

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**KİNOLON SINIFI ANTİBİYOTİKLERİN TİYAZOL HALKASI İÇEREN YENİ TÜREVLERİNİN
SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Aslıhan AYVAZ

**ŞUBAT 2021
TRABZON**



KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

**KİNOLON SINIFI ANTİBİYOTİKLERİN TİYAZOL HALKASI İÇEREN YENİ
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Aslıhan AYVAZ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde
YÜKSEK LİSANS (KİMYA)
Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 02 / 02 / 2021

Tezin Savunma Tarihi : 12 / 02 / 2021

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Neslihan DEMİRBAŞ

Trabzon 2021

ÖNSÖZ

217Z085 no’lu TÜBİTAK projesi tarafından desteklenen bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı’nda gerçekleştirilmiştir ve Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında “Yüksek Lisans Tezi” olarak hazırlanmıştır.

Tez konusunu belirleyip, çalışmalarım sırasında karşılaştığım bütün güçlüklerin aşılmasında beni yönlendirip her türlü desteği ve imkânı sağlayan, değerli bilgilerinden yararlandığım, danışman hocam Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ’a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım aynı zamanda manevi desteklerini de eksik etmeyen hocalarım, Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ’a ve Doç. Dr. Hacer BAYRAK'a, maddelerimizin antimikrobiyal aktivite çalışmalarını gerçekleştiren Arş.gör. İnci DURUKAN’a teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında her aşamada benimle ilgilenip manevi desteğini esirgemeyen değerli hocalarım, Dr. Öğr. Üyesi Arif MERMER, Dr. Serap BAŞOĞLU ÖZDEMİR VE Arş. Gör. Dr. Fatih ÇELİK’e teşekkür ederim. Aynı zamanda her türlü yardım ve desteklerinden ötürü değerli arkadaşlarım, Ebru TAFLAN, İrem ŞEN, Melek KAYA ve İmane AZAFAD’a teşekkür ederim.

Hayatımın ve çalışmalarımın her evresinde her türlü desteklerini esirgemedi sunan her zaman yanımda olan sevgili aileme ve Kimyager Eda ÖZER’e teşekkür ederim.

Aslıhan AYVAZ

Trabzon 2021

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Kinolon Sınıfı Antibiyotiklerin Tiyazol Halkası İçeren Yeni Türevlerinin Sentezi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ’ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 12/02/2021

Aslıhan AYVAZ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	IX
SUMMARY	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XIX
KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ.....	XX
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş.....	1
1.1.2. Azoller.....	12
1.1.2.1. Tiyazoller	13
1.1.2.2. Triazoller	14
1.1.3. Kinolon-Kinolon Konjugasyonu.....	25
1.1.4. Diğer İlaçlarla Hibridizasyon	29
1.1.4.1. Metronidazol ile Hibridizasyon.....	29
1.1.4.2. Oksazolidinonlar ile Hibridizasyon.....	30
1.1.4.3. β -Laktamlar ile Hibridizasyon.....	31
1.1.4.4. Makrosikliklerle Hibridizasyon.....	32
1.1.4.4.1. Rifamisin ile Hibridizasyon	32
1.1.4.4.2. Aminoglikozid Antibiyotikleri	33
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR	35
2.1. DeneySEL Çalışmalar.....	35
2.2. Bulgular.....	39
2.2.1. Etil Alkilimidat Hidroklorürlerin Genel Elde Ediliş Yöntemi (98a,b).....	39
2.2.1.1. Etil 2-(4-klorofenil)asetimidat hidroklorür (98a) [87].....	39
2.2.1.2. Etil asetimidat hidroklorür (98b) [88]	40
2.2.2. 99a-b No'lu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi [88]	40
2.2.2.1. Etil 2-[2-(4-klorofenil)-1-etoksietiliden]hidrazinkarboksilat (99a) [89, 90].....	40

2.2.2.2.	Etil 2-(1-etoksietiliden)hidrazinkarboksilat (99b) [91]	41
2.2.3.	100a-b No'lu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi.....	41
2.2.3.1.	4-Amino-3-(4-klorobenzil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (100a)	42
2.2.3.2.	4-Amino-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (100b).....	42
2.2.4.	3-Alkil-4-(arilidenamino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on Bileşiklerinin Genel Elde Ediliş Yöntemleri (101a-h ve 102a-b).....	43
2.2.4.1.	4-(4-Bromobenzilidenamino)-3-(4-klorobenzil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)- on (101a).....	43
2.2.4.2.	3-(4-Klorobenzil)-4-[(3-florobenziliden)amino]-1H-1,2,4-triazol-5(4H)- on (101b).....	44
2.2.4.3.	3-(4-Klorobenzil)-4-[(2-hidroksibenziliden)amino]-1H-1,2,4-triazol-5 (4H)-on (101c)	44
2.2.4.4.	4-[(2-Kloro-6-florobenziliden)amino]-3-(4-klorobenzil)-1H-1,2,4-triazol -5(4H)-on (101d).....	45
2.2.4.5.	4-[(3-Bromo-4-florobenziliden)amino]-3-(4-klorobenzil)-1H-1,2,4- triazol-5(4H)-on (101e).....	46
2.2.4.6.	3-(4-Klorobenzil)-4-[(piridin-2-ilmetilen)amino]-1H-1,2,4-triazol-5(4H)- on (101f)	47
2.2.4.7.	3-(4-Klorobenzil)-4-[(piridin-3-ilmetilen)amino]-1H-1,2,4-triazol-5(4H)- on (101g).....	47
2.2.4.8.	3-(4-Klorobenzil)-4-[(piridin-4-ilmetilen]amino-1H-1,2,4-triazol-5(4H)- on (101h).....	48
2.2.4.9.	4-[(Furan-2-ilmetilen)amino]-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (102a) ...	49
2.2.4.10.	4-[(1H-indol-2-il)metilen]amino}-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (102b).....	49
2.2.5.	4-Floroanilin'den Çıkılarak Yapılan Sentezler.....	50
2.2.5.1.	Dietil {[(4-florofenil)amino]metil}malonat (104) [86]	50
2.2.5.2.	Etil 6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (105) [86]	51
2.2.6.	106a-c No'lu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi.....	51
2.2.6.1.	Etil 6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (106a)	52
2.2.6.2.	Etil 1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (106b) [93]	53
2.2.6.3.	Etil 1-(2,4-diflorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3- karboksilat (106c).....	53

2.2.6.4.	7-[4-(Kloroasetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asid (108) [1].....	54
2.2.7.	110a-c No'lu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi.....	54
2.2.7.1.	6-Floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (110a).....	55
2.2.7.2.	1-Etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (110b) [86].....	56
2.2.7.3.	1-(2,4-Diflorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (110c)	56
2.2.8.	111a-h No'lu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi.....	57
2.2.8.1.	<i>N</i> -Etil-2-[(7-floro-4-metil-1-okso-1,4-dihidronaftalin-2-il)karbonil]hidrazinkarbotioamid (111a)	58
2.2.8.2.	2-[(6-Floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]- <i>N</i> -fenilhidrazin karbotioamid (111b).....	58
2.2.8.3.	<i>N</i> -Benzil-2-[(6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]hidrazinkarbotioamid (111c)	59
2.2.8.4.	<i>N</i> -Etil-2-[(1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]hidrazinkarbotioamid (111d).....	60
2.2.8.5.	2-[(1-Etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]- <i>N</i> -fenilhidrazinkarbotioamid (111e).....	61
2.2.8.6.	<i>N</i> -Benzil-2-[(1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]hidrazinkarbotioamid (111f).....	61
2.2.8.7.	2-{[1-(2,4-Diflorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il]karbonil}- <i>N</i> -etil hidrazinkarbotioamid (111g)	62
2.2.8.8.	2-{[1-(2,4-Diflorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il]karbonil}- <i>N</i> -fenilhidrazinkarboksiamid (111h).....	63
2.2.9.	112a-h No'lu bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi	64
2.2.9.1.	<i>N'</i> -[3-Etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-ilidin]-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (112a).....	64
2.2.9.2.	6-Floro-1-metil-4-okso- <i>N'</i> -[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-ilidin]-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (112b).....	65
2.2.9.3.	<i>N'</i> -[3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-ilidin]-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (112c)	66
2.2.9.4.	1-Etil- <i>N'</i> -[3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-ilidin]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (112d).....	66

2.2.9.5.	1-Etil-6-floro-4-okso-N'-[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-ilidin]-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (112e).....	67
2.2.9.6.	N'-[3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-ilidin]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (112f)	68
2.2.9.7.	1-(2,4-Diflorobenzil)-N'-[3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (112g)	69
2.2.9.8.	1-(2,4-Diflorobenzil)-6-floro-4-okso-N'-[4-okso-3-fenil-1,3-oksazolidin-2-iliden]-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (112h).....	69
2.3.	Antimikrobiyal Aktivite Testleri	70
2.3.1.	Sentezlenen Maddelerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemi ile Belirlenmesi	70
2.3.2.	Sentezlenen Maddelerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Belirlenmesi	71
3.	TARTIŞMA VE SONUÇ	72
3.1.	Sentez	72
3.2.	Antimikrobiyal aktivite sonuçları.....	81
4.	ÖNERİLER.....	84
5.	KAYNAKLAR	85
6.	EKLER.....	95
ÖZGEÇMİŞ		

ÖZET

KİNOLON SINIFI ANTİBİYOTİKLERİN TİYAZOL HALKASI İÇEREN YENİ
TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Aslıhan AYVAZ

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ
2021, 94 Sayfa, 70 Sayfa Ek

Bu çalışmanın amacı, biyolojik aktiviteye sahip oldukları bilinen heterohalkalar olan kinolon halkası ile triazol veya tiyazolidinon halkasının tek bir moleküler yapı içinde birleştirildiği yeni hibrit bileşikler elde etmektir. Bu bağlamda ilk olarak 3-alkil-4-(alkilidenamino)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on bileşikler (101a-h, 102a,b), uygun nitrillerden başlanarak sentez edilmiştir. Etil 6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat bileşiğinin (106) sentezi ise 4-floroanilinden başlanarak gerçekleştirilmiştir. Norfloksazin bileşiğinin kloroetanoil klorür ile muamelesi etil 7-(4-(2-kloroasetil)piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (108) bileşiğini vermiştir. İlk adımda elde edilen heterohalkaları birbirleriyle birleştirmek amacıyla alkilidenamino bileşikler (101a-h, 102a,b), 106 nolu kinolon ile muamele edilmiş, ancak istenen ürünler elde edilememiştir. Benzer şekilde aynı ara ürünler 108 nolu bileşik ile de reaksiyon vermemiştir. Yeni tiyazolidinon-kinolon hibrit bileşikler ise 106 nolu kinolonların sırasıyla hidrazin hidrat ile ve uygun alkil izo(tiyos)yanatlar ile muamelesi, ardından halka kapanmasına uğratılması ile elde edilmiştir.

Bütün denemeler geleneksel yöntem yanında mikrodalga, ultrasound ışınlendirme teknikleri kullanılarak yapılmış, mikrodalga destekli yöntemin diğer iki yöntemle gerek reaksiyon verimi ve gerekse süresi bakımından üstünlük sağladığı görülmüştür. Sentezleri gerçekleştirilen bütün yeni bileşiklerin yapıları FT-IR, NMR, Kütle spektroskopik teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Antibakteriyel özellikleri KTÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Ali Osman Kılıç ve ekibi tarafından incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-Triazol, 1,3-Tiyazolidin-5-on, 1,3-Oksazolidin-5-on, Kinolon, Mikrodalga, Ultrasonik, Antibakteriyel aktivite.

Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES OF QUINOLONE CLASS ANTIBIOTICS CONTAINING THIAZOLE RING

Aslihan AYVAZ

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ
2021, 94 Pages, 70 Pages Appendix

The objective of this study is to obtain new hybrid compounds where the quinolone ring and the triazole or thiazolidinone ring, which are heterocycles known to have biological activity, are combined in a single molecular structure. In this context, 3-alkyl-4- (alkylideneamino)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-one compounds (101a-h, 102a, b) were first synthesized starting from the appropriate nitriles. The synthesis of ethyl 6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate compound (106) was performed starting from 4-fluoroaniline. The treatment of norfloxacin with chloroethanoyl chloride yielded ethyl 7-(4-(2-chloroacetyl)piperazin-1-yl)-1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate (108). However, the desired products could not be obtained from the treatment of triazole compounds (101a-h, 102a, b) with the quinolone 106. Similarly, the same intermediates did not react with compound 108. The new thia(oxa)zolidinone-quinolone hybrid compounds were obtained by treatment of quinolones 106 with hydrazine hydrate and appropriate alkyl iso(thio)cyanates, followed by ring closure of the side chain.

All experiments were performed using microwave and ultrasound irradiation techniques in addition to the traditional method, and it was observed that the microwave assisted method was superior to the other two methods in terms of reaction yields and time. The structures of all new compounds synthesized were illuminated using FT-IR, NMR, Mass spectroscopic techniques. Its antibacterial properties were investigated in KTU Faculty of Medicine Microbiology Department by Prof. Ali Osman Kılıç and his Group.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-Triazole, 1,3-Thiazazolidin-5-one, Quinolone, Microwave, Ultrasound, Antibacterial activity.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	Nalidiksik asidin yapısı	1
Şekil 2.	4-Kinolon iskeleti (4-okso-1,4 dihidrokinolon)	3
Şekil 3.	Norfloksazin molekülünün yapısı	3
Şekil 4.	Kinolonların tautomerik formları	4
Şekil 5.	Kromen-4-on'un biyoisosterik analogu.....	4
Şekil 6.	Kinolonların numaralandırılması	5
Şekil 7.	Antimikrobiyal kinolonların yapılarındaki en genel değişiklikler.....	5
Şekil 8.	Antiparazitik ajan olarak 4-kinolon-3-karboksamid türevleri	12
Şekil 9.	Tiyazol halkası içeren bazı ilaçlar	13
Şekil 10.	Tiyazol halkasına ait izomerik formları	14
Şekil 11.	Vitamin B1 (Tiyamin) yapısı	14
Şekil 12.	Triazol'un izomerik formları.....	15
Şekil 13.	Triazol çekirdeği içeren bazı antifungal ilaçlar	15
Şekil 14.	1,2,4-Triazol çekirdeği içeren bazı ilaçlar	16
Şekil 15.	7-Aril-izotiyazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion.....	17
Şekil 16.	Antibakteriyel ve antioksidan aktivite gösteren florokinolon-triazol hibrit bileşikleri	19
Şekil 17.	4-Kinolon-triazol hibridlerinin triazol kısmındaki yapı gereklilikleri.....	23
Şekil 18.	Kinolon dimerleri	27
Şekil 19.	Peptid ve PEG bağlantılı siprofloksazin dimerleri	28
Şekil 20.	Etilen bağlantılı florokinolon dimerleri.....	28
Şekil 21.	Triazolotiyadiazol bağlantılı florokinolon dimerleri	29
Şekil 22.	Nitroimidazol halkası içeren ilaçlar	29
Şekil 23.	Linezolid ve Eperezolid	30
Şekil 24.	Ro-23-9424 Kodlu bileşiğin yapısı	31
Şekil 25.	Yeni antibakteriyel ajan sınıfı olarak makrolid-kinolon hibritleri.....	34
Şekil 26.	101 ve 102 Nolu bileşiklere ait E ve Z geometrik izomerleri.....	74
Şekil 27.	101 Nolu bileşiklerde ortaya çıkan tautomeri	75

Şekil 28.	101 Nolu bileşikten elde edilen rezonans ile kararlı anyon.....	75
Şekil 29.	C-3 Konumunda triazolotiyadiazol ile birleştirilmiş florokinolon dimerleri [77]	81
Şekil 30.	C-3 Konumunda triazol veya triazolotiyadiazol substitute nalidiksik asit türevleri [70]	82
Şekil 31.	C-3 konumunda aminotiyazol substitue florokinolonlar [110] ve C-2,3-İzotiyazol kaynaşmış florokinolonlar [62]	82
Şekil 32.	C-3'de Homoaromatik halka içeren florokinolon türevleri	82
Şekil 33.	1,2,3-Triazol esteri florokinolonlar [112]	83
Şekil 34.	Ro-23-9424 Kodlu florokinolon-sefalosporin hibrit bileşiğinin yapısı	83
Ek Şekil 1.	98a Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	95
Ek Şekil 2.	98b Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	95
Ek Şekil 3.	99a Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	96
Ek Şekil 4.	99b Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	96
Ek Şekil 5.	100a Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	97
Ek Şekil 6.	100b Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	97
Ek Şekil 7.	101a Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	98
Ek Şekil 8.	101a No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)	98
Ek Şekil 9.	101a Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm).....	99
Ek Şekil 10.	101a No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.....	99
Ek Şekil 11.	101b Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	100
Ek Şekil 12.	101b No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm).....	100
Ek Şekil 13.	101b Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm).....	101
Ek Şekil 14.	101b No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.....	101
Ek Şekil 15.	101c Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	102
Ek Şekil 16.	101c No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm).....	102
Ek Şekil 17.	101c No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm).....	103

Ek Şekil 18.	101c No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu	103
Ek Şekil 19.	101d Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	104
Ek Şekil 20.	101d No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	104
Ek Şekil 21.	101d Nolu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	105
Ek Şekil 22.	101d No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu.....	105
Ek Şekil 23.	101e Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	106
Ek Şekil 24.	101e No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	106
Ek Şekil 25.	101e Nolu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	107
Ek Şekil 26.	101e No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu	107
Ek Şekil 27.	101f Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	108
Ek Şekil 28.	101f No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	108
Ek Şekil 29.	101f Nolu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	109
Ek Şekil 30.	101f No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu.....	109
Ek Şekil 31.	101g Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	110
Ek Şekil 32.	101g No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	110
Ek Şekil 33.	101g Nolu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	111
Ek Şekil 34.	101g No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu.....	111
Ek Şekil 35.	101h Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	112
Ek Şekil 36.	101h No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	112
Ek Şekil 37.	101h Nolu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	113
Ek Şekil 38.	101h No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu.....	113
Ek Şekil 39.	102a Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	114
Ek Şekil 40.	102a No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO	

	-d ₆ , δ ppm).....	114
Ek Şekil 41.	102a Nolu Bileşiğın ¹³ C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	115
Ek Şekil 42.	102a No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu.....	115
Ek Şekil 43.	102b Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹).....	116
Ek Şekil 44.	102b No'lu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	116
Ek Şekil 45.	102b Nolu Bileşiğın ¹³ C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	117
Ek Şekil 46.	102b No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu.....	117
Ek Şekil 47.	104 Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹).....	118
Ek Şekil 48.	105 Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹).....	118
Ek Şekil 49.	106a Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹).....	119
Ek Şekil 50.	106a No'lu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	119
Ek Şekil 51.	106a Nolu Bileşiğın ¹³ C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	120
Ek Şekil 52.	106a No'lu Bileşiğın Kütle (LC-MS) Spektrumu.....	120
Ek Şekil 53.	106b Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹).....	121
Ek Şekil 54.	106c Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹).....	121
Ek Şekil 55.	106c No'lu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	122
Ek Şekil 56.	106c Nolu Bileşiğın ¹³ C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	122
Ek Şekil 57.	106c No'lu Bileşiğın Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.....	123
Ek Şekil 58.	108 Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹).....	123
Ek Şekil 59.	110a Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹).....	124
Ek Şekil 60.	110a No'lu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	124
Ek Şekil 61.	110a Nolu Bileşiğın ¹³ C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	125
Ek Şekil 62.	110a No'lu Bileşiğın Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu	125
Ek Şekil 63.	110b Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹).....	126

Ek Şekil 64.	110c Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	126
Ek Şekil 65.	110c No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO $-d_6$, δ ppm).....	127
Ek Şekil 66.	110c No'lu Bileşiğın ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) (DMSO $-d_6$, δ ppm).....	127
Ek Şekil 67.	110c Nolu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO $-d_6$, δ ppm).....	128
Ek Şekil 68.	110c No'lu Bileşiğın Kütlev (QTOF/LC-MS) Spektrumu.....	128
Ek Şekil 69.	111a Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	129
Ek Şekil 70.	111a No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO $-d_6$, δ ppm).....	129
Ek Şekil 71.	111a No'lu Bileşiğın ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) (DMSO $-d_6$, δ ppm).....	130
Ek Şekil 72.	111a Nolu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO $-d_6$, δ ppm).....	130
Ek Şekil 73.	111a No'lu Bileşiğın Kütlev (QTOF/LC-MS) Spektrumu	131
Ek Şekil 74.	111b Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	131
Ek Şekil 75.	111b No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO $-d_6$, δ ppm).....	132
Ek Şekil 76.	111b Nolu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO $-d_6$, δ ppm).....	132
Ek Şekil 77.	111b No'lu Bileşiğın Kütlev (QTOF/LC-MS) Spektrumu	133
Ek Şekil 78.	111c Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	133
Ek Şekil 79.	111c No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO $-d_6$, δ ppm).....	134
Ek Şekil 80.	111c Nolu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO $-d_6$, δ ppm).....	134
Ek Şekil 81.	111c No'lu Bileşiğın Kütlev (QTOF/LC-MS) Spektrumu.....	135
Ek Şekil 82.	111d Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	135
Ek Şekil 83.	111d No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO $-d_6$, δ ppm).....	136
Ek Şekil 84.	111d Nolu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO $-d_6$, δ ppm).....	136

Ek Şekil 85.	111d No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu	137
Ek Şekil 86.	111e Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	137
Ek Şekil 87.	111e No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm).....	138
Ek Şekil 88.	111e Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm).....	138
Ek Şekil 89.	111e No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.....	139
Ek Şekil 90.	111f Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	139
Ek Şekil 91.	111f No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm).....	140
Ek Şekil 92.	111f Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm).....	140
Ek Şekil 93.	111f No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu	141
Ek Şekil 94.	111g Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	141
Ek Şekil 95.	111g No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm).....	142
Ek Şekil 96.	111g No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm).....	142
Ek Şekil 97.	111g Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm).....	143
Ek Şekil 98.	111g No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu	143
Ek Şekil 99.	111h Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	144
Ek Şekil 100.	111h No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm).....	144
Ek Şekil 101.	111h No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm).....	145
Ek Şekil 102.	111h Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm).....	145
Ek Şekil 103.	111h No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu	146
Ek Şekil 104.	112a Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	146
Ek Şekil 105.	112a No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm).....	147
Ek Şekil 106.	112a No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) (DMSO	

-d ₆ , δ ppm).....	147
Ek Şekil 107. 112a Nolu Bileşiğın ¹³ C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	148
Ek Şekil 108. 112a No'lu Bileşiğın Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.....	148
Ek Şekil 109. 112b Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹).....	149
Ek Şekil 110. 112b No'lu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	149
Ek Şekil 111. 112b No'lu Bileşiğın ¹ H NMR-D ₂ O Spektrumu (400 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	150
Ek Şekil 112. 112b Nolu Bileşiğın ¹³ C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	150
Ek Şekil 113. 112b No'lu Bileşiğın Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu	151
Ek Şekil 114. 112c Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹)	151
Ek Şekil 115. 112c No'lu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	152
Ek Şekil 116. 112c No'lu Bileşiğın ¹ H NMR-D ₂ O Spektrumu (400 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	152
Ek Şekil 117. 112c Nolu Bileşiğın ¹³ C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	153
Ek Şekil 118. 112c No'lu Bileşiğın Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.....	153
Ek Şekil 119. 112d Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹).....	154
Ek Şekil 120. 112d No'lu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	154
Ek Şekil 121. 112d Nolu Bileşiğın ¹³ C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	155
Ek Şekil 122. 112d No'lu Bileşiğın Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu	155
Ek Şekil 123. 112e Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu (ν _{max} , cm ⁻¹)	156
Ek Şekil 124. 112e No'lu Bileşiğın ¹ H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	156
Ek Şekil 125. 112e No'lu Bileşiğın ¹ H NMR-D ₂ O Spektrumu (400 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	157
Ek Şekil 126. 112e Nolu Bileşiğın ¹³ C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO -d ₆ , δ ppm).....	157

Ek Şekil 127. 112e No'lu Bileşiğın Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.....	158
Ek Şekil 128. 112f Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})	158
Ek Şekil 129. 112f No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	159
Ek Şekil 130. 112f Nolu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	159
Ek Şekil 131. 112f No'lu Bileşiğın Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu	160
Ek Şekil 132. 112g Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	160
Ek Şekil 133. 112g No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	161
Ek Şekil 134. 112g No'lu Bileşiğın ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	161
Ek Şekil 135. 112g Nolu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	162
Ek Şekil 136. 112g No'lu Bileşiğın Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.....	162
Ek Şekil 137. 112h Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1}).....	163
Ek Şekil 138. 112h No'lu Bileşiğın ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	163
Ek Şekil 139. 112h No'lu Bileşiğın ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	164
Ek Şekil 140. 112h Nolu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO - d_6 , δ ppm).....	164

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1.	112a-112h Bileşikleri için ChemDraw programı kullanılarak elde edilen teorik ^{13}C NMR verileri.	79
----------	---	----



KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

APT	: Karbon Türünü Belirten Spektrum
bs	: Broad singlet (geniş tekli yarıлма)
d	: Dublet
q	: Kuartet
D ₂ O	: Dötero dimetil sülfoksit
DMF	: <i>N,N</i> -Dimetil Formamit
DMSO- <i>d</i> ₆	: Dötero Dimetil Sülfoksit
e.n	: Erime noktası
FT-IR	: Furier Transfer-Infrared Spektroskopisi
Hz	: Hertz
<i>J</i>	: Jiromanyetik sabit
mmol	: Milimol
m	: Multiplet
mL	: Mililitre
s	: Singlet (tekli yarıлма)
°C	: Santigrat derece
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C NMR	: Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans
HCHO	: Formaldehit
K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat
EBA	: Etil bromoasetat
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
MW	: Mikrodalga
K ₂ CO ₃	: Potasum karbonat
HCl	: Hidroklorik asit
H ₂ SO ₄	: Sülfürik asit
THF	: Tetrahidrofuran

1. GENEL BİLGİLER

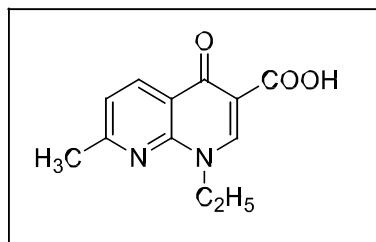
1.1. Giriş

Doğada yaygın şekilde bulunan ve azot içeren heterosiklik bileşik sınıflarından biri olan kinolonlar, modern ilaç tasarımında önemli rol oynayan anahtar farmakoforlardan birini oluşturmaktadır. Kinolon iskeleti çeşitli kemoterapötik maddelerin yapılarında yaygın olarak yer almaktadır. Medisinal kimyacıların ve farmakologların bu yapıların tasarımı, geliştirilmesi ve farmakolojik özelliklerinin incelenmesi üzerine çalışmalarını yoğunlaştırmış olmalarının nedeni de budur [1-3].

Günümüzde mikroorganizmaların neden olduğu hastalıklar, küresel sağlık için büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Ayrıca, ölümlerle sonuçlanan veya sağlık bakım sistemleri üzerinde büyük bir yüke neden olan hastane enfeksiyonlarının çoğundan da sorumludur. Üstelik de ilaç direnci bu durumu daha da zorlaştırmaktadır [4-7]. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmaya göre, Kuzey Amerikada her yıl 2 milyondan fazla kişi antibiyotik dirençli enfeksiyona yakalanmakta ve bu olguların 23000'i ölümlerle sonuçlanmaktadır. Yine aynı çalışmada; avrupada yıllık vaka sayısının 0,7 milyon olduğunu ve bunların da 33000'inin ölüme yol açtığı bildirilmektedir [8].

1.1.1. Kinolonlar

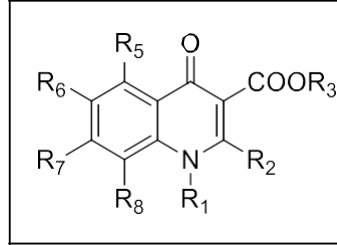
Kinolonların antibakteriyel ilaçlar olarak keşfedilmesi ise, 1962 yılında Leshler'in çeşitli Gram negatif patojenlere karşı orta derecede aktivite gösteren Nalidiksik asidi bulması ile başlamıştır (Şekil 1) [9-11].



Şekil 1. Nalidiksik asidin yapısı

Kinolonlar, mükemmel güvenlik profili, uygun farmakokinetik özellikleri, geniş antibakteriyel spektrumu, iyi tedavi etkinliği ve iyi tolere edilebilirlik gibi özellikleri nedeniyle önemli sentetik antibakteriyel ilaç sınıflarından birini oluşturmaktadır [12]. Bu ilaçların, bakterilerin DNA-giraz ve Topoizomeras II ve IV enzimlerini inhibe etmek ve dolayısıyla bakterinin DNA replikasyonuna engel olarak bakterinin ölümüne yol açmak suretiyle etki gösterdikleri bilinmektedir. Ancak, diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, florokinolonların da klinik anlamda sık ve aşırı doz kullanımı bakteriyel direnç gelişimi ile sonuçlanmıştır [13-16]. Kinolon sınıfı ilaçların keşfi tamamen bir rastlantı eseri, malarya tedavisinde kullanılan bir ilaç olan klorokin sentezi sırasında yan ürün olarak elde edilmeleri sonucu olmuştur [17]. Sıtma, sivrisinekler tarafından kişiden kişiye yayılan ve Plasmodium cinsi protozoan parazitlerinin neden olduğu, potansiyel olarak ölümcül bir tropikal hastalıktır. Plasmodium falciparum, enfeksiyonun en şiddetli şekli olan serebral sıtmaya neden olur ve her yıl sıtmaya bağlı tahmini 1 milyon ölümlerin çoğundan sorumludur [18]. Kinolon sınıfı ilaçlar, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, gastrointestinal enfeksiyonlar, jinekolojik enfeksiyonlar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, prostatit ve bazı deri, kemik ve yumuşak doku enfeksiyonları gibi geniş enfeksiyon endikasyonları olan geniş spektrumlu ve tamamen sentetik bir antibiyotik ailesi olarak ortaya çıkmıştır [19, 20]. Özellikle Siprofloksasin (CPFX), Norfloksasin (NRFX), Ofloksasin (OLFX), Levofloksasin (LVFX), Gemifloksasin ve Moksifloksasin gibi florokinolonlar, çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan en önemli antibiyotiklerden bazılarıdır [21]. Diğer hayati organların yanı sıra ağırlıklı olarak akciğerleri (pulmoner TB) etkileyen Mycobacterium Tuberculosis'in (MTB) baskın olarak neden olduğu tüberküloz (TB), binlerce yıldır insanlığı olumsuz etkilemektedir. [21]. 1970'ler - 1980'lerde, kinolon sınıfı antibakteriyellerin kapsamı, Nalidiksik asit, Pipemidik asit gibi birinci nesil kinolonlara kıyasla, çok daha geniş bir aktivite spektrumu ve gelişmiş farmakokinetik özellikler gösteren florokinolonların çıkış açan gelişimi ile önemli ölçüde genişlemiştir. Siprofloksasin ve Ofloksasin gibi florokinolonlar, Gram negatif ve Gram pozitif patojenlere karşı aktiftir; daha önemlisi, tüberkülozun etkeni olan Mycobacterium Tuberculosis'e karşı da aktiftirler [22]. Antibiyotiklere ve sentetik antibakteriyel bileşiklere karşı gelişen ilaç direnci, giderek önemli bir küresel sorun haline gelmektedir. Çoklu ilaç dirençli (MDR) patojenlerin ortaya çıkışı aynı zamanda sağlık hizmetleri sistemlerine de aşırı bir yük bindirmektedir [23].

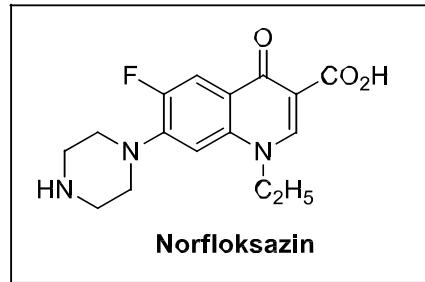
Kinolonlar, "4-kinolon" iskeletinin yapısal modifikasyonu yoluyla geliştirilen sentetik moleküllerdir [24].



Şekil 2. 4-Kinolon iskeleti (4-okso-1,4 dihidrokinolon)

Kinolon çekirdeğinin hemen hemen tüm pozisyonları, çeşitli gruplar tarafından yapısal olarak modifiye edilebilir. Bu güne kadar, her biri farklı fiziksel, kimyasal, farmakolojik ve farmakokinetik özelliklere neden olan N-1, C-5, C-6, C-7 ve C-8 pozisyonlarında çeşitli kimyasal varyasyonların yapıldığı çalışmalar bildirilmiştir [25, 26].

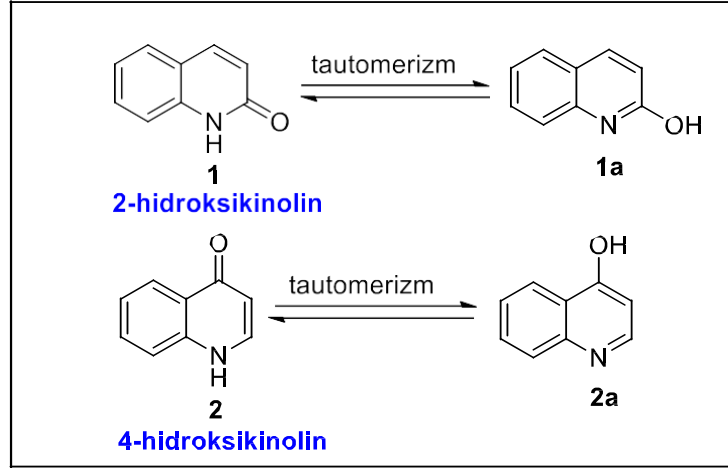
Kinolon ilaçları alanında asıl önemli ilerleme, 1980’li yıllarda Nalidiksik asidin biyoizosterlerinin keşfedilmesi ile başlamıştır. Örneğin Norfloksazin molekülünde C-6’ya bir flor atomu ve C-7’ye de piperazin halkasının girmesi ile ilacın etki genişliğinin ve gücünün oldukça artmış olduğu görülmektedir (Şekil 3) [27].



Şekil 3. Norfloksazin molekülünün yapısı

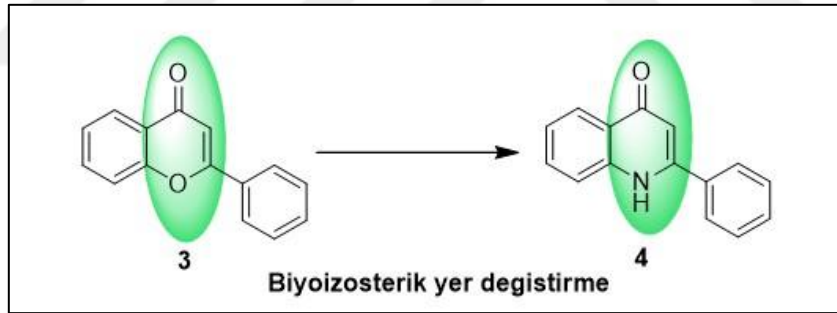
Çok sayıda farmasötikal bileşiğin yapısal elementlerini oluşturan kinolonlar, sadece “C=O” grubunun konumunda farklılık gösteren iki farklı sınıfa ayrılmaktadır [28-31].

Her iki sınıf kinolonlar da kendi tautomerik yapıları olan 2- ve 4-hidroksikinolin ile dengede bulunurlar (Şekil 4) [32-35].



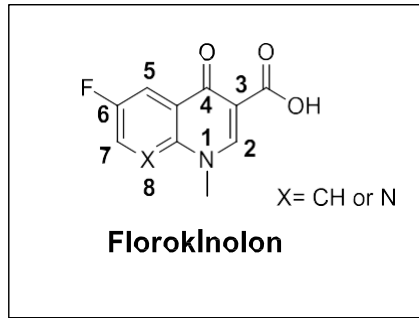
Şekil 4. Kinolonların tautomerik formları

4-Kinolon aynı zamanda Kromen-4-on'un biyoizosterik analogu olarak da düşünülebilir ki bu yer değiştirme bazı araştırmacılar tarafından istenen terapötik profile sahip yeni bileşiklerin sentezi için başarılı bir şekilde kullanılmıştır (Şekil 5) [36].



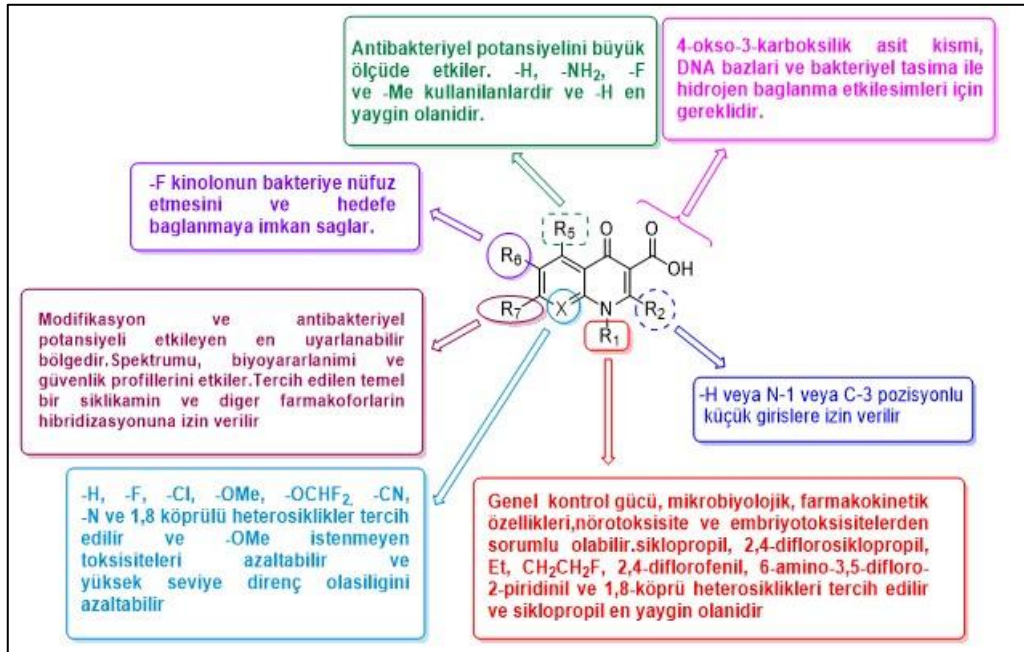
Şekil 5. Kromen-4-on'un biyoizosterik analogu

Klorokin, Kinin, Pirimetamin gibi yaygın olarak kullanılan birinci ve ikinci nesil antimalaryal ilaçlar, sıtma parazitiinde ilaç direncinin gelişmesi nedeniyle etkinliklerini kaybetmektedir. Bu nedenle, bilinen veya bilinmeyen kinolon/florokinolon analoglarının taranması, insanda hafif veya şiddetli sıtmanın tedavisinde tek başına veya mevcut antimalaryal ilaçlarla kombinasyon halinde yararlı olabilecek daha güçlü tedavi yöntemlerinin bulunması için yararlı olacaktır [37]. Kinolonların numaralandırılması şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. Kinolonların numaralandırılması

Kinolonlarda C-7 konumundaki substituent, formüle edilmesi en zor olduğu kadar modifikasyona en açık gruptur ve bu konumda yer alan substituentin aktiviteyi kuvvetle etkilediği ve büyük bir çoğunlukla da ana bileşiklere kıyasla aktiviteyi artırdığı kabul edilmektedir [38]. Yapılan çalışmalar, kinolon antibiyotiklerinde, C-7 konumunda büyük hacimli grupların yer alması, ilacın bakteri membranından geçişini üzerine herhangi bir olumsuz etki yapmazken ilacın etki gücünü bir hayli modifiye ettiğini ve hatta çoğu zaman ana bileşiklere kıyasla artırdığını göstermektedir [38-41]. Şekil 7’de kinolonların yapısal değişiklikleri özetlenmiştir.

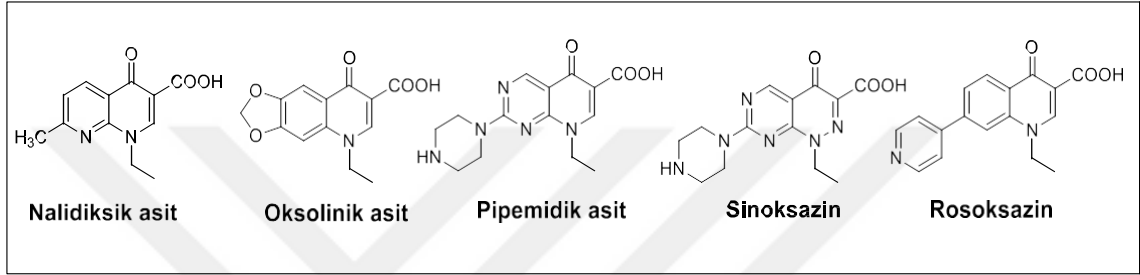


Şekil 7. Antimikrobiyal kinolonların yapılarındaki en genel değişiklikler

Bugüne kadar dört kuşak kinolon sınıfı antibakteriyel ilaç geliştirilmiştir.

