Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakültesi
Fen Bilimleri Dergisi (CFD), Cilt 38, No. 2 (2017)
ISSN: 1300-1949

Cumhuriyet University Faculty of Science
Science Journal (CSJ), Vol. 38, No. 2 (2017)
ISSN: 1300-1949

http://dx.doi.org/10.17776/cumuscij.297283

Azometin Yilür Çekirdeği İçeren Yeni Kiral Bileşiklerin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması

Mustafa Kemal GÜMÜŞ[1,2]

[1]*Artvin Çoruh Üniversitesi Eğitim Fakültesi Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü Fen Bilgisi Eğitimi Anabilim Dalı Şehir Yerleşkesi 08000 Artvin*
[2]*Artvin Çoruh Üniversitesi Bilim-Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Seyitler Yerleşkesi 08100 Artvin*

Received: 11.03.2017; Accepted: 21.04.2017

Özet: Bu çalışmada 14 adet kiral yapıda yeni dialkil (2-okso-2-{[(1S)-1-feniletil]amino}etil) ditiyoimidokarbonat ve (2-okso-2-{[(1R)-1-feniletil]amino}etil)ditiyoimidokarbonat bileşiği (4a-n) glisin tuzlarından (1) başlanılarak sentezlenmiştir. Bu bileşikler 1,3-dipolar siklokatılma tepkimelerinde 1,3-dipol reaktifi olarak kullanılan azometin yilür çekirdeği içermektedir. Ayrıca sentezlenen azometin yilür bileşikleri substituent olarak kiral bir amit fonksiyonu da içermektedir. Bu bileşiklerin yapıları farklı spektroskopik yöntemler (IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve COSY NMR) kullanılarak karakterize edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: amit fonksiyonu, azometin yilür, 1,3-dipolar siklokatılma, glisin tuzu, kiral.

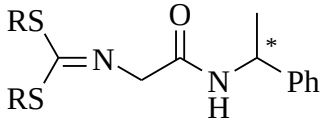
Synthesis and Identification of New Chiral Compounds Containing Azomethine Ylide Core

Abstract: In the present study, 14 new dialkyl (2-oxo-2-{[(1S)-1-phenylethyl]amino}ethyl)dithioimidocarbonate and dialkyl (2-oxo-2-{[(1SR)-1-phenylethyl]amino}ethyl)dithioimidocarbonate (4a-n) chiral compuonds were synthesized starting from glycine salts (1). These compounds contain the azomethine ylide core, which is used as 1,3-dipole reactant in 1,3-dipolar cycloaddition reactions. Furthermore, the synthesized azomethine compounds contain a chiral amide function as a substituent. These compounds were characterized by different spectroscopic techniques (IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve COSY NMR).

Keywords: amide function, azomethine ylide, chiral, 1,3-dipolar cycloaddition, glycine salt.

1. GİRİŞ

Bu çalışmada 1,3-dipolar siklokatılma tepkimelerinde 1,3-dipol reaktifi olarak kullanılan azometin yilür çekirdeği içeren 14 adet yeni kiral bileşik (4a-n) sentezlenmiştir (Şekil 1).



R: Me, Et, Pr, ^{i}Pr, Bu, ^{i}Bu, Bn

Şekil 1. Sentezlenen 14 adet yilür bileşiğinin genel formülü

* Corresponding author. *Email address:* mkgumus@artvin.edu.tr

Azot içeren, beş üyeli heterohalkalı bileşiklerin inşası için, bu gibi azometin yilür'lerin kullanılması basit ve etkili bir yöntemdir [1-3]. Yilür'lere dipolarofil atağı ardından pirolidin veya pirolin türevi bileşikler oluşur [4].

Glisin türevlerinden elde edilen azometin yilür'lerin 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları ile oluşan pirolidin türevleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır, yilürlerden Lewis asidi varlığında pirolidin türevleri eldesi Doğan ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir [5]. Ayrıca Elemes ve arkadaşları glisin türevlerinden elde edilen alkilsulfanil susbtientli imin-ester yapılı yilürler ile N-fenilmaleimit'ler [6-8] ve karbon[60]fulleren'lerin [9,10] 1,3-dipolar siklokatılma reaksiyonları ile oluşan pirolidin veya pirolin türevlerinin sentezi, biyoljik ve kimyasal özelliklerini incelemişlerdir.

Bunun yanında sentezlenen azometin yilür bileşikleri substituent olarak kiral bir amit fonksiyonu içermektedir. Amitler, organik kimyada R-CO-NHR fonksiyonel grubu içeren karboksilik asit türevi bileşiklerdir. Diğer bir deyişle amitler, amonyak veya primer aminlerin açil türevleri olarak da tanımlanabilir. Amitler genel olarak karboksilik asidin bir aminle tepkimesi ile oluşurlar. Amino asitler arasında peptit bağlarını oluşturan bu tepkimedir. Günümüzde amit türevleri sentetik, endüstriyel ve farmokolojik açıdan geniş kullanım alanlarına sahiptirler. Benzil amid substituenti içeren aminoasit türevleri nörolojik aktiviteleri bakımından oldukça ilgi çekmektedir. Özellikle Kohn ve arkadaşları tarafından 1993 de N-benzilasetamit türevlerinin antikonvulsant etkinlikleri çalışmalarının üzerinden 24 yıl geçmesine rağmen günümüzde halen bu tip çalışmalara ilgi artarak devam etmektedir [11]. Kohn ve arkadaşları 2015 de N-benzilamid substitue 2-(açilamido) asetik asit türevleri için güçlü nörolojik ajan etkilerinden dolayı patent almışlardır [12]. N-benzilamid substitue bileşikler üzerine King ve arkadaşları sodyum kanal inaktivasyonu, antikonvulsan ve nöropatik ağrı azaltma aktivitelerileri üzerine ça-lışmalar yapmışlardır [13]. Park ve arkadaşları kiral α-aminobenzilamit türevlerini kimerik ajan olarak anti-seizure and antinosiseptif aktivitelerini incelemişlerdir [14].

2. MATERYAL ve YÖNTEM

Çalışmadaki sentezlerde kullanılan tüm çıkış maddeleri, çözücüler ve diğer kimyasallar Sigma-Aldrich, Merck ve Alfa-Aesar gibi ticari tedarikçilerden satın alınmıştır. Çıkış maddeleri ileri saflaştırma yapılmadan alındıkları halleriyle kullanılmıştır.

Kolon kromatografisinde "Merck Silikajel 60" (70-230 mesh), fluoresans indikatörlü Merck 5554 silikajel tabakalar ile "Camag 254 / 366 nm" UV lamba kullanılmıştır.

