

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

**PIROLİDİN HALKASI BULUNDURAN POTANSİYEL
BİYOAKTİF YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI**

Yahya NURAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. H. Ali DÖNDAŞ

MERSİN – 2006

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

PIROLİDİN HALKASI BULUNDURAN POTANSİYEL BİYOAKTİF YENİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

Yahya NURAL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. H.Ali DÖNDAŞ

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
BAP-SBE TEB(YN) 2005-1 YL nolu proje olarak desteklenmiştir.

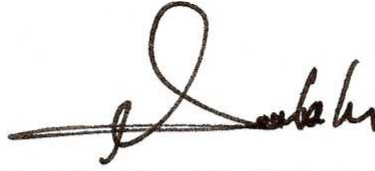
Tez No: 70

MERSİN – 2006

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Temel Eczacılık Bilimleri Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “Pirolidin Halkası Bulunduran Potansiyel Biyoaktif Yeni Bileşiklerin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması” başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

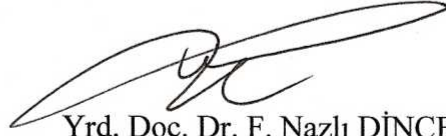
Tez Savunma Tarihi
13/07/2006



Prof. Dr. Nureddin ÇOLAK
Mustafa Kemal Üniversitesi
Jüri Başkanı



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



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

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 18.07.2006 tarih ve 2006/183 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 Doç. Dr. H. Ali DÖNDAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca manevi desteklerinden yararlandığım değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. F. Nazlı DİNÇER KAYA ve Yrd. Doç. Dr. Öztekin ALGÜL'le, deneysel çalışmalarım sırasında yakın ilgilerini gördüğüm arkadaşlarım Arş. Gör. Ayşegül EREN ve Erdal KAYA'ya ve IR spektrumlarının değerlendirilmesinde bana yardımcı olan Tuncay İNCE'ye teşekkürlerimi sunarım.

¹H-NMR, ¹³C-NMR, ²D-COSY, DEPT, Kütle spektrumu ve elementel analizlerin yapılmasındaki katkılarından dolayı Leeds Üniversitesi Kimya Bölümü'ne, GENT Üniversitesi Organik Kimya Bölümü'ne, Ege üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'ne ve İnönü üniversitesi Araştırma Merkez Laboratuvarı'na; X-Işınları kırınımı analizlerinin alınmasındaki yardımlarından ötürü Leeds Üniversitesi Kimya Bölümü öğretim üyesi Colin KILNER'e teşekkür ederim.

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

Ayrıca tezimin araştırma projesi olarak desteklenmesini sağlayan Mersin Üniversitesi Araştırma Fonu'na (BAP-SBE TEB(YN)2005-1 YL) ve maddi destek veren TÜBİTAK (TBAG-2154)' a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ŞEMALAR DİZİNİ.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ.....	3
2.1. Prolidin Halkası Bulunduran Biyoaktif Bileşikler.....	3
2.2. Yilürler.....	10
2.3. Azometin Yilür.....	10
2.4. Azometin Yilürlerin Eldesi Yöntemleri.....	12
2.4.1. Silillenmiş Amin veya İminlerin Desililasyonuyla Eldesi	12
2.4.2. İminlerin Metal Katalizli <i>N</i> -Metalasyonuyla Eldesi.....	12
2.4.3. Aziridinlerin Halka Açılması ile Eldesi.....	13
2.4.4. Termal-Tautomerizasyon veya Termal 1,2-Prototropik Kaymalardan Eldesi.....	13
2.4.5. İminyum İyonlarından eldesi.....	14
2.4.6. İmin-Karbenlerden Eldesi.....	14
2.4.7. Dekarboksilasyonla eldesi.....	15
2.5. Hidantoin ve Tiyohidantoinler	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1 Gereç	18
3.1.1 Kullanılan Kimyasallar.....	18
3.1.2 Kullanılan Cihazlar.....	20
3.2 Metot.....	21

3.2.1. Pirolidin Sentezleri (43a-c) ve (44a,b).....	21
3.2.1.1. Pirolidin Bileşiklerinden (43a-c) ve (44a,b) nin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR Spektrum Verileri.....	22
3.2.1.1.1. Trimetil 5-(2-naftil)pirolidin-2,3,4-trikarboksilat (43a).....	22
3.2.1.1.2. Dimetil 2- <i>sec</i> -izobutil-5-fenilpirolidin-2,4- dikarboksilat (43b).....	22
3.2.1.1.3. Dimetil 2-izobutil-5-fenilpirolidin-2,4- dikarboksilat (43c).....	23
3.2.1.1.4. Metil 3-(2-bromopiridin-3-il)-1,5-dimetil-4,6- dioksooktahidropirol[3,4- <i>c</i>] pirol-1-karboksilat (44a).....	23
3.2.1.1.5. Metil 3-(2-iyodofenil)-1,5-dimetil-4,6- dioksooktahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-1-karboksilat (44b).....	23
3.2.2. Pirolidin Halkası Bulunduran Arilaminokarbotiyol Bileşiklerinin Sentezi.....	24
3.2.2.1 Trimetil 1-(benzoilaminokarbotiyol)-5-(2-naftil)-pirolidin 2,3,4-trikarboksilat (BK ¹).....	24
3.2.2.2. Dimeti 1-(benzoilaminokarbotiyol)-2- <i>sec</i> -butil-5-fenil- pirolidin- 2,4-dikarboksilat (BK ²).....	26
3.2.2.3. Dimetil 1-(benzoilaminokarbotiyol)-5-fenil-2- izobutil- pirolidin-2,4- dikarboksilat (BK ³).....	27
3.2.2.4. Metil 2-(benzoilaminokarbotiyol)-3-(2-bromopiridin-3-il) -1,5-dimetil-4,6-dioksooktahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-1- karboksilat (BK ⁴)	28
3.2.2.5. Metil 2-(benzoilaminokarbotiyol)-3-(2-iyodofenil)-1,5- dimetil-4,6-dioksooktahidropirol[3,4- <i>c</i>]pirol-1-karboksilat (BK ⁵)	30
3.2.3. Pirolidin Halkası Bulunduran Triptofan Türevlerinin Sentezi.....	31
3.2.3.1. Metil 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metil)-5-fenil-4-(fenilsülfonil) pirolidin-2-karboksilat (İK ¹)	31

3.2.3.2. Etil 1-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metil)-3,5-difenil-4,6-dioksookta hidropirololo[3,4- <i>c</i>]pirol-1-karboksilat (İK ²)	32
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	34
4.1. Pirolidin Bileşikleri	34
4.2. Pirolidin Halkası İçeren Benzoilaminokarbotiyol Bileşikleri (BK ¹ , BK ² , BK ³ , BK ⁴ , BK ⁵).....	34
4.2.1. Trimetil 1-(benzoilaminokarbotiyol)-5-(2-naftil)-pirolidin 2,3,4-trikarboksilat (BK ¹), Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması.....	34
4.2.2. Dimeti 1-(benzoilaminokarbotiyol)-2- <i>sec</i> -butil-5-fenil- pirolidin- 2,4-dikarboksilat (BK ²) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması.....	35
4.2.3. Dimetil 1-(benzoilaminokarbotiyol)-5-fenil-2-izobutil- pirolidin-2,4- dikarboksilat (BK ³) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	36
4.2.4. Metil 2-(benzoilaminokarbotiyol)-3-(2-bromopiridin-3-il) -1,5-dimetil-4,6-dioksooktahidropirololo[3,4- <i>c</i>]pirol-1- karboksilat (BK ⁴) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması.....	37
4.2.5. Metil 2-(benzoilaminokarbotiyol)-3-(2-iyodofenil)-1,5- dimetil-4,6-dioksooktahidropirololo[3,4- <i>c</i>]pirol-1-karboksilat (BK ⁵) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması.....	38
4.3. Pirolidin Halkası Bulunduran Triptofan Türevi Bileşiği (İK ¹ , İK ²)	40
4.3.1. Metil 2-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metil)-5-fenil-4-(fenilsülfonil) pirolidin-2-karboksilat (İK ¹) Bileşiğinin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması.....	40
4.3.2. Etil 1-(1 <i>H</i> -indol-3-il-metil)-3,5-difenil-4,6-dioksookta hidropirololo[3,4- <i>c</i>]pirol-1-karboksilat (İK ²) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması.....	41
SONUÇ ve ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR	44
EKLER	51
EK-1: (43a-c) ve (44a,b) Bileşiklerinin ¹ H-NMR Spektrumları ve ¹³ C-NMR... 52	

EK-2: BK ¹ Bileşiminin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR, ² D-COSY, DEPT, FT-IR ve Kütle spektrumları.....	56
EK-3: BK ² Bileşiminin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR, ² D-COSY, DEPT, FT-IR ve Kütle spektrumları.....	59
EK-4: BK ³ Bileşiminin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR, ² D-COSY, DEPT, FT-IR ve Kütle spektrumları.....	62
EK-5: BK ⁴ Bileşiminin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR, ² D-COSY, DEPT, FT-IR ve MS spektrumları.....	65
EK-6: BK ⁵ Bileşiminin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR, DEPT, FT-IR ve Kütle spektrumları.....	68
EK-7: İK ¹ Bileşiminin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR, FT-IR ve Kütle spektrumları.....	71
EK-8: İK ² Bileşiminin ¹ H-NMR, ¹³ C-NMR, ² D-COSY, DEPT, FT-IR ve Kütle spektrumları.....	73
EK-9: Tıbbi Terimler.....	78
EK-9 BK ¹ Bileşiminin X-Işını Kırınımı Verileri.....	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Pirolidin yapı	4
Şekil 2.2 Yilürlerin yapı	10
Şekil 2.3 Azometin yilürlerin rezonans yapıları	11
Şekil 2.4 Hidantoin ve tiyohidantoinlerin genel yapı	16
Şekil 3.1 BK ¹ Bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı yapı	25
Şekil 3.2 BK ¹ Bileşiğinin asimetric birimindeki iki enantiyomer (A/C) ve bunların farklı iki konformasyonunu (B/D) gösteren dört molekülün kristal yapı	26

ŞEMA DİZİNİ

Şema 2.1 Azometin yilürlerin desililasyonla eldesi	12
Şema 2.2 Azometin yilürlerin iminlerin metal katalizli <i>N</i> -metalasyonla eldesi .	13
Şema 2.3 Azometin yilürlerin aziridinlerin halka açılması ile eldesi.....	13
Şema 2.4 Azometin yilürlerin termal-tautomerizasyonla veya termal 1,2- prototropik kaymalardan eldesi.....	13
Şema 2.5 İminyum iyonlarından eldesi	14
Şema 2.6 Azometin yilürlerin imin-karbenlerden eldesi.....	14
Şema 2.7 Azometin yilürlerin dekarboksilasyonla eldesi.....	15
Şema 2.8 Azometin yilürlerin oksazolidinon türevlerinin dekarboksilasyonlarından eldesi.....	15
Şema 3.1 BK ¹ bileşiğinin sentezi.....	25
Şema 3.2 BK ² bileşiğinin sentezi.....	27
Şema 3.3 BK ³ Bileşiğinin sentezi.....	28
Şema 3.4 BK ⁴ Bileşiğinin sentezi.....	29
Şema 3.5 BK ⁵ Bileşiğinin sentezi.....	30

Şema 3.6 İK ¹ Bileşiminin sentezi.....	31
Şema 3.7 İK ² Bileşiminin sentezi.....	33
Şema 5.1 Arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerinin olası tepkimeleri.....	43

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- BK¹**: Trimetil 1-(benzoilaminokarbotiyol)-5-(2-naftil)l-pirolidin-2,3,4-trikarboksilat
- BK²**: Dimetil 1-(benzoilaminokarbotiyol)-2-*sec*-butil-5-fenil-pirolidin-2,4-dikarboksilat
- BK³**: Dimetil 1-(benzoilaminokarbotiyol)-5-fenil-2-izobutil-pirolidin-2,4-dikarboksilat
- BK⁴**: Metil 2-(benzoilaminokarbotiyol)-3-(2-bromopiridin-3-il)-1,5-metil-4,6-dioksoktahidropirol[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat
- BK⁵**: Metil 2-(benzoilaminokarbotiyol)-3-(2-iyodofenil)-1,5-metil-4,6-dioksoktahidropirol[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat
- CDCl₃**: Dötörökloroform
- DCM**: Diklormetan
- 2D-COSY**: İki Boyutlu Korelasyon Spektroskopisi (Two-Dimensional Correlation Spectroscopy)
- DEPT**: (Distortionless Enhancement Polarization Transfer)
- E.N**: Erime noktası
- ES**: Elektron Sprey
- IR**: İnfrared Spektroskopisi
- İK¹**: Metil 2-(1*H*-indol-3-il-metil)-5-fenil-4-(fenilsülfonil)pirolidin-2-karboksilat
- İK²**: Et il 1-(1*H*-indol-3-il-metil)-3,5-difenil-4,6-dioksoktahidropirol[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat
- MS**: Kütle Spektrometresi
- NH₃**: Amonyak
- NMR**: Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
- TLC**: İnce Tabaka Kromatografisi (Thin Layer Chromotography)
- X-RD**: X-ışınları Kırınımı

s: singlet
d: Dublet
dd: Dubletin dubleti
q: Kuartet
t: Triplet
m: Multiplet
brs: Broad singlet

ÖZET

Bu çalışmada, pirolidin halkası bulunduran bazı yeni siklik ve bisiklik arilaminokarbotiyol türevleri sentezlenerek yapıları aydınlatıldı.

Siklik arilaminokarbotiyol pirolidin türevi olarak; Trimetil 1-(benzoilaminokarbotiyol)-5-(2-naftil)-pirolidin-2,3,4-trikarboksilat (BK¹), Dimetil 1-(benzoilaminokarbotiyol)-2-*sec*-butil-5-fenil-pirolidin-2,4-dikarboksilat (BK²), Dimetil 1-(benzoilaminokarbotiyol)-5-fenil-2-izobutil-pirolidin-2,4-dikarboksilat (BK³) bileşikleri sentezlendi. Bisiklik olarak; Metil 2-(benzoilaminokarbotiyol)-3-(2-bromopiridin-3-il)-1,5-dimetil-4,6-dioksoktahidropirololo [3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (BK⁴) ve Metil 2-(benzoilaminokarbotiyol)-3-(2-iyodofenil)-1,5-dimetil-4,6-dioksoktahidropirololo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (BK⁵) bileşikleri elde edildi.

Bununla birlikte bu çalışmada aynı yöntemle pirolidin halkası bulunduran, Metil 2-(1*H*-indol-3-il-metil)-5-fenil-4-(fenilsülfonil)pirolidin-2-karboksilat (İK¹) ve etil 1-(1*H*-indol-3-il-metil)-3,5-difenil-4,6-dioksoktahidropirololo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (İK²) gibi iki yeni triptofan türevi de elde edildi.

Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ²D-COSY, DEPT, FT-IR, MS ve elementel analiz teknikleriyle aydınlatıldı. Bu bileşiklerden Trimetil 1-(benzoilaminokarbotiyol)-5-(2-naftil)-pirolidin-2,3,4-trikarboksilat (BK¹) bileşiğinin yapısı ve sterokimyası tek kristal X-ışınları kırınımı tekniğiyle aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: Aminokarbotiyol pirolidinler, arilozotiyosiyanat, azometin yilür, 1,3-dipolar halkalı katılma tepkimeleri ve triptofan.

ABSTRACT

In this study, some novel cyclic- and bicyclic-aminocarbothioyl compounds including pyrrolidine ring were prepared and their structure were determined.

As the cyclic 1-arylaminocarbothioyl pyrrolidines; trimethyl 1-(benzoylaminocarbothioyl)-5-(2-naphthyl)-pyrrolidine-2,3,4-tricarboxylate (BK¹), dimethyl 1-(benzoylaminocarbothioyl)-2-*sec*-butyl-5-phenyl pyrrolidine-2,4-dicarboxylate (BK²), dimethyl 1-(benzoylaminocarbothioyl)-isobutyl-5-phenyl-pyrrolidine-2,4-dicarboxylate (BK³) were synthesized. As the bicyclic derivatives; methyl 2-(benzoylaminocarbothioyl)-3-(2-bromopyridin-3-yl)-1,5-dimethyl-4,6-dioxoocta hydroppyrrolo [3,4-*c*]pyrrole-1-carboxylate (BK⁴) and methyl 2-(benzoylamino carbonothioyl)-3-(2-iodophenyl)-1,5-dimethyl-4,6-dioxooctahydroppyrrolo [3,4-*c*] pyrrole-1-carboxylate (BK⁵) were reported.

In addition to this, two novel tryptophane derivatives including pyrrolidine ring; methyl 2-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-5-phenyl-4-(phenylsulfinyl)pyrrolidine-2-carboxylate (İK¹) and ethyl 1-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-3,5-diphenyl-4,6-dioxoocta hydroppyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1-carboxylate (İK²) were prepared in a similar manner.

The prepared novel compounds were characterized by ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ²D-COSY, DEPT, FT-IR, MS and micro analyses. The structure and stereochemistry of trimethyl 1-(benzoylaminocarbothioyl)-5-(2-naphthyl)-pyrrolidine-2,3,4-tricarboxylate (BK¹) was also confirmed by X-ray single crystal structure analysis.

Keywords: Aminocarbothioyl pyrrolidines; arylisothiocyanate, azomethine ylide, 1,3-dipolar cycloaddition reactions, and tryptophane.

1. GİRİŞ

Pirolidin halkası bulunduran bileşik ve alkaloidlerin [1, 2] birçoğunun antidepresan [3], antihelmintik [4], antifungal, antibakteriyel [5], antitümör [6] ve analjezik [7] etki gibi farklı biyoaktif özelliklere sahip oldukları literatürden bilinmektedir. Ayrıca bu tür bileşiklerin glikosidaz [8] ve HCV (Hepatit C Virüs) NS3/4A proteaz [9] gibi enzim inhibitör özelliklerinin yanı sıra HIV (insanın bağışıklık sisteminin çökmesine neden olan virüs) replikasyonunu inhibe eden CCR5 reseptör antagonisti [10] olarak da etki gösterdikleri tespit edilmiştir.

Protein sentezinde hayati öneme sahip olan triptofan amino asidinin, bakterilerin gen transkripsiyonu sırasında mRNA'nın sentezini inhibe ettiği bilinmektedir [11]. Günümüzde kullanılmakta olan antimikrobiyal ilaçların hücrelerdeki protein sentezini inhibe ederek etki gösterdiği ve triptofanın protein sentezi üzerindeki bu etkisi bilindiğinden daha yüksek aktiviteye sahip ve pirolidin halkası bulunduran daha spesifik triptofan türevi bileşiklerin sentezi de gün geçtikçe önem kazanmaktadır [12, 13].

Prolidin halkası bulunduran bileşiklerin sentezinde kullanılan en önemli yöntemlerden biri de imin- azometin yilür 1,3-dipolar halkalı katılma reaksiyonlarıdır. [14, 15]. Bu yöntem ile sentezlenen bileşiklerin kiral veya kiral olmayan polisüstitüe pirolidin halkası içermesi ve bu süstitüe fonksiyonel grupların daha ileriki modifikasyonlara uygunluğu bunlara karşı olan ilgiyi daha da arttırmıştır [14-17].

Bazı aril aminokarbotiyol bileşiklerinin de antifolik (folik asit sentezini inhibe eden) [18] antifungal [19, 20] ve antitümör [21] gibi potansiyel biyoaktif özellikler gösterdikleri bilinmektedir. Ayrıca bu tip bileşiklerin kendisi veya tiyohidantoin gibi daha ileriki modifikasyonlarının Gram pozitif *Basillus cereus*, *Stafilococcus aureus* ve *Mikrococcus luteus*, Gram negatif *Serratia türleri*, *E. coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakterilerine karşı biyoaktif oldukları da belirlenmiştir [22-24]. Bununla birlikte bazı aminokarbotiyol bileşiklerinin uygun metallerle çok iyi kompleks bileşikler vermesi ve bu bileşiklerinde *Penicillium digitatum* ve *Saccharomyces cerevisiae* gibi mantarlara karşı antifungal etki göstermesi [25, 26] bu tip bileşiklerin önemini daha da arttırmıştır.

Bu çalışmanın amacı, pirolidin halkası bulunduran siklik ve bisiklik aminokarbotiyol bileşiklerini sentezlemek ve yapılarını aydınlatmaktır. Sentezlenen yeni bileşiklerin biyoaktivitelerinin incelenmesi bir sonraki çalışmada yapılacaktır.

Bunun için önce literatürde belirtildiği şekilde, çeşitli amino asit esterlerinden elde edilen iminlerin farklı dipolarofillerle azometin yilür-1,3-dipolar halkalı katılmaları sonucu süstitüe pirolidin halkası bulunduran bileşiklerin sentezini gerçekleştirmek. Daha sonra elde edilen bu pirolidin türevlerinin arilizotiyosiyanat ile tepkimeleri sonucu potansiyel biyoaktif yeni siklik ve bisiklik aminokarbotiyol pirolidin bileşikleri sentezlemek. Sentezlenen bileşiklerin, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ²D-COSY, DEPT, FT-IR, MS, X-ışını kırınımı gibi tekniklerle yapılarının aydınlatılması ve stereokimyelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

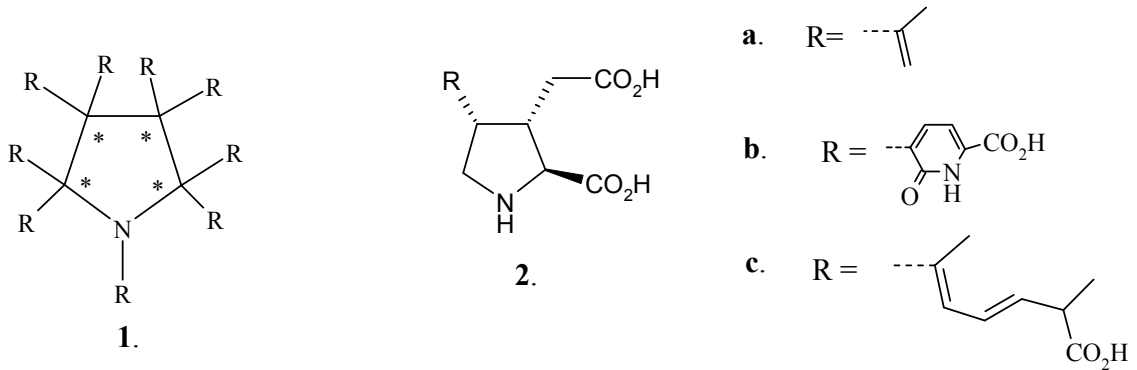
2. GENEL BİLGİ

2.1. Pirolidin Halkası Bulunduran Biyoaktif Bileşikler

Azasiklopentan ve tetrahidropirol olarak da bilinen pirolidin bileşiği, yapısında heteroatom olarak bir azot atomu bulunduran beş üyeli halkalı bir amindir (**1**) [27]. Pirolidinler Şekil 2.1’de gösterilen süstitüe R gruplarına bağlı olarak dört tane asimetrik karbon atomu bulundurabilirler. Bu grupların değişkenliği ve daha ileriki modifikasyonlara uygunluğu bu yapının önemini daha da artırmaktadır [14, 28].

Pirolidin halkası bulunduran bileşiklerin birçoğunun biyoaktivite ve farmasötik öneme sahip hem doğal hem de sentetik alkaloidlerin yapısında buldukları literatürden bilinmektedir [15, 29]. Kainoidler [30, 31], preusinler [32-34], kinokarsin [35], kaptopril, lizinopril, seronapril [36-40] ve meropenem [41] gibi biyoaktif bileşikler pirolidin halkası bulundurmaktadır.

Bununla birlikte polihidroksillenmiş pirolidinler [42-45], bazı moramid türevleri [46], 1,3,4-trisüstitüe pirolidine türevleri [47], pridfim [48, 49], pirolidin-5,5-trans-γ-laktam [50, 51], galloyl pirolidin türevleri [52] ve florokinolin türevi [53-55] biyoaktif bileşiklerinde pirolidin halkası içerdikleri literatürden bilinmektedir. Ayrıca sefalotoksin [56], sentkroman [57], anisomisin [58], sultoprid [59] ve amisulprid [60, 61] gibi bileşiklerde pirolidin türevi bileşiklere örnek olarak verilebilir.

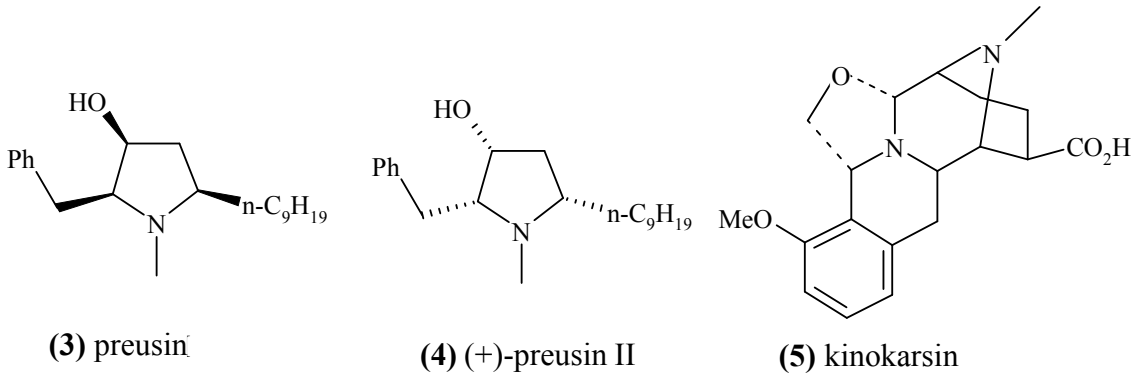


Şekil 2.1 Pirolidinin yapısı

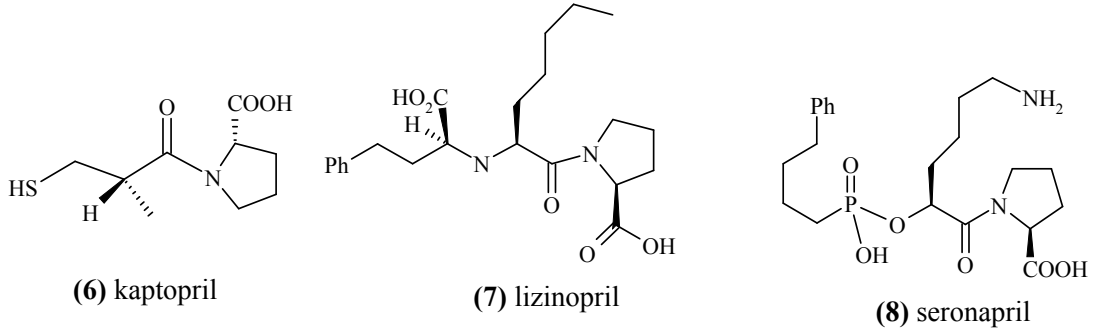
Yapısında pirolidin halkası bulunduran bileşiklerden kainoidler bazı mantar ve deniz canlılarından izole edilen non-proteinojenik aminoasitlerdir (**2a-c**). Kainoidlerin insektisidal ve antihelmintik özellikleri [4] ile birlikte memelilerin merkezi sinir sistemi üzerinde de aktivite gösterdikleri saptanmıştır [30]. Bir kainoid türevi olan (2*R*,3*R*,4*R*)-3-(karboksimetil)-4-izopropenilpirolidin-2-karboksilik asit (kainik asit) (**2a**) ilk olarak Japon *Digenea simplex* kırmızı alg'inden izole edilmiştir [6], 5-[(3*R*,4*R*,5*R*)-5-karboksi-4-(karboksimetil)pirolidin-3-il]-6-okso-1,6-dihidropiridin-2-karboksilik asit (akromelik asit A) (**2b**) ise *Clitocybe acromelalga* Japon mantarından izole edilmiştir [3]. Kainoid türevi bir başka bileşik olan (2*R*,3*R*,4*R*)-3-(karboksimetil)-4-[(1*Z*,3*E*)-5-karboksi-1-metilheksa-1,3-dienil]pirolidin-2-karboksilik asit (domoik asit) (**2c**) ise kırmızı deniz algı olan *Chondria armata*'dan izole edilmiştir [31].

Antifungal ve antibakteriyel aktivite gösterdiği bilinen (2*S*,3*S*,5*R*)-2-benzil-1,5-dimetilpirolidin-3-ol (preusin (L-657,398) I) (**3**) pirolidin halkası bulunduran bir başka alkaloiddir [5, 32]. İlk olarak *Aspergillus ochraceus* ACTT22947 ve *Preussia* türlerinin fermantasyonları sonucu elde edilen bileşiğin daha sonra (2*R*,3*R*,5*S*)-2-benzil-1,5-dimetilpirolidin-3-ol ((+)-Preusin II) (**4**) gibi farklı stereoizomerleri de sentezlenmiştir [32-34].

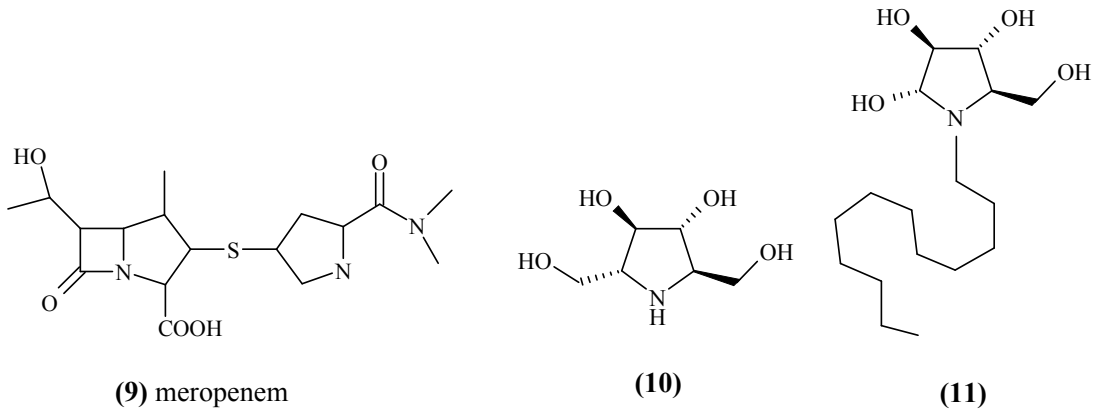
Bununla birlikte, *Streptomyces melanovinaceus*'dan izole edilen ve pirolidin halkası bulunduran 3,8-diazabisiklo[3.2.1]-oktan yapısındaki kinokarsin (**5**) alkaloidinin de antitümör aktivite gösterdiği bilinmektedir [6]. Bu bileşiğin antitümör aktivitesi DNA ve/veya RNA sentezini inhibe etmesinden kaynaklanmaktadır [35].



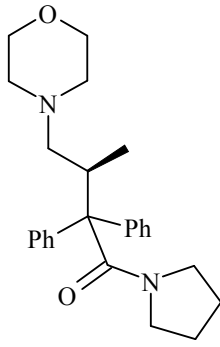
Bazı kardiyovasküler ve renal hastalıkların tedavisine kullanılan pirolin türevi, 1-[(2*S*)-3-merkpto-2-metil-1-oksopropil]-*L*-pirolin (kaptopril) **(6)**, (*S*)-1-[*N*²-(1-karboksi-3-fenilpropil)]-*L*-pirolin (lizinopril) **(7)** ve 1-[(2*S*)-6-amino-2-[[hidroksi(4-fenilbutil) fosfinil]oksi]-1-oksoheksil]-*L*-pirolin (seronapril) **(8)** bileşikleri de yapısında pirolidin halkası bulundurmaktadır [36-40].



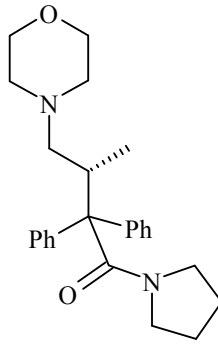
Pirolidin halkası bulunduran karbapenem türevi bileşiklerden (4*R*,5*S*,6*S*)-[[*(3S,5S)*]-5-[(dimetilamino)karbonil]-3-pirolidinil]tiyo]-6-[(1*R*)-1-hidroksietil]-4-metil-7-okso-1-azabisiklo[3.2.0]hept-2-en-2 karboksilik asit (meropenem) **(9)**, anaerob Gram pozitif ve aerob Gram negatif bakterilere karşı etkili antibakteriyal bir bileşiktir. Meropenem, çocukların nötropenik enfeksiyonlarında ve menenjitin tedavisinde kullanılmaktadır [36, 41].



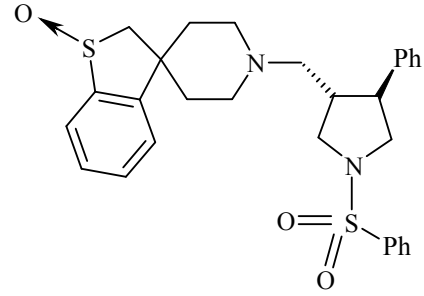
Polihidroksillenmiş pirolidinlerin, diyabet, kanser ve AIDS'in tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar oldukları literatürden bilinmektedir [42]. Genel olarak glikosidazlar olarak adlandırılan bu tür bileşikler, karbohidrat oluşum enzimlerini inhibe etmektedir [43]. Glikosidaz inhibitörleri, viral, proliferatif ve metabolik hastalıklar için terapötik ajanlardır [44]. Bu tür bileşiklerden 2,5-dihidroksimetil-3,4-dihidroksipirolidin **(10)** ve amfifilik 2,5-dihidroksimetil-3,4-dihidroksipirolidin **(11)** bileşiklerinin potansiyel glikosidaz inhibitörleri olarak etki gösterdikleri bilinmektedir [45].



(12) *R*-moramid



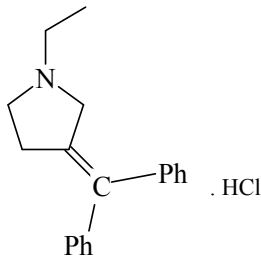
(13) *S*-moramid



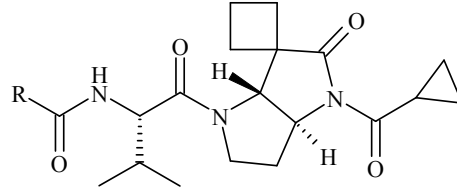
(14)

Ayrıca analjezik özellik gösteren sentetik morfin türevlerinden *R*-1-(3-metil-4-morfolino-2,2-difenilbutiril) pirolidin (*R*-moramid) **(12)** ve *S*-1-(3-metil-4-morfolino-2,2-difenilbutiril) pirolidin (*S*-moramid) **(13)** bileşikleri de yapılarında pirolidin halkası bulundurmaktadır. *R*-moramid, veteriner hekimler tarafından kullanılan birkaç OP3 agonistinden biridir [7, 46]. Bununla birlikte **(14)** te gösterilen ve HIV replikasyonunu inhibe eden 1,3,4-trisüstitüe pirolidin türevi bileşiği de CCR5 reseptör antagonisti olarak etki etmektedir [47].

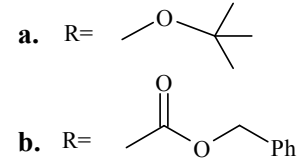
Antidepresan etki gösterdiği bilinen 3-(difenilmetilen)-*N*-etilpirolidin hidroklorür (pridefin (AHR-1118)) **(15)**, [48, 49] ve HCV NS3/4A proteaz enzimini inhibe eden pirolidin-5,5-*trans*- γ -laktam **(16)** [9, 50, 51] analogları da pirolidin türevi bileşiklerdir.



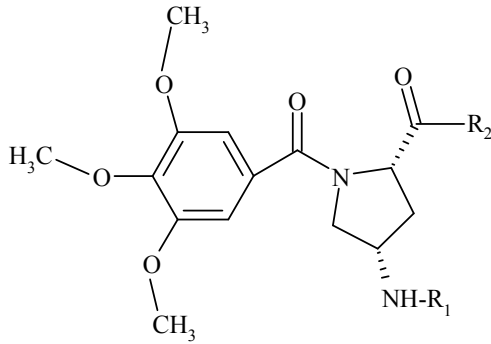
(15) pridofin



(16)



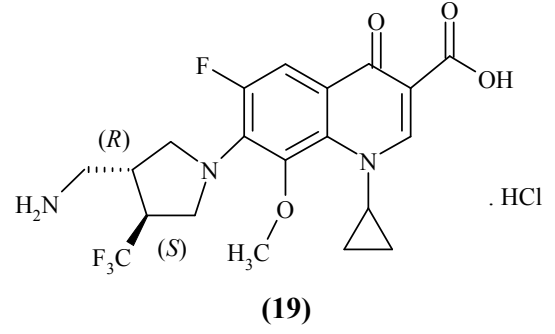
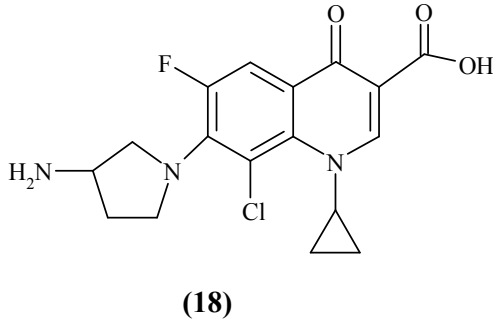
Aşağıda (17) de gösterilen piroolidin türevi bileşikler, jelatinaz A (MMP-2) ve jelatinaz B (MMP-9) enzimlerini inhibe eden potansiyel antitümör ajanlar olarak bilinirler [52].



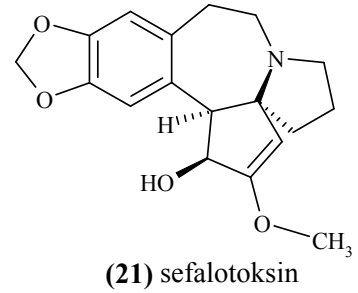
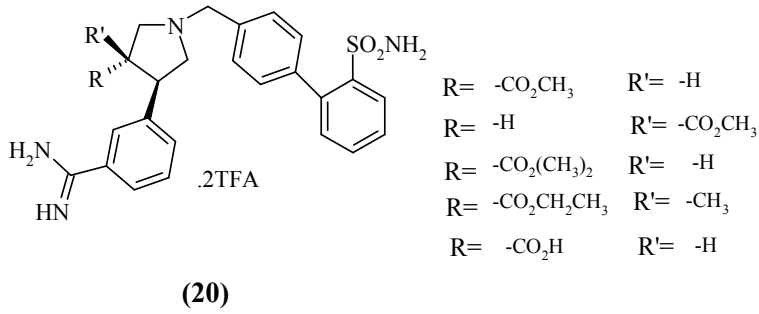
(17)

- | | |
|---|-----------------------|
| a) R1= NHCO(CH ₂) ₄ CH ₃ | R ₂ = NHOH |
| b) R1= COCH=CHC ₆ H ₃ (OCH ₃) ₂ -3',4' | R ₂ = NHOH |
| c) R1= CO(CH ₂) ₂ COOH | R ₂ = OMe |
| d) R1= SO ₂ CH ₃ | R ₂ = OMe |
| e) R1= CO(CH ₂) ₄ CH ₃ | R ₂ = OMe |

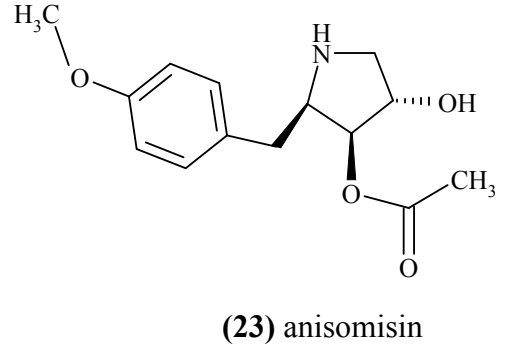
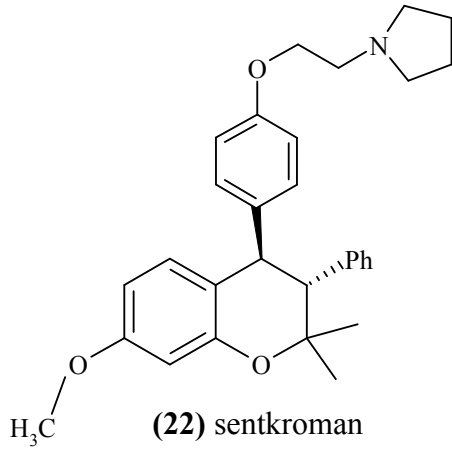
Bununla birlikte, florokinolin türevi ve piroolidin halkası bulunduran bileşiklerin antibakteriyel etkileri bulunduğu literatürden bilinmektedir [53-55]. (3-amino-1-pirolidinil)-1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-8-kloro-4-oksokinolin-3-karboksilik asit (CI-960) (18) bileşiğin Stafilokoklara karşı dirençli olduğu fakat sitotoksitesinin yüksek olduğu bulunmuştur [54]. Ancak (3*R*,4*S*)-7-(3-aminometil-4-triflorometil-1-pirolidinil)-1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-8-metoksi-4-oksokinolin-3-karboksilik asit hidroklorür (19) bileşiğin ise hem Stafilokoklara karşı aktivitesinin daha iyi hem de toksitesinin yeterince güvenli olduğu Fukui ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir [55].



