

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

**PİROLİDİN HALKASI BULUNDURAN FUSED YAPIDA  
TİYOHİDANTOİN TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ,  
KARAKTERİZASYONU, ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİ  
VE POTANSİYOMETRİK TİTRASYON METODUYLA  
İYONİZASYON SABİTLERİNİN İNCELENMESİ**

Yahya NURAL

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. H. Ali DÖNDAŞ

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
BAP-SBE AKB (YN) 2009-3 DR nolu proje olarak desteklenmiştir.

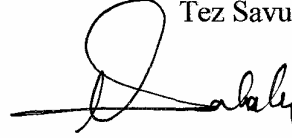
Tez No: 18

MERSİN – 2011

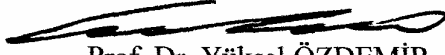
## Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Analitik Kimya Anabilim Dalı Doktora Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan "Pirrolidin Halkası Bulunduran Fused Yapıda Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Sentezi Karakterizasyonu Antimikrobiyal Özellikleri ve Potansiyometrik Titrasyon Metoduyla İyonizasyon Sabitlerinin İncelenmesi" başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 11/05/2011



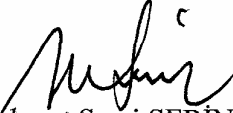
Prof. Dr. Nureddin ÇOLAK  
Mustafa Kemal Üniversitesi  
Jüri Başkanı




Prof. Dr. Yüksel ÖZDEMİR  
Mersin Üniversitesi  
Jüri Üyesi



Prof. Dr. H. Ali DÖNDAŞ  
Mersin Üniversitesi  
Jüri Üyesi



Doç. Dr. Mehmet Sami SERİN  
Mersin Üniversitesi  
Jüri Üyesi



Doç. Dr. F. Nazlı DİNCER KAYA  
Mersin Üniversitesi  
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 23.05.2011 tarih ve 2011/168..sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü  
İmza Mühür



## TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim süresince sabır ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü bilgi ve birikiminden yararlandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. H. Ali DÖNDAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmamda yapılan bazı analizlerdeki katkılarından dolayı Leeds Üniversitesi öğretim üyelerinden sayın Prof. Dr. Ronald GRIGG'e teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarım sırasında yakın ilgisini gördüğüm değerli arkadaşım Uzm. Tuncay İNCE'ye teşekkürlerimi sunarım.

Yapı analiz çalışmalarındaki katkılarından dolayı Mersin Üniversitesi İleri Teknoloji Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne ve X-ışınları kırımını analizlerinin yapılmasındaki yardımlarından dolayı Atatürk Üniversitesi Kimya Bölümü öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Ertan ŞAHİN'e teşekkür ederim.

Ayrıca biyoaktivite çalışmaları sırasında bana laboratuvarlarını kullanma izni veren ve bana yardımcı olan Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri sayın Doç. Dr. Mehmet Sami SERİN ve Yrd. Doç. Dr. Aylin DÖĞEN'e çok teşekkür ederim.

Bileşiklerin iyonizasyon sabitlerinin belirlenmesindeki katkılarından dolayı Çukurova Üniversitesi öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Selahattin SERİN ve Gaziosmanpaşa Üniversitesi öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Hayati SARI'ya teşekkür ederim.

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

Ayrıca tezimin araştırma projesi olarak desteklenmesini sağlayan Mersin Üniversitesi Araştırma Fonu'na (BAP-SBE AKB(YN) 2009-3 DR) teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ŞEMALAR DİZİNİ.....	xiv
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	xvii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xviii
ÖZET.....	xx
ABSTRACT.....	xxi
<b>1.GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİ.....</b>	<b>3</b>
2.1. Tiyohidantoinler ve Prolidinler .....	3
2.1.1. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Biyolojik Etkileri .....	5
2.1.2. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Sentez Yöntemleri.....	13
2.1.2.1. Aminoasitlerden Eldesi.....	14
2.1.2.2. Tiyüre Türevi Bileşiklerden Eldesi.....	16
2.1.2.3. <i>N</i> -Benzoil Tiyokarbamoil Türevi Bileşiklerden Eldesi.....	19
2.1.2.4. 2,4-Ditiyohidantoinlerden Eldesi.....	21
2.1.2.5. Hidantoinlerden Eldesi.....	22
2.1.2.6. Prolidin Yapısı Bulunduran Bileşiklerden Eldesi.....	22
2.1.2.7. Tiyosemikarbazonlardan Eldesi.....	24
2.1.2.8. Hidrazin Karbamat Türevi Bileşiklerden Eldesi.....	25
2.1.2.9. Tetrahidro- $\beta$ -karbolinlerden Eldesi.....	26
2.1.2.10. Azidoesterlerden Eldesi.....	27
2.1.2.11. Sıvı Faz Kombinatoriyal Eldeleri.....	28
2.1.2.12. Üç Bileşen Bulunduran Tek Reaksiyon Kabında Eldesi.....	29
2.1.3 Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerden İlaç ve Alkaloidlerin Sentezi.....	30
2.2. İyonizasyon Sabiti.....	35

2.2.1. İyonizasyon Sabitinin Belirlenmesi.....	35
2.2.1.1. Potansiyometrik Yöntem.....	36
2.2.1.2. Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopi Yöntemi.....	37
2.2.1.3. Kapiler Elektroforez Yöntemi.....	38
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>40</b>
<b>3.1. GEREÇ.....</b>	<b>40</b>
3.1.1. Sentezlenen Bileşiklerin Eldesinde Kullanılan Kimyasallar.....	40
3.1.2. Antimikrobiyal Aktivite Testlerinde Kullanılan Kimyasallar.....	43
3.1.3. İyonizasyon Sabitlerinin Belirlenmesinde Kullanılan Kimyasallar.....	44
3.1.4. Yapı Tayininde Kullanılan Cihazlar.....	44
3.1.5. İyonizasyon Sabitlerinin Belirlenmesinde Kullanılan Cihazlar.....	45
<b>3.2. YÖNTEM.....</b>	<b>46</b>
3.2.1. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Eldesi.....	46
3.2.1.1. Pirolidin Türevi Bileşiklerin Sentezi.....	46
3.2.1.2. Aminokarbotiyol Pirolidin Türevi Bileşiklerin Sentezi.....	47
3.2.1.3. Fused Yapıda Pirolidin Halkası Bulunduran Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Sentezi.....	47
3.2.2. Yapı Aydınlatmada Kullanılan Analitik Teknikler.....	56
3.2.3. Antibakteriyel ve Antifungal Testler.....	56
3.2.3.1. Besiyeri ve Mikroorganizma Süspansiyonlarının Hazırlanması..	56
3.2.4. Potansiyometrik Titrasyon Metoduyla İyonizasyon Sabitlerinin Belirlenmesi.....	57
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>59</b>
4.1. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Karakterizasyonu.....	59
4.1.1. Yeni Pirolidin Bileşiklerinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR, MS ve Elementel Analiz Verileri.....	59
4.1.1.1. Metil 5-(4-klorofenil)-2-fenil-4-(fenilsülfonil)pirolidin-2- karboksilat .....	59
4.1.1.2. Metil 2-benzil-4-(metilsülfonil)-5-fenilpirolidin-2-karboksilat...	60
4.1.1.3. Dimetil 2-benzil-5-(piridin-2-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat.....	60
4.1.1.4. Metil 6a-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-oktahidro-4,6-diokso-2,5- difenilpirolo[3,4- <i>b</i> ]pirol-3-karboksilat.....	61

4.1.2. Arilaminokarbotiyol Pirolidin Yeni Bileşiklerinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, MS, FT- IR ve Elementel Analiz Verileri.....	62
4.1.2.1. Metil 1-((benzamido)karbo- <i>N</i> -tiyol)-5-(4-klorofenil)-2- fenil-4-(fenilsülfonil)pirolidin-2-karboksilat.....	62
4.1.2.2. Metil 2-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-1-((benzamido)karbo- <i>N</i> -tiyol)-5-fenil-4-(fenilsülfonil)pirolidin-2-karboksilat.....	63
4.1.2.3. Metil 1-((benzamido)karbo- <i>N</i> -tiyol)-2-benzil-4-(metilsülfonil)-5-fenilpirolidin-2-karboksilat.....	64
4.1.2.4. Dimethyl 1-((benzamido)karbo- <i>N</i> -tiyol)-2-benzil-5-(piridin-3-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat.....	64
4.1.2.5. Etil 1-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-((benzamido)karbo- <i>N</i> -tiyol)-oktahidro-4,6-diokso-3,5-difenilpirolo[3,4- <i>c</i> ]pirol-1-karboksilat.....	65
4.1.3. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, MS, FT- IR ve Elementel Analiz Verileri.....	67
4.1.3.1. Metil heksahidro-7a-metil-5-(2-naftalin)-1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	67
4.1.3.1.1. <i>Z</i> -Metil heksahidro-7a-metil-5-(2-naftalin)-1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat....	67
4.1.3.1.2. <i>E</i> -Metil heksahidro-7a-metil-5-(2-naftalin)-1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat...	68
4.1.3.2. Metil 7a-fenil-heksahidro-5-(4-klorofenil)-1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	68
4.1.3.2.1. <i>Z</i> -Metil 7a-fenil-heksahidro-5-(4-klorofenil)-1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	68
4.1.3.2.2. <i>E</i> -Metil 7a-fenil-heksahidro-5-(4-klorofenil)-1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat....	69
4.1.3.3. 7a-Fenil-6-(fenilsülfonil)-5-(4-klorofenil)-hekzhidro-3-tiyookso-pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-1-on.....	70
4.1.3.3.1. <i>Z</i> -7a-Fenil-6-(fenilsülfonil)-5-(4-klorofenil)-hekzhidro-3-tiyookso-pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-1-on.....	70

4.1.3.3.2. <i>E</i> -7a-Fenil-6-(fenilsulfonil)-5-(4-klorofenil)- hekzahidro-3-tiyooksopirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-1-on.....	70
4.1.3.4. Metil heksahidro-5,7a-difenil-1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> - pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	71
4.1.3.4.1. <i>Z</i> -Metil heksahidro-5,7a-difenil-1-okso-3-tiyookso- 1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	71
4.1.3.4.2. <i>E</i> -Metil heksahidro-5,7a-difenil-1-okso-3-tiyo okso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	72
4.1.3.5. Metil heksahidro-7a-fenil-5-(2-naftalin)-1-okso-3- tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	72
4.1.3.5.1. <i>Z</i> -Metil heksahidro-7a-fenil-5-(2-naftalin)-1-okso- 3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat....	72
4.1.3.5.2. <i>E</i> -Metil heksahidro-7a-fenil-5-(2-naftalin)-1-okso- 3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	73
4.1.3.6. Metil 7a-benzil-heksahidro-5-(4-metoksifenil)-1-okso-3- tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	74
4.1.3.6.1. <i>Z</i> -Metil 7a-benzil-heksahidro-5-(4-metoksifenil)- 1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6- karboksilat.....	74
4.1.3.6.2. <i>E</i> -Metil 7a-benzil-heksahidro-5-(4-metoksifenil)- 1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6- karboksilat.....	74
4.1.3.7. Metil 7a-benzil-heksahidro-1-okso-5-fenil-3-tiyookso- 1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	75
4.1.3.7.1. <i>Z</i> -Metil 7a-benzil-heksahidro-1-okso-5-fenil-3- tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	75
4.1.3.7.2. <i>E</i> -Metil 7a-benzil-heksahidro-1-okso-5-fenil-3- tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	76
4.1.3.8. 5-Fenil-6-(fenilsulfonil)-7a-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)- heksahidro-3-tiyooksopirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-1-on.....	76
4.1.3.8.1. <i>Z</i> -5-Fenil-6-(fenilsulfonil)-7a-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)- heksahidro-3-tiyooksopirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-1-on.....	77

4.1.3.8.2. <i>E</i> -5-Fenil-6-(fenilsülfonil)-7a-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)- hekzahidro-3-tiyookspirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-1-on.....	77
4.1.3.9. 7a-Benzil-hekzahidro-6-(metilsülfonil)-5-fenil-3- tiyookspirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-1-on.....	78
4.1.3.9.1. <i>Z</i> -7a-Benzil-hekzahidro-6-(metilsülfonil)-5-fenil -3-tiyookspirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-1-on.....	78
4.1.3.9.2. <i>E</i> -7a-Benzil-hekzahidro-6-(metilsülfonil)-5- fenil-3-tiyookspirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol- 1-on.....	79
4.1.3.10. Metil 7a-benzil-hekzahidro-1-okso-5-(piridin-3-il)-3- tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	79
4.1.3.10.1. <i>Z</i> -Metil 7a-benzil-hekzahidro-1-okso-5-(piridin-3-il) -3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat...80	80
4.1.3.10.2. <i>E</i> -Metil 7a-benzil-hekzahidro-1-okso-5-(piridin-3-il) -3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat....80	80
4.1.3.11. Metil 7-(fenilkarbamoil)-7a-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)- hekzahidro-1-okzo-5-fenil-3-tiyookzo-1 <i>H</i> -pirolo [1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	81
4.1.4. Tiyokarbamoil Pirolidin Bileşığının <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, MS, ve FT- IR Verileri.....	82
4.1.4.1. Metil 6a-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-oktahidro-4,6-diokzo-2,5- difenil-1-tiyokarbamoilpirolo[3,4- <i>b</i> ]pirol-3-karboksilat.....	82
4.2. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları.....	83
4.2.1. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları.....	83
4.3. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Potansiyometrik Titrasyon Metoduyla İyonizasyon Sabitlerinin Belirlenmesi .....	86
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>110</b>
5.1. Tiyohidantoin-Pirolidin Türevi Bileşiklerin Sentezi İçin Gerekli Bileşikler...110	110
5.1.1. Pirolidin Türevi Bileşikler.....	110
5.1.2. Arilaminokarbotiyol Pirolidin Türevi Bileşikler.....	110
5.1.3. Fused Yapıda Bisiklik Tiyohidantoin-Pirolidin Türevi Bileşikler.....	111



5.1.3.1. <i>Z</i> -Metil heksahidro-7a-metil-5-(2-naftalin)-1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	112
5.1.3.2. <i>E</i> -Metil heksahidro-7a-metil-5-(2-naftalin)-1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	113
5.1.3.3. <i>Z</i> -Metil 7a-fenil-heksahidro-5-(4-klorofenil)-1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	114
5.1.3.4. <i>E</i> -Metil 7a-fenil-heksahidro-5-(4-klorofenil)-1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	115
5.1.3.5. <i>Z</i> -7a-fenil-6-(fenilsülfonil)-5-(4-klorofenil)-heksahidro-3-tiyooksopirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-1-on.....	116
5.1.3.6. <i>E</i> -7a-Fenil-6-(fenilsülfonil)-5-(4-klorofenil)-heksahidro-3-tiyooksopirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-1-on .....	117
5.1.3.7. <i>Z</i> -Metil heksahidro-5,7a-difenil-1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	118
5.1.3.8. <i>E</i> -Metil heksahidro-5,7a-difenil-1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	119
5.1.3.9. <i>Z</i> -Metil heksahidro-7a-fenil-5-(2-naftalin)-1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	120
5.1.3.10. <i>E</i> -Metil heksahidro-7a-fenil-5-(2-naftalin)-1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol -6-karboksilat.....	121
5.1.3.11. <i>Z</i> -Metil 7a-benzil-heksahidro-5-(4-metoksifenil)-1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat .....	122
5.1.3.12. <i>E</i> -Metil 7a-benzil-heksahidro-5-(4-metoksifenil)-1-okso-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	123
5.1.3.13. <i>Z</i> -Metil 7a-benzil-heksahidro-1-okso-5-fenil-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	124
5.1.3.14. <i>E</i> -Metil 7a-benzil-heksahidro-1-okso-5-fenil-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	125
5.1.3.15. <i>Z</i> -5-Fenil-6-(fenilsülfonil)-7a-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-heksahidro-3-tiyooksopirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-1-on.....	126
5.1.3.16. <i>E</i> -5-Fenil-6-(fenilsülfonil)-7a-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-heksahidro-3-tiyooksopirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-1-on.....	127

5.1.3.17. <i>Z</i> -7a-Benzil-hekzahidro-6-(metilsülfonil)-5-fenil-3-tiyooksopirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-1-on.....	128
5.1.3.18. <i>E</i> -7a-Benzil-hekzahidro-6-(metilsülfonil)-5-fenil-3-tiyooksopirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-1-on.....	129
5.1.3.19. <i>Z</i> -Metil 7a-benzil-hekzahidro-1-okso-5-(piridin-3-il)-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	130
5.1.3.20. <i>E</i> -Metil 7a-benzil-hekzahidro-1-okso-5-(piridin-3-il)-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	131
5.1.3.21. Metil 7-(fenilkarbamoil)-7a-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-hekzahidro-1-okso-5-fenil-3-tiyookso-1 <i>H</i> -pirolo [1,2- <i>c</i> ]imidazol-6-karboksilat.....	132
5.1.4. Tiyokarbamoil Pirolidin Türevi Bileşik.....	133
5.1.4.1. Metil 6a-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-oktahidro-4,6-diokzo-2,5-difenil-1-tiyokarbamoilpirolo[3,4- <i>b</i> ]pirol-3-karboksilat.....	133
5.2. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Antibakteriyal/Antifungal Testlerinin Değerlendirilmesi.....	134
5.3. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin İyonizasyon Sabitlerinin Değerlendirilmesi.....	141
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>143</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>146</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>159</b>
EK-1: <b>114c,i,j, 123</b> Bileşiklerinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	159
EK-2: <b>116c,h,i,j</b> ve <b>117</b> Bileşiklerinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	167
EK-3: <b>Z-118a</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	177
EK-4: <b>E-118a</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	179
EK-5: <b>Z-118b</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	181
EK-6: <b>E-118b</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	183
EK-7: <b>Z-118c</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>2</sup> D-COSY, <sup>13</sup> C-NMR, DEPT, FT-IR ve MS Spektrumları.....	185
EK-8: <b>E-118c</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>2</sup> D-COSY, <sup>13</sup> C-NMR, DEPT, FT-IR ve	

MS Spektrumları.....	188
EK-9: <b>Z-118d</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	191
EK-10: <b>E-118d</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	193
EK-11: <b>Z-118e</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	195
EK-12: <b>E-118e</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	197
EK-13: <b>Z-118f</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	199
EK-14: <b>E-118f</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	201
EK-15: <b>Z-118g</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>2</sup> D-COSY, <sup>13</sup> C-NMR, DEPT, HMQC, FT-IR ve MS Spektrumları.....	203
EK-16: <b>E-118g</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>2</sup> D-COSY, <sup>13</sup> C-NMR, DEPT, FT-IR ve MS Spektrumları.....	206
EK-17: <b>Z-118h</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	209
EK-18: <b>E-118h</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	211
EK-19: <b>Z-118i</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	213
EK-20: <b>E-118i</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	215
EK-21: <b>Z-118j</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	217
EK-22: <b>E-118j</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları.....	219
EK-23: <b>120</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>2</sup> D-COSY, <sup>13</sup> C-NMR, DEPT, HMQC, FT-IR ve MS Spektrumları.....	221
EK-24: <b>121</b> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, DEPT, FT-IR ve MS Spektrumları.....	225
EK-25: <b>Z-118a</b> Bileşiğinin X-Işını Kırınımı Verileri .....	228
EK-26: <b>E-118a</b> Bileşiğinin X-Işını Kırınımı Verileri.....	232
EK-27: <b>Z-118j</b> Bileşiğinin X-Işını Kırınımı Verileri .....	238
EK-28: <b>120</b> Bileşiğinin X-Işını Kırınımı Verileri .....	243
EK-29: <b>121</b> Bileşiğinin X-Işını Kırınımı Verileri .....	250
ÖZGEÇMİŞ.....	257

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.2.1.3.1. <b>Z-118a</b> Bileşiğinin ORTEPIII çizimleri. Sıcaklık titreşim elipsoidleri %40 olasılıkla verilmiştir.....	51
Şekil 3.2.1.3.2. <b>E-118a</b> Bileşiğinin ORTEPIII çizimleri. Sıcaklık titreşim elipsoidleri %40 olasılıkla verilmiştir. Basitlik açısından asetonitril çizimde gösterilmemiştir.....	51
Şekil 3.2.1.3.3. <b>Z-118j</b> Bileşiğinin ORTEPIII çizimleri. Sıcaklık titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir.....	52
Şekil 3.2.1.3.4. <b>120</b> Bileşiğinin ORTEPIII çizimleri. Sıcaklık titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir.....	52
Şekil 3.2.1.3.5. <b>121</b> Bileşiğinin ORTEPIII çizimleri. Sıcaklık titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir.....	53
Şekil 4.3.1. <b>118a</b> Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	87
Şekil 4.3.2. <b>118b</b> Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	88
Şekil 4.3.3. <b>118c</b> Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	89
Şekil 4.3.4. <b>118d</b> Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	91
Şekil 4.3.5. <b>118e</b> Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	92
Şekil 4.3.6. <b>118f</b> Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	93
Şekil 4.3.7. <b>118g</b> Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	94
Şekil 4.3.8. <b>118a</b> Bileşiğine ait mL-mV grafiği.....	97
Şekil 4.3.9. <b>118a</b> Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi.....	98
Şekil 4.3.10. <b>118b</b> Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	100
Şekil 4.3.11. <b>118b</b> Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi.....	100
Şekil 4.3.12. <b>118d</b> Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	103
Şekil 4.3.13. <b>118d</b> Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi.....	103
Şekil 4.3.14. <b>118f</b> Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	106

<b>Şekil 4.3.15. 118f</b> Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi.....	106
<b>Şekil 4.3.16. 118j</b> Bileşiğine ait mL-pH grafiği.....	109
<b>Şekil 4.3.17. 118j</b> Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi.....	109
<b>Şekil 5.2.1.</b> Tiyohidantoin türevi bileşiklerin <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25925) bakterisine karşı MİK değerleri (µg/ml).....	135
<b>Şekil 5.2.2.</b> Tiyohidantoin türevi bileşiklerin <i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 6633) bakterisine karşı MİK değerleri (µg/ml).....	136
<b>Şekil 5.2.3.</b> Tiyohidantoin türevi bileşiklerin <i>Aeromonas hydrophila</i> (ATCC 95080) bakterisine karşı MİK değerleri (µg/ml).....	137
<b>Şekil 5.2.4.</b> Tiyohidantoin türevi bileşiklerin <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25923) bakterisine karşı MİK değerleri (µg/ml).....	137
<b>Şekil 5.2.5.</b> Tiyohidantoin türevi bileşiklerin <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 25853) bakterisine karşı MİK değerleri (µg/ml).....	138
<b>Şekil 5.2.6.</b> Tiyohidantoin türevi bileşiklerin <i>Acinetobacter baumannii</i> (ATCC 02026) bakterisine karşı MİK değerleri (µg/ml).....	139
<b>Şekil 5.2.7.</b> Tiyohidantoin türevi bileşiklerin <i>Candida glabrata</i> (ATCC 4322) mantarına karşı MİK değerleri (µg/ml).....	140
<b>Şekil 5.2.8.</b> Tiyohidantoin türevi bileşiklerin <i>Candida parapsilosis</i> (ATCC 22019) mantarına karşı MİK değerleri (µg/ml).....	141

## ŞEMALAR DİZİNİ

<b>Şema 2.1.2.1.1.</b> <i>N</i> -Benzil-2-amino-3-metoksipropionamidinden 1-asetil-3-benzil-5-metoksimetil-2-tiyohidantoin bileşiğinin sentezi.....	14
<b>Şema 2.1.2.1.2.</b> Triptofan aminoasidi metil esterlerinden 5-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metil)-2-tiyohidantoin sentezi.....	15
<b>Şema 2.1.2.1.3.</b> <i>N</i> -Açıl aminoasitlerden 1-açıl-2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin sentezi.....	15
<b>Şema 2.1.2.1.4.</b> $\alpha$ -Amino asitlerin <i>N</i> -açıl türevlerinden 2-tiyohidantoin sentezi.....	16
<b>Şema 2.1.2.1.5.</b> $\alpha$ -Aminoasit esterlerinden <i>N,N</i> -disübstitüe tiyohidantoinlerin sentezi.....	17
<b>Şema 2.1.2.2.1.</b> Tiyoüre türevi bileşiklerden 5,5-diaril- <i>N</i> <sup>3</sup> -sübstitüe-2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin sentezi.....	17
<b>Şema 2.1.2.2.2.</b> Etil tiyoüre bileşiğinden 3-etil-5,5-difenil-2-tiyohidantoin bileşiğinin sentezi.....	17
<b>Şema 2.1.2.2.3.</b> <i>N</i> -Sübstitüe tiyoüre türevi bileşiklerden 3-sübstitüe-2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin eldesi.....	18
<b>Şema 2.1.2.2.4.</b> <i>N,N</i> -Diariltiyoüre türevi bileşiklerinden <i>N,N</i> -disübstitüe-2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin sentezi.....	18
<b>Şema 2.1.2.2.5.</b> Etil (2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -asetil- $\beta$ - <i>D</i> -glukopiranosil)tiyohidantoat bileşiğinden 2-tiyohidantoin nükleozid türevi bileşiğin sentezi.....	19
<b>Şema 2.1.2.3.1.</b> <i>N</i> -Benzoiltiyokarbamoil glisin amid bileşiğinden, 1-(2,2-dimetoksietil)-2-tiyohidantoinin eldesi.....	19
<b>Şema 2.1.2.3.2.</b> <i>N</i> -[(Arilamino)tiyooksometil]-3,5-diklorobenzo[ <i>b</i> ]tiyofen-2-karboksiamid türevi bileşiklerden 1-aril-3-[(3,5-diklorobenzo[ <i>b</i> ]tien-2-il)karbonil]-2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin eldesi.....	20
<b>Şema 2.1.2.3.3.</b> <i>trans</i> -1,4-Diamino-1,4-dimetoksikarbonil-sikloheksan bileşiğinden <i>trans</i> -sikloheksan-1,4-bis-spiro-5',5''-(2',2''-tiyohidantoin) bileşiğinin eldesi.....	21

<b>Şema 2.1.2.4.1.</b> Sikloalkanspiro-5-(2,4-ditiyohidantoin)'den sikloalkanspiro-5-(2-tiyohidantoin) türevi bileşiklerin eldesi.....	21
<b>Şema 2.1.2.5.1.</b> Metil 3-(4-(1-oktil-2,5-diokso-4-fenilimidazolidin-4-il)fenil)akrilat bileşiğinden metil 3-(4-(1-oktil-5-okso-4-fenil-2-tiyohidantoin)fenil)propanoat bileşiğinin eldesi.....	22
<b>Şema 2.1.2.6.1.</b> Prolidin türevi bileşiklerden spirotiyohidantoinlerin eldesi.....	23
<b>Şema 2.1.2.6.2.</b> Tiyohidantoinlerin fused yapıdaki pirolpiridinlerden eldesi.....	23
<b>Şema 2.1.2.7.1.</b> Tiyosemikarbazonlardan tiyohidantoinlerin eldesi.....	25
<b>Şema 2.1.2.8.1.</b> <i>N</i> -Süstitüe maleimidin <i>N,N</i> -disüstitüe 2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin eldesi.....	25
<b>Şema 2.1.2.9.1.</b> 1,2,3,4-Tetrahidro- $\beta$ -karbolin-1-karboksilik asit etil esterinden tiyohidantoin-fused-tetrahidro- $\beta$ -karbolin türevi bileşiklerin sentezi.....	26
<b>Şema 2.1.2.9.2.</b> İyonik sıvı bağlanmış $\beta$ -karbolin türevi bileşiklerden, tiyohidantoin ve tetrahidro- $\beta$ -karbolin yapısı bulunduran tetrasikliklerin eldesi.....	27
<b>Şema 2.1.2.10.1.</b> Azidoesterlerden tiyohidantoinlerin eldesi .....	27
<b>Şema 2.1.2.11.1.</b> 3,5-Disüstitüe tiyohidantoinlerin sıvı faz kombinatoryal sentezi.....	28
<b>Şema 2.1.2.11.2.</b> 3-Süstitüe-2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin sıvı faz kombinatoryal sentezi.....	29
<b>Şema 2.1.2.12.1.</b> Bir tepkime kabında çözücü kullanmadan tiyohidantoin türevi bileşiklerin sentezi.....	29
<b>Şema 2.1.2.12.2.</b> Bir tepkime kabında tiyohidantoin yapısı bulunduran hekza hidro- $\beta$ -karbolin peptidomimetik yapısında bileşiklerin eldesi.....	30
<b>Şema 2.1.3.1.</b> Tiyohidantoin türevi bileşiklerden levamizol analogu bileşiklerin sentezi.....	31
<b>Şema 2.1.3.2.</b> 2-Tiyohidantoininden dispasamid sentezi.....	31
<b>Şema 2.1.3.3.</b> 1-Asetil-3-metil-2-tiyohidantoin bileşiğinden leucettemine B ve lösettemin B türevi bileşiklerin sentezi.....	32
<b>Şema 2.1.3.4.</b> 3-Süstitüe-2-tiyohidantoinlerden tiyoaplisinopsin analoglarının sentezi.....	33
<b>Şema 2.1.3.5.</b> Tiyohidantoin analogundan poliandrokarpamin A ve B'nin sentezi.....	33
<b>Şema 2.1.3.6.</b> Tiyohidantoin türevi bileşik üzerinden indol alkaloidinin sentezi.....	34

<b>Şema 3.2.1.3.1.</b> Siklik arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerden tiyohidantion türevi bileşiklerin sentezi.....	49
<b>Şema 3.2.1.3.2.</b> Bisiklik arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerden tiyohidantion türevi ve tiyokarbamoil pirolidin türevi bileşiklerin sentezi.....	50
<b>Şema 3.2.1.3.3.</b> Bisiklik pirolidin türevi bileşikten halka çevrilmesi sonucu yeni pirolidin türevi bileşiğin sentezi.....	50
<b>Şema 3.2.1.3.4.</b> Bisiklik arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşikten, tiyohidantoin türevi bileşiğin oluşumu için önerilen mekanizma.....	54
<b>Şema 3.2.1.3.5.</b> Bisiklik arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşikten, tiyokarbamoil pirolidin türevi bileşiğin oluşumu için önerilen mekanizma.....	55
<b>Şema 5.3.1.</b> Fused yapıda tiyohidantoin-pirolidin halka sisteminin olası formları.....	142



## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.2.1.1. Bakterilere karşı test edilen tiyohidantoin bileşiklerin MİK değerleri.....	82
Çizelge 4.2.1.2. Mantarlara karşı test edilen tiyohidantoin bileşiklerin MİK değerleri.....	83
Çizelge 4.3.1. 118a Bileşiğine ait I. titrasyon verileri.....	86
Çizelge 4.3.2. 118a Bileşiğinin pKa değeri.....	87
Çizelge 4.3.3. 118b Bileşiğine ait I. titrasyon verileri.....	87
Çizelge 4.3.4. 118b Bileşiğinin pKa değeri.....	88
Çizelge 4.3.5. 118c Bileşiğine ait I titrasyon verileri.....	89
Çizelge 4.3.6. 118c Bileşiğinin pKa değeri.....	90
Çizelge 4.3.7. 118d Bileşiğine ait I. titrasyon verileri.....	90
Çizelge 4.3.8. 118d Bileşiğinin pKa değeri.....	91
Çizelge 4.3.9. 118e Bileşiğine ait I. titrasyon verileri.....	91
Çizelge 4.3.10. 118e Bileşiğinin pKa değeri.....	92
Çizelge 4.3.11. 118f Bileşiğine ait I. titrasyon verileri.....	93
Çizelge 4.3.12. 118f Bileşiğinin pKa değeri.....	94
Çizelge 4.3.13. 118g Bileşiğine ait I. titrasyon verileri.....	94
Çizelge 4.3.14. 118g Bileşiğinin pKa değeri.....	95
Çizelge 4.3.15. 118a Bileşiğine ait titrasyon verileri.....	95
Çizelge 4.3.16. 118a Bileşiğinin pKa değerleri.....	98
Çizelge 4.3.17. 118b Bileşiğine ait titrasyon verileri.....	98
Çizelge 4.3.18. 118b Bileşiğinin pKa değerleri.....	101
Çizelge 4.3.19. 118d Bileşiğine ait titrasyon verileri.....	101
Çizelge 4.3.20. 118d Bileşiğinin pKa değerleri.....	104
Çizelge 4.3.21. 118f Bileşiğine ait titrasyon verileri.....	104
Çizelge 4.3.22. 118f Bileşiğinin pKa değerleri.....	106
Çizelge 4.3.23. 118j Bileşiğine ait titrasyon verileri.....	107
Çizelge 4.3.24. 118j Bileşiğinin pKa değerleri.....	109

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>Ac<sub>2</sub>O</b>	: Asetik anhidrid
<b>AcOH</b>	: Asetik asit
<b>ATCC</b>	: Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu
<b>Bn</b>	: Benzil
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	: Dötörökloroform
<b><sup>2</sup>D-COSY</b>	: İki Boyutlu Homonükleer Korrelasyon Spektroskopisi
<b>DCM</b>	: Diklorometan
<b>DEPT</b>	: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
<b>DMAP</b>	: 4-Dimetilaminopiridin
<b>DMF</b>	: Dimetilformamid
<b>DMSO</b>	: Dimetil Sülfoksit
<b>DPT</b>	: Di-2-piridiltiyonokarbonat
<b>E.N</b>	: Erime noktası
<b>ES</b>	: Elektron Sprey
<b>HMQC</b>	: Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
<b>IPA</b>	: İzopropanol
<b>IR</b>	: İnfrared Spektroskopisi
<b>i-Pr<sub>2</sub>EtN</b>	: Diizopropiletilamin
<b>İTK</b>	: İnce Tabaka Kromatografisi
<b>J</b>	: Jiromanyetik sabiti
<b>MİK</b>	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
<b>MS</b>	: Kütle Spektrometresi
<b><sup>1</sup>H NMR</b>	: Hidrojen-1 (Proton) Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
<b><sup>13</sup>C NMR</b>	: Karbon-13 Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
<b>Ph</b>	: Fenil
<b>TBAH</b>	: Tetra- <i>n</i> -bütilamonyum hidroksit
<b>TBHP</b>	: <i>Tert</i> -bütilhidroperoksit

<b>TEA</b>	: Trietilamin
<b>THF</b>	: Tetrahidrofuran
<b>UV-GB</b>	: Ultraviyole-Görünür Bölge
<b>XRD</b>	: X-Işını kırınımı
<b>brd</b>	: Broad duplet
<b>brs</b>	: Broad singlet
<b>d</b>	: Dublet
<b>dd</b>	: Dubletin dubleti
<b>q</b>	: Kuartet
<b>m</b>	: Multiplet
<b>s</b>	: Singlet
<b>t</b>	: Triplet
<b><math>\Delta</math></b>	: Isı

## ÖZET

Bu çalışmada, polisüstitüe grup bulunduran, pirolidin halkasına fused yapıda bağlanmış bisiklik tiyohidantoin türevi yeni bileşikler sentezlenerek, antimikrobiyal özellikleri ve susuz ortamda potansiyometrik titrasyon metoduyla iyonizasyon sabitleri incelendi.

Birinci aşamada, modifiye edilebilir birçok fonksiyonel grup bulunduran, pirolidine fused yapıda bağlı bisiklik tiyohidantoin halka sistemleri ve tiyokarbamoil pirolidin türevi yeni bileşikler sentezlenip, karakterize edildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ve stereokimyası, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, <sup>2</sup>D-COSY, HMQC, tek kristal XRD, FT-IR, MS, ve elementel analiz gibi analitik tekniklerle aydınlatıldı.

İkinci aşamada, tiyohidantoin-pirolidin türevi yeni bileşiklerin, referans antibiyotik olarak ampisilin kullanılarak, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Aeromonas hydrophila* (ATCC 95080), *Escherichia coli* (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853) ve *Acinetobacter baumannii* (ATCC 02026) gibi bakterilerine karşı yapılan antibakteriyel aktivite çalışmalarında, bileşiklerin MİK değerlerinin 7,81-125 µg/ml arasında değiştiği gözlemlendi. Ayrıca, referans antibiyotik olarak flukonazol kullanılarak, *Candida glabrata* (ATCC 4322) ve *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) gibi mantarlara karşı yapılan antifungal aktivite çalışmalarında ise bileşiklerin MİK değerlerinin 15,62-62,5 µg/ml arasında değiştiği gözlemlendi.

Üçüncü aşamada, yapıları karakterize edilen tiyohidantoin-pirolidin türevi bazı yeni bileşiklerin, 25 ± 0.1 °C'de, titrant olarak tetra-*n*-bütilamonyum hidroksitin kullanılmasıyla susuz izopropil alkol çözücüsünde gerçekleştirilen potansiyometrik titrasyon işlemleri sonucunda, bu bileşiklerin iyonlaşma sabitleri belirlendi. Tiyohidantoin-pirolidin türevi bazı yeni bileşiklerin ise, 25 ± 0.1 °C'de, sodyum klorür ve hidroklorik asit varlığında, etanol:su (20:80) çözücü sisteminde, titrant olarak sodyum hidroksitin kullanılmasıyla da iyonlaşma sabitleri belirlendi. Gerçekleştirilen potansiyometrik titrasyonlar sonucu, Molspin Titrasyon Sistemi ile elde edilen data'lara HYPERQUAD bilgisayar programının uygulanmasıyla iyonlaşma sabitleri belirlendi.

**Anahtar Kelimeler:** Tiyohidantoin, Pirolidin, 1,3-Dipolar Halkalı Katılma, Tiyokarbamoil Pirolidin, Potansiyometrik Titrasyon

## ABSTRACT

In this study, polysubstituted bicyclic thiohydantoin fused to pyrrolidines were prepared and screened for their antimicrobial activity and determined their dissociation constants by using potentiometric titration method in anhydrous medium.

In the first stage, thiohydantoin-pyrrolidine-fused ring systems which containing modifiable many functional groups and thiocarbamoyl pyrrolidine derivatives were prepared and characterized. Structures and stereochemistry of the synthesized compounds were identified by using analytical techniques such as  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , DEPT,  $^2\text{D-COSY}$ , HMQC, single crystal XRD, FT-IR, MS and elemental analysis

In the second stage, the novel thiohydantoin-pyrrolidine derivatives were tested against the bacteria such as *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Aeromonas hydrophila* (ATCC 95080), *Escherichia coli* (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853) and *Acinetobacter baumannii* (ATCC 02026), ampicillin was used as reference antibiotic, the MIC values were observed between 7,81 to 125  $\mu\text{g/ml}$ . The novel compounds were also tested against the fungi such as *Candida glabrata* (ATCC 4322) and *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), fluconazole was used as reference antibiotic, the MIC values were observed between 15,62 to 62,5  $\mu\text{g/ml}$ .

In the third stage, dissociation constants for the characterized novel thiohydantoin-pyrrolidine derivatives were determined by using potentiometric titration method in anhydrous medium in isopropyl alcohol solvent using tetra-*n*-butylammonium hydroxide as titrant at  $25 \pm 0.1$  °C. Dissociation constants for some thiohydantoin-pyrrolidine derivatives were also determined by using potentiometric titration method in the presence of sodium chloride and hydrochloric acid in ethanol:water (20:80) solvent system using sodium hydroxide as titrant at  $25 \pm 0.1$  °C. For the calculate of dissociation constants, HYPERQUAD computer program was applied to data obtained by Molspin Titration System

**Keywords:** Thiohydantoin, Pyrrolidine, 1,3-Dipolar Cycloadditions, Thiocarbamoyl Pyrrolidine, Potentiometric Titration

# 1. GİRİŞ

Hidantoinlerin bir veya iki karbonil grubunun tiyokarbonil grubu ile yer değiştirmiş analogları olan tiyohidantoinler, birçok biyolojik aktiviteye sahip heterosiklik bileşiklerdir (1, 2). Tiyohidantoin ve türevleri, biyoaktif özelliklere sahip olmalarından dolayı, ilaç ve zirai kimyada yaygın olarak kullanılan önemli bir bileşik sınıfını oluştururlar (1-3). Tiyohidantoin analogları arasında en çok dikkat çeken grup olan 2-tiyohidantoin analogları, antimikrobiyal (1, 4, 5), antitümöral (6, 7), antiandrojenik (8), hipolipidemik (9), antimutajenik (10), antiinflamatuvar, immünomodulator (7), antiviral (11, 12), antikonvulsant ve antiepileptik (13) gibi çeşitli etkilere sahiptirler. Bununla birlikte bazı 2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin, glikosidaz (14), aldoz redüktaz (15), glikojen fosforilaz (16), nekroptozis (17) ve yağ asit amid hidrolaz (18-20) inhibitör özelliğine sahip oldukları da literatürde bilinmektedir. Ayrıca 2-tiyohidantoin türevi bileşikler doğal alkaloidlerin sentezinde de önemli bir yere sahiptir (21-24).

Sentezlediğimiz bileşiklerde 2-tiyohidantoin halkasına fused yapıda bağlanmış olan pirolidin halkası da, farmasötik öneme sahip bir çok alkaloidin yapısında bulunmaktadır (25, 26). Pirolidin halkasına farklı fonksiyonel grupların bağlanması ile dört asimetrik karbon içerebilmesi, bu grupların değişkenliği ve daha ileriki modifikasyonlara uygun olmaları, bu yapıyı önemli kılmaktadır (25, 27, 28). Pirolidin türevi bazı bileşikler, antifungal, antibakteriyel (29-31), antitümöral (32, 33), antiviral (34, 35), antidepresan (36, 37), insektisidal ve antihelmintik (38) gibi çeşitli biyoaktif özellik gösteren bileşiklerin yapılarında bulunmaktadır. Ayrıca çocukların nötropenik enfeksiyonlarında ve menenjitin tedavisinde kullanılan meropenemin yapısında da bulunduğu literatürde bilinmektedir (39, 40).

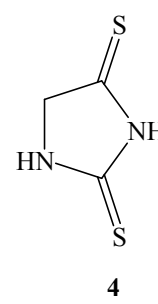
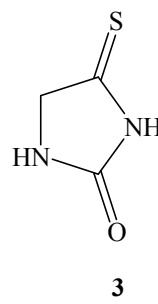
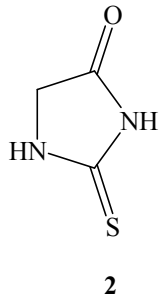
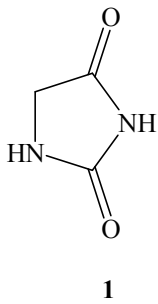
Birçok biyoaktif bileşiğin yapısında bulunan pirolidin ve 2-tiyohidantoin yapılarını bulunduran, potansiyel biyoaktif, fused yapıda bisiklik tiyohidantoin-pirolidin halka sistemlerinin sentezi önem arz etmektedir.

Tez çalışmasının birinci aşamasında, biyoaktivite için önemli olabilecek ve değiştirilebilir birçok süstitüe grup bulunduran pirolidin halkasına fused yapıda bağlanmış yeni tiyohidantoin türevi bileşiklerin elde edilmesi amaçlanmıştır. Bunun için daha önceki çalışmalarımızda sentezlediğimiz ve yeni pirolidin türevi bileşiklerin, çeşitli benzoilizotiyosiyanat bileşikleri ile tepkimeleri sonucu elde edilen aminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerin, baz varlığında halkalaşma tepkimeleri sonucunda birçok süstitüe grup bulunduran, fused yapıda tiyohidantoin-pirolidin halka sistemlerinin sentezi amaçlanmıştır. Sentezlenecek fused yapıda tiyohidantoin-pirolidin türevi yeni bileşiklerin yapıları, nükleer magnetik rezonans spektroskopisi ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , DEPT,  $^2\text{D-COSY}$ , HMQC), tek kristal X-ışını kırınımı (tek kristal-XRD) spektroskopisi, fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi (FT-IR), kütle spektrometrisi (MS) ve elementel analiz gibi çeşitli analitik teknikler kullanılarak aydınlatılması planlandı. İkinci aşamada, tiyohidantoin-pirolidin türevi bileşiklerin, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925) ve *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) Gram (+) bakterileri ile *Aeromonas hydrophila* (ATCC 95080), *Escherichia coli* (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853) ve *Acinetobacter baumannii* (ATCC 02026) Gram (-) bakterilerine karşı antibakteriyel aktiviteleri; *Candida glabrata* (ATCC 4322) ve *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) gibi mantarlara karşı da antifungal aktivitelerinin incelenmesi planlandı. Antibakteriyel aktivite çalışmaları sırasında referans antibiyotik olarak ampisilin, antifungal aktivite çalışmalarında ise referans antibiyotik olarak flukonazol bileşiklerinin aktiviteleri ile karşılaştırılarak değerlendirmeler yapılacaktır. Tez çalışmasının son aşamasında ise, biyoaktif bileşikler için, özellikle etken maddenin, biyolojik sistem içerisinde etki edeceği bölgeye taşınması, bölgedeki derişimi, metabolizması ve biyolojik sistemlerle etkileşmesinde rol alan fizikokimyasal özelliklerinden biri olan iyonizasyon sabitinin, potansiyometrik titrasyon metodu ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİ

### 2.1. Tiyohidantoinler ve Pirolidinler

Tiyohidantoinler, imidazolidin-2,4-dion olarak da bilinen hidantoinlerin **1** bir veya iki karbonil grubu tiyokarbonil grubu ile yer değiştirmiş analoglarıdır (1, 2). Hidantoin bileşiğindeki karbonil oksijen atom veya atomlarının, kükürt atomu ile yer değiştirmesi sonucu hidantoinlerin üç tiyo türevi oluşabilir (41). Hidantoin bileşiğinin ikinci pozisyondaki karbonil oksijen atomunun, kükürt atomu ile yer değiştirmesi sonucu, hidantoinlerin 2-tiyohidantoin analogu olarak bilinen 2-tiyooksoimidazolidin-4-on **2** bileşiği; dördüncü pozisyondaki karbonil oksijen atomunun, kükürt atomu ile yer değiştirmesi sonucu 4-tiyohidantoin olarak da adlandırılan 4-tiyooksoimidazolidin-2-on **3** bileşiği ve son olarak da hidantoin bileşiğinin yapısındaki iki karbonile ait oksijen atomlarının kükürt atomları ile yer değiştirmesi sonucu 2,4-ditiyohidantoin olarak da bilinen imidazolidin-2,4-ditiyon **4** analogları elde edilir (41, 42).



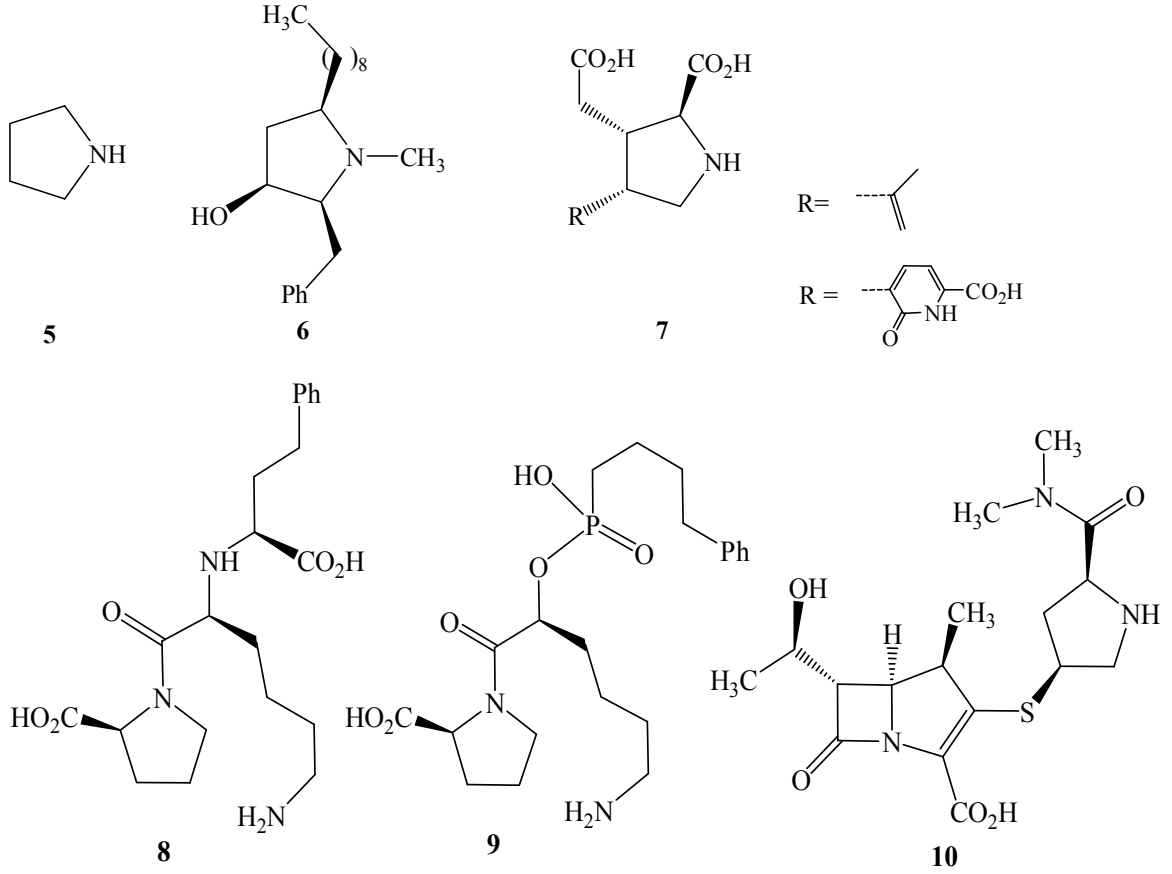
Tiyohidantoinler, çok önemli biyolojik özelliklere sahip olmalarından dolayı hem ilaç hem de tarımsal kimyada heterosiklik bileşiklerin önemli bir sınıfını



oluştururlar (3). Son yıllarda tiyohidantoin ve türevlerinin, farmakofor grup ve sentetik ara ürün olarak tasarlanmalarıyla ilgili çok sayıda çalışma yapılmaktadır (43). 2-Tiyohidantoin analogları çok geniş uygulama alanlarına sahip olmalarından dolayı, tiyohidantoin analogları arasında en çok dikkat çeken gruptur (1, 2). 2-Tiyohidantoin yapısı bulunduran bileşiklerden bazıları, antimikrobiyal (1, 4, 5), antitümör (6, 7), antiandrojenik (8), hipolipidemik (9), antimitojenik (10), antiinflamatuvar, immünomodülatör (7), antiviral (11, 12, 44), antikonvulsant ve anti epileptik (13) etki özelliğine sahiptir. Bunun yanı sıra bazı 2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin, glikosidaz (14), aldoz redüktaz (15), glikojen fosforilaz (16, 45), nekroptozis (17) ve yağ asit amid hidrolaz inhibitör (18-20) özelliğe sahip oldukları da literatürde yer almaktadır. Ayrıca 2-tiyohidantoin türevi bileşikler, dispasamid (21), lösetemin B (22), aplisinopsin analogu (23), poliandrokarpamin (24) ve deniz organizması olan tunikat *Dendrodoa grossularia* dan izole edilen indol alkaloidinin (46) sentezinde önemli bir yere sahiptirler.

Yemekleri pişirme yada sindirim esnasında besinlerdeki izotiyosiyanatlar, serbest aminoasitler ile tepkimeye girerek uygun 2-tiyohidantoinleri oluştururlar (10).

Azasiklopentan ve tetrahidropirol olarak da bilinen pirolidin bileşiği **5** (47), beş üyeli sekonder bir amin olup, lewis bazı özelliği göstermektedir (48). Pirolidin halkasına farklı fonksiyonel grupların bağlanması ile dört asimetrik karbon içerebilmesi, bu grupların değişkenliği ve daha ileriki modifikasyonlara uygun olmaları bu yapıyı önemli kılmaktadır (25, 27, 28). Farmasötik öneme sahip bir çok alkaloidin yapısında pirolidin halkasının bulunduğu literatürden bilinmektedir (25, 26, 34). Antifungal ve antibakteriyel aktivite gösterdiği bilinen preusin **6** (29, 31); insektisidal ve antihelmintik özelliklerinin (38) yanı sıra memelilerin merkezi sinir sistemi üzerinde de aktivite gösterdikleri bilinen kainoidler **7** (49-53) ve antitümör aktivite gösteren kinokarsin (32, 33), pirolidin halkası bulunduran bazı alkaloidlerdir. Bazı kardiyovasküler ve renal hastalıkların tedavisinde kullanılan kaptopril, lizinopril **8** ve seronapril **9** (54-57) ile çocukların nötropenik enfeksiyonlarında ve menenjitin tedavisinde kullanılan meropenem **10** (39, 40) gibi biyoaktif bileşiklerin de yapılarında pirolidin halkası buldukları literatürde bilinmektedir.

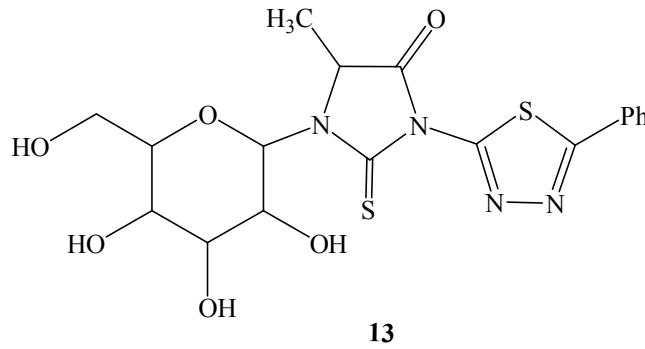
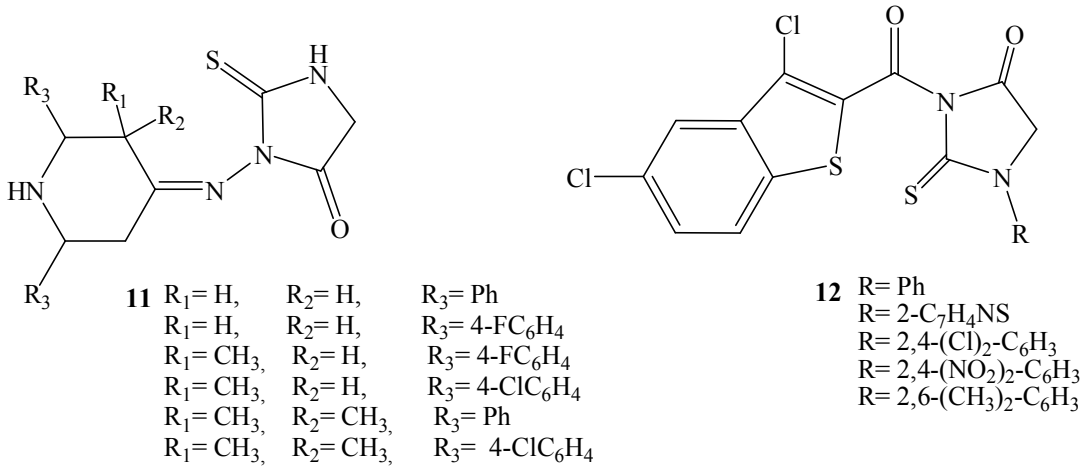


Polihidroksillenmiş piperidinler, diyabet, kanser ve AIDS'in tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olarak bilinmektedirler (58). Proliferatif ve metabolik hastalıklar için terapötik ajanlar olarak bilinen glikosidaz inhibitörlerinin (59) bazıları piperidin halkası içermektedir (60). Veteriner hekimler tarafından kullanılan birkaç OP3 agonistinden biri olan *R*-moramid (61, 62), antidepresan etki gösterdiği bilinen pridedin (AHR-1118) (63) bileşikleri de yapılarında piperidin halkası bulundurmaktadır.

### 2.1.1. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Biyolojik Etkileri

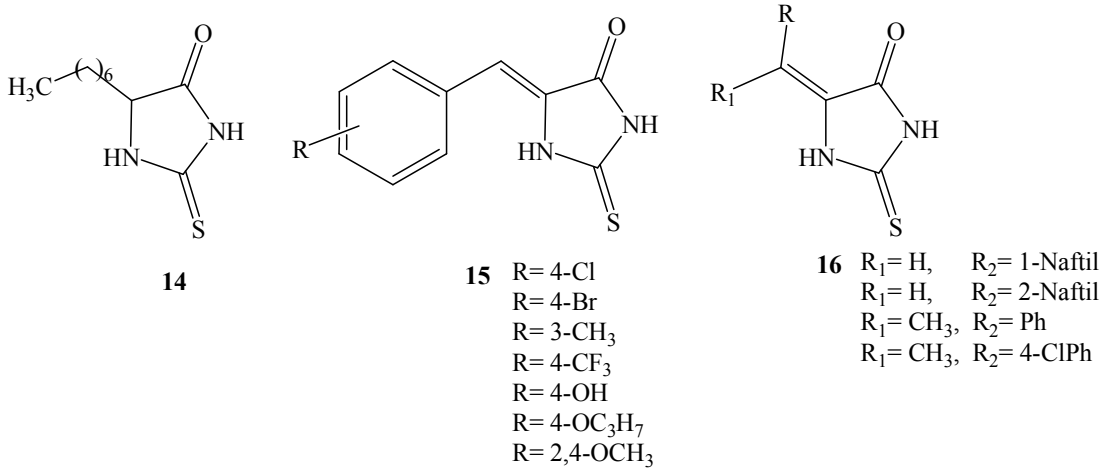
Tiyohidantoin ve türevi bileşikler, biyolojik etki olarak çok geniş bir uygulama alanına sahiptirler (2, 64). Tiyohidantoin ve türevlerinin, farmakofor grup ve sentetik ara ürünler olarak tasarlanmasıyla ilgili yoğun çalışmalar yapılmıştır (43).

Tiyohidantoin yapısı bulunduran bis hibrid heterosiklik türevi bazı bileşiklerin **11**, *S. aureus*,  $\beta$ -*H. streptococcus*, *V. cholerae*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* bakterilerine karşı antibakteriyel aktivitelerinin standart Siprofloksasin antibiyotiğine göre daha iyi olduğu; *A. flavus*, *C. albicans*, *Candida 6* ve *Candida 51* mantarlarına karşı antifungal aktivitelerinin ise, standart Flukonazol antibiyotiğinden daha iyi olduğu literatürde yer almaktadır (1). Ayrıca 1-aril-3-[(3,5-diklorobenzo[b]tien-2-il)karbonil]-2-tiyohidantoin türevi bazı bileşiklerin **12**, *E. coli*, *P. vurgaris* ve *B. megaterium* bakterileri ile *A. niger* mantarına karşı çok iyi aktivite gösterirken (4), bazı 3-(5-aril-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1-( $\beta$ -D-glukopiranoz)-5-alkil-2-tiyohidantoin türevi **13** bileşiklerin de fungisidal aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir (65).

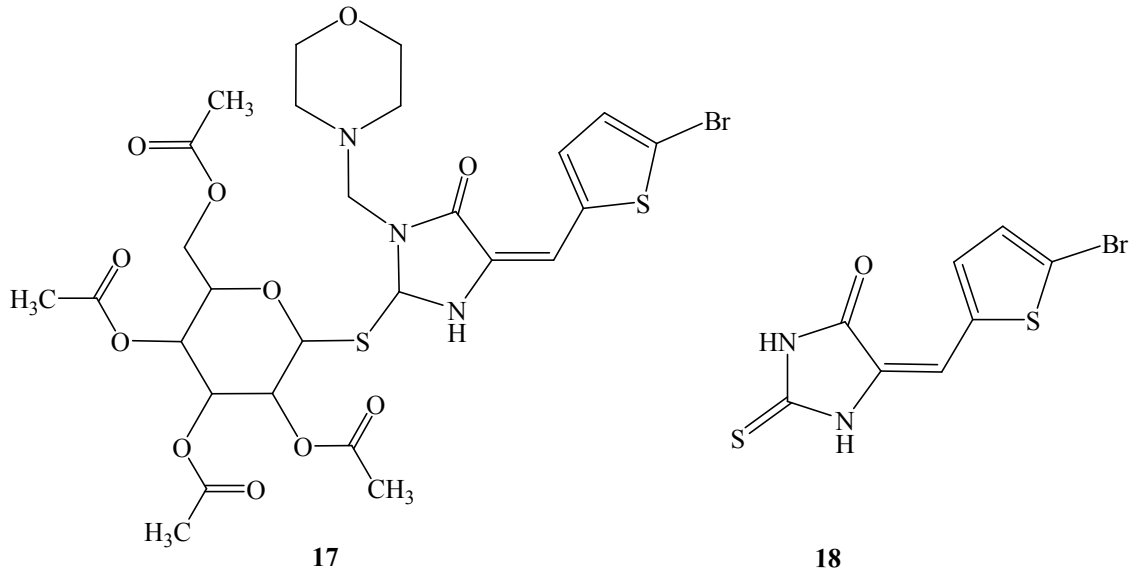


Fareler üzerinde *in vivo* olarak yapılan bir çalışmada, 5-heptil-2-tiyohidantoin bileşiğinin **14** *M. Tuberculosis* H37Rv'e karşı aktif olduğu saptanmıştır. Akut ve kronik toksisite çalışmalarında ise bu bileşiğin antitüberküloz ilaç olabilecek özelliğe sahip olduğu belirtilmiştir (66). Bazı 5-(oksoalkil)-2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin *M.*

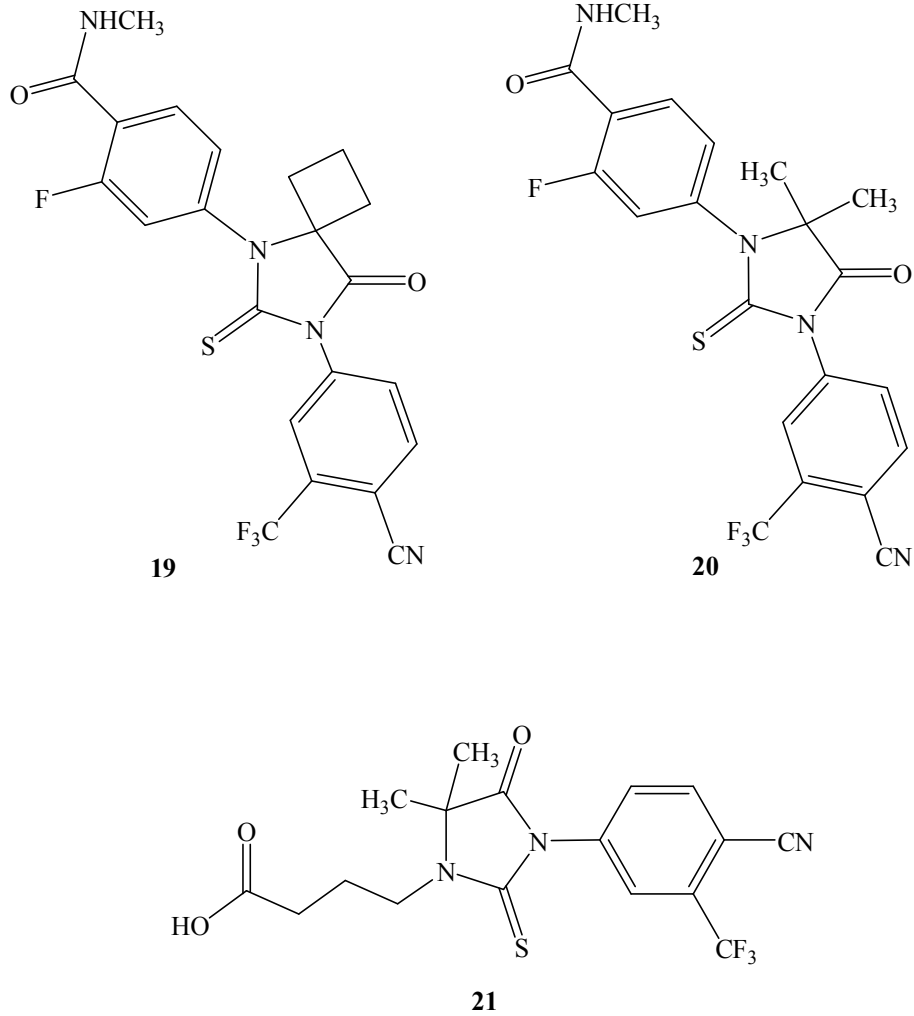
*Tuberculosis* H37Rv'ye karşı iyi aktivite göstermelerine rağmen, 5-heptil-2-tiyohidantoin bileşiği kadar etkili olmadıkları rapor edilmiştir (67). 5-Benziliden-2-tiyohidantoin **15** ve 5-ariliden-2-tiyohidantoin türevi **16** bileşiklerin ise *M. Tuberculosis* H37Rv'ye karşı potansiyel antimikobakteriyal aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir (68).



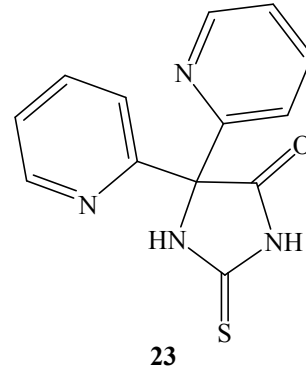
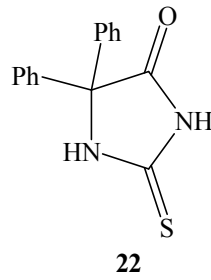
Al-Obaid ve Ark. (6), 5-(5-bromo-2-tienilmetilen)-3-morfolinometil-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-asetil-D-glukopiranosil)-2-tiyohidantoin bileşiğinin **17** geniş spektrum antitümöral etkiye ve 5-(5-bromo-2-tienilmetilen)-2-tiyohidantoin bileşiğinin **18** ise lösemi hücre hatlarına karşı potansiyel selektif etkiye sahip olduklarını açıklamışlardır.



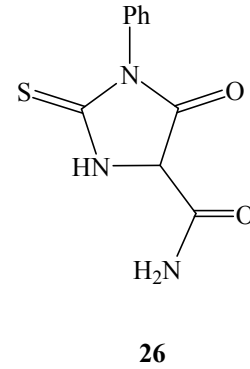
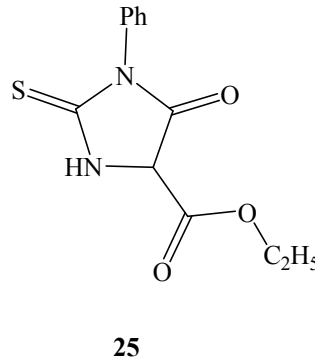
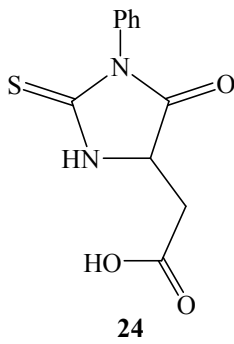
Jung ve Ark. (69), ilerlemiş prostat kanserinin tedavisi için RD162 **19** ve MDV3100 **20** kodlu nonsteroidal diariltiyohidantoin türevi bileşikleri karakterize edip ikinci nesil antiandrojen bileşikleri geliştirdiklerini rapor etmişlerdir. Karboksi ile sonlanan yan zincire sahip 3-(4-siyano-3-triflorometilfenil)-5,5-dimetiltiyohidantoin türevi bazı bileşiklerin, androjen reseptör antagonistleri olarak etki gösterdikleri, bu bileşiklerden özellikle 4-[3-(4-siyano-3-triflorometilfenil)-5,5-dimetil-4-okso-2-tiyooksoimidazolidin -1-il]bütirik asit bileşiği için **21** *in vitro* olarak yapılan çalışmada yüksek metabolik stabilite ve *in vivo* olarak yapılan çalışmada ise yüksek antiandrojenik aktivite gösterdiği belirtilmiştir (8).



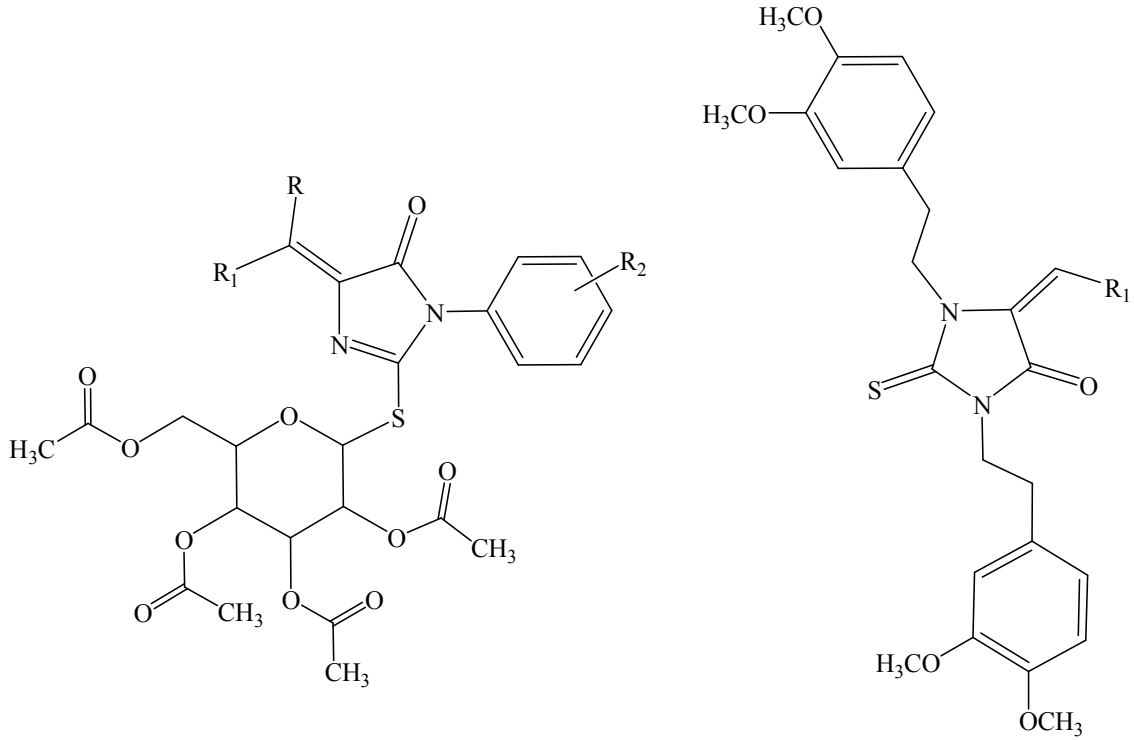
Elwood ve Ark. (9), 5,5-difenil-2-tiyohidantoinin (DPTH) **22** hipolipidemik aktivitesi üzerinde yaptıkları çalışmada, bu bileşiğin kanda yüksek kolesterol ve triaçilgliseridinin kontrolü için lipid düşürücü ajan olarak kullanılan klofibrattan daha aktif olduğunu rapor etmişlerdir. J. Ellsworth Tompkins (70) ise DPTH’de bulunan fenil grupları yerine 2-piridinil grupları bağlandığında **23**, bu bileşiğin karaciğerde kolesterol seviyesini DPTH’den daha fazla düşürdüğü ve 5,5-diaril-*N*<sup>3</sup>-süstitüe-2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin potansiyel hipolipidemik ajanlar olmalarına rağmen, DPTH’den daha az aktivite gösterdiklerini belirtmiştir. Bir başka çalışmada ise DPTH bileşiğinin insan umbilikal ven endotel hücreleri (HUVEC) üzerinde antiproliferatif etki göstererek anti-anjiogenik aktiviteye sahip olduğu (71) ve 5,5-difenil-2-tiyohidantoin-N10 bileşiğinin ise DPTH bileşiğinin antiproliferatif etkisinden beş kat daha fazla etki gösterdiği belirtilmiştir (72).



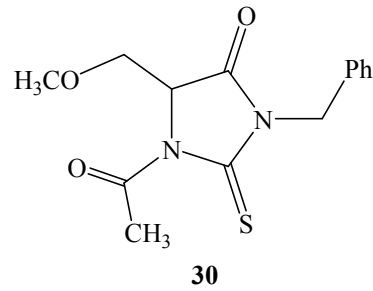
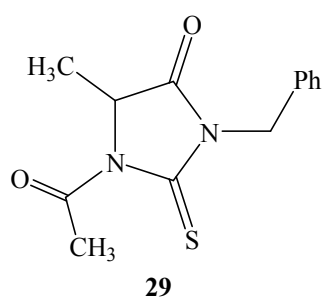
Tiyohidantoin türevi bileşiklerden, 2-(5-okso-1-fenil-2-tiyooksoimidazolidin-4-il)asetik asit **24**, etil 5-okso-1-fenil-2-tiyooksoimidazolidin-4-karboksilat **25** ve 5-karboksiamido-3-fenil-2-tiyohidantoin **26** bileşiklerinin, potansiyel immünomodülatör ve antikanser etkilerinin yanı sıra kronik inflamatuvar hastalıklar için de potansiyel aktif bileşikler oldukları rapor edilmiştir (7).



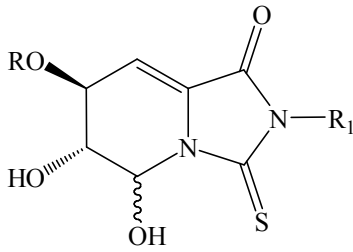
Çeşitli 5-alkiliden ve 5-ariliden-3-aril-2-glukopiranosil-2-tiyohidantoin analogları **27**, vero hücrelerinde Tip1 (HSV-1) ve Tip2 (HSV-2) herpes simpleks virüslerine karşı antiviral etki göstermektedir (11). Bazı *N,N'*-bis(3,4-dimetoksifeniletıl)-5-ariliden-2-tiyohidantoin türevlerinin **28** potansiyel antibakteriyel ve anti-HIV ajanlar oldukları da literatürde yer almaktadır (73). Ayrıca 1-asetil-3-benzil-5-metil-2-tiyohidantion **29** ile 1-asetil-3-benzil-5-metoksimetil-2-tiyohidantoin **30** bileşiklerinin antikonvulsant aktivite gösterdikleri ve potansiyel antiepileptik ajanlar oldukları da literatürde bilinmektedir (13).



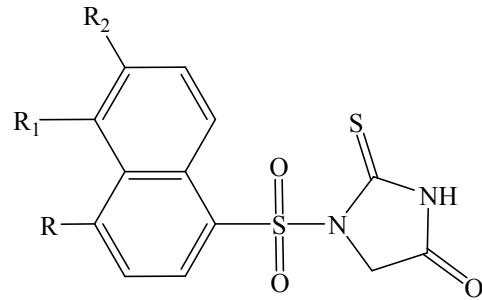
<b>27</b>	R= H,	R <sub>1</sub> = H,	R <sub>2</sub> = H
	R= H,	R <sub>1</sub> = 2-Tienil,	R <sub>2</sub> = H
	R= H,	R <sub>1</sub> = 2-Tienil,	R <sub>2</sub> = 4-Cl
	R= H,	R <sub>1</sub> = 2-Tienil,	R <sub>2</sub> = 4-OCH <sub>3</sub>
	R= CH <sub>3</sub> ,	R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ,	R <sub>2</sub> = H



Garcia-Moreno ve Ark. (14), glikosidaz inhibitörleri olarak etki gösteren tiyohidantoin-kastanospermin glikomimetik türevi bazı bileşiklerin **31** selektif  $\beta$ -*Glacase*/ $\beta$ -*Galase* inhibitör, bazılarının ise selektif  $\alpha$ -*Galase* inhibitör özelliğine sahip olduklarını belirtmişlerdir. Malamas ve Ark. (15) tarafından sentezlenen bazı 1-(naftalenilsülfonil)-2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin **32** iyi bir aldoz redüktaz inhibisyon aktivitesine sahip oldukları rapor edilmiştir. Ayrıca *in vivo* olarak yapılan çalışmalarda galaktosemik ratların siyatik sinirlerinde galaktitol oluşumunu azalttıklarını da belirtmişlerdir.



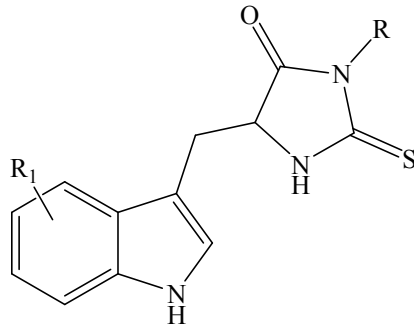
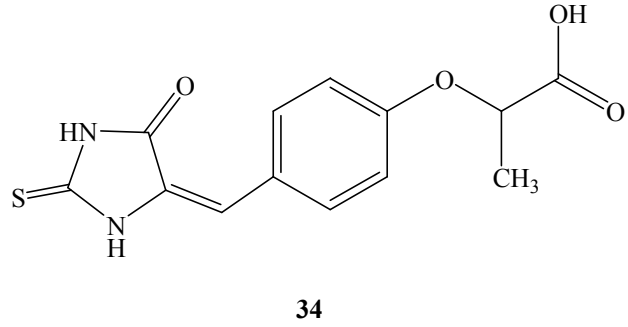
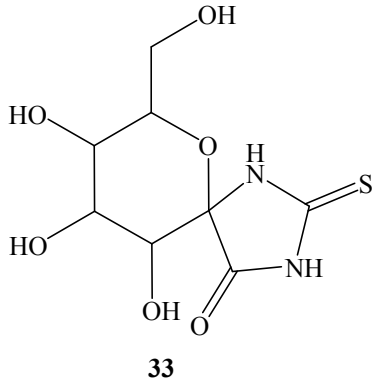
**31** R= H, R<sub>1</sub>= n-Oktil  
R= Bn, R<sub>1</sub>= n-Bütül



**32** R= H, R<sub>1</sub>= Br, R<sub>2</sub>= H  
R= Br, R<sub>1</sub>= H, R<sub>2</sub>= H  
R= H, R<sub>1</sub>= CF<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>= OCH<sub>3</sub>  
R= H, R<sub>1</sub>= I, R<sub>2</sub>= H

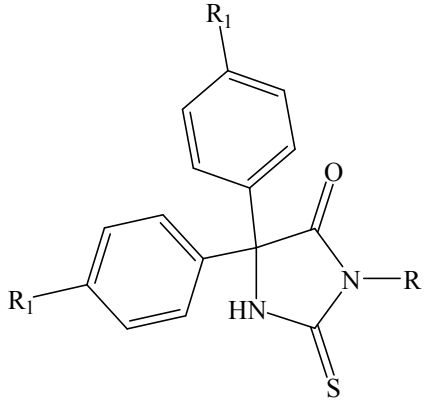
D-Glukopiranosiliden-spiro-tiyohidantoin türevi **33** bileşiğın, kas ve karaciğer glikojen fosforilaz için etkili bir inhibitör ajanı olduğu (16, 45) ve 2-[4-[(5-okso-2-tiyookso-4-imidazolidiniliden)-metil]fenoksi] propiyonik asit ve analoglarının **34** ise ERK1 yada ERK2 kinaza bağlanarak fosforilasyonu inhibe ederek ERK kinaz aktivite gösterdikleri de (74, 75) literatürde yer almaktadır. 5-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-tiyohidantoin türevi bazı bileşiklerin **35** ise potansiyel nekroptozis inhibitör (nekrostatinler) özellik gösterdikleri de rapor edilmiştir (17).



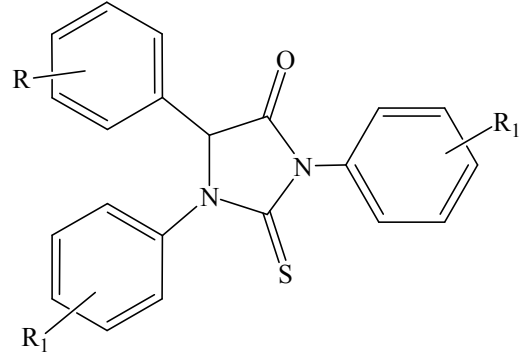


- R=H, R<sub>1</sub>=H  
 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=7-F  
 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=7-Cl  
 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=7-Br  
 R=CH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=7-OCH<sub>3</sub>

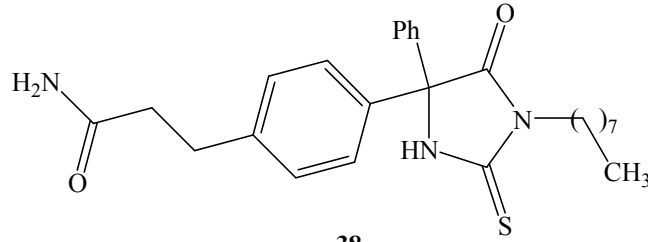
Tiyohidantoin türevi bazı bileşikler de yağ asit amid hidrolaz inhibitörü olarak etki etmektedir (18, 19). 3-Süstitüe-5,5-difenil-2-tiyohidantoin türevi bazı bileşikler **36**, kannabinoid reseptörlere afinitelerinin olmadığı ve yağ asit amid hidrolaz inhibitör özelliği taşıdıkları (18), 1,3,5-trifenil-2-tiyohidantoin türevi bazı bileşiklerin **37** ise CB<sub>1</sub> kannabinoid reseptörlere karşı antagonist etkileri olduğu ve bunun agonist etkiye dönüşebileceği bir başka çalışmada rapor edilmiştir (19). Ayrıca 3-(4-(1-oktil-5-okso-4-fenil-2-tiyooksoimidazolidin-4-il)propanamid bileşiğinin **38**, potansiyel yağ asit amid hidrolaz inhibitörü olarak etki gösterdiği de literatürde yer almaktadır (20).



- 36 R= H, R<sub>1</sub>= H  
 R= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sub>1</sub>= H  
 R= n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>1</sub>= H  
 R= n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>1</sub>= Cl  
 R= n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, R<sub>1</sub>= Br



- 37 R= H, R<sub>1</sub>= H  
 R= Br, R<sub>1</sub>= H  
 R= H, R<sub>1</sub>= 4-Cl  
 R= H, R<sub>1</sub>= 4-CH<sub>3</sub>  
 R= H, R<sub>1</sub>= 4-OCH<sub>3</sub>



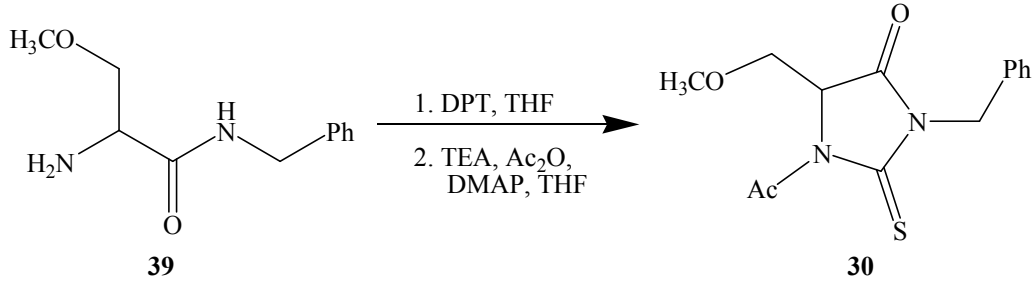
38

### 2.1.2. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Sentez Yöntemleri

Tiyohidantoinlerin, aminoasitlerden (13, 17, 76-80), tiyoüre türevi bileşiklerden (42, 70, 81-84), *N*-benzoil tiyokarbamoil türevi bileşiklerden (4, 85, 86), 2,4-ditiyohidantoinlerden (87), hidantoinlerden (20), pirolidin türevi bileşiklerden (64, 88), tiyosemikarbazonlardan (1), hidrazin karbamat türevi bileşiklerden (89), tetrahidro- $\beta$ -karbolinlerden (90, 91) ve azidoesterlerden (14) elde edilebildikleri literatürde yer almaktadır. Ayrıca son yıllarda mikrodalga tekniği kullanılarak tiyohidantoinlerin, sıvı faz kombinatoriyal (92-94) ve çözücü kullanılmadan üç bileşen bulunduran tek tepkime kabında (3, 95) sentezleri de gerçekleştirilmiştir.

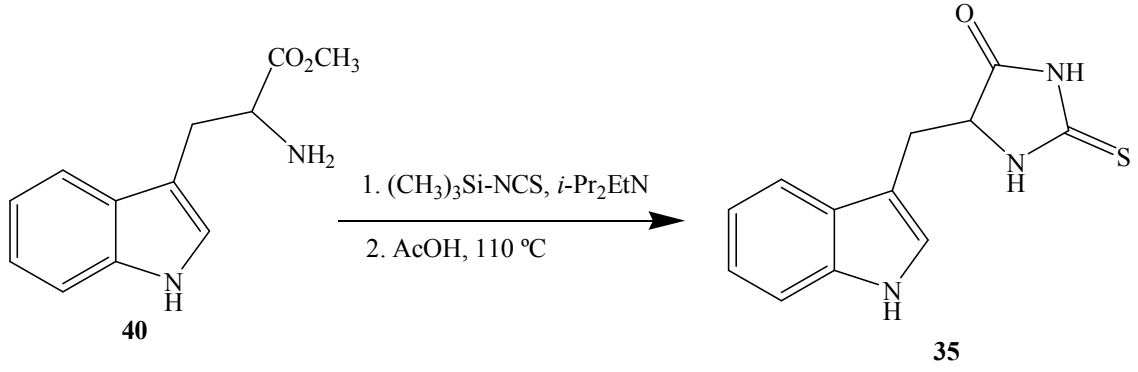
### 2.1.2.1. Aminoasitlerden Eldesi

Kohn ve Ark. (13), *N*-benzil-2-amino-3-metoksipropionamidinin **39**, di-2-piridiltiyonokarbonat (DPT) ile tepkimesi sonucunda oluşan 3-benzil-5-(metoksimetil)-2-tiyohidantoin ara ürünü üzerinden, 1-asetil-3-benzil-5-metoksimetil-2-tiyohidantoin bileşiğini **30** elde etmişlerdir (**Şema 2.1.2.1.1**). Sentezledikleri 2-tiyohidantoin türevi bileşiğin antikonvulsant aktivite gösterdiğini ve potansiyel antiepileptik ajan olduğunu rapor etmişlerdir.



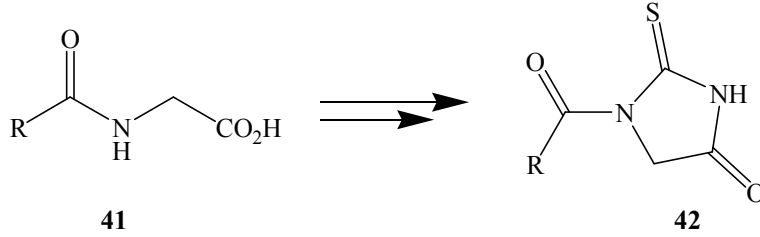
**Şema 2.1.2.1.1.** *N*-Benzil-2-amino-3-metoksipropionamidinden 1-asetil-3-benzil-5-metoksimetil-2-tiyohidantoin bileşiğinin sentezi

Triptofan aminoasidi metil esterlerinin **40**, diklorometan çözücüsünde ve diizopropiletilamin varlığında izotiyosiyanatotrimetilsilan ile oda koşullarında 24 saatlik muamelesinden sonra, asetik asit ile 110 °C'de 5 saatlik ısıtma işlemi sonucunda 5-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-tiyohidantoin bileşiğinin **35** elde edildiği de literatürde yer almaktadır (**Şema 2.1.2.1.2**) (17).



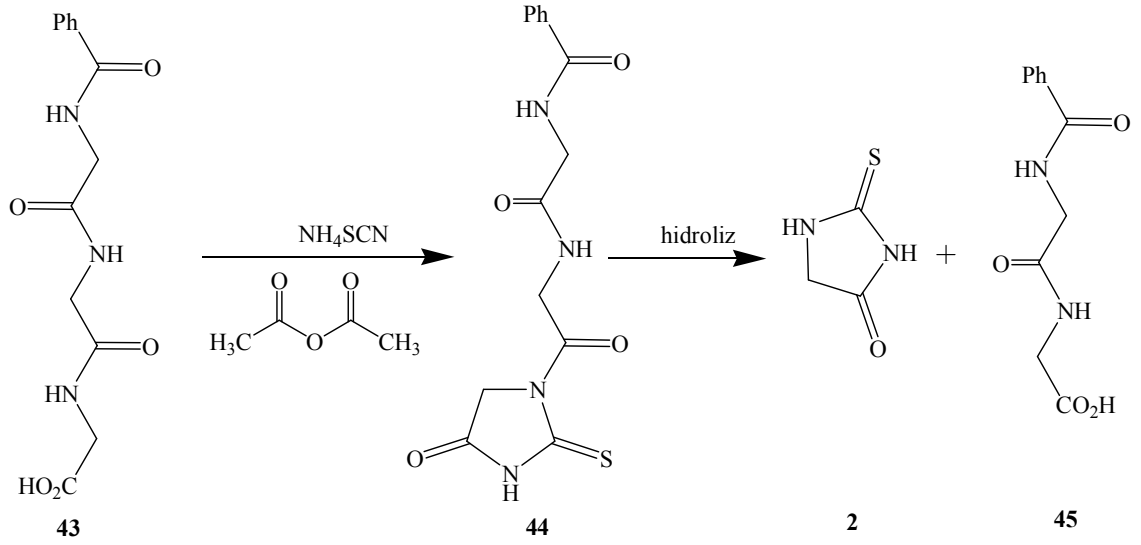
**Şema 2.1.2.1.2.** Triptofan aminoasidi metil esterlerinden 5-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-tiyohidantoin sentezi

Johnson ve Skott'un (76), aminoasidin *N*-açıl türevlerinin **41**, asetik anhidrit varlığında tiyosiyanik asit ile tepkimesinden siklik anhidritinin oluşum ara basamağı üzerinden açiltiyosiyanat oluşumu ve daha sonra intramoleküler düzenlenme ile 1-açıl-2-tiyohidantoin türevi bileşikleri **42** sentezledikleri literatürde yer almaktadır (**Şema 2.1.2.1.3**).



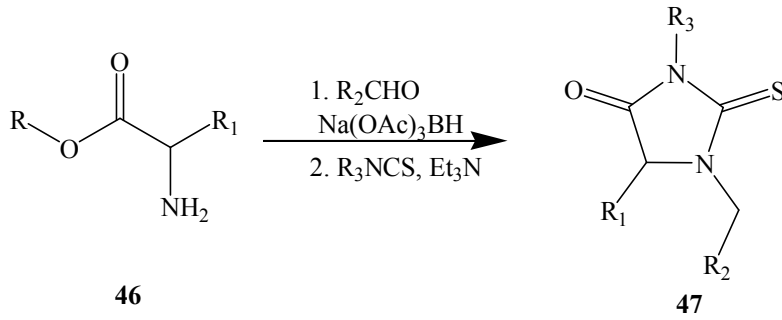
**Şema 2.1.2.1.3.** *N*-Açıl aminoasitlerden 1-açıl-2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin sentezi

Schlack ve Kumpf (77),  $\alpha$ -amino asitlerin, bunların *N*-açıl türevlerinin ve belirli peptitlerin, asetik anhidrit içerisindeki amonyumtiyosiyanat ile tepkimeleri sonucu tiyohidantoinlerin sentezini gerçekleştirmişlerdir (**Şema 2.1.2.1.4**) Bu metot ile bir peptit **43**, bir tiyohidantoin türevine **44** dönüştürüldüğünde, peptit bir serbest karboksil grubu bağlı terminal aminoasittir ve tiyohidantoinin *N*-1 pozisyonuna molekülün geri kalan kısmı amid bağı ile bağlıdır. Bu tür tiyohidantoin türevleri bir baz varlığında kolayca hidrolizlenerek, 2-tiyohidantoin **2** ve orijinal peptitten, bir amino asidi eksik yeni peptit ürünlerini **45** verirler. Hidroliz sonucunda elde edilen 2-tiyohidantoin türevinin özelliklerinin belirlenmesi ile kullanılan peptidin özelliklerinin belirlenebildiği de literatürde yer almaktadır (77-79).



**Şema 2.1.2.1.4.**  $\alpha$ -Amino asitlerin *N*-açıl türevlerinden 2-tiyohidantoin sentezi

Ayrıca  $\alpha$ -aminoasit esterlerinden **46** çıkılarak birkaç basamakta, imin ve tiyöüre oluşumu ara basamakları üzerinden ve halkalaşma ile sonuçlanan tepkimeler zinciri sonucunda, tiyohidantoin türevi bileşiklerin **47** elde edildikleri de (**Şema 2.1.2.1.5**) literatürde bilinmektedir (80).

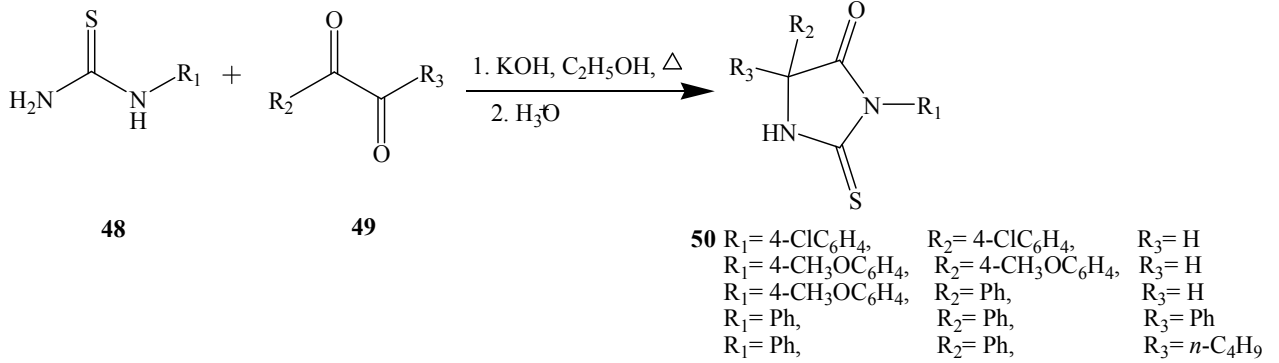


**Şema 2.1.2.1.5.**  $\alpha$ -Aminoasit esterlerinden *N,N*-disübstitüe tiyohidantoinlerin sentezi

## 2.1.2.2. Tiyöüre Türevi Bileşiklerden Eldesi

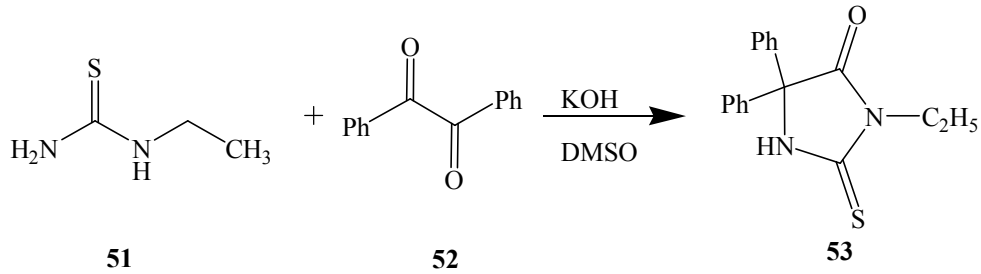
Tiyöüre türevi bileşiklerle **48**, dion türevi bileşiklerin **49** kondenzasyon tepkimeleri sonucu çeşitli 5,5-diaril-2-tiyohidantoin ve 5,5-diaril-*N*<sup>3</sup>-sübstitüe-2-

tiyohidantoin türevi bileşiklerin **50** sentezlendiği (Şema 2.1.2.2.1) ve bu bileşiklerin bazılarının potansiyel hipolipidemik ajanlar oldukları literatürde yer almaktadır (70).



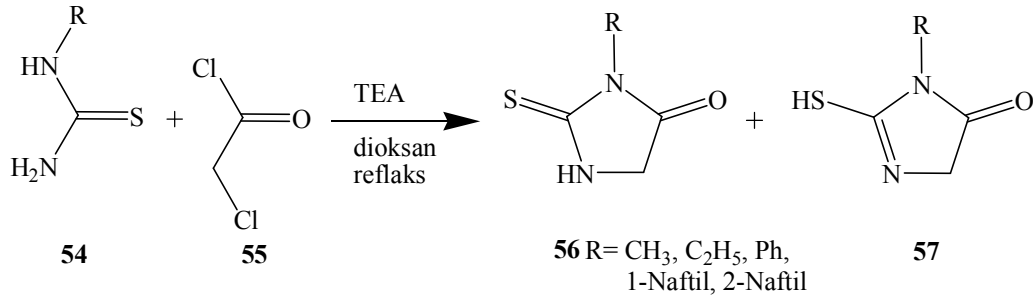
**Şema 2.1.2.2.1.** Tiyöüre türevi bileşiklerden 5,5-diaril- $N^3$ -süstitüe-2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin sentezi

Bununla birlikte, etil tiyöüre **51** ve benzilin **52**, dimetilsülfoksit ve potasyum hidroksitin sulu çözeltisi varlığında, 750 W'lık mikrodalgalara maruz bırakarak 3-etil-5,5-difenil-2-tiyohidantoin bileşiğinin **53** elde edildiği (Şema 2.1.2.2.2) bir başka çalışmada rapor edilmiştir (81).



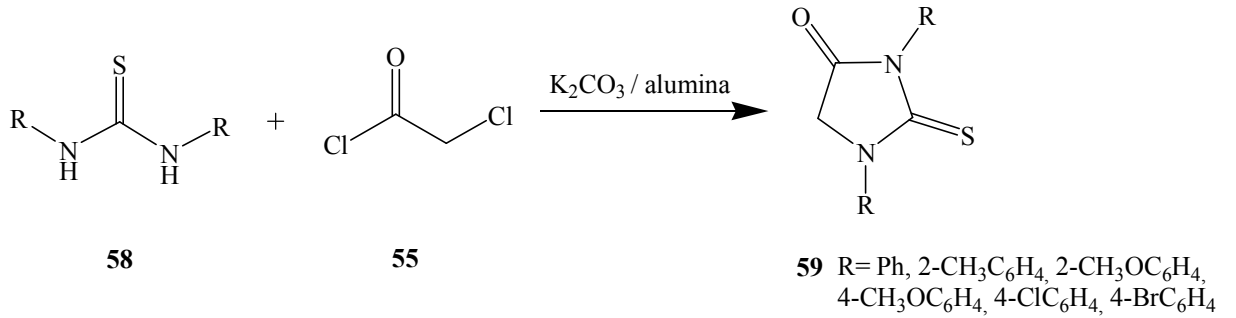
**Şema 2.1.2.2.2.** Etil tiyöüre bileşiğinden 3-etil-5,5-difenil-2-tiyohidantoin bileşiğinin sentezi

Dürüst ve Nohut (82), trietilamin baz katalisti varlığında  $N$ -süstitüe tiyöüre **54** ile kloroasetilklorürün **55** halkalaşma tepkimeleri sonucu 3-süstitüe-2-tiyohidantoin türevi **56** ve 3-süstitüe-2-merkapt-1H-imidazol-5(4H)-on türevi **57** bileşiklerini (Şema 2.1.2.2.3) rapor etmişlerdir.



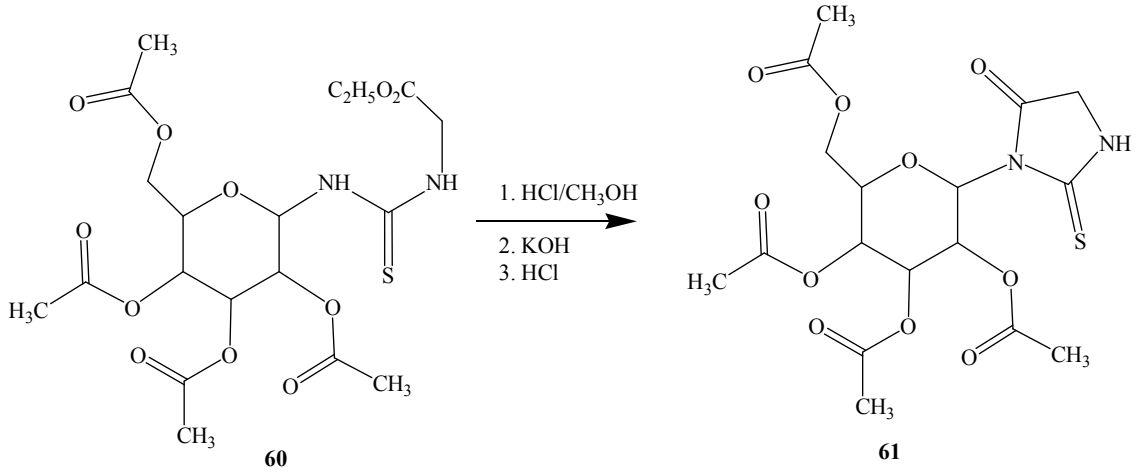
**Şema 2.1.2.2.3.** *N*-Süstitüe tiyüüre türevi bileşiklerden 3-süstitüe-2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin eldesi

Bunun yanı sıra, *N,N*-diariltiyüüre **58** ve kloroasetil klorürün **55**, katı potasyum karbonat ve bazik alümina ile karıştırılıp mikrodalga fırınında 95-105 °C'de 2-3 dakika boyunca ısıtarak da çeşitli *N,N*-disüstitüe-2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin **59** sentezi de (**Şema 2.1.2.2.4**) literatürde yer almaktadır (83).



**Şema 2.1.2.2.4.** *N,N*-Diariltiyüüre türevi bileşiklerinden *N,N*-disüstitüe-2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin sentezi

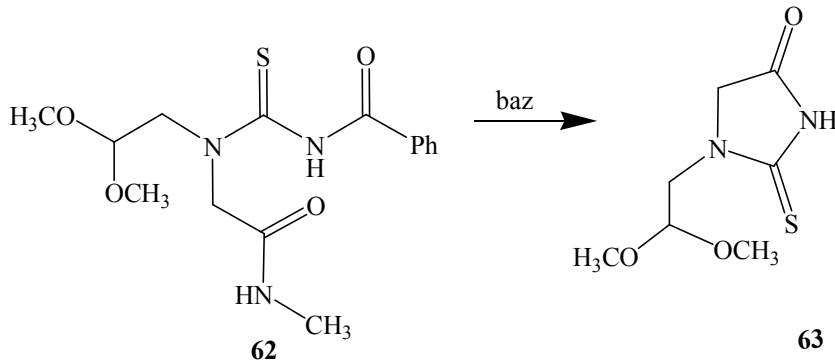
Etil (2,3,4,6-tetra-*O*-asetil- $\beta$ -D-glukopiranosil)tiyohidantoat bileşiğinin **60**, metanol / hidroklorik asit karışımı ile muamelesini takip eden potasyum hidroksit ile saponifikasyon (sabunlaşma) ve daha sonra sıcak hidroklorik asit ile asidifikasyonu sonucu 2-tiyohidantoin nükleozid türevleri **61** sentezlendiği (**Şema 2.1.2.2.5**) literatürde bilinmektedir (42, 84).



**Şema 2.1.2.2.5.** Etil (2,3,4,6-tetra-*O*-asetil- $\beta$ -D-glukopiranosil)tiyohidantoat bileşiğinden 2-tiyohidantoin nükleozid türevi bileşiğin sentezi

### 2.1.2.3. *N*-Benzoil Tiyokarbamoil Türevi Bileşiklerden Eldesi

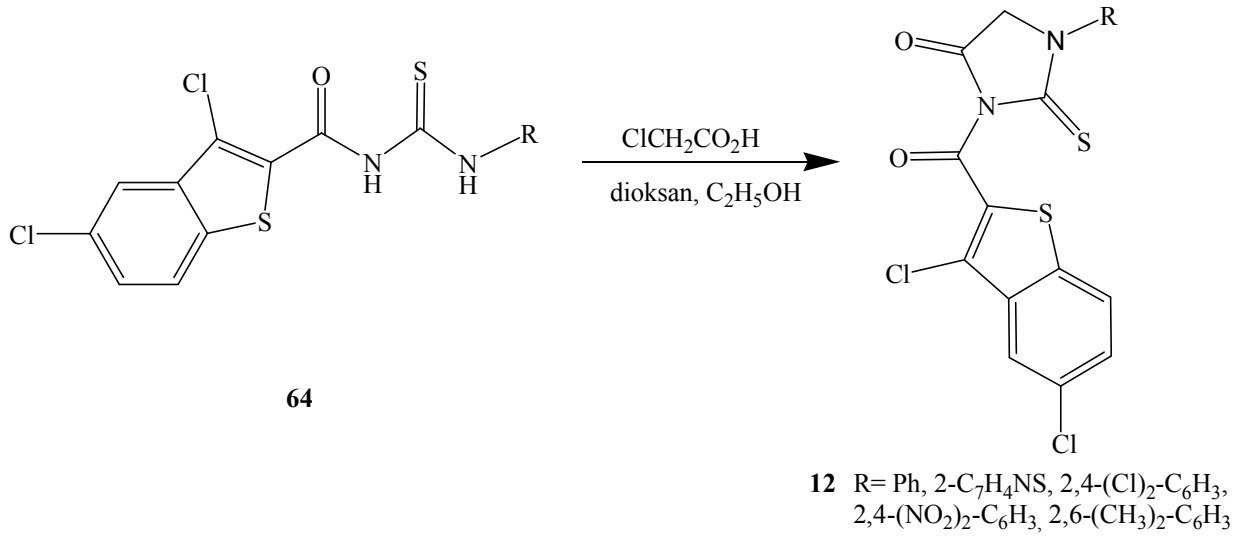
Lee ve Ark. (85), 2-(2,2-dimetoksietilamino)-*N*-metilasetamidin, benzoilchlorür ve amonyum tiyosiyattan elde edilen benzoilizotiyosiyanat ile kondenzasyon tepkimeleri sonucunda *N*-benzoiltiyokarbamoil glisin amidi **62** elde etmişlerdir. *N*-Benzoiltiyokarbamoil glisin amidin **62**, organik bir baz varlığında halkalaşma tepkimesi sonucu selektif olarak 2-tiyohidantoin türevi **63** bileşiğin (Şema 2.1.2.3.1) elde edildiğini belirtmişlerdir.



**Şema 2.1.2.3.1.** *N*-Benzoiltiyokarbamoil glisin amid bileşiğinden, 1-(2,2-dimetoksietil)-2-tiyohidantoinin eldesi

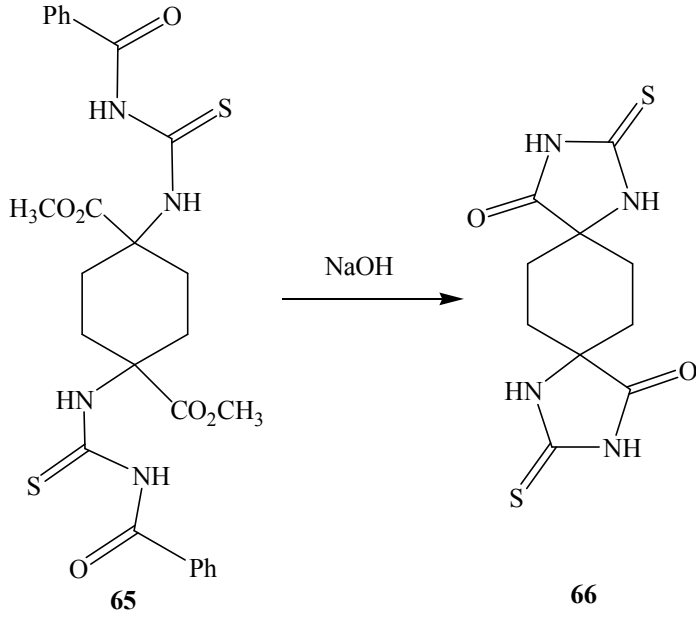


Joshi ve Ark. (4), piridin minimum miktarında çözünmüş *N*-[(arilamino)tiyooksometil]-3,5-diklorobenzo[*b*]tiyofen-2-karboksiamid türevi bazı bileşiklerin **64**, dioksan ve etanol çözücü karışımları varlığında kloroasetik asit ile tepkimeleri sonucu, potansiyel antimikrobiyal ajanlar olabilecek çeşitli 1-aril-3-[(3,5-diklorobenzo[*b*]tien-2-il)karbonil]-2-tiyohidantoin türevi bileşikler **12** sentezlemiştir (**Şema 2.1.2.3.2**).



**Şema 2.1.2.3.2.** *N*-[(Arlamino)tiyooksometil]-3,5-diklorobenzo[*b*]tiyofen-2-karboksiamid türevi bileşiklerden 1-aril-3-[(3,5-diklorobenzo[*b*]tien-2-il)karbonil]-2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin eldesi

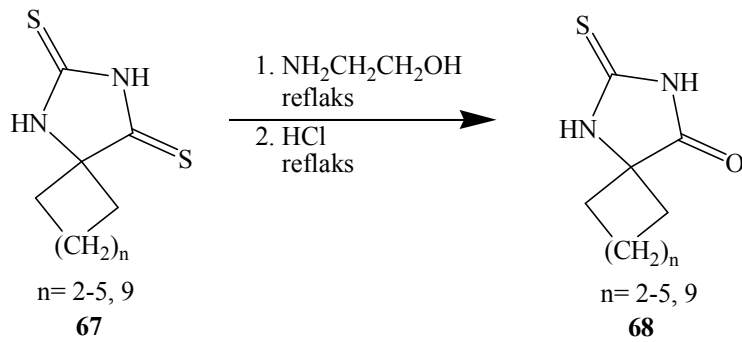
İverson ve Ark. (86), *trans*-1,4-diamino-1,4-dimetoksikarbonil-sikloheksanın benzoilzotiyosiyanat ile tepkimesi sonucu elde ettikleri *trans*-1,4-bis(*N*-benzoil(tiyokarbamoil)amino)-1,4-dimetoksikarbonil-sikloheksanın **65** sodyum hidroksit ile tepkimesinden *trans*-sikloheksan-1,4-bis-spiro-5',5''-(2',2''-tiyohidantoin) bileşimini **66** elde etmişlerdir (**Şema 2.1.2.3.3**).



**Şema 2.1.2.3.3.** *trans*-1,4-Diamino-1,4-dimetoksikarbonil-sikloheksan bileşiğinden *trans*-sikloheksan-1,4-bis-spiro-5',5''-(2',2''-tiyohidantoin) bileşiğinin eldesi

#### 2.1.2.4. 2,4-Ditiyohidantoinlerden Eldesi

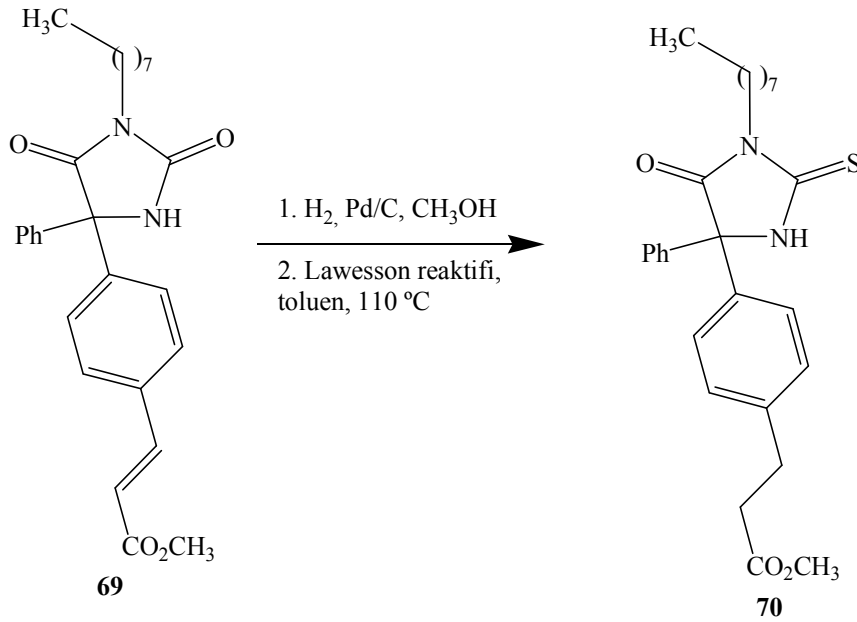
Sikloalkanspiro-5-(2,4-ditiyohidantoin)'in **67**, 2-aminoetanölün %50 sulu çözeltisi ile reflaksları sonucu oluşan 4-(2-hidroksietilimino)-sikloalkanspiro-5-(2,4-ditiyohidantoin) ara basamağı üzerinden, sikloalkanspiro-5-(2-tiyohidantoin) türevi bileşikler **68** elde edildiği (**Şema 2.1.2.4.1**) literatürde yer almaktadır (87).



**Şema 2.1.2.4.1.** Sikloalkanspiro-5-(2,4-ditiyohidantoin)'den sikloalkanspiro-5-(2-tiyohidantoin) türevi bileşiklerin eldesi

### 2.1.2.5. Hidantoinlerden Eldesi

Hidantoin türevi olan, metil 3-(4-(1-oktil-2,5-diookso-4-fenilimidazolidin-4-il)fenil)akrilat bileşiğinin **69**, alken çift bağının hidrojenasyonu ve daha sonra toluen çözücüsü varlığında 110 °C’de Lawesson reaktifi (2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3,2,4-ditiyadifosfanat 2,4-disülfid) ile tepkimesi sonucunda hidantoin bileşiğinden tiyohidantoin analogu olan, metil 3-(4-(1-oktil-5-okso-4-fenil-2-tiyooksoimidazolidin-4-il)fenil)propanoat bileşiğinin **70** elde edildiği (Şema 2.1.2.5.1) rapor edilmiştir (20).

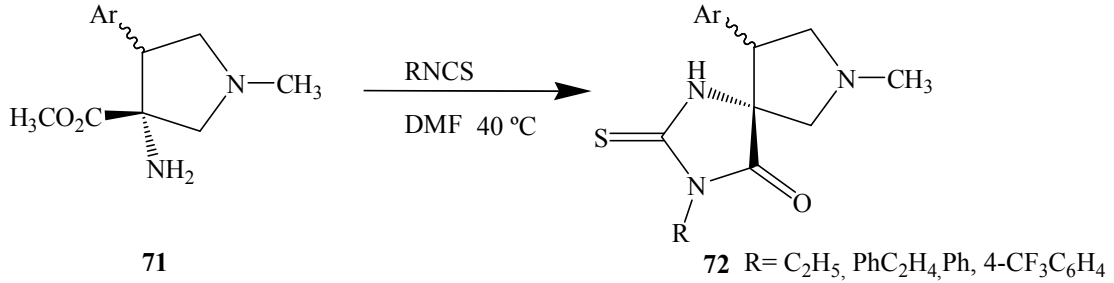


**Şema 2.1.2.5.1.** Metil 3-(4-(1-oktil-2,5-diookso-4-fenilimidazolidin-4-il)fenil)akrilat bileşiğinden metil 3-(4-(1-oktil-5-okso-4-fenil-2-tiyohidantoin)fenil)propanoat bileşiğinin eldesi

### 2.1.2.6. Prolidin Yapısı Bulunduran Bileşiklerden Eldesi

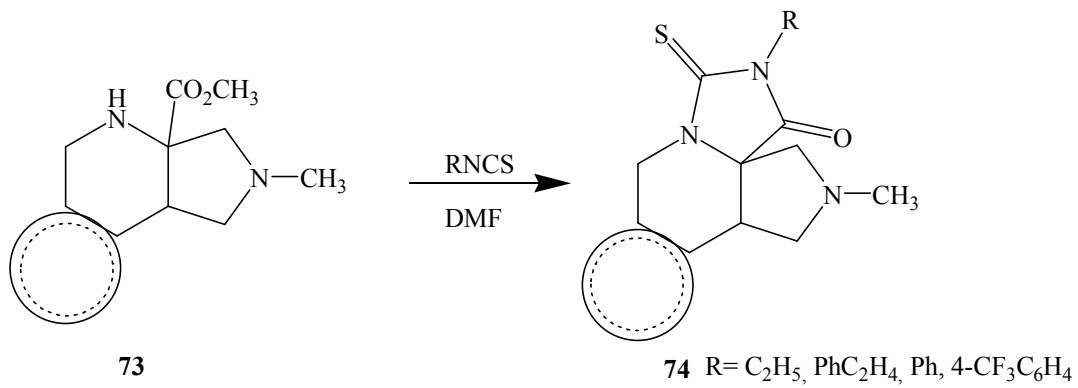
Rutjes ve Ark. (64), 3-amino-3-metilkarboksilat-4-aril-1-metil prolidin türevi bileşiklerin **71**, 40 °C’de ve dimetilformamid çözücüsünde çeşitli izotiyosiyanalara nükleofilik katılmaları ve halkalaşma ile devam eden tepkimeleri sonucu, tiyohidantoin

yapısı, pirolidin halkasının üçüncü pozisyonuna spiro olarak bağlanmış çeşitli tiyohidantoin türevi bileşikler **72** sentezlemiştirler (Şema 2.1.2.6.1).

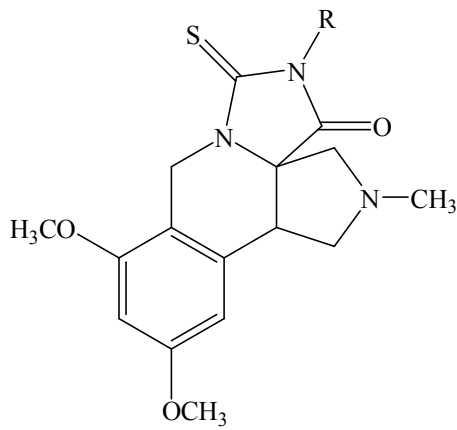


Şema 2.1.2.6.1. Pirolidin türevi bileşiklerden Spirotiyohidantoinlerin eldesi

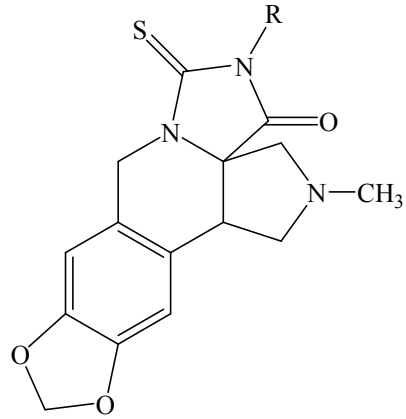
Aynı grup bir başka çalışmada, *N*-metil pirolidin ve tetrahydroizokinolin, tetrahydro-β-karbolin veya tetrahydrofuro[3,2-*c*]-piridin yapılarını bulunduran tri veya tetrasiklik pirolopiridin türevi bileşiklerin **73**, çeşitli arilizotiyosiyanatlarla tepkimelerinden tiyohidantoin yapısı bulunduran tetra ve pentasiklik bileşikler **74** sentezlemiştirler. Rutjes ve Ark. (88), çeşitli heksahidroimidazol[1,5-*b*]pirolo[3,4-*c*]izokinolin **75**, heksahidro [1,3]dioksolo[4,5-*g*]imidazo[1,5-*b*]pirolo[3,4-*c*]izokinolin **76**, heksahydrofuro[2,3-*d*]imidazo[1,5-*a*]pirolo[3,4-*b*]piridin **77** ve oktahidroimidazo [1',5':1,6]pirolo[3',4':5,6] pirido[3,4-*b*]indol **78** türevi bileşikler sentezlemiştirler (Şema 2.1.2.6.2).