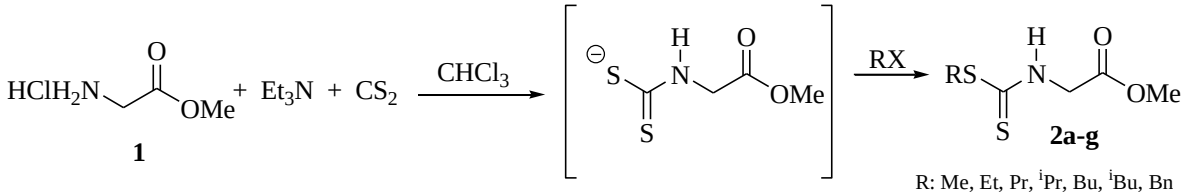
14 adet yeni bileşiğin (4a-n) Infrared spektrumları (FTIR) NaCl hücre ile "Perkin-Elmer GX, FT-IR" spektrofotometresinde, nükleer magnetik rezonans spektrumları (^{1}H NMR, ^{13}C NMR, DEPT-90 ve DEPT-135) "Bruker-Spectrospin" cihazı ile kloroform-d ($CDCl_3$)'de alınmıştır. Ayrıca 4i bileşiği için iki boyutlu COSY NMR (HSQC, HMBC ve NOESY) deneyleri yapılarak bileşiğin yapısı tamamen aydınlatılmıştır.

3. DENEYSEL KISIM

Üç aşama halinde gerçekleştirilen çalışmanın birinci basamağında, reaksiyonlarda substrat olarak kullanılacak olan alkilkarboditiyoat substitue ester bileşikleri (2a-g) glisin metil ester hidroklorür (1), trietilamin ve karbon disülfür kullanılarak sentezlenmiştir (Şekil 2). İkinci aşamada imin yapılı metil 2-[bis (alkilsulfanil) metilenamino] asetat bileşikleri (3a-g) ise ilk aşamada elde edilen alkilkarboditiyoat substitue ester bileşikleri (2a-g) ve uygun alkil halojenürler kullanılarak elde edilmiştir (Şekil 3) [15].

Çalışmanın esas hedefi olan üçüncü bölümde ise, metil 2-[bis (alkilsulfanil) metilenamino] asetat bileşikleri (3a-g) sırası ile kiral yapıdaki (R)-(+)-α-metilbenzilamin ve (S)-(−)-α-metilbenzilamin ile reaksiyona sokularak, substituent olarak kiral bir amit fonksiyonu ve azometin yilür çekirdeği içeren 14 adet yeni bileşik (4a-n) sentezlenmiştir (Tablo 1).

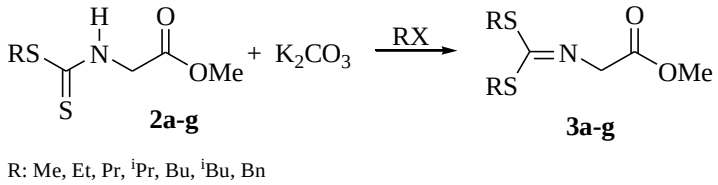
Birinci aşama:



Şekil 2. Bileşik **2a-g** sentezi

Manyetik karıştırıcı üzerindeki Azot (N_2) atmosferi ve geri soğutucu altında damlatma hunisi takılmış ve üç boyunlu, yuvarlak dipli bir deney kabına 60 mL kuru $CHCl_3$ içinde 0.06 mol glisin tuzu ve 0.084 mol CS_2 ilave edilir. Karışım, dikkatli bir şekilde, bir buz banyosu içinde soğutulur, N_2 atmosfer altında damlatma hunisinde kuru 10 mL $CHCl_3$ içinde çözünmüş 0.127 mol kuru Et_3N, karıştırılarak ilave edilir. Et_3N ilavesi damlalar halinde yavaş yavaş yapılır. Karışım 1 saat için oda sıcaklığında karıştırmaya bırakılır. Daha sonra, karışım bir buz banyosu içinde soğutulur, diğer damlatma hunisinde bulunan 0.066 mol alkil halojenür ihtiva eden 5 mL kuru $CHCl_3$ çözelti damla damla ilave edilir. Alkil halojenür ihtiva eden damlatma hunisi 2 mL ilave kuru $CHCl_3$ ile yıkanır ve bu karışım 2 saat boyunca 60-70 °C karıştırma altında ısıtılır. Karışım oda sıcaklığına geldikten sonra, bir ayırma hunisine aktarılır 50 mL H_2O ile iki kez ekstrakte edilir. Çözücü bir döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır. Geriye kalan sıvı tortuya, 60 mL Et_2O ilave edilir ve organik faz, 25 mL H_2O ile iki kez ekstrakte edilir. Organik faz kurutulur, süzülür ve döner buharlaştırıcı ile çözücü alınır. Daha sonra, bir vakum pompası ile son çözücü kalıntılarının uzaklaşması sağlanır. Yüksek saflıkta ester bileşikleri (2a-g) oluşur.

İkinci aşama:



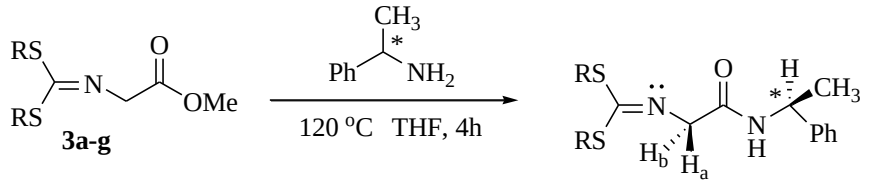
Şekil 3. Bileşik **3a-g** sentezi

Manyetik karıştırıcı üzerindeki N_2 atmosferi ve geri soğutucu altında damlatma hunisi takılmış iki boyunlu, yuvarlak dipli bir deney kabına 10 mL kuru aseton 0.050 mol ester bileşiği (2a-g) ve 0.075 mol K_2CO_3 ilave edilir. Daha sonra 100 °C'de 2 saat boyunca kaynatılır. Karışım oda sıcaklığına geldikten sonra, damlatma hunisi ile 0.058 mol alkil halojenür ilave edilir. Bütün işlem oda sıcaklığında yapılır ve sonra karışım tekrar 60-70 °C 2 saat boyunca ısıtma ile karıştırılarak devam eder. Karışım oda sıcaklığına getirilir ve Goch krozesi ile vakum altında süzülür. Çökelti tekrar 20 mL aseton ile iki kez yıkanır. Karışımdaki çözücü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırılır ve kalıntı, 60 mL Et_2O içinde çözülür. Bir ayırma hunisine aktarılır ve 50 mL H_2O ile iki kez ekstrakte edilir. Organik faz kurutulur, süzülür ve döner buharlaştırıcı ile çözücü alınır. Hekzan/etil asetat (16:1) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırılır. Yüksek verimlerle imin bileşikleri (3a-g) elde edilir.

