ve *J* değerleri 13.71 ve 7.89 Hz olan pik yapıdaki 5-H' proton pikidir. Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 175.43 ppm ve 172.74 ppm'de görülen iki pik karbonil (C=O) grubunun pikleridir.

Bileşğinin ait FT-IR spektrumu incelendiğinde 3346 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 3028 cm<sup>-1</sup>'deki pik aromatik C-H, 2950 cm<sup>-1</sup>'deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1730 cm<sup>-1</sup>'de C=O gerilme titreşimi pikleri görülmektedir.

Bileşğinin MS spektrumunda görülen 422.1, 424.1 ve 426.1  $m/z$ ' deki moleküler iyon pikleri molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

### 5.1.3. 24c Bileşiminin Analizi

Fenil glisin metil esterinin 2,4-dimetoksi benzaldehit ile tepkimesi sonucu elde edilen iminin metal katalizörü varlığında fenilvinilsülfon ile 1,3-dipolar halkalı katılması sonucu elde edilen bileşiğin yapısının aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-1’de verilmiştir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda multipler olarak, 7.80-7.75 ppm aralığında integrali iki protona, 7.46-7.16 ppm aralığında multipler integrali dokuz protona, 6.51 ppm’de dubletin dubleti *J* değerleri 8.46 ve 2.37 Hz olan pikler ve 5.69 ppm’de dublet olarak görülen ve *J* değeri 2.37 Hz olan pikler yapıdaki aromatik protonlara aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve 4.33-4.19 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler 3-H ve 4-H protonu pikidir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve 3.87 ppm’de dubletin dubleti olarak görülen ve *J* değerleri 15.45 ve 2.34 Hz olan pik yapıdaki 5-H proton pikidir. İntegralleri üç protona karşılık gelen ve sırasıyla 3.80, 3.78, 3.28 ppm’de singlet olarak görülen pikler yapıdaki OCH<sub>3</sub> grubu protonlarına aittir. Ayrıca *J* değerleri 15.48 ve 8.70 Hz olan dubletin dubleti olarak 2.98 ppm’de görülen ve integrali bir protona karşılık gelen, pik yapıdaki 5-H’ proton pikidir. Bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 173.51 ppm’de görülen pik karbonil (C=O) grubunun pikleridir.

Bileşiğin FT-IR spektrumu incelendiğinde 3327 cm<sup>-1</sup>’deki pik N-H, 2949 cm<sup>-1</sup>’deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1726 cm<sup>-1</sup>’de C=O gerilme titreşimi piki görülmektedir.

Bileşiğin MS spektrumunda görülen 482.1 *m/z*’deki moleküler iyon piki bileşiğin molekül ağırlığını, HRMS analizi molekül formülünü doğrulamaktadır.

### 5.1.4. 24d Bileşiminin Analizi

Fenil glisin metil esterinin 2,4-dikloro benzaldehit ile tepkimesi sonucu elde edilen iminin metal katalizörü varlığında fenilvinilsülfon ile 1,3-dipolar halkalı katılması sonucu elde edilen bileşiğin yapısının aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-1’de verilmiştir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda yapıdaki aromatik protonlara ait pikler, multipler olarak 7.72-7.68 ppm aralığında ve integrali üç proton, 7.53-7.26 ppm aralığında multipler ve integrali



dokuz proton, integrali bir proton ve 6.80 ppm'de dublet olarak,  $J$  değeri 2.13 Hz olan piklerdir. Dubletin dubleti olarak 4.46 ppm'de görülen, integrali bir protona karşılık gelen ve  $J$  değerleri 12.60 ve 5.64 Hz olan pik yapıdaki 3-H protonlarına aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve 4.35-4.29 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler 4-H protonu pikidir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve 3.82 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen ve  $J$  değerleri 15.39 ve 2.70 Hz olan pik yapıdaki 5-H, integrali üç protona karşılık gelen ve 3.81 ppm'de singlet olarak görülen pik yapıdaki OCH<sub>3</sub> grubu ve spektrumda dublet olarak 2.98 ppm'de görülen ve integrali bir protona karşılık gelen,  $J$  değerleri 15.39 ve 8.73 Hz olan pik yapıdaki 5-H' proton pikleridir. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda 175.23 ppm'de görülen pik bileşiğin karbonil (C=O) grubu pikleridir.

Bileşiğin FT-IR spektrumu incelendiğinde 3316 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H, ve 3059 cm<sup>-1</sup>'deki pik aromatik C-H, 2953 cm<sup>-1</sup>'deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1736 cm<sup>-1</sup>'de C=O gerilme titreşimi piki görülmektedir.

Bileşiğin MS spektrumunda görülen 490, 492 ve 494  $m/z$ ' deki moleküler iyon pikleri molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

### 5.1.5. 25a Bileşiğinin Analizi

*L*- Triptofan etil esterinin 4-kloro benzaldehit ile tepkimesi sonucu elde edilen iminin termal olarak *N*-siklohegzil maleimid ile 1,3-dipolar halkalı katılması sonucu elde edilen bileşiğin yapısının aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-1'de verilmiştir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 8.25 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna ait piktir. 7.56 ppm'de dublet olarak görülen integrali bir protona karşılık gelen ve  $J$  değeri 7.84 olan pikler ile multipler olarak, 7.31-6.99 ppm aralığında görülen ve integrali sekiz protona karşılık gelen pikler yapıda bulunan aromatik protonlara aittir.  $J$  değerleri 8.68 ve 2.20 Hz olan, 4.84 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen integrali bir protona karşılık gelen pik 3-H proton pikidir. 4.31-4.19 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali iki protona karşılık gelen pik CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> grubu, 3.81-3.72 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik ise 4-H protonu pikidir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve 3.61 ppm'de dublet olarak görülen ve  $J$  değeri 14.64

olan pik 6-H protonuna aittir. 3.38 ppm’ de dublet olarak görülen ve  $J$  değeri 7.64 Hz olan integrali bir protana karşılık gelen pik 5-H protonuna aittir. 3.23 ppm’de dublet olarak görülen, integrali bir protana karşılık gelen ve  $J$  değeri 14.52 Hz olan pik 6-H’ protonuna aittir. Yapıdaki siklohegzil grubu protonlarının, 2.02-0.83 ppm aralığında multipler olarak ve integrali on bir protana karşılık gelen pikler olarak belirlenmiştir. Triplet olarak 1.33 ppm’ de görülen ve  $J$  değeri 7.16 Hz olan ve integrali üç protana karşılık gelen pikler yapıdaki  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  grubu protonlarına aittir. Bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda; 175.63 ppm, 174.66 ppm ve 171.64 ppm’de görülen üç pik karbonil (C=O) grubunun pikleridir.

Bileşiğin FT-IR spektrumu incelendiğinde: 3353  $\text{cm}^{-1}$ ’deki pik N-H ve 3058  $\text{cm}^{-1}$ ’deki pik ise aromatik C-H gerilme titreşimlerine ait piktir. Spektrumda bileşiğin alifatik yapılarına ait C-H gerilme titreşimi 2932  $\text{cm}^{-1}$ ’ de görülmektedir. Ayrıca 1761  $\text{cm}^{-1}$ ’ de görülen pik C=O grubuna ait gerilme titreşimi pikleridir.

Bileşiğin MS spektrumunda görülen 534.3 ve 536.3  $m/z$ ’ deki moleküler iyon piki molekül ağırlığını, HRMS analizi molekül formülünü doğrulamaktadır.

#### 5.1.6. 25b Bileşiğinin Spektral Analizi

*L*- Triptofan etil esterinin 4-metoksi benzaldehit ile tepkimesi sonucu elde edilen iminin termal olarak *N*-fenil maleimid ile 1,3-dipolar halkalı katılması sonucu elde edilen bileşiğin yapısının aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-1’de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR spektrumunda 11.01 ppm’de integrali bir protana karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna ait piktir. Yapıda bulunan aromatik protonlara ait piklerin multipler olarak, 7.60-6.89 ppm aralığında ve ondört proton olarak belirlenmiştir. 5.11 ppm’de dubletin dubleti olarak görülen ve  $J$  değerleri 9.38 ve 4.80 Hz olan integrali bir protana karşılık gelen pik 3-H, 4.13-4.04 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali iki protana karşılık gelen pik  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  grubu, integrali bir protana karşılık gelen ve 3.88 ppm’de dubletin dubleti olarak görülen ve  $J$  değerleri 9.34 ve 7.68 Hz olan pik 4-H proton pikidir. 3.77 ppm’de dubletin dubleti olarak görülen ve  $J$  değerleri 7.56 ve 1.44 Hz olan ve integrali bir protana karşılık gelen pik 5-H proton pikidir. 3.74 ppm’de singlet olarak görülen ve integrali üç protana karşılık gelen pik  $\text{OCH}_3$  grubu protonlarına ait olan piktir. İntegralleri

birer protona karşılık gelen ve 3.44 ve 3.34 ppm'de dublet olarak görülen ve  $J$  değerleri sırasıyla 14.56 ve 14.50 Hz olan pikler 6-H ve 6-H' protonlarıdır. Bununla birlikte 2.44 ppm'de görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik N-H protonuna ve integrali üç protona karşılık gelen  $J$  değeri 7.12 Hz olan triplet olarak 1.25 ppm'de görülen pik ise  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  grubu protonlarına ait olan piklerdir. Bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda; 175.37 ppm, 174.21 ppm ve 171.26 ppm'de görülen üç pik ise karbonil (C=O) grubunun pikleridir.

Bileşiğin FT-IR spektrumu incelendiğinde: 3356  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik N-H ve 3067  $\text{cm}^{-1}$  deki pik ise aromatik C-H gerilme titreşimlerine ait piktir. Spektrumda bileşiğin alifatik yapılarına ait C-H gerilme titreşimi 2995  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülmektedir. Ayrıca 1772 ve 1708  $\text{cm}^{-1}$  de görülen pikler C=O grubuna ait gerilme titreşimi pikleridir.

Bileşiğin MS spektrumunda görülen 524.3  $m/z$ ' deki moleküler iyon piki molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

#### 5.1.7. 25c Bileşiğinin Analizi

*L*- Triptofan etil esterinin 4-metoksi benzaldehit ile tepkimesi sonucu elde edilen iminin termal olarak *N*-metil maleimid ile 1,3-dipolar halkalı katılması sonucu elde edilen bileşiğin yapısının aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-1'de verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR spektrumunda 8.19 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna ait piktir. 7.59 ppm'de dublet olarak görülen,  $J$  değeri 7.88 Hz olan ve integrali bir protona karşılık gelen pik ile integrali sekiz protona karşılık gelen 7.25-6.80 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. 4.85 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen ve  $J$  değerleri 9.06 ve 4.76 Hz olan integrali bir protana karşılık gelen pik 3-H protonuna aittir. 4.33-4.16 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali iki protona karşılık gelen pik  $\text{CH}_2\text{CH}_3$  grubu protonlarına aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve  $J$  değerleri 9.00 ve 7.52 Hz olan 4.85 ppm'de dubletin dubleti görülen pik 4-H, integrali üç protona karşılık gelen ve 3.75 ppm'de singlet olarak görülen pik  $\text{OCH}_3$  grubu protonlarına, 3.45 ppm'de dublet olarak görülen ve  $J$  değeri 7.44 Hz olan ve integrali bir protona karşılık gelen pik 5-H protonlarına aittir. 3.59 ve 3.26 ppm'de dublet olarak görülen, integralleri birer protona karşılık gelen ve  $J$  değerleri sırasıyla 14.56 ve 14.64

Hz olan pikler ise 6-H ve 6-H' protonlarına ait piklerdir. 2.80 ppm'de singlet olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik  $NCH_3$  grubu protonlarına ait olan piktir. 2.55 ppm'de dublet olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen  $J$  değeri 4.52 Hz olan pik NH protonuna ait olan piktir. Ayrıca integrali üç protona karşılık gelen  $J$  değeri 7.16 Hz olan triplet olarak 1.32 ppm'de görülen pik ise  $CH_2CH_3$  grubu protonlarına aittir. Bileşiğin  $^{13}C$ -NMR spektrumunda; 175.92 ppm, 175.06 ppm ve 171.70 ppm'de görülen üç pik ise karbonil (C=O) grubunun pikleridir.

Bileşiğin FT-IR spektrumu incelendiğinde: 3414 ve 3342  $cm^{-1}$ 'deki pik N-H ve 2981  $cm^{-1}$  deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1780 ve 1708  $cm^{-1}$  de görülen pikler C=O grubuna ait gerilme titreşimi pikleridir.

Bileşiğin MS spektrumunda görülen 462.3  $m/z$ ' deki moleküler iyon piki bileşiğin molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

#### 5.1.8. 26a Bileşiğinin Spektral Analizi

Dimetil 2-benzil-5-(2,4-dimetoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (24a) bileşiğinden çıkılarak elde edilen bileşiğin yapı aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-3'te verilmiştir.

$^1H$ -NMR spektrumunda 8.20 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonunun majör rotomerine ait, 8.15 ppm' de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonunun minör rotomerine ait piktir. İntegralleri yirmi iki protona karşılık gelen ve 8.13-7.18 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler rotomerdan dolayı bileşikte görülen majör ve minör aromatik protonları ile integralleri birer protona karşılık gelen ve dubletin dubleti olarak 6.58 ppm'de görülen, ve  $J$  değerleri 8.67, 2.37 Hz olan pikler aromatik protonun majör rotomerine ve 6.41 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen,  $J$  değerleri 8.52, 2.40 Hz olan pikler aromatik protonun minör rotomerine aittir. İntegralleri birer protona karşılık gelen ve 6.36 ppm'de dublet olarak görülen ve  $J$  değeri 2.43 Hz olan pikler aromatik protonun minör rotomerine, 6.22 ppm'de dublet olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen,  $J$  değeri 2.34 Hz olan pikler aromatik protonun majör rotomerine ait piklerdir. İntegrali bir protona karşılık gelen 5.68 ppm'de dublet olarak

görülen ve  $J$  değeri 9.96 Hz olan pik minör rotomerin,  $J$  değeri 9.90 Hz olan dublet olarak görülen 5.47 ppm'deki pik ise majör rotomerin 3-H protonuna aittir. İntegralleri birer protona karşılık gelen ve dublet olarak görülen 4.66 ppm'de  $J$  değeri 14.22 olan pik majör rotomerin 6-H protonuna, 4.13 ppm'de dublet olarak görülen ve  $J$  değeri 14.13 olan pik minör rotomerin 6-H protonuna aittir. İntegralleri üçer protona karşılık gelen ve sırasıyla 3.90, 3.81 ppm'de singlet görülen pikler OCH<sub>3</sub> grubu protonlarının majör rotomerine, 3.79 ve 3.78 ppm de singlet olarak görülen pikler ise OCH<sub>3</sub> grubu protonlarının minör rotomerine aittir. İntegralleri birer protona karşılık gelen ve dublet olarak görülen 3.47 ppm'de  $J$  değeri 14.07 olan pik minör rotomerin 6-H protonuna, 3.37 ppm'de dublet olarak görülen ve  $J$  değeri 14.28 olan pik majör rotomerin 6-H protonuna aittir. İntegrali üç protona karşılık gelen ve 3.21 ppm'de singlet olarak görülen pik OCH<sub>3</sub> grubu protonlarının majör rotomerine 3.17 ppm'de görülen pik ise OCH<sub>3</sub> grubu protonlarının minör rotomerine aittir. Ayrıca 3.10 ppm'de singlet olarak görülen pik ise OCH<sub>3</sub> grubu protonlarının majör rotomerine aittir. İntegralleri iki protona karşılık gelen ve 3.05-2.94 ppm aralığında majör ve minör rotomer olarak görülen pikler 4-H protonuna, 4.45-2.22 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integralleri dört protona karşılık gelen pikler 5-H ve 5-H' protonlarına ait majör ve minör rotomerlerdir. Bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda 176.84 ppm'deki pik tiyokarbonil karbonuna aittir. Bununla birlikte 172.31, 169.76, 164.36 ppm'deki pikler karbonil karbonlarına ait piklerdir.

Bileşiğin FT-IR spektrumu incelendiğinde: 3333 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2949 cm<sup>-1</sup>'deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1736, 1676 cm<sup>-1</sup>'de C=O gerilme titreşimi pikleri görülmektedir. Yapıda bulunan C=S grubunun gerilme titreşim piki ise 1208 cm<sup>-1</sup>'de görülmektedir.

Bileşiğin MS spektrumunda görülen 575.2  $m/z$ ' deki moleküler iyon piki molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

### 5.1.9. 26b Bileşiminin Spektral Analizi

Dimetil 2-benzil-5-(2,4-diklorofenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (**24b**) bileşiminden çıkılarak elde edilen bileşimin yapı aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-3'te verilmiştir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda ntegralleri yirmi sekiz protona karşılık gelen ve 8.32-7.15 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler rotomerden dolayı bileşikte görülen majör ve minör aromatik protonları ile NH grubu protonlarına aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen 5.84 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 9.87 Hz olan pik minör rotomerin, *J* değeri 10.17 Hz olan dublet olarak görülen 6.64 ppm'deki pik ise majör rotomerin 3-H protonuna aittir. İntegralleri birer protona karşılık gelen ve dublet olarak görülen 4.40 ppm'de *J* değeri 14.31 olan pik minör rotomerin 6-H protonuna, 4.16 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 14.01 olan pik majör rotomerin 6-H protonuna aittir. İntegralleri üçer protona karşılık gelen ve 3.92 ppm'de singlet olarak görülen pik OCH<sub>3</sub> grubu protonlarının minör rotomerine 3.79 ppm'de singlet olarak görülen ve integrali üç protona karşılık gelen pikler OCH<sub>3</sub> grubunun majör rotomerine aittir. İntegralleri birer protona karşılık gelen ve dublet olarak görülen 3.48 ppm'de *J* değeri 14.07 olan pik minör rotomerin 6-H protonuna, 3.45 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 14.04 olan pik majör rotomerin 6'-H protonuna aittir. İntegrali üç protona karşılık gelen ve 3.21 ppm'de singlet olarak görülen pik OCH<sub>3</sub> grubu protonlarının majör rotomerine 3.19 ppm'de görülen pik ise OCH<sub>3</sub> grubu protonlarının minör rotomerine aittir. İntegralleri iki protona karşılık gelen ve 3.05-2.92 ppm aralığında majör ve minör rotomer olarak görülen pikler 4-H protonuna, 4.40-2.33 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integralleri iki protona karşılık gelen pik 5-H protonunun minör ve majör rotomerine 2.28-2.18 ppm aralığında multipler olarak görülen pik ise 5-H' protonunun majör ve minör rotomerine aittir. Bileşimin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda 186.63 ppm'deki pik tiyokarbonil karbonuna aittir. Bununla birlikte 173.26, 172.37, 169.76 ppm'deki pikler karbonil karbonlarına ait piklerdir.

Bileşimin FT-IR spektrumu incelendiğinde: 3357 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 3063 cm<sup>-1</sup>'deki pik aromatik C-H, 2950 cm<sup>-1</sup>'deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait

piklerdir. Ayrıca 1742, 1683 ve 1594  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O gerilme titreşimi pikleri görülmektedir. Yapıda bulunan C=S grubunun gerilme titreşim piki ise 1360  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülmektedir.

Bileşiğin MS spektrumunda görülen 583.1, 585.1 ve 587.1  $m/z$ 'deki moleküler iyon pikleri molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

### 5.1.10. 26c Bileşiğinin Spektral Analizi

Metil 5-(2,4-dimetoksifenil)-2-fenil-4-(fenilsülfonil)pirolidin-2-karboksilat (**24c**) bileşiğinden çıkılarak elde edilen bileşiğin yapı aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-3'te verilmiştir.

İntegralleri otuz dört protona karşılık gelen ve 8.04-7.14 ppm aralığında multiplet olarak görülen pikler rotamerden dolayı bileşikte görülen majör ve minör aromatik protonlarıyla beraber NH grubu protonlarına ve integralleri birer protona karşılık gelen ve dubletin dubleti olarak 6.55 ppm'de görülen, ve  $J$  değerleri 8.76, 2.34 Hz olan pikler aromatik protonun minör rotomerine ve 6.46 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen,  $J$  değerleri 8.53, 2.31 Hz olan pikler aromatik protonun majör rotomerine aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen 6.35 ppm'de dublet olarak görülen ve  $J$  değeri 7.17 Hz olan pik majör rotamerin,  $J$  değeri 8.76 Hz olan dublet olarak görülen 6.28 ppm'deki pik ise minör rotamerin 3-H protonuna aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve 6.13 ppm'de dublet olarak görülen ve  $J$  değeri 2.28 Hz olan pikler aromatik protonun minör rotomeri 5.66 ppm'de singlet olarak görülen ise aromatik protonun majör rotomerine aittir. İntegrali üç protona karşılık gelen ve 4.15 ppm'de singlet olarak görülen pik yapıdaki  $\text{OCH}_3$  grubu protonlarının aittir. Multiplet olarak 4.03-3.56 ppm aralığında majör ve minör rotomer olarak görülen, integrali dört protona karşılık gelen pikler yapıdaki 4-H, 5-H protonlarına aittir. İntegralleri üçer protona karşılık gelen ve 3.89, 3.86 ve 2.83 ppm'de singlet olarak görülen pikler yapıdaki  $\text{OCH}_3$  grubu protonlarının minör rotomerine 3.74, 3.35 ppm'de singlet olarak görülen ve integralleri üçer protona karşılık gelen pikler ise yapıdaki  $\text{OCH}_3$  grubu protonlarının majör rotomerine ait piklerdir. 2.97 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen, integrali bir protona karşılık gelen ve  $J$  değerleri 15.57, 8.79 Hz olan pikler yapıdaki 5-H' protonunun majör rotomerine, 2.75 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen, integrali bir

protona karşılık gelen ve  $J$  değerleri 11.91, 5.67 Hz olan pikler yapıdaki 5-H' protonlarının minör rotomerine ait piklerdir. Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda 179.71 ppm'deki pik majör rotomerin ve 179.42 ppm'deki pik minör rotomerin tiyokarbonil karbonlarına aittir. Bununla birlikte 175.30, 169.94 ppm'deki pikler majör rotomerin ve 169.82, 164.26 ppm'deki pikler ise minör rotomerin karbonil karbonlarına ait piklerdir.

Bileşiğin FT-IR spektrumu incelendiğinde: 3355  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik N-H ve 2981 ve 2837  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1721 ve 1614  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O gerilme titreşimi pikleri görülmektedir. Yapıda bulunan C=S grubunun gerilme titreşim piki ise 1305  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülmektedir.

Bileşiğin MS spektrumunda görülen 643.1  $m/z$ 'deki moleküler iyon piki molekül ağırlığını, HRMS analizi molekül formülünü doğrulamaktadır.

#### 5.1.11. 26d Bileşiğinin Spektral Analizi

Metil 5-(2,4-diklorofenil)-2-fenil-4-(fenilsülfonil)pirolidin-2-karboksilat (**24d**) bileşiğinden çıkılarak elde edilen bileşiğin yapı aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-3'te verilmiştir.

İntegralleri on sekiz protona karşılık gelen ve 7.59-7.11 ppm aralığında multiplet olarak görülen pikler yapıdaki aromatik protonlarla beraber NH grubu protonlarına ve integralleri bir protona karşılık gelen ve dublet olarak 6.67 ppm'de görülen, ve  $J$  değeri 2.04 Hz olan pikler aromatik protonlara aittir. Dublet olarak 6.42 ppm'de görülen, integrali bir protona karşılık gelen ve  $J$  değeri 7.44 Hz olan pikler yapıdaki 3-H proton pikidir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve 4.57 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen,  $J$  değerleri 8.07 Hz olan pikler 4-H proton pikidir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve 4.30 ppm'de dublet olarak görülen ve  $J$  değeri 15.69 Hz olan pik 5-H protonuna aittir. Ayrıca integrali üç protona karşılık gelen ve 4.19 ppm'de singlet olarak görülen pik yapıdaki  $\text{OCH}_3$  grubuna ve integrali bir protona karşılık gelen ve 3.04 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen,  $J$  değerleri 15.75 ve 8.85 Hz olan pikler yapıda bulunan 5-H' protonuna aittir.

Bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda 179.59 ppm'deki pik tiyokarbonil karbonuna aittir. Bununla birlikte 175.20 ve 163.86 ppm'deki pikler karbonil karbonlarına ait piklerdir.



Bileşiminin FT-IR spektrumu incelendiğinde: 3266 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 3067 cm<sup>-1</sup>'deki pik aromatik C-H, 2953 ve 2851 cm<sup>-1</sup>'deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1717 ve 1705 cm<sup>-1</sup>'de C=O gerilme titreşimi pikleri görülmektedir. Yapıda bulunan C=S grubunun gerilme titreşim piki ise 1305 cm<sup>-1</sup>'de görülmektedir.

Bileşimin MS spektrumunda görülen 651.1, 653.1 ve 651.1 *m/z*' deki moleküler iyon pikleri molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

### 5.1.12. 27a Bileşiminin Analizi

Etil 1-((1*H*-indol-3-il)metil)-3-(4-klorofenil)-5-siklohegzil-4,6-dioksoktahidropirol[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (**25a**) bileşiminden çıkılarak elde edilen bileşimin yapı aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-3'te verilmiştir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 8.44 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonunun minör rotomerine ait, 8.34 ppm' de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonunun majör rotomerine ait piktir. İntegralleri otuz protona karşılık gelen ve 8.10-7.03 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler rotomerden dolayı bileşikte görülen majör ve minör aromatik protonları ile N-H protonlarına ait olan piklerdir. İntegrali bir protona karşılık gelen 5.65 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 11.60 Hz olan pik minör rotomerin, *J* değeri 11.20 Hz olan dublet olarak görülen 5.44 ppm'deki pik ise majör rotomerin 3-H protonuna aittir. İntegrali birer protona karşılık gelen ve dublet olarak görülen 4.79 ppm'de *J* değeri 15.48 olan pik minör rotomerin 7-H protonuna aittir. Bununla birlikte integrali dört protona karşılık gelen ve multipler olarak görülen 4.43-4.21 ppm aralığındaki pikler majör ve minör rotomerin CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> protonuna aittir. İntegrali birer protona karşılık gelen ve dublet olarak görülen 4.40 ppm'de *J* değeri 14.48 olan pik majör rotomerin 7-H protonuna aittir. İntegralleri birer protona karşılık gelen ve dublet olarak görülen 3.92 ppm'de *J* değeri 15.00 olan pik majör rotomerin 7'-H protonuna, 3.87 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 15.48 olan pik minör rotomerin 7'-H protonuna aittir. 3.50-3.45 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler majör ve minör rotomerin 3c-H protonuna aittir. İntegralleri birer protona karşılık gelen ve dubletin dubleti olarak sırasıyla

2.74 ppm'de görülen,  $J$  değerleri 11.22 ve 9.36 olan pik minör rotomerin 4c-H protonuna, 2.41 ppm'de görülen ve  $J$  değerleri 11.24 ve 9.36 olan pik ise majör rotomerin 4c-H protonuna aittir. Bununla birlikte integrali yirmi iki protona karşılık gelen ve 1.86-0.81 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler majör ve minör rotomerin  $C_6CH_{11}$  protonuna aittir. İntegralleri üçer protona karşılık gelen ve sırasıyla 1.47 ve 1.33 ppm'de  $J$  değerleri sırasıyla 7.08 ve 7.00 Hz olan majör ve minör rotomer olarak triplet görülen pikler  $CH_2CH_3$  grubu protonlarına aittir. Bileşiğinin  $^{13}C$ -NMR spektrumunda 187.20 ppm'deki pik majör rotomerin ve 178.62 ppm'deki pik minör rotomerin tiyokarbonil karbonlarına aittir. Bununla birlikte 173.77, 173.22, 172.10, 169.68 ppm'deki pikler majör rotomerin ve 174.13, 173.06, 167.98, 163.83 ppm'deki pikler ise minör rotomerin karbonil karbonlarına ait piklerdir.

Bileşiğin FT-IR spektrumunda 3334  $cm^{-1}$ 'deki pik N-H ve 3055  $cm^{-1}$ 'deki pik aromatik C-H, 2975, 2937  $cm^{-1}$ 'deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1739  $cm^{-1}$ 'de C=O gerilme titreşimi görülürken, N-karbamotiyolbenzamid yapısındaki amit C=O grubunun gerilme titreşimi 1702  $cm^{-1}$  olarak ölçülmüştür. Yapıda bulunan C=S grubunun gerilme titreşim piki ise 1377  $cm^{-1}$ 'de görülmektedir.

Bileşiğin MS spektrumunda görülen 644.2  $m/z$ ' deki moleküler iyon piki molekül ağırlığını, HRMS analizi molekül formülünü doğrulamaktadır.

### 5.1.13. 27b Bileşiğinin Analizi

Etil 1-((1*H*-indol-3-il)metil)-3-(4-metoksifenil)-4,6-diokso-5-fenil-oktahidropirol [3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (**25b**) bileşiğinden çıkılarak elde edilen bileşiğin yapı aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-3'te verilmiştir.

$^1H$ -NMR spektrumunda 8.56 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonunun majör rotomerine, 8.49 ppm' deki integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik ise minör rotomerine ait piktir. 8.22-6.51 ppm aralığında multipler olarak görülen majör ve minör rotomerden kaynaklı pikler, yapıda bulunan kırk tane aromatik protona ait olan piklerdir. İntegrali bir protona karşılık gelen 5.57 ppm'de dublet olarak görülen ve  $J$  değeri 11.00 Hz olan pik minör rotomerin,  $J$  değeri 11.32 Hz olan dublet olarak görülen 5.53 ppm'deki pik ise majör rotomerin 3-H protonuna aittir. İntegralleri birer

protona karşılık gelen ve sırasıyla dublet olarak 4.98, 4.48 ppm'de görülen ve  $J$  değerleri 15.40, 15.24 Hz olan pikler minör rotomerin 7-H ve 7'-H protonuna aittir. Bununla birlikte integrali dört protona karşılık gelen ve multipler olarak görülen 4.43-4.18 ppm aralığındaki pikler majör ve minör rotomerin  $CH_2CH_3$  protonuna aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve dublet olarak 3.94 ppm'de görülen  $J$  değeri 14.96 olan pik majör rotomerin 7-H protonuna aittir. İntegrali iki protona karşılık gelen ve multipler olarak görülen 3.91-3.83 ppm aralığındaki pikler majör ve minör rotomerin 3c-H protonuna aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve dublet olarak 3.86 ppm'de görülen  $J$  değeri 14.96 olan pik majör rotomerin 7'-H protonuna aittir. İntegrali üç protona karşılık gelen ve 3.74 ppm'de singlet olarak görülen pik  $OCH_3$  grubu protonlarının minör rotomerine, 3.73 ppm'de singlet olarak görülen pik ise  $OCH_3$  grubu protonlarının majör rotomerine aittir. İntegralleri birer protona karşılık gelen ve dubletin dubleti olarak sırasıyla 2.82 ppm'de görülen,  $J$  değerleri 10.44 ve 10.32 olan pik majör rotomerin 4c-H protonuna, 2.55 ppm'de görülen ve  $J$  değerleri 10.90 ve 9.04 olan pik ise minör rotomerin 4c-H protonuna aittir. Ayrıca 1.43 ve 1.30 ppm'de triplet olarak görülen,  $J$  değerleri sırasıyla 6.96 ve 7.12 Hz olan ve integralleri üçer protona karşılık gelen majör ve minör rotomer olarak görülen pikler  $CH_2CH_3$  grubu protonlarına aittir. Bileşiğin  $^{13}C$ -NMR spektrumunda 187.06 ppm'deki pik majör rotomerin ve 173.82 ppm'deki pik minör rotomerin tiyokarbonil karbonlarına aittir. Bununla birlikte 172.85, 172.58, 169.60 159.14 ppm'deki pikler majör rotomerin ve 172.25, 171.88, 167.80, 163.96 ppm'deki pikler ise minör rotomerin karbonil karbonlarına ait piklerdir.

Bileşiğin FT-IR spektrumunda; 3359  $cm^{-1}$ 'deki pik N-H ve 2981  $cm^{-1}$  deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Bununla birlikte 1786, 1719 ve 1738  $cm^{-1}$ 'de görülen pikler C=O gerilme titreşim pikleridir. FT-IR spektrumunda 1698  $cm^{-1}$ 'de görülen C=O ve 1238  $cm^{-1}$ 'de görülen C=S gerilme titreşim pikleri *N*-karbamotiyolbenzamid grubuna ait piklerdir.

Bileşiğin MS spektrumunda görülen 644.2  $m/z$ ' deki moleküler iyon piki molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

#### 5.1.14. 27c Bileşiminin Spektral Analizi

Etil 1-((1*H*-indol-3-il)metil)-3-(4-metoksifenil)-5-metil-4,6-diokso-oktahidropirol[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (**25c**) bileşiğinden çıkılarak elde edilen bileşiğin yapı aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-3'te verilmiştir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 8.52 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonunun majör rotomerine ait, 8.47 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonunun minör rotomerine ait piktir. İntegralleri otuz protona karşılık gelen ve 8.20-7.04 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler rotomeren dolayısıyla bileşikte görülen majör ve minör aromatik protonları ile N-H protonlarına ait olan piklerdir. İntegrali bir protona karşılık gelen 4.92 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 15.32 Hz olan pik minör rotomerin, *J* değeri 9.16 Hz olan dublet olarak görülen 4.86 ppm'deki pik ise majör rotomerin 3-H protonuna aittir. Bununla birlikte integrali altı protona karşılık gelen ve multipler olarak görülen 4.44-4.19 ppm aralığındaki pikler majör ve minör rotomerin CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ve 3c-H protonuna aittir. 3.96-3.79 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integralleri birer protona karşılık gelen majör ve minör rotomerler yapıdaki 7-H ve 7-H' protonlarına aittir. Ayrıca integralleri birer protona karşılık gelen ve 4.00 ppm'de dublet olarak görülen *J* değeri 15.16 olan pik minör rotomerin, 3.86 ppm'de görülen ve *J* değeri 4.56 olan pik ise majör rotomerin 4c-H protonuna aittir. İntegrali üçer protona karşılık gelen ve sırasıyla 3.76 ve 3.73 ppm'de singlet olarak minör ve majör rotomer olarak görülen pikler OCH<sub>3</sub> grubu protonlarına aittir. İntegrali üç protona karşılık gelen ve singlet olarak 2.81 ppm'de çıkan pik NCH<sub>3</sub> grubunun minör rotomeri, 2.45 ppm'de olarak görülen pik ise NCH<sub>3</sub> grubunun majör rotomeridir. İntegralleri üçer protona karşılık gelen ve sırasıyla 1.47 ve 1.33 ppm'de *J* değerleri sırasıyla 7.2 ve 7.12 Hz olan ve majör ve minör rotomer olarak triplet görülen pikler CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> grubu protonlarına aittir. Bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda 186.96 ppm'deki pik majör rotomerin ve 178.18 ppm'deki pik minör rotomerin tiyokarbonil karbonlarına aittir. Bununla birlikte 174.10, 173.53, 169.69, 158.98 ppm'deki pikler majör rotomerin ve 173.92, 173.24, 169.43, 159.46 ppm'deki pikler ise minör rotomerin karbonil karbonlarına ait piklerdir.

Bileşğin FT-IR spektrumunda 3334  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik N-H ve 3055  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik aromatik C-H, 2975, 2937  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1785  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O gerilme titreşimi görülürken, N-karbamotiyolbenzamid yapısındaki amit C=O grubunun gerilme titreşimi 1707  $\text{cm}^{-1}$  olarak ölçülmüştür. Yapıda bulunan C=S grubunun gerilme titreşim piki ise 1377  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülmektedir.

Bileşğin MS spektrumunda görülen 644.2  $m/z$ ' deki moleküler iyon piki molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

### 5.1.15. *cis*-28a Bileşğinin Spektral Analizi

Dimetil 1-(benzoilkarbamotiyol)-2-benzil-5-(2,4-dimetoksifenil)pirrolidin-2,4-dikarboksilat (**26a**) bileşğinden çıkılarak elde edilen bileşğın yapı aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-5'te verilmiştir.