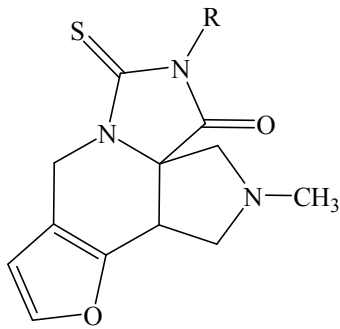
Şema 2.1.2.6.2. Tiyohidantoinlerin fused yapıdaki pirolopiridinlerden eldesi



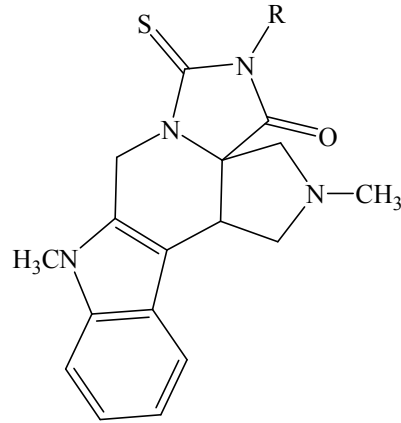
75 R= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, PhC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, Ph, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



76 R= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, PhC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, Ph, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



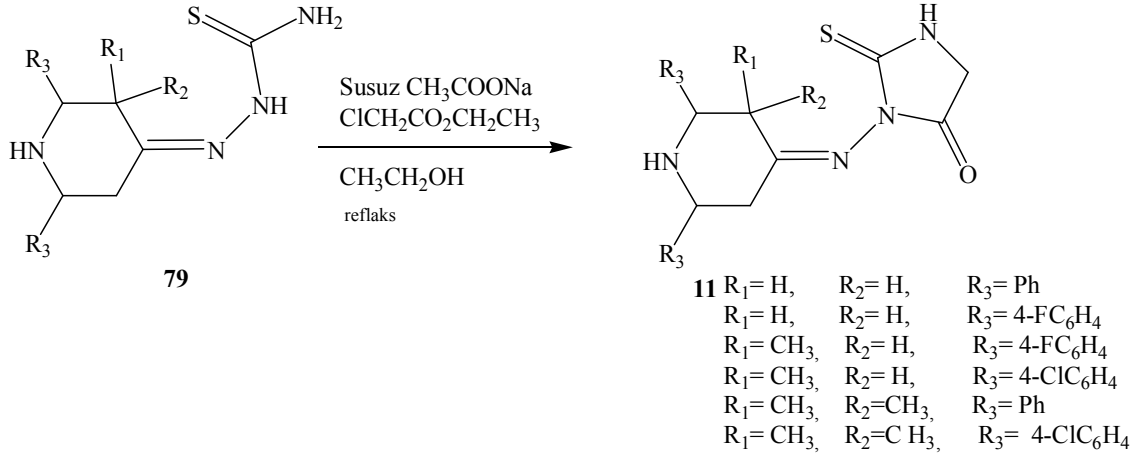
77 R= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, PhC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, Ph, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>



78 R= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, PhC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, Ph, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

### 2.1.2.7. Tiyosemikarbazonlardan Eldesi

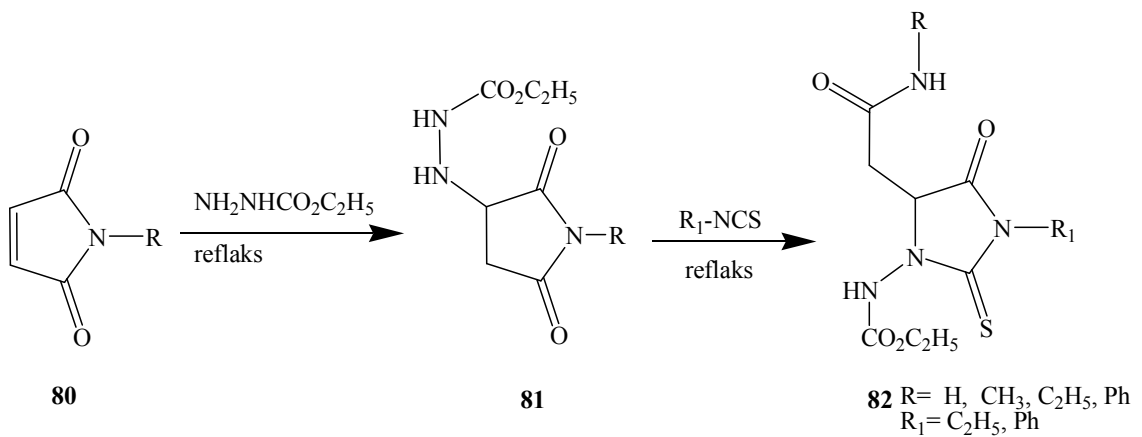
Gopalakrishnan ve Ark. (1), tiyosemikarbazonların **79** kloroetil asetata nükleofilik katılmaları ve bunu takip eden halkalaşma sonucu 3-(3-alkil-2,6-diarilpiperin-4-iliden)-2-tiyohidantoin türevi bileşikler **11** elde etmişlerdir (**Şema 2.1.2.7.1**). Bu bileşiklerin de antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdiklerini rapor etmişlerdir.



**Şema 2.1.2.7.1.** Tiyosemikarbazonlardan tiyohidantoinlerin eldesi

### 2.1.2.8. Hidrazin Karbamat Türevi Bileşiklerden Eldesi

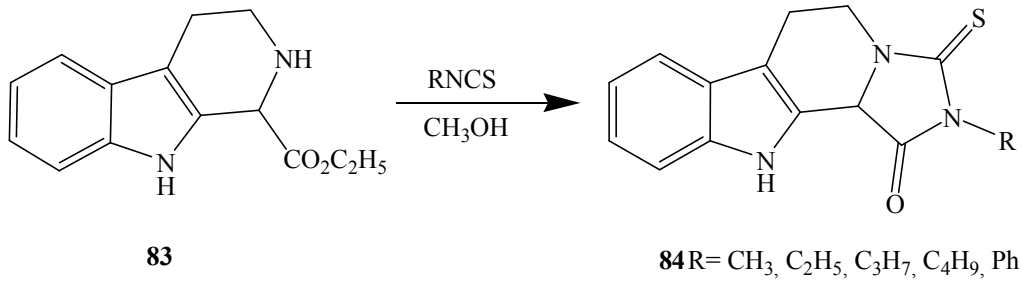
Bouzroura ve Ark. (89), *N*-süstitüe maleimidin **80** etilhidrazinoasetat ile tepkimesi sonucu elde edilen hidrazin karbamat türevi bileşiğin **81** etil veya fenil izotiyosiyanat ile tepkimeleri sonucu 2-tiyohidantoin türevi bileşikleri **82** sentezlediklerini rapor etmişlerdir (Şema 2.1.2.8.1).



**Şema 2.1.2.8.1.** *N*-Süstitüe maleimidin *N,N*-disüstitüe 2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin eldesi

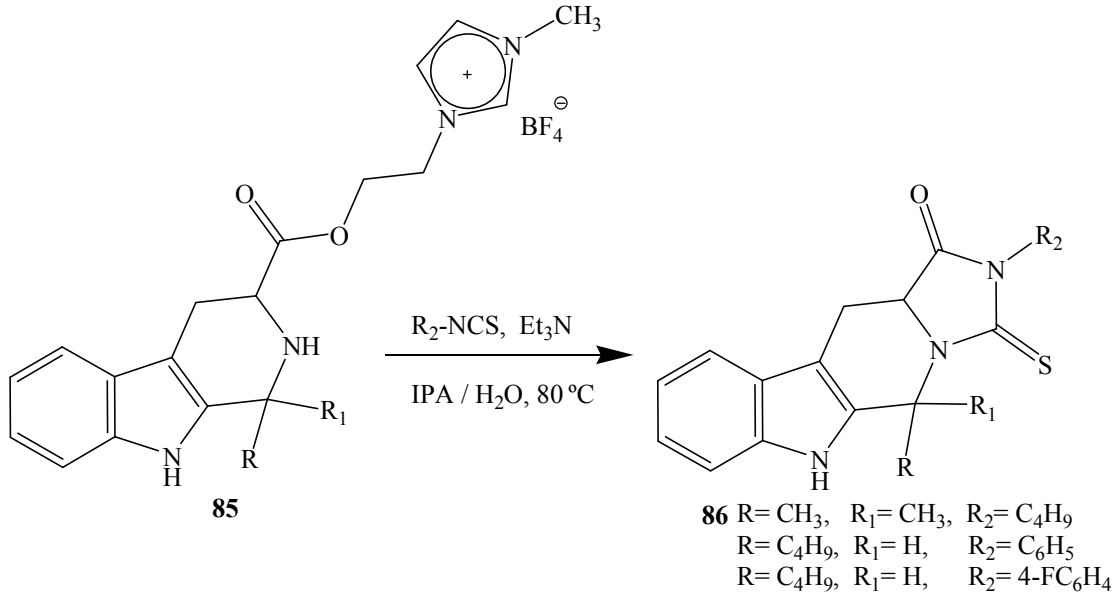
### 2.1.2.9. Tetrahidro- $\beta$ -karbolinlerden Eldesi

Fülop ve Ark. (90), 1,2,3,4-tetrahidro- $\beta$ -karbolin-1-karboksilik asit etil esterinin **83**, alkil veya aril izotiyosiyanatlarla tepkimelerinden tiyohidantoin-tetrahidro- $\beta$ -karbolin türevi bileşikleri **84** sentezlediklerini (Şema 2.1.2.9.1) belirtmişlerdir.



Şema 2.1.2.9.1. 1,2,3,4-Tetrahidro- $\beta$ -karbolin-1-karboksilik asit etil esterinden tiyohidantoin-fused tetrahidro- $\beta$ -karbolin türevi bileşiklerin sentezi

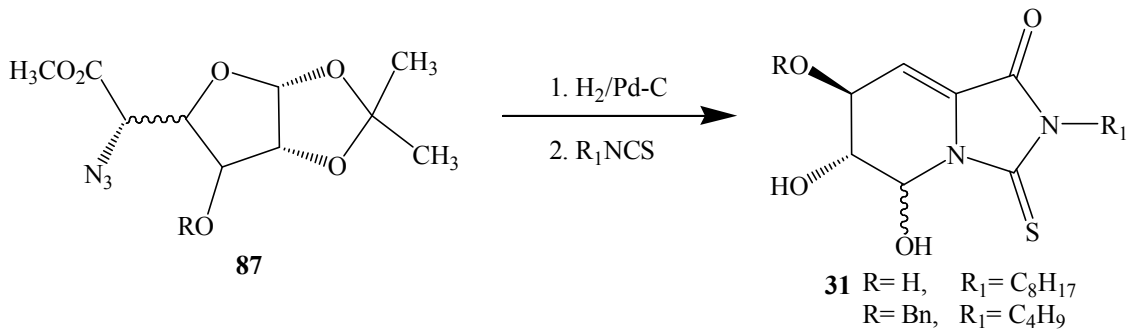
Sun ve Ark. (91), mikrodalga ışınlarını kullanarak tiyohidantoin analoglarının tetrahidro- $\beta$ -karbolin'e bağlanmaları ile sonuçlanan iyonik sıvı destekli yeşil sentez metodu geliştirmişlerdir. İki basamakta sentezledikleri iyonik sıvı bağlanmış  $\beta$ -karbolin türevi bileşiklerin **85**, izopropanol (IPA)/su çözücü karışımı varlığında izotiyosiyanat türevi bileşiklerle mikrodalga ışınlarına maruz bırakıldıklarında, tiyoüre oluşum ara basamağı üzerinden intramoleküler halkalaşma ve iyonik sıvı desteğinin parçalanması ile devam eden tepkimeler zinciri sonucu, tiyohidantoin ve tetrahidro- $\beta$ -karbolin yapısı bulunduran tetrasiklik bileşikler **86** elde etmişlerdir (Şema 2.1.2.9.2).



**Şema 2.1.2.9.2.** İyonik sıvı bağlanmış  $\beta$ -karbolin türevi bileşiklerden, tiyohidantoin ve tetrahydro- $\beta$ -karbolin yapısı bulunduran tetrasikliklerin eldesi

### 2.1.2.10. Azidoesterlerden Eldesi

Garcia-Moreno ve Ark. (14), azidoester türevi bileşiklerin **87**, indirgenme tepkimesi ile başlayan tepkimeler zinciri sonucunda tiyohidantoin-kastanospermin glikomimetik türevi bileşikleri **31** elde etmişlerdir (**Şema 2.1.2.10.1**).

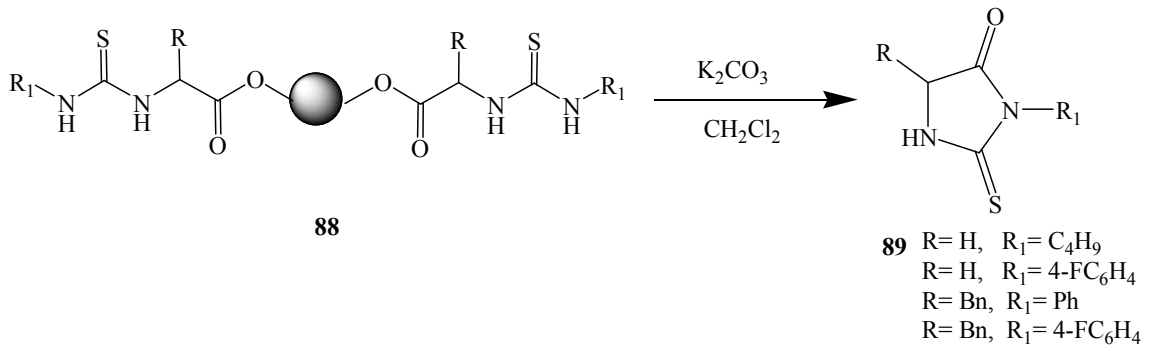


**Şema 2.1.2.10.1.** Azidoesterlerden tiyohidantoinlerin eldesi



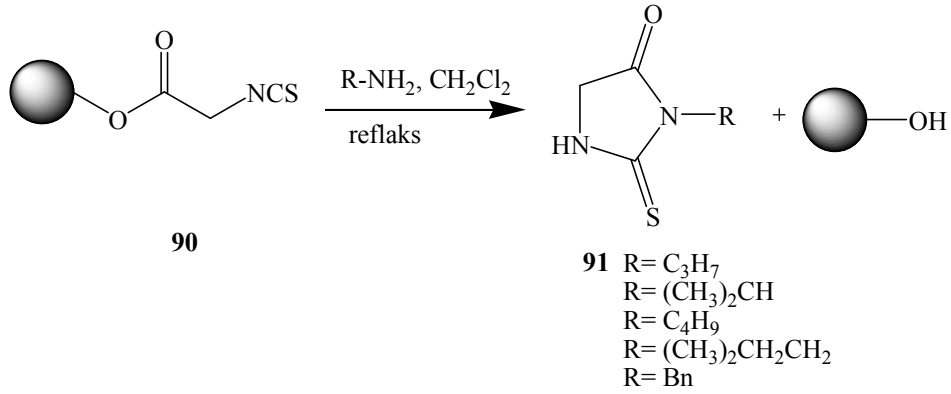
### 2.1.2.11. Sıvı Faz Kombinatoriyal Eldeleri

Sun ve Lin (92), 3,5-disübstitüe tiyohidantoinlerin sıvı faz kombinatoriyal sentezi için, mikrodalga destekli bir metot geliştirmişlerdir. Polimer bağlı diamin bileşiğin, alkil ve aril izotiyosiyanatlarla diklorometan çözücüsü varlığında 150 W'lık mikrodalgalara maruz bırakılması sonucu polietilen glikol (PEG) bağlı tiyoüre türevi bileşikleri **88** sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin, diklorometan çözücüsü ve potasyum karbonat varlığında mikrodalgalara maruz bırakıldıklarında, gerçekleşen halkalaşma ile çeşitli 3,5-disübstitüe-2-tiyohidantoin türevi bileşikler **89** elde etmişlerdir (Şema 2.1.2.11.1) (92, 93).



Şema 2.1.2.11.1. 3,5-Disübstitüe tiyohidantoinlerin sıvı faz kombinatoriyal sentezi

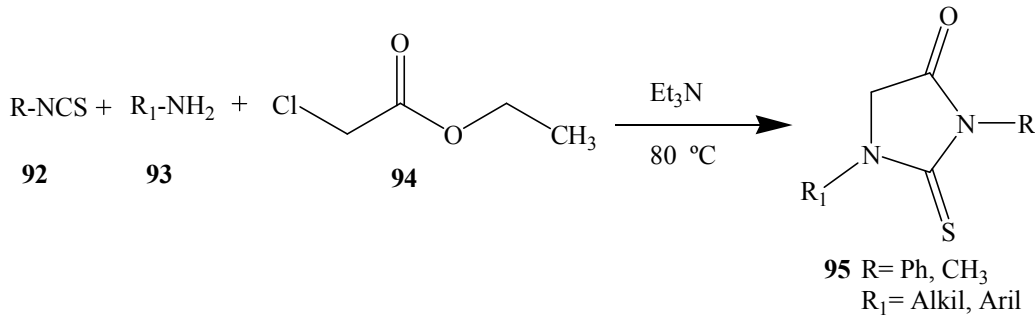
Xiang ve Ark. (94), izotiyosiyanat bağlanmış polietilen glikol ile 3-sübstitüe 2-tiyohidantoinlerin sıvı faz kombinatoriyal sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şema 2.1.2.11.2). İzotiyosiyanat bağlanmış polietilen glikol **90** ile çeşitli alifatik aminlerin tepkimeleri sonucu, çok iyi verimle 3-sübstitüe-2-tiyohidantoin türevi bileşikleri **91** sentezlediklerini rapor etmişlerdir.



**Şema 2.1.2.11.2.** 3-Substitüe-2-tiyohidantoin türevi bileşiklerin sıvı faz kombinatoryal sentezi

### 2.1.2.12. Üç Bileşen Bulunduran Tek Tepkime Kabında Eldesi

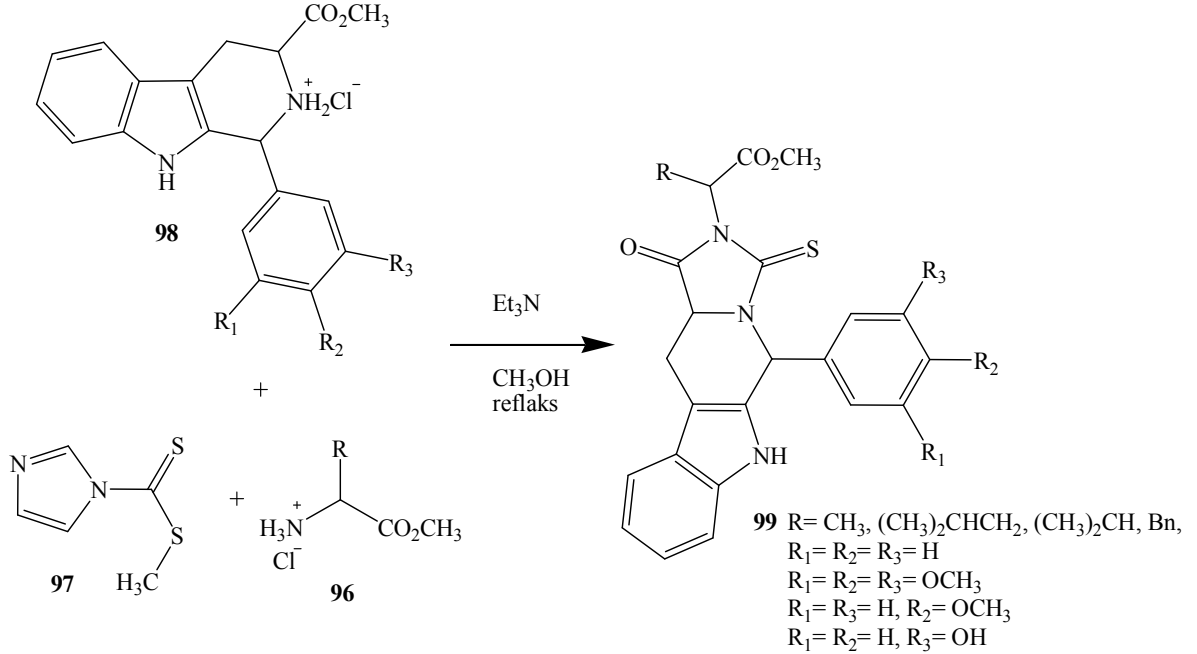
Cao ve Ark. (3), tiyohidantoin türevi bileşiklerin **95** sentezini, bir tepkime kabında çözücü kullanmadan 80 °C’de izotiyosiyanat **92**, amin **93** ve etil kloroasetatın **94** trietil amin bazı varlığında kondenzasyonları sonucu gerçekleştirdiklerini (**Şema 2.1.2.12.1**) rapor etmişlerdir.



**Şema 2.1.2.12.1.** Bir tepkime kabında çözücü kullanmadan tiyohidantoin türevi bileşiklerin sentezi

Sing ve Ark. (95), tiyohidantoin yapısı bulunduran, tetrasiklik peptidomimetiklerin sentezini bir tepkime kabında gerçekleştirmişlerdir (**Şema 2.1.2.12.2**). Tetrasiklik peptidomimetikler, trietilamin ile nötralize edilen çeşitli amino asit esterlerinin hidroklorür tuzları **96** ile 1-(metilditiyokarbonil)imidazolün **97**, metanol çözücüsünde bir saatlik reflakslarından sonra, bir başka metanol çözücüsünde bulunan

$\beta$ -karbolin esterinin hidroklorür tuzu **98** ve trietilamin aminin sonradan tepkime kabına ilavesi ile ikinci bir reflaks sonucunda heksahidro- $\beta$ -karbolin peptidomimetik yapısında bileşikler **99** elde ettiklerini belirtmişlerdir.



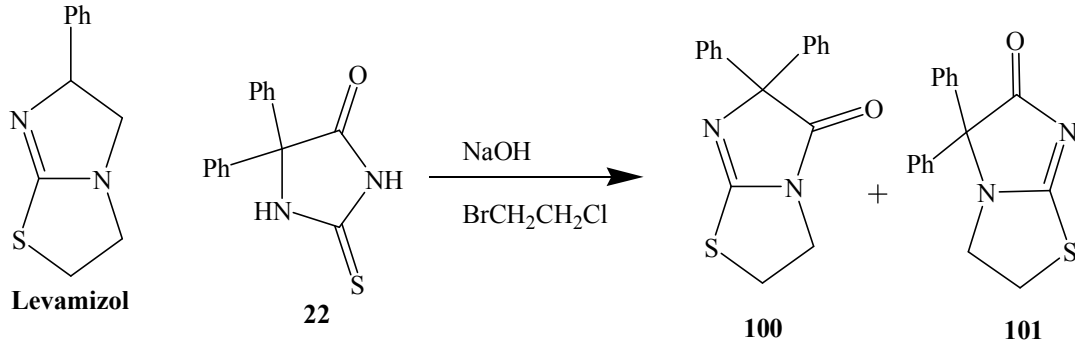
**Şema 2.1.2.12.2.** Bir tepkime kabında tiyohidantoin yapısı bulunduran heksahidro- $\beta$ -karbolin peptidomimetik yapısında bileşiklerin eldesi

### 2.1.3. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerden İlaç ve Alkaloidlerin Sentezi

Tiyohidantoin yapısının biyoaktif özellik gösteren birçok bileşiğin yapısında bulunduğu literatürden bilinmektedir (1-3). Tiyohidantoin analogları arasında en çok dikkat çeken grup olan 2-tiyohidantoin, hem biyoaktif özellik gösteren birçok bileşiğin yapısında bulunduğu (1, 4, 5) hem de 2-tiyohidantoin türevi bileşiklerden çıkılarak birçok ilaç molekülü ve alkaloidin sentezlendiği literatürde bilinmektedir (21-24, 46, 96).

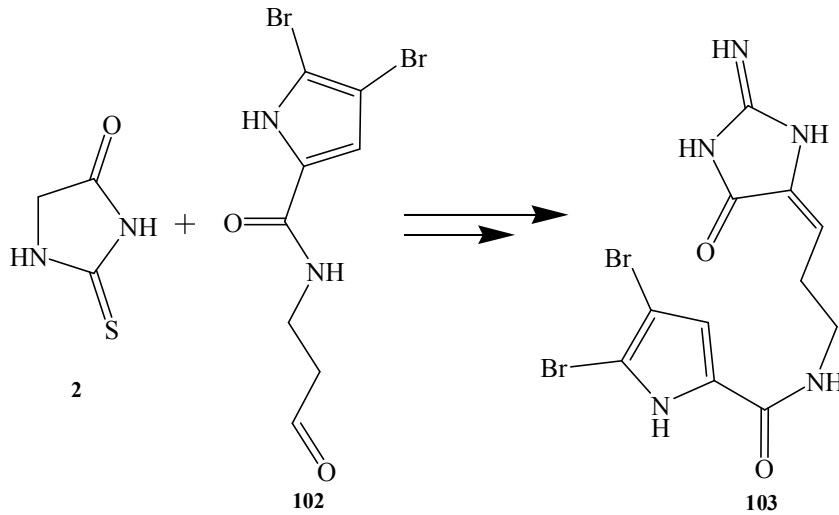
Driscoll ve Ark. (96), 5,5-Difenil-2-tiyohidantoinin **22**, sodyum hidroksit varlığında 1-bromo-2-kloroetan ile intramoleküler alkilasyon tepkimesi sonucunda oluşan bisiklik izomerlerden birinin, indirgenmesi sonucu, imidazotiazol grubu olan ve

klirikte antihelmintik olarak kullanılan levamizol analoğu bileşiklerin **100**, **101** elde edildiğini rapor etmişlerdir (**şema 2.1.3.1**).



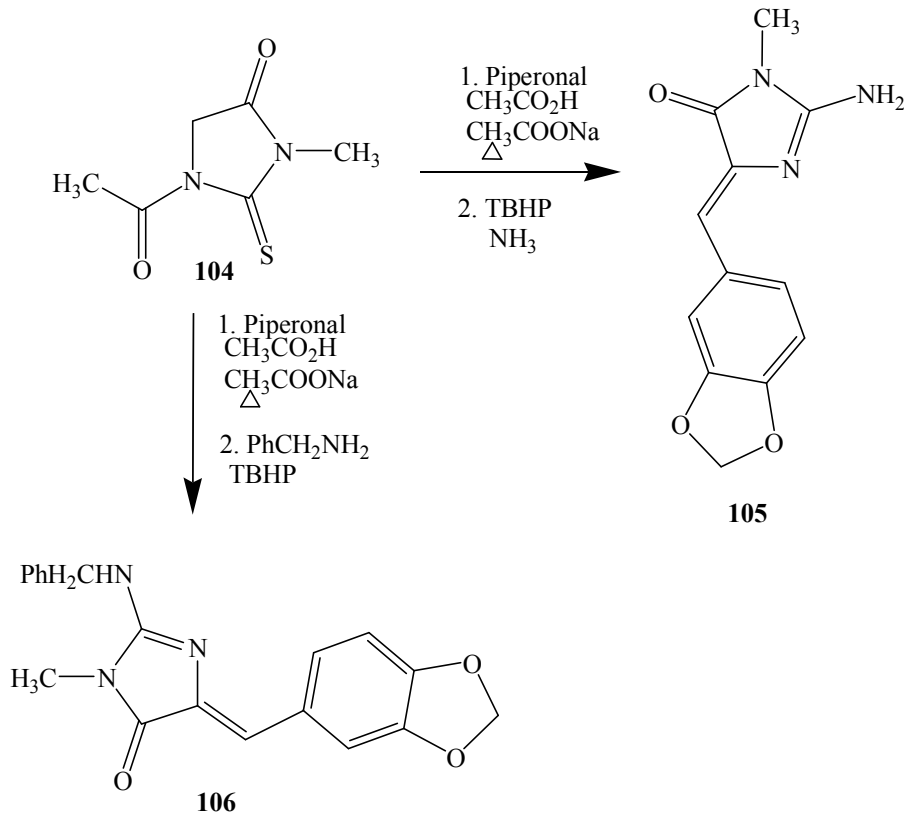
**şema 2.1.3.1.** Tiyohidantoin türevi bileşiklerden levamizol analoğu bileşiklerin sentezi

Lindel ve Hoffmann (21), bir deniz alkaloidi olan ve Agelas dispar sponundan elde edilen, antihistaminik özelliği olan dispasamidin sentezini, 2-tiyohidantoininden çıkararak gerçekleştirmişlerdir. 2-Tiyohidantoin bileşiğinin **2**, piperidin varlığında 4,5-dibromo-*N*-(2-formiletil)-1H-pirol-2-karboksiamid **102** ile kondenzasyonu ile başlayan tepkimeler zinciri sonucunda dispasamidin alkaloidini **103** elde etmişlerdir (**şema 2.1.3.2**).



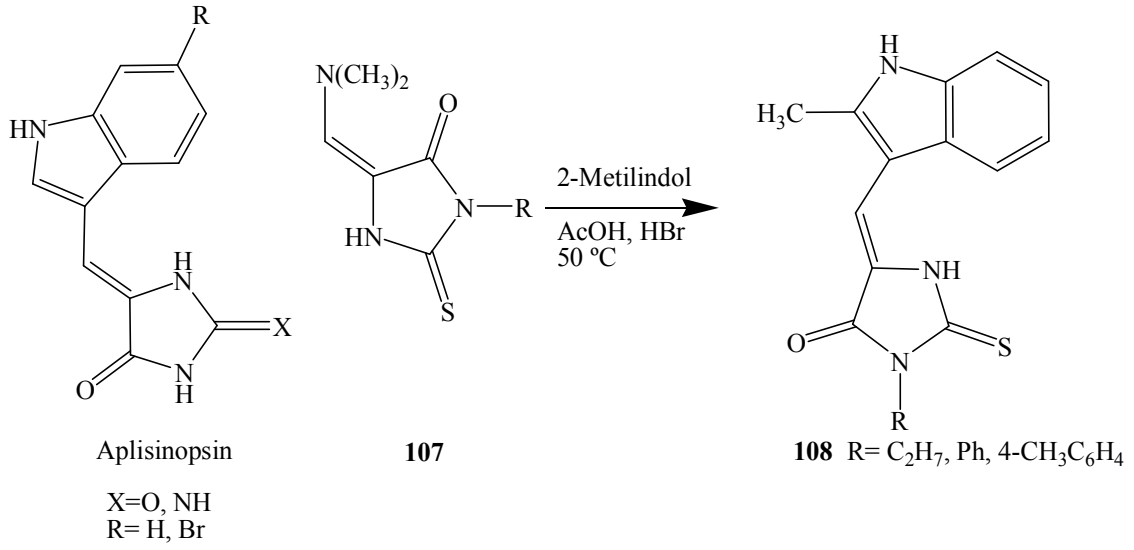
**şema 2.1.3.2.** 2-Tiyohidantoininden dispasamid sentezi

Deniz doğal ürünü olan *Leucetta microraphis* sponundan izole edilen ve hem lökotrin B<sub>4</sub> reseptör antagonist ailesinden olan hem de inflamasyonun mediyatörlerinde önemli bir role sahip olan lösettemin B'nin sentezinin, 1-asetil-3-metil-2-tiyohidantoin bileşiği kullanılarak gerçekleştirilebildiği Roue ve Bergman tarafından rapor edilmiştir (22). Roue ve Bergman (22), 1-asetil-3-metil-2-tiyohidantoinin **104**, piperonal ile asetik asit varlığında kondenzasyonları sonucu 4-(3,4-metilendioksifenil)metilen-2-tiyohidantoin ara ürünü üzerinden, lösettemin B alkaloidini **105** ve lösettemin B türevi **106** bileşiklerini sentezlediklerini (Şema 2.1.3.3) açıklamışlardır.



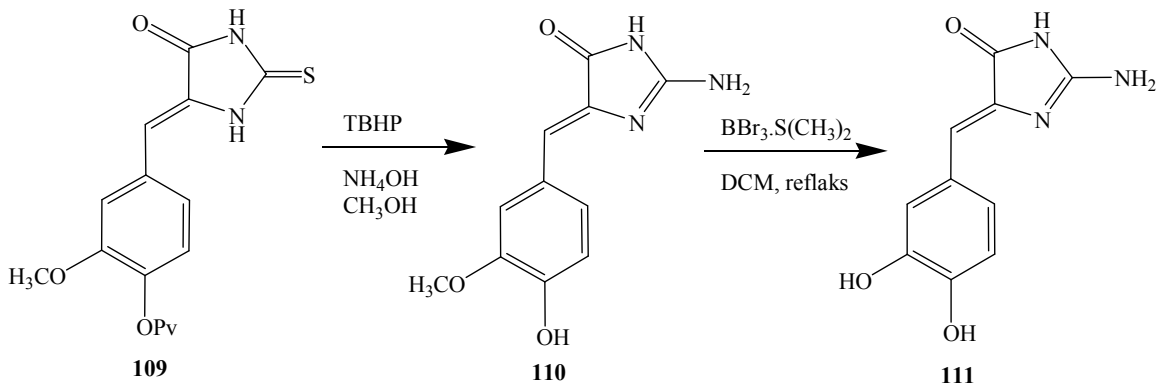
**Şema 2.1.3.3.** 1-Asetil-3-metil-2-tiyohidantoin bileşiğinden lösettemine B ve lösettemin B türevi bileşiklerin sentezi

Çeşitli deniz organizmalarından izole edilen ve nörotransmitter etkileri olan aplisinopsinin, sülfür analogu olan tiyoaplisinopsinin **108**, 5-[(dimetilamino)metiliden]-2-tiyohidantoin türevi bileşiğin **107** hidrojen bromürün az bir miktarı ve asetik asit varlığında 2-metilindol ile tepkimesinden elde edilebildiği (Şema 2.1.3.4) literetürde yer almaktadır (23).



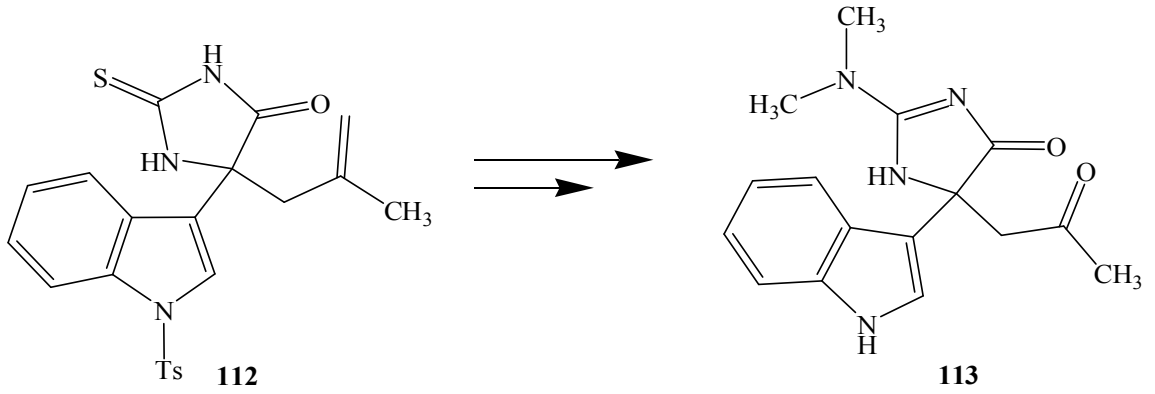
**Şema 2.1.3.4.** 3-Substitüe-2-tiyohidantoinlerden tiyoaplisinopsin analoglarının sentezi

Davis ve Ark. (24), doğal alkaloidler olan Poliandrokarpamin A ve B'nin sentezini tiyohidantoin analogu üzerinden gerçekleştirmişlerdir (**Şema 2.1.3.5**). 5-Formil-2-metoksifenil pivalatın, 3-asetil-2-tiyohidantoin ile kondenzasyonundan elde edilen 5-(3-metoksi-4-pivaloiloksibenziliden)-2-tiyohidantoinin **109** metanoldeki çözeltisine, *tert*-bütilhidroperoksit (TBHP) ve amonyum hidroksit ilavesi ile oda koşullarında gerçekleşen tepkimede, poliandrokarpamin A bileşiğini **110**, daha sonra poliandrokarpamin A bileşiğinin dikloroetan çözücüsünde ve bor tribromür/dimetilsülfid kompleksi varlığında demetilasyonu sonucunda Poliandrokarpamin B bileşiği **111** sentezlendiklerini rapor etmişlerdir.



**Şema 2.1.3.5.** Tiyohidantoin analogundan poliandrokarpamin A ve B'nin sentezi

Tepe ve Hupp (46), kırmızı renkli bir deniz organizması olan tunikat *Dendrodoa grossularia*'dan izole edilen ve bir indol alkaloidi olan 2-(dimetilamino)-5-(1H-indol-3-il)-5-(2-oksopropil)-1H-imidazol-4(5H)-on bileşiğinin **113** sentezini, tiyohidantoin türevi olan 5-(2-metilallil)-2-tiyokso-5-(1-tosil-1H-indol-3-il)imidazolidin-4-on bileşiği **112** üzerinden dört basamakta sentezlediklerini (Şema 2.1.3.6) rapor etmişlerdir.



Şema 2.1.3.6. Tiyohidantoin türevi bileşik üzerinden indol alkaloidinin sentezi

## 2.2. İyonizasyon Sabiti

Disosiasyon sabiti olarak da bilinen iyonizasyon sabiti (asitler için  $pK_a$ , bazlar için  $pK_b$ ), ortamın pH'sına göre molekülün iyonlaşma durumunu tahmin etmek için önemli bir parametre olup (97-99), bir ilacın vücudun farklı yerlerindeki farklı pH değerlerinde iyonizasyonu hakkında önemli bilgiler verir (97).

İyonizasyon sabiti, bir ilacın biyolojik sistem içerisinde etki edeceği bölgeye taşınması, bölgedeki derişimi ve metabolizması; ilacın, genellikle iyonize formda iyon ve iyon-dipol bağları yaparak reseptörle etkileştiği dikkate alındığında, biyolojik sistemlerle etkileşmesi hakkında önemli bilgiler veren fizikokimyasal özelliklerinden biri olduğu literatürde yer almaktadır (99, 100). Moleküllerin çoğu asitlik ve/veya bazlık fonksiyonuna sahip olduğundan, ilaç endüstrisinde, ilaç tasarım çalışmalarında iyonizasyon sabitleri ve yapı arasındaki ilişkinin bilinmesi önemlidir (101).

Bir maddenin fizikokimyasal özelliklerinin belirlenmesinde önemli bir yere sahip olan  $pK_a$ , araştırma ve uygulama alanları hakkında da birçok bilgi verdiği literatürde bilinmektedir (102, 103). İlaç molekülü için analiz metotlarının geliştirilmesinde optimum koşulların seçiminde de önemli bir parametre olan iyonizasyon sabitinin (97), stereokimyasal ve konformasyon yapı belirlenmesi, biyokimyada enzimlerin aktif merkezlerinin belirlenmesi (103), saflaştırma prosesleri, bileşiklerin kimyasal reaktiviteleri ve kromatografik ayırmalar hakkında da önemli bilgiler verdiği literatürde yer almaktadır (104).

Bileşiklerin asitliğini en çok çözücünün etkisi ve moleküler yapı etkilemektedir (105, 106). Bir molekülde, indüktif etki, sterik etki, çözücü etkisi, hidrojen bağı ve rezonans etkileri asitlik ve bazlığı etkileyen etmenlerden bazılarıdır (105-108).

### 2.2.1. İyonizasyon Sabitinin Belirlenmesi

Potansiyometri, ultraviyole-görünür bölge (UV-GB) absorpsiyon spektroskopisi ve kapiler elektroforez gibi yöntemler, iyonizasyon sabitinin belirlenmesinde en yaygın



kullanılan analitik tekniklerden bazılarıdır (101, 109-112). Potansiyometrik ve spektrofotometrik titrasyonlar pKa değerinin belirlenmesi için referans metotlardır (98, 113). Potansiyometri ve UV-GB spektroskopisi yöntemleri, basit olmaları, düşük maliyet, uygulanmalarının kolay ve hızlı olmalarından dolayı diğer yöntemlere göre daha yaygın bir şekilde kullanılmakla birlikte (101, 109, 114) potansiyometrinin, spektrofotometrik yöntemlere göre daha yaygın kullanıldığı literatürde bilinmektedir (104, 115). Buna karşın, ilaç molekülleri ile ilgili yapılan çalışmalarda, ilaç moleküllerinin çoğunun suda çözünmemelerinden dolayı, iyonizasyon sabitlerinin belirlenmesi düşük derişim gerektiren UV-GB spektroskopisi tekniğini avantajlı kılmaktadır (101). Haklı ve Ark. (104), klinik öneme sahip perfloro bileşiklerinin susuz ortamda pKa değerlerinin belirlenmesi ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, perfloro bileşikler için potansiyometrik ve spektroskopik metotları karşılaştırdıklarında, potansiyometrik metodun daha uygun bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

#### **2.2.1.1. Potansiyometrik Yöntem**

Elektrokimyasal hücre haline getirilmiş bir çözeltilen, önemli miktarda akım geçmezken potansiyelinin ölçülmesine dayanan bir analitik yöntemdir. Potansiyometri, titrimetrik analizlerde uzun zamandır uygulanan bir yöntemdir (116).

Potansiyometrik titrasyonlarda eşdeğerlik noktasının tayini, genellikle eklenecek reaktifin hacminin bir fonksiyonu olarak pH ve  $E$  (potansiyel) değerlerinin ölçülmesi ile yapılır. Yani her reaktif ilavesinden sonra ortamın pH'ı veya potansiyeli ölçülür. Daha sonra bu verilerden yararlanılarak çizilen hacim-pH veya hacim- $E$  eğrilerinden eşdeğerlik noktası bulunur (116, 117). Çizilen grafiklerden bulunan eşdeğerlik noktasındaki hacmin yarısındaki noktaya karşılık gelen yani yarı titrasyon noktasındaki pH değeri, pKa değerine karşılık gelmektedir (108, 116). Çok zayıf asitlerin titrasyonunda eşdeğerlik noktasının belirlenmesi için gerekli olan eğrinin eğiminin tam olarak bulunması biraz zordur. Bu gibi durumlarda daha iyi sonuçlar almak için çeşitli grafiksel metotlar kullanılır (117). Potansiyometrinin, basit, doğru, maliyeti düşük, tekrarlanabilir, kolay ve hızlı uygulanabilirlik gibi önemli avantajlara sahip olmasına rağmen (101, 109, 114, 116), derişimleri  $10^{-4}$  M'a kadar olan çözeltilere

uygulanabilmesi, saflığı az olan ve kararsız bileşiklere uygulanamaması yöntemin dezavantajıdır (102, 116).

Zayıf asidik karakterli bileşiklerin sulu çözeltilerinde,  $pK + pc$  (c asidin derişimi) değeri 8'den büyük olduğunda eşdeğerlik noktası hesaplanamaz. Çünkü sulu çözeltilerde eşdeğerlik noktasındaki pH değışimi yüksek hassasiyetle ölçülemez ve bileşiklerin bir kısmı da suda çözünmediğinden, bu problemi çözmek için titrasyonun uygun susuz çözücülerde gerçekleştirilmesi gerekmektedir (118). Son yıllarda susuz analitik tekniklerin hızlı bir şekilde gelişmesiyle, susuz çözücülerin analitik kimyada kullanımları daha yaygın hale gelmiştir (119). Özellikle asit/baz titrasyonlarında, disosiasyon sabiti  $10^{-7}$  den küçük olan zayıf asit veya bazın sulu ortamda titrasyonunun yapılamaması, organik bileşiklerin çok azının suda çözünebilmeleri, bir karışımdaki güçlü asit veya bazın sulu çözeltilerde etkisini kaybetmesi gibi dezavantajlar, potansiyometrik titrasyonlarda susuz çözücülerin kullanımlarını yaygın hale getirdiği literatürde belirtilmiştir (107, 119). Potansiyometrik titrasyon metoduyla susuz ortamlarda iyonizasyon sabitlerinin belirlenmesinde, düşük otoprotoliz sabitine ve yüksek bağıl asitlik skalasına sahip izopropil alkolün (118), özellikle zayıf asitlerin titrasyonlarında yaygın olarak kullanılan çözücülerden biridir (118, 120).

Bununla birlikte zayıf asidik maddelerin titrasyonu için, indikatör elektrot olarak cam elektrot kullanıldığında, titrant olarak tetrabütülamonyumhidroksit (TBAH) (118, 121), potasyum hidroksit ve sodyum metoksite yaygın bir şekilde kullanıldığı literatürde belirtilmiştir (118).

### **2.2.1.2. Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopi Yöntemi**

UV-GB spektroskopi yönteminin, basit olması, yüksek doğruluk, uygulanmasının kolay ve hızlı olmasından dolayı,  $pK_a$  değerinin belirlenmesinde yaygın bir şekilde kullanıldığı literatürde bilinmektedir (101, 111, 114). UV-GB Spektroskopi yöntemi, numunenin  $pK_a$  değerinin potansiyometrik olarak ölçülebilmesi için uygun değilse,  $pK_a$  değerlerinin çok yüksek veya çok düşük olduğu ve numune miktarının çok düşük olduğu durumlarda ( $10^{-5}$ - $10^{-6}$  M) ideal bir metottur. Bu metod, moleköl türlerinin oranlarının doğrudan belirlenmesine bağlıdır. Nötral moleküller ve

bunlara karşılık gelen iyonize türler, absorblama yapmayan tampon çözeltilerin bir serisinde hazırlanır ve zayıf bir baz için basit bir proton eklenmesiyle UV-GB spektrofotometresi ile ölçüm yapılır (111, 116). Spektroskopik yöntem ile pKa değeri, pH ile absorpsiyonun değişmesinden yararlanılarak bulunur. Absorbansın ölçüleceği dalga boyu belirlendikten sonra, farklı pH değerlerinde ölçülen absorbans değerlerinden yararlanılarak pKa değeri bulunur (116). Spektroskopi yöntemi ile pKa değerinin belirlenmesi iyi bir yöntem olmasına rağmen, yöntemin kromoforları olmayan bileşiklere ve multivalent ilaçlara uygulanamaması uygulama alanını sınırlandırmaktadır. Ayrıca, potansiyometrik yöntemde olduğu gibi saflığı ve kararlılığı az olan numunelerde kullanılması hatalı sonuçlara neden olabilmektedir (110).

### **2.2.1.3. Kapiler Elektroferez Yöntemi**

Kapiler elektroferez tekniği, insan genomunu sıralamada, farmasötiklerin kiral ayrılmalarında, gıda analizleri, sayısız adli ve diğer analizlerde kullanılmakla birlikte pKa değerinin belirlenmesinde de kullanılmaktadır (112). pKa değerlerinin belirlenmesinde kullanılan birçok yöntem bulunmasına rağmen, kapiler elektroferez ile pKa değerinin bulunmasında sadece nanogram kadar bir miktar yeterli olması yöntemin avantajıdır (112, 116). Elektroferez yöntemi, özellikle farmasötik, herbisit ve pestisitlerin analizlerinde uygun bir yöntemdir (112).

Kapiler elektroferez tekniği son yıllarda pKa değerinin belirlenmesinde çok önem kazanmıştır. Örneğin ve çözücünün çok az miktarının yeterli olması ve safsızlıklardan kaynaklı sorunların olmaması bu yöntemi önemli kılmaktadır. Kapiler elektroferez, tamponun pH'nın bir fonksiyonu olarak analitin elektroforetik hareketliğinin ölçülmesi prensibine dayanır (113, 116). pKa Değerleri, deneysel verilerin uygun bir modele uydurulmasıyla kolayca hesaplanır. Daha güvenilir sonuçlar elde etmek için kapiler elektroferez ile pKa değerinin belirlenme işlemleri gerçekleştirilmeden önce, dikkate alınması gereken bazı genel değerlendirmeler yapmak gerekir. Hareketliliği etkileyen en önemli parametreler, pH, sıcaklık ve iyonik şiddettir. Ayrıca, tamponun viskozitesi, tamponun elektrolizi, tampon çözeltilerinde çözünen atmosferik karbondioksit gibi etmenlerde hareketliliği etkileyen diğer etmenler arasındadır (113). Kapiler elektroferez

başka ekipmanlarla kombine edilerek otomatikleştirilmesi ile pKa değerlerinin belirlenmesinde hızlı bir yöntem haline gelmiştir. Ayrıca kapiler elektroforez yöntemi analitin yapısal çeşitliliğinden de etkilenmemektedir. Ultraviyole dedektörlü kapiler elektroforez ile yaklaşık olarak  $10^{-6}$  M'lık çözeltilerde bile pKa değeri belirlenebilmektedir. Bununla birlikte kapiler elektroforezin bu kadar avantajı varken, kapiler elektroforez yöntemi ile asidik koşullar altında ölçümlerin oldukça zaman alıcı ve tekrarlanabilirliğinin az olması bu yöntemin dezavantajıdır (110, 116).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. GEREÇ

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

**2-Naftaldehit (Kat. No: 70190):** İmin eldesinde kullanılan madde Fluka firmasından temin edilmiştir.

**4-Klorobenzaldehit (Kat. No: 802453):** İmin eldesinde kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**4-Metoksibenzoilklorür (Kat. No: 8.20106):** Benzoilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerin eldesinde kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**4-Metoksibenzaldehit (Kat. No: 822314):** İmin eldesinde kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Alaninaminoasitmetilester hidroklorür (Kat. No: 33.063-9):** İmin eldesinde kullanılan madde Aldrich firmasından temin edilmiştir.

**Amonyak (Kat. No: 215-647-6):** Climax firmasından temin edilen madde, ekstraksiyon işleminde çözücü olarak kullanılmıştır.

**Amonyum klorür (Kat. No: 46295):** Pirolidin ve tiyohidantoin türevi bileşiklerin ekstraksiyon işlemlerinde kullanılan madde Horosan Kimya Laboratuvarı firmasından temin edilmiştir.

**Aseton (Kat. No: 1.00013):** Merck firmasından temin edilen arilaminokarbotiyol eldesinde çözücü olarak kullanılmıştır.

**Asetonitril (Kat. No: 8.00015):** Merck firmasından temin edilen arilaminokarbotiyol eldesinde çözücü olarak kullanılmıştır.

**Benzaldehit (Kat. No: 8.01756):** İmin eldesinde kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Benzoilizotiyosiyanat (Kat. No: 26,165-3):** Benzoilaminokarbotiyol eldesinde kullanılan madde Aldrich firmasından temin edilmiştir.

**Dietil eter (Kat. No: 447832):** Kolon kromatografisinde çözücü olarak kullanılan madde Carlo Erba firmasından temin edilmiştir.

**Diklormetan (Kat. No:1.0605):** İminlerin eldesinde susuz çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Fenilalaninmetilester Hidroklorür (Kat. No: P7202):** İmin eldesinde kullanılan madde Aldrich firmasından temin edilmiştir.

**Fenilglisinmetilester Hidroklorür (Kat. No: 307882):** İmin eldesinde kullanılan madde Aldrich firmasından temin edilmiştir.

**N-Fenilmaleimid (Kat. No: 8.41548):** Azometin yilür 1,3-dipol halkalı katılma tepkimesinde dipolarofil olarak kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

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

**Gümüş oksit (Kat. No: 1.19208):** Merck firmasından temin edilen madde 1,3-dipolar azometin yilür katılma tepkimesinde metal katalizör olarak kullanılmıştır.

**Hekzan (Kat. No: 446903):** Kolon kromatografisinde çözücü olarak kullanılan madde Carlo Erba firmasından temin edilmiştir.

**Ksilen (Kat. No: 16446):** Azometin yilür 1,3-dipol halkalı katılma tepkimesinde çözücü olarak kullanılan madde Riedel-de Haën firmasından temin edilmiştir.

**Magnezyum sülfat (Kat. No: 1.06067):** Kurutucu olarak kullanılan susuz madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Metanol (Kat. No: 1.06012):** Tiyohidantoin türevi bileşiklerin eldesinde susuz çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

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

**Metilvinilsülfon (Kat. No: L01419):** Azometin yilür 1,3-dipol halkalı katılma tepkimesinde dipolarofil olarak kullanılan madde Alfa Aesar firmasından temin edilmiştir.

**Moleküler Elek (Kat. No: 1.05743):** Merck firmasından temin edilen madde iminlerin eldesinde tepkime ortamında su tutucu olarak kullanılmıştır.

**Potasyum tiyosiyanat (Kat. No: 1,05124):** 4-Metoksibenzoilzotiyosiyanat bileşiğinin eldesinde kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Silika jel 60 (0,063-0,200 mm) (Kat. No: 1.07734.2500):** Kolon kromatografisinde dolgu maddesi olarak kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Sodyum klorür (Kat. No: KIM-SMK/01CP/060819):** Prolidinlerin eldelerinde ekstraksiyon işleminde kullanılan madde Kimetsan firmasından temin edilmiştir.

**Sodyummetoksit (No: 1.00013.2500):** Merck firmasından temin edilen madde fused yapıda tiyohidanyoin türevi bileşiklerin eldesinde kullanılmıştır.

**Toluen (Kat. No: 24529):** Azometin yilür 1,3-dipol halkalı katılma tepkimelerinde çözücü olarak kullanılan madde Riedel-de Haën firmasından temin edilmiştir.

**Trietilamin (Kat. No: 8.08352):** Merck firmasından saf olarak temin edilen madde imin sentezinde baz olarak kullanılmıştır.

**Triptofan aminoasit tuzları (Kat. No: 93690):** İmin eldesinde kullanılan madde Fluka firmasından temin edilmiştir.

**Triptofan aminoasit tuzları (Kat. No: 93730):** İmin eldesinde kullanılan madde Fluka firmasından temin edilmiştir.

### **3.1.2. Antimikrobiyal Aktivite Testlerinde Kullanılan Kimyasallar**

**Dimetilsülfoksit (DMSO) (Kat. No. 1.16743):** Antimikrobiyal aktivite çalışmalarında çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Mueller-Hinton Broth (Kat. No. 70192):** Antibakteriyel aktivite çalışmalarında besiyeri olarak kullanılan madde Fluka firmasından temin edilmiştir.

**Tryptic Soy Broth (Kat. No. 1.05459):** Antifungal aktivite çalışmalarında besiyeri olarak kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.



### 3.1.3. İyonizasyon Sabitlerinin Belirlenmesinde Kullanılan Kimyasallar

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

**Etanol (Kat. No. 1.00990 ):** Potansiyometrik titrasyon ölçümlerinde çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**İzopropil alkol (Kat. No. 1.00994 ):** Potansiyometrik titrasyon ölçümlerinde çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**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):** Potansiyometrik titrasyon ölçümlerinde titrant olarak kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Tetrabütülamonyum hidroksit (Kat. No. 1.09162 ):** Potansiyometrik titrasyon ölçümlerinde titrant olarak kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

### 3.1.4. Yapı Tayininde Kullanılan Cihazlar

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

**FT-IR:** Varian marka Scimitar model FT-IR spektrometresi, bileşiklerin fonksiyonel gruplarını tespit etmek için kullanıldı. Ölçümler Horizontal ATR de, 400-4000  $\text{cm}^{-1}$  aralığında gerçekleştirildi.

**NMR:** Bruker firmasının 400 MHz Ultrashield Plus Biospin GmbH ve 300 MHz Ultrashield TM, Q.E 300 model spektrometreleri kullanıldı. Çözücü olarak  $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$  ve  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , iç standart olarak da TMS kullanıldı.

**MS:** Varian ZD 2000-ES, Agilent LC/MSD ve Agilent 6460 Triple Quad LC/MS/MS spektrometreleri kullanıldı.

**Elementel Analiz:** CHNS-932 (LECO) Elementel analiz cihazı kullanıldı.

**Tek Kristal X-Işını Kırınımı:** Rigaku R-Axis Rapid-S model XRD cihazı yapı tayininde kullanıldı.

### 3.1.5. İyonizasyon Sabitlerinin Belirlenmesinde Kullanılan Cihazlar

**İyonmetre:** Thermo Orion 5 Star720 A Model cihaz, susuz ortam titrasyonlarında, pH ve *E* değerlerinin ölçülmesinde kullanılan cihaz için Ag/AgCl kombine cam elektrottan yararlanıldı. Bununla birlikte, potansiyometrik titrasyon işlemlerinde, Molspin pH-Metresi ve Orion 8102BNUWP ROSS ultra birleştirilmiş pH cam elektrottan da yararlanıldı.

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

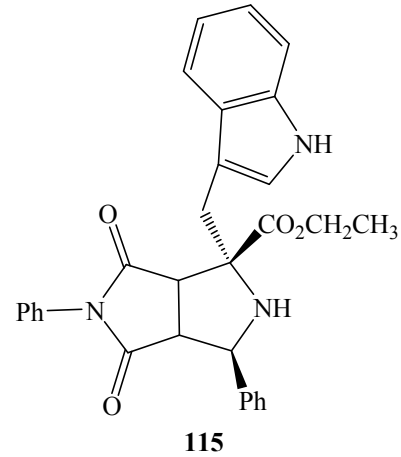
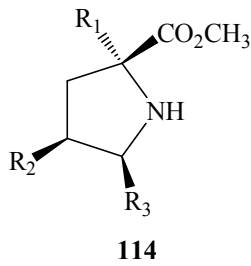
**Termostat:** Digiterm 100 Selecta termostatı, ortamın sıcaklığını kontrol altında tutmak için kullanıldı

## 3.2. YÖNTEM

### 3.2.1. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Eldesi

#### 3.2.1.1 Prolidin Türevi Bileşiklerin Sentezi

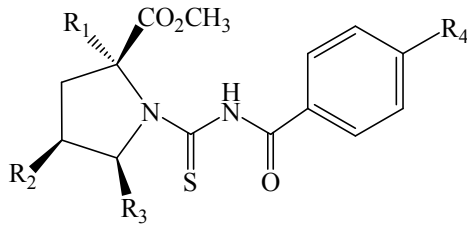
Arilaminokarbotiyol prolidin bileşiklerinin sentezi için gerekli olan siklik ve bisiklik prolidin türevi bileşikler (**114a,b 114d-h, 115**), literatürde belirtildiği şekilde sentezlenip (25, 34, 122-137) yapıları, FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR ve erime noktası tayini ile doğrulandı. **114c,i,j** Gibi prolidin türevi bazı yeni bileşikler ise yukarıda belirtilen literatürlerdeki metotlarla, iminlerin termal veya metal katalizörlüğünde çeşitli dipolarofillerle, imin azometin yilür 1,3-dipolar halkalı katılma tepkimeleri sonucu sentezlenip yapıları <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR, MS ve elementel analiz gibi analitik tekniklerle aydınlatıldı.



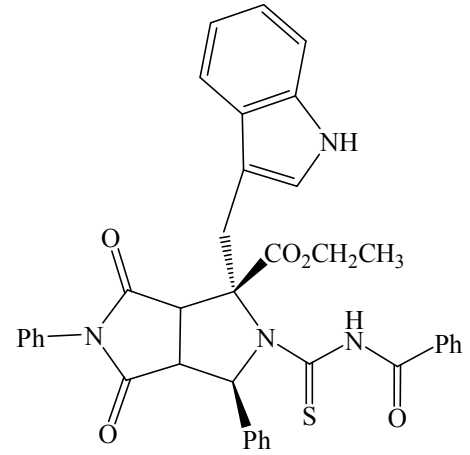
<b>114a.</b> R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ,	R <sub>2</sub> = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,	R <sub>3</sub> = 2-Naftil
<b>114b.</b> R <sub>1</sub> = Ph,	R <sub>2</sub> = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,	R <sub>3</sub> = 4-Klorofenil
<b>114c.</b> R <sub>1</sub> = Ph,	R <sub>2</sub> = Fenilsülfonil,	R <sub>3</sub> = 4-Klorofenil
<b>114d.</b> R <sub>1</sub> = Ph,	R <sub>2</sub> = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,	R <sub>3</sub> = Ph
<b>114e.</b> R <sub>1</sub> = Ph,	R <sub>2</sub> = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,	R <sub>3</sub> = 2-Naftil
<b>114f.</b> R <sub>1</sub> = PhCH <sub>2</sub> ,	R <sub>2</sub> = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,	R <sub>3</sub> = 4-Metoksifenil
<b>114g.</b> R <sub>1</sub> = PhCH <sub>2</sub> ,	R <sub>2</sub> = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,	R <sub>3</sub> = Ph
<b>114h.</b> R <sub>1</sub> = (1H-indol-3-il)CH <sub>2</sub> ,	R <sub>2</sub> = Fenilsülfonil,	R <sub>3</sub> = Ph
<b>114i.</b> R <sub>1</sub> = PhCH <sub>2</sub> ,	R <sub>2</sub> = Metilsülfonil,	R <sub>3</sub> = Ph
<b>114j.</b> R <sub>1</sub> = PhCH <sub>2</sub> ,	R <sub>2</sub> = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,	R <sub>3</sub> = Piridin-3-il

### 3.2.1.2. Aminokarbotiyol Prolidin Türevi Bileşiklerin Sentezi

Fused yapıda bulunan tiyohidantoin bileşiklerinin sentezinde kullanılacak olan arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerinden bazıları (**116a,b, 116d-g**) literatürde belirtildiği şekilde (123-128) sentezlenip yapıları FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR ve erime noktası tayini ile doğrulandı. **116c,h,i,j, 117** Gibi arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bazı yeni bileşikler ise literatürde belirtilen metodların (123-128) modifikasyonu sonucu sentezlenip, yapıları <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR, MS ve elementel analiz gibi analitik tekniklerle aydınlatıldı.



**116**



**117**

<b>116a.</b> R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ,	R <sub>2</sub> = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,	R <sub>3</sub> = 2-Naftil	R <sub>4</sub> = H
<b>116b.</b> R <sub>1</sub> = Ph,	R <sub>2</sub> = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,	R <sub>3</sub> = 4-Klorofenil	R <sub>4</sub> = OCH <sub>3</sub>
<b>116c.</b> R <sub>1</sub> = Ph,	R <sub>2</sub> = Fenilsülfolil,	R <sub>3</sub> = 4-Klorofenil	R <sub>4</sub> = H
<b>116d.</b> R <sub>1</sub> = Ph,	R <sub>2</sub> = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,	R <sub>3</sub> = Ph	R <sub>4</sub> = H
<b>116e.</b> R <sub>1</sub> = Ph,	R <sub>2</sub> = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,	R <sub>3</sub> = 2-Naftil	R <sub>4</sub> = H
<b>116f.</b> R <sub>1</sub> = PhCH <sub>2</sub> ,	R <sub>2</sub> = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,	R <sub>3</sub> = 4-Metoksifenil	R <sub>4</sub> = H
<b>116g.</b> R <sub>1</sub> = PhCH <sub>2</sub> ,	R <sub>2</sub> = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,	R <sub>3</sub> = Ph	R <sub>4</sub> = H
<b>116h.</b> R <sub>1</sub> = (1H-indol-3-il)CH <sub>2</sub> ,	R <sub>2</sub> = Fenilsülfolil,	R <sub>3</sub> = Ph	R <sub>4</sub> = H
<b>116i.</b> R <sub>1</sub> = PhCH <sub>2</sub> ,	R <sub>2</sub> = Metilsülfolil,	R <sub>3</sub> = Ph	R <sub>4</sub> = H
<b>116j.</b> R <sub>1</sub> = PhCH <sub>2</sub> ,	R <sub>2</sub> = CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ,	R <sub>3</sub> = Piridin-3-il	R <sub>4</sub> = H

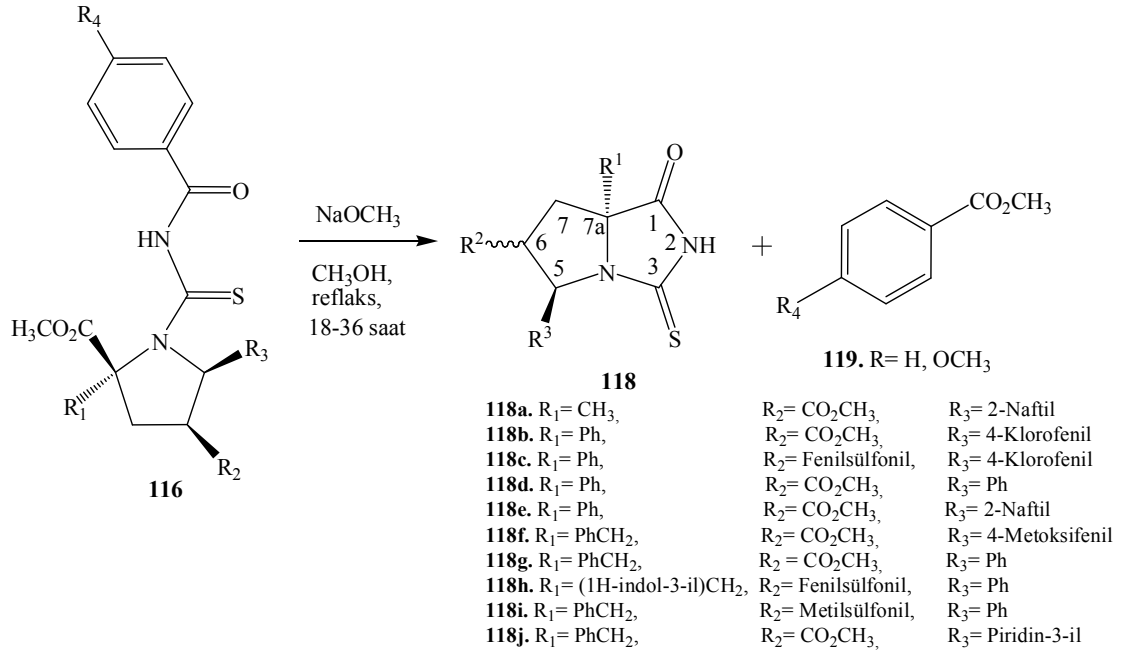
### 3.2.1.3. Fused Yapıda Pirolidin Halkası Bulunduran Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Sentezi

Tez çalışması kapsamında yapılarında pirolidin halkası bulunduran fused yapıda bisiklik tiyohidantoin türevi yeni bileşikler (**118a-j, 120**) sentezlenip yapıları, <sup>1</sup>H-NMR,

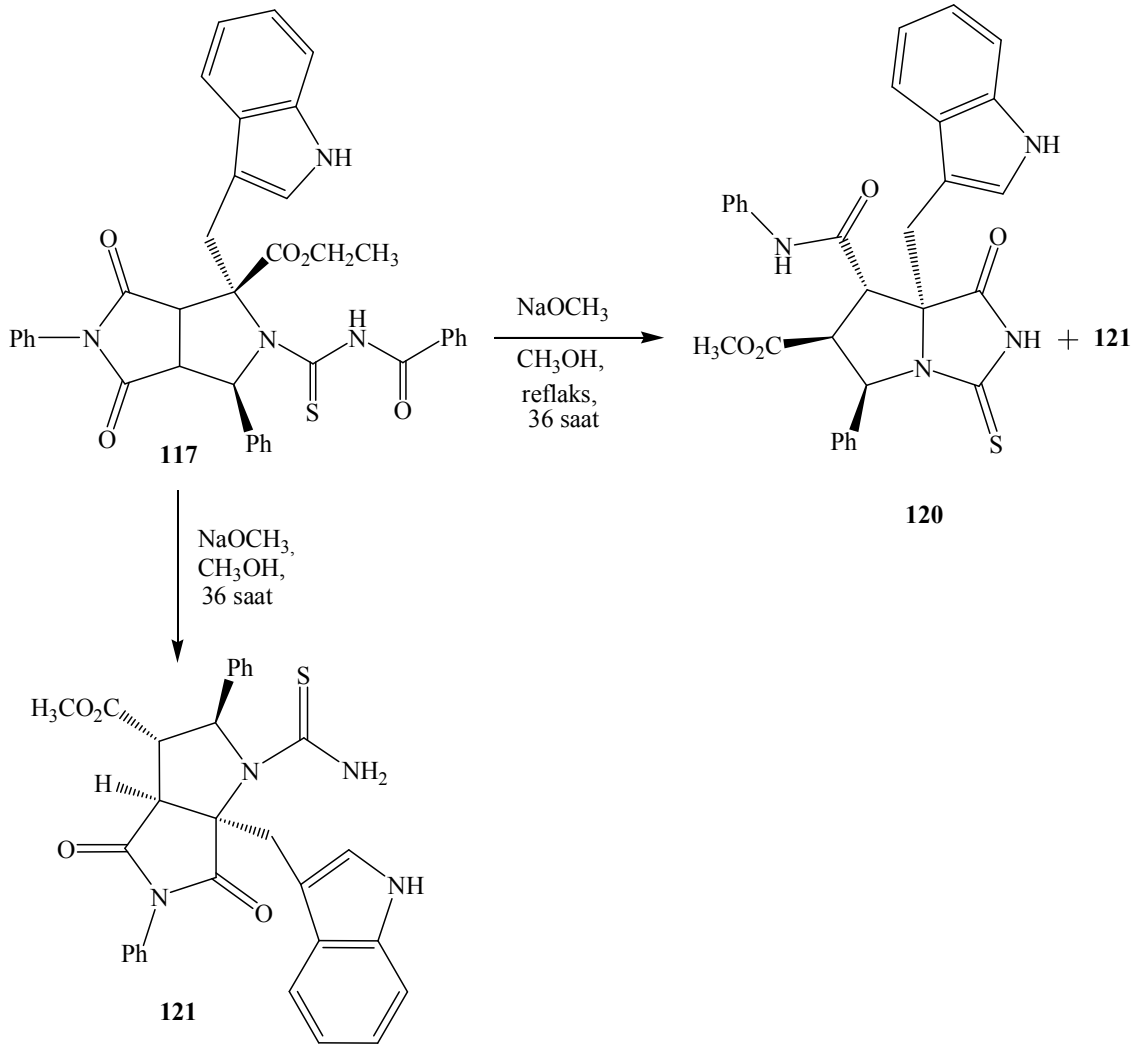
<sup>13</sup>C-NMR, DEPT, <sup>2</sup>D-COSY, HMQC, FT-IR, MS ve elementel analiz gibi çeşitli analitik tekniklerle aydınlatıldı. Tiyohidantoin türevi yeni bileşiklerin stereokimyası ve izomer durumları jromanyetik sabiti (*J*) ile tek kristal-XRD tekniği yardımıyla belirlenmiştir.

Tiyohidantoin türevi bileşiklerin sentezi; Susuz metanolde (30 mL) çözünen 1 mmol arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiğine, susuz metanolde (20 mL) çözülmüş 1.05 mmol sodyum metoksit çözeltisi 10 dakika süreyle damla damla ilave edildi. Reflaks ortamında gerçekleşen tepkimenin tamamlandığı İTK ile belirlendikten sonra (18-36 saat) çözücü uzaklaştırılır. Daha sonra ortama 100 mL doymuş amonyum klorürün sulu çözeltisi eklenip, diklorometan çözücüsünde ekstrakte edildi. Diklorometan fazı magnezyum sülfat üzerinden kurutulup, çözücü rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürün, dietileter-hekzan karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Yan ürün olarak benzoat türevi bileşik **119** elde edildi (**Şema 3.2.1.3.1**). Bisiklik arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiğin **117**, aynı koşullarda (metanol, reflaks, 36 saat) sodyum metoksit ile tepkimesi sonucu, bisiklik tiyohidantoin **120** (%49) ve tiyokarbamoil pirolidin türevi **121** (%26) bileşikleri içeren ürün karışımı elde edildi (**Şema 3.2.1.3.2**). Bu tepkime aynı koşullarda (metanol, 36 saat) ısıtma işlemi uygulanmadan gerçekleştirildiğinde ise sadece tiyokarbamoil pirolidin türevi bileşik **121** (%83) elde edildi. Tiyokarbamoil pirolidin türevi bileşiğin oluşum mekanizmasını doğrulamak için yapılan deneyde, bisiklik pirolidin türevi bileşiğin **122**, susuz metanol çözücüsünde, sodyum metoksit varlığında 36 saat süren reflaks sonucunda, halka çevrilmesi sonucu yeni pirolidin türevi bileşik **123** elde edildi (**Şema 3.2.1.3.3**). Bisiklik arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşikten **117**, tiyohidantoin türevi bileşik **120** ile tiyokarbamoil pirolidin türevi bileşiğin **121** oluşumları için **Şema 3.2.1.3.4** ve **Şema 3.2.1.3.5**'te gösterildiği gibi tepkime mekanizmaları önerildi.

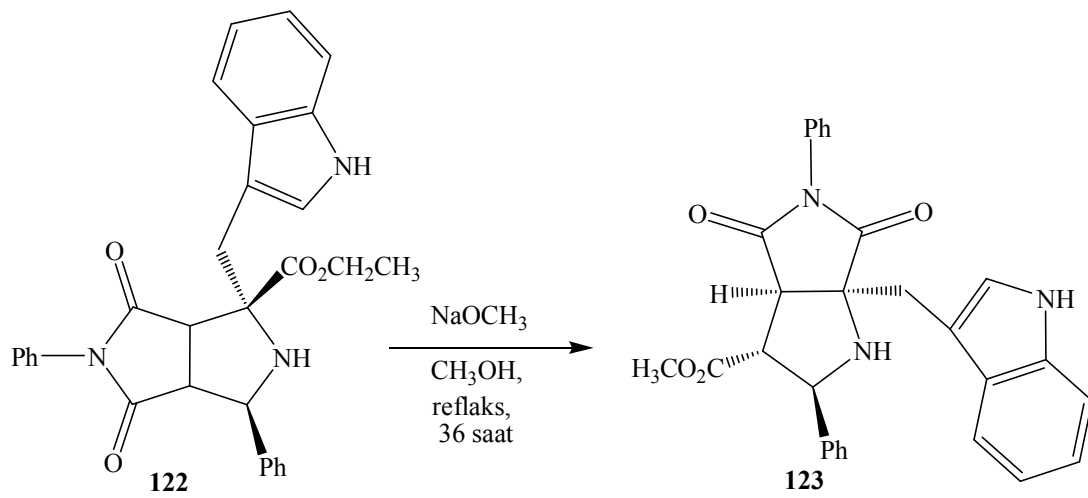
Sentezlenen bileşiklerin yapıları, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, <sup>2</sup>D-COSY, HMQC, FT-IR, MS ve elementel analiz gibi analitik teknikler ile aydınlatıldı. Kolon kromatografisi sonucu ayrılabilen izomerlerin yapısı, tek kristal-XRD tekniği ile tamamen doğrulandı. Bisiklik tiyohidantoin türevi bileşiklerin (**118a-j**) adlandırılmaları, *J* değerinden yararlanılarak tespit edilen 5-C ve 6-C atomlarına bağlı bulunan sübstitüentlerin pozisyonlarına göre yapılmıştır.



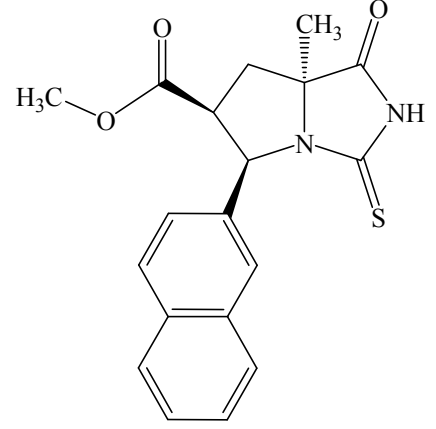
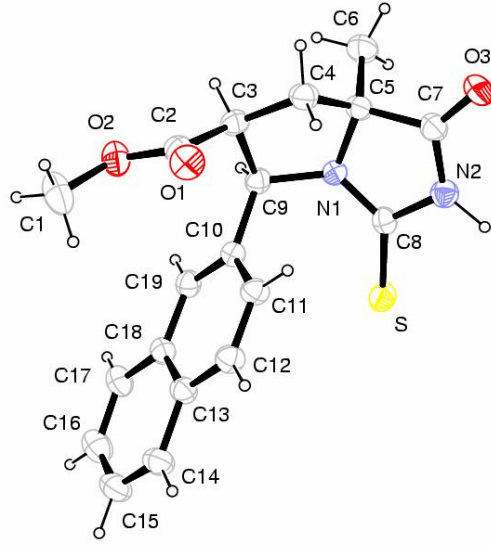
**Şema 3.2.1.3.1.** Siklik arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerden pirolidine fused olarak bağlı bisiklik tiyohidantion türevi bileşiklerin (**118a-j**) sentezi



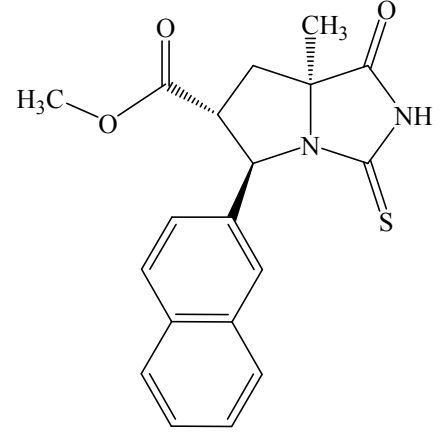
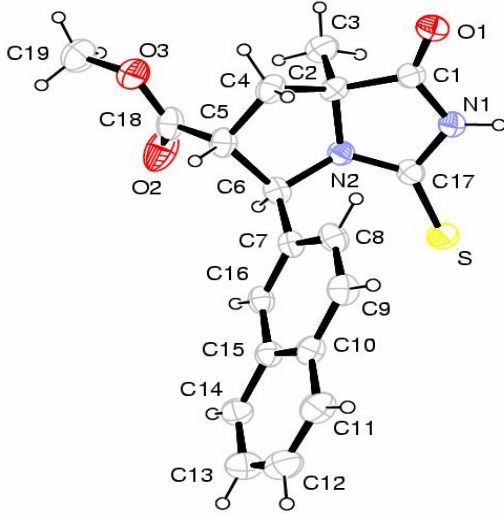
**Şema 3.2.1.3.2.** Bisiklik arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerden tiyohidantion türevi (**120**) ve tiyokarbamoil pirolidin türevi (**121**) bileşiklerin sentezi



**Şema 3.2.1.3.3.** Bisiklik pirolidin türevi bileşikten, halka çevrilmesi sonucu yeni pirolidin türevi bileşiğin sentezi

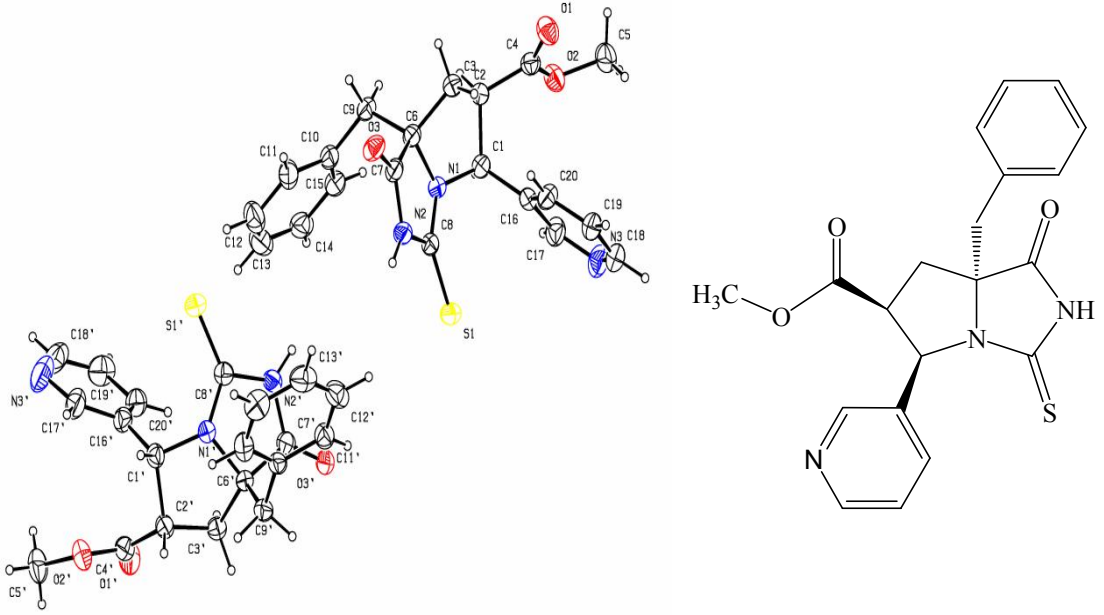


**Şekil 3.2.1.3.1.** Z-118a Bileşiğinin ORTEPIII çizimleri. Sıcaklık titreşim elipsoidleri %40 olasılıkla verilmiştir.

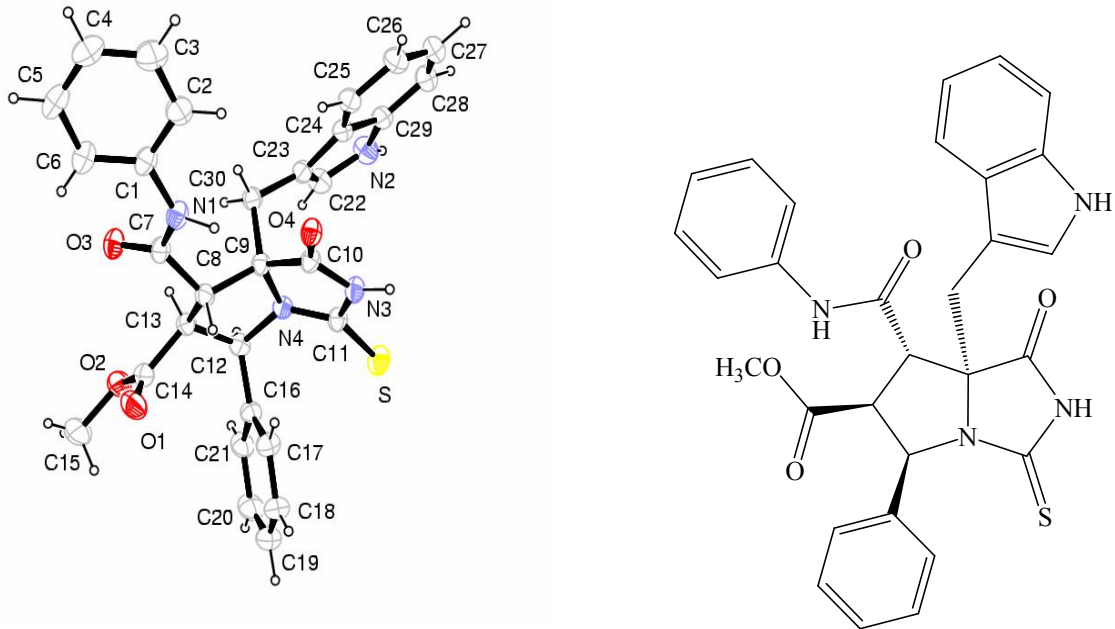


**Şekil 3.2.1.3.2.** E-118a Bileşiğinin ORTEPIII çizimleri. Sıcaklık titreşim elipsoidleri %40 olasılıkla verilmiştir. Basitlik açısından asetonitril çizimde gösterilmemiştir.

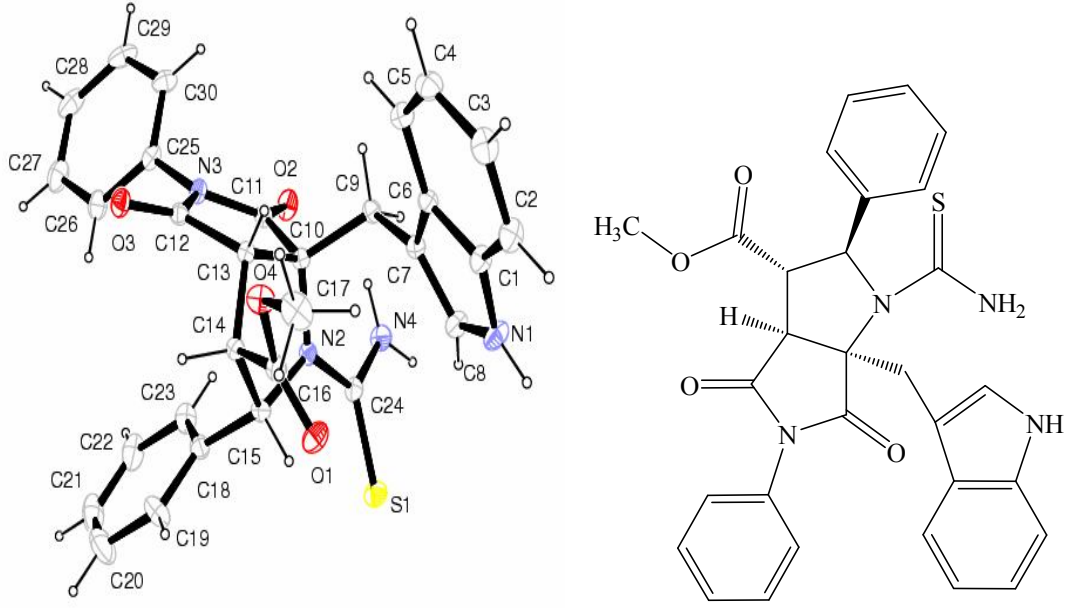




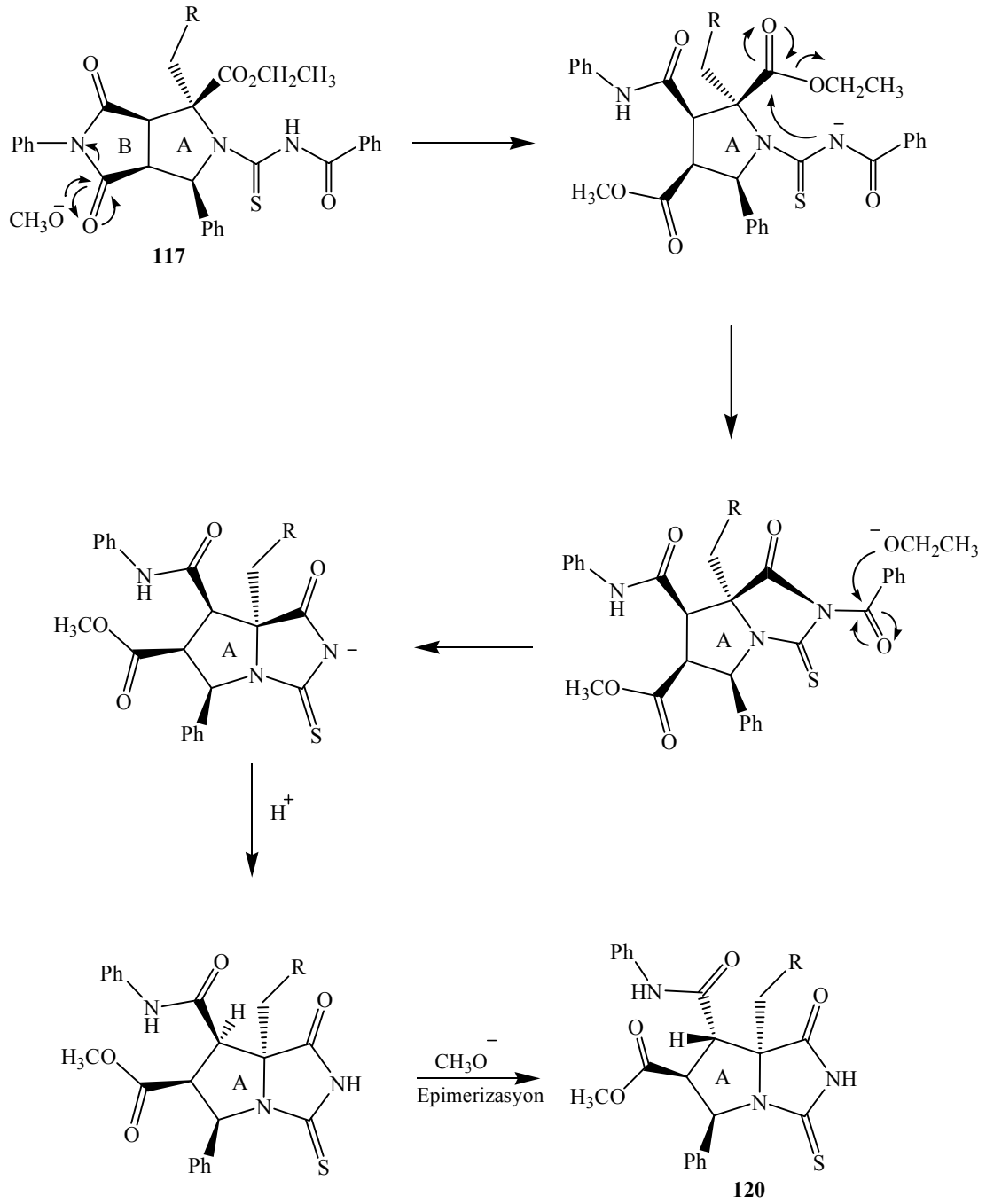
**Şekil 3.2.1.3.3. Z-118j** Bileşiğinin ORTEPIII çizimleri. Sıcaklık titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir.



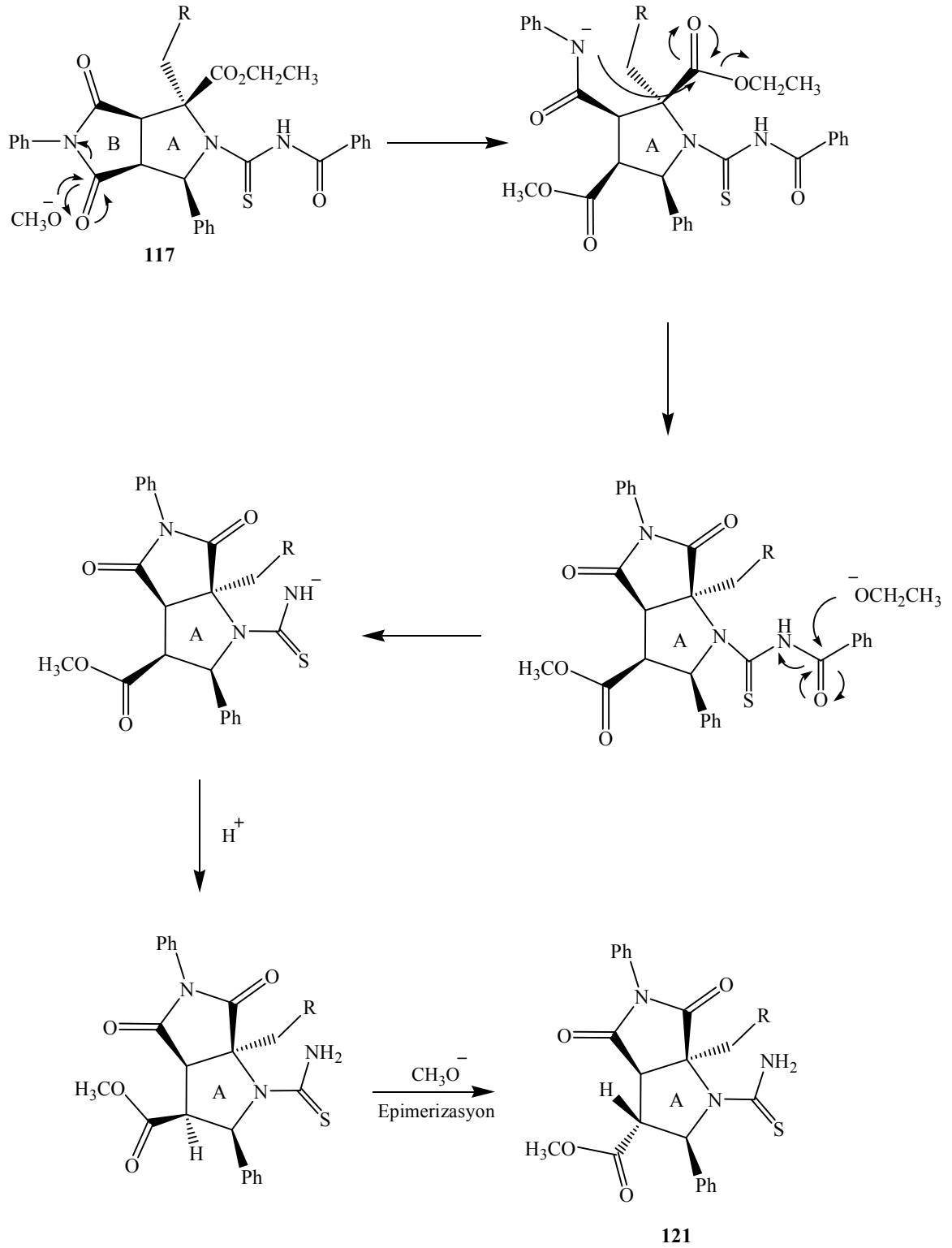
**Şekil 3.2.1.3.4. 120** Bileşiğinin ORTEPIII çizimleri. Sıcaklık titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir.



**Şekil 3.2.1.3.5.** 121 Bileşiğinin ORTEPIII çizimleri. Sıcaklık titreşim elipsoidleri %50 olasılıkla verilmiştir.



**Şema 3.2.1.3.4.** Bisiklik arilaminokarbonyl pürolidin türevi bileşikden **117**, tiyohidantoin türevi bileşğin **120** oluşumu için önerilen mekanizma



**Şema 3.2.1.3.5.** Bisiklik arilaminokarbonyl pirolidin türevi bileşikten **117**, tiyokarbamoil pirolidin türevi bileşiğin **121** oluşumu için önerilen mekanizma

### 3.2.2. Yapı Aydınlatmada Kullanılan Analitik Teknikler

Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi ( $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR, DEPT,  $^2\text{D}$ -COSY, HMQC ve  $J$  değerleri), Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi (FT-IR), Kütle Spektrometrisi (MS) ve Elementel Analiz gibi analitik tekniklerle aydınlatıldı. Ayrıca bileşiklerin stereokimyaları tek kristal X-Işını Kırınımı (tek kristal-XRD) Spektroskopisi ile tam olarak doğrulandı.

### 3.2.3. Antibakteriyel ve Antifungal Testler

Pirolidin halkasına fused olarak bağlanmış tiyohidantoin türevi yeni bileşiklerin antimikrobiyal aktivite çalışmaları, çeşitli bakteri ve mantarlar üzerinde gerçekleştirildi. Bileşikler, Gram (+) bakteri olarak, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925) ve *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), Gram (-) bakteri olarak, *Aeromonas hydrophila* (ATCC 95080), *Escherichia coli* (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853) ve *Acinetobacter baumannii* (ATCC 02026) bakterileri kullanılarak antibakteriyel aktiviteleri incelendi. Ayrıca, *Candida glabrata* (ATCC 4322) ve *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) gibi mantarlar kullanılarak da antifungal aktiviteleri incelendi.

Yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmalarında kullanılan mikroorganizmalar, üniversitemiz tıp fakültesinden temin edilmiş olup, antimikrobiyal aktivite testleri fakültemiz farmasötik mikrobiyoloji anabilim dalında yapılmıştır.

#### 3.2.3.1. Besiyeri ve Mikroorganizma Süspansiyonlarının Hazırlanması

Bakteri suşlarının üretilmesi için kanlı agar kullanıldı. 1000 mL distile suda çözülen 40 g hazır besiyeri, otoklavda 121 °C'de 15 dakika sterilize edildi. Maya benzeri mantar türlerinin üretilmesi için Sabouroud dekstroz agar besiyeri kullanıldı.

1000 mL distile suda 65 g hazır besiyeri kaynatılarak çözüldü ve otoklavda 121 °C'de 15 dakika sterilize edildi.

Bakteri ve mantar süspansiyonları; 0.5 Mc Farland standardına uygun olacak şekilde hazırlandı (138).

Bisiklik tiyohidantoin türevi bileşiklerin 1 mg'ı 1 mL dimetilsülfoksit çözücüsünde çözüldükten sonra, içerisinde 1 mL Mueller-Hinton besiyeri (Difco) olan serolojik tüpe aktarılarak stok çözelti (500 µg/mL) hazırlandı. Dilüsyon yöntemi ile hazırlanan bu stok çözeltiden 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.81, 3.90, 1.95, 0.97 µg/mL derişimleri hazırlandı.

### 3.2.4. Potansiyometrik Titrasyon Metoduyla İyonizasyon Sabitlerinin Belirlenmesi

**I. Çalışma:** Yapılarında fused pirolidin halkası bulunduran tiyohidantoin türevi yeni bileşiklerin (**118a-i**) potansiyometrik titrasyon metoduyla (118-121) iyonizasyon sabitlerinin belirlenmesi ile ilgili, uygun çözücü ve derişimlerin belirlenmesi için gerekli çalışmalar yapıldı. Yapılan potansiyometrik titrasyon denemeleri sonucunda en iyi pH-mL ve mV-mL grafikleri, titrasyonun tiyohidantoin türevi bileşiklerin susuz izopropil alkol çözücüsünde hazırlanan  $5 \times 10^{-4}$  M'lık çözeltileri ile susuz izopropil alkol çözücüsünde hazırlanan 0.02 M tetrabütülamonyum hidroksit (TBAH) bazına karşı gerçekleştirildiğinde elde edildi. Titrasyon işlemleri  $25 \pm 0.1$  °C de her bir bileşik için ikişer defa yapılarak daha doğru sonuçlar elde edilmeye çalışıldı.

**II. Çalışma:** Tiyohidantoin-pirolidin türevi bileşiklerin (**118a,b,d,f,j**) etanol:su (20:80) çözücü karışımlarında potansiyometrik olarak iyonizasyon sabitlerinin belirlenmesi ile ilgili çalışmalar yapıldı. Tiyohidantoin-pirolidin türevi bileşiklerin (**118a,b,d,f,j**) iyonizasyon sabitleri ile ilgili titrasyonlar Tablo 3.2.4.1'de verilen prosedüre göre gerçekleştirildi. Deneylede titrasyon hücresinin toplam hacmi aquaMAX<sup>TM</sup>-Ultra su saflaştırma sistemi (Young Lin Inst.) kullanılarak üretilmiş deiyonize su ile 50 mL'ye tamamlandı. Ortamda bulunan karbondiksitin bozucu etkisinin giderilmesi için hücre içerisinden titrasyon boyunca azot gazı (%99,9 saflıkta) geçirildi. Ortamın sıcaklığını

kontrol altında tutmak için ( $25 \pm 0.1$  °C) Digiterm 100 Selecta termostatu kullanıldı. Titrant olarak kullanılan sodyum hidroksit 0.025 M olarak hazırlanıp, potasyum hidrojen ftalat'a ( $25,0 \pm 0.1$  °C de 4,005) göre standardize edildi (139). Cam elektrot, 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 (139). Molspin pH-Metresi ve Orion 8102BNUWP ROSS ultra birleştirilmiş pH cam elektrot kullanılarak yapılan pH metrik titrasyonlarda, sodyum hidroksitin 0.03 mL'lik ilavelerinden sonra Molspin Titrasyon Sistemi (140) ile elde edilen datalar, bu alanda etkili olan HYPERQUAD bilgisayar programı (141) kullanılarak gerekli hesaplamalar yapıldı.

<b>Tablo 3.2.4.1. 118a,b,d,f ve j</b> Bileşiklerinin asitli ortamda 0,025 M NaOH ile titrasyonu ( $25$ °C, 0,1 M HCl, 1 M NaCl ve %20 etanol-su karışımı)		
$1 \times 10^{-3}$ M <b>118a,b,d,f ve j</b> (mL)	0,1 M HCl (mL)	1 M NaCl (mL)
10	1	5

## 4. BULGULAR

### 4.1. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Karakterizasyonu

#### 4.1.1. Yeni Pirolidin Bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR, MS ve Elementel Analiz Verileri

##### 4.1.1.1. Metil 5-(4-klorofenil)-2-fenil-4-(fenilsülfonil)pirolidin-2-karboksilat (114c):

Verimi %92 olan ve renksiz prizmalar halinde kristallenen **114c** bileşiğinin E.N. 146-148 °C'dir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.71-7.09 (m, 14H, Ar-H), 4.50 (d, 1H, *J* = 6.51 Hz, 5-H), 3.99-3.94 (m, 1H, 4-H), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.61 (dd, 1H, *J* = 14.64, 5.19 Hz, 3-H), 2.88 (dd, 1H, *J* = 14.64, 8.01 Hz, 3-H').

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 173.26 (C=O), 141.70, 139.03, 134.20, 133.68, 133.02, 129.28 (2 x C), 128.90 (2 x C), 128.67 (2 x C), 128.10 (2 x C), 127.99, 127.65 (2 x C), 126.18 (2 x C), 70.51, 67.37, 62.74, 53.24, 39.39.

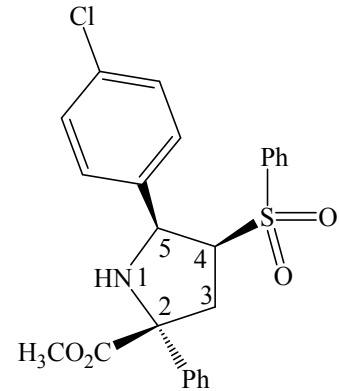
IR (cm<sup>-1</sup>): ν<sub>max</sub> 3314, 3071, 3035, 2960, 1727, 1598, 1492, 1446, 1301, 1257, 1208, 1144, 1085, 1010, 816, 729, 691.

MS (ES, M+H<sup>+</sup>): *m/z* 456.1 (M+H<sup>+</sup>, 100), 458.1 (M+H<sup>+</sup>, 45).

##### Elementel analiz:

Bulunan (%): C, 62.85; H, 4.90; N, 3.15; S, 7.15.

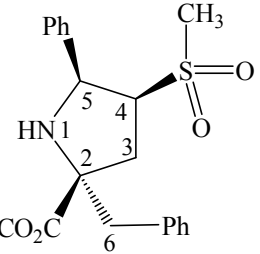
C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>4</sub>S (Teorik) (%): C, 63.20; H, 4.85; N, 3.05; S, 7.05.





**4.1.1.2. Metil 2-benzil-4-(metilsülfonil)-5-fenilpirolidin-2-karboksilat (114i):** Verimi %75 olan ve renksiz prizmalar halinde kristallenen **114i** bileşiğinin E.N. 134-136 °C'dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.47-7.26 (m, 10H, Ar-H), 4.62 (d, 1H, *J* = 6.21 Hz, 5-H), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.57-3.51 (m, 1H, 4-H), 3.19 (dd, 1H, *J* = 15.03, 4.56 Hz, 3-H), 3.16 (d, 1H, *J* = 13.2 Hz, 6-H), 3.05 (d, 1H, *J* = 13.17 Hz, 6-H'), 2.53 (dd, 1H, *J* = 15.03, 8.28 Hz, 3-H'), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).



**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 174.36 (C=O), 136.15 (2 x C), 130.22 (2 x C), 128.72 (2 x C), 128.59, 128.29 (2 x C), 127.99 (2 x C), 127.15, 68.94, 67.53, 63.43, 52.61, 45.62, 40.33, 35,57.

**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3308, 3017, 2964, 1735, 1596, 1495, 1459, 1428, 1301, 1273, 1211, 1132, 1075, 1048, 748, 704.

**MS (ES, M+H<sup>+</sup>):** *m/z* 374.1(M+H<sup>+</sup>, 100).

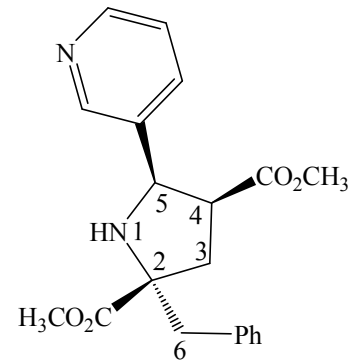
**Elementel analiz:**

Bulunan (%): C, 63.75; H, 6.20; N, 3.80; S, 8.55.

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S.0.25H<sub>2</sub>O (Teorik) (%): C, 63.60; H, 6.20; N, 3.70; S, 8.50.

**4.1.1.3. Dimetil 2-benzil-5-(piridin-3-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (114j):** Verimi %94 olan ve renksiz prizmalar halinde kristallenen **114j** bileşiğinin E.N. 102-104 °C'dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.52-8.49 (m, 2H, Ar-H), 7.73-7.69 (m, 1H, Ar-H), 7.34-7.24 (m, 6H, Ar-H), 4.59 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, 5-H), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.30-3.23 (m, 1H, 4-H), 3.24 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.17 (d, 1H, *J* = 13.14 Hz, 6-H), 2.97 (d, 1H, *J* = 13.14 Hz, 6-H'), 2.78 (dd, 1H, *J* = 13.74, 5.94 Hz, 3-H), 2.26 (dd, 1H, *J* = 13.74, 7.56 Hz, 3-H').



**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 175.47 (C=O), 172.42 (C=O), 148.70, 148.66, 136.57, 135.81, 134.61, 130.06 (2 x C), 128.27(2 x C), 127.01, 123.24, 70.23, 62.24, 52.38, 51.42, 49.53, 45.65, 38.01.

**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3358, 3024, 2945, 1738, 1574, 1492, 1433, 1262, 1183, 1098, 1037, 752, 706.

**MS (ES, M+H<sup>+</sup>):** m/z 355.2(M+H<sup>+</sup>, 35).

**Elementel analiz:**

Bulunan (%): C, 67.30; H, 6.20; N, 7.90.

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (Teorik) (%): C, 67.75; H, 6.25; N, 7.90.

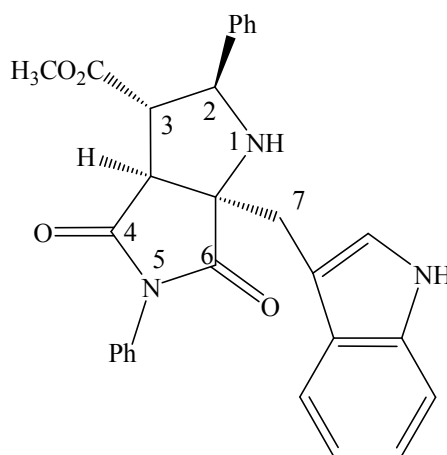
**4.1.1.4. Metil 6a-((1*H*-indol-3-il)metil)-oktahidro-4,6-diokso-2,5-difenilpirolo[3,4-*b*]pirol-3-karboksilat (123):** Verimi %85 olan ve renksiz prizmalar halinde kristallenen **123** bileşiğinin E.N. 122-124 °C'dir.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.30 (brs, 1H, NH), 7.87 (d, 1H, *J* = 7.68, Ar-H), 7.57-7.15 (m, 12H, Ar-H), 6.47 (m, 2H, Ar-H), 5.00 (d, 1H, *J* = 3.64 Hz, 2-H), 3.84 (d, 1H, *J* = 2.84 Hz, 3b-H), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (d, 1H, *J* = 13.87 Hz, 7-H), 3.72 (t, 1H, 3-H), 3.47 (d, 1H, *J* = 13.87 Hz, 7-H').

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 178.99 (C=O), 175.73 (C=O), 173.21 (C=O), 140.24, 136.00, 131.41, 128.86 (2 x C), 128.83 (2 x C), 128.60, 127.84, 127.52, 126.34 (2 x C), 126.09 (2 x C), 124.20, 122.50, 120.14, 119.05, 111.28, 109.14, 71.92, 66.14, 54.26, 52.74, 51.30, 30.36.

**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3386, 3351, 3058, 3035, 2953, 2921, 1705, 1596, 1493, 1454, 1380, 1194, 1175, 1128, 1095, 1010, 737, 693.

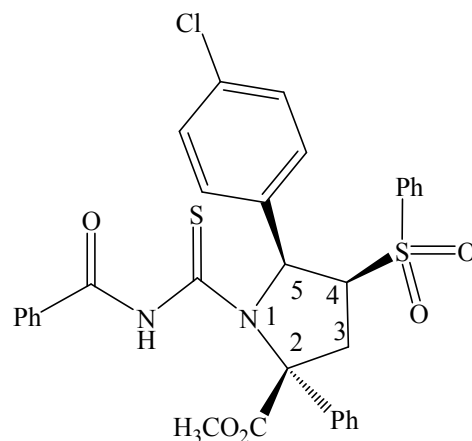
**MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** m/z 478.0 (M-H<sup>+</sup>, 100).



#### 4.1.2. Arilaminokarbotiyol Piroolidin Yeni Bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS, FT- IR ve Elementel Analiz Verileri

**4.1.2.1. Metil 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-5-(4-klorofenil)-2-fenil-4-(fenilsülfonil) piroolidin-2-karboksilat (116c):** Verimi %95 olan ve 1:3 oranında rotomer karışımı olarak elde edilen, açık sarı renkli kristal yapıdaki **116c** bileşiğinin E.N. 163-165 °C'dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.76 (brs, 1H, NH majör rotomer), 7.70-6.99 (m, 38H, Ar-H majör ve minör rotomer), 7.66 (brs, 1H, NH minör rotomer), 6.02 (d, 1H, *J* = 8.76 Hz, 5-H majör rotomer), 5.98 (d, 1H, *J* = 8.52 Hz, 5-H minör rotomer), 4.02-3.90 (m, 2H, 4-H majör ve minör rotomer), 3.87 (s 3H, OCH<sub>3</sub> majör rotomer) 3.63 (s 3H, OCH<sub>3</sub> minör rotomer) 3.46 (dd 1H, *J* = 13.71, 12 Hz, 3-H majör rotomer), 3.31 (dd 1H, *J* = 13.71, 11.58, Hz 3-H minör rotomer), 2.95 (dd 1H, *J* = 15.15 Hz, 8.37 Hz, 3-H' minör rotomer), 2.68 (dt 1H, *J* = 12, 5.34, Hz, 3-H' majör rotomer).



**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 187.39 (C=S minör rotomer), 180.03 (C=S majör rotomer), 172.63 (C=O minör rotomer), 170.78 (C=O minör rotomer), 169.60 (C=O majör rotomer), 164.54 (C=O majör rotomer), 137.46, 137.37, 135.13, 134.01, 133.81, 133.49, 133.42, 133.28, 133.12, 133.03, 131.98, 130.58, 129.81, 129.46, 129.14 (3 x C), 129.06 (2 x C), 129.03 (2 x C), 128.93, 128.84 (3 x C), 128.40, 128.32 (3 x C), 128.29 (3 x C), 128.24 (4 x C), 128.21 (4 x C), 128.10, 127.77 (2 x C), 127.44 (2 x C), 127.30, 127.17, 125.06, 78.08, 74.89, 65.97, 64.95, 64.82, 64.47, 53.40, 53.31, 41.70, 41.63.

**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3218, 3057, 2956, 1720, 1710, 1589, 1526, 1491, 1448, 1293, 1216, 1182, 1141, 740, 706, 686.

**MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** *m/z* 616.9(M-H<sup>+</sup>, 100), 618.8(M-H<sup>+</sup>, 45).

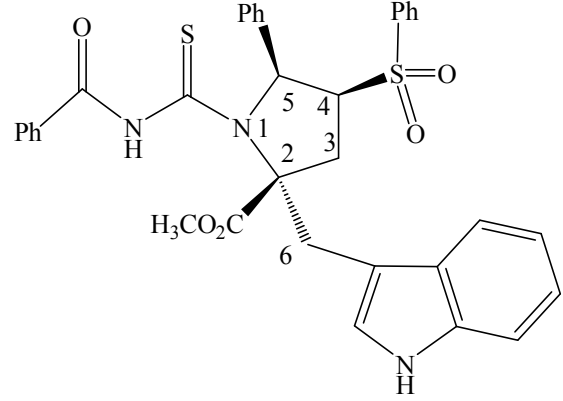
##### Elementel analiz:

Bulunan (%): C, 62.05; H, 4.45; N, 4.65; S, 10.70.

C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (Teorik) (%): C, 62.10; H, 4.40; N, 4.50; S, 10.35.

**4.1.2.2. Metil 2-((1*H*-indol-3-il)metil)-1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-5-fenil-4-(fenilsülfonil)pirolidin-2-karboksilat (116h):** Verimi %88 olan ve 1:3 oranında rotomer karışımı olarak elde edilen, açık sarı renkli kristal yapıdaki **116h** bileşiğinin E.N. 158-160 °C'dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.47 (brs, 1H, NH majör rotomer), 8.41 (brs, 1H, NH minör rotomer), 8.17-6.79 (m, 42H, Ar-H, NH majör ve minör rotomer), 5.58 (d, 1H, *J* = 8.31 Hz, 5-H minör rotomer), 5.50 (d, 1H, *J* = 8.61 Hz, 5-H majör rotomer), 4.65 (d, 1H, *J* = 15.42 Hz, 6-H majör rotomer),



4.23 (d, 1H, *J* = 15.18 Hz, 6-H minör rotomer), 3.98 (s 3H, OCH<sub>3</sub> majör rotomer) 3.84 (s 3H, OCH<sub>3</sub> minör rotomer) 3.65 (d, 1H, *J* = 15.12 Hz, 6-H' minör rotomer), 3.51 (d, 1H, *J* = 15.36 Hz, 6-H' majör rotomer), 3.13-2.99 (m 4H, 4-H, 3-H majör ve minör rotomer), 2.29-2.17 (m 2H, 3-H' majör ve minör rotomer).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 186.26 (C=S minör rotomer), 177.89 (C=S majör rotomer), 172.82 (C=O minör rotomer), 172.32 (C=O minör rotomer), 171.37 (C=O majör rotomer), 164.26 (C=O majör rotomer), 138.69, 138.30, 135.62, 134.56, 134.38, 133.61, 133.40, 133.22 (2 x C), 132.93, 132.58 (2 x C), 129.37 (2 x C), 129.31 (3 x C), 129.22 (4 x C), 129.17 (2 x C), 129.05 (2 x C), 128.76 (2 x C), 128.66 (2 x C), 128.58 (2 x C), 128.27, 127.74 (2 x C), 127.62 (3 x C), 127.49 (2 x C), 127.34 (2 x C), 125.12, 123.71, 122.51, 122.24, 120.84, 120.61, 117.62, 117.53, 111.43, 109.66, 109.18, 75.52, 73.03, 67.40, 66.83, 63.44, 62.33, 53.05 (2 x C), 37.62, 37.12, 26.62, 22.67.

**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3379, 3343, 3060, 3040, 2946, 2844, 1727, 1682, 1599, 1511, 1485, 1447, 1395, 1340, 1303, 1232, 1193, 1147, 742, 697.

**MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** m/z 635.9(M-H<sup>+</sup>, 100).

**Elementel analiz:**

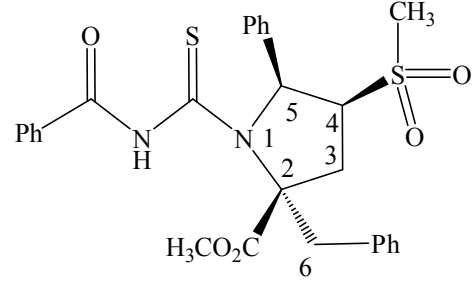
Bulunan (%):C, 65.60; H, 5.10; N, 6.45; S, 9.95.

C<sub>35</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (Teorik) (%):C, 65.90; H, 4.90; N, 6.60; S, 10.05.

**4.1.2.3. Metil 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-2-benzil-4-(metilsülfonil)-5-fenil pirolidin-2-karboksilat (116i):** Verimi %84 olan ve 1:2 oranında rotomer karışımı

olarak elde edilen, açık sarı renkli kristal yapıdaki **116i** bileşiğinin E.N. 167-169 °C'dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.18 (brs, 1H, NH majör rotomer), 8.15-7.12 (m, 30H, Ar-H majör ve minör rotomer), 7.95 (brs, 1H, NH minör rotomer), 5.43 (d, 1H, *J* = 8.76 Hz, 5-H minör rotomer), 5.39 (d, 1H, *J* = 8.73 Hz, 5-H majör rotomer), 4.67 (d, 1H, *J* = 14.46 Hz, 6-H majör rotomer), 4.30 (d, 1H, *J* = 14.13 Hz, 6-H minör rotomer), 3.97 (s 3H, OCH<sub>3</sub> majör rotomer) 3.86 (s 3H, OCH<sub>3</sub> minör rotomer) 3.55 (d, 1H, *J* = 14.13 Hz, 6H' minör rotomer), 3.43 (d, 1H, *J* = 14.46 Hz, 6-H' majör rotomer), 2.93 (m 2H, 4-H majör ve minör rotomer), 2.78-2.62 (m 4H, 3-H, 3-H' majör ve minör rotomer), 2.04 (s 3H, CH<sub>3</sub> majör rotomer) 1.90 (s 3H, CH<sub>3</sub> minör rotomer).



**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 186.84 (C=S majör rotomer), 178.17 (C=S minör rotomer), 172.71 (C=O majör rotomer), 172.61 (C=O majör rotomer), 171.35 (C=O minör rotomer), 163.95 (C=O minör rotomer), 135.96, 135.91, 134.58, 133.98, 133.74, 133.11, 132.92 (2 x C), 132.60, 130.63 (2 x C), 130.01 (2 x C), 129.70, 129.56 (2 x C), 129.37 (3 x C), 129.25 (2 x C), 129.14 (2 x C), 129.05 (2 x C), 128.65 (2 x C), 128.60 (2 x C), 128.54, 128.32, 128.28 (2 x C), 128.17, 127.59 (2 x C), 74.77, 72.04, 66.39, 55.83, 63.55, 63.12, 53.32, 53.23, 41.53, 39.31, 38.48, 37.04, 36.84, 36.11.

**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3341, 3060, 3027, 2957, 2919, 1728, 1683, 1602, 1564, 1493, 1451, 1374, 1353, 1248, 1156, 1126, 1086, 734, 701.

**MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** m/z 534.9(M-H<sup>+</sup>, 100).

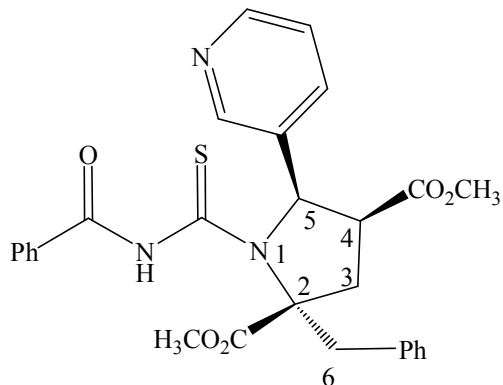
**Elementel analiz:**

Bulunan (%): C, 62.35; H, 5.35; N, 5.20; S, 12.25.

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (Teorik) (%): C, 62.65; H, 5.25; N, 5.20; S, 11.95.

**4.1.2.4. Dimethyl 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-2-benzil-5-(piridin-3-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (116j):** Verimi %84 olan ve 1:3 oranında rotomer karışımı olarak elde edilen, açık sarı renkli kristal yapıdaki **116j** bileşiğinin E.N. 177-179 °C'dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.66 (brs, 1H, NH majör rotomer), 8.50-8.46 (m, 2H, Ar-H majör ve minör rotomer), 8.40 (brs, 1H, NH minör rotomer), 8.17-7.21 (m, 26H, Ar-H majör ve minör rotomer), 5.51 (d, 1H, *J* = 9.57 Hz, 5-H minör rotomer), 5.31 (d, 1H, *J* = 6.12 Hz, 5-H majör rotomer), 4.53 (d, 1H, *J* = 14.04 Hz, 6-H minör rotomer), 4.22 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, 6-H majör rotomer), 3.95 (s 3H, OCH<sub>3</sub> minör rotomer) 3.84 (s 3H, OCH<sub>3</sub> majör rotomer) 3.48 (d, 1H, *J* = 14.07 Hz, 6-H' majör rotomer), 3.40 (d, 1H, *J* = 14.58 Hz, 6-H' minör rotomer), 3.19 (s 6H, OCH<sub>3</sub> majör ve minör rotomer), 3.14-2.97 (m 2H, 4-H majör ve minör rotomer), 2.46-2.37 (m 2H, 3-H, 3-H' majör rotomer), 2.36-2.28 (m 2H, 3-H, 3-H' minör rotomer).



**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 173.37 (C=S majör rotomer), 171.90 (C=S minör rotomer), 169.43 (4 x C=O majör ve minör rotomer), 169.19 (2 x C=O majör ve minör rotomer), 150.29, 149.44, 148.96, 148.41, 136.24, 135.99, 135.34, 134.87, 133.66, 133.31, 133.10, 133.07, 132.43, 132.00, 130.92, 130.10 (3 x C), 129.25 (3 x C), 129.03 (3 x C), 128.75, 128.61 (3 x C), 127.82 (2 x C), 127.66, 127.40, 123.57, 123.04, 73.22, 66.03, 65.62, 53.28, 53.05, 51.82 (2 x C), 51.72, 46.68, 45.23, 41.50, 36.71 (2 x C), 35.80.

**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3161, 2950, 1750, 1675, 1587, 1520, 1436, 1406 1367, 1280, 1238, 1192, 1101, 741, 706.

**MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** m/z 515.9(M-H<sup>+</sup>, 100).

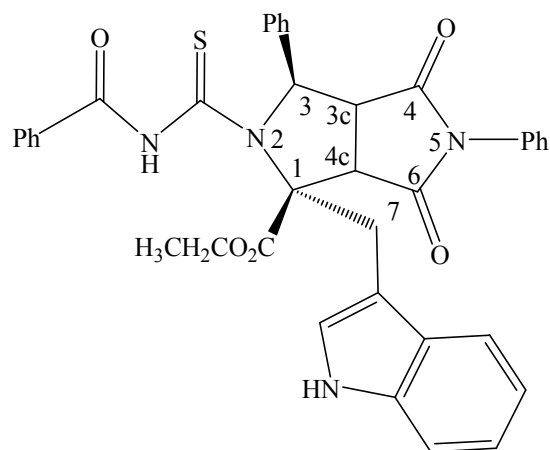
#### Elementel analiz:

Bulunan (%):C, 63.85; H, 5.30; N, 7.85; S, 6.05.

C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>·0.5 H<sub>2</sub>O (Teorik) (%):63.80; H, 5.30; N, 8.10; S, 6.20.

**4.1.2.5. Etil 1-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-oktahidro-4,6-diokso-3,5-difenilpirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (117):** Verimi %86 olan 1:2 oranında rotomer karışımı olarak elde edilen, açık sarı renkli kristal yapıdaki **117** bileşiğinin E.N. 151-154 °C'dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.52 (brs, 1H, NH minör rotomer), 8.43 (brs, 1H, NH majör rotomer), 8.25-6.43 (m, 42H, Ar-H, NH majör ve minör rotomer), 5.70 (d, 1H, *J* = 11.34 Hz, 3-H minör rotomer), 5.63 (d, 1H, *J* = 11.07 Hz, 3-H majör rotomer), 4.55-4.26 (m, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 3c-H majör ve minör rotomer), 4.07-3.82 (m, 4H, 7-H, 7-H' majör ve minör rotomer), 2.88 (dd, 1H, *J* = 10.56, 10.26 Hz, 6c-H minör izomer), 2.61 (dd, 1H, *J* = 11.07, 9.90 Hz, 6c-H majör rotomer), 1.58-1.28 (m, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> majör ve minör rotomer).