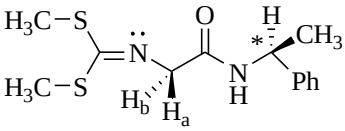
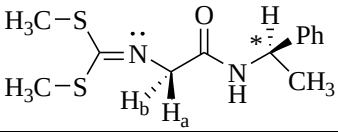
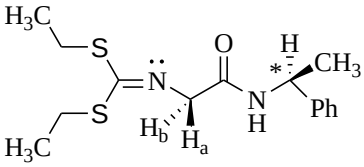
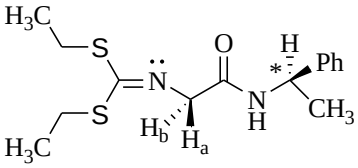
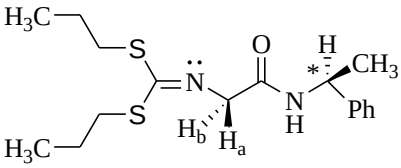
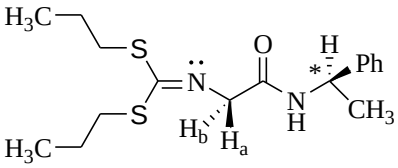
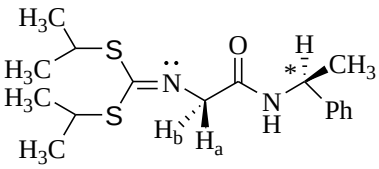
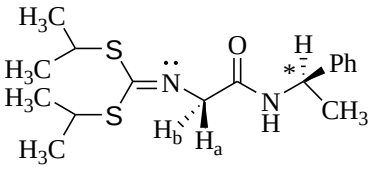
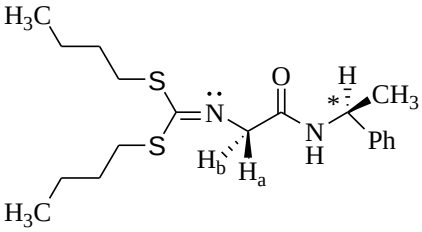
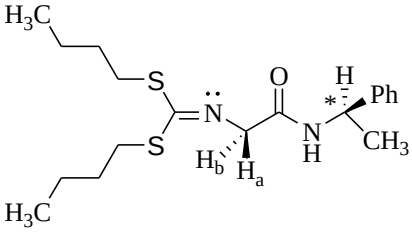
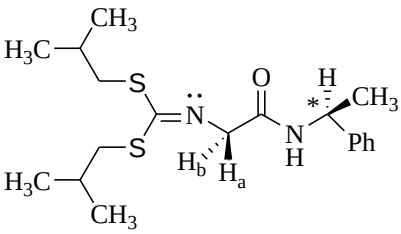
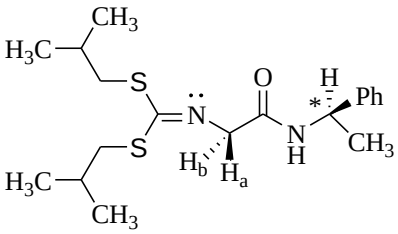
Üçüncü aşama:

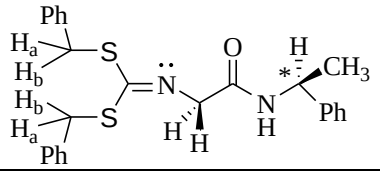
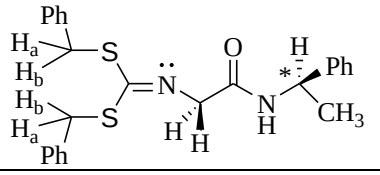
Vidalı kapaklı cam tüpe 5 mL kuru THF 0.02 mol imin bileşiği (3a-g) ve 0.02 mol kiral amin bileşiği ilave edilir. Tüp kapatılır ve 120 °C'da ısıtılır. Reaksiyon TLC kontrolü ardından 4 saat sonra durdurulur. Çözücü bir döner buharlaştırıcı ve yüksek vakumlu pompayla alınır. Hekzan/etil asetat (4:1) çözücü karışımı kullanılarak kolon kromatografisiyle saflaştırılır. Yüksek verimlerle amit bileşikleri (4a-n) elde edilir.

Tablo 1. Bileşik **4a-n** sentezi ve formülleri



R: Me, Et, Pr, ^{i}Pr, Bu, ^{i}Bu, Bn

4a		4h	
4b		4i	
4c		4j	
4d		4k	
4e		4l	
4f		4m	

4g		4n	

Dimetil (2-okso-2-{[(1*S*)-1-feniletil]amino}etil)ditiyoimidokarbonat (4a):

Verim 92.4%, açık sarı yağ, IR (NaCl hücre, ν_{max}, cm^{-1}): 3666, 3369 (N-H), 3061, 3028, 2972, 2923, 2869, 1667 (C=O), 1578 (C=N), 1510, 1451, 1427, 1400, 1375, 1314, 1245, 1210, 1067, 1041, 1022, 1005, 963, 914, 845, 763, 700, 613, 570, 543. ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz), δ, ppm: 7.62 (d, 1H, N-H, *J*=5.00 Hz, D_2O ile 85 ºC ye ısıtılarak değiştirildi), 7.33-7.27 (m, 5H, aromatik), 5.20 (quintet, 1H, benzilik, *J*=7.50 Hz), 3.99 (d, 1H, -CH_a-, *J*=18.76 Hz), 3.91 (d, 1H, -CH_b-, *J*=18.76 Hz), 2.56 (s, 3H, -SCH_3, *syn*), 2.37 (s, 3H, -SCH_3, *anti*), 1.53 (d, 3H, -C*-CH_3, *J*=7.50 Hz). ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, 62.9 MHz, δ (ppm): 169.2 (C=O), 162.7 (C=N), 143.3, 128.6(2C), 127.2, 125.9(2C), (aromatik), 55.0 (-CH_2-), 48.3 (-CH-, benzilik), 22.3 (-C*-CH_3), 14.7 (2x -SCH_3).

Dietil (2-okso-2-{[(1*S*)-1-feniletil]amino}etil)ditiyoimidokarbonat (4b):

Verim 92.6%, açık sarı yağ, IR (NaCl hücre, ν_{max}, cm^{-1}): 3376 (N-H), 3061, 3028, 2969, 2927, 2870, 1685 (C=O), 1578 (C=N), 1508, 1450, 1401, 1375, 1311, 1265, 1210, 1128, 1057, 1022, 973, 926, 761, 700, 611, 570, 543. ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz), δ, ppm: 7.58 (d, 1H, N-H, *J*=7.50 Hz, D_2O ile 85 ºC ye ısıtılarak değiştirildi), 7.37-7.27 (m, 5H, aromatik), 5.19 (quintet, 1H, benzilik, *J*=7.50 Hz), 4.01 (d, 1H, -CH_a-, *J*=18.76 Hz), 3.92 (d, 1H, -CH_b-, *J*=18.76 Hz), 3.10 (q, 2H, -SCH_2-, *J*=7.50 Hz, *syn*), 2.96 (q, 2H, -SCH_2-, *J*=7.50 Hz, *anti*), 1.53 (d, 3H, -C*-CH_3, *J*=5.00 Hz), 1.36 (t, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *syn*), 1.27 (t, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *anti*). ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, 62.9 MHz, δ (ppm): 169.3 (C=O), 161.4 (C=N), 143.3, 128.6(2C), 127.3, 125.9(2C) (aromatik), 55.2 (-CH_2-), 48.4 (-CH-, benzilik), 26.5 (-SCH_2-, *syn*), 25.8 (-SCH_2-, *anti*), 22.3 (-C*-CH_3), 15.0 (-CH_3, *syn*), 13.9 (-CH_3, *anti*).