$^1\text{H-NMR}$  spektrumda 7.77 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonunait piktir. İntegralleri altı protona karşılık gelen ve 7.34-7.24 ppm aralğında multipler olarak görülen pikler bileşğın aromatik protonlarına ait olan piklerdir. Dublet olarak 6.94 ppm'de görülen, integrali bir protona karşılık gelen ve  $J$  değeri 6.21 Hz olan pikler ile integralleri birer protona karşılık gelen 6.40 ppm'de dubletin dubleti olarak görünen ve  $J$  değeri 8.67, 2.28 Hz olan pik, 6.30 ppm'de singlet olarak görülen pikler yapıdaki aromatik protonlardır. İntegrali bir protona karşılık gelen ve 6.18 ppm'de yayvan singlet olarak görülen pik yapıdaki 5-H protonuna, integralleri üçer protona karşılık gelen ve 3.76, 3.66 ppm'de singlet olarak görülen pikler yapıdaki  $\text{OCH}_3$  grubu protonlarına aittir. İntegralleri bir protona karşılık gelen ve 3.42-3.38 ppm aralğında multipler olarak görülen pikler 6-H protonuna aittir İntegrali bir protona karşılık gelen 3.19 ppm'de dublet olarak görülen  $J$  değeri 13.32 Hz olan pik yapıdaki 8-H protonuna, integrali üç protona karşılık gelen ve 3.18 ppm'de singlet olarak görülen pik yapıdaki  $\text{OCH}_3$  grubu protonlarına aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen 3.09 ppm'de dublet olarak görülen  $J$  değeri 13.44 Hz olan pik yapıdaki 8-H' protonuna aittir. Ayrıca integralleri birer protona karşılık gelen ve 3.08-3.00 ppm aralğında multipler olarak görülen pik 7-H protonuna, 2.10 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen ve  $J$  değeri 12.33, 7.23 Hz olan pikler ise yapıdaki 7-H' protonlarına

aittir. Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda 175.85 ppm'deki pik tiyokarbonil karbonlarına aittir. Bununla birlikte 169.77 ppm'deki pikler karbonil karbonlarına ait piklerdir.

Bileşiğın FT-IR spektrumunda 3219  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik N-H ve 3145  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik aromatik C-H, 2981, 2919  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1741  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O gerilme titreşimi görülürken, yapıda bulunan C=S grubunun gerilme titreşim piki ise 1209  $\text{cm}^{-1}$ 'de görölmektedir.

Bileşiğın MS spektrumunda görölen 441.1  $m/z$ ' deki moleküler iyon piki moleköl ağırlığını doğrulamaktadır.

#### 5.1.16. *trans*-28a Bileşiğinin Spektral Analizi

Dimetil 1-(benzoilkarbamotiyol)-2-benzil-5-(2,4-dimetoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (**26a**) bileşiğinden çıkılarak elde edilen bileşiğın yapı aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-5'te verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR spektrumda 7.48 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna ait piktir. İntegralleri altı protona karşılık gelen ve 7.27-7.17 ppm aralığında multipler olarak görölen pikler bileşiğın aromatik protonlarına ait olan piklerdir. İntegralleri bir protona karşılık gelen 6.49 ppm'de dubletin dubleti olarak görönen ve  $J$  değerleri 8.28, 2.22 Hz olan pik ile 6.36 ppm'de dublet olarak görölen, integrali bir protona karşılık gelen ve  $J$  değeri 2.10 Hz olan pikler yapıdaki aromatik protonlardır. İntegrali bir protona karşılık gelen ve 5.41 ppm'de dublet olarak görölen ve  $J$  değeri 4.41 Hz pik yapıdaki 5-H protonuna, integralleri üçer protona karşılık gelen ve 3.80, 3.78, 3.68 ppm'de singlet olarak görölen pikler yapıdaki  $\text{OCH}_3$  grubu protonlarına aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen dubletin dubleti olarak 3.21'de görölen ve  $J$  değerleri 10.21, 4.29 Hz olan pikler 6-H protonuna aittir İntegrali bir protona karşılık gelen 3.17 ppm'de dublet olarak görölen  $J$  değeri 13.62 Hz olan pik yapıdaki 8-H protonuna, integrali bir protona karşılık gelen 3.10 ppm'de dublet olarak görölen  $J$  değeri 13.65 Hz olan pik yapıdaki 8-H' protonuna aittir. Ayrıca integralleri birer protona karşılık gelen ve sırasıyla 2.82, 2.42 ppm'de dubletin dubleti olarak görölen piklerden  $J$  değeri 12.84 Hz olan pikler 7-H protonuna, 2.42 ppm'de  $J$  değerleri 13.05, 1.29 Hz olan pikler ise yapıdaki 7-H' protonlarına aittir. Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -

NMR spektrumunda 178.52 ppm'deki pik tiyokarbonil karbonlarına aittir. Bununla birlikte 174.61, 174.15 ppm'deki pikler karbonil karbonlarına ait piklerdir.

Bileşiğin FT-IR spektrumunda 3320 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 3150 cm<sup>-1</sup>'deki pik aromatik C-H, 2950, 2830 cm<sup>-1</sup>'deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1735 cm<sup>-1</sup>'de C=O gerilme titreşimi görülürken, yapıda bulunan C=S grubunun gerilme titreşim piki ise 1330 cm<sup>-1</sup>'de görülmektedir.

Bileşiğin MS spektrumunda görülen 441.1 *m/z*' deki moleküler iyon piki molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

### 5.1.17. 28b Bileşiğinin Spektral Analizi

Dimetil 1-(benzoilkarbamotiyol)-2-benzil-5-(2,4-diklorofenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (**26b**) bileşiğinden çıkılarak elde edilen bileşiğin yapı aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-5'te verilmiştir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumunda integrali on sekiz protona karşılık gelen 7.96-7.05 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler majör ve minör izomerin aromatik ve N-H protonuna ait piklerdir. İntegralleri birer protona karşılık gelen piklerden 5.85 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 6.69 Hz olan pik bileşiğin majör izomerinin 5-H protonuna, 5.45 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 5.37 Hz olan pik minör rotomerin 5-H protonuna aittir. İntegrali iki protona karşılık gelen ve 3.83-3.66 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler majör ve minör izomerinin 6-H protonuna aittir. 3.78 ppm'de singlet olarak görülen ve integrali üç protona karşılık gelen pik majör izomer OCH<sub>3</sub> protonuna, 3.28 ppm'de singlet olarak görülen ve integrali üç protona karşılık gelen pik OCH<sub>3</sub> grubu protonlarının minör izomer protonlarına aittir. İntegralleri birer protona karşılık gelen ve 3.52-3.44 ppm aralığında multipler olarak görülen pik majör izomerin 7-H protonuna, 3.02 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen ve *J* değerleri 13.38, 12.39 Hz olan pikler yapıdaki 7-H protonunun minör izomeridir. 3.20-3.16 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integralleri dört protona karşılık gelen pikler yapıdaki 8-H protonlarının majör ve minör izomerleridir. 2.55-2.47 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler ise 7-H'protonlarının majör izomerine, 2.28 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen ve *J* değerleri 13.35, 6.96 Hz olan pikler 7-H'

protonlarının minör izomerine ait piklerdir. Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda 178.71 ppm'deki pik tiyokarbonil karbonlarının majör rotomerine 174.09 ppm'deki pik minör rotomerine aittir. 174.28, 171.98 ppm'deki pikler karbonil karbonlarının majör rotomerine, 174.09, 169.13 ppm'deki pikler ise minör rotomerine aittir.

Bileşiğin FT-IR spektrumunda  $3181\text{cm}^{-1}$ 'deki pik N-H ve  $2981\text{cm}^{-1}$ 'deki pik aromatik C-H, 2919,  $2921\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca  $1732\text{cm}^{-1}$ 'de C=O gerilme titreşimi görülürken, yapıda bulunan C=S grubunun gerilme titreşim piki ise  $1335\text{cm}^{-1}$ 'de görülmektedir.

Bileşiğin MS spektrumunda görülen 447, 449 ve  $451\text{m/z}$ ' deki moleküler iyon piki molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

#### 5.1.18. 28c Bileşiğinin Spektral Analizi

Metil-1-(benzoilkarbamotiyol)-5-(2,4-dimetoksifenil)-2-fenil-4-(fenilsülfonil) piroolidin-2-karboksilat (**26c**) bileşiğinden çıkılarak elde edilen bileşiğin yapı aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-5'te verilmiştir.

$^1\text{H}$ -NMR spektrumunda 8.15 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonunun majör izomerine ait, 8.06 ppm' de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonunun minör izomerine ait piktir. İntegralleri yirmi protona karşılık gelen ve 7.55-7.26 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler bileşiğin majör ve minör izomer aromatik protonlarına ait olan piklerdir. İntegralleri birer protona karşılık gelen piklerden 6.61 ppm'de dublet olarak görülen  $J$  değeri 11.04 Hz olan pik, 6.31 ppm'de dublet olarak görülen  $J$  değeri 3.08 Hz olan pik, 6.27 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen  $J$  değerleri 10.98, 3.16 Hz olan pikler aromatik protonların minör izomerine integralleri birer protona karşılık gelen pikler, 7.09 ppm'de dublet olarak görülen ve  $J$  değeri 11.32 Hz olan pik, 6.52 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen ve  $J$  değerleri 11.20, 3.16 Hz olan pik, 6.02 ppm'de dublet olarak görülen ve  $J$  değeri 3.12 Hz olan pikler yapıdaki aromatik protonların majör izomerlerine aittir. İntegralleri birer protona karşılık gelen piklerden 5.45 ppm'de dublet olarak görülen ve  $J$  değeri 11.68 Hz olan pik bileşiğin majör izomerinin 5-H protonuna, 5.20 ppm'de dublet olarak görülen ve  $J$  değeri 6.26 Hz olan pik minör izomerin



5-H protonuna aittir. İntegrali iki protona karşılık gelen ve 4.30-4.13 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler majör ve minör izomerinin 6-H protonuna aittir. 3.83, 3.37 ppm'de singlet olarak görülen ve integrali üçer protona karşılık gelen pik majör izomer OCH<sub>3</sub> protonuna, 3.77, 3.70 ppm'de singlet olarak görülen ve integrali üç protona karşılık gelen pik OCH<sub>3</sub> grubu protonlarının minör izomer protonlarına aittir. İntegralleri birer protona karşılık gelen ve 3.41-3.33 ppm aralığında multipler olarak görülen pik majör izomerin 7-H protonuna, 2.67 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen ve *J* değerleri 13.06, 7.80 Hz olan pikler yapıdaki 7-H protonunun minör izomeridir. 3.19 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen ve *J* değerleri 19.08, 14.52 Hz olan pikler 7-H protonlarının minör izomerine, 3.07 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen ve *J* değeri 19.10, 3.48 Hz olan pikler 7-H' protonlarının majör izomerine ait piklerdir. Bileşiğin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda 180.26 ppm'deki pik majör izomer ve 180.02 ppm'deki pik minör izomer tiyokarbonil karbonlarına aittir. Bununla birlikte 174.16 ppm'deki pikler minör izomerin ve 174.01 ppm'deki pikler majör izomerin karbonil karbonlarına ait piklerdir.

Bileşiğin FT-IR spektrumunda 3358 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 3030 cm<sup>-1</sup>'deki pik aromatik C-H, 2953, 2921 cm<sup>-1</sup>'deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1743 cm<sup>-1</sup>'de C=O gerilme titreşimi görülürken, yapıda bulunan C=S grubunun gerilme titreşim piki ise 1360 cm<sup>-1</sup>'de görülmektedir.

Bileşiğin MS spektrumunda görülen 509.1 *m/z*' deki moleküler iyon piki molekül ağırlığını, HRMS analizi molekül formülünü doğrulamaktadır.

### 5.1.19. 28d Bileşiğinin Spektral Analizi

Metil 1-(benzoilkarbamotiyol)-5-(2,4-diklorofenil)-2-fenil-4-(fenilsülfonil)pirolidin-2-karboksilat (**26d**) bileşiğinden çıkılarak elde edilen bileşiğin yapı aydınlatılmasında kullanılan spektrumlar Ek-5'te verilmiştir.

<sup>1</sup>H-NMR spektrumda 7.89 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonunun minör izomerine ait, 7.86 ppm' de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonunun majör izomerine ait piktir. İntegralleri yirmi

altı protona karşılık gelen ve 7.65-6.91 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler bileşiğin majör ve minör izomer aromatik protonlarına ait olan piklerdir. İntegralleri birer protona karşılık gelen piklerden 5.63 ppm'de dublet olarak görülen ve  $J$  değeri 8.48 Hz olan pik bileşiğin minör izomerinin 5-H protonuna, 5.33 ppm'de dublet olarak görülen ve  $J$  değeri 5.68 Hz olan pik majör izomerin 5-H protonuna aittir. İntegrali birer protona karşılık gelen ve 4.46 ppm'de dubletin dubletinin dubleti olarak görülen ve  $J$  değerleri 11.52, 5.68, 2.28 olan pikler 6-H protonunun majör izomerine 4.35 ppm'de dubletin dubletinin dubleti olarak görülen  $J$  değerleri 10.88, 8.48, 5.48 pikler 6-H protonunun minör izomerine aittir. İntegralleri birer protona karşılık gelen ve 3.35 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen ve  $J$  değerleri 11.56, 14.60 olan pik majör izomerin 7-H protonuna, 3.26 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen ve  $J$  değerleri 14.76, 5.30 Hz olan pikler yapıdaki 7-H protonunun minör izomerine aittir.. 3.18 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen ve  $J$  değerleri 14.72, 10.94 Hz olan pikler 7'-H protonlarının minör izomerine, 3.09 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen ve  $J$  değeri 14.64, 2.32 Hz olan pikler 7-H' protonlarının majör izomerine ait piklerdir. Bileşiğin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumunda 178.59 ppm'deki pik minör izomer ve 178.44 ppm'deki pik majör izomer tiyokarbonil karbonlarına aittir. Bununla birlikte 172.88 ppm'deki pikler majör izomerin ve 172.46 ppm'deki pikler minör izomerin karbonil karbonlarına ait piklerdir.

Bileşiğin FT-IR spektrumunda 3249  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik N-H ve 3050  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik aromatik C-H, 2920  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1743  $\text{cm}^{-1}$ 'de C=O gerilme titreşimi görülürken, yapıda bulunan C=S grubunun gerilme titreşim piki ise 1378  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülmektedir.

Bileşiğin MS spektrumunda görülen 515 ve 517  $m/z$ ' deki moleküler iyon piki molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

## 5.2. Aminokarbotiyol Pirolidin Türevi Bileşiklerin İyonlaşma Sabitlerinin Değerlendirilmesi

Aminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerin (**26a-d**) HYPERQUAD programıyla hesaplanmış asit iyonlaşma sabitleri değerlendirildiğinde; enol gruplarına ait olduğu

düşünülen  $pK_{a1}$  değerlerinin 6.30-7.32; entiyol gruplarına ait olduğu düşünülen  $pK_{a2}$  değerlerinin 7.14-8.17 ve NH gruplarına ait oldukları düşünülen  $pK_{a3}$  değerlerinin de 9.40-10.91 aralıklarında oldukları bulunmuştur.  $pKa$  değerlerindeki değişimlerin bileşiklerin yapılarında bulunan farklı sübstitüe grupların indüktif etkisinden kaynaklandığı söylenebilir.

### 5.3. Polisübstitüe Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin İyonlaşma Sabitlerinin Değerlendirilmesi

Polisübstitüe tiyohidantoin türevi bileşiklerin (**28a-d**) iyonlaşma sabitleri asetonitril:su çözücü karışımında (20:80 (v/v))  $25,0 \pm 0,1$  °C de NaOH bazına karşı gerçekleştirilen potansiyometrik titrasyon metodu yardımıyla belirlendi. Elde edilen sonuçlara göre yapılarında metil esteri bulunan bileşiklerin asidik ortamda hidrolizi sonucu oluşan karboksilik asitin asit iyonlaşma sabiti olduğu düşünülen  $pK_{a1}$  değerleri 2.13 ve 2.80'dir. Bununla birlikte enol gruplarına ait olduğu düşünülen  $pK_{a2}$  değerlerinin 7.85-8.90 ; NH gruplarına ait oldukları düşünülen  $pK_{a3}$  değerlerinin de 9.01- 10.90 aralıklarında oldukları HYPERQUAD programı ile yapılan hesaplamalardan bulunmuştur.  $pKa$  değerlerindeki değişimlerin bileşiklerin yapılarında bulunan sübstitüe grupların bileşiklere sağladıkları farklı asidik etkilerinden kaynaklandığı söylenebilir.

### 5.4. Antimikobakteriyel Özelliklerinin Değerlendirilmesi

*M. tuberculosis* H37Rv standart suşuna karşı gerçekleştirilen *in vitro* antitüberküloz aktivite çalışmaları sonucunda **26a-d**, **27a-c** ve **28a-d** bileşiklerinin MİK değerleri 62.5-125 µg/ml aralığında olduğu belirlendi (Çizelge 4.17).

**26a-d** bileşikleri için bulunan antimikobakteriyel aktivite sonuçları karşılaştırıldığında, yapılarında 2,4-dikloro fenil bulunduran **26b** ve **26d** bileşiklerinin, yapısında 2,4-dimetoksifenil bulunan **26a** ve **26c** bileşiklerine göre daha iyi aktivite gösterdiği belirlendi. Yapıya 2,4-diklorofenil sübstitüenti bağlandığında aktivitelerin olumlu yönde değişkenlik gösterdiği gözlemlenmiştir.

Yapısında indol halkası bulunduran **27a-c** bileşiklerinin aktiviteleri kıyaslandığında yapısında sikloheksil ve klorofenil bulunduran **27 a** bileşiğinin *M. tuberculosis* H37Rv standart suşuna karşı **27b** ve **27c**'ye göre daha etkili olduğu söylenebilir.

Polisüstitüe tiyohidantoin türevi **28a-d** bileşiklerinin MİK değerleri 62.5-125 µg/ml arasında olduğu belirlenmiştir. Bu bileşiklerden *trans-28a* izomerinin *cis-28a* izomerine göre daha yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlemlendi. Ayrıca yapılarında diklorofenil bulunduran **28b** ve **28d** bileşiklerinin yapısında dimetoksifenil grubu bulunduran **28c** bileşiğine karşı daha aktif olduğu gözlemlenmiştir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tez çalışması kapsamında, değiştirilebilir polisüstitüe gruplara sahip potansiyel biyoaktif aminokarbotiyol pirolidin ve tiyohidantoin türevleri sentezlenerek yapıları <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, FT-IR, MS, HRMS ve Tek Kristal X-Işını Kırınımı gibi analitik tekniklerle aydınlatıldı. Polisüstitüe tiyohidantoin türevi bileşikler, aminokarbotiyol pirolidin türevlerinin sodyum metoksit varlığında metanolde gerçekleştirilen halkalaşma tepkimeleri sonucunda elde edilmiştir.

Tiyohidantoin türevi bileşikler ile aminokarbotiyol pirolidin türevi bazı bileşiklerin asetonitril:su çözücü karışımında (20:80 (v/v)) sodyum klorür ve hidroklorik asit varlığında 25,0± 0,1 °C de potansiyometrik titrasyon metoduyla Molspin Titrasyon sistemi ile elde edilen datalardan yararlanılarak, bu alanda etkin bir şekilde kullanılan HYPERQUAD bilgisayar programı ile yapılan hesaplamalar sonucunda asit iyonlaşma sabitleri hesaplandı. Elde edilen bu veriler, farklı disiplinlerde bu tür bileşik grupları ile yapılacak ileriki çalışmalarda analizciye önemli katkılar sağlayacaktır.

Aminokarbotiyol pirolidin ve tiyohidantoin türevi bileşiklerin in vitro antimikobakteriyel özellikleri incelendi. Antimikobakteriyel aktivite çalışmaları Microplate Alamar Blue yöntemi ile *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı gerçekleştirildi. Elde edilen sonuçlara göre bileşiklerin *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı antimikobakteriyel ektiviteye sahip oldukları söylenebilir.

Bu çalışmanın devamında, 2-tiyohidantoin ve pirolidin yapılarını bulunduracak trisiklik yapıda yeni heterosiklik bileşiklerin eldeleri ile ilgili çalışmalar planlanmaktadır. Ayrıca sentezlenen bu bileşiklerin analitik kimyada uygulamaları ile ilgili yeni çalışmaların yapılması da planlanmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Deval V, Kumar A, Gupta V, Sharma A, Gupta A, Tandon P, Kunimoto KK.** Molecular structure (monomeric and dimeric) and hydrogen bonds in 5-benzyl 2-thiohydantoin studied by FT-IR and FT-Raman spectroscopy and DFT calculations, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **2014**;132: 15–26.
2. **Smit B, Pavlovic RZ, Mihailovic AR, Dosen A, Curcic MG, Seklic DS, Zivanovic MZ.** Synthesis, characterization and cytotoxicity of a palladium(II) complex of 3-[(2-hydroxybenzylidene)amino]-2-thioxoimidazolidin-4-one. *J. Serb. Chem. Soc.* , **2013**; 78(2): 217-227.
3. **Han J, Dong H, Xu Z, Lei J, Wang M.** Facile synthesis of 5-Arylidene thiohydantoin by sequential sulfonylation/desulfination reaction. *International Journal of Molecular Sciences*, **2013**; 14: 12484-12495.
4. **Attanasi OA, Bartocchini S, Favi G, Giorgi G, Perrulli FR, Santeusanio S.** Powerful approach to heterocyclic skeletal diversity by sequential three-component reaction of Amines, isothiocyanates, and 1,2-Diaza-1,3-dienes. *J. Org. Chem.*, **2012**; 77: 1161-1167.
5. **Kidwai M, Jahan A, Bhatnagar D.** Polyethylene glycol as an efficient and reusable solvent medium for the synthesis of thiohydantoin using K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> as catalyst. *Journal of Sulphur Chemistry*, **2010**; 31(3): 161-167.
6. **Sneja, Khurana JM, Shatma C, Aneja KR.** Chemoselective N-benylation of 2-thiohydantoin and 2-thiobarbituric acids catalyzed by PEG-stabilized Ni nanoparticles and their anti-microbial activities. *Med Chem Res.* , **2014**; 23:4595–4606.
7. **Maiti B, Chanda K, Sun CM.** Traceless synthesis of hydantoin fused tetrahydro-β-carboline on ionic liquid support in green media. *Organic Letters*, **2009**; 11(21): 4826-4829.
8. **Arani NM, Safari J.** A rapid and efficient ultrasound-assisted synthesis of 5,5-diphenylhydantoin and 5,5-diphenyl-2-thiohydantoin. *Ultrasonic Sonochemistry*, **2011**; 18: 640-643.

9. **Jung ME, Ouk S, Yoo D, Sawyers CL, Chen C, Tran C, Wongvipat J.** Structure-Activity Relationship for thiohydantoin androgen receptor antagonists for castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J. Med. Chem.*, **2010**; 53: 2779-2796.
  
10. **Nural Y, Döndaş HA, Grigg R, Şahin E.** Polysubstituted fused ring bicyclic thiohydantoin from aminocarbo-*N*-thioylpyrrolidines derived from azomethine ylide 1,3-dipolar cycloadditions. *Heterocycles*, **2011**; 83(9): 2091-2114.
  
11. **Sis BE, Zirak M.** Chemistry of  $\alpha$ oxoesters: a powerful tool for the synthesis of heterocycles. *Chemical Reviews*, **2015**; 115: 151-264.
  
12. **Aly MF, Temirek HHA, Elboray EE.** Stereospecific non-decarboxylative 1,3-dipolar cycloaddition as a potential route to proline derivatives, part III'. *Arkivoc*, **2010**; 237-263.
  
13. **Lorthois E, Breitenstein W, Cumin F, Ehrhardt C, Francotte E, Jacoby E, Ostermann N, Sellner H, Kosaka TL, Webb RF, Rigel D, Hassiepen U, Richert P, Wagner T, Maibaum J.** The discovery of novel potent trans-3,4-disubstituted pyrrolidine inhibitors of the human aspartic protease renin from in silico three-dimensional (3D) pharmacophore searches. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2013**; 56: 2207-2217.
  
14. **Zhang J, Pan X, Wang C, Wang F, Li P, Xu W, He L.** Pharmacophore modeling, 3D-QSAR studies, and in-silico ADME prediction of pyrrolidine derivatives as neuraminidase inhibitors. *Chem. Biol. Drug. Des.*, **2012**; 79: 353-359.
  
15. **Döndaş HA, Nural Y, Duran N, Kilner C.** Synthesis, crystal structure and antifungal/antibacterial activity of some novel highly functionalized benzoylaminocarbothioyl pyrrolidines. *Turk J Chem*, **2006**; 30: 573-580.
  
16. **Grigg R, Thornton-Pett M, Xu J, Xu LH.** Synthesis of novel 4-(5'-Pyrrolidinyl)- $\beta$ -lactams, *Tetrahedron*, **1999**; 55: 13841-13866.
  
17. **Trunkfield AE, Gurcha SS, Besra GS, Bugg TDH.** Inhibition of *escherichia coli* glycosyltransferase murG and *mycobacterium tuberculosis* Gal transferase by uridine-linked transition state mimics. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2010**; 18: 2651-2663.
  
18. **Grigg R, Gunaratne HQN, Sridharan V.** X=Y-ZH Systems as potential 1,3-Dipoles. Part 14.<sup>1</sup> Bronsted and Lewis acid catalysis of cycloadditions of arylidene imines of  $\alpha$ -amino acid esters.<sup>2</sup> *Tetrahedron*. **1987**; 43(24); 5887-5898.
  
19. **Shayesteh TH, Radmehr M, Khajavi F, Mahjub R.** Application of chemometrics in determination of the acid dissociation constants ( $pK_a$ ) of several benzodiazepine derivatives as

poorly soluble drugs in the presence of ionic surfactants. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2015**; 69: 44-50.

20. **Nowak P, Wozniakiewicz M, Koscielniak P**, Application of capillary electrophoresis in determination of acid dissociation constant values. *Journal of Chromatography A*, **2015**; 1377:1-12.
21. **Reijenga J, Hoof AV, Loon AV, Teunissen B**. Development of methods for the determination of  $pK_a$  values. *Analytical Chemistry Insights*, **2013**; 8: 53-71.
22. **Huo H, Li T, Zhang L**.  $pK_a$  determination of oxysophocarpine by reversed - phase high performance liquid chromatography. *Springer Plus*, **2013**;2: 270.
23. **Babic S, Horvat AJM, Pavlovic DM, Macan MK**, Determination of  $pK_a$  values of active pharmaceutical ingredients. *Trends in Analytical Chemistry*, **2007**; 26(11): 1043-1061.
24. **Bezençon J, Wittwer MB, Cutting B, Smiesko M, Wagner B, Kansy M, Ernst B**.  $pK_a$  determination by  $^1H$  NMR spectroscopy – An old methodology revisited. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2014**; 93: 147–155.
25. **Xu Z, De Moliner F, Cappelli AP, Hulme C**. Ugi/Aldol sequence: Expeditious entry to several families of densely substituted nitrogen heterocycles. *Angew Chem Int Ed*, **2012**; 51: 8037–8040.
26. **Kumar V, Rana H, Sankolli R, Kaushik MP**. Novel and efficient protocol for the synthesis of N-1 substituted thiohydantoin and bicyclothiohydantoin under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, **2012**;53: 2377-2379.
27. **Smit BM, Pavlovic RZ**. Three-step synthetic pathway to fused bicyclic hydantoins involving a selenocyclization step. *Tetrahedron*, **2015**; 71: 1101-1108.
28. **Sharma A, Gupta V, Mishra R, Tandon P, Maeda S, Kunimoto KK**. Study of vibrational spectra and molecular structure of intermolecular hydrogen bonded 2-thiohydantoin using Density Functional Theory. *Journal of Molecular Structure*, **2011**; 1004:237–247.
29. **Pitta MGR, Silva ACA, Neves JKA, Silva PG, Irmao J, Malagueno E, Santana JV, Lima MCA, Galdino SL, Pitta IR, Albuquerque MCPA**. New imidazolidinic bioisosters: potential candidates for antischistosomal drugs. *Mem Ist Oswaldo Cruz*, **2006**; 101: 313-316
30. **Neves JKAL, Botelho SPS, Melo CML, Pereira VRA, Lima MCA, Pitta IR, Albuquerque MCPA, Galdino SL**. Biological and immunological activity of new imidazolidines against adult worms of *Schistosoma mansoni*, **2010**; 107: 531-538.



31. **Cristiani F, Demartin F, Devillanova FA, Isaia F, Saba G, Verani G.** An X-ray, spectroscopic and semiempirical quantum-mechanical study on complexes of thiones and selones with molecular diiodine. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1992**; 3553-3560.
32. **Gao F, Zhang G, Zhang G, Zhang S, Cheng Y, Shi Z, Li Y, Gao J.** Different N–C–N formation reactions of aromatic aldehydes and thiohydantoins controlled by Lewis acid promoters. *Tetrahedron*, **2007**; 63: 3973-3981.
33. **Nural Y.** Pirolidin halkası bulunduran fused yapıda tiyohidantoin türevi bileşiklerin sentezi, karakterizasyonu, antimikrobiyal özellikleri ve potansiyometrik titrasyon yöntemiyle iyonizasyon sabitlerinin incelenmesi. Doktora tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, **2011**
34. **Lindel T, Hoffmann H.** Synthesis of dispacamide from the marine sponge *Agelas dispar*. *Tetrahedron Letters*, **1997**; 38(52): 8935-8938.
35. **Roue N, Bergman J.** Synthesis of the marine alkaloid leucettamine B. *Tetrahedron*, **1999**; 55: 14729-14738.
36. **Davis RA, Aalbersberg W, Meo S, Da Rocha RM, Ireland CM.** The isolation and synthesis of polyandrocarpamines A and B. Two new 2-aminoimidazolone compounds from the Fijian ascidian, *Polyandrocarpa sp.* *Tetrahedron*, **2002**; 58: 3263-3269.
37. **Ceban V, Hands K, Meazza M, Light ME, Rios R.** Three-component diastereoselective cascade synthesis of thiohydantoins. *Tetrahedron Letters*, **2013**; 54: 7183–7187.
38. **Swan JM.** Thiohydantoins: I. The Preparation of some 2-thiohydantoins from amino acids and acylamino acids. *Australian Journal of Scientific Research Series A Physical Science*, **1952**; 5: 711-720.
39. **Kumar SA, Khare RK, Singh H.** Synthesis and fungicidal activity of some 3-(5-aryl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-1-( $\beta$ -D-glucopyranosyl)-5-alkyl-2-thio-4-imidazolidinones. *Indian Journal of Chemistry*, **2007**; 46B(5): 875-879.
40. **Kiec-Kononowicz K, Szymanska E.** Antimycobacterial activity of 5-arylidene derivatives of hydantoin. *Il Farmaco*, **2002**; 57(11): 909-916.
41. **Al-Obaid AM, El-Subbagh HI, Khodair Al, Elmazar MMA.** 5-Substituted-2-thiohydantoin analogs as a novel class of antitumor agents. *Anti-Cancer Drugs*, **1996**; 7(8): 873-880.
42. **Blanc M, Cussac M, Boucherle A, Leclerc G.** Synthesis of 2-thiohydantoin derivatives with potential immunomodulating and anticancer activity. *Eur. J. Med. Chem.*, **1992**; 27: 267-275

43. **Raj R, Mehra V, Gut J, Rosenthal P, Wicht KJ, Egan TJ, Hopper M, Wrischnik LA, Land KM, Kumar V.** Discovery of highly selective 7-chloroquinoline-thiohydantoin with potent antimalarial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2014**;84: 425-432.
44. **El-Barbary AA, Khodair AI, Pedersen EB, Nielsen C.** S-Glucosylated hydantoin as new antiviral agents. *J. Med. Chem*,**1994**; 37: 73-77.
45. **Khodair AI, El-Barbary AA, Abbas YA, Imam DR.**Synthesis, reactions and conformational analysis as potential antiviral agents of 5-arylidene-2-thiohydantoin. *Phosphorus. Sulfur and Silicon*,. **2001**; 170:261-278.
46. **Le Tiran A, Stables JP, Kohn H.** Functionalized amino acid anticonvulsants: Synthesis and pharmacological evaluation of conformationally restricted analogues. *Bioorg. Med. Chem.*,**2001**; 9: 2693-2708.
47. **Docsa T, Czifrak K, Hüse C, Somsak L, Gergely P.** Effect of glucopyranosylidene-spiro-thiohydantoin on glycogen metabolism in liver tissues of streptozotocin-induced and obese diabetic rats. *Molecular Medicine Reports*,**2011**; 4(3): 477-481.
48. **Ösz E, Somsak L, Szilagyi L, Kovacs L, Docsa T, Toth B, Gergely P.** Efficient inhibition of muscle and liver glycogen phosphorylases by a new glucopyranosylidene-spiro-thiohydantoin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*,**1999**; 9: 1385-1390.
49. **Kurz T, Widyan K.** A Convenient synthesis of 3-amino-4-imino(thioxo)-imidazolidin-2-ones. *Tetrahedron Lett.*, **2004**; 45: 7049-7051.
50. **Muccioli GG, Fazio N, Scriba GKE, Poppitz W, Cannata F, Poupaert JH.** Substituted 2-thioxoimidazolidin-4-ones and imidazolidine-2,4-diones as fatty acid amide hydrolase inhibitors templates. *J. Med. Chem*,**2006**; 49: 417-425.
51. **Muccioli GG, Wouters J, Charlier C, Scriba GKE, Pizza T, Di Pace P, De Martino P, Poppitz W, Poupaert JH, Lambert DM.** Synthesis and activity of 1,3,5-triphenylimidazolidine-2,4-diones and 1,3,5-triphenyl-2-thioxoimidazolidin-4-ones: Characterization of new CB<sub>1</sub> cannabinoid receptor inverse agonists/antagonists. *J. Med. Chem.*,**2006**; 49: 872-882.
52. **Malamas MS, Sestanj K, Millen J.** Naphthalenylsulfonyl-hydantoin as aldose reductase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem*,**1991**; 26: 369-374.
53. **Ono M, Hayashi S, Matsumura K, Kimura H, Okamoto Y, Ihara M, Takahashi R, Mori H, Saji H.**Rhodanine and thiohydantoin derivatives for detecting tau pathology in alzheimer's brains. *ACS Chemical Neuroscience*, **2011**;2: 269-275.

54. **Majouga AG, Udina AV, Beloglazkina EK, Skvortsov DA, Zvereva MI, Dontsova OA, Zyk NV, Zefirov NS.** Novel dna fluorescence probes based on 2-thioxo-4H-imidazo[1,5-a]indol-1-ones: synthetic and biological studies. *Tetrahedron Letters*, **2012**; 53: 51-53.
55. **Wu S, Janusz MJ, Sheffer JB.** An efficient one-pot synthesis of 3-aminohydantoin and 3-aminodihydrouracil derivatives. *Tetrahedron Letters*, **2000**; 41: 1159-1163.
56. **Miskolczi I, Zekany A, Rantal F.** Diastereo – and regioisomeric bicyclic thiohydantoins from chiral 1,3-Thiazolidine-2,4-dicarboxylic acids. *Helvetica Chimica Acta*, **1998**; 81: 744-753.
57. **Nagasawa HT, Fraser PS, Elberling JA.** N-Phenyl-1-thio-azetidinedicarboximide, the phenylthiohydantoin of Azetidine-2-carboxylic acid. *J. Org. Chem.*, **1972**; 37(3): 516-519.
58. **Attanasi OA, Crescentini LD, Filippone P, Giorgi Gianluca, Nicolini S, Perrulli FR, Santeusano S.** From targeted aza-Michael addition to linked azaheterocyclic scaffolds. *Tetrahedron*, **2014**; 70: 7336-7343.
59. **Gasch C, Montiel PM, Lopez O, Bolanos JGF, Fuentes J.** Spiranic D-glucopyranose-configured N-substituted thiohydantoins as potential enzymatic inhibitors. *Tetrahedron*, **2010**; 66: 9964-9973.
60. **Zhang W, Lu Y, Chen CHT, Curran DP, Geib S.** Fluorous synthesis of hydantoin-, piperazinedione-, and benzodiazepinedione- fused tricyclic and tetracyclic ring systems. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**; 2055-2059.
61. **Voss ME, Carter PH, Tebben AJ, Scherle PA, Brown GD, Thompson LA, Xu M, Lo YC, Yang G, Liu RQ, Strzemienski P, Everlof JG, Trzaskos JM, Decicco CP.** Both 5-Arylidene-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H,5H)-diones and 3-thioxo-2,3-dihydro-1H-imidazo[1,5-a]indol-1-ones are light dependent tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **2003**; 13: 533-538.
62. **Abadi AH, Gary BD, Tinsley HN, Piazza GA, Halim MA.** Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of novel tadalafil analogues as phosphodiesterase 5 and colon tumor cell growth inhibitors, new stereochemical perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2010**; 45: 1278-1286.
63. **Jakse R, Bevk D, Golobic A, Svete J, Stanovnik B.** Synthesis and transformation of ethyl 3-Formyl-1H-indole-2-carboxylate. Preparation of aplysinopsin and  $\beta$ -carboline thiohydantoin analogues. *Z. Naturforsch.*, **2006**; 61b: 413-419
64. **Pathare B, Tambe V, Patil V.** A review on various analytical methods used in determination of dissociation constant. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **2014**; 6(8): 26-34.