**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 187.16 (C=S majör rotomer), 178.47 (C=S minör rotomer), 172.95 (C=O majör rotomer), 172.75 (C=O minör rotomer), 172.44 (C=O majör rotomer), 172.10 (C=O minör rotomer), 171.95 (C=O majör rotomer), 169.58 (C=O majör rotomer), 167.68 (C=O minör rotomer), 163.99 (C=O minör rotomer), 136.48, 136.09, 135.90, 135.87, 133.76, 133.10, 132.90, 130.86, 130.48, 129.19 (3 x C), 128.97 (4 x C), 128.91 (4 x C), 128.66 (6 x C), 128.46, 128.31 (2 x C), 127.85, 127.52 (3 x C), 125.90 (4 x C), 125.87 (4 x C), 124.28, 122.83, 122.46, 120.66, 120.41, 118.03, 117.94, 111.91, 111.80, 108.93, 108.41, 76.07, 69.58, 69.04, 62.49, 54.42, 52.83, 49.45, 48.01, 33.04, 31.61, 22.71, 22.67, 14.15, 13.97.

**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3383, 3063, 2922, 2852, 1736, 1711, 1596, 1562, 1494, 1451, 1368, 1241, 1197, 1168, 740, 711, 693.

**MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** *m/z* 654.9(M-H<sup>+</sup>, 100).

#### Elementel analiz:

Bulunan (%): C, 69.95; H, 5.15; N, 8.60; S, 4.55.

C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (Teorik) (%): C, 69.50; H, 4.90; N, 8.55; S, 4.90.

### 4.1.3. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS, FT- IR ve Elementel Analiz Verileri

**4.1.3.1. Metil heksahidro-7a-metil-5-(2-naftalin)-1-okso-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (118a):** Tepkime 20 saatlik reflakstan sonra tamamlandı. *Z*- ve *E*-izomeri olarak 55/45 oranında elde edilen **118a** bileşiği, dietileter-hekzan (1:3-v/v) çözücü karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (0.30 g, 85%).

**4.1.3.1.1. *Z*-Metil heksahidro-7a-metil-5-(2-naftalin)-1-okso-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (*Z*-118a):** Dietileter çözücüsünde renksiz prizmalar şeklinde kristalleşen ***Z*-118a** bileşiğinin EN: 271-273 °C (bozunma) dir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.03 (brs, 1H, NH), 7.83-7.76 (m, 4H, Ar-H), 7.57-7.46 (m, 2H, Ar-H), 7.09 (brs, 1H, Ar-H), 5.52 (d, 1H, *J* = 9.24 Hz, 5-H), 4.15-4.05 (m, 1H, 6-H), 3.12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.92 (dd, 1H, *J* = 12.99, 12.96 Hz, 7-H), 2.19 (dd, 1H, *J* = 12.96, 6.27 Hz, 7-H'), 1.74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 180.90 (C=S), 177.44 (C=O), 169.94 (C=O), 133.28, 132.86 (2 x C), 128.40, 127.84 (2 x C), 127.36, 126.49 (3 x C), 72.52, 63.62, 51.58 (2 x C), 31.12, 25.10.

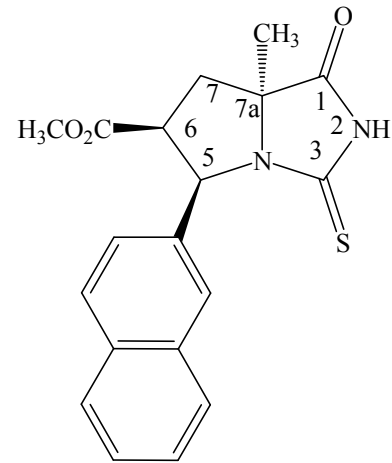
IR (cm<sup>-1</sup>): ν<sub>max</sub> 3098, 2945, 1750, 1731, 1703, 1602, 1508, 1471, 1365, 1222, 1198, 753, 728, 683.

MS (ESI, M-H<sup>+</sup>): m/z 353.0(M-H<sup>+</sup>, 100).

#### Elementel analiz:

Bulunan (%): C, 63.80; H, 5.15; N, 7.95; S, 9.15.

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.0.25H<sub>2</sub>O (Teorik) (%): C, 63.60; H, 5.00; N, 7.80; S, 8.90.





**4.1.3.1.2. E-Metil heksahidro-7a-metil-5-(2-naftalin)-1-okso-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (E-118a):** Dietileter-asetonitril çözücü karışımında renksiz prizmalar şeklinde kristalleşen **E-118a** bileşiğinin EN: 216-218 °C (bozunma) dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.21 (brs, 1H, NH), 7.88-7.77 (m, 4H, Ar-H), 7.55-7.48 (m, 2H, Ar-H), 7.22 (brs, 1H, Ar-H), 5.66 (d, 1H, *J* = 4.02 Hz, 5-H), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.55-3.49 (m, 1H, 6-H), 2.74 (dd, 1H, *J* = 13.44, 10.38 Hz, 7-H), 2.54 (dd, 1H, *J* = 13.41, 2.07 Hz, 7-H'), 1.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 177.54 (C=S), 175.37 (C=O), 172.90 (C=O), 133.90, 133.14, 133.09, 128.68, 128.12 (2 x C), 127.78 (2 x C), 126.58, 126.56, 73.66, 64.48, 55.11, 53.02, 33.59, 23.87.

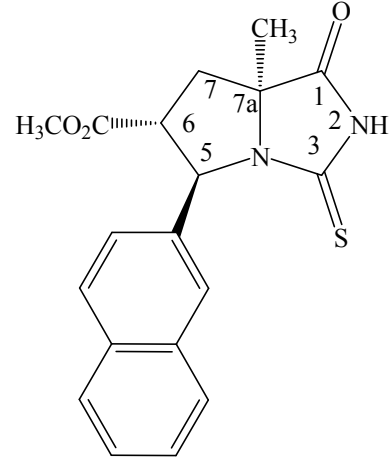
**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3056, 2803, 1751, 1729, 1602, 1502, 1414, 1351, 1214, 1193, 746, 653.

**MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** *m/z* 352.9(M-H<sup>+</sup>, 100).

**Elementel analiz:**

Bulunan (%): C, 64.00; H, 5.10; N, 7.80; S, 9.35.

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Teorik) (%): C, 64.40; H, 5.10; N, 7.90; S, 9.05.



**4.1.3.2. Metil 7a-fenil-heksahidro-5-(4-klorofenil)-1-okso-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (118b):** Tepkime 28 saatlik reflakstan sonra tamamlandı. Z-ve E-izomeri olarak 67/33 oranında elde edilen **118b** bileşiği, dietileter-hekzan (1:3-v/v) çözücü karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (0.31 g, 78%).

**4.1.3.2.1. Z-Metil 7a-fenil-heksahidro-5-(4-klorofenil)-1-okso-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (Z-118b):** Dietileter çözücüsünde renksiz prizmalar şeklinde kristalleşen **Z-118b** bileşiğinin EN: 243-245 °C (bozunma) dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.14 (brs, 1H, NH), 7.61-7.08 (m, 9H, Ar-H), 5.42 (d, 1H, *J* = 9.24 Hz, 5-H), 3.68-3.58 (m, 1H, 6-H), 3.27 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.05 (dd, 1H, *J* = 12.9, 12.93 Hz, 7-H), 2.59 (dd, 1H, *J* = 12.72, 5.82 Hz, 7-H').

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 178.98 (C=S), 172.77 (C=O), 168.77 (C=O), 137.20, 134.59, 132.24, 129.41 (3 x C), 128.53 (3 x C), 124.88 (3 x C), 77.51, 63.13, 51.90, 51.18, 34.22.

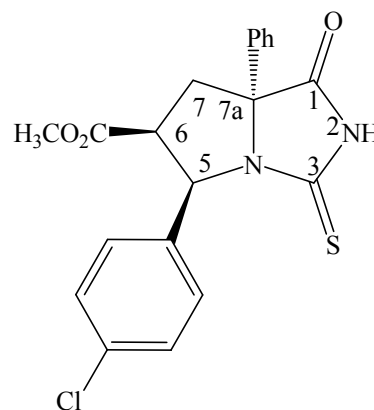
**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3213, 2973, 2902, 1727, 1597, 1491, 1468, 1363, 1209, 1151, 724, 698.

**MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** *m/z* 398.8(M-H<sup>+</sup>, 100), 400.9(M-H<sup>+</sup>, 40).

**Elementel analiz:**

Bulunan (%): C, 59.60; H, 4.30; N, 6.95; S, 8.20.

C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SCl (Teorik) (%): C, 59.90; H, 4.25; N, 7.00; S, 8.00.



**4.1.3.2.2. *E*-Metil 7a-fenil-hekzahidro-5-(4-klorofenil)-1-okso-3-tiyookso-1*H*-pirolo[1,2-*c*]imidazol-6-karboksilat (*E*-118b):** Dietileter çözücüsünde beyaz renkli amorf olarak elde edilen *E*-118b bileşiğinin EN: 192-194 °C'dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.15 (brs, 1H, NH), 7.60-7.18 (m, 9H, Ar-H), 5.77 (d, 1H, *J* = 2.07 Hz, 5-H), 3.27-3.21 (m, 1H, 6-H), 3.21 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.27-3.11 (m, 1H, 7-H), 2.91 (dd, 1H, *J* = 13.05, 8.55 Hz, 7-H').

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 178.49 (C=S), 172.80 (C=O), 170.82 (C=O), 135.9, 135.76, 134.27, 129.41, 129.31, 129.11 (2 x C), 128.95 (2 x C), 128.52, 125.56 (2 x C), 78.41, 63.36, 55.46, 52.39, 35.00.

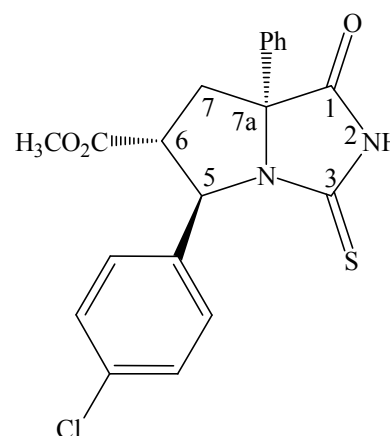
**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3266, 3069, 2937, 1743, 1597, 1459, 1354, 1254, 1196, 745, 698.

**MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** *m/z* 398.9(M-H<sup>+</sup>, 100), 400.9(M-H<sup>+</sup>, 40)

**Elementel analiz:**

Bulunan (%): C, 60.05; H, 4.35; N, 7.05; S, 8.20.

C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SCl (Teorik) (%): C, 59.90; H, 4.25; N, 7.00; S, 8.00.



**4.1.3.3. 7a-Fenil-6-(fenilsülfonil)-5-(4-klorofenil)-hekzhidro-3-tiyooksopirolo[1,2-c]imidazol-1-on (118c):** Tepkime 36 saatlik reflakstan sonra tamamlandı. *Z*- ve *E*-izomeri olarak 80/20 oranında elde edilen **118c** bileşiği, dietileter-hekzan (1:3-v/v) çözücü karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (0.45 g, 93%).

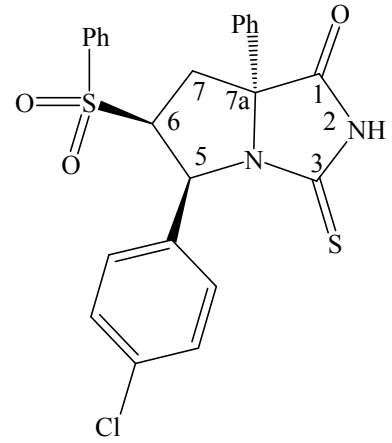
**4.1.3.3.1. *Z*-7a-Fenil-6-(fenilsülfonil)-5-(4-klorofenil)-hekzhidro-3-tiyooksopirolo [1,2-c]imidazol-1-on (*Z*-118c):** Dietileter çözücüsünde renksiz prizmalar şeklinde kristalleşen ***Z*-118c** bileşiğinin EN: 219-221 °C (bozunma) dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.37 (brs, 1H, NH), 7.74-6.94 (m, 14H, Ar-H), 5.50 (d, 1H, *J* = 8.16 Hz, 5-H), 4.27-4.18 (m, 1H, 6-H), 3.06 (dd, 1H, *J* = 13.14, 12.09 Hz, 7-H), 2.81 (dd, 1H, *J* = 11.91, 5.25 Hz, 7-H').

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 178.82 (C=S), 172.49 (C=O), 137.17, 136.52, 135.22, 133.98, 129.87, 129.63 (3 x C), 129.44, 129.15 (3 x C), 128.35, 128.22 (3 x C), 124.85 (2 x C), 76.33, 68.69, 62.70, 34.57.

**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3202, 3062, 2922, 1751, 1592, 1491, 1443, 1368, 1215, 1137, 750, 688.

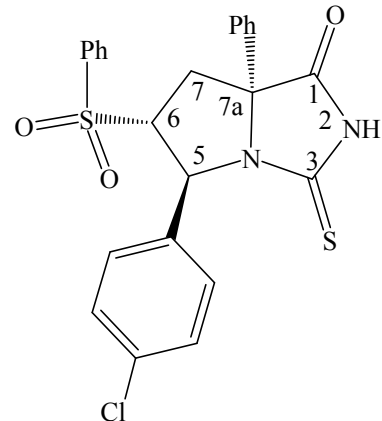
**MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** *m/z* 480.8(M-H<sup>+</sup>, 100), 482.8(M-H<sup>+</sup>, 40).



**4.1.3.3.2. *E*-7a-Fenil-6-(fenilsülfonil)-5-(4-klorofenil)-hekzhidro-3-tiyooksopirolo [1,2-c]imidazol-1-on (*E*-118c):** Dietileter çözücüsünde beyaz renkli amorf olarak elde edilen ***E*-118c** bileşiğinin EN: 168-170 °C'dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.29 (brs, 1H, NH), 7.61-6.88 (m, 14H, Ar-H), 5.25 (d, 1H, *J* = 5.88 Hz, 5-H), 4.19-4.12 (m, 1H, 6-H), 3.26-3.08 (m, 2H, 7-H ve 7-H').

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 178.48 (C=S), 173.13 (C=O), 137.14, 136.53, 134.93, 134.39, 132.55, 129.47 (3 x C), 129.32 (3 x C), 128.81 (2 x C), 128.54 (3 x C), 125.09 (2 x C), 77.75, 73.81, 63.68, 33.42.



**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3221, 3060, 2957, 1720, 1592, 1491, 1448, 1293, 1218, 1184, 737, 687.  
**MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** m/z 480.8(M-H<sup>+</sup>, 100), 482.8(M-H<sup>+</sup>, 35).

**Elementel analiz:**

Bulunan (%): C, 59.75; H, 4.15; N, 6.65; S, 13.15.

C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (Teorik) (%): C, 59.70; H, 3.95; N, 5.80; S, 13.30.

**4.1.3.4. Metil heksahidro-5,7a-difenil-1-okso-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (118d):** Tepkime 24 saatlik reflakstan sonra tamamlandı. *Z*- ve *E*-izomeri olarak 54/46 oranında elde edilen **118d** bileşiği, dietileter-hekzan (1:2-*v/v*) çözücü karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (0.31 g, 85%).

**4.1.3.4.1. Z-Metil heksahidro-5,7a-difenil-1-okso-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (Z-118d):** Dietileter çözücüsünde renksiz prizmalar şeklinde kristalleşen **Z-118d** bileşiğinin EN: 199-201 °C'dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.23 (brs, 1H, NH), 7.62-7.32 (m, 8H, Ar-H), 7.15 (brs, 2H, Ar-H), 5.44 (d, 1H, *J* = 9.18 Hz, 5-H), 3.68-3.58 (m, 1H, 6-H), 3.22 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.10 (dd 1H, *J* = 12.93, 12.84 Hz, 7-H), 2.58 (dd, 1H, *J* = 12.66, 5.76 Hz, 7-H').

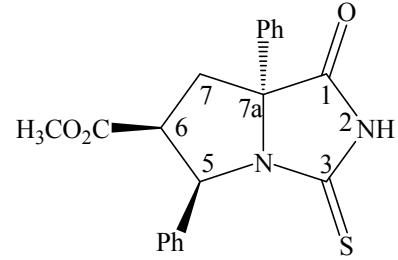
**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 179.22 (C=S), 173.06 (C=O), 168.96 (C=O), 137.43, 133.66, 129.36 (3 x C), 128.69, 128.24 (3 x C), 124.94 (3 x C), 77.59, 63.85, 51.73, 51.29, 34.14.

**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3190, 3072, 2937, 1722, 1600, 1468, 1444, 1378, 1229, 1198, 725, 697.  
**MS (ES, M+H<sup>+</sup>):** m/z 367.3 (M+H<sup>+</sup>, 100).

**Elementel analiz:**

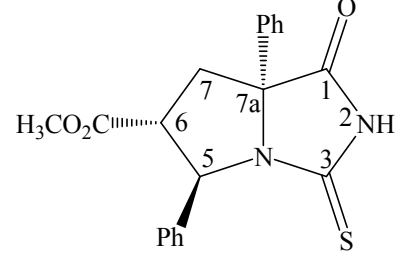
Bulunan (%): C, 65.90; H, 5.00; N, 7.70; S, 9.05.

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Teorik) (%): C, 65.55; H, 4.95; N, 7.65; S, 8.75.



**4.1.3.4.2. E-Metil heksahidro-5,7a-difenil-1-okso-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (E-118d):** Dietileter çözücüsünde kristalleşme sonucunda **Z**-izomeri ile birlikte beyaz renkli amorf olarak elde edilen **E-118d** bileşiğinin EN: 189-191 °C'dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.97 (brs, 1H, NH), 7.63-7.25 (m, 10H, Ar-H), 5.80 (d, 1H, *J* = 1.92 Hz, 5-H), 3.75-3.59 (m, 1H, 6-H), 3.28 (brd, 1H, *J* = 9.06 Hz, 7-H), 3.21 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.96 (dd, 1H, *J* = 12.99, 8.46 Hz, 7-H').



**<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) (75 MHz):** 178.71 (C=S), 171.05 (C=O), 168.96 (C=O), 137.38, 136.21, 129.35 (2 x C), 129.22, 128.90 (3 x C), 128.40, 125.62 (3 x C), 78.50, 63.85, 55.59, 52.30, 34.94.

**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3213, 2950, 1725, 1599, 1478, 1444, 1383, 1248, 1210, 723, 696.

**MS (ES, M+H<sup>+</sup>):** *m/z* 367.2 (M+H<sup>+</sup>, 100).

**Elementel analiz:**

Bulunan (%): C, 65.25; H, 5.05; N, 7.55; S, 8.85.

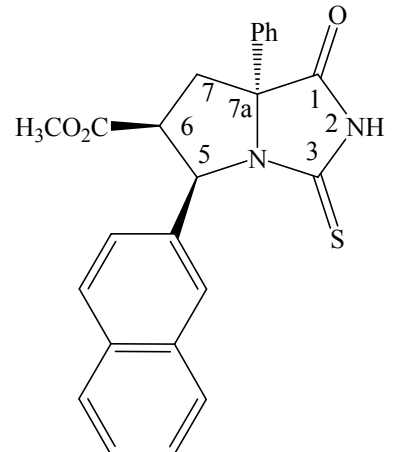
C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Teorik) (%): C, 65.55; H, 4.95; N, 7.65; S, 8.75.

**4.1.3.5. Metil heksahidro-7a-fenil-5-(2-naftalin)-1-okso-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (118e):** Tepkime 21 saatlik reflakstan sonra tamamlandı. **Z**- ve **E**-izomeri olarak 50/50 oranında elde edilen **118e** bileşiği, dietileter-hekzan (1:2-*v/v*) çözücü karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (0.37 g, 89%).

**4.1.3.5.1. Z-Metil heksahidro-7a-fenil-5-(2-naftalin)-1-okso-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (Z-118e):**

Dietileter çözücüsünde renksiz prizmalar şeklinde kristalleşen **Z-118e** bileşiğinin EN: 139-141 °C (bozunma) dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.93 (brs, 1H, NH), 7.85-7.81 (m, 4H, Ar-H), 7.66-7.62 (m, 3H, Ar-H), 7.56-7.43 (m, 5H, Ar-H), 5.63 (d, 1H, *J* = 9.21 Hz, 5-H), 3.79-3.66



(m, 1H, 6-H), 3.22 (dd, 1H,  $J = 12.93, 12.84$  Hz, 7-H), 3.10 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.64 (dd, 1H,  $J = 12.66, 5.76$  Hz, 7-H').

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO):** 181.04 (C=S), 174.74 (C=O), 169.26 (C=O), 138.51, 132.96, 132.91, 132.76, 129.61 (3 x C), 129.37, 128.46, 127.89, 127.48, 126.60, 126.53, 125.35 (3 x C), 77.37, 63.07, 51.68, 51.65, 33.28.

**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3200, 3056, 2954, 1746, 1701, 1599, 1461, 1439, 1362, 1208, 1140, 721, 697.

**MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** m/z 414.9(M-H<sup>+</sup>, 100).

**Elementel analiz:**

Bulunan (%): C, 68.25; H, 4.90; N, 6.60; S, 7.50.

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.0.5H<sub>2</sub>O (Teorik) (%): C, 67.75; H, 4.95; N, 6.60; S, 7.55.

**4.1.3.5.2. E-Metil heksahidro-7a-fenil-5-(2-naftalin)-1-okso-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (E-118e):** Dietileter çözücüsünde kristalleşme sonucunda *Z*-izomeri ile birlikte beyaz renkli amorf olarak elde edilen *E*-118e bileşiğinin EN: 236-238 °C (bozunma) dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, aseton-*d*<sub>6</sub>):** 10.50 (brs, 1H, NH), 8.03-7.35 (m, 12H, Ar-H), 5.87 (d, 1H,  $J = 2.13$  Hz, 5-H), 3.77-3.68 (m, 1H, 6-H), 3.32-3.12 (m, 2H, 7-H, 7-H'), 3.22 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 181.04 (C=S), 174.75 (C=O), 169.26 (C=O), 137.45, 135.77, 133.23, 133.02 (2 x C), 129.60, 129.26 (3 x C), 129.20, 128.42, 127.95 (2 x C), 125.68 (3 x C), 78.26, 64.02, 55.49, 52.38, 34.44.

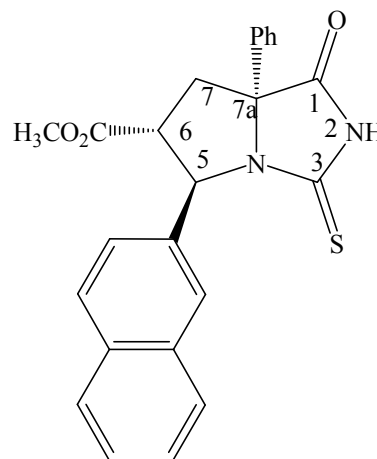
**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3198, 3054, 2945, 1757, 1723, 1598, 1508, 1461, 1364, 1208, 1153, 723, 695.

**MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** m/z 414.9(M-H<sup>+</sup>, 100).

**Elementel analiz:**

Bulunan (%): C, 67.80; H, 4.85; N, 6.60; S, 7.55.

C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S.0.5H<sub>2</sub>O (Teorik) (%): C, 67.75; H, 4.95; N, 6.60; S, 7.55.



**4.1.3.6. Metil 7a-benzil-hekzahidro-5-(4-metoksifenil)-1-okso-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (118f):** Tepkime 18 saatlik reflakstan sonra tamamlandı. *Z*- ve *E*-izomeri olarak 67/33 oranında elde edilen **118f** bileşiği, dietileter-hekzan (1:2-*v/v*) çözücü karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (0.33 g, 81%).

**4.1.3.6.1. *Z*-Metil 7a-benzil-hekzahidro-5-(4-metoksifenil)-1-okso-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (*Z*-118f):** Dietileter çözücüsünde renksiz prizmalar şeklinde kristalleşen ***Z*-118f** bileşiğinin EN: 191-193 °C'dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.82 (brs, 1H, NH), 7.37-6.79 (m, 9H, Ar-H), 5.27 (d, 1H, *J* = 9.33 Hz, 5-H), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73-3.65 (m, 1H, 6-H), 3.25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.24 (d, 1H, *J* = 13.50 Hz, 8-H) 3.15 (d, 1H, *J* = 13.47 Hz, 8-H') 2.88 (dd, 1H, *J* = 13.05, 13.02 Hz, 7-H), 2.26 (dd, 1H, *J* = 13.17, 6.57 Hz, 7-H').

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 179.60 (C=S), 174.49 (C=O), 169.33 (C=O), 159.48, 133.20, 129.89, 128.80 (3 x C), 128.10 (2 x C), 126.26, 113.41 (3 x C), 76.61, 64.27, 55.13, 51.84, 51.51, 44.45, 30.84.

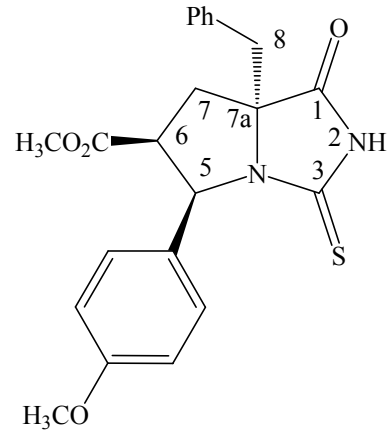
**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3137, 3038, 2938, 2838, 1737, 1612, 1514, 1454, 1351, 1240, 1197, 742, 700.

**MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** *m/z* 409.0(M-H<sup>+</sup>, 100).

**Elementel analiz:**

Bulunan (%): C, 64.30; H, 5.40; N, 6.85; S, 8.05.

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (Teorik) (%): C, 64.35; H, 5.40; N, 6.80; S, 7.80.



**4.1.3.6.2. *E*-Metil 7a-benzil-hekzahidro-5-(4-metoksifenil)-1-okso-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (*E*-118f):** Dietileter çözücüsünde kristalleşme sonucunda *Z*-izomeri ile birlikte beyaz renkli amorf olarak elde edilen ***E*-118f** bileşiğinin EN: 129-131 °C'dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.75 (brs, 1H, NH), 7.39-6.78 (m, 9H, Ar-H), 5.50 (d, 1H, *J* = 4.53 Hz, 5-H), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.53-3.47 (m, 1H, 6-H), 3.26-3.13 (m, 2H, 8-H, 8-H') 3.15 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.76 (dd, 1H, *J* = 13.59, 10.5 Hz, 7-H), 2.58 (dd, 1H, *J* = 13.59, 2.67 Hz, 7-H').

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 180.32 (C=S), 175.28 (C=O), 173.00 (C=O), 158.95, 133.75, 130.14, 130.00, 129.21, 128.31, 128.02, 127.45, 127.29, 112.97 (3 x C), 76.92, 64.01, 54.90, 54.68, 52.68, 42.54, 33.05.

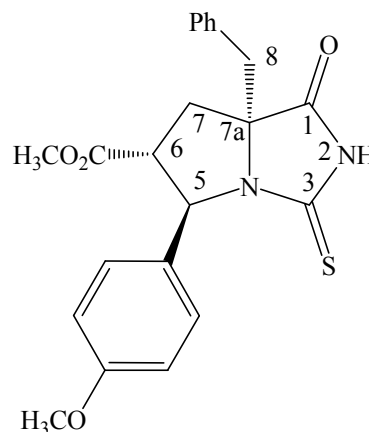
**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3158, 3046, 2943, 2840, 1736, 1612, 1514, 1454, 1347, 1227, 1198, 747, 699.

**MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** *m/z* 409.0(M-H<sup>+</sup>, 100).

**Elementel analiz:**

Bulunan (%): C, 64.70; H, 5.80; N, 6.40; S, 7.30.

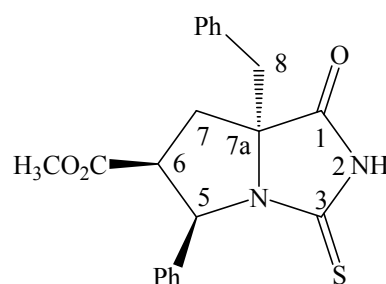
C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (Teorik) (%): C, 64.35; H, 5.40; N, 6.80; S, 7.80.



**4.1.3.7. Metil 7a-benzil-hekzahidro-1-okso-5-fenil-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (118g):** Tepkime 24 saatlik reflakstan sonra tamamlandı. *Z*-ve *E*-izomeri olarak 75/25 oranında elde edilen **118g** bileşiği, dietileter-hekzan (1:2-*v/v*) çözücü karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (0.315 g, 83%).

**4.1.3.7.1. Z-Metil 7a-benzil-hekzahidro-1-okso-5-fenil-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (Z-118g):** Dietileter çözücüsünde renksiz prizmalar şeklinde kristalleşen **Z-118g** bileşiğinin EN: 202-204 °C'dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.03 (brs, 1H, NH), 7.3-7.02 (m, 10H, Ar-H), 5.30 (d, 1H, *J* = 9.36 Hz, 5-H), 3.77-3.67 (m, 1H, 6-H), 3.26 (d, 1H, *J* = 13.5 Hz, 8-H) 3.20 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.17 (d, 1H, *J* = 13.59 Hz, 8-H') 2.91 (dd, 1H, *J* = 13.11, 13.02 Hz, 7-H), 2.27 (dd, 1H, *J* = 13.23, 6.57 Hz, 7-H').





$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 179.70 (C=S), 174.62 (C=O), 169.25 (C=O), 134.15, 133.22, 129.91 (3 x C), 128.82 (3 x C), 128.54, 128.10 (3 x C), 77.13, 64.68, 51.77, 51.56, 44.51, 30.83.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3156, 3045, 2948, 1738, 1599, 1454, 1349, 1227, 1197, 737, 697.

MS (ESI,  $\text{M-H}^+$ ):  $m/z$  378.9( $\text{M-H}^+$ , 100).

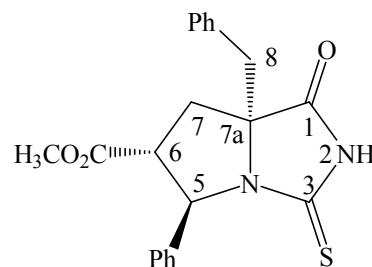
**Elementel analiz:**

Bulunan (%): C, 65.80; H, 5.30; N, 7.20; S, 8.35.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  (Teorik) (%): C, 65.55; H, 5.35; N, 7.30; S, 8.30.

**4.1.3.7.2. *E*-Metil 7a-benzil-hekzahidro-1-okso-5-fenil-3-tiyookso-1*H*-pirolo[1,2-*c*]imidazol-6-karboksilat (*E*-118g):** Dietileter çözücüsünde kristalleşme sonucunda *Z*-izomeri ile birlikte beyaz renkli amorf olarak elde edilen *E*-118g bileşiğinin EN: 183-185 °C'dir.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.90 (brs, 1H, NH), 7.39-7.01 (m, 10H, Ar-H), 5.58 (d, 1H,  $J = 3.99$  Hz, 5-H), 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.54-3.49 (m, 1H, 6-H), 3.27-3.10 (m, 2H, 8-H, 8-H'), 2.77 (dd, 1H,  $J = 13.59$  Hz, 10.35 Hz, 7-H), 2.62 (dd, 1H,  $J = 13.59$  Hz, 2.19 Hz, 7-H').



$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 178.34 (C=S), 174.22 (C=O), 173.03 (C=O), 136.72, 132.99, 128.91 (3 x C), 128.78 (2 x C), 128.57 (2 x C), 127.92 (3 x C), 77.92, 64.64, 55.07, 53.07, 42.99, 33.24.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{max}}$  3238, 3035, 2954, 2924, 1728, 1616, 1452, 1351, 1204, 1176, 736, 697.

MS (ESI,  $\text{M-H}^+$ ):  $m/z$  378.9( $\text{M-H}^+$ , 100).

**Elementel analiz:**

Bulunan (%): C, 65.50; H, 5.20; N, 7.25; S, 8.55.

$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  (Teorik) (%): C, 65.55; H, 5.35; N, 7.30; S, 8.30.

**4.1.3.8. 5-Fenil-6-(fenilsülfonil)-7a-((1*H*-indol-3-il)metil)-hekzahidro-3-tiyookso pirolo[1,2-*c*]imidazol-1-on (118h):** Tepkime 24 saatlik reflakstan sonra tamamlandı.

*Z*- ve *E*-izomeri olarak 50/50 oranında elde edilen **118h** bileşiği, dietileter-hekzan (1:3-*v/v*) çözücü karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (0.37 g, 74%).

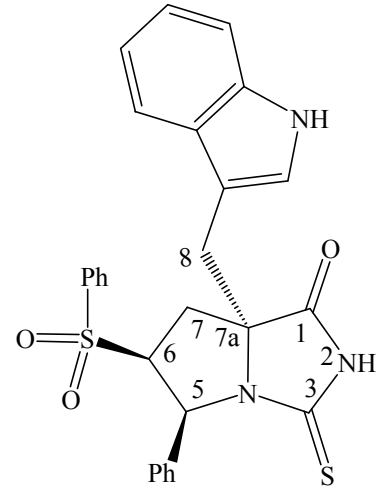
**4.1.3.8.1. Z-5-Fenil-6-(fenilsülfonil)-7a-((1*H*-indol-3-il)metil)-hekzahidro-3-tiyoksopirolo[1,2-*c*]imidazol-1-on (*Z*-118h):** Dietileter çözücüsünde renksiz prizmalar şeklinde kristalleşen **Z-118h** bileşiğinin EN: 259-262 °C (bozunma) dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, aseton-*d*<sub>6</sub>):** 10.40 (brs, 1H, NH), 10.27 (brs, 1H, NH), 7.78-7.77 (m, H, Ar-H), 7.60-7.51 (m, 3H, Ar-H), 7.43-7.40 (m, 3H, Ar-H), 7.25-7.10 (m, 5H, Ar-H), 7.02-6.97 (m, 3H, Ar-H), 5.30 (d, 1H, *J* = 8.16 Hz, 5-H), 4.61-4.52 (m, 1H, 6-H), 3.46 (d, 1H, *J* = 14.31 Hz, 8-H), 3.40 (d, 1H, *J* = 14.43 Hz, 8-H'), 2.95-2.82 (m, 1H, 7-H), 2.43 (dd, 1H, *J* = 12.21 Hz, 5.88 Hz, 7-H').

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 179.46 (C=S), 175.79 (C=O), 137.25, 135.66, 134.28, 133.89, 129.41 (3 x C), 128.43 (3 x C), 127.92, 127.49, 127.28 (2 x C), 124.95, 120.82, 118.54, 118.36, 111.23, 106.51, 75.61, 71.63, 63.24, 32.15, 30.24.

**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3402, 3389, 3062, 2955, 1922, 1727, 1582, 1448, 1358, 1210, 1146, 725, 689.

**MS (ESI, M+H<sup>+</sup>):** *m/z* 502.3 (M+H<sup>+</sup>, 100).



**4.1.3.8.2. E-5-Fenil-6-(fenilsülfonil)-7a-((1*H*-indol-3-il)metil)-hekzahidro-3-tiyoksopirolo[1,2-*c*]imidazol-1-on (*E*-118h):** Dietileter çözücüsünde kristalleşme sonucunda *Z*-izomeri ile birlikte beyaz renkli amorf olarak elde edilen **E-118h** bileşiğinin EN: 228-230 °C (bozunma) dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, aseton-*d*<sub>6</sub>):** 10.19 (brs, 1H, NH), 9.91 (brs, 1H, NH), 7.90-6.97 (m, 15H, Ar-H), 5.37 (d, 1H, *J* = 6.75 Hz, 5-H), 4.70-4.63 (m, 1H, 6-H), 3.52-3.37 (m, 2H, 8-H, 8-H'), 3.14-2.76 (m, 2H, 7-H, 7-H').

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 181.26 (C=S), 175.74 (C=O), 138.44, 135.71, 133.93, 132.51, 129.25 (3 x C) 127.93 (3 x C), 127.76 (3 x C), 127.16 (2 x C), 125.38, 120.87, 118.68, 118.34, 106.37, 74.87, 64.04, 63.28, 33.90, 30.01.

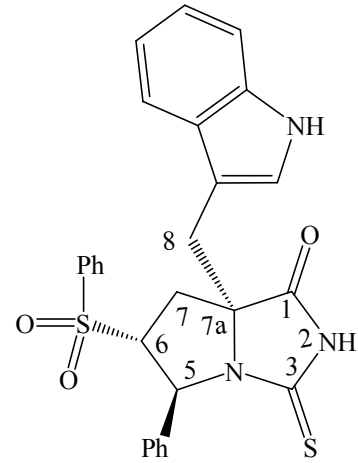
**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3358, 3280, 3062, 2933, 1753, 1584, 1450, 1374, 1206, 1143, 730, 691.

**MS (ESI, M+H<sup>+</sup>):** m/z 502.3 (M+H<sup>+</sup>, 100).

**Elementel analiz:**

Bulunan (%): C, 63.10; H, 4.70; N, 8.00; S, 12.30.

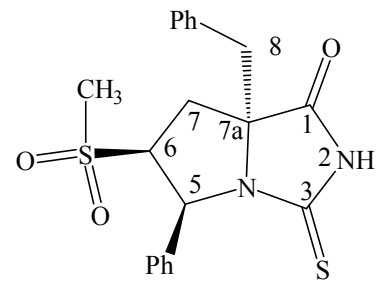
C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>.0.5H<sub>2</sub>O (Teorik) (%): C, 63.45; H, 4.70; N, 8.20; S, 12.55.



**4.1.3.9. 7a-Benzil-hekzahidro-6-(metilsülfonil)-5-fenil-3-tiyookspirolo[1,2-c]imidazol-1-on (118i):** Tepkime 21 saatlik reflakstan sonra tamamlandı. *Z*- ve *E*-izomeri olarak 85/15 oranında elde edilen **118i** bileşiği, dietileter-hekzan (1:3-*v/v*) çözücü karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (0.29 g, 72%).

**4.1.3.9.1. Z-7a-Benzil-hekzahidro-6-(metilsülfonil)-5-fenil-3-tiyookspirolo[1,2-c]imidazol-1-on (Z-118i):** Dietileter çözücüsünde renksiz prizmalar şeklinde kristalleşen **Z-118i** bileşiğinin EN: 151-153 °C'dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.44-7.14 (m, 11H, Ar-H and N-H), 5.44 (d, 1H, *J* = 6.47 Hz, 5-H), 4.19-4.12 (m, 1H, 6-H), 3.74 (d, 1H, *J* = 13.83 Hz, 8-H), 3.24 (d, 1H, *J* = 13.83 Hz, 8-H'), 2.94-2.80 (m, 2H, 7-H ve 7H'), 2.75 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>).



**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 177.51 (C=S), 173.60 (C=O), 133.70, 133.03, 129.88 (3 x C), 129.75, 129.15 (2 x C), 128.60 (3 x C), 127.92 76.97, 72.39, 64.43, 42.64, 41.27, 30.45.

**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3239, 3022, 2955, 2924, 2866, 1742, 1603, 1452, 1378, 1240, 1200, 734, 697.

**MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** m/z 398.9 (M-H<sup>+</sup>, 100).

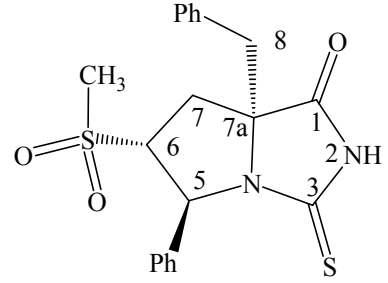
**Elementel analiz:**

Bulunan (%): C, 59.65; H, 5.15; N, 6.85; S, 16.20.

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Teorik) (%): C, 60.00; H, 5.05; N, 7.00; S, 16.00.

**4.1.3.9.2. E-7a-Benzil-hekzahidro-6-(metilsülfonil)-5-fenil-3-tiyookspirolo[1,2-c]imidazol-1-on (E-118i):** Dietileter çözücüsünde kristalleşme sonucunda *Z*-izomeri ile birlikte beyaz renkli amorf olarak elde edilen **E-118i** bileşiğinin EN: 162-164 °C'dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 7.95 (brs, 1H, NH), 7.44-7.13 (m, 10H, Ar-H), 5.44 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz, 5-H), 3.98-3.85 (m, 1H, 6-H), 3.31 (d, 1H, *J* = 13.53 Hz, 8-H), 3.22 (d, 1H, *J* = 13.38 Hz, 8-H'), 2.94-2.80 (m, 1H, 7-H), 2.59 (dd, 1H, *J* = 12.48 Hz, 5.82 Hz, 7-H'), 2.02 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>).



**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 180.26(C=S), 174.11(C=O), 132.69, 131.71, 129.96 (3 x C), 129.52, 129.96, 129.04(3 x C), 128.61, 128.48, 75.70, 68.30, 63.83, 45.16, 39.18, 30.27.

**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3239, 3063, 3030, 2951, 2924, 1742, 1601 1452, 1384, 1240, 1200, 730, 698.

**MS (ES, M+H<sup>+</sup>):** m/z 401.1 (M+H<sup>+</sup>, 70).

**Elementel analiz:**

Bulunan (%): C, 60.05; H, 5.25; N, 6.65; S, 15.90.

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (Teorik) (%): C, 60.00; H, 5.05; N, 7.00; S, 16.00.

**4.1.3.10. Metil 7a-benzil-hekzahidro-1-okso-5-(piridin-3-il)-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (118j):** Tepkime 18 saatlik reflakstan sonra tamamlandı. *Z*- ve *E*-izomeri olarak 75/25 oranında elde edilen **118j** bileşiği, dietileter-hekzan (1:3-*v/v*) çözücü karışımında kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (0.35 g, 91%).

**4.1.3.10.1. Z-Metil 7a-benzil-hekzahidro-1-okso-5-(piridin-3-il)-3-tiyookso-1H-pirolo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (Z-118j):** Dietiler çözücüsünde renksiz prizmalar şeklinde kristalleşen **Z-118j** bileşiğinin EN: 236-238 °C (bozunma) dir.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 11.45 (brs, 1H, NH), 8.39 (dd, 1H, *J* = 1.44 Hz, 1.44 Hz, Ar-H), 8.27 (brs, 1H, Ar-H), 7.29-7.14 (m, 7H, Ar-H), 5.26 (d, 1H, *J* = 9.36 Hz, 5-H), 3.81-3.71 (m, 1H, 6-H), 3.13 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.98 (brs, 2H, 8-H, 8-H') 2.69 (dd, 1H, *J* = 13.2, 12.9 Hz, 7-H), 2.19 (dd, 1H, *J* = 13.2, 6.57 Hz, 7-H').

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 181.12 (C=S), 175.63 (C=O), 169.78 (C=O), 148.87, 134.42, 131.30, 130.40 (3 x C), 128.40 (3 x C), 127.56, 123.10, 76.70, 61.29, 51.71, 51.35, 43.16, 31.17.

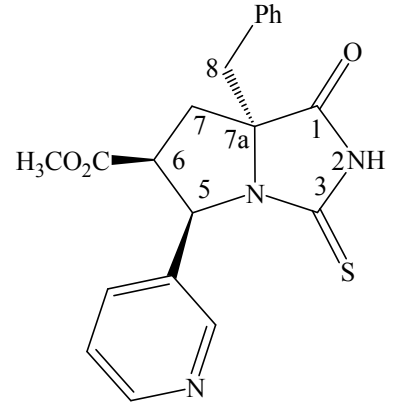
**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3143, 3044, 2939, 1736, 1580, 1458, 1349, 1204, 1176, 737, 698.

**MS (ESI, M-H<sup>+</sup>):** m/z 379.9(M-H<sup>+</sup>, 100).

**Elementel analiz:**

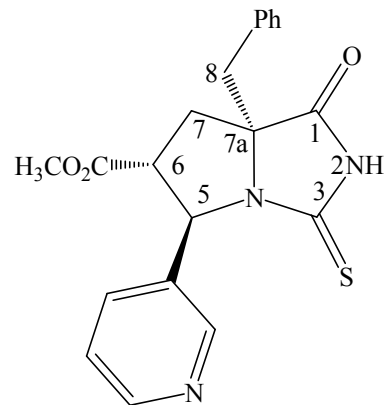
Bulunan (%):C, 62.90; H, 5.10; N, 10.80; S, 8.25.

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (Teorik (%):C, 62.95; H, 5.00; N, 11.00; S, 8.40.



**4.1.3.10.2. E-Metil 7a-benzil-hekzahidro-1-okso-5-(piridin-3-il)-3-tiyookso-1H-pirolo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (E-118j):** Dietiler çözücüsünde kristalleşme sonucunda **Z**-izomeri ile birlikte beyaz renkli amorf olarak elde edilen **E-118j** bileşiğinin EN: 216-218 °C (bozunma) dir.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 11.27 (brs, 1H, NH), 8.59 (brd, 1H, *J* = 1.96 Hz, Ar-H), 8.46 (dd, 1H, *J* = 1.56, 1.52 Hz, Ar-H), 7.27-7.17 (m, 7H, Ar-H), 5.45 (d, 1H, *J* = 6 Hz, 5-H), 3.81-3.68 (m, 1H, 6-H), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.39 (d, 1H, *J* = 4.05 Hz, 8-H), 3.37 (d, 1H, *J* = 4.05 Hz, 8-H') 2.91 (dd, 1H, *J* = 13.16, 11 Hz, 7-H), 2.35 (dd, 1H, *J* = 13.2, 3.24 Hz, 7-H').



<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 179.64 (C=S), 174.95 (C=O), 172.57 (C=O), 148.54, 133.92, 131.91, 129.73 (3 x C), 127.91 (3 x C), 127.13, 122.87, 76.61, 60.64, 53.33, 52.46, 41.68, 32.59.

IR (cm<sup>-1</sup>): ν<sub>max</sub> 3030, 2950, 1735, 1598, 1443, 1359, 1204, 1180, 741, 702.

MS (ESI, M-H<sup>+</sup>): m/z 379.9(M-H<sup>+</sup>, 100).

**4.1.3.11. Metil 7-(fenilkarbamoyl)-7a-((1*H*-indol-3-il)metil)-hekzahidro-1-okzo-5-fenil-3-tiyookzo-1*H*-pirolo[1,2-*c*]imidazol-6-karboksilat (120):** Tepkime 36 saatlik reflakstan sonra tamamlandı. %49 verimle elde edilen **120** bileşiği, dietileter çözücüsünde renksiz prizmalar şeklinde kristalleşti. EN: 202-205 °C (bozunma) dir.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.97 (brs, 1H, NH), 8.20 (brs, 1H, NH), 7.75-6.93 (m, 16H, NH, Ar-H), 5.40 (d, 1H, *J* = 9.63 Hz, 5-H), 4.42 (dd, 1H, *J* = 11.94, 9.66 Hz, 6-H), 4.19 (d, 1H, *J* = 11.97 Hz, 7-H), 3.60 (d, 1H, *J* = 14.58 Hz, 8-H), 3.38 (d, 1H, *J* = 14.61 Hz, 8-H'), 3.25(s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 178.32 (C=S), 176.52 (C=O), 168.61 (C=O), 164.42 (C=O), 137.67, 135.83, 133.25, 129.22 (3 x C), 128.77, 128.17, 127.15 (2 x C), 124.82, 124.71, 122.53, 120.31, 119.87 (3 x C), 118.29, 111.37, 106.09, 75.34, 63.03, 53.43, 52.04, 48.02, 30.46.

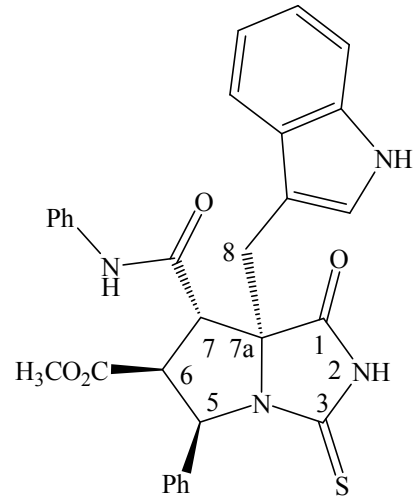
IR (cm<sup>-1</sup>): ν<sub>max</sub> 3404, 3327, 3198, 3130, 2951, 2924, 1746, 1719, 1684, 1598, 1455, 1368, 1210, 1172, 745, 697.

MS (ESI, M+H<sup>+</sup>): m/z 539.4 (M+H<sup>+</sup>, 100).

**Elementel analiz:**

Bulunan (%):C, 66.80; H, 5.10; N, 10.05; S, 5.85.

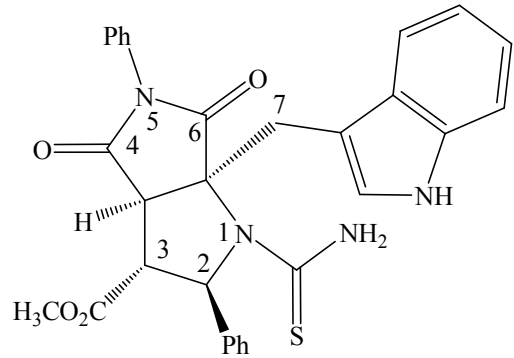
C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (Teorik) (%):C, 66.90; H, 4.85; N, 10.40; S, 5.95.



#### 4.1.4. Tiyokarbamoil Prolidin Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT- IR Verileri

**4.1.4.1. Metil 6a-((1*H*-indol-3-il)metil)-oktahidro-4,6-diokzo-2,5-difenil-1-tiyokarbamoilpirolo[3,4-*b*]pirol-3-karboksilat (121):** Isıtma işlemi uygulanmadan gerçekleştirilen tepkimeden %83 verimle elde edilen ve dietileter çözücüsünde renksiz prizmalar şeklinde kristalleşen **121** bileşiminin EN: 234-236 °C (bozunma) dir.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 11.11 (brs, 1H, NH), 11.10 (brs, 1H, NH), 10.61 (brs, 1H, NH), 7.70-7.05 (m, 15H, Ar-H), 5.28 (d, 1H, *J* = 7.80 Hz, 2-H), 3.94 (dd, 1H, *J* = 7.76, 4.16 Hz, 3-H), 3.81 (d, 1H, *J* = 4.16 Hz, 3b-H), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.53 (d, 1H, *J* = 14.72 Hz, 7-H), 3.48 (d, 1H, *J* = 14.76 Hz, 7-H').



**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** 178.30 (C=S), 174.19 (C=O), 171.36 (C=O), 169.59 (C=O), 138.36, 135.74, 135.07, 128.75 (3 x C), 128.08, 127.56 (2 x C), 127.40, 125.35, 123.94, 120.97, 119.75 (3 x C), 118.67, 118.22, 111.32, 105.79, 79.35, 63.93, 58.98, 52.52, 52.17, 32.68.

**IR (cm<sup>-1</sup>):**  $\nu_{\max}$  3323, 3208, 3062, 2964, 1759, 1706, 1667, 1596, 1539, 1445, 1394, 1210, 1187, 745, 730, 690.

**MS (ESI, M+H<sup>+</sup>):** m/z 539.4 (M+H<sup>+</sup>, 100).

## 4.2. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

### 4.2.1. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Bu çalışma kapsamında sentezlenen tiyohidantoin türevi yeni bileşiklerin antimikrobiyal aktivite çalışması rapor edilmiştir. Bu bileşiklerin, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925) ve *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) gibi çeşitli Gram (+) ve *Aeromonas hydrophila* (ATCC 95080), *Escherichia coli* (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853) ve *Acinetobacter baumannii* (ATCC 02026) gibi çeşitli Gram (-) bakteriler ile antibakteriyel aktiviteleri değerlendirildi. Antibakteriyel çalışma sonuçları **Çizelge 4.2.1.1** de belirtilmiştir. Bunun yanı sıra bu bileşiklerin, *Candida glabrata* (ATCC 4322) ve *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) gibi mantarlara karşı da antifungal aktiviteleri değerlendirildi. Antifungal çalışma sonuçları **Çizelge 4.2.1.2** de belirtilmiştir.

<b>Çizelge 4.2.1.1. Bakterilere karşı test edilen tiyohidantoin bileşiklerin MİK değerleri (µg/ml)</b>						
<b>Bileşik</b>	<b><i>S. aureus</i></b>	<b><i>B. subtilis</i></b>	<b><i>A. hydrophila</i></b>	<b><i>E. coli</i></b>	<b><i>P. aeruginosa</i></b>	<b><i>A. baumannii</i></b>
<b>Z-118a</b>	125	62.5	62.5	62.5	62.5	31.25
<b>E-118a</b>	125	62.5	62.5	62.5	62.5	31.25
<b>Z-118b</b>	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5	62.5
<b>E-118b</b>	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5	31.25
<b>Z-118c</b>	62.5	62.5	15.62	62.5	125	62.5
<b>E-118c</b>	62.5	62.5	15.62	62.5	62.5	62.5
<b>Z-118d</b>	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5
<b>118d</b>	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5
<b>Z-118e</b>	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5	62.5
<b>118e</b>	62.5	62.5	15.62	62.5	62.5	62.5
<b>Ampisilin</b>	31.25	0.9	31.25	15.62	15.62	125



Çizelge 4.2.1.1'in Devamı						
Bileşik	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>A. hydrophila</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>
Z-118f	125	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5
118f	125	125	62.5	125	125	62.5
Z-118g	31.25	62.5	31.25	62.5	62.5	62.5
118g	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5
Z-118h	62.5	62.5	31.25	62.5	62.5	62.5
118h	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5	31.25
Z-118i	62.5	62.5	15.62	62.5	62.5	62.5
118i	62.5	62.5	15.62	62.5	62.5	62.5
120	62.5	31.25	7.81	31.25	31.25	31.25
Ampisilin	31.25	0.9	31.25	15.62	15.62	125

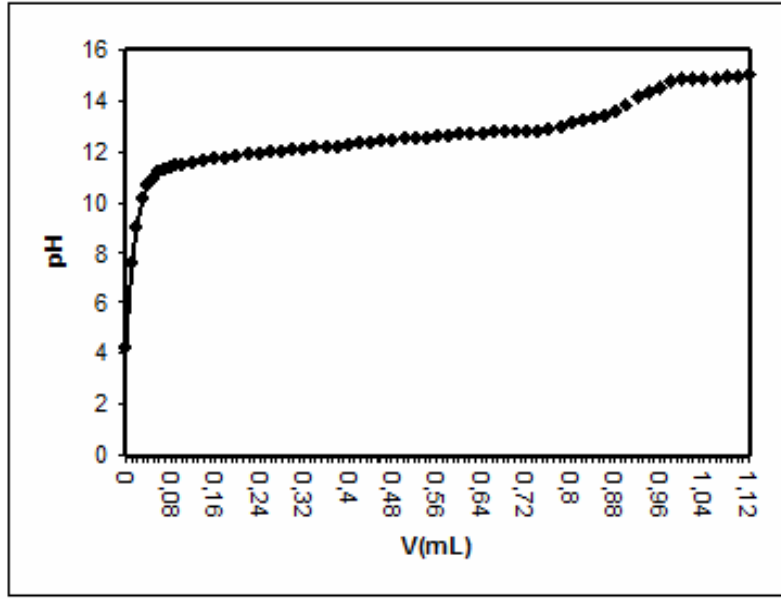
Çizelge 4.2.1.2. Mantarlara karşı test edilen tiyohidantoin bileşiklerin MİK değerleri (µg/ml)		
Bileşik	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>
Z-118a	31.25	31.25
E-118a	15.62	31.25
Z-118b	31.25	62.5
E-118b	31.25	31.25
Z-118c	31.25	31.25
E-118c	31.25	62.5
Z-118d	31.25	31.25
118d	31.25	31.25
Z-118e	31.25	15.62
118e	62.5	62.5
Z-118f	31.25	62.5
118f	62.5	62.5
Flukonazol	31.25	31.25

<b>Çizelge 4.2.1.2. 'nin Devamı</b>		
<b>Bileşik</b>	<b><i>C. glabrata</i></b>	<b><i>C. parapsilosis</i></b>
<b>Z-118g</b>	62.5	31.25
<b>118g</b>	31.25	31.25
<b>Z-118h</b>	31.25	31.25
<b>118h</b>	31.25	31.25
<b>Z-118i</b>	31.25	31.25
<b>118i</b>	31.25	31.25
<b>120</b>	15.62	15.62
<b>Flukonazol</b>	31.25	31.25

### 4.3. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Potansiyometrik Titrasyon Metoduyla İyonizasyon Sabitlerinin Belirlenmesi

**I. Çalışma:** Yapılarında fused pirolidin halkası bulunduran yeni tiyohidantoin türevi bileşiklerin iyonizasyon sabitleri (**118a-g**), susuz izopropil alkol çözücüsünde hazırlanan  $5 \times 10^{-4}$  M'lık çözeltileri ile susuz izopropil alkol çözücüsünde hazırlanan 0.02 M TBAH bazına karşı,  $25 \pm 0.1$  °C'de gerçekleştirilen iki potansiyometrik titrasyon sonucunda elde edilen verilerden hesaplandı. İki titrasyon sonucunda elde edilen iyonizasyon sabitlerinin ortalamaları alındı. Yapılan birinci titrasyon işlemi sonucunda elde edilen veriler **Çizelge 4.3.1,3,5,7,9,11,13**'te, bu verilerden çizilen mL-pH şekilleri ise **Şekil 4.3.1-7**'de verilmiştir. Ayrıca yarı nötralizasyon noktasına göre hesaplanan pKa değerleri **Çizelge 4.3.2,4,6,8,10,12,14**'te verilmiştir.

<b>Çizelge 4.3.1. 118a Bileşiğine ait I. titrasyon verileri</b>					
<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>	<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>	<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>
0	4,26	0,32	12,10	0,74	12,80
0,01	7,61	0,34	12,14	0,76	12,88
0,02	9,00	0,36	12,16	0,78	12,95
0,03	10,17	0,38	12,19	0,80	13,09
0,04	10,67	0,40	12,24	0,82	13,18
0,05	10,97	0,42	12,32	0,84	13,25
0,06	11,17	0,44	12,35	0,86	13,37
0,07	11,32	0,46	12,38	0,88	13,54
0,08	11,37	0,48	12,42	0,90	13,80
0,09	11,41	0,50	12,48	0,92	14,14
0,10	11,43	0,52	12,51	0,94	14,30
0,12	11,54	0,54	12,53	0,96	14,52
0,14	11,65	0,56	12,57	0,98	14,75
0,16	11,70	0,58	12,62	1,00	14,82
0,18	11,75	0,60	12,65	1,02	14,87
0,20	11,81	0,62	12,70	1,04	14,89
0,22	11,89	0,64	12,72	1,06	14,93
0,24	11,93	0,66	12,73	1,08	14,97
0,26	11,94	0,68	12,74	1,10	15,01
0,28	12,02	0,70	12,76		
0,30	12,06	0,72	12,78		

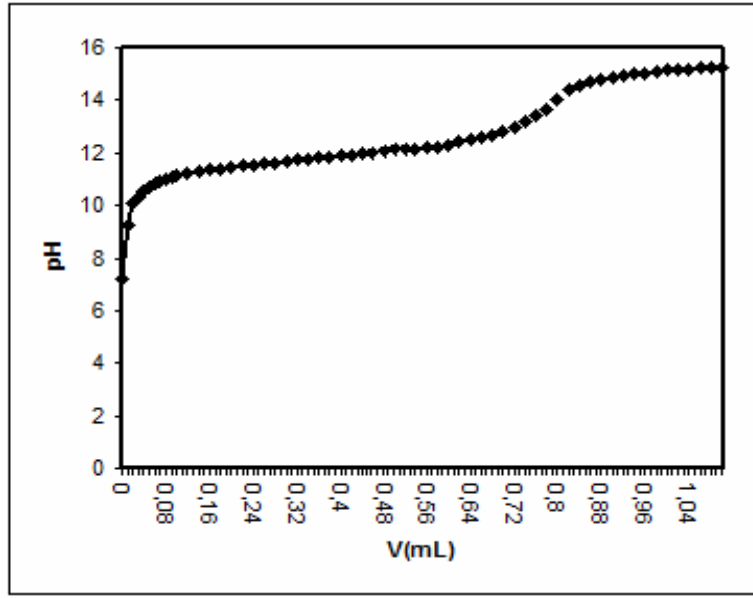


Şekil 4.3.1. 118a Bileşiğine ait mL-pH grafiği

Çizelge 4.3.2. 118a Bileşiğinin pKa değeri	
	pKa
I. Titrasyon	12.22
II. Titrasyon	12.25
Ortalama	12.235

Çizelge 4.3.3. 118b Bileşiğine ait I. titrasyon verileri					
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0	7,18	0,16	11,36	0,42	11,94
0,01	9,22	0,18	11,41	0,44	11,97
0,02	10,10	0,20	11,46	0,46	12,0
0,03	10,35	0,22	11,53	0,48	12,04
0,04	10,51	0,24	11,55	0,50	12,11
0,05	10,67	0,26	11,60	0,52	12,14
0,06	10,82	0,28	11,63	0,54	12,17
0,07	10,93	0,30	11,69	0,56	12,20
0,08	10,99	0,32	11,73	0,58	12,24
0,09	11,08	0,34	11,76	0,60	12,32
0,10	11,13	0,36	11,80	0,62	12,40
0,12	11,25	0,38	11,86	0,64	12,48
0,14	11,29	0,40	11,89	0,66	12,58

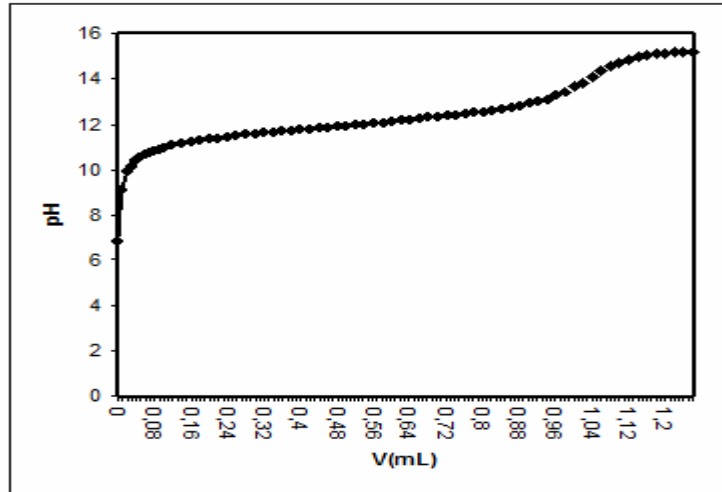
Çizelge 4.3.3. (Devam)					
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0,68	12,69	0,84	14,53	1,00	15,13
0,70	12,82	0,86	14,68	1,02	15,16
0,72	12,96	0,88	14,79	1,04	15,19
0,74	13,18	0,90	14,89	1,06	15,21
0,76	13,40	0,92	14,94	1,08	15,22
0,78	13,66	0,94	15,00	1,10	15,23
0,80	14,06	0,96	15,05		
0,82	14,37	0,98	15,09		



Şekil 4.3.2. 118b Bileşiğine ait mL-pH grafiği

Çizelge 4.3.4. 118b Bileşiğinin pKa değeri	
	pKa
I. Titrasyon	11.73
II. Titrasyon	11.75
Ortalama	11.74

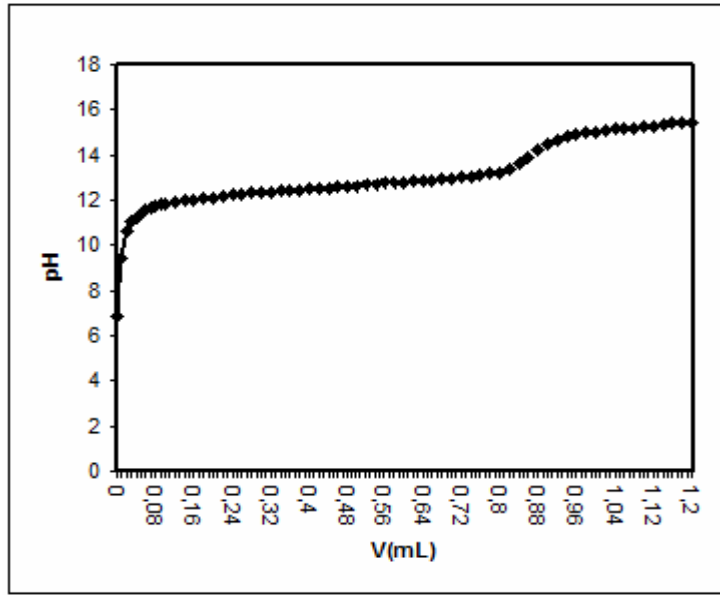
Çizelge 4.3.5. 118c Bileşiğine ait I titrasyon verileri					
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0	6,83	0,36	11,68	0,82	12,58
0,01	9,11	0,38	11,72	0,84	12,63
0,02	9,89	0,40	11,77	0,86	12,70
0,03	10,14	0,42	11,79	0,88	12,76
0,04	10,37	0,44	11,82	0,90	12,89
0,05	10,52	0,46	11,85	0,92	12,97
0,06	10,64	0,48	11,88	0,94	13,06
0,07	10,73	0,50	11,92	0,96	13,24
0,08	10,82	0,52	11,94	0,98	13,41
0,09	10,90	0,54	11,98	1,00	13,66
0,10	10,97	0,56	12,01	1,02	13,80
0,12	11,06	0,58	12,06	1,04	14,11
0,14	11,17	0,60	12,09	1,06	14,34
0,16	11,24	0,62	12,15	1,08	14,58
0,18	11,28	0,64	12,20	1,10	14,72
0,20	11,33	0,66	12,23	1,12	14,86
0,22	11,38	0,68	12,28	1,14	14,97
0,24	11,44	0,70	12,32	1,16	15,03
0,26	11,50	0,72	12,35	1,18	15,10
0,28	11,55	0,74	12,40	1,20	15,13
0,30	11,58	0,76	12,44	1,22	15,15
0,32	11,60	0,78	12,48	1,24	15,16
0,34	11,64	0,80	12,52	1,26	15,18



Şekil 4.3.3. 118c Bileşiğine ait mL-pH grafiği

<b>Çizelge 4.3.6. 118c Bileşiminin pKa değeri</b>	
	pKa
I. Titrasyon	11.83
II. Titrasyon	11.83
Ortalama	11.83

<b>Çizelge 4.3.7. 118d Bileşimine ait I. titrasyon verileri</b>					
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0	6,90	0,34	12,42	0,78	13,19
0,01	9,39	0,36	12,45	0,80	13,24
0,02	10,61	0,38	12,46	0,82	13,39
0,03	11,06	0,40	12,49	0,84	13,65
0,04	11,26	0,42	12,51	0,86	13,88
0,05	11,42	0,44	12,54	0,88	14,21
0,06	11,57	0,46	12,57	0,90	14,50
0,07	11,69	0,48	12,60	0,92	14,64
0,08	11,78	0,50	12,64	0,94	14,80
0,09	11,81	0,52	12,67	0,96	14,91
0,10	11,86	0,54	12,68	0,98	14,99
0,12	11,94	0,56	12,73	1,00	15,03
0,14	11,98	0,58	12,77	1,02	15,09
0,16	12,03	0,60	12,79	1,04	15,13
0,18	12,07	0,62	12,82	1,06	15,19
0,20	12,12	0,64	12,86	1,08	15,21
0,22	12,20	0,66	12,89	1,10	15,24
0,24	12,25	0,68	12,92	1,12	15,30
0,26	12,28	0,70	12,96	1,14	15,35
0,28	12,31	0,72	13,02	1,16	15,39
0,30	12,35	0,74	13,06	1,18	15,41
0,32	12,38	0,76	13,13	1,2	15,44



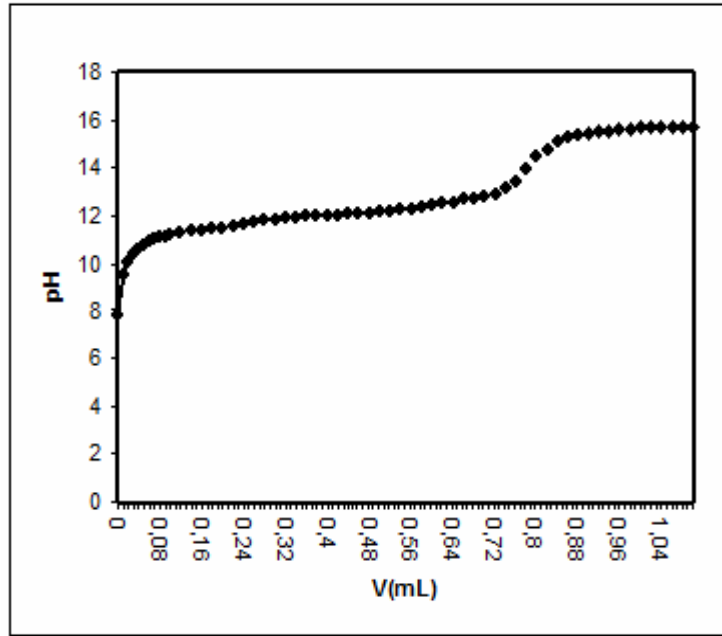
Şekil 4.3.4. 118d Bileşiğine ait mL-pH grafiği

Çizelge 4.3.8. 118d Bileşiğinin pKa değeri	
	pKa
I. Titrasyon	12.44
II. Titrasyon	12.43
Ortalama	12.435

Çizelge 4.3.9. 118e Bileşiğine ait I. titrasyon verileri					
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0	7,87	0,16	11,42	0,42	12,04
0,01	9,57	0,18	11,47	0,44	12,06
0,02	10,06	0,20	11,51	0,46	12,10
0,03	10,39	0,22	11,59	0,48	12,13
0,04	10,60	0,24	11,68	0,50	12,19
0,05	10,77	0,26	11,71	0,52	12,21
0,06	10,93	0,28	11,78	0,54	12,25
0,07	11,01	0,30	11,82	0,56	12,29
0,08	11,09	0,32	11,90	0,58	12,37
0,09	11,15	0,34	11,94	0,60	12,41
0,10	11,18	0,36	11,96	0,62	12,49
0,12	11,30	0,38	11,98	0,64	12,56
0,14	11,38	0,40	12,00	0,66	12,67



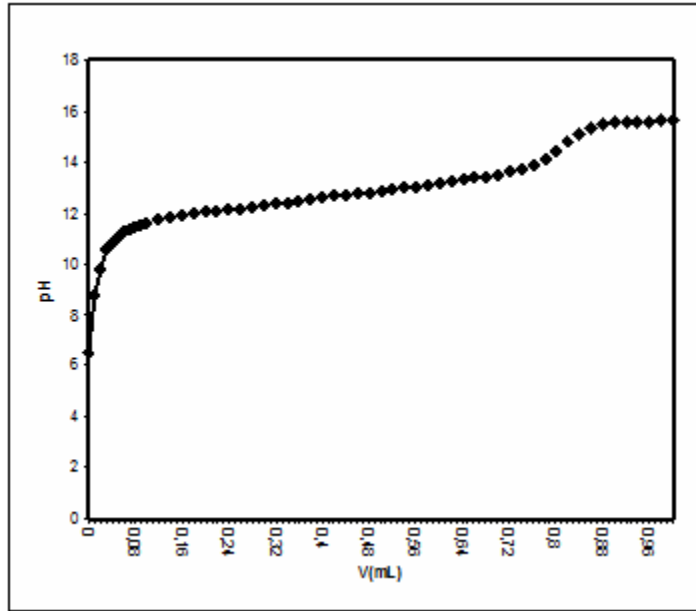
Çizelge 4.3.9. (Devam)					
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0,68	12,72	0,84	15,05	1,00	15,68
0,70	12,80	0,86	15,24	1,02	15,69
0,72	12,90	0,88	15,35	1,04	15,70
0,74	13,14	0,90	15,43	1,06	15,71
0,76	13,45	0,92	15,53	1,08	15,73
0,78	13,97	0,94	15,57	1,10	15,74
0,80	14,44	0,96	15,61		
0,82	14,73	0,98	15,65		



Şekil 4.3.5. 118e Bileşiğine ait mL-pH grafiği

Çizelge 4.3.10. 118e Bileşiğinin pKa değeri	
	pKa
I. Titrasyon	11.93
II. Titrasyon	11.85
Ortalama	11.89

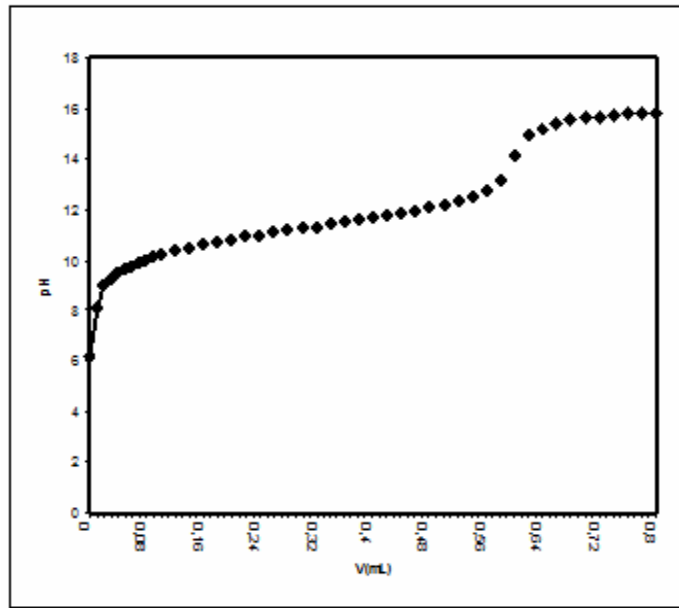
Çizelge 4.3.11. 118f Bileşğine ait I. titrasyon verileri					
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0	6,47	0,28	12,23	0,66	13,36
0,01	8,77	0,30	12,29	0,68	13,42
0,02	9,82	0,32	12,34	0,70	13,49
0,03	10,53	0,34	12,39	0,72	13,60
0,04	10,81	0,36	12,46	0,74	13,72
0,05	11,03	0,38	12,53	0,76	13,85
0,06	11,25	0,40	12,57	0,78	14,07
0,07	11,34	0,42	12,64	0,80	14,38
0,08	11,42	0,44	12,69	0,82	14,79
0,09	11,51	0,46	12,74	0,84	15,12
0,10	11,59	0,48	12,78	0,86	15,34
0,12	11,73	0,50	12,84	0,88	15,52
0,14	11,80	0,52	12,89	0,90	15,57
0,16	11,90	0,54	12,97	0,92	15,59
0,18	11,96	0,56	13,01	0,94	15,60
0,20	12,02	0,58	13,07	0,96	15,61
0,22	12,07	0,60	13,13	0,98	15,63
0,24	12,11	0,62	13,22	1,00	15,64
0,26	12,16	0,64	13,28		



Şekil 4.3.6. 118f Bileşğine ait mL-pH grafiği

Çizelge 4.3.12. 118f Bileşiminin pKa değeri	
	pKa
I. Titrasyon	12.44
II. Titrasyon	12.48
Ortalama	12.46

Çizelge 4.3.13. 118g Bileşimine ait I. titrasyon verileri					
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0	6,14	0,20	10,82	0,50	12,19
0,01	8,10	0,22	10,91	0,52	12,33
0,02	8,97	0,24	10,98	0,54	12,51
0,03	9,26	0,26	11,10	0,56	12,74
0,04	9,45	0,28	11,15	0,58	13,16
0,05	9,62	0,30	11,24	0,60	14,08
0,06	9,75	0,32	11,30	0,62	14,94
0,07	9,91	0,34	11,41	0,64	15,20
0,08	10,01	0,36	11,49	0,66	15,37
0,09	10,10	0,38	11,58	0,68	15,53
0,10	10,19	0,40	11,66	0,70	15,64
0,12	10,36	0,42	11,74	0,72	15,66
0,14	10,50	0,44	11,84	0,74	15,73
0,16	10,61	0,46	11,94	0,78	15,82
0,18	10,73	0,48	12,06	0,80	15,82



Şekil 4.3.7. 118g Bileşimine ait mL-pH grafiği

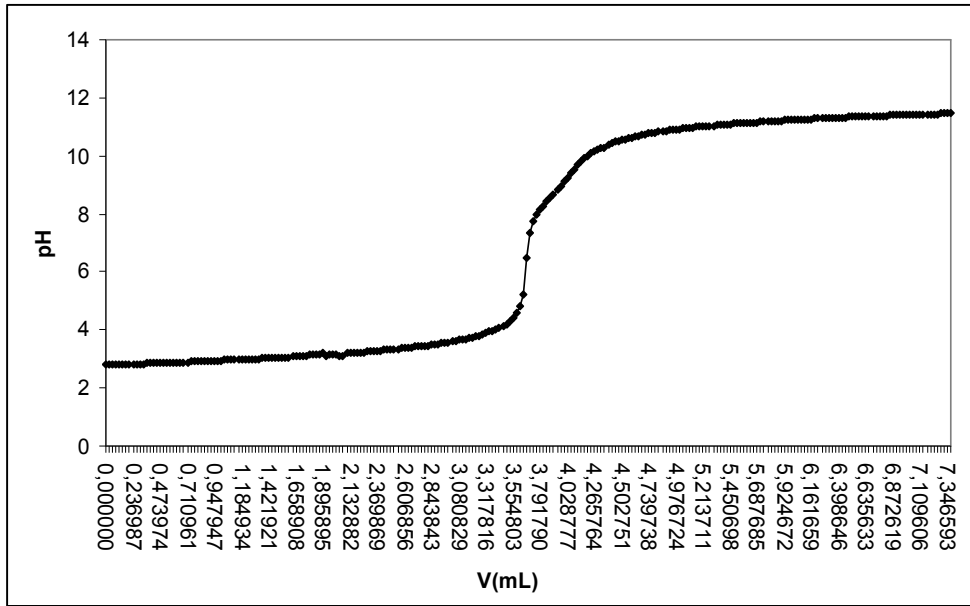
	pKa
I. Titrasyon	10.94
II. Titrasyon	10.88
Ortalama	10.91

**II. Çalışma:** Tiyohidantoin-pirolidin türevi bazı bileşiklerin (**118a,b,d,f,j**),  $25 \pm 0.1$  °C’de etanol:su (20:80) çözücü karışımlarındaki iyonizasyon sabitleri, potansiyometrik titrasyon metoduyla yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen verilerden hesaplandı. Titrasyon işlemi sonucunda elde edilen veriler **Çizelge 4.3.15,17,19,21,23**’te, bu verilerden çizilen mL-pH şekilleri **Şekil 4.3.8,10,12,14,16**’da ve deney datalarından HYPERQUAD bilgisayar programı kullanılarak elde edilen türlerin dağılım eğrileri **Şekil 4.3.9,11,13,15,17**’de verilmiştir. Ayrıca HYPERQUAD bilgisayar programı kullanılarak hesaplanan pKa değerleri **Çizelge 4.3.16,18,20,22,24**’te verilmiştir.

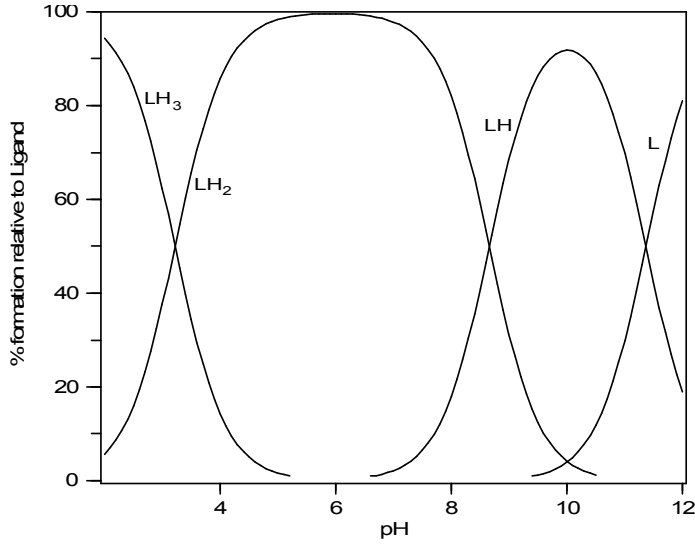
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0.000000	2.7857	0.562844	2.8726	1.125688	2.9727
0.029623	2.7892	0.592467	2.8772	1.155311	2.9740
0.059247	2.7927	0.622091	2.8830	1.184934	2.9832
0.088870	2.8001	0.651714	2.8865	1.214558	2.9867
0.118493	2.8042	0.681337	2.8939	1.244181	2.9947
0.148117	2.8077	0.710961	2.8969	1.273804	2.9994
0.177740	2.8100	0.740584	2.9033	1.303428	3.0063
0.207364	2.8157	0.770207	2.9050	1.333051	3.0081
0.236987	2.8239	0.799831	2.9137	1.362675	3.0192
0.266610	2.8268	0.829454	2.9189	1.392298	3.0225
0.296234	2.8308	0.859077	2.9230	1.421921	3.0302
0.325857	2.8360	0.888701	2.9275	1.451545	3.0335
0.355480	2.8413	0.918324	2.9334	1.481168	3.0423
0.385104	2.8442	0.947947	2.9420	1.510791	3.0457
0.414727	2.8488	0.977571	2.9455	1.540415	3.0567
0.444350	2.8546	1.007194	2.9513	1.570038	3.0625
0.473974	2.8593	1.036818	2.9554	1.599662	3.0677
0.503597	2.8633	1.066441	2.9589	1.629285	3.0723
0.533220	2.8668	1.096064	2.9664	1.658908	3.0805

<b>Çizelge 4.3.15. (Devam)</b>					
<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>	<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>	<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>
1.688531	3.0868	2.991959	3.5728	4.295387	10.2231
1.718155	3.0961	3.021582	3.6023	4.325010	10.2943
1.747778	3.0985	3.051206	3.6075	4.354634	10.2948
1.777402	3.1315	3.080829	3.6452	4.384257	10.3988
1.807025	3.1332	3.110453	3.6683	4.413880	10.4381
1.836648	3.1488	3.140076	3.6978	4.443504	10.4808
1.866272	3.1795	3.169699	3.7250	4.473127	10.5247
1.895895	3.1859	3.199323	3.7505	4.502751	10.5433
1.925518	3.1089	3.228946	3.7811	4.532374	10.5844
1.955142	3.1552	3.258569	3.8135	4.561997	10.6193
1.984765	3.1639	3.288193	3.8465	4.591621	10.6368
2.014389	3.1697	3.317816	3.8797	4.621244	10.6623
2.044012	3.1123	3.347440	3.9316	4.650867	10.6963
2.073635	3.1222	3.377063	3.9751	4.680491	10.7189
2.103259	3.1957	3.406686	4.0168	4.710114	10.7403
2.132882	3.2073	3.436310	4.0780	4.739738	10.7644
2.162505	3.2132	3.465933	4.1471	4.769361	10.7863
2.192129	3.2195	3.495556	4.2170	4.798984	10.8060
2.221752	3.2310	3.525180	4.3067	4.828608	10.8234
2.251375	3.2346	3.554803	4.4347	4.858231	10.8413
2.280999	3.2524	3.584426	4.5697	4.887854	10.8429
2.310622	3.2623	3.614050	4.7987	4.917477	10.8759
2.340245	3.2722	3.643673	5.2205	4.947101	10.8913
2.369869	3.2832	3.673297	6.4795	4.976724	10.9022
2.399492	3.2912	3.702920	7.3329	5.006347	10.9206
2.429116	3.3023	3.732543	7.7233	5.035971	10.9318
2.458739	3.3156	3.762167	7.9732	5.065594	10.9520
2.488362	3.3266	3.791790	8.1566	5.095218	10.9572
2.517985	3.3393	3.821413	8.2882	5.124841	10.9751
2.547609	3.3509	3.851037	8.4273	5.154465	10.9879
2.577232	3.3619	3.880660	8.5527	5.184088	10.9952
2.606856	3.3735	3.910284	8.6897	5.213711	11.0085
2.636479	3.3857	3.939907	8.8273	5.243335	11.0217
2.666102	3.3972	3.969530	8.9698	5.272958	11.0299
2.695726	3.4151	3.999153	9.1028	5.302581	11.0445
2.725349	3.4303	4.028777	9.2559	5.332205	11.0548
2.754972	3.4436	4.058400	9.4062	5.361828	11.0658
2.784596	3.4482	4.088024	9.5460	5.391451	11.0732
2.814219	3.4662	4.117647	9.6762	5.421075	11.0865
2.843843	3.4905	4.147270	9.8132	5.450698	11.0946
2.873466	3.5078	4.176894	9.9148	5.480321	11.1066
2.903089	3.5079	4.206517	10.0009	5.509945	11.1079
2.932713	3.5402	4.236140	10.0754	5.539568	11.1234
2.962336	3.5619	4.265764	10.1661	5.569192	11.1310

Çizelge 4.3.15. (Devam)					
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
5.598815	11.1391	6.280152	11.2934	6.961489	11.4045
5.628439	11.1444	6.309775	11.2979	6.991113	11.4088
5.658062	11.1540	6.339399	11.3077	7.020736	11.4125
5.687685	11.1588	6.369022	11.3151	7.050360	11.4177
5.717309	11.1714	6.398646	11.3157	7.079983	11.4230
5.746932	11.1721	6.428269	11.3245	7.109606	11.4247
5.776555	11.1806	6.457892	11.3257	7.139230	11.4298
5.806179	11.1904	6.487516	11.3348	7.168853	11.4354
5.835801	11.2025	6.517139	11.3366	7.198476	11.4368
5.865425	11.2036	6.546763	11.3412	7.228100	11.4436
5.895048	11.2135	6.576386	11.3453	7.257723	11.4444
5.924672	11.2211	6.606009	11.3544	7.287346	11.4482
5.954295	11.2218	6.635633	11.3587	7.316970	11.4558
5.983918	11.2366	6.665256	11.3611	7.346593	11.4558
6.013542	11.2430	6.694879	11.3678	7.376216	11.4623
6.043165	11.2423	6.724503	11.3692	7.405840	11.4634
6.072789	11.2557	6.754126	11.3755	7.435463	11.4697
6.102412	11.2622	6.783749	11.3770	7.465087	11.4703
6.132035	11.2632	6.813372	11.3860	7.494710	11.4734
6.161659	11.2740	6.842996	11.3894	7.524334	11.4784
6.191282	11.2754	6.872619	11.3947	7.553957	11.4801
6.220905	11.2857	6.902242	11.3952		
6.250529	11.2874	6.931866	11.4038		



Şekil 4.3.8. 118a Bileşiğine ait mL-pH grafiği



Şekil 4.3.9. 118a Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi

Çizelge 4.3.16. 118a Bileşiğinin pKa değerleri		
pKa <sub>1</sub>	pKa <sub>2</sub>	pKa <sub>3</sub>
11.368	8.659	3.220

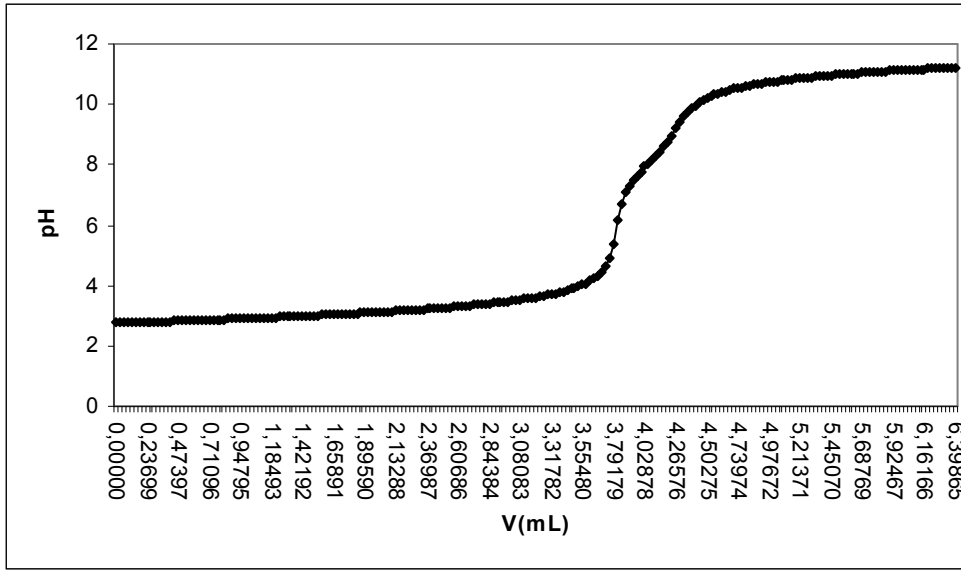
Çizelge 4.3.17. 118b Bileşiğine ait titrasyon verileri					
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0.000000	2.7545	0.562844	2.8378	1.125688	2.9316
0.029623	2.7575	0.592467	2.8425	1.155311	2.9368
0.059247	2.7615	0.622091	2.8488	1.184934	2.9420
0.088870	2.7661	0.651714	2.8530	1.214558	2.9473
0.118493	2.7702	0.681337	2.8576	1.244181	2.9525
0.148117	2.7759	0.710961	2.8615	1.273804	2.9582
0.177740	2.7800	0.740584	2.8668	1.303428	2.9652
0.207364	2.7841	0.770207	2.8714	1.333051	2.9698
0.236987	2.7887	0.799831	2.8765	1.362675	2.9750
0.266610	2.7927	0.829454	2.8812	1.392298	2.9808
0.296234	2.7975	0.859077	2.8870	1.421921	2.9878
0.325857	2.8021	0.888701	2.8912	1.451545	2.9930
0.355480	2.8066	0.918324	2.8958	1.481168	2.9994
0.385104	2.8118	0.947947	2.9003	1.510791	3.0058
0.414727	2.8153	0.977571	2.9049	1.540415	3.0120
0.444350	2.8205	1.007194	2.9109	1.570038	3.0178
0.473974	2.8239	1.036818	2.9154	1.599662	3.0235
0.503597	2.8297	1.066441	2.9206	1.629285	3.0301
0.533220	2.8340	1.096064	2.9270	1.658908	3.0376

<b>Çizelge 4.3.17. (Devam)</b>					
<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>	<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>	<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>
1.688531	3.0433	2.991959	3.4757	4.295387	9.4172
1.718155	3.0492	3.021582	3.4936	4.325010	9.5852
1.747778	3.0560	3.051206	3.5121	4.354634	9.7394
1.777402	3.0630	3.080829	3.5318	4.384257	9.8687
1.807025	3.0710	3.110453	3.5503	4.413880	9.9658
1.836648	3.0781	3.140076	3.5706	4.443504	10.0609
1.866272	3.0833	3.169699	3.5920	4.473127	10.1388
1.895895	3.0896	3.199323	3.6111	4.502751	10.2019
1.925518	3.0960	3.228946	3.6354	4.532374	10.2585
1.955142	3.1028	3.258569	3.6604	4.561997	10.3104
1.984765	3.1110	3.288193	3.6840	4.591621	10.3554
2.014389	3.1196	3.317816	3.7125	4.621244	10.3999
2.044012	3.1271	3.347440	3.7396	4.650867	10.4408
2.073635	3.1347	3.377063	3.7702	4.680491	10.4806
2.103259	3.1417	3.406686	3.8044	4.710114	10.5117
2.132882	3.1504	3.436310	3.8420	4.739738	10.5401
2.162505	3.1590	3.465933	3.8803	4.769361	10.5695
2.192129	3.1666	3.495556	3.9242	4.798984	10.5960
2.221752	3.1758	3.525180	3.9687	4.828608	10.6213
2.251375	3.1851	3.554803	4.0179	4.858231	10.6475
2.280999	3.1937	3.584426	4.0760	4.887854	10.6711
2.310622	3.2024	3.614050	4.1470	4.917477	10.6925
2.340245	3.2111	3.643673	4.2315	4.947101	10.7144
2.369869	3.2209	3.673297	4.3316	4.976724	10.7312
2.399492	3.2302	3.702920	4.4467	5.006347	10.7454
2.429116	3.2412	3.732543	4.6162	5.035971	10.7670
2.458739	3.2500	3.762167	4.8801	5.065594	10.7807
2.488362	3.2615	3.791790	5.3827	5.095218	10.8032
2.517985	3.2707	3.821413	6.1535	5.124841	10.8194
2.547609	3.2806	3.851037	6.7208	5.154465	10.8352
2.577232	3.2915	3.880660	7.0745	5.184088	10.8489
2.606856	3.3032	3.910284	7.3097	5.213711	10.8646
2.636479	3.3158	3.939907	7.4934	5.243335	10.8784
2.666102	3.3269	3.969530	7.6559	5.272958	10.8932
2.695726	3.3384	3.999153	7.7755	5.302581	10.9047
2.725349	3.3506	4.028777	7.9447	5.332205	10.9186
2.754972	3.3633	4.058400	8.0546	5.361828	10.9313
2.784596	3.3760	4.088024	8.1764	5.391451	10.9434
2.814219	3.3894	4.117647	8.2996	5.421075	10.9533
2.843843	3.4061	4.147270	8.4411	5.450698	10.9677
2.873466	3.4195	4.176894	8.5908	5.480321	10.9805
2.903089	3.4322	4.206517	8.7385	5.509945	10.9879
2.932713	3.4474	4.236140	8.9510	5.539568	11.0003
2.962336	3.4612	4.265764	9.2041	5.569192	11.0100

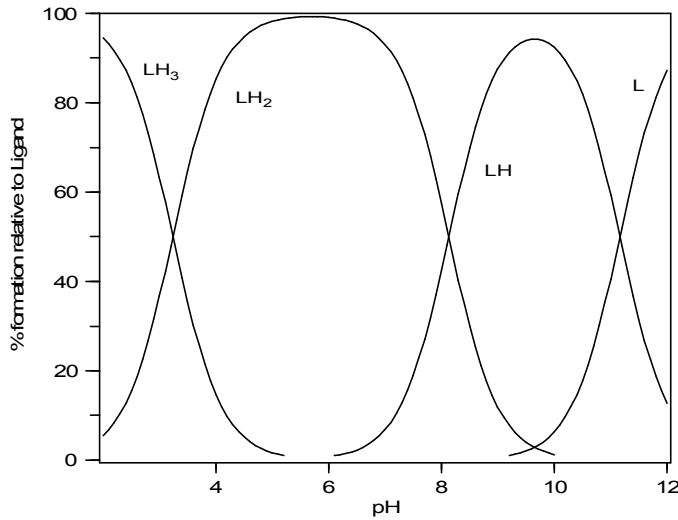


**Çizelge 4.3.17. (Devam)**

V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
5.598815	11.0202	5.895048	11.1096	6.191282	11.1825
5.628439	11.0307	5.924672	11.1173	6.220905	11.1886
5.658062	11.0376	5.954295	11.1248	6.250529	11.1949
5.687685	11.0498	5.983918	11.1300	6.280152	11.2018
5.717309	11.0566	6.013542	11.1414	6.309775	11.2082
5.746932	11.0663	6.043165	11.1466	6.339399	11.2142
5.776555	11.0732	6.072789	11.1542	6.369022	11.2184
5.806179	11.0832	6.102412	11.1629	6.398646	11.2271
5.835801	11.0924	6.132035	11.1663		
5.865425	11.1010	6.161659	11.1678		



**Şekil 4.3.10. 118b Bileşiğine ait mL-pH grafiği**



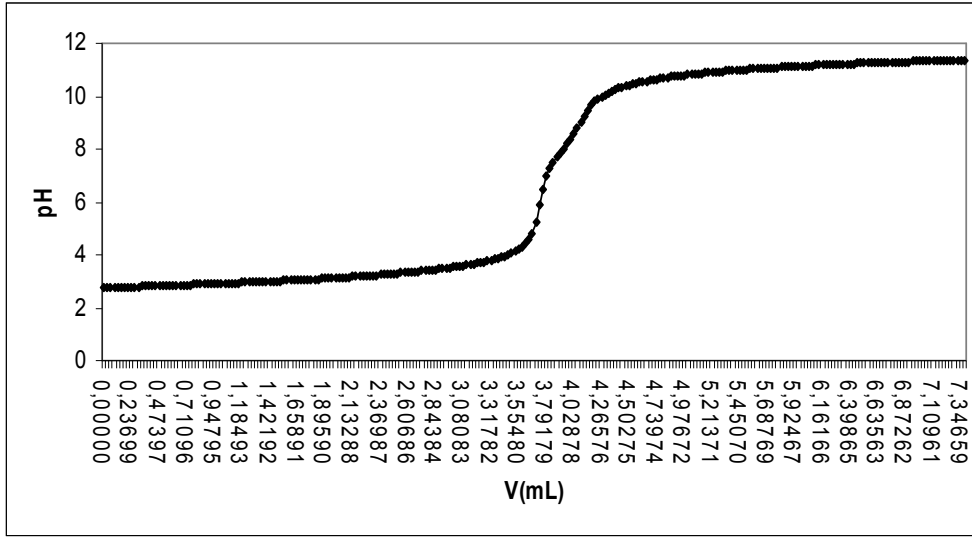
**Şekil 4.3.11. 118b Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi**

pKa <sub>1</sub>	pKa <sub>2</sub>	pKa <sub>3</sub>
11.163	8.131	3.237

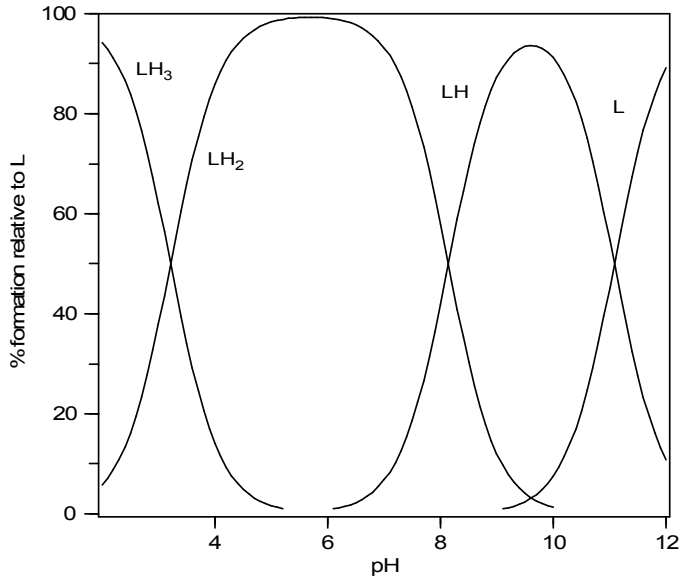
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0.000000	2.7503	1.096064	2.9344	2.192129	3.1873
0.029623	2.7537	1.125688	2.9401	2.221752	3.1965
0.059247	2.7583	1.155311	2.9454	2.251375	3.2047
0.088870	2.7630	1.184934	2.9512	2.280999	3.2151
0.118493	2.7688	1.214558	2.9557	2.310622	3.2232
0.148117	2.7727	1.244181	2.9628	2.340245	3.2342
0.177740	2.7798	1.273804	2.9685	2.369869	3.2440
0.207364	2.7838	1.303428	2.9725	2.399492	3.2538
0.236987	2.7890	1.333051	2.9795	2.429116	3.2655
0.266610	2.7931	1.362675	2.9853	2.458739	3.2759
0.296234	2.7988	1.392298	2.9910	2.488362	3.2852
0.325857	2.8035	1.421921	2.9975	2.517985	3.2984
0.355480	2.8076	1.451545	3.0038	2.547609	3.3100
0.385104	2.8139	1.481168	3.0090	2.577232	3.3221
0.414727	2.8180	1.510791	3.0154	2.606856	3.3343
0.444350	2.8232	1.540415	3.0236	2.636479	3.3471
0.473974	2.8272	1.570038	3.0299	2.666102	3.3586
0.503597	2.8324	1.599662	3.0362	2.695726	3.3743
0.533220	2.8376	1.629285	3.0420	2.725349	3.3864
0.562844	2.8430	1.658908	3.0432	2.754972	3.4004
0.592467	2.8469	1.688531	3.0542	2.784596	3.4171
0.622091	2.8526	1.718155	3.0605	2.814219	3.4322
0.651714	2.8573	1.747778	3.0691	2.843843	3.4467
0.681337	2.8620	1.777402	3.0767	2.873466	3.4606
0.710961	2.8666	1.807025	3.0842	2.903089	3.4784
0.740584	2.8707	1.836648	3.0907	2.932713	3.4947
0.770207	2.8765	1.866272	3.0969	2.962336	3.5150
0.799831	2.8816	1.895895	3.1051	2.991959	3.5306
0.829454	2.8881	1.925518	3.1121	3.021582	3.5497
0.859077	2.8921	1.955142	3.1219	3.051206	3.5687
0.888701	2.8978	1.984765	3.1295	3.080829	3.5925
0.918324	2.9031	2.014389	3.1358	3.110453	3.6110
0.947947	2.9082	2.044012	3.1433	3.140076	3.6360
0.977571	2.9129	2.073635	3.1520	3.169699	3.6619
1.007194	2.9181	2.103259	3.1607	3.199323	3.6886
1.036818	2.9240	2.132882	3.1688	3.228946	3.7134
1.066441	2.9292	2.162505	3.1787	3.258569	3.7406

<b>Çizelge 4.3.19. (Devam)</b>					
<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>	<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>	<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>
3.288193	3.7696	4.591621	10.5222	5.895048	11.1183
3.317816	3.7979	4.621244	10.5555	5.924672	11.1277
3.347440	3.8321	4.650867	10.5758	5.954295	11.1338
3.377063	3.8714	4.680491	10.6059	5.983918	11.1418
3.406686	3.9137	4.710114	10.6276	6.013542	11.1464
3.436310	3.9582	4.739738	10.6495	6.043165	11.1548
3.465933	4.0109	4.769361	10.6691	6.072789	11.1603
3.495556	4.0688	4.798984	10.6952	6.102412	11.1668
3.525180	4.1312	4.828608	10.7131	6.132035	11.1743
3.554803	4.2134	4.858231	10.7287	6.161659	11.1789
3.584426	4.3089	4.887854	10.7478	6.191282	11.1854
3.614050	4.4345	4.917477	10.7657	6.220905	11.1926
3.643673	4.5773	4.947101	10.7799	6.250529	11.1969
3.673297	4.8175	4.976724	10.7973	6.280152	11.2019
3.702920	5.2217	5.006347	10.8140	6.309775	11.2087
3.732543	5.9251	5.035971	10.8302	6.339399	11.2157
3.762167	6.4945	5.065594	10.8430	6.369022	11.2192
3.791790	6.9831	5.095218	10.8575	6.398646	11.2249
3.821413	7.2715	5.124841	10.8696	6.428269	11.2320
3.851037	7.5124	5.154465	10.8834	6.457892	11.2398
3.880660	7.6904	5.184088	10.8960	6.487516	11.2394
3.910284	7.8759	5.213711	10.9099	6.517139	11.2497
3.939907	8.0302	5.243335	10.9211	6.546763	11.2549
3.969530	8.2060	5.272958	10.9315	6.576386	11.2561
3.999153	8.3855	5.302581	10.9400	6.606009	11.2660
4.028777	8.5894	5.332205	10.9526	6.635633	11.2693
4.058400	8.7858	5.361828	10.9613	6.665256	11.2753
4.088024	9.0337	5.391451	10.9729	6.694879	11.2792
4.117647	9.2704	5.421075	10.9833	6.724503	11.2792
4.147270	9.4831	5.450698	10.9941	6.754126	11.2919
4.176894	9.6573	5.480321	11.0040	6.783749	11.2936
4.206517	9.7981	5.509945	11.0145	6.813372	11.2971
4.236140	9.9054	5.539568	11.0237	6.842996	11.3036
4.265764	9.9967	5.569192	11.0311	6.872619	11.3046
4.295387	10.0717	5.598815	11.0397	6.902242	11.3087
4.325010	10.1388	5.628439	11.0473	6.931866	11.3154
4.354634	10.1999	5.658062	11.0566	6.961489	11.3157
4.384257	10.2566	5.687685	11.0670	6.991113	11.3235
4.413880	10.3032	5.717309	11.0746	7.020736	11.3272
4.443504	10.3507	5.746932	11.0825	7.050360	11.3335
4.473127	10.3887	5.776555	11.0877	7.079983	11.3363
4.502751	10.4280	5.806179	11.0994	7.109606	11.3404
4.532374	10.4579	5.835801	11.1000	7.139230	11.3433
4.561997	10.4933	5.865425	11.1131	7.168853	11.3478

Çizelge 4.3.19. (Devam)					
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
7.198476	11.3520	7.405840	11.3791	7.613204	11.4027
7.228100	11.3560	7.435463	11.3842	7.642827	11.4078
7.257723	11.3606	7.465087	11.3843	7.672450	11.4095
7.287346	11.3640	7.494710	11.3895	7.702074	11.4136
7.316970	11.3653	7.524334	11.3940	7.731696	11.4154
7.346593	11.3708	7.553957	11.3958	7.761320	11.4206
7.376216	11.3743	7.583580	11.4004	7.790943	11.4229



Şekil 4.3.12. 118d Bileşiğine ait mL-pH grafiği



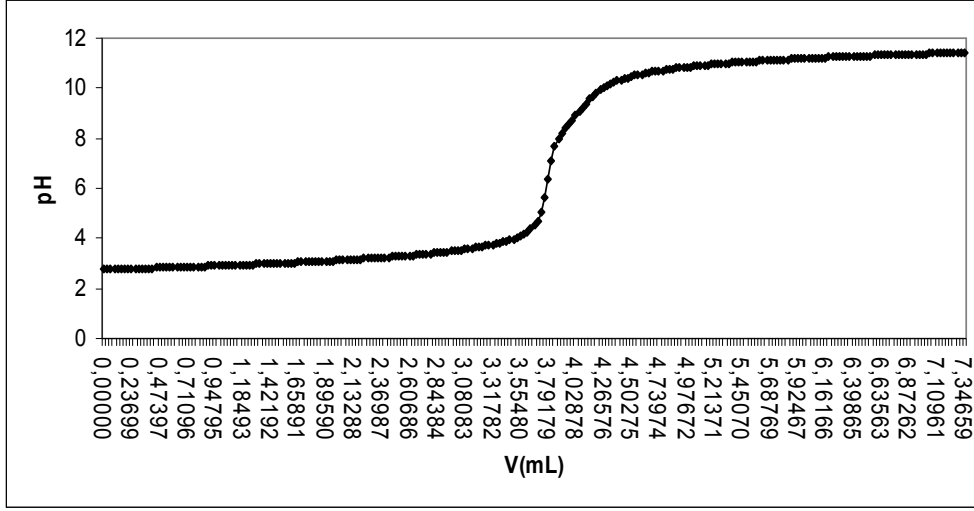
Şekil 4.3.13. 118d Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi

<b>Çizelge 4.3.20. 118d Bileşiminin pKa değerleri</b>		
pKa <sub>1</sub>	pKa <sub>2</sub>	pKa <sub>3</sub>
11.083	8.140	3.214

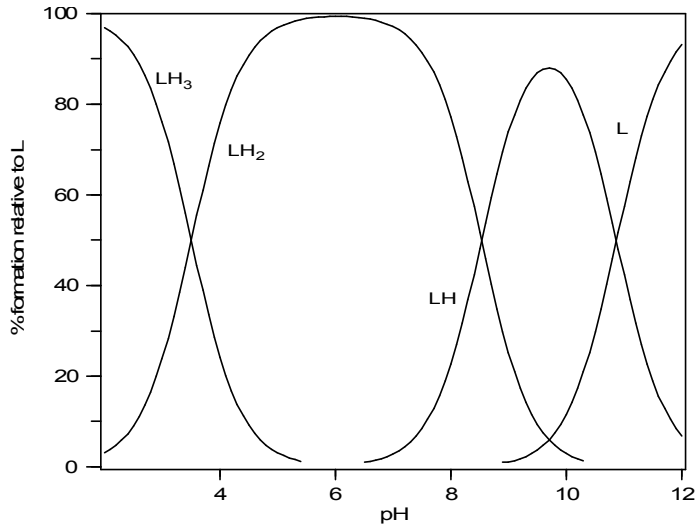
<b>Çizelge 4.3.21. 118f Bileşimine ait titrasyon verileri</b>					
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
0.000000	2.7561	1.096064	2.9268	2.192129	3.1740
0.029623	2.7560	1.125688	2.9321	2.221752	3.1839
0.059247	2.7591	1.155311	2.9372	2.251375	3.1932
0.088870	2.7631	1.184934	2.9424	2.280999	3.2019
0.118493	2.7671	1.214558	2.9478	2.310622	3.2099
0.148117	2.7713	1.244181	2.9535	2.340245	3.2203
0.177740	2.7769	1.273804	2.9599	2.369869	3.2296
0.207364	2.7810	1.303428	2.9650	2.399492	3.2400
0.236987	2.7862	1.333051	2.9703	2.429116	3.2499
0.266610	2.7903	1.362675	2.9761	2.458739	3.2620
0.296234	2.7949	1.392298	2.9819	2.488362	3.2713
0.325857	2.7990	1.421921	2.9876	2.517985	3.2829
0.355480	2.8036	1.451545	2.9946	2.547609	3.2939
0.385104	2.8082	1.481168	3.0009	2.577232	3.3037
0.414727	2.8139	1.510791	3.0062	2.606856	3.3154
0.444350	2.8186	1.540415	3.0120	2.636479	3.3285
0.473974	2.8238	1.570038	3.0183	2.666102	3.3414
0.503597	2.8273	1.599662	3.0241	2.695726	3.3535
0.533220	2.8319	1.629285	3.0310	2.725349	3.3651
0.562844	2.8366	1.658908	3.0391	2.754972	3.3784
0.592467	2.8417	1.688531	3.0449	2.784596	3.3922
0.622091	2.8464	1.718155	3.0507	2.814219	3.4079
0.651714	2.8517	1.747778	3.0570	2.843843	3.4235
0.681337	2.8563	1.777402	3.0652	2.873466	3.4392
0.710961	2.8614	1.807025	3.0728	2.903089	3.4548
0.740584	2.8656	1.836648	3.0802	2.932713	3.4715
0.770207	2.8696	1.866272	3.0872	2.962336	3.4866
0.799831	2.8748	1.895895	3.0941	2.991959	3.5045
0.829454	2.8801	1.925518	3.1011	3.021582	3.5225
0.859077	2.8858	1.955142	3.1092	3.051206	3.5427
0.888701	2.8904	1.984765	3.1167	3.080829	3.5619
0.918324	2.8950	2.014389	3.1248	3.110453	3.5809
0.947947	2.8997	2.044012	3.1329	3.140076	3.6018
0.977571	2.9055	2.073635	3.1405	3.169699	3.6244
1.007194	2.9101	2.103259	3.1497	3.199323	3.6498
1.036818	2.9165	2.132882	3.1572	3.228946	3.6765
1.066441	2.9210	2.162505	3.1653	3.258569	3.7054

<b>Çizelge 4.3.21. (Devam)</b>					
<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>	<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>	<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>
3.288193	3.7308	4.591621	10.5641	5.895048	11.1709
3.317816	3.7592	4.621244	10.5954	5.924672	11.1776
3.347440	3.7875	4.650867	10.6243	5.954295	11.1846
3.377063	3.8135	4.680491	10.6491	5.983918	11.1909
3.406686	3.8466	4.710114	10.6728	6.013542	11.1955
3.436310	3.8888	4.739738	10.6911	6.043165	11.2041
3.465933	3.9351	4.769361	10.7195	6.072789	11.2105
3.495556	3.9832	4.798984	10.7367	6.102412	11.2169
3.525180	4.0376	4.828608	10.7593	6.132035	11.2232
3.554803	4.0961	4.858231	10.7784	6.161659	11.2290
3.584426	4.1660	4.887854	10.7968	6.191282	11.2348
3.614050	4.2494	4.917477	10.8141	6.220905	11.2399
3.643673	4.3606	4.947101	10.8298	6.250529	11.2451
3.673297	4.5052	4.976724	10.8465	6.280152	11.2532
3.702920	4.6852	5.006347	10.8615	6.309775	11.2595
3.732543	5.0131	5.035971	10.8753	6.339399	11.2642
3.762167	5.6366	5.065594	10.8927	6.369022	11.2682
3.791790	6.3894	5.095218	10.9060	6.398646	11.2739
3.821413	7.0941	5.124841	10.9199	6.428269	11.2798
3.851037	7.6680	5.154465	10.9320	6.457892	11.2861
3.880660	7.9603	5.184088	10.9446	6.487516	11.2912
3.910284	8.1927	5.213711	10.9572	6.517139	11.2966
3.939907	8.3873	5.243335	10.9700	6.546763	11.3016
3.969530	8.5601	5.272958	10.9809	6.576386	11.3050
3.999153	8.7222	5.302581	10.9925	6.606009	11.3097
4.028777	8.8910	5.332205	11.0011	6.635633	11.3149
4.058400	9.0607	5.361828	11.0128	6.665256	11.3202
4.088024	9.2300	5.391451	11.0236	6.694879	11.3264
4.117647	9.3934	5.421075	11.0328	6.724503	11.3310
4.147270	9.5506	5.450698	11.0437	6.754126	11.3346
4.176894	9.6937	5.480321	11.0524	6.783749	11.3403
4.206517	9.8138	5.509945	11.0634	6.813372	11.3450
4.236140	9.9257	5.539568	11.0740	6.842996	11.3485
4.265764	10.0262	5.569192	11.0815	6.872619	11.3548
4.295387	10.1030	5.598815	11.0889	6.902242	11.3594
4.325010	10.1688	5.628439	11.0975	6.931866	11.3628
4.354634	10.2312	5.658062	11.1079	6.961489	11.3681
4.384257	10.2883	5.687685	11.1159	6.991113	11.3703
4.413880	10.3397	5.717309	11.1235	7.020736	11.3774
4.443504	10.3876	5.746932	11.1305	7.050360	11.3796
4.473127	10.4250	5.776555	11.1385	7.079983	11.3842
4.502751	10.4666	5.806179	11.1472	7.109606	11.3876
4.532374	10.5007	5.835801	11.1533	7.139230	11.3941
4.561997	10.5343	5.865425	11.1611	7.168853	11.3970

Çizelge 4.3.21. (Devam)					
V(mL)	pH	V(mL)	pH	V(mL)	pH
7.198476	11.4008	7.257723	11.4089	7.316970	11.4153
7.228100	11.4057	7.287346	11.4107	7.346593	11.4190



Şekil 4.3.14. 118f Bileşiğine ait mL-pH grafiği



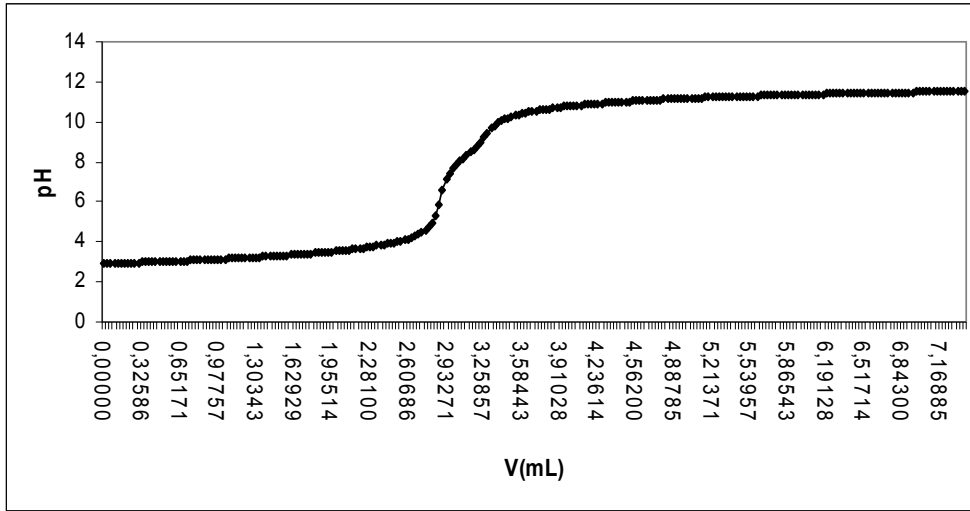
Şekil 4.3.15. 118f Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi

Çizelge 4.3.22. 118f Bileşiğinin pKa değerleri		
pKa <sub>1</sub>	pKa <sub>2</sub>	pKa <sub>3</sub>
10.868	8.531	3.504

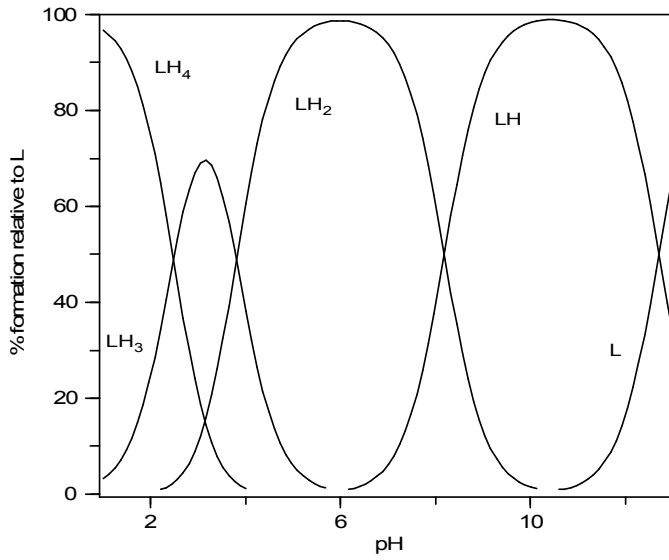
<b>Çizelge 4.3.23. 118j</b> Bileşimine ait titrasyon verileri					
<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>	<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>	<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>
0.000000	2.9172	1.303428	3.2331	2.606856	4.1620
0.029623	2.9194	1.333051	3.2424	2.636479	4.2181
0.059247	2.9258	1.362675	3.2534	2.666102	4.2864
0.088870	2.9311	1.392298	3.2609	2.695726	4.3669
0.118493	2.9380	1.421921	3.2743	2.725349	4.4652
0.148117	2.9432	1.451545	3.2841	2.754972	4.5741
0.177740	2.9484	1.481168	3.2968	2.784596	4.7321
0.207364	2.9542	1.510791	3.3084	2.814219	4.9461
0.236987	2.9612	1.540415	3.3183	2.843843	5.3126
0.266610	2.9675	1.570038	3.3322	2.873466	5.8918
0.296234	2.9728	1.599662	3.3409	2.903089	6.5946
0.325857	2.9797	1.629285	3.3531	2.932713	7.0930
0.355480	2.9849	1.658908	3.3680	2.962336	7.4503
0.385104	2.9918	1.688531	3.3802	2.991959	7.6850
0.414727	2.9975	1.718155	3.3924	3.021582	7.8419
0.444350	3.0051	1.747778	3.4085	3.051206	8.0211
0.473974	3.0108	1.777402	3.4201	3.080829	8.1702
0.503597	3.0178	1.807025	3.4364	3.110453	8.3326
0.533220	3.0241	1.836648	3.4491	3.140076	8.4977
0.562844	3.0317	1.866272	3.4641	3.169699	8.6341
0.592467	3.0380	1.895895	3.4797	3.199323	8.8068
0.622091	3.0445	1.925518	3.4983	3.228946	9.0013
0.651714	3.0520	1.955142	3.5127	3.258569	9.2584
0.681337	3.0583	1.984765	3.5324	3.288193	9.4633
0.710961	3.0646	2.014389	3.5474	3.317816	9.6673
0.740584	3.0728	2.044012	3.5665	3.347440	9.8301
0.770207	3.0809	2.073635	3.5869	3.377063	9.9483
0.799831	3.0868	2.103259	3.6049	3.406686	10.0331
0.829454	3.0891	2.132882	3.6297	3.436310	10.1193
0.859077	3.1023	2.162505	3.6481	3.465933	10.1850
0.888701	3.1104	2.192129	3.6719	3.495556	10.2336
0.918324	3.1186	2.221752	3.6939	3.525180	10.2983
0.947947	3.1267	2.251375	3.7170	3.554803	10.3524
0.977571	3.1342	2.280999	3.7425	3.584426	10.4005
1.007194	3.1405	2.310622	3.7690	3.614050	10.4413
1.036818	3.1493	2.340245	3.8015	3.643673	10.4801
1.066441	3.1579	2.369869	3.8332	3.673297	10.5177
1.096064	3.1661	2.399492	3.8617	3.702920	10.5510
1.125688	3.1753	2.429116	3.8964	3.732543	10.5776
1.155311	3.1852	2.458739	3.9310	3.762167	10.6133
1.184934	3.1938	2.488362	3.9687	3.791790	10.6389
1.214558	3.2036	2.517985	4.0115	3.821413	10.6567
1.244181	3.2117	2.547609	4.0613	3.851037	10.6868
1.273804	3.2217	2.577232	4.1030	3.880660	10.7115



<b>Çizelge 4.3.23. (Devam)</b>					
<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>	<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>	<b>V(mL)</b>	<b>pH</b>
3.910284	10.7329	5.213711	11.2254	6.517139	11.4344
3.939907	10.7561	5.243335	11.2305	6.546763	11.4380
3.969530	10.7758	5.272958	11.2374	6.576386	11.4413
3.999153	10.7934	5.302581	11.2427	6.606009	11.4457
4.028777	10.8118	5.332205	11.2492	6.635633	11.4484
4.058400	10.8311	5.361828	11.2544	6.665256	11.4523
4.088024	10.8424	5.391451	11.2602	6.694879	11.4545
4.117647	10.8616	5.421075	11.2666	6.724503	11.4593
4.147270	10.8759	5.450698	11.2711	6.754126	11.4617
4.176894	10.8915	5.480321	11.2765	6.783749	11.4639
4.206517	10.9049	5.509945	11.2816	6.813372	11.4691
4.236140	10.9205	5.539568	11.2866	6.842996	11.4726
4.265764	10.9326	5.569192	11.2925	6.872619	11.4755
4.295387	10.9464	5.598815	11.3000	6.902242	11.4784
4.325010	10.9597	5.628439	11.3034	6.931866	11.4813
4.354634	10.9706	5.658062	11.3081	6.961489	11.4840
4.384257	10.9863	5.687685	11.3145	6.991113	11.4886
4.413880	10.9966	5.717309	11.3191	7.020736	11.4920
4.443504	11.0058	5.746932	11.3238	7.050360	11.4944
4.473127	11.0168	5.776555	11.3295	7.079983	11.4956
4.502751	11.0247	5.806179	11.3341	7.109606	11.4991
4.532374	11.0341	5.835801	11.3387	7.139230	11.5037
4.561997	11.0493	5.865425	11.3434	7.168853	11.5067
4.591621	11.0568	5.895048	11.3473	7.198476	11.5105
4.621244	11.0671	5.924672	11.3508	7.228100	11.5130
4.650867	11.0775	5.954295	11.3571	7.257723	11.5163
4.680491	11.0868	5.983918	11.3624	7.287346	11.5175
4.710114	11.0971	6.013542	11.3681	7.316970	11.5217
4.739738	11.1038	6.043165	11.3710	7.346593	11.5227
4.769361	11.1125	6.072789	11.3752	7.376216	11.5244
4.798984	11.1220	6.102412	11.3784	7.405840	11.5297
4.828608	11.1293	6.132035	11.3819	7.435463	11.5325
4.858231	11.1376	6.161659	11.3865	7.465087	11.5337
4.887854	11.1460	6.191282	11.3931	7.494710	11.5371
4.917477	11.1483	6.220905	11.3960	7.524334	11.5413
4.947101	11.1611	6.250529	11.4000	7.553957	11.5428
4.976724	11.1685	6.280152	11.4033	7.583580	11.5453
5.006347	11.1779	6.309775	11.4073	7.613204	11.5494
5.035971	11.1848	6.339399	11.4121	7.642827	11.5498
5.065594	11.1905	6.369022	11.4166	7.672450	11.5539
5.095218	11.1969	6.398646	11.4207	7.702074	11.5568
5.124841	11.2033	6.428269	11.4218	7.731696	11.5592
5.154465	11.2094	6.457892	11.4276	7.761320	11.5585
5.184088	11.2183	6.487516	11.4311	7.790943	11.5631



Şekil 4.3.16. 118j Bileşiğine ait mL-pH grafiği



Şekil 4.3.17. 118j Bileşiğinin HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi

Çizelge 4.3.24. 118j Bileşiğinin pKa değerleri			
pKa <sub>1</sub>	pKa <sub>2</sub>	pKa <sub>3</sub>	pKa <sub>4</sub>
12.700	8.180	3.800	2.476

## 5. TARTIŞMA

### 5.1 Tiyohidantoin-Pirolidin Türevi Bileşiklerin Sentezi İçin Gerekli Bileşikler

#### 5.1.1 Pirolidin Türevi Bileşikler

Arilaminokarbotiyol pirolidin bileşiklerinin sentezinde kullanılan yeni pirolidin türevi bileşiklerin (**114c,i,j**) yapıları <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR, MS ve elementel analiz gibi analitik tekniklerle aydınlatıldı. Pirolidin türevi yeni bileşiklere ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS spektrumları EK-1’de verilmiştir.