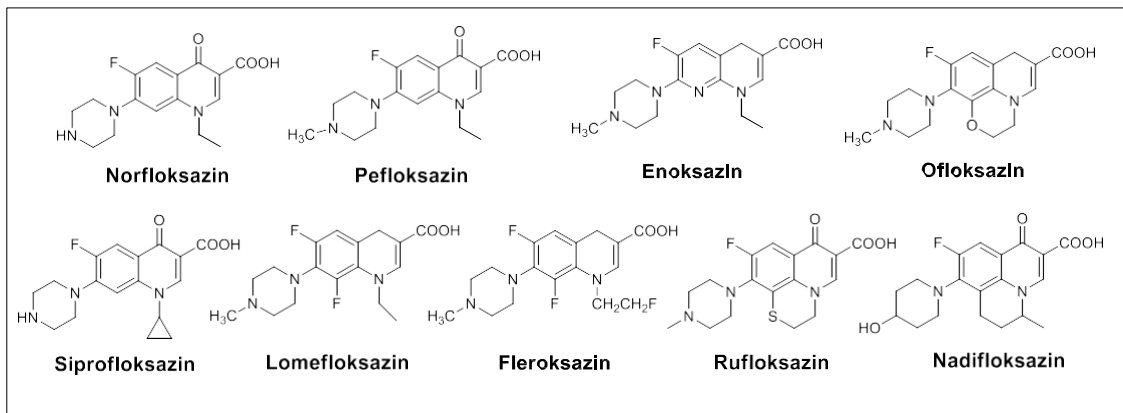
a. Birinci Kuşak

Bu kuşak ilaçlar olan Nalidiksik asit, Oksolinik asit, Pipemidik asit, Sinoksazin ve Rosoksazin Gram (-) bakterilere karşı orta-zayıf bir aktivite göstermektedir, bu nedenle de bugün seyrek hallerde kullanılmaktadırlar [42, 43].



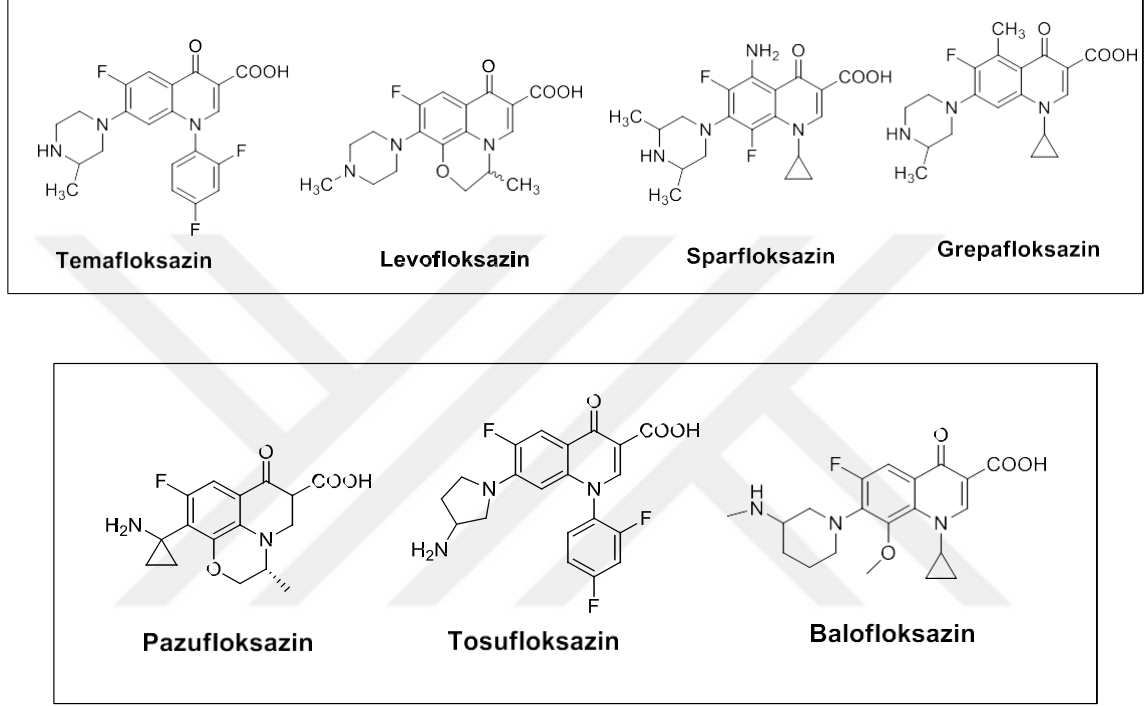
b. İkinci Kuşak

Florokinolonlar olarak bilinen ikinci kuşak kinolonlar yapılarında en az bir flor atomu içermektedir. Bu kuşak ilaçlar olan Norfloksazin, Siprofloksazin, Enoksazin, Pefloksazin, Ofloksazin, Lomefloksazin, Fleroksazin, Rufloksazin, Nadifloksazin Gram negatif bakterilere karşı yüksek aktivite göstermeleri yanında Gram (+) bakterilere karşı da azımsanmayacak bir aktivite göstermektedir [42, 43].



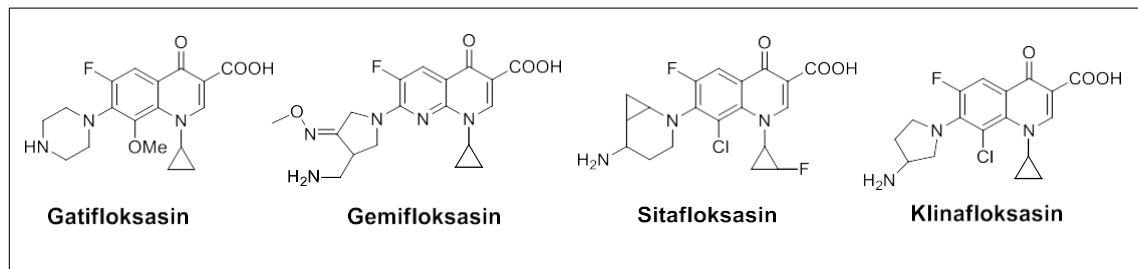
c. Üçüncü kuşak

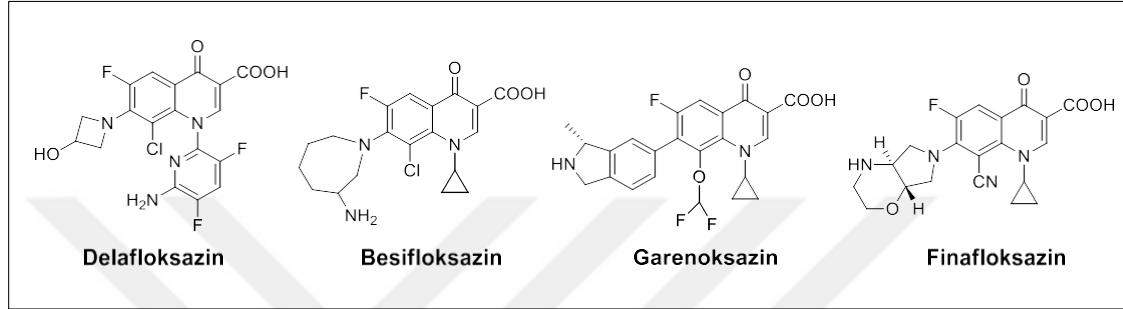
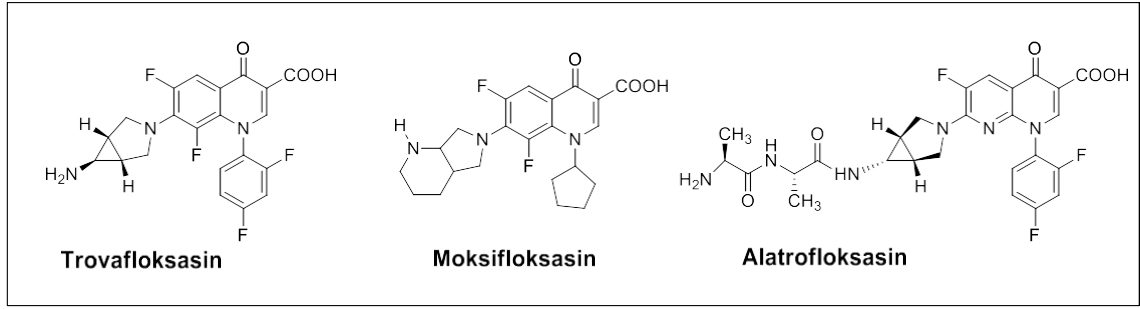
Üçüncü kuşak kinolonlar olan Levofloksazin, Pazufloksazin, Pemafloraksazin, Tosufloksazin, Sparfloksazin ve Balofloksazin ilk iki kuşağın aktivitelerine ilave olarak streptokoklara karşı da aktif oldukları bulunmuştur [42, 43].



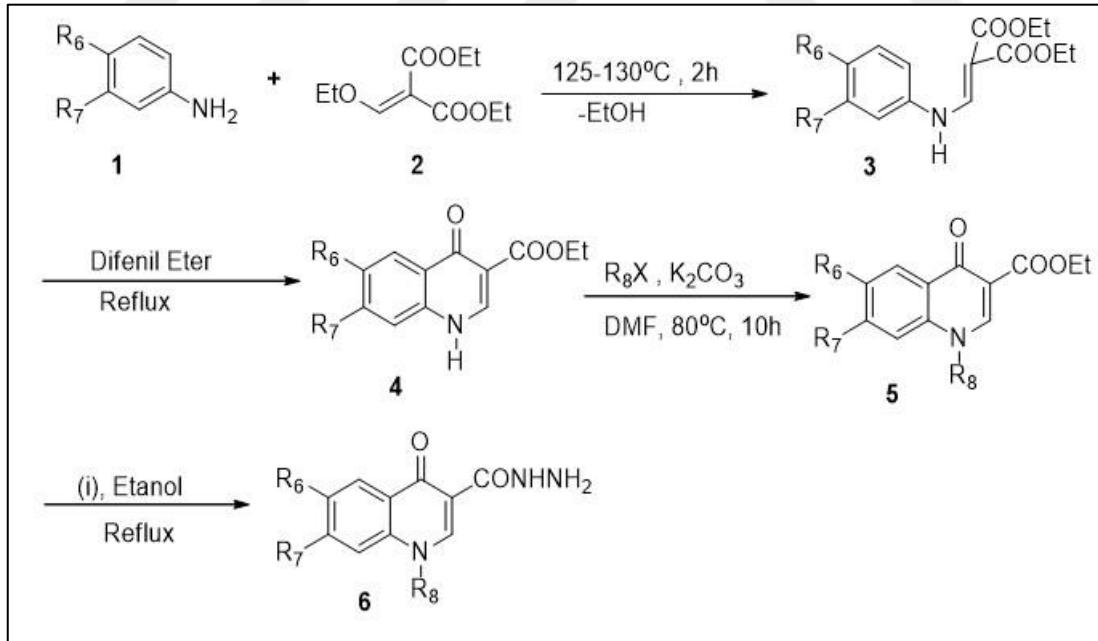
d. Dördüncü kuşak

Gatifloksazin, Gemifloksazin, Sitafiloksazin, Klinafloksazin, Trovafloksazin, Moksifloksazin, Alatrofloksazin, Delafloksazin, Besifloksazin, Garenoksazin, Finafloksazinden oluşan dördüncü kuşak, Gram negatif, Gram pozitif ve Anaerobik bakterilere karşı iyi derecelerde aktivite ve ilaç direncine karşı yavaş bir eğilim ile karakterize edilmektedir [42, 43].





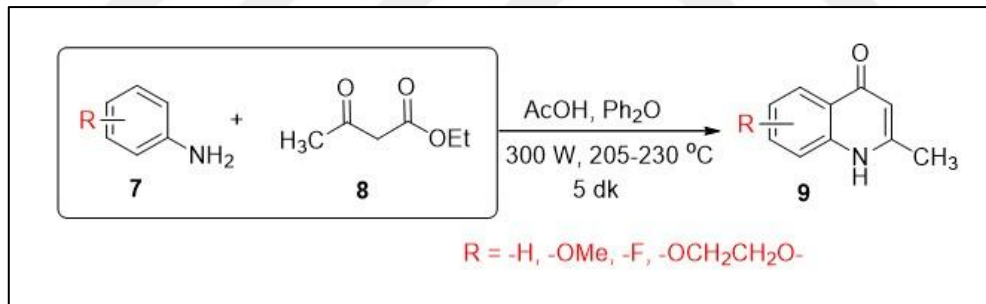
Kinolon grubu antibakteriyel ilaçlar için genel sentez yöntemi, aşağıda Denklem 1 ile verilmiştir.



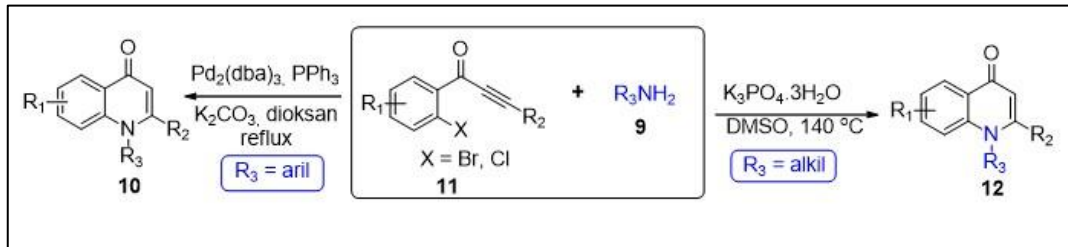
Denklem 1. Kinolon grubu antibakteriyel ilaçlar için genel sentez yöntemi

İlaç direnci kâbusu ile başetmek için geliştirilen yöntemlerden biri, moleküler hibridizasyondur. Bu yöntemde farklı etki mekanizmalarına sahip iki veya daha fazla ilacın aktif grupları tek bir moleküler yapıda birleştirilmektedir. Bu şekilde ortaya çıkan yeni hibrit molekül iki veya daha fazla hedefi inhibe etme yeteneğine sahip olmaktadır [43- 47]. Mevcut ilaçların terapötik profillerinin iyileştirilmesi amacıyla, mevcut yapılarda çeşitli manipülasyonların yapılması veya yeni analoglarının sentezi, tamamen yeni bileşik iskeletlerinin keşfi zaman alıcı ve zahmetli işlemler olan validasyon çalışmalarını gerektirmediği için yeni antibakteriyellerin geliştirilmesi çalışmalarında sıklıkla başvurulmuş bir yöntem haline gelmiştir [48].

Yakın zamanlarda, organik bileşiklerin daha saf ve daha yüksek verimlerle sentezi için uygun bir katalizör kullanımı veya mikrodalga (MW) enerji kullanımı yaygın hale gelmiştir. Duarte ve arkadaşları çeşitli 2-metil-4-kinolonların tek basamaklı sentezi için MW ışınlandırma yöntemini kullanmıştır. Bu yöntem, anilin ve etil asetoasetatın difenil içinde MW destekli reaksiyonunu içermektedir [49] (Denklem 2). Bu reaksiyon için optimum reaksiyon şartları 205-230°C, 300W ve 5 dakika olarak belirlenmiştir.

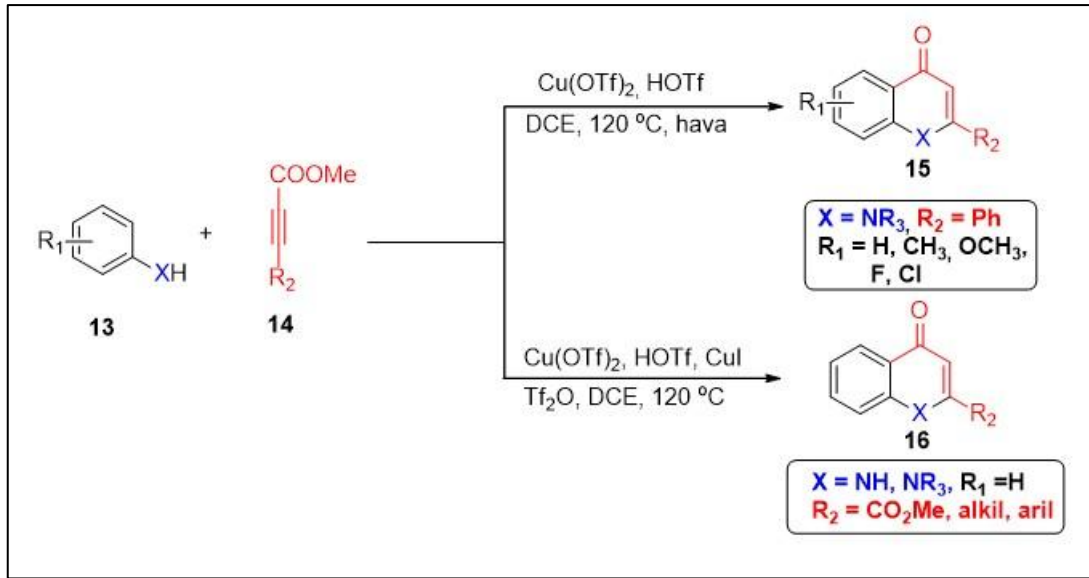


Denklem 2. MW destekli reaksiyonlar kullanılarak substitüe olmuş 4-kinolonların sentezi



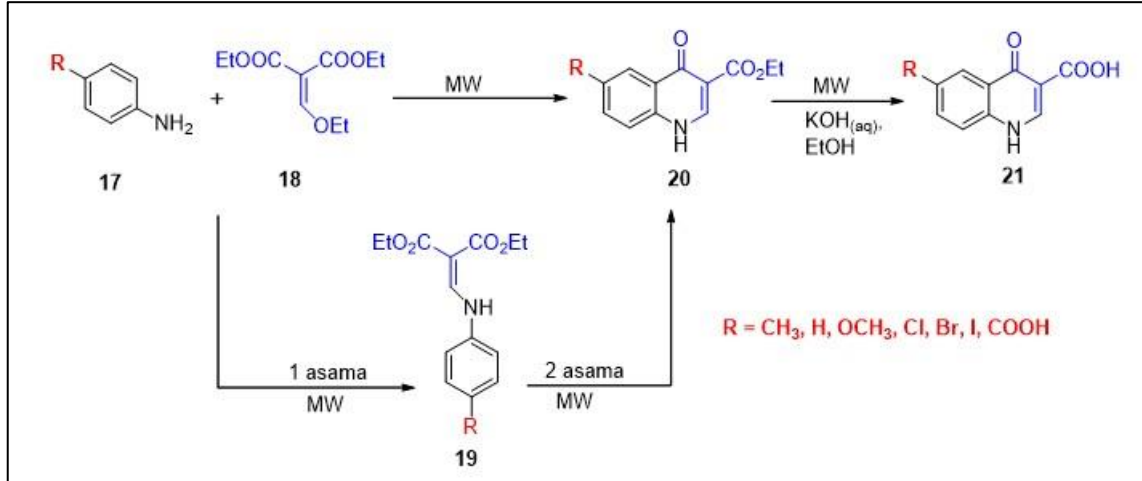
Denklem 3. Palladyum katalizli tandem aminasyonu ile N-substitüe-4-kinolonların sentezi

Zhao ve grubu *N*-aril-4-kinolonların direkt oluşumuna yol açan palladyum katalizli bir aminasyon reaksiyonu geliştirmiştir (Denklem 3). Bu reaksiyon katalizör olarak $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, ligand olarak PPh_3 , baz olarak K_2CO_3 ve çözücü olarak dioksan kullanıldığında maksimum verime ulaşılmaktadır (%84). Bu yöntem aromatik aminler ile iyi sonuç verdiği, azot kaynağı olarak alifatik aminler kullanıldığı zaman verimlerin düşük olduğu görülmüştür [50, 51].



Denklem 4. Cu katalizli siklizasyon reaksiyonu ile 4 kinolonların sentezi

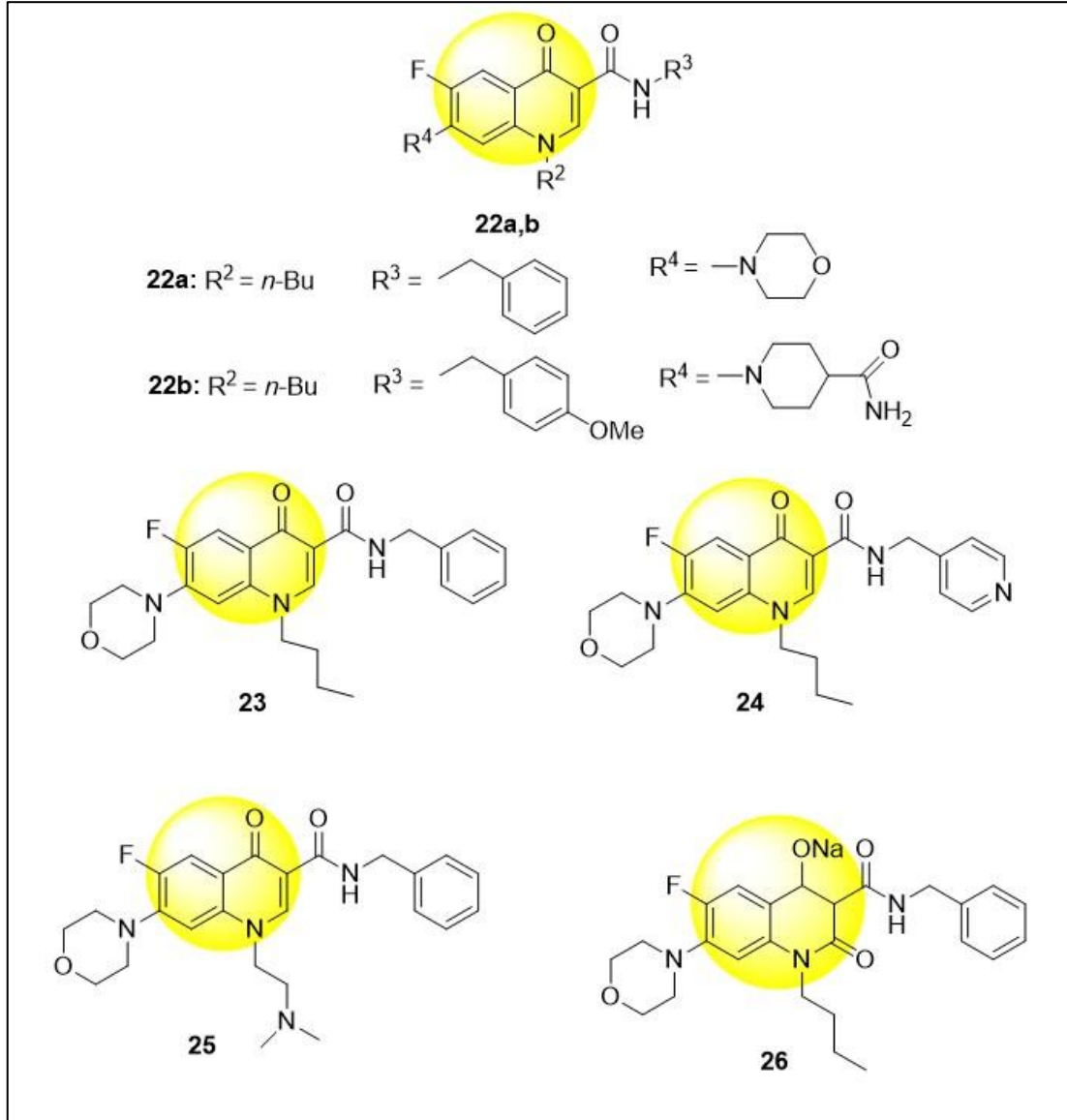
Xu ve arkadaşları, 4-kinolonların direkt sentezi için sekonder aminler ve alkinlerden başlayan $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ katalizli bir yöntem bildirmiştir (Denklem 4). Yapılan çalışmalar bu reaksiyon için optimum koşulların, dikloroetan içinde, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ katalizörü (%5 mol) ve katkı maddesi olarak HOTf (Trifilik asit, %5 mol) varlığında, 120°C’de 12 saat olduğunu göstermiştir. Bu yöntemde o-, m- and p-substitue anilinler kolaylıkla reaksiyon verebilmektedir [52].



Denklem 5. Etil-kinolon-4-on-3-karboksilatların mikrodalga destekli sentezi

Malvacio ve grubu, etil-4-kinolon-3-karboksilat ve kinolon-4-on-3-karboksilli asitlerin sentezi için, başlangıç bileşiği olarak p-substitue anilinleri ve dietil etoksimetilen malonat içeren mikrodalga destekli oldukça etkin tek kap bir yöntem geliştirmiştir [53] (Denklem 5).

Siprofloksazinin bildirilen anti-trippanozomal potansiyelinden esinlenerek, Hiltensperger ve arkadaşları, pozisyon 3'te benzilamid parçası ve pozisyon 7'de siklik veya asiklik amin kısmı içeren bir dizi 4-kinolon türevi sentezlemiş (Şekil 8), bunların çoğunun nanomolar konsantrasyonda bile anti-trippanozomal aktivite gösterdiği bildirilmiştir [54].



Şekil 8. Antiparazitik ajan olarak 4-kinolon-3-karboksamid türevleri

Kinolon ilaçlarının diğer heterohalkalar ile hibritleştiği çok sayıda çalışma literatürde bildirilmiştir [43]. Bu tez çalışması ile ilişkili olduğu için bunlardan sadece, kinolonların triazollerle ve tiyazollerle hibritleştiği çalışmalardan söz edilecektir.

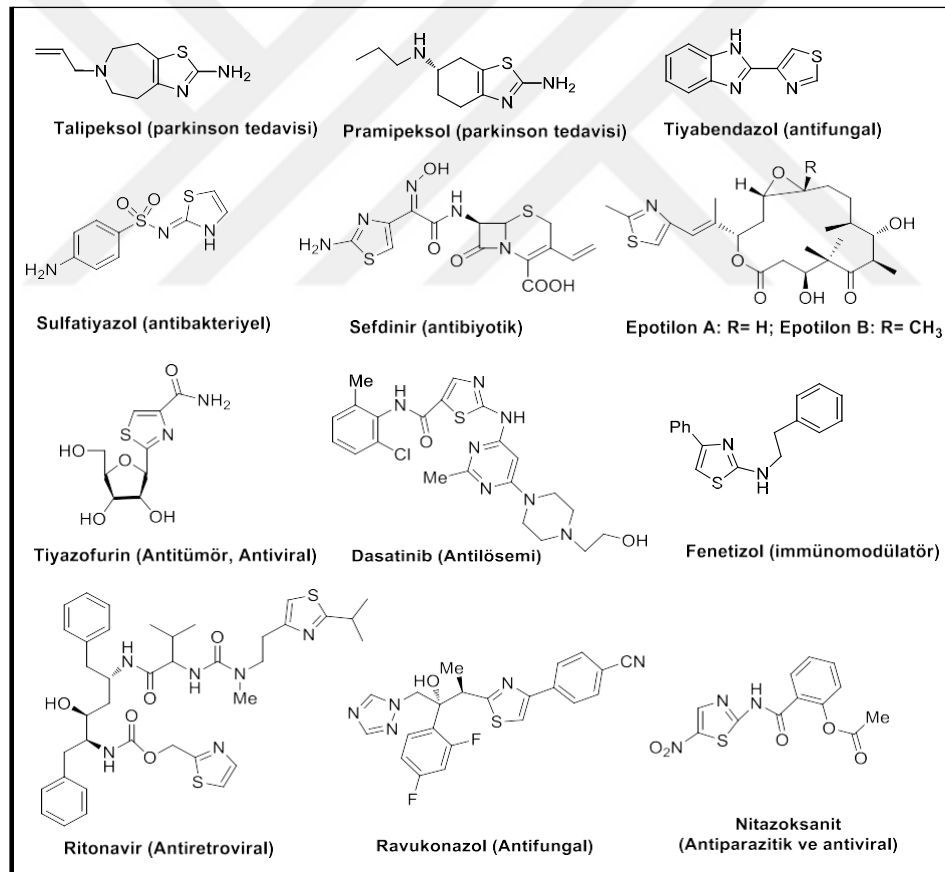
1.1.2. Azoller

Azoller, kükürt veya oksijen gibi karbon olmayan diğer atomları içeren, beş üyeli azot içeren geniş bir heterosiklik halka sistemleri sınıfıdır. Yeni terapötik ajanlar geliştirmek için önemli heterosiklerdir. Tiyazoller, tiyazolin, tiyazolidinonlar ve

tiyadiazoller gibi çeşitli azot-kükürt içeren azoller, kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve çeşitli biyolojik aktiviteler yelpazesine sahip oldukları kanıtlanmıştır [55].

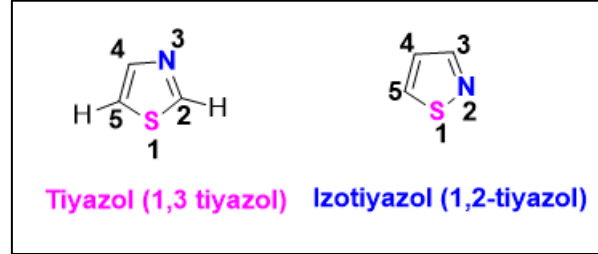
1.1.2.1. Tiyazoller

Tiyazol halkası, heterosiklik kimyanın önemli yapısal birimlerinden biridir sentetik veya doğal ürün kaynaklı, farmakolojik olarak aktif çok sayıda bileşiğin yapısında çeşitli şekillerde (substitue, indirgenmiş veya kısmen indirgenmiş) bulunur. Tiyazol bazlı bileşikler, antikanser, antilösemik, antiinflamatuvar, antiviral, antifungal, antiromatizmal, immünomodülatör ve antiparazitik ajanlar olarak klinik kullanımdadır. Bu sınıftaki klinik kullanımdaki bazı önemli ilaçlar aşağıda verilmiştir (Şekil 9) [56-59].



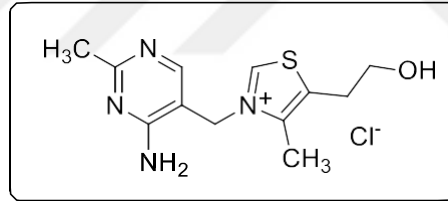
Şekil 9. Tiyazol halkası içeren bazı ilaçlar

Tiyazol halkasının, heteroatomların molekül içindeki konumlarına bağlı olarak 1,3-tiyazol (tiyazol) ve 1,2-tiyazol (izotiyazol) olmak üzere iki izomerik formu vardır (Şekil 10).



Şekil 10. Tiyazol halkasına ait izomerik formları

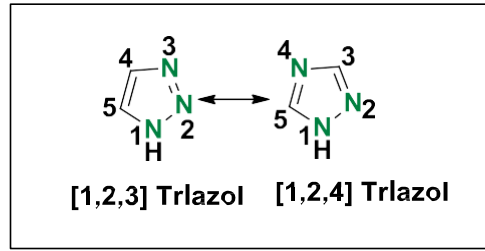
Tiyazol halkası, geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip birçok doğal ve sentetik ürünün yapısında mevcuttur; örneğin, B1 vitamini (Tiyamin) içeren tiyazol, asetilkolinin sentezindeki rolü nedeniyle sinir sisteminin normal işleyişine yardımcı olur.



Şekil 11. Vitamin B1 (Tiyamin) yapısı

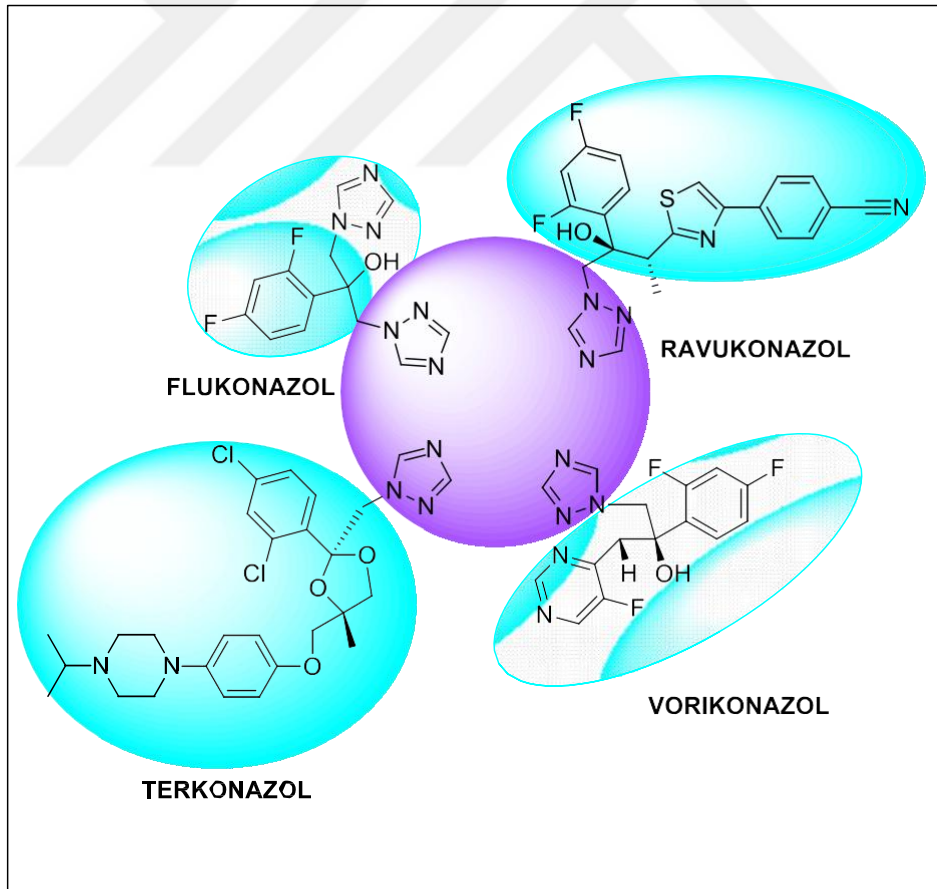
1.1.2.2. Triazoller

Triazoller, geniş bir farmakolojik aktivite yelpazesi sergileyen önemli bir heterosiklik bileşik sınıfıdır. Pirodiazoller olarak da bilinir ve heterosiklik bir çekirdekte üç azot atomu içeren beş üyeli, di-doymamış bir halka sistemidir ve iki olası izomerik formda bulunur: 1,2,3 triazol ve 1,2,4 triazol (Şekil 12) [60].



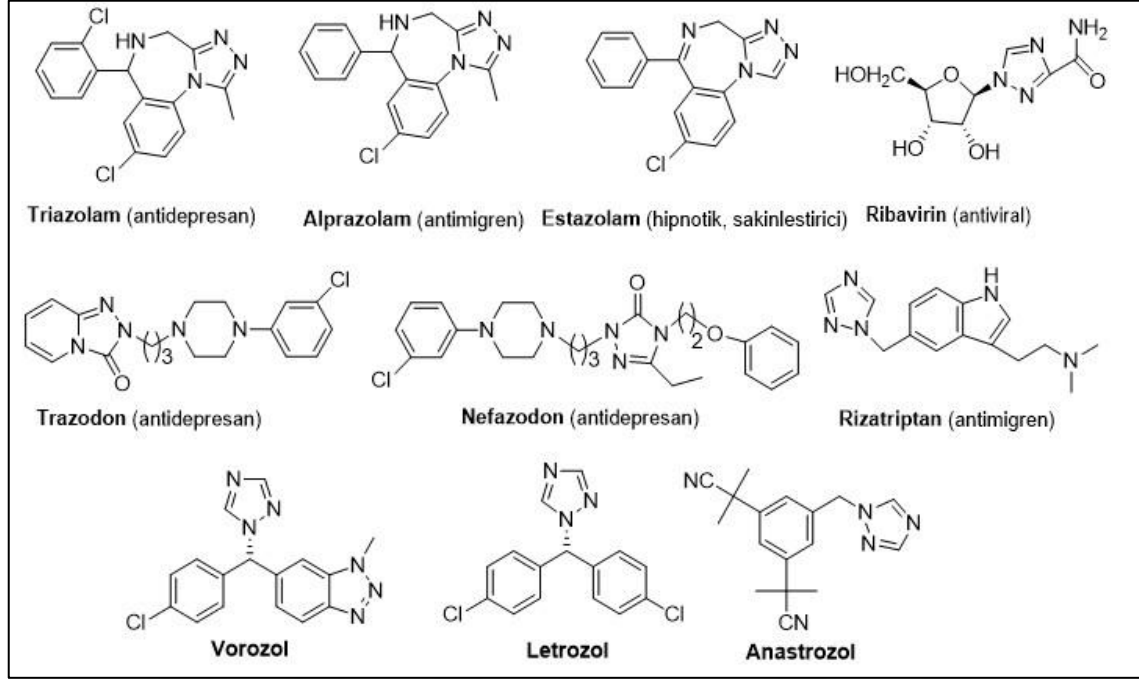
Şekil 12. Triazol'un izomerik formları

1,2,4-Triazol bileşiklerinin, antibakteriyel anti-enflamatuar, CNS depresan, anti-tüberküler, anti-HIV ve antiproliferatif gibi terapötik açıdan önemli aktiviteler sergiledikleri bildirilmiştir 1,2,4-Triazol sistemi, Flukonazol, İtrakonazol ve Vorikonazol gibi anti-fungal aktiviteye sahip birçok ilacın yapısal bir unsurlarından biridir (Şekil 13) [61, 1].



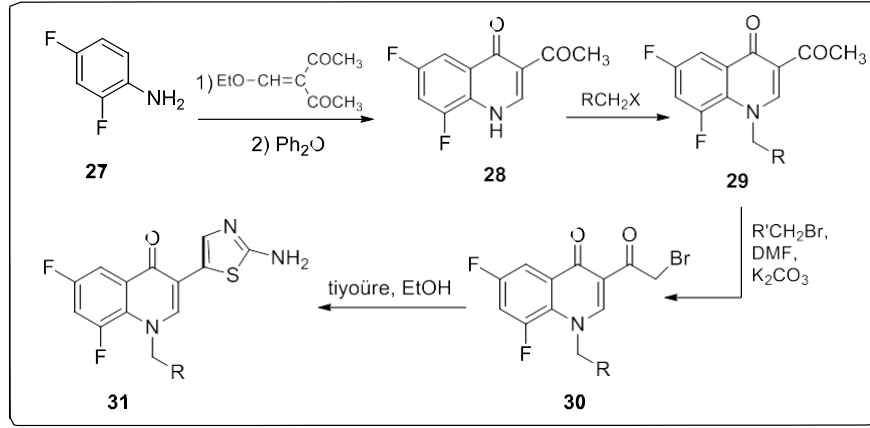
Şekil 13. Triazol çekirdeği içeren bazı antifungal ilaçlar

1,2,4-Triazol çekirdeği içeren diğer bazı ilaçlar Triazolam, Alprazolam, Estazolam, Trazodon, Nefazodon, Rizatriptan, Ribavirin'dir ve meme kanseri tedavisinde kullanılan Letrozol, Vorozol ve Anastrozol'dur (Şekil 14) [60].

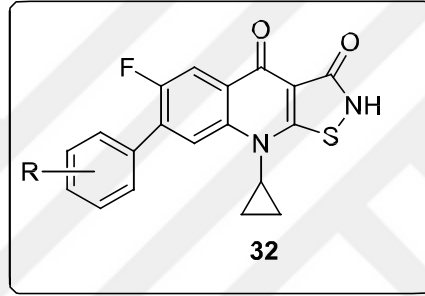


Şekil 14. 1,2,4-Triazol çekirdeği içeren bazı ilaçlar

Kinolon-tiyazol hibritleşmesini içeren bir çalışma aşağıda Denklem 6 ile verilmiştir. Bu çalışmada bildirilen bileşiklerde kinolon halkasının C-3 konumuna tiyazol halkasının girişi ile antibakteriyel etkinliğin arttığı, öte yandan aynı heterohalkanın kinolon halkasının C-7 konumuna ilavesinin antibakteriyel aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir. Tiyazol halkasının kinolon iskeletinin 2,3-konumuna kaynaşması ile ise yeni hibrit antibakteriyel bileşikler (Şekil 15) ortaya çıkmıştır [62].