65. **Settimo L, Bellman K, Knegtel RMA.** Comparison of the accuracy of experimental and predicted  $pK_a$  values of basic and acidic compounds. *Pham. Res.*, **2014**; 31: 1082-1095.
66. **Ravichandiran V, Devarajan V, Masilamani K.** Determination of ionization constant ( $pK_a$ ) for poorly soluble drugs by using surfactants: a novel approach. *Der Pharmacia Lettre*, **2011**; 3 (4): 183-192.
67. **Popovic MR, Popovic GV, Agbaba DV.** The effects of anionic, cationic and nonionic surfactants on acid-base equilibria of ACE inhibitors. *J. Chem. Eng. Data*, **2013**; 58: 2567-2573.
68. **Li M, Ju A, Li X, Ge M.** Electrochemical determination of ionization constants of tetrabutylammonium salt in acetonitrile and *o*-nitrophenyloctylether. *Ionics*, **2014**; 20:1777–1782.
69. **Celik H, Büyükağa M, Çelebier M, Turkoz Acar E, Sirin Baymak M, Gokhan-Kelekci N, Palaska E, Erdoğan H.** Determination of  $pK_a$  values of some benzoxazoline derivatives and the structure–activity relationship. *J. Chem. Eng. Data*, **2013**; 58: 1589–1596.
70. **Poole SK, Patel S, Dehring K, Workman H, Poole C.** Determination of acid dissociation constants by capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography A*, **2004**; 1037: 445-454.
71. **Nural Y, Döndaş HA, Sarı H, Atabey H, Belveren S, Gemili M.** Determination of acid dissociation constants ( $pka$ ) of bicyclic thiohydantoin-pyrro lidine compounds in 20% ethanol-water hydroorganic solvent. *International Journal of Analytical Chemistry*, **2014**; 2014: 1-6.
72. **Cerda JF, Roeder MH, Houchins DN, Guzman CX, Amendola EJ, Castorino JD, Fritz AL.** Electrochemical determination of heme-linked  $pK_a$  values and the importance of using fluoride binding in heme proteins. *Analytical Biochemistry*, **2013**; 443: 75–77.
73. **Sanli S, Akmese B, Sanli N, Ozkan SA.** A novel RP-LC method for determination of  $pK_a$  values of some anticancer agents and their assay. *Chromatographia*, **2013**; 76:1467–1475.
74. **Halilovic SS, Završnik D.** Computer programs for calculating  $pK_a$ : a comparative study for 3-(3-(2-nitrophenyl)prop-2-enoyl)-2H-1-benzopyran-2-one. *J. Serb. Chem. Soc.*, **2010**; 75(2): 243–248.
75. **Demiralay EÇ, Yılmaz H.** Potentiometric  $pK_a$  determination of piroxicam and tenoxicam in acetonitrile-water binary mixtures. *SDU Journal of Science (E-Journal)*, **2012**; 7 (1): 34-44.
76. **Gündüz T.** *İnstrümental Analiz*, 10. Baskı, Ankara: Gazi Kitabevi, **2007**.

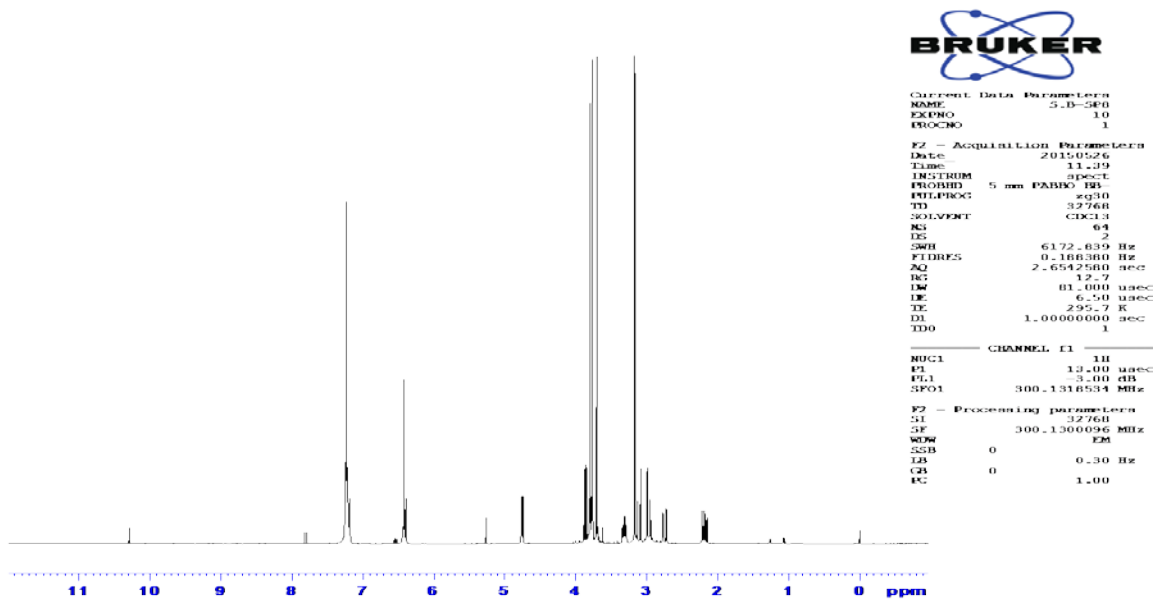
77. **Takács-Novák K, Box KJ, Avdeef A.** Potentiometric  $pK_a$  determination of water-insoluble compounds: validation study in methanol/water mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, **1997**; 151(2): 235-248.
78. **Yüksek H, Alkan M, Bahçeci Ş, Cakmak I, Ocak Z, Baykara H, Aktaş O, Ağyel E.** Synthesis, determination of  $pK_a$  values and GIAO NMR calculations of some new 3-alkyl-4-(*p*-methoxybenzoylamino)-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones. *Journal of Molecular Structure*, **2008**; 873: 142-148.
79. **Dürüst Y, Dürüst N, Akcan M.** Potentiometric study of acid-base equilibria of 3,5-disubstituted 1,2,4,5-Oxadiazaboroles in nonaqueous media. *J. Chem. Eng. Data*, **2007**; 52:718-720.
80. **Serin S, Kurtoğlu M.** Potentiometric titrations of some azo dyes containing a hydroxy group with tetrabutylammonium hydroxide in acetonitrile. *Analyst*, **1994**; 10: 2213 – 2215.
81. **Indhar HAB, Khanzada AWK.** Determination of dissociation constants and thermodynamic parameters of 8- aminoquinoline by potentiometry in aqueous and mixed organic-water solvent systems. *Jour. Chem. Soc. Pak.*, **2000**; 22(1):1-5.
82. **Völgyi G, Ruiz R, Box K, Comer J, Bosch E, Novak KT.** Potentiometric and spectrophotometric  $pK_a$  determination of water-insoluble compounds: Validation study in a new cosolvent system. *Analytica Chimica Acta*, **2007**; 583: 418–428.
83. **Avdeef A, Box KJ, Comer JAE, Gilge M, Hadley M, Hibbert C, Patterson W, Tam KY.** Potentiometric log  $P_{11}$ .  $pK_a$  determination of water-insoluble drugs in organic solvent–water mixtures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **1999**; 20: 631–641.
84. **Gündüz T.** Susuz Ortam Reaksiyonları. 1. Baskı, Ankara: Gazi Kitabevi, **1998**
85. **Li X, Zhang Z, Endrizzi F, Martin LR, Luo S, Rao L.** Effect of temperature on the protonation of N-(2-hydroxyethyl) ethylenediamine-*N,N',N'*-triacetic acid in aqueous solutions: potentiometric and calorimetric studies. *J. Chem. Thermodynamics*, **2015**; 85: 35–41.
86. **Romand S, Schappler J, Veuthey JL, Carrupt PA, Martel S.** CIEF for rapid  $pK_a$  determination of small molecules: A proof of concept. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2014**; 63: 14–21.
87. **Koçak E, Çelebier M, Altınöz S.** Application of rp-hplc for determination of the dissociation constants of rosuvastatin calcium. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, **2012**; 32(2): 133-144.
88. **Alderighi L, Bianchi A, Biondi L, Calabi L, De Miranda M, Gans P, Ghelli S, Losi P, Paleari L, Sabatini A, Vacca A.** Thermodynamics of the acid dissociation of BOPTA. Determination of

equilibrium constants by means of  $^{13}\text{C}$  NMR spectroscopy. *J Chem Soc.Perkin Trans*,**1999**; 2: 2741–2745.

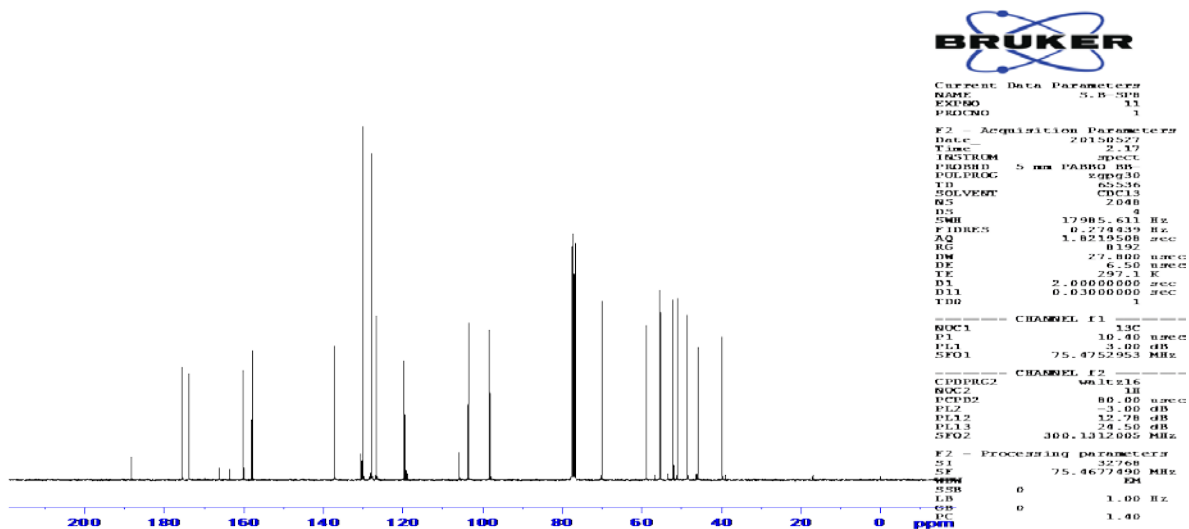
89. **Frassinetti C, Ghelli S, Gans P, Sabatini A, Moruzzi MS, Vacca A.** Nuclear Magnetic Resonance as a Tool for Determining Protonation Constants of Natural Polyprotic Bases in Solution. *Analytical Biochemistry*,**1995**; 231:374–382.
90. **Naidu KM, Nagesh HN, Singh M, Sriram D, Yogeeswari P, Sekhar KVG C.** Novel amide and sulphonamide derivatives of 6-(piperazin-1-yl)phenanthridine as potent Mycobacterium tuberculosis H37Rv inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2015**; 92: 415-426.
91. **Danac R, Maternah CMA, Shova S, Daniloia T, Balan M, Mangalagiu II.** New indolizines with phenanthroline skeleton: Synthesis, structure, antimycobacterial and anticancer evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2015**; 23: 2318–2327.
92. **Gonzalo X, Casali N, Broda A, Pardieu C, Drobniewski F.** Combination of amikacin and doxycycline against multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **2015**; 45: 406–412.
93. **Döndaş HA, Fishwick CWG, Grigg R, Kilner C.** 1,3-Dipolar cycloaddition of stabilised and non-stabilised azomethine ylides derived from uracil polyoxin C (UPoC): Access to Nikkomycin Analogues. *Tetrahedron*,**2004**; 60: 3473-3485.
94. **Dondas HA, Fishwick CWG, Gai X, Grigg R, Kinler C, Dumrongchai N, Kongkathip B, Kongkathip N, Polysuk C, Sridharan V.** Stereoselective palladium-catalyzed four component cascade synthesis of pyrrolidinyl-, pyrazolidinyl-, and Isoxazolidinyl Isoquinolines. *Angew Chem Int Ed*, **2005**; 44: 7570-7574.
95. **Nural Y, Kilincarslan R, Dondas HA, Cetinkaya B, Serin MS, Grigg R, Ince T, Kilner C.** Synthesis of Ni(II), Pd(II) and Cu(II) metal complexes of novel highly functionalized aroylaminocarbo-*N*-thioyl pyrrolidines and their activity against fungi and yeast. *Polyhedron*, **2009**; 28: 2847–2854.
96. IUPAC Recommendations 2002, Measurement of pH definition, Standards, and procedures, *Pure Appl. Chem.*,**2002**; 74(11): 2169-2200.
97. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia and other aerobic Actinomycetes; Tentative Standard- Second Edition NCCLS document M24-T., Pennsylvania USA (2002).
98. **Palomino JC, Portaels F.** Simple procedure for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* using a commercial colorimetric assay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. **1999**; 18 :380–383.

# EKLER

## EK-1: 24a-d Bileşiklerinin Spektrumları

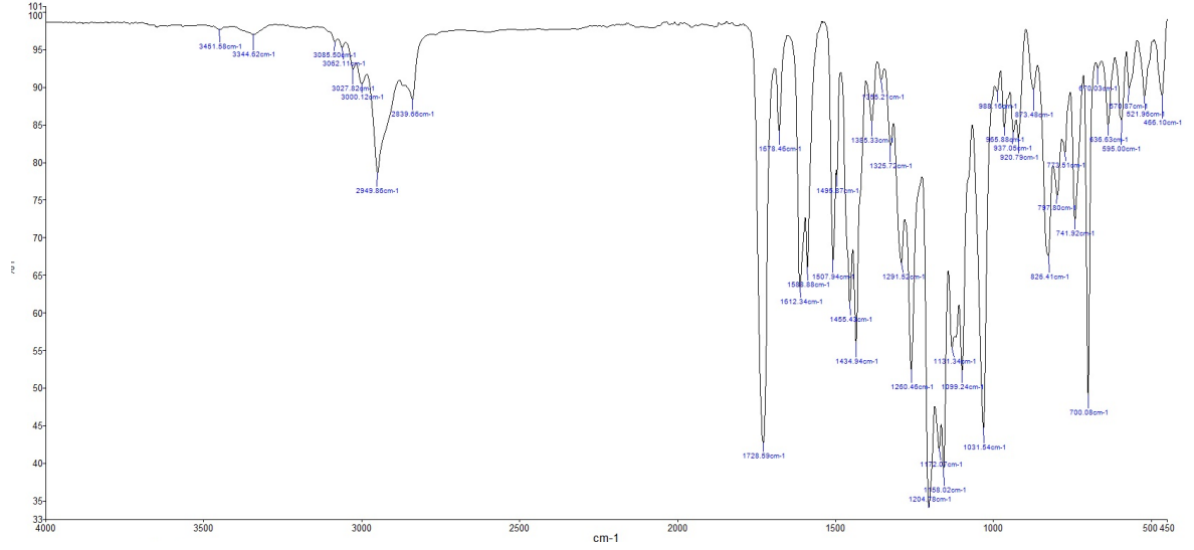


24a Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

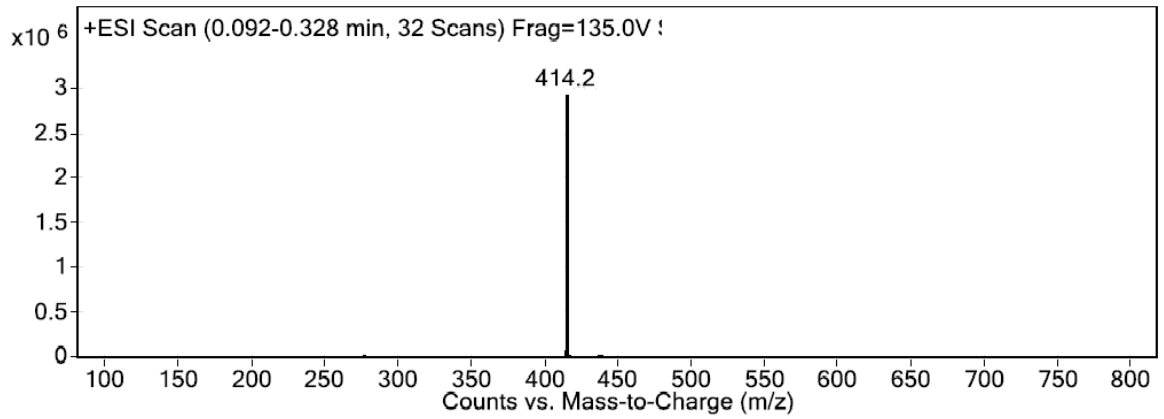


24a Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-1'in Devamı



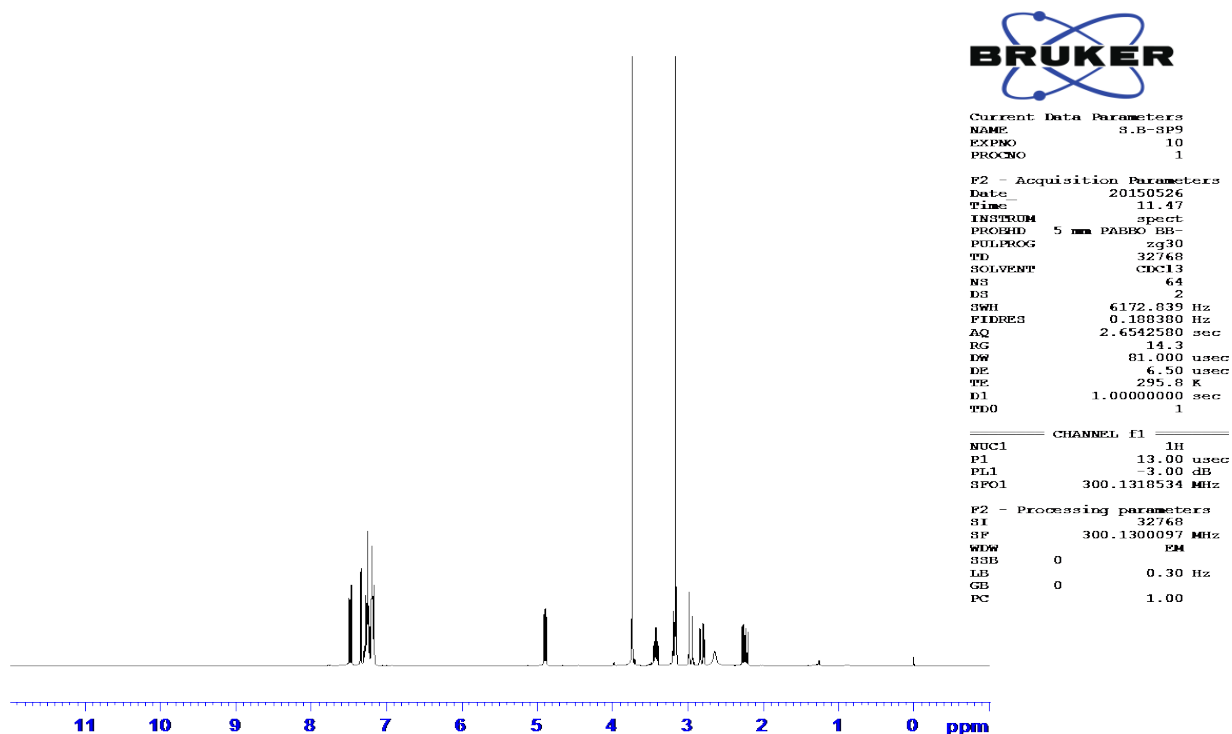
24a Bileşinin FT-IR Spektrumu



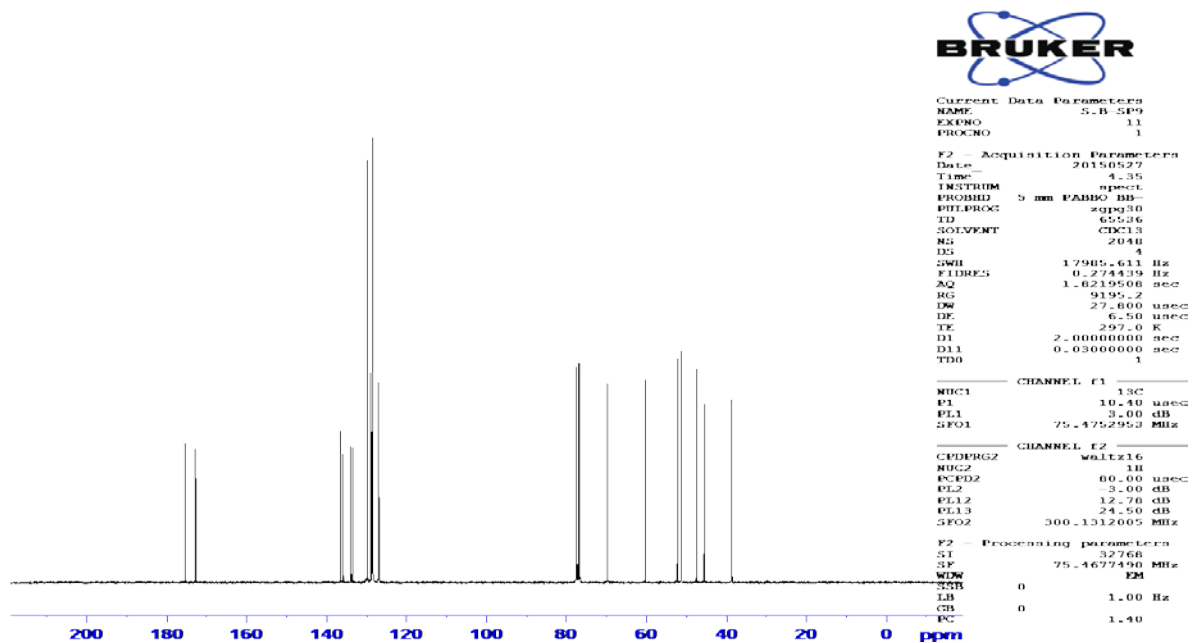
24a Bileşinin MS Spektrumu



## EK-1'in Devamı

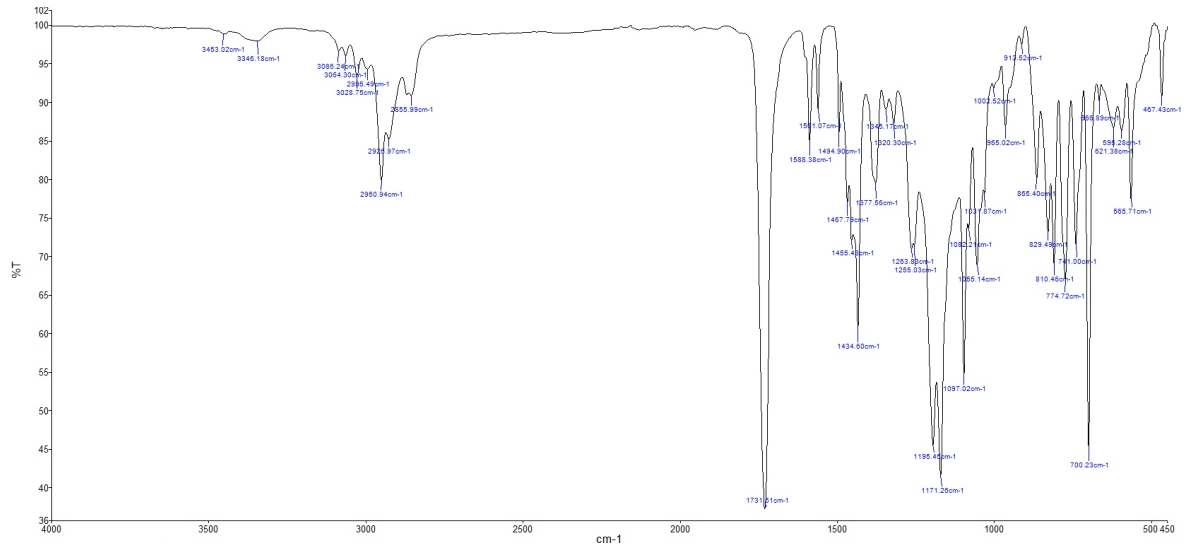


24b Bileşinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

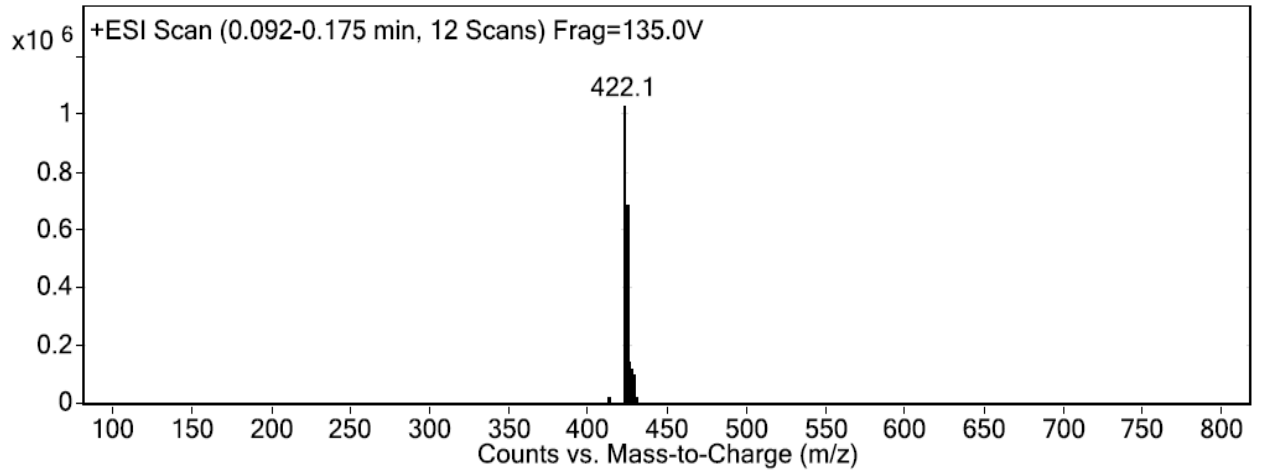


24b Bileşinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-1'in Devamı

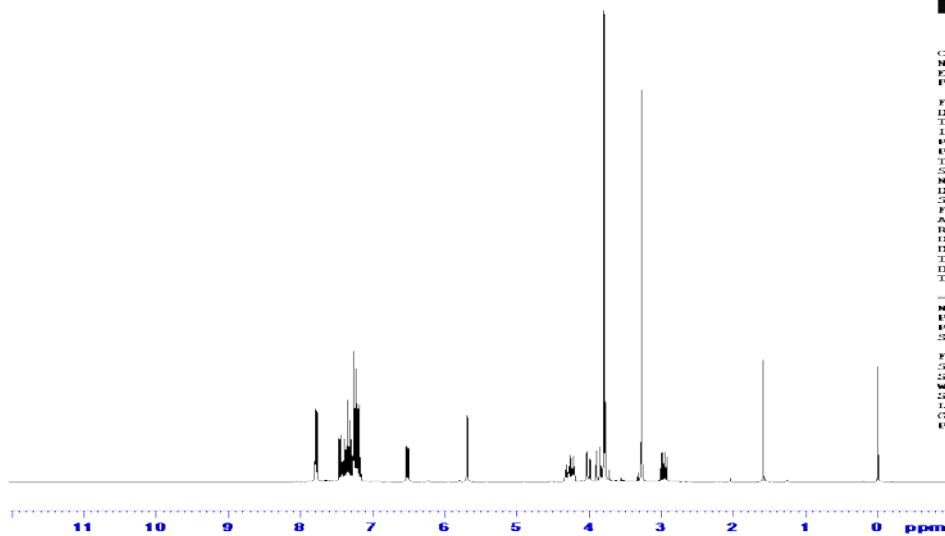


24b Bileşiminin FT-IR Spektrumu



24b Bileşiminin MS Spektrumu

## EK-1'in Devamı



```

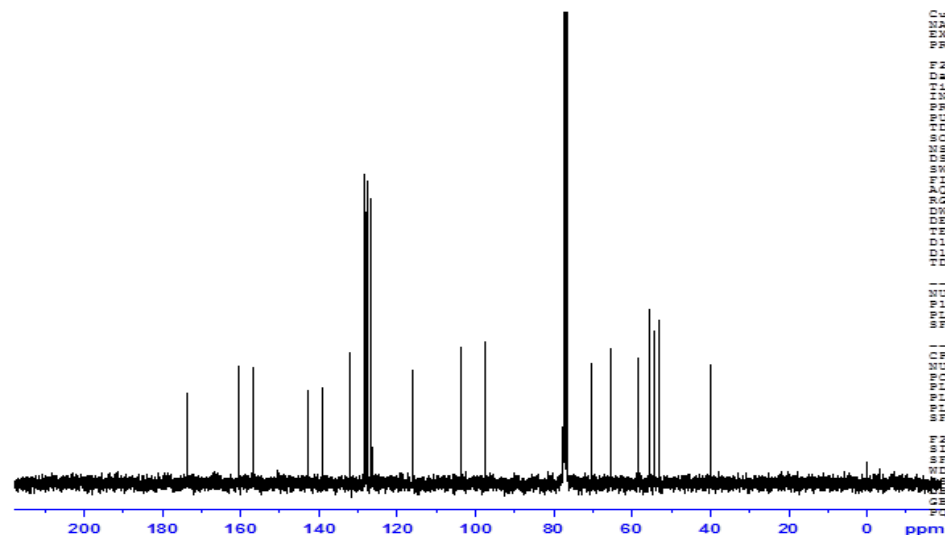
Current Data Parameters
NAME      S.B-SP-31
EXPNO    10
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150526
Time     12.20
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB-
PULPROG  zg30
TD        32768
SOLVENT  CDCl3
NS        64
DS        2
SWH       6172.059 Hz
FIDRES    0.100300 Hz
AQ        2.6542500 sec
RG        71.8
Dw        01.000 msec
DE        6.50 msec
TE        295.7 K
D1        1.0000000 sec
TDO       1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1      1H
P1        13.00 msec
PL1       3.00 dB
SFO1      300.1310534 MHz

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        300.1300066 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
CB        0
SC        1.00
    
```

24c Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

Current Data Parameters
NAME      S.B-SP-31
EXPNO    10
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150527
Time     22.26
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB-
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  CDCl3
NS        2048
DS        4
SWH       17985.611 Hz
FIDRES    0.2744339 Hz
AQ        1.8218508 sec
RG        11585.2
Dw        27.800 msec
DE        5.00 msec
TE        295.7 K
D1        2.0000000 sec
TDO       0.0550000 sec

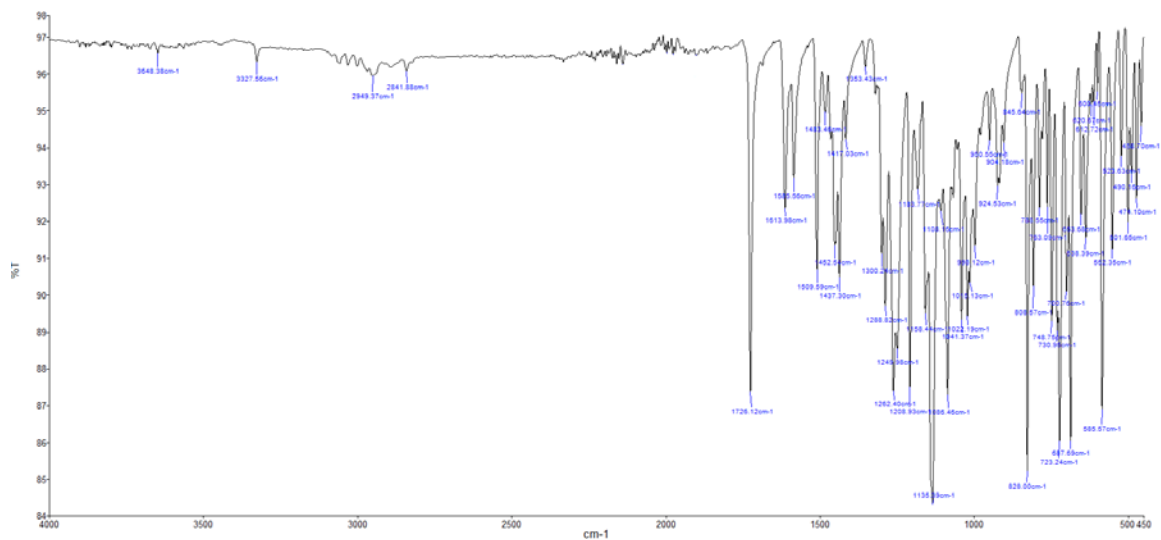
----- CHANNEL f1 -----
NUC1      13C
P1        10.40 msec
PL1       3.00 dB
SFO1      75.4752933 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2  waltz16
NUC2      1H
PPPD2    80.00 usec
L1        12.00 dB
L2        12.00 dB
SFO2      300.1312055 MHz

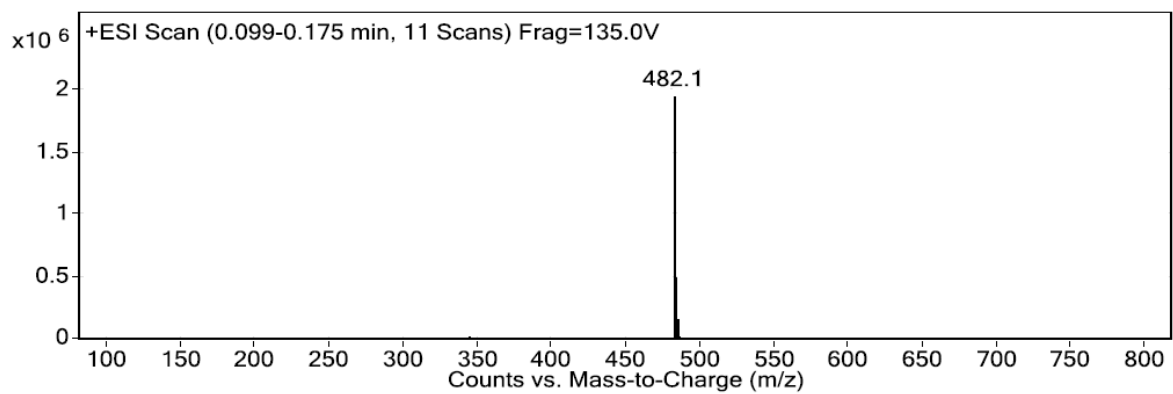
F2 - Processing parameters
SI        65536
SF        75.4677490 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
CB        0
SC        1.40
    
