T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

PİROLİDİN, PİROLİDİN-TİYAZOL HALKASI BULUNDURAN BİLEŞİKLER, BAZI METAL KOMPLEKSLERİNİN HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU, BİYOAKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ VE İYONLAŞMA SABİTLERİNİN BELİRLENMESİ

DOKTORA TEZİ

SAMET BELVEREN

ANALİTİK KİMYA ANABİLİMDALI

MERSİN

ŞUBAT-2023

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

PİROLİDİN, PİROLİDİN-TİYAZOL HALKASI BULUNDURAN BİLEŞİKLER, BAZI METAL KOMPLEKSLERİNİN HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU, BİYOAKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ VE İYONLAŞMA SABİTLERİNİN BELİRLENMESİ

DOKTORA TEZİ

SAMET BELVEREN
ORCID ID: 0000-0003-4324-3865

DANIŞMAN
Prof. Dr. H. Ali DÖNDAŞ

ANALİTİK KİMYA ANABİLİMDALI

MERSİN

ŞUBAT-2023

ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlâk kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
- Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
- Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi'ne devrettiğimi

beyan ederim.

ETHICAL DECLERATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written informations and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific Works about the case of exploitation of others' works.
- I used all of the referred works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as an another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

20/02/ 2023

İmza / Signature



Samet BELVEREN

ÖZET

PİROLİDİN, PİROLİDİN-TİYAZOL HALKASI BULUNDURAN BİLEŞİKLER, BAZI METAL KOMPLEKSLERİNİN HAZIRLANMASI, KARAKTERİZASYONU, BİYOAKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ VE İYONLAŞMA SABİTLERİNİN BELİRLENMESİ

Bu doktora tezinde, biyolojik olarak aktif gruplar olduğu bilinen pirolidin, tiyazol ve indol halka sistemlerini içeren pirolidin-tiyazol türevleri ile bazı N-açiltiyoüre pirolinat türevlerinin platin(II) ve kobalt(III) kompleksleri sentezlendi.Sentezlenen bu moleküllerin *in vitro* antibakteriyal, antitüberküloz ve antifungal aktiviteleri araştırıldı. Daha sonra elde edilen bazı *N*'-açiltiyoüre prolinatlar ve tiyazollerin asit iyonlaşma sabitleri belirlendi. Birinci aşamada, uygun amino asit esterleri ve aldehitlerden elde edilen aldiminlerin imin-azometin-yilid-1,3-dipolar halkalı katılma reaksiyonları yoluyla pirolidin türevleri sentezlendi. Daha sonra iki dişli fonksiyonel N'-açiltiyoüre prolinatlar, pirrolidinler ve benzoilizotiosiyanatın kondenzasyonuyla atom ekonomik olarak sentezlendi. Daha sonra aminokarbotiyol-pirolidinlerin α-bromo ketonlar ile ardışık olarak devam eden reaksiyonu sonucu istenen farklı fonksiyonel grupları bulunduran pirolidin-tiyazol türevleri sentezlendi. İkinci aşamada, elde edilen iki dişli fonksiyonel bazı *N*'-açiltiyoüre prolinatların siklik ve bisiklik türevlerinin potasyum tetrakloroplatinat (K_2PtCl_4) ile tepkimeleri sonucu kararlı, nötral, kare düzlem ve dört koordinasyonlu platin(II) kompleksleri elde edildi. Bununla birlikte, bazı *N*'-açiltiyoüre prolinat türevi ligantların da kobalt(II)asetat tetrahidrat ile tepkimesi sonucu altı koordinasyonlu, potansiyel biyoaktif özelliğe sahip olan kobalt(III) kompleksleri sentezlendi. Sentezlenen yeni moleküllerin yapıları ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, MS, IR, HRMS/elementel analiz ve Tek Kristal X-Ray gibi spektroskopik/analitik teknikler ile aydınlatılarak karakterize edildi. Üçüncü aşamada, sentezlenen yeni pirolidin, *N*'-açiltiyoüre prolinat, pirolidin-tiyazol, platin(II) ve kobalt(III) komplekslerinin antibakteriyel, antifungal ve antitüberküloz aktiviteleri test edilmiştir. Hedef bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Aeromonas hydrophila* (ATCC 95080), *Escherichia coli* (ATCC 25923) ve *Acinetobacter baumanii* (ATCC 02026) bakterilerine karşı taranarak referans ilaç ampisilinle kıyaslandı. Bileşiklerin anti-tüberküloz (TB) aktiviteleri *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı referans ilaçlar Ethambutol (EMB, Sigma E4630) ve isoniazid (INH, Sigma I3377) ile kıyaslandı. Bileşiklerin anti-fungal aktiviteleri ise, *Candida albicans* (ATCC 14053), *C. tropicalis* (ATCC 1369) ve *C. glabrata* (ATCC 15126) standart suşlarına karşı referans ilaç olarak flukonazol kullanılarak incelendi. Dördüncü aşamada ise, bazı *N*'-açiltiyoüre prolinatlar ve pirolidin-tiyazol türevi bileşiklerinin, ilaç keşfi ve geliştirilmesinde önemli bir parametre olan asit iyonlaşma sabitleri, potansiyometrik titrasyon yöntemi ile belirlendi. Asit iyonlaşma sabitlerinin belirlenmesinde kullanılan mL-pH grafikleri, hazırlanan $2x10^{-4}$ M derişimlerde çözeltilerin, 0.025 M NaOH bazına karşı gerçekleştirilen titrasyonları sonucunda elde edildi. Deneysel çalışmalar Asetonitril:su (20:80 *v*/*v*) ortamında, 25 ± 0.1 ºC de 0.025 M'lık NaOH bazının 0.03 ml'lik ilavesi ile gerçekleştirildi. Potansiyometrik titrasyonları sonucunda elde edilen mL-pH grafik verilerinden HYPERQUAD bilgisayar programı yardımıyla asit iyonlaşma sabitleri hesaplandı.

Anahtar Kelimeler: PirolidinTiyazol; İndol; Platin/Kobalt Kompleksi; Biyoaktivite; Asit İ İyonlaşma Sabiti; Potansiyometrik Titrasyon

ABSTRACT

PYRROLIDINE, COMPOUNDS BEARING PYRROLIDINE-THIAZOL RING, PREPARATION OF SOME METAL COMPLEXES, CHARACTERIZATION, INVESTIGATION OF THEIR BIOACTIVITY AND IONIZATION CONSTANTS DETERMINATION

In this doctoral thesis, pyrrolidine-thiazole derivatives containing pyrrolidine, thiazole, and indole ring systems, which are known to be biologically active moieties and platinum(II) and cobalt(III) complexes of some N-acylthiourea pyrrolinates derivatives were synthesized. *In vitro* antibacterial, antituberculosis, and antifungal activities of these synthesized molecules were investigated. Then, the acid ionization constants of some obtained *N*'-acylthiourea prolinates and thiazoles were determined. In the first step, pyrrolidine derivatives were synthesized *via* imine-azomethine-yilide-1,3-dipolar cycloadditions reactions of aldimines obtained from corresponding amino acid esters and aldehydes. Then functionalized bidentate *N*'-acylthiourea prolinates were synthesized in an atom economy manner by condensation of pyrrolidines and benzoylisothiocyanate. Pyrrolidine-thiazole derivatives, bearing different functional groups, were then synthesized *via* the sequential reaction of *N*'-acylthiourea prolinates with α-bromo ketones. In the second step, the stable, neutral, square plane, and tetracoordinated platinum (II) complexes were obtained by the reaction of the cyclic and bicyclic derivatives of some bidentate functional *N*'-acylthiourea prolinates with potassiumtetrachloroplatinate (K_2PtCl_4). In addition, potentially bioactive with six coordination cobalt(III) complexes were also synthesized by the reaction of some N'-acylthiourea prolinate derivative ligands with cobalt(II) acetate tetrahydrate. The structures of the synthesized novel molecules were elucidated and characterized by spectroscopic/analytical techniques such as ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, MS, IR, HRMS/elemental analysis, and Single Crystal X-Ray studies. In the third step, the antibacterial, antifungal, and antituberculosis activities of the novel pyrrolidine, *N*'-acylthiourea prolinates, pyrrolidine-thiazole, platinum(II), and cobalt(III) complexes were tested. The antibacterial activities of the target compounds were compared with the reference drug ampicillin by screening against bacteria *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Aeromonas hydrophila* (ATCC 95080), *Escherichia coli* (ATCC 25923) and *Acinetobacter baumanii* (ATCC 02026). The antituberculosis (TB) activities of the novel compounds were compared with reference drugs ethambutol (EMB, Sigma E4630) and isoniazid (INH, Sigma I3377) against *M. tuberculosis H37Rv strain.* The antifungal activities of the compounds were investigated against standard strains of *C. albicans* (ATCC 14053), *C. tropicalis* (ATCC 1369), and *C. glabrata* (ATCC 15126) using fluconazole as a reference. In the fourth step, the acid ionization constants of some *N*'-acylthiourea prolinates and some pyrrolidine-thiazole derivative compounds, which are known as important parameters in drug discovery and development processes, were determined by the potentiometric titration method. The mL-pH graphs used to determine the ionization constants were obtained by the titrations of the prepared solutions at $2x10^{-4}$ M concentrations against 0.025 M NaOH base. Experimental studies were carried out in Acetonitrile:water (20:80 v/v) medium, with the addition of 0.03 mL of 0.025 M NaOH base at 25 ± 0.1 ºC. Acid ionization constants were calculated with by the HYPERQUAD computer program from mL-pH graphic data obtained from the results of potentiometric titrations.

Keywords: Pyrrolidine -Thiazole; Indole; Platinum/Cobalt Complex; Bioactivity; Acid Ionization Constant, potentiometric titration

TEŞEKKÜR

Doktora çalışmalarım süresince, her türlü bilgi birikimi ve katkılarından yararlandığım, bana desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. H. Ali DÖNDAŞ' a saygılarımla teşekkür ederim.

Tez izleme komitesinde yer alan ve tezimde yönlendirmeleri ile katkıda bulunan Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. M. Sami SERİN ve Mersin Üniversitesi Fen-edebiyat Fakültesi Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. A. Murat GİZİR' e saygılarımla teşekkür ederim.

Potansiyometrik titrasyon çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Tokat Gaziosman Paşa Üniversitesi Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hayati SARI, biyoaktivite çalışmalarındaki katkılarından dolayı Mersin Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Mahmut ÜLGER, değerli arkadaşlarım Mersin Üniversitesi Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu Öğr. Gör. Dr. Tuncay İNCE ve Harran Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Ögr. Üye. Samet POYRAZ' a teşekkür ederim.

Bütün hayatım boyunca desteğini hissettiren ve yanımda olan değerli anne ve babama ayrıca hayatımda oldukları andan itibaren yaşamımı güzelleştiren değerli eşim ve çocuklarım Zeynep ve Çınar'a teşekkür ederim.

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2017-2-TP3-2564

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	i
ONAY	ii
ETİK BEYAN	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLOLAR DİZİNİ	xvii
ŞEMALAR DİZİNİ	xviii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xx
KISALTMALAR ve SİMGELER	xxiv
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	4
2.1. Pirolidin/ *N'*-açiltiyoüre prolinat Türevi Bileşikler ve Biyolojik Özellikleri	4
2.2. *N'*-açiltiyoüre prolinat Türevi Bileşiklerin Metal Kompleksleri	13
2.3. Tiyazoller	17
2.3.1. Tiyazoller ve Kimyasal Özellikleri	17
2.3.2. Tiyazollerin Sentez Yöntemleri	19
2.3.2.1. Katalizör Kullanılmadan Gerçekleştirilen Tiyazol Sentezleri	20
2.3.2.2. Çözücü ve Katalizör Kullanılmadan Gerçekleştirilen Tiyazol Sentezleri	22
2.3.2.3. Homojen Katalizörlerle Gerçekleştirilen Tiyazol Sentezleri	24
2.3.2.4. Heterojen Katalizörlerle Gerçekleştirilen Tiyazol Sentezleri	28
2.4. Tiyazol/ Tiyazol Türevi Bileşikler ve Biyolojik Özellikleri	30
2.4.1. Tiyazol/ Tiyazol Türevi Bileşiklerin Antibiyotik Aktiviteleri ve Etkileri	32
2.4.2. Tiyazol/ Tiyazol Türevi Bileşiklerin Antikanser Aktiviteleri ve Etkileri	33
2.4.3. Tiyazol/ Tiyazol Türevi Bileşiklerin Antiiflamatuar Aktiviteleri ve Etkileri	36
2.4.4. Tiyazol/ Tiyazol Türevi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri	38
2.4.4.1. Antiviral Ajanlar olarak Tiyazoller	38
2.4.4.2. Antibakteriyal ve Antifungal Ajanlar olarak Tiyazoller	41
2.4.4.3. Anti Tüberküloz Ajanlar olarak Tiyazoller	46
2.4.5. Antioksidant Ajanlar Olarak Tiyazoller	49
2.4.6. Antikonvulsant Ajanlar Olarak Tiyazoller	52
2.4.7. Antidiyabetik Ajanlar Olarak Tiyazoller	55
2.5. Asit İyonlaşma Sabiti ve Belirlenmesi	56

	Sayfa
2.5.1. Asit İyonlaşma Sabiti	56
2.5.2. Asit İyonlaşma Sabiti Belirleme Yöntemleri	57
2.5.2.1. Asit İyonlaşma Sabitinin Potansiyometrik Titrasyon Yöntemi ile Belirlenmesi	57
2.5.2.2. Asit İyonlaşma Sabitinin UV-GB Spektrofotometre Yöntemi ile Belirlenmesi	59
2.5.2.3. Asit İyonlaşma Sabitinin NMR Yöntemi ile Belirlenmesi	60
2.5.2.4. Asit İyonlaşma Sabitinin Elektroforez Yöntemi ile Belirlenmesi	61
2.5.2.5. Asit İyonlaşma Sabitinin HPLC Yöntemi ile Belirlenmesi	62
3. MATERYAL ve YÖNTEM	63
3.1. Materyal	63
3.1.1. Sentezlenen Bileşiklerin Eldesinde Kullanılan Kimyasallar	63
3.1.2. Biyoaktivitelerin İncelenmesinde Kullanılan Kimyasallar	65
3.1.3. Asit İyonlaşma Sabitlerinin Belirlenmesinde Kullanılan Kimyasallar	65
3.1.4. Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonunda Kullanılan Cihazlar	65
3.1.5. İyonlaşma Sabitinin Belirlenmesinde Kullanılan Cihazlar	67
3.2. Yöntem	67
3.2.1. Pirolidin ve Modifiye Edilebilir Fonksiyonel Grup Bulunduran *N*'-açiltiyoüre Prolinat Türevi Bileşiklerin Sentezi	67
3.2.2. Fonksiyonel Sübstitüe Grup Bulunduran Pirolidin-Tiyazol/Pirolidin-İndol-Tiyazol Halkası Bulunduran Bileşiklerin Sentezi	69
3.2.3. Fonksiyonelleştirilmiş *N*'-açiltiyoüre Prolinat Türevlerinin Platin Komplekslerinin Sentezi	72
3.2.4. Fonksiyonelleştirilmiş *N*'-açiltiyoüre Prolinat Türevlerinin Kobalt Komplekslerinin Sentezi	73
3.2.5. Tekçekirdekli oktahedral [Prolinat$_2$-Na(MeOH)$_4$]$^-$H$^+$ Kompleksinin Sentezi	76
3.2.6. Sentezlenen Pirolidin, *N*'-açiltiyoüre Prolinat, Pirolidin-Tiyazol Türevi Bileşiklerin, Platin Kompleksleri ve Kobalt Komplekslerinin Biyoaktivitelerinin İncelenmesi	80
3.2.6.1. Antibakteriyel Aktivitelerinin İncelenmesi	80
3.2.6.2. Antimikobakteriyal Aktivitelerinin İncelenmesi	80
3.2.6.3. Antifungal aktivitelerinin İncelenmesi	81
3.2.7. Sentezlenen Bazı *N*'-açiltiyoüre Prolinat ve Pirolidin-Tiyazol Türevi Bileşiklerin Potansiyometrik Titrasyon Yöntemi ile Asit İyonlaşma Sabitlerinin Belirlenmesi	81
4. BULGULAR	82
4.1. Pirolidin Türevi Bileşiklerin Spektral Verileri	82
4.1.1. Dimetil -2-((1*H*-indol-3-yl)metil)-5-(4-klorofenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (185d):	82
4.1.2. Metil -1-((1*H*-indol-3-il)metil)-3-(4-klorofenil)-4,6-diokso-5-fenil-oktahidropirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (187a):	82

	Sayfa
4.1.3. Metil -1-((1*H*-indol-3-il)metil)-3-(2,4-diklorofenil)-4,6-diokso-5-fenil oktahidropirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (187b):	83
4.2. Fonksiyonelleştirilmiş *N*'-açiltiyoüre Prolinat Türevlerinin Spektral Verileri	83
4.2.1. Dimetil -1-(benzoilkarbamotiyol)-5-(4-klorofenil)-2-fenil pirolidin-2,4-dikarboksilat (186a):	83
4.2.2. Dimetil-2-((1*H*-indol-3-il)metil)-1-(benzoilkarbamotiyol)-5-(4-klorofenil) pirolidin-2,4-dikarboksilat (186d):	84
4.2.3. Metil -1-((1*H*-indol-3-yl)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-klorofenil)-4,6-diokso-5-feniloktahidropirolo[3,4-c]pirol-1-karboksilat (188a):	84
4.2.4. Metil -1-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(2,4-diklorofenil)-4,6-diokso-5-feniloktahidropirolo[3,4-c]pirol-1-karboksilat (188b):	85
4.2.5. Metil -1-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-4,6-diokso-3,5-difeniloktahidropirolo[3,4-c]pirol-1-karboksilat (188c):	86
4.2.6. 1-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-4,6-diokso-5-fenil-3-(piridin-2-il)oktahidropirolo[3,4-c]pirol-1-karboksilik asit (188h):	86
4.3. Değişken Sübstitüentli Pirolidin-Tiyazol Heterosiklik Bileşiklerin Spektral Verileri	87
4.3.1. Dimetil -5-(4-klorofenil)-1-[4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il]-2-fenil pirolidin-2,4-dikarboksilat (191a):	87
4.3.2. Dimetil -2-((1H-indol-3-il)metil)-5-(4-klorofenil)-1-(4-(4-metoksifenil) tiyazol-2-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (191b):	87
4.3.3. Dimetil -5 -(4-klorofenil)-1-(5-(4-metoksibenzoil)-4-feniltiyazol-2-il)-2-fenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (192a):	88
4.3.4. Dimetil -2-benzil-5-(2,4-diklorofenil)-1-(5-(4-metoksibenzoil)-4-fenil-4,5-dihidrotiyazol-2-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (192b):	88
4.3.5. Dimetil -2-((1H-indol-3-il)metil)-5-(4-klorofenil)-1-(5-(4-metoksi benzoil)-4-feniltiyazol-2-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (192c).	89
4.3.6. Metil -1-((1H-indol-3-il)metil)-2-(5-(4-metoksibenzoil)-4-feniltiyazol-2-il)-4,6-diokso-3,5-difeniloktahidropirolo[3,4-c]pirol-1-karboksilat (193a):	89
4.3.7. Metil -1-[(1H-indol-3-il)metil]-3-(2,4-diklorofenil)-2-(5-(4-metoksibenzoil)-4-fenil-4,5-dihidrotiyazol-2-il)-4,6-diokso-5-fenil-oktahidropirolo[3,4-c]pirol-1-karboksilat (193b):	90
4.3.8. Etil -1-((1H-indol-3-yl)metil)-3-(4-klorofenil)-5-siklohekzil-2-(5-(4-metoksibenzoil)-4-feniltiyazol-2-il)-4,6-dioksooktahidropirolo[3,4-c]pirol-1-karboksilat (193c):	90
4.4. Fonksiyonelleştirilmiş *N*'-açiltiyoüre Prolinat Türevlerinin Platin(II) Komplekslerinin Sentezi	91
4.4.1. {Dimetil 1-(benzoilkarbamotiyol)-2-benzil-5-(2,4-diklorofenil) pirolidin-2,4-dikarboksilat}$_2$Pt (196a):	91
4.4.2. {Dimetil 1-(benzoilkarbamotiyol)-2-benzil-5-(2,4-dimetoksi fenil) pirolidin-2,4-dikarboksilat}$_2$-Pt (196b):	92
4.4.3. {Dimetil 2-[(1*H*-indol-3-yl)metil]-1-(benzoilkarbamotiyol)-5-(4-klorofenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat}$_2$Pt (196c):	93

	Sayfa
4.4.4. {Metil 1-[(1*H*-indol-3-il)metil]-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-klorofenil)-4,6-dioxo-5-fenil-oktahidropirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat}$_2$Pt (197a):	94
4.4.5. {Etil 1-[(1*H*-indol-3-il)metil]-2-(benzoilkarbamotiyol)-3- (4-klorofenil)-5-metil-4,6-diokso-oktahidropirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat}$_2$-Pt (197b):	95
4.4.6. {Etil 1-[(1*H*-indol-3-yl)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-klorofenil)-5-siklohekzil-4,6-diokso-oktahidropirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat}$_2$Pt (197c):	96
4.4.7. {Etil 1-[(1*H*-indol-2-il)metil]-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-metoksifenil)-4,6-diokso-5-feniloktahidropirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat}$_2$Pt (197d):	97
4.4.8. {Etil 1-[(1*H*-indol-3-yl)metil]-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-metoksifenil)-5-metil-4,6-diokso-oktahidropirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat}$_2$Pt (197e):	98
4.5. Fonksiyonelleştirilmiş *N*'-açiltiyoüre Prolinat Türevlerinin Kobalt (III) Komplekslerinin Sentezi	99
4.5.1. (Dimetil -2-((1*H*-indol-3-il)metil)-1-(benzoilkarbamotiyol)-5-(4-klorofenil) pirolidin-2,4-dikarboksilat)$_3$Co (198):	99
4.5.2. (Metil 1-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-klorofenil)-4,6-diokso-5-feniloktahidropirolo[3,4-c]pirol-1-karboksilat)$_3$Co (199):	99
4.6. Tekçekirdekli oktahedral [Prolinat$_2$-Na(MeOH)$_4$]$^-$H$^+$ Kompleksinin Sentezi	
4.6.1. [Prolinat$_2$-Na(MeOH)$_4$]$^-$H$^+$ (203):	99
4.7. Sentezlenen *N*'-açiltiyoüre Prolinat, Platin Kompleksleri ve Pirolidin-Tiyazol Türevi Bileşiklerin Biyoaktivitelerinin İncelenmesi	100
4.7.1. Anti(miko)bakteriyel Aktivite Çalışmaları	100
4.7.2. Antifungal Aktivite Çalışmaları	100
4.8. *N*'-açiltiyoüre Prolinat ve Pirolidin-Tiyazol Türevi Bileşiklerin Potansiyometrik Titrasyon Yöntemi ile Asit İyonlaşma Sabitlerinin Belirlenmesi	100
4.8.1. 186a Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği	103
4.8.2. 186d Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği	104
4.8.3. 188a Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği	104
4.8.4. 188c Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği	106
4.8.5. 188e Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği	107
4.8.6. 188h Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği	109
4.8.7. 192a Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği	110
4.8.8. 192b Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği	112
4.8.9. 193a Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği	113
4.8.10. 193b Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği	115
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	116
5.1. Pirolidin Türevi Bileşiklerin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	118
5.1.1. 185d Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	

	Sayfa
5.1.2. 187a Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	120
5.1.3. 187b Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	120
5.2. Fonksiyonelleştirilmiş *N'*-açiltiyoüre prolinat Türevi Bileşiklerin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	120 121
5.2.1. 186a Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	122
5.2.2. 186d Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	123
5.2.3. 188a Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	
5.2.4. 188b Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	123
5.2.5. 188c Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	124
5.2.6. 188h Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	125
5.3. Değişken Sübstitüentli Pirolidin-Tiyazol Heterosiklik Bileşiklerin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	126 127
5.3.1. 191a Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	128
5.3.2. 191b Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	128
5.3.3. 192a Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	
5.3.4. 192b Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	128
5.3.5. 192c Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	129
5.3.6. 193a Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	131
5.3.7. 193b Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	132
5.3.8. 193c Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	133
5.4. Pt(II) Türevi Kompleks Bileşiklerinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	134
5.4.1. 196a Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	135
5.4.2. 196b Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	136
5.4.3. 196c Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	137
5.4.4. 197a Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	138
5.4.5. 197b Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	139
5.4.6. 197c Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	141
5.4.7. 197d Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	142
5.4.8. 197e Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	143
5.5. Tekçekirdekli oktahedral $[Prolinat_2\text{-}Na(MeOH)_4]^-H^+$ Kompleksinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi	145 146
5.6. Biyoaktivite sonuçlarının Değerlendirilmesi	147
5.7. Hesaplanan Asit İyonlaşma Sabitlerinin Değerlendirilmesi	148
	150
	151

	Sayfa
KAYNAKLAR	157
EKLER	177
Ek 1. Sentezlenen Yeni Pirolidin Türevi Bileşiklerin Yapı Aydınlatmasında Kullanılan Analitik Verilere Ait Spektrumlar	177
Ek 1.1. 185d bileşiğinin ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) spektrumu	177
Ek 1.2. 185d bileşiğinin ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) spektrumu	177
Ek 1.3. 185d bileşiğinin MS spektrumu	178
Ek 1.4. 185d bileşiğinin FT-IR spektrumu	178
Ek 1.5. 187a bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) spektrumu	179
Ek 1.6. 187a bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) spektrumu	179
Ek 1.7. 187a bileşiğinin MS spektrumu	180
Ek 1.8. 187a bileşiğinin HRMS spektrumu	180
Ek 1.9. 187a bileşiğinin FT-IR spektrumu	180
Ek 1.10. 187b bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) spektrumu	181
Ek 1.11. 187b bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) spektrumu	181
Ek 1.12. 187b bileşiğinin MS spektrumu	182
Ek 1.13. 187b bileşiğinin FT-IR spektrumu	182
Ek 2. Sentezlenen Yeni *N'*-açiltiyoüre Türevi Bileşiklerin Yapı Aydınlatmasında Kullanılan Analitik Verilere Ait Spektrumlar	183
Ek 2.1. 186d bileşiğinin ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	183
Ek 2.2. 186d bileşiğinin ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	183
Ek 2.3. 186d bileşiğinin MS spektrumu	184
Ek 2.4. 186d bileşiğinin FT-IR spektrumu	184
Ek 2.5. 188a bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	185
Ek 2.6. 188a bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	185
Ek 2.7. 188a bileşiğinin MS spektrumu	186
Ek 2.8. 188a bileşiğinin FT-IR spektrumu	186
Ek 2.9. 188b bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	187
Ek 2.10. 188b bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) spektrumu	187
Ek 2.11. 188b bileşiğinin MS spektrumu	188
Ek 2.12. 188b bileşiğinin FT-IR spektrumu	188
Ek 2.13. 188c bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) spektrumu	189
Ek 2.14. 188c bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) spektrumu	189
Ek 2.15. 188c bileşiğinin MS spektrumu	190
Ek 2.16. 188c bileşiğinin FT-IR spektrumu	190
Ek 2.17. 188h bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) spektrumu	191

	Sayfa
Ek 2.18. 188h bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) spektrumu	191
Ek 2.19. 188h bileşiğinin DEPT-135 spektrumu	192
Ek 2.20. 188h bileşiğinin 2D-COSY spektrumu	192
Ek 2.21. 188h bileşiğinin HMQC spektrumu	193
Ek 2.22. 188h bileşiğinin MS spektrumu	193
Ek 2.23. 188h bileşiğinin HRMS spektrumu	194
Ek 3. Sentezlenen Yeni Pirolidin-Tiyazol Heterosiklik Bileşiklerin Yapı Aydınlatmasında Kullanılan Analitik Verilere Ait Spektrumlar	194
Ek 3.1. 191a bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	194
Ek 3.2. 191a bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	195
Ek 3.3. 191a bileşiğinin MS spektrumu	195
Ek 3.4. 191b bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	196
Ek 3.5. 191b bileşiğinin ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	196
Ek 3.6. 191b bileşiğinin MS spektrumu	197
Ek 3.7. 191b bileşiğinin FT-IR spektrumu	197
Ek 3.8. 192a bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	198
Ek 3.9. 192a bileşiğinin ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	198
Ek 3.10. 192b bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	199
Ek 3.11. 192b bileşiğinin ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	199
Ek 3.12. 192b bileşiğinin MS spektrumu	200
Ek 3.13. 192b bileşiğinin FT-IR spektrumu	200
Ek 3.14. 192c bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	201
Ek 3.15. 192c bileşiğinin ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	201
Ek 3.16. 192c bileşiğinin MS spektrumu	202
Ek 3.17. 192c bileşiğinin FT-IR spektrumu	202
Ek 3.18. 193a bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	203
Ek 3.19. 193a bileşiğinin ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	203
Ek 3.20. 193a bileşiğinin MS spektrumu	203
Ek 3.21. 193b bileşiğinin ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	204
Ek 3.22. 193b bileşiğinin ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	204
Ek 3.23. 193b bileşiğinin FT-IR spektrumu	205
Ek 3.24. 193c bileşiğinin ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	205
Ek 3.25. 193c bileşiğinin ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	206
Ek 3.26. 193c bileşiğinin MS spektrumu	206
Ek 3.27. 193c bileşiğinin FT-IR spektrumu	207

	Sayfa
Ek 3.28. 194 ve 195 bileşikleri ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	207
Ek 3.29. 194 ve 195 bileşikleri ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	208
Ek 3.30. 194 ve 195 bileşikleri MS spektrumu	208
Ek 3.31. 194 ve 195 bileşikleri HRMS spektrumu	209
Ek 4. Sentezlenen Yeni Platin(II) komplekslerinin Yapı Aydınlatmasında Kullanılan Analitik Verilere Ait Spektrumlar	209
Ek 4.1. 196a bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	209
Ek 4.2. 196a bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	210
Ek 4.3. 196a bileşiğinin DEPT-135 spektrumu	210
Ek 4.4. 196a bileşiğinin MS spektrumu	211
Ek 4.5. 196b bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	211
Ek 4.6. 196b bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	212
Ek 4.7. 196b bileşiğinin MS spektrumu	212
Ek 4.8. 196b bileşiğinin FT-IR spektrumu	213
Ek 4.9. 196c bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	213
Ek 4.10. 196c bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	214
Ek 4.11. 196c bileşiğinin MS spektrumu	214
Ek 4.12. 196c bileşiğinin FT-IR spektrumu	215
Ek 4.13. 197a bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	215
Ek 4.14. 197a bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	216
Ek 4.15. 197a bileşiğinin MS spektrumu	216
Ek 4.16. 197a bileşiğinin FT-IR spektrumu	217
Ek 4.17. 197b bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	217
Ek 4.18. 197b bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	218
Ek 4.19. 197b bileşiğinin MS spektrumu	218
Ek 4.20. 197b bileşiğinin FT-IR spektrumu	219
Ek 4.21. 197c bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	219
Ek 4.22. 197c bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	220
Ek 4.23. 197c bileşiğinin MS spektrumu	220
Ek 4.24. 197c bileşiğinin FT-IR spektrumu	221
Ek 4.25. 197d bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	221
Ek 4.26. 197d bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	222
Ek 4.27. 197d bileşiğinin MS spektrumu	222
Ek 4.28. 197d bileşiğinin FT-IR spektrumu	223
Ek 4.29. 197e bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	223

	Sayfa
Ek 4.30. 197e bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu	224
Ek 4.31. 197e bileşiğinin MS spektrumu	224
Ek 4.32. 197e bileşiğinin FT-IR spektrumu	225
Ek 5. Sentezlenen Yeni Kobalt(III) komplekslerinin Yapı Aydınlatmasında Kullanılan Analitik Verilere Ait Spektrumlar	225
Ek 5.1. 198 bileşiğinin HRMS spektrumu	225
Ek 5.2. 198 bileşiğinin FT-IR spektrumu	226
Ek 5.3. 199 bileşiğinin HRMS spektrumu	226
Ek 5.4. 199 bileşiğinin F-IR spektrumu	227
Ek 6. Tekçekirdekli oktahedral $[Prolinat_2\text{-}Na(MeOH)_4]^{-}H^{+}$ Kompleksinin Yapı Aydınlatmasında Kullanılan Analitik Verilere Ait Spektrumlar	227
Ek 6.1. Kompleks 203 ün ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) spektrumu	227
Ek 6.2. Kompleks 203 ün ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) spektrumu	228
Ek 6.3. Kompleks 203 ün DEPT-135 spektrumu	228
Ek 6.4. Kompleks 203 ün 2D-COSY (400 MHz, DMSO-d_6) spektrumu	229
Ek 6.5. Kompleks 203 ün HMQC (400 MHz, DMSO-d_6) spektrumu	229
Ek 7. Tek Kristal X-Işını Kırınımı Verileri	230
Ek 7.1. 196b Bileşiğinin Tek Kristal X-Işını Kırınımı Verileri	230
Ek 7.2. 203 Bileşiğinin Tek Kristal X-Işını Kırınımı Verileri	248
EK-8 Potansiyometrik Titrasyonlar Sonucunda Elde Edilen Veriler	260
Tablo 8.1. 186a' nın I. Titrasyon verileri	260
Tablo 8.2. 186a' nın II. Titrasyon verileri	261
Tablo 8.3. 186d nin I. Titrasyon verileri	263
Tablo 8.4. 186d nin II. Titrasyon verileri	264
Tablo 8.5. 188a nın I. Titrasyon verileri	265
Tablo 8.6. 188a nın II. Titrasyon verileri	267
Tablo 8.7. 188c nin I. Titrasyon verileri	268
Tablo 8.8. 188c nin II. Titrasyon verileri	270
Tablo 8.9. 188e nin I. Titrasyon verileri	271
Tablo 8.10. 188e nin II. Titrasyon verileri	272
Tablo 8.11. 188h nin I. Titrasyon verileri	274
Tablo 8.12. 188h nin II. Titrasyon verileri	276
Tablo 8.13. 192a nin I. Titrasyon verileri	277
Tablo 8.14. 192a nin II. Titrasyon verileri	279
Tablo 8.15. 192b I. Titrasyon verileri	280
Tablo 8.16. 192b II. Titrasyon verileri	281

	Sayfa
Tablo 8.17. 193a için I. Titrasyon Verileri	282
Tablo 8.18. 193a için II. Titrasyon Verileri	284
Tablo 8.19. 193b için I. Titrasyon Verileri	285
Tablo 8.20. 193b için II. Titrasyon Verileri	286
ÖZGEÇMİŞ	288

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 3.1. 25.0 ±0.1 ºC Sıcaklıkta ligandlarının asetonitril:su (20:80 v/v) hidroorganik çözücü sisteminde 0,025 M NaOH ile titrasyonu	81
Tablo 4.1. Bakteri ve M. tuberculosis H37Rv suşuna karşı hedeflenen bileşiklerin MİK değerleri (µg/mL)	100
Tablo 4.2. Hedeflenen bileşiklerin Antifungal Aktivite MİK değerleri (µg/mL)	103
Tablo 5.1. Hesaplanan asit iyonlaşma sabitleri	152

ŞEMALAR DİZİNİ

	Sayfa
Şema 2.1. Tiyazolün rezonans yapıları	17
Şema 2.2. 1,3-tiyazolidin-4-one halka sisteminin tautomerik formları	18
Şema 2.3. Tiyazollerin eldesinde Hantzsch sentezi	19
Şema 2.4. Gabriel tiyazol sentez yöntemi	19
Şema 2.5. Cook-Heilbron sentezi yöntemi ile 5-aminotiyazol türevleri sentezi	20
Şema 2.6. Cook-Heilbron sentezi yönteminde 5-amino-2-merkaptotiyazol türevleri sentezi	20
Şema 2.7. Sübstitüe benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiyazol sentezi	21
Şema 2.8. Fotokimyasal aktivasyon altında, sübstitüe tiyazoller ve imidazo[2, 1-b]tiyazollerin sentezi	21
Şema 2.9. Grozav ve ark. nın Hantzsch yöntemi ile tiyazol sentezleri	22
Şema 2.10. Ultrason koşullarında tiyazol türevlerinin sentezi	22
Şema 2.11. *N*-fenil-4-(piridin-4-il)tiyazol-2-amin'in MW ortamında sentezi	23
Şema 2.12. 82a-e tiyazol türevlerinin çözücüsüz ve katalizörsüz sentezleri	23
Şema 2.13. imidazo[2,1-b]tyiazol türevlerinin görünür ışık yoluyla sentezi	24
Şema 2.14. MW koşulunda tiyosemikarbazonlardan ve α-bromoketonlardan tiyazollerin sentezi	24
Şema 2.15. Tiyazollerin AcOH katalizli PEG-400 ortamında sentezi	25
Şema 2.16. Asit katalizli tiyazol sentezi	25
Şema 2.17. PEG-300 ortamında tiyazol sentezi	26
Şema 2.18. imidazo [2,1-*b*]tiyazol türevleri sentezi için genel reaksiyon şeması	26
Şema 2.19. İyonik sıvı ortamında tiyazol sentezi	27
Şema 2.20. Asit katalizli tiyazol sentezi	27
Şema 2.21. $CoFe_2O_4$@SiO_2-PA-CC-Guanidin-SA MNPs katalizörlüğünde tiyazol-2-imin türevlerinin sentezi	28
Şema 2.22. Fe_2O_3NPs katalizörlüğünde tiyazol sentezi	28
Şema 2.23. Nano-SiO_2 katalizörlüğünde tiyazol sentezi	29
Şema 2.24. CuONPs katalizörlüğünde tiyazol sentezi	29
Şema 2.25. Nano-Fe_3O_4 katalizörlüğünde tiyazol sentezi	30
Şema 3.1. Siklik yapıda *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiklerinin sentezi	68
Şema 3.2. Bisiklik yapıda *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiklerinin sentezi	69
Şema 3.3. Halka düzenlenmiş bisiklik yapıda *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiklerinin sentezi	69

	Sayfa
Şema 3.4. Siklik yapıda *N*'-açiltiyoüre prolinat bileşikleri kullanılarak sentezlenen fonksiyonel pirolidin-tiyazol/pirolidin-indol-tiyazol halkası bulunduran bileşikler	70
Şema 3.5. Bisiklik yapıda *N*'-açiltiyoüre prolinat bileşikleri kullanılarak sentezlenen fonksiyonel pirolidin-tiyazol/pirolidin-indol-tiyazol halkası bulunduran bileşikler	71
Şema 3.6. Bisiklik *N*'-açiltiyoüre prolinat türevi kullnılarak, Yöntem A ile gerçekleştirilen tiyazol sentezi	71
Şema 3.7. Siklik yapıda *N*'-açiltiyoüre prolinat bileşikleri kullanılarak sentezlenen platin türevi bileşikler	72
Şema 3.8. Bisiklik yapıda *N*'-açiltiyoüre prolinat bileşikleri kullanılarak sentezlenen platin türevi bileşikler	73
Şema 3.9. Siklik yapıda *N*'-açiltiyoüre prolinat bileşiği kullanılarak sentezlenen kobalt kompleksi 198	74
Şema 3.10. Bisiklik yapıda *N*'-açiltiyoüre prolinat bileşiği kullanılarak sentezlenen kobalt kompleksi 199	74
Şema 3.11. Halka düzenlenmiş bisiklik yapıda *N*'-açiltiyoüre prolinat bileşiği kullanılarak kobalt kompleksi sentezi	75
Şema 3.12. Tekçekirdekli oktahedral $[Prolinat_2\text{-}Na(MeOH)_4]^{-}H^{+}$ kompleksinin sentezi	77
Şema 5.1. Arilaminokarbo-*N*-tiyol karboksilik asit türevlerinin olası protonasyonları	153
Şema 5.2. *N*'-açiltiyoüre prolinat metil karboksilat türevlerinin asidik ortamda hidrolizi	153
Şema 5.3. Tiyazol halkasında bulunan azotun olası protonasyonları	155

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Pirolidin halka sistemli bazı biyoaktif alkaloitler	5
Şekil 2.2. Pirolidin türevi bileşikler 7, 8 ve hepatit C virüsüne karşı etkili GSK polimeraz inhibitör ajanlar 9, 10, 11	6
Şekil 2.3. Pirolidin türevi potansiyel biyoaktif bileşikler	7
Şekil 2.4. Pirolidin halka sistemli farmasötik bileşikler	8
Şekil 2.5. Pirolidin-2,5-dion sistemli potansiyel antiproliferatif bileşikler	8
Şekil 2.6. Antitümör aktivite gösteren pirolidin-2,5-dion – pirazolin hibrit bileşikler	9
Şekil 2.7. İndol halkalı bazı doğal bileşikler	10
Şekil 2.8. İndol halkası içeren çeşitli ilaçlar	10
Şekil 2.9. indolil-3-glioksamid D-24851, 2-aroilindol D-64131 ve Kamaleksin yapıları	11
Şekil 2.10. Spiroksindol yapısı içeren doğal alkaloidler	11
Şekil 2.11. Açil tiyoüre gurubu bulunduran bazı biyolojik olarak aktif bileşikler	12
Şekil 2.12. karbotiyolprolinat/ *N'*-açiltiyoüre prolinat türevleri	13
Şekil 2.13. Potansiyel üreaz inhibisyon aktiviteli aroiltiyoüreleri	13
Şekil 2.14. Naftil sübstitüentli trans bis *N'*-açiltiyoüre-Pt(II) kompleksi	14
Şekil 2.15. *N,N,N*-trisübstitüe *N'*-açiltiyoüre-kobalt(III) kompleksi	15
Şekil 2.16. *N,N*-disübstitüe N'-açiltiyoüre – Pt kompleksleri	16
Şekil 2.17. Ferrosen ve *N,N*-disübstitüe-*N*'- *N'*-açiltiyoüre içeren platin(II) kompleksleri	17
Şekil 2.18. Tiyazol ve izotiyazol halka sistemi	17
Şekil 2.19. Tiyazol halkasının kimyasal yapısı	18
Şekil 2.20. 1,3-tiyazolidin-4-on türevleri 65,66	18
Şekil 2.21. Tiyazol/tiyazolidin iskeleti bulunduran bazı doğal veya sentetik biyoaktif bileşik veya ilaçlar	31
Şekil 2.22. Tıpta kullanılan 1,3-tiyazolidin-4-on türevi ilaçlar	32
Şekil 2.23. Sefdinirin ve 4. nesil sefalosporinlerin kimyasal yapısı	32
Şekil 2.24. Seftarolin fosamil' in kimyasal yapısı	33
Şekil 2.25. 5-asetil-4-metil-2-(3-piridil)tiyazol'ün kimyasal yapısı	33
Şekil 2.26. Klinik olarak kullanılan tiyazol içeren bazı antikanser ilaçlar	34
Şekil 2.27. Tiyazol türevi yeni bileşikler ve bileşik 132d nin kimyasal yapısı	35
Şekil 2.28. Potansiyel antikanser aktiviteli yeni tiyazolidin-2,4-dionlar	36
Şekil 2.29. Anti-inflamatuvar ajanlar olarak tasarlanmış çeşitli tiyazoller	37
Şekil 2.30. Meloksikamın kimyasal yapısı	37
Şekil 2.31. Trisübstitüe tiyazol türevi bileşikler	38

	Sayfa
Şekil 2.32. Potansiyel anti-HIV ajanları olarak tasarlanmış 2-(2-arilidenhidrazinil)-4-ariltiyazol türevleri	39
Şekil 2.33. Metilamino sübstitüentli kumarin içeren tiyazol türevi bileşik	39
Şekil 2.34. (5-(4-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidropirazol-1-il)tiyazol-4-karbohidrazid türevi bileşikler	40
Şekil 2.35. Fused yapıda antiviral tiyazol türevi bileşikler	40
Şekil 2.36. Potansiyel ters transkriptaz inhibitörü tiyazol türevi bileşik	41
Şekil 2.37. Sülfatiyazol ve abafungin'in kimyasal yapısı	41
Şekil 2.38. Ritonavir' in kimyasal yapısı	42
Şekil 2.39. 2,5-dikloro tienil-sübstitüentli tiyazol türevi bileşik	43
Şekil 2.40. sübstitüe 1,3- tiyazol türevi bileşikler	43
Şekil 2.41. Hidrazin-tiyazol türevi potansiyel antifungal bileşikler	44
Şekil 2.42. Fenilasetamid-tiyazol türevi bileşikler	44
Şekil 2.43. Tiyazol halkalı Schiff bazı bileşikleri	45
Şekil 2.44. Potansiyel antimikrobiyal triazol-tiyazol türevi bileşikler	45
Şekil 2.45. Fenilsülfonil grubu içeren yeni tiyazol türevleri	46
Şekil 2.46. Antitüberküler aktivitelere sahip yeni tiyazol-şalkon hibrit bileşikler	47
Şekil 2.47. Benzotiyazol-üre-kinolin hibrit bileşikleri	47
Şekil 2.48. Amid bazlı tiyazol türevi potansiyel anti-TB bileşikler	48
Şekil 2.49. 2,4-disübstitüe tiyazol türevleri	48
Şekil 2.50. Sübstitüe benzil (amino)piperidin-1-il)-2-(fenil/piridil) tiyazol-5-karboksilatlar	49
Şekil 2.51. Tiyazolil hidrazon türevi bileşikler	50
Şekil 2.52. Potansiyel antioksidan fenil tiyozol türevi tiyazol-asetamid	50
Şekil 2.53. Potansiyel antioksidan tiyazolidinon türevi bileşikler	52
Şekil 2.54. Antioksidan aktiviteli tiyazol- oksim türevi bileşik	53
Şekil 2.55. İsatin türevi yeni tiyazol bileşikleri	54
Şekil 2.56. Tiyazolidinon ve dioksotiyazolidin türevi tiyazol bileşikleri	54
Şekil. 2.57. (2-siklopropilmetiliden)hidrazinil)tiyazol türevi bileşikler	55
Şekil 2.58. PPARs reseptörü tiyazol türevi Sodelglitazar (GW 677954)	55
Şekil 2.59. Sodyum glukoz ko-taşıyıcı inhibitörü benziltiyazol	56
Şekil 2.60. Potansiyel antidiyabetik ajan 8-[2-(4-pirolidin-1-il-fenil)-tiyazol-4-il]-dibenzofuran-4-karboksilik asit	73
Şekil 3.1. 196b bileşiğinin kristal yapısı	75
Şekil 3.2. 200 bileşiğinin kristal yapısı	78
Şekil 3.3. Tekçekirdekli oktahedral [Prolinat$_2$-Na(MeOH)$_4$]$\cdot$H$^+$ kompleksinin 203 kristal yapısı	

	Sayfa
Şekil 3.4. Kompleks 203 ün molekül zincirleri	78
Şekil 3.5. Kristalografik a-ekseninden aşağı bakıldığında kompleks 203 ün katı hal yapısı	79
Şekil 3.6. Kompleks 203 ün kristal yapısından türetilen 202 bileşiğinin kristal yapısı	79
Şekil 4.1. 186a Ligandına ait mL-pH grafiği	104
Şekil 4.2. 186a Ligandına ait mL-pH grafiği	105
Şekil 4.3. 186a Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi	105
Şekil 4.4. 186d Ligandına ait mL-pH grafiği	106
Şekil 4.5. 186d Ligandına ait mL-pH grafiği	106
Şekil 4.6. 186d Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi	107
Şekil 4.7. 188a Ligandına ait mL-pH grafiği	107
Şekil 4.8. 188a Ligandının mL-pH grafiği	108
Şekil 4.9. 188a Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi	108
Şekil 4.10. 188c Ligandına ait mL-pH grafiği	109
Şekil 4.11. 188c Ligandının mL-pH grafiği	109
Şekil 4.12. 188c Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi	110
Şekil 4.13. 188e Ligandının mL-pH grafiği	110
Şekil 4.14. 188e Ligandının mL-pH grafiği	111
Şekil 4.15. 188e Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi	111
Şekil 4.16. 188h Ligandına ait mL-pH grafiği	112
Şekil 4.17. 188h Ligandına ait mL-pH grafiği	112
Şekil 4.18. 188h Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi	113
Şekil 4.19. 192a Ligandının mL-pH grafiği	113
Şekil 4.20. 192a Ligandının mL-pH grafiği	114
Şekil 4.21. 192a Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi	114
Şekil 4.22. 192b Ligandının mL-pH grafiği	115
Şekil 4.23. 192b Ligandının mL-pH grafiği	115
Şekil 4.24. 192b Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi	116
Şekil 4.25. 193a Ligandının mL-pH grafiği	116
Şekil 4.26. 193a Ligandının mL-pH grafiği	117
Şekil 4.27. 193a Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi	117
Şekil 4.28. 193b Ligandının mL-pH grafiği	118
Şekil 4.29. 193b Ligandının mL-pH grafiği	118
Şekil 4.30. 193b Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi	119
Şekil 5.1. Tiyazol bileşiğinin olası iyonlaşmaları	154

KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma/Simge	Tanım
AcOH	Asetik Asit
AOA	Antioksidan Aktivite
anti-TB	Anti-tüberküloz
^{13}C NMR	Karbon-13 Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
CE	Kapiler elektroforez
COX-1	cyclooxygenase-1
COX-2	cyclooxygenase-2
d	Dublet
dd	Dubletin dubleti
DEPT	Distortionless Enhanced By Polarization Transfer
DMSO	Dimetil sülfoksit
EA	Elementel Analiz
EDG	Elektron Veren Grup
EMB	Etambutol
EN	Erime noktası
ESI	Elektron Sprey İyonlaşma
EtOH	Etanol
EtOAc	Etil Asetat
EWG	Elektron Çeken Grup
FDA	Gıda ve ilaç idaresi
FT-IR	Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GSK	Glikojen sentaz kinaz
hCA	Sitozolik izozim
hCAx	Sitozolik izoform
HCl	Hidroklorik asit
HIV	Human immunodeficiency virüs
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration value
INH	İzoniyazid
IPA	İsopropil Alkol
IR	İnfrared
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi

Kısaltma/Simge	Tanım
J	Jiromanyetik Sabiti
LSD	Liserjik asit dietilamid
MCF-7	Breast cancer cell line
MEP	Moleküler Elektrostatik Potansiyel
MİK	Minimum inhibisyon konsantrasyonu
MNP	Manyetik Nanoparçacıklar
NBS	*N*-Bromosüksinimid
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
NP	Polimer Nanopartiküller
NPXF	naproksen sodyum-kitosan kompleksi
pK_a	Asit İyonlaşma Sabiti
PPAR	Peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör
REMA	Resazurin Mikrotiter Testi
UV-GB	Ultraviyole-görünür bölge

1. GİRİŞ

İlaç keşfi, hem etkili hem de güvenli ilaç adayı üretebilmek için çeşitli verilerin entegrasyonunu içeren ve uzun zaman gerektiren bir süreçtir. Bunun yanında, temel güvenlik ve etkinlik ilkelerinin yanı sıra, istenen ve tatmin edici absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım ve toksikoloji (ADMETox) özellikleri de sağlanmalıdır. Çeşitli enfeksiyonlar ile birlikte bazı ciddi hastalıklara neden olan bakteri, virüs veya mantarların bilinen ilaçlara karşı direnç kazanması gibi çoklu ilaca dirençli suşların ortaya çıkmasıyla, bakteriyel direnç olgusunun genişlemesi dünya çapında büyük bir sorun haline gelmesinden dolayı yeni antimikrobiyal ilaç tasarımı ve geliştirme alanındaki araştırmalar teşvik edilmiştir [1,2].

Asit iyonlaşma sabiti (pK_a) çözünürlük, lipofiliklik, asitlik, taşıma davranışı, reseptörlere bağlanma ve geçirgenlik gibi ilaç özellikleri hakkında kritik bilgiler sağlayabilecek ve farklı pH değerlerinde moleküllerin iyonlaşma derecesini tahmin etmek için kullanılan önemli bir fizikokimyasal parametredir. Bu parametrenin belirlenmesi ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma yer almaktadır. pK_a değerlerinin doğru ölçümü çeşitli kimyasal veya biyokimyasal çalışmalarda ihtiyaç duyulan ve gerekli olan bir aşamadır. Organik bileşiklerin pK_a değerleri, çözücü ekstraksiyonları, asit-baz titrasyonları ve kompleks oluşumu gibi birçok analitik yöntemde temel bir rol oynamaktadır. Aynı zamanda pK_a değerleri bazı analitik yöntemlerin geliştirilmesinde optimum koşulların belirlenmesinde ve biyokimyada aktif enzim merkezlerinin stereokimyasal ve konformasyonel yapılarının belirlenmesine yönelik çalışmalarda önemli bilgi sağlar [3-5].

İyonlaşma derecesi genel olarak, asit iyonlaşma veya pK_a değerleri olarak bilinen iyonlaşma sabitleri ile gösterilir [6]. Çeşitli farmasötik ürün veya ilaçların eldesinde ve geliştirilmesinde pH'a göre fonksiyonel grupların iyonlaşma derecesini tanımlayan pK_a faydalı fizikokimyasal ölçümlerden biridir [7]. İlaç geliştirmede önemli bir fizikokimyasal parametere olan pK_a değerlerinin belirlenmesi için potansiyometrik titrasyon [8], spektrofotometri [4], nükleer manyetik rezonans (NMR) [9], kapiler elektroforez (CE) [10] ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) [11] gibi metodolojilerin kullanıldığı literatürde bilinmektedir.

Azot atomu içeren beş üyeli heterosiklik bileşikler, çok sayıda endüstriyel, farmasötik, medisinal ve zirai alanda etkili uygulama alanı olan önemli bir bileşik grubudur. Ayrıca, bu tip bileşikler, çeşitli biyoaktiviteleri nedeniyle medisinal kimya, biyoorganik kimya ve ilaç Ar-Ge çalışmalarında önemli bir yer tutmaktadır. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onaylı farmasötik bileşiklerin yer aldığı veritabanında yapılan bir analizde, bilinen ilaçların % 59'unun azot içeren heterosiklik yapılar olduğu ve bu bileşiklerde görülen heterosiklik halkaların ilk sırasında altı üyeli ve ikinci sırasında beş üyeli heterosiklik bileşiklerin olduğu kaydedilmiştir. Medisinal kimya

ve ilaç Ar-Ge çalışmalarında azot atomu içeren bileşikler ile ilgili çok sayıda çalışmanın olması ve bu çalışmaların gün geçtikçe artarak devam etmesi bu nedenledir [12].

Tiyazol/tiyazol bazlı hibrid moleküllerin, antimikrobiyal [13], anti-inflamatuar [14], analjezik [15], antikanser [16], antihipertansif [17], antibakteriyal [18], anti-tüberküloz (anti-TB) [19], antioksidan [20] ve antikonvulsant [21] gibi önemli farmakolojik özelliklere sahip olduğu literatürde bilinmektedir. Bununla birlikte, tiyazol türevleri ve bunların bazı hibritlerinin, güçlü AChE inhibe edici etki gösterdiği de bilinmektedir [22].

Son yıllarda, tiyazolidindion türevi bileşikler üzerine yapılan antikanser çalışmaları bu tür bileşiklerin kanser tedavisi için umut verici olduğunu göstermiştir. Ayrıca, pirolidin, morfolin, piperidin gibi farklı heterosiklik halka sistemleri bulunduran bileşiklerin günümüzde ilaç olarak kullanılan birçok molekülün temel yapı taşı olduğu da literatürde bilinmektedir. Yukarıda belirtilen bu tür azot atomu içeren heterosikliklerin, seçici protein bağlanması ve potansiyel ilaç özelliklerinin geliştirilmesi için hidrojen bağı oluşturma özelliğine sahip oldukları rapor edilmiştir. Bu tür halkalar lipofiliklik/polarite, metabolik kararlılık ve toksisite gibi moleküler özelliklerinden dolayı ilaç kimyasında ve ilaç keşfinde önemli bir yer tutmaktadır [23].

Birçok bileşiğin biyoaktivitesinde gözlemlenen sinerjistik etkiler nedeniyle bir pirolidin halkasının varlığı çok önemlidir [24,25] ve bu heterosiklik halka biyolojik olarak önemli bileşiklerin [26-29] tasarlanmasında çekirdek bir yapıdır. Farmakofor grup bulunduran polisiklik yapıda *N*-fused-pirolidinler anti-HIV, antitümöral ve antiviral aktiviteler gibi çok geniş biyolojik aktivitelere sahiptirler. Spiro-fused halkalı yapılar, çeşitli biyolojik aktiviteleri olan çok sayıda alkoloid ve farmasötik olarak önemli bileşiğin merkezi iskeletleri olarak bilinirler [30]. İndol halka sistemleri doğal alkoloidlerde de bulunan ve ilaç keşfinde ilgi çeken önemli hetrosiklik moleküllerden biridir. İndol/spirooksiindol halka sistemini bulunduran bazı doğal veya sentetik alkoloidler anti-tümöral, anti-malaryal, anti-mikrobiyal, anti-diabetik, anti-tüberküler, anti-HIV, anti-oksidant ve diğer birçok biyolojik aktivitelerinin yanı sıra dikkate değer farmakolojik özellikleri nedeniyle önemli moleküllerdir. Pirolidin ve indol yapıları, ilaç keşfi ve kombinatoryal çalışmalar için hedef moleküller olarak bilinirler. Bir molekülde, bu tür heterosiklik yapıların varlığının biyolojik aktiviteyi önemli derecede arttırdığı bilinmektedir. Yine, polisiklik fused-pirolidin spirooksiindol halka sistemleri, spirooksiindol ve *N*-fused-pirolidinlerin de bir molekülde birleştirilmesi sonucunda farmakolojik ve biyolojik aktivitelerde artış görüldüğü literatürde rapor edilmiştir [30,31].

Vitamin B_{12} nin yapısında da bulunan kobalt ve bazı kobalt kompleksleri, canlı organizmalarda önemli fonksiyonları yerine getirmekle birlikte, antikanser ve antimikrobiyal aktivite dâhil olmak üzere bir dizi farmasötik özelliğe sahiptir. Kobaltın medisinal kimya

açısından önemli antikanser özelliklerinin olmasının yanında, memelilerin metabolizmasında bozulan dengenin enfeksiyonlara karşı duyarlılığı artırmak gibi özelliklerinin olduğu da bilinmektedir. Bununla birlikte kobaltın, platin gibi esansiyel olmayan metallerden daha az toksik olduğuda literatürde rapor edilmiştir [32-34].

Platin komplekslerinin önemli farmakolojik ve biyolojik özellikler sergilediği ve medisinal kimya açısından sentezinin önemli bir yere sahip olduğu bilinmektedir. Bu tür komplekslerin birçoğunun dikkate değer antitümöral aktivite gösterdiği [35-37] ve ayrıca bazılarının antimikrobiyal, antiviral [38] ve antitüberküler [39] aktiviteler gösterdiği de bilinmektedir. Bununla birlikte tiyoüre tipi ligandları taşıyan bazı Pt(II) kompleksleri antikanser [40], antibakteriyel/antifungal [41-45], antimalaryal [46] ve anti-TB [47] aktiviteler gibi biyolojik özelliklere sahiptir.

Sodyum katyonunun belirli ilaçların çözünürlüğünü ve etkinliğini iyileştirdiği literatürde bilinmektedir. Örneğin, susuz naproksen sodyum-kitosan kompleksi (NPXF) mide mukozasını aşındırıcı değildir [48]. Bazı sodyum komplekslerinin de iyi derecede antibakteriyel ve antikanser aktiviteler sergilediği rapor edilmiştir [49].

Yukarıda verilen bilgiler ışığında, bu tez çalışması kapsamında, pirolidin-indol, pirolidin-tiyazol ve pirolidin-indol-tiyazol halkalarını içeren, hibrit yapıda, modifiye edilebilir yeni potansiyel biyoaktif bileşiklerin eldesi, elde edilen uygun pirolidinlerden çıkılarak sentezlenen *N*′-açiltiyoüre prolinat türevlerinin sodyum, kobalt(III) ve platin (II)-komplekslerinin sentezi ve karakterizasyonu amaçlanmıştır. Bununla birlikte sentezlenen ve farmakofor grup bulunduran yeni bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve anti-TB aktivitelerinin değerlendirilmesi ve potansiyometrik titrasyon yöntemiyle de pK_a değerlerinin belirlenmesi bu tez kapsamında amaçlandı.

2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. Pirolidin/ *N'-açiltiyoüre* prolinat Türevi Bileşikler ve Biyolojik Özellikleri

Yapılarında azot (N), oksijen (O) veya sülfür (S) heteroatomları bulunduran beş/altı üyeli halkalı heterosiklik bileşikler, hem farmasötik olarak, hem zirai kimyasallar hem de veterinerlik ürünleri olarak geniş biyolojik aktiviteye sahip önemli moleküllerdir. Bu tür bileşikler, doğada nükleik asitlerin, bazı önemli amino asitlerin, alkaloidlerin ve hormonların temel bileşenleri olarak da bilinmektedir. Bu tür heterosiklik moleküllerin farmasötik ve zirai olarak önemi, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antiparaziter, anti-TB ve böcek öldürücü ajanlar olarak etkili bir şekilde kullanılabilmelerinde yatmaktadır. Bununla birlikte çeşitli antioksidanlar, korozyon inhibitörleri, kopolimerler ve boyarmaddeler bu tür heterosiklik yapıları bulundurmakta ve organik sentezlerde katalist/ara ürün olarak kullanıldığıda literatürde bilinmektedir [50,51].

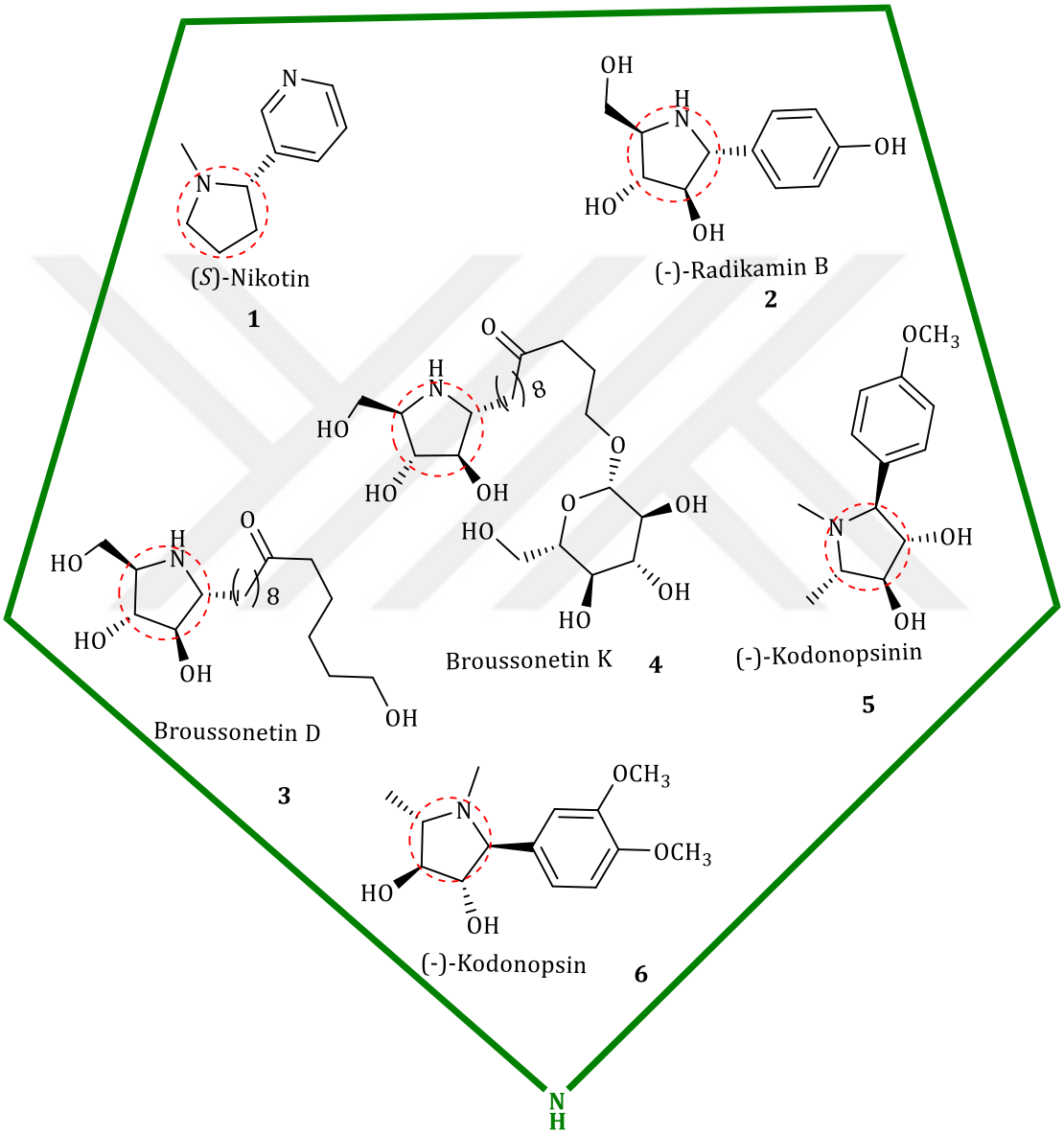
Alman kimyager Carl Friedrich Wilhelm Meißner tarafından 1819'da ileri sürülen "alkaloid" terimi; bakteriler, mantarlar, bitkiler ve hayvanlar dâhil olmak üzere çok çeşitli organizmalar tarafından üretilen, doğal olarak oluşan ve azot içeren bileşikler olarak bilinmektedir. Çeşitli alkaloidlerin, doğal bileşiklerin, ilaçların ve diğer birçok biyoaktif molekülün yapısında bulunan piroidinler veya pirolidin alkaloidleri de, beş üyeli azot atomu içeren heterosiklik bir yapıdır. Pirolidin türevi alkaloidler çeşitli farmakolojik aktiviteler göstermekle birlikte, geleneksel ve modern tıpta kullanılabilen, ilaç keşfi veya ilaç geliştirilmesi için önemli bir bileşik sınıfını oluştururlar [52].

Özellikle sübstitüe pirolidin halkası birçok biyoaktif bileşikte yapı taşı olarak bulunmakla birlikte, diğer bazı biyolojik olarak önemli heterosikliklerin geliştirilmesinde de önemli bir yer tutmaktadır [25,27,53-55]. Çeşitli kemo-, regio- ve enantioselektif reaksiyonlar sonucu elde edilen pirolidin türevleri, çalışma gurubumuz tarafından yapılan çalışmalarla [24,56-60] birlikte literatürde de [27,61,62] bilinmektedir.

Pirolidin iskeletine sahip ve fonksiyonel grup bulunduran bazı heterosiklik bileşiklerin modifikasyonu ile elde edilen moleküllerin farmasötik amaçlar ve geçiş metalleri için ligand olarak kullanıldığı literatürde bilinmektedir [61-63].

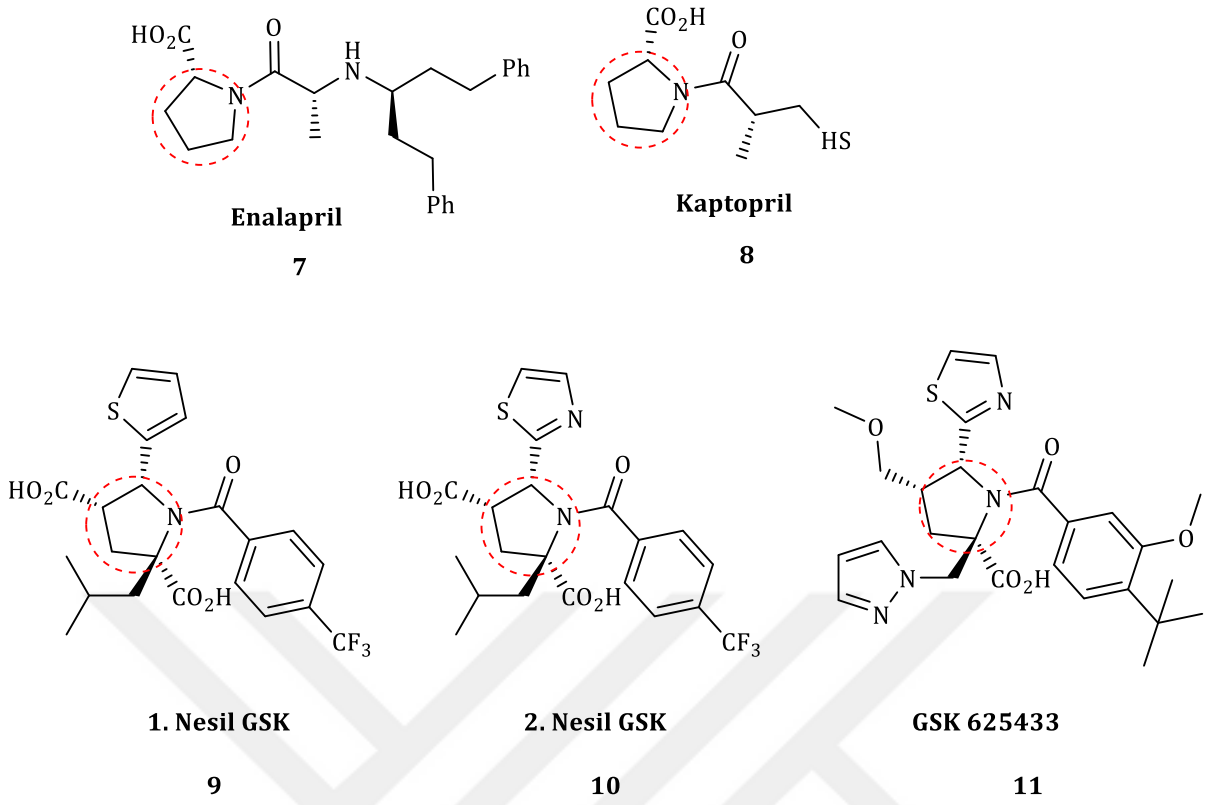
Önemli bir pirolidin-piridin alkolidi olan nikotin **1** (Şekil 2.1) Reimann ve Posselt tarafından tütünden izole edilmiştir [52, 65]. Malczewska-Jaskóła ve ark. nikotin alkolidlerinin, önemli 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil (DPPH) radikal süpürme aktivitesi ve ferrik azaltma kapasitesi (*in vitro*) sergilediğini ve aynı konsantrasyonda insan eritrositlerinde oksidatif stresi düşürerek, hemolizi etkili bir şekilde azalttığını belirtmişlerdir [66].

Pirolidin halkası bulunduran bazı bileşikler radikamin B **2** ve broussonetin D **3** gibi glikosidazların etki modunu inhibe edebilmekte iken, broussonetin K **4**, anti-inflamatuar ve antihiperglisemik aktivitelere sahiptir [67-70]. Bu gruptaki bileşiklerden kodonopsinin **5** ve kodonopsin **6** hipotansif farmakolojik aktivite sergilemektedir (Şekil 2.1) [71,72]. Enalapril **7** ve kaptopril **8** kardiyovasküler veya antihipertansif tedavilerde kullanılan pirolidin halkası bulunduran önemli moleküllerdir (Şekil 2.2) [73].



Şekil 2.1. Pirolidin halka sistemli bazı biyoaktif alkaloitler.

Pirolidin halkalı glikojen sentaz kinaz (GSK) polimeraz inhibitörleri olarak **9**, **10** ve **11** nolu türevleri hepatit C virüsüne karşı antiviral ajanlar olarak bilinmektedir (Şekil 2.2) [74,75].



Enalapril **Kaptopril**

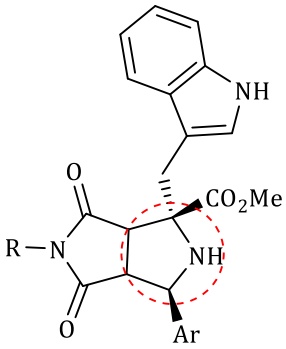
7 **8**

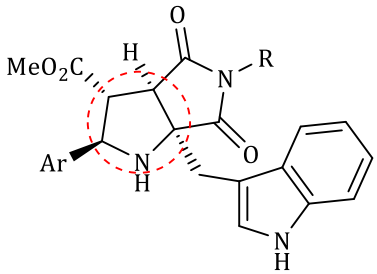
1. Nesil GSK **2. Nesil GSK** **GSK 625433**

9 **10** **11**

Şekil 2.2. Pirolidin türevi bileşikler **7, 8** ve hepatit C virüsüne karşı etkili GSK polimeraz inhibitör ajanlar **9, 10, 11.**

Döndaş ve ark. potansiyel biyoaktif bir dizi pirolidin halka sistemli bileşikleri **12a-g** sentezleyerek biyoaktivitelerini incelemişlerdir (Şekil 2.3). Bu bileşiklerin sodyummetoksit kaynaklı yeniden düzenleme sonucunda pirolidin-2,5-dion türevi yeni bir seri **13a-g** bileşiklerini elde etmişlerdir (Şekil 2.3). Bu yeni türevleri **13a-g**, *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı anti-TB, Gram(+) bakteri *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) ve Gram(-) bakteri *Escherichia coli* (ATCC 25923), *Acinetobacter baumannii* (ATCC 02026), *Aeromonas hydrophila* (ATCC 95080)'a karşı antibakteriyel biyoaktivitelerini test etmişlerdir. Test sonucunda genellikle orta derecede aktif bulunan bileşiklerden bazıları iyi derecede aktivite göstermiştir [76].



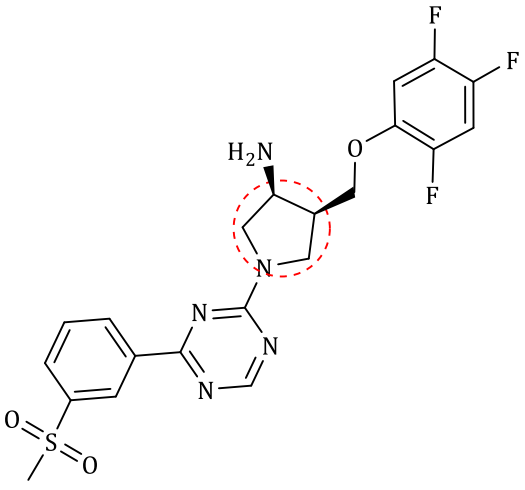


12a. R = Ph, A_r = Ph ,
12b. R = CH_3 A_r = Ph,
12c. R = Ph, A_r = Prydin-2-yl,
12d. R = CH_3, A_r = Prydin-2-yl
12e. R = Ph A_r = 3-chlorophenyl
12f. R = CH_3, A_r = 3-chlorophenyl
12g. R= CH_2CH_3 A_r =4-chlorophenyl

13a. R = Ph, A_r = Ph ,
13b. R = CH_3 A_r = Ph,
13c. R = Ph, A_r = Prydin-2-yl,
13d. R = CH_3, A_r = Prydin-2-yl
13e. R = Ph A_r = 3-chlorophenyl
13f. R = CH_3, A_r = 3-chlorophenyl

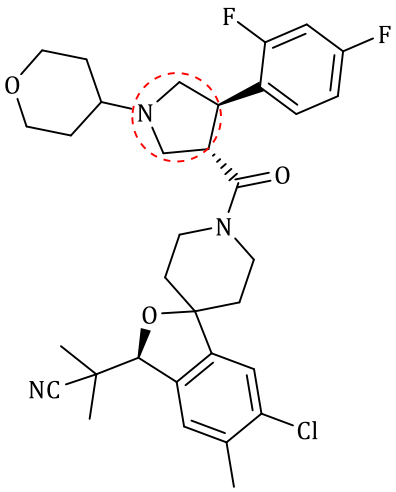
Şekil 2.3. Pirolidin türevi potansiyel biyoaktif bileşikler.

Pirolidin bazlı hibrit moleküllerin sadece belirli hastalıklara karşı değil, aynı zamanda DPP-IV inhibitörleri **14** [77], MC4 reseptör seçici agonistleri **15** [78], faktör Xa inhibitörleri **16** [79] ve NK3 reseptör antagonisti **17** [80] gibi başka çeşitli biyolojik aktiviteleri ve klinikte kullanılmalarından dolayı önemli bir farmakofor olduğu da literatürde bilinmektedir (Şekil 2.4).



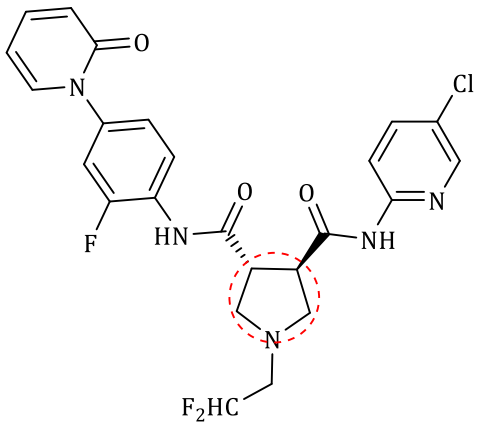
DPP-IV inhibitör

14



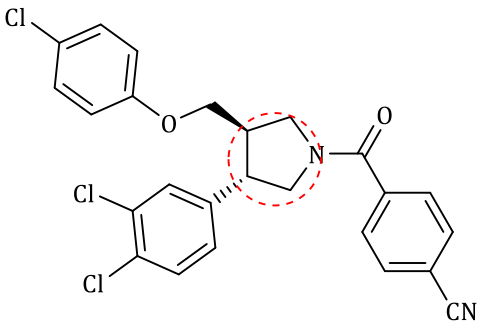
MC4 Agonisti

15



Faktör Xa inhibitörü

16

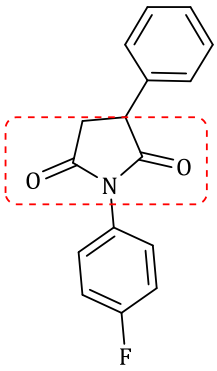


NK3 Antagonisti

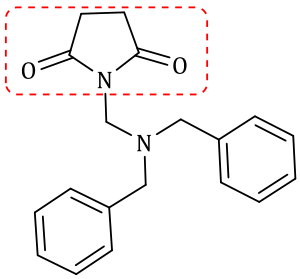
17

Şekil 2.4. Pirolidin halka sistemli farmasötik bileşikler.

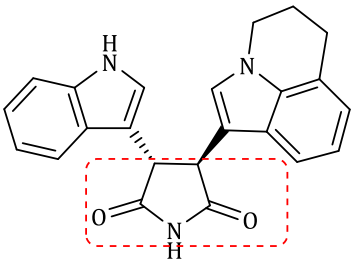
Çeşitli biyoaktif bileşiklerde bulunan pirolidin-2,5-dion gibi farklı bir halka sisteminin de yeni ilaç tasarımı ve keşfinde önemli bir grup olarak kullanıldığı bilinmektedir. Aşağıda belirtilen *N*-sübstitüe pirrolidin-2,5-dionların **18 - 22** (Şekil 2.5) karaciğer tümörü (hepatom), akciğer, böbrek, meme kanseri ve lösemi gibi birkaç hücre hattına karşı aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [81-86].



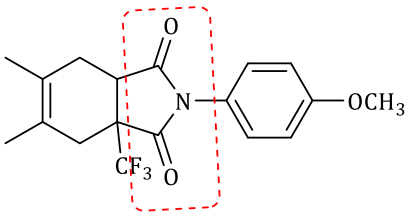
18



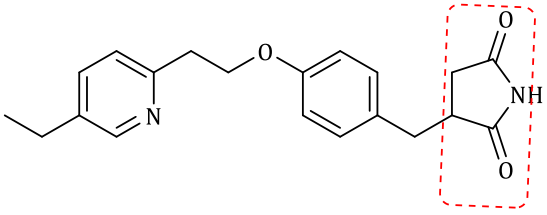
19



20



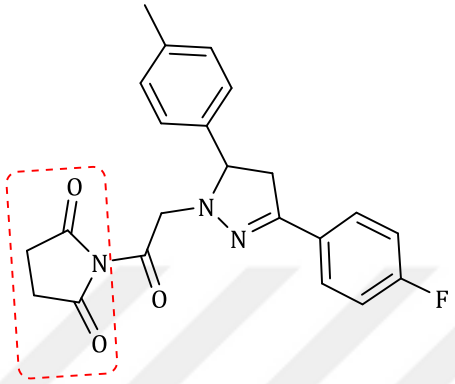
21



22

Şekil 2.5. Pirolidin-2,5-dion halka sistemli potansiyel antiproliferatif bileşikler.

Ramaa ve ark. pirazolin halkası bulunduran pirolidin-2,5-dion türevi yeni hibrit moleküller tasarlayarak sentezlemiş ve ardından yapısal olarak karakterize etmişlerdir. Daha sonra bu bileşikler için *in vitro* ve *in vivo* antitümör aktivitelerini incelemişlerdir. Test edilen bileşiklerin MCF7 ve HT29 hücrelerinde dikkate değer sitotoksik etki gösterdiğini rapor etmişlerdir. Özellikle **23** (Şekil 2.6) bileşiğinin sonuçlarının dikkate değer derecede istenilen aktiviteyi gösterdiğini vurgulamışlardır [86].

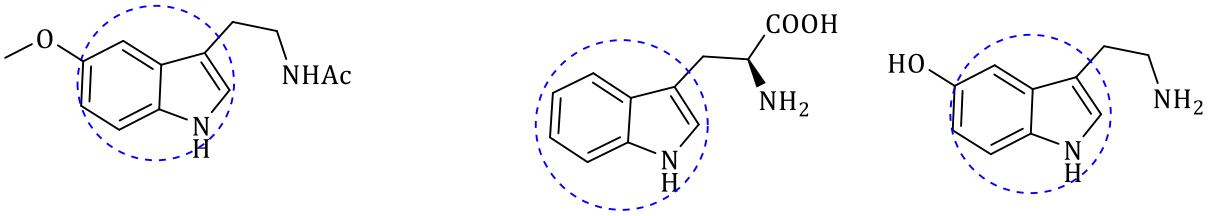


23

Şekil 2.6. Antitümör aktivite gösteren pirolidin-2,5-dion – pirazolin hibrit bileşikler.

Medisinal kimya ve ilaç dizaynında önemli bir farmakofor grup olduğu bilinen indol halkası ve bu yapıyı içeren bileşiklerin, yüksek afiniteli birçok reseptör veya protein ile bağlanma konusunda dikkate değer bir özelliğe sahip olduğu literatürde bilinmektedir [87]. İndol halkası bulunduran triptofan amino asiti bazı proteinlerin önemli bir yapı taşıdır. İndol halkası, indometasin ve yarısentetik psikoaktif bir halüsinojen olan Liserjik asit dietilamid (LSD) gibi çeşitli ilaçlarda ve striknin gibi çeşitli bitkilerde de bulunmaktadır. İndol yapısı içeren bileşiklerin, antitümöral, antifungal, anti-HIV, antieflamatuar, antiviral, anti-TB, antimikrobiyal, antihipertansif, antidiyabetik ve ayrıca fotokemoterapötik özellikler dâhil olmak üzere birçok farklı biyolojik özellik sergiledikleri literatürde bilinmektedir [88].

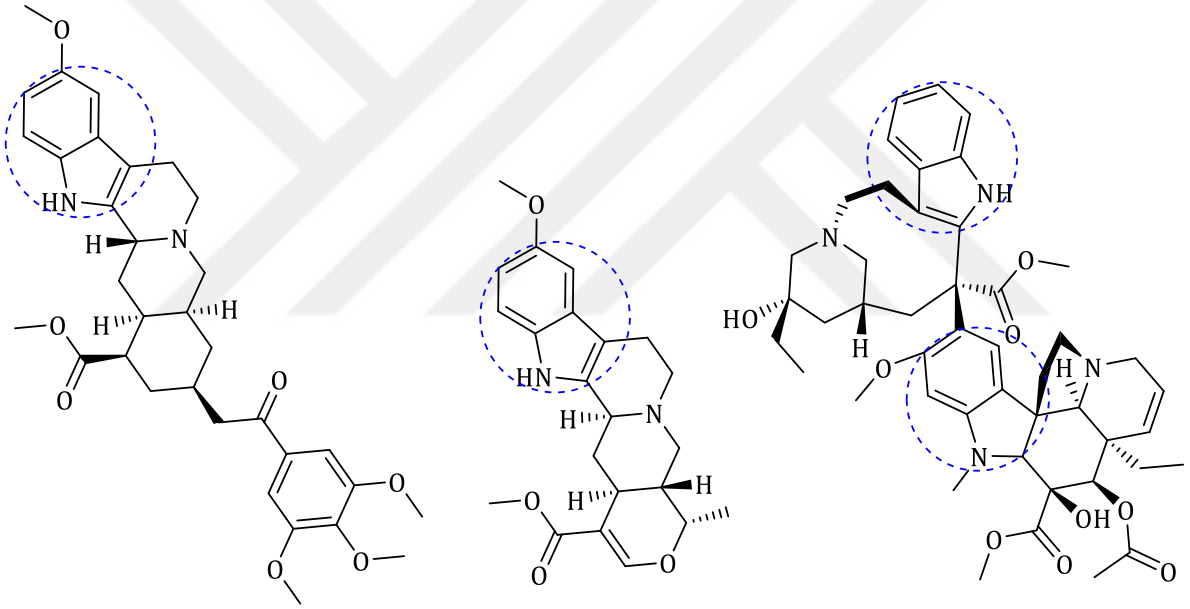
Melatonin **24** hormonu [89], esansiyel bir amino asit olan triptofan **25** [90], triptofandan biyokimyasal olarak elde edilen ve bir nörotrasmiter olan serotonin **26** [91] bilinenen indol halkalı doğal bileşiklerdir (Şekil 2.7).



Melatonin **24** | Triptofan **25** | serotonin **26**

Şekil 2.7. İndol halkalı bazı doğal bileşikler.

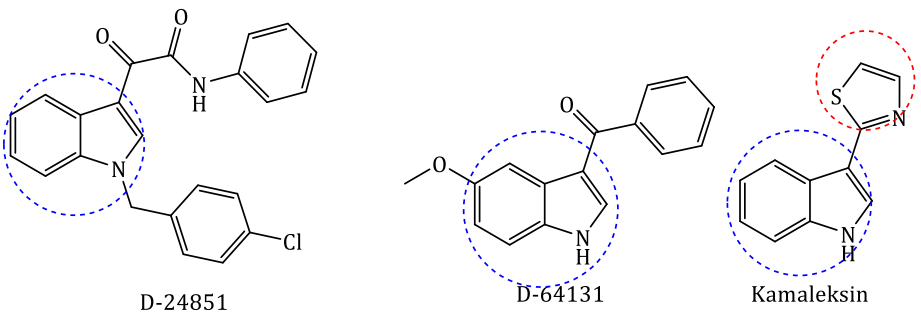
Hipertansiyon tedavisinde kullanılan Reserpin **27** [92], çeşitli bitkilerde bulunan Ajmalisin **28** [93] ve bazı kanser türlerinin tedavisi için uygulanmakta olan Vinblastin **29** [94] indol halkası bulunduran birer indol alkaloidi ilaçlardır (Şekil 2.8).



Reserpin **27** | Ajmalisin **28** | Vinblastin **29**

Şekil 2.8. İndol halkası içeren çeşitli ilaçlar.

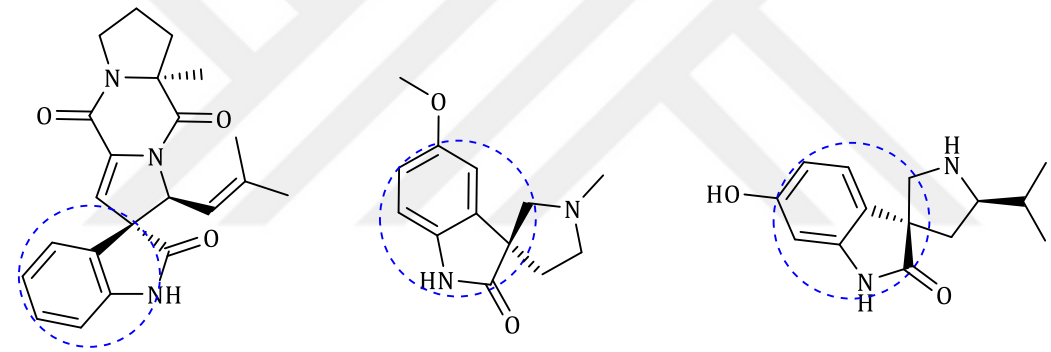
İndol yapısı, indolil-3-glioksamid D-24851 **30** ve 2-aroilindoller D-64131 **31** dâhil olmak üzere çok sayıda tübülin polimeraz inhibitörünün temel iskeletini oluşturur (Şekil 2.9). Tiyazol sübstitüentli bir indol türevi olan kamaleksin **32** (Şekil 2.9), reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunun arttırılması ve kaspazların aktivasyonu yoluyla insan kanser hücre dizilerinde apoptoza neden olan bir molekül olduğu bilinmektedir [95].



D-24851 **30** D-64131 **31** Kamaleksin **32**

Şekil 2.9. indolil-3-glioksamid D-24851, 2-aroilindol D-64131 ve Kamaleksin yapıları.

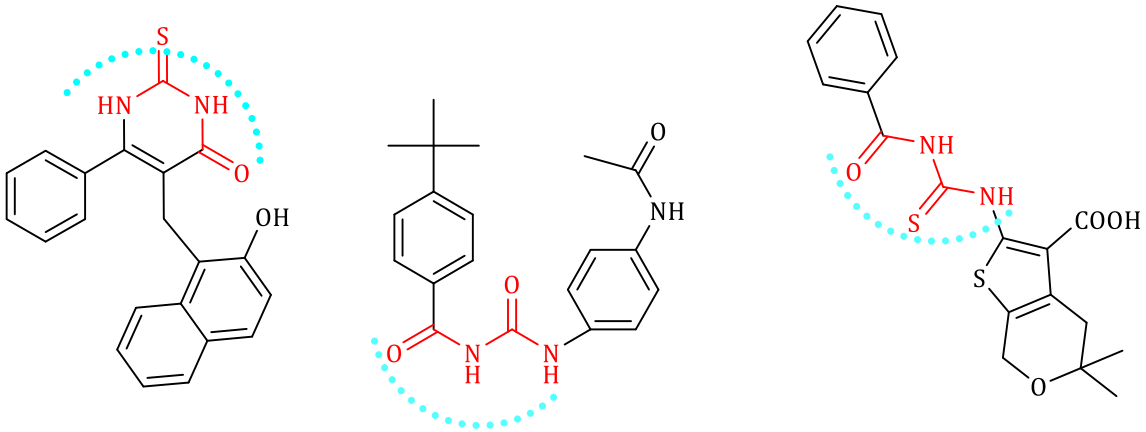
Önemli birer indol türevi olan spirotriprostatin B **33** hücre döngüsünü G2/M fazında tutabilen anti-mitotik özelliklere sahip bir spiroksindol türevi moleküldür (Şekil 2.10). Bunun yanısıra anti-kanser ilaç veya analjezik etkileri olan horsfilin **34** ve elakomin **35** de indol halkası bulunduran önemli birer bileşiktir (Şekil 2.10) [96-99].



Spirotryprostatin B **33** Horsfilin **34** (+)-Elakomin **35**

Şekil 2.10. Spiroksindol yapısı içeren doğal alkaloidler.

Sentez kimyasında önemli bir kullanım alanı olan tiyoüre/ *N, N'*-açil/aroil tiyoüre, grubu bileşikler hem biyoaktif bileşik hem de çeşitli heterosiklik bileşiklerin sentezinde önemli bir yapı taşıdır. Açil tiyoüre türevlerinin, elektronik yapılarından kaynaklı olarak geniş biyolojik etki spektrumları ve biyoaktif metal kompleksi bileşiklerinin sentezlerinde bu tür yapılara olan ilgi gün geçtikçe artmaktadır. Açil tiyoüre yapısı bulunduran kambinol **36** ve tenovin-1 **37**, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların tedavideki hedeflerinden biri olan NAD^+'ya bağlı protein deasetilaz ailesinin küçük moleküllü inhibitörleridir (Şekil 2.11) [100-102]. Açil tiyoüre yapısını taşıyan CID 1067700'ün **38**, Ras ile ilişkili GTPazlar tarafından nükleotid bağlanmasının bir inhibitörü olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.11) [103].



Kambinol **36**

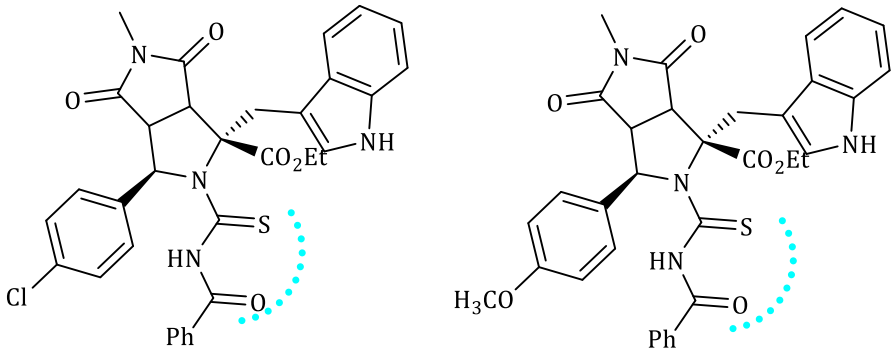
Tenovin **37**

CID 1067700 **38**

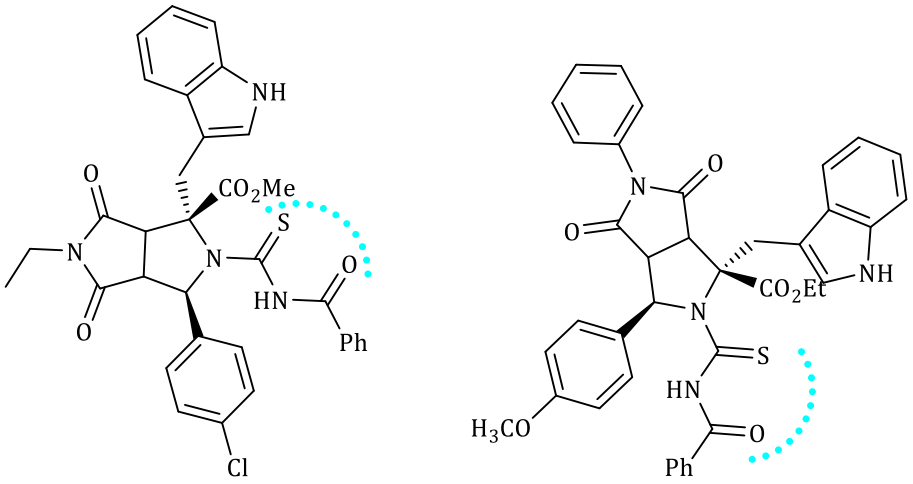
Şekil 2.11. Açil tiyoüre gurubu bulunduran bazı biyolojik olarak aktif bileşikler.

Ayrıca, *N, N'*-açil/aroil tiyoüre türevlerinin, organokatalizörler, iyonik olmayan yüzey aktif maddeler olarak çeşitli iyonların saptanmasında ve bazı önemli heterosiklik bileşiklerin sentezi için halkalaşma tepkimelerinde önemli bir role sahip olduğu literatürde bilinmektedir [104-106]. Açil/aroil-sübstitüe tiyoürelerin organik kimya, koordinasyon kimyası, malzeme bilimi ve tıpta uygulamaları da vardır [104]. Bununla birlikte çeşitli açil tiyoüre türevi bileşiklerin antikanser [107], antimikrobiyal [108,109], antidiyabetik [110], antiinflamatuar gibi çeşitli farmakolojik özellikler gösterdikleri de rapor edilmiştir [104,105].

Döndaş ve ark. indol halka sistemi içeren bazı fused yapıda pirol-3,4-dion merkezli karbotiyolprolinat/aroil tiyoüre türevlerinin **39 - 42** (Şekil 2.12) anti-TB, antibakteriyel ve meme kanseri üzerine sitotoksisite ve apoptoz etkilerini rapor etmişlerdir. Test sonucunda bazı bileşiklerin iyi derecede aktivetelerini ve özelliklede **39** nolu bileşiğin diğerlerine göre *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı daha yüksek aktivite ve bilinen referans ilaç izoniazid ile karşılaştırıldığında orta derecede aktivite sergilediğini belirtmişlerdir [111].



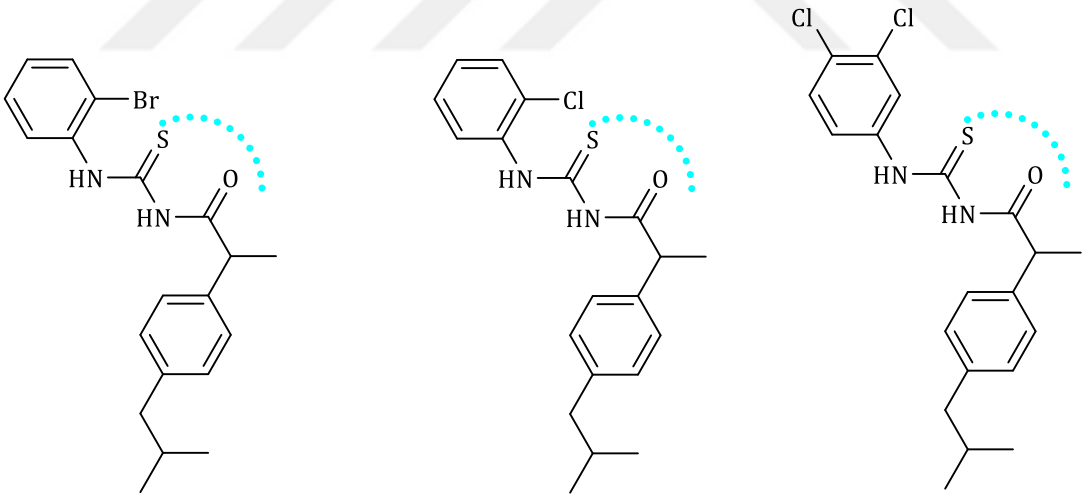
39 **40**



41 **42**

Şekil 2.12. Karbotiyolprolinat/ *N'*-açiltiyoüre prolinat türevleri.

Mumtaz ve ark. aroiltiyoüre bileşiklerini **43-45** (Şekil 2.13) sentezleyerek, üreaz inhibisyon aktivitelerini incelemişlerdir. Bu bileşiklerin tümü, temel iskeletlerinin üreaz substratı ile benzerliğinden dolayı Jack fasulyesi üreazına karşı önemli inhibisyon gösterdiğini bildirmişlerdir [112].



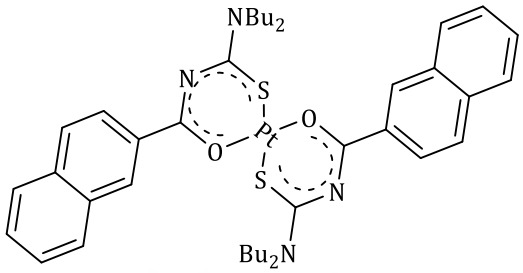
43 **44** **45**

Şekil 2.13. Potansiyel üreaz inhibisyon aktiviteli aroiltiyoüreler.

2.2. *N'*-açiltiyoüre prolinat Türevi Bileşiklerin Metal Kompleksleri

C(O)NHC(S)N temel çekirdek yapısı ile aroil/açil tiyoüre bileşikleri sahip oldukları donör atomları ile metal iyonları için iyi birer kompleks oluşturucudurlar. *N,N*-disübstitüe

açiltiyoüre ligandları aracılığıyla oluşturulan bis-şelatlayıcı koordinasyon bileşikleri cis geometrik konfigürasyonlu kare düzlemsel metal kompleks yapıları oluşur. Örneğin, Co(II), Ni(II), Pd(II) ve Pt(II) ile kompleksleri genellikle cis ürünler verirken trans geometrik Cu(II) yapıları nadiren bulunurlar. Bis açiltiyoüre Pt(II) kompleksinin ilk trans yapılı örneği sterik olan bir naftil sübstitüentini bulunduran moleküldür **46** (Şekil 2.14) [113,114].



46

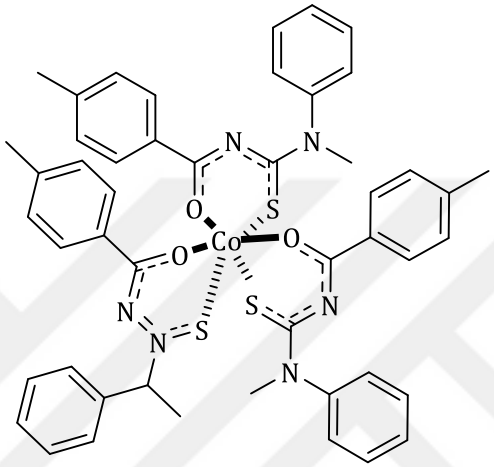
Şekil 2.14. Naftil sübstitüentli trans bis açiltiyoüre Pt(II) kompleksi.

Sert oksijen, azot ve yumuşak kükürt verici atomların varlığı benzoiltiyoüre ligandlarının, geçiş metal iyonlarıyla kolayca reaksiyona girmelerine yardımcı olarak kararlı metal kompleksleri verir [115,116]. Birincil bir aminden türetilen benzoiltiyoüre türevlerinin çoğu, tek dişli bir ligand olma eğilimindedir ve metal merkez ile koordinasyonu kükürt verici atomu üzerinden gerçekleştirmeyi tercih eder [115,117- 124]. Hem karbonil hem de tiyokarbonil grupları, metalle kükürt atomu üzerinden nötr tekdişli, metalle oksijen ve kükürt atomları üzerinden monobazik iki dişli ve metalle azot ve kükürt atomları üzerinden iki dişli olacak şekilde farklı koordinasyon oluştururlar [125-127].

Kobalt için en yaygın oksidasyon durumları +2 ve +3'tür ve burada +2 ve +3 iyonları paramanyetik ve diamanyetik komplekslerin oluşumuna neden olur. +3 oksidasyon durumunda, kobalt kompleksleri kinetik olarak kararsızdır ve bunun da spektroskopik çalışma için ideal olduğu belirtilmiştir [115,128]. Kobalt benzoiltiyoüre durumunda, Co(III) merkezi, hafif bozulmuş bir oktahedral geometride üç açiltiyoüre ligandının S ve O atomları ile koordinasyona girdiği bilinmektedir [115,129-131].

Açiltiyoüre türevlerinin Ni(II), Pt(II), Pd(II), Cu(I), Cu(II), Co(II), Co(III), Zn(II), Ru(II) ile koordinasyon bileşikleri, geniş çapta araştırılmış ve bu çalışmalar sonucu bazı önemli biyolojik özellikleri rapor edilmiştir [104,105]. Kobaltın tıbbi önemi ve bilinen antikanser özellikleri; memelilerin esansiyel metabolizmasındaki bozulan denge, enfeksiyonlara ve malignitelere karşı duyarlılığı artırması, biyolojik yanıt değiştiricisi ve platin gibi esansiyel olmayan metallerden daha az toksik olarak kabul edilmesi gibi faktörlere bağlanabilir [34,132].

Iqbal ve ark. bazı *N,N,N*-trisübstitüe açiltiyoüre-kobalt(III) kompleksleri sentezleyerek, FT-IR, ^{1}H ve ^{13}C NMR spektroskopisi ve elementel analiz gibi analitik teknikler ile yapılarını aydınlatmışlardır. Sentezlenen bileşiklerden bazılarının akciğer karsinomu (H-157) ve böbrek fibroblast (BHK-21) hücre hatlarına karşı *in vitro* antikanser aktiviteleri incelenmiş ve bunların ilaç adayı olabileceği rapor edilmiştir. Bu bileşiklerden **47** nolu kompleksin (Şekil 2.15) daha yüksek sitotoksik etki gösterdiğini belirtmişlerdir [34].



47

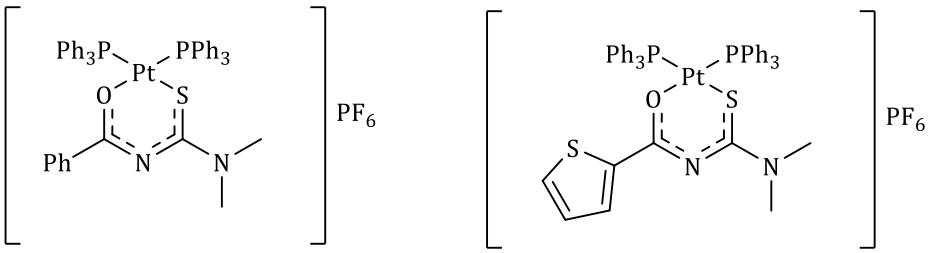
Şekil 2.15. *N,N,N*-trisübstitüe açiltiyoüre-kobalt(III) kompleksi.

Platin bazlı antitümöral ilaçlar klinik uygulamalarda yıllardır kullanılmaktadır. Platin ilaçları genellikle hidrofobik olup, uygulanmaları zordur ve bir takım yan etkilere neden olan oldukça toksik bileşikler olabildikleri rapor edilmiştir. Çözünürlüklerini arttırmak ve toksisitelerini azaltmak için platin gurubu ilaçlar üzerinde yapılan çalışmalar günümüzde de devam etmektedir. Son yıllarda platin bazlı polimer nanopartiküller (NP) yaygın olarak kullanılmaktadır [133].

Platin komplekslerinin medisinal kimya alanında özellikle antitümör aktivitelerinin yanında önemli farmakolojik ve biyolojik özelliklere de sahip oldukları literatürde bilinmektedir [134-138]. Metale bağlanan ligandın yapısının modifikasyonu sonucunda mikroorganizmalarla etkileşimin değişebileceği literatürde bilinmektedir. Örneğin, bu etki, tiyoüre tipi ligandları taşıyan ilginç biyolojik özelliklere sahip olan bazı platin(II) komplekslerinin antikanser [40], antibakteriyel/antifungal [44,139-141], antimalaryal [46] ve anti-TB [47] aktiviteleri olarak görülmüştür.

Plutin ve ark. PPh_3 ve *N,N*-disübstitüe-*N*'-açiltiyoüreler içeren yeni platin(II) komplekslerinin, sitotoksisitesini ve anti-TB aktivitesini incelemişlerdir (Şekil 2.16). Platin(II) komplekslerinin sitoksik etkisini, insan meme tümörü hücre dizisi MDA-MB-231 (ATCC: HTB-26),

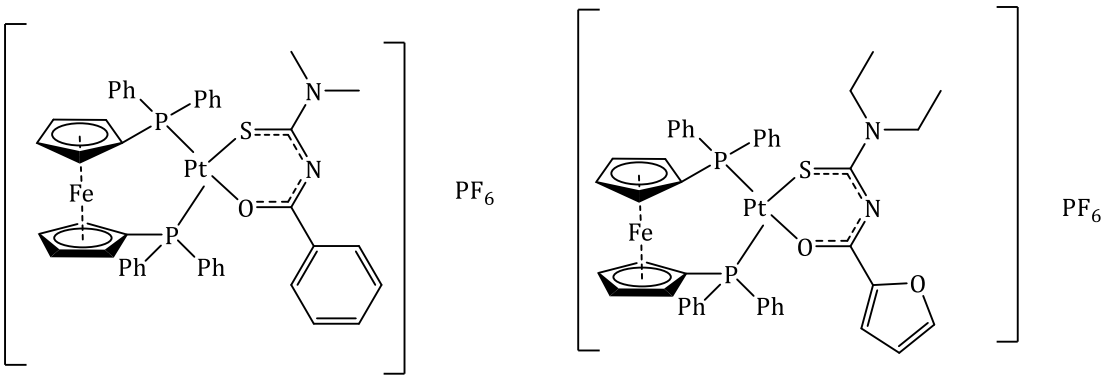
insan prostat tümör hücreleri DU-145 (ATCC: HTB-81) ve L929 tümör olmayan hücre hattına (ATCC: CCL 1) ve anti-TB aktivitesini ise H37Rv suşuna karşı test etmişlerdir. Yapılan anti-TB aktivite çalışmalarına göre, aşağıda verilen **48** ve **49** nolu platin kompleksi bileşiklerin bilinen etambütolden daha iyi aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir [142].



48 **49**

Şekil 2.16. *N,N*-disübstitüe açiltiyoüre – Pt kompleksleri.

Batista ve ark. ligand olarak 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferrosen ve *N,N*-disübstitüe-*N*'-açil tiyoüre içeren yeni platin(II) komplekslerinin (Şekil 2.17) sentezi, karakterizasyonu ve anti-TB aktivitesini rapor etmişlerdir. Bileşiklerin anti-TB aktivitesi Resazurin Mikrotiter Testi (REMA) yöntemi ile belirlenmiştir. Kompleks bileşikler **50** ve **51** referans ilaç etambütol ile kıyaslandığında dikkate değer aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir [140].



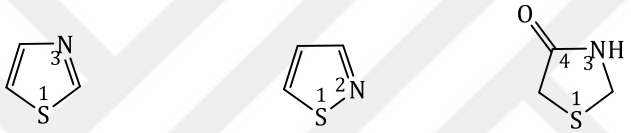
50 **51**

Şekil 2.17. Ferrosen ve *N,N*-disübstitüe-*N*'-açil tiyoüre içeren platin(II) kompleksleri.

2.3. Tiyazoller

2.3.1. Tiyazoller ve Kimyasal Özellikleri

İlk olarak Hantzsch ve Weber (1887) tarafından tarif edilen ve heterosiklik bileşikler arasında, kükürt ve azot atomları içeren 5 üyeli önemli bir heterosiklik yapı olan tiyazol, ilaç endüstrisinde önemli bir farmakofor grup olarak bazı bileşiklerde temel bir çekirdek yapı olduğu bilimektedir [143]. Beşli halka sisteminde azot ve kükürt atomu 1 ve 3 konumunda bulunuyorsa tiyazol **52**, 1 ve 2 konumunda bulunuyorsa izotiyazol **53** adını alır (Şekil 2.18) [143-145]. Tiyoüre/tiyosemikarbazonların siklik analogları olarak kabul edilen tiyazolidinonlar **54,** 4-pozisyonunda bir karbonil grubu olan ve iyi farmakolojik profilleri ile bilinen tiyazol türevleridir (Şekil 2.18) [146,147].

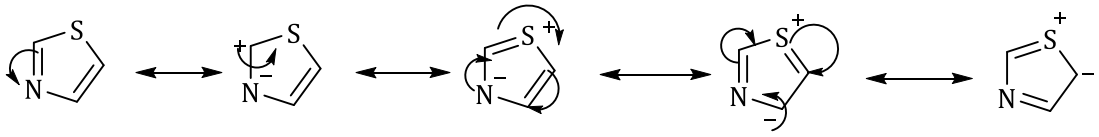


52 **53** **54**

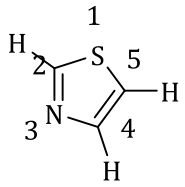
Şekil 2.18. Tiyazol ve izotiyazol halka sistemi.

Kaynama noktası, bazlık, suda çözünürlük ve elektrofillerle reaktiviteye direnç gibi fizikokimyasal özellikleri ile piridin ve pirimidine benzer olduğu, bazı tiyazol türevlerinin kimyasal özellikleri bakımından tiyofen ve furana bazı benzerlikleri olduğu da rapor edilmiştir [144]. Tiyazol suda az çözünürken alkolde ve eterde çözünen soluk sarı renkli bir sıvıdır.

Sentetik ilaç ve boya üretmek için bir ara madde olduğu ve ilaçların biyoyararlanımından önemli bir farmakofor grup olduğu, bazı sübstitüe tiyazol bileşiklerinin bu amaçlar için kullanıldığı literatürde bilinmektedir [147]. Tiyazol halkası bir elektron veren grup (-S-) ve bir elektron alan grup (-N-) içerir. Aşağıda tiyazol (Şekil 2.19) ve rezonans yapıları verilen tiyazolün aromatikliği, Hückel kuralına göre boş 6p elektronlarını doldurmak için kükürt atomunun bağ yapmayan bir elektron çiftinden kaynaklanır (Şema 2.1) [2,148].

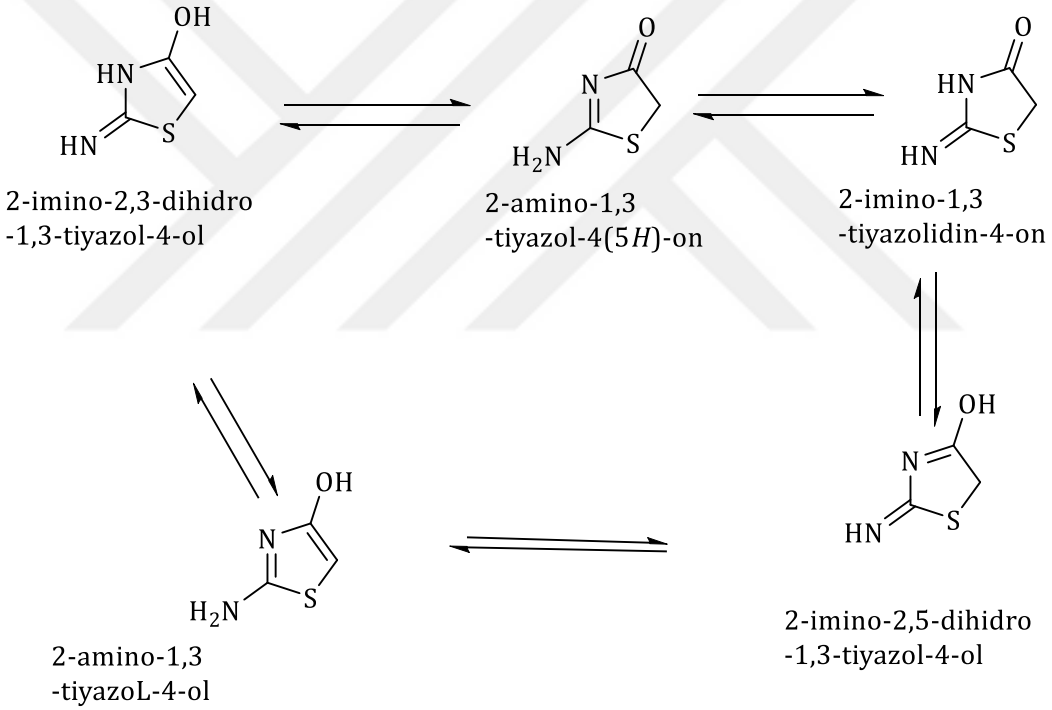


Şema 2.1. Tiyazolün rezonans yapıları.

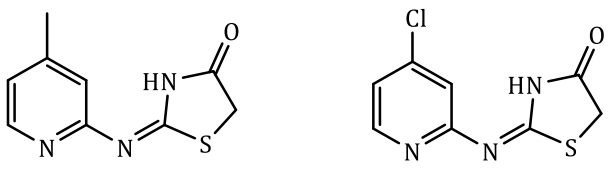


Şekil 2.19. Tiyazol halkasının kimyasal yapısı.

Farklı yöntemler kullanılarak sentezlenen 4-tiazolidinon türevlerinin beş olası tautomerik formu vardır (Şema 2.2). Küçükgüzel ve ark. yaptıkları çalışmada, 4-tiyazolidinon halkasının tautomerlerinden olan 2-imino-1,3-tiyazolidin-4-on türevlerini **55, 56**, 2-amio-4-sübstitüe piridinleri kullanarak elde ettikleri tiyoüre türevlerinden çıkarak sentezlemişlerdir (Şekil 2.20) [100].



Şema 2.2. 1,3-tiyazolidin-4-one halka sisteminin tautomerik formları.

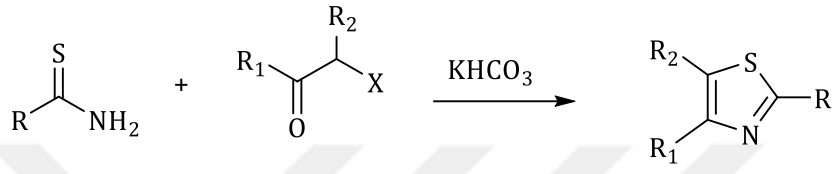


55 **56**

Şekil 2.20. 1,3-tiyazolidin-4-on türevleri 55,56.

2.3.2. Tiyazollerin Sentez Yöntemleri

Tiyazol türevlerinin sentezi için Hantzsch sentezi, Cook-Heilborn sentezi ve Gabriel sentezi gibi çeşitli yöntemler buunmaktadır [149]. Bunlar arasında başlangıç maddeleri olarak tiyoamidler ve α-halokarbonil (veya α-halo ester) bileşikleri ile yürütülen Hantzsch sentezi kullanımı en yaygın olanıdır [150]. Bu yöntem Hantzsch ve Weber tarafından 1887 de ilk kez kullanılmıştır. Ara maddelerin düşük sıcaklıkta izole edildiği çok aşamalı bir reaksiyondur. Reaksiyon, tiyosemikarbazon veya tiyoürenin kükürt atomunun yüksek nükleofilisitesinden dolayı gerçekleşir. Reaksiyon şema 2.3'de gösterilmiştir [151].

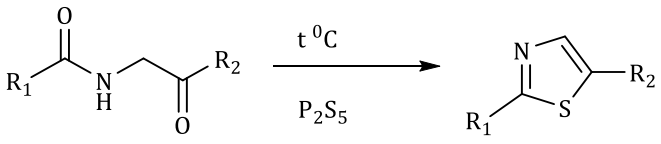


57 **58** **59**

R = alkil, aril, NH_2, NHR, $\mathbf{R_1}$ = H, alkil, aril, $\mathbf{R_2}$ = H, alkil, aril

Şema 2.3. Tiyazollerin eldesinde Hantzsch sentezi.

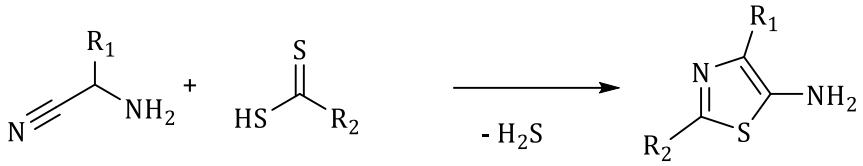
Tiyazolleri elde etmenin başka bir yöntemi olan ve şema 2.4' te belirtilen Gabriel sentezi, açilaminokarbonil bileşiklerinin **60** ve stokiyometrik miktarda fosfor pentasülfitin 170 ^{0}C'de halkalı reaksiyonudur [152,153].



60 **59**

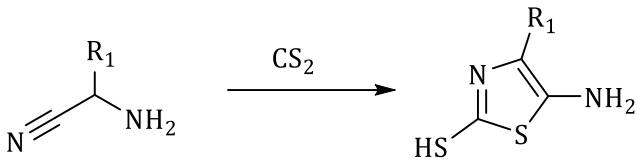
Şema 2.4. Gabriel tiyazol sentez yöntemi.

Cook-Heilbron sentezi yönteminde ise, bir α-aminonitril **61** ve ditiyoasitlerin **62** veya ditiyoasitlerin esterlerinin, karbon disülfitin, karbon oksisülfit ya da izotiyosiyanatların basit reaksiyon koşulları altında 2,4-disübstitüe 5-aminotiyazol türevleri **63** sentezlenmiştir (Şema 2.5). Reaksiyonda karbon disülfid kullanıldığında 5-amino-2-merkaptotiyazol bileşikleri **64** oluşur (Şema 2.6) [154,155].



61 **62** **63**

Şema 2.5. Cook-Heilbron sentezi yöntemi ile 5-aminotiyazol türevleri sentezi.



61 **64**

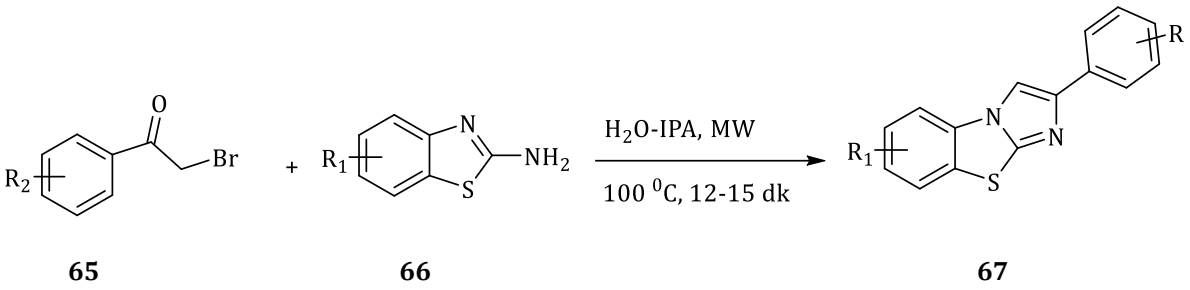
Şema 2.6. Cook-Heilbron sentezi yönteminde 5-amino-2-merkaptotiyazol türevleri sentezi.

Tiyazollerin sentezi için farklı araştırma grupları tarafından geliştirilen farklı reaksiyon stratejileri literatürde bilinmektedir. Bazı çalışmalar katalizör [156,157] kullanılmadan, bazıları hem katalizör hem de çözücü [158,159] içermeden, bazıları ise homojen [160,161–169] veya heterojen[170–173] katalizörlerle gerçekleştirilmiş çalışmalardır.

Bu yöntemlerin birbirine göre bazı avantajları olduğu gibi bazı sınırlamaları da vardır. Geçmişten günümüze tiyazoller ile igili yapılan çalışmalarda farklı sentez stratejilerinin yanında farklı reaktiflerin de kullanıldığı ve elde edilen tiyazol türevi bileşiklerin önemli aktivitelerinin olabileceği literatürde bilinmektedir [174-186].

2.3.2.1. Katalizör Kullanılmadan Gerçekleştirilen Tiyazol Sentezleri

Maiti ve ark. bazı yeni benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiyazol türevi bileşiklerini geçiş metali içermeyen koşullar, MW destekli su-isopropil alkol (H_2O-IPA) ortamında 2-bromo asetofenon **65** ve 2-aminobenzotiyazol **66** bileşiklerinden çıkılarak sübstitüe benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiyazolleri **67** sentezlemişlerdir (Şema 2.7) [187].

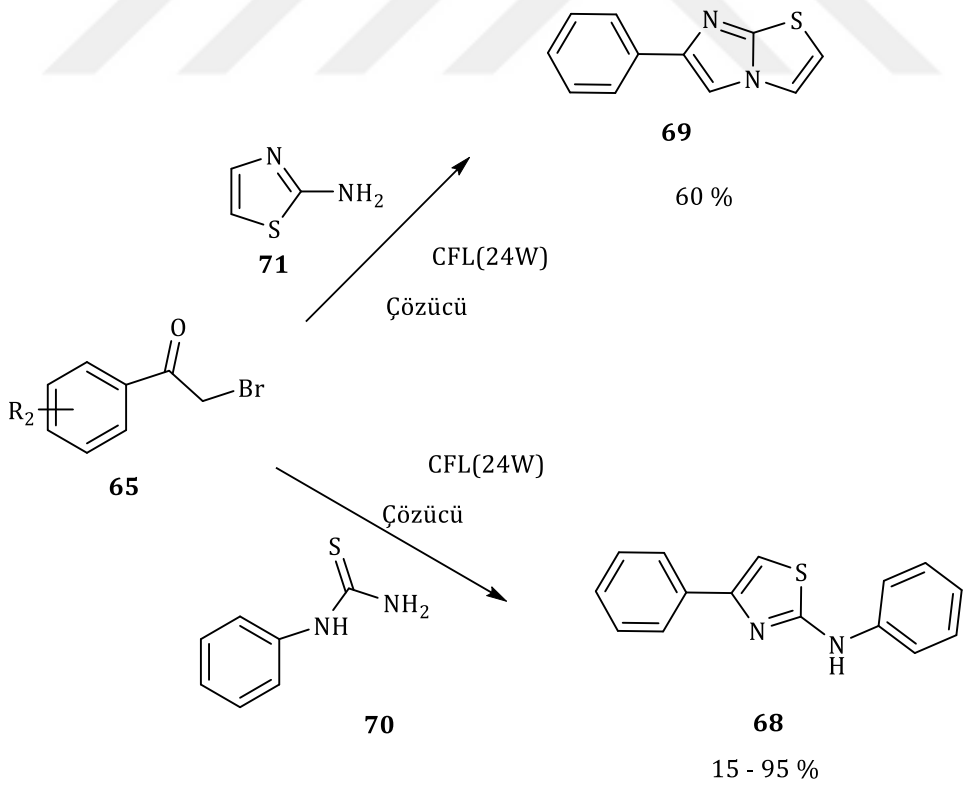


65 **66** **67**

Şema 2.7. Sübstitüe benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]tiyazol sentezi.

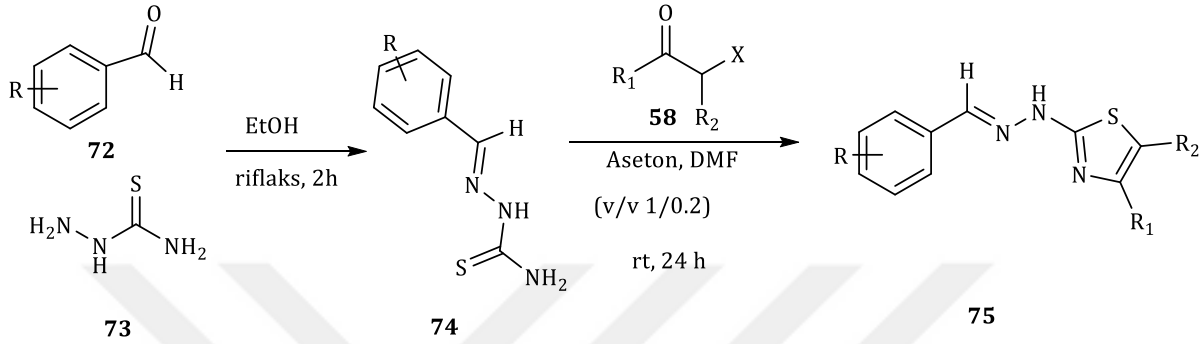
Singh ve ark. katalizörsüz çevre dostu bir yaklaşımla EtOH:H_2O yeşil raksiyon ortamında, fotokimyasal olarak, **68** ve **69** nolu sübstitüe tiyazol türevlerini sentezlemişlerdir. Tiyazollerin ve imidazotiyazollerin sentezinin görünür ışık altında optimizasyon çalışmaları için, reaktan olarak fenilaçil bromür **65**, *N*-feniltiyoüre **70** ve 2-aminotiyazol **71** kullanarak iki farklı reaksiyon tipi gerçekleştirmiştirler (Şema 2.8) [174].

Fenilaçil bromür **65** (1,1 mmol) ve *N*-feniltiyoüre **70** (2,1 mmol) ve 2-aminotiyazol **71** (4,1 mmol)'ün kullanıldığı reaksiyonlar, farklı tipte bileşiklerin sentezi için model reaksiyonlar olarak tanımlanmıştır [174].



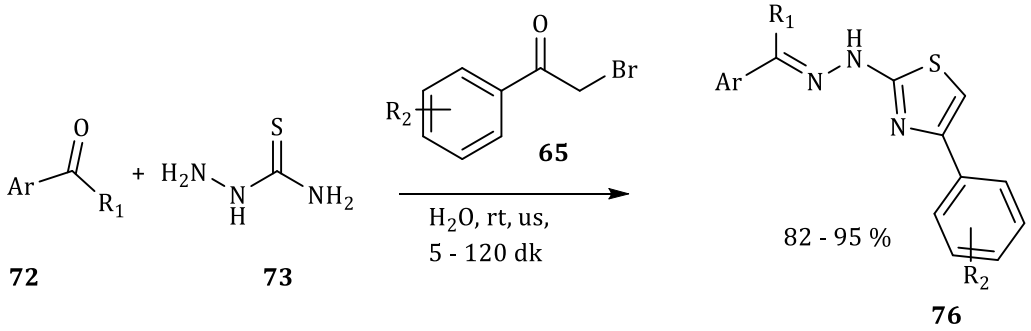
Şema 2.8. Fotokimyasal aktivasyon altında, sübstitüe tiyazoller ve imidazo[2, 1-b]tiyazollerin sentezi.

Grozav ve ark. Hantzsch yönteminde bazı modifikasyonlarla iki aşamalı bir reaksiyon ile farklı tiyazollerin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bunun için, birinci aşamada aromatik aldehitler **72** ve tiyosemikarbazidten **73** çıkılarak şema 2.10' da belirtildiği gibi 2 saat boyunca riflaks altında EtOH'de reaksiyonu gerçekleştirilir ve bir sonraki aşamada elde edilen tiyosemikarbazon **74**, α-halo karbonil türevleri **58** ile oda sıcaklığında çeşitli tiyazol türevi bileşiklerini **75** sentezlediklerini rapor etmişlerdir (Şema 2.9) [157].



Şema 2.9. Grozav ve ark. nın Hantzsch yöntemi ile tiyazol sentezleri.

Zhang ve ark. aromatik aldehitler ve ketonlar **72**, tiyosemikarbazid **73** ve sübstitüe fenilaçil bromürlerin **65** den çıkılarak, sulu ortamda, ultrason koşullarında, hidrazinil tiyazol türevlerini **76** yüksek verimle, üç bileşenin tek reaksiyon kabında sentezini rapor etmişlerdir (şema 2.10) [156].

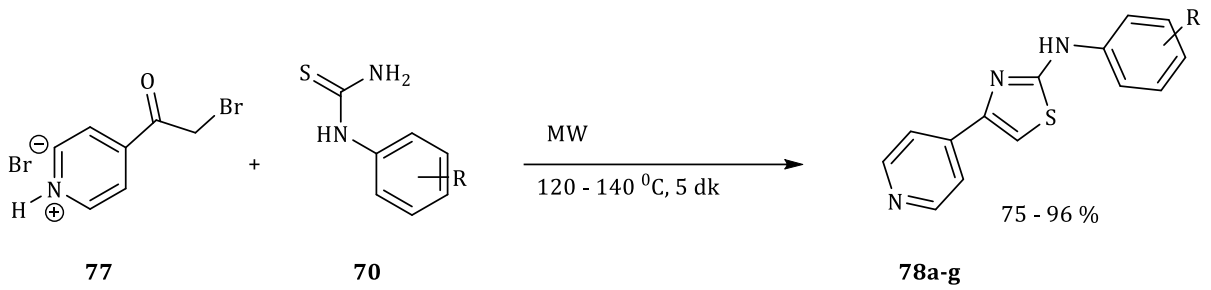


Şema 2.10. Ultrason koşullarında tiyazol türevlerinin sentezi.

2.3.2.2. Çözücü ve Katalizör Kullanılmadan Gerçekleştirilen Tiyazol Sentezleri

Bodake ve ark. 4-bromoasetilpiridinin **77** ve sübstitüe *N*-feniltiyoüre **70** ile, MW koşulları altında çözücü ve katalizör kullanmadan kondenzasyon tepkimesi sonucu farklı yapılarda

sübstitüe tiyazol türevlerini **78a-g** elde ederek çeşitli özelliklerini incelemişlerdir (Şema 2.11) [188].

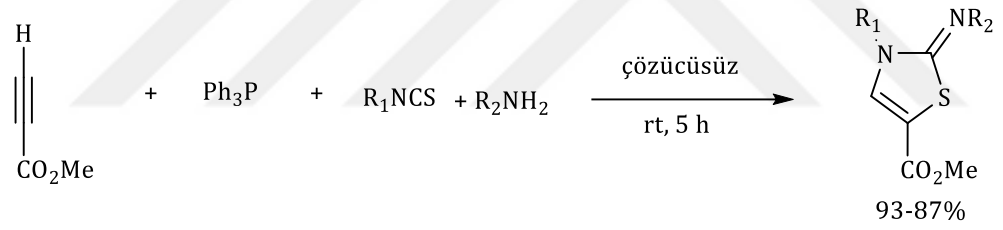


77 **70** **78a-g**

R = H, OH, CH_3, OCH_3, NO_2, F, CF_3

Şema 2.11. *N*-fenil-4-(piridin-4-il)tiyazol-2-amin'in MW koşullarında sentezi.

Rostami-Charati ve Karami çalışmalarında, dimetil asetilendikarboksilat **79** ve trialkil fosfit **80** karışımına, çözücü içermeyen koşullar altında, oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, izotisiyanat - primer amin **81** ile tepkimesi sonucu yüksek verimle tiyazol türevi bileşikler **82a-e** elde ederek karakterize etmişlerdir (Şema 2.12) [189].

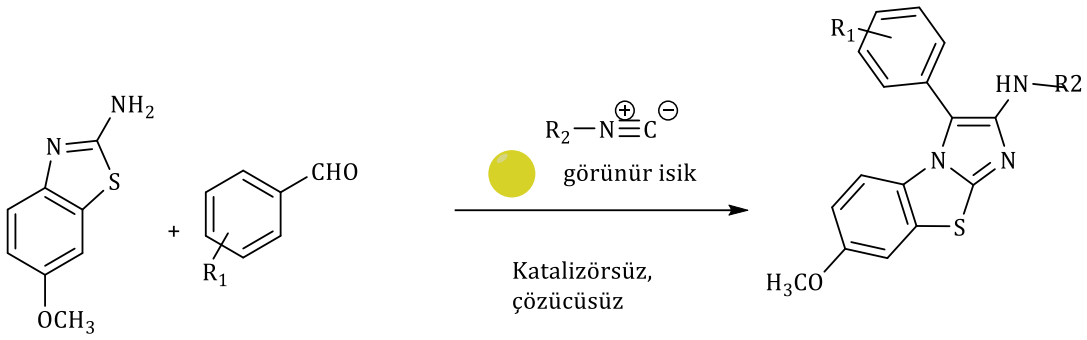


79 **80** **81** **82a-e**

82a : R_1 = ^{t}Bu, R_2= CH_3
82b : R_1 = Ph, R_2= CH_2CH_3
82c : R_1 = 4-MeO-C_6H_4, R_2= n-Bu
82d : R_1 = 4-Me-C_6H_4, R_2= ^{t}Bu
82e : R_1 = ^{t}Bu , R_2= 4-Me-benzil

Şema 2.12. Tiyazol türevlerinin çözücüsüz ve katalizörsüz sentezleri.

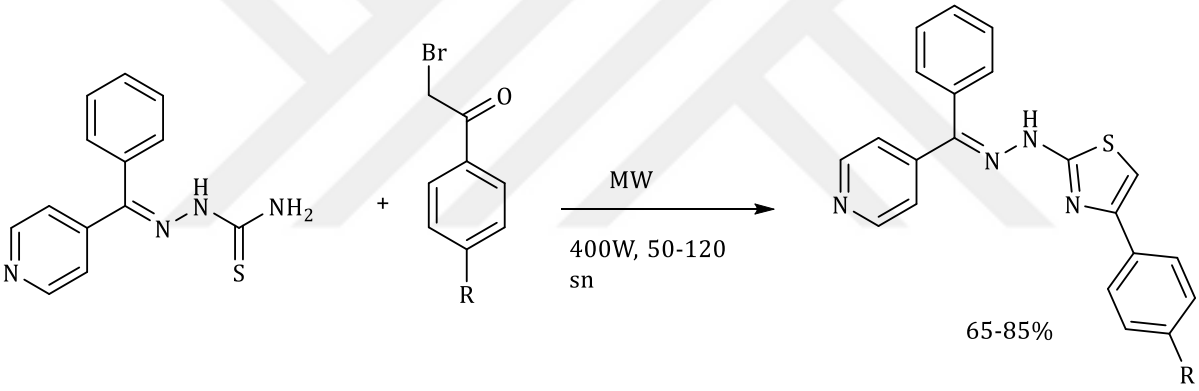
Siddiqui ve ark. fused yapıda 3-aminoimidazo heterosiklik bileşik ve türevlerinin **83**, görünür ışık kullanarak, katalizörsüz ve çözücüsüz ortamda şema 2.13' te belirtildiği gibi sentezlediklerini rapor etmişlerdir. Bunun için, 2-aminoheterosiklik bir bileşik olan **84** ve farklı aldehitler **72** ve çeşitli izosiyanürlerden çıkılarak çözücü ve katalizör içermeyen koşullarda sentezlemişlerdir [190].



84 **72** **83**

Şema 2.13. imidazo[2,1-b]tyiazol türevlerinin katalizörsüz ve çözücüsüz ortamda sentezi.

Chinnaraja ve Rajalakshmi, çözücü ve katalizör içermeyen çevre dostu koşullar altında, tiyosemikarbazid **86** ve alfa haloketonlar **65** den başlayarak MW koşullarında bazı hidrazinil tiyazol türevlerini **85** sentezlediklerini bildirmiştir (Şema 2.14) [158].

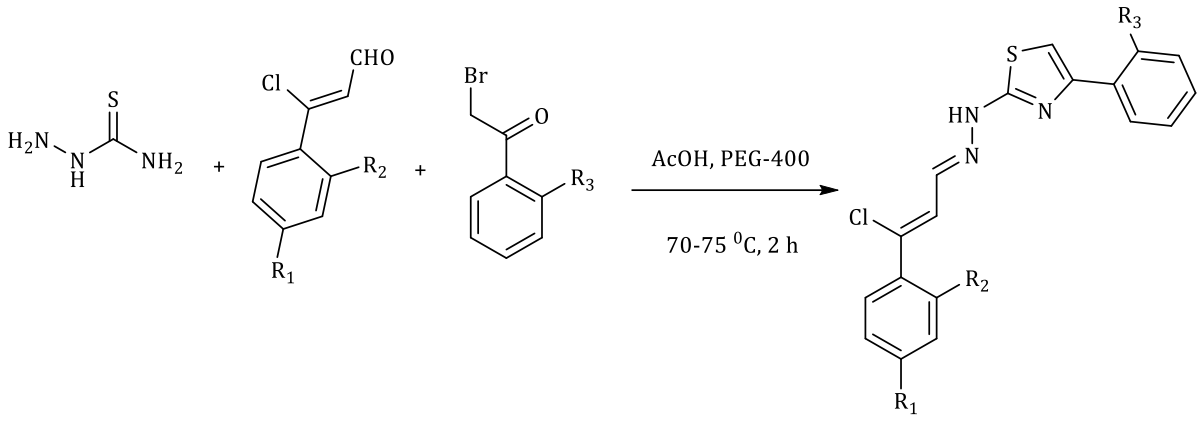


86 **65** **85**

Şema 2.14. MW koşulunda tiyosemikarbazonlardan ve α-bromoketonlardan tiyazollerin sentezi.

2.3.2.3. Homojen Katalizörlerle Gerçekleştirilen Tiyazol Sentezleri

Hublikar ve ark. PEG-400'ün aracılık ettiği hidrazinil tiyazol türevlerinin sentezi için yeşil ve etkili bir prosedür bildirmişlerdir. 3-kloroakrialdehit **87**, tiyosemikarbazid **73** ve sübstitüe α-haloketonlar 65'i katalitik miktarda PEG-400 ile AcOH varlığında hidrazinil tiyoazol türevi **88** sentezlemişlerdir (Şema 2.15). Akrialdehitlerin *p*-nitro türevleri ve asetofenonun *p*-metoksi türevleri için maksimum %95 verim, asetofenonun *p*-kloro ve akriladehitlerin *p*-floro türevleri için minimum %80 verim elde ettiklerini rapor etmişlerdir [164].

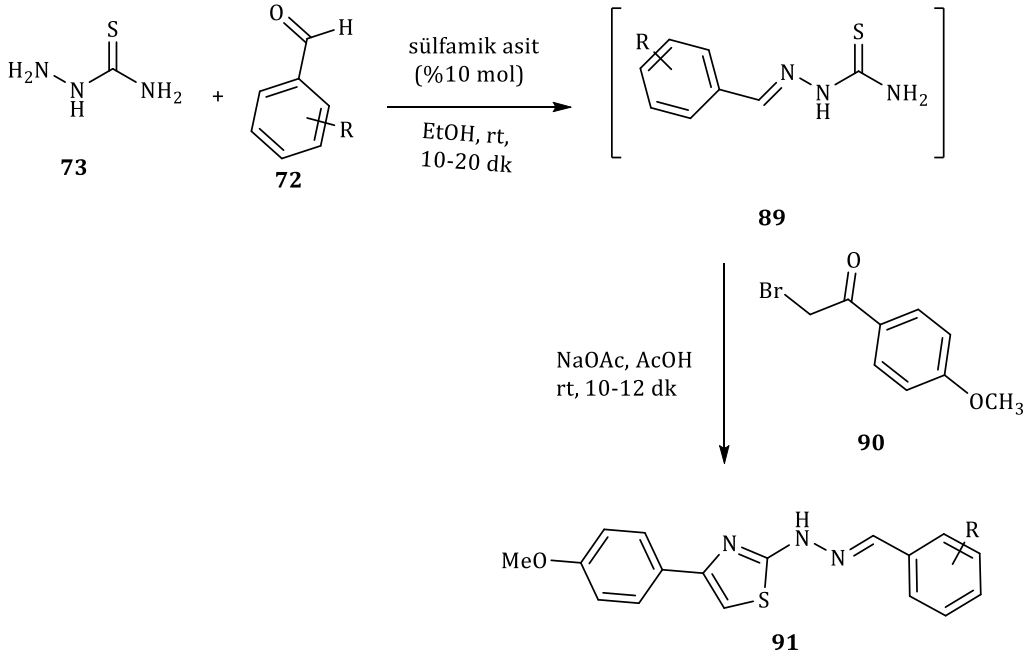


73 **87** **65** **88**

R_1 = F, Cl, NO_2, OMe, R_2 = H, Cl R_3 = H, F, Cl, OMe, Me, NO_2

Şema 2.15. Tiyazollerin AcOH katalizli PEG-400 ortamında sentezi.