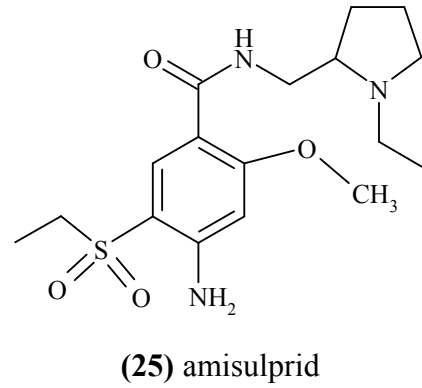
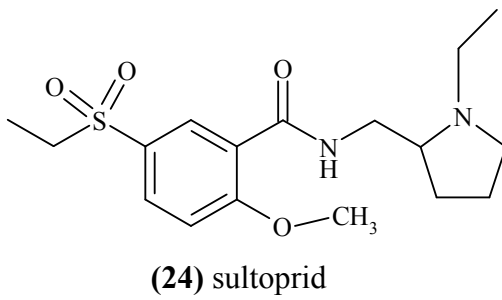
Feving ve ark. [62] pirolidin halkası bulunduran bazı bileşiklerin **(20)** potansiyel antitrombotik ajanlar olduklarını saptamışlardır. *Octopus vulgaris* 'ten elde edilen ve pirolidin halkası bulunduran bir başka alkaloid olan sefalotoksinin **(21)** de antitümör aktivite gösterdiği bilinmektedir [56].



Steroidal olmayan ve gebelikten koruyucu bir ilaç olarak kullanılan (*trans*)-1-[2-[*p*-(7-metoksi-2,2-dimetil-3-fenil-4-kromanil)fenoksi]etil]pirolidin (sentkroman) **(22)** [66, 57] ile patojenik protozoa ve mantarlara karşı aktivite gösteren protein sentez inhibitörlerinden (2*R*,3*S*,4*S*)-4-hidroksi-2-(4-metoksibenzil)pirolidin-3-il asetat (anisomisin) **(23)** ta [36] pirolidin halkası içermektedir. Anisomisin ilk olarak *Streptomyces griseolus* ve *S. roseochromogenes* 'den izole edilmiştir [58].

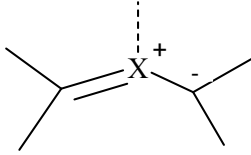


Dopamin D₂-reseptör antagonisti olan 2-metoksi-*N*-[(1-etilpirolidin-2-il)metil]-5-(etilsülfolil)benzamid (sultoprid) (24) [59] ve hem kronik şizofrenli hastaların tedavisinde antipsikotik olarak kullanılan hem de dopamin D(2)/D(3) reseptörlerine seçici (selektif) olarak etki eden ilaçlardan 4-amino-*N*-[(1-etil-2-pirolidinil)metil]-5-(etilsülfolil)-2-metoksibenzamid (amisulprid) (25) bileşikleri, pirolidin halkası bulunduran biyoaktif bileşiklerdir. Amisulprid düşük dozda presinaptik dopamin D(2)/D(3) reseptörlerini bloke ederek dopamin nörotransmisyonu hızlandırır. Yüksek dozda ise postsinaptik dopamin D(2)/D(3) reseptör antagonisti olarak davranıp dopamin nörotransmisyonunu azaltarak doza bağlı olarak işlev gören bir ilaçtır [60, 61].

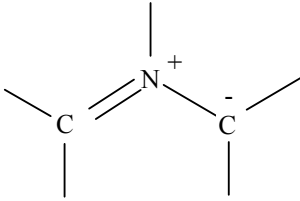


2.2. Yilürler

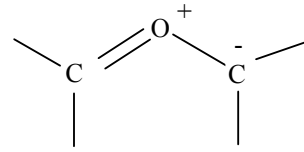
Yilür, pozitif yüklü bir heteroatoma komşu negatif karbonu olan nötr bir moleküldür. Genel gösterimi Şekil 2.2’de belirtilen yilürler, yapısında bulunan X in alacağı heteroatoma bağlı olarak farklı şekilde adlandırılırlar [63, 64]. Yilürler X = N olması durumunda azometin yilür (**26**), X = O ise karbonil yilür (**27**), X = S ise tiyokarbonil yilür (**28**) adını alırlar [63]. Bununla birlikte (**29**) da gösterilen ve fosforanlar olarak da bilinen fosfor yilür de komşu atomlarda pozitif ve negatif yükleri bulunduran nötr moleküllerdir [64].



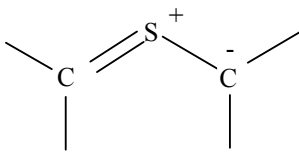
- a. X = N Azometin yilür,
- b. X = O Karbonil yilür,
- c. X = S Tiyokarbonil yilür



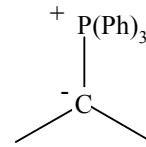
(26)



(27)



(28)



(29)

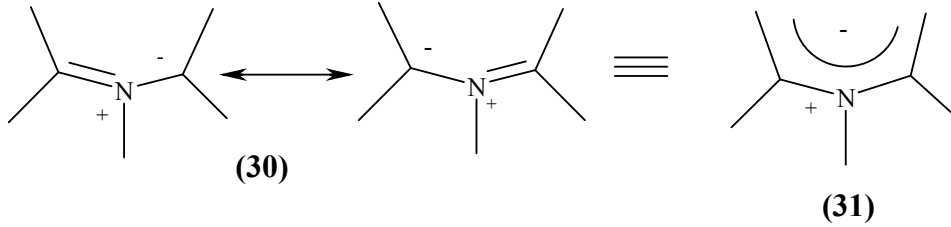
Şekil 2.2 Yilürlerin yapısı

2.3. Azometin Yilür

Biyolojik aktiviteye sahip polisüstitüe pirolidinlerin sentezinde kullanılan en önemli yöntemlerden birisi de hem regio- hem de stereo- spesifik olarak gerçekleşen azometin yilür-1,3-dipolar halkalı katılma reaksiyonlarıdır [65, 66]. Bu metodolojinin

uygulanması ile potansiyel biyoaktif spiro-benzodiazepen türevleri [67, 68], peptidomimetik silazapril analogları [69], sefalosporin türevleri [65] ve nikkomisin analogları [70] sentezlenip karakterize edilmiştir.

Azometin yilürler Şekil 2.3'te gösterildiği gibi, bir azot atomu ve bu azot atomuna bağlı sp^2 hibritleşmesi yapmış iki karbon atomundan oluşmuş düzlemsel bir moleküldür [71]. Bir azometin yilürü oluşturan üç atom üzerinde 4π elektron delokalizasyonu mevcuttur. Azometin yilür molekülü (30) da gösterilen iki farklı rezonans yapısında gösterilebileceği gibi, bu iki delokalize formu genel olarak (31) de olduğu gibi göstermekte mümkündür [15, 73-75].



Şekil 2.3 Azometin yilürlerin rezonans yapıları

Azometin yilürlerin kararlı birkaç türleri hariç izole edilemezler [63, 74]. Bu nedenle bunların bir dipolarofille tepkimeleri sonucu oluşan biyolojik olarak önemli olan ve pirolidin halkası bulunduran ürünleri izole edilebilmektedir [75, 76].

Azometin yilürlerin özellikle 1,3-dipolar halkalı katılma tepkimeleri sonucu birçok bileşiğin sentezinde ara ürün olarak kullanılabilen kompleks azot heterosiklik bileşiklerin eldesinde de önemli bir yeri vardır. Bu tip yilürler diğer dipollerden modifikasyonlara uğramaya yatkınlığı daha fazla olmasından dolayı daha çok çalışma alanı bulmuştur [71].

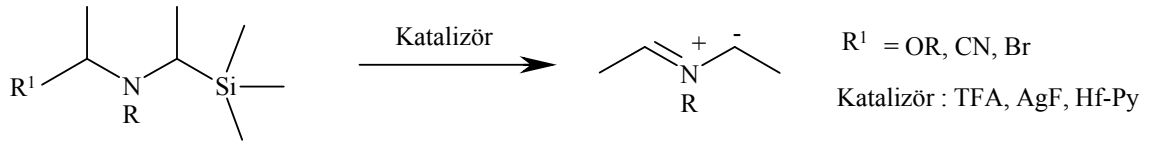
Azometin yilürler 1,3-dipolar halkalı katılmalar ve dimerizasyon, Michael-tipi katılmalar, 1,7-elektrosiklizasyon gibi diğer reaksiyonlarda da 1,3-dipol olarak kullanılırlar. Bu tip reaksiyonlar, özellikle 1,3-dipolar halkalı katılma reaksiyonları enantiyoselektif türde kontrol edilebilen yeni stereomerkezler oluşturduğundan pirolidinlerin sentezinde kullanılmaktadırlar [76].

2.4. Azometin Yilürlerin Eldesi Yöntemleri;

Biyoaktif özellikleri olduğu da bilinen pirolidinlerin sentezinde çok önemli bir ara ürün olan azometin yilürlerin eldesi için birçok yöntem bilinmektedir [71-89]. Bunlara, silillenmiş amin veya iminlerin desililasyonu, iminlerin metal katalizli *N*-metalasyonu, aziridinlerin halka açılması, termal-tautomerizasyon, dekarboksilasyon, iminyum iyonları ve imin-karbenlerden eldesi gibi yöntemler örnek olarak verilebilir.

2.4.1. Silillenmiş Amin veya İminlerin Desililasyonuyla Eldesi

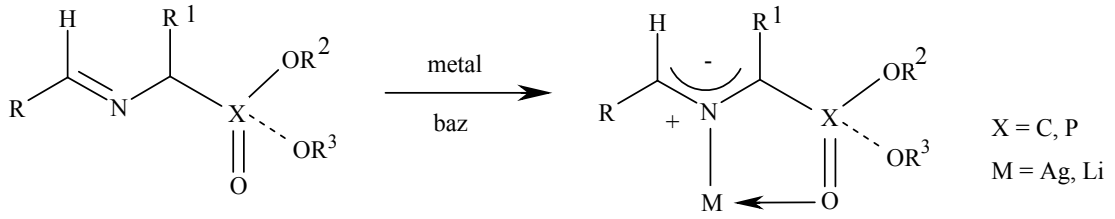
Silillenmiş birçok amin ve iminin desililasyona meyilli oldukları literatürden bilinmektedir. Bu yöntemle silillenmiş birçok amin veya iminin farklı yöntemlerle desililasyona uğramasıyla azometin yilürlerin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şema 2.1) [71, 77-81].



Şema 2.1 Azometin yilürlerin desililasyonuyla eldesi

2.4.2. İminlerin Metal Katalizli *N*-Metalasyonuyla Eldesi

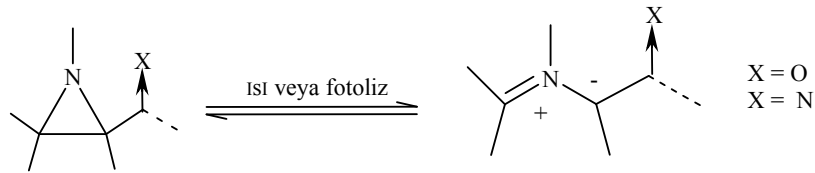
Bazı metalo-azometin yilürler, organik ya da inorganik bir baz varlığında α -amino esterlerin iminlerinden [81, 82] veya α -iminofosfonatlardan [66] elde edilirler (Şema 2.2). Bu tip azometin yilürler uygun bir dipolorofil ile yüksek selektivite gösteren 1,3-dipolar katılma tepkimeleri sonucu, farklı heteroatomlar bulunduran halkalı bileşiklerin eldesinde önemli bir yer tutmaktadırlar. Burada metal olarak gümüş asetat, gümüş oksit ya da lityum bromür kullanılmaktadır [16, 66-68, 75, 81, 83].



Şema 2.2 Azometin yilürlerin iminlerin metal katalizli *N*-metalasyonlarıyla eldesi

2.4.3. Aziridinlerin Halka Açılması ile Eldesi

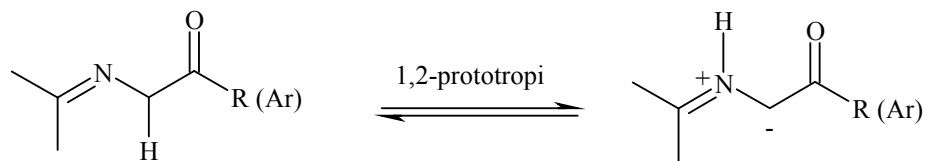
Aziridinlerin Şema 2.3'te belirtildiği şekilde karbon karbon bağının ısı ya da fotoliz ile parçalanmasıyla pirolidinlerin eldesinde kullanılan ve 1,3-dipol olarak da bilinen azometin yilürler elde edilir [83, 84].



Şema 2.3 Azometin yilürlerin aziridinlerin halka açılması ile eldesi

2.4.4. Termal-Tautomerizasyon veya Termal 1,2-Prototropik Kaymalardan Eldesi

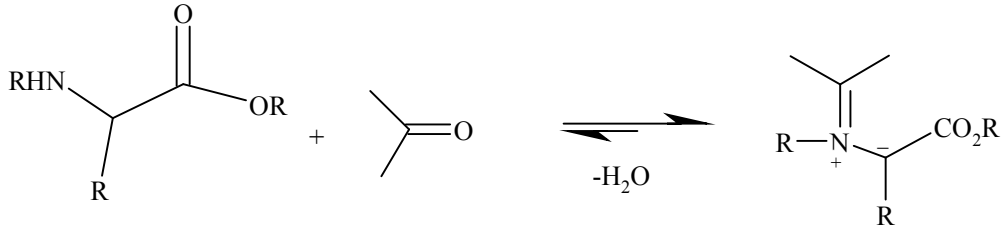
α -Amino ester iminlerin ya da *N*-benzil iminlerin azot atomuna komşu olan hidrojeni asidiktir. Bu hidrojenin termal olarak Şema 2.4'te gösterildiği gibi 1,2-prototropik kayması sonucu kararlı azometin yilürler elde edilmiş ve yapıları aydınlatılmıştır [15, 73, 74].



Şema 2.4 Azometin yilürlerin termal-tautomerizasyon veya termal 1,2-prototropik kaymalardan eldesi

2.4.5. İminyum İyonlarından Eldesi

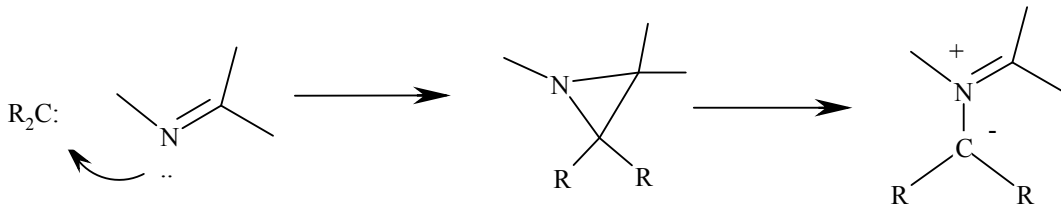
Azometin yilürleri elde etme yöntemlerinden birisi de aldehitler veya ketonların sekonder α -aminoasitlerle reaksiyonu sonucu oluşan iminyum iyonlarından eldesidir. Bunun için Şema 2.5'te belirtildiği gibi reaksiyonda ara ürün olarak oluşan iminyum iyonları ortama baz ilavesi gerekmeksizin deprotonasyona uğrayarak azometin yilürleri oluştururlar [81]. Bu metot, genellikle kiral halkalı α -amino esterlere uygulanarak, 1,3-dipolar halkalı katılma tepkimeleri sonucu kiral ve enantiyomerik olarak saf (enantiyopure) olan halkalı bileşiklerin sentezinde ve elektrosiklizasyon reaksiyonlarında da kullanılmaktadır [81, 82, 85].



Şema 2.5 Azometin yilürlerin iminyum iyonlarından eldesi

2.4.6. İmin-Karbenlerden Eldesi

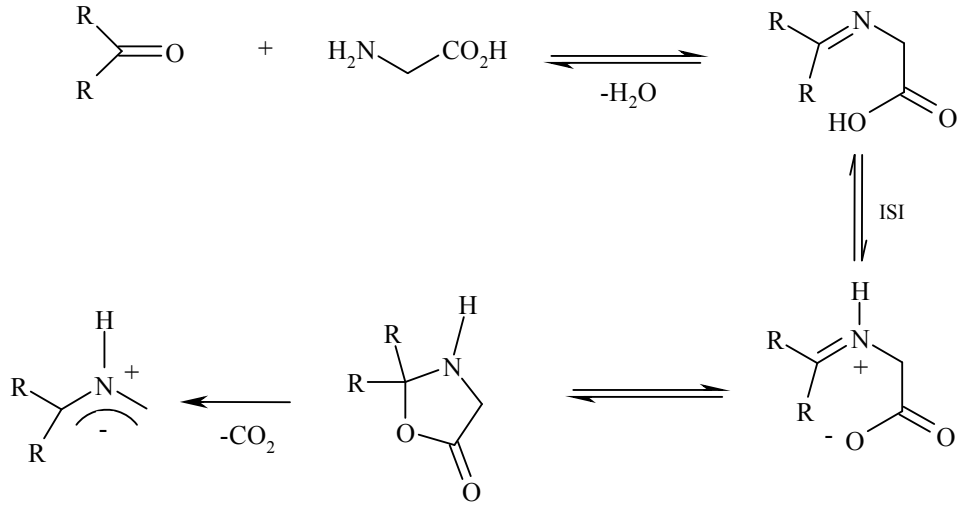
Bu yöntemle azometin yilürlerin eldesi, iminlerin karbenlerle reaksiyonu sonucu oluşan aziridinlerin halka açılması esasına dayanır. Başka bir deyişle imin-karben aziridin azometin yilür ara basamakları üzerinde gerçekleşen bir kaskad reaksiyonudur (Şema 2.6). Bu metot, halo- veya metalo- karbenlerden azot içeren heterosiklik bileşiklerin eldesi için kullanılan önemli bir yöntemdir [71, 86].



Şema 2.6 Azometin yilürlerin imin-karbenlerden eldesi

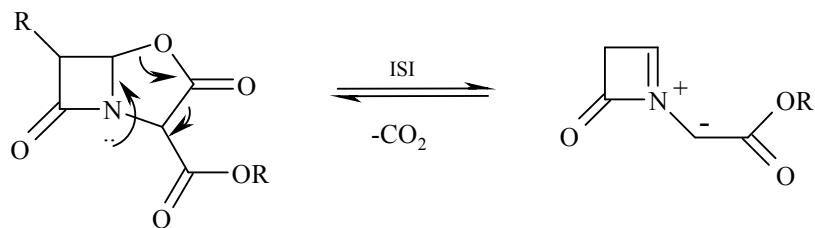
2.4.7. Dekarboksilasyonla Eldesi:

Bu yöntemle, azometin yilürler Şema 2.7’de gösterildiği gibi bir *N*-süstitüe veya *N*-süstitüe olmayan α -aminoasitlerin bir aldehit veya ketonla kondenzasyonu sonucu oluşan imin veya iminyum tuzunun termal olarak siklizasyonu ve dekarboksilasyonu ile elde edilirler. Burada oluşan azometin yilürlerin izole edilemediği ancak *in situ* olarak oluştuğu bilinmektedir [81, 87]. Ayrıca *N*-ftaloamino asitlerinin ve imitlerinin fotokimyasal dekarboksilasyonları ile de azometinyilürin sentezlendiği rapor edilmiştir [71, 79].



Şema 2.7 Azometin yilürlerin dekarboksilasyonla eldesi

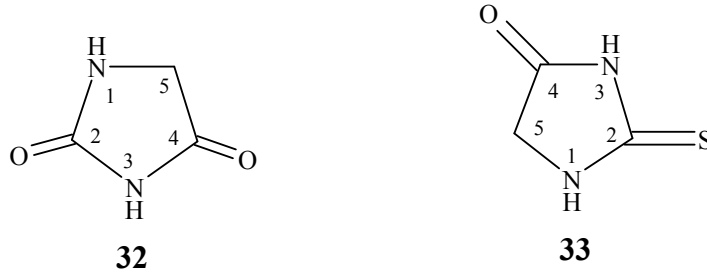
Son yıllarda bazı dört üyeli halkalı azometin yilürler, β -lactam halkası bulunduran oksazolidinon türevlerinin dekarboksilasyonu ile eldesi gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemle elde edilen aziridinlerin farklı dipolarofillerle tepkimesi sonucu trisiklik β -lactam analogları sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır (Şema 2.8) [88, 89].



Şema 2.8 Azometin yilürlerin oksazolidinon türevlerinin dekarboksilasyonlarından eldesi

2.5. Hidantoin ve Tiyohidantoinler

İmidazolidin-2,4-dion yapısında olan hidantoinler (**32**) [90] ve 2-tiyoksoimidazolidin-4-on yapısında bulunan tiyohidantoinlerin (**33**) önemli birçok biyoaktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir [91].

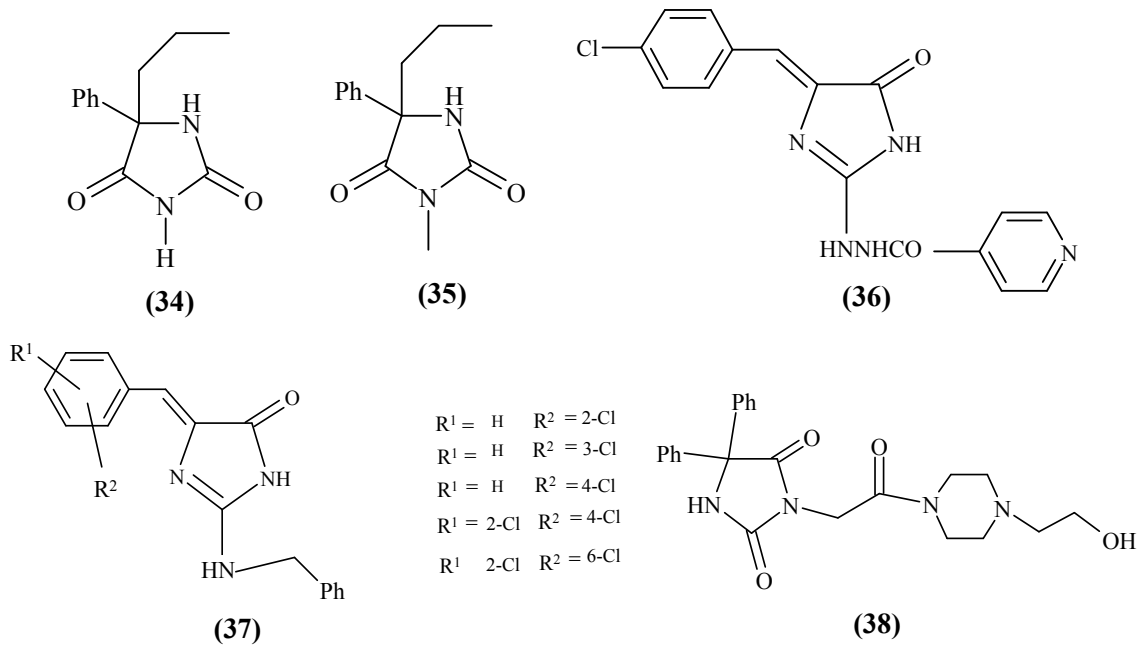


Şekil 2.4 Hidantoin ve tiyohidantoinlerin genel yapısı

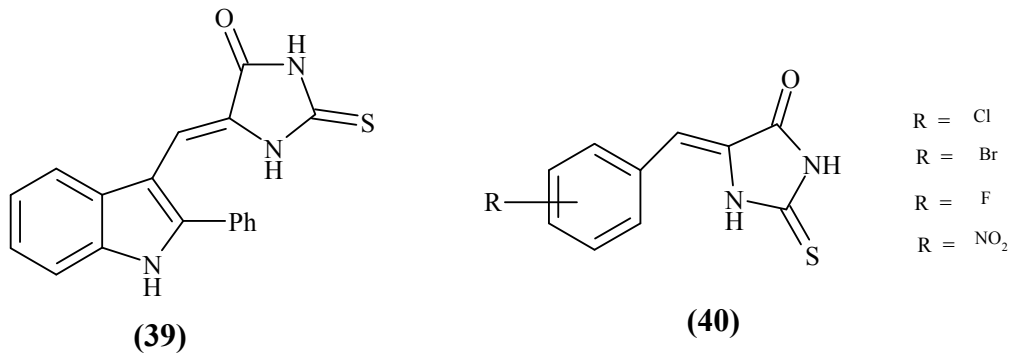
Bunlardan hidantoin ve türevlerinin, antidepresan, antiviral [90], antiepileptik [92], antimikobakteriyal [93] ve antiaritmik [94, 95] gibi biyoaktivite gösterdikleri literatürden bilinmektedir. Bununla birlikte bazı hidantoin türevleri herbisid ve fungusit olarak da kullanılmaktadır [90].

Örneğin, 5-etil-5-fenil-2,4-imidazolidindion (fenil etil hidantoin) (**34**) ve 3-etil-5-fenil-2,4-imidazolidindion'un (etotoin) (**35**) antiepileptik [92] etki gösterdiği literatürden bilinmektedir. Bununla birlikte hidantoin halkasının ikinci pozisyonunda aromatik amin gurubu (**36**) veya izoniazid gurubu (**37**) bulunduran 5-arilidin hidantoin türevlerinin antimikobakteriyel etkileri olduğu saptanmıştır [93].

Ayrıca 5,5-difenilhidantoin türevi bileşiklerinden 5,5-difenil-3-{2-okso-2-[4-(2-hidroksietil)-1piperazinil]etil}hidantoinin (**38**) antiaritmik etki [94], 5. karbonu sübstitüe olmuş hidantoin türevi bileşiklerin de antidepresan ve antiviral [90, 96] olarak etki gösterdikleri literatürden bilinmektedir.



Benzer şekilde hidantoinlerin kükürt türevi olan tiyohidantoinlerin ise potansiyel antimikobakteriyal ve anti-HIV aktivite gösterdikleri açıklanmıştır. Dünya sağlık örgütü (WHO)'nün verilerine göre, dünyada kronik bulaşıcı hastalık olan tüberküloz vakalarının artması [91] ve HIV virüsüne karşı [97] tiyohidantoin türevlerinin biyoaktivite göstermeleri, tiyohidantoinlerin önemini daha da arttırmıştır. Örneğin (39) nolu bileşikte gösterilen 5-(2-fenil-3'-indolal)-2-tiyohidantoin' un anti-HIV ajanı olarak [97] ve (40) ta belirtilen 5-arilidin türevlerinin ise potansiyel antimikobakteriyel etkiye [91] sahip olduğu tespit edilmiştir. Aril- veya alkilaminokarbotiyol bileşiklerinden uygun reaksiyon koşullarında önemli biyoaktiviteye sahip tiyohidantoinlerin eldesi de mümkündür.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Gereç

3.1.1 Kullanılan Kimyasallar

Diklormetan (Kat. No:1.0605): Merck firmasından % 99 saflıkta temin edilen susuz diklormetan çözücü olarak kullanılmıştır.

Petrol eteri (Kat. No: 1.59542): Çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından % 99 saflıkta alınmıştır.

Dietil eter (Kat. No: 1.00926): Çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından % 99 saflıkta temin edilmiştir.

Hekzan (Kat. No: 1.04368): Çözücü olarak 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: 8.00015): Merck firmasından % 99 saflıkta temin edilen asetonitril, yeniden kalsiyum hidrürde destillenerek arilaminokarbotiyol eldesinde çözücü olarak kullanılmıştır.

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

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

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

2-İyodobenzaldehit (Kat. No: 55,077-9): İmin sentezinde kullanılan madde Aldrich firmasından alınmıştır

2-Bromonikotinaldehit (Kat. No: 52,569-3): İmin sentezinde kullanılan madde Aldrich firmasından alınmıştır

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

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

Magnezyum s ülfat (Kat. No: 1.06067): Kurutucu olarak kullanılan saf susuz madde Merck firmasından alınmıştır.

Glisinmetilester hidroklorür (Kat. No: 50110): İmin sentezinde kullanılan madde Fluka firmasından alınmıştır.

İzolösinaminoasitmetilester hidroklorür (Kat. No: 58920): İmin sentezinde kullanılan madde Fluka firmasından alınmıştır.

Lösinaminoasitmetilester hidroklorür (Kat. No: 61890): İmin sentezinde kullanılan madde Fluka firmasından alınmıştır.

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

Triptofanaminoasitmetilester hidroklorür (Kat. No: 93730): İmin sentezinde kullanılan madde Fluka firmasından alınmıştır.

Triptofanaminoasitilester hidroklorür (Kat. No: 93690): İmin sentezinde kullanılan madde Fluka firmasından alınmıştır.

N-Metilmaleimid (Kat. No: 67745): Azometin yilür 1,3-dipol halkalı katılma reaksiyonunda dipolarofil olarak kullanılan madde Fluka firmasından alınmıştır.

Dimetil fumarat (Kat. No: 8.20583): Azometin yilür 1,3-dipol halkalı katılma reaksiyonunda dipolarofil olarak kullanılan madde Merck firmasından alınmıştır.

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

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

Fenilvinilsülfon (Kat. No: 79293): Azometin yilür 1,3-dipol halkalı katılma reaksiyonunda dipolarofil olarak kullanılan madde Fluka firmasından alınmıştır.

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

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

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

3.1.2 Kullanılan Cihazlar

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

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

^1H , ^{13}C -NMR, ^2D -COSY, DEPT: 300 MHz Jeol Eclipse JOEL JNMEX-300 MHz ve 300 MHz Bruker Q.E 300 model cihaz kullanıldı. Çözücü olarak CDCl_3 ve aseton- d_6 kullanıldı. Ayrıca iç standart olarak da TMS kullanıldı. ^1H -NMR sinyalleri 2D-COSY spektrumu yardımı ile ^{13}C -NMR sinyalleri DEPT spektrumu yardımı ile tespit edildi.

MS-Analiz: Varian MAT 112,70 eV veya ZD 2000-ES ve Agilent LC/MSD marka kütle spektrofotometreleri bileşikteki moleküler iyon pikini tespit etmede kullanıldı.

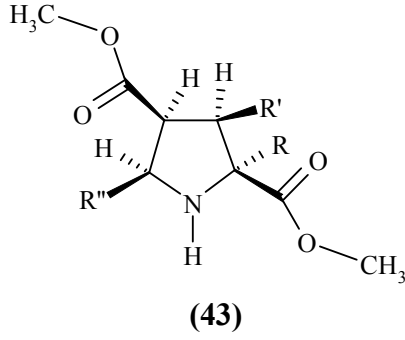
Elementel Analiz: Carlo - Erba Model 1106 model elementel analiz cihazı kullanıldı.

XRD Tek Kristal Difraksiyon Analizleri: Bruker marka AXS P4 model XRD cihazı yapı tayininde kullanıldı.

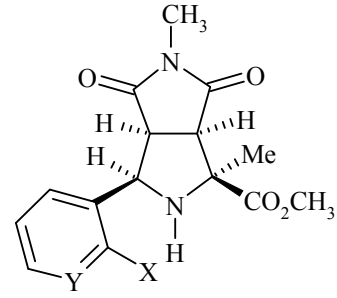
3.2. Metot

3.2.1. Pirolidin Sentezleri (43a-c) ve (44a,b)

Pirolidin halkası bulunduran arilaminokarbotiyol bileşiklerinin sentezi için gerekli olan ve aşağıda belirtilen pirolidin bileşikleri (43a-c) ve (44a,b) literatürde belirtildiği şekilde sentezlenip yapıları ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR ile doğrulandı [15, 16, 28, 70, 72, 82, 98-103].



- a. R = H, R' = CO₂CH₃, R'' = Naftil, % 96
b. R = CH₃(CH-)-CH₂CH₃, R' = H, R'' = Ph, % 94
c. R = (CH₃)₂CHCH₂-, R' = H, R'' = Ph, % 98



- a. X = Br, Y = N, % 92
b. X = I, Y = CH, % 90

3.2.1.1 Piroolidin Bileşiklerinden (43a-c) ve (44a,b) nin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR Spektrum Verileri

3.2.1.1.1 Trimetil 5-(2-naftil)pirolidin-2,3,4-trikarboksilat (43 a) : Glisin aminoasitinin metil ester hidroklorür tuzundan çıkılarak elde edildi.

δ_H (CDCl₃): 7.79(s, 1H, Ar-H), 7.74-7.68(m, 2H, Ar-H), 7.35(br, 2H, Ar-H), 7.27(s, 1H, Ar-H), 6.82(s, 1H, Ar-H), 4.38(d, 1H, 5-H), 4.06(br, 1H, 2-H), 3.70(s, 3H, OCH₃), 3.56(s, 3H, OCH₃), 3.53(m, 1H, 4-H), 3.45(m, 1H, 3-H), 3.02(s, 3H, OCH₃) 2.8(br 1H, NH).

δ_C (CDCl₃): 168.3(C=O), 168.8(C=O), 169.1(C=O), 132.36, 131.15, 126.06, 126.01, 125.58, 124.22(3C), 123,57, 122.73, 63.48, 60.08, 50.51, 50.39, 50.17, 49.42, 49.17.

3.2.1.1.2 Dimetil 2-sec-butil-5-fenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (43b) : İzolösin aminoasitinin metil ester hidroklorür tuzundan çıkılarak elde edildi.

δ_H (CDCl₃): 7.32-7.22(m, 5H, Ar-H), 4.54(dd, 1H, 5-H), 3.80(s, 3H, OCH₃), 3.22(m, 1H, 4-H), 3.19(s, 3H, OCH₃), 2.76(m, 1H, 3-H), 2.24(m, 1H, 3-H), 1.8(br, 1H, NH), 1.63-1.40(m, 3H, CH(CH₃)CH₂CH₃), 1.00-0.88(m, 6H, CH(CH₃)CH₂CH₃).

3.2.1.1.3 Dimetil 2-izobutil-5-fenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (43c) : L ö s i n aminoasitinin metil ester hidroklorür tuzundan çıkılarak elde edildi.

δ_H (CDCl₃) : 7.31-7.21(m, 5H, Ar-H), 4.58(d, 1H, 5-H), 3.81(s, 3H, OCH₃), 3.29(m, 1H, 4-H), 3.18(s, 3H, OCH₃), 3.1(br, 1H, NH), 2.66(m, 1H, 3-H), 2.05(m, 1H, 3-H), 1.85-1.59(m, 3H, CHCH₂), 0.95(d, 3H, CH₃), 0.83(d, 3H, CH₃).

δ_C (CDCl₃): 177.10(C=O), 173.74(C=O), 139.66, 128.62(2C), 127.98, 127.14(2C), 69.50, 65.78, 52.67, 51.60, 50.67, 49.42, 41.64, 25.69, 24.78, 23.23.

3.2.1.1.4 Metil 3-(2-bromopiridin-3-il)-1,5-dimetil-4,6-dioksoktahidropirololo[3,4-c]pirol-1-karboksilat (44a) : Alanin aminoasitinin metil ester hidroklorür tuzundan çıkılarak elde edildi.

δ_H (CDCl₃): 8.22(br, 1H, Ar-H), 7.7(m, 1H, Ar-H), 7.16(m, 1H, Ar-H), 4.86(d, 1H, 5-H), 3.84(m, 1H, 4-H), 3.79(s, 3H, OCH₃), 3.22(m, 1H, 3-H), 2.69(s, 3H, N-CH₃), 2.1(br, 1H, NH), 1.6(s, 3H, CH₃).

δ_C (CDCl₃): 174(C=O), 173(C=O), 172(C=O), 148.13, 142.88, 134.99(2C), 133.89, 121.86, 65.80, 58.35, 53.25, 51.63, 45.87, 23.89, 22.93.

3.2.1.1.5 Metil 3-(2-iyodofenil)-1,5-dimetil-4,6-dioksoktahidropirololo[3,4-c]pirol-1-karboksilat (44b) : Alanin aminoasitinin metil ester hidroklorür tuzundan çıkılarak elde edildi.

δ_H (CDCl₃): 7.86(d, 1H, Ar-H), 7.40(m, 1H, Ar-H), 7.29(m, 1H, Ar-H), 7.02(m, 1H, Ar-H), 4.87(d, 1H, 5-H), 3.87(s, 3H, OCH₃), 3.85(m, 1H, 4-H), 3.27(d, 1H, 3-H), 2.75(s, 3H, N-CH₃), 2.20(br, 1H, NH), 1.65(s, 3H, CH₃).

δ_C (CDCl₃): 176(C=O), 174(C=O), 173(C=O), 139.79, 139.14, 129.72, 128.18, 127.30, 100.43, 66.51, 64.83, 54.27, 52.45, 46.71, 24.68, 23.79.

3.2.2. Pirolidin Halkası Bulunduran Arilaminokarbotiyol Bileşiklerinin Sentezi

3.2.2.1. Trimetil 1-(benzoilaminokarbotiyol)-5-(2-naftil)-pirolidin-2,3,4-trikarboksilat (BK¹):

10 mL Susuz asetonitrilde çözünen benzoilizotiyosiyanat (0.20 mg, 1.22 mmol), 20 mL asetonitrilde çözünen pirolidin (0.45 mg, 1.22 mmol) çözeltisine 15 dakika süreyle damla damla ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferinde ve oda sıcaklığında 5 saat süre ile karıştırıldı. TLC ile reaksiyonun tamamlandığı tespit edildikten sonra asetonitril evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen BK¹ ham ürünü, petrol eteri-hekzan (1:1-v/v) karışımında kristallendirildi (E.N. 156-158 °C). Rotomer karışımı 2:1 olan ve % 96 verimle sentezlenen sarı renkli bileşiğin yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ²D-COSY, DEPT, FT-IR, MS, X-RD ve elementel analiz teknikleri ile aydınlatıldı. Sentez tepkimesi Şema 3.1'de verilen bileşiğin ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

δ_H (CDCl₃) (333 K): 8.76 (brs, 1H, NH), 7.85-7.02(m, 12H, Ar-H), 5.89(d, 1H, J=8.1 Hz, 5-H), 5.79 (brd, 1H, J 7.9 Hz, 2-H), 3.89(s, 3H, OCH₃), 3.87(m, 1H, 4-H), 3.80(m, 1H, 3-H), 3.73(s, 3H, OCH₃), 3.03(s, 3H, OCH₃).

δ_C (CDCl₃): 179.7(C=S), 170.1(C=O), 168.0(2C=O), 164.4(C=O), 133.0, 132.6(2C), 130.5, 129.0, 128.4, 128.1, 127.8(2C), 127.6, 127.5(2C), 127.3, 127.0, 126.3, 124.7, 67.8, 65.8, 53.0, 52.4, 51.5(2C), 46.7.