Dipropil (2-okso-2-{[(1*S*)-1-feniletil]amino}etil)ditiyoimidokarbonat (4c):

Verim 86.6%, açık sarı yağ, IR (NaCl hücre, ν_{max}, cm^{-1}): 3375 (N-H), 3061, 3028, 2964, 2930, 2871, 1676 (C=O), 1578 (C=N), 1508, 1458, 1400, 1376, 1311, 1240, 1210, 1127, 1067, 1022, 987, 929, 762, 699, 613, 542. ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz), δ, ppm: 7.56 (d, 1H, N-H, *J*=7.50 Hz, D_2O ile 85 ºC ye ısıtılarak değiştirildi), 7.37-7.23 (m, 5H, aromatik), 5.20 (quintet, 1H, benzilik, *J*=7.50 Hz), 4.01 (d, 1H, -CH_a-, *J*=20.01 Hz), 3.93 (d, 1H, -CH_b-, *J*=20.01 Hz), 3.05 (t, 2H, -SCH_2-, *J*=7.50 Hz, *syn*), 2.91 (t, 2H, -SCH_2-, *J*=7.50 Hz, *anti*), 1.74 (sextet, 2H, -CH_2-, *J*=7.50 Hz, *syn*), 1.64 (sextet, 2H, -CH_2-, *J*=7.50 Hz, *anti*), 1.53 (d, 3H, -C*-CH_3, *J*=7.50 Hz), 1.02 (t, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *syn*), 0.93 (t, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *anti*). ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, 62.9 MHz, δ (ppm): 169.4 (C=O), 161.7 (C=N), 143.3, 128.7(2C), 127.3, 126.0(2C) (aromatik), 55.2 (-CH_2-), 48.4 (-CH-, benzilik), 34.1 (-SCH_2-, *syn*), 33.5 (-SCH_2-, *anti*), 23.4 (-CH_2-, *syn*), 22.2 (-CH_2-, *anti*), 22.2 (-C*-CH_3), 13.6 (-CH_3, *syn*), 13.3 (-CH_3, *anti*).

***Diiso*propil (2-okso-2-{[(1*S*)-1-feniletil]amino}etil)ditiyoimidokarbonat (4d):**

Verim 90.6%, açık sarı yağ, IR (NaCl hücre, ν_{max}, cm^{-1}): 3379 (N-H), 3062, 3030, 2966, 2927, 2866, 1677 (C=O), 1576 (C=N), 1509, 1452, 1402, 1384, 1366, 1306, 1244, 1211, 1155, 1129, 1056, 1022, 987, 927, 762, 700, 650, 610, 569, 542. ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz), δ, ppm: 7.56 (d, 1H, N-

H, *J*=7.50 Hz, D_2O ile 85 ºC ye ısıtılarak değiştirildi), 7.37-7.23 (m, 5H, aromatik), 5.18 (quintet, 1H, benzilik, *J*=7.50 Hz), 4.02 (d, 1H, -CH_a-, *J*=20.01 Hz), 3.94 (d, 1H, -CH_b-, *J*=20.01 Hz), 3.76 (septet, 1H, -SCH<, *J*=7.50 Hz, *syn*), 3.69 (septet,1H, -SCH<, *J*=7.50 Hz, *anti*), 1.52 (d, 3H, -C*-CH_3, *J*=5.00 Hz), 1.39 (d, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *syn*), 1.38 (d, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *syn*), 1.35 (d, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *anti*), 1.27 (d, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *anti*). ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, 62.9 MHz, δ (ppm): 169.4 (C=O), 161.2 (C=N), 143.3, 128.7(2C), 127.3, 126.0(2C) (aromatik), 55.5 (-CH_2-), 48.5 (-CH-, benzilik), 37.9 (-SCH<, *syn*), 36.7 (-SCH<, *anti*), 24.1 (2x -CH_3, *syn*), 22.4 (2x -CH_3, *anti*), 22.3 (C*-CH_3).

Dibutil (2-okso-2-{[(1*S*)-1-feniletil]amino}etil)ditiyoimidokarbonat (4e):

Verim 81.4%, açık sarı yağ, IR (NaCl hücre, ν_{max}, cm^{-1}): 3379 (N-H), 3062, 3030, 2958, 2930, 2872, 1677 (C=O), 1577 (C=N), 1508, 1457, 1401, 1378, 1310, 1277, 1211, 1128, 1068, 1036, 1022, 988, 933, 903, 784, 761, 699, 613, 568, 542. ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz), δ, ppm: 7.56 (d, 1H, N-H, *J*=10.01 Hz, D_2O ile 85 ºC ye ısıtılarak değiştirildi), 7.37-7.22 (m, 5H, aromatik), 5.20 (quintet, 1H, benzilik, *J*=7.50 Hz), 4.01 (d, 1H, -CH_a-, *J*=20.01 Hz), 3.92 (d, 1H, -CH_b-, *J*=20.01 Hz), 3.07 (t, 2H, -SCH_2-, *J*=7.50 Hz, *syn*), 2.93 (t, 2H, -SCH_2-, *J*=7.50 Hz, *anti*), 1.68 (quintet, 2H, -CH_2-, *J*=7.50 Hz, *syn*), 1.59 (quitet, 2H, -CH_2-, *J*=7.50 Hz, *anti*), 1.53 (d, 3H, -C*-CH_3, *J*=7.50 Hz), 1.44 (sextet, 2H, -CH_2-, *J*=7.50 Hz, *syn*), 1.34 (sextet, 2H, -CH_2-, *J*=7.50 Hz, *anti*), 0.93 (t, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *syn*), 0.87 (t, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *anti*). ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, 62.9 MHz, δ (ppm): 169.4 (C=O), 161.9 (C=N), 143.3, 128.7(2C), 127.3, 126.0(2C) (aromatik), 55.2 (-CH_2-), 48.3 (-CH-, benzilik), 31.9 (2x -SCH_2-), 31.3 (-CH_2-, *syn*), 30.8 (-CH_2-, *anti*), 22.2 (-C*-CH_3), 21.8 (2x -CH_2-), 13.7 (-CH_3, *syn*), 13.5 (-CH_3, *anti*).