Tryambake ve ark. 2018'de hidrazinil tiyazol türevleri sentezi için iki aşamalı sentetik bir prosedür bildirmiştirler. Burada ilk aşamada tiyosemikarbazid **73** ve aromatik aldehitler **72**'nin EtOH içinde oda sıcaklığında 10-20 dakika boyunca katalitik miktarda sülfamik asit (%10 mol) kullanarak reaksiyon gerçekleştirilmiş olup, elde edilen tiyosemikarbazon **89** daha sonra oda sıcaklığında NaOAc ve AcOH çözeltisinin asidik bir tamponu içinde 4-metoksifenilaçil bromür **90** ile reaksiyonu sonucu şema 2.16' da belirtildiği gibi hidrazinil tiyazol türevlerini **91** sentezlemişlerdir [167].

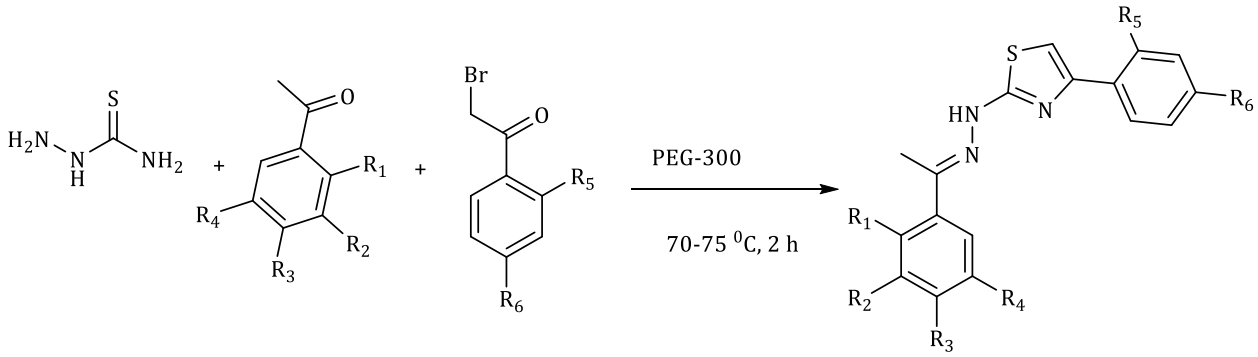


73 **72** **89** **90** **91**

R = 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-NO_2, 3-NO_2, 4-NO_2, 3-OH, 4-OH, 4-Br, 4-OMe

Şema 2.16. Asit katalizli tiyazol sentezi.

Raut ve ark. PEG-300 katalizörlüğünde tiyazollerin eldesi için bir sentez yöntemi önermişlerdir. Burada sübstitüe asetofenonlar **92**, tiyosemikarbazid **73** ve sübstitüe fenilaçil bromürler **65** kullanarak, PEG-300'ün varlığında çeşitli tiyazol türevleri **93** sentezini gerçekleştirmişler (Şema 2.17) [162].

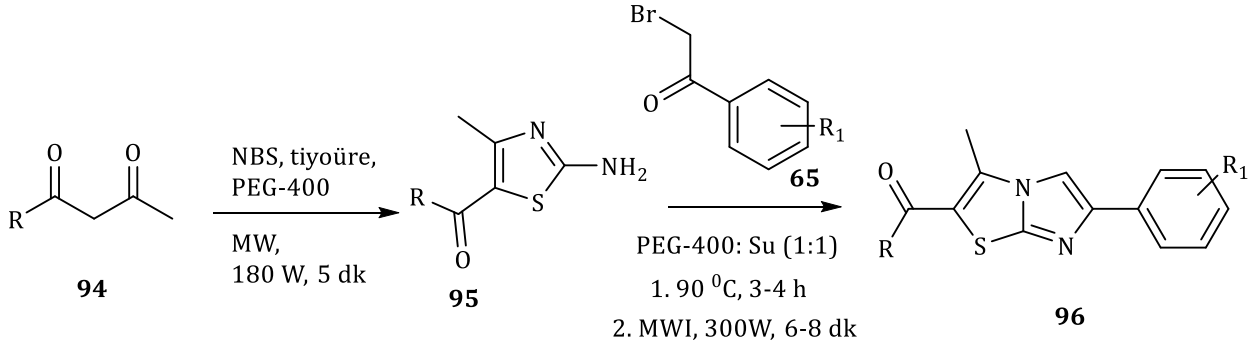


73 **92** **65** **93**

R$_1$ = H, OH, **R**$_2$ = H, NO_2, **R**$_3$ = H, OH, Me **R**$_4$ = H, Cl, **R**$_5$ = H, Cl, **R**$_6$ = H, F, Cl, Me, OMe, NO_2

Şema 2.17. PEG-300 ortamında tiyazol sentezi.

Patel ve ark. asetil aseton/etil asetoasetatın **94** *N*-bromosüksinimit (NBS) ve tiyoüre ile PEG-400 varlığında reaksiyonu ile, 180 W'da MW koşullarında sentezledikleri 1-(2-amino-4-metiltiyazol-5-il)etanon veya etil 2-amino-4-metiltiyazol-5-karboksilatın **95,** α-bromo arilalkil ketonlar (fenilaçil bromürler) **65** veya 300 W'da MWI altında imidazo [2,1-*b*]tiyazol türevleri **96** sentezini rapor etmişlerdir (Şema 18). Bu sentezde, PEG-400'ün etkili bir katalitik sistem olduğunu bildirmişlerdir [191].

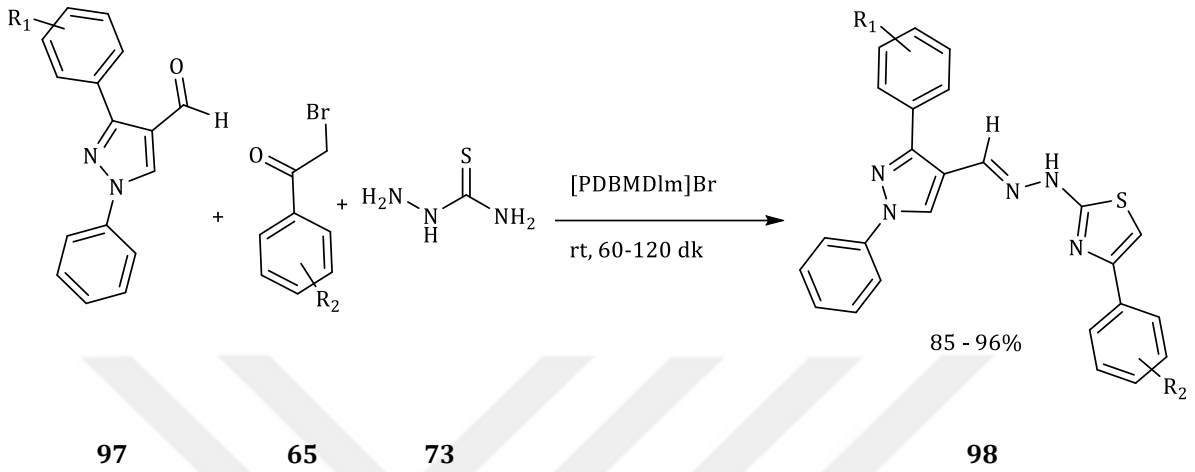


94 **95** **65** **96**

R = Me, OEt **R**$_1$ = H, 2-Cl, 4-Cl, 4- Br, 4- Me, 4-OMe, 4-NO_2, 4- F, 2-OMe

Şema 2.18. imidazo [2,1-*b*]tiyazol türevleri sentezi için genel reaksiyon şeması.

Nikpassand ve ark. iyonik sıvı [PDBMDIm]Br ile katalize edilen, çözücüsüz ortamda sübstitüe pirazolkarbaldehitler **97**, tiyosemikarbazid **73** ve sübstitüe fenaçil bromürler **65**'i reaksiyona sokarak tiyazolleri **98** sentezlemişlerdir (Şema 2.19) [166].

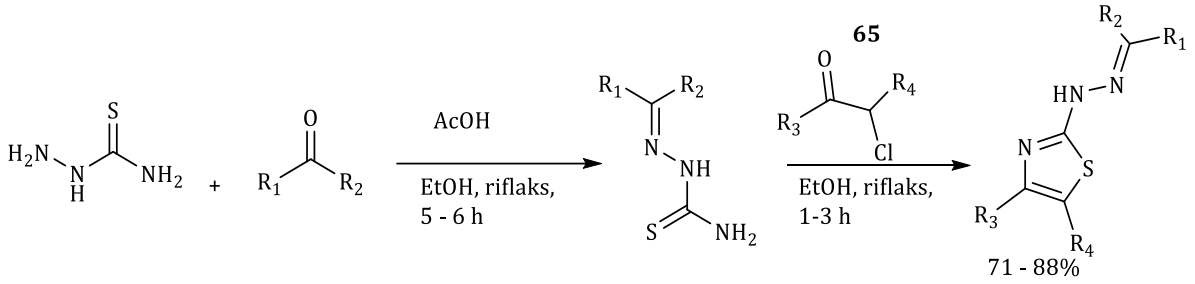


97 **65** **73** **98**

R_1 = H, 2-Cl, 4-Cl, 4-OH, 4-Me, **R_2** = H, 4-Cl, 2-Br, 2-OH, 4-OH, 2-OMe, 3-NO_2

Şema 2.19. İyonik sıvı ortamında tiyazol sentezi.

Makam ve ark. aldehit veya ketonun **72,** tiyosemikarbazit **73** ile EtOH ortamında AcOH varlığında elde edilen tiyosemikarbazon **99** türevinin alifatik α-haloketonlar **65** ile reaksiyonu sonucunda tiyazol türevi **100** bileşikler sentezlemişlerdir [160].

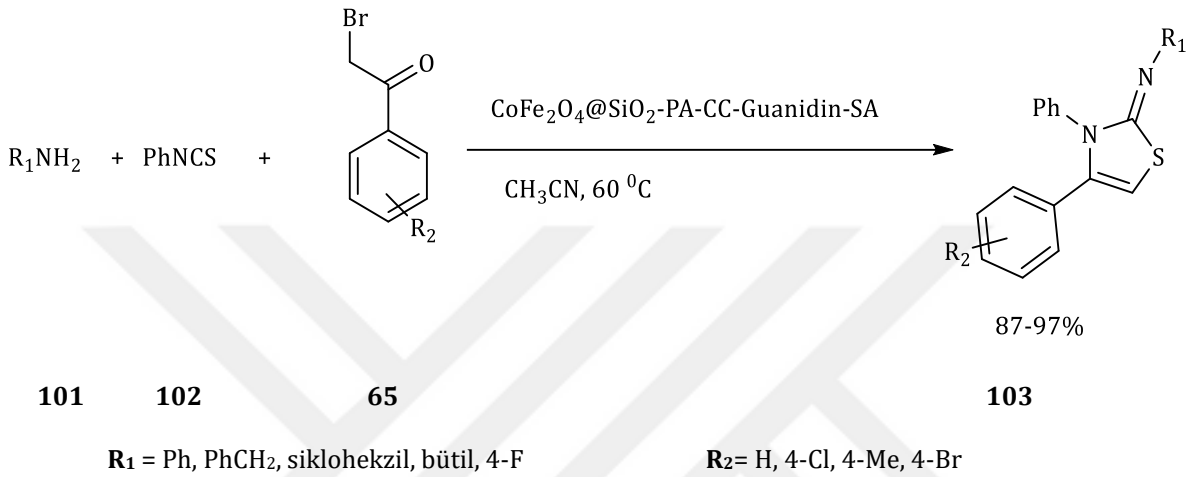


73 **72** **99** **100**

Şema 2.20. Asit katalizli tiyazol sentezi.

2.3.2.4. Heterojen Katalizörlerle Gerçekleştirilen Tiyazol Sentezleri

Rostami ve Shiri, birincil aminler **101**, fenil izotiyosiyanat **102** ve fenaçilbromür türevlerinin **65,** bir manyetik nanokatalizör olan $CoFe_2O_4$@SiO_2-PA-CC-Guanidin-SA kullanarak gerçekleştirilen reaksiyondan tiyazol-2-imin türevlerini **103** sentezlediklerini rapor etmişlerdir (Şema 2.21) [180].

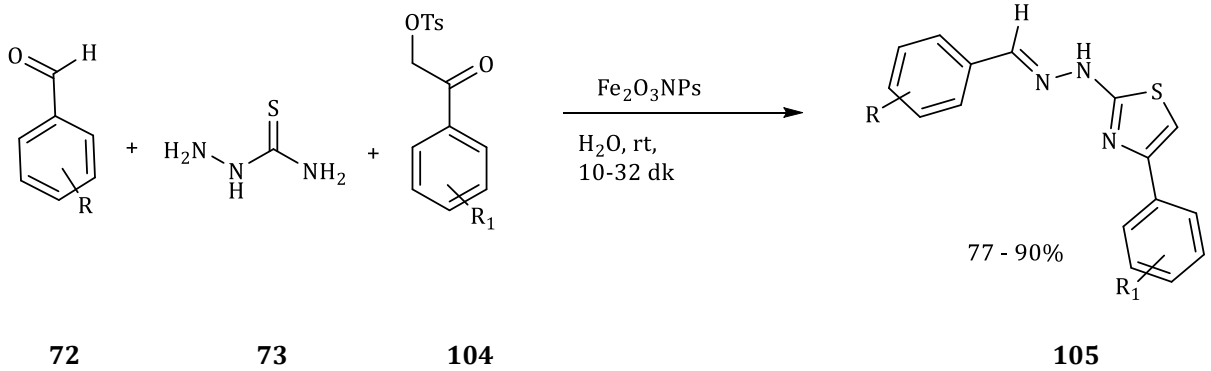


101 **102** **65** **103**

R_1 = Ph, $PhCH_2$, siklohekzil, bütil, 4-F **R_2**= H, 4-Cl, 4-Me, 4-Br

Şema 2.21. $CoFe_2O_4$@SiO_2-PA-CC-Guanidin-SA MNPs katalizörlüğünde tiyazol-2-imin türevlerinin sentezi.

Gurav ve ark. suda pas kaynaklı Fe_2O_3 nanoparçacıkları (Nano-Fe_2O_3) tarafından katalize edilen reaksiyonda aril aldehitler **72,** tiyosemikarbazid **73** ve aromatik tosilatlardan **104** su ortamında tiyazol türevleri **105** sentezlemişlerdir (Şema 2.22) [173].

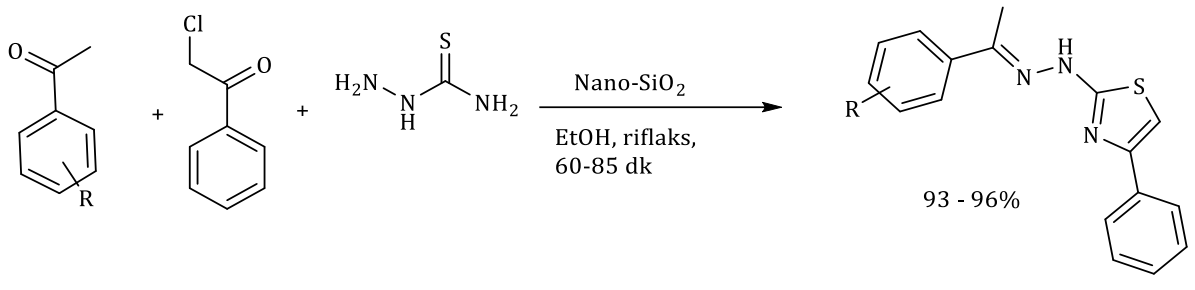


72 **73** **104** **105**

R = H, 4-Cl, 4-OMe, 4-Br, 2-Br, 3-OMe, 4-NO_2, 2-NO_2 **R_1** = H, 3-Cl, 3-Br, 4-NO_2, 3-NO_2, 4-NH_2, 2,4-Cl

Şema 2.22. Fe_2O_3NPs katalizörlüğünde tiyazol sentezi.

Gholami ve ark. nano-SiO_2 tarafından katalize edilen EtOH ortamında, sübstitüe asetofenonlar **92,** tiyosemikarbazid **73** ve fenilaçil klorür **106**' ün reaksiyonundan tiyazol türevleri **107** sentezlemişlerdir (Şema 2.23) [172].

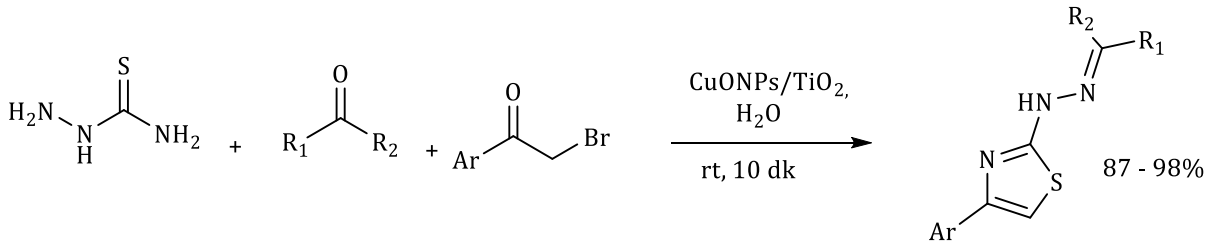


92 **106** **73** **107**

R = Cl, NO_2, OMe, OH

Şema 2.23. Nano-SiO_2 katalizörlüğünde tiyazol sentezi.

Reddy ve ark. su ortamında, titanyum dioksit (TiO_2) üzerinde dağılmış bakır oksit nanoparçacıkları (CuONPs) katalizörlüğünde farklı aril aldehitler ve ketonlar **72**, tiyosemikarbazid **73** ve farklı fenilaçil bromürler **65** kullanarak, hidrazinil tiyazoller **108** sentezlemişlerdir (Şema 2.24) [170].

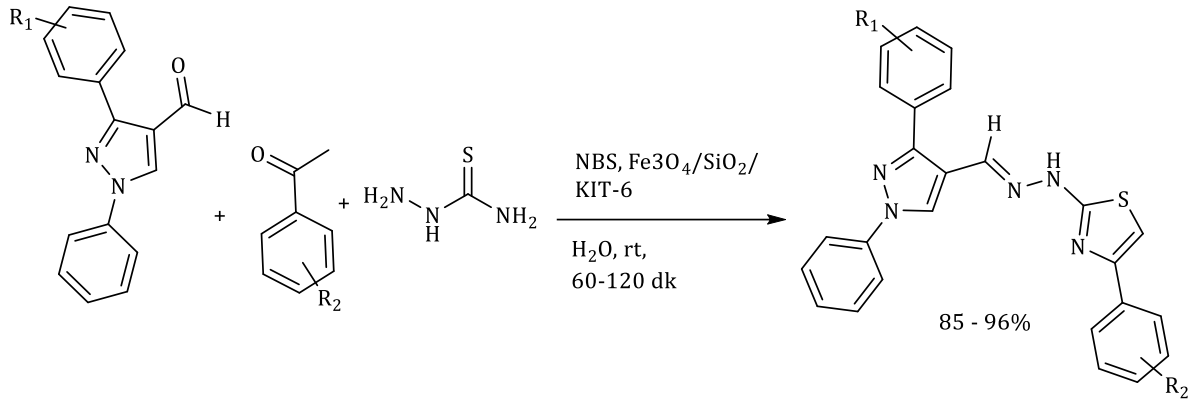


73 **72** **65** **108**

R_1 = Aril, heteroaril **R_2** = H, alkil **Ar** = aril, naftil

Şema 2.24. CuONPs katalizörlüğünde tiyazol sentezi.

Nikpassand ve ark. NBS ve KIT-6 mezogözenekli Silika kaplı Manyetit nanoparçacıkları tarafından katalize edilen sulu ortamda pirazolkarbaldehitler **97**, tiyosemikarbazid **73** ve asetofenonları **92** kullanarak hidrazinil tiyazol türevlerini **109** sentezlemişlerdir (Şema 2.25) [171].



97 **92** **73** **109**

R1 = H, 4-Cl, 4-OH, 4-Me, **R2** = H, 4-Cl, 2-Br, 2-OH, 2-OMe, 3-NO_2

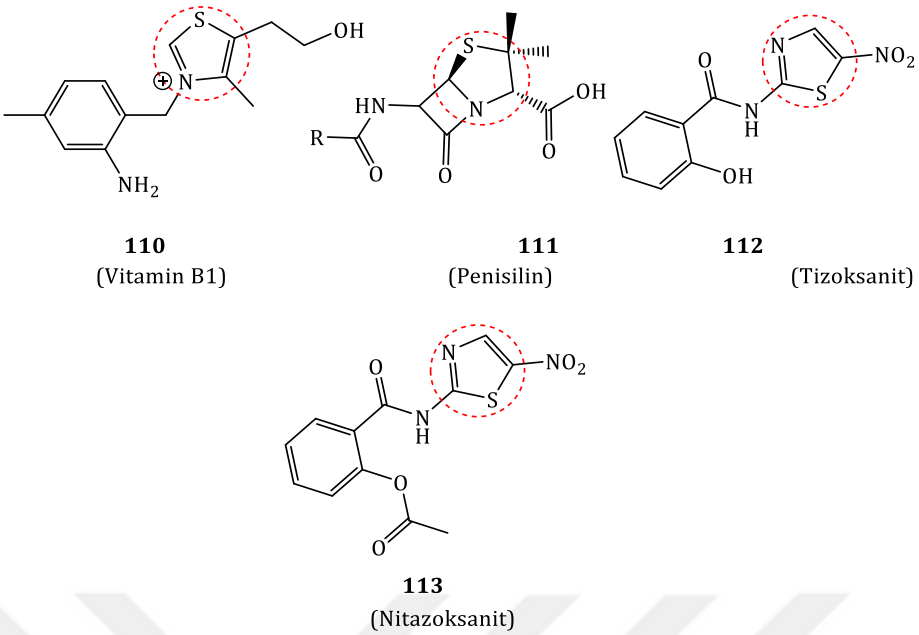
Şema 2.25. Nano-Fe_3O_4 katalizörlüğünde tiyazol sentezi.

2.4. Tiyazol/ Tiyazol Türevi Bileşikler ve Biyolojik Özellikleri

Aromatik heterosiklik bileşikler arasında önemli bir farmakofor grup olan tiyazoller, ilaç keşif süreci ve ilaç Ar-Ge çalışmalarında önemli bir yere sahip olup ve mevcut birçok ilacın yapısında bulunmaktadır [192]. Tiyazol bazlı bazı hibrit moleküller antibakteriyel [18], antifungal [193], antiprotozoal [194], antiviral [195,196], antikanser [16], antiinflamatuar [14], antioksidan [20], analjezik [15], antikonvülsan [21], antidiyabetik [197] ve antihipertansif [17] gibi çeşitli farmakolojik aktivitelere sahip birçok potansiyel biyoaktif ve ilaç etken maddesinin yapısında bulunmaktadır [198]. Bununla birlikte literatürde Alzheimer hastalığı ve metabolik sendromun tedavisi için umut verici bazı tiyazol bileşiklerinin olduğuda bildirilmiştir [198-201].

Tiyazol halkasının belirli pozisyonundaki sübstitüentlerin varlığının biyolojik aktiviteler üzerinde etkili olduğuda rapor edilmiştir. Bu nedenle araştırmacılar, tiyazol halkası ile birlikte farklı sübstitüentler içeren bileşikleri hedef yapılar olarak sentezlemiş ve biyolojik özelliklerini incelemişlerdir [144].

Temel bir mikro besin olan Vitamin B1 **110**, anti-bakteriyel bir ilaç olan penisilin **111**, antienfektif ilaçlar tizoksanit **112** ve nitazoksanit **113** gibi moleküller tiyazol/tiyazolidin çekirdeği içeren bazı doğal veya sentetik biyoaktif bileşik veya ilaçlardır (Şekil 2.21) [151].



110
(Vitamin B1)

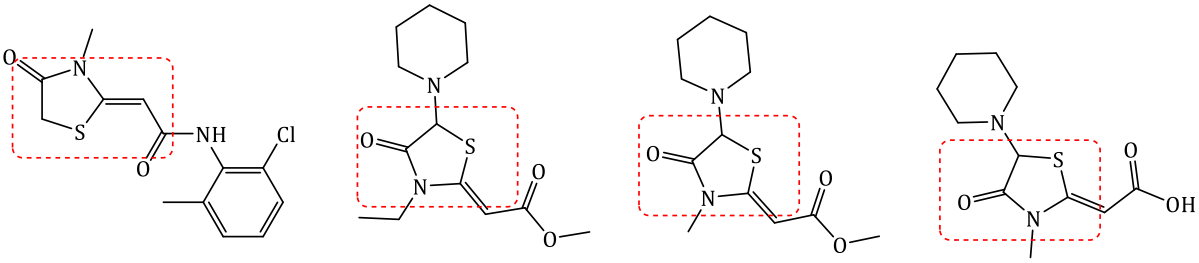
111
(Penisilin)

112
(Tizoksanit)

113
(Nitazoksanit)

Şekil 2.21. Tiyazol/tiyazolidin iskeleti bulunduran bazı doğal veya sentetik biyoaktif bileşik veya ilaçlar.

Son yıllarda tiyazolidindion türevlerinin anti-kanser ilaç geliştirilmesinde önemli bir yere sahip oldukları ve kanser tedavisi için umut verici olduğu rapor edilmiştir. Pirolidin, morfolin, piperidin gibi farklı heterosiklik halka sistemlerinide içeren tiyazolidindion bazlı bazı hibrit bileşiklerin de önemli birer biyolojik aktivite gösterdikleri literatürde bilinmektedir. Bu yapılar, ilaç moleküllerinde lipofiliklik/polarite, metabolik kararlılık ve toksisite gibi moleküler özelliklerde çok önemli rol aldıkları bilinmektedir [23]. Ralitolin **114** (antikonvülsan), piprozolin **115** (koleretik), etozolin **116**, ozolinon **117** (diüretik), dekstozolin **118** (antihipertansif) ve mezolidon **119** (antiülser) (Şekil 2.22) [100,202-204] etkileri olup tıpta kullanılan 1,3-tiyazolidin-4-on türevi yapılar bulunduran ilaçlardır.

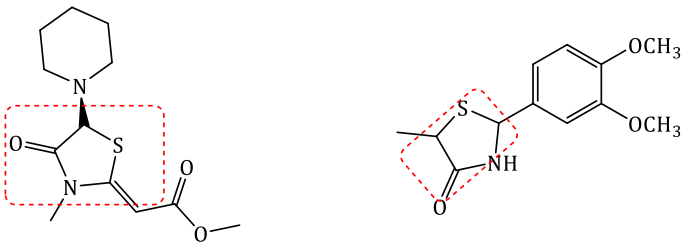


114
Ralitolin
(antikonvülsan)

115
Piprozolin
(koleretik)

116
Etozolin
(diüretik)

117
Ozolinon
(diüretik)



118 Dekstozolin (antihipertansif)

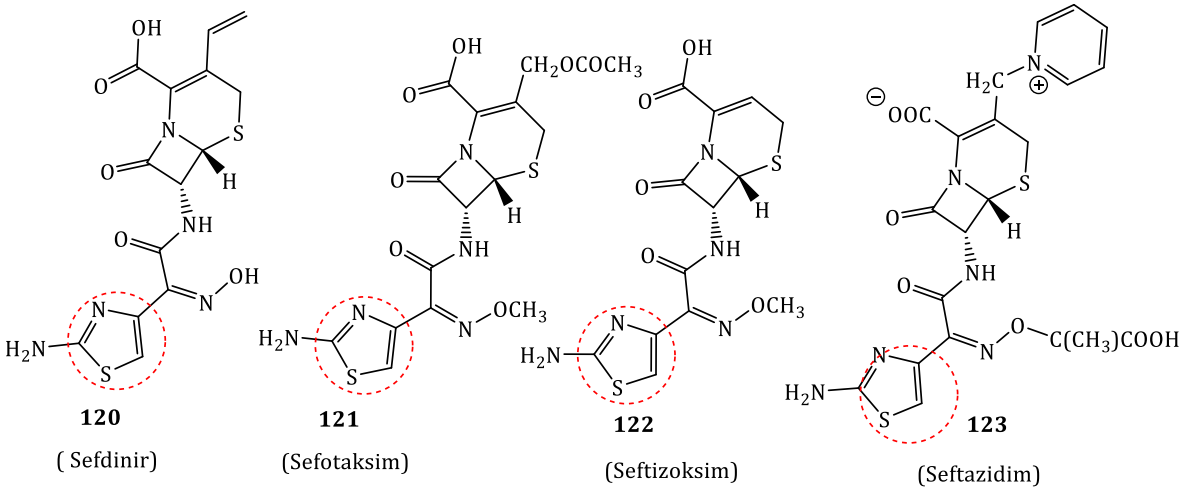
119 Mezolidon (antiülser)

Şekil 2.22. Tıpta kullanılan 1,3-tiyazolidin-4-on türevi ilaçlar.

2.4.1. Tiyazol/ Tiyazol Türevi Bileşiklerin Antibiyotik Aktiviteleri

Antibakteriyel bir ilaç olan ve 1928'de Alexander Fleming tarafından keşfedilen penisilinin **111** fused yapıda tiyazol/tiyazolidin halkası bulunduran bir β-laktam antibiyotiğidir [192,205].

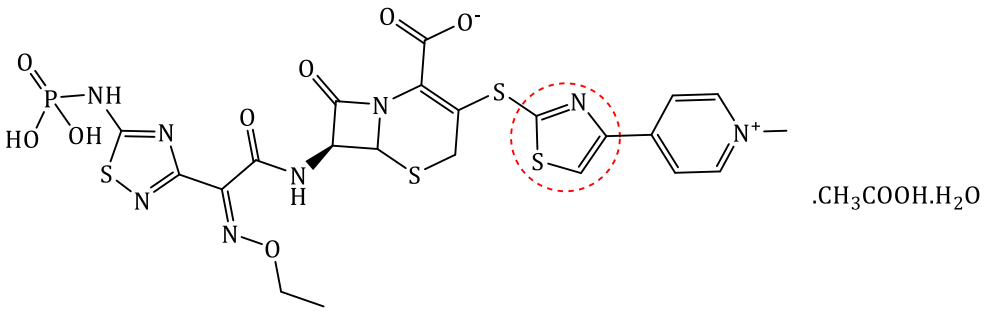
Bununla birlikte bir sefalosporin türevi olan sefdinir **120** kimyasal yapısında 2-aminotiyazol halkası bulunduran, Gram (+) ve Gram(-) bakterilere karşı geniş bir aktivite spektrumuna sahip yarı sentetik 3. nesil bir sefalosporindir. Ayrıca, aktivitesi Gram (-) bakterilere karşı Gram (+) bakterilerden daha fazla olan 4. nesil sefalosporin olarakta bilinen 2-aminotiyazol türevi **121-123** nolu bileşiklerde literatürde bilinmektedir (Şekil 2.23) [192,206].



120 (Sefdinir) **121** (Sefotaksim) **122** (Seftizoksim) **123** (Seftazidim)

Şekil 2.23. Sefdinir ve 4. nesil sefalosporinlerin kimyasal yapısı.

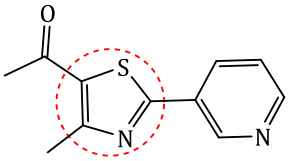
Tiyazol halkası bulunduran yarı sentetik 5. nesil sefalosporin türevi olan seftarolin **124** molekülü (Şekil 2.24) Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) bakterisine karşı aktif ve Gram(+) bakterilerden daha fazla Gram(-) aktivitesine sahiptir [192,206].



124

Şekil 2.24. Seftarolin fosamil' in kimyasal yapısı.

Ibrahim ve ark. dental apseden izole edilen anaerobik bakteri *E. catenaformis*'in çoklu ilaca dirençli klinik izolatlarına karşı sentetik bir bileşik olan 5-asetil-4-metil-2-(3-piridil)tiyazol'ün **125** (Şekil 2.25) antibakteriyel aktivitesini incelemiş ve test edilen tüm izolatlara karşı güçlü bir antibakteriyel aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir [207].



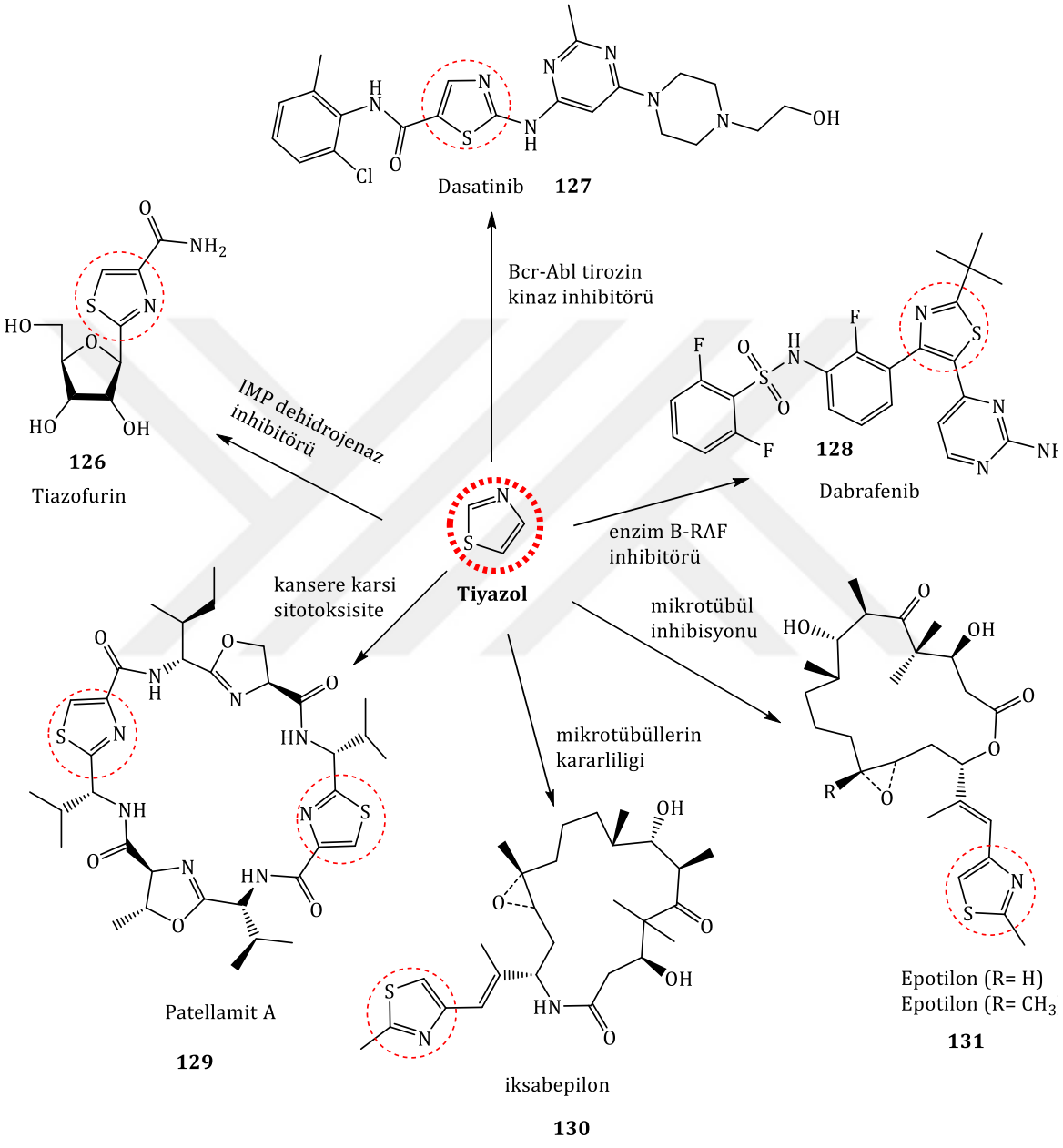
125

Şekil 2.25. 5-asetil-4-metil-2-(3-piridil)tiyazol'ün kimyasal yapısı.

2.4.2. Tiyazol/ Tiyazol Türevi Bileşiklerin Antikanser Aktiviteleri

Günümüzde klinikte kullanılan mevcut antikanser ilaçların arasında tiyazol içeren bileşiklerin önemli bir yer tuttuğu ve tiyazol halkasının önemli bir farmakofor grup olduğu literatürde bilinmektedir. Çeşitli biyolojik hedeflerin olası inhibitörleri olarak tiyazol içeren bileşikler başarıyla geliştirilmiştir [107]. IMP dehidrojenaz inhibitörü tiazofurin **126** [208], Bcr-Abl tirozin kinaz inhibitörü dasatinib **127** [209], enzim B-RAF inhibitörü dabrafenib **128** [210], çoklu ilaca dirençli olan kansere karşı sitotoksisite etkili patellamit A **129** [211], mikrotübüllerin

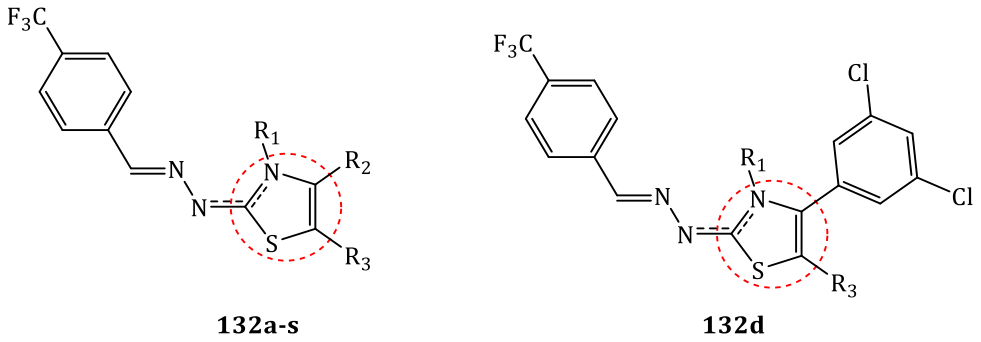
kararlılığından sorumlu iksabepilon **130** [212] ve mikrotübül fonksiyonunun inhibisyonundan sorumlu epotilon **131** [213] gibi klinik olarak mevcut tiyazol içeren önemli antikanser ilaçlardır (Şekil 2.26) [143].



Şekil 2.26. Klinik olarak kullanılan tiyazol içeren bazı antikanser ilaçlar.

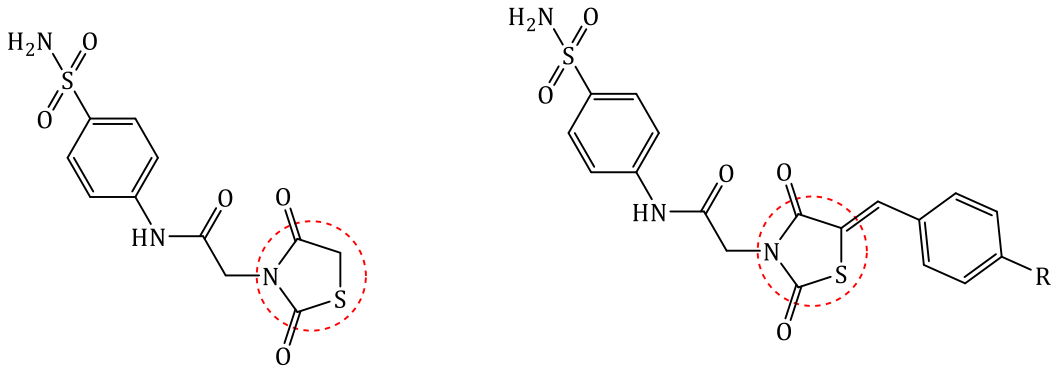
Leite ve ark. tümör hücreleri için yüksek seçicilik gösteren ve organizma için düşük toksisite sunan yeni ilaçlar geliştirmek amacıyla tiyosemikarbazonlar ve tiyazollerden **132a-s** oluşan yeni bileşikler (Şekil 2.27) sentezlemiş ve test edilen bileşikler arasında 2,4-dikloro

sübstitüentli tiyazol türevi **132d** bileşiğinin (Şekil 2.27) en yüksek aktiviteyi gösterdiğini belirtmişlerdir [214].

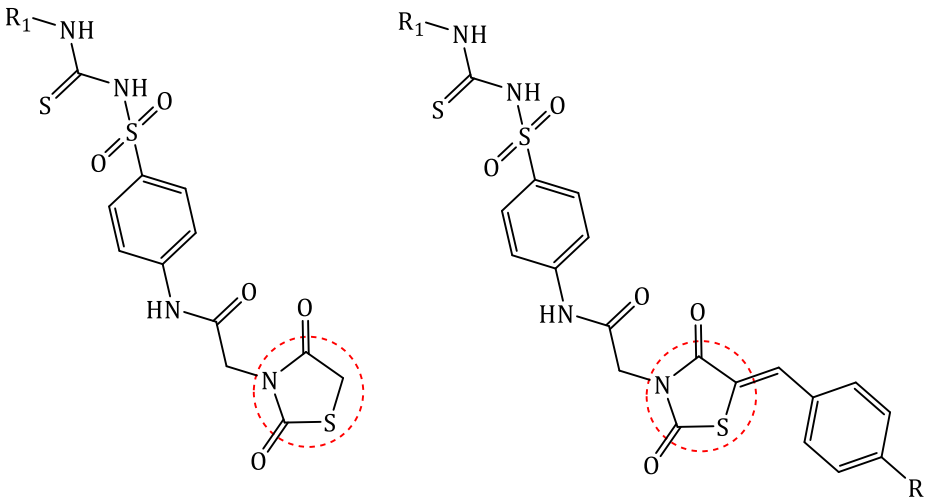


Şekil 2.27. Tiyazol türevi yeni bileşikler ve bileşik **132d** nin kimyasal yapısı.

El-Adl ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada yeni tiyazolidin-2,4-dion **133, 134a–b, 135a-c, 136a-c** ve **137a-c** (Şekil 2.28) türevlerini tasarlayarak sentezlemiş ve antikanser aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşik **136c** ve **137c**' nin inhibe edici etkilerinin iyi derecede olduğu tespit edilmiştir [215].



134a: R = H
134b: R = CH_3



135a: $R_1 = C_2H_5$
135b: $R_1 = C_6H_5$
135c: $R_1 = C_6H_{11}$

136a: R = H, $R_1 = C_2H_5$
136b: R = H, $R_1 = C_6H_5$
136c: R = H, $R_1 = C_6H_{11}$
137a: $R = CH_3$, $R_1 = C_2H_5$
137b: $R = CH_3$, $R_1 = C_6H_5$
137c: $R = CH_3$, $R_1 = C_6H_{11}$

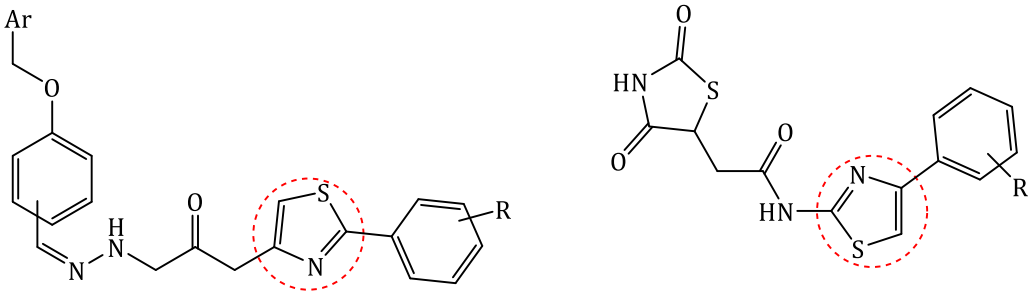
Şekil 2.28. Potansiyel antikanser aktiviteli yeni tiyazolidin-2,4-dionlar.

2.4.3. Tiyazol/ Tiyazol Türevi Bileşiklerin Antiiflamatuar Aktiviteleri

Mevcut anti-inflamatuar ilaçların etkilerinin düşük olması, araştırmacıları yeni ve daha etkili ilaç molekülleri bulmaya yönlendirmiştir. Moleküler düzeyde, anti-inflamatuar aktivite sıklıkla inflamasyon süreci için gerekli olan sikloksijenaz-2 (COX-2) enziminin inhibisyonu ile karakterize edilir [216,217].

Moldovan ve ark. tarafından rapor edilen bir çalışmada, 2-aril-tiyazol hidrazon türevleri **138** (Şekil 2.29) sentezlenmiş ve antiinflamatuar etkilerini araştırmışlardır. Sonuçlara göre, [4-(2-fenil-tiyazol-4-ilmetoksi)-benziliden]-hidrazid kısmı taşıyan 2-*p*-tolil-tiyazol türevi bileşiğin en iyi aktiviteye sahip olduğunu rapor etmişlerdir [218].

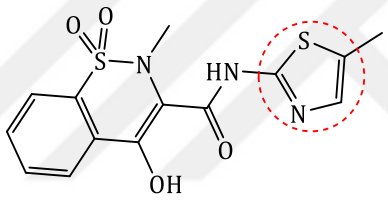
Yadla ve ark. *N*-(4-aril-1,3-tiyazol-2-il)asetamid türevleri **139** (Şekil 2.29) sentezleyerek potansiyel antiinflamatuar ajanlar olarak incelemiş ve fenil ve orto-metoksifenil içeren bileşiklerin, piroksikam ile karşılaştırıldığında inhibe edici aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir [219].



138 **139**

Şekil 2.29. Anti-inflamatuvar ajanlar olarak tasarlanmış çeşitli tiyazoller.

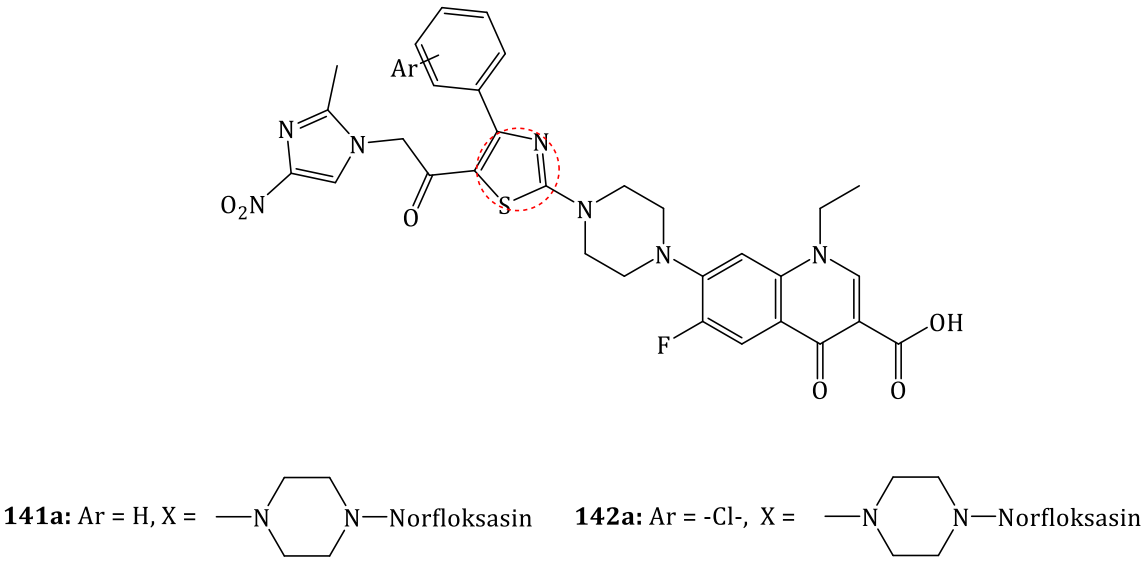
Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) keşfinde, artrit semptomlarını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan bir ilaç olan meloksikam **140**, ağrı, romatizmal ve osteoartrit hastalıklarında iltihaplanma tedavilerinde kullanılan tiyazol türevidir (Şekil 2.30) [220, 221].



140
(Meloksikam)

Şekil 2.30. Meloksikamın kimyasal yapısı.

Ahmed ve ark. anti-inflamatuar ve anti-enfektif aktiviteler gösteren yeni moleküllerin geliştirilmesine yönelik çalışmalarında, bir dizi yeni trisübstitüe tiyazol bileşiğini, *in vitro* ve *in vivo* anti-inflamatuar aktivitelerini incelemiş ve **141a** ve **142a** bileşiklerinin (Şekil 2.31) anti-inflamatuar aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte, *S. aureus, E. faecalis, E. coli* ve *P. aeruginosa*'yı içeren patojenik bakterilere karşı potansiyel antibakteriyel aktiviteleri açısından **141a** ve **142a** türevlerinin test edilen trisübstitüe tiyazol bileşikleri arasında en iyi aktiviteyi gösterdiğini belirtmişlerdir [222].



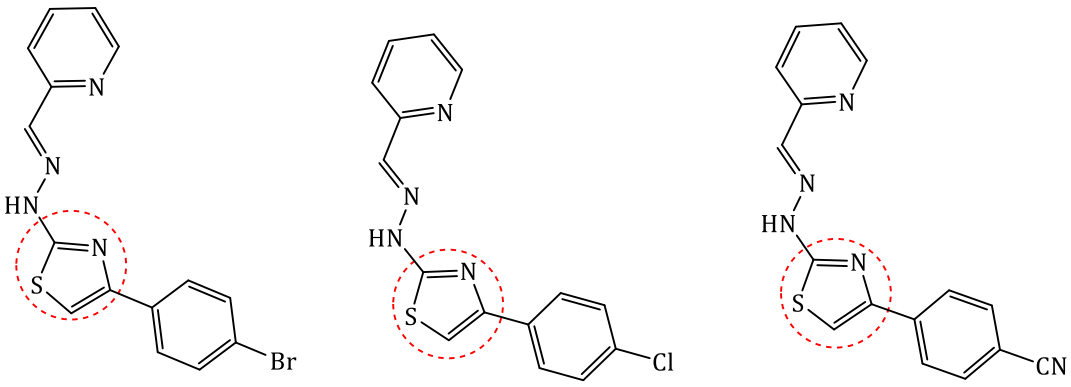
Şekil 2.31. Trisübstitüe tiyazol türevi bileşikler.

2.4.4. Tiyazol/ Tiyazol Türevi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri

2.4.4.1. Antiviral Ajanlar olarak Tiyazoller

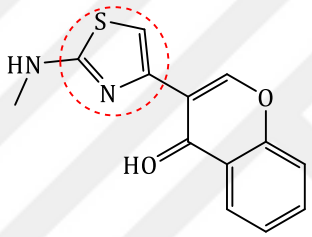
Viral enfeksiyonlar her yıl birçok insanı öldüren tehlikeli hastalıklar olarak kabul edilir ve en yaygın olan hastalıklardandır. Antiviral ilaçlar alanındaki son gelişmelerin yanı sıra, daha etkili ve verimli moleküller bulmak için acil bir ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla sentezlenen birçok bileşik türü arasında tiyazol türevleride yer almaktadır.

Hameed ve ark. yeni bir 2-(2-arilidenhidrazinil)-4-ariltiyazol serisinin sentezini ve bunların anti-HIV ajanları olarak etkinliklerini *in vitro* olarak değerlendirmişlerdir. Test edilen bileşiklerinden **143a**, **143b** ve **143c'** nin (Şekil 2.32), hücre kültüründe HIV-1 ve HIV-2 replikasyonunu inhibe eden aktif bileşikler olduğunu rapor etmişlerdir [223].



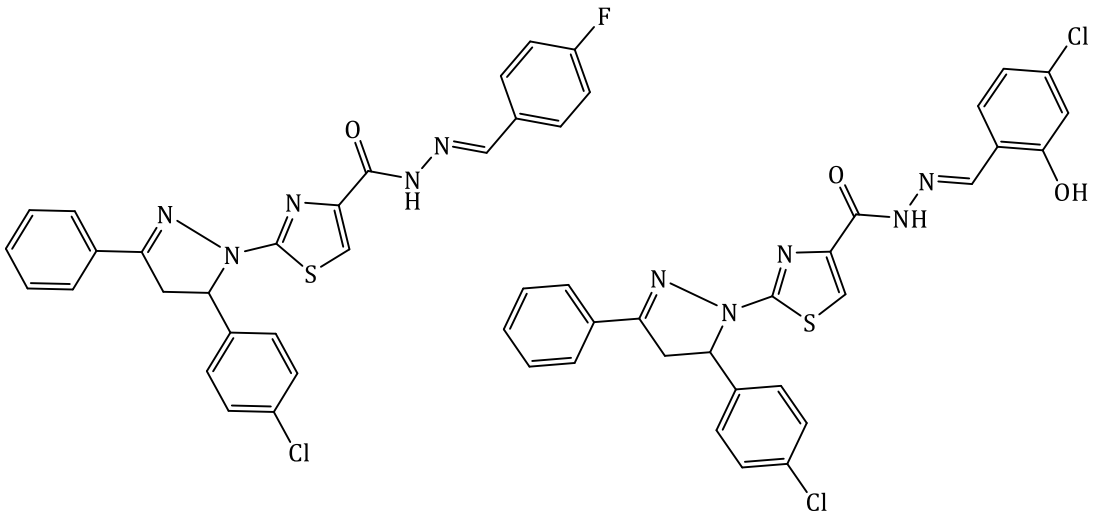
Şekil 2.32. Potansiyel anti-HIV ajanları olarak tasarlanmış 2-(2-arilidenhidrazinil)-4-ariltiyazol türevleri.

Osman ve ark. kumarin içeren tiyazol türevleri sentezlemiş ve metilamino sübstitüentli tiyazol türevi bileşik **144**' ün (Şekil 2.33), MDCK hücrelerinde influenza A virüsünün replikasyonunu inhibe ettiğini belirtmişlerdir [224].



Şekil 2.33. Metilamino sübstitüentli kumarin içeren tiyazol türevi bileşik.

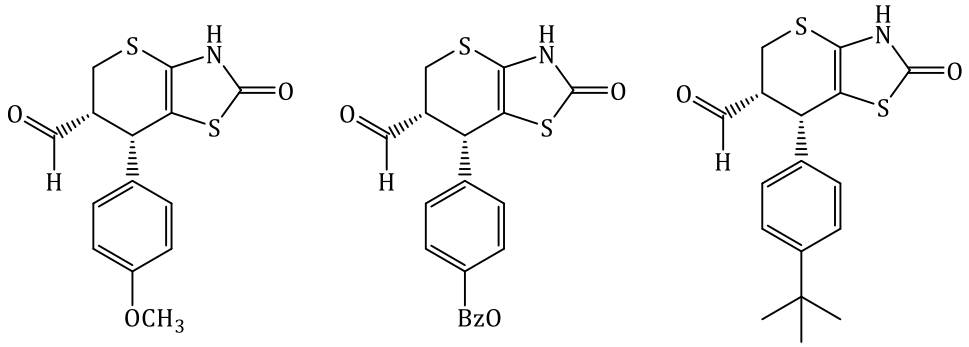
Madni ve ark. bir dizi (5-(4-klorofenil)-3-fenil-4,5-dihidropirazol-1-il)tiyazol-4-karbohidrazid Schiff bazları tasarlamışlardır. Bileşikler **145a** ve **145b'** nin (Şekil 2.34) HIV-1 replikasyonuna karşı sırasıyla IC_{50}=0.50, 0.45 µM, SI=3 ve 5 ile güçlü aktiviteye sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Bu bileşikler HIV-2'ye karşı ise inaktift bulunmuştur [225].



145a **145b**

Şekil 2.34. Tiyazol-4-karbohidrazid türevi bileşikler.

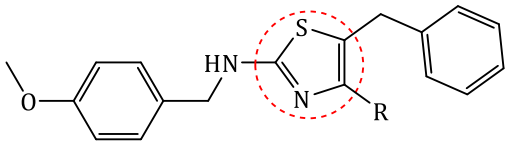
Lozynskyi ve ark. potansiyel antiviral maddeler olarak yeni rel-(6*R*,7*R*)-2-okso-7-fenil-3,5,6,7-tetrahidro-2*H*-tiopirano[2,3-*d*]tiyazol-6-karbaldehit türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.35). Bileşik **146a** ' nın aktivite sonuçlarının iyi derecede olduğunu, bileşik **146b** ve bileşik **146c**' nin ise dikkate değer aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir [226].



146a **146b** **146c**

Şekil 2.35. Fused yapıda antiviral tiyazol türevi bileşikler.

Xu ve ark. bir dizi tiyazol türevi bileşiği **147** (Şekil 2.36) sentezlemiş ve ters transkriptaz inhibitörleri (NNRTI'ler) olarak taramışlardır. Taranan bileşiklerin, güçlü inhibitör aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir [227].

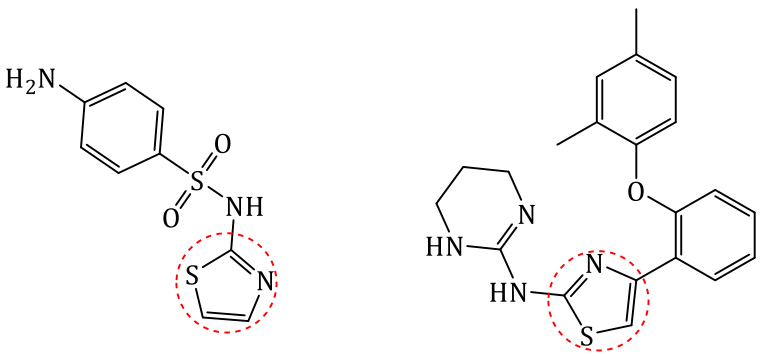


147

Şekil 2.36. Potansiyel ters transkriptaz inhibitörü tiyazol türevi bileşik.

2.4.4.2. Antibakteriyal ve Antifungal Ajanlar olarak Tiyazoller

Tiyazol ve 2-aminotiyazol türevleri, iyi derecede antibakteriyel (Sülfatiyazol), antifungal ve ayrıca antiviral aktivitelere sahiptir. Sülfatiyazol **148,** bir antimikrobiyal ajan olarak kısa etkili bir sülfa ilacı türevidir (Şekil 2.37) [25,205]. Tiyazol ve türevleri, *Candida albicans*'ın neden olduğu ancak *Candida glabrata, Candid parapeilosis* gibi Non-*C. Albicans*' tan kaynaklanmayan kandidiyazis vakalarına karşı iyi derecede antifungal aktivite göstermektedir. *Canditroppicals* ve *Candida krusei* son zamanlarda önemli bir patojen grup olarak bulunmuştur [228]. Antifungal aktivitelere sahip tiyazol türevlerini sentezlemeyi amaçlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Antifungal tarama sonuçlarına göre, en aktif tiyazol türevleri, tüm *Candida suşlarına* karşı ketokonazol ve flukonazole benzer antifungal aktivite göstermiştir. Ayrıca, polioksijenlenmiş fenil yapısına sahip bu türevler, anti-fungal aktivite sergilemiştir; Şekil 2.37'de gösterildiği gibi abafungin **149** maddesi, bu tip aktivitelere karşı bir örnek olarak verilmiştir [205].

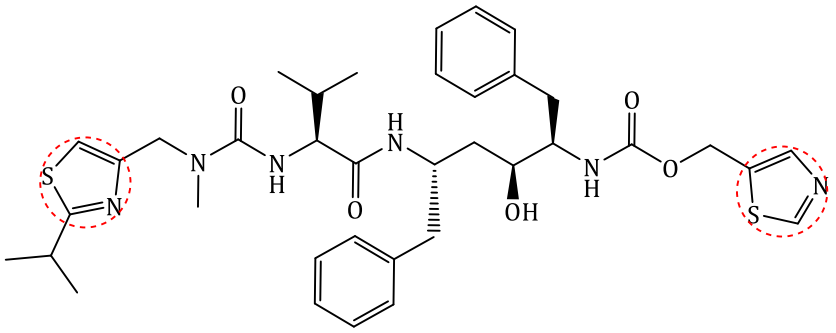


148 **149**

Şekil 2.37. Sülfatiyazol ve abafungin'in kimyasal yapısı.

Son zamanlarda, tiyazol ve türevleri, kitosan oluşturan Kitosan-tiyazol nanoparçacıkları ile ilişkilendirilmiştir. Kitosan-tiyazol [NPs] türevleri antimikrobiyal ajan olarak kullanılabilirler [213]. Ayrıca, tiyazol türevlerinin çeşitli influenza virüs türlerine karşı antiviral ajanlar olarak

etkili olduğu bulunmuştur. Proteaz inhibitör enzimi olarak Ritonavir **150** (Şekil 2.38), HIV/AIDS'i antiretroviriyal bir ajan olarak tedavi etmek için kullanılabilir [229].



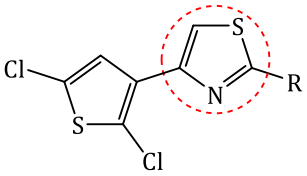
150

Şekil 2.38. Ritonavir' in kimyasal yapısı.

Staphylococcus aureus, *Enterococcus sp*., *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* [230] ve *Candida sp*' nin flukonazole karşı direnç kazanması gibi [231] çoklu ilaca dirençli suşların ortaya çıkmasıyla, bakteriyel direnç olgusunun genişlemesi sonucunda, antimikrobiyal ilaç tasarımı ve geliştirme alanındaki araştırmalar artmıştır.

Günümüzde, diğer farmakofor özellikleriyle birlikte bir tiyazol halkası içeren hibrit moleküllere önem verilmektedir. Tiyofen, pirazol, triazol, 1,3,4-oksadiazol, piridin, 1,4-dihidropiridin, indol, kuinolin, pirimidin, pirazin, triazin ve pirazolin gibi farklı heterosiklik halkalar ile kombine edilmiş çok sayıda hibrit tiyazol molekülü antimikrobiyal ajanlar olarak tasarlanmış, sentezlenmiş ve değerlendirilmiştir [232-234]. Ayrıca, bir tiyazol halkası taşıyan yeni hidrazonlar ve Schiff bazları, iyi antimikrobiyal aktivite göstermiştir [235,236].

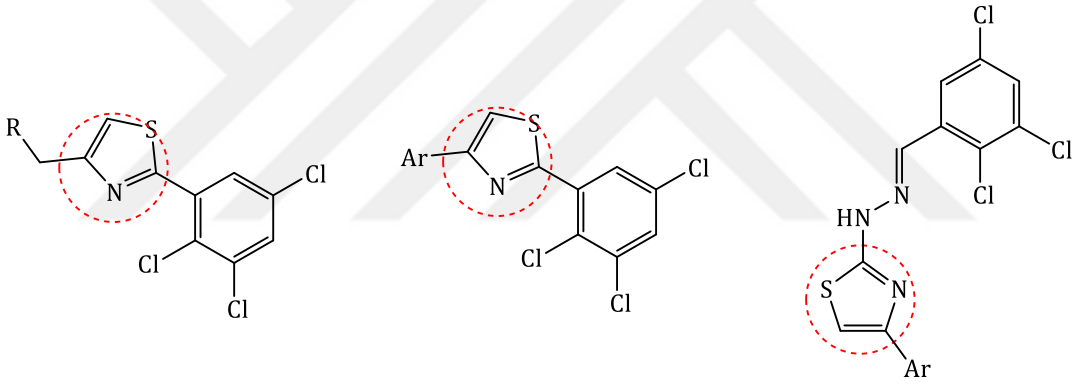
Sarojini ve ark. tarafından 2,5-dikloro tienil-sübstitüentli tiyazol serisi sentezlenerek (Şekil 2.39), *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium marneffei* ve *Trichophyton mentagrophytes* dört mantar suşuna ve dört bakteri suşu; *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa*) karşı minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerleri belirlemiştirler. Bu seri içerisindeki amino veya 8-kinolinil **151** sübstitüe bileşiklerin, iyi antimikrobiyal aktivite sergilediklerini rapor etmişlerdir [237].



151

Şekil 2.39. 2,5-dikloro tienil-sübstitüentli tiyazol türevi bileşik.

Karegoudar ve ark. bir dizi 4-sübstitüe 2-(2,3,5-triklorofenil)-1,3-tiyazol **152** ve **153** ve 4-sübstitüe 2-(2,3,5-triklorofenilidenhidrazino)-1,3-tiyazolleri **154,** (Şekil 2.40) sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini inceleyerek 4-(metiltiyo)fenil, salisilamid, *N*-metilpiperazin veya 4,6-dimetil-2-merkaptopirimidin sübstitüentli türevlerin iyi derecede aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir [238].



152 **153** **154**

Şekil 2.40. Sübstitüe 1,3-tiyazol tiyazol türevi bileşikler.

Lino ve ark. hidrazin grubu taşıyan bir tiyazol türevleri serisi **155a-n** sentezlemişlerdir (Şekil 2.41). Sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktivitesi, yedi mantar suşuna; *Candida albicans, C. krusei, C. parapsilosis, C. tropikalis, Cryptococcus neoformans, C. gatti ve Paracoccidioides brasiliensis* karşı *in vitro* olarak değerlendirilmiştir. Hidrazon fonksiyonel grubuna bağlı hidrofobik bir alifatik zincirin ve benzen halkası üzerindeki para pozisyonundaki klor atomunun varlığının, antifungal aktivitede bir artış sağladığını ve bileşik **155c**' nin (Şekil 2.41), bu testlerde kullanılan tüm *Candida* ve *Cryptococcus* türlerinde aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir [228].

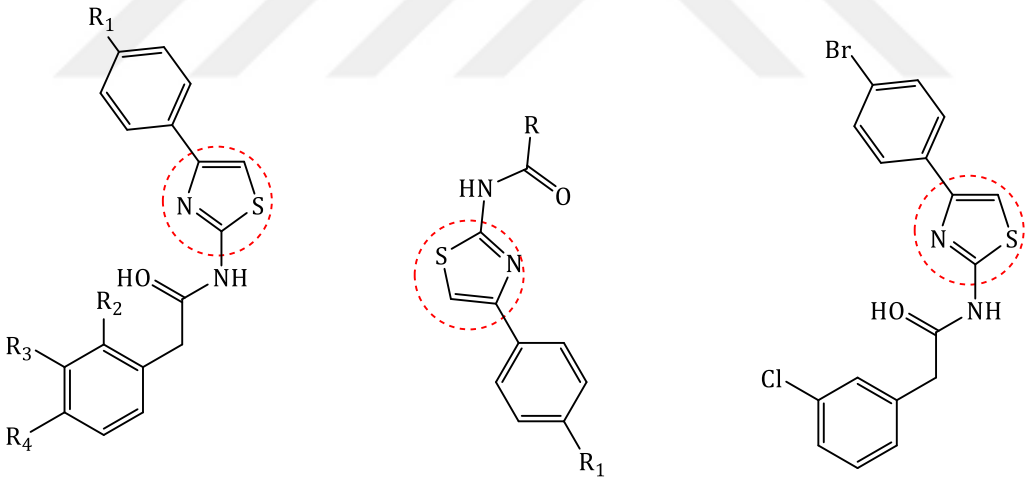


155a-n **155c**

R_3 = H, OCH_3, Cl, CN

Şekil 2.41. Hidrazin-tiyazol türevi potansiyel antifungal bileşikler.

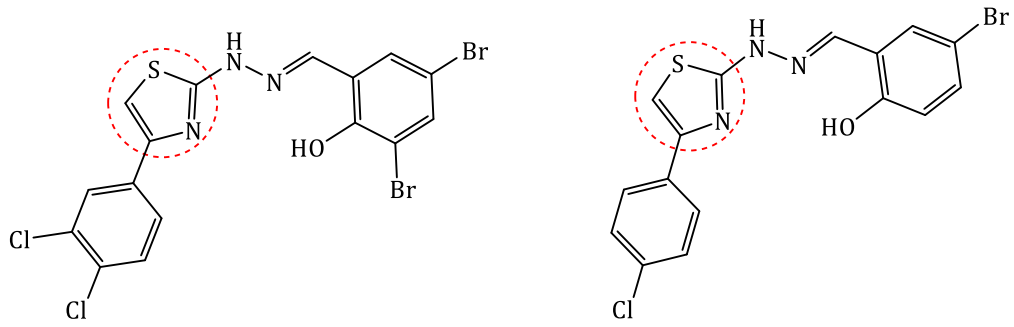
Cheng ve ark. *Escherichia coli* KAS III (ecKAS III) inhibe edici aktiviteye sahip yeni bir 2-fenilasetamid-tiyazol türevi serisinin **156, 157a-h, 158,159i-l** (Şekil 2.42) sentezini bildirmişlerdir. Antibakteriyel tarama, iki Gram negatif bakteri suşu (*Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa*) ve iki Gram pozitif bakteri suşu (*Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus*) üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bileşik **157e**' nin (Şekil 2.42) test edilen tüm bakteri suşlarında ecKAS III inhibitör aktivitesi sergilediğini bildirmişlerdir [239].



156, 157a-h **158,159i-l** **157e**

Şekil 2.42. Fenilasetamid-tiyazol türevi bileşikler.

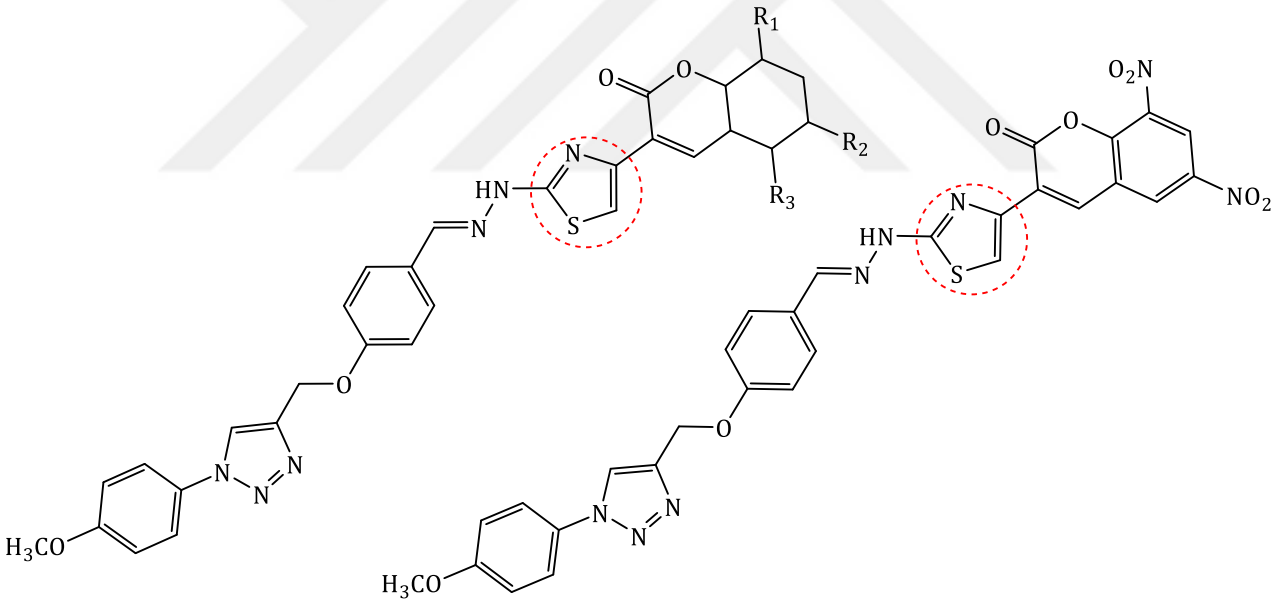
Lv ve ark. yeni bir tiyazol halkalı Schiff baz serisi sentezleyerek bunların *Bacillus subtilis, Staphylococcus aureus, Streptococcus faecalis, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa ve Enterobacter cloacae* Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri suşlarına karşı antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Test edilen bileşiklerden **160** ve **161**' in (Şekil 2.43), *E. coli*'ye karşı iyi derecede antibakteriyel etki gösterdiğini rapor etmişlerdir [240].



160 **161**

Şekil 2.43. Tiyazol halkalı Schiff bazı bileşikleri.

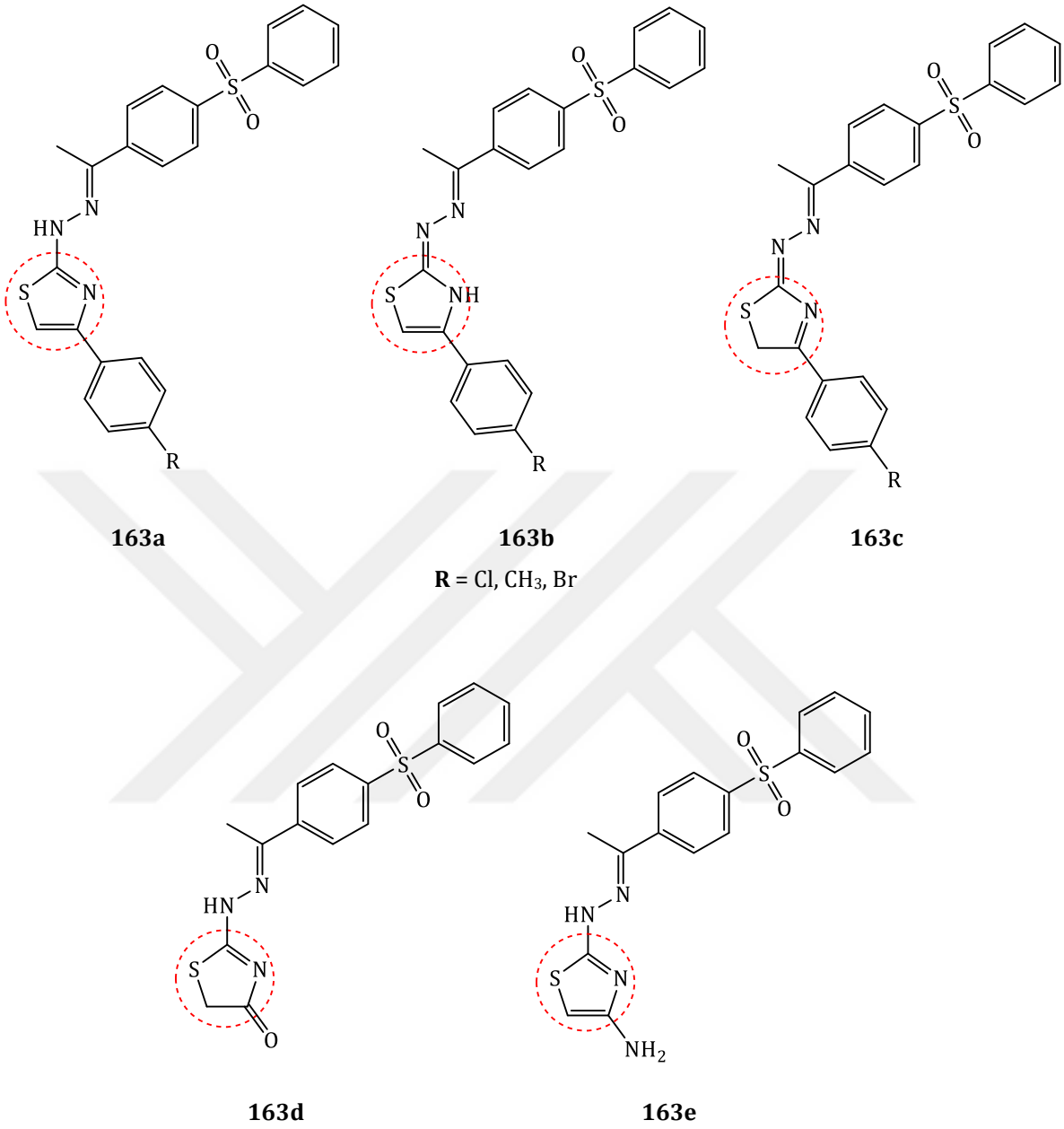
Gondru ve ark. triazol-tiyazol hibrit serisi (Şekil 2.44) sentezlemiş ve *in vitro* antimikrobiyal aktivite testi sonrasında özellikle **162a** bileşiğinin çeşitli *Candida* suşlarına karşı potansiyel *Candida* aktivitesi gösterdiğini bildirmişlerdir [241].



162a-r **162a**

Şekil 2.44. Potansiyel antimikrobiyal triazol-tiyazol türevi bileşikler.

Shaaban ve ark. fenilsülfonil grubu içeren yeni bir tiyazol serisi **163a-h** tasarlanarak (Şekil 2.45), sentezlemişlerdir. Sentezlenen yeni bileşikler, iki mantar türüne, dört Gram Pozitif Bakteriye ve dört Gram negatif Bakteriye karşı antimikrobiyal aktiviteleri için *in vitro* olarak test edilmiştir [242].

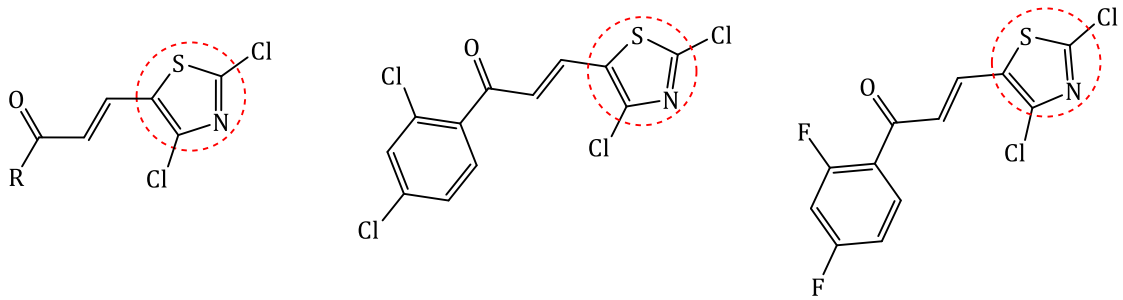


Şekil 2.45. Fenilsülfonil grubu içeren yeni tiyazol türevleri.

2.4.4.3. Anti Tüberküloz Ajanlar olarak Tiyazoller

Dünya çapında bir ölüm nedeni olan, *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) bakterisinin neden olduğu tüberküloza karşı yeni ajanların veya potansiyel ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır [87]. Tiyazoller ve doğal veya sentetik türevleri, antitüberküler aktiviteleri yanında çeşitli biyolojik ve ayrıca farmakolojik aktiviteler sergilemiştirler [243].

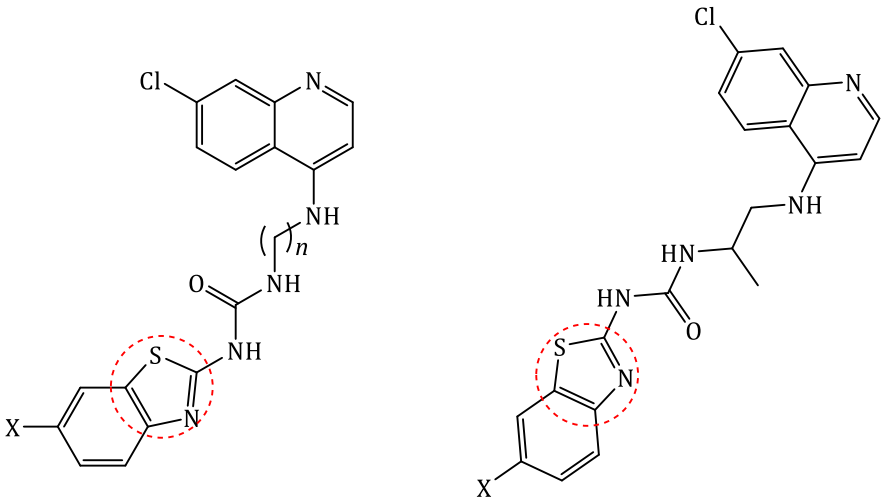
Shaik ve ark. tiyazol ve şalkon farmakoforları taşıyan potansiyel antitüberküler ve antikanser aktif bir tiyazol-şalkon hibrit serisi **164a-p** sentezlemiş ve karakterize etmişlerdir (Şekil 2.46), Antitüberküler ve antiproliferatif aktivitelerini değerlendirilen bileşiklerden 2,4-diflorofenil **164f** ve 2,4-diklorofenil **164i** grupları içeren bileşiklerin yüksek derecede antitüberküler aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir [244].



164a-p **164f** **164i**

Şekil 2.46. Antitüberküler aktivitelere sahip yeni tiyazol-şalkon hibrit bileşikler.

Tukulula ve ark. yaptıkları çalışmalarında, benzotiyazol-üre-kinolin hibrit bileşiklerini **165a-t**, **166u-y** sentezlemişlerdir (Şekil 2.47). Bu hibrit bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv pMSp12::GPF bioreporter suşuna karşı antitüberküler inhibitör aktiviteleri için *in vitro* değerlendirmesi yapılmıştır. Test edilen bileşiklerden bazılarının iyi derecede anti-TB aktivite sergilediklerini ve bileşik **167u**' nun en aktif aktiviteyi sergilediğini bildirmişlerdir [19].

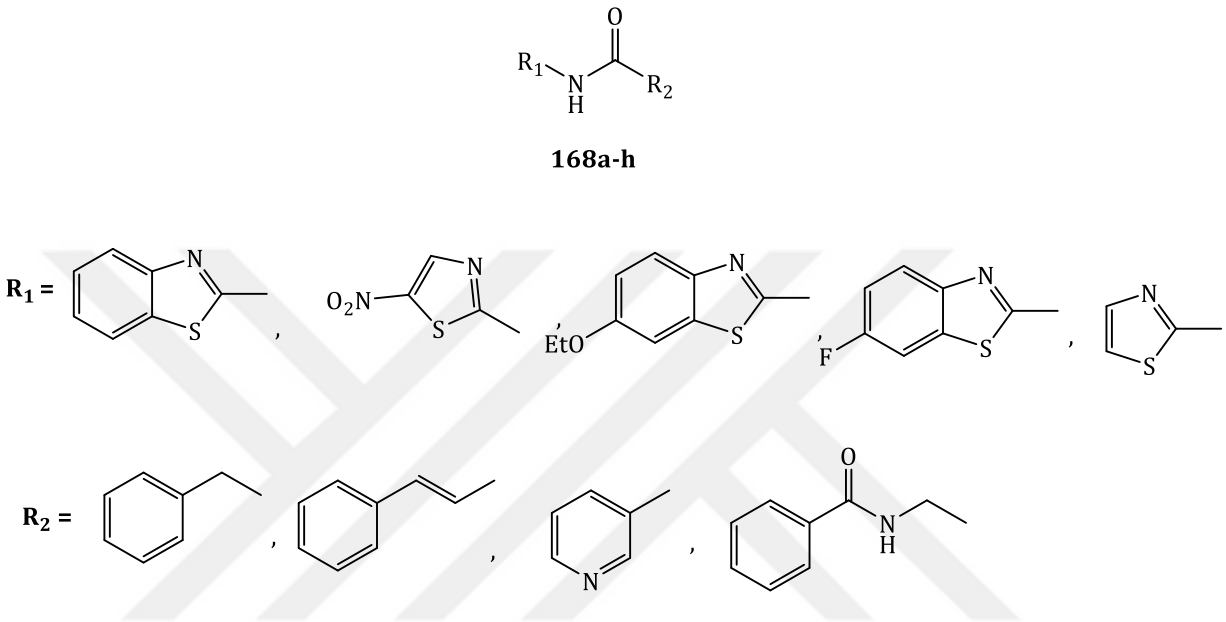


165a-t **166u-y**

X = H, F, Cl, Br, CH_3, CF_3, NO_2

Şekil 2.47. Benzotiyazol-üre-kinolin hibrit bileşikleri.

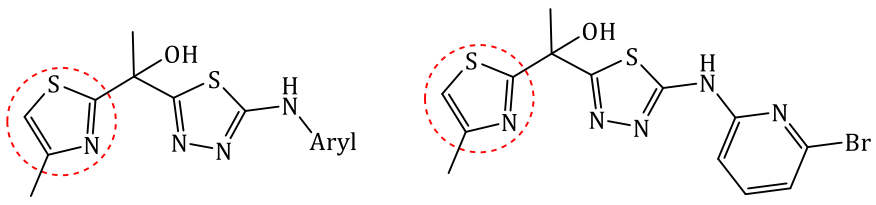
Sharma, bir dizi amid bazlı tiyazol **168a-h** (şekil 2.48) türevi bileşikler sentezlemiştir. Tüm bileşiklerin, M. tuberculosis H37Rv virülanına karşı antitüberküler aktiviteleri değerlendirmiştir. Test edilen bileşiklerin, standart inhibitörlere kıyasla orta ve iyi derecede inhibitör aktivite ve *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı orta derecede antitüberküler aktivite sergilediğini rapor etmişlerdir [243].



168a-h

Şekil 2.48. Amid bazlı tiyazol türevi potansiyel anti-TB bileşikler.

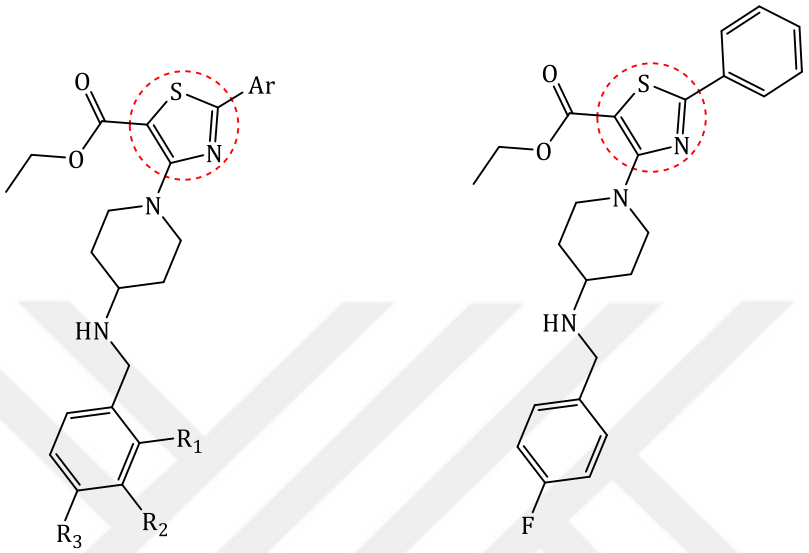
Sink ve ark. üç aromatik halkaya sahip 2,4-disübstitüe tiyazol türevleri **169a-t** sentezlemiş (Şekil 2.49) ve *M. tuberculosis*'e karşı antimikobakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Sentezlenen türevler arasında, bileşik **169d**' nin potansiyel antimikobakteriyel aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir [245].



169a-t **169d**

Şekil 2.49. 2,4-disübstitüe tiyazol türevleri.

Jeankumar ve ark. mikobakteriyel enzim inhibitörleri olarak bir dizi etil-4-(4-((sübstitüe benzil)amino)piperidin-1-il)-2-(fenil/piridil) tiyazol-5-karboksilatlar **170a-t** (Şekil 2.50) sentezleyerek, etil-4-(4-((4-florobenzil)amino)piperidin-1-il)-2-feniltiyazol-5-karboksilat **170b'** nin iyi derecede anti-TB aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir [246] .



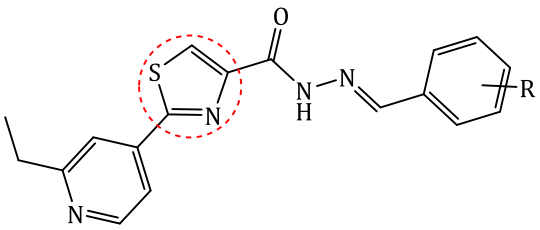
170a-t **170b**

Şekil 2.50. Sübstitüe benzil (amino)piperidin-1-il)-2-(fenil/piridil) tiyazol-5-karboksilatlar.

2.4.5. Antioksidan Ajanlar Olarak Tiyazoller

Serbest radikaller oksidatif stres durumu ortamında reaktif oksijen türlerinin (ROS) seviyesinin artması, hücre büyümesi, gen ekspresyonu ve konak savunmasında bazı hasarlara neden olmaktadır. Bu nedenle hücrelerdeki serbest radikallerin seviyesinin kontrol altında tutulması hasarları azaltmak için gerekli görünmektedir [247].

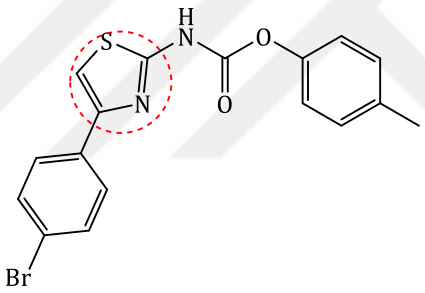
Haval ve ark. çalışmalarında, bir dizi yeni piridil ve tiyazolil hidrazon türevi **171a-l** bileşikler sentezlemişlerdir. Yeni sentezlenen bileşikler, *in vitro* antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Bileşiklerden bazılarının, hem bakteri hem de mantar patojenlerine karşı antimikrobiyal aktivite gösterdiğini, **171d** ve **171f** bileşiklerinin (Şekil 2.51) en yüksek aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir [20].



171a: R = 3-Br; **171e**: R = 3-NO_2; **171i**: R = 2-Cl;
171b: R = 4-F; **171f**: R = 2-NO_2; **171j**: R = 4-NO_2;
171c: R = 4-Cl; **171g**: R = 3-Cl; **171k**: R = 2-Cl;
171d: R = 4-Br; **171h**: R = 2-Br; 4-Cl; **171l**: R = 3-Cl, 5-Cl

Şekil 2.51. Tiyazolil hidrazon türevi bileşikler.

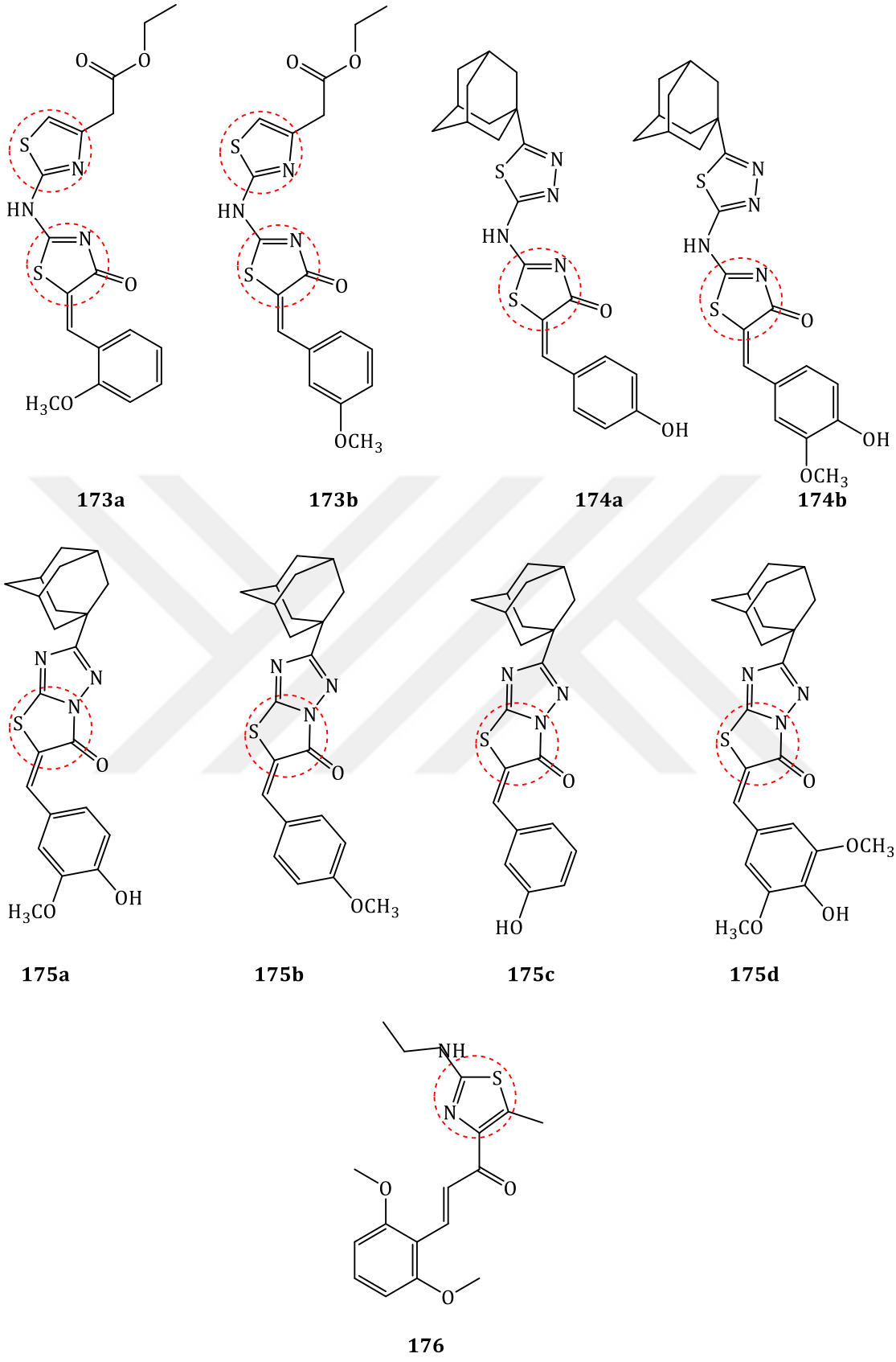
Madegowda ve ark. yaptıkları çalışmalarında, potansiyel antioksidan fenil tiyozol türevi 2-(4-metilfenoksi)-*N*-(4-(4-bromofenil)tiyazol-2-il) asetamid molekülünün **172** sentezini ve karakterizasyonunu rapor etmişlerdir (Şekil 2.52). Yapılan testler sonucunda molekül **172**' nin potansiyel bir antioksidan olduğunu belirtmişlerdir [248].



172

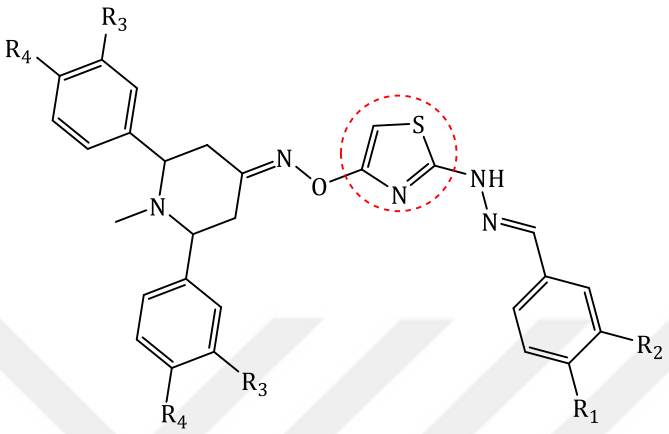
Şekil 2.52. Potansiyel antioksidan fenil tiyozol türevi tiyazol-asetamid.

Djukic ve ark. tiyazolidinon türevi 1,3-tiyazol bazlı bileşikler **173a, 173b**; 1,3,4-tiyadiazol bazlı bileşikler **174a, 174b**; sübstitüe 5-benziliden-2-adamantiltiyazol[3,2-b][1,2,4]triazol-6(5H)onlar **175a-d**; ve bir etilaminotiyazol türevi şalkon **176** sentezleyerek (Şekil 2.53), *in vitro* antioksidan aktivite testlerini gerçekleştirmişlerdir. Testler sonucunda; **173a**, **173b**, **174a**, **174b** ve **175a** bileşiklerinin antioksidan aktivite gösterdiğini ve **175b-d** ve **176** bileşiklerinin antioksidan aktivite göstermediğini rapor etmişlerdir [249].



Şekil 2.53. Potansiyel antioksidan tiyazolidinon türevi bileşikler.

Harini ve ark. yeni tiyazol türevi piperidinon oksimlerin **177** sentezi ve bunların antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerinin taranmasını rapor etmişlerdir. Sentezlenen bieşiklerden 2,6-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1-metilpiperidin-4-on *O*-(2-(2-(4-hidroksi-3-metoksibenziliden)hidrazinil)tiyazol-4-il) oksim **177** (Şekil 2.54) bileşiğinin yüksek derecede antioksidan aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir [250].



177

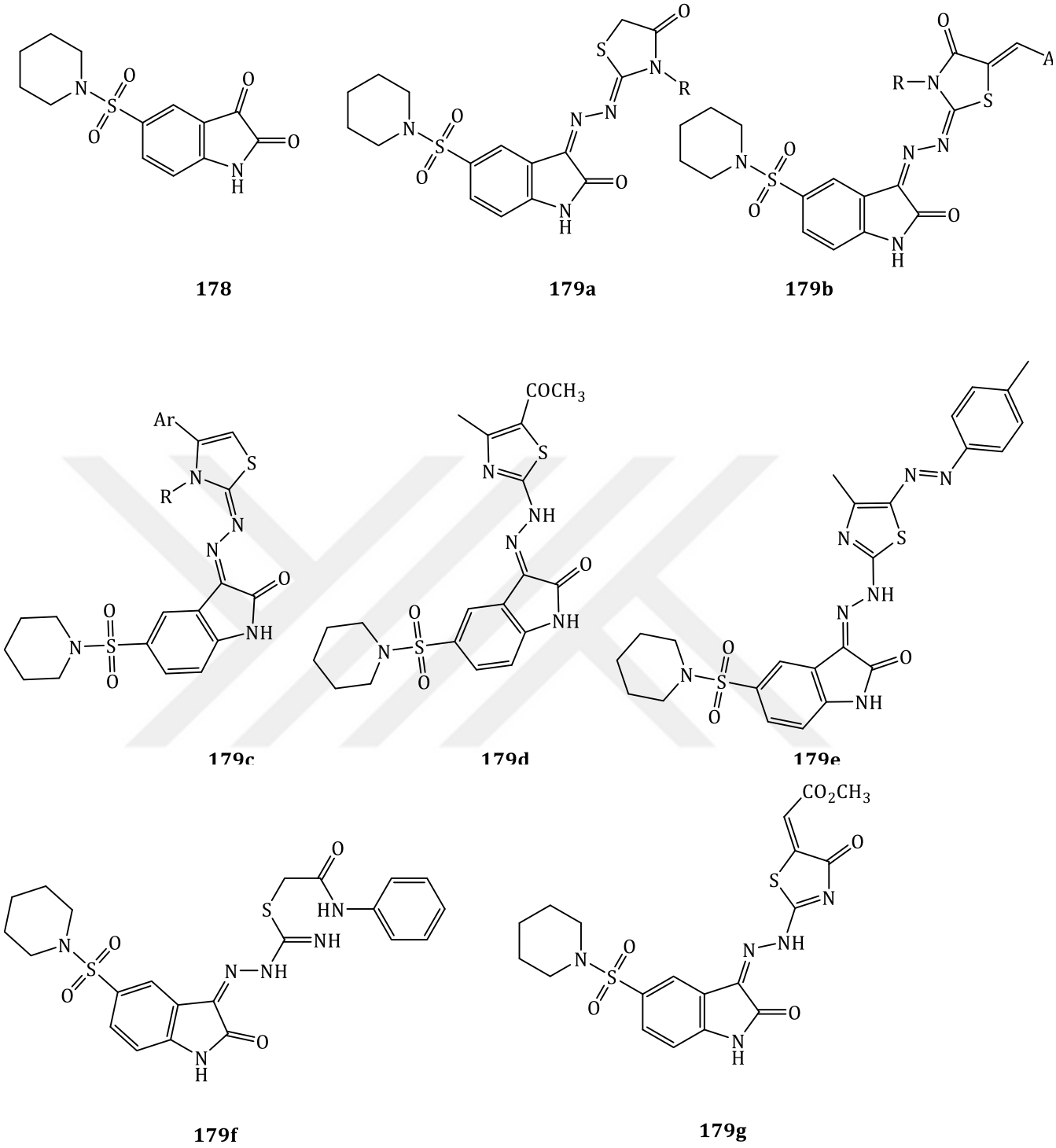
R_1 = OH, R_2 = OCH_3 , R_3 = OCH_3, R_4 = OH

Şekil 2.54. Antioksidan aktiviteli tiyazol- oksim türevi bileşik.

2.4.6. Antikonvulsant Ajanlar Olarak Tiyazoller

Epilepsi, bilinç kaybına veya rahatsızlıklarına neden olan, nöronların karakteristik vücut hareketleri olsun veya olmasın, anormal ve aşırı salınması ile karakterizedir [251]. Ticari olarak temin edilebilen antikonvülsan ilaçlar, hastaların sadece %70'inden azında nöbetleri kontrol edebilir durumdadır [252,253]. Antikonvülsan ajanlar alanında, tiyazol halkası içeren birçok bileşik bulunmaktadır [152].

Fayed ve ark. tiyazol yapısı içeren bazı isatin türevlerini sentezleyerek biyolojik aktivitelerini incelemişlerdir. 5-(piperidin-1-il-sülfonil)indolin-2,3-dion **178** (Şekil 2.55) bileşiğini isatin türevinin sentezinde bir başlangıç materyali olarak kullanmışlardır. Yeni sentezlenen tüm tiyazolidin/tiyosemikarbazid-indolin-2-on türevleri **179a-g** (Şekil 2.55), antikonvülsan aktiviteleri için *in vivo* olarak taranmıştır. Test edilen bileşiklerin değişen antikonvülsan aktivite sergilediklerini rapor etmişlerdir [21].



178 **179a** **179b**

179c **179d** **179e**

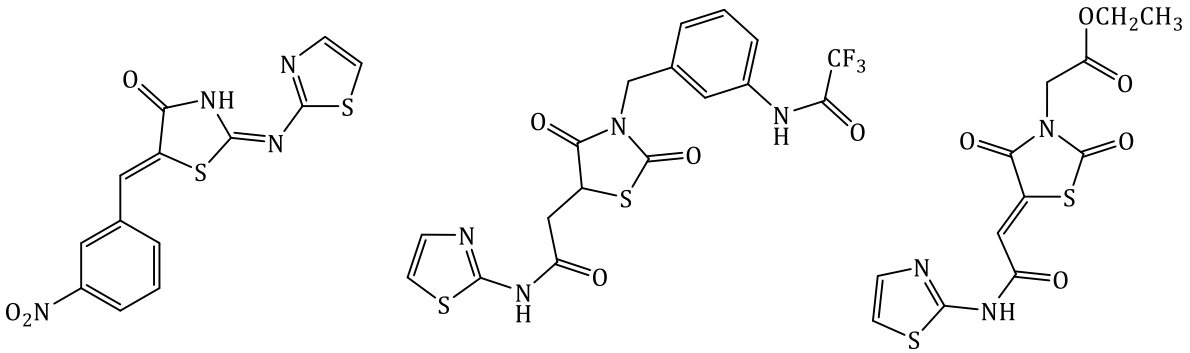
179f **179g**

R = H, C_6H_5, Ph **Ar** = C_6H_5, 4-Cl-C_6H_4, 4-CH_3-O-C_6H_4, 4-H-O-C_6H_4, 4-OH-C_6H_4

Şekil 2.55. İsatin türevi yeni tiyazol bileşikleri.

Lesyk ve ark. 2-imino-4-tiyazolidinon ve 2,4-dioksotiyazolidin-5-karboksilik asit yapıları taşıyan hibrit tiyazol türevleri sentezleyerek, antikonvülsan aktivitelerini incelemişlerdir. Test edilen bileşikler arasında 5Z-(3-nitrobenziliden)-2-(tiyazol-2-il-imino)-tiyazolidin-4-on **180a**, 2-

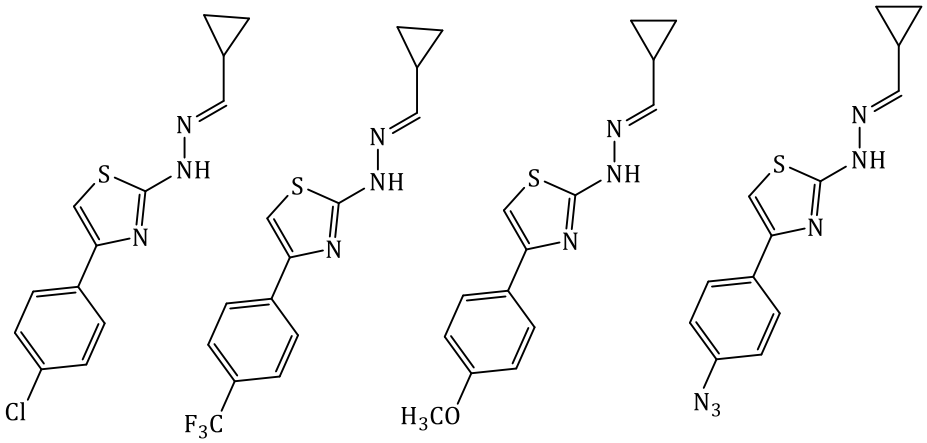
[2,4-diokso-5-(tiyazol-2-)-il-karbamoilmetil)-tiyazolidin-3-il]-*N*-(2-triflorometilfenil)asetamid **180b** ve (2,4-diokso-5-(tiyazol-2-il-karbamoilmetilen)-tiyazolidin-3-il)asetik asit etil ester **180c**'nin her iki modelde de yüksek derecede antikonvülsan aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (Şekil 2.56) [254].



180a **180b** **180c**

Şekil 2.56. Tiyazolidinon ve dioksotiyazolidin türevi tiyazol bileşikleri.

Laczkowski ve ark. (2-siklopropilmetiliden)hidrazinil)tiyazol türevi bileşiği sentezlemiş ve antifungal, antikonvulsant ve farklı biyolojik aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, bileşiklerden, **181a** ve **181b** bileşiklerinin antikonvülsan aktiviteler gösterirken, **181c** ve **181d** bileşiklerinin antikonvülsan aktivite göstermediğini rapor etmişlerdir (Şekil 2.57) [255].



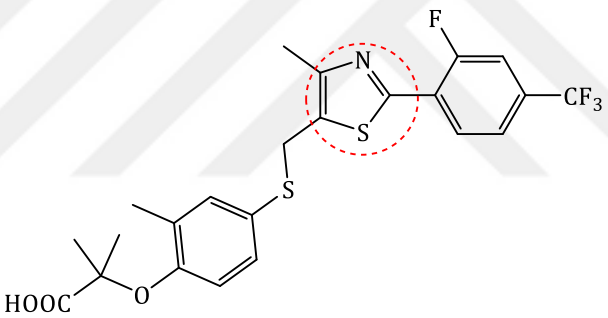
181a **181b** **181c** **181d**

Şekil. 2.57. (2-siklopropilmetiliden)hidrazinil)tiyazol türevi bileşikler.

2.4.7. Antidiyabetik Ajanlar Olarak Tiyazoller

Tip II diyabet en önemli metabolik bozukluklardan biridir. Diyabet tedavisi için yeni bir ilaç bulma çalışmalarında, bazı tiyazol türevleri içeren çeşitli bileşikler yüksek derecede aktivite göstermiştir [152]. Her ne kadar çok sayıda molekül piyasaya sürülmüş olsa da antidiyabetik ilaç olarak son birkaç yıldır, daha iyi antidiyabetik aktiviteye sahip yeni tip ilaçların geliştirilmesi gerekmektedir. Yukarıdaki gerçekler ışığında, birçok araştırmacı 2,4-disübstitüe tiyazol türevleri ve antidiyabetik özelliklerini incelemişlerdir [144].

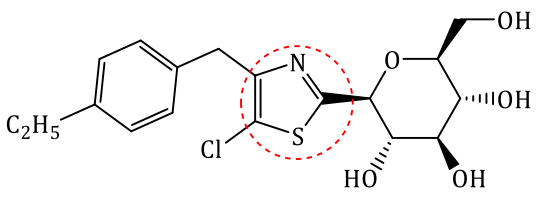
Sodelglitazar **182** (GW 677954, Şekil 2.58) bir peroksizom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör (PPAR) reseptörü olan tiyazol türevidir. Birincil olarak PPAR reseptör agonisti olarak kabul edilse de, tüm PPAR'lara karşı aktif olan bir pan-agonisttir. Sodelglitazar, tip II diyabet tedavisi için bir faz II klinik adayıdır [256].



182

Şekil 2.58. PPARs reseptörü tiyazol türevi Sodelglitazar (GW 677954).

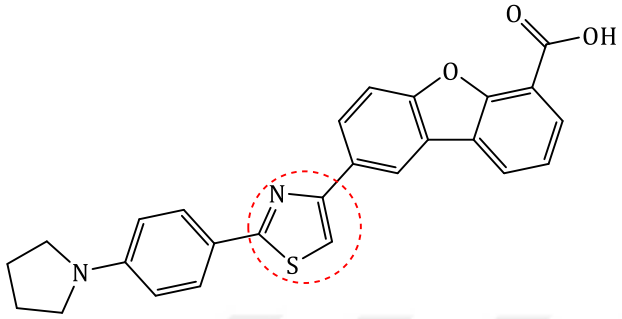
Kang ve ark. benziltiyazolil türevi bileşikler sentezlemiş ve Tip II diyabet için 4-etilbenzil-5-klorotiyazol türevi **183** nolu bileşiğin (Şekil 2.59) en iyi inhibisyon aktivitesini sergilediğini rapor etmişlerdir [257].



183

Şekil 2.59. Sodyum glukoz ko-taşıyıcı inhibitörü benziltiyazol.

Lakshminarayana ve ark. bir dizi tiyazol halkası içeren 2,4-disübstitüe dibenzo[*b,d*]furan mono-karboksilik asit türevlerini sentezlemiş ve potansiyel antidiyabetik ajanlar olarak protein tirozin fosfataz inhibe etme yetenekleri açısından *in vitro* olarak değerlendirmişlerdir. 8-[2-(4-pirolidin-1-il-fenil)-tiyazol-4-il]-dibenzofuran-4-karboksilik asit **184**' ün (Şekil 2.60) aktif olduğunu bildirmişlerdir [258].



184

Şekil 2.60. Potansiyel antidiyabetik ajan 2,4-disübstitüe tiyazol türevi.

2.5. Asit İyonlaşma Sabiti ve Belirlenmesi

2.5.1. Asit İyonlaşma Sabiti

Analitik kimyada önemli bir yer tuttan pK_a kavramı, günümüzde bir çok amaçla yaygın olarak kullanılan fizikokimyasal bir parametredir. Hem pH hem de pK_a, kimyasal maddelerin günlük yaşamdaki davranışını anlamak için gereklidir. pK_a değerlerini belirlemeye yönelik birçok deneysel yöntemde, belirli bir parametre pH'ın bir fonksiyonu olarak ölçülür [259].

Bir bileşiğin pK_a' sı hem yaşam bilimleri hem de kimyada önemli bir özelliktir, çünkü bir bileşiğin bir protonu verme veya alma eğilimi birçok kimyasal ve biyokimyasal süreçleri anlamak için önemlidir. Genel olarak, bir molekülün biyolojik aktivitelerinin tanımlanması, bir organizmadaki moleküler etkileşimleri ile fizikokimyasal özelliklerinin gözlemlenmesini gerektirir [260]. pK_a ve yapı arasındaki ilişkiler ilaç tasarım çalışmalarında ve maddelerin biyo-farmasötik özelliklerini açıklarken yararlı bilgiler verir [260]. Bunlar, belirli farmasötik preparatların emilim, dağılım, metabolizma, taşıma davranışları, reseptörlere bağlanma (ADME) ve etki mekanizmalarının anlaşılmasında temel önem taşımaktadır. Organik bileşiklerin pK_a değerleri, çözücü ekstraksiyonları, asit-baz titrasyonları, kompleks oluşumu ve iyon taşınması gibi birçok analitik yöntemde temel bir rol oynamaktadır. Asit-baz karakterinin, farmasötik özellikleri, kromatografinin tutma davranışını ve organik asit ve bazların toksisitesini etkilediğini göstermiştir [4]. pK_a iyi bir şekilde belirlenmiş olsa da, ilaca benzer maddeler için iyonize olmayan

ve iyonize olabilen bileşiklerin genel oranı iyi bilinmemektedir. Daha az bilinen ise asit ve bazın pK_a değerlerinin genel dağılımıdır. İlaçların çoğu zayıf asitler ve/veya bazlar olduğundan, her durumda pK_a bilgisi, bir molekülün bir dizi pH değeri boyunca alacağı iyonik biçimin anlaşılmasına yardımcı olur. İlaç dağıtımını optimize etmeye yönelik formülasyon prosedürleri de pK_a'nın belirlenmesinden faydalanır. Bu parametrenin ilaç endüstrisi için önemi göz önüne alındığında, pK_a'yı tahmin etme veya ölçme yeteneğinin, dağılımlarının bilgisi ile birlikte büyük fayda sağlayacağı sonucu çıkar [3].

Zayıf elektrolitlerin p*Ka* bilgisi, birçok türdeki bileşiğin ayrılması ve analizi için deneysel koşulların optimizasyonunda analitik kimyada da önemlidir [10, 261, 262].

2.5.2. Asit İyonlaşma Sabiti Belirleme Yöntemleri

pK_a, ilaç, gıda, kozmetik vb. alanlarda kullanılan moleküllerin fizikokimyasal davranışlarını gösteren anahtar parametrelerden biridir. Bu nedenle, ticari ürünlerde kullanılan aktif ve inaktif bileşenlerin asitlik sabitlerinin belirlenmesi için basit, hızlı, ucuz ve güvenilir yeni yöntemlerin (veya yaklaşımların) geliştirilmesi gereklidir [260].

pK_a değerlerinin belirlenmesi için potansiyometrik titrasyon [8], spektrofotometri [3,4], NMR spektroskopisi [9,263,264], kapiler elektroforez (CE) [10] ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) [11] metodolojisini içeren çeşitli deneysel yöntemler en sık kullanılan yöntemlerdir. Bunlarla birlikte hiper rayleigh saçılması, yer değiştirme ELISA, kalorimetri, bölme ve dağılım katsayısı, yoğunluk fonksiyonel teorisi [DFT], izohidrik çözelti prensibi, çözüm modeli, çözünürlük verileri, termal mercekleme spektroskopisi, yüzey gerilimi ve arayüzey gerilimi, voltametri, florometrik yöntem, floresan polarizasyon yöntemi, kütle spektroskopisi ve yüzey plazma rezonansı gibi yöntemlerde bilinmektedir [5].

Özellikle potansiyometri ve Ultraviyole-görünür bölge (UV-GB) spektrofotometri, basitlik, doğruluk ve tekrarlanabilirlik nedeniyle denge sabitlerinin belirlenmesinde standart yöntemler olarak geniş çapta uygulanmıştır. Karmaşık durumlarda, bu teknikler asit-baz iyonlaşma sabitlerinin tespiti için ek yazılım kullanımını gerektirebilir [265-267]. Sıvı kromatografisi [268] ve kapiler elektroforez [269-271] gibi ayırma teknikleri de, kromatografik kolonların ve kapiler sistemlerin sınırlı pH aralıkları altında pK_a tayini için kullanılmaktadır.

2.5.2.1. Asit İyonlaşma Sabitinin Potansiyometrik Titrasyon Yöntemi ile Belirlenmesi

Geleneksel olarak potansiyometrik titrasyonlar pK_a tayini için standart yöntemdir. Örnek madde, titrasyonu izlemek için bir pH elektrotu kullanılarak asit veya baz ile titre edilir. pK_a değerleri, boş bir titrasyonunkiyle karşılaştırılan numune titrasyon eğrisinin şeklindeki değişiklikten hesaplanır [265]. Potansiyometri, kondüktometri gibi pK_a'nın hesaplanması için kullanılan farklı yöntemler, çok zayıf asidin ikinci iyonlaşma sabitinin belirlenmesi için sınırlı uygulamaya sahiptir. Bu yöntemin ana avantajı, renkli ve seyreltik çözeltilerin analizi için kullanılabilmesidir. Gerekli sistem genellikle ucuzdur, güvenilirdir ve kolaylıkla temin edilebilir [5].

Bununla birlikte, miligram düzeyde saf bileşikler ve bir sulu tampon karışımı kullanma gereksinimleri ve özellikle nötr ila yüksek pH' ta ölçümler için hatalardan kaçınmak için karbonatsız çözeltilerin zahmetli bir şekilde hazırlanması dezavantajlarıdır [5].

Zeybek ve ark. önemli farmasötik potansiyele sahip 1,8-dioksoakridin karboksilik asit türevi dört bileşiğin etkin kullanımı için, dört asidik bileşiğin stokiyometrik iyonizasyon sabitlerini %50, %60 ve %70 (h/h) etanol-su karışımlarında potansiyometrik titrasyon yöntemiyle belirlemişlerdir. Ayrıca, iyonlaşma sabitlerindeki değişiklikler, bileşiklerin yapıları ve çözücünün bileşiminide incelenmiştirler [266].

Çalışma gurubumuz tarafından, 2014 yılında, tiyohidantoin-pirolidin türevi yeni bileşiklerinin pK_a değerleri %20 etanol:su ortamında, 25 ± 0.1 0C' de, iyonik şiddeti 0.1 M NaCl ile sabitlenerek ve 0.025 M NaOH ile titre edilerek potansiyometrik titrasyon yöntemi ile belirlenmiştir. HYPERQUAD programı ile değerlendirilen verilerden pK_a değerleri hesaplanmıştır. Bileşikler için genelde üç pK_a değeri bulunmuştur [8].

Belveren ve ark. yapmış oldukları çalışmada, yapılarında fused pirolidin halkası bulunduran aminokarbotiyol türevi yeni bileşiklerin potansiyometrik titrasyon metoduyla pK_a değerlerini belirlemiştir. Potansiyometrik titrasyon denemelerinde en uygun mL-pH grafikleri hazırlanan aminokarbotiyol türevlerinin uygun derişimlerinin NaOH bazına karşı gerçekleştirilen titrasyonlar sonucunda elde etmiştir. Deneysel çalışmaları için; uygun derişimlerde hazırlanan ligantların çözeltileri, düzenlenen titrasyon koşullarında dioksan:su (60:40 v/v)) ortamında NaOH bazı ile titre edilmiştir. Potansiyometrik titrasyonları sonucunda elde edilen verilerden HYPERQUAD bilgisayar programı yardımıyla pK_a değerlerini hesaplamıştır [272].

Başat Dereli ve Güleren Alsancak yaptıkları çalışmada, sülfonilüre grubu antidiyabetik ilaçlar; glibenklamid, gliklazid, glimepirid ve glipizid için pK_a değerlerini hesaplamışlardır.

Tetrahidrofuran (THF)-su ortamında pK_a değerlerini belirlemek için potansiyometrik titrasyon ve ters fazlı sıvı kromatografisi kullanmışlardır. Sonuçları değerlendirmek için PKPOT ve NLREG bilgisayar programlarını kullanmışlardır. Ayrıca bileşiklerin su ortamında pK_a değerleri Yasuda-Shedlovsky denklemi ve mol fraksiyon-pK_a ekstrapolasyon yöntemleri kullanılarak hesaplanmıştır [273].

2.5.2.2. Asit İyonlaşma Sabitinin UV-GB Spektrofotometre Yöntemi ile Belirlenmesi

Spektrofotometrik yöntemler, genellikle yüksek hassasiyetlidir ve çözelti içerisinde kimyasal denge çalışmaları için yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Kimyasal denge içerisindeki bileşenler belirgin şekilde spektral cevaplara sahip olduğunda, konsantrasyonları doğrudan ölçülebilir ve denge sabitini belirlemek kolaylaşır. Kimyasal işlemlerde denge sabitini belirlemek için pek çok spektrofotometrik yöntem geliştirilmiştir. Bazen, dengeye katılan kimyasal bileşenlerin çakışması nedeniyle şüpheler ortaya çıkar ve bazı karmaşık matematik algoritmaları kullanma bu problemleri çözebilir. Bununla birlikte, çok değişkenli spektroskopik veriler uygun birçok değişkenli veri analizi yöntemi ile analiz edilirse daha fazla bilgi elde edilebilir. En yaygın analiz programları SPECFIT, SQUAD ve HYPERQUAD tır. Bütün bu hesaplama yaklaşımları, stokiyometrik türlerini tanımlayan ve kütle eylem yasasına ve kütle denge denklemlerine (sert modelleme yöntemlerine) dayanan ve ayrıca en küçük kareler yöntemi ile eğri oluşturma prosedürlerini içeren bir kimyasal denge modelinin ilk önerisine dayanmaktadır [4].

Spektrometri, bir madde potansiyometri için yeterince çözünmediğinde veya pK_a değeri özellikle 2'den az veya 11'den fazla olduğunda ideal bir yöntemdir. UV-GB spektrofotometrik yöntem doğrudan moleküler türlerin konsantrasyonunun, yani pH değerlerinin bilinen ya da ölçülen bir dizi absorbans yapmayan tampon çözeltisinde iyonize olmuş türe karşılık gelen nötr moleküllerin oranının belirlenmesine bağlıdır. Çok zayıf bazların pK_a değerlerini belirlemek için bilinen H_0 çözeltileri (H_2SO_4 için tasarlanmış) kullanılır. Bu yöntem, ortamın maksimum UV absorbsiyon dalga boyu ve karşılık gelen sönüm katsayısı üzerindeki herhangi bir etkisini hesaba katar. Bu etki özellikle yüksek asitlik derecelerinde gerçekleşir [260].

Sıdır ve ark. UV-GB spektrofotometrik yöntemi kullanarak bir dizi yeni ilaç *N*-sübstitüe-6-açilbenzotiyazolon türevinin pK_a değerlerinin belirlenmesini çalışmışlardır. Araştırılan moleküllerin protonasyon ve deprotonasyon davranışlarını, pH bölgesi de dâhil olmak üzere bazikten asit bölgelerine doğru araştırmışlardır. Çalışmada bütün bileşiklerin asit bölgesinde protonlandığını belirlemişlerdir [260].

2.5.2.3. Asit İyonlaşma Sabitinin NMR Yöntemi ile Belirlenmesi

Cam elektrot ile potansiyometre ölçümlerine dayanan pK_a değerleri tayini, yüksek pH'da ölçme sırasında alkalin hatadan etkilenir. Bu sebeple, yüksek çözünürlüklü yeni NMR spektrometrelerinin geliştirilmesi ile potansiyometrik titrasyonlara alternatif olarak pK_a değerlerinin belirlenmesi, bu tekniğin kullanılmasını güçlendirmiştir. NMR titrasyonları, veri değerlendirmesinde toplam asit konsantrasyonu yerine yalnızca mol fraksiyonları içerir, bu da siklodekstrinler de olduğu gibi yüksek pH'da potansiyometri aralığı dışında pK_a ölçümünü kolaylaştırır [264]. Protonasyon derecesi, moleküllerin asidik veya bazik bölgelerine yakın kimyasal kayma değişiklikleri ile izlenir. NMR titrasyonu, bir bileşikteki her çekirdeği gözlemler ve bu şekilde protonasyon alanı net bir şekilde belirlenir. Birçok çekirdek için düşük sinyal/gürültü oranı nedeniyle, pK_a çalışmaları ^{1}H NMR üzerinde yoğunlaşmıştır [9]. ^{1}H ve ^{13}C NMR kimyasal kaymaları, kimyasal çevrelere ve dolayısıyla protonlanma haline duyarlıdır. Bu durumda kolayca protonlanabilen/deprotonize olabilen fonksiyonel gruplara sahip olan moleküller için, NMR spektroskopisi protonasyon durumunu belirlemek için kullanılabilir. Kimyasal kaymaların pH'ın bir fonksiyonu olarak nasıl bir değişim gösterdiğini ölçerken, titrasyonun her ölçüm noktasında, örneğin bir cam elektrotlu bir pH metre ile pH'nın kendisi de belirlenmelidir. Bununla birlikte, bu teknik, pozitif olarak yüklü moleküllerin elektrot yüzeyine spesifik olarak adsorbe edilemediği gibi durumlarda sınırlıdır [263].

Mumcu ve Küçükbay çalışmalarında, çeşitli yeni benzimidazol tuzları sentezlemiş ve NMR spektroskopisi, FTIR spektroskopisi ve element analiz teknikleri ile karakterizasyonları yapmışlardır. Sentezlenen benzimidazol tuzlarının pK_a değerlerini, ^{1}H NMR spektroskopisi ve Henderson-Hasselbalch analizi ile elde edilen integral değerlerini kullanılarak dönüm noktası yaklaşımıyla belirlemişlerdir. Bazı benzimidazol tuzlarının pK_a değerlerini de NMR spektroskopisi sonuçlarıyla karşılaştırmak için potansiyometrik yöntemlerle belirlemişlerdir [9].

Widmalm ve ark. yaptıkları çalışmalarında, altı amin sübstitüentli psödodisakkaritin pK_a değerlerini NMR titrasyon yöntemi ile belirlemişlerdir. altrosit içeren Psödodisakkaritlerin dördünün, protonlanmış ve nötr konformasyonları, yine NMR teknikleri kullanılarak belirlenmiştir [263].

2.5.2.4. Asit İyonlaşma Sabitinin Elektroforez Yöntemi ile Belirlenmesi

Spektrofotometrik ve potansiyometrik titrasyonlar ve NMR teknikleri yeterince kesin ve doğru olmakla birlikte incelenen bileşiklerin nispeten büyük miktarda ve analitik saflıkta olması gerekir. Numunede var olan safsızlıklar, ölçülen sinyale girişim yapabilir ve pK_a belirlemesini bozabilir. pK_a'nın CE ile tayini, analiz edilen bileşiklerle etkileşime girmemeleri ve bunlardan elektroforetik olarak ayrılabilmeleri durumunda genellikle numune kirleticileri ile sınırlı değildir. pK_a'nın CE tayinleri genellikle 2 ila 12 [267,269] pH aralığındaki sulu çözeltilerde veya karışık hidro-organik [268] ve organik çözücüler içinde gerçekleştirilir [270].

Çok zayıf bazların (pK_a<2) pK_a'sının belirlenmesi, kuvvetli asidik arka zemin elektrolitlerinin (BGE'ler) yüksek iyonik şiddet ve yüksek elektrik iletkenliği ve düşük pH'da çok düşük elektroozmotik akış (EOF) nedeniyle karmaşıktır [270,271].

Kapiler elektroforez, ayırma tekniklerinin alt grubuna aittir ve son yıllarda pK_a tayini için etkili bir araç olarak özel bir ilgi kazanmıştır. Artan popülaritesi, net analitik faydalarından kaynaklanmaktadır; (i) çok az numune ve tampon tüketimi; (ii) nispeten yüksek verim ve basit otomasyon; (iii) safsızlıklar dahil numune bileşenini birbirinden ayırma imkanı; ve (iv) tipik olarak 0,05 pH birimi içinde doğruluk. CE'ye dayalı standart bir yaklaşımda, pK_a değerleri, elektroforetik hareketliliğin pH'a bağımlılığını gösteren bir eğriden hesaplanır. Karşılaştırmalı amaçlar için, sıfır iyonik kuvvete ve 25 ^{0}C standart sıcaklığa karşılık gelen termodinamik pKa'nın (pK_a^T) kullanımı, belirli iyonik kuvvet ve sıcaklık koşullarında deneysel olarak belirlenen görünen pK_a'dan daha uygundur [274-277].

Kasicka ve ark. yaygın olarak kullanılan altı triazol fungisitin (siprokonazol, epoksikonazol, flusilazol, tebukonazol, pen-konazol ve propikonazol) pK_a değerlerinin sulu ortamda belirlenmesi için basınç destekli kapiler elektroforez uygulamışlardır. pK_a değerleri, doğrusal olmayan regresyon analizi kullanılarak, triazol fungisitlerinin etkili elektroforetik hareketliliğinin arka plan elektrolitinin (BGE) p[H$^+$]'sına bağlı olarak belirlenmiştir. pH değeri 1.75'e eşit veya daha yüksek olan BGE'lere kıyasla güçlü asidik BGE'lerin (pH < 1.75) artan iyonik kuvvetini yansıtmak için pH yerine p[H$^+$] kullanılmıştır. pK_a hesaplamasından önce, ölçülen etkin elektroforetik hareketlilikler referans sıcaklığa (25 ^{0}C) ve sabit iyonik kuvvete (25 mM) göre düzenlenmiştir. Elektroforetik ölçümler sonucunda, triazol fungisitlerinin çok zayıf bazlar olduğunu rapor etmişlerdir [10].

2.5.2.5. Asit İyonlaşma Sabitinin HPLC Yöntemi ile Belirlenmesi

HPLC, gerekli örnek miktarının azlığı, hızlı analiz, yüksek hassasiyet ve kesinlik ile birlikte suda çözünürlüğü az olan ilaçların pK_a değerlerinin belirlenmesinde kullanışlı bir yöntemdir. HPLC yönteminin başarısı, tekrarlanabilirlik, basitlik, seçicilik manipülasyonu kolaylığı ve genel olarak yüksek geri kazanımlarla ilişkili bir dizi içsel özelliğe bağlanabilir. En önemli özellik, yapısal olarak nispeten farklı moleküllerin yanı sıra çok yakından ilişkili moleküller için çok çeşitli koşullar altında elde edilebilen iyi derecede çözünürlüktür. Asit iyonlaşma sabiti pH, iyonik güç ve sıcaklıktaki değişimden büyük ölçüde etkilenir. Mobil fazın pH'ı, asidik ve bazik ilacın tutulmasını da etkiler [278,279].

Başat Dereli ve Tekin Kocabay, piperidin grubu içeren antihistaminik ilaçlar loratadin ve desloratadinin, 4 farklı su-asetonitril yüzdeleri için pK_a değerlerini HPLC yöntemiyle tayin etmişlerdir. pK_a değerlerini hesaplarken non lineer regresyon programı (NLREG) kullanılmıştırlar. Dört farklı ortamdan elde ettikleri pK_a değerlerinden sudaki iyonlaşma sabiti değerlerini, Mol kesri-pK_a yöntemi ve Yasuda-Shedlovsky ekstrapolasyon yöntemiyle belirlemiştirler [11].

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Erime noktaları Kofler sıcak yüzeyli aparat ve Stuart marka SMP3 dijital erime noktası tayini cihazları ile belirlendi. Kütle spektrumları Agilent marka 6460 model LC/MS/MS Spektrometre ve Shimadzu QP-5000, VG Autospec (70 eV) kütle spektrometresi ile alındı. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi olarak da Agilent 6545 QTOF LC/MS, Finnigan VG Platform ya da Finnigan MAT 95S, JASCO 2000 serisi kullanıldı. LECO dedeksiyon sistemli CHNS aparatlı Micro TruSpec ve Carlo-Erba Model 1106 ile mikroanalizler yapıldı. NMR spektrumları 250 MHz de Q.E 300, 300 MHz de Bruker Avance AC-300, 500 MHz de Bruker AM500 spektrometreleri ile ölçüldü. Kimyasal kaymalar ppm düzeyde belirlendi ve TMS iç standart olarak kullanıldı. Spektrumlar $CDCl_3$ ve DMSO-d_6 çözücülerinde alındı. IR spektrumları, Perkinelmer marka FT-IR/FIR/NIR Spectrometer Frontier, ATR model FT-IR spektrometresi, Nicolet 510 P-FT-ATR ve Jasco FTIR 4700 IRT 5200 ile alındı. Kolon kromatografisinde silica gel 60 (GF254 (Merck 7730) gözenek boyutu 230 -400 kullanıldı. X-Ray kristalografik analizleri, 120 K de, Atlas CCD dedektörlü Agilent SuperNova difraktometre, Bruker Apex-II diffraktometresi ve Rigaku R-Axis Rapid-S ile gerçekleştirildi.

Candida suşları, Ankara' da Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü' den temin edildi. Antifungal aktiviteler, 0.165 M 3-(N-morfolin)-propansülfonik asitle (MOPS, Sigma, M1254) pH 7.0' ye tamponlanmış RPMI 1640 Ortamı (Sigma, R6504) da belirlendi. Flukanazol(Sigma, F8929) standart bilinen aktif ilaç olarak kullanıldı.

Streptomycin (Sigma S6501), Izoniazid (INH) (Sigma I3377), Rifampicin (Sigma R3501), ve Ethambutol (EMB) (Sigma E4630) anti-TB aktivite tayininde standart bilinen aktif ilaçlar olarak kullanıldı.

Antibakteriyal çalışmalar Ankara' dan Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü' nden temin edilen standart bakteri suşlarına karşı gerçekleştirildi. Çalışmada iki Gram (+) bakteri *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) ve üç Gram (−) bakteri *Escherichia coli* (ATCC 25923), *Acinetobacter baumannii* (ATCC 02026), ve *Aeromonas hydrophila* (ATCC 95080) kullanıldı.

3.1. Materyal

3.1.1. Sentezlenen Bileşiklerin Eldesinde Kullanılan Kimyasallar

2-Brom-4- metoksi asetofenon (Kat. No: 8.20203): Tiyazol türevi bileşiklerin sentezinde haloketon olarak kullanılan madde Sigma firmasından temin edilmiştir.

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

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

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

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

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

Amonyum klorür (Kat. No: 11209): Sentezlenen pirolidin bileşiklerinin ekstraksiyon işleminde kullanılan madde Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir**.**

Aseton (Kat. No: 1.00014): Çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından %99 saflıkta temin edilmiştir.

Asetonitril (Kat. No: 1.00004): Merck firmasından %99 saflıkta temin edilen asetonitril *N*'-açiltiyoüre prolinat eldesinde çözücü olarak kullanılmıştır.

Benzoilizotiyosiyanat (Kat. No: 26,165–3): *N*'-açiltiyoüre prolinat türevi bileşiklerin sentezinde kullanılan madde Aldrich firmasından temin edilmiştir.

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

Diklorometan (Kat. No: 1.06051): Merck firmasından %99 saflıkta temin edilen susuz diklorometan reaksiyon ortamı için çözücü olarak kullanılmıştır.

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

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

***N*-Etilmaleimid (Kat. No: E3876):** Azometin yilür 1,3-dipol halkalı katılma tepkimesinde dipolarofil olarak kullanılan madde Sigma firmasından temin edilmiştir.

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

(R)-(-)-2-Fenilglisinmetil ester hidroklorür (Kat No: 307882): İmin eldesinde kullanılan madde Aldrich firmasından temin edilmiştir.

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

***n*-Hekzan (Kat. No: 208752):** Çözücü olarak kolon kromatografisinde ve kristallendirmede kullanılan madde Sigma firmasından > % 95 saflıkta temin edilmiştir.

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

Metanol (Kat. No: 1.06009): Çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından >%99 saflıkta temin edilmiştir.

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

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

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

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

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

Sodyum klorür (Kat. No: 1.06400): Pirolidin sentezinde ekstraksiyon işleminde kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

Toluen (Kat. No: 1.08323): Pirolidin türevlerinin sentezi için çözücü olarak kullanılan madde Merck firmasından %99 saflıkta temin edilmiştir.

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

L-Triptofanmetilester hidroklorür (Kat. No: 364517): İmin eldesinde kullanılan madde Aldrich firmasından temin edilmiştir.

3.1.2. Biyoaktivitelerin İncelenmesinde Kullanılan Kimyasallar

Flukonazol (Sigma, F8929): Standart antifungal ilaç olarak kullanıldı.

İzoniazid (Sigma, I3377): Antimikobakteriyel aktivitelerin incelenmesinde referans ilaç olarak kullanılan madde sigma firmasından temin edilmiştir.

Membran filtre (Ministar, 16534-K, Sartorius Stedim Biotech GmbH, Goettingen, Almanya): Resazurin çalışma ortamının süzülerek steril edilmesinde kullanılmıştır.

Mueller-Hinton broth (Sigma 70192): Besiyeri olarak kullanıldı.

3-(N-morfolino)-propansülfonik asid: Besiyerinin pH' nı ayarlamak için kullanıldı.

Resazurin Sodyum Tuzu (Sigma R7017) : Antimikobakteriyel aktivitelerin incelenmesinde çalışma ortamı olarak kullanılan madde sigma firmasından temin edilmiştir.

Rifampisin (Sigma, R3501): Antimikobakteriyel aktivitelerin incelenmesinde referans ilaç olarak kullanılan madde sigma firmasından temin edilmiştir.

Yapışkan Plastik Film (ThermoFisher Scientific MicroAmp® Optical Adhesive Film, 4360954): Plaklardaki buharlaşmayı önlemek için plakları kapatmada kullanıldı.

3.1.3. Asit İyonlaşma Sabitlerinin Belirlenmesinde Kullanılan Kimyasallar

Asetonitril (Kat. No: 1.00004): Merck firmasından %99 saflıkta temin edilen asetonitril, su-organik çözücü karışımında kullanılmıştır.

Sodyum hidroksit (Kat. No: 1.09956): İyonlaşma sabitlerinin belirlenmesinde titrant kullanılan çözelti Merck (Titrisol) firmasından temin edilmiştir.

Hidroklorik asit (Kat. No: 1.09970): İyonlaşma sabitlerinin belirlenmesinde ortamın asidik yapılması için kullanılan çözelti Merck (Titrisol) firmasından temin edilmiştir.

Sodyum klorür (Kat. No: 1.06400): İyonlaşma sabitleri belirlenirken iyonik şiddeti sabitlemek için kullanılan madde Merck firmasından temin edilmiştir.

3.1.4. Sentezlenen Bileşiklerin Karakterizasyonunda Kullanılan Cihazlar

Erime Noktası Tayini Cihazı: Stuart marka SMP3 dijital erime noktası tayini cihazı ve Kofler sıcak yüzeyli aparat sentezlenen bileşiklerin erime noktalarının tayini için kullanıldı.

FT-IR: Perkinelmer marka FT-IR/FIR/NIR Spectrometer Frontier, ATR model FT-IR spektrometresi, Nicolet 510 P-FT-ATR ve Jasco FTIR 4700 IRT 5200 sentezlenen bileşiklerin fonksiyonel gruplarını tespit etmek için kullanıldı. Ölçümler yatay ATR de, 400-4000 cm-1 aralığında gerçekleştirildi.

MS: Agilent marka 6460 model Sıvı Kromatografisi / Kütle / Kütle Spektrometre ve Shimadzu QP-5000, VG Autospec (70 eV), kullanıldı.

HRMS: Agilent 6545 QTOF LC/MS, Finnigan VG Platform ya da Finnigan MAT 95S, JASCO 2000 serisi

NMR: 250 MHz de Q.E 300, 300 MHz de Bruker Avance AC-300, 500 MHz de Bruker AM500 spektrometreleri, Bruker Ultrashield Plus Biospin GmbH NMR-AVANCE III 400 MHz NaNoBay FT-NMR model. Çözücü olarak DMSO-d6, CDCl3 ve iç standart olarak da TMS kullanıldı.

Mikroanaliz: LECO dedeksiyon sistemli CHNS aparatlı Micro TruSpec ve Carlo-Erba Model 1106

Tiyazol Türevi Bileşik için Tek Kristal X-Işını Kırınımı: Rigaku R-Axis Rapid-S ve Agilent SuperNova difraktometre diffraktometresi kullanıldı.

Platin Kompleksi için Tek Kristal X-Işını Kırınımı: Platin kompleksi bileşiğinin kristal yapısı tayininde; Atlas CCD dedektörlü Agilent SuperNova diffraktometresi kullanıldı.

Sodyum Kompleksi Tek Kristal X-Işını Kırınımı: Sodyum kompleksi bileşiğinin kristal yapısı tayininde; Bruker Apex-II diffraktometresi kullanıldı.

3.1.5. İyonlaşma Sabitinin Belirlenmesinde Kullanılan Cihazlar

Otomatik Titratör: SI-Analytics Titroline 7000

Termostat: Buchi Chiller F105

3.2. Yöntem

3.2.1. Pirolidin ve Modifiye Edilebilir Fonksiyonel Grup Bulunduran *N*'-açiltiyoüre Prolinat Türevi Bileşiklerin Sentezi

İlk olarak imin-azometin yilür-1,3-DC halkalı katılma tepkimesi ile sentezlenen siklik ve bisiklik yapıda pirolidin bileşikleri kullanılarak, potansiyel biyoaktif, modifiye edilebilir fonksiyonel gurup bulunduran *N*'-açiltiyoüre prolinat türevi bileşikler sentezlendi.