```

24c Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-1'in Devamı

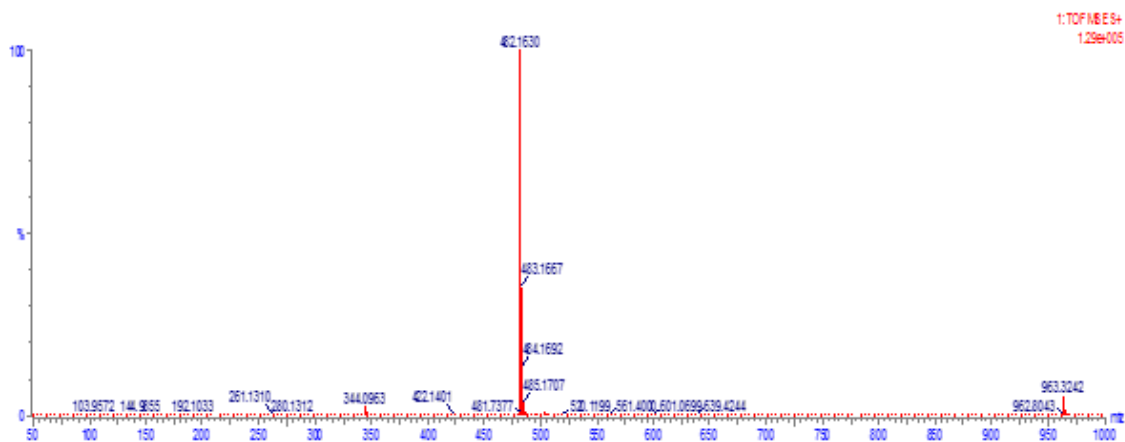


## 24c Bileşiminin FT-IR Spektrumu

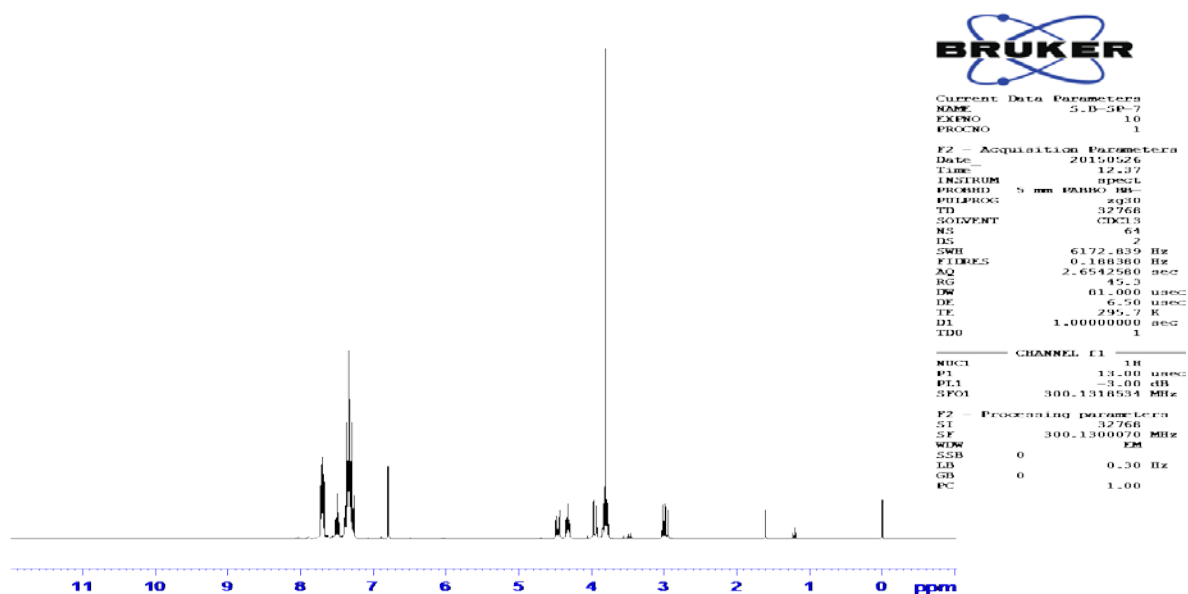


## 24c Bileşiminin MS Spektrumu

## EK-1'in Devamı

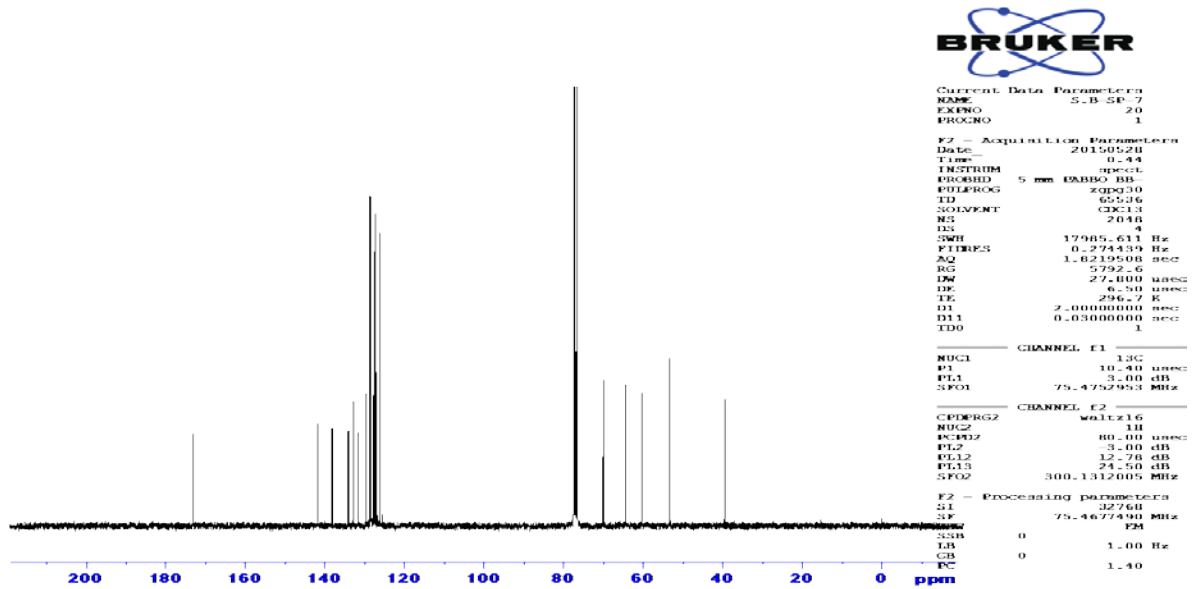


## 24c Bileşiğinin HRMS spektrumu

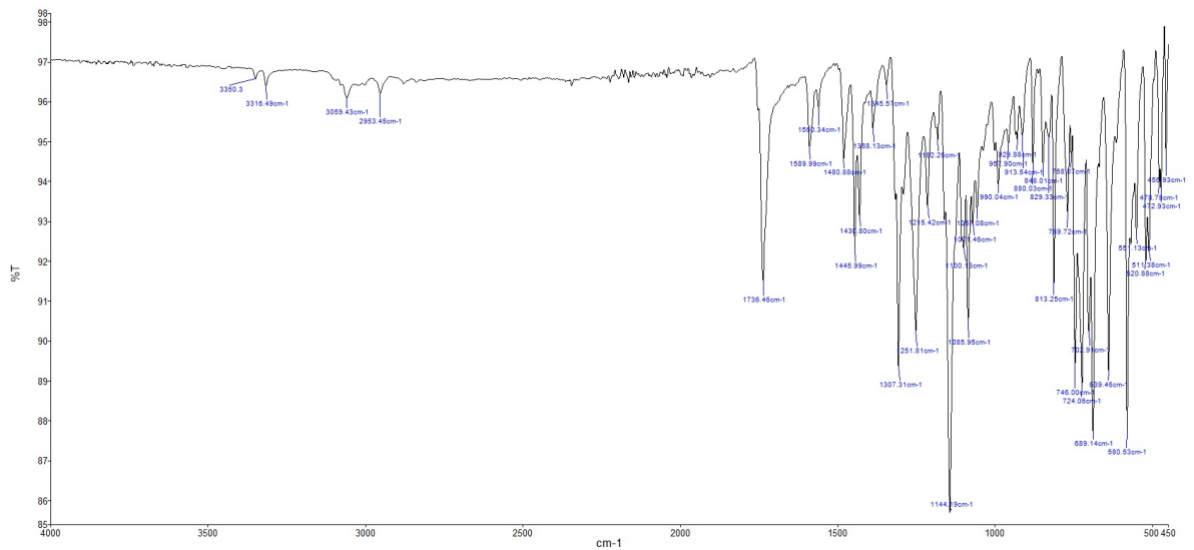


## 24d Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

## EK-1'in Devamı

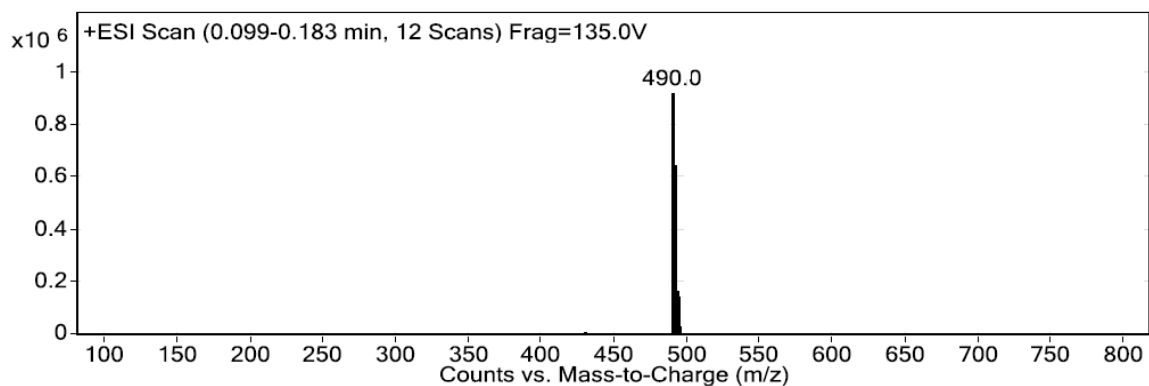


24d Bileşiminin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



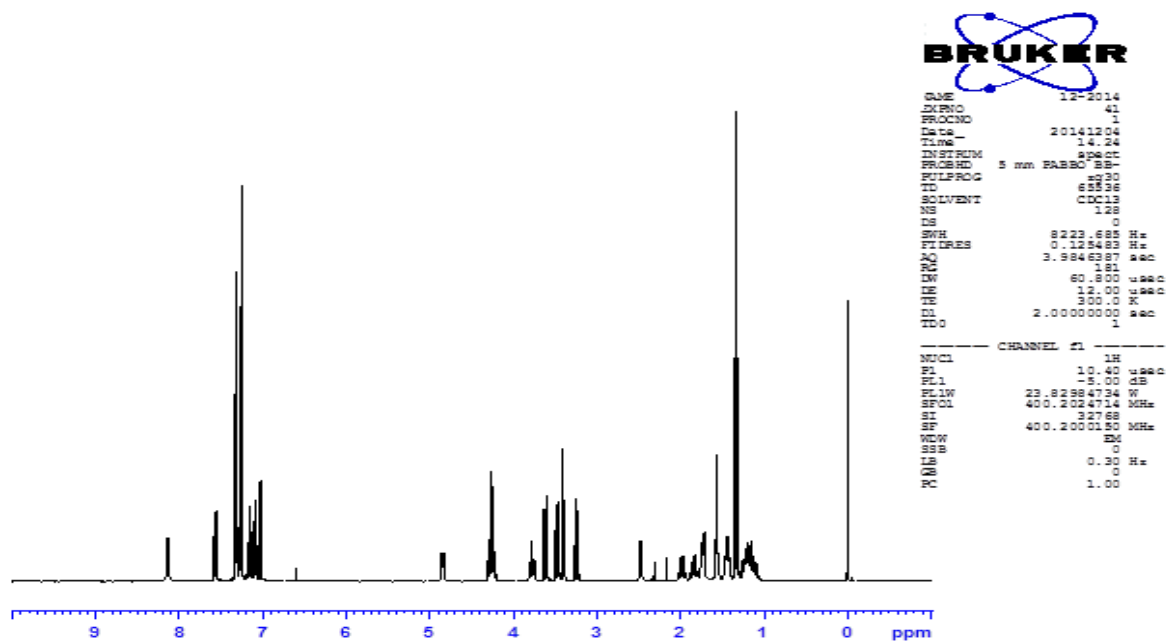
24d Bileşiminin FT-IR Spektrumu

## EK-1'in Devamı



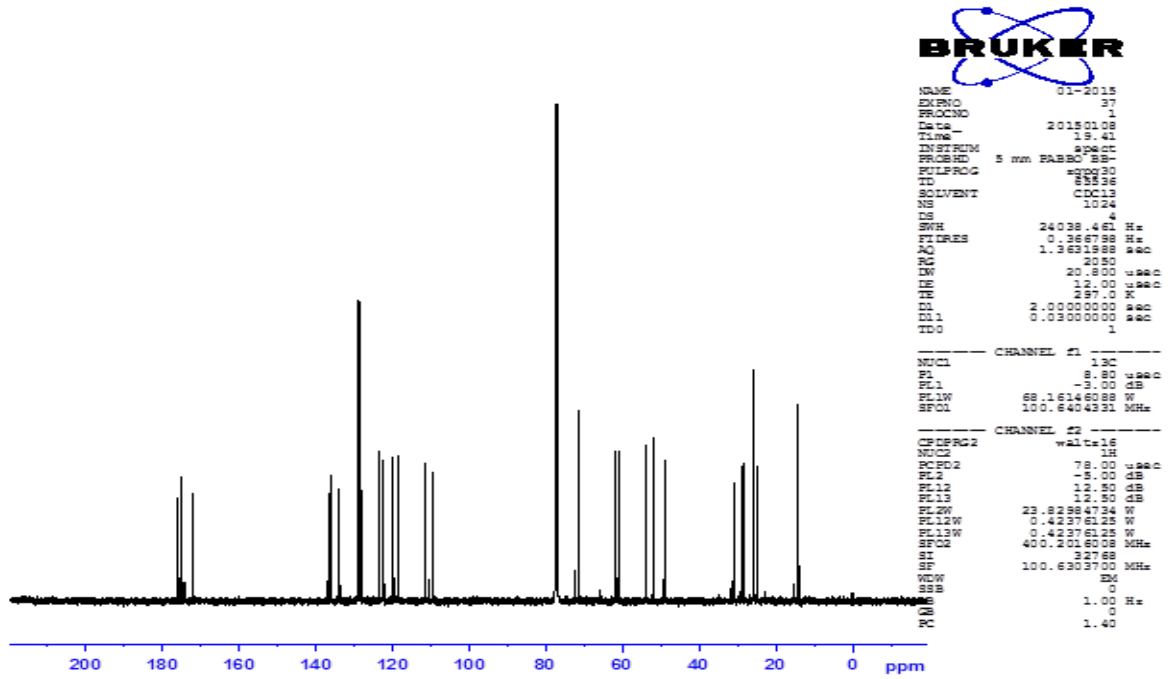
24d Bileşiğinin MS Spektrumu

## EK-2: 25a-c Bileşiklerinin Spektrumları

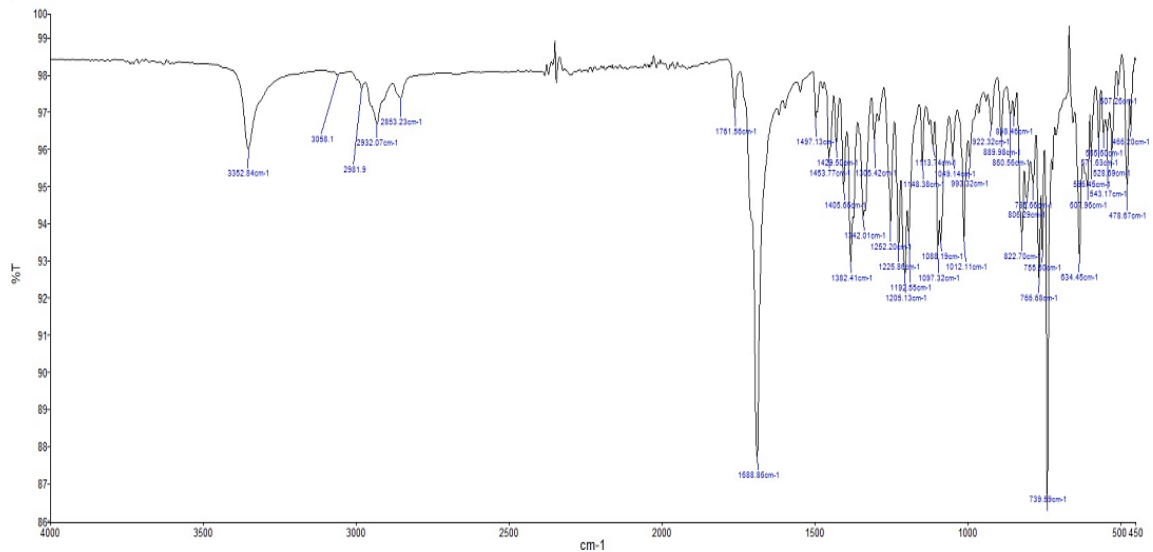


25a Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

## EK-2'nin Devamı



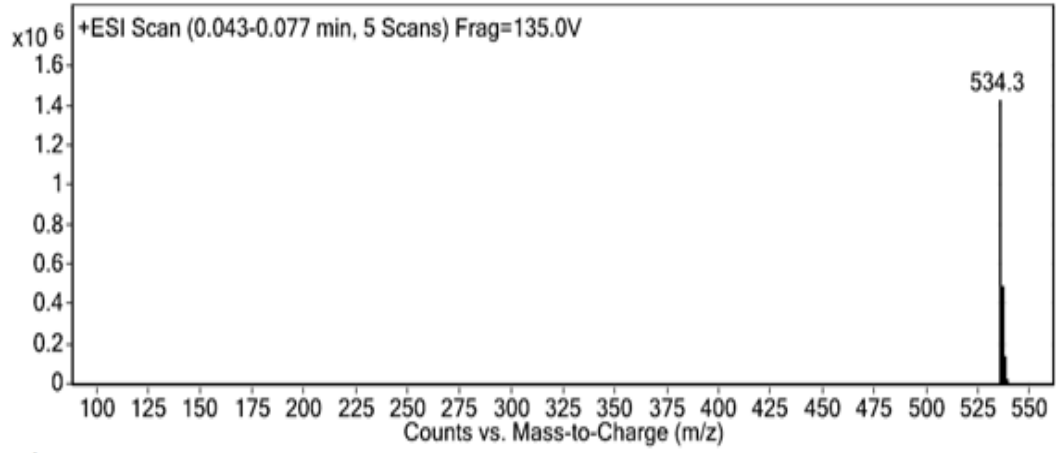
## 25a Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



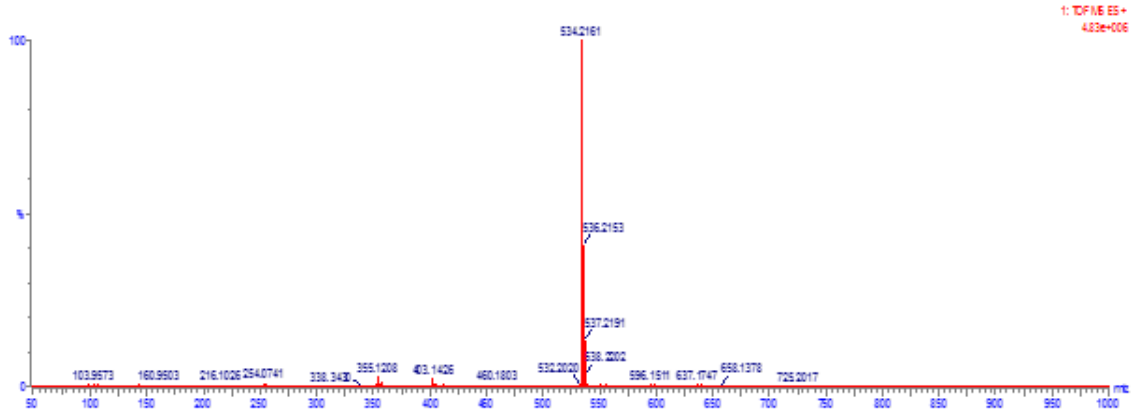
## 25a Bileşiminin FT-IR spektrumu



## EK-2'nin Devamı

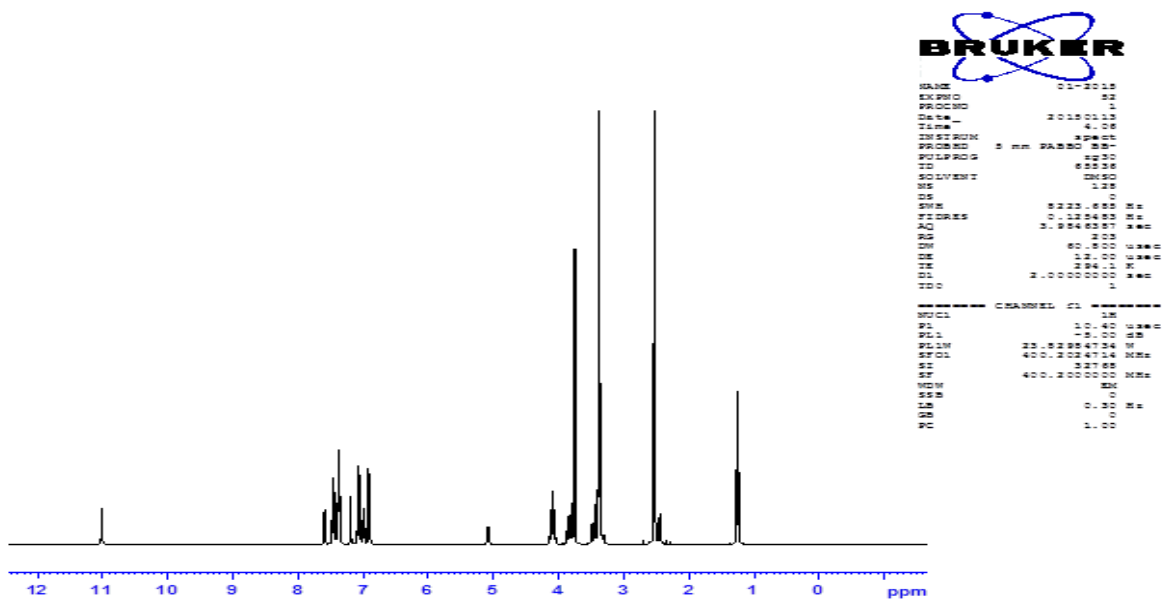


## 25a Bileşiminin MS Spektrumu

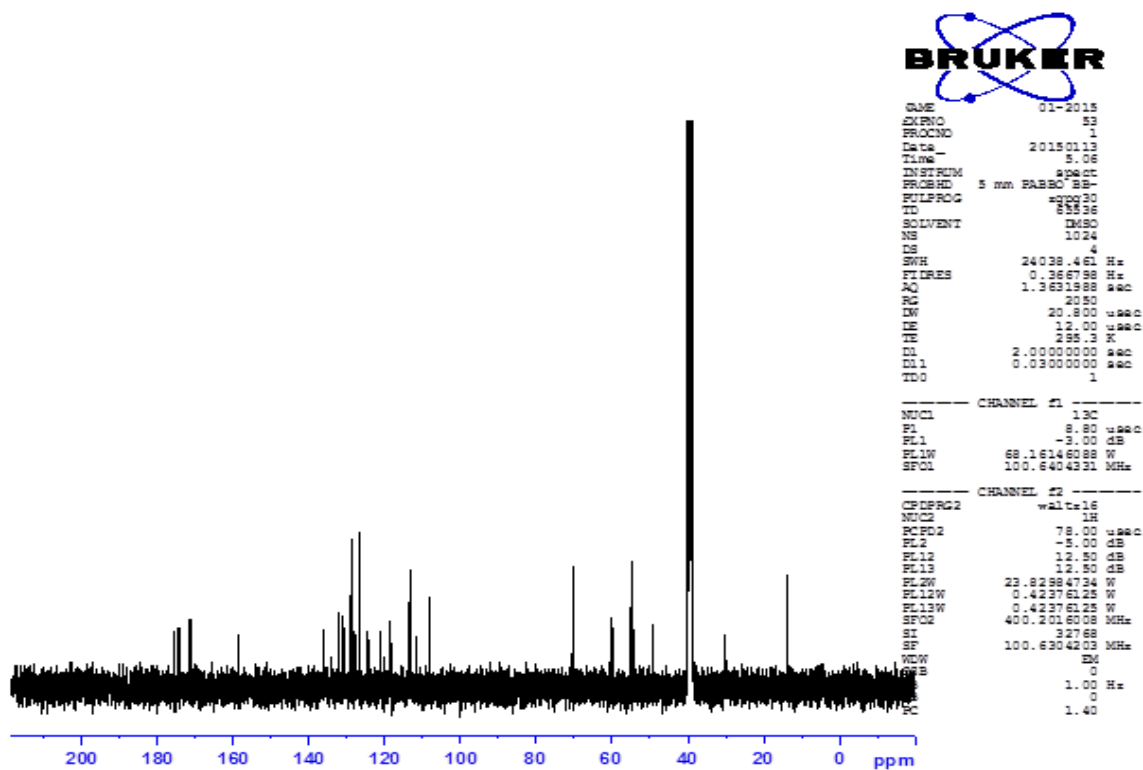


## 25a Bileşiminin HRMS Spektrumu

## EK-2'nin Devamı

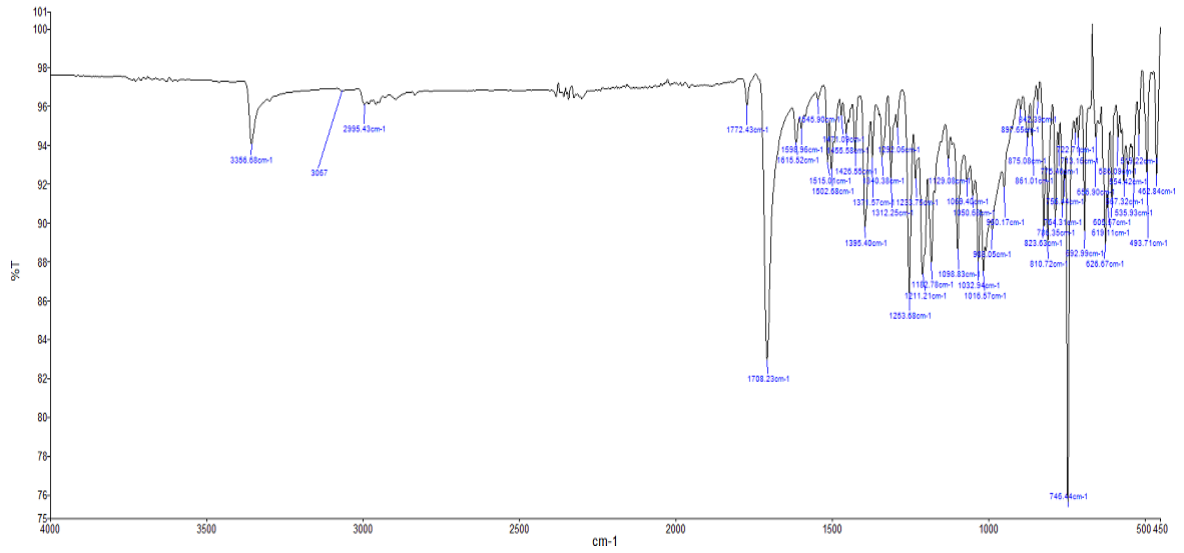


25b Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

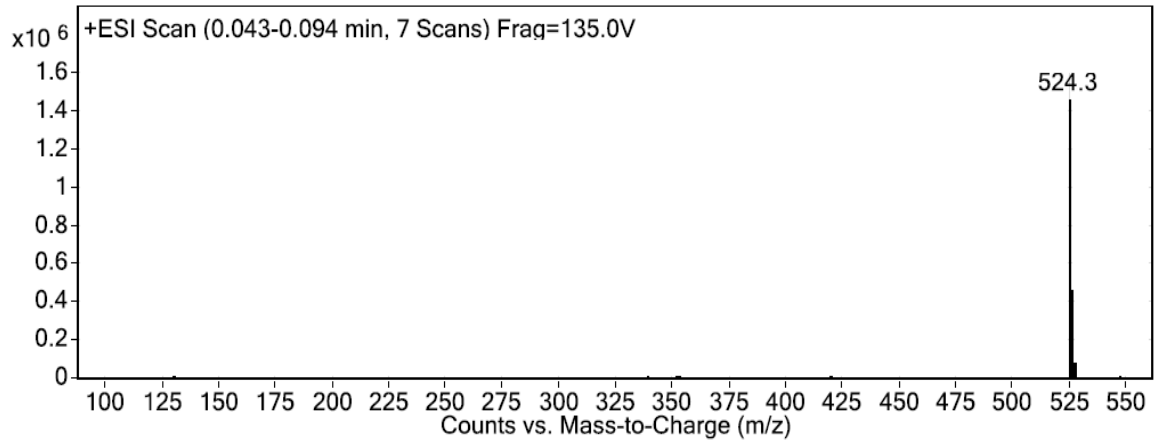


25b Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-2'nin Devamı

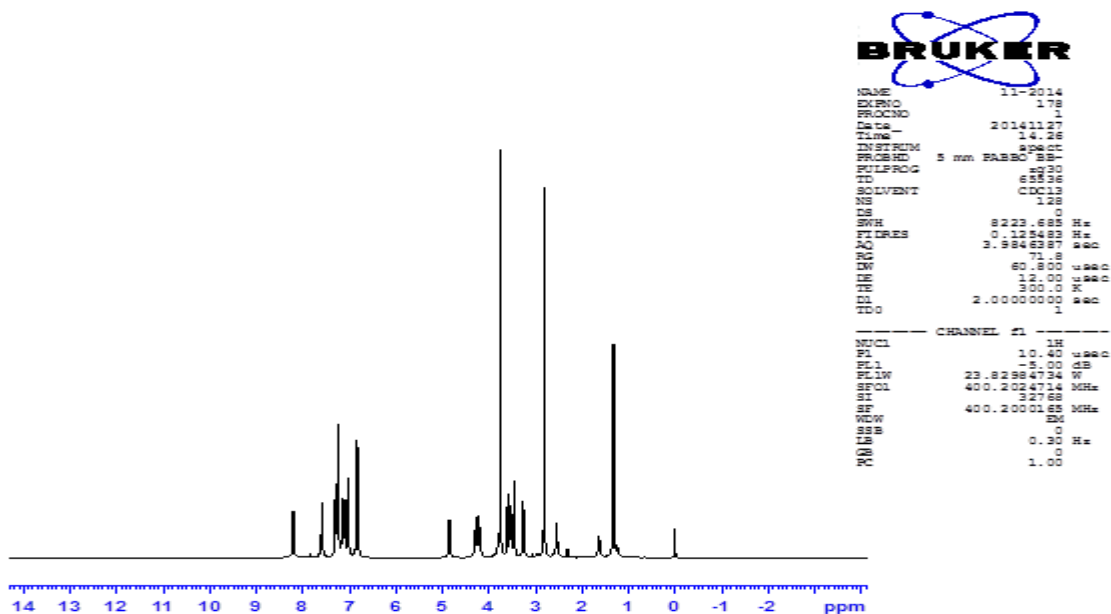


25b Bileşinin FT-IR spektrumu

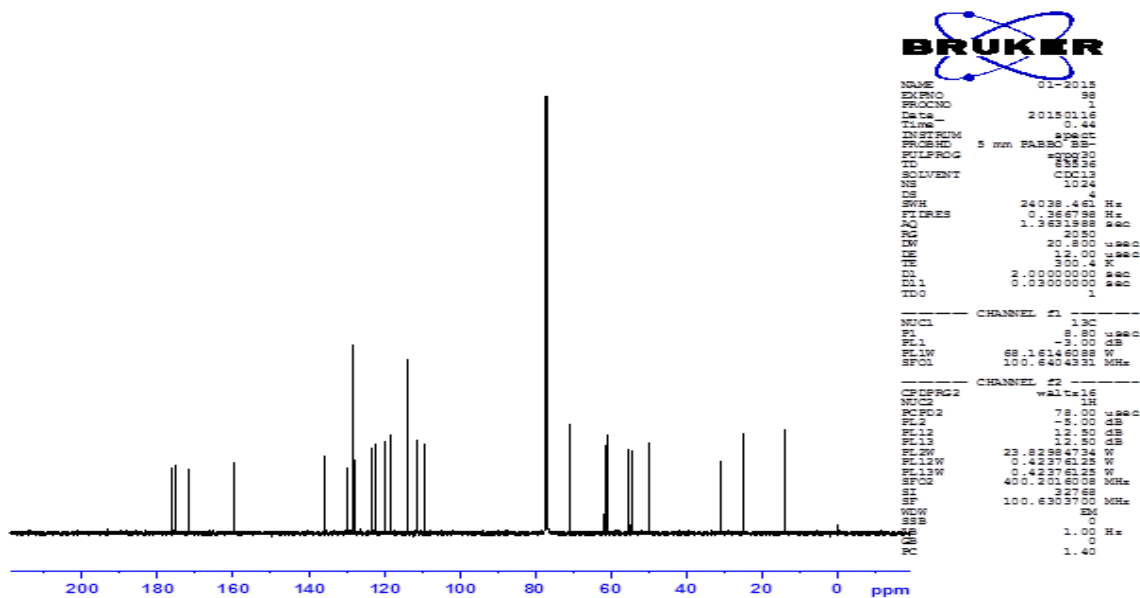


25b Bileşinin MS spektrumu

## EK-2'nin Devamı

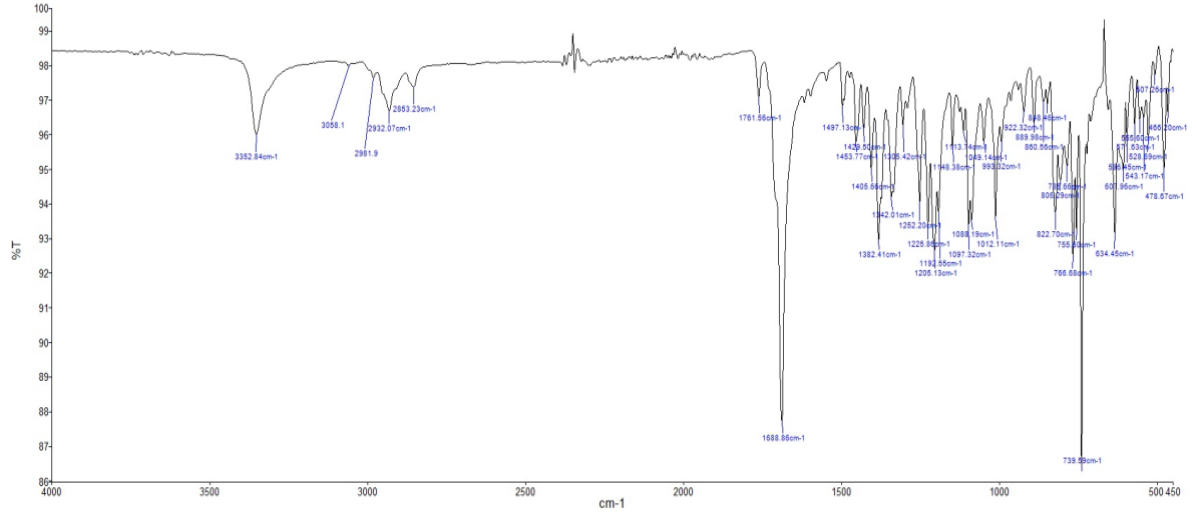


25c Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

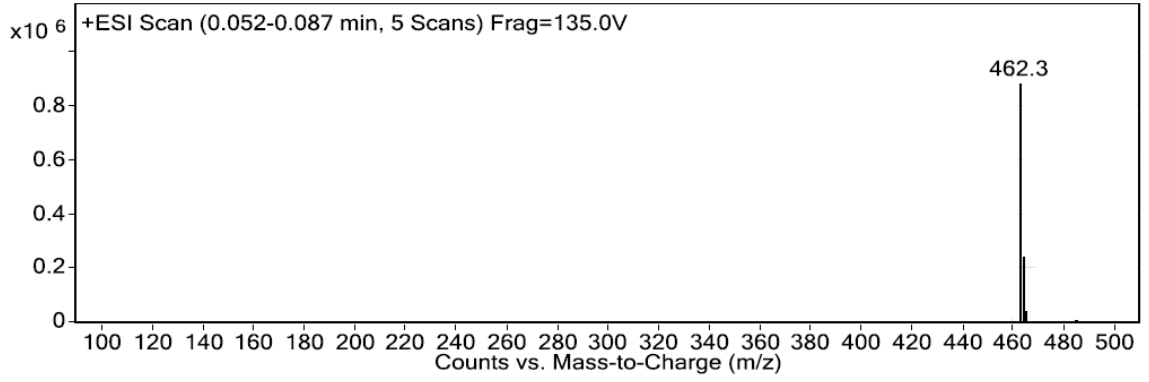


25c Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-2'nin Devamı

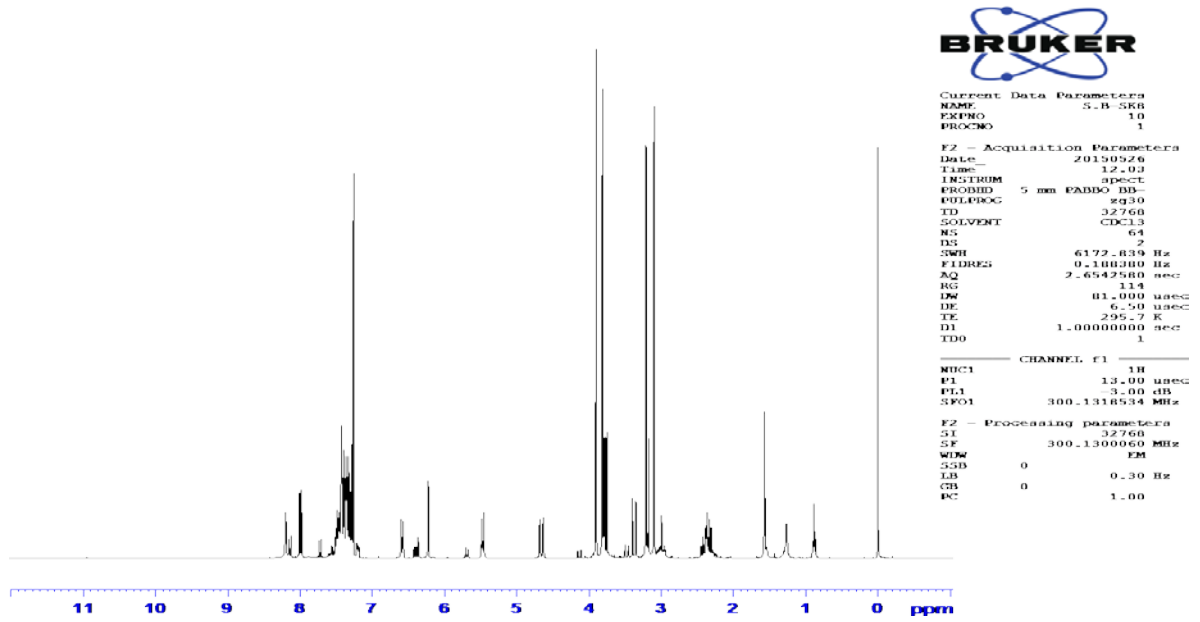


## 25c Bileşinin FT-IR spektrumu

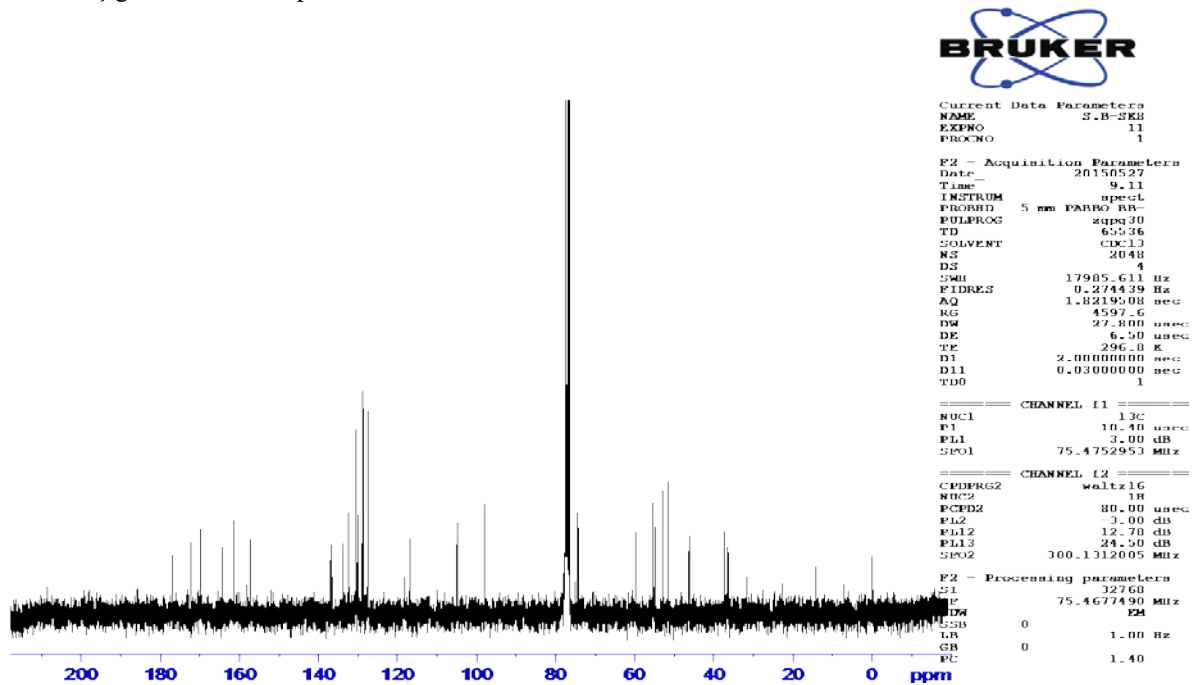


## 25c Bileşinin MS spektrumu

### EK-3: 26a-d Bileşiklerinin Spektrumları

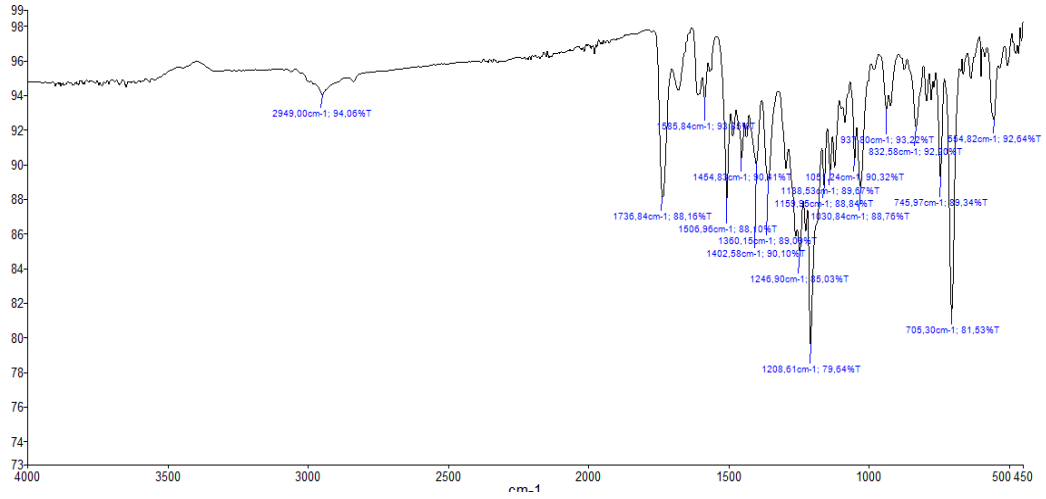


### 26a Bileşiminin <sup>1</sup>H- NMR spektrumu

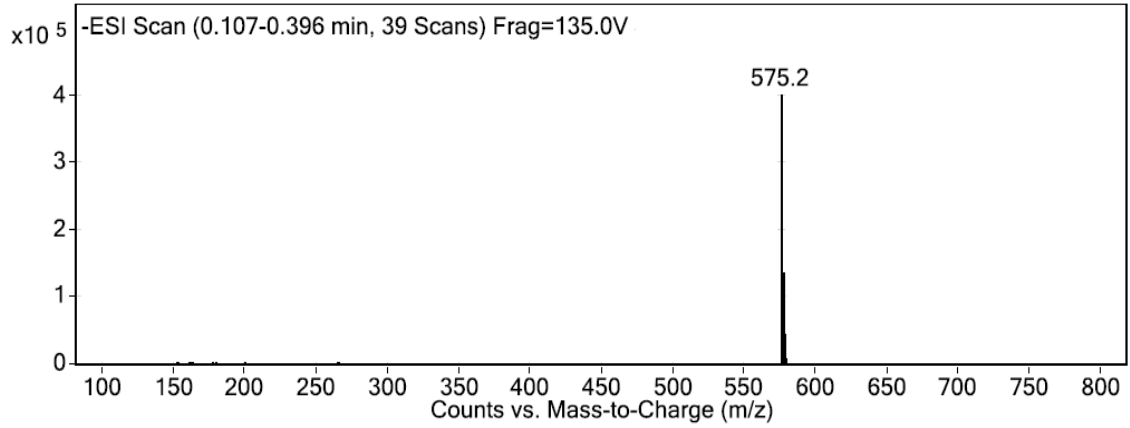


### 26a Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-3'ün Devamı

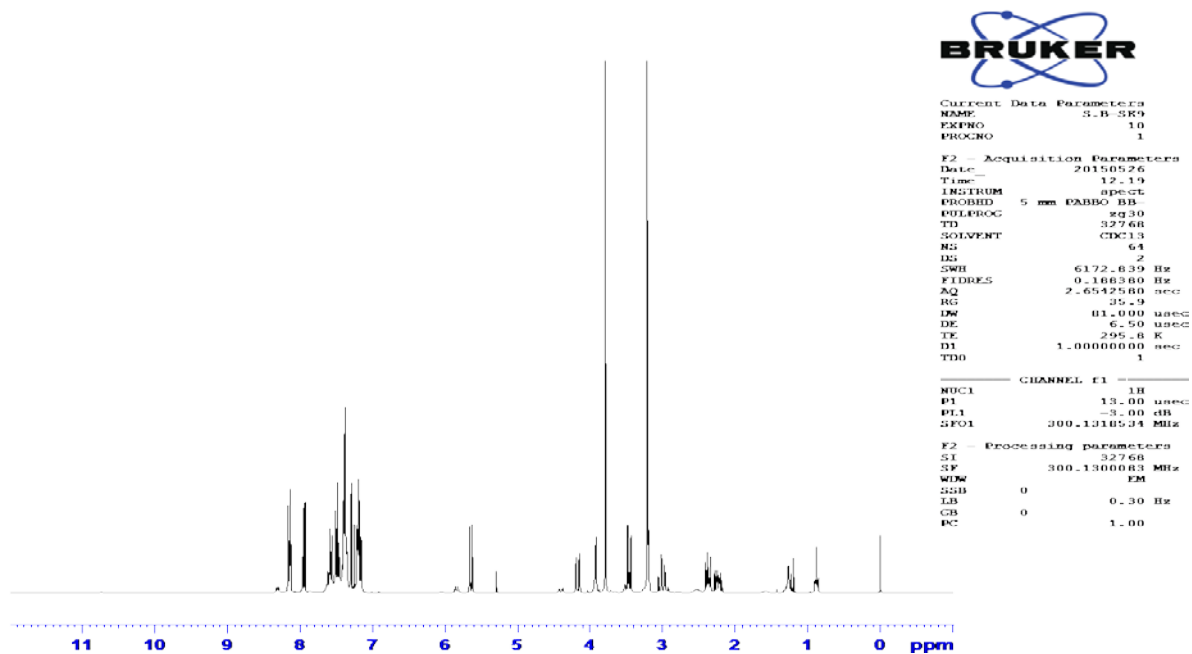


## 26a Bileşğinin FT-IR spektrumu

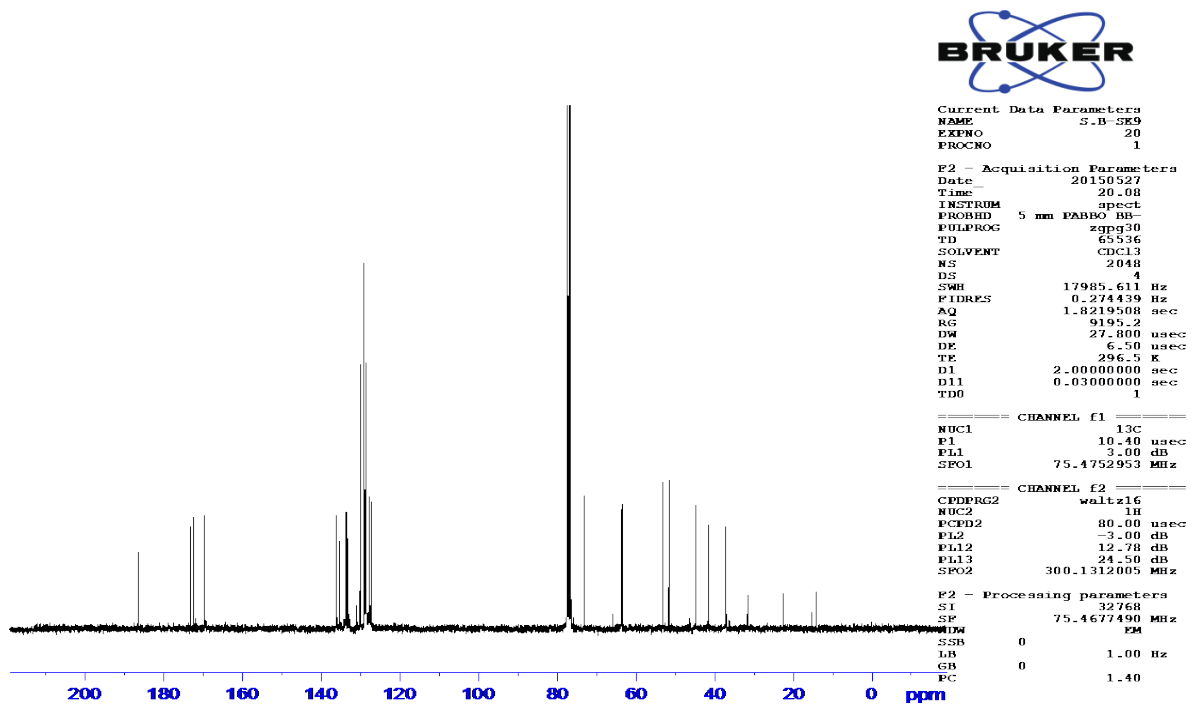


## 26a Bileşğinin MS spektrumu

## EK-3'ün Devamı



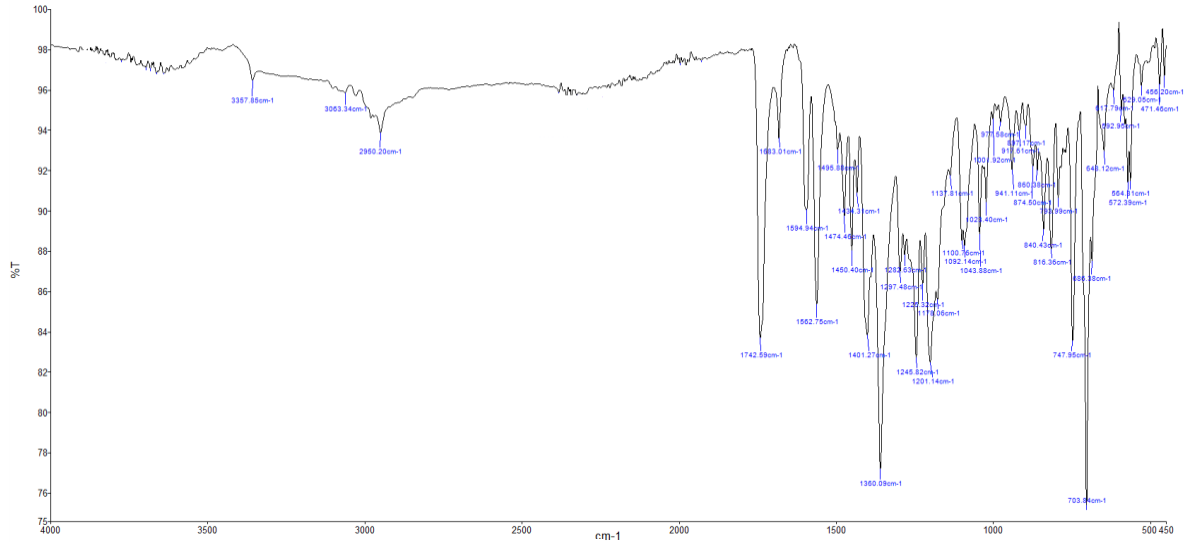
26b Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



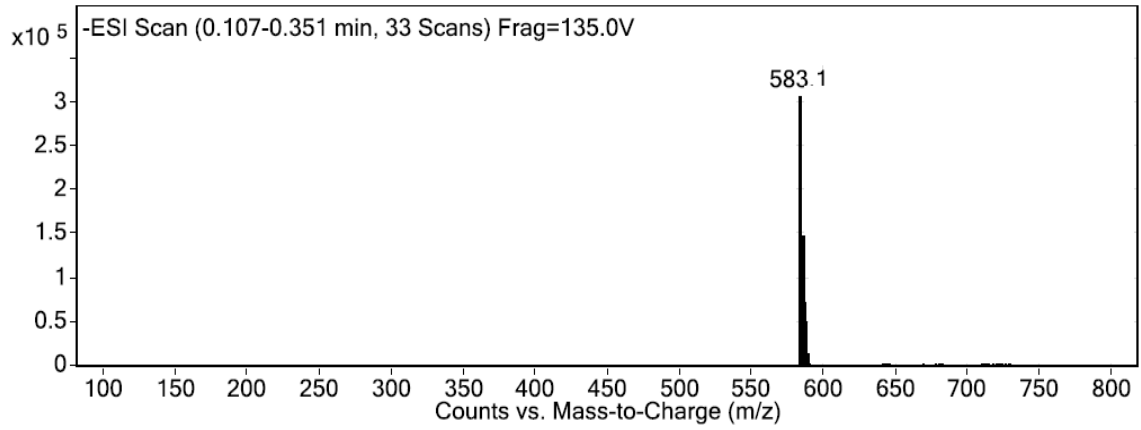
26b Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



## EK-3'ün Devamı

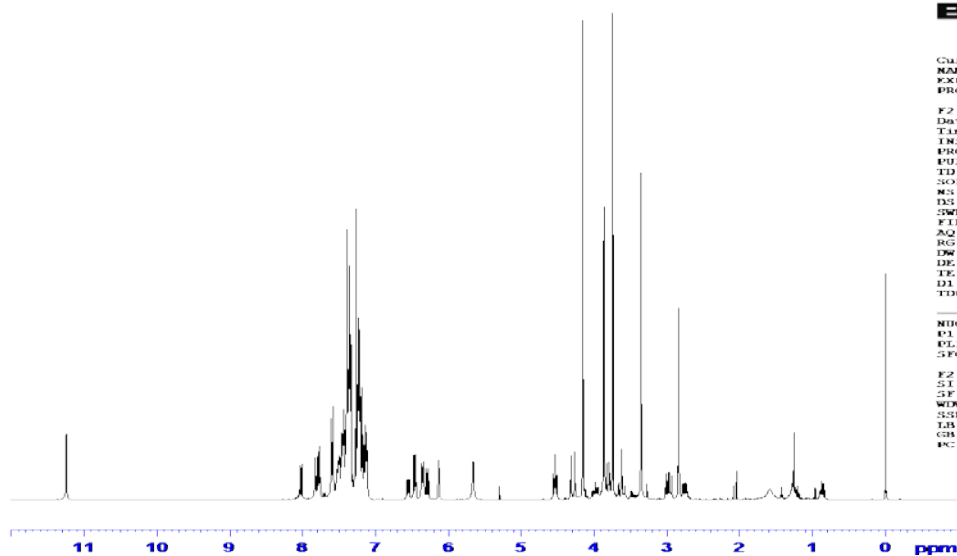


## 26b Bileşinin FT-IR spektrumu



## 26b Bileşinin MS spektrumu

## EK-3'ün Devamı