#### 5.1.2. Arilaminokarbotiyol Pirolidin Türevi Bileşikler

Fused yapıda pirolidin halkası bulunduran tiyohidantoin bileşiklerinin sentezinde kullanılacak olan ve çalışma grubumuz tarafından daha önceden yapıları aydınlatılan bazı arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşikler (**116a,b 116d-g**), literatürde belirtildiği şekilde (123-128) sentezlenip yapıları FT-IR, <sup>1</sup>H-NMR ve erime noktası tayini ile doğrulandı. Yeni arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşikler ise (**116c, 116h-j, 117**) literatürde belirtilen metotların (123-128) modifikasyonu sonucu sentezlenip, yapıları <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR, MS ve elementel analiz gibi analitik tekniklerle aydınlatıldı. Arilaminokarbotiyol pirolidin türevi yeni bileşiklere ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS spektrumları EK-2’de verilmiştir.

### 5.1.3. Fused Yapıda Bisiklik Tiyohidantoin-Pirolidin Türevi Bileşikler

Bu çalışmada, biyolojik olarak aktif pirolidin ve 2-tiyohidantoin yapısı bulunduran, fused yapıda bisiklik tiyohidantoin-pirolidin türevi yeni bileşiklerin (**118a-j**, **120**) sentezi yüksek verimle gerçekleştirilmiştir. Değiştirilebilir birçok süstitüe grup bulunduran ve literatürde olmayan, pirolidin halkasına fused bağlanmış tiyohidantoin türevi yeni bileşiklerin yapıları (**118a-j**, **120**) <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, <sup>2</sup>D-COSY, HMQC, FT-IR, MS ve elementel analiz gibi çeşitli analitik tekniklerle aydınlatıldı. Bileşikler iki diastereo izomer karışımı olarak elde edilmiştir. Tepkime sonucunda izomer karışımı olarak elde edilen bileşikler (**118a-j**) kolon kromatografisi ile çoğu kez her iki izomer ve bazende en azından birinin ayırımı gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerden **118a** bileşiğinin iki izomerinin ve **118j** bileşiğinin bir izomerinin yapısı ve stereokimyası yukarıda belirtilen analitik teknikler ile birlikte tek kristal X-ışını kırınımı tekniğiyle aydınlatıldı. İki izomerinin de stereokimyası, tek kristal X-ışını kırınımı yöntemi ile belirlenen **118a** bileşiğinden yararlanılarak, aynı yöntemle elde edilen **118b-i** bileşiklerinin *J* değerlerinden yararlanarak stereokimyası belirlenmiştir. Ayrıca, aynı tepkime koşullarında (metanol, reflaks) bisiklik arilaminokarbotiyol bileşiğinin **117**, sodyum metoksit ile tepkimesinden bisiklik tiyohidantoin **120** ve tiyokarbamoil pirolidin **121** türevi bileşikten oluşan ürün karışımı elde edildi. Bisiklik arilaminokarbotiyol bileşiğinin **117**, oda koşullarında sodyum metoksit ile tepkimesinden ise sadece tiyokarbamoil pirolidin bileşiğinin **121** olduğu belirlenmiştir. **120** Bileşiğinin yapısı ve stereokimyası, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, <sup>2</sup>D-COSY, HMQC, tek kristal X-ışını kırınımı, FT-IR, MS ve elementel analiz; **121** bileşiğinin yapısı ve stereokimyası ise <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, tek kristal X-ışını kırınımı, FT-IR, MS ve elementel analiz gibi çeşitli analitik tekniklerle aydınlatıldı.

### 5.1.3.1. **Z-Metil heksahidro-7a-metil-5-(2-naftalin)-1-okso-3-tiyookso-1H-pirololo [1,2-c]imidazol -6-karboksilat (Z-118a)**

Dimetil 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-2-metil-5-(naftalen-6-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (**116a**) bileşiginden çıkılarak %85 verimle, 55:45 oranında *Z:E* izomer karışımı olarak sentezlenen **118a** bileşiginin, **Z-118a** izomerinin E.N. 271-273 °C'de bozunma olarak gerçekleşmiştir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 8.03 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna ait piktir.

Ayrıca 7.83-7.76 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali dört protona karşılık gelen pik, 7.57-7.46 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali iki protona karşılık gelen pik ile 7.09 ppm'de yayvan singlet olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pikler yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 9.24 Hz olan 5.52 ppm'deki dublet pik yapıda bulunan 5-H proton pikidir. Bununla birlikte 4.15-4.05 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna ait olan piktir. İntegrali üç protona karşılık gelen ve 3.12 ppm'de singlet olarak görülen pik OCH<sub>3</sub> grubu protonlarına ait olan piktir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve *J* değerleri 12.99 ve 12.96 Hz olan, 2.92 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen pik 7-H protonuna, integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değerleri 12.96 ve 6.27 Hz olan dubletin dubleti olarak 2.19 ppm'de görülen pik ise 7-H' proton pikleridir. Singlet olarak 1.74 ppm'de görülen ve integrali üç protona karşılık gelen pik ise CH<sub>3</sub> grubunun protonlarına aittir.

**Z-118a** Bileşiginin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 180.90 ppm'de görülen pik tiyokarbonil (C=S) grubunun pikidir. 177.44 ppm ve 169.94 ppm'de görülen iki pik ise karbonil (C=O) grubunun pikleridir.

**Z-118a** Bileşiginin FT-IR spektrumunda; 3098 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2945 cm<sup>-1</sup>deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1750 ve 1731 cm<sup>-1</sup>'de görülen iki pik yapıda bulunan iki C=O grubunun, 1365 cm<sup>-1</sup>'de görülen pik ise C=S grubunun gerilme titreşim pikidir.

Bu bileşigin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 353.0 *m/z*'deki moleküler iyon piki **Z-118a** bileşiginin molekül ağırlığını doğrulamaktadır.

Bileşiğe ait  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , MS ve FT-IR spektrumları EK-3'te, tek kristal X-ışını kırınımı verileri ise EK-25'te verilmiştir.

### 5.1.3.2. *E*-Metil heksahidro-7a-metil-5-(2-naftalin)-1-okso-3-tiyookso-1*H*-pirolo [1,2-*c*]imidazol-6-karboksilat (*E*-118a)

Dimetil 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-2-metil-5-(naftalen-6-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (**116a**) bileşiğinden çıkılarak %85 verimle sentezlenen **118a** bileşiğinin, *E*-**118a** izomerinin E.N. 216-218 °C'dir.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 8.21 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna ait piktir.

Ayrıca 7.88-7.77 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali dört protona karşılık gelen pik, 7.55-7.48 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali iki protona karşılık gelen pik ile 7.22 ppm'de yayvan singlet olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pikler yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. Integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 4.02 Hz olan 5.66 ppm'deki dublet pik yapıda bulunan 5-H proton pikidir. Integrali üç protona karşılık gelen ve 3.81 ppm'de singlet olarak görülen pik OCH<sub>3</sub> grubu protonlarına ait olan piktir. Bununla birlikte 3.55-3.49 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna ait olan piktir. Integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değerleri 13.44 ve 10.38 Hz olan, 2.74 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen pik 7-H protonuna, integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değerleri 13.41 ve 2.07 Hz olan dubletin dubleti olarak 2.54 ppm'de görülen pik ise 7-H' proton pikleridir. Singlet olarak 1.65 ppm'de görülen ve integrali üç protona karşılık gelen pik CH<sub>3</sub> grubunun protonlarına aittir.

*E*-**118a** Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda; 177.54 ppm'de görülen pik C=S grubunun pikidir. 175.37 ppm ve 172.90 ppm'de görülen iki pik ise C=O grubunun pikleridir.

*E*-**118a** Bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3056 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2803 cm<sup>-1</sup>deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1751 ve 1729 cm<sup>-1</sup>'de görülen iki pik yapıda bulunan iki C=O grubunun, 1351 cm<sup>-1</sup>'de görülen pik ise C=S grubun gerilme titreşim pikidir.

Bu bileşiğin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 352.9  $m/z$ ' deki moleküler iyon piki **E-118a** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , MS ve FT-IR spektrumları EK-4'te, tek kristal X-ışını kırınımı verileri ise EK-26'te verilmiştir.

### 5.1.3.3. **Z-Metil 7a-fenil-hekzahidro-5-(4-klorofenil)-1-okso-3-tiyookso-1H-pirololo [1,2-c]imidazol-6-karboksilat (Z-118b)**

Dimetil 1-((4-metoksibenzamido)karbo-*N*-tiyol)-5-(4-klorofenil)-2-fenil pirolidin-2,4-dikarboksilat (**116b**) bileşiğinden çıkılarak %78 verimle 67:33 oranında *Z:E* izomer karışımı olarak sentezlenen **118b** bileşiğinin, **Z-118b** izomerinin E.N. 243-245 °C'de bozunma olarak gerçekleşmiştir.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 8.14 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna ait piktir.

Ayrıca 7.61-7.08 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali dokuz protona karşılık gelen pik yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve  $J$  değeri 9.24 Hz olan 5.42 ppm'deki dublet pik yapıda bulunan 5-H proton pikidir. Bununla birlikte 3.68-3.58 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna ait olan piktir. İntegrali üç protona karşılık gelen ve 3.27 ppm'de singlet olarak görülen pik  $\text{OCH}_3$  grubu protonlarına ait olan piktir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve  $J$  değerleri 12.9 ve 12.93 Hz olan, 3.05 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen pik 7-H, integrali bir protona karşılık gelen ve  $J$  değerleri 12.72 ve 5.82 Hz olan dubletin dubleti olarak 2.59 ppm'de görülen pik ise 7-H' protonuna ait olan piklerdir.

**Z-118b** Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda; 178.98 ppm'de görülen pik C=S grubunun pikidir. 172.77 ppm ve 168.77 ppm'de görülen iki pik ise C=O grubunun pikleridir.

**Z-118b** Bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3213  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik N-H ve 2902  $\text{cm}^{-1}$  deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1727  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen pik yapıda bulunan C=O grubunun, 1363  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen pik ise C=S grubunun gerilme titreşim pikidir.

Bu bileşiğin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 398.8 ve 400.9  $m/z$ 'deki moleküler iyon pikleri **Z-118b** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , MS ve FT-IR spektrumları EK-5'te verilmiştir.

#### 5.1.3.4. *E*-Metil 7a-fenil-hekzahidro-5-(4-klorofenil)-1-okso-3-tiyookso-1*H*-pirolo [1,2-*c*]imidazol-6-karboksilat (*E*-118b)

Dimetil 1-((4-metoksibenzamido)karbo-*N*-tiyol)-5-(4-klorofenil)-2-fenil piroolidin-2,4-dikarboksilat (**116b**) bileşiğinden çıkılarak %78 verimle sentezlenen **118b** bileşiğinin, *E*-**118b** izomerinin E.N. 192-194 °C'dir.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 8.15 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna ait piktir.

Ayrıca 7.60-7.18 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali dokuz protona karşılık gelen pik yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve  $J$  değeri 2.07 Hz olan 5.77 ppm'deki dublet pik yapıda bulunan 5-H proton pikidir. Bununla birlikte 3.27-3.21 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna ait olan piktir. İntegrali üç protona karşılık gelen ve 3.21 ppm'de singlet olarak görülen pik  $\text{OCH}_3$  grubu protonlarına ait olan piktir. Multipler olarak 3.27-3.11 ppm aralığında görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 7-H, integrali bir protona karşılık gelen ve  $J$  değerleri 13.05 ve 8.55 Hz olan, 2.91 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen pik ise 7-H' protonuna ait olan piklerdir.

**E-118b** Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda; 178.49 ppm'de görülen pik C=S grubunun pikidir. 172.80 ppm ve 170.82 ppm'de görülen iki pik ise C=O grubunun pikleridir.

**E-185b** Bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3266  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik N-H ve 2937  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1743  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen pik yapıda bulunan C=O grubunun, 1354  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen pik ise C=S grubunun gerilme titreşim pikidir.



Bu bileşiğin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 398.9, 400.9  $m/z$ 'deki moleküler iyon pikleri **E-118b** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , MS ve FT-IR spektrumları EK-6'da verilmiştir.

#### 5.1.3.5. **Z-7a-fenil-6-(fenilsülfonil)-5-(4-klorofenil)-hekzahidro-3-tiyooksopirolo [1,2-c]imidazol-1-on (Z-118c)**

Metil 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-5-(4-klorofenil)-2-fenil-4-(fenilsülfonil) piroolidin-2-karboksilat (**116c**) bileşiğinden çıkılarak %93 verimle 80:20 oranında *Z:E* izomer karışımı olarak sentezlenen **118c** bileşiğinin, **Z-118c** izomerinin E.N. 219-221 °C'de bozunma olarak gerçekleşmiştir.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 8.37 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna ait piktir.

Ayrıca 7.74-6.94 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali on dört protona karşılık gelen pik yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 8.16 Hz olan 5.50 ppm'deki dublet pik yapıda bulunan 5-H proton pikidir. Bununla birlikte 4.27-4.18 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna ait olan piktir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve *J* değerleri 13.14 ve 12.09 Hz olan, 3.06 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen pik 7-H, integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değerleri 11.91 ve 5.25 Hz olan, 2.81 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen pik ise 7-H' protonuna ait olan piklerdir.

**Z-118c** Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda; 178.82 ppm'de görülen pik C=S grubunun, 172.49 ppm'de görülen pik ise C=O grubunun pikidir.

**Z-118c** Bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3202  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik N-H ve 2922  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1751  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen pik yapıda bulunan C=O grubunun, 1368  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen pik ise, C=S gerilme titreşim pikidir.

Bu bileşiğin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 480.8 ve 482.8  $m/z$ 'deki moleküler iyon piki **Z-118c** bileşiğinin molekül ağırlığını

doğrulamaktadır. Bileşiğe ait  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^2\text{D-COSY}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , DEPT, FT-IR ve MS spektrumları EK-7’de verilmiştir.

#### 5.1.3.6. *E-7a-Fenil-6-(fenilsülfolil)-5-(4-klorofenil)-hekzahidro-3-tiyooksopirolo [1,2-c]imidazol-1-on (E-118c)*

Metil 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-5-(4-klorofenil)-2-fenil-4-(fenilsülfolil) piroolidin-2-karboksilat (**116c**) bileşiğinden çıkılarak %93 verimle sentezlenen **118c** bileşiğinin, *E-118c* izomerinin E.N. 168-170 °C’dir.  $^1\text{H-NMR}$  spektrumunda 8.29 ppm’de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna ait piktir.

Ayrıca 7.61-6.88 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali on dört protona karşılık gelen pik yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 5.88 Hz olan 5.25 ppm’deki dublet pik yapıda bulunan 5-H proton pikidir. Bununla birlikte 4.19-4.12 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna ait olan piktir. Multipler olarak 3.26-3.08 ppm aralığında görülen ve integrali üç protona karşılık gelen pik 7-H ve 7-H’ protonlarına aittir.

*E-118c* Bileşiğinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumunda; 178.48 ppm’de görülen pik C=S grubunun, 173.13 ppm’deki pik ise C=O grubunun pikidir.

C=O grubunun,  $1354\text{ cm}^{-1}$ ’de görülen pik ise C=S grubunun gerilme titreşim pikidir

*E-118c* Bileşiğinin FT-IR spektrumunda;  $3221\text{ cm}^{-1}$ ’deki pik N-H ve  $2957\text{ cm}^{-1}$ ’deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca  $1720\text{ cm}^{-1}$ ’de görülen pik yapıda bulunan C=O grubunun,  $1293\text{ cm}^{-1}$ ’de görülen pik ise, C=S gerilme titreşim pikidir.

Bu bileşiğin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 480.8 ve 482.8 *m/z*’deki moleküler iyon piki *E-118c* bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^2\text{D-COSY}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , DEPT, FT-IR ve MS spektrumları EK-8’de verilmiştir.

### 5.1.3.7. **Z-Metil heksahidro-5,7a-difenil-1-okso-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (Z-118d)**

Dimetil 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-2,5-difenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (**116d**) bileşiginden çıkılarak %85 verimle ve 54:46 oranında *Z:E* izomer karışımı olarak sentezlenen **118d** bileşiginin, **Z-118d** izomerinin E.N. 199-201 °C'dir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 8.23 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna ait piktir.

Ayrıca 7.62-7.32 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integralleri sekiz protona karşılık gelen pikler ile 7.15 ppm'de yayvan singlet olarak görülen ve integrali iki protona karşılık gelen pik yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. Integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 9.18 Hz olan 5.44 ppm'deki dublet pik yapıda bulunan 5-H proton pikidir. Bununla birlikte 3.68-3.58 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna ait olan piktir. Integrali üç protona karşılık gelen ve 3.22 ppm'de singlet olarak görülen pik OCH<sub>3</sub> grubu protonlarına ait olan piktir. Integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değerleri 12.93 ve 12.84 Hz olan 3.10 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen pik 7-H, integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değerleri 12.66 ve 5.76 Hz olan dubletin dubleti olarak 2.58 ppm'de görülen pik ise 7-H' proton pikleridir.

**Z-118d** Bileşiginin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 179.22 ppm'de görülen pik C=S grubunun pikidir. 173.06 ppm ve 168.96 ppm'de görülen iki pik ise C=O grubunun pikleridir.

**Z-118d** Bileşiginin FT-IR spektrumunda; 3190 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2937 cm<sup>-1</sup> deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1722 cm<sup>-1</sup>'de görülen pik C=O grubunun, 1378 cm<sup>-1</sup>'de görülen pik ise C=S grubunun gerilme titreşim pikidir.

Bu bileşigin ES tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 367.3 *m/z*' deki moleküler iyon piki **Z-118d** bileşiginin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-9'da verilmiştir.

### 5.1.3.8. *E*-Metil heksahidro-5,7a-difenil-1-okso-3-tiyookso-1*H*-pirolo[1,2-*c*]imidazol-6-karboksilat (*E*-118d)

Dimetil 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-2,5-difenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (**116d**) bileşiginden çıkılarak sentezlenen **118d** bileşiginin, **Z-118d** ile birlikte izole edilen *E*-**118d** izomerinin E.N. 189-191 °C'dir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 7.97 ppm'deki integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna ait piklerdir.

Ayrıca 7.63-7.25 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integralleri on protona karşılık gelen pikler yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 1.92 Hz olan 5.80 ppm'deki dublet pik 5-H pikidir. Bununla birlikte 3.75-3.59 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna ait olan piktir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 9.06 Hz olan yayvan dublet pik 7-H pikidir. İntegrali üç protona karşılık gelen ve 3.21 ppm'de singlet olarak görülen pik OCH<sub>3</sub> grubuna ait olan piktir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve *J* değerleri 12.99 ve 8.46 Hz olan 2.96 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen diğer pik 7-H' protonuna ait olan piktir.

*E*-**118d** Bileşiginin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 178.71 ppm'de görülen pik C=S grubunun, 171.05 ppm ve 168.96 ppm'de görülen iki pik ise C=O grubunun pikleridir.

*E*-**118d** Bileşiginin FT-IR spektrumunda; 3213 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2950 cm<sup>-1</sup>'deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1725 cm<sup>-1</sup>'de C=O, 1383 cm<sup>-1</sup>'de, C=S grubunun pikleri görülmektedir.

Bu bileşigin ES tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 367.2 *m/z*'deki moleküler iyon piki *E*-**118d** bileşiginin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-10'da verilmiştir.

### 5.1.3.9. **Z-Metil heksahidro-7a-fenil-5-(2-naftalin)-1-okso-3-tiyookso-1H-pirolol[1,2-c imidazol-6-karboksilat (Z-118e)**

Dimetil 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-5-(naftalen-6-il)-2-fenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (**116e**) bileşiğinden çıkılarak %89 verimle ve 50:50 oranında *Z:E* izomer karışımı olarak sentezlenen **118e** bileşiğinin, **Z-118e** izomerinin E.N. 139-141 °C'de bozunma olarak gerçekleşmiştir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 7.93 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna ait piktir.

Ayrıca 7.85-7.81 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali dört protona karşılık gelen pik, 7.66-7.62 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali üç protona karşılık gelen pik ile 7.56-7.43 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali beş protona karşılık gelen pikler yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 9.21 Hz olan 5.63 ppm'deki dublet pik yapıda bulunan 5-H proton pikidir. Bununla birlikte 3.79-3.66 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna ait olan piktir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve *J* değerleri 12.93 ve 12.84 Hz olan 3.22 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen pik 7-H protonuna ait olan piktir. İntegrali üç protona karşılık gelen ve 3.10 ppm'de singlet olarak görülen pik OCH<sub>3</sub> grubu protonlarına ait olan piktir. integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değerleri 12.66 ve 5.76 Hz olan dubletin dubleti olarak 2.64 ppm'de görülen pik ise 7-H' proton pikleridir.

**Z-118e** Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 181.04 ppm'de görülen pik C=S grubunun pikidir. 174.74 ppm ve 169.26 ppm'de görülen iki pik ise C=O grubunun pikleridir.

**Z-118e** Bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3200 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2954 cm<sup>-1</sup>deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1746 ve 1701 cm<sup>-1</sup>'de görülen iki pik yapıda bulunan iki C=O grubunun, 1362 cm<sup>-1</sup>'de görülen pik ise C=S grubunu gerilme titreşim pikidir.

Bu bileşiğin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 414.9 *m/z*'deki moleküler iyon piki **Z-118e** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-11'de verilmiştir.

### 5.1.3.10. *E*-Metil heksahidro-7a-fenil-5-(2-naftalin)-1-okso-3-tiyookso-1*H*-pirolo [1,2-*c*]imidazol -6-karboksilat (*E*-118e)

Dimetil 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-5-(naftalen-6-il)-2-fenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (**116e**) bileşiginden çıkılarak %89 verimle *Z*:*E* izomer karışımı olarak sentezlenen **118e** bileşiginin, **Z-118e** ile birlikte izole edilen **E-118e** izomerinin E.N. 236-238 °C'de bozunma olarak gerçekleşmiştir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 10.50 ppm'deki integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna ait piklerdir.

Ayrıca 8.03-7.35 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integralleri on iki protona karşılık gelen pikler yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. Integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 2.13 Hz olan 5.87 ppm'deki dublet pik 5-H pikidir. Bununla birlikte 3.77-3.68 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna ait olan piktir. Integrali üç protona karşılık gelen ve 3.32-3.12 ppm aralığında multipler olarak görülen pik 7-H ve 7-H' protonlarına ait olan piktir. Integrali üç protona karşılık gelen ve 3.22 ppm'de singlet olarak görülen pik yapıda bulunan OCH<sub>3</sub> grubunun proton pikleridir.

**E-118e** Bileşiginin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 181.04 ppm'de görülen pik C=S grubunun, 174.75 ppm ve 169.26 ppm'de görülen iki pik ise C=O grubunun pikleridir.

**E-118e** Bileşiginin FT-IR spektrumunda; 3198 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2945 cm<sup>-1</sup>'deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1757 ve 1725 cm<sup>-1</sup>'de görülen pikler yapıda bulunan iki C=O grubunun, 1364 cm<sup>-1</sup>'de görülen pik, C=S grubunun gerilme titreşim pikidir.

Bu bileşigin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 414.9 *m/z*'deki moleküler iyon piki **E-118e** bileşiginin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-12'de verilmiştir.

### 5.1.3.11. *Z*-Metil 7a-benzil-hekzahidro-5-(4-metoksifenil)-1-okso-3-tiyookso-1*H*-pirolo[1,2-*c*]imidazol-6-karboksilat (*Z*-118f)

Dimetil 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-2-benzil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (**116f**) bileşiğinden çıkılarak %81 verimle ve 67:33 oranında *Z:E* izomer karışımı olarak sentezlenen **118f** bileşiğinin, *Z*-**118f** izomerinin E.N. 191-193 °C'dir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 7.82 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna ait piktir.

Ayrıca 7.37-6.79 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali dokuz protona karşılık gelen pik yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 9.33 Hz olan 5.27 ppm'deki dublet pik yapıda bulunan 5-H proton pikidir. Singlet olarak görülen ve integrali üç protona karşılık gelen 3.78 ppm'deki pik OCH<sub>3</sub> grubunun proton pikidir. Bununla birlikte 3.73-3.65 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna ait olan piktir. İntegrali üç protona karşılık gelen ve 3.25 ppm'de singlet olarak görülen pik fenil halkasına bağlı OCH<sub>3</sub> grubu protonlarına ait olan piktir. İntegralleri birer protona karşılık gelen, 3.24 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 13.5 Hz olan pik 8-H, 3.15 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 13.47 Hz olan diğer pik ise 8-H' protonuna ait olan piklerdir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve *J* değerleri 13.05 ve 13.02 Hz olan, 2.88 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen pik 7-H protonuna, integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değerleri 13.17 ve 6.57 Hz olan dubletin dubleti olarak 2.26 ppm'de görülen pik ise 7-H' proton pikleridir.

*Z*-**118f** Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 179.60 ppm'de görülen pik C=S grubunun pikidir. 174.49 ppm ve 169.33 ppm'de görülen iki pik ise C=O grubunun pikleridir.

*Z*-**118f** Bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3137 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2938, 2838 cm<sup>-1</sup> deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1737 cm<sup>-1</sup>'de C=O grubunun, 1351 cm<sup>-1</sup>'de ise C=S grubunun gerilme titreşim pikleri görülmektedir.

Bu bileşiğin ES tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 409.0 *m/z*' deki moleküler iyon piki *Z*-**118f** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-13'te verilmiştir.

### 5.1.3.12. *E*-Metil 7a-benzil-hekzahidro-5-(4-metoksifenil)-1-okso-3-tiyookso-1*H*-pirolo[1,2-*c*]imidazol-6-karboksilat (*E*-118f)

Dimetil 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-2-benzil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (**116f**) bileşiğinden çıkılarak %81 verimle ve *Z:E* izomer karışımı olarak sentezlenen **118f** bileşiğinin, **Z-118f** ile birlikte izole edilen **E-118f** izomerinin E.N. 129-131 °C'dir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 7.75 ppm'deki integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna ait piklerdir.

Ayrıca 7.39-6.78 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integralleri dokuz protona karşılık gelen pikler yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. Integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 4.53 Hz olan 5.50 ppm'deki dublet pik 5-H pikidir. Integrali üç protona karşılık gelen ve singlet olarak görülen pik OCH<sub>3</sub> grubu protonların pikidir. Bununla birlikte 3.53-3.47 ppm aralığında multipler olarak görülen pik 6-H protonuna ait olan piktir. Integrali iki protona karşılık gelen ve 3.26-3.13 ppm aralığında multipler olarak görülen pik 8-H ve 8-H' protonlarının pikidir. Singlet olarak 3.15 ppm'de görülen integrali üç protona karşılık gelen pik fenil halkasına bağlı OCH<sub>3</sub> grubunun protonlarına aittir. Integrali bir protona karşılık gelen ve 2.76 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen, *J* değerleri 13.59 ve 10.02 Hz olan pik 7-H proton pikidir. Integrali bir protona karşılık gelen ve 2.58 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen *J* değerleri 13.59 ve 2.67 Hz olan pik 7-H' proton pikidir.

**E-118f** Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 180.32 ppm'de görülen pik C=S grubunun, 175.28 ppm ve 173.00 ppm'de görülen iki pik ise C=O grubunun pikleridir.

**E-118f** Bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3158 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2943, 2840 cm<sup>-1</sup> deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Bununla birlikte 1736 cm<sup>-1</sup> de C=O grubunun, 1347 cm<sup>-1</sup> de C=S grubunun gerilme titreşim pikleri görülmektedir.

Bu bileşiğin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 409.0 *m/z*' deki moleküler iyon piki **E-118f** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-14'te verilmiştir.



### 5.1.3.13. Z-Metil 7a-benzil-hekzahidro-1-okso-5-fenil-3-tiyookso-1H-pirololo[1,2-c]imidazol-6-karboksilat (Z-118g)

Dimetil 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-2-benzil-5-fenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (**116g**) bileşiğinden çıkılarak %83 verimle ve 75:25 oranında *Z:trans* izomer karışımı olarak sentezlenen **118g** bileşiğinin, **Z-118g** izomerinin E.N. 202-204 °C'dir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 8.03 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna ait piktir.

Ayrıca 7.30-7.02 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali on protona karşılık gelen pik yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 9.36 Hz olan 5.30 ppm'deki dublet pik yapıda bulunan 5-H proton pikidir. Bununla birlikte 3.77-3.67 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna ait olan piktir. İntegralleri birer protona karşılık gelen, 3.26 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 13.5 Hz olan pik 8-H, 3.17 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 13.59 Hz olan diğer pik ise 8-H' protonuna ait piklerdir. Singlet olarak görülen ve integrali üç protona karşılık gelen 3.20 ppm'deki pik OCH<sub>3</sub> grubunun proton pikidir. İntegrali iki protona karşılık gelen ve *J* değerleri 13.11 ve 13.02 Hz olan dubletin dubleti olarak görülen pik 7-H, integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değerleri 13.23 ve 6.57 Hz olan dubletin dubleti olarak 2.27 ppm'de görülen pik ise 7-H' proton pikleridir.

**Z-118g** Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 179.70 ppm'de görülen pik C=S grubunun pikidir. 174.62 ppm ve 169.25 ppm'de görülen iki pik ise C=O grubunun pikleridir.

**Z-118g** Bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3156 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2948 cm<sup>-1</sup>deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Bununla birlikte 1738 cm<sup>-1</sup>'de görülen iki pik yapıda bulunan C=O grubunun, 1349 cm<sup>-1</sup>'de görülen pik ise C=S grubunun pikidir.

Bu bileşiğin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 378.9 *m/z*'deki moleküler iyon piki **Z-118g** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>2</sup>D-COSY, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, HMQC, FT-IR ve MS spektrumları EK-15'te verilmiştir.

#### 5.1.3.14. *E*-Metil 7a-benzil-hekzahidro-1-okso-5-fenil-3-tiyookso-1*H*-pirolo[1,2-*c*]imidazol-6-karboksilat (*E*-118g)

Dimetil 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-2-benzil-5-fenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (**116g**) bileşiğinden çıkılarak %83 verimle ve *Z:E* izomer karışımı olarak sentezlenen **118g** bileşiğinin, **Z-118g** ile birlikte izole edilen **E-118g** izomerinin E.N. 183-185 °C'dir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 7.90 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet amid N-H protonuna ait piktir.

Ayrıca 7.39-7.01 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integralleri on protona karşılık gelen pikler yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. Integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 3.99 Hz olan 5.58 ppm'deki dublet pik 5-H pikidir. Integrali üç protona karşılık gelen ve 3.83 ppm'de singlet olarak görülen pik OCH<sub>3</sub> grubunun proton pikidir. Bununla birlikte 3.54-3.49 ppm aralığında multipler olarak görülen pik 6-H protonuna ait olan piktir. Integrali iki protona karşılık gelen ve 3.27-3.10 ppm aralığında multipler olarak görülen pik 8-H ve 8-H' protonlarının pikidir. Integrali bir protona karşılık gelen ve 2.77 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen, *J* değerleri 13.59 ve 10.35 Hz olan pik 7-H proton pikidir. Integrali bir protona karşılık gelen ve 2.62 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen *J* değerleri 13.59 ve 2.19 Hz olan pik ise 7-H' proton pikidir.

**E-118g** Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 178.34 ppm'de görülen pik C=S grubunun, 174.22 ppm ve 173.03 ppm'de görülen iki pik ise C=O gruplarının pikleridir.

**E-118g** Bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3238 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2954, 2924 cm<sup>-1</sup> deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1728 cm<sup>-1</sup> de görülen pik yapıda bulunan C=O grubunun, 1351 cm<sup>-1</sup> de görülen pik ise, C=S grubunun gerilme titreşim pikidir.

Bu bileşiğin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 378.9 *m/z*' deki moleküler iyon piki **E-118g** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>2</sup>D-COSY, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, FT-IR ve MS spektrumları EK-16'da verilmiştir.

### 5.1.3.15. **Z-5-Fenil-6-(fenilsülfolil)-7a-((1H-indol-3-il)metil)-hekzahidro-3-tiyookso pirolo[1,2-c]imidazol-1-on (Z-118h)**

Metil 2-((1H-indol-3-il)metil)-1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-5-fenil-4-(fenilsülfolil)pirolidin-2-karboksilat (**116h**) bileşiginden çıkılarak %74 verimle ve 50:50 oranında *Z:E* izomer karışımı olarak sentezlenen **118h** bileşiginin, **Z-118h** izomerinin E.N. 259-262 °C aralığında bozunma şeklinde gerçekleşti. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 10.40 ve 10.27 ppm'de integralleri birer protona karşılık gelen yayvan singlet pikler amid ve indol N-H protonlarına ait piklerdir.

Ayrıca 7.78-7.77 ppm aralığında integrali bir protona, 7.60-7.51 ppm ve 7.43-7.40 ppm aralıklarında integralleri üçer protona karşılık gelen multipler pikler aromatik protonlara aittir. Bunun yanı sıra 7.25-7.10 ppm aralığında integrali beş protona ve 7.02-6.97 ppm aralığında integrali üç protona karşılık gelen multipler pikler aromatik protonlara ait olan diğer piklerdir. Integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 8.16 Hz olan 5.30 ppm'deki dublet pik yapıda bulunan 5-H proton pikidir. Bununla birlikte 4.61-4.52 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna ait olan piktir. Integralleri birer protona karşılık gelen, 3.46 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 14.31 Hz olan pik 8-H, 3.40 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 14.43 Hz olan diğer pik ise 8-H' protonuna aittir. Multipler olarak 2.95-2.82 ppm aralığında görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 7-H, 2.43 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen, *J* değerleri 12.21 ve 5.88 Hz olan dubletin dubleti olarak görülen pik ise 7-H' protonuna aittir.

**Z-118h** Bileşiginin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 179.46 ppm'de görülen pik C=S grubunun, 175.79 ppm'de görülen iki pik ise C=O grubunun pikleridir.

**Z-118h** Bileşiginin FT-IR spektrumunda; 3402, 3389 cm<sup>-1</sup>'deki pikler yapıda bulunan iki N-H gerilme titreşim pikleridir. 2955, 2922 cm<sup>-1</sup> deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Bununla birlikte 1727 cm<sup>-1</sup>'de C=O grubunun, 1358 cm<sup>-1</sup>'de ise C=S grubunun gerilme titreşim pikleri görülmektedir.

Bu bileşigin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 502.3 *m/z*' deki moleküler iyon piki **Z-118h** bileşiginin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-17'de verilmiştir.

**5.1.3.16. E-5-Fenil-6-(fenilsülfolil)-7a-((1H-indol-3-il)metil)-hekzahidro-3-tiyo oksopirolo[1,2-c]imidazol-1-on (E-118h)**

Metil 2-((1H-indol-3-il)metil)-1-((benzamido)karbo-N-tiyol)-5-fenil-4-(fenilsülfolil) pirolidin-2-karboksilat (**116h**) bileşiginden çıkılarak %74 verimle ve *Z:E* izomer karışımı olarak sentezlenen **118h** bileşiginin, **Z-118h** ile birlikte izole edilen **E-118h** izomerinin E.N. 228-230 °C'de bozunma olarak gerçekleşmiştir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 10.19 ve 9.91 ppm'de integralleri birer protona karşılık gelen yayvan singlet olarak görülen pikler amid N-H ve indol N-H protonlarına aittir.

Ayrıca 7.90-6.97 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integralleri on beş protona karşılık gelen pikler yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 6.75 Hz olan 5.37 ppm'deki dublet pik 5-H protonuna aittir. Bununla birlikte 4.70-4.63 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna ait olan piktir. İntegrali iki protona karşılık gelen ve 3.52-3.37 ppm aralığında multipler olarak görülen pik 8-H ve 8-H' protonlarına ait olan piktir. Benzer şekilde integrali iki protona karşılık gelen 3.14-2.76 ppm aralığında multipler olarak görülen diğer pik ise 7-H ve 7-H' protonlarına aittir.

**E-118h** Bileşiginin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 181.26 ppm'de görülen pik C=S grubunun, 175.74 ppm'de görülen pik ise C=O grubunun pikidir.

**E-118h** Bileşiginin FT-IR spektrumunda; 3358 ve 3280 cm<sup>-1</sup>'deki pikler N-H, 2933 cm<sup>-1</sup> deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1753 cm<sup>-1</sup> de görülen pik yapıda bulunan C=O grubunun, 1374 cm<sup>-1</sup> de görülen pik ise C=S grubunun gerilme titreşim pikidir.

Bu bileşigin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 502.3 *m/z*' deki moleküler iyon piki **E-118h** bileşiginin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-18'de verilmiştir.

### 5.1.3.17. **Z-7a-Benzil-hekzahidro-6-(metilsülfonil)-5-fenil-3-tiyooksopirolo[1,2-c]imidazol-1-on (Z-118i)**

Metil 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-2-benzil-4-(metilsülfonil)-5-fenilpirolidin-2-karboksilat (**116i**) bileşiğinden çıkılarak %72 verimle ve 85:15 oranında *Z:E* izomer karışımı olarak sentezlenen **118i** bileşiğinin, **Z-118i** izomerinin E.N. 151-153 °C'dir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 7.44-7.14 ppm aralığında multiyet olarak görülen ve integrali on bir protona karşılık pik aromatik protonlar ile amid N-H protonuna aittir.

Ayrıca integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 6.47 Hz olan 5.44 ppm'deki dublet pik yapıda bulunan 5-H proton pikidir. Multiyet olarak 4.19-4.12 ppm aralığında görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna aittir. İntegralleri birer protona karşılık gelen, 3.74 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 13.83 Hz olan pik 8-H, 3.24 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 13.83 Hz olan diğer pik ise 8-H' protonlarına ait olan piklerdir. İntegrali iki protona karşılık gelen ve 2.94-2.80 ppm aralığında multiyet olarak görülen pik 7-H ve 7H' proton pikleridir. Singlet olarak 2.75 ppm'de görülen ve integrali üç protona karşılık gelen pik SCH<sub>3</sub> grubunun protonlarının pikidir.

**Z-118i** Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 177.51 ppm'de görülen pik C=S grubunun, 173.60 ppm'deki pik ise C=O grubunun pikidir.

**Z-118i** Bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3239 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2924 cm<sup>-1</sup>deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1742 cm<sup>-1</sup>'de C=O grubunun, 1378 cm<sup>-1</sup>'de C=S grubunun gerilme titreşim pikleri görülmektedir.

Bu bileşiğin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 398.9 *m/z*'deki moleküler iyon piki **Z-118i** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-19'da verilmiştir.

**5.1.3.18. E-7a-Benzil-hekzahidro-6-(metilsülfolil)-5-fenil-3-tiyookspirolo[1,2-c]imidazol-1-on (E-118i)**

Metil 1-((benzamido)sülfolilenmetil)-2-benzil-4-(metilsülfolil)-5-fenilpirolidin-2-karboksilat (**116i**) bileşiginden çıkılarak %72 verimle ve *Z:E* izomer karışımı olarak sentezlenen **118i** bileşiginin, **Z-118i** ile birlikte izole edilen **E-118i** izomerinin E.N. 162-164 °C'dir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 7.95 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna aittir.

Ayrıca 7.44-7.13 ppm aralığında multipler olarak görülen ve integrali on protona karşılık pik aromatik protonlara aittir. Integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 3.6 Hz olan 5.44 ppm'deki dublet pik yapıda bulunan 5-H proton pikidir. Multipler olarak 3.98-3.85 ppm aralığında görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna aittir. İntegralleri birer protona karşılık gelen, 3.31 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 13.53 Hz olan pik 8-H, 3.22 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 13.38 Hz olan diğerk pik ise 8-H' protonlarına ait olan piklerdir. Integrali bir protona karşılık gelen ve 2.94-2.80 ppm aralığında multipler olarak görülen pik 7-H ve 2.59 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen, *J* değerleri 12.48 ve 5.82 Hz olan pik ise 7H' protonuna ait olan piklerdir. Singlet olarak 2.02 ppm'de görülen ve integrali üç protona karşılık gelen pik SCH<sub>3</sub> grubunun protonlarının pikidir.

**E-118i** bileşiginin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 180.26 ppm'de görülen pik C=S grubunun, 174.11 ppm de görülen pik ise C=O grubunun pikleridir.

**E-118i** bileşiginin FT-IR spektrumunda; 3239 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H, 2924 cm<sup>-1</sup> deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1742 cm<sup>-1</sup>'de görülen pik yapıda bulunan C=O grubunun, 1384 cm<sup>-1</sup>'de görülen pik ise C=S grubunun gerilme titreşim pikidir.

Bu bileşigin ES tekniğı kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 401.1 *m/z*' deki moleküler iyon piki **E-118i** bileşiginin moleköl ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-20'de verilmiştir.

### 5.1.3.19. *Z*-Metil 7a-benzil-hekzahidro-1-okso-5-(piridin-3-il)-3-tiyookso-1*H*-pirolo [1,2-*c*]imidazol-6-karboksilat (*Z*-118j)

Dimethyl 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-2-benzil-5-(piridin-3-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (**116j**) bileşiginden çıkılarak %91 verimle ve 3:1 oranında *Z:E* izomer karışımı olarak sentezlenen **118j** bileşiginin, *Z*-118j izomerinin E.N. 236-238 °C'de bozunma olarak gerçekleşmiştir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 11.45 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna aittir.

Ayrıca integrali bir protona karşılık gelen, *J* değerleri 1.44 ve 1.44 Hz olan 8.39 ppm'deki dubletin dubleti; integrali bir protona karşılık gelen 8.27 ppm'deki yayvan singlet ve integrali yedi protona karşılık gelen 7.29-7.14 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. Integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 9.36 Hz olan 5.26 ppm'deki dublet pik yapıda bulunan 5-H proton pikidir. Multipler olarak 3.81-3.71 ppm aralığında görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna aittir. Integrali üç protona karşılık gelen ve 3.13 ppm' singlet olarak görülen pik OCH<sub>3</sub> grubunun protonlarına karşılık gelmektedir. Integrali iki protona karşılık gelen, 2.98 ppm'de yayvan singlet olarak görülen pik 8-H ve 8-H' protonlarına aittir. Integrali bir protona karşılık gelen, ve *J* değerleri 13.2 ve 12.9 Hz olan, 2.69 ppm'deki dubletin dubleti pik 7-H, integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değerleri 13.2 ve 6.57 Hz olan, 2.19 ppm'deki dubletin dubleti pik ise 7H' protonuna aittir.

*Z*-118j Bileşiginin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 181.12 ppm'de görülen pik C=S grubuna, 175.63 ve 169.78 ppm'de görülen iki pik ise C=O grubuna ait olan piklerdir.

*Z*-118j Bileşiginin FT-IR spektrumunda; 3143 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2939 cm<sup>-1</sup> deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Bununla birlikte 1736 cm<sup>-1</sup> de görülen pik C=O grubuna ait, 1349 cm<sup>-1</sup> de ise C=S grubuna ait gerilme titreşim pikleri görülmektedir.

Bu bileşigin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 379.9 *m/z*' deki moleküler iyon piki *Z*-118j bileşiginin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-21'de, tek kristal X-ışını kırınımı verileri ise EK-27'da verilmiştir.

**5.1.3.20. *E*-Metil 7a-benzil-hekzahidro-1-okso-5-(piridin-3-il)-3-tiyookso-1*H*-pirolo [1,2-*c*]imidazol-6-karboksilat (*E*-118j)**

Dimethyl 1-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-2-benzil-5-(piridin-3-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (**116j**) bileşiğinden çıkılarak %91 verimle ve *Z:E* izomer karışımı olarak sentezlenen **118j** bileşiğinin, **Z-118j** ile birlikte izole edilen **E-118j** izomerinin E.N. 216-218 °C'de bozunma olarak gerçekleşmiştir. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 11.27 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan singlet pik amid N-H protonuna aittir.

Ayrıca integrali bir protona karşılık gelen, *J* değerleri 1.96 Hz olan 8.59 ppm'deki yayvan dublet; *J* değerleri 1.56 Hz ve 1.52 Hz olan 8.46 ppm'deki dubletin dubleti ve integrali yedi protona karşılık gelen 7.27-7.17 ppm aralığında multipler olarak görülen pikler yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. Integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 6 Hz olan 5.45 ppm'deki dublet pik yapıda bulunan 5-H proton pikidir. Multipler olarak 3.81-3.68 ppm aralığında görülen ve integrali bir protona karşılık gelen pik 6-H protonuna aittir. Integrali üç protona karşılık gelen ve 3.69 ppm'de singlet olarak görülen pik OCH<sub>3</sub> grubunun proton piklerine karşılık gelmektedir. İntegralleri birer protona karşılık gelen, 3.39 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 4.05 Hz olan pik 8-H, 3.37 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 4.05 Hz olan diğer pik ise 8-H' protonlarına ait olan piklerdir. Integrali bir protona karşılık gelen ve 2.91 ppm'de *J* değeri 13.16 ve 11.00 Hz olan dubletin dubleti pik 7-H ve 2.35 ppm'de dubletin dubleti olarak görülen, *J* değerleri 13.2 ve 3.24 Hz olan pik ise 7H' protonuna ait olan piklerdir.

**E-118j** bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 179.64 ppm'de görülen pik C=S grubunun, 174.95 ve 172.57 ppm de görülen pikler ise C=O grubunun pikleridir.

**E-118j** bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 2950 cm<sup>-1</sup> deki pik alifatik, 3030 cm<sup>-1</sup> deki pik aromatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Ayrıca 1735 cm<sup>-1</sup> de görülen pik C=O grubunun, 1359 cm<sup>-1</sup> de görülen pik ise C=S grubunun gerilme titreşim pikidir.

Bu bileşiğin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 379.9 *m/z*' deki moleküler iyon piki **E-118j** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-22'de verilmiştir.



### 5.1.3.21. Metil 7-(fenilkarbamoil)-7a-((1*H*-indol-3-il)metil)-hekzahidro-1-okso-5-fenil-3-tiyookso-1*H*-pirolo[1,2-*c*]imidazol-6-karboksilat (120)

Etil 1-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-oktahidro-4,6-diookso-3,5-difenilpirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (117) bileşiginden çıkılarak %49 verimle sentezlenen 120 bileşiginin E.N. 202-205 °C aralığında bozunma şeklinde gerçekleşti. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 8.97 ve 8.20 ppm'de integralleri birer protona karşılık gelen yayvan singlet pikler amid ve indol N-H protonlarına ait piklerdir.

Ayrıca 7.75-6.93 ppm aralığında integrali on altı protona karşılık gelen multipler pik, yapıda bulunan bir NH ve aromatik protonlara ait olan piktir. integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 9.63 Hz olan 5.40 ppm'deki dublet pik yapıda bulunan 5-H proton pikidir. 4.42 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen dubletin dubleti olarak görülen, *J* değerleri 11.94 ve 9.66 Hz olan pik 6-H pikidir. İntegrali bir protona karşılık gelen, *J* değeri 11.97 Hz olan dublet pik 7-H pikidir. İntegralleri birer protona karşılık gelen, 3.60 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 14.58 Hz olan pik 8-H, 3.38 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 14.61 Hz olan diğer pik ise 8-H' protonlarına ait olan piklerdir. Bununla birlikte 3.25 ppm'de integrali üç protona karşılık gelen singlet pik OCH<sub>3</sub> grubu protonlarına ait piktir.

120 Bileşiginin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 178.32 ppm'de görülen pik C=S grubunun pikidir. 176.52, 168.61 ve 164.42 ppm'deki üç pik üç adet C=O grubunun pikleridir.

120 Bileşiginin FT-IR spektrumunda; 3404, 3327, 3198 cm<sup>-1</sup>'deki üç pik yapıda bulunan üç tane N-H grubunun pikleridir. Bununla birlikte 1746, 1719, 1684 cm<sup>-1</sup>'de görülen pikler yapıda bulunan C=O gruplarının, 1368 cm<sup>-1</sup>'de görülen pik ise C=S grubunun gerilme titreşim pikidir.

Bu bileşigin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 539.4 *m/z*' deki moleküler iyon piki 120 bileşiginin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>2</sup>D-COSY, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, HMQC, FT-IR ve MS spektrumları EK-23'te, tek kristal X-ışını kırınımı verileri ise EK-28'de verilmiştir.

#### 5.1.4. Tiyokarbamoil Pirolidin Türevi Bileşik

##### 5.1.4.1. Metil 6a-((1*H*-indol-3-il)metil)-oktahidro-4,6-diokzo-2,5-difenil-1-tiyokarbamoil pirolo[3,4-*b*]pirol-3-karboksilat (121)

Etil 1-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-((benzamido)karbo-*N*-tiyol)-oktahidro-4,6-diokso-3,5-difenilpirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (**117**) bileşiğinden çıkılarak, ısıtma işlemi uygulandığında ürün karışımı olarak elde edilen ve %24 verimle izole edilen, oda sıcaklığında ise %83 verimle sentezlenen **121** bileşiğinin E.N. 234-236 °C aralığında bozunma şeklinde gerçekleşti. <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda 11.11, 11.10 ve 10.61 ppm'de integralleri birer protona karşılık gelen yayvan singlet pikler amid ve indol N-H protonlarına ait piklerdir.

Ayrıca 7.70-7.05 ppm aralığında integrali on beş protona karşılık gelen multipler pikler, yapıda bulunan aromatik protonlara ait olan piklerdir. integrali bir protona karşılık gelen ve *J* değeri 7.80 Hz olan 5.28 ppm'deki dublet pik yapıda bulunan 2-H proton pikidir. 3.94 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen dubletin dubleti olarak görülen, *J* değerleri 7.76 ve 4.16 Hz olan pik 3-H pikidir. İntegrali bir protona karşılık gelen, *J* değeri 4.16 Hz olan 3.81 ppm'deki dublet pik 3a-H pikidir. Bununla birlikte 3.68 ppm'de integrali üç protona karşılık gelen singlet pik OCH<sub>3</sub> grubu protonlarına ait piktir. İntegralleri birer protona karşılık gelen, 3.53 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 14.72 Hz olan pik 7-H, 3.48 ppm'de dublet olarak görülen ve *J* değeri 14.76 Hz olan diğer pik ise 7-H' protonlarına ait olan piklerdir.

**121** Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 178.30 ppm'de görülen pik C=S grubunun, 174.19, 171.36 ve 169.59 ppm'deki üç pik ise yapıda bulunan C=O gruplarının pikleridir.

**121** Bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3323, 3208 cm<sup>-1</sup>'deki iki pik yapıda bulunan N-H gruplarının pikleridir. Bununla birlikte 1759, 1706, 1667 cm<sup>-1</sup>'de C=O gruplarının, 1394 cm<sup>-1</sup>'de ise C=S grubunun gerilme titreşim pikleri görülmektedir.

Bu bileşiğin ESI tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 539.4 *m/z*'deki moleküler iyon piki **121** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, FT-IR ve MS spektrumları EK-24'te, tek kristal X-ışını kırınımı verileri ise EK-29'de verilmiştir.

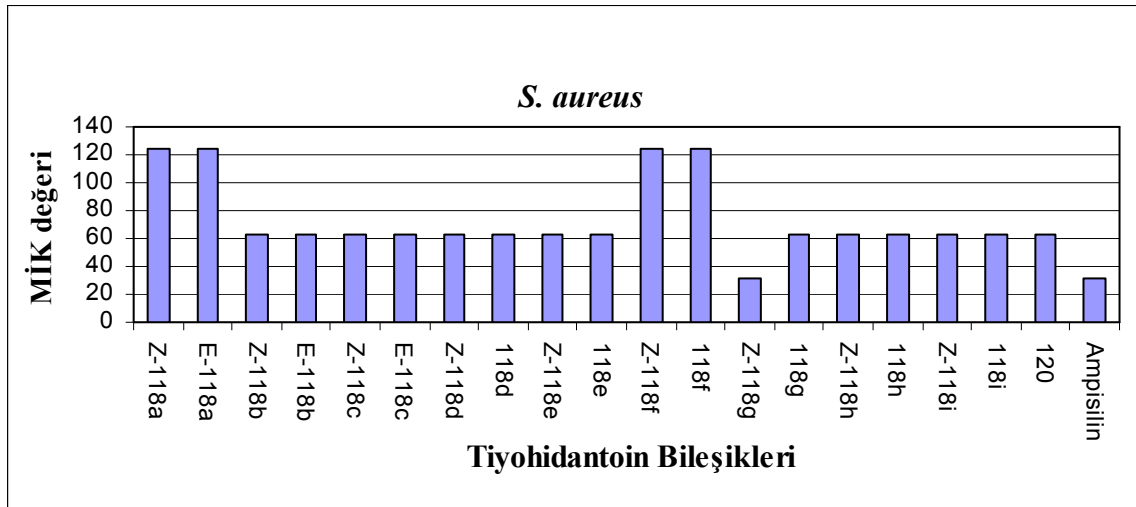
## 5.2. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin Antibakteriyel/Antifungal Testlerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada yapısında pirolidin halkası bulunduran on tane yeni tiyohidantoin türevi bileşik sentezlenip, bu bileşikler ile izole edilen izomerlerinin antimikrobiyal aktivite çalışması rapor edilmiştir. Bu bileşiklerin, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925) ve *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) gibi çeşitli Gram (+) ve *Aeromonas hydrophila* (ATCC 95080), *Escherichia coli* (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853) ve *Acinetobacter baumannii* (ATCC 02026) gibi çeşitli Gram (-) bakteriler ile antibakteriyel aktiviteleri; *Candida glabrata* (ATCC 4322) ve *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) gibi mantarlara karşı da antifungal aktiviteleri değerlendirildi.

Antibakteriyel aktivite değerlendirmeleri yapılırken, referans antibiyotik olarak seçilen ampisilin bileşiğinin MİK değeri aktivitesi, **118a-i** ve **120** nolu bileşikler ile bunların izole edilen izomerlerinin MİK değerleri ile karşılaştırıldığında, bu bileşiklerin antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları söylenebilir. Antibakteriyel aktiviteleri test edilen bileşiklerin MİK değerleri 7.81-125 µg/ml arasında olduğu gözlenmiştir.

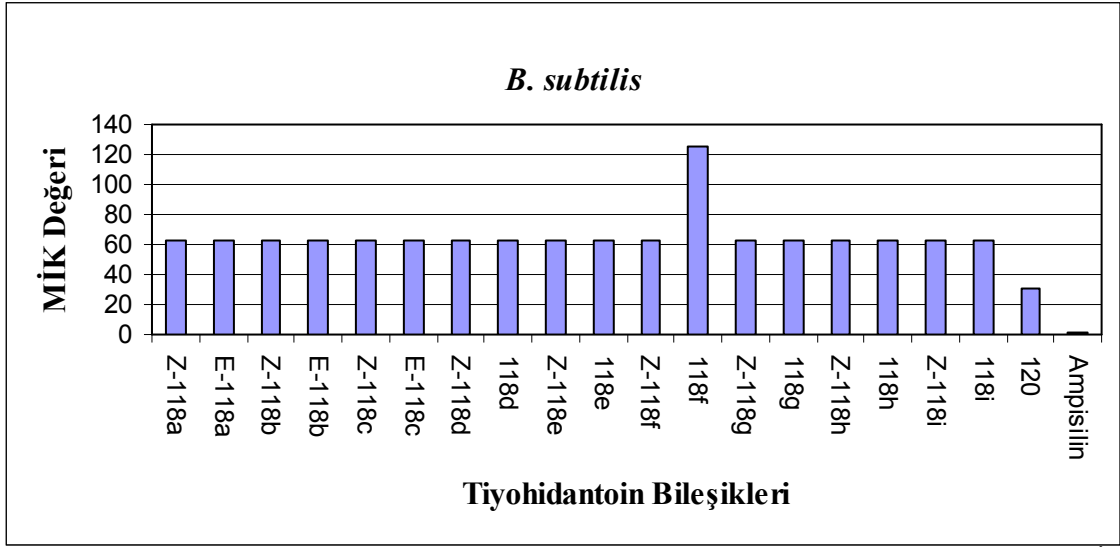
Gram (+) bakteri olan *S. aureus*'a karşı ampisilin referansının aktivitesi 31.25 µg/ml olarak gözlemlendi. Buna karşı **Z-118a**, **E-118a**, **Z-118f** ve **118f** bileşikleride 125 µg/ml, **Z-118b**, **E-118b**, **Z-118c**, **E-118c**, **Z-118d**, **118d**, **Z-118e**, **E-118e**, **118g**, **Z-118h**, **E-118h**, **Z-118i**, **118i** ve **120** bileşiklerinde ise 62.5 µg/ml'de aktivite gözlemlendi. **Z-118g** bileşiği ise 31.25 µg/ml'de etki göstererek, bu bileşiğin *S. aureus*'a karşı ampisilin kadar etkili olduğu söylenebilir (**Çizelge 4.2.1.1**). Sonuç olarak ampisilin *S. aureus* bakterisine etkisi göz önüne alındığında, pirolidin halkasının 2-tiyohidantoin bileşiğine fused yapıda bağlanmış **118a-i** ve **120** nolu türevlerinin *S. aureus* bakterisine karşı etkili olduğu söylenebilir. **118a** ve **118f** Bileşiklerin yapılarını incelediğimizde, ana iskelet olarak, pirolidin halkası ve 2-tiyohidantoin yapısının fused bağlanmış bisiklik halka sistemi olarak kabul edildiğinde; 7a karbonuna diğer süstitüentlere göre daha lipofilik bir süstitüent olan metil bağlandığında **118a** bileşiğinde aktivitenin azaldığı görülmektedir. Benzer şekilde 7a karbonunda metil grubu bağlanmamasına rağmen, 5. karbon atomuna bağlanan diğer süstitüentlerden daha lipofilik olan 4-

metoksifenil süstitüenti bağlandığında **118f** bileşiğinde aktivitenin azaldığı görülmektedir. **118g** Bileşiğinde 7a karbon atomuna benzil grubunun bağlanmasına rağmen 5. karbon atomuna fenil bağlanması ile aktivitenin daha yüksek çıkması bunu doğrulamaktadır. Altıncı karbon atomuna, metilkarboksilat, metilsülfonil ve fenilsülfonil gibi süstitüentlerin bağlanması aktivitede önemli bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 5.2.1).



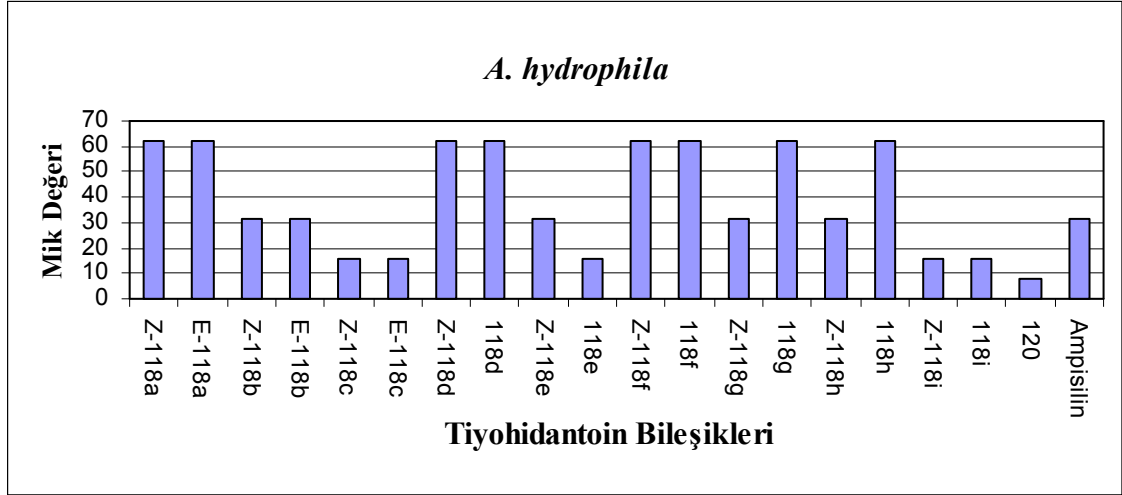
Şekil 5.2.1. Tiyohidantoin türevi bileşiklerin *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925) bakterisine karşı MİK değerleri (µg/ml)

Gram (+) bakteri olan *B. subtilis*'e karşı ampisilin referansının aktivitesi 0.9 µg/ml olarak gözlemlendi. Buna karşı **118a-i** bileşikler ile izole edilen izomerlerinin aktiviteleri 62.5 µg/ml'de, **120** bileşiğinin ise 31.25 µg/ml'de olduğu gözlemlendi (Şekil 5.2.2). Sonuç olarak, ampisilin *B. subtilis* bakterisine karşı etkisi göz önüne alındığında, **118a-i** ve **120** nolu bileşiklerin *B. subtilis* bakterisine karşı çok önemli etkilerinin olmadığı söylenebilir.



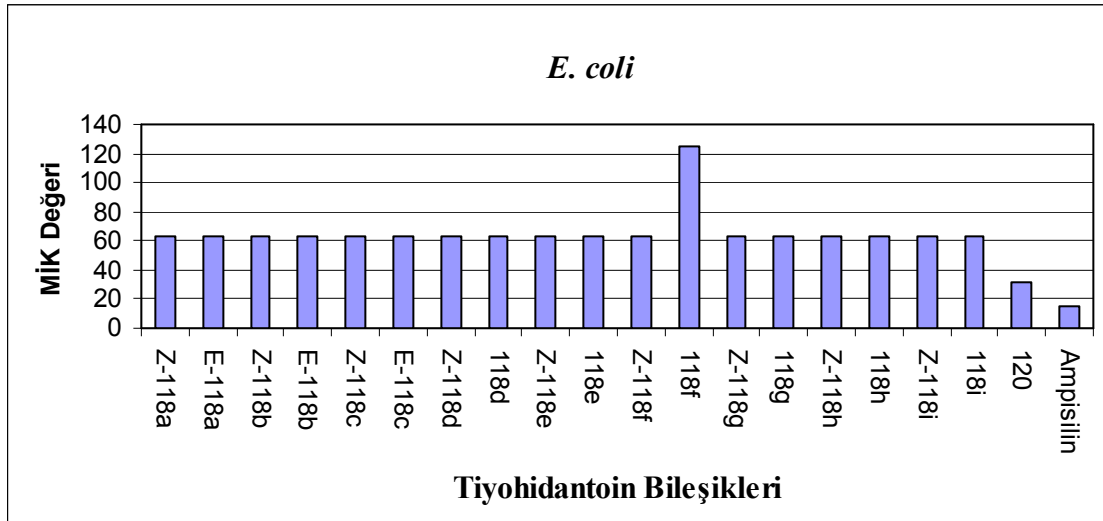
Şekil 5.2.2. Tiyohidantoin türevi bileşiklerin *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) bakterisine karşı MİK değerleri (µg/ml)

Gram (-) bakteri olan *A. hydrophila* bakterisine karşı ampisilin referansının aktivitesi 31.25 µg/ml olarak gözlemlendi. Buna karşı **120** bileşiğinin aktivitesi 7.81 µg/ml'de, **Z-118c**, **E-118c**, **118e**, **Z-118i** ve **118i** bileşiklerinin 15.62 µg/ml'de **Z-118b**, **E-118b**, **Z-118e**, **Z-118g** ve **Z-118h** bileşiklerinin 31.25 µg/ml'de ve **Z-118a**, **E-118a**, **Z-118d**, **118d**, **Z-118f**, **118f**, **118g** ve **118h** bileşiklerinde ise 62.5 µg/ml'de gözlemlendi (Şekil 5.2.3). Ampisilin bu bakteriye olan aktivitesi göz önüne alındığında, **118a-i** ve **120** nolu bileşiklerin bazıları, özellikle ampisiline göre iki kat daha fazla etki gösteren **120** bileşiği ile bir kat daha fazla etki gösteren **Z-118c**, **E-118c**, **118e**, **Z-118i** ve **118i** bileşiklerinin *A. hydrophila*'ya karşı çok önemli etkilerinin olduğu söylenebilir. **Z-118b**, **E-118b**, **Z-118e**, **Z-118g** ve **Z-118h** Bileşikleri ise ampisiline eşdeğer etki gösterirken, **Z-118a**, **E-118a**, **Z-118d**, **118d**, **Z-118f**, **118f**, **118g** ve **118h** bileşiklerinin ise bir kat daha az etki gösterdikleri gözlemlendi. Bu bileşiklerin yapılarını incelediğimizde, 7. karbon atomuna bir sübstitüentin bağlanması aktivitede önemli bir artışa neden olmuştur. Ayrıca **118b** ve **118c** bileşikleri kıyaslandığında 6. karbon atomuna metilkarboksilat yerine fenilsülfonil sübstitüentinin bağlanması aktivitede artışa neden olmuştur. Benzer şekilde **118g** ve **118i** bileşikleri kıyaslandığında 6. karbon atomuna metilkarboksilat yerine metilsülfonil sübstitüentinin bağlanması da aktivitede artışa neden olmuştur.



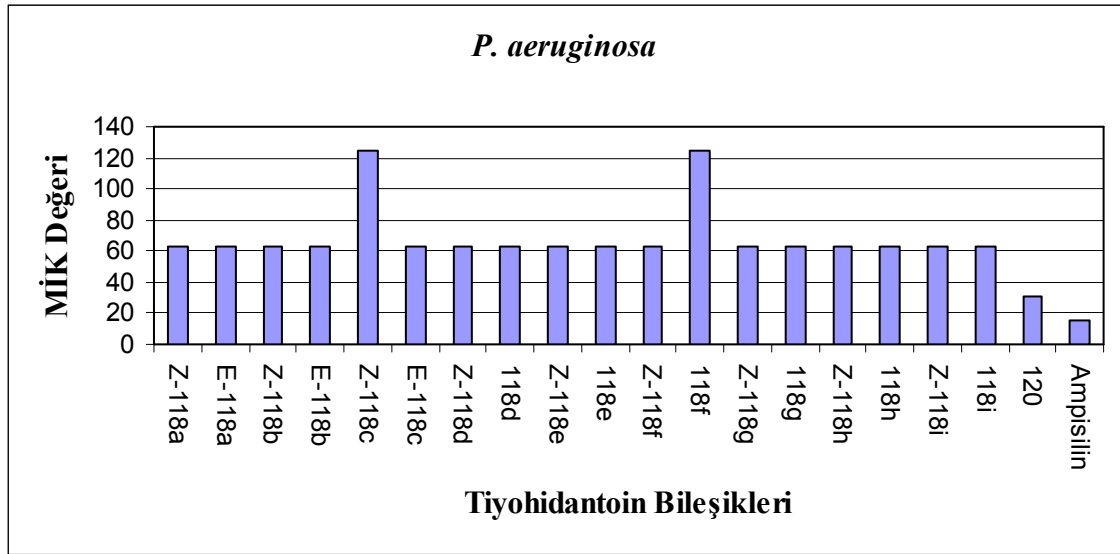
Şekil 5.2.3. Tiyohidantoin türevi bileşiklerin *Aeromonas hydrophila* (ATCC 95080) bakterisine karşı MİK değerleri (µg/ml)

Gram (-) bakteri olan *E. coli*'ye karşı ampisilin referansının aktivitesi 15.62 µg/ml olarak gözlemlendi. Buna karşı 118a-i bileşikleriyle izole edilen izomerlerinin aktiviteleri 62.5 µg/ml'de, 120 bileşiğinin ise 31.25 µg/ml'de gözlemlendi (Şekil.5.2.4). Sonuç olarak, ampisilin *E. coli* bakterisine karşı aktivitesi göz önüne alındığında, 118a-i ve 120 nolu bileşiklerin *E. coli* bakterisine karşı etkili oldukları söylenebilir.



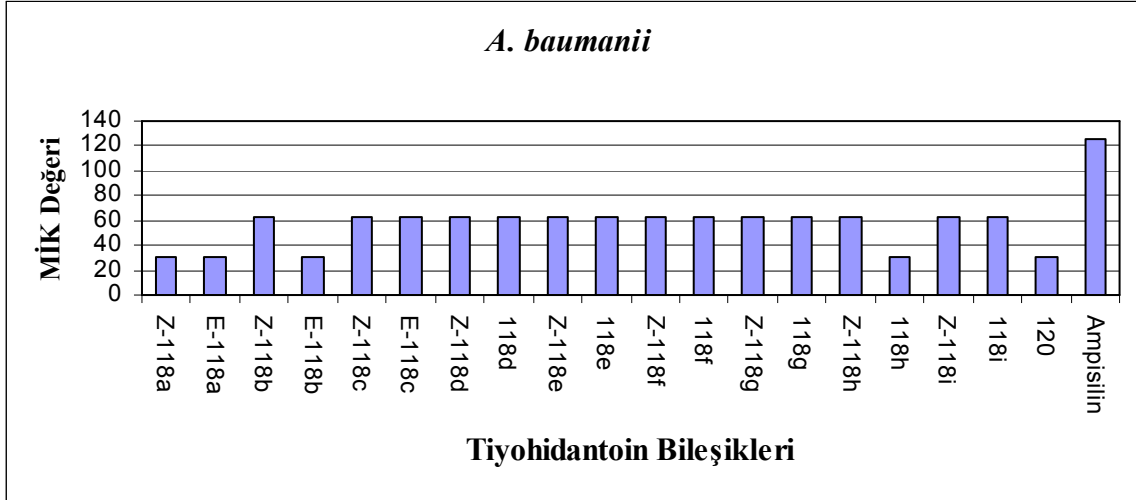
Şekil 5.2.4. Tiyohidantoin türevi bileşiklerin *Escherichia coli* (ATCC 25923) bakterisine karşı MİK değerleri (µg/ml)

Gram (-) bakteri olan *P. aeruginosa*'ya karşı ampisilin referansının aktivitesi 15.62 µg/ml olarak gözlemlendi. Buna karşı **118a-i** bileşikleriyle izole edilen izomerlerinin aktiviteleri 62.5-125 µg/ml'de, **120** bileşiğinin ise 31.25 µg/ml'de gözlemlendi (Şekil 5.2.5). Sonuç olarak, ampisilin *P. aeruginosa* bakterisine karşı etkisi göz önüne alındığında, **118a-i** ve **120** nolu bileşiklerin *P. aeruginosa* bakterisine karşı etkili oldukları söylenebilir.



Şekil 5.2.5. Tiyohidantoin türevi bileşiklerin *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853) bakterisine karşı MİK değerleri (µg/ml)

Gram (-) bakteri olan *A. baumannii* bakterisine karşı ampisilin referansının aktivitesi 125 µg/ml'de gözlemlendi. Buna karşı **118a-i** ve **120** bileşikleriyle izole edilen izomerlerinin aktiviteleri 31.25-62.5 µg/ml'de gözlemlendi (Şekil 5.2.6). Sonuç olarak *P. aeruginosa* bakterisine karşı ampisilin etkisi göz önüne alındığında, **118a-i** ve **120** nolu bileşiklerin önemli aktiviteye sahip oldukları söylenebilir. Bu bileşiklerin yapılarını incelediğimizde, **118a** ve **118e** bileşiklerinde 7a karbon atomuna fenil yerine daha lipofilik bir sübstituent olan metil grubunu bağladığımızda aktivitenin düştüğü; **118g** ve **118i** bileşiklerinin ise 6. karbon atomuna metilkarboksilat yerine metilsülfonil bağlanması aktivitede herhangi bir değişime neden olmadığı söylenebilir.

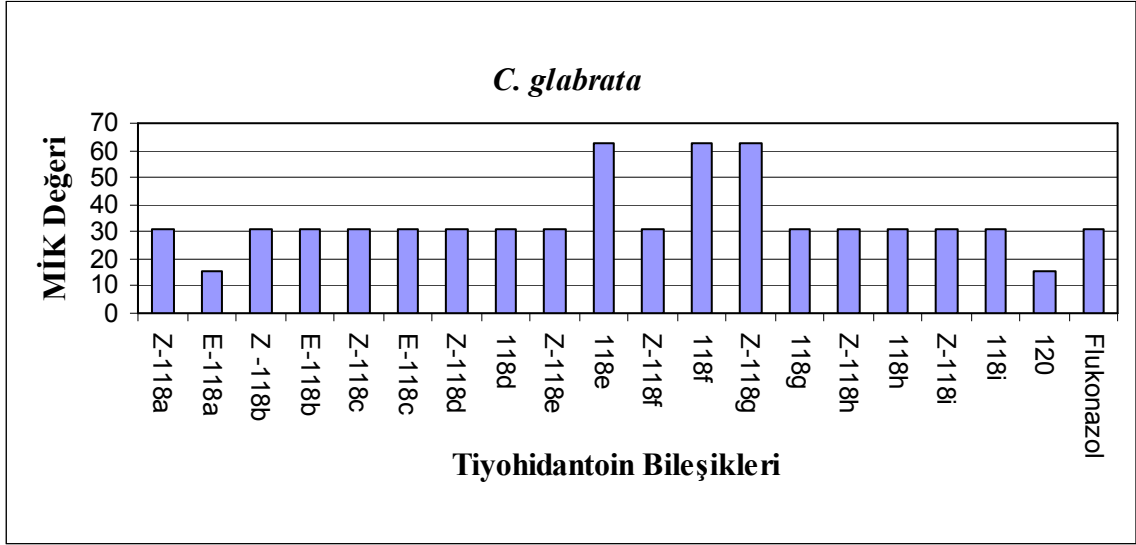


**Şekil 5.2.6.** Tiyohidantoin türevi bileşiklerin *Acinetobacter baumannii* (ATCC 02026) bakterisine karşı MİK değerleri (µg/ml)

Antifungal aktivite değerlendirmeleri yapılırken, referans antibiyotik olarak seçilen flukonazol bileşiğinin MİK değeri, **118a-i** ve **120** nolu bileşikler ile bunların izole edilen izomerlerinin MİK değerleri ile karşılaştırıldığında, antifungal etkiye sahip oldukları söylenebilir. Bu bileşikler için MİK değerleri, 15.62-62.5 µg/ml arasında gözlemlendi (**Çizelge 4.2.1.2**).

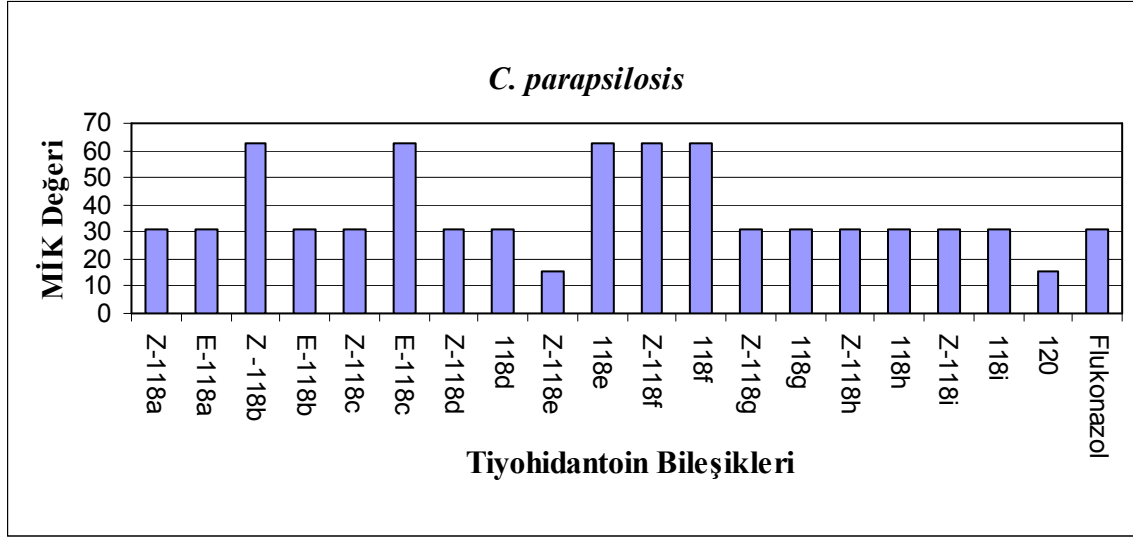
Tiyohidantoin türevi bileşiklerin (**118a-i**, **120**), *C. glabrata* mantarına karşı referans antibiyotik olarak seçilen ve 31.25 µg/ml'de antifungal aktivite gösteren flukonazol bileşiğine göre etkileri kıyaslandığında, bu bileşiklerin antifungal aktiviteye sahip oldukları söylenebilir. Bu bileşiklerin *C. glabrata*'ya karşı aktiviteleri 15.62-62.5 µg/ml'de gözlemlendi (**Şekil 5.2.7**). Bu bileşiklerden **E-118a** ve **120** bileşikleri flukonazole göre bir kat daha fazla aktivite göstererek 15.62 µg/ml'de, **Z-118a**, **Z-118b**, **E-118b**, **Z-118c**, **E-118c**, **E-118d**, **118d**, **Z-118e**, **Z-118f**, **118g**, **Z-118h**, **E-118h**, **Z-118i** ve **118i** bileşikleri ise 31.25 µg/ml'de yani flukonazol ile aynı MİK değerinde aktivite göstermektedir. **118e**, **Z-118g** ve **118f** Bileşikleri ise 62.5 µg/ml'de yani flukonazolden bir kat daha az aktivite göstermektedirler. Bu bileşikler için, ana iskelete bağlı süstituentlerin değiştirilmesinin aktivite üzerinde çok önemli bir değişikliğe neden olmadığı söylenebilir.





Şekil 5.2.7. Tiyohidantoin türevi bileşiklerin *Candida glabrata* (ATCC 4322) mantarına karşı MİK değerleri (µg/ml)

Flukonazolün, *C. parapsilosis* mantarına karşı 31.25 µg/ml'de aktivite gösterdiği gözlemlendi. Sentezlenen bileşiklerin (118a-i, 120), flukonazole en göre etkileri kıyaslandığında, bu bileşiklerin antifungal aktiviteye sahip oldukları söylenebilir. Bu bileşiklerin *C. parapsilosis*'e karşı aktiviteleri 15.62-62.5 µg/ml aralığında gözlemlendi (Şekil 5.2.8). Bu bileşiklerden **Z-118e** ve **120** bileşikleri flukonazole göre bir kat daha fazla aktivite göstererek 15.62 µg/ml'de, **Z-118a**, **E-118a**, **E-118b**, **Z-118c**, **Z-118d**, **118d**, **Z-118g**, **118g**, **Z-118h**, **118h**, **Z-118i** ve **118i** bileşikleri 31.25 µg/ml'de yani flukonazol ile aynı aktiviteyi gösterdikleri gözlemlendi. **Z-118b**, **E-118c**, **118e**, **Z-118f** ve **118f** Bileşikleri ise 62.5 µg/ml'de yani flukonazolden bir kat daha az aktivite gösterdikleri gözlemlendi. *C. glabrata* için yapılan yorumlar *C. parapsilosis* mantarı için de yapılabilir. Yani ana iskelete bağlı sübstitüentlerin değiştirilmesinin, aktivitede üzerinde çok önemli bir etkisinin olmadığı söylenebilir.



Şekil 5.2.8. Tiyohidantoin türevi bileşiklerin *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) mantarına karşı MİK değerleri (µg/ml)

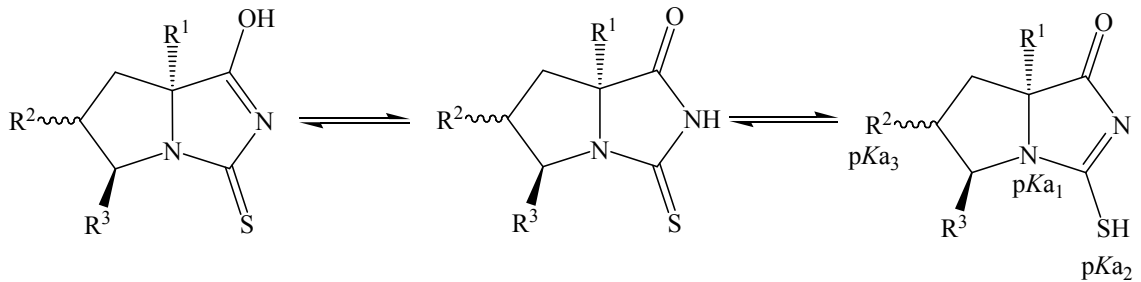
Sonuç olarak, pirolidin halkasına fused yapıda bağlanmış bisiklik tiyohidantoin türevi bileşiklerin (**118a-i**, **120**), hem bakterilere hem de mantarlara karşı antimikrobiyal aktivite gösterdikleri ve ana yapıya değişik sübstitüentlerin bağlanması ile aktivitede belirli değişikliklerin olduğu söylenebilir. Bununla birlikte **120** nolu bileşiğin, bazı bakteri ve mantar türlerine karşı diğer bileşiklere (**118a-i**) göre daha iyi aktivite göstermiştir.

### 5.3. Tiyohidantoin Türevi Bileşiklerin İyonizasyon Sabitlerinin Değerlendirilmesi

Tez çalışması kapsamında, yapıları karakterize edilen ve antimikrobiyal aktivite testleri yapılan, pirolidine fused yapıda bağlı tiyohidantoin türevi yeni bileşiklerin potansiyometrik titrasyon metoduyla iyonizasyon sabitlerinin belirlenmesi ile ilgili iki farklı çalışma yapıldı. Birinci çalışmada, çözücü olarak susuz izopropil alkol ve baz olarak TBAH kullanılarak (113-115)  $25,0 \pm 0.1$  °C de yapılan potansiyometrik titrasyon işlemleri sonucunda gerçekleştirildi. Hem tiyohidantoin türevi bileşikler hem de TBAH izopropil alkol içinde hazırlanarak titrasyon gerçekleştirildi. Her titrasyon işlemi iki defa yapılarak, elde edilen sonuçların ortalama değeri alındı.

Fused yapıda piroolidin halkası bulunduran bisiklik tiyohidantoin türevi bileşiklerin deneysel olarak pKa değerleri 12.46-10.91 arasında değişmektedir. Sentezlenen fused yapıda tiyohidantoin-piroolidin halka sistemlerinin deneysel olarak pKa değerleri ortalama, **118a**: 12.235; **118b**: 11.74; **118c**: 11.83; **118d**: 12.435; **118e**: 11.89; **118f**: 12.46; **118g**: 10.91 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte, pKa değerlerinin değişiminin, süstitüe grupların indüktif etkisinden kaynaklanabileceği ve titrasyon işlemlerinin susuz ortamda gerçekleştirilmesinden dolayı pKa sabitlerinin beklenenden biraz yüksek çıktığı söylenebilir.

Bazı tiyohidantoin türevi bileşiklerin (**118a,b,d,f,j**) etanol:su (20:80) çözücü karışımında, sodyum klorür ve hidroklorik asit varlığında, sodyum hidroksitin titrant olarak kullanılması ile 25,0±0.1 °C de gerçekleştirilen potansiyometrik titrasyon çalışmaları sonucunda, **118a,b,d,f** bileşiklerinin üçer pKa değeri, **118j** bileşiğin yapısında bulunan piridin-3-il süstitüentinden dolayı dört pKa değeri hesaplanmıştır. Tiyohidantoin türevi bileşiklerin (**118a,b,d,f,j**), etanol:su (20:80) çözücü karışımında ve 25 °C de, pKa<sub>1</sub> değerleri 12.700-10.868; pKa<sub>2</sub> değerleri 8.659-8.131; pKa<sub>3</sub> değerleri 3.800-3.214 arasında değiştiği, pKa<sub>4</sub> değerinin ise 2.476 olduğu yapılan deneysel çalışmalar sonucunda hesaplanmıştır. pKa<sub>1</sub> Değeri, yapıda bulunan tersiyer amine; pKa<sub>2</sub> değeri, tautomeri sonucu oluşan tiyol grubunun ve pKa<sub>3</sub> değeri de (**Şema 5.3.1**), yapıda altıncı pozisyonda bulunan metilkarboksilatın hidroklorik asit varlığında hidrolizi sonucu oluşan karboksilik asitin olabilir. Molspin Titrasyon Sistemi (140) ile elde edilen datalar, bu alanda etkili olan HYPERQUAD bilgisayar programı (141) kullanılarak yapılan hesaplamalar sonucunda tiyohidantoin türevi bileşiklerin pKa<sub>1</sub> değerleri, **118a**: 11.368; **118b**: 11.163; **118d**: 11.083; **118f**: 10.868; **118j**: 12.700, pKa<sub>2</sub> değerleri, **118a**: 8.659; **118b**: 8.131; **118d**: 8.140; **118f**: 8.531; **118j**: 8.180, pKa<sub>3</sub> değerleri, **118a**: 3.220; **118b**: 3.237; **118d**: 3.214; **118f**: 3.504; **118j**: 3.800 ve **118j** bileşiğinin piridin-3-il grubuna ait pKa<sub>4</sub> değeri ise 2.476 olarak bulunmuştur.



**Şema 5.3.1** Fused yapıda tiyohidantoin-piroolidin halka sisteminin olası formları (142)

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmada;  $\alpha$ -aminoasit esterlerinden çıkılarak elde edilen iminlerin, çeşitli dipolarofillerle imin-azometin yilür 1,3-dipol halkalı katılma tepkimesi sonucu sentezlenen pirolidin bileşiklerinin, çeşiti aroilzotiyosiyanatlarla tepkimelerinden aroilaminokarbo-*N*-tiyol pirolidin türevi bileşikler sentezlendi. Aroilaminokarbo-*N*-tiyol pirolidin türevi bileşiklerin, susuz metanol çözücüsünde ve sodyum metoksit varlığında halkalaşma tepkimesini takip eden ve azot atomundan aroil grubunun ayrılması ile sonuçlanan tepkimeler zinciri sonucunda fused yapıda pirolidin halkası bulunduran, bisiklik *Z*- ve *E*-tiyohidantoin türevi yeni bileşiklerin (**118a-i**, **120**) sentezi yüksek verimle gerçekleştirilmiştir. Modifiye edilebilir birçok süstitüe grup bulunduran tiyohidantoin-pirolidin-fused halka sistemlerinin yapıları (**118a-i**, **120**), <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, <sup>2</sup>D-COSY, HMQC, FT-IR, MS ve elementel analiz gibi analitik tekniklerle aydınlatıldı. Bu bileşiklerden **118j** bileşiğinin *Z*- izomeri ile **118a** bileşiğinin her iki izomerinin yapıları ve stereokimyası, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR, MS ve elementel analiz gibi analitik tekniklerle birlikte tek kristal-XRD tekniği kullanılarak aydınlatıldı. İki izomerinde stereokimyasının tek kristal-XRD tekniği ile belirlenmesinden yararlanılarak, aynı yöntemle elde edilen **118b-i** bileşiklerin *J* değerlerinden de faydalanılarak stereokimyası belirlendi. Ayrıca, bisiklik aroilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiğinin **117**, sodyum metoksit ile metanol çözücüsünde 36 saat süren reflaksları sonucu elde edilen, 7-C atomunda yeni süstitüe grup bulunduran ve tiyokarbamoil pirolidin türevi **121** bileşik ile ürün karışımı olarak elde edilen **120** nolu bileşiğin yapısı ve stereokimyası <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, <sup>2</sup>D-COSY, HMQC, tek kristal-XRD tekniği, FT-IR, MS ve elementel analiz gibi analitik tekniklerle belirlendi. Bununla birlikte, tepkimenin metanol çözücüsünde ve sodyum metoksit varlığında ısıtma işlemi uygulanarak gerçekleşmesi sonucu **120** nolu bileşik ile ürün karışımı olarak elde edilen, ancak tepkime aynı koşullarda (sodyum metoksit, metanol, 36 saat) ısıtma işlemi uygulanmadan gerçekleştirildiğinde ise tek ürün olarak

eldesi sağlanan tiyokarbamoil pirolidin türevi bileşiğin **121** stereokimyası da tek kristal-XRD tekniğinden yararlanılarak aydınlatıldı.

Daha sonra, yapıları tamamen aydınlatılan fused yapıda tiyohidantoin-pirolidin türevi yeni bileşiklerin (**118a-i, 120**), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925) ve *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) Gram(+) bakteri ve *Aeromonas hydrophila* (ATCC 95080), *Escherichia coli* (ATCC 25923), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853) ve *Acinetobacter baumannii* (ATCC 02026) Gram(-) bakterilerine karşı antibakteriyel, *Candida glabrata* (ATCC 4322) ve *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) gibi mantarlara karşı da antifungal aktiviteleri incelendi. Bileşiklerin, antibakteriyel aktivite çalışmalarında referans antibiyotik olarak kullanılan ampisilin ve antifungal aktivite çalışmalarında referans antibiyotik olarak kullanılan flukonazol bileşiklerine göre antimikrobiyal aktiviteleri kıyaslandığında, tiyohidantoin türevi bileşiklerin belirli antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları tespit edilmiştir. Yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmaları sonucunda, fused yapıda bisiklik tiyohidantoin-pirolidin türevi bu bileşiklerin, bakterilere karşı MİK değerleri 7,81-125 µg/ml, mantarlara karşı ise MİK değerleri 15,62-62,5 µg/ml arasında değiştiği gözlemlendi.

Tez çalışması kapsamında son olarak, biyoaktivitelerine bakılan bileşikler için özellikle bir ilacın biyolojik sistem içerisinde etki edeceği bölgeye taşınması, bölgedeki derişimi, metabolizması ve biyolojik sistemlerle etkileşmesinde rol alan analitik özelliklerinden biri olan iyonizasyon sabiti incelendi. Bu çalışmada pirolidin halkası bulunduran fused yapıda tiyohidantoin türevi yeni bileşiklerin (**118a-g**) iyonizasyon sabitleri, susuz ortamda gerçekleştirilen potansiyometrik titrasyon metodu ile belirlendi. Çözücü olarak izopropil alkol ve baz olarak TBAH kullanılarak, 25,0±0.1 °C de gerçekleştirilen potansiyometrik titrasyon işlemleri sonucunda, bu bileşiklerin pKa değerlerinin 12.46-10.91 arasında değiştiği belirlendi. Tiyohidantoin türevi bazı bileşiklerin (**118a,b,d,f,j**) etanol:su (20:80) çözücü karışımında, hidroklorik asit varlığında ve sodyum hidroksit bazının titrant olarak kullanılması ile 25,0±0.1 de gerçekleştirilen potansiyometrik titrasyon çalışmaları sonucunda ise, **118a,b,d,f** bileşiklerinin üçer pKa değeri, **118j** bileşiğin yapısında bulunan piridin-3-il sübstitüentinden dolayı dört pKa değeri hesaplanmıştır. Tiyohidantoin türevi bileşiklerin (**118a,b,d,f,j**), etanol:su (20:80) çözücü karışımında, pKa<sub>1</sub> değerleri 12.700-

10.868;  $pK_{a2}$  değerleri 8.659-8.131;  $pK_{a3}$  değerleri 3.800-3.214 arasında değiştiği,  $pK_{a4}$  değerinin ise 2.476 olduğu yapılan deneysel çalışmalar sonucunda hesaplanmıştır.

Bu çalışmaların devamında, elde edilen tiyohidantoin-pirolidin-fused halka sistemlerinin antitümöral aktiviteleri ile birlikte, değişik çözücü sistemlerinde potansiyometrik ve UV-GB spektroskopisi ile  $pK_a$  değerleri incelenecektir. Daha sonra bu bileşikler ile yeni türevlerinin çeşitli metal komplekslerinin, evre dostu süperkritik- $CO_2$  ve/veya subkritik su ortamlarında sentez çalışmaları yapılacaktır.

Bununla birlikte, tiyohidantoin türevi bileşikler ile ilgili çalışmalara paralel olarak, tiyokarbamoil pirolidin türevi bileşiklerin de sentez çalışmalarına devam edilecektir.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Thanusu J, Kanagarajan V, Gopalakrishnan M.** Synthesis, spectral analysis and in vitro microbiological evaluation of 3-(3-alkyl-2,6-diarylpiperin-4-ylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-ones as a new class of antibacterial and antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**; 20: 713-717.
2. **Wang ZD, Sheikh SO, Zhang Y.** A Simple synthesis of 2-thiohydantoins. *Molecules*, **2006**; 11: 739-750.
3. **Cao S, Zhu L, Zhao C, Tang X, Sun H, Feng X, Qian X.** Synthesis of thiohydantoins under one-pot three-component solvent-free conditions. *Monatsh. Chem.*, **2008**; 139: 923-926.
4. **Thakar KM, Paghdar DJ, Chovatia PT, Joshi HS.** Synthesis of thiourea derivatives bearing the benzo[b]thiophene nucleus as potential antimicrobial agents. *J. Serb. Chem. Soc.*, **2005**; 70(6): 807-815.
5. **Marton J, Enisz J, Hosztafi S, Timar T.** Preparation and fungicidal activity of 5-substituted hydantoins and their 2-thio analogs. *J. Agrich. Food Chem*, **1993**; 41: 148-152.
6. **Al-Obaid AM, El-Subbagh HI, Khodair AI, Elmazar MMA.** 5-Substituted-2-thiohydantoin analogs as a novel class of antitumor agents. *Anti-Cancer Drugs*, **1996**; 7(8): 873-880.
7. **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.
8. **Tachibana K, Imaoka I, Shiraishi T, Yoshino H, Nakamura M, Ohta M, Kawata H, Taniguchi K, Ishikura N, Tsunenari T, Saito H, Nagamuta M, Nakagawa T, Takanashi K, Onuma E, Sato H.** Discovery of an orally-active nonsteroidal androgen receptor pure antagonist and the structure-activity relationship of its derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, **2008**; 56(11): 1555-1561.
9. **Elwood JC, Richert DA, Westerfeld WW.** A Comparison of hypolipidemic drugs in the prevention of an orotic acid fatty liver. *Biochemical Pharmacology*, **1972**; 21: 1127-1134.
10. **Takahashi A, Matsuoka H, Ozawa Y, Uda Y.** Antimutagenic properties of 3,5-disubstituted 2-thiohydantoins. *J. Agric. Food Chem*, **1998**; 46: 5037-5042.

11. **El-Barbary AA, Khodair AI, Pedersen EB, Nielsen C.** S-Glucosylated hydantoins as new antiviral agents. *J. Med. Chem*, **1994**; 37: 73-77.
12. **Khodair AI, El-Barbary AA, Abbas YA, Imam DR.** Synthesis, reactions and conformational analysis as potential antiviral agents of 5-arylidene-2-thiohydantoins. *Phosphorus. Sulfur and Silicon.*, **2001**; 170: 261-278.
13. **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.
14. **Aguilar-Moncaya M, Mellet CO, Fernandez JMG, Garcia-Moreno MI.** Synthesis of thiohydantoin-castanospermine glycomimetics as glycosidase inhibitors. *J. Org. Chem.*, **2009**; 74(9): 3595-3598.
15. **Malamas MS, Sestanj K, Millen J.** Naphthalenylsulfonyl-hydantoins as aldose reductase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem*, **1991**; 26: 369-374.
16. **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.
17. **Teng X, Degtarev A, Jagtap P, Xing X, Choi S, Denu R, Yuan J, Cuny GD.** Structure-activity relationship study of novel necroptosis inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**; 15: 5039-5044.
18. **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.
19. **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.
20. **Gallienne E, Muccioli GG, Lambert DM, Shipman M.** Microwave-assisted four-component reaction for the synthesis of a monothiohydantoin inhibitor of a fatty acid amide hydrolase. *Tetrahedron Lett.*, **2008**; 49: 6495-6497.



21. **Lindel T, Hoffmann H.** Synthesis of dispacamide from the marine sponge agelas dispar. *Tetrahedron Letters*, **1997**; 38(52): 8935-8938.
22. **Roue N, Bergman J.** Synthesis of the marine alkaloid leucettamine B. *Tetrahedron*, **1999**; 55: 14729-14738.
23. **Jakse R, Recnik S, Svete J, Golobic A, Golic L, Stanovnik B.** A Simple synthesis of aplysinopsin analogues by dimethylamine substitution in *N,N*-(dimethylamino)methylidene derivatives of five-membered heterocycles. *Tetrahedron*, **2001**; 57: 8395-8403.
24. **Davis RA, Aalbersberg W, Meo S, Da Rocha RM, Ireland CM.** The isolation and synthesis of polyandropamines A and B. Two new 2-aminoimidazolone compounds from the Fijian ascidian, *Polyandrocarpa sp.* *Tetrahedron*, **2002**; 58: 3263-3269.
25. **Grigg R.** Prototropic route to 1,3- and 1,5- dipoles and 1,2- ylides: Application to the synthesis of heterocyclic compounds. *Chem Soc Rev*, **1987**; 16: 89-121.
26. **Grigg R, Thornton-Pett M, Xu J, Xu LH.** Synthesis of novel 4-(5'-pyrrolidinyl)- $\beta$ -lactams. *Tetrahedron*, **1999**; 55: 13841-13866.
27. **Gothelf KV, Jorgensen KA.** Asymmetric 1-3-dipolar cycloaddition reactions. *Chem Rev.*, **1998**; 98: 863-909.
28. **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.
29. **Schwartz RE, Liesch J, Hensens O, Zitano L, Honeycutt S, Garrity G, Fromtling RA, Onishi J, Monaghan R.** L-657,398, A Novel antifungal agent: Fermentation, isolation, structural elucidation and biological properties. *J Antibiot (Tokyo)*, **1988**; 41: 1774-1779.
30. **Johnson JH, Phillipson DW, Kahle AD.** The Relative and absolute stereochemistry of the antifungal agent preussin. *J Antibiot (Tokyo)*, **1989**; 42: 1184-1185.
31. **Okue M, Watanabe H, Kitahara T.** A Concise synthesis of (+)-preussin. *Tetrahedron*, **2001**; 57: 4107-4110.
32. **Garner F, Ho WB, Shin H.** The Asymmetric synthesis of (-)-quinocarcin via a 1,3-dipolar cycloadditive strategy. *J Am Chem Soc*, **1993**; 115: 10742-10753.

33. **Fujimoto K, Oka T, Morimoto M.** Antitumor activity of a novel antitumor antibiotic, quinocarmycin citrate (KW2152). *Cancer Res*, **1987**; 47: 1516-1522.
34. **N'ajera C, Sansano JM.** 1,3-Dipolar cycloadditions: applications to the synthesis of antiviral agents. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2009**; 7: 4567-4581.
35. **Look GC, Fotsch CH, Chi-Huey W.** Enzyme-catalyzed organic-synthesis - practical routes to aza sugars and their analogs for use as glycoprocessing inhibitors. *Acc Chem Res*, **1993**; 26: 182-190.
36. **Vosmer G, Demet EM, Halaris AE.** Action of the antidepressant prifedine (AHR-1118) on biogenic amines in the rat brain. *Biochemical Pharmacology*, **1980**; 29: 2557-2562.
37. **Demet EM, Vosmer G, Halaris AE.** Noncompetitive amine uptake inhibition by the new antidepressant prifedine. *J Neurochem*, **1981**; 36: 917-923.
38. **Baldwin JE, Pritchard GJ, Williamson DS.** The Synthesis of 4-arylsulfanyl - substituted kainoid analogues from *trans*-4-hydroxy-L-proline. *Tetrahedron*, **2001**; 57: 7991-7997.
39. **Kastrinsky DB, Barry III CE.** Synthesis of labeled meropenem for the analysis of M. tuberculosis transpeptidases *Tetrahedron Lett.* **2010**; 51: 197-200.
40. **Shah D, Narang M.** Meropenem. *Indian Pediatrics*, **2005**; 42: 443-450.
41. **Johnson TB, Chernoff LH.** Hydantoins: Synthesis of 5-thiohydantoins. *J. Am. Chem Soc*, **1912**; 34(9): 1208-1213.
42. **Khodair AI, El Ashry E-SH, Al-Masoudi NAL.** Thiohydantoin nucleosides. Synthesis approaches. *Monatshefte für Chemie*, **2004**; 135: 1061-1079.
43. **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.
44. **Khodair AI.** Synthesis of 2-thiohydantoins and their *S*-glucosylated derivatives as potential antitumor agents. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, **2001**; 20(9): 1735-1750.
45. **Kurz T, Widyan K.** A Convenient synthesis of 3-amino-4-imino(thioxo)-imidazolidin-2-ones. *Tetrahedron Lett.*, **2004**; 45: 7049-7051.

46. **Hupp CD, Tepe JJ.** Total synthesis of a marine alkaloid from the tunicate *Dendrodoa grossularia*. *Organic Lett.*, **2008**; 10(17): 3737-3739.
47. **McMurry J.** Organic Chemistry, Cornell University, 5<sup>nd</sup> Ed, Brooks/Cole Thomson Learning, USA, **1999**.
48. **Gilchrist TL.** Heterocyclic Chemistry. 3<sup>rd</sup>. Ed., England: Addison Wesley Longman Company, **1997**.
49. **Baumgartner H, O'Sullivan AC.** The Synthesis of imidazoline analogs of the kainoid family. *Tetrahedron*, **1997**; 53: 2775-2784.
50. **Clayden J, Read B, Hebditch KR.** Chemistry of domoic acid, isodomoic acids, and their analogues. *Tetrahedron*, **2005**; 61: 5713-5724.
51. **O'Neil M, Smith A, Heckelman PE, Obenchain JR, Gallipeau JAR, D'Arecca MA, Budavari S,** The Merck Index, 12<sup>nd</sup> Ed. USA: Merck & CO INC, **1996**
52. **Cantrell AE, Zimmerman DM, Monn JA, Kamboj RK, Hoo KH, Tizzano JP, Pullar IA, Farrell LN, Bleakman D.** Synthesis of a series of aryl kainic acid analogs and evaluation in cells stably expressing the kainate receptor humGluR6. *J. Med. Chem.*, **1996**; 39: 3617-3624.
53. **Konno K, Hashimoto K, Ohfune Y, Shirahama H, Matsumoto T.** Acromelic acids A and B potent neuroexcitatory amino acids isolated from clitocybe acromelalga. *J Am Chem Soc*, 1988; 110: 4807-4815.
54. **Gavras H, Brunner HR, Turini GA.** Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14225 in Man. *N Eng. J Med*, 1978; 298: 991-995.
55. **Natesh R, Schwager SL, Sturrock ED, Acharya KR.** Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex. *Letters to Nature*, 2003; 421: 551-554.
56. **Chen BZ, Msendelsohn FAO.** Effect of acute and chronic administration of ceronapril on angiotensin converting enzyme in plasma, kidney, lung, brain regions and cerebrospinal fluid of rats. *Neuropharmacology*, 1992; 31: 929-935.
57. **Nicklin PL, Irwin WJ, Timmins P, Morrison RA.** Uptake and transport of the ACE-inhibitor ceronapril (SQ 29852) by monolayers of human intestinal absorptive (Caco-2) cells *in vitro*. *International Journal of Pharmaceutics*, 1996; 140: 175-183.

58. **Jacob GS.** Glycosylation inhibitors in biology and medicine. *Current Opinion in Structural Biology*, **1995**; 5: 605-611.
59. **Winkler DA.** Molecular modeling studies of "Flap Up" mannosyl cation mimics. *J Med Chem*, **1996**; 39: 4332-4334.
60. **Esposito A, Falorni M, Taddei M.** Synthesis of amphiphilic polyhydroxylated pyrrolidines as potential glycosidase inhibitors. *Tetrahedron Letters*, **1998**; 39: 6543-6546.
61. **Bley CR, Neiger-Aeschbacher G, Busato A, Schatzmann U.** Comparison of perioperative racemic methadone, levo-methadone and dextromoramide in cats using indicators of post-operative pain. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. **2004**; 31: 175-182.
62. **Denk OM, Watson DG, Skellern GG.** Chiral analysis of methylphenidate and dextromoramide by capillary electrophoresis. *Journal of Chromatography B*, **2001**; 761: 61-68.
63. **Vosmer G, Demet EM, Halaris AE.** Action of the antidepressant prifedine (AHR-1118) on biogenic amines in the rat brain. *Biochemical Pharmacology*, **1980**; 29: 2557-2562.
64. **Blanco-Ania D, Hermkens PHH, Sliedregt LAJM, Scheere HW, Rutjes FPJT.** Synthesis of hydantoin and thiohydantoin spiro-fused to pyrrolidines: Druglike molecules based on the 2-arylethyl amine scaffold. *J. Comb. Chem.*, **2009**; 11(4):527-538.
65. **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.
66. **Froelich E, Fruehan A, Jackman M, Kirchner FK, Alexander EJ, Archer S.** 5-Heptyl-2-thiohydantoin, a new antitubercular agent. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**; 76(11): 3099-3100.
67. **Archer S, Unser MJ, Froelich E.** Some 5-(Oxoalkyl)-2-thiohydantoin and their derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**; 78(23): 6182-6185.
68. **Kiec-Kononowicz K, Szymanska E.** Antimycobacterial activity of 5-arylidene derivatives of hydantoin. *Il Farmaco*, **2002**; 57(11): 909-916.
69. **Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, Wongvipat J, Smith-Jones PM, Yoo D, Kwon A, Wasielewska T, Welsbie D, Chen CD, Higano CS, Beer TM, Hung DT, Scher HI,**

- Jung ME, Sawyers CL.** Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*, **2009**; 324: 787-790.
70. **Tompkins JE.** 5,5-Diaryl-2-thiohydantoins and 5,5-diaryl N3-substituted 2-thiohydantoins as potential hypolipidemic agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1986**; 29(5): 855-859.
71. **Cheng CK, Wu J, Liu Y, Lee TS, Kang SJ, Sheu MT, Lee WS.** Structure and anti-proliferation function of 5,5-diphenyl-2-thiohydantoin (DPTH) derivatives in vascular endothelial cells. *Vascular Pharmacology*, **2008**; 48: 138-142.
72. **Liu Y, Wu J, Ho PY, Chen LC, Chen CT, Liang YC, Cheng CK, Lee WS.** Anti-angiogenic action of 5,5-diphenyl-2-thiohydantoin-N10 (DPTH-N10). *Cancer Letters*, **2008**; 271: 294-305.
73. **Patel RB, Desai KR, Chikhalia KH.** Synthesis and studies of novel homoveratryl based thiohydantoins as antibacterial as well as anti-HIV agents. *Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*, **2006**; 45B(7): 1716-1721.
74. **Mudit M, Khanfar M, Muralidharan A, Thomas S, Shah GV, Van Soest RWM, El Sayed KA.** Discovery, desing, and synthesis of anti-metastatic lead phenylmethylene hydantoins inspired by marine natural products. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**; 17:1731-1738.
75. **Shapiro P, Mackerell AD.** U.S. Pat. Appl. Publ. 666206; *Chem. Abstr.* **2006**; 146: 330819.
76. **Johnson B, Scott WM.** Hydantoins: The Action of ammonium thiocyanate on lactone-anhydrides of acyl-amino acids. *J. Am. Chem. Soc*, **1913**; 35(9): 1136-1143.
77. **Schlack P, Kumpf W.** A new method for ascertaining the constitution of peptides. *Z. Physiol. Chem.*, **1926**; 154: 125-170.
78. **Ware E.** The Chemistry of the hydantoins. *Chem. Rev*, **1950**; 46(3): 403-470.
79. **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.
80. **Sim MM, Ganesan A.** Solution-Phase synthesis of a combinatorial thiohydantoin library. *J. Org. Chem*, **1997**; 62: 3230-3235.

81. **Muccioli GG, Poupaert JH, Wouters J, Norberg B, Poppitz W, Scriba GKE, Lambert DM.** A Rapid and efficient microwave-assisted synthesis of hydantoins and thiohydantoins. *Tetrahedron*, **2003**; 59: 1301-1307.
82. **Dürüst Y, Nohut F.** A New and convenient synthesis of some substituted thiohydantoins. *synthetic communications*, **1999**; 29(11): 1997-2005.
83. **Kidwai M, Venkataramanan R, Dave B.** Solventless synthesis of thiohydantoins over  $K_2CO_3$ . *Green Chemistry*, **2001**; 3: 278-279.
84. **Haring KM, Johnson TB. J.** Researches on nitrogenous glycosides. II. The synthesis of glycosido ureides. *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**; 55: 395-402.
85. **Lee B, Kim C, Lee JW.** Acid and base catalyzed intramolecular cyclizations of N-benzoylthiocarbamoyl-acetals. *Arch. Pharm. Res.*, **2000**; 23(2): 99-103.
86. **Chu Y, Lynch V, Iverson BL.** Synthesis and DNA binding studies of bis-intercalators with a novel spiro-cyclic linker. *Tetrahedron*, **2006**; 62: 5536-5548.
87. **Marinov M, Minchev S, Stoyanov N, Ivanova G, Spassova M, Enchev V.** Synthesis, spectroscopic characterization and *ab initio* investigation of thioanalogues of spirohydantoins. *Croat. Chem. Acta*, **2005**; 78(1): 9-16.
88. **Blanco-Ania D, Hermkens PHH, Sliedregt LAJM, Scheere HW, Rutjes FPJT.** Synthesis-phase parallel annulation of (thio)hydantoins to tetrahydroisoquinolines and tetrahydro- $\beta$ -carbolines containing the 2-arylethyl amine scaffold. *J. Comb. Chem.*, **2009**; 11(4):547-555.
89. **Bouzroua S, Hammal L, Nedjar-Kolli B, Balegrone F, Hamadene M, Poulain S.** Practical Synthesis of functionalized 2-thioxoimidazolidine derivatives. *Synthetic Communications*, **2007**; 38: 448-455.
90. **Solymer M, Palko M, Martinek T, Fülöp F.** Synthesis of imidazo[1',5':1,2]pyrido [3,4-*b*]indole derivatives. *Monatshefte für Chemie*, **2002**; 133: 1423-1430.
91. **Maiti B, Chanda K, Sun CM.** Traceless synthesis of hydantoin fused tetrahydro- $\beta$ -carboline on ionic liquid support in green media. *Organic Lett*, **2009**; 11(21): 4826-4829.
92. **Lin M-J, Sun C-M.** Microwave-assisted traceless synthesis of thiohydantoin. *Tetrahedron Lett*, **2003**; 44: 8739-8742.

93. **Meusel M, Gütschow M.** Recent developments in hydantoin chemistry. *A Review, Organic Preparations and Procedures Int.*, **2004**; 36(5): 391-443.
94. **Xiang F, Zhang S, Lu C, Chen Z, Yang G.** Novel synthesis of 3-substituted 2-thiohydantoin via Aza-Wittig reaction on poly(ethylene glycol). *Synthetic Communications*, **2008**; 38: 953-960.
95. **Singh B, Sundaram GSM, Misra NC, Ila H.** Methyl 1-imidazolecarbodithioate as a thiocarbonyl transfer reagent: A Facile one-pot, three-component synthesis of novel 2-substituted-5-aryl-1-oxo-3-thioxo-1,2,3,5,11,11a-hexahydro-6H-imidazo-[1,5-*b*]- $\beta$ -carbolines. *Tetrahedron Lett.*, **2009**; 50: 366-369.
96. **Okada K, Kelley JA, Driscoll JS.** Intramolecular cyclizations leading to bridgehead bicyclics. 3,5,5-diphenyl-2-thiohydantoin derivatives. *J. Org. Chem*, **1977**; 42(15): 2594-2597.
97. **Narin I, Sarioglan S, Anilanmert B, Sari H.** pKa Determinations for montelukast sodium and levodropropizine. *J. Solution. Chem*, **2010**; 39: 1582-1588.
98. **Völgyi G, Ruiz R, Box K, Comer J, Bosch E, Takacs-Novak K.** Potentiometric and spectrophotometric pKa determination of water-insoluble compounds: Validation study in a new cosolvent system. *Analytica Chimica Acta*, **2007**; 583: 418-428.
99. **Chiang Po-C, Su C-C, Block KM, Pretzer DK.** Medium throughput pKa determination of drugs and chemicals using an HPLC equipped with a DAD as a flow injection apparatus. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, **2005**; 28: 3035-3043.
100. **Akgün H, Balkan A, Bilgin AA, Çalış Ü, Dalkara S, Erdoğan H, Erol DD, Ertan M, Özkanlı F, Palaska E, Saraç E, Şafak C.** *Farmasötik Kimya 1. Cilt, 1. Baskı*, Ankara: Irmak Matbaası, **2000**.
101. **Şanlı S, Altun Y, Şanlı N, Alsancak G, L. Beltran J.** Solvent effects on pKa values of some substituted sulfonamides in acetonitrile-water binary mixtures by the UV-spectroscopy method. *Journal of chemical and engineering*, **2009**; 54: 3014-3021.
102. **Takács-Novák K, Box KJ, Avdeef A.** Potentiometric pKa determination of water-insoluble compounds: validation study in methanol/water mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, **1997**; 151(2): 235-248.
103. **Öğretir C, Yarlıgan S, Demirayak Ş, Arslan T.** A theoretical approach to acidity-basicity behaviour of some biologically active 6-phenyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinone derivatives, *J. Mol. Struc.-Theochem*, **2003**: 666-667; 609-615.

104. **Haklı Ö, Ertekin K, Özer MS, Aycaan S.** Determination of pKa values of clinically important perfluorochemicals in non-aqueous media. *Journal of Analytical Chemistry*, **2008**; 63(11): 1051-1056.
105. **Karabocek S, Dalman O, Nohut S, Tufekci M, Sancak K, Guener S.** Determination of relative acidities of some  $\alpha,\omega$ -bis[3-alkyl(aryl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-on-4-yl] alkanes. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **1998**; 17: 375-378.
106. **Yüksek H, Alkan M, Bahçeci Ş, Cakmak I, Ocak Z, Baykara H, Aktaş O, Ağyel E.** Synthesis, determination of pKa values and GIAO NMR calculations of some new 3-alkyl-4-(p-methoxybenzoylamino)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones. *Journal of Molecular Structure*, **2008**; 873: 142-148.
107. **Kurtoglu M, Birbicer N, Kimyonsen U, Serin S.** Determination of pKa values of some azo dyes in acetonitrile with perchloric acid. *Dyes and Pigments*, **1999**; 41: 143-147.
108. **Yüksek H, Ocak Z, Alkan M, Bahçeci Ş, Özdemir M.** Synthesis and determination of pKa values of some new 3,4-disubstituted-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-one derivatives in non-aqueous solvents. *Molecules*, **2004**; 9: 232-240.
109. **Beltran JL, Sanli N, Fonrodona G, Barron D, Özkan G, Barbosa J.** Spectrophotometric, potentiometric and chromatographic pKa values of polyphenolic acids in water and acetonitrile-water media. *Analytica Chimica Acta*, **2003**; 484: 253-264.
110. **Ishihama Y, Nakamura M, Miwa T, Kajima T, Asakawa N.** A Rapid method for pKa determination of drugs using pressure-assisted capillary electrophoresis with photodiode array detection in drug discovery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2002**; 91: 933-942.
111. **Öğretir C, Demirayak Ş, Tay NF, Duran M.** Determination and evaluation of acid dissociation constants of some substituted 2-aminobenzothiazole derivatives. *J. Chem. Eng. Data*, **2008**; 53: 422-426.
112. **Solow M.** Weak acid pKa determination using capillary zone electrophoresis. *Journal of Chemical Education*, **2006**; 83: 1194-1195.
113. **Fuguet E, Reta M, Gibert C, Roses M, Bosch E, Rafols C.** Critical evaluation of buffering solutions for pKa determination by capillary electrophoresis. *Electrophoresis*, **2008**; 29: 2841-2851.