Siklik ve bisiklik yapıda pirolidin türevi bileşiklerinin sentezinde ilk olarak literatürde bilinen iki yöntem kullanıldı;

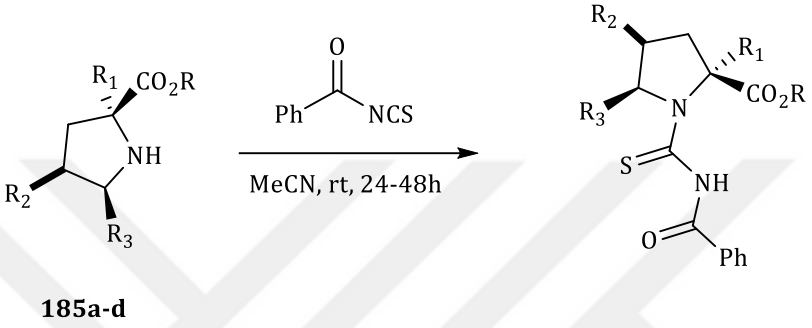
Siklik Pirolidinlerin Sentezi: Siklik pirolidinlerin **185a-d** eldesi için, susuz toluende (15 ml) karıştırılan imin (1 mmol) çözeltisi üzerine, Et_3N (1.7 mmol) ve Ag_2O (0.25 mmol) eklenerek 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra, susuz toluende (15 ml) çözülen uygun dipolorofil (1 mmol) damla damla eklendi. Daha sonra reasiyon karışımı oda sıcaklığında 26 – 48 saat karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile takip edildi. Reaksiyonun tamamlandığı İTK ile belirlendikten sonra çözücü vakum altında buharlaştırıldı. Elde edilen karışım DCM de çözülerek doygun NaCl ve NH_4Cl çözeltileri ile ekstraksiyon yapıldı. Susuz $MgSO_4$ üzerinden kurutuldu ve kolon kromatografisi ya da kristallendirme ile saflaştırıldı.

Bisiklik Pirolidinlerin Sentezi: Fused yapıda pirolidin ve pirolidin-2,5-dion pirolidinlerin **187a-h** eldesi için, susuz toluende (15 ml) çözülen uygun dipolorofil (1 mmol), susuz toluende (15 ml) çözülen imin (1 mmol) üzerine eklendi. Son durumdaki çözelti riflaks altında 32-48 saat karıştırıldı. İnce tabaka kromatografisi (İTK) ile reaksiyon takibi yapıldı. Elde edilen son ürün kristallendirme ya da kolon kromatografsi ile saflaştırıldı.

N'-açiltiyoüre prolinat eldesi için; susuz asetonitrilde (25 ml) çözülen pirolidinin (1.2 mmol) çözeltisi üzerine, susuz asetonitrilde (15 ml) çözülen benzoil isotiyosiyanat (0.213 ml, 1.3 mmol) çözeltisi damla damla eklendi. Son durumdaki çözelti oda sıcaklığında 24-48 saat süreyle (Şema 3.1) ya da 48 saat süreyle riflaks altında karıştırıldı (Şema 3.2). Reaksiyon İTK ile takip edildi ve sonlandığında vakum altında çözücüsü uzaklaştırılan katı madde kolon kromotografisi ile saflaştırıldı.

N'-açiltiyoüre prolinat **186a-d, 188a-h** bileşiklerinin sentezi için gerekli olan siklik pirolidin türevi **185a-c** (29,280,281) (Şema 3.1) ve bisiklik pirolidin türevi **187c-h**

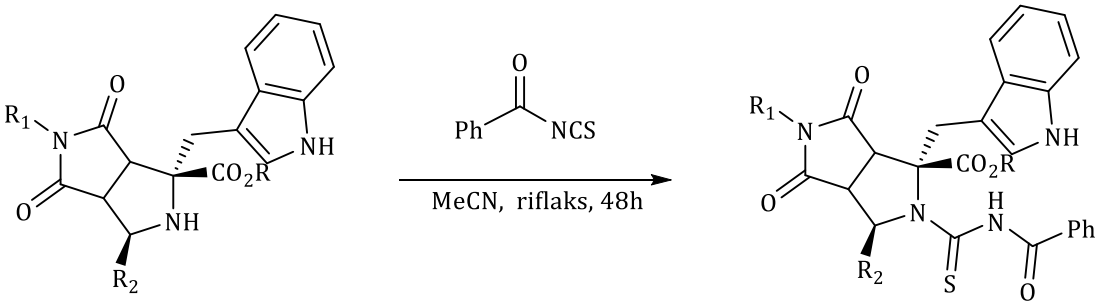
(26,272,280,281,282) bileşikleri (Şema 3.2) literatürde belirtildiği şekilde sentezlenip yapısı ^{1}H NMR, MS veya erime noktası tayini ile doğrulandı. Siklik pirolidin türevi **185d** bileşiği (Şema 3.1) ve bisiklik pirolidin türevi **187a** ve **187b** bileşikleri (Şema 3.2) literatürde (57,280,283,284) belirtilen metotların modifikasyonu ile imin-azometin yilür-1,3-DC halkalı katılma tepkimeleri sonucu sentezlenip yapıları ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR, FT-IR, MS, HRMS/elementel ve X-Ray tek kristal X ışını analitik teknikleri ile aydınlatıldı.



185a-d **186a-d**

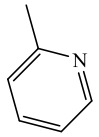
185, 186a: R = CH_3, R_1 = Ph, R_2 = CO_2CH_3, R_3 = 4-ClC_6H_4
185, 186b: R = CH_3, R_1 = CH_2Ph, R_2 = CO_2CH_3, R_3 = 2,4-ClC_6H_3
185, 186c: R = CH_3, R_1 = CH_2Ph, R_2 = CO_2CH_3, R_3 = 2,4-$(OCH_3)C_6H_3$
185, 186d: R = CH_3, R_1 = CH_2-indol, R_2 = CO_2CH_3, R_3 = 4-ClC_6H_4

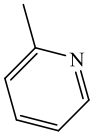
Şema 3.1. Siklik yapıda *N*'-açiltiyoüre prolinat bileşiklerinin sentezi.



187a-g **188a-g**

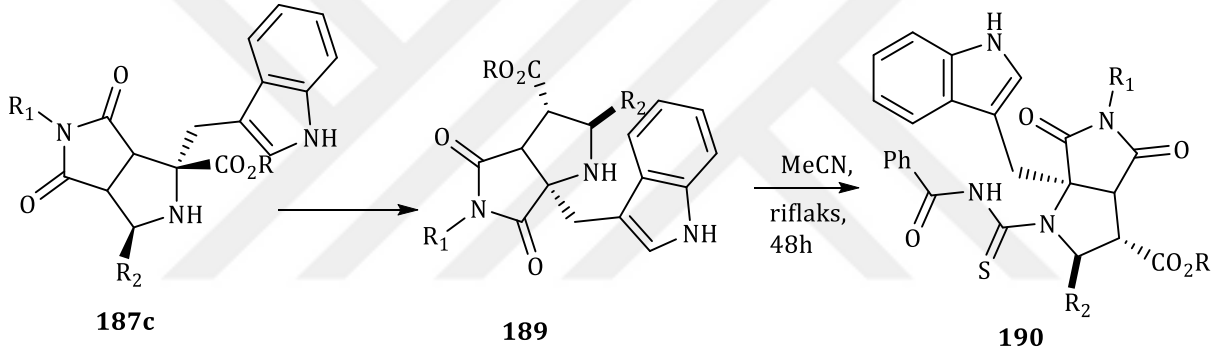
187, 188a: R = CH_3, R_1 = Ph, R_2 = 4-ClC_6H_4
187, 188b: R = CH_3, R_1 = Ph, R_2 = 2,4-ClC_6H_3
187, 188c: R = CH_3, R_1 = R_3 = Ph
187, 188d: R = C_2H_5, R_1 = CH_3, R_2 = 4-ClC_6H_4
187, 188e: R = C_2H_5, R_1 = siklohekzil, R_2 = 4-ClC_6H_4
187, 188f: R = C_2H_5, R_1 = Ph, R_2 = 4-$(OCH_3)C_6H_4$
187, 188g: R = C_2H_5, R_1 = CH_3, R_2 = 4-$(OCH_3)C_6H_4$

187h : R = CH_3, R_1 = Ph, R_2 = 

188h : R = H, R_1 = Ph, R_2 = 

Şema 3.2. Bisiklik yapıda *N*'-açiltiyoüre prolinat bileşiklerinin sentezi.

N'-açiltiyoüre prolinat **190** bileşiği, platin komplekslerinin ve kobalt komplekslerinin sentezi için (Şema 3.3) literatürde (76) belirtildiği şekilde sentezlenip yapısı ^{1}H NMR, MS veya erime noktası tayini ile doğrulandı.



187c **189** **190**

187c, 189, 190: R = CH_3, R_1 = Ph, R_2 = Ph

Şema 3.3. Halka düzenlenmiş bisiklik yapıda *N*'-açiltiyoüre prolinat bileşiklerinin sentezi.

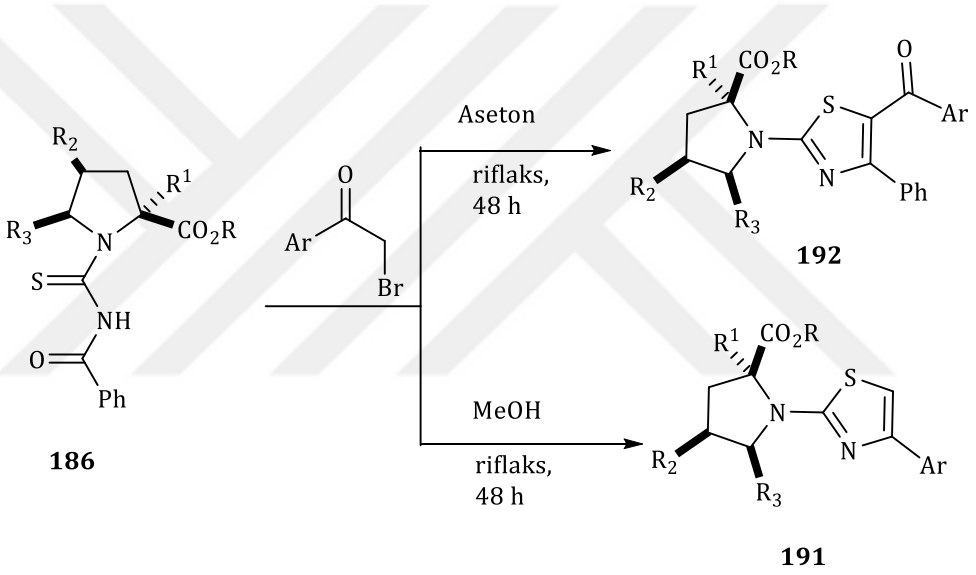
3.2.2. Fonksiyonel Sübstitüe Grup Bulunduran Pirolidin-Tiyazol/Pirolidin-İndol-Tiyazol Halkası Bulunduran Bileşiklerin Sentezi

N'-açiltiyoüre prolinat (**186a, 186d, 186b, 188b, 188c, 188e**) bileşikleri Pirolidin-Tiyazol halkaları (**191a, 192a, 192b**) ve pirolidin-indol-tiyazol halkalarını (**191b, 192c, 193a-b**) bulunduran bileşiklerin sentezi için kullanıldı.

Yöntem A: Susuz metanolde (10 ml) çözülen 2-Bromo-4'-metoksiasetofenon (320 mg, 1.4 mmol), susuz metanolde (10 ml) çözülek *N*'-açiltiyoüre prolinat (1 mmol) üzerine damla damla eklendi. Son durumdaki çözelti 48 saat riflaks olacak şekilde karıştırıldı (Şema 3.4). Reaksiyonun bittiği ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Biten reaksiyon oda sıcaklığına soğutuldu ve çözücü uzaklaştırıldı. Kalan karışım üzerine 15 ml etil asetat eklendi ve tuz ile ekstraksiyon yapıldıktan

sonra organik fazın çözücüsü vakum altında uçuruldu ve elde edilen ürün kurutuldu. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Saflaştırılan bileşiklerin **191a** ve **191b** yapıları ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve HRMS gibi analitik teknikler ile aydınlatıldı.

Yöntem B: Susuz aseton (10 ml) da çözülen 2-Bromo-4'-metoksiasetofenon (320 mg, 1.4 mmol), susuz aseton (10 ml) da çözülen *N*'-açiltiyoüre prolinat (1 mmol) üzerine damla damla eklendi. Son durumdaki çözelti 48 saat riflaks olacak şekilde karıştırıldı (Şema 3.4, 3.5). Reaksiyonun bittiği ince tabaka kromatografisi ile kontrol edildi. Biten reaksiyon oda sıcaklığına soğutuldu ve çözücü vakum altında uzaklaştırıldı. Kalan karışım üzerine 15 ml etil asetat eklendi ve tuz ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra organik fazın çözücüsü vakum altında uçuruldu ve elde edilen ürün kurutuldu. Ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Saflaştırılan bileşiklerin yapıları **192a-c** ve **193a-c** ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR ve HRMS gibi analitik teknikler ile aydınlatıldı.



186a, 191a: R = CH_3, R_1 = Ph, R_2 = CO_2CH_3, R_3 = 4-ClC_6H_4

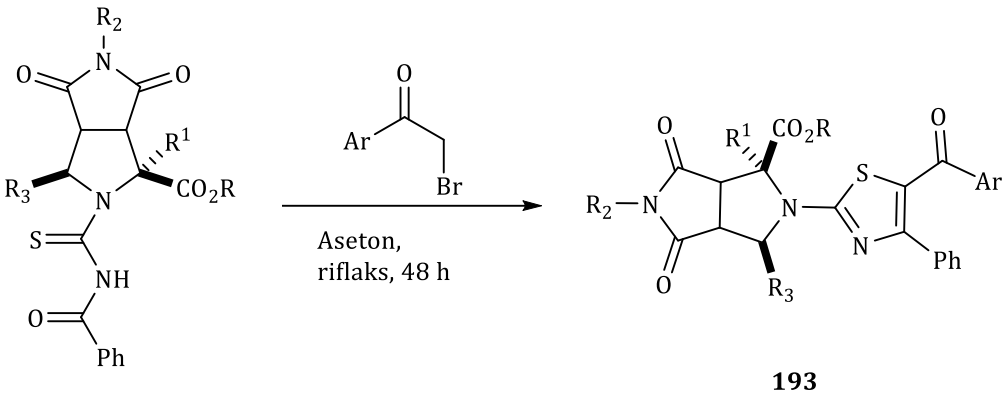
186d, 191b: R = CH_3, R_1 = CH_2-indol, R_2 = CO_2CH_3, R_3 = 4-ClC_6H_4

186a, 192a: R = CH_3, R_1 = Ph, R_2 = CO_2CH_3, R_3 = 4-ClC_6H_4

186b, 192b: R = CH_3, R_1 = CH_2Ph, R_2 = CO_2CH_3, R_3 = 2,4-ClC_6H_3

186d, 192c: R = CH_3, R_1 = CH_2-indol, R_2 = CO_2CH_3, R_3 = 4-ClC_6H_4

Şema 3.4. Siklik yapıda *N*'-açiltiyoüre prolinat bileşikleri kullanılarak sentezlenen fonksiyonel pirolidin-tiyazol/pirolidin-indol-tiyazol halkası bulunduran bileşikler.



188 **193**

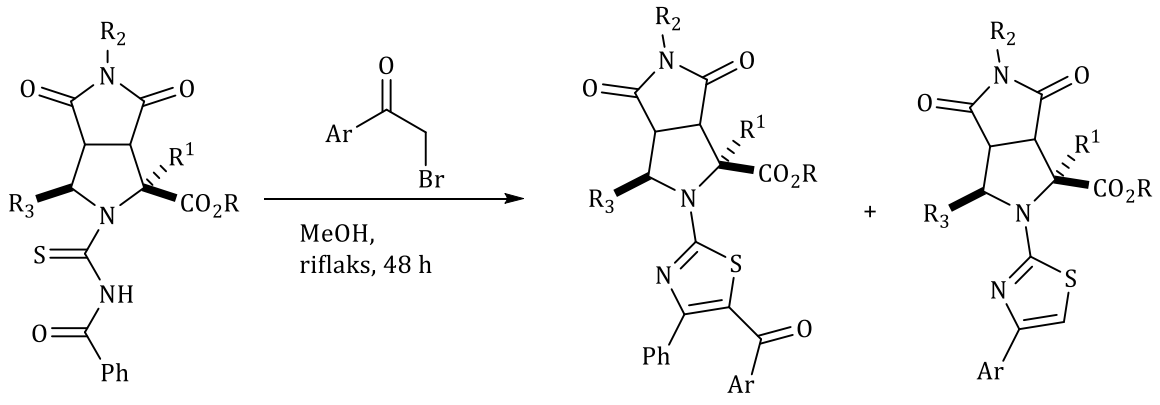
188b, 193a: R = CH_3, R_1 = CH_2-indol, R_2 = Ph, R_3 = 2,4-ClC_6H_3

188c, 193b: R = CH_3, R_1 = CH_2-indol, R_2 = Ph, R_3 = Ph

188e, 193c: R = C_2H_5, R_1 = CH_2-indol, R_2 = siklohekzil, R_3 = 4-ClC_6H_4

Şema 3.5. Bisiklik yapıda *N*'-açiltiyoüre prolinat bileşikleri kullanılarak sentezlenen fonksiyonel pirolidin-tiyazol/pirolidin-indol-tiyazol halkası bulunduran bileşikler.

Yöntem A kullanılarak **194** bileşiğinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. Bunun için, bisiklik *N*- *N*'-açiltiyoüre prolinat türevi **188a** kullanıldı (Şema 3.6). Reaksiyon sonucunda ^{1}H NMR, MS ve HRMS sonuçları ürünün **194** ve **195** in karışımı olduğunu gösterdi. **194** ve **195** karışımının saflaştırılması ve verim oranlarının bulunması, ürünlerin karakterizasyonu çalışmaları devam edilmekte olup yeni bir seri sentezlenmesi hedeflenmektedir.



188 **194** **195**

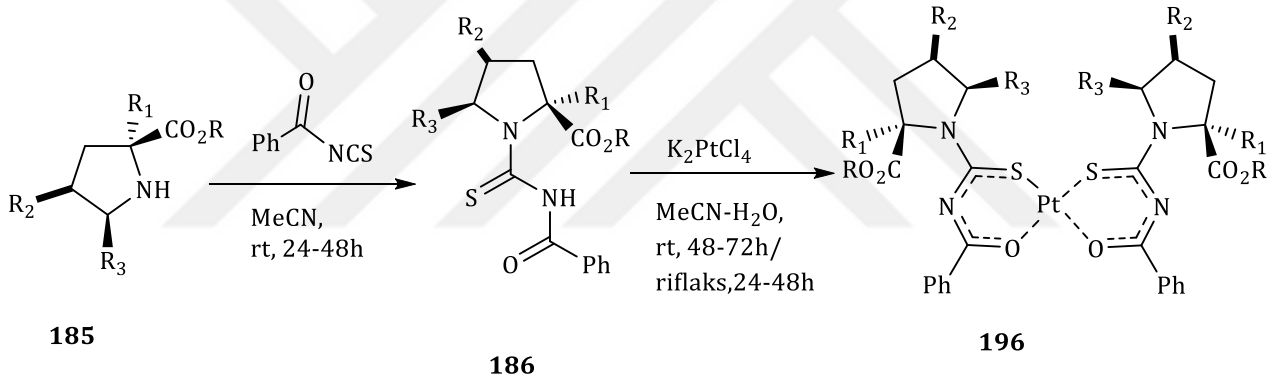
188a, 194, 195: R = CH_3, R_1 = CH_2-indol, R_2 = Ph, R_3 = 4-ClC_6H_4

Şema 3.6. Bisiklik *N*'-açiltiyoüre prolinat türevi kullnılarak, Yöntem A ile gerçekleştirilen tiyazol sentezi.

3.2.3. Fonksiyonelleştirilmiş *N'*-açiltiyoüre Prolinat Türevlerinin Platin Komplekslerinin Sentezi

Bu bölümde, pirrolidinlerin izotiyosiyanatlar ile kondansasyonudan sentezlenen, yüksek derecede fonksiyonelleştirilmiş siklik ve bisiklik *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiklerinin yeni kare düzlemsel platin(II) kompleksleri **196a-c** (Şema 3.7) ve **197a-e** sentezlendi (Şema 3.8).

Siklik ve bisiklik *N'*-açiltiyoüre prolinatın (2 mmol) asetonitrildeki (20 ml) çözeltisi üzerine suda (10 ml) çözülmüş K_2PtCl_4 (1 mmol) eklendi. Son durumdaki çözelti oda sıcaklığında 48-72 saat süreyle (Şema 3.7) ya da 24-48 saat süreyle (Şema 3.8) riflaks altında karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile takip edildi ve sonlandığı anlaşılınca süzüldü ve katı madde metanolle yıkandı. Elde edilen platin kompleksleri ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR, HRMS ve tek kristal X-Ray gibi analitik teknikler ile aydınlatıldı.



185 **186** **196**

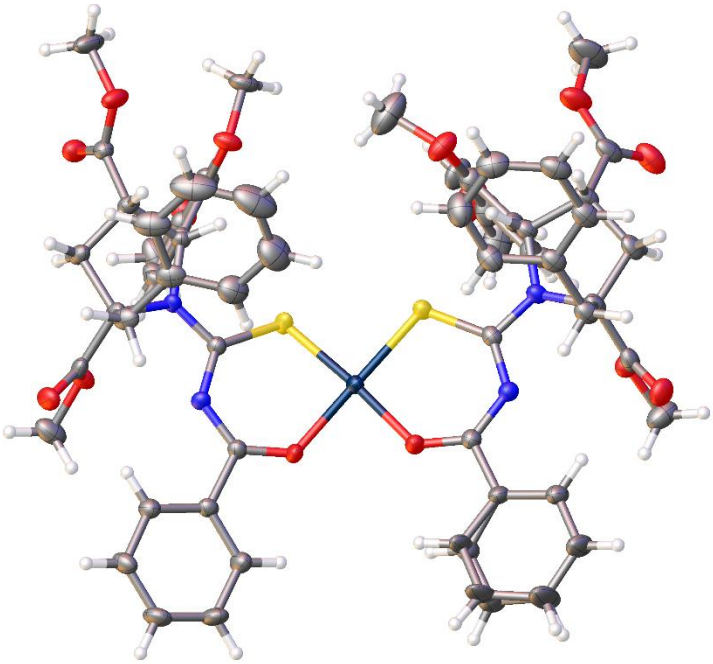
186b, 196a: R = CH_3, R_1 = CH_2Ph, R_2 = CO_2CH_3, R_3 = 2,4-ClC_6H_3

186c, 196b: R = CH_3, R_1 = CH_2Ph, R_2 = CO_2CH_3, R_3 = 2,4-$(OCH_3)C_6H_3$

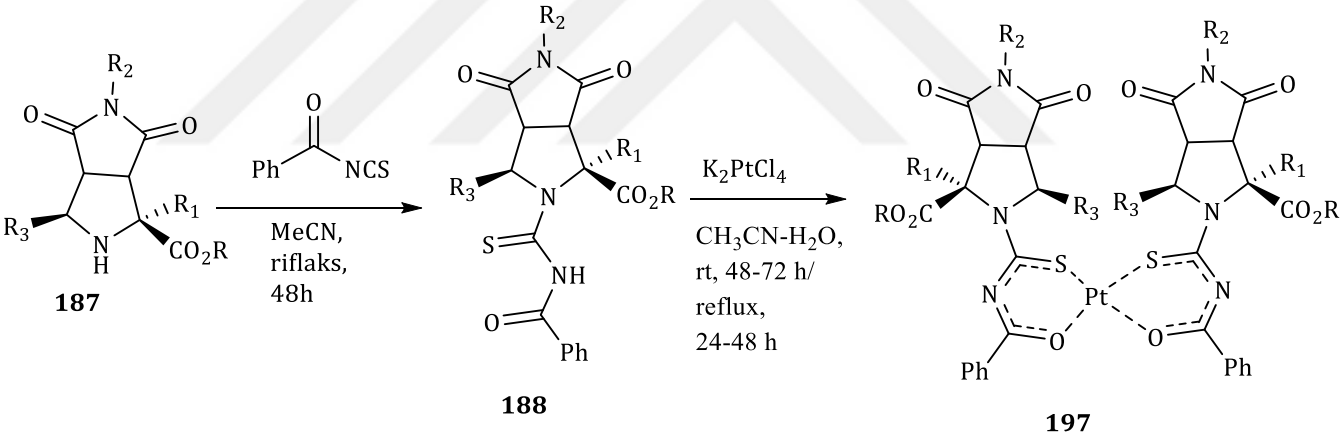
186d, 196c: R = CH_3, R_1 = CH_2-indol, R_2 = CO_2CH_3, R_3 = 4-ClC_6H_4

Şema 3.7. Siklik yapıda *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşikleri kullanılarak sentezlenen platin türevi bileşikler.

Sentezlenen platin kompleksi bileşiklerinden **196b'** nin kristal yapısı şekil 3.1' de, bazı kristallografik veriler, seçilmiş bağ uzunluk ve açı verileri ise Ek 7; Tablo 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8 ve 7.9' da verilmiştir.



Şekil 3.1. 196b bileşiğinin kristal yapısı.



188a, 197a: R = CH_3, R_1 = CH_2-indol, R_2 = Ph, R_3 = 4-ClC_6H_4

188d, 197b: R = C_2H_5, R_1 = CH_2-indol, R_2 = CH_3, R_3 = 4-ClC_6H_4

188e, 197c: R = C_2H_5, R_1 = CH_2-indol, R_2 = siklohekzil, R_3 = 4-ClC_6H_4

188f, 197d: R = C_2H_5, R_1 = CH_2-indol, R_2 = Ph, R_3 = 4-$(OCH_3)C_6H_4$

188g, 197e: R = C_2H_5, R_1 = CH_2-indol, R_2 = CH_3, R_3 = 4-$(OCH_3)C_6H_4$

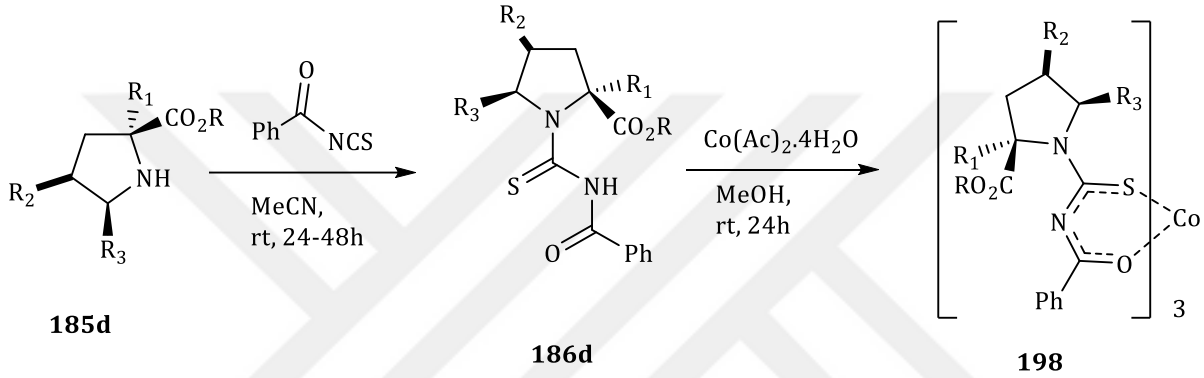
Şema 3.8. Bisiklik yapıda *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşikleri kullanılarak sentezlenen platin türevi bileşikler.

3.2.4. Fonksiyonelleştirilmiş *N'*-açiltiyoüre Prolinat Türevlerinin Kobalt Komplekslerinin Sentezi

Bu bölümde, pirolidinlerin izotiyosiyanatlar ile kondansasyonudan sentezlenen, yüksek derecede fonksiyonelleştirilmiş siklik ve bisiklik *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiklerinin yeni kobalt(III) kompleksleri **198** (Şema 3.9) ve **199** (Şema 3.10) sentezlendi. Halka düzenlenmesi

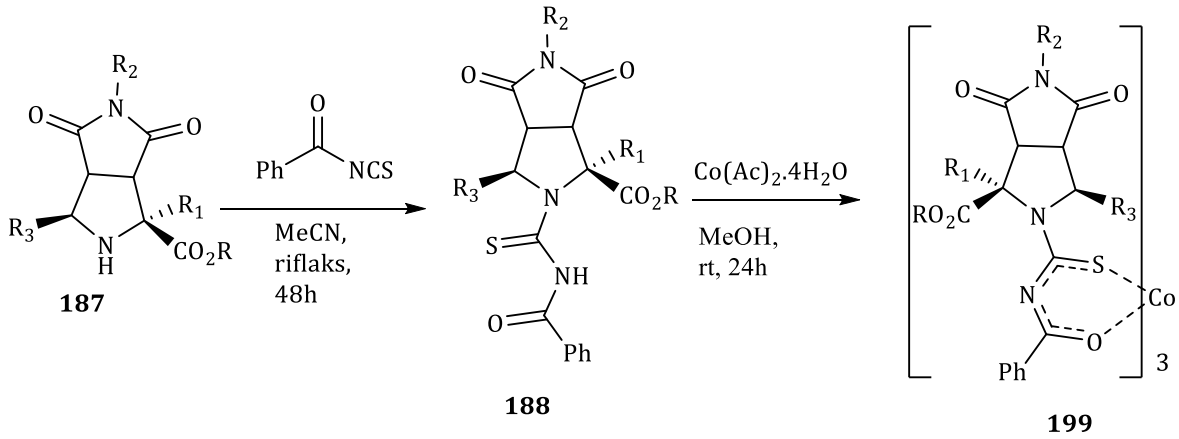
sonucu elde edilen ürün bisiklik *N*'-açiltiyoüre prolinat **189** bileşiğinin ligant olarak kullanıldığı ve Co(III) kompleksinin sentezlenmek istendiği reaksiyonda beklenmedik ancak yapılan karakterizasyon çalışması sonucunda literatürde (280) bilinen tiyokarbamoil pirolidin türevi bileşik **200** (Şema 3.11) elde edildi.

Siklik ve bisiklik *N*'-açiltiyoüre prolinat (3 mmol) metanoldeki (30 ml) çözeltisi üzerine metanolde (10 ml) çözülmüş $Co(Ac)_2.4H_2O$ (1 mmol) eklendi. Son durumdaki çözelti oda sıcaklığında 24 saat süreyle karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile takip edildi ve sonlandığı anlaşılınca süzüldü ve katı madde metanolle yıkandı. Elde edilen kobalt kompleksleri IR ve HRMS gibi analitik teknikler ile aydınlatıldı.



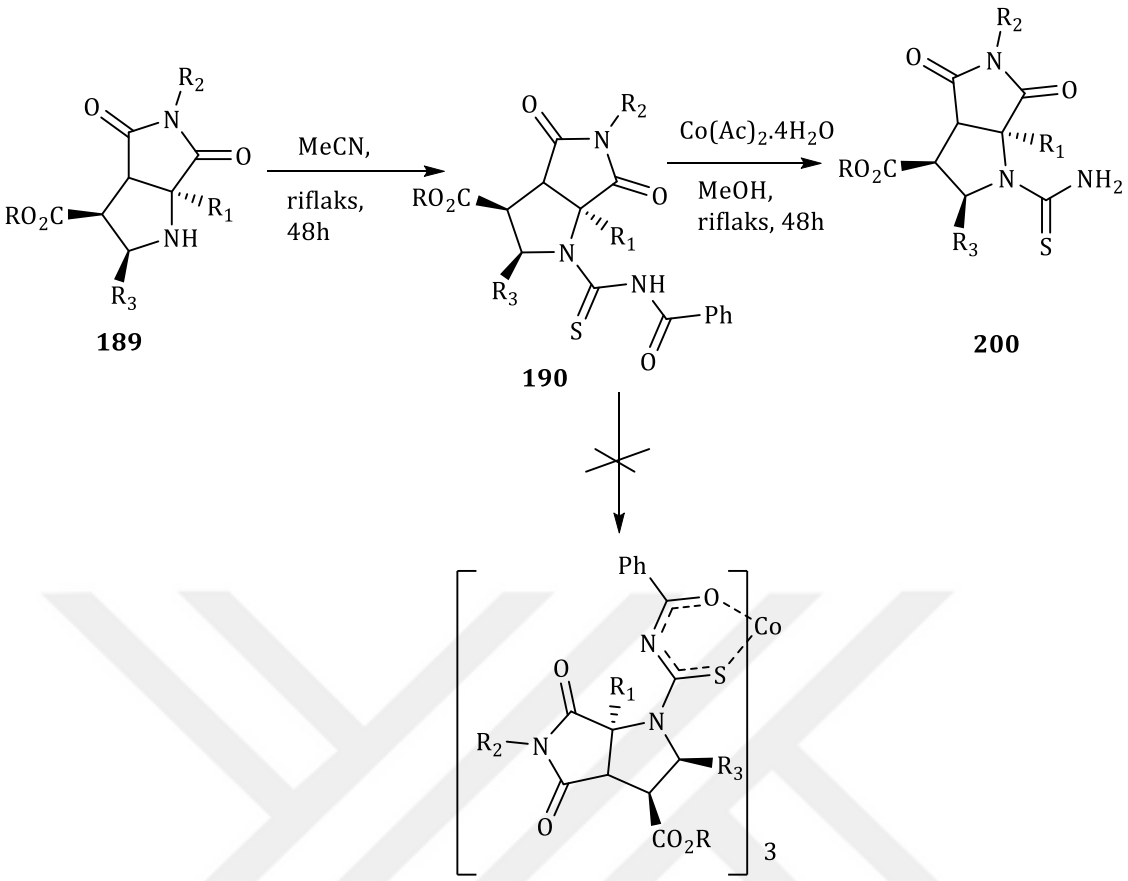
186d, 198: R = CH_3, R_1 = CH_2-indol, R_2 = CO_2CH_3, R_3 = 4-ClC_6H_4

Şema 3.9. Siklik yapıda *N*'-açiltiyoüre prolinat bileşiği kullanılarak sentezlenen kobalt kompleksi **198.**



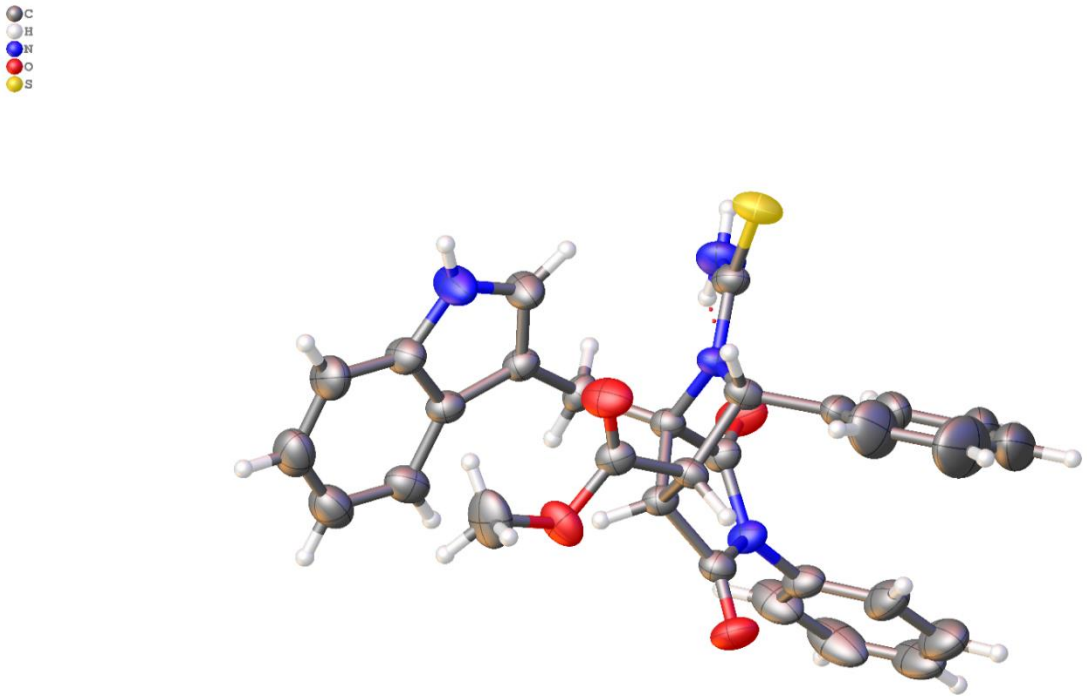
188a, 199: R = CH_3, R_1 = CH_2-indol, R_2 = Ph, R_3 = 4-ClC_6H_4

Şema 3.10. Bisiklik yapıda *N*'-açiltiyoüre prolinat bileşiği kullanılarak sentezlenen kobalt kompleksi **199.**



189, 190,200,: R = CH_3, R_1 = CH_2-indol, R_2 = Ph, R_3 = Ph

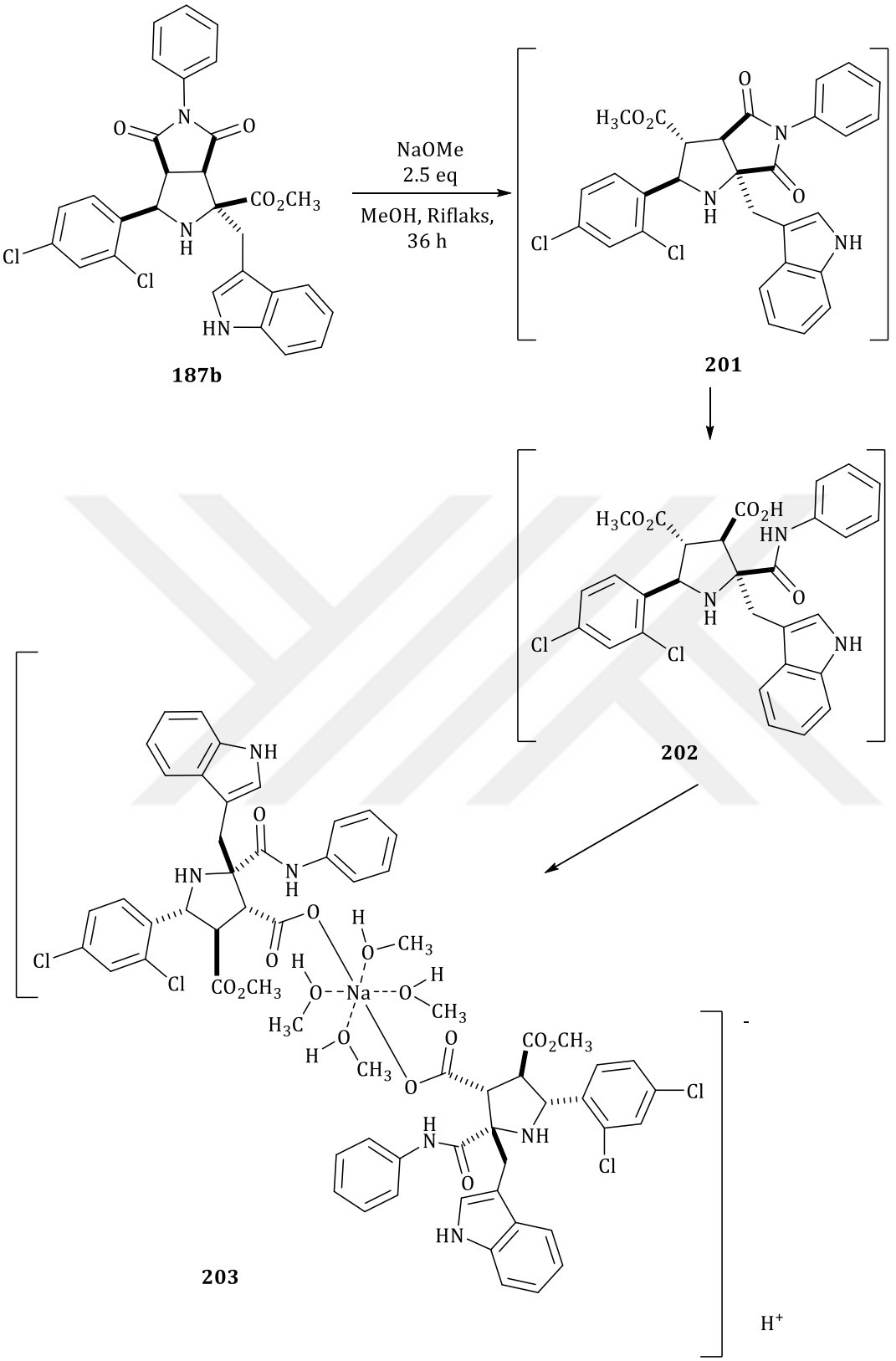
Şema 3.11. Halka düzenlenmiş bisiklik yapıda *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiği kullanılarak kobalt kompleksi sentezi.



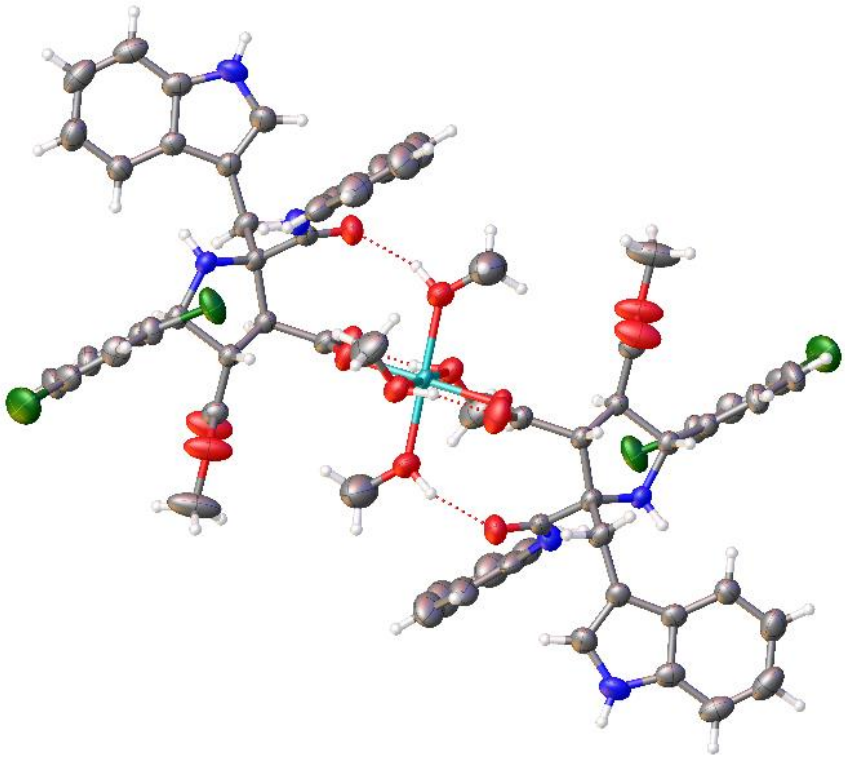
Şekil 3.2. 200 bileşiğinin kristal yapısı.

3.2.5. Tekçekirdekli oktahedral [Prolinat$_2$-Na(MeOH)$_4$]$^-$H$^+$ Kompleksinin Sentezi

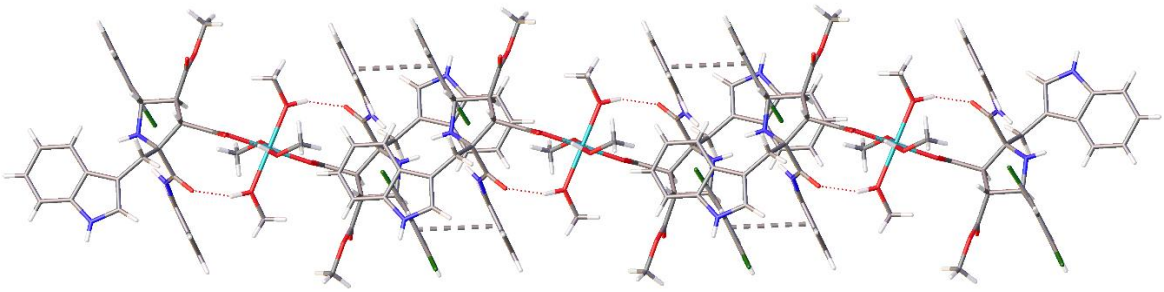
Susuz metanol (20 ml) içerisinde karıştırılan bisiklik pirolidin (0.54 g, 1 mmol) çözeltisine, susuz metanol (15 ml) içerisinde çözünmüş sodyum metoksit (0.135 g, 2.5 mmol) çözeltisi 10 dakika boyunca ilave edildi ve son karışım riflaks altında, 36 saat karıştırıldı (Şema 3.12). Reaksiyonun tamamlanmasından sonra, çözücü uçuruldu ve ham ürün, doygun NaCl ve DCM ile ekstraksiyon yapıldı. Daha sonra, susuz $MgS0_4$ üzerinden süzülerek kurutuldu. Ürün, renksiz katı olarak metanolde kristallendirildi. Elde edilen sodyum kompleksinin yapısı **203** ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, IR, HRMS ve tek kristal X-Ray (Şekil 3.3) gibi analitik teknikler ile aydınlatıldı.



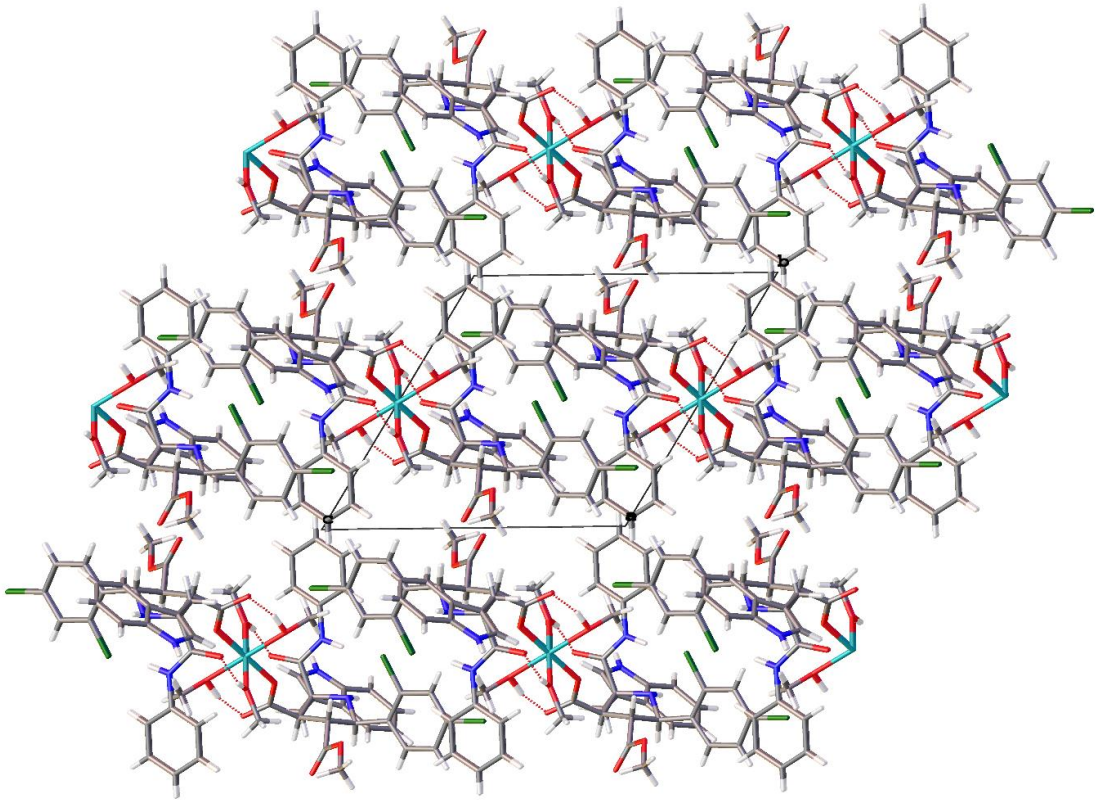
Şema 3.12. Tekçekirdekli oktahedral [Prolinat$_2$-Na(MeOH)$_4$]$^-$H$^+$ kompleksinin sentezi.



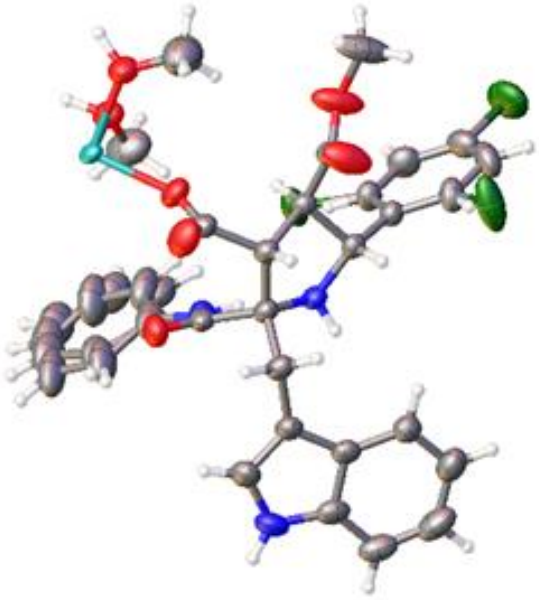
Şekil 3.3. Tekçekirdekli oktahedral [Prolinat$_2$-Na(MeOH)$_4$]$^-$H$^+$ kompleksinin **203** kristal yapısı (Minör derecede bozukluklar göz ardı edilmiştir. Termal elipsoidler %50 düzeyinde görüntülenmiştir).



Şekil 3.4. Kompleks **203** ün molekül zincirleri, π…π dizilimi yoluyla oluşturulmuştur (Minör derecede bozukluklar göz ardı edilmiştir).



Şekil 3.5. Kristalografik a-ekseninden aşağı bakıldığında kompleks **203** ün katı hal yapısı (Minör derecede bozukluklar göz ardı edilmiştir).



Şekil 3.6. Kompleks **203** ün kristal yapısından türetilen **202** bileşiğinin kristal yapısı.

Kompleksi 203 ün kristal yapısına ait bazı kristallografik veriler, seçilmiş bağ uzunluk ve açı verileri Ek 7; Tablo 7.10, 7.11, 7.12, 7.13, 7.14, 7.15, 7.16 ve 7.17' de verilmiştir.

3.2.6. Sentezlenen Pirolidin, *N*'-açiltiyoüre Prolinat, Pirolidin-Tiyazol Türevi Bileşiklerin, Platin Kompleksleri ve Kobalt Komplekslerinin Biyoaktivitelerinin İncelenmesi

Sentezlenen yeni pirolidin, *N*'-açiltiyoüre prolinat, pirolidin-tiyazol, platin ve kobalt komplekslerinin anti-bakteriyel, anti-fungal ve anti-TB aktiviteleri test edildi.

3.2.6.1. Antibakteriyel Aktivitelerinin İncelenmesi

Hedef bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerin belirlenmesinde resazurin mikroplak yöntemi (resazurin microtitre assay-REMA) kullanıldı [285]. Antibakteriyel aktivite tayininde Gram pozitif olarak *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925) ve *Bacillus subtilis* (ATCC 6633); Gram negatif olarak *Aeromonas hydrophila* (ATCC 95080), *Escherichia coli* (ATCC 25923) ve *Acinetobacter baumannii* (ATCC 02026) standart bakteri suşları kullanıldı. Antibakteriyel aktivitesi araştırılacak olan maddeler DMSO'da çözülerek uygun konsantrasyonlarda ayarlandı. Çalışmada ampisilin standart ilaç olarak kullanıldı [286]. Antibakteriyel aktivite belirlenmesinde Birincisi ampisilin içeren ilaç kontrolü, ikincisi besiyeri ve bakteri süspansiyonu içeren pozitif kontrol, üçüncüsü antibakteriyel aktivitesi araştıran madde ve besiyeri içeren kontrol, dördüncüsü sadece besiyeri içeren control olmak üzere dört set kontrol ile çalışıldı. Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değeri resazurinin maviden pembeye veya renksiz hale dönmesini engelleyen en düşük konsantrasyon olarak belirlendi. Bütün antibakteriyel aktivite tayin işlemleri üç kez tekrar edildi.

3.2.6.2. Antimikobakteriyal Aktivitelerinin İncelenmesi

Çalışmada, sentezlenen maddelerin *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv standart suşuna *in vitro* antimikobakteriyal aktiviteleri resazurin mikroplak yöntemi kullanılarak test edildi [287]. Literatür [287] yönteminin modifikasyonu ile çalışma çift tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir. Referans ilaçlar olarak rifampisin ve izoniazid kullanılmıştır. Sentezlenen maddelerin uygun konsantrasyonda stok çözeltileri DMSO ile, referans ilaçların ise aynı konsantrasyonda uygun çözücülerde hazırlandı ve hazırlanan her çözelti membran filtrelerden geçirilerek steril edildi. Resazurin renginin maviden pembeye dönmesi resazurinin redükte olduğunu, yani ilgili kuyuda bakteri üremesi olduğunu göstermektedir. Çalışma sonunda MİK değerleri maviden pembeye renk değişimini engelleyen en düşük konsantrasyon değeri olarak belirlendi.

3.2.6.3. Antifungal aktivitelerinin İncelenmesi

Sentezlenen maddelerin antifungal aktiviteleri *Candida albicans* (ATCC 14053), *Candida tropicalis* (ATCC 1369) ve *Candida glabrata* (ATCC 15126) standart suşları ve NCCLS M27-A2 [288] standart protokolü kullanılarak sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlendi [289, 290]. Standart antifungal ilaç olarak flukonazol kullanıldı. Sentezlenen maddeler DMSO ile, standart ilaç ise distile su ile sulandırılarak uygun konsantrasyonundaki stok çözeltileri hazırlandı.

3.2.7. Sentezlenen Bazı *N'*-açiltiyoüre Prolinat ve Pirolidin-Tiyazol Türevi Bileşiklerin Potansiyometrik Titrasyon Yöntemi ile Asit İyonlaşma Sabitlerinin Belirlenmesi

Potansiyometrik titrasyon denemelerinde en uygun mL-pH grafiklerinden elde edilen veriler kullanılarak pK_a değerleri hesaplandı. pK_a değerleri belirlenirken, pirolidin-tiyazol türevlerinin ve bazı *N'*-açiltiyoüre prolinat türevlerinin, asetonitrilde $1x10^{-3}$ M derişimde çözeltileri hazırlandı. Titrasyon hücresine hazırlanan çözeltiden 20 ml, 0.1 M 1.5 ml HCl, 1 M 5 ml NaCl ve 23.5 ml saf su eklendi. Son durumda örneklerin derişimi $2x10^{-4}$ M ve ortam asetonitril:su (20:80 v/v) dur. Titrasyon hücresine azot gazı akışı sağlandıktan bir müddet sonra 0.025 M NaOH bazı ile titrasyon başlatıldı. 0.03 ml hacminde baz eklemeleri ile titrasyon yapıldı. 25 ± 0.1 ºC de 0.03 ml, 0.025 M'lık NaOH bazı ilavesi ile gerçekleştirilen potansiyometrik titrasyonları sonucunda elde edilen verilerden HYPERQUAD bilgisayar programı [291] yardımıyla pK_a dğerleri belirlendi. Deneysel çalışmalar her bir bileşik için ikişer kez yapıldı. Potansiyometrik titrasyonlar SI Analytics Titroline 7000 model otomatik titratör ile yapıldı. Kullanılan cam elektrot pH 4.00, 7.00 ve 10.00 olmak üzere üç noktada kalibre edildi. 0.1 M HCl ve 0.025 M NaOH çözeltileri Titrisol (1M) standart çözeltilerinin seyreltilmesiyle hazırlandı. Karbondiksitin bozucu etkisinin giderilmesi için titrasyon boyunca hücre içerisinden %99,9 saflıkta azot gazı geçirildi.

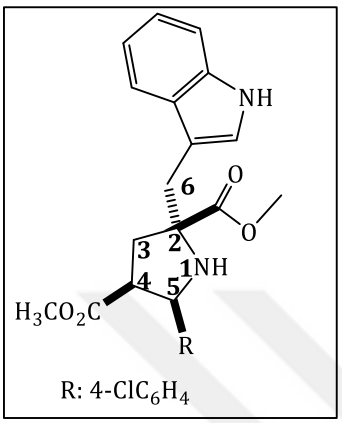
Tablo 3.1. 25.0 ±0.1 ºC Sıcaklıkta ligandlarının asetonitril:su (20:80 v/v) hidroorganik çözücü sisteminde 0,025 M NaOH ile titrasyonu

1×10^{-3} M Ligant (ml)	0.1 M HCl (ml)	1 M NaCl (ml)	0.025 M NaOH (ml)
10	1	5	0.03

4. BULGULAR

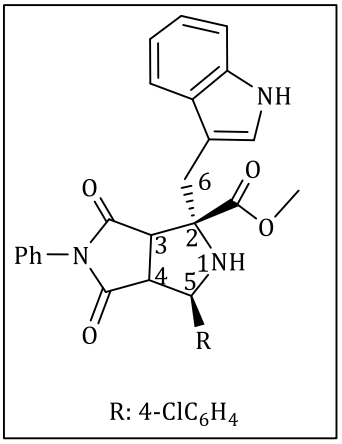
4.1. Pirolidin Türevi Bileşiklerin Spektral Verileri

4.1.1. Dimetil -2-((1*H*-indol-3-il)metil)-5-(4-klorofenil)pirolidin-2,4-dikarboksilat (185d):



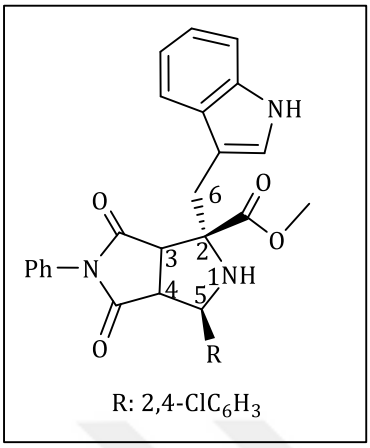
185d beyaz katı (363 mg, 85%); **E.N:** 169-171 ^{0}C, **IR ν_{max}:** 3398, 3304, 2955, 2924, 1727, 1708 cm^{-1}; **^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ_H:** 10.90 (s, 1H, NH), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.34-6.94 (m, 8H, ArH), 4.73 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H, OCH_3), 3.43 (dd, J = 15.6 Hz, 7.5 Hz, 1H), 3.20-3.08 (m, 6H), 2.15 (dd, J = 13.3, 7.6 Hz, 1H); **^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d$_6$) δ_C:** 175.1(CO),172.1 (CO), 140.3, 135.8, 131.4, 128.7 (2XC), 127.8, 127.6 (2XC), 124.2, 120.7, 118.39, 118.33, 111.3, 109.5, 69.6, 62.2, 51.7, 50.8, 48.5, 36.1, 34.4; **MS (ESI) m/z (%):** 427 (M + H$^+$, 100); **HRMS (ESI)** $C_{23}H_{23}ClN_2O_4$; **Hesaplanan:** 426.1346; **Bulunan**: 426.1343.

4.1.2. Metil -1-((1*H*-indol-3-il)metil)-3-(4-klorofenil)-4,6-diokso-5-fenil-oktahidropirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (187a):



187a beyaz katı (411 mg, 80%), kolon kromatografisi (n-hekzan: EtOAc 1:1) ile saflaştırıldı; **E.N:** 296-298 ^{0}C (bozunma). **IR (cm^{-1}) ν_{max}:** 3368, 3066, 2947, 1770, 1737, 1705, 1598, 1387, 1203, 742 cm^{-1}. **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ_H:** 11.00 (bs, 1H, NH), 7.56-6.96 (m, 14H, Ar*H*), 5.11 (dd, 1H, *J* = 9.3 Hz, 4.5 Hz, 5-*H*), 3.88 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz, 7.7 Hz, 4-*H*), 3.79 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, 3-*H*), 3.64 (s, 3H, OC*H*$_3$), 3.48 (d, 1H, *J* = 14.5 Hz, 6-*H*), 3.38 (s, 1H, 6-*H*'), 2.57 (d, 1H, *J* = 3.5 Hz, N*H*). **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$) δ_C:** 175.3, 174.1, 171.6 (3xCO), 138.2, 136.0, 132.1, 132.0, 129.3 (2xC), 128.8 (2xC), 128.3, 127.9 (2xC), 127.6, 126.6 (2xC), 124.5, 121.0, 118.6, 118.1, 111.5, 107.9, 70.5, 59.2, 58.4, 51.5, 48.8, 30.4**. MS (ESI) *m/z* (%):** 514 (M$^+$, 100), 515.2 (33). **HRMS** $C_{29}H_{24}ClN_3O_4$; **Hesaplanan**: 513.1455; **Bulunan:** 513.1464.

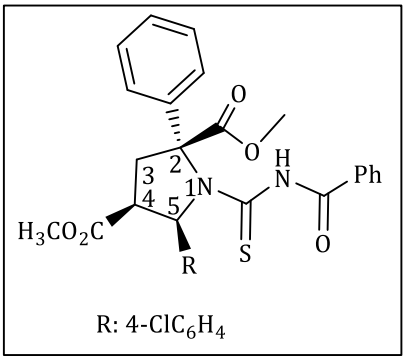
4.1.3. Metil -1-((1*H*-indol-3-il)metil)-3-(2,4-diklorofenil)-4,6-diokso-5-feniloktahidropirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat (187b):



187b beyaz katı (400 mg, 73%) **E.N:** 311-313 ^{0}C; **IR ν_{max}:** 3379, 2952, 1777, 1739, 1713,1586 cm^{-1}. **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ_H:** 10.25 (br.s, 1H, NH), 7.80-7.02 (m, 13H, ArH), 5.42 (dd, J = 9.3 Hz, 4.60 Hz,1H), 4.19 (dd, J = 9.3 Hz, 7.73 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 7.7 Hz,1.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 14.7 Hz, 1H); **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ_C:** 174.9, 173.5, 171.6 (CO), 136.3, 136.0, 134.1, 132.5, 132.0, 129.3, 128.8, 128.2, 127.5, 126.9, 126.6, 124.4, 121.0, 118.5, 118.6, 117.9, 111.5, 107.6, 70.3, 56.4, 53.2, 51.6, 46.7, 30.6. **MS (EI) m/z (%):** 548.1 (M+H$^+$, 100), 549 (M+H$^+$, 33). **HRMS (DIP)** $C_{29}H_{23}Cl_2N_3O_4$; **Hesaplanan**: 547.1076; **Bulunan:** 547.1070.

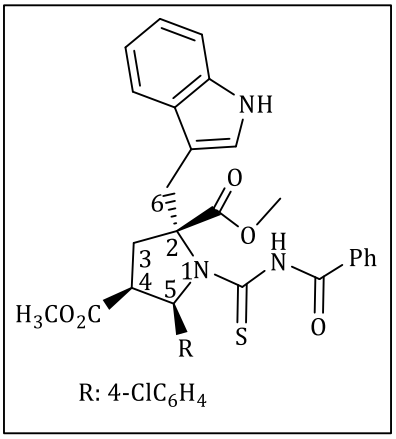
4.2. Fonksiyonelleştirilmiş *N'*-açiltiyoüre Prolinat Türevlerinin Spektral Verileri

4.2.1. Dimetil-1-(benzoilkarbamotiyol)-5-(4-klorofenil)-2-fenilpirolidin-2,4-dikarboksilat (186a):



Açık sarı rekli prizmalar şeklinde, 2:1 rotamer karışımı olan **186a** bileşiğinin (495 mg, 92%); **E.N:** 162 - 165 ^{0}C; **IR ν_{max}:** 3278, 3072, 2981, 1953, 1743, 1675, 1596 cm^{-1}; **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 7.91-7.23 (m, 30H, NH, ArH majör ve minör rotamer), 5.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H, majör rotamer), 5.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H, minör rotamer), 3.92 (s, 3H, OCH_3, majör rotamer), 3.71 (s, 3H, OCH_3, minör rotamer), 3.46-3.14 (m, 4H, majör ve minör rotamer), 3.39 (s, 3H, OCH_3, minör rotamer), 3.29 (s, 3H, OCH_3, majör rotamer), 2.72-2.54 (m, 2H, majör ve minör rotamers); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 187.5 (CS, minör rotamer), 180.2 (CS, majör rotamer), 172.2 (CO, minör rotamer), 171.4 (CO, minör rotamer), 170.2 (CO, majör rotamer), 169.0 (CO, minör rotamer), 168.7 (CO, majör rotamer), 164.7 (CO, majör rotamer), 138.0, 135.6, 134.5, 134.4, 133.6, 133.3, 133,1, 132.8, 132.3, 132.1, 129.3, 129.1, 129.1, 129.0, 128.8, 128.4, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7, 127.5, 127.3, 126.2, 125.4, 78.6, 75.5, 67.0, 66.3, 53.4, 53.1, 51.8, 51.7, 57.1, 46.3, 41.2, 41.0. **MS (ESI) m/z (%):** 535.1 (M$^+$, 100), 537.1 (35). **EA:** $C_{28}H_{25}ClN_2O_5S$: **Hesaplanan (%):** C, 62.62; H, 4.69; N, 5.22; S, 5.97 **Bulunan:** C, 62.89; H, 5.02; N, 5.00; S, 5.7

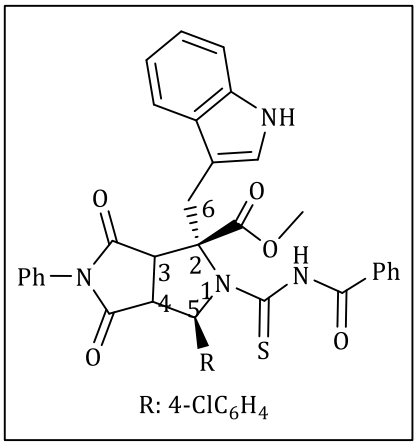
4.2.2. Dimetil-2-((1*H*-indol-3-il)metil)-1-(benzoilkarbamotiyol)-5-(4-klorofenil) pirolidin-2,4-dikarboksilat (186d):



Açık sarı rekli prizmalar şeklinde olan **186d** bileşiğinin (472 mg, 80%); **E.N:** 129 - 131 ^{0}C; **IR ν_{max}:** 3357, 2948, 2922, 2850, 1731, 1559 cm^{-1}; **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 8.38 (s, 1H, NH majör rotamer), 8.28 (s, 1H, NH minör rotamer), 8.17-7.01 (m, 28H, ArH majör ve minör rotamer), 5.39 (d, J = 10.2 Hz, 1H, majör rotamer), 5.30 (d, J = 9.7 Hz,1H minör rotamer), 4.55 (d, J = 15.4 Hz,1H majör rotamer), 4.22 (d, J = 15.8 Hz, 1H, minör rotamer), 3.94 (s, 3H, OCH_3 majör rotamer), 3.81 (s, 3H, OCH_3 minör rotamer), 3.77-3.68 (m, 2H, majör ve minör rotamer), 3.08 (s, 3H, OCH_3 minör rotamer), 3.00 (s, 3H, OCH_3 majör rotamer), 2.98-2.93 (m, 2H, majör ve minör rotamer), 2.64-2.47 (m, 2H, majör ve minör rotamer), 2.45-2.40 (m, 2H, majör ve minör rotamer); **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 185.5 (CS, minör rotamer), 178.4 (CS, majör rotamer), 173.5 (CO, minör rotamer), 172.0 (CO, majör rotamer), 169.6 (CO, minör rotamer), 169.3 (CO, majör rotamer), 164.1 (CO, minör rotamer), 164.1 (CO, majör rotamer), 136.0 (minör rotamer), 135.8 (minör rotamer), 134.4 (minör rotamer), 133.5 (minör rotamer), 133.3 (minör rotamer), 133.0 (minör rotamer), 132.6 (minör rotamer), 129.7 (minör rotamer), 129.1 (majör rotamer), 128.7 (majör rotamer), 128.5 (minör rotamer), 128.0 (majör rotamer), 127.6 (majör rotamer), 125.4 (minör rotamer), 123.6 (minör rotamer), 122.5 (minör rotamer), 122.1 (minör rotamer), 120.3 (minör rotamer), 120.0 (minör rotamer), 118.3 (minör rotamer), 111.4 (majör rotamer), 110.3 (minör rotamer), 109.5 (minör rotamer), 73.7 (majör rotamer), 71.2 (minör rotamer), 68.0 (majör rotamer), 67.5 (minör rotamer), 52.9 (minör rotamer), 51.4 (majör rotamer), 47.2 (majör rotamer), 45.7 (minör rotamer), 37.2 (majör rotamer), 36.4 (minör rotamer), 31.2 (majör rotamer), 26.4 (minör rotamer), 25.3 (minör rotamer), 22.6 (majör rotamer); **MS (ESI) m/z (%):** 590 (M, 100), 591 (39); **HRMS (ESI):** $C_{31}H_{28}ClN_3O_5S$**: Hesaplanan** 589.1438, **Bulunan:** 589.1437.

4.2.3. Metil -1-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-klorofenil)-4,6-diokso-5-feniloktahidropirolo[3,4-c]pirol-1-karboksilat (188a):

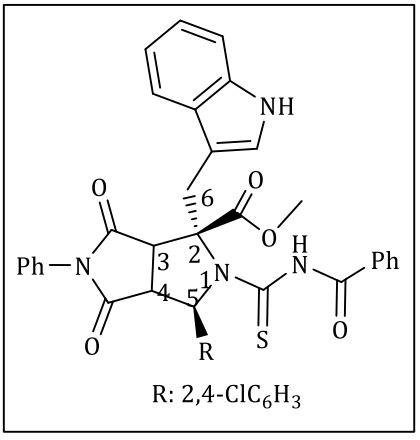
Açık sarı rekli katı formda olan **188a** bileşiğinin (509 mg, 75%); **E.N:** 175 - 177 ^{0}C (bozunma); **IR ν_{max}:** 3370, 3066, 2951, 1771, 1747, 1710, 1676, 1598, 1205, 742 cm^{-1}. **^{1}H NMR**



R: 4-ClC_6H_4

(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H: 8.57 (s, 1H, NH minör rotamer), 8.48 (s, 1H, NH majör rotamer), 8.19 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, Ar-*H* majör ve minör rotamer), 7.95-7.10 (m, 33H, Ar-*H* majör ve minör rotamer), 6.73 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz, Ar-*H* minör rotamer), 6.47 (d, 2H, *J* = 9.7 Hz, Ar-*H* majör rotamer), 5.74 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz, 5-*H* minör rotamer), 5.56 (d, 1H, *J* = 11.0 Hz, 5-*H* majör rotamer), 4.89 (d, 1H, *J* = 15.4 Hz, 6-H minör rotamer), 4.49 (d, 1H, *J* = 15.0 Hz, 6-*H* majör rotamer), 4.02-3.81 (m, 10H, OC*H*$_3$, 3-*H* majör ve minör rotamer) 2.92 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, 4-*H* minör rotamer), 2.57 (dd, 1H, *J* = 11.4 Hz, 9.0 Hz, 4-*H* majör rotomer). **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 185.5 (CS), 170.8, 170.4, 168.2, 161.97 (4xCO), 134.1, 134.1, 133.7, 133.2, 132.0, 132.0, 131.3, 131.2, 129.0, 129.0, 128.9,127.3, 127.3, 127.2, 126.9, 126.9, 126.0, 125.7, 124.2, 124.0, 123.9, 122,5, 121.0, 120.6, 118.9, 118.6, 116.1, 110.1, 106.9, 74.4, 66.7, 52.5, 51.3, 46.1, 31.2 (C). **MS (ESI) *m/z* (%):** 677 (M^+, 100), 678 (42), 679 (46). **HRMS** $C_{37}H_{29}ClN_4O_5S$-[$C_{17}H_{12}N_2OS$]: **Hesaplanan** 384.0877; **Bulunan**: 384.0875. **EA:** $C_{37}H_{29}ClN_4O_5S$: **Hesaplanan (%):** C 65.6, H 4.3, N, 8.3, **Bulunan (%):** C 65.8, H 4.5, N, 8.3.

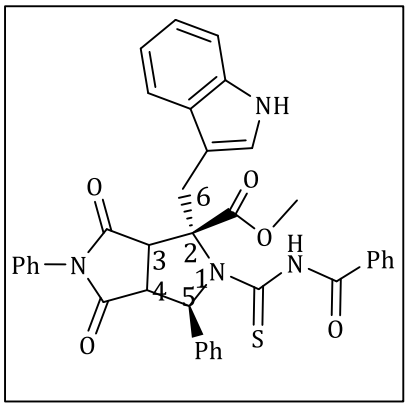
4.2.4. Metil -1-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(2,4-diklorofenil)-4,6-diokso-5-feniloktahidropirolo[3,4-c]pirol-1-karboksilat (188b):



R: 2,4-ClC_6H_3

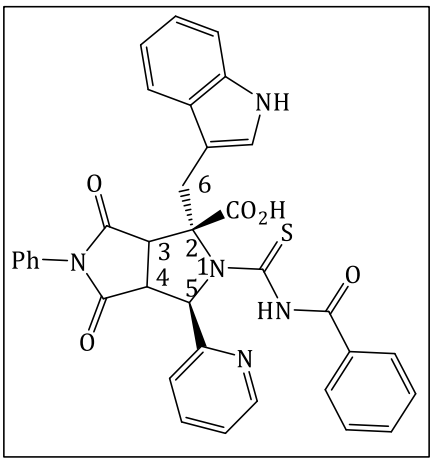
Açık sarı rekli prizmalar şeklinde olan **188b** bileşiğinin (605 mg, 85%); **E.N:** 154 - 156 ^{0}C; **IR ν_{max}:** 3387, 2951, 2920, 2851,1783,1716,1593,1559 cm^{-1}; **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 8.48 (brs, 1H, NH), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H, ArH), 7.72 (d, J = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.62 - 7.06 (m, 12H, ArH), 6.57 (d, J = 7.3 Hz, 2H, ArH), 5.94 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 3H), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 2.63 (dd, J = 10.4 Hz, 9.6 Hz, 1H); **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6) δ_C:** 181.4 (CS), 173.5, 171.8, 168.1, 164.1 (CO), 135.8, 134.5, 133.8, 133.0, 132.5, 132.2, 131.7, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 126.4, 125.9, 121.2, 119.2, 117.7, 111.6, 106.7, 78.9, 66.0, 52.4, 48.5, 26.8, 15.1. **MS (ESI) m/z (%):** 710.8 (M^+-1, 100), 711.8 (40); **HRMS (ESI):** $C_{37}H_{28}Cl_2N_4O_5S$: **Hesaplanan:** 711.1157; **Bulunan**: 711.1167.

4.2.5. Metil -1-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-4,6-diokso-3,5-difeniloktahidropirolo[3,4-c]pirol-1-karboksilat (188c):



Açık sarı rekli prizmalar şeklinde olan **188c** bileşiğinin (552 mg, 86%); **E.N:** 164 - 166 ^{0}C; **IR ν_{max}:** 3344, 3251, 3063, 2952, 2848, 1787, 1720, 1596 cm^{-1}; **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ_H:** 11.32 (s,1H, NH), 10.54 (s, 1H, NH), 8.02 (s, 1H, ArH), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.50-7.05 (m, 16H, ArH), 6.67-6.65 (m, 2H, ArH), 5.72 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.81-3.75 (m, 4H), 2.91 (dd, J = 11.1 Hz, 9.7 Hz, 1H); **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$) δ_C:** 180.6 (CS), 173.4 (CO), 172.0 (CO), 168.0 (CO), 164.8 (CO), 137.0, 136.8, 132.8, 132.1, 131.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.8, 127.8, 126.4, 125.8, 121.1, 119.1, 117.9, 111.5, 106.8, 78.3, 68.7, 52.5, 52.1, 49.6, 27.1; **MS (ESI) m/z (%):** 641.2 (M$^+$-1, 100); **HRMS (ESITOF-MS)** $C_{37}H_{30}N_4O_5S$): **Hesaplanan:** 642.1937; **Bulunan:** 642.1930.

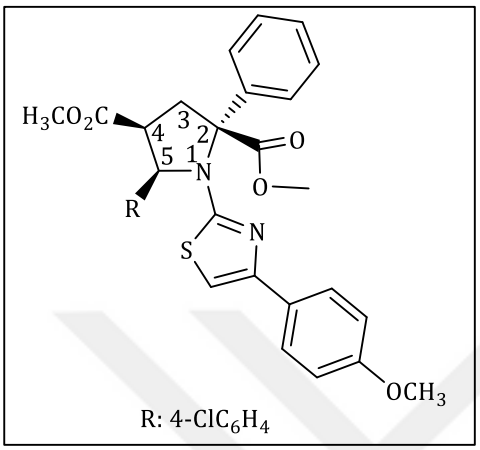
4.2.6. 1-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-4,6-diokso-5-fenil-3-(piridin-2-il)oktahidropirolo[3,4-c]pirol-1-karboksilik asit (188h):



188h beyaz katı (600 mg, 78%), **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ_H:** 11.28 (bs, 1H, NH), 8.41 (d, 1H, *J* = 3.92 Hz, Ar-H), 7.77-6.88 (m, 18H, Ar-H), 5.97 (d, 1H, *J* = 9.96 Hz,5-H), 4.63 (m, 1H, 4-H), 4.37 (d, 1H, *J* = 8.04 Hz, 3-H), 3.73 (d, 1H, *J* = 14.48 Hz, 6-H), 3.66 (d, 1H, *J* = 14.6 Hz, 6-H'). **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$) δ_C:** 176.40 (C=S), 173.47 (C=O), 173.08 (C=O), 169.50 (C=O), 167.35 (C=O), 152.83, 149.04, 137.21, 136.43, 135.24, 132.55, 131.63, 130.54 (2 x C), 129.28 (2 x C), 129.15 (2 x C), 128.73, 127.90, 126.86, 126.79 (2 x C), 126.34, 123.96, 121.85, 119.67, 119.03, 112.03, 105.94, 77.55 (Cq), 64.14 (*C*H), 53.07 (*C*H), 51.68 (*C*H), 34.44 (*C*H$_2$). **MS (ESI) m/z (%):** 627.2 (M$^+$-1, 100); **HRMS** $C_{35}H_{27}N_5O_5S$-[$C_{18}H_{13}N_3O_3S$]: **Hesaplanan** 278.1055; **Bulunan**: 278.1057.

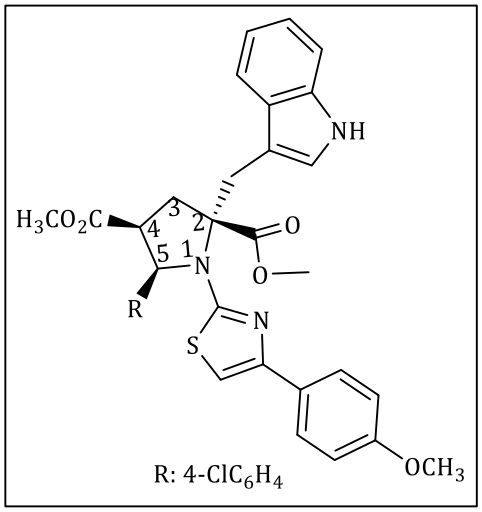
4.3. Değişken Sübstitüentli Pirolidin-Tiyazol Heterosiklik Bileşiklerin Spektral Verileri

4.3.1. Dimetil -5-(4-klorofenil)-1-[4-(4-metoksifenil)tiyazol-2-il]-2-fenil pirolidin-2,4-dikarboksilat (191a):



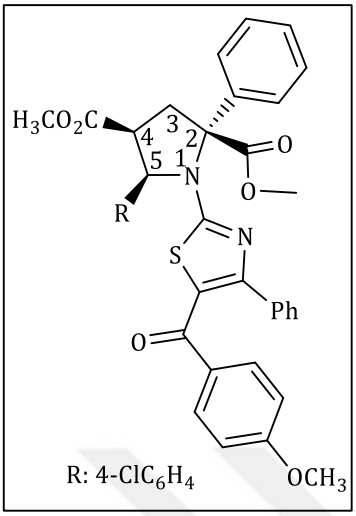
Beyaz renkli, katı formda olan **191a** bileşiği (405 mg, 72%); **E.N:** 197-199 ^{0}C; **IR ν_{max}:** 2952, 2920, 2855, 1737, 1591, 1570, 1507 cm^{-1}; **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.53 (d, J = 4.0 Hz, 2H, ArH), 7.50-6.76 (m, 7H, ArH), 6.76 (d, J = 4.0 Hz, 2H, ArH), 6.52 (s, 1H), 5.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.36 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 2.55-2.47 (m, 1H); **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 172.2 (CO), 169.5 (CO), 163.3, 159.1, 151.1, 138.1, 135.5, 134.4, 129.7, 128.6, 127.8, 127.7, 127.7, 127.2, 113.7, 100.4, 74.6, 65.6, 55.2, 53.0, 51.7, 47.8, 41.4; **MS (ESI) m/z (%):** 563 (M, 100), 564 (33); **HRMS (ESI-TOF-MS)** $C_{30}H_{28}ClN_2O_5S$; **Hesaplanan**: $[MH]^+$ 563.1407; **Bulunan:** 563.1422.

4.3.2. Dimetil -2-((1H-indol-3-il)metil)-5-(4-klorofenil)-1-(4-(4-metoksifenil) tiyazol-2-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (191b):



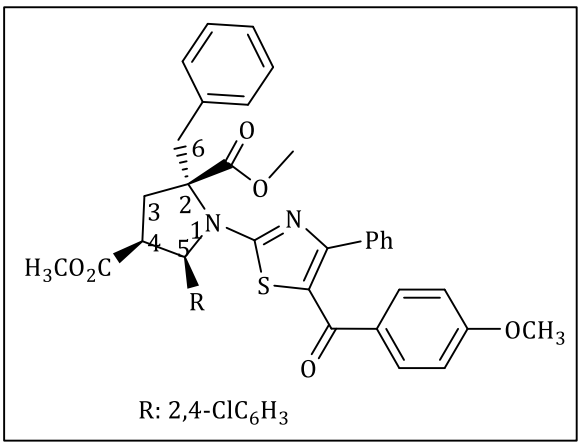
Beyaz renkli, katı prizmalar formda olan **191b** bileşiği (499 mg, 82%); **E.N:** 247-249 ^{0}C; **IR ν_{max}:** 3371, 2950, 2924, 2841, 1735, 1521 cm^{-1}; **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 8.10 (s, 1H, NH), 7.76 (m, 2H, ArH), 7.48-6.89 (m, 10H, ArH), 6.77 (m, 1H, ArH), 6.58 (s, 1H), 4.46 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.56 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H, OCH_3), 3.00 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 19.7, 8.5 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 12.8 Hz, 7.5 Hz, 1H); **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 174.5 (CO), 169.9 (CO), 163.3, 159.2, 151.2, 136.1, 135.9, 134.0, 129.9, 128.5, 128.2, 128.1, 127.9, 127.2, 123.3, 122.2, 120.0, 118.6, 113.9, 111.2, 100.1, 72.9, 67.1, 55.3, 52.7, 51.4, 47.7, 37.1, 27.4; **MS (ESI) m/z (%):** 616 (M^+, 100), 617 (37). **HRMS (ESI)** $C_{33}H_{30}ClN_3O_5S$: **Hesaplanan:** 616.1290, **Bulunan:** 616.1280.

4.3.3. Dimetil -5 -(4-klorofenil)-1-(5-(4-metoksibenzoil)-4-feniltiyazol-2-il)-2-fenil pirolidin-2,4-dikarboksilat (192a):



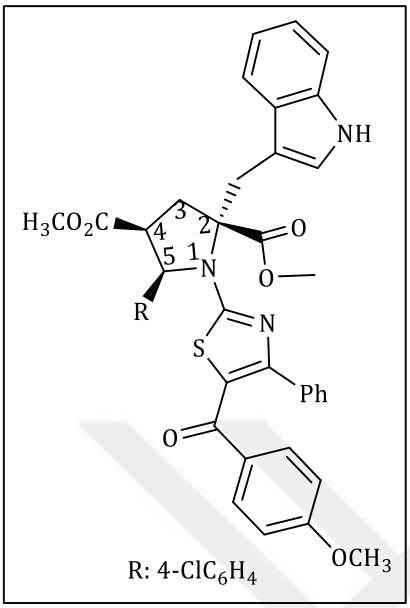
Verim 467 mg (% 70) olan **192a** bileşiği mat sarı prizmalar halinde elde edildi. **E.N:** 122 - 124 ^{0}C; **IR ν_{max}:** 2952, 2922, 2852, 1735, 1595, 1572, 1509 cm^{-1}; **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.38 - 7.27 (m, 9H, ArH), 7.12 - 6.96 (m, 5H, ArH), 6.55 (d, J = 12.0 Hz, 2H, ArH), 5.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.39 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H, OCH_3), 2.59 - 2.51 (m, 1H); **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 187.5 (CO), 171.6 (CO), 169.1 (CO), 165.2, 162.6, 156.3, 137.6, 134.8, 134.5, 134.3, 131.8, 130. 3, 129.9, 129.8, 128.9, 128.3, 128.0, 127.7, 127.5, 127.4, 124.4, 113.0, 75.0, 66.1, 55.3, 53.1, 51.7, 47.7, 41.7; **MS (ESI) m/z (%):** 667 (M,100), 668 (37). **HRMS (ESI-TOFMS):** $C_{37}H_{32}ClN_2O_6S$ **Hesaplanan:** $[MH]^+$ 667.1670; **Bulunan:** 667.1688.

4.3.4. Dimetil -2-benzil-5-(2,4-diklorofenil)-1-(5-(4-metoksibenzoil)-4-fenil-4,5-dihidro tiyazol-2-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (192b):



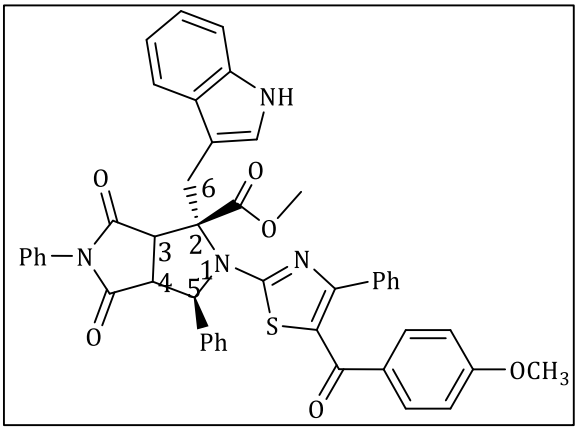
Verim 594 mg (% 83) olan **192b** bileşiği mat sarı prizmalar halinde elde edildi. **E.N:** 115 - 117 ^{0}C (bozunma). **IR ν_{max}:** 2951, 2920, 2839, 1739, 1595, 1511. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 8.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H, ArH), 7.47-7.04 (m, 14H, ArH), 6.56 (d, J = 7.9 Hz, 2H, ArH), 5.11 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.56 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H, OCH_3), 3.01 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H). **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 190.0 (CO), 187.7 (CO), 173.6 (CO), 169.8, 164.7, 164.2,162.7,156.6, 136.7, 131.9,131.4,130.6, 130.2, 130.1,129.9, 129.1, 128.5, 128.0, 127.8, 127.6, 114.1, 113.0, 73.0, 63.1, 53.1, 51.7, 46.8, 38.0, 37.2, 30.8; **MS (ESI) m/z (%):** 715 (M, 100), 716 (42); **HRMS (ESI):** $C_{38}H_{32}Cl_2N_2O_6S$ **Hesaplanan:** 715.6420, **Bulunan:** 715.6427.

4.3.5. Dimetil -2-((1H-indol-3-il)metil)-5-(4-klorofenil)-1-(5-(4-metoksi benzoil)-4-feniltiyazol-2-il)pirolidin-2,4-dikarboksilat (192c).



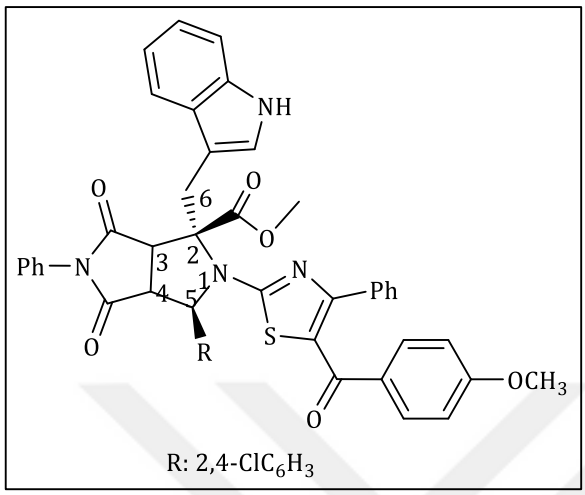
Verim 540 mg (75%) olan **192c** Mat sarı prizmalar halinde elde edilmiştir: **E.N:** 145-147 ^{0}C. **IR** ν_{max}: 2952, 2921, 2852, 1737, 1595, 1511 cm^{-1}; **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 8.32 (s, 1H, NH), 7.50-7.07 (m, 15H, ArH), 6.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H, ArH), 6.59-6.57 (m,2H, ArH), 4.50 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H, OCH3), 3.72 (s, 3H, OCH3), 3.56 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H, OCH3), 3.02 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.46 (dd, 1H); **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 187.7 (CO), 173.8 (CO), 169.6 (CO), 165.2, 162.6, 156.5, 136.0, 134.8, 134.7, 134.4, 131.8, 130.5, 130.0, 130.0, 128.5, 128.4, 128.0, 127.6, 123.9, 123.3, 122.4, 120.1, 118.2, 113.0, 111.5, 100.7, 73.3, 67.8, 55.3, 52.9, 51.5, 47.6, 37.4, 28.0; **MS (ESI) m/z:** 720 (M, 100); **HRMS (ESI):** $C_{40}H_{34}ClN_3O_6S$ **Hesaplanan:** 720.2371, **Bulunan** 720.2367.

4.3.6. Metil -1-((1H-indol-3-il)metil)-2-(5-(4-metoksibenzoil)-4-feniltiyazol-2-il)-4,6-diokso-3,5-difeniloktahidropirolo[3,4-c]pirol-1-karboksilat (193a):



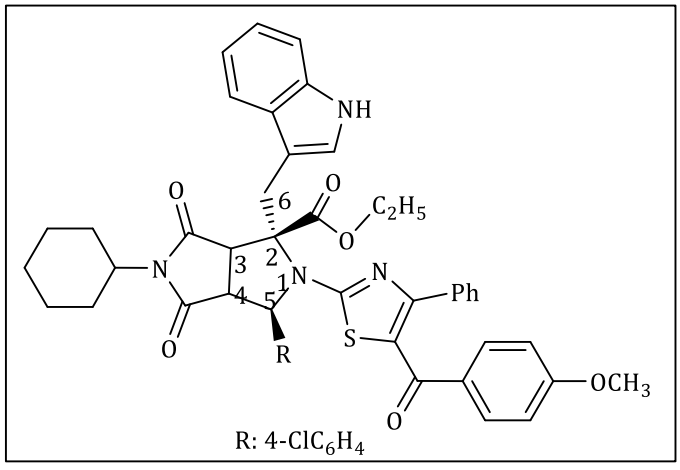
Verim 502 mg (% 65) olan 193a sarı prizmalar halinde elde edildi. **E.N:** 148 - 150 ^{0}C (bozunma). IR ν_{max}: 3439, 3057, 2954, 1785, 1734, 1712, 1593 cm^{-1}; **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 8.36 (s, 1H, NH), 7.85 (s, 1H, ArH), 7.53 - 7.06 (m, 18H, ArH), 6.79 (s, 1H, ArH), 6.60 - 6.55 (m, 4H, ArH), 4.72 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 2.82 (t, J = 9.9 Hz, 1H); **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 187.8 (CO),173.2 (CO),172.3 (CO), 170.2, 165.2, 162.7, 155.9, 136.0, 134.8, 134.5, 131.9, 130.9, 130.2, 130.1, 129.1, 128.9, 128.6, 127.7, 127.7, 125.8, 124.6, 123.8, 122.8, 120.6, 117.9, 113.0, 111.9, 109.4, 69.2, 55.3,54.5, 53.1, 49.8, 29.5; **MS (ESI) m/z (%):** 773 (M^+ + 1, 100); **HRMS (ESI):** $C_{46}H_{36}N_4O_6S$ **Hesaplanan:** 772.2356, **Bulunan:** 772.2367.

4.3.7. Metil -1-[(1H-indol-3-il)metil]-3-(2,4-diklorofenil)-2-(5-(4-metoksibenzoil)-4-fenil-4,5-dihidrotiyazol-2-il)-4,6-diokso-5-fenil-oktahidropirolo[3,4-c]pirol-1-karboksilat (193b):



Verim 690 mg (82%) olan **193b** bileşiğinin erime noktası 166-168 ^{0}C dir. **IR ν_{max}:** 2951, 2922, 2851,1788, 17.19, 1596, 1498 cm^{-1}; **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 8.39 (s,1H, NH), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH),7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.37-7.08 (m, 12H, ArH), 6.78 (s, 1H, ArH), 6.71 (d, J = 7.3 Hz, 2H, ArH), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 5.23 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.97 (m, 4H, OCH3), 3.78 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H, OCH3), 2.89 (t, J = 10.0 Hz, 1H); **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 187.6 (CO), 173.1 (CO), 171.6 (CO), 170.2 (CO), 164.6, 162.9, 155.8, 136.0, 135.8, 135.6, 134.4, 132.0, 131.5, 130.0, 129.1, 129.0, 128.7, 128.6, 127.9, 127.9, 127.7, 125.9, 125.4, 123.8, 122.9, 120.7, 117.8, 113.1, 111.92, 109.8, 64.9, 55.3, 54.3, 53.2, 48.7, 29.3; **MS (ESI) m/z:** 843 (M + 2, 100). **HRMS (ESI):** $C_{46}H_{34}Cl_2N_4O_6S$ **Hesaplanan:** 841.7600, **Bulunan** 841.7610.

4.3.8. Etil-1-((1H-indol-3-il)metil)-3-(4-klorofenil)-5-siklohekzil-2-(5-(4-metoksibenzoil) -4-feniltiyazol-2-il)-4,6-dioksooktahidropirolo[3,4-c]pirol-1-karboksilat (193c):

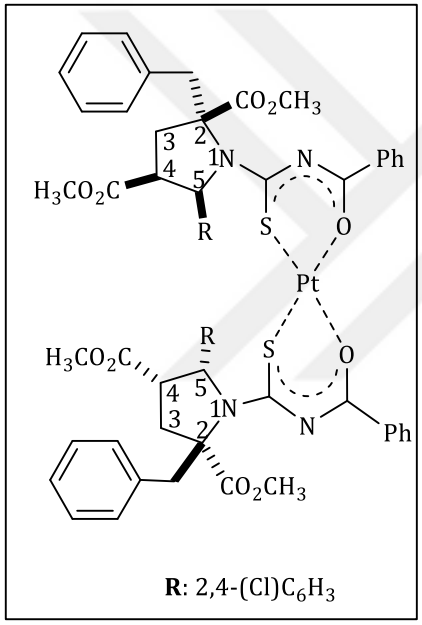


Verim 639 mg (% 76) **193c** bileşiği mat sarı prizmalar olarak elde edildi. **E.N:** 161 - 163 ^{0}C; IR ν_{max}: 3367, 2933, 2857, 1781, 17.42, 1705, 1597, 1510 cm^{-1}; **^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 8.46 (s, 1H, NH), 7.71 (d, J = 6.4 Hz, 1H, ArH), 7.49 - 7.04 (m, 14H, ArH), 6.74 (s, 1H, ArH), 6.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 4.57 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 2H), 3.71 (m, 5H), 2.82 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 1.84 - 0.86 (m, 11H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H); **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 187.8 (CO), 174.3 (CO),173.3 (CO), 169.9 (CO), 165.0, 162.8, 156.0, 136.1, 134.9, 134.4, 133.5, 132.0,

130.2, 130.1, 128.7, 127.7, 124.5, 123.9, 122.6, 120.4, 118.0, 113.1, 111.8, 109.2, 76.1, 68.2, 62.3, 55.4, 54.0, 52.1, 49.4, 29.5, 28.4, 27.9, 25.6, 24.8, 14.2; **MS (ESI) m/z (%):** 827 (M, 100), 828 (55); **HRMS (ESI):** $C_{47}H_{43}ClN_4O_6S$ **Hesaplanan:** 827.3930, **Bulunan:** 827.3937.

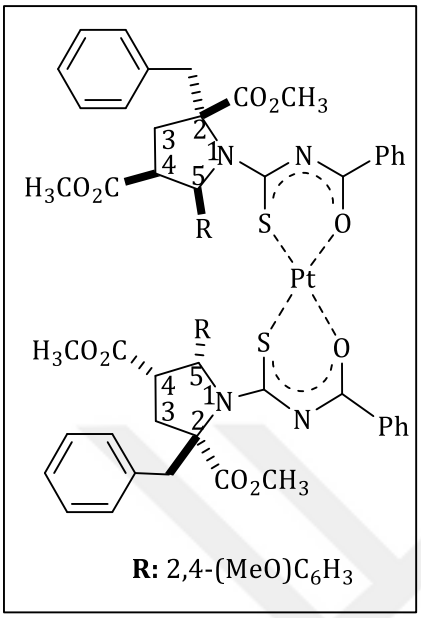
4.4. Fonksiyonelleştirilmiş *N*'-açiltiyoüre Prolinat Türevlerinin Platin(II) Komplekslerinin Sentezi

4.4.1. {Dimetil 1-(benzoilkarbamotiyol)-2-benzil-5-(2,4-diklorofenil) pirolidin-2,4-dikarboksilat}$_2$Pt (196a):



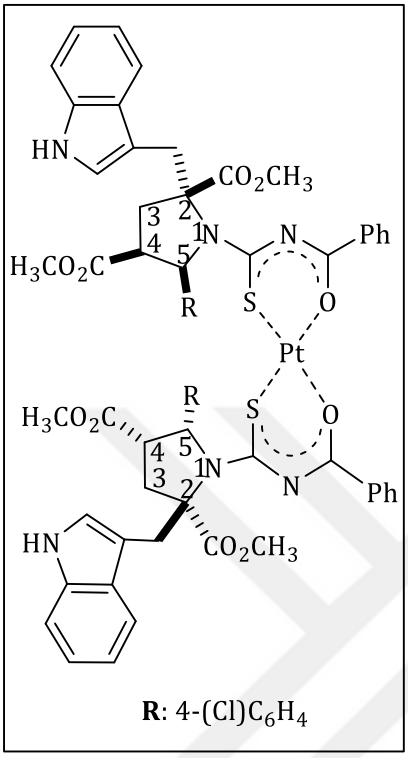
Verim 1159 mg (85%). Sarı katı: **E.N:** 234-237 ^{0}C (bozunma). **IR ν_{max}:** 3365, 3293, 3079, 2948, 1736, 1488, 1393, 1361, 1270, 1245, 1206, 1175, 1103, 1032, 1023, 743, 702 cm^{-1}. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 8.23 (d, 4H, *J* = 7.28 Hz, Ar-*H*), 8.02-7.96 (m, 2H, Ar-*H*), 7.60-7.17 (m, 22H, Ar-*H*), 5.49 (dd, 2H, *J* = 13.9 Hz, 9.7 Hz, 5-*H*), 4.33 (d, 2H, *J* = 14.0 Hz, 6-*H*), 3.76 (2 x s, 6H, OCH_3), 3.48 (d, 2H, *J* = 14.0 Hz, 6'-*H*), 3.24 (s, 6H, OCH_3), 2.97 (t, 2H, *J* = 12.62 Hz, 3-*H*), 2.40-2.35 (m, 2H, 4-*H*), 2.31-2.23 (m, 2H, 3'-*H*). **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 172.8 (2xCS), 169.5 (2xCO), 169.4 (2x CO), 167.3 (2xCO), 137.0, 136.5, 135.38, 134.2, 133.5, 132.0, 130.1, 129.6, 129.5, 129.2, 128.7, 128.3, 127.7, 127.6, 73.3, 63.7, 52.9, 51.5, 45.5, 40.1, 36.5. **MS (ESI) *m/z* (%):** 1403 (M^+, 39). **EA $C_{58}H_{54}Cl_4N_4O_{10}PtS_2$: Hesaplanan (%):** C 50.9, H 4.0, N, 4.1; **Bulunan (%):** C 50.6, H 4.4, N, 3.9.

4.4.2. {Dimetil 1-(benzoilkarbamotiyol)-2-benzil-5-(2,4-dimetoksi fenil) pirolidin-2,4-dikarboksilat}$_2$-Pt (196b):



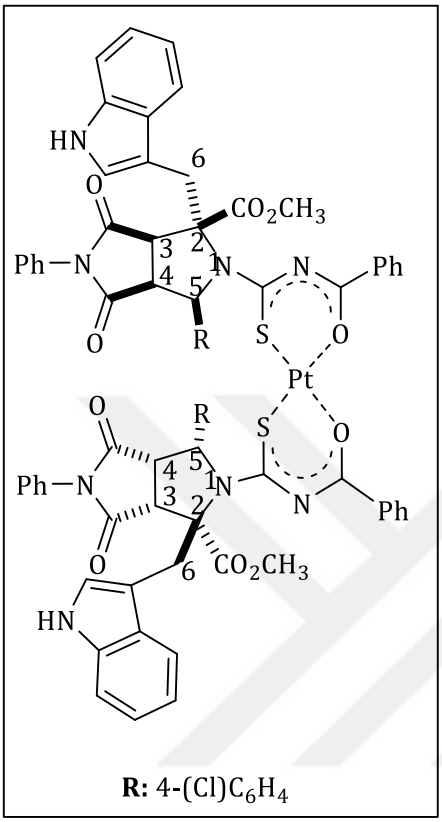
Verim 904.5 mg (75%). Sarı Katı: **E.N:** 259-261 ^{0}C (bozunma). **IR ν_{max}:** 2999, 2951, 1738, 1728, 1617, 1590, 1504, 1399, 1262, 711, 703 cm^{-1}. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 8.21 (d, 4H, *J* = 7.2 Hz, Ar-*H*), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, Ar-*H*), 7.55-7.34 (m, 12H, Ar-*H*), 7.21 (d, 4H, *J* = 6.6 Hz, Ar-*H*), 6.40-6.37 (m, 2H, Ar-*H*), 6.20 (d, 2H, *J* = 2.4 Hz, Ar-*H*), 5.49 (d, 2H, *J* = 9.6 Hz, 5-*H*), 4.25 (d, 2H, *J* = 14.0 Hz, 6-*H*), 3.77 (s, 6H, OCH_3), 3.73 (s, 6H, OCH_3), 3.57 (s, 6H, OCH_3), 3.45 (d, 2H, *J* = 14.0 Hz, 6'-*H*), 3.18 (s, 6H, OCH_3), 2.90-2.82 (m, 2H, 3-*H*), 2.33-2.23 (m, 4H, 3'-*H*, 4-*H*). **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 173.2 (2xCS), 170.17 (2xCO), 168.9 (2xCO), 160.2 (2xCO), 157.9, 137.2, 136.7, 131.7, 130.2, 129.6, 129.0, 128.6, 128.2, 127.5, 118.1, 103.9, 98.5, 73.1, 61.3, 55.8, 55.1, 52.7, 51.5, 45.7, 40.4, 36.94. **MS (ESI) *m/z* (%):** 1347.3 (M^+, 100). **HRMS: (ESI): *m/z*** $C_{62}H_{62}N_4O_{14}PtS_2$ **Hesaplanan:** 1345.3352, **Bulunan:** 1345.3340.

4.4.3. {Dimetil 2-[(1*H*-indol-3-il)metil]-1-(benzoilkarbamotiyol)-5-(4-klorofenil) pirolidin-2,4-dikarboksilat}$_2$Pt (196c):



Verim 950 mg (69%). Sarı katı: **E.N:** 231-233 ^{0}C (bozunma). **IR ν_{max}:** 3420, 3372, 3063, 2950, 1740, 1724, 1422, 1400, 1358, 1247, 742, 718 cm^{-1}. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 8.26-8.20 (m, 6H, N-*H,* Ar-H), 7.67-7.01 (m, 28H, Ar-*H*), 5.06 (dd, 2H, *J* = 13.9 Hz, 9.7 Hz, 5-*H*), 4.33 (t, 2H, *J* = 15.1 Hz, 6-*H*), 3.85-3.78 (2 x s, 6H, OCH_3), 3.74-3.67 (m, 2H, 6'-*H*), 3.11-3.08 (m, 6H, OCH_3), 2.92 (t, 2H, *J* = 12.8 Hz, 3-*H*), 2.59-2.48 (m, 2H, 4-*H*), 2.44-2.40 (m, 2H, 3'-*H*). **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 173.19 (2x CS), 173.1 (2xCO), 169.4 (2xCO), 167.8 (2xCO), 136.9, 136.3, 135.9, 135.8, 135.5, 133.8, 133.4, 132.0, 129.7, 128.3, 128.2, 128.0, 123.7, 122.4, 120.3, 118.5, 118.2, 111.5, 110.5, 110.1, 74.1, 68.1, 52.8, 51.5, 46.4, 37.0, 30.0. **MS (ESI) m/z (%):** 1373.2 (M^+, 100). **EA** $C_{62}H_{58}Cl_2N_6O_{10}PtS_2$: **Hesaplanan (%):** C 54.1, H 4.2, N, 6.1 **Bulunan (%):** C 54.6, H 4.4, N, 5.9.

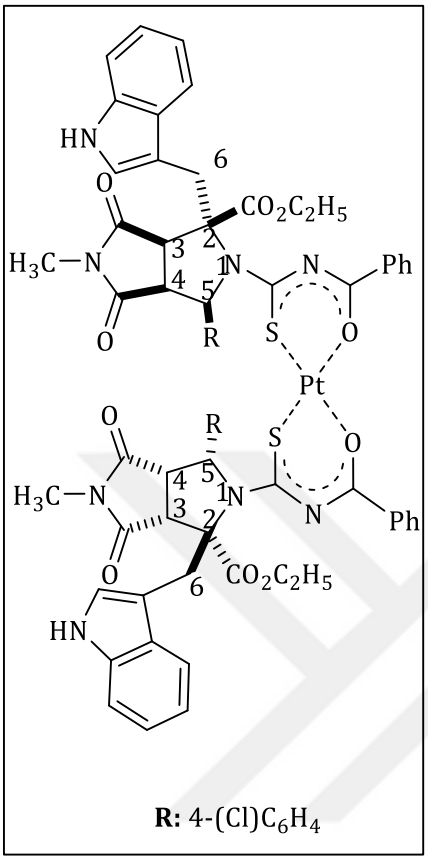
4.4.4. {Metil 1-[(1*H*-indol-3-il)metil]-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-klorofenil)-4,6-dioxo-5-fenil-oktahidropirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat}$_2$Pt (197a):



R: 4-(Cl)C_6H_4

Sarı renkli, katı formda olan **197a** bileşiği (1008 mg, 65%); **E.N:** 253-255 ^{0}C (bozunma). **IR ν_{max}:** 3441, 3371, 3057, 2953, 1789, 1737, 1721, 1495, 1422, 1409, 1395, 1380, 1203, 1170, 745 cm^{-1}. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 8.38 (s, 2H, Ar-*H*), 8.24 (t, 4H, Ar-*H*), 7.73-7.08 (m, 28H, Ar-*H*), 6.48 (d, 4H, *J* = 9.4 Hz, Ar-*H*), 5.30 (dd, 2H, *J* = 25.6 Hz, 10.9 Hz, 5-*H*), 4.56 (t, 2H, *J* = 17.1 Hz, 15.4 Hz, 6-*H*), 3.96-3.79 (m, 10H, OC*H*$_3$, 6'-*H*, 3-*H*), 2.61 (dd, 2H, *J* = 11.0 Hz, 10.9 Hz, 4-*H*). **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 172.6 (2xCS), 172.0 (2xCO), 172.0 (2 xCO), 169.5 (2xCO), 169.5 (2xCO), 136.5, 136.0, 135.8, 135.4, 134.6, 134.4, 133.9, 132.4, 130.7, 129.7, 129.0, 128.7, 128.5, 127.8, 127.7, 125.7, 124.2, 122.9, 120.7, 118.1, 117.8, 111.9, 109.1, 108.6, 68.7, 54.1, 53.9, 53.1, 48.6, 31.8. **MS (ESI) *m/z* (%):** 1547.3 (M^+, 100), 1548.3 (84), 1549 (80), 1549 (56). **E.A** $C_{74}H_{60}Cl_2N_8O_{10}PtS_2$; **Hesaplanan (%):** C 57.3, H 3.9, N, 7.2; **Bulunan (%):** C 57.8, H 4.1, N, 7.3.

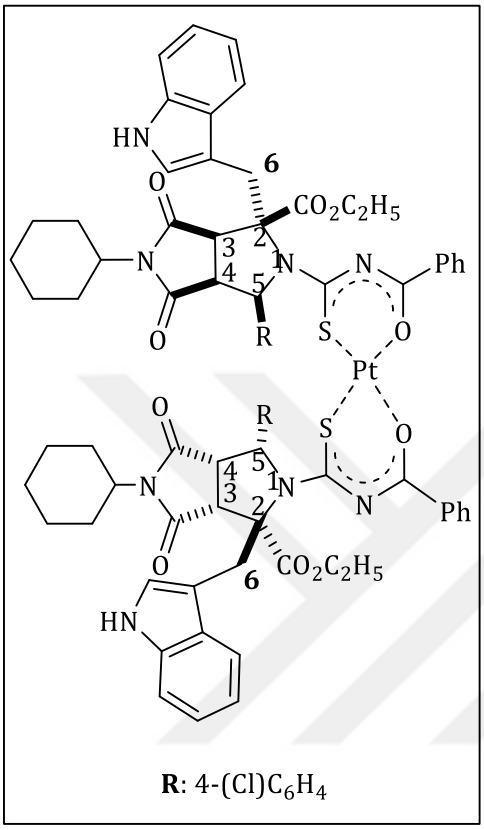
4.4.5. {-Etil 1-[(1*H*-indol-3-il)metil]-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-klorofenil)-5-metil-4,6-diokso-oktahidropirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat}$_2$-Pt (197b):



R: 4-(Cl)C_6H_4

Sarı renkli, katı formda olan **197b** bileşiği (1004 mg, 69%); **E.N:** 246-248 ^{0}C (bozunma). **IR ν_{max}:** 3411, 3057, 2982, 1785, 1738, 1709, 1492, 1419, 1403, 1395, 1379, 1277, 744, 717 cm^{-1}. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 8.43 (s, 2H, N-*H*), 8.26 (d, 4H, *J* = 7.28 Hz, Ar-*H*), 7.67-7.41 (m, 14H, Ar-*H*), 7.23-6.92 (m, 10H, Ar-*H*), 5.10 (d, 2H, *J* = 10.1 Hz, 5-*H*), 4.52 (d, 2H, *J* = 15.2 Hz, 6-*H*), 4.46-4.23 (m, 4H, O-C*H*$_2$CH$_3$), 3.89 (d, 2H, *J* = 14.9 Hz, 6'-*H*), 3.68 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, 3-*H*), 2.48-2.43 (m, 8H, N-CH$_3$, 4-*H*), 1.30 (t, 6H, *J* = 7.0 Hz, OCH$_2$-C*H*$_3$). **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 173.6 (2xCS), 173.0 (2xCO), 169.4 (2xCO), 169.1 (2xCO), 167.4 (2 x CO), 136.7, 135.9, 134.9, 134.2, 132.4, 129.8, 128.5, 128.2, 127.8, 124.2, 122.8, 120.7, 118.0, 111.8, 109.1, 76.2, 68.7, 62.4, 53.7, 48.6, 31.7, 24.4, 13.9. **MS (ESI) *m/z* (%):** 1451.1 (M$^+$, 100), 1452.2 (88), 1453.1 (77), 1453.2 (47). **HRMS** $C_{66}H_{56}Cl_2N_8O_{10}PtS_2$; **Hesaplanan:** 1449.2586, **Bulunan:** 1449.2570.

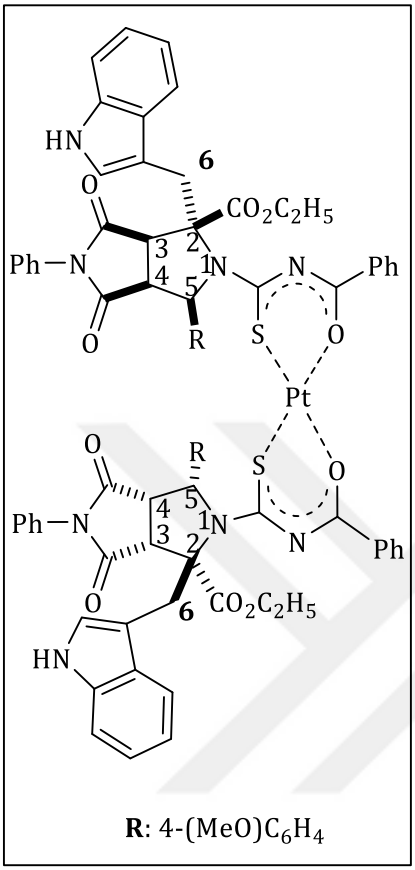
4.4.6. {Etil 1-[(1*H*-indol-3-il)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-klorofenil)-5-siklohekzil-4,6-diokso-oktahidropirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat}$_2$Pt (197c):



R: 4-(Cl)C_6H_4

Verim 1300 mg (60%). Sarı katı: **E.N:** 253-255 ^{0}C (bozunma). **IR ν_{max}:** 2979, 2935, 2857, 1778, 1732, 1702, 1420, 1393, 1358, 740, 715 cm^{-1}. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 8.35 (s, 2H, NH), 8.27-8.23 (m, 4H, Ar-*H*), 7.92 - 6.91 (m, 24H, Ar-*H*) 5.16 (dd, 2H, *J* = 26.1 Hz, 11.0 Hz, 5-*H*), 4.51-4.28 (m, 6H, 6-*H*, C*H*$_2$CH$_3$), 3.85 (t, 2H, *J* = 14.0 Hz, 6'-*H*), 3.58 (d, 2H, *J* = 9.2 Hz, 3-*H*), 3.51-3.44 (m, 2H, C*H*$_2$CH$_3$), 2.49-2.40 (m, 2H, 4-*H*), 1.75-0.94 (m, 28H, C_6H_{11}, CH_2CH_3). **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 173.6 (CS), 172.9, 169.4, 169.1, 167.7 (4xCO), 135.9, 135.8, 135.3, 134.6, 134.1, 133.5, 132.3, 129.8, 128.4, 127.8, 124.2, 122.8, 120.6, 118.2, 117.9, 111.7,109.2, 108.7, 76.2, 68.6, 62.3, 53.7, 53.5, 52.0, 48.1, 31.7, 28.3, 27.6, 25.6, 24.7, 14.0. **MS (ESI) *m/z* (%):** 1588 (M^++1, 91), 1587.4 (M^+, 100), 1586. (61). **EA** $C_{76}H_{76}Cl_2N_8O_{10}PtS_2$: **Hesaplanan (%):** C 57.4, H 4.8, N, 7.1 **Bulunan (%):** C 57.8, H 4.4, N, 7.4.

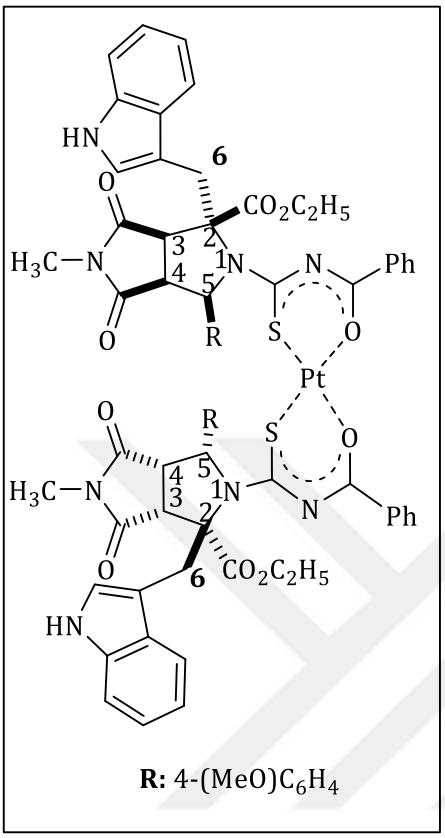
4.4.7. {Etil 1-[(1*H*-indol-2-il)metil]-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-metoksifenil)-4,6-diokso-5-feniloktahidropirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat}$_2$Pt (197d):



R: 4-(MeO)C_6H_4

Verim 1096 mg (71%). Sarı katı: **E.N:** 258-260 ^{0}C (bozunma). **IR ν_{max}:** 3443, 2981, 2894, 2830, 1786, 1718, 1499, 1395, 1378, 746 cm^{-1}. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 8.39 (s, 2H, NH), 8.28 (d, 4H, *J* = 7.6 Hz, Ar-H), 7.76 - 6.53 (m, 34H, Ar-*H*), 5.29 (dd, 2H, *J* = 10.8 Hz, 5-*H*), 4.58 (d, 2H, *J* = 15.1 Hz, 6-*H*), 4.37-4.30 (m, 4H, C*H*$_2$CH$_3$), 3.95 (d, 2H, *J* = 14.8 Hz, 6'-*H*), 3.84 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, 3-*H*), 3.73 (s, 6H, OCH_3), 2.64-2.59 (m, 2H, 4-*H*), 1.26 (s, 6H, CH_2CH_3). **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 172.7 (2xCS), 172.3, 169.2, 167.6, 159.5 (4xCO), 136.9, 135.9, 132.2, 130.9, 129.8, 128.8, 128.6, 128.5, 128.2, 127.9, 125.9, 124.3, 122.8, 120.7, 118.1, 111.8, 109.3, 76.3, 69.1, 62.4, 55.1, 54.0, 48.8, 31.8, 13.9. **MS (ESI) *m/z* (%):** 1566.4 (90), 1567.4 (M^+ + Na, 100). **EA** $C_{78}H_{70}N_8O_{12}PtS_2$: **Hesaplanan (%):** C 59.7, H 4.5, N, 7.1; **Bulunan (%):** C 59.8, H 4.1, N, 7.4.

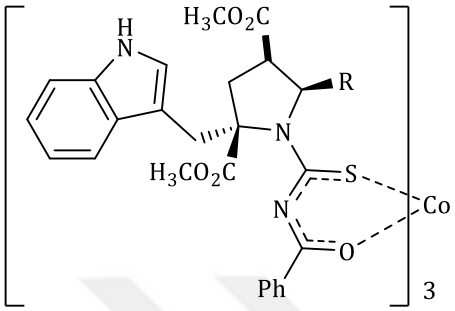
4.4.8. {Etil 1-[(1*H*-indol-3-il)metil]-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-metoksifenil)-5-metil-4,6-diokso-oktahidropirolo[3,4-*c*]pirol-1-karboksilat}$_2$Pt (197e):



Sarı renkli, katı formda olan **197e** bileşiği (955 mg, 66%); **E.N:** 235-237 ^{0}C (bozunma). **IR ν_{max}:** 3405, 2936, “ 34, 1785, 1709, 1492, 1392, 1378, 1248, 743, 715 cm^{-1}. **^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H:** 8.43 (s, 2H, NH), 8.26 (d, 4H, Ar-*H*), 7.68-6.64 (m, 24H, Ar-*H*), 5.12 (d, 2H, *J* = 10.8 Hz, 5-*H*), 4.51 (d, 2H, *J* = 15.1 Hz, 6-*H*), 4.44-4.28 (m, 4H, C*H*$_2$CH$_3$), 3.89 (d, 2H, *J* = 14.9 Hz, 6’-*H*), 3.71 (2xs, 6H, OC*H*$_3$), 3.66 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, 4-*H*), 2.46-2.35 (m, 8H, NCH$_3$, 3-*H*), 1.30 (t, 6H, *J* = 6.6 Hz, CH$_2$C*H*$_3$). **^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ_C:** 173.8 (2xCS), 173.3 (2xCO), 169.2 (2xCO), 167.5 (2xCO), 159.3 (2xCO), 136.9, 135.9, 132.2, 129.8, 129.0, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 125.3, 124.3, 122.7, 120.6, 118.0, 113.3, 111.8, 109.2, 69.0, 62.3, 55.0, 53.8, 48.8, 31.8, 24.4, 21.4, 13.9. **MS (ESI) *m/z* (%):** 1445 (M^++2, 38). 1444 (M^++1, 57), 1443 (M^+, 100), 1442 (90). **EA** $C_{68}H_{66}N_8O_{12}PtS_2$: **Hesaplanan (%):** C 56.5, H 4.6, N, 7.8; **Bulunan (%):** C 56.8, H 4.1, N, 7.2.

4.5. Fonksiyonelleştirilmiş *N*'-açiltiyoüre Prolinat Türevlerinin Kobalt (III) Komplekslerinin Sentezi

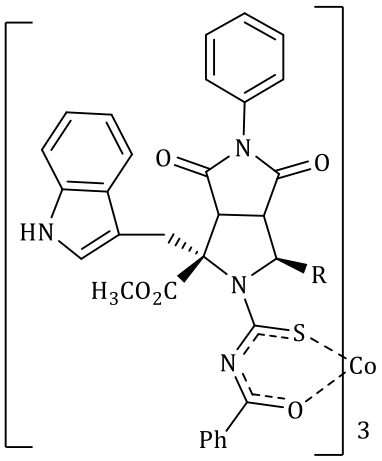
4.5.1. (Dimetil -2-((1*H*-indol-3-il)metil)-1-(benzoilkarbamotiyol)-5-(4-klorofenil) pirolidin-2,4-dikarboksilat)$_3$Co (198):



R = 4-ClC_6H_4

Yeşil renkli katı formda olan **198** bileşiğinin E.N: 258-260 0C (bozunma). **IR ν_{max}:** 3637, 3386, 3058, 2951, 1740, 1730, 1515, 1398, 1372, 718 cm^{-1}. **HRMS (ESI):** $C_{93}H_{84}Cl_3CoN_9O_{15}S_3$**: Hesaplanan** 1824.3485, **Bulunan:** 1826.3482.

4.5.2. (Metil 1-((1*H*-indol-3-il)metil)-2-(benzoilkarbamotiyol)-3-(4-klorofenil)-4,6-diokso-5-feniloktahidropirolo[3,4-c]pirol-1-karboksilat)$_3$Co (199):

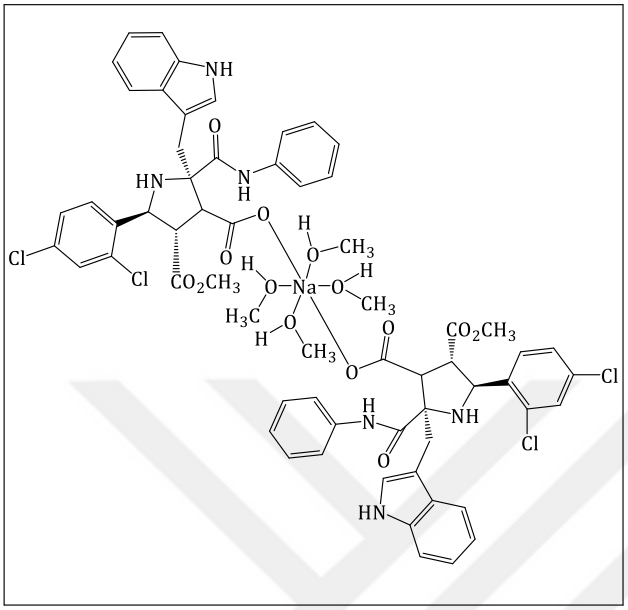


R = 4-ClC_6H_4

Yeşil renkli katı formda olan **199** bileşiğinin E.N: 258-260 0C (bozunma). **IR ν_{max}:** 3322, 3061, 2945, 1785, 1737, 1712, 1491, 1375, 739 cm^{-1}. **HRMS (ESI):** $C_{111}H_{87}Cl_3CoN_{12}O_{15}S_3$**: Hesaplanan** 2085.3812, **Bulunan**: 2087.3836.

4.6. Tekçekirdekli oktahedral [Prolinat$_2$-Na(MeOH)$_4$]$^+$H$^+$ Kompleksinin Sentezi

4.6.1 [Prolinat$_2$-Na(MeOH)$_4$]$^+$H$^+$ (203):



Renksiz katı: E.N: 203-205 ^oC. **IR ν_{max}:** 3274, 3055, 2949, 1725, 1656, 1583, 1514, 1435, 1175, 1027, 740, 453 cm^{-1}. **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ_H:** 11.89 (s, 2H, NH), 10.36 (s, 2H, NH), 7.91 (d, 2H, *J* = 8.52 Hz, Ar-H), 7.75 (d, 2H, *J* = 7.92 Hz, Ar-H), 7.54-6.87 (m, 22H, Ar-H), 4.71 (d, 2H, *J* = 9.68 Hz, 5-H), 4.16 (brs, 4H, OH), 3.76 (d, 2H, *J* = 13.96 Hz, 6-H), 3.50 (d, 2H, *J* = 10.20 Hz, 3-H), 3.46 (s, 6H, OC*H$_3$*), 3.39 (d, 2H, *J* = 14.48 Hz, 6-H'), 3.18 (s, 12H, OC*H$_3$*), 3.08 (m, 2H, 4-H). **^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$) δ_C:** 172.97 (C=O), 172.39 (C=O), 138.55, 138.49, 135.85, 133.71, 132.56, 130.18, 128.38, 127.87, 124.49, 123.42, 120.69, 120.20, 118.95, 118.28, 111.18, 109.37, 71.26, 55.85, 54.75, 51.57, 48.59, 34.23. **MS (ESI):** 1281 (M$^+$, 19), 1279 (10). **EA** $C_{62}H_{64}Cl_4N_6NaO_{14}$: **Hesaplanan (%):** C 58.1, H 5.0, N 6.6; **Bulunan (%):** C 58.2, H 5.0, N 6.5.

4.7. Sentezlenen *N'*-açiltiyoüre Prolinat, Platin Kompleksleri ve Pirolidin-Tiyazol Türevi Bileşiklerin Biyoaktivitelerinin İncelenmesi

4.7.1. Anti(miko)bakteriyel Aktivite Çalışmaları

Tablo 4.1. Bakteri ve M. tuberculosis H37Rv suşuna karşı hedeflenen bileşiklerin MİK değerleri (µg/mL)

Örnek	***Staphylococcus Aureus*** **(ATCC 25925)**	***Escherichia coli*** **(ATCC 25923)**	***Acinetobacter baumannii*** **(ATCC 02026)**	***Bacillus subtilis*** **(ATCC 6633)**	***Aeromonas Hydrophila*** **(ATCC 95080)**	**M. tuberculosis H37RV**
185a	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	62,5 µg/mL	125 µg/mL	31,25 µg/mL
185b	500 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	500 µg/mL	62,5 µg/mL

185c	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	250 µg/mL	62,5 µg/mL
185d	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	250 µg/mL	**1,95 µg/mL**
186a	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	62,5 µg/mL	125 µg/mL	31,25 µg/mL
186b	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	125 µg/mL	125 µg/mL	**7,81 µg/mL**
186c	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	250 µg/mL	31,25 µg/mL
186d	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	125 µg/mL	125 µg/mL	**0,24 µg/mL**
187a	62,5 µg/mL	62,5 µg/mL	**31,25 µg/mL**	125 µg/mL	**31,25 µg/mL**	62,5 µg/mL
187b	500 µg/mL	500 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	250 µg/mL	62,5 µg/mL
187c	250 µg/mL	125 µg/mL	62,5 µg/mL	125 µg/mL	125 µg/mL	20 µg/mL
187d	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	250 µg/mL	62,5 µg/mL
187e	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	500 µg/mL	31,25 µg/mL
187f	62,5 µg/mL	62,5 µg/mL	**31,25 µg/mL**	125 µg/mL	**31,25 µg/mL**	125 µg/mL
187g	62,5 µg/mL	62,5 µg/mL	**31,25 µg/mL**	125 µg/mL	**31,25 µg/mL**	125 µg/mL
188a	62,5 µg/mL	62,5 µg/mL	**31,25 µg/mL**	125 µg/mL	**15,62 µg/mL**	**7,81 µg/mL**
188b	250 µg/mL	500 µg/mL	125 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	**7,81 µg/mL**
188c	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	62,5 µg/mL	125 µg/mL	31,25 µg/mL
188d	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	**3,90 µg/mL**
188e	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	**3,90 µg/mL**
188f	62,5 µg/mL	62,5 µg/mL	**31,25 µg/mL**	125 µg/mL	**15,62 µg/mL**	**7,81 µg/mL**
188g	62,5 µg/mL	62,5 µg/mL	**31,25 µg/mL**	125 µg/mL	**15,62 µg/mL**	15,62 µg/mL

188h	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	250 µg/mL	31,25 µg/mL
191b	500 µg/mL	125 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	250 µg/mL	**0,48 µg/mL**
192a	500 µg/mL	500 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	250 µg/mL	62,5 µg/mL
192b	500 µg/mL	500 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	500 µg/mL	62,5 µg/mL
192c	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	125 µg/mL	125 µg/mL	**0,24 µg/mL**
193a	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	500 µg/mL	62,5 µg/mL
193c	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	250 µg/mL	62,5 µg/mL
196a	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	62,5 µg/mL
196b	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	500 µg/mL	62,5 µg/mL
196c	62,5 µg/mL	62,5 µg/mL	**31,25 µg/mL**	125 µg/mL	**31,25µg/mL**	62,5 µg/mL
197a	62,5 µg/mL	62,5 µg/mL	**31,25 µg/mL**	125 µg/mL	**31,25 µg/mL**	62,5 µg/mL
197b	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	500 µg/mL	62,5 µg/mL
197c	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	62,5 µg/mL	62,5 µg/mL	62,5 µg/mL
197d	500 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	62,5 µg/mL	62,5 µg/mL
197e	62,5 µg/mL	62,5 µg/mL	**31,25 µg/mL**	125 µg/mL	**31,25 µg/mL**	62,5 µg/mL
198	125 µg/mL	62,50 µg/mL	**31,25 µg/mL**	125 µg/mL	62,50 µg/mL	
199	125 µg/mL	62,50 µg/mL	**31,25 µg/mL**	125 µg/mL	**31,25 µg/mL**	
203	62,5 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL	31,25 µg/mL
Ampisilin	**31,25 µg/mL**	**15,62 µg/mL**	**125 µg/mL**	**0,9 µg/mL**	**31,25 µg/mL**	
İzoniazid						**0,12 µg/mL**
Rifampisin						**0,97 µg/mL**

Etambütol						**0,2 ve 1 µg/mL** **5 ve 10 µg/mL**

4.7.2. Antifungal Aktivite Çalışmaları

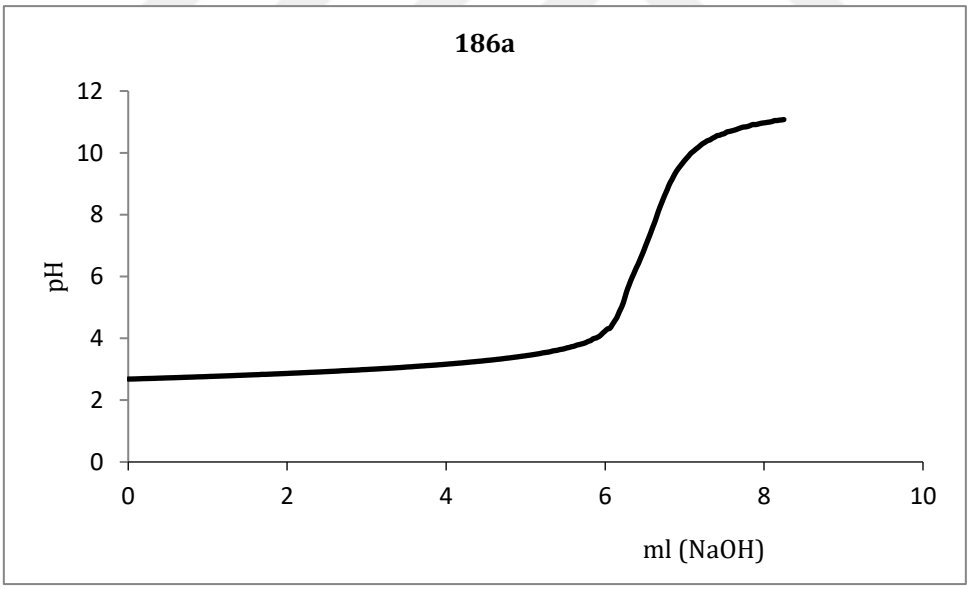
Tablo 4.2. Hedeflenen bileşiklerin Antifungal Aktivite MİK değerleri (µg/mL)

Örnek	***Candida albicans*** **ATCC 14053**	***Candida tropicalis*** **ATCC 1369**	***Candida glabrata*** **ATCC 15126**
187a	125 µg/mL	125 µg/mL	125 µg/mL
187b	250 µg/mL	250 µg/mL	250 µg/mL
188a	125 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL
188h	125 µg/mL	125 µg/mL	125 µg/mL
189	250 µg/mL	250 µg/mL	250 µg/mL
196a	125 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL
196b	125 µg/mL	125 µg/mL	125 µg/mL
196c	125 µg/mL	125 µg/mL	125 µg/mL
197a	250 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL
197b	125 µg/mL	125 µg/mL	125 µg/mL
197c	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL
197d	125 µg/mL	125 µg/mL	250 µg/mL
197e	250 µg/mL	250 µg/mL	125 µg/mL
198	125 µg/mL	62,50 µg/mL	125 µg/mL
199	125 µg/mL	62,50 µg/mL	62,50 µg/mL
203	62,5 µg/mL	62,5 µg/mL	62,5 µg/mL
Flukonazol	**31,25 µg/mL**	**15,62 µg/mL**	**3,90 µg/mL**

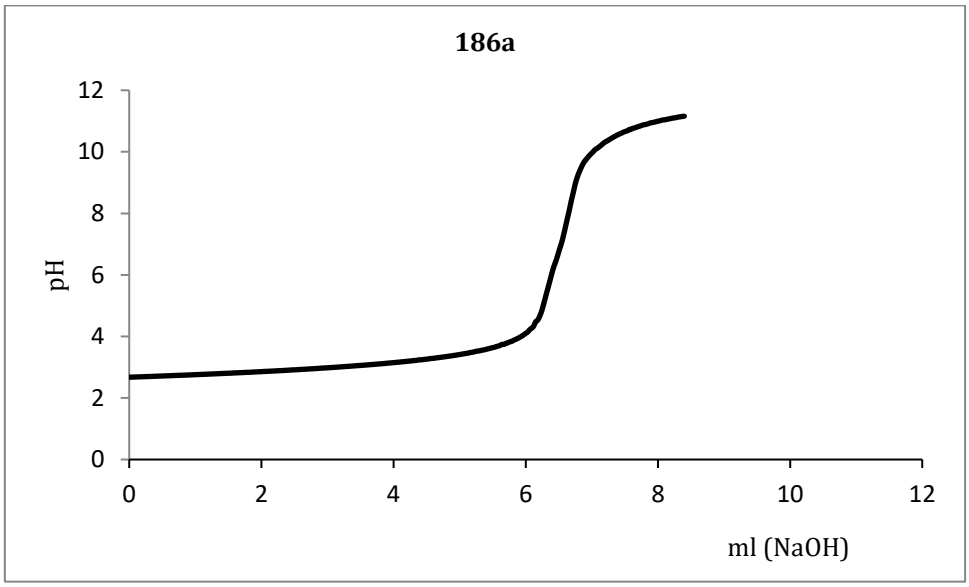
4.8. *N'*-açiltiyoüre Prolinat ve Pirolidin-Tiyazol Türevi Bileşiklerin Potansiyometrik Titrasyon Yöntemi ile Asit İyonlaşma Sabitlerinin Belirlenmesi

Tez çalışmaları kapsamında sentezlenen 186a, 186d, 188a, 188c, 188e, 188h, 192a, 192b 193a ve 193b' nin pK_a değerleri, asetonitril:su (20-80 v/v) çözücü sisteminde 25±0.1 ºC'de titrant olarak sodyum hidroksitin kullanıldığı potansiyometrik titrasyon metodu ile elde edilen verilerden HYPERQUAD bilgisayar programı yardımıyla belirlendi. Titrasyon işlemi sonucunda elde edilen veriler Ek-8' de, bu verilerden çizilen mL-pH grafikleri ve deney verilerinden HYPERQUAD bilgisayar programı kullanılarak elde edilen türlerin dağılım eğrileri Şekil 4.1 – 4.30' da verilmiştir. Ayrıca HYPERQUAD bilgisayar programı kullanılarak hesaplanan p*K*a değerleri Tablo 5.1' de verilmiştir.