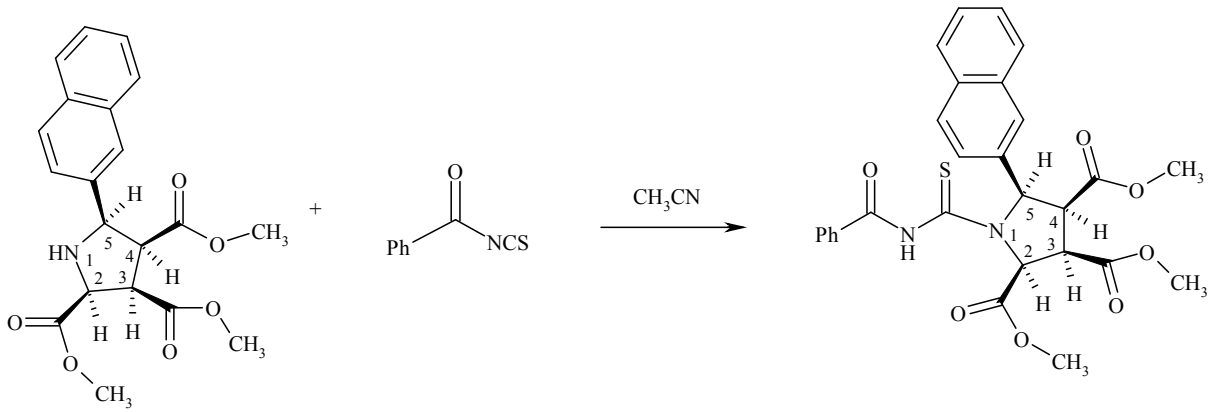
IR: 3353, 3058, 2950, 1740, 1675, 1600, 1527, 1489, 1437, 1230, 751 ve 707 cm⁻¹.

MS(ES): m/z (%) = 535.1 (M+1, 100), 114.8(20) ve 100.0(10)

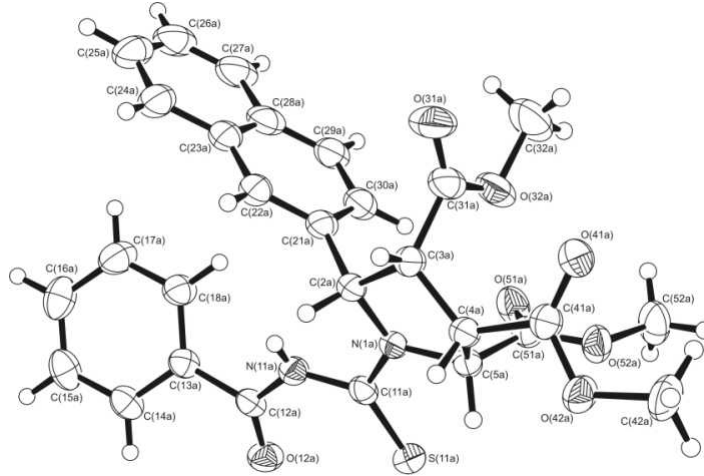
Elementel analiz:

Bulunan (%): C, 62.65; H, 5.1; N, 5.45.

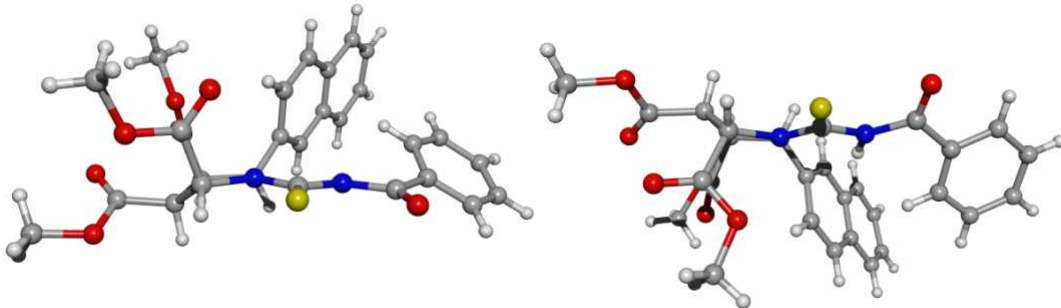
C₂₈H₂₆N₂O₇S (Teorik) (%): C, 62.90; H, 4.90; N, 5.25.



Şema 3.1 BK¹ Bileşiğinin sentezi

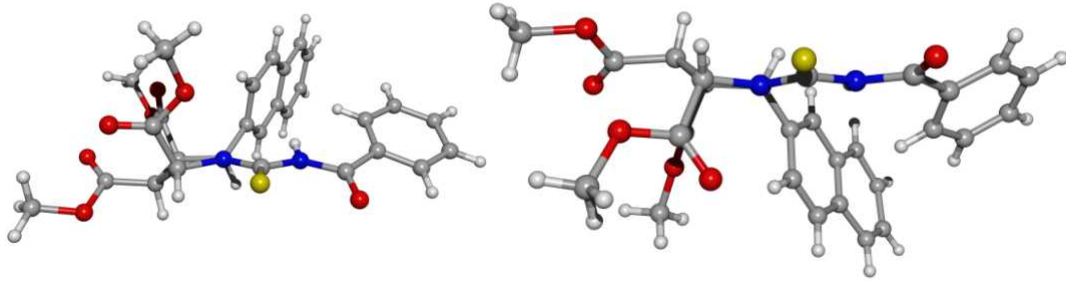


Şekil 3.1 BK¹ Bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı yapısı



Molekül A.

Molekül B.



Molekül C.

Molekül D.

Şekil 3.2 BK¹ Bileşiğinin asimetrik birimindeki iki enantiyomer (A/C) ve bunların farklı iki konformasyonunu (B/D) gösteren dört molekülün kristal yapısı

3.2.2.2. Dimetil 1-(benzoilaminokarbonyol)-2-*sec*-butil-5-fenil-pirolidin-2,4-dikarboksilat (BK²):

10 mL Susuz asetonitrilde çözünen benzoilzotiyosiyanat (0.20 mg, 1.22 mmol), 20 mL asetonitrilde çözünen pirolidin (0.39 mg, 1.22 mmol) çözeltisine 15 dakika süreyle damla damla ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferinde ve oda sıcaklığında 5 saat süre ile karıştırıldı. TLC ile reaksiyonun tamamlandığı belirlendikten sonra asetonitril evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen BK² ham ürünü, petrol eteri-hekzan (1:1-*v/v*) karışımında kristallendirildi (E.N: 97-99 °C). Rotomer karışımı 3:1 olan ve % 94 verimle sentezlenen sarı renkli bileşiğin yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ²D-COSY, DEPT, FT-IR, MS, ve elementel analiz teknikleri ile aydınlatıldı. Sentez tepkimesi Şema 3.2'de verilen bileşiğin ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

δ_H (CDCl₃): 8.12(m, 1H, Ar-H), 7.9(brs, 1H, NH), 7.8-7.05(m, 9H, Ar-H), 6.05(br, 1H, 5-H, minör rotomer), 5.75(br, 1H, 5-H, majör rotomer), 3.91(m, 1H, 4-H), 3.84(s, 3H, OCH₃ majör rotomer), 3.71(s, 3H, OCH₃ minör rotomer), 3.27(s, 3H, OCH₃ minör rotomer), 3.16(s, 3H, OCH₃ majör rotomer), 3.0(m, 1H, 3-H), 2.50(m, 1H, 3-H'), 2.0(m, 1H, CH), 1.22-0.85 (m, 8H, CH(CH₃)CH₂CH₃).

δ_C (CDCl₃): 186.9 ve 178.9(C=S, rotomer), 174.05 ve 172.8(C=O, rotomer), 172.3 ve 170.1(C=O, rotomer), 169.9 ve 164.6 (C=O, rotomer).

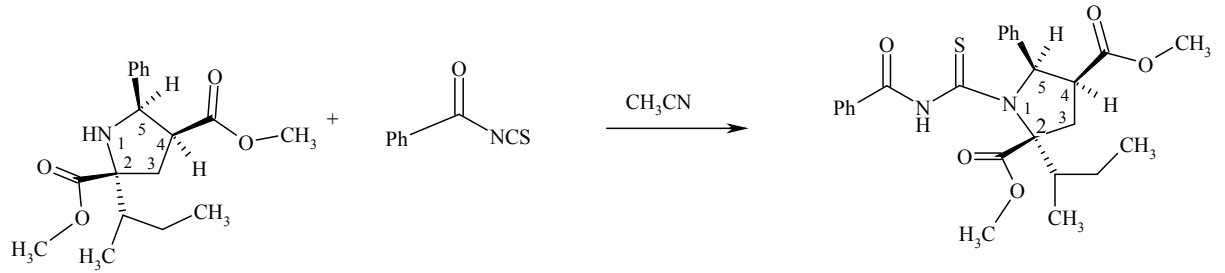
IR: 3375, 2951 1741, 1684, 1601, 1508, 1450, 1406, 1235, 742 ve 702 cm^{-1}

MS(ES): m/z (%) = 483.2 (M+1, 100), 318.1(4) ve 115.8 (5).

Elementel analiz:

Bulunan (%): C, 64.75; H, 6.5; N, 5.8.

$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (Teorik) (%): C, 64.75; H, 6.25; N, 5.8.



Şema 3.2 BK² Bileşiğinin sentezi

3.2.2.3. Dimetil 1-(benzoilaminokarbotiyol)-5-fenil-2-izobutil-pirolidin-2,4-dikarboksilat (BK³):

10 mL Susuz asetonitrilde çözünen benzoilzotiyosiyanat (0.20 mg, 1.22 mmol), 20 mL asetonitrilde çözünen pirolidin çözeltisine (0.39 mg, 1.22 mmol) 15 dakika süreyle damla damla ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferinde ve oda sıcaklığında 5 saat süre ile karıştırıldı. TLC ile reaksiyonun tamamlandığı belirlendikten sonra asetonitril evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen BK³ ham ürünü, petrol eteri-hekzan (1:1-v/v) karışımında kristallendirildi (E.N: 72-74 $^{\circ}\text{C}$). Rotomer karışımı 3:1 olan ve % 98 verimle sentezlenen sarı renkli bileşiğin yapısı $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, COSY, DEPT, FT-IR, MS ve elementel analiz teknikleri ile aydınlatıldı. Sentez tepkimesi Şema 3.3'te verilen bileşiğin ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

δ_{H} (CDCl_3) : 8.10(m, 1H, ArH), 7.8(brs, 1H, NH), 7.7-7.2(m, 9H, Ar-H), 5.8(d, 1H, $J=9.5$ Hz, 5-H, minör rotomer), 5.7.(d, 1H, $J=9.5$ Hz, 5-H, majör rotomer), 3.90(s, 3H, OCH_3 majör rotomer), 3.8(m, 1H, 4-H), 3.72(s, 3H, OCH_3 minör rotomer), 3.32(s, 3H, OCH_3 minör rotomer), 3.22(s, 3H, OCH_3 majör rotomer) 3.05(m, 1H, 3-H), 2.75 ve

2.70(2xm, 2H, CHCH_{2a}, iki rotomer), 2.45(m, 1H, 3-H'), 2.20 ve 2.15(2xm, 2H, CHCH_{2b}, iki rotomer), 2.05(m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.15-0.95(m, 12H, CHCH₃, iki rotomer).

δ_C (CDCl₃): 186.6 ve 178.5(C=S, rotomer), 174.0 ve 172.7(C=O, rotomer), 172.05 ve 170.0(C=O, rotomer), 169.75 ve 164.64(C=O, rotomer).

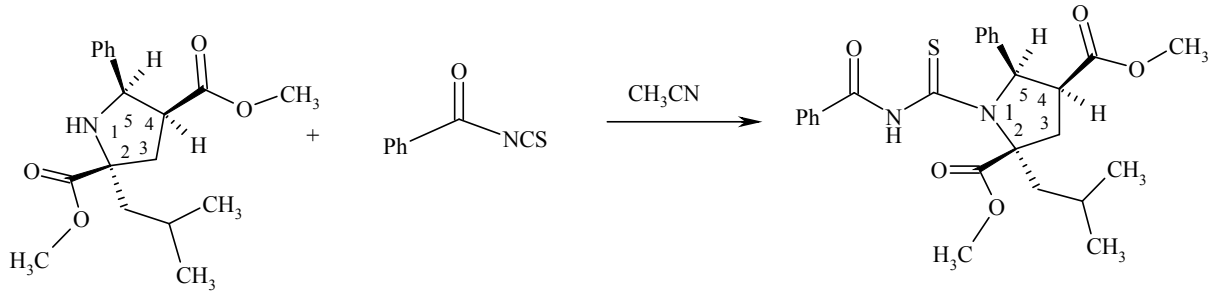
IR: 3369, 3063, 2949, 1743, 1675, 1601, 1508, 1448, 1401, 1238, 754 ve 703 cm⁻¹

MS(ES): *m/z* (%) = 483.1 (M+1, 100), 318.1(12) ve 105.7 (8).

Elementel analiz:

Bulunan (%): C, 64.95; H, 6.5; N, 6.15.

C₂₆H₃₀N₂O₅S (Teorik (%): C, 64.75; H, 6.25; N, 5.8.



Şema 3.3 BK³ Bileşiğinin sentezi

3.2.2.4. Metil 2-(benzoilaminokarbotiyol)-3-(2-bromopiridin-3-il)-1,5-dimetil-4,6-diooksooktahidropirol[3,4-c]pirol-1-karboksilat (BK⁴):

10 mL Susuz asetonitrilde çözünen benzoilzotiyosiyanat (0.20 mg, 1.22 mmol), 20 mL asetonitrilde çözünen pirolidin (0.47 mg, 1.22 mmol) çözeltisine 15 dakika süreyle damla damla ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferinde ve oda sıcaklığında 5 saat süre ile karıştırıldı. TLC ile reaksiyonun tamamlandığı belirlendikten sonra asetonitril evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen BK⁴ ham ürünü, petrol eteri-hekzan (1:1-v/v) karışımında kristallendirildi (E.N: 187-189 °C bozunma). Rotomer karışımı 2:1 olan ve % 90 verimle sentezlenen sarı renkli bileşiğin yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ²D-COSY, DEPT, FT-IR, MS ve elementel analiz teknikleri ile aydınlatıldı. Sentez tepkimesi Şema 3.4'te verilen bileşiğin ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

δ_H (CDCl₃): 8.3-8.0(m, 2H, Ar-H), 7.9(brs, 1H, NH), 7.6-7.1(m, 6H, Ar-H), 6.3(d, 1H, J=11.1 Hz, 5-H), 4.1(m, 1H, 4-H), 3.85(s, 3H, OCH₃ minör rotomer), 3.81(s, 3H, OCH₃ majör rotomer), 3.7(d, 1H, J=9.3 Hz, 3-H majör rotomer), 3.58(d, 1H, J=9.3 Hz, 3-H minör rotomer), 2.78(s, 3H, N-CH₃, majör rotomer), 2.60(s, 3H, N-CH₃, minör rotomer) 2.18(s, 3H, CH₃ majör rotomer), 2.09(s, 3H, CH₃ minör rotomer)

δ_C (CDCl₃): 187.92 ve 179.75(C=S, rotomer), 174.09 ve 173.56(C=O, rotomer), 173.06 ve 172.59 (C=O, rotomer), 172.52 ve 170.67 (C=O, rotomer), 170.32 ve 164.18(C=O, rotomer) 149.92, 149.44, 145.18, 143.32, 136.11, 135.08, 134.85, 134.43, 134.25, 133.74, 133.27, 132.32, 129.40(2C), 129.34(2C), 129.01, 128.71(2C), 127.95, 123.84, 123.06, 75.69, 72.02, 67.22, 66.01, 56.29, 55.52, 53.56(CH₃), 53.51(CH₃), 47.44, 46.81(CH₃), 26.74, 25.58(CH₃), 25.22(CH₃), 23.39(CH₃).

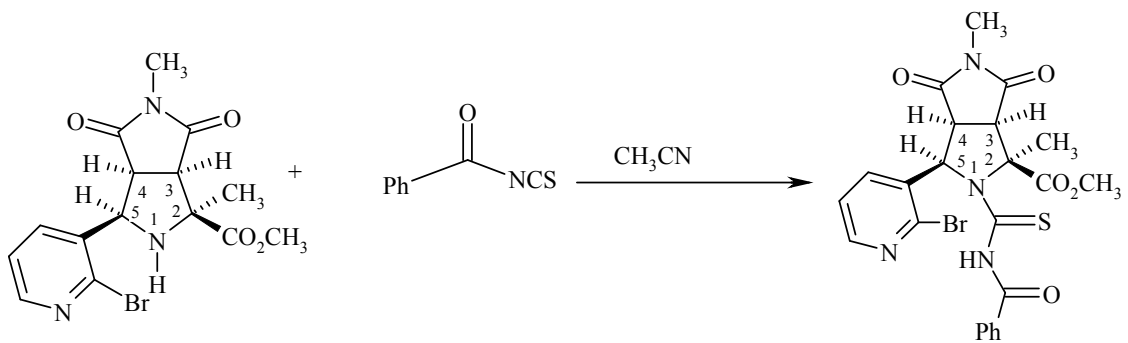
IR: 3360, 3031, 2949, 1745, 1686, 1600, 1521, 1450, 1421, 1244 ve 707 cm⁻¹.

MS(ES): *m/z* (%) (ES)= 545.2 (M+1, 100), 547.1 (M+1, 100), 465.2(15), 342.1(22) ve 100(80).

Elementel analiz:

Bulunan (%): C, 51.6; H, 4.25; N, 10.2.

C₂₃H₂₂N₄O₅BrS (Teorik (%): C, 50.7; H, 4.45; N, 10.3.



Şema 3.4 BK⁴ Bileşiğinin sentezi

3.2.2.5. Metil-2-(benzoilaminokarbotiyol)-3-(2-iyodofenil)-1,5-dimetil-4,6-diokso oktahidropirololo[3,4-c]pirol-1-karboksilat (BK⁵):

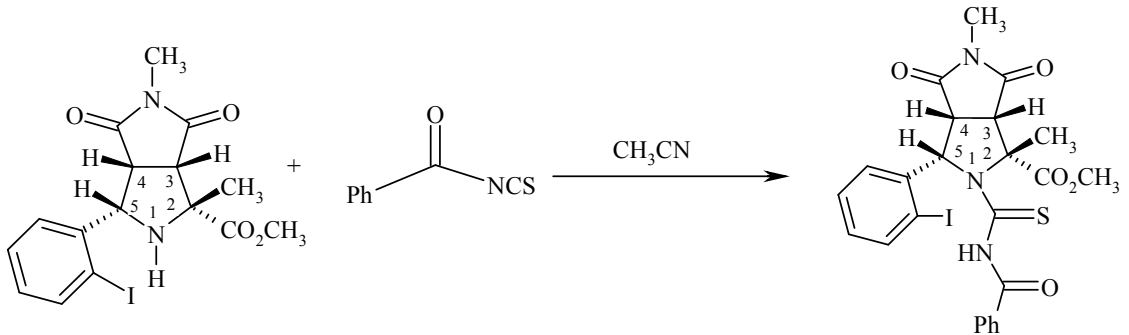
10 mL Susuz asetonitrilde çözünen benzoilizotiyosiyanat (0.20 mg, 1.22 mmol), 20 mL asetonitrilde çözünen pirolidin çözeltisine (0.53 mg, 1.22 mmol) 15 dakika süreyle damla damla ilave edildi. Reaksiyon azot atmosferinde ve oda sıcaklığında 5 saat süre ile karıştırıldı. TLC ile reaksiyonun tamamlandığı belirlendikten sonra asetonitril evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen BK⁵ ham ürünü, petrol eteri-hekzan (1:1-v/v) karışımında kristallendirildi (E.N: 200-202 °C bozunma). Rotomer karışımı 2:1 olan ve % 90 verimle sentezlenen sarı renkli bileşiğin yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT, FT-IR ve MS teknikleri ile aydınlatıldı. Sentez tepkimesi Şema 3.5'te verilen bileşiğin ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

δ_H (CDCl₃) : 8.13-8.0(m, 2H, Ar-H), 7.85(brs, 1H, NH), 7.6-6.95(m, 7H, Ar-H), 6.25(brd, 1H, 5-H), 4.15.(m, 1H, 4-H), 3.83(s, 3H, OCH₃), 3.63(d, 1H, J=9.5 Hz, 3-H majör rotomer), 3.58(d, 1H, J=9.3 Hz, 3-H minör rotomer), 2.74(s, 3H, N-CH₃, majör rotomer), 2.53(s, 3H, N-CH₃, minör rotomer), 2.18(s, 3H, CH₃ majör rotomer), 2.08(s, 3H, CH₃ minör rotomer).

δ_C (CDCl₃):187.86 ve 179.84(C=S, rotomer), 174.25(2C=O, rotomer), 173.56 ve 172.91(C=O, rotomer), 172.58 ve 172.29(C=O, rotomer), 164.10(2C=O, rotomer).

IR: 3359, 3049, 2948, 1743, 1688, 1599, 1526, 1434, 1244 ve 704 cm⁻¹.

MS(ES): *m/z* (%) = 592.2 (M+1, 100), 532.3 (10), 369.2(15), 172.0(12) ve 100.9(40).



Şema 3.5 BK⁵ Bileşiğinin sentezi

3.2.3. Prolidin Halkası Bulunduran Triptofan Türevlerinin Sentezi

Prolidin halkası bulunduran triptofan türevi (**İK¹**) ve (**İK²**) bileşikleri, (**45a**) ve (**45b**) iminlerinden çıkılarak literatürde belirtilen metoda göre [17, 28, 72] aşağıdaki şekilde sentezlendi.

3.2.3.1. Metil 2-(1*H*-indol-3-il-metil)-5-fenil-4-(fenilsülfonil)prolidin-2-karboksilat (**İK¹**):

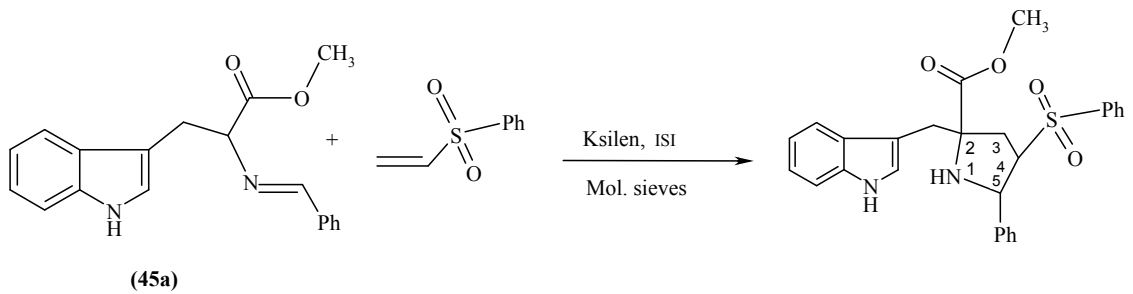
İmin (0.31 mg, 1 mmol) ve fenilvinilsülfon (0.17 mg, 1 mmol), aktive edilmiş moleküler sieves varlığında 25 mL susuz ksilende 120 °C de 24 saat boyunca ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlandığı TLC ile belirlendikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve oluşan ürün eter-hekzan (2:1, v/v) çözücü karışımında kristallendirildi. Erime noktası 217-219 °C olan ve % 82 verimle elde edilen sarı kristal **İK¹** bileşiğinin yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR ve MS teknikleri ile aydınlatıldı. Sentez tepkimesi Şema 3.6'da verilen bileşiğin ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

δ_H (CDCl₃) : 8.87 (brs, 1H, NH), 7.94(d, 1H, Ar-H) 7.61-7.09(m, 14H, Ar-H), 5.21(br, 1H, 5-H), 4.04(s, 2H, 6-H, 6'-H), 3.95(dd, 2H, 3-H, 3-H'), 3.80(s, 3H, OCH₃) 3.01(m, 1H, 4-H), 2.4(br, 1H, NH)

δ_C (CDCl₃): 173.38(C=O), 140.93, 136.42, 134.87, 129.41, 129.19(4C), 128.83(5C), 128.63, 127.36 122.19, 119.87, 118.43, 111.16, 109.13, 58.93(CH₂), 57.15(2C), 52.86, 52.44, 25.94(CH₃).

IR: 3389, 3334, 2948, 1735, 1591, 1496, 1454, 1203, 735 ve 696 cm⁻¹

MS(ES): *m/z* (%) = 473.1 (M+1, 100)



Şema 3.6 **İK¹** Bileşiğinin sentezi

3.2.3.2. Etil 1-(1*H*-indol-3-il-metil)-3,5-difenil-4,6-dioksooktahidropirol[3,4-*c*] pirol-1-karboksilat (İK²):

İmin (0.32 mg, 1 mmol) ve 1 mmol *N*-fenil maleimid (0.17 mg, 1 mmol), aktive edilmiş moleküler sieves varlığında 25 mL susuz ksilende 120 °C de 36 saat boyunca ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlandığı TLC ile kontrol edildikten sonra çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı ve oluşan ürün kolon kromatografisi (eter-hekzan (2:1, v/v)) ile saflaştırıldı. Erime noktası 247-249 °C olan ve % 95 verimle elde edilen renksiz amorf İK² bileşiğinin yapısı ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ²D-COSY, DEPT, FT-IR ve MS teknikleri ile aydınlatıldı. Sentez tepkimesi Şema 3.7’de verilen bileşiğin ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

δ_H (CDCl₃): 8.15 (brs, 1H, NH), 7.6(d, 1H, Ar-H), 7.50-7.04(m, 14H, Ar-H), 5.01(d, 1H, 5-H), 4.25(q, 2H, OCH₂), 3.68(m, 3H, 4-H, 6-H, 6'-H), 3.35(d, 1H, 3-H) 2.70(br, 1H, NH), 1.30(t, 3H, OCH₂CH₃).

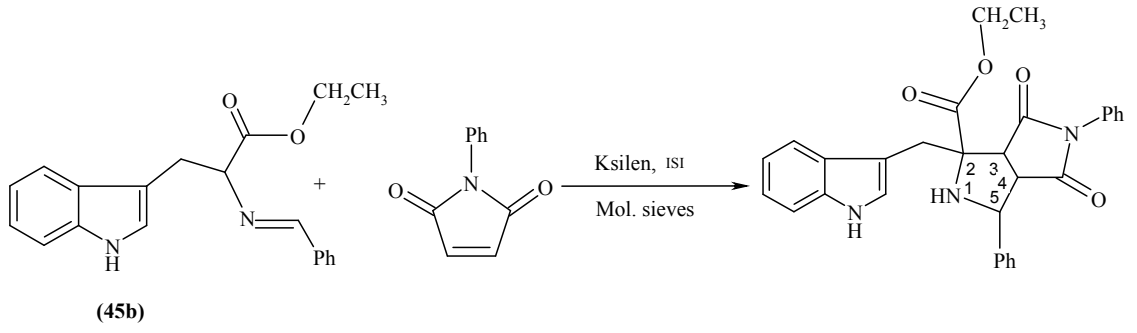
δ_C (CDCl₃): 175(C=O), 174(C=O), 172(C=O), 137.78, 136.00, 131.00, 229.05(2C), 128.58(3C) 128.47(2C), 127.51(2C), 126.20(2C), 123.28, 122.42, 119.94, 118.47, 111.37, 109.64, 71.55, 61.90, 61.75(CH₂), 54.54, 49.82, 31.15(CH₂), 14.13(CH₃).

δ_H (Aseton-d₆): 10.1 (brs, 1H, NH), 7.7(d, 1H, Ar-H), 7.6-6.9(m, 14H, Ar-H), 5.2(br, 1H, 5-H), 4.16(q, 2H, OCH₂), 3.95 (t, 1H, 4-H), 3.85(d,1H, 3-H), 3.7-3.5(dd, 2H, 6-H, 6'-H) 2.61(br, 1H, NH), 1.30(t, 3H, OCH₂CH₃).

δ_C (Aseton-d₆): 175.07(C=O), 173.71(C=O), 171.33(C=O), 139.0, 137.0, 132.0 128.61(2C), 128.09(2C) 127.97(2C), 127.75(3C), 126.71(2C), 124.30, 121.42, 118.91, 118.50, 111.46, 109.08, 71.31, 61.11, 60.68(CH₂), 54.63, 49.63, 29.29(CH₂), 13.56(CH₃).

IR: 3343, 2978, 1710, 1596, 1492, 1456, 1182, 739 ve 693 cm⁻¹.

MS(ES): *m/z* (%) = 494.2 (M+1, 100), 308.3(8)



Şema 3.7 İK² Bileşiğinin sentezi

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. Pirolidin Bileşikleri

Literatürde belirtildiği şekilde aldehit ve aminoasit esterlerinden çıkılarak elde edilen pirolidin bileşikleri **(43a-c)** ve **(44a,b)**'nin yapıları $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ teknikleri ile doğrulandı [70, 72, 82, 98-103]. Bu bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları EK-1'de verilmiştir.

4.2. Pirolidin Halkası İçeren Sübstitüe Benzoilaminokarbotiyol Bileşikleri (**BK¹**, **BK²**, **BK³**, **BK⁴**, **BK⁵**)

Sentezlenen yeni siklik ve bisiklik sübstitüe benzoilaminokarbotiyol pirolidin (**BK1-BK5**) bileşiklerinin yapıları $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, $^2\text{D-COSY}$, DEPT, FT-IR, MS, X-RD ve elementel analiz teknikleri ile aydınlatıldı. $^1\text{H-NMR}$ sinyalleri 2D-COSY spektrumu, $^{13}\text{C-NMR}$ sinyalleri DEPT spektrumu yardımı ile stereokimyası ise (**BK1**) bileşiğinin tek kristal X-ışını kırınımı ile tespit edildi.

4.2.1. Trimetil 1-(benzoilaminokarbotiyol)-5-(2-naftil)-pirolidin-2,3,4-trikarboksilat (**BK¹**) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması

Rotomer karışımı olarak elde edilen **BK¹** bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumdaki piklerin yayvan olmasından dolayı, bu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ 'ı 60 °C de alındı. İntegrali bir protona karşılık gelen 8.76 ppm'deki yayvan singlet pik, **BK¹** bileşiğinin aminokarbotiyol grubundaki N-H protonuna aittir. İntegrali on iki protona karşılık gelen 7.85-7.02 ppm aralığındaki multipler pikler yapıda bulunan aromatik piklerdir. İntegrali bir protona karşılık gelen 5.89 ppm'de dublet olarak görülen pik, pirolidin halkasının beşinci pozisyonunda bulunan 5-H protonuna ve integrali bir protona karşılık gelen 5.79 ppm'deki yayvan dublet pik ise pirolidin halkasının ikinci pozisyonunda bulunan 2-H

protonuna aittir. Bununla birlikte integralleri üçer protona karşılık gelen 3.89, 3.73 ve 3.03 ppm'deki singlet pikler ise yapıda bulunan metoksi (OCH₃) protonlarına aittir. Ayrıca integrali bir protona karşılık gelen 3.87 ppm'deki multipllet piki pirolidin halkasının dördüncü pozisyonunda bulunan 4-H protonuna ve yine integrali bir protona karşılık gelen 3.80 ppm'deki multipllet pikte halkanın üçüncü pozisyonunda bulunan 3-H protonuna aittir.

Bileşiğin ¹³C-NMR spektrumunda 179.7 ppm'deki pik arilaminokarbotiyol grubunda bulunan (C=S)' ün karbon pikidir. Ayrıca spektrumda 170.1 ve 164.4 ppm'de birer, 168.0 ppm'de ise iki karbon atomuna karşılık gelen pikler bileşikteki karbonil karbonlarına ait olan piklerdir.

BK¹ bileşiğinin FT-IR spektrumunda N-H gerilme titreşimi 3353 cm⁻¹ ve alifatik C-H gerilme titreşimi 2950 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür. Bileşikteki aromatik yapılara ait C-H gerilme titreşimi 3058 cm⁻¹, C=C gerilme titreşimi 1600, 1527, 1489 cm⁻¹ ve monosübstitüe benzen için C-H düzlem dışı eğilmesi 751, 707 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür. Ayrıca ester grubunun C=O gerilme titreşimi 1740 cm⁻¹, C-O-C gerilme titreşimi ise 1230 cm⁻¹, amit grubunun C=O gerilmesi 1675 cm⁻¹ ve C=S gerilme titreşimi ise 1437 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür.

Bu bileşiğin ES tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 535.1 *m/z*' deki moleküler iyon piki BK¹ bileşiğinin molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait ¹H-NMR, ¹³C NMR, ²D-COSY, DEPT, FT-IR ve kütle spektrumları EK-2'de verilmiştir.

4.2.2. Dimetil 1-(benzoilaminokarbotiyol)-2-*sec*-butil-5-fenil-pirolidin-2,4-dikarboksilat (BK²) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması

BK² bileşiğinin ¹H- NMR spektrumunda integrali bir protona karşılık gelen 7.9 ppm'deki yayvan singlet pik aminokarbotiyol grubundaki N-H protonuna aittir.

İntegralleri on protona karşılık gelen 8.12 ve 7.8-7.05 ppm aralığındaki multipllet pikler BK² bileşiğinin yapısında bulunan aromatik protonlara aittir. Bununla birlikte 6.05 ppm'de yayvan olarak görülen pik minör rotomerin ve 5.75 ppm'de yayvan olarak görülen pik ise majör rotomerin pirolidin halkasının beşinci pozisyonunda bulunan 5-H

protonuna aittir. Ayrıca integrali bir protona karşılık gelen 3.91 ppm'deki multipllet pik pirolidin halkasının dördüncü pozisyonunda bulunan 4-H protonuna aittir.

Bununla birlikte 3.84 ve 3.16 ppm'deki singletlerin her biri majör rotomerin, 3.71 ve 3.27 ppm'deki singletlerin her biri ise minör rotomerin yapısında bulunan OCH₃ protonlarına aittir. Ayrıca integralleri birer protona karşılık gelen 3.0 ve 2.50 ppm'deki multipllet pikler pirolidin halkasının üçüncü pozisyonunda bulunan CH₂ protonlarına aittir.

BK² bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda ise 186.9 ve 178.9 ppm'de görülen pikler rotomerlere ait ve arilaminokarbotiyol grubunda bulunan (C=S) grubunun pikleridir. Bununla birlikte rotomerden kaynaklanan 174.05, 172.8, 172.3, 170.1, 169.9 ve 164.6 ppm'deki piklerin her biri karbonil grubunun karbonlarına aittir.

BK² bileşiğinin FT-IR spektrumunda N-H gerilme titreşimi 3375 cm⁻¹ ve alifatik C-H gerilme titreşimi 2951 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür. Bileşikteki aromatik yapılara ait C=C gerilme titreşimi 1601, 1508, 1450 cm⁻¹ ve monosüstitüe benzen için aromatik C-H düzlem dışı eğilmesi 742, 702 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür. Ayrıca ester grubunun C=O gerilme titreşimi 1741 cm⁻¹, C-O-C gerilme titreşimi ise 1235 cm⁻¹, amit grubunun C=O gerilmesi 1684 cm⁻¹ ve C=S gerilme titreşimi 1406 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür.

Bu bileşiğin ES tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 483.2 *m/z*'deki moleküler iyon piki BK² bileşiğinin yapısını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait ¹H-NMR, ¹³C NMR, ²D-COSY, DEPT, FT-IR ve kütle spektrumları EK-3'te verilmiştir.

4.2.3. Dimetil 1-(benzoilaminokarbotiyol)-5-fenil-2-izobutil-pirolidin-2,4-dikarboksilat (BK³) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması

BK³ bileşiğinin ¹H- NMR spektrumunda integrali bir protona karşılık gelen 7.8 ppm'deki yayvan singlet pik N-H protonuna aittir.

İntegralleri on protona karşılık gelen 8.10 ve 7.7-7.2 ppm aralığındaki multipllet BK³ bileşiğinin yapısında bulunan aromatik protonlara aittir. Ayrıca 5.8 ppm'deki dublet minör rotomerin ve 5.7 ppm'deki dublet ise majör rotomerin pirolidin halkasının beşinci pozisyonunda bulunan 5-H protonuna aittir. Bununla birlikte 3.90 ve 3.22 ppm'de singlet olarak görülen pikler majör rotomerdeki, 3.72 ve 3.32 ppm'lerde singlet olarak görülen pikler ise minör rotomerdeki OCH₃ gruplarının protonlarına aittir.

Ayrıca integrali bir protona karşılık gelen 3.8 ppm'deki multipleret pirolidin halkasının dördüncü pozisyonundaki 4-H protonuna ve integralleri birer protona karşılık gelen 3.05 ve 2.45 ppm'deki mutlipleret pikler ise halkanın üçüncü pozisyonunda bulunan CH₂ protonlarına aittir. Buna karşılık 2.75 ve 2.70 ppm'de görülen multipleret pikler majör ve minör rotomerlerin CHCH₂a protonlarına, 2.20 ve 2.15 ppm'deki multipleret pikler ise majör ve minör rotomerlerin CHCH₂b protona aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen 2.05 ppm'de multipleret olarak görülen pik CH(CH₃)₂ protonuna ve integralleri on iki protona karşılık gelen 1.15-0.9 ppm aralığında multipleret olarak görülen pikler ise rotomerlere ait CH(CH₃)₂ protonlarına aittir.

BK³ bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumuna bakıldığında ise spektrumunda 186.6 ve 178.5 ppm'de görülen pikler rotomerlere ait ve arilaminokarbotiyol grubunda bulunan (C=S) grubunun pikleridir. Bununla birlikte rotomerden kaynaklanan 174.0, 172.7, 172.05, 170.0, 169.75 ve 164.64 ppm'deki piklerin her biri karbonil grubunun karbonlarına aittir.

BK³ bileşiğinin FT-IR spektrumunda N-H gerilme titreşimi 3369 cm⁻¹ ve alifatik C-H gerilme titreşimi 2949 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür. Bileşikteki aromatik yapılara ait C-H gerilme titreşimi 3063 cm⁻¹, C=C gerilme titreşimi 1601, 1508, 1448 cm⁻¹ ve monosübstitüe benzen için aromatik C-H düzlem dışı eğilmesi 754, 703 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür. Ayrıca ester grubunun C=O gerilme titreşimi 1743 cm⁻¹, C-O-C gerilme titreşimi ise 1238 cm⁻¹, amit grubunun C=O gerilmesi 1675 cm⁻¹ ve C=S gerilme titreşimi de 1401 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür.

Bu bileşiğin ES tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 483.1 m/z' deki moleküler iyon piki BK³ bileşiğinin yapısını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait ¹H-NMR, ¹³C NMR, ²D-COSY, DEPT, FT-IR ve kütle spektrumları EK-4'te verilmiştir.

4.2.4. Metil 2-(benzoilaminokarbotiyol)-3-(2-bromopiridin-3-il)-1,5-dimetil-4,6-dioksooktahidropirololo[3,4-c]pirol-1-karboksilat (BK⁴) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması

BK⁴ bileşiğinin ¹H- NMR spektrumunda integrali bir protona karşılık gelen 7.9 ppm'deki yayvan singlet pik N-H protonuna aittir.

Ayrıca integralleri sekiz protona karşılık gelen ve multipleret olarak görülen 8.3-8.0 ve 7.6-7.1 ppm aralığındaki pikler aromatik protonlara aittir. İntegrali bir protona

karşılık gelen 6.3 ppm'deki dublet pik pirolidin halkasının beşinci pozisyonunda bulunan 5-H protonuna ve integrali bir protona karşılık gelen 4.1 ppm'deki multipllet pik ise halkanın dördüncü pozisyonunda bulunan 4-H protonuna aittir.