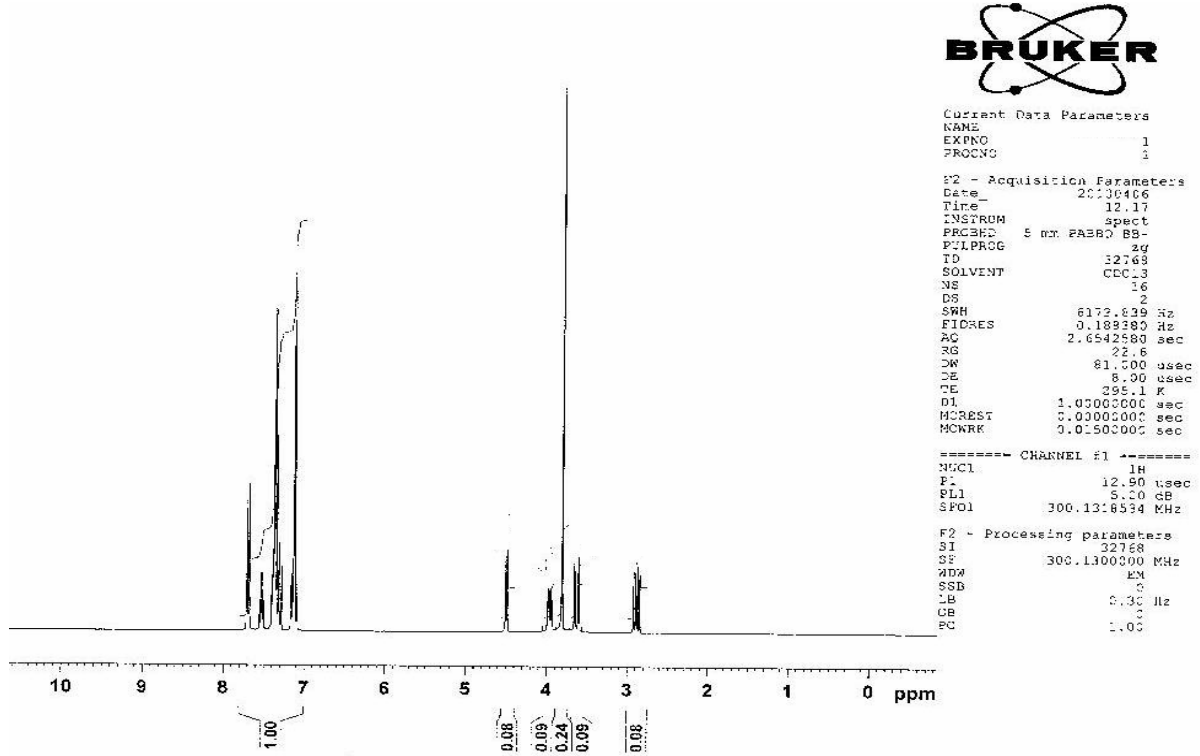
114. **Muszalska I, Jankowska A.** Stability of new derivative from the mannich base group and the review of the studies on stability of the pyrrolo[3,4-*c*]pyridine-1,3(2*H*)-dione derivatives exhibiting analgesic activity, *Analytical Letters*, **2010**; 43: 1003-1018.
115. **Serin S, Kurtoğlu M.** Potentiometric titrations of some azo dyes containing a hydroxy group with tetrabutylammonium hydroxide in acetonitrile. *Analyst*, **1994**; 119: 2213-2215.
116. **Gündüz T.** İnrümentel Analiz, 10. Baskı, Ankara: Gazi Kitabevi, **2007**.
117. **Martinez V, Maguregui MI, Jimenez RM, Alonso RM.** Determination of the pKa values of  $\beta$ -blockers by automated potentiometric titrations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2000**; 23: 459-468
118. **Mihajlovic L, Nikolic-Mandic S, Vukanovic B, Mihajlovic R.** Use of the sulfide mineral pyrite as electrochemical sensor in non-aqueous solutions: Potentiometric titration of weak acids in acetonitrile, propionitrile and benzonitrile. *Analytical Sciences*, **2009**; 25: 437-441.
119. **Mihajlovic L, Nikolic-Mandic S, Vukanovic B, Mihajlovic R.** Use of the sulfide minerals pyrite and chalcopyrite as electrochemical sensors in non-aqueous solutions. The potentiometric titration of weak acids in alcohols. *Cent. Eur. Chem.*, **2009**; 7(4): 900-908.
120. **Aslan A, Erdogan Y, Demirbas A, Karslioglu S.** Potentiometric titration of some dicarboxylic acids in non-aqueous media. *Pharmazie*, **1997**; 52(4): 309-310.
121. **Fritz JS, Yamamura SS.** Differentiating titration of acid mixtures in acetone. *Analytical Chemistry*, **1957**; 29(7): 1079-1084.
122. **Barr DA, Grigg R, Gunaratne HQN, Kemp J, McMeekin P, Sridharan V.** X-Y-ZH Systems as potential 1,3-dipoles Part 15<sup>1</sup>. Amine penerated azaallyl anios versus metallo-1,3-dipoles in cycloadditions of  $\alpha$ -amino acid esters. Facile regio- and stereo-specific formation of pyrrolidines. *Tetrahedron*, **1988**; 44: 557-570.
123. **Döndaş HA, Altınbaş Ö.** Novel highly functionlized benzoylaminocarbothioyl pyrrolidine from benzoylisothiocyanate and substituted pyrrolidine derived from  $\alpha$ -aminoacid ester via imine-azomethine ylide 1,3-dipolar cycloaddition cascade. *Heterocycl. Commun*, **2004**; 10: 167-174.
124. **Altınbaş Ö.** Pirolidin ve oksimlerin benzoilizotiyosiyanat ile tepkimeleri sonucu yeni bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması. Yüksek lisans tezi, Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Mersin, **2004**.

125. **Döndaş HA, Nural Y, Duran N and Kilner C.** Synthesis, crystal structure and antifungal/antibacterial activity of some novel highly functionalized benzoylaminothioyl pyrrolidines. *Turk J Chem*, **2006**; 30: 573 – 583.
126. **Nural Y.** Prolidin halkası bulunduran potansiyel biyoaktif yeni bileşiklerin sentezi ve yapılarının aydınlatılması. Yüksek lisans tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, **2006**.
127. **İnce T.** Süstitüe grup bulunduran yeni aminokarbotiyol pirolidin bileşiklerinin sentezi, karakterizasyonu ve biyoaktivitelerinin incelenmesi. Yüksek lisans tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, **2009**.
128. **Nural Y, Kilincarslan R, Döndaş HA, Cetinkaya B, Serin MS, Grigg R, İnce T, Kilner C.** Synthesis of Ni(II), Pd(II) and Cu(II) metal complexes of novel highly functionalized aroylaminothioyl pyrrolidines and their activity against fungi and yeast. *Polyhedron*, **2009**; 28:2847-2854.
129. **Grigg R, Kemp J, Malone J, Tangthongkum A.** 5-Endo-trig cyclization and 1,3-anionic cycloaddition in arylimine derivatives of alpha-amino-acid esters, *Journal of The Chemical Society-Chemical Communications*, **1980**; 14: 648-650.
130. **Grigg R, Gunaratne HQN, McNaghten VJ.** Observations on the pictet-spengler synthesis of 1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolines. *Chem. Soc Perkin Trans*, **1983**; 1: 185-187.
131. **Grigg R, Gunaratne HQN, Sridharan V.** X=Y-ZH Systems as potential 1,3-dipoles .14. bronsted and lewis acid catalysis of cyclo-additions of arylidene imines of alpha-amino acid-esters. *Tetrahedron*, **1987**; 43(24): 5887-5898.
132. **Barr DA, Dorrity MJ, Grigg R, Hargreaves S, Malone JF, Montgomery J, Redpath J, Stevenson P, Thorntonpett M.** X-Y-ZH Systems as potential 1,3-dipoles Part.43. Metal-ion catalyzed asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions of imines and menthyl acrylate. *Tetrahedron*, **1995**; 55(1): 273-294.
133. **Döndaş HA, Duraisingham J, Grigg R, MacLachlan WS, David T, MacPherson DT, Thornton-Pett M, Sridharan V, Suganthan S.** Sequential 1,3-dipolar cycloaddition-pictet-spengler reactions. A versatile tactical combination. *Tetrahedron*, **2000**; 56: 4063-4070.
134. **Nájera C, Sansano JM.** Azomethine ylides in organic *Synthesis*. *Current Organic Chemistry, Rew.* **2003**; 7: 1105-1150.

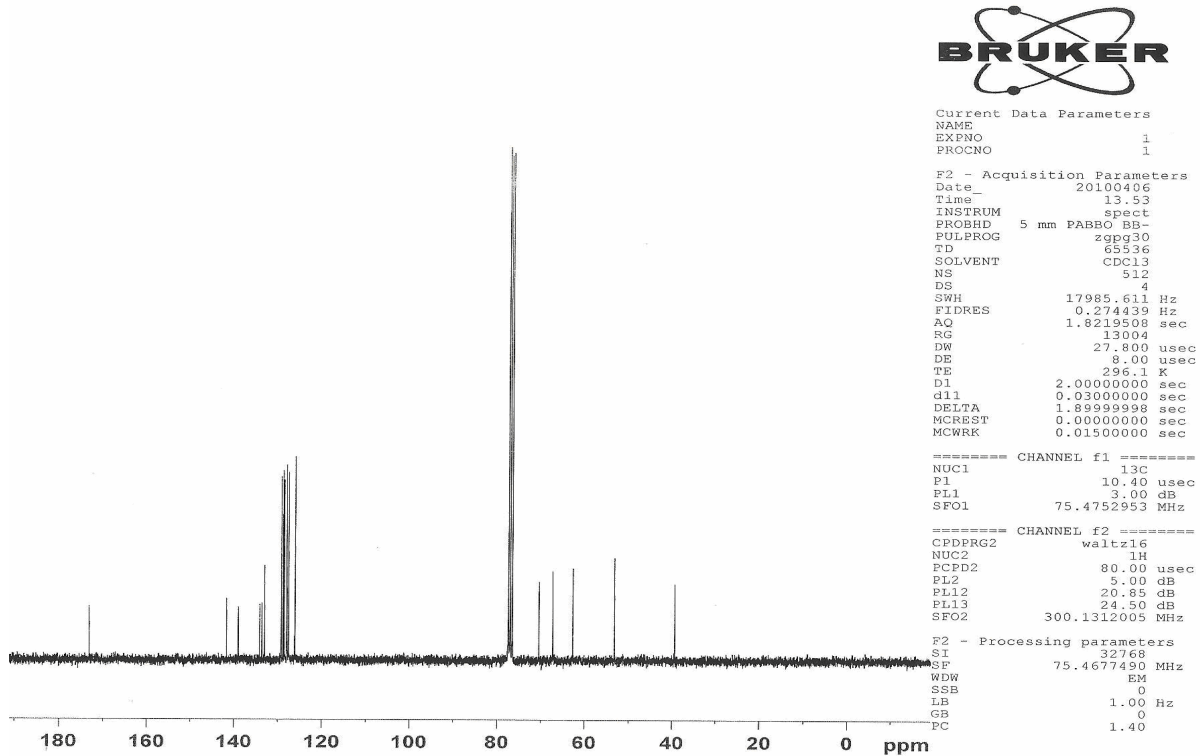
135. **Grigg R, Cooper DM, Holloway S, McDonald S, Millington E, Sarker MAB.** X = Y-ZH Systems as potential 1,3-dipoles. Part 61: Metal exchanged zeolites, silver(I) oxide, Ni(II) and Cu(I) complexes as catalysts for 1,3-dipolar cycloaddition reactions of imines generating proline derivatives. *Tetrahedron*, **2005**; 61(36): 8677-8685.
136. **Döndaş 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.
137. **Husinec S, Savic V.** Chiral catalysts in the stereoselective synthesis of pyrrolidine derivatives via metallo-azomethine ylides. *Tetrahedron*, **2005**; 16: 2047-2061.
138. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard NCCLS document M27-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa., **2002**.
139. IUPAC Recommendations 2002, Measurement of pH Definition, Standards, and rocedures, Pure Appl. Chem., **2002**; 74(11): 2169–2200.
140. **Pettit LD.** Academic Software, Sourby Farm, Timble, Otley, LS21 2PW, UK, **1992**.
141. **Gans P, Sabatini A, Vacca A.** Investigation of equilibria in solution. Determination of equilibrium constants with the HYPERQUAD suite of programs. *Talanta*, **1996**; 43: 1739-1753.
142. **Congdona WI, Edward JT.** Thiohydantoins. XI. Kinetic studies of the alkaline hydrolysis of 1-acyl-2-thiohydantoins. *Can. J. Chem.*, **1972**; 50: 3780-3788.

## EKLER

### EK-1: 114c,i,j ve 123 Bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ , $^{13}\text{C-NMR}$ , FT-IR ve MS Spektrumları

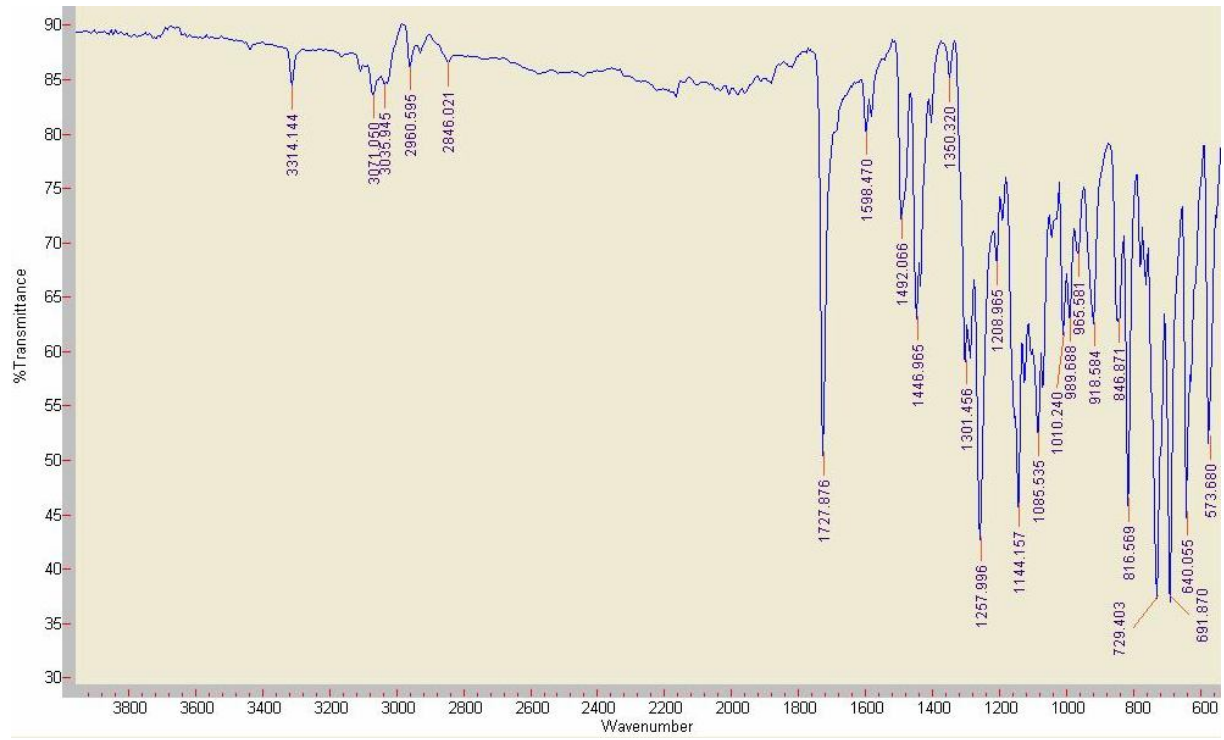


114c Bileşinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

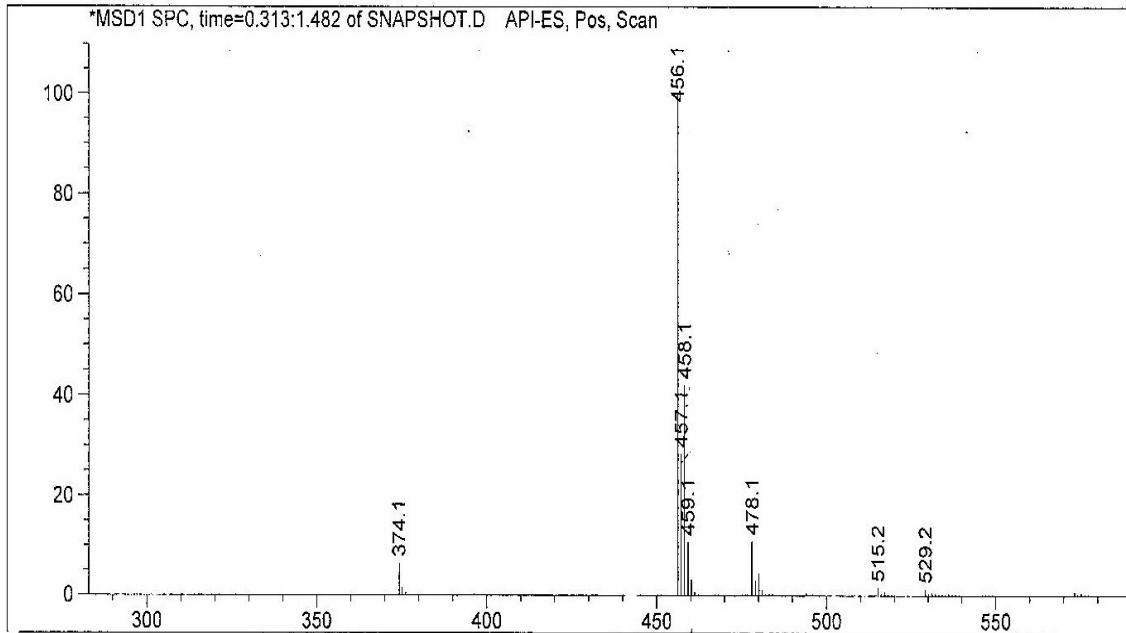


114c Bileşinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu

## EK-1'in devamı

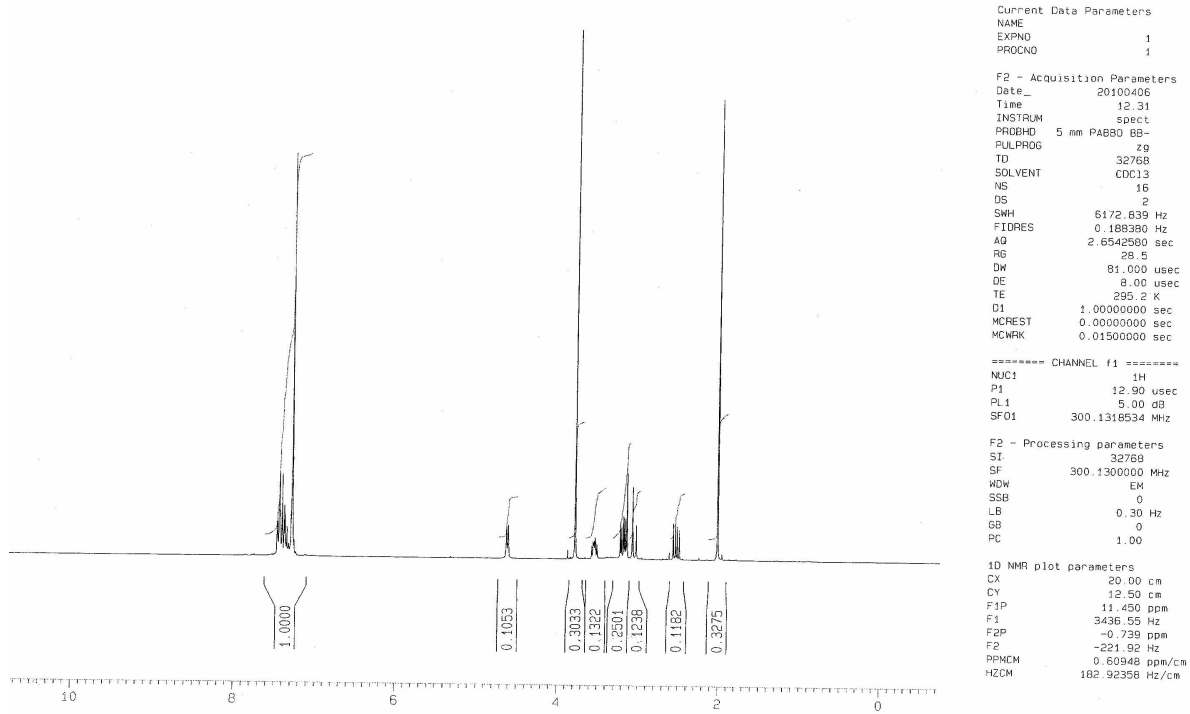


## 114c Bileşiğinin FT-IR spektrumu

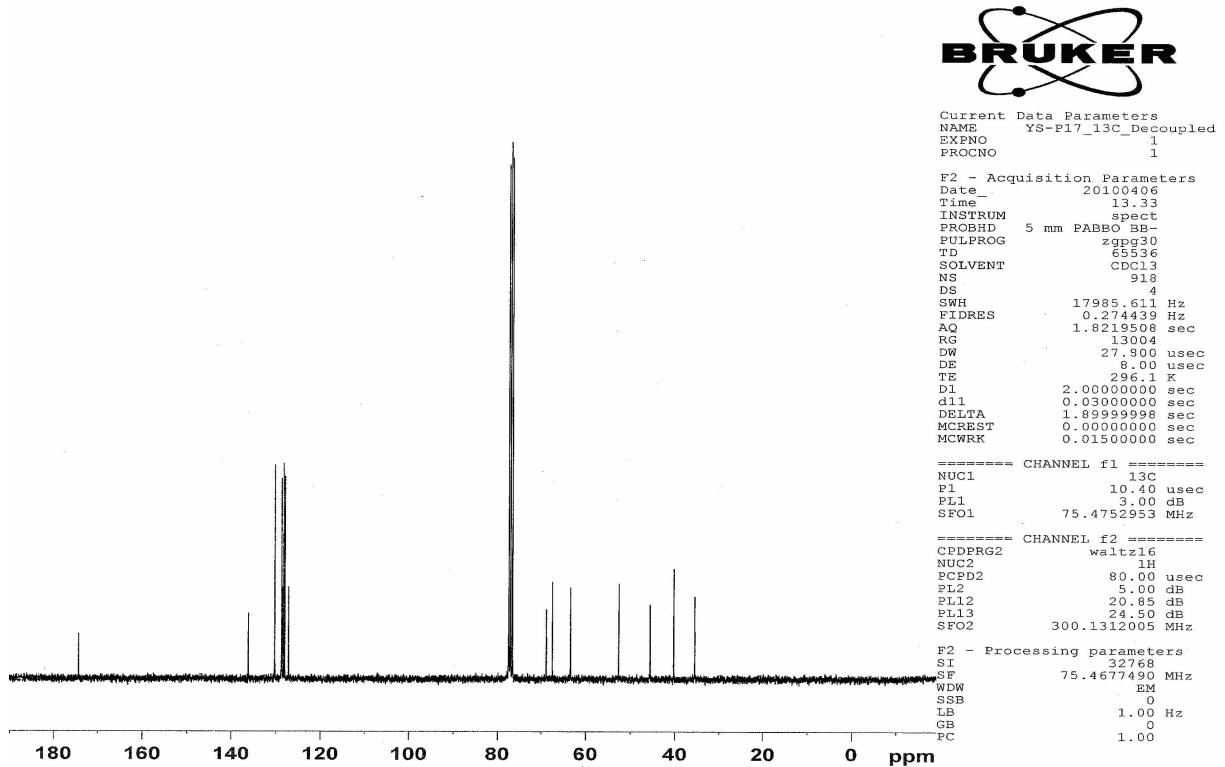


## 114c Bileşiğinin MS spektrumu

**EK-1'in devamı**

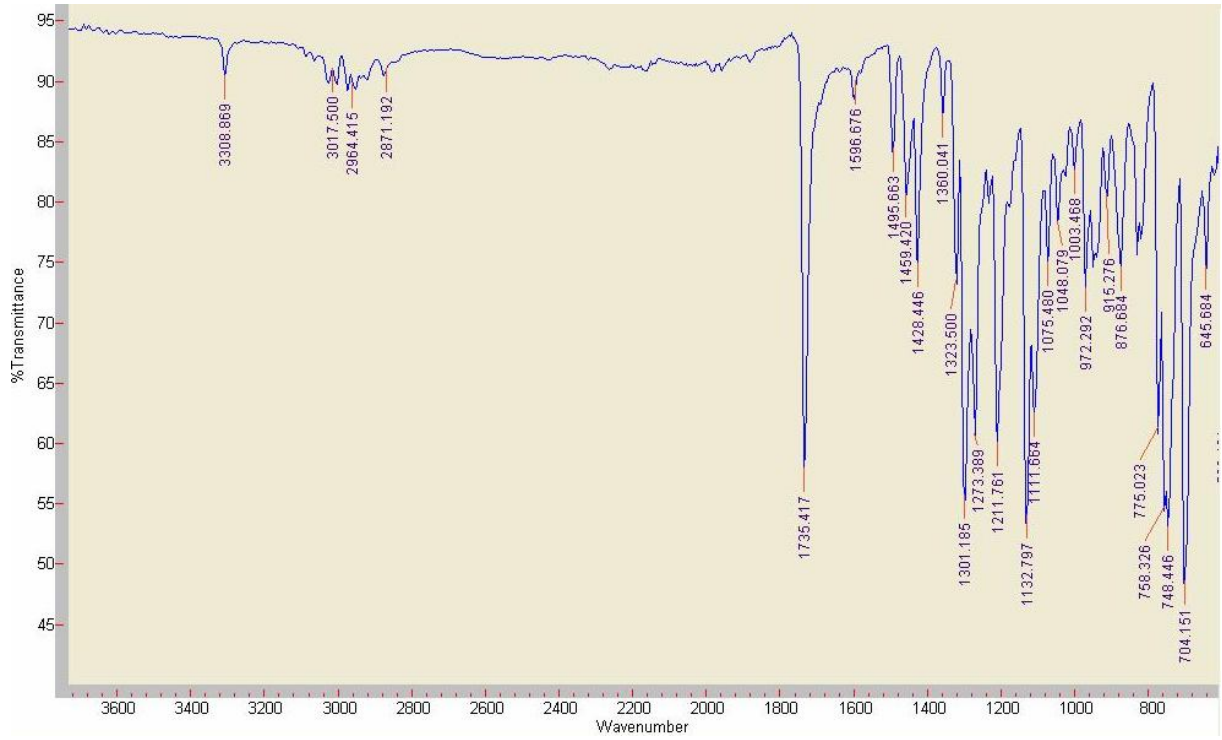


**114i Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu**

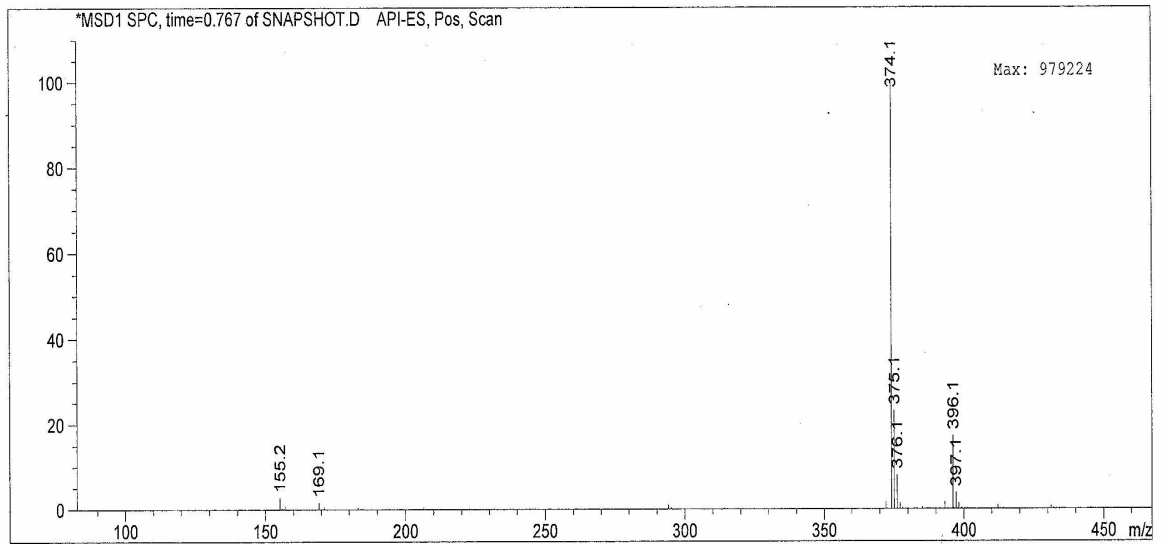


**114i Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu**

## EK-1'in devamı

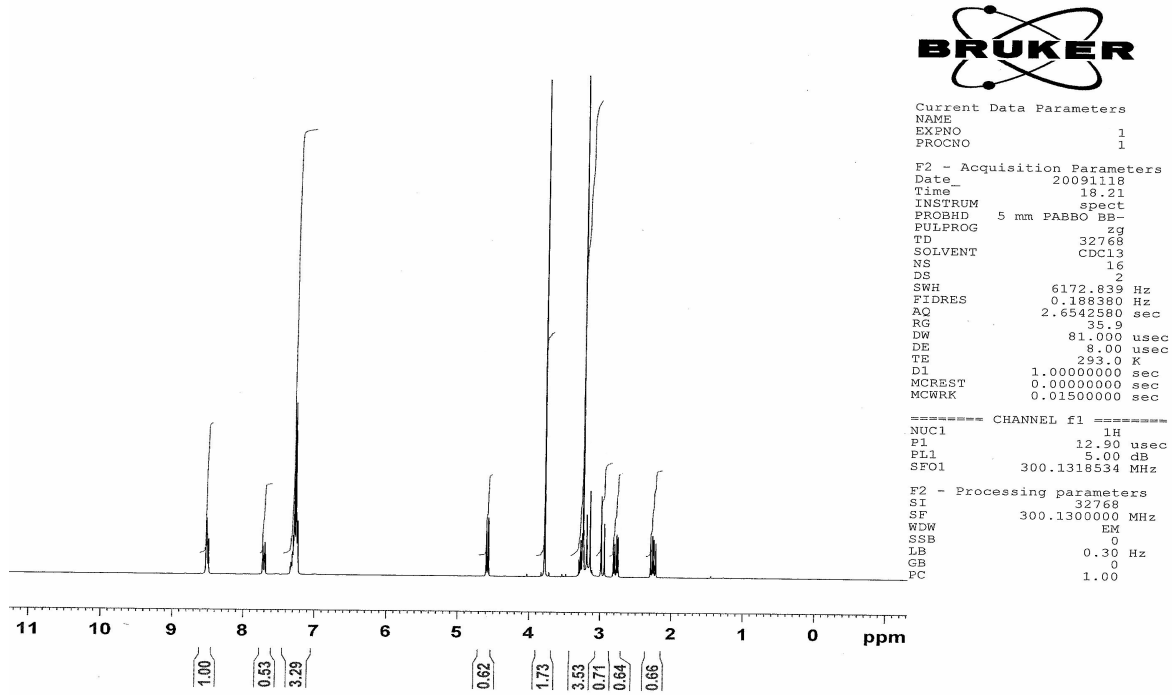


## 114i Bileşiminin FT-IR spektrumu

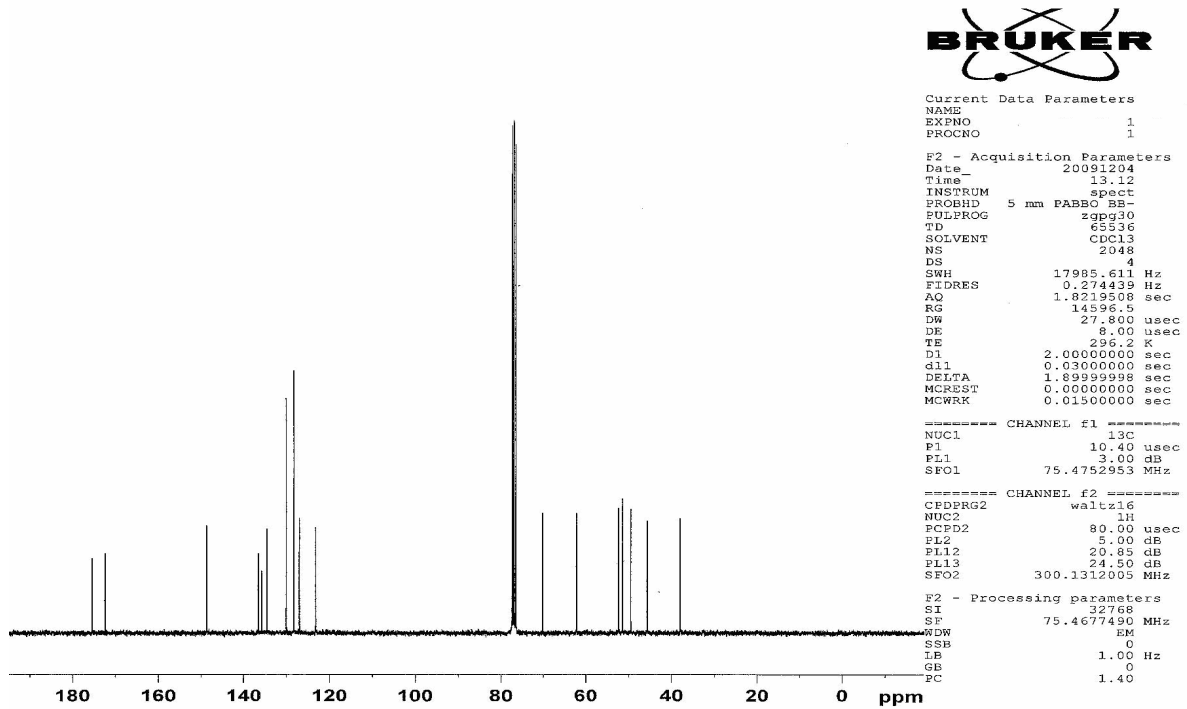


## 114i Bileşiminin MS spektrumu

EK-1'in devamı



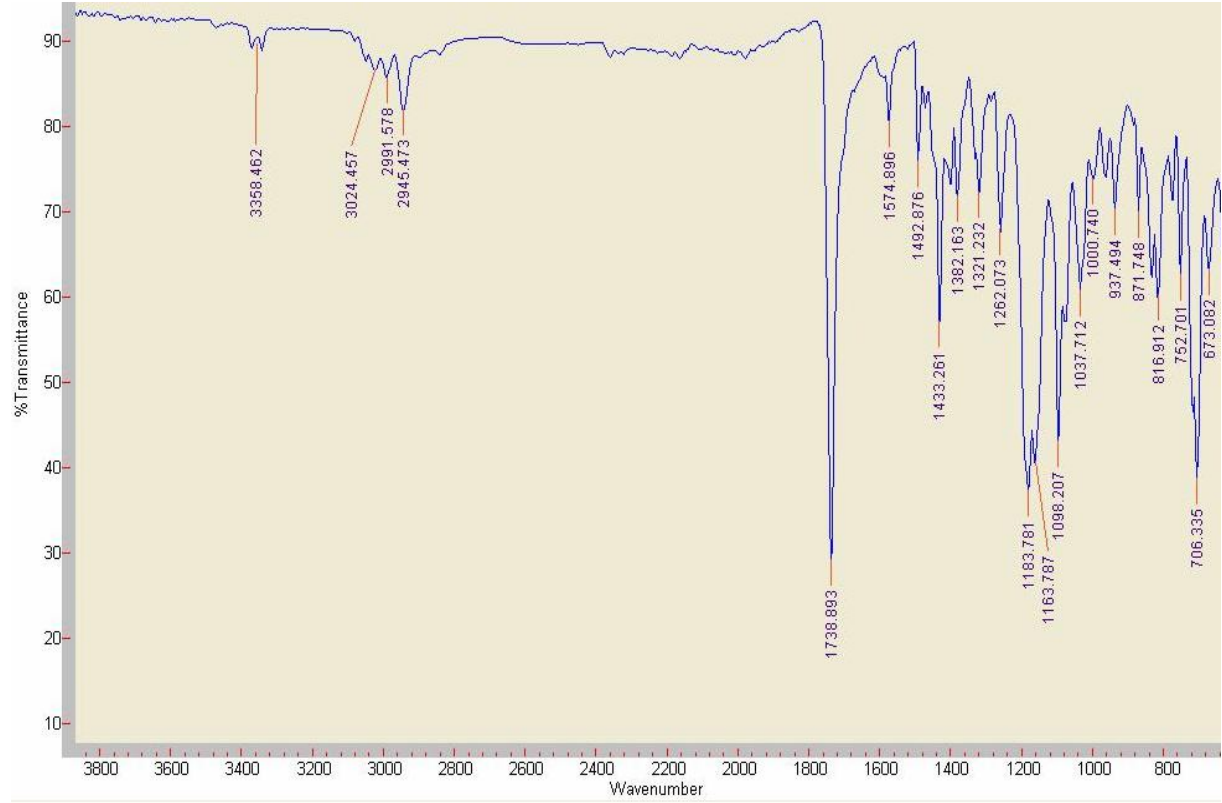
114j Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



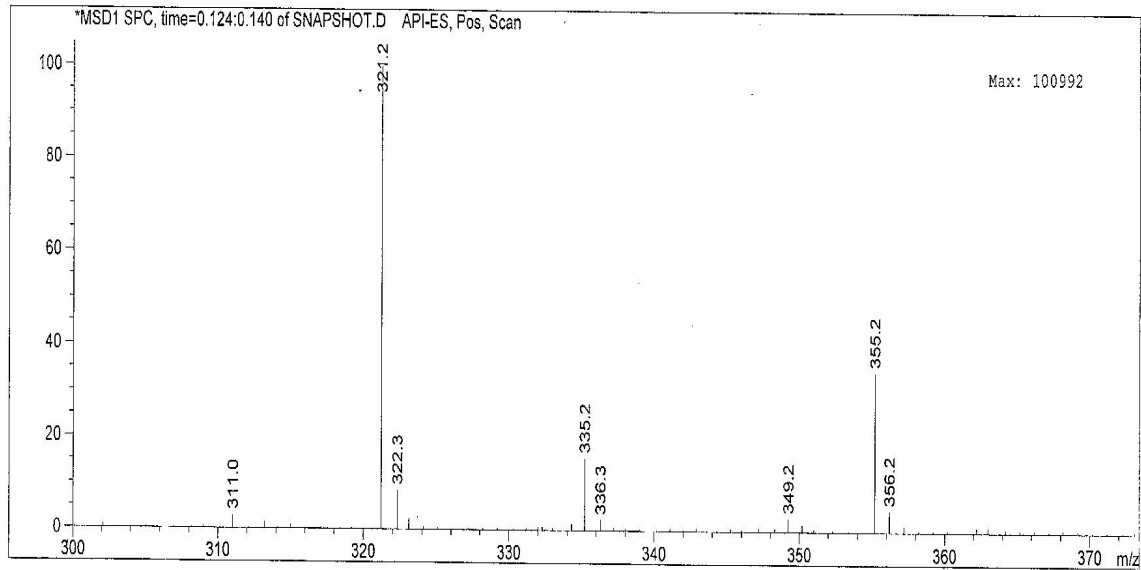
114j Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



## EK-1'in devamı

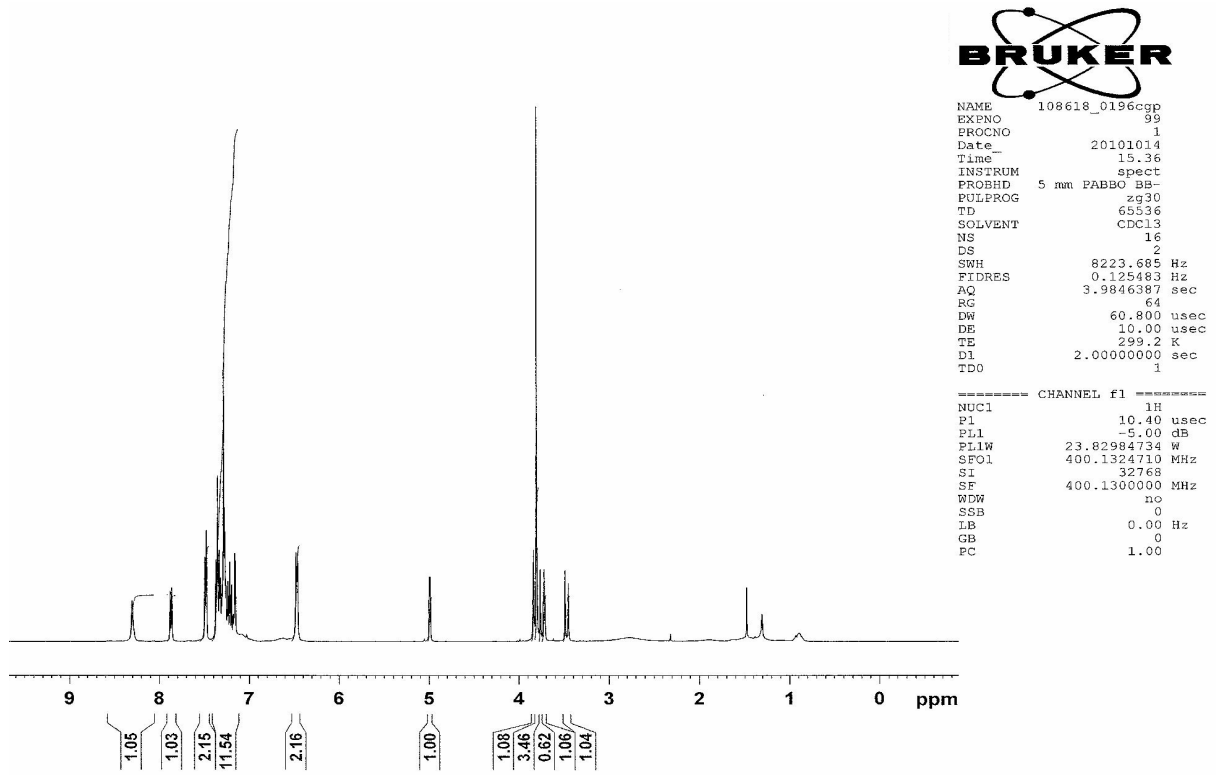


## 114j Bileşiğinin FT-IR spektrumu

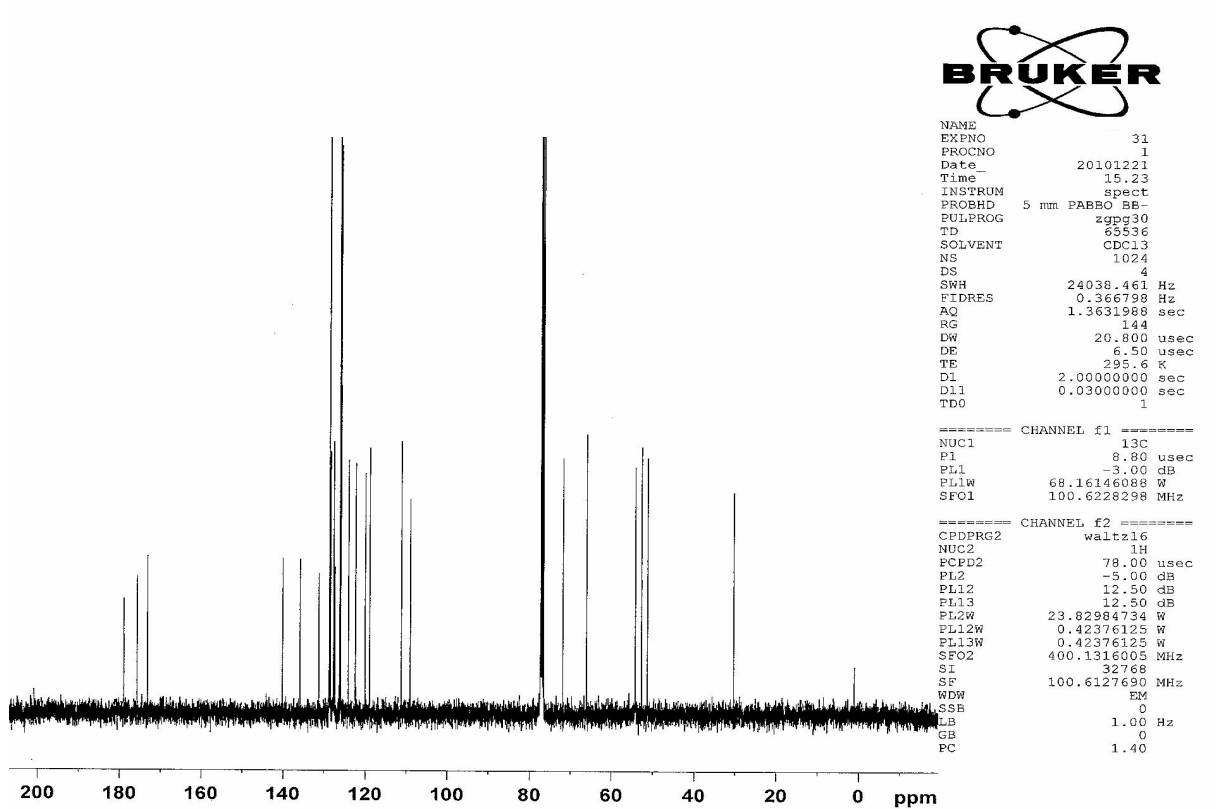


## 114j Bileşiğinin MS spektrumu

EK-1'in devamı

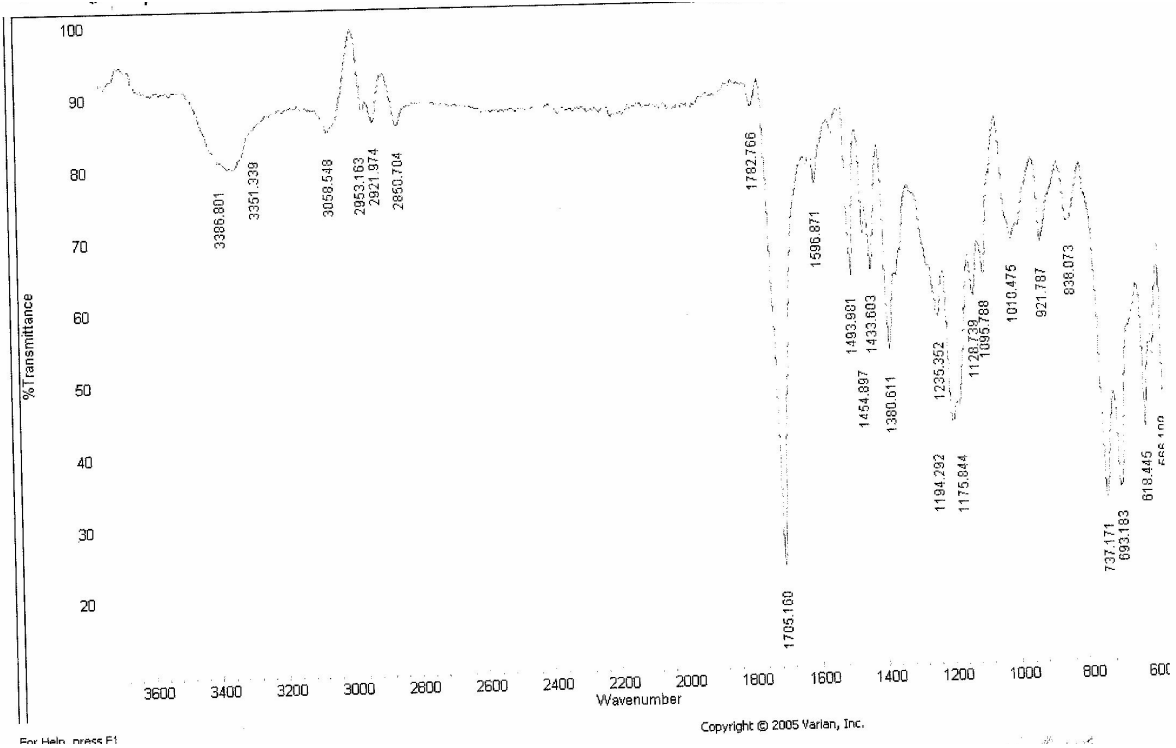


123 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



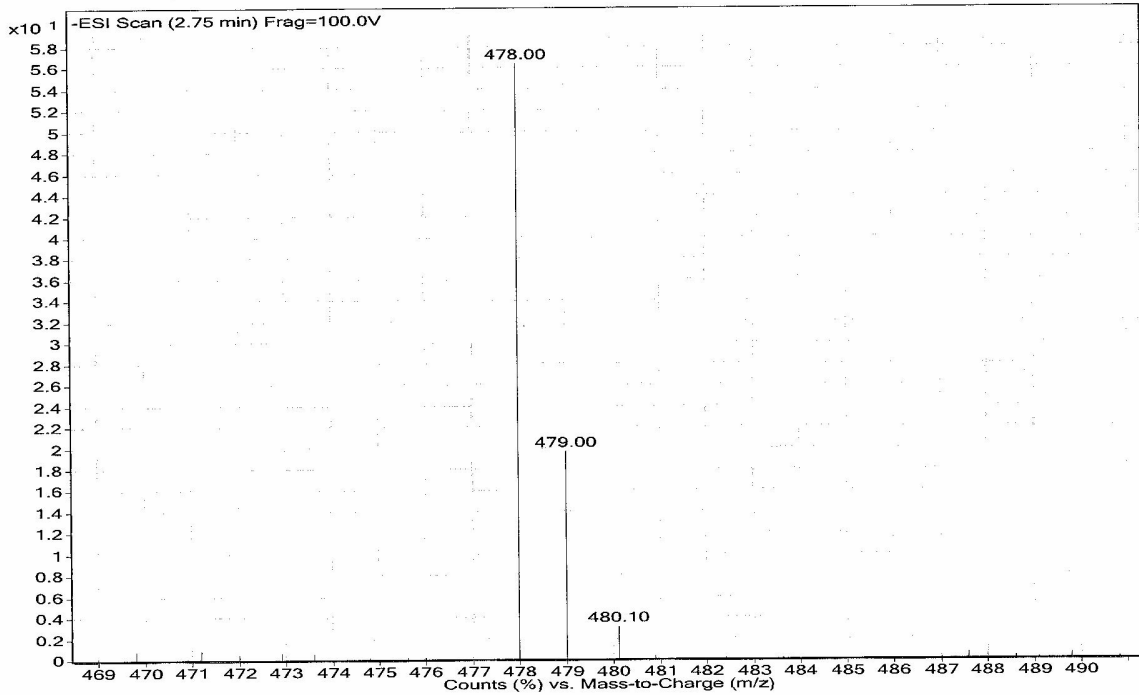
123 Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-1'in devamı



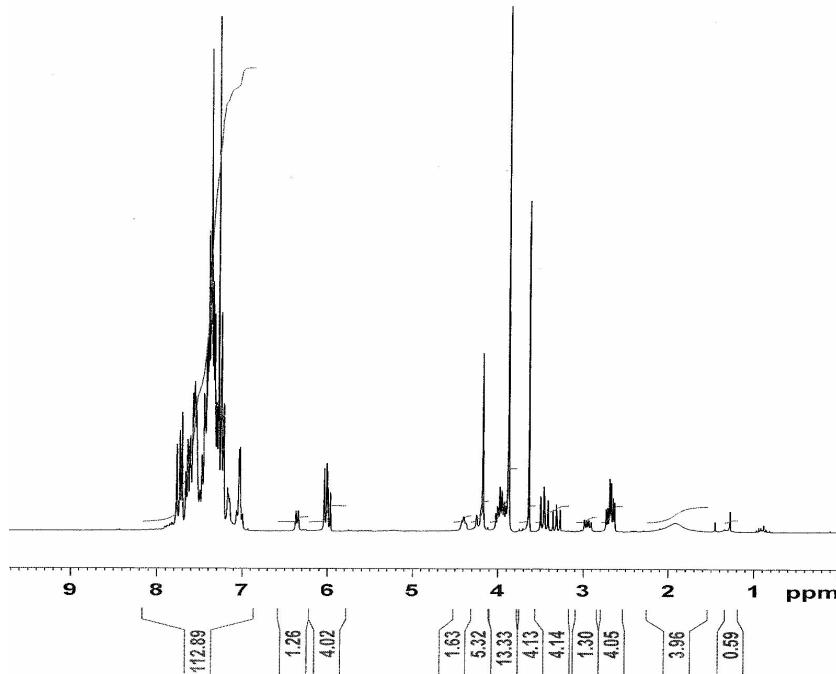
123 Bileşiminin FT-IR spektrumu

Sample Name	Position	Instrument Name	User Name
Inj Vol -1	P1-A9	Instrument 1	IRM Calibration Status
Data Filename	InjPosition test.m	Sample	Acquired Time
	ACQ Method	Comment	Not Applicable
			5/10/2011 11:24:30 AM



123 Bileşiminin MS spektrumu

EK-2: 116c,h,i,j ve 117 Bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları



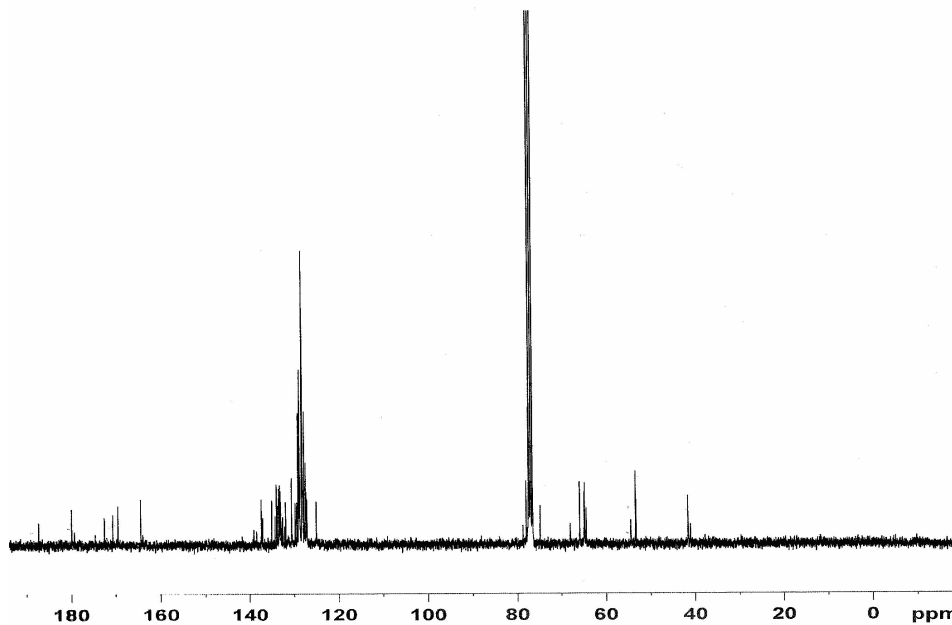
```
Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20100406
Time 12.02
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg
TD 32768
SOLVENT CDC13
NS 32
DS 2
SWH 6172.839 Hz
FIDRES 0.188380 Hz
AQ 2.6542580 sec
RG 45.3
DW 81.000 usec
DE 8.00 usec
TE 295.1 K
D1 1.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.90 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 300.1327012 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
```

116c Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```
Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20100407
Time 18.22
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDC13
NS 4096
DS 4
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274439 Hz
AQ 1.8219508 sec
RG 20642.5
DW 27.800 usec
DE 8.00 usec
TE 295.0 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89959998 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

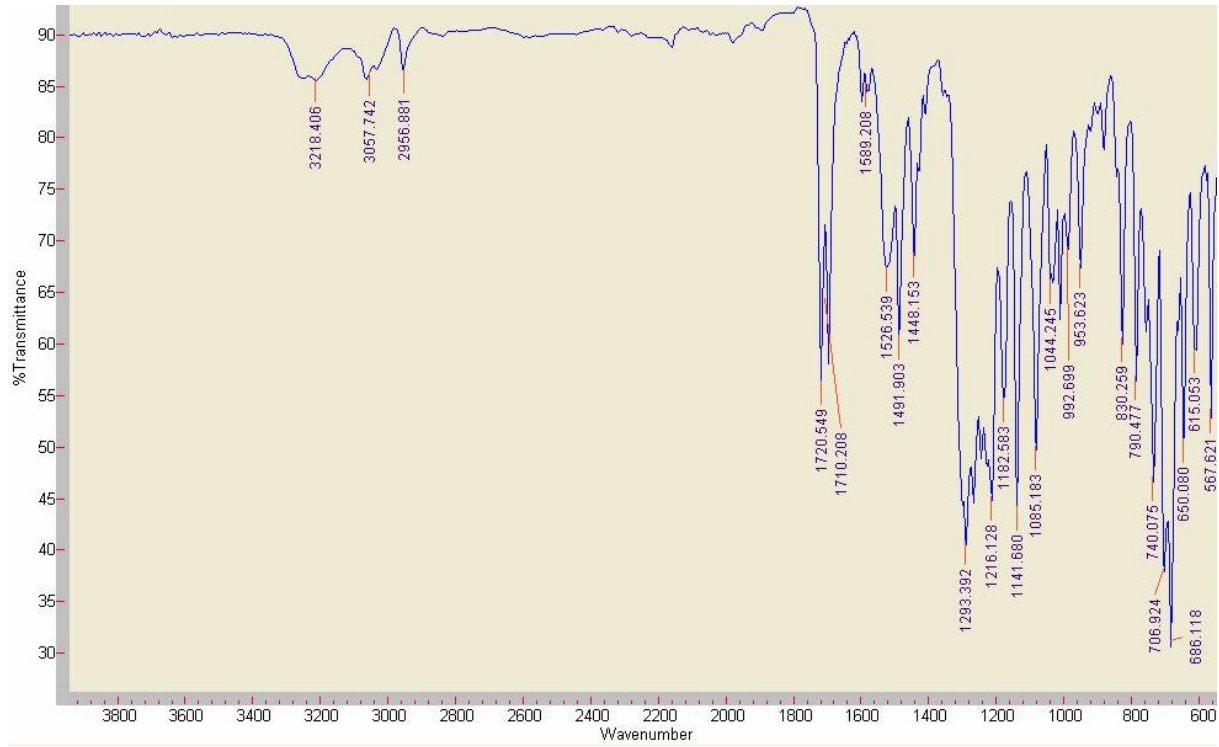
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.40 usec
PL1 3.00 dB
SFO1 75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 20.85 dB
PL13 24.50 dB
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677490 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 4.00
```

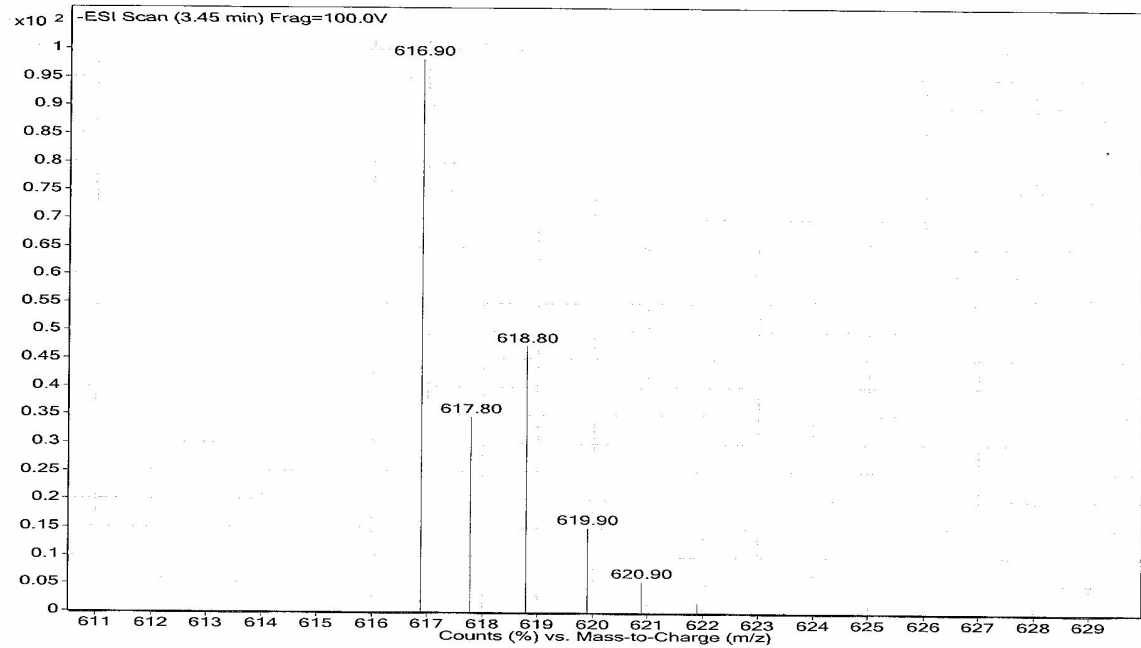
116c Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-2'in devamı



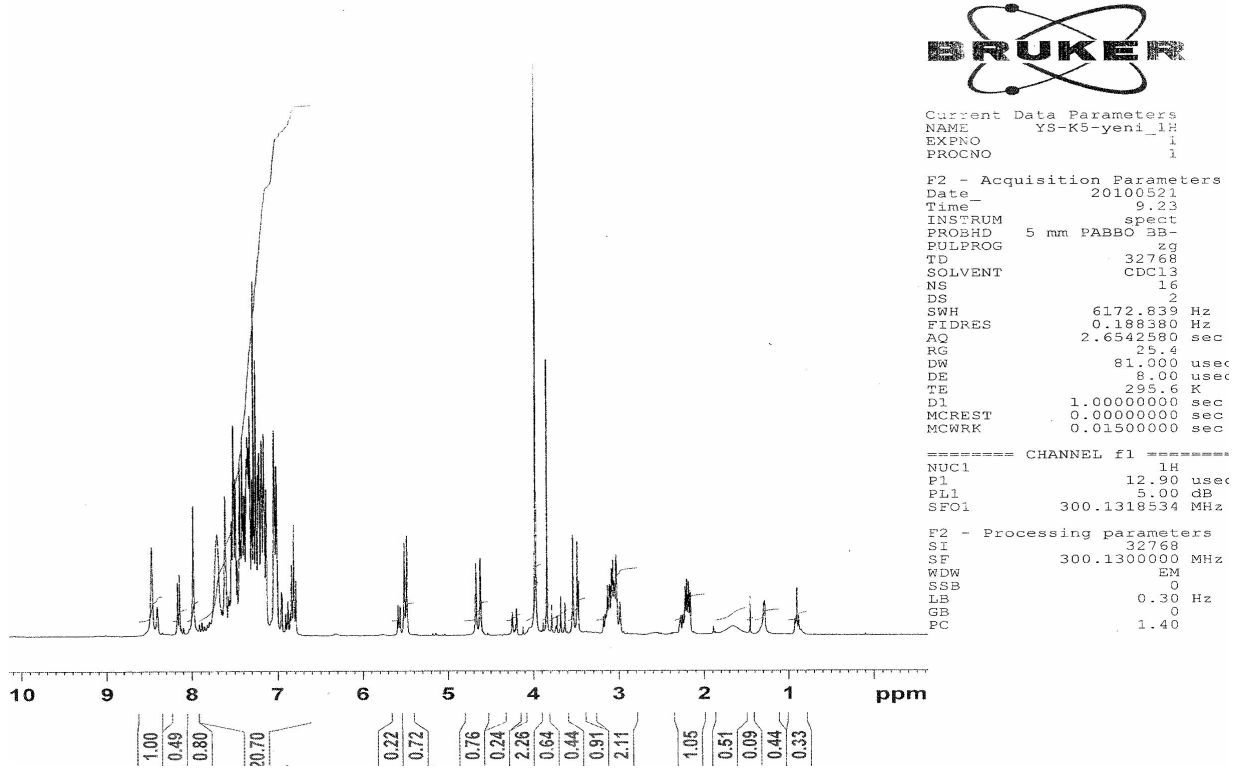
## 116c Bileşinin FT-IR spektrumu

Sample Name	Position	Instrument Name	Instrument 1	User Name
Inj Vol -1	P1-64	Instrument 1	Sample	IRM Calibration Status
Data Filename	test.m	Comment		Not Applicable
				Acquired Time
				5/10/2011 11:42:10 AM

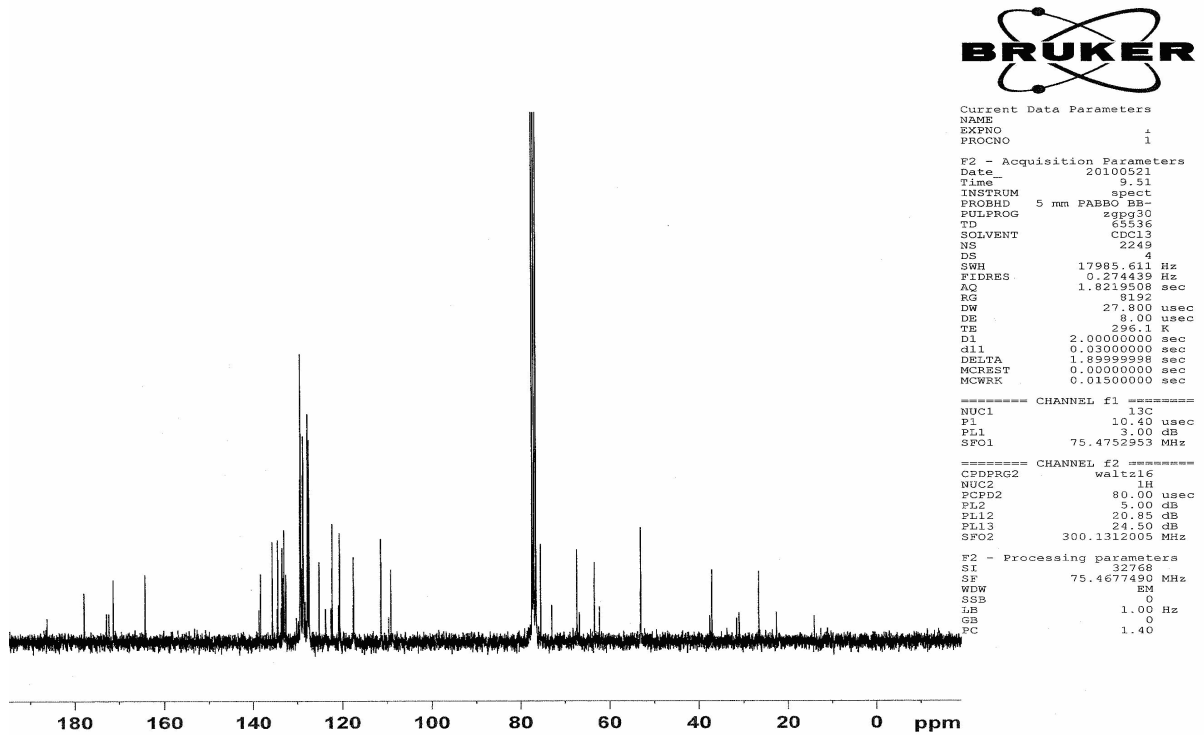


## 116c Bileşinin MS spektrumu

## K-2'in devamı

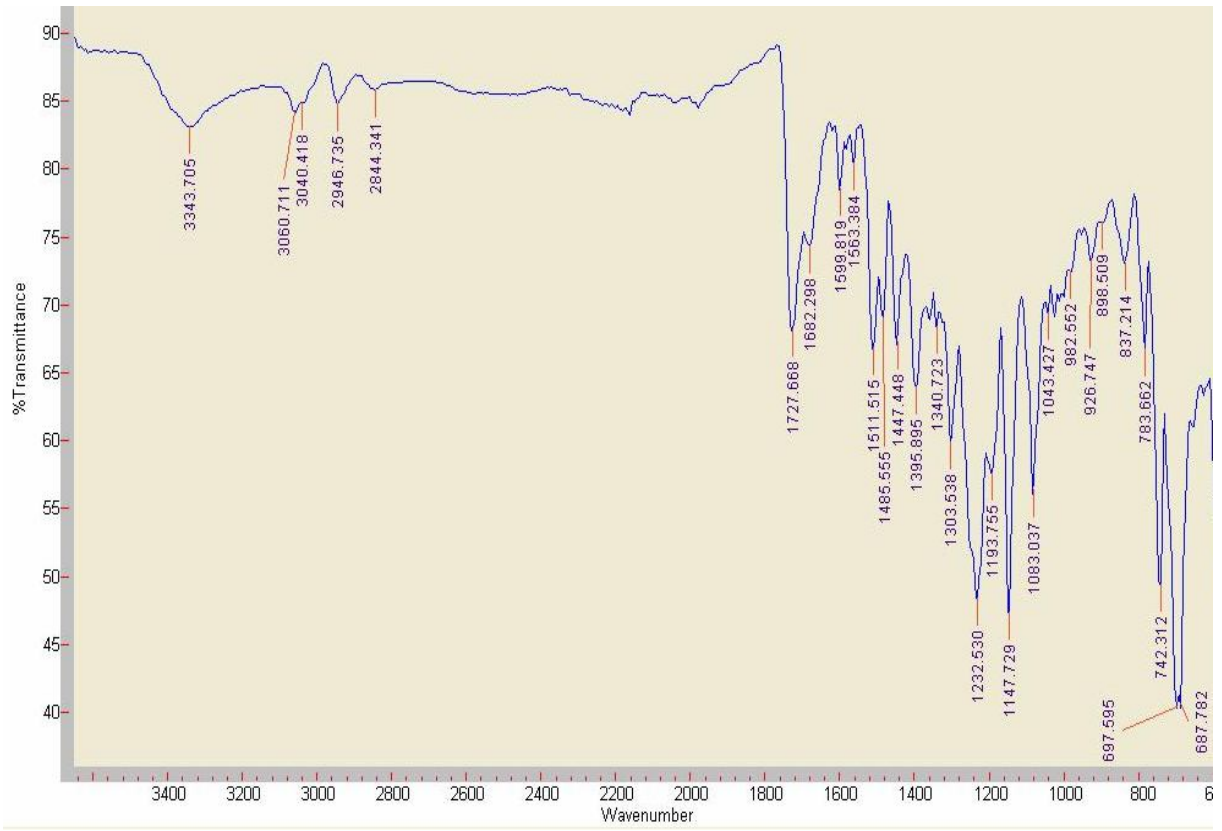


## 116h Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



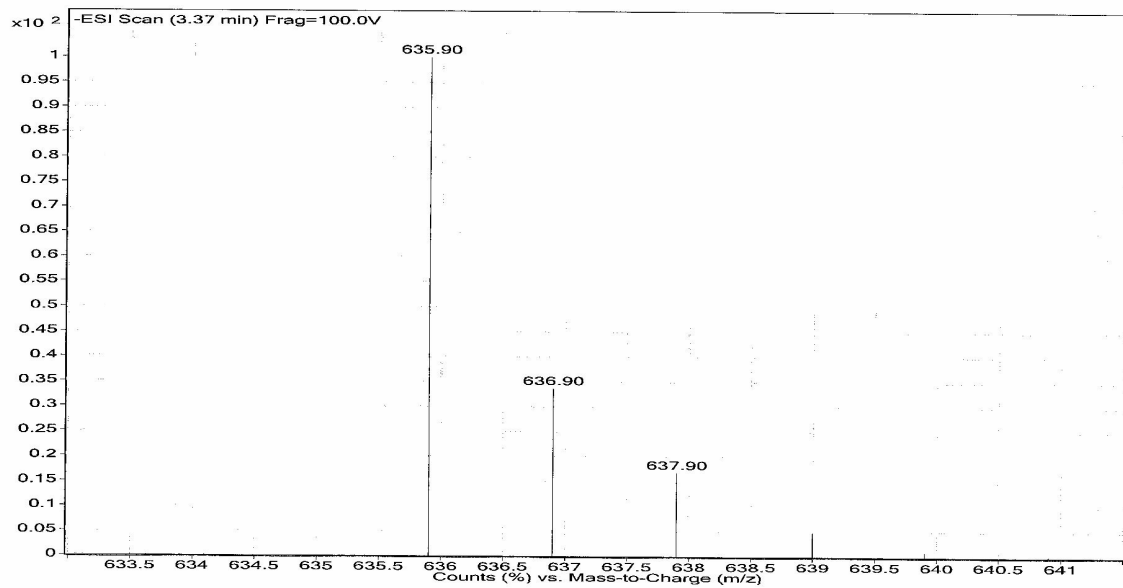
## 116h Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-2'in devamı



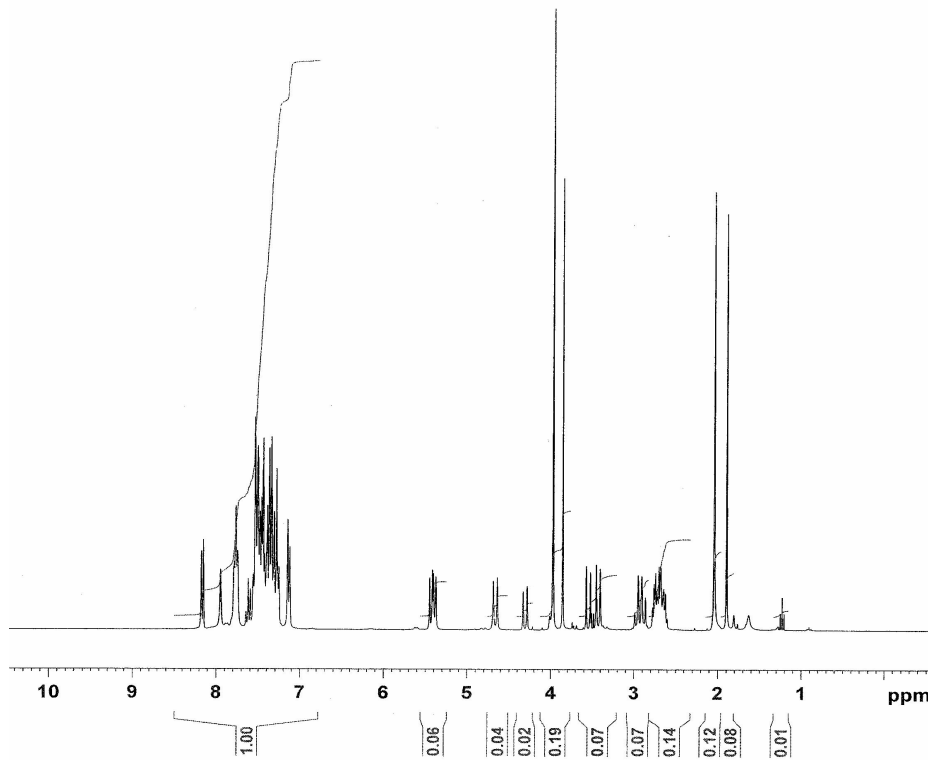
## 116h Bileşiminin FT-IR spektrumu

Sample Name	Position	PI-B3	Instrument Name	Instrument 1	User Name
Inj Vol	-1		SampleType	Sample	IRM Calibration Status
Data Filename	ACQ Method	test.m	Comment		Not Applicable
					Acquired Time
					5/10/2011 11:37:44 AM



## 116h Bileşiminin MS spektrumu

EK-2'in devamı



```

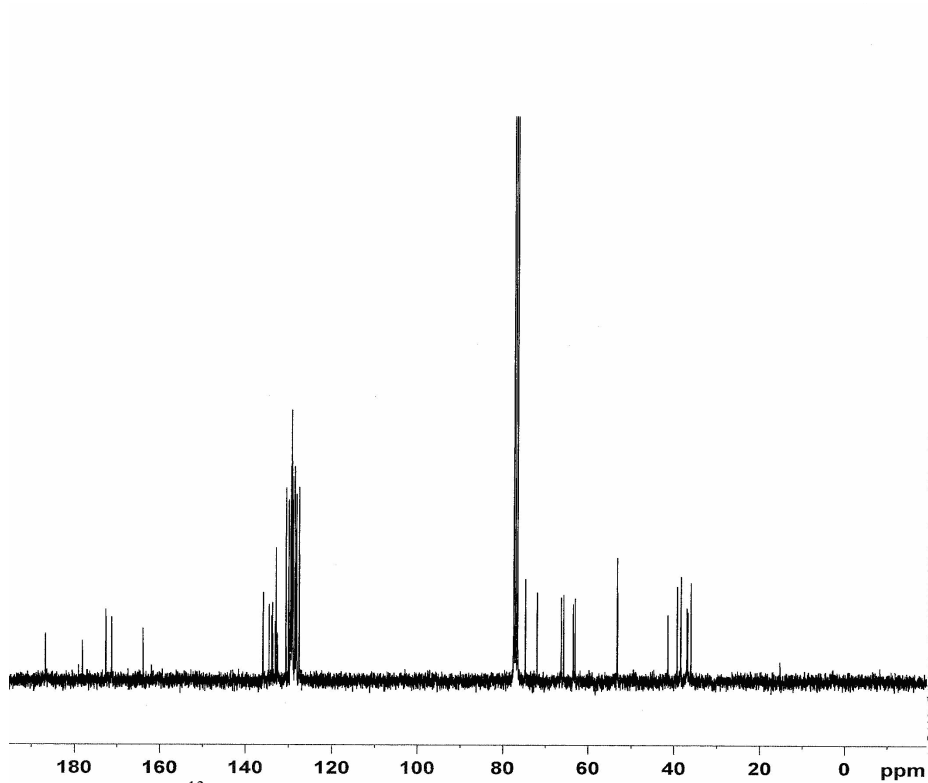
Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20100406
Time 11.54
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 6172.839 Hz
FIDRES 0.188380 Hz
AQ 2.6542580 sec
RG 22.6
DW 81.000 usec
DE 8.00 usec
TE 295.0 K
D1 1.0000000 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRK 0.0150000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.90 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```

116i Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20100406
Time 15.46
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1024
DS 4
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274439 Hz
AQ 1.8219508 sec
RG 13004
DW 27.800 usec
DE 8.00 usec
TE 295.7 K
D1 2.0000000 sec
d11 0.0300000 sec
DELTA 1.8999999 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRK 0.0150000 sec

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

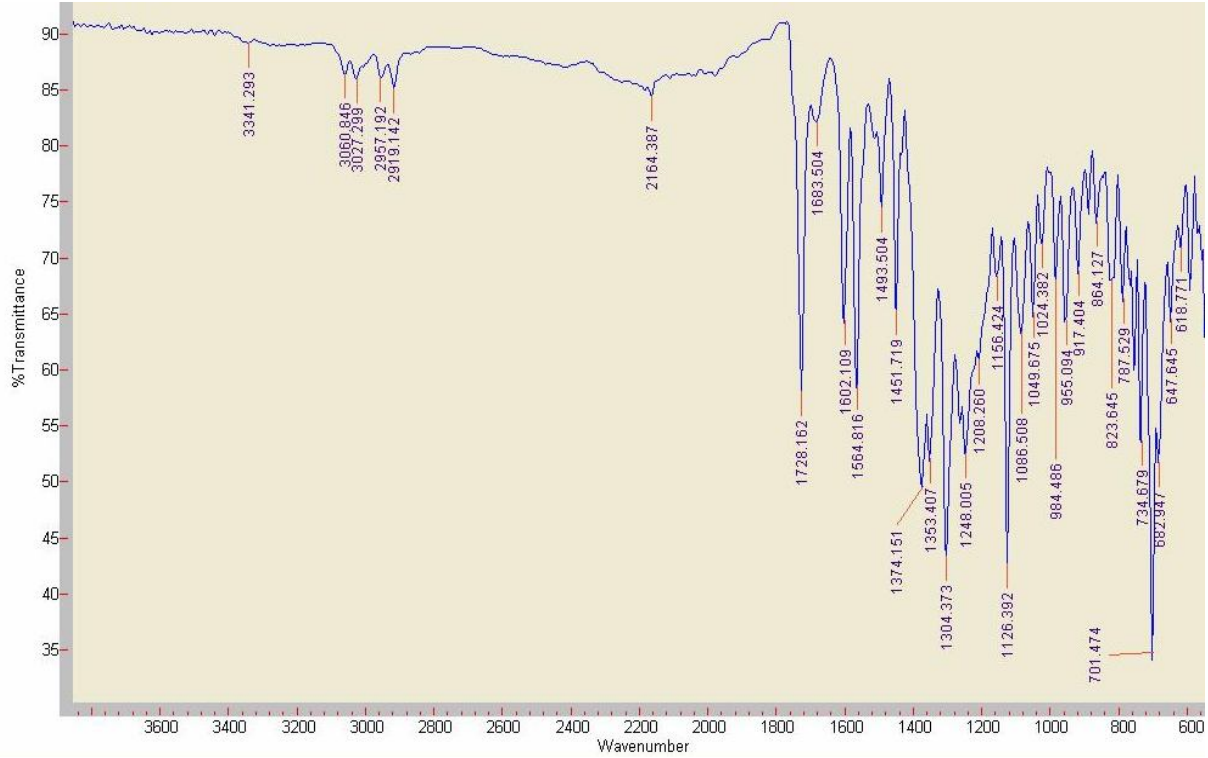
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 20.85 dB
PL13 24.50 dB
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677490 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
    
```

116i Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

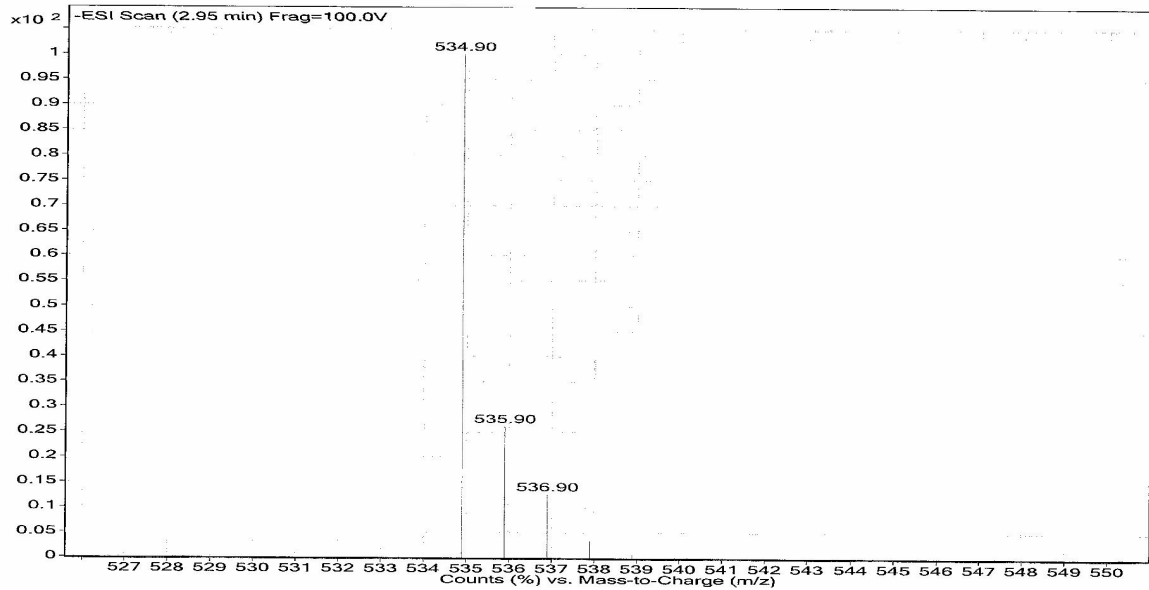


## EK-2'in devamı



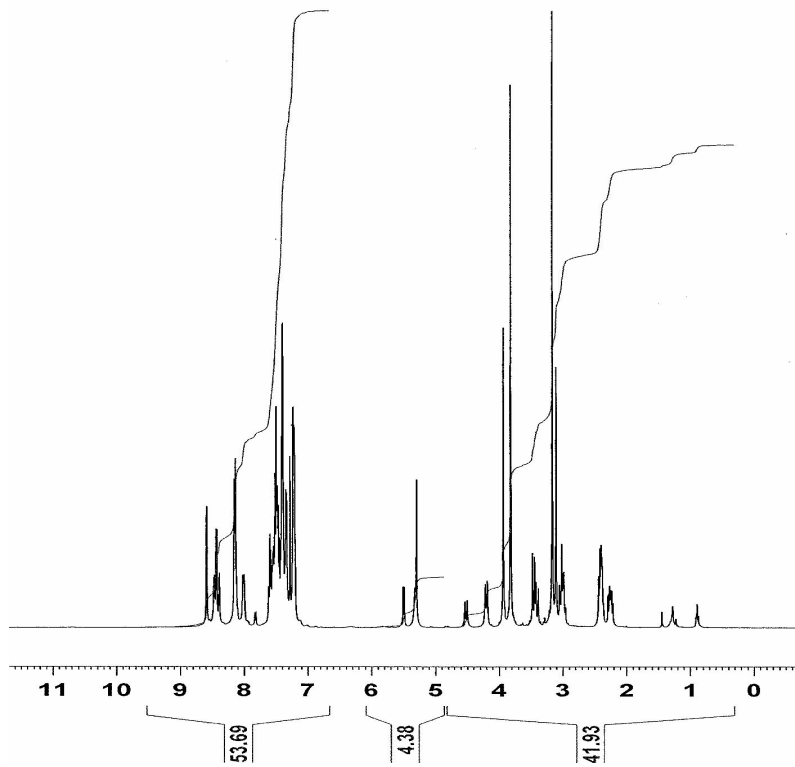
116i Bileşinin FT-IR spektrumu

Sample Name	Position	P1-B5	Instrument Name	Instrument 1	User Name	IRM Calibration Status	Not Applicable
Inj Vol	-1		Sample Type	Sample		Acquired Time	5/10/2011 11:46:34 AM
Data Filename	ACQ Method	test.m	Comment				



116i Bileşinin MS spektrumu

EK-2'in devamı



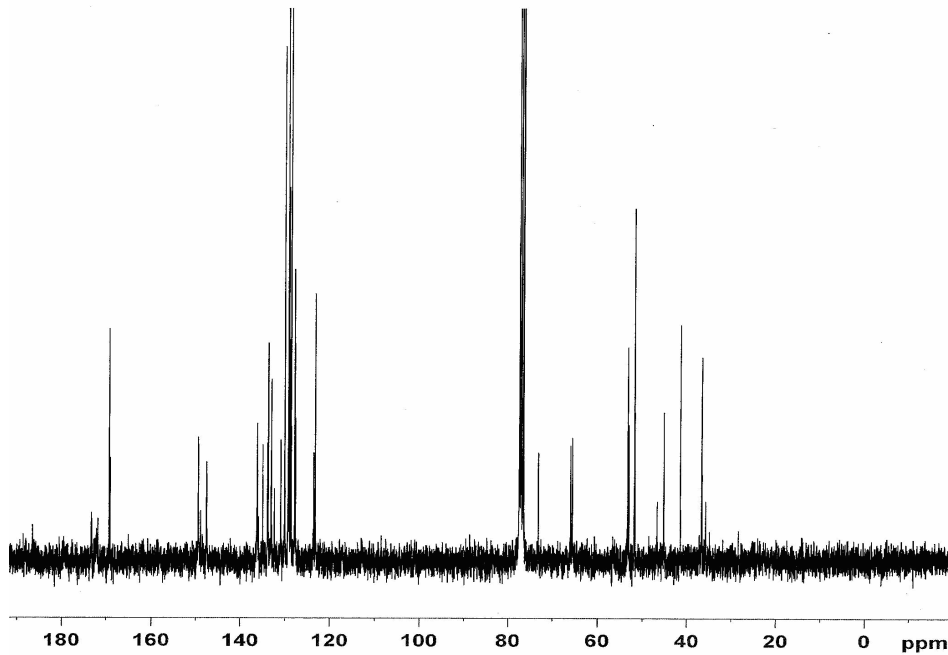
```

NAME
EXPNO 20
PROCNO 1
Date_ 20101120
Time 12.49
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 2
SWH 8223.685 Hz
FIDRES 0.125483 Hz
AQ 3.9846387 sec
RG 50.8
DW 60.800 usec
DE 6.50 usec
TE 294.9 K
D1 1.00000000 sec
D11
TDO 1
    
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 10.40 usec
PL1 -5.00 dB
PL1W 23.82984734 W
SFO1 400.1324710 MHz
SI 32768
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
FC 1.00
    
```

116j Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20091204
Time 15.24
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 14596.5
DW 27.800 usec
DE 8.00 usec
TE 293.0 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec
    
```

```

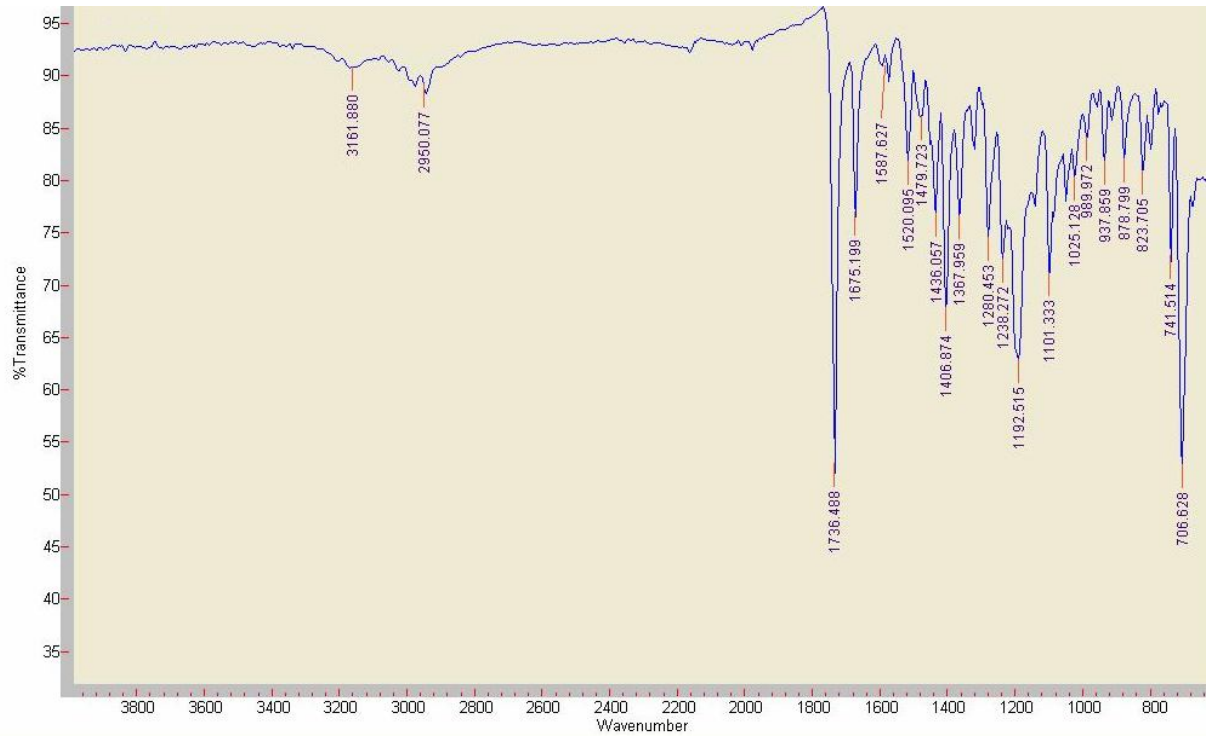
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.40 usec
PL1 3.00 dB
SFO1 75.4752953 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 20.85 dB
PL13 24.50 dB
SFO2 300.1312005 MHz
    
```

```

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677490 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
    
```

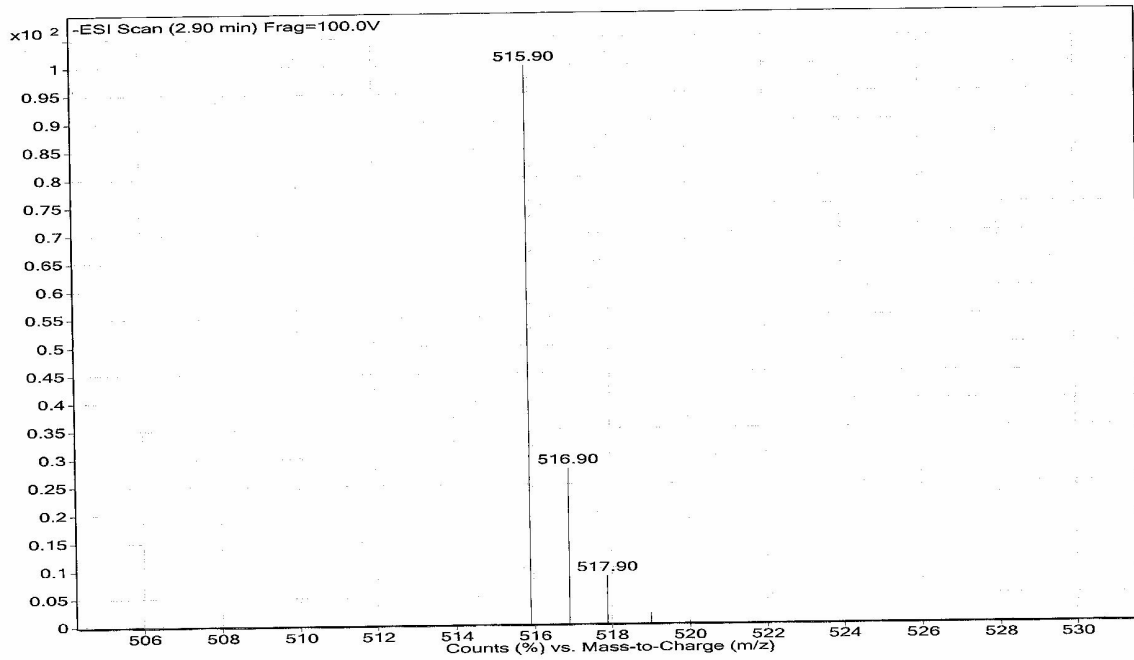
116j Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-2'in devamı



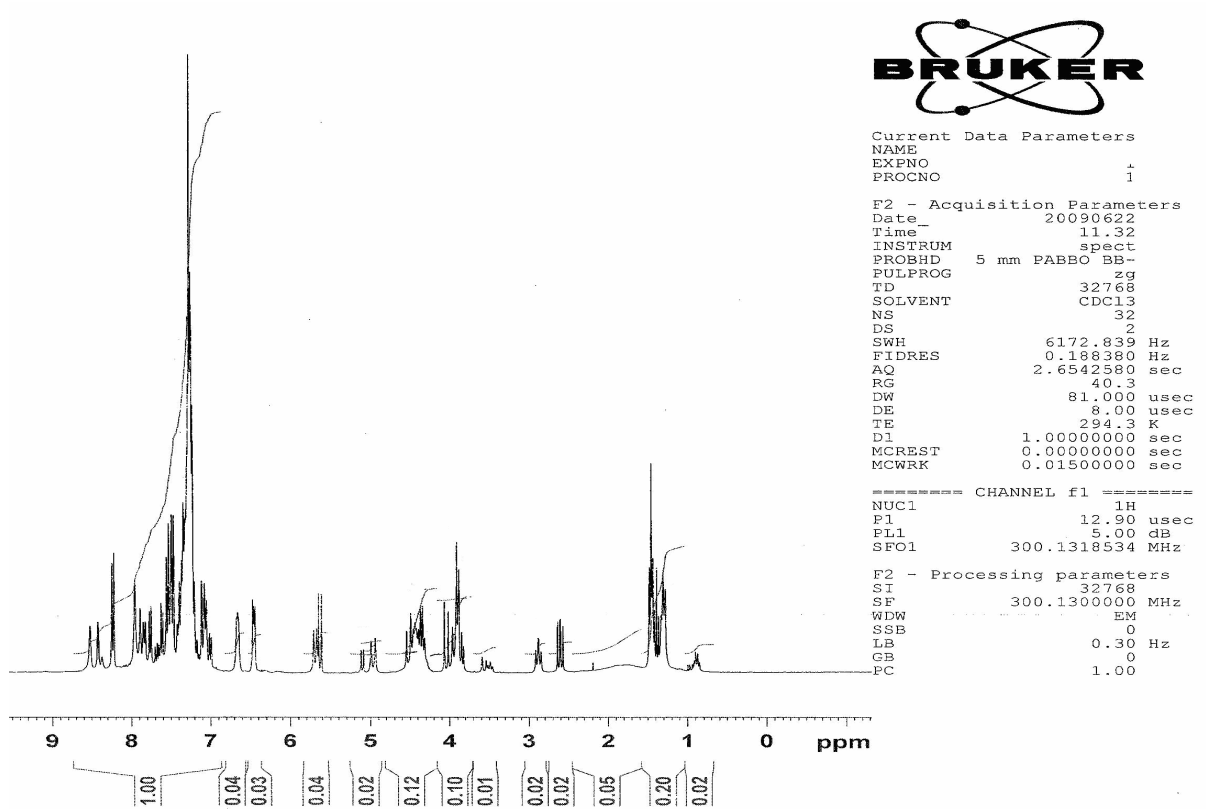
116j Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Sample Name	Position	P1-C2	Instrument Name	Instrument 1	User Name
Inj Vol	-1		SampleType	Sample	IRM Calibration Status
Data Filename	ACQ Method	test.m	Comment		Acquired Time
					Not Applicable
					5/10/2011 12:13:07 PM

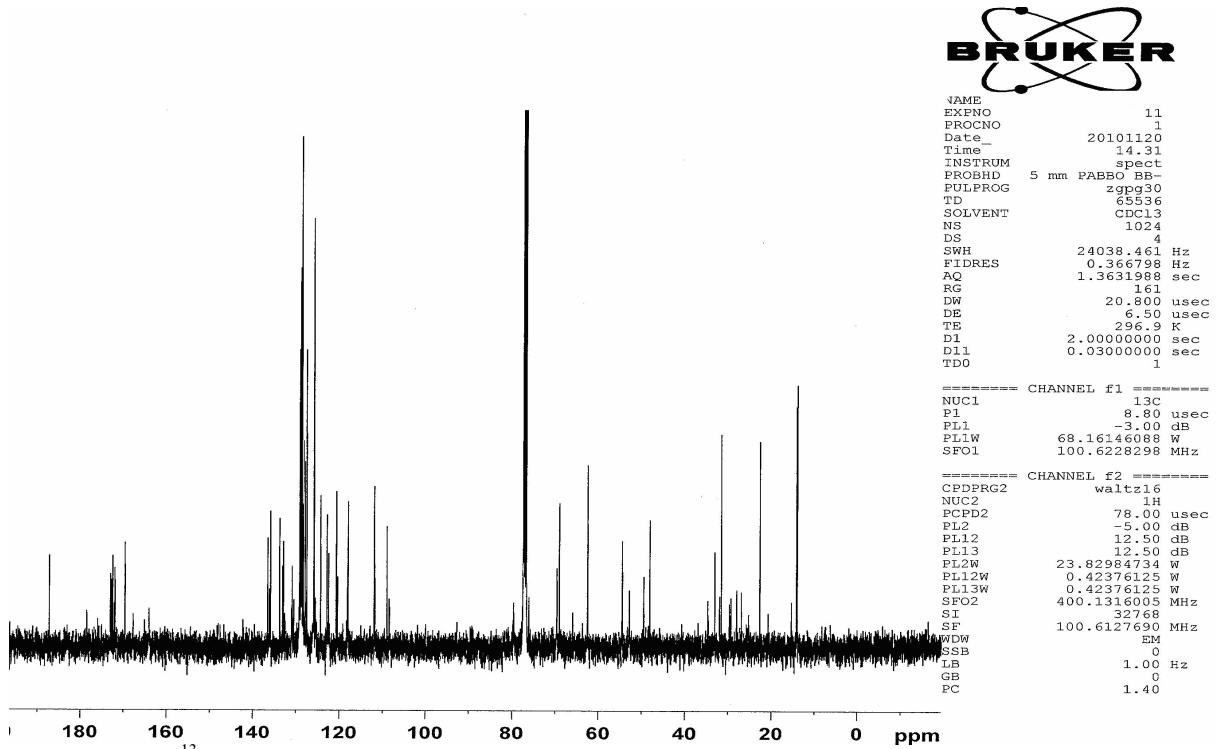


116j Bileşiğinin MS spektrumu

EK-2'in devamı

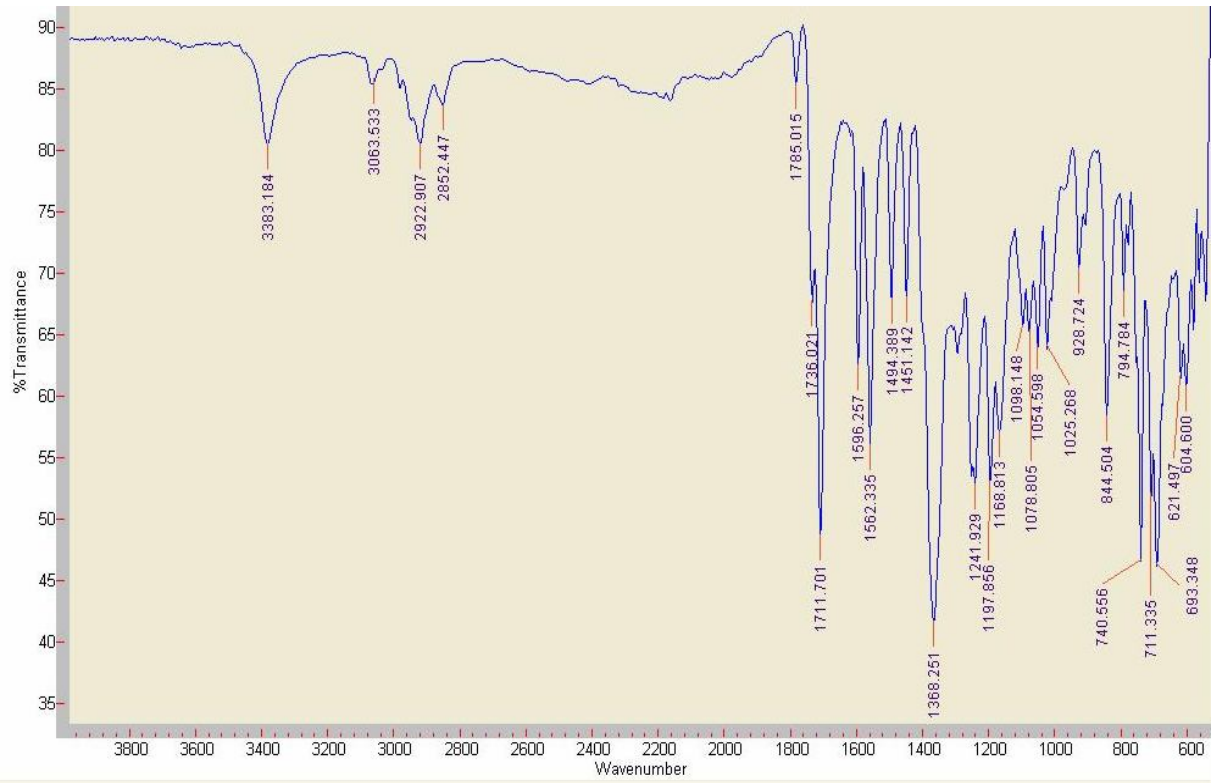


117 Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



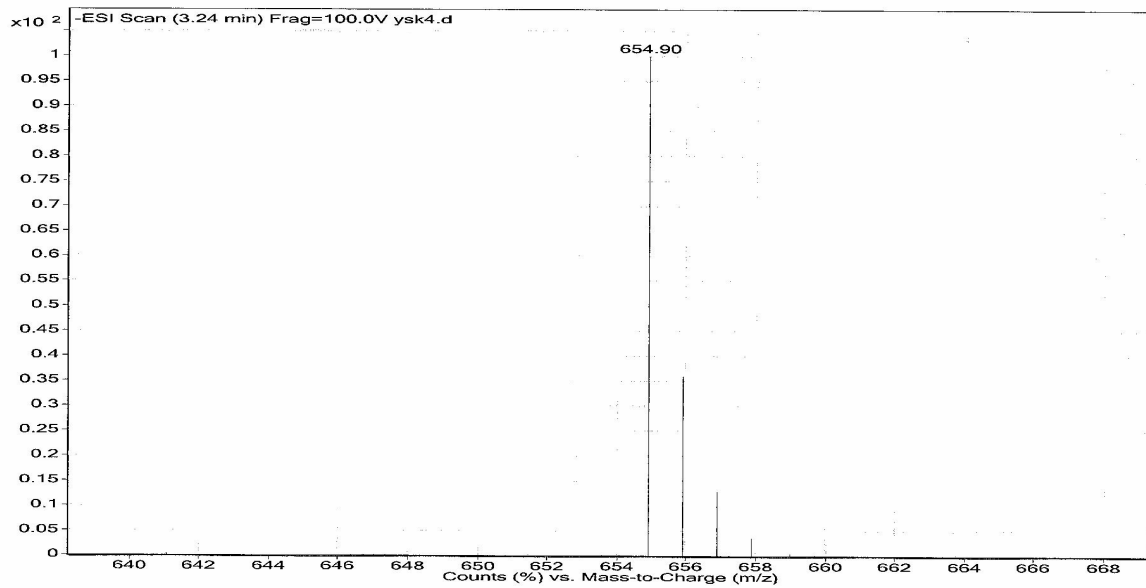
117 Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-2'in devamı



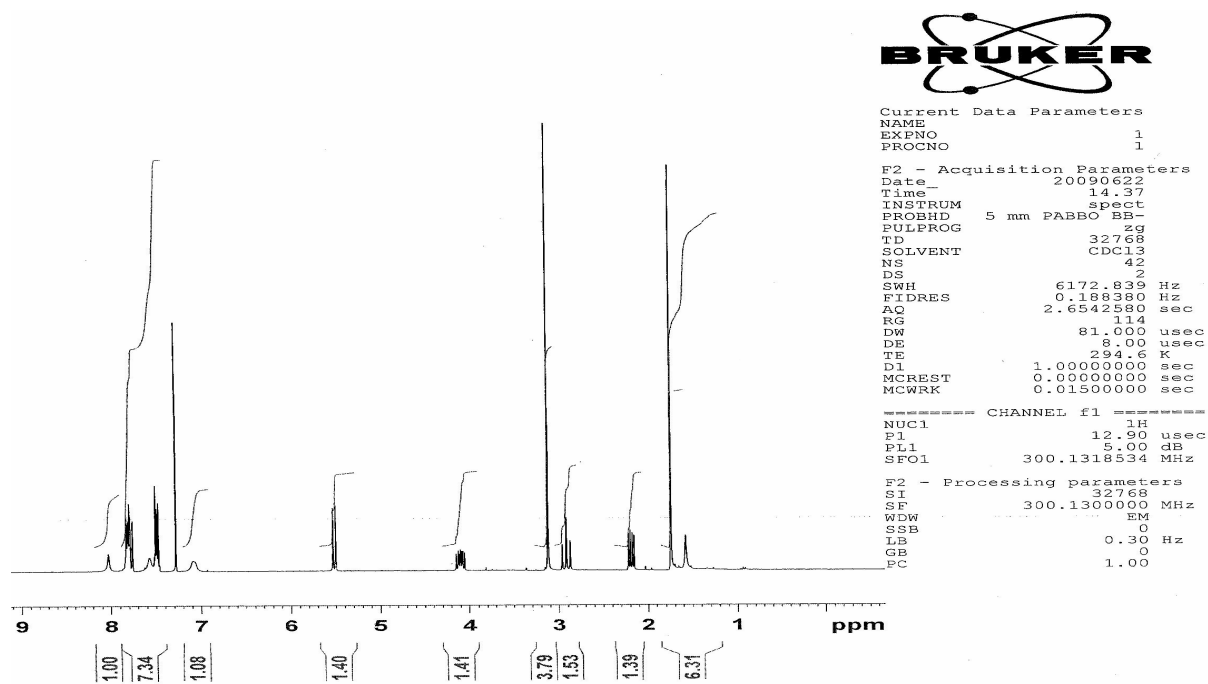
117 Bileşğinin FT-IR spektrumu

Sample Name	Position	Instrument Name	User Name
-1	P1-B6	Instrument 1	
Inj Vol	InjPosition	SampleType	IRM Calibration Status
		Sample	Not Applicable
Data Filename	ACQ Method	Comment	Acquired Time
	test.m		5/10/2011 11:51:00 AM

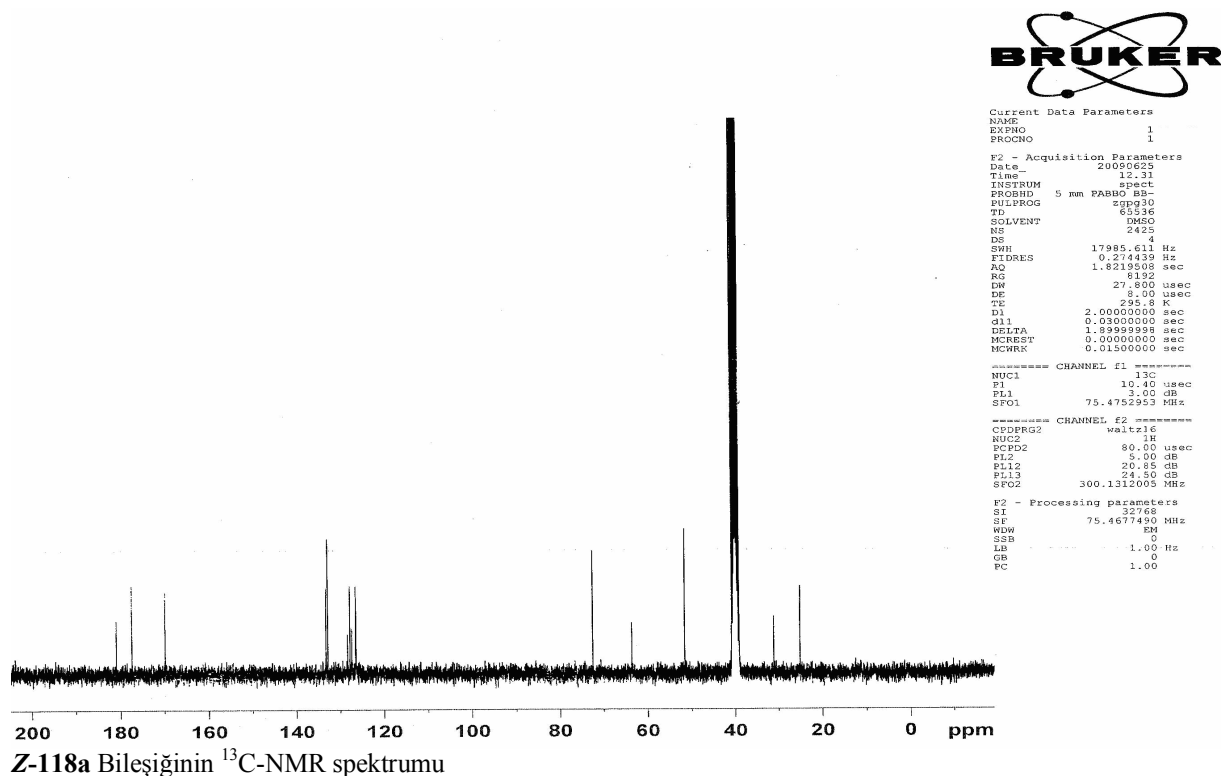


117 Bileşğinin MS spektrumu

### EK-3: Z-118a Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları

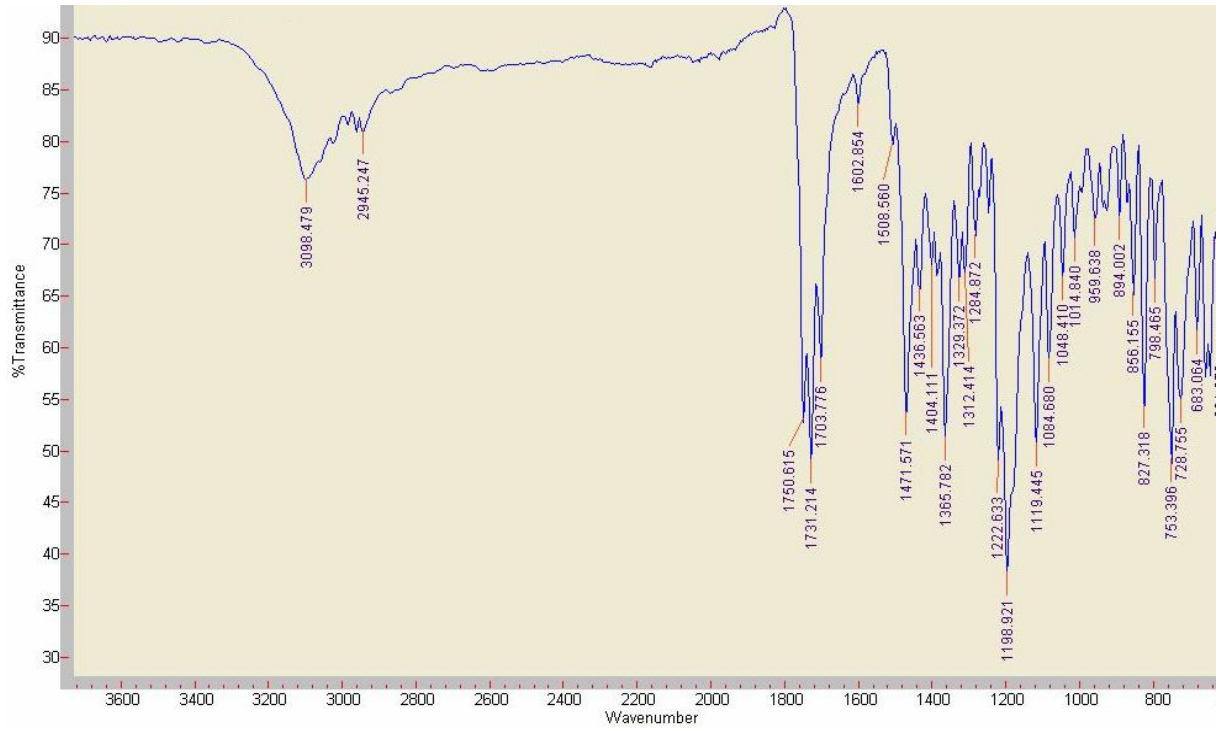


Z-118a Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



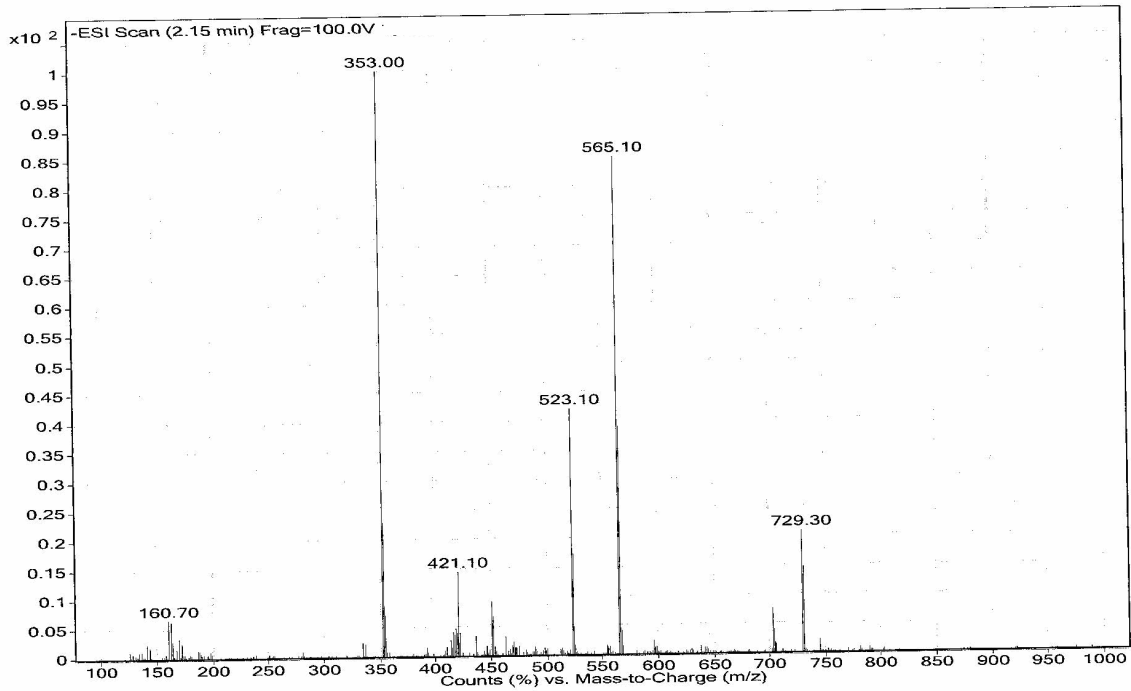
Z-118a Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-3'ün devamı



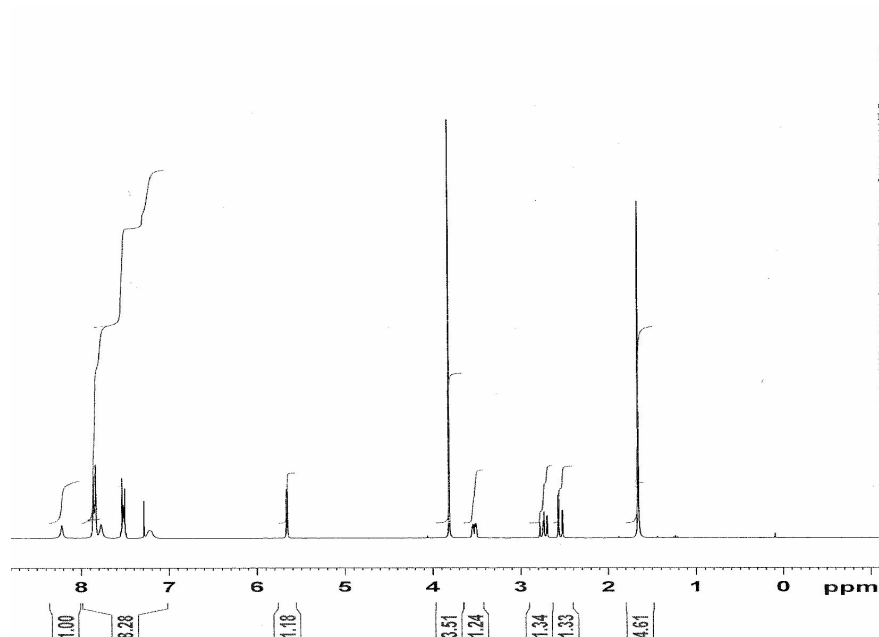
## Z-118a Bileşiminin FT-IR spektrumu

Sample Name	Position	Instrument Name	User Name
Inj Vol	P1-A2	Instrument 1	IRM Calibration Status
Data Filename	InjPosition	Sample	Not Applicable
	ACQ Method	Comment	Acquired Time
	test.m		5/10/2011 10:53:32 AM



## Z-118a Bileşiminin MS spektrumu

# EK-4: E-118a Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları



E-118a Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



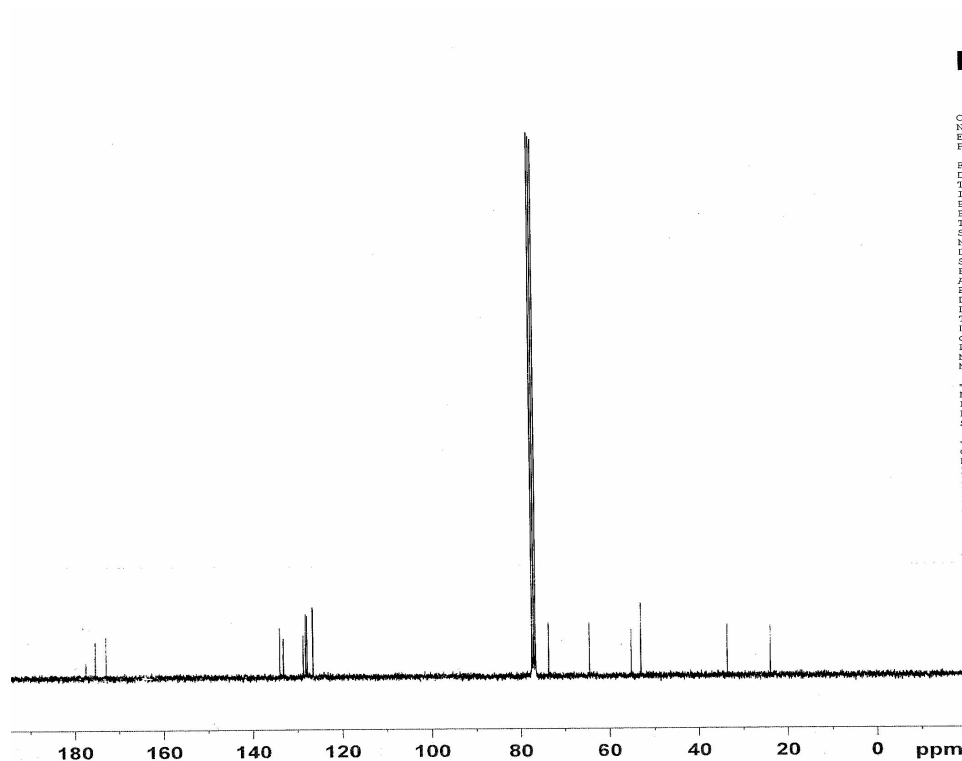
```

Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090622
Time 14.44
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 2
SWH 6172.839 Hz
FIDRES 0.188380 Hz
AQ 2.6542580 sec
RG 45.3
DW 81.000 usec
DE 8.00 usec
TE 294.7 K
D1 1.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.90 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 300.1318334 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```



E-118a Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



```

Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090624
Time 14.22
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1162
DS 4
SI 17985.611 Hz
SWH 0.274439 Hz
FIDRES 1.8219508 sec
AQ 11585.2
RG 27.800 usec
DW 8.00 usec
DE 295.6 K
TE 2.00000000 sec
D1 0.03000000 sec
d11 1.82929998 sec
DELTA 0.00000000 sec
MCREST 0.01500000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