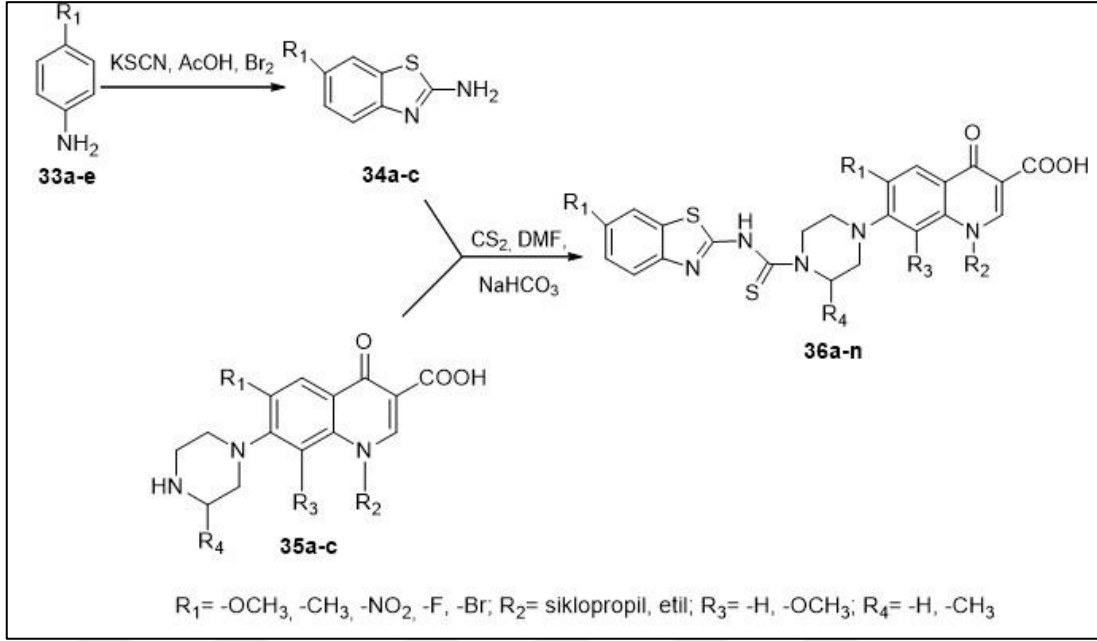


Denklem 6. C3-Aminotiyazol substitue kinolonların sentezi



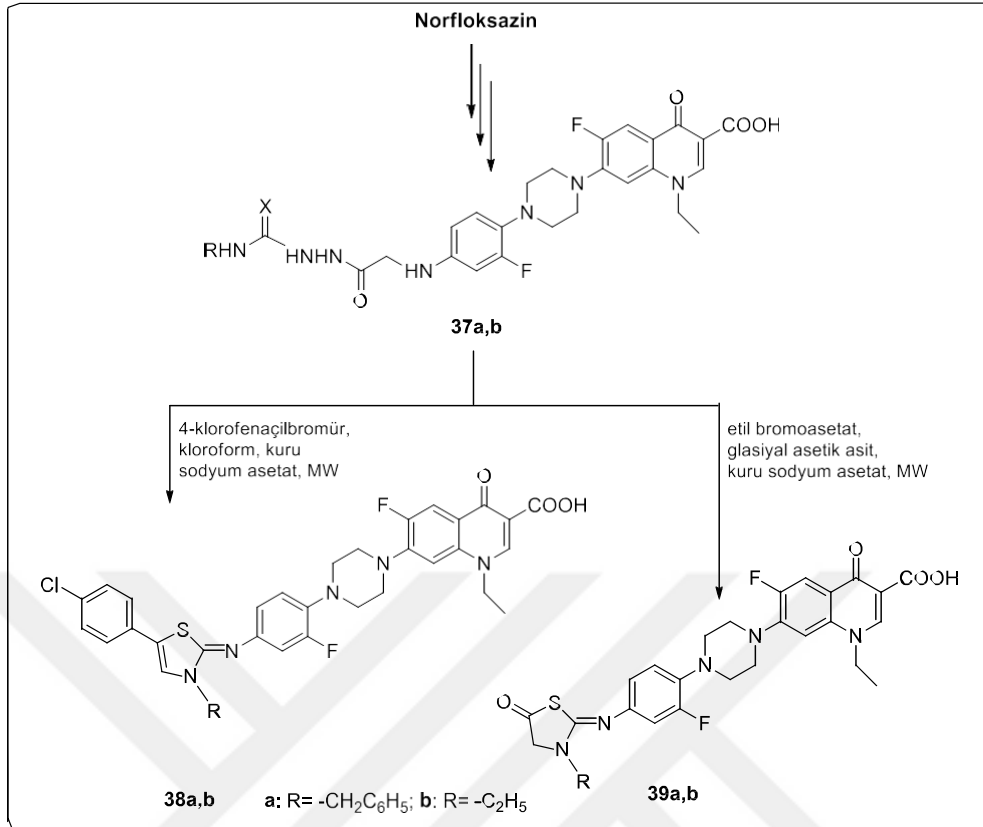
Şekil 15. 7-Aril-izotiyazolo[5,4-b]kinolin-3,4(2H,9H)-dion

Ümit verici antibakteriyel aktivite sergileyen yeni florokinolon-benzotiyazol hibrit bileşikleri ise Sharma ve grubu tarafından bildirilmiştir (Denklem 7) [63].



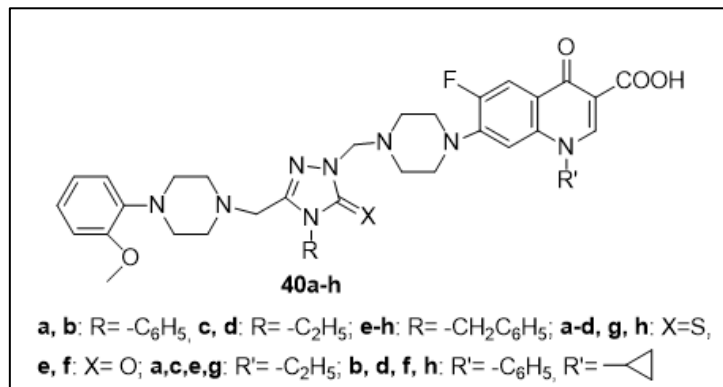
Denklem 7. Yeni florokinolon-benzotiyazol hibrit bileşiklerinin sentezi

Tiyazol halkası ile yakından ilişkili bir diğer heterohalka olan tiyazolidinon halkası da yeni ilaç geliştirme çalışmalarında dikkat çeken bir halka durumuna gelmiştir [1, 3]. Bazı Norfloksazin-tiyazol ve Norfloksazin-tiyazolidinon hibrit bileşikleri bizim grubumuz tarafından bildirilmiştir (Denklem 8) [2].



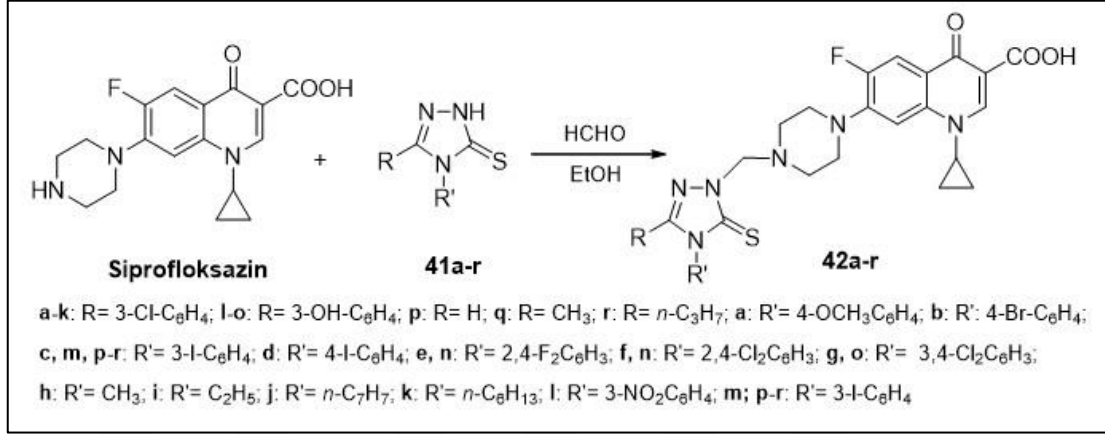
Denklem 8. Karbotiyoamidlerin tiyazol halkasına siklizasyonu

Kinolon hibritleri antibakteriyel aktiviteye ek olarak antiürez ve/veya antioksidan aktivite de gösterebilmektedir [61, 64-66]. Bazı triazol-florokinolon hibrit bileşikleri bizim grubumuz tarafından bildirilmiştir (Şekil 16) [61].



Şekil 16. Antibakteriyel ve antioksidan aktivite gösteren florokinolon-triazol hibrit bileşikleri

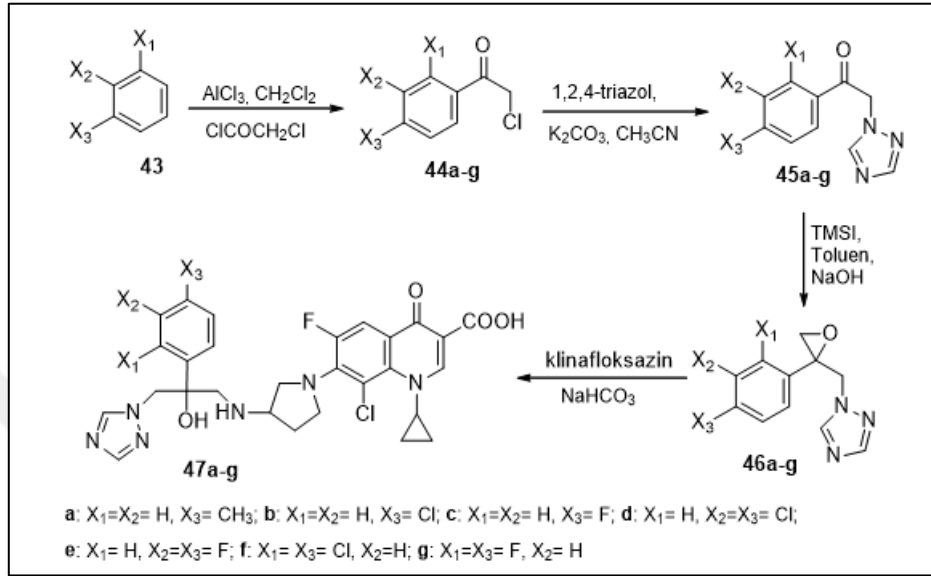
Siprofloksazin molekülünün 7. konumunda yer alan piperazin halkasına triazol halkasının bir metilen birimi vasıtası ile bağlandığı bileşikler, Plech ve çalışma arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Denklem 9) [67, 68].



Denklem 9. Bazı Triazol-siprofloksazin hibritlerinin sentezi

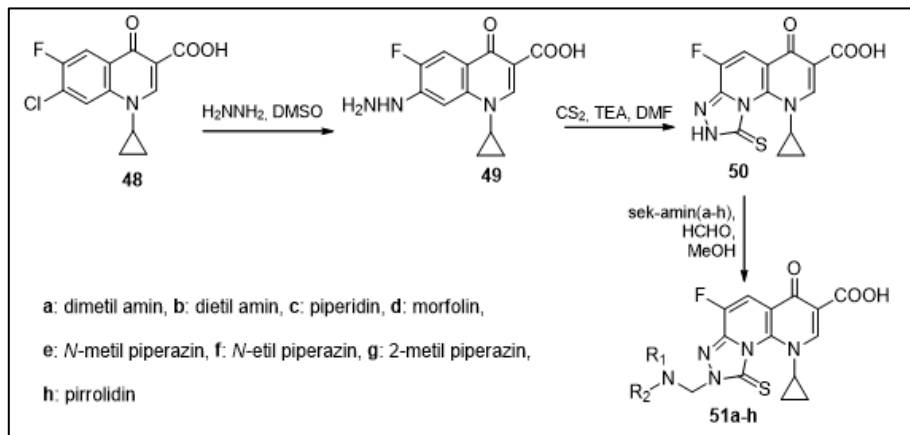
Daha aktif ve güvenilirliği daha yüksek kinolon ilaçları elde etmek amacıyla, Wang ve grubu klinafloksazin-flukonazol hibrit bileşiklerini sentez etmişler ve bu bileşiklerin hem antibakteriyel ve hem de antifungal aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir [39]. Klinafloksazin Gram (+), Gram (-) ve Anaerobik bakterilere karşı diğer florokinolon ilaçlarından daha aktif bir bileşiktir. Yapısında bir triazol halkası içere Flukonazol ise, en önemli antifungal ilaçlardan biridir. Ancak, ilaç direnci kullanılabilirliğini sınırlandırmaktadır. Ayrıca, Flukonazol invazif aspergillosis'in tedavisinde etkin bir şekilde kullanılamamaktadır [39]. Bu nedenle, Flukonazol'un yapısal modifikasyonları, temel olarak, ilaç ve mantar arasındaki bağlanma kabiliyetinde artışa yol açan farmakoforlarla yer değiştirecek şekilde bu ilacın yan zincirine odaklanmıştır. 1,2,4-Triazol halkasının, üç azot atomu içeren beş üyeli aromatik yapısının bir sonucu olarak hidrojen bağları, koordinasyon, iyon-dipol, katyon- π , hidrofobik etki ve / veya Vander Waals kuvveti yoluyla DNA, enzimler ve reseptörler ile etkileşimleri güçlendirebileceği kabul edilmektedir [39]. Bu, şu anlama gelmektedir: klinafloksasinin 1,2,4-triazol ünitesiyle entegrasyonu, ana ilaçlarınkinden farklı hedeflerle ve farklı etkileşimlere neden olabilmektedir. Bu da, ana bileşiklerden farklı bir etki mekanizmasının gözlenmesi anlamına gelir ve böyle bir sonuç, ilaç direnci sorununun üstesinden gelme çalışmalarına olumlu katkı yapar. Böyle bir kombinasyon, ilacın sadece fizikokimyasal özelliklerini ve

bağlanma afinitesini iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda biyolojik aktiviteyi artırır ve aktivite spektrumunu genişletir. Ayrıca, triazoldeki azot atomlarının H bağı oluşturma yeteneği sayesinde yeni hibritlerin suda çözünürlüğü artacaktır (Denklem 10) [39].



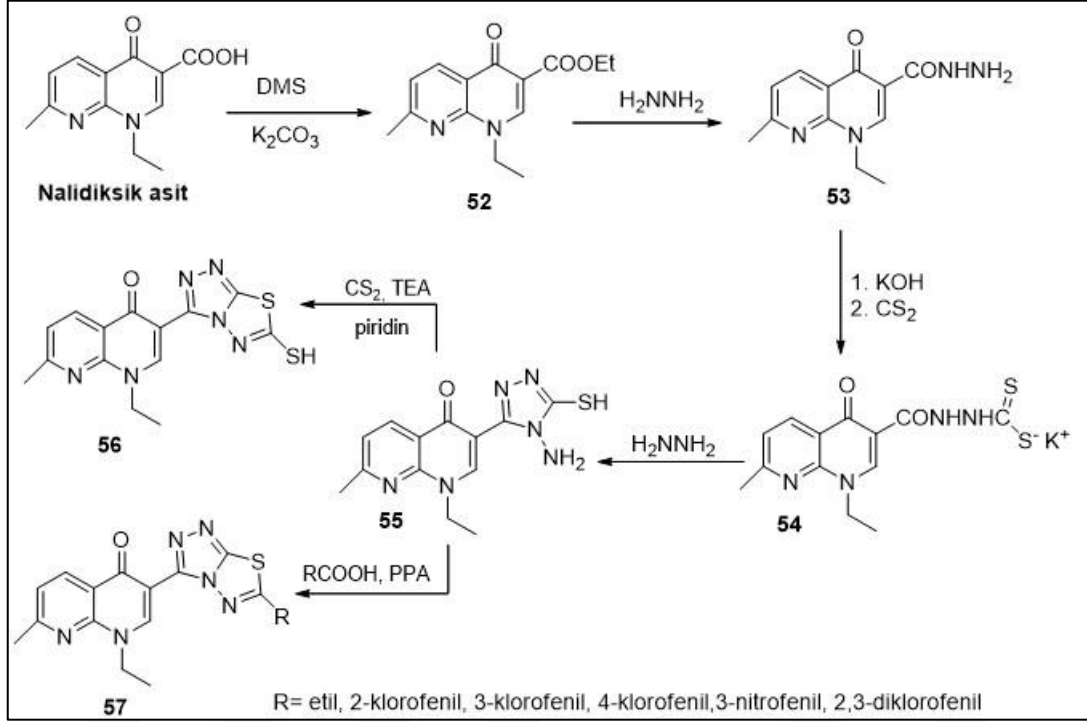
Denklem 10. Flukonazol-siprofloksazin kombinasyonu

Gao ve arkadaşları florokinolonların genel intermediatı olan 48 nolu bileşiğin C-7 ve C-8 konumlarına bir tirazol halkası kaynaştırmak suretiyle, antibakteriyel etkinlik gösteren trisiklik kaynaşmış bir kinolon-3-karboksilli asit türevleri elde etmişlerdir (Denklem 11) [69].



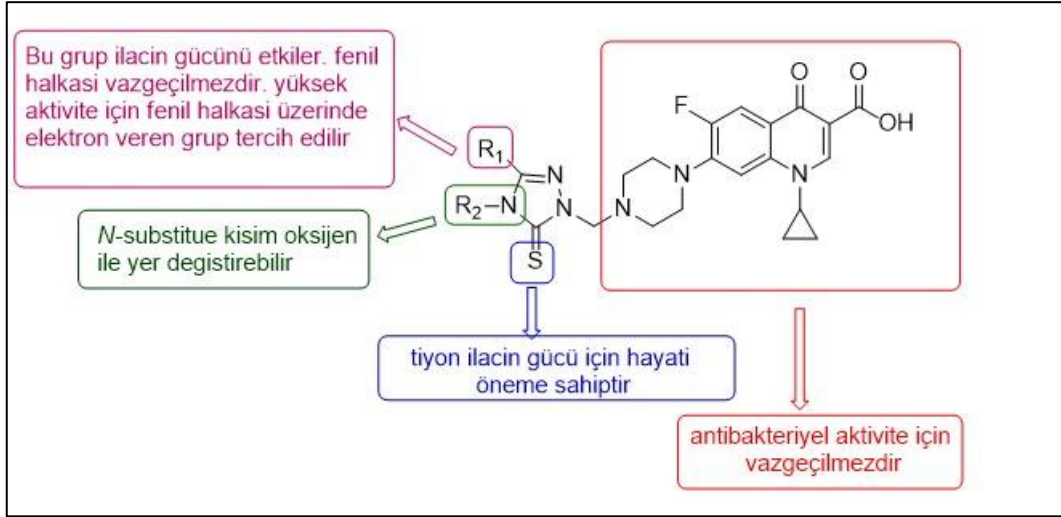
Denklem 11. 1,2,4-triazol-kaynaşmış kinolon-3-karboksilli asitlerin sentezi

Bir başka çalışmada, nalidiksik asidin C-3 konumuna triazol veya triazolotiyadiazol halkası bağlanarak antimikobakteriyel aktivite gösteren yeni hibrit bileşikler elde edilmiştir (Denklem 12) [70].



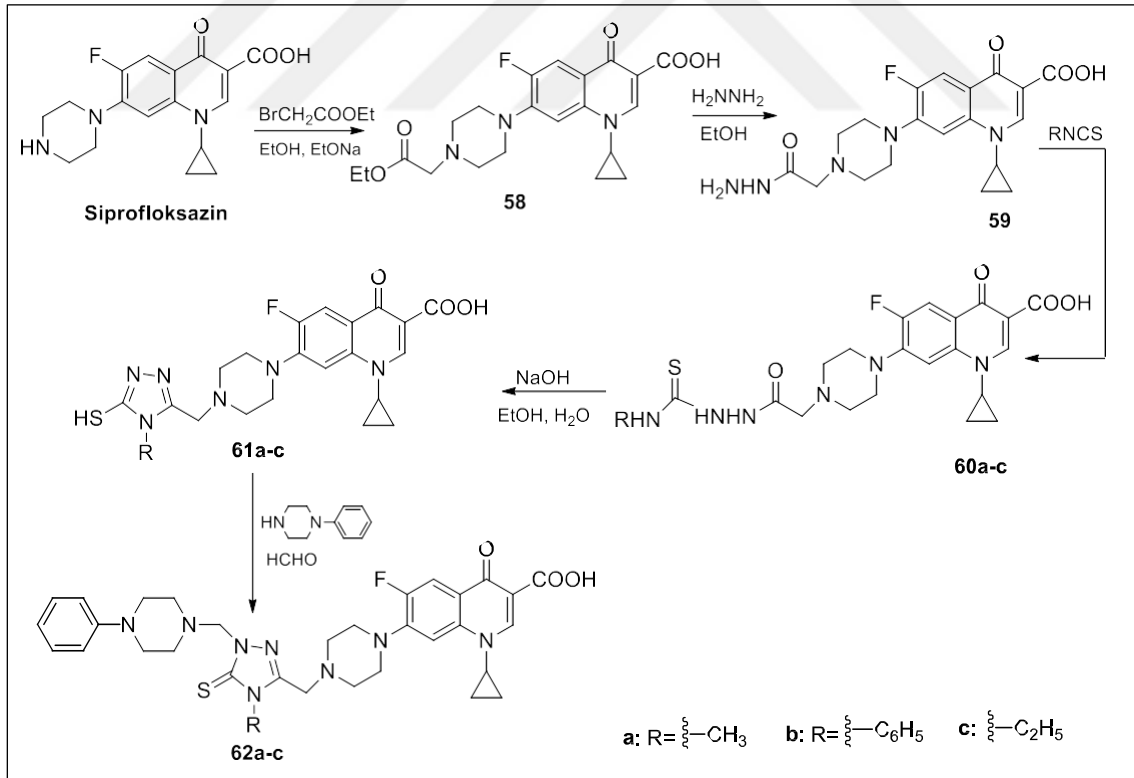
Denklem 12. Triazol veya triazolotiyadiazol birimi içeren nalidiksik asit hibritlerinin sentezi

Hu ve arkadaşlarının çalışmaları göstermişti ki kinolon iskeletine 1,2,4-triazol-5(4*H*)-tion biriminin girişi, ana bileşik ile kıyaslandığında hem Gram (+) ve hem de Gram (-) bakterilere karşı *in vitro* antibakteriyel aktiviteyi artırmaktadır. Yapıda elektron salıcı bir grup içeren benzen halkasının varlığı iyi bir aktivite için gerekli iken, triazol halkasının 4. konumunda fenil grubunun varlığı gerekli değildir hatta bu konumda kısa alkil gruplarının olması tercih edilir. Tion grubunun molekülden uzaklaştırılması ise aktivite üzerinde olumsuz etki yaratmaktadır (Şekil 17) [62, 67, 71].



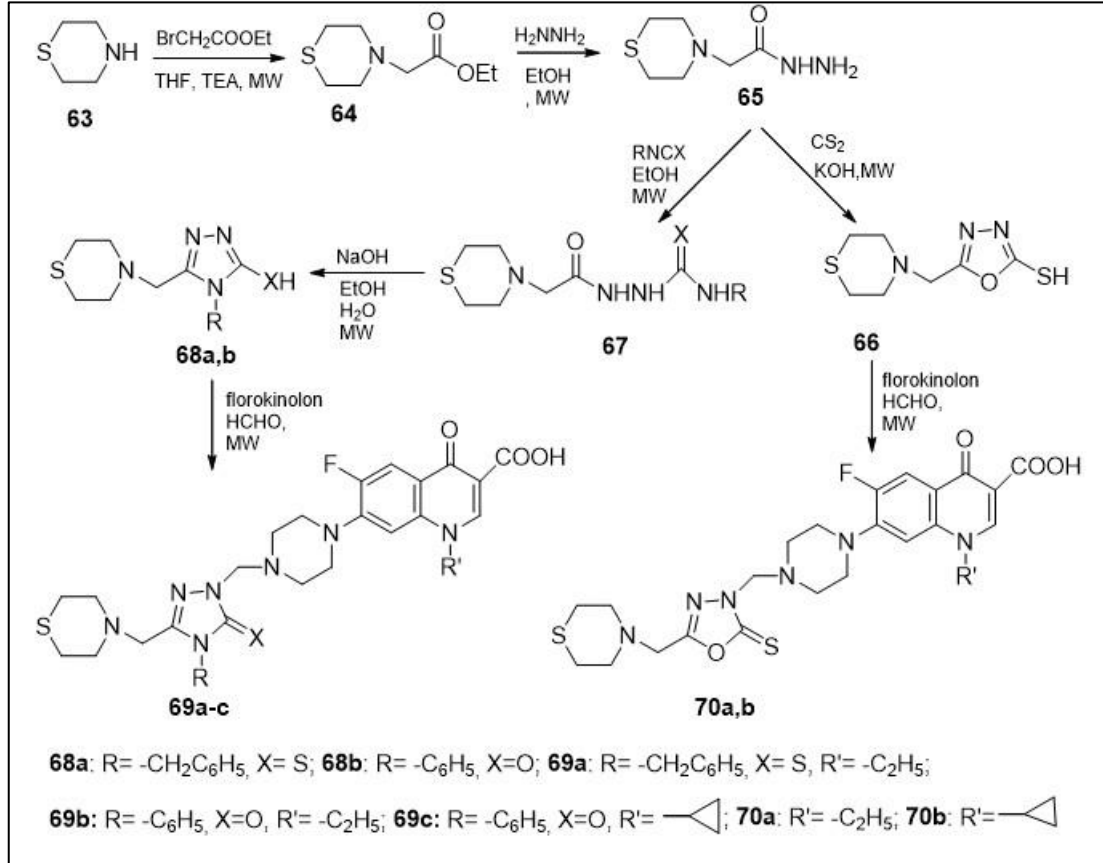
Şekil 17. 4-Kinolon-triazol hibridlerinin triazol kısmındaki yapı gereklilikleri

Siprofloksazin-triazol hibritleşmesini içeren çalışmalardan bir diğeri bizim laboratuvarımızda gerçekleştirilmiştir (Denklem 13) [72].



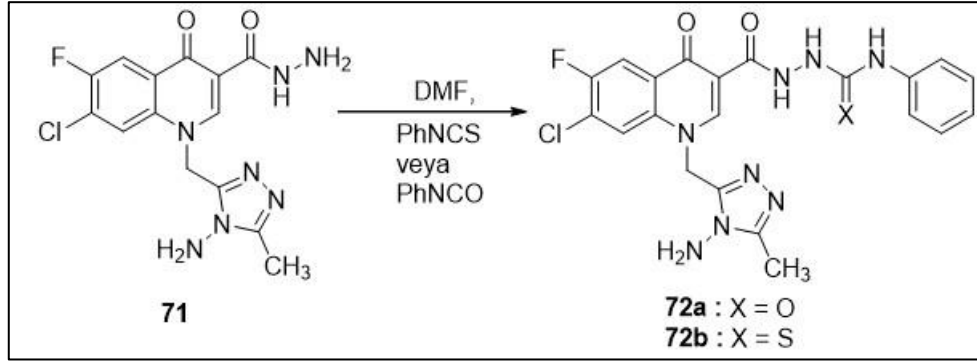
Denklem 13. Mannich reaksiyonu ile Siprofloksazin-triazol-fenilpiperazin hibridlerinin sentezi

Bizim laboratuvarımızda gerçekleştirilen bir diğer çalışmada tiyomorfolin birimi bir azol halkası aracılığı ile florokinolon iskeletine bağlanmıştır [3]. Bu şekilde elde edilen yeni hibrit bileşiklerin anti- α -glukozidaz, antilipaz, antiüreaz ve/veya antioksidan aktiviteler gösterdiği saptanmıştır (Denklem 14).



Denklem 14. Florokinolon-azol-tiyomorfolin hibrit bileşiklerinin mikrodalga destekli sentezi

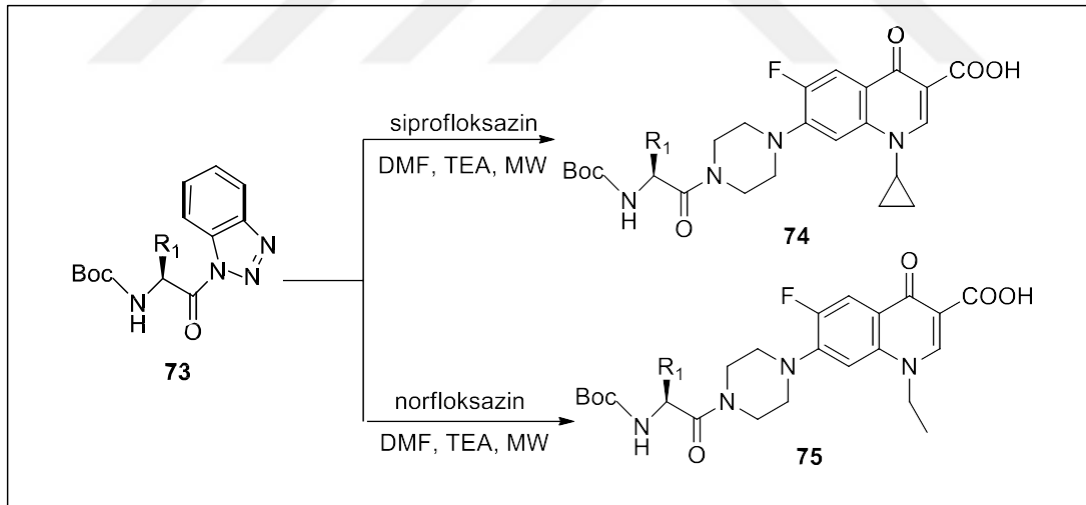
Kurasawa ve grubunu bildirdiği, florokinolon temel halkasının N-1 konumunda bir 4-amino-1,2,4-triazol birimi içeren bileşikler (72a,b)'in Klorokin dirençli *P. Falciparum*'a karşı *in vitro* olarak antimalaryal aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir (Denklem 15) [73].



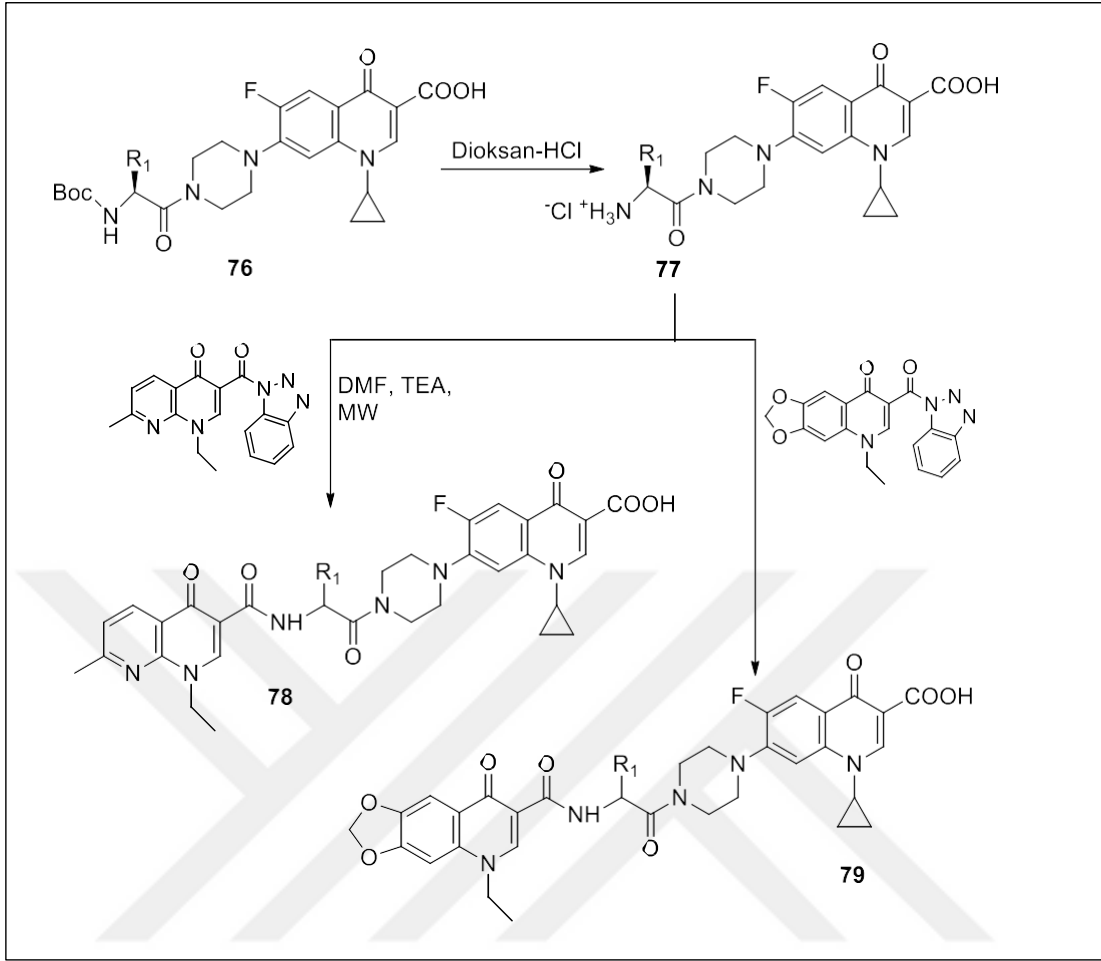
Denklem 15. Hibrit yapıdaki antimalaryal bileşikler

1.1.3. Kinolon-Kinolon Konjugasyonu

Kinolon ve florokinolon birimlerinin birbirlerine bir amino asit birimi vasıtasıyla bağlı olduğu yeni bileşikler Panda ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Denklem 16, Denklem 17) [48].



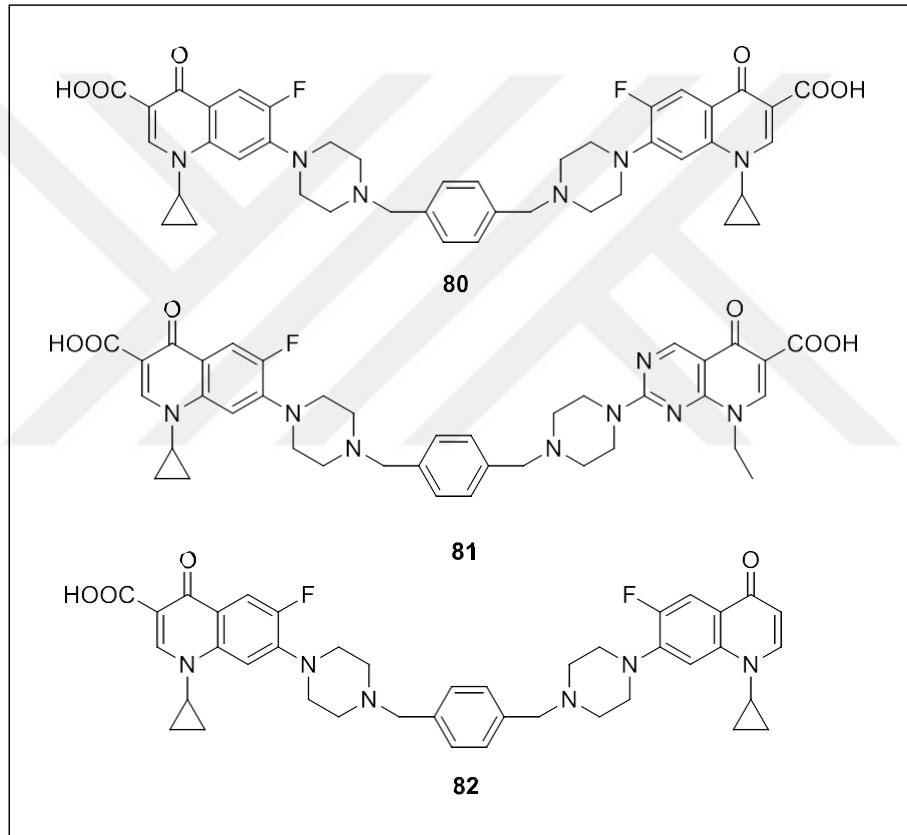
Denklem 16. Aminoasit grubu içeren florokinolonlar



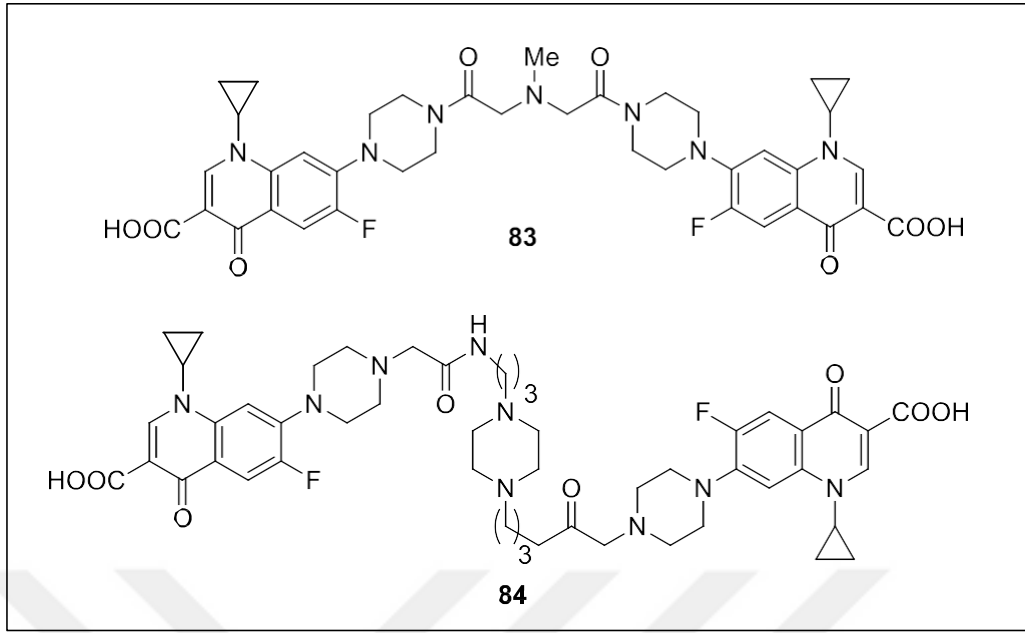
Denklem 17. Aminoasit bağlantılı kinolon-florokinolon konjugatlarının sentezi

Böyle bir konjugasyondan beklenen, antibiyotiğin bozunmasını azaltmak ve dolayısıyla hedef bölgedeki konsantrasyonu arttırmaktır. Daha fazla antibiyotik molekülü hedefe ulaşırsa başlangıç dozu düşürülebilir. Bu, yeni analogların aktiviteyi sürdürme veya iyileştirme ve ayrıca yan etkileri azaltma kapasitesine sahip olabileceği anlamına gelir [48]. Bu türevlerdeki amino asit bağlayıcısı, memeli dokusuna geçirgenliklerini arttırmak için kullanılmıştır. Çünkü kinolon asitler ve amino asit esterlerinden oluşan ilaç adaylarının, ana ilaçlardan daha lipofilik oldukları ve daha iyi in vivo antibakteriyel aktivite sergileyebilecekleri kabul edilmektedir. Çünkü hücre içi patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların ortadan kaldırılmasında antibiyotiklerin hücre penetrasyonunun önemli olduğu bilinmektedir [48].

Kerns ve arkadaşları, florokinolonların kendilerine dirençli suşlara karşı antibakteriyel potansiyele sahip, bir bağlayıcı grup aracılığı ile bağlı kinolon dimerleri sentez etmişlerdir (Şekil 18) [74]. Bu şekilde elde edilen dimerler de ana ilaca benzeri aktivite sergilemiştir. Bu tip dimerlerde, belirli bir florokinolonun en aktif dimerine yol açan bağlayıcı, farklı florokinolonların diğer simetrik dimerleri için de en uygun bağlayıcı olmak zorunda değildir [74]. Ross ve arkadaşları, bakteriyel geçirgenliği artırmak amacıyla, uygun fizikokimyasal özelliklere sahip peptit bağlantılı ve polietilen glikol (PEG) bağlantılı Siprofloksasin dimerlerini elde etmişlerdir (Şekil 19) [75].

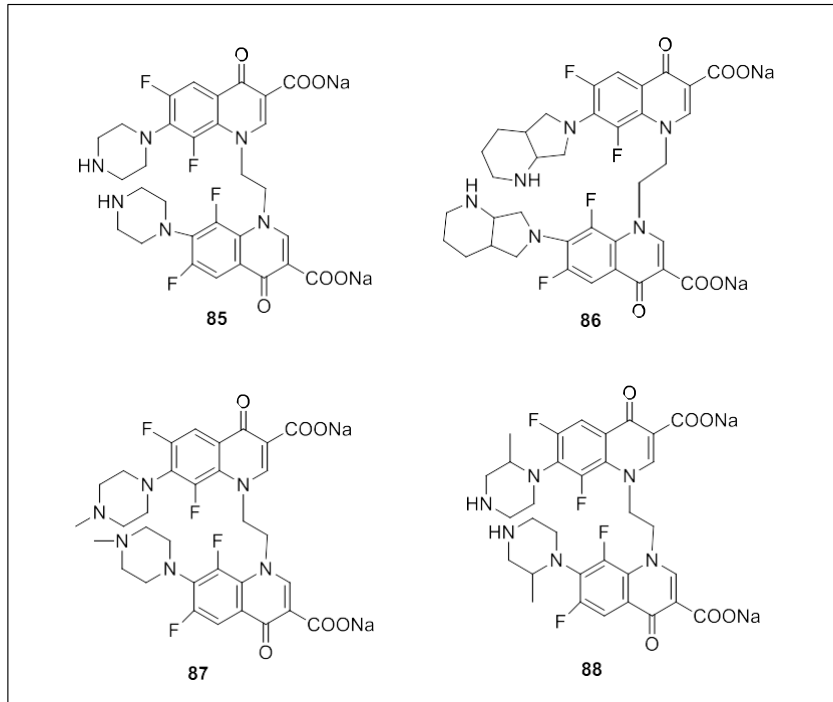


Şekil 18. Kinolon dimerleri



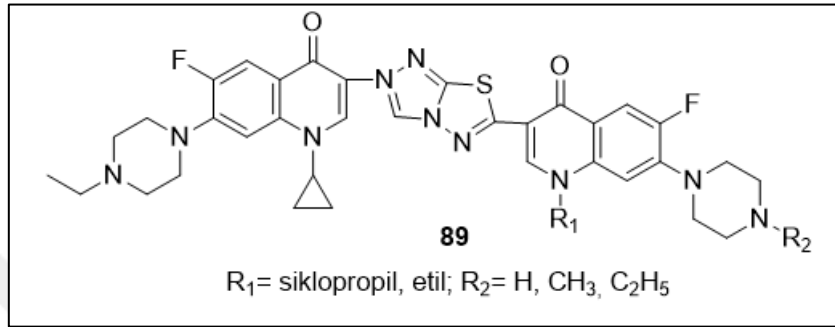
Şekil 19. Peptid ve PEG bağlantılı siprofloksazin dimerleri

Khan ve arkadaşları ise, bir etilen bağlayıcısı ile birbirlerine N-1 konumundan bağlı yeni florokinolon hibritleri bildirmiştir (Şekil 20) [76].