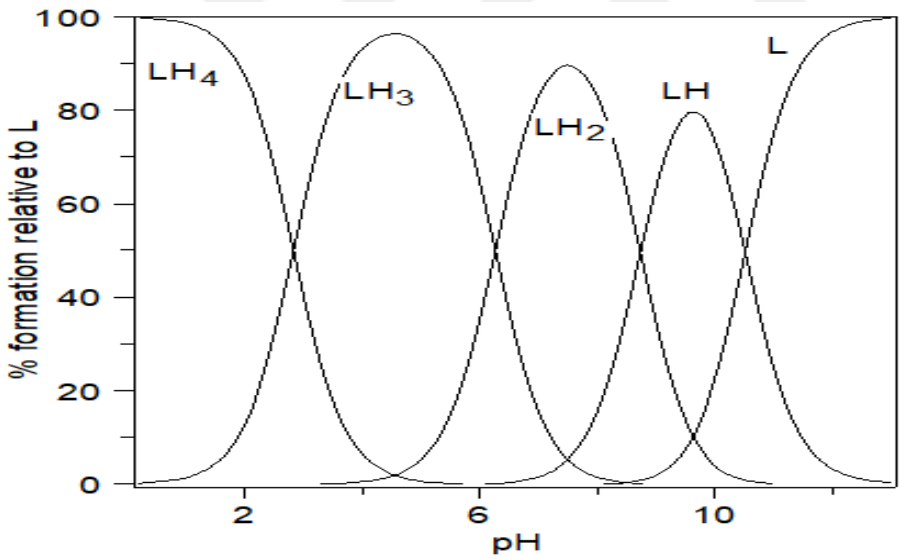
4.8.1. 186a Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği



Şekil 4.1. 186a Ligandına ait mL-pH grafiği (I. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

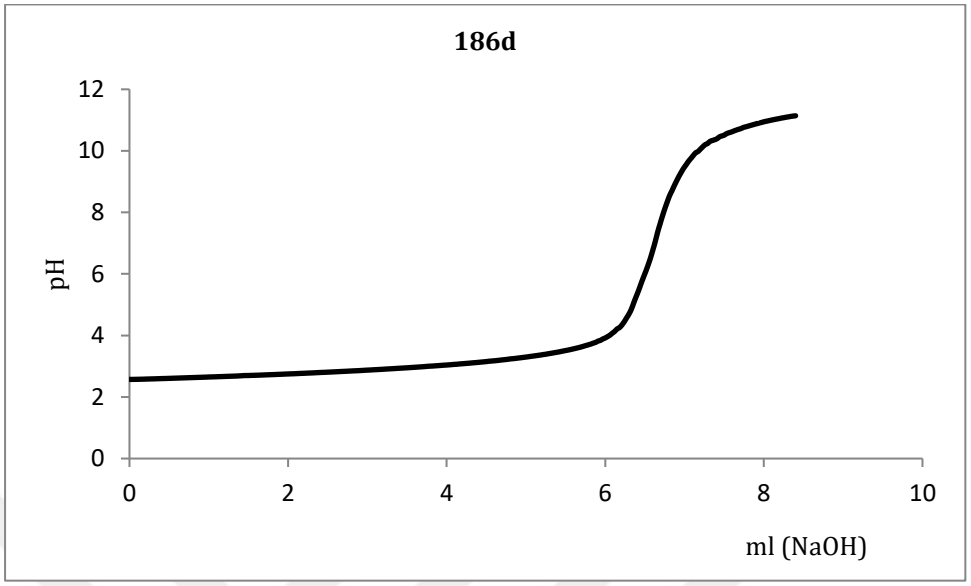


Şekil 4.2. 186a Ligandına ait mL-pH grafiği (II. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

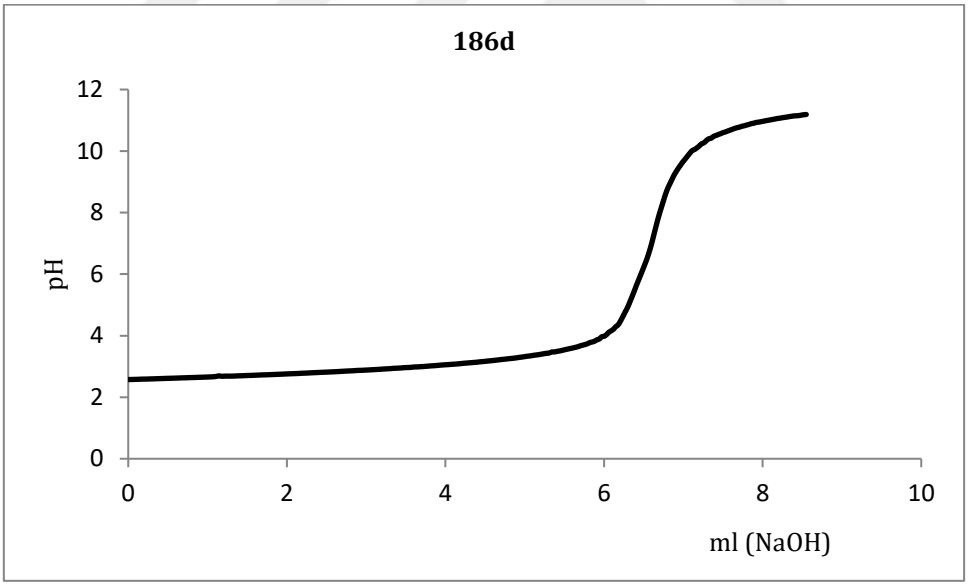


Şekil 4.3. 186a Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi (20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

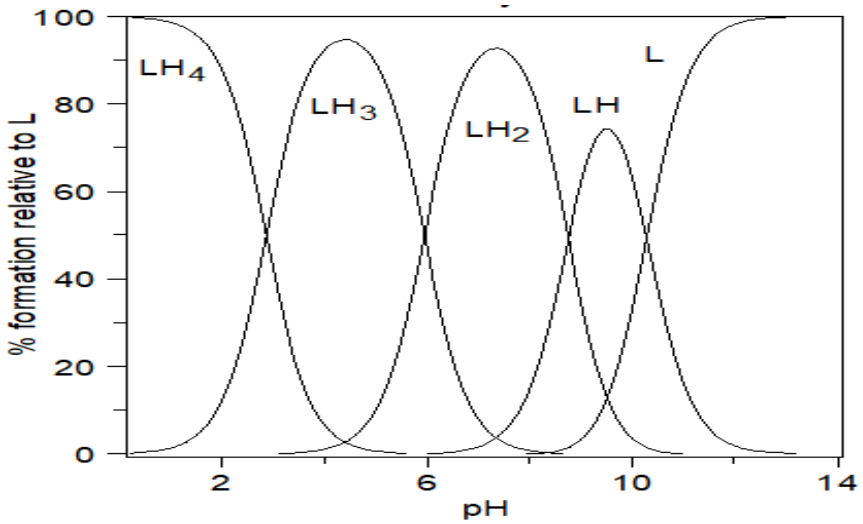
4.8.2. 186d Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği



Şekil 4.4. 186d Ligandına ait mL-pH grafiği (I. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

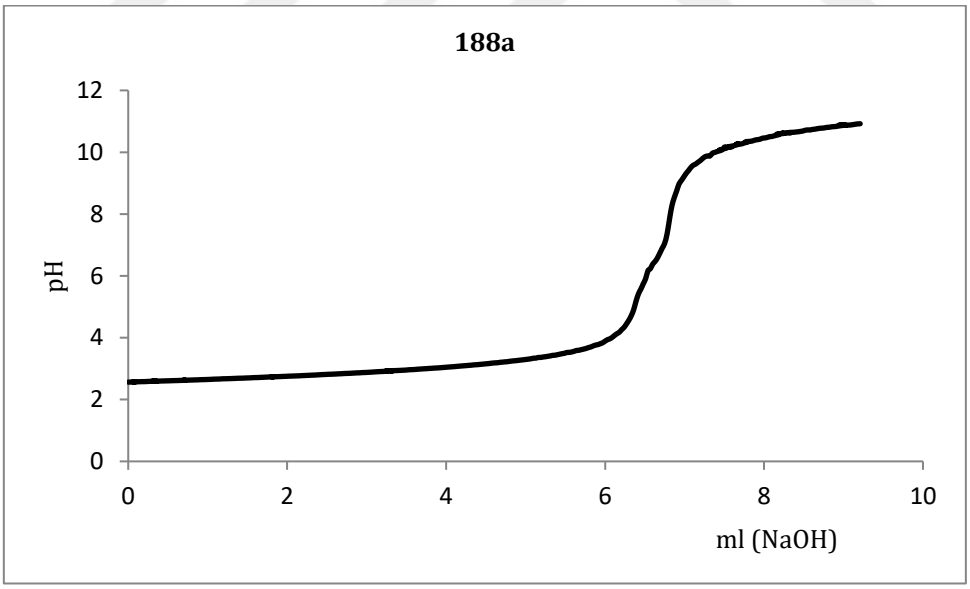


Şekil 4.5. 186d Ligandına ait mL-pH grafiği (II. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

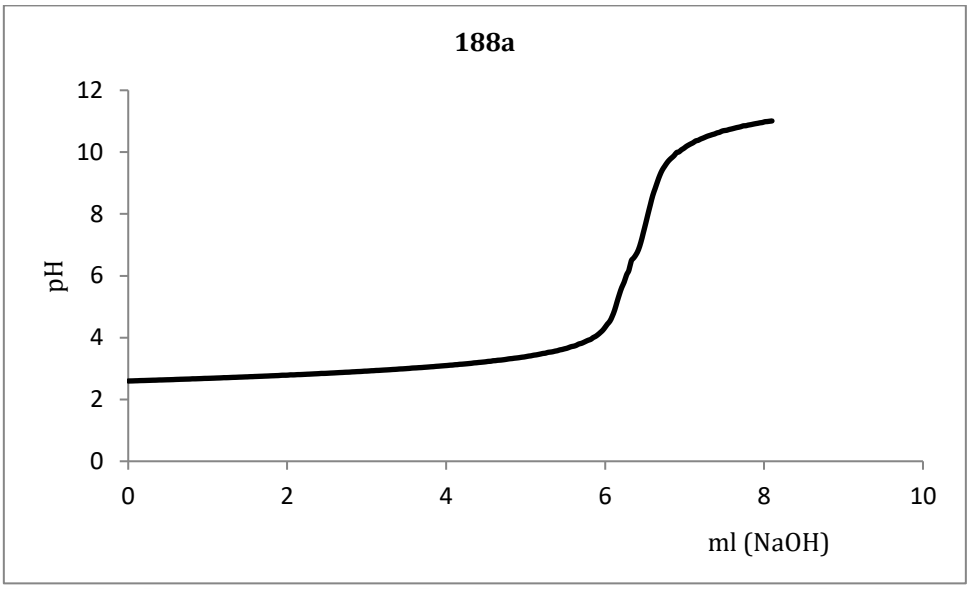


Şekil 4.6. 186d Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi (20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

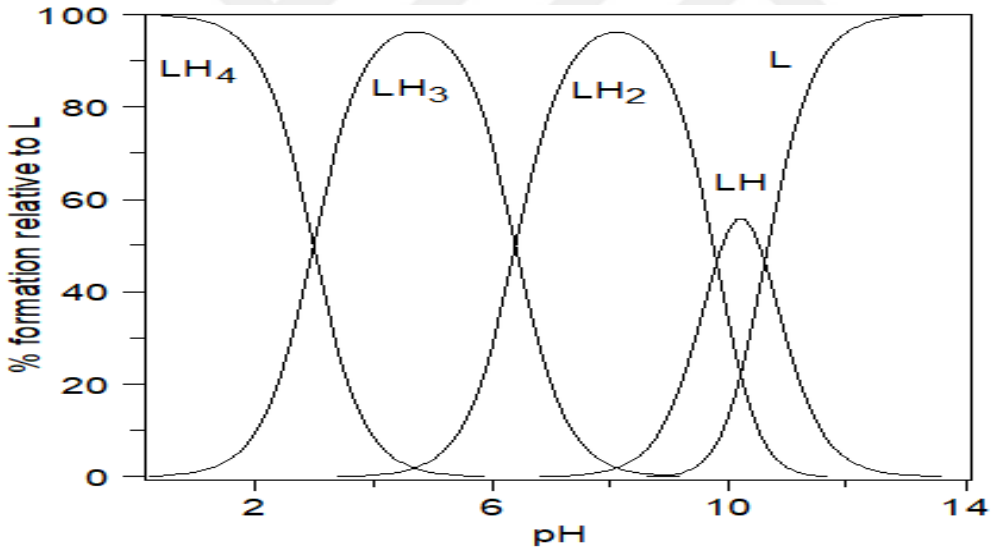
4.8.3. 188a Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği



Şekil 4.7. 188a Ligandına ait mL-pH grafiği (I. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

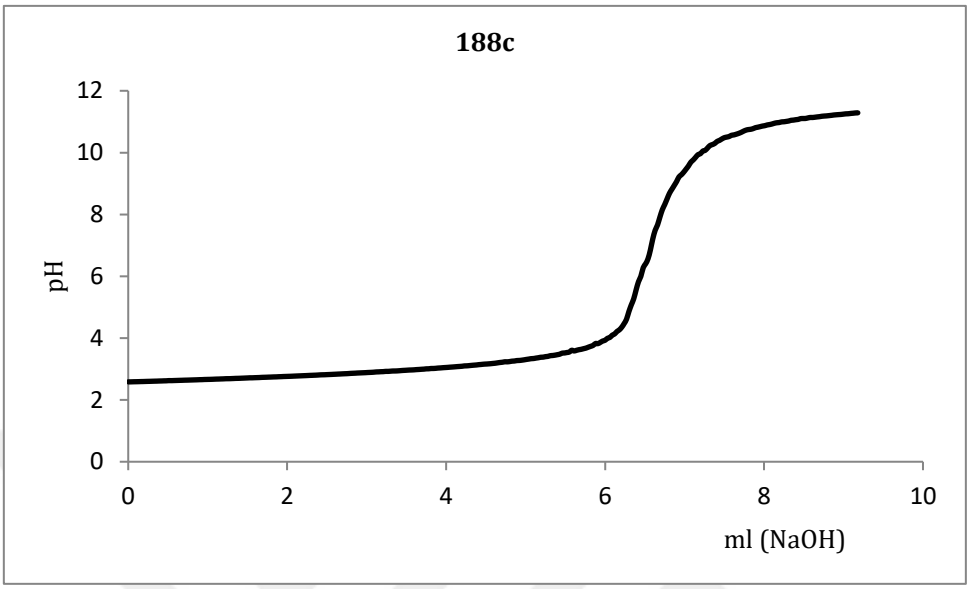


Şekil 4.8. 188a Ligandının mL-pH grafiği (II. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

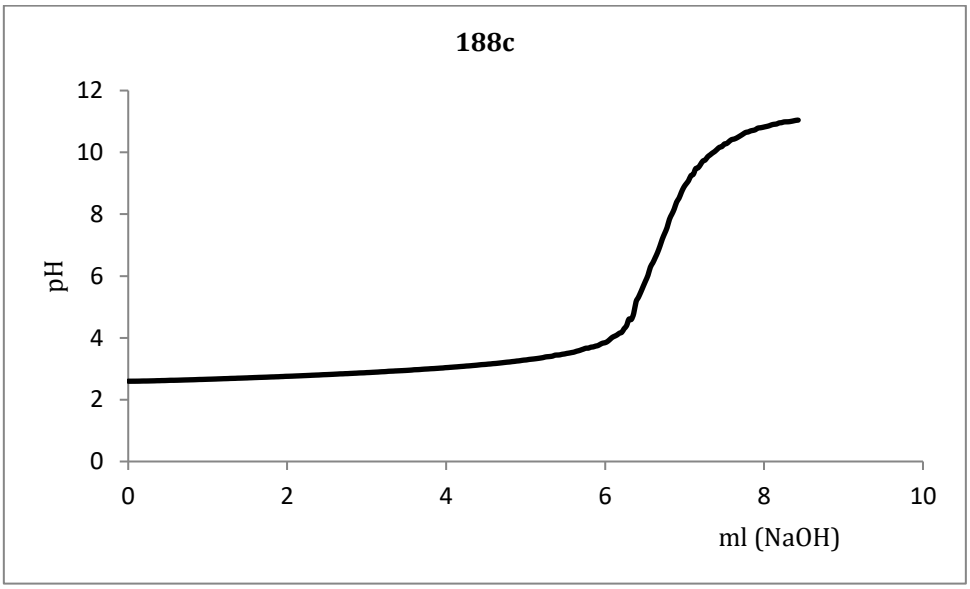


Şekil 4.9. 188a Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi (20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

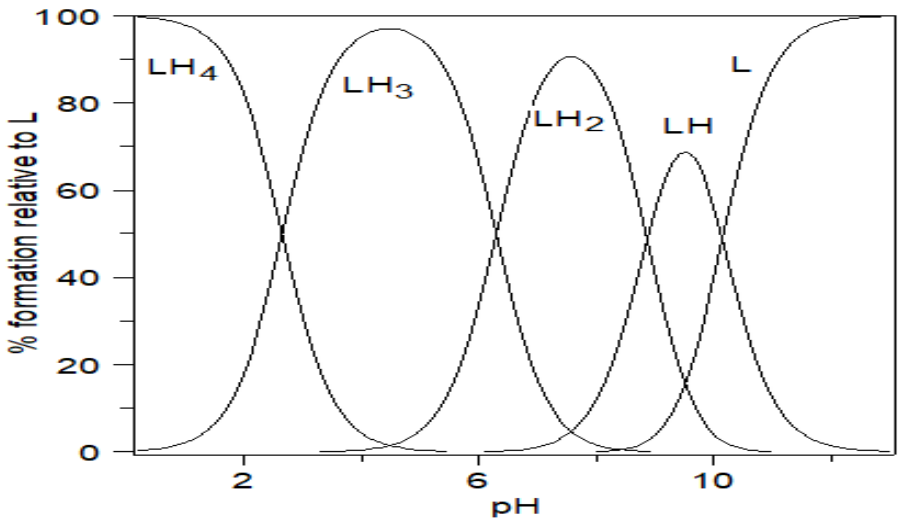
4.8.4. 188c Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği



Şekil 4.10. 188c Ligandına ait mL-pH grafiği (I. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

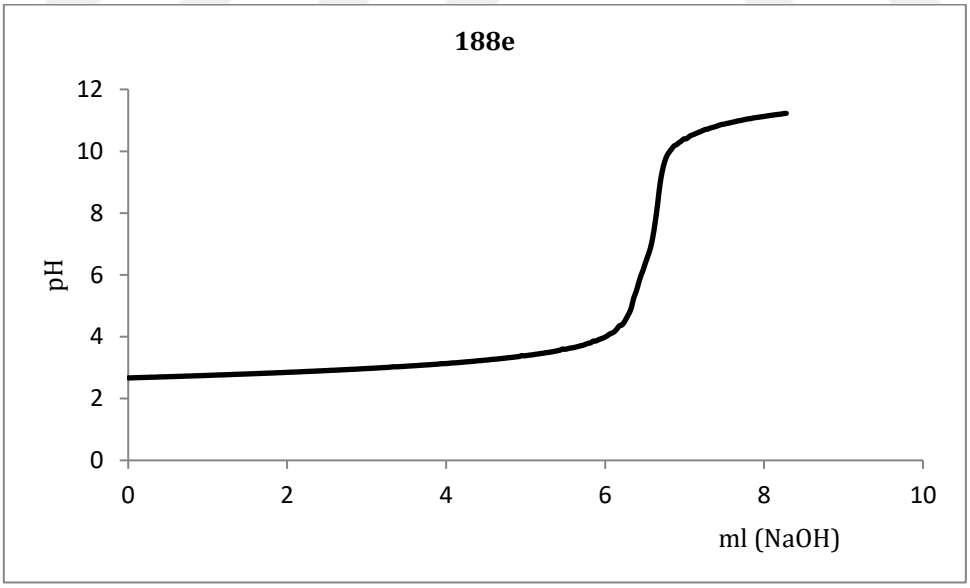


Şekil 4.11. 188c Ligandının mL-pH grafiği (II. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

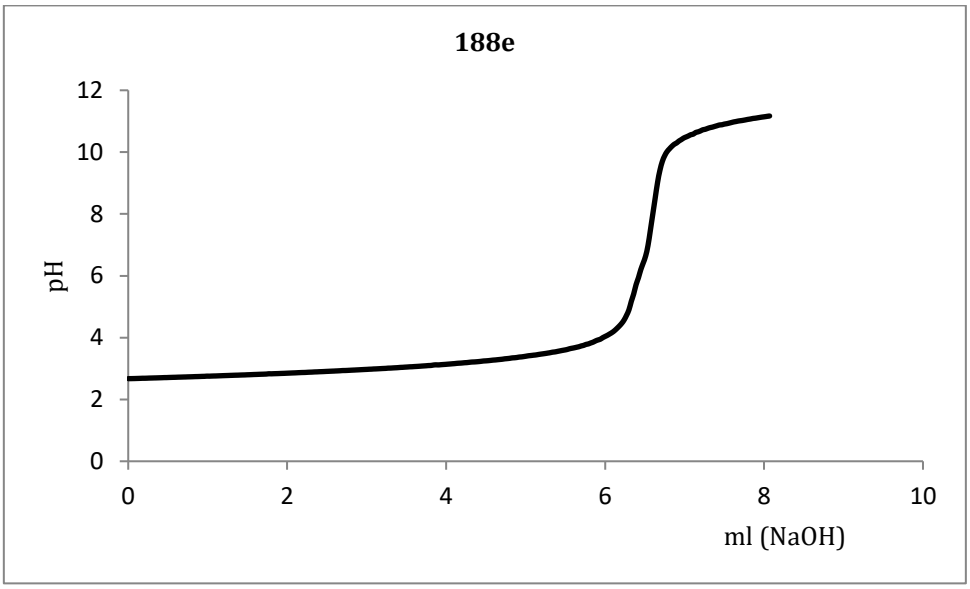


Şekil 4.12. 188c Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi (20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

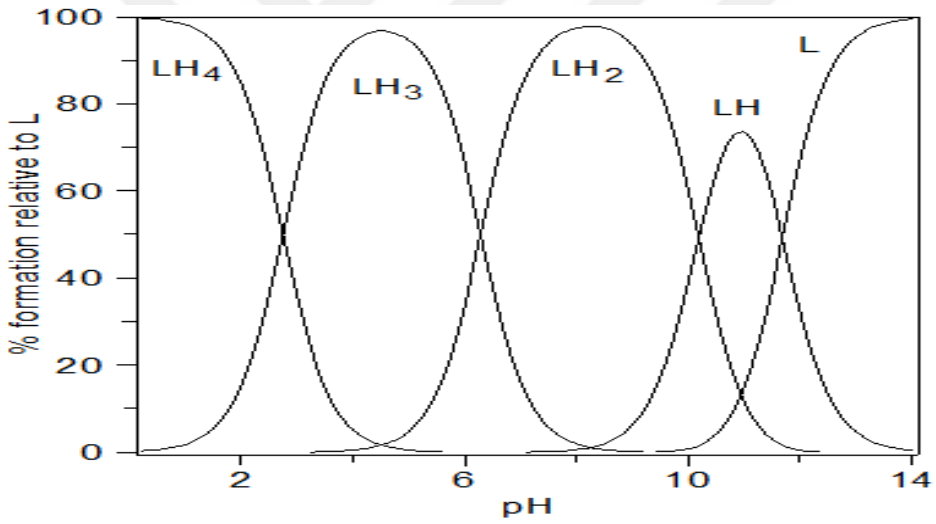
4.8.5. 188e Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği



Şekil 4.13. 188e Ligandının mL-pH grafiği (I. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

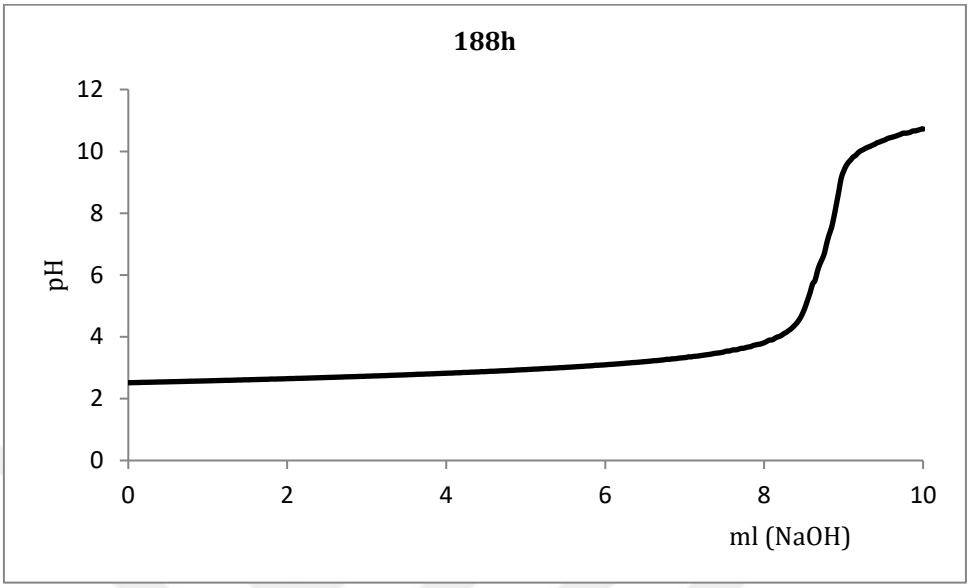


Şekil 4.14. 188e Ligandının mL-pH grafiği (II. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

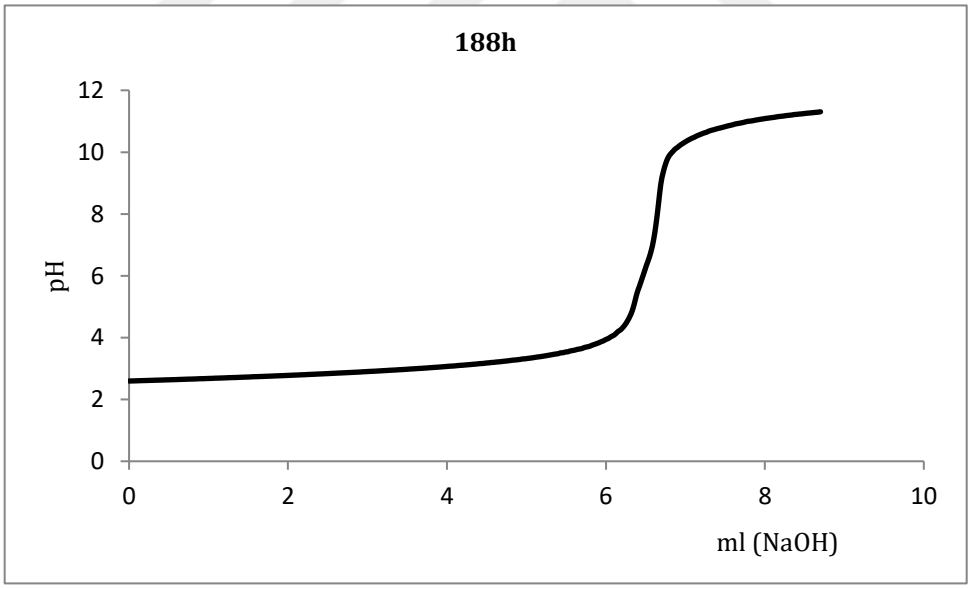


Şekil 4.15. 188e Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi (20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

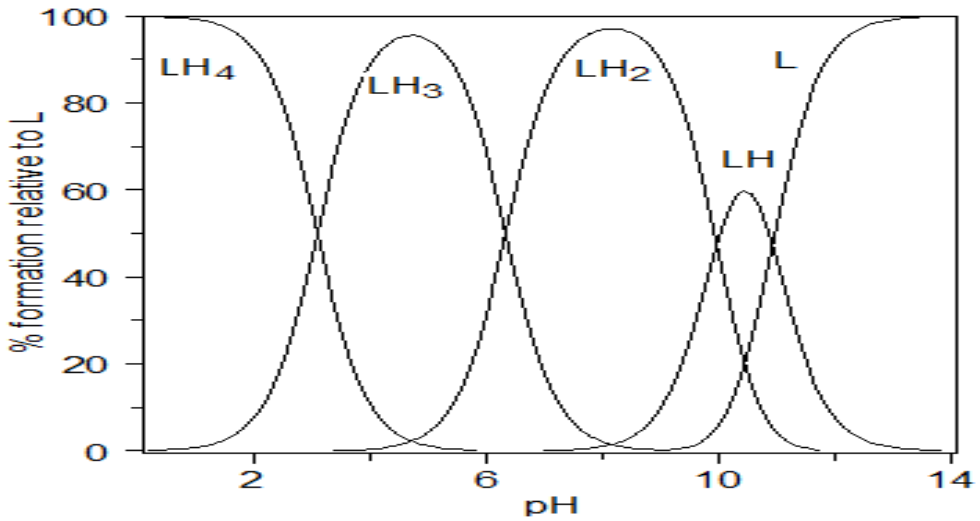
4.8.6. 188h Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği



Şekil 4.16. 188h Ligandına ait mL-pH grafiği (I. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).



Şekil 4.17. 188h Ligandına ait mL-pH grafiği (II. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

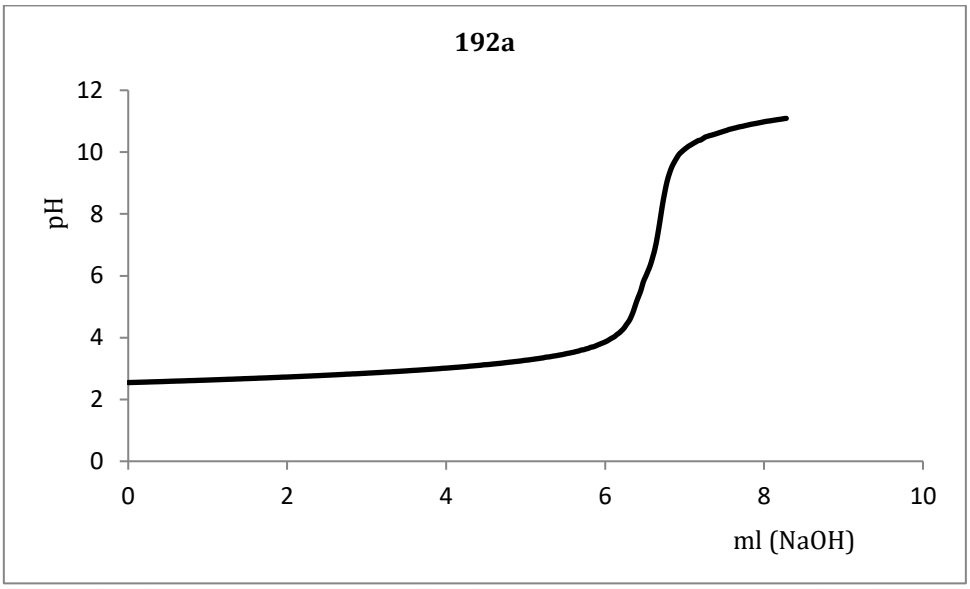


Şekil 4.18. 188h Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi (20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

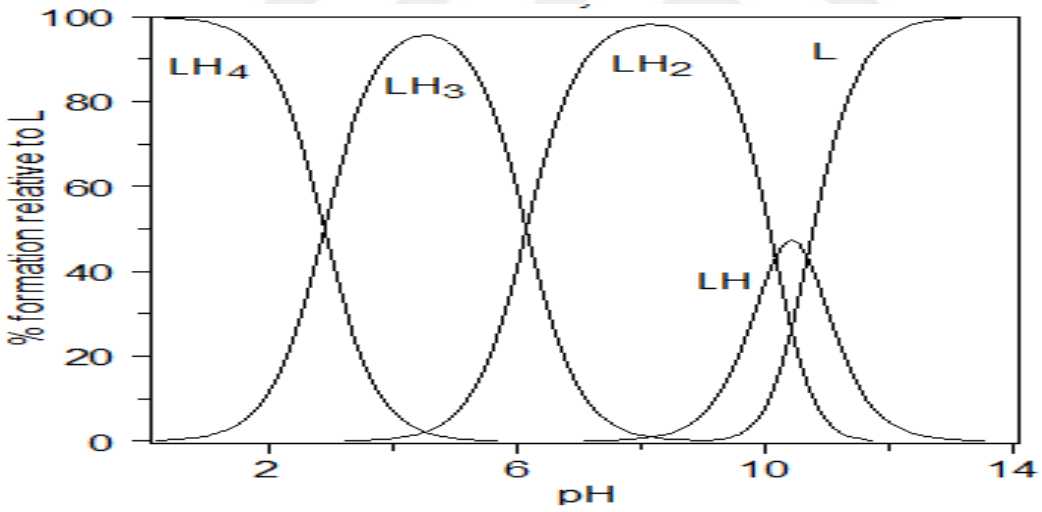
4.8.7. 192a Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği



Şekil 4.19. 192a Ligandının mL-pH grafiği (I. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

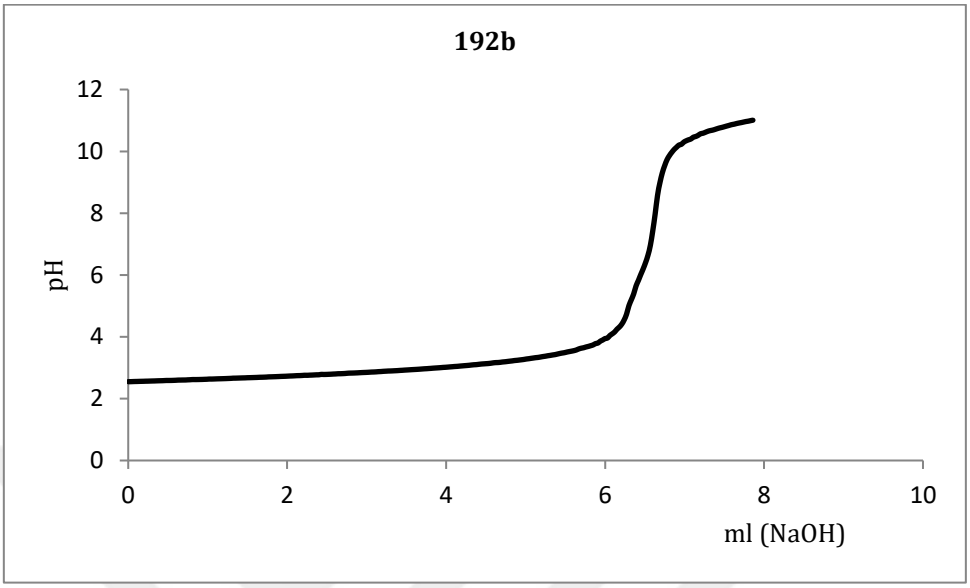


Şekil 4.20. 192a Ligandının mL-pH grafiği (II. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).



Şekil 4.21. 192a Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi (20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

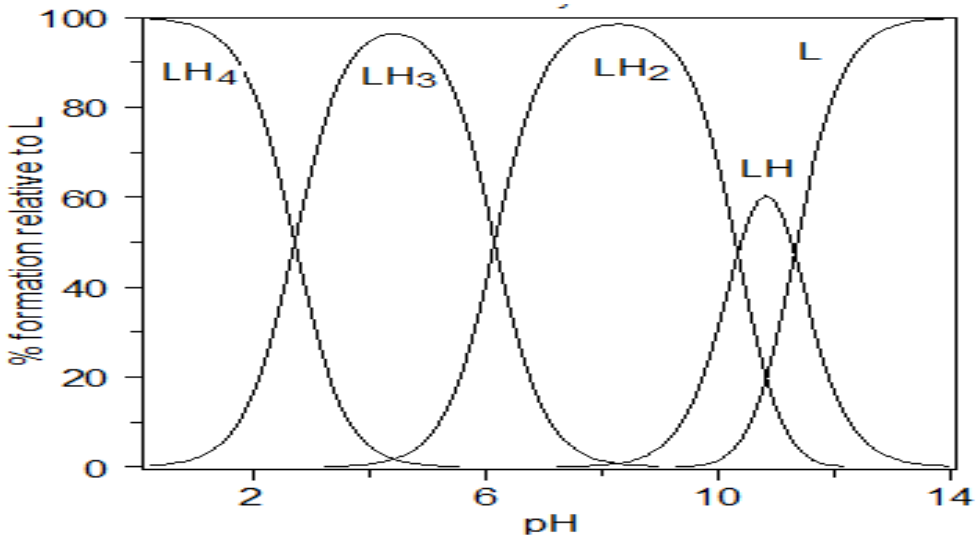
4.8.8. 192b Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği



Şekil 4.22. 192b Ligandının mL-pH grafiği (I. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

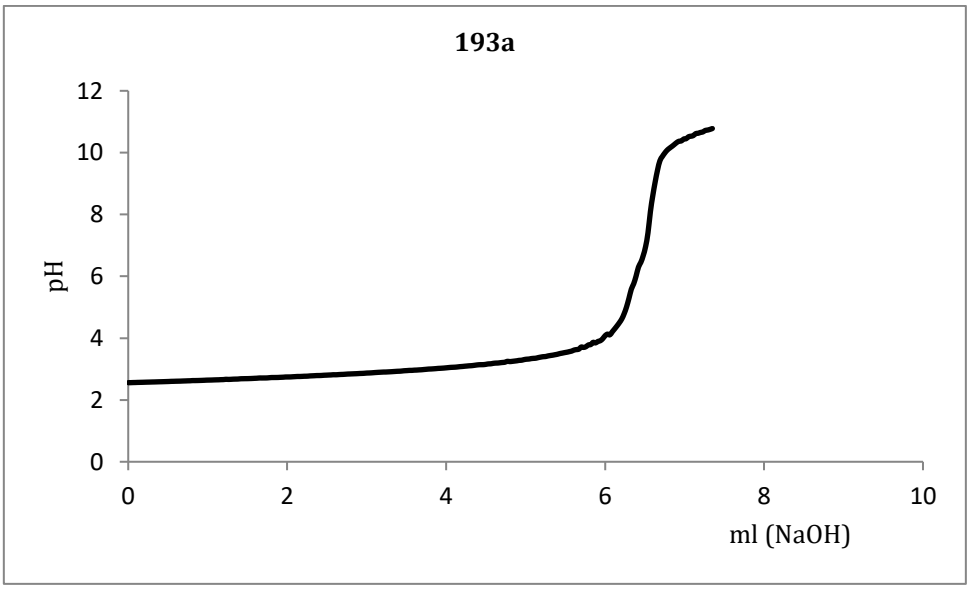


Şekil 4.23. 192b Ligandının mL-pH grafiği (II. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

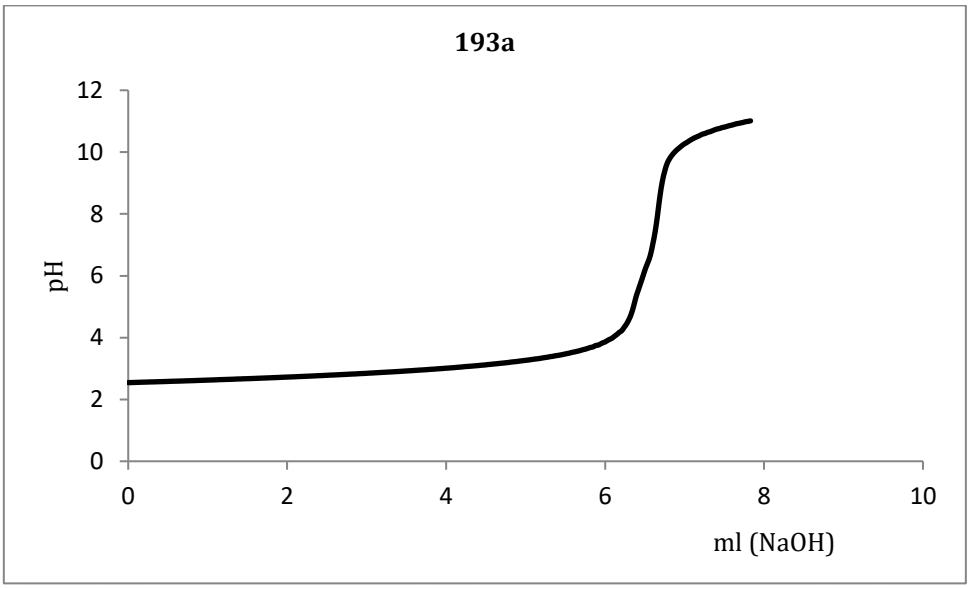


Şekil 4.24. 192b Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi (20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

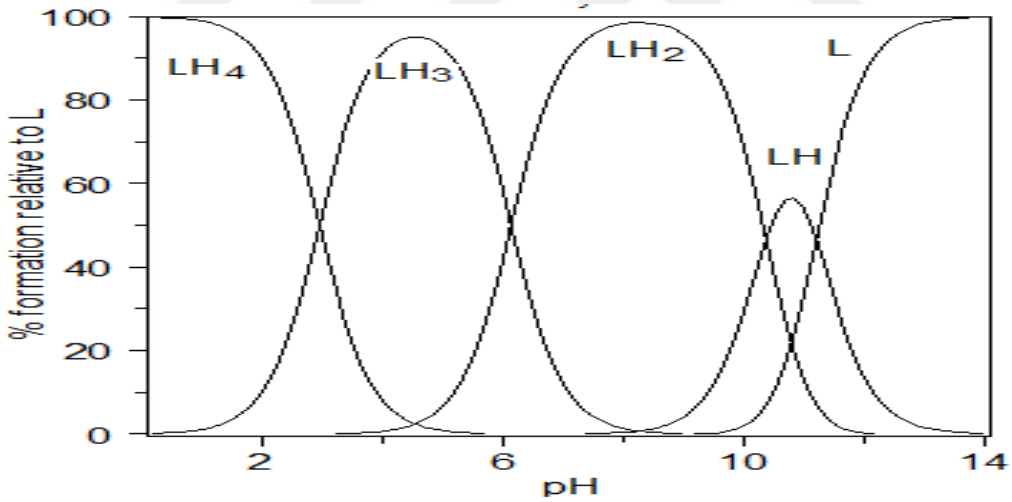
4.8.9. 193a Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği



Şekil 4.25. 193a Ligandının mL-pH grafiği (I. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).



Şekil 4.26. 193a Ligandının mL-pH grafiği (II. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

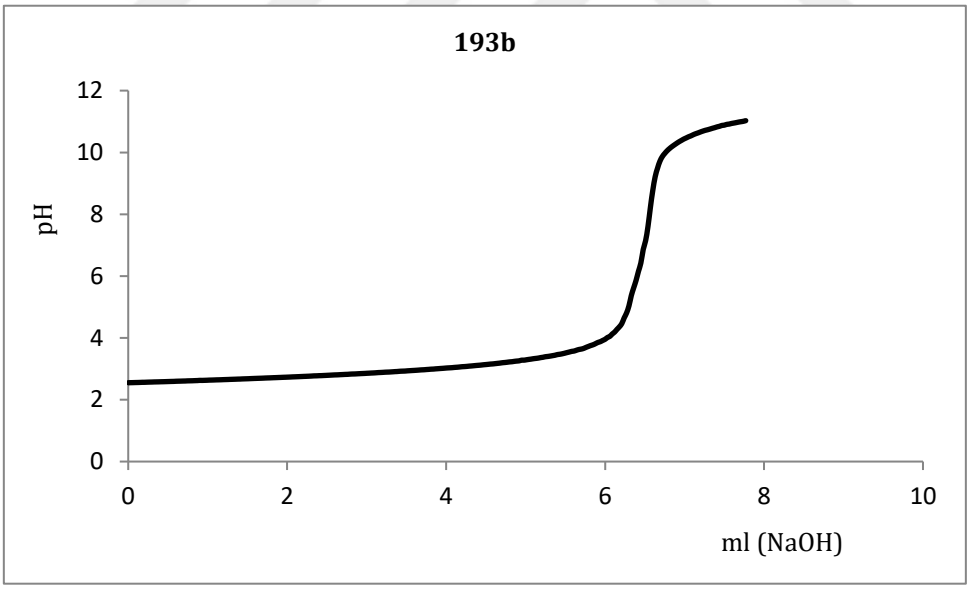


Şekil 4.27. 193a Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi (20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

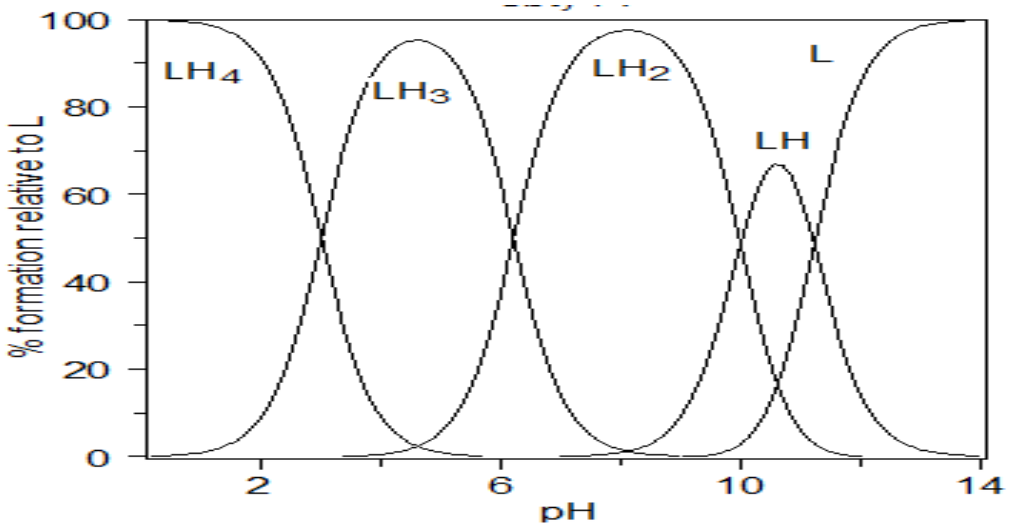
4.8.10. 193b Bileşiği İçin Titrasyon Eğrisi ve Dağılım Grafiği



Şekil 4.28. 193b Ligandının mL-pH grafiği (I. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).



Şekil 4.29. 193b Ligandının mL-pH grafiği (II. Titrasyon, 20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).



Şekil 4.30. 193b Ligandının HYPERQUAD programı ile oluşturulan dağılım eğrisi (20:80 (MeCN-su, v/v), 25.0 °C±0.1 ºC, *I* = 0.1 M NaCl).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bilinen bileşikler literatürde belirtilen yönteme göre sentezlendi ve yapıları, literatürde verilen spektral veriler ile eşleştirilerek ^{1}H NMR, MS veya erime noktası tayini ile doğrulandı. Yeni sentezlenen pirolidin, karbotiyol, metal kompleksleri ve tiyazol bileşiklerinin yapıları IR, NMR, MS, HRMS, elementel analiz ve X-Ray teknikleri ile aydınlatıldı.

2-(pirolidin-1-yl)tiyazollerin sentezi için, farklı sübstitüentlere sahip pirolidin türevi bileşiklerin, *N*-benzoil izotiyosiyanat ile reaksiyonları sonucu benzoilaminokarbo-*N*-tiyoilpirolidinler elde edildi. Benzofenonlar ve elde edilen benzoilaminokarbo-*N*-tiyoilpirolidinler aseton çözücüsünde riflaks ile istenilen heterosiklik tiyazollere dönüştürüldü. Grubumuz tarafından yapılan önceki sonuçlara ve testlere göre, pirolidin türevlerinin 2. Pozisyonunda sübstitüentler bir indol, fenil veya benzil olduğunda ve uygun bir dipolarofil kombinasyonu sağlandığında, elde edilen hem benzoilaminokarbo-*N*-tiyolpirolidinler hemde tiyazoller yüksek kararlılık göstermektedir. Siklik yapıda rasemik pirolidin türevi bileşikler, termal veya metal katalizli 1,3-DC ile sentezi gerçekleştirildi (bkz. Yöntem 3.2.1.) ve benzoilizotiosiyanat ile kondenzsyonu sonucu benzoilaminokarbo-*N*-tiyolpirolidinler sentezlendi. İyi bir verimle (% 80-92) elde edilen bu bileşikler kararlı yapıda ve birkaç örnekte rotamer olarak elde edildi. Elde edilen sonuç bileşikleri kolon kromatografisiyle saflaştırıldı. Benzoilaminokarbo-*N*-tiyolpirolidinler, 2-bromo-4-metoksiasetofenon ile 24-48 saat boyunca aseton içinde riflaks edilerek 2-(pirolidin-1-yl)tiyazoller % 65-83 verimle sentezlendi. Tiyazol sentezi kullanılan çözücünün protik karakterine çok duyarlıydı. Bu nedenle, aseton yerine susuz metanol kullanıldığında 2,3-disübstitüe tiyazoller 191a ve 191b, %72 ve % 83 verimle sentezlendi. 2,3-disübstitüe tiyazoller; başlangıç bileşikleri 185a veya 185d'nin sırasıyla önce bir debenzoilasyonunun ve ardından kükürt atomunun nükleofilik saldırısının ardından siklizasyonun bir sonucu olarak bu sentez gerçekleştirilmiştir.

5.1. Pirolidin Türevi Bileşiklerin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

5.1.1. 185d Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 85 verimle beyaz katı olarak sentezlenen pirolidin türevi 185d bileşiğinin moleküler formülü $C_{23}H_{23}ClN_2O_4$ için hesaplanan molekül kütlesi 426.1346 g/mol, HRMS analizi ile 426.1343 g/mol teyit edilmiştir (Bkz. Bulgular 4.1.1. S:93).

Kütle spektrometresi, m/z = 875'te temel pik olmak üzere 875 – 878 arasında klor izotoplarından kaynaklı molekülün dimer yapısı ile birlikte sodyum tuzunun toplam kütlesini vermiştir. Molekül ağırlığı olan 427 ve molekül kütlesi ile birlikte sodyum tuzunun toplam ağırlığıda 450 ve 451 olarak spektrumda görülmektedir.

Bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimleri 3398 cm^{-1} de şiddetli ve aromatik C-H gerilme titreşimleri 3308 cm^{-1} de gözlenmektedir. 2955 ve 2924 cm^{-1} deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. 1727 ve 1708 cm^{-1} de şiddetli birer bant olarak gözlenen pikler yapıda bulunan iki metoksinin C=O grubuna aittir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, 10.90 ppm de yapıda bulunan indol grubundaki NH protonunu göstermektedir. 7.52 ppm de dublet ve 7.34 – 6.94 ppm aralığında multiplet olarak aromatik protonlar görülmektedir. Yapıda ki 4-klorofenil halkasının bağlı olduğu karbona bağlı proton triplet olarak 4.73 ppm de gözlenmiştir. Metoksi gruplarından biri 3.59 ppm de singlet olarak üç proton, diğer metoksi grubuna ait üç proton ise 3.20 – 3.08 ppm aralığında multiplet olarak pirolidin halkasında yer alan CH_2 ve 4-klorofenil halkasının bağlı olduğu karbona bağlı karbonda yer alan proton ile birlikte gözlenmiştir. 3.43 ppm ve 2.15 ppm de indol ve pirolidin halkası arasındaki bağda yer alan protonlar görülmektedir.

Yapıda yer alan iki adet karbonil grubunun karbonları 175.1 ve 172.1 ppm de görülmektedir. 140.3 – 109.5 ppm aralığında aromatik karbonlar 69.6 -34.4 ppm aralığında da alifatik karbonlar görülmektedir.

5.1.2. 187a Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 80 verimle beyaz katı olarak sentezlenen pirolidin türevi 187a bileşiğinin moleküler formülü $C_{29}H_{24}ClN_3O_4$ için hesaplanan HRMS-ESI sonuçlarında görüldüğü gibi 513.1455 olarak hesaplanan molekül kütlesi 513.1464 bulunarak doğrulanmaktadır (Bkz. Bulgular 4.1.2 S: 93).

Kütle spektrometresi, m/z = 514 ve 515.2 olmak üzere klor izotoplarından kaynaklı molekülün kütlesini vermiştir.

IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimi 3368 cm^{-1} de şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir. 3066 cm^{-1} de aromatik C-H gerilme titreşimleri ve 2947 cm^{-1} de ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait pikler belirlenmiştir. 1770, 1737 ve 1705 cm^{-1} de şiddetli birer bant olarak gözlenen pikler yapıda bulunan C=O gruplarına aittir.

Elde edilen bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, 11.10 ppm de yapıda bulunan indol grubundaki NH protonunu yayvan singlet olarak göstermektedir. 7.56 – 6.96 ppm aralığında multiplet olarak ondört adet aromatik protonlar görülmektedir. Yapıda ki 4-klorofenil halkasının bağlı olduğu karbona bağlı proton dubletin dubleti olarak 5.11 ppm de gözlenmiştir. Metoksi grubu 3.64 ppm de singlet olarak üç proton görülmektedir. Yapıda ki 4-klorofenil halkasının bağlı olduğu karbona bağlı CH protonu triplet olarak 3.88 ppm de ve bu protana komşu CH protonuda 3.79 ppm de dublet olarak gözlenmiştir. 3.48 ve 3.36 ppm lerde indol halkasının bağlı olduğu karbondaki CH_2 protonları yer almaktadır. 2.57 ppm de pirolidin halkasında yer alan ve her zaman NMR spektrumunda görülmeyebilen NH protonu görülmüştür.

Yapıda yer alan üç adet karbonil grubunun karbonları 175.3, 174.1 ve 171.6 ppm de görülmektedir. 138.2 – 107.9 ppm aralığında aromatik karbonlar 70.5 -30.4 ppm aralığında da alifatik karbonlar görülmektedir.

5.1.3. 187b Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 73 verimle beyaz katı olarak sentezlenen pirolidin türevi 187b bileşiğinin moleküler formülü $C_{29}H_{23}Cl_2N_3O_4$ için hesaplanan HRMS sonuçlarında görüldüğü gibi 547.1076 olarak hesaplanan molekül kütlesi 547.1070 bulunarak doğrulanmaktadır (Bkz. Bulgular 4.1.3 S:94). Bileşiğin erime noktası 311-313 ^{0}C de bozunma olarak ölçülmüştür.

Kütle spektrometresi, m/z = 548.1 ve 549 olmak üzere klor izotoplarından kaynaklı molekülün kütlesini vermiştir.

IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimi 3379 cm^{-1} de şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir. Alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait pikler 2952 cm^{-1} de görülmektedir. 1777, 1739 ve 1713 cm^{-1} de şiddetli birer bant olarak gözlenen pikler yapıda bulunan C=O gruplarına aittir.

Son olarak bileşiğin ^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, 10.25 ppm de yapıda bulunan indol grubundaki NH protonunu yayvan singlet olarak göstermektedir. 7.80 – 7.02 ppm aralığında multiplet olarak onüç adet aromatik protonlar görülmektedir. Yapıda ki 4,6-diklorofenil halkasının bağlı olduğu karbona bağlı proton dubletin dubleti olarak 5.42 ppm de gözlenmiştir. Yapıda ki 4,6-klorofenil halkasının bağlı olduğu karbona bağlı CH protonu dubletin dubleti olarak 4.19 ppm de ve bu protana komşu CH protonuda 3.93 ppm de dubletin dubleti olarak gözlenmiştir. Metoksi grubu 3.78 ppm de singlet olarak üç proton görülmektedir. 3.73 ve 3.60 ppm lerde indol halkasının bağlı olduğu karbondaki CH_2 protonları yer almaktadır.

Yapıda yer alan üç adet karbonil grubunun karbonları 174.9, 173.5 ve 171.6 ppm de görülmektedir. Aromatik karbonlar incelendiğinde 136.3 – 107.6 ppm aralığında, 70.3 -30.6 ppm aralığında ise alifatik karbonlar görülmektedir.

5.2. Fonksiyonelleştirilmiş *N'*-açiltiyoüre prolinat Türevi Bileşiklerin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

5.2.1. 186a Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 75 verimle açık sarı rekli prizmalar olarak sentezlenen *N'*-açiltiyoüre prolinat türevi 186a bileşiğinin moleküler formülü $C_{28}H_{25}ClN_2O_5S$ için elementel analiz verileri değerlendirildiğinde; hesaplanan % değerler karbon için (% C) 62.62, hidrojen için (%H) 4.69, azot için (%N) 5.22 ve kükürt için (%S) 5.97 olarak hesaplanmış ve elementel analiz sonuçları; karbon için (% C) 62.89, hidrojen için (%H) 5.02, azot için (%N) 5.00 ve kükürt için (%S) 5.7 olarak elde edilmiş olup sonuçlar ±0.20 - ±0.35 ile kabul edilebilir düzeydedir.

Bileşiğin erime noktası 162 - 165 ^{0}C de bozunma olarak ölçülmüştür. Kütle spektrumu değerlendirildiğinde moleküler iyon pikinin m/z = 535.1 (M, 100) olduğu ve bununla birlikte 537.1 (46) olmak üzere farklı klor izotoplarından kaynaklı iyon pikleri görülmektedir.

IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimi 3278 cm^{-1} de şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir. 186a' nın aromatik C-H gerilme titreşimleri 3072 cm^{-1} de görülmüştür. 2981ve 1953 cm^{-1} de alifatik C-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanan pikler görülmektedir. IR spektrumunda 1743, 1675 ve 1596 cm^{-1} de görülen C=O gruplarına ait pikler şiddetli birer bant olarak gözlenmiştir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, 186a bileşiği 2:1 rotomer karışımı olarak görülmektedir. 7.91 – 7.23 ppm aralığında NH ve aromatik protonlar, otuz adet majör ve minör rotamer olarak görülmüştür. Yapıda ki 4-klorofenil halkasının bağlı olduğu karbona bağlı proton dublet olarak 5.92 ppm de (J = 8.4 Hz) majör rotamer olarak, dublet 5.89 ppm de (J = 8.4 Hz) minör rotamer olarak gözlenmiştir. Yapıda bulunan metoksi grupları 3.92 ve 3.71 ppm' lerde sırasıyla singlet majör ve singlet, minör üçer proton olarak görülmektedir. Benzer olarak yapıda 3.46 – 3.14 ppm aralığında multiplet majör ve minör rotamer olarak görülen dört proton ve 2.72-2.54 ppm aralığında multiplet majör ve minör rotamer iki proton olarak görülen toplamda altı protonun yapıda yer alan CH_2 ve CH protonları olduğu bilinmektedir. 3.39 ve 3.29 ppm' lerde singlet olarak görünen üçer protonun sırasıyla minör ve majör rotamer metoksi grupları olduğu belirlenmiştir.

186a bileşiğinde benzoilizotiyosiyanatın katılmasıyla yapıda yer alan C=S karbonu 187.5 (minör rotamer) ve 180.2 (majör rotamer) ppm de gözlenmiştir. 186a bileşiği spektrumunda 172.2 ppm' de minör, 171.4 ppm' de minör, 170.2 ppm' de majör, 169.0 ppm' de minör, 168.7 ppm' de majör ve 164.7 ppm' de majör rotamerler olarak karbonil grubunun karbonları görülmektedir. Aromatik karbonlar incelendiğinde 138.0 – 125.4 ppm aralığında majör ve minör, alifatik karbonlar ise 78.6 – 41.0 ppm aralığında majör ve minör olarak görülmektedir.

5.2.2. 186d Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 80 verimle beyaz katı olarak sentezlenen *N'*-açiltiyoüre prolinat türevi 186d bileşiğinin moleküler formülü $C_{31}H_{28}ClN_3O_5S$ için HRMS-ESI sonuçlarında görüldüğü gibi 589.1438 olarak hesaplanan molekül kütlesi 589.1437 bulunarak doğrulanmaktadır (Bkz. Bulgular 4.2.2 S: 95).

Bileşiğin erime noktası 129 - 131 ^{0}C de bozunma olarak ölçülmüştür. Kütle spektrometresi, m/z = 590 (M, 100) ve 591 (39) olmak üzere klor izotoplarından kaynaklı molekülün kütlesini vermiştir.

IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimi 3357 cm^{-1} de başlangıç maddesi 185d' ye göre daha düşük şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir. 185d' de 3304 cm^{-1} de gözlemlenen aromatik C-H gerilme titreşimleri 186d bileşiğinde 2948 cm^{-1} de görülmüştür. 2922 ve 2850 cm^{-1} de alifatik C-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanan pikler giriş maddesi 185d' de 2955 ve 2924 cm^{-1} de verilmiştir. 186d bileşiğinin sentezinde kullanılan 185d bileşiğinin IR spektrumunda 1727 ve 1708 cm^{-1} de görülen C=O gruplarına ait pikler 186d bileşiğinde 1731 ve 1559 cm^{-1} de şiddetli birer bant olarak gözlenmiştir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, 186d bileşiği rotomerleri olarak görülmektedir. 185d bileşiğinde 10.90 ppm de indol grubundaki NH protonu yayvan singlet olarak görülmekte iken 186d bileşiğinde 8.38 ppm de majör rotamere ait singlet ve 8.28 ppm de singlet minör rotamer olarak görülmüştür. 8.17-7.01 ppm aralığında multiplet olarak majör ve minör rotamerler bir arada yirmisekiz aromatik piki vermiştir. Yapıda ki 4-klorofenil halkasının bağlı olduğu karbona bağlı proton dublet olarak 5.39 ppm de (J = 10.2 Hz) majör rotamer olarak, dublet 5.30 ppm de (J = 9.7 Hz) minör rotamer olarak gözlenmiştir. Benzer olarak yapıda 4.55 ppm' de (J = 15.4 Hz) dublet majör rotamer ve 4.22 ppm' de (J = 15.8 Hz) dublet minör rotemer olarak birer proton belirlenmiştir. Yapıda bulunan metoksi grupları 3.94 ve 3.00 ppm' lerde singlet, majör üçer proton ve 3.81 ve 3.08 ppm' lerde singlet, minör üçer proton olarak görülmektedir. CH_2 protonları, majör ve minör rotamer olmak üzere 8 proton olarak multiplet durumda, 3.77-3.68 ppm, 2.98-2.93 ppm, 2.64-2.47 ppm ve 2.45-2.40 ppm' lerde belirlenmiştir.

185d bileşiğine benzoilizotiyosiyanatın katılmasıyla yapıda yer alan C=S karbonu 185.5 (minör rotamer) ve 178.4 (majör rotamer) ppm de gözlenmiştir. 185d bileşiğinde 175.1 ve 172.1 ppm lerde gözlenen karbonil grubunun karbonları ve benzoilizotiyosiyanatın katılmasıyla aynı şekilde yapıda yer alan üçüncü C=O karbonları 173.5 (minör rotamer), 172.0 (majör rotamer), 169.6 (minör rotamer), 169.3 (majör rotamer), 164.1 (minör rotamer) ve 164.1 (majör rotamer) ppm'lerde görülmektedir. Aromatik karbonlar incelendiğinde 136.0 – 109.5 ppm aralığında majör ve minör, alifatik karbonlar ise 73.7 - 22.6 ppm aralığında majör ve minör olarak görülmektedir.

5.2.3. 188a Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 75 verimle açık sarı rekli katı olarak sentezlenen *N'*-açiltiyoüre prolinat türevi 188a bileşiğinin moleküler formülü $C_{37}H_{29}ClN_4O_5S$ için HRMS-ESI sonuçları değerlendirildiğinde; bileşiğin fragmenti olan $C_{20}H_{17}ClN_2O_4$ için ([M + H] - [$C_{17}H_{12}N_2OS$]) hesaplanan kütle 384.0877 olarak belirlenirken, molekül kütlesi 384.0875 bulunarak doğrulanmaktadır (Bkz. Bulgular 4.2.3. S: 96).

Bunun yanında bileşiğin elementel analiz verileri değerlendirildiğinde; hesaplanan % değerler karbon için (% C) 65.6, hidrojen için (%H) 4.3 ve azot için (%N) 8.3 olarak hesaplanmış ve elementel analiz sonuçları; karbon için (% C) 65.8, hidrojen için (%H) 4.5, ve azot için (%N) 8.3 olarak elde edilmiş olup sonuçlar ±0.2 - ±0.3 ile kabul edilebilir düzeydedir.

Bileşiğin erime noktası 175 - 177 ^{0}C de bozunma olarak ölçülmüştür. Kütle spektrumu değerlendirildiğinde moleküler iyon pikinin m/z = 677 (M, 100) olduğu ve bununla birlikte 678 (42) ve 679 (46) olmak üzere farklı klor izotoplarından kaynaklı iyon pikleri görülmektedir.

IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimi 3370 cm^{-1} de başlangıç maddesi 187a' ya göre yaklaşık aynı şiddette bir bant olarak gözlenmektedir. 3066 cm^{-1} de gözlemlenen aromatik C-H gerilme titreşimleri 188a bileşiği için başlangıç maddesi olarak kullanılan 187a bileşiği ile aynı noktada gözlemlenmiştir. 2951 cm^{-1} deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait pikler olup 187a bileşiği ile çok düşük bie kayma gerçekleştirmiştir. 188a bileşiğinin sentezinde kullanılan 187a bileşiğinin IR spektrumunda 1770, 1737 ve 1705 cm^{-1} de görülen C=O gruplarına ait pikler 188a bileşiğinde 1771, 1747, 1710 ve 1676 (şiddetli) cm^{-1} de birer bant olarak gözlenmiştir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde 187a bileşiğinde 11.00 ppm de yayvan singlet olarak gözlemlenen N-H protonu 188a bileşiğinde kayma göstererek 8.57 ppm de yayvan singlet olarak

N-H minör rotamer protonu ve 8.48 ppm de yayvan singlet olarak N-H majör rotamer proton pikleri görülmektedir. Majör ve minör rotamer olmak üzere iki adet aromatik proton 8.19 ppm de dublet olarak pik vermiştir. 7.95-7.10 ppm aralığında 33 adet aromatik proton multiplet, majör ve minör rotamer olarak görülmüştür. 6.73 ve 6.47 ppm lerde, dublet olarak kalan iki adet aromatik, minör ve majör rotamer görülmektedir. 5-*H* protonu 187a bileşiğine göre dikkate değer bir kayma ile 5.11 ppm den 5.74 ppm e, dublet, 1H, 5-*H* minör rotamer ve 5.56 ppm de dublet 1H, 5-*H* majör rotamerleri olarak görülmektedir. Sırasıyla 4.89 ve 4.49 ppm lerde minör ve majör olarak görülen pikler 6-H protonlarıdır. Multiplet, 10 adet proton olarak görülen 4.02-3.81 ppm aralığında yer alan pik yapıdaki O*CH*$_3$ ve 3-*H* protonlarının majör ve minör rotamerleridir. 2.92 ppm de triplet, integrali 1 proton olan pik ise 4-*H* minör rotameridir. 4-*H* majör rotomeri ise 2.57 ppm de dubletin dubleti olarak görülmüştür.

Benzoilizotiyosiyanatın 187a bileşiğine katılmasıyla yapıda yer alan C=S karbonu 185.5 ppm de gözlenmiştir. Karbonil grubunun karbonları 170.8, 170.4, 168.2 ve 161.9 ppm' lerde görülmektedir. Aromatik karbonlar incelendiğinde 134.1 – 106.9 ppm, alifatik karbonlar ise 74.4 – 31.2 ppm aralığında görülmektedir.

5.2.4. 188b Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 85 verimle açık sarı renkli prizmalar şeklinde sentezlenen aminokarbotiyol-pirolidin türevi 188b bileşiğinin moleküler formülü $C_{37}H_{28}Cl_2N_4O_5S$ için HRMS-ESI sonuçlarında görüldüğü gibi 711.1157 olarak hesaplanan molekül kütlesi 711.1167 bulunarak doğrulanmaktadır (Bkz. Bulgular 4.2.4. S: 96).

Bileşiğin erime noktası 154 - 156 ^{0}C de bozunma olarak ölçülmüştür. Kütle spektrometresi, m/z = 710.8 (M, 100) ve 711.8 (40) olmak üzere klor izotoplarından kaynaklı molekülün kütlesini vermiştir.

IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimi 3387 cm^{-1} de başlangıç maddesi 187b' ye göre daha düşük şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir. 2951 cm^{-1} deki pikler aromatik, 2920 ve 2851 cm^{-1} deki pikler alifatik C-H gerilme titreşimlerinden kaynaklanmaktadır. Bileşiğin IR spektrumunda 1783, 1716 ve 1593 cm^{-1} de görülen C=O gruplarına ait piklerdir. 188b bileşiğinin sentezinde kullanılan 187b bileşiğinde bu pikler 1777, 1739 ve 1586 cm^{-1} de görülmüştür.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, 8.48 ppm de indol grubundaki NH protonu yayvan singlet olarak görülmekte iken, yapıda bulunan aromatik protonlar; 8.18 ppm de dublet olarak iki proton, 7.92 ppm de dublet bir proton, 7.72 ppm de dublet bir proton, 7.62 - 7.06 ppm

aralıklarında multiplet oniki proton ve 6.57 ppm de dublet bir proton olarak belirlenmiştir. Yapıda ki 2,4-diklorofenil halkasının bağlı olduğu karbona bağlı proton dublet olarak 5.94 ppm de (*J* = 15.2 Hz) gözlenmiştir. Benzer olarak yapıda 4.45 ppm' de (*J* = 15.0 Hz) dublet, 4.01 ppm' de (*J* = 15.2 Hz) dublet birer proton belirlenmiştir. Yapıda bulunan metoksi grubu 3.87 ppm' de singlet, üç proton olarak görülmektedir. Yapıda kalan diğer protonlar 3.94 - 3.89 ppm de multiplet üç proton ve 2.63 ppm' de dubletin dubleti bir proton olarak belirlenmiştir.

Yapıda yer alan C=S karbonu 181.4, karbonil grubunun karbonları 173.5, 171.8, 168.1 ve 164.1 ppm' lerde görülmektedir. Aromatik karbonlar incelendiğinde 138.8 – 106.7 ppm aralığında, alifatik karbonlar ise 78.9 – 15.1 ppm aralığında görülmektedir.

5.2.5. 188c Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 86 verimle açık sarı rekli katı olarak sentezlenen aminokarbotiyol-pirolidin türevi 188c bileşiğinin moleküler formülü $C_{37}H_{30}N_4O_5S$ için HRMS-ESI (ESITOF-MS) sonuçları değerlendirildiğinde; bileşiğin kütlesi 642.1937 olarak belirlenirken, molekül kütlesi 642.1930 bulunarak doğrulanmaktadır (Bkz. Bulgular 4.2.5. S:97).

Bileşiğin erime noktası 164 - 166 ^{0}C de bozunma olarak ölçülmüştür. Kütle spektrumu değerlendirildiğinde moleküler iyon pikinin m/z = 641.2 (M, 100) olduğu görülmektedir.

IR spektrumu incelendiğinde, N-H gerilme titreşimi 3344 cm^{-1} şiddetli bir bant olarak gözlenmektedir. 3251 cm^{-1} de aromatik C-H gerilme titreşimleri, 3063 ve 2952 cm^{-1} deki pikler ise alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerdir. IR spektrumunda 1787, 1720 (şiddetli) ve 1596 cm^{-1} de görülen pikler C=O gruplarına aittir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde**,** N-H protonları 11.32 ppm de singlet ve 10.54 ppm de singlet olarak görülmektedir. Bir adet aromatik proton 8.02 ppm de singlet, bir adet aromatik proton 7.70 ppm de dublet, 7.50-7.05 ppm aralığında onaltı adet aromatik proton multiplet ve 6.67-6.65 ppm multiplet olarak kalan iki adet aromatic proton görülmektedir. 5-*H* protonu 5.72 ppm de dublet olarak görülmektedir. Sırasıyla 4.69 ppm' de 6-H protonu görülmektedir. 3.91 ppm' de yer alan pik yapıdaki 6'-H protonudur. 3.81-3.75 ppm aralığında yer alan dört adet proton, OC*H*$_3$ ve 3-*H* protonlarıdır. 2.91 ppm de dubletin dubleti olarak görünen bir adet proton ise 4-*H* protonudur.

Bileşiğin yapıda yer alan C=S karbonu 180.6 ppm de gözlenmiştir. Karbonil grubunun karbonları 173.4, 172.0, 168.0 ve 164.8 ppm' lerde görülmektedir. Aromatik karbonlar

incelendiğinde 137.0 – 106.8 ppm, alifatik karbonlar ise 78.3 – 27.1 ppm aralığında görülmektedir.

5.2.6. 188h Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 78 verimle beyaz rekli katı olarak sentezlenen *N'*-açiltiyoüre prolinat türevi 188h bileşiğinin moleküler formülü $C_{35}H_{27}N_5O_5S$ için HRMS-ESI sonuçları değerlendirildiğinde; bileşiğin fragmenti olan $C_{17}H_{14}N_2O_2$ için ([M + H - [$C_{18}H_{13}N_3O_3S$]) hesaplanan kütle 278.1055 olarak belirlenirken, molekül kütlesi 278.1057 bulunarak doğrulanmaktadır (Bkz. Bulgular 4.2.6 S:97). Kütle spektrumu değerlendirildiğinde moleküler iyon pikinin m/z = 627.2 (M, 100) olduğu görülmektedir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, N-H protonu 11.28 ppm de singlet olarak görülmektedir. Bir adet aromatik proton 8.41 ppm de dublet, onsekiz adet aromatik proton 7.77 – 6.88 ppm de multiplet olarak görülmektedir. 5-H protonu 5.97 ppm de dublet olarak görülmektedir. Sırasıyla 4.63 ppm' de 4-H protonu multiplet olarak görülmektedir. 4.37 ppm' de yer alan dublet pik yapıdaki 3-H protonudur. 3.73 ppm ve 3.66 ppm de yer alan birer adet proton, 6-H ve 6'-H aittir.

Bileşiğin yapıda yer alan C=S karbonu 176.4 ppm de gözlenmiştir. Karbonil grubunun karbonları 173.4, 173.0, 169.5 ve 167.3 ppm' lerde görülmektedir. Aromatik karbonlar incelendiğinde 152.8 – 105.9 ppm, alifatik karbonlar ise 77.5 – 34.4 ppm aralığında görülmektedir.

5.3. Değişken Sübstitüentli Pirolidin-Tiyazol Heterosiklik Bileşiklerin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

5.3.1. 191a Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 72 verimle beyaz katı formda elde edilen değişken sübstitüentli pirolidin-tiyazol bileşiği 191a için yapılan HRMS analiz sonucunda $C_{30}H_{28}ClN_2O_5S$ molekül formülüne göre hesaplanan 563.1407 molekül ağırlığı, 536.1422 bulunarak doğrulanmıştır. Molekül kütleside m/z = 563 (100) ve 564 (33) bulunmuş olup 191a' yı doğrulamaktadır (Bkz. Bulgular 4.3.1. S: 98). Bileşiğin erime noktası 197 - 199 ^{0}C olarak ölçülmüştür.

IR spektrumu incelendiğinde, NH gerilme titreşimleri, –NHCO grubundan kaynaklı NH pikinin kaybolduğu görülmektedir. Spektrumda, aromatik C-H gerilme titreşimleri 2952 cm^{-1} de, alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait pikler ise 2920 cm^{-1} ve 2855 cm^{-1} de gözlenmiştir. Yapıdaki karbonil gruplarına ait pikler değerlendirildiğinde C=O pikleri 1737 ve 1591 cm^{-1}' de görülen piklerdir. 1570 ve 1507 cm^{-1}' de görülen pikler yapıdaki CN ve C – S gruplarına ait piklerdir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, -CONH'ın NH grubu nedeniyle var olan rezonanslar 191a' da azotun tiyazol halkasında yer alması ile kaybolmuştur. 191a' nın spektrumunda 7.65 – 6.76 ppm aralığında aromatik pikler görülmektedir. 191a'nın yapısında bulunan alifatik protonlarda genelde yukarı alana doğru (5.18 – 2.47 ppm) düşük değerlerde sapmalarla gözlenmiştir. 6.52 ppm de tiyazol halkasının sahip olduğu tek proton singlet olarak yer almaktadır.

191a' nın spektrumunda, 7.65 ppm' de dublet (J = 8.0 Hz) iki proton, 7.53 ppm' de dublet(J = 4.0 Hz) iki proton, 7.50-6.76 ppm aralıklarında multiplet yedi proton ve 6.76 ppm' de dublet (J = 4.0 Hz) iki proton olacak şekilde aromatik protonlar belirlenmiştir. Yapıda ki tiyazol halkasındaki tek proton 6.52 ppm' de singlet ve 4-klorofenil halkasının bağlı olduğu karbona bağlı proton da dublet olarak 5.18 ppm de (J = 8.0 Hz) gözlenmiştir. Benzer olarak yapıda 3.86 ve 3.76 ppm' lerde birer singlet üçer proton $–OCH_3$, 3.36 ppm' de dublet (J = 4.0 Hz) iki proton 3 – H ve 3' – H protonları, 3.32 ppm üç proton singlet $-OCH_3$ protonları ve 2.55 – 2.47 ppm aralığında multiplet bir proton 4 - H görülmektedir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde, NC⋯S pikinin tiyazol halkası oluşumu ile kaybolduğu görülmektedir. 191a' nın C⋯O guruplarına ait karbonların kimyasal kaymaları sırasıyla 172.2 ve 169.5 ppm de pik verirken, 163.3 – 100.4 ppm aralığında aromatik karbonları ve alifatik karbonlar ise 74.6 – 41.4 ppm aralığında görülmüştür.

5.3.2. 191b Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 82 verimle beyaz katı formda elde edilen değişken sübstitüentli pirolidin-tiyazol bileşiği 191b için yapılan HRMS analiz sonucunda $C_{33}H_{30}ClN_3O_5S$ molekül formülüne göre hesaplanan 616.1290 molekül ağırlığı, 616.1280 bulunarak doğrulanmıştır. Molekül kütleside m/z = 616 (100) ve 617 (37) bulunmuş olup 191b' nin molekül ağırlığını doğrulamaktadır (Bkz. Bulgular 4.3.2. S:98). Bileşiğin erime noktası 247 - 249 ^{0}C olarak ölçülmüştür.

IR spektrumu incelendiğinde, giriş maddesi 186d' nin 3357 ve 2948 cm^{-1} de yer alan NH gerilme titreşimleri, 191b bileşiği spektrumunda indol NH' ın 3371 cm^{-1} kaydığı ve –NHCO

grubundan kaynaklı NH pikinin ise kaybolduğu görülmektedir. Benzer şekilde 186d' de 2948 cm-1 de gözlemlenen aromatik C-H gerilme titreşimlerinin 2950 cm^{-1} de ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait piklerin ise 2922 cm^{-1} ve 2850 cm^{-1} yerine 2924 ve 2841 cm^{-1}' e kaydığı gözlenmiştir. Yapıdaki karbonil gruplarına ait pikler değerlendirildiğinde 186d' nin 1731 cm-1 de görülen C=O pikleri de 1735 cm^{-1} e kaymıştır. 1521, 1489 ve 1248 cm^{-1} de görülen pikler yapıdaki CN ve C – S gruplarına ait piklerdir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, 191b' nin sentezinde kullanılan 186d' nin rotomer olarak gözlenen piklerinin kaybolduğu görülmektedir. -CONH'ın NH grubu nedeniyle 186d' de 8.38 ve 8.28 ppm de var olan rezonanslar, 191b de kaybolmuş ve indol NH ı yukarı alanda 8.10 ppm e kaymıştır. 8.17 – 7.01 ppm aralığında var olan 186d' nin aromatik proton pikleri 191b spektrumunda 7.76 ppm' de iki, 7.48 - 6.89 ppm aralığında on ve 6.77 ppm' de bir proton multiplet olacak şekilde kaymış görülmektedir. 191b' nin yapısında bulunan alifatik protonlarda genelde yukarı alana doğru (4.46 – 2.42 ppm) düşük değerlerde sapmalarla gözlenmiştir. Rotomer olarak gözlenen 186d' nin piklerinin 191b bileşiği spektrumunda kaybolması ve 6.58 ppm de tiyazol halkasının sahip olduğu tek protonun singlet olarak yer alması iki spektrum arasındaki en belirgin farklardır.

191b bileşiği spektrumunda, 8.10 ppm' de singlet N-H protunu, 7.76 ppm' de iki, 7.48 - 6.89 ppm aralığında on ve 6.77 ppm' de bir proton multiplet olacak şekilde aromatik protonlar belirlenmiştir. Yapıda ki tiyazol halkasındaki tek proton 6.58 ppm' de singlet ve 4-klorofenil halkasının bağlı olduğu karbona bağlı proton da dublet olarak 4.46 ppm de (J = 9.9 Hz) gözlenmiştir. Benzer olarak yapıda 4.41 ppm' de dublet (J = 15.0 Hz) bir proton 6 – H, 3.91 ve 3.82 ppm' lerde üçer proton singlet olmak üzere toplamda altı proton -OCH_3 protonları, 3.56 ppm' de dublet 6' – H protonu, 3.08 ppm' de multiplet üç proton -OCH_3 protonları, 3.00 ppm' de triplet (J = 12.7 Hz) bir proton 3 - H protonu ve 2.64 ppm' de dubletin dubleti (J = 19.7 ve 8.5 Hz) bir proton 4 - H ve 2.42 ppm' de dubletin dubleti (J = 12.8 ve 7.5 Hz) bir proton 3' – H protonları görülmektedir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde rotomer piklerinin ortadan kalktığı ve 186d bileşiğinde yer alan NC⎓S pikinin tiyazol halkası oluşumu ile kaybolduğu görülmektedir. 186d nin C⎓O guruplarına ait karbonların kimyasal kaymaları sırasıyla 173.5 - 164.1 ppm den 3c bileşiğin spektrumunda 174.5, 169.9 ve 163.3 ppm' lere kaymıştır. 186d nin 136.0 – 109.5 ppm aralığında olan aromatik karbonları, 3c bileşiğinde 159.2 – 100.1 ppm aralığına, alifatik karbonlar ise 73.7 – 22.6 ppm aralığından 72.9 – 27.4 ppm aralığına kaymıştır.

5.3.3. 192a Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

Verimi % 70 olan mat sarı renkli prizmalar halinde ve erime noktası 122 - 124 ^{0}C' de olan 192a bileşiğinin 667.1670 olarak hesaplanan molekül ağırlığı HRMS analizi sonucunda 667.1688 olarak bulunmuştur. Bulunan bu HRMS sonucu $C_{37}H_{32}ClN_2O_6S$ için molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Ayrıca 192a' nın molekül kütleside m/z = 667 (100) ve 668 (37) bulunmuş olup 192a' nın kütlesini doğrulamaktadır (Bkz. Bulgular 4.3.3. S: 99).

192a' nın IR spektrumu incelendiğinde, 192a' nın sentezinde kullanılan *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiği 186a' nın -CSNH grubunda yer alan NH ın gerilme titreşimi piki gözlemlenmemiştir. 186a' nın 3063 cm^{-1}' de yer alan aromatik C – H gerilme titreşimleri 2952 cm^{-1}' e ve 2950 cm^{-1}' de yer alan alifatik C - H gerilme titreşimleri ise 2922 ve 2852 cm^{-1}' e kaymıştır. 192a' nın C=O gerilme titreşimleri 1735 cm^{-1}' de ve C-N, C-S gerilme titreşimleride 1595, 1572 ve 1509 cm^{-1}' de gözlemlenmiştir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, 192a' nın sentezinde kullanılan 186a' nın rotomer olarak gözlenen piklerinin kaybolduğu görülmektedir. -CONH'ın NH grubu nedeniyle 186a' nın proton NMR spektrumunda 8.32 ppm civarında var olan pik azot atomunun 192a' nın tiyazol halkasının katılması ile görülmemiştir. 8.32 – 7.15 ppm aralığında belirlenen *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiği 186a' nın aromatik protonları, tiyazol bileşiği 192a' nn spektrumunda 7.67 – 6.55 ppm aralığında gözlemlenmiştir. 192a' nın yapısında bulunan alifatik protonlar ise 5.21 – 2.51 ppm aralığında belirlenmiştir. Rotomer olarak gözlenen 186a' nın piklerinin 192a bileşiği spektrumunda kaybolması ve -CONH'ın NH grubu nedeniyle var olan pikin azot atomunun 192a' nın tiyazol halkasın katılması ile görülmemiş olması iki spektrum arasındaki en belirgin farklardır.

192a bileşiği spektrumunda, 7.67 ppm' de dublet (*J* = 8.0 Hz) iki proton, 7.43 ppm' de dublet (*J* = 8.0 Hz) iki proton, 7.38 – 7.27 ppm aralığında multiplet dokuz, 7.12 – 6.96 ppm aralığında multiplet beş proton ve 6.55 ppm' de dublet (*J* = 12.0 Hz) iki proton olacak şekilde aromatik protonlar belirlenmiştir. 4-klorofenil halkasının bağlı olduğu karbona bağlı proton dublet (*J* = 8.0 Hz) olarak 5.21 ppm' de gözlenmiştir. Yapıda yer alan diğer alifatik protonlar incelendiğinde; 3.82 ve 3.70 ppm' lerde üçer proton singlet olmak üzere toplamda altı proton -OCH_3 protonları, 3.39 ppm' de dublet (*J* = 4.0 Hz) iki proton 3 – H ve 3' – H protonları, 3.33 ppm üç proton singlet -OCH_3 protonları ve 2.59 – 2.51 ppm aralığında multiplet bir proton 4 - H görülmektedir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde rotomer piklerinin ortadan kalktığı ve 186a bileşiğinde yer alan NC=S pikinin tiyazol halkası oluşumu ile kaybolduğu görülmektedir. 192a' nın yapısında yer alan C=O karbonları ise spektrumda 187.5, 171.6 ve 169.1 ppm' lerde belirlenmiştir.

Spektrumda, 165.2 – 113.0 ppm aralıklarında yapıda yer alan aromatik karbonlar ve 75.0 – 41.7 ppm aralıklarında ise yapıda yer alan alifatik karbonlar belirlenmiştir.

5.3.4. 192b Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

Verimi % 83 olan mat sarı renkli prizmalar halinde ve erime noktası 115 - 117 ^{0}C' de bozunma olan 192b bileşiğinin 715.6420 olarak hesaplanan molekül ağırlığı HRMS analizi sonucunda 715.6427 olarak bulunmuştur. Bulunan bu HRMS sonucu $C_{38}H_{32}Cl_2N_2O_6S$ için molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Ayrıca 192b' nin molekül kütleside m/z = 715 (100) ve 716 (42) bulunmuş olup 192b' yi doğrulamaktadır (Bkz. Bulgular 4.3.4. S: 99).

192b' nin IR spektrumu incelendiğinde, 192b' nin sentezinde kullanılan *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiği 186b' nin -CSNH grubunda yer alan NH ın gerilme titreşimi piki gözlemlenmemiştir. 186b' nin 3063 cm^{-1}' de yer alan aromatik C – H gerilme titreşimleri 2951 cm^{-1}' e ve 2950 cm^{-1}' de yer alan alifatik C - H gerilme titreşimleri ise 2920 ve 2839 cm^{-1}' e kaymıştır. 192b' nin C=O gerilme titreşimleri 1739 cm^{-1}' de ve C-N, C-S gerilme titreşimleride 1595, 1511 cm^{-1}' de gözlemlenmiştir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, 192b' nin sentezinde kullanılan 186b' nin rotomer olarak gözlenen piklerinin kaybolduğu görülmektedir. -CONH'ın NH grubu nedeniyle 4b de 8.32 ppm civarında var olan pik azot atomunun 192b' nin tiyazol halkasın katılması ile görülmemiştir. 8.32 – 7.15 ppm aralığında belirlenen *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiği 186b' nin aromatik protonları, tiyazol bileşiği 192b' nin in spektrumunda 8.04 – 6.56 ppm aralığında gözlemlenmiştir. 192b' nin yapısında bulunan alifatik protonlar ise 5.84 – 2.18 ppm aralığında belirlenmiştir. Rotomer olarak gözlenen 186b' nin piklerinin 192b' nin spektrumunda kaybolması ve -CONH'ın NH grubu nedeniyle var olan pikin azot atomunun 192b' nin tiyazol halkasın katılması ile görülmemiş olması iki spektrum arasındaki en belirgin farklardır.

192b bileşiği spektrumunda, 8.04 ppm' de dublet (J = 9.0 Hz) bir proton, 7.47 – 7.04 ppm aralığında multiplet ondört, 6.56 ppm' de dublet (J = 7.9 Hz) iki proton olacak şekilde aromatik protonlar belirlenmiştir. 2,4-diklorofenil halkasının bağlı olduğu karbona bağlı proton dublet (J = 9.7 Hz) olarak 5.11 ppm' de gözlenmiştir. Yapıda yer alan diğer alifatik protonlar incelendiğinde; 4.27 ppm' de dublet (J = 14.2 Hz) bir proton 6 – H, 3.88 ve 3.71 ppm' lerde üçer proton singlet olmak üzere toplamda altı proton -OCH_3 protonları, 3.56 ppm' de dublet (J = 14.3 Hz) 6' – H protonları belirlenmiştir. Diğer protonlar ise spektrumda, 3.18 ppm' de singlet üç proton -OCH_3 protonları, 3.01 ppm' de triplet (J = 11.8 Hz) bir proton 3 - H protonu ve 2.40 – 2.30 ppm' de multiplet iki proton 4 - H ve 3' – H protonları görülmektedir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde rotomer piklerinin ortadan kalktığı ve 186b' nin spektrumunda yer alan NC⋯S pikinin tiyazol halkası oluşumu ile kaybolduğu görülmektedir. 192b' nin yapısında yer alan üç adet C=O karbonunun ise 190.0, 187.7 ve 173.6 ppm' lerde pikleri belirlenmiştir. Spektrumda 169.8 – 113.0 ppm aralıklarında yapıda yer alan aromatik karbonlar ve 73.0 – 30.8 ppm aralıklarında ise yapıda yer alan alifatik karbonlar belirlenmiştir.

5.3.5. 192c Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 75 verimle mat sarı prizmalar olarak sentezlenen *N'*-açiltiyoüre prolinat türevi 192c bileşiğinin moleküler formülü $C_{40}H_{34}ClN_3O_6S$ için HRMS-ESI sonuçlarında görüldüğü gibi 720.2371 olarak hesaplanan molekül kütlesi 720.2367 bulunarak doğrulanmaktadır (Bkz. Bulgular 4.3.5. s: 100).

Bileşiğin erime noktası 145 - 147 ^{0}C olarak ölçülmüştür. Kütle spektrometresi, m/z = 720 (M, 100) olmak üzere molekülün kütlesini vermiştir.

192c' nin IR spektrumu incelendiğinde, 192c' nin sentezinde kullanılan *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiği 186d' nin -CSNH grubunda yer alan NH ın gerilme titreşimi piki gözlemlenmemiştir. 186d' nin 3057 cm^{-1}' de yer alan aromatik C – H gerilme titreşimleri 2952 cm^{-1}' e ve 2948 cm^{-1}' de yer alan alifatik C - H gerilme titreşimleri ise 2921 ve 2852 cm^{-1}' e kaymıştır. 192c' nin C=O gerilme titreşimleri 1737 cm^{-1}' de ve C-N, C-S gerilme titreşimleride 1595, 1511 cm^{-1}' de gözlemlenmiştir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, 192c' nin sentezinde kullanılan 186d' nin rotomer olarak gözlenen piklerinin kaybolduğu görülmektedir. -CONH'ın NH grubu nedeniyle 186d de 8.38 ve 8.28 ppm civarında var olan pik azot atomunun 192c' nin tiyazol halkasın katılması ile görülmemiştir. 8.17 – 7.01 ppm aralığında belirlenen *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiği 186d' nin aromatik protonları, tiyazol bileşiği 192c' nin spektrumunda 7.50 – 6.57 ppm aralığında gözlemlenmiştir. 192c' nin yapısında bulunan alifatik protonlar ise 4.50 – 2.46 ppm aralığında belirlenmiştir. Rotomer olarak gözlenen 186d' nin piklerinin 192c' nin spektrumunda kaybolması ve -CONH'ın NH grubu nedeniyle var olan pikin azot atomunun 192c' nin tiyazol halkasın katılması ile görülmemiş olması iki spektrum arasındaki en belirgin farklardır.

192c bileşiği spektrumunda, 8.32 ppm' de singlet bir proton indol NH protonu, 7.50 – 7.07 ppm aralığında multiplet onbeş, 6.81 ppm' de dublet (J = 2.2 Hz) bir proton, 6.59 – 6.57 ppm aralığında multiplet iki proton olarak aromatik protonlar belirlenmiştir. 4-klorofenil halkasının bağlı olduğu karbona bağlı proton dublet (J = 9.9 Hz) olarak 4.50 ppm' de gözlenmiştir. Yapıda yer alan diğer alifatik protonlar incelendiğinde; 4.35 ppm' de dublet (J = 15.9 Hz) bir proton 6 – H, 3.92 ve 3.72 ppm' lerde üçer proton singlet olmak üzere toplamda altı proton -OCH_3 protonları, 3.56 ppm' de

dublet (*J* = 15.9 Hz) 6' – H protonları belirlenmiştir. Diğer protonlar ise spektrumda, 3.08 ppm' de singlet üç proton -OCH_3 protonları, 3.02 ppm' de triplet (*J* = 12.0 Hz) bir proton 3 - H protonu ve 2.68 – 2.60 ppm' de multiplet bir proton 4 - H ve 2.46 ppm' de dubletin dubleti (*J* = 12.9, 7.5 Hz) bir proton 3' – H protonları görülmektedir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde rotomer piklerinin ortadan kalktığı ve 186d' nin spektrumunda yer alan NC⁼⁼⁼S pikinin tiyazol halkası oluşumu ile kaybolduğu görülmektedir. 192c' nin yapısında yer alan üç adet C=O karbonunun ise 187.7, 173.8 ve 169.6 ppm' lerde pikleri belirlenmiştir. Spektrumda 165.2 – 100.7 ppm aralıklarında yapıda yer alan aromatik karbonlar ve 73.3 – 28.0 ppm aralıklarında ise yapıda yer alan alifatik karbonlar belirlenmiştir.

5.3.6. 193a Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

Verimi % 65 olan sarı renkli prizmalar halinde ve erime noktası 148 - 150 ^{0}C' de bozunma olan 193a bileşiğinin 772.2356 olarak hesaplanan molekül ağırlığı HRMS analizi sonucunda 772.2367 olarak bulunmuştur. Bulunan bu HRMS sonucu $C_{46}H_{36}N_4O_6S$ için molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Ayrıca 193a' nın molekül kütleside m/z = 773 (100) bulunmuş olup 193a bileşiğini doğrulamaktadır (Bkz. Bulgular 4.3.6. S: 100).

193a' nın IR spektrumu incelendiğinde, 193a' nın sentezinde kullanılan *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiği 188b' nin -CSNH grubunda yer alan NH ın azot atomunun tiyazol halkasına katılması nedeni ile gerilme titreşimi piki gözlemlenmemiştir. 188b' nin indol NH piki 3387 cm^{-1}' de yer almasına karşın 193a' nın spektrumunda 3439 cm^{-1}' de pik gözlemlenmiştir. 193a' nın aromatik C – H gerilme titreşimleri 3057 cm^{-1} ve alifatik C - H gerilme titreşimleri ise 2954 cm^{-1}' de belirlenmiştir. 193a' nın C=O gerilme titreşimleri 1785, 1734 ve1712 cm^{-1}' de, C-N gerilme titreşimleride 1593 cm^{-1}' de gözlemlenmiştir.

^1H NMR spektrumu incelendiğinde, 193a' nın sentezinde kullanılan 188b' nin -CONH gurubunun NH grubu nedeniyle 188b spektrumunda 8.48 ppm' de var olan pik azot atomunun 193a' nın tiyazol halkasın katılması ile görülmemiştir. 8.18 – 6.57 ppm aralığında belirlenen *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiği 188b' nin aromatik protonları, tiyazol bileşiği 193a' nın spektrumunda 7.85 – 6.55 ppm aralığında gözlemlenmiştir. 193a' nın yapısında bulunan alifatik protonlar ise 4.72 – 2.82 ppm aralığında belirlenmiştir. 188b bileşiği spektrumunda -CONH'ın NH grubu nedeniyle var olan pikin azot atomunun 193a' nın tiyazol halkasın katılması ile görülmemiş olması iki spektrum arasındaki en belirgin farklardır.

193a bileşiği spektrumunda, 8.36 ppm' de singlet bir proton indol NH protonu belirlenmiştir. 193a' nın yapısında yer alan aromatik protonlar, 7.85 ppm' de singlet bir proton, 7.53 - 7.06 ppm aralıklarında multiplet onsekiz proton, 6.79 ppm' de singlet bir proton ve 6.60 - 6.55 ppm aralıklarında multiplet dört proton olarak belirlenmiştir. Fenil halkasının bağlı olduğu karbona bağlı proton dublet (*J* = 10.9 Hz) olarak 4.72 ppm' de gözlenmiştir. Yapıda yer alan –(CH_2)Ph' ın 6 – H protonu 4.66 ppm' de dublet (*J* = 15.1 Hz) olarak belirlenmiştir. 3.97 ppm' de üç proton –OCH_3 protonları ve 3.94 ppm' de dublet (J = 8.9 Hz) 3 – H proton belirlenmiştir. –(CH_2)Ph' ın 6' – H protonu ise 3.77 ppm' de dublet (*J* = 15.2 Hz) olarak belirlenmiştir. 3.71 ppm' de singlet üç proton -OCH_3 ve 4 – H protonu 2.82 ppm' de triplet (*J* = 9.9 Hz) bir proton olarak belirlenmiştir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde rotomer piklerinin ortadan kalktığı ve 188b bileşiğinde yer alan -NC=S pikinin tiyazol halkası oluşumu ile kaybolduğu görülmektedir. 193a' nın yapısında yer alan C=O karbonları ise spektrumda 187.8, 173.2 ve 172.3 ppm' lerde belirlenmiştir. Spektrumda, 170.2 – 109.4 ppm aralıklarında yapıda yer alan aromatik karbonlar ve 69.2 – 29.5 ppm aralıklarında ise yapıda yer alan alifatik karbonlar belirlenmiştir.

5.3.7. 193b Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

Verimi % **82** olan sarı renkli prizmalar halinde ve erime noktası 166 - 168 ^{0}C' olan 193b bileşiğinin 841.7600 olarak hesaplanan molekül ağırlığı HRMS analizi sonucunda 841.7610 olarak bulunmuştur. Bulunan bu HRMS sonucu $C_{46}H_{34}Cl_2N_4O_6S$ için molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Ayrıca 193b' nin molekül kütleside m/z = 843 (100) bulunmuş olup 193b bileşiğini doğrulamaktadır (Bkz. Bulgular 4.3.7 S: 101).

193b' nin IR spektrumu incelendiğinde, 193b' nin sentezinde kullanılan *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiği 188c' nin -CSNH grubunda yer alan NH ın azot atomunun tiyazol halkasına katılması nedeni ile gerilme titreşimi piki gözlemlenmemiştir. 188c' nin indol NH piki 3344 cm^{-1}' de yer almasına karşın 193b' nin spektrumunda 3057 cm^{-1}' de pik gözlemlenmiştir. 193b' nin aromatik C – H gerilme titreşimleri 2951 cm^{-1} ve alifatik C - H gerilme titreşimleri ise 2922 cm^{-1}' de belirlenmiştir. 193b' nin C=O gerilme titreşimleri 1788 ve 1719 cm^{-1}' de, C-N gerilme titreşimleride 1596 cm^{-1}' de gözlemlenmiştir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, 193b' nin sentezinde kullanılan 188c' nin -CONH gurubunun NH grubu nedeniyle 188c spektrumunda 10.54 ppm' de var olan pik azot atomunun 193b' nın tiyazol halkasın katılması ile görülmemiştir. 8.02 – 6.65 ppm aralığında belirlenen *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiği 188c' nin aromatik protonları, tiyazol bileşiği 193b' nin spektrumunda 7.92 – 6.59 ppm aralığında gözlemlenmiştir. 193b' nin yapısında bulunan alifatik

protonlar ise 5.23 – 2.89 ppm aralığında belirlenmiştir. 188c bileşiği spektrumunda -CONH'ın NH grubu nedeniyle var olan pikin azot atomunun 193b' nin tiyazol halkasın katılması ile görülmemiş olması iki spektrum arasındaki en belirgin farklardır.

193b bileşiği spektrumunda, 8.39 ppm' de singlet bir proton indol NH protonu belirlenmiştir. 193b' nin yapısında yer alan aromatik protonlar, 7.92 ppm' de dublet (*J* = 8.4 Hz) bir proton, 7.58 ppm' de dublet (J = 8.0 Hz) bir proton, 7.51 ppm' de dublet (J = 8.3 Hz) iki proton, 7.43 ppm' de dublet (J = 8.0 Hz) bir proton, 7.37-7.08 ppm aralıklarında multiplet oniki proton, 6.78 ppm' de singlet bir proton, 6.71 ppm' de dublet (J = 7.3 Hz) iki proton, 6.59 ppm' de dublet (J = 8.4 Hz) iki proton olarak belirlenmiştir. Fenil halkasının bağlı olduğu karbona bağlı proton dublet (*J* = 10.8 Hz) olarak 5.23 ppm' de gözlenmiştir. Yapıda yer alan –(CH_2)indol kısmının 6 – H protonu 4.61 ppm' de dublet (*J* = 15.2 Hz) olarak belirlenmiştir. 3.97 ppm' de üç proton –OCH_3 ve bir proton 3-H protonları gözlemlenmiştir. –(CH_2)Ph' ın 6' – H protonu ise 3.78 ppm' de dublet (*J* = 15.2 Hz) olarak belirlenmiştir. 3.72 ppm' de singlet üç proton -OCH_3 ve 2.89 ppm' de triplet (*J* = 10.0 Hz) bir proton 4-H protonu belirlenmiştir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde rotomer piklerinin ortadan kalktığı ve 188c bileşiğinde yer alan -NC⎓S pikinin tiyazol halkası oluşumu ile kaybolduğu görülmektedir. 193b' nin yapısında yer alan C=O karbonları ise spektrumda 187.8, 173.2 ve 172.3 ppm' lerde belirlenmiştir. Spektrumda, 170.2 – 109.4 ppm aralıklarında yapıda yer alan aromatik karbonlar ve 69.2 – 29.5 ppm aralıklarında ise yapıda yer alan alifatik karbonlar belirlenmiştir.

5.3.8. 193c Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

Verimi % 76 olan mat sarı renkli prizmalar halinde ve erime noktası 161 - 163 ^{0}C' de olan 193c bileşiğinin 827.3930 olarak hesaplanan molekül ağırlığı HRMS analizi sonucunda 827.3937 olarak bulunmuştur. Bulunan bu HRMS sonucu $C_{47}H_{43}ClN_4O_6S$ 193c için molekül ağırlığını doğrulamaktadır. Ayrıca 193c' nin molekül kütleside m/z = 827 (100) ve 828 (55) bulunmuş olup 193c bileşiğini doğrulamaktadır (Bkz. Bulgular 4.3.8. S: 101).

193c' nin IR spektrumu incelendiğinde 193c' nin sentezinde kullanılan *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiği 188e' nin -CSNH grubunda yer alan NH ın azot atomunun tiyazol halkasına katılması nedeni ile gerilme titreşimi piki gözlemlenmemiştir. 188e' nin indol NH piki 3385 cm^{-1}' de yer almasına karşın 193c' nin spektrumunda 3367 cm^{-1}' de pik gözlemlenmiştir. 193c' nin aromatik C – H gerilme titreşimleri 2933 cm^{-1} ve alifatik C - H gerilme titreşimleri ise 2857 cm^{-1}'

de belirlenmiştir. 193c' nin C=O gerilme titreşimleri 1781, 1742 ve 1705 cm^{-1}' de, C-N, C-S gerilme titreşimleride 1597 ve 1510 cm^{-1}' de gözlemlenmiştir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, 193c' nin sentezinde kullanılan 188e' nin rotomer olarak gözlenen piklerinin kaybolduğu görülmektedir. -CONH'ın NH grubu nedeniyle 188e' de 8.44 ve 8.34' ppm değerlerinde var olan pik azot atomunun 193c' nin tiyazol halkasın katılması ile görülmemiştir. 8.10 – 7.03 ppm aralığında belirlenen *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiği 188e' nin aromatik protonları, tiyazol bileşiği 193c' nin spektrumunda 8.46 – 6.58 ppm aralığında gözlemlenmiştir. 193c' nin yapısında bulunan alifatik protonlar ise 4.57 – 1.36 ppm aralığında belirlenmiştir. Rotomer olarak gözlenen 188e' nin piklerinin 193c bileşiği spektrumunda kaybolması ve -CONH'ın NH grubu nedeniyle var olan pikin azot atomunun 193c' nin tiyazol halkasın katılması ile görülmemiş olması iki spektrum arasındaki en belirgin farklardır.

193c bileşiği spektrumunda, 8.46 ppm' de singlet bir proton indol NH protonu belirlenmiştir. 193c' nin yapısında yer alan aromatik protonlar, 7.71 ppm' de dublet (J = 6.4 Hz) bir proton, 7.49 – 7.04 ppm aralığında multiplet ondört proton, 6.74 ppm' de singlet bir proton ve 6.58 ppm' de dublet (J = 8.6 Hz) iki proton olacak şekilde belirlenmiştir. 4-klorofenil halkasının bağlı olduğu karbona bağlı proton dublet (J = 15.1 Hz) olarak 4.57 ppm' de gözlenmiştir. Yapıda yer alan –(CH_2)Ph' ın 6 – H protonu 4.50 ppm' de dublet (J = 11.0 Hz) olarak belirlenmiştir. 4.44 – 4.38 ppm aralığında iki proton etil grubunun –CH_2 protonları, 3.71 ppm de multiplet beş proton 6' – H, OCH_3 ve 3 – H protonları spektrumda belirlenmiştir. 193c' nin 4 – H protonu 2.82 ppm' de triplet (J = 10.1 Hz) bir proton olarak, siklohekzil halkasına ait onbir proton 1.84 – 0.86 ppm aralığında multiplet olarak belirlenmiştir. 1.36 ppm' de triplet (J = 7.1 Hz) üç proton etil gurubunun –CH_3 protonlarına aittir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde rotomer piklerinin ortadan kalktığı ve 188e bileşiğinde yer alan -NC⎓S pikinin tiyazol halkası oluşumu ile kaybolduğu görülmektedir. 193c' nin yapısında yer alan C=O karbonları ise spektrumda 187.8, 174.3, 173.3 ve 169.9 ppm' lerde belirlenmiştir. Spektrumda, 165.0 – 109.2 ppm aralıklarında yapıda yer alan aromatik karbonlar ve 76.1 – 14.2 ppm aralıklarında ise yapıda yer alan alifatik karbonlar belirlenmiştir.

5.4. Pt(II) Türevi Kompleks Bileşiklerinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

Ligant ve ligantların platin kompleksleri oda sıcaklığında kararlıdır. Ligant ve platin kompleksleri diklorometan ve kloroform gibi yaygın organik çözücülerde çözünmektedir, ancak bazı ligantlar ve ligantların sentezinde kullanılan pirolidin türevleri yaygın organik çözücüler yerine DMSO gibi koordinasyon sağlayan çözücülerde çözünmektedir. Elementel analiz ya da HRMS sonuçları kabul edilebilir sonuçlar (±0.5) vermiştir. X-Ray çalışmaları için birçok teknik

denenerek uygun bir kristal elde edilmeye çalışılmıştır. Ligandın komplekslerdeki metal iyonuna bağlanma durumunu belirlemek amacıyla komplekslerin ilgili spektral verileri ve ligant verileri karşılaştırılmıştır.

N'-açiltiyoüre prolinat ligantları FT-IR spektrumlarında 3300 - 3400 cm^{-1}aralığında N-H gurubuna ait şiddetli absorbsiyon bandı göstermişlerdir. Komplekslerde bu absorpsiyon bandının ortadan kalktığı görülmüş ve bu nedenle koordinasyondan önce ligandların protonsuzlaştığı düşünülmektedir. Kompleks bileşiklerinin FT-IR spektrumlarında 1692-1652 cm^{-1} aralığında ligantların C=O grubundan kaynaklı şiddetli absorpsiyon bantları, kompleksleşmeden sonra daha düşük frekanslara (1479-1480 cm^{-1}) kaymıştır. Bu da C⋯O nun metal iyonlarına koordinasyonunu göstermektedir. Serbest ligandlarda 1243-1314 cm^{-1} bölgesinde orta şiddette görülen absoorpsiyon bantları C=S gerilmesinden kaynaklanabilmektedir. Komplekslerde, C⋯S gerilme titreşimleri 30-125 cm^{-1} kadar daha düşük frekanslara kaymıştır. Bu kaymalar, ligandın kükürt atomu yoluyla metale bağlanmasını göstermektedir. Kompleksler ve serbest ligandların absorpsiyonları karşılaştırıldığında, *N'*-açiltiyoüre prolinat ligandının platin atomuna koordinasyonunun C=O, C-N ve C=S absorpsiyon frekansları üzerinde önemli bir düşürücü etkiye sahip olduğu görülmüştür.

5.4.1. 196a Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 85 verimle sarı katı formda elde edilen *N*-*N*-disübstitüe *N'*-açiltiyoüre prolinat - Pt(II) 196a kompleksi için yapılan elementel analiz sonuçları ±0.2 - ±0.4 sapma ve molekül kütleside m/z = 1403.2 (39) bulunmuş olup, moleküler formülü $C_{58}H_{54}Cl_4N_4O_{10}PtS_2$ olan kompleks bileşiği 196a' yı doğrulamaktadır (Bkz. Bulgular 4.4.1. S: 102). Bileşiğin erime noktası 234 - 237 ^{0}C de bozunma olarak ölçülmüştür.

IR spektrumu incelendiğinde, serbest ligantta 3357 cm^{-1} ve 3063 cm^{-1} de yer alan NH gerilme titreşimleri zayıf birer pik olarak 196a bileşiği spektrumunda 3365 cm^{-1} ve 3293 cm^{-1} de gözlenmektedir. Ligantda koordinasyondan önce 2948 cm-^{1} de gözlemlenen aromatik C-H gerilme titreşimleri kompleks bileşikte 3079 cm^{-1} de ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait pikler ise 2948 cm^{-1} de gözlenmiştir. Yapıdaki karbonil gruplarına ait pikler değerlendirildiğinde serbest ligantın 1742 ve 1683 cm-^{1} de görülen C=O pikleri komplekste 1736 cm^{-1} e kaymıştır. 1488, 1393, 1361, 1270 ve 1245, cm^{-1} de görülen pikler yapıdaki CN ve C – S gruplarına ait piklerdir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, kompleks bileşiği 196a' nın sentezinde kullanılan ligant 186b' nin rotomer olarak gözlenen piklerinin kaybolduğu görülmektedir. -CONH'ın NH grubu

nedeniyle serbest ligantda 8.32 ppm civarında var olan rezonanslar komplekste kaybolmuştur. 8.32 – 7.15 ppm aralığında var olan serbest ligant 186b' nin aromatik proton pikleri 196a' nın spektrumunda 8.23 – 7.17 ppm aralığında liganta göre yukarı alanda kaymış görülmektedir. Kompleks bileşiği 196a' nın yapısında bulunan alifatik protonlarda genelde yukarı alana doğru (5.49 – 2.23 ppm) düşük değerlerde sapmalarla gözlenmiştir. NH proton pikinin, ligantın iki dişli yapıda koordinasyonu ile protonu kaybolmasından dolayı spektrumda pik vermemesi ve rotomer olarak gözlenen serbest ligant piklerinin kompleks bileşiği spektrumunda kaybolması iki spektrum arasındaki en belirgin farklardır.

196a bileşiği spektrumunda, 8.23 ppm de dublet (*J* = 7.28 Hz) dört proton, 8.02 – 7.96 ppm aralığında multiplet iki proton, 7.60 – 7.17 ppm aralığında multiplet yirmiiki proton olmak üzere yapıda bulunan aromatik protonlar belirlenmiştir. Yapıda ki 2,4-diklorofenil halkalarının bağlı olduğu karbonlara bağlı iki proton dubletin dubleti (*J* = 13.9 ve 9.7 Hz) olarak 5.49 ppm de gözlenmiştir. Benzer olarak yapıda 4.33 ppm de dublet (*J* = 14.0 Hz) iki proton 6 – H, 3.76 ppm de singlet toplamda altı proton OCH_3 protonları, 3.48 ppm de dublet (*J* = 14.0 Hz) iki proton 6' – H protonları, 3.24 ppm de singlet altı proton OCH_3 protonları, 2.97 ppm de triplet (*J* = 12.62 Hz) iki proton 3 - H protonları ve 2.40 – 2.35 ppm de multiplet iki proton 4 - H ve 2.31 – 2.23 ppm de multiplet iki proton 3' – H protonları görülmektedir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde rotomer piklerinin ortadan kalktığı ve ligantta yer alan C=S ve C=O guruplarına ait karbonların kimyasal kaymaları sırasıyla 186.7 ve 173.3 - 169.8 ppm den kompleks bileşiğin spektrumunda 172.8 ve 169.5 – 167.3 ppm lere kaymıştır. Ligantın 136.3 – 127.4 ppm aralığında olan aromatik karbonları, kompleks bileşiğinde 137.0 – 127.6 ppm aralığına, alifatik karbonlar ise 73.2 – 37.2 ppm aralığından 73.3 – 36.5 ppm aralığına kaymıştır.

5.4.2. 196b Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 75 verimle sarı katı formda elde edilen *N*-*N*-disübstitüe *N*'-açiltiyoüre prolinat - Pt(II) 196b kompleksinin HRMS sonuçları 0.0012 farkla 1345.3340, molekül kütleside m/z = 1347.3 (100) bulunmuş olup, moleküler formülü $C_{62}H_{62}N_4O_{14}PtS_2$ olan platin kompleksi bileşiği 196b' yi doğrulamaktadır (Bkz. Bulgular 4.4.2. S: 102). Bileşiğin erime noktası 259 - 261 ^0C de bozunma olarak ölçülmüştür.

IR spektrumu incelendiğinde, 3333 cm^{-1} de yer alan N-H gerilme titreşimleri kompleks bileşiği 196b spektrumunda pik vermemiştir. Ligant 186c spektrumunda koordinasyondan önce 2949 cm^{-1} de gözlemlenen aromatik C-H gerilme titreşimleri 196b' nin spektrumunda 2999 cm^{-1} de ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait pikler ise 2951 cm^{-1} de gözlenmiştir. Yapıdaki karbonil

gruplarına ait pikler değerlendirildiğinde serbest ligantın 1736 ve 1676 cm^{-1} de görülen C=O pikleri 1738, 1728 ve 1617 cm^{-1} e kaymıştır. 1590, 1504, 1399 ve 1262 cm^{-1} de görülen pikler yapıdaki CN ve C – S gruplarına ait piklerdir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, kompleks bileşiği 196b' nin sentezinde kullanılan ligant 186c' nin rotomer olarak gözlenen piklerinin kaybolduğu görülmektedir. -CONH'ın NH grubu nedeniyle serbest ligantda 8.20 ve 8.15 ppm de var olan rezonanslar komplekste kaybolmuştur. 8.13 – 6.22 ppm aralığında var olan serbest ligant 186c' nin aromatik proton pikleri 196b' nin spektrumunda 8.21 – 6.20 ppm aralığında görülmektedir. Kompleks bileşiği 196b' nin yapısında bulunan alifatik protonlarda genelde yukarı alana doğru düşük değerlerde sapmalarla gözlenmiştir. NH proton pikinin, ligantın iki dişli yapıda koordinasyonu ile protonu kaybolmasından dolayı spektrumda pik vermemesi ve rotomer olarak gözlenen serbest ligant piklerinin kompleks bileşiği spektrumunda kaybolması iki spektrum arasındaki en belirgin farklardır.

196b bileşiği spektrumunda, 8.21 ppm de dublet (J = 7.2 Hz) dört proton, 8.19 ppm de dublet (J = 8.6 Hz) iki proton, 7.55 – 7.34 ppm aralığında multiplet oniki proton, 7.21 ppm de dublet (J = 6.6 Hz) dört proton, 6.40 – 6.37 ppm de multiplet iki proton ve 6.20 ppm de dublet (J = 2.4 Hz) iki proton olmak üzere yapıda bulunan aromatik protonlar belirlenmiştir. Yapıda ki 2,4-metoksifenil halkalarının bağlı olduğu karbonlara bağlı iki proton dublet olarak 5.49 ppm de (J = 9.6 Hz) olarak gözlenmiştir. Benzer olarak yapıda 4.25 ppm' de dublet (J = 14.0 Hz) iki proton 6 – H, 3.77, 3.73 ve 3.57 ppm de birer singlet olmak üzere toplamda onsekiz proton OCH_3 protonları, 3.45 ppm de dublet (J = 14.0 Hz) iki proton 6' – H protonları, 3.18 ppm de singlet altı proton OCH_3 protonları, 2.90 – 2.82 ppm aralığında multiplet iki proton 3 - H protonları ve 2.33 – 2.23 ppm de multiplet dört proton 4 - H protonları görülmektedir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde ligantta yer alan C=S ve C=O guruplarına ait karbonların kimyasal kaymaları sırasıyla 176.9 ve 172.4 - 157.2 ppm den kompleks bileşiğin spektrumunda 173.2 ve 170.1 – 160.2 ppm lere kaymıştır. Ligantın 136.9 – 105.0 ppm aralığında olan aromatik karbonları, kompleks bileşiğinde 137.2 – 103.9 ppm aralığına, alifatik karbonlar ise 98.1 – 36.5 ppm aralığından 73.1 – 36.9 ppm aralığına kaymıştır.

Bileşik 196b' nin moleküler yapısı, tek kristal X-ışınları yapı tayini sonuçları ile de tespit edilmiştir. Şekil 3.1 196b' nin ' nın moleküler yapısını göstermektedir. Yapı tayininde toplanan veriler ve deneysel detaylar Tablo 7.1' de özetlenmiştir. Bazı bağ uzunlukları ve açılar (molekül içi ve moleküller arası etkileşimler de dâhil) Tablo 7.2 ve 7.3 de verilmiştir. Bulunan bağ uzunlukları ve açıları genellikle 196b kompleks bileşikleriyle uyum içindedir (142,292,293). İncelenen bağ uzunluklarına bakıldığında Pt1 – S1 = 2,2184(7) Å, Pt1 – S2 = 2,2346(7) Å, Pt1 – O1

= 2,0117(18) Å ve Pt1 – O8 = 2,0260(18) Å olarak belirlenmiştir. Bulunan bağ açıları ise S(1)-Pt(1)-S(2)=89.42(2), O(1)–Pt(1)–S(1)=94.37(6), O(1)–Pt(1)–S(2)=176.19(6), O(1)–Pt(1)–O(8)=84.00(7), O(8)–Pt(1)–S(1)=177.08(6) ve O(8)–Pt(1)–S(2)=92.24(5) değerlerindedir. Platin, 89.42(2) ile 94.37(6)° arasında değişen cis bağ açıları ve 176.19(6) ve 177.08(6)° arasında değişen trans bağ açıları ile çarpık kare düzlemsel geometriyi sergiler (Tablo 7.7). 60:40 oranında modellenen fenil halkalarından birinin çevresinde, termal elipsoidler sert bir bağ kısıtlaması kullanılarak sınırlandırılmış olarak küçük bir düzensizlik gözlemlenmiştir. Katı halde hidrojen bağı veya π-π etkileşimi olduğunu ispatlayacak bir kanıt görülmemiştir.

5.4.3. 196c Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 69 verimle sarı katı formda elde edilen *N*-*N*-disübstitüe *N'*-açiltiyoüre prolinat - Pt(II) 196c kompleksi için yapılan elementel analiz sonuçları ±0.2 - ±0.5 sapma ve molekül kütleside m/z = 1373.2 (100) bulunmuş olup, moleküler formülü $C_{62}H_{58}Cl_2N_6O_{10}PtS_2$ olan kompleks bileşiği 196c' yi doğrulamaktadır (Bkz. Bulgular 4.4.3. S: 103). Bileşiğin erime noktası 231 - 233 ^{0}C de bozunma olarak ölçülmüştür.

IR spektrumu incelendiğinde, serbest ligantta 3357 cm^{-1} ve 2948 cm^{-1} de yer alan NH gerilme titreşimleri zayıf birer pik olarak 196c bileşiği spektrumunda 3420 cm^{-1} ve 3372 cm^{-1} de gözlenmektedir. Ligantda koordinasyondan önce 2948 cm^{-1} de gözlemlenen aromatik C-H gerilme titreşimleri 196c' nin spektrumunda 3063 cm^{-1} de ve alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait pikler ise 2922 cm^{-1} ve 2850 cm^{-1} yerine 2950 cm^{-1} de gözlenmiştir. Yapıdaki karbonil gruplarına ait pikler değerlendirildiğinde serbest ligantın 1731 cm^{-1} de görülen C=O pikleri komplekste 1740 cm^{-1} ve 1724 cm^{-1} e kaymıştır. 1587, 1505, 1492, 1422, 1400, 1368 ve 1247 cm^{-1} de görülen pikler yapıdaki CN ve C – S gruplarına ait piklerdir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, kompleks bileşiği 196c' nin nin sentezinde kullanılan ligant 186d' nin rotomer olarak gözlenen piklerinin kaybolduğu görülmektedir. -CONH'ın NH grubu nedeniyle serbest ligantda 8.38 ve 8.28 ppm de var olan rezonanslar komplekste kaybolmuştur. 8.17 – 7.01 ppm aralığında var olan serbest ligant 186' nin aromatik proton pikleri 196c' nin spektrumunda 7.67 – 7.01 ppm aralığında liganta göre yukarı alanda kaymış görülmektedir. Kompleks bileşiği 196c' nin yapısında bulunan alifatik protonlarda genelde yukarı alana doğru (5.06 – 2.40 ppm) düşük değerlerde sapmalarla gözlenmiştir. NH proton pikinin, ligantın iki dişli yapıda koordinasyonu ile protonu kaybolmasından dolayı spektrumda pik vermemesi ve rotomer olarak gözlenen serbest ligant piklerinin kompleks bileşiği spektrumunda kaybolması iki spektrum arasındaki en belirgin farklardır.

196c bileşiği spektrumunda, 8.26 – 8.20 ppm aralığında multiplet ikisi N-H protunu ve dördü de aromatik proton olmak üzere altı proton, 7.67 – 7.01 ppm aralığında multiplet yirmisekiz proton olmak üzere yapıda bulunan aromatik protonlar belirlenmiştir. Yapıda ki 4-klorofenil halkalarının bağlı olduğu karbonlara bağlı iki proton dubletin dubleti olarak 5.06 ppm de (*J* = 13.9 ve 9.7 Hz) gözlenmiştir. Benzer olarak yapıda 4.33 ppm' de triplet (*J* = 15.1 Hz) iki proton 6 – H, 3.85 - 3.78 ppm de birer singlet olmak üzere toplamda altı proton OCH_3 protonları, 3.74 – 3.67 ppm de multiplet iki proton 6' – H protonları, 3.11 – 3.08 ppm de multiplet altı proton OCH_3 protonları, 2.92 ppm de triplet (J = 12.8 Hz) iki proton 3 - H protonları ve 2.59 – 2.48 ppm de multiplet iki proton 4 - H ve 2.44 – 2.40 ppm de multiplet iki proton 3' – H protonları görülmektedir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde rotomer piklerinin ortadan kalktığı ve ligantta yer alan C=S ve C=O guruplarına ait karbonların kimyasal kaymaları sırasıyla 185.5 - 178.4 ve 173.5 - 164.1 ppm den kompleks bileşiğin spektrumunda 173.2 ve 173.1 – 167.8 ppm lere kaymıştır. Ligantın 136.0 – 109.5 ppm aralığında olan aromatik karbonları, kompleks bileşiği 196c spektrumunda 136.9 – 110.1 ppm aralığına, alifatik karbonlar ise 73.7 – 22.6 ppm aralığından 74.1 – 30.0 ppm aralığına kaymıştır.

5.4.4. 197a Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 65 verimle sarı renkli prizmalar şeklinde sentezlenen *N*-*N*-disübstitüe *N'*-açiltiyoüre prolinat - Pt(II) 197a kompleksinin moleküler formülü $C_{74}H_{60}Cl_2N_8O_{10}PtS_2$ için elementel analiz, anyonik ligandın platine 2:1 stokiyometrik oranında bağlandığını göstermekte ve ±0.1 - ±0.5 aralığında kabul edilebilir sonuçlar vermiştir (Bkz. Bulgular 4.4.4. S: 104). Bileşiğin erime noktası 253 - 255 ^0C de bozunma olarak ölçülmüştür.

Kütle spektrometresi, m/z = 1547.3 (M^+, 100), 1548.3 (84), 1549 (80) ve 1550 (56) pikleri yapıda bulunan farklı klor izotoplarından kaynaklı olabilmekle birlikte, molekülün kütlesini doğrulamaktadır.

197a' nın IR spektrumu incelendiğinde 3441 cm^{-1} de indol N-H gerilme titreşimleri zayıf bir pik olarak gözlenmektedir. Serbest ligant 188a spektrumunda 3370 cm^{-1} de yer alan N-H gerilme titreşimleri kompleks bileşiği spektrumunda pik vermemiştir. Ligantda koordinasyondan önce 3066 cm^{-1} de gözlemlenen aromatik C-H gerilme titreşimleri kompleks bileşikte az bir kayma ile 3057 cm^{-1} e, 2951 cm^{-1} deki alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait pikler ise aynı şekilde çok az bir kayma ile 2951 cm^{-1} e kaymıştır. Yapıdaki karbonil gruplarına ait pikler değerlendirildiğinde 1771, 1747 ve 1710 cm^{-1} de görülen C=O pikleri 1789, 1737 ve 1721 cm^{-1} e kaymıştır. 1495,

1422, 1409, 1395, 1380, 1203 ve 1170 cm^{-1} de görülen pikler yapıdaki CN ve C – S gruplarına ait piklerdir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, kompleks bileşiği 197a' nın sentezinde kullanılan ligant 188a' nın rotomer olarak gözlenen piklerinin kaybolduğu görülmektedir. CONH' ın NH grubu nedeniyle serbest ligantda 8.48 ve 8.57 ppm de var olan rezonanslar komplekste kaybolmuştur. 8.19 – 6.47 ppm aralığında var olan serbest ligant 188a' nın aromatik proton pikleri 8.38 – 6.48 ppm aralığında görülmektedir. Kompleks bileşiği 197a' nın yapısında bulunan alifatik protonlarda genelde yukarı alana doğru düşük değerlerde sapmalarla gözlenmiştir. NH proton pikinin, ligantın iki dişli yapıda koordinasyonu ile protonu kaybolmasından dolayı spektrumda pik vermemesi ve rotomer olarak gözlenen serbestligant piklerinin kompleks bileşiği spektrumunda kaybolması iki spektrum arasındaki en belirgin farklardır.

197a bileşiği spektrumunda, 8.38 ppm de singlet iki proton, 8.24 ppm de triplet dört proton, 7.73-7.08 ppm de multiplet yirmisekiz proton ve 6.48 ppm de dublet *J* = 9.4 Hz dört proton olmak üzere yapıda bulunan aromatik protonlar belirlenmiştir. Yapıda ki 4-klorofenil halkalarının bağlı olduğu karbonlara bağlı iki proton dubletin dubleti olarak 5.30 ppm de (*J* = 25.6 ve 10.9 Hz) gözlenmiştir. Benzer olarak yapıda 4.56 ppm' de (J = 17.1 ve 15.4 Hz) triplet iki proton 6 – H protonları, 3.96-3.79 ppm aralığında multiplet toplam on proton OCH_3, 6'-H ve 3-H protonları belirlenmiştir. Yapıda bulunan 4 – H protonları 2.61 ppm de dubletin dubleti (*J* = 11.0 Hz, 10.9 Hz) iki proton olarak görülmektedir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde ligantta yer alan C=S ve C=O guruplarına ait karbonların kimyasal kaymaları sırasıyla 185.5 ve 170.8 - 161.9 ppm den kompleks bileşiğin spektrumunda 172.6 ve 172.0 – 169.5 ppm lere kaymıştır. Ligantın 134.1 – 106.9 ppm aralığında olan aromatik karbonları, kompleks bileşiğinde 136.5 – 108.6 ppm aralığına, alifatik karbonlar ise 74.4 – 31.2 ppm aralığından 68.7 – 31.8 ppm aralığına kaymıştır.

5.4.5. 197b Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 69 verimle sarı renkli prizmalar şeklinde sentezlenen *N*-*N*-disübstitüe *N'*-açiltiyoüre prolinat - Pt(II) 197b kompleksinin moleküler formülü $C_{66}H_{56}Cl_2N_8O_{10}PtS_2$ için HRMS sonuçları, ligandın platine bağlandığını göstermekte ve +0.0016 lık bir fark ile kabul edilebilir bir sonuç vermiştir (Bkz. Bulgular 4.4.5. S: 105). Bileşiğin erime noktası 246 - 248 ^{0}C de bozunma olarak ölçülmüştür.

Kütle spektrometresi, m/z = 1451.1 (M^+, 100), 1452.2 (88), 1453.1 (77) ve 1453.2 (47) pikleri yapıda bulunan farklı klor izotoplarından kaynaklı olabilmekle birlikte, molekülün kütlesini doğrulamaktadır.

IR spektrumu incelendiğinde 3411 cm^{-1} de indol N-H gerilme titreşimleri zayıf bir pik olarak gözlenmektedir. Serbest ligantta 3364 cm^{-1} de yer alan N-H gerilme titreşimleri kompleks bileşiği spektrumunda pik vermemiştir. Ligantda koordinasyondan önce 3055 cm^{-1} de gözlemlenen aromatik C-H gerilme titreşimleri kompleks bileşikte az bir kayma ile 3057 cm^{-1} e, 2975 cm^{-1} deki alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait pikler ise aynı şekilde çok az bir kayma ile 2982 cm^{-1} e kaymıştır. Yapıdaki karbonil gruplarına ait pikler değerlendirildiğinde 1785 ve 1707 cm^{-1} de görülen C=O pikleri 1785, 1738 ve 1709 cm^{-1} e kaymıştır. 1599, 1563, 1489, 1377, 1232 ve 1090 cm^{-1} de görülen pikler yapıdaki CN ve C – S gruplarına ait piklerdir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, kompleks bileşiği 197b' nin sentezinde kullanılan ligant 188d' nin rotomer olarak gözlenen piklerinin kaybolduğu görülmektedir. -CONH'ın NH grubu nedeniyle serbest ligantda 8.20 ve 8.18 ppm de var olan rezonanslar komplekste kaybolmuştur. Yapıda bulunan indol halkasındaki NH ise rotomerin kaybolması ile birlikte 8.43 ppm de gözlenmiştir. 7.79 – 7.02 ppm aralığında var olan serbest ligant 188d' nin aromatik proton pikleri 8.26 – 6.92 ppm aralığında görülmektedir. Kompleks bileşiği 197b' nin yapısında bulunan alifatik protonlarda genelde yukarı alana doğru düşük değerlerde sapmalarla gözlenmiştir. NH proton pikinin, ligantın iki dişli yapıda koordinasyonu ile protonu kaybolmasından dolayı spektrumda pik vermemesi ve rotomer olarak gözlenen serbestligant piklerinin kompleks bileşiği spektrumunda kaybolması iki spektrum arasındaki en belirgin farklardır.

197b bileşiği spektrumunda, 8.43 ppm de singlet iki proton N-H, 8.26 ppm de dublet dört proton, 7.67-7.41 ppm de multiplet ondört proton ve 7.23-6.92 ppm de multiplet on proton olmak üzere yapıda bulunan aromatik protonlar belirlenmiştir. Yapıda ki 4-klorofenil halkalarının bağlı olduğu karbonlara bağlı iki proton dublet olarak 5.10 ppm de (J = 10.1 Hz) gözlenmiştir. Benzer olarak yapıda 4.52 ppm' de dublet (J = 15.2 Hz) iki proton 6 – H protonları, 4.46 - 4.23 ppm aralığında multiplet dört proton -(O)CH_2CH_3 gurubunun -CH_2 protonları, 3.89 ppm de dublet (J = 14.9 Hz) iki proton 6' – H protonları, 3.68 ppm de dublet (J = 8.9 Hz) iki proton 3 – H protonları, 2.48 - 2.43 ppm de multiplet sekiz proton N-CH_3 ve 4-H protonları, 1.30 ppm de triplet altı proton (J = 7.0 Hz) -(O)CH_2CH_3 gurubunun -CH_3 protonları görülmektedir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde ligantta yer alan C=S ve C=O guruplarına ait karbonların kimyasal kaymaları sırasıyla 187.2, 179.7 ve 174.1 - 164.0 ppm den kompleks bileşiğin spektrumunda 173.6 ve 173.0 – 167.4 ppm lere kaymıştır. Ligantın 135.9 – 108.1 ppm

aralığında olan aromatik karbonları, kompleks bileşiğinde 136.7 – 109.1 ppm aralığına, alifatik karbonlar ise 76.1 – 14.0 ppm aralığından 76.2 – 13.9 ppm aralığına kaymıştır.

5.4.6. 197c Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

% 60 verimle sarı renkli prizmalar şeklinde sentezlenen *N*-*N*-disübstitüe *N'*-açiltiyoüre prolinat - Pt(II) 197c kompleksinin moleküler formülü $C_{76}H_{76}Cl_2N_8O_{10}PtS_2$ için elementel analiz, anyonik ligandın platine 2:1 stokiyometrik oranında bağlandığını göstermekte ve ±0.1 - ±0.4 aralığında kabul edilebilir sonuçlar vermiştir (Bkz. Bulgular 4.4.6. S: 106).

Kütle spektrometresi, m/z = 1588 (91), 1587.4 (100) ve 1586 (61) pikleri yapıda bulunan farklı klor izotoplarından kaynaklı olabilmekle birlikte, molekülün kütlesini doğrulamaktadır. Bileşiğin erime noktası 253 - 255 ^{0}C de bozunma olarak ölçülmüştür.

IR spektrumu incelendiğinde, 3385 cm^{-1} de yer alan N-H gerilme titreşimleri kompleks bileşiği 197c spektrumunda pik vermemiştir. Ligantda koordinasyondan önce 3385 cm^{-1} de gözlemlenen aromatik C-H gerilme titreşimleri kompleks bileşikte 2979 cm^{-1} e, 2931 cm^{-1} deki alifatik C-H gerilme titreşimlerine ait pikler ise aynı şekilde kayma ile 2935 ve 2857 cm^{-1} e kaymıştır. Yapıdaki karbonil gruplarına ait pikler değerlendirildiğinde serbest ligantın 1739 ve 1702 cm^{-1} de görülen C=O pikleri 1778, 1732 ve 1702 cm^{-1} e kaymıştır. 1598, 1493, 1420, 1393 ve 1358 cm^{-1} de görülen pikler yapıdaki CN ve C – S gruplarına ait piklerdir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, kompleks bileşiği 197c' nin sentezinde kullanılan ligant 188e' nin rotomer olarak gözlenen piklerinin kaybolduğu görülmektedir. -CONH'ın NH grubu nedeniyle serbest ligantda 8.10 ppm civarında var olan rezonanslar komplekste kaybolmuştur. Yapıda bulunan indol halkasındaki NH ise rotomerin kaybolması ile birlikte 8.35 ppm de gözlenmiştir. 8.10 – 7.03 ppm aralığında var olan serbest ligant 188e' nin aromatik proton pikleri 197c' nin spektrumunda 8.27 – 6.91 ppm aralığında görülmektedir. Kompleks bileşiği 197c' nin yapısında bulunan alifatik protonlarda genelde yukarı alana doğru düşük değerlerde sapmalarla gözlenmiştir. NH proton pikinin, ligantın iki dişli yapıda koordinasyonu ile protonu kaybolmasından dolayı spektrumda pik vermemesi ve rotomer olarak gözlenen serbestligant piklerinin kompleks bileşiği spektrumunda kaybolması iki spektrum arasındaki en belirgin farklardır.

197c bileşiği spektrumunda, 8.35 ppm de singlet iki proton N-H, 8.27 – 8.23 ppm de multiplet dört proton, 7.92 - 6.91 ppm de multiplet yirmidört proton olmak üzere yapıda bulunan aromatik protonlar belirlenmiştir. Yapıda ki 4-klorofenil halkalarının bağlı olduğu karbonlara bağlı iki proton dubletin dubleti olarak 5.16 ppm de (J = 26.1 ve 11.0 Hz) gözlenmiştir. Benzer olarak

yapıda 4.51 – 4.28 ppm' de multiplet altı proton 6 – H ve -(O)CH_2CH_3 gurubunun -CH_2 protonları, 3.85 ppm de triplet (J = 14.0 Hz) iki proton 6' – H protonları, 3.58 ppm de dublet (*J* = 9.2 Hz) iki proton 3 – H protonları, 3.51 - 3.44 ppm de multiplet iki proton -(O)CH_2CH_3 gurubunun -CH_2 protonları, 2.49 – 2.40 ppm de multiplet iki proton 4 - H protonları ve 1.75 – 0.94 ppm de multiplet toplam yirmisekiz proton -(O)CH_2CH_3 gurubunun -CH_3 protonları ve siklohekzil halkalarının protonları görülmektedir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde ligantta yer alan C=S ve C=O guruplarına ait karbonların kimyasal kaymaları sırasıyla 187.2, 178.6 ve 174.1 - 163.8 ppm den kompleks bileşiğin spektrumunda 173.6 ve 172.9 – 167.7 ppm lere kaymıştır. Ligantın 135.9 – 108.2 ppm aralığında olan aromatik karbonları, kompleks bileşiğinde 135.9 – 108.7 ppm aralığına, alifatik karbonlar ise 77.2 – 14.0 ppm aralığından 76.2 – 14.0 ppm aralığına kaymıştır.

5.4.7. 197d Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

Sarı renkli, katı formda olan *N*-*N*-disübstitüe *N'*-açiltiyoüre prolinat - Pt(II) 197d kompleksi % 71 verimle sentezlenmiştir. Moleküler formülü $C_{78}H_{70}N_8O_{12}PtS_2$ için elementel analiz, anyonik ligandın platine 2:1 stokiyometrik oranında bağlandığını göstermekte ve ±0.1 - ±0.3 aralığında kabul edilebilir sonuçlar vermiştir (Bkz. Bulgular 4.4.7. S: 107).

Kütle spektrometresi, m/z = 1566.4 (90), 1567.4 (+Na, 100) pikleri yapının molekül kütlesini doğrulamaktadır. Bileşiğin erime noktası 258 - 260 ^{0}C de bozunma olarak ölçülmüştür.

IR spektrumu incelendiğinde 3440 cm^{-1} de indol N-H gerilme titreşimleri zayıf bir pik olarak gözlenmektedir. Serbest ligant 188f spektrumunda yer alan N-H gerilme titreşimleri kompleks bileşiği spektrumunda pik vermemiştir. Ligantda koordinasyondan önce 2990 cm^{-1} de gözlemlenen aromatik C-H gerilme titreşimleri kompleks bileşikte az bir kayma ile 2981 cm^{-1} e kaymıştır. Yapıdaki karbonil gruplarına ait pikler değerlendirildiğinde serbest ligantta 1731 ve 1711 cm^{-1} de görülen C=O pikleri komplekste 1786, ve 1718 cm^{-1} e kaymıştır. 1449, 1395 ve 1378 cm^{-1} de görülen pikler yapıdaki CN ve C – S gruplarına ait piklerdir.

^1H NMR spektrumu incelendiğinde, -CONH'ın NH grubu nedeniyle serbest ligantda 8.20 ppm civarlarında de var olan rezonans komplekste kaybolmuştur. Yapıda bulunan indol halkasındaki NH ise 8.39 ppm de gözlenmiştir. 8.20 – 7.04 ppm aralığında var olan serbest ligant 188f' nin aromatik proton pikleri 197d' nin spektrumunda 8.28 – 6.53 ppm aralığında görülmektedir. Kompleks bileşiği 197d' nin yapısında bulunan alifatik protonlarda genelde yukarı alana doğru düşük değerlerde sapmalarla gözlenmiştir. NH proton pikinin, ligantın iki dişli yapıda koordinasyonu ile protonu kaybolmasından dolayı spektrumda pik vermemesi ve rotomer olarak

gözlenen serbest ligant piklerinin kompleks bileşiği spektrumunda kaybolması iki spektrum arasındaki en belirgin farklardır.

197d bileşiği spektrumunda, 8.39 ppm de singlet iki proton N-H, 8.28 ppm de dublet dört proton, 7.76-6.53 ppm de multiplet otuzdört proton olmak üzere yapıda bulunan aromatik protonlar belirlenmiştir. Yapıda ki 4-metoksifenil halkalarının bağlı olduğu karbonlara bağlı iki proton dubletin dubleti olarak 5.29 ppm de (*J* = 10.8 Hz) gözlenmiştir. Benzer olarak yapıda 4.58 ppm' de dublet (*J* = 15.1 Hz) iki proton 6 – H protonları, 4.37 - 4.30 ppm aralığında multiplet dört proton -(O)CH_2CH_3 gurubunun -CH_2 protonları, 3.95 ppm de dublet (J = 14.8 Hz) iki proton 6' – H protonları, 3.84 ppm de dublet (J = 9.0 Hz) iki proton 3 – H protonları, 3.73 ppm de singlet altı proton Ph(OCH_3) protonları, 2.64 - 2.59 ppm de multiplet iki proton 4 - H protonları, 1.26 ppm de singlet altı proton -(O)CH_2CH_3 gurubunun -CH_3 protonları görülmektedir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde ligantta yer alan C=S ve C=O guruplarına ait karbonların kimyasal kaymaları sırasıyla 186.9 - 174.0 ve 173.9 – 158.9 ppm den kompleks bileşiğin spektrumunda 173.8, 173.3, 169.2, 167.5 ve 159.3 ppm lere kaymıştır. Ligantın 136.8 – 108.4 ppm aralığında olan aromatik karbonları, kompleks bileşiğinde 136.9 – 109.2 ppm aralığına, alifatik karbonlar ise yaklaşık aynı kimyasal kayma aralığında (69.0 – 13.9 ppm) gözlemlenmiştir.

5.4.8. 197e Bileşiğinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

Sarı renkli, katı formda olan *N*-*N*-disübstitüe *N*'-açiltiyoüre prolinat - Pt(II) 197e kompleksi % 66 verimle sentezlenmiştir. Moleküler formülü $C_{68}H_{66}N_8O_{12}PtS_2$ için elementel analiz, anyonik ligandın platine 2:1 stokiyometrik oranında bağlandığını göstermekte ve ±0.3 - ±0.6 aralığında kabul edilebilir sonuçlar vermiştir (Bkz. Bulgular 4.4.8. S: 108).

Kütle spektrometresi, m/z = 1445 (38), 1444 (57), 1443 (100) ve 1442 (90) pikleri yapının molekül kütlesini doğrulamaktadır. Bileşiğin erime noktası 235 - 237 ^{0}C de bozunma olarak ölçülmüştür.

IR spektrumu incelendiğinde 3405 cm^{-1} de indol N-H gerilme titreşimleri zayıf bir pik olarak gözlenmektedir. Serbest ligantta 3346 cm^{-1} de yer alan N-H gerilme titreşimleri kompleks bileşiği spektrumunda pik vermemiştir. Ligantda koordinasyondan önce 2980 cm^{-1} de gözlemlenen aromatik C-H gerilme titreşimleri kompleks bileşikte az bir kayma ile 2936 cm^{-1} e kaymıştır. Yapıdaki karbonil gruplarına ait pikler değerlendirildiğinde serbest ligantta 1734 ve 1706 cm^{-1} de görülen C=O pikleri komplekste 1785, 1709 ve 1611 cm^{-1} e kaymıştır. 1535, 1533, 1492, 1392, 1378 ve1248 cm^{-1} de görülen pikler yapıdaki CN ve C – S gruplarına ait piklerdir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, -CONH'ın NH grubu nedeniyle serbest ligantda 8.20 ppm civarlarında de var olan rezonans komplekste kaybolmuştur. Yapıda bulunan indol halkasındaki NH ise 8.43 ppm de gözlenmiştir. 8.20 – 7.04 ppm aralığında var olan serbest ligant 188g' nin aromatik proton pikleri 8.26 – 6.64 ppm aralığında görülmektedir. Kompleks bileşiği 197e' nin yapısında bulunan alifatik protonlarda genelde yukarı alana doğru düşük değerlerde sapmalarla gözlenmiştir. NH proton pikinin, ligantın iki dişli yapıda koordinasyonu ile protonu kaybolmasından dolayı spektrumda pik vermemesi ve rotomer olarak gözlenen serbestligant piklerinin kompleks bileşiği spektrumunda kaybolması iki spektrum arasındaki en belirgin farklardır.