Bununla birlikte 3.85 ppm'deki singlet pik minör rotomerin ve 3.81 ppm'deki singlet pik ise major rotomerin OCH₃ protonlarına aittir. Ayrıca 3.7 ppm'deki dublet pik majör rotomerin ve 3.58 ppm'deki duplet pik ise minör rotomerin pirolidin halkasının üçüncü pozisyonunda bulunan 3-H protonuna aittir. Buna ek olarak 2.78 ppm'deki singlet pik majör rotomerin ve 2.60 ppm'deki singlet pik ise minör rotomerin N-CH₃ proton pikleridir. Ayrıca 2.18 ppm'deki singlet pik majör rotomerin ve 2.09 ppm'deki singlet pik ise minör rotomerin CH₃ protonlarına aittir.

BK⁴ bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda 187.92 ve 179.75 ppm'de görülen pikler rotomerlere ait ve arilaminokarbotiyol grubunda bulunan (C=S) grubunun pikleridir. Ayrıca spektrumunda 174.09, 173.56, 173.06, 172.59, 172.52, 170.67, 170.32 ve 164.18 ppm'de her biri bir karbona karşılık gelen pikler, rotomerlerin yapısında bulunan karbonil karbonlarına ait olan pikleridir.

BK⁴ bileşiğinin FT-IR spektrumunda N-H gerilme titreşimi 3360 cm⁻¹ ve alifatik C-H gerilme titreşimi 2949 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür. Bileşikteki aromatik yapılara ait C-H gerilme titreşimi, 3031 cm⁻¹, C=C gerilme titreşimi 1600, 1521, 1450 cm⁻¹ ve monosüstitüe benzen için aromatik C-H düzlem dışı eğilmesi 707 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür. Ayrıca ester grubunun C=O gerilme titreşimi 1745 cm⁻¹, C-O-C gerilme titreşimi ise 1244 cm⁻¹, amit grubunun C=O gerilmesi 1686 cm⁻¹ ve C=S gerilme titreşimi ise 1421 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür.

Bu bileşiğin ES tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 545.2 *m/z*'deki moleküler iyon piki BK⁴ bileşiğinin yapısını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait ¹H-NMR, ¹³C NMR, ²D-COSY, DEPT, FT-IR ve kütle spektrumları EK-5'te verilmiştir.

4.2.5. Metil-2-(benzoilaminokarbotiyol)-3-(2-iyodofenil)-1,5-dimetil-4,6-dioksookta hidropirololo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (BK⁵) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması

BK⁵ bileşiğinin ¹H- NMR spektrumunda integrali bir protona karşılık gelen 7.85 ppm'deki yayvan olan singlet pik N-H protonuna aittir.

Ayrıca integralleri dokuz protona karşılık gelen ve multipler olarak görülen 8.13-8.0 ve 7.6-6.95 ppm aralıklarındaki pikler aromatik proton pikler aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen ve 6.25 ppm’de yayvan dublet olarak görülen pik, pirolidin halkasının beşinci pozisyonunda bulunan 5-H protonuna karşılık gelmektedir. İntegrali bir protona karşılık gelen 4.15 ppm’deki multipler pik, pirolidin halkasının dördüncü pozisyonunda bulunan 4-H protonuna aittir.

Bununla birlikte integrali üç protona karşılık gelen 3.83 ppm’deki singlet OCH₃ proton pikidir. Ayrıca 3.63 ppm’deki dublet pik majör rotomerin ve 3.58 ppm’deki duplet ise minör rotomerin pirolidin halkasının üçüncü pozisyonunda bulunan 3-H protonlarına aittir. Benzer şekilde 2.74 ppm’deki singlet pik majör rotomerin ve 2.53 ppm’deki singlet pik ise minör rotomerin N-CH₃ protonlarına aittir. Majör rotomere ait 2.18 ppm’deki singlet pik ve minör rotomere ait 2.09 ppm’deki singlet pik CH₃ protonlarına aittir.

BK⁵ bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda 187.86 ve 179.84 ppm’de görülen pikler rotomerlere ait ve arilaminokarbotiyol grubunda bulunan (C=S) grubunun pikleridir. Spektrumunda 174.25 ve 172.91 ppm’de her biri iki ve 173.56, 172.58, 172.29, 164.10 ppm’lerde ise her biri bir karbona karşılık gelen pikler ise rotomerlerin yapısında bulunan karbonil karbonlarına ait olan pikleridir.

BK⁵ bileşiğinin FT-IR spektrumunda N-H gerilme titreşimi 3359 cm⁻¹ ve alifatik C-H gerilme titreşimi 2948 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür. Bileşikteki aromatik yapılara ait C-H gerilme titreşimi 3049 cm⁻¹, C=C gerilme titreşimi 1599, 1526 cm⁻¹ ve monosübstitüe benzen için aromatik C-H düzlem dışı eğilmesi 704 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür. Ayrıca ester grubunun C=O gerilme titreşimi 1743 cm⁻¹, C-O-C gerilme titreşimi ise 1244 cm⁻¹, amit grubunun C=O gerilmesi 1688 cm⁻¹ ve C=S gerilme titreşimi ise 1434 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür.

Bu bileşiğin ES tekniği kullanılarak alınan MS spektrumunda görülen 592.2 *m/z*’deki moleküler iyon piki BK³ bileşiğinin yapısını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait ¹H-NMR, ¹³C NMR, DEPT, FT-IR ve kütle spektrumları EK-6’da verilmiştir.

4.3. Pirolidin Halkası Bulunduran Triptofan Türevi Bileşikler (İK¹, İK²)

Literatürde belirtilen metoda göre [17, 28, 72] sentezlenen ve pirolidin halkası bulunduran yeni triptofan türevi (İK¹) ve (İK²) bileşiklerinin yapıları ¹H-NMR, ¹³C NMR, ²D-COSY, DEPT, FT-IR ve MS teknikleriyle aşağıdaki şekilde aydınlatıldı.

4.3.1. Metil 2-(1*H*-indol-3-il-metil)-5-fenil-4-(fenilsülfonil)pirolidin-2-karboksilat (İK¹) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması

İK¹ bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda integrali bir protona karşılık gelen 8.87 ppm'deki yayvan singlet pik indol halkasındaki N-H grubunun protonuna aittir. Spektrumda integrali bir protona karşılık gelen 7.94 ppm'deki dublet ile 7.61-7.09 ppm aralığındaki ve integrali 14 protona karşılık gelen multipler pikler aromatik protonlara aittir.

Ayrıca 5.21 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen pik pirolidin halkasının beşinci pozisyonundaki 5-H protonuna ve 4.04 ppm'de integrali iki protona karşılık gelen pik ise bileşikteki CH₂ protonlarına aittir. Spektrumun 3.95 ppm'inde integrali iki protona karşılık gelen dubletin dubleti piki pirolidin halkasının üçüncü pozisyonunda bulunan CH₂ protonuna aittir.

Bununla birlikte spektrumda integrali üç protona karşılık gelen 3.80 ppm'deki singlet pik OCH₃ protonlarına ve integrali bir protona karşılık gelen 3.01 ppm'deki pik ise halkanın dördüncü pozisyonunda bulunan 4-H protonuna aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen 2.4 ppm'deki pik ise pirolidin halkasının N-H protonuna aittir.

İK¹ bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumunda 173.38 ppm'de görülen pik karbonil karbonuna ait olan piktir.

İK¹ bileşiğinin FT-IR spektrumunda N-H gerilme titreşimi 3389, 3334 cm⁻¹ ve alifatik C-H gerilme titreşimi 2948 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür. Bileşikteki aromatik yapılar için C=C gerilme titreşimi 1591, 1496, 1454 cm⁻¹ ve monosüstitüe benzen için aromatik C-H düzlem dışı eğilmesi 735, 696 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür. Ayrıca ester grubunun C=O gerilme titreşimi 1735 cm⁻¹, C-O-C gerilme titreşimi ise 1203 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür.

LC-MS'i alınan bileşiğin spektrumunda görülen 473.1 m/z ' deki moleküler iyon piki İK¹ bileşiğinin yapısını doğrulamaktadır Bileşiğe ait ¹H-NMR, ¹³C NMR, IR ve kütle spektrumları EK-7'de verilmiştir.

4.3.2. Etil 1-(1*H*-indol-3-il-metil)-3,5-difenil-4,6-dioksoktahidropirol[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (İK²) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması

İK² bileşiğinin kloroformda alınan ¹H-NMR'ı spektrumunda integrali bir protona karşılık gelen yayvan 8.15 ppm'deki singlet pik indol halkasındaki N-H grubunun protonuna aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen 7.6 ppm'deki dublet pik ve 7.50-7.04 ppm aralığında integralleri 14 protona karşılık gelen multipler pikler aromatik protonlara aittir.

Bununla birlikte 5.01 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen dublet pik pirolidin halkasının beşinci pozisyonunda bulunan 5-H protonuna ve 4.25 ppm'de integrali iki protona karşılık gelen kuartet pik ise OCH₂ protonuna aittir. Spektrumda 3.68 ppm'de integrali üç protona karşılık gelen multipler pik pirolidin halkasının dördüncü pozisyonunda bulunan 4-H protonunun ve yapıdaki CH₂ protonlarına aittir.

Ayrıca spektrumda integrali bir protona karşılık gelen 3.35 ppm'deki dublet pik pirolidin halkasının üçüncü pozisyonunda bulunan 3-H proton pikidir. İntegrali bir protona karşılık gelen 2.70 ppm'deki yayvan singlet pik pirolidin halkasının N-H protonuna ve integrali üç protona karşılık gelen 1.30 ppm'deki triplet pik ise OCH₂CH₃ grubundaki metil protonlarına karşılık gelmektedir.

Bileşiğin kloroformda alınan ¹³C-NMR spektrumunda 175, 174 ve 172 ppm'de görülen pikler karbonil karbonlarına ait olan pikleridir.

Kloroformda alınan spektrumun 3.68 ppm'inde görülen pikin, üst üste çakışan 4-H ve CH₂ protonlarının pikleri olmasından dolayı bu bileşiğin bir de asetonda NMR'ı alındı. Asetonda alınan ¹H-NMR'ı spektrumunda integrali bir protona karşılık gelen yayvan 10.1 ppm'deki singlet pik, indol halkasında bulunan N-H proton pikidir. İntegrali bir protona karşılık gelen 7.7 ppm'deki dublet pik ve 7.6-6.9 ppm aralığında integralleri 14 protona karşılık gelen multipler pikler bileşiğin yapısında bulunan aromatik protonlara aittir.

Bununla birlikte 5.2 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen yayvan pik pirolidin halkasının beşinci pozisyonunda bulunan 5-H protonuna ve 4.16 ppm'de integrali iki protona karşılık gelen kuartet pik OCH_2 protonlarına aittir. Spektrumda 3.95 ppm'de integrali bir protona karşılık gelen triplet pik pirolidin halkasının dördüncü pozisyonunda bulunan 4-H protonuna aittir. İntegrali bir protona karşılık gelen 3.85 ppm'deki dublet pik pirolidin halkasının üçüncü pozisyonunda bulunan 3-H protonuna ve integrali iki protona karşılık gelen 3.7-3.5 ppm aralığındaki dubletin dubleti piki ise CH_2 protonlarına aittir. Ayrıca spektrumunda integrali bir protona karşılık gelen 2.61 ppm'deki yayvan singlet pik pirolidin halkasının N-H protonuna ve integrali üç protona karşılık gelen triplet 1.30 ppm'deki pik ise OCH_2CH_3 grubundaki metil protonlarına karşılık gelmektedir.

İK² bileşiğinin asetonda alınan ¹³C-NMR spektrumunda 175.07, 174.71 ve 171.33 ppm'de görülen pikler karbonil karbonlarına ait olan piklerdir.

İK² bileşiğinin FT-IR spektrumunda N-H gerilme titreşimi 3343 cm⁻¹ ve alifatik C-H gerilme titreşimi 2978 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür. Bileşikteki aromatik yapılara ait C=C gerilme titreşimi 1596, 1492, 1456 cm⁻¹ ve monosüstitüe benzen için C-H düzlem dışı eğilmesi 739, 693 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür. Ayrıca ester grubunun C=O gerilme titreşimi 1710 cm⁻¹ ve aromatik C-O-C gerilme titreşimi ise 1182 cm⁻¹ olarak ölçülmüştür.

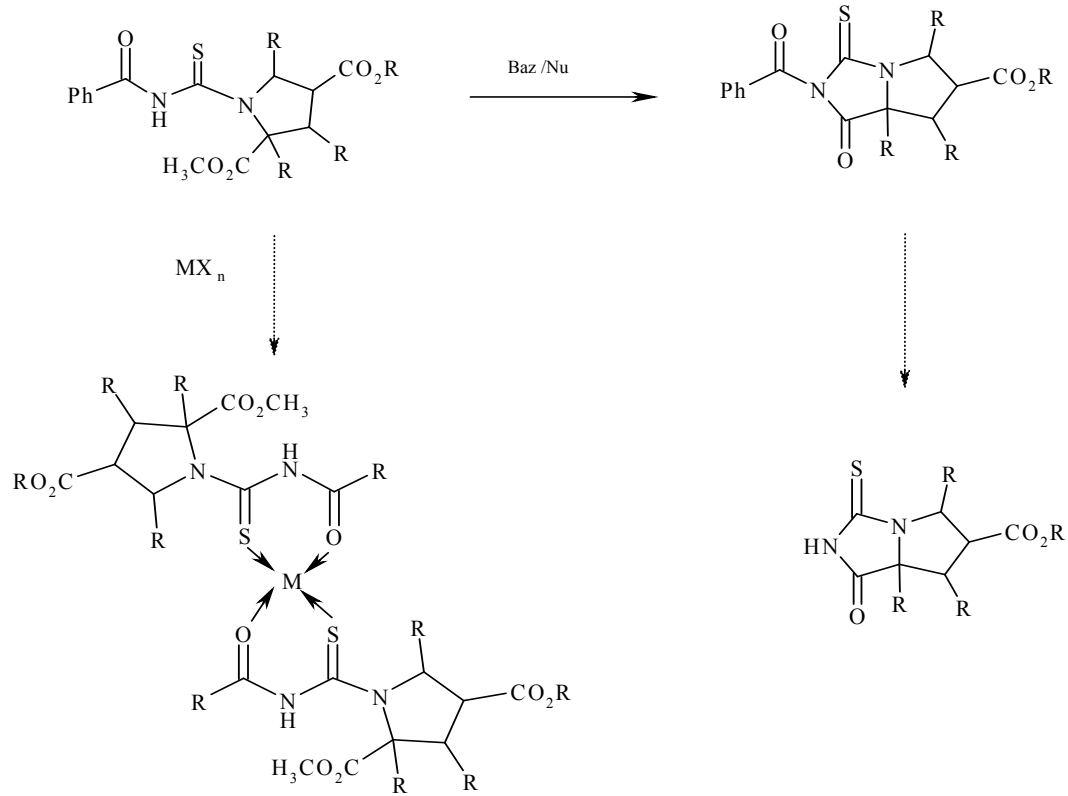
ES tekniği kullanılarak MS'i alınan bileşiğin spektrumunda görülen 494.2 m/z'deki moleküler iyon piki İK² bileşiğinin yapısını doğrulamaktadır. Bileşiğe ait ¹H-NMR, ¹³C NMR, ²D-COSY, DEPT, FT-IR ve kütle spektrumları EK-8'de verilmiştir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada literatürde belirtildiği gibi aminoasitlerin metil esterlerinden çıkılarak sentezlenen pirolidin türevi bileşiklerin, benzoilzotiyosiyanat ile reaksiyonları sonucu, yüksek verimle potansiyel biyoaktif fonksiyonel grupça zengin yeni siklik ve bisiklik arilaminokarbotiyol pirolidin bileşikleri sentezlenerek yapıları aydınlatıldı. Ayrıca pirolidin halkası ile birlikte indol grubu da bulunduran iki yeni triptofan türevi potansiyel biyoaktif bileşikte sentezlenerek yapıları aydınlatıldı.

Bu çalışmanın devamı olabilecek Şema 5.1'de belirtildiği gibi, yapıları aydınlatılan ve ester grubu bulunduran yeni arilaminokarbotiyol pirolidin bileşiklerinin uygun bir baz ve nükleofil varlığında önemli biyoaktiviteleri olan tiyohidantion bileşikleri sentezlenip yapıları aydınlatılacaktır. Bununla birlikte tiyoüre gruplarının uygun metallerle koordinasyona yatkın olmalarından dolayı, bunların farklı bileşiklerle kompleks bileşikleri sentezlenerek yapıları aydınlatılacaktır.

Son olarak elde edilen yeni bileşiklerin antifungal ve antibakteriyal aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmaktadır.



Şema 5.1 Arilaminokarbotiyol pirolidin türevi bileşiklerinin olası tepkimeleri

KAYNAKLAR

- [1] **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.
- [2] **Pearson WH.** In Studies in Natural Product Chemistry, Ed. A. Rahman, Elsevier, 1988; **1**: 323.
- [3] **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.
- [4] **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.
- [5] **Schwartz RE, Liesch J, Hensens O, Zitano L, Honeycutt S, Garrity G, Fromtling RA, Onishi J, Monaghan R.** L-657,398, A Novel Antifungal Agent: Fermentation, Isolation, Structural Elucidation and Biological Properties. *J Antibiot (Tokyo)*, **1988**; **41**: 1774-1779.
- [6] **Garner F, Ho WB, Shin H.** The Asymmetric Synthesis of (-)-Quinocarcin via A 1,3-Dipolar Cycloadditive Strategy. *J Am Chem Soc*, **1993**; **115**: 10742-10753.
- [7] **Bley CR, Neiger-Aeschbacher G, Busato A, Schatzmann U.** Comparison of Perioperative Racemic Methadone, Levo-methadone and Dextromoramide in Cats Using Indicators of Post-Operative Pain. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. **2004**; **31**: 175-182.
- [8] **Welter A, Jadot J, Dardenne G, Marlier M, Casimir J.** 2,5-Dihydroxymethyl 3,4-Dihydropyrrolidine Dans Les Feuilles De *Derris Elliptica*. *Phytochemistry*, **1976**; **15**: 747-749.
- [9] **Andrews DM, Chaignot HM, Coomber BA, Dowle MD, Hind SL, Johnson MR, Jones PS, Mills G, Patikis A, Pateman TJ, Ed Robinson J, Slater MJ, Trivedi N.** The Design of Potent, Non-Peptidic Inhibitors of Hepatitis C Protease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2003**; **38**: 339-343.
- [10] **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.
- [11] **Babitzke P.** Regulation of Tryptophan Biosynthesis: Regulation of Tryptophan Biosynthesis: Trp-ing the TRAP or How *Bacillus Subtilis* Reinvented the Wheel. *Mol Microbiology*, **1997**; **26**: 1-9.
- [12] **Babitzke P, Yanofsky C.** Structure of Features of L-Trptophan Required for Activation of TRAP, The Trp RNA-Binding Attenuation Protein of *Bacillus Subtilis*. *J Biol Chem*, **1995**; **270**: 12452-12456.
- [13] **Babitzke P, Gollnick P.** Posttranscription Initiation Control of Tryptofan Metabolism in *Bacillus subtilis* by The Trp RNA-Binding Attenuation Protein (TRAP), anti TRAP, and RNA Structure. *Bacteriology*, **2001**; **183**: 5795-5802.
- [14] **Gothelf KV, Jorgensen KA.** Asymmetric 1-3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Chem Rew*, **1998**; **98**: 863-909.
- [15] **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.

[16] **Husinec S, Savic V.** Chiral Catalysts in The Stereoselective Synthesis of Pyrrolidine Derivatives via Metallo-Azomethine Ylides. *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**; 16: 2047-2061.

[17] **Döndaş HA.** Biochemical Application of Oxime-Nitrone Cycloaddition Cascades. The Degree of Doctor of Philosophy, The University of Leeds, England, **1997**.

[18] **Nicolae R, Lucica B.** N-Benzoyl Thiourea with Antifouling Action. *Revista de Chimie*, **2002**; 53 (11): 758-760.

[19] **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(μ -Cl)(THF)(2)](2). *Polyhedron* **2005**; 24: 151-156.

[20] **Rodríguez-Fernández E, Manzano JL, Benito JJ, Hermosa R, Monte E, Criado JJ.** Thiourea, Triazole and Thiadiazine Compounds and Their Metal Complexes as Antifungal Agents. *Journal of Inorganic Biochemistry Rew.* **2005**; 99: 1558-1572.

[21] **Sacht C, Datt MMS, Otto S, Roodt A.** Chiral and Achiral Platinum(II) Complexes for Potential Use As Chemotherapeutic Agents. Crystal and Molecular Structures of *Cis*-[Pt(L1)2] and [Pt(L1)Cl(MPSO)] [HL = N,N-diethyl-N'-benzoylthiourea]. *J Chem Soc Dalton Trans*, **2000**; 5: 727-733.

[22] **Khalil ZH, Abdel-Hafez AA, Yanni AS, 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.

[23] **Quistad GB, Fukuto TR, Metcalf RL.** Insecticidal, Anticholinesterase and Hydrolytic Properties of phosphoramidothiolates. *Agric Food Chem*, **1970**; 18: 189-194.

[24] **Tweit RC, Muir RD, Mizuba S.** Antimicrobial Activity of A Series of Aminoalkyl Esters of Benzylidithiocarbamic Acids. *J Med Chem*, **1969**; 12: 343-346.

[25] **Del Campo R, Criado JJ, Gheorghe R, González FJ, Hermosa MR, Sanz F, Manzano JL, Monte E, Rodríguez-Fernández E.** N-Benzoyl-N'-Alkylthioureas and Their Complexes with Ni(II), Co(III) and Pt(II) - Crystal Structure of 3-Benzoyl-1-Butyl-1-Methyl-Thiourea: Activity Against Fungi and Yeast. *Journal of Inorganic Biochemistry.* **2004**; 98: 1307-1314.

[26] **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.

[27] **McMurry J.** Organic Chemistry, Cornell University, 5nd Ed, Brooks/Cole Thomson Learning, USA, **1999**.

[28] **Dondas HA, Grigg R.** 1-3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Oximes and Imines Route to Isoxazolidines and Pyrrolidines. *Rew* 2006; Yayınlanmamış sonuçlar.

[29] **Grigg R, Thornton-Pett M, Xu J, Xu LH.** Synthesis of Novel 4-(5'-Pyrrolidinyl)- β -lactams. *Tetrahedron*, **1999**; 55: 13841-13866.

[30] **Baumgartner H, O'Sullivan AC.** The Synthesis of Imidazoline Analogs of The Kainoid Family. *Tetrahedron*, **1997**; 53: 2775-2784.

[31] **Clayden J, Read B, Hebditch KR.** Chemistry of Domoic Acid, Isodomoic Acids, and Their Analogues. *Tetrahedron*, **2005**; 61: 5713-5724.

- [32] **Johnson JH, Phillipson DW, Kahle AD.** The Relative and Absolute Stereochemistry of The Antifungal Agent Preussin. *J Antibiot (Tokyo)*, **1989**; 42: 1184-1185.
- [33] **Okue M, Watanabe H, Kitahara T.** A Concise Synthesis of (+)-Preussin. *Tetrahedron*, **2001**; 57: 4107-4110.
- [34] **Davis FA, Deng J.** Asymmetric Synthesis of (+)-Preussin From *N*-Sulfinyl δ -Amino β -Ketoesters. *Tetrahedron*, **2004**; 60: 5111-5115.
- [35] **Fujimoto K, Oka T, Morimoto M.** Antitumor Activity of A Novel Antitumor Antibiotic, Quinocarmycin Citrate (KW2152). *Cancer Res*, **1987**; 47: 1516-1522.
- [36] **O'Neil M, Smith A, Heckelman PE, Obenchain JR, Gallipeau JAR, D'Arecca MA, Budavari S,** The Merck Index, 12nd Ed. USA: Merck & CO INC, **1996**
- [37] **Gavras H, Brunner HR, Turini GA.** Antihypertensive Effect of The Oral Angiotensin Converting-Enzyme Inhibitor SQ 14225 in Man. *N Eng. J Med*, **1978**; 298: 991-995.
- [38] **Natesh R, Schwager SL, Sturrock ED, Acharya KR.** Crystal Structure of The Human Angiotensin-Converting Enzyme-Lisinopril Complex. *Letters to Nature*, **2003**; 421: 551-554.
- [39] **Chen BZ, Msendelsohn FAO.** Effect of Acute and Chronic Administration of Ceronapril on Angiotensin Converting Enzyme in Plasma, Kidney, Lung, Brain Regions and Cerebrospinal Fluid of Rats. *Neuropharmacology*, **1992**; 31: 929-935.
- [40] **Nicklin PL, Irwin WJ, Timmins P, Morrison RA.** Uptake and Transport of The ACE-Inhibitor Ceronapril (SQ 29852) by Monolayers of Human Intestinal Absorptive (Caco-2) Cells *in vitro*. *International Journal of Pharmaceutics*, **1996**; 140: 175-183.
- [41] **Shah D, Narang M.** Meropenem. *Indian Pediatrics*, **2005**; 42: 443-450.
- [42] **Jacob GS.** Glycosylation Inhibitors in Biology and Medicine. *Current Opinion in Structural Biology*, **1995**; 5: 605-611.
- [43] **Look GC, Fotsch CH, Chi-Huey W.** Enzyme-Catalyzed Organic-Synthesis - Practical Routes To Aza Sugars And Their Analogs For Use As Glycoprocessing Inhibitors. *Acc Chem Res*, **1993**; 26: 182-190.
- [44] **Winkler DA.** Molecular Modeling Studies of "Flap Up" Mannosyl Cation Mimics. *J Med Chem*, **1996**; 39: 4332-4334.
- [45] **Esposito A, Falorni M, Taddei M.** Synthesis of Amphiphilic Polyhydroxylated Pyrrolidines as Potential Glycosidase Inhibitors. *Tetrahedron Letters*, **1998**; 39: 6543-6546.
- [46] **Denk OM, Watson DG, Skellern GG.** Chiral Analysis of Methylphenidate and Dextromoramide by Capillary Electrophoresis. *Journal of Chromatography B*, **2001**; 761: 61-68.
- [47] **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.
- [48] **Vosmer G, Demet EM, Halaris AE.** Action of The Antidepressant Prifedine (AHR-1118) on Biogenic Amines in The Rat Brain. *Biochemical Pharmacology*, **1980**; 29: 2557-2562.

- [49] **Demet EM, Vosmer G, Halaris AE.** Noncompetitive Amine Uptake Inhibition by The New Antidepressant Prifedine. *J Neurochem*, **1981**; 36: 917-923.
- [50] **Chung V, Carrol AR, Gray NM, Parry NR, Thommes PA, Viner KC, D'Souza EA.** Development of Cell-Based Assays for In Vitro Characterization of Hepatitis C Virus NS3/4A Protease Inhibitors. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, **2005**; 49: 1381-1390.
- [51] **Andrews DM, Carey SJ, Chaignot H, Coomber BA, Gray NM, Hind SL, Jones PS, Mills G, Ed Robnison J, Slater MJ.** Pyrrolidine-5,5-*Trans*-Lactams. 1. Synthesis and Incorporation into Inhibitors of Hepatitis C Virus NS3/4A Protease. *Org. Lett*, **2002**; 4: 4475-4478.
- [52] **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.
- [53] **Forstall GJ, Knapp CC, Washington JA.** Activity of Quinolones against Ciprofloxacin-Resistant *Staphylococci*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1991**; 35: 1679-1681.
- [54] **Suto MJ, Domagala JM, Roland GE, Mailloux GB, Cohen MA,** Fluoroquinolones: Relationships Between Structural Variations, Mammalian Cell Cytotoxicity, and Antimicrobial Activity. *J Med Chem*, **1992**; 35: 4745-4750.
- [55] **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.
- [56] **Cariello L, Zanetti L.** α - and β -Cephalotoxin: Two Paralysing proteins From Posterior Salivary Glands of *Octopus vulgaris*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology*, **1977**; 57: 169-173.
- [57] **Gupta RC, Paliwal JK, Nityanand S, Asthana OP, Lal J.** Centchroman: A New Non-Steroidal Oral Contraceptive in Human Milk. *Contraception*, **1995**; 52: 301-305.
- [58] **Ono M, Tanikawa S, Suzuki K, Akita H.** Formal Synthesis of (-)-Anisomycin Based on Stereoselective Nucleophilic Substitution Along with 1,2-Arylmigration. *Tetrahedron*, **2004**; 60: 10187-10195.
- [59] **Takahashi H, Yahata N, Koeda M, Takano A, Asai K, Suhara T, Okubo Y.** Effects of Dopaminergic and Serotonergic Manipulation on Emotional Processing: A Pharmacological fMRI Study. *NeuroImage*, **2005**; 27: 991-1001.
- [60] **McKeage K, Plosker GL.** Amisulpride: a Review of Its Use in The Management of Schizophrenia. *CNS Drugs*, **2004**; 18: 933-956.
- [61] **Curran MP, Perry CM.** Spotlight on Amisulpride in Schizophrenia. *CNS Drugs*, **2002**; 16: 207-211.
- [62] **Fevig JM, Buriak J, Stouten PFW, Knabb RM, Lam GN, Wong PC, Wexler RR.** Preparation of Pyrrolidine And Isoxazolidine Benzamidines as Potent Inhibitors of Coagulation Factor Xa. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1999**; 9: 1195-1200.
- [63] **Gilchrist TL.** Heterocyclic Chemistry. 3rd. Ed., England: Addison Wesley Longman Company, **1997**.

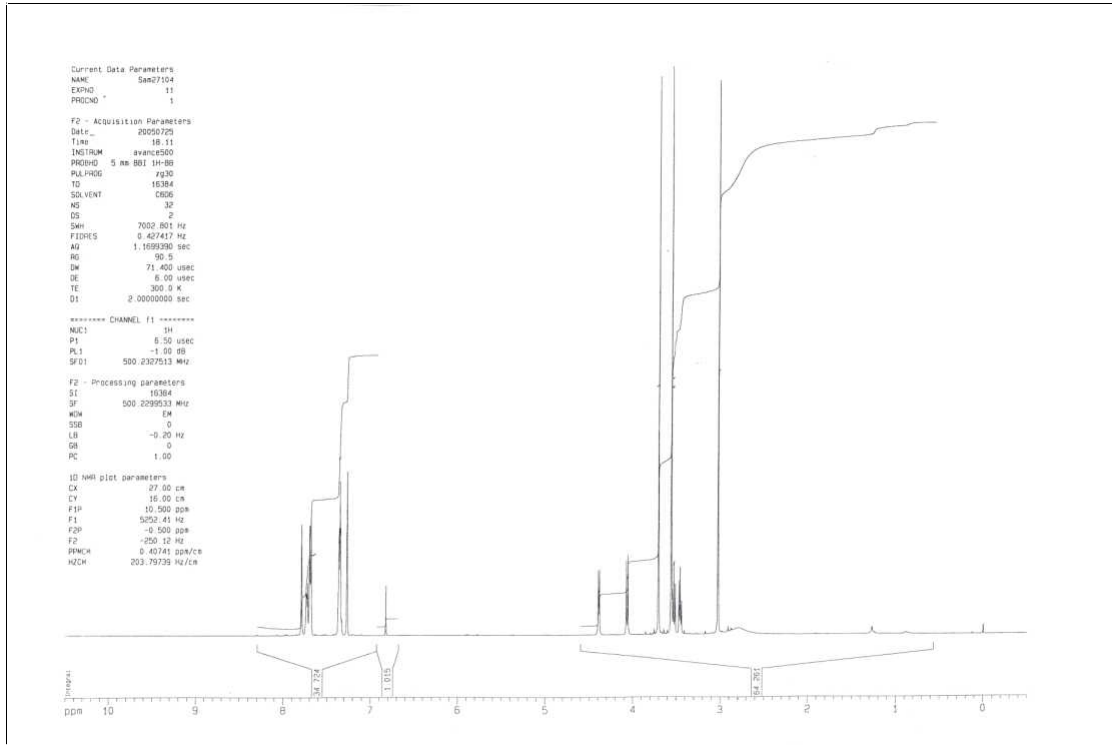
- [64] **Solomons TWG, Fryhle CB.** Organik Kimya, 7. Basımdan Çeviri, Çev. Ed; Okay. G., Yıldırım. Y., İstanbul: Literatür Yayınları, **2002**.
- [65] **Grigg R, McMeekin P, Sridharan V.** Cascade 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Cephalosporin Imines. *Tetrahedron*, **1995**; 51: 13347-13356.
- [66] **Döndaş HA, Durust Y, Grigg R, Slater MJ, Sarker MAB.** X=Y=ZH Systems as Potential 1,3-Dipoles. Part 62:¹ 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Metallo-Azomethine Ylides Derived from α -Iminophosphonates. *Tetrahedron*, **2005**; 61: 10667-10682.
- [67] **Döndaş HA, Grigg R, Thornton-Pett M.** Spiro(Pyrrlodinyl-2,3'- Benzodiazepines) Related to MK-329. *Tetrahedron*, **1996**; 52: 13455-13466.
- [68] **Döndaş HA, Sonmez S.** Synthesis of Novel Spiro Benzodiazepines Including a Pyrrolidene Ring. *Heterocyclic Communications*, **2003**; 9: 23-30.
- [69] **Döndaş HA, Grigg R, Kilner C.** Cycloaddition Route to Chiral Conformationally Constrained R-pro-S-proPeptidomimetics. *Tetrahedron*, **2003**; 59: 8481-8487.
- [70] **Döndaş HA, Fishwick CWG, Grigg R., Kilner C.** 1,3-Dipolar Cycloaddition of Stabilised and Non-stabilised Azomethine Ylides Derived from Uracil Polyyoxin C (UPoC): Access to Nikkomycin Analogues. *Tetrahedron*, **2004**; 60: 3473-3485.
- [71] **Nájera C, Sansano JM.** Azomethine Ylides in Organic *Synthesis*. *Current Organic Chemistry, Rew.* **2003**; 7: 1105-1150.
- [72] **Döndaş HA, Duraisingham J, Grigg R, MacLachlan WS, MacPherson DT, Thornton-Pett M, Sridharan V, Suganthan S.** Sequential 1,3-Dipolar Cycloaddition-Pictet-Spengler Reactions. A Versatile Tactical Combination. *Tetrahedron*, **2000**; 56: 4063-4070
- [73] **Grigg R, Malone JF, Mongkolaussavaratana T, Thianpatanagul S.** X=Y-ZH Compounds as Potential 1,3-Dipoles. Part 23:^{1,2} Mechanisms of The Reactions of Ninhydrin and Phenalene Trion with α -Amino Acids. X-Ray Crystal Structure of Protonated Ruhemann's Purple, A Stable Azomethine Ylide. *Tetrahedron Lett*, **1989**; 45: 3849-3862.
- [74] **Huisgen R, Niklas K.** The Chemistry of An Isolable Azomethine Ylide. *Heterocycles*, **1984**; 22: 21-26.
- [75] **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 Substituted Prolines Using AgOAc and Inorganic Base in Substoichiometric Amounts. *J Org Chem*, **2001**; 109: 1971-1982.
- [76] **Grigg R.** Asymmetric Cascade 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Imines. *Tetrahedron:Asymmetry*, **1995**; 6: 2475-2486.
- [77] **Hosomi A, Hojo M.** Organic-Synthesis Utilizing Characteristics of Organosilicon Compounds. *Yakugaku Zasshi-Journal Of The Pharmaceutical Society of Japan*, **1992**; 112: 147-160.
- [78] **Tomimaga Y, Hojo M, Hosomi A.** Synthesis of Organosilicon Compounds as Synthetic Equivalents of Unstable Active-Chemical Species and Their Applications to Highly Selective Synthesis of Heterocycles. *Journal of Synthetic Organic Chemistry Japan*, **1992**; 50: 48-60.
- [79] **Yoon UC, Mariano PS.** The Synthetic Potential of Phthalimide SET Photochemistry. *Acc Chem Res*, **34**: 523-533.
- [80] **Vedejs E, West FG.** Ylides by The Desilylation of Alpha-Silyl Onium Salts. *Chem Rev*, **1986**; 89: 941-955.

- [81] **Grigg R, Sridharan V.** Adv. in Cycloaddition, *J. A. I. Press Inc*, **1993**; 3: 161-204.
- [82] **Barr DA, Grigg R, Gunaratne HQN, Kemp J, McMeekin P, Sridharan. V.** X-Y-ZH Systems as Potential 1,3-Dipoles Part 15¹. Amine Generated Azaallyl Anions Versus Metallo-1,3-Dipoles in Cycloadditions of α -Amino Acid Esters. Facile Regio- and Stereo-Specific Formation of Pyrrolidines. *Tetrahedron*, **1988**; 44: 557-570.
- [83] **Huisgen R.** Kinetics and Reaction-Mechanisms - Selected Examples From The Experience of 40 Years. *Pure Appl Chem*, **1989**; 61: 613-628.
- [84] **De Shong P, Kell DA, Sidler. D R.** Intermolecular and Intramolecular Azomethine Ylide [3 + 2] Dipolar Cyclo-Additions for The Synthesis of Highly Functionalized Pyrroles and Pyrrolidines. *J Org Chem*, **1985**; 50: 2309-2315.
- [85] **Karzazi Y, Surpateanu G.** Structure and Reactivity of Cycloimmonium Ylides. *Heterocycles*, **1999**; 51: 863-925.
- [86] **Pliogo JR, De Almeida WB.** Reaction of CCl_2 with CH_2NH and The Formation of Dipolar and Biradical Ylide Structures. *J Chem Soc Perkin Trans II*, **1997**; 2: 2365-2369.
- [87] **Adriell H, Grigg R, Sridharan V, Thomas W, Malone JF.** X=Y-ZH Systems as Potential 1,3-Dipoles. 42. Decarboxylative 3-Carbon Ring Expansion of Cyclic Secondary Alpha-Amino-Acids via Azomethine Ylide Formation. *Tetrahedron*, **1994**; 50: 5067-5082.
- [88] **Gómez-Gallego M, Mancheño MJ, Sierra MA.** Non-Classical Polycyclic β -lactams. *Tetrahedron, Rew.* **2000**; 56: 5743-5774.
- [89] **Roussi G, Zhang J.** The Use of The β -Amino-Alcohol-N-oxide Derivatives in The Synthesis of 2,3 or 4-Alkyl Substituted *NH*-Pyrrolidines. *Tetrahedron*, **1991**; 47: 5161-5172.
- [90] **Dapport P, Paoli P, Rossi P, Altamura M, Perrotta E, Nannicini R.** Structural Characterisation of A Tetrasubstituted Hydantoin by Experimental and Theoretical Approaches: X-ray and ab Initio Studies. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*, **2000**; 532: 195-204.
- [91] **Kieć -Kononowicz K, Szymańska E.** Antimycobacterial Activity of 5-Arylidene Derivatives of Hydantoin. *II Farmaco*, **2002**; 57: 909-916.
- [92] **Akgün H, Balkan A, Bilgin AA, Çalış Ü, Dalkara S, Erdoğan H, Erol DD, Ertan M, Özkanlı F, Palaska E, Saraç E, Şafak C.** Farmasötik Kimya 1. Cilt, 1. Baskı, Ankara: Irmak Matbaası, **2000**.
- [93] **Szymańska E, Kieć -Kononowicz K.** Antimycobacterial Activity of 5-Arylidene Aromatic Derivatives of Hydantoin. *II Farmaco*, **2002**; 57: 355-362.
- [94] **Ciechanowicz-Rutkowska M, Stadnicka K, Kieć -Kononowicz K, Byrtus H, Filipek B, Zygmunt M, Maciąg D.** Structure-Activity Relationship of Some New Anti-Arrhythmic Phenytoin Derivatives. *Arch Pharm Med Chem*, **2000**; 333: 357-364.
- [95] **Kieć -Kononowicz K, Stadnicka K, Mitka A, Pękala E, Filipek B, Sapa J, Zygmunt M.** Synthesis, Structural and Antiarrhythmic Properties Evaluation of New Basic Derivatives of 5,5-Diphenylhydantoin. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2003**; 38: 555-566.
- [96] **Gutschow M, Hecker T, Eger K.** A New One-Pot Synthesis of 5,5-Disubstituted Hydantoins From Diethyl Acetamidomalonates and Ureas. *Synthesis-Stuttgart*, **1999**; 3: 410-414.
- [97] **Süzen S, Büyükbingöl E.** Evaluation of Anti-HIV Activity of 5-(2-Phenyl-3'-indolal)-2-Thiohydantoin. *II Farmaco*, **1998**; 53: 525-527.

