

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

**SÜBSTİTÜE GRUP BULUNDURAN YENİ  
AMİNOKARBOTİYOL PİROLİDİN  
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ,  
KARAKTERİZASYONU VE  
BİYOAKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Tuncay İNCE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. H.Ali DÖNDAŞ

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
BAP-SBE TEB(Tİ) 2007-1 YL nolu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No:.....

MERSİN – 2009

## Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Analitik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “Süstitüe Grup Bulunduran Yeni Aminokarbotiyol Piroolidin Bileşiklerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyoaktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 26/02/2009

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

Doç. Dr. Mehmet S. SERİN  
Mersin Üniversitesi  
Jüri Üyesi

Yrd. Doç. Dr. F. Nazlı DİNÇER KAYA  
Mersin Üniversitesi  
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun ..... tarih ve ..... sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü  
İmza mühür

## TEŞEKKÜR

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

Ayrıca antimikrobiyal aktivite testlerinin yapılmasında ve değerlendirilmesinde bana yardımcı olan değerli hocam Doç. Dr. M. Sami SERİN, Dr. Aylin DÖĞEN ve Serpil POLAT'a, deneysel çalışmalarım sırasında yakın ilgisini gördüğüm arkadaşım Arş. Gör. Yahya NURAL'a teşekkürlerimi sunarım.

Manevi desteklerinden yararlandığım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. F. Nazlı DİNÇER KAYA'ya teşekkürlerimi sunarım.

<sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, Kütle spektrumu ve elementel analizlerin yapılmasındaki katkılarından dolayı İnönü Üniversitesi Araştırma Merkez Laboratuvarı'na, X-Işınları kırınımı analizlerinin alınmasındaki yardımlarından ötürü Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Ertan ŞAHİN'e teşekkür ederim.

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

Ayrıca tezimin araştırma projesi olarak desteklenmesini sağlayan Mersin Üniversitesi Araştırma Fonu'na (BAP-SBE TEB(Tİ) 2007-1 YL) teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	x
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
<b>1.GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİ.....</b>	<b>3</b>
2.1. Pirolidin, Aminokarbotiyol veya Tiyoüre Grubu Bulunduran Biyoaktif Bileşikler .....	3
2.1.1. Pirolidin Grubu Bulunduran Biyoaktif Bileşikler .....	3
2.1.2 Aminokarbotiyol Grubu Bulunduran Biyoaktif Bileşikler .....	8
2.2. Pirolidin veya Aminokarbotiyol Grubu Bulunduran Bazı Bileşiklerin Sentezi ..9	
2.2.1. Pirolidin Grubu Bulunduran Bazı Bileşiklerin Sentezi .....	9
2.2.2. Aminokarbotiyol Grubu Bulunduran Bazı Bileşiklerin Sentezi .....	13
2.3. Bakteriler .....	17
2.4. Antibakteriyal İlaçlar .....	17
2.5. Mantarlar (Fungi) .....	18
2.6. Antifungal İlaçlar .....	18
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>19</b>
3.1 Gereç .....	19
3.1.1 Kullanılan Kimyasallar.....	19
3.1.2 Sentezlenen Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılmasında Kullanılan Analitik Cihazlar .....	21

3.2 Yöntem .....	<b>22</b>
3.2.1. Pirolidin Bileşiklerinin Sentezi 25 a-f .....	<b>22</b>
3.2.2. Sübstitüe Benzoilzotiyosiyanatların Eldesi 26 b-d .....	<b>22</b>
3.2.3. Sübstitüe Grup Bulunduran Yeni Arilaminokarbotiyol Pirolidin Bileşiklerinin Sentezi (KP <sup>1</sup> -KP <sup>7</sup> ).....	<b>23</b>
3.2.4. Yapı Aydınlatmada Kullanılan Analitik Teknikler.....	<b>25</b>
3.2.5. Antibakteriyal ve Antifungal Testler .....	<b>25</b>
3.2.5.1. Besiyeri ve Mikroorganizma Süspansiyonların Hazırlanması.....	<b>25</b>
3.2.5.2. Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) Tayini .....	<b>26</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>27</b>
4.1. Pirolidin Bileşiklerinin 25 a-f <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, MS ve FT- IR Spektrum Verileri .....	<b>27</b>
4.1.1. 2-Fenil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester 25 a .....	<b>27</b>
4.1.2. 2-Metil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetilester 25 b .....	<b>28</b>
4.1.3. 2-Fenil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester 25 c .....	<b>28</b>
4.1.4. 2-Benzil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetilester 25 d .....	<b>29</b>
4.1.5. 2,5-Difenilpirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester 25 e .....	<b>29</b>
4.1.6. 2-Fenil-5-(4-klorfenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester 25 f .....	<b>30</b>
4.2. Sübstitüe Grup Bulunduran Yeni Arilaminokarbotiyol Pirolidin Bileşiklerinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, MS, FT- IR ve Elementel Analiz Verileri (KP <sup>1</sup> -KP <sup>7</sup> ) .....	<b>30</b>
4.2.1. 1-Benzoilaminokarbotiyol-2-fenil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4- dikarboksilik asit dimetil ester (KP <sup>1</sup> ) .....	<b>30</b>
4.2.2. 1-Benzoilaminokarbotiyol-2-metil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4- dikarboksilik asit dimetil ester (KP <sup>2</sup> ) .....	<b>31</b>
4.2.3. 1-Benzoilaminokarbotiyol-2-fenil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4- dikarboksilik asit dimetil ester (KP <sup>3</sup> ) .....	<b>32</b>

4.2.4. 1-Benzoilaminokarbotiyol-2-benzil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP <sup>4</sup> ) .....	33
4.2.5. 1-(3-Klorobenzoilaminokarbotiyol)-2,5-difenilpirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP <sup>5</sup> ) .....	34
4.2.6. 1-(2,4-Diklorbenzoilaminokarbotiyol)-2-fenil-5-(4-klorfenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP <sup>6</sup> ) .....	35
4.2.7. 1-(4-Metoksibenzoilaminokarbotiyol)-2-fenil-5-(4-klorfenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP <sup>7</sup> ) .....	36
4.3. Biyoaktivite (Antibakteriyal/Antifungal) Test Sonuçları.....	37
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>40</b>
5.1. Pirolidin Bileşikleri 25 a-f .....	40
5.2. Sübstitüe Grup Bulunduran Yeni Arilaminokarbotiyol Pirolidin Bileşikleri (KP <sup>1</sup> - KP <sup>7</sup> ) .....	40
5.2.1. 1-Benzoilaminokarbotiyol-2-fenil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP <sup>1</sup> ).....	41
5.2.2. 1-Benzoilaminokarbotiyol-2-metil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP <sup>2</sup> ) .....	42
5.2.3. 1-Benzoilaminokarbotiyol-2-fenil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP <sup>3</sup> ) .....	43
5.2.4. 1-Benzoilaminokarbotiyol-2-benzil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP <sup>4</sup> ) .....	45
5.2.5. 1-(3-Klorobenzoilaminokarbotiyol)-2,5-difenilpirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP <sup>5</sup> ) .....	46
5.2.6. 1-(2,4-Diklorbenzoilaminokarbotiyol)-2-fenil-5-(4-klorfenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP <sup>6</sup> ).....	47
5.2.7. 1-(4-Metoksibenzoilaminokarbotiyol)-2-fenil-5-(4-klorfenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP <sup>7</sup> ).....	49
5.3. Biyoaktivite (Antibakteriyal/Antifungal) Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi .....	50

<b>6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....</b>	<b>52</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>54</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>61</b>
EK-1: 25 a-f Bileşiklerinin <sup>1</sup> H-NMR , <sup>13</sup> C-NMR , Kütle ve IR Spektrumları ....	<b>62</b>
EK-2: KP <sup>1</sup> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve Kütle Spektrumları .....	<b>72</b>
EK-3: KP <sup>2</sup> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve Kütle Spektrumları .....	<b>74</b>
EK-4: KP <sup>3</sup> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve Kütle Spektrumları ....	<b>76</b>
EK-5: KP <sup>4</sup> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve Kütle Spektrumları ....	<b>78</b>
EK-6: KP <sup>5</sup> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve Kütle Spektrumları .....	<b>80</b>
EK-7: KP <sup>6</sup> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve Kütle Spektrumları .....	<b>82</b>
EK-8: KP <sup>7</sup> Bileşiğinin <sup>1</sup> H-NMR, <sup>13</sup> C-NMR, FT-IR ve Kütle Spektrumları .....	<b>84</b>
EK-9: KP <sup>5</sup> Bileşiğinin X-Işını Kırınımı Verileri.....	<b>86</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>88</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.2.1.1. Dimetil 2-(3'-indolilmetil)-c-5-arilpirolidin-r-2-,c-4-dikarboksilat bileşiğinin sentezi.....	10
Şekil 2.2.1.2. Altı üyeli enaminlerden pirolidin türevi bileşiklerin sentezi.....	10
Şekil 2.2.1.3. Aziridinlerden 3-bromopirolidin türevi bileşiklerin sentezi.....	11
Şekil 2.2.1.4. 2-(1-Adamantil)-2-metil-pirolidin bileşiğinin sentezi.....	11
Şekil 2.2.1.5. 3-(tert-Bütildifenilsiloksimetil)-1-(4-metoksifenil)-2-(3-hidroksipropil) pirolidin bileşiğinin sentezi.....	12
Şekil 2.2.1.6. (S)-Metil-1-[(S)-3-(Benziloksi)-2-hidroksipropil]pirolidin-2-karboksilat bileşiğinin sentezi.....	12
Şekil 2.2.1.7. 3-Süstitüe pirolidin türevi bileşiklerin sentezi.....	13
Şekil 2.2.2.1. Siklohekzenil tiyoüre türevi bileşiklerin sentezi.....	13
Şekil 2.2.2.2. 1,3-Disubstitüe alifatik veya aromatik tiyoüre bileşiklerinin sentezi....	14
Şekil 2.2.2.3. Benzoilaminokarbotiyol pirolidin bileşiklerinin sentezi.....	14
Şekil 2.2.2.4. Bisiklik benzoilaminokarbotiyol pirolidin bileşiklerinin sentezi.....	15



Şekil 2.2.2.5. Potansiyel antiviral/anti-HIV ve anti-tüberküloz aktiviteye sahip tiyoüre bileşiklerinin sentezi.....	15
Şekil 2.2.2.6. N-(2-metilbenzoil)-N'-(4-nitrofenil)tiyoüre bileşiğinin sentezi.....	16
Şekil 2.2.2.7. Çitosanın açıl tiyoüre türevlerinin sentezi.....	17
Şekil 3.2.3. Aminokarbotiyol Prolidin Bileşiklerinin Sentezi ( <b>KP<sup>1</sup>-KP<sup>7</sup></b> ) .....	24
Şekil 3.2.4. ( <b>KP<sup>5</sup></b> ) bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı yapısı .....	24
Şekil 6. Arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerinin olası tepkimeleri .....	53

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

**ATCC:** Amerika tipi kültür koleksiyonu (American Type Culture Collection)

**CDCl<sub>3</sub>:** Döterokloroform

**DCM:** Diklormetan

**E.N:** Erime noktası

**ES:** Elektron Sprey

**IR:** İnfrared Spektroskopisi

**MS:** Kütle Spektrometresi

**MİK:** Minimum İnhibitör Konsantrasyonu

**scCO<sub>2</sub>:** Süper kritik karbondioksit

**TLC:** İnce tabaka Kromatografisi (Thin Layer Chromotography)

**NMR:** Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi

**s:** singlet

**d:** Dublet

**dd:** Dubletin dubleti

**q:** Kuartet

**t:** Triplet

**m:** Multiplet

**brs:** Broad singlet

**KP<sup>1</sup>:** 1-benzoilaminokarbotiyol-2-fenil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester

**KP<sup>2</sup>:** 1-benzoilaminokarbotiyol-2-metil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester

**KP<sup>3</sup>:** 1-benzoilaminokarbotiyol-2-fenil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester

**KP<sup>4</sup>:** 1-benzoilaminokarbotiyol-2-benzil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester

**KP<sup>5</sup>**: 1-(3-klorbenzoilaminokarbotiyol)-2,5-difenilpirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester

**KP<sup>6</sup>**: 1-(2,4-diklorbenzoilaminokarbotiyol)-2-fenil-5-(4-klorfenil)pirolidin- 2,4-dikarboksilik asit dimetil ester

**KP<sup>7</sup>**: 1-(4-metoksibenzoilaminokarbotiyol)-2-fenil-5-(4-klorfenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester

## ÖZET

### Sübstitüe Grup Bulunduran Yeni Aminokarbotiyol Piroolidin Bileşiklerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyoaktivitelerinin İncelenmesi

Bu çalışmada, pirolidin türevi bileşiklerin çeşitli sübstitüe benzoilzotiyosiyanat bileşikleri ile tepkimesi sonucu yeni polisübstitüe aminokarbotiyol pirolidin türevi bileşikler sentezlenerek, antibakteriyel ve antifungal özellikleri incelendi.

Arilaminokarbotiyol pirolidin türevi olarak; 1-benzoilaminokarbotiyol-2-fenil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>1</sup>), 1-benzoilaminokarbotiyol-2-metil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>2</sup>), 1-benzoilaminokarbotiyol-2-fenil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>3</sup>), 1-benzoilaminokarbotiyol-2-benzil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>4</sup>), 1-(3-klorobenzoilaminokarbotiyol)-2,5-difenilpirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>5</sup>), 1-(2,4-diklorbenzoilaminokarbotiyol)-2-fenil-5-(4-klorfenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>6</sup>) ve 1-(4-metoksibenzoilaminokarbotiyol)-2-fenil-5-(4-klorfenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>7</sup>) bileşikleri elde edildi.

Elde edilen yeni bileşiklerin yapıları, NMR (Nükleer Magnetik Rezonans), FT-IR (Fourier Dönüşümlü İnfrared) spektroskopisi, MS(Kütle Spektrometresi) ve elementel analiz teknikleriyle aydınlatıldı. Bu bileşiklerden 1-(3-klorobenzoilaminokarbotiyol)-2,5-difenilpirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>5</sup>) bileşiğinin yapısı ve stereokimyası tek kristal X-ışını kırınımı tekniğiyle aydınlatıldı.

Sentezlenen yeni aminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerin *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Escherichia coli* (ATCC 25923), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25813) ve *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853) gibi çeşitli Gram(+) ve Gram(-) bakteriler ile antibakteriyel; *Candida glabrata* (ATCC 4322) ve *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) gibi mayalar ile de antifungal aktiviteleri incelendi.

**Anahtar Kelimeler:** Aminokarbotiyol, pirolidin, tiyoüre, antibakteriyel aktivite ve antifungal aktivite.

## ABSTRACT

### Synthesis, Characterization and Bioactivity Evaluation of Substituted Novel Aminocarbothioyl Pyrrolidine Compounds

In this study, some novel highly substituted aminocarbothioyl pyrrolidine derivatives were prepared from various substituted pyrrolidine and benzoylisothiocyanate and screened for their antibacterial and antifungal activity.

As the novel arylaminocarbothioyl pyrrolidines, 1-benzoylaminothioyl-2-phenyl-5-(2-naphthyl)pyrrolidine-2,4-dicarboxylic acid dimethyl ester (KP<sup>1</sup>), 1-benzoylaminothioyl-2-methyl-5-(2-naphthyl)pyrrolidine-2,4-dicarboxylic acid dimethyl ester (KP<sup>2</sup>), 1-benzoylaminothioyl-2-phenyl-5-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2,4-dicarboxylic acid dimethyl ester (KP<sup>3</sup>), 1-benzoylaminothioyl-2-benzyl-5-(4-methoxyphenyl)pyrrolidine-2,4-dicarboxylic acid dimethyl ester (KP<sup>4</sup>), 1-(3-chlorobenzoylaminothioyl)-2,5-diphenylpyrrolidine-2,4-dicarboxylic acid dimethyl ester (KP<sup>5</sup>), 1-(2,4-dichlorobenzoylaminothioyl)-2-phenyl-5-(4-chlorophenyl)pyrrolidine-2,4-dicarboxylic acid dimethyl ester (KP<sup>6</sup>) and 1-(4-methoxybenzoylaminothioyl)-2-phenyl-5-(4-chlorophenyl)pyrrolidine-2,4-dicarboxylic acid dimethyl ester (KP<sup>7</sup>) were reported.

The prepared novel compounds were characterized by <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR, MS and micro analyses. The structure and stereochemistry of 1-(3-chlorobenzoylaminothioyl)-2,5-diphenylpyrrolidine-2,4-dicarboxylic acid dimethyl ester (KP<sup>5</sup>) was also confirmed by X-Ray single crystal structure analysis.

The synthesized novel highly substituted aminocarbothioyl pyrrolidine compounds were tested against the Gram (+) and Gram (-) bacteria such as *Bacillus subtilis* (ATCC 29212), *Escherichia coli* (ATCC 25923), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25813) and *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853) and the yeasts such as *Candida glabrata* (ATCC 4322) and *Candida parapsilosis* (ATCC 22019).

**Keywords:** Aminocarbothioyl, pyrrolidine, thiourea, antibacterial activity and antifungal activity.

# 1. GİRİŞ

Yapılarında pirolidin halkası bulunduran alkaloid veya alkaloid türevi bileşiklerin biyoaktif özellik gösterdikleri literatürde bilinmektedir (1,2). Pirolidin türevi bazı bileşiklerin antiviral (3) ve lokal anestetik (4) aktivitelerinin yanı sıra potansiyel antilökemik ve antikonvulsant ajanlar (5) olarak da kullanmalarından dolayı bu tip bileşiklere ilgi daha da artmıştır (5-7).

Bazı aminokarbotiyol grubu bulunduran bileşiklerin ve metal komplekslerinin, antifungal (8-13), antitümör (14,15), antifolik (16) ve antibakteriyal (17-19) gibi birçok biyoaktivite gösterdikleri de literatürde bilinmektedir. Bu tip bileşiklerin Gram pozitif *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* ve *Micrococcus luteus*, Gram negatif *Serratia species*, *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* (18,19) bakterilerine karşı antibakteriyal, Hepatit C virüsü (HCV) *proteaz* inhibitörleri (20) ve bazı diğer biyolojik aktivitelerinin (21-23) olduğu da bilinmektedir. Bununla birlikte karbotiyol grubu bulunduran bazı ligandların çeşitli geçiş elemetlerinin ayrılmasında, tanınmasında ve seçici ekstraksiyonunda da kullanıldığı literatürden bilinmektedir (23-31).

Son yıllarda aminokarbotiyol gruplarının bir veya daha fazla peptit bağları ile yer değiştirmesi sonucu oluşan tiyopeptit gruplarına karşı ilgi de artmıştır. Tiyopeptit gruplarının enzimatik degradasyonlarında, tiyoamid bağları amid bağlarına göre daha kararlı olmakla birlikte (24-31), bu modifiye peptitler *in vivo* olarak nöroefektörler ve immünomodülatörler olarak aktivite göstermektedir (32,33).

Grigg ve çalışma arkadaşları amin ve  $\alpha$ -aminoasit esterlerinden çıkararak termal veya metal katalizörlü imin-azometin yilür 1,3-dipolar halkalı katılma reaksiyonları sonucu rejio ve stereo seçici (34-43) olarak yüksek verimle pirolidin halkası bulunduran bileşikler eldesi için yeni yöntem geliştirdiler. Daha sonra geliştirdikleri bu yöntemle MK-329 (devazepid ya da L-364,718) (38) ile ilgili spirobenzodiazepenler, nikkomisin analogları (40), peptidomimetikler (36), pirolidin  $\beta$ -laktam analogları (41) ile fused ve köprülü halka bulunduran pirolidin bileşikleri (38-43) sentezleyip yapılarını aydınlattılar. Bununla birlikte potansiyel biyoaktif arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerin sentezine yönelik bir çalışmada yapılmıştır (17,44).

Bu çalışmada, çalışma grubumuzun önceki çalışmalarının devamı olarak, sübstitüe gruplar bulunduran yeni aminokarbotiyol pirolidin türevi bileşikler sentezleyip, yapılarının aydınlatılması ve antibakteriyal/antifungal özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

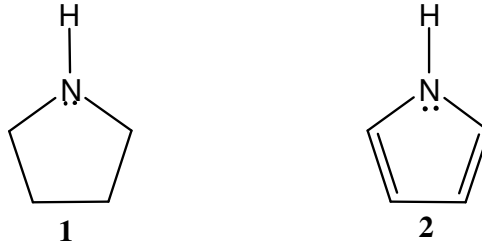
Bunun için önce, çeşitli iminlerin literatürde belirtildiği gibi farklı dipolarofillerle azometin yilür 1,3-dipolar halkalı katılma tepkimesi sonucu pirolidin halkası bulunduran bileşikler sentezlenerek, bunların çeşitli sübstitüe benzoilizotiyosiyanat bileşikleri ile tepkimesi sonucu potansiyel biyoaktif yeni aminokarbotiyol pirolidin bileşiklerini elde etmektir. Sentezlenen yeni bileşikler tek kristal X-ışını kırınımı yöntemi (X-Ray), Nükleer Magnetik Rezonans spektroskopisi ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ ), Fourier Dönüşümlü İnfrared spektroskopisi (FT-IR), Kütle Spektrometrisi (MS) ve elementel analiz gibi analitik teknikler kullanılarak yapılarının aydınlatılması amaçlanmıştır. Karakterize edilen aminokarbotiyol pirolidin türevi yeni bileşiklerin; *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Escherichia coli* (ATCC 25923), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25813) ve *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853) bakterilerine karşı antibakteriyal aktiviteleri, *Candida glabrata* (ATCC 4322) ve *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) mayalarına karşı ise antifungal aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİ

### 2.1. Pirolidin veya Aminokarbotiyol Grubu Bulunduran Biyoaktif Bileşikler:

#### 2.1.1. Pirolidin Grubu Bulunduran Biyoaktif Bileşikler:

Heterosiklik bir organik bileşik olan pirolidin **1** C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N formülünde ve beş üyeli sekonder bir amin olup, lewis bazı özelliği göstermektedir (45). Tetrahidropirol olarak da bilinen pirolidin, pirol **2** bileşiğinin hidrojenle doyurulmuş halidir (46). Pirolidin bileşiğine farklı sübstitüentlerin bağlanması ile dört asimetrik karbon içerebilmesi ve bu sübstitüentlerin değiştirilebilir olmaları bu yapıyı önemli kılmaktadır (35,47).

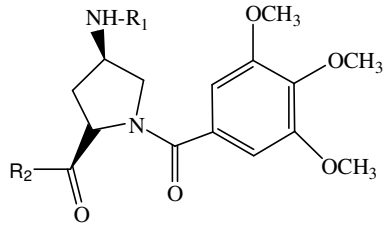


Bitkilere yeşil rengi veren klorofil pigmenti, vitamin B<sub>12</sub> gibi doğal bileşiklerin ve biyoaktif özellik gösteren bazı bileşiklerin yapılarında bulunan pirolidin halkası (48,49), farmasötik öneme sahip bazı alkaloidlerin (1,2) yapısında da bulunduğu literatürde yer almaktadır. Pirolidin halkası bulunduran birçok bileşik, antiviral (3,50-52), antitümöral (53-55), analjezik (56), anestezik (4), antifungal (8,40), antibakteriyal (8,57,58), insektisidal, antihelmintik (59) ve antidepresan (60) etki gibi farklı birçok

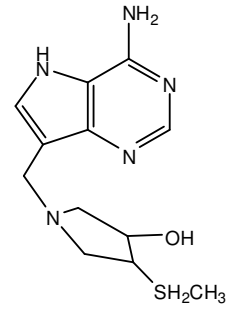




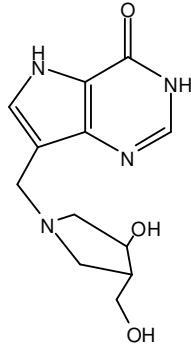
deoksi-1'-(9-metilen)-immüsilin-A (MT-DADMe-ImmA) **7** bileşiğinin de, yapısında pirolidin halkası bulunmakta olup, baş ve boyun tümörlerine karşı etkili olduğu bilinmektedir (54). Ayrıca 5'-deaza-1'-aza-2'-deoksi-1'-(9-metilen)-immüsilin-H (DADMe-ImmH) **8** ve RCAI-51 kodlu **9** bileşikler ise yapılarında pirolidin halkası bulundurup antikanser aktivite göstermektedir (54,55).



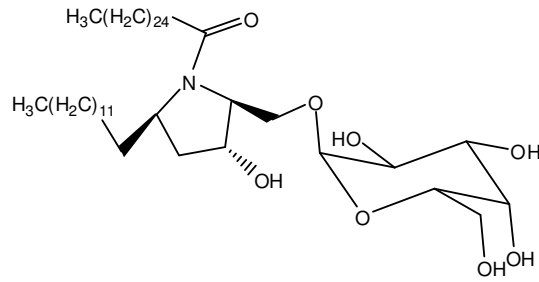
- 6**
- a.  $R_1 = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3 - p$      $R_2 = \text{OCH}_3$
  - b.  $R_1 = \text{COCH}_2\text{CH}_3$      $R_2 = \text{OCH}_3$
  - c.  $R_1 = \text{COC}_5\text{H}_4\text{N} - 3'$      $R_2 = \text{OCH}_3$
  - d.  $R_1 = \text{COCH}=\text{CHC}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2 - 3',4'$      $R_2 = \text{OCH}_3$
  - e.  $R_1 = \text{NHCH}_3$      $R_2 = \text{NHOH}$



**7** MT-DADMe-ImmA



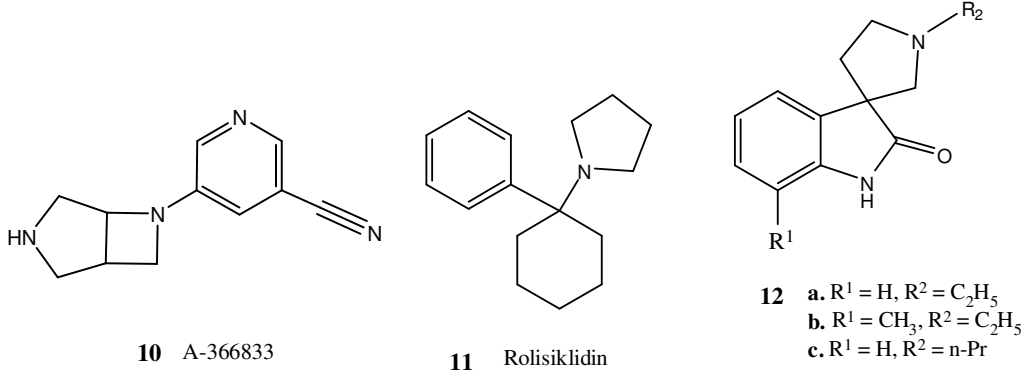
**8** DADMe-ImmH



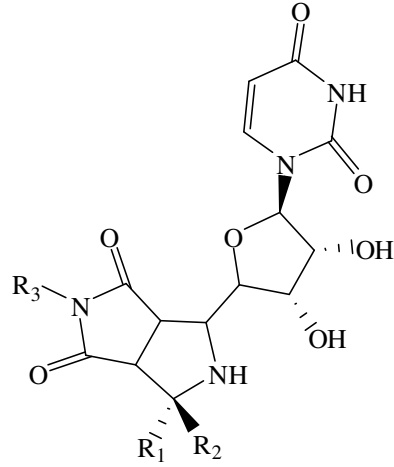
**9** RCAI-51

Fused pirolidin türevi olan A-366833 bileşiği **10** geniş spektrumlu analjezik aktiviteye sahip bir nöronal nikotik reseptör agonistidir (56). 1-(1-fenilsikloheksil) pirolidin (Rolisiklidin yada PHP) **11** farklı bir anesteziik ilaç olup, halusinojenik ve

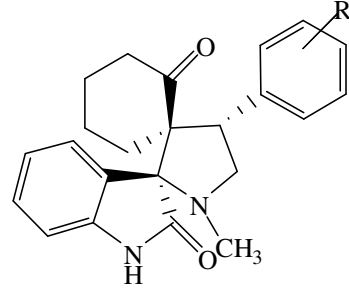
sedatif etki (62), bazı oksindol-3-spiropirolidin türevi bileşikler **12 a-c** ise lokal anestezi etki göstermektedir (4).



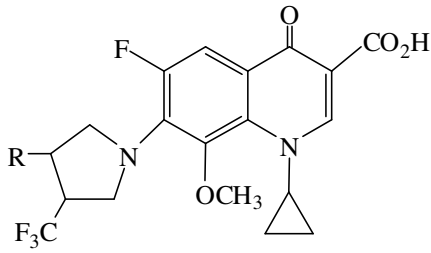
Bir dipolarofil varlığında mono veya dikarbonil grubu bulunduran bileşiklerin, urasil polioksin C ile reaksiyonu sonucu pirolidin halkası bulunduran potansiyel antifungal aktiviteye sahip nikkomisin analogları **13 a-c** sentezlenmiştir (40). Bazı spiroprolidin türevi bileşikler **14 a-e** antifungal ve antibakteriyal (6) etki göstermektedir. Bir pirolidin türevi olan 7-(3-Sustitute-4-triflorometil-1-pirolidinil)-1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-8-metoksi-4-okso-kuinolin-3-karboksilik asit bileşiğinin **15 a,b** Gram pozitif bir bakteri olan *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyal aktivite gösterdiği bilinmektedir (57). Son yıllarda, karbapenem türevi antibiyotiklerin oral olarak kullanılabilmesi için yapılan çalışmalar sonucunda, yapısında pirolidin halkası bulunduran DZ-2640 bileşiğinin **16** hem oral olarak kullanılabilirdiği hem de Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı, yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir (58).



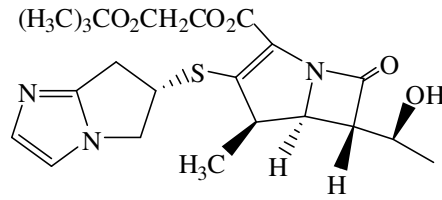
- 13** a.  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{CH}_3$   
 b.  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $R_3 = \text{Ph}$   
 c.  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{Ph}$ ,  $R_3 = \text{CH}_3$



- 14** a.  $R = \text{H}$   
 b.  $R = p\text{-CH}_3$   
 c.  $R = p\text{-OCH}_3$   
 d.  $R = p\text{-Cl}$   
 e.  $R = 3,4,5(\text{OCH}_3)_3$

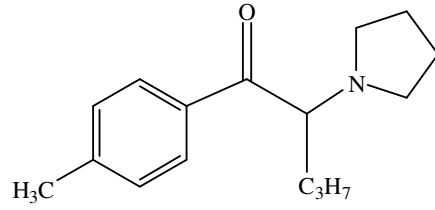


- 15** a.  $R = \text{CH}_2\text{OH}$   
 b.  $R = \text{CH}_2\text{NH}_2$

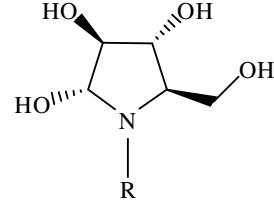


- 16** DZ-2640

Gardos ve ark. (63) tarafından yapılan bir çalışmada, 1-(4-metilfenil)-2-(1-pirolidinil)pentan-1-on (Pirovaleron) bileşiğinin **17** insanlarda kronik yorgunluk semptomlarını azaltıcı etkisi olduğu açıklanmıştır. Bazı kainoidler de yapısında pirolidin halkası bulundurup antihelmintik ve insektisidal özellik göstermektedir (59).



**17** Pirovaleron



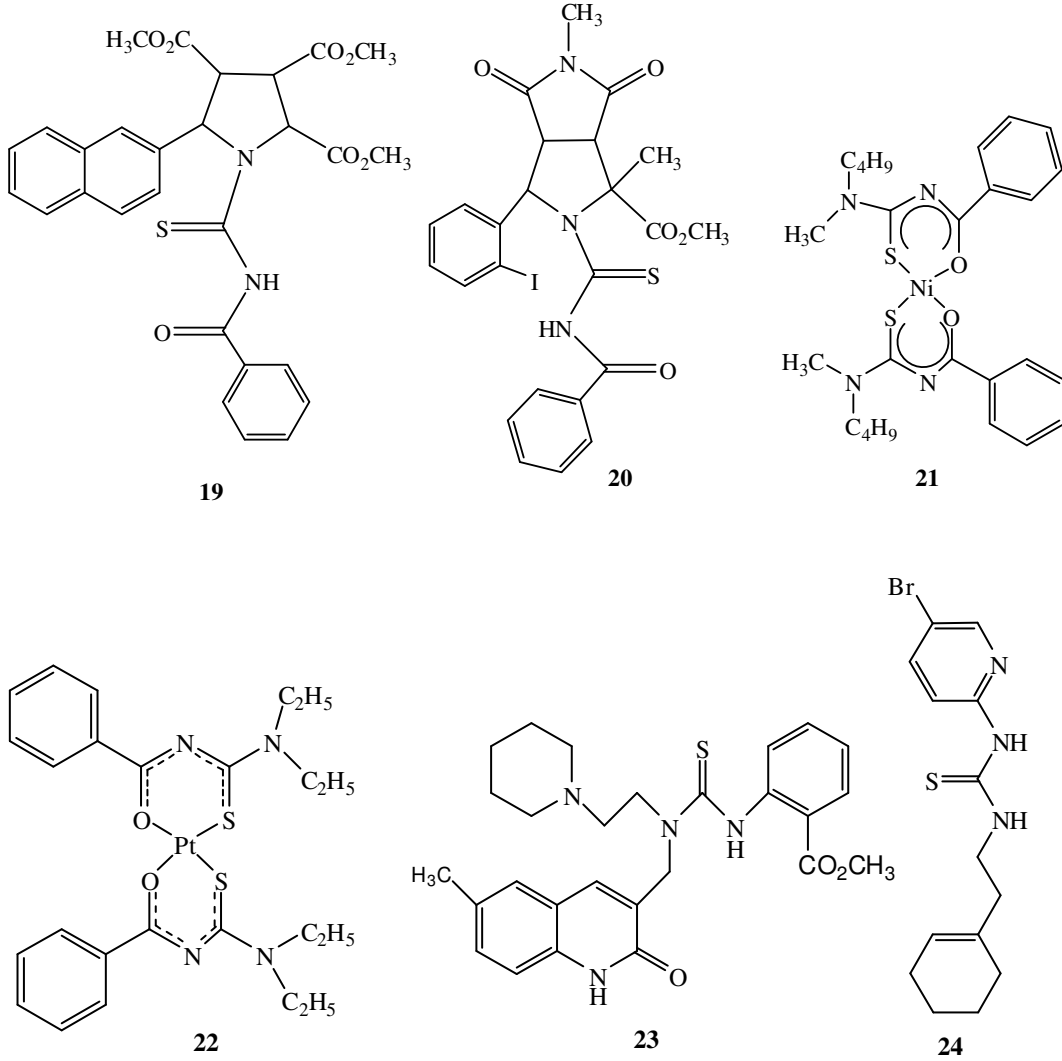
**18** a. R= H  
b. R= C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>

Renal ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde ilaç olarak kullanılan lizinopril ve kaptopril yapılarında pirolidin halkası bulundurmaktadır (36,64,65). Bazı polihidroksi pirolidin türevi bileşiklerin **18 a,b** potansiyel glikozidaz inhibitör özelliği gösterdiği literatürde bilinmektedir (61).