197e bileşiği spektrumunda, 8.43 ppm de singlet iki proton N-H, 8.26 ppm de dublet dört proton, 7.68-6.64 ppm de multiplet yirmidört proton olmak üzere yapıda bulunan aromatik protonlar belirlenmiştir. Yapıda ki 4-metoksifenil halkalarının bağlı olduğu karbonlara bağlı iki proton dublet olarak 5.12 ppm de (J = 10.8 Hz) gözlenmiştir. Benzer olarak yapıda 4.51 ppm' de dublet (J = 15.1 Hz) iki proton 6 – H protonları, 4.44 - 4.28 ppm aralığında multiplet dört proton -(O)CH_2CH_3 gurubunun -CH_2 protonları, 3.89 ppm de dublet (J = 14.9 Hz) iki proton 6' – H protonları, 3.71 ppm de singlet altı proton -Ph(OCH_3) protonları, 3.66 ppm de dublet (J = 8.7 Hz) iki proton 3 – H protonları, 2.46 - 2.35 ppm de multiplet sekiz proton N-CH_3 ve 4 - H protonları, 1.30 ppm de triplet altı proton (J = 6.6 Hz) -(O)CH_2CH_3 gurubunun -CH_3 protonları görülmektedir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde ligantta yer alan C⋯S ve C⋯O guruplarına ait karbonların kimyasal kaymaları sırasıyla 186.9 - 174.0 ve 173.9 – 158.9 ppm den kompleks bileşiğin spektrumunda 173.8, 173.3, 169.2, 167.5 ve 159.3 ppm lere kaymıştır. Ligantın 136.8 – 108.4 ppm aralığında olan aromatik karbonları, kompleks bileşiğinde 136.9 – 109.2 ppm aralığına, alifatik karbonlar ise yaklaşık aynı kimyasal kayma aralığında (69.0 – 13.9 ppm) gözlemlenmiştir.

5.5. Oktahedral [Prolinat$_2$-Na(MeOH)$_4$]$^-$H$^+$ Kompleksinin Spektral Verilerinin Değerlendirilmesi

Oktahedral [Prolinat$_2$-Na(MeOH)$_4$]$^-$H$^+$ kompleksi, metil arilidenaminotriptofanatın *N*-fenilmaleimid (NPM) ile 1,3-dipolar halkalı katılması ile sentezlenen pirolidin 187b, NaOMe (2.5 eşdeğer) varlığında, metanol içinde riflaks olacak şekilde 36 saat karıştırılması ve sonucunda halka düzenlenmiş, sübstitüe, fused yapıda bisiklik pirolidin türevi 201 oluşmuştur. Devamında ikinci bir hidroliz gerçekleşmiş ve halkalı katılma ürünü 202 oluşmuştur (Bkz. Şema 3.11). Metanolün oda sıcaklığında çok yavaş bir şekilde buharlaşması ve sonrasında yeniden

kristallendirme ile, sonuçtaki tekçekirdekli oktahedral sodyum kompleksi 203'ın renksiz kristalleri elde edilmiştir. Na kompleksi izole edilerek X-ışını kırınım analizi ile analiz edilmiştir.

Na kompleks kristalleri metanol içinde elde edildi. Kristaller, inert yağ altına yerleştirilerek ve 296(2) K'de Mo-Kα radyasyon ışını (λ = 0.7107 Å) kullanılarak bir Bruker Apex-II difraktometresi ile kırınım verileri toplandı. Veri kümesi, çoklu tarama yöntemi kullanılarak absorpsiyon için düzeltildi ve yapı SHELXT [294] kullanılarak içsel fazlama ile çözüldü ve SHELXL [295] kullanılarak F2'ye dayalı tam matris en küçük kareler tekniği ile elde edildi. Hidrojen olmayan tüm atomlar anizotropik olarak elde edildi. Tüm karbona bağlı hidrojen atomları ve amid azot atomu, hesaplanan konumlarda eklendi ve bir sürme modeli kullanılarak izotropik olarak elde edildi. Pirolidin, indol ve metanol hidrojen atomları Fourier Haritasına yerleştirildi ve izotropik olarak elde edildi, N-H mesafeleri 0.85(1) Å ile sınırlandırıldı ve O-H mesafeleri 0.95(1) Å ile sınırlandırıldı. Metanol oksijen ve karbon atomlarının termal parametreleri, katı bir bağ kısıtlaması kullanılarak sınırlandırıldı. C-Cl bağ uzunlukları 1.70(1) Å a sınırlandırılmıştır. Karbon atomlarının termal parametreleri, sert bir bağ kısıtlaması kullanılarak sınırlandırılmıştır.

X-ışını kırınım analizi sonuçlarına göre, sodyum atomu bir ters çevrilme merkezi üzerinde ve *cis*-bağ açıları 86.57(10) ile 93.43(10) Å arasında değişen çarpık oktahedral bir geometri sergilemektedir. Na-OMe bağ uzunlukları 2.094(2) ve 2.137(2) Å'lik uzunlukları ile literatürdeki benzer bağlardan daha kısa oldukları belirlenmiştir. 1.987(2) Å'lik Na-O=C bağ uzunlukları, bazı kısa bağ uzunlukları gözlemlenmesine rağmen, literatürde rapor edilen çoğu benzer bağdan daha kısa ölçülmüştür. O-O arasındaki 2.563(3) ve 2.917(3) Å bağ uzunlukları ile birlikte metanol molekülleri ve amid oksijen atomları arasında molekül içi hidrojen bağı gözlemlenmiştir. Ayrıca, karboksilik asidin karbonil grubu ile bipiramidin tabanına yerleştirilmiş metanol moleküllerinden birinin bir H'ni arasındaki hidrojen bağı da gözlemlenmiştir. Diklorofenil halkası çevresinde, orto pozisyondaki klor atomunun her iki pozisyonda da 62:38 oranında düzensiz olması ile birlikte düzensizlik gözlemlendi. *N*-fenil halkası, 58:42 oranında iki konumda da düzensiz görülmüştür. Kompleksin yapısı, yükü dengelemek için fazladan bir protonun varlığını desteklemektedir (ligandlardan -2, sodyumdan +1). Bu proton Fourier Haritası'nda yer alamaz, ancak pirolidinin azot atomuna bağlı olduğu varsayılabilir.

Na kompleksinin erime noktası 203-205 ^{o}C olarak belirlenmiştir. Elementel analiz sonuçları ±0.1 sapma ve molekül kütleside m/z = 1281 (19) ve 1279 (10) bulunmuş olup, moleküler formülü $C_{62}H_{64}Cl_4N_6NaO_{14}$ olan kompleks bileşiği XX yi doğrulamaktadır (Bkz. Bulgular 4.6.1. S: 109).

Na kompleksinin başlangıç maddesi olan 187b' nin IR spektrumunda 3379 ve 2952 cm^{-1} de yer alan NH ve aromatik C-H gerilme titreşimleri kompleks spektrumunda 3274, 3055 ve 2949 cm^{-1} de görülmüştür. Yapıdaki karbonil gruplarına ait pikler değerlendirildiğinde 187b' nin 1777,

1739 ve 1713 cm-1 de görülen C=O pikleri komplekste 1725 cm^{-1} ve 1656 cm^{-1} e kaymıştır. 1583, 1514 ve 1435 cm^{-1} de görülen pikler yapıdaki CN gruplarına ait piklerdir.

^{1}H NMR spektrumu incelendiğinde, kompleks bileşiği 203' ın sentezinde kullanılan 187b' nin NH grubu nedeniyle 11.01 ppm de var olan rezonans komplekste 11.89 ve 10.36 ppm lerde singlet ikişer proton olarak görülmektedir. Na kompleksi 203' ta aromatik protonlar 7.91 ppm de dublet (*J* = 8.52 Hz) iki proton, 7.75 ppm de dublet (*J* = 7.92 Hz) iki proton yukarı alanda kaymış olarak ve 7.54-6.87 ppm aralığında multiplet yirmiiki proton olarak görülmekte iken, başlangıç maddesi 187b' de 7.66-6.92 ppm aralığında multiplet onüç proton olarak yer almaktadır. Kompleks bileşiği 203' ın yapısında bulunan alifatik protonlarda genelde yukarı alana doğru (4.71 – 3.08 ppm) düşük değerlerde sapmalarla gözlenmiştir. Kompleksin 4.16 ppm de yayvan singlet olarak dört proton -OH piki 187b bileşiğinden farklı olarak spektrumda yer almaktadır. Yapıda ki 2,4-diklorofenil halkalarının bağlı olduğu karbonlara bağlı iki proton dublet olarak 4.71 ppm de (*J* = 9.68 Hz) gözlenmiştir. Benzer olarak yapıda 3.76 ppm' de dublet (*J* = 13.9 Hz) iki proton 6 – H, 3.50 ppm de dublet (*J* = 10.20 Hz), 3.46 ppm de singlet altı proton -OCH_3 protonları, 3.39 ppm' de dublet (*J* = 14.48 Hz) iki proton 6'–H protonları, 3.18 ppm' de singlet oniki proton -OCH_3 protonları ve 3.08 ppm' de multiplet iki proton 4-H protonları görülmektedir.

^{13}C NMR spektrumu incelendiğinde 172.97 ve 172.39 ppm' lerde C=O, 138.55 – 109.37 ppm aralığında aromatik ve alifatik karbonların ise 71.26 – 34.23 ppm aralığında olduğu görülmektedir.

5.6. Biyoaktivite sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 4.1' de belirtilen hedef bileşikler test baterileri Gram pozitif olarak *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925) ve *Bacillus subtilis* (ATCC 6633); Gram negatif olarak *Aeromonas hydrophila* (ATCC 95080), *Escherichia coli* (ATCC 25923) ve *Acinetobacter baumannii* (ATCC 02026)' ye karşı 1.95 - 500 μg/mL aralığındaki MIC değerlerinde bakterilerin büyümesini engelledi. Kontrol Ampisilin, test bakterilerine karşı 0.9 – 125 μg/mL MIC değeri gösterdi. *Staphylococcus aureus* (ATCC 25925)' a karşı Kontrol Ampisilin 31,25 μg/mL MİK değeri gösterirken 187a, 187f, 187g, 188a, 188f, 188g, 196c, 197a, 197e ve 203 bileşikleri 62,5 μg/mL MİK değerleri ile diğer bileşiklere göre en yüksek aktiviteyi göstermiştir. 187a, 187f, 187g, 188a, 188f, 188g, 196c, 197a, 197e, 198 ve 199 bileşikleri, tüm bileşikler arasından *Escherichia coli* (ATCC 25923)' e karşı 62,5 μg/mL MİK değerleri ile en yüksek aktiviteyi göstermiştir. 187a, 187f, 187g, 188a, 188f, 188g, 197a, 197e, 198 ve 199 bileşikleri 31,25 μg/mL, 187c bileşiği 62,5 μg/mL MİK değerleri ile

Acinetobacter baumannii (ATCC 02026)' e karşı Kontrol Ampisilin' den daha yüksek aktivite gösterirken geriye kalan tüm bileşikler 125 µg/mL MİK değeri ile Kontrol Ampisilin' le aynı aktiviteyi göstermişlerdir. 185a, 186a, 188c ve 197c bileşikleri *Bacillus subtilis* (ATCC 6633)' e karşı 62,5 µg/mL MİK değerleri ile diğer bileşikler arasında en yüksek aktiviteyi göstermiştir. 188a, 188f ve 188g bileşikleri 15,62 µg/mL MİK değeri *Aeromonas Hydrophila* (ATCC 95080)' ya karşı ile Kontrol Ampisilin' den daha yüksek aktivite gösterirken 187a, 187f, 187g, 196c, 197a, 197e ve 199 bileşikleri 32,25 µg/mL MİK değeri ile Kontrol Ampisilin' le aynı aktiviteyi göstermişlerdir.

Test edilen bileşiklerin TB aktivitesi (Tablo 4.1), bilinen aktif referans ilaçlar olarak izoniazid, rifampisin ve etambütol ile karşılaştırıldığında 0.24-125 µg/mL aralığında orta ila iyi aktivite gösterdi. Bazı bileşikler, bilinen referans etambütolden daha iyi aktivite gösterdiler. 185d, 186b, 186d, 188a, 188b, 188d, 188e, 188f, 191b ve 192c bileşikleri en yüksek aktiviteleri ortaya çıkarmıştır. Bu bileşiklerin MIC değerleri 0.24 - 7,81 µg/mL iken diğer bileşikler 15.62 – 125 µg/mL MIC değerleri ile orta ve düşük aktivite değeri gösterdiler (Bkz. Tablo 4.1, S100). 185d bileşiği 1.95 µg/mL MIC değeri ile referans ilaç etambütole karşı daha yüksek aktivite göstermiştir. 186b, 188a, 188b ve 188f bileşikleri 7.81 µg/mL MIC değeri ile referans ilaç etambütole karşı daha yüksek aktivite göstermiştir. 186d ve 192 c bileşikleri 0.24 µg/mL MIC değeri ile referans ilaç izoniazide karşı iyi aktivite, referans ilaçlar rifampisin ve etambütole karşı daha yüksek aktivite göstermiştir. 188d ve 188e bileşikleri 3.90 µg/mL MIC değeri ile referans ilaç etambütole karşı daha yüksek aktivite göstermiştir.

Hedef bileşiklerin bazılarının *Candida albicans* (ATCC 14053), *Candida tropicalis (*ATCC 1369) ve *Candida glabrata* (ATCC 15126) karşı test edilen antifungal aktiviteleri değerlendirildiğinde (Bkz. Tablo 4.2, S103), 62,5 - 250 µg/mL MİK değerleri aralığındaki aktivitelerinin, referans ilaç flukonazol 3,90 – 31,25 µg/mL MİK değerleri gösterdiğinden dolayı bu aktivite değerlerinin düşük olduğu söylenebilir.

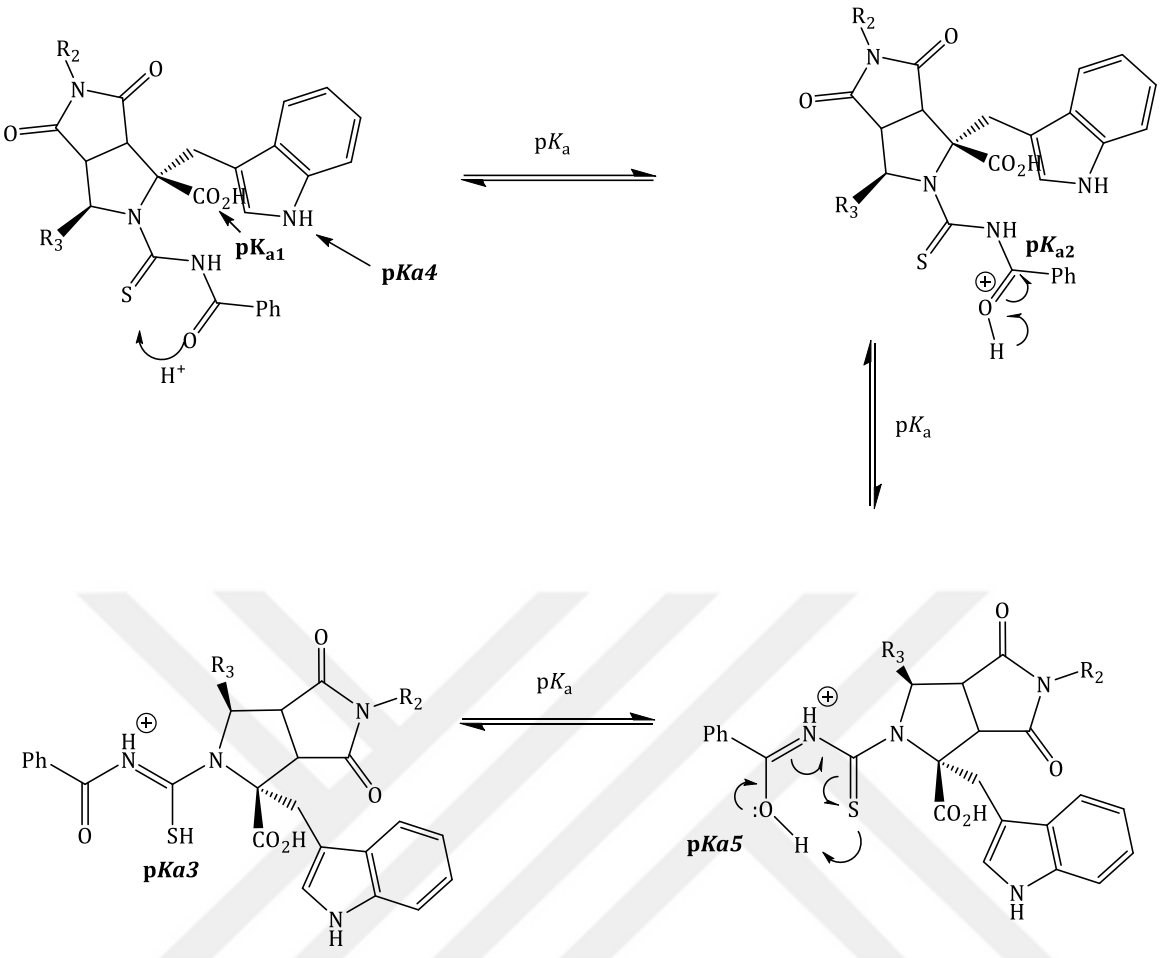
5.7. Hesaplanan Asit İyonlaşma Sabitlerinin Değerlendirilmesi

Pirolidin-tiyazol türevi bileşikleri (192a, 192b, 193a, 193b) ve bu bileşiklerin sentezinde kullanılan *N*'-açiltiyoüre prolinat türevi bileşiklerden bazılarının (186a, 186d, 188a, 188c, 188e, 188h) pK_a değerleri, potansiyometrik titrasyonlar sonucunda SI-Analytics Titroline 7000 sistemi ile elde edilen datalardan HYPERQUAD bilgisayar programı kullanılarak hesaplandı (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. Hesaplanan asit iyonlaşma sabitleri

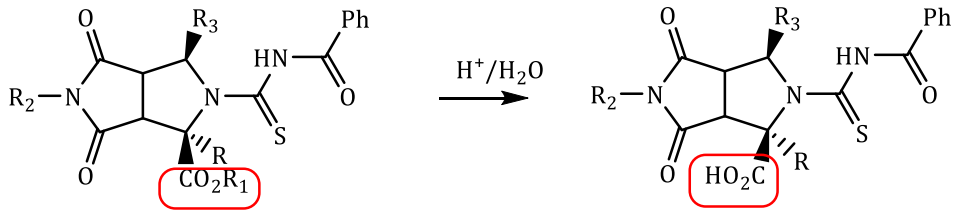
Örnek	**pK_{a1}**	**pK_{a2}**	**pK_{a3}**	**pK_{a4}**
186a	2.83±0.08	6.26±0.08	8.73±0.06	10.52±0.04
186d	2.85±0.07	5.94±0.06	8.75±0.04	10.28±0.03
188a	2.97±0.04	6.40±0.03	9.80±0.03	10.61±0.02
188c	2.65±0.08	6.29±0.07	8.86±0.06	10.15±0.04
188e	2.68±0.05	6.29±0.05	10.52±0.04	11.44±0.03
188h	3.09±0.05	6.34±0.05	9.97±0.04	10.92±0.03
192a	2.90±0.06	6.15±0.05	10.15±0.05	10.96±0.05
192b	2.83±0.06	6.08±0.05	10.31±0.05	11.58±0.05
193a	2.90±0.05	6.18±0.05	10.26±0.04	11.25±0.04
193b	3.00±0.05	6.22±0.05	10.14±0.04	11.22±0.03
pK_w	14.50±0.01			

Yöntem 3.4.' de göre gerçekleştirilen potansiyometrik titrasyonlar sonucunda bileşiklerin dörder pK_a değeri hesaplanabilmiştir. Belirtilen koşullar altında *N'*-açiltiyoüre prolinat türevi bileşiklerden 186a için pK_{a4} değerlerinin yapıda bulunan amid NH protonuna; pK_{a3} değerleri entiyol grubuna ve pK_{a2} değerlerinin ise enol grubuna ait oldukları düşünülmektedir (Şema 5.1). 186a, 186d, 188a, 188c, 188e ve 188h için pK_{a1} değerleri 2.65 – 3.09; pK_{a2} değerleri 5.94 – 6.40; pK_{a3} değerleri 8.73 – 9.97; pK_{a4} değerleri 10.15 – 11.44 arasında değiştiği yapılan deneysel çalışmalar sonucunda hesaplanmıştır (Tablo 5.1). Bu bileşikler için pK_{a4} Değerlerinin indol yapısında bulunan NH protonuna ya da yapıda bulunan amit NH protonuna; pK_{a3} değerleri entiyol grubuna ve pK_{a2} değerlerinin ise enol grubuna ait oldukları ifade edilebilir (272,281,296) (Şema 5.1). Asidik ortamda protonasyonun kükürt atomu üzerinden başladığı ve oksijen atomu üzerinden devam ettiği kabul edildiğinde (297), *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiklerinin olası protonasyon mekanizmalarının şema 5.1'de gösterildiği gibi olduğu ifade edilebilir (298).



Şema 5.1. Arilaminokarbo-*N*-tiyol karboksilik asit türevlerinin olası protonasyonları (272).

Bununla birlikte pK_{a1} değerlerinin ise yapıda bulunan karboksilik asitin metil esterinin asidik ortamda hidrolizi sonucu oluşan karboksilik asitin (Şema 5.2) asit iyonlaşma sabitleri olduğu düşünülmektedir (272,281,296,298).



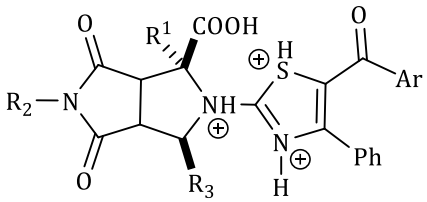
Şema 5.2. *N'*-açiltiyoüre prolinat metil karboksilat türevlerinin asidik ortamda hidrolizi

Yapılan hesaplamalar sonucunda *N'*-açiltiyoüre prolinat türevi bileşiklerin pK_{a1} değerleri, 186a için 2.83±0.08; **186d** için 2.85±0.07; **188a** için 2.97±0.04; **188c** için 2.65±0.08; **188e** için 2.68; **188h** için ise 3.09±0.05olarak hesaplanmıştır. *N'*-açiltiyoüre prolinat türevi bileşiklerin pK_{a2} değerleri**, 186a** için 6.26±0.08; **186d** için 5.94±0.06; **188a** için 6.40±0.03; **188c** için 6.29±0.07;

188e için 6.29; **188h** için ise 6.34±0.05 olarak, pK_{a3} değerleri **186a** için 8.73±0.06; **186d** için 8.75±0.04; **188a** için 9.80±0.03; **188c** için 8.86±0.06; **188e** için 10.52; **188h** için ise 9.97±0.04, pK_{a4} değerleri, **186a** için 10.52±0.04; **186d** için 10.28±0.03; **188a** için 10.61±0.02; **188c** için 10.15±0.04; **188e** için 11.44; **188h** için ise 10.92±0.03 olarak hesaplanmıştır.

N'-açiltiyoüre prolinat türevi bileşiklerin **(186a, 186d, 188a, 188c, 188e, 188h)** (Bkz. Tablo 5.1, S152) asit iyonlaşma sabitleri değerlendirildiğinde, ikinci pozisyonda fenil halkası içeren **186a** bileşiğinin metil esterinin asidik ortamda hidrolizi sonucu oluşan karboksilik asitin asit iyonlaşma sabiti pK_{a1} in, fenil yerine indol halkası içeren **186d** bileşiğinden daha küçük olduğu, yani **186a** bileşiğinin daha asidik olduğu söylenebilir. Dördüncü pozisyonda sırasıyla 4-klorofenil ve fenil bulunduran **188a** ve **188c** bileşiklerinden **188c** nin asit iyonlaşma sabitleri değerlerinin daha küçük değerlere sahip olduğu ve bu nedenle daha asidik olduğu söylenebilir. Dördüncü pozisyonunda 2-piridin içeren **188h** bileşiğinin en yüksek pK_a değerleri ile asitliği en düşük olan madde olduğu söylenebilir.

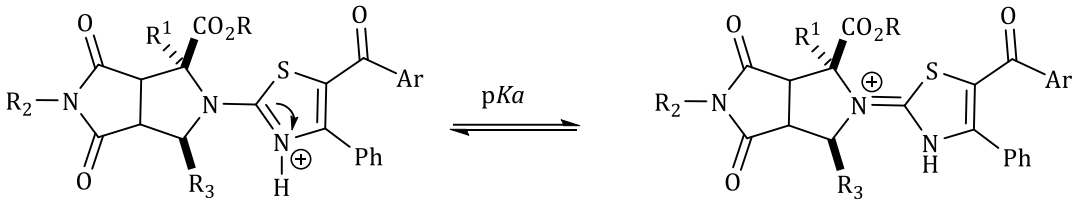
Pirolidin-tiyazol türevi bileşiklerinin (192a, 192b, 193a, 193b) asit iyonlaşma sabitleri pK_{a1} değerleri, 192a için 2.90, **192b** için 2.83, **193a** için 2.90, **193b** için 3.00 olarak hesaplanmıştır. **192a** için 6.15, **192b** için 6.08, 193a için 6.18, **193b** için 6.22 olarak pK_{a2} değerleri, pK_{a3} değerleri ise **192a** için 10.15, **192b** için 10.31, **193a** için 10.26, **193b** için 10.14 olarak hesaplanmıştır. Bileşiklerin pK_{a4} değerleri, **192a** için 10.96, **192b** için 11.58, **193a** için 11.25, **193b** için 11.22 olarak hesaplanmıştır. Asidik ortamda tiyazol halkasının azot ve kükürt atomları ile keton yapısındaki karbonil grubunun protonlandığı düşünülmektedir (299). pK_{a1} değerlerinin, tiyazol halkası üzerindeki azot atomunun protonasyonundan kaynaklandığı, pK_{a2} değerlerinin, tiyazol halkası üzerindeki kükürt atomunun protonasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (Şekil 5.1)(300).



Şekil 5.1. Tiyazol bileşiğinin olası iyonlaşmaları.

Literatürde tiyazol halkası üzerindeki NH ve SH değerlerinin sırasıyla 2.46 – 3.78 ve 5.61 – 6.77 arasında (299), 3.26 – 4,18 ve 3.90 – 6.90 arasında (300) yer aldığı çalışmalar incelendiğinde, pK_{a1} ve pK_{a2} değerlerinin NH ve SH ile uyumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca keton yapısındaki karbonil grubunun asidik ortamda alkolik hale geldiği ve elektron çeken veya veren gruplara bağlı olarak pK_a değerlerinin genel olarak 9'dan yüksek olması beklendiği

literatürde bilinmektedir (299). pK_a değerlerine göre tiyazol halkasında bulunan azotun olası protonasyon mekanizmasının Şema 5.3' te olduğu gibi düşünülmektedir.



Şema 5.3. Tiyazol halkasında bulunan azotun olası protonasyonları.

Tezde, kullanılan çözücülere bağlı olarak iki farklı tipte pirolidin-tiyazol türevi bileşik elde edildi. Bu türlerin özellikleri, bilinen veya yeni sentezlenen pirolidinlerin 2, 3 ve 4-pozisyonlarındaki sübstitüentlere güçlü bir şekilde bağlıdır. Pirolidin-tiyazol türevleri arasından taranan bileşikler, çeşitli bakteri suşlarına karşı orta derecede antibakteriyel aktivite gösterdi (125 – 500 μg/mL), ayrıca M. tuberculosis H37Rv suşuna karşı iyi bir anti-TB aktivite (0,24 - 62,5 μg/mL) gösterdi, ancak bilinen referans ilaçlar olarak izoniazid ve etambutol ile karşılaştırıldığında orta derecede aktivite gösterdiler (Tablo 4.1, 4.2). En yüksek aktiviteyi, pirolidin çekirdeği etrafında *p*-klorofenil-metoksikarbonil-[3-indolilmetil] sübstitüentlerine sahip olan **191b** ve **192c** bileşikleri gösterdi. Bu tür bileşiklerin başka bir yapı iskelesine dahil edilmesiyle ilgili daha fazla araştırma yapılmakta olup biyolojik aktiviteleri zamanla rapor edilecektir. Burada bildirilen sonuçlar uluslararası hakemli dergide yayınlanmıştır.

Pirolidin halkası ve *N'*-açiltiyoüre prolinat bileşiklerinin -C(O)NHC(S)- fonksiyonel kısımlarının bir platin, kobalt veya sodyum kompleksinde birleştirilmesi, bu tez çalışması için önemli bir hedef olacağı dikkate alınmış ve yeni sodyum, kobalt(III) ve platin (II)-komplekslerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, sentezlenen sodyum kompleksi orijinal bir mononükleer oktahedral moleküldür ve X-ışını kırınım analizi ile tanımlanmıştır. Çevredeki metanol molekülleri, bu tür moleküllerde sıklıkla bulunmaz. Hidrojen bağı ve π···π etkileşimi/London dispersion etkileşimleri gibi moleküller arası çekimlerin eşleşmesi, üniter hücrenin kararlılığına katkıda bulunmaktadır. Amido grubu ile koordineli bir metanol molekülü arasındaki güçlü hidrojen bağının, protein alt yapılarının tipik düzenlemesini taklit etmesi dikkat çekicidir. Antibakteriyel, anti-TB ve antifungal etkisi, sodyum kompleksi için kullanılan liganttan daha yüksektir, ancak referans ilaçlarla karşılaştırıldığında daha yüksek dozları gereklidir. Bu çalışmada, sentezlenen sodyum kompleksi orijinal bir mononükleer moleküldür ve bildirilen sonuçlarla birlikte uluslararası hakemli dergide yayınlanmıştır.

Pirolidin halkası içeren farmakoforlara sahip *N'*-açiltiyoüre prolinatlar, çok güçlü iki dişli ligandlar olarak çok kararlı, düzlemsel, dimerik platin yapıları oluşturdu. Elde edilen kompleksler yüksek derecede saf ve iyi verimlerle izole edildi. Tüm bu yeni bileşiklerin antibakteriyel, anti-TB ve antifungal çalışmaları, *Aeromonas hydrophila*'ya karşı test edildiğinde, molekül 188a'nın 15.62 µg/mL MİK değerleri ile en yüksek aktiviteye sahip olduğu görüldü. Bu değer, Ampisilin tarafından gösterilen aktiviteden çok daha etkilidir. Ayrıca aynı molekül 188a, M. tuberculosis H37Rv suşuna karşı 7.81 µg/mL MİK değerleri ile yüksek aktiviteleri sergilemiştir. 186d bileşiğinin 0,24 µg/mL MİK değerleri ile en yüksek anti TB aktiviteye sahip olduğu görüldü. Ardından 188d ve 188 e bileşikleri 3,90 µg/mL MİK değerleri ile ikinci en yüksek aktiviteye sahip oldukları görüldü.

Tüm platin kompleksleri antifungal olarak test edildi ve flukonazol dozlarına göre çok yüksek olan 31,25 - 500 µg/mL MİK değerleri aralığında orta düzeyde aktivite gösterdiler. Bu türlere karşılık gelen moleküllerin biyolojik özellikleri ve etki şekli bilinmemektedir, ancak şu anda aktivitelerini artırmak için iskeletin bazı sübstitüentlerinin değiştiriyoruz. Bu tezde yer alan platin kompleksi çalışmaları uluslararası hakemli dergide yayınlanmıştır.

Geleneksel olarak potansiyometrik titrasyonlar pK_a tayini için kullanılan standart yöntemdir. Bu tez çalışmasında da yeni sentezlenen bileşiklerin asit iyonlaşma sabitlerinin belirlenmesinde potansiyometrik titrasyon metodu kullanıldı. Spektrofotometrik metot ise, bir madde potansiyometri için yeterince çözünmediğinde veya pK_a değeri özellikle düşük veya yüksek olduğunda ideal bir yöntemdir ancak bu tez kapsamında sentezlenen maddelerin pK_a' larının belirlenmesi sırasında bu durumla karşılaşılmadığından ve potansiyometrik yöntemin daha az zaman alıcı olmasından dolayı potansiyometrik titrasyon metodu kullanıldı.

Tez süresince kazanılan bilgi, birikim ve tecrübeler sonucunda yeni veya literatürde yer alan pirolidin türevleri, biyoaktif özelliği yüksek farklı halka sistemleri ile kombine edilerek ilaç aktif moleküller/molekül adayları sentezlenmeye çalışılacaktır. Bu pirolidinler kullanılarak sentezlenecek olan yeni *N'*-açiltiyoüre prolinat türevleri, yeni metal kompleks türevleri ve yeni tiyazol türevi bileşikler uygun biyoaktif farmakofor halka sistemleri ile birleştirilerek ya da birleştirilmeden çeşitli biyoaktivite çalışmaları ve ileri analitik çalışmalar yapılacaktır. Bu çalışmalar yeni projelerin oluşturulmasına alt yapı sağlayacak niteliktedir. Katma değeri yüksek projeler ile bu projelerden uluslararası, SCI veya SCI-Expanded sınıfı yayınlar yapmak, literatüre önemli katkılar sağlamak istenilen hedefler arasındadır.

KAYNAKLAR

[1]. Milosevic, N.P.; Kojic, V.; Curcic, J.; Jakimov, D.; Milic, N.; Banjac, N.; Uscumlic, G.; Kaliszan, R., Evaluation of in silico pharmacokinetic properties and in vitrocytotoxic activity of selected newly synthesized *N*-succinimidederivatives. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis **2017**, 137, 252–257.

[2]. Mohanty, P.; Behera, S.; Behura, R.; Shubhadarshinee, L.; Mohapatra, P.; Barick, A.K.; Jali, B.R., Antibacterial activity of thiazole and its derivatives: A Review. Biointerface Research in Applied Chemistry. **2022**, 12, (2), 2171-2195.

[3]. Manallack, D.T., The pK_a distribution of drugs: Application to drug discovery. Perspectives in Medicinal Chemistry **2007**, 1, 25–38.

[4]. Jahannamaie, A.; Saaidpour S., Determination of dissociation constant of the acid alizarin violet N using UV/Vis spectroscopy. Arch. Appl. Sci. Res., **2016**, 8, (9), 1-5.

[5]. Pathare, B.; Tambe, V.; Patıl, V., A Review on various analytical methods used in determinatıon of dissociation constant. Int J Pharm Pharm Sci **2014**, 6, (8), 26-34.

[6]. Ribeiro, A.R.; Schmidt, T.C., Determination of acid dissociation constants (pK_a) of cephalosporin antibiotics: Computational and experimental approaches. Chemosphere **2017**, 169, 524-533.

[7]. Yılmaz, H.; Üstün, Z.; Çubuk Demiralay, E., RPLC determination of acid dissociation constants and quantitative estimation for sulfasalazine. J IRAN CHEM SOC **2016**, 13, 103–110.

[8]. Nural, Y.; Döndaş, H.A.; Sarı, H.; Atabey, H.; Belveren, S.; Gemili, M., Determination of Acid Dissociation Constants (pKa) of Bicyclic Thiohydantoin-Pyrrolidine Compounds in 20% Ethanol-Water Hydroorganic Solvent. International Journal of Analytical Chemistry **2014**, 2014, 1-6.

[9]. Mumcu, A.; Küçükbay, H., Determination of pK_a values of some novel benzimidazole salts by using a new approach with ^{1}H NMR spectroscopy. Magn. Reson. Chem. **2015,** 53, 1024–1030.

[10]. Konásová, R.; Dytrtová, J.J.; Kasicka, V., Determination of acid dissociation constants of triazole fungicides bypressure assisted capillary electrophoresis. Journal of Chromatography A **2015**, 1408, 243–249.

[11]. Başat Dereli, D.; Tekin Kocabay, Y., Loratadin ve Desloratadin'in iyonlaşma sabitlerinin HPLC yöntemi ile tayini. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi **2019**, 3, (23), 963-969.

[12]. Vitaku, E.; Smith, D.T.;Njardarson, J.T., Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals. J. Med. Chem. **2014**, 57, 10257−10274.

[13]. Evrim Evren, A.; Dawbaa, S.; Nuha¸ D.; Yavuz, Ş.A.; Gül, D.G.; Yurttaş, L., Design and synthesis of new 4-methylthiazole derivatives: *In vitro* and in silico studies of antimicrobial activity. Journal of Molecular Structure **2021**, 1241, 130692.

[14]. Modric, M.; Božicevic, M.; Faraho, I.; Bosnar, M.; Škoric, I., Design, synthesis and biological evaluation of new 1,3-thiazole derivatives as potential anti-inflammatory agents. Journal of Molecular Structure **2021**, 1239, 130526.

[15]. Abdel-Aziz, S.A.; Taher, E.S.; Lan, P.; El-Koussi, N.A.; Salem, O.I.A.; Gomaa, H.A.M.; Youssif, B.G.M., New pyrimidine/thiazole hybrids endowed with analgesic, anti-inflammatory, and lower cardiotoxic activities: Design, synthesis, and COX-2/sEH dual inhibition. Arch. Pharm. **2022**, e2200024, 1-17.

[16]. Sharma, D.; Sharma, V.; Sharma, A.; Goyal, R.; Tonk, R.K.; Kumar Thakur, V.; Sharma, P.C., Green chemistry approaches for thiazole containing compounds as a potential scaffold for cancer therapy. Sustainable Chemistry and Pharmacy **2021**, 23, 100496.

[17]. Turan -Zitounia, G.; Chevallet, P.; Kiliç, F.S.; Erol, K., Synthesis of some thiazolyl-pyrazoline derivatives and preliminary investigation of their hypotensive activity. Eur. J. Med. Chem. **2000**, 35, 635–641.

[18]. Saliyeva, L.; Holota, S.; Grozav, A.; Yakovychuk, N.; Litvinchuk, M.; Slyvka, N.; Vovk, M., Synthesis and Evaluation of Antimicrobial and Anti-inflammatory Activity of 6-aryliden-2-methyl-2,3-dihydroimidazo[2,1-b][1,3]thiazoles. Biointerface Research in Applied Chemistry **2022**, 12, (1),292-303.

[19]. Moodley, R.; Mashaba, C.; Rakodi, G.H.; Ncube, N.B.; Maphoru, M.V.; Balogun, M.O.; Jordan, A.; Warner, D.F.; Khan, R.; Tukulula, M., New Quinoline–Urea–Benzothiazole hybrids as promising antitubercular agents: synthesis, *in vitro* antitubercular activity, cytotoxicity studies, and In silico ADME profiling. Pharmaceuticals **2022**, 15, 576.

[20]. Muluk, M.B.; Patil, P.S.; Kasare, S.L.; Kulkarni, R.S.; Dixit, P.P.; Choudhari, P.B.; Haval, K.P., synthesis and molecular docking studies of novel pyridine-thiazole-hydrazone conjugates as antimicrobial and antioxidant agents. Eur. Chem. Bull., **2020**, 9, (7), 184-192.

[21]. Fayed, E.A.; Ragab, A.; Ezz Eldin, R.R.; Bayoumi, A.H.; Ammar, Y.A., *In vivo* screening and toxicity studies of indolinone incorporated thiosemicarbazone, thiazole and piperidinosulfonyl moieties as anticonvulsant agents. Bioorganic Chemistry **2021**, 116, 105300.

[22]. Mekky, A.E.M.; Sanad, S.M.H.; El-Idreesy, T.T., New thiazole and thiazole-chromene hybrids possessing morpholine units: Piperazinemediated one-pot synthesis of potential acetylcholinesterase inhibitors. Synthetic Communications **2021**, 1-13.

[23]. Sharma, P.; Reddy, T.S.; Kumar, N.P.; Senwar, K.R.; Bhargava, S.K.; Shankaraiah, N., Conventional and microwave-assisted synthesis of new benzimidazole-thiazolidinedione derivatives: A potential anticancer scaffold. European Journal of Medicinal Chemistry **2017**, 138, 234-245.

[24]. Döndas, H.A.; de Gracia Retamosa, M.; Sansano, J. M., Current trends towards the synthesis of bioactive heterocycles and natural products using 1,3-dipolar cycloadditions (1,3-DC) with azomethine ylides. Synthesis **2017**, 49, (13), 2819–2851.

[25]. O' Hagan, D., Pyrrole, pyrrolidine, pyridine, piperidine and tropane alkaloids. Natural product reports **2000**, 17, (5), 435–446.

[26]. Belveren, S.; Dondas, H.A.; Ülger, M.; Poyraz, S.; García-Mingüens, E.; Ferrandiz-Saperas, M.; Sansano, J.M., Synthesis of highly functionalized 2-(pyrrolidin-1-yl)thiazole frameworks with interesting antibacterial and antimycobacterial activity. Tetrahedron **2017,** 73, 6718-6727.

[27]. Van Huis, C.A.; Bigge, C.F.; Casimiro-Garcia, A.; Cody, W.L.; Dudley, D.A.; Filipski, K.J.; Heemstra, R.J.; Kohrt, J.T.; Narasimhan, L.S.; Schaum, R.P.; Zhang, E.; Bryant, J.W.; Haarer, S.; Janiczek, N.; Leadley Jr, R.J.; McClanahan, T.; Peterson, J.T.; Welch, K.M.; Edmunds, J.J., Structure-based Drug Design of Pyrrolidine-1, 2-dicarboxamides as a Novel Series of Orally Bioavailable Factor Xa Inhibitors. Chem Biol Drug Des **2007,** 69, 444–450.

[28]. Dondas, H.A.; Grigg, R.; Kilner, C., X=Y=ZH Systems as potential 1,3-dipoles. Part 58: Cycloaddition route to chiral conformationally constrained (R)-pro-(S)-pro peptidomimetics. Tetrahedron **2003**, 59, 8481–8487.

[29]. Poyraz, S.; Belveren, S.; Ulger, M.; Sahin, E.; Dondas, H.A., Synthesis, characterization, crystal structure, and antituberculosis activity of some novel polysubstituted aminocarbothiol/thiohydantoin-pyrrolidine derivatives. Monatsh Chem **2017,** 148, 2173–2182.

[30]. Wang, Y.C.; Wang, J.L.; Burgess, K.S.; Zhang, J.W.; Zheng, Q.M.; Pu, y.D.; Yan, l.J.; Chen, X.B., Green synthesis of new pyrrolidine-fused spirooxindoles *via* three-component domino reaction in EtOH/H_2O. RSC Adv., **2018**, 8, 5702–5713.

[31]. Mohareb, R.M.; Al-Omran, F.; Abdelaziz, M.A.; Ibrahim, R.A., Anti-inflammatory and Anti-ulcer Activities of New Fused Thiazole Derivatives Derived from 2-(2-Oxo-2H-chromen-3-yl)thiazol-4(5H)-one. Acta Chim. Slov. **2017**, 64, 349–364.

[32]. Milenkovic, M.; Bacchi, A.; Cantoni, G.; Radulovic´, S.; Gligorijevic´, N.; Arandelovic´, S.; Sladic´, D.; Vujcic´, M.; Mitic´, D.; Andelkovic, K., Synthesis, characterisation and biological activity of Co(III) complex with the condensation product of 2-diphenylphosphino) benzaldehyde and ethyl carbazate. Inorganica Chimica Acta **2013**, 395, 33–43.

[33]. Sasikala, K.; Arunachalam, S., Antimicrobial activity, spectral studies and micellar properties of some surfactant-cobalt(III) complexes. Chem Sci Trans., **2013**, 2, (S1), S157-S166.

[34]. Yaseen, S.; Rauf, M.K.; Zaib, S.; Badshah, A.; Tahir, M.N.; Ali, M.I.; Imtiaz-ud-Din, Shahid, M.; Iqbal, J., Synthesis, characterization and urease inhibition, *in vitro* anticancer and antileishmanial studies of Co(III) complexes with *N,N,N'*-trisubstituted acylthioureas. Inorganica Chimica Acta **2016**, 443, 69–77.

[35]. Muggia, F.; Bonetti, A.; Hoeschele, J.; Rozencweig, M.; Howell, S., Platinum antitumor complexes: 50 years since Barnett Rosenberg's discovery, Am J Clin Oncol **2015**, 33, 4219–4226.

[36]. Kelland, L., The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. Nat Rev Cancer **2007**, 7, 573–584.

[37]. Johnstone, T.C.; Suntharamanan, K.; Lippard, S.J., The Next Generation of Platinum Drugs: Targeted Pt(II) Agents, Nanoparticle Delivery, and Pt(IV) Prodrugs, Chem. Rev **2016**, 116, 3436–3486.

[38]. Cavicchioli, M.; Massabni, A.C.; Heinrich, T.A.; Costa-Neto, C.M.; Abrão, E.P.; Fonseca, B.A.L.; Castellano, E.E.; Corbi, P.P.; Lustri, W.R.;Leite, C.Q.F., Pt(II) and Ag(I) complexes with acesulfame: Crystal structure and a study of their antitumoral, antimicrobial and antiviral activities. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2010**, 104, 533–540.

[39]. Carmo A.M.L.; Silva, F.M.C.; Machado, P.A.; Fontes, A.P.S.; Pavan, F.R.; Leite, C.Q.F.; de A. Leite, S.R.; Coimbra, E.S.; Da Silva, A.D., Synthesis of 4-aminoquinoline analogues and their platinum(II) complexes as new antileishmanial and antitubercular agents. Biomedicine & Pharmacotherapy **2011**, 65, 204–209.

[40]. Mihai, S.; Negoiu, M., Synthesis Characterization and Antitumor Activity of Platinum(II), Palladium(II), Gold(III), Silver(I), Copper(II), Rhodium(III) and Ruthenium(III) Complexes with *N*-Antipirine-*N*'-Benzoylthiourea, Rev. Chim. **2012**, 63(7), 697-702.

[41]. Solmaz, U.; Gumus, I.; Binzet, G.; Celik, O.; Kavak Balcı, G.; Dogen, A.; Arslan, H., Synthesis, characterization, crystal structure, and antimicrobial studies of novel thiourea derivative ligands and their platinum complexes, Journal of Coordination Chemistry **2018**, 71, 200-218.

[42]. Mansour, A.M., Structural studies and biological activity evaluation of Pd(II), Pt(II) and Ru(II) complexes containing *N*-phenyl, *N*`-(3-triazolyl)thiourea, Appl Organometal Chem **2017**, e3928.

[43]. Jambi, S.M.S., Cd(II), Hg(II) and Pt(II) complexes of 1-ethyl-3-(4-methylthiazol-2-yl) thiourea: Synthesis, X-ray crystal structure, DFT studies, antimicrobial and antioxidant applications, Journal of Molecular Liquids **2018**, 262, 237–247.

[44]. Manav, N.; Mishra, A.K.; Kaushik N.K., *In vitro* antitumour and antibacterial studies of some Pt(IV) dithiocarbamate complexes. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy **2006**, 65,(1), 32-35.

[45]. del Campo, R.; Criado, J.J.; Garc´ıa, E.; Hermosa, M.R.; Jimenez-Sanchez, A.; Manzano, J.L.; Monte, E.; Rodrıguez-Fernandez, E.; Sanz, F., Thiourea derivatives and their nickel(II) and platinum(II) complexes:antifungal activity. Journal of Inorganic Biochemistry **2002**, 89, 74–82.

[46]. Timothy, J.E.; Klaus, R.K.; Paul, L.S.; Cailean, C.; Donelly, A.V.S.; Peter, J.S., *In Vitro* Antimalarial Activity of a Series of Cationic 2,2'-Bipyridyl- and 1,10-Phenanthrolineplatinum(II) Benzoylthiourea Complexes. Journal of medicinal chemistry **2004**, 47, (11), 2926-2934.

[47]. Arancibia, R.; Quintana, C.; Biot, C.; Medina, M.E.; Carrère-Kremer, S.; Kremer, L.; Klahn, A. H., Palladium (II) and platinum (II) complexes containing organometallic thiosemicarbazone ligands: Synthesis, characterization, X-ray structures and antitubercular evaluation. Inorganic Chemistry Communications **2015**, 55, 139–142.

[48]. Ghosh, P.; Bhise, K.S.; Paradkar, A.R.; Bodhankar, S.L.; Kadam, S.S., Reduced Ulcerogenic Potential and Antiarthritic Effect of Chitosan–Naproxen Sodium Complexes. AAPS Pharm.Sci.Tech **2012,** 13, (3), 896–902.

[49]. Raza Shah, S.; Shah, Z.; Khan, A.; Ahmed, A.; Sohani,; Hussain, J.; Csuk, R.; Anwar, M.U.; Al-Harrasi, A., Sodium, Potassium, and Lithium Complexes of Phenanthroline and Diclofenac: First Report on Anticancer Studies. ACS Omega **2019**, 4, 21559−21566.

[50]. Jaiswal, S., Review: Five and Six Membered Heterocyclic Compound with Antimicrobial Activity. International Journal for Modern Trends in Science and Technology **2019,** 5, (6), 36-39.

[51]. Czarnik, A.W., Guest Editorial. Acc. Chem. Res **1996**, 29, (3), 112-113.

[52]. Torequl Islam, M.; Mubarak, M.S., Pyrrolidine alkaloids and their promises in pharmacotherapy. Advances in Traditional Medicine **2020**, 20, 13–22.

[53]. Oh, C.H.; Cho, H.W.; Baek, D.; Cho, J.H., Synthesis and antibacterial activity of 1beta-methyl-2-(5-substituted thiazolo pyrrolidin-3-ylthio)carbapenem derivatives. European journal of medicinal chemistry **2002**, 37, (9), 743–754.

[54]. Xu, Z.; De Moliner, F.; Cappelli, A. P.; Hulme, C., Ugi/aldol sequence: expeditious entry to several families of densely substituted nitrogen heterocycles. Angewandte Chemie (International ed. in English) **2012**, 51, (32), 8037–8040.

[55]. Poornachandran, M,; Raghunathan, R., Synthesis of dispirooxindole cycloalka[d]pyrimidino [2,3-b]-thiazole pyrrolidine/thiapyrrolizidine ring systems. Tetrahedron **2006,** 62, 11274-11281.

[56]. Dondas, H.A.; Grigg, R., Thornton-Pett M. Spiro (pyrrolidinyl-2, 3′-benzodiazepines) related to MK-329. Tetrahedron **1996**, 52, (42), 13455-13466.

[57]. Dondas, H.A.; Fishwick, C.W.G.; Grigg, R.; Kilner, C., 1, 3-dipolar cycloaddition of stabilised and non-stabilised azomethine ylides derived from uracil polyoxin C (UPoC): access to nikkomycin analogues. Tetrahedron **2004**, 60, (15), 3473-3485.

[58]. Dondas, H.A.; Altınbas, O., Novel Highly Functionalized Benzoylaminocarbothioyl Pyrrolidine from Benzoylisothiocyanate and Substitueted Pyrrolidine Derived From α-Aminoasit Ester *via* Imine -Azomethine Ylide- 1,3-Dipolar Cycloaddition Cascade. Heterocyclıc Communıcatıons **2004**, 10, 167-173.

[59]. Dondas, H.A.; Durust, Y.; Grigg, R.; Slater, M. J.; Sarker, M. A. B., 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, (45), 10667-10682.

[60]. Dondas, H.A.; Grigg, R.; MacLachlan, W.S.; TmacPhersonb, D.; Markandua, J.; Sridharana, V.; Suganthana, S., Solid phase sequential 1, 3-dipolar cycloaddition–Pictet–Spengler reactions. Tetrahedron Letters **2000**, 41, (6), 967-970.

[61]. Hernndez-Toribio, J.; Padilla, S.; Adrio, J.; Carretero, J. C., Catalytic Asymmetric Synthesis of α-Quaternary Proline Derivatives by 1, 3-Dipolar Cycloaddition of α-Silylimines. Angewandte Chemie International Edition **2012**, 51, (35), 8854-8858.

[62]. Zhang, X.; Zhi, S.; Wang, W.; Liu, S.; Jasinskid, J. P.; Zhang, W., A pot-economical and diastereo selective synthesis involving catalyst-free click reaction for fused-riazolo benzodiazepines. Green Chem **2016**, 18, 2642-2646.

[63]. Jayasuriya, S.; Malarvizhi, T.S.; Celestina, S.; Sundaram, S., Synthesıs, spectral characterization, and antiproliferative activity of dispiropyrrolidines containing 2-thioxothiazolidin-4-one nucleus. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research **2019**, 12, (5), 313-316.

[64]. Poyraz, S.; Belveren, S.; Aydınoğlu, S.; Ulger, M.; de Cózar, A.; de Gracia Retamosa, M.; Sansano, J.M.; Döndaş, H.A., Biological properties and conformational studies of amphiphilic Pd(II) and Ni(II) complexes bearing functionalized aroylaminocarbo-*N*-thioylpyrrolinate units. Beilstein Journal of Organic Chemistry **2021**, 17, 2812–2821.

[65]. Mishra, A.; Chaturvedi, P.; Datta, S.; Sinukumar, S.; Joshi, P.; Garg, A., Harmful effects of nicotine. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology **2015,** 36, (1), 24-31.

[66]. Malczewska-Jaskóła, K.; Jasiewicz, B.; Mrówczyńska, L., Nicotine alkaloids as antioxidant and potential protective agents against *in vitro* oxidative haemolysis. Chemico-biological interactions **2016**, 243, 62–71.

[67]. Arévalo-García, E.B.; Colmenares, J.C.Q., A short synthesis of (+)-hygrine. Tetrahedron Letters **2008**, 49, 3995-3996.

[68]. Matyas, M.; Abranyi-Balogh, P.; Keglevich, G., Total Syntheses of the Pyrrolidine Alkaloid, Hygrine. Current Organic Synthesis **2014**, 11, (6), 889-901.

[69]. Shibano, M.; Tsukamoto, D.; Kusano, G., Polyhydroxylated Alkaloids with Lipophilic Moieties as Glycosidase Inhibitors from Higher Plants. Heterocycles **2002**, 57, (8), 1539-1553.

[70]. Wang, G. W.; Huang, B. K.; Qin, L. P., The Genus Broussonetia: A Review of its Phytochemistry and Pharmacology. *Phytother. Res.* **2012**, 26, (1), 1-10.

[71]. El-Nezhawy, A.O.H.; Alrobaian, M.; Khames, A.; El-Badawy, M.F.; Abdelwahab, S.F., Design and total synthesis of (-)-codonopsinine, (-)-codonopsine and codonopsinine analogues by O-(2-oxopyrrolidin-5-yl)trichloroacetimidate as amidoalkylating agent with improved antimicrobial activity via solid lipid nanoparticle formulations. Bioorganic & Medicinal Chemistry **2019**, 27, 1263–1273.

[72]. Dharuman, S.; Palanivel, A. K.; Vankar, Y. D., An easy route to synthetic analogues of radicamine B, codonopsine and codonopsinine from d-mannitol. Organic and Biomolecular Chemistry **2014**, 12, (27), 4983-4998.

[73]. Sharif-Askari, N.S.; Sharif-Askari, F.S.; Al Heialy, S.; Hamoudi, R.; Kashour, T.; Hamid, Q.; Halwani, R., Cardiovascular medications and regulation of COVID-19 receptors expression. International Journal of Cardiology Hypertension **2020**, 6, 100034.

[74]. Burton, G.; Ku, T.W.; Carr, T.J.; Kiesow, T.; Sarisky, R.T.; Lin-Goerke, J.; Baker, A.; Earnshaw, D.L.; Hofmann, G.A.; Keenan, R.M.; Dhanak,D., Identification of small molecule inhibitors of the hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase from a pyrrolidine combinatorial mixture. Bioorganic & medicinal chemistry letters **2005**, 15, (6), 1553-1556.

[75]. Chabour, I; Castelló, L.M.; Mancebo-Aracil, J.; Martín-Rodríguez, M.; Retamosa, M.d.G.; Nájera, C.; Sansano, J.M. Dual chiral silver catalyst in the synthetic approach to the core of hepatitis C virus inhibitor GSK 625433 using enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides and electrophilic alkenes. Tetrahedron **2017**, 28, 1423-1429.

[76]. Belveren, S.; Larrañaga, O.; Poyraz, S.; Dondas, H.A.; Ülger, M.; Şahin, E.; Ferrándiz-Saperas, M.; Sansano, J.M.; de Gracia Retamosa, M.; de Cózar, A., From Bioactive Pyrrolidino[3,4-c]pyrrolidines to more Bioactive Pyrrolidino[3,4-b]pyrrolidines *via* Ring-Opening/Ring-Closing Promoted by Sodium Methoxide. Synthesis **2019**, 51 ,(07), 1565-1577.

[77]. Backes, B.J.; Logenecker, K.; Hamilton, G.L; Stewart, K.; Lai, C.; Kopecka, H.; von Geldren, T.W.; Madar, D.J.; Pei, Z.; Lubben, T.H.; Zinker, B.A.; Kempf-Grote, A.J.; Black-Schaefer, C.; Sham, H.L.; Trevillyan, J.M. Pyrrolidine-constrained phenethylamines: The design of potent, selective, and pharmacologically efficacious dipeptidyl peptidase IV (DPP4) inhibitors from a lead-like screening hit. Bioorg. Med. Chem. Lett **2007**, 17, 2005-2012.

[78]. Guo, L.; Ye, Z.; Liu, J.; He, S.; Baskshi, R.K.; Sebhat, I.K.; Dobelaar, P.H.; Hong, Q.; Jian, T.; Dellureficio, J.P.; Tsou, N.N.; Ball, R.G.; Weinberg, D.H.; MacNeil, T.; Tang, R.; Tamvakopoulos, C; Peng, Q.; Chen, H.Y.; Chen, A.S.; Martin W.J.; MacIntyre, D.E.; Strack, A.M.; Fong, T.M.; Wyvratt, M.J.; Nargund, R.P. Discovery of potent, selective, and orally bioavailable 3H-spiro [isobenzofuran-1,4′-piperidine] based melanocortin subtype-4 receptor agonists. Bioorg. Med. Chem. Lett. **2010**, 20, 4895-4900.

[79]. Anselm, L.; Banner, D.W.; Benz, J.; Groebke, Zbinden, K.; Himber, J.; Hilpert, H.; Huber, W.; Kuhn, B.; Mary, J.L.; Otteneder, M.B.; Panday, N.; Ricklin, F.; Stahl, M.; Thomi, S.; Haap, W. Discovery of a factor Xa inhibitor (3R,4R)-1-(2,2-difluoro-ethyl)-pyrrolidine-3,4-dicarboxylic acid 3-[(5-chloro-pyridin-2-yl)-amide] 4-{[2-fluoro-4-(2-oxo-2H-pyridin-1-yl)-phenyl]-amide} as a clinical candidate. Bioorg. Med. Chem. Lett. **2010**, 20, 5313-5319.

[80]. C-Substituted Pyrrolidines from Life Chemicals Inspiring Your Drug Discovery Endeavour!. https://lifechemicals.com/blog/building-blocks/197-c-substituted-pyrrolidines-from-life-chemicals-inspiring-your-drug-discovery-endeavour. (25.01.2023)

[81]. E. D. Deeks., Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Drugs **2015**, 75, 1393-1403.

[82]. Luzzio, F. A.; Duveau, D. Y.; Lepper, E. R.; Figg, W. D., Synthesis of racemic cis-5-Hydroxy-3-phthalimidoglutarimide. A metabolite of thalidomide ısolated from human plasma. J. Org. Chem. **2005**, 70, 10117-10120.

[83]. Best, J.; Schotten, C.; Lohmann, G.; Gerken, G.; Dechêne, A., Tivantinib for the treatment of hepatocellular carcinoma. Expert opin. Pharmacother **2017**, 18, (7), 727-733.

[84]. Devi, K.S.; Subramani, P.; Parthiban, S.; Sundaraganesan, N., One-pot synthesis, spectroscopic characterizations, quantum chemical calculations, docking and cytotoxicity of 1-((dibenzylamino)methyl)pyrrolidine-2,5-dione. Mol. Struct. **2020**, 1203, 127403.

[85]. Han, S.H.; Kim, S.; De, U.; Mishra, N.K.; Park, J.; Sharma, S.; Kwak, J. H.; Han, S.; Kim, H.S.; Kim, I.S., Synthesis of succinimide-containing chromones, naphthoquinones, and xanthones under Rh(III) catalysis: Evaluation of anticancer activity. Org. Chem. **2016**, 81, 12416-12425.

[86]. Tilekar, K.; Upadhyay, N.; Meyer-Almes, F.J.; Loiodice, F.; Anisimova, N.Y.; Spirina, T.S.; Sokolova, D.V.; Smirnova, G.B.; Choe, J.Y.; Pokrovsky, V.S.; Lavecchia, A.; Ramaa C.S., Synthesis and biological evaluation of pyrazoline and Pyrrolidine-2,5-dione hybrids as potential antitumor agents. Chem Med Chem **2020**, 15, 1813–1825.

[87]. Redy Gangireddy S.; Manojit, P., Indole derivatives as anti-tubercular agents: an overview on their synthesis and biological activities. Current Medicinal Chemistry **2021**, 28, (38), 4531-4568.

[88]. Heravi, M.M.; Amiri, Z.; Kafshdarzadeh, K.; Zadsirjan, V., Synthesis of indole derivatives as prevalent moieties present in selected alkaloids. RSC Adv **2021**, 11, 33540–33612.

[89]. Diss, L. B.; Robinson, S. D.; Wu, Y.; Fidalgo, S.; Yeoman, M. S.; Patel, B. A., Age-related changes in melatonin release in the murine distal colon ACS chem. Neurosci. **2013**, 4, 879–887.

[90]. Zhang, M. Z.; Mulholland, N.; Beattie, D.; Irwin, D.; Gu, Y. C.; Chen, Q.; Yang, G. F.; Clough, J., Synthesis and antifungal activity of 3-(1,3,4-oxadiazol-5-yl)-indoles and 3-(1,3,4-oxadiazol-5-yl)methyl-indoles. Eur. J. Med. Chem. **2013**, 63, 22–32.

[91]. Young, S. N., How to increase serotonin in the human brain without drugs. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci **2007**, 32, 394-399.

[92]. Chen, F. E.; Huang, J., Reserpine: A challenge for total synthesis of natural products. Chem. Rev. **2005**, 105, 4671–4706.

[93]. Kurz, W.; Chatson, K.; Constabel, F.; Kutney, J.; Choi, L.; Kolodziejczyk, P.; Sleigh, S.; Stuart, K.; Worth, B., Alkaloid production in catharanthus roseus cell cultures VIII. Planta Med., 1981, 42, 22–31.

[94]. Ishikawa, H.; Colby, D. A.; Boger, D. L., Direct coupling of catharanthine and vindoline to provide vinblastine: Total synthesis of (+)- and ent-(−)-vinblastine. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 420–421.

[95]. Guggilapu, S.D.; Guntuku, L.; Reddy, T.S.; Nagarsenkar, A.; Sigalapalli, D.K.; Naidu, V.G.M.; Bhargava, S.K.; Babu Bathini N., Synthesis of thiazole linked indolyl-3-glyoxylamide derivatives as tubulin polymerization inhibitors. European Journal of Medicinal Chemistry **2017**, 138, 83-95.

[96]. Girgis, A.S.; Regioselective synthesis of dispiro[1*H*-indene-2,3'-pyrrolidine-2',3''[3H] indole]-1,200(100H)-diones of potential anti-tumor properties. Eur. J. Med. Chem. **2009**, 44, 91-100.

[97]. Arun, Y.; Bhaskar, G.; Balachandran, C.; Ignacimithu, S.; Perumal, P.T., Facile one-pot synthesis of novel dispirooxindole-pyrrolidine derivatives and their antimicrobial and anticancer activity against A549 human lung adenocarcinoma cancer cell line Bioorg. Med. Chem. Lett. **2013**, 23, 1839-1845.

[98]. Ivanenkov, Y.A.; Vasilevski, S.V.; Beloglazkina, E.K.; Kukushkin, M.E.; Machulkin, A.E.; Veselov, M.S.; Chufarova, N.V.; Chernyaginab, E.S.; Vanzcool, A.S.; Zyk, N.V.; Skvortsov, D.A.; Khutornenko, A.A; Rusanov, A.L.; Tonevitsky, A.G.; Dontsova, O.A.; Majouga, A.G., Design, synthesis and biological evaluation of novel potent MDM2/p53 small-molecule inhibitors. Bioorg. Med. Chem. Lett. **2015**, 25, 404-409.

[99]. Molina, C.; Ortega-Martínez, A.; Sansano, J. M.; Nájera, C., Synthesis of 3-substituted 3-fluoro-2-oxindoles by deacylative alkylation. Org. Biomol. Chem. **2019**, 17, 482-489.

[100]. Kulabaş, N.; Bingöl Özakpınar, Ö.; Özsavcı, D.; Leyssen, P.; Neyts, J.; Küçükgüzel, İ., Synthesis, characterization and biological evaluation of thioureas, acylthioureas and 4-thiazolidinones as anticancer and antiviral agents. Marmara Pharmaceutical Journal **2017**, 21, (2), 371-384.

[101]. McCarthy, A. R.; Pirrie, L.; Hollick, J. J.; Ronseaux, S.; Campbell, J.; Higgins, M.; Staples, O.D.; Tran, F.; Slawin, A. M. Z.; Lain, S.; Westwood, N. J., Synthesis and biological characterisation of sirtuin inhibitors based on the tenovins. Bioorg Med Chem **2012**, 20, 1779-1793

[102]. Koca, İ.; Ozgur, A.; Acikalin Coşkun, K.; Tutar, Y., Synthesis and anticancer activity of acyl thioureas bearing pyrazole moiety. Bioorg Med Chem **2013**, 21, 3859-3865.

[103]. Agola, J. O.; Hong, L.; Surviladze, Z.; Ursu, O.; Waller, A.; Strouse, J. J.; Simpson, D.S.; Schroeder, C. E.; Oprea, T. I.; Golden, J. E.; Aube, J.; Buranda, T.; Sklar, L. A.; Wandinger Ness A., A competitive nucleotide binding ınhibitor: ın vitro characterization of Rab7 GTPase inhibition. Chem Biol **2012**; 7: 1095-108.

[104]. Mitrea, D.G.; Cîrcu, V., Synthesis and characterization of novel acylthiourea compounds used in ions recognition and sensing in organic media. Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy **2021**, 258, 119860.

[105]. Saeed, A.; Mustafa, M. N.; Zain-ul-Abideen, M.; Shabir, G.; Erben, M. F.; Flörke, U., Current developments in chemistry, coordination, structure and biological aspects of 1-(acyl/aroyl)-3-(substituted)thioureas: advances Continue, J. Sulfur Chem. **2019**, 40, 312–350.

[106]. Khan, E.; Khan, S.; Gul, Z.; Muhammad, M., Medicinal importance, coordination chemistry with selected metals (Cu, Ag, Au) and chemosensing of thiourea derivatives. A Review, Crit. Rev. Anal. Chem. **2020**, 1–23.

[107]. Cunha, B. N.; Luna-Dulcey, L.; Plutin, A. M.; Silveira, R. G.; Honorato, J.; Cairo, R. R.; de Oliveira, T. D.; Cominetti, M. R.; Castellano, E. E.; Batista, A. A., selective coordination mode of acylthiourea ligands in half-sandwich Ru(II) complexes and their cytotoxic evaluation. Inorg. Chem. **2020**, 59, (7), 5072–5085.

[108]. Larik, F. A.; Saeed, A.; Channar, P. A.; Ismail, H.; Dilshad, E.; Mirza, B., New 1-octanoyl-3-aryl thiourea derivatives: Solvent-free synthesis, characterization and multi-target biological activities. Bangladesh J. Pharmacol. **2016**, 11, 894–902.

[109]. Saeed, A.; Shaheen, U.; Hameed, A.; Naqvi, S. Z. H., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some new 1-(fluorobenzoyl)-3-(fluorophenyl) thioureas. J. Fluor. Chem. **2009**, 130, (11), 1028–1034.

[110]. Faidallah, H. M.; Khan, K. A.; Asiri, A. M., Synthesis and biological evaluation of new 3-trifluoromethylpyrazolesulfonyl-urea and thiourea derivatives as antidiabetic and antimicrobial agents. J. Fluor. Chem. **2011**, 132, (2), 131–137.

[111]. Poyraz, S.; Canacankatan, N.; Belveren, S.; Yetkin, D.; Kibar, K.; Ulger, M.; Sansano, J.M.; Özcelik, N.D.; Yılmaz, S.N.; Dondas, H.A., Study of the anti(myco)bacterial and antitumor activities of prolinate and *N*-amidocarbothiolprolinate derivatives based on fused tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-1,3(2H,3aH)-dione, bearing an indole ring. Monatshefte für Chemie **2018**, 1-11.

[112]. Mumtaz, A.; Arshad, J.; Saeed, A.; Nawaz, M. A.; Iqbal, J. Synthesis, characterization and urease ınhibition studies of transition metal complexes of thioureas bearing ibuprofen moiety. J. Chil. Chem. Soc. **2018**, 63, 3934–3940.

[113]. Wu, S-Y.; Zhao, X-Y.; Li, H-P.; Yang, Y.; Roesky, H.W., Synthesis and characterization of *N,N*-di-substituted acylthiourea copper(II) complexes. Z. Anorg. Allg. Chem. **2015**, 641, (5), 883–889.

[114]. Koch, K.R.; du Toit, J.; Caira, M.R.; Sacht, C., Synthesis and crystal structure of trans-bis(*N,N*-di butyl-*N'*-naphthoylthioureato)platinum(ll). First example of trans C he tat ion of *N,N*-Dialkyl -*N'*-acylthiourea Ligands. J. Chem. Soc. Dalton Trans. **1994.**

[115]. Li, J.; Zhang, J.; Zhang, Q.; Wang, Y.; Bai, Z.; Zhao, Q.; He, D.; Wang, Z.; Zhang, J.; Chen, Y., Synthesis, toxicity and antitumor activity of cobalt carbonyl complexes targeting hepatocellular carcinoma. Bioorganic & Medicinal Chemistry **2019**, 27, 115071.

[116]. Kurt, G.; Sevgi, F.; Mercimek, B., Synthesis, characterization, and antimicrobial activity of new benzoylthiourea ligands. Chemical Papers **2009**, 63(5), 548–553.

[117]. Westra, A. N.; Esterhuysen, C.; Koch, K.R., Intramolecular hydrogen-bond directed coordination: trans-bis- (*N*-benzoyl-*N'*-propylthiourea-*k*S)-diiodoplatinum(II) and trans-bis-(*N*-benzoyl-*N'*-propylthiourea-*k*S)-dibromoplatinum(II). Acta Crystallogr., Sect. **2004**, C60, 395-398.

[118]. Vivas Reyes, R.; Espinosa Fuentes, E.; Forigua, J.; Arias, A.; Gaitan, R.; Arguello, E., Theoretical study of a series of N-(N-propyl)-N'-(para-R-benzoyl)-thioureas with trans[pt(py)2Cl_2] through chemistry reactivity descriptors based on density functional theory J.Mol. Struct. THEOCHEM **2008**, 862, (1-3), 92-97.

[119]. Koch, K. R., New chemistry with old ligands: *N*-alkyl- and *N,N*-dialkyl-*N'*-acyl(aroyl) thioureas in co-ordination, analytical and process chemistry of the platinum group metals. Coord. Chem. Rev. **2001**, 473, 216–217.

[120]. Koch, K.R., Protonation mediated interchange between mono- and bidentate coordination of *N*-benzoyl-*N′,N′*-dialkylthioureas: crystal structure of trans-bis(*N*-benzoyl-*N′,N′*-di(n-butyl)thiourea-S)-diiodoplatinum(II). J. Mol. Struct **1998**, 441, 11-16.

[121]. Rauf, M.K.; Imtiaz-ud, D.; Badshah, A.; Gielen, M.; Ebihara, M.; Vos, D.D.; Ahmed, S., Synthesis, structural characterization and *in vitro* cytotoxicity and anti-bacterial activity of some copper(I) complexes with N,N′-disubstituted thioureas J. Inorg. Biochem **2009**, 203, 1135-1144.

[122]. Carcu, V.; Negoiu, M.; Rosu, T.; Serban, S., Synthesis, characterization of complexes of N-benzoyl-N'-2-nitro-4-methoxyphenylthiourea with Cu, Ni, Pt, Pd, Cd and Hg. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry **2000**, 61, 935–945.

[123]. Bourne, S.; Koch, K.R., Dalton communications. Intramolecular hydrogen-bond controlled unidentate co-ordination of potentially chelating *N*-acyl-*N′*-alkylthioureas: crystal structure of cis-bis(N-benzoyl-N′-propylthiourea) dichloroplatinum(II). J. Chem. Soc., Dalton Trans **1993**, 2071-2072.

[124]. Koch, K.R.; Wang, Y.; Coetzee, A., Platinum (II) and Palladium (II) complexes of N-benzoyl-N[hair space]′-propylthiourea (H_2L): synthesis and geometric isomer distribution of [M(H2L-S[hair space])2X2] (M = PtII or PdII; X = Cl–, Br– or I–); crystal structure of trans-[Pd(H2L-S[hair space])2Br2]. J. Chem. Soc., Dalton Trans **1999,** 1013.

[125]. Lapasam, A.; Kollipara, M. R., A survey of crystal structures and biological activities of platinum group metal complexes containing *N*-acylthiourea ligands, phosphorus, sulfur silicon. Relat. Elem. **2020**, 195, (10), 779–804.

[126]. Ilis, M.; Micutz, M.; Pasuk, I.; Staicu, T.; Cîrcu, V., Synthesis and liquid crystalline properties of novel fluorinated N-benzoyl thiourea compounds. Effect of perfluoroalkyl chains on the thermal behavior and smectic phases stability. J. Fluor. Chem. **2017**, 204, 84–89.

[127]. Nkabyo, H. A.; Barnard, I.; Koch, K. R.; Luckay, R. C., Recent advances in the coordination and supramolecular chemistry of monopodal and bipodal acylthiourea-based ligands. Coord. Chem. Rev. **2021,** 427, 213588.

[128]. Tzirakis, M.D.; Lykakis, I.N.; Orfanopoulos, M., Decatungstate as an efficient photocatalyst in organic chemistry. Chem. Soc. Rev., **2009**, 38, 2609–2621.

[129]. Perez, H.; Correa, R. S.; Plutin, A. M.; Reilly, B. O.; Duque, J., Tris[*N*-(2-furoyl)-*N,N′*-diphenyl-thioureato-[kappa]^{2}O,S]cobalt(III). Acta Crystallogr., **2008**, E64, (5), 733-734.

[130]. Perez, H.; Mascarenhas, Y.; Plutin, A. M.; Correa, R. D. S.; Duque, J., Tris(N-benzoyl-*N′,N′*-diphenylthioureato-[kappa]^{2}O,S)cobalt(III). Acta Cryst. **2008**, E64, m503.

[131]. Crabtree, R. H., The organometallic chemistry of the transition metals. 4 th. Ed. A John Wiley & Sons Inc., Publication, 2005.

[132]. Yamada, K., Cobalt: its role in health and disease. Interrelations between essential metal ıons and human diseases. Met. Ions Life Sci. **2013**, 13, 295–320.

[133]. Callari, M.; Thomas, D.S.; Stenzel, M.H., The dual-role of Pt(IV) complexes as active drug and crosslinker for micelles based on b-cyclodextrin grafted polymer. J. Mater. Chem. B **2016**, 4, (12), 2114-2123.

[134]. Bai, L.; Gao, C.; Liu, Q.; Yu, C.; Zhang, Z.; Cai, L.; Yang, B.; Qian, Y.; Yang, J.; Liao, X., Research progress in modern structure of platinum complexes. Eur. J. Med. Chem **2017,** 140, 349–382.

[135]. Cai, L.; Yu, C.; Ba, L.; Liu, Q.; Qian, Y.; Yang, B.; Gao, C., Anticancer platinum-based complexes with non-classical structures. Appl. Organometal. Chem **2018,** 32, 1–17.

[136]. Najjar, A.; Rajabi, N.; Karaman, R., Recent Approaches to Platinum (IV) Prodrugs: A Variety of Strategies for Enhanced Delivery and Efficacy. Curr. Pharm. Design **2017**, 23, 2366–2376.

[137]. Mitra, K., Platinum complexes as light promoted anticancer agents: a redefined strategy for controlled activation. Dalton Trans **2016,** 45, 19157–19171.

[138]. Li, Z.; Zhou, J.; Gan, Y.; Yin, Y.; Zhang, W.; Yang, J.; Tang, Y.; Dai, Y., Synthesis of a novel platinum(II) complex with 6,7-dichloro-5,8-quinolinedione and the study of its antitumor mechanism in testicular seminoma. J. Inorg. Biochem **2019,** 197, 110701–110709.

[139]. Mansour, A. M., Structural studies and biological activity evaluation of Pd(II), Pt(II) and Ru(II) complexes containing N-phenyl, N`-(3-triazolyl)thiourea. Appl. Organometal. Chem **2018**, 32, 1–8.

[140]. Plutin, A. M.; Alvarez, A.; Mocelo, R.; Ramos, R.; Castellano, E. E.; da Silva, M. M.; Colina-Vegas, L.; Pavan, F. R.; Batista, A. A., Anti-Mycobacterium tuberculosis activity of platinum(II)/ N,N-disubstituted-N′-acyl thiourea complexes. Inorg. Chem. Commun **2016,** 63, 74–80.

[141]. Shadap, L.; Diamai, S.; Tyagi, J. L.; Poluri, K. M.; Kaminsky, W.; Kollipara, M. R., Synthesis, biological evaluation and colorimetric sensing studies of platinum group metal complexes comprising pyrazine based thiourea derivatives. J. Organomet. Chem **2019,** 897, 207–216.

[142]. Plutín, A. M.; Alvarez, A.; Mocelo, R.; Ramos, R.; Sánchez, O. C.; Castellano, E. E.; da Silva, M. M.; Villarreal, W.; Colina-Vegas, L.; Pavand, F. R.; Batista, A. A., Structure/Activity of PtII/N,N-Disubstituted-N'-acylthiourea Complexes: Anti-Tumor and Anti-Mycobacterium tuberculosis Activities. J. Braz. Chem. Soc **2018,** 29, (6), 1256-1267.

[143]. Sharma, P. C.; Bansal, K. K.; Sharma, A.; Sharma, D.; Deep, A., Thiazole-containing compounds as therapeutic targets for cancer therapy. European Journal of Medicinal Chemistry **2020**, 188, 112016.

[144]. Arora, P.; Narang, R.; Nayak, S. K.; Singh, S. K.; Judge, V., 2,4-Disubstituted thiazoles as multitargated bioactive molecules. Med Chem Res **2016,** 25, 1717-1743.

[145]. Potkin, V.I.; Kletskov, A.V.; Zubkov, F.I., 4.05 – Isothiazoles. Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV **2022**, 4, 482-529.

[146]. Mishra, R.; Sharma, P. K.; Verma, P. K.; Tomer, I.; Mathur, G.; Dhakad, P. K., Biological Potential of Thiazole Derivatives of Synthetic Origin. J. Heterocyclic Chem **2017,** 54, 2103.

[147]. Kryshchyshyn, A.; Kaminskyy, D.; Karpenko, O.; Gzella, A.; Grellier, P.; Lesyk, R., Thiazolidinone/thiazole based hybrids e New class of antitrypanosomal agents. European Journal of Medicinal Chemistry **2019,** 174, 292-308.

[148]. Moradi, A. V.; Peyghan, A. A.; Hashemian, S.; Baei, M. T., Theoretical study of thiazole adsorption on the (6,0) zigzag single-walled boron nitride nanotube. Bull Korean Chem Soc **2012**, 33, 3285–3292.

[149]. Ripain, I. H. A.; Ngah, N., A Brief review on the thiazole derivatives: synthesis methods and biological activities. Malaysian Journal of Analytical Sciences **2021,** 25, 2, 257 – 267.

[150]. Bikobo, D. S. N.; Vodnar, D. C.; Stana, A.; Tiperciuc, B.; Nastasa, C.; Douchet, M.; Oniga, O., Synthesis of 2-phenylamino-thiazole derivatives as antimicrobial agents. Journal of Saudi Chemical Society **2017**, 21, 861–868.

[151]. Dey, S.; Das, A.; Hossain, M. F., Synthetic Strategies for Hydrazinyl Thiazole Derivatives. Chemistry Select **2020**, 5, 15153– 15166.

[152]. Ayati, A.; Emami, S.; Asadipour, A.; Shafiee, A.; Foroumadi, A., Recent applications of 1,3-thiazole core structure in the identification of new lead compounds and drug discovery. Eur. J. Med. Chem. **2015**, 97, 699–718.

[153]. Nayak, S.; Gaonkar, S.L., A review on recent synthetic strategies and pharmacological importance of 1,3-thiazole derivatives. Mini-Reviews Med. Chem. **2019**, 19, 215–238.

[154]. Mishra, C.B.; Kumari, S.; Tiwari, M., Thiazole: A promising heterocycle for the development of potent CNS active agents. Eur. J.Med. Chem. **2015**, 92, 1–34.

[155]. Ali, S.H.; Sayed, A.R., Review of the synthesis and biological activity of thiazoles. Synth. Commun. **2020**, 50, 1–31

[156]. Zhang, D. N.; Li, J. T.; Song, Y. L.; Liu, H. M.; Li, H. Y., Efficient one-pot three-component synthesis of N-(4-arylthiazol-2-yl) hydrazones in water under ultrasound irradiation. Ultrason. Sonochem**. 2012**, 19, 475–478.

[157]. Grozav, A.; Găină, L. I.; Pileczki, V.; Crisan, O.; Silaghi-Dumitrescu, L.; Therrien, B., The synthesis and antiproliferative activities of new arylidene-hydrazinyl-thiazole derivatives. Int. J. Mol. Sci. **2014**, 15, 22059–22072.

[158]. Chinnaraja, D.; Rajalakshmi, R., A facile, solvent and catalyst-free, microwave-assisted one pot synthesis of hydrazinyl thiazole derivatives. J. Saudi Chem. Soc. **2015**, 19, 200–206.

[159]. Ding, Q.; Zhu, D.; Jin, H.; Chen, J., Eco-friendly one-pot synthesis of 2,4-disubstituted thiazoles by grinding under catalyst- and solvent-free conditions. Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. **2011**,186, 220–224.

[160]. Makam, P.; Kankanala, R.; Prakash, A., 2-(2-Hydrazinyl)thiazole derivatives: Design, synthesis and *in vitro* antimycobacterial studies. Eur. J. Med. Chem. **2013**, 69, 564–576.

[161]. Kamble, V. T.; Davane, B. S.; Chavan, S. A.; Bhosale, R. B., An efficient and green procedure for the preparation of 2-{2-[n′-(2-hydroxybenzylidene) hydrazino] thiazol-4-yl} phenols. Aust. J. Chem. **2007**, 60, 302–304.

[162]. Raut, D. G.; Bhosale, R. B., One-pot PEG-mediated syntheses of 2-(2-hydrazinyl) thiazole derivatives: novel route. J. Sulfur Chem. **2018**, 39, 1–7.

[163]. Adole, V. A.; More, R. A.; Jagdale, B. S.; Pawar, T. B.; Chobe, S. S., Efficient synthesis, antibacterial, antifungal, antioxidant and cytotoxicity study of 2-(2-hydrazineyl)thiazole derivatives. Chemistry Select **2020**,5, 2778–2786.

[164]. Hublikar, M.; Kadu, V.; Dublad, J. K.; Raut, D.; Shirame, S.; Makam, P.; Bhosale, R., (E)-2-(2-Allylidenehydrazinyl)thiazole derivatives: Design, green synthesis, in silico and *in vitro* antimycobacterial and radical scavenging studies. Archiv der Pharmazie. **2020**,e2000003.

[165]. Gautam, D.; Gautam, P.; Chaudhary, R. P., N-Methylpyridinium tosylate catalyzed green and efficient synthesis of some novel 2,4-disubstituted thiazoles and 4-thiazolidinones. Chin. Chem. Lett. **2012**, 23, 1221–1224.

[166]. Nikpassand, M.; Zare Fekri, L.; Sanagou, S., One-pot synthesis of 2-hydrazonyl-4- phenyl thiazoles via [PDBMDIm]Br-catalyzed reaction under solvent-free conditions. Heterocycl. Commun. **2016**, 22, 243–246.

[167]. Tryambake, P. T., One pot two step synthesis of 2-arylidenehydrazinyl-4-arylthiazole. Orient. J. Chem. **2018**, 34, 1646–1652.

[168]. Ghanbari Pirbasti, F.; Mahmoodi, N. O., Facile synthesis and biological assays of novel 2, 4-disubstituted hydrazinyl-thiazoles analogs. Mol. Diversity **2016**, 20, 497–506.

[169]. Tiwari, J.; Singh, S.; Tufail, F.; Jaiswal, D.; Singh, J.; Singh, J., Glycerol micellar catalysis: an efficient multicomponent-tandem green synthetic approach to biologically important 2,4-disubstituted thiazole derivatives. Chemistry Select **2018**, 3, 11634–11642.

[170]. Reddy, G. T.; Kumar, G.; Reddy, N. C. G., Water-mediated one-pot three-component synthesis of hydrazinyl-thiazoles catalyzed by copper oxide nanoparticles dispersed on titanium dioxide support: a green catalytic process. Adv. Synth. Catal**. 2018**, 360, 995–1006.

[171]. Nikpassand, M.; Zare Fekri, L.; Sanagou, S., Green synthesis of 2-hydrazonyl-4-phenyl thiazoles using KIT-6 mesoporous silica coated magnetite nanoparticles. Dyes Pigm. **2017**, 136, 140–144.

[172]. Gholami, S.; Mokhtary, M., An efficient method for the one-pot synthesis of 4-phenyl-hydrazinyl thiazole derivatives using nano-SiO_2. J. Heterocycl. Chem**. 2018**, 55, 2946–2950.

[173]. Gurav, R.; Surve, S. K.; Babar, S.; Choudhari, P.; Patil, D.; More, V., Rust-derived Fe_2O_3 nanoparticles as a green catalyst for the one-pot synthesis of hydrazinyl thiazole derivatives. Org.Biomol. Chem. **2020**, 18, 4575–4582.

[174]. Singh, J.; Mishra, A.; Srivastava, M.; Rai, P.; Yadav, S.; Tripathi, B. P.; Visible light triggered, catalyst free approach for the synthesis of thiazoles and imidazo[2,1-b]thiazoles in EtOH: H_2O green medium. RSCAdv. **2016**, 6, 49164–49172.

[175]. Balalaie, S.; Baoosi, L.; Tahoori, F.; Rominger, F.; Bijanzadeh, H.R., Synthesis of poly substituted 1,4-dihydropyridines via three-component reaction. Tetrahedron **2013,** 69, 738-743.

[176]. Chen, M.N.; Mo, L.P.;. Cui, Z.S; Zhang, Z.H., Magnetic nanocatalysts: synthesis and application in multicomponent reactions, Curr. Opin. Green Sustain. Chem. **2019**,15, 27-37.

[177]. Zhang, M.; Liu, Y.H.; Shang, Z.R.; Hu, H.C.; Zhang, Z.H., Supported molybdenum on graphene oxide/Fe_3O_4: an efficient, magnetically separable catalyst for onepot construction of spiro-oxindole dihydropyridines in deep eutectic solvent under microwave irradiation, Catal. Commun. **2017**, 88, 39-44.

[178]. Zhang, M.; Lu, J.; Zhang, J.N.; Zhang, Z.H., Magnetic Carbon Nanotube Supported Cu ($CoFe_2O_4$ /CNT-Cu) Catalyst: A Sustainable Catalyst for The Synthesis of 3- Nitro-2-Arylimidazo [1, 2-A] Pyridines, Catal. Commun. **2016**, 78, 26-32.

[179]. Zhao, X.N.; Hu, H.C.; Zhang, F.J.; Zhang, Z.H., Magnetic $CoFe_2O_4$ Nanoparticle Immobilized N-Propyl Diethylenetriamine Sulfamic Acid as an Efficient and Recyclable Catalyst for The Synthesis of Amides *via* The Ritter Reaction, Appl. Catal. Gen. **2014**, 482, 258-265.

[180]. Rostami, H.; Shiri, L., One-pot Synthesis of Thiazole-2-imine Derivatives by $CoFe_2O_4$@SiO_2-PA-CC-Guanidine-SA MNPs as an Efficient and Recyclable Catalyst. Materials Today Chemistry **2021,** 20, 100400.

[181]. Khodabakhshi, S.; Rashidi, A.; Tavakoli, Z.; Baghernejad, M.; Yadegari, A., The First Catalytic Application of Oxidized Carbon Nanotubes in a Four-Component Synthesis of Fused Heterocycles, Monatsh. Chem. **2016,** 147, 791-795.

[182]. Alizadeh, A.; Rezvanian, A.; Mokhtari, J., Solvent-free and Efficient Synthesis of Highly Functionalized Cyclohexa-1,3-Diene Derivatives *via* a Novel One-Pot Three-Component Reaction, Synthesis **2011**, 21, 3491-3495.

[183]. Shiri, L.; Rahmati, S.; Ramezani- Nejad, Z.; Kazemi, M., Synthesis and Characterization of Bromine Source Immobilized on Diethylenetriamine-Functionalized Magnetic Nanoparticles: A Novel, Versatile and Highly Efficient Reusable Catalyst for Organic Synthesis, Appl. Organomet. Chem. **2017,** 31, 3687.

[184]. Ghorbani- Vaghei, R.; Sarmast, N.; Mahmoodi, J., One-pot Synthesis of Polysubstituted Pyrrolidinones Using Novel Magnetic Nanoparticles as an Efficient and Reusable Catalyst, Appl. Organomet. Chem. **2017,** 31, 3681.

[185]. Rostam, H.; Shiri, L., One-pot Multicomponent Synthesis of Pyrrolo[1,2-A]Pyrazines in Water Catalyzed by Fe_3O_4@SiO_2-OSO_3H, Chemistry Select **2018,** 3, 13487-13492.

[186]. Maleki, A.; Nooraie Yeganeh, N., Facile One-Pot Synthesis of o Series of 7-aryl-8H-benzo[H]indeno[1,2-b]quinoline-8-one Derivatives Catalyzed by Cellulose based Magnetic Nanocomposite, Appl. Organomet. Chem. **2017,** 31, 3814.

[187]. Mukku, N.; Maiti, B., On Water Catalyst-Free Synthesis of Benzo[d] Imidazo[2,1-b] Thiazoles and Novel N-Alkylated 2-aminobenzo[d]Oxazoles Under Microwave Irradiation. RSC Adv., **2020**, 10, 770–778.

[188]. Kukade, M.G.; Pol, U.N.; Kagne, R.P.; Chandane, W.B.; Bodake, A.J.; Prashanth, M.K.; Yogesh K.; Kumar, Raghu, M.S.; Microwave Assisted Solvent-free Synthesis of N-phenyl-4-(pyridin-4-yl) Thiazoles and Their Drug-likeness Studies. Journal of the Indian Chemical Society **2022**, 99, 100509.

[189]. Rostami-Charati, F.; Karami, H., Green and Catalyst-free Synthesis of Thiazole-imin Derivatives. Iranian Journal of Organic Chemistry **2019**, 11, (3), 2695-2698.

[190]. Neha Shivhare, K.M.; Jaiswal, M.K.; Srivastava, A.; Tiwari, S.K.; Siddiqui, I. R., Visible-light-Activated C–C and C–N Bond Formation in the Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines and Imidazo[2,1-b]thiazoles under Catalyst and Solvent-free Conditions. New J. Chem **2018**.

[191]. Vekariya, R.H.; Patel, K.D.; Vekariya, M.K.; Prajapati, N.P.; Rajani, D.P.; Rajani, S.D.; Patel, H.D., Microwave-assisted Green Synthesis of New Imidazo [2,1-b]thiazole Derivatives and Their Antimicrobial, Antimalarial, and Antitubercular Activities. Res Chem Intermed **2017,** 43, 6207–6231.

[192]. Linda, R.; Abdu-Rahem, Ahmad Kh.; Abachi, F.T.,Synthesis and Medicinal Attributes of Thiazole Derivatives: A Review. Sys Rev Pharm **2021**,12, (1), 290-295.

[193]. Meleddu, R.; Distinto, S.; Corona, A.; Maccioni, E.; Arridu, A.; Melis, C.; Bianco, G.; Matyus, P.; Cottiglia, F.; Sanna, A.; Exploring the Thiazole Scaffold for the Identification of New Agents for the Treatment of Fluconazole Resistant *Candida*. J. Enz. Inhib. Med. Chem. **2016,** 31, 1672–1677.

[194]. da Silva, E.B.; Oliveira e Silva, D.A.; Oliveira, A.R.; da Silva Mendes, C.H.; dos Santos, T.A.R.; da Silva, A.C.; de Castro, M.C.A.; Ferreira, R.S.; Moreira, D.R.M.; de Oliveira Cardoso, M.V.; de Simone, C.A.; Alves Pereira, V.R.; Lima Leite, A.C., Desing and Synthesis of Potent Anti-Trypanosoma Cruzi Agents new Thiazoles Derivatives which Induce Apoptotic Parasite Death. Eur. J. Med. Chem. **2017**, 130, 39–50.

[195]. Singh, I.P.; S.; Kumar, S. Thiazole Compounds as Antiviral Agents: An Update. Med. Chem. (Los. Angeles) **2020**, 16, 4–23.

[196]. Abu-Melha, S.; Edrees, M.M.; Riyadh, S.M.; Abdelaziz, M.R.; Elfiky, A.A.; Gomha, S.M. Clean Grinding Technique: A Facile Synthesis and in Silico Antiviral Activity of Hydrazones, Pyrazoles, and Pyrazines Bearing Thiazole Moiety Against SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro). Molecules **2020**, 25, 4565.

[197]. Wang, G.; Peng, Z.; Gong, Z.; Li, Y. Synthesis, Biological Evaluation, and Docking Studies of Novel 5,6-diaryl-1,2,4-triazine Thiazole Derivatives as a New Class of -Glucosidase Inhibitors. Bioorg. Chem. **2018,** 78, 195–200.

[198]. Borcea, A.M.; Ionut, I.; Crisan, O.; Oniga, O., An Overview of the Synthesis and Antimicrobial, Antiprotozoal, and Antitumor Activity of Thiazole and Bisthiazole Derivatives. Molecules **2021**, 26, 624.

[199]. Sahin, Z.; Ertas, M.; Bender, C.; Bülbül, E.F.; Berk, B.; Biltekin, S.N.; Yurtta¸s, L.; Demirayak, ¸S. Thiazole-substituted Benzoylpiperazine Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors. Drug Dev. Res. **2018,** 79, 406–425.

[200]. Sagar, S.R.; Singh, D.P.; Das, R.D.; Panchal, N.B.; Sudarsanam, V.; Nivsarkar, M.; Vasu, K.K. Pharmacological Investigation of Quinoxaline-bisthiazoles as Multitarget-directed Ligands for the Treatment of Alzheimer's disease. Bioorg. Chem. **2019**, 89, 1–17.

[201]. Kadam, K.S.; Jadhav, R.D.; Kandre, S.; Guha, T.; Reddy, M.M.K.; Brahma, M.K.; Deshmukh, N.J.; Dixit, A.; Doshi, L.; Srinivasan, S.; et al. Evaluation of Thiazole Containing Biaryl Analogs as Diacylglycerol Acyltransferase 1 (DGAT1) Inhibitors. Eur. J. Med. Chem. **2013**, 65, 337–347.

[202]. Löscher, W.; Von Hodenberg, A.; Nolting, B.; Fassbender, C.P.; Taylor, C., Ralitoline: A Reevaluation of Anticonvulsant Profile and Determination of Active Plasma Concentrations in Comparison with Prototype Antiepileptic Drugs in Mice. Epilepsia **1991**; 32: 560-568.

[203]. Prabhakar, Y.S.; Solomon, V.R.; Gupta, M.K.; Kati, S.B., QSAR Studies on Thiazolidines a Biologically Privileged Scaffold. Top Heterocycl Chem **2006**, 4, 161-249.

[204]. Dzambaski, Z.; Markovic, R.; Kleinpeter, E.; Baranac-Stojanovic, M., 2-Alkylidene-4-oxothiazolidine S-oxides: Synthesis and Stereochemistry. Tetrahedron **2013**; 69: 6436-47.

[205]. Kumar, P.; Chauhan, V.; A. Silva, J.R.; Lameira, R.; B. d'Andrea, F.; Li, S.G.; Ginell, S.L.; Freundlich, J.S.; Nahum Alves, C.; Bailey, S.; Cohen, K.A.; Lamichhane, G., *Mycobacterium abscessus* L,D Transpeptidases Are Susceptible to Inactivation by Carbapenems and Cephalosporins but Not Penicillins. American Society for Microbiology. **2017**, 61, (10), e00866-17.

[206]. Stella, C.; Barbara, P.; Daniela, C.; Domenico, S.; Elisa, G.; Girolamo, C.; Patrizia, D., Thiazoles, Their Benzofused Systems, and Thiazolidinone Derivatives: Versatile and Promising Tools to Combat Antibiotic Resistance. J. Med. Chem. **2020**, 63, 7923−7956.

[207]. Ibrahim, Y.M.; Nasr, T.; Bondock, S.; Assar, N.H., Bactericidal Activity of a Substituted Thiazole Against Multidrug resistant Eggerthia Catenaformis Isolated from Patients with Dental Abscess. Anaerobe **2021**, 69, 102328.

[208]. Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Grifantini, M.; Barzi, A.; Nocentini, G.; Yang, H.; O'Connor, A. ; Jayaram, H.N.; Carrell, C.; Goldstein, B.M., Furanfurin and Thiophenfurin: Two Novel Tiazofurin Analogues. Synthesis, Structure, Antitumour Activity, and Interactions with Inosine Monophosphate Dehydrogenase, J. Med. Chem. **1995**, 38, (19), 3829-3837.

[209]. Li, X.; He, Y.; Ruiz, C.H.; Koenig, M.; Cameron, M.D.; Characterization of Dasatinib and Its Structural Analogs as CYP3A4 Mechanism-based Inactivators and the Proposed Bioactivation Pathways, Drug Metab. Dispos. **2009**, 37, (6), 1242-1250.

[210]. Hu-Lieskovan, S.; Mok, S.; Homet Moreno, B.; Tsoi, J.; Robert, L.; Goedert L.; Pinheiro, E.M.; Koya, R.C.; Graeber, T.G.; Comin-Anduix, B.; Ribas, A., Improved Antitumour Activity of Immunotherapy with B-RAF and MEK Inhibitors in BRAF(V600E) Melanoma, Sci. Transl. Med. **2015**, 18, (7), 279-41.

[211]. Rashid, M.A.; Gustafson, K.R.; Cardellina, J.H.; Boyd, M.R.; Patellamide, F., A New Cytotoxic Cyclic Peptide from the Colonial Ascidian Lissoclinum patella, J. Nat. Prod. **1995**, 58, (4), 594-597.

[212]. Yao, Y.; Chen, S.; Zhou, X. Xie, L.; Chen, A., 5-FU and Ixabepilone Modify the Micro RNA Expression Profiles in MDA-MB-453 Triple-negative Breast Cancer Cells, Oncol. Lett. **2014**, 7, 541- 547.

[213]. Altmann, K.H., Epothilone B and its Analogs - a New Family of Anticancer Agents, Mini Rev. Med. Chem. **2003**, 3, (2), 149-158.

[214]. de Santana, T.I.; de Oliveira Barbosa, M.; de Moraes Gomes, P.A.D.; da Cruz, A.C.N.; da Silva, T.G.; Lima Leite, A.C., Synthesis, Anticancer Activity and Mechanism of Action of New Thiazole Derivatives. European Journal of Medicinal Chemistry **2018,** 144, 874-886.

[215]. Abdelgawad, M.A.; El-Adl, K.; El-Hddad, S.S.A.; Elhady, M.M.; Saleh, N.M.; Khalifa, M.M.; Khedr, F.; Alswah, M.; Nayl, A.A.; Ghoneim, M.M. Abd El-Sattar, N.E.A., Design, Molecular Docking, Synthesis, Anticancer and Anti-Hyperglycemic Assessments of Thiazolidine-2,4-diones Bearing

Sulfonyl thiourea Moieties as Potent VEGFR-2 Inhibitors and PPAR Agonists. Pharmaceuticals **2022**, 15, 226.

[216]. Hickenbottorn, S.L.; Grotta Semin, J., Neuroprotective Therapy. Neurol. **1998,** 18, 485-492.

[217]. Fylaktakdiou, K.C.; Hajipavlou-Litina, D.J.; Litinas, K.E.; Nicolaides, D.N.; Natural and Synthetic Coumarin Derivatives with Anti-Inflammatory/ Antioxidant Activities. Curr. Pharm. Des. **2004,** 10, 3813-3833.

[218]. Moldovan, C.M.; Oniga, O.; Parvu, A.; Tiperciuc, B.; Verite, P.; Pîrnau, A.; Cris, O.; Pop, B.R., Synthesis and Anti-inflammatory Evaluation of Some New Acyl-hydrazones Bearing 2-aryl-Thiazole. Eur. J. Med. Chem. **2011,** 46, 526-534.

[219]. Koppireddi, S.; Komsani, J.R.; Avula, S.; Pombala, S.; Vasamsetti, S.; Kotamraju, S.; Yadla, R., Novel 2-(2,4-dioxo-1,3-thiazolidin-5-yl)acetamides as Antioxidant and/or Anti-inflammatory Compounds. Eur. J. Med. Chem. **2013,** 66, 305-313.

[220]. Derek, J.Mc., Thiazoles and Thiazolidinones as COX/LOX Inhibitors. Molecules**, 2018**, 33(3): 685.

[221]. Bekker, A.; Kloepping, C.; Collingwood., S.; Meloxicam in the Management of Post-operative Pain: Narrative review. Anaesthesiol Clin Pharmacol **2018**, 34, 450-457.

[222]. Ahmed, A.; Molvi, K.I.; Patel, H.M.; Ullah, R.; Bari, A., Synthesis of Novel 2, 3, 5-tri-Substituted Thiazoles With Anti-inflammatory and Antibacterial Effect Causing Clinical Pathogens. Journal of Infection and Public Health **2020**, 13, 472–479.

[223]. Rauf, A.; Kashif, M.K.; Saeed, B.A.; Al-Masoudi, N.A.; Hameed, S., Synthesis, anti-HIV Activity, Molecular Modeling Study and QSAR of New Designed 2-(2-arylidenehydrazinyl)-4-arylthiazoles. Journal of Molecular Structure **2019**, 1198, 126866.

[224]. Osman, H.; Yusufzai, S.K.; Khan, M.S.; Razik, B.M.A.; Sulaiman, O.; Mohamad, S.; Gansau, J.A.; Ezzat, M.O.; Parumasivam, T.; Hassan, M.Z. New Thiazolyl-coumarin Hybrids: Design, Synthesis, Characterization, X-ray Crystal Structure, Antibacterial and Antiviral Evaluation. J. Mol. Struct.*,* **2018**, 1166, 147-154.

[225]. Madni, M.; Hameed, S.; Ahmed, M.N.; Tahir, M.N.; Al-Masoudi, N.A.; Pannecouque, C. Synthesis, Crystal Structure, Anti-HIV, and Antiproliferative Activity of New Pyrazolylthiazole Derivatives. *Med. Chem. Res.,* **2017**, 26(10), 2653-2665.

[226]. Lozynskyi, A.; Golota, S.; Zimenkovsky, B.; Atamanyuk, D.; Gzella, A.; Lesyk, R. Synthesis, Anticancer and Antiviral Activities of Novel Thiopyrano[2,3-d]thiazole-6-carbaldehydes. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.,* **2016**, *191*(9), 1245-1249.

[227]. Xu, Z.; Ba, M.; Zhou, H.; Cao, Y.; Tang, C.; Yang, Y.; He, R.; Liang, Y. ; Zhang, X.; Li, Z.; Zhu, L.; Guo, Y.; Guo, C., 2,4,5-Trisubstituted Thiazole Derivatives: A Novel and Potent Class of Non-nucleoside Inhibitors of Wild Type and Mutant HIV-1 Reverse Transcriptase. European Journal of Medicinal Chemistry **2014,** 85, 27-42.

[228]. Lino, C.I.; Gonçalves de Souza, I.; Borelli, B.M.; Silvério Matos, T.T.; Santos Teixeira, I.N.; Ramos, J.P.; Maria de Souza Fagundes, E.;de Oliveira Fernandes, P.; Maltarollo, V.G.; Johann, S.; de Oliveira, R.B., Synthesis, Molecular Modeling Studies and Evaluation of Antifungal Activity of a Novel Series of Thiazole Derivatives. Eur. J. Med. Chem. **2018**, 151, 248–260.

[229]. Inder, P.S.; Shiv, G.; Sanjay, K., Thiazole Compounds as Antiviral Agents: An Update. Med. Chem, **2020,** 16, (1), 4-23.

[230]. van Duin, D.; Paterson, D.L., Multidrug-Resistant Bacteria in the Community. Infect. Dis. Clin. N. Am. **2016**, 30, 377–390.

[231]. Berkow, E.; Lockhart, S., Fluconazole Resistance in Candida Species: A Current Perspective. Infect. Drug Resist. **2017**, 10, 237–245.

[232]. Gümüs, M.; Yakan, M.; Koca, I., Recent Advances of Thiazole Hybrids in Biological Applications. Future Med. Chem. **2019**, 11,1979–1998.

[233]. Stoica, C.I.; Ionut,, I.; Vlase, L.; Tiperciuc, B.; Marc, G.; Oniga, S.; Araniciu, C.; Oniga, O., Lipophilicity Evaluation of Some Thiazolyl-1,3,4-oxadiazole Derivatives With Antifungal Activity. Biomed. Chromatogr. **2018**, 32, 4221.

[234]. Edrees, M.; Melha, S.; Saad, A.; Kheder, N.; Gomha, S.; Muhammad, Z., Eco-Friendly Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Some Novel Pyrazolines Containing Thiazole Moiety as Potential Anticancer and Antimicrobial Agents. Molecules **2018**, 23, 2970.

[235]. Yurtta¸ S,L.; Özkay, Y.; Kaplancıklı, Z.A.; Tunalı, Y.; Karaca, H., Synthesis and Aantimicrobial Activity of Some New Hydrazone-bridged Thiazole-pyrrole Derivatives. J. Enz. Inhib. Med. Chem. **2013**, 28, 830–835.

[236]. Stana, A.; Enache, A.; Vodnar, D.; Nastasa, C.; Benedec, D.; Ionut, , I.; Login, C.; Marc, G.; Oniga, O.; Tiperciuc, B., New Thiazolyltriazole Schiff Bases: Synthesis and Evaluation of the Anti-Candida Potential. Molecules **2016,** 21, 1595.

[237]. Sarojini, B.K.; Krishna, B.G.; Darshanraj, C.G.; Bharath, B.R.; Manjunatha, H., Synthesis, Characterization, *in vitro* and Molecular Docking Studies of New 2,5-dichloro Thienyl Substituted Thiazole Derivatives for Antimicrobial Properties. Eur. J. Med. Chem. **2010**,45, 3490–3496.

[238]. Karegoudar, P.; Karthikeyan, M.S.; Prasad, D.J.; Mahalinga, M.; Holla, B.S.; Kumari, N.S., Synthesis of Some Novel 2,4-disubstituted Thiazoles as Possible Antimicrobial Agents. Eur. J. Med. Chem. **2008,** 43, 261–267.

[239]. Cheng, K.; Xue, J.-Y.; Zhu, H.-L., Design, Synthesis and Antibacterial Activity Studies of Thiazole Derivatives as Potent ecKAS III Inhibitors. Bioorg. Med. Chem. Lett. **2013**, 23, 4235–4238.

[240]. Lv, P.C.; Wang, K.R.; Yang, Y.; Mao, W.J.; Chen, J.; Xiong, J.; Zhu, H.L., Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Thiazole Derivatives as Potent FabH Inhibitors. Bioorg. Med. Chem. Lett. **2009**, 19, 6750–6754.

[241]. Gondru, R.; Kanugala, S.; Raj, S.; Kumar, G.; Pasupuleti, M.; Banothu, J.; Bavantula, R., 1,2,3-triazole-thiazole Hybrids: Synthesis, *in vitro* Antimicrobial Activity and Antibiofilm Studies. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2021,** 33, 127746.

[242]. Shaaban, M.R.; Farghaly, T.A.; Alsaedi, A.M.R., Synthesis, Antimicrobial and Anticancer Evaluations of Novel Thiazoles Incorporated Diphenyl Sulfone Moiety. Polycyclic Aromatic Compounds **2020**, 1-17.

[243]. Sharma, A., Design, Synthesis and Evaluation of Thiazole Based Amides for Their Antitubercular and PknG Inhibitory Activity. Indian Journal of Chemistry **2021**, 60B, 624-632.

[244]. Kasetti, A.B.; Singhvi, I.; Nagasuri, R.; Bhandare, R.R.; Shaik, A.B., Thiazole–Chalcone Hybrids as Prospective Antitubercular and Antiproliferative Agents: Design, Synthesis, Biological, Molecular Docking Studies and in Silico ADME Evaluation. Molecules **2021**, 26, 2847.

[245]. Sink, R.; Sosic, I.; Zivec, M.; Fernandez-Menendez, R.; Turk, S.; Pajk, S.; Alvarez-Gomez, D.; Lopez-Roman E.M.; Gonzales-Cortez, C.; Rullas-Triconado, J.; Angulo-Barturen, I.; Barros, D.; Ballell-Pages, L.; Young, R.J.; Encinas, L.; Gobec, S., Design, Synthesis, and Evaluation of New Thiadiazole-based Direct Inhibitors of Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (InhA) for the Treatment of Tuberculosis. J Med Chem **2015**, 58, 613–624.

[246]. Jeankumar, V.U.; Renuka, J.; Santosh, P.; Jonnalagadda, V.S.; Sridevi, P.; Suryadevara, P.; Sriram, P.Y.D., Thiazole-aminopiperidine Hybrid Analogues: Design and Synthesis of Novel Mycobacterium Tuberculosis GyrB Inhibitors. Eur. J. Med. Chem. **2013,** 70, 143-153.

[247]. Rajendran, P.; Nandakumar, N.; Rengarajan, T.; Palaniswami, R.; Gnanadhas, E.N.; Lakshminarasaiah, U.; Gopas, J.; Nishigaki, I.; Antioxidants and Human Diseases. Clin. Chim. Acta **2014,** 436C, 332-347.

[248]. Khamees, H.A.; Mohammed, Y.H.E.; Swamynayaka, A.; Al-Ostoot, F.H.; Sert, Y.; Alghamdi, S.; Khanum, S.A.; Madegowda, M., Molecular Structure, DFT, Vibrational Spectra with Fluorescence Effect, Hirshfeld Surface, Docking Simulation and Antioxidant Activity of Thiazole Derivative., ChemistrySelect **2019,** *4*, 4544 –4558.

[249]. Djukic, M.; Fesatidou, M.; Xenikakis, I.; Geronikaki, A.; Angelova, V.T.; Savic, V.; Pasic, M.; Krilovic, B.; Djukic, D.; Gobeljic, B.; Pavlica, M.; Djuric, A.; Stanojevic, I.; Vojvodic, D.; Saso, L., *In vitro* Antioxidant Activity of Thiazolidinone Derivatives of 1,3-thiazole and 1,3,4-thiadiazole. Chemico-Biological Interactions **2018**, 286, 119–131.

[250]. Harini, S.T.; Kumar, H.V.; Rangaswamy, J.; Naik, N., Synthesis of Thiazole-Based Substituted Piperidinone Oximes: Profiling of Antioxidant and Antimicrobial Activity. Russian Journal of Bioorganic Chemistry, **2017**, 43, 2, 186–196.

[251]. Jones, O.T., Ca^{2+} channels and Epilepsy. Eur. J. Pharmacol **2002,** 447, 211-225.

[252]. Perucca, E., Marketed New Antiepileptic Drugs: Are They Better Than Old-Generation Agents?. Ther. Drug Monit. **2002,** 24, 74-80.

[253]. Duncan, J.S., The Promise of New Antiepileptic Drugs. Br. J. Clin. Pharmacol. **2002,** 53, 123-131.

[254]. Mishchenko, M.; Shtrygol, S.; Kaminskyy, D.; Lesyk, R., Thiazole-Bearing 4-thiazolidinones as New Anticonvulsant Agents. Sci. Pharm**. 2020**, 88, 16.

[255]. Łączkowski, K.Z.; Konklewska, N.; Biernasiuk, A.; Malm, A.; Sałat, K.; Furgała, A.; Dzitko, K.; Bekier, A.; Baranowska-Łączkowska, A.; Paneth, A., Thiazoles with Cyclopropyl Fragment as Antifungal, Anticonvulsant, and Anti-Toxoplasma Gondii Agents: Synthesis, Toxicity Evaluation, and Molecular Docking Study. Medicinal Chemistry Research **2018**, 27, 2125–2140.

[256]. Liu, X.Y.; Wang, R.L.; Xu, W.R.; Tang, L.D.; Wang, S.Q.; Chou, K.C.; Docking and Molecular Dynamics Simulations of Peroxisome Proliferator Activated Receptors Interacting with Pan Agonist Sodelglitazar. Protein Pept. Lett. **2011**, 18 1021-1027.

[257]. Kang, S.Y.; Song, K.S.; Lee, J.; Lee, S.H.; Lee, J., Synthesis of Pyridazine and Thiazole Analogs as SGLT2 Inhibitors. Bioorg. Med. Chem. **2010**, 18, 6069-6079.

[258]. Lakshminarayana, N.; Prasad, Y.R.; Gharat, L.; Thomas, A.; Narayanan, S.; Raghurama, A.; Srinivasan, C.V.; Gopalan, B., Synthesis and Evaluation of some Novel Dibenzo[b,d]furan Carboxylic Acids as Potential Anti-diabetic Agents. Eur J Med Chem **2010**, 45, 3709–3718.

[259]. Reijenga, J.; van Hoof, A.; van Loon, A.; Teunissen, B., Development of Methods for the Determination of pK_a Values. Analytical Chemistry Insights **2013**, 8, 53–71.

[260]. Sıdır, Y.G.; Sıdır, I.; Berber, H., Spectroscopic Determination of Acid Dissociation Constants of *N*-Substituted-6-acylbenzothiazolone Derivatives. J. Phys. Chem. A **2011**, 115, 5112–5117.

[261]. Roses, M.; Bosch, E., Influence of Mobile Phase Acid-base Equilibria on the Chromatographic Behaviour of Protolytic Compounds, J. Chromatogr. A **2002,** 982, 1–30.

[262]. Riesova, M.; Svobodova, J.; Uselova, K.; Tosner, Z.; Zuskova, I.; Gas, B., Determination of Thermodynamic Values of Acidic Dissociation Constants and Complexation Constants of Profens and Their Utilization for Optimization of Separation Condi-tions by Simul 5 Complex, J. Chromatogr. A **2014**, 1364, 276–288.

[263]. Rönnols, J.; Burkhardt, A.; Cumpstey, I.; Widmalm, G., pK_a-Determination and Conformational Studies by NMR Spectroscopy of D-Altrose-Containing and other Pseudodisaccharides as Glycosidase Inhibitor Candidates. Eur. J. Org. Chem. **2012**, 74–84.

[264]. Maeztu, R.; Tardajos, G.; Gonzalez-Gaitano, G., Determination of the Ionization Constants of Natural Cyclodextrins by High-Resolution ^{1}H-NMR and Photon Correlation Spectroscopy. J Incl Phenom Macrocycl Chem **2011**, 69, 361–367.

[265]. Roda, G.; Dallanoce, C.; Gambaro, V.; Grazioso, G.; Liberti, V.; Matera, C.; Quadri, M.; De Amici, M., Determination of Acid Dissociation Constants of Poorly Water-Soluble Nicotinic Ligands by Means of Electrophoretic and Potentiometric Techniques. Pharm Anal Acta **2015**, 6, 7.

[266]. Saygılı, R.; Ulus, R.; Yesildag, I.; Inal, E.K.; Kaya, M.; Kalfa, O.M.; Zeybek, M., Synthesis of some 1,8-dioxoacridine Carboxylic Acid Derivatives and the Determination of Their Ionization Constants in Ethanol–water Mixtures. Journal of Molecular Structure **2015**, 1083, 252–259.

[267]. Ehala, S.; Grishina, A.; Sheshenev, A.; Lyapkalo, I.; Kasicka, V., Determination of Acid-base Dissociation Constants of very Weak Zwitterionic Heterocyclic Bases by Capillary Zone Electrophoresis, J. Chromatogr. A **2010,** 1217, 8048–8053.

[268]. Barbosa, J.; Barron, D.; Jimenez-Lozano, E.; Sanz-Nebot, V., Comparison Between Capillary Electrophoresis,Liquid Chromatography, Potentiometric and Spectrophotometric Techniques for Evaluation of p*K*(a) Values of Zwitterionic Drugsin Acetonitrile-water Mixtures, Anal. Chim. Acta **2001**, 437, 309–321.

[269]. Jerez, G.; Kaufman, G.; Prystai, M.; Schenkeveld, S.; Donkor, K.K., Determination of Thermodynamic pK(a) Values of Benzimidazole and Benzimidazole Derivatives by Capillary Electrophoresis, J. Sep. Sci. **2009**, 32, 1087–1095.

[270]. Ehala, S.; Misek, J.; Stara, I.; Stary, I.; Kasicka, V., Determination of Acid-base Dissociation Constants of Azahelicenes by Capillary Zone Electrophoresis, J. Sep. Sci. **2008**, 31, 2686–2693.

[271]. Wang, J.L.; Xu, X.J.; Chen, D.Y.; Determination of p*K*(a) Values of a Triptolide Derivative and its Impurities by Pressure-assisted Capillary Electrophoresis, J. Pharm.Biomed. Anal. **2014**, 88, 22–26.

[272]. Belveren, S., Pirol-4,6-Dion Halka Sistemli Bisiklik Yeni Aminokarbotiyol Pirolidinler ve İyonlaşma Sabitlerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 2014.

[273]. Başat Dereli, D.; Güleren Alsancak, A., Determination of the ionization constants of sulfonylureas in THF–water media by potentiometric titration and RPLC methods. Journal of the Iranian Chemical Society **2022**, 19, 1889–1898.

[274]. Ren, H.X.; Wang, L.C.; Wang, X.S.; Liu, X.; Jiang, S.X., Measurement of Acid dissociation Constants and Ionic Mobilities of 3-nitro-tyrosine and 3-chloro-tyrosine by Capillary Zone Electrophoresis, J. Pharmaceut. Biomed. **2013,** 77, 83–87.

[275]. Vcelákova K.; Zusková, I.; Kenndler, E.; Gas, B., Determination of Cationic Mobilities and pK(a) Values of 22 Amino Acids by Capillary Zone Electrophoresis. Electrophoresis **2004,** 25, 309–317.

[276]. Solínová, V.; Kasicka, V.D.; Cesnek, Holy A.;, Determination of Acid–base Dissociation Constants of Amino- and Guanidinopurine Nucleotide Analogs and Related Compounds by Capillary Zone Electrophoresis, Electrophoresis **2006,** 27, 1006–1019.

[277]. Nowak, P.; Olechowska, P.; Mitoraj, M.; Woźniakiewicz, M.; Kościelniak, P., Determination of Acid Dissociation Constants of Warfarin and Hydroxy Warfarins by Capillary Electrophoresis. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis **2015,** 112, 89–97.

[278]. Huiling, H.; Tingting, L.; Lei, Z., pK_a Determination of Oxysophocarpine by Reversed-phase High Performance Liquid Chromatography. J Springer Plus **2013**;2:1-5.

[279]. Pavlova, V.; Petrovska, J.S., Simultaneous Determination of Amphetamine, Methamphetamine, and Caffeine in Seized Tablets by High Performance Liquid Chromatography. J Acta Chromatographica **2007**;18:157-67.

[280]. Nural, Y.; Dondas, H.A.; Grigg, R.; Sahin, E., Polysubstituted Fused Ring Bicyclic Thiohydantoins from Aminocarbo-N-thioylpyrrolidines Derived from Azomethine Ylide 1, 3-Dipolar Cycloadditions. Heterocycles **2011,** 83, 2091-2114.

[281]. Poyraz, S., Potansiyel Biyoaktif Polisübstitüe Tiyohidantoin Türevi Yeni Bileşiklerin Eldesi, Karakterizasyonu ve İyonlaşma Sabitlerinin Belirlenmesi, Yüksek lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 2015.

[282]. Grigg, R.; Gunaratne, H.Q.N.,Sridharan V. X=Y-ZH Systems as potential 1,3-Dipoles. Part 14.[1] Bronsted and Lewis Acid Catalysis of Cycloadditions of Arylidine Imines of α-amino Acid Esters.[2] Tetrahedron **1987**, 43, (24), 5887-5898.

[283]. Dondas, H.A.; Fishwick, C.W.G.; 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.

[284]. Poyraz, S.; Döndaş, H.A; Sansano, J.M.**;** Belveren, S.; Yamali C.; Ülger, M.; Döndaş, N.Y; Sağlık, B.N.; Pask, C. *N*-Benzoylthiourea-pyrrolidine carboxylic acid derivatives bearing an imidazole moiety: Synthesis, characterization, crystal structure, *in vitro* ChEs inhibition, and antituberculosis, antibacterial, antifungal studies. Journal of Molecular Structure, **2023**, 1273, 134303.

[285]. Gahlaut, A.; Chhillar, A.K., Evaluation of Antibacterial Potential of Plant Extracts Using Resazurin Based Microtiter Dilution Assay. Int J Pharm Pharm Sci. **2013**;5(2):372-376.

[286]. CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Ninth Edition. CLSI document M07-A9. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute**; 2012**

[287]. Nateche, F.; Martin, A.; Baraka, S.; Palomino, J.C.; Khaled, S.; Portaels, F., Application of the Resazurin Microtitre Assay for Detection of Multidrug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis in Algiers. J Med Microbiol. **2006;** 55: 857-860.

[288]. NCCLS. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard-Second Edition. NCCLS document M27-A2 (ISBN 1-56238-469-4). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2002.

[289]. Sönmez, M.; Çelebi, M.; Berber, İ., Synthesis, Spectroscopic and Biological Studies on the New Symmetric Schiff Base Derived from 2,6-diformyl-4-methylphenol with N-Aminopyrimidine. European Journal of Medicinal Chemistry **2010**, 45:1935-1940.

[290]. Güzeldemirci, N.U.; Küçükbasmacı, Ö., Synthesis and Antimicrobial Activity Evaluation of New 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles Bearing Imidazo[2,1-b]thiazole Moiety. European Journal of Medicinal Chemistry **2010**, 45:63-68.

[291]. Gans, P.; Sabatini, A.; Vacca, A., Investigation of Equilibria in Solution. Determination of Equilibrium Constants with the HYPERQUAD Suite of Programs. Talanta **1996**, 43, 10, 1739–1753.

[292]. Nkabyo, H.A.; Bosman, G.W.; Luckay, R.C.; Koch, K.R., New *E*,*Z* Platinum(II) Complexes of Asymmetrically *di*-substituted-acyl (aroyl)thioureas: Synthesis, Characterization, Photoinduced Isomerism. Inorganica Chimica Acta **2020**, 508, 119644.

[293]. Risi, M.C.; Saunders, G.C.; Henderson, W., The Coordination Chemistry of Sulfonyl-Substituted Thioureas towards the d8 Metal Centres Platinum(II), Palladium(II), Nickel(II) and Gold(III). Inorganica Chimica Acta **2021**, 526, 120506.

[294]. Sheldrick, G.M., SHELXT – Integrated space-group and crystalstructure determination. Acta Cryst. **2015**, A71, 3–8.

[295]. Sheldrick, G.M., Crystal Structure Refinement with SHELXL. Acta Cryst. **2015**, C71, 3–8.

[296]. Poyraz, S., Kromon/İndol Farmakofor Gruplarını Bulunduran Yeni Tiyazol veya Tiyohidantoin-Pirolidin Türevi Hibrit Bileşikler, Bazı Metal Kompleksleri, Biyoaktivitelerinin İncelenmesi ve İyonlaşma Sabitlerinin Belirlenmesi, Doktora Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 2021.

[297]. Congdona, W.I.; Edward, J.T., Thiohydantoins. X. Kinetic Studies of the Acid Hydrolysis of 1-acyl-2-thiohydantoins. Can. J. Chem., **1972**; 50: 3767-3779.

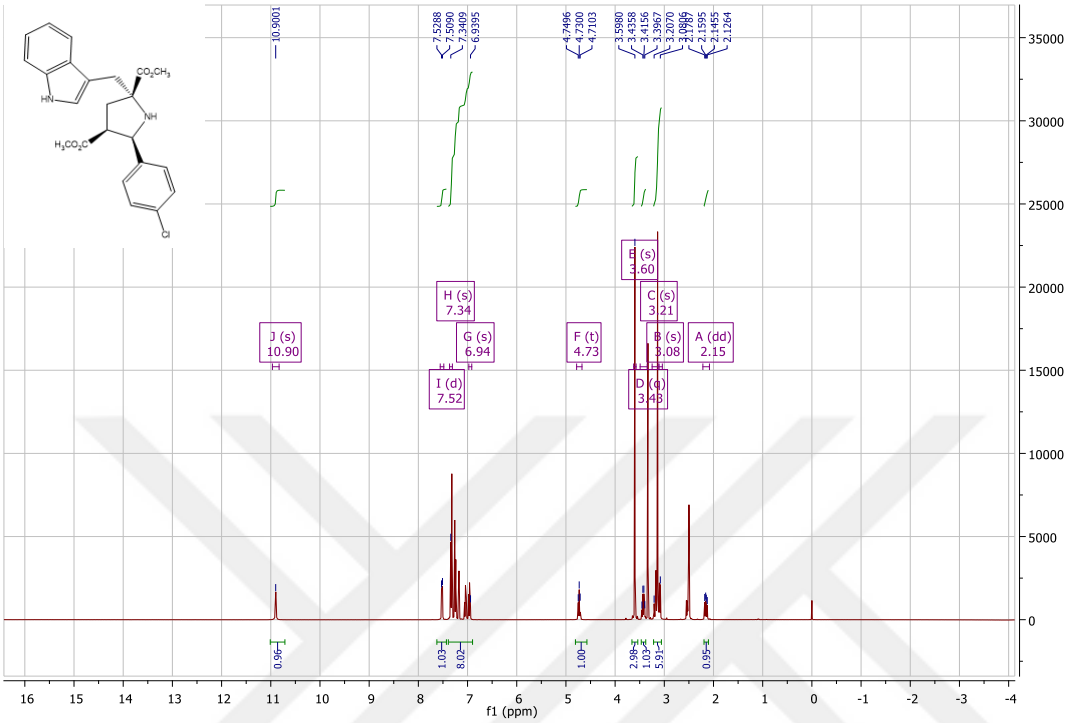
[298]. Binzet, G.; Zeybek, B.; Kılıç, E.; Külcü, N.; Arslan, H., Determination of the Ionization Constants of Some Benzoyl Thiourea Derivatives in Dioxane-Water Mixture. Journal of Chemistry **2013**, 1-7.

[299]. Nural, Y.; Gemili, M.; Ulger, M.; Sari, H.; De Coen, l.M.; Sahin, E., Synthesis, Antimicrobial Activity and Acid Dissociation Constants of Methyl 5,5-diphenyl-1-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-Carboxylate Derivatives. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2018**, 28, 942–946.

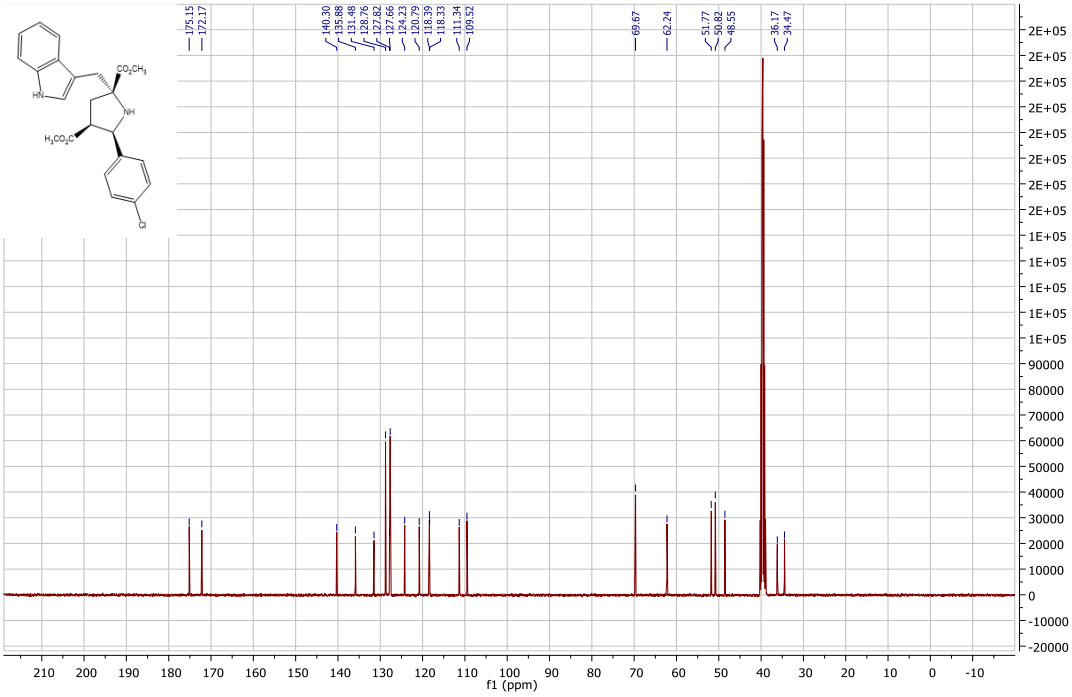
[300]. Doğan, A.; Özdemir, S.; Yalçın, M.S.; Sarı, H.; Nural, Y., Naphthoquinone–thiazole Hybrids Bearing Adamantane: Synthesis, Antimicrobial, DNA Cleavage, Antioxidant Activity, Acid Dissociation Constant, and Drug-likeness. J Res Pharm **2021**, 25(3), 292-304.