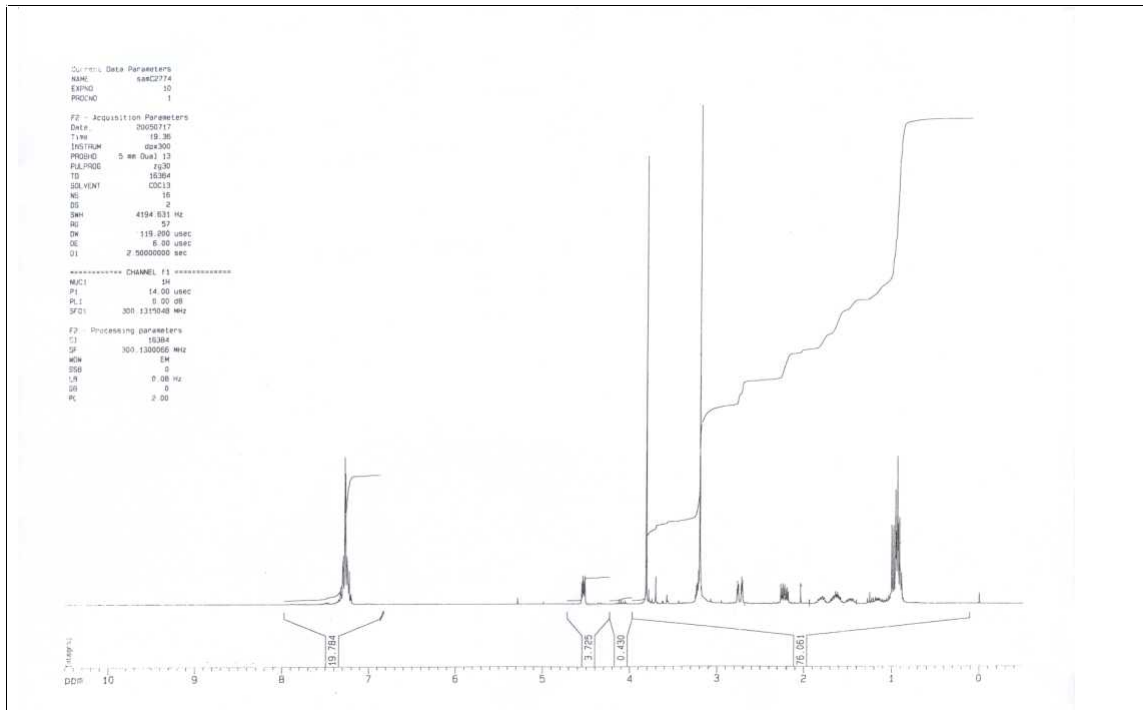
- [98] **Döndaş HA, Fishwick CWG, Gai X, Grigg R, Kinler C, Dumrongchai N, Kongkathip B, Kongkathip N, Polysuk C, Sridharan V.** Stereoselective Palladium-Catalyzed Four Component Cascade Synthesis of Pyrrolidinyl- pyrazolidinyl-, and Isoxazolidinyl Isoquinolines. *Angew Chem Int Ed*, **2005**; 44: 7570-7574.
- [99] **Döndaş HA, Altınbaş.** Novel Highly Functionized Benzoylaminocarbothioyl Pyrrolidine from Benzoylthiocyanate and Substituted Pyrrolidine Derived from α -Aminoacid Ester via Imine-Azomethine Ylide 1,3-Dipolar Cycloaddition Cascade. *Heterocycl. Commun*, **2004**; 10: 167-174.
- [100] **Blaney P, Grigg R, Rankovich Z, Thornton-Pett M, Xu J.** Fused and Bridged Bi- and Tri-Cyclic Lactams via Sequential Metallo-Azomethine Ylide Cycloaddition–Lactamisation. *Tetrahedron*, **2002**; 58: 1719-1737.
- [101] **Fejes I, Nyerges M, Szöllösy Á, Blaskó G, Töke L.** 2-Oxoindolin-3-Ylidene Derivatives as 2π Components in 1,3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides. *Tetrahedron*, **2001**; 57: 1129-1137.
- [102] **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 2,5-dihydro-1H-pyrroles. *Journal of Organic Chemistry*, **2002**; 67: 981-987
- [103] **Grigg R, Gunaratne HQN, McNaghten VJ.** Observations on The Pictet-Spengler Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carbolines. *Chem. Soc Perkin Trans 1*, **1983**; 185-187.

EKLER

EK-1 (43a-c) ve (44a,b) Bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumları;

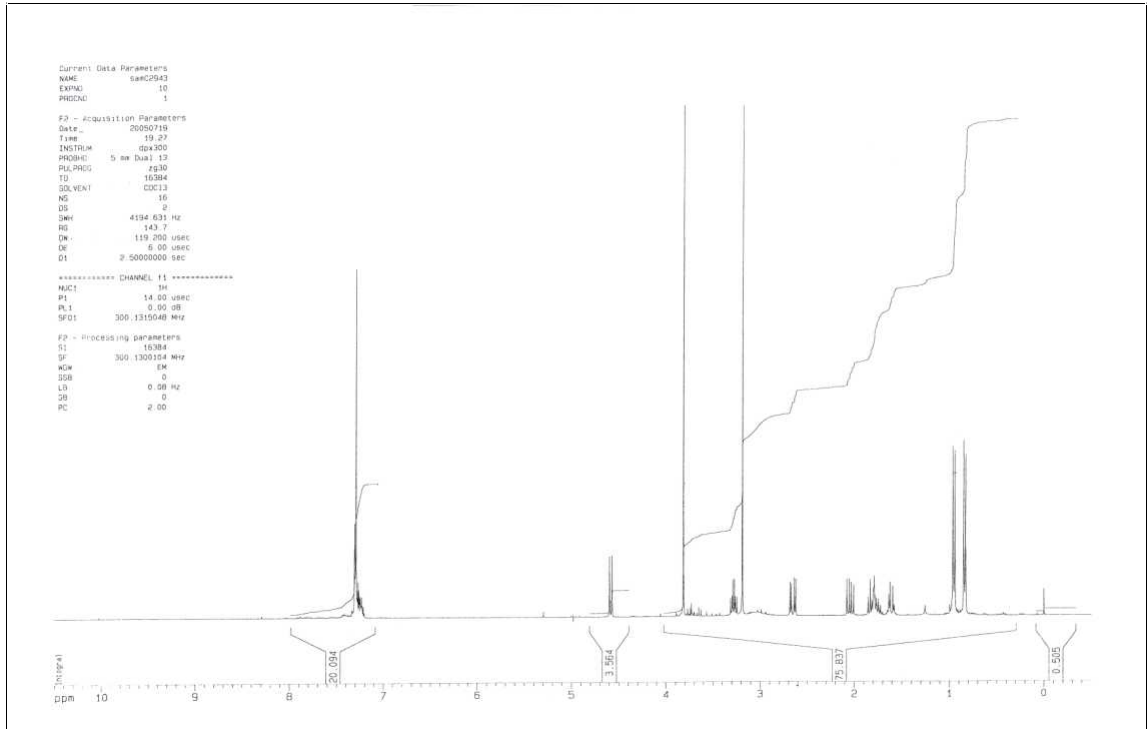


(43a) Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

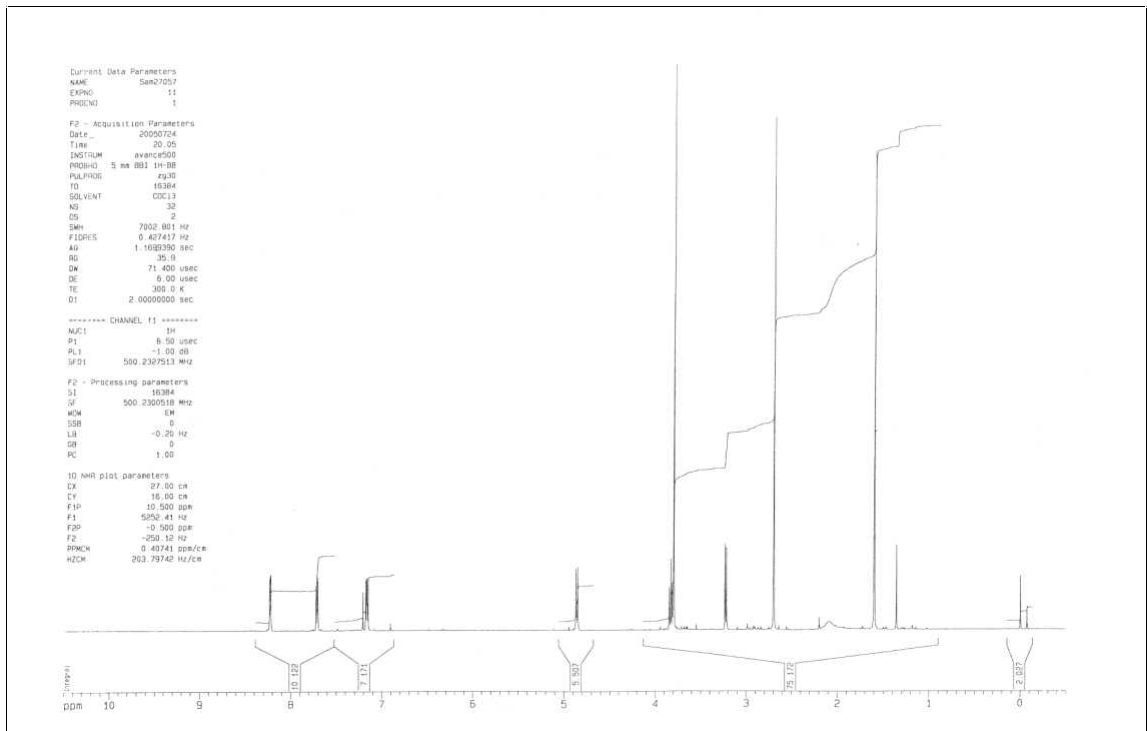


(43b) Bileşğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

EK-1'in devamı

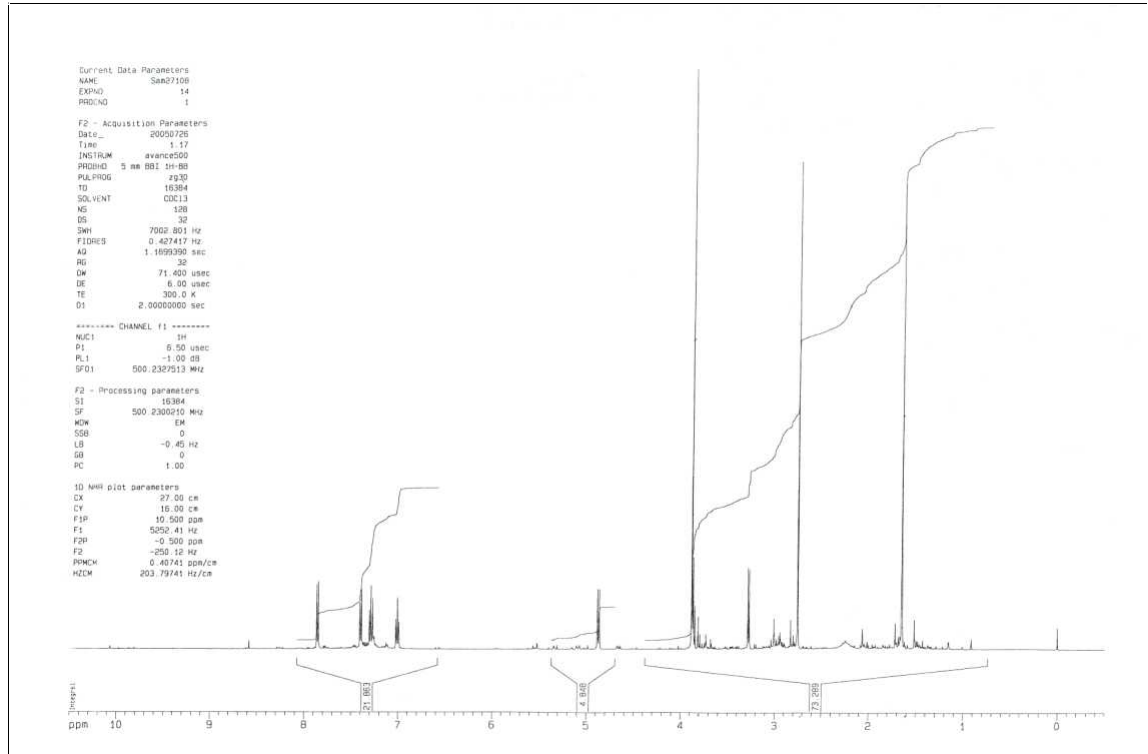


(43c) Bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

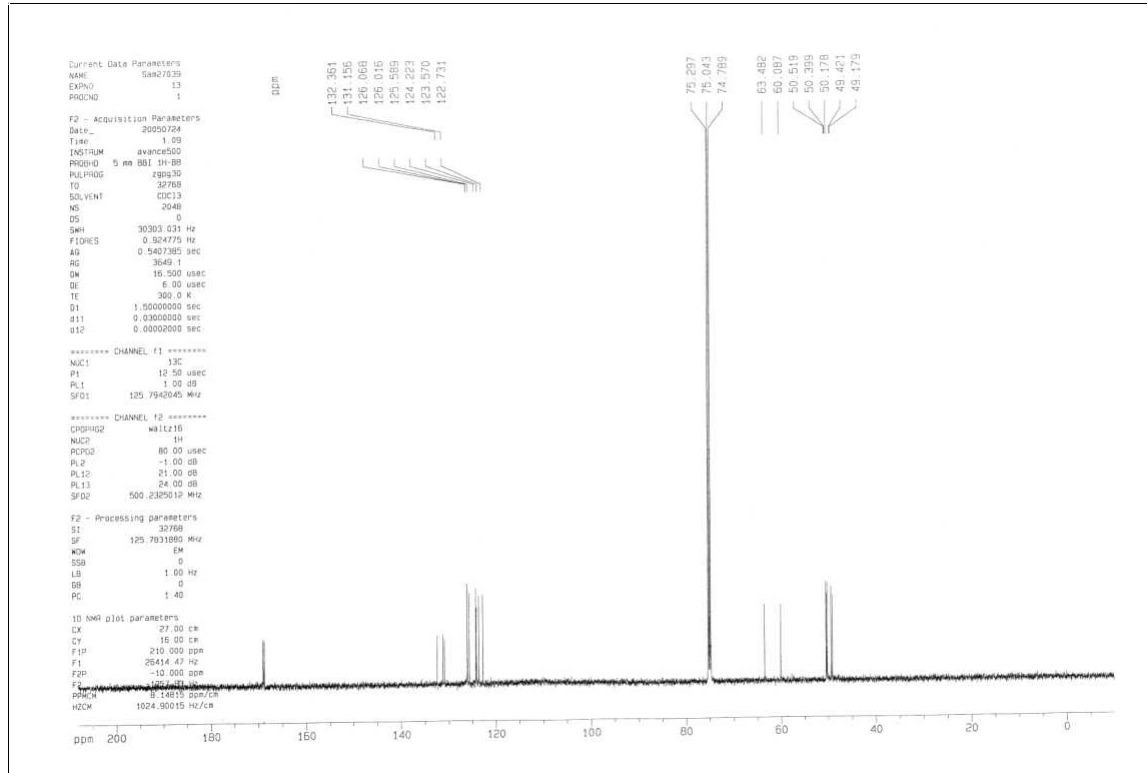


(44a) Bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

EK-1'in devamı

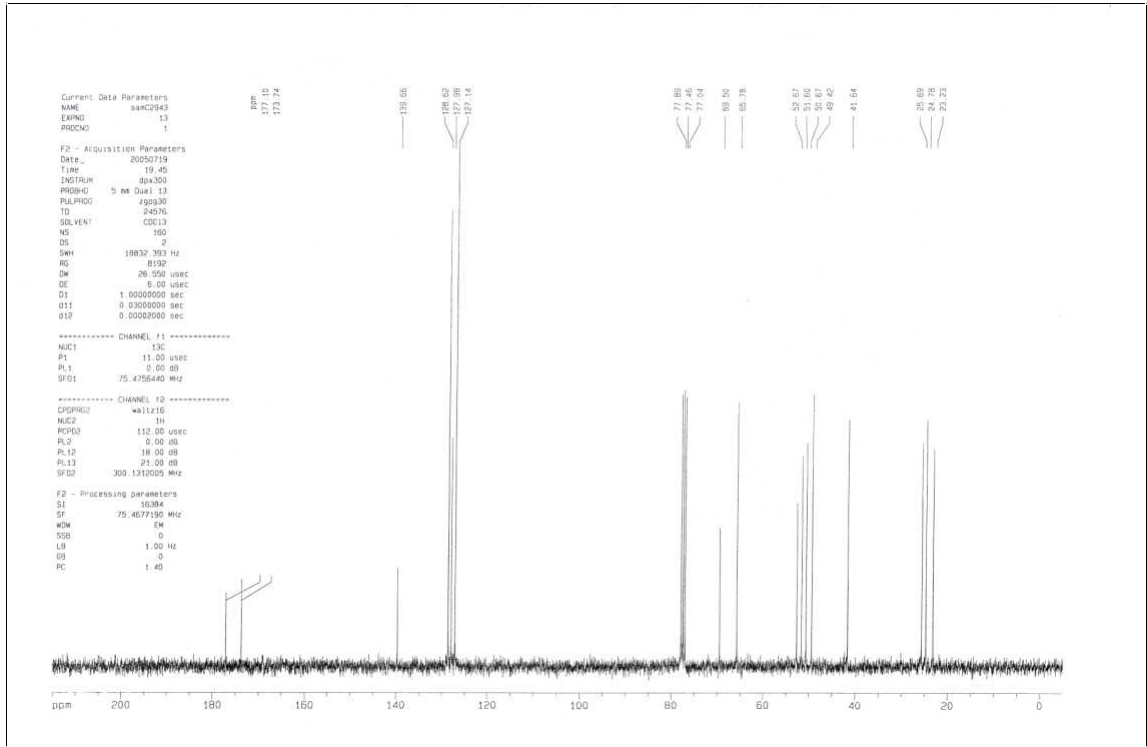


(44b) Bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

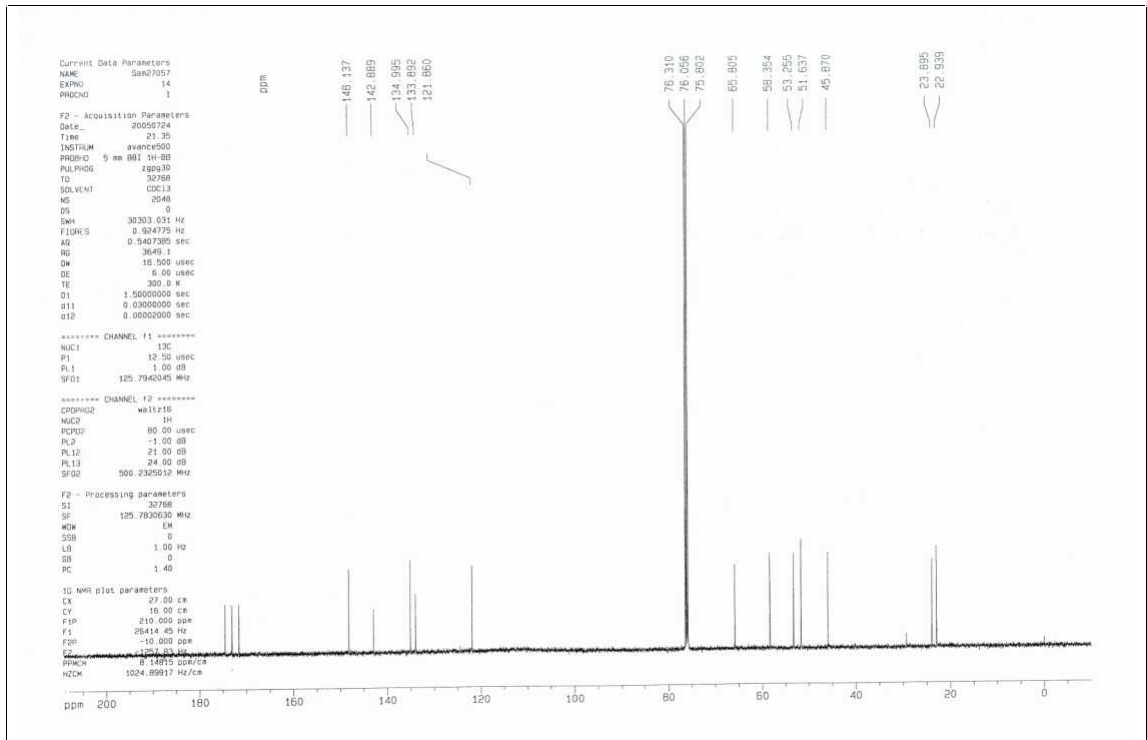


(43a) Bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

EK-1'in devamı

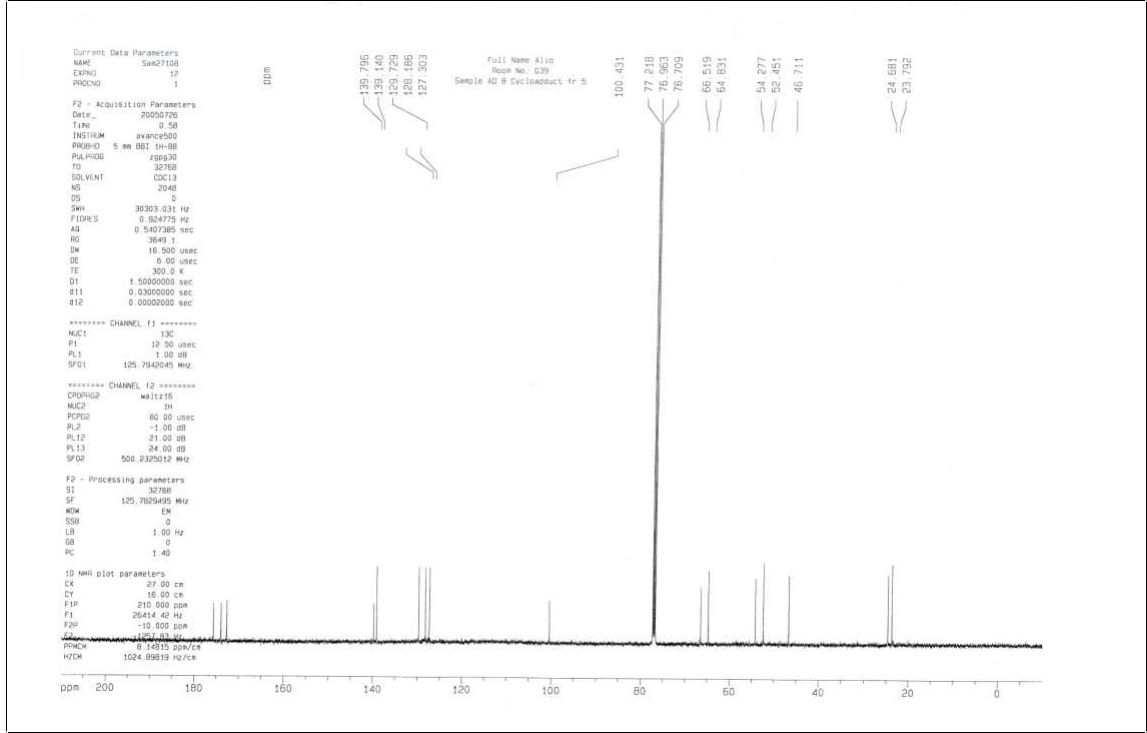


(43c) Bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu



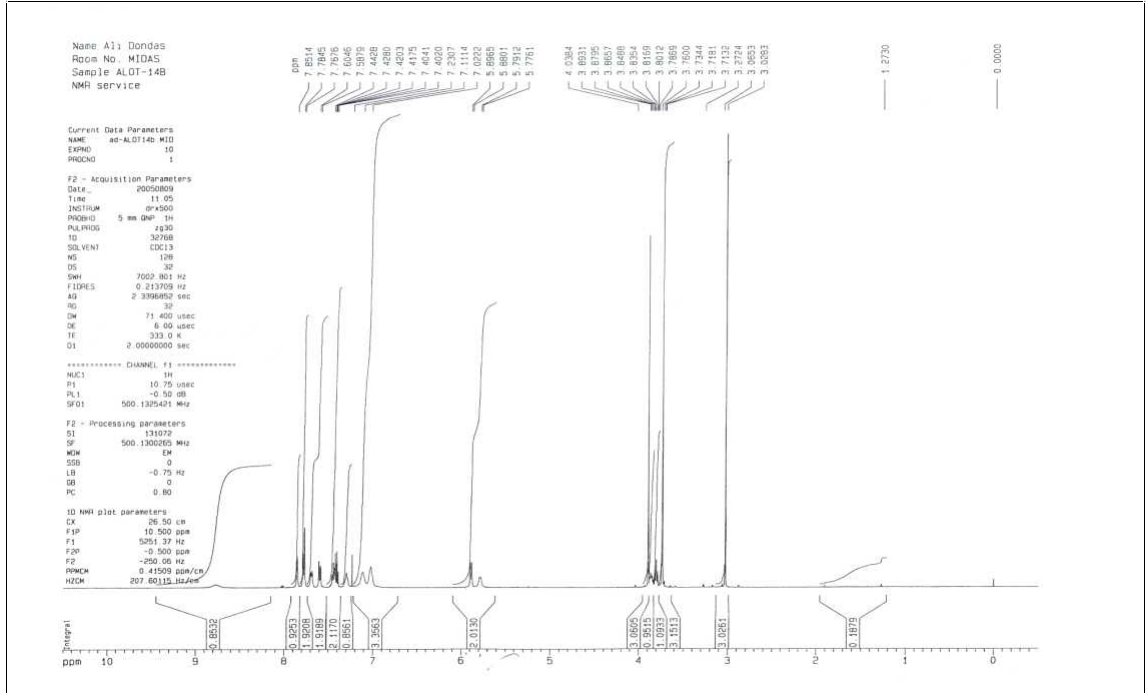
(44a) Bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

EK-1'in devamı



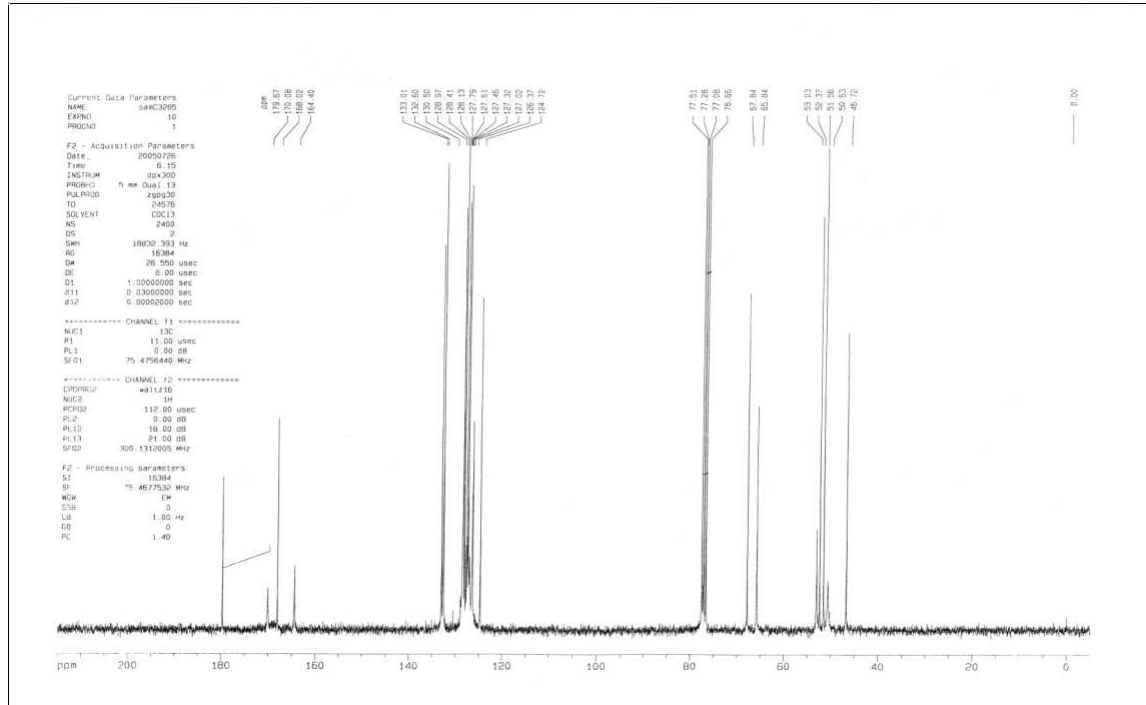
(44b) Bileşiminin ^{13}C -NMR spektrumu

EK-2 BK¹ Bileşiminin ^1H -NMR, ^{13}C -NMR, ^2D -COSY, DEPT, FT-IR ve Kütle spektrumları