```

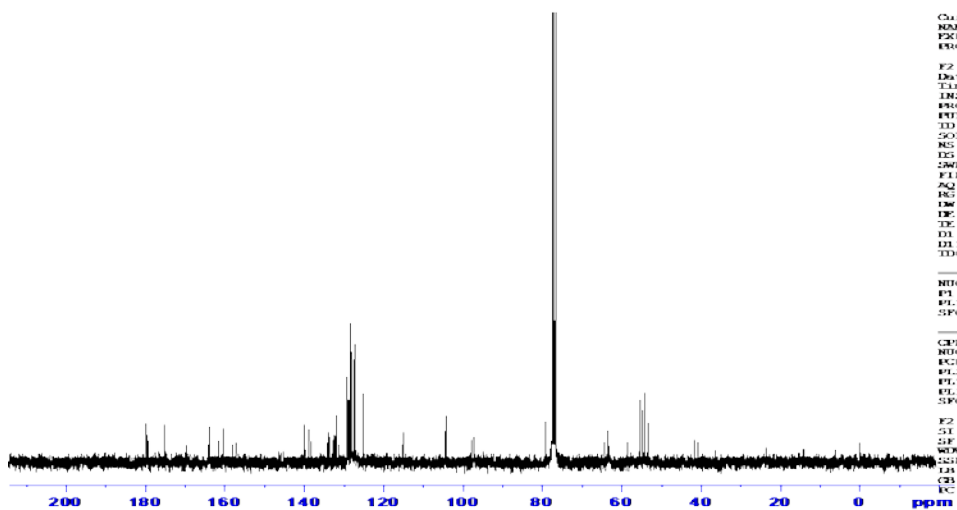
Current Data Parameters
NAME      S-B-YSK-31
EXPNO    10
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150526
Time      11.55
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB-
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         64
DS         2
SWH        6172.839 Hz
FIDRES     0.180360 Hz
AQ         2.6542560 sec
RG         71.0
DW         01.000 usec
DE         6.50 usec
TE         295.8 K
D1         1.0000000 sec
TD0        1

CHANNEL f1
NUC1       1H
P1         13.00 usec
PL1        3.00 dB
SFO1       300.1310534 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         300.1300063 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

26c Bileşğinin <sup>1</sup>H- NMR spektrumu



```

Current Data Parameters
NAME      S-B-YSK-31
EXPNO     11
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150527
Time      6.53
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm PABBO BB-
PULPROG   zgpg30
TD         65536
SOLVENT   CDCl3
NS         2048
DS         4
SWH        17985.611 Hz
FIDRES     0.274439 Hz
AQ         1.8219508 sec
RG         5792.6
DW         27.600 usec
DE         6.50 usec
TE         297.1 K
D1         2.0000000 sec
D1.1      0.0300000 sec
TD0        1

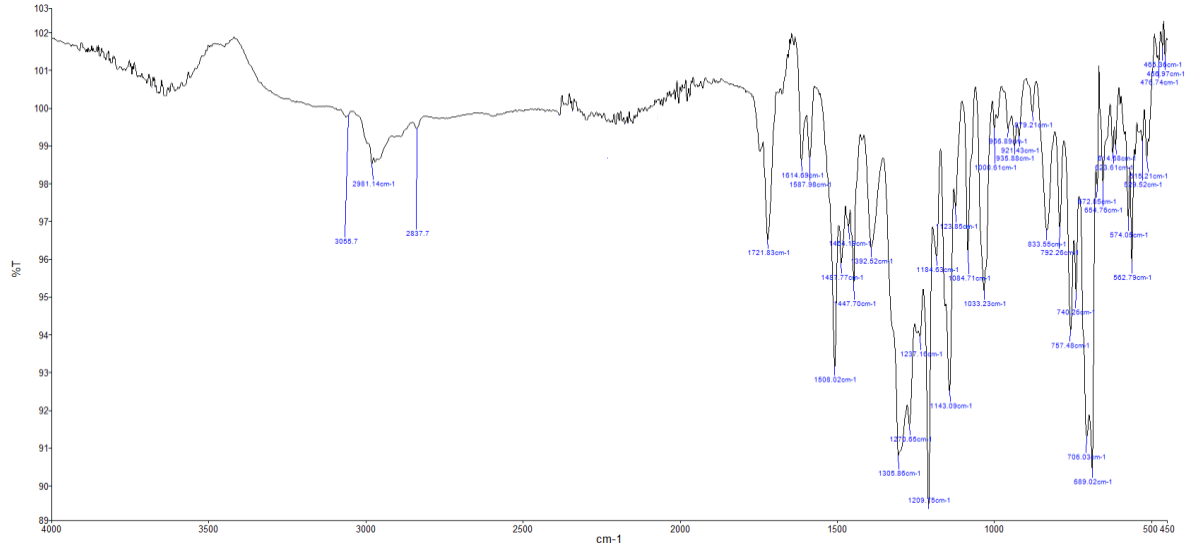
CHANNEL f1
NUC1       13C
P1         10.40 usec
PL1        3.00 dB
SFO1       75.4752953 MHz

CHANNEL f2
NAME       waltz16
NUC2       1H
PCPD2      80.00 usec
PL2        3.00 dB
PL1.2      12.76 dB
PL1.3      24.50 dB
SFO2       300.1312005 MHz

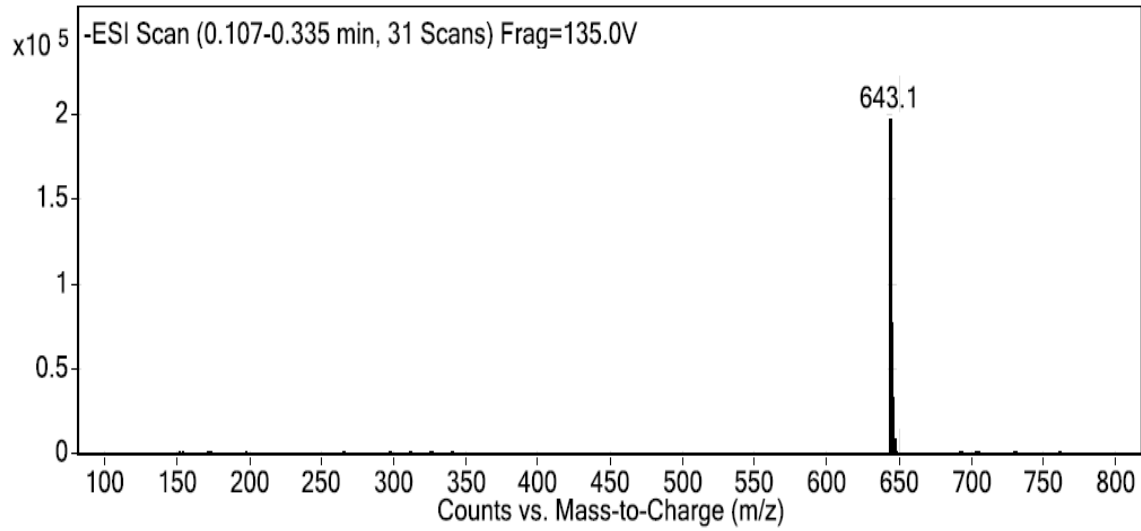
F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         75.4677890 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
    
```