EKLER

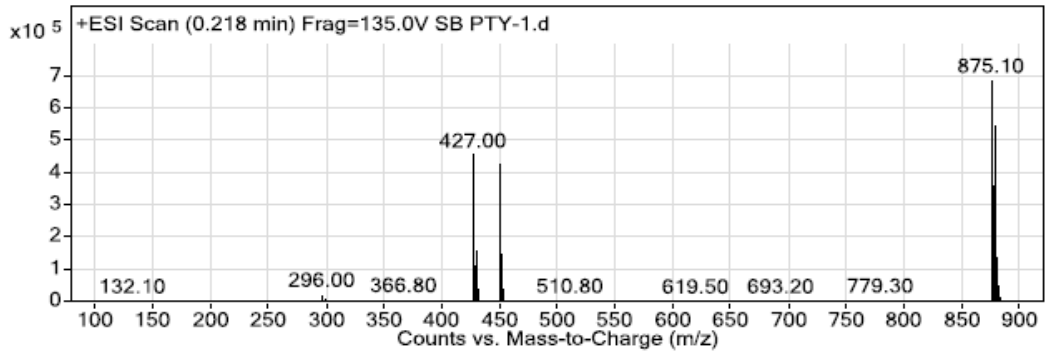
Ek 1. Sentezlenen Yeni Pirolidin Türevi Bileşiklerin Yapı Aydınlatmasında Kullanılan Analitik Verilere Ait Spektrumlar



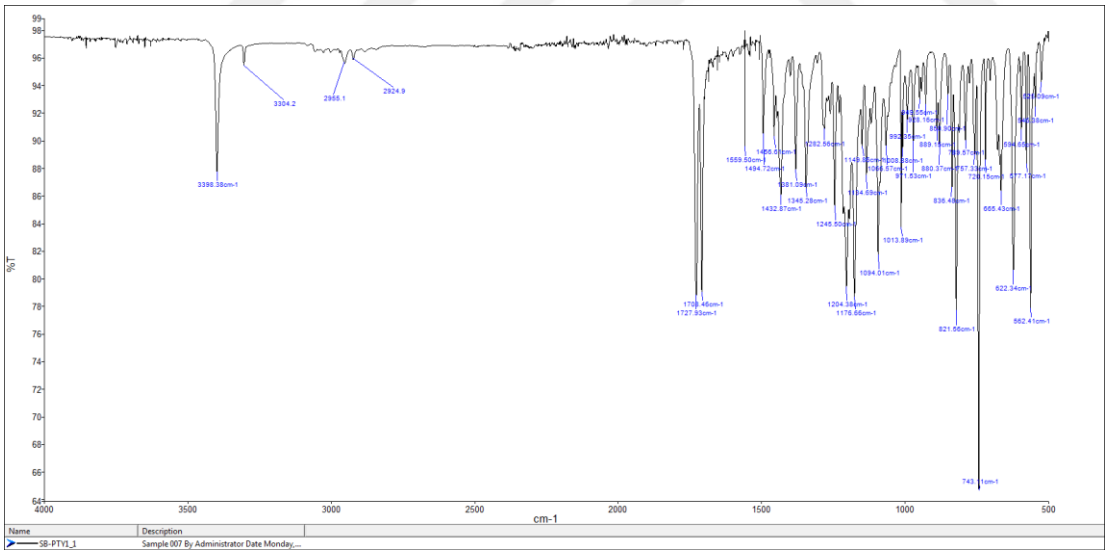
Ek 1.1. 185d bileşiğinin ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) spektrumu



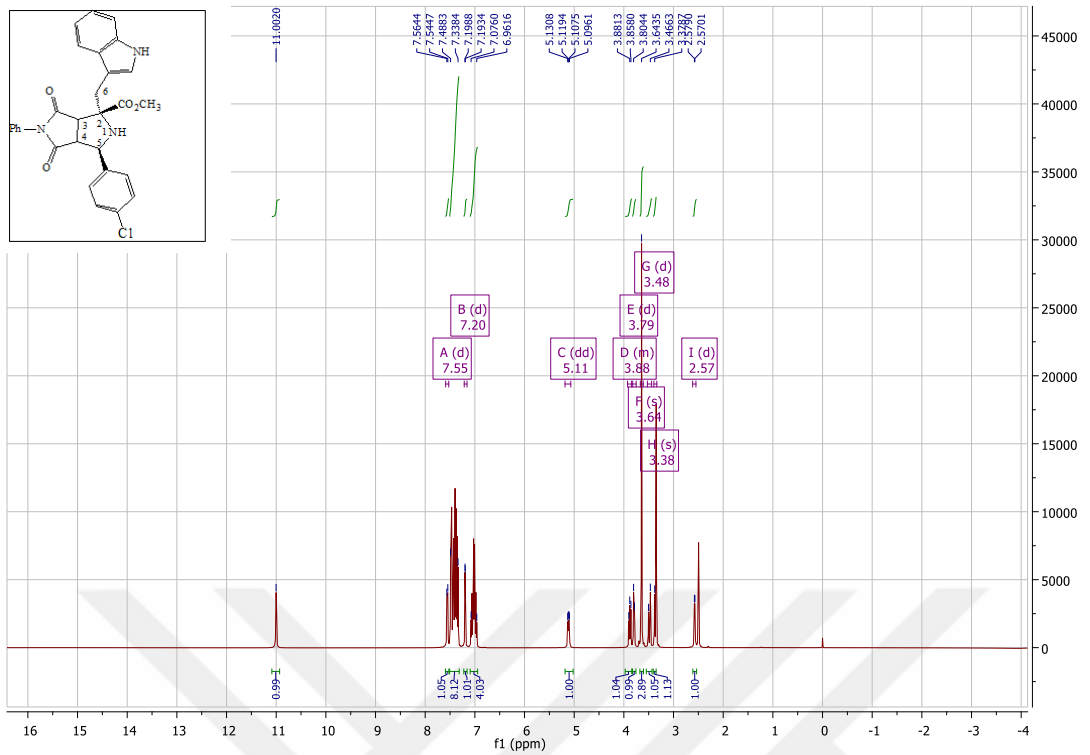
Ek 1.2. 185d bileşiğinin ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d$_6$) spektrumu



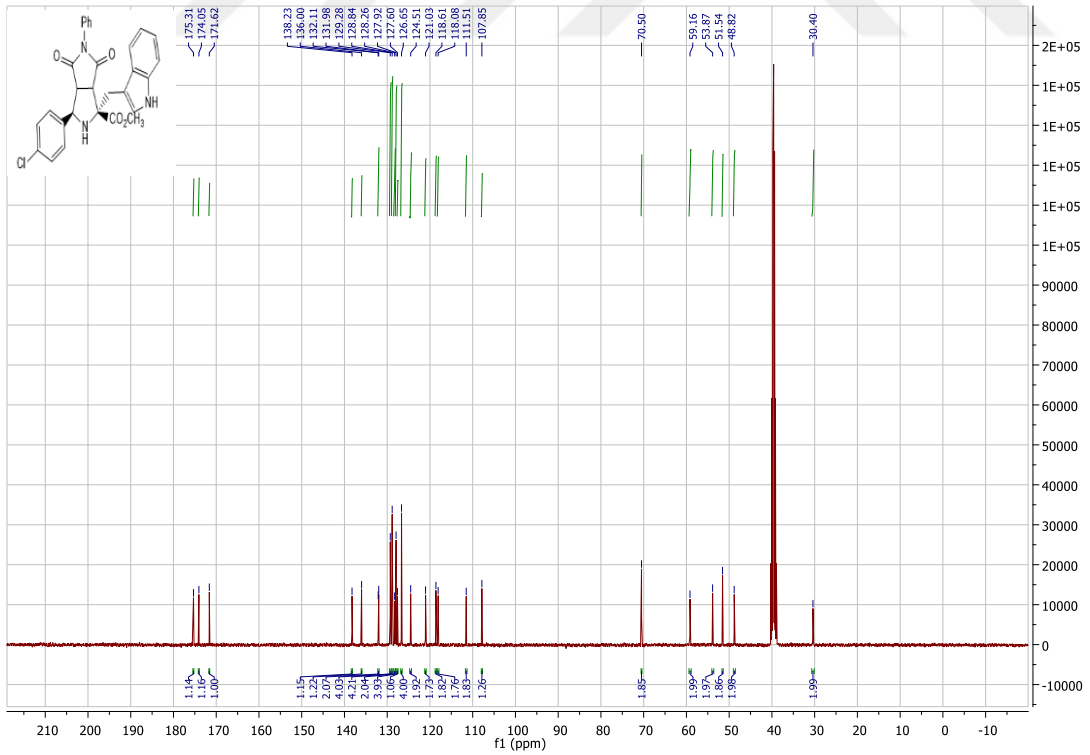
Ek 1.3. 185d bileşiğinin MS spektrumu



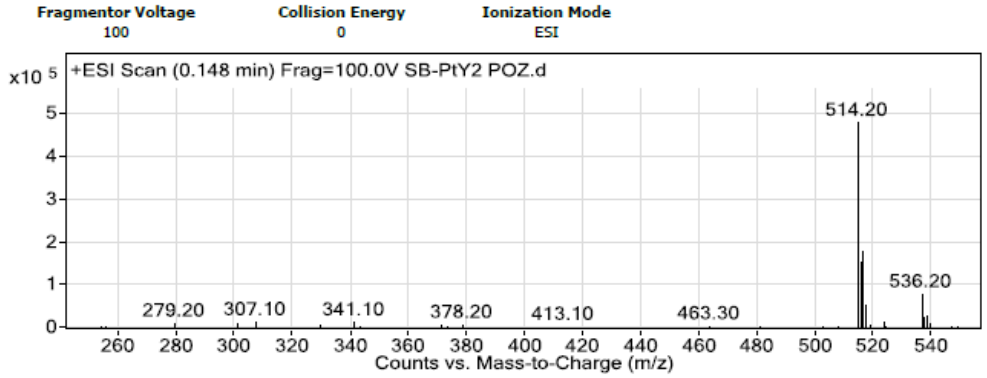
Ek 1.4. 185d bileşiğinin FT-IR spektrumu



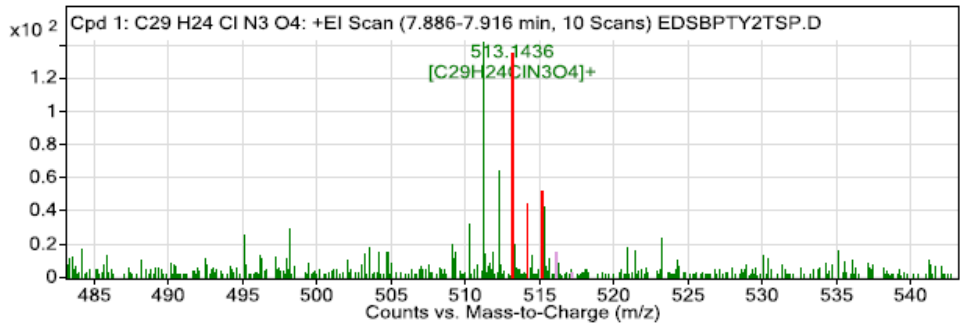
Ek 1.5. 187a bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) spektrumu



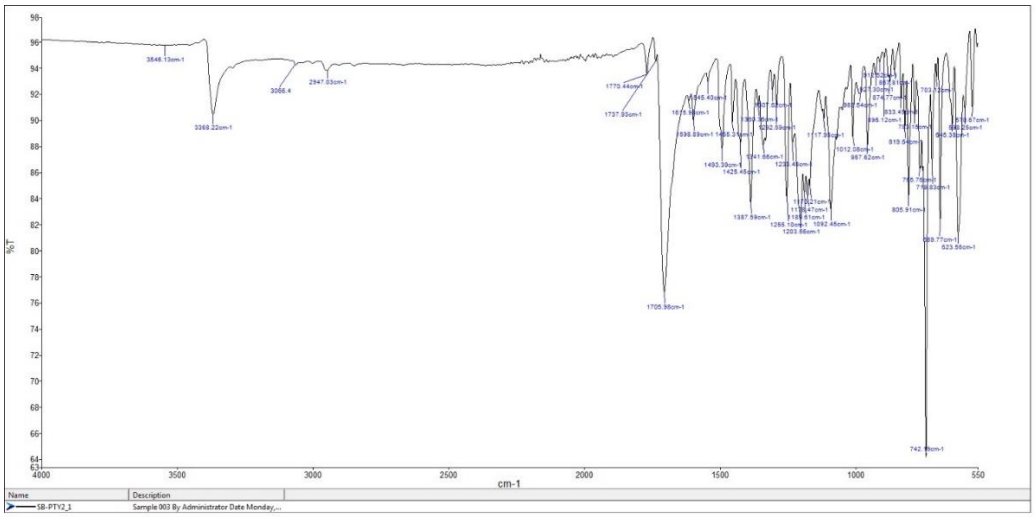
Ek 1.6. 187a bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$) spektrumu



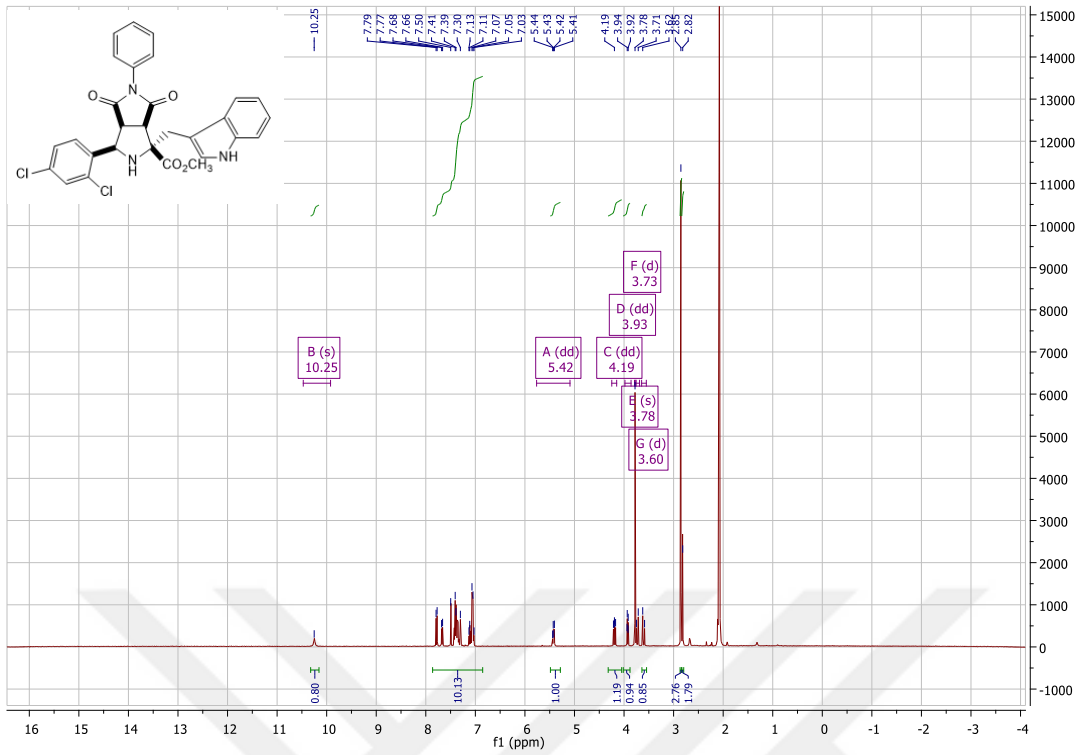
Ek 1.7. 187a bileşiğinin MS spektrumu



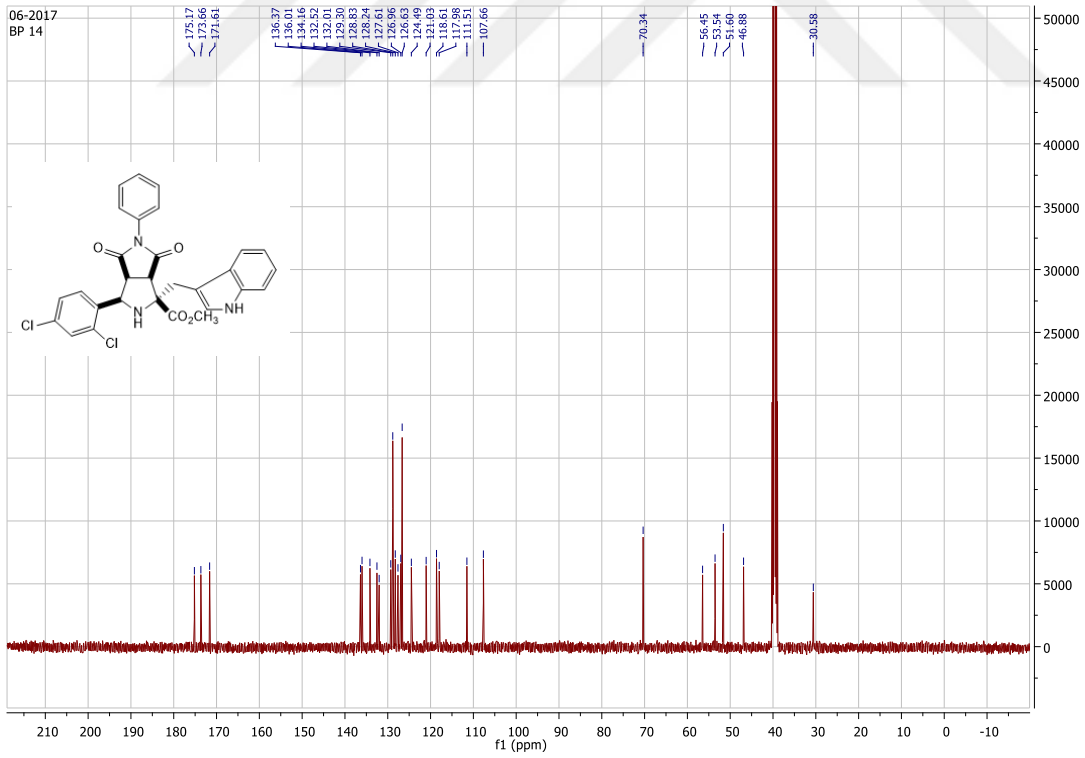
Ek 1.8. 187a bileşiğinin HRMS spektrumu



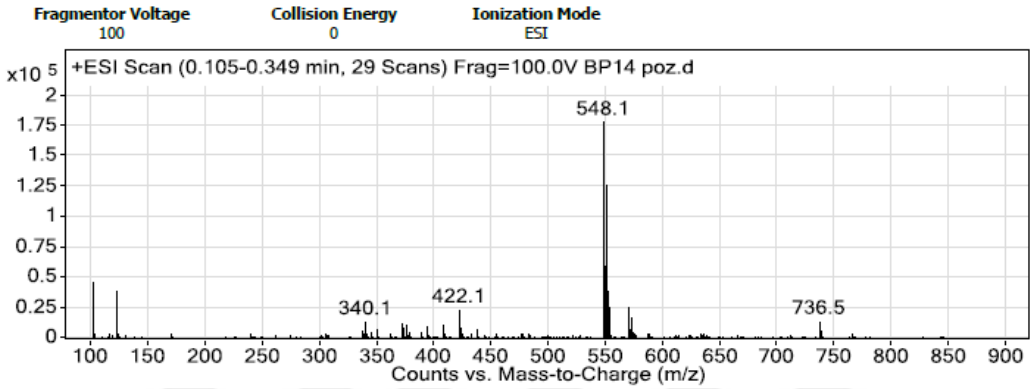
Ek 1.9. 187a bileşiğinin FT-IR spektrumu



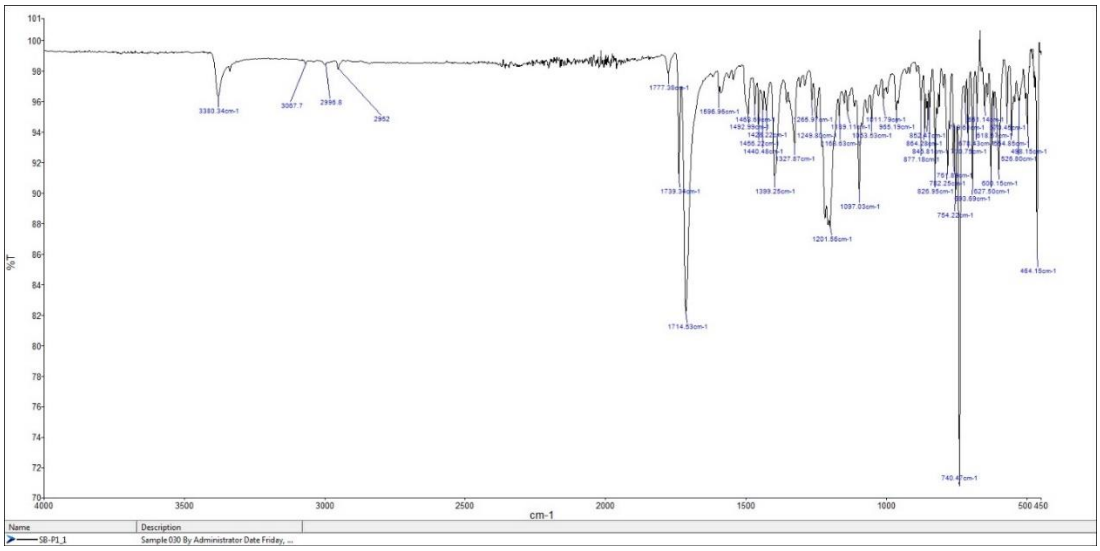
Ek 1.10. 187b bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) spektrumu



Ek 1.11. 187b bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) spektrumu

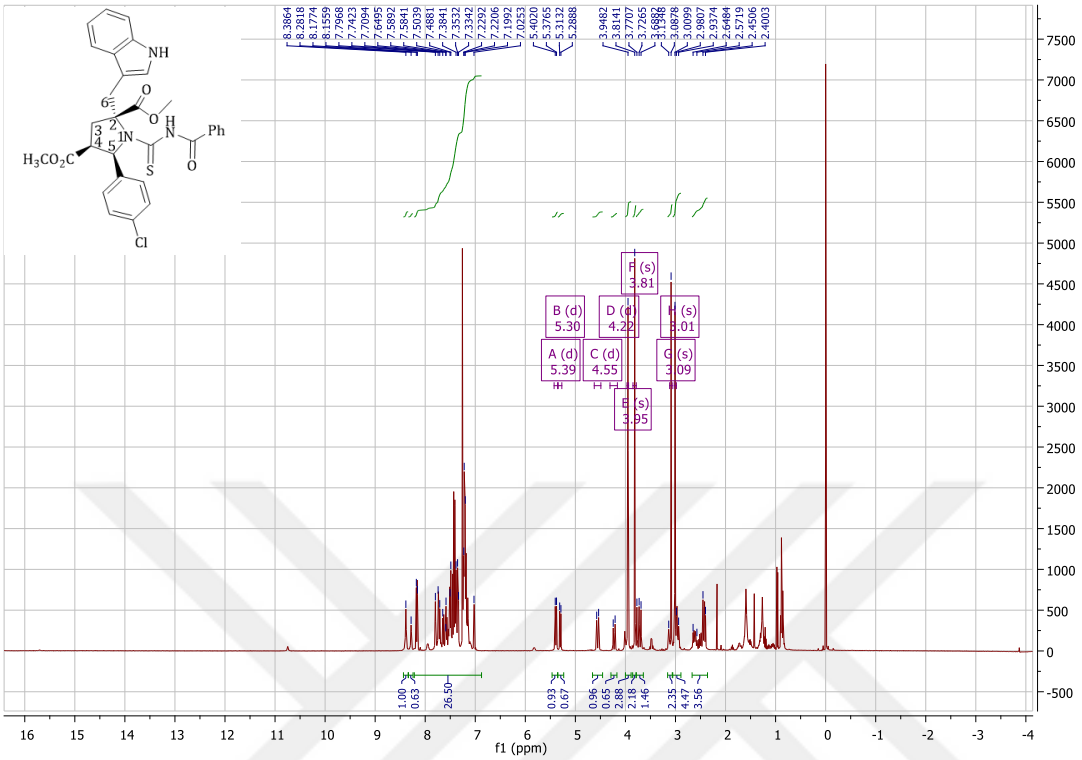


Ek 1.12. 187b bileşiğinin MS spektrumu

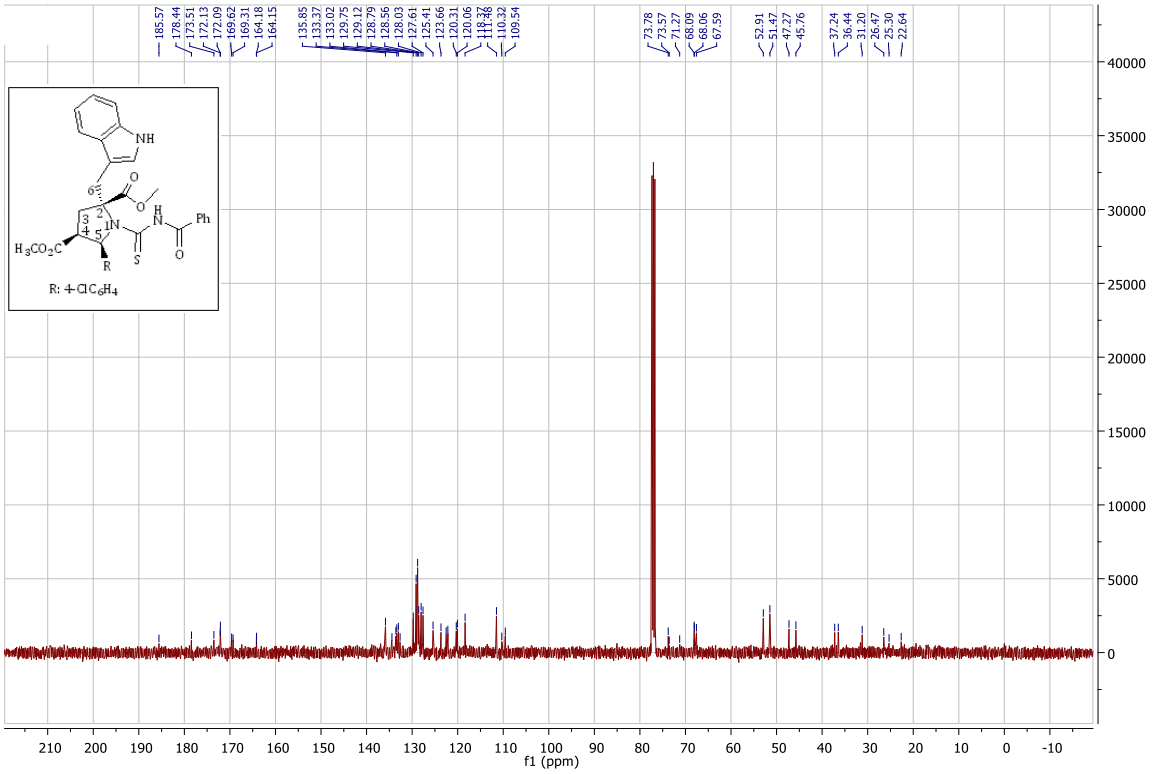


Ek 1.13. 187b bileşiğinin FT-IR spektrumu

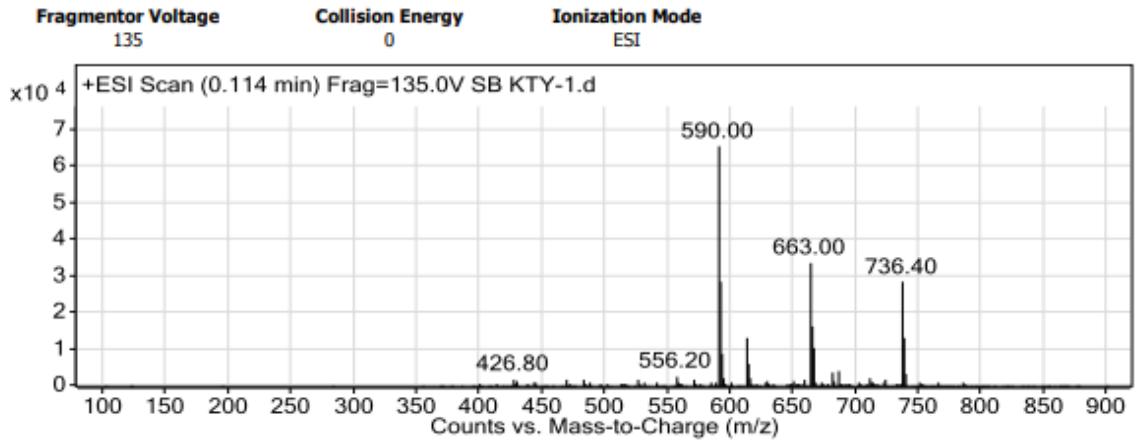
Ek 2. Sentezlenen Yeni *N'*-açiltiyoüre Türevi Bileşiklerin Yapı Aydınlatmasında Kullanılan Analitik Verilere Ait Spektrumlar



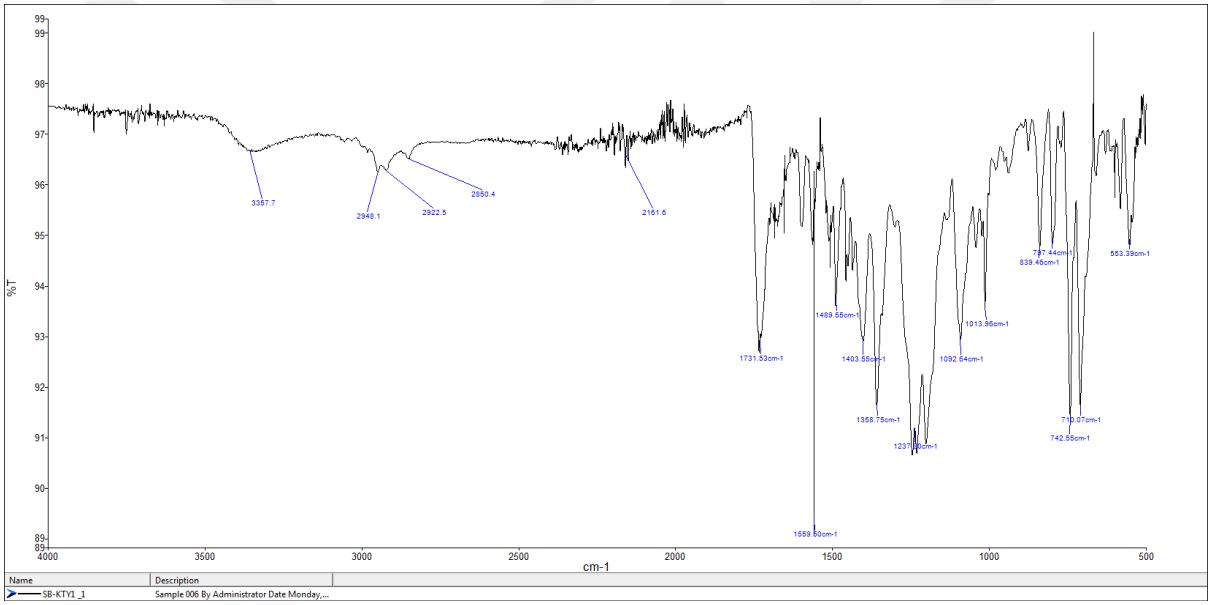
Ek 2.1. 186d bileşiğinin ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



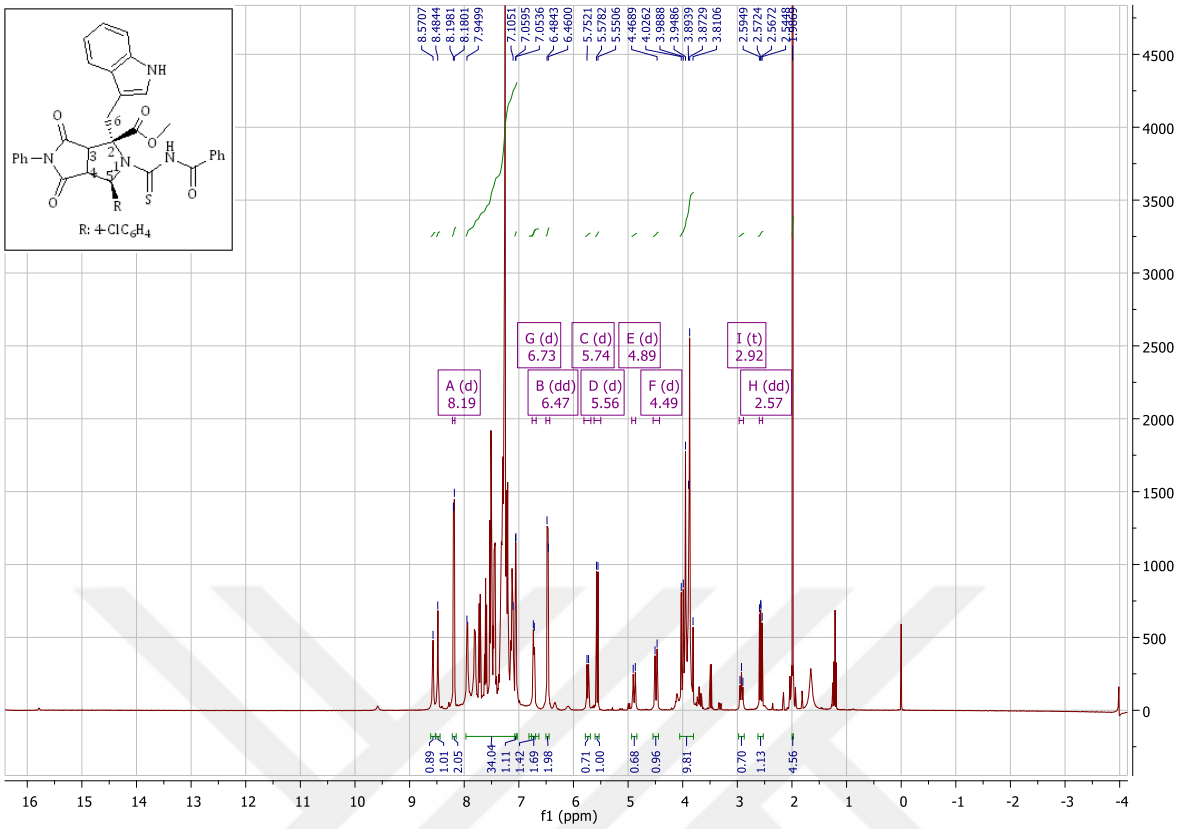
Ek 2.2. 186d bileşiğinin ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



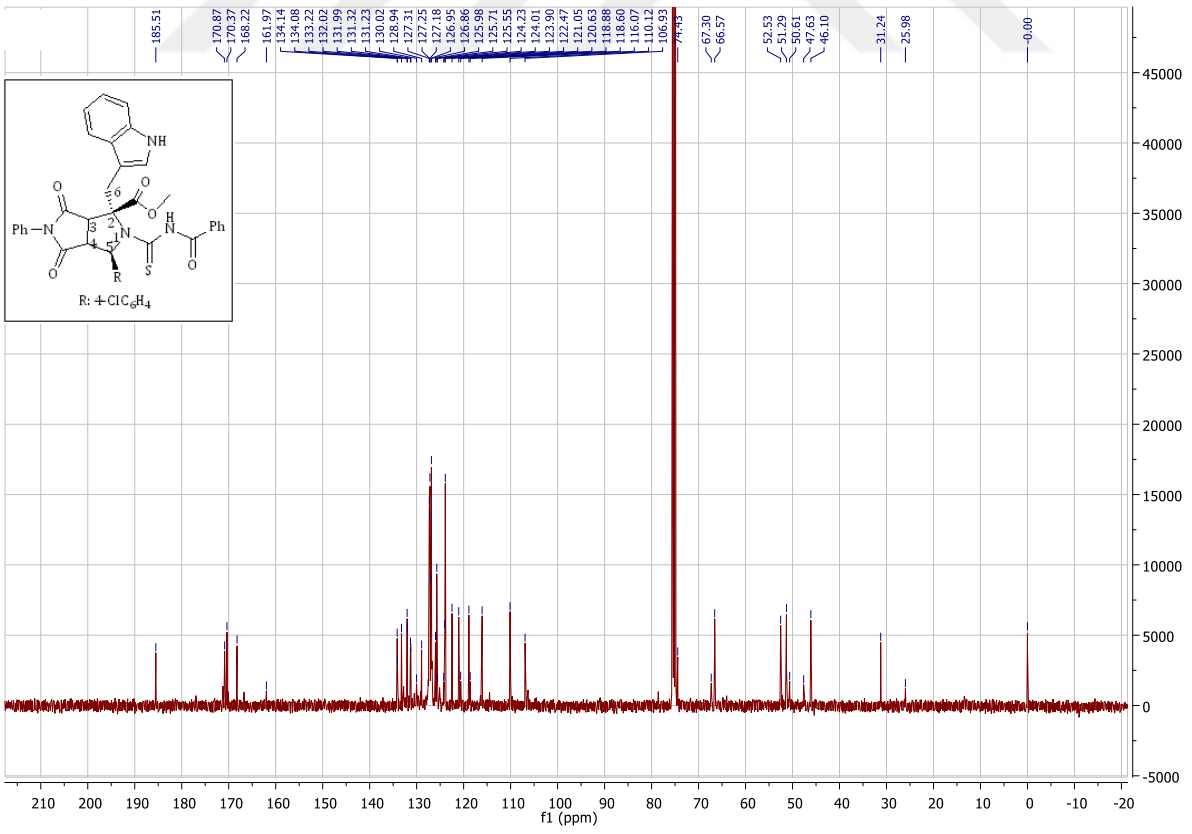
Ek 2.3. 186d bileşiğinin MS spektrumu



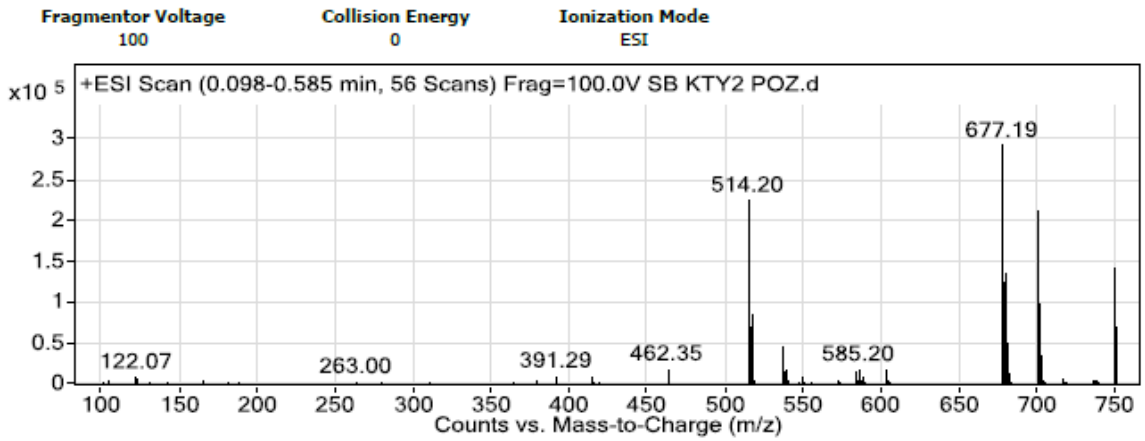
Ek 2.4. 186d bileşiğinin FT-IR spektrumu



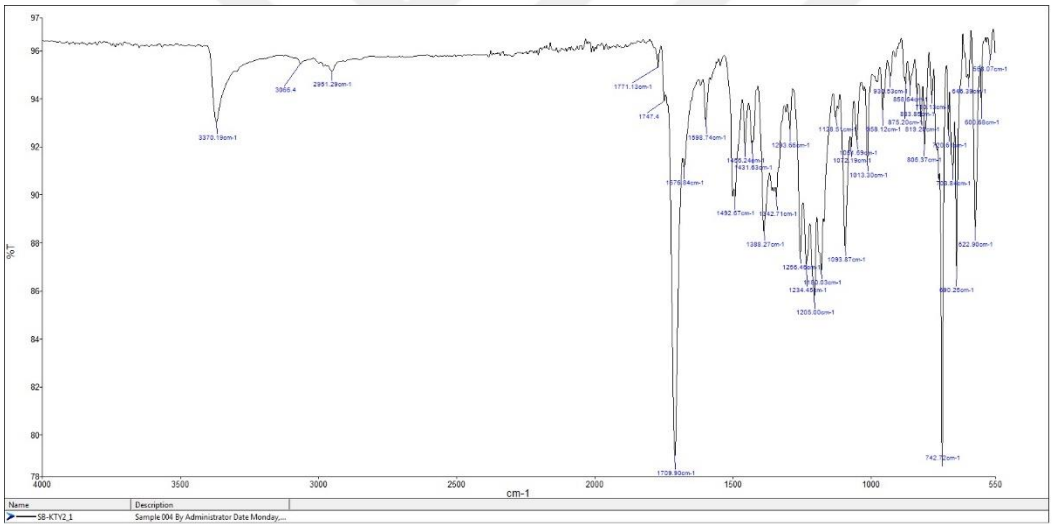
Ek 2.5. 188a bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



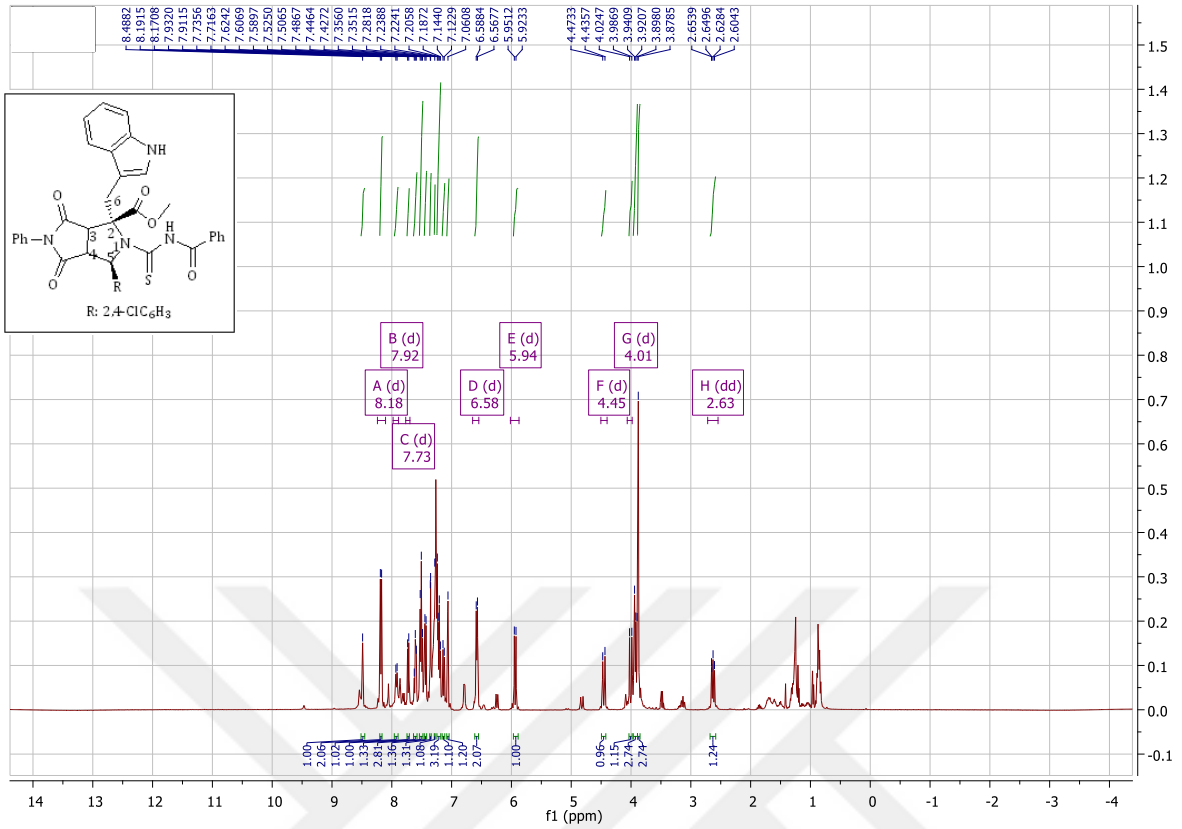
Ek 2.6. 188a bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



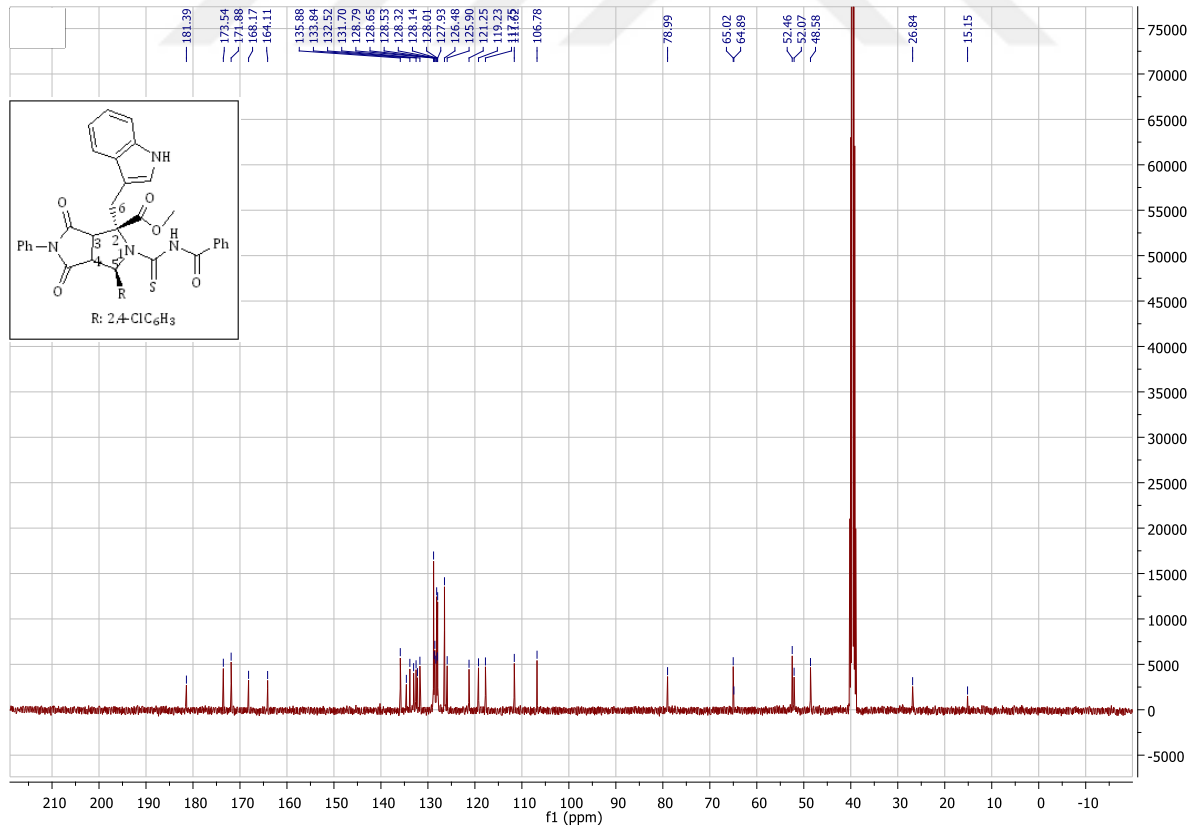
Ek 2.7. 188a bileşiğinin MS spektrumu



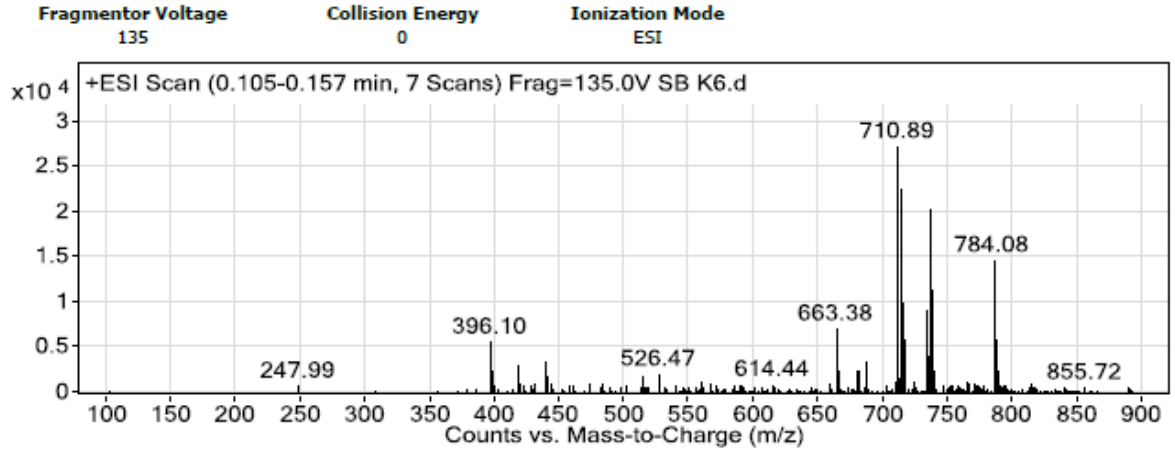
Ek 2.8. 188a bileşiğinin FT-IR spektrumu



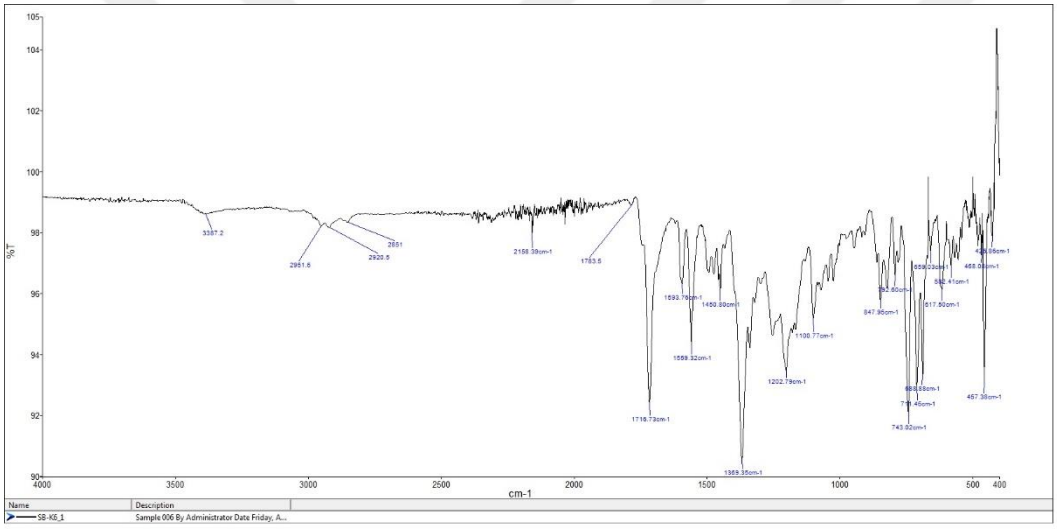
Ek 2.9. 188b bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



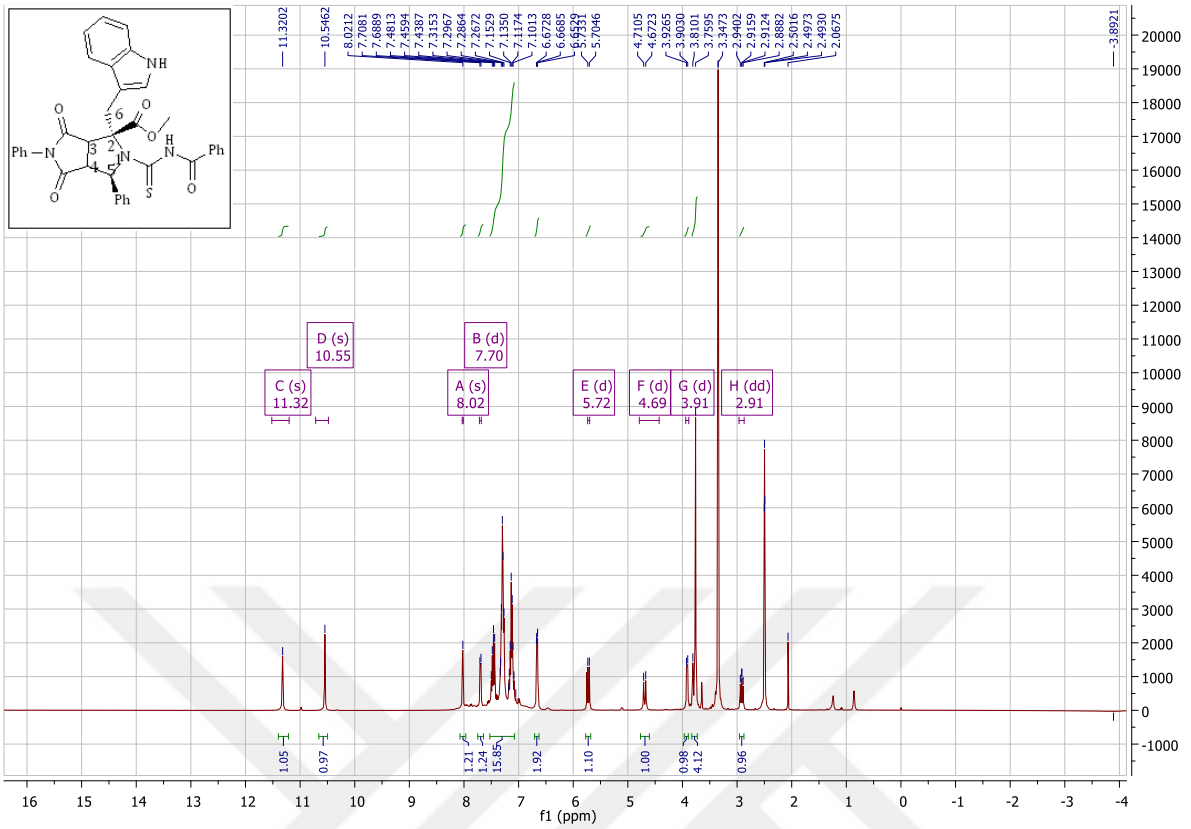
Ek 2.10. 188b bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) spektrumu



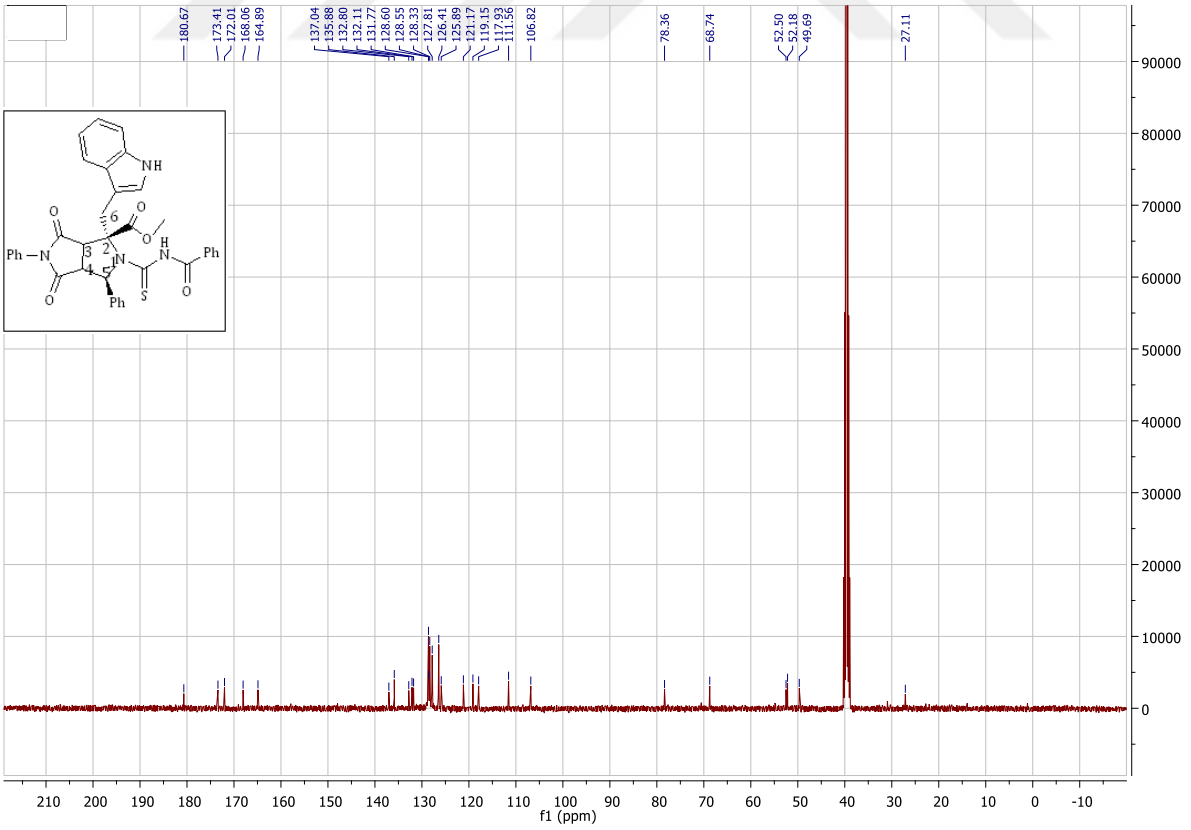
Ek 2.11. 188b bileşiğinin MS spektrumu



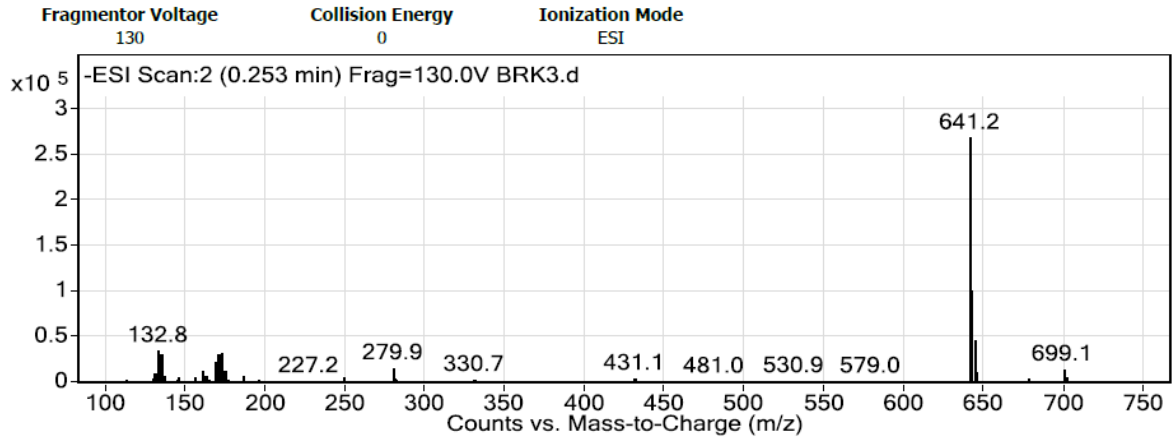
Ek 2.12. 188b bileşiğinin FT-IR spektrumu



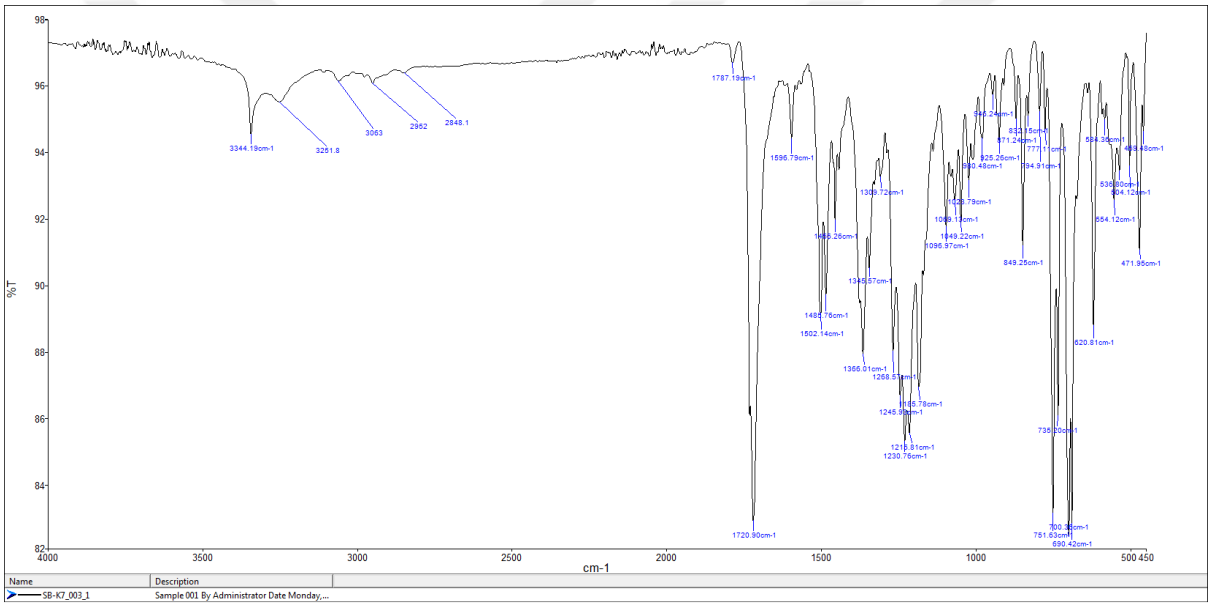
Ek 2.13. 188c bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) spektrumu



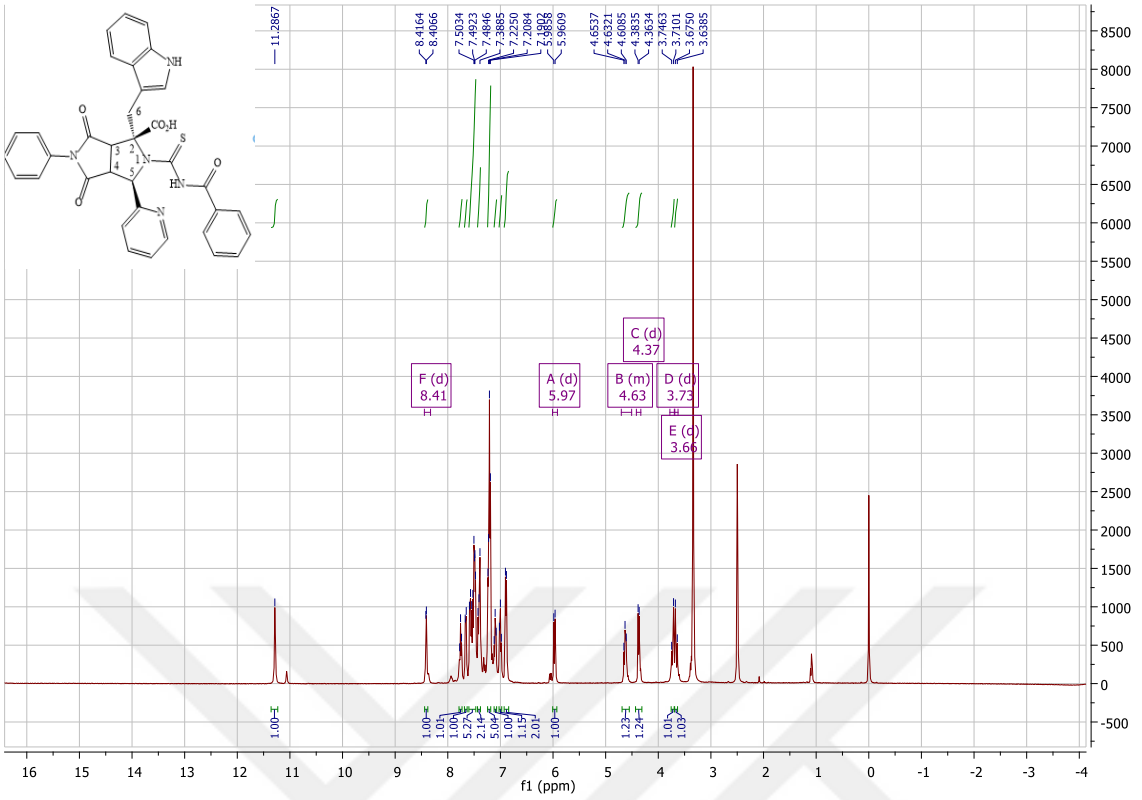
Ek 2.14. 188c bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) spektrumu



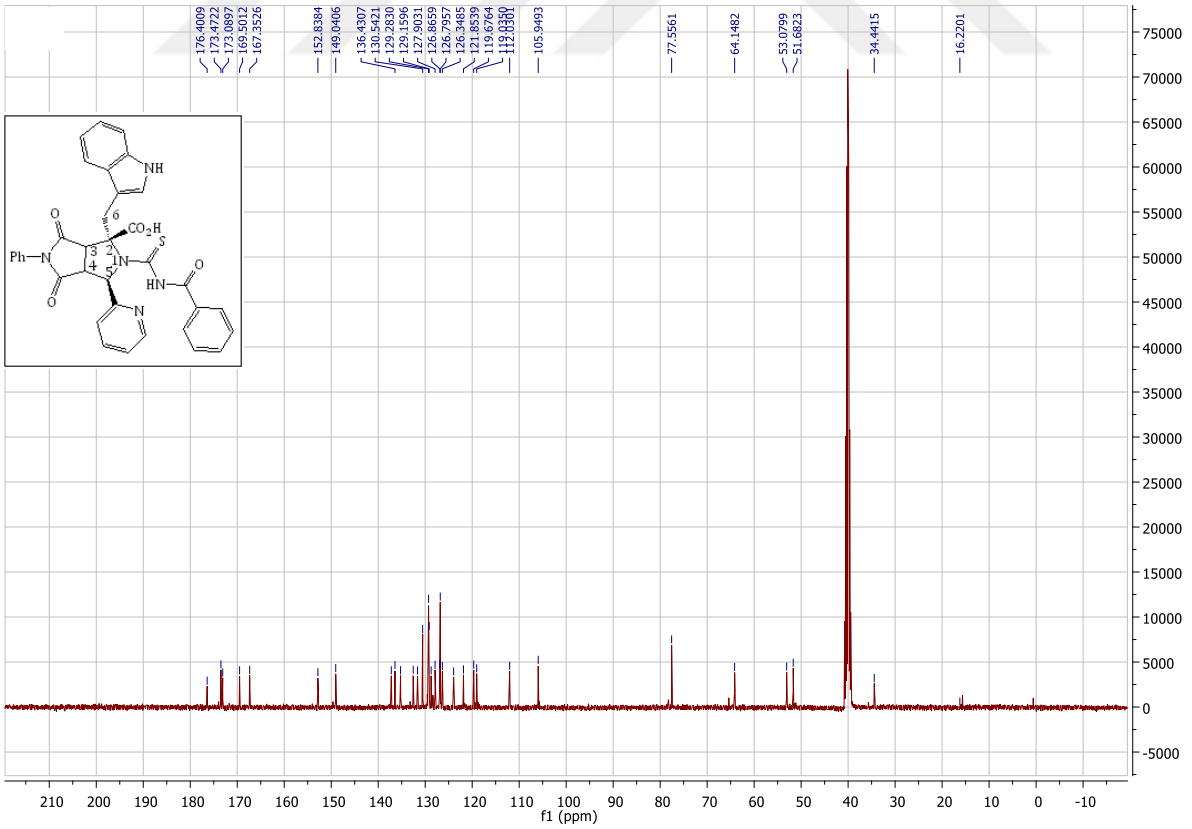
Ek 2.15. 188c bileşiğinin MS spektrumu



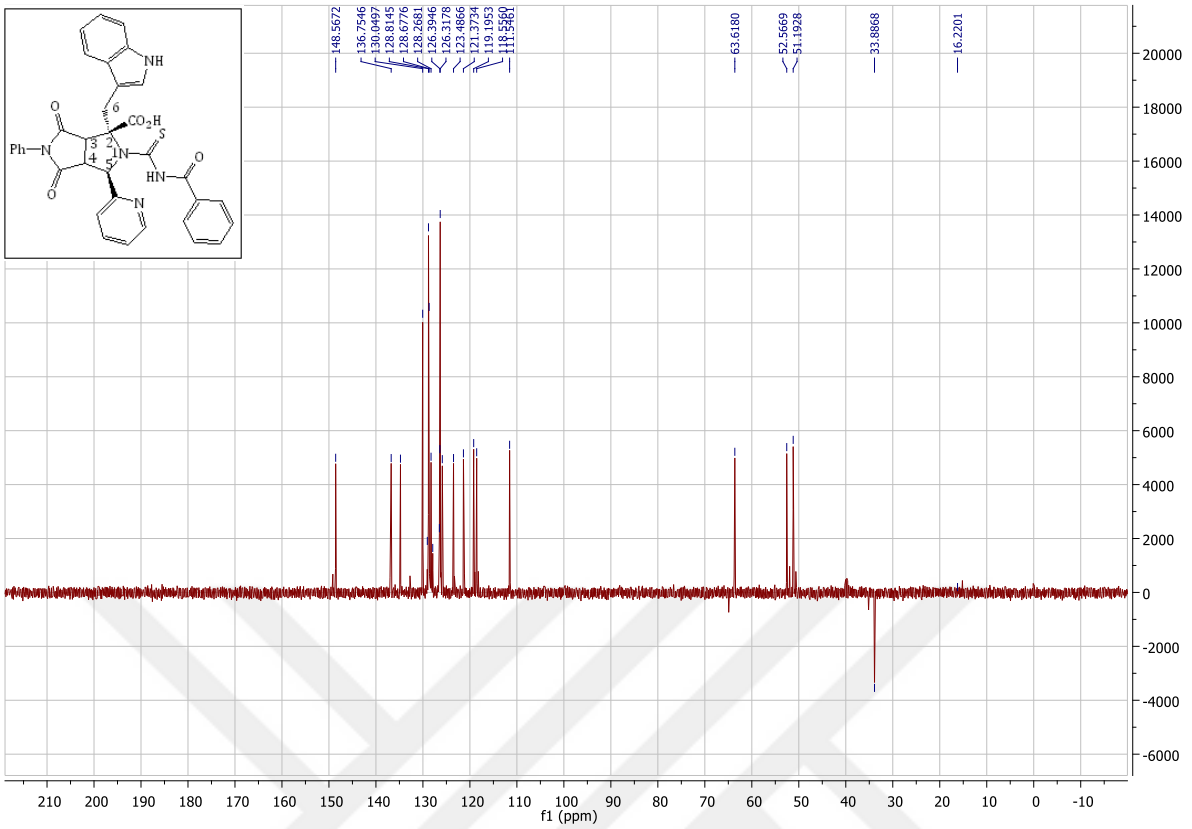
Ek 2.16. 188c bileşiğinin FT-IR spektrumu



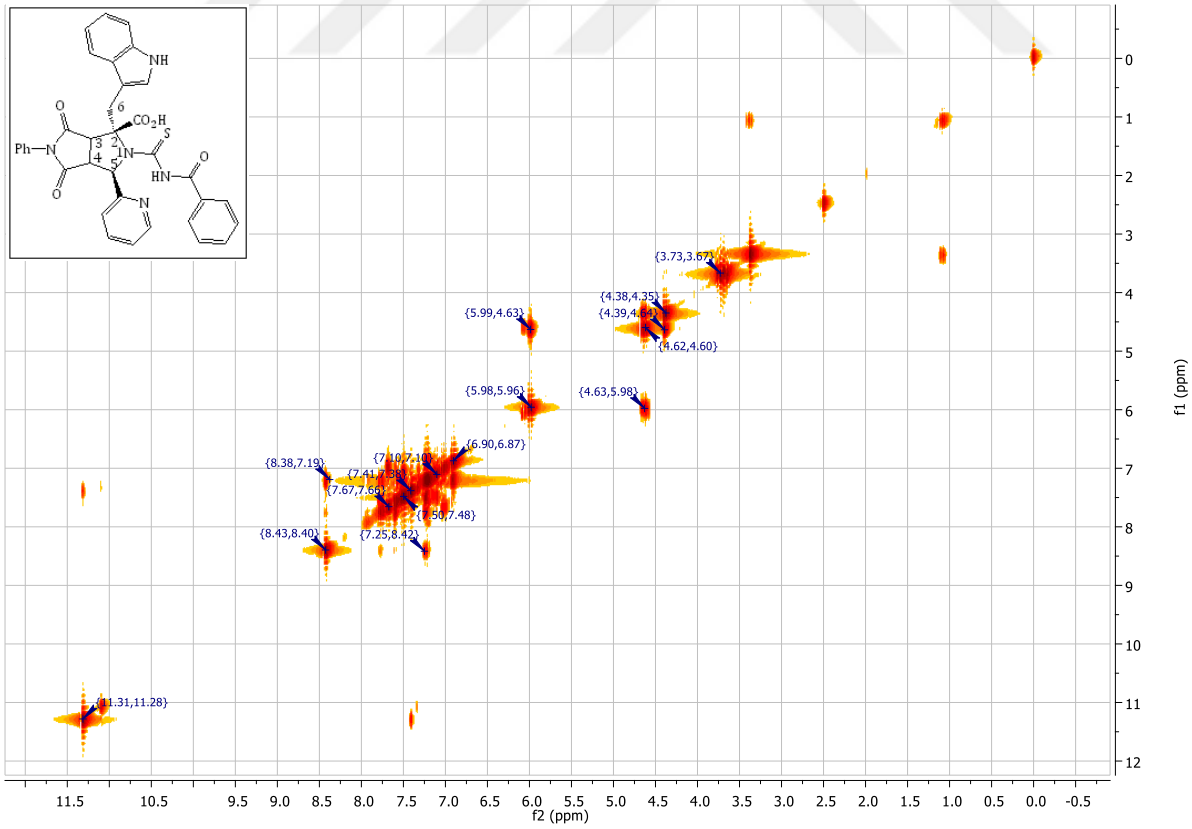
Ek 2.17. 188h bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) spektrumu



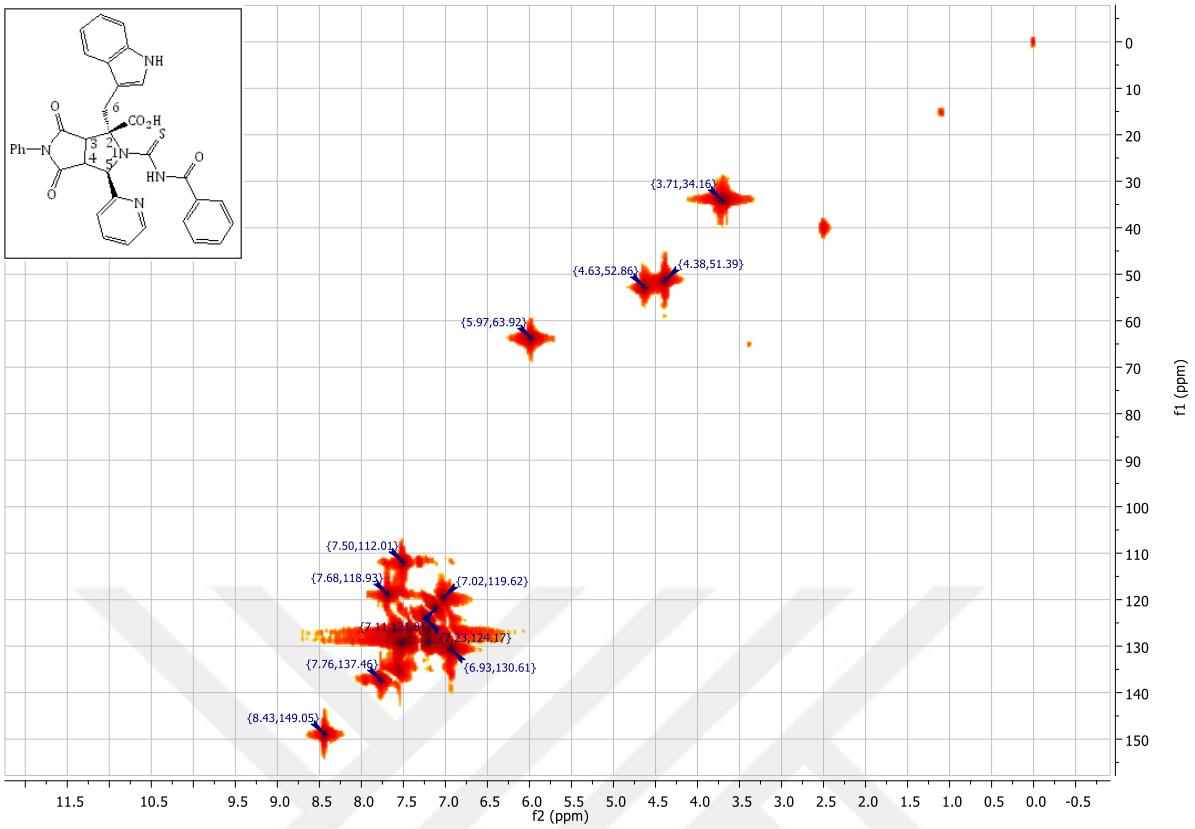
Ek 2.18. 188h bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) spektrumu



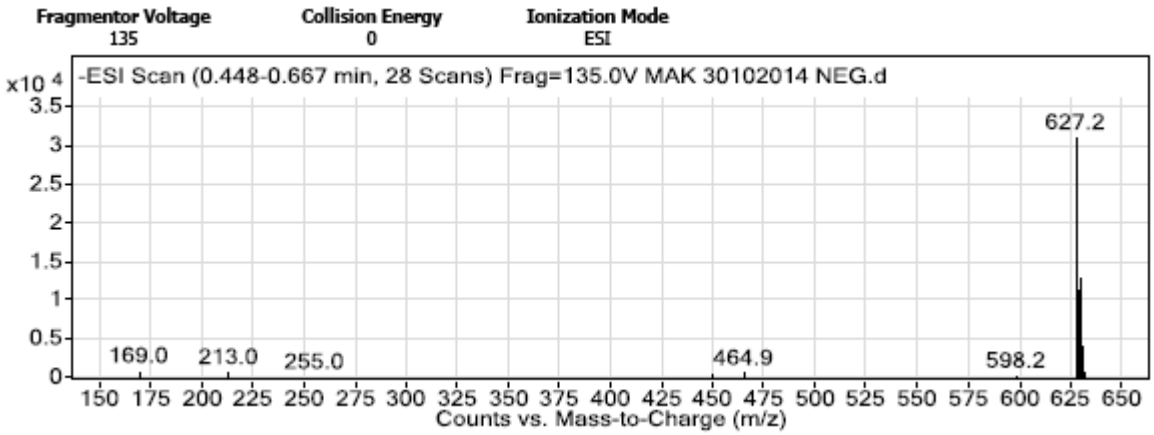
Ek 2.19. 188h bileşiğinin DEPT-135 spektrumu



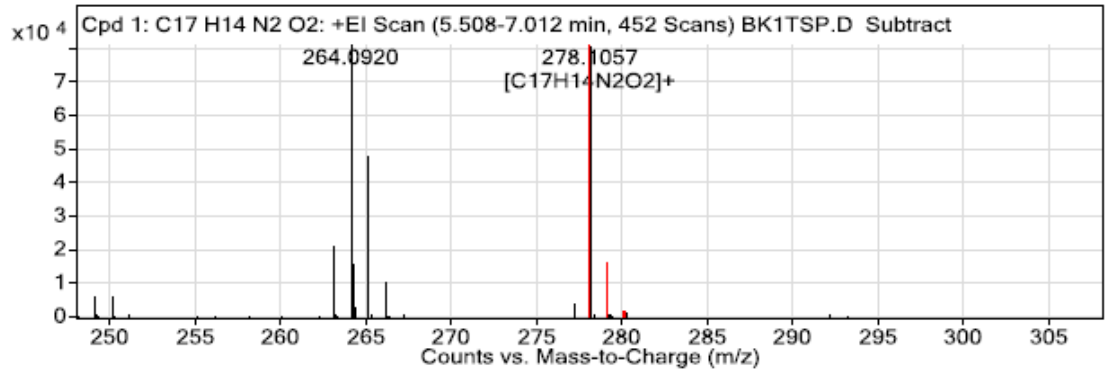
Ek 2.20. 188h bileşiğinin 2D-COSY spektrumu



Ek 2.21. 188h bileşiğinin HMQC spektrumu

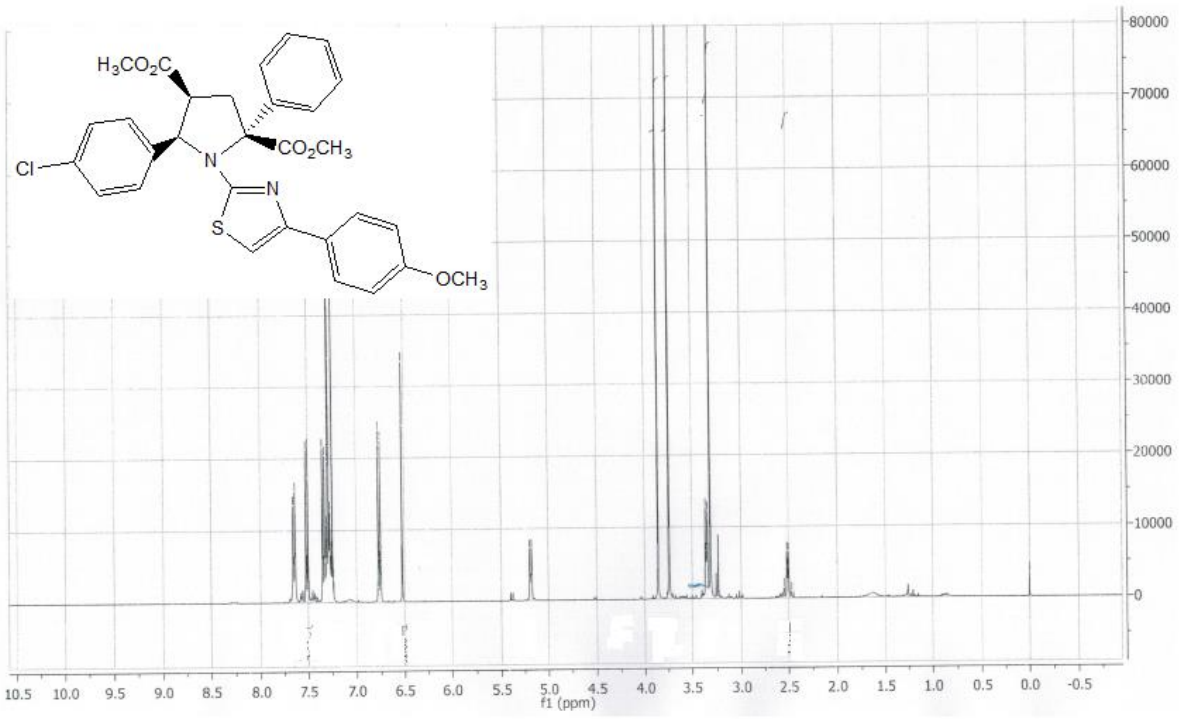


Ek 2.22. 188h bileşiğinin MS spektrumu

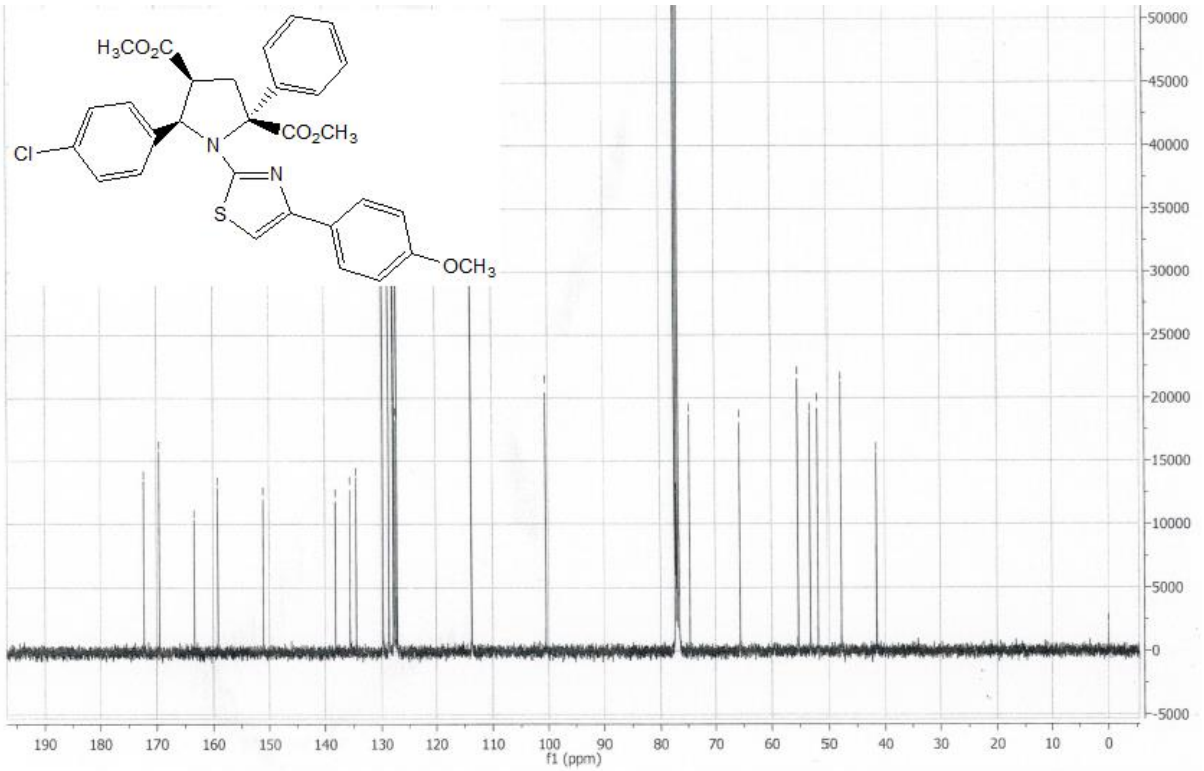


Ek 2.23. 188h bileşiğinin HRMS spektrumu

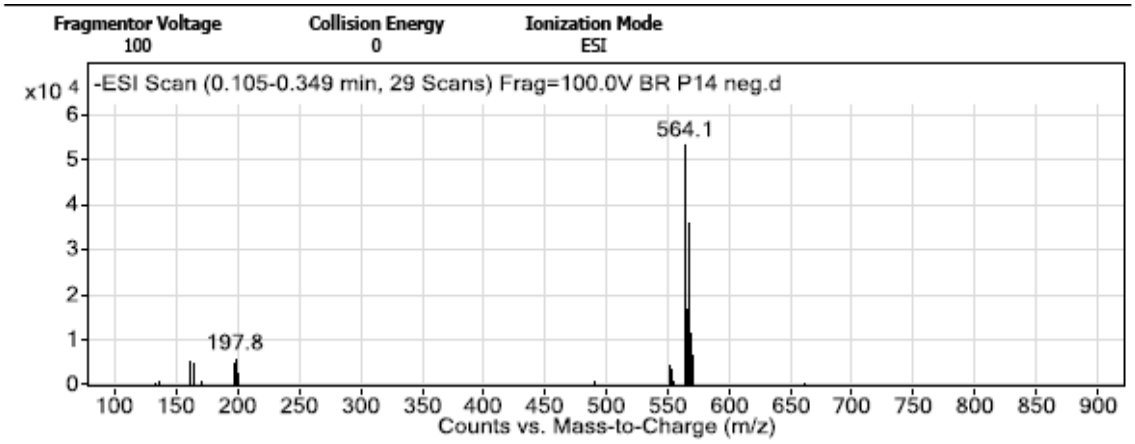
Ek 3. Sentezlenen Yeni Pirolidin-Tiyazol Heterosiklik Bileşiklerin Yapı Aydınlatmasında Kullanılan Analitik Verilere Ait Spektrumlar



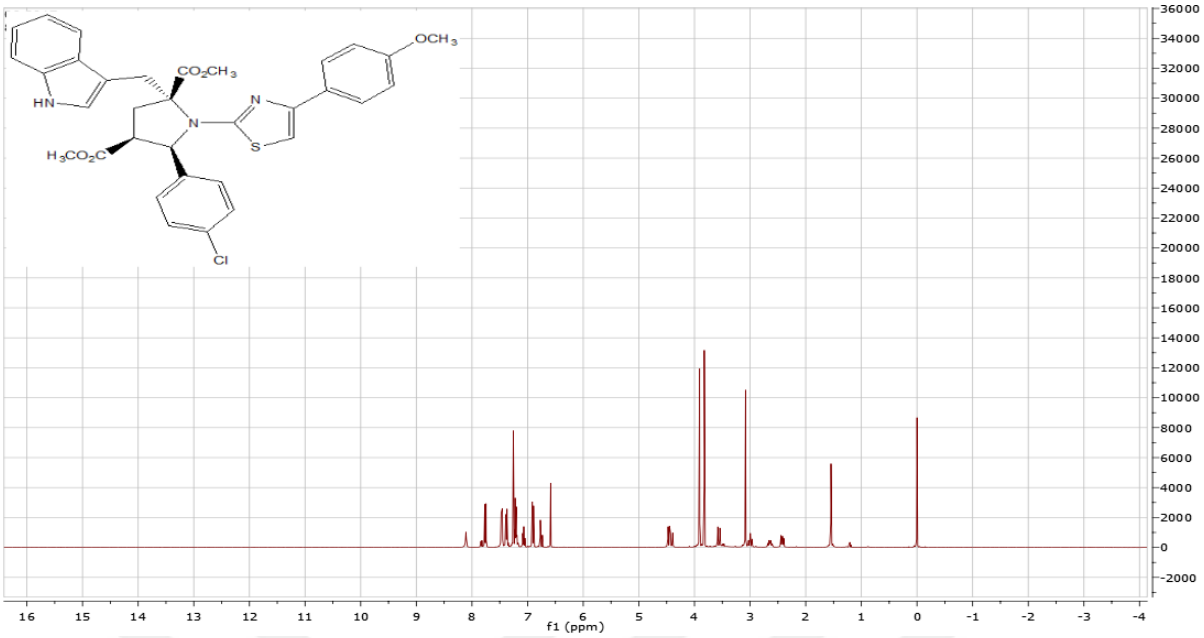
Ek 3.1. 191a bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



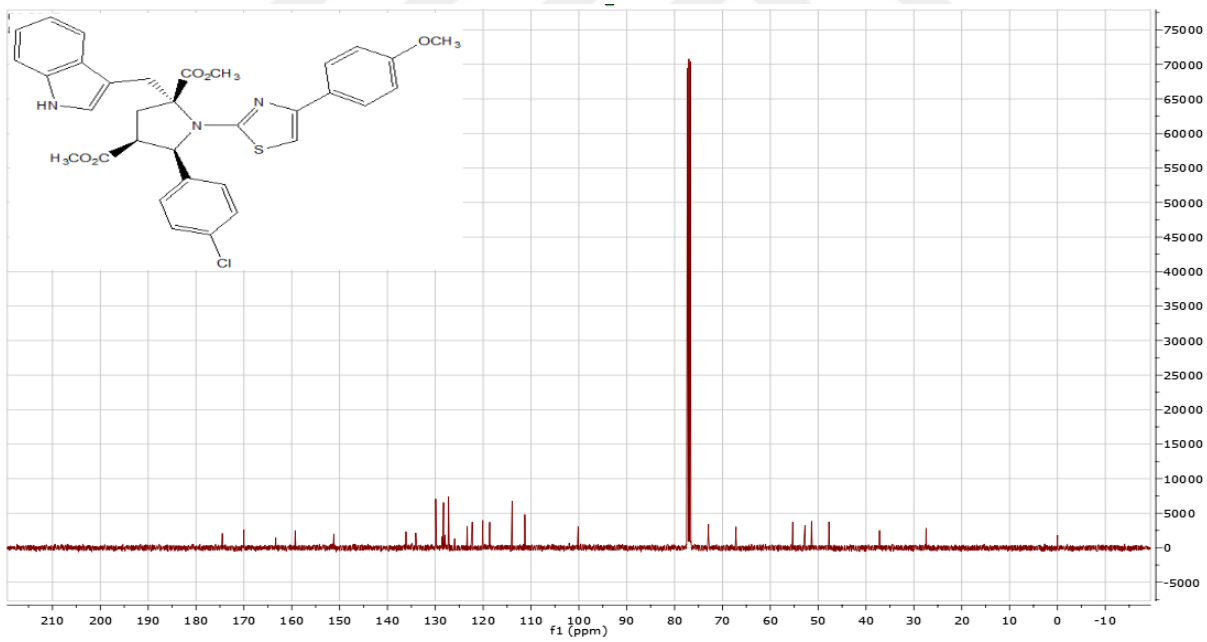
Ek 3.2. 191a bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



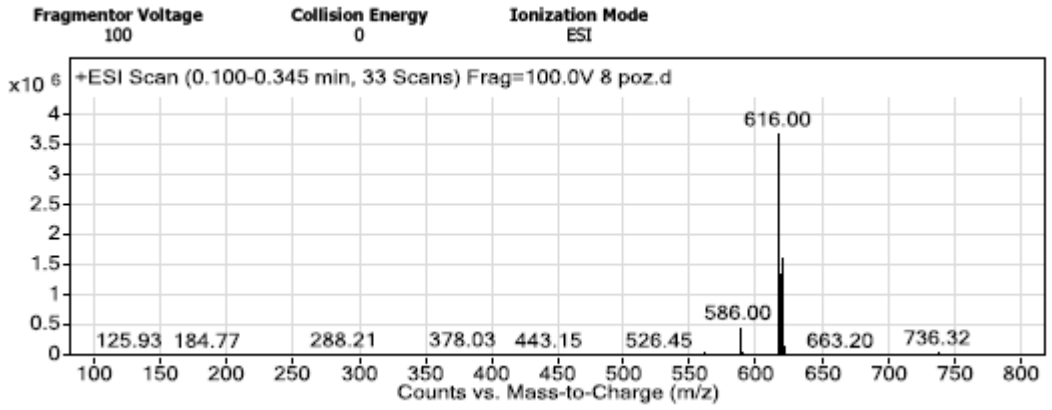
Ek 3.3. 191a bileşiğinin MS spektrumu



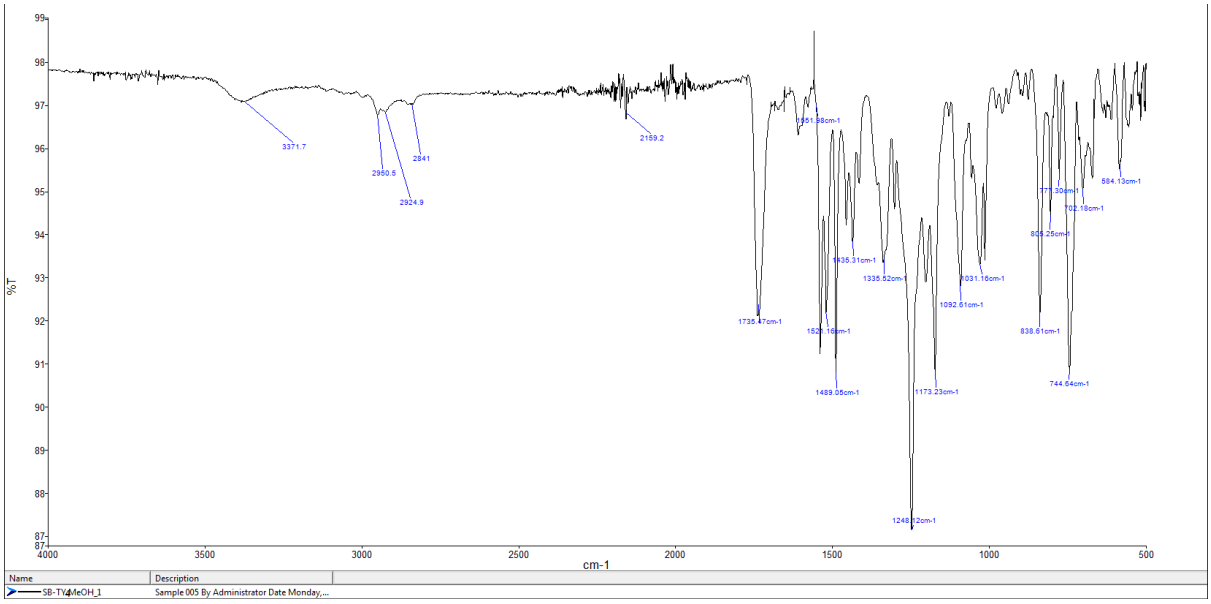
Ek 3.4. 191b bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



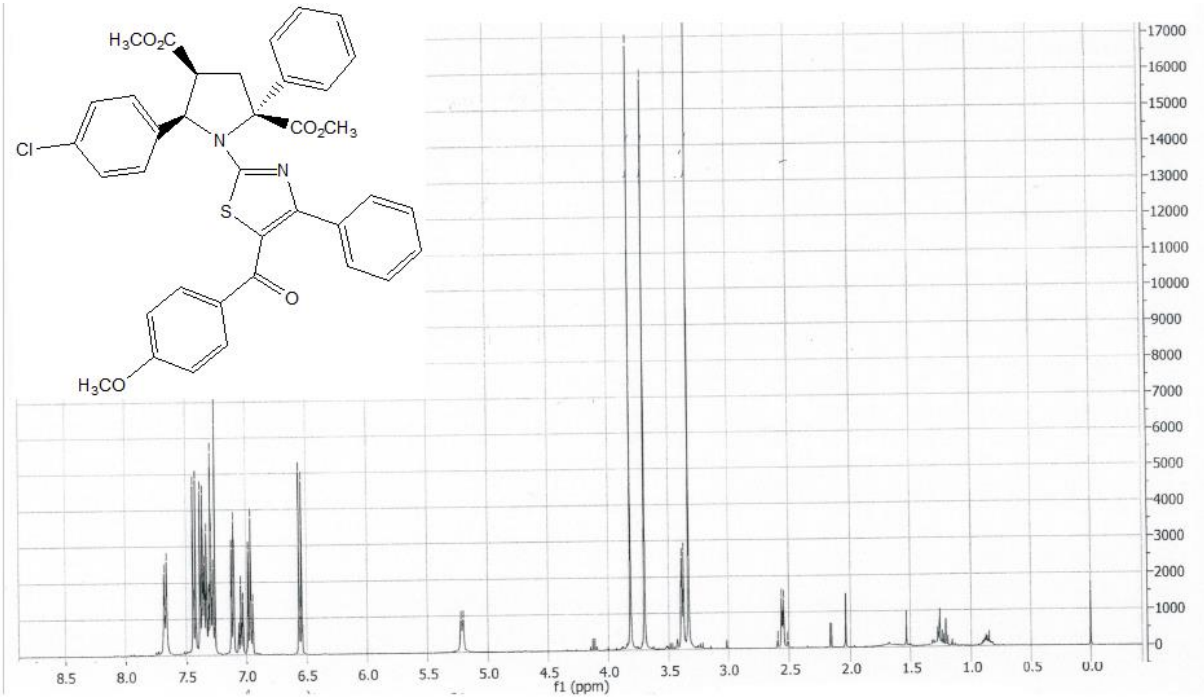
Ek 3.5. 191b bileşiğinin ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



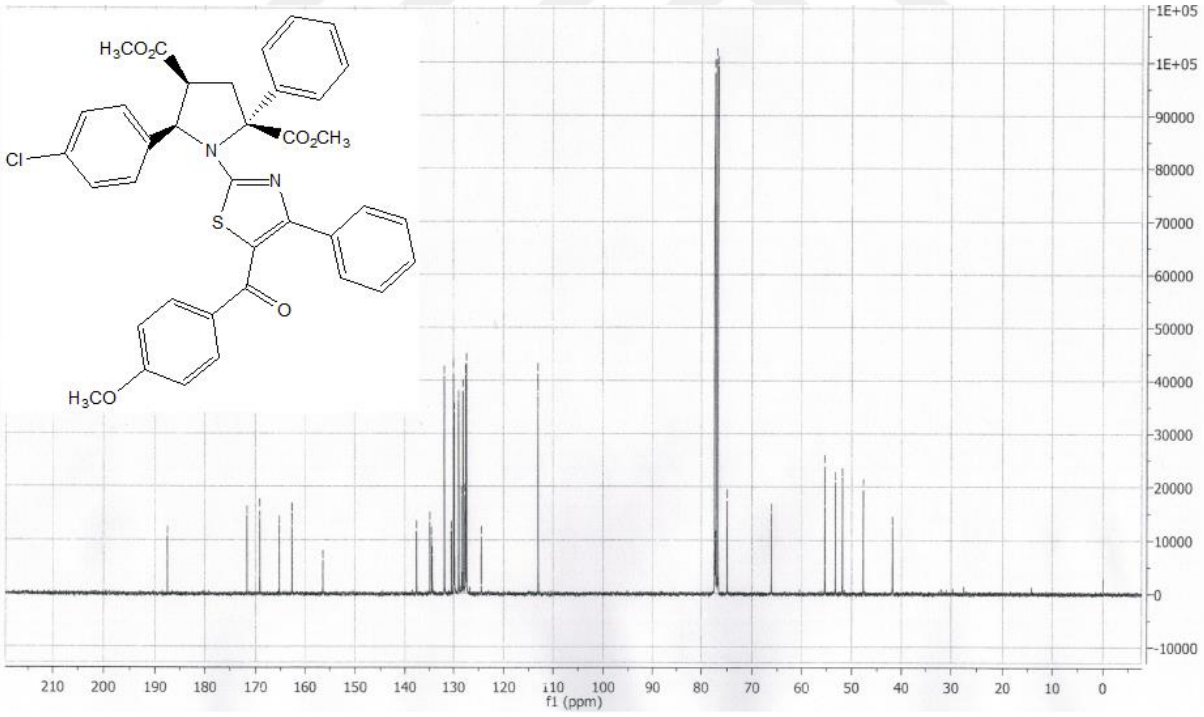
Ek 3.6. 191b bileşiğinin MS spektrumu



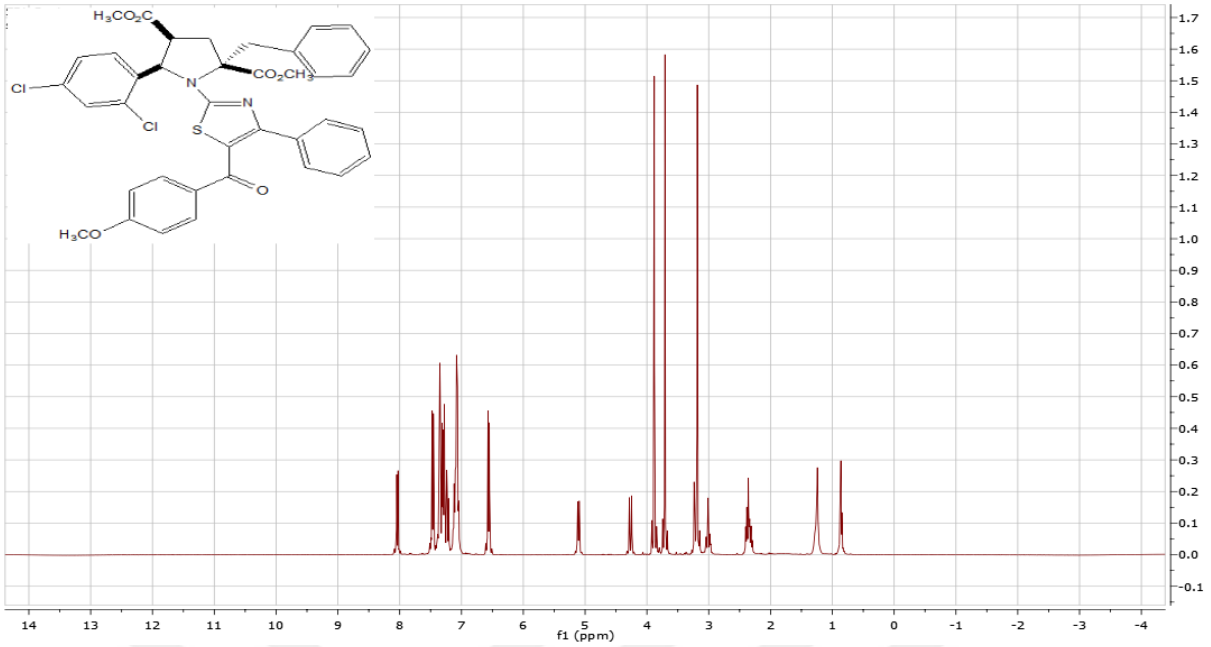
Ek 3.7. 191b bileşiğinin FT-IR spektrumu



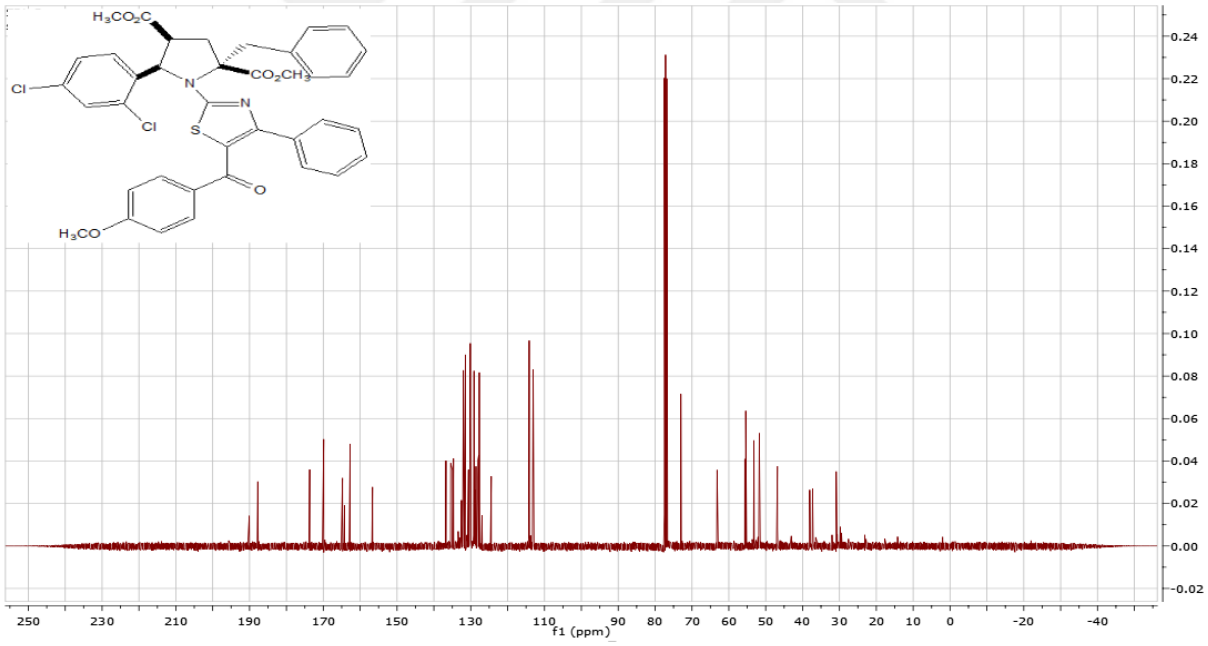
Ek 3.8. 192a bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



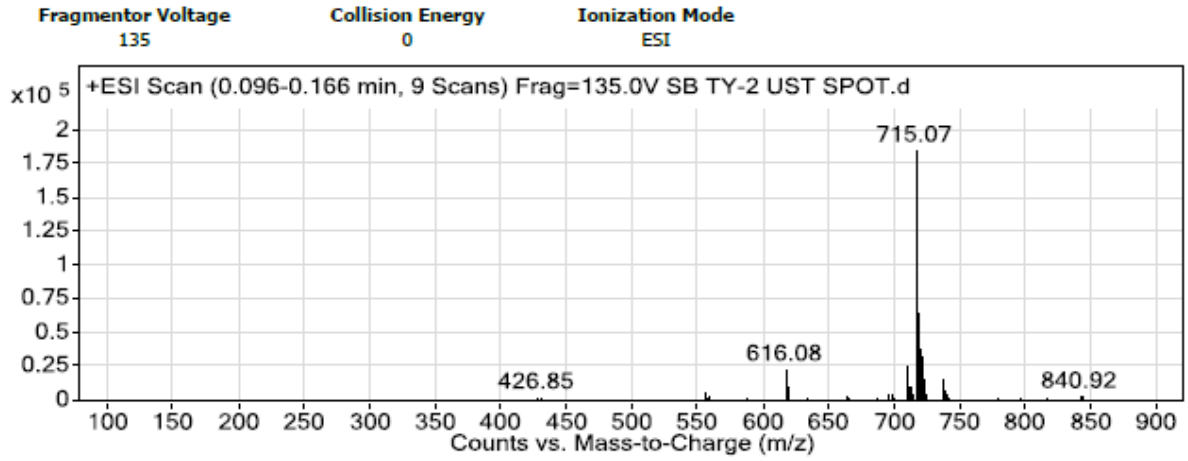
Ek 3.9. 192a bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



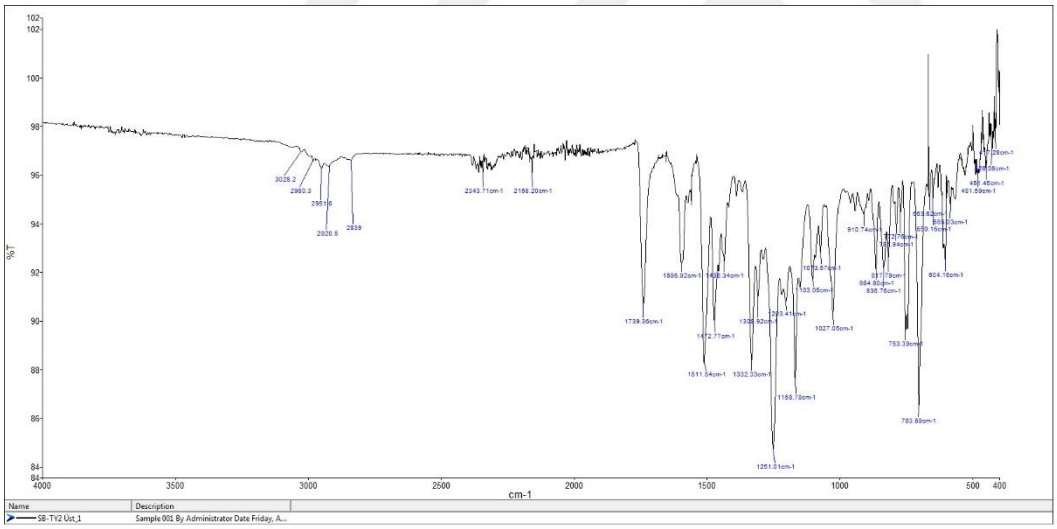
Ek 3.10. 192b bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



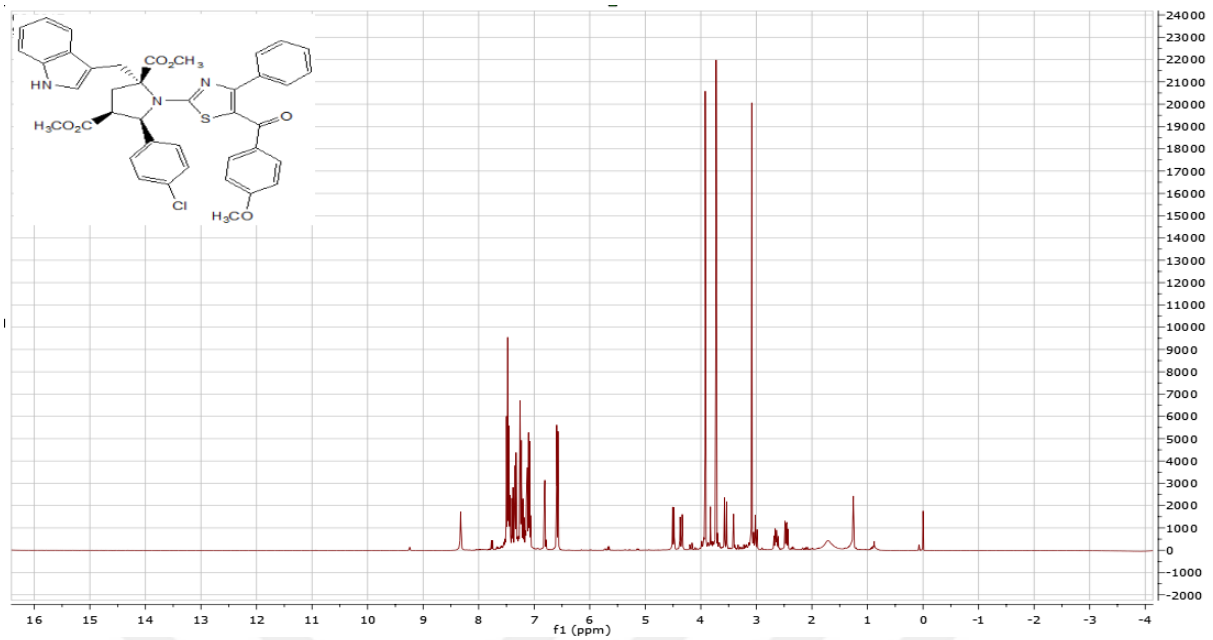
Ek 3.11. 192b bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



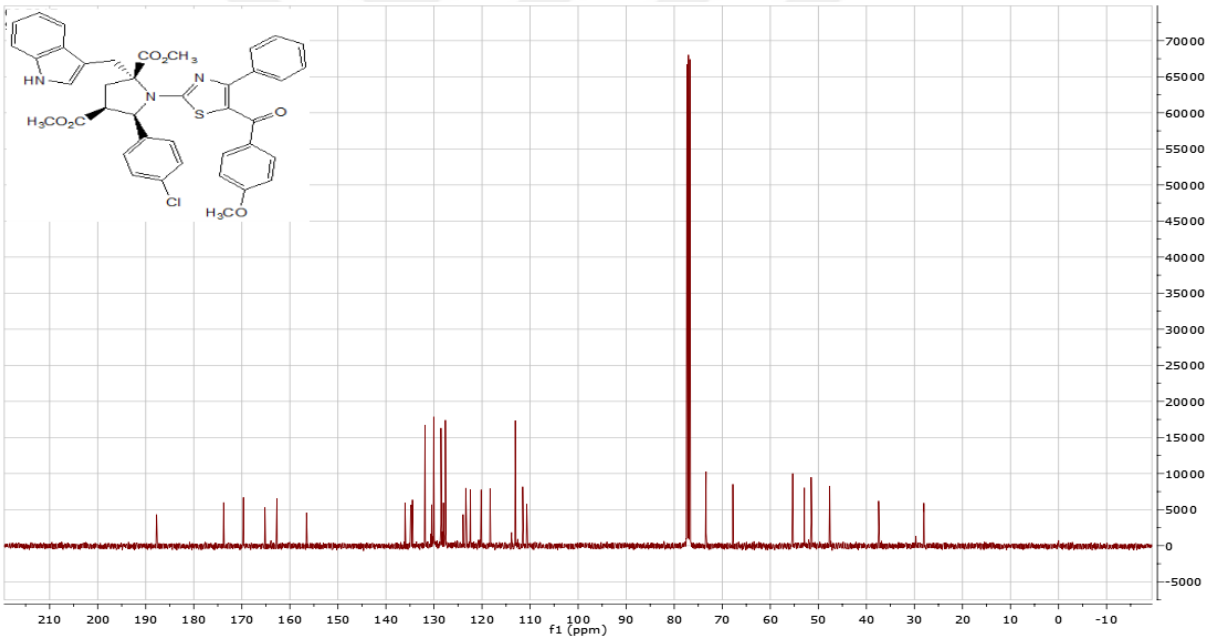
Ek 3.12. 192b bileşiğinin MS spektrumu



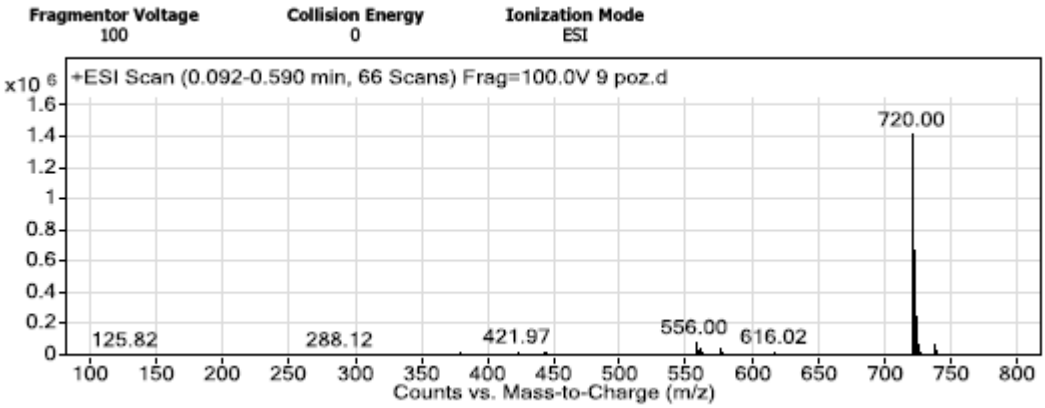
Ek 3.13. 192b bileşiğinin FT-IR spektrumu



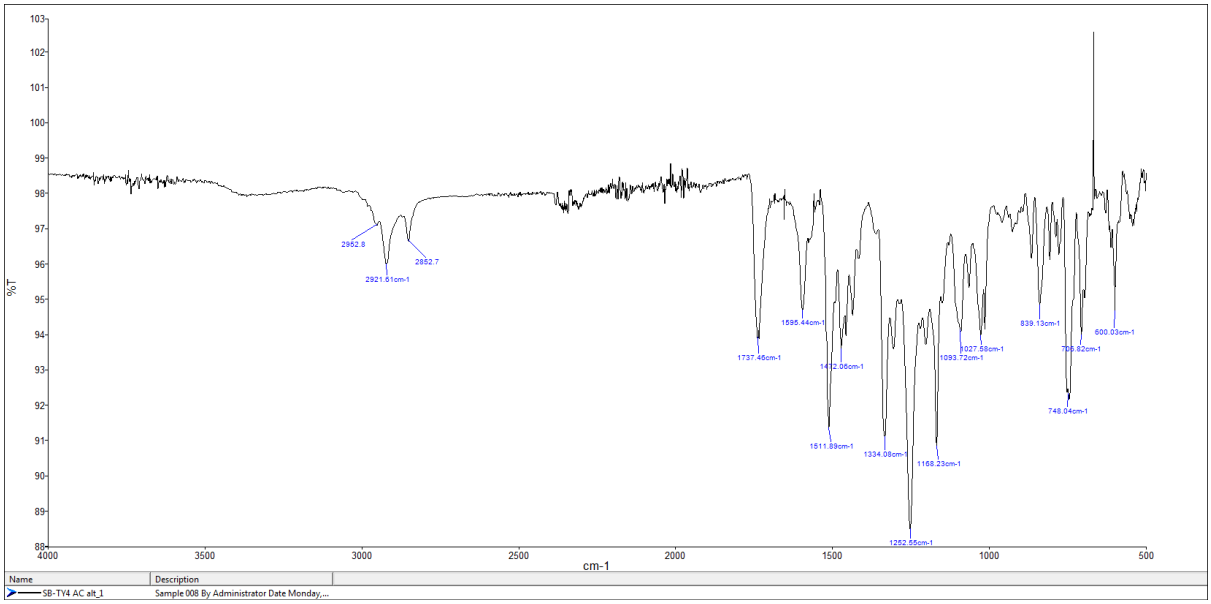
Ek 3.14. 192c bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



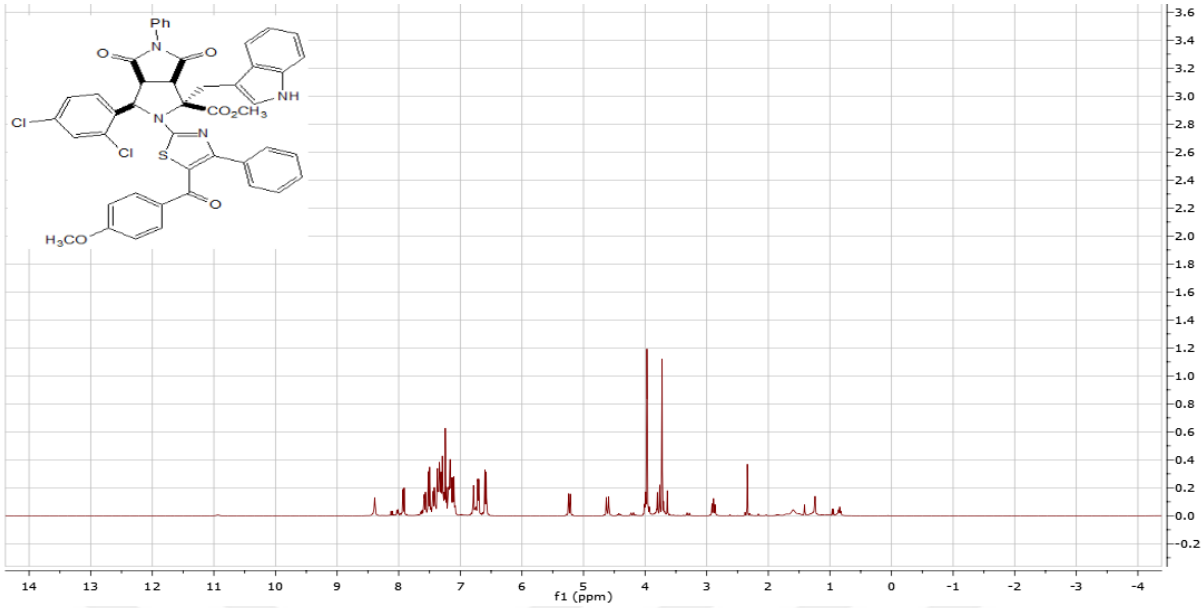
Ek 3.15. 192c bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



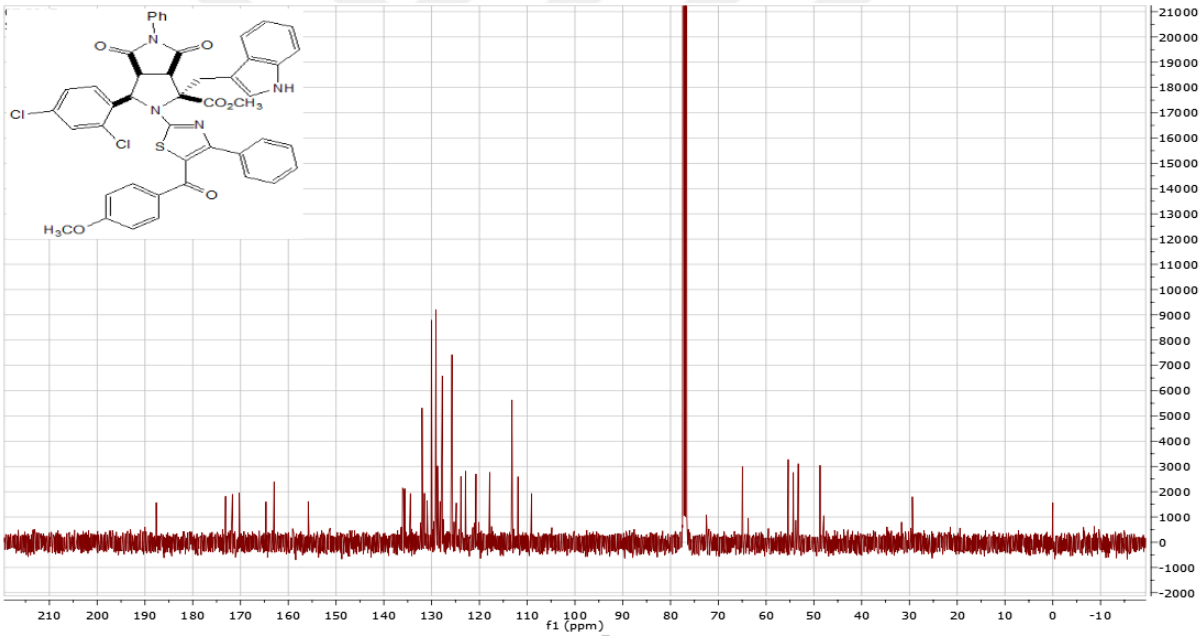
Ek 3.16. 192c bileşiğinin MS spektrumu



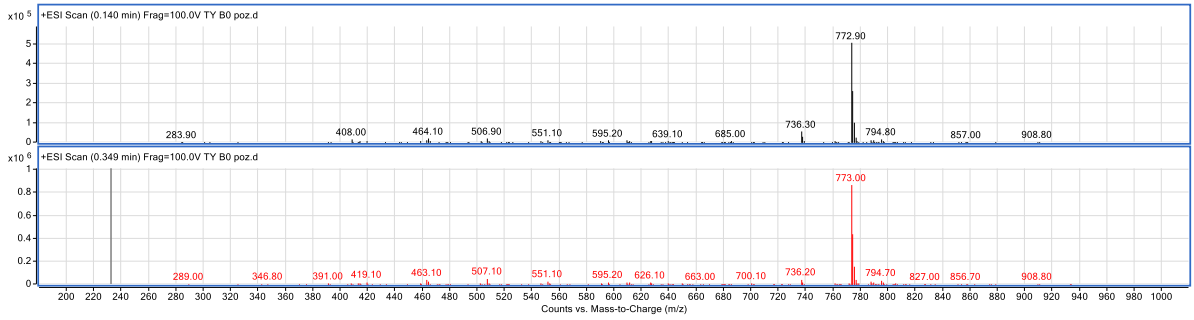
Ek 3.17. 192c bileşiğinin FT-IR spektrumu



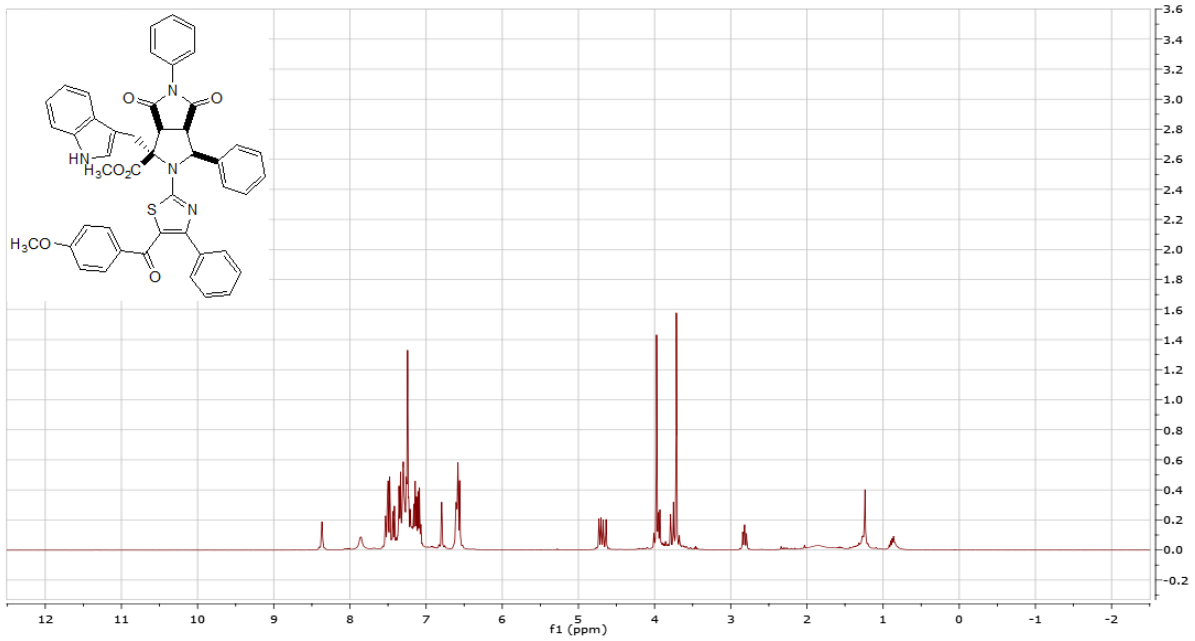
Ek 3.18. 193a bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



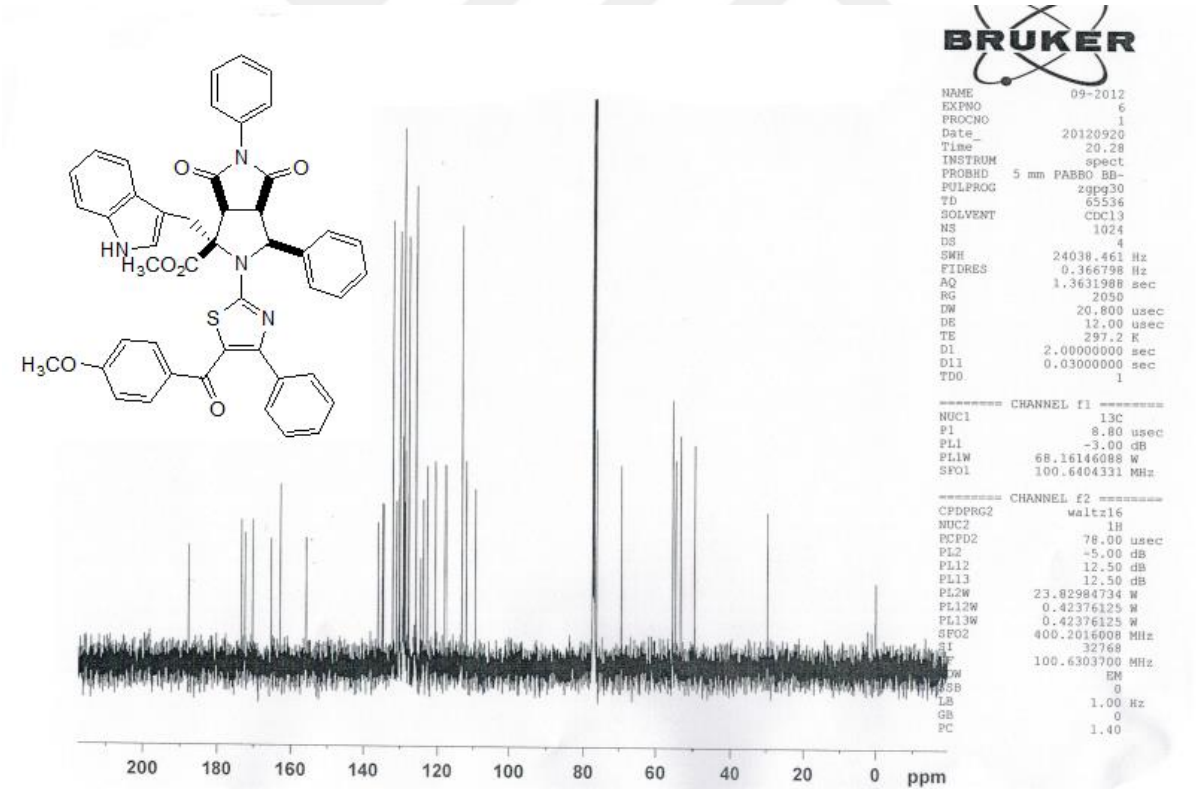
Ek 3.19. 193a bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



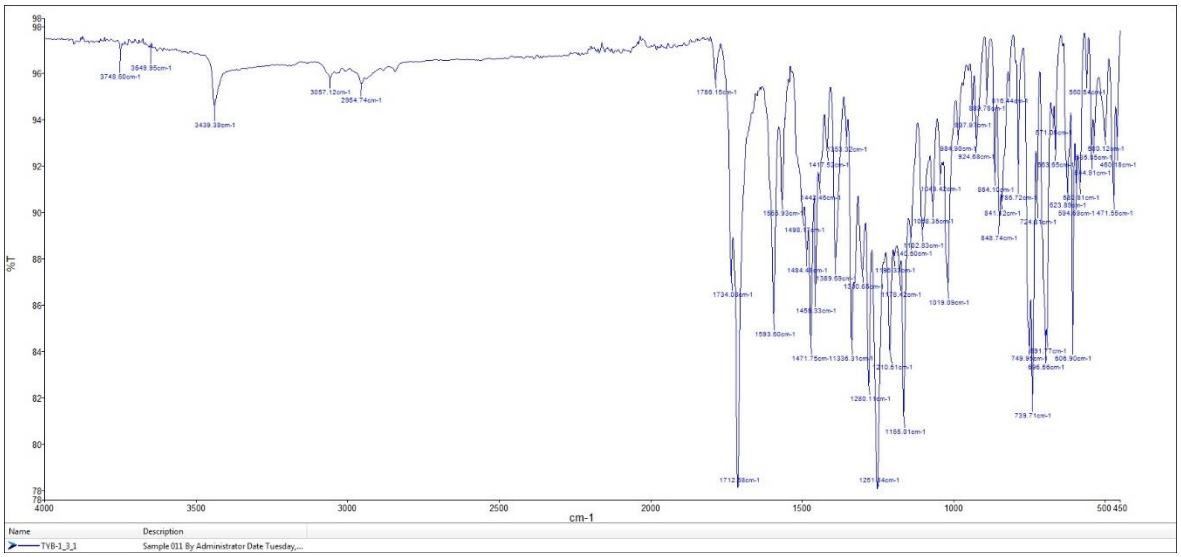
Ek 3.20. 193a bileşiğinin MS spektrumu



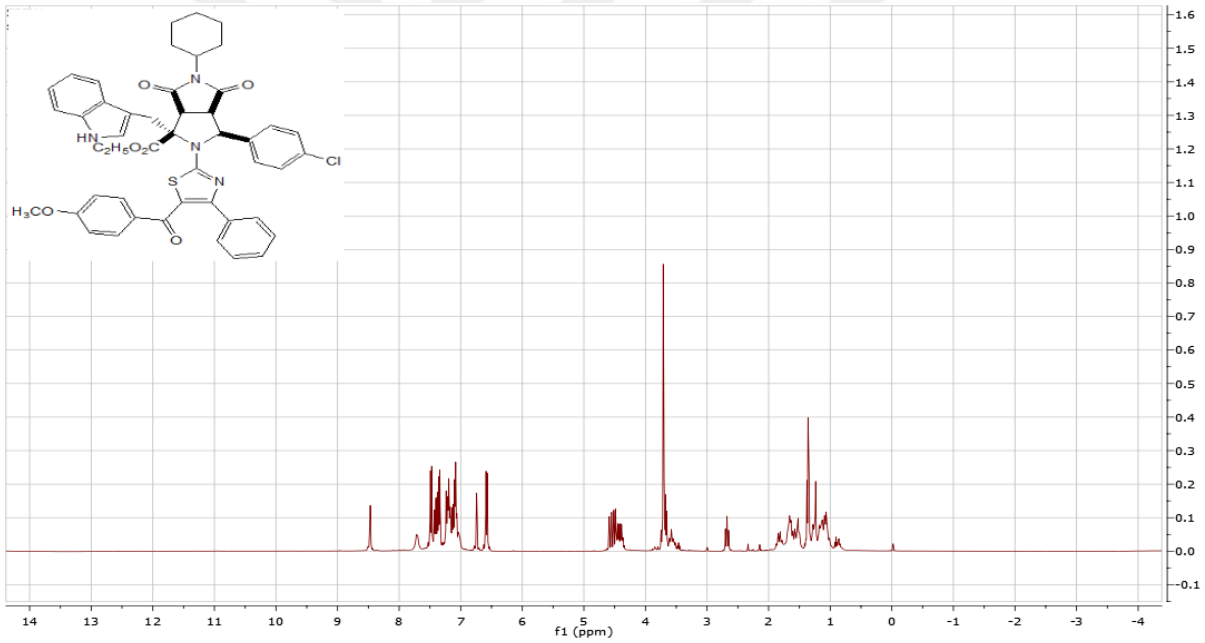
Ek 3.21. 193b bileşiğinin ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



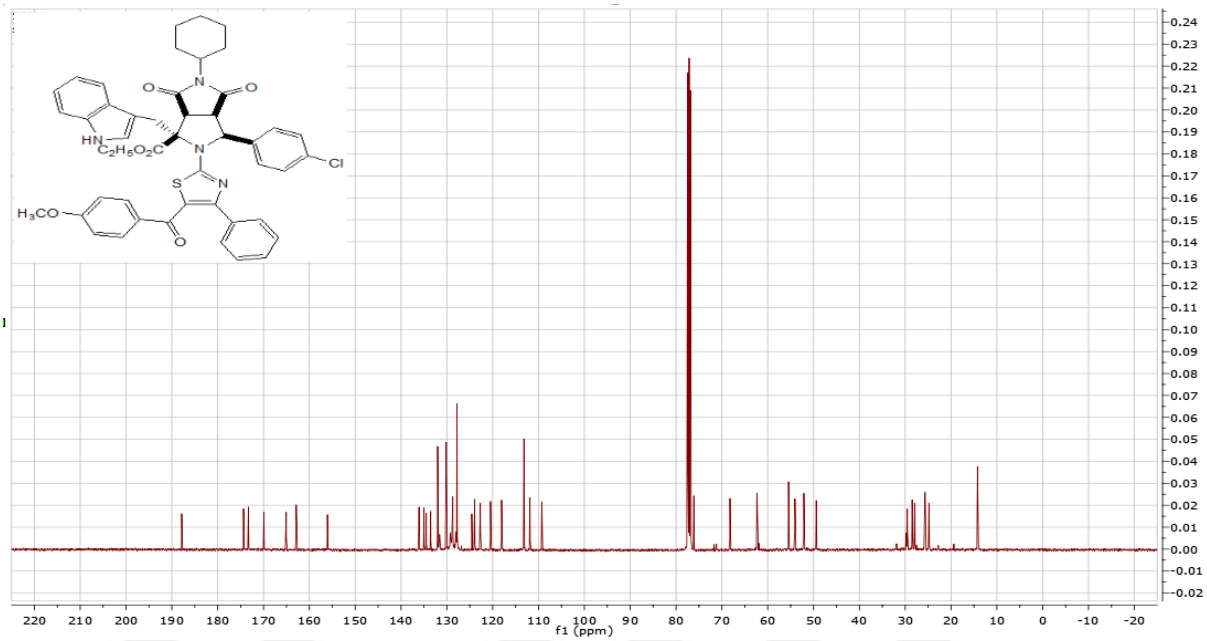
Ek 3.22. 193b bileşiğinin ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



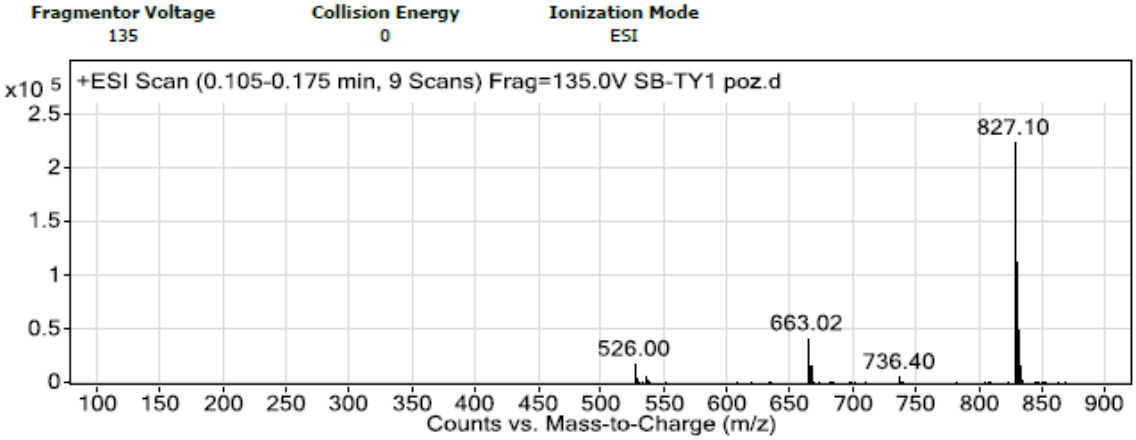
Ek 3.23. 193b bileşiğinin FT-IR spektrumu



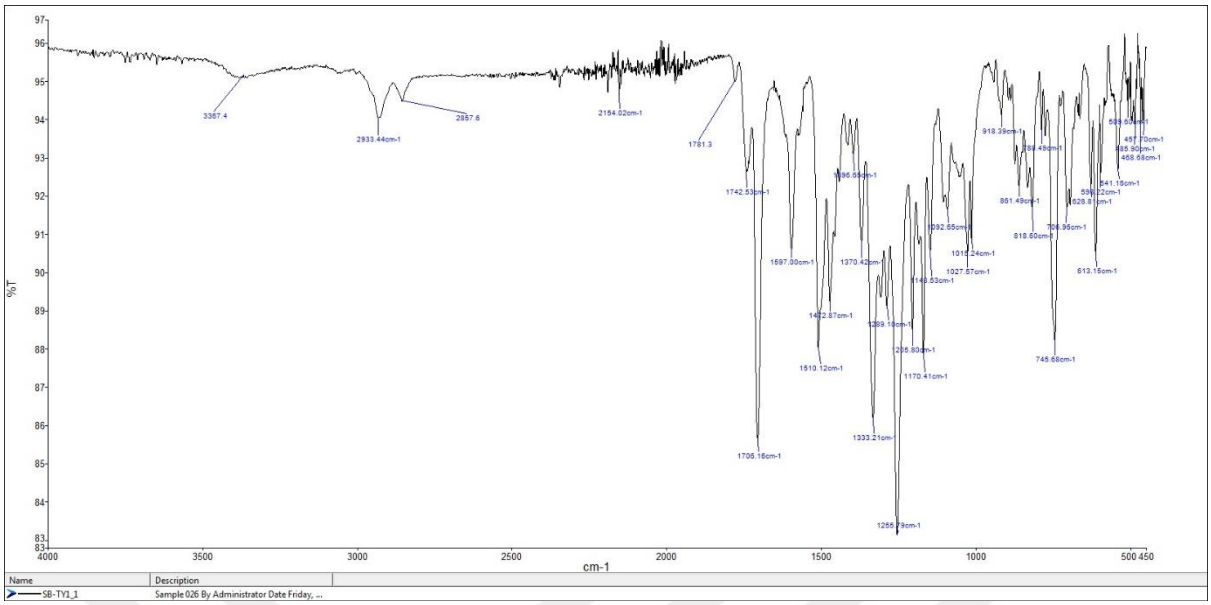
Ek 3.24. 193c bileşiğinin ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



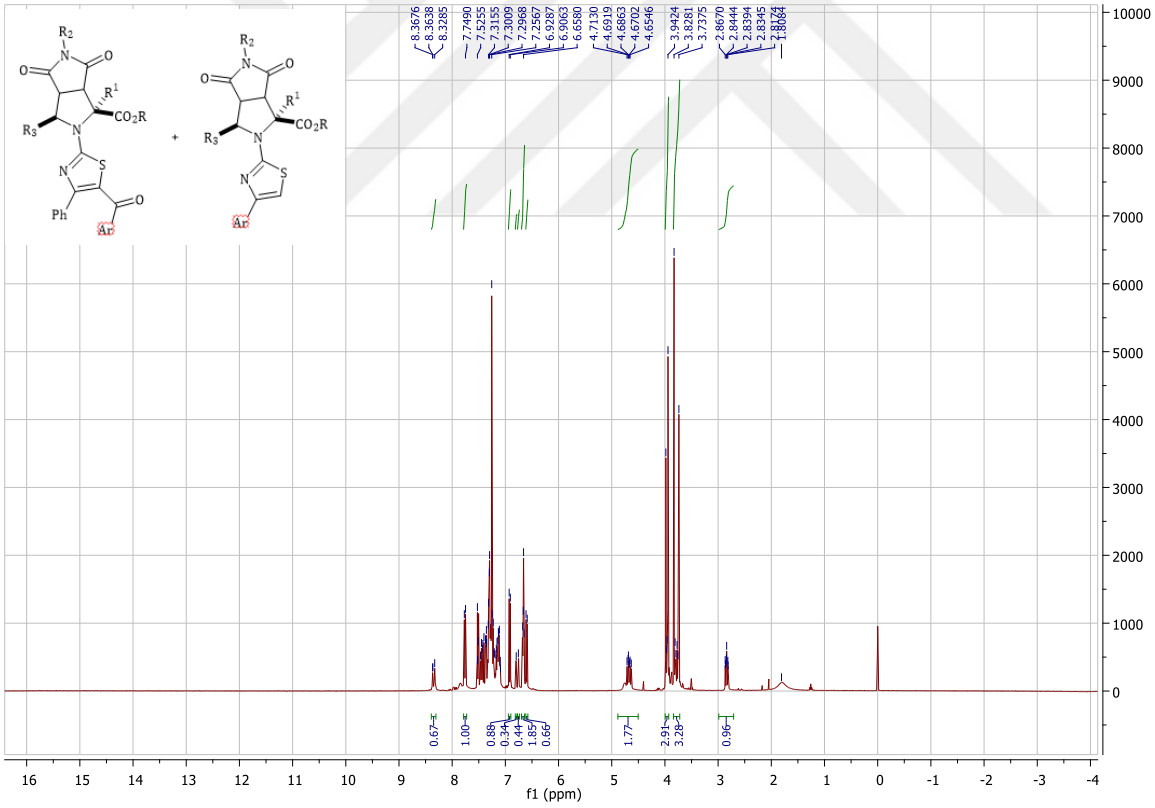
Ek 3.25. 193c bileşiğinin ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



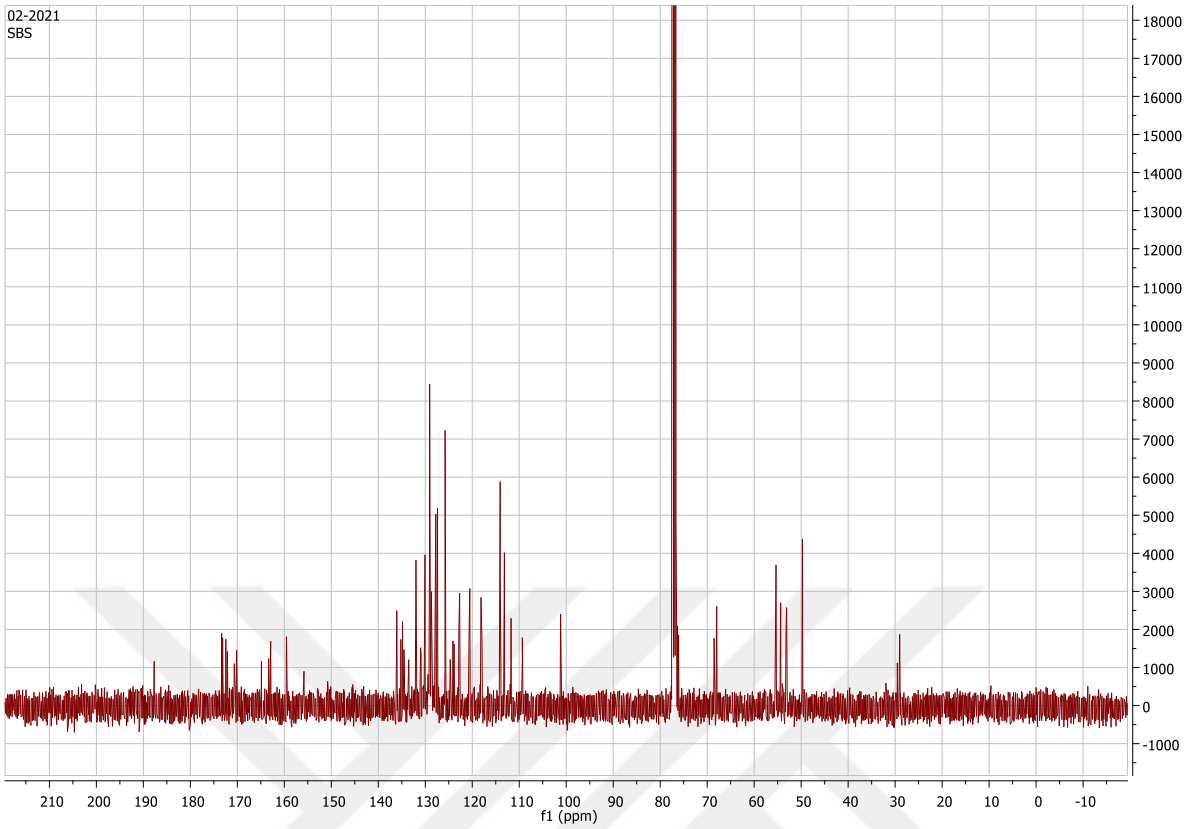
Ek 3.26. 193c bileşiğinin MS spektrumu



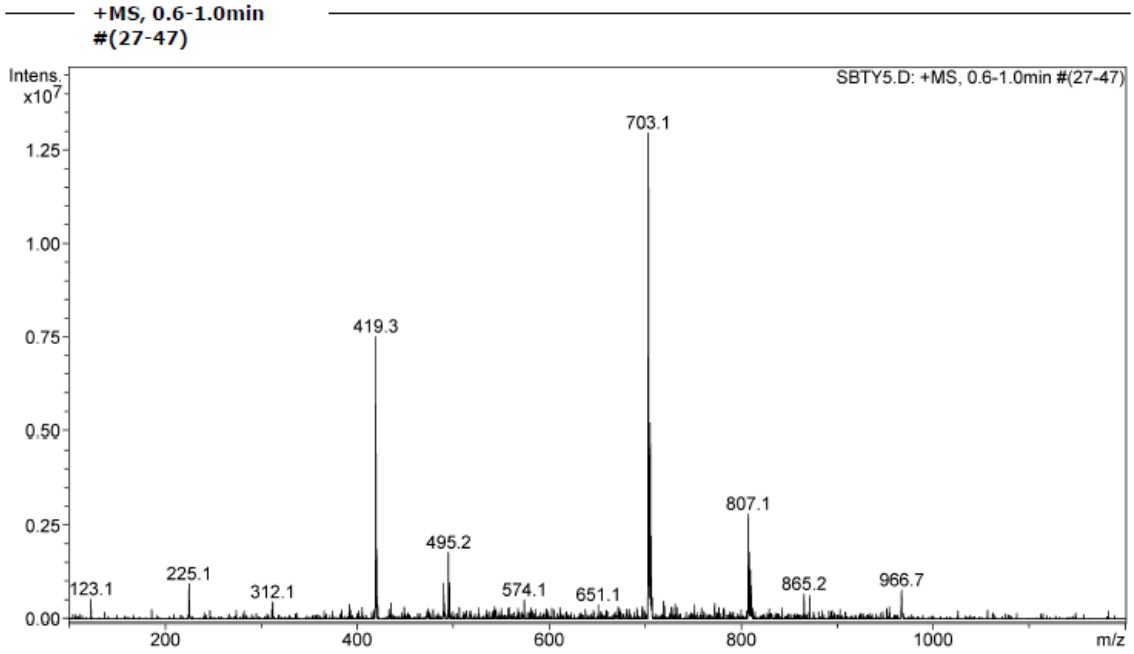
Ek 3.27. 193c bileşiğinin FT-IR spektrumu