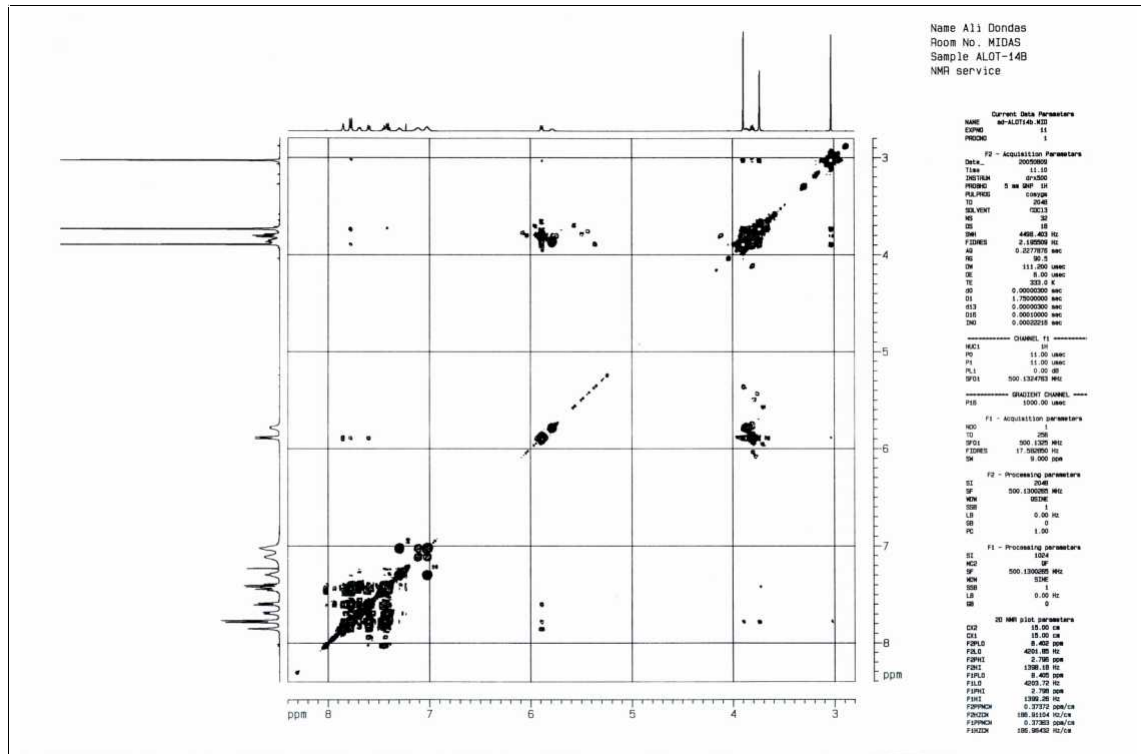


BK¹ Bileşiminin ^1H -NMR Spektrumu

EK-2'nin devamı

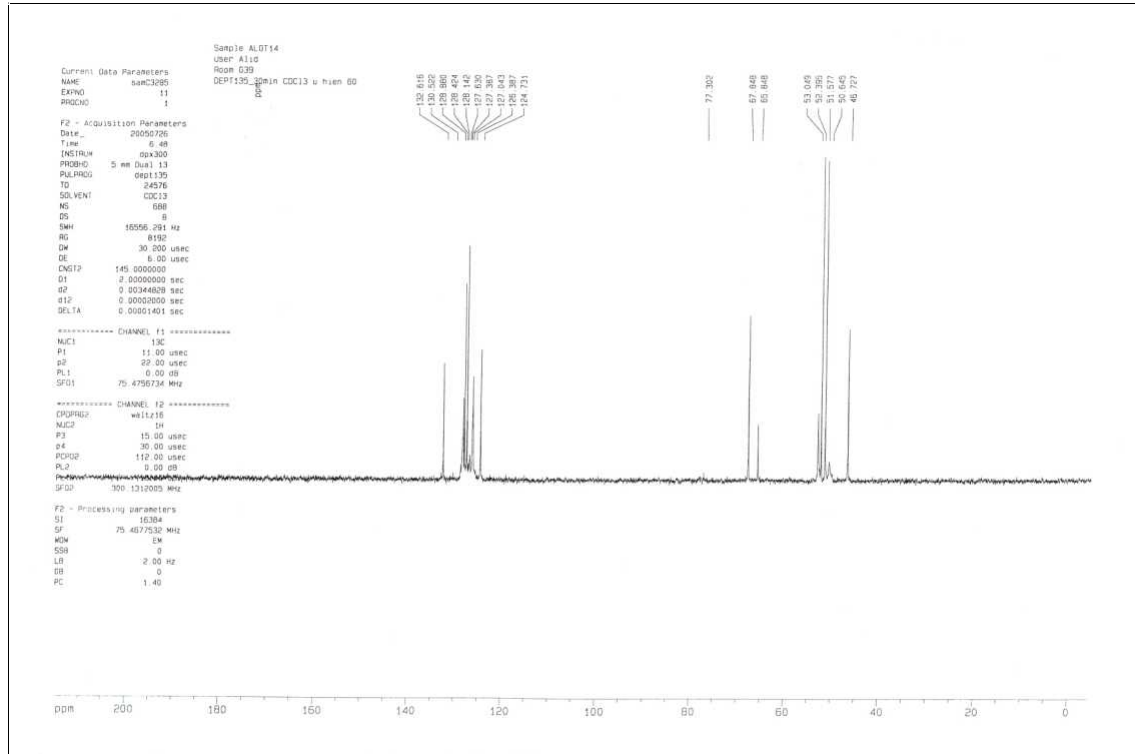


BK¹ Bileşiminin ¹³C-NMR spektrumu

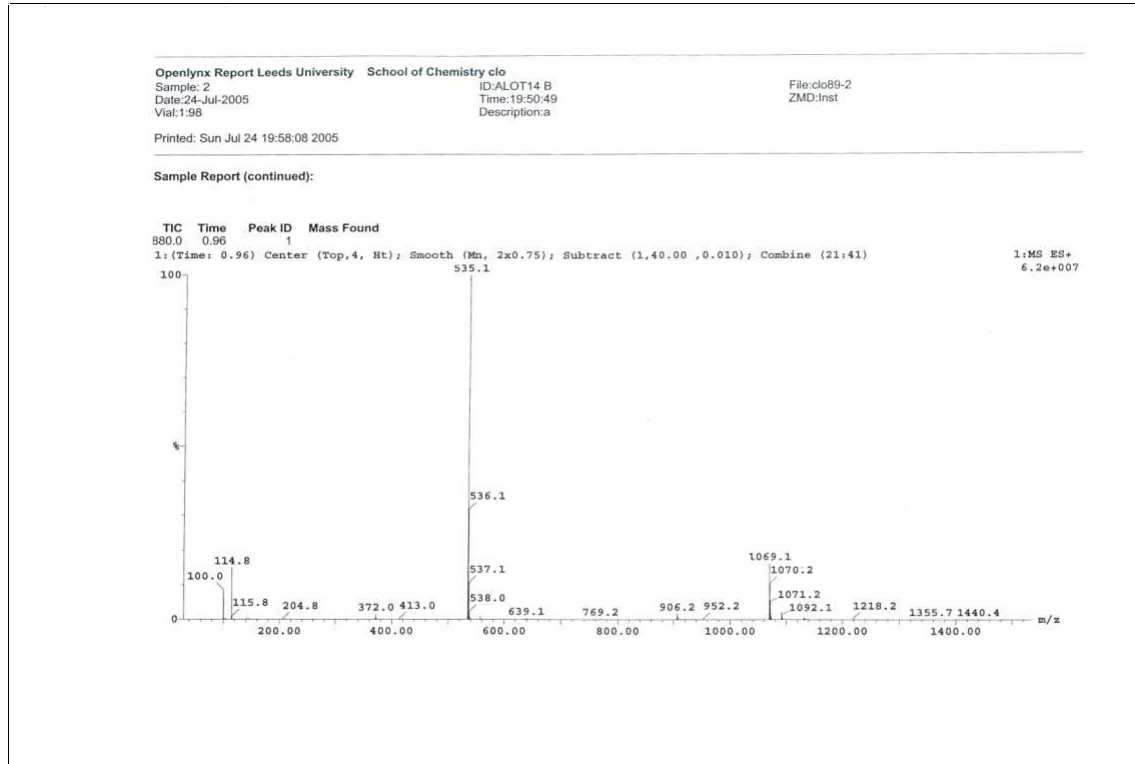


BK¹ Bileşiminin ²D-COSY spektrumu

EK-2'nin devamı

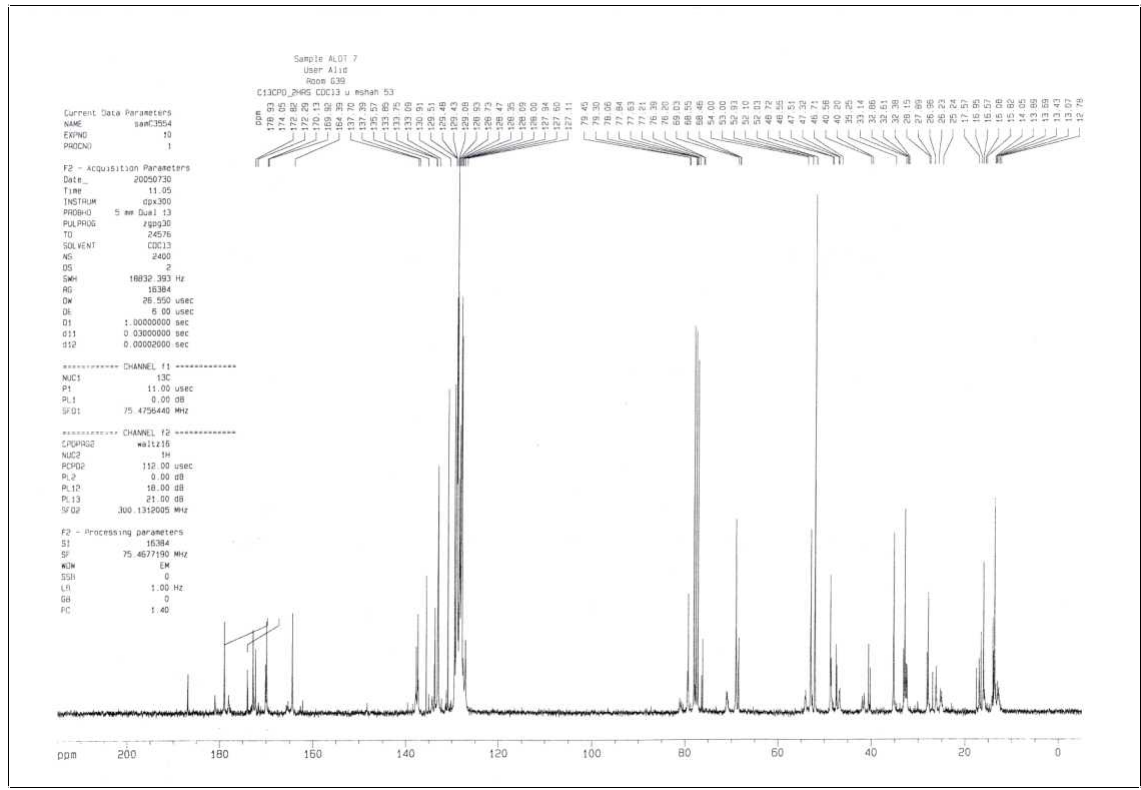


BK¹ Bileşiminin DEPT spektrumu

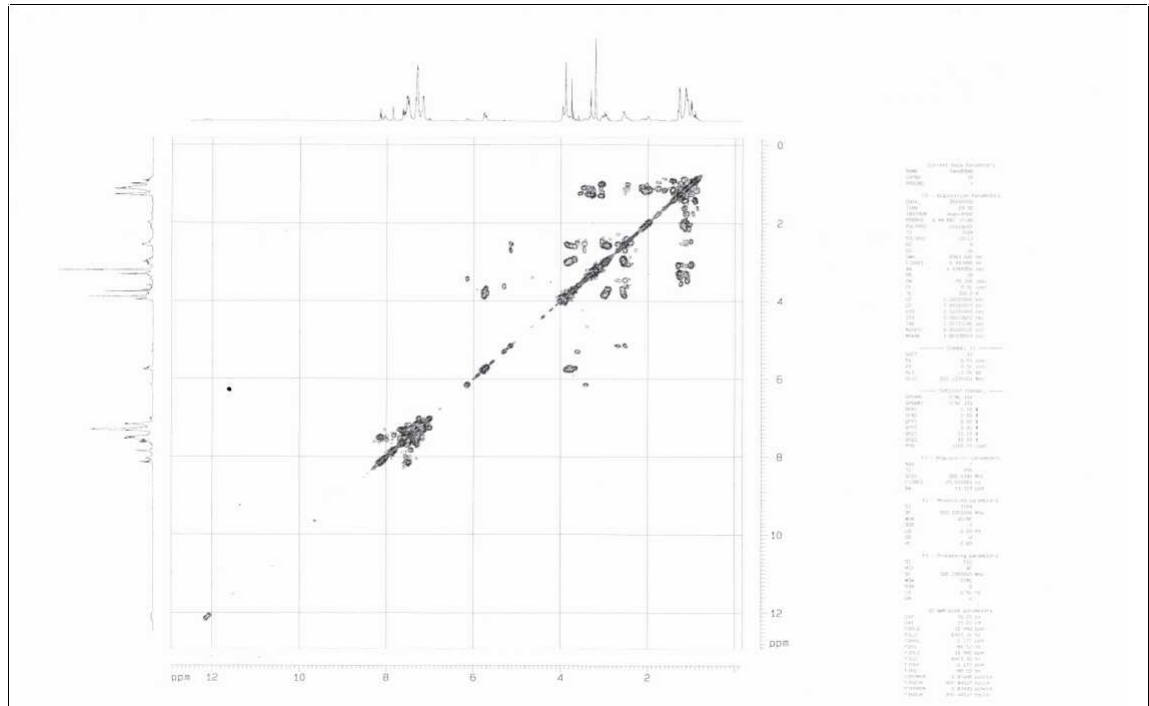


BK¹ Bileşiminin kütle spektrumu

EK-3'ün devamı

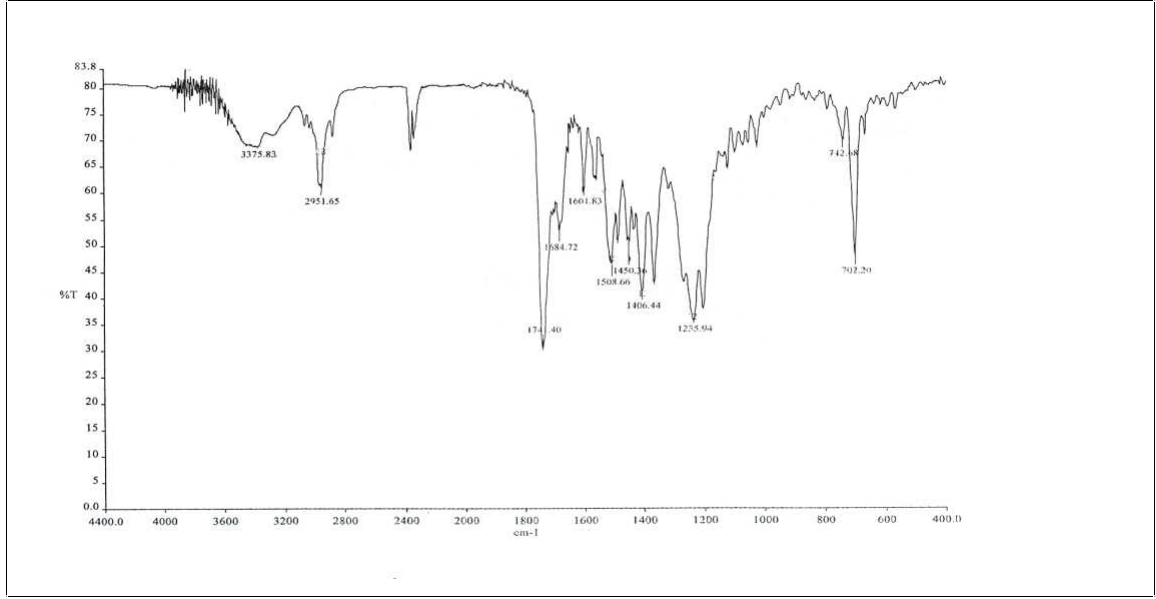


BK² Bileşiminin ¹³C-NMR spektrumları



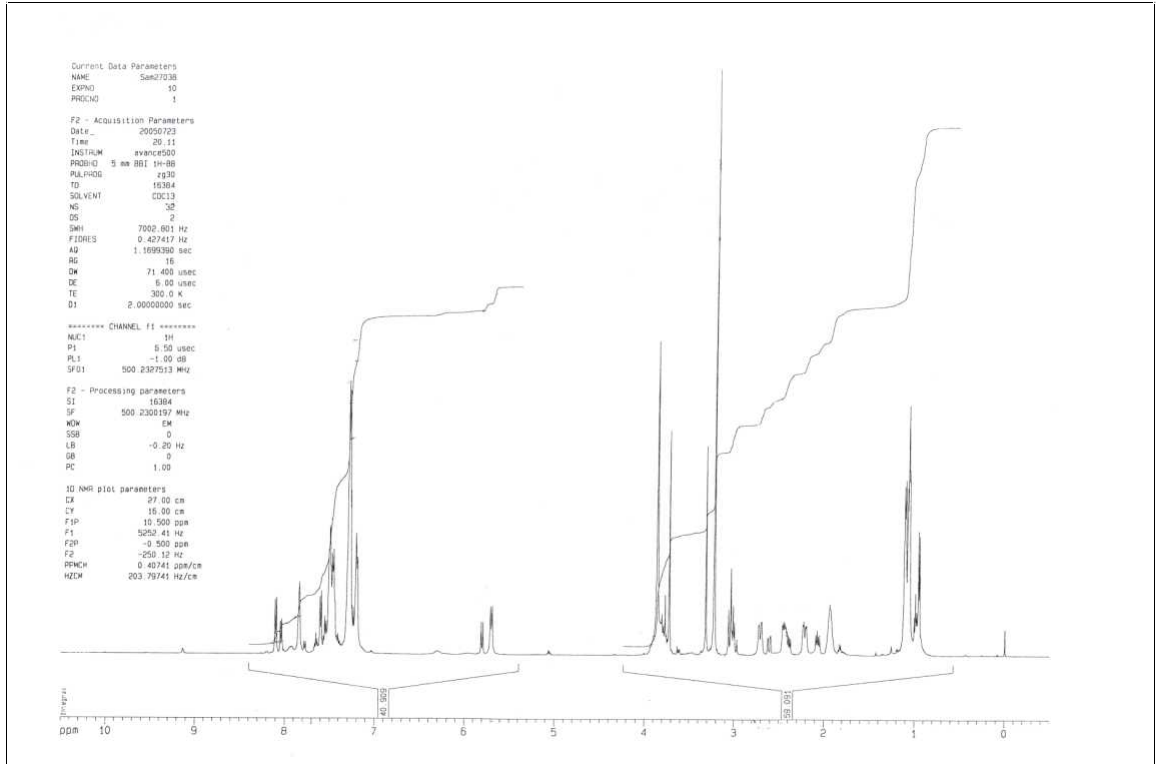
BK² Bileşiminin ²D-COSY spektrumu

EK-3'ün devamı



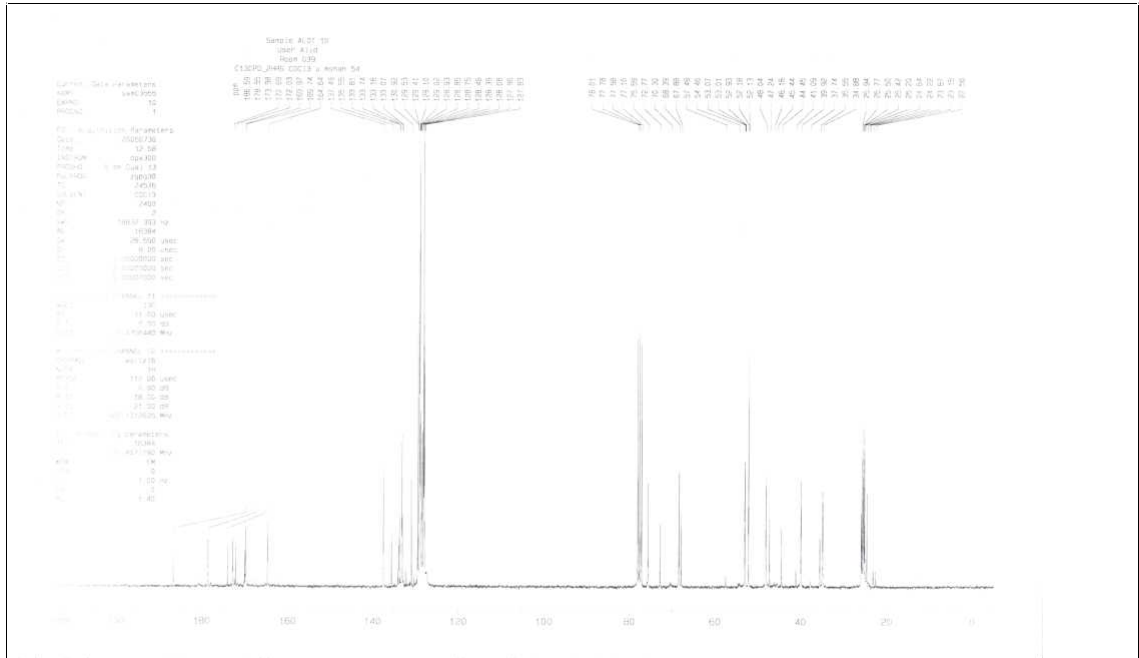
BK² Bileşğinin FT-IR spektrumu

EK-4 BK³ Bileşğinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ²D-COSY, DEPT, FT-IR ve Kütle spektrumları

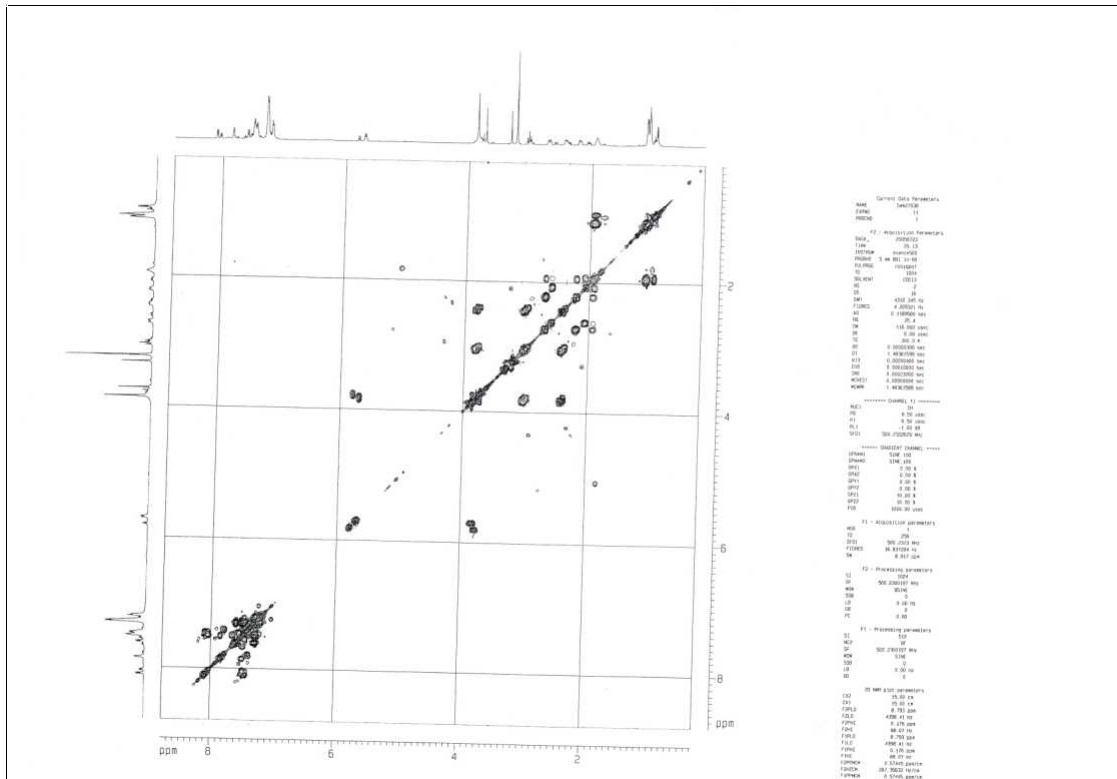


BK³ Bileşğinin ¹H-NMR spektrumları

EK-4'ün devamı

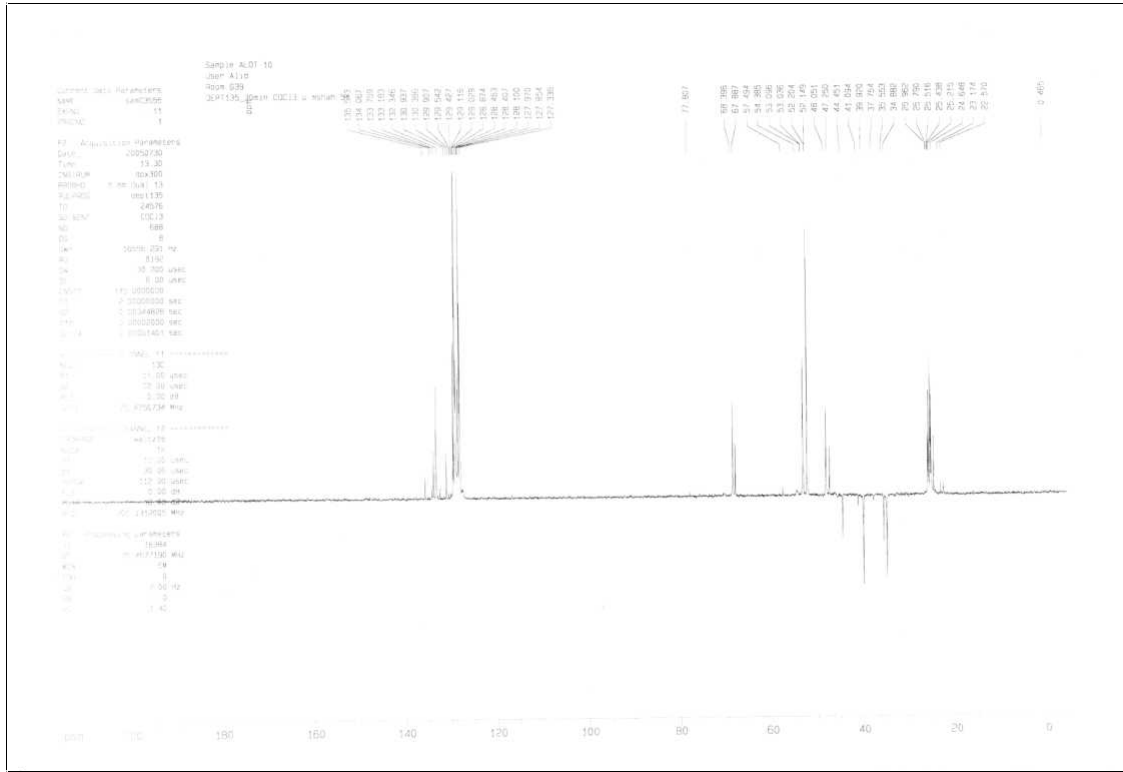


BK³ Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

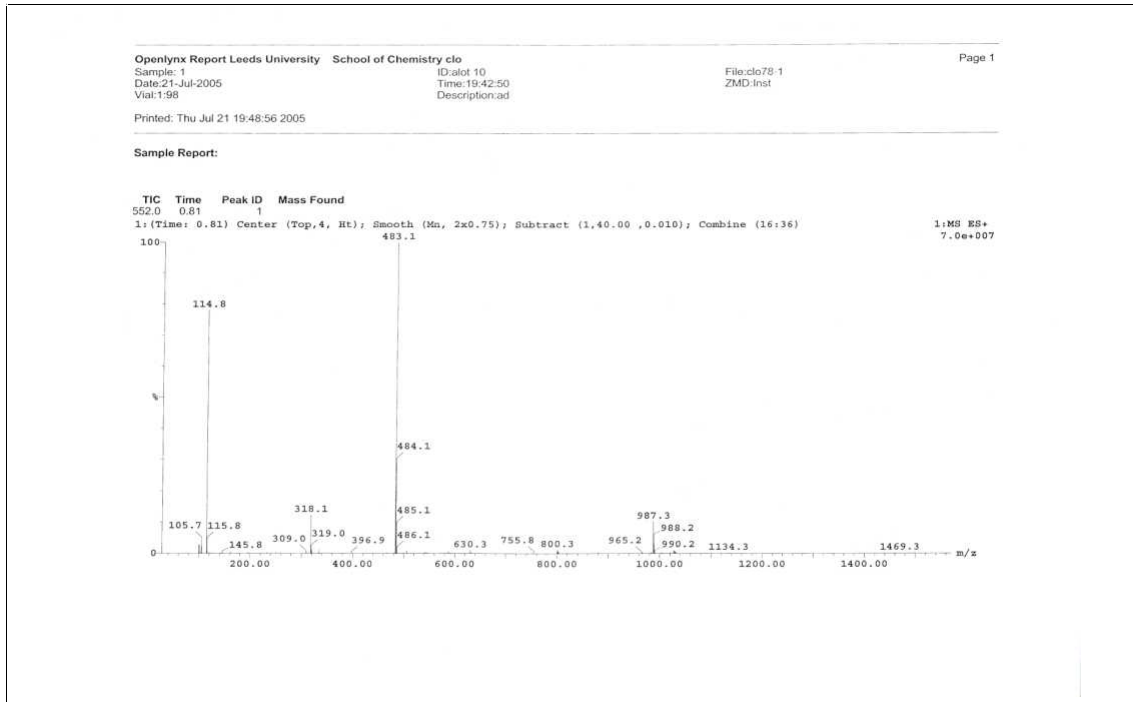


BK³ Bileşiğinin ²D-COSY spektrumu

EK-4'ün devamı

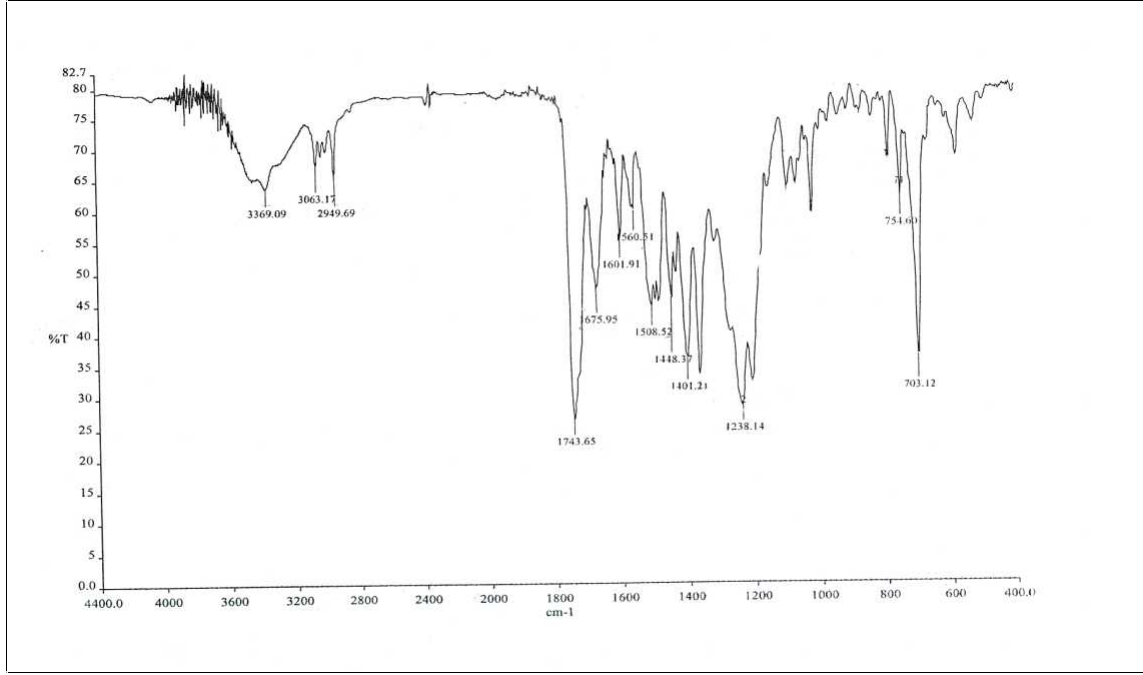


BK³ Bileşiğinin DEPT spektrumu



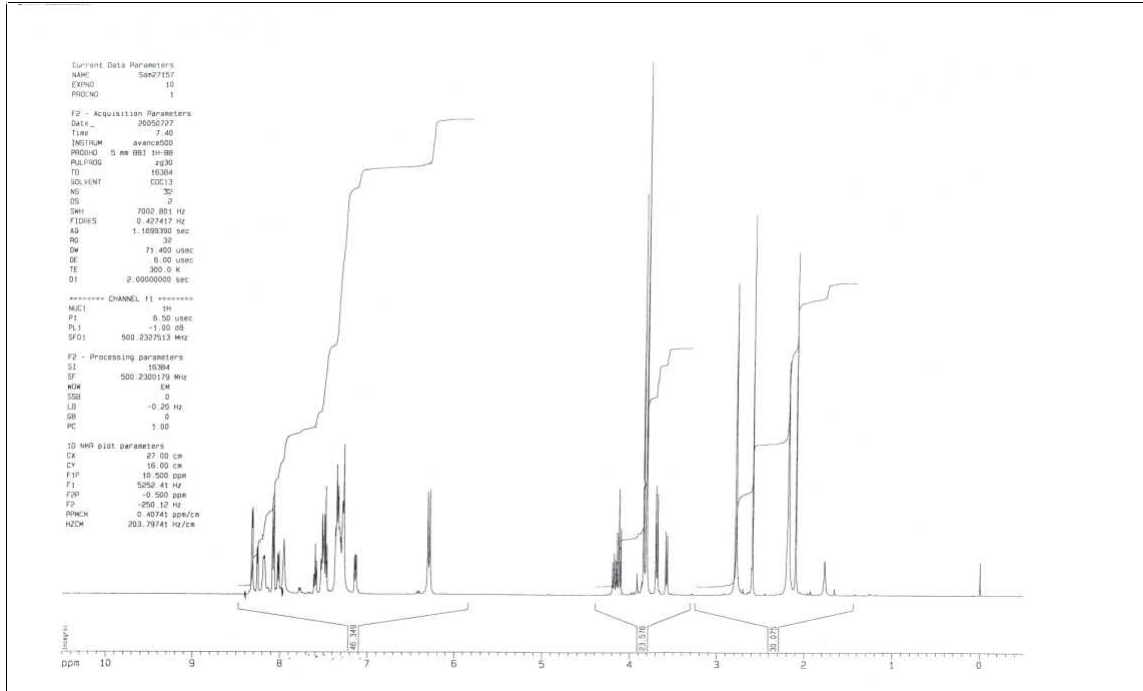
BK³ Bileşiğinin kütle spektrumu

EK-4'ün devamı



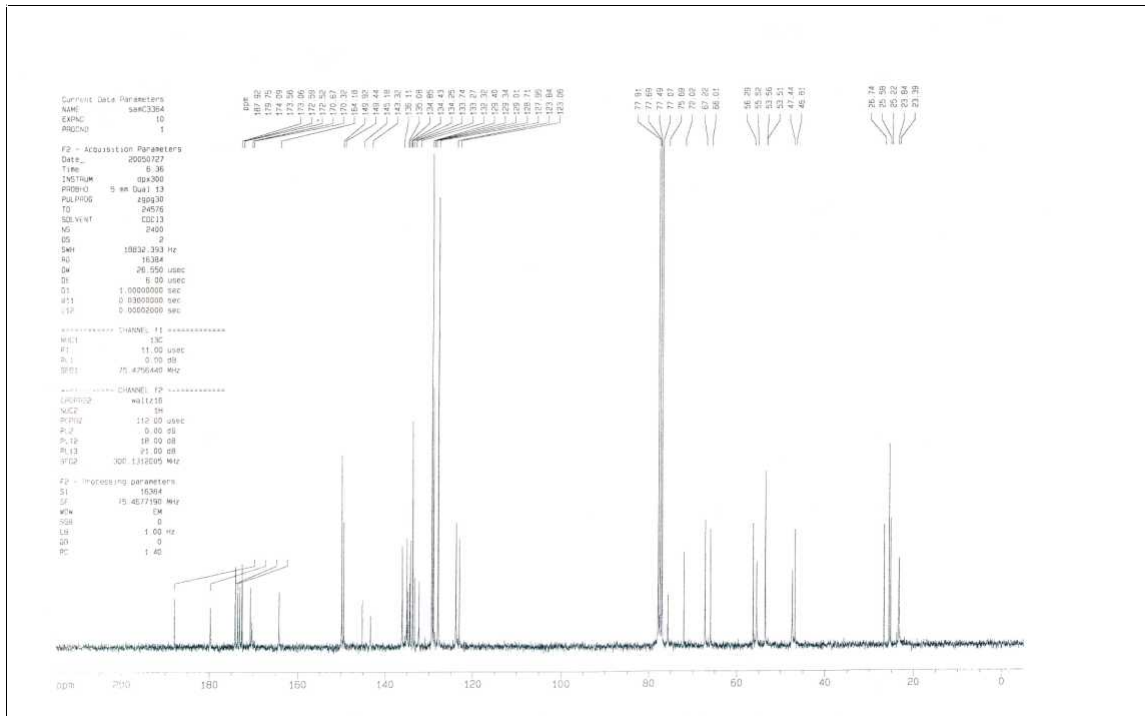
BK³ Bileşiğinin FT-IR spektrumu

EK-5 BK⁴ Bileşiğinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ²D-COSY, DEPT, FT-IR ve Kütle spektrumları

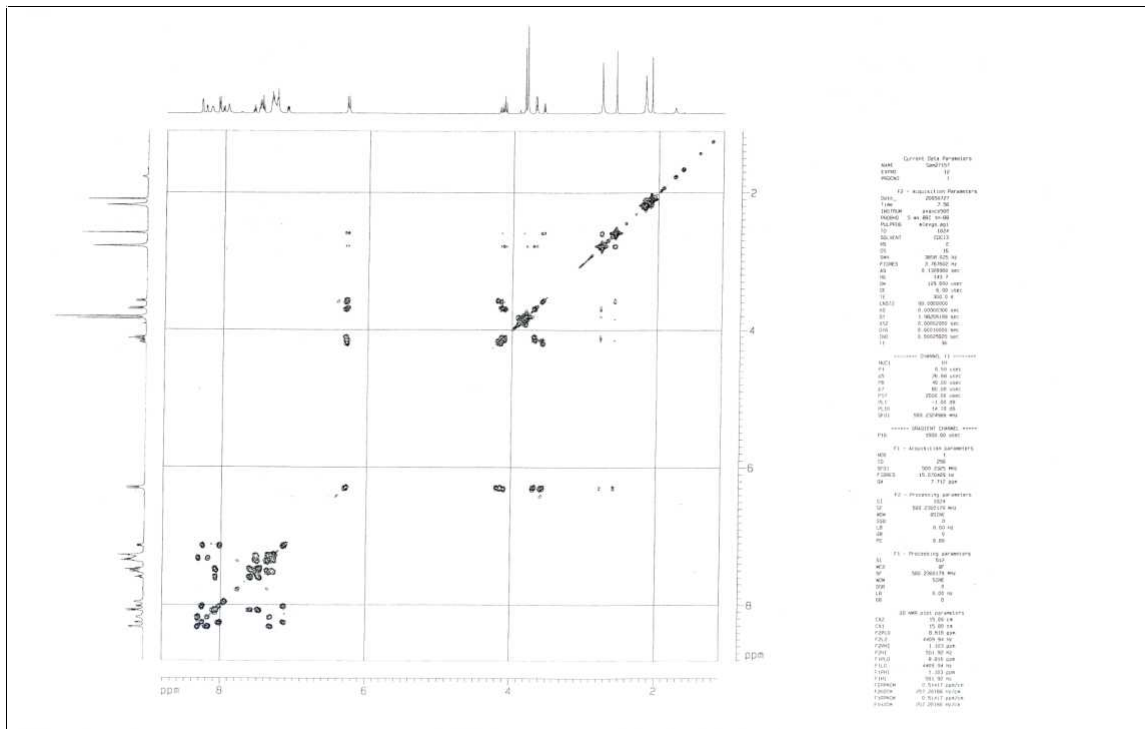


BK⁴ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

EK-5'in devamı

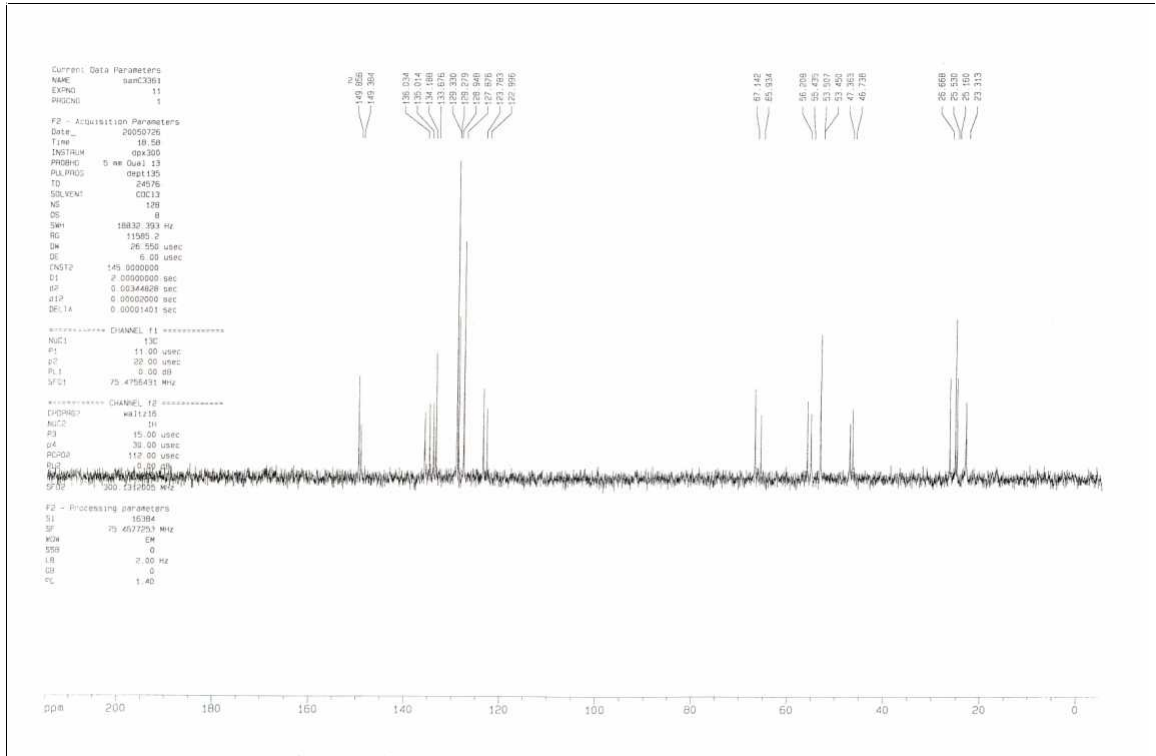


BK⁴ Bileşiminin ¹³C-NMR spektrumu

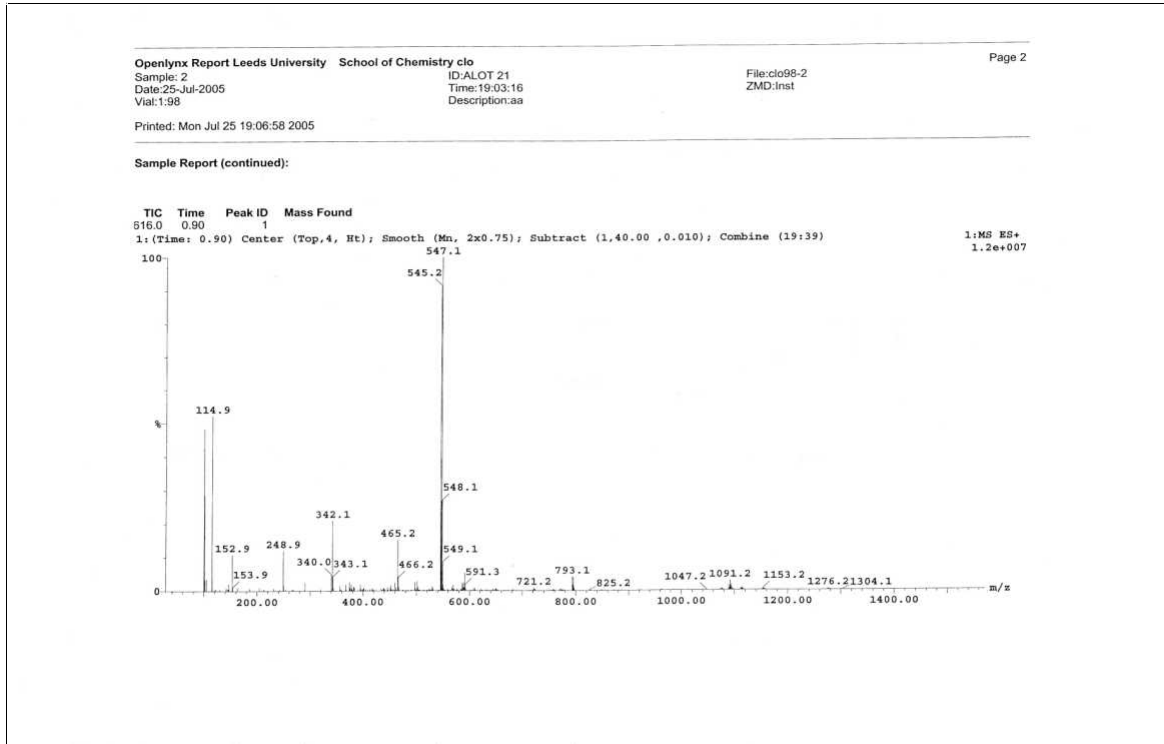


BK⁴ Bileşiminin ²D-COSY spektrumu

EK-5'in devamı

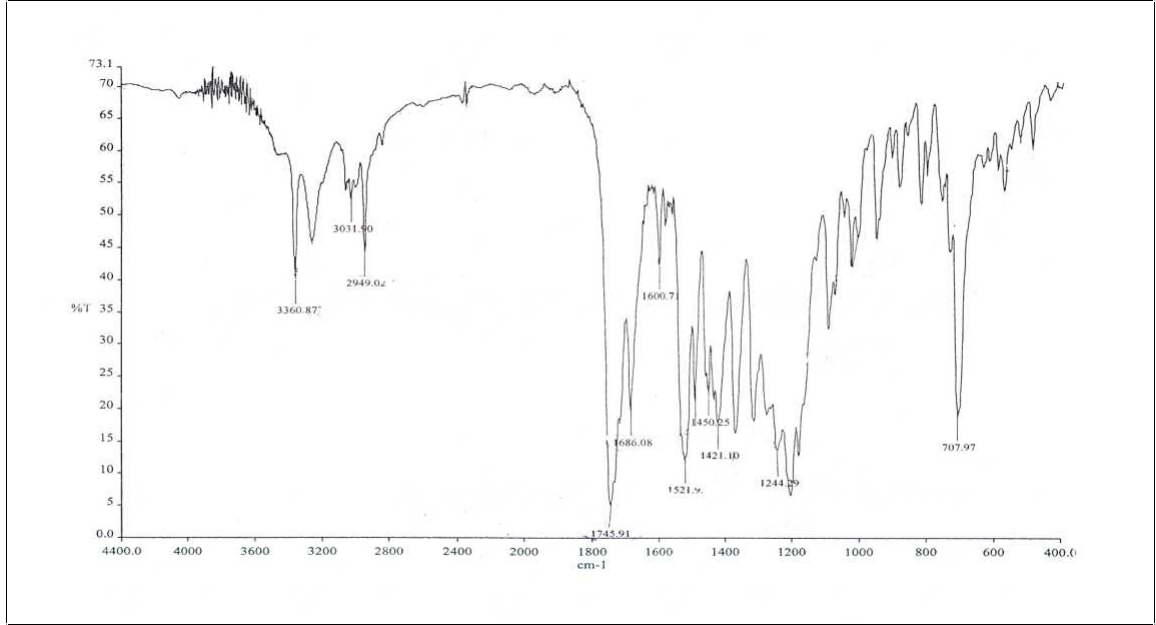


BK⁴ Bileşğinin DEPT spektrumu



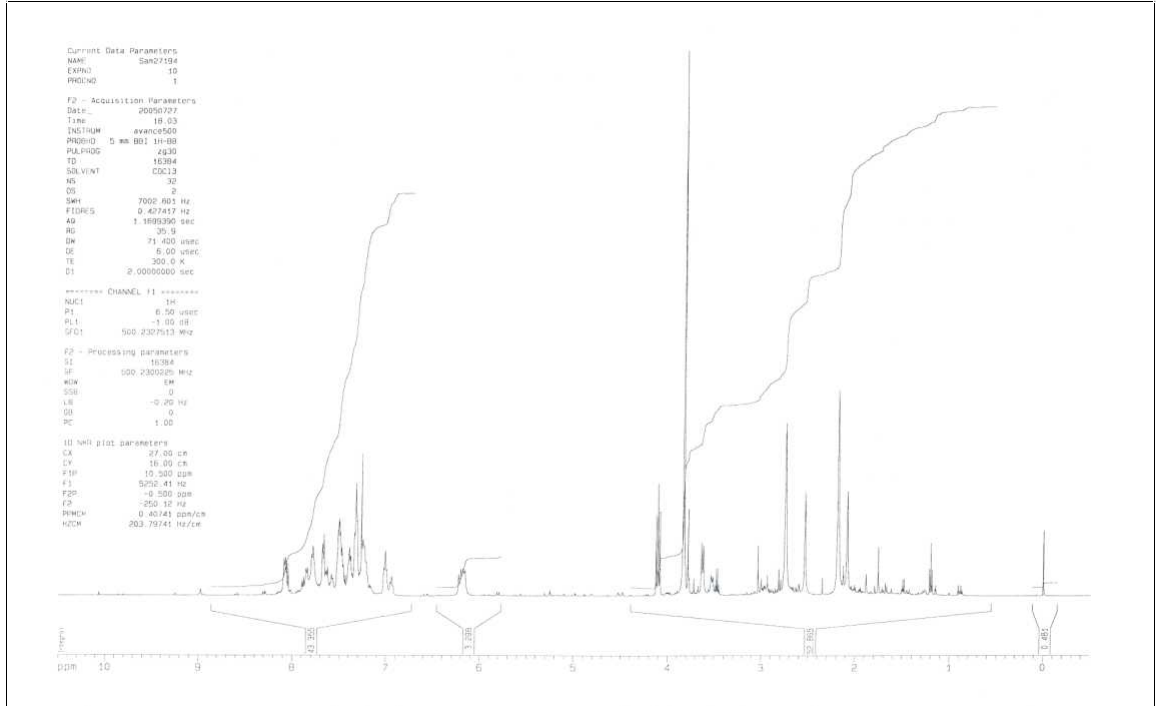
BK⁴ Bileşğinin kütle spektrumu

EK-5'in devamı



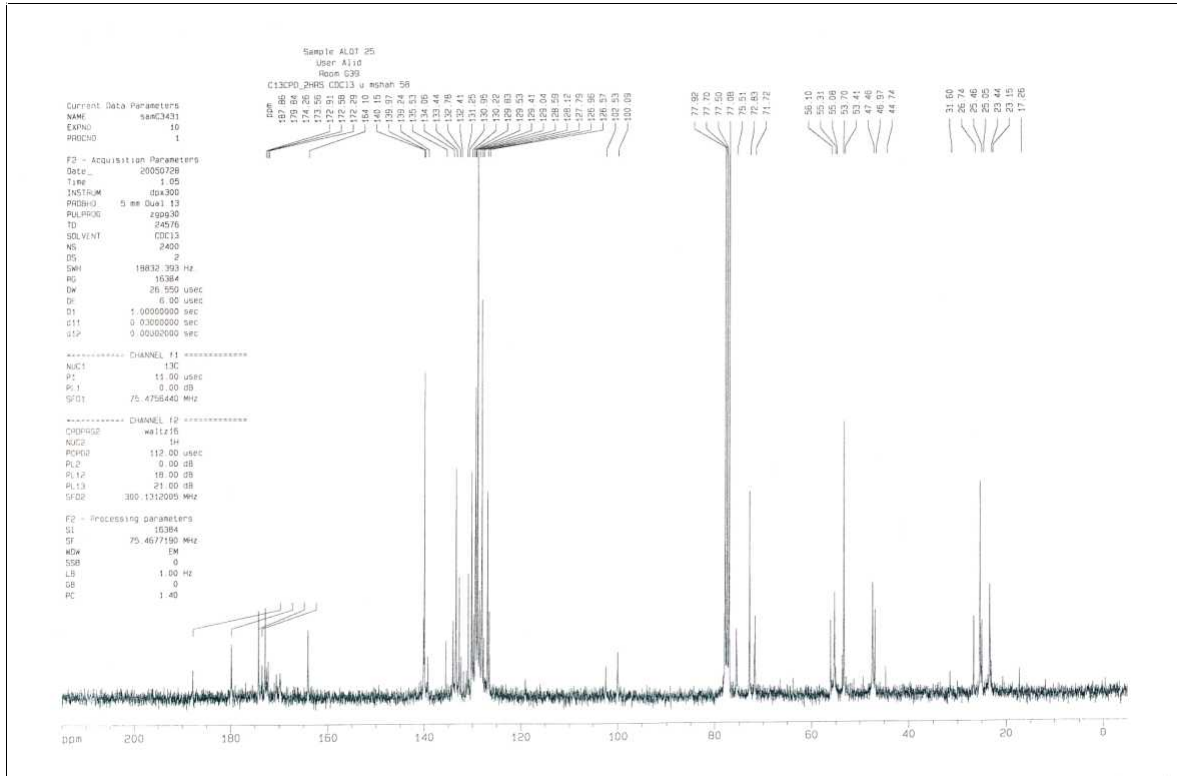
BK⁴ Bileşiminin FT-IR spektrumu

EK-6 BK⁵ Bileşiminin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT, FT-IR ve Kütle spektrumları