26c Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-3'ün Devamı

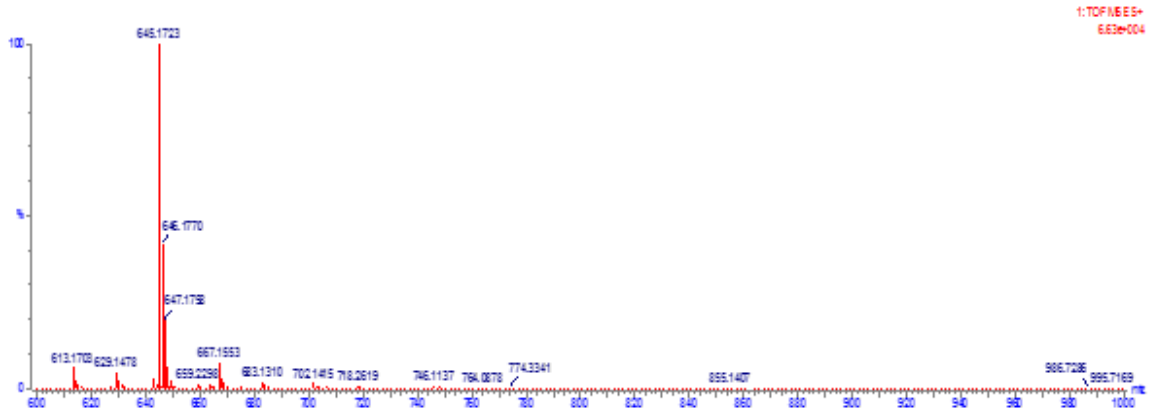


26c Bileşğinin FT-IR spektrumu

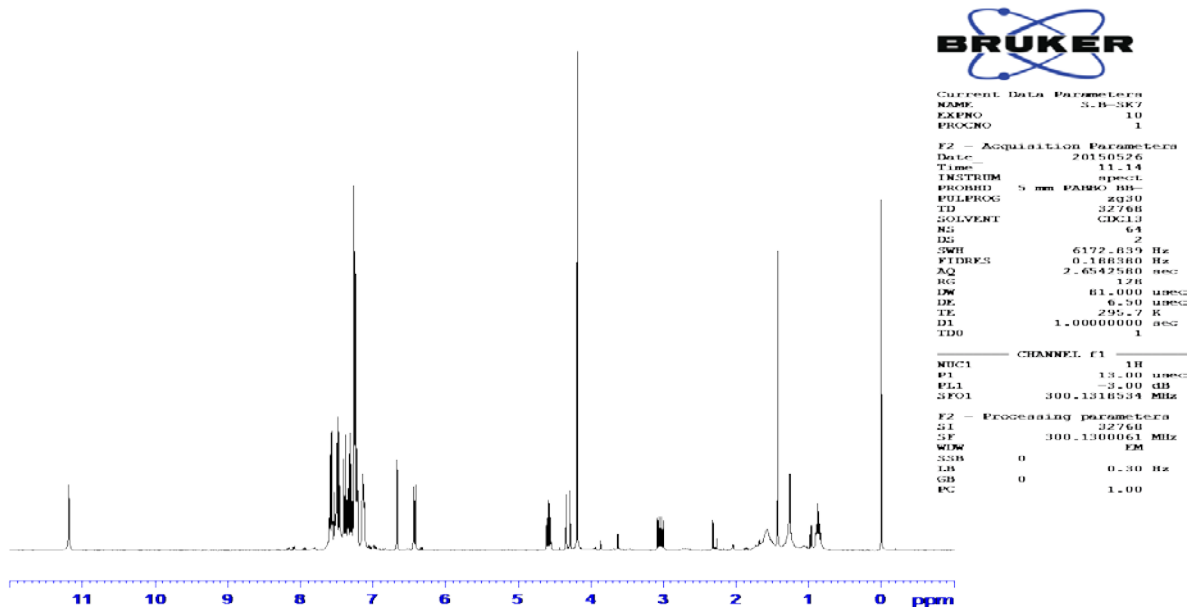


26c Bileşğinin MS spektrumu

## EK-3'ün Devamı

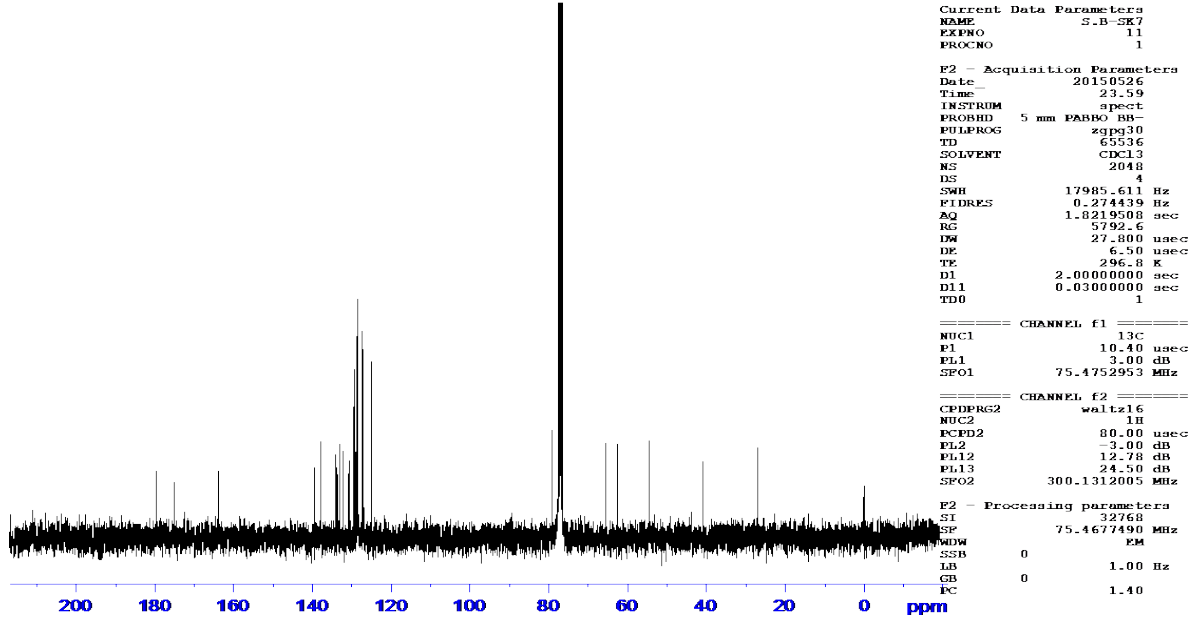


26c Bileşinin HRMS spektrumu

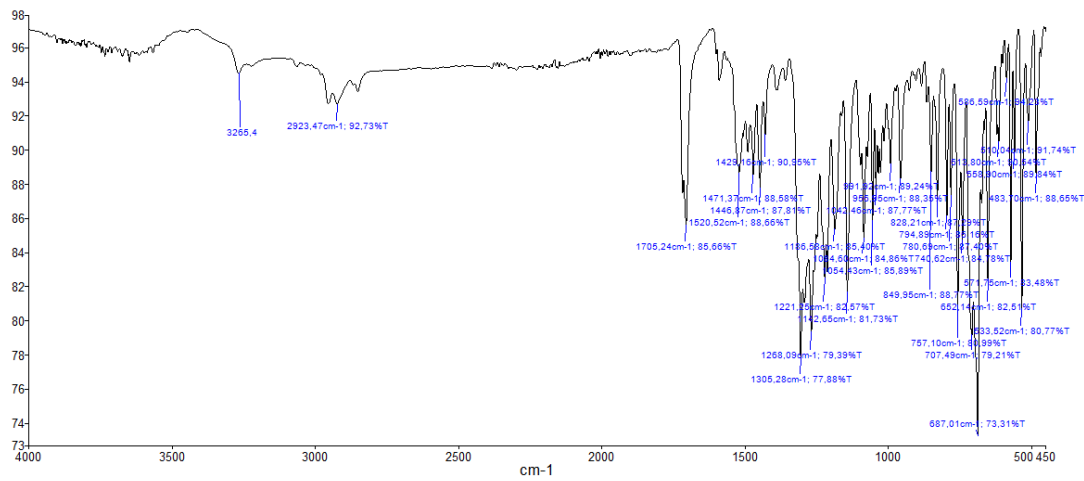


26d Bileşinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

## EK-3'ün Devamı

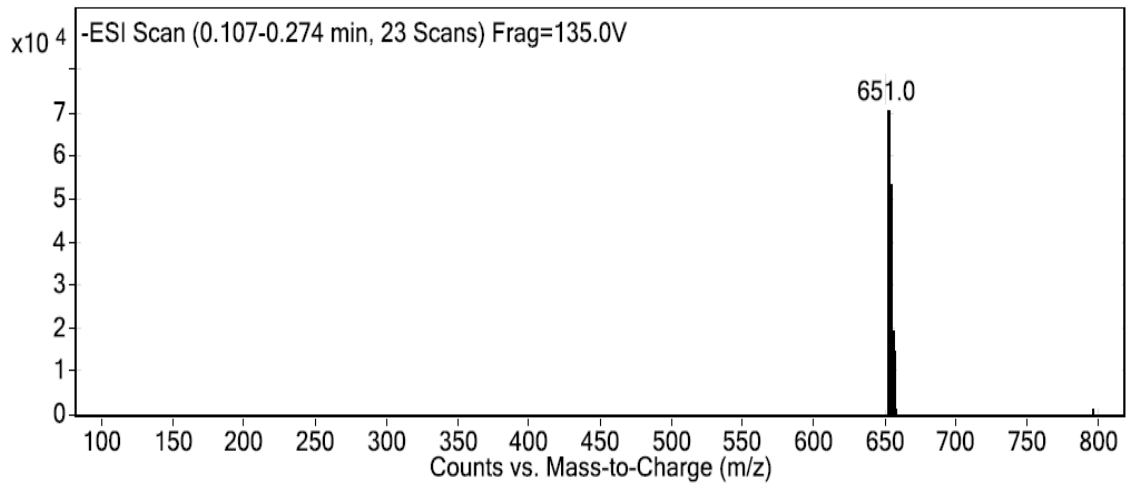


26d Bileşinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



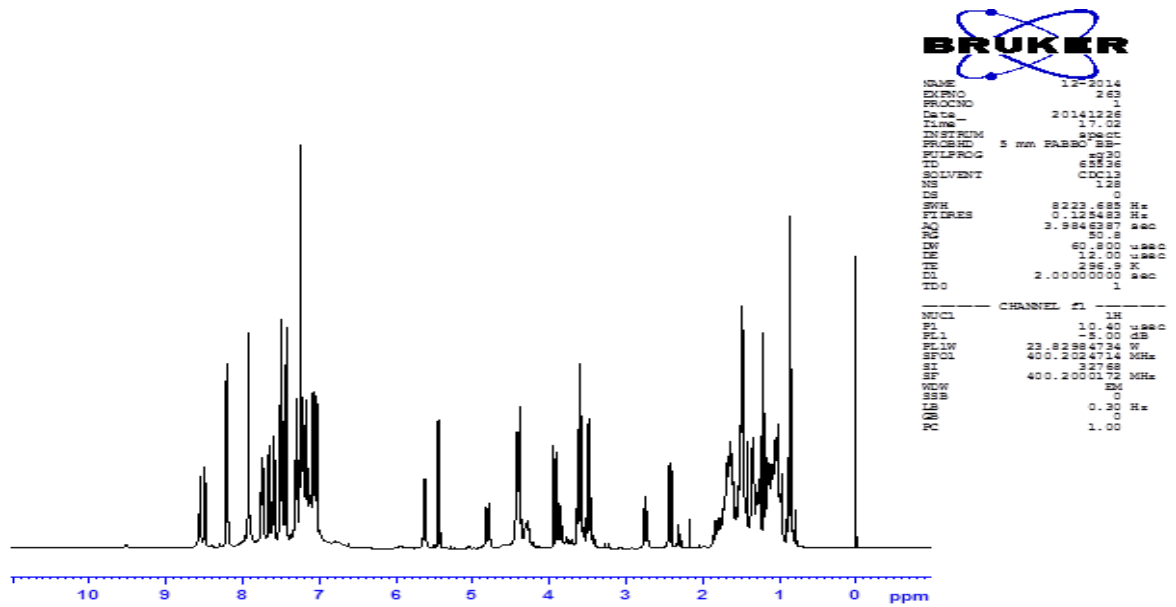
26d Bileşinin FT-IR spektrumu

### EK-3'ün Devamı



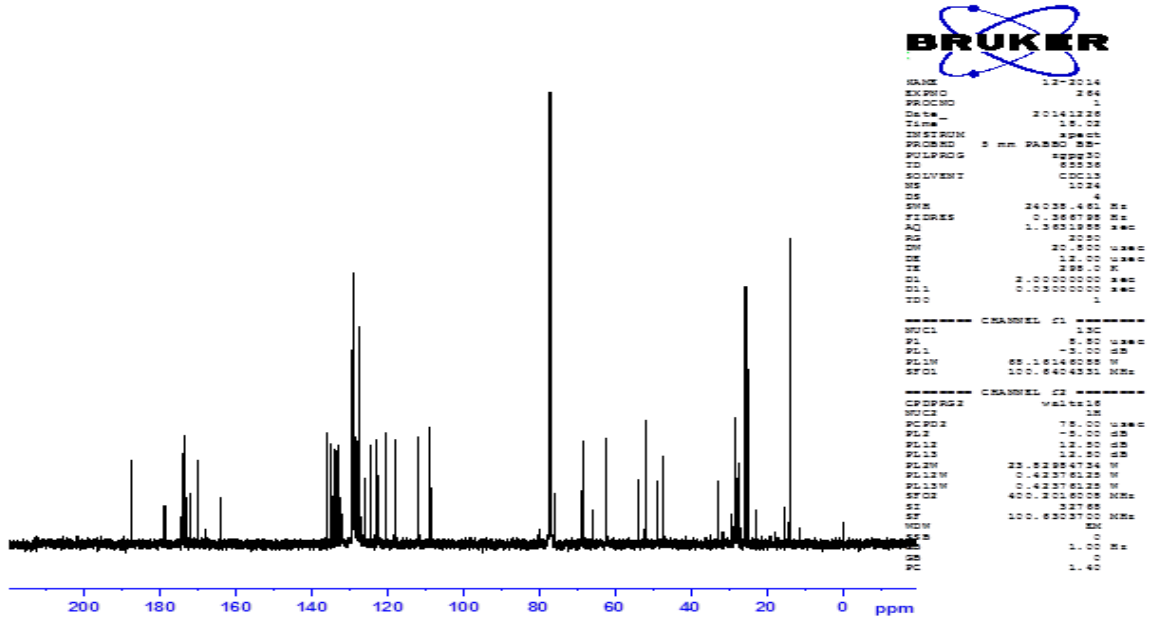
**26d** Bileşiminin MS spektrumu

### EK-4: 27a-c Bileşiklerinin Spektrumları

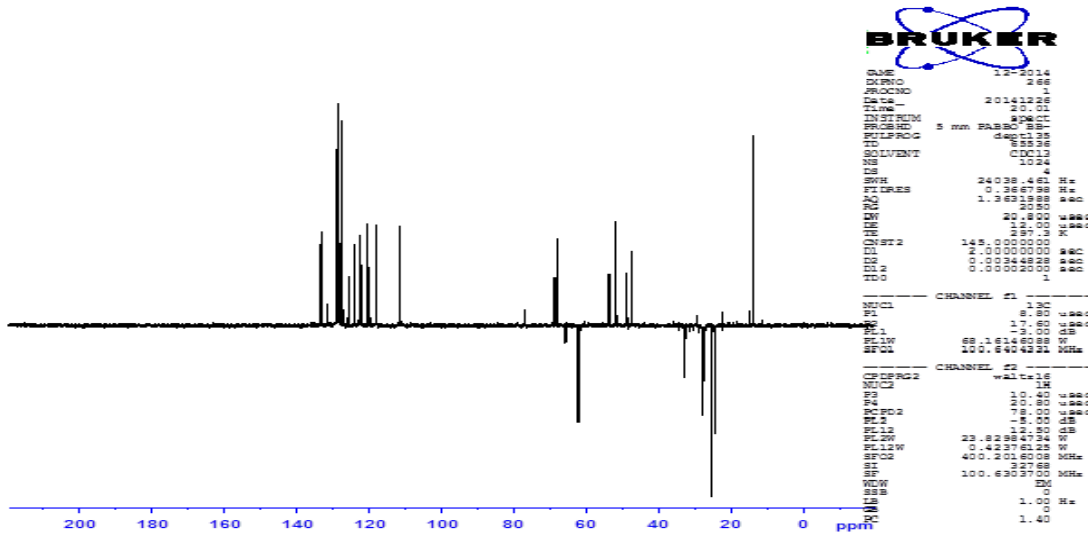


**27a** Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

## EK-4'ün Devamı



27a Bileşinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

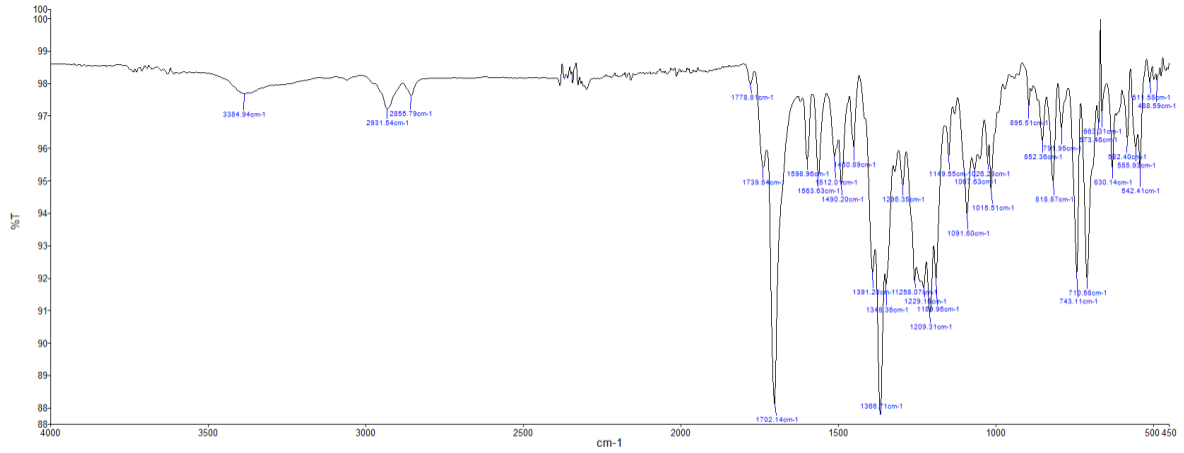


27a Bileşinin DEPT135 spektrumu

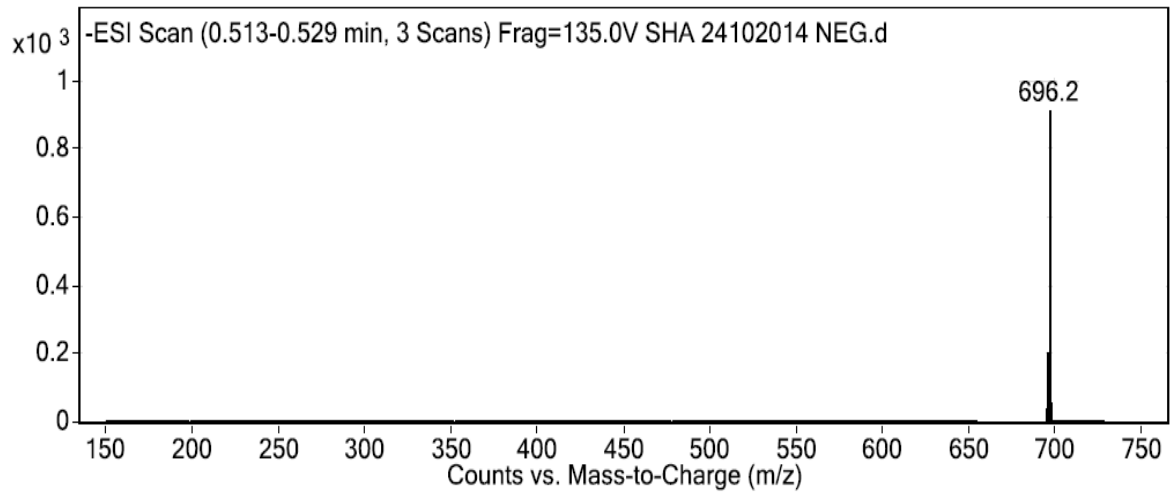




## EK-4'ün Devamı

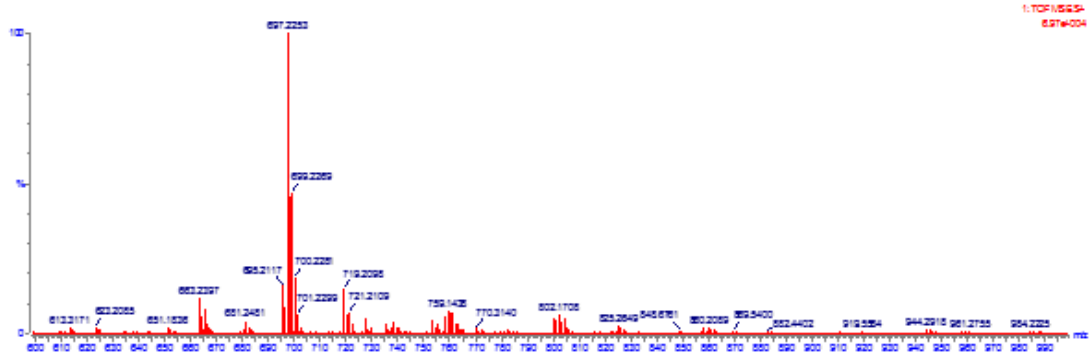


## 27a Bileşiminin FT-IR Spektrumu

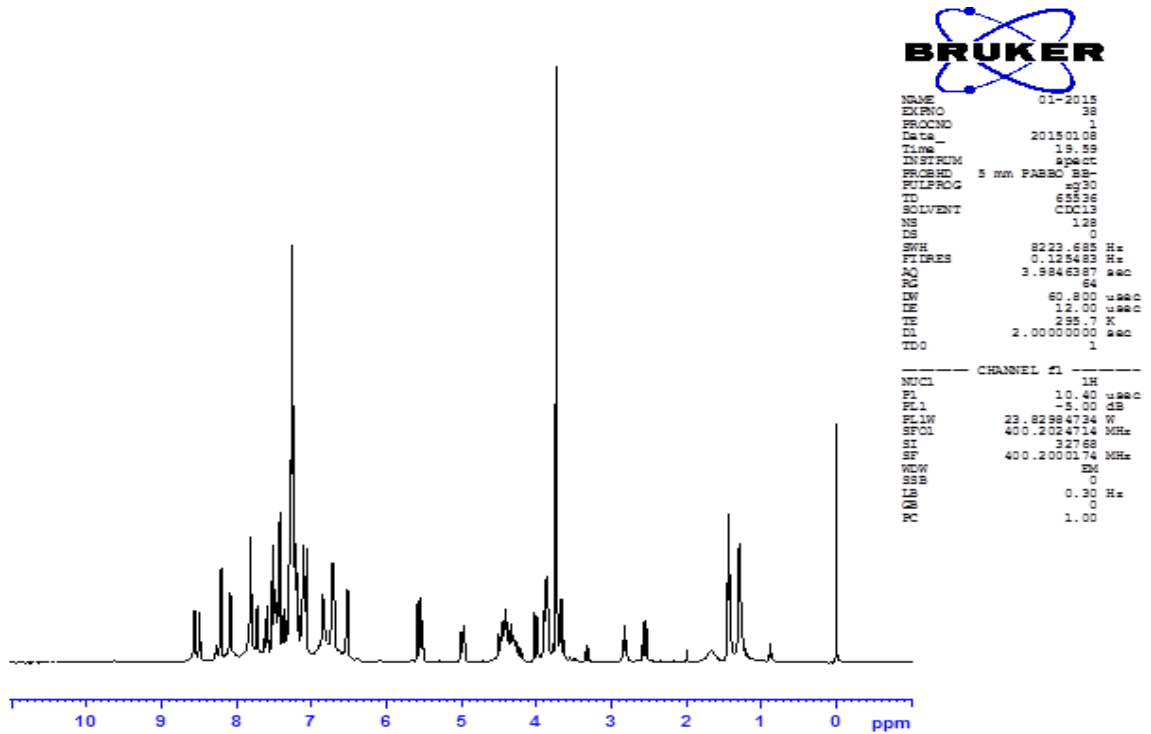


## 27a Bileşiminin MS spektrumu

## EK-4'ün Devamı

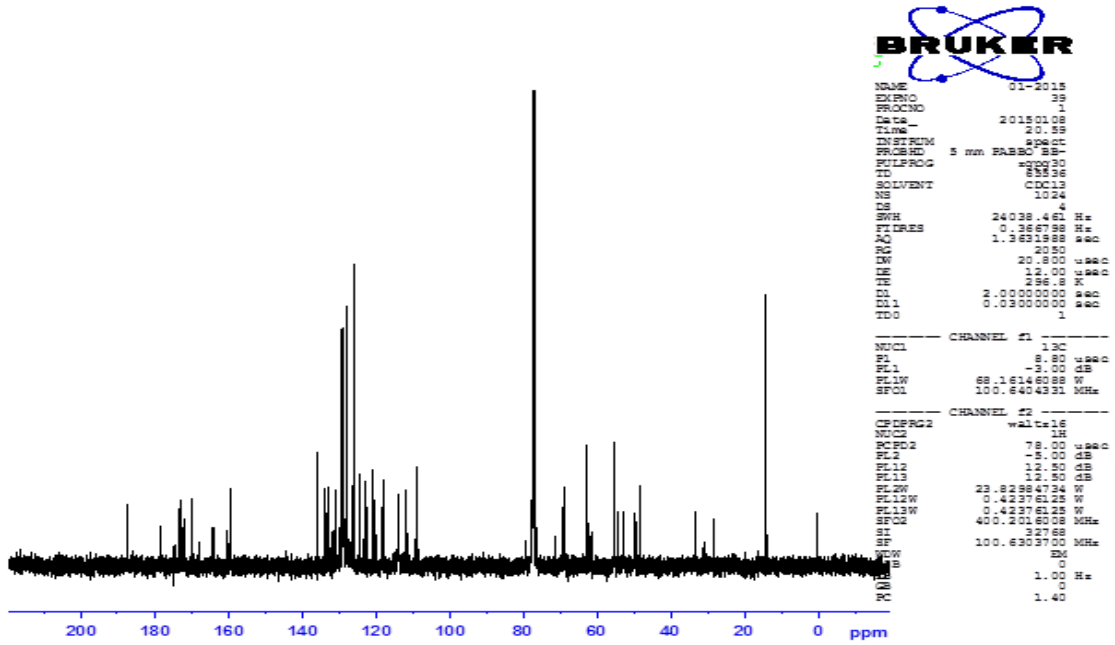


27a Bileşiminin HRMS spektrumu

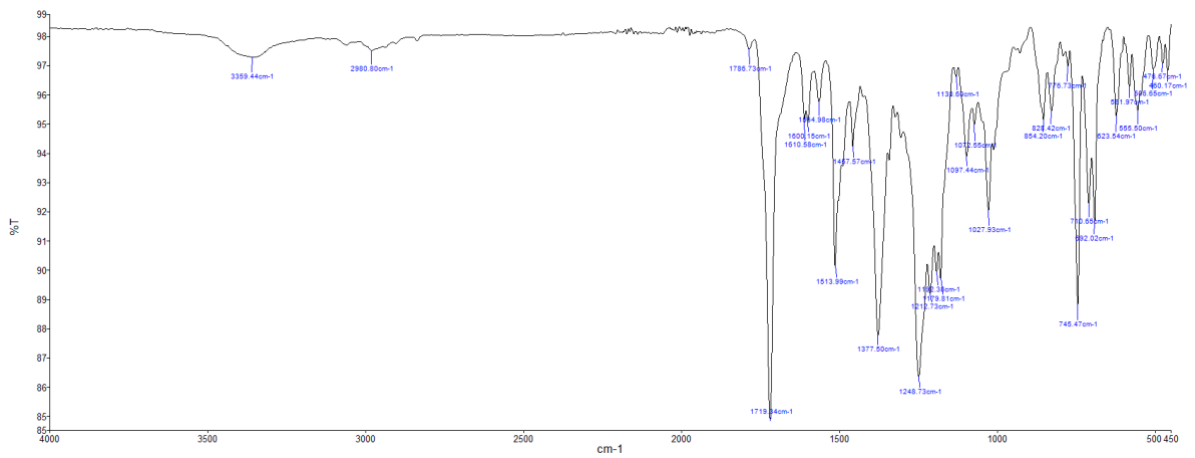


27b Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

## EK-4'ün Devamı

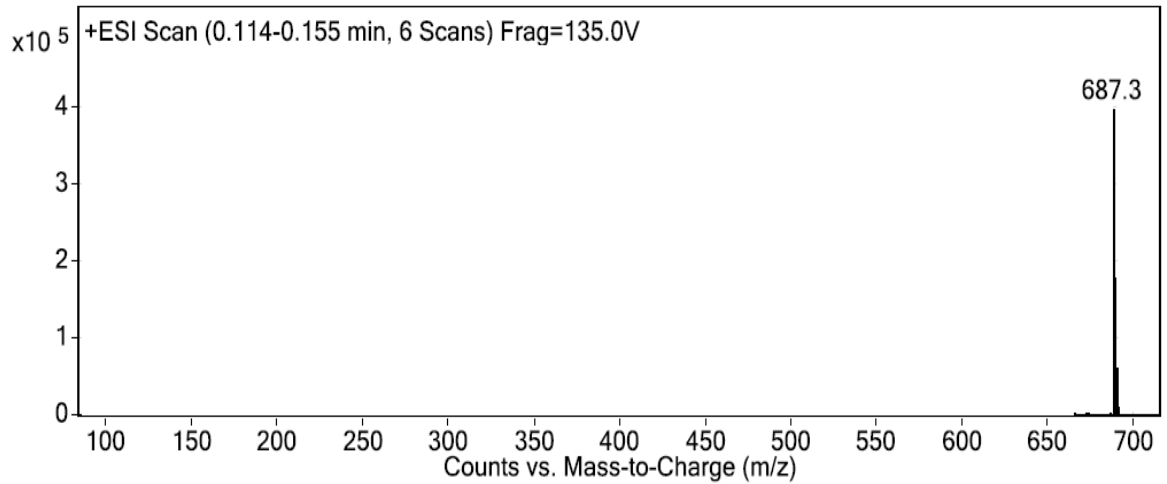


27b Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

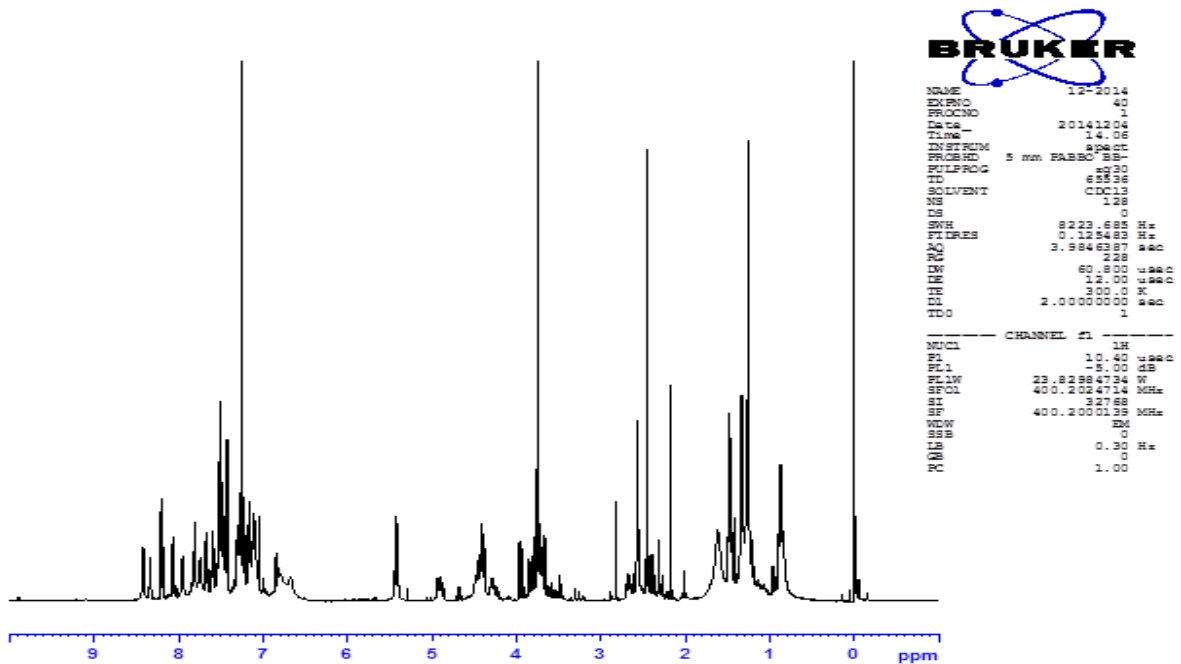


27b Bileşğinin FT-IR Spektrumu

## EK-4'ün Devamı

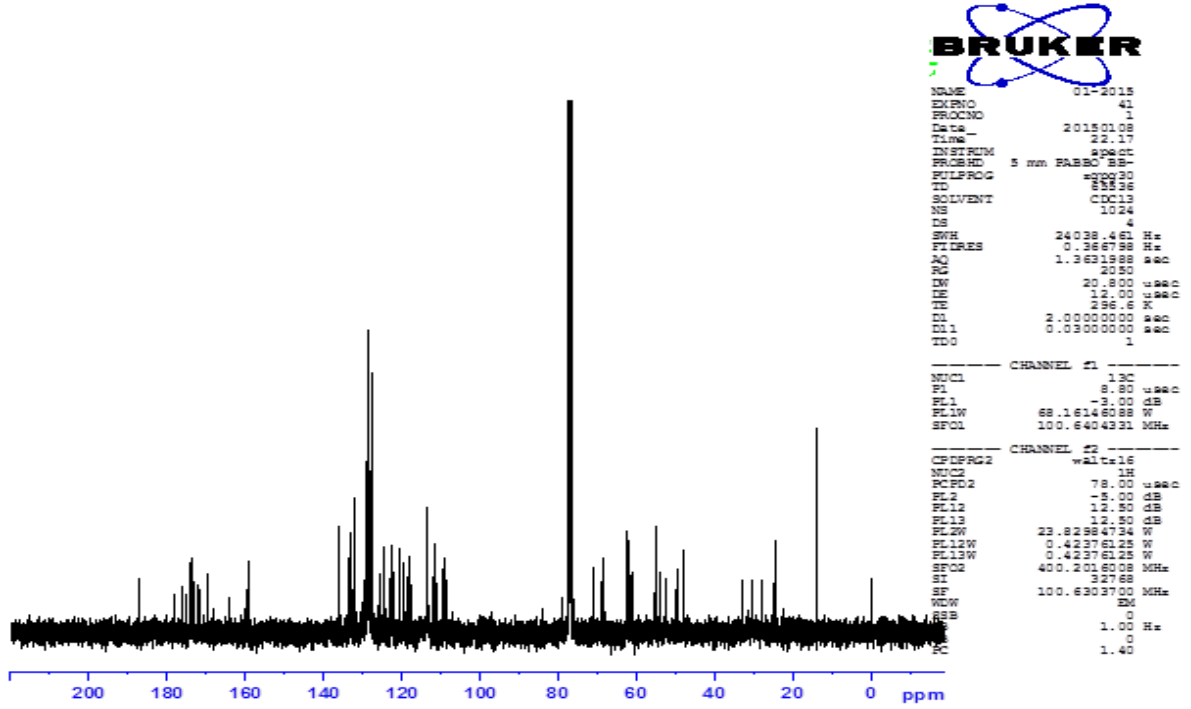


27b Bileşiğinin MS spektrumu

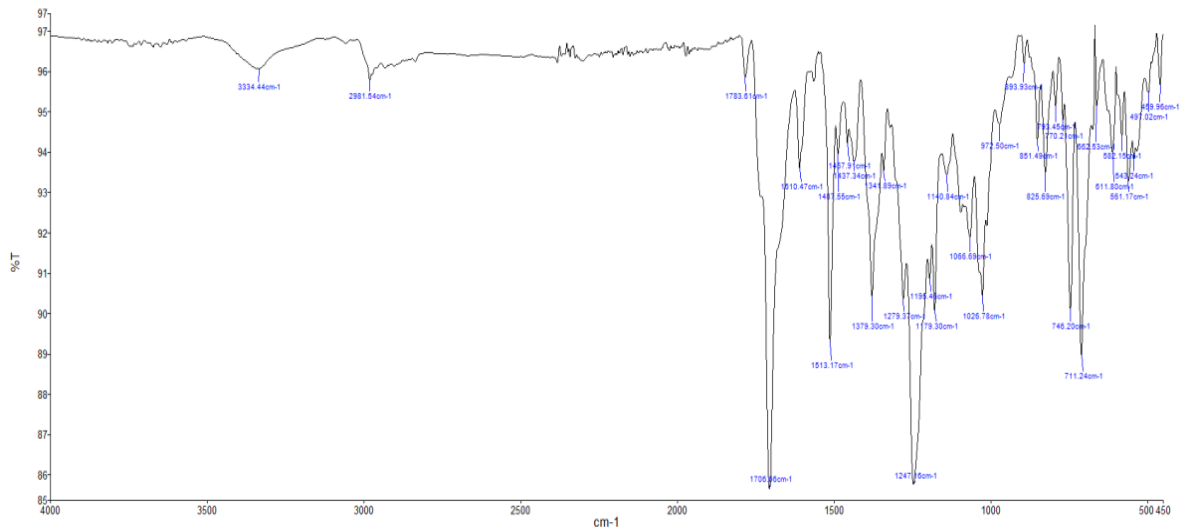


27c Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

## EK-4'ün Devamı

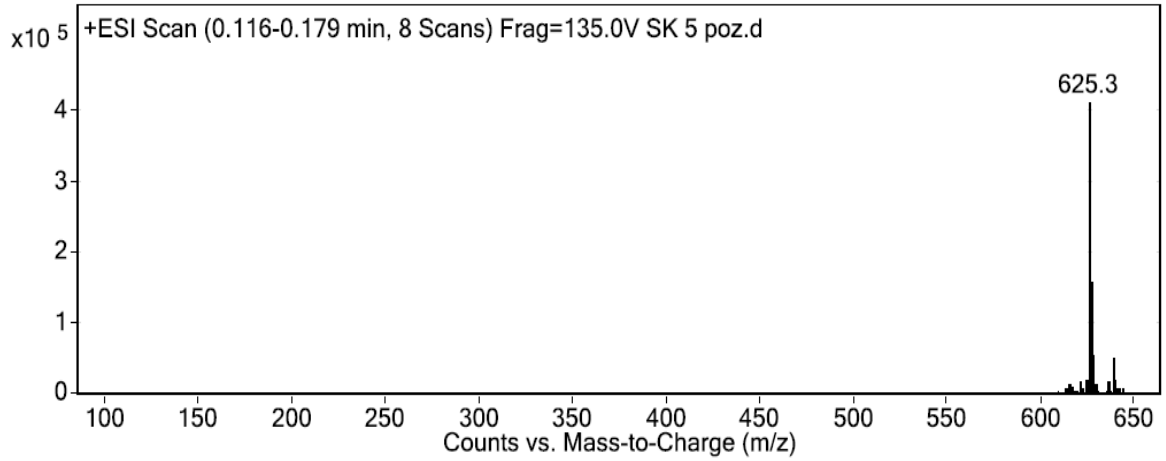


27c Bileşinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



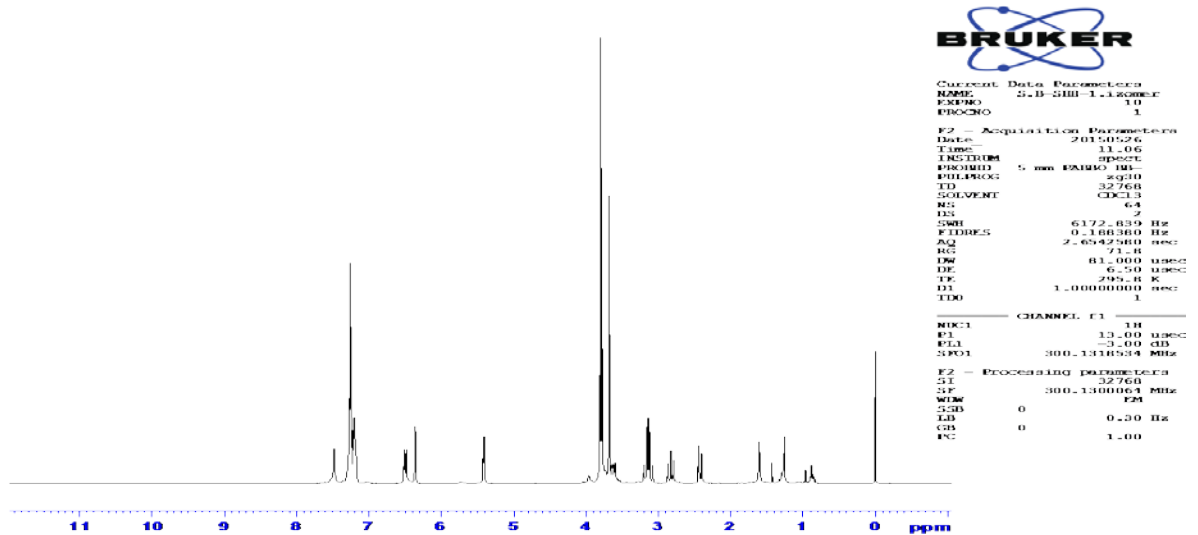
27c Bileşinin FT-IR Spektrumu

## EK-4'ün Devamı



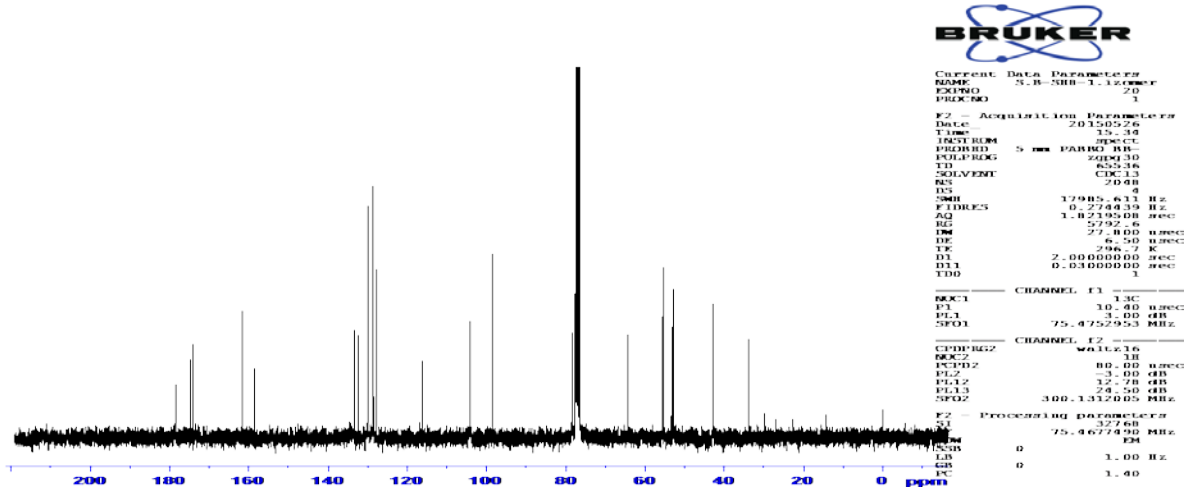
27c Bileşiğinin MS spektrumu

## EK-5: 28a-d Bileşiğinin spektrumlar

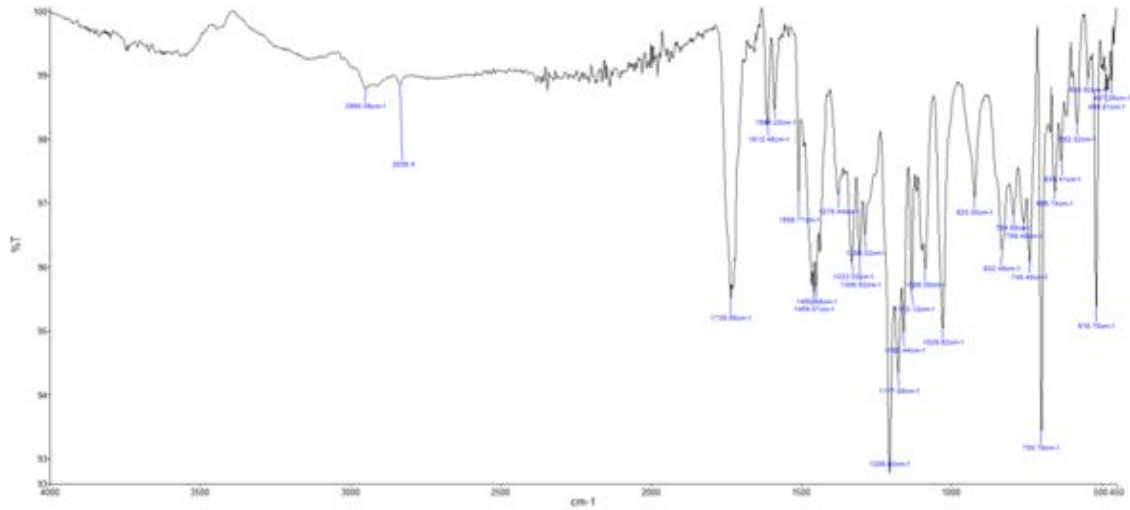