### 2.1.2 Aminokarbotiyol Grubu Bulunduran Biyoaktif Bileşikler:

Yapılarında aminokarbotiyol grupları bulunduran bazı bileşiklerin veya bunların bazı metal komplekslerinin biyoaktif özellik gösterdikleri literatürden bilinmektedir (8,10,14,17,66-69).

Bazı aminokarbotiyol pirolidin bileşiklerinin **19, 20** antibakteriyal ve antifungal aktivitelere sahip oldukları literatürde bilinmektedir (17). N-benzoil-N',N'-dialkiltiyöre bileşiklerin Ni (II) kompleksinin **21** antifungal (8,10), ve N,N-dietil-N'-benzoiltiyöre bileşiğinin Pt (II) kompleksinin **22** potansiyel kemoterapötik ajanlar (14) oldukları literatürde yer almaktadır. Ayrıca metil-2-[3-((6-metil-2-okso-1,2-dihidrokuinolin-3-il)metil)-3-(2-(piperidin-1-il)etil)tiyüreido]benzoat gibi tiyöre türevi bazı bileşiklerin **23** antitümöral (69) ve potansiyel anti-HIV özellik gösteren N-[2-(1-sikloheksenil)etil]-N'-[2-(5-bromopiridinil)]tiyöre **24** (66) gibi tiyöre türevi bazı bileşiklerin de antiviral (66-68) özellik gösterdiği literatürde bilinmektedir. Antiviral aktivite gösteren adamantan analoguna tiyöre yapısının bağlanmasıyla aktivitesinin arttığı gözlenmiştir (68).

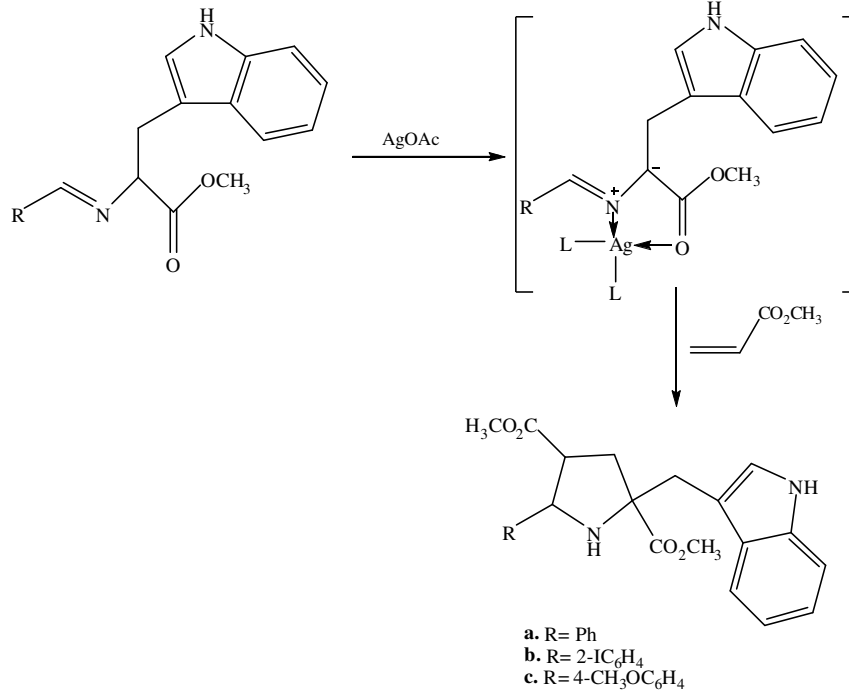


## 2.2. Pirolidin veya Aminokarbotiyol Grubu Bulunduran Bazı Bileşiklerin Sentezi:

### 2.2.1. Pirolidin Grubu Bulunduran Bazı Bileşiklerin Sentezi:

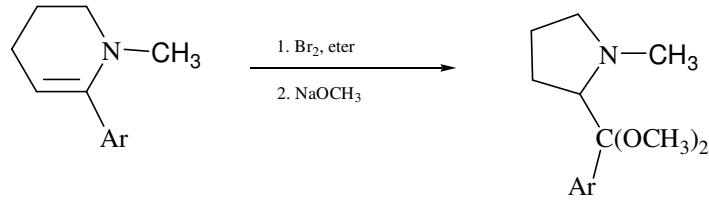
Pirolidinlerin Şekil 2.2.1.1 de belirtildiği gibi metil N-arilidintriptofanat bileşiğinin azometin yilür üzerinden bir metal katalizör ve baz varlığında elektronca zengin sübtitüe dipolarofillerle 1,3-dipolar halkalı katılma tepkimesi sonucu dimetil 2-

(3'-indolilmetil)-c-5-arilpirolidin-r-2-,c-4-dikarboksilat bileşiklerinin sentezlendikleri literatürde yer almaktadır (43).

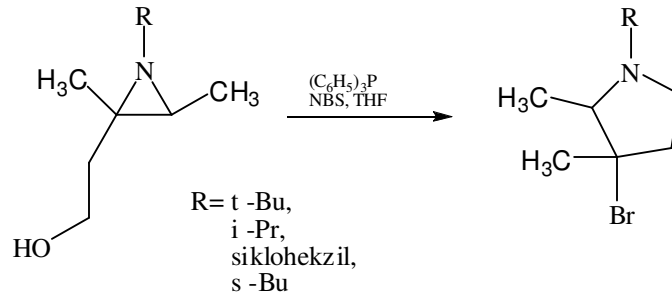


Şekil 2.2.1.1 Dimetil 2-(3'-indolilmetil)-c-5-arilpirolidin-r-2-,c-4-dikarboksilat bileşiğinin sentezi

De Kimpe ve ark. (70,71) Şekil 2.2.1.2 de belirtildiği gibi halka küçülmesi reaksiyonu sonucu heterosiklik altı üyeli enaminlerden pirolidin türevi bileşiklerini elde edilebilmelerinin yanı sıra Şekil 2.2.1.3 de belirtildiği gibi aziridinlerin halka genişlemesi ile de 3-bromopirolidin türevi bileşiklerin sentezlenebildiklerini açıklamışlardır.

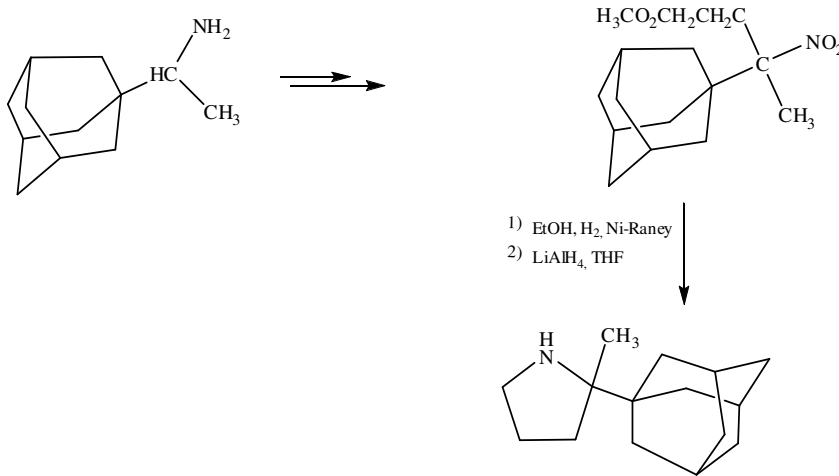


Şekil 2.2.1.2 Altı üyeli enaminlerden pirolidin türevi bileşiklerin sentezi



Şekil 2.2.1.3 Aziridinlerden 3-bromopirolidin türevi bileşiklerin sentezi

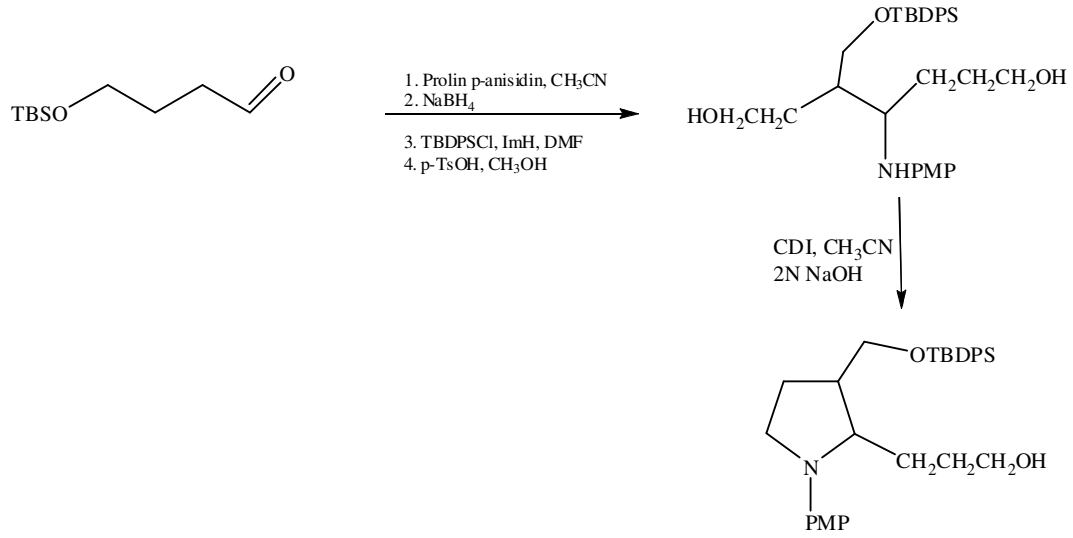
Anti-influenza virus A H2N2'ye karşı potansiyel antiviral özellik gösteren rimantadin türevi  $\alpha$ -metil-1-adamantanmetanamin'den yola çıkarak elde edilen 4-(1-trisiklo [3.3.1.1]dek-1-il)-4-nitropentanoik metil ester bileşiğinin Raney nikel katalisti varlığında nitroesterin hidrojenasyonu ve bunu takiben THF ortamında  $\text{LiAlH}_4$  ile elde edilen bileşikte  $\gamma$ -laktamın indirgenmesi sonucu influenza A'ya karşı daha etkili antiviral aktiviteye sahip pirolidin türevi 2-(1-adamantil)-2-metil-pirolidin bileşiği **3 a** Şekil 2.2.1.4 de gösterilen yolla sentezlenebilmektedir (50).



Şekil 2.2.1.4 2-(1-Adamantil)-2-metil-pirolidin bileşiğinin sentezi

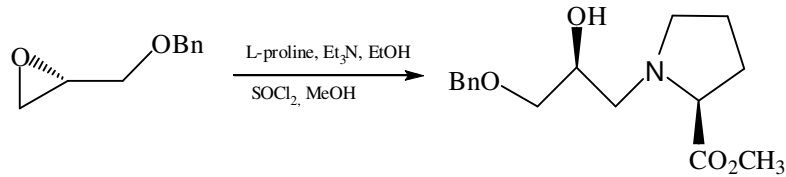


Figueiredo ve ark. (72) Şekil 2.2.1.5 de gösterildiği gibi *tert*-Bütildimetilsiloksialdehit'ten çıkarak mannik reaksiyonu ile elde edilen N,N-dialkil β-amino alkoller üzerinden sentezlenen diol türevi bileşiğin 1,1-karbonildiimidazolle (CDI) ısıtılması sonucu meydana gelen halka kapanması ile 3-(*tert*-Bütildifenilsiloksimetil)-1-(4-metoksifenil)-2-(3-hidroksipropil) pirolidin bileşiğini sentezlemişlerdir.



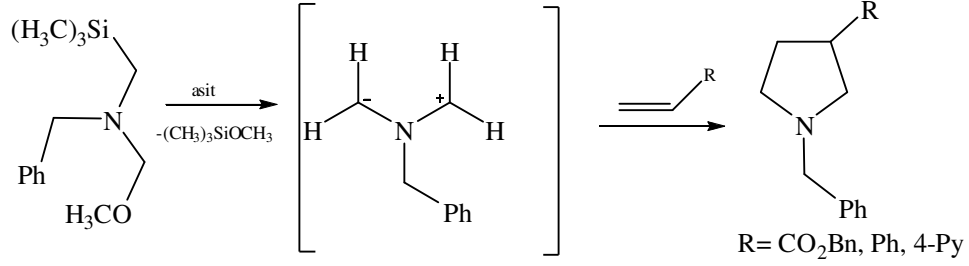
Şekil 2.2.1.5 3-(*tert*-Bütildifenilsiloksimetil)-1-(4-metoksifenil)-2-(3-hidroksipropil)pirolidin bileşiğinin sentezi

Sivaprakasam ve ark. (73) Şekil 2.2.1.6 da gösterildiği gibi prolinin bazik ortamda (*S*)-*O*-benzilglisidol'e nükleofilik katılma tepkimesi sonucu epoksit halkasının açılması ile (*S*)-metil-1-[(*S*)-3-(benziloksi)-2-hidroksipropil]pirolidin-2-karboksilat bileşiğini elde etmişlerdir.



Şekil 2.2.1.6 (*S*)-Metil-1-[(*S*)-3-(Benziloksi)-2-hidroksipropil]pirolidin-2-karboksilat bileşiğinin sentezi

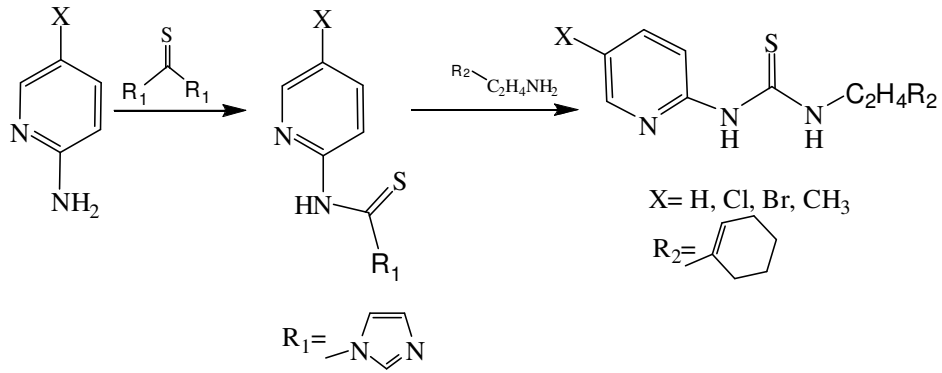
Kurkin ve ark. (74) Şekil 2.2.1.7 de belirtildiği gibi N-benzil-N-(metoksimetil)-N-(trimetilsilil)amin'den çıkarak 1,3-Dipolar halkalı katılma yöntemi ile 3-süstitüe pirolidin türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir.



Şekil 2.2.1.7 3-Süstitüe pirolidin türevi bileşiklerin sentezi

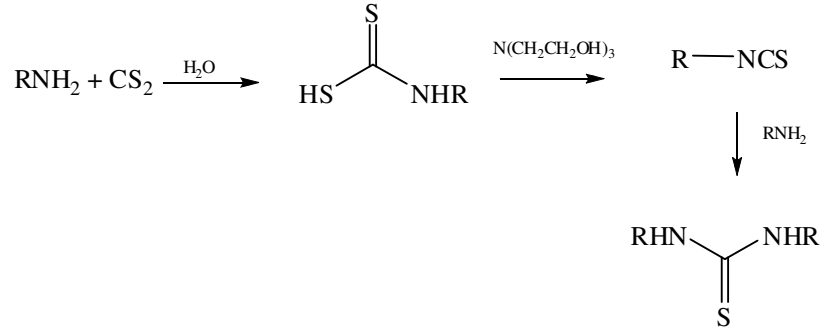
### 2.2.2. Aminokarbotiyol Grubu Bulunduran Bazı Bileşiklerin Sentezi:

D'Cruz ve ark. (66) Şekil 2.2.2.1 de belirtildiği gibi 2-amino-5-süstitüe piridin bileşiğinin 1,1-diimidazol tiyokarbonil bileşiğine nükleofilik katılması sonucu elde edilen tiyokarbonil türevinin siklohekzenil etilen amin ile reaksiyonu sonucu potansiyel Anti-HIV aktivite gösteren siklohekzenil tiyüere türevi bileşikler sentezlemişlerdir.



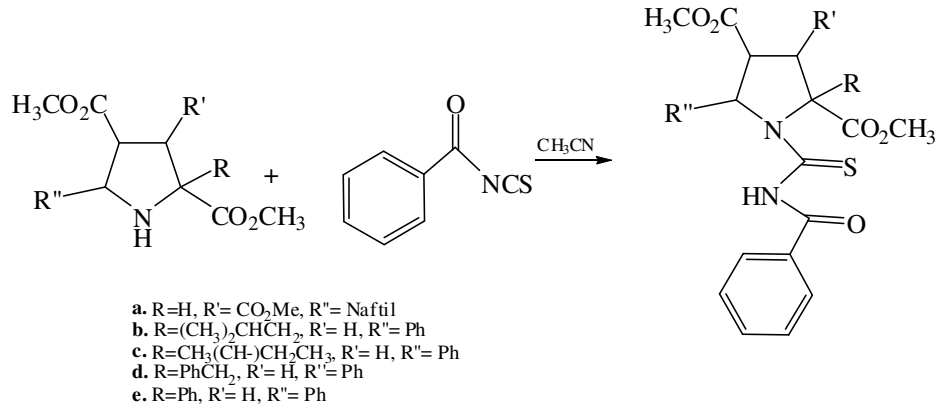
Şekil 2.2.2.1 Siklohekzenil tiyüere türevi bileşiklerin sentezi

Rodríguez-Fernández ve ark. (10) tarafından Şekil 2.2.2.2 da belirtildiği şekilde primer bir aminin karbondisülfüre nükleofilik katılması sonucu elde edilen 1-alkilkarbamoditiyoik asit bileşiğinin tersiyel amin ve katalizör varlığında eliminasyon tepkimesi ile alkilizotiyosiyanat elde edilmiştir. Primer aminin alkilizotiyosiyanata nükleofilik katılması sonucu antifungal aktiviteye sahip 1,3-disubstitüe alifatik veya aromatik tiyoüre bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşikler iki bitki patojeni olan *Pyricularia oryzae* ile *Drechslera oryzae* karşı da aktivite gösterdikleri literatürde belirtilmiştir.

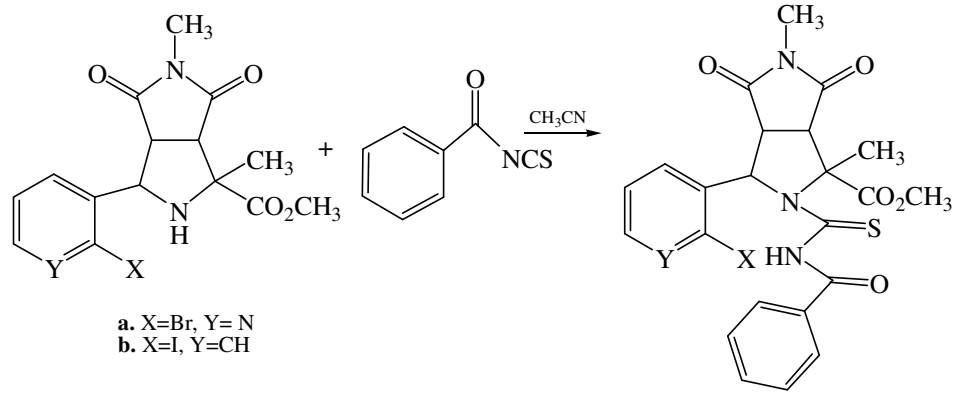


Şekil 2.2.2.2 1,3-Disubstitüe alifatik veya aromatik tiyoüre bileşiklerinin sentezi

Benzoilzotiyosiyanatın Şekil 2.2.2.3 da belirtildiği gibi substitüe pirolidin türevi bileşiklerin izotiyosiyanat grubuna nükleofilik katılması sonucu yüksek verimle benzoilaminokarbotiyol pirolidin bileşikleri ve benzer yöntemle Şekil 2.2.2.4 de belirtildiği gibi, bisiklik pirolidin türevi bileşiklerden yola çıkarak da bisiklik benzoilaminokarbotiyol pirolidin bileşikleri elde edilebilmektedir (17,75,76).

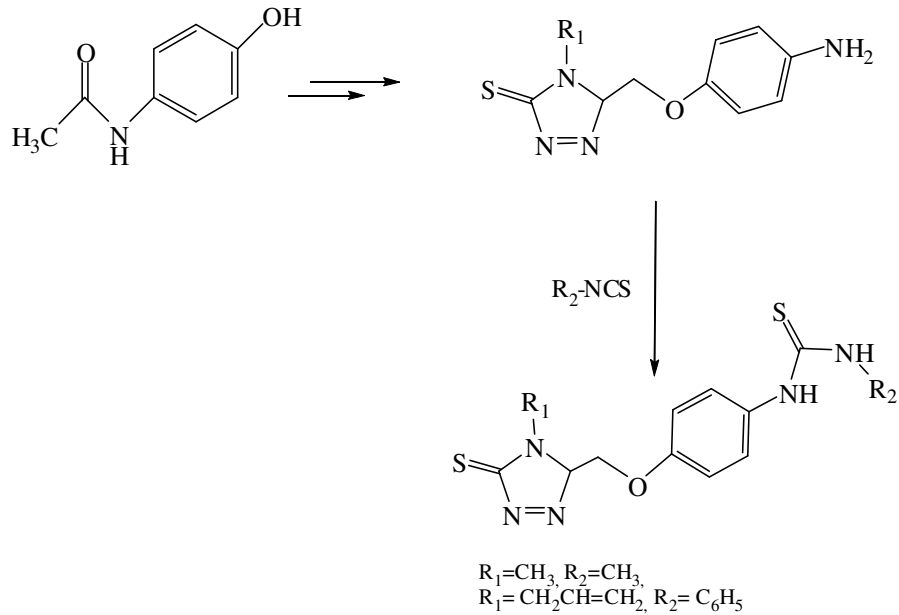


Şekil 2.2.2.3 Benzoilaminokarbotiyol pirolidin bileşiklerinin sentezi



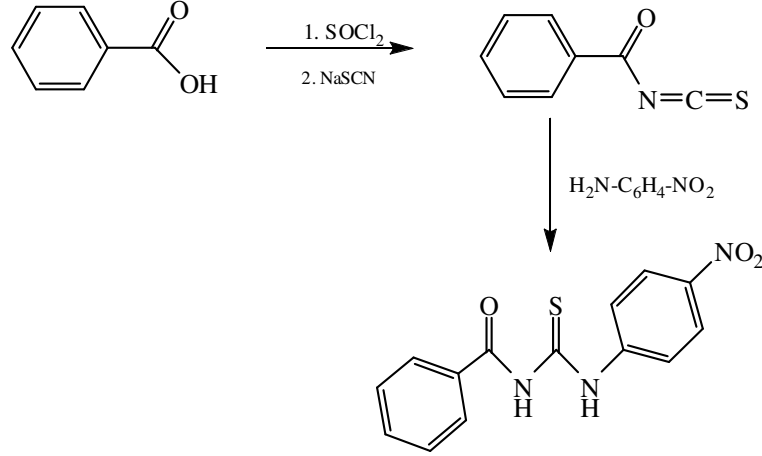
Şekil 2.2.2.4 Bisiklik benzoilaminokarbotiyol pirolidin bileşiklerinin sentezi

Küçükgüzel ve ark. (77) yaptıkları çalışmada, Şekil 2.2.2.5 de belirtildiği gibi N-(4-hidroksifenil)asetamid bileşiğinden çıkararak elde edilen amin bileşiklerinin alkil yada aril izotiyosiyanat bileşiklerine nükleofilik katılması sonucu potansiyel antiviral/anti-HIV ve anti-tüberküloz aktiviteye sahip tiyüre bileşiklerini sentezlemişlerdir.



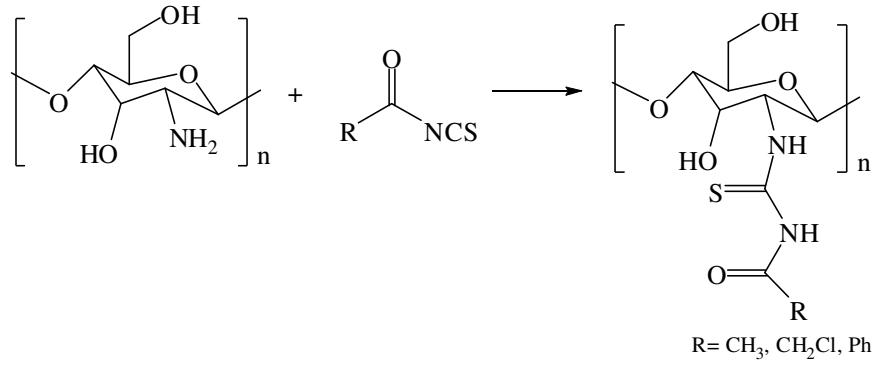
Şekil 2.2.2.5 Potansiyel antiviral/anti-HIV ve anti-tüberküloz aktiviteye sahip tiyüre bileşiklerinin sentezi

Qian-Jin Li ve Chun-Long Yang (78) benzoik asitin tiyonil klorür varlığında açillenmesi ve daha sonra tiyosiyanata nükleofilik katılma reaksiyonu sonucu elde edilen benzoilizotiyosiyanatın Şekil 2.2.2.6 de belirtildiği gibi p-nitroanilin ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu N-(2-metilbenzoil)-N'-(4-nitrofenil)tiyoüre bileşiğini sentezlemişlerdir.



Şekil 2.2.2.6 N-(2-metilbenzoil)-N'-(4-nitrofenil)tiyoüre bileşiğinin sentezi

Zhong ve ark. (79) Şekil 2.2.2.7 de belirtildiği gibi amonyumtiyosiyanat ve açil klorürden elde edilen açil tiyosiyanatın, çitosanla reaksiyonu sonucu, çitosanın açil tiyoüre türevlerini sentezleyip, bu bileşiklerin *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Sarcina* bakterilerine karşı antibakteriyel ve *Alternaria solani*, *Fusarium oxysporum f. sp. vasinfectum*, *Colletotrichum gloeosporioides* (Penz.) Saec ve *Phyllisticta zingiberi* mantarlarına karşı ise antifungal aktivitelerini incelemişlerdir.



Şekil 2.2.2.7 Çitosanın açil tiyoüre türevlerinin sentezi

### 2.3. Bakteriler

Bakteriler prokaryot grubu canlılar olup, birkaç mikrometre uzunluğunda; çubuk (bacilli), yuvarlak (cocci), virgül veya spiral şeklinde bulunabilirler (80,81). Bakteri hücresi; ribozom, sitoplazma, DNA, RNA, plazma membranı, hücre duvarı ve kapsülden oluşur (49,82). Hücre duvarı yapısının farklı olmasına dayanarak bakteriler, Gram-pozitif ve Gram-negatif olmak üzere iki grup da sınıflandırılabilir (81,82). Bakteri hücre zarının dışında hücre duvarı bulunur ve hücre duvarı peptidoglikandan oluşur. Hücre duvarı çoğu bakterinin varlığını sürdürmesi için gereklidir. Bir antibiyotik olan penisilin peptidoglikan sentezini engelleyerek bakterinin ölümüne neden olur (83).

### 2.4. Antibakteriyal İlaçlar

Bakteriyostatik ya da bakterisit olarak etki gösterebilen antibakteriyal ilaçları (80), etki mekanizmalarına göre; hücre duvarı sentezini, sitoplazmik membranın yapı ve fonksiyonunu, protein sentezini, nükleik asitlerin sentezini, kimyasal yapılarındaki benzerlikten dolayı bakteri metabolizmasını inhibe edenler olarak sınıflandırmak mümkündür (81,82).

## **2.5. Mantarlar (Fungi)**

Mantarlar, hayvanlar gibi aktif hareket edemeyen, bitkiler gibi de klorofil taşımayan, tek hücreli koloniler (maya) ya da filamentel çok hücreli agregatlar (küf) olarak bulunabilen heterotrof canlılardır (81). Mantarlar, parazitik, çürükçül veya simbiyotik olarak yaşayabilen ve besinlerini hücre dışında parçaladıktan sonra hücre içine alarak yaşamlarını sürdürürler (49). Parazit mantarlar, genellikle bitkileri, bazen de hayvan ve insanları hastalandırabilirler. Mikroskobik mantarlar insanlarda parazit olarak bulunup, hastalığa neden olan mantarlardır (82).

## **2.6. Antifungal İlaçlar**

İnsanlarda mantarlar tarafından oluşturulan enfeksiyonlar; sistemik, subkutan, kutan ve yüzeysel mikozlar olarak sınıflandırılabilir (80). Mantar hastalıklarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere antimikotik ilaçlar denir (49). Bu mantarlardan kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antifungal ajanlar, fungusit veya fungostatik özellik göstererek etki ederler (80).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. GEREÇ

##### 3.1.2. Kullanılan Kimyasallar

**Diklormetan (Kat. No: 1.06051):** Merck firmasından %99 saflıkta temin edilen susuz diklormetan çözücü olarak kullanılmıştır.

**Petrol eteri (Kat. No: 447832):** Çözücü olarak kolon kromatografisinde ve kristallendirmede kullanılan madde Carlo erba firmasından temin edilmiştir.

**Dietil eter (Kat. No: 447522):** Çözücü olarak kolon kromatografisinde ve kristallendirmede kullanılan madde Carlo erba firmasından temin edilmiştir.

**Kloroform :** Çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından %99 saflıkta temin edilmiştir.

**n-Hekzan (Kat. No: 1.04368) :** Çözücü olarak kolon kromatografisinde ve kristallendirmede kullanılan madde Merck firmasından %99 saflıkta temin edilmiştir.

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

**Asetonitril (Kat. No: 1,00004):** Merck firmasından %99 saflıkta temin edilen asetonitril, yeniden kalsiyum hidrürde destillenerek arilaminokarbotiyol eldesinde çözücü olarak kullanılmıştır.

**Toluen (Kat. No: 1.108326):** Çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından %99 saflıkta temin edilmiştir.

**Etanol (Kat. No: 1.00983):** Çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından %99 saflıkta temin edilmiştir.

**Metanol (Kat. No: 1.06012):** Çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından %99 saflıkta temin edilmiştir.

**Aseton (Kat. No: 1.00013):** Çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından %99 saflıkta temin edilmiştir.



**Etil asetat (Kat. No: 341503):** Çözücü olarak kullanılan madde Carlo erba firmasından temin edilmiştir.

**4-Metoksibenzaldehit(Kat. No: 8.22314):** İmin sentezinde kullanılan madde Merck firmasından alınmıştır.

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

**2-Naftaldehit (Kat. No: 70190):** İmin sentezinde kullanılan madde Fluka firmasından alınmıştır.

**Benzaldehit(Kat. No: 8.01756):** İmin sentezinde kullanılan madde Merck firmasından alınmıştır.

**Benzoilzotiyosiyanat (Kat. No: 26,165-3):** Benzoilaminokarbonyol prolidin türevi bileşiklerin sentezinde kullanılan madde Aldrich firmasından temin edilmiştir.

**3-Klorbenzoilklorid (Kat. No: 8.41821):** 3-klorbenzoilaminokarbonyol prolidin türevi bileşiklerin sentezinde kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**4-Metoksibenzoilklorid (Kat. No: 8.20106):** Benzoilaminokarbonyol prolidin türevi bileşiklerin sentezinde kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**2,4-Diklorbenzoilklorid (Kat. No: 820438):** Benzoilaminokarbonyol prolidin türevi bileşiklerin sentezinde kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

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

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

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

**(R)-(-)-2-Fenilglisinmetilester hidroklorür (30,788-2):** İmin sentezinde kullanılan madde Aldrich firmasından alınmıştır.

**L-Alaninmetilester hidroklorür (Kat. No: 33.063-9):** İmin sentezinde kullanılan madde Aldrich firmasından alınmıştır.

**L-Fenilalaninmetilester hidroklorür (Kat. No: P1.720-2):** İmin sentezinde kullanılan madde Aldrich firmasından alınmıştır.

**Metil akrilat (Kat. No: 8.00841):** Azometin yilür 1,3-dipolar halkalı katılma reaksiyonunda dipolarofil olarak kullanılan madde Merck firmasından alınmıştır.

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

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

**Potasyum tiyosiyanat (Kat. No: 1,05124):** 3-klorbenzoilzotiyosiyanat bileşiğinin sentezinde kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

**Amonyum klorür (Kat. No: 46295):** Prolidin sentezinde ekstraksiyon işleminde kullanılan madde Horosan Kimya Laboratuvarı firmasından temin edilmiştir.

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

**Sabouraud dextrose agar (Kat. No: 1.05438) :** Antifungal aktivite testlerinde maya türlerinin üretilmesi için kullanıldı.

**Blood agar base (Kat. No: 1.10886) :** Antibakteriyal aktivite testlerinde bakteri suşlarının üretilmesi için kullanıldı.

**Mueller-Hinton Broth (Kat. No: 70192) :** Antibakteriyal aktivite testlerinde inkübe sırasında besiyeri olarak kullanıldı.

### **3.1.3. Sentezlenen Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılmasında Kullanılan Analitik Cihazlar**

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

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

**$^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -NMR:** Bruker 300 Mhz Ultrashield TM Çözücü olarak  $\text{CDCl}_3$  ve iç standart olarak da TMS kullanıldı.