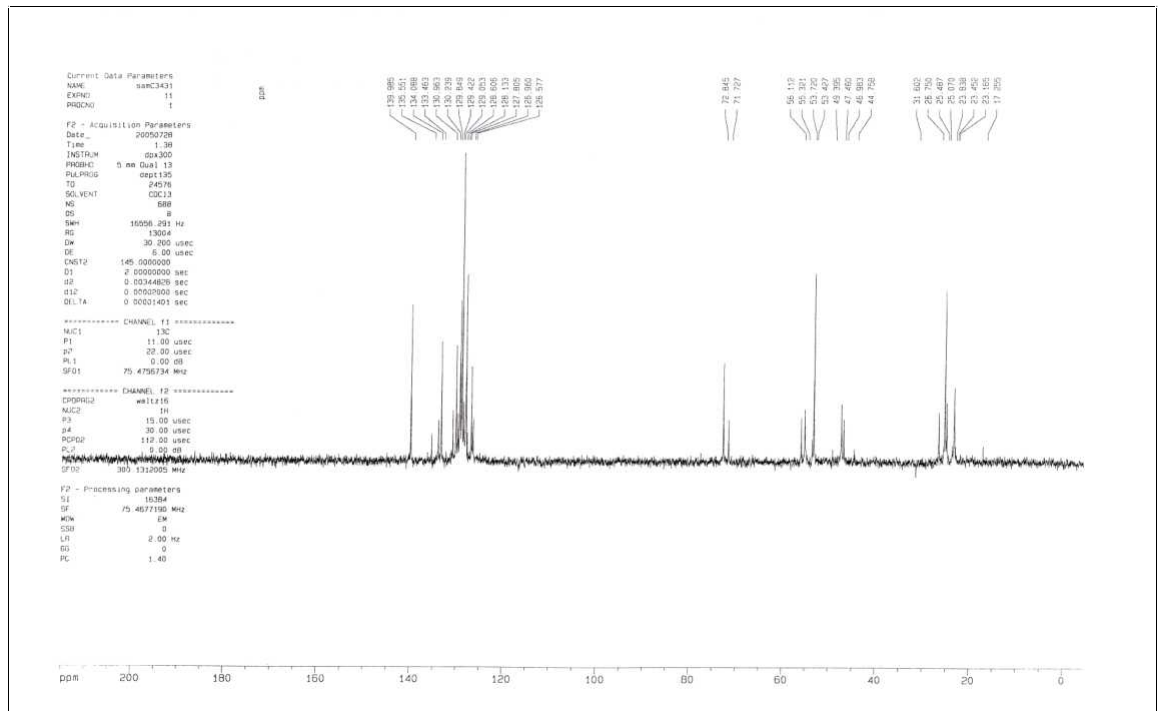


BK⁵ Bileşiminin ¹H-NMR spektrumu

EK-6'n devamı

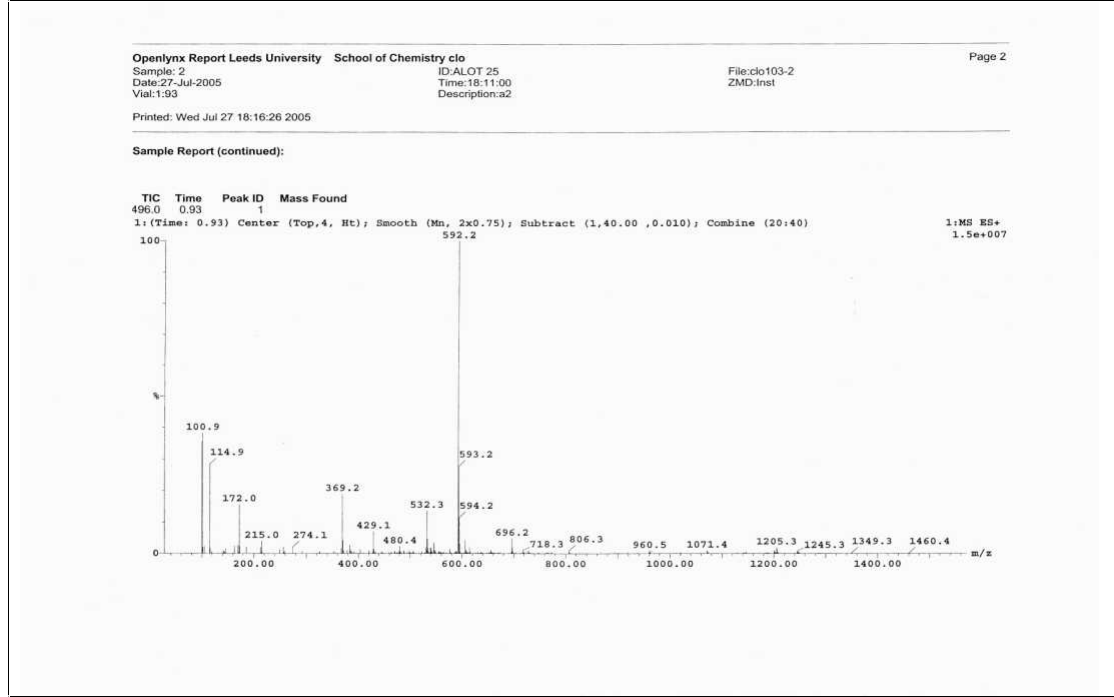


BK⁵ Bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

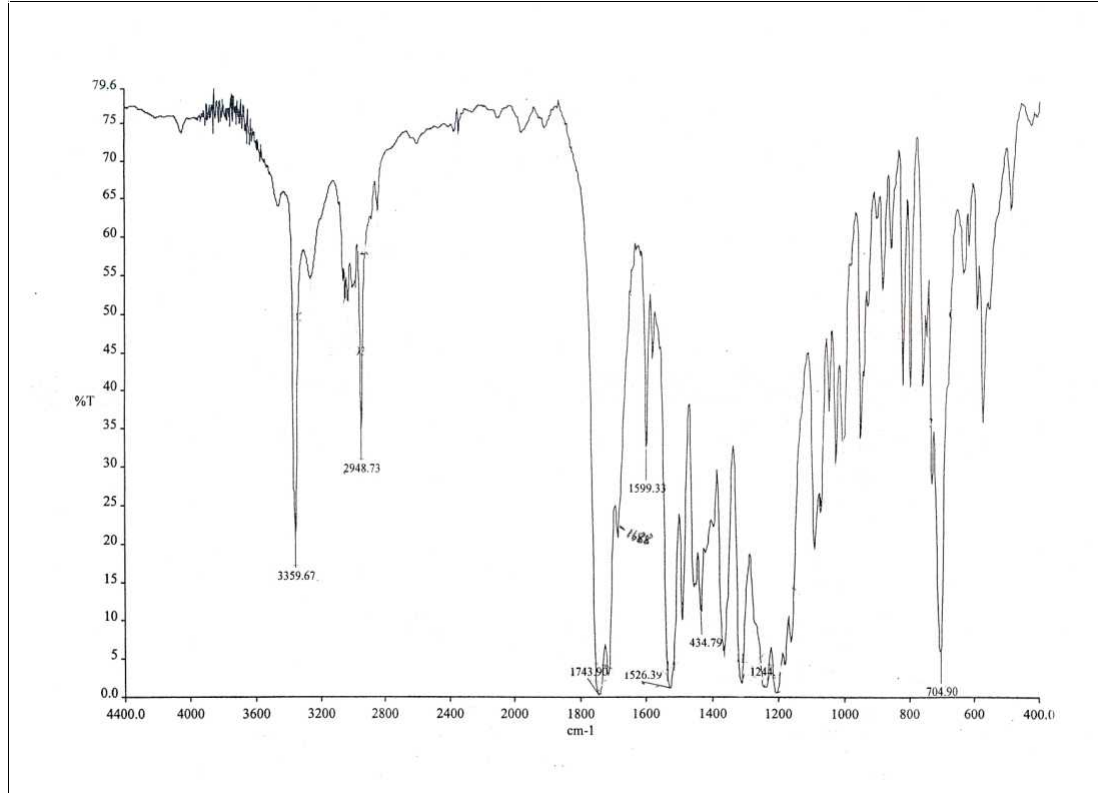


BK⁵ Bileşğinin DEPT spektrumu

EK-6'n devamı

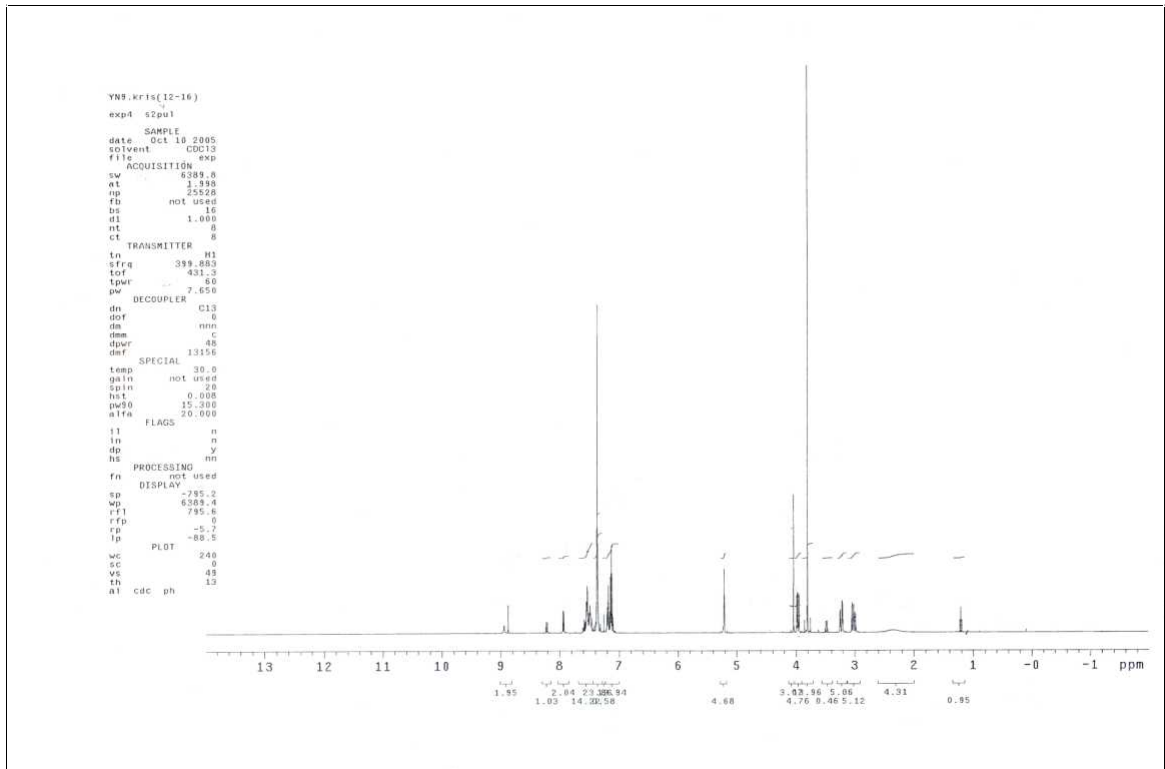


BK⁵ Bileşğinin kütle spektrumu

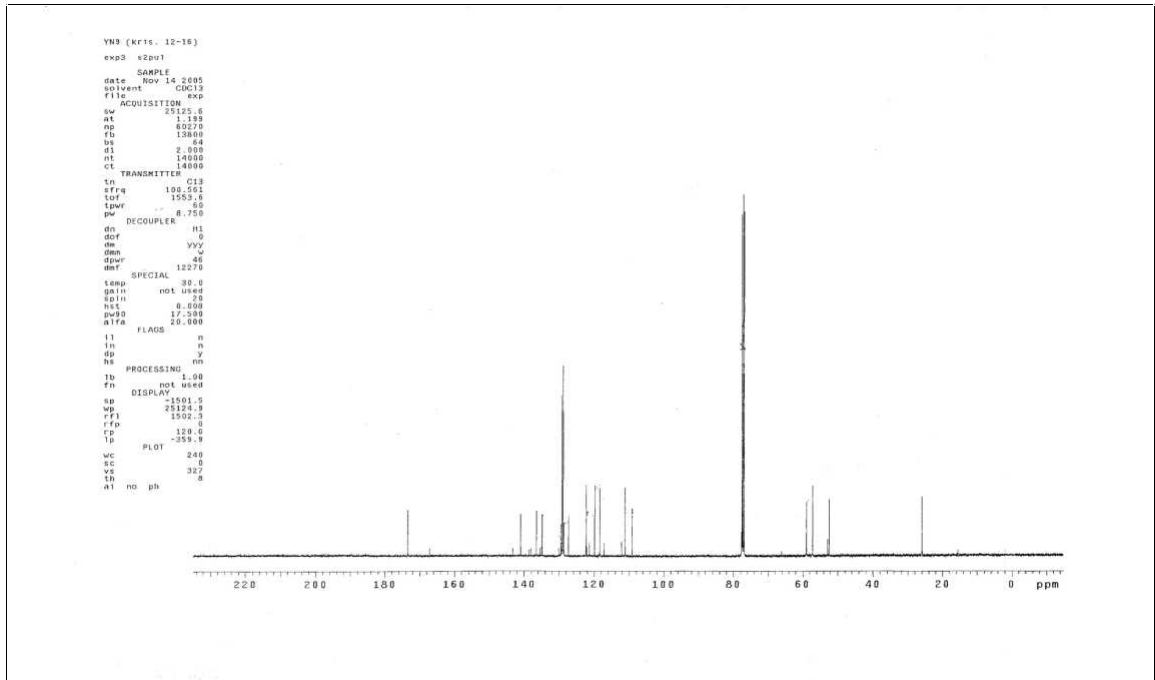


BK⁵ Bileşğinin FT-IR spektrumu

EK-7 İK¹ Bileşiğinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR ve Kütle spektrumları

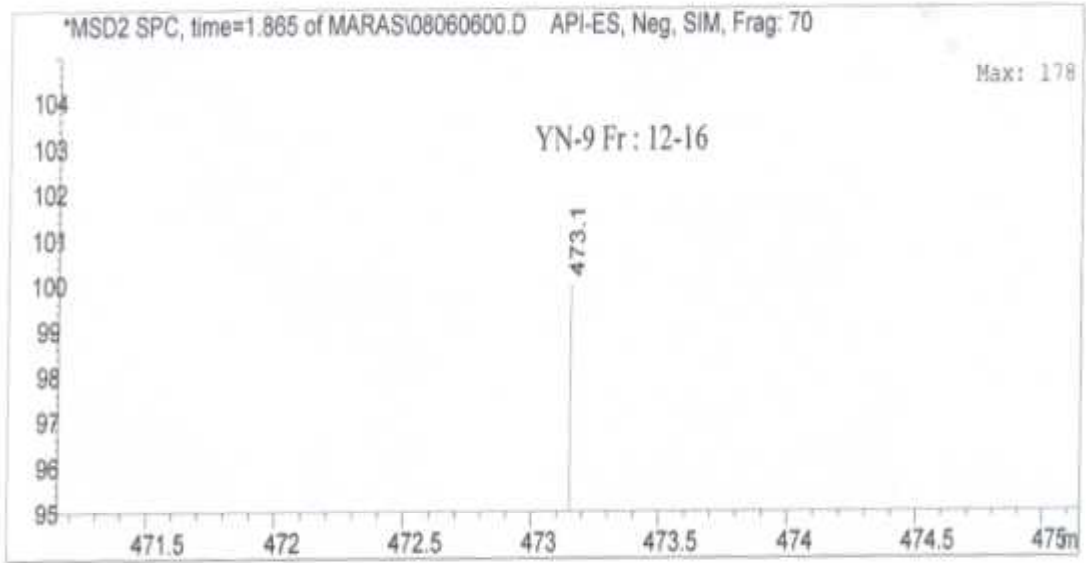


İK¹ Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

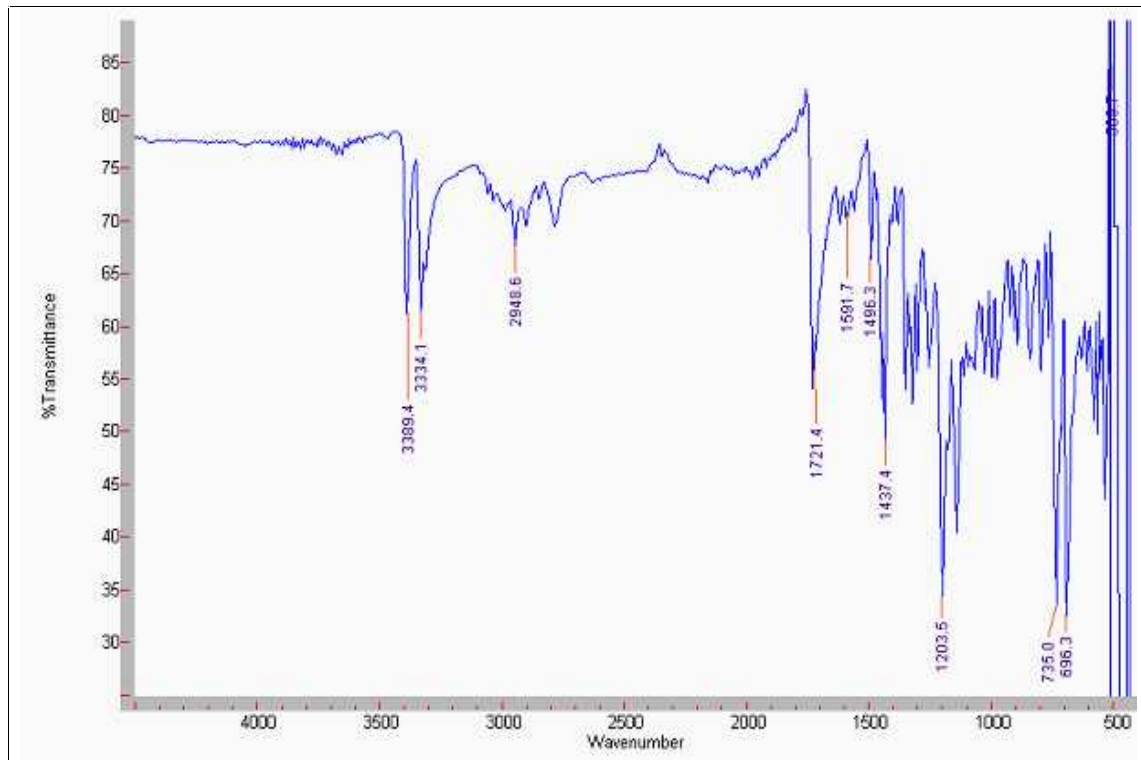


İK¹ Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

EK-7 'nin devamı

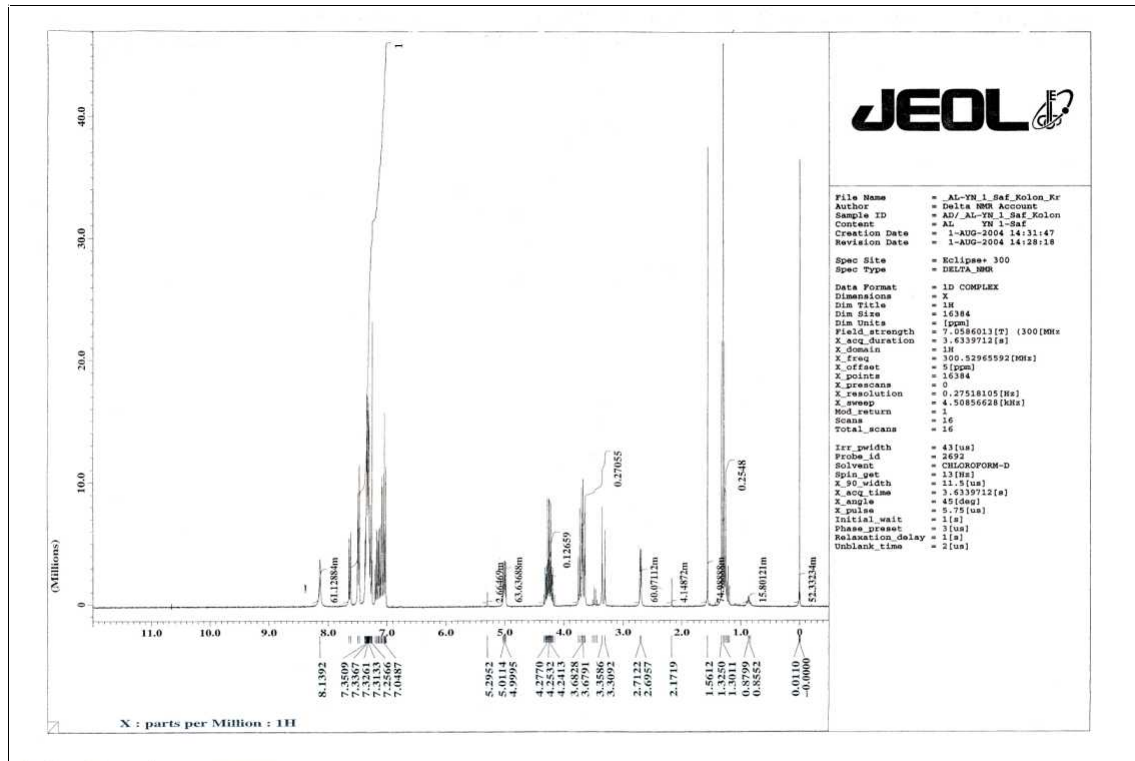


İK¹ Bileşiminin kütle spektrumu

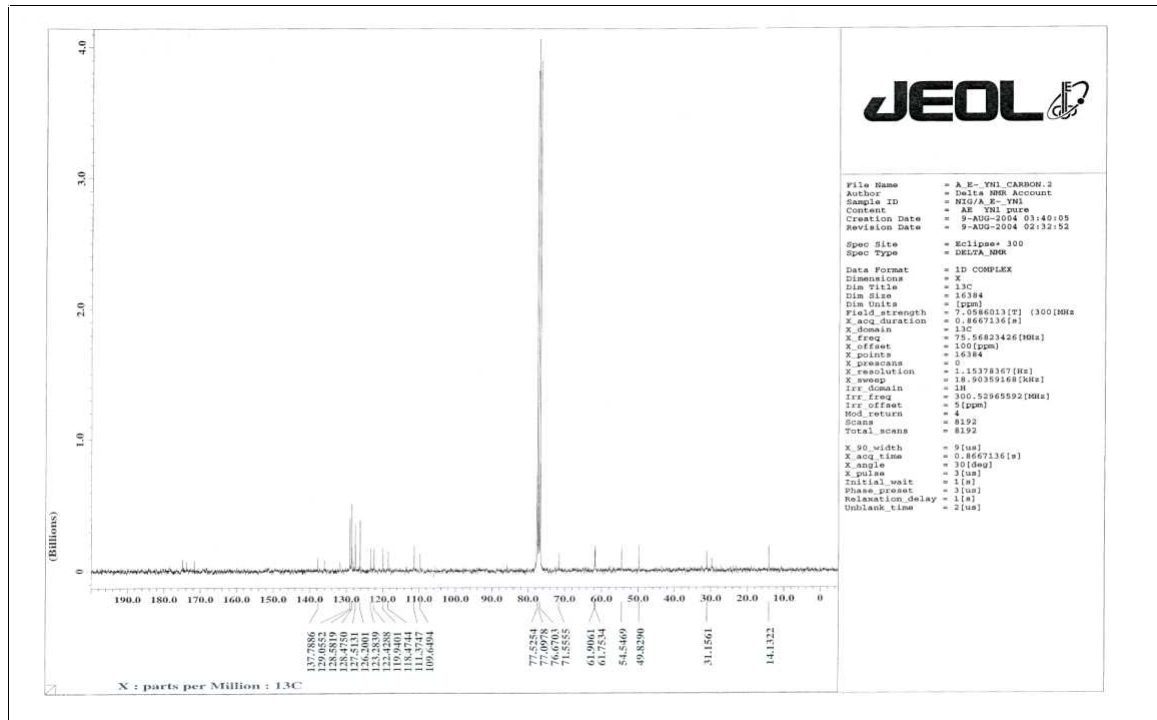


İK¹ Bileşiminin FT-IR spektrumu

EK-8 İK² Bileşiğinin ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ²D-COSY, DEPT, FT-IR ve Kütle spektrumları

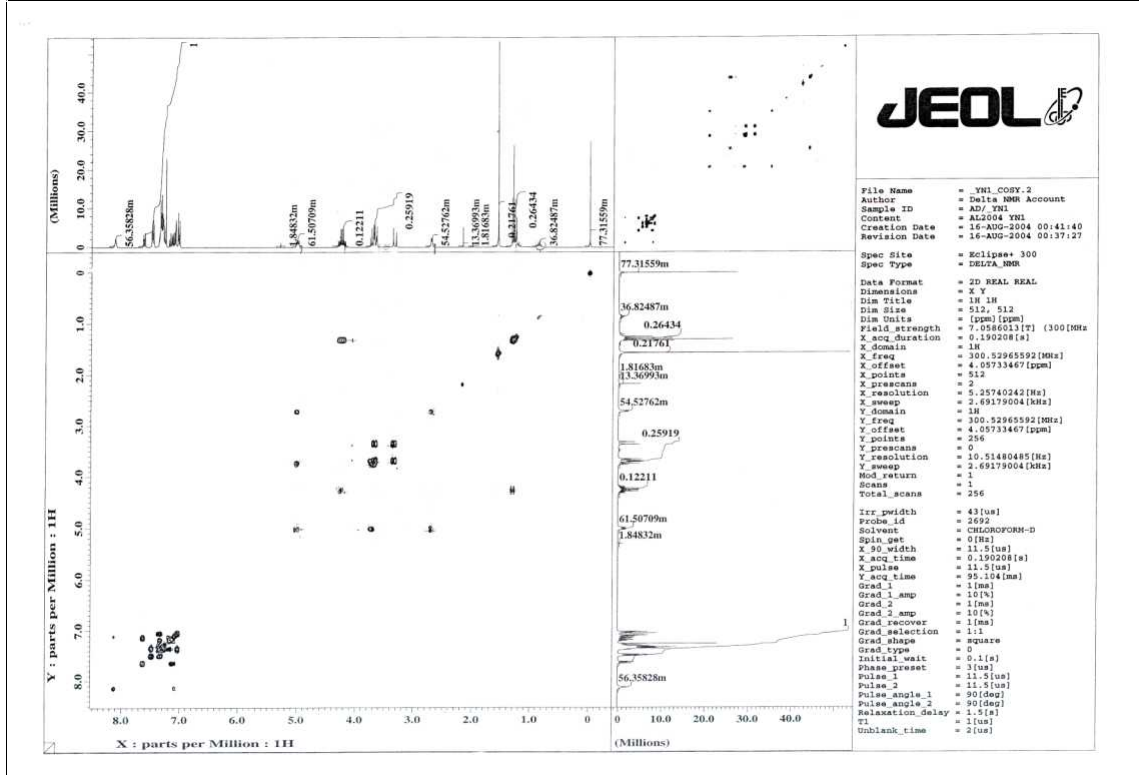


İK² Bileşiğinin ¹H-NMR (CDCl₃) spektrumu

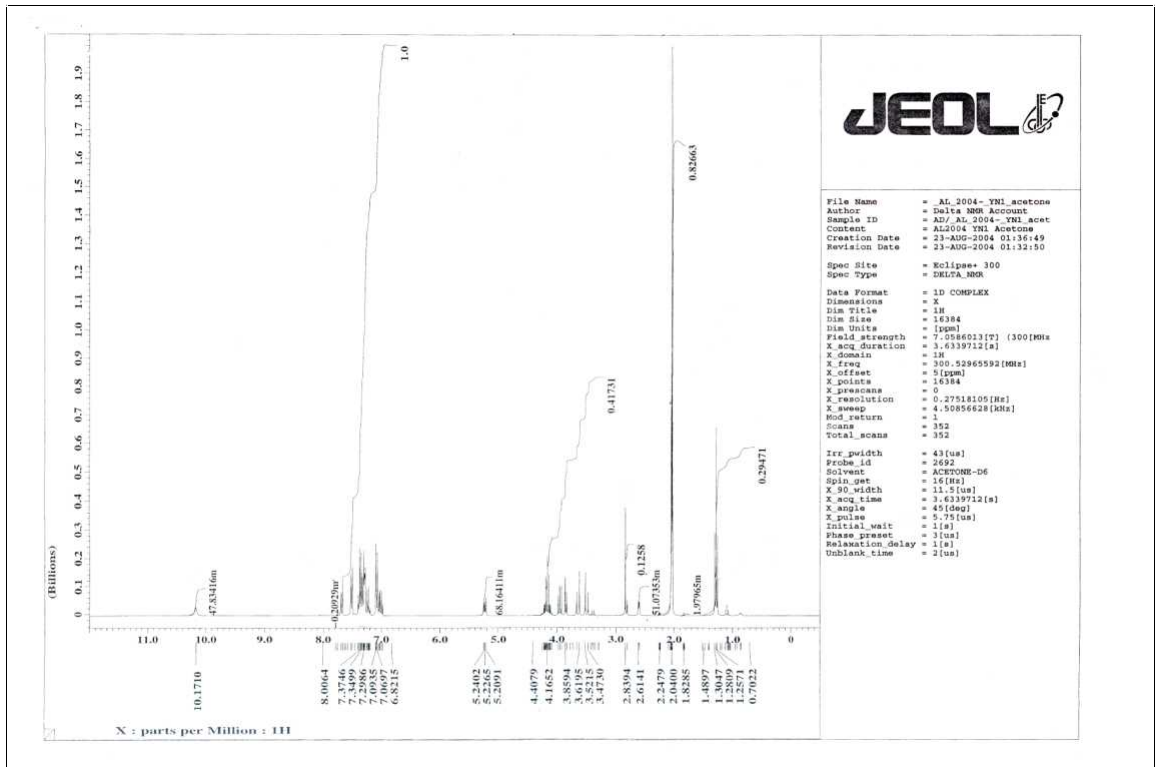


İK² Bileşiğinin ¹³C-NMR (CDCl₃) spektrumu

EK-8'in devamı

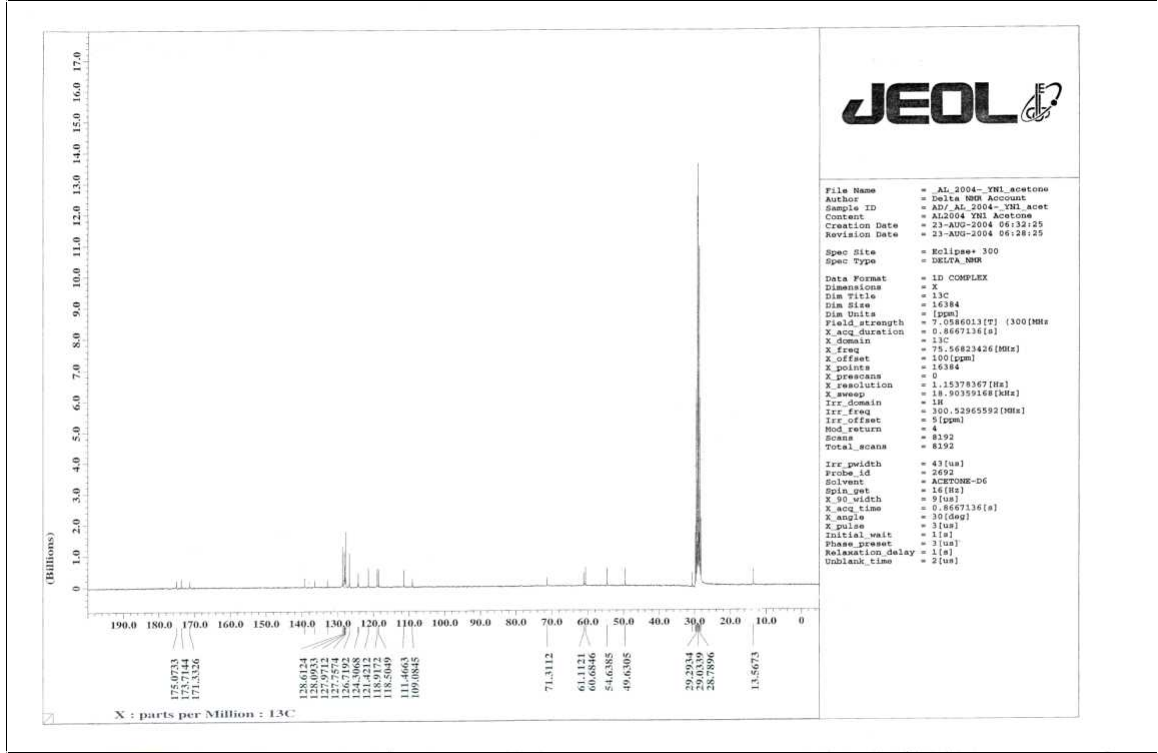


^{13}C Bileşiminin $^2\text{D-COSY}$ (CDCl_3) spektrumu

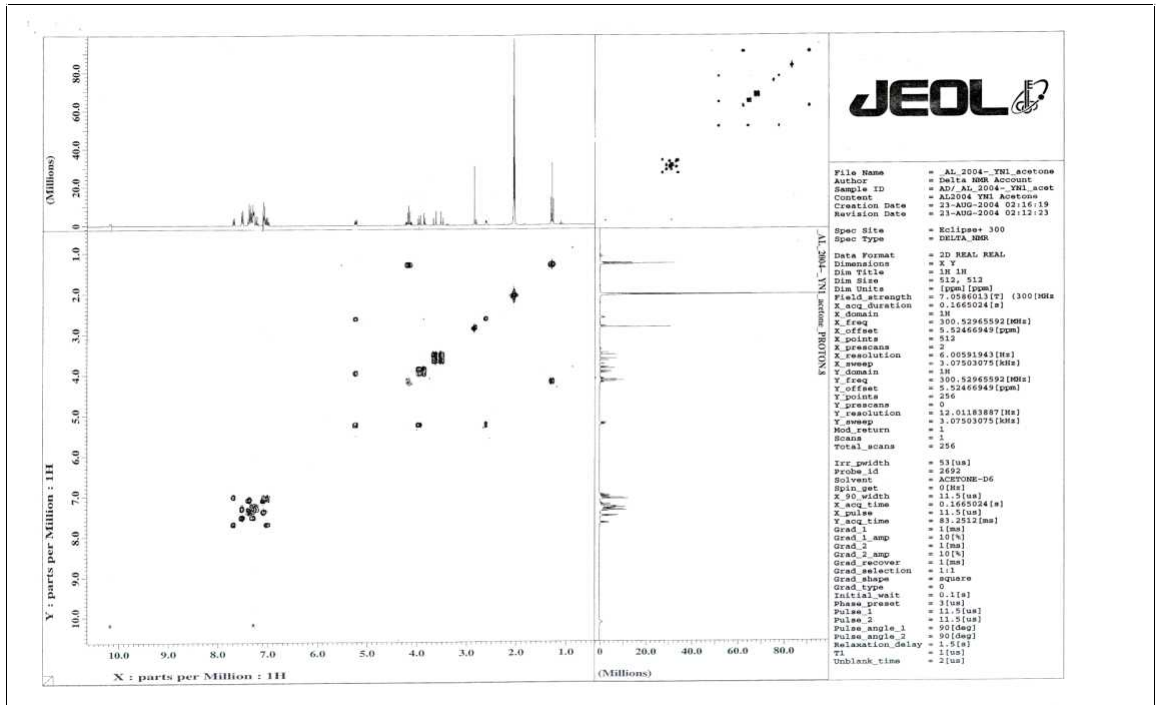


^{13}C Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ (aseton- d_6) spektrumu