*cis*- 28a Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

## EK-5'in Devamı

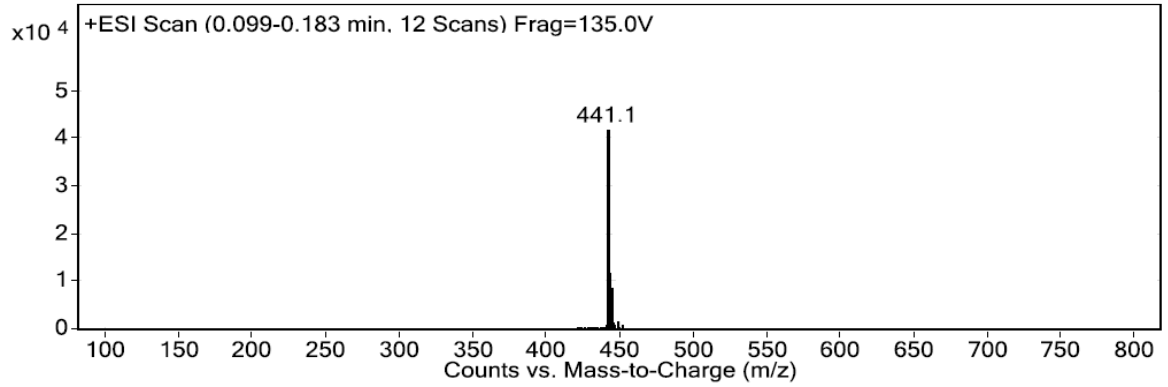


*cis*- 28a Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

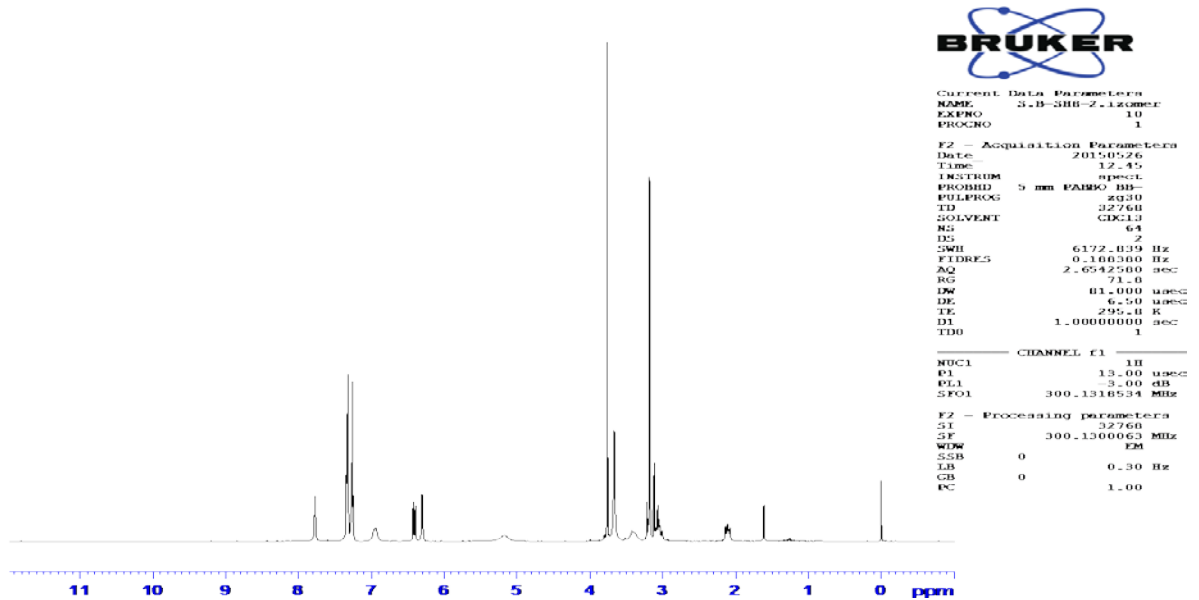


*cis*- 28a Bileşğinin FT-IR spektrumu

## EK-5'in Devamı



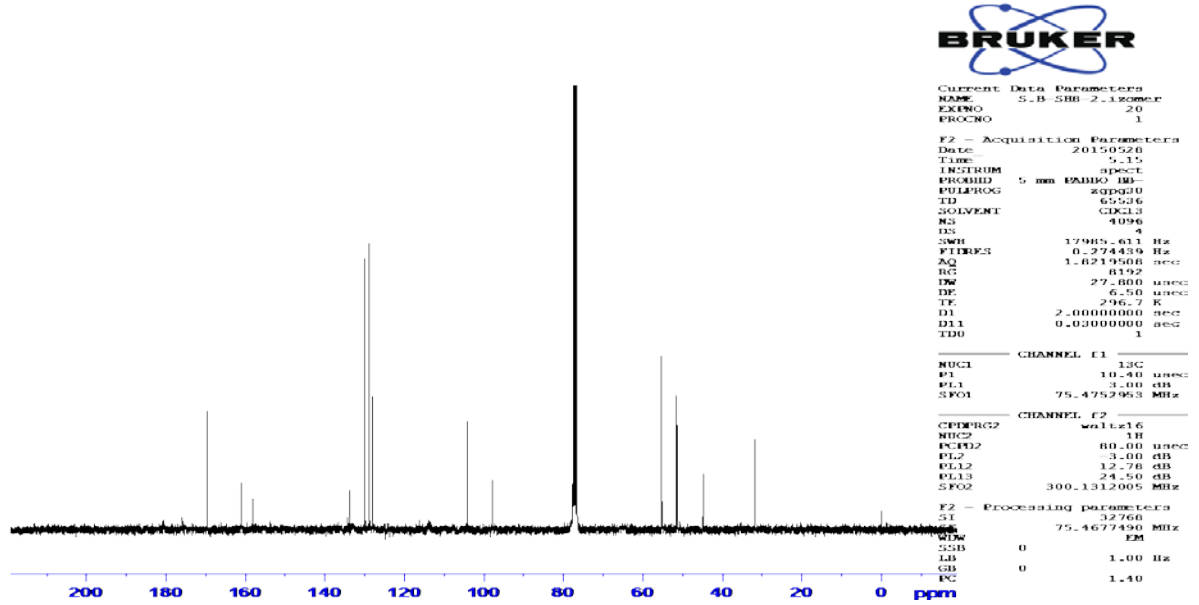
*cis*-28a Bileşğinin MS spektrumu



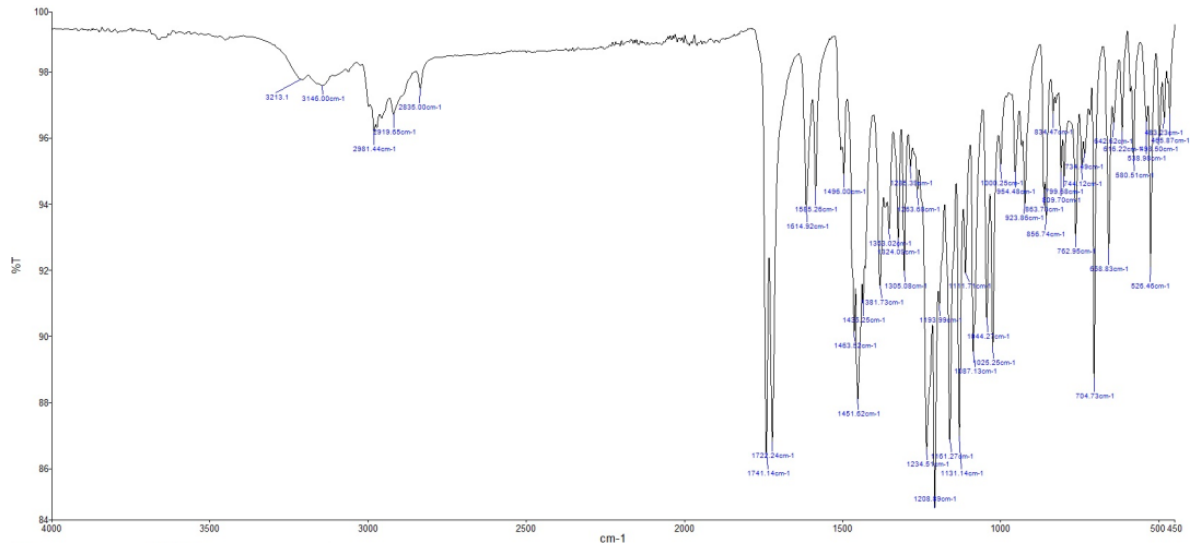
*trans*-28a Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



## EK-5'in Devamı

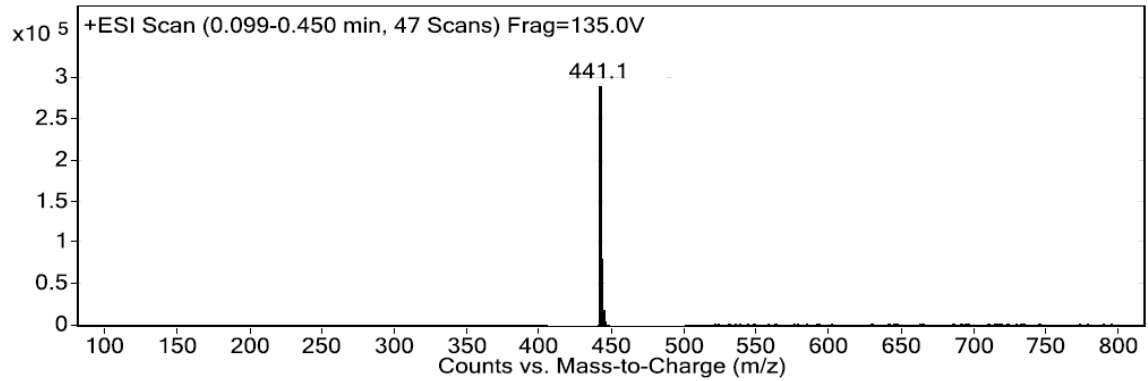


*trans*-28a Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

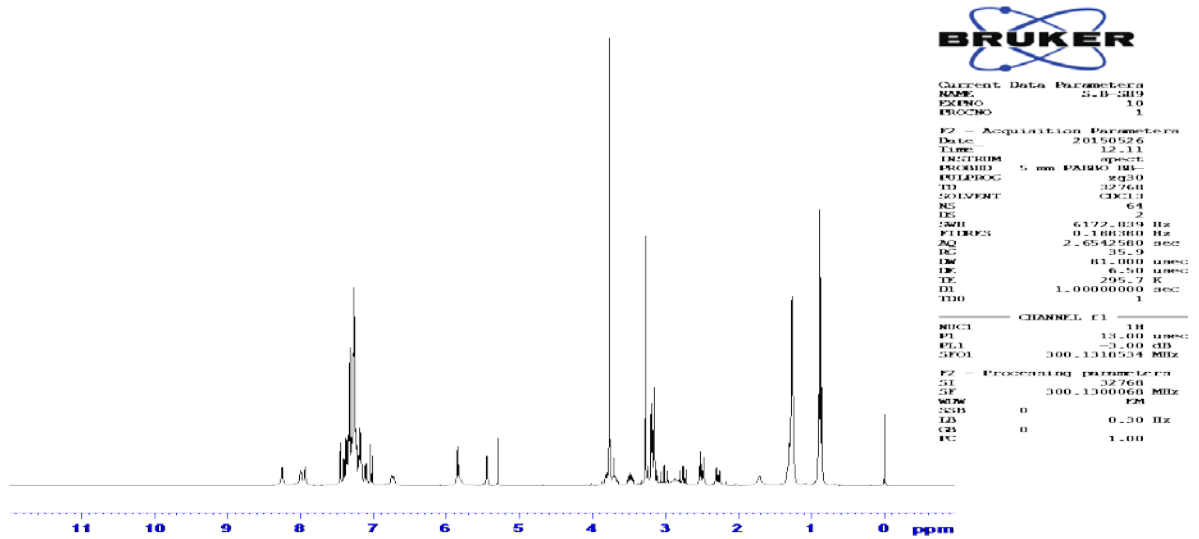


*trans*-28a Bileşiğinin FT-IR spektrumu

## EK-5'in Devamı

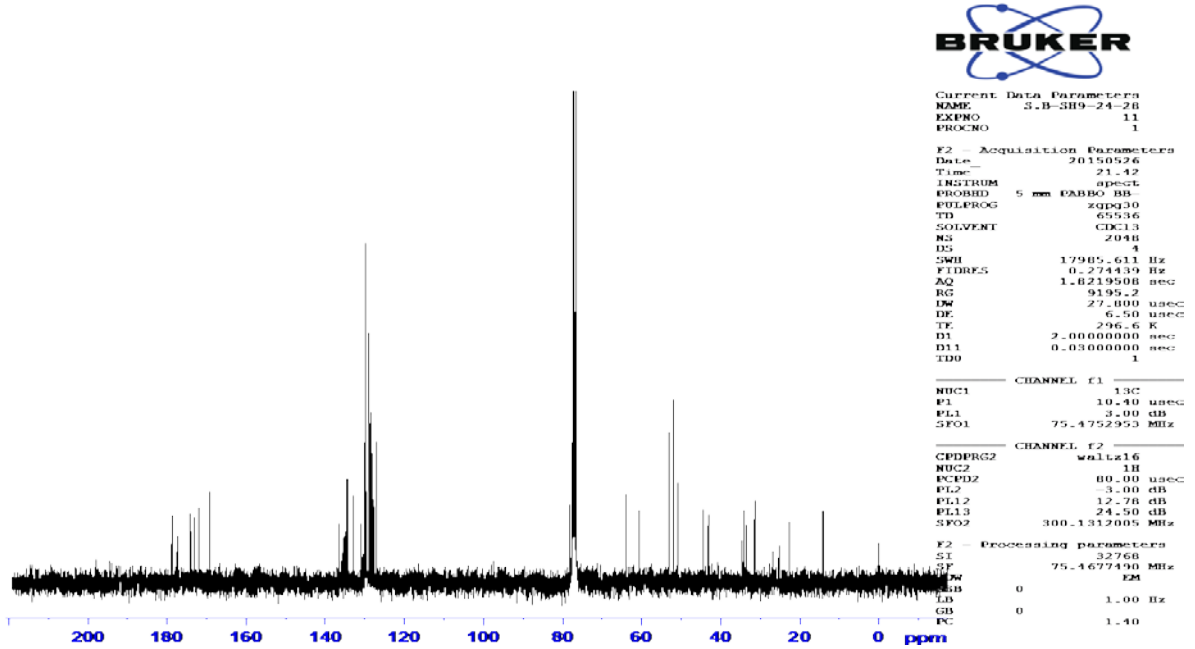


## *trans*-28a Bileşiminin MS spektrumu

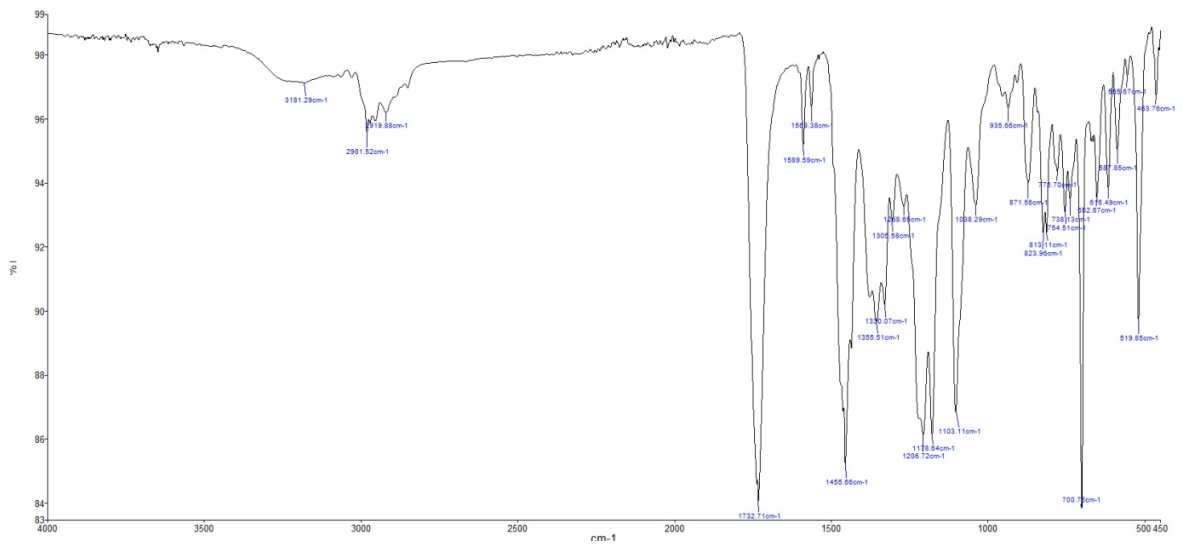


## 28b Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

## EK-5'in Devamı

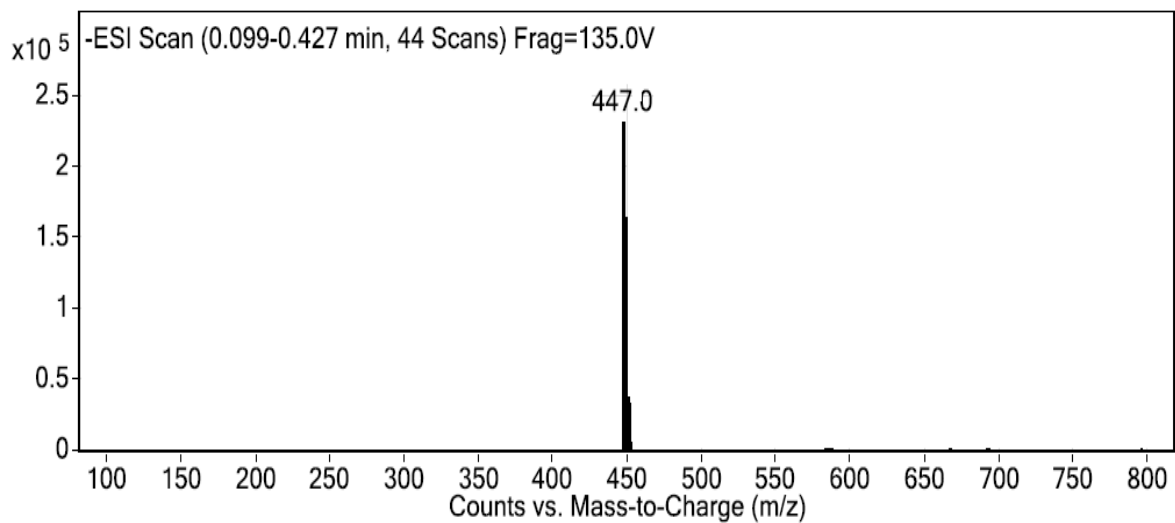


28b Bileşinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

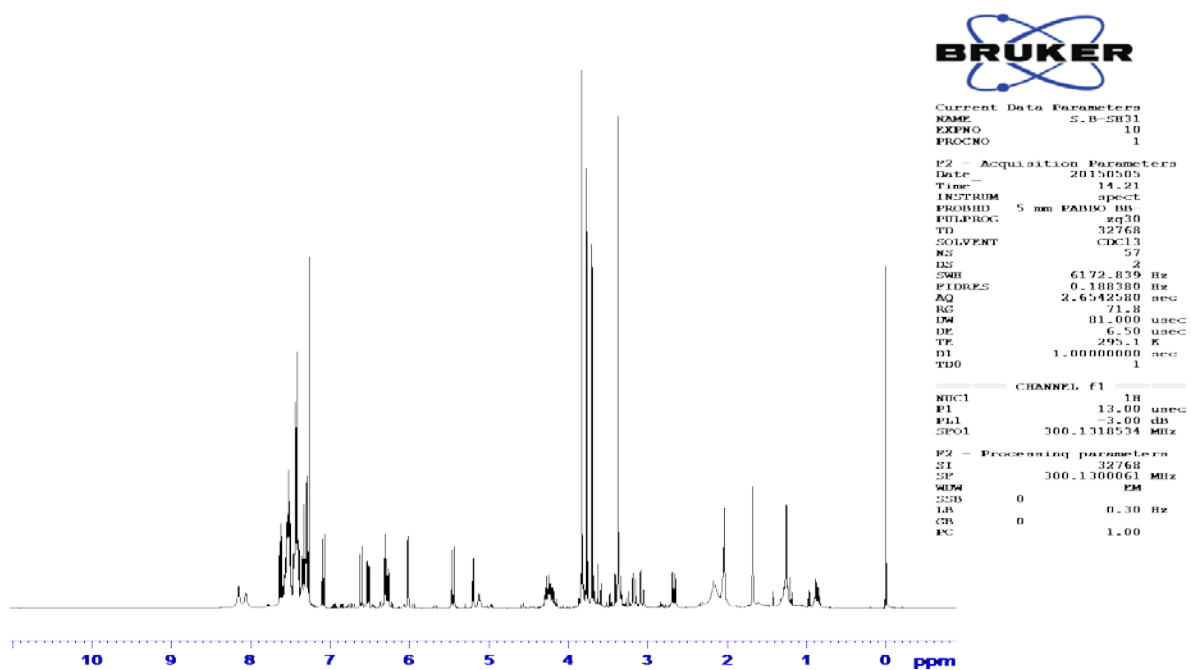


28b Bileşinin FT-IR spektrumu

## EK-5'in Devamı

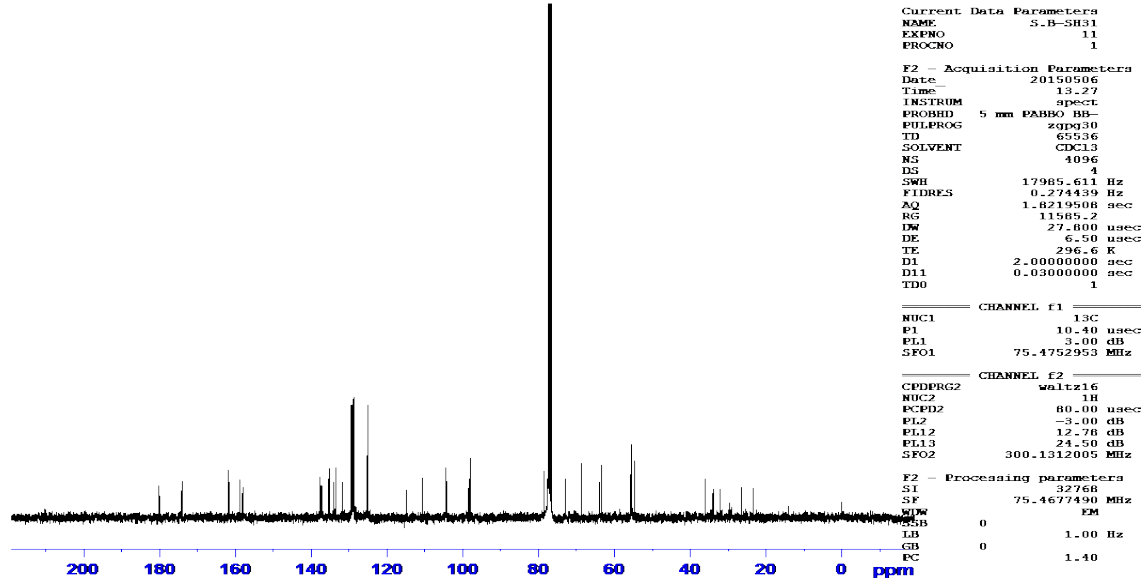


28b Bileşiminin MS spektrumu

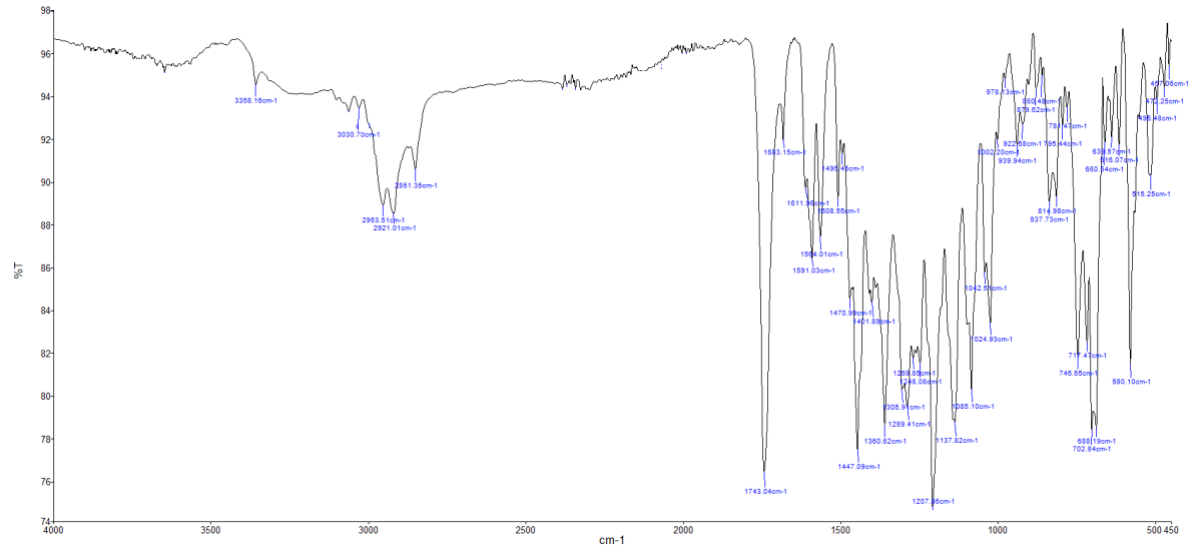


28c Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

## EK-5'in Devamı

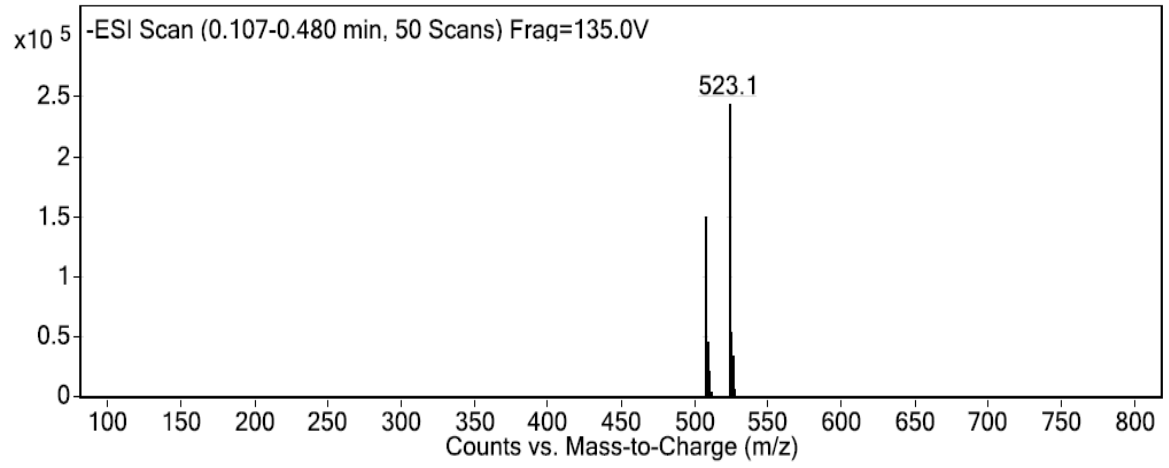


28c Bileşinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

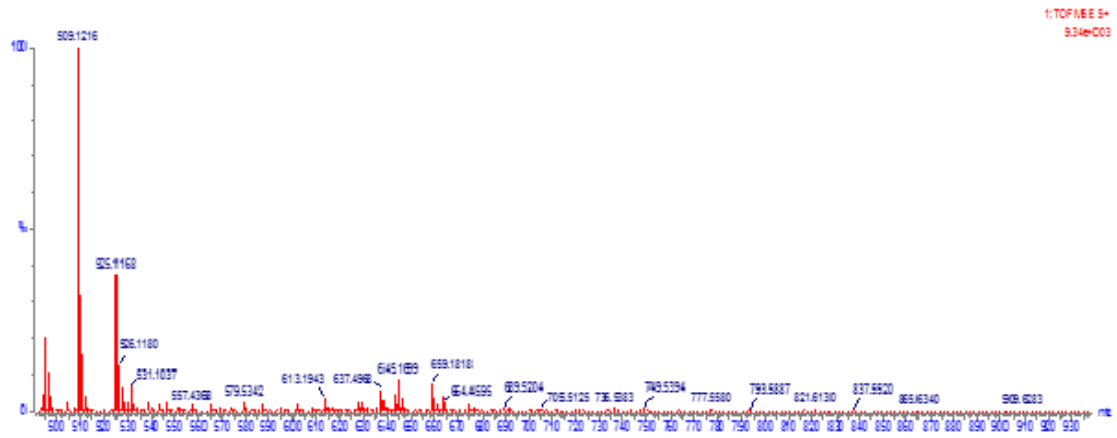


28c Bileşinin FT-IR spektrumu

## EK-5'in Devamı

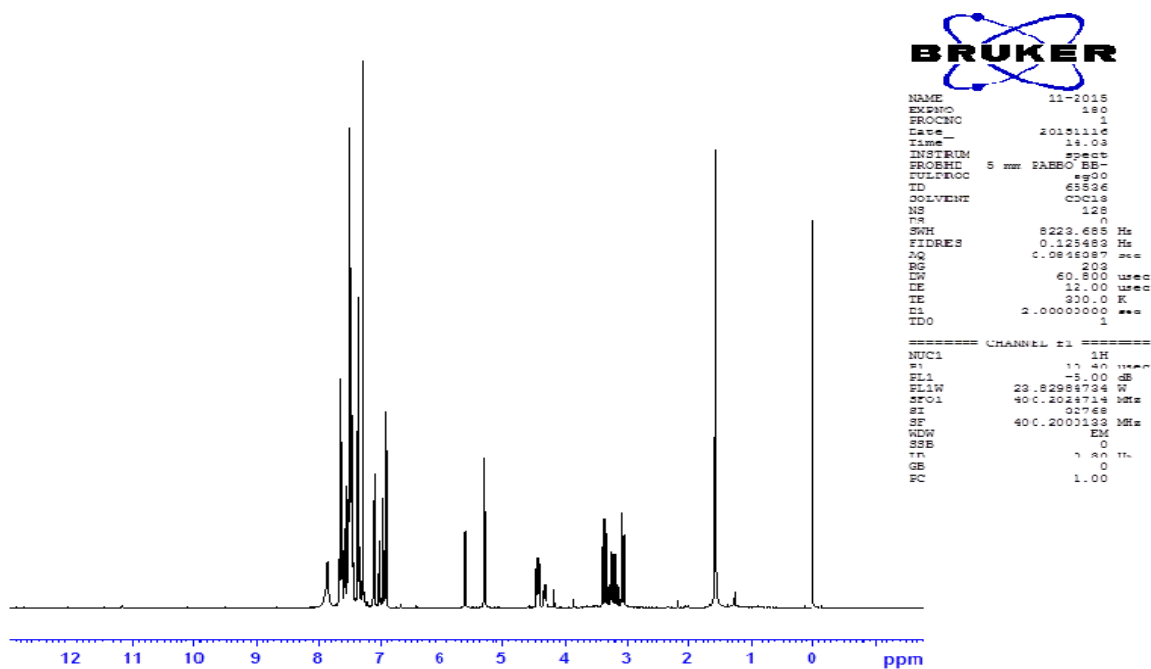


## 28c Bileşiminin MS spektrumu

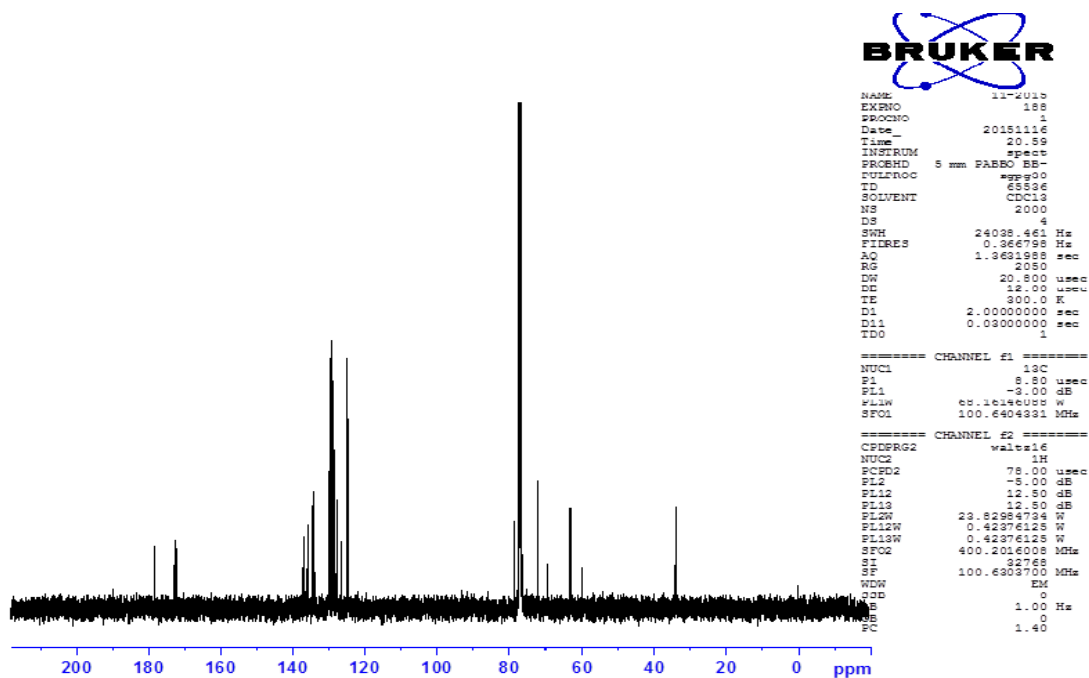


## 28c Bileşiminin HRMS spektrumu

## EK-5'in Devamı

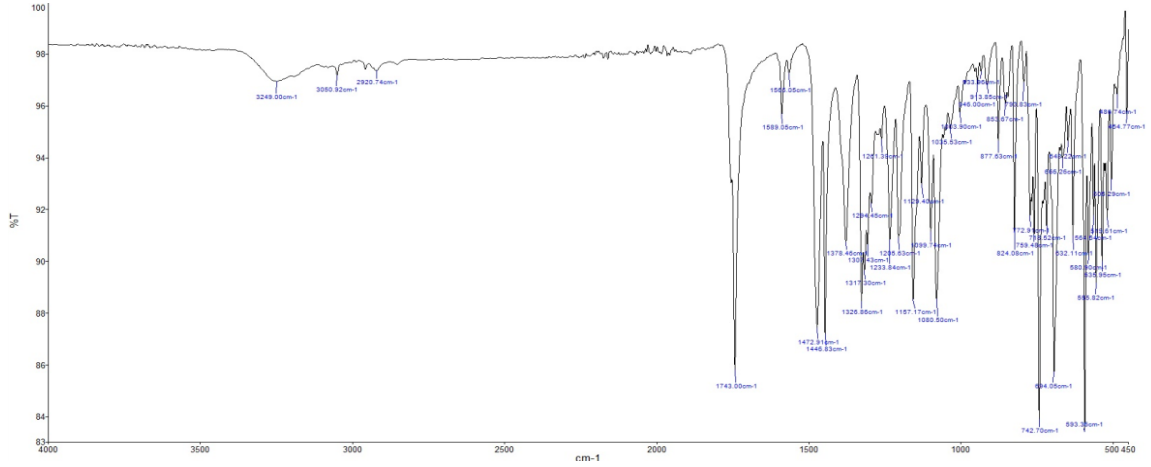


28d Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

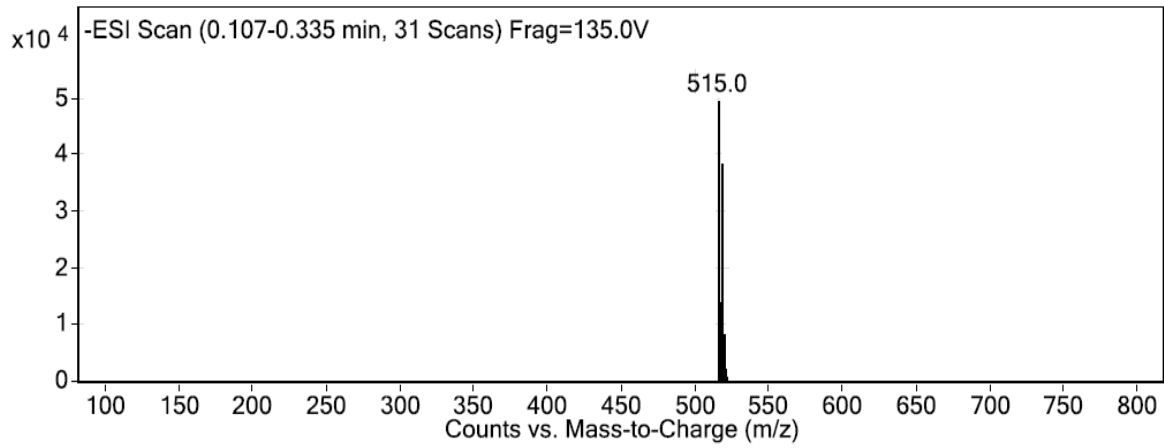


28d Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-5'in Devamı



## 28d Bileşiminin FT-IR spektrumu



## 28d Bileşiminin MS spektrumu



## EK-6: 28a Bileşiminin Tek Kristal X-Işını Kırınımı Verileri

Bileşiminin kristal parametreleri, şiddet verilerinin toplanması ve yapının arıtılmasına ilişkin veriler