Şekil 20. Etilen bağlantılı florokinolon dimerleri

Yapılan çalışmalar kinolon halkasının 3 nolu konumunda yer alan karboksil grubunun 1,2,4-triazol ve triazolotiyadiazol gibi diğer heterohalkalar ile yer değiştirmesi sonucu yeni aktif bileşiklerin elde edilebileceğini göstermiştir. Bu kapsamda Hu ve grubu, antitumor aktivite gösteren yeni florokinolon dimerlerini, monomerlerinin C-3 konumundan bir 1,2,4-triazolo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol birimi vasıtasıyla bağlayarak elde etmişlerdir (Şekil 21) [77].

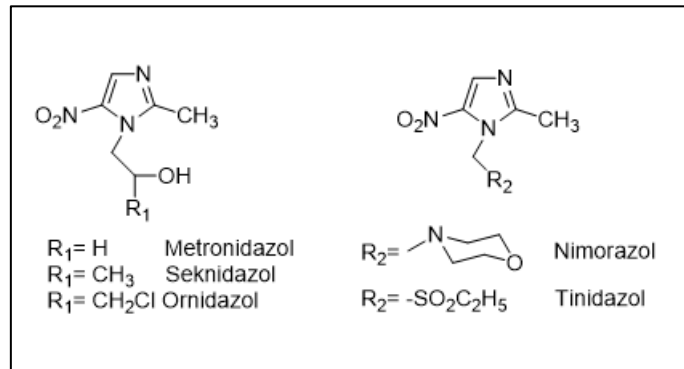


Şekil 21. Triazolotiyadiazol bağlantılı florokinolon dimerleri

1.1.4. Diğer İlaçlarla Hibridizasyon

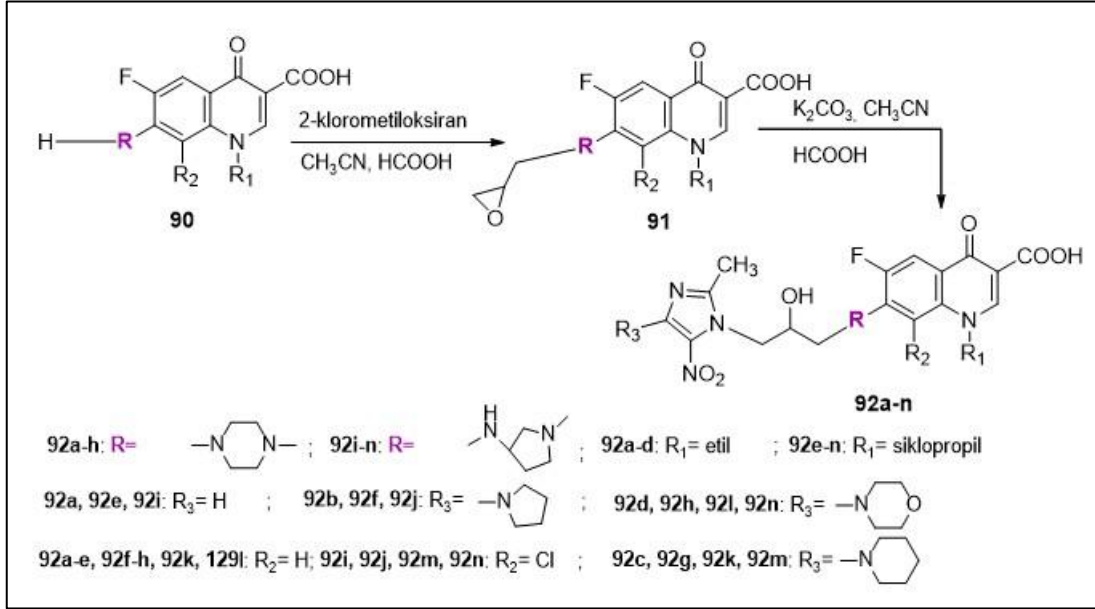
1.1.4.1. Metronidazol ile Hibridizasyon

Benznidazol, Seknidazol, Metronidazol, Nimorazol ve Ornidazol (Şekil 22) gibi nitro grubu içeren imidazol türevleri anaerobik patojen kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır [43].



Şekil 22. Nitroimidazol halkası içeren ilaçlar

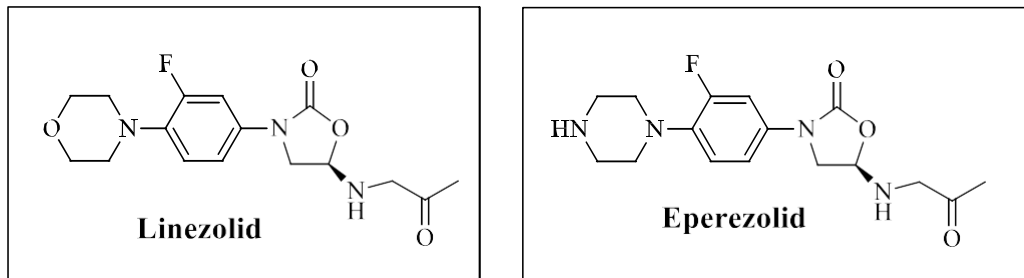
Zhang ve grubu Metronidazol ile kombin edilmiş yeni kinolon türevlerini yeni antibakteriyel bileşikler olarak sentezlemiştir (Denklem 18) [78].



Denklem 18. Metronidazol-kinolon hibridizasyonu

1.1.4.2. Oksazolidinonlar ile Hibridizasyon

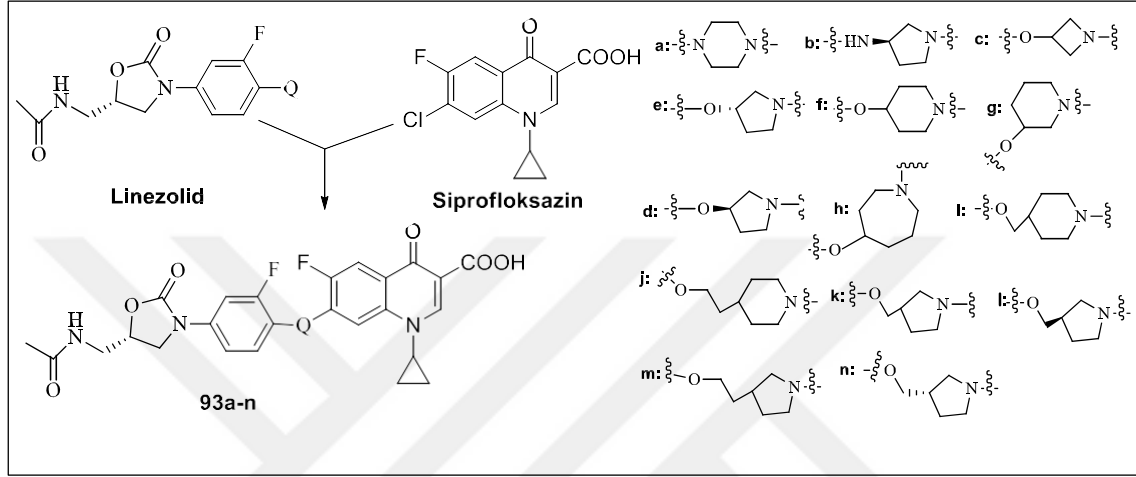
Bakteriyel protein sentez inhibitörü olarak bilinen oksazolidinonlar tamamen sentetik antibakteriyel ilaçların yeni bir sınıfını oluşturmaktadır (Şekil 23) [43].



Şekil 23. Linezolid ve Eperezolid

Yeni oksazolidinon-florokinolon hibritleri, Hubschwerlen ve grubu tarafından güçlü antibakteriyel etkiye sahip bileşikler olarak sentez edilmiştir. (Denklem 19) [79, 80]. Yapılan çalışmalar oksazolidinon-kinolon integrasyonunu içeren bu bileşiklerin, hem

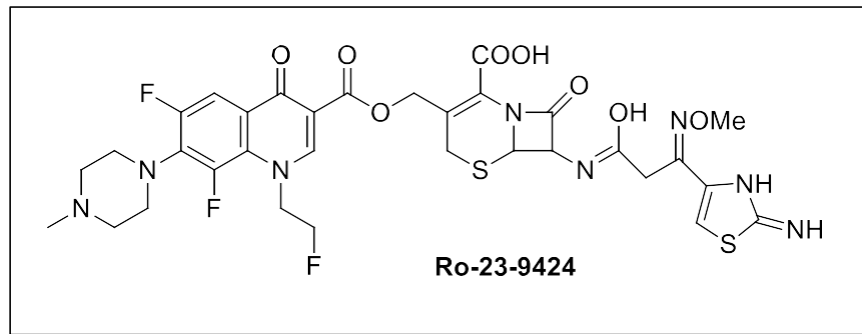
kinolonlarda olduğu gibi bakteriyel DNA replikasyonu üzerinden ve hem de oksazolidinonlarda olduğu gibi bakteriyel protein sentezini inhibe etmek suretiyle iki farklı mekanizma üzerinden etki ettiğini göstermiştir. Birbirlerinden sadece bağlayıcı grubun yapısı ile farklı olan bu hibrit bileşiklerin farklı antibakteriyel potansiyel göstermeleri ise ilginçtir [79].



Denklem 19. Yeni oksazolidinon-florokinolon hibrit bileşikleri

1.1.4.3. β -Laktamlar ile Hibridizasyon

Bu sınıfta, C-3 hibritleşmesi içeren bileşiklerin C-7 hibritleşmesi ile elde edilenlere göre daha aktif oldukları bildirilmiştir. Bunlar içinde Ro-23-9424 kodlu bileşik hem Sefalosporin ve hem de florokinolon direnci gösteren bakterilere karşı muhtemelen yeni bir mekanizma üzerinden oldukça etkili bulunmuştur (Şekil 24) [62].

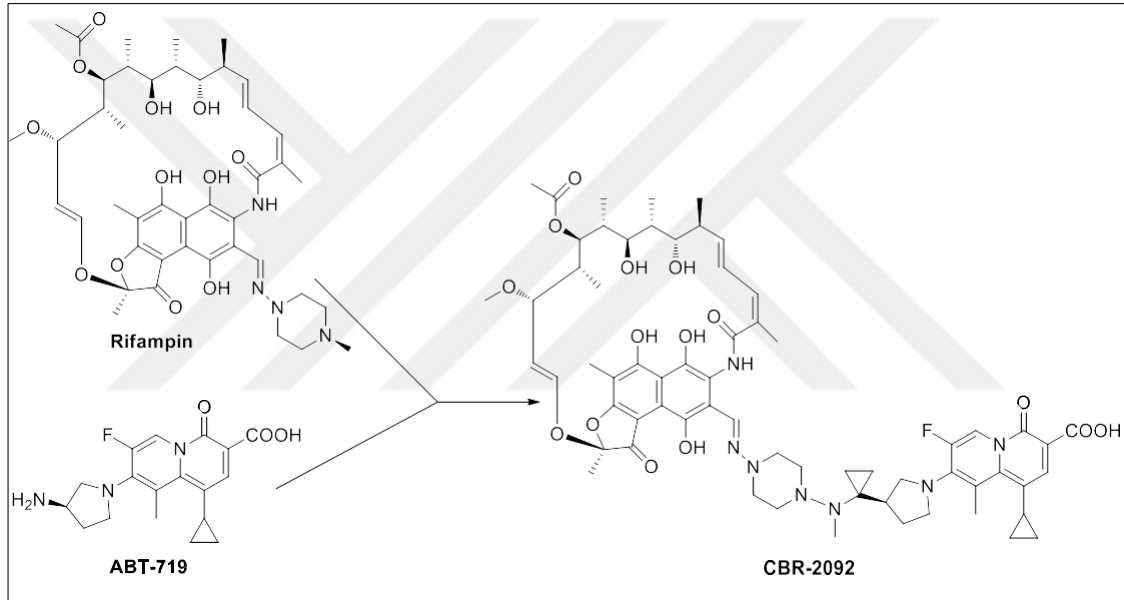


Şekil 24. Ro-23-9424 Kodlu bileşiğin yapısı

1.1.4.4. Makrosikliklerle Hibridizasyon

1.1.4.4.1. Rifamisin ile Hibridizasyon

İnatçı enfeksiyonlara karşı daha etkili terapötik etkiye sahip bileşikler elde etmek amacıyla Rifamisin içeren bifonksiyonel bileşikler sentez edilmiş ve aktiviteleri incelenmiştir. Bu bağlamda iki farklı etki mekanizması gösteren kinolon-makrosiklik konjugatları, hem Rifamisin dirençli bakterilere karşı etkinliğini korumak ve hem de direnç gelişimini en aza indirmek amacıyla sentezlenmiştir (Denklem 20) [81].

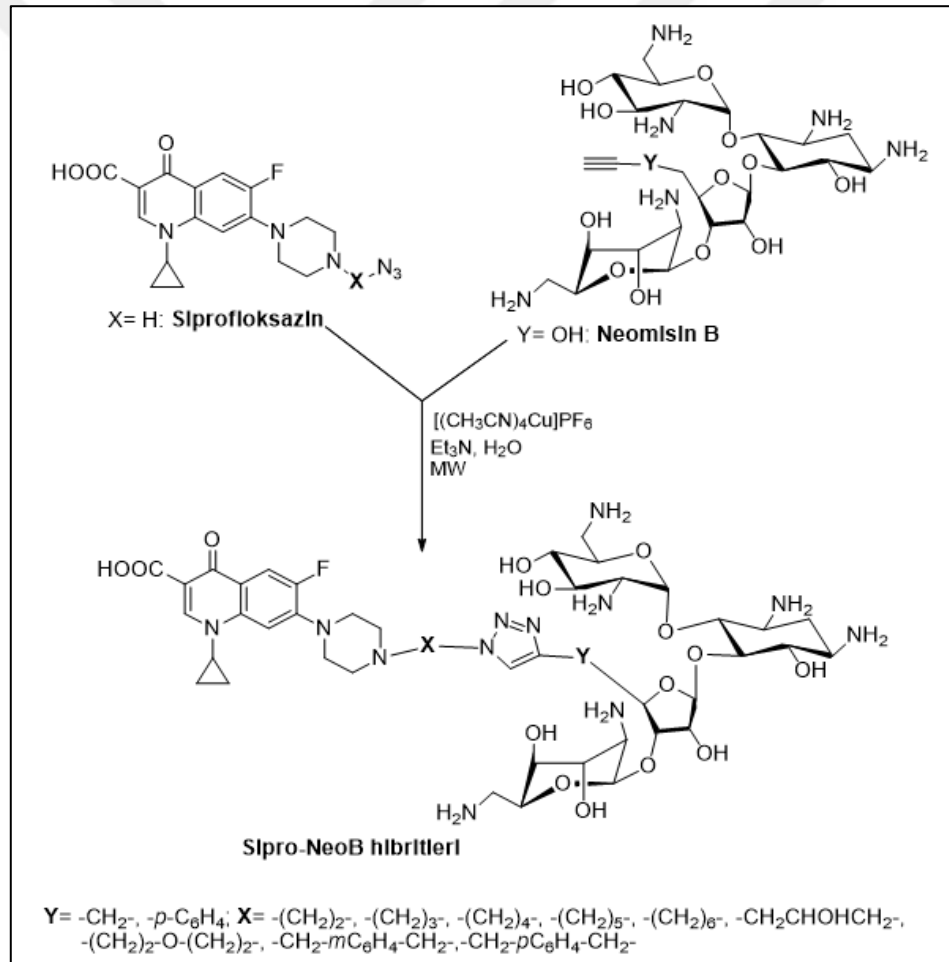


Denklem 20. Rifampin-kinolon hibridizasyonu

Rifamisin sınıfı antibiyotikler Gram (+) türlere ve mikobakterilere karşı güçlü bir aktivite gösteren ve Mycobacterium Tuberculosis'in neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Rifampin'in (Rifamisin grubu antibiyotik) bir kinolon farmakoforu olan ABT-719 ile kondenzasyonu ile elde edilen Rifamisin-kinolon hibridi CBR-2092, faz II çalışmaları devam eden bir ilaç adayıdır. Bu bileşik hem florokinolon dirençli ve hem de çoklu dirençli patojenlere karşı muhtemelen florokinolonlardan farklı bir mekanizma üzerinden yüksek derecede aktivite sergilemiştir [81-84].

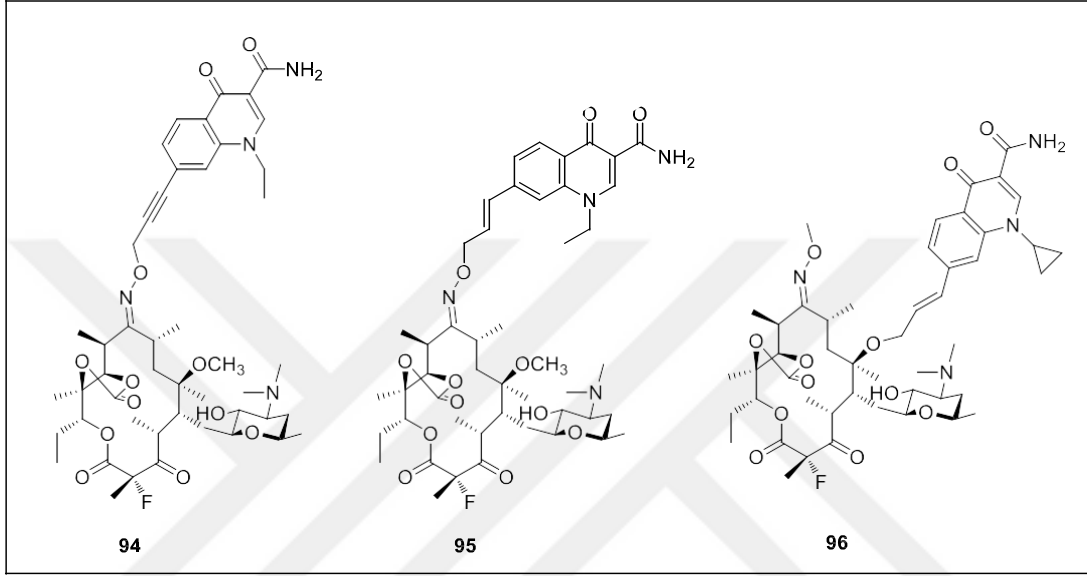
1.1.4.4.2. Aminoglikozid Antibiyotikleri

Bakteriyel protein sentez mekanizmasını hedef alan aminoglikozid antibiyotikleri, dirençten muztarip bir diğer önemli ilaç sınıfını oluşturmaktadır [85]. Direnç gelişimi gibi istenmeyen durumun üstesinden gelmeyi amaçlayan çabalardan biri olarak, iki farmakoforik birimin çeşitli bağlayıcı gruplar aracılığıyla birbirine entegre edildiği bir Sipprofloksasin ve Neomisin B (NeoB) kombinasyonu tasarlanmıştır: burada bağlayıcı X, Sipprofloksasin çekirdeğinden ve bağlayıcı Y, NeoB çekirdeğinden gelmektedir. Bu hibritler, bakteriyel protein sentezi ve bakteri topoizomeraz / giraz olmak üzere her iki hedefi de inhibe ederek ikili etki modunu sergilemekteler (Denklem 21) [85].



Denklem 21. Neomisin B-kinolon hibridizasyonu

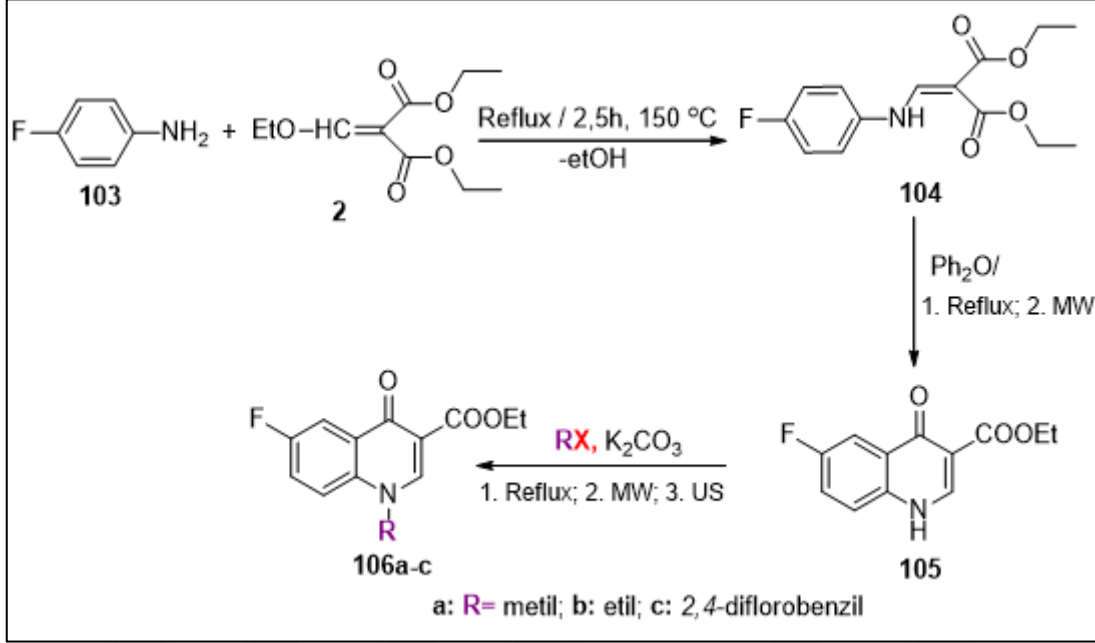
Ma ve arkadaşları Norfloksazin ve Siprofloksazin amidlerinin makrolid türevlerini sentezlemiş ve hem ilaç dirençli ve hem de ilaç duyarlı patojenlere karşı test etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlar bileşiklerin çoğunun aktif olduğunu göstermiştir. Ayrıca SAR çalışmaları, yeni makrolid türevlerinde kinolon grubunun varlığının antibakteriyel etki üzerine kritik bir etkisi olduğunu göstermiştir [83].



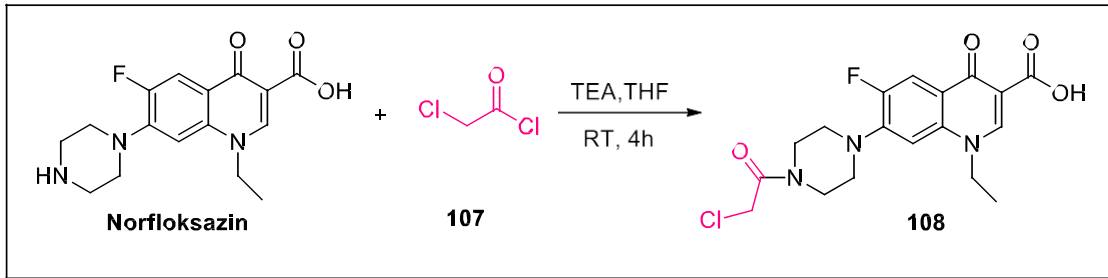
Şekil 25. Yeni antibakteriyel ajan sınıfı olarak makrolid-kinolon hibritleri

Denklem 22. 101 ve 102 No’lu bileşiklerin sentezi

Bir sonraki adımda, kinolon grubu ilaçların temel yapısını oluşturan kinolon iskeleti (106a-c), yine literatürde bildirilen yöntemle göre, 4-floroanilin ve dietil etoksümetilen malonatın kondenzasyonu, oluşan ara ürünün halka kapanmasına uğratılmasının ardından N-1 konumunda alkilendirilmesi ile sentezlenmiştir (Denklem 23) [86].



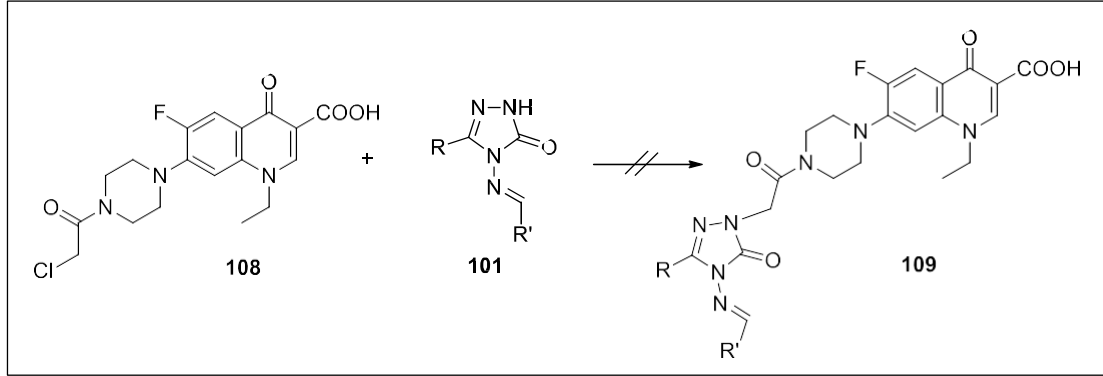
Denklem 23. **106a-c** No'lu bileşiklerin sentezi



Denklem 24. **108** No'lu bileşiğin sentezi

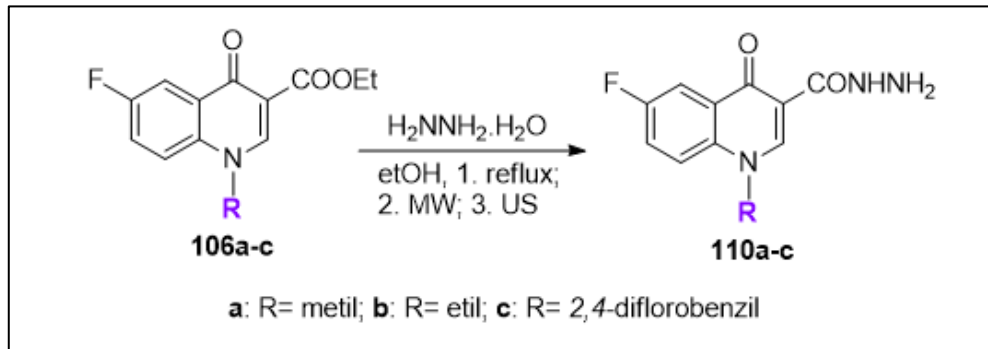
106 No'lu Norfloksazin türevi, yine literatürde bildirilen yöntemle göre, bu çalışmada sentezlenen aminotriazoller ile hibritleştirilmek üzere sentez edilmiştir (Denklem 24) [1]. 101 ve 106 No'lu bileşiklerin kondenzasyonunu sağlamak amacıyla reaksiyon şartlarının ve enerji kaynaklarının (geleneksel ısıtma mikrodalga ışınlandırma ve sonikasyon

yöntemleri) değiştirilmesi ile çok sayıda deneme yapılmış olmasına rağmen istenen ürünler elde edilememiştir (Denklem 25).



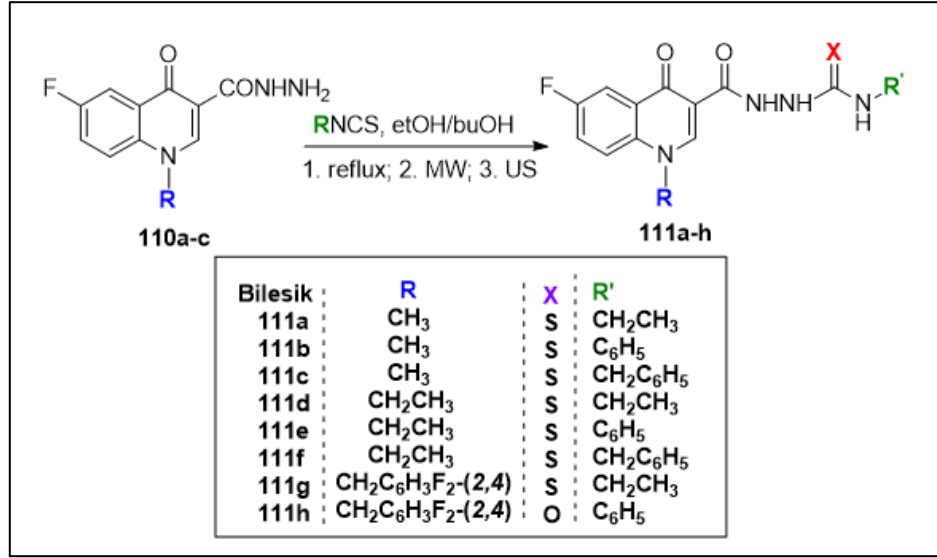
Denklem 25. **109** No'lu bileşiğin sentezi

106a-c No'lu bileşiklerin yapıları, bir nükleofilik aromatik substitüsyon için uygun olmamakla birlikte C-3 konumunda bir ester grubunun varlığı, bir nükleofilik açıl substitusyon üzerinden daha ileri halka kapanmalarına, dolayısıyla da heterosiklik grup konjugasyonuna olanak sağlamaktadır. Bu bağlamda 106a-c no'lu esterler etanol içinde hidrazin hidrat ile kaynatılmak suretiyle karşılık gelen hidrazidlere (110a-c) dönüştürülmüştür (Denklem 26).



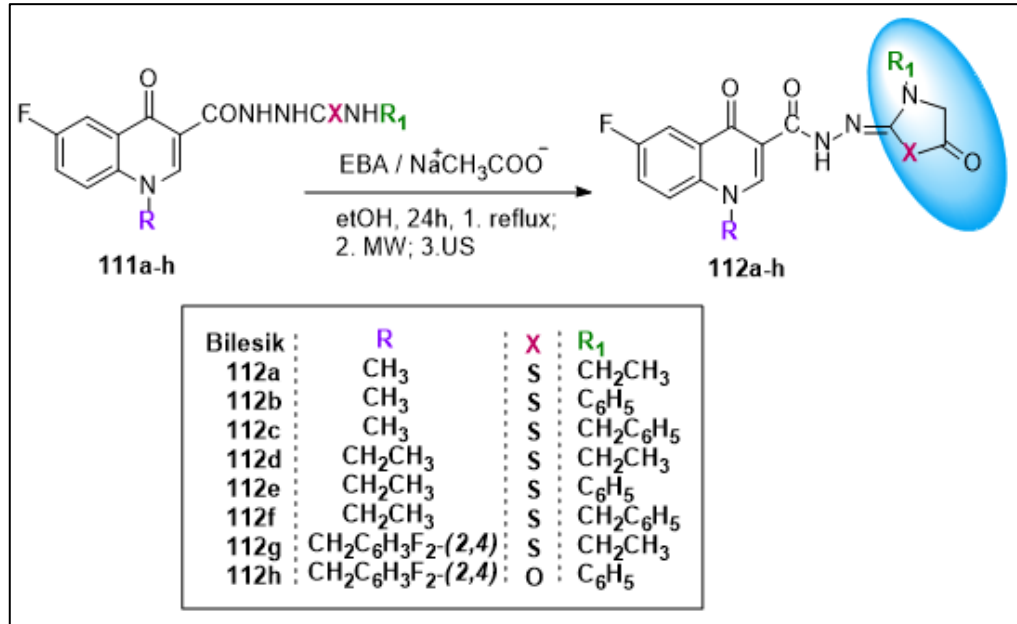
Denkem 26. **110** No'lu hidrazidlerin sentezi

110a-c No'lu hidrazidlerin fenil-, metil- benzil izotiyosyanat ile ve ayrıca 110c no'lu hidrazidin fenilizosiyanat ile reaksiyonu, 111a-g no'lu karbotiyoamidlerin ve 111h no'lu karboksamidin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 27).



Denklem 27. **111a-g** No'lu karbotiyoamid ve **111h** No'lu karboksamid bileşiklerin sentezi

111a-h No'lu karbotiyoamidler ve 111h no'lu karboksiamit'in Etil bromoasetat (EBA) ve Sodyum asetat ile reaksiyonu sonucu 112a-g no'lu tiyazoller ve 112h no'lu oksazol oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 28).



Denklem 28. **112a-g** No'lu tiyazoller ve **112h** No'lu oksazol bileşiklerin sentezi

2.2. Bulgular

Bu tez çalışmasında sentezlenen yeni bileşikler için gerekli olan kimyasallar (çözücü ve reaktifler) Sigma-Aldrich, Fluka, Alfa Aesar ve Merck firmasından, yerli ve yurt dışı kaynaklardan sağlanmıştır. Sentezlenen yeni bileşiklerin erime noktaları kapiler tüpler içinde Stuart marka SMP10 ve BÜCHI marka B-540 modelleri erime noktası cihazlarında saptanmıştır. IR spektrumları KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Spektroskopi Laboratuvarında Perkin-Elmer 1600 serisi FT-IR spektrometresinde alınmıştır. Dimetil sülfoksit (DMSO)-d₆ içinde ¹H ve ¹³C NMR spektrumları BRUKER AVENE II 400 MHz NMR Karadeniz Teknik Üniversitesinde ve Bruker AVANCE III 400 MHz spektrometre [400 Hz (¹H) ve 100 Hz (¹³C)] cihazı üzerinde Topspin 2.1 NMR programında kaydedilerek Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde alınmıştır. Kütle spektrumları Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu İleri teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Agilent QTOF/LC-MS cihazında ve Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesinde Quattro LC-MS cihazında alınmıştır. Bileşiklerin adlandırılması ve yorumlanmasında ACD-Lab, Chem Sketch ve Chem Draw programından yararlanılmıştır. Mikrodalga sentez cihazı olarak CEM-Discovery SP monomod sentez cihazı kullanılmıştır. Ultrasonik denemelerde ise Bandelin Sonoreks marka ultrasonik banyo kullanılmıştır.

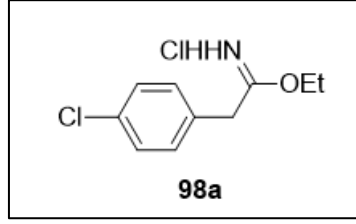
Tüm deneysel aşamalar KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Lisansüstü Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

2.2.1. Etil Alkilimidat Hidroklorürlerin Genel Elde Ediliş Yöntemi (98a,b)

Asetonitril veya 4-klorofenil asetonitrilin (10 mmol) kuru eterdeki çözeltisi 0°C'ye soğutuldu ve üzerine susuz etanol (10 mmol) ilave edildi. Buz banyosuna yerleştirilen karışım nemden korunarak gaz HCl ile doyuruldu. Elde edilen karışım buzlukta bir gece bekletildikten sonra üzerine susuz eter ilave edildi ve çöken beyaz katı süzülerek alındı.

2.2.1.1. Etil 2-(4-klorofenil)asetimidat hidroklorür (98a) [87]

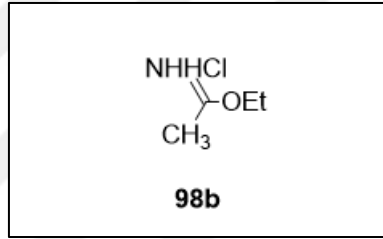
Verim: %86, e.n: 84 °C, (kaynak 87: e.n: 88°C).



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3066 (Ar-CH), 2991 (Al-CH), 1648 (C=O), 1565 (C=N), 1086 (C-O).

2.2.1.2. Etil asetimidat hidroklorür (98b) [88]

Verim: %78, e.n: : 98°C, (kaynak 88: e.n: 99°C).



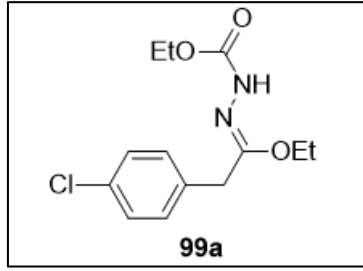
FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3122 (NH), 3022 (Ar-CH), 2980 (Al-CH), 1747 (C=O), 1559 (C=N), 1017 (C-O).

2.2.2. 99a-b No'lu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi [88]

Alkil imidat hidroklorür bileşiği (10 mmol) susuz etanolde çözüldükten sonra 0°C'ye soğutuldu ve üzerine etil karbazat (10 mmol)'ın susuz etanoldeki çözeltisi ilave edildi. Karışım buz banyosuna yerleştirildikten sonra nemden korunarak 5 saat karıştırıldı. Çöken tuz süzülerek uzaklaştırıldıktan sonra çözücü evapore edildi. Elde edilen ham ürün petrol eterinden kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.2.1. Etil 2-[2-(4-klorofenil)-1-etoksietiliden]hidrazinkarboksilat (99a) [89, 90]

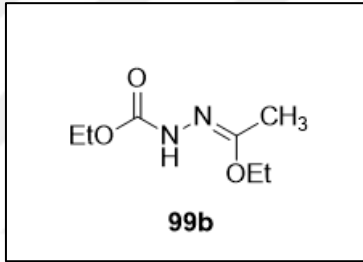
Verim: %64, e.n: 93°C; (kaynak 89, 90, en: 92°C).



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3290 (NH), 3062 (Ar-CH), 2980 (Al-CH), 1733 (C=O), 1492 (C=N).

2.2.2.2. Etil 2-(1-etoksietiliden)hidrazinkarboksilat (99b) [91]

Verim: %57, e.n: 68°C; (kaynak 91, en: 68°C).



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3193 (NH), 3040 (Ar-CH), 2984 (Al-CH), 1723 (C=O), 1538 (C=N).

2.2.3. 100a-b No'lu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi

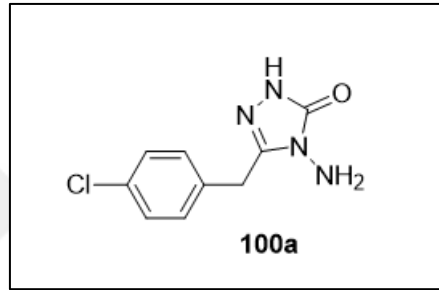
Yöntem 1. 99 No'lu hidrazin karboksilat bileşiği (10 mmol) suda çözüldükten sonra üzerine hidrazin hidrat (25 mmol) ilave edilerek geri soğutucu altında 7 saat karıştırılarak kaynatıldı. Karışımın oda sıcaklığına soğutulması ile çöken beyaz katı süzülerek alındı ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı [92,93].

Yöntem 2. 99 No'lu hidrazin karboksilat bileşiği (10 mmol) suda çözüldükten sonra üzerine hidrazin hidrat (25 mmol) ilave edildi ve karışım ultrasonik banyoya yerleştirildi ve 80°C, 35 kHz'de 4 saat ısınlandırıldı. Karışımın soğutulması ile çöken katı ürün süzülerek alındı ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 3: 99 No'lu hidrazin karboksilat bileşiği (10 mmol) suda çözüldükten sonra üzerine hidrazin hidrat (25 mmol) ilave edilerek monomod mikrodalga sentez cihazı ile kapalı sistemde 100°C 150 W'de 5 dakika ısınlandırıldı. Karışımın soğutulması ile elde edilen katı etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.3.1. 4-Amino-3-(4-klorobenzil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (100a)

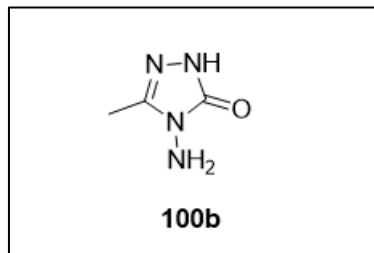
Verim: %64 (yöntem 1), %72 (yöntem 2), %95 (yöntem 3), e.n: 181°C; (kaynak 92, e.n: 181°C).



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3318-3218 (NH_2), 2988 (Al-CH), 1723 (C=O), 1574 (C=N).

2.2.3.2. 4-Amino-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (100b)

Verim: %68 (yöntem 1), %68 (yöntem 2), %97 (yöntem 3), e.n: 227°C; (kaynak 93, e.n: 227°C).



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3295-3208 (NH_2), 3127 (NH), 3049 (Ar-CH), 2815 (Al-CH), 1686 (C=O).

2.2.4. 3-Alkil-4-(arilidenamino)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on Bileşiklerinin Genel Elde Ediliş Yöntemleri (101a-h ve 102a-b)

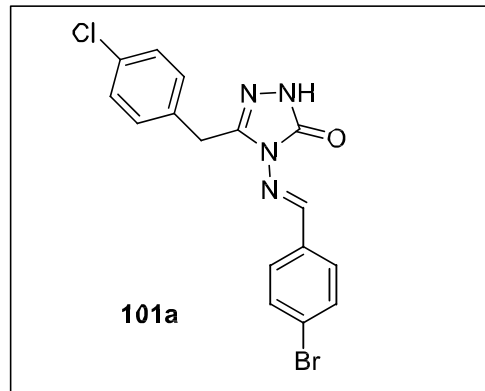
Yöntem 1. Uygun aminotriazol bileşiği (10 mmol) mutlak etanolde çözüldükten sonra üzerine 1-2 damla sülfürik asit ve aldehit (11 mmol) ilave edildi. Nemden korunan karışım geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı (reaksiyonun yürütüşü İTK ile izlendi). Etanolün düşük basınç altında dönel buharlaştırıcıda uzaklaştırılması ile elde edilen beyaz renkli ham ürün, etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı [92].

Yöntem 2. Uygun aminotriazol bileşiği (10 mmol) mutlak etanolde çözüldükten sonra üzerine 1-2 damla sülfürik asit ve aldehit (11 mmol) ilave edildi. Nemden korunan karışım ultrasonik banyoya yerleştirildi ve 80°C sıcaklıkta ve 35 kHz frekansta 90 dakika ışınlandırıldı (reaksiyon yürüyüşü İTK ile izlendi). Karışımın soğukta bekletilmesi ile çöken beyaz renkli ham ürün süzüldü ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 3. Uygun aminotriazol bileşiği (10 mmol) ve aldehit (11 mmol)'den elde edilen karışımı üzerine 1-2 damla H₂SO₄ ilave edilerek monomod mikrodalga sentez cihazı ile 125°C, 150 W'da 30 dakika bekletildi (reaksiyon yürüyüşü İTK ile izlendi). Elde edilen beyaz renkli ham ürün etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.4.1. 4-(4-Bromobenzilidenamino)-3-(4-klorobenzil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (101a)

Verim: % 70 (yöntem 1), % 93 (yöntem 2), % 97 (yöntem 3), e.n: 210-212°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3171 (NH), 3067 (ar-CH), 2942 (al-CH), 1705 (C=O), 1588 (C=N).