**MS-Analizi:** Agilent LC/MSD cihazı

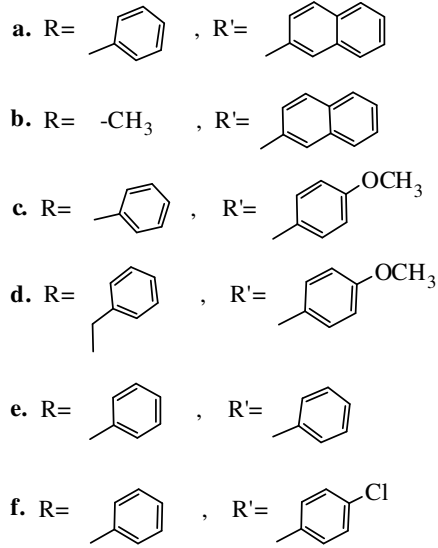
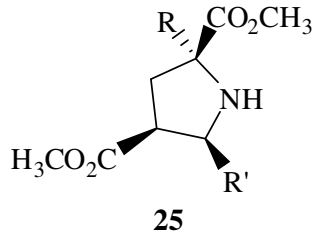
**Elementel Analiz:** Carlo - Erba Marka 1106 model elementel analiz cihazı kullanıldı.

**Tek Kristal X-Işını Kırınımı Spektrometresi:** ZSX100e model X-Ray cihazı kullanıldı.

## 3.2. YÖNTEM

### 3.2.1. Prolidin Bileşiklerinin Sentezi 25 a-f

Süstitüe grup bulunduran yeni arilaminokarbotiyol pirolidin bileşiklerinin sentezi için gerekli olan pirolidin bileşikleri **25 a-f** literatürde belirtildiği şekilde farklı aminoasit ester ve aldehitlerden çıkarak sentezlendi (34-37,43,44,75,76,84-90).

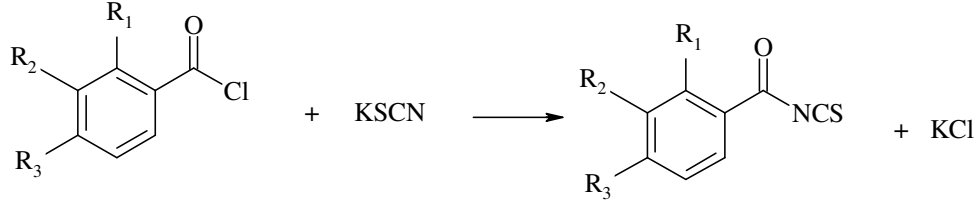


### 3.2.2. Süstitüe Benzoilizotiyosyanatların Eldesi 26 b-d

Süstitüe benzoilizotiyosyanat bileşikleri (**26 b-d**) literatürde belirtildiği gibi potasyumtiosyanat ve benzoil klorürden çıkılarak elde edildi [91-94]. Bunlardan **26 b-d** bileşikleri reaksiyon ortamında izole edilmeden arilaminokarbotiyol pirolidin bileşiklerinin (**KP<sup>5</sup>-KP<sup>7</sup>**) sentezinde kullanıldı.

Bazı arilaminokarbotiyol pirolidin bileşiklerinin (**KP<sup>1</sup>-KP<sup>4</sup>**) sentezi için

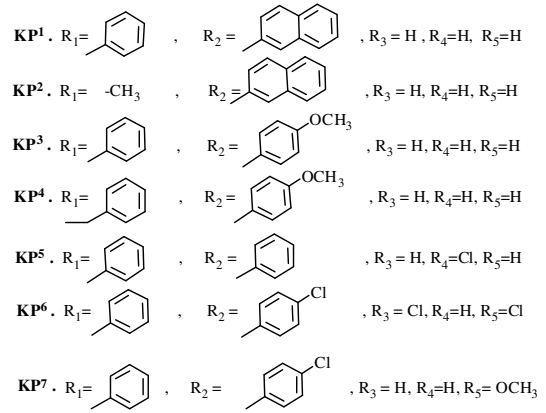
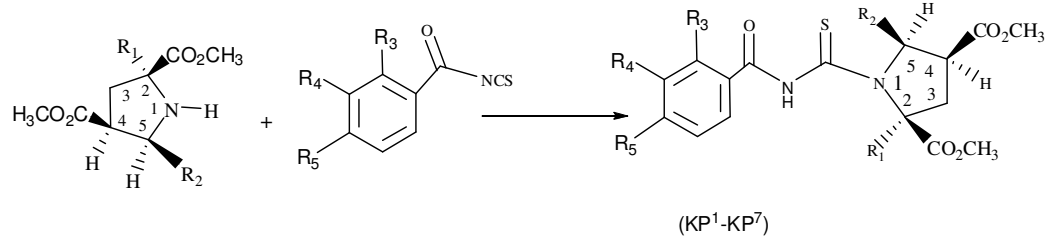
gerekli olan benzoilizotiyosiyanat **26 a** Aldrich firmasından (Kat. No: 26,165–3) temin edilmiştir.



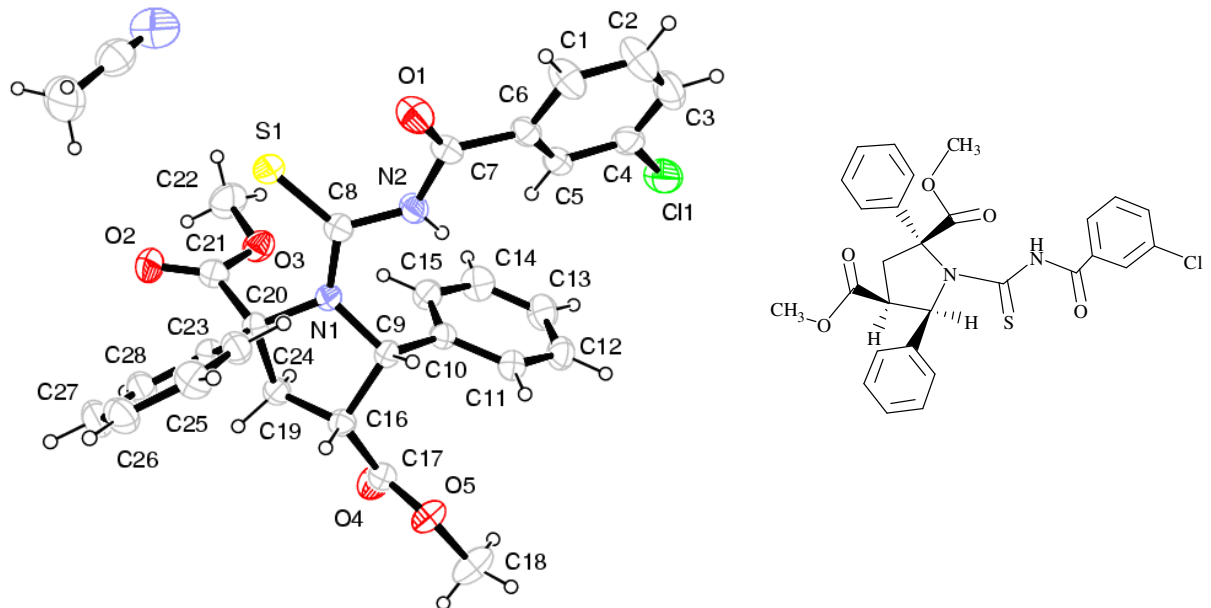
- 26** a. R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = H (Aldrich firmasından temin edildi)  
b. R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Cl, R<sub>3</sub> = H  
c. R<sub>1</sub> = Cl, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = Cl  
d. R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>

### 3.2.3. Sübstitüe Grup Bulunduran Yeni Arilaminokarbotiyol Pirolidin Bileşiklerinin Sentezi (KP<sup>1</sup>-KP<sup>7</sup>)

Sübstitüe grup bulunduran arilaminokarbotiyol pirolidin bileşikleri (KP<sup>1</sup>-KP<sup>7</sup>) Şekil 3.2.3'te gösterildiği gibi 1.23 mmol uygun pirolidin bileşiklerinin **25 a-f** 20 mL asetonitrildeki çözeltisi 1.23 mmol uygun sübstitüe benzoilizotiyosiyanatın **26 a-d** 20 mL susuz asetonitrildeki çözeltisine azot atmosferi altında 15 dakika süreyle damla damla ilave edildi. Reaksiyon oda koşullarında 6 saat süre ile karıştırıldı. TLC ile reaksiyonun tamamlandığı tespit edildikten sonra asetonitril rotari evaporatörde uzaklaştırıldı. Rotomer karışımı olarak elde edilen aminokarbotiyol pirolidin bileşikleri eter-hekzan (2:1, v/v) çözücü sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.



Şekil 3.2.3 Aminokarbotiyol piperidin bileşiklerinin sentezi (KP<sup>1</sup>-KP<sup>7</sup>)



Şekil 3.2.4 (KP<sup>5</sup>) bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı yapısı

### 3.2.4. Yapı Aydınlatmada Kullanılan Analitik Teknikler

Sentezlenen bileşiklerin yapıları Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi ( $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ ), Fourier Dönüşümlü İnfrared spektroskopisi (FT-IR), tek kristal X-ışını kırınım yöntemi (X-Ray), Kütle Spektrometrisi (MS) ve elementel analiz gibi analitik tekniklerle aydınlatıldı.

### 3.2.5. Antibakteriyal ve Antifungal Testler

Sentezlenen aminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerin antibakteriyal ve antifungal aktiviteleri incelendi. Bu bileşiklerin *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Escherichia coli* (ATCC 25923), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25813) ve *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853) gibi çeşitli Gram(+) ve Gram(-) bakteriler ile antibakteriyal (Tablo 1); *Candida glabrata* (ATCC 4322) ve *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) gibi mayalar ile de antifungal aktiviteleri incelendi (Tablo 2).

Antibakteriyal ve antifungal aktivite tayininde kullanılan mikroorganizmalar üniversitemiz tıp fakültesinden temin edilerek, antimikrobiyal aktivite testleri fakültemiz farmasötik mikrobiyoloji anabilim dalında yapılmıştır.

#### 3.2.5.1. Besiyeri ve Mikroorganizma Süspansiyonların Hazırlanması

Bakteri suşlarının üretilmesi için kanlı agar kullanıldı. 1000 mL distile suda çözülen 40 g hazır besiyeri, otoklavda  $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dakika sterilize edildi. Maya türlerinin üretilmesi için Sabouroud dextrose agar besiyeri kullanıldı. 1000 mL distile suda 65 g hazır besiyeri kaynatılarak çözüldü ve otoklavda  $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 15 dakika sterilize edildi.

Bakteri ve mantar süspansiyonları; 0.5 Mc Farland standardına uygun olacak şekilde hazırlandı (95).

Aminokarbotiyol bileşiminin 1 mg'ı 1 mL dimetilsülfoksit içinde çözüldükten sonra, içinde 1 mL Mueller-Hinton besiyeri (Difco) olan serolojik tüpe aktarılarak stok çözelti (500 µg/mL) hazırlandı. Daha sonra bu stok çözeltilerden, dilüsyon yapılarak 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.81, 3.90, 1.95, 0.97 µg/mL konsantrasyonları hazırlandı. Hazırlanan çözeltilerin MİK değerleri µM cinsinden hesaplanıp değerlendirilmiştir.

### **3.2.5.2. Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) Tayini**

Pasajları yapılarak saf olarak elde edilen mikroorganizmaların serolojik deney tüplerinde makrodilüsyon yöntemi ile Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri hesaplandı. Test edilecek maddeler önce dimetilsülfoksit'de çözüldü, elde edilen çözeltilere makrodilüsyon uygulanarak 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyon süreleri antibakteriyal aktivite için 24 saat, antifungal aktivite için 48 saat olarak belirlenmiştir. Daha sonra tüplere bakılarak bulanıklığın (üremenin) görülmediği en düşük madde konsantrasyonu MİK olarak değerlendirildi. Bulanıklığın görüldüğü en son tüp ve kontrol tüpüde dahil olmak üzere uygun agar besiyerine pasajları alındı. 37 °C de inkübe edilip 24 saat bekletildikten sonra MİK değerleri tayin edildi (95-97).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Pirolidin Bileşiklerinin 25 a-f <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT- IR Spektrum Verileri

Literatürde belirtildiği şekilde (34-37,40,43,44,75,84-90) elde edilen **25 a-f** pirolidin bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve MS verileri aşağıda ve bunlara ait spektrumlar EK-1'de verilmiştir.

#### 4.1.1. 2-Fenil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester 25 a

**25 a** bileşiği R-(-)-(2)-fenilglisinmetilester ile naftaldehitten çıkılarak elde edildi.

**δ<sub>H</sub>** (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 7.81-7.78 (m, 6H, Ar-H), 7.51-7.32 (m, 6H, Ar-H), 4.72 (d, 1H, 5-H), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 (brs, 1H, NH), 3.38 (m, 1H, 4-H), 3.28 (m, 1H, 3-H), 3.18 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.70 (dd, 1H, 3'-H).

**δ<sub>C</sub>** (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 174.55 (C=O), 173.18 (C=O), 143.07, 136.57, 133.19, 132.88, 128.42(2C), 128.0, 127.87, 127.59, 127.56, 126.36 (2C), 126.12, 125.89, 125.39, 125.07, 71.9, 64.85, 53.43, 51.27, 50.30, 41.23

**FT-IR:** 3356, 3054, 2949, 1727, 1597, 1520, 1490, 1433, 1247, 1170 cm<sup>-1</sup>, **MS (ES):** m/z (%) = 390,2 (M+1, 100)



#### 4.1.2. 2-Metil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester 25 b

**25 b** bileşiği L-Alanin metilester ile naftaldehitten çıkılarak elde edildi.

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 7.85-7.79 (m, 4H, Ar-H), 7.50-7.39 (m, 3H, Ar-H), 4.83 (t, 1H, 5-H), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.46 (dt, 1H, 4-H), 3.32-3.29 (brs, 1H, NH), 3.14 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.81 (dd, 1H, 3-H), 2.13 (dd, 1H, 3'-H), 1.57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

$\delta_{\text{C}}$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 176.66 (C=O), 173.16 (C=O), 136.47, 133.20, 132.86, 128.01, 127.82, 127.58, 126.07, 125.85, 125.29, 125.06, 65.83, 65.08, 52.62, 51.25, 50.49, 40.60, 27.76

**FT-IR:** 3307, 3053, 2952, 1724, 1601, 1508, 1431, 1383, 1264, 1170 cm<sup>-1</sup>, **MS (ES):** m/z (%) = 328.2 (M+1, 100)

#### 4.1.3. 2-Fenil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester 25 c

**25 c** bileşiği R(-)-(2)-fenilglisinmetilester ile 4-metoksibenzaldehitten çıkılarak elde edildi.

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 7.75-7.73 (m, 2H, Ar-H), 7.40-7.25 (m, 5H, Ar-H), 6.90-6.85 (m, 2H, Ar-H), 4.52 (d, 1H, 5-H), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.43-3.37 (brs, 1H, NH), 3.29 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.25-3.12 (m, 1H, 4-H), 2.62 (q, 2H, 3-H).

$\delta_{\text{C}}$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 174.59 (C=O), 173.23 (C=O), 159.03, 143.05, 131.31, 128.35 (2C), 127.91 (2C), 127.49, 126.36 (2C), 113.62 (2C), 71.74, 64.23, 55.24, 52.89, 51.31, 50.28, 40.91

**FT-IR:** 3361, 3053, 2950, 1725, 1611, 1512, 1434, 1380, 1244, 1171 cm<sup>-1</sup>, **MS (ES):** m/z (%) = 392.1 (M+Na, 100).

#### 4.1.4. 2-Benzil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilikasitdimetilester 25 d

**25 d** bileşiği L-Fenilalanin metilester ile 4-metoksibenzaldehitten çıkılarak elde edildi.

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 7.28 (s, 5H, Ar-H), 7.21 (d, 2H, Ar-H), 6.84 (d, 2H, Ar-H), 4.51 (d, 1H, 5-H), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (brs, 1H, NH), 3.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.96 (d, 1H, 4-H), 2.49 (dd, 2H, 3-H).

$\delta_{\text{C}}$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 175.77 (C=O), 173.16 (C=O), 158.95, 136.99, 131.73, 130.16 (2C), 128.07 (2C), 127.90 (2C), 126.78, 113.52 (2C), 70.35, 64.62, 55.21, 52.25, 51.26, 50.07, 45.96, 38.54.

**FT-IR:** 3359, 3025, 2949, 1726, 1611, 1512, 1433, 1380, 1246, 1174 cm<sup>-1</sup>, **MS (ES):** m/z (%) = 406.1 (M+Na, 100).

#### 4.1.5. 2,5-Difenilpirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester 25 e

**25 e** bileşiği R-(-)-(2)-fenilglisinmetilester ile benzaldehitten çıkılarak elde edildi.

$\delta_{\text{H}}$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 7.77-7.72 (m, 4H, Ar-H), 7.41-7.27 (m, 6H, Ar-H), 4.57 (d, 1H, 5-H), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50 (brs, 1H, NH), 3.25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.21-3.13 (m, 1H, 4-H), 2.66 (d, 1H, 3-H), 2.62 (d, 1H, 3'-H).

**FT-IR:** 3340, 3024, 2945, 1727, 1600, 1491, 1456, 1435, 1257, 1195 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.1.6. 2-Fenil-5-(4-klorfenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester 25 f

25 f bileşiği R-(-)-(2)-fenilglisinmetilester ile 4-klorbenzaldehyitten çıkılarak elde edildi.

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 7.72-7.68 (m, 4H, Ar-H), 7.41-7.28 (m, 5H, Ar-H), 4.55 (d, 1H, 5-H), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.29 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.27 (brs, 1H, NH), 3.18-3.12 (m, 1H, 4-H), 2.64 (q, 2H, 3-H)

$\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 174.40 (C=O), 172.86 (C=O), 142.73, 137.94, 133.40, 128.47 (2C), 128.41 (2C), 128.28 (2C), 127.64, 126.24 (2C), 71.75, 63.88, 52.95, 51.40, 49.99, 40.68.

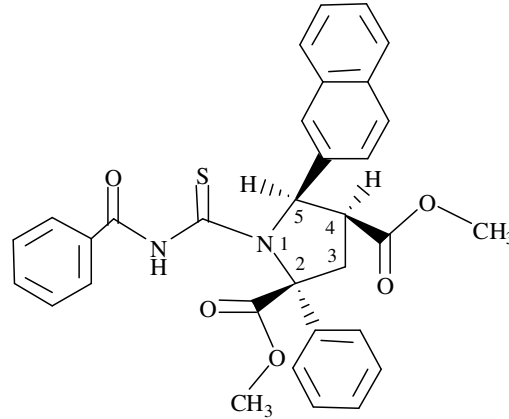
**FR-IR:** 3352, 3060, 2954, 1724, 1594, 1483, 1433, 1245, 1093 cm<sup>-1</sup>, **MS (ES):** m/z (%) = 396.2 (M+Na, 100).

#### 4.2. Sübstitüe Grup Bulunduran Yeni Arilaminokarbotiyol Piroldin Bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS, FT- IR ve Elementel Analiz Verileri (KP<sup>1</sup>-KP<sup>7</sup>)

##### 4.2.1. 1-Benzoilaminokarbotiyol-2-fenil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>1</sup>)

Verimi %93 olan açık sarı renkli amorf KP<sup>1</sup> bileşiğinin E.N. 116-118 °C'dir.

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz) : 8.25 (brs, 1H, NH, minor rotomer), 8.10 (brs, 1H, NH, major rotomer), 7.96-6.94 (m, 17H, Ar-H), 6.08(d, 1H, J= 8.5 Hz, 5-H, minor rotomer), 6.02 (d,



1H,  $J= 8.7$  Hz, 5-H, major rotomer), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, major rotomer), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, minor rotomer), 3.63-3.41 (m, 1H, 4-H), 3.28 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, minor rotomer), 3.19 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, major rotomer), 2.70-2.54 (m, 2H, 3-H).

$\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 187.44 (C=S, minor rotomer), 179.74 (C=S, major rotomer), 172.16 (C=O, minor rotomer), 164.78 (C=O, major rotomer), 171.51 (C=O, minor rotomer), 170.27 (C=O, major rotomer), 169.17 (C=O, minor rotomer), 168.82 (C=O, major rotomer), 138.22 (q,C-2) 134.76, 134.22, 133.2 (2C), 132.76, 129.12, 128.8, 128.5, 128,2 (2C), 128.1 (2C), 127.97, 127.91, 127.74, 127.56 (2C), 127.05, 126.72, 126.02, 124.95, 78.25, 67.68, 53.19, 51.70, 47.39, 41.31.

**FT-IR:** 3346, 3057, 2949, 1738, 1675, 1599, 1508, 1484, 1400, 1233, 1205, 745 ve 699 cm<sup>-1</sup>.

**MS(ES):** m/z (%) = 551.1 (M-1, 100)

#### Elementel Analiz:

C<sub>32</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (Teorik %) : C, 69.55; H, 5.11; N, 5.07; S, 5.80

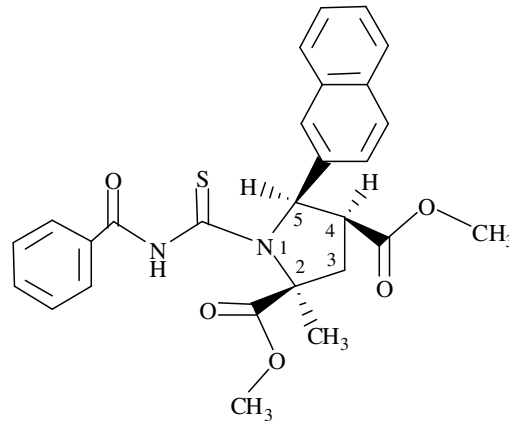
Bulunan (%) : C, 69.63; H, 5.53; N, 4.94; S, 5.30

#### 4.2.2. 1-Benzoilaminokarbotiyol-2-metil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>2</sup>)

Verimi %95 olan açık sarı renkli iğne kristal KP<sup>2</sup> bileşiğinin E.N. 102-104 °C'dir.

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 8.17 (brs, 1H, NH, minor rotomer), 8.07 (brs, 1H, NH, major rotomer), 8.14-7.05 (m, 12H, Ar-H), 6.02(d, 1H,  $J= 9.3$  Hz, 5-H, minor rotomer), 5.78 (d, 1H,  $J= 9.5$  Hz, 5-H, major rotomer),

3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, major rotomer), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, minor rotomer), 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, minor rotomer), 3.23 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>, major rotomer), 3.20-3.10 (m, 1H, 4-H),



2.27-2.18 (m, 2H, 3-H), 2.0 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, major rotomer), 1.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, minor rotomer).

$\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 186.10 (C=S, minor rotomer), 177.72 (C=S, major rotomer), 173.37 (C=O, minor rotomer), 164.51 (C=O, major rotomer), 172.01 (C=O, minor rotomer), 171.89 (C=O, major rotomer), 169.33 (C=O, minor rotomer), 169.02 (C=O, major rotomer), 134.21, 133.39, 133.14, 132.74, 129.02, 128.58 (2C), 128.26, 127.75, 127.46 (2C), 126.67, 125.94, 125.04 (q,2C), 71.38(2C), 67.47, 65.87 (q,C-2), 51.82 (2C), 47.76, 19.46.

**FT-IR:** 3348, 3057, 2948, 1733, 1672, 1599, 1508, 1486, 1404, 1253,1200 cm<sup>-1</sup>.

**MS(ES):** m/z (%) = 491.2 (M+1, 100)

#### Elementel Analiz:

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (Teorik %) : C, 66.10; H, 5.34; N, 5.71; S, 6.54

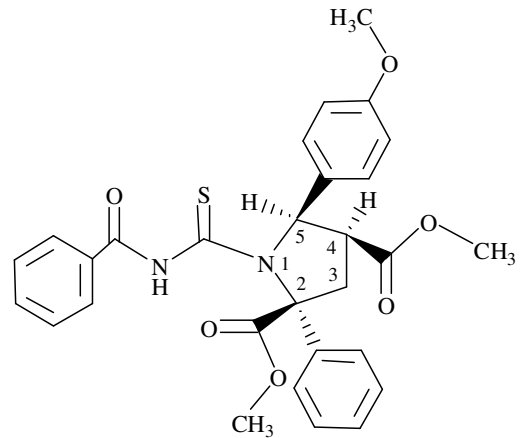
Bulunan (%) : C, 66.30; H, 5.56; N, 5.69; S, 5.80

#### 4.2.3. 1-Benzoilaminokarbotiyol-2-fenil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>3</sup>)

Verimi %92 olan açık sarı renkli amorf KP<sup>3</sup> bileşiminin E.N. 166-168 °C'dir.

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 8.01(brs, 1H, NH), 7.90-6.88(m, 14H, Ar-H), 5.87(d, 1H, J= 8.3 Hz, 5-H, minor rotomer), 5.80(d, 1H, J= 8.5 Hz, 5-H, major rotomer), 3.92(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, major rotomer), 3.82(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, minor rotomer), 3.85(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, major rotomer), 3.70(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, minor rotomer), 3.57-3.46(m, 1H, 4-H), 3.38(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, minor rotomer), 3.29(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, major rotomer), 2.56-2.47(m, 2H, 3-H).

$\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 187.29(C=S, minor rotomer), 179.44(C=S, major rotomer), 172.05(C=O, minor rotomer), 164.59(C=O, major rotomer), 171.52(C=O,



minor rotomer), 170.34(C=O, major rotomer), 169.31(C=O, minor rotomer), 168.91(C=O, major rotomer), 159.92, 138.23, 132.86, 132.71, 128.84(2C), 128.65(2C), 128.29(2C), 128.07(2C), 127.68(2C), 114.30(2C), 113.57, 67.07, 65.87, 55.35, 53.18, 51.70, 47.29, 41.08.

**FT-IR:** 3334, 3067, 2950, 1731, 1676, 1605, 1509, 1478, 1393, 1246, 1199  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS(ES):** m/z (%) = 533.1 (M+1, 100)

**Elementel Analiz:**

$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  (Teorik %) : C, 65.40; H, 5.30; N, 5.26; S, 6.02

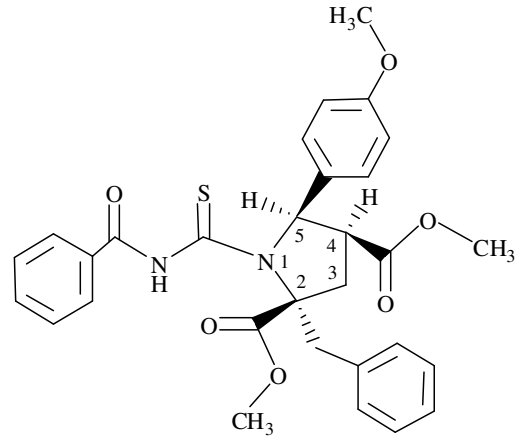
Bulunan (%) : C, 65.06; H, 5.42; N, 5.00; S, 5.69

**4.2.4. 1-Benzoilaminokarbotiyol-2-benzil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>4</sup>)**

Verimi %91 olan açık sarı renkli amorf KP<sup>4</sup> bileşiminin E.N. 161-163 °C'dir.

$\delta_{\text{H}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (300 MHz): 8.17 (brs, 1H, NH, major rotomer), 8.15 (brs, 1H, NH, minor rotomer), 7.59-6.78(m, 14H, Ar-H), 5.23(d, 1H,  $J=9.8$  Hz, 5-H, minor rotomer), 5.09(d, 1H,  $J=9.6$  Hz, 5-H, major rotomer), 4.68 ve 3.35 (2xd, 2x1H,  $J=14.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , majör rotomer), 4.21 ve 3.49 (2xd, 2x1H,  $J=14.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , minör rotomer), 3.04-2.97(m, 1H, 4-H), 3.94(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.81(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ , major rotamer), 3.77(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ , minor rotamer), 3.17(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ , minor rotomer), 3.12(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ , major rotomer), 2.41-2.17(m, 2H, 3-H).

$\delta_{\text{C}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) (300 MHz): 186.43(C=S, minor rotomer), 177.58(C=S, major rotomer), 173.47(C=O, minor rotomer), 163.98(C=O, major rotomer), 172.18(C=O, major rotomer), 172.01(C=O, minor rotomer), 169.84(C=O, minor rotomer), 169.38(C=O, major rotomer), 160.02, 136.71, 133.46, 132.73, 130.61(2C), 129.24,



128.99(3C), 128.56(3C), 127.60(3C), 114.29(2C), 75.32, 67.75, 55.34, 52.94(2C), 46.84, 37.16, 35.80.

**FT-IR:** 3279, 3034, 2950, 1736,1711, 1681, 1612, 1516, 1454, 1405, 1233, 1187 cm<sup>-1</sup>.

**MS(ES):** m/z (%) = 547.1 (M+1, 100)

**Elementel Analiz:**

C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (Teorik %) : C, 65.92; H, 5.53; N, 5.12; S, 5.87

Bulunan (%) : C, 66.08; H, 5.73; N, 5.23; S, 5.54

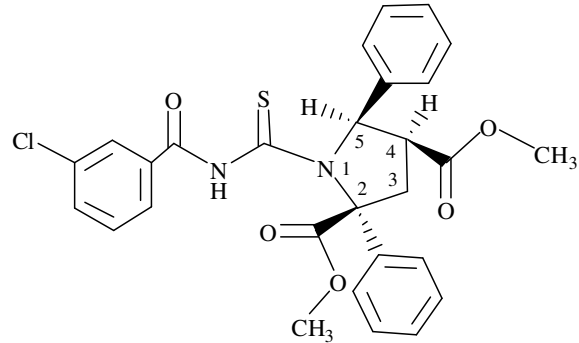
**4.2.5. 1-(3-Klorobenzoilaminokarbonyol)-2,5-difenilpirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>5</sup>)**

Verimi %88 olan açık sarı renkli iğne kristal **KP<sup>5</sup>** bileşiminin E.N. 110-112 °C'dir.

**δ<sub>H</sub>** (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz) : 7.87(brs, 1H, NH), 7.77-7.06 (m, 14H, Ar-H), 5.88(d, 1H, J= 8.3 Hz, 5-H, minor rotomer), 5.81(d, 1H, J= 8.7 Hz, 5-H, major rotomer), 3.92(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, major rotomer), 3.74(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, minor rotomer), 3.43-3.37(m, 1H, 4-H), 3.34(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, minor rotomer), 3.26(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, major rotomer), 2.57-2.52 (m, 2H, 3-H).

**δ<sub>C</sub>** (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 187.21(C=S, minor rotomer), 179.16(C=S, major rotomer), 171.50(C=O, minor rotomer) 163.41(C=O, major rotomer), 170.72(C=O, minor rotomer), 170.15(C=O, major rotomer), 169.13(C=O, minor rotomer), 168.74(C=O, major rotomer), 138.02, 136.57, 134.55, 134.35, 134.24, 132.74, 129.98, 129.10, 129.02, 128.26, 128.22, 128.14, 127.97, 127.83, 127.68, 127.53, 127.33, 125.76, 67.60, 57.22, 51.75, 51.71, 47.29, 41.15.

**FT-IR:** 3260, 3063, 2950, 1740, 1676, 1598, 1496, 1433, 1402, 1229 ve 1203 cm<sup>-1</sup>.



**MS(ES):** m/z (%) = 537.1 (M+1, 100)

**Elementel Analiz:**

C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (Teorik %) : C, 62.62; H, 4.69; N, 5.22; S, 5.97

Bulunan (%) : C, 62.77; H, 4.79; N, 5.56; S, 5.66

**4.2.6. 1-(2,4-Diklorbenzoilaminokarbotiyol)-2-fenil-5-(4-klorfenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>6</sup>)**

Verimi %89 olan açık sarı renkli amorf **KP<sup>6</sup>** bileşiğinin E.N. 115-117 °C'dir.

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 7.96(brs, 1H, NH), 7.76-6.71(m, 12H, Ar-H), 6.24(d, 1H, J= 7.7 Hz, 5-H, minor rotomer), 5.96(d, 1H, J= 8.4 Hz, 5-H, major rotomer), 4.06(s, 3H,

OCH<sub>3</sub>, minor rotomer), 3.90(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, major rotomer), 3.33(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, major rotomer), 3.29(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, minor rotomer), 3.53-3.35(m, 1H, 4-H), 2.67-2.49(m, 2H, 3-H).

$\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 178.98(C=S, major rotomer), 178.78(C=S, minor rotomer), 174.15(C=O, minor rotomer), 170.09(C=O, major rotomer), 170.75(C=O, minor rotomer), 168.55(C=O, major rotomer), 164.48(C=O, minor rotomer), 162.07(C=O, major rotomer), 138.61, 136.80, 135.45, 134.74, 134.22, 132.68, 131.88, 130.77, 129.13(2C), 128.63(2C), 128.20(2C), 128.17(2C), 128.00, 127.54, 125.77, 67.10, 53.28, 51.87, 47.28, 41.10.

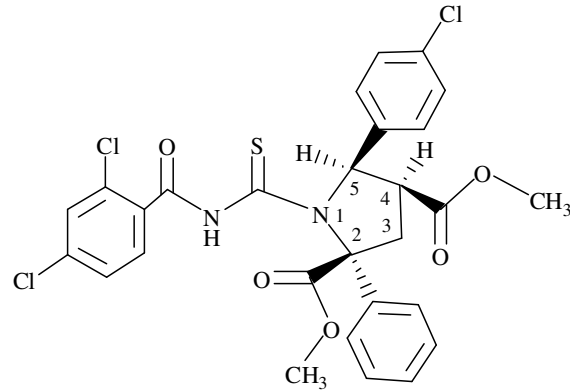
**FT-IR:** 3243, 3067, 2951, 1726, 1682, 1584, 1492, 1434, 1399, 1235, 1203 cm<sup>-1</sup>.

**MS(ES):** m/z (%) = 629.1 (M+Na, 100)

**Elementel Analiz:**

C<sub>28</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (Teorik %) : C, 55.50; H, 3.83; N, 4.62; S, 5.29

Bulunan (%) : C, 56.02; H, 3.95; N, 4.62; S, 5.20





**4.2.7. 1-(4-Metoksibenzoilaminokarbotiyol)-2-fenil-5-(4-klorfenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>7</sup>)**

Verimi %87 olan açık sarı renkli iğne kristal **KP<sup>7</sup>** bileşiğinin E.N. 195-197 °C'dir.