EK-8'in devamı

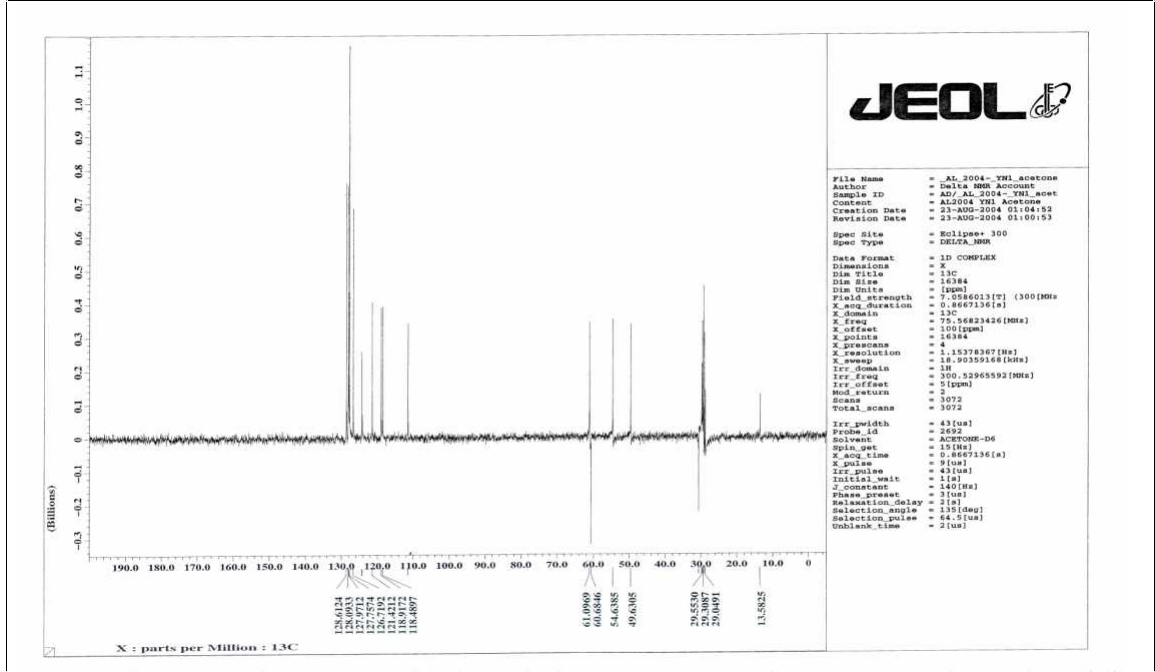


İK² Bileşiminin ¹³C-NMR (aseton-d₆) spektrumu

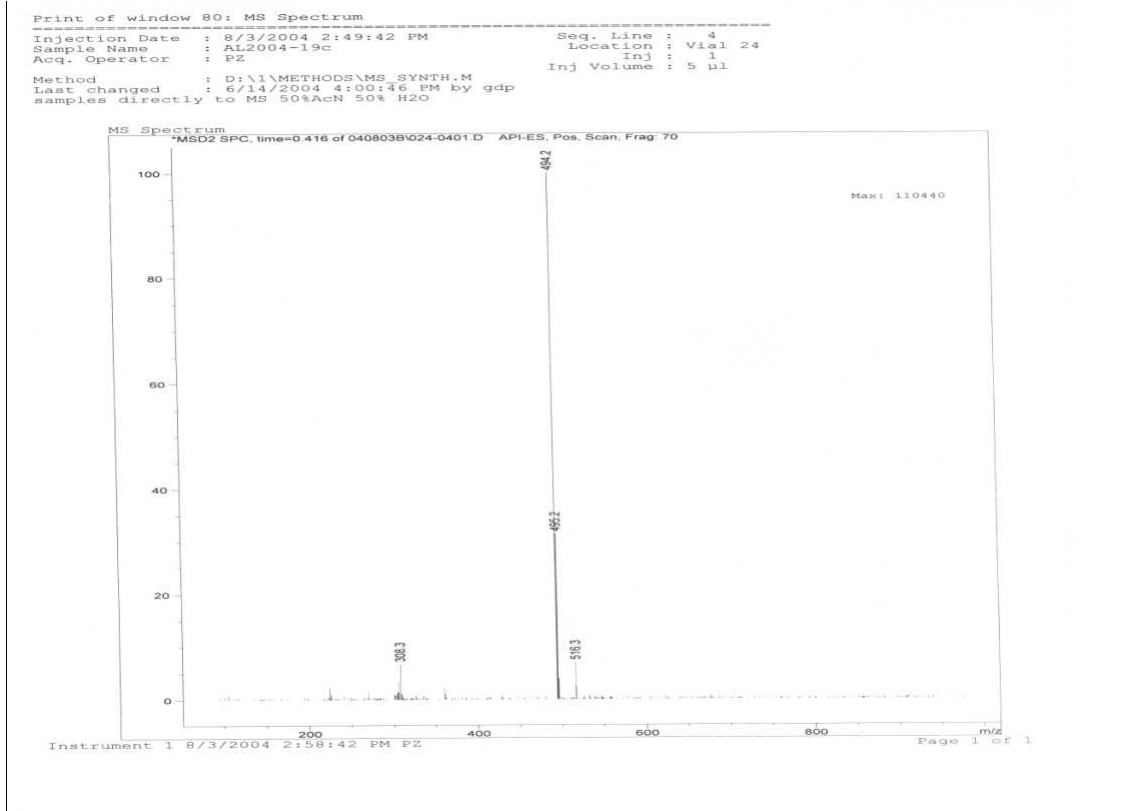


İK² Bileşiminin ²D-COSY (aseton-d₆) spektrumu

EK-8'in devamı

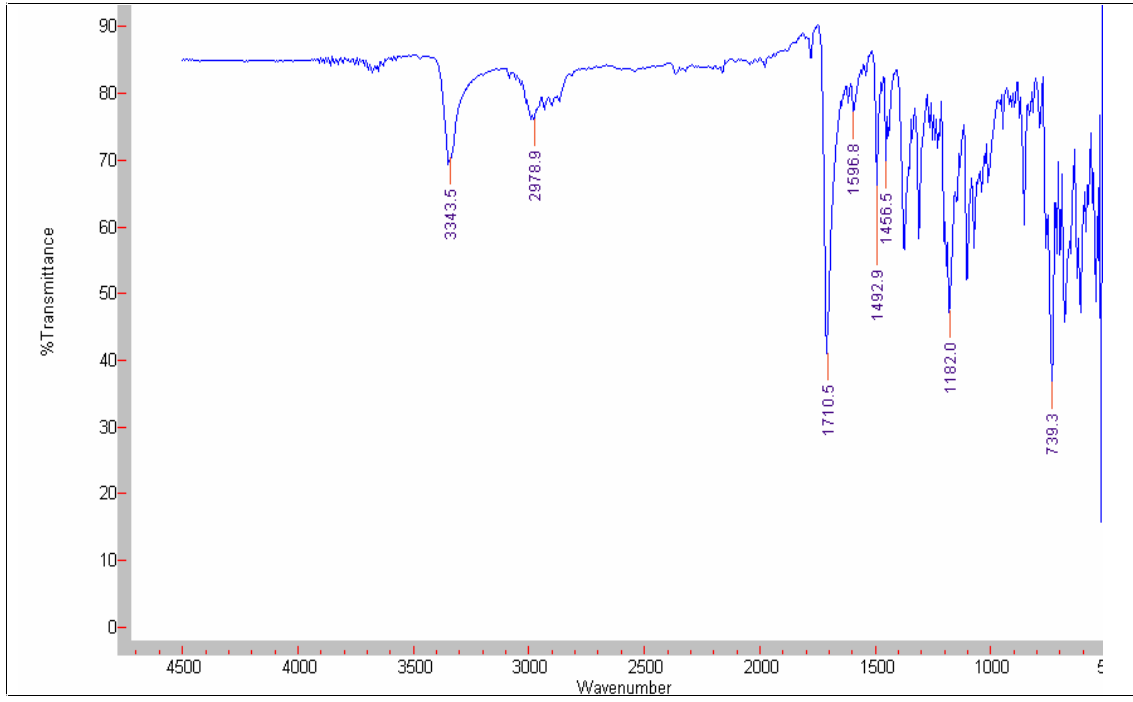


İK² Bileşiminin DEPT (aseton-d₆) spektrumu



İK² Bileşiminin kütle spektrumu

EK-8'in devamı



İK² Bileşiğinin FT-IR spektrumu

EK-9 Tıbbi Terimler

Analjezik ilaç: Ağrıya olan tolerans kapasitesini arttırmak suretiyle merkezi olarak rol oynayan ilaç.

Antiaritmik ilaç: Kalpteki çeşitli aritmilerin önlenmesi, ortadan kaldırılması veya kontrol altına alınması için kullanılan ilaç.

Antidepresan ilaç: Depresyon tedavisinde kullanılan ilaç.

Antiepileptik ilaç: Epilepsi tedavisinde kullanılan ilaç.

Antifungal ilaçlar: Dermatofitik, mükokütanöz veya sistemik mantar infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotik.

Antihelmintik ilaç: Nematodlar, sestodlar veya trematodlar gibi helmintiyazise neden olan mikroorganizmaları ya öldürerek ya da onu felç edip bulunduğu dokudan ayrılmasını sağlayarak hastalık etkenini dışarı atan ilaç.

Anti-HIV ilaç: İnsanların bağışıklık sisteminin çökmesine neden olan virüsün (HIV), yeni virüsler oluşturmasını durduran ilaç.

Antimikobakteriyal ilaç: Mikobakterilerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaç.

Antimikrobiyal ilaç: Mikroorganizmaları öldüren ya da onların çoğalmasını ve büyümesini önleyen ilaç.

Antipsikotik ilaç: Şizofreni, psikotik depresyon ve ilaç ile oluşan psikoz durumlarının tedavisinde kullanılan ilaç.

Antitrombotik ilaç: Arterlerin ve venlerin çeperlerinde ve içinden kan dolaşan yapay yüzeylerde trombosit aktivasyonu, adezyonu ve agregasyonunu önleyerek trombus oluşmasını ve gelişmesini inhibe eden ilaç.

Antitümör ilaç: Tümörü ortadan kaldıran ilaç.

Antiviral: Virüslerin neden olduğu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaç.

Kardiyovasküler: Kalp damar sistemindeki bozukluklar.

EK-10 BK¹ Bileşiminin X-Işını Kırınımı Verileri

Tablo1. *Kristal Veri ve Yapı Parametreleri*

Formül	C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₇ S
Formül Ağırlığı	534.57
Boyut	0.32 x 0.16 x 0.13 mm
Kristal Morfolojisi	Pale yellow prism
Sıcaklık	150(2) K
Dalga Boyu	0.71073 Å [Mo-K _α]
Kristal Sistemi	Orthorhombic
Uzay Grubu	<i>Pna2</i> ₁
Birim Hücre Parametreleri	$a = 18.27360(10) \text{ Å}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 21.74840(10) \text{ Å}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 26.3497(2) \text{ Å}$ $\gamma = 90^\circ$
Hacim	10471.94(11) Å ³
Z	16
Yoğunluk (Ölçülen)	1.356 Mg/m ³
Absorpsiyon Katsayısı	0.174 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	4480
Veri Toplama Aralığı	$2.23 \leq \theta \leq 26^\circ$
İndeks Aralığı	$-22 \leq h \leq 22, -26 \leq k \leq 26, -32 \leq l \leq 32$
Toplanan Yansımalar	83770
Bağımsız Yansımalar	20457 [<i>R</i> (int) = 0.0589]
Gözlenen Yansımalar	19308 [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]
Absorpsiyon Düzeltme	none
Tanı metodu	Full
Data / sınırlılıklar / parametreler	20457 / 1 / 1397
Uyum	1.033
Son <i>R</i> indisleri [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0462, <i>wR</i> ₂ = 0.1265
<i>R</i> indisleri (Tüm data)	<i>R</i> ₁ = 0.0496, <i>wR</i> ₂ = 0.1300
En Büyük Diff. Pik ve Boşluğu	1.217 and -0.337e.Å ⁻³
Absolute structure parameter	-0.01(4)

Tablo 2. *Interatomik Mesafeler (Å)*

S(11c)-C(11c)	1.668(2)	S(11a)-C(11a)	1.669(3)
S(11d)-C(11d)	1.667(3)	S(11b)-C(11b)	1.667(3)
O(52b)-C(51b)	1.334(4)	O(52b)-C(52b)	1.452(3)
O(42d)-C(41d)	1.326(3)	O(42d)-C(42d)	1.448(3)
O(51c)-C(51c)	1.200(3)	O(32c)-C(31c)	1.341(3)
O(32c)-C(32c)	1.457(3)	O(31c)-C(31c)	1.200(3)
O(51b)-C(51b)	1.201(3)	O(51a)-C(51a)	1.199(3)
O(52a)-C(51a)	1.334(3)	O(52a)-C(52a)	1.441(4)
N(1d)-C(11d)	1.361(3)	N(1d)-C(5d)	1.455(3)
N(1d)-C(2d)	1.491(3)	O(41a)-C(41a)	1.202(3)
O(52c)-C(51c)	1.319(3)	O(52c)-C(52c)	1.448(3)
O(32d)-C(31d)	1.264(4)	O(32d)-C(32d)	1.380(7)
O(12c)-C(12c)	1.204(3)	N(11c)-C(11c)	1.392(3)
N(11c)-C(12c)	1.394(3)	N(11c)-H(11c)	0.83(3)
O(41c)-C(41c)	1.202(3)	O(42a)-C(41a)	1.331(3)
O(42a)-C(42a)	1.451(3)	O(31b)-C(31b)	1.209(3)
N(1a)-C(11a)	1.357(3)	N(1a)-C(5a)	1.452(3)
N(1a)-C(2a)	1.487(3)	O(32b)-C(31b)	1.331(3)
O(32b)-C(32b)	1.455(3)	O(12a)-C(12a)	1.210(3)
O(41b)-C(41b)	1.204(4)	O(12d)-C(12d)	1.204(3)
O(42c)-C(41c)	1.344(3)	O(42c)-C(42c)	1.447(4)
O(51d)-C(51d)	1.207(3)	N(1c)-C(11c)	1.350(3)
N(1c)-C(5c)	1.467(3)	N(1c)-C(2c)	1.496(3)
O(32a)-C(31a)	1.341(4)	O(32a)-C(32a)	1.441(4)
C(21c)-C(22c)	1.364(4)	C(21c)-C(30c)	1.430(4)
C(21c)-C(2c)	1.521(3)	N(11d)-C(11d)	1.388(3)
N(11d)-C(12d)	1.398(3)	N(11d)-H(11d)	0.95(4)
N(11a)-C(11a)	1.384(3)	N(11a)-C(12a)	1.386(3)
N(11a)-H(11a)	0.72(3)	O(41d)-C(41d)	1.205(3)
N(11b)-C(11b)	1.392(3)	N(11b)-C(12b)	1.405(3)
N(11b)-H(11b)	0.95(4)	C(21a)-C(22a)	1.363(4)
C(21a)-C(30a)	1.436(4)	C(21a)-C(2a)	1.526(4)
O(52d)-C(51d)	1.324(3)	O(52d)-C(52d)	1.453(4)
O(12b)-C(12b)	1.201(4)	C(5c)-C(51c)	1.533(4)
C(5c)-C(4c)	1.541(4)	C(4d)-C(41d)	1.512(3)
C(4d)-C(3d)	1.525(3)	C(4d)-C(5d)	1.539(4)
N(1b)-C(11b)	1.355(3)	N(1b)-C(5b)	1.458(3)
N(1b)-C(2b)	1.499(3)	O(42b)-C(41b)	1.342(4)
O(42b)-C(42b)	1.442(4)	C(22c)-C(23c)	1.431(4)
C(51d)-C(5d)	1.523(4)	C(12a)-C(13a)	1.502(4)
C(13c)-C(18c)	1.387(4)	C(13c)-C(14c)	1.392(4)
C(13c)-C(12c)	1.498(4)	C(2d)-C(21d)	1.534(4)
C(2d)-C(3d)	1.572(4)	O(31d)-C(31d)	1.270(4)

Tablo 2'nin devamı

O(31a)-C(31a)	1.202(4)	C(30c)-C(29c)	1.370(4)
C(28c)-C(29c)	1.408(4)	C(28c)-C(23c)	1.418(4)
C(28c)-C(27c)	1.426(4)	C(4a)-C(41a)	1.516(3)
C(4a)-C(3a)	1.526(3)	C(4a)-C(5a)	1.546(4)
C(30a)-C(29a)	1.365(4)	C(3c)-C(31c)	1.513(3)
C(3c)-C(4c)	1.535(3)	C(3c)-C(2c)	1.552(3)
C(51a)-C(5a)	1.534(3)	C(51b)-C(5b)	1.527(4)
C(21d)-C(22d)	1.352(5)	C(21d)-C(30d)	1.431(5)
C(23c)-C(24c)	1.414(4)	C(17c)-C(16c)	1.386(5)
C(17c)-C(18c)	1.394(4)	C(2a)-C(3a)	1.567(3)
C(4c)-C(41c)	1.512(4)	C(22a)-C(23a)	1.440(4)
C(13a)-C(14a)	1.385(4)	C(13a)-C(18a)	1.390(4)
C(23b)-C(24b)	1.407(4)	C(23b)-C(28b)	1.408(4)
C(23b)-C(22b)	1.433(4)	C(5b)-C(4b)	1.541(4)
C(30d)-C(29d)	1.367(5)	C(28b)-C(29b)	1.409(5)
C(28b)-C(27b)	1.433(4)	C(3d)-C(31d)	1.514(4)
C(2b)-C(21b)	1.528(4)	C(2b)-C(3b)	1.547(4)
C(30b)-C(29b)	1.365(5)	C(30b)-C(21b)	1.423(4)
C(12d)-C(13d)	1.491(4)	C(3b)-C(31b)	1.514(4)
C(3b)-C(4b)	1.537(4)	C(26c)-C(27c)	1.366(5)
C(26c)-C(25c)	1.423(5)	C(41b)-C(4b)	1.511(4)
C(12b)-C(13b)	1.501(4)	C(13d)-C(18d)	1.396(4)
C(13d)-C(14d)	1.398(4)	C(21b)-C(22b)	1.366(4)
C(18a)-C(17a)	1.378(4)	C(3a)-C(31a)	1.512(4)
C(13b)-C(18b)	1.372(6)	C(13b)-C(14b)	1.396(5)
C(18d)-C(17d)	1.388(5)	C(14a)-C(15a)	1.386(4)
C(16c)-C(15c)	1.374(5)	C(16a)-C(15a)	1.378(5)
C(16a)-C(17a)	1.398(5)	C(29a)-C(28a)	1.399(5)
C(14d)-C(15d)	1.383(5)	C(15c)-C(14c)	1.395(4)
C(23a)-C(24a)	1.399(5)	C(23a)-C(28a)	1.402(5)
C(28a)-C(27a)	1.441(4)	C(24a)-C(25a)	1.389(5)
C(27a)-C(26a)	1.320(6)	C(26a)-C(25a)	1.422(7)
C(25c)-C(24c)	1.359(4)	C(26b)-C(27b)	1.360(5)
C(26b)-C(25b)	1.399(6)	C(16d)-C(17d)	1.379(5)
C(16d)-C(15d)	1.386(5)	C(23d)-C(24d)	1.390(6)
C(23d)-C(28d)	1.404(7)	C(23d)-C(22d)	1.511(6)
C(25b)-C(24b)	1.358(5)	C(28d)-C(29d)	1.328(7)
C(28d)-C(27d)	1.485(6)	C(24d)-C(25d)	1.453(8)
C(14b)-C(15b)	1.403(7)	C(25d)-C(26d)	1.459(10)
C(15b)-C(16b)	1.372(11)	C(26d)-C(27d)	1.250(11)
C(18b)-C(17b)	1.384(6)	C(16b)-C(17b)	1.378(11)

Tablo 3 İnteratomik Vektörler Arasındaki Açılar (°).

C(51b)-O(52b)-C(52b)	115.3(2)	C(41d)-O(42d)-C(42d)	116.0(2)
C(31c)-O(32c)-C(32c)	114.8(2)	C(51a)-O(52a)-C(52a)	115.4(2)
C(11d)-N(1d)-C(5d)	119.3(2)	C(11d)-N(1d)-C(2d)	125.6(2)
C(5d)-N(1d)-C(2d)	112.9(2)	C(51c)-O(52c)-C(52c)	115.5(2)
C(31d)-O(32d)-C(32d)	117.1(5)	C(11c)-N(11c)-C(12c)	127.6(2)
C(11c)-N(11c)-H(11c)	111.(2)	C(12c)-N(11c)-H(11c)	120.(2)
C(41a)-O(42a)-C(42a)	117.2(2)	C(11a)-N(1a)-C(5a)	119.1(2)
C(11a)-N(1a)-C(2a)	125.7(2)	C(5a)-N(1a)-C(2a)	113.05(19)
C(31b)-O(32b)-C(32b)	114.8(2)	C(41c)-O(42c)-C(42c)	115.2(2)
C(11c)-N(1c)-C(5c)	119.5(2)	C(11c)-N(1c)-C(2c)	125.1(2)
C(5c)-N(1c)-C(2c)	111.82(18)	C(31a)-O(32a)-C(32a)	114.6(3)
C(22c)-C(21c)-C(30c)	119.3(2)	C(22c)-C(21c)-C(2c)	118.8(2)
C(30c)-C(21c)-C(2c)	121.9(2)	C(11d)-N(11d)-C(12d)	128.6(2)
C(11d)-N(11d)-H(11d)	117.(2)	C(12d)-N(11d)-H(11d)	114.(2)
C(11a)-N(11a)-C(12a)	128.9(2)	C(11a)-N(11a)-H(11a)	117.(2)
C(12a)-N(11a)-H(11a)	113.(2)	C(11b)-N(11b)-C(12b)	127.9(2)
C(11b)-N(11b)-H(11b)	111.(2)	C(12b)-N(11b)-H(11b)	121.(2)
C(22a)-C(21a)-C(30a)	119.3(3)	C(22a)-C(21a)-C(2a)	119.1(3)
C(30a)-C(21a)-C(2a)	121.6(2)	C(51d)-O(52d)-C(52d)	115.8(2)
N(1c)-C(5c)-C(51c)	114.8(2)	N(1c)-C(5c)-C(4c)	103.02(19)
C(51c)-C(5c)-C(4c)	116.6(2)	C(41d)-C(4d)-C(3d)	115.9(2)
C(41d)-C(4d)-C(5d)	116.3(2)	C(3d)-C(4d)-C(5d)	106.0(2)
C(11b)-N(1b)-C(5b)	120.2(2)	C(11b)-N(1b)-C(2b)	125.1(2)
C(5b)-N(1b)-C(2b)	111.7(2)	C(41b)-O(42b)-C(42b)	115.7(3)
C(21c)-C(22c)-C(23c)	121.7(2)	O(51d)-C(51d)-O(52d)	124.9(3)
O(51d)-C(51d)-C(5d)	124.9(3)	O(52d)-C(51d)-C(5d)	110.0(2)
O(12a)-C(12a)-N(11a)	124.2(2)	O(12a)-C(12a)-C(13a)	121.6(2)
N(11a)-C(12a)-C(13a)	114.2(2)	C(18c)-C(13c)-C(14c)	119.7(3)
C(18c)-C(13c)-C(12c)	124.3(2)	C(14c)-C(13c)-C(12c)	116.0(3)
O(41d)-C(41d)-O(42d)	125.1(2)	O(41d)-C(41d)-C(4d)	125.2(2)
O(42d)-C(41d)-C(4d)	109.6(2)	N(1d)-C(2d)-C(21d)	113.5(2)
N(1d)-C(2d)-C(3d)	104.0(2)	C(21d)-C(2d)-C(3d)	114.6(2)
N(1d)-C(5d)-C(51d)	110.9(2)	N(1d)-C(5d)-C(4d)	102.4(2)
C(51d)-C(5d)-C(4d)	119.7(2)	C(29c)-C(30c)-C(21c)	120.1(2)
O(51c)-C(51c)-O(52c)	125.4(2)	O(51c)-C(51c)-C(5c)	121.7(2)
O(52c)-C(51c)-C(5c)	112.5(2)	C(29c)-C(28c)-C(23c)	119.3(3)
C(29c)-C(28c)-C(27c)	122.3(3)	C(23c)-C(28c)-C(27c)	118.4(3)
C(41a)-C(4a)-C(3a)	117.6(2)	C(41a)-C(4a)-C(5a)	114.9(2)
C(3a)-C(4a)-C(5a)	106.0(2)	C(29a)-C(30a)-C(21a)	119.9(3)
C(31c)-C(3c)-C(4c)	112.0(2)	C(31c)-C(3c)-C(2c)	113.2(2)
C(4c)-C(3c)-C(2c)	102.06(19)	O(51a)-C(51a)-O(52a)	124.7(3)
O(51a)-C(51a)-C(5a)	124.7(2)	O(52a)-C(51a)-C(5a)	110.5(2)
O(51b)-C(51b)-O(52b)	125.1(3)	O(51b)-C(51b)-C(5b)	122.0(3)

Tablo 3'ün devamı

O(52b)-C(51b)-C(5b)	112.9(2)	C(22d)-C(21d)-C(30d)	120.3(3)
C(22d)-C(21d)-C(2d)	119.2(4)	C(30d)-C(21d)-C(2d)	120.6(3)
C(24c)-C(23c)-C(28c)	119.9(3)	C(24c)-C(23c)-C(22c)	121.8(3)
C(28c)-C(23c)-C(22c)	118.2(2)	C(16c)-C(17c)-C(18c)	120.1(3)
N(1d)-C(11d)-N(11d)	113.1(2)	N(1d)-C(11d)-S(11d)	122.6(2)
N(11d)-C(11d)-S(11d)	124.3(2)	N(1a)-C(2a)-C(21a)	112.7(2)
N(1a)-C(2a)-C(3a)	104.40(19)	C(21a)-C(2a)-C(3a)	115.4(2)
C(41c)-C(4c)-C(3c)	116.3(2)	C(41c)-C(4c)-C(5c)	114.4(2)
C(3c)-C(4c)-C(5c)	104.69(19)	C(21a)-C(22a)-C(23a)	121.4(3)
C(13c)-C(18c)-C(17c)	119.5(3)	N(1c)-C(2c)-C(21c)	116.0(2)
N(1c)-C(2c)-C(3c)	104.12(18)	C(21c)-C(2c)-C(3c)	113.67(19)
C(14a)-C(13a)-C(18a)	120.0(3)	C(14a)-C(13a)-C(12a)	117.4(2)
C(18a)-C(13a)-C(12a)	122.6(2)	N(1a)-C(11a)-N(11a)	113.6(2)
N(1a)-C(11a)-S(11a)	122.21(18)	N(11a)-C(11a)-S(11a)	124.2(2)
C(24b)-C(23b)-C(28b)	121.1(3)	C(24b)-C(23b)-C(22b)	121.3(3)
C(28b)-C(23b)-C(22b)	117.6(3)	N(1b)-C(5b)-C(51b)	114.8(2)
N(1b)-C(5b)-C(4b)	102.3(2)	C(51b)-C(5b)-C(4b)	114.1(2)
C(29d)-C(30d)-C(21d)	121.5(4)	C(23b)-C(28b)-C(29b)	119.6(3)
C(23b)-C(28b)-C(27b)	117.2(3)	C(29b)-C(28b)-C(27b)	123.2(3)
C(31d)-C(3d)-C(4d)	113.5(2)	C(31d)-C(3d)-C(2d)	113.6(2)
C(4d)-C(3d)-C(2d)	102.1(2)	N(1b)-C(2b)-C(21b)	114.8(2)
N(1b)-C(2b)-C(3b)	104.9(2)	C(21b)-C(2b)-C(3b)	114.5(2)
C(29b)-C(30b)-C(21b)	120.5(3)	N(1c)-C(11c)-N(11c)	114.4(2)
N(1c)-C(11c)-S(11c)	122.11(19)	N(11c)-C(11c)-S(11c)	123.37(19)
O(12d)-C(12d)-N(11d)	124.1(3)	O(12d)-C(12d)-C(13d)	122.2(2)
N(11d)-C(12d)-C(13d)	113.7(2)	C(31b)-C(3b)-C(4b)	112.4(2)
C(31b)-C(3b)-C(2b)	114.0(2)	C(4b)-C(3b)-C(2b)	101.6(2)
C(27c)-C(26c)-C(25c)	120.2(3)	O(12c)-C(12c)-N(11c)	123.0(2)
O(12c)-C(12c)-C(13c)	121.5(2)	N(11c)-C(12c)-C(13c)	115.5(2)
O(41b)-C(41b)-O(42b)	124.3(3)	O(41b)-C(41b)-C(4b)	125.7(3)
O(42b)-C(41b)-C(4b)	110.0(2)	N(1b)-C(11b)-N(11b)	113.5(2)
N(1b)-C(11b)-S(11b)	122.9(2)	N(11b)-C(11b)-S(11b)	123.5(2)
O(41a)-C(41a)-O(42a)	125.3(2)	O(41a)-C(41a)-C(4a)	125.9(2)
O(42a)-C(41a)-C(4a)	108.8(2)	O(12b)-C(12b)-N(11b)	123.4(3)
O(12b)-C(12b)-C(13b)	123.0(3)	N(11b)-C(12b)-C(13b)	113.6(3)
C(18d)-C(13d)-C(14d)	119.3(3)	C(18d)-C(13d)-C(12d)	123.2(2)
C(14d)-C(13d)-C(12d)	117.4(3)	C(30c)-C(29c)-C(28c)	121.3(3)
C(22b)-C(21b)-C(30b)	118.5(3)	C(22b)-C(21b)-C(2b)	118.5(2)
C(30b)-C(21b)-C(2b)	122.9(2)	C(26c)-C(27c)-C(28c)	120.6(3)
C(17a)-C(18a)-C(13a)	120.0(3)	C(21b)-C(22b)-C(23b)	122.4(3)
O(31b)-C(31b)-O(32b)	124.1(2)	O(31b)-C(31b)-C(3b)	124.6(2)
O(32b)-C(31b)-C(3b)	111.3(2)	C(31a)-C(3a)-C(4a)	116.6(2)
C(31a)-C(3a)-C(2a)	113.4(2)	C(4a)-C(3a)-C(2a)	102.35(19)
C(18b)-C(13b)-C(14b)	119.7(4)	C(18b)-C(13b)-C(12b)	123.7(3)
C(14b)-C(13b)-C(12b)	116.5(4)	N(1a)-C(5a)-C(51a)	110.3(2)

Tablo 3'ün devamı

N(1a)-C(5a)-C(4a)	102.44(19)	C(51a)-C(5a)-C(4a)	118.8(2)
O(31c)-C(31c)-O(32c)	124.2(2)	O(31c)-C(31c)-C(3c)	124.2(2)
O(32c)-C(31c)-C(3c)	111.6(2)	C(17d)-C(18d)-C(13d)	119.9(3)
C(13a)-C(14a)-C(15a)	119.8(3)	C(15c)-C(16c)-C(17c)	120.9(3)
O(41c)-C(41c)-O(42c)	124.5(3)	O(41c)-C(41c)-C(4c)	125.2(3)
O(42c)-C(41c)-C(4c)	110.2(2)	C(30b)-C(29b)-C(28b)	121.3(3)
O(32d)-C(31d)-O(31d)	125.3(3)	O(32d)-C(31d)-C(3d)	117.8(3)
O(31d)-C(31d)-C(3d)	116.8(3)	C(15a)-C(16a)-C(17a)	119.6(3)
C(41b)-C(4b)-C(3b)	116.5(2)	C(41b)-C(4b)-C(5b)	115.3(2)
C(3b)-C(4b)-C(5b)	105.0(2)	C(30a)-C(29a)-C(28a)	121.2(3)
C(15d)-C(14d)-C(13d)	120.3(3)	C(16c)-C(15c)-C(14c)	119.1(3)
O(31a)-C(31a)-O(32a)	124.7(3)	O(31a)-C(31a)-C(3a)	123.7(3)
O(32a)-C(31a)-C(3a)	111.6(3)	C(24a)-C(23a)-C(28a)	120.3(3)
C(24a)-C(23a)-C(22a)	121.9(3)	C(28a)-C(23a)-C(22a)	117.9(3)
C(16a)-C(15a)-C(14a)	120.5(3)	C(29a)-C(28a)-C(23a)	120.4(3)
C(29a)-C(28a)-C(27a)	121.3(3)	C(23a)-C(28a)-C(27a)	118.3(3)
C(13c)-C(14c)-C(15c)	120.6(3)	C(18a)-C(17a)-C(16a)	120.1(3)
C(25a)-C(24a)-C(23a)	119.3(4)	C(26a)-C(27a)-C(28a)	121.5(4)
C(27a)-C(26a)-C(25a)	120.1(3)	C(24c)-C(25c)-C(26c)	120.6(3)
C(27b)-C(26b)-C(25b)	120.7(3)	C(17d)-C(16d)-C(15d)	120.4(3)
C(24d)-C(23d)-C(28d)	125.9(5)	C(24d)-C(23d)-C(22d)	117.0(5)
C(28d)-C(23d)-C(22d)	117.0(4)	C(21d)-C(22d)-C(23d)	117.9(4)
C(24a)-C(25a)-C(26a)	120.6(4)	C(25c)-C(24c)-C(23c)	120.3(3)
C(14d)-C(15d)-C(16d)	119.9(3)	C(26b)-C(27b)-C(28b)	120.6(3)
C(24b)-C(25b)-C(26b)	120.9(3)	C(16d)-C(17d)-C(18d)	120.2(3)
C(25b)-C(24b)-C(23b)	119.5(3)	C(29d)-C(28d)-C(23d)	123.2(4)
C(29d)-C(28d)-C(27d)	120.2(5)	C(23d)-C(28d)-C(27d)	116.7(5)
C(28d)-C(29d)-C(30d)	120.1(5)	C(23d)-C(24d)-C(25d)	112.4(6)
C(13b)-C(14b)-C(15b)	118.1(6)	C(24d)-C(25d)-C(26d)	122.6(5)
C(16b)-C(15b)-C(14b)	121.0(5)	C(27d)-C(26d)-C(25d)	121.0(5)
C(26d)-C(27d)-C(28d)	121.3(8)	C(13b)-C(18b)-C(17b)	122.1(5)
C(15b)-C(16b)-C(17b)	120.8(5)	C(16b)-C(17b)-C(18b)	118.4(7)

Tablo 4. Hidrojen atomu koordinatları ($x 10^3$) ve izotropik çıkarılma parametreleri ($\text{\AA}^2 x 10^2$)

	x	y	z	U_{eq}
H(11c)	-101.2(19)	11.4(15)	247.8(12)	38.(8)
H(11d)	-77.(2)	-73.1(18)	482.5(15)	57.(10)
H(11a)	278.5(15)	63.7(13)	685.2(11)	19.(7)

Tablo 4'ün devamı

H(11b)	110.(2)	16.4(18)	430.6(15)	61.(11)
H(5c)	-263.5	142.2	225.2	36.
H(4d)	-234.4	37.9	389.8	37.
H(22c)	2.5	51.	143.1	39.
H(2d)	-142.7	-57.6	413.6	41.
H(5d)	-225.6	72.9	467.5	38.
H(30c)	-40.1	112.8	285.3	41.
H(4a)	432.6	-39.6	786.	38.
H(30a)	442.4	102.5	645.1	49.
H(3c)	-97.6	165.8	131.7	36.
H(17c)	84.1	-108.8	278.	58.
H(2a)	344.2	57.9	758.9	38.
H(4c)	-218.7	160.2	149.3	38.
H(22a)	330.8	165.6	767.8	49.
H(18c)	-11.7	-37.7	269.2	48.
H(2c)	-120.	72.3	164.7	34.
H(5b)	-59.	146.6	439.6	41.
H(30d)	-236.8	-107.2	526.4	71.
H(3d)	-246.3	-60.	367.7	41.
H(2b)	82.3	74.4	507.6	39.
H(30b)	167.9	124.6	390.3	54.
H(3b)	96.9	166.5	543.2	42.
H(26c)	282.7	6.2	232.	59.
H(52g)	-173.4	179.1	389.1	59.
H(52h)	-234.4	222.2	363.9	59.
H(52i)	-149.9	241.3	360.9	59.
H(29c)	75.1	82.8	311.5	45.
H(27c)	200.4	42.9	291.2	53.
H(18a)	254.7	157.2	647.	50.
H(22b)	202.9	51.2	529.2	45.
H(3a)	444.1	57.3	806.5	41.
H(5a)	423.5	-76.3	708.3	36.
H(18d)	-52.1	-157.5	527.2	59.
H(32d)	260.9	305.	531.5	62.
H(32e)	197.6	326.	493.3	62.
H(32f)	259.9	279.6	474.5	62.
H(14a)	70.5	54.4	636.5	48.
H(16c)	58.6	-213.2	286.6	65.
H(52d)	99.2	201.	295.9	60.
H(52e)	107.	254.2	337.5	60.
H(52f)	30.7	244.1	308.9	60.
H(29b)	282.9	94.3	364.7	62.
H(42j)	-414.5	172.5	403.3	59.
H(42k)	-454.	107.7	412.	59.

Tablo 4'ün devamı

H(42l)	-429.5	128.	356.1	59.
H(32g)	66.4	302.4	157.6	60.
H(32h)	63.3	270.5	212.3	60.
H(32i)	1.7	319.1	196.2	60.
H(16a)	55.6	239.2	649.7	63.
H(4b)	-21.2	159.8	519.	44.
H(29a)	432.8	197.6	606.9	54.
H(14d)	133.4	-55.4	537.3	52.
H(15c)	-61.6	-248.1	287.1	70.
H(15a)	-0.2	143.6	641.	57.
H(14c)	-157.6	-177.6	276.7	60.
H(17a)	184.	246.2	649.8	61.
H(42a)	600.8	-181.8	774.2	67.
H(42b)	613.1	-144.8	826.	67.
H(42c)	646.3	-118.9	774.	67.
H(24a)	284.9	274.3	767.6	66.
H(27a)	383.3	303.7	605.	75.
H(52a)	652.7	-99.7	647.4	69.
H(52b)	631.7	-32.1	628.5	69.
H(52c)	590.4	-90.6	605.4	69.
H(26a)	322.5	381.5	643.	77.
H(25c)	245.9	-9.1	146.7	57.
H(26b)	482.9	2.9	444.4	67.
H(42d)	-169.	316.9	503.4	87.
H(42e)	-106.5	335.	463.5	87.
H(42f)	-92.2	343.1	523.1	87.
H(52j)	-452.	93.1	530.7	72.
H(52k)	-389.7	80.6	572.1	72.
H(52l)	-433.1	24.1	547.3	72.
H(16d)	145.7	-240.6	527.9	71.
H(22d)	-123.4	-165.2	402.9	78.
H(42g)	-363.7	320.3	167.8	76.
H(42h)	-288.	345.3	145.4	76.
H(42i)	-297.3	336.	205.3	76.
H(25a)	275.7	369.2	726.2	84.
H(24c)	127.8	12.6	121.8	52.
H(15d)	203.3	-145.	533.2	65.
H(27b)	406.1	46.4	385.2	67.
H(25b)	444.	-12.1	528.	72.
H(17d)	18.7	-247.	526.5	69.
H(24b)	325.9	11.4	551.9	61.
H(29d)	-228.7	-202.9	563.8	86.
H(24d)	-78.1	-274.	402.3	117.
H(14b)	68.9	-177.5	407.6	91.

Tablo 4'ün devamı

H(25d)	-72.6	-371.6	447.6	123.
H(32a)	631.6	99.4	664.9	97.
H(32b)	650.8	111.6	723.3	97.
H(32c)	595.9	156.7	694.	97.
H(15b)	174.2	-236.3	389.6	128.
H(26d)	-118.	-381.2	532.1	140.
H(27d)	-178.2	-306.3	568.2	164.
H(32j)	-413.9	-113.9	515.3	190.
H(32k)	-389.	-162.8	473.3	190.
H(32l)	-449.8	-112.5	459.9	190.
H(18b)	187.4	-23.5	383.	101.
H(16b)	282.8	-189.	367.7	165.
H(17b)	290.2	-82.	362.7	158.