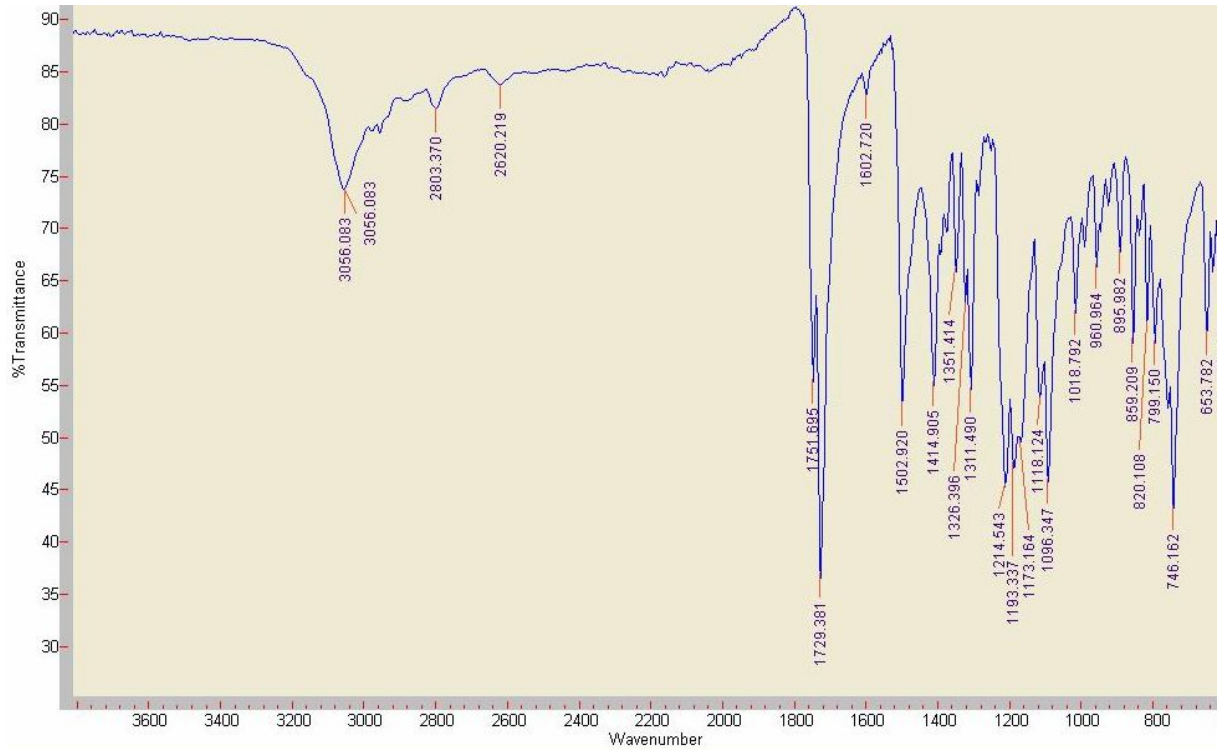
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.40 usec
PL1 3.00 dB
SFO1 75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 20.85 dB
PL13 24.50 dB
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677490 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```

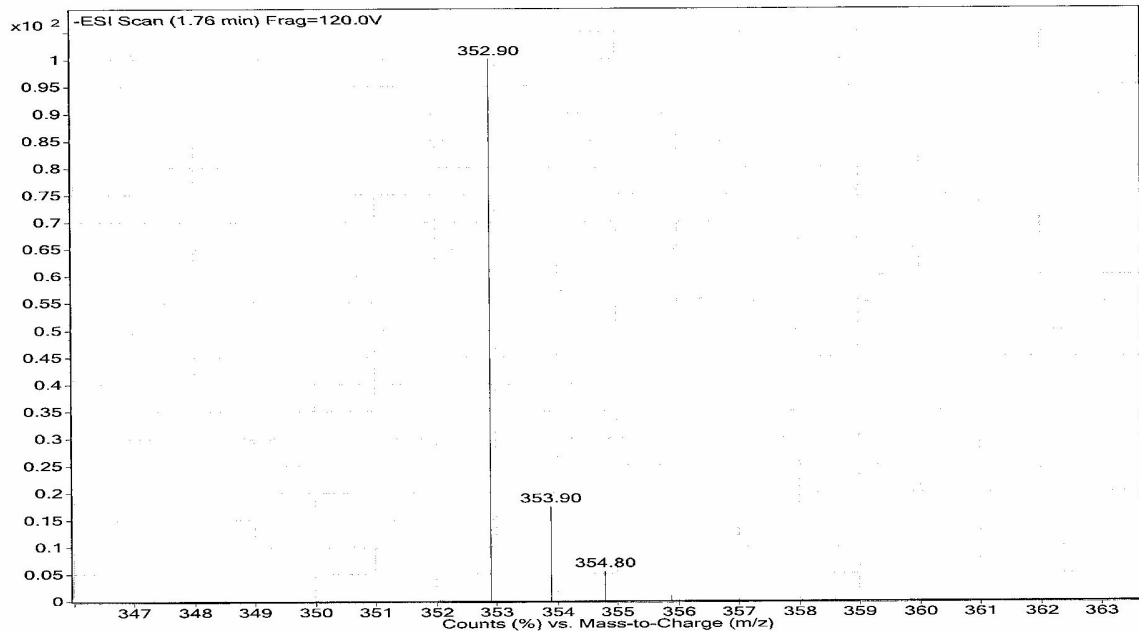


## EK-4'ün devamı



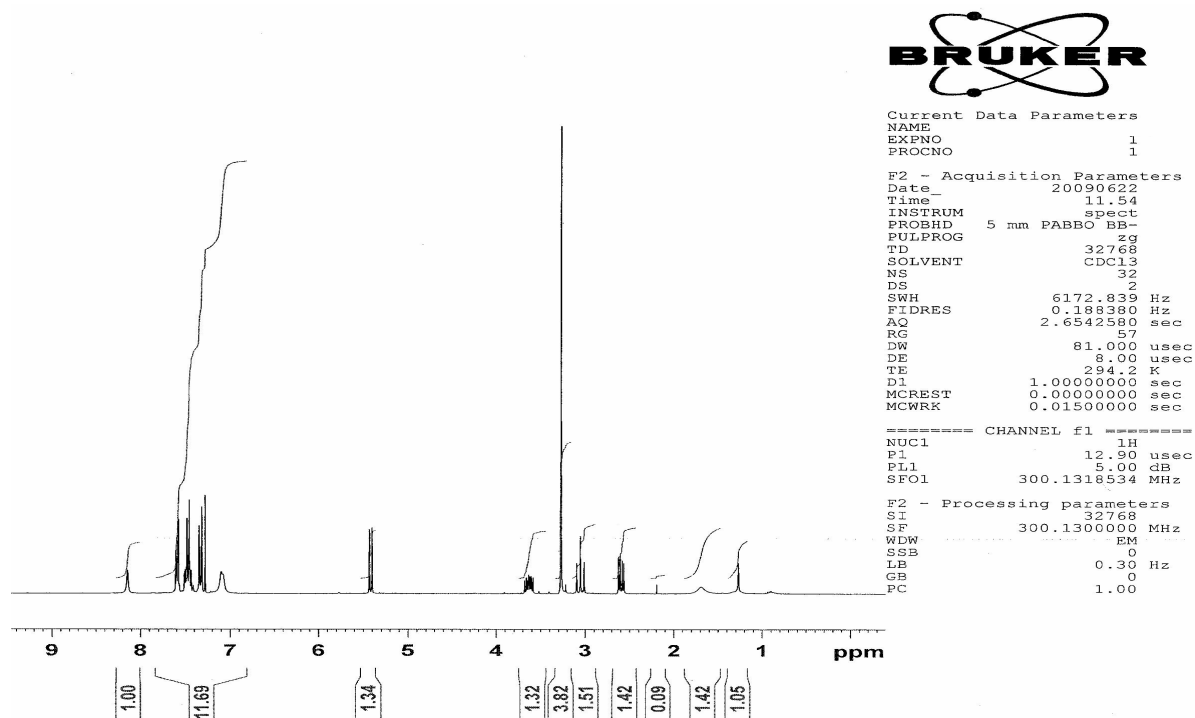
## E-118a Bileşiminin FT-IR spektrumu

Sample Name	Position	P1-A1	Instrument Name	Instrument 1	User Name
Inj Vol	-1		SampleType	Sample	IRM Calibration Status
Data Filename	ACQ Method		Comment		Not Applicable
					Acquired Time
					5/10/2011 10:23:49 AM

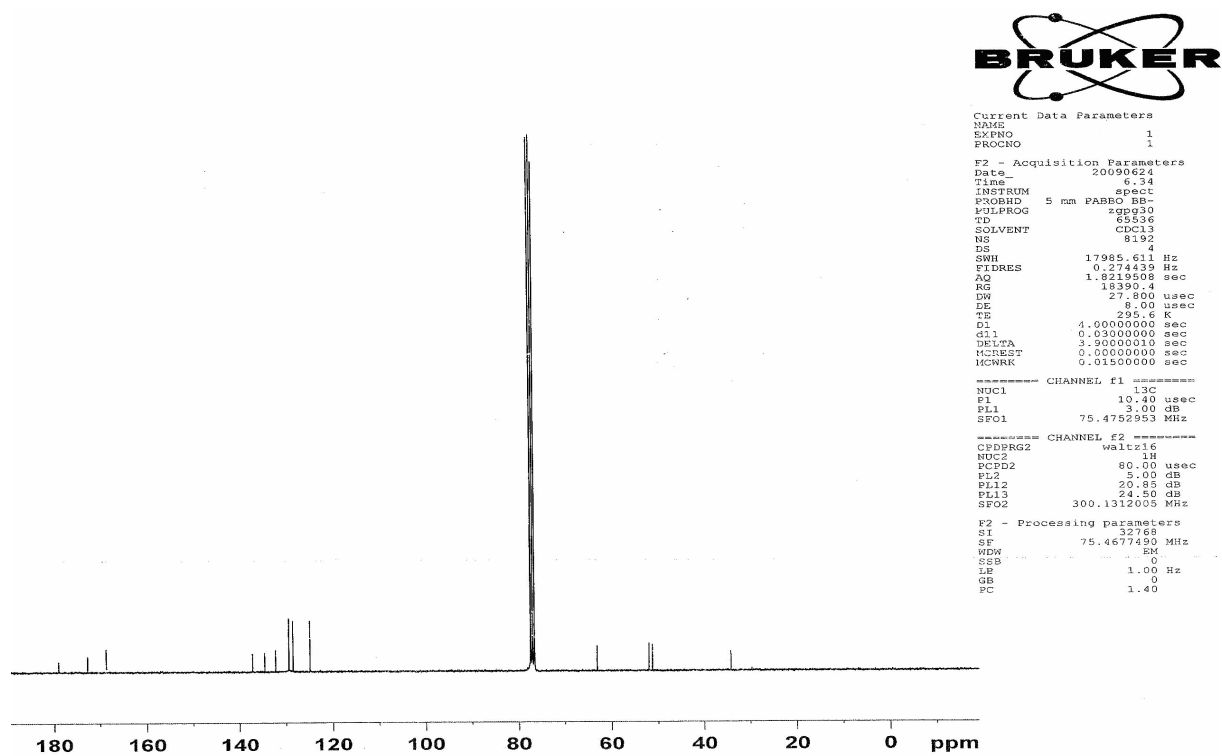


## E-118a Bileşiminin MS spektrumu

## EK-5: Z-118b Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları

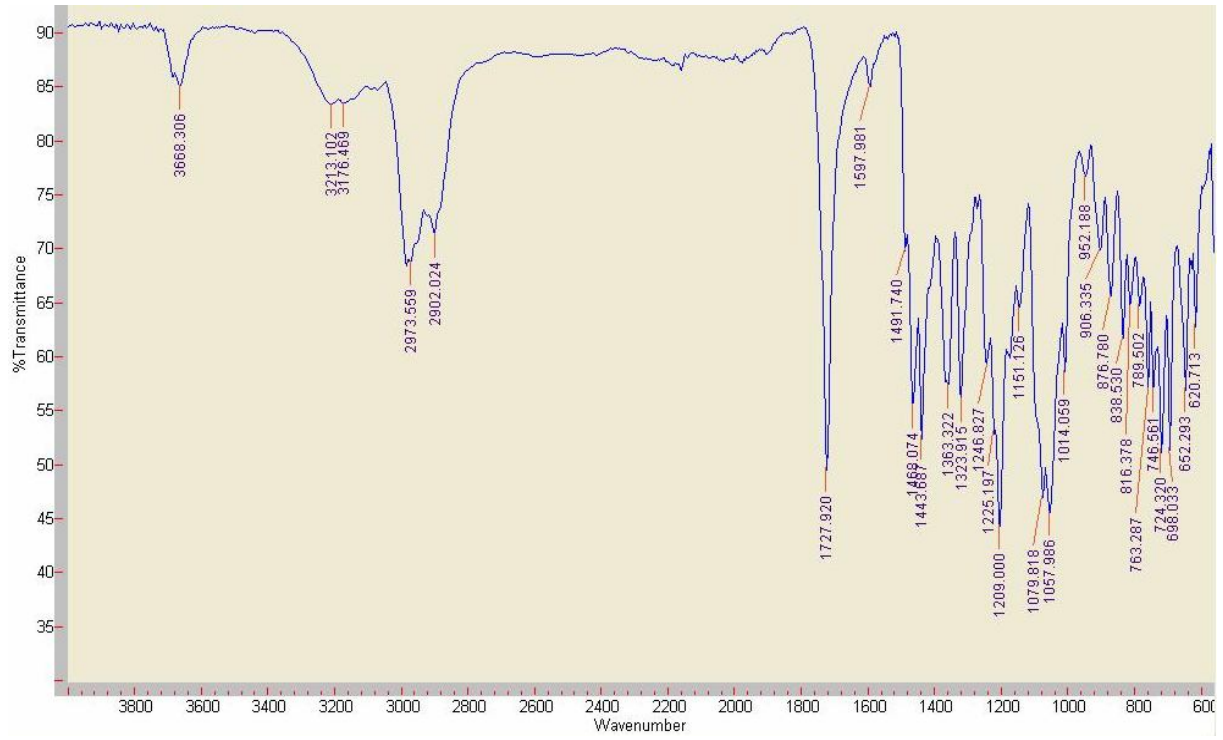


Z-118b Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



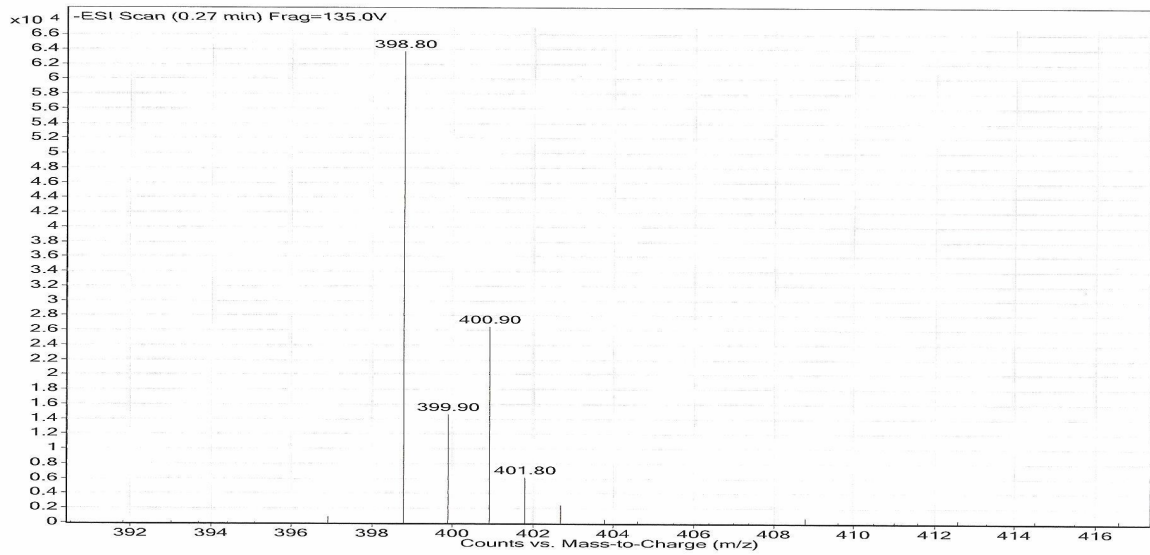
Z-118b Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-5'in devamı



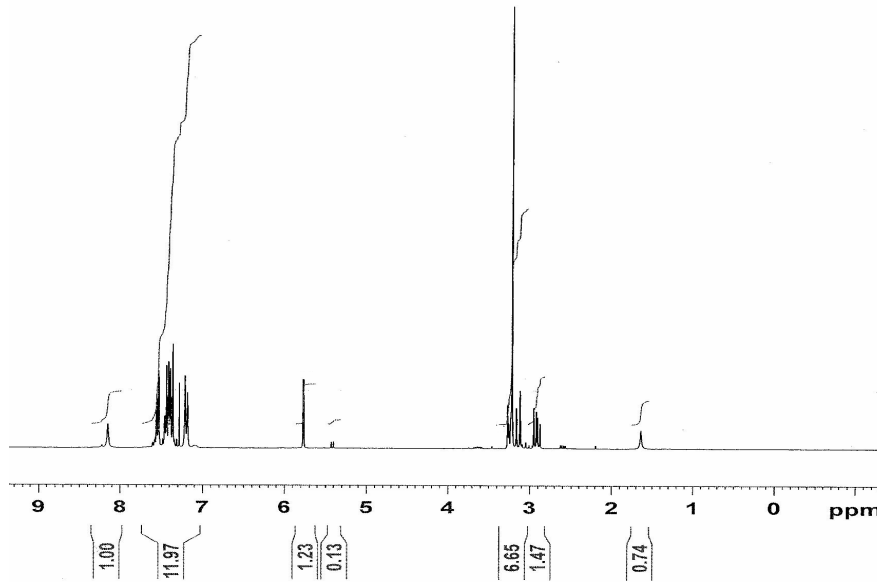
## Z-118b Bileşinin FT-IR spektrumu

Sample Name numune Position P1-A1 Instrument Name Instrument 1 User Name  
Inj Vol -1 InjPosition Sample IRM Calibration Status Not Applicable  
Data Filename ACQ Method Comment Acquired Time 5/6/2011 5:48:04 PM



## Z-118b Bileşinin MS spektrumu

EK-6: E-118b Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları



```

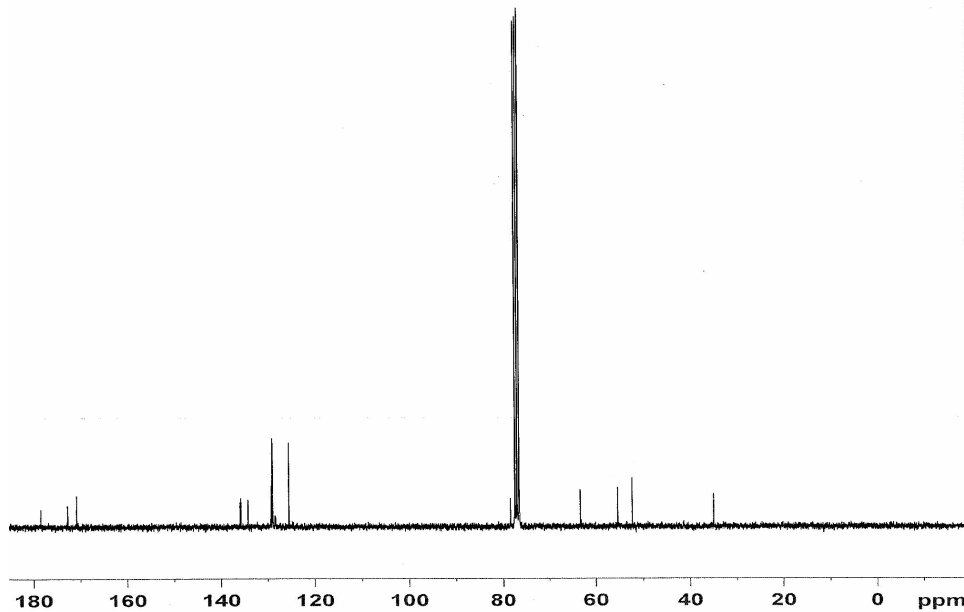
Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090622
Time_ 12.02
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 2
SWH 6172.839 Hz
FIDRES 0.188380 Hz
AQ 2.6542580 sec
RG 57
DW 81.000 usec
DE 5.00 usec
TE 294.3 K
D1 1.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.90 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```

E-118b Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090623
Time_ 14.11
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1166
DS 4
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274439 Hz
AQ 1.8219508 sec
RG 13004
DW 27.800 usec
DE 8.00 usec
TE 295.4 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.88999998 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

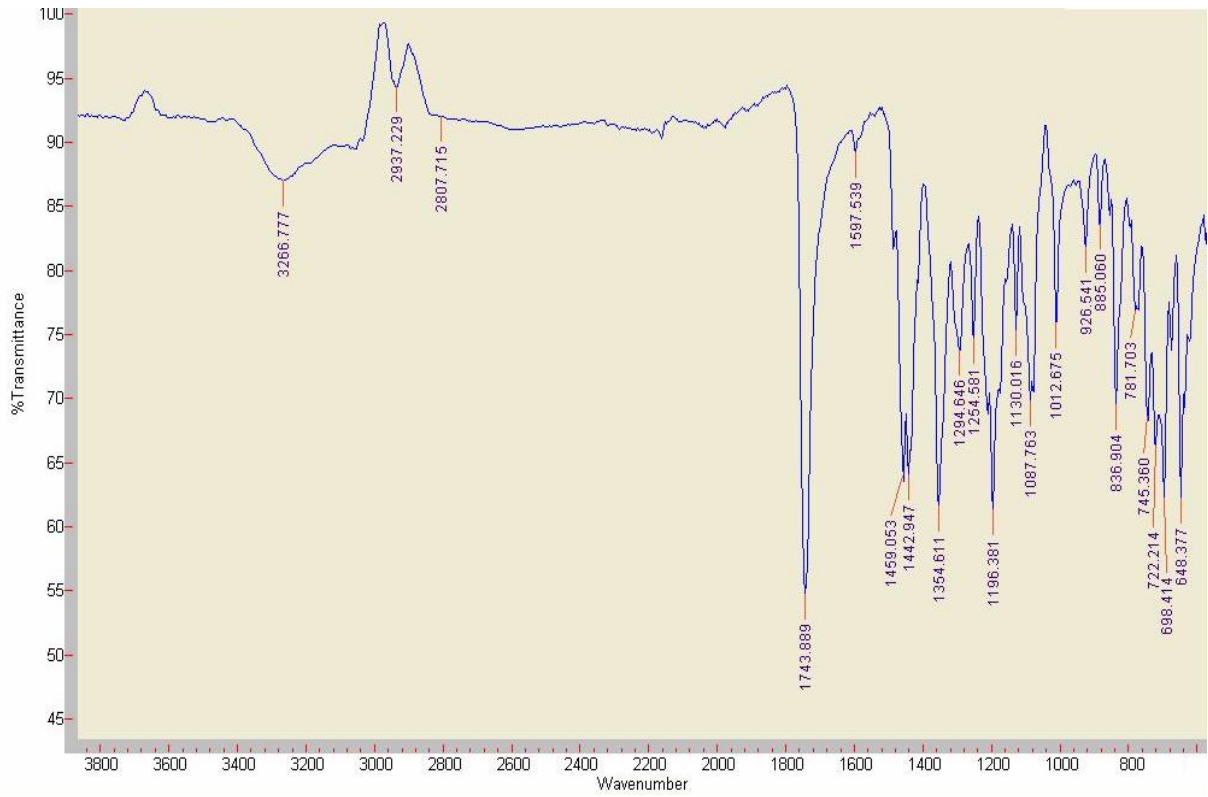
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.40 usec
PL1 3.00 dB
SFO1 75.4732953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CFDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 20.83 dB
PL13 24.50 dB
SFO2 300.1312009 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677490 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
    
```

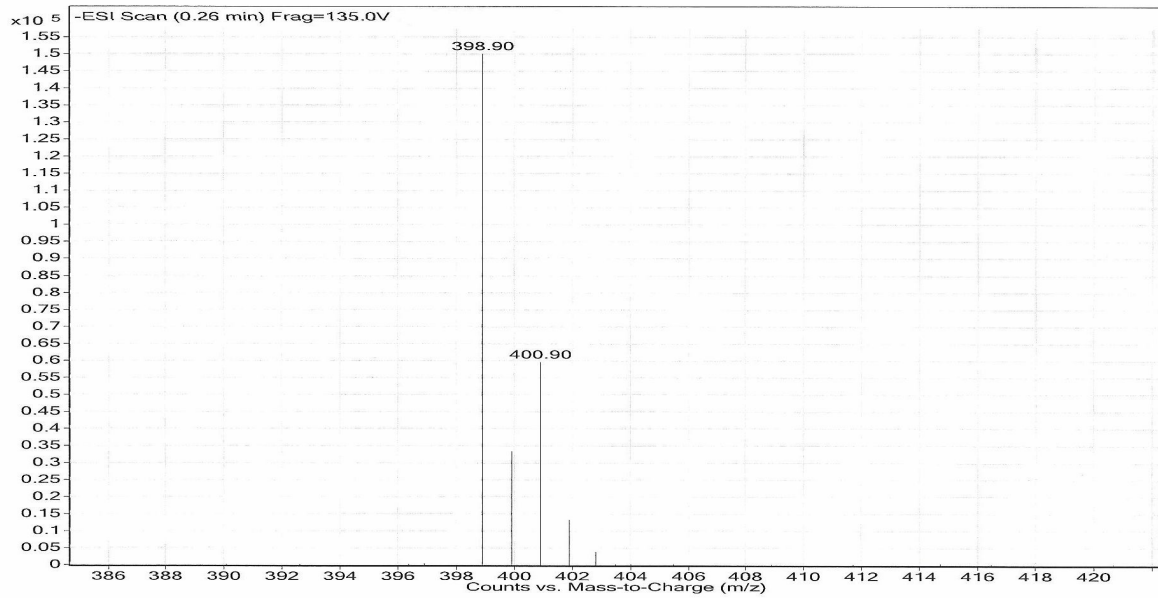
E-118b Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-6'nın devamı



## E-118b Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Sample Name	Position	Instrument Name	User Name
numune	P1-A1	Instrument 1	
Inj Vol	InjPosition	SampleType	IRM Calibration Status
-1		Sample	Not Applicable
Data Filename	ACQ Method	Comment	Acquired Time
			5/6/2011 5:49:46 PM



## E-118b Bileşiğinin MS spektrumu

# EK-7: Z-118c Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>2</sup>D-COSY, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, FT-IR ve MS Spektrumları



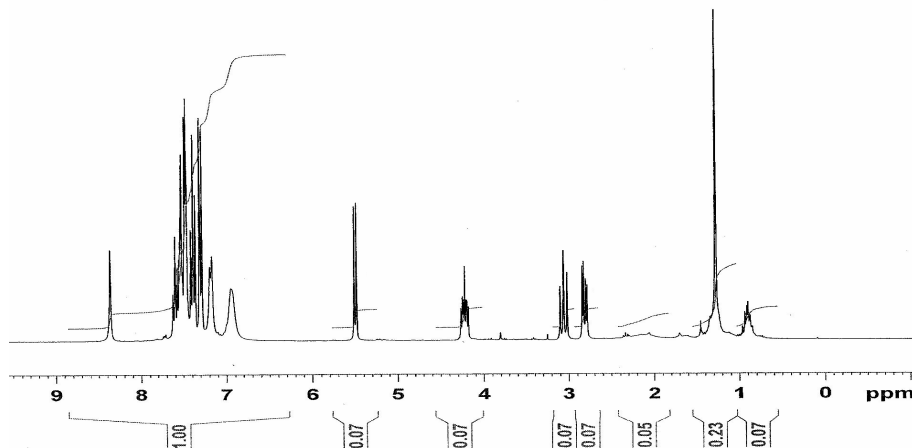
```

Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20100406
Time 12.06
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 2
SWH 6172.839 Hz
FIDRES 0.188380 Hz
AQ 2.6542580 sec
RG 35.9
DW 81.000 usec
DE 8.00 usec
TE 295.1 K
D1 1.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.90 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```



Z-118c Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



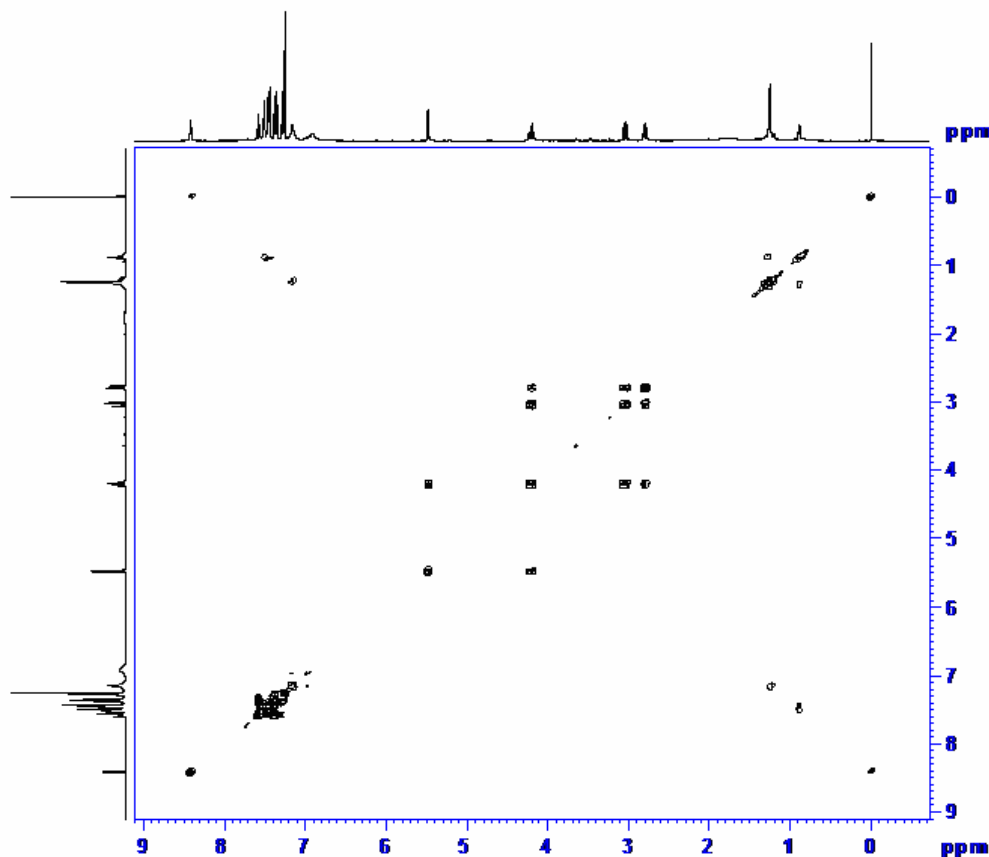
```

NAME
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 2011
Time 12.06
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG cosy
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 2
SWH 3937.500 Hz
FIDRES 1.988100 Hz
AQ 0.26000000 sec
RG 35.9
DW 12.90 usec
DE 8.00 usec
TE 295.1 K
D1 1.98810000 sec
MCREST 0.00000000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.90 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 300.1318534 MHz

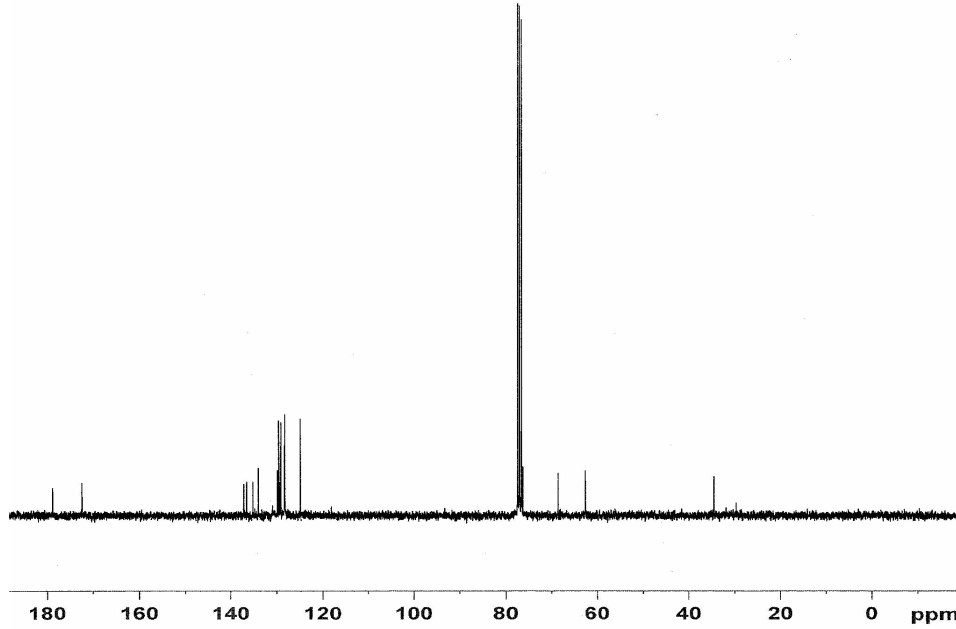
===== CHANNEL f2 =====
NUC2 13C
P2 12.90 usec
PL2 5.00 dB
SFO2 400.1315000 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```



Z-118c Bileşiminin COSY spektrumu

EK-7'Nin devamı



```

Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

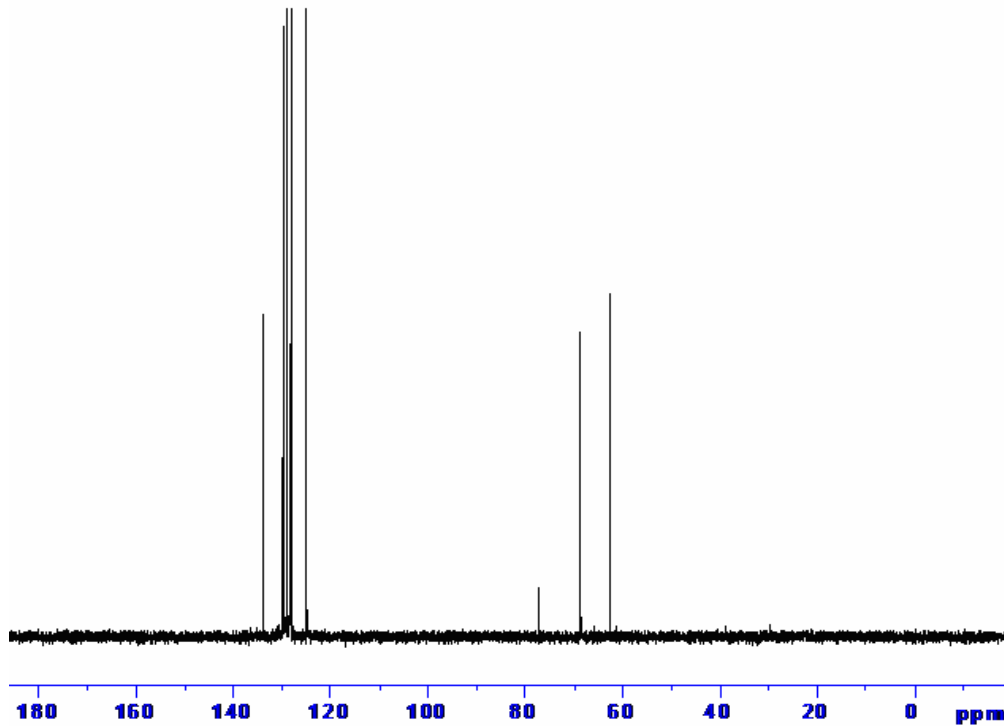
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20100407
Time 11.36
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 672
DS 4
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274439 Hz
AQ 1.8219508 sec
RG 13004
BW 27.800 usec
DE 8.00 usec
TE 295.3 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
MCREST 0.00500000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

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

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 20.85 dB
PL13 24.50 dB
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677490 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```

Z-118c Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



```

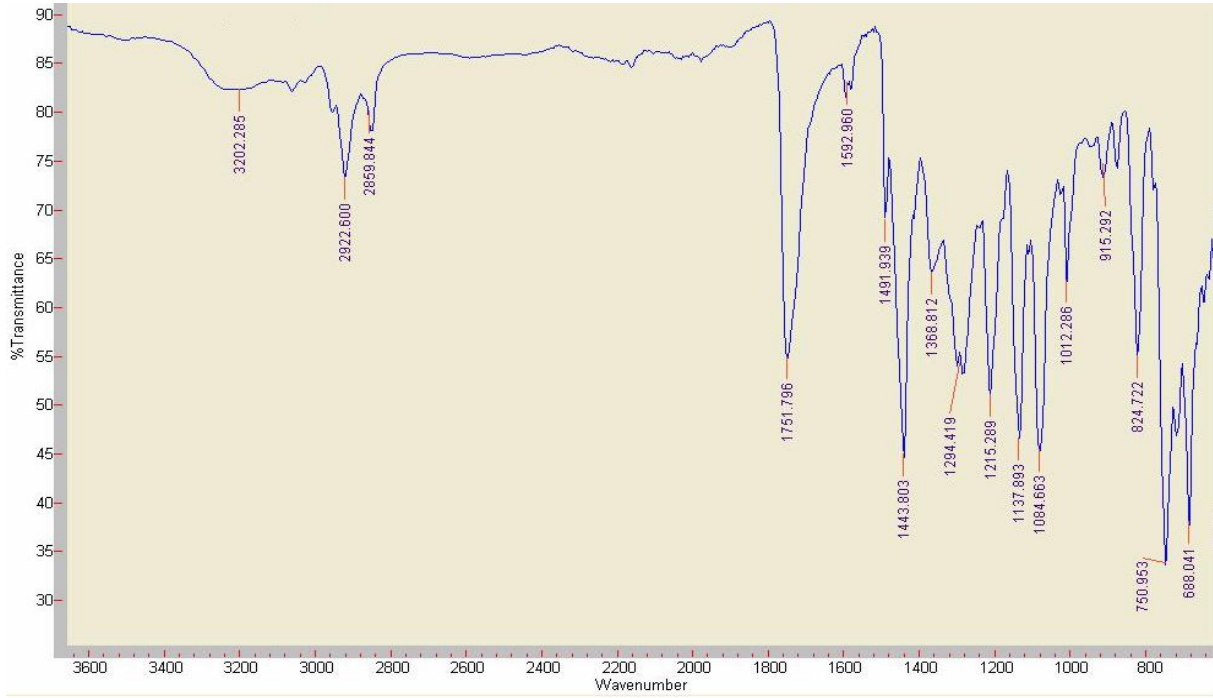
NAME
EXPNO
PROCNO
Date_ 2011
Time 1
INSTRUM
PROBHD 5 mm PABBO
PULPROG
TD
SOLVENT
NS
DS
SWH 24036
FIDRES 0.34
AQ 1.343
RG
BW 20
DE
TE 2
CWST2 145.000
D1 2.0000
D2 0.0034
D12 0.0000
TD0

===== CHANNEL f1 =====
NUC1
F1
F2 1
F11
F11W 66.1614
SFO1 100.622

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2
F3 1
F4 2
PCPD2 1
F12
F112 1
F12W 23.6296
F112W 0.4287
SFO2 400.131
SI 3
SF 100.612
WDW
SSB
LB
GB
PC
    
```

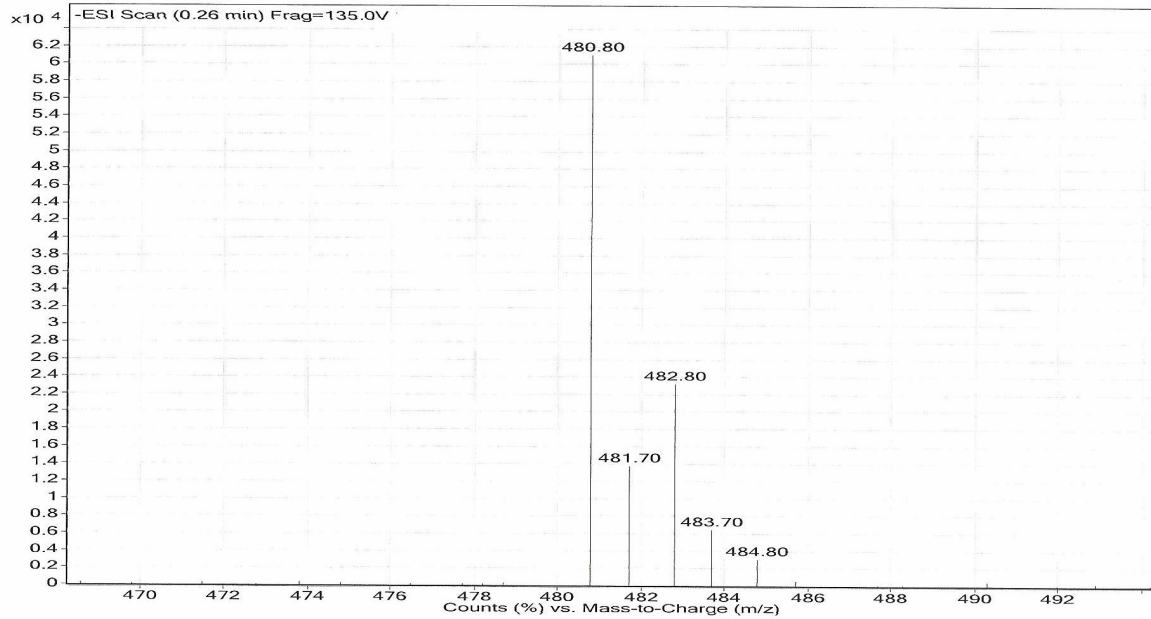
Z-118c Bileşğinin DEPT spektrumu

## EK-7'Nin devamı



## Z-118c Bileşinin FT-IR spektrumu

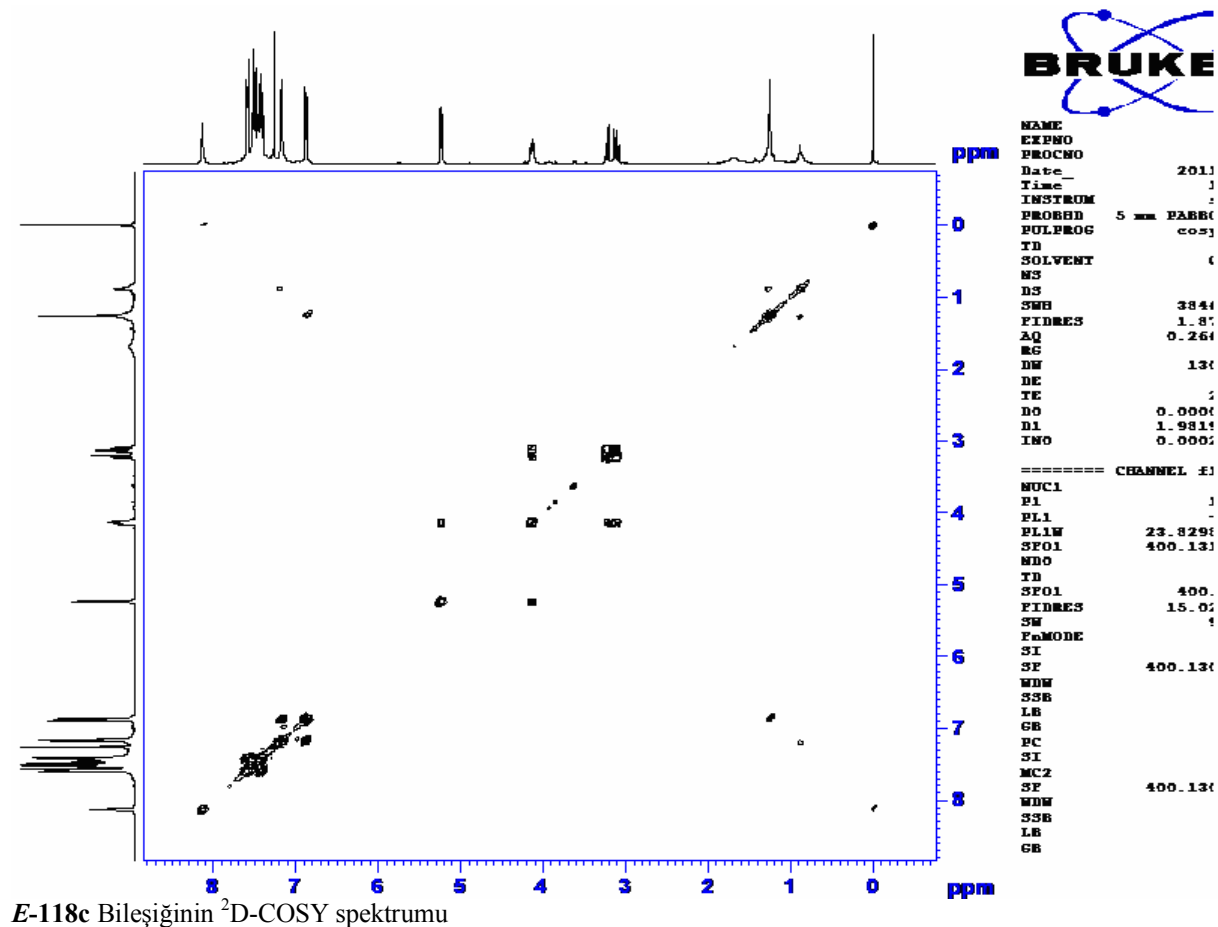
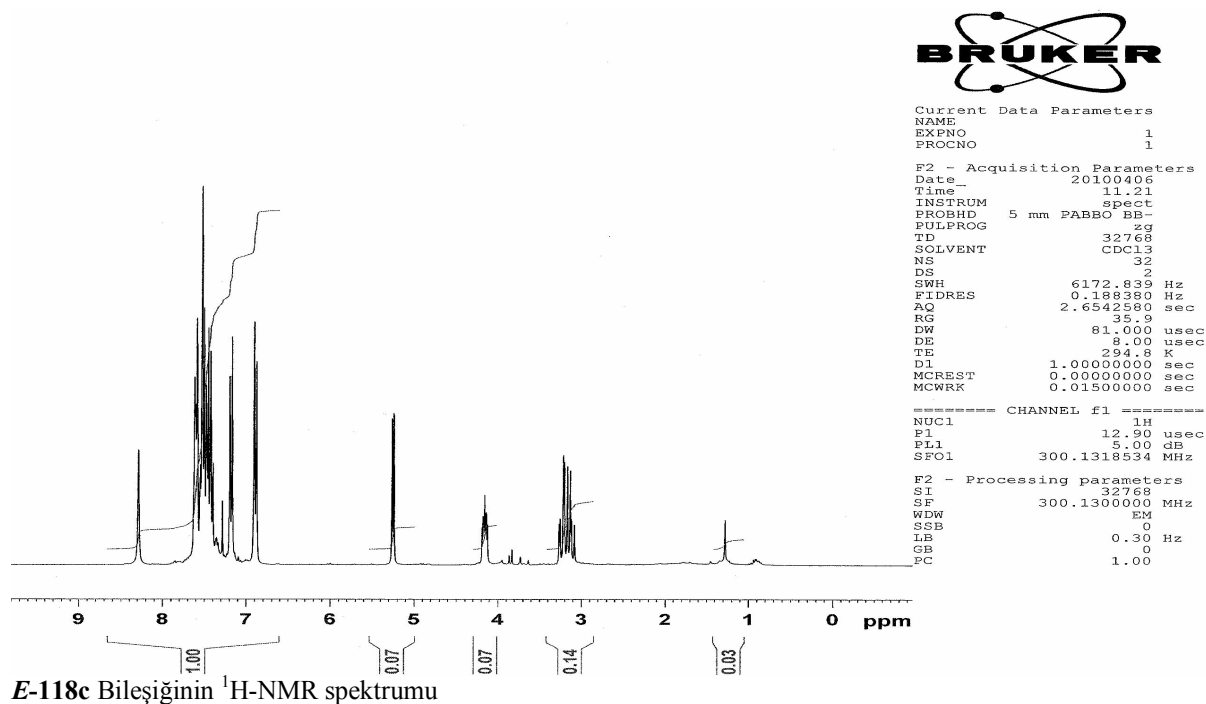
Sample Name	Position	Instrument Name	User Name
numune	P1-A1	Instrument 1	
Inj Vol	InjPosition	SampleType	IRM Calibration Status
-1		Sample	Not Applicable
Data Filename	ACQ Method	Comment	Acquired Time
			5/6/2011 5:46:00 PM



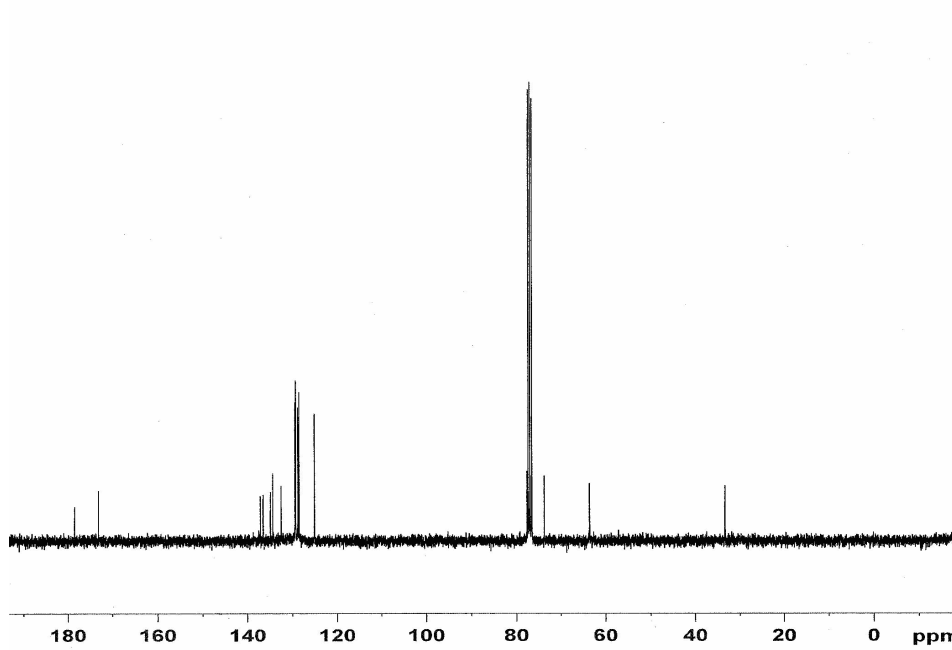
## Z-118c Bileşinin MS spektrumu



**EK-8: E-118c Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>2</sup>D-COSY, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, FT-IR ve MS Spektrumları**



EK-8'in devamı



```

Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

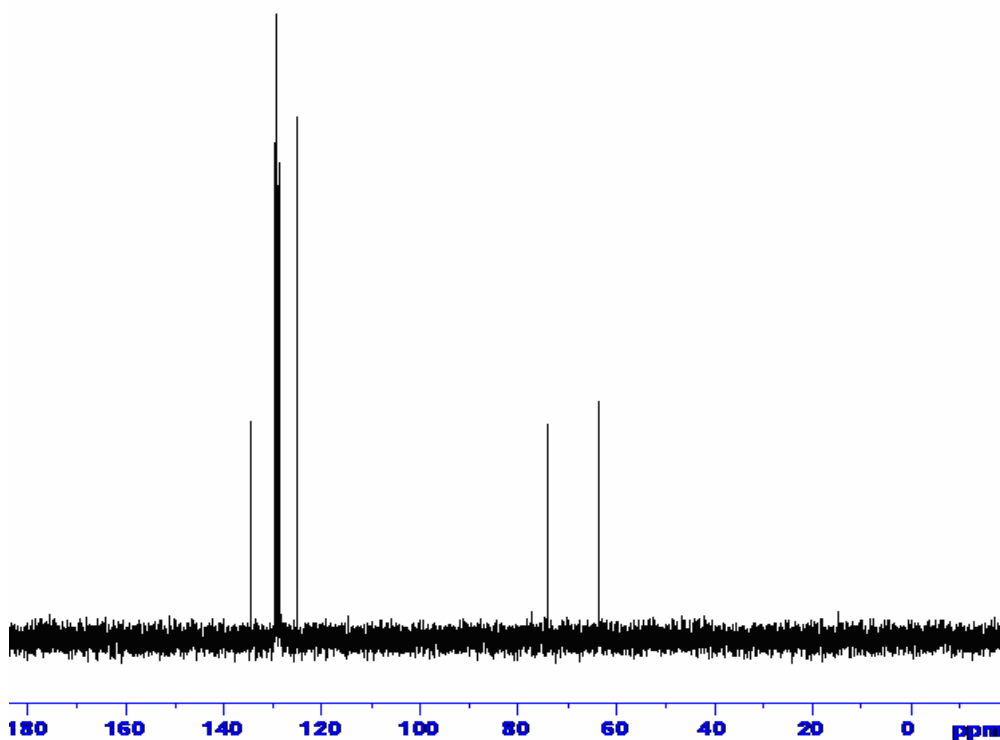
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20100407
Time 14.14
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 323
DS 4
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274439 Hz
AQ 1.8213508 sec
RG 14596.5
DW 27.800 usec
DE 8.00 usec
TE 295.9 K
D1 2.0000000 sec
d11 0.0300000 sec
DELTA 1.8999999 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRK 0.0150000 sec

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

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 3.00 dB
PL12 20.85 dB
PL13 24.50 dB
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677490 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
    
```

E-118c Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



```

NAME
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 2011
Time 1
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 323
DS 4
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274439 Hz
AQ 1.8213508 sec
RG 14596.5
DW 27.800 usec
DE 8.00 usec
TE 295.9 K
D1 2.0000000 sec
d11 0.0300000 sec
DELTA 1.8999999 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRK 0.0150000 sec

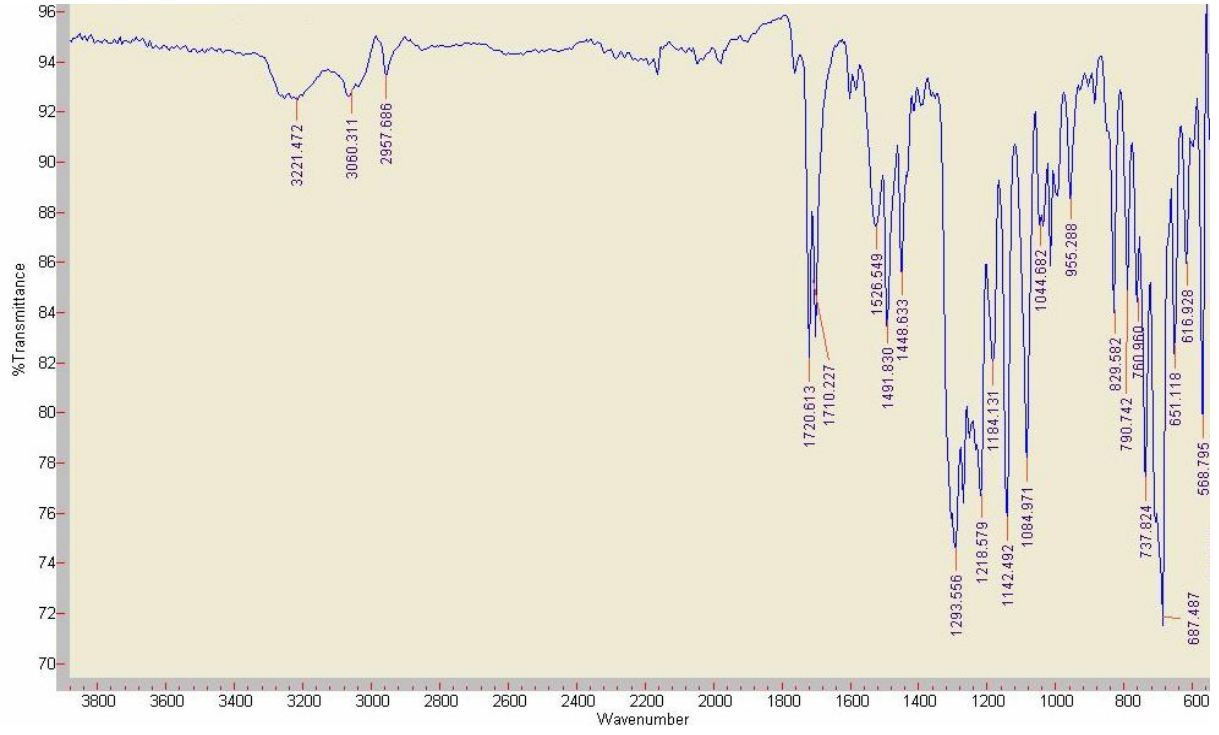
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.40 usec
PL1 3.00 dB
SFO1 75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 3.00 dB
PL12 20.85 dB
PL13 24.50 dB
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677490 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
    
```

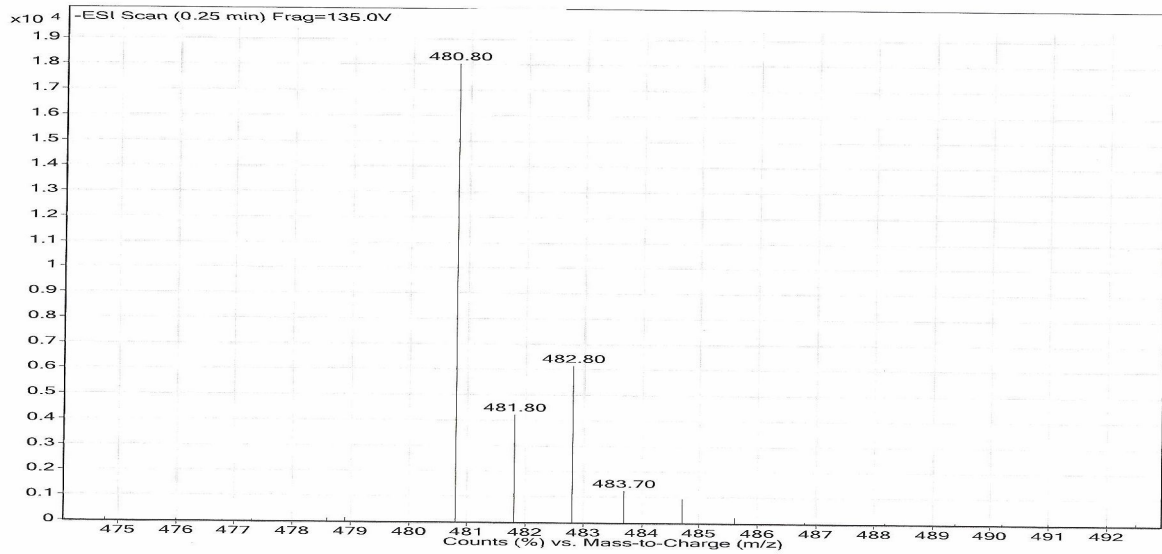
E-118c Bileşiminin DEPT spektrumu

## EK-8'in devamı



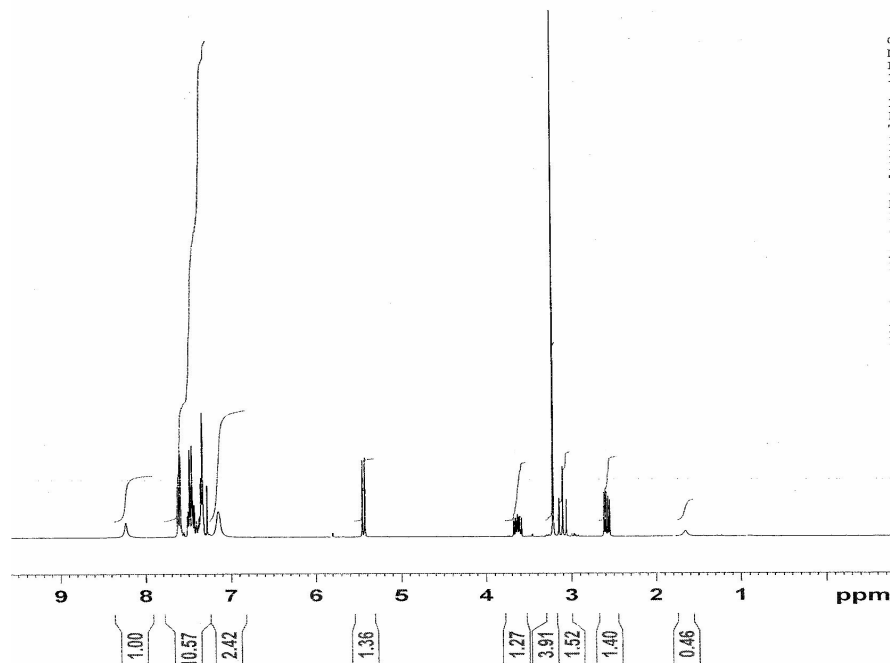
E-118c Bileşğinin FT-IR spektrumu

Sample Name	numune	Position	P1-A1	Instrument Name	Instrument 1	User Name	IRM Calibration Status	Not Applicable
Inj Vol	-1	InjPosition		SampleType	Sample	Acquired Time		5/6/2011 5:43:40 PM
Data Filename		ACQ Method		Comment				



E-118c Bileşğinin MS spektrumu

## EK-9: Z-118d Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları



Z-118d Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

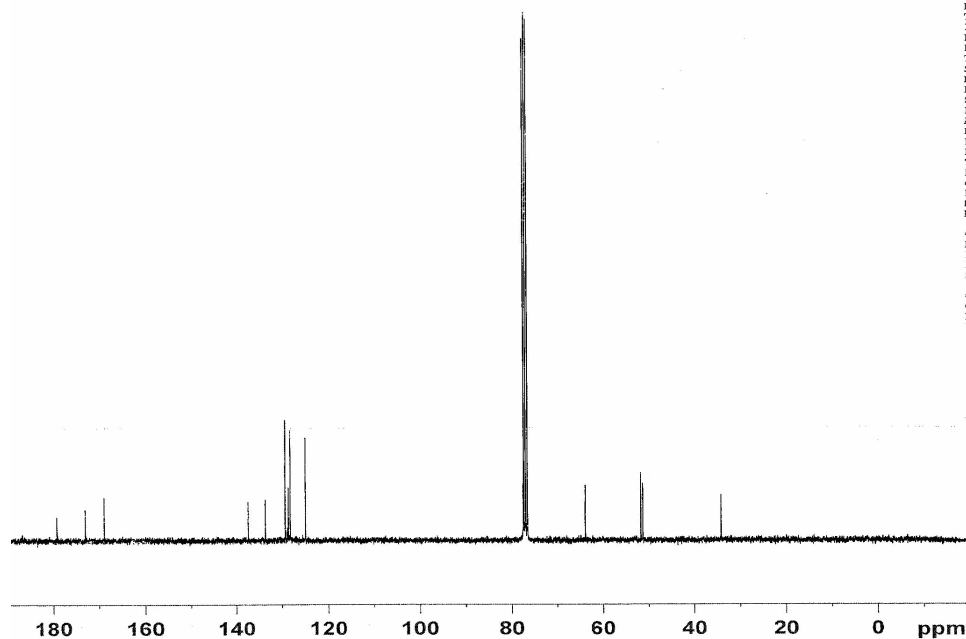
```

Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090622
Time_ 13.57
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 2
SWH 6172.839 Hz
FIDRES 0.188380 Hz
AQ 2.6542580 sec
RG 45.3
DW 81.000 usec
DE 8.00 usec
TE 294.3 K
D1 1.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
F1 12.93 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```



Z-118d Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

```

Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

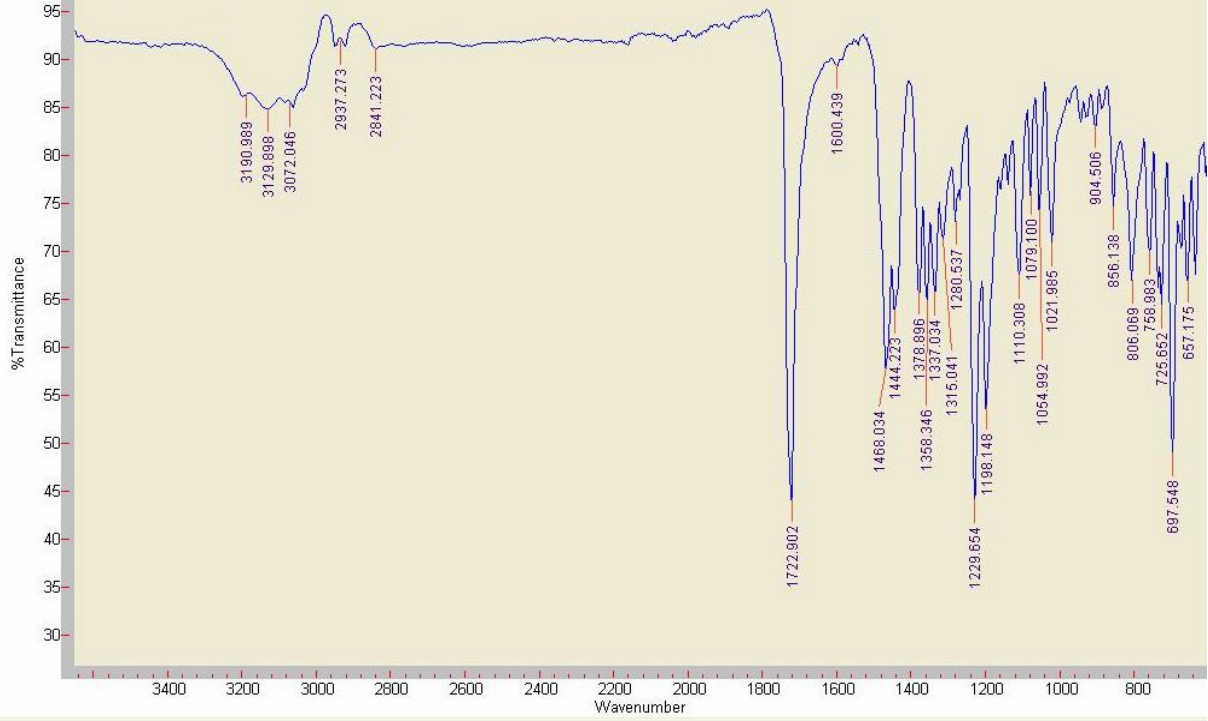
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090622
Time_ 9.28
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1272
DS 4
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274439 Hz
AQ 1.6219508 sec
RG 8192
DW 27.800 usec
DE 8.00 usec
TE 295.5 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

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

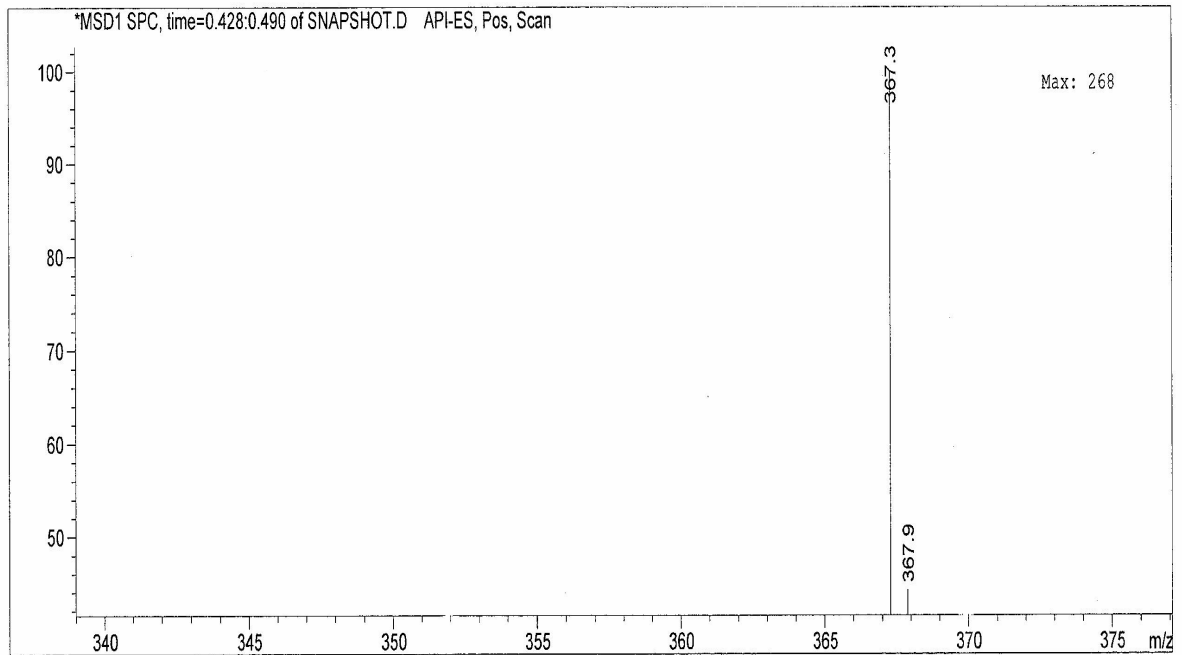
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 20.85 dB
PL13 24.50 dB
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677490 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
    
```

## EK-9'un devamı

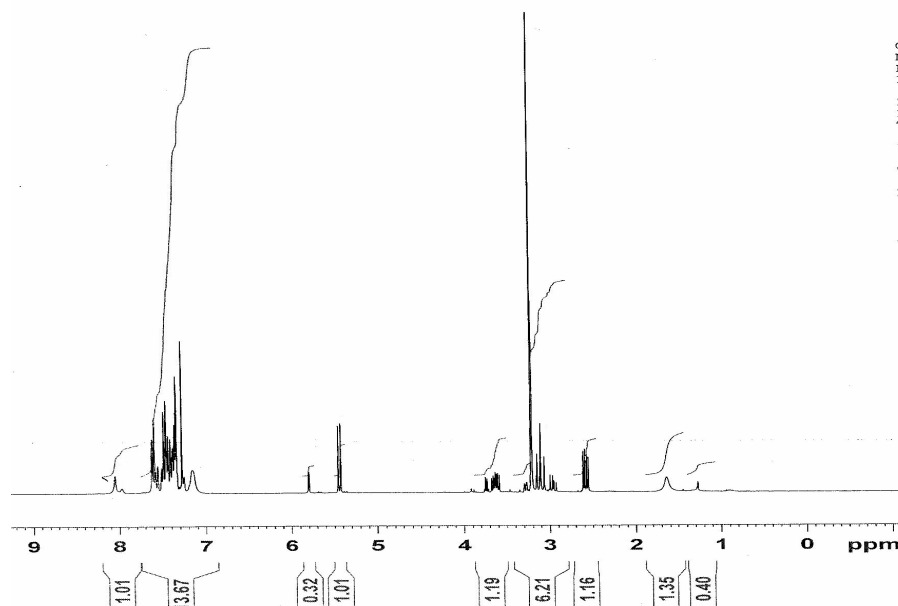


Z-118d Bileşinin FT-IR spektrumu



Z-118d Bileşinin MS spektrumu

# EK-10: E-118d Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları



```

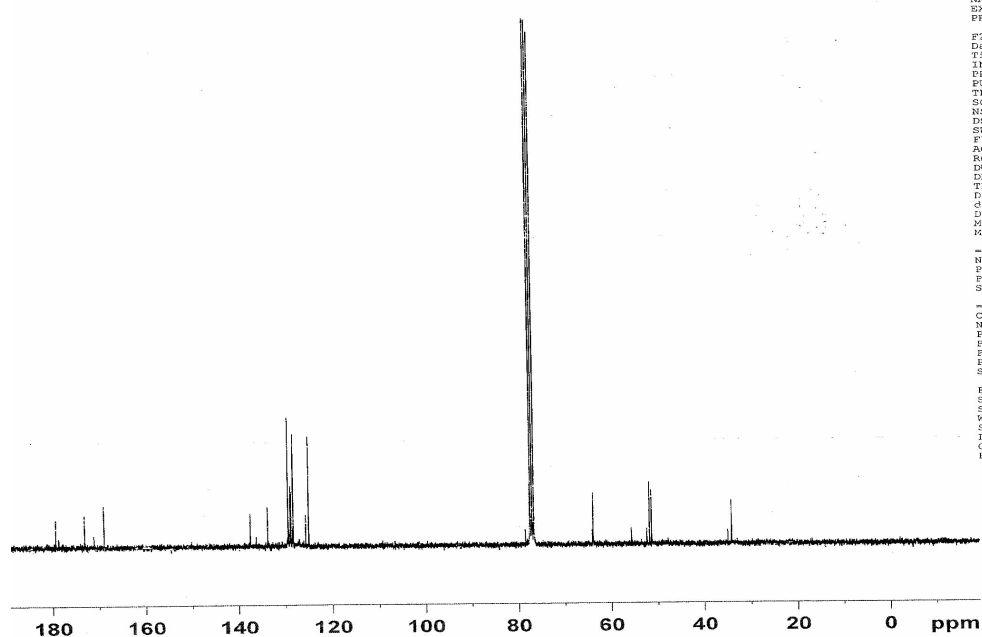
Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090622
Time_ 14.51
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO B3-
PULPROG zg
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 2
SWH 6172.839 Hz
FIDRES 0.188380 Hz
AQ 2.6542580 sec
RG 64
DW 81.000 usec
DE 8.00 usec
TE 294.7 K
D1 1.0000000 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRK 0.0150000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.90 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```

E-118d Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090624
Time_ 15.49
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO B3-
PULPROG zg
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 1543
DS 1
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274439 Hz
AQ 1.8219068 sec
RG 11985.2
DW 27.800 usec
DE 8.00 usec
TE 295.2 K
D1 2.0000000 sec
d11 0.0300000 sec
DELTA 1.9999999 sec
MCREST 0.0000000 sec
MCWRK 0.0150000 sec

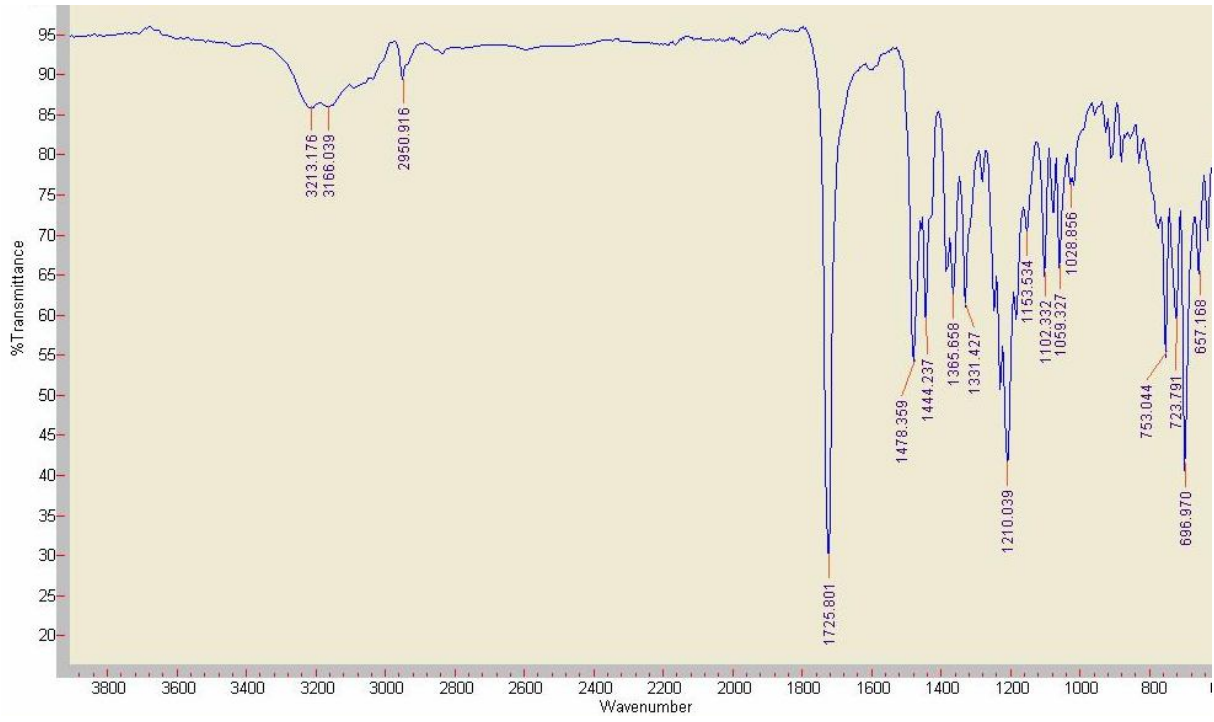
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.40 usec
PL1 3.00 dB
SFO1 75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
ECED2 80.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 20.85 dB
PL13 24.30 dB
SFO2 300.1312005 MHz

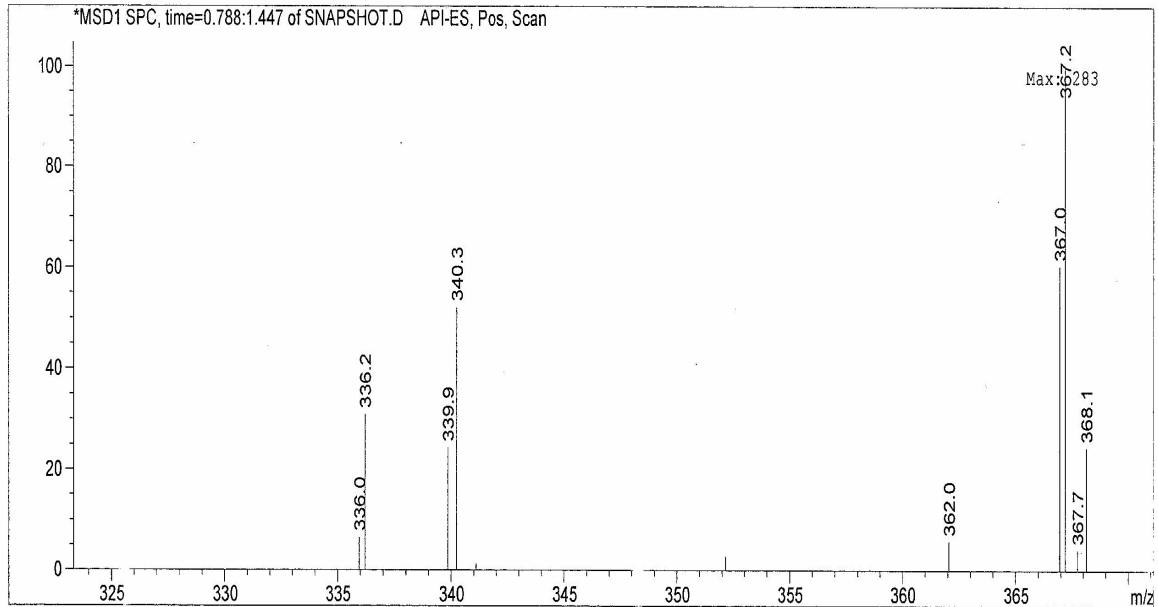
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677490 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
    
```

E-118d Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-10'un devamı

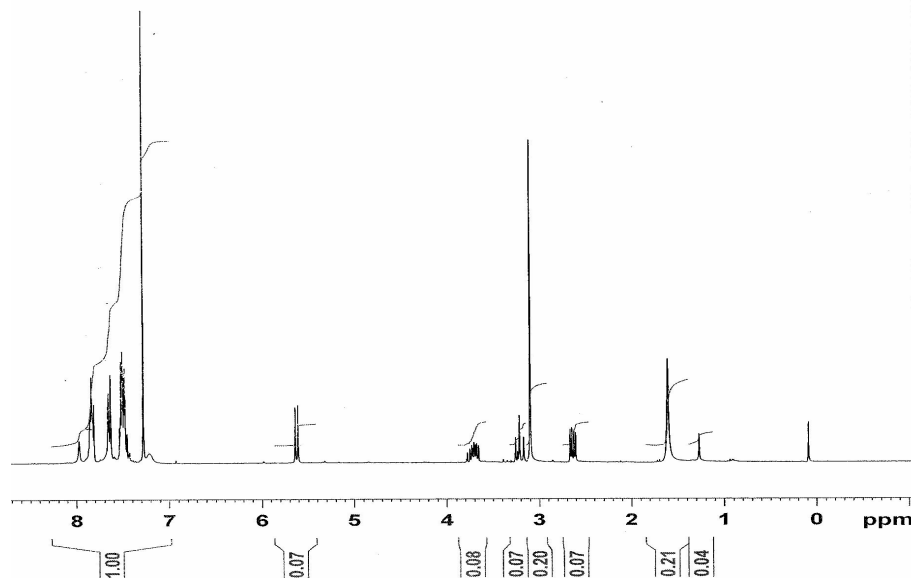


*E*-118d Bileşiğinin FT-IR spektrumu



*E*-118d Bileşiğinin MS spektrumu

# EK-11: Z-118e Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları



```

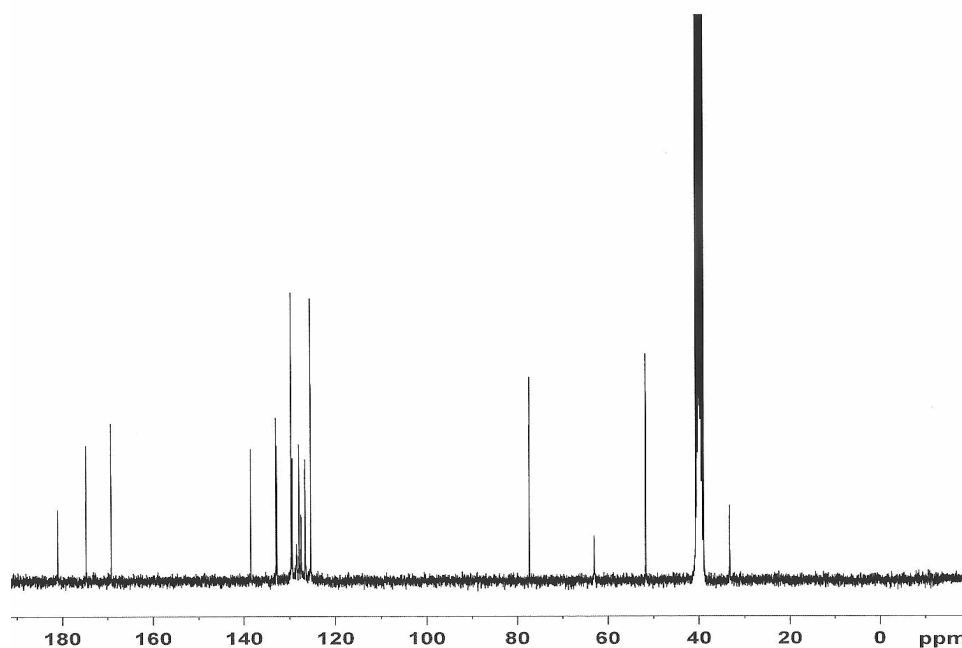
Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20091209
Time 11.50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 64
DS 2
SWH 6172.839 Hz
FIDRES 0.188380 Hz
AQ 2.6542580 sec
RG 114
DW 81.000 usec
DE 8.00 usec
TE 292.5 K
D1 1.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.90 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.40
    
```

Z-118e Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20091211
Time 2.14
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 8192
DS 4
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274439 Hz
AQ 1.8219508 sec
RG 8192
DW 27.800 usec
DE 8.00 usec
TE 293.0 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.40 usec
PL1 3.00 dB
SFO1 75.4752963 MHz

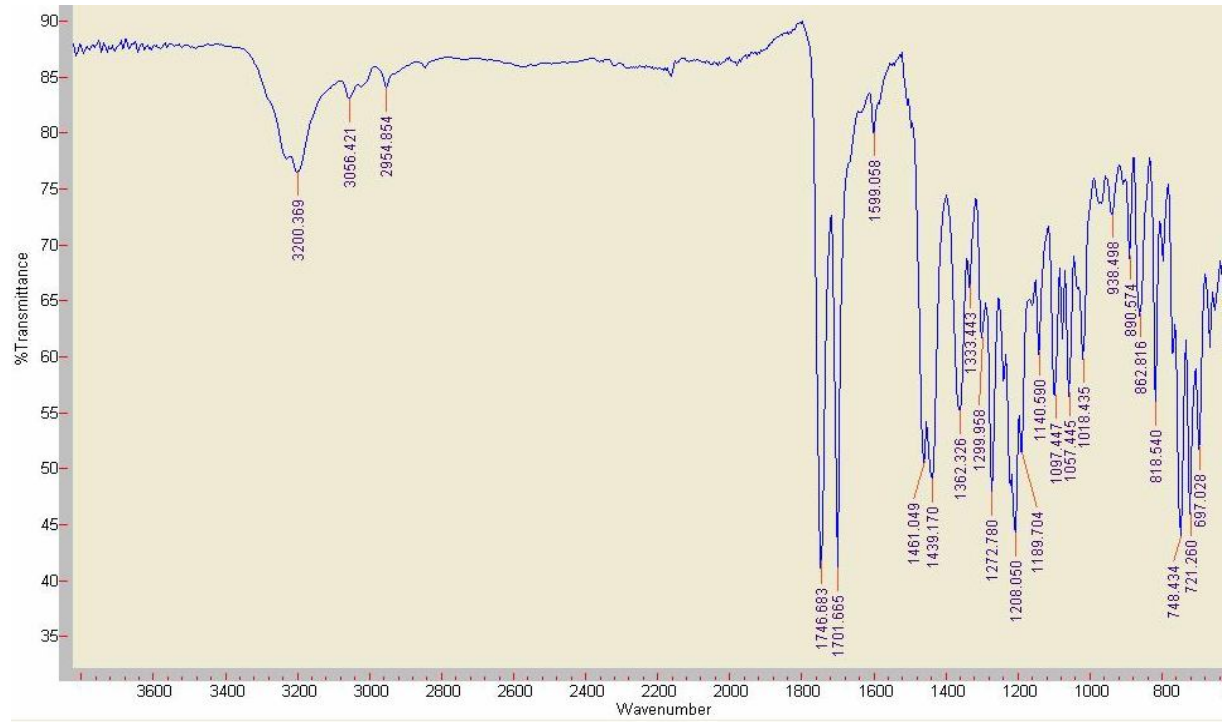
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 20.85 dB
PL13 24.50 dB
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677490 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```

Z-118e Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

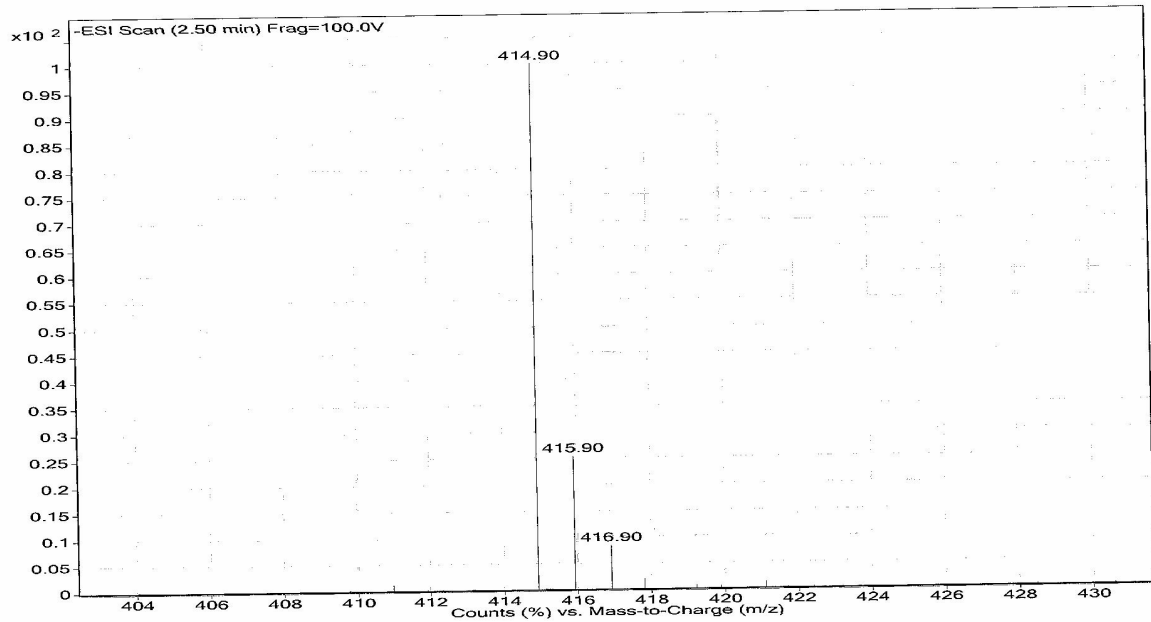


## EK-11'in devamı



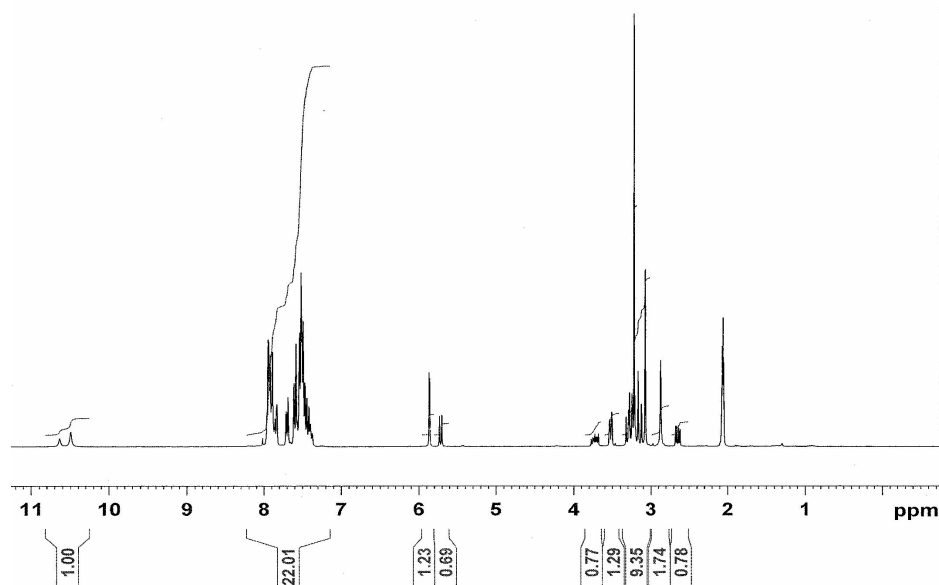
Z-118e Bileşiminin FT-IR spektrumu

Sample Name	Position	Instrument Name	Instrument 1	User Name	IRM Calibration Status	Not Applicable
Inj Vol	P1-B8	Instrument 1	Sample			
Data Filename	test.m	Comment		Acquired Time		5/10/2011 11:59:52 AM



Z-118e Bileşiminin MS spektrumu

# EK-12: E-118e Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları



```

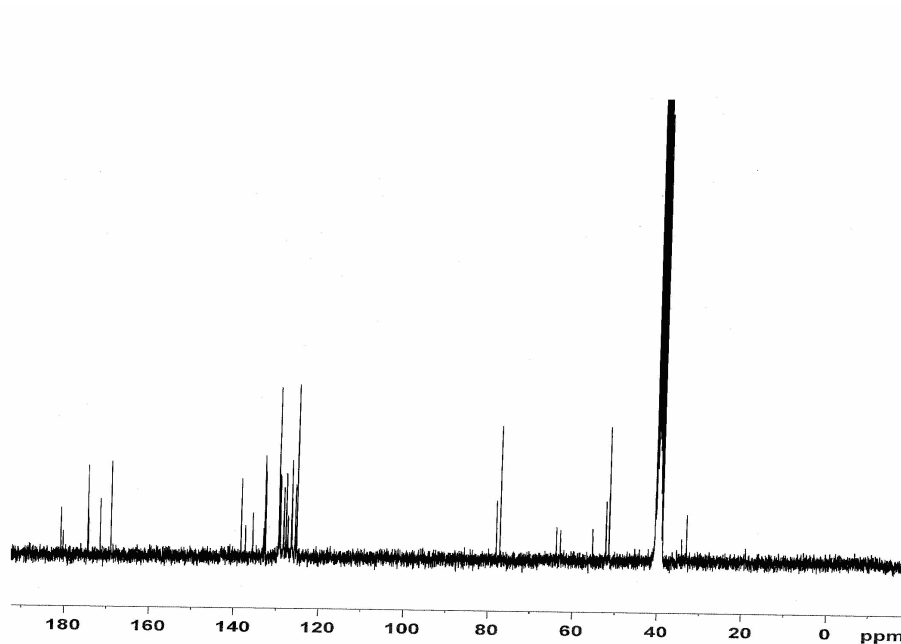
Current Data Parameters
NAME
EXNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20091209
Time 12.32
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg
TD 32768
SOLVENT Acetone
NS 32
DS 2
SWH 6172.839 Hz
FIDRES 0.180380 Hz
AQ 2.6542580 sec
RG 40.3
DW 81.000 usec
DE 8.00 usec
TE 292.6 K
D1 1.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.90 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB
PC 1.00
    
```

E-118e Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

Current Data Parameters
NAME
EXNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20091211
Time 12.04
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 2323
DS 4
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274459 Hz
AQ 1.8218508 sec
RG 8192
DW 8.00 usec
DE 8.00 usec
TE 293.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DEPTA 1.88999998 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01300000 sec

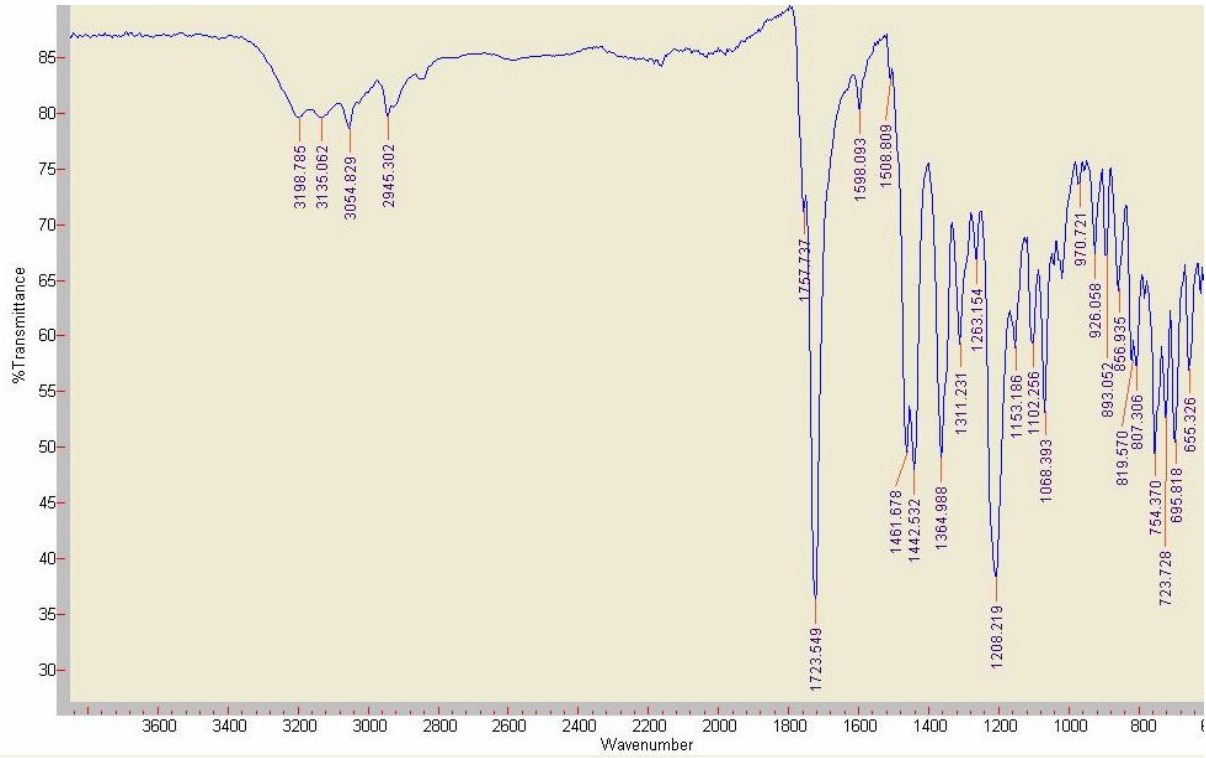
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.40 usec
PL1 3.00 dB
SFO1 75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 3.00 dB
PL12 20.85 dB
PL13 24.50 dB
SFO2 300.1312005 MHz

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

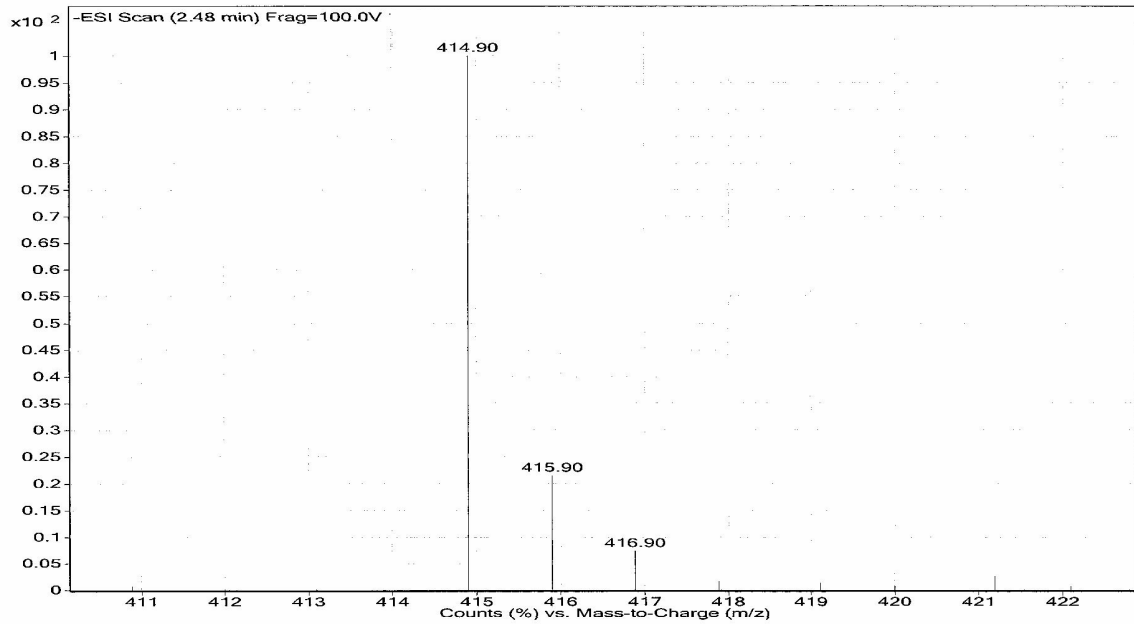
E-118e Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-12'nin devamı



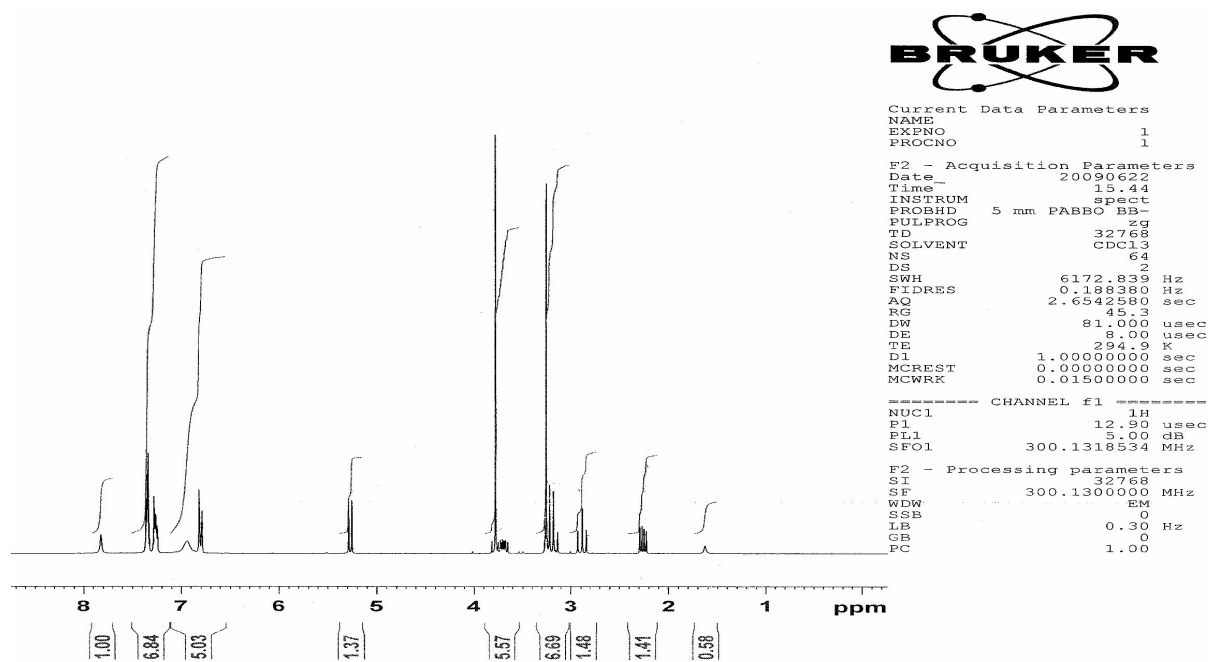
## E-118e Bileşiminin FT-IR spektrumu

Sample Name	Position	P1-A4	Instrument Name	Instrument 1	User Name
Inj Vol	-1	InjPosition	SampleType	Sample	IRM Calibration Status
Data Filename	test.m	ACQ Method	Comment	Acquired Time	Not Applicable
					5/10/2011 11:02:22 AM

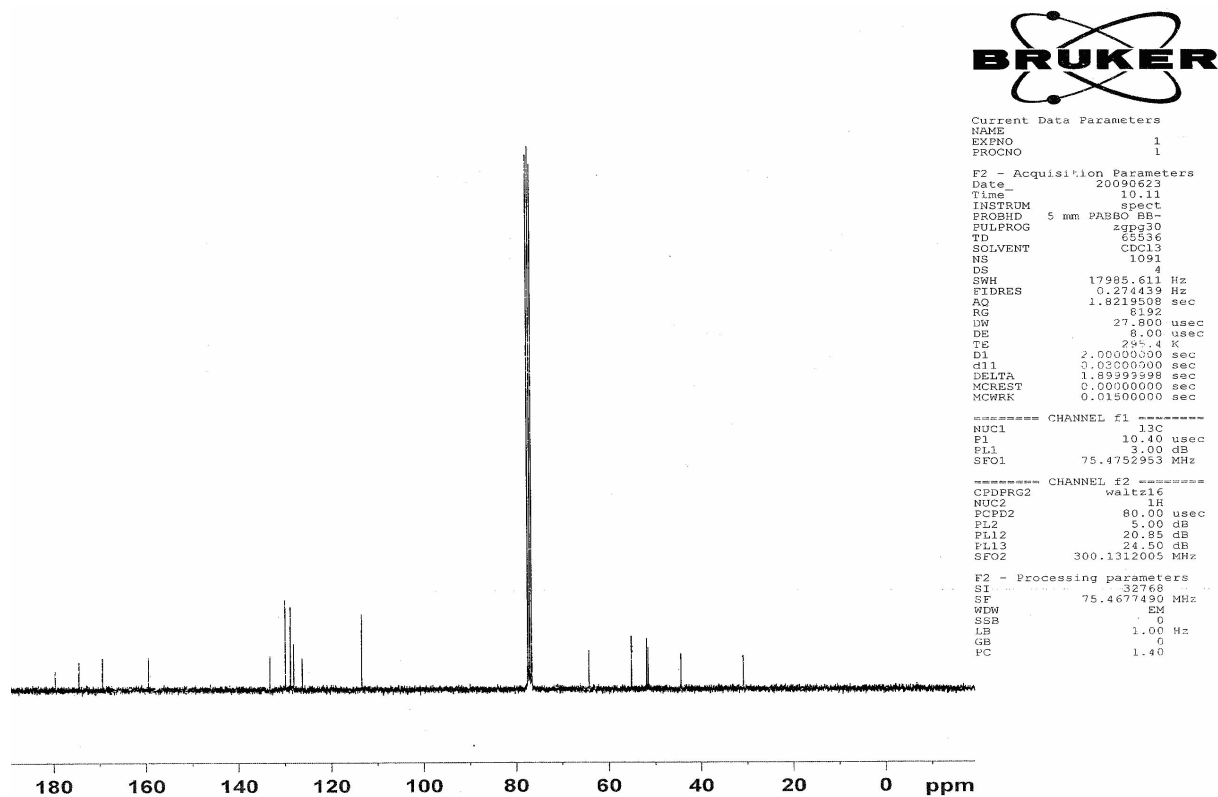


## E-118e Bileşiminin MS spektrumu

# EK-13: Z-118f Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları

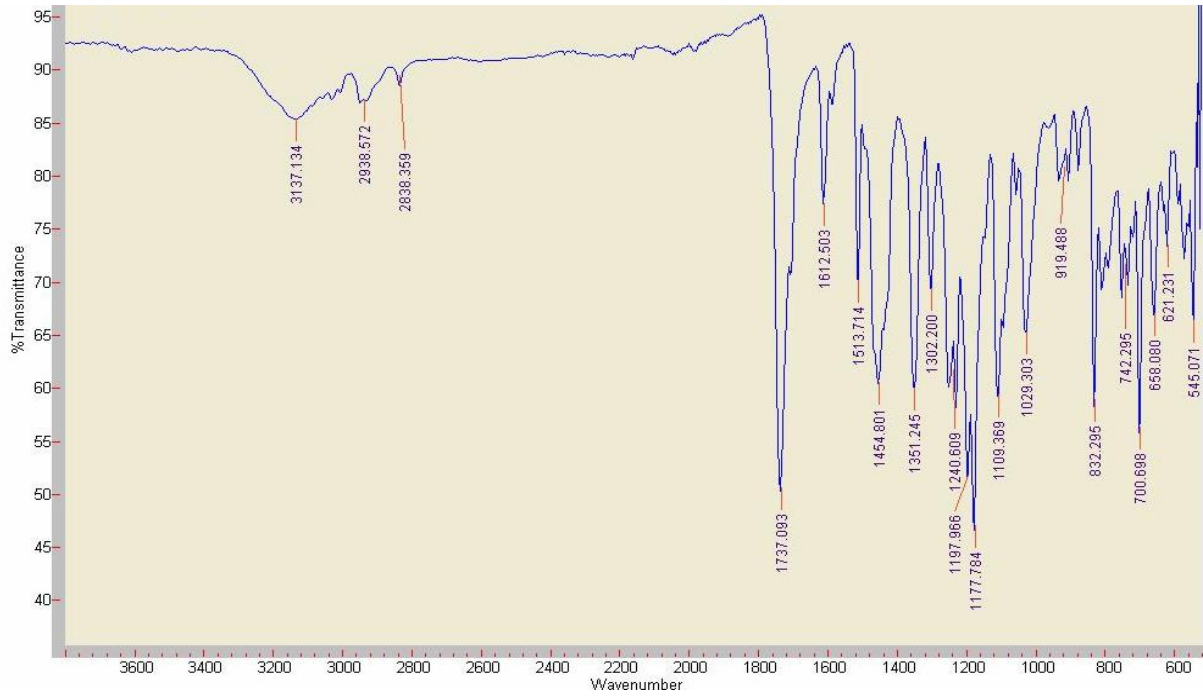


Z-118f Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



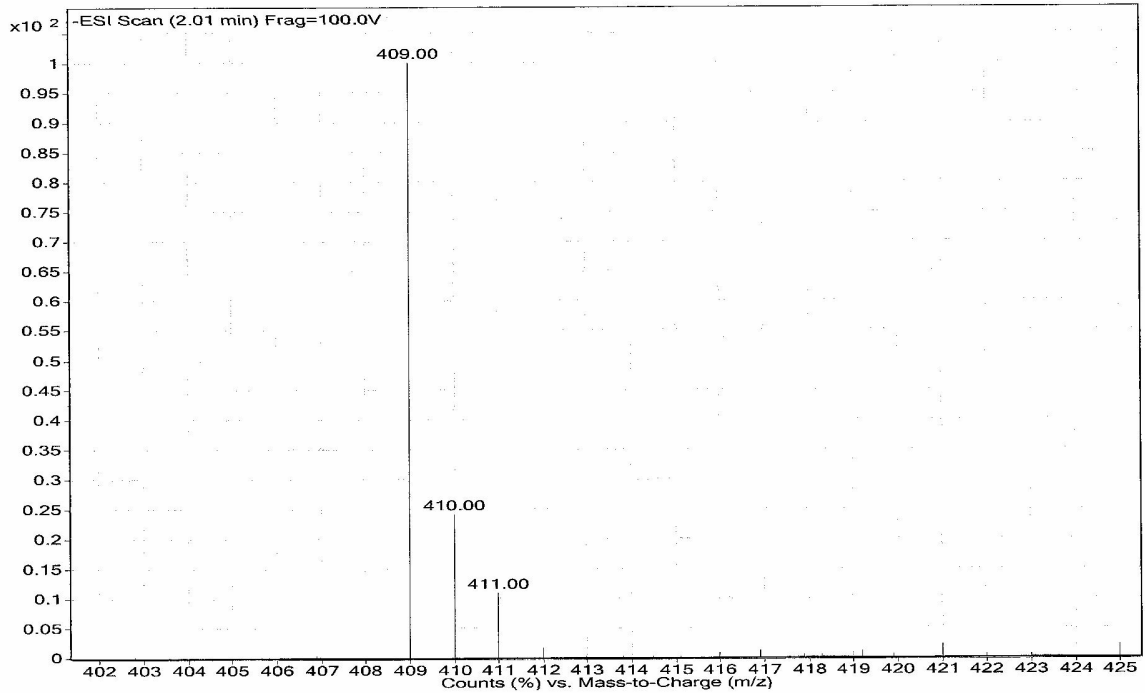
Z-118f Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-13'ün devamı



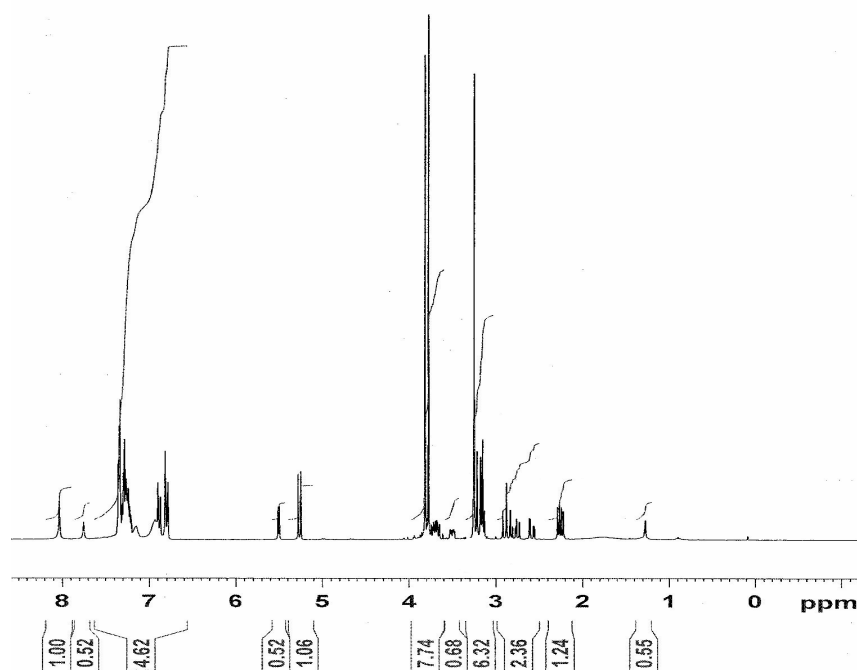
## Z-118f Bileşiğinin FT-IR spektrumu

Sample Name	Position	P1-87	Instrument Name	Instrument 1	User Name
Inj Vol	-1	InjPosition	SampleType	Sample	IRM Calibration Status
Data Filename	ACQ Method	test.m	Comment		Not Applicable
					Acquired Time
					5/10/2011 11:55:26 AM



## Z-118f Bileşiğinin MS spektrumu

# EK-14: E-118f Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları



```

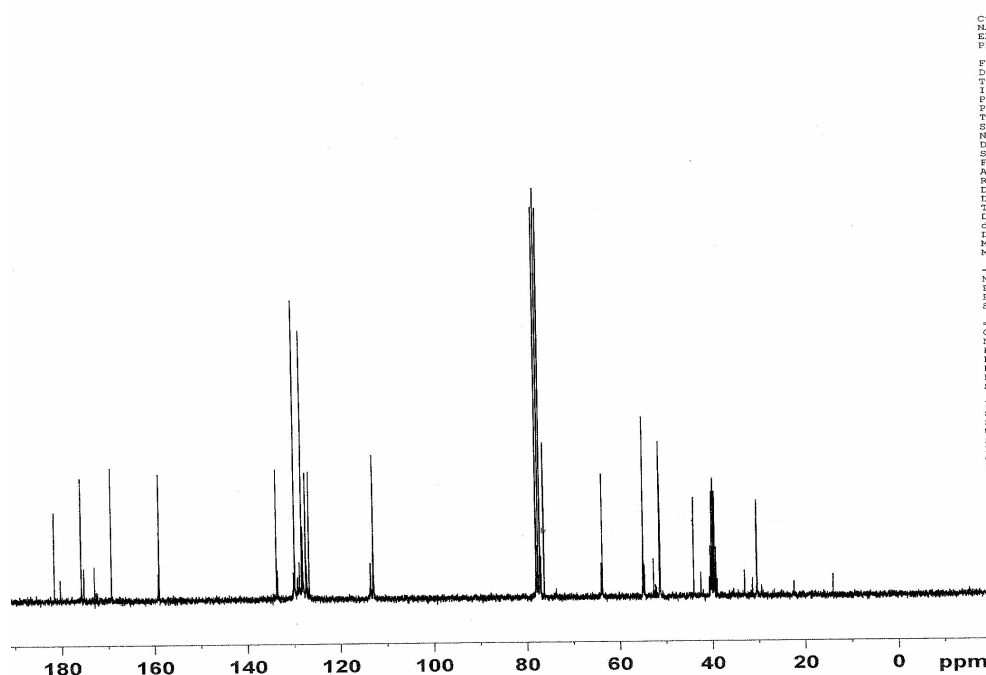
Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090622
Time 15.02
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg
TD 32768
SOLVENT CDC13
NS 32
DS 2
SWH 6172.839 Hz
FIDRES 0.188380 Hz
AQ 2.6542580 sec
RG 32
DW 81.000 usec
DE 8.00 usec
TE 294.7 K
D1 1.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.90 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```

E-118f Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20100408
Time 9.09
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 85536
SOLVENT CDC13
NS 621
DS 4
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274438 Hz
AQ 1.8219508 sec
RG 10391
DW 27.800 usec
DE 8.00 usec
TE 295.4 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.05000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

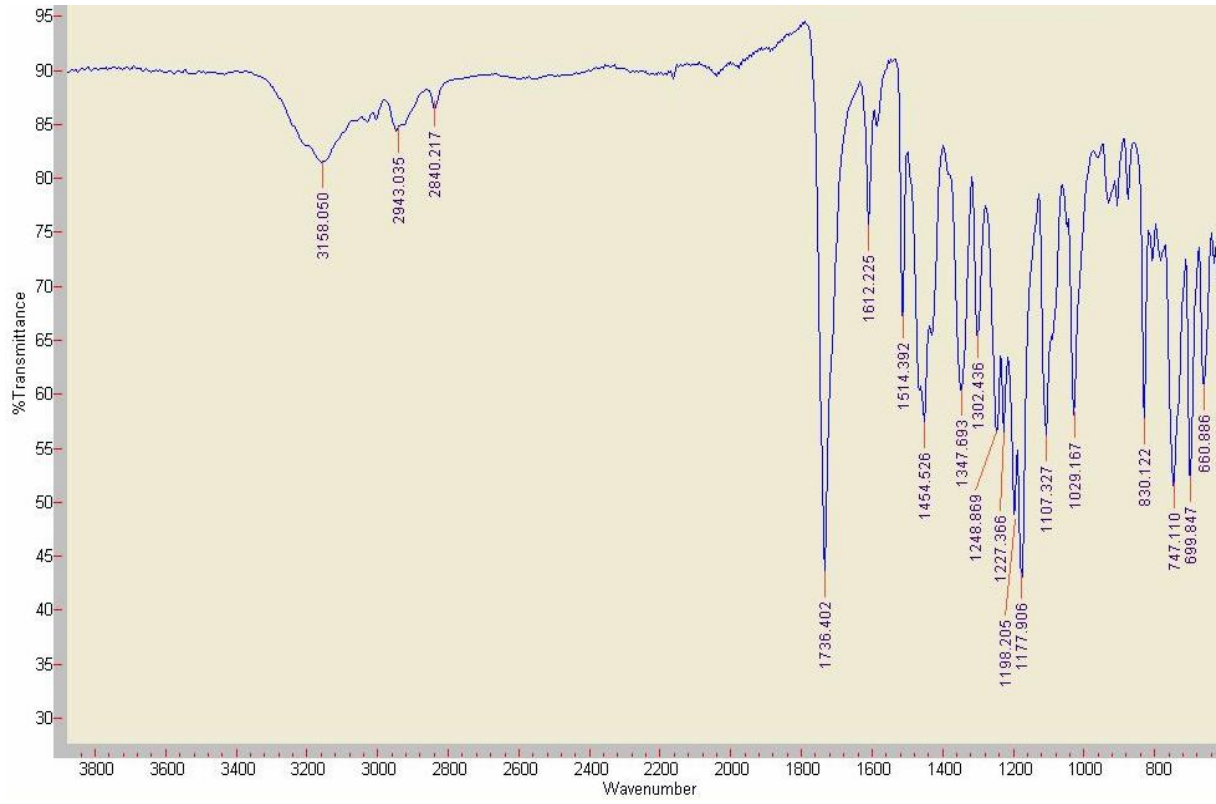
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.40 usec
PL1 3.00 dB
SFO1 75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CDEPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 20.85 dB
PL13 24.50 dB
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677490 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
    
```

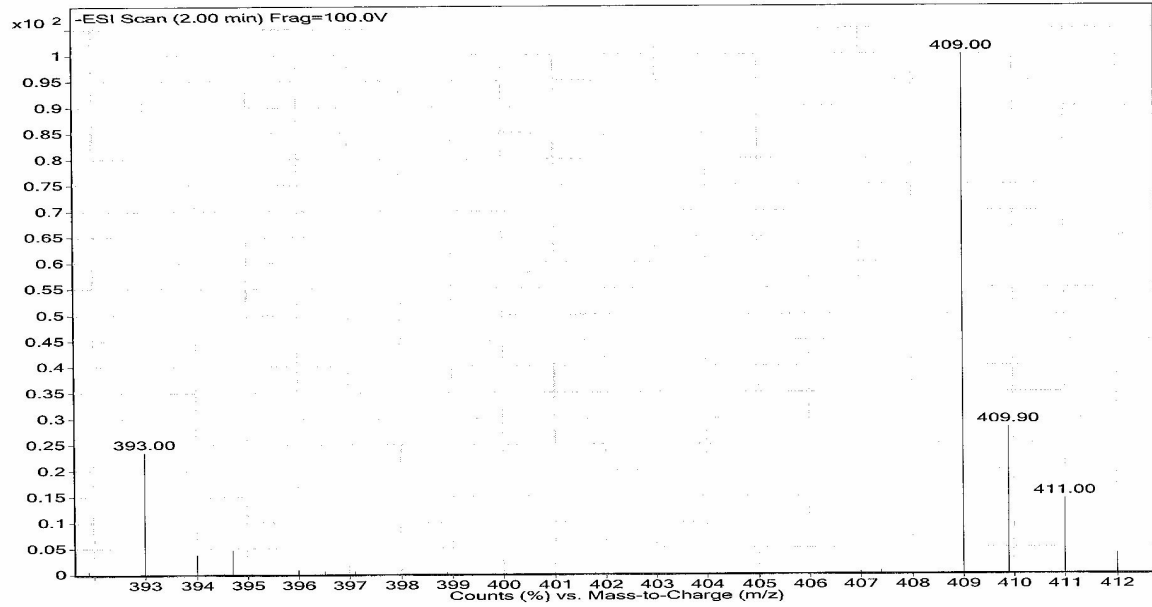
E-118f Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-14'ün devamı