***Diiso*butil (2-okso-2-{[(1*S*)-1-feniletil]amino}etil)ditiyoimidokarbonat (4f):**

Verim 85.5%, açık sarı yağ, IR (NaCl hücre, ν_{max}, cm^{-1}): 3381 (N-H), 3062, 3030, 2964, 2926, 2869, 1677 (C=O), 1574 (C=N), 1505, 1463, 1401, 1383, 1366, 1312, 1247, 1210, 1168, 1128, 1068, 1036, 1022, 988, 929, 847, 800, 784, 761, 699, 615, 567, 542. ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz), δ, ppm: 7.53 (d, 1H, N-H, *J*=7.50 Hz, D_2O ile 85 ºC ye ısıtılarak değiştirildi), 7.34-7.23 (m, 5H, aromatik), 5.21 (quintet, 1H, benzilik, *J*=7.50 Hz), 4.03 (d, 1H, -CH_a-, *J*=20.01 Hz), 3.94 (d, 1H, -CH_b-, *J*=20.01 Hz), 2.98 (d, 2H, -SCH_2-, *J*=7.50 Hz, *syn*), 2.83 (d, 2H, -SCH_2-, *J*=7.50 Hz, *anti*), 1.94 (ninetet, 1H, -CH<, *J*=7.50 Hz, *syn*), 1.86 (ninetet, 1H, -CH<, *J*=7.50 Hz, *anti*), 1.53 (d, 3H, -C*-CH_3, *J*=5.00 Hz), 1.03 (d, 6H, 2x-CH_3, *J*=7.50 Hz, *syn*), 0.95 (d, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *anti*), 0.92 (d, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *anti*). ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, 62.9 MHz, δ (ppm): 169.4 (C=O), 162.0 (C=N), 143.3, 128.7(2C), 127.3, 126.0(2C) (aromatik), 55.3 (-CH_2-), 48.3 (-CH-, benzilik), 40.7 (-SCH_2-, *syn*), 40.1 (-SCH_2-, *anti*), 29.2 (-CH<, *syn*), 28.0 (-CH<, *anti*), 22.2 (C*-CH_3), 22.1 (2x-CH_3, *syn*), 21.8 (2x-CH_3, *anti*).

Dibenzil (2-okso-2-{[(1*S*)-1-feniletil]amino}etil)ditiyoimidokarbonat (4g):

Verim 75.5%, açık sarı yağ, IR (NaCl hücre, ν_{max}, cm^{-1}): 3371 (N-H), 3085, 3061, 3028, 2973, 2929, 2871, 1667 (C=O), 1574 (C=N), 1502, 1453, 1400, 1376, 1313, 1242, 1211, 1157, 1129, 1071, 1030, 987, 933, 914, 846, 803, 763, 699, 613, 563, 542. ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz), δ, ppm: 7.32-7.20 (m, 15H, aromatik +1H, N-H, D_2O ile 85 ºC ye ısıtılarak değiştirildi), 5.16 (quintet, 1H, benzilik, *J*=7.50 Hz), 4.33 (s, 2H, -CH_2-), 4.25 (d, 2H, -SCH_{asyn}-, *J*=15.01 Hz), 4.19 (d, 2H, -SCH_{bsyn}-, *J*=15.01 Hz, *syn*), 4.02 (d, 2H, -SCH_{aanti}-, *J*=20.01 Hz), 3.93 (d, 2H, -SCH_{banti}-, *J*=20.01 Hz), 1.41 (d, 3H, -C*-CH_3, *J*=7.50 Hz). ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, 62.9 MHz, δ (ppm): 168.9 (C=O), 160.6 (C=N), 143.2, 136.2, 135.5, 129.0(2C), 128.8(2C), 128.7(2C), 128.6(2C), 128.4(2C), 127.8, 127.5, 127.2, 126.0(2C)

(18xC aromatik), 55.4 (-CH_2-), 48.2 (-CH-, benzilik), 36.8 (-SCH_2-, *syn*), 36.0 (-SCH_2-, *anti*), 22.0 (-C*-CH_3).

Dimetil (2-okso-2-{[(1*R*)-1-feniletil]amino}etil)ditiyoimidokarbonat (4h):

Verim 92.5%, açık sarı yağ, IR (NaCl hücre, ν_{max}, cm^{-1}): 3666, 3369 (N-H), 3061, 3028, 2972, 2923, 2869, 1667 (C=O), 1578 (C=N), 1510, 1451, 1427, 1400, 1375, 1314, 1245, 1210, 1067, 1041, 1022, 1005, 963, 914, 845, 763, 700, 613, 570, 543. ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz), δ, ppm: 7.64 (d, 1 H, N-H, *J*=7.50 Hz, D_2O ile 85 ºC ye ısıtılarak değiştirildi), 7.38-7.26 (m, 5 H, aromatik), 5.21 (quintet, 1 H, benzilik, *J*=7.50 Hz), 3.99 (d, 1H, -CH_a-, *J*=18.75 Hz), 3.91 (d, 1H, -CH_b-, *J*=18.75 Hz), 2.57 (s, 3H, -SCH_3, *syn*), 2.37 (s, 3H, -SCH_3, *anti*), 1.53 (d, 3H, -C*-CH_3, *J*=7.50 Hz). ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, 62.9 MHz, δ (ppm): 169.2 (C=O), 162.7 (C=N), 143.3, 128.7(2C), 127.3, 125.9(2C) (aromatik), 55.0 (-CH_2-), 48.3 (-CH-, benzilik), 22.4 (-C*-CH_3), 14.7 (2x -SCH_3).

Dietil (2-okso-2-{[(1*R*)-1-feniletil]amino}etil)ditiyoimidokarbonat (4i):

Verim 89.1%, açık sarı yağ, IR (NaCl hücre, ν_{max}, cm^{-1}): 3376 (N-H), 3061, 3028, 2969, 2927, 2870, 1685 (C=O), 1578 (C=N), 1508, 1450, 1401, 1375, 1311, 1265, 1210, 1128, 1057, 1022, 973, 926, 761, 700, 611, 570, 543. ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz), δ, ppm: 7.60 (d, 1 H, N-H, *J*=7.50 Hz, D_2O ile 85 ºC ye ısıtılarak değiştirildi), 7.37-7.26 (m, 5 H, aromatik), 5.19 (quintet, 1 H, benzilik, *J*=7.50 Hz), 4.00 (d, 1H, -CH_a-, *J*=20.01 Hz), 3.92 (d, 1H, -CH_b-, *J*=20.01 Hz), 3.10 (q, 2H, -SCH_2-, *J*=7.50 Hz, *syn*), 2.96 (q, 2H, -SCH_2-, *J*=7.50 Hz, *anti*), 1.53 (d, 3H, -C*-CH_3, *J*=5.00 Hz), 1.37 (t, 3H, - CH_3, *J*=7.50 Hz, *syn*), 1.27 (t, 3H, - CH_3, *J*=7.50 Hz, *anti*). ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, 62.9 MHz, δ (ppm): 169.3 (C=O), 161.5 (C=N), 143.3, 128.7(2C), 127.3, 126.0(2C) (aromatik), 55.2 (-CH_2-), 48.4 (-CH-, benzilik), 26.5 (-SCH_2-, *syn*), 25.9 (-SCH_2-, *anti*), 22.3 (-C*-CH_3), 15.1 (-CH_3, *syn*), 13.9 (-CH_3, *anti*).