$\delta_H$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 7.83(brs, 1H, NH, minor rotomer), 7.81(brs, 1H, NH, major rotomer), 7.73-6.76(m,

13H, Ar-H), 5.88(2xd, 1H, 5-H, minor ve majör rotomer), 3.91(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, minor rotomer), 3.87(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, major rotomer), 3.80(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, major rotomer), 3.72(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, minor rotomer), 3.38(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, minor rotomer), 3.28(s, 3H, OCH<sub>3</sub>, major rotomer), 3.53-3.46(m, 1H, 4-H), 2.58-2.51(m, 2H, 3-H).

$\delta_C$  (CDCl<sub>3</sub>) (300 MHz): 187.13(C=S, major rotomer), 180.55(C=S, minor rotomer), 172.07(C=O, major rotomer), 168.74(C=O, minor rotomer), 171.52(C=O, major rotomer), 164.33(C=O, minor rotomer), 170.27(2C q-Ar,) 169.10(C=O, major rotomer), 163.46(C=O, minor rotomer), 163.94(3C, q-Ar) 138.10, 135.86, 133.58, 131.39(2C), 129.12(2C), 128.45(2C), 127.92(2C), 127.58(2C), 113.61(2C), 55.40, 53.08, 51.84, 46.30, 40.89.

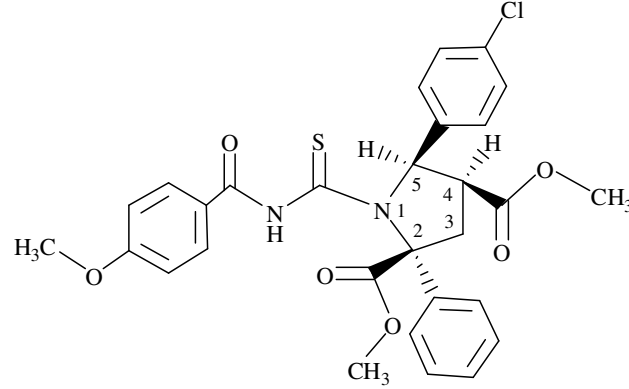
**FT-IR:** 3668, 3067, 2983, 1737, 1585, 1509, 1478, 1400, 1241, 1219 cm<sup>-1</sup>.

**MS(ES):** m/z (%) = 589.2 (M+Na, 100)

**Elementel Analiz:**

C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (Teorik %) : C, 61.42; H, 4.80; N, 4.94; S, 5.65

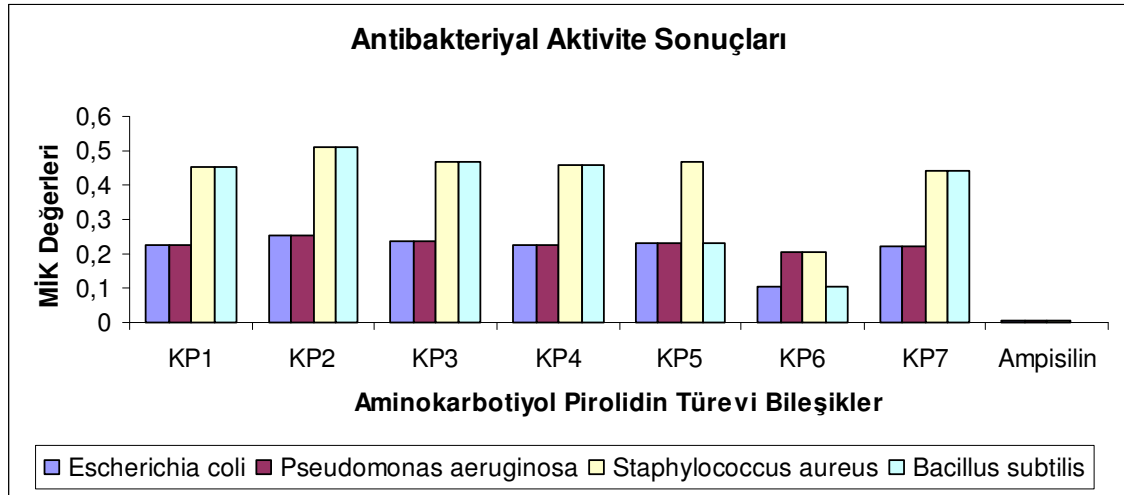
Bulunan (%) : C, 61.87; H, 4.95; N, 4.88; S, 5.54



### 4.3. Biyoaktivite (Antibakteriyal/Antifungal) Test Sonuçları:

Bu çalışmada sentezlenen yeni aminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerin *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Escherichia coli* (ATCC 25923), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25813) ve *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853) gibi çeşitli Gram(+) ve Gram(-) bakteriler ile antibakteriyal; *Candida glabrata* (ATCC 4322) ve *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) gibi iki maya benzeri fungus üzerinde antifungal aktiviteleri incelendi (Tablo 1 ve 2).

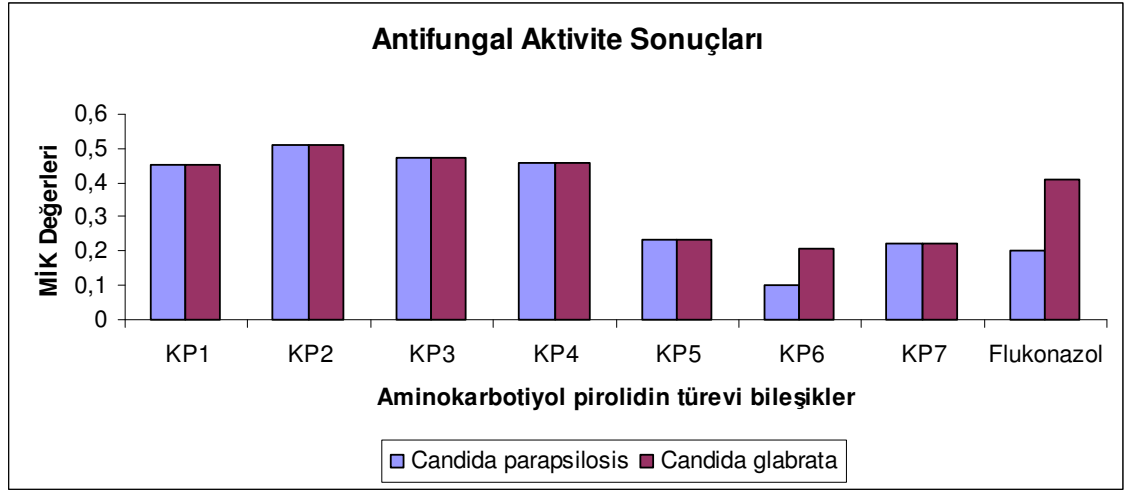
<b>Tablo 1:</b> Bakterilere karşı test edilen bileşiklerin MİK değerleri (µM).				
<b>Bileşikler</b>	<b><i>Escherichia coli</i> ATCC 25923</b>	<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 25853</b>	<b><i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25813</b>	<b><i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633</b>
<b>KP<sup>1</sup></b>	0.2265	0.2265	0.4526	0.4529
<b>KP<sup>2</sup></b>	0.2551	0.2551	0.5102	0.5102
<b>KP<sup>3</sup></b>	0.2350	0.2350	0.4700	0.4700
<b>KP<sup>4</sup></b>	0.2289	0.2289	0.4579	0.4579
<b>KP<sup>5</sup></b>	0.2332	0.2332	0.4664	0.2332
<b>KP<sup>6</sup></b>	0.1031	0.2062	0.2062	0.1031
<b>KP<sup>7</sup></b>	0.2209	0.2209	0.4417	0.4417
<b>Ampisilin . 3H<sub>2</sub>O</b>	0.0048	0.0048	0.0048	0.0006



Grafik 1. Aminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerin antibakteriyal aktivite sonuçları

Antibakteriyal aktivite test sonuçları, grafik 1’de belirtildiği gibi birbirleriyle ve referans ampisilin trihidrat bileşiği ile kıyaslanmıştır. Antibakteriyal aktiviteleri incelenen **KP<sup>1</sup>-KP<sup>7</sup>** bileşiklerinin MİK değerleri 0.1031-0.5102  $\mu\text{M}$  arasında olduğu, buna karşın referans olarak kullanılan ampisilin trihidrat bileşiğinin MİK değerleri 0.0006-0.0048  $\mu\text{M}$  arasında olduğu gözlenmiştir.

<b>Tablo 2:</b> Mayalara karşı test edilen bileşiklerin MİK değerleri ( $\mu\text{M}$ ).		
<b>Bileşikler</b>	<i>Candida parapsilosis</i> <b>ATCC 22019</b>	<i>Candida glabrata</i> <b>ATCC 4322</b>
<b>KP<sup>1</sup></b>	0.4529	0.4529
<b>KP<sup>2</sup></b>	0.5102	0.5102
<b>KP<sup>3</sup></b>	0.4700	0.4700
<b>KP<sup>4</sup></b>	0.4579	0.4579
<b>KP<sup>5</sup></b>	0.2332	0.2332
<b>KP<sup>6</sup></b>	0.1031	0.2062
<b>KP<sup>7</sup></b>	0.2209	0.2209
<b>Flukonazol</b>	0.2041	0.4082



Grafik 2. Aminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerin antifungal aktivite sonuçları

Antifungal aktivite test sonuçları da grafik 2’de belirtildiği gibi birbirleriyle ve referans flukonazol bileşiği ile kıyaslanmıştır. Antifungal aktiviteleri incelenen **KP<sup>1</sup>-KP<sup>7</sup>** bileşiklerinin *Candida parapsilosis* (ATCC 22019)’e karşı MİK değerleri 0.1031-0.5102  $\mu\text{M}$  arasında, referans olarak kullanılan flukonazol bileşiğinin MİK değeri ise 0.2041  $\mu\text{M}$  olduğu görülmektedir. Buna karşın, **KP<sup>1</sup>-KP<sup>7</sup>** bileşiklerinin *Candida glabrata* (ATCC 4322)’ya karşı MİK değerleri 0.2062-0.5102  $\mu\text{M}$  arasında, flukonazol bileşiğinin MİK değeri ise 0.4082  $\mu\text{M}$  olduğu görülmektedir.

## 5. TARTIŞMA

### 5.1. Pirolidin Bileşikleri 25 a-f

Literatürde belirtildiği şekilde  $\alpha$ -aminoasit esterleri ve aldehitlerden çıkılarak elde edilen pirolidin bileşiklerinin **25 a-f** yapıları  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , FT-IR ve MS teknikleri ile doğrulandı (34-37,40,43,44,75,84-90). Bu bileşiklere ait  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , FT-IR ve MS spektrumları EK-1'de verilmiştir.

### 5.2. Sübstitüe Grup Bulunduran Yeni Arilaminokarbotiyol Pirolidin Bileşikleri (KP<sup>1</sup>- KP<sup>7</sup>)

Bu çalışmada, yüksek verimle sentezlenen, sübstitüe grup bulunduran ve literatürde olmayan yeni arilaminokarbotiyol pirolidin türevi (**KP<sup>1</sup>-KP<sup>7</sup>**) bileşiklerinin yapıları  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$ , FT-IR, MS ve elementel analiz teknikleri ile aydınlatıldı. Bu bileşiklerden **KP<sup>5</sup>** bileşiğinin yapısı ve stereokimyası yukarıda belirtilen analitik teknikler ile birlikte tek kristal X-ışını kırınımı tekniğiyle aydınlatıldı. Stereokimyası tek kristal X-ışını kırınımı yöntemi ile aydınlatılan **KP<sup>5</sup>** bileşiğinden yararlanılarak aynı yöntemle elde edilen **KP<sup>1</sup>-KP<sup>4</sup>**, **KP<sup>6</sup>**, **KP<sup>7</sup>** bileşiklerinin stereokimyaları da teyid edildi.

### 5.2.1. 1-Benzoilaminokarbotiyol-2-fenil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (**KP<sup>1</sup>**):

2-Fenil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (**25 a**) bileşiginden çıkılarak 3:1 oranında rotomer karışımı olarak elde edilen aminokarbotiyol pirolidin türevi **KP<sup>1</sup>** bileşiginin, <sup>1</sup>H- NMR spektrumunda integrali bir protona karşılık gelen 8.25 ppm'deki minör yayvan pik yan rotomer ve 8.10 ppm'deki majör yayvan pik ise ana rotomere ait ve **25 a** bileşiginin yapısında olmayan amid N-H protonuna aittir.

Ayrıca integralleri on yedi protona karşılık gelen 7.96-6.94 ppm aralığındaki multiplet pikler yapıda bulunan aromatik protonlara aittir. Integralleri bir protona karşılık gelen rotomerden kaynaklı 6.08 ppm'de minör ve 6.02 ppm'de majör olarak görülen doublet pikler ise pirolidin halkasının beşinci pozisyonunda bulunan 5-H protonuna aittir. Bununla birlikte 3.99 ppm'de majör ve 3.80 ppm'de minör olarak görülen ve integralleri üç protona karşılık gelen singlet pikler ile 3.28 ppm'de minör ve 3.19 ppm'de majör olarak görülen ve integralleri üç protona karşılık gelen singlet pikler yapıda bulunan OCH<sub>3</sub> gruplarına ait rotomerden kaynaklı piklerdir. Integralleri bir protona karşılık gelen 3.63-3.41 ppm'deki multiplet pik pirolidin halkasının dördüncü pozisyonunda bulunan 4-H protonuna ve integralleri iki protona karşılık gelen 2.70-2.54 ppm'deki multiplet pik ise pirolidin halkasının üçüncü pozisyonunda bulunan 3-H protonlarına aittir.

**KP<sup>1</sup>** bileşiginin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 187.44 ppm'de minör ve 179.74 ppm'de majör olarak görülen rotomerden kaynaklı iki pik, **25 a** bileşiginin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda olmayan C=S grubuna ait karbon pikleridir. Ayrıca spektrumda rotomerden kaynaklı 170.27, 168.82 ve 164.78 ppm'deki majör ve 172.16, 171.51 ve 169.17 ppm'deki minör olarak görülen pikler ana ve yan rotomerlere ait karbonil pikleridir.

**KP<sup>1</sup>** bileşiginin FT-IR spektrumunda; 3346 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2949 cm<sup>-1</sup> deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Spektrumda bileşigin aromatik yapılarına ait C-H gerilme titreşimi 3057 cm<sup>-1</sup>, C=C gerilme titreşimi 1599, 1508, 1484 cm<sup>-1</sup> ve monosüstitüe benzen için C-H düzlem dışı eğilmesi 745, 699 cm<sup>-1</sup> olarak gözlenmiştir. Ayrıca 1738 cm<sup>-1</sup>'de C=O, 1233 ve 1205 cm<sup>-1</sup>'de görülen C-O-C

pikleri ester gruplarına ait gerilme titreşim pikleridir. Bununla birlikte **KP<sup>1</sup>** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 1675 cm<sup>-1</sup>'de görülen C=O ve 1400 cm<sup>-1</sup>'de görülen C=S gerilme titreşim pikleri, **25 a** bileşiğinin yapısında olmayan, benzoilaminokarbotiyol grubuna ait piklerdir.

Bu bileşiğin ES tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 551.1 *m/z*'deki moleküler iyon piki **KP<sup>1</sup>** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-2'de verilmiştir.

### **5.2.2. 1-Benzoilaminokarbotiyol-2-metil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>2</sup>):**

2-Metil-5-(2-naftil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (**25 b**) bileşiğinden 3:1 oranında rotomer karışımı olarak elde edilen aminokarbotiyol pirolidin türevi **KP<sup>2</sup>** bileşiğinin, <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda integrali bir protona karşılık gelen 8.17 ppm'de minör yayvan pik yan rotomer ve 8.07 ppm'de majör yayvan pik ise ana rotomere ait ve **25 b** bileşiğinin yapısında olmayan amid N-H protonuna aittir.

Ayrıca integralleri on iki protona karşılık gelen 8.14-7.05 ppm aralığındaki multiplet pikler yapıda bulunan aromatik protonlara ait piklerdir. İntegralleri bir protona karşılık gelen rotomerden kaynaklı 6.02 ppm'de minör ve 5.78 ppm'de majör olarak görülen doublet pikler ise pirolidin halkasının beşinci pozisyonunda bulunan 5-H protonuna aittir. Bununla birlikte 3.96 ppm'de majör ve 3.85 ppm'de minör olarak görülen ve integralleri üç protona karşılık gelen singlet pikler ile 3.33 ppm'de minör ve 3.23 ppm'de majör olarak görülen ve integralleri üç protona karşılık gelen singlet pikler yapıda bulunan OCH<sub>3</sub> gruplarına ait rotomerden kaynaklı piklerdir. İntegralleri bir protona karşılık gelen 3.20-3.10 ppm'deki multiplet pik pirolidin halkasının dördüncü pozisyonunda bulunan 4-H protonuna ve integralleri iki protona karşılık gelen 2.27-2.18 ppm'deki multiplet pik, pirolidin halkasının üçüncü pozisyonunda bulunan 3-H protonlarına ve 2.0 ppm'de majör ve 1.94 ppm'de minör olarak görülen ve integralleri üç protona karşılık gelen singlet pikler ise pirolidin halkasının ikinci pozisyonuna bağlı bulunan metil protonlarının rotomerden kaynaklı pikleridir.

**KP<sup>2</sup>** bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 186.1 ve 177.72 ppm'de görülen rotomerden kaynaklı iki pik, **25 b** bileşiğinin yapısında olmayan C=S grubuna ait karbon pikleridir. Ayrıca spektrumda rotomerden kaynaklı 171.89, 169.02 ve 164.51 ppm'de majör ve 173.37, 172.01 ve 169.33 ppm'de minör olarak görülen pikler ana ve yan rotomerlere ait karbonil pikleridir.

**KP<sup>2</sup>** bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3348 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2948 cm<sup>-1</sup>'deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Spektrumda bileşiğin aromatik yapılarına ait C-H gerilme titreşimi 3057 cm<sup>-1</sup>, C=C gerilme titreşimi 1599, 1508, 1486 cm<sup>-1</sup> olarak ölçülmüştür. Ayrıca 1733 cm<sup>-1</sup>'de C=O, 1253 ve 1200 cm<sup>-1</sup>'de görülen C-O-C pikleri ester gruplarına ait gerilme titreşim pikleridir. Bununla birlikte **KP<sup>2</sup>** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 1672 cm<sup>-1</sup>'de görülen C=O ve 1404 cm<sup>-1</sup>'de görülen C=S gerilme titreşim pikleri, **25 b** bileşiğinin yapısında olmayan, benzoilaminokarbotiyol grubuna ait piklerdir.

Bu bileşiğin ES tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 491.2 m/z' deki moleküler iyon piki **KP<sup>2</sup>** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-3'te verilmiştir.

### **5.2.3. 1-Benzoilaminokarbotiyol-2-fenil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>3</sup>):**

2-Fenil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (**25 c**) bileşiğinden elde edilen aminokarbotiyol pirolidin türevi **KP<sup>3</sup>** bileşiğinin, <sup>1</sup>H- NMR spektrumunda integrali bir protona karşılık gelen 8.01 ppm'deki yayvan pik, **25 c** bileşiğinin yapısında olmayan amid N-H protonuna aittir.

Ayrıca integralleri on dört protona karşılık gelen 7.90-6.88 ppm aralığındaki multipler pikler yapıda bulunan aromatik protonlara ait piklerdir. İntegralleri bir protona karşılık gelen rotomerden kaynaklı 5.87 ppm'de minör ve 5.80 ppm'de majör olarak görülen doublet pikler ise pirolidin halkasının beşinci pozisyonunda bulunan 5-H protonuna aittir. Bununla birlikte 3.92 ppm'de majör ve 3.82 ppm'de minör olarak görülen ve integralleri üç protona karşılık gelen singlet pikler ile 3.38 ppm'de minör



ve 3.29 ppm'de majör olarak görülen ve integralleri üç protona karşılık gelen singlet pikler yapıdaki ester grubunda bulunan OCH<sub>3</sub> protonlarına, 3.85 ppm'de majör ve 3.70 ppm'de minör olarak görülen ve integralleri üç protona karşılık gelen singlet pikler ise yapıdaki fenil halkasına bağlı OCH<sub>3</sub> protonlarına ait rotomerden kaynaklı piklerdir. İntegralleri bir protona karşılık gelen 3.57-3.46 ppm'deki multipler pik pirolidin halkasının dördüncü pozisyonunda bulunan 4-H protonuna ve integralleri iki protona karşılık gelen 2.56-2.47 ppm'deki multipler pik ise pirolidin halkasının üçüncü pozisyonunda bulunan 3-H protonlarına aittir.

**KP<sup>3</sup>** bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 187.29 ppm'de minör ve 179.44 ppm'de majör olarak görülen rotomerden kaynaklı iki pik, **25 c** bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda olmayan C=S grubuna ait karbon pikleridir. Ayrıca spektrumda rotomerden kaynaklı 170.34, 168.91 ve 164.59 ppm'deki majör ve 172.05, 171.52 ve 169.31 ppm'de minör olarak görülen pikler ana ve yan rotomerlere ait karbonil pikleridir.

**KP<sup>3</sup>** bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3334 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2950 cm<sup>-1</sup>'deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Spektrumda bileşiğin aromatik yapılarına ait C-H gerilme titreşimi 3067 cm<sup>-1</sup>, C=C gerilme titreşimi 1605, 1509, 1478 cm<sup>-1</sup> olarak gözlenmiştir. Ayrıca 1731 cm<sup>-1</sup> görülen pik C=O, 1246 cm<sup>-1</sup> ve 1199 cm<sup>-1</sup>'de görülen C-O-C pikleri ester gruplarına ait gerilme titreşim pikleridir. Bununla birlikte **KP<sup>3</sup>** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 1676 cm<sup>-1</sup>'de görülen C=O ve 1393 cm<sup>-1</sup>'de görülen C=S gerilme titreşim pikleri, **25 c** bileşiğinin yapısında olmayan, benzoilaminokarbotiyol grubuna ait piklerdir.

Bu bileşiğin ES tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 533.1 *m/z*'deki moleküler iyon piki **KP<sup>3</sup>** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-4'de verilmiştir.

**5.2.4. 1-Benzoilaminokarbotiyol-2-benzil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>4</sup>):**

2-Benzil-5-(4-metoksifenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (**25 d**) bileşiğinden elde edilen aminokarbotiyol pirolidin türevi **KP<sup>4</sup>** bileşiğinin, <sup>1</sup>H- NMR spektrumunda integrali bir protona karşılık gelen 8.17 ppm'de majör yayvan pik ana rotomer ve 8.15 ppm'de minör yayvan pik ise yan rotomere ait ve **25 d** bileşiğinin yapısında olmayan amid N-H protonuna aittir.

Ayrıca integralleri on dört protona karşılık gelen 7.59-6.78 ppm aralığındaki multiplet pikler yapıda bulunan aromatik protonlara ait piklerdir. İntegralleri bir protona karşılık gelen rotomerden kaynaklı 5.23 ppm'de minör ve 5.09 ppm'de majör olarak görülen doublet pikler ise pirolidin halkasının beşinci pozisyonunda bulunan 5-H protonuna aittir. İntegralleri toplam iki protona karşılık gelen rotomerden kaynaklı 4.68 ve 3.35'de majör olarak görülen iki doublet pik ile 4.21 ve 3.49'da minör olarak görülen iki doublet pik CH<sub>2</sub>Ph protonlarına aittir. Bununla birlikte 3.81 ppm'de majör ve 3.77 ppm'de minör olarak görülen ve integralleri üç protona karşılık gelen singlet pikler ile 3.17 ppm'de minör ve 3.12 ppm'de majör olarak görülen ve integralleri üç protona karşılık gelen singlet pikler yapıdaki ester grubunda bulunan OCH<sub>3</sub> protonlarına, 3.94 ppm'de integrali üç protona karşılık gelen singlet pik ise yapıdaki fenil halkasına bağlı OCH<sub>3</sub> protonlarına ait rotomerden kaynaklı piklerdir. İntegralleri bir protona karşılık gelen 3.04-2.97 ppm aralığındaki multiplet pik pirolidin halkasının dördüncü pozisyonunda bulunan 4-H protonuna ve integralleri iki protona karşılık gelen 2.41-2.17 ppm'deki multiplet pik ise pirolidin halkasının üçüncü pozisyonunda bulunan 3-H protonlarına aittir.

**KP<sup>4</sup>** bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 186.43 ppm'de minör ve 177.58 ppm'de majör olarak görülen rotomerden kaynaklı iki pik, **25 d** bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda olmayan C=S grubuna ait karbon pikleridir. Ayrıca spektrumda rotomerden kaynaklı 172.18, 169.38 ve 163.98 ppm'deki majör ve 173.47, 172.01 ve 169.84 ppm'de minör olarak görülen pikler ana ve yan rotomerlere ait karbonil pikleridir.

**KP<sup>4</sup>** bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3279 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve

2950  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Spektrumda bileşiğin aromatik yapılarına ait C-H gerilme titreşimi 3034  $\text{cm}^{-1}$ , C=C gerilme titreşimi 1612, 1516, 1454  $\text{cm}^{-1}$  olarak gözlenmiştir. Ayrıca 1736  $\text{cm}^{-1}$  ve 1711  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen pikler C=O, 1233  $\text{cm}^{-1}$  ve 1187  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen C-O-C pikleri ester gruplarına ait gerilme titreşim pikleridir. Bununla birlikte **KP<sup>4</sup>** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 1681  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen C=O ve 1405  $\text{cm}^{-1}$ 'de görülen C=S gerilme titreşim pikleri, **25 d** bileşiğinin yapısında olmayan, benzoilaminokarbotiyol grubuna ait piklerdir.

Bu bileşiğin ES tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 547.1  $m/z$ 'deki moleküler iyon piki **KP<sup>4</sup>** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-5'de verilmiştir.

#### **5.2.5. 1-(3-Klorobenzoilaminokarbotiyol)-2,5-difenilpirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>5</sup>):**

2,5-Difenilpirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (**25 e**) bileşiğinden elde edilen aminokarbotiyol pirolidin türevi **KP<sup>5</sup>** bileşiğinin, <sup>1</sup>H- NMR spektrumunda integrali bir protona karşılık gelen 7.87 ppm'deki yayvan pik, **25 e** bileşiğinin yapısında olmayan amid N-H protonuna aittir.

Ayrıca integralleri on dört protona karşılık gelen 7.77-7.06 ppm aralığındaki multiplet pikler yapıda bulunan aromatik protonlara ait piklerdir. Integralleri bir protona karşılık gelen rotomerdan kaynaklı 5.88 ppm'de minör ve 5.81 ppm'de majör olarak görülen doublet pikler ise pirolidin halkasının beşinci pozisyonunda bulunan 5-H protonuna aittir. Bununla birlikte 3.92 ppm'de majör ve 3.74 ppm'de minör olarak görülen ve integralleri üç protona karşılık gelen singlet pikler ile 3.34 ppm'de minör ve 3.26 ppm'de majör olarak görülen ve integralleri üç protona karşılık gelen singlet pikler yapıdaki ester grubunda bulunan OCH<sub>3</sub> protonlarına ait rotomerdan kaynaklı piklerdir. Integralleri bir protona karşılık gelen 3.43-3.37 ppm'deki multiplet pik pirolidin halkasının dördüncü pozisyonunda bulunan 4-H protonuna ve integralleri iki protona karşılık gelen 2.57-2.52 ppm'deki multiplet pik ise pirolidin halkasının üçüncü pozisyonunda bulunan 3-H protonlarına aittir.

**KP<sup>5</sup>** bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 187.21 ppm'de minör ve 179.16 ppm'de majör olarak görülen rotomerden kaynaklı iki pik, **25 e** bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda olmayan C=S grubuna ait karbon pikleridir. Ayrıca spektrumda rotomerden kaynaklı 170.15, 168.74 ve 163.41 ppm'deki majör ve 171.50, 170.72 ve 169.13 ppm'de minör olarak görülen pikler ana ve yan rotomerlere ait karbonil pikleridir.

**KP<sup>5</sup>** bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3260 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2950 cm<sup>-1</sup>'deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Spektrumda bileşiğin aromatik yapılarına ait C-H gerilme titreşimi 3063 cm<sup>-1</sup>, C=C gerilme titreşimi 1598, 1496, 1433 cm<sup>-1</sup> olarak gözlenmiştir. Ayrıca 1740 cm<sup>-1</sup>'de görülen pik C=O, 1229 cm<sup>-1</sup> ve 1203cm<sup>-1</sup>'de görülen C-O-C pikleri ester gruplarına ait gerilme titreşim pikleridir. Bununla birlikte **KP<sup>5</sup>** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 1676 cm<sup>-1</sup>'de görülen C=O ve 1402 cm<sup>-1</sup>'de görülen C=S gerilme titreşim pikleri, **25 e** bileşiğinin yapısında olmayan, benzoilaminokarbotiyol grubuna ait piklerdir.

Bu bileşiğin ES tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 537.1 *m/z*'deki moleküler iyon piki **KP<sup>5</sup>** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-6'da, tek kristal X-ışını kırınımı verileri ise EK-9'da verilmiştir.

#### **5.2.6. 1-(2,4-Diklorbenzoilaminokarbotiyol)-2-fenil-5-(4-klorfenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>6</sup>):**

2-Fenil-5-(4-klorfenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (**25 f**) bileşiğinden elde edilen aminokarbotiyol pirolidin türevi **KP<sup>6</sup>** bileşiğinin, <sup>1</sup>H- NMR spektrumunda integrali bir protona karşılık gelen 7.96 ppm'deki yayvan pik, **25 f** bileşiğinin yapısında olmayan amid N-H protonuna aittir.

Ayrıca integralleri on iki protona karşılık gelen 7.76-6.71 ppm aralığındaki multipler pikler yapıda bulunan aromatik protonlara ait piklerdir. İntegralleri bir protona karşılık gelen rotomerden kaynaklı 6.24 ppm'de minör ve 5.96 ppm'de majör olarak görülen doublet pikler ise pirolidin halkasının beşinci pozisyonunda bulunan

5-H protonuna aittir. Bununla birlikte 4.06 ppm'de minör ve 3.90 ppm'de majör olarak görülen ve integralleri üç protona karşılık gelen singlet pikler ile 3.33 ppm'de majör ve 3.29 ppm'de minör olarak görülen ve integralleri üç protona karşılık gelen singlet pikler yapıdaki ester grubunda bulunan OCH<sub>3</sub> protonlarına ait rotomerdan kaynaklı piklerdir. İntegralleri bir protona karşılık gelen 3.53-3.35 ppm'deki multipler pik pirolidin halkasının dördüncü pozisyonunda bulunan 4-H protonuna ve integralleri iki protona karşılık gelen 2.67-2.49 ppm'deki multipler pik ise pirolidin halkasının üçüncü pozisyonunda bulunan 3-H protonlarına aittir.

**KP<sup>6</sup>** bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 178.98 ppm'de majör ve 178.78 ppm'de minör olarak görülen rotomerdan kaynaklı iki pik, **25 f** bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda olmayan C=S grubuna ait karbon pikleridir. Ayrıca spektrumda rotomerdan kaynaklı 170.09, 168.55 ve 162.07 ppm'deki majör ve 174.15, 170.75 ve 164.48 ppm'de minör olarak görülen pikler ana ve yan rotomere ait karbonil pikleridir.

**KP<sup>6</sup>** bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3243 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2951 cm<sup>-1</sup>'deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Spektrumda bileşiğin aromatik yapılarına ait C-H gerilme titreşimi 3067 cm<sup>-1</sup>, C=C gerilme titreşimi 1584, 1492, 1434 cm<sup>-1</sup> olarak gözlenmiştir. Ayrıca 1726 cm<sup>-1</sup>'de görülen pik C=O, 1235 cm<sup>-1</sup> ve 1203cm<sup>-1</sup>'de görülen C-O-C pikleri ester gruplarına ait gerilme titreşim pikleridir. Bununla birlikte **KP<sup>6</sup>** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 1682 cm<sup>-1</sup>'de görülen C=O ve 1399 cm<sup>-1</sup>'de görülen C=S gerilme titreşim pikleri, **25 f** bileşiğinin yapısında olmayan, benzoilaminokarbotiyol grubuna ait piklerdir.

Bu bileşiğin ES tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 605.1 *m/z*'deki moleküler iyon piki **KP<sup>6</sup>** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Fakat bileşiğin ölçümü yapılırken ortamda sodyum bulunduğundan 629.1 *m/z*'de moleküler iyon piki gözlenmiştir. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C -NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-7'de verilmiştir.

**5.2.7. 1-(4-Metoksibenzoilaminokarbotiyol)-2-fenil-5-(4-klorfenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (KP<sup>7</sup>):**

2-Fenil-5-(4-klorfenil)pirolidin-2,4-dikarboksilik asit dimetil ester (**25 f**) bileşiğinden elde edilen aminokarbotiyol pirolidin türevi **KP<sup>7</sup>** bileşiğinin, <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda integrali bir protona karşılık gelen 7.83 ppm'de minör yayvan pik yan rotomer ve 7.81 ppm'de majör yayvan pik ise ana rotomere ait ve **25 f** bileşiğinin yapısında olmayan amid N-H protonuna aittir.

Ayrıca integralleri on üç protona karşılık gelen 7.73-6.76 ppm aralığındaki multiplet pikler yapıda bulunan aromatik piklerdir. İntegralleri bir protona karşılık gelen rotomerden kaynaklı 5.88 ppm'de minör ve majör olarak görülen üstüste çakışan iki doublet pik ise pirolidin halkasının beşinci pozisyonunda bulunan 5-H protonuna aittir. Bununla birlikte 3.91 ppm'de minör ve 3.87 ppm'de majör olarak görülen ve integralleri üç protona karşılık gelen singlet pikler ile 3.38 ppm'de minör ve 3.28 ppm'de majör olarak görülen ve integralleri üç protona karşılık gelen singlet pikler yapıdaki ester grubunda bulunan OCH<sub>3</sub> protonlarına, 3.80 ppm'de majör ve 3.72 ppm'de minör olarak görülen ve integralleri üç protona karşılık gelen singlet pikler ise yapıdaki fenil halkasına bağlı OCH<sub>3</sub> protonlarına ait rotomerden kaynaklı piklerdir. İntegralleri bir protona karşılık gelen 3.53-3.46 ppm'deki multiplet pik pirolidin halkasının dördüncü pozisyonunda bulunan 4-H protonuna ve integralleri iki protona karşılık gelen 2.58-2.51 ppm'deki multiplet pik ise pirolidin halkasının üçüncü pozisyonunda bulunan 3-H protonlarına aittir.