---

Kristal bilgileri	
Formül ağırlığı / F(000)	440 / 928
Kristal sistemi / uzay grubu	Tricklinic/P-1
$a= 8.1166(5)\text{Å}$	$\alpha=73.027(2)^\circ$
$b=13.1015(5)\text{Å}$	$\beta=86.192(2)^\circ$
$c= 22.4401818\text{Å}$	$\gamma=76.851(2)^\circ$
Birim hücre hacmi / Z	$V=222.49(11)\text{Å}^3 / 4$
$D_x (\text{Mg}/\text{m}^3) / \mu (\text{mm}^{-1})$	1.32 / 0.182
Renk / biçim	renksiz / blok
Kristal boyutları (mm)	0.11 x 0.12 x 0.13
Veri toplama	
Rigaku R-Rapid-S Kırınım metre	
$\theta_{\min} - \theta_{\max}$	3.06 – 28.48
Soğurma düzeltmesi	Multi-Scan
Ölçülen yansıma sayısı	61682
Bağımsız yansıma sayısı	5958
$h, k, l$ aralığı	$-10 \leq h \leq 10, -17 \leq k \leq 17, -29 \leq l \leq 429$
Geçirgenlik faktörü $T_{\min}, T_{\max}$ (%)	0.093, 0.096
$R_{\text{int}}$	0.073
Arıtım parametreleri	
Arıtımda kullanılan yansıma sayısı [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	11083
Arıtılan parametre sayısı	565
$R_1$ ve $wR_2$ değerleri	0.064, 0.145
$w=1/[\sigma^2(F_0^2)+(0.0516P)^2+1.3525P]$	$P=(F_0^2+2F_c^2)/3$
S, $(\Delta/\sigma)_{\max}$	1.041, 0.00
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min} (\text{e Å}^{-3})$	0.560, -0.270

---

**28a** Bileşimine ait kesirsel atomik koordinatlar ve eşdeğer izotropik yerdiğiştirme parametreleri

Atom	x/a	y/b	z/c	U
S(2)	1.13037(8)	0.75544(6)	0.17349(3)	0.4457
S(1)	-0.18411(8)	0.27972(6)	0.34478(4)	0.05091
O(3)	-0.0177(2)	0.3363(1)	0.4654(1)	0.04602
O(6)	0.5072(2)	0.5578(2)	0.1836(1)	0.05092
O(5)	0.4362(2)	0.4951(2)	0.3345(1)	0.05398
O(10)	0.7761(2)	1.0015(2)	-0.0041(1)	0.05523
O(9)	0.9491(2)	0.7045(2)	0.0492(1)	0.05340
N(3)	0.8013(2)	0.8056(2)	0.1411(1)	0.03270
O(1)	0.2136(3)	0.0186(2)	0.5065(1)	0.06628
N(4)	0.9561(2)	0.9095(2)	0.0788(1)	0.04025
H(4)	103.899	0.94143	0.06666	0.04830
N(2)	0.1465(2)	0.2420(2)	0.3730(1)	0.03618
N(1)	0.0127(3)	0.1219(2)	0.4321(1)	0.04582
H(1)	-0.06563	0.08589	0.44428	0.05498
O(2)	-0.2489(3)	0.7157(2)	0.4118(1)	0.07092
O(4)	0.4053(3)	0.4505(2)	0.4380(1)	0.07458
O(7)	0.5146(3)	0.6038(2)	0.0795(1)	0.08008
C(33)	0.9599(3)	0.8232(2)	0.1320(1)	0.03389
C(34)	0.7576(3)	0.6972(2)	0.1640(1)	0.03215
H(34)	0.74321	0.67994	0.20934	0.03857
C(14)	0.0554(3)	0.4446(2)	0.3676(1)	0.03376
C(39)	0.8811(3)	0.6019(2)	0.1492(1)	0.03487
C(15)	-0.0365(3)	0.4376(2)	0.4235(1)	0.03566
C(19)	0.0373(3)	0.5469(2)	0.3254(1)	0.03907
H(19)	0.09358	0.55361	0.28741	0.04689
C(12)	0.3613(3)	0.3296(2)	0.3808(1)	0.04020
H(12)	0.44566	0.30291	0.35240	0.04824
C(32)	0.8064(3)	0.9384(2)	0.0477(1)	0.03994
C(35)	0.5794(3)	0.7231(2)	0.1336(1)	0.03899
H(35)	0.49578	0.75488	0.16040	0.04679
C(11)	0.1824(3)	0.3524(2)	0.3512(1)	0.03604
H(11)	0.19505	0.37169	0.30581	0.04325
C(31)	0.6848(3)	0.8830(2)	0.0923(1)	0.03775

C(36)	0.5875(3)	0.8112(2)	0.0725(1)	0.04317
H(36A)	0.47530	0.85152	0.05736	0.05180
H(36B)	0.64790	0.78061	0.04076	0.05180
C(10)	-0.0059(3)	0.2154(2)	0.3824(1)	0.03913
C(40)	0.9699(3)	0.6055(2)	0.0934(1)	0.04225
C(38)	0.9010(3)	0.5008(2)	0.1936(1)	0.04224
H(38)	0.84422	0.49583	0.23138	0.05069
C(37)	0.5304(3)	0.6229(3)	0.1274(1)	0.04788
C(22)	0.4027(3)	0.4298(2)	0.3897(1)	0.04568
C(18)	-0.0617(3)	0.6404(2)	0.3372(1)	0.04500
H(18)	-0.06876	0.70853	0.30829	0.05400
C(13)	0.3616(3)	0.2359(2)	0.4402(1)	0.04718
H(13A)	0.47566	0.19889	0.45465	0.05661
H(13B)	0.29735	0.26076	0.47325	0.05661
O(8)	1.1903(4)	0.3180(2)	0.1213(2)	0.10583
C(29)	0.6394(3)	1.0355(2)	0.1482(1)	0.04631
C(9)	0.1676(3)	0.0923(2)	0.4598(1)	0.04835
C(8)	0.2750(3)	0.1633(2)	0.4166(1)	0.04299
C(16)	-0.1384(3)	0.5292(2)	0.4353(1)	0.04457
H(16)	-0.20005	0.52256	0.47219	0.05348
C(17)	-0.1493(3)	0.6304(2)	0.3928(1)	0.04594
C(30)	0.5606(3)	0.9718(2)	0.1167(1)	0.04807
H(30A)	0.49438	102.312	0.08168	0.05768
H(30B)	0.48291	0.93642	0.14575	0.05768
C(43)	1.0024(4)	0.4073(2)	0.1834(2)	0.05560
H(43)	101.215	0.34039	0.21380	0.06673
C(7)	0.4053(3)	0.0884(2)	0.3844(2)	0.05707
H(7A)	0.48207	0.13102	0.35953	0.06848
H(7B)	0.47169	0.02957	0.41640	0.06848
C(6)	0.3290(4)	0.0396(3)	0.3434(2)	0.06025
C(42)	1.0890(4)	0.4140(3)	0.1279(2)	0.06277
C(20)	-0.1448(4)	0.3200(3)	0.5121(1)	0.06093
H(20A)	-0.13859	0.36148	0.54049	0.09139
H(20B)	-0.12698	0.24378	0.53452	0.09139

H(20C)	-0.25438	0.34380	0.49284	0.09139
C(41)	1.0744(4)	0.5119(3)	0.0834(2)	0.05897
H(41)	113.441	0.51626	0.04629	0.07076
C(24)	0.6795(4)	1.1337(3)	0.1161(2)	0.06680
H(24)	0.66081	116.051	0.07335	0.08016
C(28)	0.6691(4)	0.9995(3)	0.2114(2)	0.06557
H(28)	0.64338	0.93361	0.23454	0.07869
C(26)	0.7747(5)	1.1560(3)	0.2083(2)	0.07875
H(26)	0.81959	119.645	0.22830	0.09450
C(5)	0.2894(4)	0.0971(3)	0.2823(2)	0.07817
H(5)	0.31116	0.16676	0.26691	0.09380
C(27)	0.7369(5)	1.0597(3)	0.2413(2)	0.07960
H(27)	0.75641	103.381	0.28403	0.09552
C(44)	0.4684(5)	0.4546(3)	0.1870(2)	0.08108
H(44A)	0.35103	0.46562	0.17733	0.12161
H(44B)	0.49114	0.40619	0.22830	0.12161
H(44C)	0.53699	0.42302	0.15762	0.12161
C(46)	1.0741(5)	0.7200(3)	0.0012(2)	0.08307
H(46A)	118.364	0.70419	0.01974	0.12460
H(46B)	104.841	0.79441	-0.02453	0.12460
H(46C)	107.407	0.67182	-0.02386	0.12460
C(25)	0.7469(5)	1.1932(3)	0.1460(2)	0.08381
H(25)	0.77331	125.911	0.12330	0.10057
C(23)	0.4699(5)	0.5985(3)	0.3343(2)	0.08655
H(23A)	0.39545	0.62796	0.36318	0.12982
H(23B)	0.45152	0.64843	0.29324	0.12982
H(23C)	0.58517	0.58803	0.34643	0.12982
C(1)	0.2968(5)	-0.0640(3)	0.3647(2)	0.09254
H(1A)	0.32182	-0.10493	0.40572	0.11105
C(21)	-0.2459(5)	0.8218(3)	0.3753(2)	0.09304
H(21A)	-0.13080	0.82969	0.36885	0.13956
H(21B) -	0.30656	0.87328	0.39626	0.13956
H(21C)	-0.29823	0.83531	0.33583	0.13956
C(3)	0.1884(7)	-0.0498(6)	0.2661(4)	0.13152
H(3)	0.14110	-0.08002	0.24051	0.15783

C(4)	0.2185(6)	0.0548(5)	0.2430(3)	0.11427
H(4)	0.19163	0.09547	0.20198	0.13712
C(2)	0.2278(7)	-0.1073(5)	0.3256(4)	0.12528
H(2)	0.20817	-0.17759	0.34065	0.15034
C(45)	1.2935(6)	0.3218(5)	0.0673(3)	0.13940
H(45A)	122.362	0.35209	0.03078	0.20910
H(45B)	135.390	0.24913	0.06850	0.20910
H(45C)	137.274	0.36665	0.06627	0.20910

**28a** Bileşiği için hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları ( Å )

S(2) - C(33)	1.643(3)	S(1) - C(10)	645(3)
O(3) - C(15)	1.367(3)	O(3) - C(20)	1.428(4)
O(6) - C(37)	1.330(4)	O(5) - C(22)	1.335(4)
O(10) - C(32)	1.217(4)	O(9) - C(40)	1.366(4)
N(3) - C(33)	1.351(3)	O(1) - C(9)	1.211(4)
N(4) - H(4)	0.860(2)	N(4) - C(33)	1.380(4)
N(4) - C(32)	1.363(3)	N(2) - C(10)	1.347(3)
N(1) - H(1)	0.860(3)	N(1) - C(10)	1.381(4)
N(1) - C(9)	1.364(4)	O(2) - C(17)	1.380(4)
O(2) - C(21)	1.396(5)	O(4) - C(22)	1.194(4)
O(7) - C(37)	1.192(4)	C(34) - H(34)	0.980(3)
C(34) - C(39)	1.518(4)	C(14) - C(15)	1.406(4)
C(14) - C(19)	1.379(4)	C(14) - C(11)	1.516(4)
C(39) - C(40)	1.396(4)	C(39) - C(38)	1.388(4)
C(15) - C(16)	1.378(4)	C(19) - H(19)	0.930(3)
C(19) - C(18)	1.390(4)	C(12) - H(12)	0.980(3)
C(12) - C(22)	1.496(4)	C(12) - C(13)	1.526(4)
C(32) - C(31)	1.508(4)	C(35) - H(35)	0.980(3)
C(35) - C(36)	1.521(4)	C(35) - C(37)	1.501(4)
C(11) - H(11)	0.980(3)	C(31) - C(36)	1.528(4)
C(36) - H(36A)	0.970(3)	C(36) - H(36B)	0.970(3)
C(40) - C(41)	1.391(5)	C(38) - H(38)	0.930(3)
C(38) - C(43)	1.382(4)	C(18) - H(18)	0.930(3)
C(18) - C(17)	1.381(5)	C(13) - H(13A)	0.970(3)

C(13) - H(13B)	0.970(3)	C(13) - C(8)	1.525(4)
O(8) - C(42)	1.378(5)	O(8) - C(45)	1.421(7)
C(29) - C(30)	1.501(4)	C(29) - C(24)	1.378(5)
C(29) - C(28)	1.376(5)	C(9) - C(8)	1.515(4)
C(16) - H(16)	0.930(3)	C(16) - C(17)	1.377(4)
C(30) - H(30A)	0.970(3)	C(30) - H(30B)	0.970(3)
C(43) - H(43)	0.930(4)	C(43) - C(42)	1.380(5)
C(7) - H(7A)	0.970(3)	C(7) - H(7B)	0.970(4)
C(7) - C(6)	1.496(5)	C(6) - C(5)	1.377(6)
C(6) - C(1)	1.379(5)	C(42) - C(41)	1.363(5)
C(20) - H(20A)	0.960(4)	C(20) - H(20B)	0.960(4)
C(20) - H(20C)	0.960(4)	C(41) - H(41)	0.930(4)
C(24) - H(24)	0.930(4)	C(24) - C(25)	1.379(6)
C(28) - H(28)	0.930(4)	C(28) - C(27)	1.389(6)
C(26) - H(26)	0.930(4)	C(26) - C(27)	1.355(6)
C(26) - C(25)	1.355(6)	C(5) - H(5)	0.930(5)
C(5) - C(4)	1.384(7)	C(27) - H(27)	0.930(4)
C(44) - H(44A)	0.960(4)	C(44) - H(44B)	0.960(4)
C(44) - H(44C)	0.960(4)	C(46) - H(46A)	0.960(4)
C(46) - H(46B)	0.960(5)	C(46) - H(46C)	0.960(4)
C(25) - H(25)	0.930(4)	C(23) - H(23A)	0.960(5)
C(23) - H(23B)	0.960(4)	C(23) - H(23C)	0.960(5)
C(1) - H(1A)	0.930(5)	C(1) - C(2)	1.381(9)
C(21) - H(21A)	0.960(5)	C(21) - H(21B)	0.960(4)
C(21) - H(21C)	0.960(5)	C(3) - H(3)	0.930(8)
C(3) - C(4)	1.387(10)	C(3) - C(2)	1.347(11)
C(4) - H(4)	0.930(6)	C(2) - H(2)	0.930(6)
C(45) - H(45A)	0.960(6)	C(45) - H(45B)	0.960(6)
C(45) - H(45C)	0.960(6)		

**28a** Bileşiği için hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları (<sup>0</sup>)

C(15)-O(3)-C(20)	117.4(3)	H(4)-N(4)-C(33)	123.8(3)
H(4)-N(4)-C(32)	123.7(3)	C(33)-N(4)-C(32)	112.5(2)
H(1)-N(1)-C(10)	123.3(3)	H(1)-N(1)-C(9)	123.3(3)
C(10)-N(1)-C(9)	113.3(3)	C(17)-O(2)-C(21)	117.4(3)

S(2)-C(33)-N(3)	128.3(2)	S(2)-C(33)-N(4)	124.7(2)
N(3)-C(33)-N(4)	106.9(2)	H(34)-C(34)-C(39)	108.4(3)
C(15)-C(14)-C(19)	116.8(3)	C(15)-C(14)-C(11)	126.3(3)
C(19)-C(14)-C(11)	116.7(3)	C(34)-C(39)-C(40)	125.8(3)
C(34)-C(39)-C(38)	117.2(3)	C(40)-C(39)-C(38)	116.9(3)
O(3)-C(15)-C(14)	116.7(3)	O(3)-C(15)-C(16)	122.1(3)
C(14)-C(15)-C(16)	121.2(3)	C(14)-C(19)-H(19)	118.7(3)
C(14)-C(19)-C(18)	122.7(3)	H(19)-C(19)-C(18)	118.7(3)
H(12)-C(12)-C(22)	107.8(3)	H(12)-C(12)-C(13)	107.8(3)
C(22)-C(12)-C(13)	115.2(3)	O(10)-C(32)-N(4)	126.3(3)
O(10)-C(32)-C(31)	127.6(3)	N(4)-C(32)-C(31)	105.9(3)
H(35)-C(35)-C(36)	107.9(3)	H(35)-C(35)-C(37)	107.9(3)
C(36)-C(35)-C(37)	114.9(3)	C(14)-C(11)-H(11)	108.3(3)
C(32)-C(31)-C(36)	120.1(3)	C(35)-C(36)-C(31)	101.3(2)
C(35)-C(36)-H(36A)	111.5(3)	C(35)-C(36)-H(36B)	111.5(3)
C(31)-C(36)-H(36A)	111.5(3)	C(31)-C(36)-H(36B)	111.5(3)
H(36A)-C(36)-H(36B)	109.3(3)	S(1)-C(10)-N(2)	128.6(2)
S(1)-C(10)-N(1)	124.8(2)	N(2)-C(10)-N(1)	106.6(3)
O(9)-C(40)-C(39)	117.2(3)	O(9)-C(40)-C(41)	121.6(3)
C(39)-C(40)-C(41)	121.2(3)	C(39)-C(38)-H(38)	119.0(3)
C(39)-C(38)-C(43)	122.1(3)	H(38)-C(38)-C(43)	119.0(3)
O(6)-C(37)-O(7)	124.8(3)	O(6)-C(37)-C(35)	109.6(3)
O(7)-C(37)-C(35)	125.6(3)	O(5)-C(22)-O(4)	124.2(3)
O(5)-C(22)-C(12)	109.4(3)	O(4)-C(22)-C(12)	126.4(3)
C(19)-C(18)-H(18)	120.6(3)	C(19)-C(18)-C(17)	118.8(3)
H(18)-C(18)-C(17)	120.6(3)	C(12)-C(13)-H(13A)	111.7(3)
C(12)-C(13)-H(13B)	111.7(3)	C(12)-C(13)-C(8)	100.2(3)
H(13A)-C(13)-H(13B)	109.5(3)	H(13A)-C(13)-C(8)	111.7(3)
H(13B)-C(13)-C(8)	111.7(3)	C(42)-O(8)-C(45)	118.8(4)
C(30)-C(29)-C(24)	122.0(3)	C(30)-C(29)-C(28)	120.9(3)
C(24)-C(29)-C(28)	117.1(3)	O(1)-C(9)-N(1)	127.0(3)
O(1)-C(9)-C(8)	127.1(3)	N(1)-C(9)-C(8)	105.6(3)
C(13)-C(8)-C(9)	120.7(3)	C(15)-C(16)-H(16)	119.9(3)
C(15)-C(16)-C(17)	120.3(3)	H(16)-C(16)-C(17)	119.9(3)
O(2)-C(17)-C(18)	125.4(3)	O(2)-C(17)-C(16)	114.4(3)
C(18)-C(17)-C(16)	120.2(3)	C(29)-C(30)-H(30A)	108.2(3)
C(29)-C(30)-H(30B)	108.2(3)	H(30A)-C(30)-H(30B)	107.3(3)
C(38)-C(43)-H(43)	120.3(4)	C(38)-C(43)-C(42)	119.4(3)

H(43)-C(43)-C(42)	120.3(4)	H(7A)-C(7)-H(7B)	107.5(3)
H(7A)-C(7)-C(6)	108.5(4)	H(7B)-C(7)-C(6)	108.5(3)
C(7)-C(6)-C(5)	120.6(3)	C(7)-C(6)-C(1)	121.9(4)
C(5)-C(6)-C(1)	117.5(4)	O(8)-C(42)-C(43)	116.4(4)
O(8)-C(42)-C(41)	123.3(4)	C(43)-C(42)-C(41)	120.3(4)
O(3)-C(20)-H(20A)	109.5(3)	O(3)-C(20)-H(20B)	109.5(3)
O(3)-C(20)-H(20C)	109.5(3)	H(20A)-C(20)-H(20B)	109.5(3)
H(20A)-C(20)-H(20C)	109.5(4)	H(20B)-C(20)-H(20C)	109.5(4)
C(40)-C(41)-C(42)	120.1(3)	C(40)-C(41)-H(41)	119.9(4)
C(42)-C(41)-H(41)	119.9(4)	C(29)-C(24)-H(24)	119.3(4)
C(29)-C(24)-C(25)	121.4(4)	H(24)-C(24)-C(25)	119.3(4)
C(29)-C(28)-H(28)	119.4(4)	C(29)-C(28)-C(27)	121.3(4)
H(28)-C(28)-C(27)	119.3(4)	H(26)-C(26)-C(27)	120.1(5)
H(26)-C(26)-C(25)	120.1(5)	C(27)-C(26)-C(25)	119.8(4)
C(6)-C(5)-H(5)	118.9(4)	C(6)-C(5)-C(4)	122.3(4)
H(5)-C(5)-C(4)	118.9(5)	C(28)-C(27)-C(26)	120.0(4)
C(28)-C(27)-H(27)	120.0(4)	C(26)-C(27)-H(27)	120.0(4)
H(44A)-C(44)-H(44B)	109.5(4)	H(44A)-C(44)-H(44C)	109.5(4)
H(44B)-C(44)-H(44C)	109.5(4)	H(46A)-C(46)-H(46B)	109.5(4)
H(46A)-C(46)-H(46C)	109.5(4)	H(46B)-C(46)-H(46C)	109.5(4)
C(24)-C(25)-C(26)	120.3(4)	C(24)-C(25)-H(25)	119.8(5)
C(26)-C(25)-H(25)	119.8(5)	H(23A)-C(23)-H(23B)	109.5(4)
H(23A)-C(23)-H(23C)	109.5(4)	H(23B)-C(23)-H(23C)	109.5(4)
C(6)-C(1)-H(1A)	119.7(5)	C(6)-C(1)-C(2)	120.6(5)
H(1A)-C(1)-C(2)	119.7(5)	O(2)-C(21)-H(21A)	109.5(4)
O(2)-C(21)-H(21B)	109.5(4)	O(2)-C(21)-H(21C)	109.5(4)
H(21A)-C(21)-H(21B)	109.5(4)	H(21A)-C(21)-H(21C)	109.5(5)
H(21B)-C(21)-H(21C)	109.5(4)	H(3)-C(3)-C(4)	120.1(8)
H(3)-C(3)-C(2)	120.1(8)	C(4)-C(3)-C(2)	119.9(7)
C(5)-C(4)-C(3)	118.5(6)	C(5)-C(4)-H(4)	120.8(6)
C(3)-C(4)-H(4)	120.8(6)	C(1)-C(2)-C(3)	121.2(6)
C(1)-C(2)-H(2)	119.4(8)	C(3)-C(2)-H(2)	119.4(7)
O(8)-C(45)-H(45A)	109.5(5)	O(8)-C(45)-H(45B)	109.5(5)
O(8)-C(45)-H(45C)	109.5(5)	H(45A)-C(45)-H(45B)	109.5(6)
H(45A)-C(45)-H(45C)	109.5(6)	H(45B)-C(45)-H(45C)	109.5(5)



28a Bileşiminin Torsiyon açıları

C(20) - O(3) - C(15) - C(14)	-160.9	C(17) - O(2) - C(21) - H(21B)	-171.7
C(20) - O(3) - C(15) - C(16)	20.0	C(17) - O(2) - C(21) - H(21C)	68.3
C(15) - O(3) - C(20) - H(20A)	-68.6	H(34) - C(34) - C(39) - C(40)	-161.3
C(15) - O(3) - C(20) - H(20B)	171.4	H(34) - C(34) - C(39) - C(38)	22.4
C(15) - O(3) - C(20) - H(20C)	51.4	C(19) - C(14) - C(15) - O(3)	-179.7
H(4) - N(4) - C(33) - S(2)	-10.7	C(15) - C(14) - C(19) - H(19)	-177.8
H(4) - N(4) - C(33) - N(3)	170.9	C(15) - C(14) - C(19) - C(18)	2.2
H(4) - N(4) - C(32) - O(10)	10.0	C(19) - C(14) - C(15) - C(16)	-0.6
H(4) - N(4) - C(32) - C(31)	-165.9	C(11) - C(14) - C(15) - O(3)	-4.5
C(32) - N(4) - C(33) - S(2)	169.3	C(15) - C(14) - C(11) - H(11)	159.6
C(33) - N(4) - C(32) - O(10)	-170.0	C(11) - C(14) - C(15) - C(16)	174.6
C(32) - N(4) - C(33) - N(3)	-9.1	C(11) - C(14) - C(19) - H(19)	6.5
C(33) - N(4) - C(32) - C(31)	14.1	C(19) - C(14) - C(11) - H(11)	-25.2
H(1) - N(1) - C(10) - S(1)	7.6	C(11) - C(14) - C(19) - C(18)	-173.5
H(1) - N(1) - C(10) - N(2)	-173.6	C(34) - C(39) - C(40) - O(9)	2.8
H(1) - N(1) - C(9) - O(1)	-5.3	C(34) - C(39) - C(40) - C(41)	-176.9
H(1) - N(1) - C(9) - C(8)	169.2	C(34) - C(39) - C(38) - H(38)	-3.9
C(9) - N(1) - C(10) - S(1)	-172.4	C(34) - C(39) - C(38) - C(43)	176.1
C(10) - N(1) - C(9) - O(1)	174.7	C(38) - C(39) - C(40) - O(9)	179.1
C(9) - N(1) - C(10) - N(2)	6.4	C(40) - C(39) - C(38) - H(38)	179.4
C(10) - N(1) - C(9) - C(8)	-10.8	C(40) - C(39) - C(38) - C(43)	-0.5
C(21) - O(2) - C(17) - C(18)	-7.8	C(38) - C(39) - C(40) - C(41)	-0.6
C(21) - O(2) - C(17) - C(16)	170.8	O(3) - C(15) - C(16) - H(16)	-2.3
C(17) - O(2) - C(21) - H(21A)	-51.7	O(3) - C(15) - C(16) - C(17)	177.7
C(14) - C(15) - C(16) - H(16)	178.6	H(38) - C(38) - C(43) - C(42)	-179.1
C(14) - C(15) - C(16) - C(17)	-1.4	C(19) - C(18) - C(17) - O(2)	178.3
C(14) - C(19) - C(18) - H(18)	178.2	C(19) - C(18) - C(17) - C(16)	-0.2
C(14) - C(19) - C(18) - C(17)	-1.8	H(18) - C(18) - C(17) - O(2)	-1.7
H(19) - C(19) - C(18) - H(18)	-1.8	H(18) - C(18) - C(17) - C(16)	179.8
H(19) - C(19) - C(18) - C(17)	178.2	C(12) - C(13) - C(8) - C(9)	-149.2
H(12) - C(12) - C(22) - O(5)	45.7	H(13A) - C(13) - C(8) - C(9)	92.3
H(12) - C(12) - C(22) - O(4)	-134.8	H(13B) - C(13) - C(8) - C(9)	-30.7

H(12) - C(12) - C(13) - H(13A)	45.7	C(45) - O(8) - C(42) - C(43)	-174.7
H(12) - C(12) - C(13) - H(13B)	168.7	C(45) - O(8) - C(42) - C(41)	4.2
H(12) - C(12) - C(13) - C(8)	-72.8	C(42) - O(8) - C(45) - H(45A)	-58.3
C(13) - C(12) - C(22) - O(5)	166.0	C(42) - O(8) - C(45) - H(45B)	-178.2
C(13) - C(12) - C(22) - O(4)	-14.4	C(42) - O(8) - C(45) - H(45C)	61.8
C(22) - C(12) - C(13) - H(13A)	-74.7	C(24) - C(29) - C(30) - H(30A)	-29.2
C(22) - C(12) - C(13) - H(13B)	48.4	C(24) - C(29) - C(30) - H(30B)	-145.2
C(22) - C(12) - C(13) - C(8)	166.8	C(30) - C(29) - C(24) - H(24)	-2.1
O(10) - C(32) - C(31) - C(36)	57.5	C(30) - C(29) - C(24) - C(25)	177.9
N(4) - C(32) - C(31) - C(36)	-126.7	C(28) - C(29) - C(30) - H(30A)	148.6
H(35) - C(35) - C(36) - C(31)	74.5	C(28) - C(29) - C(30) - H(30B)	32.6
H(35) - C(35) - C(36) - H(36A)	-44.2	C(30) - C(29) - C(28) - H(28)	2.1
H(35) - C(35) - C(36) - H(36B)	-166.8	C(30) - C(29) - C(28) - C(27)	-177.9
H(35) - C(35) - C(37) - O(6)	-51.9	C(28) - C(29) - C(24) - H(24)	-179.9
H(35) - C(35) - C(37) - O(7)	128.2	C(24) - C(29) - C(28) - H(28)	179.9
C(36) - C(35) - C(37) - O(6)	-172.4	C(24) - C(29) - C(28) - C(27)	-0.1
C(36) - C(35) - C(37) - O(7)	7.7	C(28) - C(29) - C(24) - C(25)	0.1
C(37) - C(35) - C(36) - C(31)	-165.0	O(1) - C(9) - C(8) - C(13)	-61.8
C(37) - C(35) - C(36) - H(36A)	76.3	N(1) - C(9) - C(8) - C(13)	123.7
C(37) - C(35) - C(36) - H(36B)	-46.3	C(15) - C(16) - C(17) - O(2)	-176.9
C(32) - C(31) - C(36) - C(35)	145.2	C(15) - C(16) - C(17) - C(18)	1.8
C(32) - C(31) - C(36) - H(36A)	-96.1	H(16) - C(16) - C(17) - O(2)	3.1
C(32) - C(31) - C(36) - H(36B)	26.5	H(16) - C(16) - C(17) - C(18)	-178.2
O(9) - C(40) - C(41) - C(42)	-178.3	C(38) - C(43) - C(42) - O(8)	178.8
O(9) - C(40) - C(41) - H(41)	1.7	C(38) - C(43) - C(42) - C(41)	-0.1
C(39) - C(40) - C(41) - C(42)	1.4	H(43) - C(43) - C(42) - O(8)	-1.2
C(39) - C(40) - C(41) - H(41)	-178.6	H(43) - C(43) - C(42) - C(41)	179.9
C(39) - C(38) - C(43) - H(43)	-179.1	H(7A) - C(7) - C(6) - C(5)	-36.6
C(39) - C(38) - C(43) - C(42)	0.9	H(7A) - C(7) - C(6) - C(1)	142.9
H(38) - C(38) - C(43) - H(43)	0.9	H(7B) - C(7) - C(6) - C(5)	-153.2
H(7B) - C(7) - C(6) - C(1)	26.3	H(26) - C(26) - C(25) - C(24)	-179.7
C(7) - C(6) - C(5) - H(5)	0.1	H(26) - C(26) - C(25) - H(25)	0.3
C(7) - C(6) - C(5) - C(4)	-179.9	C(27) - C(26) - C(25) - C(24)	0.3
C(7) - C(6) - C(1) - H(1A)	0.6	C(25) - C(26) - C(27) - C(28)	-0.3
C(7) - C(6) - C(1) - C(2)	-179.4	C(25) - C(26) - C(27) - H(27)	179.7
C(1) - C(6) - C(5) - H(5)	-179.4	C(27) - C(26) - C(25) - H(25)	-179.7
C(5) - C(6) - C(1) - H(1A)	-179.9	C(6) - C(5) - C(4) - C(3)	-0.8
C(1) - C(6) - C(5) - C(4)	0.6	C(6) - C(5) - C(4) - H(4)	179.2

C(5) - C(6) - C(1) - C(2)	0.1	H(5) - C(5) - C(4) - C(3)	179.2
O(8) - C(42) - C(41) - C(40)	-179.8	H(5) - C(5) - C(4) - H(4)	-0.8
O(8) - C(42) - C(41) - H(41)	0.2	C(6) - C(1) - C(2) - C(3)	-0.7
C(43) - C(42) - C(41) - C(40)	-1.0	C(6) - C(1) - C(2) - H(2)	179.3
C(43) - C(42) - C(41) - H(41)	179.0	H(1A) - C(1) - C(2) - C(3)	179.3
C(29) - C(24) - C(25) - C(26)	-0.2	H(1A) - C(1) - C(2) - H(2)	-0.7
C(29) - C(24) - C(25) - H(25)	179.8	H(3) - C(3) - C(4) - C(5)	-179.8
H(24) - C(24) - C(25) - C(26)	179.8	H(3) - C(3) - C(4) - H(4)	0.2
H(24) - C(24) - C(25) - H(25)	-0.2	H(3) - C(3) - C(2) - C(1)	-179.4
C(29) - C(28) - C(27) - C(26)	0.2	H(3) - C(3) - C(2) - H(2)	0.6
C(29) - C(28) - C(27) - H(27)	-179.8	C(2) - C(3) - C(4) - C(5)	0.2
H(28) - C(28) - C(27) - C(26)	-179.8	C(4) - C(3) - C(2) - C(1)	0.6
H(28) - C(28) - C(27) - H(27)	0.2	C(2) - C(3) - C(4) - H(4)	-179.8
H(26) - C(26) - C(27) - C(28)	179.7	C(4) - C(3) - C(2) - H(2)	-179.4
H(26) - C(26) - C(27) - H(27)	-0.3		

## ÖZGEÇMİŞ

Samet POYRAZ 1988 yılında Nevşehir’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini İstanbul’da tamamladı. Samet POYRAZ 2007-2012 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü’nde lisans eğitimini tamamladı. Yüksek lisans eğitimine 2012 yılında İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Anabilim Dalı’nda başladı ve 2013 yılında Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Anabilim Dalı’nda Araştırma Görevlisi olarak devam etti. Halen Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Anabilim Dalı’nda lisansüstü eğitimine devam etmektedir.