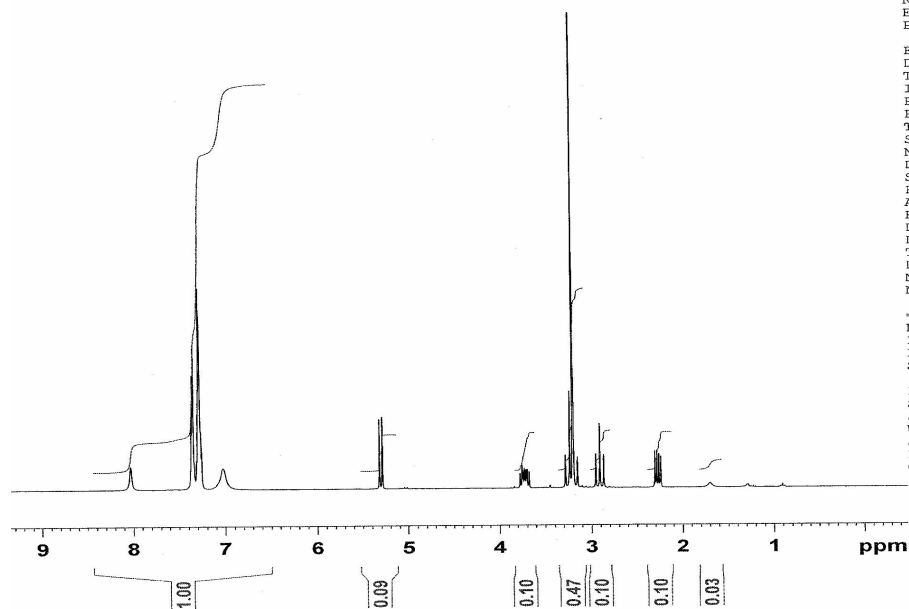
## E-118f Bileşiminin FT-IR spektrumu

Sample Name	Position	Instrument Name	User Name
-1	P1-A3	Instrument 1	
Inj Vol	InjPosition	SampleType	IRM Calibration Status
	test.m	Sample	Not Applicable
Data Filename	ACQ Method	Comment	Acquired Time
			5/10/2011 10:57:58 AM



## E-118f Bileşiminin MS spektrumu

# EK-15: Z-118g Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>2</sup>D-COSY, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, HMQC, FT-IR ve MS Spektrumları



```

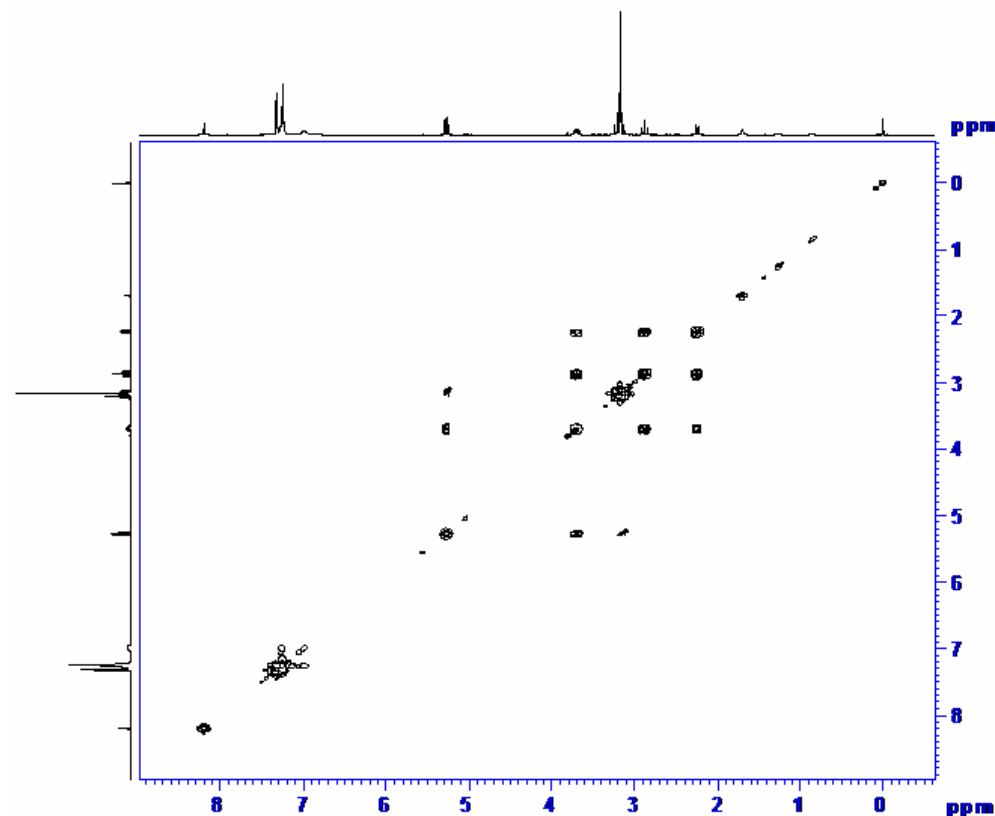
Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20100406
Time_ 11.05
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm FABBO BB-
PULPROG zg
TD 32768
SOLVENT CDC13
NS 32
DS 2
SWH 6172.839 Hz
FIDRES 0.188380 Hz
AQ 2.6542580 sec
RG 32
DW 81.000 usec
DE 8.00 usec
TE 294.7 K
D1 1.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.90 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```

Z-118g Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

NAME
EXPNO 1
PROCNO 1
Date_ 2011
Time_ 1
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm FABBO BB-
PULPROG zg
TD 32768
SOLVENT CDC13
NS 32
DS 2
SWH 3844 Hz
FIDRES 1.87 Hz
AQ 0.264 sec
RG 32
DW 130 usec
DE 8.00 usec
TE 294.7 K
D0 0.00000000 sec
D1 1.98150000 sec
IN0 0.00000000 sec

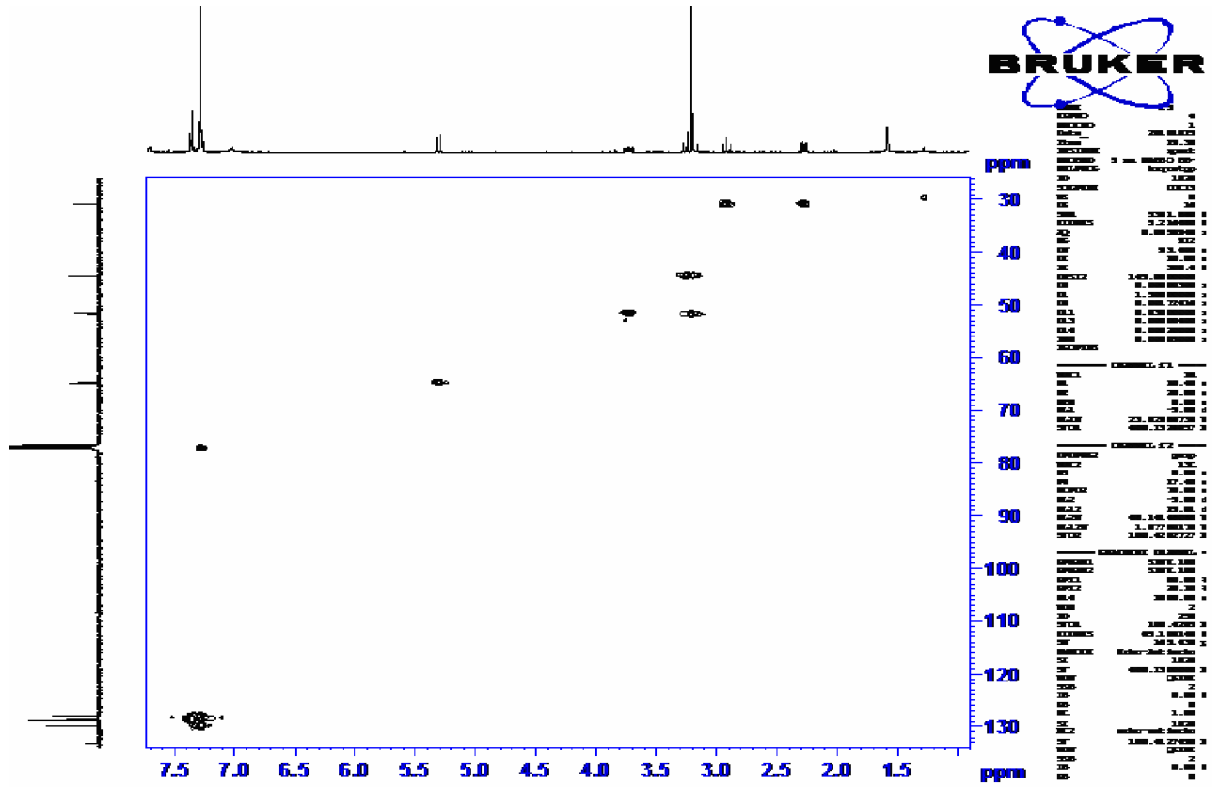
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 15.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 400.1254000 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1254000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```

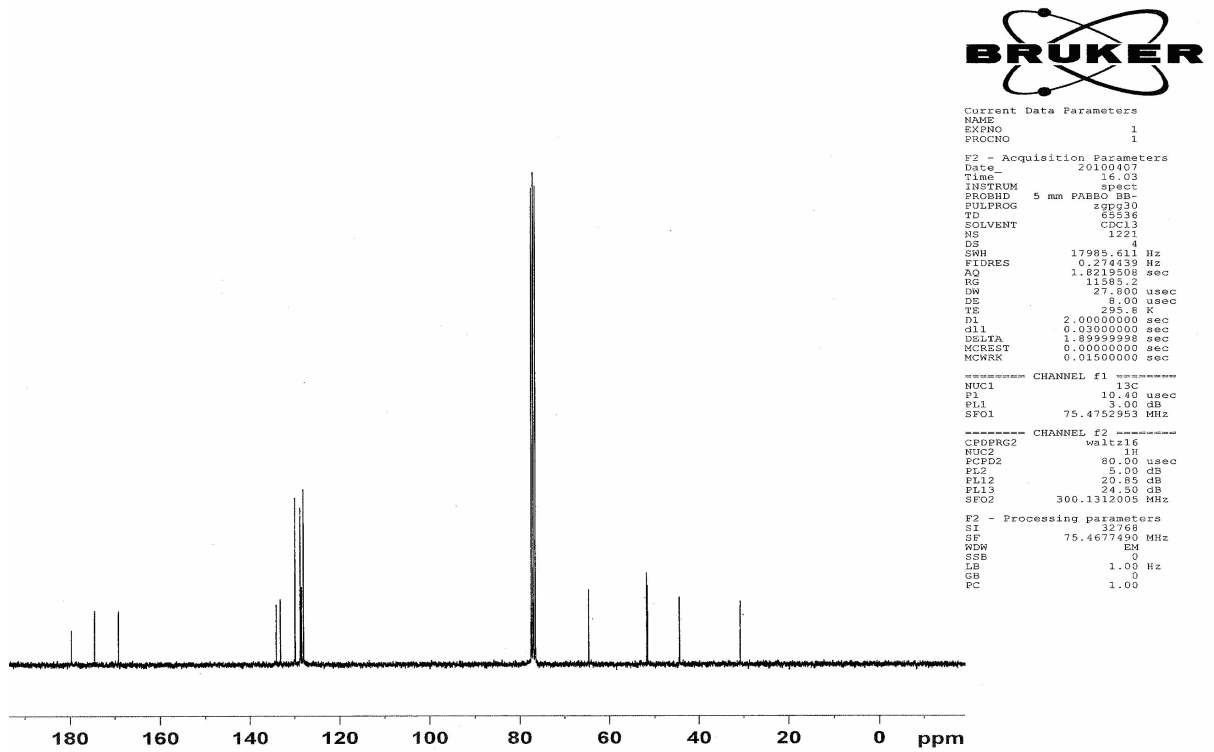
Z-118g Bileşğinin <sup>2</sup>D-COSY spektrumu



EK-15'in devamı

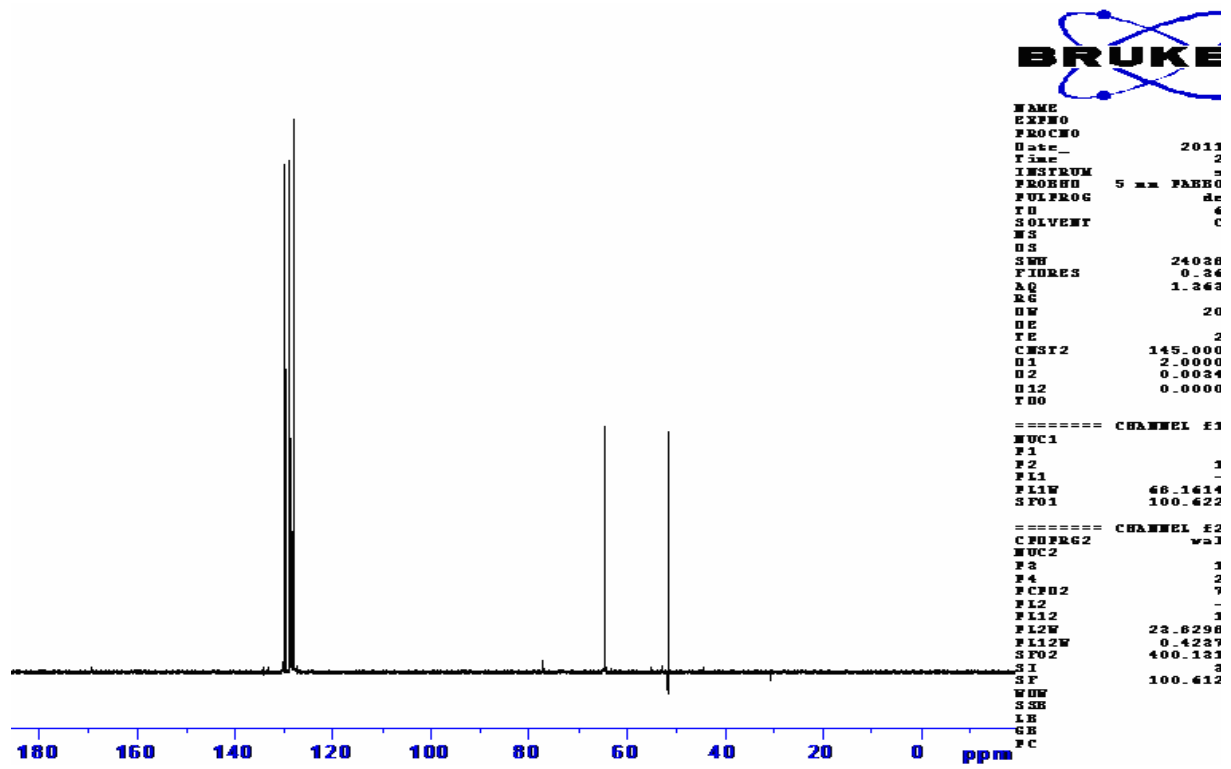


Z-118g Bileşğinin HMQC spektrumu

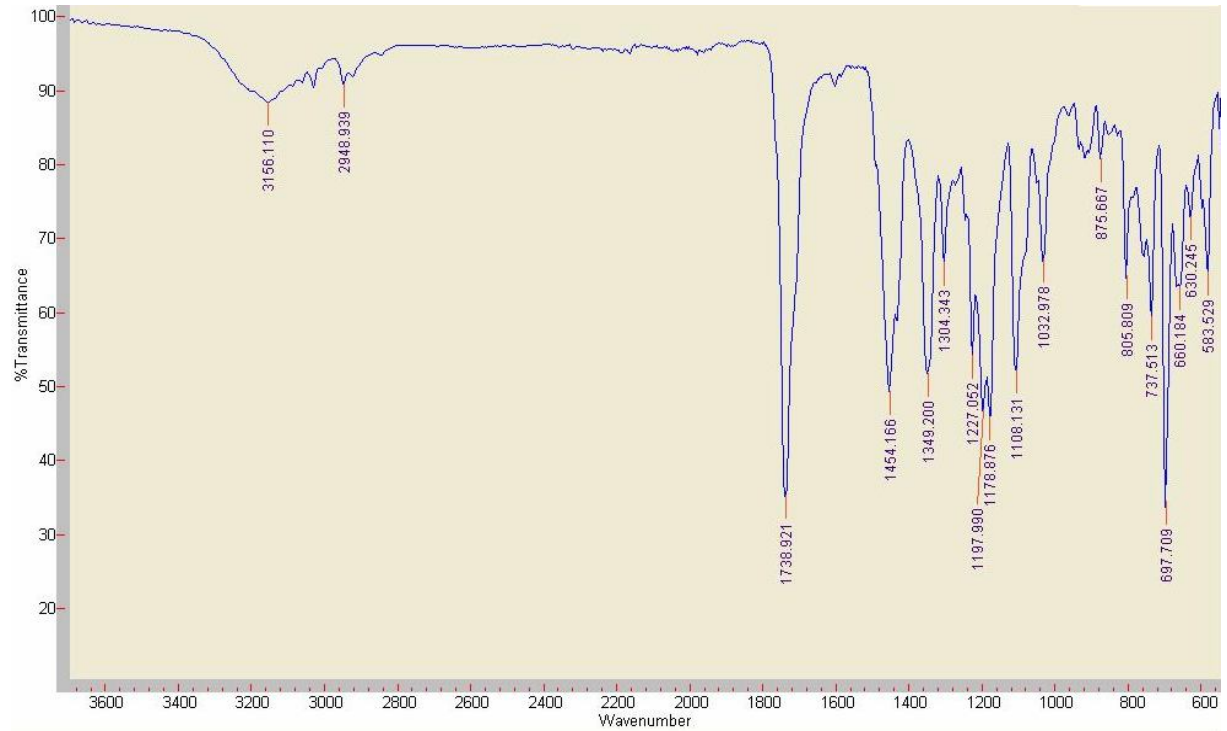


Z-118g Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

EK-15'in devamı



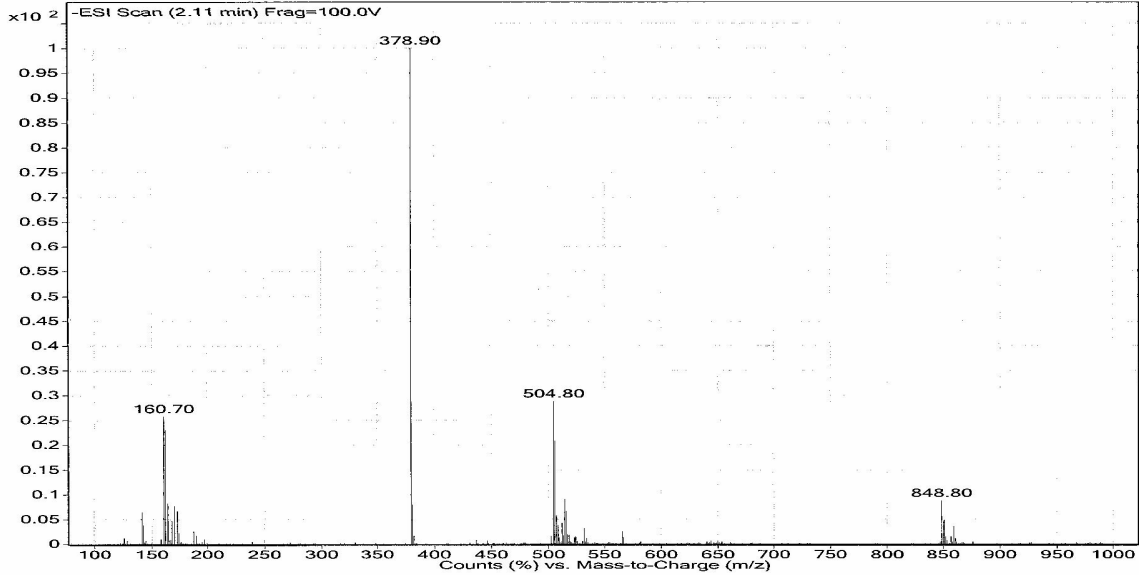
Z-118g Bileşiminin DEPT spektrumu



Z-118g Bileşiminin FT-IR spektrumu

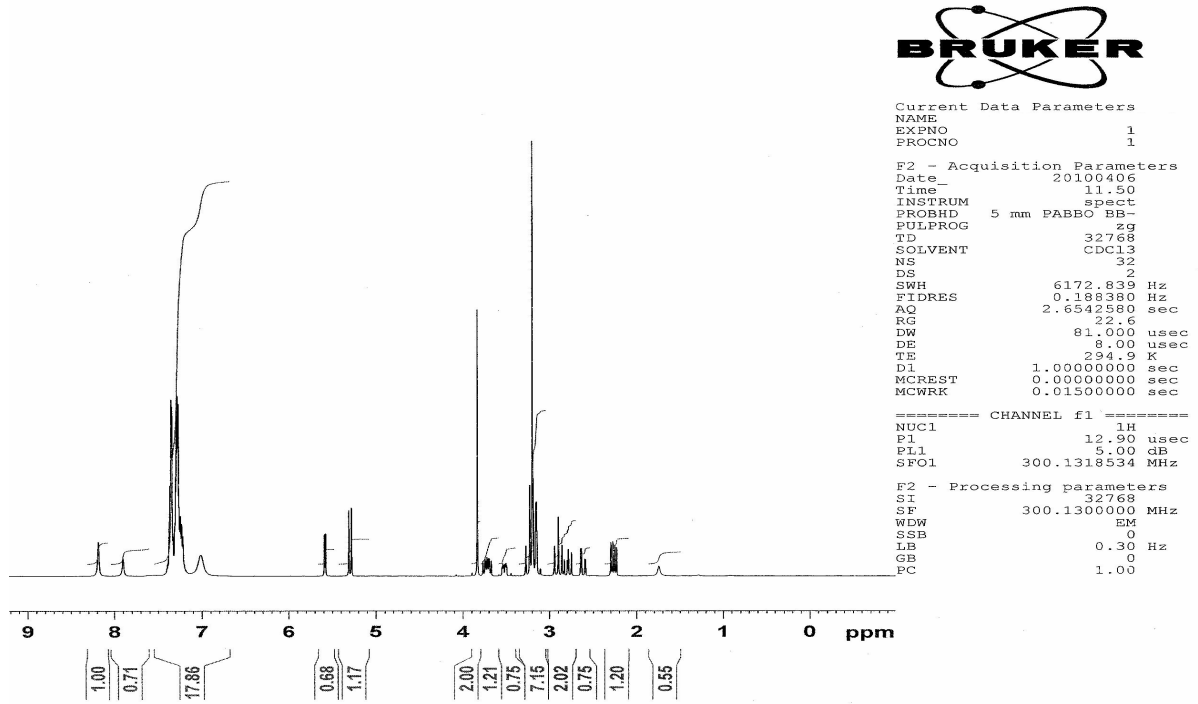
## EK-15'in devamı

Sample Name	Position	P1-B2	Instrument Name	Instrument 1	User Name	
Inj Vol	InjPosition		SampleType	Sample	IRM Calibration Status	Not Applicable
Data Filename	ACQ Method	test.m	Comment		Acquired Time	5/10/2011 11:33:20 AM



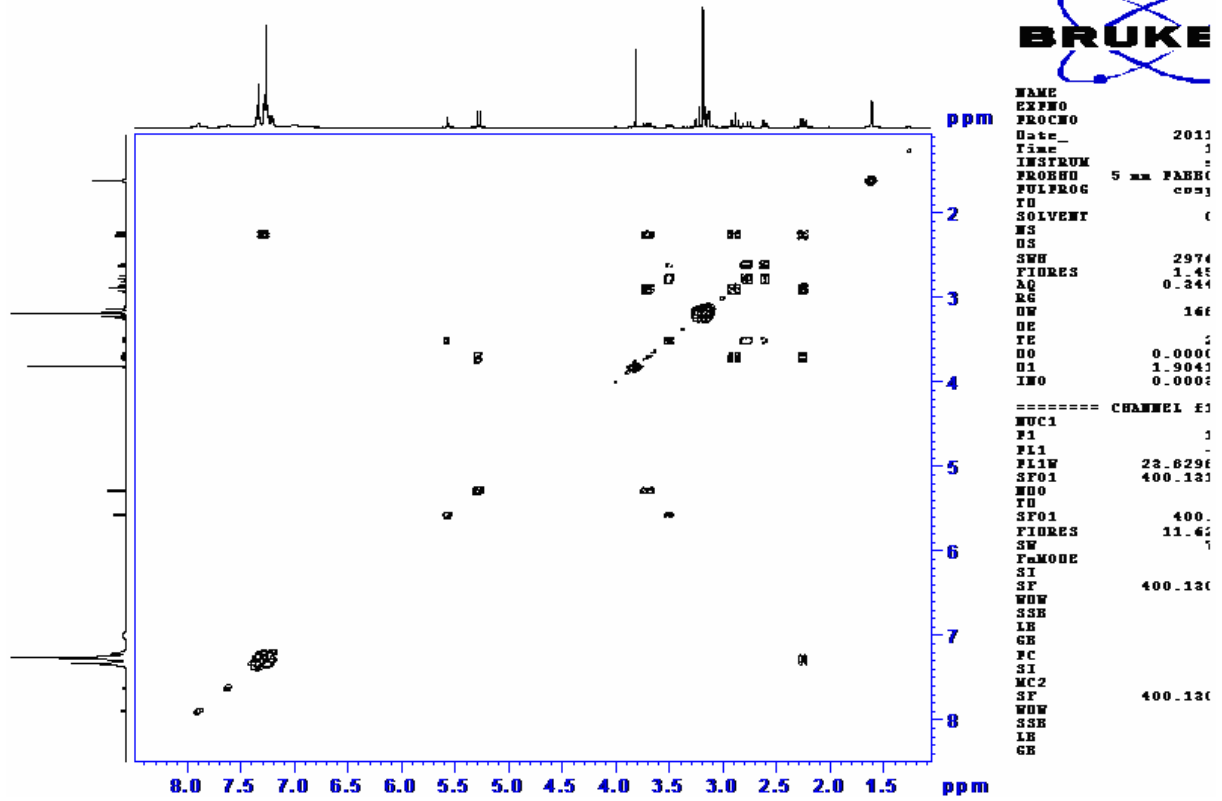
Z-118g Bileşğinin MS spektrumu

## EK-16: E-118g Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>2</sup>D-COSY, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, FT-IR ve MS Spektrumları

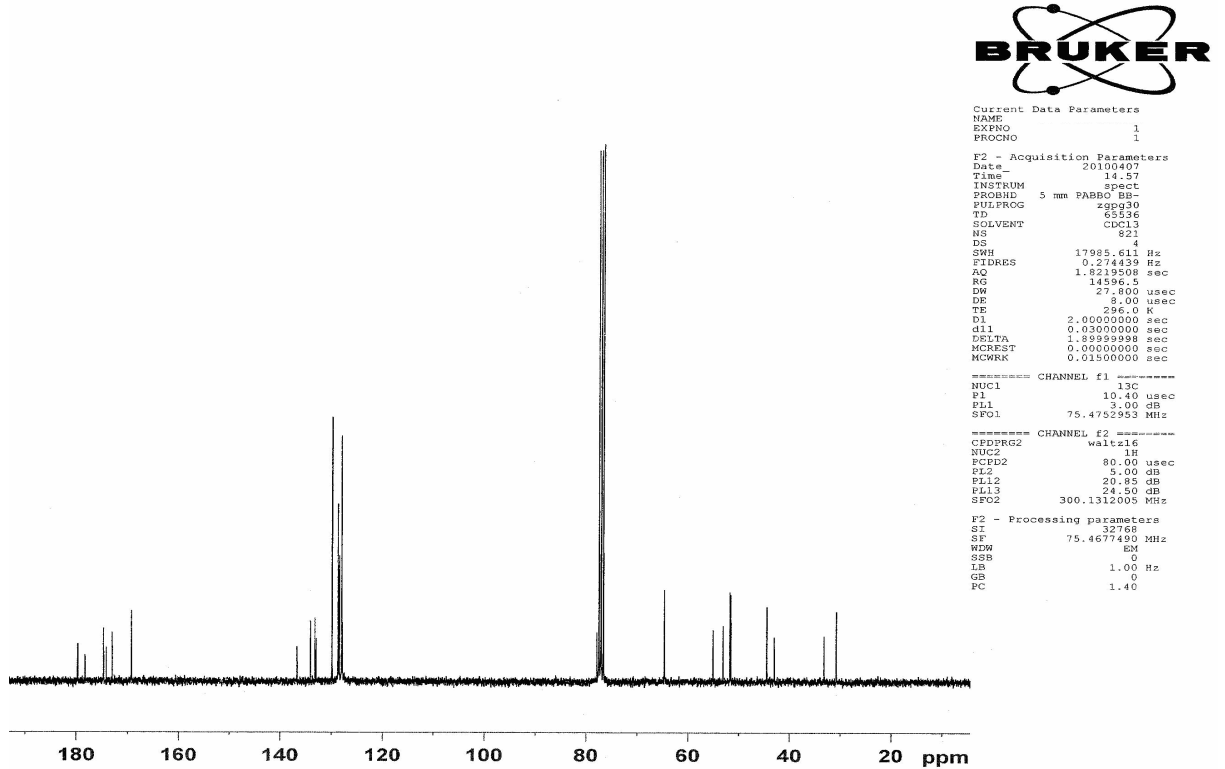


E-118g Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

EK-16'ın devamı

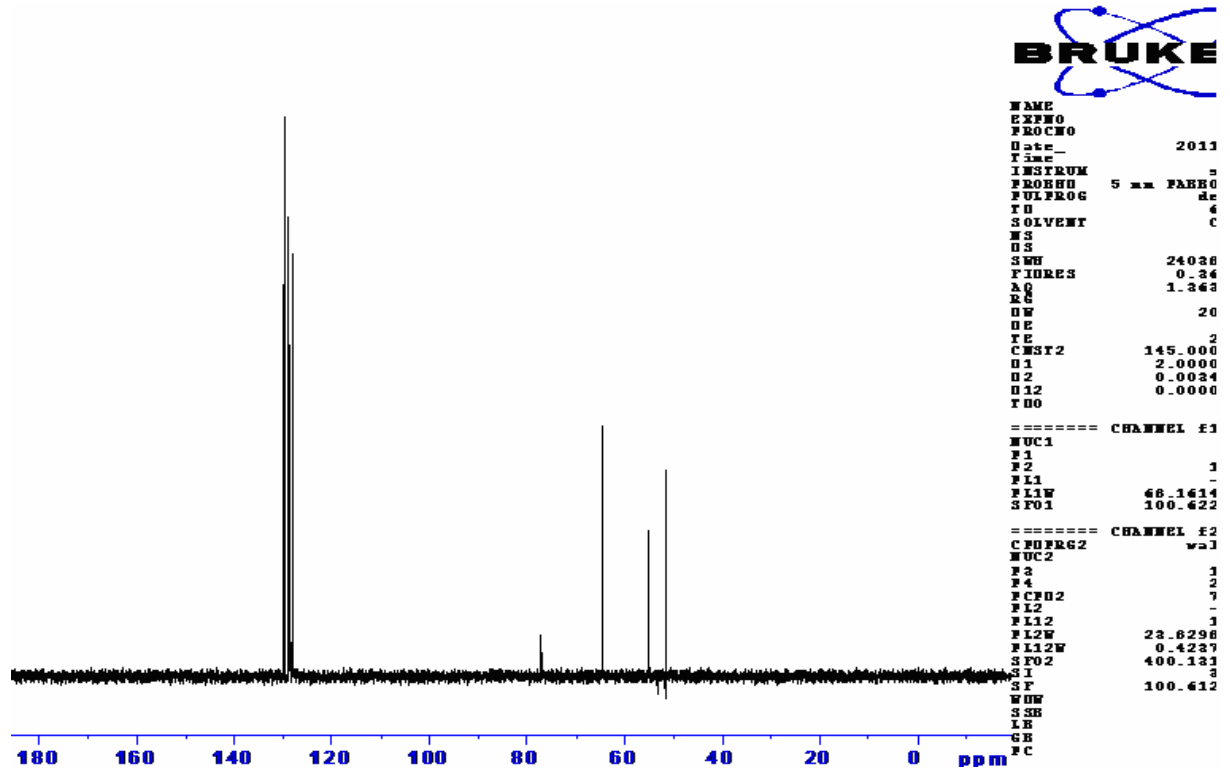


E-118g Bileşiminin <sup>2</sup>D-COSY spektrumu

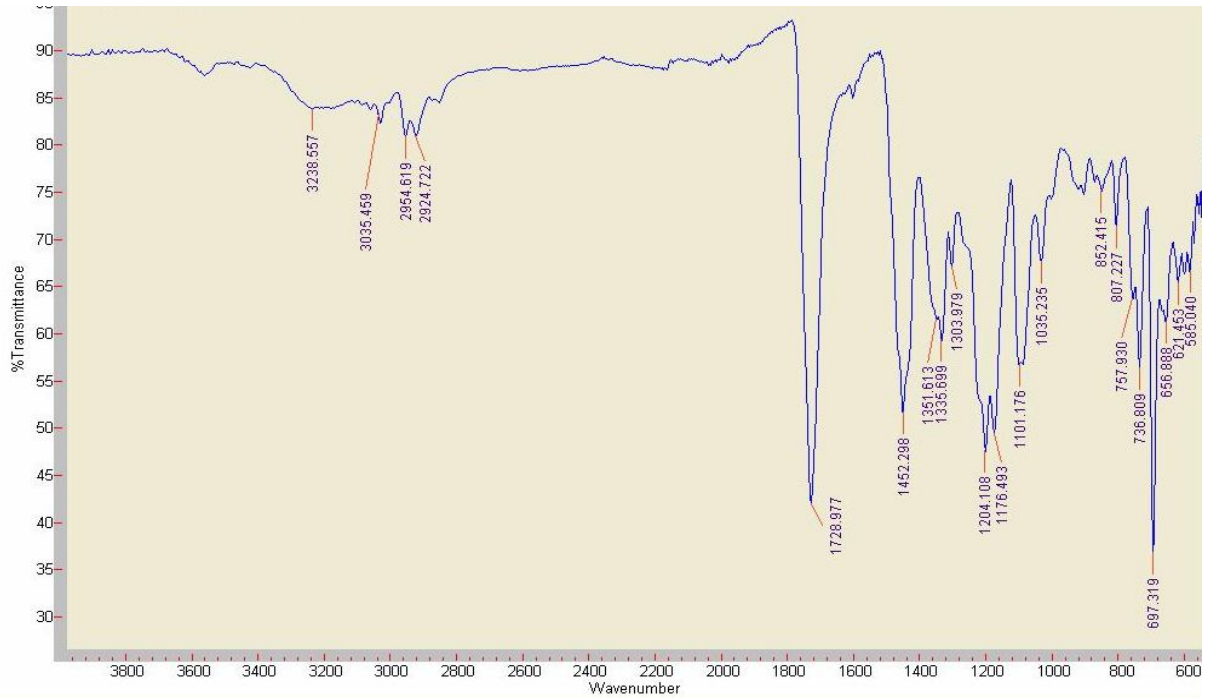


E-118g Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

EK-16'ın devamı



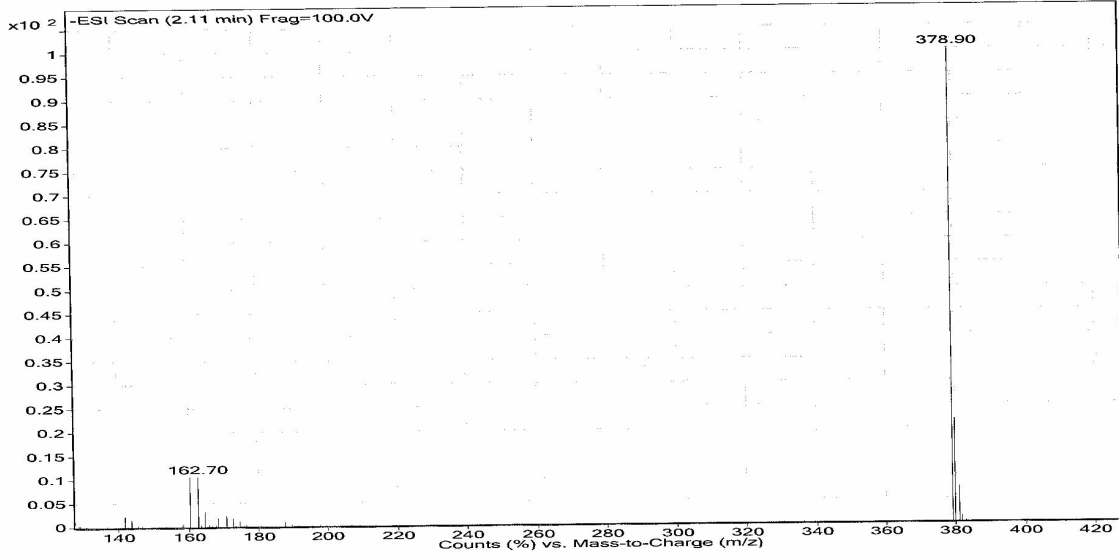
E-118g Bileşinin DEPT spektrumu



E-118g Bileşinin FT-IR spektrumu

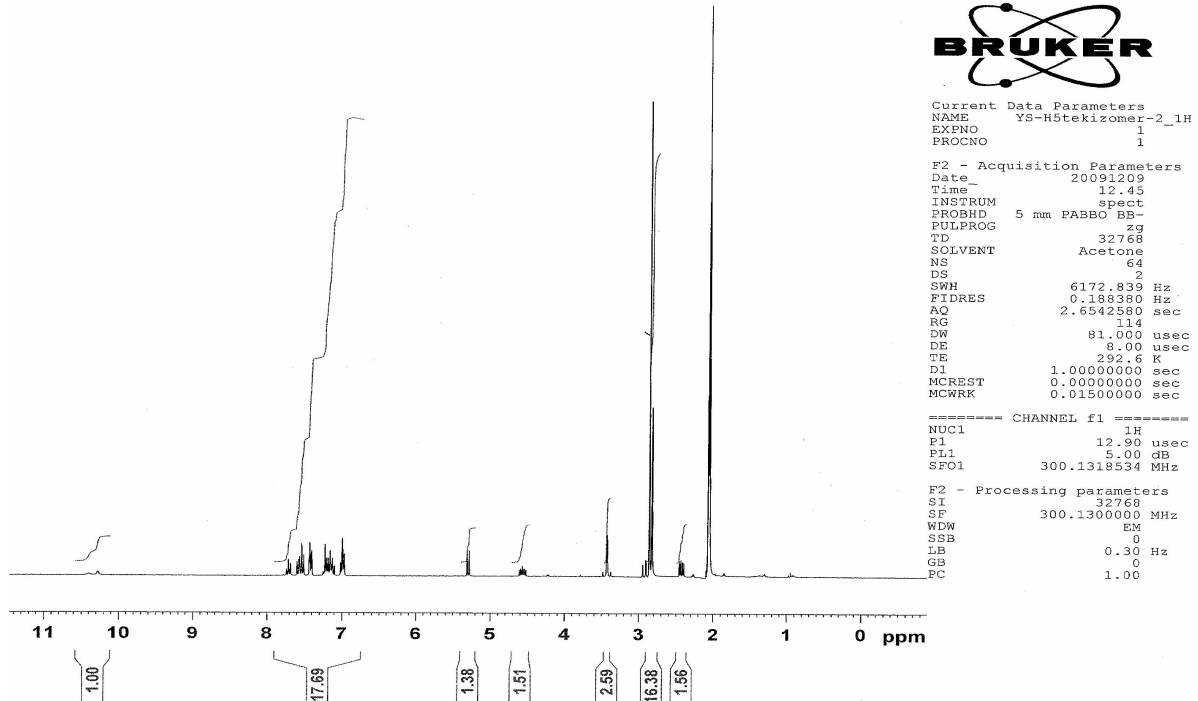
## EK-16'ın devamı

Sample Name	Position	P1-C1	Instrument Name	Instrument 1	User Name	IRM Calibration Status	Not Applicable
Inj Vol	InjPosition		SampleType	Sample	IRM Calibration Status		
Data Filename	ACQ Method	test.m	Comment		Acquired Time		5/10/2011 12:08:42 PM



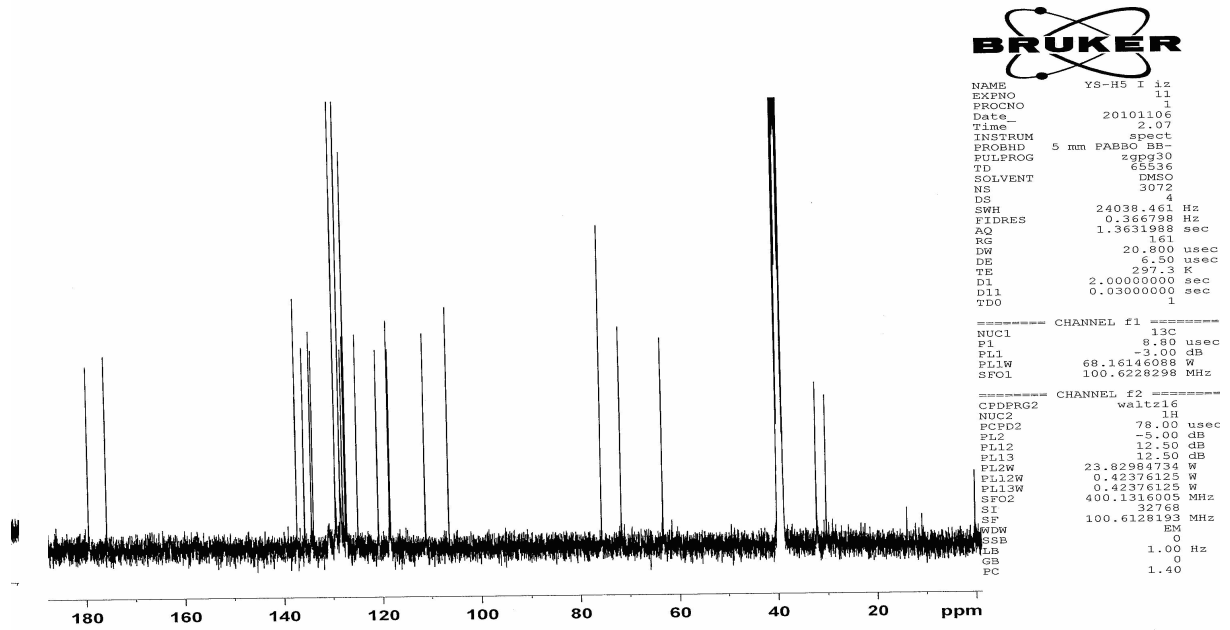
E-118g Bileşiminin MS spektrumu

## EK-17: Z-118h Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları

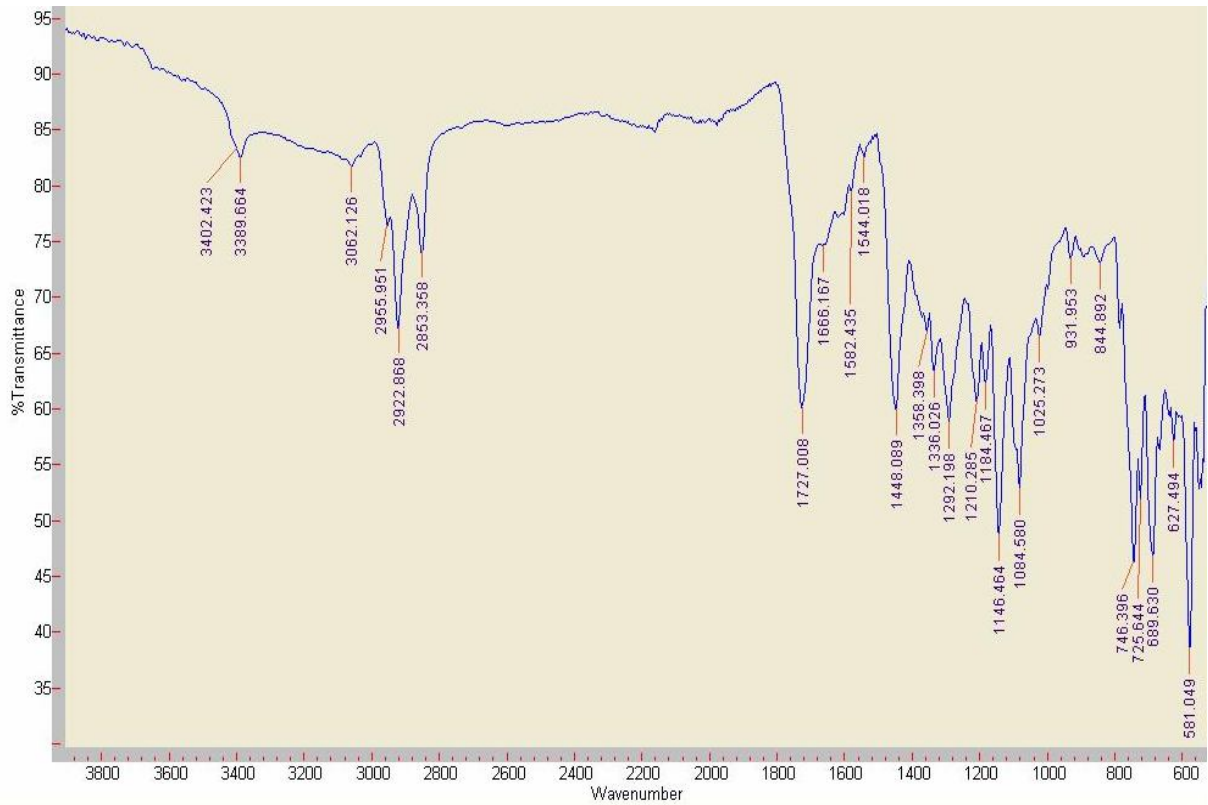


Z-118h Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

## EK-17'in devamı

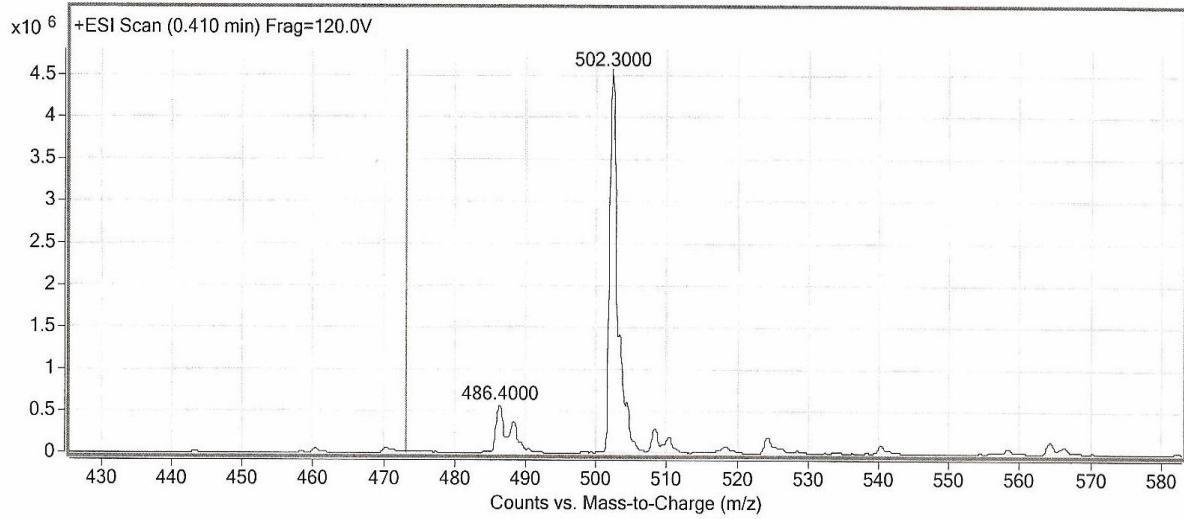


Z-118h Bileşinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



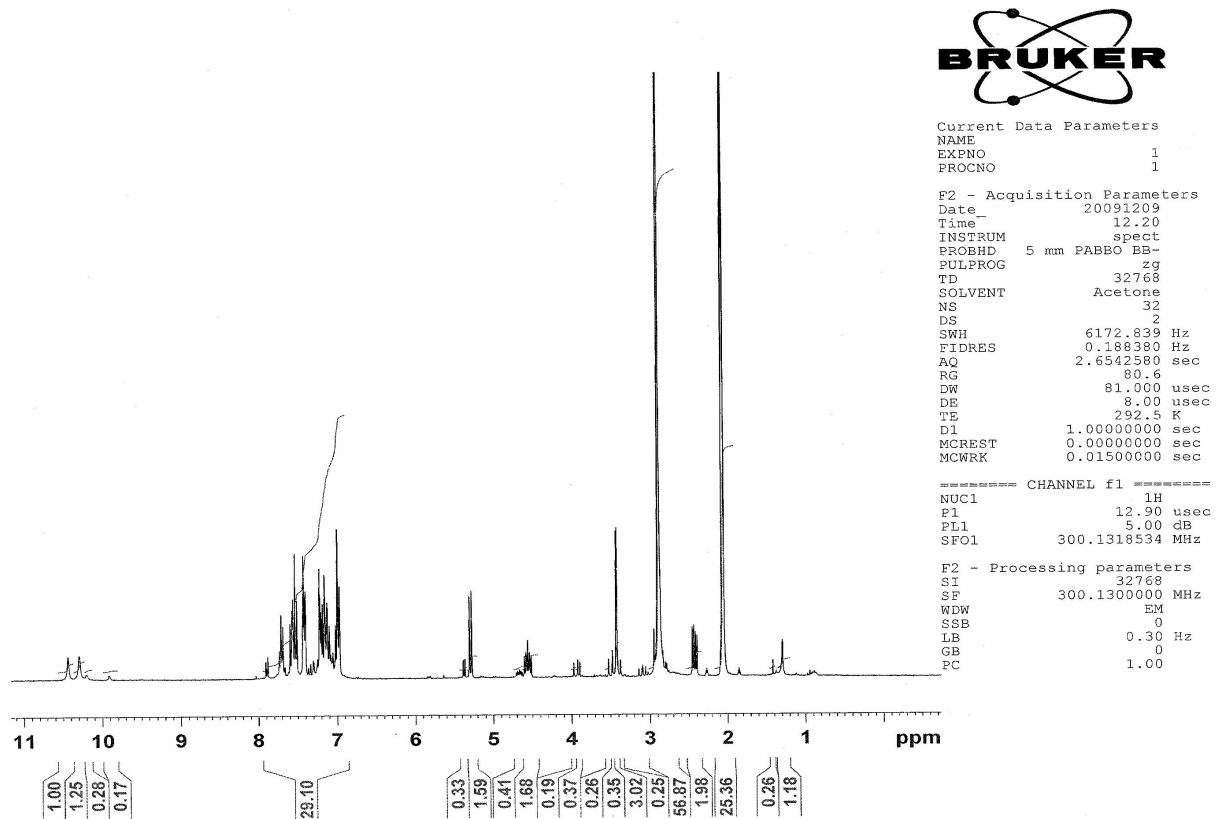
Z-118h Bileşinin FT-IR spektrumu

## EK-17'in devamı



Z-118h Bileşiğinin MS spektrumu

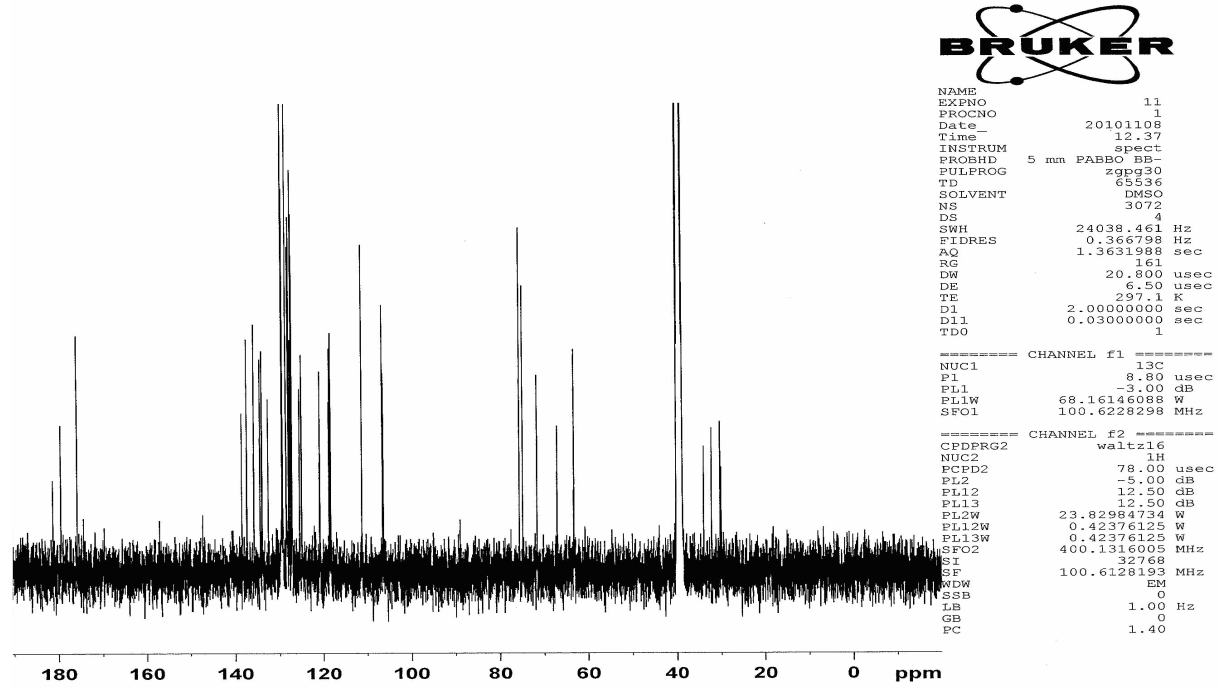
## EK-18: E-118h Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ , $^{13}\text{C-NMR}$ , FT-IR ve MS Spektrumları



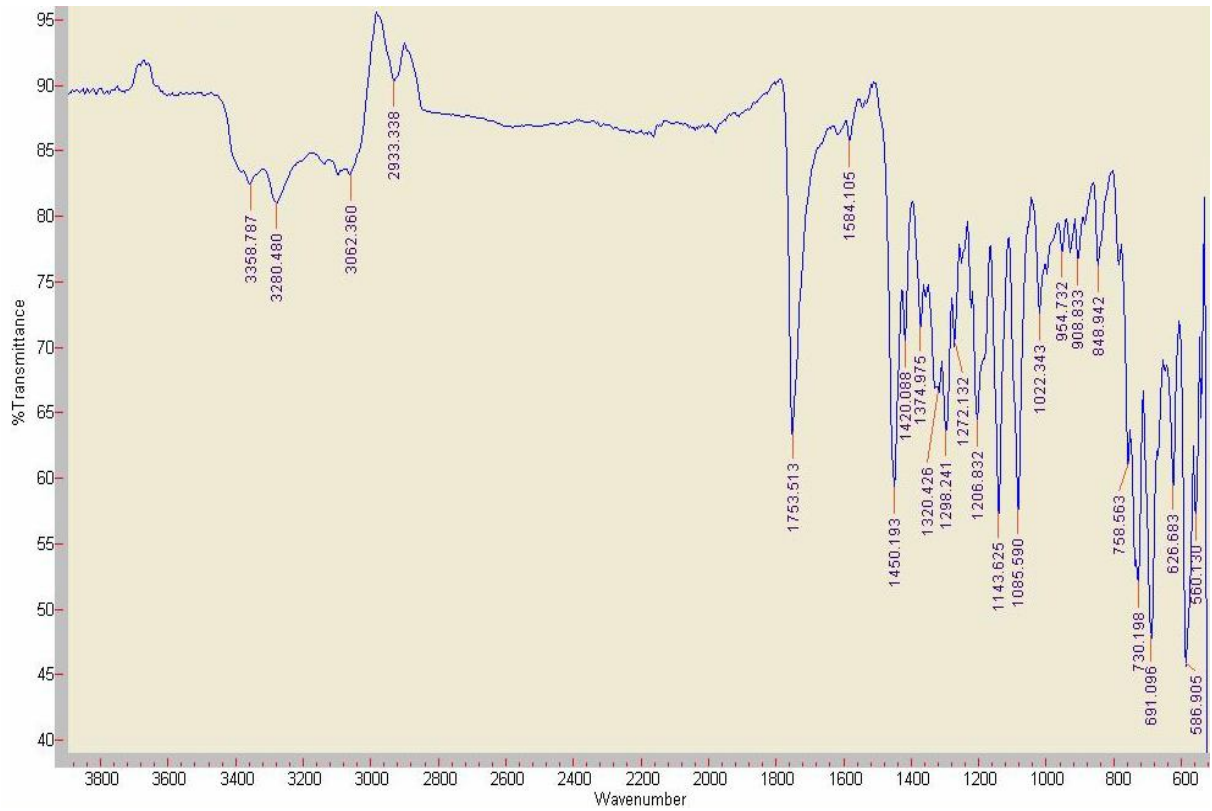
E-118h Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu



## EK-18'in devamı

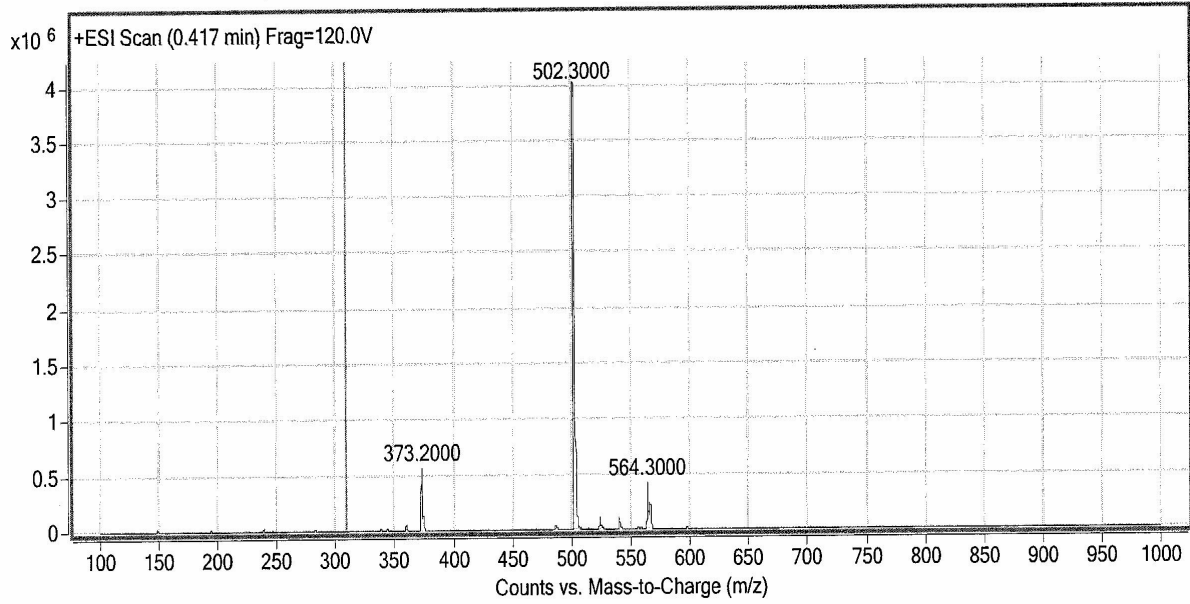


E-118h Bileşinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu



E-118h Bileşinin FT-IR spektrumu

**EK-18'in devamı**



**E-118h** Bileşinin MS spektrumu

**EK-19: Z-118i Bileşinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları**



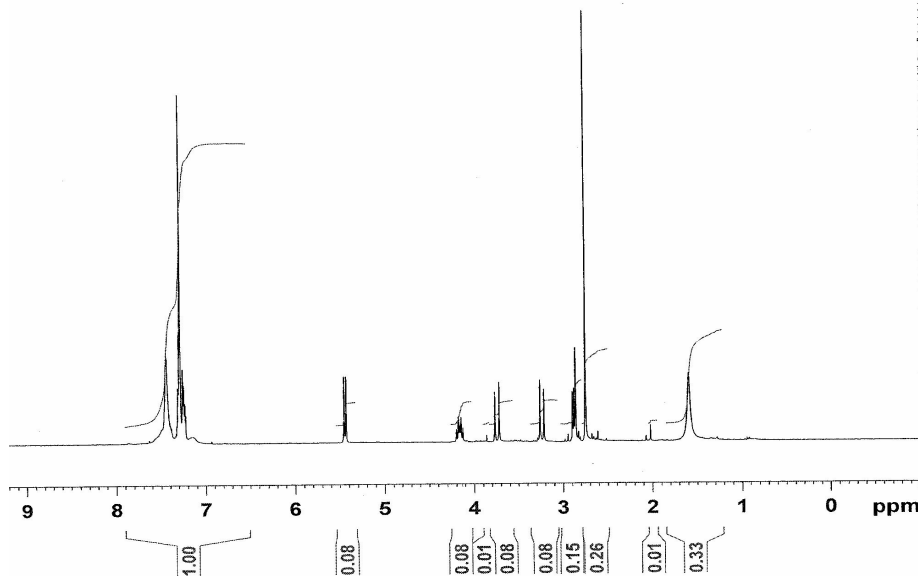
```

Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20100406
Time 11.44
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 32
DS 2
SWH 6172.839 Hz
FIDRES 0.186380 Hz
AQ 2.6542580 sec
RG 80.6
DW 81.000 usec
DE 8.00 usec
TE 294.9 K
D1 1.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

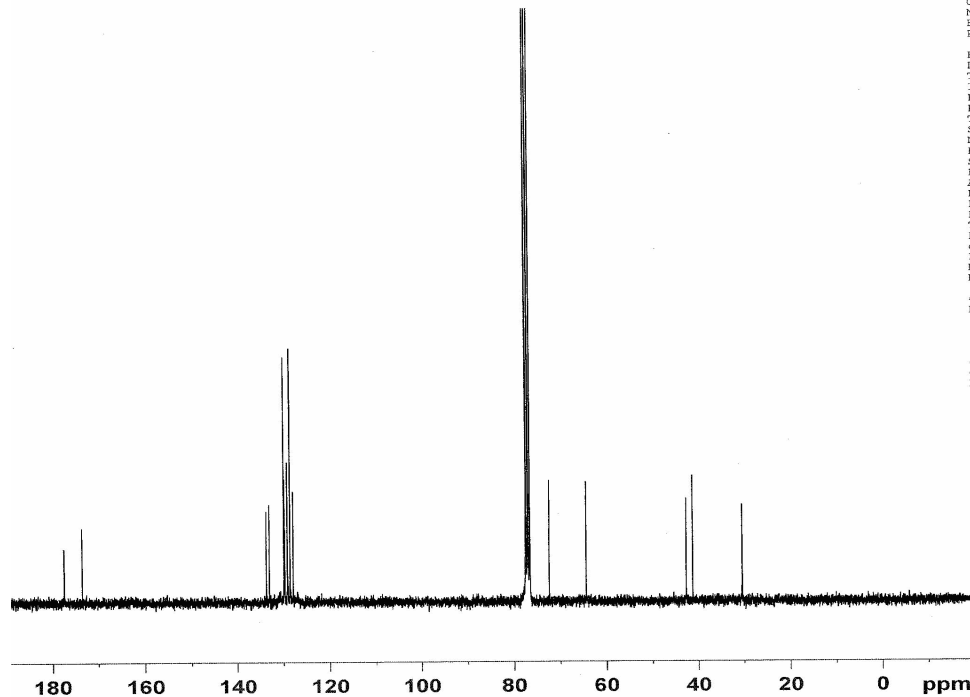
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.90 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 300.1318534 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 300.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
    
```



**Z-118i** Bileşinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

EK-19'un devamı



```

Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

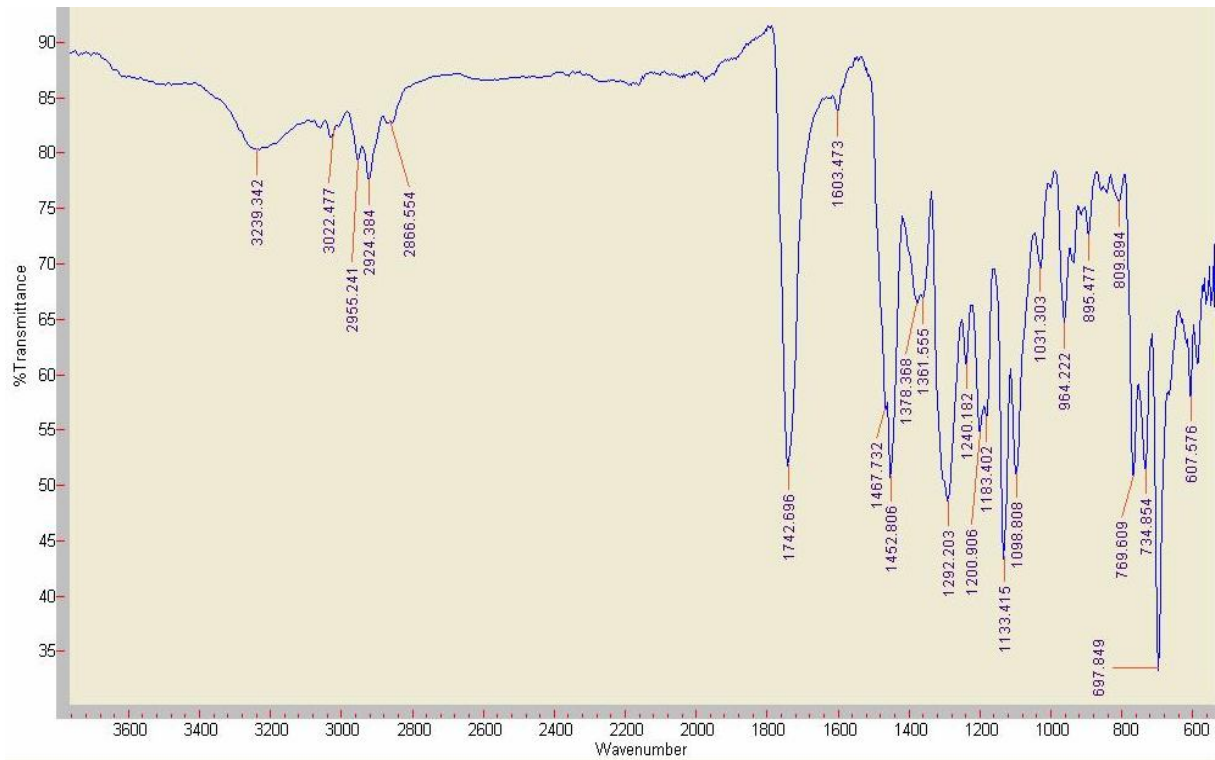
F2 - Acquisition Parameters
Data 20100406
Time 21.31
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 4096
DS 4
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274439 Hz
AQ 1.8219508 sec
RG 13004
DW 27.800 usec
DE 8.00 usec
TE 295.9 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.8989998 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

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

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 5.00 dB
PL12 20.85 dB
PL13 24.50 dB
SFO2 300.1312005 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677490 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
FC 1.40
    
```

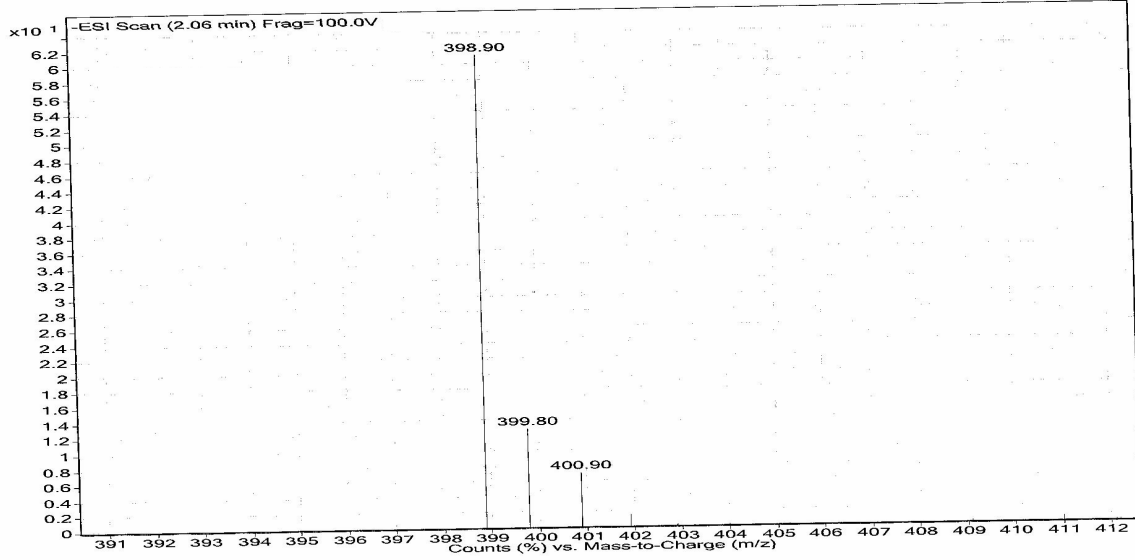
Z-118i Bileşığının <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



Z-118i Bileşığının FT-IR spektrumu

## EK-19'un devamı

Sample Name	Position	P1-B9	Instrument Name	Instrument 1	User Name	IRM Calibration Status	Not Applicable
Inj Vol	-1		SampleType	Sample	Acquired Time		5/10/2011 12:04:17 PM
Data Filename		test.m	Comment				



Z-118i Bileşiğinin MS spektrumu

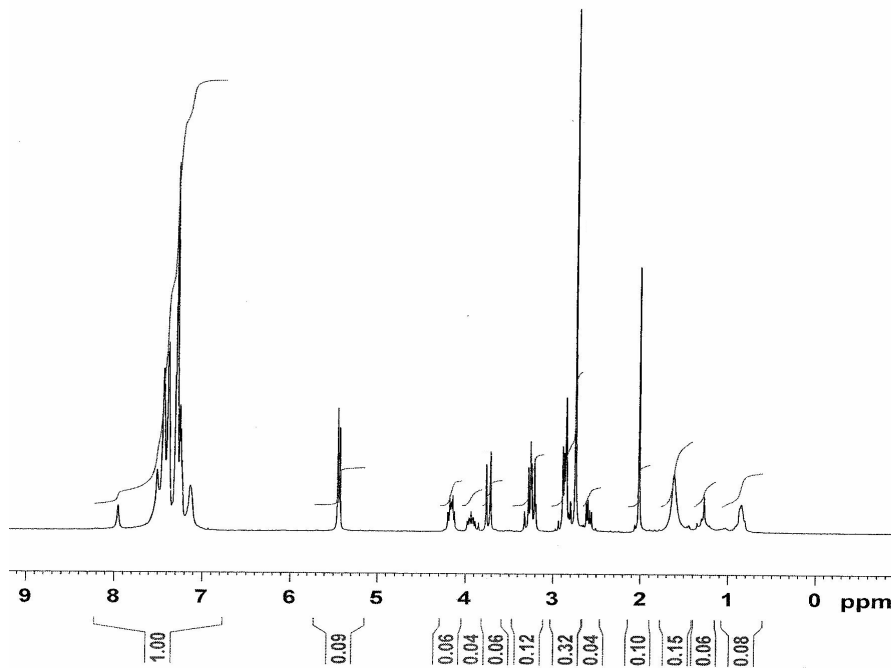
## EK-20: E-118i Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları



```

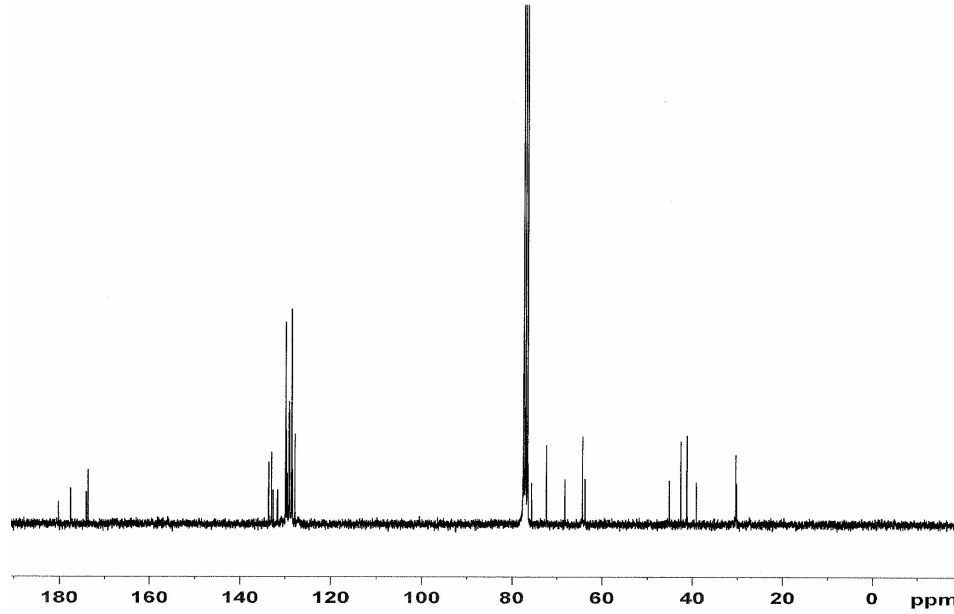
Current Data Parameters
NAME
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20100406
Time_ 11.36
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zg
TD 32768
SOLVENT CDC13
NS 32
DS 2
SWH 6172.839 Hz
FIDRES 0.188380 Hz
AQ 2.6542580 sec
RG 64
DW 81.000 usec
DE 8.00 usec
TE 294.9 K
D1 1.00000000 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec
    
```



E-118i Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

## EK-20'in devamı



```

Current Data Parameters
NAME
EXPNO 2
PROCNO 1

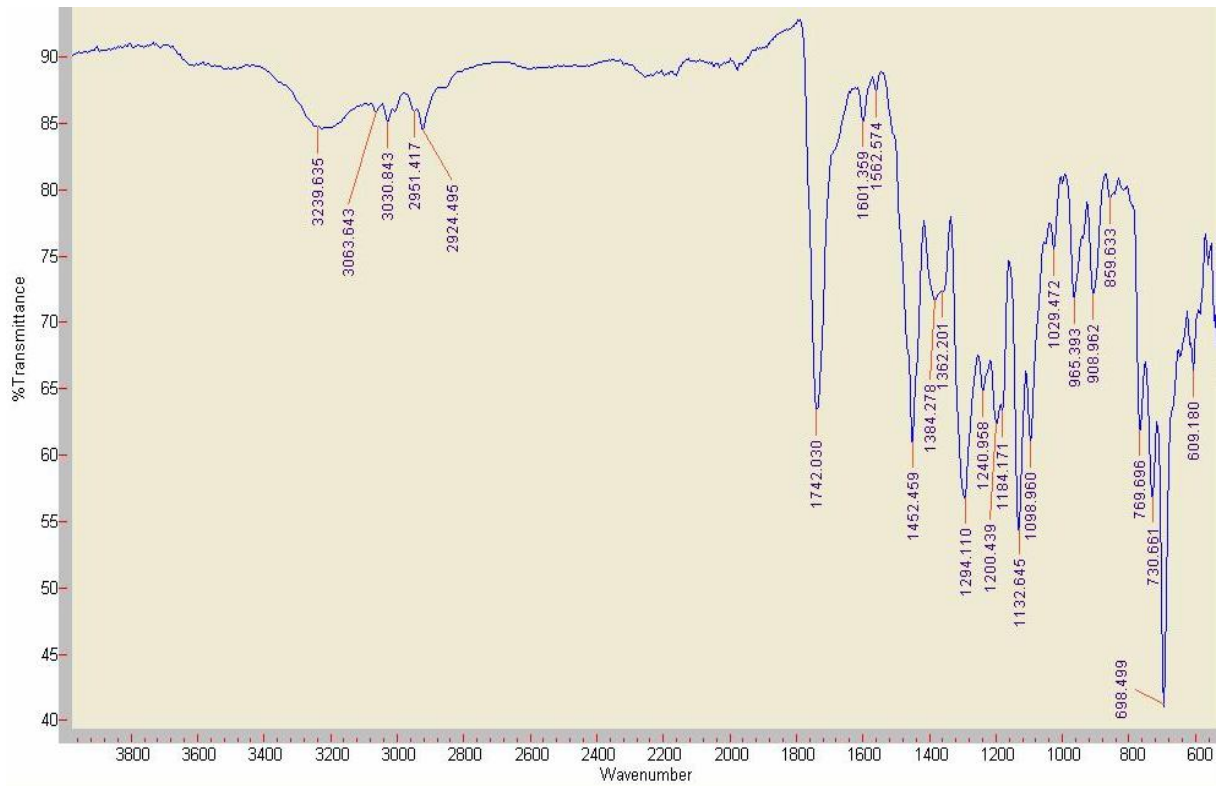
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20100408
Time 12.29
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 4096
DS 4
SWH 17985.611 Hz
FIDRES 0.274439 Hz
AQ 1.8219508 sec
RG 14596.5
DW 27.800 usec
DE 8.00 usec
TE 296.2 K
D1 2.00000000 sec
d11 0.03000000 sec
DELTA 1.89999998 sec
MCREST 0.00000000 sec
MCWRK 0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.40 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 80.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 20.95 dB
PL13 24.50 dB
SFO2 300.1312005 MHz

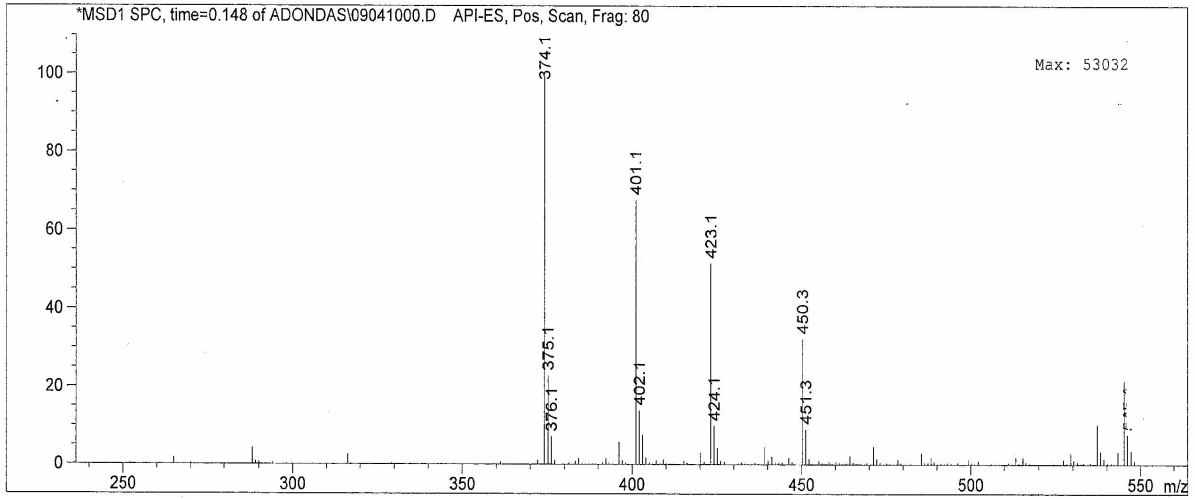
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 75.4677490 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40
    