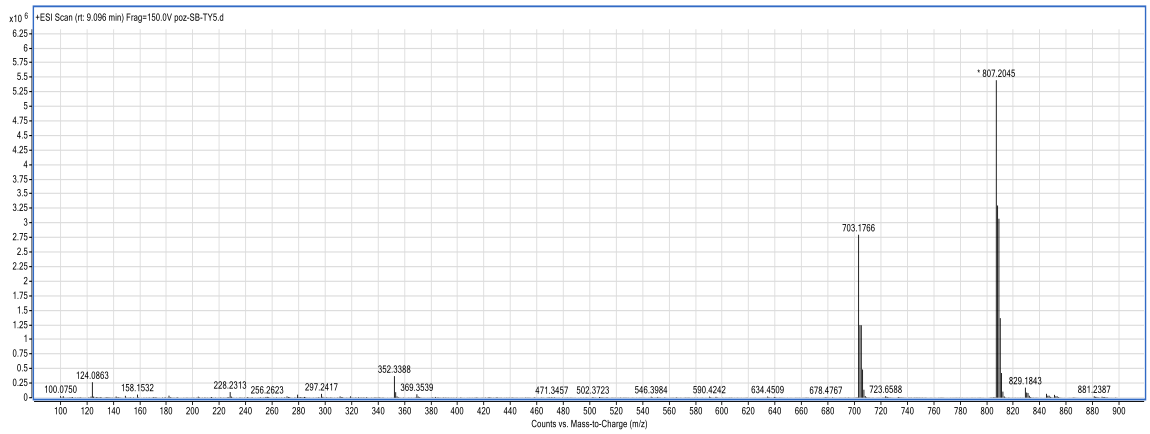
Ek 3.28. 194 ve 195 bileşikleri ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



Ek 3.29. 194 ve 195 bileşikleri ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu

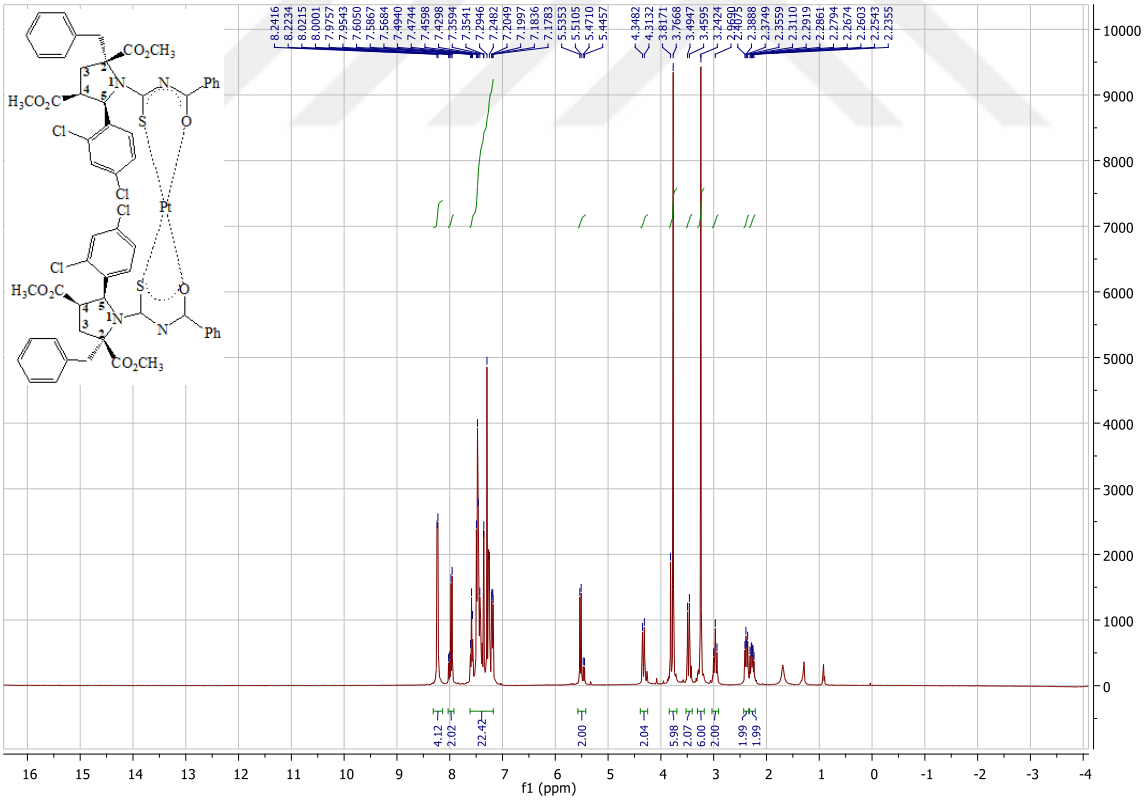


Ek 3.30. 194 ve 195 bileşikleri MS spektrumu

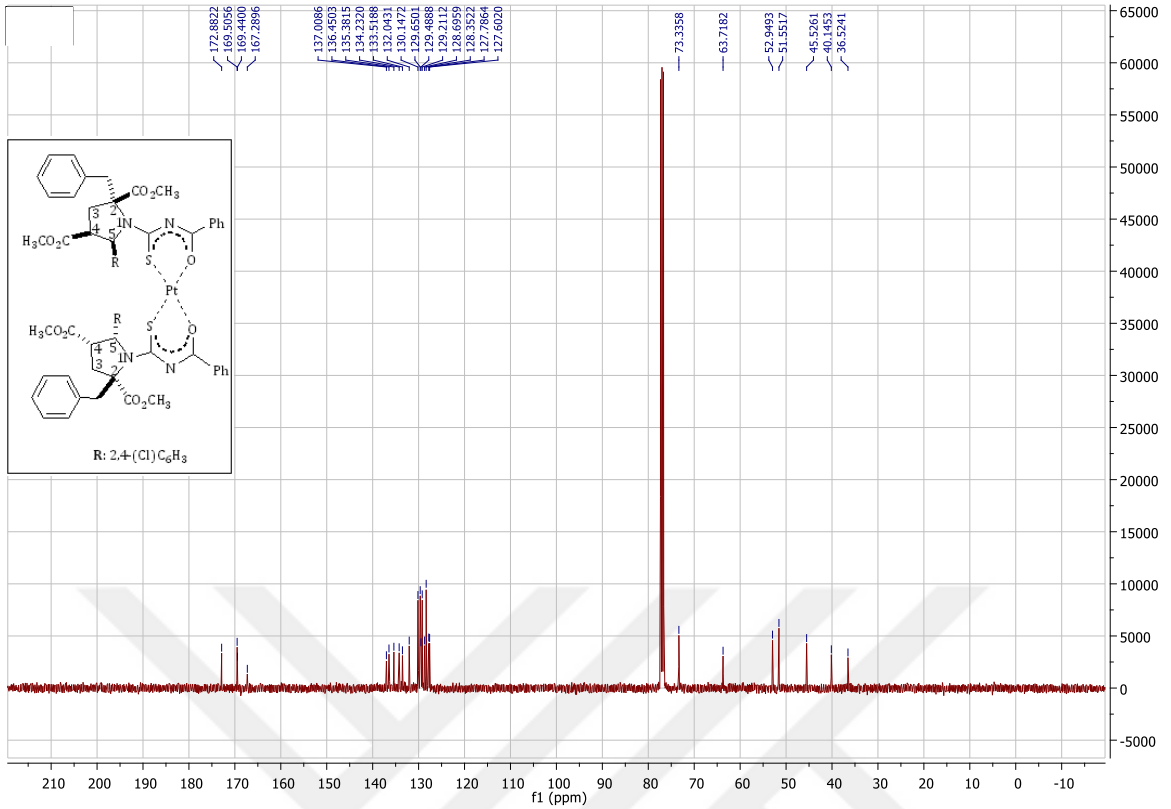


Ek 3.31. 194 ve 195 bileşikleri HRMS spektrumu

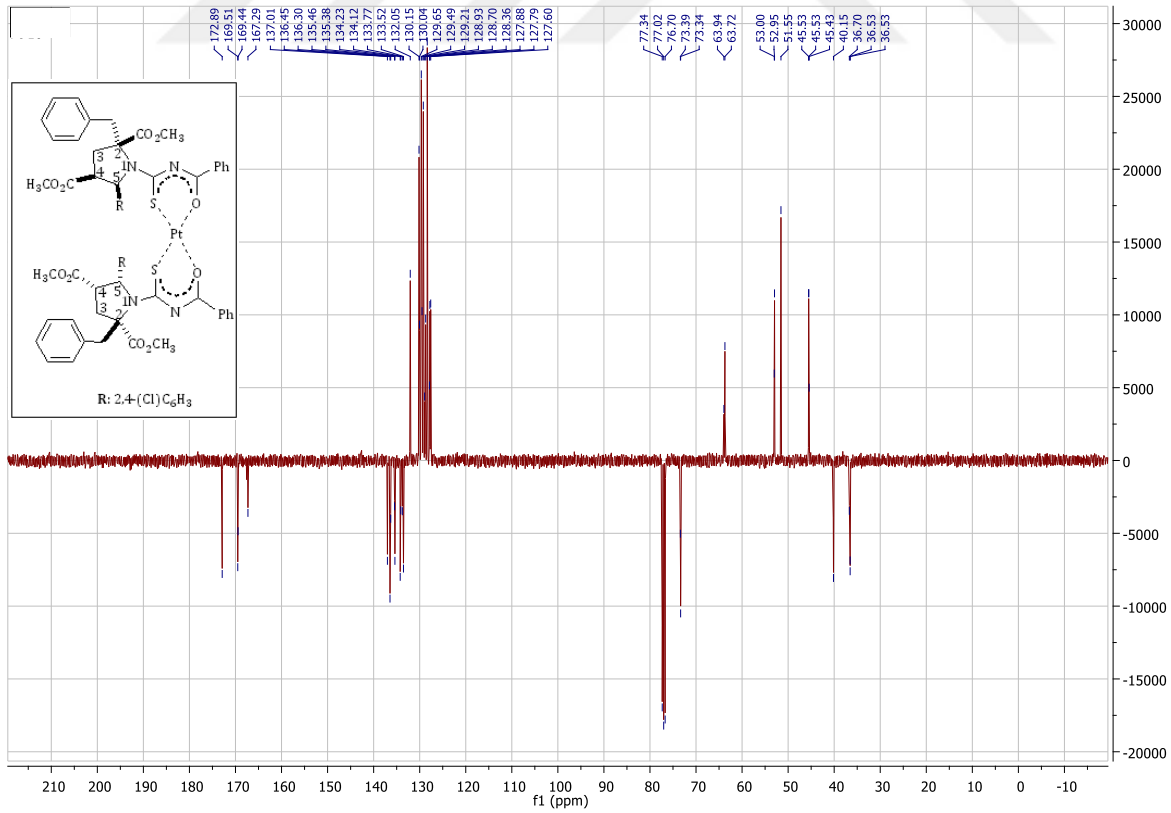
Ek 4. Sentezlenen Yeni Platin(II) komplekslerinin Yapı Aydınlatmasında Kullanılan Analitik Verilere Ait Spektrumlar



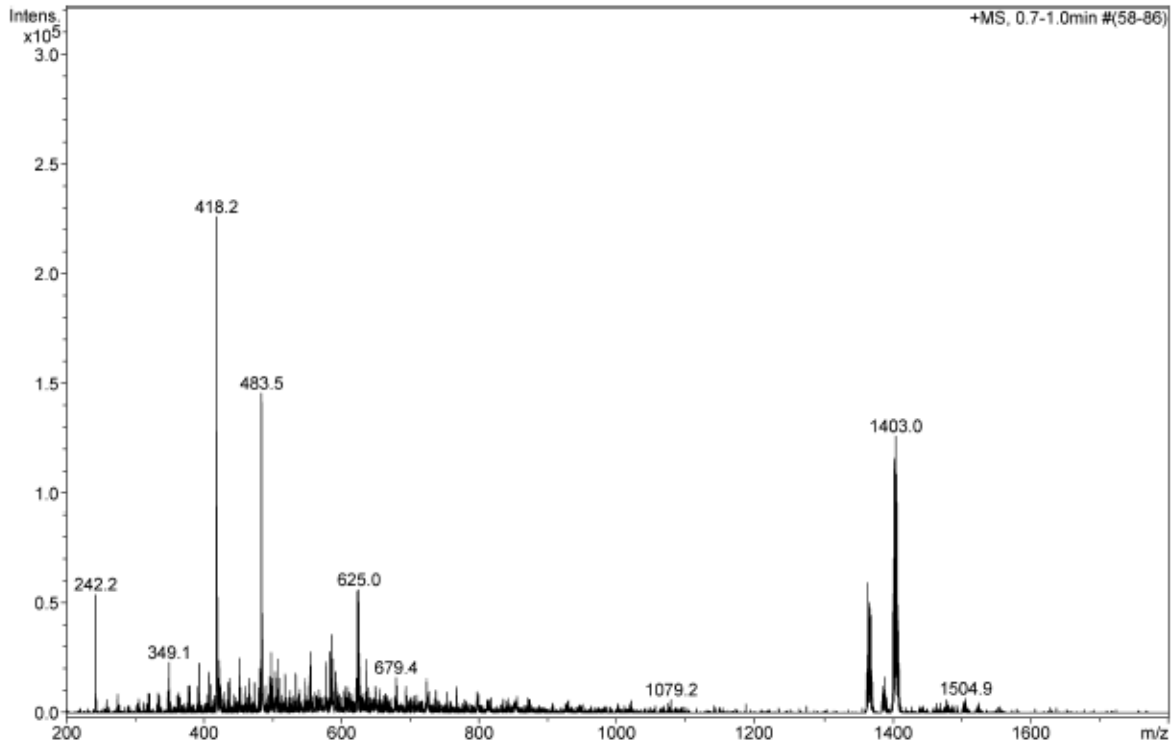
Ek 4.1. 196a bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



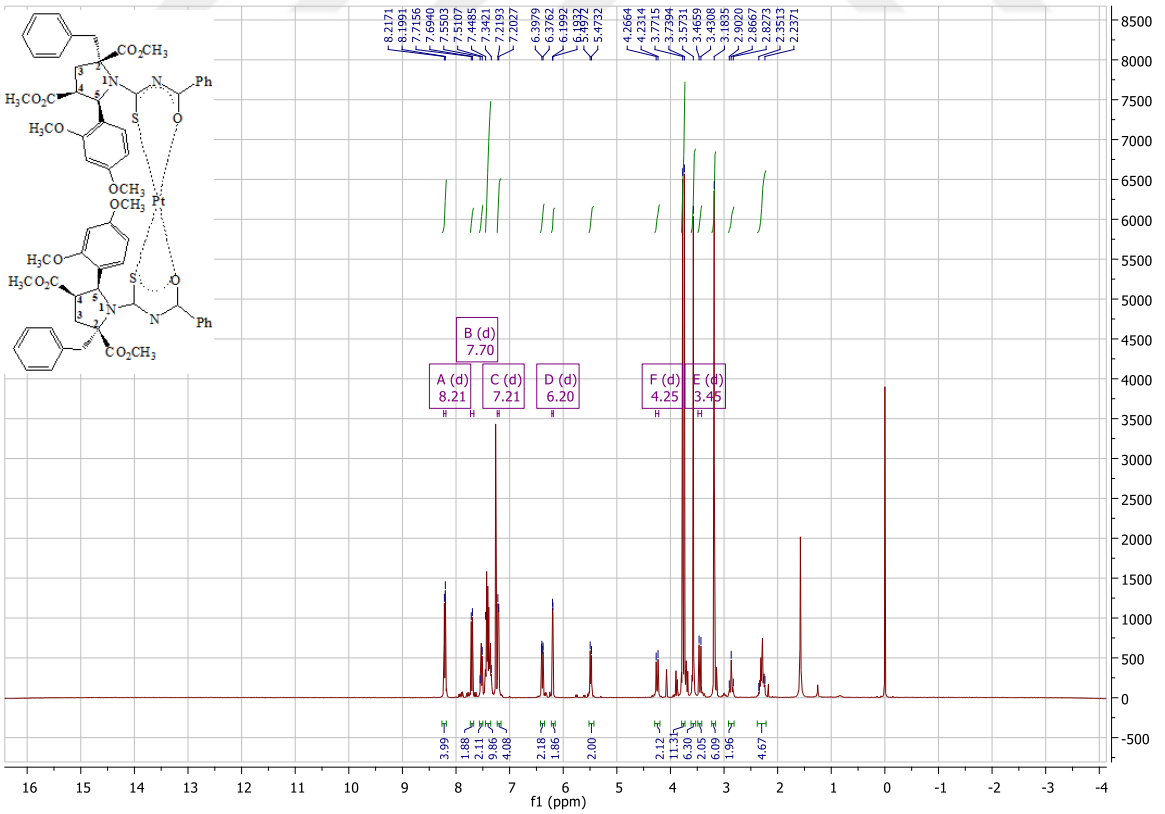
Ek 4.2. 196a bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



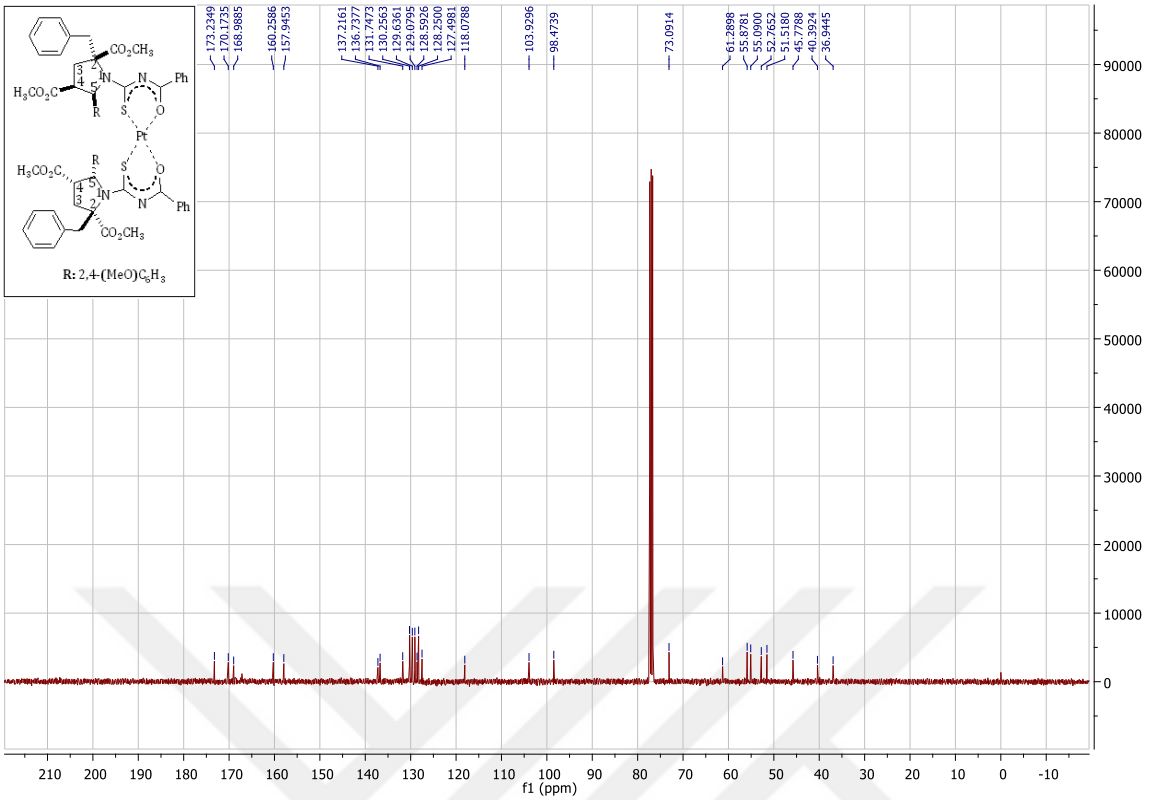
Ek 4.3. 196a bileşiğinin DEPT-135 spektrumu



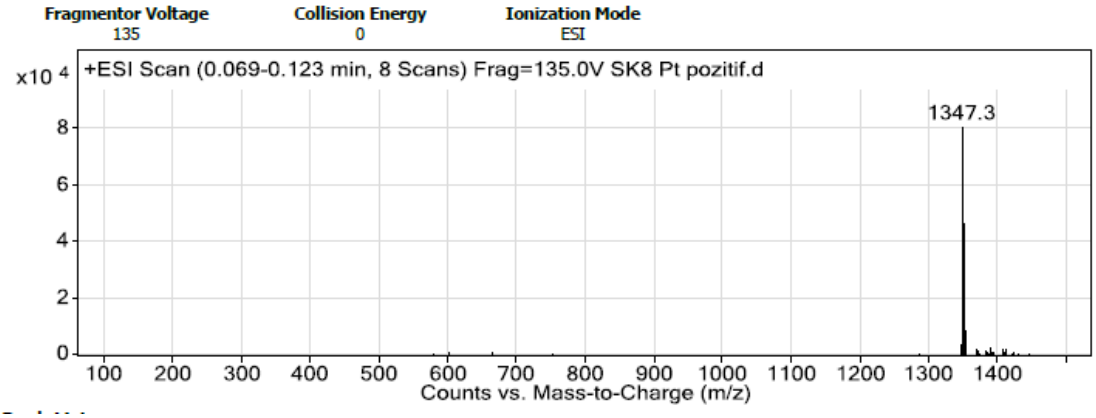
Ek 4.4. 196a bileşiğinin MS spektrumu



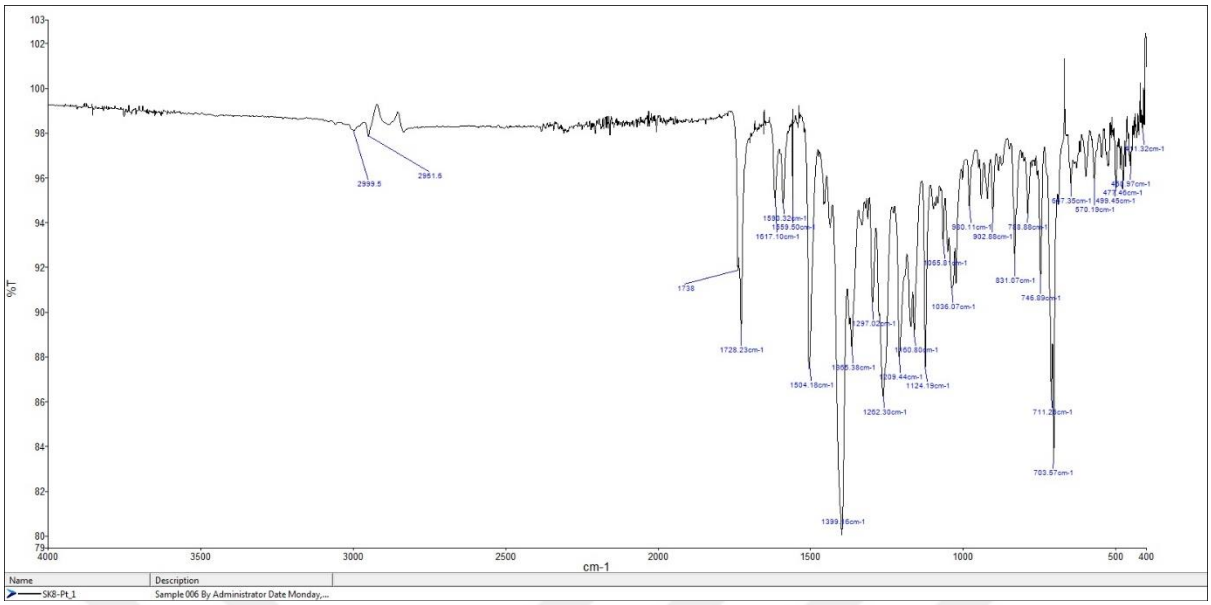
Ek 4.5. 196b bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



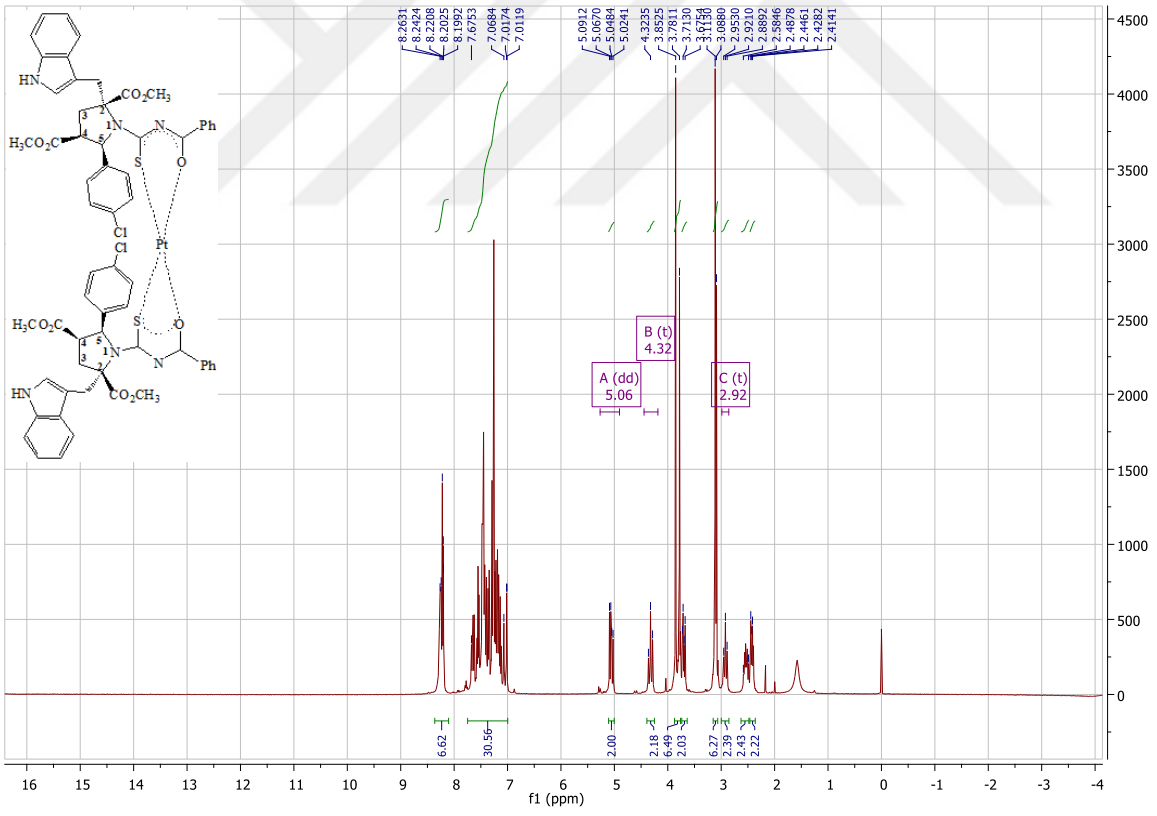
Ek 4.6. 196b bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



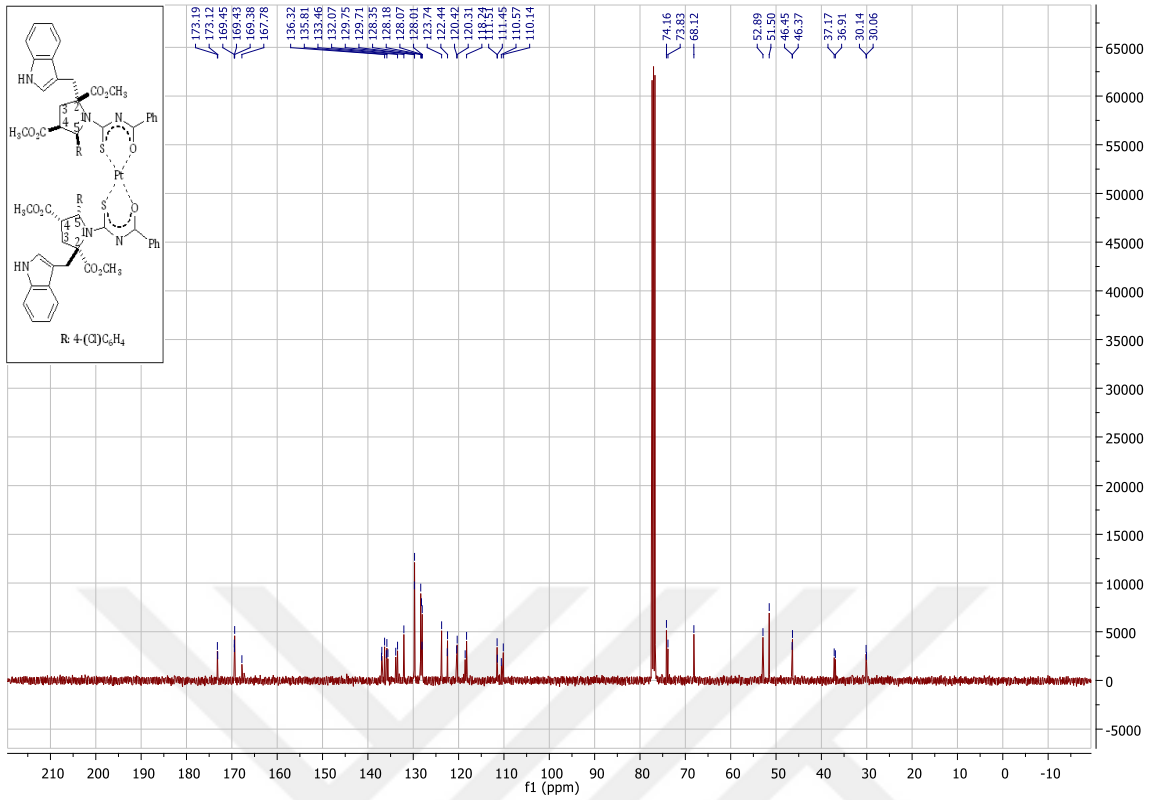
Ek 4.7. 196b bileşiğinin MS spektrumu



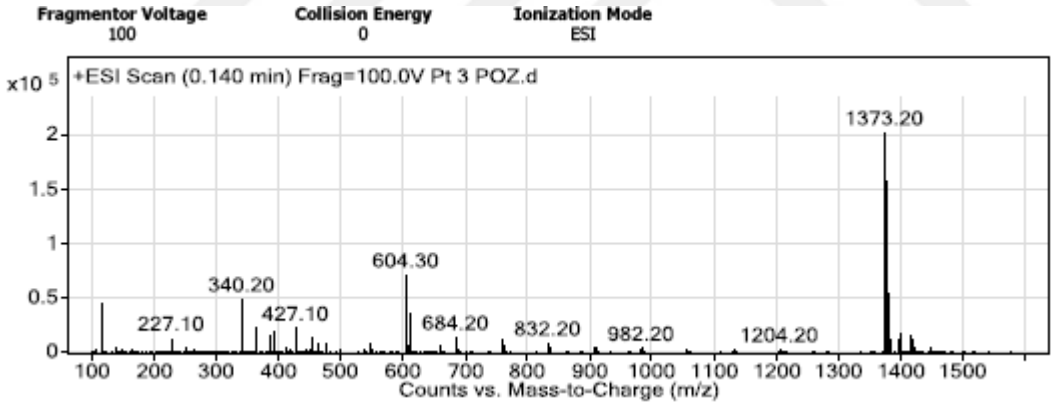
Ek 4.8. 196b bileşiğinin FT-IR spektrumu



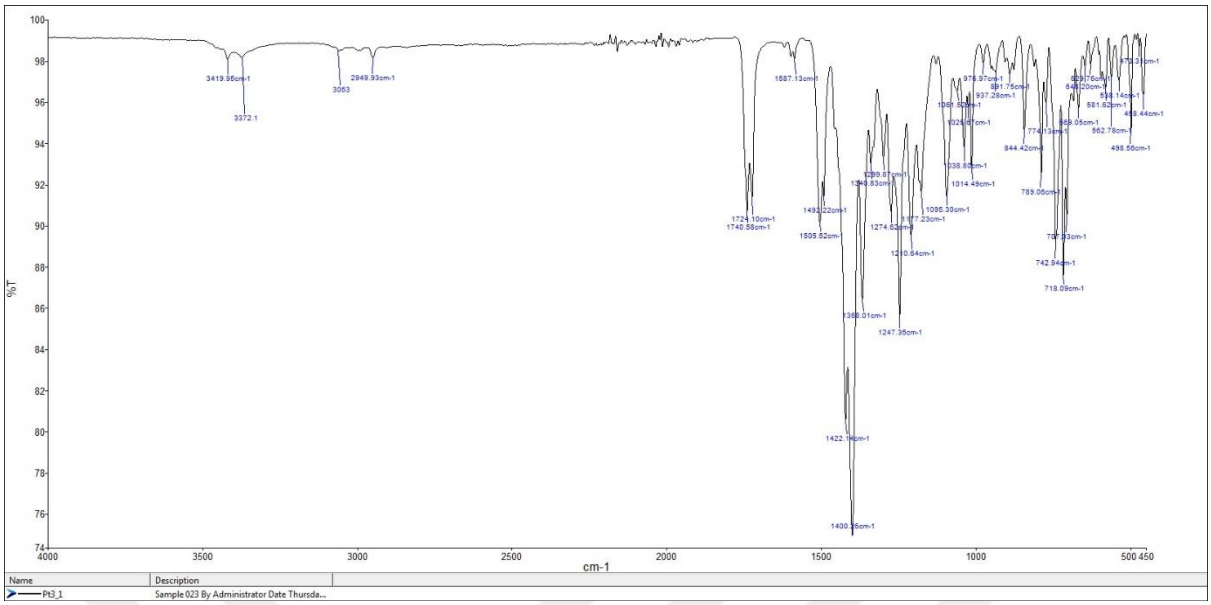
Ek 4.9. 196c bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



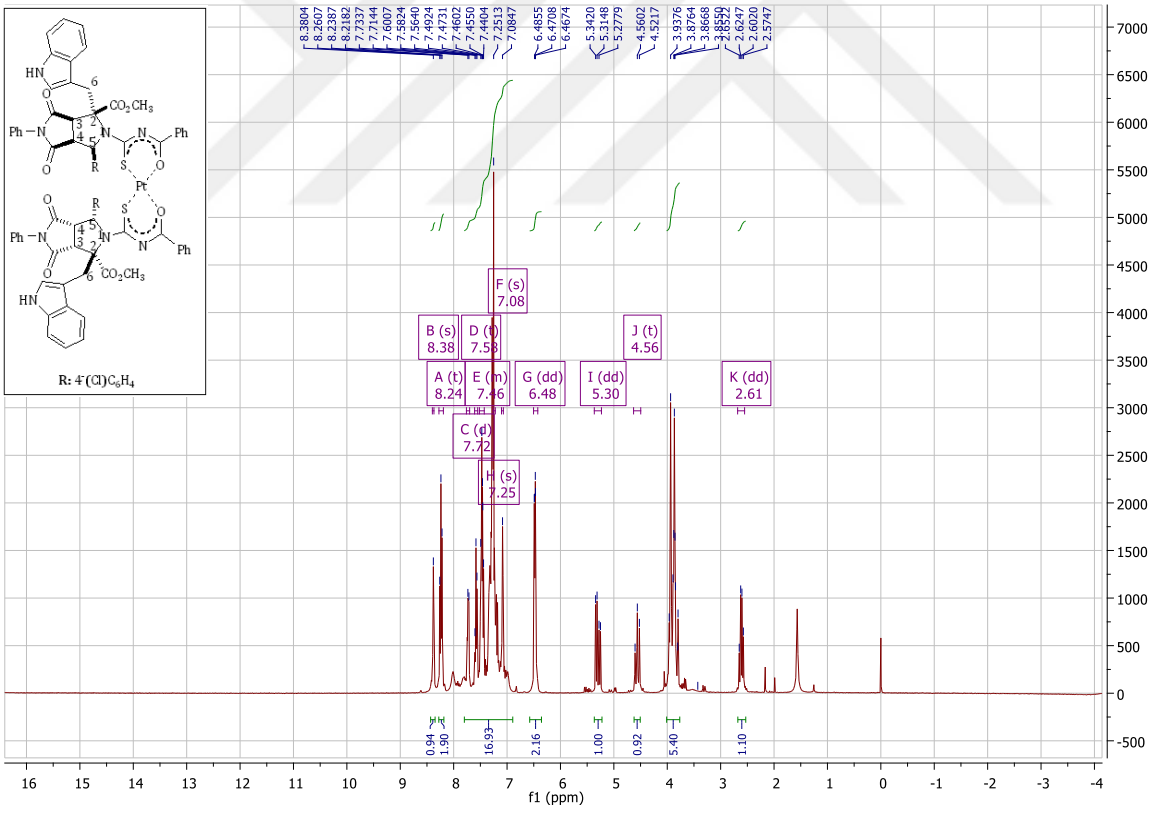
Ek 4.10. 196c bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



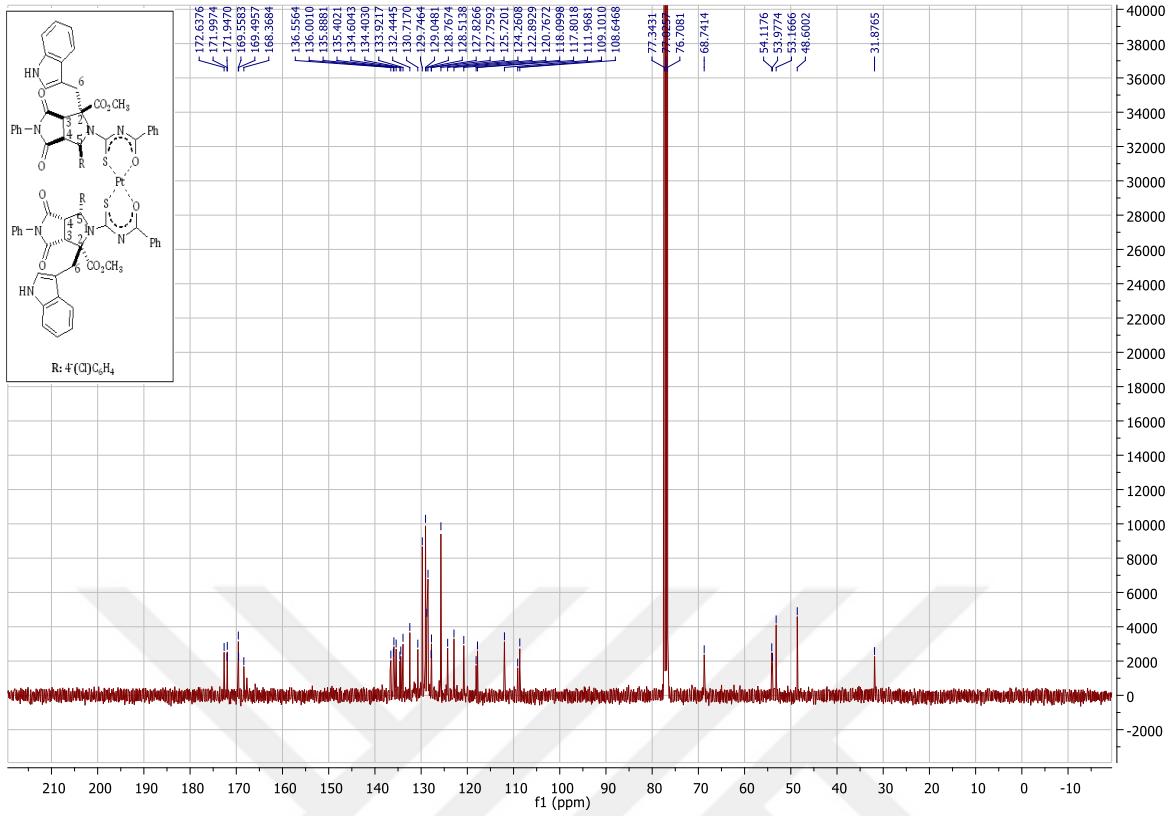
Ek 4.11. 196c bileşiğinin MS spektrumu



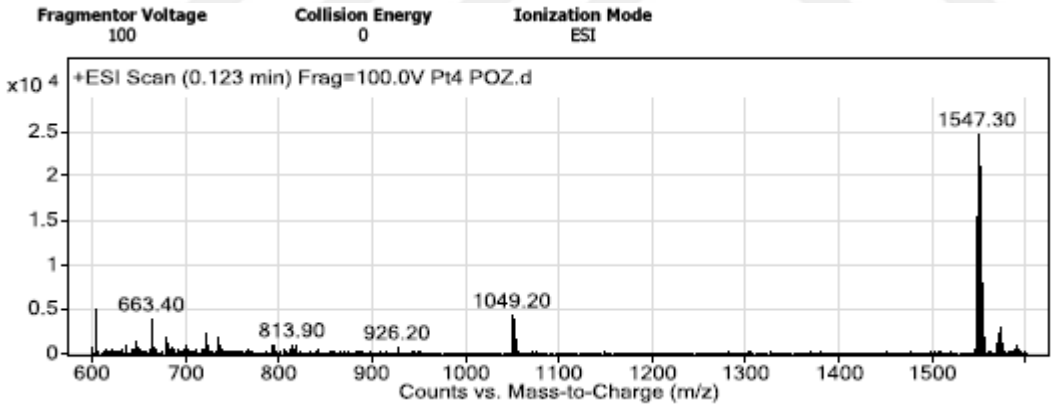
Ek 4.12. 196c bileşiğinin FT-IR spektrumu



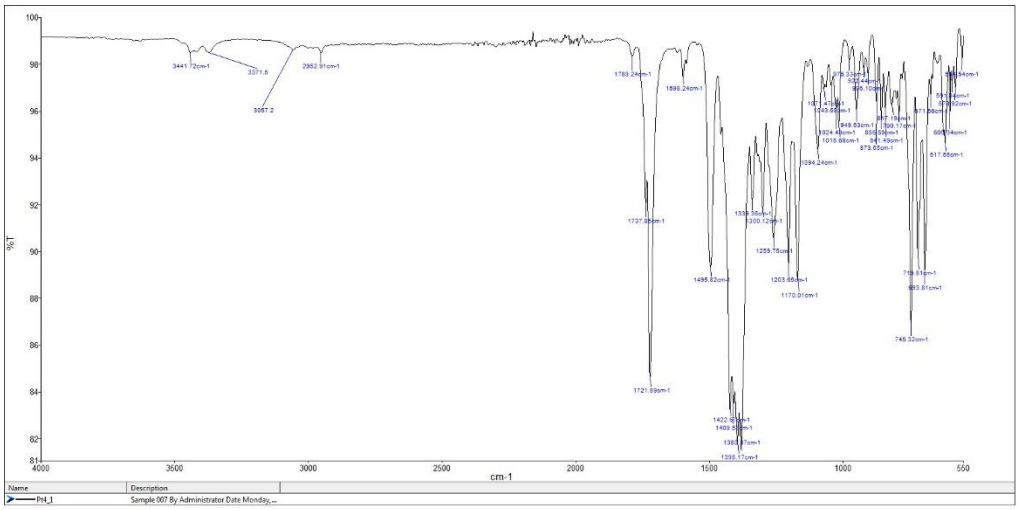
Ek 4.13. 197a bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



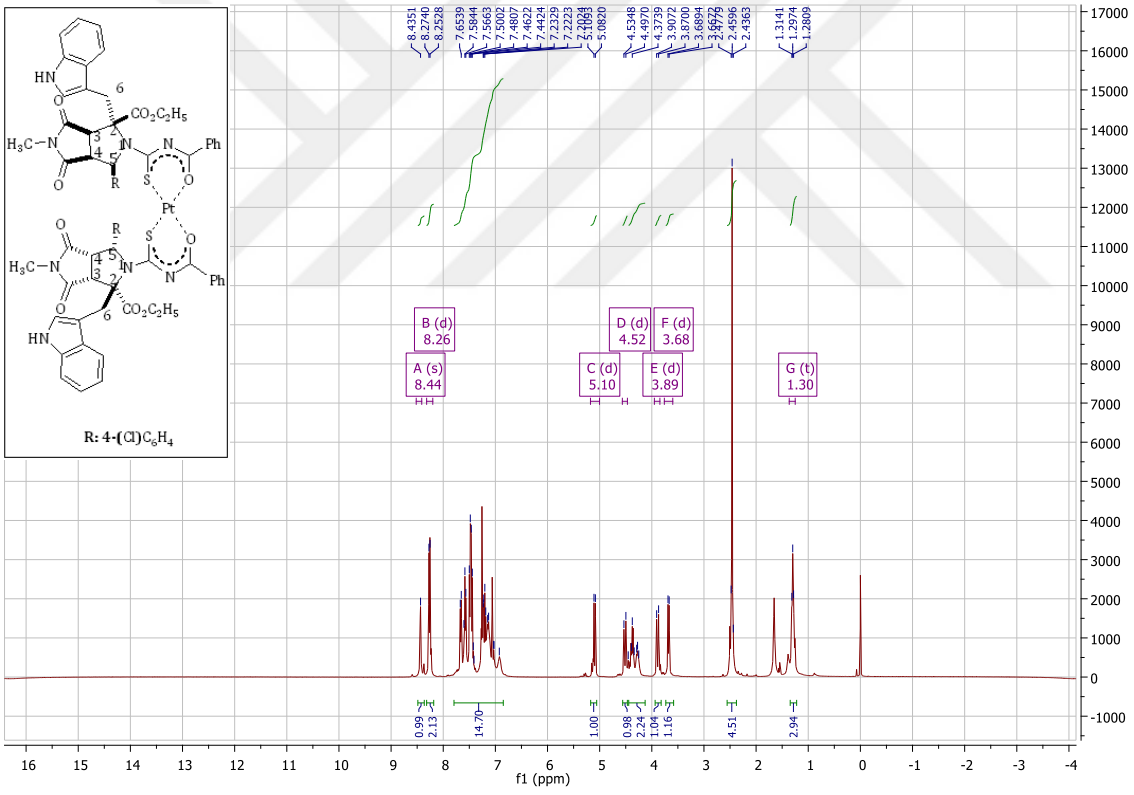
Ek 4.14. 197a bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



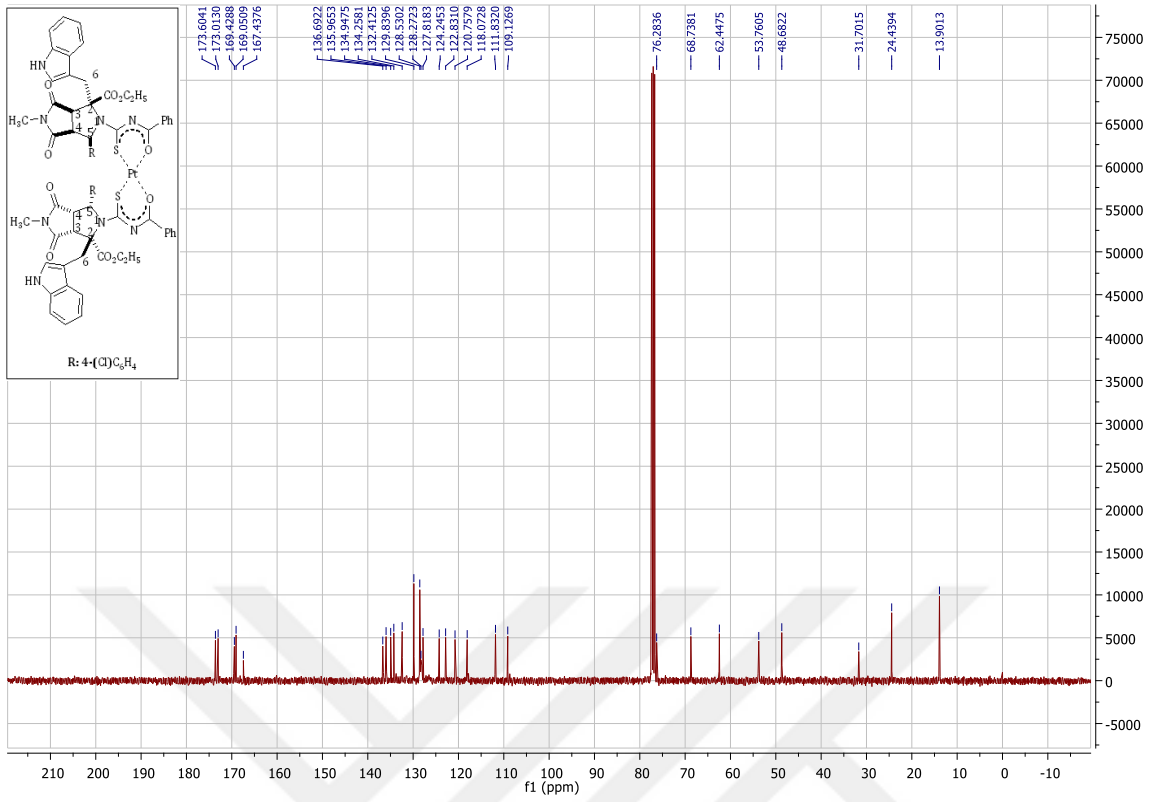
Ek 4.15. 197a bileşiğinin MS spektrumu



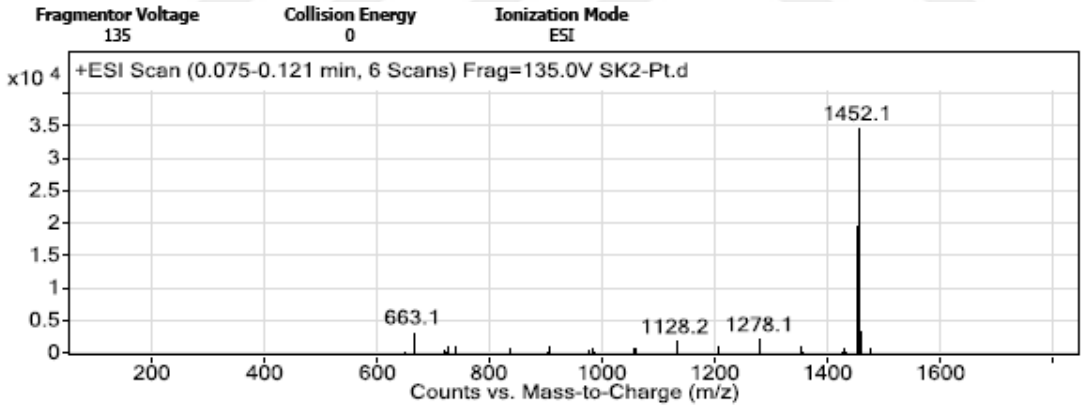
Ek 4.16. 197a bileşiğinin FT-IR spektrumu



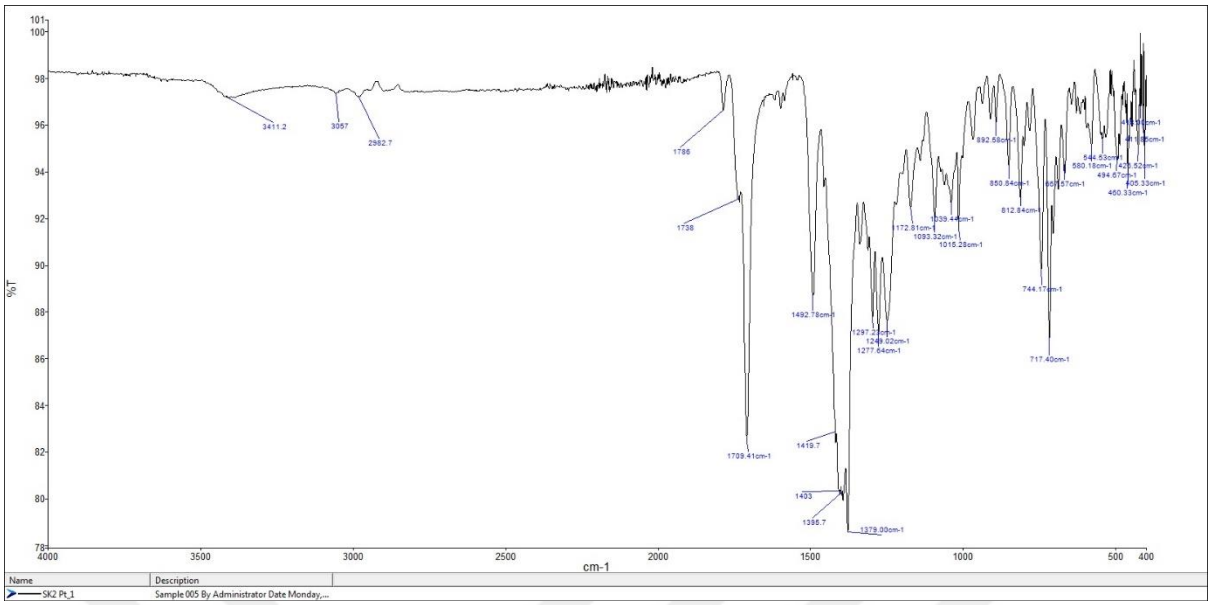
Ek 4.17. 197b bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



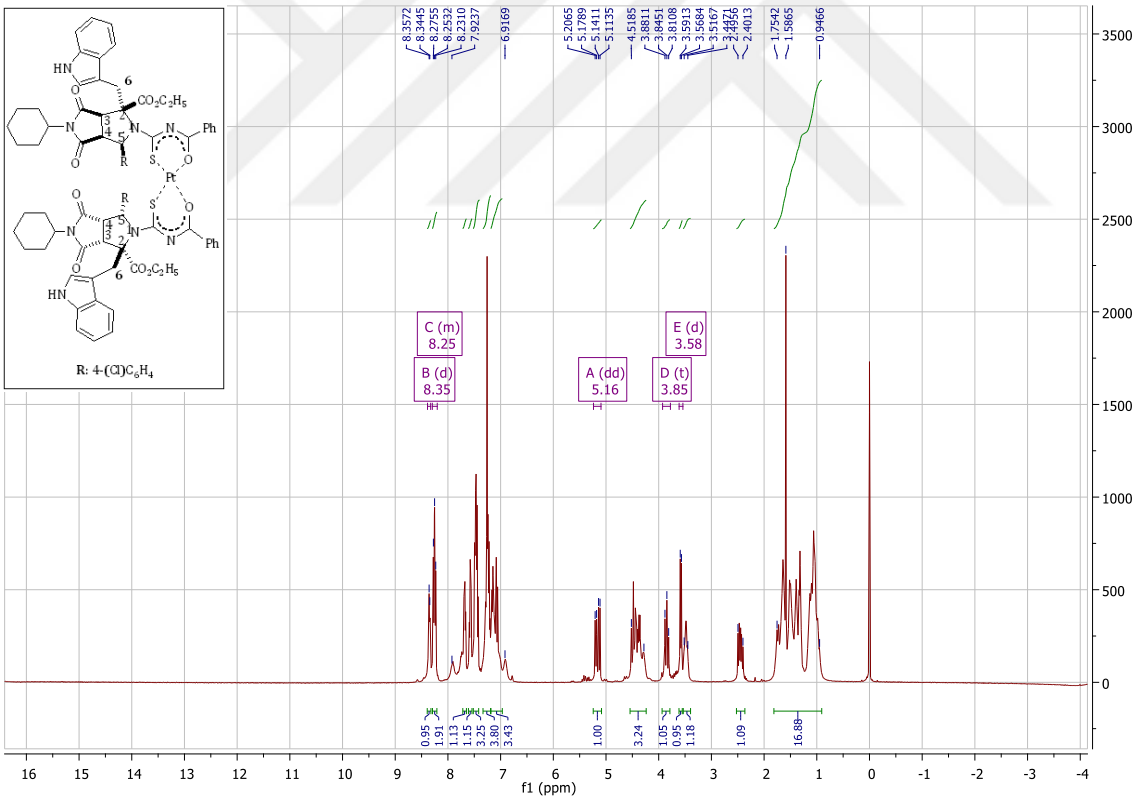
Ek 4.18. 197b bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



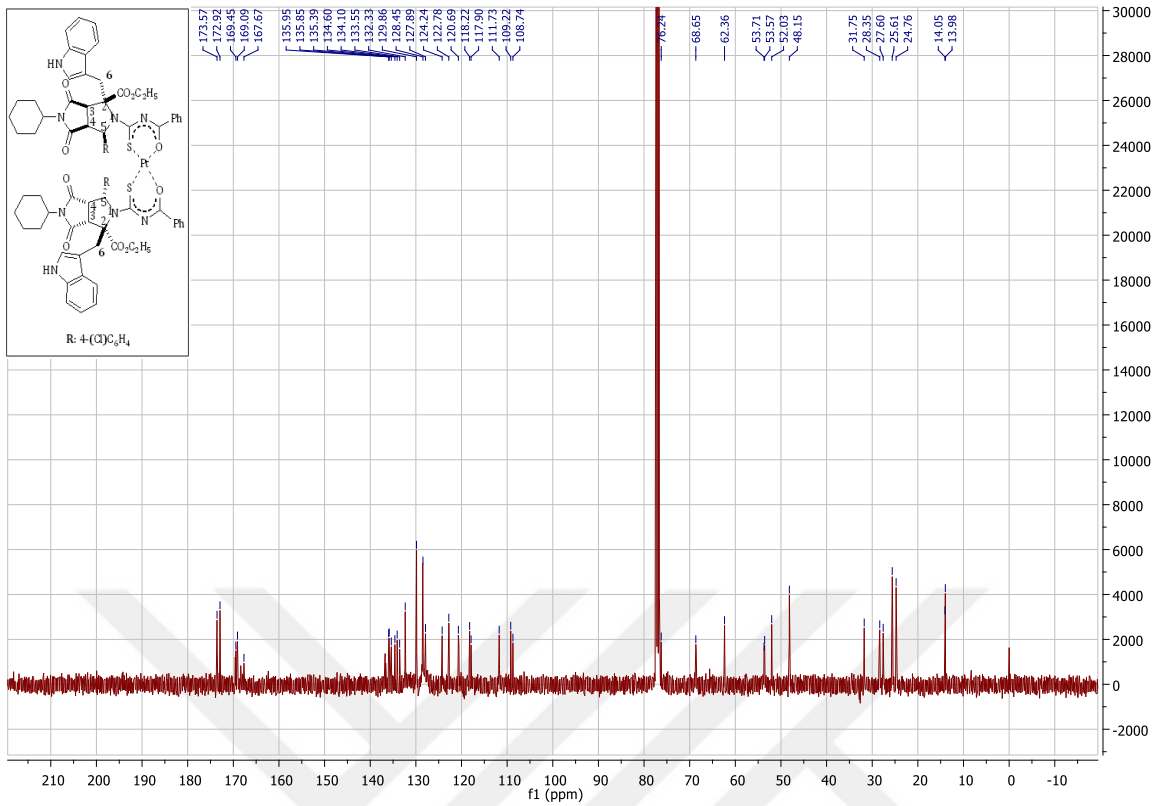
Ek 4.19. 197b bileşiğinin MS spektrumu



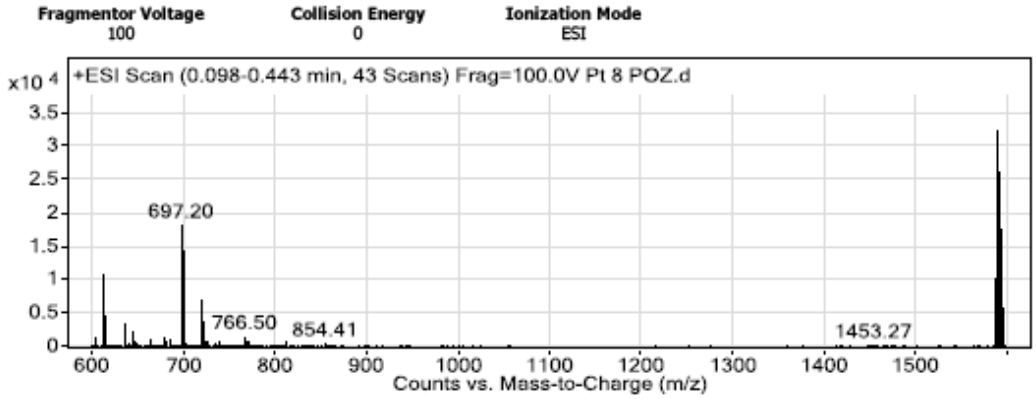
Ek 4.20. 197b bileşiğinin FT-IR spektrumu



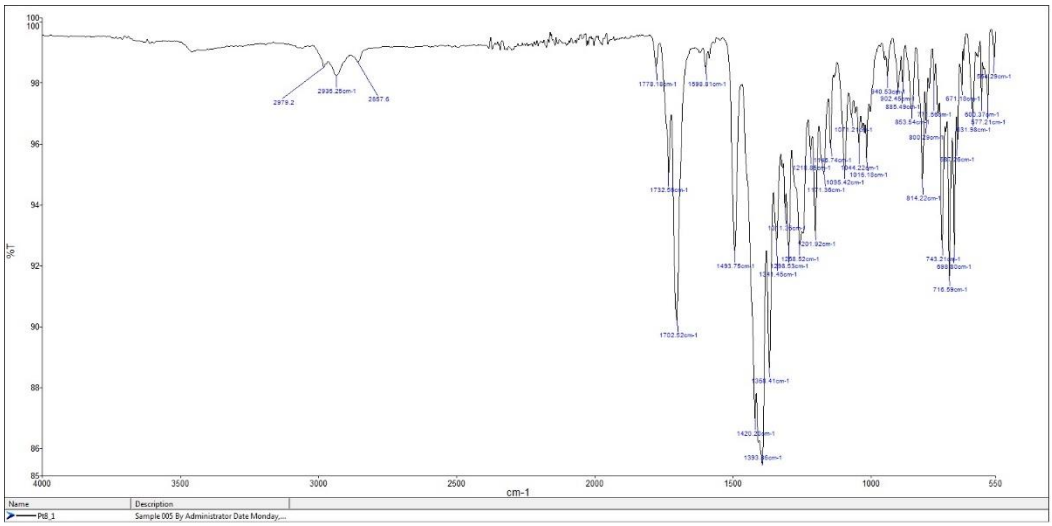
Ek 4.21. 197c bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



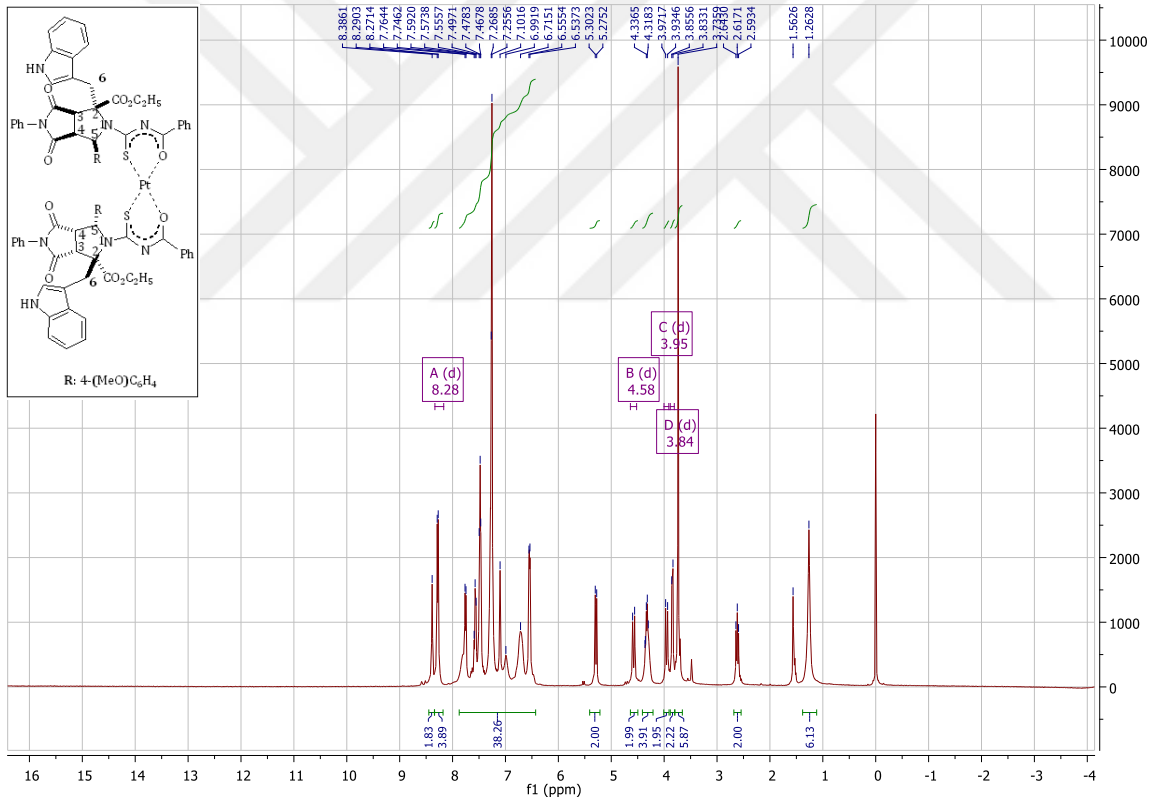
Ek 4.22. 197c bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



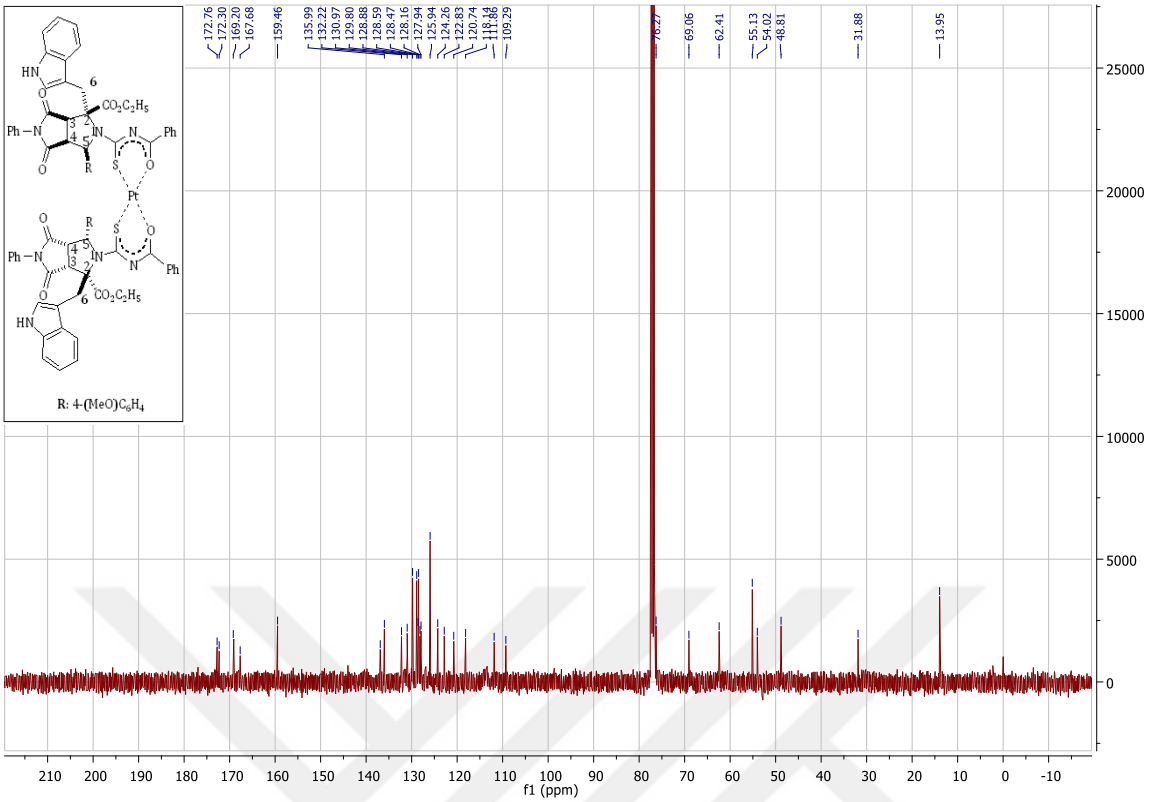
Ek 4.23. 197c bileşiğinin MS spektrumu



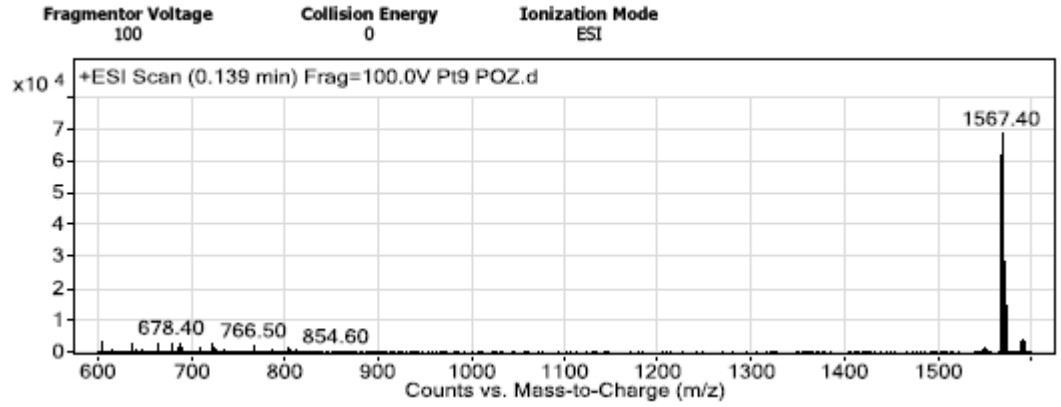
Ek 4.24. 197c bileşiğinin FT-IR spektrumu



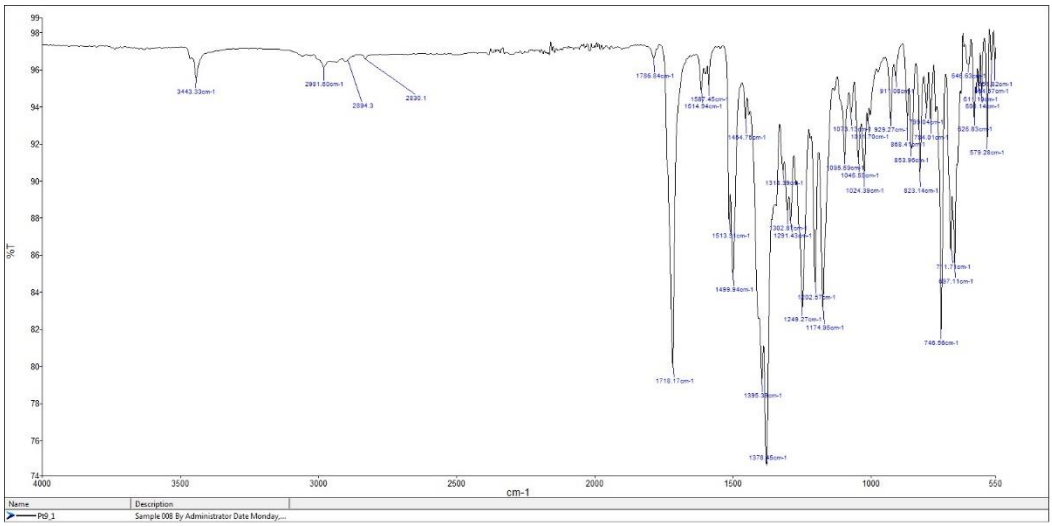
Ek 4.25. 197d bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



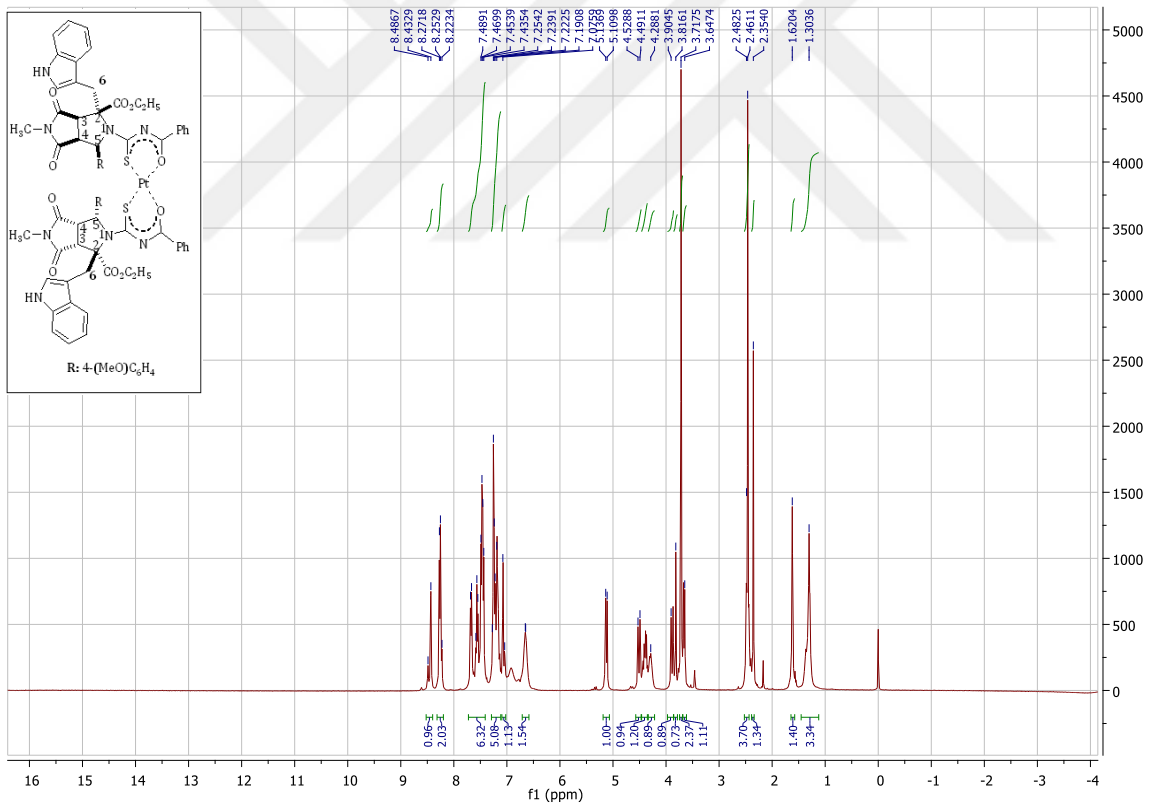
Ek 4.26. 197d bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



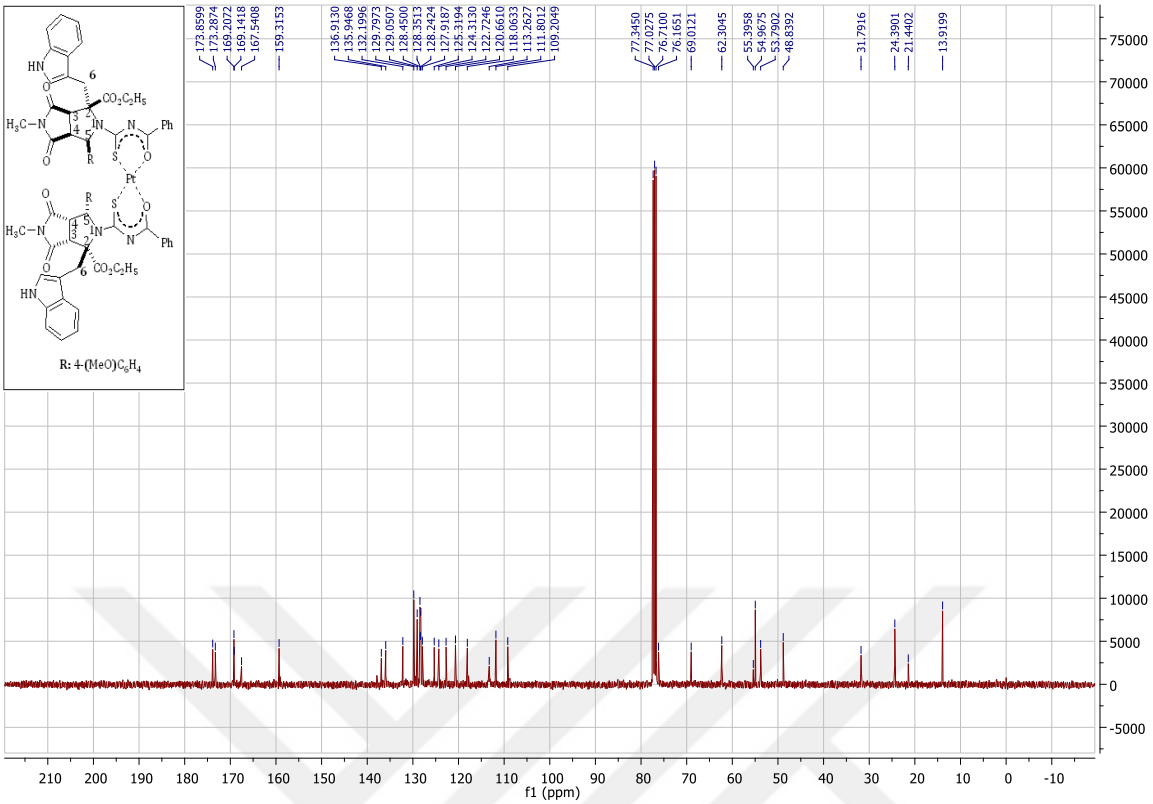
Ek 4.27. 197d bileşiğinin MS spektrumu



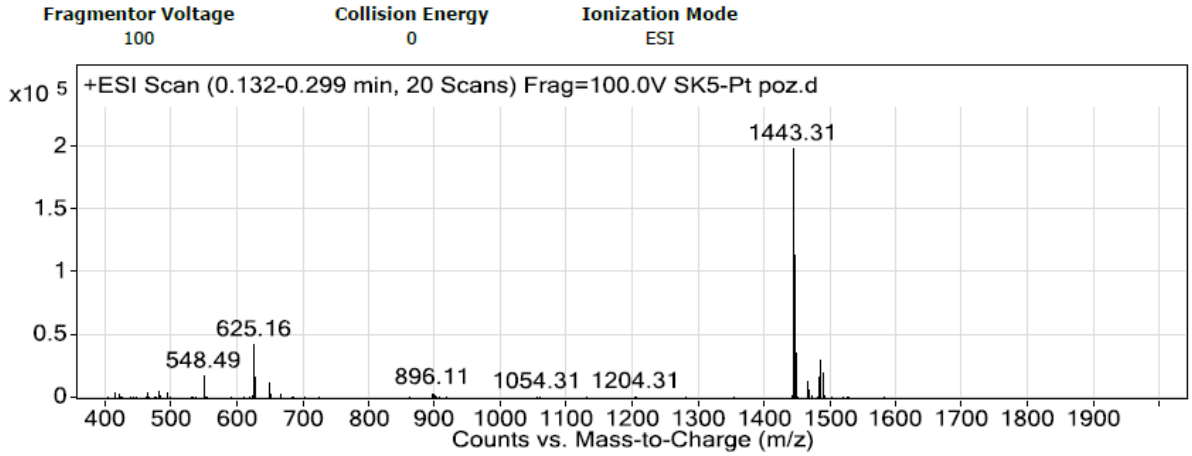
Ek 4.28. 197d bileşiğinin FT-IR spektrumu



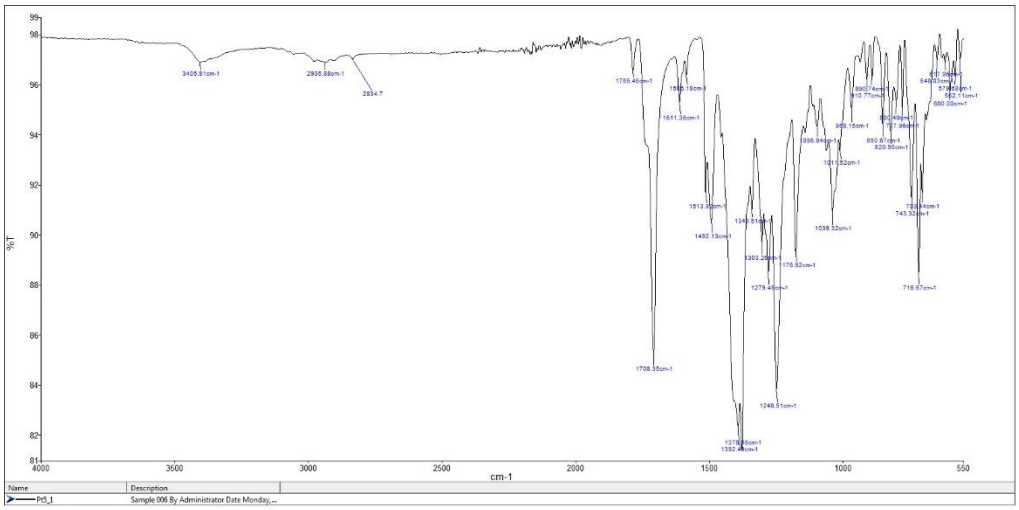
Ek 4.29. 197e bileşiğinin ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) spektrumu



Ek 4.30. 197e bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) spektrumu

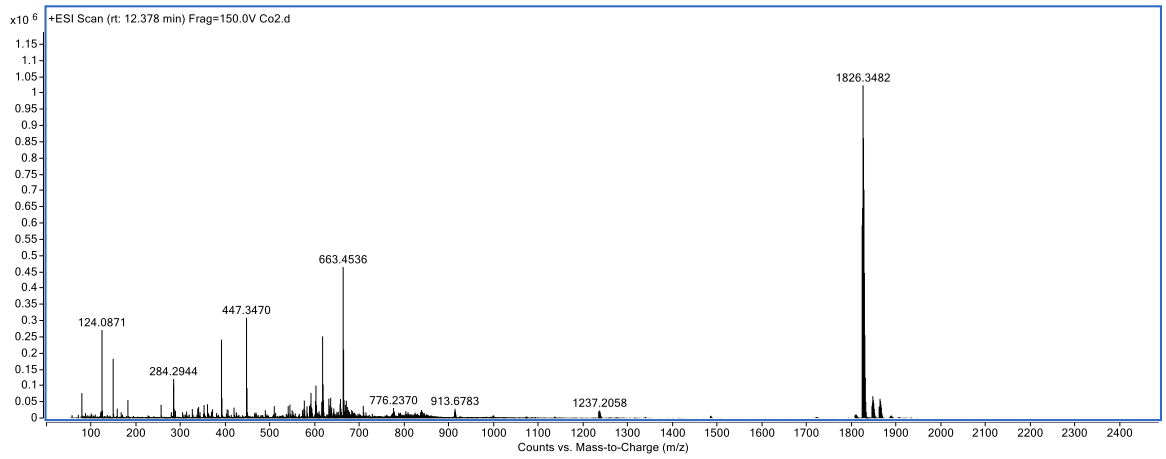


Ek 4.31. 197e bileşiğinin MS spektrumu

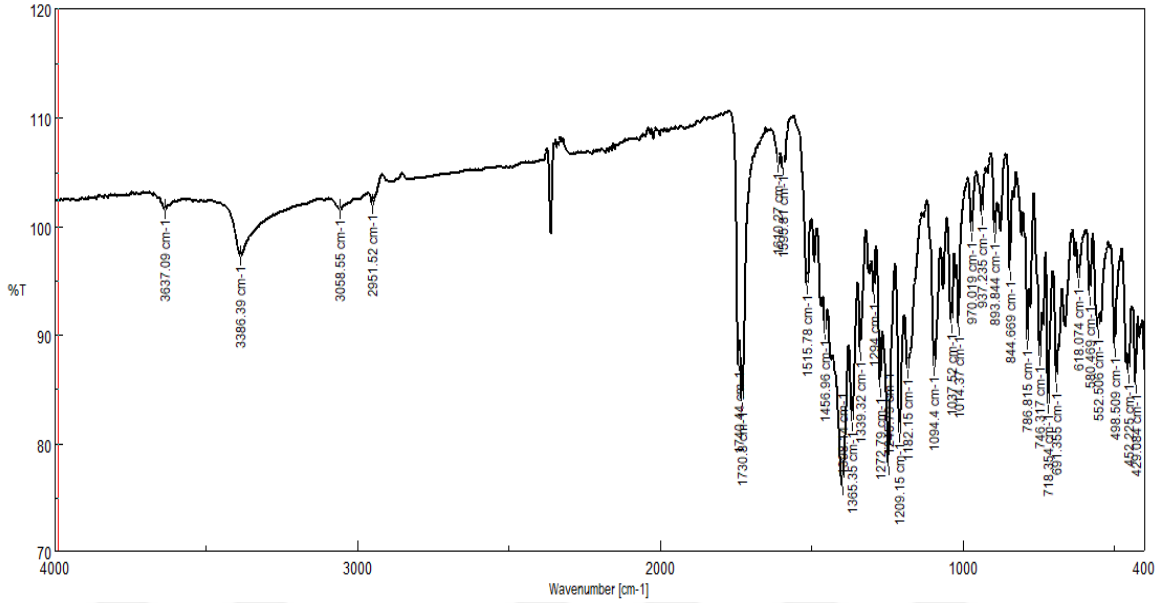


Ek 4.32. 197e bileşiğinin FT-IR spektrumu

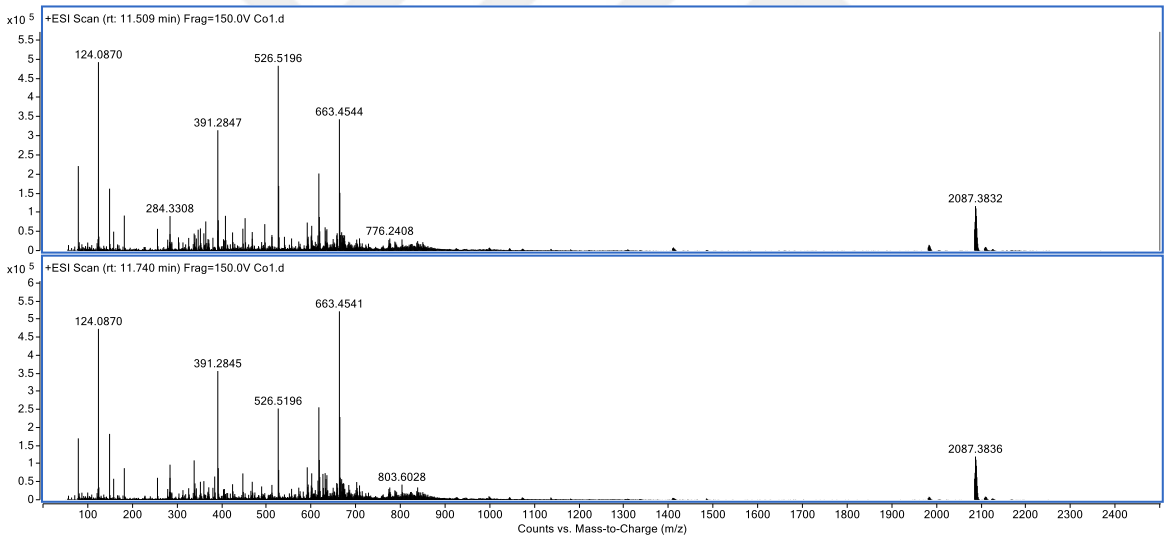
Ek 5. Sentezlenen Yeni Kobalt(III) komplekslerinin Yapı Aydınlatmasında Kullanılan Analitik Verilere Ait Spektrumlar



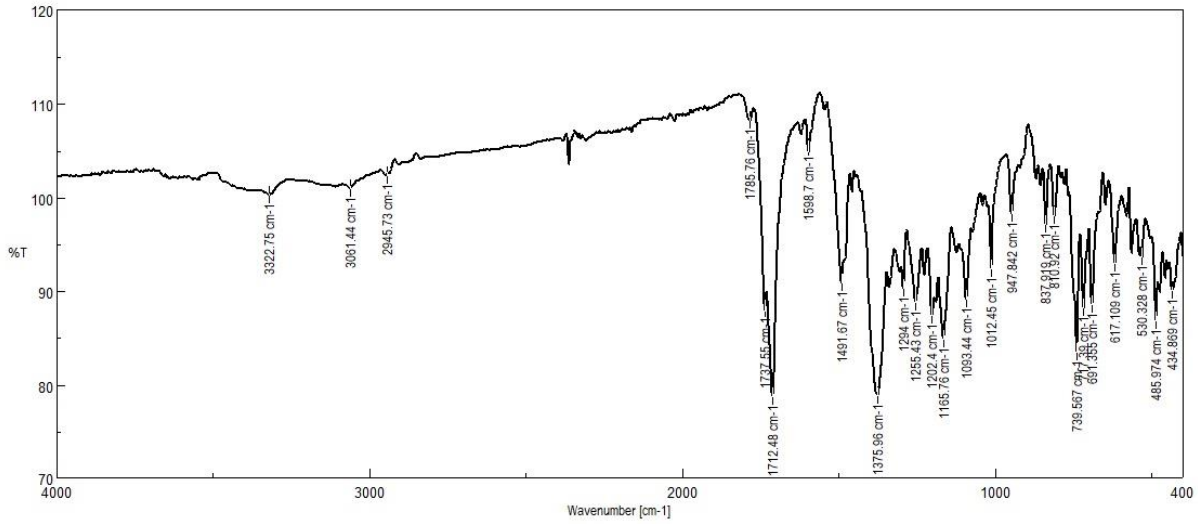
Ek 5.1. 198 bileşiğinin HRMS spektrumu



Ek 5.2. 198 bileşiğinin FT-IR spektrumu

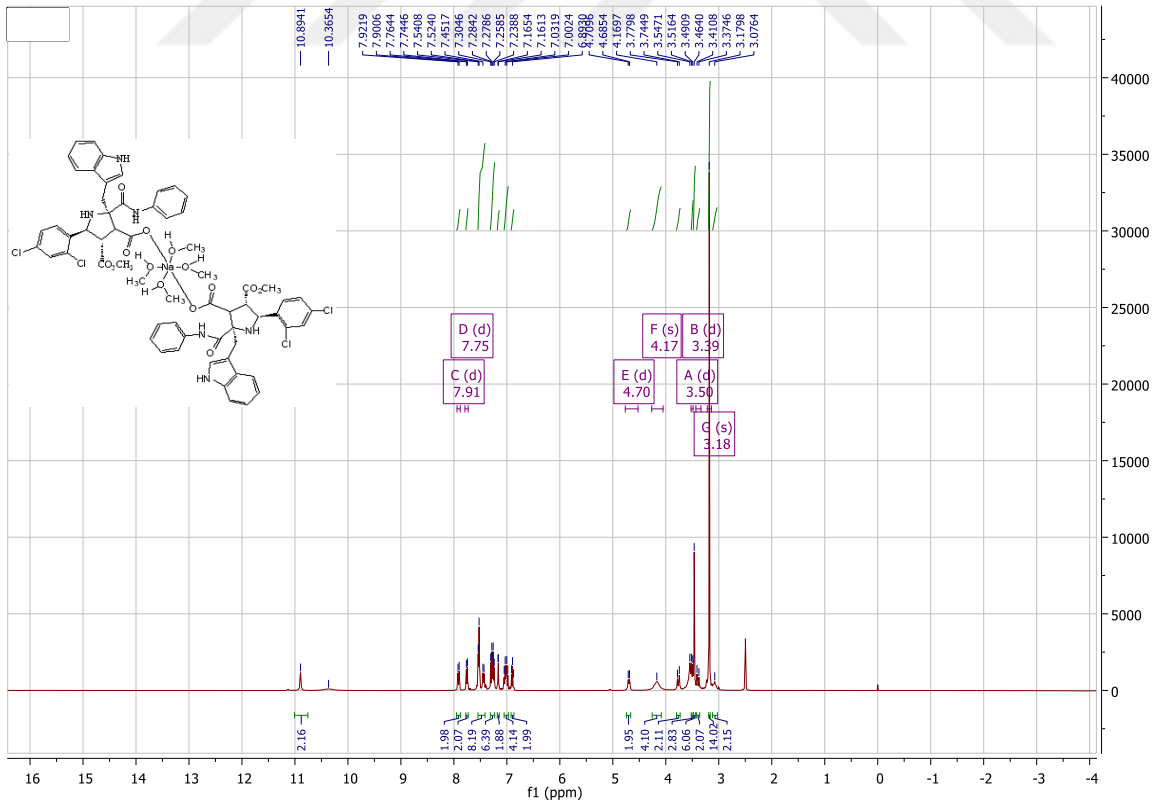


Ek 5.3. 199 bileşiğinin HRMS spektrumu

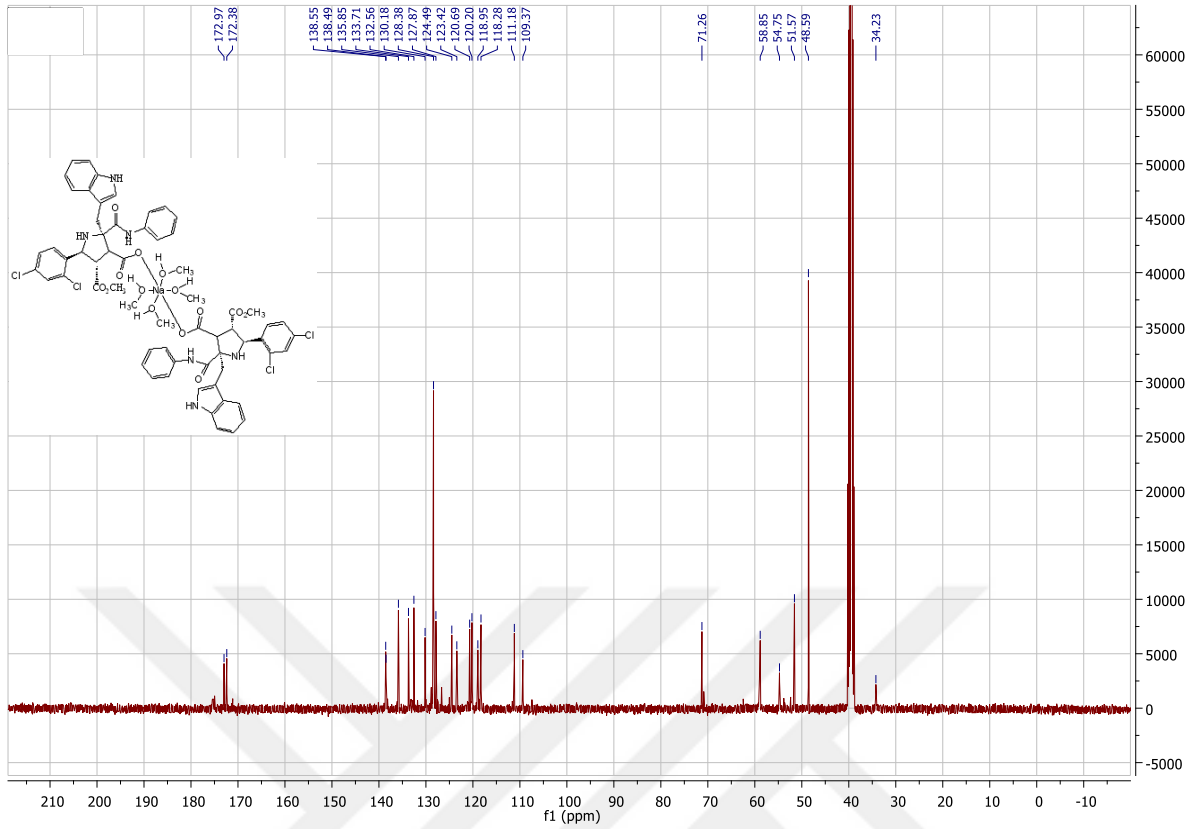


Ek 5.4. 199 bileşiğinin F-IR spektrumu

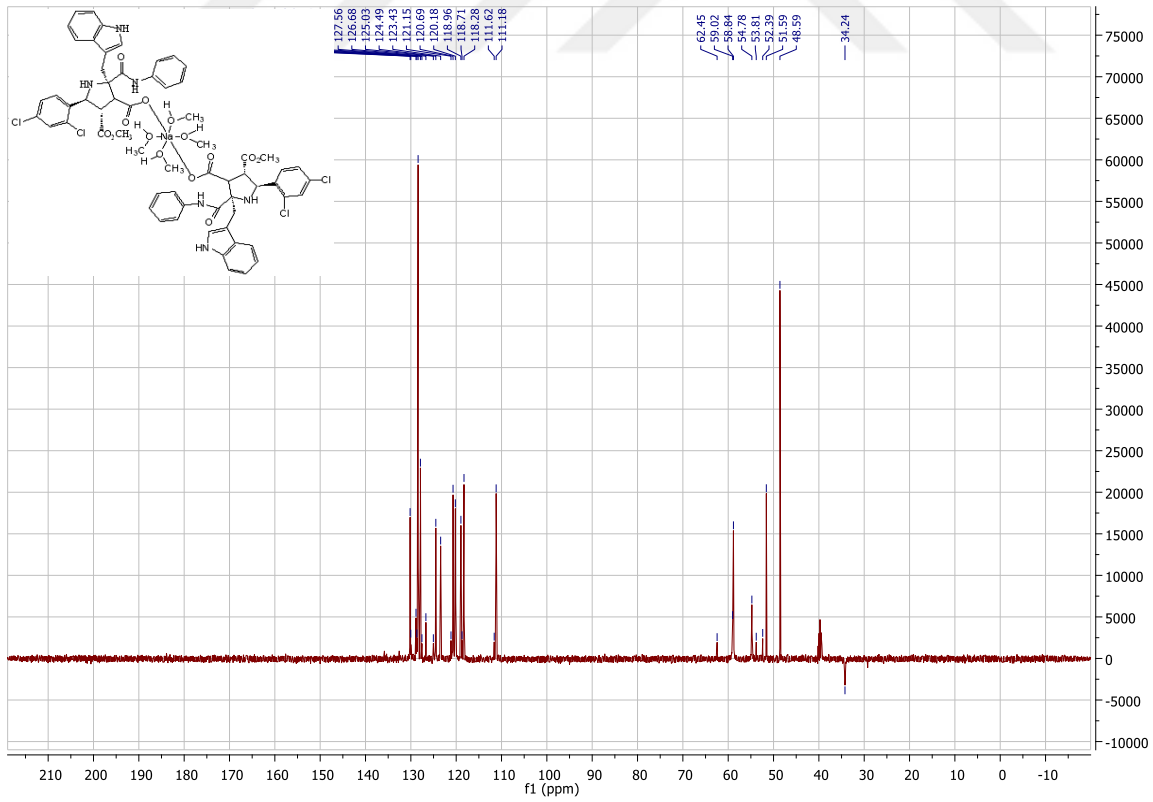
Ek 6. Tekçekirdekli oktahedral [Prolinat$_2$-Na(MeOH)$_4$]$^-$H$^+$ Kompleksinin Yapı Aydınlatmasında Kullanılan Analitik Verilere Ait Spektrumlar



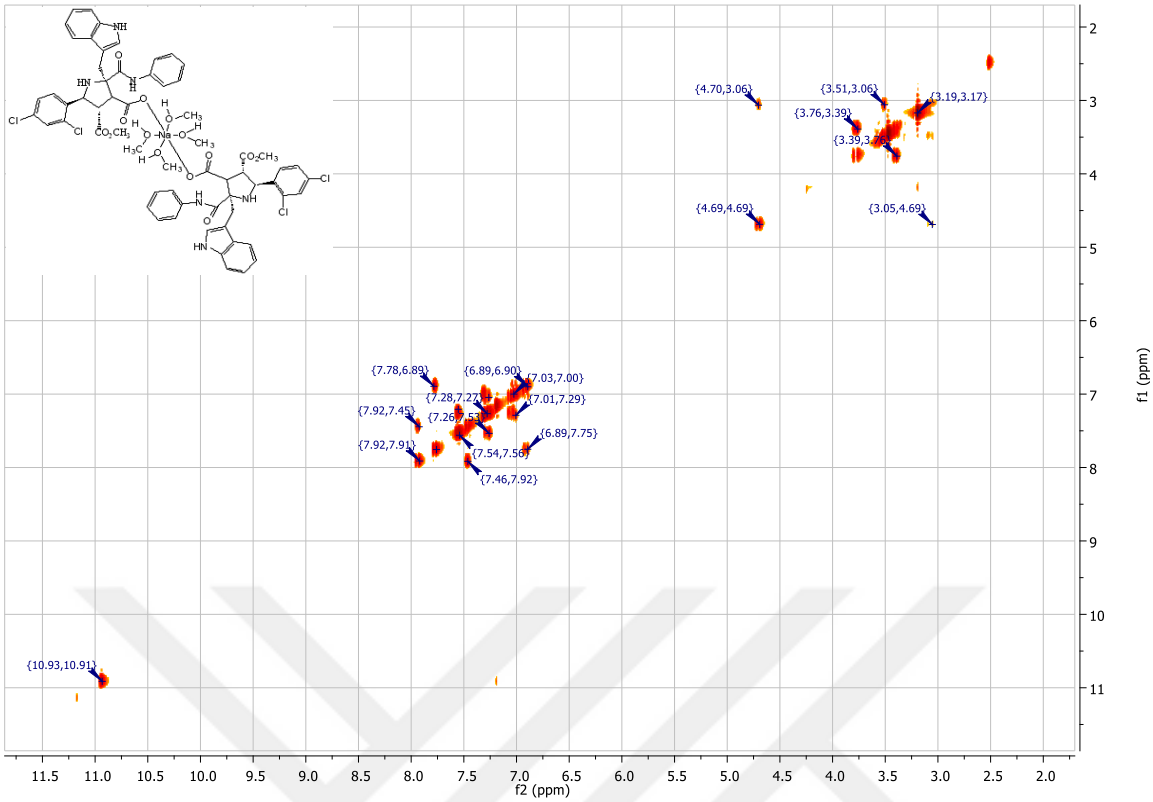
Ek 6.1. Kompleks 203 ün ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) spektrumu.



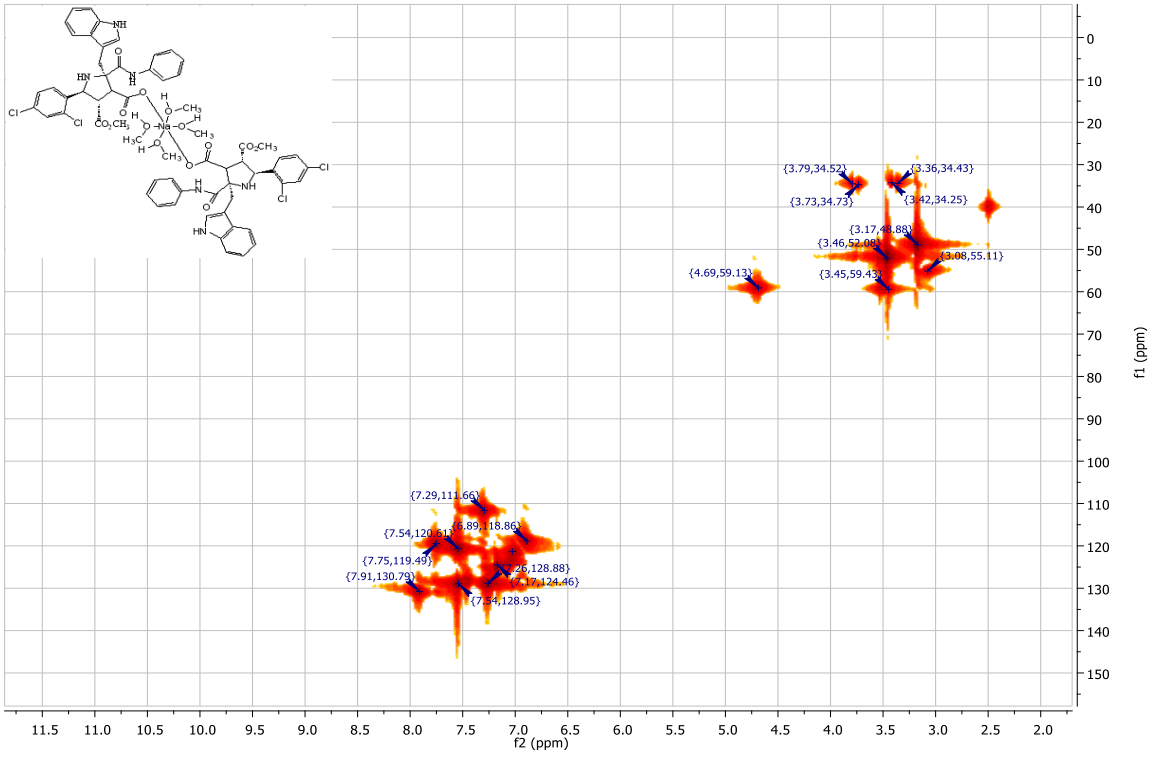
Ek 6.2. Kompleks 203 ün ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) spektrumu.



Ek 6.3. Kompleks 203 ün DEPT-135 spektrumu.



Ek 6.4. Kompleks 203 ün 2D-COSY (400 MHz, DMSO-d_6) spektrumu.



Ek 6.5. Kompleks 203 ün HMQC (400 MHz, DMSO-d_6) spektrumu.

Ek 7. Tek Kristal X-Işını Kırınımı Verileri

Ek 7.1. 196b Bileşiğinin Tek Kristal X-Işını Kırınımı Verileri

Tablo 7.1. 196b Bileşiğinin kristal ve yapı arıtım verileri

Ampirik Formül	$C_{62}H_{62}N_4O_{14}PtS_2$
Molekül Ağırlığı	1346.36
Sıcaklık/K	121(1)
Kristal Sistem	Triklinik
Uzay Grubu	P - 1
a/Å	14.3323(2)
b/Å	14.3931(2)
c/Å	15.4532(2)
α/°	91.1570(10)
β/°	105.0220(10)
γ/°	90.4890(10)
Hacim/Å^3	3077.90(7)
Z	2
ρ_{calc}g/cm^3	1.453
μ/mm^{-1}	2.414
F (000)	1368.0
Kristal Boyutu/mm^3	0.16 × 0.11 × 0.06
Radyasyon Işını	MoKα (λ = 0.71073)

Veri Toplama için 2Θ Aralığı/^{0}	6.092 – 62.266
Veriler/sınırlamalar/parametreler	17532/63/774
F^2' ye Uygunluk	1.039
Son R İndisleri [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0358, wR_2 = 0.0668
Son R İndisleri [Bütün Veriler]	R_1 = 0.0509, wR_2 = 0.0728
En Büyük Pik ve Boşluk / e Å^{-3}	1.57/-0.78

Tablo 7.2. 196b için Seçilen Bağ Uzunlukları

Atom	**Atom**	**Uzunluk/Å**
Pt1	S1	2.2184(7)
Pt1	O1	2.0117(18)
Pt1	S2	2.2346(7)
Pt1	O8	2.0260(18)

Tablo 7.3. 196b için Seçilen Bağ Açıları

Atom	**Atom**	**Atom**	**Açı/^{0}**
S1	Pt1	S2	89.42(2)
O1	Pt1	S1	94.37(6)
O1	Pt1	S2	176.19(6)
O1	Pt1	O8	84.00(7)
O8	Pt1	S1	177.08(6)
O8	Pt1	S2	92.24(5)

Tablo 7.4. 196b bileşiğine ait kesirsel atomik koordinatlar ($\times 10^4$) ve eşdeğer izotropik yerdeğiştirme parametreleri ($Å^2 \times 10^3$)

Atom	***x***	***y***	***z***	**U(eq)**
Pt1	8199.8(2)	6228.1(2)	4889.2(2)	22.48(3)
S1	7818.9(5)	7428.3(5)	5647.6(4)	24.72(14)
O1	8693.8(15)	5460.2(13)	5982.7(12)	30.4(4)
N1	8520.7(16)	6400.8(16)	7194.5(14)	23.8(5)
C1	8767.5(19)	5642.6(19)	6801.4(17)	24.0(5)
S2	7687.3(6)	7008.6(5)	3622.0(4)	27.78(15)
O2	8971.0(16)	6807.4(15)	9429.2(13)	35.9(5)
N2	7847.7(16)	7800.6(15)	7312.7(14)	22.7(5)
C2	9164(2)	4865(2)	7398.9(18)	30.5(6)
O3	9573.0(14)	7834.7(14)	8639.4(13)	30.4(4)
N3	7470.1(15)	5253.2(14)	2781.6(14)	20.2(4)
O4	7812.3(19)	10511.3(15)	8402.7(16)	45.1(6)
N4	6566.2(15)	6439.3(14)	2087.8(13)	19.4(4)
O5	6439.9(18)	10523.5(15)	7291.1(16)	44.5(6)
C5	9780(4)	3339(3)	8452(2)	84.8(18)
O6	6576.1(16)	9659.7(17)	5450.9(14)	41.1(5)
C6	9438(3)	4097(3)	8810(2)	47.4(9)
O7	9593(2)	11077(2)	5450.6(17)	62.3(8)
C7	9139(2)	4865(2)	8294.8(19)	32.1(7)

O8	8504.4(15)	5090.5(13)	4224.1(12)	29.5(4)
C8	8104.4(19)	7155.1(18)	6769.6(17)	22.4(5)
O9	6472.9(15)	4416.4(14)	672.7(13)	33.7(5)
C9	7857(2)	7604.4(19)	8255.3(18)	26.5(6)
O10	7446.1(15)	5667.8(13)	859.5(13)	30.9(4)
C10	7619(2)	8569(2)	8597.8(18)	29.5(6)
O11	5335.9(15)	8434.8(14)	135.2(13)	32.8(5)
C11	7013(2)	9058.1(19)	7788.6(19)	28.3(6)
O12	4107.4(15)	8460.6(15)	781.3(13)	36.0(5)
C12	7339(2)	8660.4(18)	6963.0(17)	23.1(5)
O13	6024.9(14)	9238.0(13)	2272.5(14)	30.5(4)
C13	8851(2)	7341.8(19)	8822.5(18)	27.7(6)
O14	8797.4(15)	10126.2(14)	1308.3(14)	32.8(5)
C14	10524(2)	7640(3)	9199(2)	45.7(9)
C15	7127(2)	6841(2)	8324.0(19)	29.3(6)
C16	6099(2)	7002.2(19)	7807.3(19)	28.2(6)
C17	5779(2)	6776(2)	6896(2)	36.7(7)
C18	4833(3)	6939(3)	6423(2)	47.3(9)
C19	4178(2)	7301(2)	6859(2)	43.3(8)
C20	4484(2)	7511(2)	7761(2)	38.0(7)
C21	5429(2)	7370(2)	8229(2)	32.4(7)
C22	7153(2)	10110(2)	7884(2)	33.9(7)

C23	6536(4)	11524(2)	7239(3)	63.3(12)
C24	7959(2)	9318.7(18)	6594.0(17)	23.5(5)
C25	7549(2)	9812(2)	5821.1(19)	30.8(6)
C26	8114(2)	10400(2)	5464(2)	41.0(8)
C27	9099(2)	10503(2)	5875(2)	38.6(8)
C28	9518(2)	10030(2)	6638.7(19)	29.3(6)
C29	8937(2)	9442.8(19)	6985.3(18)	25.5(6)
C30	6168(3)	9964(4)	4563(3)	73.1(14)
C31	10610(3)	11162(3)	5823(3)	69.1(14)
C32	8105.4(19)	4820.8(17)	3426.4(17)	20.7(5)
C33	8366.5(19)	3859.9(18)	3203.1(17)	21.6(5)
C34	9123(2)	3409(2)	3792(2)	31.9(6)
C35	9347(2)	2503(2)	3602(2)	40.4(8)
C36	8814(2)	2038(2)	2850(2)	37.0(7)
C37	8066(2)	2480(2)	2265(2)	31.6(6)
C38	7843(2)	3390.7(19)	2431.2(18)	26.3(6)
C39	7230.7(18)	6154.6(17)	2812.1(16)	20.1(5)
C40	6020.1(19)	5784.6(18)	1380.9(17)	22.6(5)
C41	5467(2)	6468.8(19)	680.5(18)	27.5(6)
C42	5250.4(19)	7290.1(18)	1238.6(17)	23.7(5)
C43	6201.7(19)	7406.0(17)	1991.8(17)	20.4(5)
C44	6673(2)	5204.8(19)	951.3(17)	25.4(6)

C45	8117(3)	5134(2)	484(2)	43.3(8)
C46	5359(2)	5104.4(19)	1727(2)	29.1(6)
C47	4789(2)	5495.7(19)	2339(2)	32.0(7)
C48	3819(2)	5721(2)	2018(3)	45.7(9)
C49	3288(3)	6029(3)	2596(4)	61.7(12)
C50	3715(4)	6116(3)	3500(4)	68.9(13)
C51	4678(3)	5900(3)	3828(3)	61.1(11)
C52	5205(3)	5588(2)	3253(2)	43.6(8)
C53	4939(2)	8126.7(19)	663.8(17)	25.0(6)
C54	3703(3)	9219(3)	206(2)	47.1(9)
C55	6933.7(18)	8088.3(17)	1803.6(17)	20.6(5)
C56	6815(2)	9036.1(18)	1966.3(18)	24.0(5)
C57	7454(2)	9697.3(19)	1809.8(18)	26.3(6)
C58	8207(2)	9419.6(19)	1455.2(17)	24.4(6)
C59	8333(2)	8492(2)	1272.2(19)	29.8(6)
C60	7693(2)	7836.2(19)	1458.7(19)	28.2(6)
C61	5768(2)	10196(2)	2298(2)	37.0(7)
C62	9557(3)	9862(3)	916(2)	46.7(9)
C4A	10004(8)	3435(7)	7615(4)	62(3)
C3A	9663(7)	4171(6)	7073(7)	41(2)
C4B	9574(14)	3219(10)	7517(6)	75(6)
C3B	9327(11)	4010(7)	7012(9)	44(4)

Tablo 7.5. 196b Bileşiği İçin anizotropik yerdeğiştirme parametreleri ($Å^2 \times 10^3$). Anizotropik yerdeğiştirme parametre faktörü: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+...]$

Atom	**U_{11}**	**U_{22}**	**U_{33}**	**U_{23}**	**U_{13}**	**U_{12}**
Pt1	28.26(6)	18.73(5)	17.81(5)	-1.74(4)	1.28(4)	4.80(4)
S1	34.2(4)	19.3(3)	20.2(3)	0.1(3)	6.0(3)	5.6(3)
O1	44.8(12)	23.2(10)	20.3(9)	1.2(8)	2.6(9)	13.0(9)
N1	26.8(12)	22.8(11)	21.1(11)	1.5(9)	4.6(9)	4.5(9)
C1	25.7(13)	24.4(14)	21.2(12)	0.1(11)	4.9(11)	3.9(11)
S2	41.4(4)	15.1(3)	20.8(3)	-2.7(3)	-2.6(3)	1.6(3)
O2	46.6(13)	36.6(12)	24.8(10)	8.6(9)	9.1(9)	0.6(10)
N2	29.3(12)	16.7(11)	23.4(11)	1.6(9)	9.2(9)	3.1(9)
C2	36.4(16)	31.1(15)	22.7(13)	3.1(11)	4.6(12)	16.6(13)
O3	33.4(11)	30.5(11)	28.1(10)	6.3(9)	9.2(9)	1.1(9)
N3	24.5(11)	13.4(10)	20.9(10)	1.1(8)	2.8(9)	0.8(9)
O4	63.0(16)	27.5(12)	52.1(14)	-8.6(11)	29.0(13)	-5.7(11)
N4	26.8(11)	12(1)	18.2(10)	-0.8(8)	3.5(9)	0.6(9)
O5	68.1(16)	24.5(11)	50.3(13)	10.3(10)	30.8(13)	13.3(11)
C5	157(5)	64(3)	38.8(19)	21.6(18)	30(2)	77(3)
O6	34.6(12)	49.0(14)	35.5(11)	16.1(10)	0.5(10)	-1.5(10)
C6	69(2)	48(2)	28.5(15)	15.7(14)	16.1(16)	30.7(18)
O7	59.0(17)	81(2)	46.1(14)	26.7(14)	11.2(13)	-31.7(15)
C7	38.0(16)	33.0(16)	25.8(13)	4.6(12)	8.8(12)	14.9(13)

O8	39.2(11)	24.8(10)	18.2(9)	-3.1(8)	-4.1(8)	11.9(9)
C8	23.6(13)	21.4(13)	22.8(12)	-2.1(10)	7.5(11)	-0.5(11)
O9	38.7(12)	22.1(10)	33.3(11)	-9.7(9)	-2.2(9)	2.2(9)
C9	39.4(16)	21.3(13)	23.3(13)	0.9(11)	16.3(12)	3.2(12)
O10	45.1(12)	19.5(10)	32.7(10)	-0.9(8)	18.4(10)	3.3(9)
C10	41.5(17)	25.8(14)	27.7(14)	-0.9(12)	20.7(13)	0.6(13)
O11	42.2(12)	29.7(11)	28.8(10)	8.1(9)	12.7(9)	9.2(9)
C11	36.7(16)	21.5(13)	33.5(15)	2.1(12)	21.1(13)	4.8(12)
O12	37.0(12)	42.3(13)	30.9(11)	15(1)	10.9(9)	19.1(10)
C12	26.8(13)	20.4(13)	24.7(13)	1.2(11)	11.1(11)	2.9(11)
O13	34.5(11)	17.7(9)	43.7(12)	2.5(9)	17.9(9)	6.3(8)
C13	41.6(16)	22.7(14)	22.2(13)	-1.6(11)	14.5(12)	-0.2(12)
O14	39.5(12)	25.2(10)	37.0(11)	-2.6(9)	16.4(10)	-9.3(9)
C14	35.6(18)	58(2)	42.0(18)	17.4(17)	5.9(15)	6.4(16)
C15	38.1(16)	22.4(14)	31.5(14)	2.9(12)	16.0(13)	1.6(12)
C16	35.6(16)	18.2(13)	34.4(15)	3.2(11)	15.4(13)	-1.6(12)
C17	38.1(17)	34.5(17)	40.5(17)	-7.3(14)	16.2(15)	-4.7(14)
C18	45(2)	56(2)	39.6(18)	-7.6(17)	11.3(16)	-11.2(18)
C19	34.7(17)	38.7(19)	57(2)	8.5(16)	12.8(16)	-1.3(15)
C20	42.2(18)	23.4(15)	55(2)	2.7(14)	23.9(16)	2.2(13)
C21	42.0(17)	22.5(14)	38.5(16)	3.8(12)	20.7(14)	-2.2(13)
C22	50.8(19)	24.1(15)	37.2(16)	3.2(13)	29.6(16)	5.3(14)

C23	105(4)	23.8(17)	75(3)	16.5(18)	48(3)	14(2)
C24	32.0(14)	20.5(13)	21.0(12)	1.8(10)	11.8(11)	4.0(11)
C25	33.8(16)	30.5(16)	27.8(14)	3.1(12)	7.5(12)	-1.0(13)
C26	48(2)	46(2)	28.7(15)	16.4(14)	8.1(14)	-3.9(16)
C27	50(2)	37.9(18)	32.3(16)	5.2(14)	18.1(15)	-12.8(15)
C28	32.4(15)	27.8(15)	28.9(14)	-1.2(12)	10.2(12)	-3.7(12)
C29	33.9(15)	21.1(13)	23.5(13)	1.8(11)	10.7(12)	4.8(12)
C30	60(3)	99(4)	51(2)	27(2)	-4(2)	-12(3)
C31	67(3)	100(4)	42(2)	11(2)	18(2)	-46(3)
C32	24.6(13)	17.0(12)	20.5(12)	0.5(10)	5.9(10)	0.6(10)
C33	27.1(13)	16.1(12)	22.7(12)	2.4(10)	7.9(11)	1.8(10)
C34	35.3(16)	26.1(15)	28.8(14)	-3.9(12)	-1.3(13)	6.9(13)
C35	41.5(18)	28.9(16)	43.6(18)	1.0(14)	-2.3(15)	17.9(14)
C36	39.6(17)	21.3(14)	48.0(18)	-2.9(14)	7.7(15)	10.7(13)
C37	29.4(15)	23.3(14)	39.8(16)	-9.8(13)	5.5(13)	1.6(12)
C38	26.5(14)	23.8(14)	27.2(14)	-0.4(11)	4.6(11)	4.4(11)
C39	22.4(12)	17.0(12)	20.3(12)	-0.1(10)	4.8(10)	0.1(10)
C40	24.0(13)	17.1(12)	21.9(12)	-0.5(10)	-2.7(11)	-1(1)
C41	32.0(15)	19.4(13)	25.4(13)	-0.6(11)	-3.1(12)	3.5(11)
C42	24.2(13)	18.9(13)	25.7(13)	3.8(11)	2.4(11)	1.8(11)
C43	25.9(13)	13.9(12)	20.5(12)	1.8(10)	4.1(10)	3.5(10)
C44	33.7(15)	20.2(13)	16.8(12)	0.5(10)	-3.5(11)	1.7(12)

C45	58(2)	31.0(17)	51(2)	1.0(15)	32.2(18)	6.1(16)
C46	26.6(14)	17.7(13)	39.1(16)	-1.2(12)	1.9(12)	-4.1(11)
C47	31.0(15)	18.0(13)	47.8(18)	7.0(13)	11.4(14)	-4.2(12)
C48	35.1(17)	28.4(17)	76(3)	6.4(17)	17.6(18)	-1.7(14)
C49	36(2)	41(2)	115(4)	13(2)	32(2)	-0.6(16)
C50	78(3)	50(2)	102(4)	6(2)	63(3)	4(2)
C51	74(3)	62(3)	58(2)	4(2)	38(2)	-2(2)
C52	48(2)	39.9(19)	49(2)	7.9(16)	22.3(17)	1.1(16)
C53	26.1(14)	24.0(14)	23.0(13)	-0.7(11)	3.0(11)	5.1(11)
C54	51(2)	54(2)	39.5(18)	20.4(16)	15.7(16)	31.9(18)
C55	23.8(13)	15.6(12)	21.6(12)	1.9(10)	4.4(10)	0.1(10)
C56	27.6(14)	18.9(13)	25.9(13)	2.6(11)	7.7(11)	5.5(11)
C57	34.1(15)	15.5(12)	28.9(14)	0.8(11)	7.4(12)	1.9(11)
C58	28.5(14)	21.0(13)	23.2(13)	1.7(11)	5.9(11)	-4.0(11)
C59	32.9(15)	24.7(14)	35.1(15)	-3.5(12)	14.9(13)	-0.6(12)
C60	34.8(15)	17.1(13)	33.5(15)	-3.2(11)	10.4(13)	3.0(11)
C61	43.3(18)	22.9(15)	49.2(19)	5.0(14)	19.1(15)	15.2(13)
C62	57(2)	46(2)	46.6(19)	-17.2(16)	31.4(17)	-24.1(17)
C4A	93(8)	58(5)	34(3)	8(3)	12(3)	49(5)
C3A	48(6)	48(4)	28(3)	1(3)	10(3)	23(4)
C4B	142(18)	46(6)	44(5)	20(4)	33(6)	67(8)
C3B	75(12)	39(5)	20(4)	13(3)	17(6)	36(6)

Tablo 7.6. 196b için Bağ Uzunlukları

Atom	**Atom**	**Uzunluk/Å**		**Atom**	**Atom**	**Uzunluk /Å**
Pt1	S1	2.2184(7)		C12	C24	1.511(4)
Pt1	O1	2.0117(18)		O13	C56	1.366(3)
Pt1	S2	2.2346(7)		O13	C61	1.433(3)
Pt1	O8	2.0260(18)		O14	C58	1.377(3)
S1	C8	1.729(3)		O14	C62	1.427(4)
O1	C1	1.264(3)		C15	C16	1.505(4)
N1	C1	1.333(3)		C16	C17	1.394(4)
N1	C8	1.343(3)		C16	C21	1.394(4)
C1	C2	1.486(4)		C17	C18	1.387(5)
S2	C39	1.733(3)		C18	C19	1.389(5)
O2	C13	1.203(3)		C19	C20	1.375(5)
N2	C8	1.355(3)		C20	C21	1.379(4)
N2	C9	1.486(3)		C24	C25	1.398(4)
N2	C12	1.481(3)		C24	C29	1.384(4)
C2	C7	1.394(4)		C25	C26	1.385(4)
C2	C3A	1.393(7)		C26	C27	1.396(5)
C2	C3B	1.405(8)		C27	C28	1.374(4)
O3	C13	1.342(3)		C28	C29	1.389(4)
O3	C14	1.445(4)		C32	C33	1.493(3)

N3	C32	1.332(3)		C33	C34	1.397(4)
N3	C39	1.348(3)		C33	C38	1.392(4)
O4	C22	1.204(4)		C34	C35	1.389(4)
N4	C39	1.342(3)		C35	C36	1.372(4)
N4	C40	1.482(3)		C36	C37	1.380(4)
N4	C43	1.487(3)		C37	C38	1.386(4)
O5	C22	1.336(4)		C40	C41	1.543(4)
O5	C23	1.451(4)		C40	C44	1.525(4)
C5	C6	1.365(5)		C40	C46	1.552(4)
C5	C4A	1.420(7)		C41	C42	1.530(4)
C5	C4B	1.403(8)		C42	C43	1.551(4)
O6	C25	1.376(4)		C42	C53	1.512(4)
O6	C30	1.424(4)		C43	C55	1.517(4)
C6	C7	1.381(4)		C46	C47	1.506(4)
O7	C27	1.366(4)		C47	C48	1.392(4)
O7	C31	1.425(5)		C47	C52	1.387(5)
O8	C32	1.268(3)		C48	C49	1.384(5)
O9	C44	1.211(3)		C49	C50	1.375(6)
C9	C10	1.547(4)		C50	C51	1.381(6)
C9	C13	1.522(4)		C51	C52	1.379(5)
C9	C15	1.535(4)		C55	C56	1.402(4)
O10	C44	1.328(3)		C55	C60	1.378(4)

O10	C45	1.461(4)		C56	C57	1.383(4)
C10	C11	1.516(4)		C57	C58	1.389(4)
O11	C53	1.200(3)		C58	C59	1.382(4)
C11	C12	1.568(4)		C59	C60	1.396(4)
C11	C22	1.524(4)		C4A	C3A	1.375(7)
O12	C53	1.343(3)		C4B	C3B	1.390(8)
O12	C54	1.449(4)				

Tablo 7.7. 196b için Bağ Açıları

Atom	**Atom**	**Atom**	**Açı/°**		**Atom**	**Atom**	**Atom**	**Açı/°**
S1	Pt1	S2	89.42(2)		C29	C24	C12	122.2(2)
O1	Pt1	S1	94.37(6)		C29	C24	C25	117.9(2)
O1	Pt1	S2	176.19(6)		O6	C25	C24	115.9(2)
O1	Pt1	O8	84.00(7)		O6	C25	C26	123.8(3)
O8	Pt1	S1	177.08(6)		C26	C25	C24	120.4(3)
O8	Pt1	S2	92.24(5)		C25	C26	C27	120.0(3)
C8	S1	Pt1	108.09(9)		O7	C27	C26	115.1(3)
C1	O1	Pt1	130.84(18)		O7	C27	C28	124.2(3)
C1	N1	C8	125.6(2)		C28	C27	C26	120.6(3)
O1	C1	N1	130.1(2)		C27	C28	C29	118.4(3)
O1	C1	C2	113.4(2)		C24	C29	C28	122.7(3)
N1	C1	C2	116.4(2)		N3	C32	C33	116.2(2)
C39	S2	Pt1	104.33(9)		O8	C32	N3	129.6(2)
C8	N2	C9	122.0(2)		O8	C32	C33	114.1(2)
C8	N2	C12	122.2(2)		C34	C33	C32	119.7(2)

C12	N2	C9	114.5(2)		C38	C33	C32	121.0(2)
C7	C2	C1	121.9(2)		C38	C33	C34	119.2(2)
C7	C2	C3B	117.1(6)		C35	C34	C33	119.9(3)
C3A	C2	C1	118.3(5)		C36	C35	C34	120.4(3)
C3A	C2	C7	119.5(5)		C35	C36	C37	119.9(3)
C3B	C2	C1	118.8(6)		C36	C37	C38	120.6(3)
C13	O3	C14	114.8(2)		C37	C38	C33	119.8(3)
C32	N3	C39	125.1(2)		N3	C39	S2	129.8(2)
C39	N4	C40	122.5(2)		N4	C39	S2	115.37(18)
C39	N4	C43	123.2(2)		N4	C39	N3	114.8(2)
C40	N4	C43	113.7(2)		N4	C40	C41	100.9(2)
C22	O5	C23	115.7(3)		N4	C40	C44	112.9(2)
C6	C5	C4A	117.9(5)		N4	C40	C46	112.9(2)
C6	C5	C4B	119.7(6)		C41	C40	C46	114.1(2)
C25	O6	C30	118.1(3)		C44	C40	C41	108.3(2)
C5	C6	C7	120.3(3)		C44	C40	C46	107.7(2)
C27	O7	C31	116.8(3)		C42	C41	C40	104.4(2)
C6	C7	C2	120.3(3)		C41	C42	C43	102.7(2)
C32	O8	Pt1	128.08(17)		C53	C42	C41	111.1(2)
N1	C8	S1	130.9(2)		C53	C42	C43	116.1(2)
N1	C8	N2	114.2(2)		N4	C43	C42	102.3(2)
N2	C8	S1	114.85(19)		N4	C43	C55	112.6(2)
N2	C9	C10	101.6(2)		C55	C43	C42	115.3(2)
N2	C9	C13	113.0(2)		O9	C44	O10	123.4(3)
N2	C9	C15	112.6(2)		O9	C44	C40	122.9(3)
C13	C9	C10	107.4(2)		O10	C44	C40	113.6(2)
C13	C9	C15	108.8(2)		C47	C46	C40	117.6(2)

C15	C9	C10	113.3(2)		C48	C47	C46	121.5(3)
C44	O10	C45	115.8(2)		C52	C47	C46	120.4(3)
C11	C10	C9	106.4(2)		C52	C47	C48	118.1(3)
C10	C11	C12	105.8(2)		C49	C48	C47	120.9(4)
C10	C11	C22	111.6(3)		C50	C49	C48	120.2(4)
C22	C11	C12	111.5(2)		C49	C50	C51	119.6(4)
C53	O12	C54	115.1(2)		C52	C51	C50	120.2(4)
N2	C12	C11	102.9(2)		C51	C52	C47	121.1(4)
N2	C12	C24	112.9(2)		O11	C53	O12	123.3(3)
C24	C12	C11	114.5(2)		O11	C53	C42	126.0(3)
C56	O13	C61	117.2(2)		O12	C53	C42	110.6(2)
O2	C13	O3	123.2(3)		C56	C55	C43	118.0(2)
O2	C13	C9	123.2(3)		C60	C55	C43	124.0(2)
O3	C13	C9	113.3(2)		C60	C55	C56	118.0(2)
C58	O14	C62	116.4(2)		O13	C56	C55	114.8(2)
C16	C15	C9	115.6(2)		O13	C56	C57	124.1(2)
C17	C16	C15	121.3(3)		C57	C56	C55	121.1(2)
C17	C16	C21	117.7(3)		C56	C57	C58	119.3(2)
C21	C16	C15	121.0(3)		O14	C58	C57	115.3(2)
C18	C17	C16	120.9(3)		O14	C58	C59	123.9(2)
C17	C18	C19	120.3(3)		C59	C58	C57	120.8(2)
C20	C19	C18	119.1(3)		C58	C59	C60	118.7(3)
C19	C20	C21	120.6(3)		C55	C60	C59	122.0(3)
C20	C21	C16	121.3(3)		C3A	C4A	C5	121.0(9)
O4	C22	O5	124.8(3)		C4A	C3A	C2	118.4(9)
O4	C22	C11	125.5(3)		C3B	C4B	C5	116.7(12)
O5	C22	C11	109.7(3)		C4B	C3B	C2	122.0(12)

C25	C24	C12	119.8(2)					

Tablo 7.8. 196b bileşiği için Hidrojen Atom Koordinatları (Å×10⁴) ve İzotropik Yerdeğiştirme Parametreleri (Å²×10³)

Atom	***x***	***y***	***z***	**U(eq)**
H5A	9864	2777	8746	102
H5B	10148	2904	8825	102
H6	9406	4096	9403	57
H7	8920	5385	8547	38
H10A	7263	8500	9048	35
H10B	8208	8920	8861	35
H11	6329	8902	7716	34
H12	6763	8491	6485	28
H14A	10700	7020	9072	69
H14B	10519	7696	9818	69
H14C	10984	8075	9079	69
H15A	7335	6258	8115	35
H15B	7142	6774	8951	35
H17	6205	6513	6602	44
H18	4637	6805	5810	57
H19	3541	7401	6545	52
H20	4049	7750	8059	46

H21	5624	7524	8837	39
H23A	5970	11761	6831	95
H23B	7094	11668	7029	95
H23C	6609	11804	7822	95
H26	7837	10727	4949	49
H28	10173	10100	6916	35
H29	9218	9120	7501	31
H30A	6554	9748	4178	110
H30B	6153	10631	4564	110
H30C	5523	9719	4349	110
H31A	10882	11562	5459	104
H31B	10896	10560	5842	104
H31C	10738	11422	6420	104
H34	9478	3715	4310	38
H35	9861	2209	3988	48
H36	8956	1426	2734	44
H37	7708	2164	1754	38
H38	7346	3687	2028	32
H41A	5861	6666	291	33
H41B	4874	6186	317	33
H42	4729	7110	1507	28

H43	6044	7601	2548	25
H45A	7767	4824	-61	65
H45B	8429	4681	906	65
H45C	8594	5546	360	65
H46A	4906	4820	1210	35
H46B	5760	4613	2039	35
H48	3525	5664	1407	55
H49	2642	6178	2372	74
H50	3357	6318	3889	83
H51	4971	5967	4438	73
H52	5850	5436	3482	52
H54A	3657	9044	-407	71
H54B	4114	9759	369	71
H54C	3072	9356	275	71
H57	7381	10322	1941	32
H59	8834	8309	1030	36
H60	7782	7210	1347	34
H61A	5631	10438	1704	56
H61B	6294	10543	2683	56
H61C	5206	10250	2523	56
H62A	9286	9582	335	70

H62B	9965	9424	1292	70
H62C	9932	10402	858	70
H4A	10387	2995	7430	75
H3A	9763	4204	6504	49
H4B	9602	2639	7250	90
H3B	9267	3972	6398	52

Tablo 7.9 196b bileşiği için atomik doluluk oranları

Atom	***doluluk***		**Atom**	***doluluk***		**Atom**	***doluluk***
H5A	0.6		H5B	0.4		C4A	0.6
H4A	0.6		C3A	0.6		H3A	0.6
C4B	0.4		H4B	0.4		C3B	0.4
H3B	0.4						

Ek 7.2. 203 Bileşiğinin Tek Kristal X-Işını Kırınımı Verileri

Tablo 7.10. 203 Bileşiğinin kristal ve yapı arıtım verileri

Ampirik Formül	$C_{62}H_{65}Cl_4N_6NaO_{14}$
Molekül Ağırlığı	1282.99
Sıcaklık/K	293(2)
Kristal Sistem	Triklinik
Uzay Grubu	P-1
a/Å	11.4834(12)
b/Å	12.4494(13)

c/Å	13.2719(13)
α/°	117.096(5)
β/°	107.230(5)
γ/°	97.871(6)
Hacim/Å^3	1528.6(3)
Z	1
ρ_{calc}g/cm^3	1.394
μ/mm^{-1}	0.272
F(000)	670.0
Kristal Boyutu /mm^3	0.934 × 0.588 × 0.528
Radyasyon Işını	MoKα (λ = 0.71073)
Veri Toplama için 2Θ Aralığı/^{0}	3.732 to 57.132
Veriler/sınırlamalar/parametreler	7704/85/452
F$^{2'}$ ye Uygunluk	1.032
Son R İndisleri [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0740, wR_2 = 0.2033
Son R İndisleri [Bütün Veriler]	R_1 = 0.1130, wR_2 = 0.2333
En Büyük Pik ve Boşluk / e Å^{-3}	0.57/-0.47

Tablo 7.11. 203 bileşiğine ait kesirsel atomik koordinatlar (×10^4) ve eşdeğer izotropik yerdeğiştirme parametreleri (Å^2×10^3)

Atom	***x***	***y***	***z***	**U(eq)**
Cl1A	7046.0(15)	4923.4(12)	5439.0(12)	58.6(4)
Cl1B	4545(4)	-183(2)	2431(2)	83.4(10)
Cl2	6475.0(13)	2318.9(14)	832.3(11)	84.8(4)
Na1	10000	5000	10000	33.5(4)
O1	6815(3)	334(3)	5474(3)	79.0(10)

O2	8037(3)	1493(3)	5110(3)	77.6(10)
O3	6283(2)	4999(2)	9168(2)	56.1(6)
O4	7319(3)	2627(3)	8884(2)	64.7(7)
O5	8356.7(19)	3938(2)	8509(2)	49.2(6)
O6	10964(2)	3705(3)	9327(2)	56.2(6)
O7	10611(2)	5932(3)	9147(2)	50.2(6)
N1	5078(2)	3327(2)	5822(2)	36.5(5)
N2	6166(3)	5640(3)	7806(3)	47.2(6)
N3	1703(3)	4394(3)	7366(3)	54.8(7)
C1	5462(2)	2299(3)	5029(2)	33.3(6)
C2	6697(3)	2423(3)	5998(3)	34.0(6)
C3	6270(2)	2563(3)	7015(3)	35.1(6)
C4	5340(2)	3372(3)	7005(3)	35.2(6)
C5	5660(3)	2378(3)	3987(2)	35.2(6)
C6	6325(3)	3473(3)	4106(3)	40.3(6)
C7	6563(3)	3473(4)	3145(3)	51.0(8)
C8	6156(3)	2347(4)	2042(3)	54.0(9)
C9	5504(4)	1242(4)	1875(3)	59.0(10)
C10	5253(3)	1272(3)	2841(3)	49.0(8)
C11	7176(3)	1303(3)	5515(3)	40.7(7)
C12	8570(5)	483(5)	4626(6)	95.8(19)
C13	7396(3)	3084(3)	8244(3)	42.6(7)
C14	5981(3)	4762(3)	8108(3)	42.0(7)
C15B	6770(20)	6907(13)	8670(16)	62(4)
C16B	6560(20)	7429(13)	9753(18)	78(5)
C17B	7036(18)	8739(14)	10579(14)	88(5)
C18B	7710(17)	9526(12)	10322(13)	91(5)

C19B	7913(17)	9005(16)	9238(13)	96(5)
C20B	7441(18)	7695(17)	8413(12)	78(5)
C21	4140(3)	2761(3)	7086(3)	41.7(7)
C22	3059(3)	3299(3)	6933(3)	39.9(7)
C23	2807(3)	4177(4)	7857(3)	50.0(8)
C24	1217(3)	3666(3)	6104(3)	45.2(7)
C25	138(3)	3585(4)	5210(4)	56.2(9)
C26	-119(3)	2771(4)	3996(4)	67.2(11)
C27	665(3)	2030(4)	3652(4)	61.8(10)
C28	1732(3)	2106(3)	4532(3)	46.7(7)
C29	2043(3)	2953(3)	5790(3)	38.2(6)
C30	10479(5)	2452(5)	8277(6)	97.5(17)
C31	9913(5)	6507(6)	8622(5)	85.5(14)
C20A	7228(11)	7626(10)	8089(8)	61(2)
C15A	6703(12)	7017(8)	8583(11)	50(2)
C16A	6797(12)	7714(9)	9789(11)	62(2)
C17A	7415(12)	9022(9)	10500(9)	78(3)
C18A	7939(11)	9632(8)	10005(9)	85(3)
C19A	7846(10)	8934(10)	8800(9)	79(3)

Tablo 7.12. 203 Bileşiği İçin anizotropik yerdeğiştirme parametreleri ($Å^2×10^3$). Anizotropik yerdeğiştirme parametre faktörü: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+...]$

Atom	**U_{11}**	**U_{22}**	**U_{33}**	**U_{23}**	**U_{13}**	**U_{12}**
Cl1A	72.7(9)	39.0(7)	41.0(7)	7.4(5)	26.2(6)	-3.4(6)
Cl1B	149(3)	37.0(12)	44.1(12)	16.0(10)	38.6(16)	-6.1(14)
Cl2	94.7(8)	126.7(11)	61.1(6)	55.9(7)	52.0(6)	43.6(7)
Na1	20.0(6)	50.0(9)	25.6(7)	17.6(7)	6.8(5)	11.7(6)