**KP<sup>7</sup>** bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda; 187.13 ppm'de majör ve 180.55 ppm'de minör olarak görülen rotomerden kaynaklı iki pik, **25 f** bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda olmayan C=S grubuna ait karbon pikleridir. Ayrıca spektrumda rotomerden kaynaklı 172.07, 171.52 ve 169.10 ppm'deki majör ve 168.74, 164.33 ve 163.46 ppm'de minör olarak görülen pikler ana ve yan rotomerlere ait karbonil pikleridir. 170.27 ppm ve 163.94 ppm'deki pikler yapıda bulunan aromatik kvaterner karbonlarına ait olan piklerdir.

**KP<sup>7</sup>** bileşiğinin FT-IR spektrumunda; 3668 cm<sup>-1</sup>'deki pik N-H ve 2983 cm<sup>-1</sup>'deki pik ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. Spektrumda bileşiğin

aromatik yapılarına ait C-H gerilme titreşimi 3067 cm<sup>-1</sup>, C=C gerilme titreşimi 1585, 1509, 1478 cm<sup>-1</sup> olarak gözlenmiştir. Ayrıca 1737 cm<sup>-1</sup>'de görülen pik C=O, 1241 cm<sup>-1</sup> ve 1219cm<sup>-1</sup> de görülen C-O-C pikleri ester gruplarına ait gerilme titreşim pikleridir. Bununla birlikte **KP<sup>7</sup>** bileşiğinin FT-IR spektrumunda 1400 cm<sup>-1</sup> de görülen C=S gerilme titreşim piki, **25 f** bileşiğinin yapısında olmayan, benzoilaminokarbotiyol grubuna ait piktir.

Bu bileşiğin ES tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 667.2 *m/z*'deki moleküler iyon piki **KP<sup>7</sup>** bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Fakat bileşiğin ölçümü yapılırken ortamda sodyum bulunduğundan 689.2 *m/z*'de moleküler iyon piki gözlenmiştir. Bileşiğe ait <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS ve FT-IR spektrumları EK-8'de verilmiştir.

### 5.3. Biyoaktivite (Antibakteriyal/Antifungal) Test Sonuçlarının Değerlendirilmesi:

Tablo 1'de görüldüğü gibi sentezlenen **KP<sup>1</sup>-KP<sup>7</sup>** bileşiklerinin *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25813) ve *Escherichia coli* (ATCC 25923)'ye karşı MİK değerleri karşılaştırıldığında yapısında karbotiyol grubuna bağlı fenil halkasının orto ve para konumunda iki klor süstitüenti bulunduran **KP<sup>6</sup>** bileşiğinin bakterilere karşı daha etkili olduğu görülmektedir. **KP<sup>1</sup>** ve **KP<sup>2</sup>** bileşiklerinin MİK değerleri karşılaştırıldığında pirolidin halkasının ikinci konumuna fenil halkası **KP<sup>1</sup>** yerine metil **KP<sup>2</sup>** bağlandığında aktivitesinin azaldığı, **KP<sup>3</sup>** ve **KP<sup>4</sup>** bileşiklerinin MİK değerleri karşılaştırıldığında pirolidin halkasının ikinci konumuna fenil halkası **KP<sup>3</sup>** yerine benzil **KP<sup>4</sup>** bağlandığında aktivitesinin arttığı görülmektedir. **KP<sup>1</sup>-KP<sup>7</sup>** bileşiklerinin referans ampisilin trihidrat bileşiğine kıyasla aktivitelerinin zayıf olduğu görülmektedir.

Tablo 2'de görüldüğü gibi sentezlenen **KP<sup>1</sup>-KP<sup>7</sup>** ve flukonazol bileşiklerinin *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) ve *Candida glabrata* (ATCC 4322) funguslarına karşı MİK değerleri karşılaştırıldığında yapısında karbotiyol grubuna bağlı fenil halkasının orto ve para konumunda iki klor süstitüenti bulunduran **KP<sup>6</sup>** bileşiğinin hem diğer **KP** bileşiklerinden hem de referans olarak kullanılan flukonazol bileşiğinden

daha etkili olduğu gör÷lmektedir. **KP<sup>5</sup>** ve **KP<sup>7</sup>** bileşiklerinin *Candida glabrata* (ATCC 4322) fungusuna karşı referans flukonazol bileşiginden daha fazla etki göstermiştir. **KP<sup>5</sup>-KP<sup>7</sup>** bileşiklerinin aktiviteleri, *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) ve *Candida glabrata* (ATCC 4322) funguslarına karşı **KP<sup>1</sup>-KP<sup>4</sup>** bileşikleri ile kıyaslandığında ise **KP<sup>5</sup>-KP<sup>7</sup>** bileşiklerinin daha etkili oldukları gör÷lmektedir. **KP<sup>5</sup>-KP<sup>7</sup>** bileşiklerindeki aktivitenin artışı muhtemelen **KP<sup>1</sup>-KP<sup>4</sup>** bileşiklerinde olmayan halojenlerden kaynaklanmış olabilir. Aromatik halkada halojen süstitüentlerin bulunması bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinde önemli rol oynadıkları literatürde de bilinmektedir (98,99).

Sonuç olarak bu çalışmada antibakteriyal ve antifungal aktiviteleri incelenen yeni aminokarbotiyol piroldin türevi **KP<sup>1</sup>-KP<sup>7</sup>** bileşikleri, referans olarak kullanılan ampisilin trihidrat ve flukonazol bileşikleri ile kıyaslandığında antifungal aktivitelerinin, antibakteriyal aktivitelerinden daha yüksek olduğu gör÷lmektedir. Bu da muhtemelen maya benzeri fungusların hücre yapılarının, bakteri hücre yapılarından farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

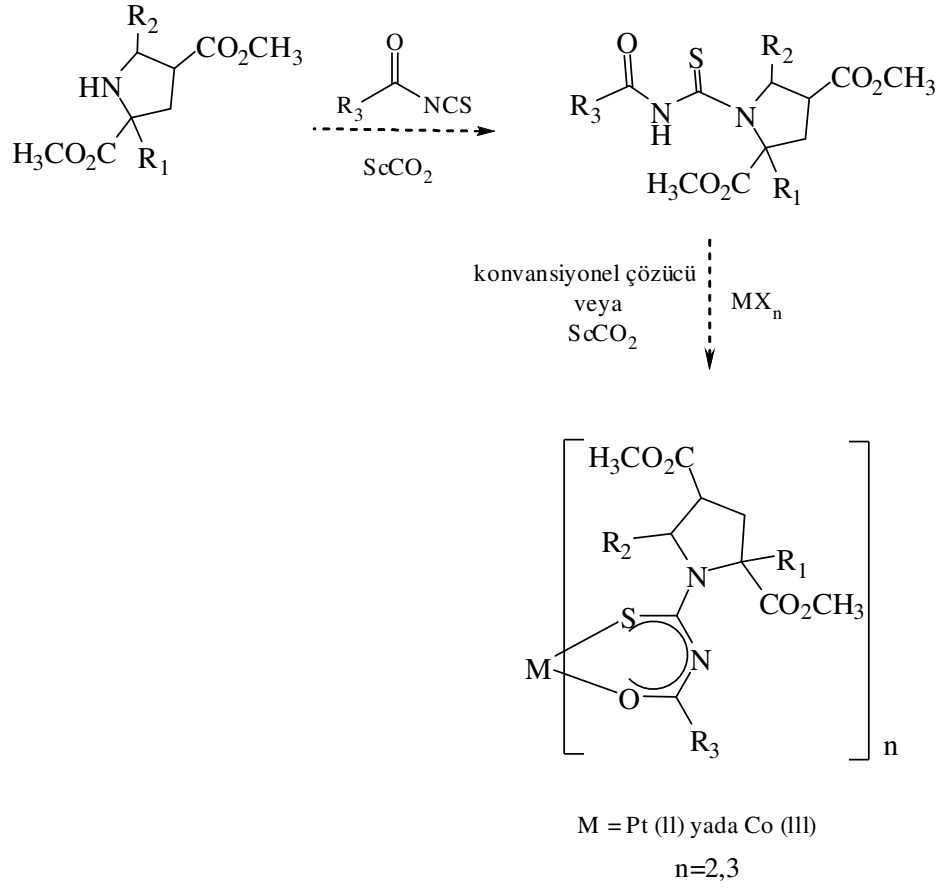


## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, çalışma grubumuzun daha önce yaptığı çalışmaların devamı olarak, birçok fonksiyonel grup bulunduran yeni arilaminokarbotiyol prolidin bileşikleri sentezlenerek yapıları aydınlatıldı. Bununla birlikte elde edilen yeni bileşiklerin çeşitli Gram(+) ve Gram(-) bakteriler ile antibakteriyal ve bazı mayalarla antifungal aktiviteleri incelenerek bu bileşiklerin bazı biyoaktif özellikleri belirlendi.

Bu çalışmanın devamında süstitüe grup bulunduran yeni arilaminokarbotiyol pirolidin bileşiklerindeki fonksiyonel grupların daha ileriki modifikasyonları ile potansiyel biyoaktiviteleri arttırılabilir. Bununla birlikte bazı reaksiyonların süperkritik karbondioksit (ScCO<sub>2</sub>) ortamında incelenmesi ile atıkların azaltılması gibi çevre dostu olarak yeşil kimya ya katkıda bulunulabilir.

Ayrıca Şekil 6'da belirtildiği gibi yapıları aydınlatılan yeni arilaminokarbotiyol pirolidin bileşiklerinin hem konvansiyonel çözücü hem de çevre dostu non-konvansiyonel (ScCO<sub>2</sub>) ortamında, potansiyel antitümöral, antibakteriyal veya antifungal aktivite gösterebilecek *cis*-platin (II) ve kobalt (III) metal kompleks bileşikleri sentezlenerek yapıları aydınlatılıp, biyoaktiviteleri incelenebilir.



Şekil 6 Arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerinin olası tepkimeleri

## 7. KAYNAKLAR

- (1). **Pearson WH.** In Studies in Natural Product Chemistry. Ed. A. Rahman, *Elsevier*, **1988**; 1: 323.
- (2). **Harwood LM, Vickers R.** The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products; In Padwa A, Pearson WH. Eds New York: *Wiley & Sons*, **2002**: 169-252.
- (3). **Lundahl K, Schut J, Schlatmann JLMA, Paerels GB and Peters ANV.** Synthesis and antiviral activities of adamantane spiro compounds. 1. Adamantane and analogous spiro-3'-pyrrolidines. *J. Med. Chem.*, **1972**; 15: 129-132.
- (4). **Kornett MJ., Thio AP.** Oxindole-3-spiropyrrrolidines and -piperidines. Synthesis and local anesthetic activity. *J. Med. Chem.*, **1976**; 19: 892-898.
- (5). **Abnu-Gharbia MA, Doukas PH.** Synthesis of Tricyclic Arylspiro Compounds as Potential Antileukemic and Anticonvulsant Agents. *Heterocycles*, **1979**; 12: 637-640.
- (6). **Amal Raj A, Raghunathan R, SrideviKumari MR and Raman N.** Synthesis, Antimicrobial and Antifungal Activity of a New Class of Spiro Pyrrolidines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2003**; 11: 407-419.
- (7). **Grigg R and Sarker MAB.** X=Y-ZH compounds as potential 1,3-dipoles. Part 63: Silver catalyzed azomethine ylide cycloaddition – the synthesis of spiro homoserine lactone analogues. *Tetrahedron*, **2006**; 62: 10332-10343.
- (8). **Del Campo R, Criado JJ, Gheorghe R, Francisco J, Gonzalez FJ, Hermosa MR, Sanz F, Manzano JL, Enrique Monte E and Rodriguez-Fernandez E.** N-benzoyl-N0-alkylthioureas and their complexes with Ni(II), Co(III) and Pt(II) – crystal structure of 3-benzoyl-1-butyl-1-methylthiourea: activity against fungi and yeast. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2004**; 98: 1307-1314.
- (9). **Rodríguez-Fernández E, García E, Hermosa MR, Jiménez-Sánchez A, Sánchez MM and Monte E.** Chloride and ethyl ester morpholine thiourea derivatives and their Ni(II) complexes. Crystal and molecular structures of the thiourea derivative L-leucine methyl ester and its complexes with Cu(II) and Pt(II). Growth of the pathogenic fungus *Botrytis cinerea*. *J.J. Criado. Journal of Inorganic Biochemistry*, **1999**; 75: 181-188.
- (10). **Rodríguez-Fernández E, Manzano JL, Benito JJ, Rosa Hermosa R, Monte E and Criado JJ.** Thiourea, triazole and thiadiazine compounds and their metal complexes as antifungal agents. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2005**; 99: 1558-1572.
- (11). **Criado JJ, Rodríguez-Fernández E, García E, Hermosa MR and Monte E.** Thiourea derivatives of  $\alpha$ -aminoacids. Synthesis and characterization of Ni(II), Cu(II) and Pt(II) complexes with L-valinate derivatives. Antifungal activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **1998**; 69: 113-119.

- (12). **Del Campo R, Criado JJ, García E, Hermosa MR, Jiménez-Sánchez A, Manzano JL, Monte E, Rodríguez-Fernández E, Sanz F.** Thiourea derivatives and their nickel(II) and platinum(II) complexes: antifungal activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2002**; 89: 74-82.
- (13). **Pennington DA, Horton PN, Hursthouse MB, Bochmann M, Lancaster SJ.** Synthesis and catalytic activity of dinuclear imido titanium complexes: the molecular structure of [Ti(NPh)Cl( $\mu$ -Cl)(THF)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>. *Polyhedron*, **2005**; 24: 151-156.
- (14). **Sacht C, Datt MS, Stefanus Otto S and Andreas Roodt A.** "Chiral and achiral platinum(II) complexes for potential use as chemotherapeutic agents: crystal and molecular structures of *cis*-[Pt(L<sup>1</sup>)<sub>2</sub>] and [Pt(L<sup>1</sup>)Cl(MPSO)] [HL<sup>1</sup> = *N,N*-diethyl-*N'*-benzoylthiourea]". *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**; 727-733.
- (15). **Sacht C, Datt MS.** Synthesis and characterisation of mixed-ligand platinum(II)-sulfoxide complexes, [PtCl(DMSO)(L)], for potential use as chemotherapeutic agents (HL=*N,N*-dialkyl-*N'*-(3-*R*-benzoyl)thiourea). *Polyhedron*, **2000**; 19: 1347-1354.
- (16). **Rasanu N, Barbes L.** *N*-Benzoyl Thiourea with Antifouling Properties. *Revista de Chimie*, **2002**; 53(11): 758-760.
- (17). **Döndaş HA, Nural Y, Duran N and Kilner C.** Synthesis, Crystal Structure and Antifungal/Antibacterial Activity of Some Novel Highly Functionalized Benzoylaminocarbothioyl Pyrrolidines. *Turk J Chem*, **2006**; 30: 573 – 583.
- (18). **Khalil ZH, Abdel-Hafez AA, Yanni AS and Moharam AM.** Studies on Metal Chelates of 8-Hydroxy-5-quinolyl Ketone Oxime, *O*-Carbamoyl and *O*-Thiocarbamoyl Derivatives as Bactericides. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1988**; 61: 4143-4146.
- (19). **Tweit RC, Muir RD, Mizuba S.** Antimicrobial activity of a series of aminoalkyl esters of benzyldithiocarbamic acids. *J Med Chem*, **1969**;12(2): 343-346.
- (20). **Osamu Y, Eiichi N, Yasuaki S and Ryuichiro H.** (Soyaku Gijutsu Kenkyusho K. K., Japan). *Jpn. Kokai Tpkkyo Koho*, **1999**; 51 pp. Patent written in Japanese.
- (21). **Etsuo H, Akihiro K, Makoto K, Mitsugi Y, Nobuo K and Junji Y.** (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., Japan). PCT Int. Appl. **1990**; 25pp. Patent written in Japanese.
- (22). **Angelo R, Francesco B, Olga B, Silvia S, Carmen L, Maria C, Maria Luigia C, Donato D and Emilio M.** *Farmaco*, **1991**; 46(2): 317-338.
- (23). **Quistad GB, Fukuto TR and Metcalf. RL.** Insecticidal, anticholinesterase, and hydrolytic properties of phosphoramidothiolates. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **1970**;18(2): 189-194.
- (24). **Shalaby MA, Grote CW, Rapoport H.** Thiopeptide Synthesis.  $\alpha$ -Amino Thionoacid Derivatives of Nitrobenzotriazole as Thioacylating Agents. *The Journal of organic chemistry*, **1996**; 61: 9045-9048.
- (25). **Clausen K, Spatola AF, Lemieux C, Schiller PW and Lawesson SO.** Evidence of a peptide backbone contribution toward selective receptor recognition for leucine enkephalin thioamide analogs. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **1984**; 120: 305-310.
- (26). **Lajoie G, Lepine F, Lemarie S, Jolicoeur F, Aube C, Turcotte A, Belleau B.** Synthesis and Biological-Activity of Monothionated Analogs of Leucine-Enkephalin. *International Journal of Peptide and Protein Reseach*, **1984**; 24 : 316-327.

- (27). **Maziak L, Lajoite G, Belleau BJ.** Productive conformation in the bound state and hydrolytic behavior of thiopeptide analogs of angiotensin-converting enzyme substrates. *Journal of the American Chemical Society*, **1986**; 108: 182-183.
- (28). **Sherman DB, Spatola AF, Wire WS, Burks TF, Nguyen TMD, Schiller PW.** Biological activities of cyclic enkephalin pseudopeptides containing thioamides as amide bond replacements. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **1989**; 162: 1126-1132.
- (29). **Seebach D, Ko SY, Kessler H, Kock M, Reggelin M, Schmeider P, Walkinshaw MD, Bolsterli JJ, Bevec D.** Thiocyclosporins: Preparation, Solution and Crystal Structure, and Immunosuppressive Activity. *Helvetica Chimica Acta*, **1991**; 74: 1953-1990.
- (30). **Lankiewicz L, Bowers CY, Reynolds GA, Labroo V, Cohen LA, Vonhof S, Siren AL, Spatola AF.** Biological activities of thionated thyrotropin-releasing hormone analogs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **1992** ; 184 : 359-366.
- (31). **Szokan G, Majer Z, Kollat E, Kajtar M, Hollosi M, Peredy-Kajtar M.** Chromatographic Studies on the Racemization of Thiopeptides. *Journal of Liquid Chromatography*, **1995** ;18 : 941-964.
- (32). **Bock MG, Dipardo RM, Williams PD, Pettibone DJ, Clineschmidt BV, Ball RG, Veber DF, Freidinger RM.** Receptor ligands which bind the oxytocin receptor with selectivity and high affinity. Chemical modification of a Streptomyces silvensis derived cyclic hexapeptide. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1990**; 33: 2321-2323.
- (33). **Brown DW, Campbell MM, Chambers MS, Walker CV.** Mono- and dithionopeptide synthesis. *Tetrahedron Letters*, **1987**; 28: 2171-2174.
- (34). **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,.
- (35). **Döndaş HA.** Biochemical Application of Oxime-Nitrone Cycloaddition Cascades. The Degree of Doctor of Philosophy, The University of Leeds, England, **1997**.
- (36). **Dondas HA, Grigg R, Killner C.** X=Y=ZH Systems as potential 1,3-dipoles. Part 58: Cycloaddition route to chiral conformationally constrained (R)-pro-(S)-pro peptidomimetics. *Tetrahedron*, **2003**; 59: 8481-8487.
- (37). **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 Generated Azaallyl Anions 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.
- (38). **Döndaş HA, Grigg R, Thornton – Pett M.** Spiro(pyrrolidinyl-2,3'-benzodiazepines) related to MK-329. *Tetrahedron*, **1996**; 52: 13455-13466.
- (39). **Döndaş HA, Durust Y, Grigg R, Slater MJ and Sarker MAB.** X=Y=ZH systems as potential 1,3-dipoles. Part 62:<sup>1</sup> 1,3-Dipolar cycloaddition reactions of metallo-azomethine ylides derived from  $\alpha$ -iminophosphonates. *Tetrahedron*, **2005**; 61: 10667-10682,.
- (40). **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.
- (41). **Grigg R, Thornton – Pett M, Xu J, Xu LH.** Synthesis of novel 4-(5'-pyrrolidinyl)- $\beta$ -lactams. *Tetrahedron*, **1999**; 55: 13841-13866.

- (42). **Döndas HA, Grigg R, Maclachton WS, Macperson DT, Markandu J, Sridharan V, Suganthan S.** Solid phase sequential 1,3-dipolar cycloaddition–Pictet–Spengler reactions. *Tetrahedron Letters*, **2000**; 55: 967-970.
- (43). **Döndas HA, Jasothara Duraisingham J, Grigg R, MacLachlan WS, David T, MacPherson DT, Thornton-Pett M, Visuvanathar Sridharan V and Suganthan S.** Sequential 1,3-Dipolar Cycloaddition-Pictet-Spengler Reactions. A Versatile Tactical Combination. *Tetrahedron*, **2000**; 56: 4063-4070.
- (44). **Döndaş HA, Altınbaş Ö.** Novel Highly Functionized 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.
- (45). **Gilchrist TL.** Heterocyclic Chemistry. 3<sup>rd</sup> Ed. England: Addison Wesley Longman Company, **1997**.
- (46). **McMurry J.** Organic Chemistry, Cornell University, 5<sup>th</sup> Ed. USA, Brooks/Cole Thomson Learning, **1999**.
- (47). **Gothelf KV, Jorgensen KA.** Asymmetric 1-3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chem Rev*, **1998**; 98: 863-909.
- (48). **Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW.** Harper'ın Biyokimyası. Yirmidördüncü Baskı, İSTANBUL, Barış Kitapevi, **1996**.
- (49). **Kayaalp SO.** Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Dördüncü Baskı, ANKARA, Toraman Matbaası, **1987**.
- (50). **Zoidis G, Fytas C, Papanastasiou I, Foscolos GB, Fytas G, Padalko E, Clercq ED, Naesens L, Neyts J and Kolocouris N.** Heterocyclic rimantadine analogues with antiviral activity. *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, **2006**; 14: 3341-3348.
- (51). **Hale JJ, Budhu RJ, Holson EB, Finke PE, Oates B, Mills SG, MacCoss M, Gould SL, DeMartino JA, Springer MS, Siciliano S, Malkowitz L, Schleif WA, Hazuda D, Miller M, Kessler J, Danzeisen R, Holmes K, Lineberger J, Carella A, Carver Gwen, Emini E.** 1,3,4-Trisubstituted Pyrrolidine CCR5 Receptor Antagonists. Part 2: Lead Optimization Affording Selective, Orally Bioavailable Compounds with Potent Anti-HIV Activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2001**; 11: 2741-2745.
- (52). **Hale JJ, Budhu RJ, Mills SG, MacCoss M, Malkowitz L, Siciliano S, Gould SL, DeMartino JA, Springer MS.** 1,3,4-Trisubstituted Pyrrolidine CCR5 Receptor Antagonists. Part 1: Discovery of The Pyrrolidine Scaffold and Determination of Its Stereochemical Requirements. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2001**; 11: 1437-1440.
- (53). **Li X, Li Y, Xu W.** Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Galloyl Pyrrolidine Derivatives As Potential Anti-Tumor Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2006**; 14: 1287-1293.
- (54). **Evans GB, Furneaux RH, Greatrex B, Murkin AS, Schramm VL and Tyler PC.** Azetidine Based Transition State Analogue Inhibitors of N-Ribosyl Hydrolases and Phosphorylases. *J. Med. Chem.* **2008**; 51: 948-956.
- (55). **Fuhshuku K, Hongo N, Tashiro T, Masuda Y, Nakagawa R, Seino K, Taniguchi M and Mori K.** RCAI-8, 9, 18, 19, and 49–52, conformationally restricted analogues of KRN7000 with an azetidine or a pyrrolidine ring: Their synthesis and bioactivity for mouse natural killer T cells to produce cytokines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2008**; 16: 950–964.

- (56). **Ji J, Bunnelle WH, Li T, Pace JM, Schrimpf MR, Sippy KB, Anderson DJ and Meyer MD.** Discovery of fused azetidines as novel selective  $\alpha 4\beta 2$  neuronal nicotinic receptor (NNR) agonists. *Pure Appl. Chem.* **2005**; 77: 2041-2045.
- (57). **Fukui H, Shibata T, Naito T, Nakano J, Maejima T, Senda H, Iwatani W, Tatsumi Y, Suda M, Arika T.** Synthesis and Antibacterial Activity of Novel 7-(3-Substituted-3 or 4-Trifluoromethyl-1-pyrrolidinyl)-8-methoxyfluoroquinolones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1998**; 8: 2833-2838.
- (58). **Isoda T, Yamamura I, Tamai S, Kumagai T and Nagao Y.** A Practical and Facile Synthesis of Azetidine Derivatives for Oral Carbapenem, L-084. *Chem. Pharm.Bull.* **2006**; 54(10): 1408-1411.
- (59). **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.
- (60). **Konno K, Hashimoto K, Ohfuné 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.
- (61). **Esposito A, Falorni M, Taddei M.** Synthesis of Amphiphilic Polyhydroxylated Pyrrolidines as Potential Glycosidase Inhibitors. *Tetrahedron Letters*, **1998**; 39: 6543-6546.
- (62). a. <http://en.wikipedia.org/wiki/Rolicyclidine>  
b. <http://www.curehunter.com/public/keywordSummaryC020925.do>
- (63). **Gardos G, Cole JO.** Evaluation of pyrovalerone in chronically fatigued volunteers. *Curr. Ther. Res.* **1971**; 13: 631-635.
- (64). **Gavras H, Brunner HR, Turini GAN.** Antihypertensive Effect of Oral Angiotensin Converting-Enzyme Inhibitor Sq 14225 In Man. *New England journal of medicine*, **1978**; 298: 991-995.
- (65). **Natesh R, Schwager SLU, Sturrock ED and Acharya KR.** Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme-lisinopril complex. *Nature (London)*, **2003**; 421: 551-554.
- (66). **D'Cruz OJ, Venkatachalam TK, Mao C, Qazi S and Uckun FM.** Structural Requirements for Potent Anti-Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Sperm-Immobilizing Activities of Cyclohexenyl Thiourea and Urea Non-Nucleoside Inhibitors of HIV-1 Reverse Transcriptase. *Biology Of Reproduction* **2002**; 67: 1959-1974.
- (67). **Kreutzberger A, Schröders HH.** Antiviral agents / 9th communication: virustatically active N-(1-adamantyl)-thiourea derivatives based on cyclic secondary amines (author's transl). *Arzneimittelforschung.* **1977**; 27(5): 969-972.
- (68). **Kreutzberger A and Tantawy A.** Antiviral agents. 22. N-alipatic, N-alicyclic and N-polycyclic substituted N'-(2-adamantyl)ureas and thioureas. *Arzneimittelforschung*, **1983**; 33(4): 512-514.
- (69). **Xiong X, Liu H, Fu L, Li L, Li J, Luo X and Mei C.** Antitumor Activity of a New N-Substituted Thiourea Derivative, an EGFR Signaling-Targeted Inhibitor against a Panel of Human Lung Cancer Cell Lines. *Chemotherapy*, **2008**; 54: 463-474.
- (70). **Dejaegher Y, Mangelinckx S and De Kimpe N.** Rearrangement of 2-Aryl-3,3-dichloroazetidines: Intermediacy of 2-Azetines. *J. Org. Chem.*, **2002**; 67: 2075-2081.
- (71). **Giubellina N, Aelterman W and De Kimpe N.** Use of 3-halo-1-azaallylic anions in heterocyclic chemistry. *Pure Appl. Chem.*, **2003**; 75: 1433-1442.

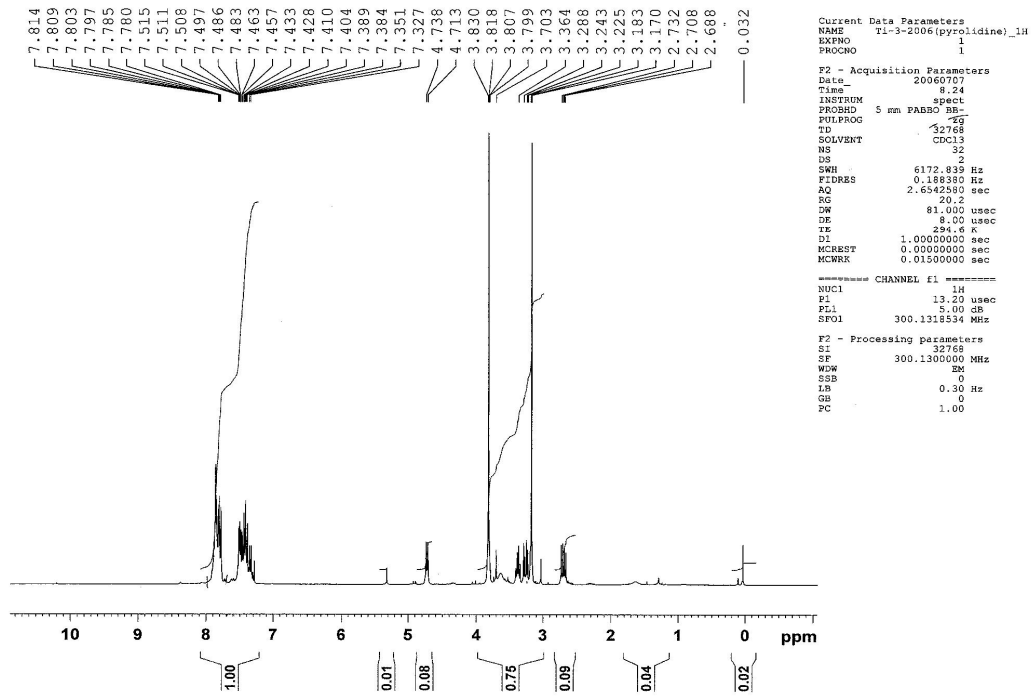
- (72). **Figueiredo RM, Fröhlich R and Christmann M.** N,N'-Carbonyldiimidazole-Mediated Cyclization of Amino Alcohols to Substituted Azetidines and Other N-Heterocycles. *J. Org. Chem.*, **2006**; 71: 4147-4154.
- (73). **Sivaprakasam M, Couty F, David O, Marrot J, Sridhar R, Srinivas B and Rao KR.** A Straightforward Synthesis of Enantiopure Bicyclic Azetidines. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**; 5734-5739.
- (74). **Kurkin AV, Sumtsova EA and Yurovskaya MA.** Synthesis of 3-Substituted Pyrrolidines. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2007**; 43: 34-40.
- (75). **Altınbaş Ö.** Pirolidin ve Oksimlerin Benzoilzotiyosiyanat ile Tepkimeleri Sonucu Yeni Bileşiklerin Sentezi,, Yapılarının Aydınlatılması. Yüksek lisans tezi, Mersin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Mersin, **2004**.
- (76). **Nural Y.** Pirolidin Halkası Bulunduran Potansiyel Biyoaktif Yeni Bileşiklerin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. Yüksek lisans tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, **2006**.
- (77). **Küçükgül İ, Tatar E, Küçükgül ŞG, Rollas S, Clercq ED.** Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**; 43: 381-392.
- (78). **Li QJ, Yang CL.** Synthesis and Crystal Structure of a Compound with Two Conformational Isomers: N-(2-methylbenzoyl)- N'-(4-nitrophenyl)thiourea. *J. Chem Crystallogr.* **2008**; 38: 927-930.
- (79). **Zhong Z, Xing R, Liu S, Wang L, Cai S and Li P.** Synthesis of acyl thiourea derivatives of chitosan and their antimicrobial activities in vitro. *Carbohydrate Research*, **2008**; 343: 566-570.
- (80). **Akgün H, Balkan A, Bilgin AA, Çalış Ü, Dalkara S, Erdoğan H, Erol DD, Ertan M, Özkanlı F, Plaska E, Saraç S, Şafak C.** Farmasötik Kimya. ANKARA, Irmak Matbaası, **2000**.
- (81). **Shanson DC.** Microbiology in Clinical Practice. WRIGHT, Bristol, **1982**.
- (82). **Patrick GL.** An Introduction to Medicinal Chemistry. Oxford University Pres, **1995**.
- (83). **Koch AL.** Bacterial Wall as Target for Attack: Past, Present, and Future Research. *Clinical Microbiology Reviews*, **2003**; 16: 673-687.
- (84). **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.
- (85). **Casas J, Grigg R, Najera C, Sansano JM.** The Effect of The Phase- Transfer Catalysis in The 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides- Synthesis of Substitued Prolines Using AgOAc and Inorganic Base in Substoichiometric Amounts. *J Org Chem*, **2001**; 109: 1971-1982.
- (86). **Fejes I, Nyerges M, Szöllösy Á, Blaskó G, Töke L.** 2-Oxoindolin-3-Ylidene Derivatives as  $2\pi$  Components in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides. *Tetrahedron*, **2001**; 57: 1129-1137.
- (87). **Ruano JLG, Tito A, Peromingo MT.** Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of N-Metalated Azomethine Ylides to Methyl (S)-2-(p-tolylsulfinyl)acrylate. Synthesis of Optically Pure 2,4,5-Trisubstituted 2,5dihydro-1H-pyrroles. *Journal of Organic Chemistry*, **2002**; 67: 981-987
- (88). **Nájera C, Sansano JM.** Azomethine Ylides in Organic Synthesis. *Current Organic Chemistry, Rew.* **2003**; 7: 1105-1150.