Dipropil (2-okso-2-{[(1*R*)-1-feniletil]amino}etil)ditiyoimidokarbonat (4j):

Verim 92.8%, açık sarı yağ, IR (NaCl hücre, ν_{max}, cm^{-1}): 3375 (N-H), 3061, 3028, 2964, 2930, 2871, 1676 (C=O), 1578 (C=N), 1508, 1458, 1400, 1376, 1311, 1240, 1210, 1127, 1067, 1022, 987, 929, 762, 699, 613, 542. ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz), δ, ppm: 7.56 (d, 1 H, N-H, *J*=7.50 Hz, D_2O ile 85 ºC ye ısıtılarak değiştirildi), 7.37-7.22 (m, 5 H, aromatik), 5.20 (quintet, 1 H, benzilik, *J*=7.50 Hz), 4.01 (d, 1H, -CH_a-, *J*=20.01 Hz), 3.93 (d, 1H, -CH_b-, *J*=20.01 Hz), 3.05 (t, 2H, -SCH_2-, *J*=7.50 Hz, *syn*), 2.91 (t, 2H, -SCH_2-, *J*=7.50 Hz, *anti*), 1.74 (sextet, 2H, -CH_2-, *J*=7.50 Hz, *syn*), 1.64 (sextet, 2H, -CH_2-, *J*=7.50 Hz, *anti*), 1.53 (d, 3H, -C*-CH_3, *J*=7.50 Hz), 1.02 (t, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *syn*), 0.93 (t, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *anti*). ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, 62.9 MHz, δ (ppm): 169.4 (C=O), 161.7 (C=N), 143.3, 128.7(2C), 127.3, 126.0(2C) (aromatik), 55.2 (-CH_2-), 48.3 (-CH-, benzilik), 34.1 (-SCH_2-, *syn*), 33.5 (-SCH_2-, *anti*), 23.4 (-CH_2-, *syn*), 22.2 (-CH_2-, *anti*), 22.2 (-C*-CH_3), 13.6 (-CH_3, *syn*), 13.3 (-CH_3, *anti*).

***Diiso*propil (2-okso-2-{[(1*R*)-1-feniletil]amino}etil)ditiyoimidokarbonat (4k):**

Verim 88.4%, açık sarı yağ, IR (NaCl hücre, ν_{max}, cm^{-1}): 3379 (N-H), 3062, 3030, 2966, 2927, 2866, 1677 (C=O), 1576 (C=N), 1509, 1452, 1402, 1384, 1366, 1306, 1244, 1211, 1155, 1129, 1056, 1022, 987, 927, 762, 700, 650, 610, 569, 542. ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz), δ, ppm: 7.56 (d, 1H, N-H, *J*=7.50 Hz, D_2O ile 85 ºC ye ısıtılarak değiştirildi), 7.37-7.23 (m, 5H, aromatik), 5.18 (quintet, 1H, benzilik, *J*=7.50 Hz), 4.02 (d, 1H, -CH_a-, *J*=20.01 Hz), 3.94 (d, 1H, -CH_b-, *J*=20.01 Hz), 3.76 (septet, 1H, -SCH<, *J*=7.50 Hz, *syn*), 3.69 (septet,1H, -SCH<, *J*=7.50 Hz, *anti*), 1.52 (d, 3H, -C*-CH_3, *J*=5.00 Hz), 1.40 (d, 3H, -CH_3, *J*=2.50 Hz, *syn*), 1.37 (d, 3H, -CH_3, *J*=2.50 Hz, *syn*), 1.35 (d, 3H, -CH_3, *J*=5.00

Hz, *anti*), 1.27 (d, 3H, -CH_3, *J*=5.00 Hz, *anti*). ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, 62.9 MHz, δ (ppm): 169.4 (C=O), 161.2 (C=N), 143.3, 128.7(2C), 127.3, 126.0(2C) (aromatik), 55.5 (-CH_2-), 48.4 (-CH-, benzilik), 37.9 (-SCH<, *syn*), 36.7 (-SCH<, *anti*), 24.1 (2x - CH_3, *syn*), 22.4 (2x - CH_3, *anti*), 22.4 (C*-CH_3).

Dibutil (2-okso-2-{[(1*R*)-1-feniletil]amino}etil)ditiyoimidokarbonat (4l):

Verim 86.3%, açık sarı yağ, IR (NaCl hücre, ν_{max}, cm^{-1}): 3379 (N-H), 3062, 3030, 2958, 2930, 2872, 1677 (C=O), 1577 (C=N), 1508, 1457, 1401, 1378, 1310, 1277, 1211, 1128, 1068, 1036, 1022, 988, 933, 903, 784, 761, 699, 613, 568, 542. ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz), δ, ppm: 7.56 (d, 1H, N-H, *J*=7.50 Hz, D_2O ile 85 ºC ye ısıtılarak değiştirildi), 7.37-7.22 (m, 5H, aromatik), 5.20 (quintet, 1H, benzilik, *J*=7.50 Hz), 4.01 (d, 1H, -CH_a-, *J*=20.01 Hz), 3.92 (d, 1H, -CH_b-, *J*=20.01 Hz), 3.07 (t, 2H, -SCH_2-, *J*=7.50 Hz, *syn*), 2.93 (t, 2H, -SCH_2-, *J*=7.50 Hz, *anti*), 1.68 (quintet, 2H, -CH_2-, *J*=7.50 Hz, *syn*), 1.59 (quitet, 2H, -CH_2-, *J*=7.50 Hz, *anti*), 1.53 (d, 3H, -C*-CH_3, *J*=7.50 Hz), 1.44 (sextet, 2H, -CH_2-, *J*=7.50 Hz, *syn*), 1.34 (sextet, 2H, -CH_2-, *J*=7.50 Hz, *anti*), 0.93 (t, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *syn*), 0.87 (t, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *anti*). ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, 62.9 MHz, δ (ppm): 169.4 (C=O), 161.9 (C=N), 143.3, 128.7(2C), 127.3, 126.0(2C) (aromatik), 55.2 (-CH_2-), 48.3 (-CH-, benzilik), 31.9 (2x-SCH_2-), 31.3 (-CH_2-, *syn*), 30.8 (-CH_2-, *anti*), 22.2 (-C*-CH_3), 21.8 (2x-CH_2-), 13.7 (-CH_3, *syn*), 13.5 (-CH_3, *anti*).