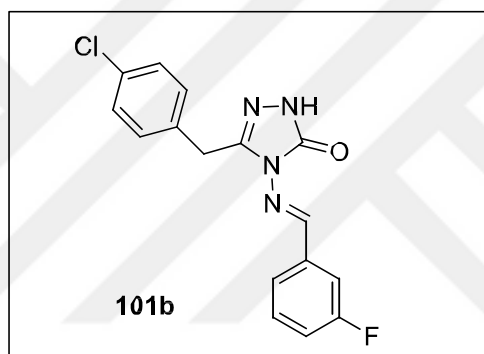
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.07 (2H, s, CH_2), ArH: [7.36 (4H, q, $J=8.0$ Hz, 4CH), 7.73 (4H, q, $J=8.0$ Hz, 4CH)], 9.68 (1H, s, CH), 12.04 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.83 (CH_2), Ar-C: [125.44 (C), 128.87 (CH), 130.02 (CH), 131.24 (CH), 131.90 (C), 132.53 (CH), 133.22 (C), 135.18 (C)], 146.37 (triazol C3), 151.60 (triazol C5), 152.69 (CH).

LC MS/MS m/z (%): [$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrClN}_4\text{O}$: 391.65], 179.03 (100).

2.2.4.2. 3-(4-Klorobenzil)-4-[(3-florobenziliden)amino]-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (101b)

Verim: % 71 (yöntem 1), %82 (yöntem 2), % 96 (yöntem 3), e.n: 204-205°C.



FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3172 (NH), 3068 (ar-CH), 1702 (C=O), 1573 (C=N).

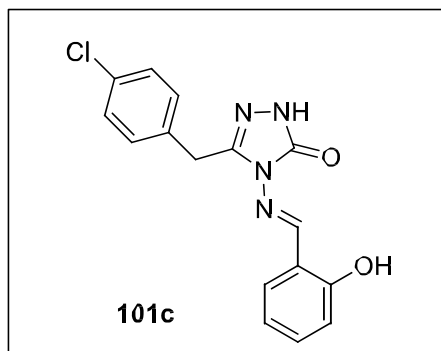
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.06 (2H, s, CH_2), ArH: [7.32-7.37 (4H, m, 4CH), 7.49-7.62 (4H, m, 4CH)], 9.69 (1H, s, CH), 12.01 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.77 (CH_2), Ar-C: [113,82 ve 114,04 (CH, d, $J=22.0$ Hz), 118.56 ve 118.77 (CH, d, $J=21.0$ Hz), 124.76 ve 124.78 (CH, d, $J=2.0$ Hz), 128.81 (2CH), 131.14 (2CH), 131.49 ve 131.58 (CH, d, $J=9.0$ Hz), 131.85 (C), 135.19 (C), 136.41 ve 136.49 (C, d, $J=8.0$ Hz), 161.60 ve 164.03 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}=243.0$ Hz)], 146.34 (triazol-C3), 151,55 (triazol-C5), 152.31 ve 152.33 (CH, d, $J=2.0$ Hz).

LC MS/MS m/z (%): [$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClFN}_4\text{O}$: 330.74], 262.18 (100), 353.17 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 45).

2.2.4.3. 3-(4-Klorobenzil)-4-[(2-hidroksibenziliden)amino]-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-ona(101c)

Verim: % 75 (yöntem 1), %91 (yöntem 2), % 93 (yöntem 3), e.n: 234-236°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3393 (OH), 3193 (NH), 3064 (ar-CH), 2909 (al-CH), 1707 (C=O), 1590 (C=N).

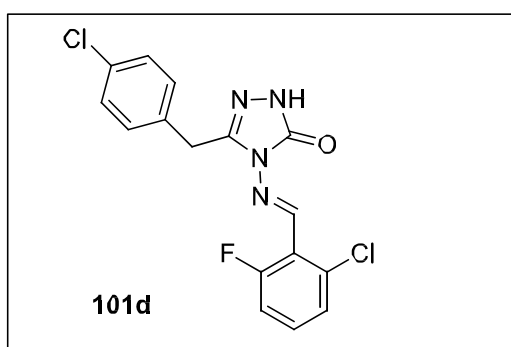
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.03 (2H, s, CH_2), ArH: [6.89 (3H, q, J = 8.0 Hz, 3CH), 7.30-7.36 (4H, m, 4CH), 7.71 (1H, d, J = 8.0 Hz, CH)], 9.89 (1H, s, CH), 10.20 (1H, s, OH), 11.94 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.88 (CH_2), Ar-C: [116,85 (CH), 119,95 (C), 119.96 (CH), 126.70 (2CH), 128.82 (2CH), 131.09 (CH), 131.83 (C), 133.84 (CH), 135.21 (C), 157.97 (C)], 146.22 (triazol C3), 151,26 (CH), 151.70 (triazol C5).

LC MS/MS m/z (%): [$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2$: 328.75], 179.03 (100).

2.2.4.4. 4-[(2-Kloro-6-florobenziliden)amino]-3-(4-klorobenzil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on(101d)

Verim: % 75 (yöntem 1), %76 (yöntem 2), % 85 (yöntem 3), e.n: 185-186°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3177 (NH), 3078 (ar-CH), 1705 (C=O), 1598 (C=N).

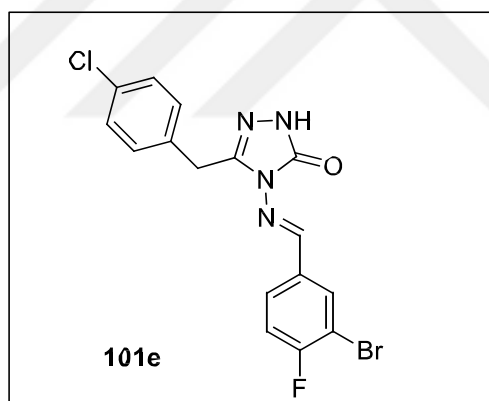
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.98 (2H, s, CH_2), ArH: [7.28 (2H, d, $J= 12.0$ Hz, 2CH), 7.33 (2H, s, 2CH), 7.35 (1H, d, $J= 4.0$ Hz, CH), 7.44 (1H, d, $J= 8.0$ Hz, CH), 7.51-7.55 (1H, m, CH)], 10.04 (1H, s, CH), 12.08 (1H, bs, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.61 (CH_2), Ar-C: [116,27 ve 116,38 (CH, d, $J= 22.0$ Hz), 120.10 ve 120.22 (C, d, $J= 12.0$ Hz), 126.89 ve 126.93 (2CH, d, $J= 4.0$ Hz), 128.79 (CH), 131.05 (2CH), 131.89 (C), 133.40 ve 133.50 (CH, d, $J= 10.0$ Hz), 134.74 ve 134.78 (C, d, $J= 4.0$ Hz), 134.95 (C), 159.70 ve 162.27 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}= 257.0$ Hz)], 146.27 (triazol-C3), 147.61 (CH), 151.51 (triazol-C5).

LC MS/MS m/z (%): [$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}$: 365.19], 365.07 ($[\text{M}]^+$, 34), 387.05 ($[\text{M}-1+\text{Na}]^+$, 100).

2.2.4.5. 4-[(3-Bromo-4-florobenziliden)amino]-3-(4-klorobenzil)-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (101e)

Verim: % 70 (yöntem 1), % 86 (yöntem 2), % 88 (yöntem 3), e.n: 244-245°C.



FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3170 (NH), 3066 (ar-CH), 1701 (C=O), 1586 (C=N).

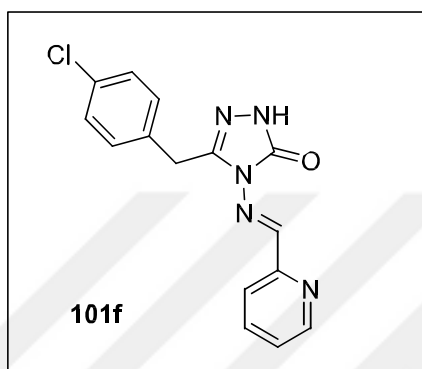
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.05 (2H, s, CH_2), ArH: [7.33 (3H, d, $J= 4.0$ Hz, 3CH), 7.45 (2H, t, $J= 8.0$ Hz, 2CH), 7.79-7.83 (1H, m, CH), 8.04 (1H, d, $J= 8.0$ Hz, CH)], 9.64 (1H, s, CH), 12.0 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.97 (CH_2), Ar-C: [109.30 ve 109.51 (C, d, $J= 21.0$ Hz), 117.69 ve 117.92 (CH, d, $J= 23.0$ Hz), 128.80 (2CH), 129.70 ve 129.79 (CH, d, $J= 9.0$ Hz), 131.13 (2CH), 131.87 (C), 132.24 ve 132.28 (C, d, $J= 4.0$ Hz), 132.76 (C), 135.16 (C), 159.03 ve 161.52 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}= 200.0$ Hz)], 146.28 (triazol-C3), 151,05 (CH), 151.51 (triazol-C5)

LC MS/MS m/z (%): [C₁₆H₁₁BrClFN₄O: 409.64], 262.04 (100), 353.24 (15), 381.10 (15).

2.2.4.6. 3-(4-Klorobenzil)-4-[(piridin-2-ilmetilen)amino]-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (101f)

Verim: % 70 (yöntem 1), %88 (yöntem 2), % 93 (yöntem 3) , e.n: 240-242°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3172 (NH), 3033 (ar-CH), 1709 (C=O), 1587 (C=N).

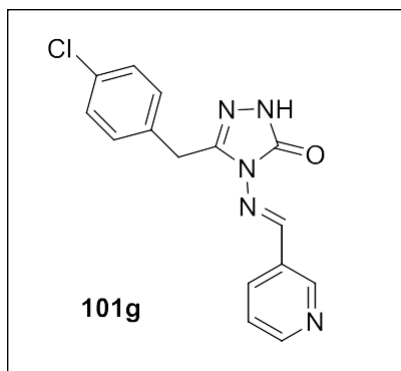
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 4.07 (2H, s, CH₂), ArH: [7.35 (3H, s, 3CH), 7.47-7.50 (1H, m, CH), 7.90- 7.99 (3H, m, 3CH), 8.65 (1H, d J = 8.0 Hz, CH)], 9.70 (1H, s, CH), 12.04 (1H, s, NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 30.75 (CH₂), Ar-C: [120.71 (CH), 125.99 (CH), 128.84 (2CH), 131.22 (CH), 131.89 (C), 135.10 (C), 137.61(CH), 152.88 (C), 153.41 (CH)], 146.37 (triazol C3), 150.32 (CH), 151.54 (triazol C5).

LC MS/MS m/z (%):[C₁₅H₁₂ClN₅O: 313.74], 314.00 ([M+1]⁺, 44), 335.98 ([M+Na]⁺, 100).

2.2.4.7. 3-(4-Klorobenzil)-4-[(piridin-3-ilmetilen)amino]-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (101g)

Verim: % 73 (yöntem 1), %72 (yöntem 2), % 99 (yöntem 3), e.n: 218-220°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3173 (NH), 3029 (ar-CH), 2797 (al-CH) 1712 (C=O), 1588 (C=N).

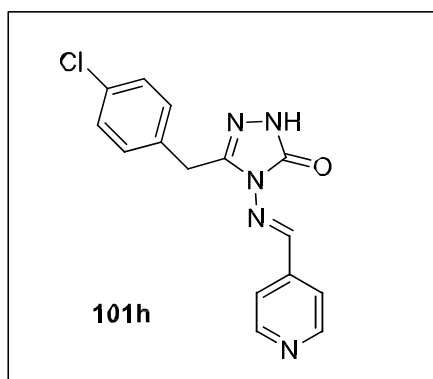
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.06 (2H, s, CH_2), ArH: [7.34 (4H, s, 4CH), 7.50 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, CH), 8.17 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, CH), 8.66 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, CH), 8.91 (1H, s, CH)], 9.75 (1H, s, CH), 12.02 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.78 (CH_2), Ar-C: [124.53 (CH), 128.83 (2CH), 129.91(C), 131.16 (2CH), 131.87 (C), 134.59 (CH), 135.16 (C), 151.22 (CH), 152.35 (CH)], 146.34 (triazol C3), 149.73 (CH), 151.55 (triazol C5).

LC MS/MS m/z (%): [$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}$: 313.74], 178.98 (100), 314.01 ($[\text{M}+1]^+$, 63), 315.83 ($[\text{M}+2]^+$, 22).

2.2.4.8. 3-(4-Klorobenzil)-4-[(piridin-4-ilmetilen]amino-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (101h)

Verim: % 75 (yöntem 1), %92 (yöntem 2), % 98 (yöntem 3), e.n: 249-250°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3200 (NH), 3057 (ar-CH), 2998 (al-CH), 1722 (C=O), 1585 (C=N).

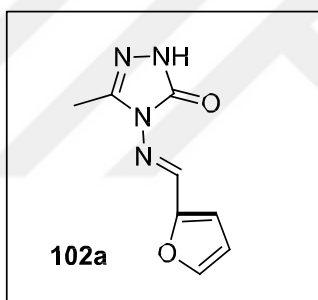
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.07 (2H, s, CH_2), ArH: [7.35 (4H, s, 4CH), 7.72 (2H, d, $J= 8.0$ Hz, 2CH), 8.69 (2H, d, $J= 8.0$ Hz, 2CH)], 9.73 (1H, s, CH), 12.06 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.75 (CH_2), Ar-C: [121.80 (2CH), 128.86 (2CH), 131.20 (2CH), 131.91 (C), 135.07 (C), 141.11 (C), 150.94 (2CH)], 146.38 (triazol C3), 151.18 (CH), 151.45 (triazol C5).

LC MS/MS m/z (%): [$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}$: 313.74], 179.05 (100), 314.08 ($[\text{M}+1]^+$, 96), 315.97 ($[\text{M}+2]^+$, 35).

2.2.4.9. 4-[(Furan-2-ilmetilen)amino]-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (102a)

Verim : %55 (yöntem 1), %85 (yöntem 2), %92 (yöntem 3), e.n: $>300^\circ\text{C}$.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3150 (NH), 3054 (ar-CH), 2810 (al-CH), 1698 (C=O), 1296 (C-O).

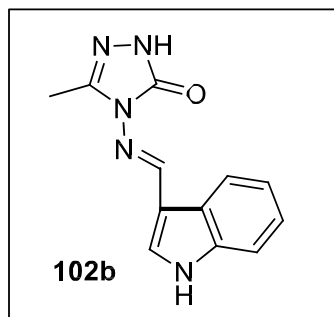
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.23 (3H, s, CH_3), ArH: [6.72 (1H, d, $J= 4,0$ Hz, CH), 7.19 (1H, d, $J= 4,0$ Hz, CH), 7.96 (1H, s, CH)], 9.62 (1H, s, CH), 14.84 (1H, s, NH).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.67 (CH_3), 113.05 (CH), 118.23 (CH), 143.30 (CH), 144.64 (C), 147.08 (CH), 148.81 (Triazol-C3), 151.74 (Triazol-C5).

LC MS/MS m/z (%): [$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$: 192.17], 215.19 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

2.2.4.10. 4-[(1H-indol-2-il)metilen]amino}-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (102b)

Verim : %55 (yöntem 1), %79 (yöntem 2), %88 (yöntem 3), e.n. : $192-193^\circ\text{C}$.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3164 (NH), 3042 (ar-CH), 2930 (al-CH), 1627 (C=O), 1575 (C=N).

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 2.32 (3H, s, CH_3), ArH: [7.18-7.27 (2H, m, 2CH), 7.49 (1H, d, $J=8.0$ Hz, CH), 8.04 (1H, s, CH), 8.18 (1H, d, $J=8.0$ Hz, CH)], 9.74 (1H, s, CH), 11.71 (1H, s, NH), 11.83 (1H, s, NH).

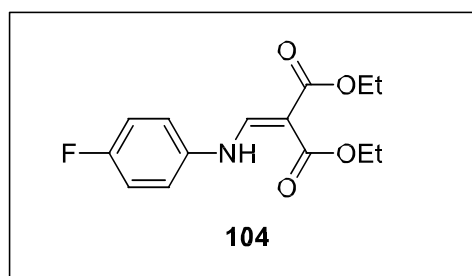
^{13}C -NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 11.86 (CH_3), ArC: [111.46 (C), 112.61 (CH), 121.59 (CH), 122.38 (CH), 123.42 (CH), 124.40 (C), 133.93 (CH), 137.73 (C)], 144.61 (triazol-C3), 152.09 (triazol-C5), 152.65 (CH).

LC MS/MS m/z (%): [$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$: 241.24], 256.64 ($[\text{M}-3+\text{H}_2\text{O}]^+$, 100).

2.2.5. 4-Floroanilin'den Çıkılarak Yapılan Sentezler

2.2.5.1. Dietil {[4-(4-florofenil)amino]metil}malonat (104) [86]

4-Floroanilin (10 mmol) üzerine dietil etoksimetilen malonat (11 mmol) ilave edildi ve yağ banyosunda 150°C 'de 2,5 saat karıştırılarak ısıtıldı. Reaksiyon sonunda oluşan karışım *n*-hekzan ilave edilerek soğutularak katı ürün elde edildi. Verim: % 85, e.n: $73-75^\circ\text{C}$.

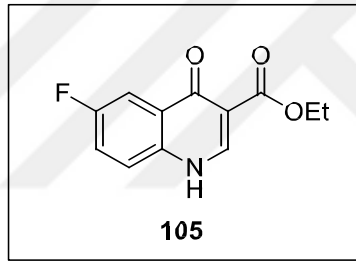


FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3144 (NH), 3062 (ar-CH), 2980 (al-CH), 1679 (C=O), 1245 (C-O).

2.2.5.2. Etil6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (105) [86]

Yöntem 1. 104 No'lu bileşik (10 mmol) üzerine 10 mL difenil eter ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında karıştırılarak 3 saat kaynatıldı. Karışıma etil asetat ilave edilip soğukta bekletildi. Oluşan katı ürün süzüldü ve saflaştırılmadan reaksiyona sokuldu. Verim: % 50, e.n: $>300^{\circ}\text{C}$.

Yöntem 2. 104 No'lu bileşik (10 mmol) üzerine 10 mL difenil eter ilave edildi ve karışım monomodamikrodalga sentez cihazı ile kapalı sistemde 185°C ' de 240 W enerjiyle 40 dakika bekletildi. Karışıma etil asetat ilave edilerek soğukta bekletildi. Oluşan katı ürün süzüldü ve saflaştırılmadan reaksiyona sokuldu. Verim: % 54, e.n: $>300^{\circ}\text{C}$.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3158 (NH), 3046 (ar-CH), 2980 (al-CH), 1689 (C=O), 1278 (C-O).

2.2.6. 106a-c No'lu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi

Yöntem 1. 105 No'lu florokinolon bileşiğinin (10 mmol) susuz DMF'de çözülüp üzerine K_2CO_3 (20 mmol) ve iyodometan/ bromoetan/ 2,4-diflorobenzil bromür (30 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 150°C 'de 12 saat karıştırılarak ısıtıldı. Çözücünün dönel buharlaştırıcıda buharlaştırılmasının ardından ele geçen karışım su ile muamele edilip süzülerek tuz uzaklaştırıldı. Uygun çözücü ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

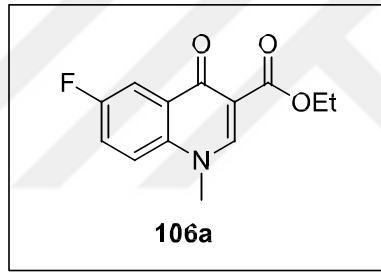
Yöntem 2. 105 No'lu florokinolon bileşiğinin (10 mmol) susuz DMF'de çözülüp üzerine K_2CO_3 (20 mmol) ve iyodometan/ bromoetan/ 2,4-diflorobenzil bromür (30 mmol)

ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazı ile kapalı 200°C, 150 Watt'da 60 dakika bekletildi (Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi). Çözücünün dönel buharlaştırıcıda buharlaştırılması ile elde edilen katı DMF ile kristallendirildi.

Yöntem 3. 105 No'lu florokinolon bileşiğinin (10 mmol) susuz DMF'de çözülüp üzerine K₂CO₃ (20 mmol) ve iyodometan/ bromoetan/ 2,4-diflorobenzil bromür (30 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında ultrasonik banyoya yerleştirildi ve 80°C, 35 kHz'de 16 saat ışınlandırıldı. Reaksiyon sonunda oluşan katı ürün süzüldü ve Aseton ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.6.1. Etil6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (106a)

Elde edilen katı ürün, metanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 50 (yöntem 1), %70 (yöntem 2), % 94 (yöntem 3), e.n: 215-216°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3054 (ar-CH), 2990 (al-CH), 1667 (C=O), 1239 (C-O).

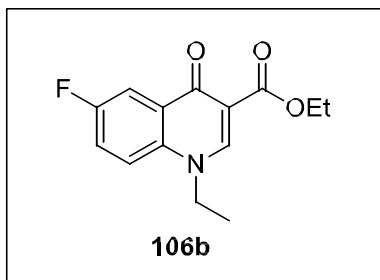
¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1.29 (3H, t, J = 8.0 Hz, CH₃), 3.94 (3H, s, CH₃), 4.23 (2H, q, J = 8.0 Hz, CH₂), arH: [7.70-7.75 (1H, m, CH), 7.83-7.89 (2H, m, CH)], 8.70 (1H, s, kinolon-C2).

¹³C NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 14.79 (CH₃), 41.59 (CH₂), 60.21 (CH₃), 109.40 (C), arC: [110.96 ve 111.19 (CH, d, J = 23.0 Hz), 120.92 ve 121.00 (CH, d, J = 8.0 Hz), 121.18 ve 121.42 (CH, d, J = 24.0 Hz), 130.11 ve 130.18 (C, d, J = 7.0 Hz), 137.08 (C), 158.62 ve 161.05 (C-F, d, J_{C-F} = 243.0 Hz)], 150.50 (kinolon-C2), 164.96 (C=O), 172.47 (C=O).

Q-TOFMS: [C₁₃H₁₂FN₃:249.24], 250.08 ([M+H]⁺), 251.08 ([M+2]⁺).

2.2.6.2. Etil 1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat(106b) [86]

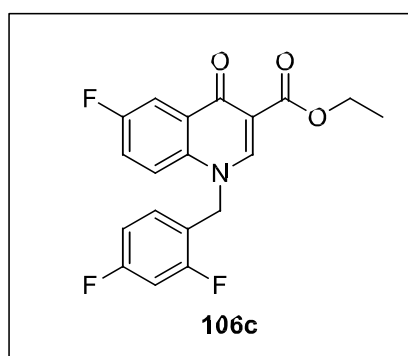
Elde edilen ürün, DMSO ile kristallendirildi. Verim: % 89 (yöntem 1), %86 (yöntem 2), %91 (yöntem 3), e.n: 172-174°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3078 (ar-CH), 2981 (al-CH), 1716 (C=O), 1231 (C-O).

2.2.6.3. Etil1-(2,4-diflorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat(106c)

Elde edilen katı ürün, metanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: %78 (yöntem 1), %85 (yöntem 2), %92 (yöntem 3), e.n: 201-202°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3056 (ar-CH), 2988 (al-CH), 1673 (C=O), 1264 (C-O).

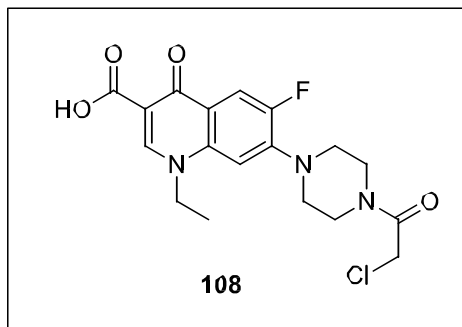
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.29 (3H, t, J = 6.0 Hz, CH_3), 4.25 (2H, q, J = 8.0 Hz, CH_2), 5.74 (2H, s, CH_2), ArH: [7.06 (1H, t, J = 10.0 Hz, CH), 7.26 (1H, q, J = 8.0 Hz, CH), 7.36 (1H, t, J = 10.0 Hz, CH), 7.63-7.67 (1H, m, CH), 7.75 (1H, q, J = 4.0 Hz, CH), 7.91 (1H, t, J = 6.0 Hz, CH)], 8.92 (1H, s, kinolon-C2).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.76 (CH_3), 50.86 (CH_2), 60.41 (CH_2), 110.20 (C), ArC: [105.02 (CH, t, J = 26.0 Hz), 111.40 ve 111.63 (CH, d, J = 23.0 Hz), 112.36 ve 112.54 (CH, d, J = 18.0 Hz), 119.40 ve 119.58 (C, d, J = 18.0 Hz), 120.80 ve 120.88 (CH, d, J = 8.0 Hz), 121.37 ve 121.62 (CH, d, J = 25.0 Hz), 130.47 (C), 130.64 (CH), 136.10 (C), 158.52 ve 160.95 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}$ = 243.0 Hz), 159.28 ve 161.75 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}$ = 247.0 Hz), 161.34 ve 163.80 (C-F, d, J = 246.0 Hz)], 150.74 (kinolon-C2), 164.86 (C=O), 172.54 (C=O).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$:361.31], 362.10 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 363.10 ($[\text{M}+2]^+$).

2.2.6.4. 7-[4-(Kloroasetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit(108) [1]

Norfloksazin (10 mmol)'in trietil amin (30 mmol) içeren THF içindeki çözeltisi tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Üzerine kloroetanoil klorür damla damla ilave edildi. Damlama bittikten sonra balon tuz-buz banyosundan çıkartılarak sıcaklığın oda sıcaklığına ulaşması sağlandı ve bu sıcaklıkta 4 saat karıştırıldı. Karışım soğukta bekletildikten sonra çöken katı süzüldü, DMSO:H₂O (1:2) karışımı ile kristallendirildi. Verim: 77, en: 243-245°C.



FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3050 (Ar-CH), 2964 (Al-CH), 1716(C=O), 1244 (C-O).

2.2.7. 110a-c No'lu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi

Yöntem 1. 106a-c no'lu bileşikler (10 mmol) etanolde çözüldü ve üzerine hidrazin hidrat (50 mmol) ilave edilmesiyle oluşan karışım geri soğutucu altında 12-21 saat arasında

kaynatıldı. Çözücünün evapore edilmesinden sonra elde edilen katı uygun çözücü ile kristallenerek saflaştırıldı.

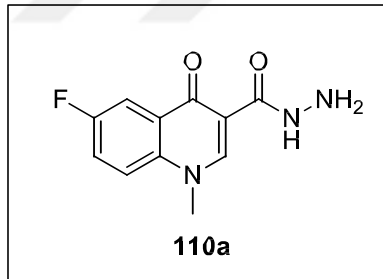
Yöntem 2. 106a-c no'lu bileşikler (10 mmol) etanolde çözüldü ve üzerine hidrazin hidrat (50 mmol) ilave edilmesi ile oluşan karışım monomod mikrodalga sentez cihazı ile kapalı sistemde 225 °C, 150 Watt'da 30 dakika bekletildi (Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi). Çözücünün dönel buharlaştırıcıda buharlaştırılmasından sonraki katı ürün aseton ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 3. 106a-c no'lu bileşikler (10 mmol) etanol içerisinde çözülmesinin ardından üzerine hidrazin hidrat (50 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında ultrasonik banyoya yerleştirildi ve 80°C, 35 kHz'de 14 saat ışınlandırıldı. Reaksiyon sonunda çöken katı ürün süzülerek alındı ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.7.1. 6-Floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid(110a)

110a no'lu bileşik metanol ile kristallenerek saflaştırıldı.

Verim: % 67 (yöntem 1), %80 (yöntem 2), % 76 (yöntem 3), e.n: 267-268 °C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3324-3245 (NH_2), 3045 (ar-CH), 2992 (al-CH), 1659 ($\text{C}=\text{O}$).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 4.05 (3H, s, CH_3), 4.60 (2H, s, NH_2), arH: [7.78-7.95 (1H, m, CH), 7.96-8.00 (2H, m, CH)], 8.88 (1H, s, kinolon-C2), 10.59 (1H, s, NH).

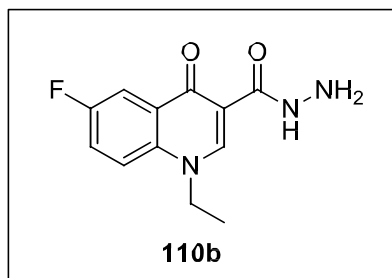
^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 41.92 (CH_3), 110.25 (C), arC:[110.62 ve 110.85 (CH, d, $J= 23.0$ Hz), 121.17 ve 121.25 (CH, d, $J= 8.0$ Hz), 121.72 ve 121.97 (CH, d, $J= 25.0$ Hz), 128.83 (C), 137.12 (C), 158.58 ve 161.01 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}= 243.0$ Hz)], 148.78 (kinolon-C2), 164.13 ($\text{C}=\text{O}$), 174.66 ($\text{C}=\text{O}$).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2$: 235.21], 236.08 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 237.08 ($[\text{M}+2]^+$).

2.2.7.2. 1-Etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid(110b) [86]

110b no'lu bileşik metanol ile kristallenerek saflaştırıldı.

Verim: % 74 (yöntem 1), %82 (yöntem 2), %80 (yöntem 3), e.n: 214-216°C.

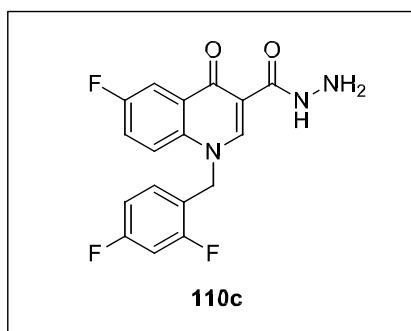


FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3287 (NH_2), 3211 (NH), 3040 (ar-CH), 2979 (al-CH), 1626 (C=O).

2.2.7.3. 1-(2,4-Diflorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (110c)

110c no'lu bileşik DMF ile kristallenerek saflaştırıldı.

Verim: % 80 (yöntem 1), %86 (yöntem 2), % 81 (yöntem 3), e.n: 270-271°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3336-3238 (NH_2), 3051 (ar-CH), 2974 (al-CH), 1655 (C=O), 1266 (C-N).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 4.67 (2H, s, CH_2), 5.85 (2H, s, NH_2 , D_2O değişimi), ArH: [7.05 (1H, q, $J = 8.0$ Hz, CH), 7.23-737 (2H, m, 2CH), 7.71 (1H, q, $J = 8.0$ Hz, CH), 7.87 (1H, q, $J = 4.0$ Hz, CH), 8.01 (1H, q, $J = 4.0$ Hz, CH)], 9.08 (1H, s, kinolon-C2), 10.55 (1H, s, NH, D_2O değişimi).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 51.16 (CH₂), 110.86 (C), ArC: [105.06 (CH, t, *J*= 26.0 Hz), 111.09 ve 111.32 (CH, d, *J*= 22.0 Hz), 112.38 ve 112.59 (CH, d, *J*= 21.0 Hz), 119.43 ve 119.57 (C, d, *J*= 14.0 Hz), 121.00 ve 121.08 (CH, d, *J*= 8.0 Hz), 121.93 ve 122.18 (CH, d, *J*= 25.0 Hz), 129.17 ve 129.24 (C, d, *J*= 7.0 Hz), 130.79 (CH), 136.20 (C), 158.48 ve 160.92 (C-F, d, *J*_{C-F} = 244.0 Hz), 159.49 ve 161.97 (C-F, d, *J*_{C-F} = 247.0 Hz), 161.39 ve 163.72 (C-F, d, *J*_{C-F} = 233.0 Hz)], 149.05 (kinolon-C2), 163.85 (C=O), 174.87 (C=O).

Q-TOFMS: [C₁₇H₁₂F₃N₃O₂: 346.30], 348.09 ([M+2]⁺), 349.09 ([M+3]⁺).

2.2.8. 111a-h No'lu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi

Yöntem 1. 110 No'lu hidrazid bileşiği (10 mmol) etanol içerisinde çözülmesinin ardından karşılık gelen izo(tiyosiyanat) bileşiği (15 mmol) eklendi ve geri soğutucu ile 12-24 saat karıştırılarak kaynatıldı (Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi). Çözücünün dönel buharlaştırıcıda buharlaştırılarak elde edilen madde DMF ile kristallendirildi.

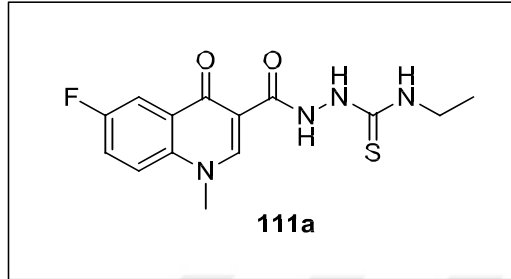
Yöntem 2. 110 No'lu hidrazid bileşiği (10 mmol) bütanol içerisinde çözülmesinin ardından üzerine karşılık gelen izo(tiyosiyanat) bileşiği (15 mmol) eklendi ve karışım geri soğutucu ile 42 saat karıştırılarak kaynatıldı (Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi). Çözücünün dönel buharlaştırıcıda buharlaştırılarak elde edilen madde DMF ile kristallendirildi.

Yöntem 3. 110 No'lu hidrazid bileşiği (10 mmol) etanol içerisinde çözülmesinin ardından üzerine karşılık gelen izo(tiyosiyanat) bileşiği (15 mmol) eklendi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazı ile kapalı sistemde 150 °C, 150 Watt'da 60 dakika bekletildi (Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi). Çözücünün dönel buharlaştırıcıda buharlaştırılarak elde edilen madde DMF ile kristallendirildi.

Yöntem 4. 110 Nolu hidrazid bileşiği (10 mmol) etanol içerisinde çözülmesinin ardından üzerine karşılık gelen izo(tiyosiyanat) bileşiği (15 mmol) eklendi ve karışım geri soğutucu ile ultrasonik banyoya yerleştirildi ve 80°C, 35 kHz'de 8 saat ışınlandırıldı. Reaksiyon sonunda çöken katı ürün süzülerek alındı ve DMF ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.8.1. N-Etil-2-[(7-floro-4-metil-1-okso-1,4-dihidronaftalin-2-il)karbonil] hidrazinkarbotioamid (111a)

Verim: % 79 (yöntem 1), %62 (yöntem 2), % 88 (yöntem 3), % 65 (yöntem 4), e.n: 254-255°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3306 (NH), 3050 (ar-CH), 2960 (al-CH), 1680 (C=O).

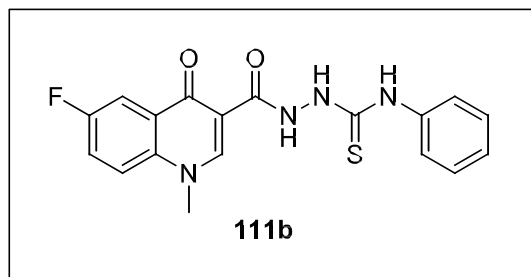
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.07 (3H, s, CH_3), 3.47 (2H, s, CH_2), 4.04 (3H, s, CH_3), ArH: [7.78 (1H, s, CH), 7.93 (2H, d, J = 8.0 Hz, 2CH)], 8.05 (1H, s, NH, D_2O değişimi), 8.84 (1H, s, kinolon-C2), 9.49 (1H, s, NH, D_2O değişimi), 11.33 (1H, s, NH, D_2O değişimi).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.87 (CH_3), 39.03 (CH_2), 41.96 (CH_3), 110.0 (C), ArC:[110.66 ve 110.88 (CH, d, J = 22.0 Hz), 121.19 ve 121.28 (CH, d, J = 9.0 Hz), 121.89 ve 122.14 (CH, d, J = 25.0 Hz), 128.71 (C), 137.01 (C), 158.68 ve 161.12 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}$ = 244.0 Hz)], 149.24 (kinolon-C2), 167.56 (C=O), 174.63 (C=S), 181.19 (C=O).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$: 322.36], 323.09 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2.2.8.2. 2-[(6-Floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]-N-fenilhidrazin karbotioamid (111b)

Verim: % 75 (yöntem 1), %60 (yöntem 2), % 81 (yöntem 3), %62 (yöntem 4), e.n: >300°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3216 (NH), 3055 (ar-CH), 1666 (C=O).

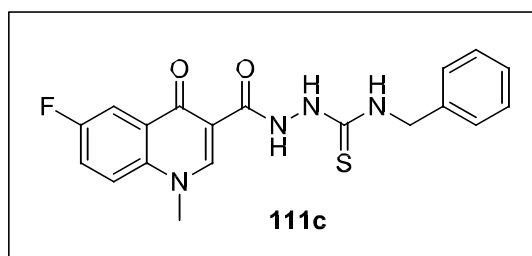
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.08 (3H, s, CH_3), arH: [7.13 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, CH), 7.33 (2H, t, $J = 8.0$ Hz, 2CH), 7.52 (2H, s, 2CH), 7.81-7.86 (1H, m, CH), 7.96-8.05 (2H, m, 2CH)], 8.93 (1H, s, kinolon-C2), 9.87 (1H, s, NH), 11.33 (1H, s, NH), 12.58 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 42.03 (CH_3), 119.25 (C), arC: [110.79 (CH), 111.02 (CH), 115.38 (CH), 121.46 (2CH), 121.97 (CH), 122.22 (CH), 124.06 (CH), 133.84 (C), 137.18 (C), 139.72 (C), 158.76 ve 161.20 (C-F, d, $J_{\text{C-F}} = 244.0$ Hz)], 149.30 (kinolon-C2), 164.68 (C=O), 171.23 (C=S), 174.69 (C=O).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$: 370.40], 371.09 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 372.09 ($[\text{M}+2]^+$).

2.2.8.3. *N*-Benzil-2-[(6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]hidrazinkarbotioamid (111c)

Verim: % 85 (yöntem 1), % 67 (yöntem 2), % 86 (yöntem 3), %71 (yöntem 4), e.n: 245-247°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3233, 3287 (NH), 3030 (ar-CH), 2942 (al-CH), 1665 (C=O).

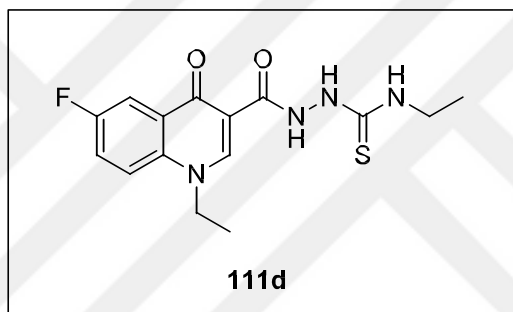
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.07 (3H, s, CH_3), 4.72 (2H, d, $J = 4.0$ Hz, CH_2), arH: [7.29 (5H, s, CH), 7.80-7.85 (1H, m, CH), 7.96-8.03 (2H, m, CH)], 8.63 (1H, s, NH), 8.94 (1H, s, kinolon-C2), 9.57 (1H, s, NH), 11.27 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 41.98 (CH₃), 47.24 (CH₂), 114.20 (C), arC:[111.00 (CH), 121.37 (CH), 122.24 (CH), 126.91 (C), 127.10 (CH), 127.53 (2CH), 128.57 (2CH), 128.92 (C), 137.16 (C), 158.75 ve 161.19 (C-F, d, $J_{\text{C-F}} = 244.0$ Hz)], 149.40 (kinolon-C2), 167.59 (C=O), 174.77 (C=S), 176.72 (C=O).

Q-TOFMS: [C₁₉H₁₇FN₄O₂S:384.42], 385.11 ([M+H]⁺), 386.11 ([M+2]⁺).

2.2.8.4. *N*-Etil-2-[(1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil] hidrazinkarbotioamid (111d)

Verim: % 44 (yöntem 1), % 69 (yöntem 2), %76 (yöntem 3), % 60 (yöntem 4), e.n: 231-232°C.



FT IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3282 (NH), 3068 (ar-CH), 2969 (al-CH), 1679 (C=O).

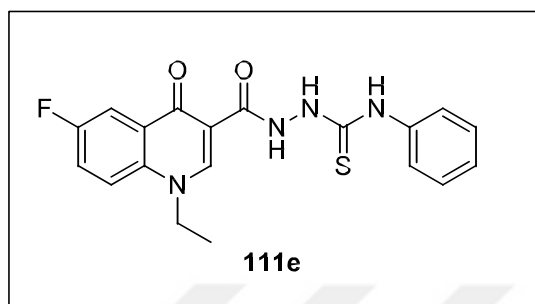
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.06 (3H, t, $J = 8.0$ Hz, CH₃), 1.39 (3H, t, $J = 8.0$ Hz, CH₃), 3.46 (2H, q, $J = 8.0$ Hz, CH₂+H₂O), 4.58 (2H, q, $J = 8.0$ Hz, CH₂), arH: [7.82 (1H, q, $J = 8.0$ Hz, CH), 8.04-8.09 (2H, m, CH)], 8.02 (1H, s, NH), 8.94 (1H, s, kinolon-C2), 9.48 (1H, s, NH), 11.30 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.91 (CH₃), 15.11 (CH₃), 39.01 (CH₂), 49.18 (CH₂), 110.45 (C), arC:[111.10 ve 111.32 (CH, d, $J = 22.0$ Hz), 121.20 ve 121.28 (CH, d, $J = 8.0$ Hz), 122.15 ve 122.40 (CH, d, $J = 25.0$ Hz), 129.26 (C), 135.88 (C), 158.60 ve 161.03 (C-F, d, $J_{\text{C-F}} = 243.0$ Hz)], 148.39 (kinolon-C2), 162.08 (C=O), 174.68 (C=S), 177.21 (C=O)

Q-TOFMS: [C₁₅H₁₇FN₄O₂S:336.38], 337.11 ([M+H]⁺), 338.11 ([M+2]⁺).