O1	95(2)	53.1(16)	124(3)	47.7(18)	80(2)	34.4(15)
O2	83(2)	70.4(18)	137(3)	66(2)	87(2)	47.4(16)
O3	53.1(14)	65.9(16)	32.4(11)	16.3(11)	12.0(10)	19.3(12)
O4	54.8(14)	90(2)	47.6(14)	43.6(15)	11.3(11)	11.5(13)
O5	30.5(10)	69.1(15)	38.9(11)	27.4(11)	6.7(9)	10.4(10)
O6	38.4(12)	68.5(16)	49.7(13)	22.0(12)	15.5(10)	22.2(11)
O7	41.0(12)	70.1(16)	43.4(12)	31.9(12)	16.7(10)	22.1(11)
N1	27.0(11)	46.8(14)	31.1(12)	17.6(11)	9.8(9)	13.5(10)
N2	43.7(14)	43.1(15)	39.0(14)	12.9(12)	11.5(11)	14.2(11)
N3	47.2(16)	63.5(19)	57.7(18)	24.2(15)	35.0(14)	25.6(14)
C1	26.9(12)	35.0(14)	31.6(13)	15.1(11)	10.2(10)	4.9(10)
C2	27.9(12)	39.1(15)	33.6(13)	18.0(12)	12.5(10)	10.8(11)
C3	27.3(12)	43.2(15)	32.3(13)	18.4(12)	11.2(10)	11.5(11)
C4	25.0(12)	44.4(16)	31.6(13)	17.7(12)	9.8(10)	9.7(11)
C5	30.0(13)	38.9(15)	30.5(13)	15.8(12)	10.0(10)	8.5(11)
C6	39.7(15)	36.7(15)	34.4(14)	15.0(12)	12.1(12)	3.8(12)
C7	47.5(18)	58(2)	54(2)	33.3(17)	23.9(15)	11.1(15)
C8	51.5(19)	82(3)	43.1(18)	36.2(18)	27.0(15)	30.6(18)
C9	74(2)	61(2)	32.5(16)	15.9(16)	20.8(16)	28.0(19)
C10	55.8(19)	39.1(16)	35.1(15)	13.2(13)	9.5(14)	11.1(14)
C11	34.6(14)	48.9(18)	45.5(16)	27.0(14)	20.2(12)	15.3(13)
C12	102(4)	78(3)	166(6)	70(4)	105(4)	56(3)
C13	33.4(14)	57.6(19)	36.4(15)	23.0(14)	14.5(12)	18.9(13)
C14	28.5(13)	51.4(18)	34.6(15)	13.4(13)	11.5(11)	17.4(12)
C15B	60(8)	38(6)	51(6)	9(5)	-5(5)	26(5)
C16B	90(10)	42(7)	55(6)	3(5)	6(6)	24(6)
C17B	103(13)	44(7)	56(6)	3(5)	-6(6)	22(6)

C18B	105(12)	48(7)	70(7)	17(5)	-2(6)	17(7)
C19B	113(11)	47(6)	71(8)	11(6)	5(8)	12(6)
C20B	75(10)	48(6)	60(7)	11(5)	-3(6)	13(5)
C21	29.2(13)	56.3(19)	41.3(16)	26.8(15)	14.4(12)	13.3(13)
C22	30.1(13)	50.7(17)	39.1(15)	22.0(14)	17.5(12)	11.6(12)
C23	41.7(16)	64(2)	43.2(17)	23.9(16)	23.8(14)	17.0(15)
C24	32.8(14)	48.9(18)	60(2)	30.0(16)	24.2(14)	12.4(13)
C25	40.1(17)	67(2)	80(3)	48(2)	28.5(17)	23.9(16)
C26	37.7(18)	92(3)	76(3)	55(3)	12.6(18)	16.1(19)
C27	42.7(18)	75(3)	49(2)	26.0(19)	10.5(15)	7.9(17)
C28	37.8(15)	49.5(18)	42.8(17)	18.1(14)	15.4(13)	11.2(13)
C29	29.1(13)	43.1(16)	44.2(16)	22.8(13)	18.4(12)	9.1(11)
C30	76(3)	84(3)	99(4)	29(3)	23(3)	32(3)
C31	71(3)	122(4)	92(3)	75(3)	31(3)	44(3)
C20A	43(4)	47(4)	70(6)	22(4)	8(5)	16(3)
C15A	36(4)	35(4)	56(4)	15(4)	4(3)	17(3)
C16A	66(5)	39(5)	56(4)	11(4)	11(4)	23(4)
C17A	84(7)	40(5)	69(5)	13(4)	10(4)	17(5)
C18A	84(6)	49(4)	82(7)	18(5)	15(5)	15(4)
C19A	68(5)	52(5)	89(7)	28(5)	14(5)	16(4)

Tablo 7.13. 203 için Bağ Uzunlukları

Atom	**Atom**	**Uzunluk /Å**		**Atom**	**Atom**	**Uzunluk /Å**
Cl1A	C6	1.700(3)		C4	C14	1.544(4)
Cl1B	C10	1.635(4)		C4	C21	1.538(4)
Cl2	C8	1.736(3)		C5	C6	1.384(4)
Na1	$O5^{1}$	1.986(2)		C5	C10	1.387(4)

Na1	O5	1.987(2)		C6	C7	1.381(4)
Na1	O6	2.094(2)		C7	C8	1.368(5)
Na1	O6[1]	2.094(2)		C8	C9	1.358(6)
Na1	O7	2.137(2)		C9	C10	1.381(5)
Na1	O7[1]	2.137(2)		C15B	C16B	1.3900
O1	C11	1.191(4)		C15B	C20B	1.3900
O2	C11	1.301(4)		C16B	C17B	1.3900
O2	C12	1.441(5)		C17B	C18B	1.3900
O3	C14	1.221(4)		C18B	C19B	1.3900
O4	C13	1.235(4)		C19B	C20B	1.3900
O5	C13	1.256(4)		C21	C22	1.494(4)
O6	C30	1.417(6)		C22	C23	1.363(5)
O7	C31	1.385(5)		C22	C29	1.438(4)
N1	C1	1.464(4)		C24	C25	1.393(5)
N1	C4	1.480(4)		C24	C29	1.410(4)
N2	C14	1.336(4)		C25	C26	1.363(6)
N2	C15B	1.365(12)		C26	C27	1.399(6)
N2	C15A	1.451(9)		C27	C28	1.377(5)
N3	C23	1.368(5)		C28	C29	1.403(4)
N3	C24	1.365(5)		C20A	C15A	1.3900
C1	C2	1.538(4)		C20A	C19A	1.3900
C1	C5	1.509(4)		C15A	C16A	1.3900
C2	C3	1.515(4)		C16A	C17A	1.3900
C2	C11	1.504(4)		C17A	C18A	1.3900
C3	C4	1.566(4)		C18A	C19A	1.3900
C3	C13	1.520(4)				

[1]2-X,1-Y,2-Z

Tablo 7.14. 203 için Bağ Açıları

Atom	Atom	Atom	Açı/°		Atom	Atom	Atom	Açı/°
O5[1]	Na1	O5	180.0		C9	C8	Cl2	119.1(3)
O5	Na1	O6[1]	86.58(10)		C9	C8	C7	121.0(3)
O5[1]	Na1	O6	86.58(10)		C8	C9	C10	118.8(3)
O5	Na1	O6	93.42(10)		C5	C10	Cl1B	127.9(3)
O5[1]	Na1	O6[1]	93.42(10)		C9	C10	Cl1B	108.9(3)
O5[1]	Na1	O7	89.37(9)		C9	C10	C5	123.0(3)
O5	Na1	O7	90.63(9)		O1	C11	O2	122.3(3)
O5	Na1	O7[1]	89.37(9)		O1	C11	C2	125.7(3)
O5[1]	Na1	O7[1]	90.63(9)		O2	C11	C2	111.9(3)
O6	Na1	O6[1]	180.00(16)		O4	C13	O5	125.2(3)
O6	Na1	O7	88.79(10)		O4	C13	C3	118.6(3)
O6	Na1	O7[1]	91.21(10)		O5	C13	C3	116.2(3)
O6[1]	Na1	O7[1]	88.79(10)		O3	C14	N2	124.4(3)
O6[1]	Na1	O7	91.21(10)		O3	C14	C4	120.3(3)
O7	Na1	O7[1]	180.00(11)		N2	C14	C4	115.3(3)
C11	O2	C12	117.0(3)		N2	C15B	C16B	118.8(12)
C13	O5	Na1	132.8(2)		N2	C15B	C20B	120.7(13)
C30	O6	Na1	130.0(3)		C16B	C15B	C20B	120.0
C31	O7	Na1	125.8(3)		C15B	C16B	C17B	120.0
C1	N1	C4	109.2(2)		C16B	C17B	C18B	120.0
C14	N2	C15B	122.8(10)		C19B	C18B	C17B	120.0
C14	N2	C15A	130.4(6)		C18B	C19B	C20B	120.0
C24	N3	C23	109.3(3)		C19B	C20B	C15B	120.0
N1	C1	C2	100.5(2)		C22	C21	C4	116.7(3)

N1	C1	C5	115.7(2)		C23	C22	C21	126.6(3)
C5	C1	C2	113.6(2)		C23	C22	C29	106.2(3)
C3	C2	C1	101.5(2)		C29	C22	C21	127.1(3)
C11	C2	C1	113.5(2)		C22	C23	N3	110.1(3)
C11	C2	C3	112.9(2)		N3	C24	C25	130.3(3)
C2	C3	C4	104.2(2)		N3	C24	C29	107.4(3)
C2	C3	C13	112.6(2)		C25	C24	C29	122.2(3)
C13	C3	C4	116.4(2)		C26	C25	C24	117.8(3)
N1	C4	C3	103.5(2)		C25	C26	C27	121.5(3)
N1	C4	C14	110.3(2)		C28	C27	C26	120.9(4)
N1	C4	C21	114.0(2)		C27	C28	C29	119.3(3)
C14	C4	C3	111.7(2)		C24	C29	C22	107.0(3)
C21	C4	C3	108.3(2)		C28	C29	C22	134.8(3)
C21	C4	C14	109.0(2)		C28	C29	C24	118.2(3)
C6	C5	C1	124.7(3)		C15A	C20A	C19A	120.0
C6	C5	C10	115.7(3)		C20A	C15A	N2	115.9(7)
C10	C5	C1	119.3(3)		C16A	C15A	N2	123.9(8)
C5	C6	Cl1A	125.4(2)		C16A	C15A	C20A	120.0
C7	C6	Cl1A	112.0(2)		C17A	C16A	C15A	120.0
C7	C6	C5	122.4(3)		C18A	C17A	C16A	120.0
C8	C7	C6	119.1(3)		C17A	C18A	C19A	120.0
C7	C8	Cl2	119.9(3)		C18A	C19A	C20A	120.0

[1]2-X,1-Y,2-Z

Tablo 7.15. 203 için hidrojen bağları

D	**H**	**A**	**d(D-H)/Å**	**d(H-A)/Å**	**d(D-A)/Å**	**D-H-A/°**
O6	H6	O3[1]	0.941(10)	2.013(18)	2.917(3)	160(4)

O7	H7	O4[1]	0.951(10)	1.65(2)	2.566(3)	161(6)

[1]2-X,1-Y,2-Z

Tablo 7.16. 203 bileşiği için Hidrojen Atom Koordinatları (Å×10⁴) ve İzotropik Yerdeğiştirme Parametreleri (Å²×10³)

Atom	***x***	***y***	***z***	**U(eq)**
H2B	5896	5396	7035	57
H2A	5929	5340	7026	57
H1A	4815	1482	4680	40
H2	7373	3205	6304	41
H3A	5760	1716	6762	42
H6A	6622	4237	4860	48
H7A	6993	4228	3246	61
H9	5232	479	1124	71
H10	4790	516	2717	59
H12A	7918	-237	3872	144
H12B	8877	241	5222	144
H12C	9272	773	4462	144
H16B	6113	6902	9925	94
H17B	6900	9088	11304	106
H18B	8026	10403	10874	110
H19B	8364	9532	9066	116
H20B	7577	7345	7688	93
H21A	3814	1861	6456	50
H21B	4404	2832	7884	50
H23	3312	4570	8699	60
H25	-391	4070	5433	67

H26	-831	2706	3383	81
H27	462	1479	2816	74
H28	2241	1602	4295	56
H30A	9788	2400	7618	146
H30B	10166	1862	8488	146
H30C	11153	2245	8014	146
H31A	9053	5936	8073	128
H31B	10318	6710	8165	128
H31C	9886	7274	9264	128
H20A	7165	7159	7282	73
H16A	6446	7306	10120	75
H17A	7478	9489	11306	93
H18A	8353	10507	10481	102
H19A	8196	9342	8469	95
H6	11866(11)	3940(40)	9700(40)	73(13)
H7	11310(40)	6610(40)	9880(30)	110(20)
H3	1370(40)	4900(30)	7780(30)	64(12)
H1	4301(14)	3270(30)	5480(30)	39(8)

Tablo 7.17. 203 bileşiği için atomik doluluk oranları

Atom	***doluluk***		**Atom**	***doluluk***		**Atom**	***doluluk***
Cl1A	0.62		Cl1B	0.38		H2B	0.42
H2A	0.58		H6A	0.38		H10	0.62
C15B	0.42		C16B	0.42		H16B	0.42
C17B	0.42		H17B	0.42		C18B	0.42
H18B	0.42		C19B	0.42		H19B	0.42
C20B	0.42		H20B	0.42		C20A	0.58

H20A	0.58		C15A	0.58		C16A	0.58
H16A	0.58		C17A	0.58		H17A	0.58
C18A	0.58		H18A	0.58		C19A	0.58
H19A	0.58						

EK-8 Potansiyometrik Titrasyonlar Sonucunda Elde Edilen Veriler

Tablo 8.1. 186a' nın I. Titrasyon verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,681962	0	2,787852	1,26	2,900815	2,31	3,050074	3,39	3,271778	4,47
2,682444	0,03	2,790667	1,29	2,904077	2,34	3,054593	3,42	3,281385	4,5
2,684593	0,06	2,793519	1,32	2,907333	2,37	3,06	3,45	3,287741	4,53
2,686852	0,09	2,797556	1,35	2,911	2,4	3,066259	3,48	3,295037	4,56
2,689259	0,12	2,800259	1,38	2,91437	2,43	3,073444	3,51	3,303704	4,59
2,691667	0,15	2,803111	1,41	2,919111	2,46	3,076556	3,54	3,312444	4,62
2,694963	0,18	2,806556	1,44	2,926808	2,52	3,081407	3,57	3,32163	4,65
2,698222	0,21	2,808889	1,47	2,929962	2,55	3,08837	3,6	3,329037	4,68
2,699222	0,24	2,812259	1,5	2,933519	2,58	3,093704	3,63	3,338778	4,71
2,701519	0,27	2,816222	1,53	2,937148	2,61	3,099074	3,66	3,349741	4,74
2,70337	0,3	2,81837	1,56	2,941593	2,64	3,104889	3,69	3,359222	4,77
2,705815	0,33	2,820889	1,59	2,946963	2,67	3,108741	3,72	3,36663	4,8
2,708519	0,36	2,823407	1,62	2,953444	2,7	3,120556	3,78	3,377741	4,83
2,711333	0,39	2,826741	1,65	2,955259	2,73	3,124769	3,81	3,388222	4,86
2,71337	0,42	2,834333	1,68	2,958111	2,76	3,129889	3,84	3,396667	4,89
2,715852	0,45	2,83337	1,71	2,96337	2,79	3,135481	3,87	3,40763	4,92
2,719333	0,48	2,836074	1,74	2,96737	2,82	3,142074	3,9	3,419259	4,95
2,721222	0,51	2,839222	1,77	2,969	2,85	3,148185	3,93	3,428704	4,98
2,723481	0,54	2,842308	1,8	2,973148	2,88	3,153556	3,96	3,440556	5,01
2,725556	0,57	2,846407	1,83	2,977259	2,91	3,160593	3,99	3,45063	5,04
2,728407	0,6	2,848519	1,86	2,984852	2,94	3,16663	4,02	3,462037	5,07
2,730741	0,63	2,852111	1,89	2,988	2,97	3,173444	4,05	3,474	5,1
2,733259	0,66	2,855667	1,92	2,99137	3	3,179037	4,08	3,486519	5,13
2,736704	0,69	2,858444	1,95	2,996077	3,03	3,186148	4,11	3,498704	5,16
2,739593	0,72	2,862111	1,98	3,000407	3,06	3,19237	4,14	3,51237	5,19
2,741778	0,75	2,865185	2,01	3,004556	3,09	3,198963	4,17	3,530593	5,22
2,744	0,78	2,869963	2,04	3,008407	3,12	3,204741	4,2	3,540556	5,25
2,746111	0,81	2,872815	2,07	3,012704	3,15	3,213111	4,23	3,552185	5,28
2,749296	0,84	2,876481	2,1	3,017222	3,18	3,219667	4,26	3,566815	5,31
2,752926	0,87	2,879296	2,13	3,023115	3,21	3,227519	4,29	3,590481	5,34
2,754481	0,9	2,882519	2,16	3,026556	3,24	3,235704	4,32	3,603037	5,37
2,756889	0,93	2,886519	2,19	3,030704	3,27	3,241556	4,35	3,613889	5,4
2,759407	0,96	2,890704	2,22	3,035148	3,3	3,249296	4,38	3,636148	5,43
2,762519	0,99	2,893444	2,25	3,039889	3,33	3,256778	4,41	3,64763	5,46
2,766481	1,02	2,897808	2,28	3,044889	3,36	3,262852	4,44	3,664538	5,49

Tablo 8.1. 186a' nın I. Titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
3,690037	5,52	4,323741	6,06	7,595333	6,6	10,11378	7,14	10,78344	7,68
3,705704	5,55	4,438038	6,09	7,792929	6,63	10,17307	7,17	10,81022	7,71
3,729556	5,58	4,559185	6,12	8,029077	6,66	10,24	7,2	10,83359	7,74
3,744593	5,61	4,681296	6,15	8,240852	6,69	10,30058	7,23	10,84004	7,77
3,777296	5,64	4,863519	6,18	8,434556	6,72	10,34415	7,26	10,85726	7,8
3,794333	5,67	5,022192	6,21	8,625778	6,75	10,39452	7,29	10,88633	7,83
3,815185	5,7	5,235593	6,24	8,79737	6,78	10,41833	7,32	10,91648	7,86
3,834815	5,73	5,503038	6,27	8,989444	6,81	10,46958	7,35	10,91274	7,89
3,864963	5,76	5,710	6,3	9,128185	6,84	10,50896	7,38	10,9267	7,92
3,904259	5,79	5,911519	6,33	9,279889	6,87	10,55585	7,41	10,94852	7,95
3,927667	5,82	6,083481	6,36	9,412148	6,9	10,56841	7,44	10,96444	7,98
3,985259	5,85	6,26463	6,39	9,519667	6,93	10,60207	7,47	10,973	8,01
4,005444	5,88	6,423667	6,42	9,618333	6,96	10,62007	7,5	10,98531	8,04
4,040333	5,91	6,610333	6,45	9,716778	6,99	10,67219	7,53	10,99696	8,07
4,089111	5,94	6,791074	6,48	9,80837	7,02	10,68989	7,56	11,01152	8,1
4,167852	5,97	6,995407	6,51	9,893593	7,05	10,70841	7,59	11,04167	8,13
4,233	6	7,189593	6,54	9,986111	7,08	10,72931	7,62	11,04393	8,16
4,303481	6,03	7,387519	6,57	10,04693	7,11	10,75296	7,65	11,05663	8,19

Tablo 8.2. 186a' nın II. Titrasyon verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,676	0	2,708074	0,42	2,743444	0,84	2,781519	1,26	2,823	1,68
2,676889	0,03	2,71063	0,45	2,745815	0,87	2,78463	1,29	2,825407	1,71
2,679889	0,06	2,713444	0,48	2,748593	0,9	2,787148	1,32	2,829593	1,74
2,682407	0,09	2,71563	0,51	2,750963	0,93	2,790185	1,35	2,832481	1,77
2,684259	0,12	2,718519	0,54	2,754519	0,96	2,793556	1,38	2,834333	1,8
2,686889	0,15	2,721037	0,57	2,756963	0,99	2,796333	1,41	2,837704	1,83
2,689148	0,18	2,723259	0,6	2,759741	1,02	2,798519	1,44	2,841556	1,86
2,690889	0,21	2,726778	0,63	2,762333	1,05	2,802	1,47	2,844593	1,89
2,693778	0,24	2,728556	0,66	2,764667	1,08	2,80437	1,5	2,847778	1,92
2,696259	0,27	2,732519	0,69	2,767185	1,11	2,807074	1,53	2,851444	1,95
2,698222	0,3	2,733519	0,72	2,770481	1,14	2,810926	1,56	2,854259	1,98
2,700778	0,33	2,735926	0,75	2,772741	1,17	2,814852	1,59	2,857185	2,01
2,703111	0,36	2,739037	0,78	2,776926	1,2	2,816481	1,62	2,862889	2,04
2,705185	0,39	2,740667	0,81	2,778815	1,23	2,820407	1,65	2,864111	2,07

Tablo 8.2. 186a' nın II. Titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,867963	2,1	3,045593	3,42	3,294667	4,62	3,937704	5,88	10,21285	7,14
2,870963	2,13	3,050852	3,45	3,303481	4,65	3,973667	5,91	10,26815	7,17
2,874704	2,16	3,055519	3,48	3,312407	4,68	4,009519	5,94	10,31685	7,2
2,877926	2,19	3,022333	3,27	3,320333	4,71	4,055074	5,97	10,35226	7,23
2,881296	2,22	3,026963	3,3	3,32963	4,74	4,102852	6	10,3913	7,26
2,885074	2,25	3,059481	3,51	3,336889	4,77	4,144185	6,03	10,42915	7,29
2,888	2,28	3,063926	3,54	3,347667	4,8	4,219889	6,06	10,46915	7,32
2,890926	2,31	3,070074	3,57	3,357148	4,83	4,270074	6,09	10,50463	7,35
2,895556	2,34	3,074481	3,6	3,364889	4,86	4,334444	6,12	10,53963	7,38
2,898741	2,37	3,08	3,63	3,375111	4,89	4,47537	6,15	10,572	7,41
2,902852	2,4	3,085667	3,66	3,384296	4,92	4,528111	6,18	10,60063	7,44
2,906852	2,43	3,090037	3,69	3,39537	4,95	4,653037	6,21	10,63011	7,47
2,912593	2,46	3,096185	3,72	3,405593	4,98	4,817481	6,24	10,65993	7,5
2,914148	2,49	3,101444	3,75	3,416778	5,01	5,044852	6,27	10,67748	7,53
2,917704	2,52	3,106259	3,78	3,42837	5,04	5,287852	6,3	10,71226	7,56
2,921296	2,55	3,112074	3,81	3,438481	5,07	5,523296	6,33	10,73626	7,59
2,926074	2,58	3,117185	3,84	3,450704	5,1	5,762704	6,36	10,76059	7,62
2,929444	2,61	3,123	3,87	3,459889	5,13	6,003963	6,39	10,78111	7,65
2,932481	2,64	3,130519	3,9	3,476593	5,16	6,236741	6,42	10,80396	7,68
2,936222	2,67	3,135037	3,93	3,48637	5,19	6,413444	6,45	10,82478	7,71
2,940333	2,7	3,141185	3,96	3,499741	5,22	6,607815	6,48	10,84622	7,74
2,945222	2,73	3,146889	3,99	3,51737	5,25	6,827852	6,51	10,87019	7,77
2,948519	2,76	3,152593	4,02	3,527185	5,28	7,025	6,54	10,88478	7,8
2,953333	2,79	3,160074	4,05	3,537074	5,31	7,272148	6,57	10,89926	7,83
2,956259	2,82	3,16463	4,08	3,552889	5,34	7,549778	6,6	10,91867	7,86
2,959778	2,85	3,172519	4,11	3,564741	5,37	7,837222	6,63	10,94274	7,89
2,965815	2,88	3,178481	4,14	3,581	5,4	8,110185	6,66	10,95259	7,92
2,970889	2,91	3,183556	4,17	3,597593	5,43	8,41537	6,69	10,96763	7,95
2,972889	2,94	3,191778	4,2	3,613185	5,46	8,684296	6,72	10,98511	7,98
2,977704	2,97	3,197111	4,23	3,632259	5,49	8,962111	6,75	10,99985	8,01
2,982074	3	3,203741	4,26	3,645481	5,52	9,17737	6,78	11,01567	8,04
2,985889	3,03	3,212074	4,29	3,666222	5,55	9,345556	6,81	11,03511	8,07
2,989519	3,06	3,218481	4,32	3,686556	5,58	9,492333	6,84	11,04052	8,1
2,996185	3,09	3,224926	4,35	3,705852	5,61	9,622074	6,87	11,05356	8,13
2,997926	3,12	3,236963	4,38	3,742667	5,64	9,719	6,9	11,06856	8,16
3,003222	3,15	3,240741	4,41	3,741963	5,67	9,794407	6,93	11,08033	8,19
3,007259	3,18	3,247074	4,44	3,774481	5,7	9,873556	6,96	11,09463	8,22
3,013519	3,21	3,255852	4,47	3,796407	5,73	9,938667	6,99	11,10396	8,25
3,016926	3,24	3,262926	4,5	3,824407	5,76	10,003	7,02	11,11548	8,28
3,03037	3,33	3,269778	4,53	3,843704	5,79	10,07363	7,05	11,1307	8,31
3,035481	3,36	3,282926	4,56	3,878963	5,82	10,1123	7,08	11,13896	8,34
3,041519	3,39	3,285704	4,59	3,906667	5,85	10,16011	7,11	11,14985	8,37

Tablo 8.3. 186d nin I. Titrasyon verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,5722	0	2,673556	1,26	2,810222	2,52	3,001296	3,78	3,312481	5,04
2,571963	0,03	2,676333	1,29	2,813556	2,55	3,004741	3,81	3,324037	5,07
2,573296	0,06	2,679185	1,32	2,817519	2,58	3,010222	3,84	3,333519	5,1
2,574667	0,09	2,681852	1,35	2,821222	2,61	3,015926	3,87	3,345593	5,13
2,576519	0,12	2,686	1,38	2,825407	2,64	3,021	3,9	3,355704	5,16
2,578444	0,15	2,690593	1,41	2,829444	2,67	3,027074	3,93	3,367556	5,19
2,580444	0,18	2,696296	1,44	2,833037	2,7	3,033259	3,96	3,380111	5,22
2,583444	0,21	2,698	1,47	2,836444	2,73	3,038296	3,99	3,391185	5,25
2,585444	0,24	2,698481	1,5	2,841111	2,76	3,043741	4,02	3,405185	5,28
2,587704	0,27	2,702074	1,53	2,844741	2,79	3,049556	4,05	3,417741	5,31
2,59	0,3	2,704	1,56	2,848741	2,82	3,057444	4,08	3,431704	5,34
2,592407	0,33	2,706519	1,59	2,852556	2,85	3,062296	4,11	3,445704	5,37
2,594815	0,36	2,709444	1,62	2,856222	2,88	3,068333	4,14	3,458444	5,4
2,59737	0,39	2,712222	1,65	2,860148	2,91	3,076148	4,17	3,473444	5,43
2,599815	0,42	2,715333	1,68	2,864852	2,94	3,081852	4,2	3,489889	5,46
2,602111	0,45	2,718444	1,71	2,869741	2,97	3,088185	4,23	3,505296	5,49
2,604444	0,48	2,721593	1,74	2,874111	3	3,094519	4,26	3,520259	5,52
2,606852	0,51	2,724593	1,77	2,877481	3,03	3,101074	4,29	3,536815	5,55
2,609741	0,54	2,727704	1,8	2,882074	3,06	3,108222	4,32	3,553741	5,58
2,612407	0,57	2,730519	1,83	2,886889	3,09	3,115148	4,35	3,571593	5,61
2,615148	0,6	2,733889	1,86	2,890667	3,12	3,121407	4,38	3,590148	5,64
2,617704	0,63	2,737037	1,89	2,895222	3,15	3,129185	4,41	3,609444	5,67
2,619963	0,66	2,740296	1,92	2,899519	3,18	3,136481	4,44	3,629889	5,7
2,622667	0,69	2,744148	1,95	2,904778	3,21	3,144037	4,47	3,653407	5,73
2,625037	0,72	2,747444	1,98	2,909741	3,24	3,151852	4,5	3,676185	5,76
2,627704	0,75	2,750407	2,01	2,914037	3,27	3,160815	4,53	3,69937	5,79
2,630074	0,78	2,753222	2,04	2,918037	3,3	3,168185	4,56	3,723185	5,82
2,633	0,81	2,756222	2,07	2,922963	3,33	3,174667	4,59	3,75237	5,85
2,635519	0,84	2,759519	2,1	2,927556	3,36	3,182148	4,62	3,777519	5,88
2,638	0,87	2,763778	2,13	2,932963	3,39	3,190185	4,65	3,818556	5,91
2,640741	0,9	2,767111	2,16	2,937407	3,42	3,199704	4,68	3,841889	5,94
2,643185	0,93	2,770074	2,19	2,941741	3,45	3,209111	4,71	3,887556	5,97
2,646222	0,96	2,77363	2,22	2,946519	3,48	3,216704	4,74	3,920037	6
2,649148	0,99	2,777556	2,25	2,951519	3,51	3,226296	4,77	3,965185	6,03
2,651667	1,02	2,780654	2,28	2,956704	3,54	3,237556	4,8	4,012481	6,06
2,65437	1,05	2,784148	2,31	2,961963	3,57	3,244	4,83	4,077481	6,09
2,656778	1,08	2,787963	2,34	2,967111	3,6	3,252481	4,86	4,136259	6,12
2,659519	1,11	2,792222	2,37	2,971963	3,63	3,262593	4,89	4,214519	6,15
2,662481	1,14	2,796111	2,4	2,977259	3,66	3,271741	4,92	4,256815	6,18
2,665185	1,17	2,799741	2,43	2,982593	3,69	3,281667	4,95	4,342556	6,21
2,668037	1,2	2,802333	2,46	2,988444	3,72	3,292185	4,98	4,450593	6,24
2,670778	1,23	2,806296	2,49	2,995593	3,75	3,301667	5,01	4,577593	6,27

Tablo 8.3. 186d nin I. Titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
4,702815	6,3	7,874926	6,72	9,937259	7,14	10,58907	7,56	10,93056	7,98
4,861074	6,33	8,11263	6,75	9,979667	7,17	10,61267	7,59	10,95089	8,01
5,069333	6,36	8,331037	6,78	10,05685	7,2	10,64507	7,62	10,96711	8,04
5,267667	6,39	8,538148	6,81	10,13348	7,23	10,67315	7,65	10,98474	8,07
5,461111	6,42	8,698926	6,84	10,2027	7,26	10,70026	7,68	11,00193	8,1
5,675926	6,45	8,869111	6,87	10,23874	7,29	10,72278	7,71	11,01752	8,13
5,882667	6,48	9,025963	6,9	10,30715	7,32	10,75959	7,74	11,03341	8,16
6,078926	6,51	9,177852	6,93	10,3357	7,35	10,78015	7,77	11,04752	8,19
6,289667	6,54	9,314037	6,96	10,36259	7,38	10,80167	7,8	11,06463	8,22
6,516852	6,57	9,44337	6,99	10,39552	7,41	10,82511	7,83	11,07744	8,25
6,779481	6,6	9,550444	7,02	10,45611	7,44	10,84715	7,86	11,09344	8,28
7,049259	6,63	9,66263	7,05	10,48463	7,47	10,86867	7,89	11,10519	8,31
7,353222	6,66	9,754815	7,08	10,51096	7,5	10,88974	7,92	11,11989	8,34
7,61863	6,69	9,849963	7,11	10,55993	7,53	10,90959	7,95	11,12978	8,37

Tablo 8.4. 186d nin II. Titrasyon verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,57416	0	2,633889	0,75	2,704926	1,5	2,784852	2,25	2,881889	3
2,57563	0,03	2,636852	0,78	2,707556	1,53	2,788407	2,28	2,885852	3,03
2,577037	0,06	2,63963	0,81	2,709667	1,56	2,79337	2,31	2,890519	3,06
2,579815	0,09	2,642037	0,84	2,713556	1,59	2,796778	2,34	2,894815	3,09
2,581333	0,12	2,644593	0,87	2,716741	1,62	2,80037	2,37	2,899704	3,12
2,585444	0,15	2,647074	0,9	2,719926	1,65	2,804519	2,4	2,904148	3,15
2,58737	0,18	2,649407	0,93	2,723444	1,68	2,807444	2,43	2,909074	3,18
2,588889	0,21	2,652444	0,96	2,725852	1,71	2,810667	2,46	2,914074	3,21
2,590741	0,24	2,655037	0,99	2,728222	1,74	2,814074	2,49	2,919778	3,24
2,59337	0,27	2,658259	1,02	2,731333	1,77	2,817741	2,52	2,924037	3,27
2,595593	0,3	2,661259	1,05	2,734444	1,8	2,821185	2,55	2,92737	3,3
2,598185	0,33	2,667148	1,08	2,737926	1,83	2,825148	2,58	2,935111	3,33
2,601	0,36	2,67537	1,11	2,741259	1,86	2,828667	2,61	2,940296	3,36
2,603741	0,39	2,692	1,14	2,744185	1,89	2,832963	2,64	2,943296	3,39
2,606704	0,42	2,683704	1,17	2,747259	1,92	2,837407	2,67	2,94737	3,42
2,609259	0,45	2,680593	1,2	2,750519	1,95	2,841926	2,7	2,952481	3,45
2,612815	0,48	2,685778	1,23	2,754667	1,98	2,846667	2,73	2,961148	3,48
2,614185	0,51	2,685519	1,26	2,757852	2,01	2,851037	2,76	2,963296	3,51
2,616481	0,54	2,685037	1,29	2,760926	2,04	2,854481	2,79	2,966556	3,54
2,61863	0,57	2,68637	1,32	2,764519	2,07	2,857889	2,82	2,972296	3,57
2,620926	0,6	2,689444	1,35	2,767074	2,1	2,862074	2,85	2,980593	3,6
2,623556	0,63	2,693778	1,38	2,770111	2,13	2,869111	2,88	2,984556	3,63
2,627222	0,66	2,696074	1,41	2,773704	2,16	2,871556	2,91	2,987296	3,66
2,629593	0,69	2,698593	1,44	2,778704	2,19	2,874037	2,94	2,987296	3,66
2,631481	0,72	2,701852	1,47	2,781556	2,22	2,877444	2,97	2,99237	3,69

Tablo 8.4. 186d nin II. Titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,996667	3,72	3,217074	4,68	3,621407	5,64	6,993296	6,6	10,6527407	7,56
3,004259	3,75	3,226074	4,71	3,641963	5,67	7,297222	6,63	10,6801852	7,59
3,009296	3,78	3,233111	4,74	3,669667	5,7	7,598296	6,66	10,7097037	7,62
3,016889	3,81	3,242926	4,77	3,690926	5,73	7,888593	6,69	10,7386667	7,65
3,020889	3,84	3,252444	4,8	3,711593	5,76	8,143296	6,72	10,7606296	7,68
3,026519	3,87	3,259444	4,83	3,737259	5,79	8,391963	6,75	10,7801111	7,71
3,033667	3,9	3,267741	4,86	3,774741	5,82	8,632481	6,78	10,8062222	7,74
3,039852	3,93	3,277407	4,89	3,794593	5,85	8,829704	6,81	10,8231481	7,77
3,047222	3,96	3,290037	4,92	3,819444	5,88	8,986444	6,84	10,8467037	7,8
3,052852	3,99	3,300444	4,95	3,865037	5,91	9,151556	6,87	10,8677407	7,83
3,057185	4,02	3,311222	4,98	3,891407	5,94	9,292667	6,9	10,8928889	7,86
3,062259	4,05	3,323556	5,01	3,963074	5,97	9,415407	6,93	10,908	7,89
3,068593	4,08	3,334111	5,04	3,978815	6	9,526481	6,96	10,931037	7,92
3,074444	4,11	3,342593	5,07	4,030963	6,03	9,636481	6,99	10,9398519	7,95
3,079407	4,14	3,356111	5,1	4,110667	6,06	9,729815	7,02	10,9556667	7,98
3,086481	4,17	3,367704	5,13	4,158222	6,09	9,829481	7,05	10,969963	8,01
3,094556	4,2	3,376926	5,16	4,213148	6,12	9,922852	7,08	10,9866667	8,04
3,102889	4,23	3,389407	5,19	4,296889	6,15	10,01096	7,11	11,0003704	8,07
3,10937	4,26	3,40337	5,22	4,359926	6,18	10,04889	7,14	11,015037	8,1
3,114963	4,29	3,417889	5,25	4,48963	6,21	10,10133	7,17	11,0294074	8,13
3,12137	4,32	3,427815	5,28	4,636926	6,24	10,16526	7,2	11,044037	8,16
3,128185	4,35	3,438852	5,31	4,786296	6,27	10,23581	7,23	11,0596667	8,19
3,133889	4,38	3,469	5,34	4,938148	6,3	10,26837	7,26	11,0705556	8,22
3,141704	4,41	3,471556	5,37	5,124074	6,33	10,34056	7,29	11,0838889	8,25
3,151852	4,44	3,484481	5,4	5,311556	6,36	10,39852	7,32	11,0954815	8,28
3,157889	4,47	3,499	5,43	5,511852	6,39	10,4162222	7,35	11,1070741	8,31
3,165593	4,5	3,515148	5,46	5,711815	6,42	10,4754074	7,38	11,1207407	8,34
3,174074	4,53	3,533111	5,49	5,899852	6,45	10,5043704	7,41	11,1335556	8,37
3,182	4,56	3,552333	5,52	6,093	6,48	10,5367037	7,44	11,1431111	8,4
3,189926	4,59	3,569593	5,55	6,287778	6,51	10,565	7,47	11,147	8,43
3,198593	4,62	3,585926	5,58	6,491667	6,54	10,5975926	7,5	11,1544444	8,46
3,206963	4,65	3,603259	5,61	6,728481	6,57	10,622	7,53	11,1693704	8,49

Tablo 8.5. 188a nın I. Titrasyon verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,564	0	2,578778	0,18	2,593593	0,3	2,609481	0,54	2,625185	0,69
2,565407	0,03	2,580815	0,21	2,597111	0,39	2,611778	0,57	2,627259	0,75
2,570222	0,09	2,584074	0,24	2,600815	0,42	2,614111	0,6	2,63	0,78
2,571259	0,06	2,589111	0,27	2,601556	0,45	2,616037	0,63	2,632593	0,81
2,574741	0,12	2,592963	0,33	2,604704	0,48	2,61863	0,66	2,635	0,84
2,577778	0,15	2,593222	0,36	2,605593	0,51	2,623926	0,72	2,637407	0,87

Tablo 8.5. 188a nın I. Titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,640963	0,9	2,774444	2,19	2,957185	3,51	3,237	4,8	4,011889	6,09
2,644	0,93	2,777593	2,22	2,964852	3,54	3,245889	4,83	4,075259	6,12
2,645815	0,96	2,781185	2,25	2,967667	3,57	3,254222	4,86	4,131889	6,15
2,648222	0,99	2,784778	2,28	2,971926	3,6	3,261519	4,89	4,179667	6,18
2,651815	1,02	2,788593	2,31	2,978037	3,63	3,271074	4,92	4,264037	6,21
2,654963	1,05	2,791	2,34	2,984519	3,66	3,28	4,95	4,337704	6,24
2,659444	1,08	2,795704	2,37	2,989481	3,69	3,289259	4,98	4,449741	6,27
2,662	1,11	2,799852	2,4	2,994778	3,72	3,299333	5,01	4,569704	6,3
2,663296	1,14	2,806074	2,43	2,998519	3,75	3,309222	5,04	4,715444	6,33
2,668667	1,17	2,808741	2,46	3,005296	3,78	3,321074	5,07	4,90863	6,36
2,672556	1,2	2,813037	2,49	3,008556	3,81	3,337037	5,1	5,184667	6,39
2,673222	1,23	2,817074	2,52	3,016111	3,84	3,341593	5,13	5,418704	6,42
2,676185	1,26	2,818741	2,55	3,019667	3,87	3,360815	5,16	5,571222	6,45
2,677556	1,29	2,822333	2,58	3,024481	3,9	3,363074	5,19	5,742259	6,48
2,681852	1,32	2,825852	2,61	3,029556	3,93	3,376296	5,22	5,907852	6,51
2,684593	1,35	2,830963	2,64	3,036148	3,96	3,385667	5,25	6,167963	6,54
2,688815	1,38	2,834185	2,67	3,042741	3,99	3,399222	5,28	6,235889	6,57
2,690222	1,41	2,839037	2,7	3,048889	4,02	3,410963	5,31	6,382889	6,6
2,692185	1,44	2,843148	2,73	3,055556	4,05	3,428889	5,34	6,469074	6,63
2,696	1,47	2,846	2,76	3,060296	4,08	3,434259	5,37	6,58763	6,66
2,699296	1,5	2,848852	2,79	3,067	4,11	3,450815	5,4	6,74263	6,69
2,701778	1,53	2,853852	2,82	3,074074	4,14	3,466852	5,43	6,901444	6,72
2,706148	1,56	2,858185	2,85	3,081111	4,17	3,484815	5,46	7,057037	6,75
2,710333	1,59	2,862963	2,88	3,087148	4,2	3,496852	5,49	7,355296	6,78
2,711556	1,62	2,864852	2,91	3,093519	4,23	3,522481	5,52	7,825481	6,81
2,714926	1,65	2,870852	2,94	3,099889	4,26	3,525667	5,55	8,257963	6,84
2,71837	1,68	2,874296	2,97	3,106667	4,29	3,539889	5,58	8,528037	6,87
2,722	1,71	2,877889	3	3,112667	4,32	3,560667	5,61	8,744	6,9
2,725852	1,74	2,882111	3,03	3,121889	4,35	3,586815	5,64	8,969296	6,93
2,729259	1,77	2,886741	3,06	3,126259	4,38	3,594037	5,67	9,084556	6,96
2,735185	1,83	2,892111	3,09	3,132778	4,41	3,613593	5,7	9,200407	6,99
2,738148	1,8	2,897259	3,12	3,14063	4,44	3,632148	5,73	9,315037	7,02
2,738185	1,86	2,902259	3,15	3,147778	4,47	3,652333	5,76	9,407259	7,05
2,741185	1,89	2,906296	3,18	3,15563	4,5	3,679815	5,79	9,509	7,08
2,744296	1,92	2,909593	3,21	3,162741	4,53	3,700852	5,82	9,580074	7,11
2,748333	1,95	2,92063	3,27	3,172296	4,56	3,732704	5,85	9,618741	7,14
2,750926	1,98	2,923222	3,24	3,181741	4,59	3,761889	5,88	9,677259	7,17
2,755519	2,01	2,929667	3,33	3,187444	4,62	3,776852	5,91	9,733667	7,2
2,758259	2,04	2,936815	3,36	3,192	4,65	3,806259	5,94	9,803148	7,23
2,760704	2,07	2,939704	3,39	3,203704	4,68	3,837444	5,97	9,857407	7,26
2,763852	2,1	2,943148	3,42	3,211222	4,71	3,889185	6	9,878741	7,29
2,766111	2,13	2,947704	3,45	3,219296	4,74	3,936185	6,03	9,879296	7,32
2,769037	2,16	2,951259	3,48	3,22437	4,77	3,964185	6,06	9,967667	7,35

Tablo 8.5. 188a nın I. Titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
9,994111	7,38	10,34096	7,77	10,58722	8,16	10,72119	8,55	10,8613	8,97
10,02326	7,41	10,33981	7,8	10,57315	8,19	10,72148	8,58	10,86937	9
10,07659	7,44	10,35493	7,83	10,61304	8,22	10,738	8,61	10,87396	9,03
10,07233	7,47	10,37107	7,86	10,60859	8,25	10,74626	8,64	10,87515	8,94
10,16611	7,5	10,39544	7,89	10,62396	8,28	10,76152	8,67	10,87719	9,06
10,13522	7,53	10,40793	7,92	10,63533	8,31	10,77363	8,7	10,88233	9,09
10,18044	7,56	10,42289	7,95	10,63467	8,34	10,78019	8,73	10,89404	9,12
10,16922	7,59	10,45393	7,98	10,64637	8,37	10,78781	8,76	10,90674	9,15
10,21104	7,62	10,46311	8,01	10,65407	8,4	10,8043	8,79	10,91748	9,18
10,26248	7,65	10,47863	8,04	10,66289	8,43	10,80789	8,82	10,92207	9,21
10,26204	7,68	10,50285	8,07	10,67493	8,46	10,82267	8,85		
10,26733	7,71	10,51067	8,1	10,68804	8,49	10,82819	8,88		
10,29059	7,74	10,53311	8,13	10,71163	8,52	10,83615	8,91		

Tablo 8.6. 188a nın II. Titrasyon verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,595923	0	2,658741	0,75	2,730704	1,5	2,815593	2,25	2,916185	3
2,597852	0,03	2,66137	0,78	2,735815	1,53	2,818556	2,28	2,921185	3,03
2,599704	0,06	2,667444	0,81	2,737593	1,56	2,822926	2,31	2,927593	3,06
2,603185	0,09	2,667111	0,84	2,741148	1,59	2,826889	2,34	2,930667	3,09
2,605556	0,12	2,670074	0,87	2,744111	1,62	2,830593	2,37	2,937	3,12
2,609111	0,15	2,672222	0,9	2,747407	1,65	2,834481	2,4	2,939222	3,15
2,610852	0,18	2,676	0,93	2,750037	1,68	2,841667	2,43	2,94437	3,18
2,613185	0,21	2,679963	0,96	2,753926	1,71	2,841481	2,46	2,949259	3,21
2,615333	0,24	2,681444	0,99	2,75637	1,74	2,844519	2,49	2,953481	3,24
2,617926	0,27	2,683296	1,02	2,759852	1,77	2,84863	2,52	2,958	3,27
2,620741	0,3	2,68637	1,05	2,76437	1,8	2,853519	2,55	2,962889	3,3
2,622741	0,33	2,689074	1,08	2,766741	1,83	2,856889	2,58	2,969407	3,33
2,624778	0,36	2,692333	1,11	2,769926	1,86	2,861333	2,61	2,972741	3,36
2,629556	0,39	2,695148	1,14	2,772593	1,89	2,865593	2,64	2,979111	3,39
2,630519	0,42	2,698111	1,17	2,779889	1,92	2,870407	2,67	2,986037	3,42
2,632741	0,45	2,703148	1,2	2,783296	1,95	2,873519	2,7	2,988667	3,45
2,63537	0,48	2,703889	1,23	2,783037	1,98	2,878815	2,73	2,993704	3,48
2,637519	0,51	2,706519	1,26	2,786444	2,01	2,88137	2,76	2,999111	3,51
2,639778	0,54	2,710296	1,29	2,794667	2,04	2,885	2,79	3,00437	3,54
2,642519	0,57	2,713556	1,32	2,794259	2,07	2,892037	2,82	3,01463	3,57
2,646741	0,6	2,715852	1,35	2,796556	2,1	2,894704	2,85	3,018333	3,6
2,649444	0,63	2,719333	1,38	2,803148	2,13	2,900519	2,88	3,022	3,63
2,652481	0,66	2,722296	1,41	2,803556	2,16	2,902593	2,91	3,027593	3,66
2,65437	0,69	2,724852	1,44	2,807222	2,19	2,907296	2,94	3,031556	3,69
2,656815	0,72	2,728963	1,47	2,811259	2,22	2,914185	2,97	3,037963	3,72

Tablo 8.6. 188a nın II. Titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
3,043519	3,75	3,254926	4,62	3,637556	5,49	6,688519	6,39	10,48485	7,26
3,049963	3,78	3,266778	4,65	3,655259	5,52	6,845185	6,42	10,51733	7,29
3,056074	3,81	3,271185	4,68	3,684963	5,55	7,081519	6,45	10,54174	7,32
3,061	3,84	3,280074	4,71	3,710889	5,58	7,37837	6,48	10,56793	7,35
3,069481	3,87	3,290185	4,74	3,725	5,61	7,682481	6,51	10,58952	7,38
3,074704	3,9	3,303259	4,77	3,752741	5,64	7,998074	6,54	10,62289	7,41
3,081148	3,93	3,315667	4,8	3,793704	5,67	8,303148	6,57	10,64085	7,44
3,087741	3,96	3,322556	4,83	3,812407	5,7	8,599074	6,6	10,67796	7,47
3,093185	3,99	3,334148	4,86	3,844815	5,73	8,822667	6,63	10,69722	7,5
3,099519	4,02	3,341815	4,89	3,882667	5,76	9,05063	6,66	10,70681	7,53
3,108	4,05	3,351815	4,92	3,916778	5,79	9,256667	6,69	10,73152	7,56
3,111407	4,08	3,365	4,95	3,943963	5,82	9,42263	6,72	10,74915	7,59
3,122259	4,11	3,373444	4,98	4,000333	5,85	9,543037	6,75	10,76841	7,62
3,125778	4,14	3,387519	5,01	4,039815	5,88	9,657481	6,78	10,78989	7,65
3,136407	4,17	3,402148	5,04	4,095963	5,91	9,748815	6,81	10,80533	7,68
3,139889	4,2	3,412222	5,07	4,162704	5,94	9,819593	6,84	10,8243	7,71
3,147444	4,23	3,430407	5,1	4,235704	5,97	9,891222	6,87	10,85085	7,74
3,154259	4,26	3,439852	5,13	4,332444	6	9,984926	6,9	10,85411	7,77
3,162074	4,29	3,453926	5,16	4,439852	6,03	10,00889	6,93	10,87378	7,8
3,169222	4,32	3,470926	5,19	4,529148	6,06	10,07389	6,96	10,88662	7,83
3,181926	4,35	3,487593	5,22	4,687815	6,09	10,12115	6,99	10,90304	7,86
3,186519	4,38	3,496963	5,25	4,888815	6,12	10,18104	7,02	10,91922	7,89
3,196333	4,41	3,521111	5,28	5,148333	6,15	10,22778	7,05	10,93219	7,92
3,20237	4,44	3,531037	5,31	5,4	6,18	10,26911	7,08	10,94841	7,95
3,210407	4,47	3,542407	5,34	5,622778	6,21	10,3077	7,11	10,95878	7,98
3,218481	4,5	3,562259	5,37	5,794407	6,24	10,36222	7,14	10,98285	8,01
3,231185	4,53	3,576333	5,4	6,180185	6,3	10,38078	7,17	10,98919	8,04
3,234815	4,56	3,601778	5,43	6,483111	6,33	10,421	7,2	10,99919	8,07
3,25037	4,59	3,615667	5,46	6,577222	6,36	10,45081	7,23		

Tablo 8.7. 188c nin I. Titrasyon verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,584	0	2,601148	0,27	2,62363	0,54	2,645704	0,81	2,67	1,08
2,584296	0,03	2,603444	0,3	2,626074	0,57	2,648704	0,84	2,673519	1,11
2,586519	0,06	2,606333	0,33	2,628963	0,6	2,650889	0,87	2,675778	1,14
2,588593	0,09	2,608444	0,36	2,631333	0,63	2,654704	0,9	2,67863	1,17
2,589963	0,12	2,611741	0,39	2,633593	0,66	2,656704	0,93	2,681296	1,2
2,592481	0,15	2,613037	0,42	2,636296	0,69	2,660741	0,96	2,685654	1,23
2,59463	0,18	2,616444	0,45	2,638815	0,72	2,662259	0,99	2,686519	1,26
2,596926	0,21	2,618296	0,48	2,640741	0,75	2,664593	1,02	2,688741	1,29
2,599259	0,24	2,624667	0,51	2,64337	0,78	2,666963	1,05	2,692115	1,32

Tablo 8.7. 188c nin I. Titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,695704	1,35	2,831407	2,61	3,02263	3,87	3,352593	5,13	5,553259	6,39
2,697704	1,38	2,835593	2,64	3,031	3,9	3,364	5,16	5,820667	6,42
2,700778	1,41	2,839037	2,67	3,035074	3,93	3,379444	5,19	5,997111	6,45
2,703704	1,44	2,843852	2,7	3,04237	3,96	3,383519	5,22	6,276667	6,48
2,707296	1,47	2,846778	2,73	3,047296	3,99	3,399222	5,25	6,402556	6,51
2,710815	1,5	2,85063	2,76	3,052704	4,02	3,408407	5,28	6,563889	6,54
2,714815	1,53	2,856407	2,79	3,059222	4,05	3,429778	5,31	6,850741	6,57
2,715222	1,56	2,861333	2,82	3,064444	4,08	3,436963	5,34	7,206444	6,6
2,718407	1,59	2,864074	2,85	3,071074	4,11	3,448038	5,37	7,48463	6,63
2,721296	1,62	2,869407	2,88	3,077185	4,14	3,463444	5,4	7,660519	6,66
2,724148	1,65	2,872889	2,91	3,083111	4,17	3,47937	5,43	7,91463	6,69
2,729074	1,68	2,876741	2,94	3,088593	4,2	3,512778	5,46	8,150481	6,72
2,731852	1,71	2,879778	2,97	3,099815	4,23	3,518519	5,49	8,318333	6,75
2,734222	1,74	2,884333	3	3,102259	4,26	3,533556	5,52	8,501519	6,78
2,737407	1,77	2,888704	3,03	3,10937	4,29	3,548963	5,55	8,682148	6,81
2,739815	1,8	2,892037	3,06	3,117556	4,32	3,606111	5,58	8,81163	6,84
2,743407	1,83	2,896926	3,09	3,124296	4,35	3,584037	5,61	8,936926	6,87
2,745333	1,86	2,90463	3,12	3,13037	4,38	3,603741	5,64	9,065185	6,9
2,74937	1,89	2,907593	3,15	3,140148	4,41	3,623704	5,67	9,213963	6,93
2,752333	1,92	2,912556	3,18	3,146481	4,44	3,636889	5,7	9,282704	6,96
2,756407	1,95	2,915333	3,21	3,155444	4,47	3,657704	5,73	9,369222	6,99
2,759407	1,98	2,923444	3,24	3,16	4,5	3,676704	5,76	9,468815	7,02
2,761333	2,01	2,923481	3,27	3,165333	4,53	3,706593	5,79	9,570926	7,05
2,764333	2,04	2,929185	3,3	3,171926	4,56	3,734333	5,82	9,691926	7,08
2,767926	2,07	2,935296	3,33	3,180259	4,59	3,764593	5,85	9,763444	7,11
2,771333	2,1	2,935852	3,36	3,187815	4,62	3,824963	5,88	9,851296	7,14
2,775037	2,13	2,939667	3,39	3,200259	4,65	3,820185	5,91	9,935037	7,17
2,777963	2,16	2,945704	3,42	3,211519	4,68	3,860222	5,94	9,96537	7,2
2,781593	2,19	2,952778	3,45	3,21963	4,71	3,904889	5,97	10,04919	7,23
2,784815	2,22	2,956593	3,48	3,233704	4,74	3,929852	6	10,07459	7,26
2,788148	2,25	2,962111	3,51	3,231815	4,77	3,992704	6,03	10,15141	7,29
2,792704	2,28	2,966815	3,54	3,240593	4,8	4,020778	6,06	10,22856	7,32
2,795593	2,31	2,969556	3,57	3,253741	4,83	4,093333	6,09	10,25956	7,35
2,798815	2,34	2,974407	3,6	3,258667	4,86	4,134333	6,12	10,2973	7,38
2,802	2,37	2,980556	3,63	3,272519	4,89	4,213815	6,15	10,36207	7,41
2,807296	2,4	2,985148	3,66	3,276	4,92	4,267259	6,18	10,39578	7,44
2,812	2,43	2,991667	3,69	3,285	4,95	4,353333	6,21	10,44285	7,47
2,813074	2,46	2,996	3,72	3,296296	4,98	4,46963	6,24	10,48246	7,5
2,816704	2,49	3,005185	3,75	3,309667	5,01	4,612192	6,27	10,50196	7,53
2,820407	2,52	3,006963	3,78	3,320889	5,04	4,860704	6,3	10,51967	7,56
2,823852	2,55	3,015963	3,81	3,333926	5,07	5,073815	6,33	10,55941	7,59
2,827852	2,58	3,016889	3,84	3,33863	5,1	5,268296	6,36	10,57237	7,62

Tablo 8.7. 188c nin I. Titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
10,59489	7,65	10,85907	7,98	11,02233	8,31	11,1445	8,64	11,23526	8,97
10,62074	7,68	10,87156	8,01	11,04426	8,34	11,15459	8,67	11,24504	9
10,65192	7,71	10,89415	8,04	11,05167	8,37	11,16333	8,7	11,25389	9,03
10,69033	7,74	10,90719	8,07	11,06469	8,4	11,17611	8,73	11,25726	9,06
10,7243	7,77	10,92577	8,1	11,07393	8,43	11,18304	8,76	11,26726	9,09
10,74441	7,8	10,9487	8,13	11,09837	8,46	11,18856	8,79	11,2743	9,12
10,75363	7,83	10,96544	8,16	11,10348	8,49	11,19744	8,82	11,28278	9,15
10,77315	7,86	10,97289	8,19	11,10407	8,52	11,20622	8,85		
10,8043	7,89	10,993	8,22	11,12048	8,55	11,217	8,88		
10,8213	7,92	10,99811	8,25	11,13593	8,58	11,22385	8,91		
10,83919	7,95	11,00937	8,28	11,13615	8,61	11,22973	8,94		

Tablo 8.8. 188c nin II. Titrasyon verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,5981	0	2,6536	0,9	2,7353	1,8	2,8359	2,7	2,9679	3,6	3,1422	4,5
2,5966	0,03	2,6548	0,93	2,7371	1,83	2,8411	2,73	2,9703	3,63	3,151	4,53
2,5977	0,06	2,6572	0,96	2,7399	1,86	2,8432	2,76	2,9739	3,66	3,1564	4,56
2,5981	0,09	2,6602	0,99	2,7423	1,89	2,8478	2,79	2,9806	3,69	3,1655	4,59
2,5989	0,12	2,6621	1,02	2,7469	1,92	2,8519	2,82	2,9873	3,72	3,1704	4,62
2,6006	0,15	2,6641	1,05	2,7501	1,95	2,8556	2,85	2,9914	3,75	3,1789	4,65
2,6033	0,18	2,6671	1,08	2,7551	1,98	2,8592	2,88	2,9956	3,78	3,1869	4,68
2,6037	0,21	2,6697	1,11	2,7565	2,01	2,8645	2,91	3,0021	3,81	3,1961	4,71
2,6044	0,24	2,673	1,14	2,7591	2,04	2,8671	2,94	3,0048	3,84	3,2056	4,74
2,6065	0,27	2,6753	1,17	2,762	2,07	2,8695	2,97	3,0104	3,87	3,2139	4,77
2,6081	0,3	2,6789	1,2	2,7656	2,1	2,8753	3	3,0159	3,9	3,2203	4,8
2,6099	0,33	2,6806	1,23	2,7687	2,13	2,8786	3,03	3,0216	3,93	3,2311	4,83
2,6133	0,36	2,6835	1,26	2,7717	2,16	2,8826	3,06	3,0261	3,96	3,239	4,86
2,6146	0,39	2,6873	1,29	2,7753	2,19	2,8872	3,09	3,0349	3,99	3,2498	4,89
2,6177	0,42	2,6891	1,32	2,779	2,22	2,8911	3,12	3,0399	4,02	3,257	4,92
2,6183	0,45	2,6913	1,35	2,7823	2,25	2,8956	3,15	3,0461	4,05	3,27	4,95
2,6212	0,48	2,6953	1,38	2,7857	2,28	2,9019	3,18	3,0515	4,08	3,2803	4,98
2,6249	0,51	2,6971	1,41	2,7898	2,31	2,9052	3,21	3,0578	4,11	3,2862	5,01
2,6274	0,54	2,7	1,44	2,7931	2,34	2,909	3,24	3,0631	4,14	3,3	5,04
2,6269	0,57	2,7023	1,47	2,796	2,37	2,9167	3,27	3,0699	4,17	3,3089	5,07
2,6286	0,6	2,705	1,5	2,7991	2,4	2,9217	3,3	3,0762	4,2	3,3168	5,1
2,6306	0,63	2,7089	1,53	2,8043	2,43	2,9239	3,33	3,0819	4,23	3,3264	5,13
2,6333	0,66	2,7113	1,56	2,8083	2,46	2,9289	3,36	3,0897	4,26	3,3364	5,16
2,636	0,69	2,715	1,59	2,8107	2,49	2,9324	3,39	3,0936	4,29	3,3486	5,19
2,6379	0,72	2,7177	1,62	2,8141	2,52	2,9361	3,42	3,1009	4,32	3,3619	5,22
2,6404	0,75	2,721	1,65	2,8177	2,55	2,9399	3,45	3,1081	4,35	3,382	5,25
2,6423	0,78	2,7231	1,68	2,8217	2,58	2,9442	3,48	3,1144	4,38	3,3912	5,28
2,6448	0,81	2,7258	1,71	2,8257	2,61	2,9482	3,51	3,1231	4,41	3,3976	5,31
2,647	0,84	2,728	1,74	2,8298	2,64	2,9536	3,54	3,1321	4,44	3,4106	5,34
2,6503	0,87	2,7319	1,77	2,8351	2,67	2,9596	3,57	3,1368	4,47	3,4391	5,37

Tablo 8.8. 188c nin II. Titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
3,4444	5,4	3,7499	5,91	5,3147	6,42	8,5159	6,93	10,165	7,44	10,794	7,95
3,4497	5,43	3,7923	5,94	5,4837	6,45	8,7053	6,96	10,187	7,47	10,808	7,98
3,4689	5,46	3,8285	5,97	5,6659	6,48	8,8683	6,99	10,268	7,5	10,826	8,01
3,4791	5,49	3,8435	6	5,8448	6,51	8,9807	7,02	10,287	7,53	10,842	8,04
3,4966	5,52	3,8822	6,03	6,0267	6,54	9,085	7,05	10,35	7,56	10,865	8,07
3,5089	5,55	3,9469	6,06	6,2882	6,57	9,2443	7,08	10,41	7,59	10,895	8,1
3,5248	5,58	4,0143	6,09	6,4239	6,6	9,2912	7,11	10,429	7,62	10,909	8,13
3,5389	5,61	4,0536	6,12	6,5873	6,63	9,4724	7,14	10,459	7,65	10,919	8,16
3,5663	5,64	4,0931	6,15	6,7595	6,66	9,5007	7,17	10,503	7,68	10,953	8,19
3,5847	5,67	4,1497	6,18	6,9644	6,69	9,6047	7,2	10,549	7,71	10,961	8,22
3,6114	5,7	4,1804	6,21	7,1934	6,72	9,7183	7,23	10,599	7,74	10,984	8,25
3,6387	5,73	4,2978	6,24	7,3797	6,75	9,7544	7,26	10,646	7,77	10,988	8,28
3,6656	5,76	4,3921	6,27	7,567	6,78	9,8541	7,29	10,66	7,8	10,991	8,31
3,667	5,79	4,6033	6,3	7,8362	6,81	9,9151	7,32	10,693	7,83	11,003	8,34
3,6973	5,82	4,5958	6,33	7,998	6,84	9,9771	7,35	10,711	7,86	11,018	8,37
3,7068	5,85	4,7871	6,36	8,1671	6,87	10,029	7,38	10,731	7,89	11,035	8,4
3,7324	5,88	5,1677	6,39	8,3911	6,9	10,099	7,41	10,782	7,92	11,044	8,43

Tablo 8.9. 188e nin I. Titrasyon verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,667	0	2,718963	0,66	2,778815	1,32	2,844481	1,98	2,922481	2,64	3,01663	3,3
2,6681	0,03	2,721741	0,69	2,782259	1,35	2,849037	2,01	2,926222	2,67	3,026296	3,33
2,6711	0,06	2,72537	0,72	2,784148	1,38	2,851704	2,04	2,930519	2,7	3,026556	3,36
2,6737	0,09	2,727667	0,75	2,787926	1,41	2,854111	2,07	2,934185	2,73	3,027444	3,39
2,6764	0,12	2,729074	0,78	2,789704	1,44	2,857407	2,1	2,938148	2,76	3,032519	3,42
2,6787	0,15	2,733074	0,81	2,793148	1,47	2,862259	2,13	2,941741	2,79	3,037074	3,45
2,680259	0,18	2,734593	0,84	2,79537	1,5	2,863926	2,16	2,944926	2,82	3,041185	3,48
2,682889	0,21	2,737481	0,87	2,799296	1,53	2,86863	2,19	2,948185	2,85	3,047852	3,51
2,685889	0,24	2,739741	0,9	2,801519	1,56	2,873259	2,22	2,952296	2,88	3,053	3,54
2,688185	0,27	2,742519	0,93	2,80437	1,59	2,875556	2,25	2,957704	2,91	3,056556	3,57
2,689852	0,3	2,745074	0,96	2,807481	1,62	2,878741	2,28	2,964296	2,94	3,062074	3,6
2,69137	0,33	2,748481	0,99	2,810407	1,65	2,882185	2,31	2,965346	2,97	3,066963	3,63
2,694556	0,36	2,751185	1,02	2,813222	1,68	2,885111	2,34	2,970885	3	3,071519	3,66
2,697889	0,39	2,753074	1,05	2,81737	1,71	2,889444	2,37	2,975	3,03	3,076815	3,69
2,700074	0,42	2,756593	1,08	2,819444	1,74	2,892577	2,4	2,978481	3,06	3,083037	3,72
2,701148	0,45	2,758963	1,11	2,822481	1,77	2,895889	2,43	2,98237	3,09	3,087741	3,75
2,703889	0,48	2,762444	1,14	2,825926	1,8	2,900815	2,46	2,986741	3,12	3,097479	3,78
2,707296	0,51	2,764269	1,17	2,828667	1,83	2,90337	2,49	2,991296	3,15	3,097481	3,81
2,709222	0,54	2,76737	1,2	2,832037	1,86	2,906852	2,52	2,995778	3,18	3,103926	3,84
2,711296	0,57	2,770111	1,23	2,835333	1,89	2,913692	2,55	3,00037	3,21	3,108444	3,87
2,714111	0,6	2,772519	1,26	2,838185	1,92	2,914815	2,58	3,004037	3,24	3,113889	3,9
2,716778	0,63	2,775111	1,29	2,841333	1,95	2,917852	2,61	3,008148	3,27	3,12563	3,93

Tablo 8.9. 188e nin I. Titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
3,127593	3,96	3,332778	4,83	3,711815	5,7	6,861778	6,57	10,84337	7,44
3,130963	3,99	3,340704	4,86	3,729259	5,73	7,216037	6,6	10,86604	7,47
3,136037	4,02	3,351481	4,89	3,762037	5,76	7,696296	6,63	10,87637	7,5
3,144481	4,05	3,359481	4,92	3,786889	5,79	8,268704	6,66	10,89811	7,53
3,151889	4,08	3,387222	4,95	3,802296	5,82	8,915037	6,69	10,91244	7,56
3,153481	4,11	3,382296	4,98	3,85937	5,85	9,356963	6,72	10,93074	7,59
3,160593	4,14	3,390407	5,01	3,857444	5,88	9,661037	6,75	10,9483	7,62
3,167185	4,17	3,401667	5,04	3,892259	5,91	9,86337	6,78	10,96485	7,65
3,173481	4,2	3,410407	5,07	3,924963	5,94	9,979741	6,81	10,98593	7,68
3,180667	4,23	3,420111	5,1	3,951111	5,97	10,08344	6,84	10,99533	7,71
3,188111	4,26	3,433111	5,13	3,987889	6	10,17381	6,87	11,01463	7,74
3,193037	4,29	3,441704	5,16	4,031556	6,03	10,21359	6,9	11,03144	7,77
3,198926	4,32	3,457	5,19	4,089333	6,06	10,27759	6,93	11,04681	7,8
3,206741	4,35	3,465037	5,22	4,120556	6,09	10,32993	6,96	11,05407	7,83
3,215667	4,38	3,481519	5,25	4,170815	6,12	10,396	6,99	11,0733	7,86
3,224704	4,41	3,488667	5,28	4,253444	6,15	10,40359	7,02	11,08722	7,89
3,227519	4,44	3,501741	5,31	4,35463	6,18	10,45489	7,05	11,09452	7,92
3,23763	4,47	3,514926	5,34	4,377519	6,21	10,5103	7,08	11,10822	7,95
3,244	4,5	3,52963	5,37	4,467556	6,24	10,53448	7,11	11,11607	7,98
3,250074	4,53	3,548222	5,4	4,607926	6,27	10,57281	7,14	11,12981	8,01
3,261741	4,56	3,561	5,43	4,749815	6,3	10,60285	7,17	11,1417	8,04
3,267556	4,59	3,600111	5,46	4,934074	6,33	10,63533	7,2	11,15452	8,07
3,27337	4,62	3,594037	5,49	5,24663	6,36	10,66948	7,23	11,16426	8,1
3,281111	4,65	3,604333	5,52	5,451074	6,39	10,70373	7,26	11,17585	8,13
3,289963	4,68	3,626963	5,55	5,717259	6,42	10,71541	7,29	11,1867	8,16
3,297444	4,71	3,636926	5,58	5,964481	6,45	10,74581	7,32	11,19519	8,19
3,305519	4,74	3,651481	5,61	6,167481	6,48	10,7667	7,35	11,20378	8,22
3,317296	4,77	3,669741	5,64	6,405852	6,51	10,78896	7,38	11,21815	8,25
3,323815	4,8	3,690296	5,67	6,626667	6,54	10,81411	7,41	11,22615	8,28

Tablo 8.10. 188e nin II. Titrasyon verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,6724	0	2,688407	0,24	2,707407	0,48	2,727259	0,72	2,747963	0,96
2,673259	0,03	2,691111	0,27	2,710704	0,51	2,730037	0,75	2,753185	0,99
2,674667	0,06	2,693222	0,3	2,713111	0,54	2,732	0,78	2,753	1,02
2,677148	0,09	2,69537	0,33	2,715296	0,57	2,734778	0,81	2,756519	1,05
2,679667	0,12	2,69737	0,36	2,717593	0,6	2,737741	0,84	2,758407	1,08
2,682074	0,15	2,699889	0,39	2,721	0,63	2,739926	0,87	2,760741	1,11
2,685222	0,18	2,702556	0,42	2,72237	0,66	2,742593	0,9	2,763852	1,14
2,685593	0,21	2,706444	0,45	2,725	0,69	2,745852	0,93	2,766889	1,17

Tablo 8.10. 188e nin II. Titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,770222	1,2	2,902111	2,46	3,084	3,72	3,38814815	4,98	4,57292593	6,24
2,772407	1,23	2,906111	2,49	3,089444	3,75	3,40085185	5,01	4,72188889	6,27
2,775111	1,26	2,909852	2,52	3,09603704	3,78	3,41348148	5,04	4,89737	6,3
2,778444	1,29	2,9135	2,55	3,0992963	3,81	3,42118519	5,07	5,171889	6,33
2,780778	1,32	2,916704	2,58	3,1122963	3,84	3,43177778	5,1	5,412852	6,36
2,784	1,35	2,92063	2,61	3,11974074	3,87	3,43937037	5,13	5,713	6,39
2,785593	1,38	2,92437	2,64	3,11666667	3,9	3,45377778	5,16	5,939	6,42
2,788778	1,41	2,929148	2,67	3,12285185	3,93	3,46525926	5,19	6,203741	6,45
2,791185	1,44	2,934778	2,7	3,12911111	3,96	3,47618519	5,22	6,413778	6,48
2,793704	1,47	2,935556	2,73	3,13414815	3,99	3,48692593	5,25	6,637519	6,51
2,79763	1,5	2,939481	2,76	3,14133333	4,02	3,49962963	5,28	6,979556	6,54
2,800111	1,53	2,943593	2,79	3,14685185	4,05	3,51277778	5,31	7,475963	6,57
2,803852	1,56	2,948	2,82	3,15362963	4,08	3,52911111	5,34	7,989407	6,6
2,807222	1,59	2,95137	2,85	3,15974074	4,11	3,5377037	5,37	8,502074	6,63
2,809519	1,62	2,955704	2,88	3,169	4,14	3,55344444	5,4	9,015593	6,66
2,813407	1,65	2,959889	2,91	3,17344444	4,17	3,56911111	5,43	9,410185	6,69
2,815593	1,68	2,963815	2,94	3,1787037	4,2	3,58462963	5,46	9,695333	6,72
2,817889	1,71	2,968519	2,97	3,18718519	4,23	3,59840741	5,49	9,883556	6,75
2,822074	1,74	2,97163	3	3,19122222	4,26	3,61355556	5,52	10,01667	6,78
2,830148	1,77	2,976926	3,03	3,20066667	4,29	3,63711111	5,55	10,10585	6,81
2,829074	1,8	2,979926	3,06	3,20903704	4,32	3,65425926	5,58	10,18619	6,84
2,831852	1,83	2,985444	3,09	3,21281481	4,35	3,669	5,61	10,25344	6,87
2,834333	1,86	2,988037	3,12	3,21755556	4,38	3,68733333	5,64	10,29689	6,9
2,837074	1,89	2,993037	3,15	3,22448148	4,41	3,7047037	5,67	10,35937	6,93
2,840926	1,92	2,996926	3,18	3,23311111	4,44	3,73003704	5,7	10,40533	6,96
2,843222	1,95	3,001407	3,21	3,24333333	4,47	3,74877778	5,73	10,45733	6,99
2,846481	1,98	3,005037	3,24	3,24825926	4,5	3,77992593	5,76	10,491	7,02
2,850222	2,01	3,012111	3,27	3,25448148	4,53	3,79614815	5,79	10,52522	7,05
2,853778	2,04	3,014185	3,3	3,26277778	4,56	3,82707407	5,82	10,56396	7,08
2,857	2,07	3,019407	3,33	3,27207407	4,59	3,85381481	5,85	10,5827	7,11
2,859704	2,1	3,023333	3,36	3,27725926	4,62	3,89303704	5,88	10,63522	7,14
2,864333	2,13	3,028037	3,39	3,28622222	4,65	3,92325926	5,91	10,65589	7,17
2,867926	2,16	3,035296	3,42	3,29374074	4,68	3,94781481	5,94	10,68622	7,2
2,871296	2,19	3,038704	3,45	3,30259259	4,71	3,99688889	5,97	10,72293	7,23
2,872741	2,22	3,044667	3,48	3,31411111	4,74	4,03648148	6	10,7383	7,26
2,876889	2,25	3,048556	3,51	3,321	4,77	4,07592593	6,03	10,76719	7,29
2,881741	2,28	3,054778	3,54	3,33014815	4,8	4,12155556	6,06	10,79189	7,32
2,88363	2,31	3,057741	3,57	3,34333333	4,83	4,16844444	6,09	10,80889	7,35
2,889148	2,34	3,063222	3,6	3,34851852	4,86	4,228	6,12	10,8327	7,38
2,891667	2,37	3,06763	3,63	3,35707407	4,89	4,29955556	6,15	10,85533	7,41
2,895667	2,4	3,073185	3,66	3,37048148	4,92	4,37718519	6,18	10,87867	7,44
2,898593	2,43	3,078519	3,69	3,37696296	4,95	4,463	6,21	10,88544	7,47

Tablo 8.10. 188e nin II. Titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
10,90659	7,5	10,9772963	7,62	11,03	7,74	11,0887778	7,86	11,13567	7,98
10,91967	7,53	10,9911852	7,65	11,045037	7,77	11,0978519	7,89	11,14567	8,01
10,9375926	7,56	11,0076667	7,68	11,0605185	7,8	11,11037	7,92	11,15778	8,04
10,958037	7,59	11,0178519	7,71	11,0722963	7,83	11,12359	7,95	11,169	8,07

Tablo 8.11. 188h nin I. Titrasyon verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,516	0	2,575519	0,99	2,644	1,98	2,723185	2,97	2,820185	3,96
2,516593	0,03	2,57737	1,02	2,647519	2,01	2,727148	3	2,820741	3,99
2,518852	0,06	2,579556	1,05	2,650481	2,04	2,729815	3,03	2,824963	4,02
2,520741	0,09	2,581333	1,08	2,650519	2,07	2,73137	3,06	2,826519	4,05
2,522778	0,12	2,584111	1,11	2,654556	2,1	2,735222	3,09	2,829222	4,08
2,524148	0,15	2,585926	1,14	2,65663	2,13	2,736407	3,12	2,834704	4,11
2,527889	0,18	2,587519	1,17	2,657593	2,16	2,739333	3,15	2,836148	4,14
2,527667	0,21	2,591481	1,2	2,660222	2,19	2,741556	3,18	2,838963	4,17
2,52963	0,24	2,593111	1,23	2,662444	2,22	2,745074	3,21	2,844407	4,2
2,53137	0,27	2,593259	1,26	2,664185	2,25	2,746889	3,24	2,84937	4,23
2,533111	0,3	2,59563	1,29	2,666852	2,28	2,750333	3,27	2,849185	4,26
2,534692	0,33	2,598222	1,32	2,669852	2,31	2,752926	3,3	2,853037	4,29
2,537852	0,36	2,599778	1,35	2,671556	2,34	2,757074	3,33	2,858074	4,32
2,539333	0,39	2,604667	1,38	2,674111	2,37	2,758556	3,36	2,859296	4,35
2,540259	0,42	2,603333	1,41	2,676963	2,4	2,761148	3,39	2,863148	4,38
2,542111	0,45	2,608444	1,44	2,679296	2,43	2,764111	3,42	2,865593	4,41
2,543667	0,48	2,60937	1,47	2,68137	2,46	2,766704	3,45	2,874037	4,44
2,546185	0,51	2,609852	1,5	2,684333	2,49	2,769481	3,48	2,872889	4,47
2,54763	0,54	2,612148	1,53	2,687667	2,52	2,772481	3,51	2,87663	4,5
2,549407	0,57	2,615111	1,56	2,68863	2,55	2,777667	3,54	2,880148	4,53
2,551259	0,6	2,617074	1,59	2,691111	2,58	2,778037	3,57	2,886704	4,56
2,553185	0,63	2,618963	1,62	2,693963	2,61	2,781593	3,6	2,886889	4,59
2,554741	0,66	2,622148	1,65	2,696185	2,64	2,788519	3,63	2,890444	4,62
2,556407	0,69	2,622852	1,68	2,698185	2,67	2,789259	3,66	2,894111	4,65
2,559296	0,72	2,626	1,71	2,700444	2,7	2,791074	3,69	2,899704	4,68
2,560926	0,75	2,626593	1,74	2,705815	2,73	2,792704	3,72	2,901963	4,71
2,56437	0,78	2,62937	1,77	2,706407	2,76	2,798444	3,75	2,904815	4,74
2,564	0,81	2,635222	1,8	2,708333	2,79	2,799111	3,78	2,909852	4,77
2,567333	0,84	2,633519	1,83	2,711074	2,82	2,802815	3,81	2,914296	4,8
2,568481	0,87	2,635333	1,86	2,713556	2,85	2,804519	3,84	2,916037	4,83
2,569593	0,9	2,638111	1,89	2,71537	2,88	2,810037	3,87	2,920852	4,86
2,572077	0,93	2,63963	1,92	2,719815	2,91	2,811852	3,9	2,927815	4,89
2,573593	0,96	2,64163	1,95	2,721037	2,94	2,815296	3,93	2,928815	4,92

Tablo 8.11. 188h nin I. Titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,935074	4,95	3,088741	5,97	3,325704	6,99	3,820444	8,01	9,522111	9,03
2,936222	4,98	3,095407	6	3,33337	7,02	3,860963	8,04	9,63937	9,06
2,939778	5,01	3,101037	6,03	3,353815	7,05	3,896111	8,07	9,723407	9,09
2,946148	5,04	3,107741	6,06	3,350963	7,08	3,899556	8,1	9,814519	9,12
2,949667	5,07	3,110667	6,09	3,365926	7,11	3,943222	8,13	9,865296	9,15
2,955704	5,1	3,117296	6,12	3,372333	7,14	3,987481	8,16	9,946741	9,18
2,956852	5,13	3,124444	6,15	3,380185	7,17	4,011889	8,19	10,00919	9,21
2,961333	5,16	3,130074	6,18	3,392407	7,2	4,04837	8,22	10,04741	9,24
2,967037	5,19	3,135593	6,21	3,403481	7,23	4,105148	8,25	10,08922	9,27
2,970222	5,22	3,141704	6,24	3,415296	7,26	4,145815	8,28	10,12893	9,3
2,978037	5,25	3,151111	6,27	3,424778	7,29	4,204259	8,31	10,15626	9,33
2,977667	5,28	3,154259	6,3	3,435593	7,32	4,260444	8,34	10,19681	9,36
2,982444	5,31	3,162926	6,33	3,449667	7,35	4,334519	8,37	10,22719	9,39
2,987778	5,34	3,16837	6,36	3,466185	7,38	4,414778	8,4	10,27604	9,42
2,991778	5,37	3,172222	6,39	3,473481	7,41	4,511963	8,43	10,30078	9,45
2,995259	5,4	3,179	6,42	3,484444	7,44	4,632481	8,46	10,33259	9,48
3,002741	5,43	3,185481	6,45	3,495481	7,47	4,789889	8,49	10,35963	9,51
3,004296	5,46	3,193741	6,48	3,516852	7,5	4,984222	8,52	10,39756	9,54
3,008074	5,49	3,198852	6,51	3,540148	7,53	5,212926	8,55	10,43115	9,57
3,016074	5,52	3,207407	6,54	3,539185	7,56	5,439185	8,58	10,44933	9,6
3,019	5,55	3,213185	6,57	3,565037	7,59	5,714778	8,61	10,473	9,63
3,022963	5,58	3,224852	6,6	3,579074	7,62	5,817704	8,64	10,49581	9,66
3,028037	5,61	3,229444	6,63	3,579926	7,65	6,11237	8,67	10,52556	9,69
3,034333	5,64	3,234444	6,66	3,602778	7,68	6,34237	8,7	10,55393	9,72
3,039259	5,67	3,244556	6,69	3,625778	7,71	6,512741	8,73	10,58978	9,75
3,042407	5,7	3,250778	6,72	3,630074	7,74	6,715741	8,76	10,58537	9,78
3,047333	5,73	3,262556	6,75	3,651704	7,77	7,050296	8,79	10,59837	9,81
3,054926	5,76	3,273519	6,78	3,670481	7,8	7,316519	8,82	10,61748	9,84
3,058259	5,79	3,272407	6,81	3,681889	7,83	7,548074	8,85	10,65856	9,87
3,062111	5,82	3,286704	6,84	3,716333	7,86	7,898111	8,88	10,66089	9,9
3,069444	5,85	3,289963	6,87	3,735778	7,89	8,29763	8,91	10,6817	9,93
3,080037	5,88	3,298889	6,9	3,752963	7,92	8,704704	8,94	10,70281	9,96
3,08	5,91	3,312074	6,93	3,765074	7,95	9,132111	8,97	10,72833	9,99
3,085667	5,94	3,318185	6,96	3,789852	7,98	9,352481	9	10,72256	10

Tablo 8.12. 188h nin II. Titrasyon verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,59676	0	2,704778	1,26	2,839074	2,52	3,026148	3,78	3,33481481	5,04
2,598444	0,03	2,706481	1,29	2,843259	2,55	3,030815	3,81	3,34537037	5,07
2,600481	0,06	2,709111	1,32	2,846852	2,58	3,036741	3,84	3,3572963	5,1
2,603037	0,09	2,711296	1,35	2,850926	2,61	3,042185	3,87	3,37048148	5,13
2,605222	0,12	2,714704	1,38	2,855074	2,64	3,047185	3,9	3,37948148	5,16
2,608037	0,15	2,718519	1,41	2,858259	2,67	3,053074	3,93	3,39077778	5,19
2,61037	0,18	2,720444	1,44	2,861741	2,7	3,059444	3,96	3,40385185	5,22
2,612667	0,21	2,724148	1,47	2,865074	2,73	3,065815	3,99	3,41588889	5,25
2,614769	0,24	2,725741	1,5	2,869667	2,76	3,073148	4,02	3,43066667	5,28
2,617778	0,27	2,729926	1,53	2,872889	2,79	3,07763	4,05	3,44388889	5,31
2,619462	0,3	2,735259	1,56	2,876926	2,82	3,082111	4,08	3,45792593	5,34
2,622815	0,33	2,736296	1,59	2,880778	2,85	3,088926	4,11	3,47103704	5,37
2,624481	0,36	2,739	1,62	2,884852	2,88	3,097111	4,14	3,48144444	5,4
2,626667	0,39	2,741741	1,65	2,888333	2,91	3,103481	4,17	3,50707407	5,43
2,629333	0,42	2,744444	1,68	2,894593	2,94	3,108185	4,2	3,51207407	5,46
2,631889	0,45	2,747593	1,71	2,898185	2,97	3,115519	4,23	3,53388889	5,49
2,634407	0,48	2,750815	1,74	2,902444	3	3,121259	4,26	3,54314815	5,52
2,636111	0,51	2,754148	1,77	2,907407	3,03	3,128296	4,29	3,56751852	5,55
2,638852	0,54	2,756296	1,8	2,91037	3,06	3,135556	4,32	3,58259259	5,58
2,641222	0,57	2,760556	1,83	2,914185	3,09	3,141778	4,35	3,59707407	5,61
2,643889	0,6	2,763593	1,86	2,917815	3,12	3,149481	4,38	3,61937037	5,64
2,646667	0,63	2,766185	1,89	2,923593	3,15	3,157963	4,41	3,63266667	5,67
2,64937	0,66	2,769704	1,92	2,928	3,18	3,162148	4,44	3,64988889	5,7
2,652593	0,69	2,772333	1,95	2,932852	3,21	3,169815	4,47	3,68092593	5,73
2,655185	0,72	2,776111	1,98	2,93663	3,24	3,180333	4,5	3,69911111	5,76
2,657852	0,75	2,779593	2,01	2,942222	3,27	3,185815	4,53	3,71659259	5,79
2,659407	0,78	2,782296	2,04	2,94637	3,3	3,195519	4,56	3,74833333	5,82
2,66163	0,81	2,786111	2,07	2,950852	3,33	3,199963	4,59	3,77603704	5,85
2,664704	0,84	2,789185	2,1	2,954444	3,36	3,210519	4,62	3,80385185	5,88
2,667926	0,87	2,792259	2,13	2,959963	3,39	3,216519	4,65	3,83288889	5,91
2,671593	0,9	2,796778	2,16	2,96463	3,42	3,224148	4,68	3,868	5,94
2,672444	0,93	2,799	2,19	2,968519	3,45	3,233481	4,71	3,89792593	5,97
2,675037	0,96	2,80237	2,22	2,974185	3,48	3,241963	4,74	3,94137037	6
2,678333	0,99	2,807296	2,25	2,97963	3,51	3,250556	4,77	3,97266667	6,03
2,681185	1,02	2,809741	2,28	2,985519	3,54	3,261444	4,8	4,02411111	6,06
2,683185	1,05	2,814	2,31	2,988778	3,57	3,271407	4,83	4,06433333	6,09
2,688556	1,08	2,816704	2,34	2,993963	3,6	3,277222	4,86	4,11733333	6,12
2,689556	1,11	2,821074	2,37	3,000074	3,63	3,285889	4,89	4,19414815	6,15
2,692481	1,14	2,824407	2,4	3,00437	3,66	3,295556	4,92	4,24522222	6,18
2,694741	1,17	2,82763	2,43	3,008852	3,69	3,30937	4,95	4,31959259	6,21
2,697741	1,2	2,831556	2,46	3,01463	3,72	3,313741	4,98	4,41518519	6,24
2,700407	1,23	2,835148	2,49	3,019296	3,75	3,32537	5,01	4,53433333	6,27

Tablo 8.12. 188h nin II. Titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
4,679148	6,3	9,810667	6,78	10,63856	7,26	10,9675926	7,74	11,1636667	8,22
4,862778	6,33	9,929074	6,81	10,67393	7,29	10,988963	7,77	11,1752222	8,25
5,122519	6,36	10,01467	6,84	10,70093	7,32	11,001037	7,8	11,1857037	8,28
5,428852	6,39	10,0987	6,87	10,72089	7,35	11,0093704	7,83	11,1941481	8,31
5,649741	6,42	10,15211	6,9	10,743	7,38	11,0236296	7,86	11,20248	8,34
5,877407	6,45	10,21737	6,93	10,76626	7,41	11,0388889	7,89	11,21678	8,37
6,105481	6,48	10,2687	6,96	10,78326	7,44	11,0524074	7,92	11,22222	8,4
6,339481	6,51	10,317	6,99	10,8037	7,47	11,0648148	7,95	11,23204	8,43
6,554185	6,54	10,36611	7,02	10,82493	7,5	11,0773704	7,98	11,23789	8,46
6,814148	6,57	10,40652	7,05	10,84593	7,53	11,0898889	8,01	11,24663	8,49
7,164333	6,6	10,44837	7,08	10,8645556	7,56	11,0998889	8,04	11,25681	8,52
7,665222	6,63	10,47952	7,11	10,8812963	7,59	11,1112593	8,07	11,2633	8,55
8,293074	6,66	10,52089	7,14	10,9055926	7,62	11,1204815	8,1	11,27048	8,58
8,956259	6,69	10,55474	7,17	10,9222593	7,65	11,1318519	8,13	11,27885	8,61
9,340333	6,72	10,58444	7,2	10,934963	7,68	11,1467037	8,16	11,28674	8,64
9,612074	6,75	10,61663	7,23	10,9508889	7,71	11,1556296	8,19	11,29422	8,67

Tablo 8.13. 192a nin I. Titrasyon verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,5552	0	2,605519	0,63	2,661926	1,26	2,726074	1,89	2,800481	2,52
2,557222	0,03	2,608185	0,66	2,665074	1,29	2,729667	1,92	2,804778	2,55
2,560296	0,06	2,610556	0,69	2,6675	1,32	2,733037	1,95	2,808444	2,58
2,562593	0,09	2,613074	0,72	2,672296	1,35	2,736556	1,98	2,811741	2,61
2,564407	0,12	2,615296	0,75	2,674667	1,38	2,739926	2,01	2,816111	2,64
2,56763	0,15	2,618481	0,78	2,677778	1,41	2,742259	2,04	2,820481	2,67
2,57063	0,18	2,620926	0,81	2,679111	1,44	2,746259	2,07	2,823259	2,7
2,572222	0,21	2,623556	0,84	2,682296	1,47	2,749	2,1	2,827815	2,73
2,574444	0,24	2,626444	0,87	2,685296	1,5	2,757259	2,13	2,831778	2,76
2,57637	0,27	2,629074	0,9	2,688481	1,53	2,757481	2,16	2,837148	2,79
2,579185	0,3	2,631444	0,93	2,691333	1,56	2,760148	2,19	2,840148	2,82
2,580519	0,33	2,634259	0,96	2,694444	1,59	2,763815	2,22	2,844556	2,85
2,583259	0,36	2,637259	0,99	2,698037	1,62	2,766481	2,25	2,849037	2,88
2,586259	0,39	2,639593	1,02	2,700481	1,65	2,770556	2,28	2,852481	2,91
2,588074	0,42	2,643037	1,05	2,704481	1,68	2,774074	2,31	2,856593	2,94
2,590778	0,45	2,645444	1,08	2,706926	1,71	2,778037	2,34	2,861444	2,97
2,593148	0,48	2,64763	1,11	2,709963	1,74	2,783074	2,37	2,865556	3
2,59537	0,51	2,650778	1,14	2,713259	1,77	2,785519	2,4	2,870111	3,03
2,598519	0,54	2,654222	1,17	2,716259	1,8	2,790148	2,43	2,875926	3,06
2,600333	0,57	2,656333	1,2	2,720111	1,83	2,793963	2,46	2,879481	3,09
2,603111	0,6	2,658815	1,23	2,72263	1,86	2,797037	2,49	2,884333	3,12

Tablo 8.13. 192a nin I. Titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,888037	3,15	3,068741	4,14	3,367741	5,13	4,384852	6,12	10,44911	7,11
2,892667	3,18	3,074519	4,17	3,376	5,16	4,511111	6,15	10,47435	7,14
2,898111	3,21	3,081296	4,2	3,39163	5,19	4,655815	6,18	10,50722	7,17
2,901259	3,24	3,087	4,23	3,40163	5,22	4,851852	6,21	10,54296	7,2
2,907778	3,27	3,097852	4,26	3,416222	5,25	5,115963	6,24	10,57615	7,23
2,911778	3,3	3,103815	4,29	3,427815	5,28	5,336852	6,27	10,58981	7,26
2,916296	3,33	3,109407	4,32	3,443519	5,31	5,565667	6,3	10,61127	7,29
2,921148	3,36	3,116815	4,35	3,466074	5,34	5,786481	6,33	10,64659	7,32
2,926296	3,39	3,124704	4,38	3,472577	5,37	6,011556	6,36	10,66537	7,35
2,931889	3,42	3,131407	4,41	3,491889	5,4	6,2775	6,39	10,68852	7,38
2,935259	3,45	3,139222	4,44	3,515296	5,43	6,51237	6,42	10,71322	7,41
2,941222	3,48	3,146852	4,47	3,528444	5,46	6,74763	6,45	10,73367	7,44
2,946111	3,51	3,156185	4,5	3,542815	5,49	7,111556	6,48	10,75681	7,47
2,950889	3,54	3,163519	4,53	3,560222	5,52	7,539148	6,51	10,78044	7,5
2,956815	3,57	3,172148	4,56	3,585556	5,55	8,060704	6,54	10,7953	7,53
2,963296	3,6	3,180074	4,59	3,600269	5,58	8,601	6,57	10,813	7,56
2,969519	3,63	3,189333	4,62	3,621731	5,61	9,015778	6,6	10,83219	7,59
2,973333	3,66	3,197444	4,65	3,648815	5,64	9,324333	6,63	10,84989	7,62
2,977519	3,69	3,207222	4,68	3,670593	5,67	9,574111	6,66	10,86656	7,65
2,988333	3,72	3,215593	4,71	3,7	5,7	9,72663	6,69	10,88422	7,68
2,989556	3,75	3,224778	4,74	3,726074	5,73	9,847185	6,72	10,89915	7,71
2,994259	3,78	3,235444	4,77	3,762333	5,76	9,907407	6,75	10,917	7,74
3,000481	3,81	3,244	4,8	3,795296	5,79	9,983259	6,78	10,93667	7,77
3,005963	3,84	3,254593	4,83	3,811296	5,82	10,04667	6,81	10,94811	7,8
3,012741	3,87	3,262741	4,86	3,857259	5,85	10,09152	6,84	10,96159	7,83
3,017593	3,9	3,276815	4,89	3,875741	5,88	10,13719	6,87	10,97763	7,86
3,024037	3,93	3,283704	4,92	3,928667	5,91	10,18952	6,9	10,99148	7,89
3,02963	3,96	3,293926	4,95	3,979815	5,94	10,23415	6,93	11,00533	7,92
3,038148	3,99	3,309333	4,98	4,013111	5,97	10,2777	6,96	11,01752	7,95
3,042407	4,02	3,317926	5,01	4,074778	6	10,31704	6,99	11,03233	7,98
3,049926	4,05	3,329481	5,04	4,123037	6,03	10,33604	7,02	11,04856	8,01
3,054444	4,08	3,347963	5,07	4,201346	6,06	10,38662	7,05	11,0567	8,04
3,06337	4,11	3,351148	5,1	4,311556	6,09	10,41615	7,08	11,06859	8,07

Tablo 8.14. 192a nin II. Titrasyon verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,54528	0	2,651815	1,26	2,785667	2,52	2,971185	3,78	3,278519	5,04
2,547333	0,03	2,653852	1,29	2,789889	2,55	2,977704	3,81	3,290259	5,07
2,550074	0,06	2,656444	1,32	2,793815	2,58	2,983519	3,84	3,300296	5,1
2,551444	0,09	2,659593	1,35	2,796889	2,61	2,987593	3,87	3,312741	5,13
2,553926	0,12	2,66263	1,38	2,80137	2,64	2,993222	3,9	3,321852	5,16
2,556222	0,15	2,665037	1,41	2,805704	2,67	2,999185	3,93	3,334407	5,19
2,558259	0,18	2,668815	1,44	2,808556	2,7	3,008222	3,96	3,345	5,22
2,560667	0,21	2,672593	1,47	2,814741	2,73	3,011074	3,99	3,364333	5,25
2,562926	0,24	2,673815	1,5	2,818963	2,76	3,016296	4,02	3,372407	5,28
2,565926	0,27	2,677481	1,53	2,819926	2,79	3,022444	4,05	3,382259	5,31
2,568148	0,3	2,680333	1,56	2,827037	2,82	3,029111	4,08	3,397741	5,34
2,570407	0,33	2,682519	1,59	2,828074	2,85	3,035926	4,11	3,409037	5,37
2,572593	0,36	2,685815	1,62	2,831704	2,88	3,040444	4,14	3,422519	5,4
2,574741	0,39	2,690444	1,65	2,835704	2,91	3,046407	4,17	3,437333	5,43
2,576963	0,42	2,692444	1,68	2,840815	2,94	3,053074	4,2	3,450333	5,46
2,580037	0,45	2,695185	1,71	2,84463	2,97	3,058667	4,23	3,467481	5,49
2,582481	0,48	2,69763	1,74	2,848741	3	3,065444	4,26	3,485444	5,52
2,585296	0,51	2,701259	1,77	2,854074	3,03	3,074704	4,29	3,498667	5,55
2,589259	0,54	2,704815	1,8	2,856556	3,06	3,080741	4,32	3,514407	5,58
2,590148	0,57	2,708259	1,83	2,861444	3,09	3,087185	4,35	3,53037	5,61
2,59437	0,6	2,711074	1,86	2,86537	3,12	3,093593	4,38	3,551074	5,64
2,595481	0,63	2,713741	1,89	2,869778	3,15	3,100889	4,41	3,56937	5,67
2,597407	0,66	2,718444	1,92	2,873889	3,18	3,107222	4,44	3,596815	5,7
2,599963	0,69	2,722519	1,95	2,878704	3,21	3,119259	4,47	3,608111	5,73
2,602185	0,72	2,722926	1,98	2,885407	3,24	3,123481	4,5	3,633889	5,76
2,606259	0,75	2,72637	2,01	2,887704	3,27	3,12863	4,53	3,652963	5,79
2,608444	0,78	2,729481	2,04	2,891852	3,3	3,137074	4,56	3,687148	5,82
2,610296	0,81	2,733259	2,07	2,897	3,33	3,145259	4,59	3,701333	5,85
2,612444	0,84	2,737222	2,1	2,901667	3,36	3,153259	4,62	3,730037	5,88
2,615259	0,87	2,73963	2,13	2,90537	3,39	3,161333	4,65	3,763926	5,91
2,618185	0,9	2,743333	2,16	2,91063	3,42	3,168222	4,68	3,795	5,94
2,620704	0,93	2,747074	2,19	2,9155	3,45	3,176926	4,71	3,826593	5,97
2,622852	0,96	2,750815	2,22	2,919963	3,48	3,18737	4,74	3,85937	6
2,625815	0,99	2,75337	2,25	2,925185	3,51	3,196519	4,77	3,897	6,03
2,628111	1,02	2,757111	2,28	2,930815	3,54	3,205296	4,8	3,946111	6,06
2,631259	1,05	2,760185	2,31	2,936259	3,57	3,212741	4,83	3,991148	6,09
2,634481	1,08	2,764556	2,34	2,940815	3,6	3,222741	4,86	4,034111	6,12
2,636815	1,11	2,767333	2,37	2,944815	3,63	3,229815	4,89	4,101556	6,15
2,639481	1,14	2,771259	2,4	2,950185	3,66	3,239074	4,92	4,156185	6,18
2,642926	1,17	2,774481	2,43	2,955407	3,69	3,248556	4,95	4,231111	6,21
2,64537	1,2	2,779185	2,46	2,96037	3,72	3,262444	4,98	4,311	6,24
2,648593	1,23	2,782148	2,49	2,966963	3,75	3,270148	5,01	4,427407	6,27

Tablo 8.14. 192a nin II. Titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
4,532778	6,3	8,260481	6,72	10,32593	7,14	10,73322	7,56	10,97041	7,98
4,683741	6,33	8,686074	6,75	10,36948	7,17	10,75219	7,59	10,98681	8,01
4,883444	6,36	9,04963	6,78	10,39	7,2	10,77104	7,62	10,99944	8,04
5,117704	6,39	9,312222	6,81	10,43593	7,23	10,78922	7,65	11,00989	8,07
5,324577	6,42	9,520889	6,84	10,48567	7,26	10,81215	7,68	11,02122	8,1
5,52163	6,45	9,673074	6,87	10,51256	7,29	10,8263	7,71	11,03419	8,13
5,793963	6,48	9,805667	6,9	10,53741	7,32	10,84204	7,74	11,04689	8,16
5,971593	6,51	9,926815	6,93	10,55611	7,35	10,86081	7,77	11,05822	8,19
6,155	6,54	10,00141	6,96	10,58056	7,38	10,87826	7,8	11,06856	8,22
6,34937	6,57	10,07093	6,99	10,60426	7,41	10,89622	7,83	11,0827	8,25
6,608556	6,6	10,13122	7,02	10,63078	7,44	10,9113	7,86	11,09215	8,28
6,899519	6,63	10,19004	7,05	10,65526	7,47	10,92433	7,89		
7,296296	6,66	10,23459	7,08	10,68089	7,5	10,93919	7,92		
7,764333	6,69	10,28326	7,11	10,70356	7,53	10,95456	7,95		

Tablo 8.15. 192b bileşiğinin I. titrasyon verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,549654	0	2,617778	0,81	2,687222	1,62	2,785704	2,43	2,88863	3,24
2,549885	0,03	2,617741	0,84	2,691	1,65	2,782852	2,46	2,893926	3,27
2,553296	0,06	2,618593	0,87	2,693444	1,68	2,784444	2,49	2,896037	3,3
2,555407	0,09	2,62037	0,9	2,696	1,71	2,787741	2,52	2,899519	3,33
2,557593	0,12	2,622481	0,93	2,699222	1,74	2,791185	2,55	2,903852	3,36
2,560259	0,15	2,625704	0,96	2,705111	1,77	2,796259	2,58	2,908185	3,39
2,561444	0,18	2,62863	0,99	2,706852	1,8	2,799593	2,61	2,913704	3,42
2,564074	0,21	2,634111	1,02	2,709556	1,83	2,806222	2,64	2,918074	3,45
2,566519	0,24	2,634519	1,05	2,712333	1,86	2,806778	2,67	2,9243	3,48
2,568815	0,27	2,636778	1,08	2,715481	1,89	2,810741	2,7	2,9287	3,51
2,571111	0,3	2,640333	1,11	2,719704	1,92	2,814963	2,73	2,9336	3,54
2,573222	0,33	2,6431	1,14	2,722704	1,95	2,822815	2,76	2,9387	3,57
2,576593	0,36	2,645	1,17	2,72537	1,98	2,826519	2,79	2,9434	3,6
2,579296	0,39	2,6474	1,2	2,728926	2,01	2,828556	2,82	2,9476	3,63
2,581148	0,42	2,6499	1,23	2,733481	2,04	2,83137	2,85	2,953	3,66
2,583963	0,45	2,6537	1,26	2,735815	2,07	2,834778	2,88	2,9588	3,69
2,588556	0,48	2,6564	1,29	2,740815	2,1	2,839333	2,91	2,965	3,72
2,588185	0,51	2,6624	1,32	2,744778	2,13	2,843926	2,94	2,9696	3,75
2,589889	0,54	2,6639	1,35	2,746926	2,16	2,847556	2,97	2,9749	3,78
2,592074	0,57	2,6665	1,38	2,750444	2,19	2,850667	3	2,9807	3,81
2,595889	0,6	2,6685	1,41	2,757259	2,22	2,855074	3,03	2,9872	3,84
2,600778	0,63	2,6713	1,44	2,755741	2,25	2,860185	3,06	2,9927	3,87
2,601667	0,66	2,6736	1,47	2,760148	2,28	2,86337	3,09	2,9979	3,9
2,60337	0,69	2,677074	1,5	2,7633	2,31	2,86737	3,12	3,0033	3,93
2,604444	0,72	2,679	1,53	2,7668	2,34	2,874407	3,15	3,0103	3,96
2,609	0,75	2,681815	1,56	2,7715	2,37	2,877963	3,18	3,0149	3,99
2,612741	0,78	2,684667	1,59	2,7731	2,4	2,884852	3,21	3,0212	4,02

Tablo 8.15. 192b bileşiğinin I. titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
3,0278	4,05	3,2127	4,8	3,523	5,55	5,0073	6,3	10,373	7,05
3,034	4,08	3,2213	4,83	3,5376	5,58	5,1971	6,33	10,4	7,08
3,0407	4,11	3,2329	4,86	3,5543	5,61	5,3903	6,36	10,457	7,11
3,0453	4,14	3,2401	4,89	3,5767	5,64	5,6477	6,39	10,48	7,14
3,053	4,17	3,2497	4,92	3,6098	5,67	5,8287	6,42	10,517	7,17
3,0599	4,2	3,2593	4,95	3,6323	5,7	6,0216	6,45	10,567	7,2
3,0663	4,23	3,2695	4,98	3,6474	5,73	6,2028	6,48	10,584	7,23
3,0729	4,26	3,283	5,01	3,6717	5,76	6,4064	6,51	10,614	7,26
3,0796	4,29	3,2931	5,04	3,6904	5,79	6,6425	6,54	10,646	7,29
3,089	4,32	3,3047	5,07	3,714	5,82	6,9648	6,57	10,734	7,41
3,0966	4,35	3,3163	5,1	3,7393	5,85	7,4311	6,6	10,757	7,44
3,1013	4,38	3,327	5,13	3,7816	5,88	7,9703	6,63	10,774	7,47
3,1104	4,41	3,3351	5,16	3,7993	5,91	8,5764	6,66	10,797	7,5
3,1192	4,44	3,3493	5,19	3,8594	5,94	8,9842	6,69	10,818	7,53
3,1254	4,47	3,3628	5,22	3,8973	5,97	9,3024	6,72	10,84	7,56
3,131	4,5	3,3736	5,25	3,9453	6	9,5388	6,75	10,863	7,59
3,1365	4,53	3,3883	5,28	3,961	6,03	9,7318	6,78	10,877	7,62
3,1454	4,56	3,3996	5,31	4,0414	6,06	9,8644	6,81	10,897	7,65
3,157	4,59	3,4134	5,34	4,0972	6,09	9,9706	6,84	10,915	7,68
3,1659	4,62	3,425	5,37	4,1572	6,12	10,063	6,87	10,929	7,71
3,1689	4,65	3,4428	5,4	4,2476	6,15	10,135	6,9	10,946	7,74
3,1758	4,68	3,4609	5,43	4,3179	6,18	10,204	6,93	10,964	7,77
3,1866	4,71	3,4759	5,46	4,4106	6,21	10,227	6,96	10,975	7,8
3,1938	4,74	3,4883	5,49	4,5462	6,24	10,298	6,99	10,993	7,83
3,2027	4,77	3,5076	5,52	4,7322	6,27	10,341	7,02	11,008	7,86

Tablo 8.16. 192b bileşiğinin II. titrasyon verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,5441	0	2,5854	0,54	2,6307	1,08	2,6816	1,62	2,7387	2,16
2,5448	0,03	2,5869	0,57	2,6335	1,11	2,6852	1,65	2,7404	2,19
2,5488	0,06	2,5898	0,6	2,6367	1,14	2,6877	1,68	2,7439	2,22
2,551	0,09	2,5929	0,63	2,6391	1,17	2,6896	1,71	2,7476	2,25
2,5529	0,12	2,5948	0,66	2,6423	1,2	2,6927	1,74	2,7509	2,28
2,5549	0,15	2,5973	0,69	2,6447	1,23	2,6957	1,77	2,7539	2,31
2,5583	0,18	2,5994	0,72	2,6473	1,26	2,6991	1,8	2,7574	2,34
2,5601	0,21	2,6032	0,75	2,6499	1,29	2,702	1,83	2,7614	2,37
2,5619	0,24	2,6047	0,78	2,6523	1,32	2,7051	1,86	2,7648	2,4
2,5644	0,27	2,6072	0,81	2,6551	1,35	2,7085	1,89	2,7685	2,43
2,5668	0,3	2,6106	0,84	2,658	1,38	2,711	1,92	2,7715	2,46
2,57	0,33	2,6133	0,87	2,6617	1,41	2,714	1,95	2,7752	2,49
2,572	0,36	2,6152	0,9	2,6658	1,44	2,7188	1,98	2,7787	2,52
2,575	0,39	2,6174	0,93	2,668	1,47	2,7211	2,01	2,7822	2,55
2,5769	0,42	2,6207	0,96	2,6709	1,5	2,7235	2,04	2,7866	2,58
2,5786	0,45	2,6233	0,99	2,6731	1,53	2,7271	2,07	2,7905	2,61
2,5827	0,48	2,626	1,02	2,676	1,56	2,7311	2,1	2,7959	2,64
2,5854	0,51	2,6284	1,05	2,6793	1,59	2,7357	2,13	2,7999	2,67

Tablo 8.16. 192b bileşiğinin II. titrasyon verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,8027	2,7	2,9519	3,72	3,1752	4,74	3,6114	5,76	9,1379	6,78
2,807	2,73	2,9566	3,75	3,184	4,77	3,6395	5,79	9,4317	6,81
2,8124	2,76	2,9611	3,78	3,1936	4,8	3,6612	5,82	9,6384	6,84
2,813	2,79	2,9666	3,81	3,2025	4,83	3,6819	5,85	9,7997	6,87
2,8213	2,82	2,974	3,84	3,2109	4,86	3,715	5,88	9,9309	6,9
2,8221	2,85	2,9787	3,87	3,2181	4,89	3,7323	5,91	10,044	6,93
2,8249	2,88	2,9869	3,9	3,2284	4,92	3,7744	5,94	10,117	6,96
2,828	2,91	2,9906	3,93	3,2381	4,95	3,7993	5,97	10,199	6,99
2,8328	2,94	2,9958	3,96	3,2472	4,98	3,8651	6	10,27	7,02
2,8366	2,97	3,0017	3,99	3,2555	5,01	3,8878	6,03	10,321	7,05
2,8412	3	3,0074	4,02	3,2686	5,04	3,9232	6,06	10,347	7,08
2,8457	3,03	3,0146	4,05	3,2774	5,07	3,9601	6,09	10,407	7,11
2,8509	3,06	3,0203	4,08	3,2879	5,1	4,0011	6,12	10,442	7,14
2,8546	3,09	3,0236	4,11	3,2969	5,13	4,0625	6,15	10,499	7,17
2,8574	3,12	3,0318	4,14	3,3084	5,16	4,1185	6,18	10,521	7,2
2,8612	3,15	3,0377	4,17	3,3218	5,19	4,1986	6,21	10,569	7,23
2,866	3,18	3,0439	4,2	3,333	5,22	4,2749	6,24	10,59	7,26
2,8709	3,21	3,0494	4,23	3,3441	5,25	4,3695	6,27	10,613	7,29
2,8749	3,24	3,0564	4,26	3,3575	5,28	4,5037	6,3	10,638	7,32
2,8788	3,27	3,0656	4,29	3,3678	5,31	4,6609	6,33	10,677	7,35
2,8838	3,3	3,0699	4,32	3,3795	5,34	4,841	6,36	10,7	7,38
2,8891	3,33	3,0771	4,35	3,3923	5,37	5,1109	6,39	10,724	7,41
2,8927	3,36	3,0871	4,38	3,4106	5,4	5,3628	6,42	10,757	7,44
2,8977	3,39	3,0923	4,41	3,4216	5,43	5,5784	6,45	10,783	7,47
2,9017	3,42	3,0979	4,44	3,4394	5,46	5,783	6,48	10,802	7,5
2,9063	3,45	3,1042	4,47	3,458	5,49	5,977	6,51	10,829	7,53
2,912	3,48	3,1115	4,5	3,4696	5,52	6,171	6,54	10,842	7,56
2,9183	3,51	3,1202	4,53	3,4942	5,55	6,435	6,57	10,86	7,59
2,9232	3,54	3,1286	4,56	3,5089	5,58	6,6677	6,6	10,876	7,62
2,9279	3,57	3,1344	4,59	3,5299	5,61	7,0201	6,63	10,9	7,65
2,9323	3,6	3,1411	4,62	3,5338	5,64	7,3944	6,66	10,921	7,68
2,9379	3,63	3,1504	4,65	3,5581	5,67	7,8717	6,69	10,937	7,71
2,9412	3,66	3,1597	4,68	3,5746	5,7	8,3995	6,72	10,955	7,74
2,947	3,69	3,1691	4,71	3,59	5,73	8,7974	6,75	10,971	7,77

Tablo 8.17. 193a için I. Titrasyon Verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,55836	0	2,575963	0,24	2,594333	0,48	2,615	0,72	2,63663	0,96
2,559074	0,03	2,578111	0,27	2,597185	0,51	2,618407	0,75	2,640778	0,99
2,562074	0,06	2,580407	0,3	2,600741	0,54	2,620222	0,78	2,64263	1,02
2,564185	0,09	2,582444	0,33	2,602926	0,57	2,626296	0,81	2,643963	1,05
2,567074	0,12	2,584926	0,36	2,605259	0,6	2,626593	0,84	2,647667	1,08
2,569	0,15	2,58763	0,39	2,60737	0,63	2,628296	0,87	2,650074	1,11
2,571222	0,18	2,589296	0,42	2,609333	0,66	2,630296	0,9	2,652407	1,14
2,573577	0,21	2,591926	0,45	2,612815	0,69	2,633481	0,93	2,656185	1,17

Tablo 8.17. 193a için I. Titrasyon Verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,658815	1,2	2,798037	2,46	2,98463	3,72	3,304519	4,98	4,789556	6,24
2,667259	1,23	2,80137	2,49	2,991074	3,75	3,31763	5,01	5,008074	6,27
2,663926	1,26	2,805778	2,52	2,998556	3,78	3,32237	5,04	5,282741	6,3
2,667148	1,29	2,808704	2,55	3,001593	3,81	3,336963	5,07	5,579556	6,33
2,671889	1,32	2,814852	2,58	3,006815	3,84	3,344704	5,1	5,758815	6,36
2,674815	1,35	2,813963	2,61	3,012926	3,87	3,350889	5,13	6,005444	6,39
2,676333	1,38	2,818963	2,64	3,020185	3,9	3,370333	5,16	6,296185	6,42
2,684222	1,41	2,823852	2,67	3,023926	3,93	3,385407	5,19	6,451222	6,45
2,686963	1,44	2,826481	2,7	3,029333	3,96	3,398889	5,22	6,668926	6,48
2,688259	1,47	2,83137	2,73	3,035741	3,99	3,404	5,25	6,962704	6,51
2,689556	1,5	2,837741	2,76	3,043889	4,02	3,422444	5,28	7,407926	6,54
2,691519	1,53	2,84063	2,79	3,051444	4,05	3,436778	5,31	8,087741	6,57
2,695074	1,56	2,84363	2,82	3,056148	4,08	3,447556	5,34	8,604074	6,6
2,699481	1,59	2,847037	2,85	3,059444	4,11	3,462963	5,37	9,045926	6,63
2,702778	1,62	2,850444	2,88	3,066259	4,14	3,477778	5,4	9,436667	6,66
2,710037	1,65	2,85537	2,91	3,075444	4,17	3,499481	5,43	9,737333	6,69
2,709852	1,68	2,858407	2,94	3,081593	4,2	3,513889	5,46	9,872889	6,72
2,710741	1,71	2,86263	2,97	3,089519	4,23	3,530444	5,49	9,983556	6,75
2,711556	1,74	2,869333	3	3,096926	4,26	3,54437	5,52	10,07648	6,78
2,717333	1,77	2,872259	3,03	3,104185	4,29	3,562111	5,55	10,14193	6,81
2,724296	1,8	2,876519	3,06	3,108556	4,32	3,581037	5,58	10,19896	6,84
2,725667	1,83	2,882704	3,09	3,117852	4,35	3,613333	5,61	10,26	6,87
2,726111	1,86	2,88837	3,12	3,128926	4,38	3,629222	5,64	10,32367	6,9
2,728259	1,89	2,893333	3,15	3,138185	4,41	3,641815	5,67	10,36863	6,93
2,732593	1,92	2,897741	3,18	3,140407	4,44	3,711778	5,7	10,37796	6,96
2,73563	1,95	2,901926	3,21	3,142407	4,47	3,699556	5,73	10,44096	6,99
2,742407	1,98	2,903185	3,24	3,152111	4,5	3,724148	5,76	10,45078	7,02
2,743148	2,01	2,907815	3,27	3,165926	4,53	3,778926	5,79	10,51352	7,05
2,744593	2,04	2,911556	3,3	3,168889	4,56	3,792222	5,82	10,5313	7,08
2,749519	2,07	2,916704	3,33	3,18237	4,59	3,863704	5,85	10,55089	7,11
2,754037	2,1	2,921889	3,36	3,191731	4,62	3,844556	5,88	10,61478	7,14
2,759185	2,13	2,927481	3,39	3,194	4,65	3,892333	5,91	10,626	7,17
2,759259	2,16	2,929852	3,42	3,20363	4,68	3,915148	5,94	10,65281	7,2
2,762852	2,19	2,938148	3,45	3,212222	4,71	3,980556	5,97	10,66907	7,23
2,767	2,22	2,94563	3,48	3,220519	4,74	4,075963	6	10,717	7,26
2,768481	2,25	2,949519	3,51	3,249519	4,77	4,128704	6,03	10,73	7,29
2,775074	2,28	2,955889	3,54	3,240296	4,8	4,104296	6,06	10,75207	7,32
2,780185	2,31	2,956778	3,57	3,247444	4,83	4,202333	6,09	10,77915	7,35
2,782815	2,34	2,963333	3,6	3,257333	4,86	4,297296	6,12		
2,78837	2,37	2,966259	3,63	3,266667	4,89	4,394333	6,15		
2,78963	2,4	2,972148	3,66	3,279926	4,92	4,499556	6,18		
2,791926	2,43	2,976185	3,69	3,285556	4,95	4,618444	6,21		

Tablo 8.18. 193a için II. Titrasyon Verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,54412	0	2,648778	1,26	2,78337	2,52	2,968667	3,78	3,276889	5,04
2,544852	0,03	2,651481	1,29	2,788111	2,55	2,974667	3,81	3,289815	5,07
2,548407	0,06	2,654148	1,32	2,791	2,58	2,979185	3,84	3,299481	5,1
2,550333	0,09	2,658074	1,35	2,793778	2,61	2,985259	3,87	3,310704	5,13
2,553222	0,12	2,661778	1,38	2,798259	2,64	2,990556	3,9	3,319148	5,16
2,554778	0,15	2,662593	1,41	2,80237	2,67	2,996074	3,93	3,331556	5,19
2,558444	0,18	2,666963	1,44	2,805222	2,7	3,001333	3,96	3,344407	5,22
2,560148	0,21	2,668593	1,47	2,809815	2,73	3,009111	3,99	3,358	5,25
2,562222	0,24	2,671593	1,5	2,813667	2,76	3,013074	4,02	3,367963	5,28
2,565815	0,27	2,674148	1,53	2,818259	2,79	3,019296	4,05	3,384519	5,31
2,566556	0,3	2,676963	1,56	2,821444	2,82	3,025111	4,08	3,393667	5,34
2,569185	0,33	2,680519	1,59	2,82463	2,85	3,031296	4,11	3,409963	5,37
2,571222	0,36	2,683556	1,62	2,828778	2,88	3,039074	4,14	3,422037	5,4
2,573556	0,39	2,686	1,65	2,833519	2,91	3,044037	4,17	3,434222	5,43
2,575556	0,42	2,689778	1,68	2,837815	2,94	3,050519	4,2	3,450333	5,46
2,578074	0,45	2,692037	1,71	2,840815	2,97	3,060593	4,23	3,466407	5,49
2,580407	0,48	2,69537	1,74	2,845074	3	3,06563	4,26	3,483222	5,52
2,584037	0,51	2,698407	1,77	2,850963	3,03	3,07137	4,29	3,497889	5,55
2,586	0,54	2,701407	1,8	2,854037	3,06	3,07763	4,32	3,519778	5,58
2,589259	0,57	2,705074	1,83	2,858852	3,09	3,084222	4,35	3,534444	5,61
2,590704	0,6	2,707741	1,86	2,863148	3,12	3,090704	4,38	3,552333	5,64
2,593148	0,63	2,710963	1,89	2,86837	3,15	3,097444	4,41	3,568704	5,67
2,595444	0,66	2,71463	1,92	2,871407	3,18	3,105259	4,44	3,592111	5,7
2,597741	0,69	2,718444	1,95	2,87663	3,21	3,112074	4,47	3,614037	5,73
2,600815	0,72	2,721407	1,98	2,880593	3,24	3,119037	4,5	3,633333	5,76
2,603444	0,75	2,723889	2,01	2,886148	3,27	3,128889	4,53	3,659852	5,79
2,60537	0,78	2,727556	2,04	2,889	3,3	3,135444	4,56	3,684111	5,82
2,607667	0,81	2,730148	2,07	2,893815	3,33	3,144222	4,59	3,699889	5,85
2,61063	0,84	2,733148	2,1	2,898111	3,36	3,151407	4,62	3,743037	5,88
2,614148	0,87	2,737815	2,13	2,903222	3,39	3,158815	4,65	3,755481	5,91
2,616481	0,9	2,740667	2,16	2,907259	3,42	3,167222	4,68	3,790963	5,94
2,618667	0,93	2,743889	2,19	2,912556	3,45	3,175667	4,71	3,830926	5,97
2,621741	0,96	2,747667	2,22	2,917889	3,48	3,182926	4,74	3,859519	6
2,623815	0,99	2,751037	2,25	2,922407	3,51	3,19137	4,77	3,906704	6,03
2,626778	1,02	2,754556	2,28	2,927185	3,54	3,201852	4,8	3,946074	6,06
2,630074	1,05	2,757259	2,31	2,931148	3,57	3,212704	4,83	3,985259	6,09
2,632222	1,08	2,761074	2,34	2,938333	3,6	3,219704	4,86	4,048037	6,12
2,635407	1,11	2,765259	2,37	2,942556	3,63	3,22837	4,89	4,103296	6,15
2,639111	1,14	2,768111	2,4	2,948481	3,66	3,239	4,92	4,173963	6,18
2,641444	1,17	2,772074	2,43	2,95263	3,69	3,249296	4,95	4,224481	6,21
2,644185	1,2	2,776444	2,46	2,957519	3,72	3,258556	4,98	4,333667	6,24
2,646815	1,23	2,779185	2,49	2,962815	3,75	3,268519	5,01	4,440778	6,27

Tablo 8.18. 193a için II. Titrasyon Verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
4,586333	6,3	7,020667	6,6	10,06507	6,9	10,54993	7,2	10,80844	7,5
4,768259	6,33	7,425074	6,63	10,12989	6,93	10,58585	7,23	10,83007	7,53
5,024593	6,36	7,959444	6,66	10,1947	6,96	10,60459	7,26	10,8533	7,56
5,321963	6,39	8,56863	6,69	10,25315	6,99	10,64059	7,29	10,87119	7,59
5,554741	6,42	9,043926	6,72	10,29881	7,02	10,66007	7,32	10,89226	7,62
5,781704	6,45	9,380519	6,75	10,34926	7,05	10,69122	7,35	10,91567	7,65
6,015667	6,48	9,626852	6,78	10,39826	7,08	10,72122	7,38	10,92985	7,68
6,24937	6,51	9,779815	6,81	10,44133	7,11	10,74759	7,41	10,94626	7,71
6,442074	6,54	9,894407	6,84	10,47885	7,14	10,7647	7,44	10,96363	7,74
6,669444	6,57	9,986111	6,87	10,51111	7,17	10,79189	7,47	10,98433	7,77

Tablo 8.19. 193b için I. Titrasyon Verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,56	0	2,625963	0,81	2,703222	1,62	2,794111	2,43	2,908481	3,24
2,562222	0,03	2,627926	0,84	2,705296	1,65	2,79863	2,46	2,913333	3,27
2,564926	0,06	2,631667	0,87	2,708259	1,68	2,802111	2,49	2,917444	3,3
2,566815	0,09	2,633444	0,9	2,712222	1,71	2,810140	2,52	2,921519	3,33
2,569481	0,12	2,636556	0,93	2,715519	1,74	2,810148	2,55	2,926704	3,36
2,571407	0,15	2,639407	0,96	2,717963	1,77	2,81363	2,58	2,932259	3,39
2,574111	0,18	2,642222	0,99	2,721333	1,8	2,817222	2,61	2,937519	3,42
2,576296	0,21	2,644259	1,02	2,724852	1,83	2,821481	2,64	2,942926	3,45
2,578667	0,24	2,647741	1,05	2,728222	1,86	2,826333	2,67	2,947481	3,48
2,580741	0,27	2,650185	1,08	2,731037	1,89	2,830741	2,7	2,952259	3,51
2,583074	0,3	2,652852	1,11	2,73463	1,92	2,834667	2,73	2,956815	3,54
2,585222	0,33	2,65563	1,14	2,73863	1,95	2,838111	2,76	2,962778	3,57
2,587815	0,36	2,658519	1,17	2,741815	1,98	2,841259	2,79	2,970222	3,6
2,590259	0,39	2,661889	1,2	2,744963	2,01	2,845741	2,82	2,974593	3,63
2,593519	0,42	2,663519	1,23	2,748148	2,04	2,849963	2,85	2,978556	3,66
2,596037	0,45	2,666926	1,26	2,752037	2,07	2,853593	2,88	2,984037	3,69
2,598444	0,48	2,670259	1,29	2,755741	2,1	2,857926	2,91	2,99063	3,72
2,600185	0,51	2,672741	1,32	2,75837	2,13	2,864	2,94	2,995556	3,75
2,602593	0,54	2,675815	1,35	2,761704	2,16	2,86837	2,97	3,000667	3,78
2,605519	0,57	2,678296	1,38	2,765185	2,19	2,871519	3	3,007407	3,81
2,607481	0,6	2,682	1,41	2,768185	2,22	2,876148	3,03	3,012481	3,84
2,610111	0,63	2,684556	1,44	2,772778	2,25	2,880556	3,06	3,019407	3,87
2,612778	0,66	2,687481	1,47	2,776815	2,28	2,885852	3,09	3,024333	3,9
2,615	0,69	2,690074	1,5	2,780222	2,31	2,889407	3,12	3,031	3,93
2,617815	0,72	2,693407	1,53	2,783778	2,34	2,894074	3,15	3,037111	3,96
2,620556	0,75	2,696741	1,56	2,787148	2,37	2,898926	3,18	3,043333	3,99
2,623444	0,78	2,7	1,59	2,791111	2,4	2,902926	3,21	3,049185	4,02

Tablo 8.19. 193b için I. Titrasyon Verileri (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
3,058519	4,05	3,243741	4,77	3,560815	5,49	5,089815	6,21	10,50493	6,93
3,062074	4,08	3,252185	4,8	3,581259	5,52	5,400926	6,24	10,54263	6,96
3,068667	4,11	3,262148	4,83	3,599407	5,55	5,71763	6,27	10,57607	6,99
3,076296	4,14	3,274444	4,86	3,622	5,58	5,966222	6,3	10,60693	7,02
3,082296	4,17	3,285741	4,89	3,642556	5,61	6,264037	6,33	10,63978	7,05
3,087815	4,2	3,294037	4,92	3,666444	5,64	6,542704	6,36	10,66681	7,08
3,097037	4,23	3,304889	4,95	3,686963	5,67	6,848704	6,39	10,69922	7,11
3,105815	4,26	3,315481	4,98	3,716296	5,7	7,306926	6,42	10,71889	7,14
3,111556	4,29	3,326259	5,01	3,75437	5,73	7,966815	6,45	10,753	7,17
3,11737	4,32	3,337519	5,04	3,769778	5,76	8,611444	6,48	10,76819	7,2
3,125259	4,35	3,350519	5,07	3,803704	5,79	9,116481	6,51	10,78956	7,23
3,133222	4,38	3,361963	5,1	3,841593	5,82	9,450148	6,54	10,81304	7,26
3,142296	4,41	3,376926	5,13	3,875074	5,85	9,667704	6,57	10,83589	7,29
3,148815	4,44	3,391111	5,16	3,914963	5,88	9,828333	6,6	10,8553	7,32
3,155444	4,47	3,402296	5,19	3,955556	5,91	9,942222	6,63	10,87389	7,35
3,162704	4,5	3,415185	5,22	4,000259	5,94	10,03456	6,66	10,89289	7,38
3,173519	4,53	3,429519	5,25	4,059296	5,97	10,11004	6,69	10,91307	7,41
3,180519	4,56	3,443963	5,28	4,117074	6	10,17859	6,72	10,92996	7,44
3,187926	4,59	3,458037	5,31	4,174593	6,03	10,23322	6,75	10,94978	7,47
3,197259	4,62	3,475111	5,34	4,255926	6,06	10,28952	6,78	10,96485	7,5
3,206815	4,65	3,488926	5,37	4,350556	6,09	10,33674	6,81	10,98152	7,53
3,216037	4,68	3,505889	5,4	4,466407	6,12	10,38619	6,84	10,99463	7,56
3,224407	4,71	3,523333	5,43	4,607444	6,15	10,42522	6,87		
3,235148	4,74	3,540593	5,46	4,803296	6,18	10,46667	6,9		

Tablo 8.20. 193b için II. Titrasyon Verileri

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,55	0	2,579593	0,39	2,61237	0,78	2,647185	1,17	2,685852	1,56
2,551963	0,03	2,581926	0,42	2,61463	0,81	2,650667	1,2	2,688889	1,59
2,553667	0,06	2,584296	0,45	2,618037	0,84	2,652667	1,23	2,691481	1,62
2,556444	0,09	2,586852	0,48	2,620667	0,87	2,656	1,26	2,694444	1,65
2,55837	0,12	2,58937	0,51	2,626333	0,9	2,658963	1,29	2,696852	1,68
2,560926	0,15	2,591926	0,54	2,625704	0,93	2,661926	1,32	2,700741	1,71
2,563815	0,18	2,593778	0,57	2,628148	0,96	2,664519	1,35	2,70437	1,74
2,565407	0,21	2,597593	0,6	2,63063	0,99	2,667593	1,38	2,70663	1,77
2,568704	0,24	2,600111	0,63	2,634778	1,02	2,669815	1,41	2,709704	1,8
2,571037	0,27	2,602296	0,66	2,636852	1,05	2,673593	1,44	2,713037	1,83
2,572852	0,3	2,604889	0,69	2,63937	1,08	2,676407	1,47	2,715704	1,86
2,575889	0,33	2,606852	0,72	2,642519	1,11	2,678741	1,5	2,719148	1,89
2,577593	0,36	2,610741	0,75	2,64437	1,14	2,682111	1,53	2,72237	1,92

Tablo 8.20. 193b için II. Titrasyon Eğrisi (Devam)

pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml	pH	ml
2,725852	1,95	2,873037	3,12	3,087296	4,29	3,485963	5,46	9,208889	6,63
2,728519	1,98	2,878741	3,15	3,093074	4,32	3,504296	5,49	9,49037	6,66
2,731556	2,01	2,882296	3,18	3,100926	4,35	3,524926	5,52	9,715741	6,69
2,735148	2,04	2,886704	3,21	3,108741	4,38	3,543259	5,55	9,864037	6,72
2,739	2,07	2,892481	3,24	3,114667	4,41	3,564407	5,58	9,965148	6,75
2,741852	2,1	2,89463	3,27	3,121593	4,44	3,575741	5,61	10,05152	6,78
2,74537	2,13	2,899222	3,3	3,13137	4,47	3,60137	5,64	10,12319	6,81
2,748741	2,16	2,904481	3,33	3,138222	4,5	3,625185	5,67	10,1853	6,84
2,752556	2,19	2,909815	3,36	3,146037	4,53	3,638519	5,7	10,23981	6,87
2,755778	2,22	2,914185	3,39	3,154148	4,56	3,659741	5,73	10,29378	6,9
2,758815	2,25	2,921481	3,42	3,159407	4,59	3,693926	5,76	10,34411	6,93
2,762704	2,28	2,924815	3,45	3,168852	4,62	3,723926	5,79	10,38778	6,96
2,767037	2,31	2,927815	3,48	3,177556	4,65	3,754296	5,82	10,43263	6,99
2,772333	2,34	2,934185	3,51	3,186667	4,68	3,778889	5,85	10,46778	7,02
2,773519	2,37	2,939556	3,54	3,197889	4,71	3,815074	5,88	10,506	7,05
2,777778	2,4	2,944593	3,57	3,204852	4,74	3,853852	5,91	10,53604	7,08
2,780222	2,43	2,948926	3,6	3,213963	4,77	3,878296	5,94	10,57356	7,11
2,783963	2,46	2,954333	3,63	3,224296	4,8	3,917926	5,97	10,60563	7,14
2,787889	2,49	2,960481	3,66	3,230481	4,83	3,955667	6	10,63196	7,17
2,792111	2,52	2,966296	3,69	3,242296	4,86	4,013667	6,03	10,66226	7,2
2,796	2,55	2,970037	3,72	3,251037	4,89	4,050556	6,06	10,68967	7,23
2,800889	2,58	2,97637	3,75	3,259111	4,92	4,126889	6,09	10,71444	7,26
2,804185	2,61	2,982259	3,78	3,279778	4,95	4,189519	6,12	10,73374	7,29
2,806333	2,64	2,988741	3,81	3,280259	4,98	4,276815	6,15	10,75607	7,32
2,811556	2,67	2,992037	3,84	3,292556	5,01	4,359074	6,18	10,78044	7,35
2,815111	2,7	2,999815	3,87	3,30437	5,04	4,461741	6,21	10,802	7,38
2,819593	2,73	3,004852	3,9	3,315074	5,07	4,645407	6,24	10,82737	7,41
2,822481	2,76	3,011556	3,93	3,328111	5,1	4,805111	6,27	10,84563	7,44
2,827889	2,79	3,015963	3,96	3,337296	5,13	5,033222	6,3	10,87256	7,47
2,832741	2,82	3,023481	3,99	3,347852	5,16	5,367593	6,33	10,88237	7,5
2,834519	2,85	3,028963	4,02	3,362963	5,19	5,62037	6,36	10,90674	7,53
2,838963	2,88	3,03337	4,05	3,37463	5,22	5,860333	6,39	10,91719	7,56
2,843185	2,91	3,038778	4,08	3,392148	5,25	6,155333	6,42	10,93641	7,59
2,84763	2,94	3,046889	4,11	3,400185	5,28	6,421926	6,45	10,95019	7,62
2,850593	2,97	3,052037	4,14	3,41237	5,31	6,859037	6,48	10,96489	7,65
2,855481	3	3,059519	4,17	3,425889	5,34	7,145407	6,51	10,98141	7,68
2,859556	3,03	3,068481	4,2	3,440407	5,37	7,607556	6,54	10,99422	7,71
2,864296	3,06	3,072704	4,23	3,461037	5,4	8,218926	6,57	11,0073	7,74
2,867778	3,09	3,078778	4,26	3,471	5,43	8,767778	6,6	11,02819	7,77

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Samet BELVEREN

Doğum Tarihi : [redacted]

E-mail : [redacted]

Öğrenim Durumu

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Kimya	İnönü Üniversitesi / Fen Edebiyat Fakültesi	2010
Yüksek Lisans	Sağlık Bilimleri Enstitüsü-Eczacılık Analitik Kimya	Mersin Üniversitesi /Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2014
Doktora	Sağlık Bilimleri Enstitüsü-Eczacılık Analitik Kimya	Mersin Üniversitesi /Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2023

YAYINLAR (Makaleler/Bildiriler/Ödüller)

SCI, SCI-Expanded, SSCI veya AHCI kapsamındaki dergilerde yayımlanmış tam metinli araştırma makalesi (derleme dâhildir).

1. Nural Y.; Dondas HA.; Sari H.; Atabey H.; **Belveren S.;** Gemili M. Determination of Acid Dissociation Constants (p*K*a.) of Bicyclic Thiohydantoin- Pyrrolidine Compounds in 20% Ethanol- Water Hydroorganic Solvent. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2014, 1-6, 2014. DOI: 10.1155/2014/634194

2. **Belveren S,** Dondas H.A., Ulger M., Poyraz S., García-Mingüens E., Ferrandiz-Saperas M., Sansano J.M. Synthesis of highly functionalized 2-(pyrrolidin-1-yl)thiazole frameworks with interesting antibacterial and antimycobacterial activity, *Tetrahedron*, 73 6718-6727, 2017, DOI : 10.1016/j.tet.2017.10.007

3. Poyraz S., **Belveren S.,** Ulger M., Ertan S., Dondas H.A. Synthesis, characterization, crystal structure, and antituberculosis activity of some novel polysubstituted aminocarbothiol/thiohydantoin-pyrrolidine derivatives, *Monatsh Chem*, 148:2173–2182, 2017, DOI: 10.1007/s00706-017-2039-0

4. Dondas H.A., **Belveren S**, Poyraz S., Grigg R., Kilner C., Ferrandiz-Saperas M., Selva E., Sansano J.M. Design and synthesis of novel 1,4-benzodiazepine surrogates as potential CCKA and CCKB antagonists via palladium-catalyzed three-component cascade reactions, *Tetrahedron*, 74, 6-11, 2018. DOI: 10.1016/j.tet.2017.11.017

5. Poyraz S., Canacankatan N., **Belveren S.,**Yetkin D., Kibar K., Ülger M., Sansano J.M., Özcelik N.D., Yılmaz S.N., Dondas H.A. Study of the anti(myco)bacterial and antitumor activities of prolinate and *N*-amidocarbothiolprolinate derivatives based on fused tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1,3(2*H*,3a*H*)-dione, bearing an indole ring, *Monatsh Chem*, 2018, 149 (12), 2253-2263 DOI : 10.1007/s00706-018-2286-8

6. Belveren S., Olatz L., Poyraz S., Dondas H.A.,Ülger M., Sahin E., Marcos F-S., Sansano J.M., Retamosa G., de Cozar A., From Bioactive Pyrrolidino[3,4-c]pyrrolidines to more Bioactive Pyrrolidino[3,4-b]pyrrolidines via Ring-Opening/Ring-Closing Promoted by Sodium Methoxide, *Synthesis,* 2019, 51, 1565-1577, DOI: 10.1055/s-0037-1611356

7. Belveren, S.; Poyraz, S.; Pask, C.; Ulger, M.; Sansano, J.; Döndaş, H.A Synthesis and biological evaluation of platinum complexes of highly functionalized aroylaminocarbo-*N*-thioyl prolinate containing tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-1,3(2H,3aH)-dione moieties. *Inorganica Chimica Acta*, 2019, *498*, 119154-. DOI: 10.1016/j.ica.2019.119154

8. Belveren, S.; Poyraz, S.; Ülger, M.; Pask, C.; Döndaş, H.; Sansano, J. Synthesis, structure and bioactivity of a mononuclear octahedral [Prolinate2-Na(MeOH)4]−H complex. *Inorganica Chimica Acta*, 2020,504,119456- DOI: 10.1016/j.ica.2020.119456

9 . Poyraz, S.; **Belveren, S.;** Aydinoglu, S.; Ulger, M.; de Cozar, A.; Retamosa, M. D.; Sansano, J. M.; Dondas, H. A., Biological properties and conformational studies of amphiphilic Pd(II) and Ni(II) complexes bearing functionalized aroylaminocarbo-N-thioylpyrrolinate units. Beilstein Journal of Organic Chemistry 2021, 17, 2812-2821. DOI: 10.3762/bjoc.17.192

10. Ortuño, J.F.; Poyraz, S.; Belabbes, A.; Kavas, Ö**.; Belveren, S.;** Altuğ, C.; Retamosa, G.; Foubelo, F.; Pask, CM.; Sansano, J.M.; Döndaş, H.A.; Preparation of 4-Arylthiazol-2(3H)-ones and the Three-Component Synthesis of Multidentate 5,5′-Methylenebis[4-arylthiazol-2(3H)-one] Ligands. Synthesis, 2022, 54, A–I DOI: 10.1055/a-1930-6840

11. Poyraz, S.; Döndaş, H.A; Sansano, J.M**.; Belveren, S.;** Yamali C.; Ülger, M.; Döndaş, N.Y; Sağlık, B.N.; Pask, C. *N*-Benzoylthiourea-pyrrolidine carboxylic acid derivatives bearing an imidazole moiety: Synthesis, characterization, crystal structure, *in vitro* ChEs inhibition, and antituberculosis, antibacterial, antifungal studies. Journal of Molecular Structure, 2023, 1273, 134303. DOI: 10.1016/j.molstruc.2022.134303