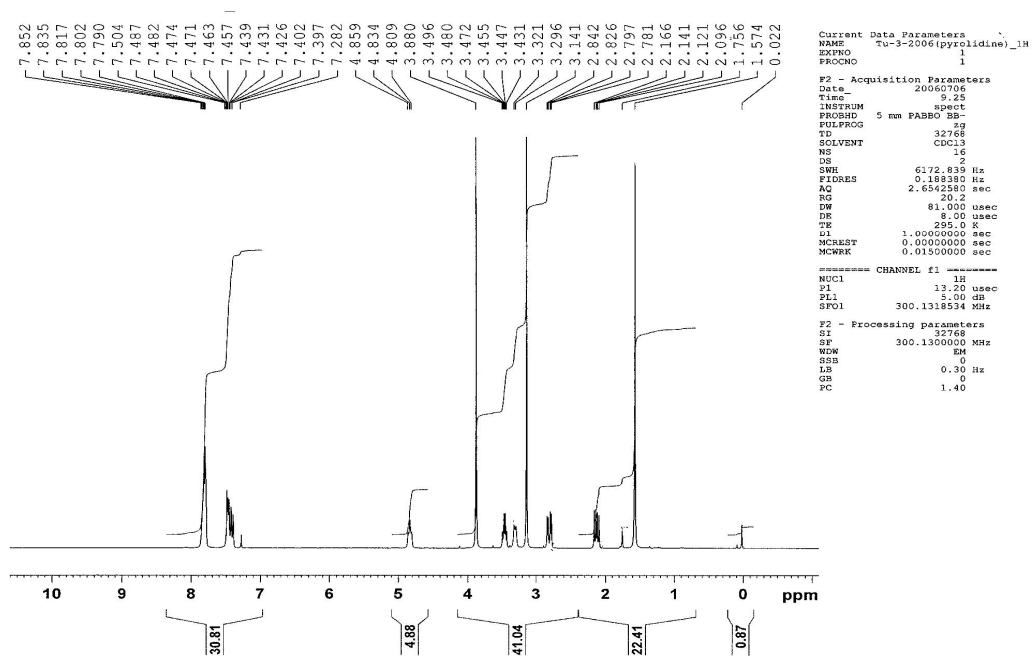
- (89). **Husinec S and Savic V.** Chiral catalysts in the stereoselective synthesis of pyrrolidine derivatives via metallo-azomethine ylides. *Tetrahedron*, **2005**; 16: 2047-2061.
- (90). **Döndaş HA, Fishwick CWG, Gai X, Grigg R, Kinler C, Dumrongchai N, Kongkathip B, Kongkathip N, Polysuk C, Sridharan V.** Stereoselective Palladium-Catalyzed Four Component Cascade Synthesis of Pyrrolidinyl- pyrazolidinyl-, and Isoxazolidinyl Isoquinolines. *Angew Chem Int Ed*, **2005**; 44: 7570-7574.
- (91). **Beyer L, Hoyer E, Liebscher J, Hartmann H.** Formation of Complexes with N-Acyl-Thioureas. *Zeitschrift für Chemie*, **1981**; 21: 81-91.
- (92). **Koch KR.** New chemistry with old ligands: N-alkyl-and N,N-dialkyl-N'-acyl(aryl)thioureas in coordination, analytical and process chemistry of the platinum group metals. *Coordination Chem. Rev.*, **2001**; 216-217: 473-488.
- (93). **Richter R, Dietze F, Schmidt S and Hoyer E.** Coordination of Silver (I) by N,N-Diethyl-N'-benzoyl Thiourea in Solution and in the Solid State. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **1997**; 623: 135-140.
- (94). **Beyer L, Hoyer E, Hennig H, Kirmse R, Hartmann H, Liebscher J.** Synthesis and Characterization of Novel Transition Metal Chelates of 1,1-Dialkyl-3-Benzoylthiourea. *Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig)*, **1975**; 317: 829-839.
- (95). 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**.
- (96). **Alexopoulos CJ, Mims CW.** *Introductory Mycology*, 3rd ed. Wiley NY, **1979**.
- (97). **Ghannoum MA, Rice LB.** Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Correlation of These Mechanisms with Bacterial Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, **1999**; 12 (4): 501-517.
- (98). **Karthikeyan MS, Prasad DJ, Poojary B, Subrahmanya Bhat K, Holla BS and Kumari NS.** Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2006**; 14: 7482-7489.
- (99). **Shivarama Holla B, Sooryanarayana Rao B, Sarojini BK, Akberali PM, Suchetha Kumari N.** Synthesis and studies on some new fluorine containing triazolothiadiazines as possible antibacterial, antifungal and anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2006**; 41: 657-663.

## **EKLER**

## EK-1 25 a-f Bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ , $^{13}\text{C-NMR}$ , Kütle ve FT-IR Spektrumları

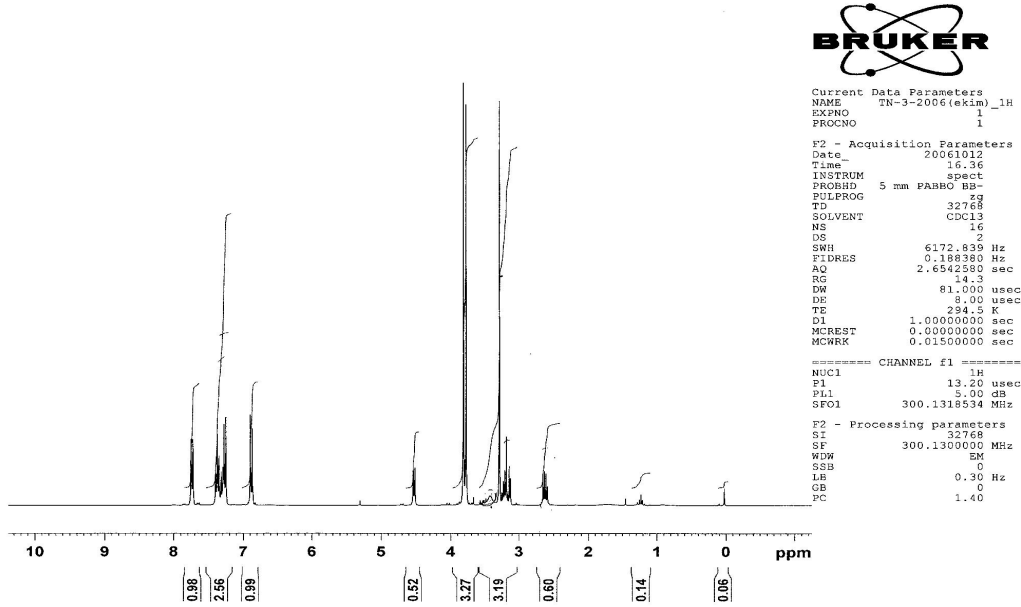


25 a Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

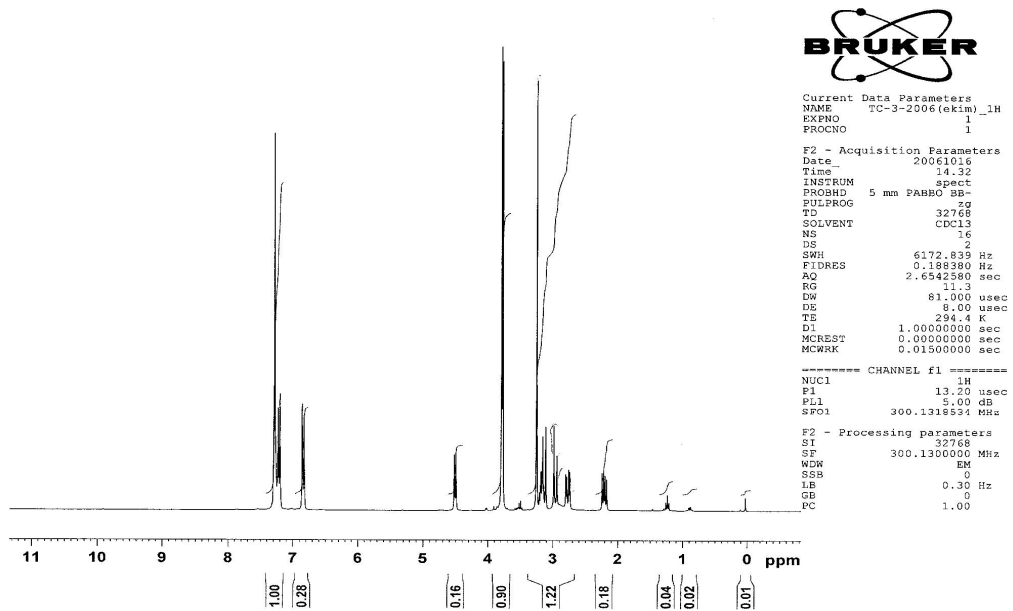


25 b Bileşiğinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

## EK-1'in devamı

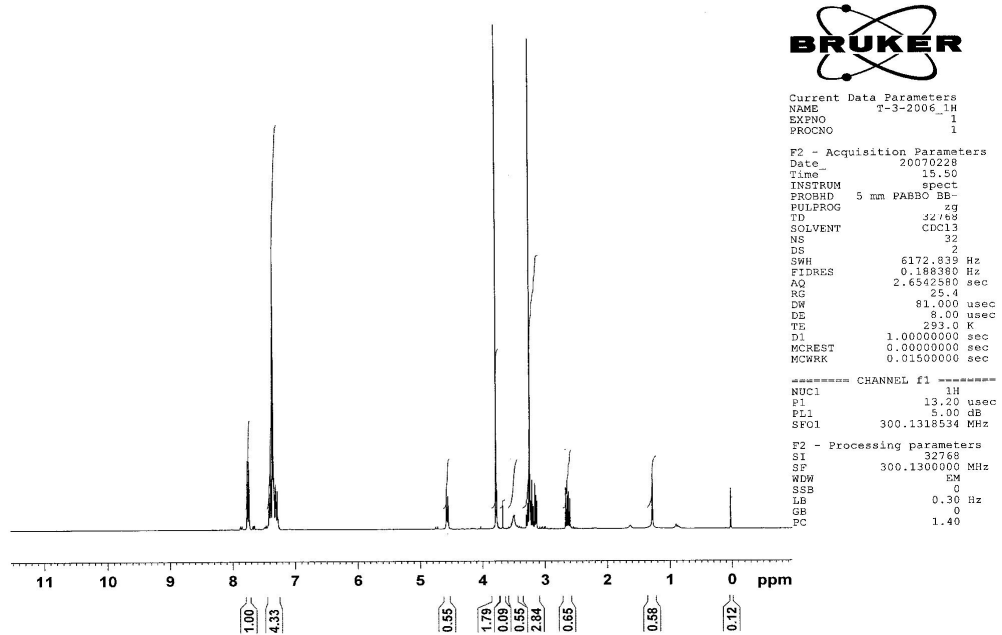


## 25 c Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

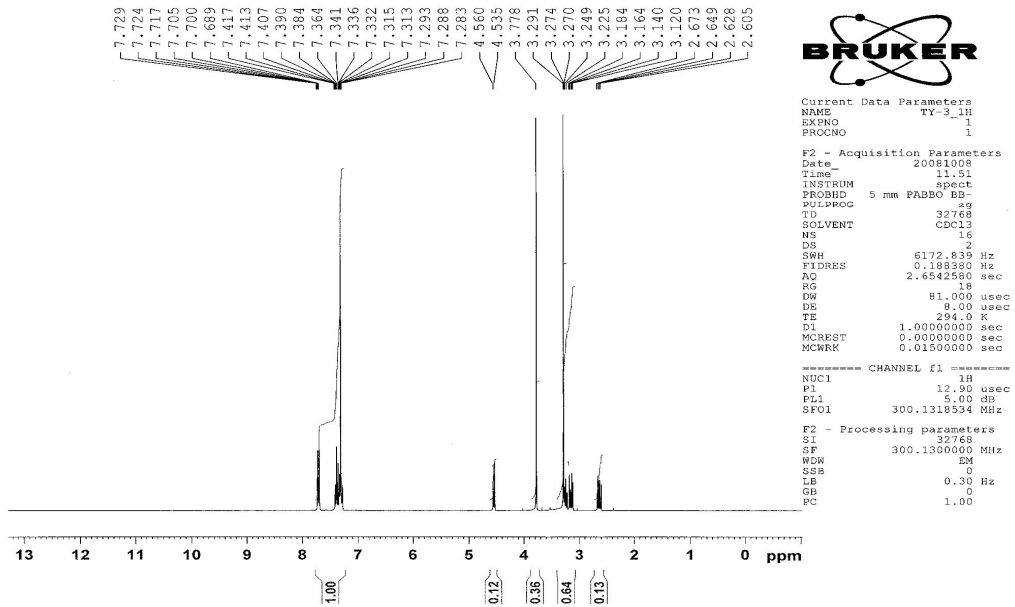


## 25 d Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

EK-1'in devamı

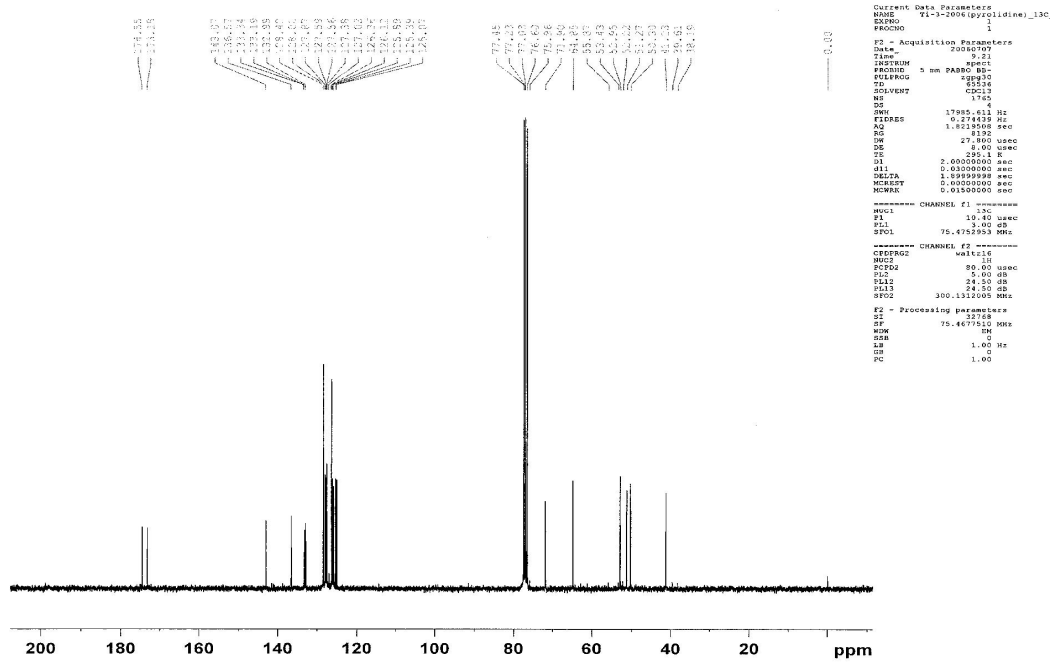


25 e Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

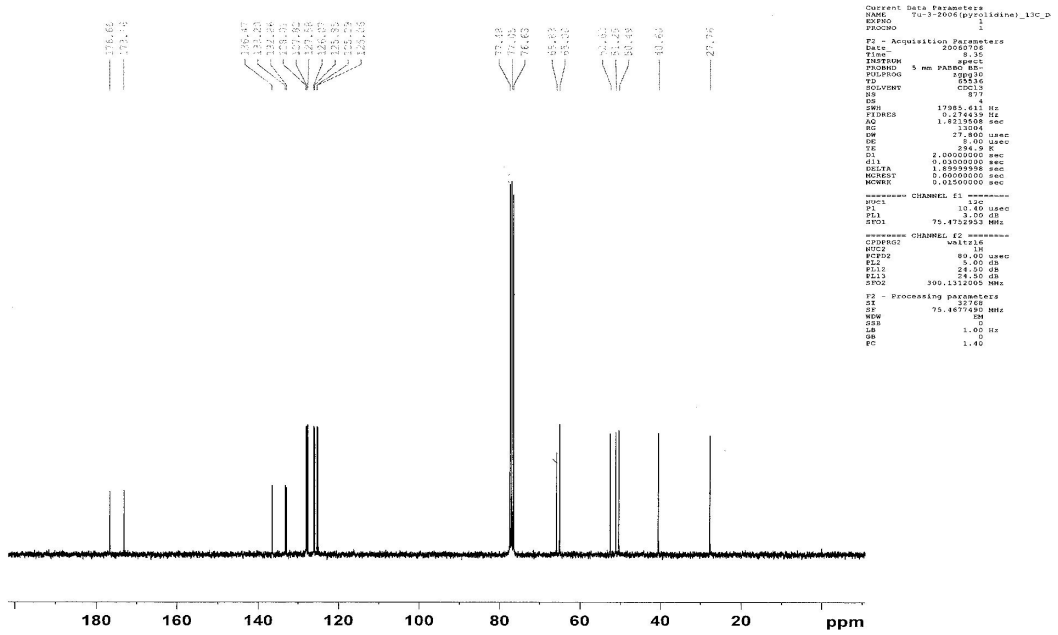


25 f Bileşğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

EK-1'in devamı



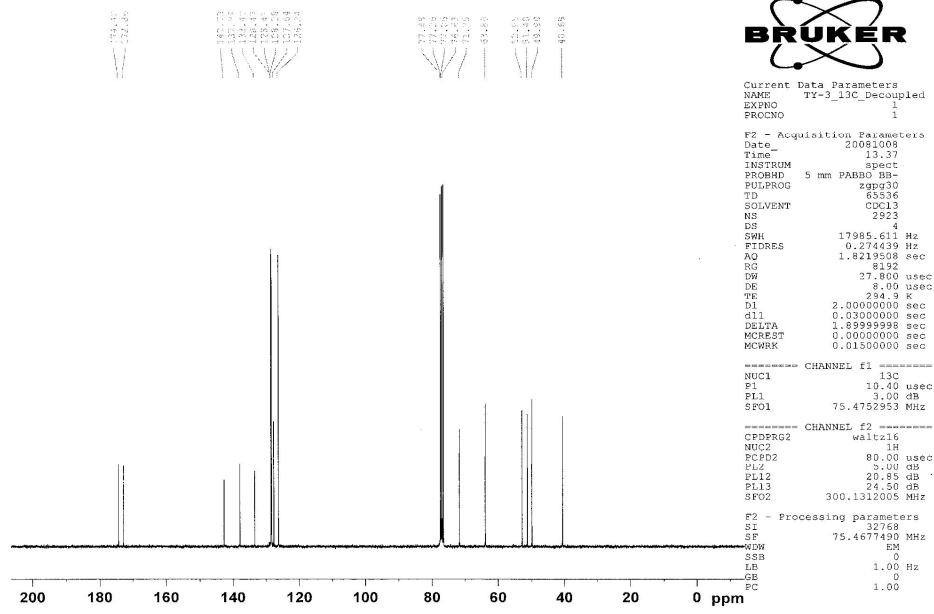
25 a Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



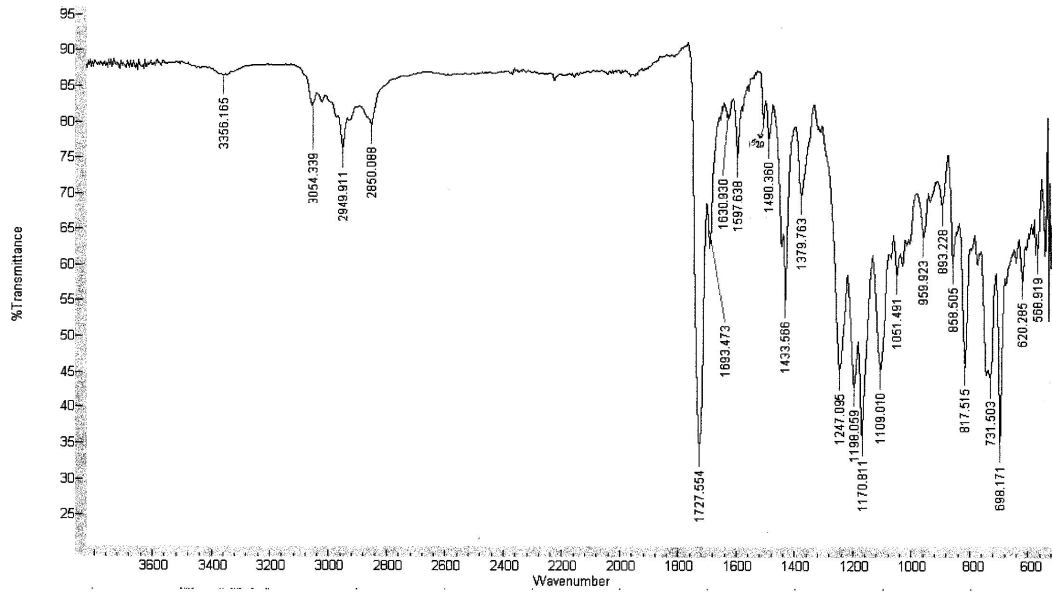
25 b Bileşğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



## EK-1'in devamı



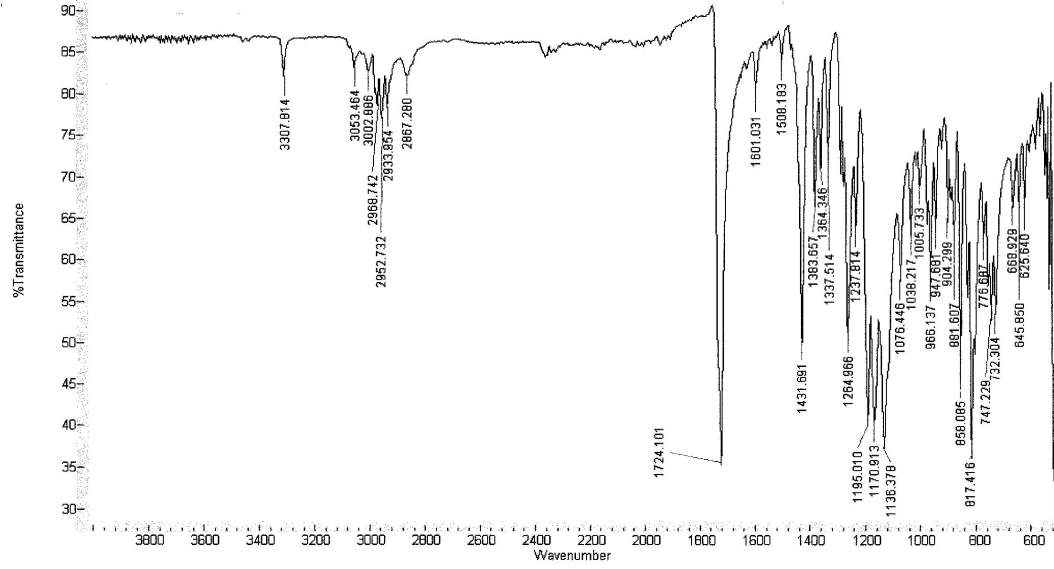
## 25 f Bileşinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu



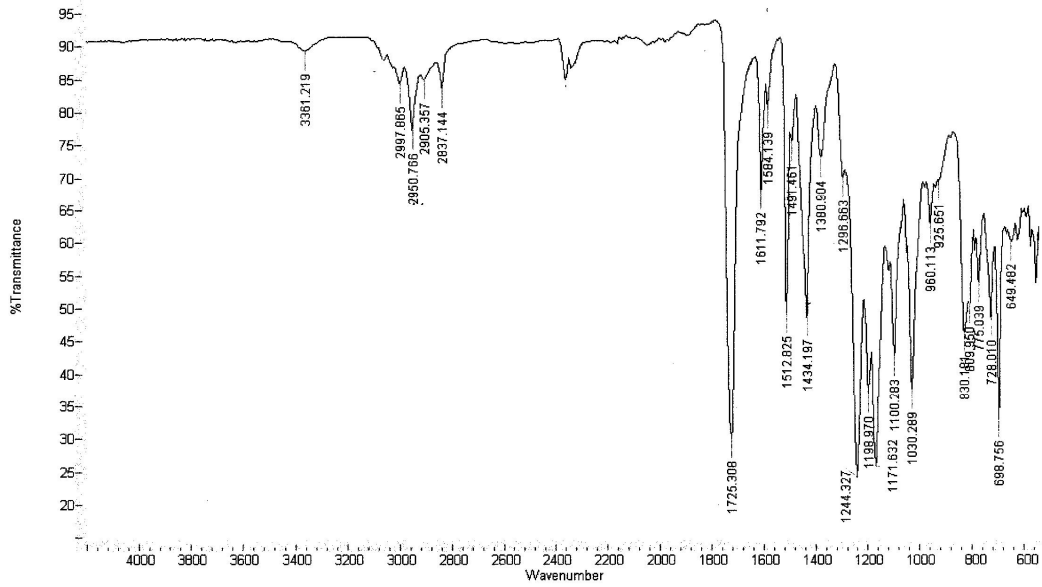
## 25 a Bileşinin FT-IR Spektrumu



## EK-1'in devamı

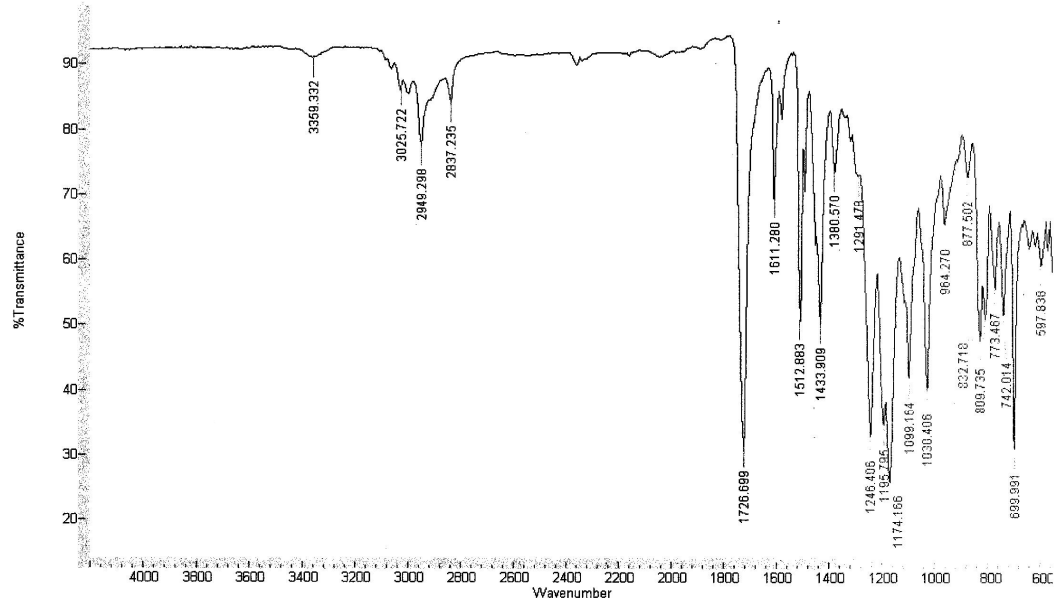


## 25 b Bileşğinin FT-IR Spektrumu

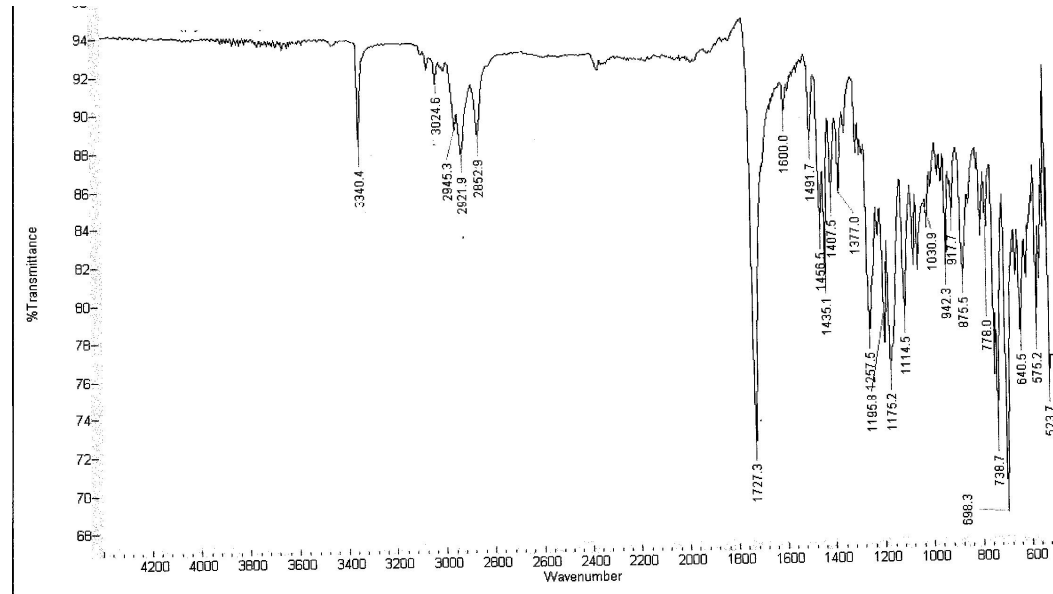


## 25 c Bileşğinin FT-IR spektrumu

## EK-1'in devamı

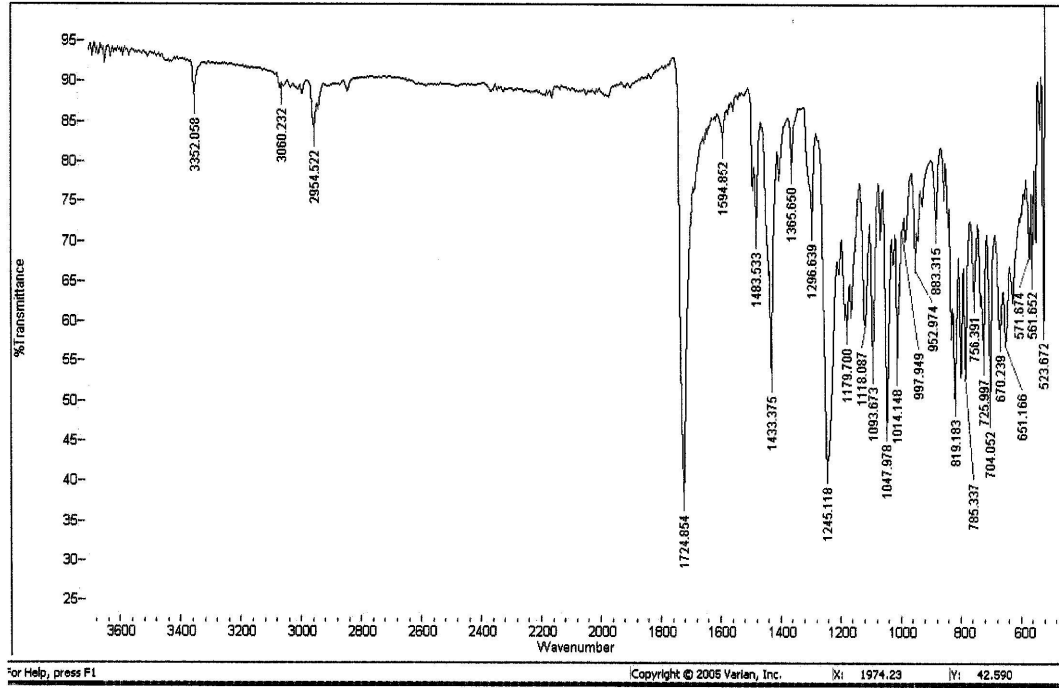


## 25 d Bileşğinin FT-IR spektrumu

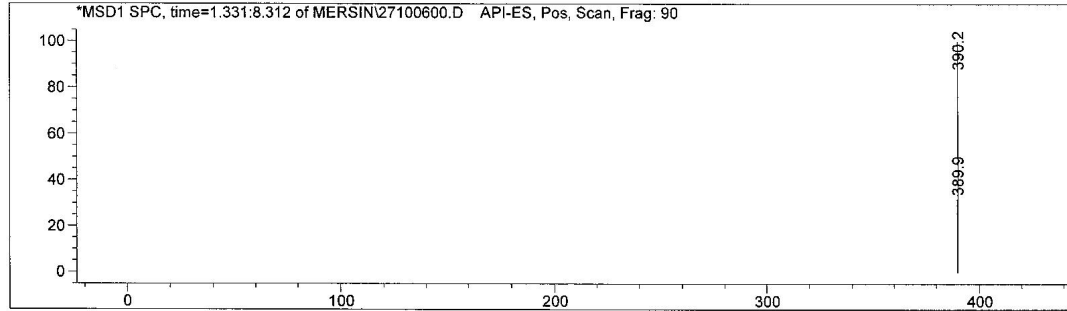


## 25 e Bileşğinin FT-IR spektrumu

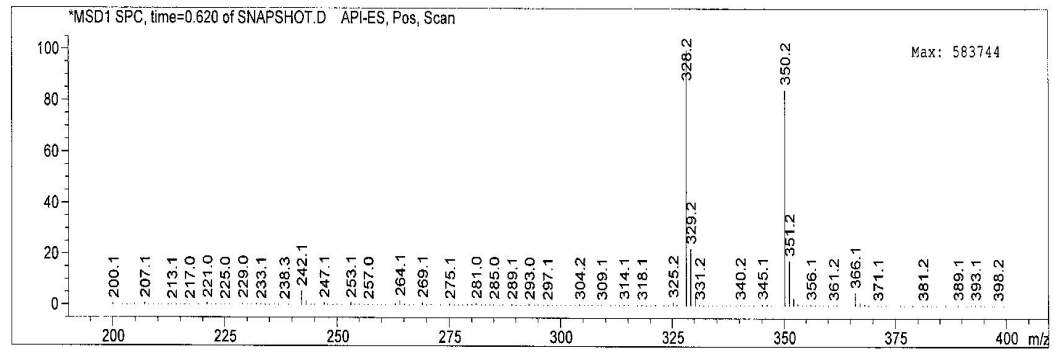
## EK-1'in devamı



## 25 f Bileşinin FT-IR spektrumu

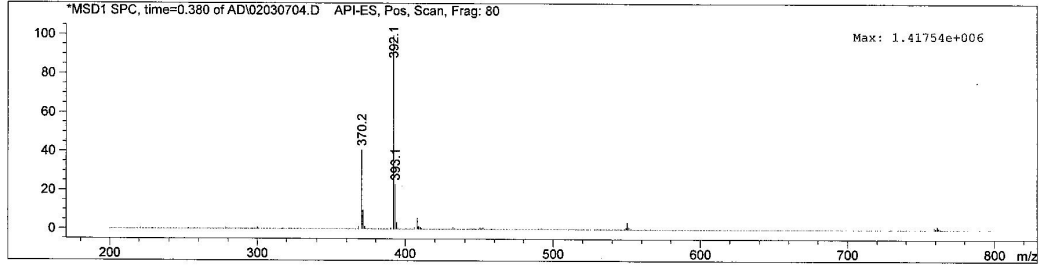


## 25 a Bileşinin kütle spektrumu

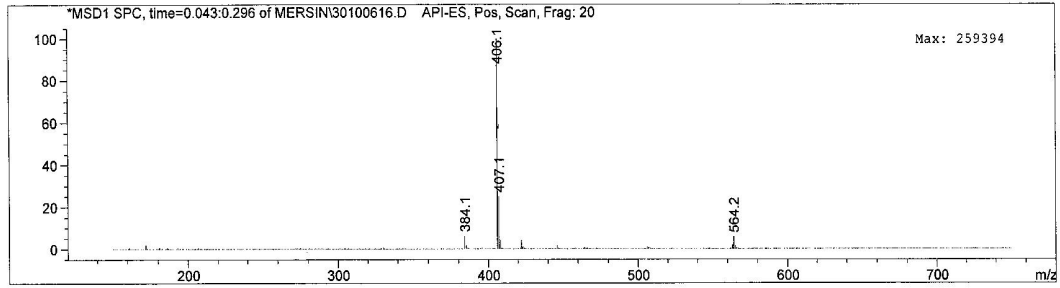


## 25 b Bileşinin kütle spektrumu

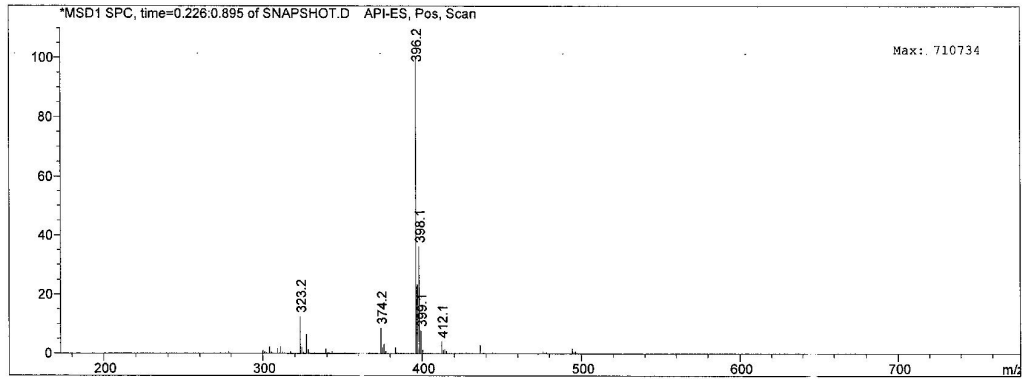
## EK-1'in devamı



## 25 c Bileşinin kütle spektrumu

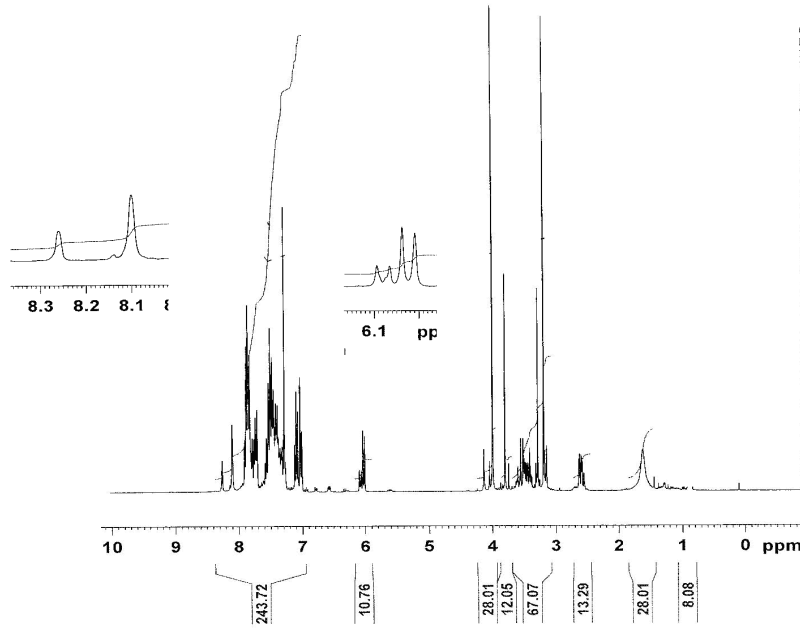


## 25 d Bileşinin kütle spektrumu



## 25 f Bileşinin kütle spektrumu

# EK-2 KP<sup>1</sup> Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve Kütle Spektrumları



```

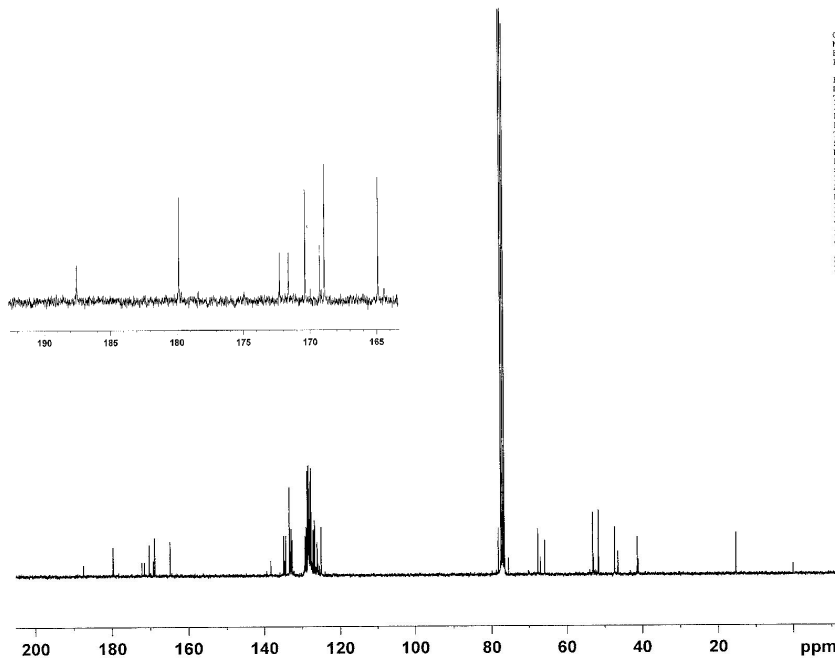
Current Data Parameters
NAME      Ti-4_1H
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20081010
Time     10.57
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        294.2 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
    
```

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



```

Current Data Parameters
NAME      Ti-4-2006(wkin)_13C_Decoupled
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20061010
Time     15.25
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB-
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  CDCl3
NS        4096
DS        4
SWH       17985.611 MHz
FIDRES    0.274428 Hz
AQ        1.8218308 sec
RG        8192
DW        27.800 usec
DE        8.00 usec
TE        294.2 K
D1        2.00000000 sec
d11       0.00000000 sec
DELTA     1.88999998 sec
MCREST    0.00000000 sec
MCWRK    0.01500000 sec

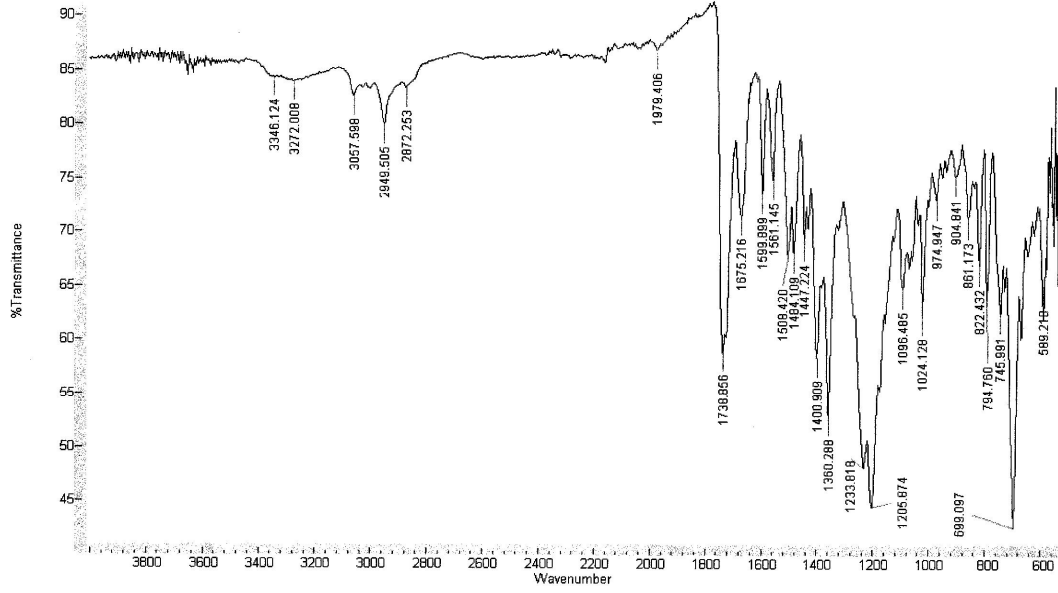
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1        10.40 usec
PL1       3.00 dB
SFO1      75.4759253 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CFDPRG2   waltz16
NUC2      1H
PCPD2     80.00 usec
PL2       5.00 dB
PL12      24.50 dB
PL13      24.50 dB
SFO2      300.1312005 MHz

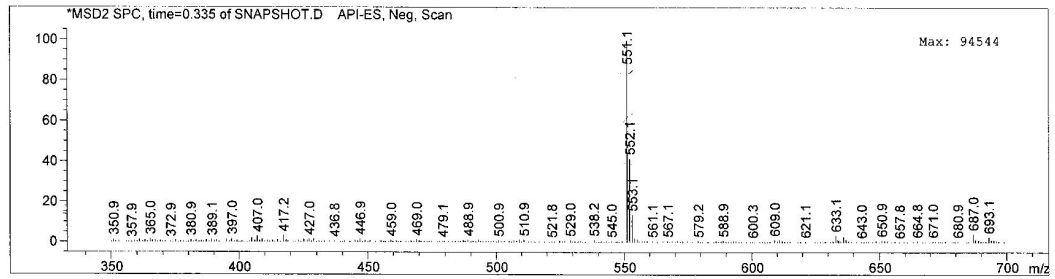
F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        75.4677490 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40
    
```

KP<sup>1</sup> Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-2'nin devamı

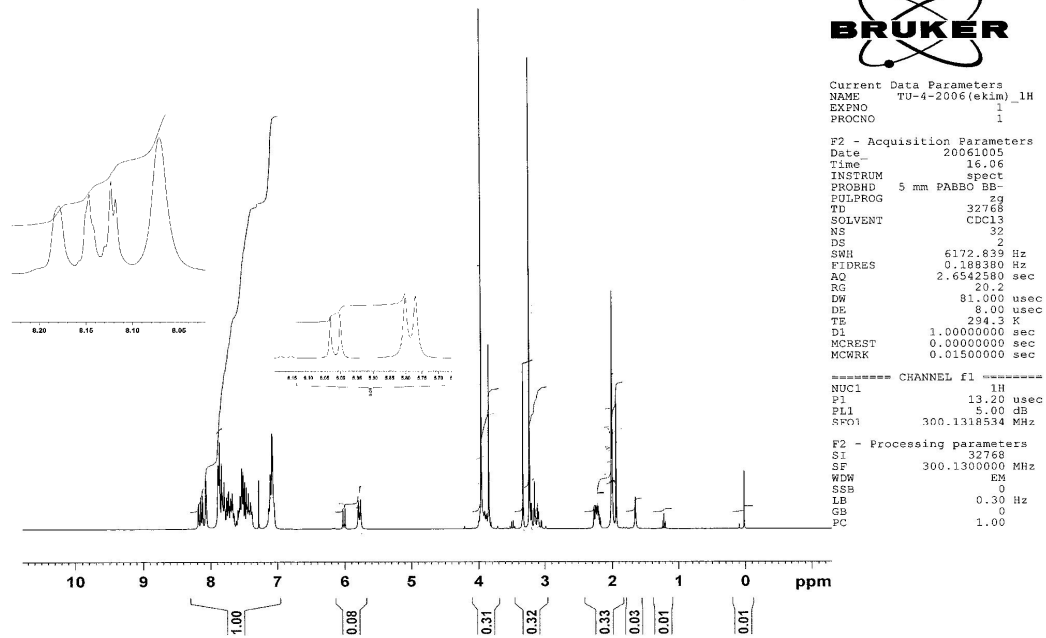


## KP<sup>1</sup> Bileşğinin FT-IR spektrumu

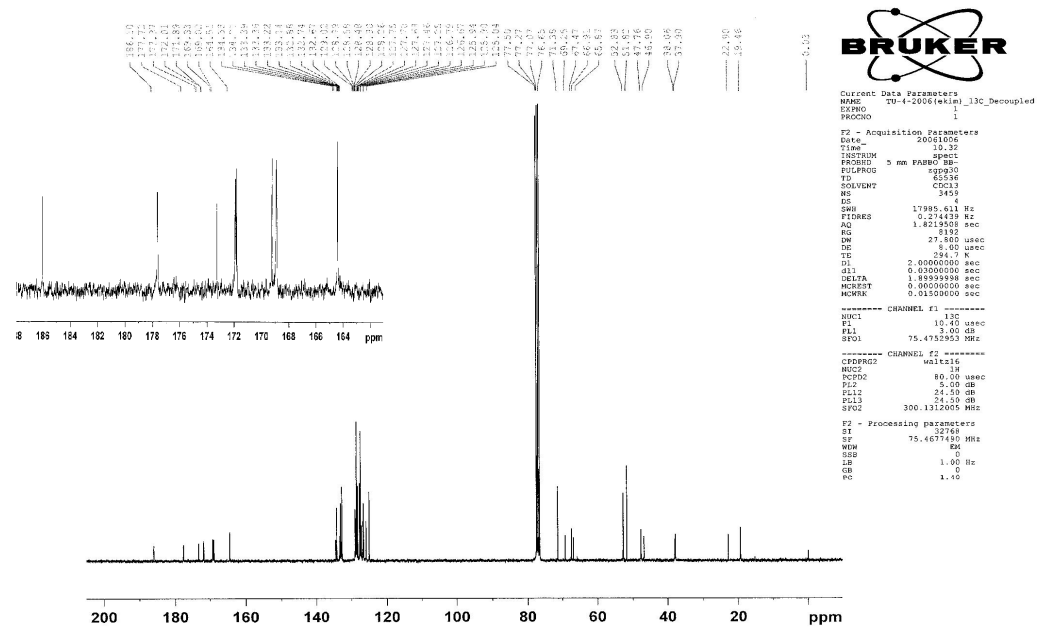


## KP<sup>1</sup> Bileşğinin kütle spektrumu

# EK-3 KP<sup>2</sup> Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve Kütle Spektrumları

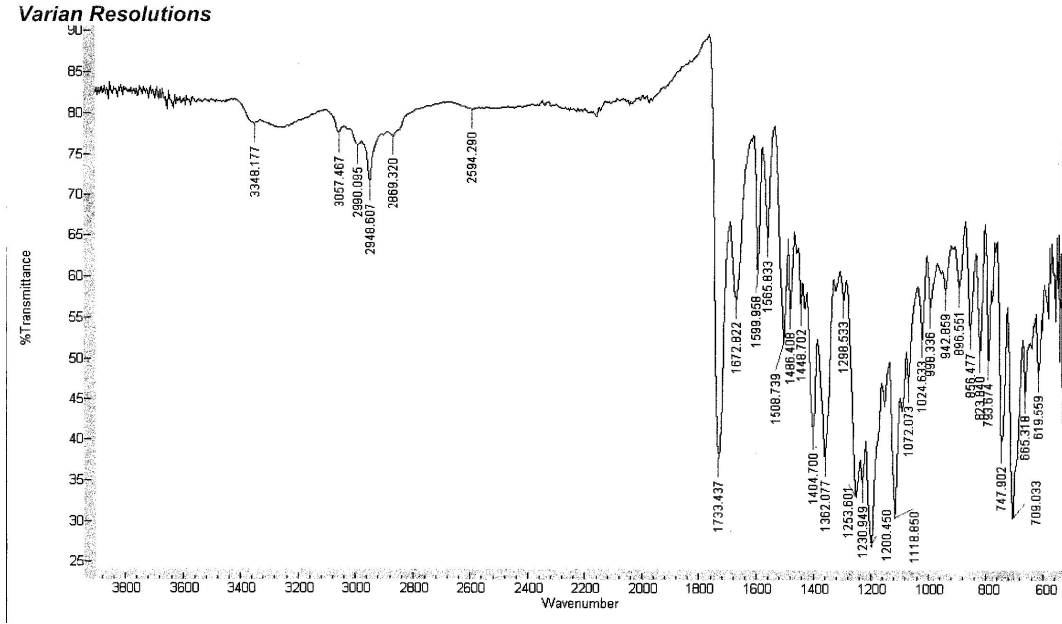


## KP<sup>2</sup> Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

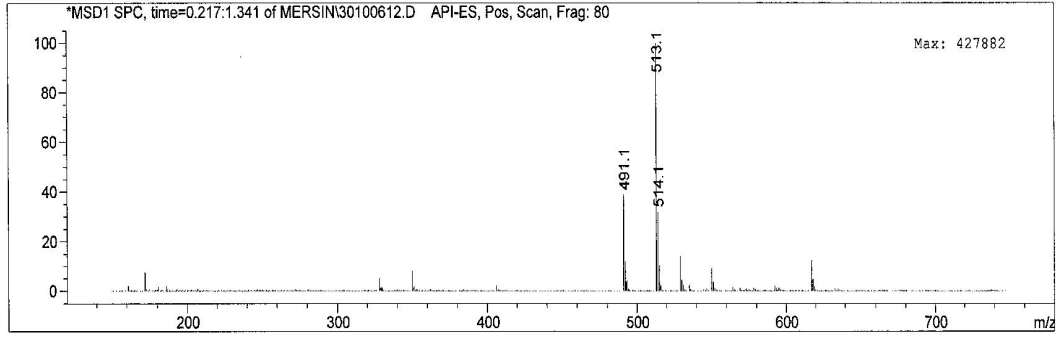


## KP<sup>2</sup> Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-3'ün devamı



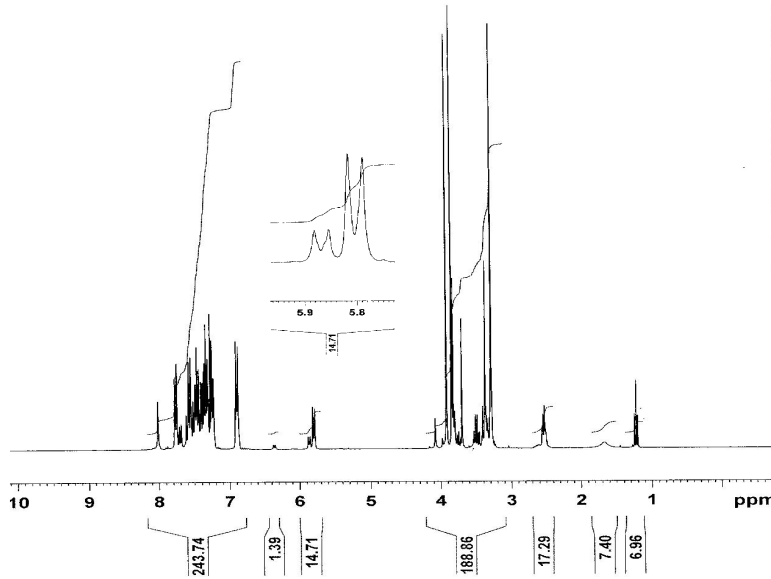
## KP<sup>2</sup> Bileşiminin FT-IR spektrumu



## KP<sup>2</sup> Bileşiminin kütle spektrumu



# EK-4 KP<sup>3</sup> Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve Kütle Spektrumları



```

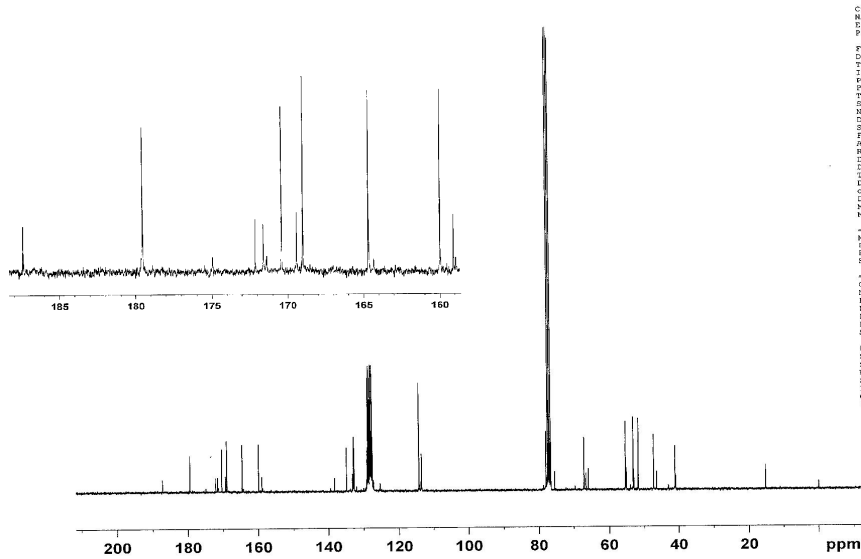
Current Data Parameters
NAME      TN-4-2006_1H
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20070607
Time     16.46
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       40.3
DW       81.000 usec
DE       8.00 usec
TE       295.6 K
D1       1.00000000 sec
MCREST   0.00000000 sec
MCWRK    0.01300000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.20 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
FC       1.00
    
```

## KP<sup>3</sup> Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

Current Data Parameters
NAME      TN-4-2006(ekin)_13C_Decoupled
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20081003
Time     23.07
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm DABBO BB-
PULPROG zgpg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       4096
DS       0
SWH      17985.611 Hz
FIDRES   0.274439 Hz
AQ       1.8219508 sec
RG       4192
DW       27.800 usec
DE       8.00 usec
TE       294.2 K
E2       4.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    3.80000000 sec
MCREST   0.00000000 sec
MCWRK    0.02500000 sec

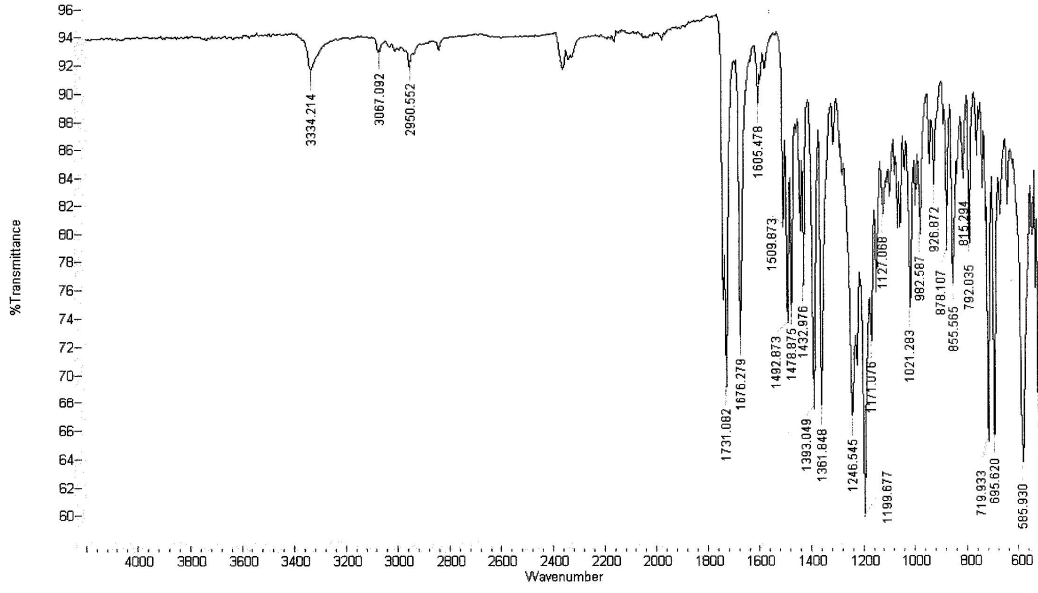
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       16.10 usec
PL1      5.00 dB
SFO1     75.4752933 MHz

===== CHANNEL E2 =====
CHPROG2 waltz16
NUC2     1H
F2PRG2  80.00 usec
PL2     19.00 dB
PL12    24.50 dB
PL13    24.50 dB
SFO2    300.1310000 MHz

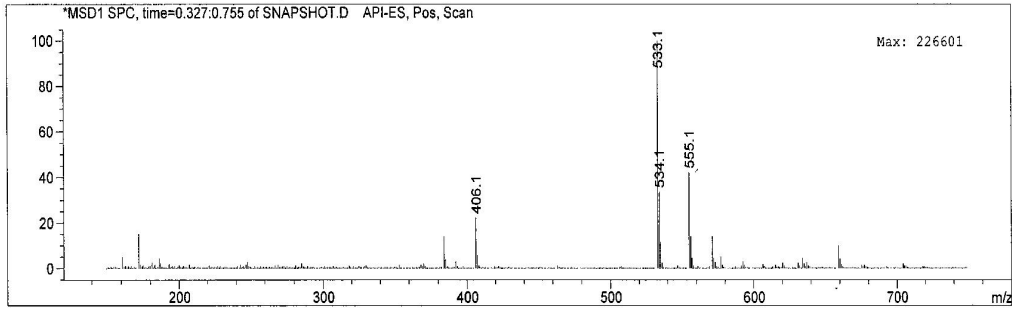
F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       75.4674290 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
FC       1.00
    
```

## KP<sup>3</sup> Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-4'ün devamı

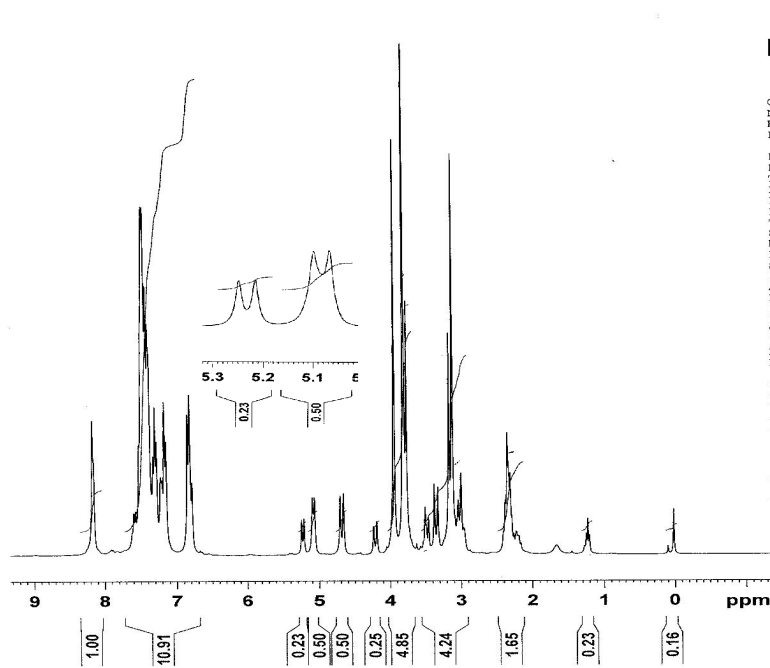


## KP<sup>3</sup> Bileşinin FT-IR spektrumu



## KP<sup>3</sup> Bileşinin kütle spektrumu

# EK-5 KP<sup>4</sup> Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve Kütle Spektrumları



```

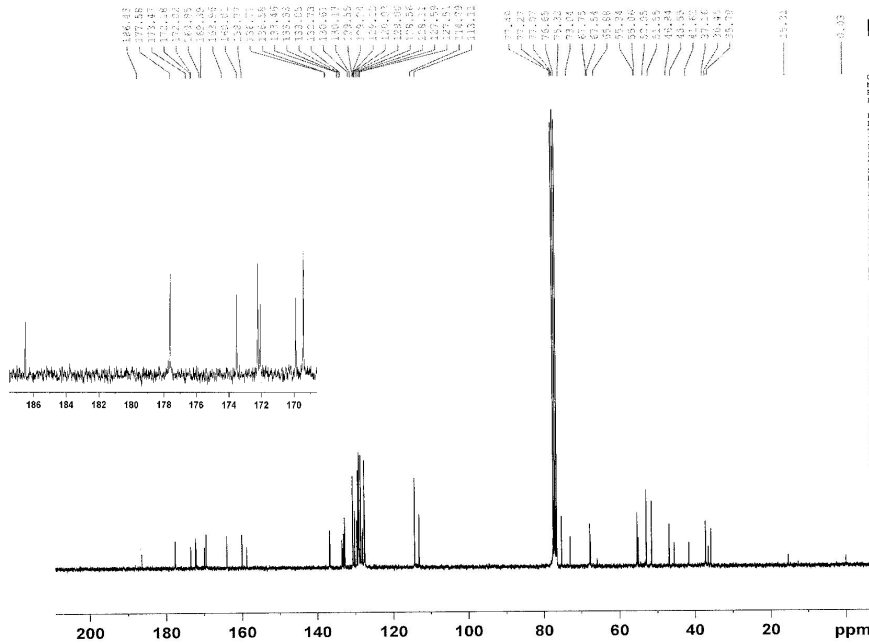
Current Data Parameters
NAME      TO-4-2006(sub.07)_1H
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20070228
Time     11.08
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        2.6542500 sec
RG        18
DW        81.000 usec
DE        8.00 usec
TE        292.2 K
D1        1.00000000 sec
MCREST   0.00000000 sec
MCWRK    0.01500000 sec

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        13.20 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        1.40
    
```

## KP<sup>4</sup> Bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

Current Data Parameters
NAME      TO-4-2006(sub.07)_13C_Decoupl
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20070228
Time     11.06
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm PABBO BB-
PULPROG  zgpg30
TD        65536
SOLVENT  CDCl3
NS        4
DS        4
SWH       17985.611 Hz
FIDRES   0.316958 Hz
AQ        1.8219508 sec
RG        3195.2
DW        27.806 usec
DE        8.00 usec
TE        293.0 K
D1        2.00000000 sec
d11       0.03600000 sec
DELTA    1.99999998 sec
MCREST   0.00000000 sec
MCWRK    0.01500000 sec

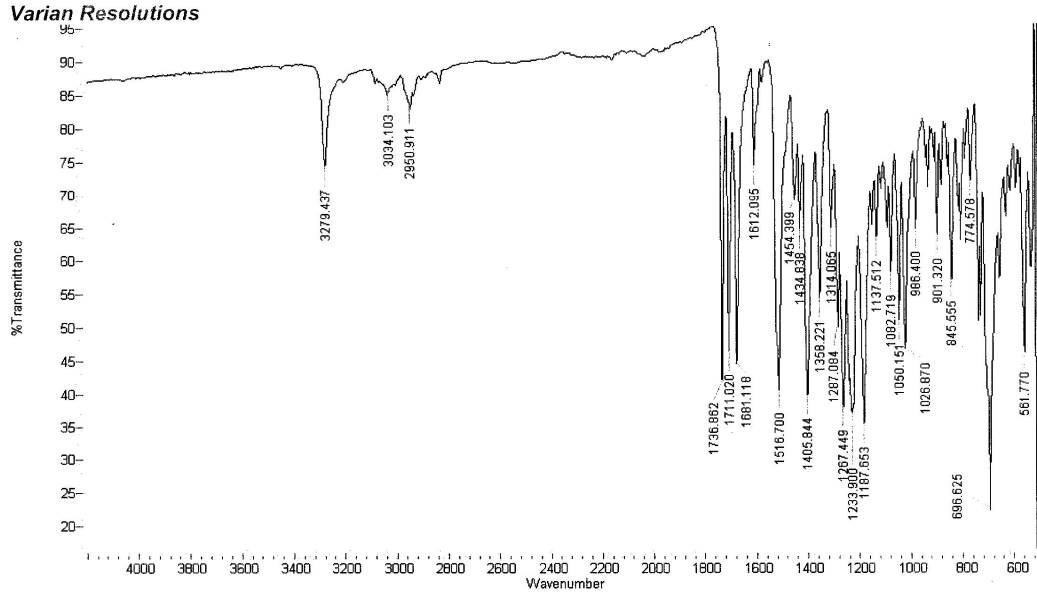
===== CHANNEL F1 =====
NUC1      13C
P1        10.40 usec
PL1       0.00 dB
SFO1      75.4732693 MHz

===== CHANNEL F2 =====
CPDPRG2  waixr16
MPC2     1H
PCPD2    80.00 usec
PL2      2.00 dB
PL12     24.50 dB
PL13     24.50 dB
SFO2     300.1312005 MHz

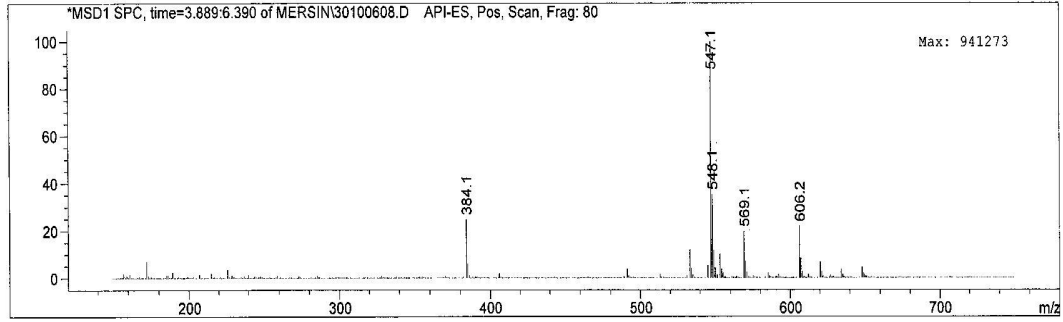
F2 - Processing parameters
SI        65536
SF        75.4477480 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40
    
```