2.2.8.5. 2-[(1-Etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]-N-fenilhidrazinkarbotioamid (111e)

Verim: % 50 (yöntem 1), %63 (yöntem 2), % 75 (yöntem 3), % 60 (yöntem 4), e.n: 301-302°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3281 (NH), 3076 (ar-CH), 2993 (al-CH), 1650a(C=O).

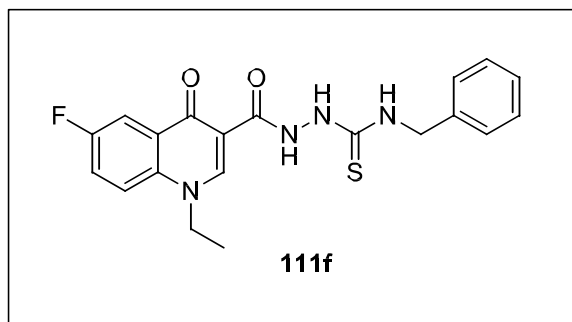
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.40 (3H, t, J = 8.0 Hz, CH_3), 4.59 (2H, q, J = 8.0 Hz, CH_2), arH: [7.13 (1H, t, J = 8.0 Hz, CH), 7.33 (2H, t, J = 8.0 Hz, 2CH), 7.52 (2H, s, 2CH), 7.82 (1H, q, J = 8.0 Hz, CH), 8.04-8.09 (2H, m, 2CH)], 8.96 (1H, s, kinolon-C2), 9.86 (1H, s, NH), 11.36 (1H, s, NH), 12.54 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 15.08 (CH_3), 49.22 (CH_2), 114.87 (C), ArC:[111.11 (2CH), 111.34 (2CH), 121.20 ve 121.28 (CH, d, J = 8.0 Hz), 122.12 (CH), 122.37 (CH), 128.69 (CH), 129.24 ve 129.31 (C, d, J = 7.0 Hz), 135.89 (C), 139.72 (C), 158.60 ve 161.04 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}$ = 243.0 Hz)], 148.28 (kinolon-C2), 160.97 (C=O), 170.91 (C=S), 174.57 (C=O).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$:384.42], 385.11 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 386.11 ($[\text{M}+2]^+$).

2.2.8.6. N-Benzil-2-[(1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]hidrazinkarbotioamid (111f)

Verim: % 86 (yöntem 1), % 66 (yöntem 2), % 87 (yöntem 3), % 72 (yöntem 4), e.n: 237-238°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3273, 3182 (NH), 3039 (ar-CH), 2973 (al-CH), 1664 (C=O).

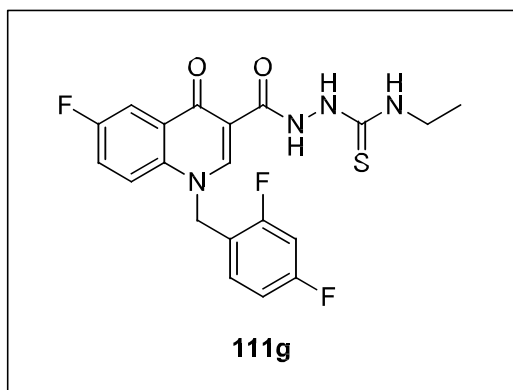
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.38 (3H, t, J = 8.0 Hz, CH_3), 4.58 (2H, q, J = 8.0 Hz, CH_2), 4.72 (2H, d, J = 4.0 Hz, CH_2), arH: [7.22 (1H, s, CH), 7.30 (4H, s, CH), 7.78-7.83 (1H, m, CH), 8.02-8.09 (2H, m, CH)], 8.63 (1H, s, NH), 8.96 (1H, s, kinolon-C2), 9.58 (1H, s, NH), 11.27 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 15.12 (CH_3), 47.25 (CH_2), 49.16 (CH_2), 117.44 (C) arC:[111.33 (CH), 121.29 (CH), 122.41 (CH), 124.12 (C), 127.56 (2CH), 127.91 (CH), 128.57 (2CH), 129.26 (C), 135.87 (C), 153.53 ve 155.93 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}$ = 240.0 Hz, C)], 145.01 (kinolon-C2), 161.03 (C=O), 170.31 (C=S), 176.36 (C=O).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$:398.45], 399.12 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 400.13 ($[\text{M}+2]^+$).

2.2.8.7. 2-[[1-(2,4-Diflorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il]karbonil]-N-etil hidrazinkarbotiyoamid (111g)

Verim: %85 (yöntem 1), %65 (yöntem 2), %88 (yöntem 3), % 70 (yöntem 4), e.n: 265-266°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3399 (NH), 3053 (ar-CH), 2981 (al-CH), 1677 (C=O).

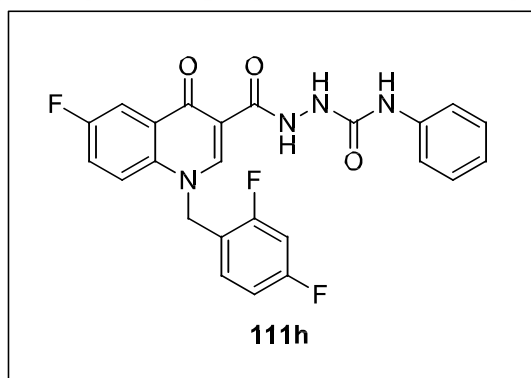
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.07 (3H, t, J = 8.0 Hz, CH_3), 3.45 (2H, q, J = 8.0 Hz, CH_2), 5.87 (2H, s, CH_2), ArH: [7.08 (1H, t, J = 8.0 Hz, CH), 7.23-7.38 (2H, m, 2CH), 7.72-7.77 (1H, m, CH), 7.88-7.95 (1H, m, CH), 8.05 (1H, q, J = 4.0 Hz, CH)], 7.95 (1H, s, NH, D_2O değişimi), 9.10 (1H, s, kinolon-C2), 9.52 (1H, s, NH, D_2O değişimi), 11.31 (1H, s, NH, D_2O değişimi).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.89 (CH_3), 39.04 (CH_2), 51.22 (CH_2), 110.75 (C), ArC: [105.11 (CH, t, J = 26.0 Hz), 111.23 (CH), 112.62 (CH), 119.32 ve 119.50 (C, d, J = 18.0 Hz), 121.25 (CH), 122.18 ve 122.42 (CH, d, J = 24.0 Hz), 129.24 (C), 130.77 (CH), 136.24 (C), 155.24 ve 157.50 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}$ = 226.0 Hz), 159.52 ve 162.00 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}$ = 248.0 Hz), 161.32 ve 163.91 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}$ = 259.0 Hz)], 149.59 (kinolon-C2), 158.62 (C=O), 161.09 (C=S), 174.91 (C=O).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$:434.43], 435.11 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 436.11 ($[\text{M}+2]^+$).

2.2.8.8. 2- $\{[1-(2,4\text{-Diflorobenzil})-6\text{-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il]karbonil}\}$ - N -fenilhidrazinkarboksiamid (111h)

Verim: %45 (yöntem 1), %56 (yöntem 2), %70 (yöntem 3), %60 (yöntem 4), e.n: 252-254 $^\circ\text{C}$.



FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3239 (NH), 3052 (ar-CH), 2975 (al-CH), 1748 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.84 (2H, s, CH_2), ArH:[7.05 (2H, t, J = 10.0 Hz, 2CH), 7.23-7.36 (4H, m, 4CH), 7.71 (2H, t, J = 8.0 Hz, 2CH), 7.87 (2H, t, J = 6.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.0 Hz)], 9.07 (1H, s, kinolon-C2), 10.54 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 51.15 (CH_2), 110.88 (C), ArC: [105.05 (CH, t, J = 26.0 Hz), 111.09 (CH), 111.32 (CH), 112, 37 (CH), 112.59 (CH), 119 (39 (C), 121.07 (2CH), 121.92 (CH), 122.17 (2CH), 129.18 ve 129.25 (C, d, J = 7.0 Hz), 130.90 (CH), 132.76 (C),

136.21 (C), 154.11 ve 156.53 (C-F, d, J_{C-F} = 242.0 Hz), 159.50 ve 161.97 (C-F, d, J_{C-F} = 247.0 Hz), 160.93 ve 163.56 (C-F, d, J_{C-F} = 263.0 Hz)], 149.02 (kinolon-C2), 158.49 (C=O), 163.84 (C=O), 174.84 (C=O).

Q-TOFMS: [C₂₄H₁₇F₃N₄O₃:466.41], 467.13 ([M+H]⁺), 468.13 ([M+2]⁺).

2.2.9. 112a-h No'lu bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi

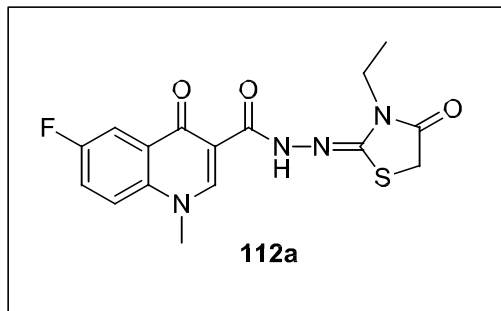
Yöntem 1. Uygun 111 no'lu bileşik (10 mmol) mutlak etanolde çözöldü. Üzerine etil bromoasetat (10 mmol) ve kuru Sodyum Asetat (50 mmol) ilave edildi ve Karışımı geri soğutucu ile 24 saat karıştırılarak kaynatıldı. Karışım buzlu suya dököldü ve oluşun katı ürün süzölerek alındı, DMSO ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 2. . Uygun 111 no'lu bileşik (10 mmol) mutlak etanolde çözöldü. Üzerine etil bromoasetat (10 mmol) ve kuru Sodyum Asetat (50 mmol) eklendi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazı ile kapalı sistemde 200 °C, 200 Watt'da 1 saat 20 dakika ışınlandırıldı (Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi). Karışım buzlu suya dököldü ve oluşun katı ürün süzölerek alındı, Etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 3. Uygun 111 no'lu bileşik (10 mmol) mutlak etanolde çözöldü. Üzerine etil bromoasetat (10 mmol) ve kuru Sodyum Asetat (50 mmol) ilave edildi ve ve karışım geri soğutucu altında ultrasonik banyoya yerleştirildi ve 80°C, 35 kHz'de 12 saat ışınlandırıldı. Reaksiyon sonunda çöken katı ürün süzölerek alındı ve DMF ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.9.1. N'-[3-Etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-ilidin]-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid(112a)

Verim: %85 (yöntem 1), %90 (yöntem 2), %96 (yöntem 3), e.n: >300 °C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3044 (ar-CH), 2980 (al-CH), 1700 (C=O), 1502 (C=N).

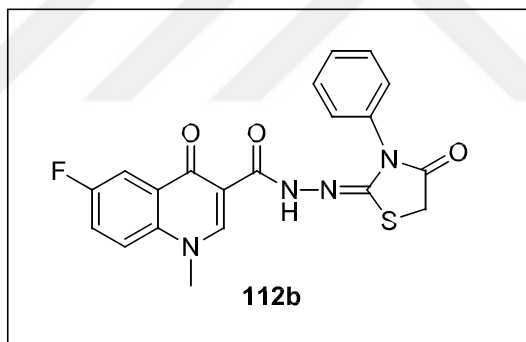
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.18 (3H, t, J = 8.0 Hz, CH_3), 3.73 (2H, q, J = 8.0 Hz, CH_2), 4.10 (3H, s, CH_3), 4.14 (2H, s, CH_2), ArH:[7.82-7.87 (1H, m, CH), 7.98-8.06 (2H, m, 2CH)], 8.94 (1H, s, kinolon-C2), 12.54 (1H, s, NH, D_2O değişimi).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 12.71 (CH_3), 33.70 (CH_2), 37.95 (CH_2), 42.22 (CH_3), 110.12 (C), ArC:[110.77 ve 111.00 (CH, d, J = 23.0 Hz), 121.44 ve 121.53 (CH, d, J = 8.0 Hz), 122.32 (CH), 128.51 ve 128.58 (C, d, J = 7.0 Hz), 137.20 (C), 158.76 ve 161.21 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}$ = 244.0 Hz)], 149.29 (kinolon-C2), 151.75 (C=N), 160.84 (C=O), 171.15 (C=O), 175.13 (C=O).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$:362.37], 363.09 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 364.09 ($[\text{M}+2]^+$).

2.2.9.2. 6-Floro-1-metil-4-okso- N' -[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-ilidin]-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (112b)

Verim: %80 (yöntem 1), %85 (yöntem 2), %92 (yöntem 3), e.n.:>300 °C.



FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3079 (ar-CH), 2986 (al-CH), 1746 (C=O), 1542 (C=N).

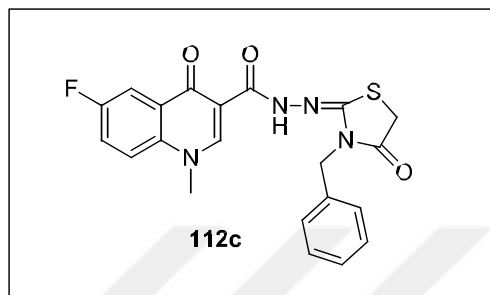
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.07 (3H, s, CH_3), 4.12-4.28 (2H, m, CH_2), ArH:[6.88 (2H, d, J = 8.0 Hz, 2CH), 7.12 (1H, t, J = 8.0 Hz, CH), 7.33-7.40 (2H, m, CH), 7.82-7.87 (1H, m, CH), 7.98-8.04 (2H, m, 2CH)], 8.94 (1H, s, kinolon-C2), 11.76 (1H, s, NH, D_2O değişimi).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.50 (CH_2), 42.21 (CH_3), 108.94 (C), ArC:[110.82 ve 111.04 (CH, d, J = 22.0 Hz), 121.14 (2CH), 121.51 ve 121.60 (CH, d, J = 9.0 Hz), 122.14 ve 122.39 (CH, d, J = 25.0 Hz), 124.82 (CH), 128.88 (C), 129.82 (2CH), 137.31 (C), 148.81 (C), 158.87 ve 161.31 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}$ = 244.0 Hz)], 150.19 (kinolon-C2), 152.59 (C=N), 163.75 (C=O), 168.98 (C=O), 174.87 (C=O).

Q-TOFMS: [C₂₀H₁₅FN₄O₃S: 410.42], 411.09 ([M+H]⁺), 412.09 ([M+2]⁺).

2.2.9.3. N'-[3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-ilidin]-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (112c)

Verim: %75 (yöntem 1), %83 (yöntem 2), %88 (yöntem 3), e.n: 261-262°C.



FT IR (v_{max}, cm⁻¹): 3045 (ar-CH), 2986 (al-CH), 1720 (C=O), 1528 (C=N).

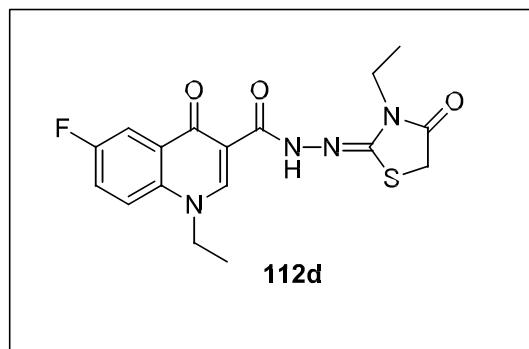
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 4.09 (3H, s, CH₃), 4.24 (2H, s, CH₂), 4.89 (2H, s, CH₂), ArH: [7.29-7.43 (5H, m, 5CH), 7.83 (1H, s, CH), 7.95-8.05 (2H, m, 2CH)], 8.94 (1H, s, kinolon-C2), 12.54 (1H, s, NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 33.71 (CH₂), 42.23 (CH₃), 45.90 (CH₂), 110.07 (C), ArC: [110.99 (CH), 121.51 (CH), 128.02 (CH), 128.39 (2CH), 128.89 (2CH), 133.82 (C), 136.35 (C), 137.11 (CH), 137.19 (C), 163.49 ve 166.30 (C-F, d, J_{C-F} = 281.0 Hz)], 149.35 (kinolon-C2), 151.47 (C=N), 160.85 (C=O), 171.38 (C=O), 175.10 (C=O).

Q-TOFMS: [C₂₁H₁₇FN₄O₃S: 424.45], 425.10 ([M+H]⁺), 426.10 ([M+2]⁺).

2.2.9.4. 1-Etil-N'-[3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-ilidin]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (112d)

Verim: %85 (yöntem 1), %86 (yöntem 2), %97 (yöntem 3), e.n: 297-299°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3283 (NH), 3044 (ar-CH), 2979 (al-CH), 1707 (C=O), 1541 (C=N).

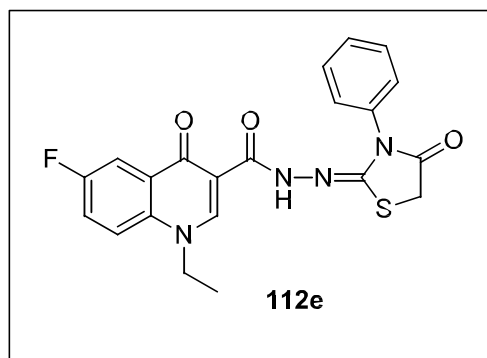
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.18 (3H, t, $J = 8.0$ Hz, CH_3), 1.41 (3H, t, $J = 8.0$ Hz, CH_3), 3.74 (2H, q, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 4.14 (2H, s, CH_2), 4.60 (2H, q, $J = 8.0$ Hz, CH_2), ArH: [7.79 (1H, q, $J = 8.0$ Hz, CH), 8.02-8.09 (2H, m, 2CH)], 8.95 (1H, s, kinolon-C2), 12.50 (1H, s, NH).

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 12.67 (CH_3), 15.07 (CH_3), 33.67 (CH_2), 37.94 (CH_2), 49.37 (CH_2), 110.49 (C), ArC: [111.05 ve 111.28 (CH, d, $J = 23.0$ Hz), 121.19 ve 121.27 (CH, d, $J = 8.0$ Hz), 122.15 ve 122.39 (CH, d, $J = 24.0$ Hz), 128.91 ve 128.98 (C, d, $J = 7.0$ Hz), 135.88 (C), 151.80 ve 158.58 (C-F, d, $J_{\text{C-F}} = 678.0$ Hz)], 148.18 (kinolon-C2), 160.75 (C=N), 161.01 (C=O), 171.12 (C=O), 174.99 (C=O).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$: 376.41], 377.10 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2.2.9.5. 1-Etil-6-floro-4-okso-*N'*-[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-ilidin]-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (112e)

Verim: %80 (yöntem 1), %88 (yöntem 2), %91 (yöntem 3), e.n: 295-296°C.



FTIR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3251 (NH), 3060 (ar-CH), 2971 (al-CH), 1738 (C=O), 1560 (C=N).

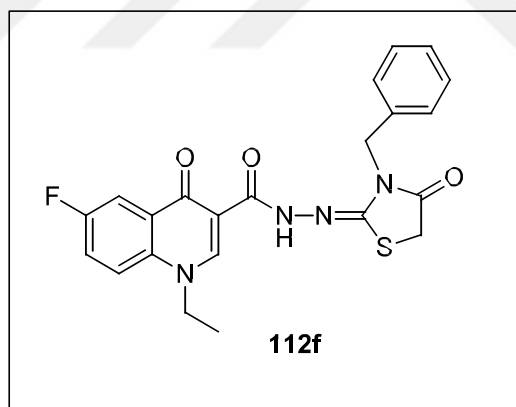
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.40 (3H, t, J = 8.0 Hz, CH_3), 2.54 (2H, s, CH_2), 4.58 (2H, q, J = 8.0 Hz, CH_2), arH:[7.13 (1H, t, J = 8.0 Hz, CH), 7.33 (2H, t, J = 8.0 Hz, 2CH), 7.53 (2H, s, 2CH), 7.78- 7.83 (1H, m, CH), 8.06 (2H, q, J = 4.0 Hz, 2CH)], (8.95 (1H, s, kinolon-C2), 9.85 (1H, s, NH, D_2O değişimi).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 15.08 (CH_3), 40.89 (CH_2), 49.23 (CH_2), 100.05 (C), ArC:[111.13 (2CH), 111.35 (2CH), 121.27 (2CH), 122.12 (CH), 122.37 (CH), 125.71 (C), 129.25 ve 129.32 (C, d, J = 7.0 Hz), 135.91 (C), 158.61 ve 161.05 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}$ = 244.0 Hz)], 139.72 (C=N), 148.30 (kinolon-C2), 165.72 (C=O), 170.44 (C=O), 174.63 (C=O).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$:424.44], 425.10 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2.2.9.6. *N'*-[3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-ilidin]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (112f)

Verim: %70 (yöntem 1), %78 (yöntem 2), %82 (yöntem 3), e.n:>300°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3116 (NH), 3058 (ar-CH), 2989 (al-CH), 1716 (C=O), 1536 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.40 (3H, s, CH_3), 4.21 (2H, s, CH_2), 4.52 (2H, s, CH_2), 4.89 (2H, s, CH_2), ArH:[7.37 (5H, s, CH), 7.71 (1H, s, CH), 7.98 (2H, s, 2CH)], 8.89 (1H, s, kinolon-C2), 12.41 (1H, s, NH).

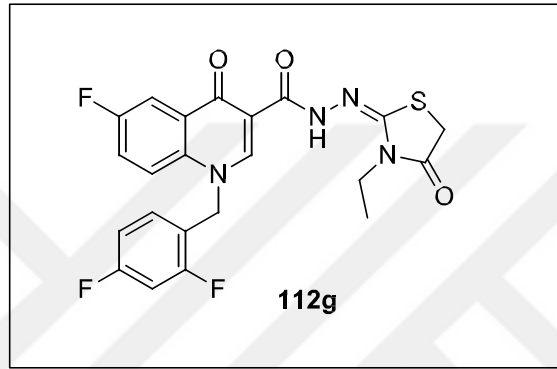
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 15.07 (CH_3), 33.70 (CH_2), 45.91 (CH_2), 49.41 (CH_2), 110.44 (C), ArC: [111.08 (CH), 111.31 (CH), 121.25 ve 121.33 (CH, d, J = 9.0 Hz), 128.03 (CH), 128.45 (2CH), 128.88 (2CH), 129.01 (C), 135.93 (C), 136.35 (C), 158.21 ve 161.06

(C-F, d, J_{C-F} = 285.0 Hz)], 148.30 (kinolon-C2), 151.55 (C=N), 160.80 (C=O), 171.37 (C=O), 175.01 (C=O).

Q-TOFMS: [C₂₂H₁₉FN₄O₃S: 438.47], 439.12 ([M+H]⁺), 440.12 ([M+2]⁺).

2.2.9.7. 1-(2,4-Diflorobenzil)-N'-[3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (112g)

Verim: %88 (yöntem 1), %89 (yöntem 2), %93 (yöntem 3), e.n: 285-286°C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm⁻¹): 3121 (NH), 3043 (ar-CH), 2996 (al-CH), 1698 (C=O), 1537 (C=N).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.18 (3H, t, J = 8.0 Hz, CH₃), 3.73 (2H, q, J = 8.0 Hz, CH₂), 4.15 (2H, s, CH₂), 5.89 (2H, s, CH₂), ArH: [7.04-7.09 (1H, m, CH), 7.27-7.39 (2H, m, 2CH), 7.73-7.78 (1H, m CH), 7.91 (1H, q, J = 8.0 Hz, CH), 8.07 (1H, t, J = 6.0 Hz, CH)], 9.13 (1H, s, kinolon-C2), 12.44 (1H, s, NH).

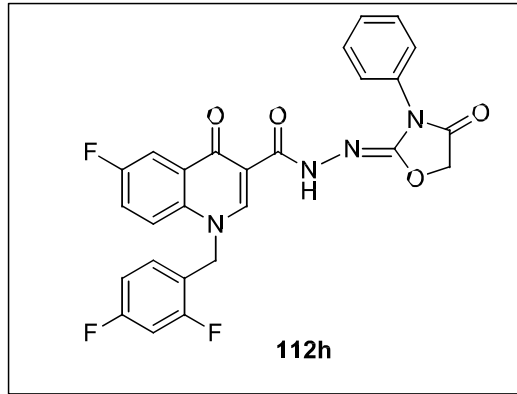
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 12.66 (CH₃), 33.72 (CH₂), 37.97 (CH₂), 51.43 (CH₂), 110.77 (C), ArC: [105.07 (CH), 111.23 (CH), 111.45 (CH), 112.20 (C), 112.40 (CH), 121.30 (CH), 128.94 (C), 130.94 (CH), 136.25 (C), 157.03 ve 159.40 (C-F, d, J_{C-F} = 237.0 Hz), 158.65 ve 161.09 (C-F, d, J_{C-F} = 244.0 Hz), 162.01 ve 164.16 (C-F, d, J_{C-F} = 215.0 Hz)], 149.51 (kinolon-C2), 152.09 (C=N), 160.60 (C=O), 171.14 (C=O), 175.36 (C=O).

Q-TOFMS: [C₂₂H₁₇F₃N₄O₃S:474.45], 475.10 ([M+H]⁺).

2.2.9.8. 1-(2,4-Diflorobenzil)-6-floro-4-okso-N'-[4-okso-3-fenil-1,3-oksazolidin-2-iliden]-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (112h)

112h no'lu bileşik yöntem 3. 'de Aseton ile kristallenerek saflaştırıldı.

Verim: %75 (yöntem 1), %78 (yöntem 2), % 80 (yöntem 3), e.n: 232-233 °C.



FT IR ($\nu_{\max}$, cm^{-1}): 3246 (NH), 3054 (ar-CH), 2919 (al-CH), 1655 (C=O), 1557 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.64 (CH_2), 5.84 (CH_2), ArH: [6.96-7.47 (6H, m, 6CH), 7.73 (2H, d, J = 4.0 Hz), 7.87 (2H, d, J = 4.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.0 Hz)], 9.07 (1H, s, kinolon-C2), 10.54 (1H, s, NH, D_2O değişimi).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 51.26 (CH_2), 60.83 (CH_2), 110.52 (C), ArC: [105.07 (CH, t, J = 25.0 Hz), 111.21 ve 111.44 (CH, d, J = 23.0 Hz), 112.39 (CH), 118.80 (2CH), 119.32 ve 119.49 (C, d, J = 17.0 Hz), 121.16 (CH), 122.36 (2CH), 129.17 (2CH), 129.33 (C), 130.90 (CH), 136.25 (C), 140.08 (C), 159.38 ve 161.65 (C-F, d, J = 227.0 Hz), 161.07 ve 163.44 (C-F, d, J = 237.0 Hz), 161.29 ve 163.76 (C-F, d, J = 247.0 Hz)], 149.64 (kinolon-C2), 158.63 (C=N), 163.88 (C=O), 170.86 (C=O), 174.95 (C=O).

2.3. Antimikrobiyal Aktivite Testleri

2.3.1. Sentezlenen Maddelerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemi ile Belirlenmesi

Sentezlenen maddelerin antimikrobiyal aktivitelerinin değerlendirilmesi için agar kuyucuk difüzyon metodu kullanıldı (1,2). Test edilen maddeler 5 mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde DMSO içinde çözüldü. Serum fizyolojik içerisinde 0.5 McFarland olarak ayarlanan bakteri süspansiyonları steril eküvyon çubuk yardımıyla Mueller Hilton Agar (Merck, Almanya) ve Brain Heart Infusion agar (Merck, Almanya) besiyerine homojen şekilde yayıldı.

Besiyerleri üzerine 4-6 mm çapında kuyucuklar açıldı. Bir kuyucuğa negatif kontrol olarak çözücü olan DMSO, diğer bir kuyucuğa pozitif kontrol olarak *Enterococcus faecalis* ATCC 33186 ve *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607 için siprofloksasin, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 için ampisilin, *Candida albicans* ATCC 10231 için Amfoterisin B ve diğer bakteriler için gentamisin ilave edildi. Diğer kuyucuklara ise sentezlenen maddelerden 50 µL koyuldu. Plaklar 37 °C’de *M. smegmatis* ve *C. albicans* için 48-72 saat, diğer bakteriler için 18-24 saat inkübe edildi ve inkübasyon sonrası oluşan inhibisyon zonları ölçüldü. Çalışmada kullanılan standart bakteri türleri ; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC, 10145, *Bacillus cereus* ATCC 14579, *Enterococcus faecalis* ATCC 33186, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911 ve *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607, *Candida albicans* ATCC 10231’dir. Deneyler en az iki tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

2.3.2. Sentezlenen Maddelerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Belirlenmesi

Agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile mikroorganizmalara karşı zon çapı oluşturan maddelerin Minimum inhibisyon konsantrasyon (MIK) değerleri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile saptandı. Mikropleytin her kuyucuğuna ilk olarak 100 µL Katyon ilaveli Muller Hilton Broth (BD Difco, ABD) ve *M.smegmatis* için Brain Heart Broth (Lab M, ABD) besiyerinden konuldu.

Sentezlenen maddelerden mikropleytin ilk kuyucuğa 100 µl ilave edildi ve dilüsyonlar yapılarak 25-0,024 µg/mL konsantrasyonlarda test edildi. Bakteri süspansiyonu kuyucukta son konsantrasyonu 5×10^5 CFU/mL olacak şekilde inoküle edildi. Maddesiz bir üreme kontrol ve bakteri inokülasyonu yapılmayan sterilit kuyucuğu hazırlandı. Pleytler 37 °C’de *M. smegmatis* ve *C. albicans* için 48-72 saat, diğer bakteriler için 16-20 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda üreme olmayan en düşük konsantrasyon MIK değeri olarak belirlendi (2,3,4). Deneyler en az üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

3. TARTIŞMA VE SONUÇ

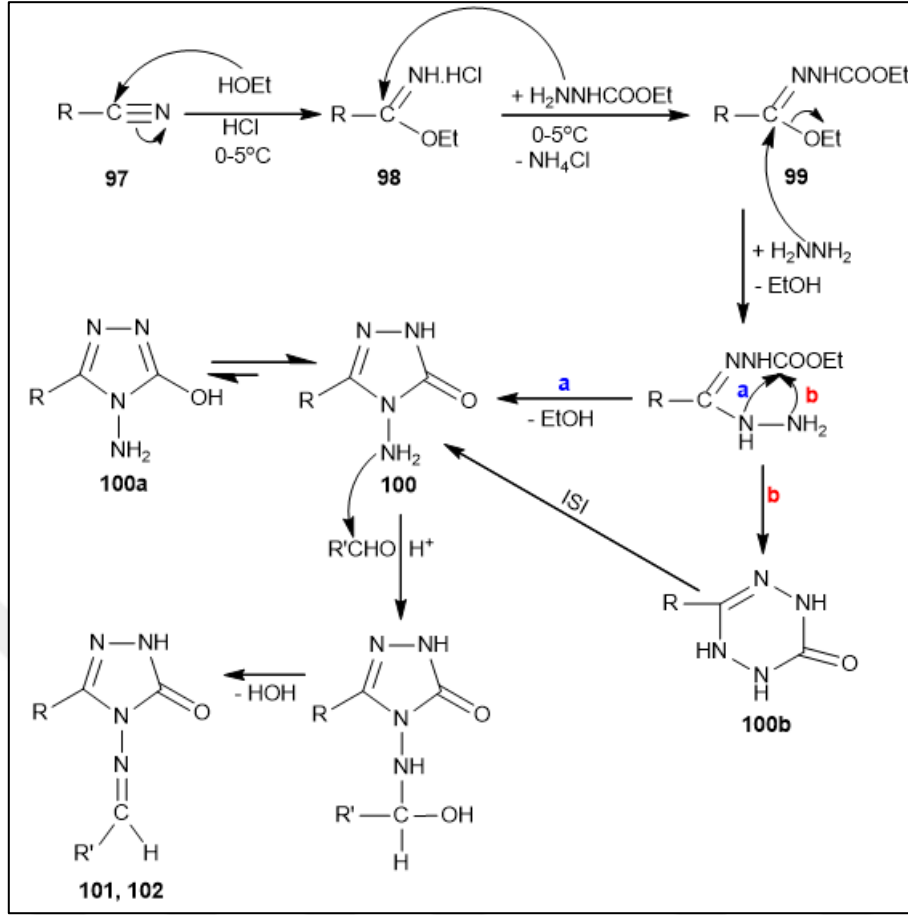
3.1. Sentez

Çalışmanın ilk kısmında 4-(alkilidenamino)-3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on bileşikleri (101, 102), uygun nitrillerden başlanarak ve literatürde bildirilen yöntemin izlenmesi ile sentezlenmiştir [92].

Bu amaçla asetonitril veya 4-klorofenilasetonitril, etanol ve gaz HCl ve ardından etil karbazat ile soğukta muamele edilerek karşılık gelen hidrazonlara (99) dönüştürülmüştür (Denklem 37). Bu ara ürünlerinde hidrazin hidrat ile muamelesi 4-amino-3-alkil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (100) bileşiklerini vermiştir.

Literatürde bildirilen bu yöntem geleneksel ısıtmayı içermektedir. Bu çalışmada geleneksel ısıtma yanında mikrodalga ve ultrasonik ışınlendirme yöntemleri de kullanılmış, reaksiyonların yürüyüşü İTK ile izlenmiştir. Geleneksel yöntemde 7 saat olan reaksiyon süresi ultrasonik ışınlandırmada 4 saate düşerken mikrodalga ışınlandırmada reaksiyon 5 dakikada tamamlanmıştır.

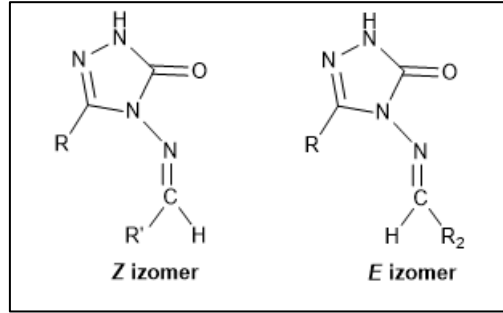
100 ve 100a bileşikleri tautomer bileşiklerdir ve bu iki yapı içinde 100 tipi yapının daha baskın olduğu, reaksiyonlarından anlaşılmaktadır [93-95]. 101 ve 102 nolu Schiff bazlarının sentezi se, 100 tipi bileşiklerin asidik ortamda karşılık gelen aldehitler ile kondenzasyonu sonucu gerçekleştirilmiştir (Denklem 29).



Denklem 29. 101 ve 102 Nolu bileşikleri veren reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü

Denklem 29 ile gösterilen ve arilidenaminotriazollerin (101, 102) oluşumu ile sonuçlanan reaksiyon da üç farklı enerji kaynağı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Asit katalizli bu reaksiyon geleneksel ısıtma yönteminde 4 saatte, sonikasyon yönteminden 90 dakika, mikrodalga destekli yöntemde ise 30 dakikada tamamlanmıştır. Reaksiyon süresinin kısalmasına ilaveten mikrodalga destekli yöntem, gerek çözücü gerektirmemesi ve gerekse daha yüksek verimlerle ve dolayısıyla daha saf ürün oluşumuna yol açması bakımlarından da diğer iki yönteme üstünlük sağlamıştır.

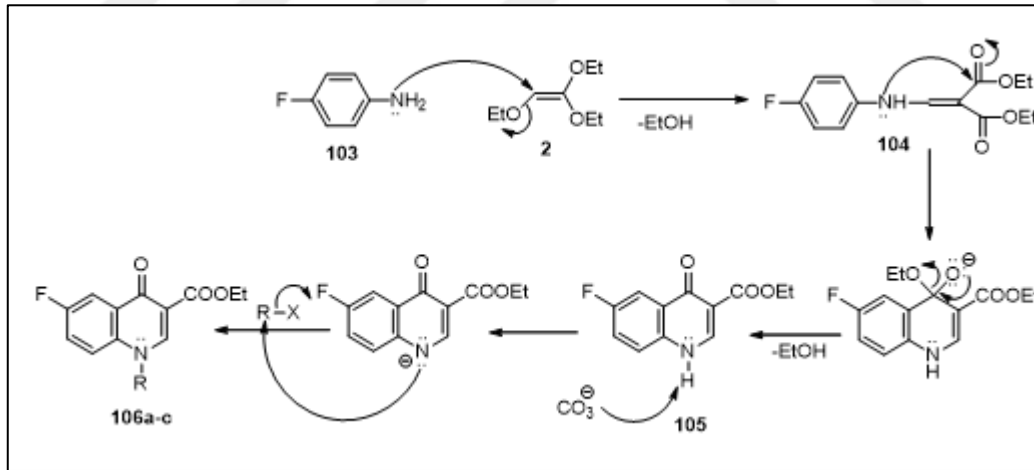
101 ve 102 nolu bileşiklerde grupların imin bağı etrafındaki düzenlenmesine bağlı olarak *E* ve *Z* geometrik izomerlerin oluşma ihtimali bulunmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar, daha kararlı yapının *E* izomer olduğunu göstermiştir [96-100].



Şekil 26. 101 ve 102 Nolu bileşiklere ait *E* ve *Z* geometrik izomerleri

Ayrıca bu reaksiyonda 100b ile gösterilen altılı halkaların oluşma olasılığı bulunduğu da bilinmektedir. Ancak bu tip bileşiklerin kararsız oldukları, ısıtılmakla 100a tipi bileşiklere dönüştükleri bildirilmiştir [8]. Bu çalışmada elde edilen bileşiklerin yapı aydınlatma çalışmaları 100a tipi yapıyı desteklemektedir.

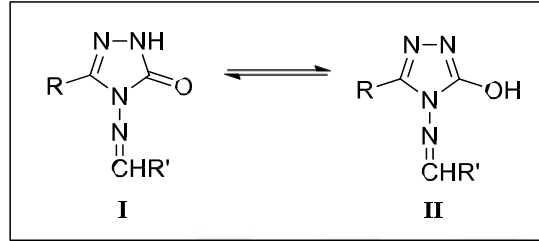
Bu çalışmada sentezi planlanan hibrit bileşiklerin kinolon kısmını oluşturan 105 nolu bileşik, 4-floroanilinden başlanarak sentez edilmiştir (Denklem 30).



Denklem 30. 106a-c Bileşiklerini veren reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü

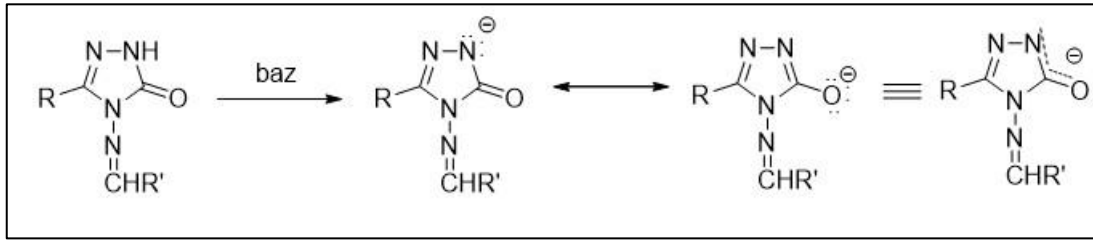
105 Nolu bileşik bilinmektedir ve 4-floroanilinden başlanarak geleneksel ısıtma ile elde edilmiştir [86]. Bu çalışmada 104'den 105 elde edilmesi basamağı mikrodalga ısıtma ile gerçekleştirilmiştir ve literatürde bildirilen yöntemle göre çok daha kısa sürede ürün oluşumu gözlenmiştir.

109 Nolu norfloksazin-triazol hibrit bileşiklerini elde etmek amacıyla 101 nolu triazoller ve 108 nolu norfloksazin türevi, değişik reaksiyon şartlarında muamele edilmiş olmasına rağmen istenen bileşikler elde edilememiştir. Bu durum muhtemelen 100 tipi bileşiklerde olduğu gibi 101 ve 102 tipi bileşiklerde de ortaya çıkan tautomerik kaynaklanmaktadır.



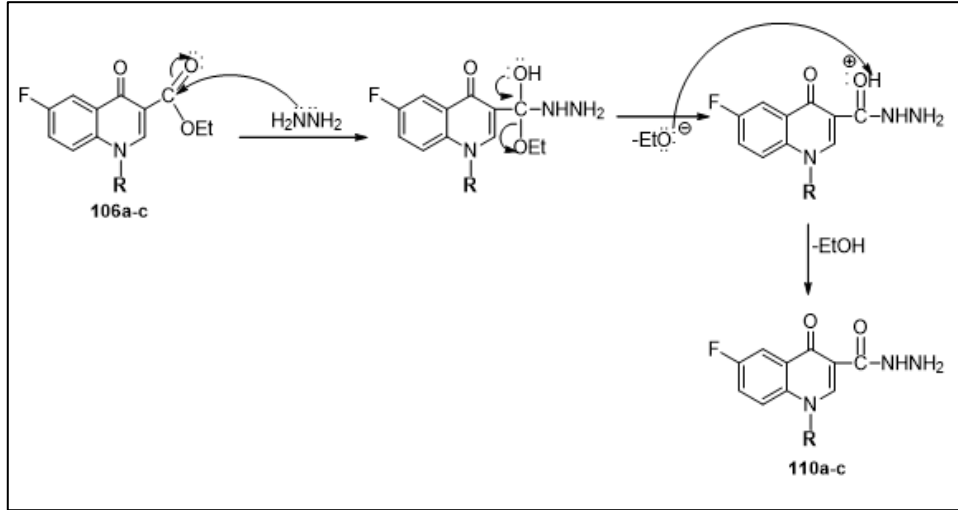
Şekil 27. 101 Nolu bileşiklerde ortaya çıkan tautomeri

II ile gösterilen yapı moleküle aromatik karakter kazandırarak *N*-1'in nükleofilik gücünde azalmaya neden olmaktadır. *N*-1'in nükleofilliğini arttırmak amacıyla 101 tipi bileşikler baz ile muamele edildiğinde ortaya çıkan anyon ise rezonansla kararlılık kazanmakta, bu da yine nükleofilik bir süstitüsyonu güçleştirmektedir.