***Diiso*butil (2-okso-2-{[(1*R*)-1-feniletil]amino}etil)ditiyoimidokarbonat (4m):** Verim 88.6%, açık sarı yağ, IR (NaCl hücre, ν_{max}, cm^{-1}): 3381 (N-H), 3062, 3030, 2964, 2926, 2869, 1677 (C=O), 1574 (C=N), 1505, 1463, 1401, 1383, 1366, 1312, 1247, 1210, 1168, 1128, 1068, 1036, 1022, 988, 929, 847, 800, 784, 761, 699, 615, 567, 542. ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz), δ, ppm: 7.53 (d, 1H, N-H, *J*=7.50 Hz, D_2O ile 85 ºC ye ısıtılarak değiştirildi), 7.34-7.23 (m, 5H, aromatik), 5.21 (quintet, 1H, benzilik, *J*=7.50 Hz), 4.03 (d, 1H, -CH_a-, *J*=20.01 Hz), 3.94 (d, 1H, -CH_b-, *J*=20.01 Hz), 2.98 (d, 2H, -SCH_2-, *J*=7.50 Hz, *syn*), 2.83 (d, 2H, -SCH_2-, *J*=7.50 Hz, *anti*), 1.91 (ninetet, 1H, -CH<, *J*=7.50 Hz, *syn*), 1.89 (ninetet, 1H, -CH<, *J*=7.50 Hz, *anti*), 1.53 (d, 3H, -C*-CH_3, *J*=5.00 Hz), 1.03 (d, 6H, 2x-CH_3, *J*=7.50 Hz), 0.95 (d, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *syn*), 0.92 (d, 3H, -CH_3, *J*=7.50 Hz, *anti*). ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, 62.9 MHz, δ (ppm): 169.4 (C=O), 162.0 (C=N), 143.3, 128.7(2C), 127.3, 126.0(2C) (aromatik), 55.3 (-CH_2-), 48.3 (-CH-, benzilik), 40.7 (-SCH_2-, *syn*), 40.1 (-SCH_2-, *anti*), 29.2 (-CH<, *syn*), 28.0 (-CH<, *anti*), 22.1 (-C*-CH_3), 21.8 (4x-CH_3).

Dibenzil (2-okso-2-{[(1*R*)-1-feniletil]amino}etil)ditiyoimidokarbonat (4n):

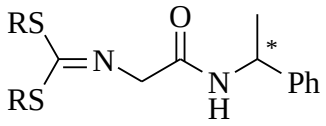
Verim 63.6%, açık sarı yağ, IR (NaCl hücre, ν_{max}, cm^{-1}): 3371 (N-H), 3085, 3061, 3028, 2973, 2929, 2871, 1667 (C=O), 1574 (C=N), 1502, 1453, 1400, 1376, 1313, 1242, 1211, 1157, 1129, 1071, 1030, 987, 933, 914, 846, 803, 763, 699, 613, 563, 542. ^{1}H NMR spektrum ($CDCl_3$, 250 MHz), δ, ppm: 7.32-7.20 (m, 15H, aromatik +1H, N-H, D_2O ile 85 ºC ye ısıtılarak değiştirildi), 5.16 (quintet, 1H, benzilik, *J*=7.50 Hz), 4.33 (s, 2H, -CH_2-), 4.24 (d, 2H, -SCH_{asyn}-, *J*=15.01 Hz), 4.18 (d, 2H, -SCH_{bsyn}-, *J*=15.01 Hz, *syn*), 4.02 (d, 2H, -SCH_{aanti}-, *J*=20.01 Hz), 3.93 (d, 2H, -SCH_{banti}-, *J*=20.01 Hz), 1.40 (d, 3H, -C*-CH_3, *J*=7.50 Hz). ^{13}C NMR spektrum ($CDCl_3$, 62.9 MHz, δ (ppm): 168.9 (C=O), 160.6 (C=N), 143.2, 136.2, 135.5, 129.0(2C), 128.8(2C), 128.7(2C), 128.6(2C), 128.4(2C), 127.8, 127.5, 127.2, 126.0(2C) (18xC aromatik), 55.4 (-CH_2-), 48.2 (-CH-, benzilik), 36.8 (-SCH_2-, *syn*), 36.0 (-SCH_2-, *anti*), 22.0 (-C*-CH_3).

4. SONUÇ

Bu çalışmada 14 adet kiral yapıda yeni dialkil (2-okso-2-{[(1S)-1-feniletil]amino}etil)ditiyoimidokarbonat ve (2-okso-2-{[(1R)-1-feniletil]amino}etil) ditiyoimidokarbonat bileşiği (**4a-n**)

sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin yapıları farklı spektroskopik yöntemle (IR, ^{1}H NMR, ^{13}C NMR ve COSY NMR) kullanılarak karakterize edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin (**4a-n**) ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri Tablo 2 de irdelenmiştir.

Tablo 2. Bileşik **4a-n** ^{1}H NMR ve ^{13}C NMR spektrum verileri



R: Me, Et, Pr, ^{i}Pr, Bu, ^{i}Bu, Bn

Bileşik	^{1}H NMR		^{13}C NMR			
	Benz. (C***H**)	-C**H**$_2$-	**C**=O	**C**=N	Benz. (**C***)	-**C**H$_2$-
4a	5.20 (quintet, 1H, benzilik)	3.99 (d, 1H, -CH$_a$-), 3.91 (d, 1H, -CH$_b$-)	169.2	162.7	48.3	55.0
4b	5.19 (quintet, 1H, benzilik)	4.01 (d, 1H, -CH$_a$-), 3.92 (d, 1H, -CH$_b$-)	169.3	161.4	48.4	55.2
4c	5.20 (quintet, 1H, benzilik)	4.01 (d, 1H, -CH$_a$-), 3.93 (d, 1H, -CH$_b$-)	169.4	161.7	48.4	55.2
4d	5.18 (quintet, 1H, benzilik)	4.02 (d, 1H, -CH$_a$-), 3.94 (d, 1H, -CH$_b$-)	169.4	161.2	48.5	55.5
4e	5.20 (quintet, 1H, benzilik)	4.01 (d, 1H, -CH$_a$-), 3.92 (d, 1H, -CH$_b$-)	169.4	161.9	48.3	55.2
4f	5.21 (quintet, 1H, benzilik)	4.03 (d, 1H, -CH$_a$-), 3.94 (d, 1H, -CH$_b$-)	169.4	162.0	48.3	55.3
4g	5.16 (quintet, 1H, benzilik)	4.33 (s, 2H, -CH$_2$-)	168.9	160.6	48.2	55.4
4h	5.21 (quintet, 1H, benzilik)	3.99 (d, 1H, -CH$_a$-), 3.91 (d, 1H, -CH$_b$-)	169.2	162.7	48.3	55.0
4i	5.19 (quintet, 1H, benzilik)	4.00 (d, 1H, -CH$_a$-), 3.92 (d, 1H, -CH$_b$-)	169.3	161.5	48.4	55.2
4j	5.20 (quintet, 1H, benzilik)	4.01 (d, 1H, -CH$_a$-), 3.93 (d, 1H, -CH$_b$-)	169.4	161.7	48.3	55.2
4k	5.18 (quintet, 1H, benzilik)	4.02 (d, 1H, -CH$_a$-), 3.94 (d, 1H, -CH$_b$-)	169.4	161.2	48.4	55.5
4l	5.20 (quintet, 1H, benzilik)	4.01 (d, 1H, -CH$_a$-), 3.92 (d, 1H, -CH$_b$-)	169.4	161.9	48.3	55.2
4m	5.21 (quintet, 1H, benzilik)	4.03 (d, 1H, -CH$_a$-), 3.94 (d, 1H, -CH$_b$-)	169.4	162.0	48.3	55.3
4n	5.16 (quintet, 1H, benzilik)	4.33 (s, 2H, -CH$_2$-)	168.9	160.6	48.2	55.4