## KP<sup>4</sup> Bileşiğinin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-5'in devamı

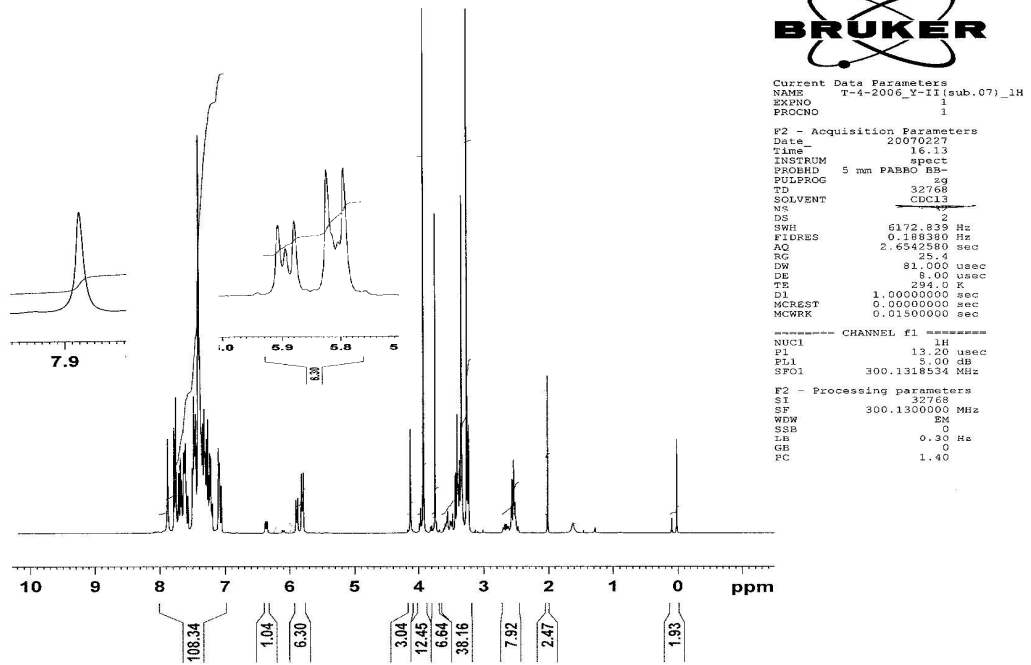


## KP<sup>4</sup> Bileşiminin FT-IR spektrumu

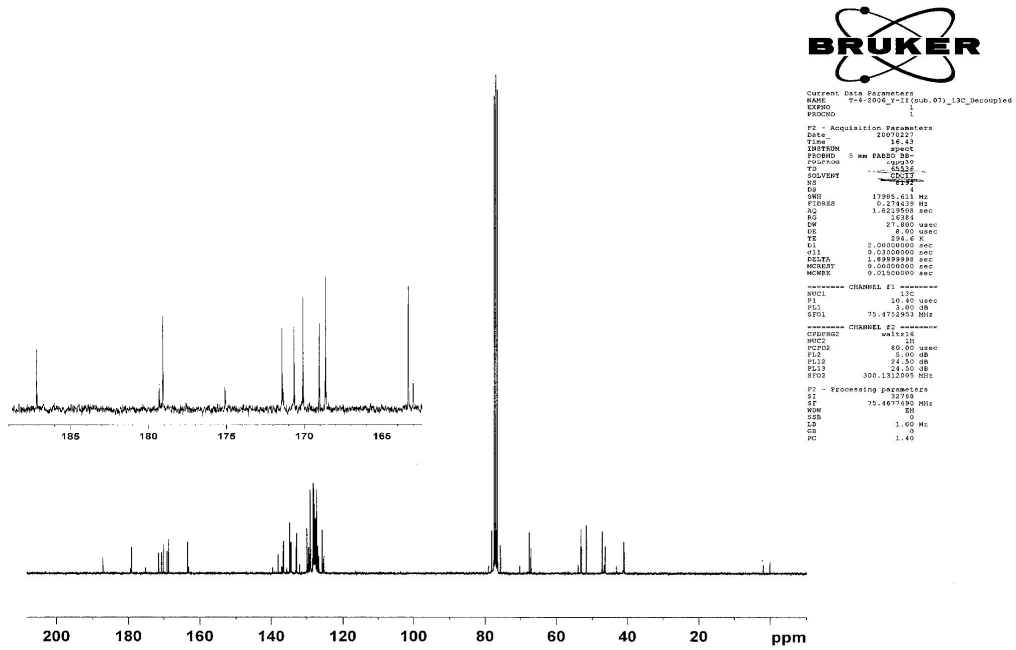


## KP<sup>4</sup> Bileşiminin kütle spektrumu

# EK-6 KP<sup>5</sup> Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve Kütle Spektrumları

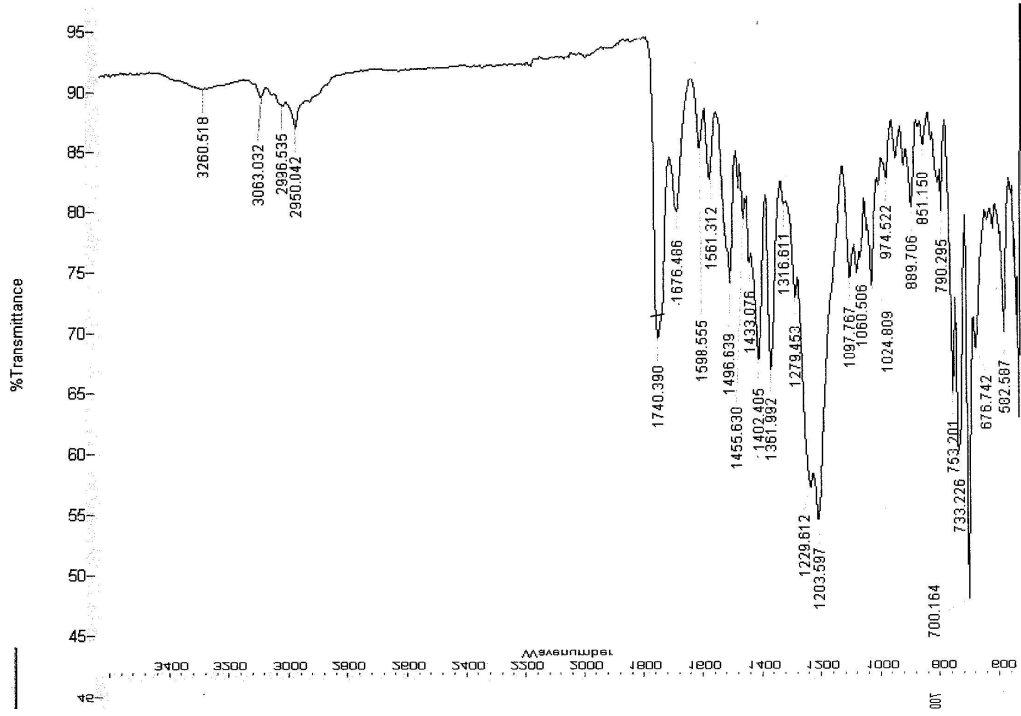


KP<sup>5</sup> Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

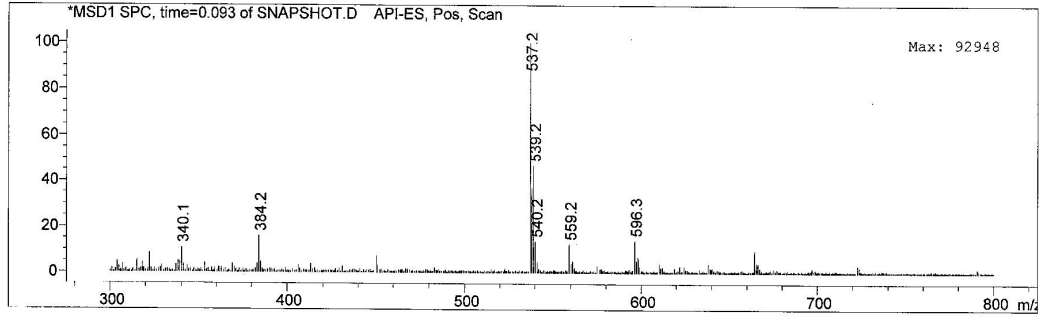


KP<sup>5</sup> Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-6'nın Devamı

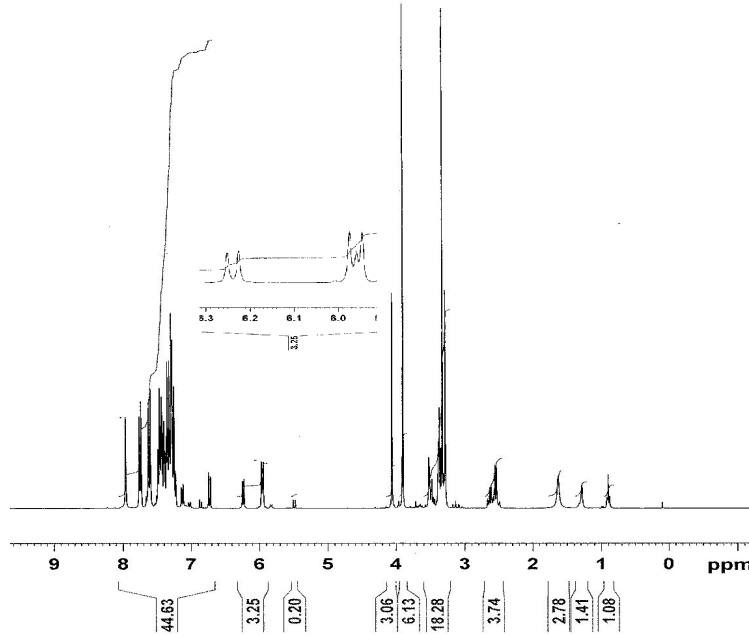


## KP<sup>5</sup> Bileşiğinin FT-IR spektrumu



## KP<sup>5</sup> Bileşiğinin kütle spektrumu

# EK-7 KP<sup>6</sup> Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve Kütle Spektrumları



```

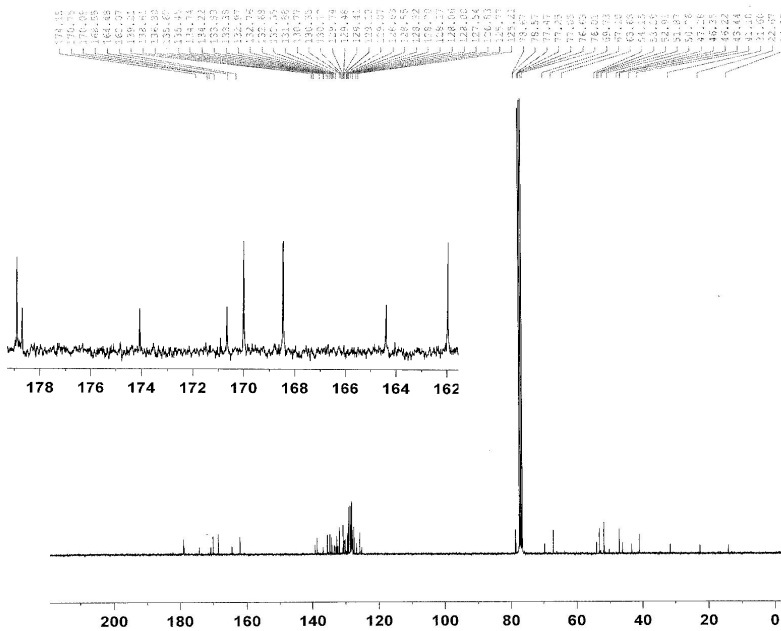
Current Data Parameters
Date_      20081008
NAME      TY-41_1H
EXPNO     1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_      20081008
Time_      15.43
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         28.5
DW         81.000 usec
DE         8.00 usec
TE         294.0 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
LE         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
    
```

KP<sup>6</sup> Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

Current Data Parameters
Date_      20081008
NAME      TY-41_13C_Decoupled
EXPNO     1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_      20081008
Time_      22.32
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         8192
DW         27.800 usec
DE         8.00 usec
TE         295.5 K
D1         4.0000000 sec
d11        0.0300000 sec
DELTA     3.9000010 sec
MCREST    0.0000000 sec
MCWRK     0.0150000 sec

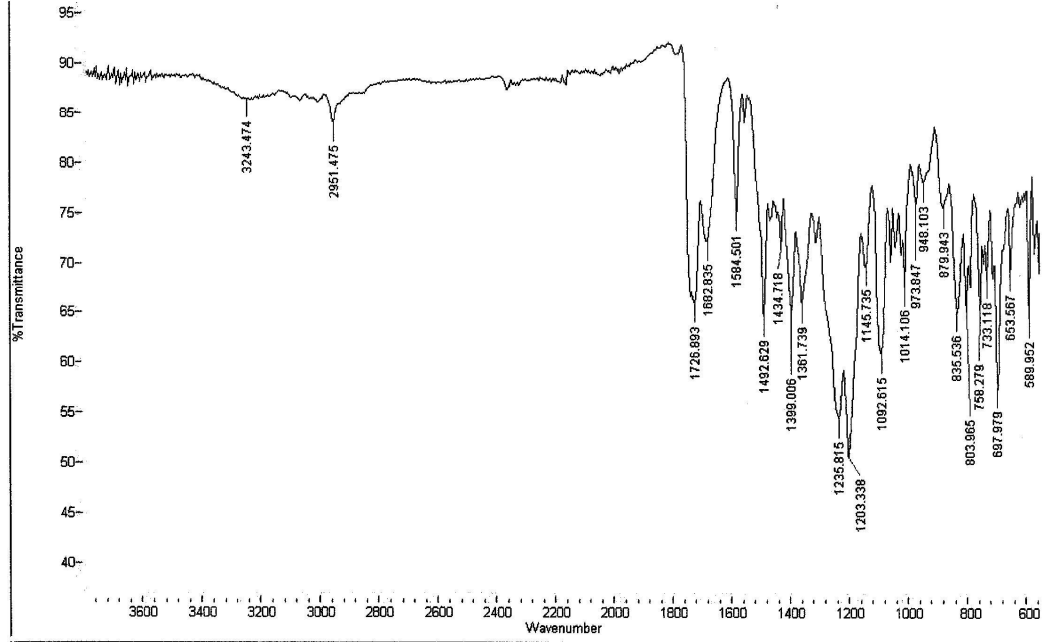
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         10.40 usec
PL1        3.00 dB
SFO1       75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     80.00 usec
PL2        5.00 dB
PL12       29.85 dB
PL13       24.50 dB
SFO2       300.1312005 MHz

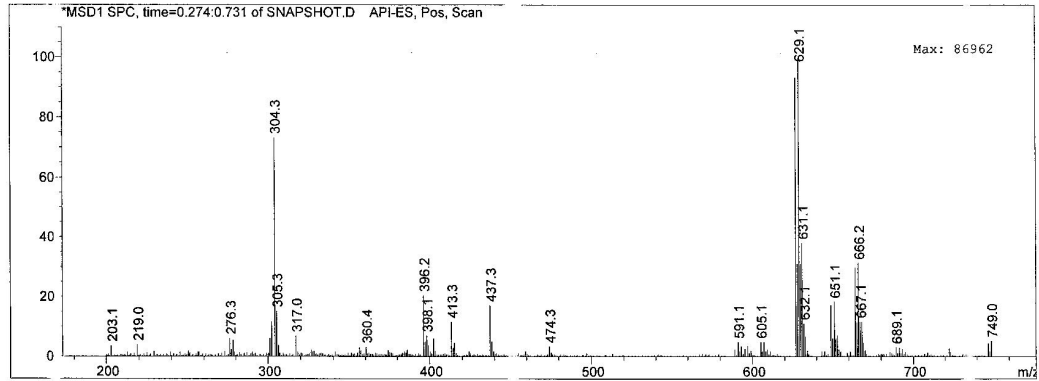
F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         75.4677490 MHz
WDW        EM
SSB        0
LE         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
    
```

KP<sup>6</sup> Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-7'nin Devami



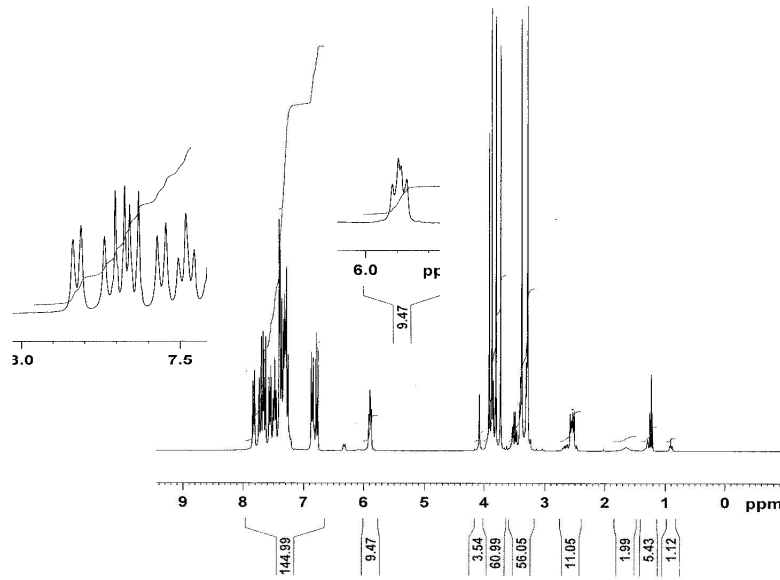
## KP<sup>6</sup> Bileşiminin FT-IR spektrumu



## KP<sup>6</sup> Bileşiminin kütle spektrumu



# EK-8 KP<sup>7</sup> Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, FT-IR ve Kütle Spektrumları



```

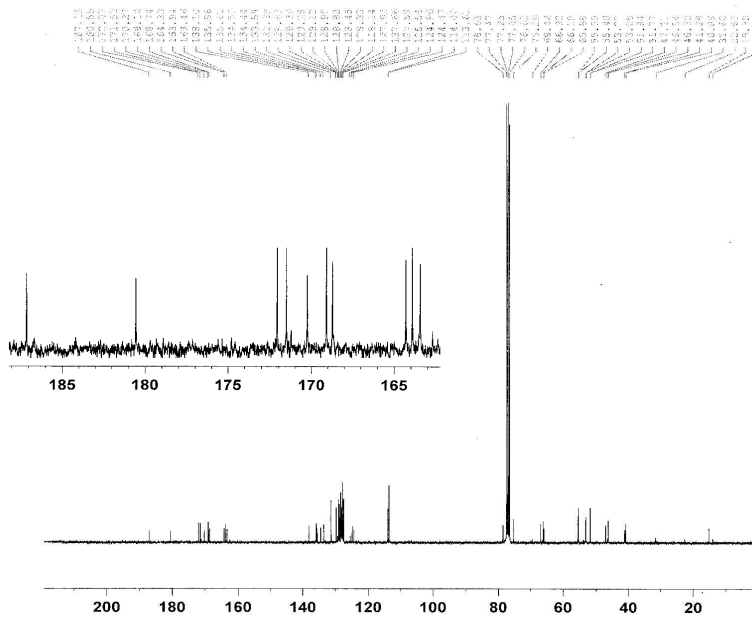
Current Data Parameters
NAME      TY-42_1H
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20081009
Time     15.36
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm FAPBO BB-
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       32
DS       2
SWH      6172.839 Hz
FIDRES   0.188380 Hz
AQ       2.6542580 sec
RG       25.4
DW       81.000 usec
DE       8.00 usec
TE       294.1 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       1.40
    
```

KP<sup>7</sup> Bileşiminin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



```

Current Data Parameters
NAME      TY-42_13C_Decoupled
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20081009
Time     11.51
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm FAPBO BB-
PULPROG  zgpg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       3711
DS       4
SWH      17985.611 Hz
FIDRES   0.274439 Hz
AQ       1.6219506 sec
RG       8192
DW       27.800 usec
DE       8.00 usec
TE       294.7 K
D1       4.0000000 sec
d11      0.0300000 sec
DELTA    3.9000010 sec
MCREST   0.0000000 sec
MCWRK    0.0150000 sec

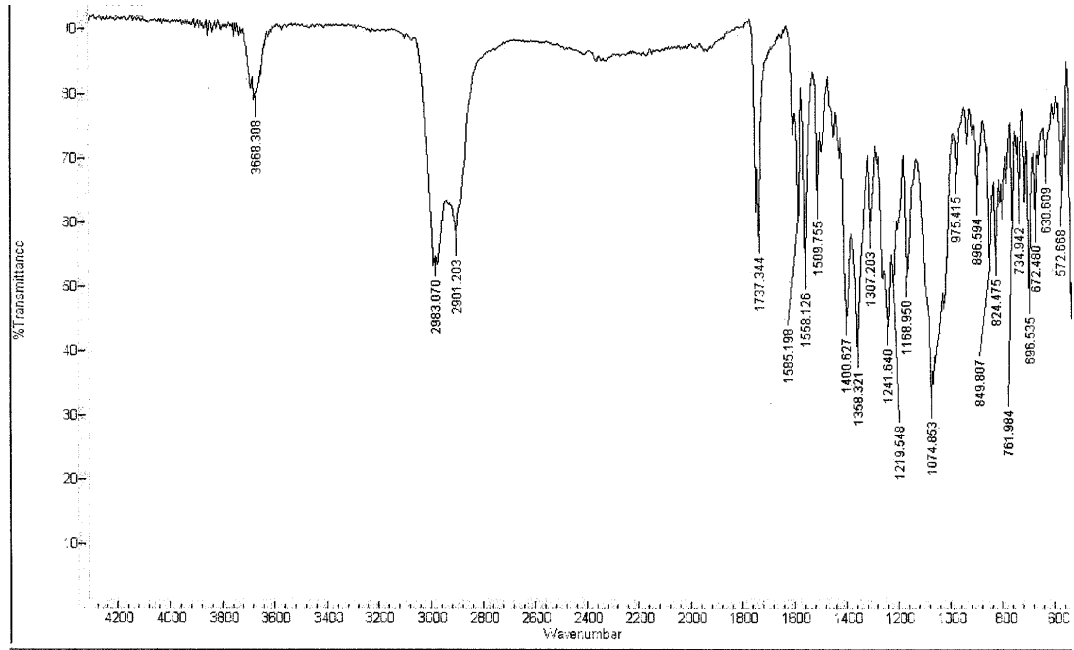
----- CHANNEL f1 -----
NUC1     13C
P1       10.40 usec
PL1      3.00 dB
SFO1     75.4752953 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    80.00 usec
PL2      5.00 dB
PL12     20.55 dB
PL13     24.50 dB
SFO2     300.1312005 MHz

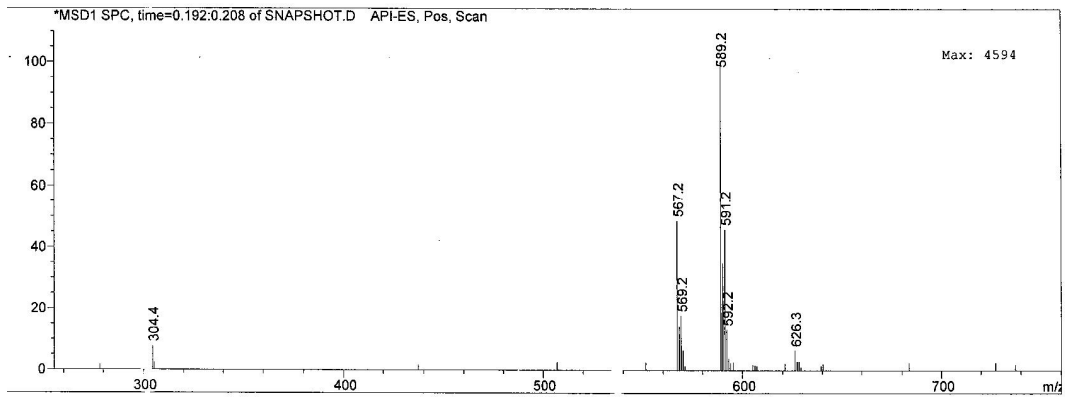
F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       75.4677490 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
    
```

KP<sup>7</sup> Bileşiminin <sup>13</sup>C-NMR spektrumu

## EK-8'in Devamı



## KP<sup>7</sup> Bileşiminin FT-IR spektrumu



## KP<sup>7</sup> Bileşiminin kütle spektrumu

## EK-9 KP<sup>5</sup> Bileşiminin X-Işını Kırınımı Verileri

Tablo1. *Kristal Veri ve Yapı Parametreleri*

Formül	C <sub>28</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S, C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N (çözücü)	
Formül Ağırlığı	578.07	
Boyut	0.10 x 0.14 x 0.025 mm	
Kristal Morfolojisi	Açık yeşil blok	
Sıcaklık	293 K	
Dalga Boyu	0.71073 Å [Mo-K <sub>α</sub> ]	
Kristal Sistemi	Monoklinik	
Uzay Grubu	P21/n (No.14)	
Birim Hücre Parametreleri	$a = 10.480(5) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 23.362(5) \text{ Å}$	$\beta = 106.86(3)^\circ$
	$c = 12.208(5) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$
Hacim	2860.4(5) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Yoğunluk (Ölçülen)	1.342 g/cm <sup>3</sup>	
Absorpsiyon Katsayısı	0.251 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1208	
Veri Toplama Aralığı	2.2 ≤ θ ≤ 26.5°	
İndeks Aralığı	-12 ≤ h ≤ 13, -29 ≤ k ≤ 29, -15 ≤ l ≤ 15	
Toplanan Yansımalar	59608	
Bağımsız Yansımalar	5864 [R(int) = 0.17]	
Gözlenen Yansımalar	3462 [I > 2σ(I)]	
Absorpsiyon Düzeltme	none	
Tanı metodu	w/scan	
Yansıma sayısı / parametre sayısı	5864 / 368	
Uyum (GOOF)	1.090	
Son R indisleri [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.075, wR <sub>2</sub> = 0.133	
R indisleri (Tüm data)	R <sub>1</sub> = 0.135, wR <sub>2</sub> = 0.154	
En Büyük Diff. Pik ve Boşluğu	0.185 and -0.346e.Å <sup>-3</sup>	

Tablo 2. Baę Uzunluklarının Listesi (Å)

Atomlar	Baę Uzunluęu (Å)	Atomlar	Baę Uzunluęu (Å)	Atomlar	Baę Uzunluęu (Å)
S(1) - C(8)	1.659(4)	CL(1) - C(4)	1.719(4)	O(3) - C(21)	1.346(5)
O(1) - C(7)	1.202(5)	N(1) - C(8)	1.355(5)	N(2) - C(8)	1.396(5)
N(2)-H(1N)	0.83(4)	O(4) - C(17)	1.191(5)	O(2) - C(21)	1.201(5)
C(20)-C(19)	1.539(5)	C(24) - H(24)	0.930(4)	C(24)-C(23)	1.378(6)
C(23)-C(28)	1.385(6)	C(7)-C(6)	1.495(5)	C(6) - C(5)	1.389(6)
C(16)-H(017)	0.980(4)	C(16)-C(17)	1.518(5)	C(16)-C(19)	1.514(5)
C(9) - C(10)	1.515(5)	C(15)-H(15)	0.930(4)	C(15) - C(14)	1.394(6)
C(19) - H(19A)	0.970(4)	C(19)-H(19B)	0.970(4)	C(14)-H(14)	0.930(5)
C(28) - H(28)	0.930(4)	C(28) - C(27)	1.375(6)	C(26) - H(26)	0.930(5)
C(26) - C(27)	1.374(7)	C(11) - H(11)	0.930(4)	C(11)-C(10)	1.399(5)
C(13) - H(13)	0.930(5)	C(13) - C(12)	1.374(7)	C(12) - H(12)	0.930(4)
C(5) - C(4)	1.385(6)	C(1) - H(1)	0.930(5)	C(1) - C(2)	1.362(7)
C(25) - H(25)	0.930(5)	C(3) - H(3)	0.930(5)	C(3) - C(2)	1.374(8)
C(22) - H(22B)	0.960(5)	C(22) - H(22A)	0.960(5)	C(22)-H(22C)	0.960(5)
C(18) - H(18C)	0.960(6)	C(18) - H(18B)	0.960(6)	C(18) - H(18A)	0.960(6)
C(2') - C(1')	1.464(10)	C(1') - H(1'1)	0.960(7)	C(1') - H(1'2)	0.960(7)
O(5) - C(17)	1.327(5)	N(2) - C(7)	1.394(5)	C(20) - C(23)	1.528(5)
C(24)-C(25)	1.389(6)	C(6) - C(1)	1.389(6)	C(9) - H(9)	0.980(4)
C(15)-C(10)	1.381(6)	C(14) - C(13)	1.374(6)	C(26)-C(25)	1.380(7)
C(11)-C(12)	1.384(6)	C(5) - H(4)	0.930(4)	C(4) - C(3)	1.375(7)
C(27) - H(27)	0.930(5)	C(2) - H(2)	0.930(5)	N(1') - C(2')	1.111(10)
C(1') - H(1'3)	0.960(8)				

Tablo 3. Baę Açılarının Listesi (°)

Atomlar	Baę Açısı (°)	Atomlar	Baę Açısı (°)	Atomlar	Baę Açısı (°)
C(8)-N(2)-C(7)	128.3(4)	C(8)-N(2)-H(1N)	115.5(27)	C(7)-N(2)-H(1N)	116.2(27)
S(1)-C(8)-N(1)	123.3(3)	S(1)-C(8)-N(2)	123.5(3)	N(1)-C(8)-N(2)	113.1(3)
C(23)-C(20)-C(19)	109.8(3)	H(24)-C(24)-C(23)	119.4(4)	H(24)-C(24)-C(25)	119.5(4)
C(23)-C(24)-C(25)	121.1(4)	C(20)-C(23)-C(24)	122.3(4)	C(20)-C(23)-C(28)	119.4(4)
C(24)-C(23)-C(28)	118.1(4)	O(1)-C(7)-N(2)	122.9(4)	C(7)-C(6)-C(5)	123.9(4)
O(1)-C(7)-C(6)	122.0(4)	N(2)-C(7)-C(6)	115.1(4)	C(7)-C(6)-C(1)	116.6(4)
C(5)-C(6)-C(1)	119.5(4)	H(017)-C(16)-C(17)	108.6(3)	O(5)-C(17)-O(4)	124.1(4)
H(017)-C(16)-C(19)	108.6(3)	C(17)-C(16)-C(19)	113.3(3)	O(5)-C(17)-C(16)	111.0(4)
O(4)-C(17)-C(16)	124.9(4)	H(9)-C(9)-C(10)	109.1(3)	H(15)-C(15)-C(14)	120.1(4)
H(15)-C(15)-C(10)	120.1(4)	C(14)-C(15)-C(10)	119.8(4)	C(20)-C(19)-C(16)	102.6(3)
C(20)-C(19)-H(19A)	111.2(3)	C(20)-C(19)-H(19B)	111.3(4)	O(3)-C(21)-O(2)	124.5(4)
C(16)-C(19)-H(19A)	111.2(4)	C(16)-C(19)-H(19B)	111.3(3)	H(19A)-C(19)-H(19B)	109.2(4)
C(15)-C(14)-H(14)	119.6(5)	C(15)-C(14)-C(13)	120.7(4)	H(14)-C(14)-C(13)	119.7(5)
C(23)-C(28)-H(28)	119.4(4)	H(28)-C(28)-C(27)	119.4(4)	H(26)-C(26)-C(25)	120.2(5)
C(23)-C(28)-C(27)	121.3(4)	H(26)-C(26)-C(27)	120.2(5)	C(25)-C(26)-C(27)	119.6(4)
H(11)-C(11)-C(10)	119.7(4)	H(11)-C(11)-C(12)	119.7(4)	C(10)-C(11)-C(12)	120.6(4)
C(14)-C(13)-H(13)	120.0(5)	C(14)-C(13)-C(12)	120.0(4)	H(13)-C(13)-C(12)	120.0(5)
C(9)-C(10)-C(15)	123.1(3)	C(9)-C(10)-C(11)	117.9(4)	C(15)-C(10)-C(11)	118.9(4)
C(11)-C(12)-C(13)	120.0(4)	C(11)-C(12)-H(12)	120.0(5)	C(13)-C(12)-H(12)	120.0(5)
C(6)-C(5)-H(4)	120.3(4)	C(6)-C(5)-C(4)	119.3(4)	H(4)-C(5)-C(4)	120.3(4)
C(6)-C(1)-H(1)	120.0(5)	C(6)-C(1)-C(2)	119.9(5)	H(1)-C(1)-C(2)	120.0(5)
CL(1)-C(4)-C(5)	119.4(4)	CL(1)-C(4)-C(3)	119.8(4)	C(5)-C(4)-C(3)	120.8(4)
C(24)-C(25)-C(26)	119.7(4)	C(24)-C(25)-H(25)	120.2(5)	C(26)-C(25)-H(25)	120.1(5)
C(4)-C(3)-H(3)	120.4(5)	C(4)-C(3)-C(2)	119.1(5)	H(3)-C(3)-C(2)	120.4(5)
C(28)-C(27)-C(26)	120.2(4)	C(28)-C(27)-H(27)	119.9(5)	C(26)-C(27)-H(27)	119.9(5)
H(22B)-C(22)-H(22A)	109.5(5)	H(22B)-C(22)-H(22C)	109.5(5)	H(22A)-C(22)-H(22C)	109.5(5)
C(1)-C(2)-C(3)	121.3(5)	C(1)-C(2)-H(2)	119.3(5)	H(18C)-C(18)-H(18A)	109.5(5)
C(3)-C(2)-H(2)	119.3(5)	H(18C)-C(18)-H(18B)	109.5(5)	H(18B)-C(18)-H(18A)	109.5(5)
N(1')-C(2)-C(1')	177.6(7)	C(2)-C(1')-H(1'1)	109.5(6)	C(2)-C(1')-H(1'2)	109.5(6)
C(2)-C(1')-H(1'3)	109.5(7)	H(1'1)-C(1')-H(1'2)	109.5(7)	H(1'1)-C(1')-H(1'3)	109.5(7)
H(12)-C(1')-H(1'3)	109.5(6)				

## ÖZGEÇMİŞ

Tuncay İNCE 12 Temmuz 1983 tarihinde Sivas’da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Sivas’ta lise öğrenimini ise İstanbul’da tamamladı. 2001-2005 yılları arasında Mersin Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü’nde lisans eğitimini tamamladı. 2005 yılında Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı.

Halen Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Anabilim Dalı’nda lisansüstü eğitimine devam etmektedir.