Şekil 28. 101 Nolu bileşikten elde edilen rezonans ile kararlı anyon

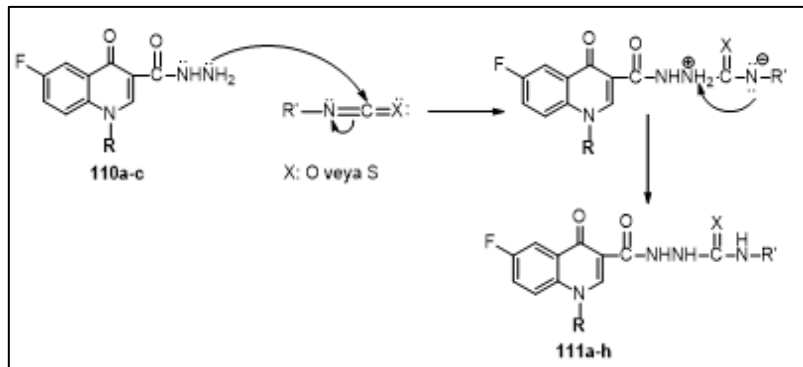
112a-h Nolu kinolon-tiyazolidinon hibrit bileşiklerini elde edilebilmesi için öncelikle 106a-c nolu bileşilerin C-3 konumundaki ester gruplarının hidrazide dönüştürülmesi gerekmektedir. Esterlerin hidrazin ile muamelesini içeren ve bir nükleofilik açıl süstitüsyon olan bu reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü denklem 31 ile verilmiştir.



Denklem 31. Hidrazidleşme reaksiyonunun ayrıntılı yürüyüşü

Geleneksel yöntemde 12-21 saat süren reaksiyon süresinin US ışınlendirma yönteminde 14 saat, mikrodalga yönteminde ise 30 dakika olduğu tespit edilmiştir.

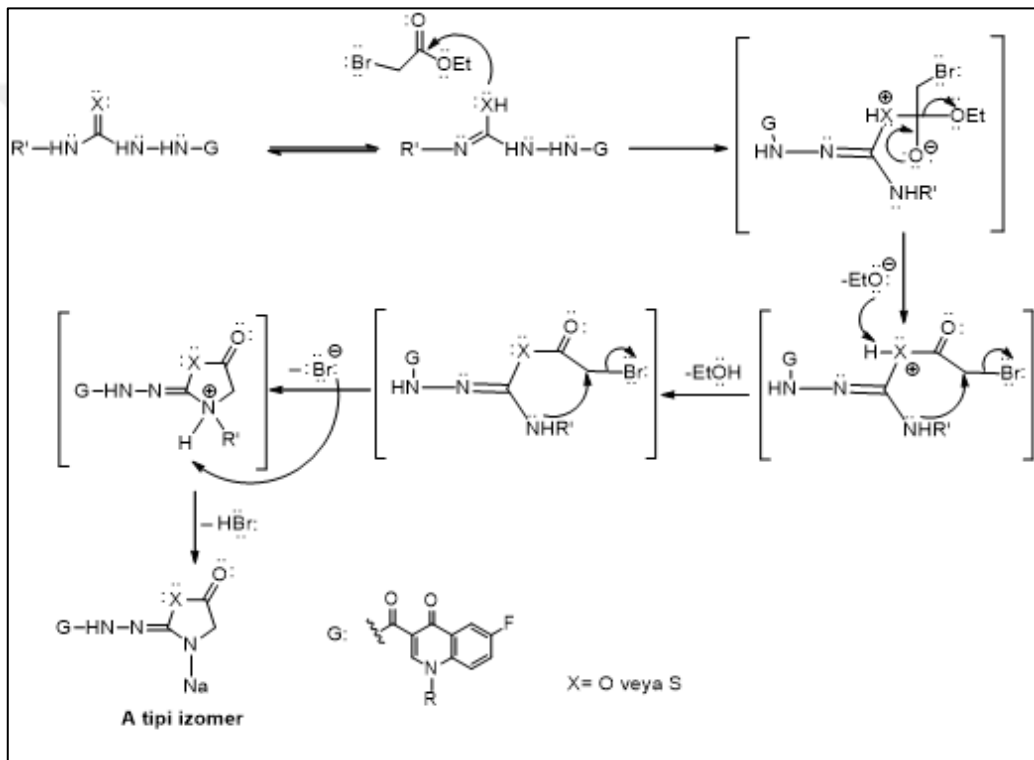
Tiyazolon halkasının kapanması için gerekli ara ürünler olan 111a-h nolu bileşiklerin oluşumu, hidrazid azotunun izo- ya da izotiyosyanat grubuna nükleofilik katılmasını içermektedir. Reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü denklem 32 ile verilmiştir. Mikrodalga ışınlandırmanın reaksiyon süresine etkisi 111a-h bileşiklerinin sentezinde de gözlenmiştir. MW ışınlendirma uygulaması ile reaksiyon süresi 12-24 saatten 60 dakikaya düşmüştür. US destekli yöntemde de reaksiyon süresinin 8 saate kısaldığı görülmektedir.



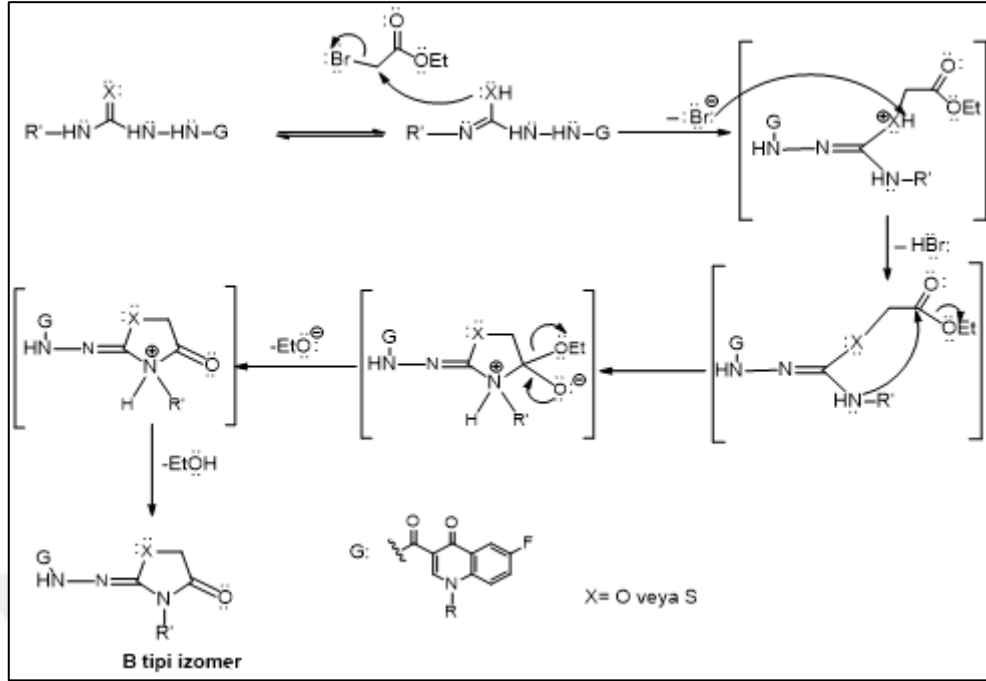
Denklem 32. Karboksamid ve karbotiyoamid oluşumunun ayrıntılı yürüyüşü

112a-h Nolu bileşikler 111a-h nin etil bromoasetat ile halka kapanması sonucu sentezlenmiştir (Denklem 33, Denklem 34). Bu tip 5-okсотiyazolidin bileşiklerinde A veya B izomerlerinden birinin oluşma olasılığı bulunduğu bilinmektedir (Denklem 34) [101-106].

Tiyazolon halkasının kapanmasında reaksiyon şartlarından Mikrodalga ışınlandırmanın reaksiyon süresine etkisi 112a-h bileşiklerinin sentezinde de gözlenmiştir. MW ışınlandırma uygulaması ile reaksiyon süresi 24 saatten 1 saat 20 dakikaya düşmüştür. US destekli yöntemde de reaksiyon süresinin 12 saate kısaldığı görülmektedir.



Denklem 33. 112a-h (A tipi) bileşiklerin oluşumuna yol açan reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü



Denklem 34. 112a-h (B tipi) bileşiklerin oluşumuna yol açan reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü

Daha önce bizim grubumuz tarafından yapılan çalışmalarda, G ve R' ile gösterilen gruplar değiştikçe ve X ile gösterilen atomun O veya S olmasına bağlı olarak bu tip reaksiyonların her iki izomerdan sadece birini verecek şekilde ilerlediği görülmüştür. Ancak bizim grubumuz tarafından yapılan çalışmalarda, alkil gruplarının yapısının ve X ile gösterilen atomun reaksiyonun yönünü nasıl belirlediğini açıklamaya yetecek veriler elde edilememiştir [103-106]. Bu konuda literatürde de herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır.

Bu çalışmada 112 nolu bileşiklerin hangi tip izomerik yapıya sahip olduğunu anlamak için, her bir bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ayrı ayrı olmak üzere ChemDraw programı kullanılarak ^{13}C NMR verileri elde edilmiştir (Tablo 1). Bu veriler, deneysel olarak elde edilen gerçek verilerle hiçbir zaman tam olarak uyuşmasa da, elde ettiğimiz bileşiğin hangi izomerik yapıda olduğu ile ilgili yaklaşık bilgi vermektedir. Bu yöntem, bizim grubumuzda yapılan bir doktora çalışmasında da kullanılmıştır. Tablo 1'e bakıldığında görülüyor ki, 112 nolu bileşiklerin A ve B izomerlerinin ^{13}C NMR spektrumlarındaki en önemli fark, tiyazol halkasının C-4 ve C-5 nolu karbon atomlarının rezonans oldukları alanda ortaya çıkmaktadır. Her iki izomerik yapının diğer karbonları birbirine yakın alanlarda rezonans olmaktadır. Buna göre, A tipi izomerlerin tiyazol halkasına ait C-4 karbonu (CH_2 karbonu) 65-70 ppm değerinde rezonans olurken B tipi

izomere ait C-5 (CH₂ karbonu), yaklaşık 30-33 ppm değerinde rezonans olmaktadır. Deneysel bölümde sunulduğu üzere, bizim elde ettiğimiz bileşiklere ait ¹³C NMR verilerinde ise, CH₂ gruplarının 33.70-40.89 ppm aralığında rezonans oldukları görülmektedir ki teorik verilerle karşılaştırıldığında bu durum, B tipi izomere işaret etmektedir.

Teorik ChemDraw verileri, benzer şekilde tiyazolidin halkasının ekzosiklik C=O grubu (A tipi izomerde C-5, B tipi izomerde C-4)'nun rezonans olduğu alanın da her iki tip izomerik yapı için karakteristik olduğu görülmektedir. Tablo 1, A tipi izomerde bu karbona ait sinyalin ppm değerini 194.1 olarak verirken B tipi izomer için yaklaşık 171-172 ppm olarak vermektedir. Bu karbon atomu için bizim elde ettiğimiz ppm değerleri B tipi izomer ile uyumludur. 112a-h Nolu tiyazolidinon türevlerinin aksine, bir oksazolidinon türevi olan 112h nolu bileşiğin ¹³C NMR verileri ise A tipi izomer ile uyumluluk göstermektedir.

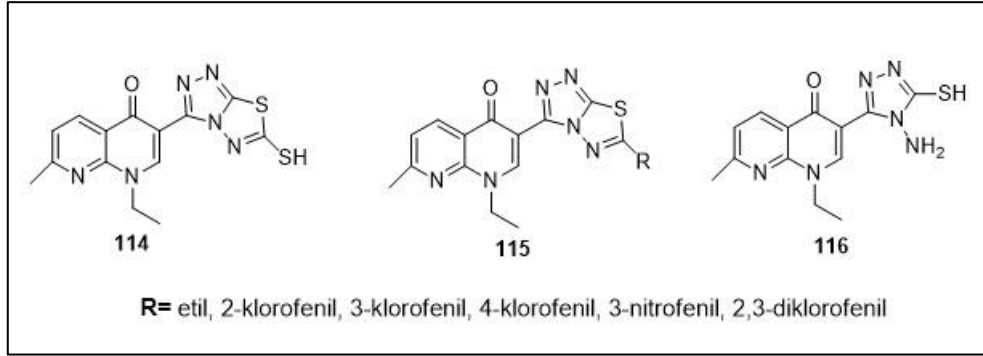
Sentezlenen bütün yeni bileşiklerin yapıları FTIR, NMR ve Q-TOFMS veya LC MS/MS yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Tablo 1. 112a-112h Bileşikleri için ChemDraw programı kullanılarak elde edilen teorik ¹³C NMR verileri

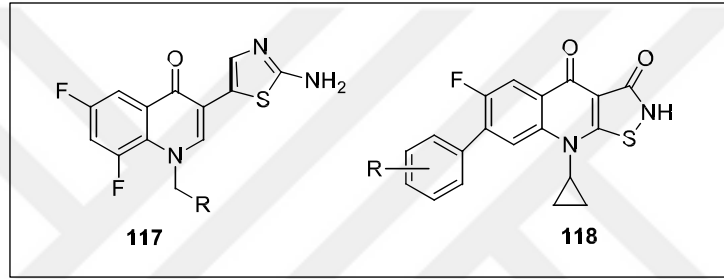
Bileşik	A izomer	B izomer
112a		
112b		

Tablo 1'in devamı

112c		
112d		
112e		
112f		
112g		

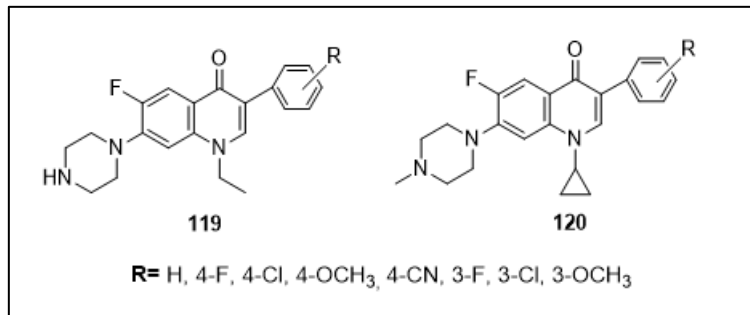


Şekil 30. C-3 Konumunda triazol veya triazolotiyadiazol substitute nalidiksik asit türevleri [70]



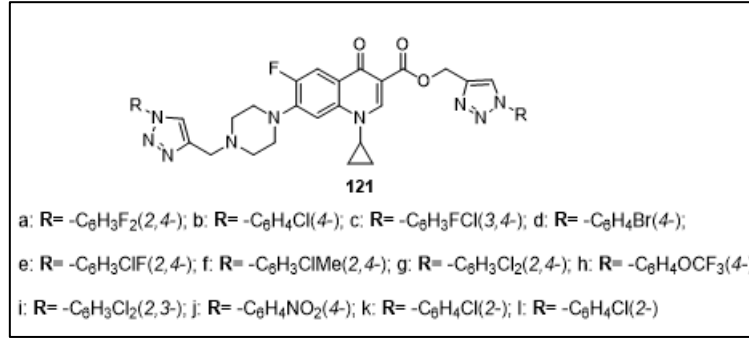
Şekil 31. C-3 konumunda aminotiyazol substitue florokinolonlar [110] ve C-2,3-İzotiyazol kaynaşmış florokinolonlar [62]

Güçlü topoizomerez I inhibitörlerinin sentezi, C-3 konumunda homosiklik kalka substitusyonu ile de başarılabilmektedir (Şekil 32) [111].



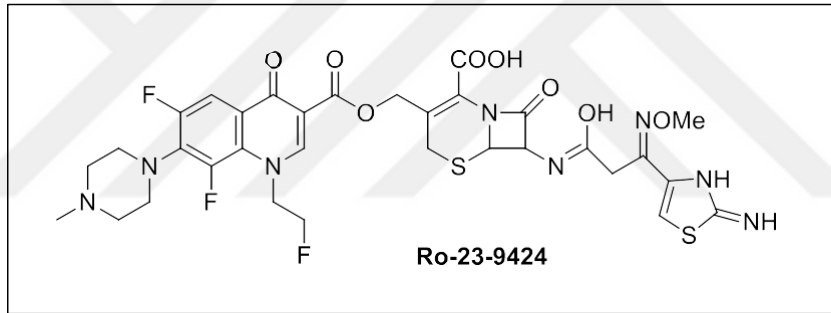
Şekil 32. C-3'de Homoaromatik halka içeren florokinolon türevleri

C-3 Konumunda karbonil ya da ester grubuna bağlı heterohalka içeren biyoaktif kinolon türevleri de bilinmektedir (Şekil 33, Şekil 34).



Şekil 33. 1,2,3-Triazol esteri florokinolonlar [112]

Ro-23-9424 Kodlu C-3 esterinin ise hem florokinolon ve hem de sefalosporinlere dirençli bakterilere karşı muhtemelen farklı bir mekanizma üzerinden etkili olduğu bildirilmiştir (Şekil 34) [62].



Şekil 34. Ro-23-9424 Kodlu florokinolon-sefalosporin hibrit bileşiğinin yapısı

Sonuç olarak Sentezlenen Maddelerin Agar kuyucuk difüzyon metodu antimikrobiyal aktivite göstermediği gözlenmiştir.

4. ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında sentezleri gerçekleştirilen ve kinolon temel halkasının C-3 konumunda tiyazolidinon halkası ile hibritleştirilmesinin içeren bileşikler, beklenen antimikrobial aktiviteyi göstermemekle birlikte, literatür verileri ve önceki çalışmalarımız dikkate alındığında, bu bileşiklerin antioksidan, anti kolinesteraz ve/veya başka biyolojik aktiviteler gösterme potansiyeli bulunduğu görülmektedir ve çalışma bu anlamda daha ileri incelemelere açık bir nitelik taşımaktadır. Ayrıca, tiyazolidinon halkası dışında farklı heterohalkaların C-3 konumuna entegre edilmesi ile yeni biyoaktif bileşiklerin ortaya çıkma olasılığı bulunmaktadır ve çalışma bu alanda genişletilme potansiyeline sahiptir. Buna ilaveten, çalışmada kullanılan florokinolon temel halkasının çeşitli konumlarında substituentler içeren türevlerinin yeni hibritleri tasarlanıp biyolojik aktivitelerinin incelenmesi yeni bir çalışma olarak düşünülebilir.

5. KAYNAKLAR

1. Mentese, M. Y., Bayrak, H., Uygun Y., Mermer, A., Ulker S., Karaoglu, S. A. ve Demirbas, N., Microwave assisted synthesis of some hybrid molecules derived from norfloxacin and investigation of their biological activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 67 (2013) 230-242.
2. Mentese, M., Demirci, S., Ozdemir, S. B., Demirbas, A., Ulker, S., ve Demirbas, N., Microwave Assisted Synthesis and Antimicrobial Activity Evaluation of New Heterofunctionalized Norfloxacin Derivatives, Letters in Drug Design & Discovery, 13 (2016) 1076-1090.
3. Demirci, S., Mermer, A., Ak, G., Aksakal, F., Colak, N., Demirbas, A., Ayaz, F. A., ve Demirbas, N., Conventional and Microwave-assisted Total Synthesis, Antioxidant Capacity, Biological Activity, and Molecular Docking Studies of New Hybrid Compounds, Journal of Heterocyclic Chemistry, 54 (2017) 1785-1805.
4. Dhiman, P., Arora, N., Thanikachalam, P. V. ve Monga, V., Recent advances in the synthetic and medicinal perspective of quinolones: A review, Bioorganic Chemistry, 92 (2019) 103291.
5. Weinstein, R. A., Gaynes, R. ve Edwards, J. R., Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli, Clinical Infectious Diseases, 41 (2005) 848–854.
6. Tay, S. ve Yew, W., Development of quorum-based anti-virulence therapeutics targeting gram-negative bacterial pathogens, International Journal of Molecular Sciences, 8 (2013) 16570–16599.
7. Palma, N., Pons, M. J., Gomes, C., Mateu, J., Riveros, M., García, W., Jacobs, J., García, C., Ochoa, T. J. ve Ruiz, J., Resistance to quinolones, cephalosporins and macrolides in escherichia coli causing bacteraemia in peruvian children, Journal of Global Antimicrobial Resistance, 11 (2017) 28–33.
8. Gasser, M., Zingg, W., Cassini, A. ve Kronenberg, A., Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in switzerland, The Lancet Infectious Diseases, 19 (2019) 17–18.
9. Patel, M. N., Gandhi, D. S. ve Parmar, P. A., DNA interaction and in-vitro antibacterial studies of fluoroquinolone based platinum(II) complexes, Inorganic Chemistry Communications, 15 (2012) 248–251.
10. Wang, M. L., Chen, S. C. ve Kuo, S. C., Sodium borohydride and hydrogen peroxide fluorogenic spray reagents for the detection of nalidixic acid and flumequine, Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 22 (1999) 771–775.
11. Dixit, S. K., Yadav, N., Kumar, S., Good, L. ve Awasthi, S. K., Synthesis and antibacterial activity of novel fluoroquinolone analogs, Medicinal Chemistry Research, 23 (2014) 5237–5249.

12. Mermer, A., Demirbas, N., Şirin, Y., Uslu, H., Özdemir, Z. ve Demirbaş A., Conventional and microwave prompted synthesis, antioxidant, anticholinesterase activity screening and molecular docking studies of new quinolone-triazole hybrids, Bioorganic Chemistry, 78 (2018) 236–248.
13. Srivastava, N. ve Kumar, A., Synthesis and study of 1-ethyl-3-carbohydrazide and 3-[1-oxo-2-hydrazino-3-{p-toluenesulfon}]quinolone derivatives against bacterial infections, European Journal of Medicinal Chemistry, 67 (2013) 464-468.
14. Alagumuthu, M. ve Arumugam, S., Molecular docking, discovery, synthesis, and pharmacological properties of new 6-substituted-2-(3-phenoxyphenyl)-4-phenyl quinoline derivatives; an approach to developing potent DNA gyrase inhibitors/antibacterial agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 25 (2017) 1448–1455.
15. Itoh, K., Kuramoto, Y., Amano, H., Kazamori, D. ve Yazaki, A., Discovery of WQ-3810: Design, synthesis, and evaluation of 7-(3-alkylaminoazetidin-1-yl)fluoroquinolones as orally active antibacterial agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 103 (2015) 354-360.
16. Wang, X. D., Wei, W., Wang, P. F., Tang, Y. T., Deng, R. C., Li, B., Zhou, S. S., Zhang, J. W., Zhang, L., Xiao, Z. P., Ouyang, H. ve Zhu, H. L., Novel 3-arylfuran-2(5H)-one-fluoroquinolone hybrid: Design, synthesis and evaluation as antibacterial agent, Bioorganic Medicinal Chemistry, 22 (2014) 3620–3628.
17. Bisacchi, G. S., Origins of the quinolone class of antibacterials: an expanded “discovery story”, Journal of Medicinal Chemistry, 58 (2015) 4874–4882.
18. Winter, R. W., Kelly, J. X., Smilkstein, M. J., Dodean, R., Hinrich, D. ve Riscoe, M. K., Antimalarial quinolones: Synthesis, potency, and mechanistic studies, Experimental Parasitology, 118 (2008) 487–497.
19. Fan, Y. L., Wu, J. B., Cheng, X. W., Zhang F. Z. ve Feng, L. S., Fluoroquinolone derivatives and their anti-tubercular activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 146 (2018) 554-563.
20. Gangrade, D., ve Mehta, A., Synthesis, Characterization & Biological Studies of Newer Class of Quinolone Derivatives, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 8 (2017) 254-261.
21. Fan, Y. L., Cheng, X. W., Wu, J. B., Liu, M., Zhang, F. Z., Xu, Z. ve Feng, L. S., Antiplasmodial and antimalarial activities of quinolone derivatives: An overview, European Journal of Medicinal Chemistry, 146 (2018) 1-14.
22. Pham, T. D. M., Ziora, Z. M. ve Blaskovich, M. A. T., Quinolone antibiotics, Medicinal Chemistry Communications, 10 (2019) 1719-1739.
23. Gao, W. W., Gopala, L., Bheemanaboina, R. R. Y., Zhang, G. B., Li, S. ve Zhou, C. H., Discovery of 2-aminothiazolyl berberine derivatives as effectively antibacterial

- agents toward clinically drug-resistant gram-negative acinetobacter baumannii, European Journal of Medicinal Chemistry, 146 (2018) 15-37.
24. Blondeau, J. M., Fluoroquinolones: mechanism of action, classification, and development of resistance, Survey of Ophthalmology, 49 (2004) 73-78.
 25. Jiang, D., Mu, W., Pang, X., Liu, Y., Zhang, N., Song, Y. ve Garg, S., Cascade cytosol delivery of dual-sensitive micelle-tailored vaccine for enhancing cancer immunotherapy, ACS Applied Materials & Interfaces, 10 (2018) 37797–37811.
 26. Bektas, H., Albay, C., Sökmen, B. B., Aydın, S., Menteşe, E., Aydın, G. ve Şen, D., Synthesis, antioxidant, and antibacterial activities of some new 2-(3-fluorobenzyl)-1H-benzimidazole derivatives, Journal of Heterocyclic Chemistry, 55 (2018) 2400–2407.
 27. Sidhu, G. S, Go, A., Attar, B. M., Mutneja, H. R., Arora, S. ve Patel, S. A., Rifaximin versus norfloxacin for prevention of spontaneous bacterial peritonitis: a systematic review, BMJ Open Gastroenterology, 4 (2017) 154.
 28. Heeb, S., Fletcher, M. P., Chhabra, S. R., Diggle, S. P., Williams, P. ve Cámara, M., Quinolones: from antibiotics to autoinducers, FEMS Microbiology Reviews, 35 (2011) 247–274.
 29. Michael, J. P., Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids, Natural Product Reports, 25 (2008) 166–187.
 30. Pharmaceutical Nanotechnology United States Patent Watch (October to December 2016), Pharmaceutical Nanotechnology, 5 (2017) 76–79.
 31. A.N. Shaw, R. Tedesco, R. Bambal, D. Chai, N.O. Concha, M.G. Darcy, Dhanak, D., Duffy, K. J., Fitch, D. M., Gates, A., Johnston, V. K., Keenan R. M., Goerke, J. L., Liu, N., Sarisky, R. T., Wiggall, K. J. ve Zimmerman, M. N., Substituted benzothiadizine inhibitors of Hepatitis C virus polymerase, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19 (2009) 4350–4353.
 32. Mirek, J. ve Sygula, A., Semiempirical MNDO and UV Absorption Studies on Tautomerism of 2-Quinolones, Zeitschrift Für Naturforschung A, 37 (1982) 1276-1283.
 33. Lewis, F. D., Reddy, G. D., Elbert, J. E., B.E. Tillberg, Meltzer, J. A. ve Kojima, M., Lewis acid catalysis of photochemical reactions. 10. Spectroscopy and photochemistry of 2-quinolones and their Lewis acid complexes, The Journal of Organic Chemistry, 56 (1991) 5311–5318.
 34. Kang, O. Y., Park, S. J., Ahn, H., Jeong, K. C. ve Lim, H. J., Structural assignment of the enol–keto tautomers of one-pot synthesized 4-hydroxyquinolines/4-quinolones, Organic Chemistry Frontiers, 6 (2019) 183–189.

35. Kurasawa, Y. ve Sasaki, K., Synthesis, biological activities, and tautomerism of 4-quinolones and related compounds, Heterocycles, 91 (2015) 1-39.
36. Dhiman, R., Sharma, S., Singh, G., Nepali, K. ve Bedi, P. M. S., Design and synthesis of aza-flavones as a new class of xanthine oxidase inhibitors, Archiv der Pharmazie, 346 (2013) 7–16.
37. Dixit, S. K., Mishra, N., Sharma, M., Singh, S., Agarwal, A., Awasthi, S. K. ve Bhasin, V. K., Synthesis and In vitro Antiplasmodial Activities of Fluoroquinolone Analogs, European Journal of Medicinal Chemistry, 51 (2012) 52-59.
38. Kant, R., Singh, V., Nath, G., Awasthi, S. K. ve Agarwal, A., Design, synthesis and biological evaluation of ciprofloxacin tethered bis-1,2,3-triazole conjugates as potent antibacterial agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 124 (2016) 218-228.
39. Wang, Y., Damu, G. L. V., Lv, J. S., Geng, R. X., Yang, D. C. ve Zhou, C. H., Design, synthesis and evaluation of clinafloxacin triazole hybrids as a new type of antibacterial and antifungal agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22 (2012) 5363–5366.
40. Wang, S., Jia, X. D., Liu, M. L. Lu, Y. ve Guo, H. Y., Synthesis, antimycobacterial and antibacterial activity of ciprofloxacin derivatives containing a N-substituted benzyl moiety, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 22 (2012) 5971-5975.
41. Gao, F., Wang, P., Yang, H., Miao, Q., Ma, L. ve Lu, G., Recent developments of quinolone-based derivatives and their activities against Escherichia coli, European Journal of Medicinal Chemistry, 157 (2018) 1223-1248.
42. Zhang, G. F., Zhang, S., Pan, B., Liu, X. ve Feng, L.S., 4-Quinolone derivatives and their activities against Gram positive pathogens, European Journal of Medicinal Chemistry, 2018, 143, 710-723.
43. Demirbas, N. ve Demirbas, A., New Developments in the Quinolone Class of Antibacterial Drugs, Frontiers in Natural Product Chemistry, 6 (2020) 43-107.
44. Basoglu, S., Yolal, M., Demirbas, A., Bektas, H., Abbasoglu, R. ve Demirbas, N., Synthesis of linezolidlike molecules and evaluation of their antimicrobial activities, Turkish Journal of Chemistry, 36 (2012) 37-53.
45. Ceylan, S., Bektas, H., Bayrak, H., Demirbas, N., Karaoglu, S. A. ve Ulker, S., Syntheses and biological activities of new hybrid molecules containing different heterocyclic moieties, Archiv der Pharmazie, 346 (2013) 743-756.
46. Shaveta, Mishra, S. ve Singh, P., Hybrid molecules: The privileged scaffolds for various pharmaceuticals, European Journal of Medicinal Chemistry, 124 (2016) 500-536.
47. Zhang, H., Tian, Y., Kang, D., Huo, Z., Zhou, Z., Liu, H., De Clercq, E., Pannecouque, C., Zhan, P. ve Liu, X., Discovery of uracil-bearing DAPYs

derivatives as novel HIV-1 NNRTIs via crystallographic overlay-based molecular hybridization, European Journal of Medicinal Chemistry, 130 (2017) 209-222.

48. Panda, S. S., Liaqat, S., Girgis, A. S., Samir, A., Hall, C. D. ve Katritzky, A. R., Novel antibacterial active quinolone-fluoroquinolone conjugates and 2D-QSAR studies, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 25 (2015) 3816-3821.
49. Duarte, P. D., Paixão, M. W. ve Corrêa, A. G., Microwave assisted synthesis of 4-quinolones and N, N'-diarylsureas, Green Processing And Synthesis, 2 (2013) 19-24.
50. Zhao, T. ve Xu, B., Palladium-catalyzed tandem amination reaction for the synthesis of 4-quinolones, Organic Letters, 12 (2010) 212-215.
51. Shao, J., Huang, X., Hong, X., Liu B. ve Xu, B., Synthesis of N-alkyl substituted 4-quinolones via tandem alkenyl and aryl C-N bond formation, Synthesis, 44 (2012) 1798-1808.
52. Xu, X. ve Zhang, X., Direct synthesis of 4-quinolones via copper-catalyzed anilines and alkynes, Organic Letters, 19 (2017) 4984-4987.
53. Malvacio, I., Vera, D. M. A. ve Moyano, E. L., Microwave assisted synthesis of ethyl-quinolon-4-one-3-carboxylates and hydrolysis to quinolon-4-one-3-carboxylic acids, Current Microwave Chemistry, 1 (2014) 52-58.
54. Hiltensperger, G., Jones, N. G., Niedermeier, S., Stich, A., Kaiser, M., Jung, J., Puhl, S., Alexander Damme, A., Braunschweig, H., Meinel, L., Engstler, M. ve Holzgrave, U., Synthesis and structure-activity relationships of new quinolone-type molecules against trypanosoma brucei, Journal of Medicinal Chemistry, 55 (2012) 2538-2548.
55. Patel, D. V. ve Patel, N. R. Vicinal Diaryl Substituted Heterocycles A Gold Mine for the Discovery of Novel Therapeutic Agents ,(2018) 245-276.
56. Ram, V. J., Sethi, A., Nath, M. ve Pratap, R., Chapter 5 - Five-Membered Heterocycles, The Chemistry of Heterocycles Nomenclature and Chemistry of Three-to-Five Membered Heterocycles Book, (2019) 149-478.
57. Sharma, P. C., Bansal, K. K., Sharma, A., Sharma, D. ve Deep, A., Thiazole-containing compounds as therapeutic targets for cancer therapy, European Journal of Medicinal Chemistry, 188 (2020) 112016.
58. Bielenica, A., Szulczyk, D., Olejarz, W., Madeddu, S., Giliberti, G., Materek, I. B., Koziol, A. E. ve Struga, M., 1H-Tetrazol-5-amine and 1,3-thiazolidin-4-one derivatives containing 3-(trifluoromethyl)phenyl scaffold: Synthesis, cytotoxic and anti-HIV studies, Biomedicine & Pharmacotherapy, 94 (2017) 804-812.
59. Ouf, S. A., Gomha, S. M., Eweis, M., Ouf, A. S. ve Sharawy, I. A., Efficiency of newly prepared thiazole derivatives against some cutaneous fungi, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 26 (2018) 3287-3295.

60. Kashyap, A. ve Silakari, O., Chapter 9 - Triazoles: Multidimensional 5-Membered Nucleus for Designing Multitargeting Agents, Key Heterocycle Cores for Designing Multitargeting Molecules, (2018) 323-342.
61. Mermer, A., Demirci, S., Ozdemir, S. B., Demirbas, A., Ulker, S., Ayaz, F. A., Aksakal, F. ve Demirbas, N., Conventional and microwave irradiated synthesis, biological activity evaluation and molecular docking studies of highly substituted piperazine-azole hybrids, Chinese Chemical Letters, 28 (2017) 995–1005.
62. Hu, Y. Q., Zhang, S., Xu, Z., Lv, Z. S., Liu, M. L. ve Feng, L. S., 4-Quinolone hybrids and their antibacterial activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 141 (2017) 335-345.
63. Sharma, P. C., Jain, A., Yar, M. S., Pahwa, R., Singh, J. ve Chanalía, P., Novel fluoroquinolone derivatives bearing N-thiomide linkage with 6-substituted-2-aminobenzothiazoles: Synthesis and antibacterial evaluation, Arabian Journal of Chemistry, 10 (2017) 568-575.
64. Basoglu, S., Ulker, S., Karaoglu, S. A. ve Demirbas, N., Microwave-assisted synthesis of some hybrid molecules containing penicillanic acid or cephalosporanic acid moieties and investigation of their biological activities, Medicinal Chemistry Research, 23 (2014) 3128-3143.
65. Zhang, J., Wang, S., Wei, Q., Guo, Q., Bai, Y., Yang, S., Song, F., Zhang, L. ve Lei, X., Synthesis and biological evaluation of Aspergillomarasmine A derivatives as novel NDM-1 inhibitor to overcome antibiotics resistance, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 25 (2017) 5133-5141.
66. Yolal, M., Basoglu, S., Bektas, H., Demirci, S., Karaoglu, S. A. ve Demirbas, A., Synthesis of eperzolid-like molecules and evaluation of their antimicrobial activities, Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 38 (2012) 539-549.
67. Plech, T., Wujec, M., Kosikowska, U., Malm, A., Rajtar, B. ve Polz-Dacewicz, M., Synthesis and in vitro activity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria, European Journal of Medicinal Chemistry, 60 (2013) 128-134.
68. Plech, T., Kaproń, B., Paneth, A., Kosikowska, U., Malm, A.; Strzelczyk, A., Stączek, P., Świątek, Ł., Rajtar, B. ve Polz-Dacewicz, M., Search for factors affecting antibacterial activity and toxicity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids, European Journal of Medicinal Chemistry, 97 (2015) 94-103.
69. Gao, L. Z., Xie, Y. S., Li, T., Huang, W. L. ve Hu, G. Q., Synthesis and antibacterial activity of novel [1,2,4]triazolo[3,4-h][1,8]naphthyridine-7-carboxylic acid derivatives, Chinese Chemical Letters, 26 (2015) 149-151.
70. Aggarwal, N., Kumar, R., Dureja, P. ve Khurana, J. M., Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR analysis of novel nalidixic acid based 1,2,4-triazole derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 46 (2011) 4089-4099.