```

E-118i Bileşinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



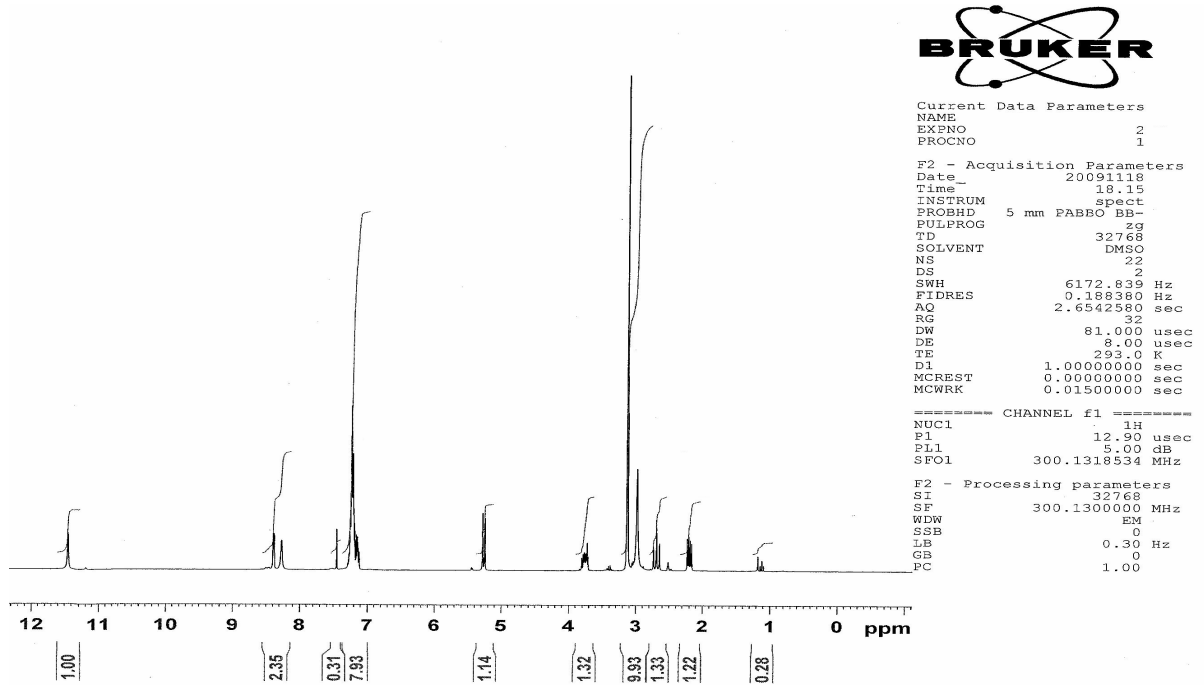
E-118i Bileşinin FT-IR spektrumu

## EK-20'in devamı



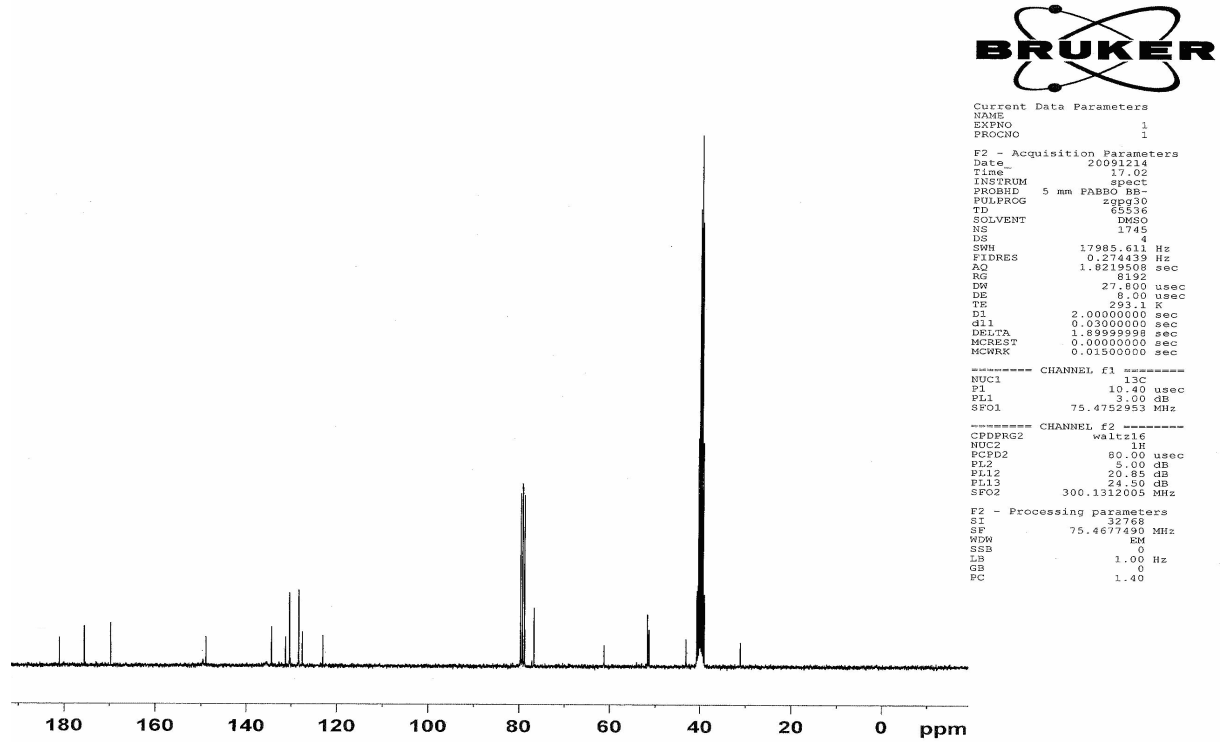
E-118i Bileşiminin MS spektrumu

## EK-21: Z-118j Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları

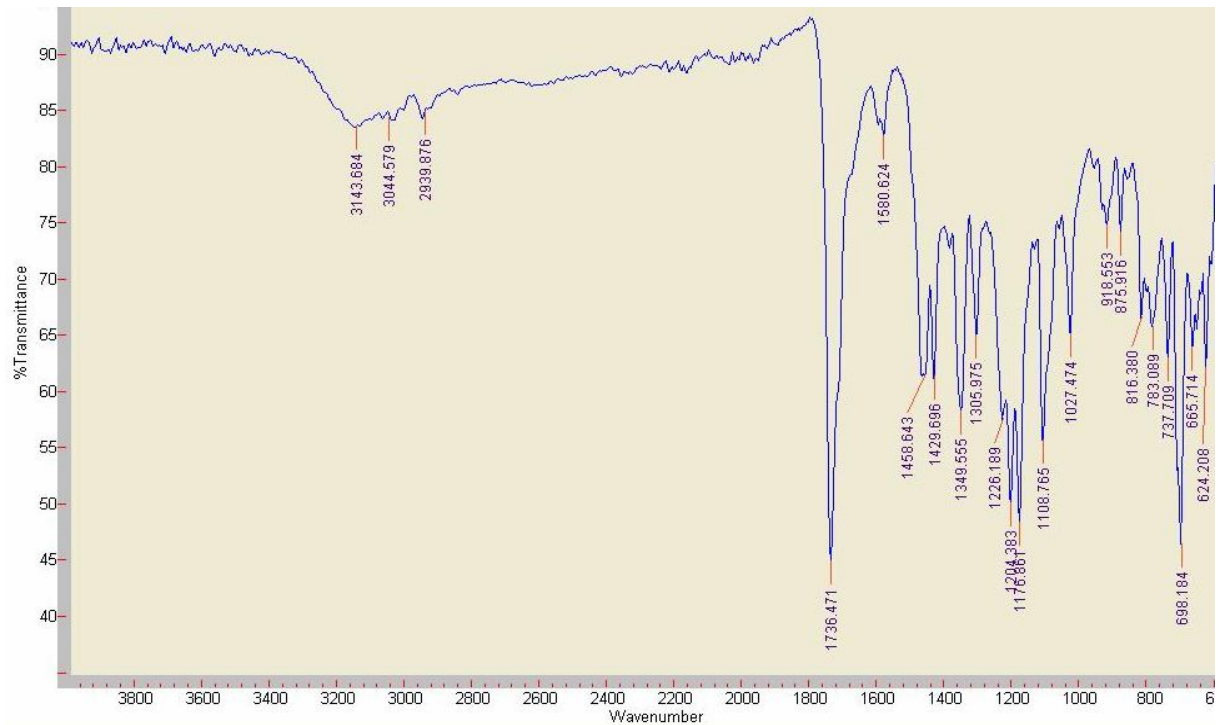


Z-118j Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

## EK-21'in devamı



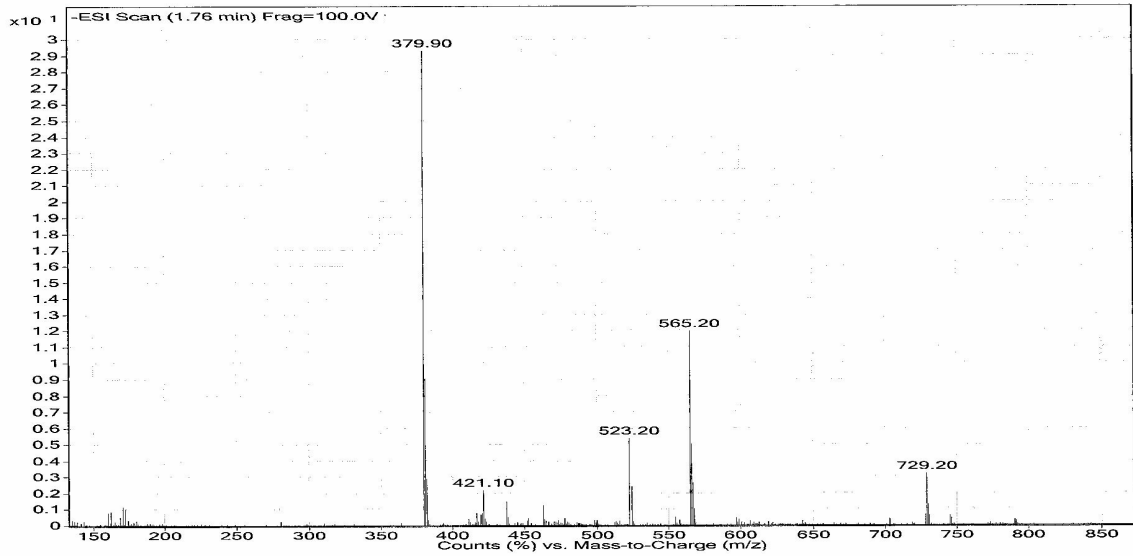
## Z-118j Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



## Z-118j Bileşiminin FT-IR spektrumu

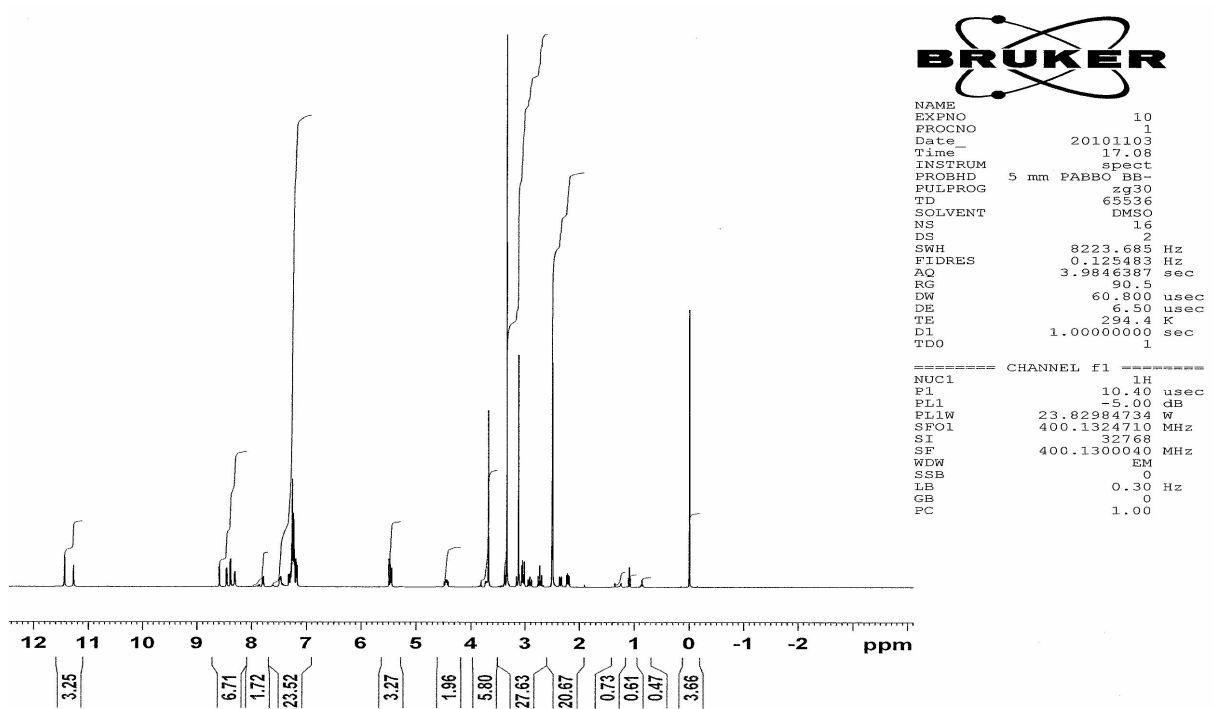
## EK-21'in devamı

Sample Name	Position	P1-A7	Instrument Name	Instrument 1	User Name	
Inj Vol	InjPosition		SampleType	Sample	IRM Calibration Status	Not Applicable
Data Filename	ACQ Method	test.m	Comment		Acquired Time	5/10/2011 11:15:39 AM



Z-118j Bileşiminin MS spektrumu

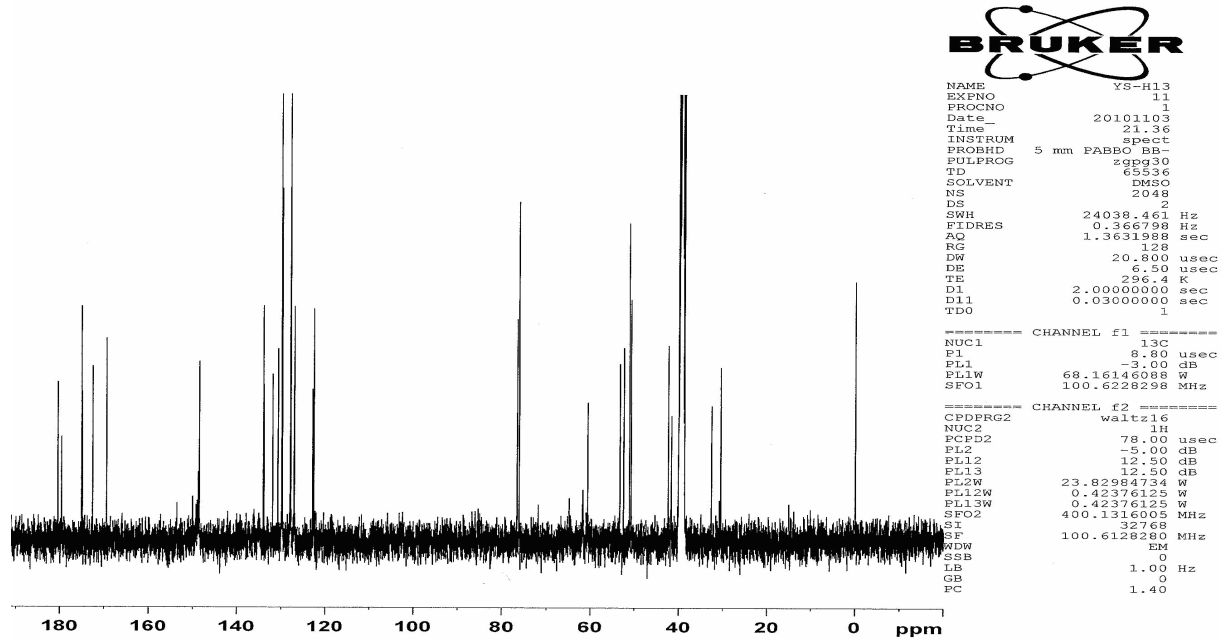
## EK-22: E-118j Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS Spektrumları



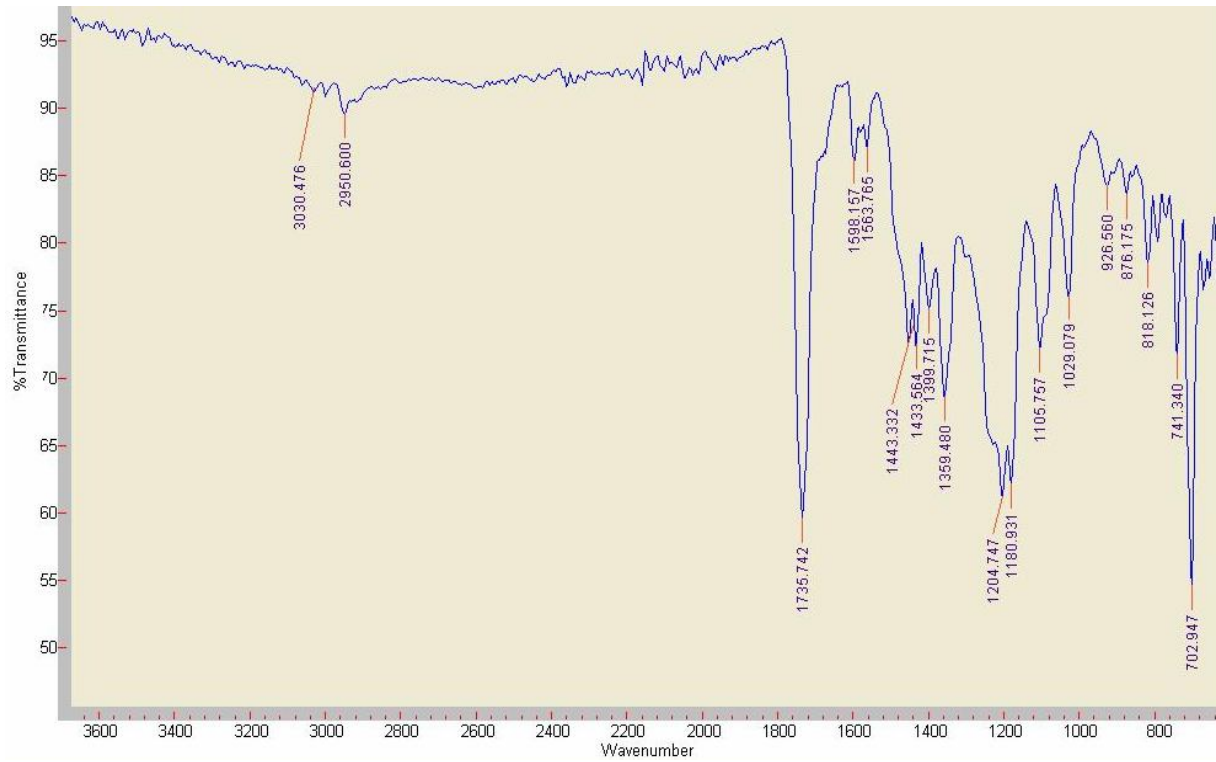
E-118j Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



## EK-22'in devamı



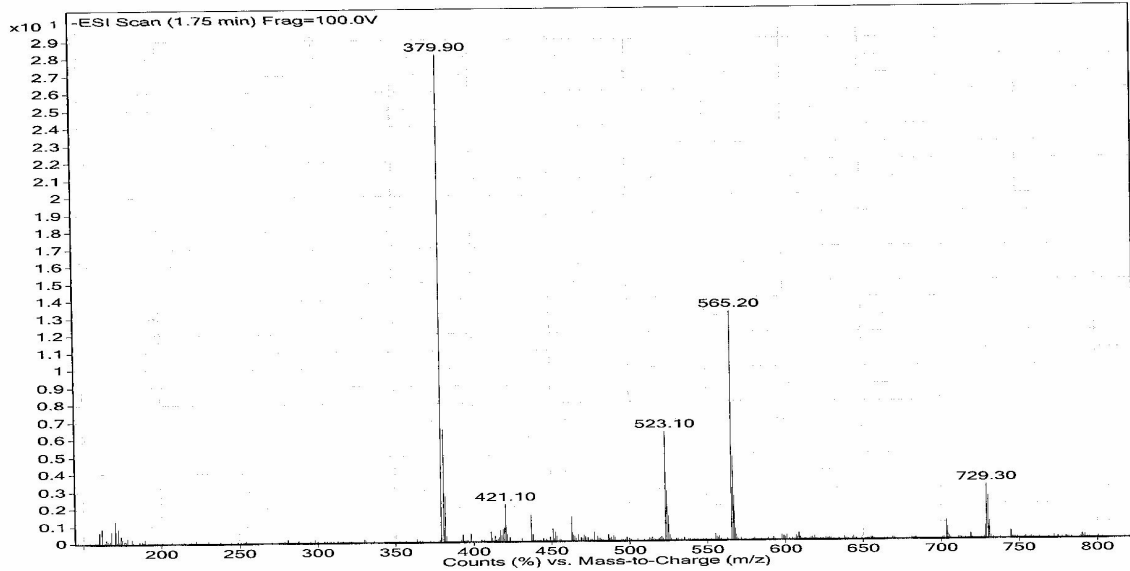
*E-118j* Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



*E-118j* Bileşğinin FT-IR spektrumu

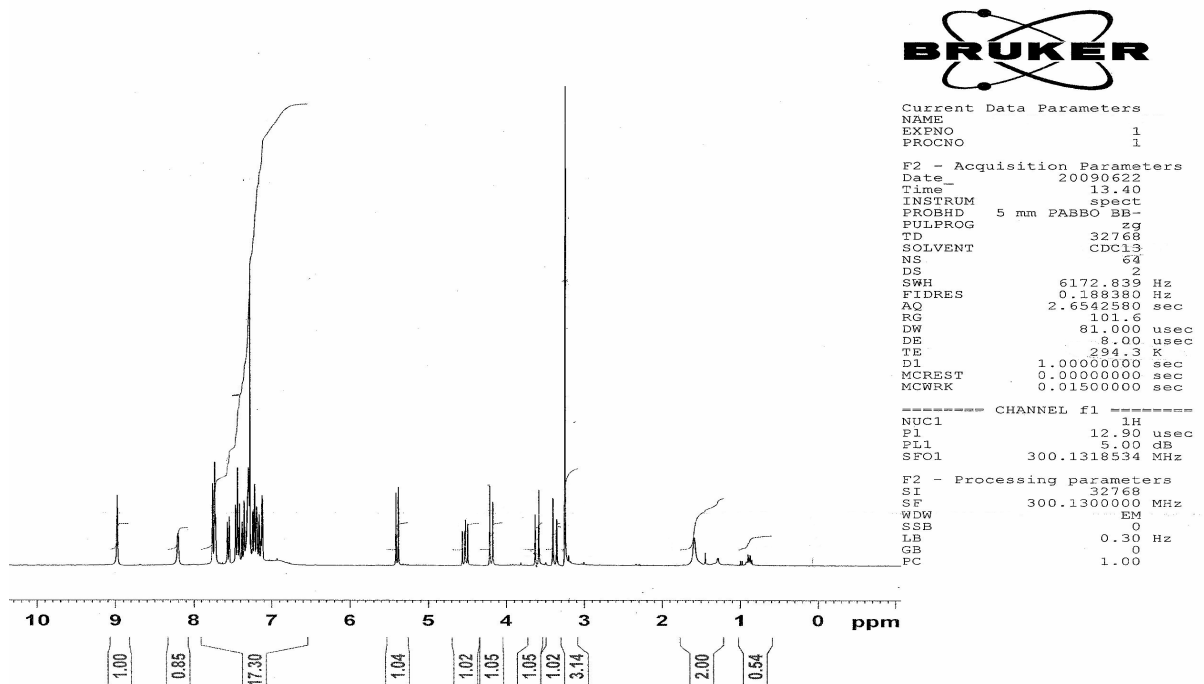
## EK-22'in devamı

Sample Name	Position	P1-A6	Instrument Name	Instrument 1	User Name	IRM Calibration Status	Not Applicable
Inj Vol	InjPosition	-1	SampleType	Sample	IRM Calibration Status	Acquired Time	5/10/2011 11:11:14 AM
Data Filename	ACQ Method	test.m	Comment				



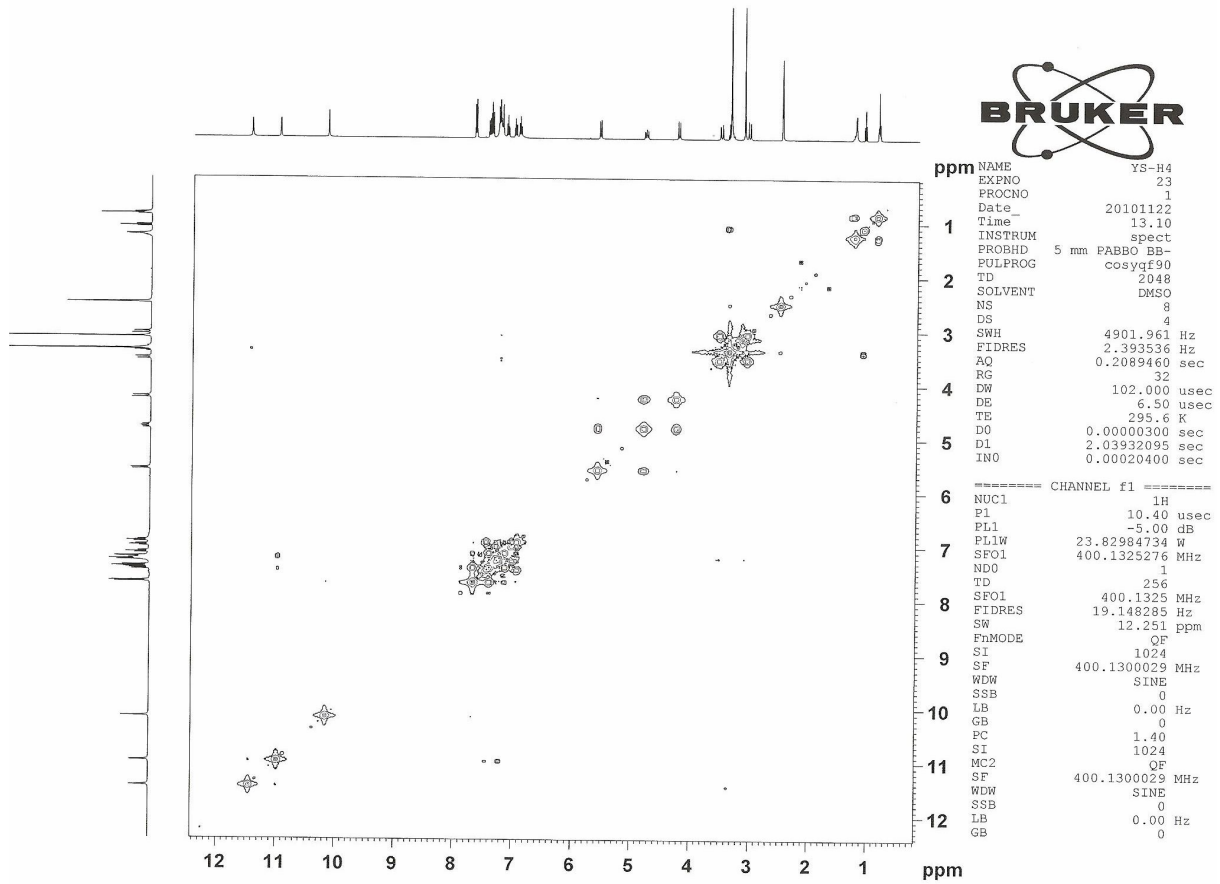
E-118j Bileşiğinin MS spektrumu

## EK-23: 120 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>2</sup>D-COSY, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, HMQC, FT-IR ve MS Spektrumları

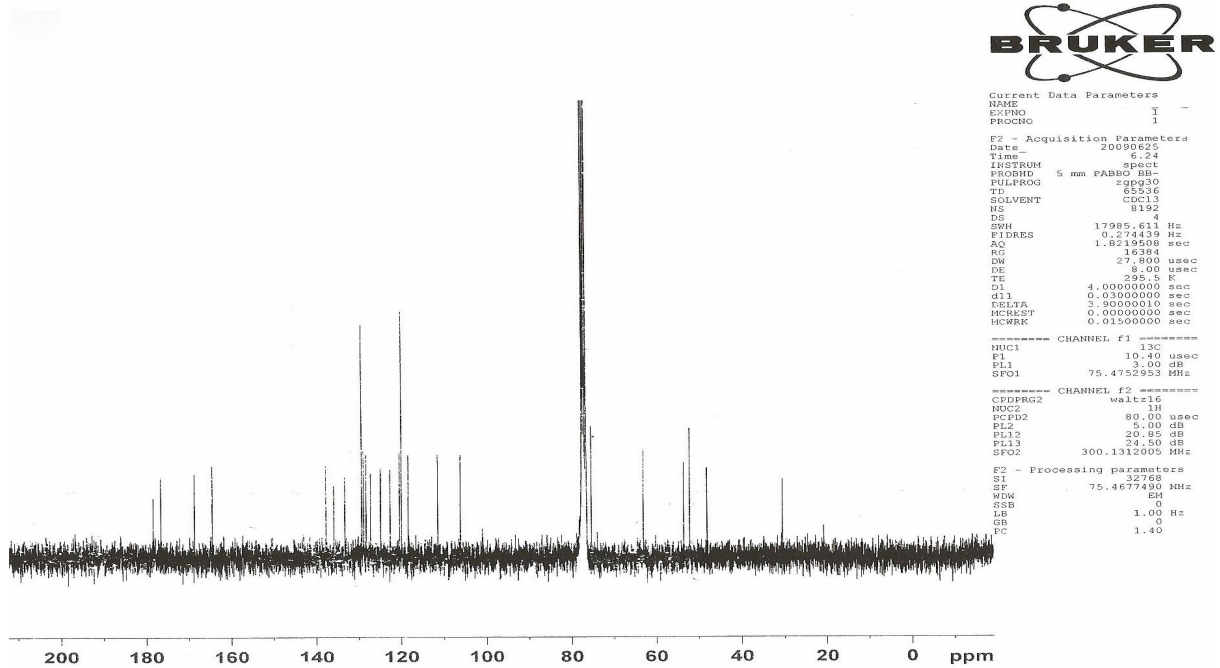


120 Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

EK-23'ün devamı

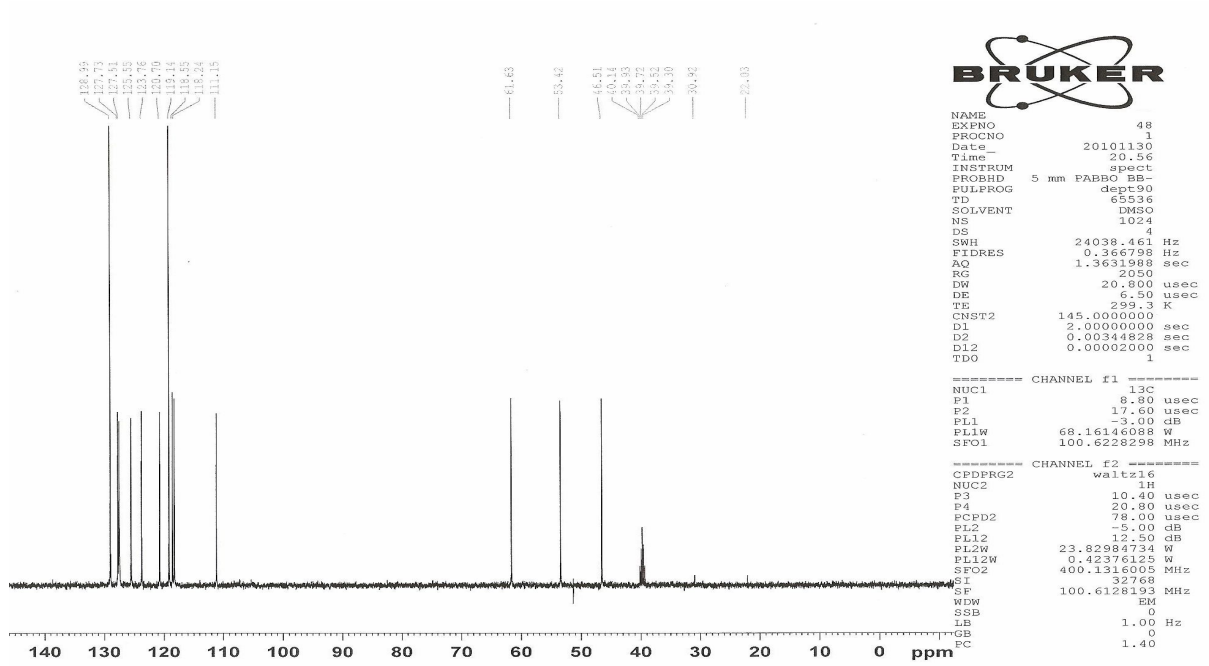


120 Bileşinin <sup>2</sup>D-COSY spektrumu

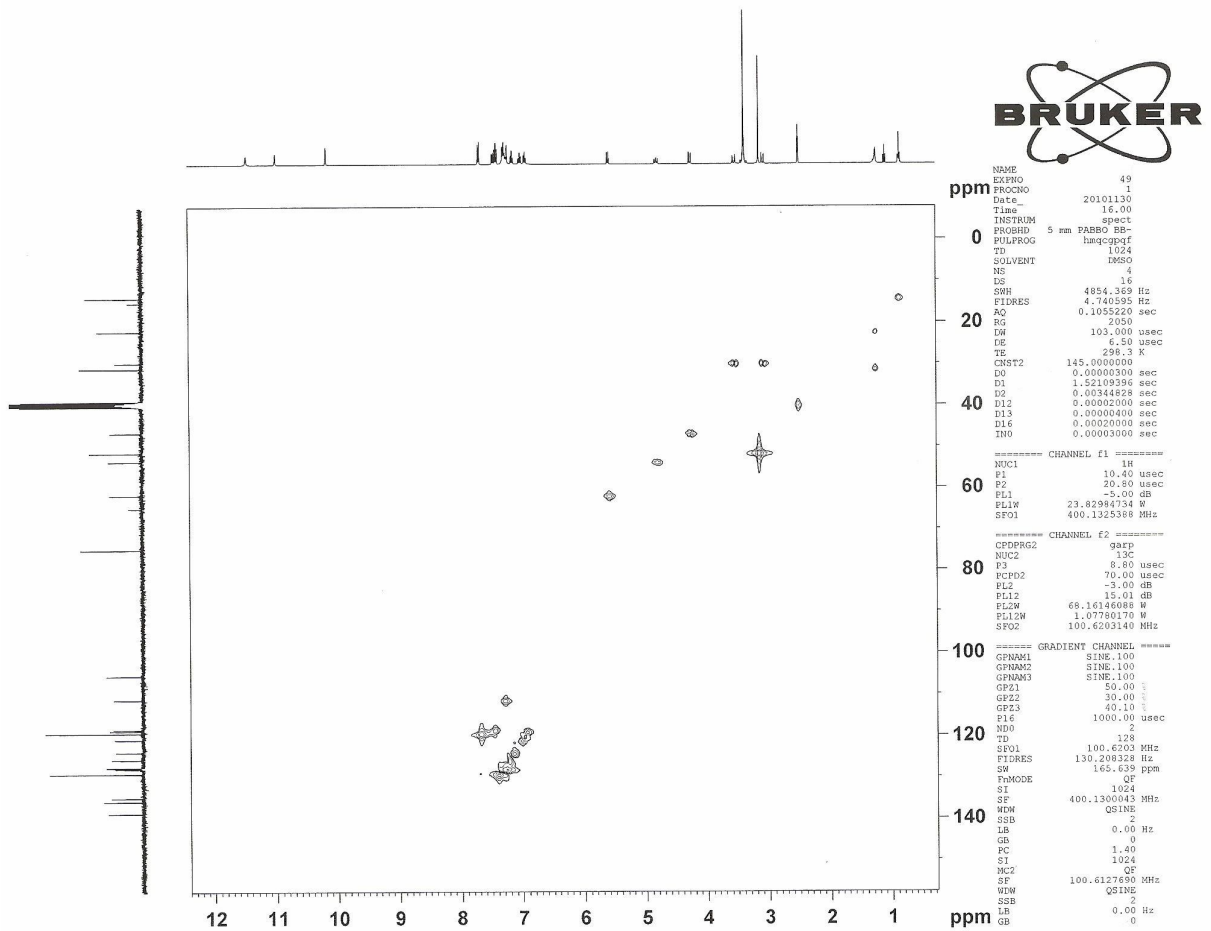


120 Bileşinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-23'ün devamı

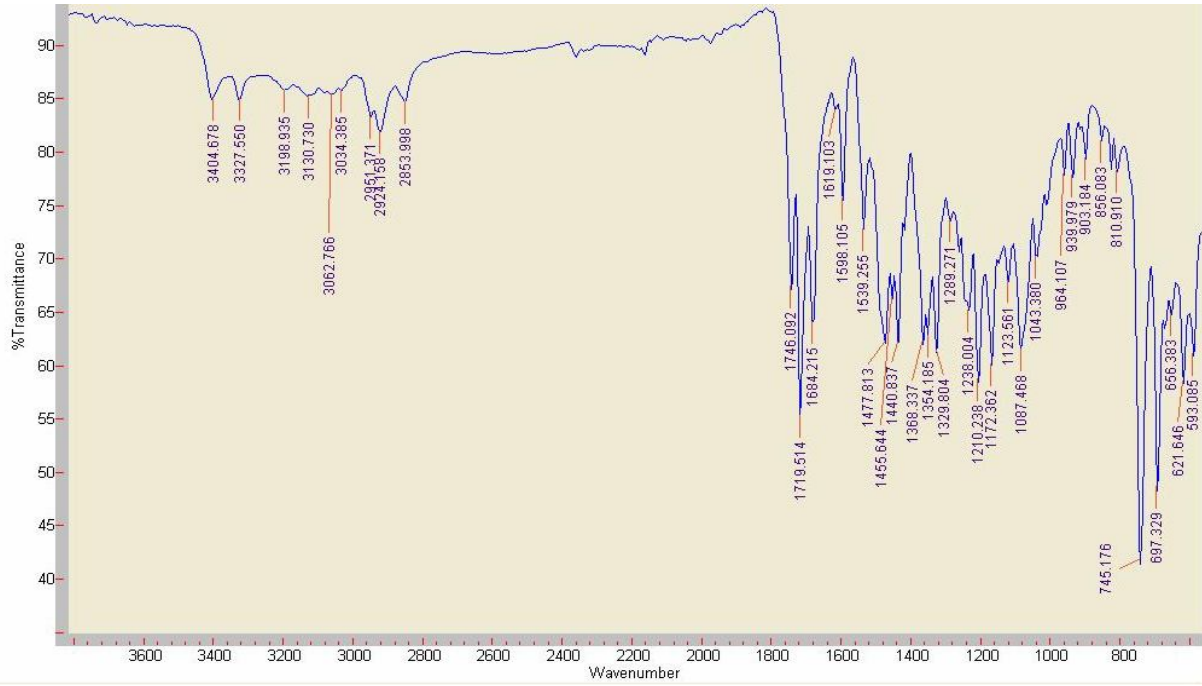


120 Bileşiminin DEPT spektrumu



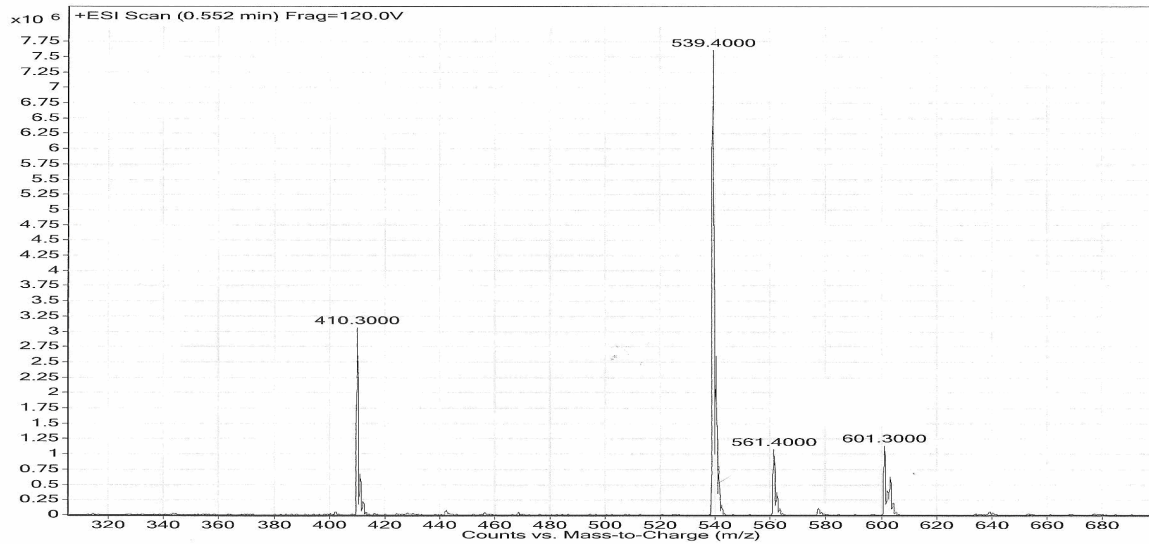
120 Bileşiminin HMQC spektrumu

## EK-23'ün devamı



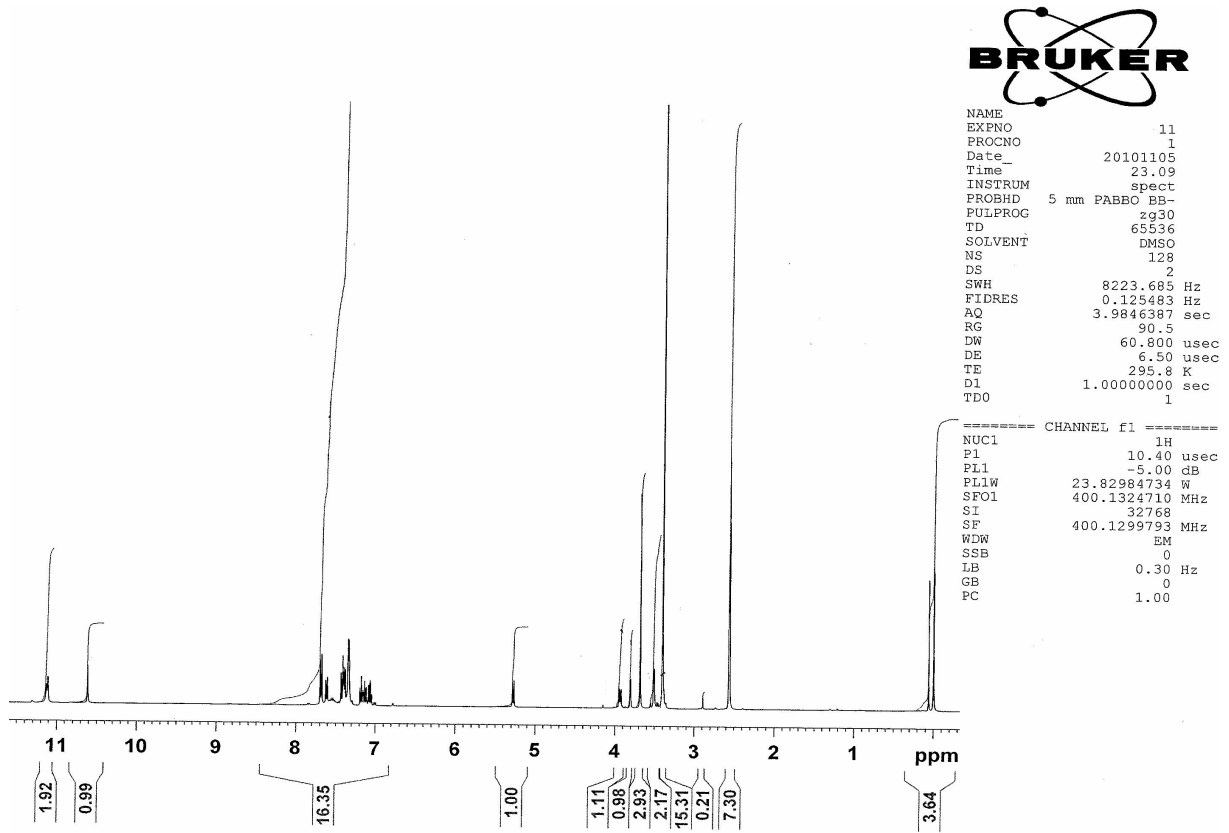
120 Bileşiminin FT-IR spektrumu

Sample Name	Position	Instrument Name	Instrument 1	User Name
Inj Vol	-1	P1-D1	Sample	IRM Calibration Status
Data Filename	ACQ Method	SampleType	Sample	Acquired Time
		Comment		Not Applicable
				11/20/2010 9:35:48 AM

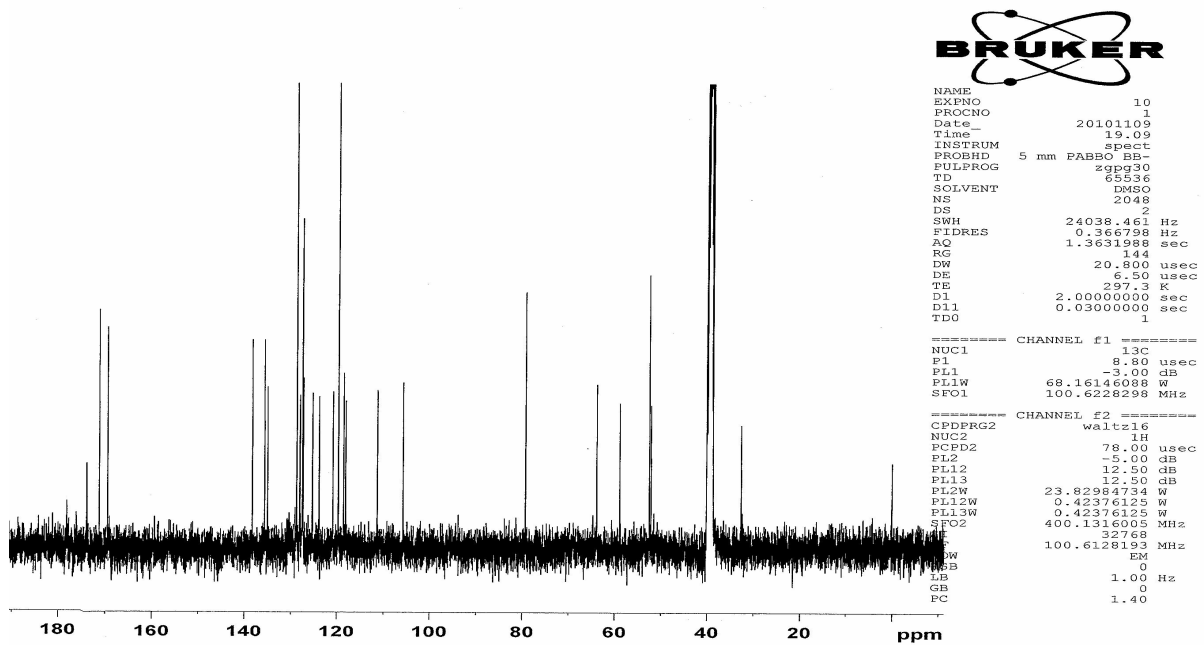


120 Bileşiminin MS spektrumu

# EK-24: 121 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, DEPT, FT-IR ve MS Spektrumları

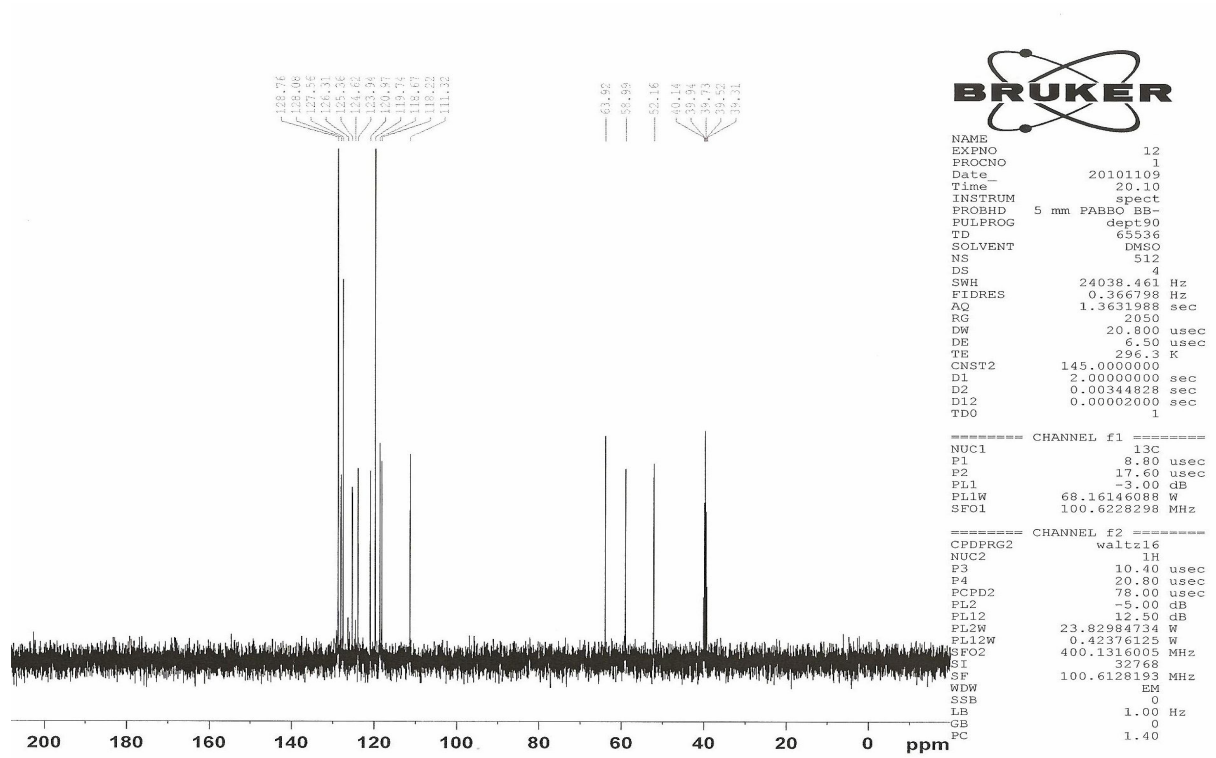


121 Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

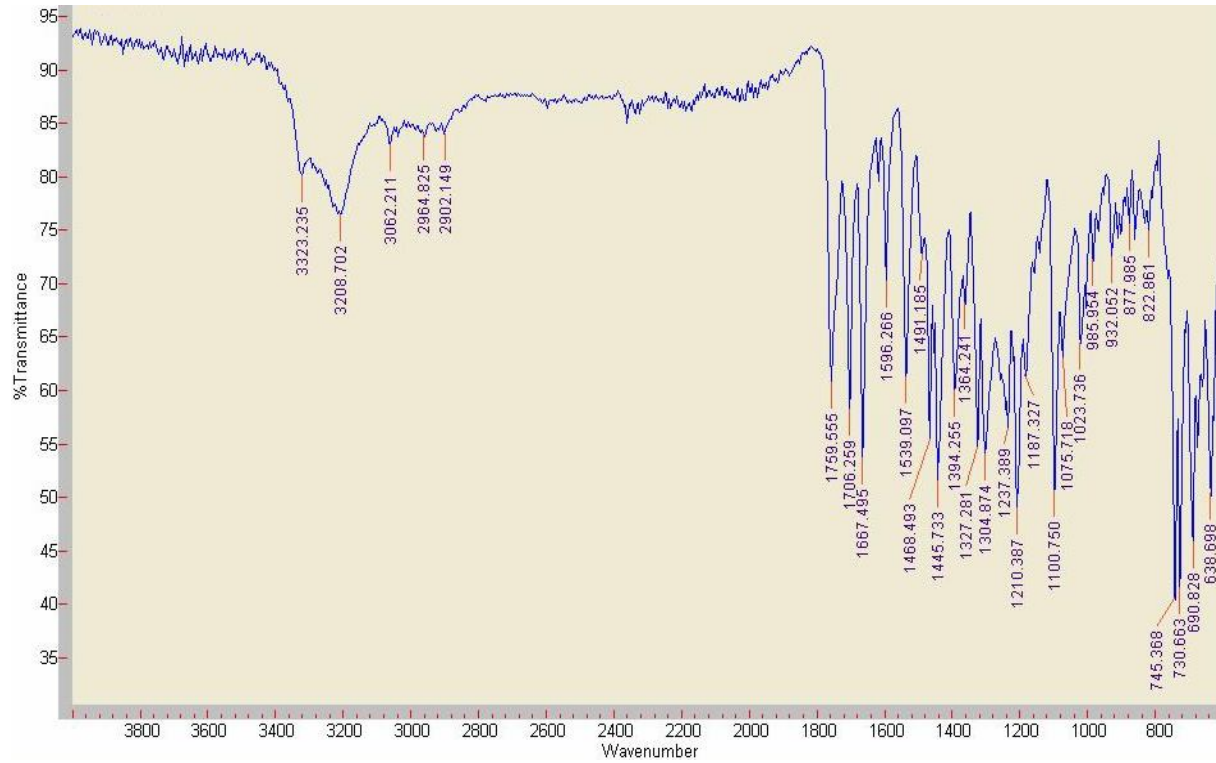


121 Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-24'ün devamı



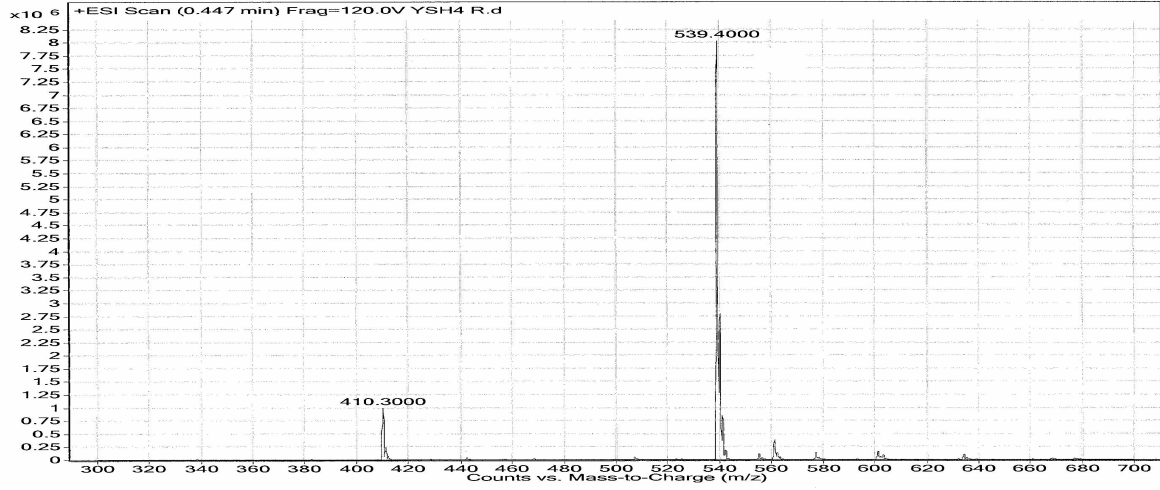
## 121 Bileşiminin DEPT spektrumu



## 121 Bileşiminin FT-IR spektrumu

## EK-24'ün devamı

Sample Name		Position	P1-D3	Instrument Name	Instrument 1	User Name	
Inj Vol	-1	InjPosition		SampleType	Sample	IRM Calibration Status	Not Applicable
Data Filename		ACQ Method		Comment		Acquired Time	11/20/2010 9:43:25 AM



121 Bileşiminin MS spektrumu



## EK-25: Z-118a Bileşiminin X-Işını Kırınımı Verileri

**Z-118a** Bileşiminin kristal parametreleri, şiddet verilerinin toplanması ve yapının arıtılmasına ilişkin veriler

	Kristal bilgileri
Formül ağırlığı / F(000)	354.4 / 744
Kristal sistemi / uzay grubu	monoklinik / P2 <sub>1</sub> /c
$a=10.3011(2)$ Å	$\alpha=90^\circ$
$b=14.5412(8)$ Å	$\beta=110.03(4)^\circ$
$c=12.5644(7)$ Å	$\gamma=90^\circ$
Birim hücre hacmi / molekül sayısı	$V=1768.11(37)$ Å <sup>3</sup> / 4
$D_x$ (Mg/m <sup>3</sup> ) / $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	1.33 / 0.203
Renk / biçim	renksiz / blok
Kristal boyutları (mm)	0.23 x 0.14 x 0.10
	Veri toplama
Rigaku R-Rapid-S Kırınım metre	w/2 $\theta$ taraması
$\theta_{\min} - \theta_{\max}$	2.1 - 26.4°
Soğurma düzeltmesi	multiscan
Ölçülen yansıma sayısı	36756
Bağımsız yansıma sayısı	3623
$h, k, l$ aralığı	$-12 \leq h \leq 12, -18 \leq k \leq 18, -15 \leq l \leq 15$
Geçirgenlik faktörü $T_{\min}, T_{\max}$ (%)	0.680, 0.890
$R_{\text{int}}$	0.101
	Arıtım parametreleri
Arıtımda kullanılan yansıma sayısı [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	2224
Arıtılan parametre sayısı	222
$R_1$ ve $wR_2$ değerleri	0.071, 0.196
$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0494P)^2]$	$P=(F_o^2+2F_c^2)/3$
$S, (\Delta/\sigma)_{\max}$	1.076, 0.000
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )	0.444, -0.314

**Z-118a** Bileşiğine ait kesirsel atomik koordinatlar ve eşdeğer izotropik yerdeğiştirme parametreleri

Atom	$x/a$	$y/b$	$z/c$	$U_{eq}(\text{Å}^2)$
S	0.48823(9)	0.49952(6)	0.81722(7)	0.07318
N(1)	0.6906(3)	0.3722(2)	0.8483(2)	0.06014
O(1)	1.0886(2)	0.4681(2)	0.8813(2)	0.08606
O(2)	1.0100(2)	0.4250(2)	0.6989(2)	0.08555
O(3)	0.7834(3)	0.3069(2)	1.1334(2)	0.09503
N(2)	0.6327(3)	0.3997(2)	0.9982(2)	0.0696(7)
C(10)	0.7414(3)	0.4926(2)	0.7235(3)	0.05802
C(3)	0.9046(3)	0.3558(2)	0.8175(3)	0.06426
C(13)	0.7287(3)	0.6768(2)	0.6571(3)	0.06658
C(18)	0.6790(3)	0.6069(2)	0.5747(3)	0.06380
C(9)	0.7519(3)	0.3928(2)	0.7597(2)	0.06125
C(8)	0.6069(3)	0.4231(2)	0.8860(2)	0.06238
C(19)	0.6877(3)	0.5147(2)	0.6119(3)	0.06452
C(12)	0.7869(3)	0.6524(2)	0.7724(3)	0.06916
C(11)	0.7917(3)	0.5630(2)	0.8044(3)	0.06501
C(5)	0.7770(3)	0.3097(2)	0.9364(3)	0.06609
C(2)	1.0119(3)	0.4222(2)	0.8059(3)	0.06847
C(4)	0.9218(3)	0.3358(2)	0.9411(3)	0.07270
C(14)	0.7177(4)	0.7705(2)	0.6210(3)	0.08122
C(17)	0.6208(4)	0.6316(3)	0.4591(3)	0.08101
C(7)	0.7380(4)	0.3372(2)	1.0374(3)	0.07468
C(6)	0.7391(5)	0.2089(2)	0.9070(3)	0.09285
C(15)	0.6614(4)	0.7911(3)	0.5092(4)	0.09241
C(16)	0.6130(4)	0.7223(3)	0.4285(4)	0.09637
C(1)	1.0961(5)	0.4945(3)	0.6751(4)	0.11629

**Z-118a** Bileşiği için hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları (Å)

S - C(8)	1.658(4)	N(1) - C(8)	1.340(4)
O(1) - C(2)	1.206(5)	O(2) - C(2)	1.338(4)
O(3) - C(7)	1.217(5)	N(2) - C(8)	1.385(4)
N(2) - C(7)	1.370(5)	N(2) - H(2N)	0.992(3)
C(10) - C(9)	1.514(5)	C(10) - C(19)	1.358(5)
C(10) - C(11)	1.410(5)	C(3) - H(3)	0.980(3)
C(3) - C(2)	1.512(5)	C(3) - C(4)	1.530(5)
C(13) - C(18)	1.415(5)	C(13) - C(12)	1.409(5)
C(13) - C(14)	1.429(5)	C(18) - C(19)	1.413(5)
C(18) - C(17)	1.414(5)	C(9) - H(9)	0.980(3)
C(19) - H(19)	0.930(4)	C(12) - H(12)	0.930(4)
C(12) - C(11)	1.358(5)	C(11) - H(11)	0.930(4)
C(5) - C(4)	1.520(5)	C(5) - C(7)	1.511(5)
C(5) - C(6)	1.529(5)	C(4) - H(4A)	0.970(4)
C(4) - H(4B)	0.970(4)	C(14) - H(14)	0.930(4)

**Z-118a** Bileşiği için hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları (Å) (Devam)

C(14) - C(15)	1.357(6)	C(17) - H(17)	0.930(4)
C(17) - C(16)	1.368(7)	C(6) - H(6A)	0.960(5)
C(6) - H(6B)	0.960(5)	C(6) - H(6C)	0.960(4)
C(15) - H(15)	0.930(5)	C(15) - C(16)	1.390(7)
C(16) - H(16)	0.930(5)	C(1) - H(1A)	0.960(5)
C(1) - H(1B)	0.960(5)	C(1) - H(1C)	0.960(5)

**Z-118a** Bileşiği için hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları (°)

C(8)-N(2)-C(7)	112.4(3)	C(8)-N(2)-H(2N)	115.1(3)
C(7)-N(2)-H(2N)	131.6(3)	C(9)-C(10)-C(19)	119.9(3)
C(9)-C(10)-C(11)	120.6(3)	C(19)-C(10)-C(11)	119.5(3)
H(3)-C(3)-C(2)	108.4(3)	H(3)-C(3)-C(4)	108.4(3)
C(2)-C(3)-C(4)	112.7(3)	C(18)-C(13)-C(12)	119.5(3)
C(18)-C(13)-C(14)	118.9(3)	C(12)-C(13)-C(14)	121.7(3)
C(13)-C(18)-C(19)	118.2(3)	C(13)-C(18)-C(17)	119.3(4)
C(19)-C(18)-C(17)	122.5(4)	C(10)-C(9)-H(9)	108.6(3)
S-C(8)-N(1)	129.4(3)	S-C(8)-N(2)	123.0(3)
N(1)-C(8)-N(2)	107.5(3)	C(10)-C(19)-C(18)	121.6(3)
C(10)-C(19)-H(19)	119.2(4)	C(18)-C(19)-H(19)	119.2(4)
C(13)-C(12)-H(12)	119.8(4)	C(13)-C(12)-C(11)	120.3(3)
H(12)-C(12)-C(11)	119.8(4)	C(10)-C(11)-C(12)	120.9(3)
C(10)-C(11)-H(11)	119.5(3)	C(12)-C(11)-H(11)	119.5(4)
C(4)-C(5)-C(7)	116.2(3)	C(4)-C(5)-C(6)	114.5(3)
C(7)-C(5)-C(6)	109.7(3)	O(1)-C(2)-O(2)	123.6(4)
O(1)-C(2)-C(3)	125.5(3)	O(2)-C(2)-C(3)	110.9(3)
C(3)-C(4)-C(5)	103.7(3)	C(3)-C(4)-H(4A)	111.0(3)
C(3)-C(4)-H(4B)	111.0(3)	C(5)-C(4)-H(4A)	111.0(3)
C(5)-C(4)-H(4B)	111.0(3)	H(4A)-C(4)-H(4B)	109.0(4)
C(13)-C(14)-H(14)	120.0(4)	C(13)-C(14)-C(15)	119.9(4)
H(14)-C(14)-C(15)	120.0(4)	C(18)-C(17)-H(17)	120.1(4)
C(18)-C(17)-C(16)	119.8(4)	H(17)-C(17)-C(16)	120.1(4)
O(3)-C(7)-N(2)	125.8(4)	O(3)-C(7)-C(5)	127.9(4)
N(2)-C(7)-C(5)	106.2(3)	C(5)-C(6)-H(6A)	109.5(4)
C(5)-C(6)-H(6B)	109.5(4)	C(5)-C(6)-H(6C)	109.5(4)
H(6A)-C(6)-H(6B)	109.5(5)	H(6A)-C(6)-H(6C)	109.5(4)
H(6B)-C(6)-H(6C)	109.5(4)	C(14)-C(15)-H(15)	119.5(5)
C(14)-C(15)-C(16)	121.0(4)	H(15)-C(15)-C(16)	119.5(5)
C(17)-C(16)-C(15)	121.2(4)	C(17)-C(16)-H(16)	119.4(5)
C(15)-C(16)-H(16)	119.4(5)	H(1A)-C(1)-H(1B)	109.5(5)
H(1A)-C(1)-H(1C)	109.5(5)	H(1B)-C(1)-H(1C)	109.5(5)

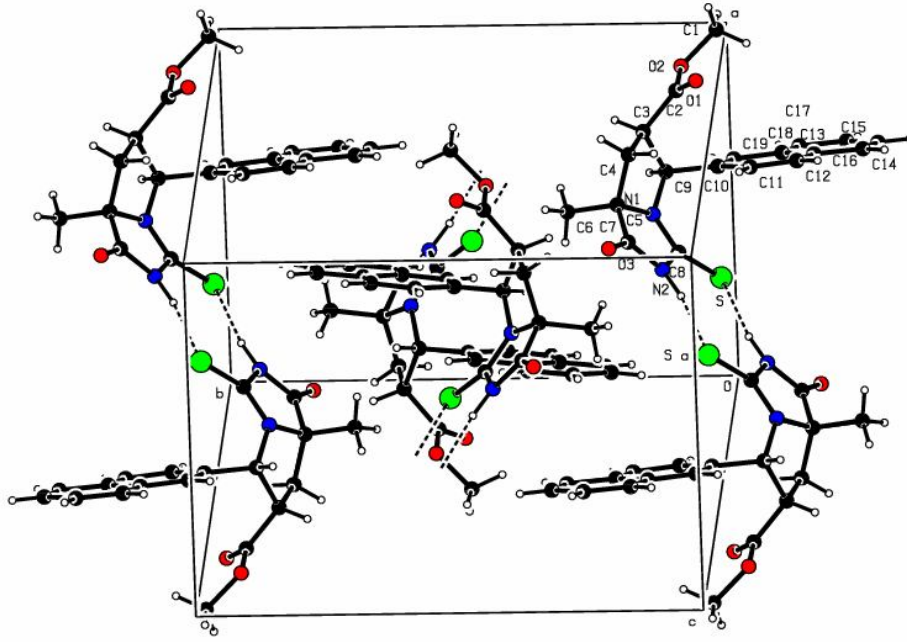
**Z-118a** Bileşğinin *Torsiyon açları*

C(7) - N(2) - C(8) - S	-178.2	C(12) - C(13) - C(18) - C(19)	1.1
C(7) - N(2) - C(8) - N(1)	3.2	C(18) - C(13) - C(12) - H(12)	178.1
C(8) - N(2) - C(7) - O(3)	178.2	C(18) - C(13) - C(12) - C(11)	-1.9
C(8) - N(2) - C(7) - C(5)	-5.8	C(12) - C(13) - C(18) - C(17)	-180.0
H(2N) - N(2) - C(8) - S	-7.7	C(14) - C(13) - C(18) - C(19)	-178.6
H(2N) - N(2) - C(8) - N(1)	173.7	C(18) - C(13) - C(14) - H(14)	179.4
H(2N) - N(2) - C(7) - O(3)	9.8	C(14) - C(13) - C(18) - C(17)	0.4
H(2N) - N(2) - C(7) - C(5)	-174.2	C(18) - C(13) - C(14) - C(15)	-0.6
C(9) - C(10) - C(19) - C(18)	-178.6	C(14) - C(13) - C(12) - H(12)	-2.2
C(19) - C(10) - C(9) - H(9)	-6.7	C(14) - C(13) - C(12) - C(11)	177.8
C(9) - C(10) - C(19) - H(19)	1.4	C(12) - C(13) - C(14) - H(14)	-0.2
C(11) - C(10) - C(9) - H(9)	175.7	C(12) - C(13) - C(14) - C(15)	179.8
C(9) - C(10) - C(11) - C(12)	177.8	C(13) - C(18) - C(19) - C(10)	0.3
C(9) - C(10) - C(11) - H(11)	-2.2	C(13) - C(18) - C(19) - H(19)	-179.7
C(11) - C(10) - C(19) - C(18)	-1.0	C(13) - C(18) - C(17) - H(17)	179.9
C(11) - C(10) - C(19) - H(19)	179.0	C(13) - C(18) - C(17) - C(16)	-0.1
C(19) - C(10) - C(11) - C(12)	0.2	C(17) - C(18) - C(19) - C(10)	-178.6
C(17) - C(18) - C(19) - H(19)	1.4	C(6) - C(5) - C(7) - O(3)	63.1
C(19) - C(18) - C(17) - H(17)	-1.2	C(6) - C(5) - C(7) - N(2)	-112.7
C(19) - C(18) - C(17) - C(16)	178.8	C(7) - C(5) - C(6) - H(6A)	180.0
C(13) - C(12) - C(11) - C(10)	1.2	C(7) - C(5) - C(6) - H(6B)	60.0
C(13) - C(12) - C(11) - H(11)	-178.8	C(7) - C(5) - C(6) - H(6C)	-60.0
H(12) - C(12) - C(11) - C(10)	-178.8	C(13) - C(14) - C(15) - H(15)	-179.5
H(12) - C(12) - C(11) - H(11)	1.2	C(13) - C(14) - C(15) - C(16)	0.5
C(4) - C(5) - C(7) - O(3)	-68.6	H(14) - C(14) - C(15) - H(15)	0.5
C(4) - C(5) - C(7) - N(2)	115.5	H(14) - C(14) - C(15) - C(16)	-179.5
C(7) - C(5) - C(4) - C(3)	-146.4	C(18) - C(17) - C(16) - C(15)	0.0
C(7) - C(5) - C(4) - H(4A)	94.3	C(18) - C(17) - C(16) - H(16)	-180.0
C(7) - C(5) - C(4) - H(4B)	-27.1	H(17) - C(17) - C(16) - C(15)	180.0
C(6) - C(5) - C(4) - C(3)	84.1	H(17) - C(17) - C(16) - H(16)	0.0
C(6) - C(5) - C(4) - H(4A)	-35.2	C(14) - C(15) - C(16) - C(17)	-0.2
C(6) - C(5) - C(4) - H(4B)	-156.6	C(14) - C(15) - C(16) - H(16)	179.8
C(4) - C(5) - C(6) - H(6A)	-47.4	H(15) - C(15) - C(16) - C(17)	179.8
C(4) - C(5) - C(6) - H(6B)	-167.4	H(15) - C(15) - C(16) - H(16)	-0.2
C(4) - C(5) - C(6) - H(6C)	72.6		

**Z-118a** Bileşğine ait hidrojen bağı geometrisi (Å, °)

<i>D-H...A</i>	<i>D-H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D-H...A</i>
N(2) --H(2N) ..S <sup>i</sup>	0.99	2.37	3.325(3)	162

Simetri kodu: (i) *I-x, -y, I-z*



Z-118a Bileşiğinin birim hücre örgüsü ve hidrojen bağları.

#### EK-26: E-118a Bileşiğinin X-Işını Kırınımı Verileri

E-118a (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·CH<sub>3</sub>CN) Bileşiğinin kristal parametreleri, şiddet verilerinin toplanması ve yapının arıtılmasına ilişkin veriler.

Kristal bilgileri	
Formül ağırlığı / F(000)	395.5 / 832
Kristal sistemi / uzay grubu	monoklinik / P2 <sub>1</sub> /c
a=18.6497(7) Å	α=90
b=5.6334(3) Å	β=112.105(4)°
c=20.7534(8)Å	γ=90
Birim hücre hacmi / molekül sayısı	V=2020.12(16)Å <sup>3</sup> / 4
D <sub>x</sub> (Mg/m <sup>3</sup> ) / μ (mm <sup>-1</sup> )	1.30 / 0.187
Renk / biçim	renksiz / blok
Kristal boyutları (mm)	0.14 x 0.13 x 0.11
Veri toplama	
Rigaku R-Rapid-S Kırınım metre	w/2θ taraması
θ <sub>min</sub> - θ <sub>max</sub>	2.4 - 26.4°
Soğurma düzeltmesi	multiscan
Ölçülen yansıma sayısı	38239
Bağımsız yansıma sayısı	4129
h, k, l aralığı	-23≤h≤23, -7≤k≤6, -25≤l≤25
Geçirgenlik faktörü T <sub>min</sub> , T <sub>max</sub> (%)	0.910, 0.962

**E-118a** Bileşiğinin kristal parametreleri, şiddet verilerinin toplanması ve yapının arıtılmasına ilişkin veriler (Devam)

$R_{\text{int}}$	0.135
Arıtım parametreleri	
Arıtımda kullanılan yansıma sayısı [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	2389
Arıtılan parametre sayısı	257
$R_1$ ve $wR_2$ değerleri	0.066, 0.140
$w=1/[\sigma^2(F_0^2)+(0.156P)^2]$	$P=(F_0^2+2F_c^2)/3$
$S, (\Delta/\sigma)_{\text{max}}$	1.033, 0.000
$\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}}$ (e $\text{\AA}^{-3}$ )	0.214, -0.195

**E-118a** ( $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ ) Bileşiğine ait kesirsel atomik koordinatlar ve eşdeğer izotropik yerdeğiştirme parametreleri

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{\text{eq}}(\text{\AA}^2)$
S	0.65036(5)	-0.10173(17)	0.52980(5)	0.06493
N(2)	0.63703(14)	0.07709(41)	0.64556(12)	0.04623
C(21)	0.8663(3)	0.3404(9)	0.9502(2)	0.08625
O(1)	0.50510(13)	0.54700(43)	0.58877(12)	0.06582
O(3)	0.68290(15)	0.18458(48)	0.85919(13)	0.07602
N(1)	0.56022(14)	0.24290(47)	0.54809(13)	0.05542
H(1)	0.53632	0.26567	0.50418	0.06650
C(16)	0.84500(18)	0.00256(53)	0.68961(15)	0.04800
H(16)	0.84869	-0.13978	0.71335	0.05760
C(6)	0.71658(17)	0.05417(54)	0.69815(15)	0.04952
H(6)	0.72605	-0.11166	0.71325	0.05942
C(18)	0.7020(2)	0.0537(7)	0.8149(2)	0.06338
C(17)	0.61716(17)	0.07154(52)	0.57569(16)	0.04851
C(15)	0.90742(18)	0.07378(53)	0.67134(15)	0.04802
O(2)	0.7128(2)	-0.1546(5)	0.8208(1)	0.09978
C(3)	0.5280(2)	0.1102(6)	0.6862(2)	0.06752
H(3A)	0.49655	0.01295	0.64807	0.10128
H(3B)	0.49583	0.22295	0.69739	0.10128
H(3C)	0.55393	0.01177	0.72599	0.10128
C(5)	0.71203(19)	0.20649(56)	0.75838(16)	0.05429
H(5)	0.76063	0.29478	0.77901	0.06515
C(7)	0.77927(17)	0.13590(52)	0.67355(15)	0.04664
C(10)	0.90216(19)	0.29063(54)	0.63537(16)	0.05027
C(4)	0.64655(19)	0.38565(54)	0.72460(16)	0.05671
H(4A)	0.62408	0.43859	0.75735	0.06805
H(4B)	0.66496	0.52255	0.70697	0.06805
C(9)	0.8336(2)	0.4240(6)	0.6186(2)	0.05576
H(9)	0.82891	0.56618	0.59460	0.06691
C(2)	0.58859(19)	0.24350(55)	0.66572(16)	0.05164
C(1)	0.54614(18)	0.37104(61)	0.59767(16)	0.05250
C(14)	0.9750(2)	-0.0654(6)	0.6884(2)	0.05876

**E-118a** (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·CH<sub>3</sub>CN) Bileşiğine ait kesirsel atomik koordinatlar ve eşdeğer izotropik yerdeğiştirme parametreleri (Devam)

Atom	x/a	y/b	z/c	U <sub>eq</sub> (Å <sup>2</sup> )
H(14)	0.97855	-0.20934	0.71131	0.07051
C(8)	0.77398(19)	0.35114(53)	0.63663(16)	0.05322
H(8)	0.72947	0.44330	0.62459	0.06387
N(3)	0.8768(3)	0.1718(8)	0.9274(2)	0.11624
C(11)	0.9653(2)	0.3622(6)	0.6182(2)	0.06339
H(11)	0.96253	0.50302	0.59403	0.07607
C(13)	1.0349(2)	0.0102(7)	0.6714(2)	0.07140
H(13)	1.07918	-0.08274	0.68286	0.08568
C(12)	1.0307(2)	0.2253(7)	0.6370(2)	0.07274
H(12)	1.07259	0.27642	0.62681	0.08729
C(20)	0.8495(4)	0.5570(8)	0.9779(3)	0.13219
H(02A)	0.81509	0.65195	0.94070	0.19829
H(02B)	0.89675	0.64273	1.00114	0.19829
H(02C)	0.82558	0.52148	1.01040	0.19829
C(19)	0.6779(3)	0.0603(8)	0.9190(2)	0.

**E-118a** (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·CH<sub>3</sub>CN) Bileşiği için hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları (Å)

S - C(17)	1.639(4)	N(2) - C(17)	1.355(4)
N(2) - C(2)	1.468(4)	C(21) - N(3)	1.112(7)
C(21) - C(20)	1.432(7)	O(1) - C(1)	1.223(5)
O(3) - C(18)	1.328(5)	N(1) - H(1)	0.860(3)
N(1) - C(17)	1.389(4)	N(1) - C(1)	1.361(5)
C(16) - H(16)	0.930(3)	C(16) - C(15)	1.411(5)
C(16) - C(7)	1.368(5)	C(6) - H(6)	0.980(4)
C(6) - C(7)	1.513(5)	C(18) - O(2)	1.189(5)
C(18) - C(5)	1.522(5)	C(15) - C(10)	1.416(5)
C(15) - C(14)	1.411(5)	C(3) - H(3A)	0.960(4)
C(3) - H(3B)	0.960(4)	C(3) - H(3C)	0.960(4)
C(5) - H(5)	0.980(4)	C(5) - C(4)	1.535(5)
C(7) - C(8)	1.418(5)	C(10) - C(9)	1.409(5)
C(10) - C(11)	1.411(5)	C(4) - H(4A)	0.970(4)
C(4) - H(4B)	0.970(4)	C(4) - C(2)	1.519(5)
C(9) - H(9)	0.930(4)	C(9) - C(8)	1.363(5)
C(2) - C(1)	1.515(5)	C(14) - H(14)	0.930(4)
C(14) - C(13)	1.360(6)	C(8) - H(8)	0.930(4)
C(11) - H(11)	0.930(4)	C(11) - C(12)	1.369(6)
C(13) - H(13)	0.930(4)	C(13) - C(12)	1.393(6)
C(12) - H(12)	0.930(4)	C(20) - H(02A)	0.960(6)
C(20) - H(02B)	0.960(6)	C(20) - H(02C)	0.960(6)
C(19) - H(19A)	0.960(5)	C(19) - H(19B)	0.960(5)
C(19) - H(19C)	0.960(5)		

**E-118a** (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·CH<sub>3</sub>CN) Bileşiği için hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları (°)

---

C(17)-N(2)-C(2)	111.7(3)	N(3)-C(21)-C(20)	177.7(6)
H(1)-N(1)-C(17)	123.5(3)	H(1)-N(1)-C(1)	123.5(3)
C(17)-N(1)-C(1)	113.1(3)	H(16)-C(16)-C(15)	118.9(3)
H(16)-C(16)-C(7)	118.9(4)	C(15)-C(16)-C(7)	122.2(3)
H(6)-C(6)-C(7)	109.2(3)	O(3)-C(18)-O(2)	123.8(4)
O(3)-C(18)-C(5)	111.2(4)	O(2)-C(18)-C(5)	124.9(4)
S-C(17)-N(2)	128.6(3)	S-C(17)-N(1)	124.9(3)
N(2)-C(17)-N(1)	106.5(3)	C(16)-C(15)-C(10)	119.1(3)
C(16)-C(15)-C(14)	121.6(3)	C(10)-C(15)-C(14)	119.3(3)
H(3A)-C(3)-H(3B)	109.5(4)	H(3A)-C(3)-H(3C)	109.5(4)
H(3B)-C(3)-H(3C)	109.5(4)	C(18)-C(5)-H(5)	108.2(3)
C(18)-C(5)-C(4)	114.6(3)	H(5)-C(5)-C(4)	108.2(3)
C(16)-C(7)-C(6)	119.1(3)	C(16)-C(7)-C(8)	118.4(3)
C(6)-C(7)-C(8)	122.5(3)	C(15)-C(10)-C(9)	117.8(3)
C(15)-C(10)-C(11)	118.7(3)	C(9)-C(10)-C(11)	123.5(3)
C(5)-C(4)-H(4A)	111.2(3)	C(5)-C(4)-H(4B)	111.2(3)
C(5)-C(4)-C(2)	102.9(3)	H(4A)-C(4)-H(4B)	109.1(3)
H(4A)-C(4)-C(2)	111.2(3)	H(4B)-C(4)-C(2)	111.2(3)
C(10)-C(9)-H(9)	119.0(4)	C(10)-C(9)-C(8)	122.0(3)
H(9)-C(9)-C(8)	119.0(4)	N(2)-C(2)-C(4)	103.8(3)
N(2)-C(2)-C(1)	101.5(3)	C(4)-C(2)-C(1)	117.6(3)
O(1)-C(1)-N(1)	127.1(3)	O(1)-C(1)-C(2)	127.1(3)
N(1)-C(1)-C(2)	105.7(3)	C(15)-C(14)-H(14)	119.9(4)
C(15)-C(14)-C(13)	120.3(4)	H(14)-C(14)-C(13)	119.9(4)
C(7)-C(8)-C(9)	120.5(3)	C(7)-C(8)-H(8)	119.7(4)
C(9)-C(8)-H(8)	119.7(4)	C(10)-C(11)-H(11)	119.8(4)
C(10)-C(11)-C(12)	120.3(4)	H(11)-C(11)-C(12)	119.8(4)
C(14)-C(13)-H(13)	119.6(4)	C(14)-C(13)-C(12)	120.7(4)
H(13)-C(13)-C(12)	119.6(4)	C(11)-C(12)-C(13)	120.6(4)
C(11)-C(12)-H(12)	119.7(4)	C(13)-C(12)-H(12)	119.7(4)
C(21)-C(20)-H(02A)	109.5(5)	C(21)-C(20)-H(02B)	109.5(6)
C(21)-C(20)-H(02C)	109.5(5)	H(02A)-C(20)-H(02B)	109.5(5)
H(02A)-C(20)-H(02C)	109.5(6)	H(02B)-C(20)-H(02C)	109.5(6)
H(19A)-C(19)-H(19B)	109.5(5)	H(19A)-C(19)-H(19C)	109.5(5)
H(19B)-C(19)-H(19C)	109.5(4)		

---



**E-118a** (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·CH<sub>3</sub>CN) Bileşiği için *Torsiyon açıları*

C(2) - N(2) - C(17) - S	-174.6	C(6) - C(7) - C(8) - C(9)	176.5
C(2) - N(2) - C(17) - N(1)	4.3	C(6) - C(7) - C(8) - H(8)	-3.5
C(17) - N(2) - C(2) - C(4)	-132.5	C(15) - C(10) - C(9) - H(9)	-179.4
C(17) - N(2) - C(2) - C(1)	-10.1	C(15) - C(10) - C(9) - C(8)	0.7
N(3) - C(21) - C(20) - H(02A)	-41.4	C(15) - C(10) - C(11) - H(11)	179.1
N(3) - C(21) - C(20) - H(02B)	-161.4	C(15) - C(10) - C(11) - C(12)	-0.9
N(3) - C(21) - C(20) - H(02C)	78.6	C(11) - C(10) - C(9) - H(9)	0.7
H(1) - N(1) - C(17) - S	3.3	C(11) - C(10) - C(9) - C(8)	-179.3
H(1) - N(1) - C(17) - N(2)	-175.7	C(9) - C(10) - C(11) - H(11)	-1.0
H(1) - N(1) - C(1) - O(1)	-7.9	C(9) - C(10) - C(11) - C(12)	179.0
H(1) - N(1) - C(1) - C(2)	169.4	C(5) - C(4) - C(2) - N(2)	-30.9
C(1) - N(1) - C(17) - S	-176.7	C(5) - C(4) - C(2) - C(1)	-142.0
C(1) - N(1) - C(17) - N(2)	4.3	H(4A) - C(4) - C(2) - N(2)	-150.0
C(17) - N(1) - C(1) - O(1)	172.1	H(4A) - C(4) - C(2) - C(1)	98.9
C(17) - N(1) - C(1) - C(2)	-10.6	H(4B) - C(4) - C(2) - N(2)	88.2
H(16) - C(16) - C(15) - C(10)	-179.8	H(4B) - C(4) - C(2) - C(1)	-22.9
H(16) - C(16) - C(15) - C(14)	-0.1	C(10) - C(9) - C(8) - C(7)	0.2
H(16) - C(16) - C(7) - C(6)	3.2	C(10) - C(9) - C(8) - H(8)	-179.7
H(16) - C(16) - C(7) - C(8)	-179.3	H(9) - C(9) - C(8) - C(7)	-179.7
C(15) - C(16) - C(7) - C(6)	-176.8	H(9) - C(9) - C(8) - H(8)	0.3
C(7) - C(16) - C(15) - C(10)	0.2	N(2) - C(2) - C(1) - O(1)	-170.8
C(7) - C(16) - C(15) - C(14)	179.9	N(2) - C(2) - C(1) - N(1)	11.9
C(15) - C(16) - C(7) - C(8)	0.7	C(4) - C(2) - C(1) - O(1)	-58.5
H(6) - C(6) - C(7) - C(16)	-14.6	C(4) - C(2) - C(1) - N(1)	124.3
H(6) - C(6) - C(7) - C(8)	167.9	C(15) - C(14) - C(13) - H(13)	180.0
O(3) - C(18) - C(5) - H(5)	73.4	C(15) - C(14) - C(13) - C(12)	0.0
O(3) - C(18) - C(5) - C(4)	-47.3	H(14) - C(14) - C(13) - H(13)	0.0
O(2) - C(18) - C(5) - H(5)	-103.6	H(14) - C(14) - C(13) - C(12)	180.0
O(2) - C(18) - C(5) - C(4)	135.6	C(10) - C(11) - C(12) - C(13)	2.0
C(16) - C(15) - C(10) - C(9)	-0.9	C(10) - C(11) - C(12) - H(12)	-178.0
C(16) - C(15) - C(10) - C(11)	179.1	H(11) - C(11) - C(12) - C(13)	-178.0
C(16) - C(15) - C(14) - H(14)	1.4	H(11) - C(11) - C(12) - H(12)	2.0
C(16) - C(15) - C(14) - C(13)	-178.6	C(14) - C(13) - C(12) - C(11)	-1.6
C(14) - C(15) - C(10) - C(9)	179.4	C(14) - C(13) - C(12) - H(12)	178.4
C(10) - C(15) - C(14) - C(13)	1.1	H(13) - C(13) - C(12) - C(11)	178.4
C(10) - C(15) - C(14) - H(14)	-178.9	H(13) - C(13) - C(12) - H(12)	-1.6
C(14) - C(15) - C(10) - C(11)	-0.6	H(4) - C(4) - C(3) - H(3)	-0.3
C(18) - C(5) - C(4) - H(4A)	30.9	C(25) - C(26) - C(27) - H(27)	-179.8
C(18) - C(5) - C(4) - H(4B)	152.7	C(25) - C(26) - C(27) - C(28)	0.2
C(18) - C(5) - C(4) - C(2)	-88.2	H(26) - C(26) - C(27) - H(27)	0.2
H(5) - C(5) - C(4) - H(4A)	-89.8	H(26) - C(26) - C(27) - C(28)	-179.8
H(5) - C(5) - C(4) - H(4B)	31.9	C(25) - C(30) - C(29) - H(29)	-178.8
H(5) - C(5) - C(4) - C(2)	151.0	C(25) - C(30) - C(29) - C(28)	1.2
C(16) - C(7) - C(8) - C(9)	-0.9	H(30) - C(30) - C(29) - H(29)	1.2
C(16) - C(7) - C(8) - H(8)	179.1	H(30) - C(30) - C(29) - C(28)	-178.8

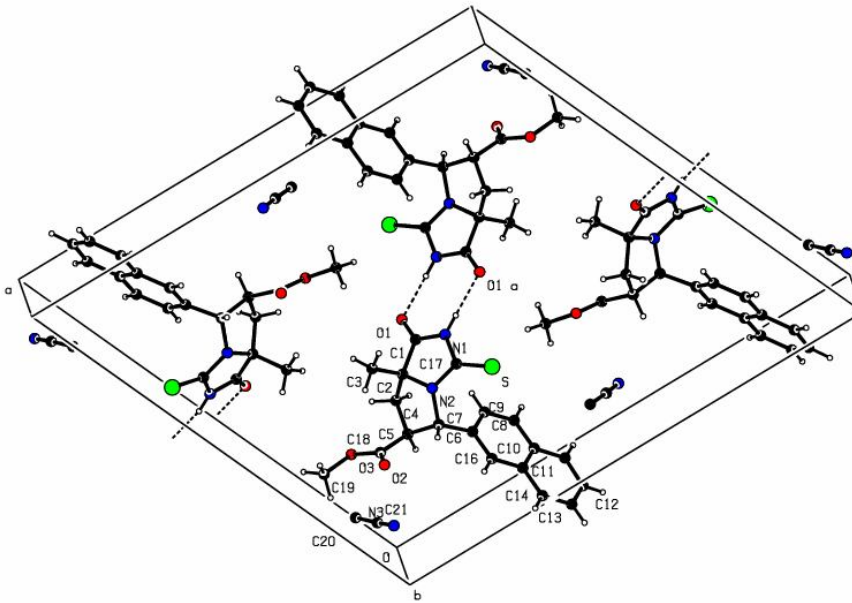
**E-118a** (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·CH<sub>3</sub>CN) Bileşiği için *Torsiyon açıları* (Devam)

C(1) - C(2) - C(3) - C(4)	0.2	H(27) - C(27) - C(28) - H(28)	-0.3
C(1) - C(2) - C(3) - H(3)	-179.8	H(21) - C(21) - C(22) - C(23)	-179.1
H(2) - C(2) - C(3) - C(4)	-179.8	H(21) - C(21) - C(22) - H(22)	0.9
H(2) - C(2) - C(3) - H(3)	0.2	H(21) - C(21) - C(20) - H(20)	-0.5
C(18) - C(23) - C(22) - C(21)	-0.4	H(21) - C(21) - C(20) - C(19)	179.5
C(18) - C(23) - C(22) - H(22)	179.6	C(20) - C(21) - C(22) - C(23)	0.9
H(23) - C(23) - C(22) - C(21)	179.6	C(20) - C(21) - C(22) - H(22)	-179.1
H(23) - C(23) - C(22) - H(22)	-0.4	C(22) - C(21) - C(20) - H(20)	179.5
C(30) - C(29) - C(28) - C(27)	-0.4	C(22) - C(21) - C(20) - C(19)	-0.5
C(30) - C(29) - C(28) - H(28)	179.6	C(21) - C(20) - C(19) - C(18)	-0.5
H(29) - C(29) - C(28) - C(27)	179.6	C(21) - C(20) - C(19) - H(19)	179.5
H(29) - C(29) - C(28) - H(28)	-0.4	H(20) - C(20) - C(19) - C(18)	179.5
C(26) - C(27) - C(28) - C(29)	-0.3	H(20) - C(20) - C(19) - H(19)	-0.5
C(26) - C(27) - C(28) - H(28)	179.7		
H(27) - C(27) - C(28) - C(29)	179.7		

**E-118a** (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·CH<sub>3</sub>CN) Bileşiğine ait hidrojen bağı geometrisi (Å, °)

<i>D-H...A</i>	<i>D-H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>&lt;(D-H...A)</i>
N1-H1...O1 <sup>i</sup>	0.86	2.08	2.889(4)	157

Simetri kodları: (i) 1-x,1-y,1-z.



**E-118a** (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S·CH<sub>3</sub>CN) Bileşiğinin birim hücre örgüsü ve hidrojen bağıları.

## EK-27: Z-118j Bileşiğinin X-Işını Kırınımı Verileri

**Z-118j** Bileşiğinin kristal parametreleri, şiddet verilerinin toplanması ve yapının arıtılmasına ilişkin veriler.

Kristal bilgileri	
Formül ağırlığı / F(000)	381.5 / 1600
Kristal sistemi / uzay grubu	monoklinik / P2 <sub>1</sub> /c
a=9.5600(5) Å	α=90°
b=10.9790(5) Å	β=108.394(5)°
c=14.6640(5) Å	γ=90°
Birim hücre hacmi / molekül sayısı	V=3711.88(13) Å <sup>3</sup> / 8
D <sub>x</sub> (Mg/m <sup>3</sup> ) / μ (mm <sup>-1</sup> )	1.36 / 0.200
Renk / biçim	renksiz/ blok
Kristal boyutları (mm)	0.26 x 0.13 x 0.11

Veri toplama	
Rigaku R-Rapid-S Kırınım metre	w/2θ taraması
θ <sub>min</sub> - θ <sub>max</sub>	2.1 - 26.6°
Soğurma düzeltmesi	multiscan
Ölçülen yansıma sayısı	67626
Bağımsız yansıma sayısı	7628
h, k, l aralığı	-24 ≤ h ≤ 24, -9 ≤ k ≤ 10, -30 ≤ l ≤ 30
Geçirgenlik faktörü T <sub>min</sub> , T <sub>max</sub> (%)	0.7800, 0.930
R <sub>int</sub>	0.13

Arıtım parametreleri	
Arıtımda kullanılan yansıma sayısı [I ≥ 2σ(I)]	3698
Arıtılan parametre sayısı	487
R <sub>1</sub> ve wR <sub>2</sub> değerleri	0.076, 0.207
w=1/[σ <sup>2</sup> (F <sub>o</sub> <sup>2</sup> )+(0.1431P) <sup>2</sup> ]	P=(F <sub>o</sub> <sup>2</sup> +2F <sub>c</sub> <sup>2</sup> )/3
S, (Δ/σ) <sub>max</sub>	0.971, 0.000
Δρ <sub>max</sub> , Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	0.317, -0.297

**Z-118j** Bileşiğine ait kesirsel atomik koordinatlar ve eşdeğer izotropik yerdeğiştirme parametreleri

Atom	x	y	z	U <sub>eq</sub> (Å <sup>2</sup> )
S(1)	0.38607(7)	0.42278(13)	0.09841(5)	0.07171
N(1)	0.40620(17)	0.75334(38)	0.10852(13)	0.05566
N(2)	0.49687(19)	0.60547(40)	0.16109(14)	0.06336
H(2N)	0.52109	0.52079	0.17755	0.07604
O(2)	0.31202(18)	1.04434(41)	-0.04032(13)	0.08027
O(3)	0.58233(17)	0.80425(37)	0.19923(13)	0.07832
C(8)	0.4280(2)	0.5958(5)	0.1224(2)	0.05824
C(7)	0.5221(2)	0.7648(5)	0.1702(2)	0.06167

**Z-118j** Bileşimine ait kesirsel atomik koordinatlar ve eşdeğer izotropik yerdeğiştirme parametreleri (Devam)

Atom	x	y	z	$U_{eq}(\text{Å}^2)$
O(1)	0.42475(19)	1.12455(46)	-0.02122(14)	0.08812
C(16)	0.3626(2)	0.7112(5)	0.0024(2)	0.05942
C(9)	0.4357(2)	0.9712(5)	0.1864(2)	0.06554
H(9A)	0.47548	1.03774	0.20908	0.07865
H(9B)	0.39756	1.04623	0.16650	0.07865
C(1)	0.3588(2)	0.8146(5)	0.0523(2)	0.06000
H(1)	0.30943	0.81774	0.05290	0.07200
C(10)	0.4100(3)	0.8663(5)	0.2271(2)	0.06922
C(4)	0.3792(3)	1.0617(5)	-0.0061(2)	0.06479
C(2)	0.3874(2)	0.9947(5)	0.0531(2)	0.06105
H(2)	0.35977	1.06559	0.07069	0.07325
C(3)	0.4650(2)	0.9933(5)	0.0932(2)	0.06175
H(3A)	0.49729	0.95129	0.07372	0.07410
H(3B)	0.48041	1.10249	0.10832	0.07410
C(6)	0.4596(2)	0.8759(5)	0.1405(2)	0.05952
C(15)	0.3387(3)	0.8248(6)	0.2131(2)	0.07561
H(15)	0.30727	0.85844	0.17788	0.09074
C(11)	0.4557(3)	0.8152(6)	0.2796(2)	0.08666
H(11)	0.50396	0.84160	0.29026	0.10400
C(17)	0.3010(3)	0.6418(7)	-0.0341(2)	0.08334
H(17)	0.25898	0.65988	-0.02546	0.10001
C(20)	0.4236(3)	0.6851(6)	-0.0115(2)	0.07318
H(21)	0.46677	0.72909	0.01138	0.08782
C(19)	0.4211(3)	0.5938(6)	-0.0593(2)	0.08441
H(20)	0.46213	0.57597	-0.06935	0.10129
N(3)	0.2965(3)	0.5516(6)	-0.0803(2)	0.10421
C(14)	0.3132(4)	0.7359(7)	0.2496(3)	0.09703
H(14)	0.26498	0.70892	0.23907	0.11644
C(13)	0.3585(5)	0.6865(7)	0.3015(3)	0.11123
H(13)	0.34098	0.62695	0.32669	0.13348
C(5)	0.2981(3)	1.0870(7)	-0.1006(2)	0.09900
H(5A)	0.24846	1.07004	-0.12116	0.14849
H(5B)	0.32655	1.01847	-0.11677	0.14849
H(5C)	0.31011	1.20081	-0.10354	0.14849
C(12)	0.4290(5)	0.7238(8)	0.3167(3)	0.10839
H(12)	0.45981	0.68821	0.35189	0.13007
C(18)	0.3574(4)	0.5298(7)	-0.0917(2)	0.09635
H(19)	0.35638	0.46706	-0.12381	0.11562

**Z-118j** Bileşiği için hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları (Å)

S(1) - C(8)	1.639(5)	N(1) - C(8)	1.355(5)
N(2) - H(2N)	0.860(4)	N(2) - C(8)	1.393(6)
N(2) - C(7)	1.376(6)	O(2) - C(4)	1.333(6)
O(3) - C(7)	1.219(6)	C(7) - C(6)	1.515(6)
O(1) - C(4)	1.190(6)	C(16) - C(1)	1.500(6)
C(16) - C(17)	1.381(7)	C(16) - C(20)	1.368(7)
C(9) - H(9A)	0.970(5)	C(9) - H(9B)	0.970(5)
C(9) - C(10)	1.514(7)	C(1) - H(1)	0.980(5)
C(10) - C(15)	1.381(8)	C(10) - C(11)	1.379(7)
C(4) - C(2)	1.506(6)	C(2) - H(2)	0.980(5)
C(2) - C(3)	1.536(6)	C(3) - H(3A)	0.970(5)
C(3) - H(3B)	0.970(5)	C(3) - C(6)	1.527(6)
C(15) - H(15)	0.930(5)	C(15) - C(14)	1.359(8)
C(11) - H(11)	0.930(6)	C(11) - C(12)	1.395(9)
C(17) - H(17)	0.930(6)	C(17) - N(3)	1.325(7)
C(20) - H(21)	0.930(5)	C(20) - C(19)	1.370(7)
C(19) - H(20)	0.930(6)	C(19) - C(18)	1.360(9)
N(3) - C(18)	1.329(9)	C(14) - H(14)	0.930(7)
C(14) - C(13)	1.363(11)	C(13) - H(13)	0.930(8)
C(13) - C(12)	1.358(13)	C(5) - H(5A)	0.960(6)
C(5) - H(5B)	0.960(6)	C(5) - H(5C)	0.960(6)
C(12) - H(12)	0.930(7)	C(18) - H(19)	0.930(6)

**Z-118j** Bileşiği için hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları (°)

H(2N)-N(2)-C(8)	123.5(4)	H(2N)-N(2)-C(7)	123.5(4)
C(8)-N(2)-C(7)	112.9(4)	S(1)-C(8)-N(1)	129.1(4)
S(1)-C(8)-N(2)	124.5(3)	N(1)-C(8)-N(2)	106.4(4)
N(2)-C(7)-O(3)	125.3(4)	N(2)-C(7)-C(6)	106.3(4)
O(3)-C(7)-C(6)	128.3(4)	C(1)-C(16)-C(17)	119.6(4)
C(1)-C(16)-C(20)	124.3(4)	C(17)-C(16)-C(20)	116.1(4)
H(9A)-C(9)-H(9B)	107.4(4)	H(9A)-C(9)-C(10)	108.3(4)
H(9B)-C(9)-C(10)	108.3(5)	C(16)-C(1)-H(1)	109.4(4)
C(9)-C(10)-C(15)	120.0(5)	C(9)-C(10)-C(11)	121.7(5)
C(15)-C(10)-C(11)	118.3(5)	O(2)-C(4)-O(1)	123.3(5)
O(2)-C(4)-C(2)	110.5(4)	O(1)-C(4)-C(2)	126.2(5)
C(4)-C(2)-H(2)	107.7(4)	C(4)-C(2)-C(3)	113.5(4)
H(2)-C(2)-C(3)	107.7(4)	C(2)-C(3)-H(3A)	111.5(4)
C(2)-C(3)-H(3B)	111.5(4)	C(2)-C(3)-C(6)	101.2(4)
H(3A)-C(3)-H(3B)	109.3(4)	H(3A)-C(3)-C(6)	111.5(4)
H(3B)-C(3)-C(6)	111.5(4)	C(7)-C(6)-C(3)	119.5(4)
C(10)-C(15)-H(15)	119.2(5)	C(10)-C(15)-C(14)	121.7(5)
H(15)-C(15)-C(14)	119.2(6)	C(10)-C(11)-H(11)	120.2(6)
C(10)-C(11)-C(12)	119.6(6)	H(11)-C(11)-C(12)	120.2(6)
C(16)-C(17)-H(17)	117.1(5)	C(16)-C(17)-N(3)	125.8(5)
H(17)-C(17)-N(3)	117.1(6)	C(16)-C(20)-H(21)	120.1(5)

**Z-118j** Bileşiği için hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları (°) (Devam)

C(16)-C(20)-C(19)	119.8(5)	H(21)-C(20)-C(19)	120.1(6)
C(20)-C(19)-H(20)	120.6(6)	C(20)-C(19)-C(18)	118.8(6)
H(20)-C(19)-C(18)	120.6(6)	C(17)-N(3)-C(18)	115.5(5)
C(15)-C(14)-H(14)	120.1(7)	C(15)-C(14)-C(13)	119.8(7)
H(14)-C(14)-C(13)	120.1(7)	C(14)-C(13)-H(13)	119.9(9)
C(14)-C(13)-C(12)	120.2(7)	H(13)-C(13)-C(12)	119.9(8)
H(5A)-C(5)-H(5B)	109.5(6)	H(5A)-C(5)-H(5C)	109.5(6)
H(5B)-C(5)-H(5C)	109.5(6)	C(11)-C(12)-C(13)	120.4(6)
C(11)-C(12)-H(12)	119.8(8)	C(13)-C(12)-H(12)	119.8(8)
C(19)-C(18)-N(3)	123.9(6)	C(19)-C(18)-H(19)	118.1(7)
N(3)-C(18)-H(19)	118.1(7)		

**Z-118j** Bileşiği için *Torsiyon açıları*

H(2N) - N(2) - C(8) - S(1)	-5.7	C(15) - C(10) - C(11) - C(12)	0.1
H(2N) - N(2) - C(8) - N(1)	176.5	O(2) - C(4) - C(2) - H(2)	-67.0
H(2N) - N(2) - C(7) - O(3)	4.9	O(2) - C(4) - C(2) - C(3)	173.8
H(2N) - N(2) - C(7) - C(6)	-171.7	O(1) - C(4) - C(2) - H(2)	111.9
C(7) - N(2) - C(8) - S(1)	174.3	O(1) - C(4) - C(2) - C(3)	-7.3
C(7) - N(2) - C(8) - N(1)	-3.5	C(4) - C(2) - C(3) - H(3A)	-45.0
C(8) - N(2) - C(7) - O(3)	-175.1	C(4) - C(2) - C(3) - H(3B)	77.6
C(8) - N(2) - C(7) - C(6)	8.3	C(4) - C(2) - C(3) - C(6)	-163.7
N(2) - C(7) - C(6) - C(3)	-121.1	H(2) - C(2) - C(3) - H(3A)	-164.2
O(3) - C(7) - C(6) - C(3)	62.5	H(2) - C(2) - C(3) - H(3B)	-41.6
C(17) - C(16) - C(1) - H(1)	1.2	H(2) - C(2) - C(3) - C(6)	77.1
C(1) - C(16) - C(17) - H(17)	-1.7	C(2) - C(3) - C(6) - C(7)	146.5
C(1) - C(16) - C(17) - N(3)	178.3	H(3A) - C(3) - C(6) - C(7)	27.8
C(20) - C(16) - C(1) - H(1)	178.4	H(3B) - C(3) - C(6) - C(7)	-94.8
C(1) - C(16) - C(20) - H(21)	2.6	C(10) - C(15) - C(14) - H(14)	-179.7
C(1) - C(16) - C(20) - C(19)	-177.4	C(10) - C(15) - C(14) - C(13)	0.4
C(20) - C(16) - C(17) - H(17)	-179.1	H(15) - C(15) - C(14) - H(14)	0.3
C(17) - C(16) - C(20) - H(21)	179.8	H(15) - C(15) - C(14) - C(13)	-179.6
C(17) - C(16) - C(20) - C(19)	-0.2	C(10) - C(11) - C(12) - C(13)	-0.7
C(20) - C(16) - C(17) - N(3)	0.9	C(10) - C(11) - C(12) - H(12)	179.3
H(9A) - C(9) - C(10) - C(15)	148.2	H(11) - C(11) - C(12) - C(13)	179.4
H(9A) - C(9) - C(10) - C(11)	-29.3	H(11) - C(11) - C(12) - H(12)	-0.6
H(9B) - C(9) - C(10) - C(15)	32.0	C(16) - C(17) - N(3) - C(18)	-0.8
H(9B) - C(9) - C(10) - C(11)	-145.5	H(17) - C(17) - N(3) - C(18)	179.2
C(9) - C(10) - C(15) - H(15)	2.4	C(16) - C(20) - C(19) - H(20)	179.5
C(9) - C(10) - C(15) - C(14)	-177.6	C(16) - C(20) - C(19) - C(18)	-0.5
C(9) - C(10) - C(11) - H(11)	-2.3	H(21) - C(20) - C(19) - H(20)	-0.5
C(9) - C(10) - C(11) - C(12)	177.7	H(21) - C(20) - C(19) - C(18)	179.5
C(11) - C(10) - C(15) - H(15)	180.0	C(20) - C(19) - C(18) - N(3)	0.7
C(15) - C(10) - C(11) - H(11)	-179.9	C(20) - C(19) - C(18) - H(19)	-179.3
C(11) - C(10) - C(15) - C(14)	0.0	H(20) - C(19) - C(18) - N(3)	-179.3

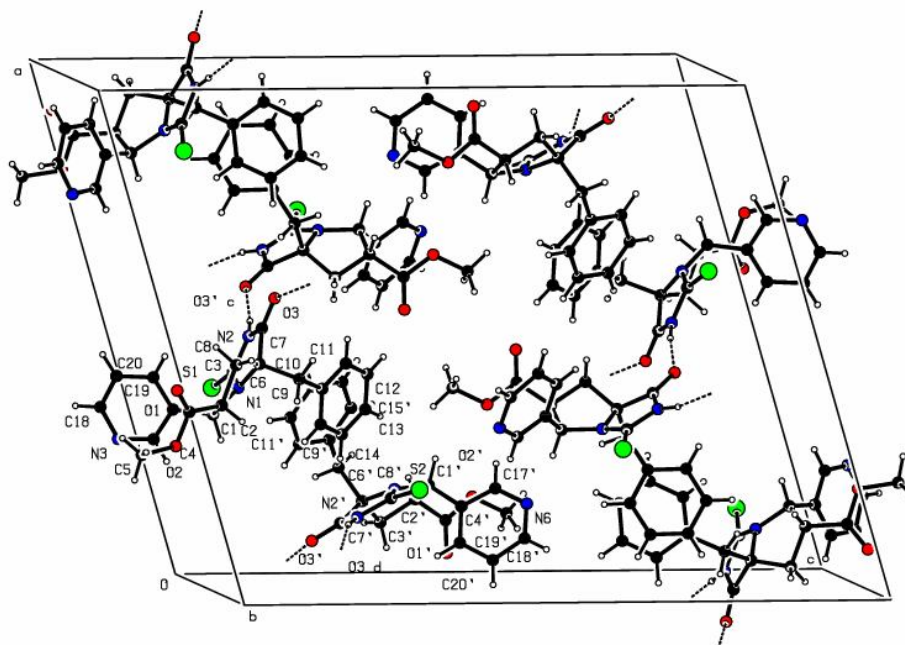
**Z-118j** Bileşiği için *Torsiyon açıları* (Devam)

H(20) - C(19) - C(18) - H(19)	0.7	H(14) - C(14) - C(13) - C(12)	179.1
C(17) - N(3) - C(18) - C(19)	-0.1	C(14) - C(13) - C(12) - C(11)	1.0
C(17) - N(3) - C(18) - H(19)	180.0	C(14) - C(13) - C(12) - H(12)	-179.0
C(15) - C(14) - C(13) - H(13)	179.1	H(13) - C(13) - C(12) - C(11)	-179.0
C(15) - C(14) - C(13) - C(12)	-0.9	H(13) - C(13) - C(12) - H(12)	1.0
H(14) - C(14) - C(13) - H(13)	-0.9		

**Z-118j** Bileşiği için ait hidrojen bağı geometrisi (Å, °)

<i>D-H...A</i>	<i>D-H</i>	<i>H...A</i>	<i>D...A</i>	<i>D-H...A</i>
N2-H <sup>iii</sup> ...O3 <sup>ii</sup>	0.86	2.09	2.940(5)	172
N2'-H <sup>iii</sup> ...O3 <sup>ii</sup>	0.86	2.02	2.856(5)	163

Simetri kodları: (i) 1/2+x,1/2-y,z ; (ii) -1/2+x,3/2-y,z.



**Z-118j** Bileşiğinin birim hücre örgüsü ve hidrojen bağıları.

## K-28: 120 Bileşiminin X-Işını Kırınımı Verileri

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

---

Kristal bilgileri	
Formül ağırlığı / F(000)	556.6 / 584
Kristal sistemi / uzay grubu	triklinik / P-1
$a=11.1810(5)$ Å	$\alpha=105.98(5)^\circ$
$b=12.0040(5)$ Å	$\beta=103.04(5)^\circ$
$c=13.9180(5)$ Å	$\gamma=111.06(5)^\circ$
Birim hücre hacmi / molekül sayısı	$V=1562.32(5)$ Å <sup>3</sup> / 4
$D_x$ (Mg/m <sup>3</sup> ) / $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	1.18 / 0.145
Renk / biçim	Renksiz / blok
Kristal boyutları (mm)	0.12 x 0.18 x 0.19

Veri toplama	
Rigaku R-Rapid-S Kırınım metre	w/2 $\theta$ taraması
$\theta_{\min} - \theta_{\max}$	2.1 - 26.4°
Soğurma düzeltmesi	multiscan
Ölçülen yansıma sayısı	34405
Bağımsız yansıma sayısı	6378
$h, k, l$ aralığı	$-13 \leq h \leq 13, -14 \leq k \leq 15, -17 \leq l \leq 17$
Geçirgenlik faktörü $T_{\min}, T_{\max}$ (%)	0.780, 0.910
$R_{\text{int}}$	0.082

Arıtım parametreleri	
Arıtımda kullanılan yansıma sayısı [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	3648
Arıtılan parametre sayısı	358
$R_1$ ve $wR_2$ değerleri	0.081, 0.224
$w=1/[\sigma^2(F_0^2) + (0.1641P)^2 + 0.0573P]$	$P=(F_0^2 + 2F_c^2)/3$
$S, (\Delta/\sigma)_{\max}$	1.061, 0.001
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )	0.587, -0.263

---



120 Bileşimine ait kesirsel atomik koordinatlar ve eşdeğer izotropik yerdeğiştirme parametreleri

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{eq}(\text{Å}^2)$
S	0.61430(11)	0.46275(10)	0.84073(10)	0.08335
O(4)	0.9581(2)	0.3367(2)	1.0068(2)	0.06343
N(3)	0.8178(3)	0.4208(3)	0.9393(2)	0.06169
H(3N)	0.88028	0.49325	0.94631	0.07403
O(3)	0.6169(3)	-0.0839(2)	0.9537(2)	0.07464
N(4)	0.6124(3)	0.2661(3)	0.9018(2)	0.05568
N(1)	0.84018	0.06033	1.00126	0.06666
O(2)	0.2989(3)	-0.1416(3)	0.7320(2)	0.09428
C(11)	0.6770(3)	0.3813(3)	0.8942(3)	0.05993
O(1)	0.4853(4)	-0.1246(3)	0.6909(3)	0.10406
C(8)	0.6602(3)	0.0885(3)	0.8914(3)	0.05634
H(8)	0.69412	0.08347	0.83205	0.06761
C(9)	0.7096(3)	0.2323(3)	0.9615(3)	0.05407
C(7)	0.7027(3)	0.0120(3)	0.9506(3)	0.06079
C(13)	0.5047(3)	0.0394(3)	0.8474(3)	0.05909
H(13)	0.46963	0.02149	0.90271	0.07091
C(12)	0.4790(3)	0.1539(3)	0.8306(3)	0.06007
H(12)	0.40772	0.16089	0.85837	0.07208
N(2)	0.7104(4)	0.5634(3)	1.2153(3)	0.08586
H(2N)	0.67053	0.61214	1.22855	0.10304
C(30)	0.7066(3)	0.2532(3)	1.0767(3)	0.05871
H(30B)	0.61625	0.19447	1.07052	0.07045
H(30A)	0.77278	0.23040	1.11375	0.07045
C(16)	0.4376(3)	0.1423(3)	0.7157(3)	0.06311
C(10)	0.8452(3)	0.3323(3)	0.9710(3)	0.05669
C(25)	1.0033(4)	0.5040(4)	1.2489(3)	0.07049
H(25)	1.01975	0.43322	1.22201	0.08458
C(23)	0.7375(3)	0.3875(3)	1.1426(3)	0.06064
C(1)	0.9045(4)	0.0178(4)	1.0737(3)	0.07033
C(29)	0.8483(4)	0.6011(3)	1.2606(3)	0.06896
C(24)	0.8705(4)	0.4916(3)	1.2150(3)	0.06169
C(14)	0.4324(4)	-0.0837(4)	0.7483(3)	0.07468
C(6)	0.8542(5)	-0.1102(4)	1.0633(4)	0.08144
H(6)	0.77276	-0.17360	1.00791	0.09773
C(21)	0.3027(4)	0.1119(4)	0.6610(3)	0.08158
H(21)	0.23931	0.10177	0.69519	0.09790
C(22)	0.6466(4)	0.4368(4)	1.1461(3)	0.07425
H(22)	0.55279	0.39029	1.10650	0.08910
C(17)	0.5276(4)	0.1551(4)	0.6614(3)	0.07521
H(17)	0.61820	0.17470	0.69709	0.09025
C(28)	0.9549(5)	0.7180(4)	1.3357(3)	0.08775
H(28)	0.93890	0.78835	1.36525	0.10530
C(26)	1.1106(5)	0.6211(4)	1.3222(3)	0.08471
H(26)	1.19962	0.62972	1.34302	0.10166

**120** Bileşiğine ait kesirsel atomik koordinatlar ve eşdeğer izotropik yerdeğiştirme parametreleri (Devam)

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{eq}(\text{Å}^2)$
C(18)	0.4861(5)	0.1395(4)	0.5550(3)	0.08846
H(18)	0.54820	0.14770	0.51967	0.10615
C(20)	0.2629(5)	0.0967(5)	0.5529(4)	0.10120
H(20)	0.17245	0.07554	0.51538	0.12144
C(2)	1.0279(5)	0.1092(5)	1.1543(3)	0.09261
H(2)	1.06317	0.19501	1.16078	0.11113
C(5)	0.9273(6)	-0.1425(5)	1.1368(4)	0.09734
H(5)	0.89240	-0.22772	1.13164	0.11680
C(27)	1.0859(5)	0.7275(4)	1.3657(4)	0.09570
H(27)	1.15908	0.80570	1.41555	0.11484
C(19)	0.3553(6)	0.1125(5)	0.5028(4)	0.09868
H(19)	0.32814	0.10455	0.43202	0.11841
C(3)	1.0989(6)	0.0747(6)	1.2246(4)	0.11923
H(3)	1.18186	0.13716	1.27885	0.14307
C(4)	1.0479(6)	-0.0525(7)	1.2155(4)	0.10777
H(4)	1.09636	-0.07602	1.26320	0.12932
C(15)	0.2141(7)	-0.2625(6)	0.6377(4)	0.14585
H(15B)	0.12055	-0.29534	0.63410	0.21877
H(15C)	0.24723	-0.32503	0.64257	0.21877
H(15A)	0.21880	-0.24666	0.57437	0.21877
O(1W)	0.35887	0.44629	0.46829	0.86471
H(1N)	0.90100	0.12900	0.98590	0.10(1)
H(1W)	0.38430	0.48050	0.55570	0.13(2)
H(2W)	0.32950	0.45690	0.41280	0.15(2)

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

S - C(11)	1.631(4)	O(4) - C(10)	1.224(4)
N(3) - H(3N)	0.860(3)	N(3) - C(11)	1.397(5)
N(3) - C(10)	1.360(5)	O(3) - C(7)	1.224(5)
N(4) - C(11)	1.357(5)	N(4) - C(9)	1.460(5)
N(1) - C(7)	1.357(4)	N(1) - C(1)	1.419(5)
N(1) - H(1N)	0.973	O(2) - C(14)	1.333(6)
O(1) - C(14)	1.198(6)	C(8) - H(8)	0.980(4)
C(8) - C(7)	1.517(5)	C(8) - C(13)	1.527(5)
C(9) - C(10)	1.507(5)	C(13) - H(13)	0.980(4)
C(13) - C(14)	1.502(5)	C(12) - H(12)	0.980(4)
C(12) - C(16)	1.512(5)	N(2) - H(2N)	0.860(4)
N(2) - C(29)	1.373(6)	N(2) - C(22)	1.360(6)
C(30) - H(30B)	0.970(4)	C(30) - H(30A)	0.970(4)
C(30) - C(23)	1.483(5)	C(16) - C(21)	1.387(6)
C(16) - C(17)	1.380(6)	C(25) - H(25)	0.930(5)
C(25) - C(24)	1.391(6)	C(25) - C(26)	1.379(6)

**120 Bileşiği için hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları (Å) (Devam)**

C(23) - C(24)	1.443(5)	C(23) - C(22)	1.351(6)
C(1) - C(6)	1.385(6)	C(1) - C(2)	1.379(6)
C(29) - C(24)	1.427(6)	C(29) - C(28)	1.382(6)
C(6) - H(6)	0.930(5)	C(6) - C(5)	1.391(8)
C(21) - H(21)	0.930(5)	C(21) - C(20)	1.408(7)
C(22) - H(22)	0.930(4)	C(17) - H(17)	0.930(5)
C(17) - C(18)	1.385(6)	C(28) - H(28)	0.930(5)
C(28) - C(27)	1.382(8)	C(26) - H(26)	0.930(5)
C(26) - C(27)	1.406(7)	C(18) - H(18)	0.930(6)
C(18) - C(19)	1.350(8)	C(20) - H(20)	0.930(6)
C(20) - C(19)	1.358(9)	C(2) - H(2)	0.930(6)
C(2) - C(3)	1.367(8)	C(5) - H(5)	0.930(6)
C(5) - C(4)	1.348(8)	C(27) - H(27)	0.930(5)
C(19) - H(19)	0.930(5)	C(3) - H(3)	0.930(6)
C(3) - C(4)	1.382(10)	C(4) - H(4)	0.930(7)
C(15) - H(15B)	0.960(7)	C(15) - H(15C)	0.960(7)
C(15) - H(15A)	0.960(6)	O(1W) - H(2W)	0.831

**120 Bileşiği için hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları (°)**

H(3N)-N(3)-C(11)	123.7(4)	H(3N)-N(3)-C(10)	123.7(4)
C(11)-N(3)-C(10)	112.6(3)	C(11)-N(4)-C(9)	111.8(3)
C(7)-N(1)-C(1)	125.8(3)	C(7)-N(1)-H(1N)	117.8(2)
C(1)-N(1)-H(1N)	116.4(2)	S-C(11)-N(3)	123.2(3)
S-C(11)-N(4)	130.5(3)	N(3)-C(11)-N(4)	106.3(3)
H(8)-C(8)-C(7)	109.1(3)	H(8)-C(8)-C(13)	109.1(3)
C(7)-C(8)-C(13)	112.7(3)	N(4)-C(9)-C(10)	101.7(3)
O(3)-C(7)-N(1)	123.7(4)	O(3)-C(7)-C(8)	121.3(4)
N(1)-C(7)-C(8)	115.0(3)	C(8)-C(13)-H(13)	107.7(3)
C(8)-C(13)-C(14)	113.1(3)	H(13)-C(13)-C(14)	107.7(4)
H(12)-C(12)-C(16)	109.0(3)	H(2N)-N(2)-C(29)	125.4(4)
H(2N)-N(2)-C(22)	125.4(5)	C(29)-N(2)-C(22)	109.2(4)
H(30B)-C(30)-H(30A)	107.6(4)	H(30B)-C(30)-C(23)	108.6(4)
H(30A)-C(30)-C(23)	108.6(3)	C(12)-C(16)-C(21)	119.0(4)
C(12)-C(16)-C(17)	122.5(4)	C(21)-C(16)-C(17)	118.4(4)
O(4)-C(10)-N(3)	127.2(4)	O(4)-C(10)-C(9)	126.3(4)
N(3)-C(10)-C(9)	106.3(3)	H(25)-C(25)-C(24)	119.9(4)
H(25)-C(25)-C(26)	119.9(5)	C(24)-C(25)-C(26)	120.2(4)
C(30)-C(23)-C(24)	127.0(4)	C(30)-C(23)-C(22)	126.7(4)
C(24)-C(23)-C(22)	106.3(4)	N(1)-C(1)-C(6)	123.5(4)
N(1)-C(1)-C(2)	117.1(4)	C(6)-C(1)-C(2)	119.3(5)
N(2)-C(29)-C(24)	106.9(4)	N(2)-C(29)-C(28)	131.3(5)
C(24)-C(29)-C(28)	121.8(4)	C(25)-C(24)-C(23)	135.2(4)
C(25)-C(24)-C(29)	118.4(4)	C(23)-C(24)-C(29)	106.4(4)
O(2)-C(14)-O(1)	124.3(4)	O(2)-C(14)-C(13)	110.1(4)

**120 Bileşiği için hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları (°) (Devam)**

O(1)-C(14)-C(13)	125.6(4)	C(1)-C(6)-H(6)	120.5(5)
C(1)-C(6)-C(5)	119.0(5)	H(6)-C(6)-C(5)	120.5(5)
C(16)-C(21)-H(21)	120.5(4)	C(16)-C(21)-C(20)	119.0(5)
H(21)-C(21)-C(20)	120.5(5)	N(2)-C(22)-C(23)	111.1(4)
N(2)-C(22)-H(22)	124.5(5)	C(23)-C(22)-H(22)	124.4(5)
C(16)-C(17)-H(17)	119.3(4)	C(16)-C(17)-C(18)	121.5(5)
H(17)-C(17)-C(18)	119.3(5)	C(29)-C(28)-H(28)	120.9(6)
C(29)-C(28)-C(27)	118.2(5)	H(28)-C(28)-C(27)	120.9(5)
C(25)-C(26)-H(26)	119.9(5)	C(25)-C(26)-C(27)	120.3(5)
H(26)-C(26)-C(27)	119.9(5)	C(17)-C(18)-H(18)	120.1(5)
C(17)-C(18)-C(19)	119.7(5)	H(18)-C(18)-C(19)	120.1(5)
C(21)-C(20)-H(20)	119.6(6)	C(21)-C(20)-C(19)	120.7(5)
H(20)-C(20)-C(19)	119.6(5)	C(1)-C(2)-H(2)	119.7(5)
C(1)-C(2)-C(3)	120.5(5)	H(2)-C(2)-C(3)	119.7(6)
C(6)-C(5)-H(5)	119.4(6)	C(6)-C(5)-C(4)	121.3(6)
H(5)-C(5)-C(4)	119.4(6)	C(28)-C(27)-C(26)	121.2(5)
C(28)-C(27)-H(27)	119.4(5)	C(26)-C(27)-H(27)	119.4(6)
C(18)-C(19)-C(20)	120.5(5)	C(18)-C(19)-H(19)	119.7(6)
C(20)-C(19)-H(19)	119.7(6)	C(2)-C(3)-H(3)	119.9(7)
C(2)-C(3)-C(4)	120.3(6)	H(3)-C(3)-C(4)	119.9(7)
C(5)-C(4)-C(3)	119.5(6)	C(5)-C(4)-H(4)	120.2(7)
C(3)-C(4)-H(4)	120.2(7)	H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5(6)
H(15B)-C(15)-H(15A)	109.5(6)	H(15C)-C(15)-H(15A)	109.5(6)

**120 Bileşiği için Torsiyon açıları**

H(3N) - N(3) - C(11) - S	5.0	C(13) - C(8) - C(7) - N(1)	-173.2
H(3N) - N(3) - C(11) - N(4)	-177.2	C(7) - C(8) - C(13) - H(13)	42.5
H(3N) - N(3) - C(10) - O(4)	-4.8	C(7) - C(8) - C(13) - C(14)	-76.4
H(3N) - N(3) - C(10) - C(9)	170.8	N(4) - C(9) - C(10) - O(4)	-173.0
C(10) - N(3) - C(11) - S	-175.0	N(4) - C(9) - C(10) - N(3)	11.3
C(11) - N(3) - C(10) - O(4)	175.2	C(8) - C(13) - C(14) - O(2)	161.8
C(10) - N(3) - C(11) - N(4)	2.8	C(8) - C(13) - C(14) - O(1)	-18.9
C(11) - N(3) - C(10) - C(9)	-9.2	H(13) - C(13) - C(14) - O(2)	42.9
C(9) - N(4) - C(11) - S	-177.1	H(13) - C(13) - C(14) - O(1)	-137.8
C(9) - N(4) - C(11) - N(3)	5.3	H(12) - C(12) - C(16) - C(21)	-15.3
C(11) - N(4) - C(9) - C(10)	-10.3	H(12) - C(12) - C(16) - C(17)	167.6
C(1) - N(1) - C(7) - O(3)	-7.4	H(2N) - N(2) - C(29) - C(24)	-179.0
C(1) - N(1) - C(7) - C(8)	170.7	H(2N) - N(2) - C(29) - C(28)	1.0
C(7) - N(1) - C(1) - C(6)	35.3	H(2N) - N(2) - C(22) - C(23)	179.6
C(7) - N(1) - C(1) - C(2)	-148.8	H(2N) - N(2) - C(22) - H(22)	-0.4
H(1N) - N(1) - C(7) - O(3)	171.2	C(29) - N(2) - C(22) - C(23)	-0.4
H(1N) - N(1) - C(7) - C(8)	-10.7	C(22) - N(2) - C(29) - C(24)	1.0
H(1N) - N(1) - C(1) - C(6)	-143.3	C(29) - N(2) - C(22) - H(22)	179.6
H(1N) - N(1) - C(1) - C(2)	32.6	C(22) - N(2) - C(29) - C(28)	-179.0
H(8) - C(8) - C(7) - O(3)	-116.5	H(30B) - C(30) - C(23) - C(24)	146.7
H(8) - C(8) - C(7) - N(1)	65.3	H(30B) - C(30) - C(23) - C(22)	-33.7
H(8) - C(8) - C(13) - H(13)	164.0	H(30A) - C(30) - C(23) - C(24)	29.9

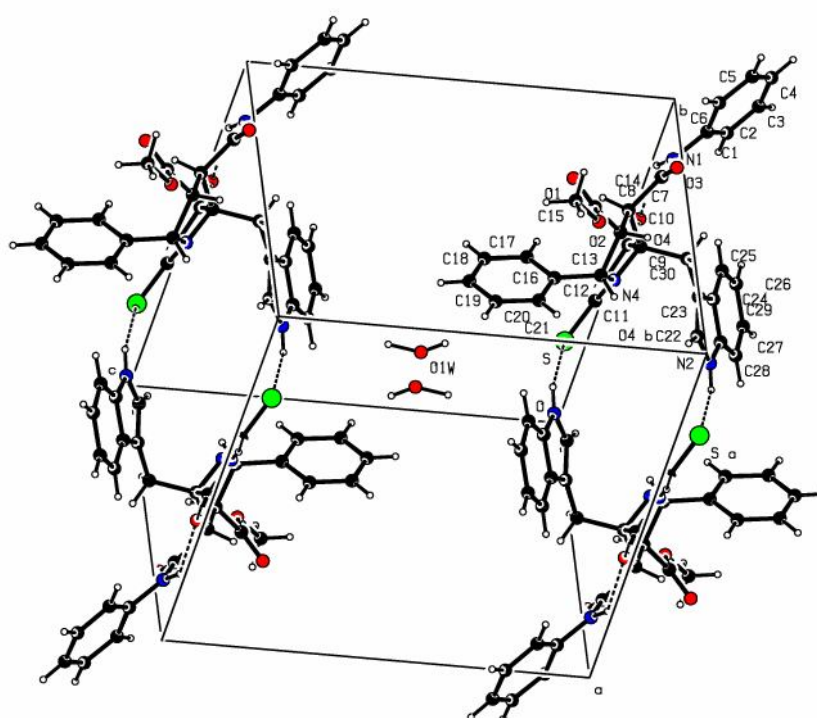
**120 Bileşiği için Torsiyon açıları (Devam)**

H(8) - C(8) - C(13) - C(14)	45.0	H(30A)- C(30) - C(23) - C(22)	-150.5
C(13) - C(8) - C(7) - O(3)	4.9	C(12) - C(16) - C(21) - H(21)	2.2
C(12) - C(16) - C(21) - C(20)	-177.8	H(21) - C(21) - C(20) - H(20)	-0.6
C(12) - C(16) - C(17) - H(17)	-2.3	H(21) - C(21) - C(20) - C(19)	179.4
C(12) - C(16) - C(17) - C(18)	177.7	C(16) - C(17) - C(18) - H(18)	-179.3
C(17) - C(16) - C(21) - H(21)	179.4	C(16) - C(17) - C(18) - C(19)	0.7
C(21) - C(16) - C(17) - H(17)	-179.4	H(17) - C(17) - C(18) - H(18)	0.7
C(21) - C(16) - C(17) - C(18)	0.6	H(17) - C(17) - C(18) - C(19)	-179.3
C(17) - C(16) - C(21) - C(20)	-0.6	C(29) - C(28) - C(27) - C(26)	-0.7
H(25) - C(25) - C(24) - C(23)	0.6	C(29) - C(28) - C(27) - H(27)	179.3
H(25) - C(25) - C(24) - C(29)	178.0	H(28) - C(28) - C(27) - C(26)	179.3
H(25) - C(25) - C(26) - H(26)	1.9	H(28) - C(28) - C(27) - H(27)	-0.7
H(25) - C(25) - C(26) - C(27)	-178.1	C(25) - C(26) - C(27) - C(28)	-0.6
C(26) - C(25) - C(24) - C(23)	-179.4	C(25) - C(26) - C(27) - H(27)	179.4
C(26) - C(25) - C(24) - C(29)	-2.0	H(26) - C(26) - C(27) - C(28)	179.4
C(24) - C(25) - C(26) - H(26)	-178.1	H(26) - C(26) - C(27) - H(27)	-0.5
C(24) - C(25) - C(26) - C(27)	1.9	C(17) - C(18) - C(19) - C(20)	-1.9
C(30) - C(23) - C(24) - C(25)	-1.8	C(17) - C(18) - C(19) - H(19)	178.1
C(30) - C(23) - C(24) - C(29)	-179.4	H(18) - C(18) - C(19) - C(20)	178.1
C(30) - C(23) - C(22) - N(2)	180.0	H(18) - C(18) - C(19) - H(19)	-1.9
C(30) - C(23) - C(22) - H(22)	0.0	C(21) - C(20) - C(19) - C(18)	1.9
C(24) - C(23) - C(22) - N(2)	-0.4	C(21) - C(20) - C(19) - H(19)	-178.1
C(22) - C(23) - C(24) - C(25)	178.6	H(20) - C(20) - C(19) - C(18)	-178.1
C(22) - C(23) - C(24) - C(29)	1.0	H(20) - C(20) - C(19) - H(19)	1.9
C(24) - C(23) - C(22) - H(22)	179.6	C(1) - C(2) - C(3) - H(3)	-179.7
N(1) - C(1) - C(6) - H(6)	-1.9	C(1) - C(2) - C(3) - C(4)	0.3
N(1) - C(1) - C(6) - C(5)	178.1	H(2) - C(2) - C(3) - H(3)	0.3
N(1) - C(1) - C(2) - H(2)	2.6	H(2) - C(2) - C(3) - C(4)	-179.7
N(1) - C(1) - C(2) - C(3)	-177.4	C(6) - C(5) - C(4) - C(3)	1.2
C(2) - C(1) - C(6) - H(6)	-177.8	C(6) - C(5) - C(4) - H(4)	-178.8
C(6) - C(1) - C(2) - H(2)	178.7	H(5) - C(5) - C(4) - C(3)	-178.8
C(2) - C(1) - C(6) - C(5)	2.2	H(5) - C(5) - C(4) - H(4)	1.2
C(6) - C(1) - C(2) - C(3)	-1.3	C(2) - C(3) - C(4) - C(5)	-0.2
N(2) - C(29) - C(24) - C(25)	-179.3	C(2) - C(3) - C(4) - H(4)	179.8
N(2) - C(29) - C(24) - C(23)	-1.2	H(3) - C(3) - C(4) - C(5)	179.8
N(2) - C(29) - C(28) - H(28)	0.6	H(3) - C(3) - C(4) - H(4)	-0.2
N(2) - C(29) - C(28) - C(27)	-179.4		
C(28) - C(29) - C(24) - C(25)	0.7		
C(28) - C(29) - C(24) - C(23)	178.8		
C(24) - C(29) - C(28) - H(28)	-179.4		
C(24) - C(29) - C(28) - C(27)	0.6		
C(1) - C(6) - C(5) - H(5)	177.8		
C(1) - C(6) - C(5) - C(4)	-2.2		
H(6) - C(6) - C(5) - H(5)	-2.2		
H(6) - C(6) - C(5) - C(4)	177.8		
C(16) - C(21) - C(20) - H(20)	179.4		
C(16) - C(21) - C(20) - C(19)	-0.6		

### 120 Bileşiğine ait hidrojen bağı geometrisi (Å, °)

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
N1-H...O4	0.97	2.25	3.0690	141
N2-H...S <sup>i</sup>	0.86	2.82	3.414(5)	128
N3-H...O4 <sup>ii</sup>	0.86	1.99	2.832(4)	168

Simetri kodları: (i) : 1-x,1-y,-z; (ii): -x,1-y,-z



120 Bileşiğinin birim hücre örgüsü ve hidrojen bağıları.

## EK-29: 121 Bileşiminin X-Işını Kırınımı Verileri

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

Kristal bilgileri	
Formül ağırlığı / F(000)	538.6 / 564
Kristal sistemi / uzay grubu	triklinik / P-1
$a=11.4619(4)$ , Å	$\alpha=69.52(3)^\circ$
$b=11.5299(5)$ Å	$\beta=71.24(5)^\circ$
$c=11.6129(6)$ Å	$\gamma=79.68(3)^\circ$
Birim hücre hacmi / molekül sayısı	$V=1357.50(4)$ Å <sup>3</sup> / 2
$D_x$ (Mg/m <sup>3</sup> ) / $\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	1.32 / 0.162
Renk / biçim	renksiz / blok
Kristal boyutları (mm)	0.14 x 0.13 x 0.11
Veri toplama	
Rigaku R-Rapid-S Kırınım metre	w/2 $\theta$ taraması
$\theta_{\min} - \theta_{\max}$	2.3 - 26.4°
Soğurma düzeltmesi	multiscan
Ölçülen yansıma sayısı	29539
Bağımsız yansıma sayısı	5569
$h, k, l$ aralığı	$-14 \leq h \leq 14, -14 \leq k \leq 14, -14 \leq l \leq 14$
Geçirgenlik faktörü $T_{\min}, T_{\max}$ (%)	0.892, 0.942
$R_{\text{int}}$	0.094
Arıtım parametreleri	
Arıtımda kullanılan yansıma sayısı [ $I \geq 2\sigma(I)$ ]	3196
Arıtılan parametre sayısı	352
$R_1$ ve $wR_2$ değerleri	0.062, 0.132
$w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.253P)^2]$	$P=(F_o^2+2F_c^2)/3$
$S, (\Delta/\sigma)_{\max}$	1.026, 0.000
$\Delta\rho_{\max}, \Delta\rho_{\min}$ (e Å <sup>-3</sup> )	0.191, -0.189

121 Bileşiğine ait kesirsel atomik koordinatlar ve eşdeğer izotropik yerdeğiştirme parametreleri

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{\text{eq}}$ (Å <sup>2</sup> )
S(1)	0.10517(9)	0.08628(8)	0.79263(9)	0.07073
N(2)	0.2253(2)	0.2543(2)	0.8108(2)	0.04759
O(3)	0.5412(2)	0.4630(2)	0.7201(2)	0.06483
O(2)	0.2691(2)	0.2295(2)	1.0701(2)	0.07179
O(4)	0.2898(2)	0.6060(2)	0.5155(2)	0.06692
O(1)	0.2050(2)	0.4575(2)	0.4951(2)	0.07266
N(3)	0.4236(2)	0.3429(2)	0.9131(2)	0.05138

121 Bileşimine ait kesirsel atomik koordinatlar ve eşdeğer izotropik yerdeğiştirme parametreleri (Devam)

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{eq}(\text{Å}^2)$
N(4)	0.09503	0.13785	1.00059	0.06788
C(9)	0.1138(3)	0.4198(3)	0.9123(3)	0.05077
H(9A)	0.06363	0.36058	0.98574	0.06092
H(9B)	0.13029	0.48235	0.94208	0.06092
C(13)	0.3272(2)	0.4373(3)	0.7475(2)	0.04526
H(13)	0.29365	0.52380	0.73456	0.05431
N(1)	-0.0865(3)	0.5128(2)	0.6965(3)	0.07157
H(1)	-0.13441	0.49729	0.66078	0.08588
C(6)	0.0241(3)	0.6116(3)	0.7546(3)	0.05090
C(14)	0.3419(3)	0.4020(2)	0.6284(3)	0.04626
H(14)	0.42952	0.40223	0.58033	0.05551
C(12)	0.4455(3)	0.4189(3)	0.7853(3)	0.04851
C(24)	0.1443(3)	0.1628(3)	0.8728(3)	0.05599
C(10)	0.2375(3)	0.3517(3)	0.8604(3)	0.04611
C(15)	0.3045(3)	0.2676(3)	0.6791(3)	0.05046
H(15)	0.25454	0.25930	0.62827	0.06055
C(11)	0.3075(3)	0.2989(3)	0.9624(3)	0.05203
C(18)	0.4153(3)	0.1731(3)	0.6717(3)	0.06086
C(1)	-0.0568(3)	0.6277(3)	0.6803(3)	0.05944
C(8)	-0.0280(3)	0.4261(3)	0.7787(3)	0.06350
H(8)	-0.03440	0.34097	0.80439	0.07620
C(5)	0.0672(3)	0.7174(3)	0.7548(3)	0.06323
H(5)	0.12085	0.71033	0.80265	0.07588
C(25)	0.5161(3)	0.3024(3)	0.9820(3)	0.06012
C(7)	0.0407(3)	0.4813(3)	0.8176(3)	0.05038
C(16)	0.2688(3)	0.4897(3)	0.5401(3)	0.05422
C(4)	0.0290(3)	0.8324(3)	0.6830(3)	0.07478
H(4)	0.05751	0.90321	0.68273	0.08973
C(26)	0.6193(3)	0.2297(3)	0.9388(4)	0.07489
H(26)	0.63065	0.21084	0.86409	0.08986
C(30)	0.4970(4)	0.3331(3)	1.0906(3)	0.07701
H(30)	0.42819	0.38360	1.11777	0.09241
C(2)	-0.0953(3)	0.7438(3)	0.6079(3)	0.07386
H(2)	-0.14880	0.75204	0.55954	0.08862
C(23)	0.4504(3)	0.0958(3)	0.7774(4)	0.07625
H(23)	0.40520	0.09983	0.85846	0.09150
C(3)	-0.0520(4)	0.8446(3)	0.6105(4)	0.08151
H(3)	-0.07648	0.92345	0.56323	0.09782
C(29)	0.5855(5)	0.2855(4)	1.1600(4)	0.09639
H(29)	0.57459	0.30324	1.23516	0.11567
C(17)	0.2295(4)	0.6999(3)	0.4261(3)	0.08823
H(17C)	0.25440	0.68304	0.34594	0.13234
H(17B)	0.25304	0.78050	0.41263	0.13234



**121 Bileşiğine ait kesirsel atomik koordinatlar ve eşdeğer izotropik yerdeğiştirme parametreleri (Devam)**

Atom	x/a	y/b	z/c	$U_{eq}(\text{Å}^2)$
H(17A)	0.14146	0.69792	0.46095	0.13234
C(27)	0.7052(4)	0.1852(4)	1.0073(5)	0.09672
H(27)	0.77499	0.13639	0.97897	0.11606
C(21)	0.6188(5)	0.0043(5)	0.6474(8)	0.13165
H(21)	0.68673	-0.05311	0.63927	0.15799
C(22)	0.5529(4)	0.0118(4)	0.7640(6)	0.10543
H(22)	0.57626	-0.03981	0.83610	0.12651
C(20)	0.5861(5)	0.0808(6)	0.5414(6)	0.13664
H(20)	0.63199	0.07612	0.46073	0.16397
C(28)	0.6873(5)	0.2132(4)	1.1167(6)	0.10376
H(28)	0.74519	0.18272	1.16281	0.12451
C(19)	0.4841(4)	0.1658(4)	0.5539(4)	0.09963
H(19)	0.46247	0.21837	0.48119	0.11955
H(4NA)	0.03570	0.08000	1.03949	0.10(1)
H(4NB)	0.11980	0.17170	1.04930	0.11(1)

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

S(1) - C(24)	1.683(3)	N(2) - C(24)	1.372(4)
O(3) - C(12)	1.196(4)	O(2) - C(11)	1.212(4)
O(4) - C(16)	1.320(4)	O(1) - C(16)	1.194(4)
N(3) - C(12)	1.400(4)	N(3) - C(11)	1.380(4)
N(3) - C(25)	1.447(4)	N(4) - C(24)	1.351(4)
N(4) - H(4NA)	0.930	N(4) - H(4NB)	0.922
C(9) - H(9A)	0.970(3)	C(9) - H(9B)	0.970(3)
C(9) - C(7)	1.501(4)	C(13) - H(13)	0.980(3)
C(13) - C(14)	1.526(4)	C(13) - C(12)	1.513(4)
C(13) - C(10)	1.530(4)	N(1) - H(1)	0.860(3)
N(1) - C(1)	1.361(4)	N(1) - C(8)	1.364(5)
C(6) - C(1)	1.407(4)	C(6) - C(5)	1.396(4)
C(6) - C(7)	1.431(5)	C(14) - H(14)	0.980(3)
C(14) - C(15)	1.539(4)	C(14) - C(16)	1.516(5)
C(10) - C(11)	1.533(4)	C(15) - H(15)	0.980(3)
C(15) - C(18)	1.519(5)	C(18) - C(23)	1.374(6)
C(18) - C(19)	1.365(6)	C(1) - C(2)	1.391(5)
C(8) - H(8)	0.930(4)	C(8) - C(7)	1.356(4)
C(5) - H(5)	0.930(4)	C(5) - C(4)	1.377(5)
C(25) - C(26)	1.382(6)	C(25) - C(30)	1.367(5)
C(4) - H(4)	0.930(4)	C(4) - C(3)	1.401(6)
C(26) - H(26)	0.930(4)	C(26) - C(27)	1.380(6)
C(30) - H(30)	0.930(4)	C(30) - C(29)	1.413(7)
C(2) - H(2)	0.930(4)	C(2) - C(3)	1.357(5)

**121 Bileşiği için hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ uzunlukları (Å) (Devam)**

C(23) - H(23)	0.930(5)	C(23) - C(22)	1.387(6)
C(3) - H(3)	0.930(4)	C(29) - H(29)	0.930(5)
C(29) - C(28)	1.370(8)	C(17) - H(17C)	0.960(4)
C(17) - H(17B)	0.960(4)	C(17) - H(17A)	0.960(5)
C(27) - H(27)	0.930(5)	C(27) - C(28)	1.362(8)
C(21) - H(21)	0.930(6)	C(21) - C(22)	1.346(11)
C(21) - C(20)	1.361(10)	C(22) - H(22)	0.930(6)
C(20) - H(20)	0.930(7)	C(20) - C(19)	1.389(8)
C(28) - H(28)	0.930(6)	C(19) - H(19)	0.930(5)

**121 Bileşiği için hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları (°)**

C(12)-N(3)-C(11)	112.5(3)	C(12)-N(3)-C(25)	124.2(3)
C(11)-N(3)-C(25)	122.9(3)	C(24)-N(4)-H(4NA)	116.0(2)
C(24)-N(4)-H(4NB)	123.7(2)	H(4NA)-N(4)-H(4NB)	120.2
H(9A)-C(9)-H(9B)	107.5(3)	H(9A)-C(9)-C(7)	108.6(3)
H(9B)-C(9)-C(7)	108.6(3)	H(13)-C(13)-C(14)	109.6(3)
H(13)-C(13)-C(12)	109.6(3)	H(13)-C(13)-C(10)	109.6(3)
C(14)-C(13)-C(12)	114.0(3)	C(14)-C(13)-C(10)	108.0(3)
C(12)-C(13)-C(10)	105.9(3)	H(1)-N(1)-C(1)	125.5(3)
H(1)-N(1)-C(8)	125.5(3)	C(1)-N(1)-C(8)	109.0(3)
C(1)-C(6)-C(5)	118.1(3)	C(1)-C(6)-C(7)	107.3(3)
C(5)-C(6)-C(7)	134.6(3)	C(13)-C(14)-H(14)	108.2(3)
C(13)-C(14)-C(15)	105.3(3)	C(13)-C(14)-C(16)	113.8(3)
H(14)-C(14)-C(15)	108.2(3)	H(14)-C(14)-C(16)	108.2(3)
C(15)-C(14)-C(16)	112.9(3)	O(3)-C(12)-N(3)	124.9(3)
O(3)-C(12)-C(13)	126.9(3)	N(3)-C(12)-C(13)	108.1(3)
S(1)-C(24)-N(2)	121.4(3)	S(1)-C(24)-N(4)	121.0(2)
N(2)-C(24)-N(4)	117.6(3)	C(13)-C(10)-C(11)	103.7(3)
C(14)-C(15)-H(15)	108.8(3)	C(14)-C(15)-C(18)	112.6(3)
H(15)-C(15)-C(18)	108.8(3)	O(2)-C(11)-N(3)	124.2(3)
O(2)-C(11)-C(10)	126.5(3)	N(3)-C(11)-C(10)	109.3(3)
C(15)-C(18)-C(23)	123.3(3)	C(15)-C(18)-C(19)	118.2(4)
C(23)-C(18)-C(19)	118.5(4)	N(1)-C(1)-C(6)	107.3(3)
N(1)-C(1)-C(2)	130.0(3)	C(6)-C(1)-C(2)	122.8(3)
N(1)-C(8)-H(8)	124.7(4)	N(1)-C(8)-C(7)	110.6(3)
H(8)-C(8)-C(7)	124.7(4)	C(6)-C(5)-H(5)	120.5(4)
C(6)-C(5)-C(4)	119.1(3)	H(5)-C(5)-C(4)	120.5(4)
N(3)-C(25)-C(26)	118.9(3)	N(3)-C(25)-C(30)	119.2(3)
C(26)-C(25)-C(30)	121.9(4)	C(9)-C(7)-C(6)	126.7(3)
C(9)-C(7)-C(8)	127.4(3)	C(6)-C(7)-C(8)	105.8(3)
O(4)-C(16)-O(1)	124.7(3)	O(4)-C(16)-C(14)	110.6(3)
O(1)-C(16)-C(14)	124.6(3)	C(5)-C(4)-H(4)	119.4(4)
C(5)-C(4)-C(3)	121.1(4)	H(4)-C(4)-C(3)	119.4(4)
C(25)-C(26)-H(26)	120.3(4)	C(25)-C(26)-C(27)	119.4(4)
H(26)-C(26)-C(27)	120.3(4)	C(25)-C(30)-H(30)	121.2(4)

**121 Bileşiği için hidrojen atomu dışındaki atomlara ait bağ açıları (°) (Devam)**

C(25)-C(30)-C(29)	17.7(4)	H(30)-C(30)-C(29)	121.2(4)
C(1)-C(2)-H(2)	121.2(4)	C(1)-C(2)-C(3)	117.6(4)
H(2)-C(2)-C(3)	121.2(4)	C(18)-C(23)-H(23)	119.8(4)
C(18)-C(23)-C(22)	120.4(5)	H(23)-C(23)-C(22)	119.8(5)
C(4)-C(3)-C(2)	121.3(4)	C(4)-C(3)-H(3)	119.4(4)
C(2)-C(3)-H(3)	119.3(4)	C(30)-C(29)-H(29)	120.0(5)
C(30)-C(29)-C(28)	120.0(5)	H(29)-C(29)-C(28)	120.0(5)
H(17C)-C(17)-H(17B)	109.5(4)	H(17C)-C(17)-H(17A)	109.5(4)
H(17B)-C(17)-H(17A)	109.5(4)	C(26)-C(27)-H(27)	120.1(5)
C(26)-C(27)-C(28)	119.7(4)	H(27)-C(27)-C(28)	120.1(5)
H(21)-C(21)-C(22)	120.0(8)	H(21)-C(21)-C(20)	120.0(8)
C(22)-C(21)-C(20)	120.0(5)	C(23)-C(22)-C(21)	120.5(6)
C(23)-C(22)-H(22)	119.8(6)	C(21)-C(22)-H(22)	119.8(5)
C(21)-C(20)-H(20)	120.1(6)	C(21)-C(20)-C(19)	119.9(6)
H(20)-C(20)-C(19)	120.1(6)	C(29)-C(28)-C(27)	121.2(5)
C(29)-C(28)-H(28)	119.4(6)	C(27)-C(28)-H(28)	119.4(5)
C(18)-C(19)-C(20)	120.8(5)	C(18)-C(19)-H(19)	119.6(5)
C(20)-C(19)-H(19)	119.6(5)		

**121 Bileşiği için Torsiyon açıları**

C(11) - N(3) - C(12) - O(3)	-176.2	C(14) - C(13) - C(12) - O(3)	56.4
C(12) - N(3) - C(11) - O(2)	178.4	C(14) - C(13) - C(12) - N(3)	-125.3
C(11) - N(3) - C(12) - C(13)	5.4	C(12) - C(13) - C(14) - H(14)	-20.2
C(12) - N(3) - C(11) - C(10)	-1.7	C(12) - C(13) - C(14) - C(15)	95.3
C(25) - N(3) - C(12) - O(3)	-3.2	C(12) - C(13) - C(14) - C(16)	-140.5
C(25) - N(3) - C(12) - C(13)	178.5	C(10) - C(13) - C(14) - H(14)	-137.5
C(12) - N(3) - C(25) - C(26)	-62.0	C(10) - C(13) - C(14) - C(15)	-22.0
C(12) - N(3) - C(25) - C(30)	120.4	C(14) - C(13) - C(10) - C(11)	128.0
C(25) - N(3) - C(11) - O(2)	5.3	C(10) - C(13) - C(14) - C(16)	102.2
C(25) - N(3) - C(11) - C(10)	-174.9	C(10) - C(13) - C(12) - O(3)	174.9
C(11) - N(3) - C(25) - C(26)	110.4	C(10) - C(13) - C(12) - N(3)	-6.8
C(11) - N(3) - C(25) - C(30)	-67.2	C(12) - C(13) - C(10) - C(11)	5.5
H(4NA)- N(4) - C(24) - S(1)	-3.5	H(1) - N(1) - C(1) - C(6)	-179.5
H(4NA)- N(4) - C(24) - N(2)	175.3	H(1) - N(1) - C(1) - C(2)	1.3
H(4NB)- N(4) - C(24) - S(1)	173.5	H(1) - N(1) - C(8) - H(8)	-0.1
H(4NB)- N(4) - C(24) - N(2)	-7.7	H(1) - N(1) - C(8) - C(7)	179.9
H(9A) - C(9) - C(7) - C(6)	131.7	C(8) - N(1) - C(1) - C(6)	0.5
H(9A) - C(9) - C(7) - C(8)	-44.8	C(1) - N(1) - C(8) - H(8)	179.9
H(9B) - C(9) - C(7) - C(6)	15.1	C(1) - N(1) - C(8) - C(7)	-0.1
H(9B) - C(9) - C(7) - C(8)	-161.4	C(8) - N(1) - C(1) - C(2)	-178.7
H(13) - C(13) - C(14) - H(14)	103.1	C(5) - C(6) - C(1) - N(1)	-179.4
H(13) - C(13) - C(14) - C(15)	-141.4	C(1) - C(6) - C(5) - H(5)	-179.9
H(13) - C(13) - C(14) - C(16)	-17.2	C(1) - C(6) - C(5) - C(4)	0.1
H(13) - C(13) - C(12) - O(3)	-66.9	C(5) - C(6) - C(1) - C(2)	-0.1
H(13) - C(13) - C(12) - N(3)	111.4	C(1) - C(6) - C(7) - C(9)	-176.5
H(13) - C(13) - C(10) - C(11)	-112.7	C(7) - C(6) - C(1) - N(1)	-0.6

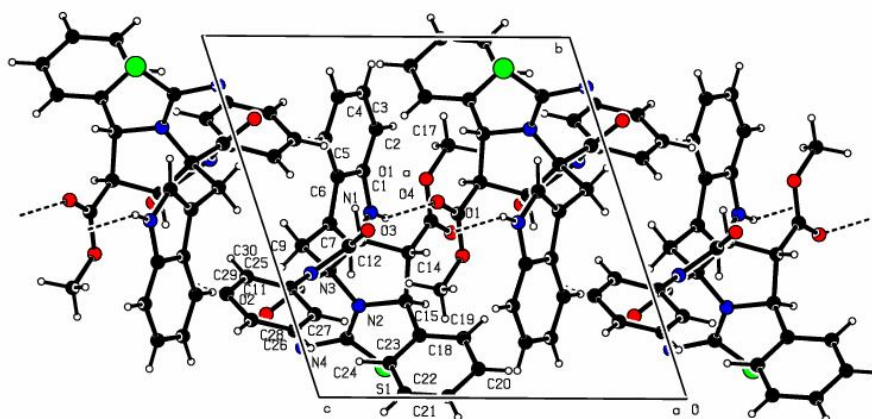
121 Bileşiği için *Torsiyon açıları* (Devam)

C(1) - C(6) - C(7) - C(8)	0.5	N(3) - C(25) - C(30) - H(30)	-3.9
C(7) - C(6) - C(1) - C(2)	178.7	N(3) - C(25) - C(30) - C(29)	176.1
C(5) - C(6) - C(7) - C(9)	1.9	C(30) - C(25) - C(26) - H(26)	-179.3
C(5) - C(6) - C(7) - C(8)	179.0	C(26) - C(25) - C(30) - H(30)	178.6
C(7) - C(6) - C(5) - H(5)	1.7	C(26) - C(25) - C(30) - C(29)	-1.4
C(7) - C(6) - C(5) - C(4)	-178.3	C(30) - C(25) - C(26) - C(27)	0.7
C(13) - C(14) - C(15) - H(15)	138.6	C(5) - C(4) - C(3) - C(2)	-0.2
C(13) - C(14) - C(15) - C(18)	-100.7	C(5) - C(4) - C(3) - H(3)	179.7
C(13) - C(14) - C(16) - O(4)	50.1	H(4) - C(4) - C(3) - C(2)	179.8
C(13) - C(14) - C(16) - O(1)	-132.5	H(4) - C(4) - C(3) - H(3)	-0.3
H(14) - C(14) - C(15) - H(15)	-105.9	C(25) - C(26) - C(27) - H(27)	-179.8
H(14) - C(14) - C(15) - C(18)	14.8	C(25) - C(26) - C(27) - C(28)	0.2
H(14) - C(14) - C(16) - O(4)	-70.2	H(26) - C(26) - C(27) - H(27)	0.2
H(14) - C(14) - C(16) - O(1)	107.1	H(26) - C(26) - C(27) - C(28)	-179.8
C(15) - C(14) - C(16) - O(4)	170.1	C(25) - C(30) - C(29) - H(29)	-178.8
C(15) - C(14) - C(16) - O(1)	-12.6	C(25) - C(30) - C(29) - C(28)	1.2
C(16) - C(14) - C(15) - H(15)	13.9	H(30) - C(30) - C(29) - H(29)	1.2
C(16) - C(14) - C(15) - C(18)	134.6	H(30) - C(30) - C(29) - C(28)	-178.8
C(13) - C(10) - C(11) - O(2)	177.2	C(1) - C(2) - C(3) - C(4)	0.2
C(13) - C(10) - C(11) - N(3)	-2.6	C(1) - C(2) - C(3) - H(3)	-179.8
C(14) - C(15) - C(18) - C(23)	107.8	H(2) - C(2) - C(3) - C(4)	-179.8
C(14) - C(15) - C(18) - C(19)	-71.4	H(2) - C(2) - C(3) - H(3)	0.2
H(15) - C(15) - C(18) - C(23)	-131.5	C(18) - C(23) - C(22) - C(21)	-0.4
H(15) - C(15) - C(18) - C(19)	49.3	C(18) - C(23) - C(22) - H(22)	179.6
C(15) - C(18) - C(23) - H(23)	0.2	H(23) - C(23) - C(22) - C(21)	179.6
C(15) - C(18) - C(23) - C(22)	-179.8	H(23) - C(23) - C(22) - H(22)	-0.4
C(15) - C(18) - C(19) - C(20)	-179.7	C(30) - C(29) - C(28) - C(27)	-0.4
C(15) - C(18) - C(19) - H(19)	0.3	C(30) - C(29) - C(28) - H(28)	179.6
C(19) - C(18) - C(23) - H(23)	179.4	H(29) - C(29) - C(28) - C(27)	179.6
C(19) - C(18) - C(23) - C(22)	-0.6	H(29) - C(29) - C(28) - H(28)	-0.4
C(23) - C(18) - C(19) - C(20)	1.1	C(26) - C(27) - C(28) - C(29)	-0.3
C(23) - C(18) - C(19) - H(19)	-178.9	C(26) - C(27) - C(28) - H(28)	179.7
N(1) - C(1) - C(2) - H(2)	-1.0	H(27) - C(27) - C(28) - C(29)	179.7
N(1) - C(1) - C(2) - C(3)	179.0	H(27) - C(27) - C(28) - H(28)	-0.3
C(6) - C(1) - C(2) - H(2)	179.9	H(21) - C(21) - C(22) - C(23)	-179.1
C(6) - C(1) - C(2) - C(3)	0.0	H(21) - C(21) - C(22) - H(22)	0.9
N(1) - C(8) - C(7) - C(9)	176.8	H(21) - C(21) - C(20) - H(20)	-0.5
N(1) - C(8) - C(7) - C(6)	-0.3	H(21) - C(21) - C(20) - C(19)	179.5
H(8) - C(8) - C(7) - C(9)	-3.2	C(20) - C(21) - C(22) - C(23)	0.9
H(8) - C(8) - C(7) - C(6)	179.7	C(20) - C(21) - C(22) - H(22)	-179.1
C(6) - C(5) - C(4) - H(4)	-179.9	C(22) - C(21) - C(20) - H(20)	179.5
C(6) - C(5) - C(4) - C(3)	0.1	C(22) - C(21) - C(20) - C(19)	-0.5
H(5) - C(5) - C(4) - H(4)	0.1	C(21) - C(20) - C(19) - C(18)	-0.5
H(5) - C(5) - C(4) - C(3)	-179.9	C(21) - C(20) - C(19) - H(19)	179.5
N(3) - C(25) - C(26) - H(26)	3.2	H(20) - C(20) - C(19) - C(18)	179.5
N(3) - C(25) - C(26) - C(27)	-176.8	H(20) - C(20) - C(19) - H(19)	-0.5

121 Bileşiğine ait hidrojen bağı geometrisi (Å, °)

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$\angle(D-H \cdots A)$
N1 --H1 ..O1 <sup>i</sup>	0.86	2.08	2.856(4)	149
N4 --H4NA ..S1 <sup>ii</sup>	0.93	2.56	3.4564	162

Simetri kodları: (i)  $-x, 1-y, 1-z$ ; (ii)  $-x, -y, 2-z$ .



121 Bileşiğinin birim hücre örgüsü ve hidrojen bağları.

## ÖZGEÇMİŞ

Yahya NURAL 01 Ekim 1979 tarihinde Hatay'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Hatay'da tamamladı. 2003 yılında Akdeniz Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'nde lisans eğitimini tamamladıktan sonra, aynı yıl Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Eczacılık Bilimleri Bölümü, Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı. 2006 Yılında yüksek lisans eğitimini tamamlayan Yahya NURAL, aynı yıl Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Doktora eğitimi sırasında ERASMUS Programı kapsamında 24.08.2007 - 02.02.2008 tarihleri arasında ERASMUS Student olarak Belçika, Gent Üniversitesinde eğitime devam eden Yahya NURAL, halen Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Analitik Kimya Anabilim Dalı'nda lisansüstü eğitime devam etmektedir.