Bu bileşikler 1,3-dipolar siklokatılma tepkimelerinde 1,3-dipol reaktifi olarak kullanılan azometin yilür çekirdeği içermektedir. Ayrıca sentezlenen azometin yilür bileşikleri substituent olarak kiral bir amit fonksiyonu da içermektedir. Bu çalışmada glisin tuzlarından (**1**) başlayarak sentezlenen amit türevlerinin (**4a-n**) kiral yapıda olması onların biyolojik aktivite potansiyellerini artırmaktadır. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin yapıları karbon ve hidrojenin yanında kükürt, oksijen ve azot'tan oluşan 5 adet farklı atomu içermesi, bu bileşiklerin heteroatom içeren yeni bileşikleri oluşturma potansiyelini yükseltmektedir.

Ayrıca sentezin üçüncü aşamasında uygun reaksiyon koşulları ve çözücüsünü belirlemek amacıyla bir dizi demene yapılmıştır. Buna göre bu denemeler arasında bu reaksiyon için en uygun çözücü Tetrahidrofuran (THF) ve en uygun sıcaklık 120 °C olarak belirlenmiştir.

Tablo 3. Reaksiyon koşullarının belirlenmesi.

Deney	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Verim (%)
1	THF	100	80
2	Hekzan	100	25
3	Toluen	100	47
4	AcCN	100	62
5	THF	120	92
6	Hekzan	120	32
7	Toluen	120	55
8	AcCN	120	67
9	THF	150	85
10	Hekzan	150	35
11	Toluen	150	65
12	AcCN	150	72

Teşekkür

Yunanistan devleti State Scholarships Foundation (IKY) bursu ile 2010-2011 yılında Ioannina Üniversitesi Kimya Bölümünde doktora sonrası deneysel çalışmalar yaptığım danışman hocam Dr. Yiannis Elemes 2014 yılında genç yaşta vefat etmiştir. Bu çalışma Profesör Yiannis Elemes'in anısına ithaf edilmiştir. Bu çalışmada laboratuvar olanaklarından dolayı Artvin Çoruh Üniversitesi Bilim-Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezine ve maddi destekleri nedeniyle Artvin Çoruh Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (AÇÜ-BAP) Koordinatörlüğüne teşekkür ederim. Çalışma 2012.F19.02.23 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir.

Kaynaklar

[1]. Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis* (Vol. 8). Pergamon: Oxford, 1990; 274-284.

[2]. Gothelf, K. V. *Asymmetric metal-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reactions. Cycloaddition reactions in organic synthesis*. John Wiley & Sons, New York, 2001; 211-245.

[3]. Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future, *Angewandte Chemie International Edition*, 1963; *2*(10), 565-598.

[4]. Harwood, L. M., & Vickers, R. J. *Azomethine ylides. Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, Wiley: New York, Chichester. 2002; 169-253.

[5]. Doğan, Ö., Koyuncu, H., & Kanışkan, Ü. Lewis acid catalyzed 1,3-dipolar cycloadditon reactions of stabilized azomethine ylides. *Turkish Journal of Chemistry*, 2001; *25*(3), 365-371.

[6]. Georgiou, D., Toutountzoglou, V., Muir, K. W., Hadjipavlou-Litina, D., & Elemes, Y. Synthesis of sulfur containing dihydropyrrolo derivatives and their biological evaluation as antioxidants. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2012; *20*(17), 5103-5109.

[7]. Oikonomou, K., Georgiou, D., Katsamakas, S., Hadjipavlou Litina, D., & Elemes, Y. Sulfanyl 5H-dihydropyrrole derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition, their further chemical manipulation and antioxidant activity. *Arkivoc*, 2015; *16*, 214-231.

[8]. Boukouvala, M. C., Kavallieratos, N. G., Athanassiou, C. G., Losic, D., Hadjiarapoglou, L. P., & Elemes, Y. Laboratory evaluation of five novel pyrrole derivatives as grain protectants against Tribolium confusum and Ephestia kuehniella larvae. *Journal of Pest Science*, 2017, Volume 90, Issue 2, pp 569–585.

[9]. Ioannou, E., Hirsch, A., & Elemes, Y. Sulfur-containing dihydro-pyrrolo [60] fullerene derivatives via 1,3-dipolar cycloadditions of glycine imine esters to C60. *Tetrahedron*, 2007; *63*(30), 7070-7076.

[10]. Naxakis, G., Sofou, P., & Elemes, Y. Synthesis of Novel 3, 4-Dihydro-2 H-pyrrolo[60]fullerene Derivatives Bearing an Alkylsulfanyl Substituent. *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures,*Taylor & Francis; 2004; Vol. 12, No. 4, pp. 781–788.

[11]. Kohn, H., Sawhney, K. N., Bardel, P., Robertson, D. W., & Leander, J. D. Synthesis and anticonvulsant activities of alpha-heterocyclic alpha-acetamido-N-benzylacetamide derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1993; *36*(22), 3350-3360.

[12]. Kohn, H. L., Salomé, C., Park, K. D., & Salomé-Grosjean, E. N-benzylamide substituted derivatives of 2-(acylamido)acetic acid and 2-(acylamido)propionic acids: potent neurological agents. *U.S. Patent and Trademark Office*, Washington, DC; 2015; U.S. Patent No. 8,933,065.

[13]. King, A. M., Yang, X. F., Wang, Y. Y., Dustrude, E. T., Barbosa, C., Due, M. R., Piekarz, A. D., Wilson, S. M., White, F. A., Salome, C., Cummins, T. R., Khanna, R., Kohn, H., Identification of the Benzyloxyphenyl Pharmacophore: A Structural Unit That Promotes Sodium Channel Slow Inactivation. *ACS Chemical Neuroscience* 2012; *3* (12), 1037-1049.

[14]. Park, K. D., Yang, X. F., Dustrude, E. T., Wang, Y., Ripsch, M. S., White, F. A., & Kohn, H. Chimeric Agents Derived from the Functionalized Amino Acid, Lacosamide, and the α-Aminoamide, Safinamide: Evaluation of Their Inhibitory Actions on Voltage-Gated Sodium Channels, and Antiseizure and Antinociception Activities and Comparison with Lacosamide and Safinamide. *ACS Chemical Neuroscience*, 2014; *6*(2), 316-330.

[15]. Hoppe, D., Beckmann, L. Selective Monoalkylation and Dialkylatıon of N-[Bis(Alkylthio)Methylene]Glycine Ethyl-Ester for Synthesis of Higher and Alpha-Branched Alpha-Amino-Acids. *Liebigs Annalen der Chemie* 1979; Issue: 12, p2066-2075.