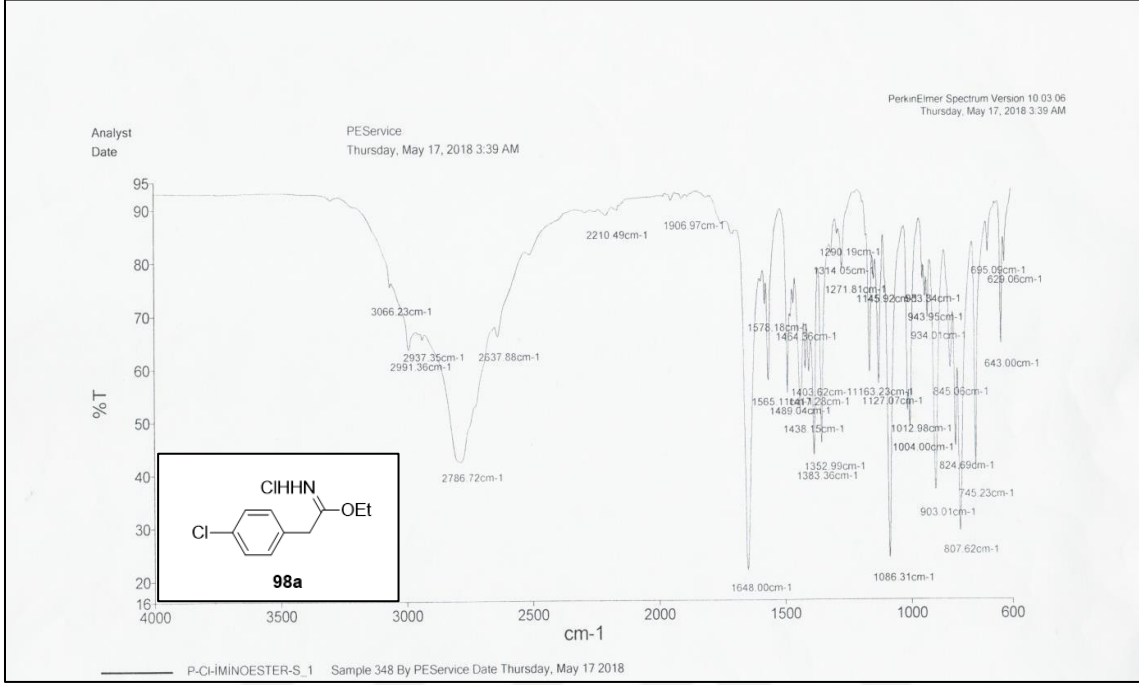
71. Roman, G., Mannich bases in medicinal chemistry and drug design, European Journal of Medicinal Chemistry, 89 (2015) 743-816.
72. Menteşe, M., Beriş, F. S. ve Demirbaş, N., Synthesis of Some New Ciprofloxacin Hybrids as Potential Antimicrobial Agents, Journal of Heterocyclic Chemistry, 54 (2017) 2996-3007.
73. Kurasawa, Y., Yoshida, K., Yamazaki, N., Sasaki, K., Zamami, Y., Min, Z., Togi, A., Ito, H., Kaji, E. ve Fukaya, H., Quinolone Analogues 15: Synthesis and Antimalarial Activity of 4-Phenyl-1-(1-triazolylmethyl-4-quinolon-3-ylcarbonyl)semicarbazide and Related Compounds, Journal of Heterocyclic Chemistry, 51 (2014) 249-254.
74. Kerns, R. J., Rybak, M. J., Kaatz, G. W., Vaka, F., Cha, R., Grucz, R. G. ve Diwadkar, V. U., Structural features of piperazinyl-linked ciprofloxacin dimers required for activity against drug-resistant strains of Staphylococcus aureus, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 13 (2003) 2109-2112.
75. Ross, A. G., Benton, B. M., Chin, D., De Pascale, G., Fuller, J., Leeds, J. A., Reck, F., Richie, D. L.; Vo, J. ve LaMarche, M. J., Synthesis of ciprofloxacin dimers for evaluation of bacterial permeability in atypical chemical space Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 25 (2015) 3468-3475.
76. Khan, M., Reddy, C. N. K., Ravindra, G., Reddy, K.V.S.R.K. ve Dubey, P. K., Development and validation of a stability indicating hplc method for simultaneous determination of four novel fluoroquinolone dimers as potential antibacterial agents, J. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 59 (2012) 162-166.
77. Hu, G. Q., Zhang, Z. Q., Xie, S. Q. ve Huang, W. L., Synthesis and antitumor evaluation of C3/C3 fluoroquinolone dimers (I): Tethered with a fused heterocyclic s-triazolo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole, Chinese Chemical Letters, 21 (2010) 661-663.
78. Zhang, L., Kumar, K. V., Geng, R. X. ve Zhou, C. H., Design and biological evaluation of novel quinolone-based metronidazole derivatives as potent Cu(2+) mediated DNA-targeting antibacterial agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 25 (2015) 3699-3705.
79. Hubschwerlen, C., Specklin, J. L., Baeschlin, D. K., Borer, Y., Haefeli, S., Sigwalt, C., Schroeder, S. ve Locher, H. H., Structure-activity relationship in the oxazolidinone-quinolone hybrid series: influence of the central spacer on the antibacterial activity and the mode of action, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, (2003) 13 4229-4233.
80. Hubschwerlen, C., Specklin, J. L., Sigwalt, C., Schroeder, S. ve Locher, H. H., Design, synthesis and biological evaluation of oxazolidinone-quinolone hybrids, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 11 (2003) 2313-2319.
81. Robertson, G. T., Bonventre, E. J., Doyle, T. B., Du, Q., Duncan, L., Morris, T. W., Roche, E. D., Yan, D. ve Lynch, A. S., In vitro evaluation of CBR-2092, a novel

- rifamycin-quinolone hybrid antibiotic: studies of the mode of action in *Staphylococcus aureus*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 52 (2008) 2313-2323.
82. Robertson, G. T., Bonventre, E. J., Doyle, T. B., Du, Q., Duncan, L., Morris, T. W., Roche, E. D., Yan, D. ve Lynch, A. S., In vitro evaluation of CBR-2092, a novel rifamycin-quinolone hybrid antibiotic: microbiology profiling studies with staphylococci and streptococci, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 52 (2008) 2324-2334.
 83. Ma, Z. ve Lynch, A. S., Development of a dual-acting antibacterial agent (TNP-2092) for the treatment of persistent bacterial infections, Journal of Medicinal Chemistry, 59 (2016) 6645-6657.
 84. Emami, S., Shafiee, A. ve Foroumadi, A., Structural features of new quinolones and relationship to antibacterial activity against Gram-positive bacteria, Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 6 (2006) 375-386.
 85. Pokrovskaya, V., Belakhov, V., Hainrichson, M., Yaron, S. ve Baasov, T., Design, synthesis, and evaluation of novel fluoroquinolone-aminoglycoside hybrid antibiotics, Journal of Medicinal Chemistry, 52 (2009) 2243-2254.
 86. Srivastava, N. ve Kumar, A., Synthesis and study of 1-ethyl-3-carbohydrazide and 3-[1-oxo-2-hydrazino-3-{p-toluenesulfon}]quinolone derivatives against bacterial infections, European Journal of Medicinal Chemistry, 67 (2013) 464-468.
 87. İkizler A. A. ve Yüksek, H., Acetylation of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones , Organic Preparations and Procedures International, 25 (1993) 99-105.
 88. Beilstein's handbuch der Organische Chemie, 4. Auflage, Von Julius Springer, Berlin, 2 (1920) 182.
 89. İkizler A. A., İkizler, A., Yüksek, H., Bahçesi, Ş. ve Sancak, K., Synthesis of some tert-butoxyhydrazones and related 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones, Turkish Journal of Chemistry, 18 (1994) 51-56.
 90. İkizler, A. A. ve Yüksek, H., Reaction of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran, Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 59 (1994) 731-735.
 91. Pesson, M., Dupin, S. ve Antoine, M., Emploi de l'hydrazinocarbonate d'éthyle pour la Synthèse des Hydroxy-3 triazoles-1,2,4, Bulletin de la Société chimique de France, (1962) 1364-1371.
 92. Yüksek, H., 3-alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'ların Bazı reaksiyonlarının incelenmesi, Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 1992.

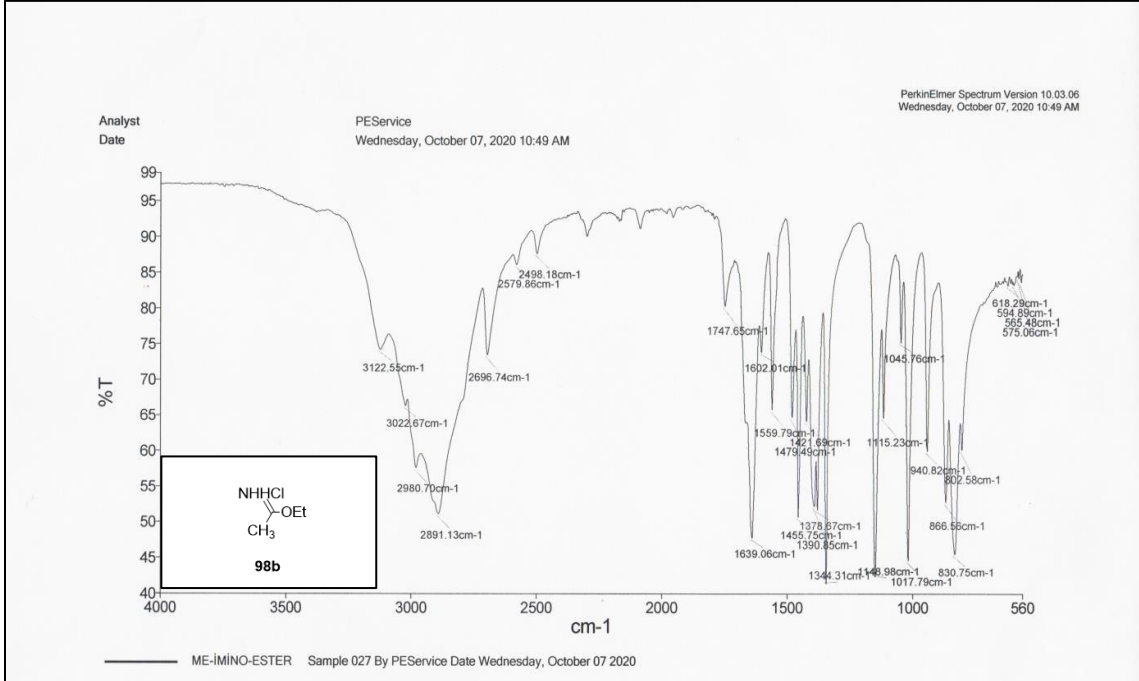
93. İkizler A. A., 3-Substitue-4-amino- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-on'ların ester kabetoksihidrazonlardan elde edilmesive reaksiyonlarının incelenmesi, Doçentlik Tezi, İstanbul Üniversitesi, Kimya Fakültesi, İstanbul, 1975.
94. Demirbaş, N. Bazı 4H-1,2,4-triazol ve 4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on Türevlerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 1995.
95. Bahçeci, Ş. Bazı Biheteroaril Bileşiklerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 1994.
96. Bektaş, H., Karaali, N., Şahin, D., Demirbaş, A., Karaoglu, Ş. A. ve Demirbaş, N., Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 1,2,4-Triazole Derivatives, Molecules,15 (2010) 2427-2438.
97. Demirbas, A., A convenient synthesis of 3,6-disubstituted-1,4-dihydro-[1,2,4,5] tetrazines and preparation of new acetic acid derivatives containing 5-oxo-4-phenylamino-4,5-dihydro-[1,2,4]triazole, Turkish Journal of Chemistry, 28 (2004) 311-323.
98. Demirbas, N., Ugurluoglu, R. ve Demirbas, A., Synthesis of 3-alkyl(Aryl)-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones and 3-Alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as antitumor agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry,10 (2002) 3717–3723.
99. Demirbas, N. ve Ugurluoglu, R., Synthesis of novel 4-alkylidene- and 4-alkylamino-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazolederivatives and investigation of their antitumor activities, Turkish Journal of Chemistry, 28 (2004) 559-571.
100. Wyrzykiewicz E. ve D. Prukala, New isomeric N-subtituted hydrazones of 2,3- and 4-pyridinecarboxaldehydes, Journal of Heterocyclic Chemistry, 35 (1998) 381-387.
101. Galic, N., Peric, B., Kojic-Prodic, B. ve Cimerman, Z., Structural and spectroscopic characteristics of aroylhydrazones derived from nicotinic acid hydrazide, Journal of Molecular Structure, 559, (2001) 187-194.
102. Bonde C. G. ve Gaikwad N. J., Synthesis and preliminary evaluation of some pyrazine containing thiazolines and thiazolidinones as antimicrobial agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 12 (2004) 2151–2161.
103. Demirci, S., Basoglu, S., Bozdereci, A. ve Demirbas, N., Preparation and antimicrobial activity evaluationof some new bi- and triheterocyclic azoles, Medicinal Chemistry Research, 22 (2013) 4930–4945.
104. Yolal, M., Basoglu, S., Bektas, H., Demirci, S., Karaoglu, S. A. ve Demirbas, A., Synthesis of eperezolid like molecules and evaluation of their antimicrobial activities, Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 38 (2012) 539–549.

105. Basoglu, S., Yolal, M., Demirbas, A., Bektas, H., Abbasoglu, R. ve Demirbas, N., Synthesis of linezolid-like molecules and evaluation of their antimicrobial activities Turkish Journal of Chemistry, 36 (2012) 37–53.
106. Demirci, S., 6-Amino Penisillanik Asitten Türeyen Bazı Hibrit Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2012.
107. Başoğlu, S., Linezolid Benzeri Bileşiklerin Sentezi ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2011.
108. Balouiri M, Sadiki M. ve Ibensouda S. K., Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review, Journal of Pharmaceutical Analysis, 6 (2016) 71-79.
109. Clinical and Laboratory Standards Institute, Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically approved standards. Seventh Edition Document, CLSI document M07- A9 Wayne, (2012) PA/USA.
110. Cheng, Y., Avula, S. R., Gao, W. W., Addla, D., Tangadanchu, V. K. R., Zhang L. Lin, J. M. ve Zhou, C. H., Multi-targeting exploration of new 2-aminothiazolyl quinolones: Synthesis, antimicrobial evaluation, interaction with DNA, combination with topoisomerase IV and penetrability into cells, European Journal of Medicinal Chemistry, 124 (2016) 935-945.
111. Ge, R., Zhao, Q., Xie, Z., Lu, L., Guo, Q., Li, Z. ve Zhao, L., Synthesis and biological evaluation of 6-fluoro-3-phenyl-7- piperazinyl quinolone derivatives as potential topoisomerase I inhibitors, European Journal of Medicinal Chemistry, 122 (2016) 465-474.
112. Suter, V., Hoarau, G., Renesto, P., Caspar, Y. ve Maurin, M., In vitro and in vivo evaluation of fluoroquinolone resistance associated with DNA gyrase mutations in *Francisella tularensis*, including in tularaemia patients with treatment failure, International Journal of Antimicrobial Agents, 50 (2017) 377–383.

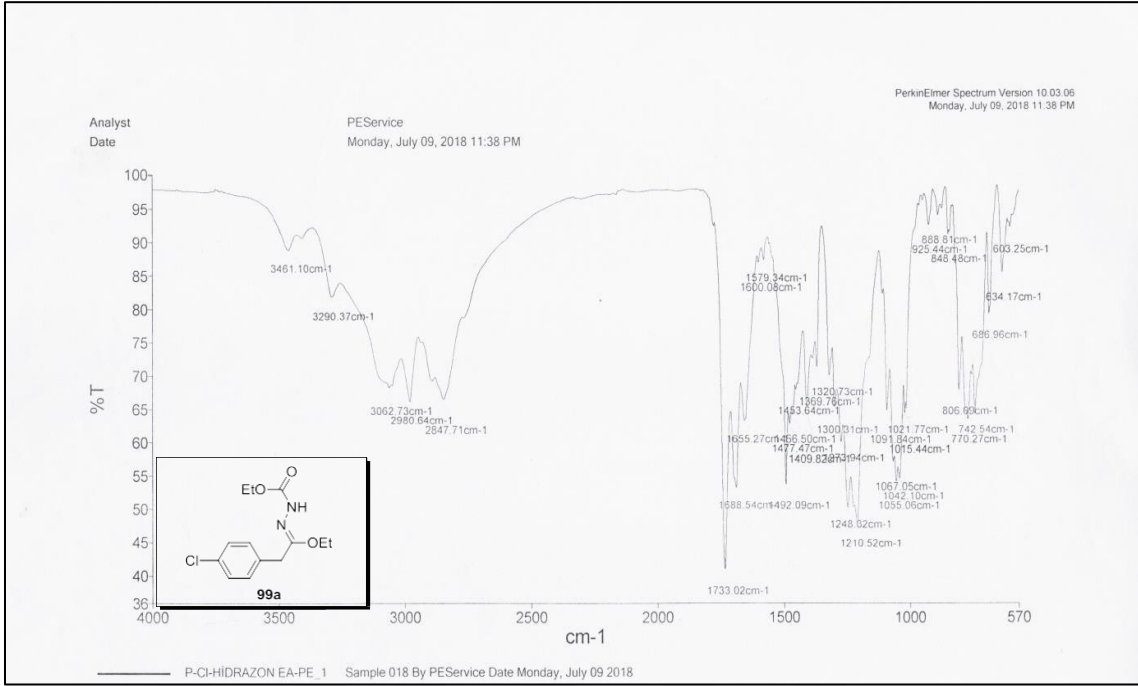
6. EKLER



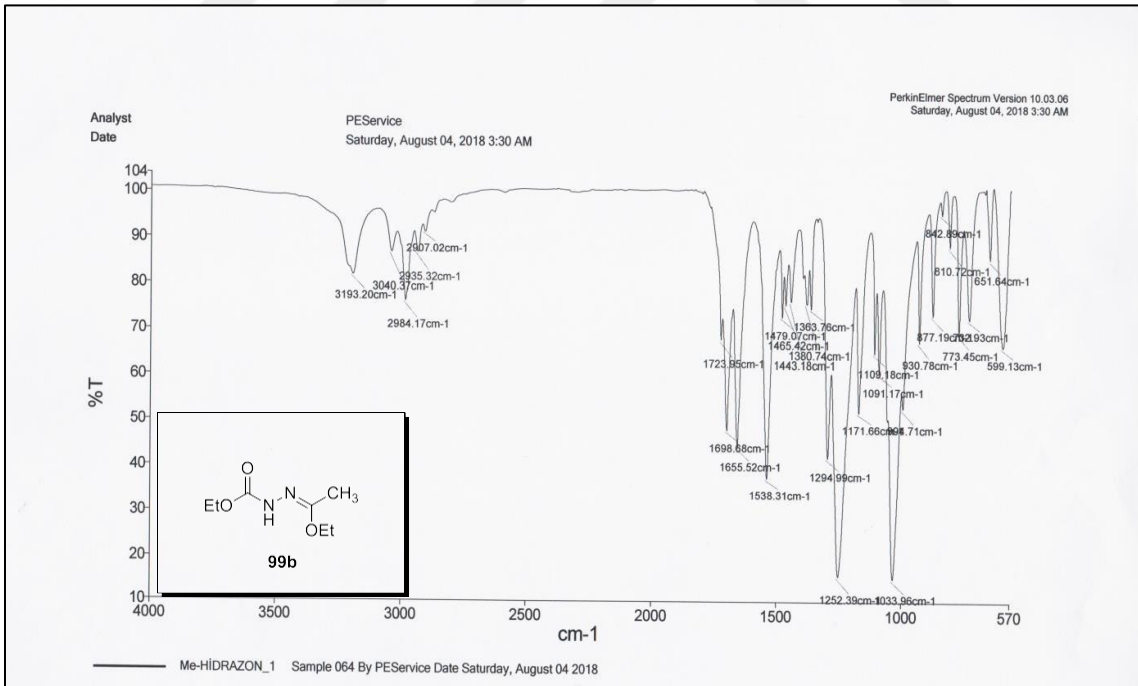
Ek Şekil 1. **98a** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



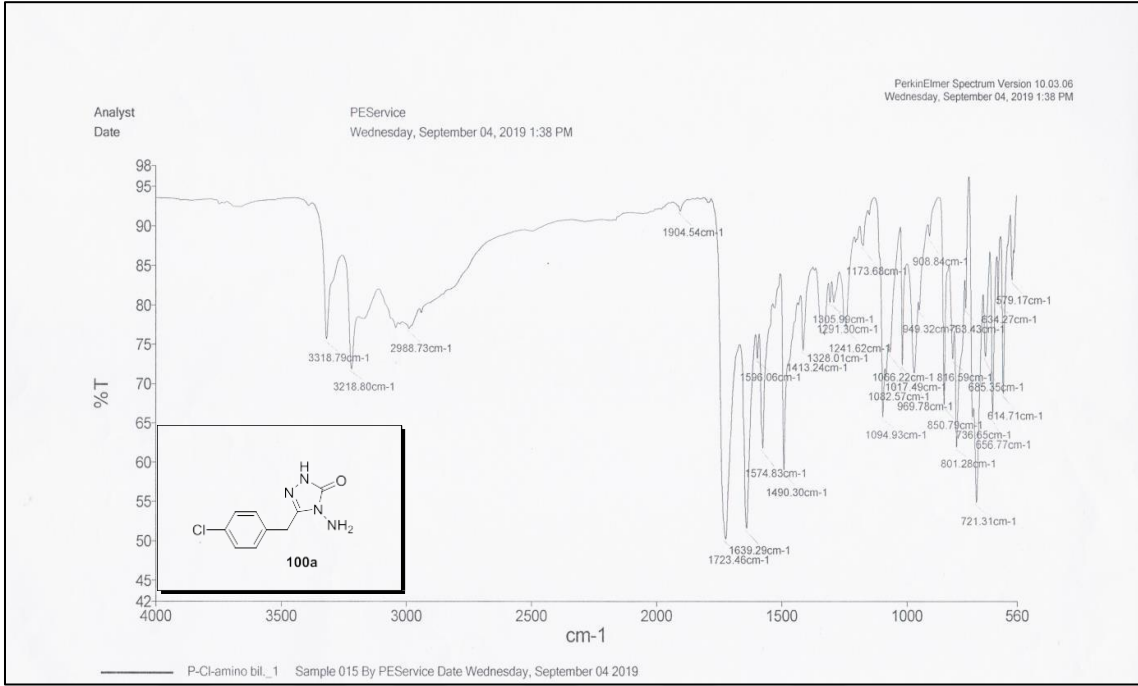
Ek Şekil 2. **98b** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



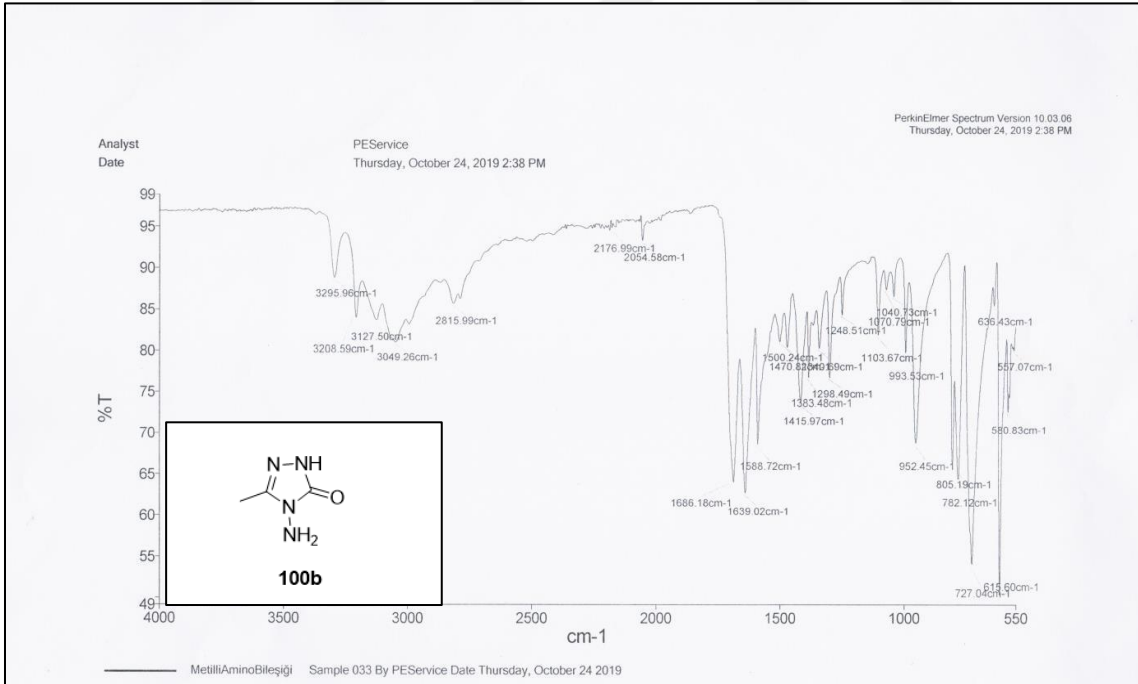
Ek Şekil 3. **99a** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



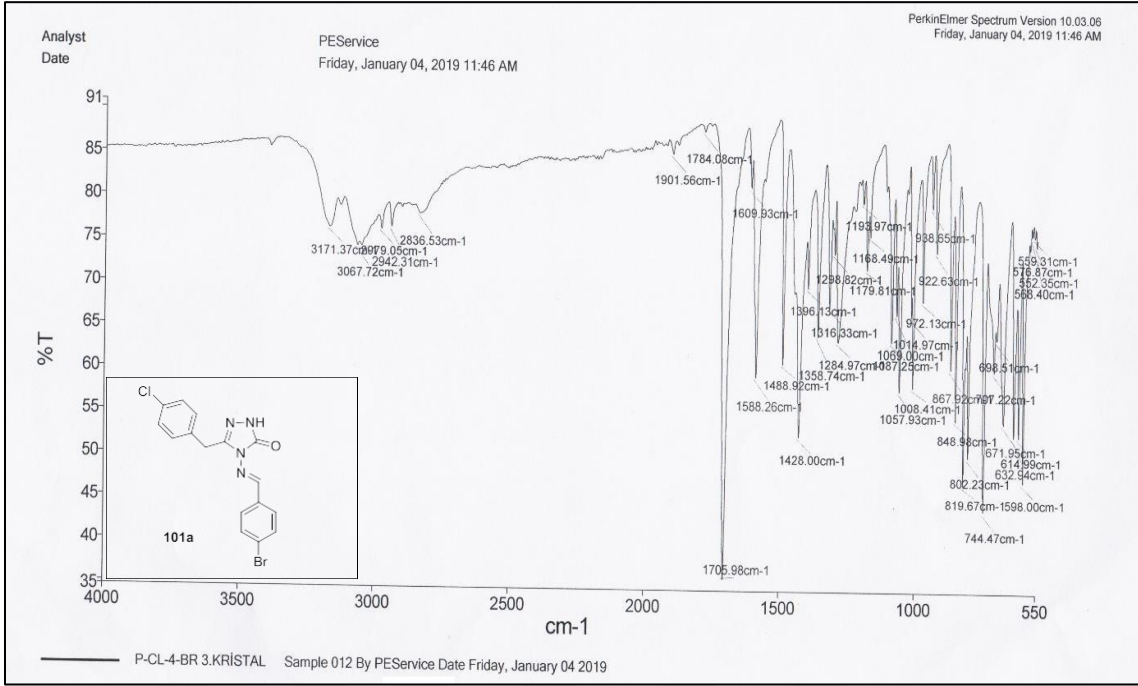
Ek Şekil 4. **99b** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



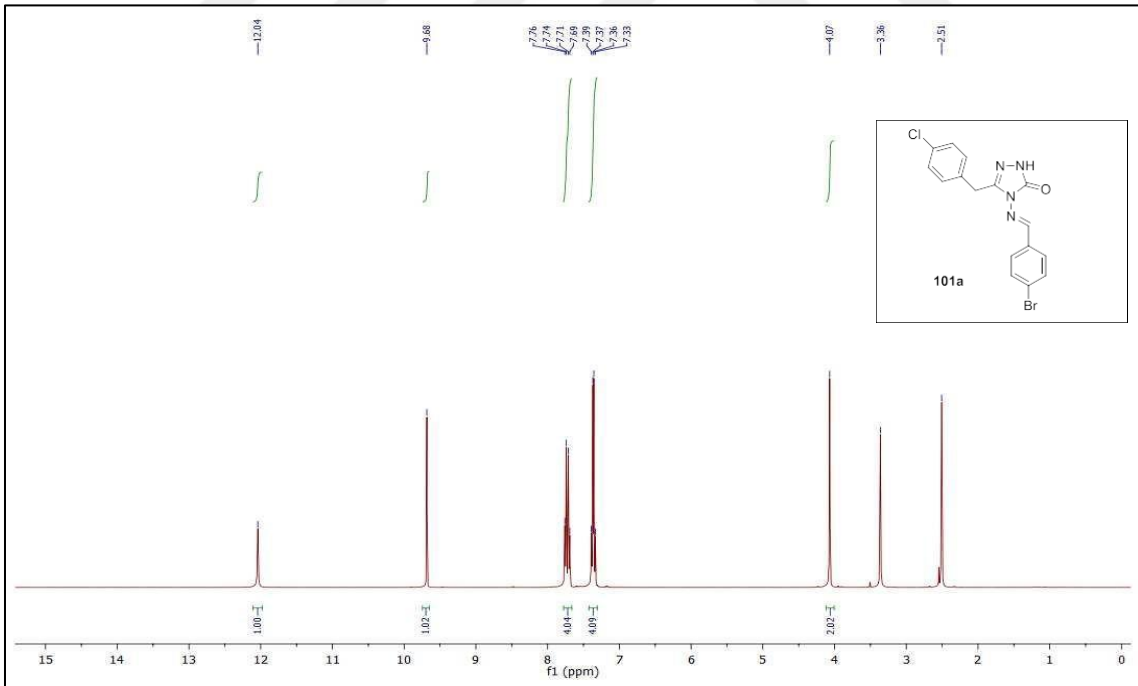
Ek Şekil 5. **100a** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



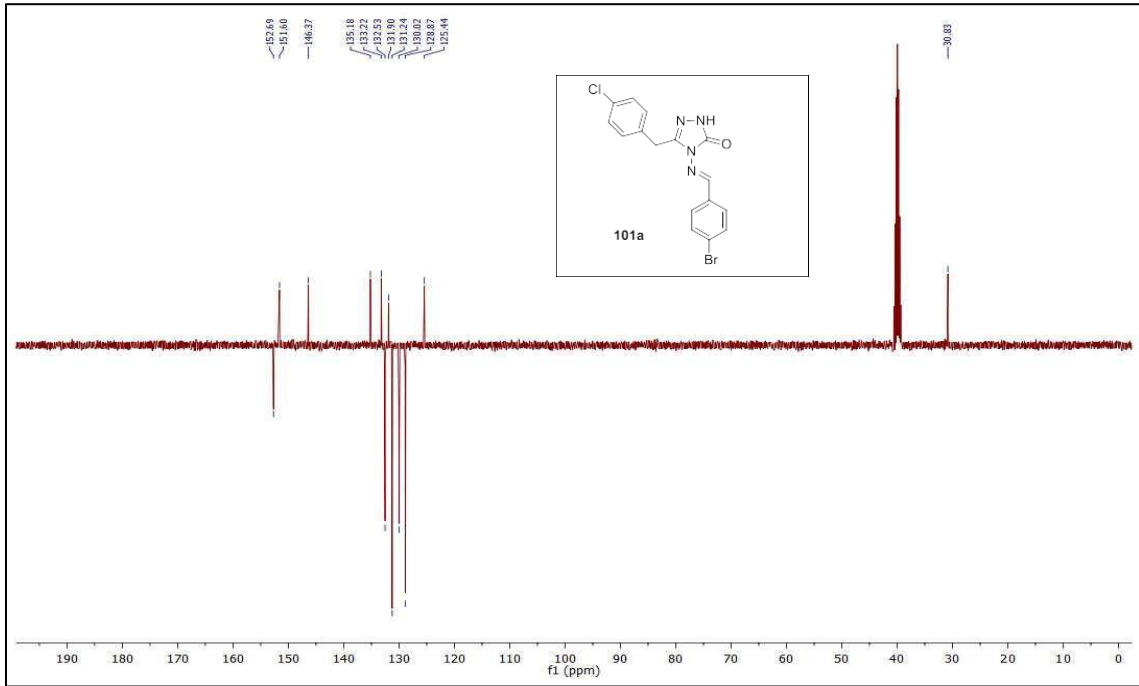
Ek Şekil 6. **100b** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



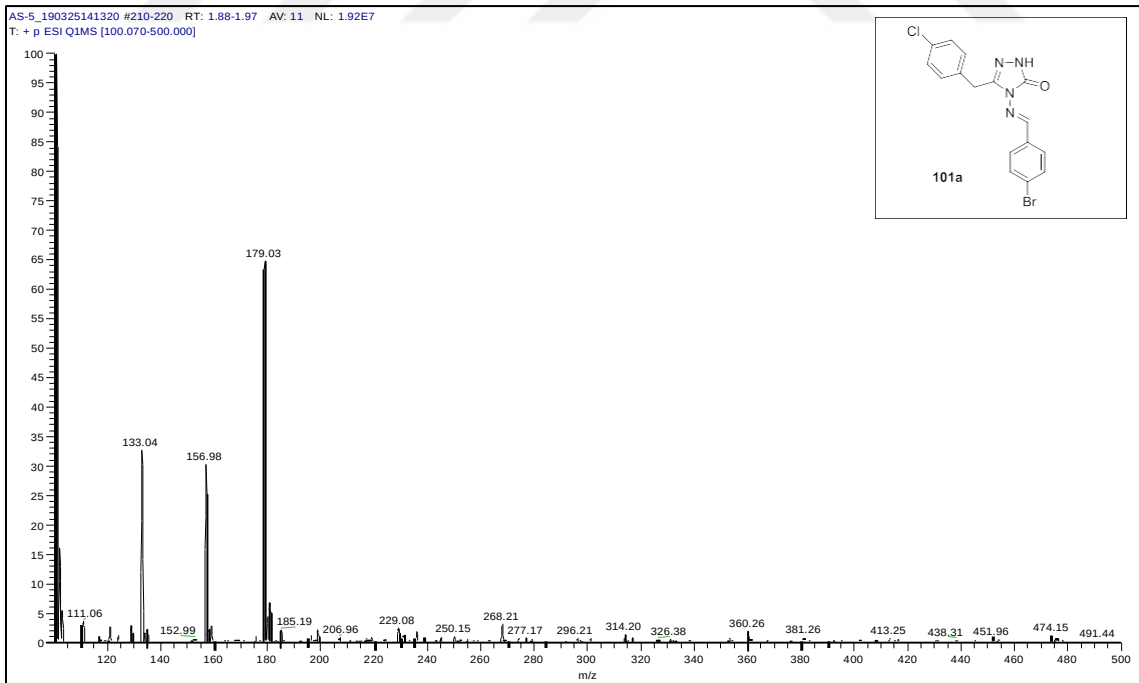
Ek Şekil 7. **101a** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})



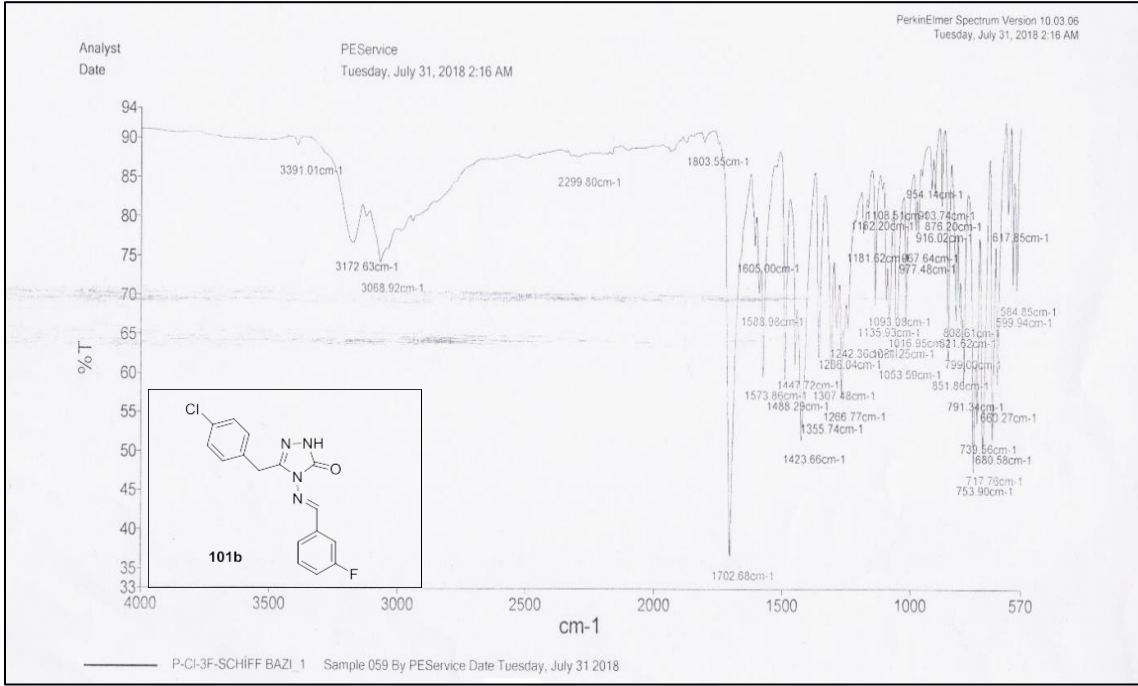
Ek Şekil 8. **101a** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



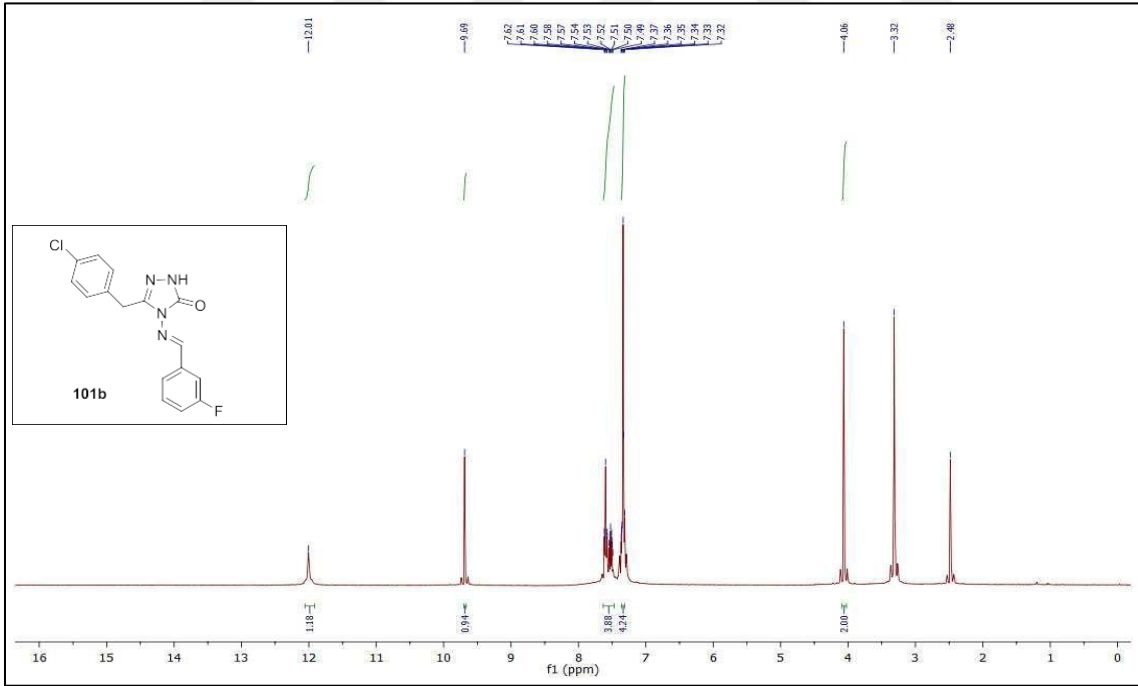
Ek Şekil 9. **101a** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



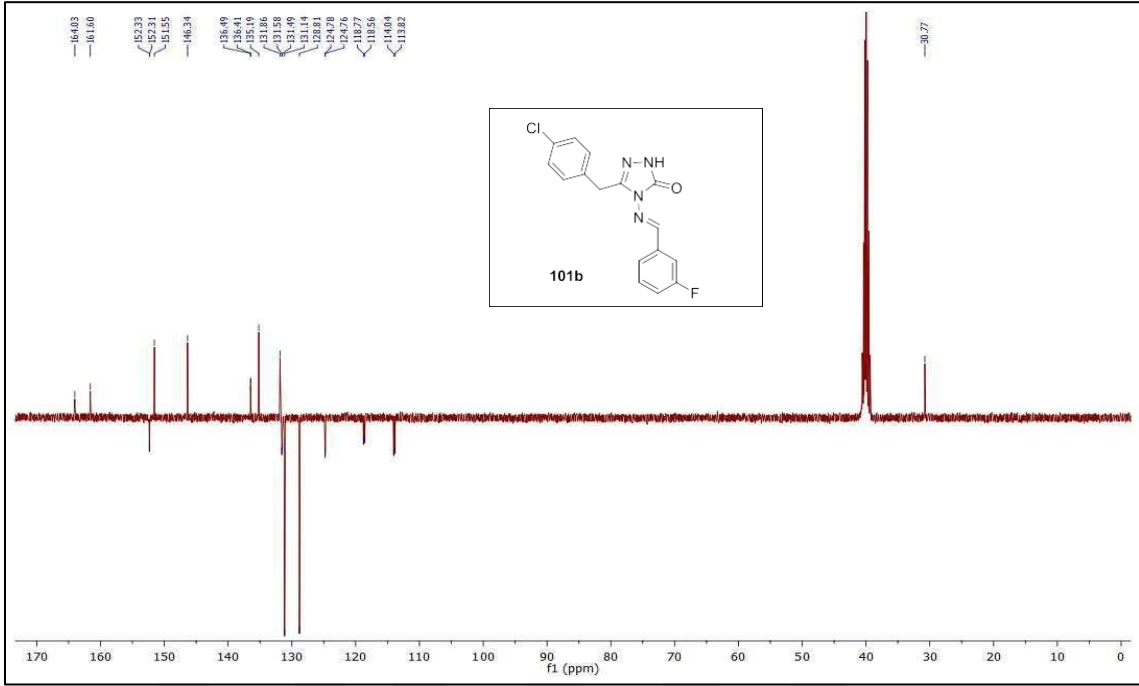
Ek Şekil 10. **101a** No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



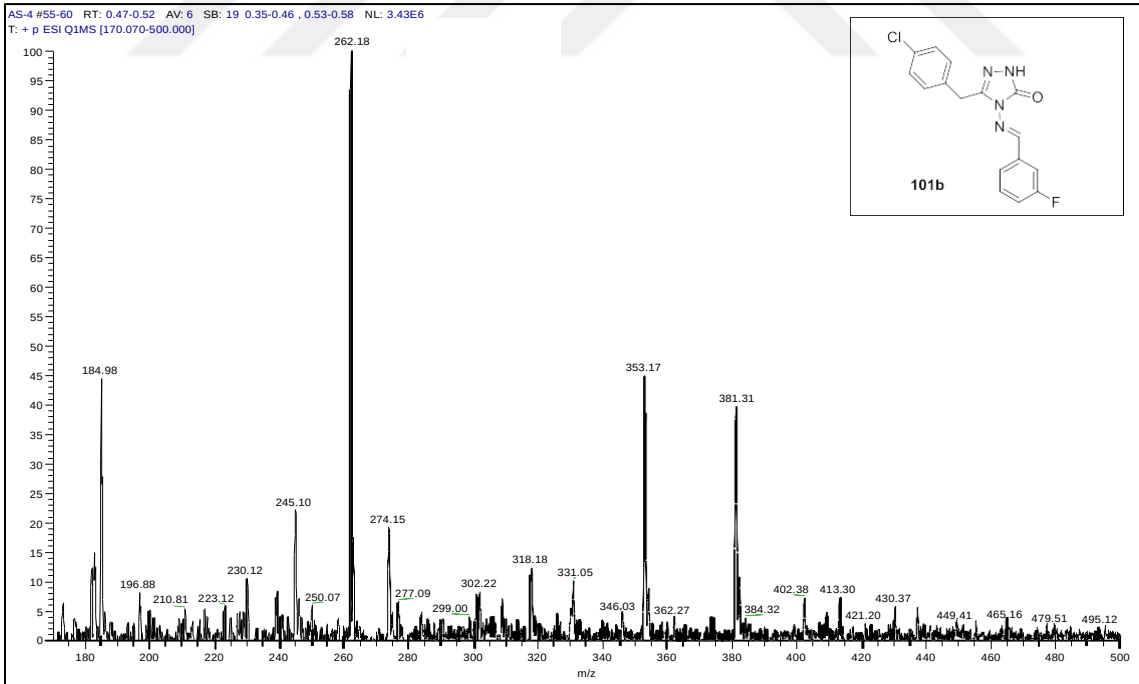
Ek Şekil 11. **101b** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})



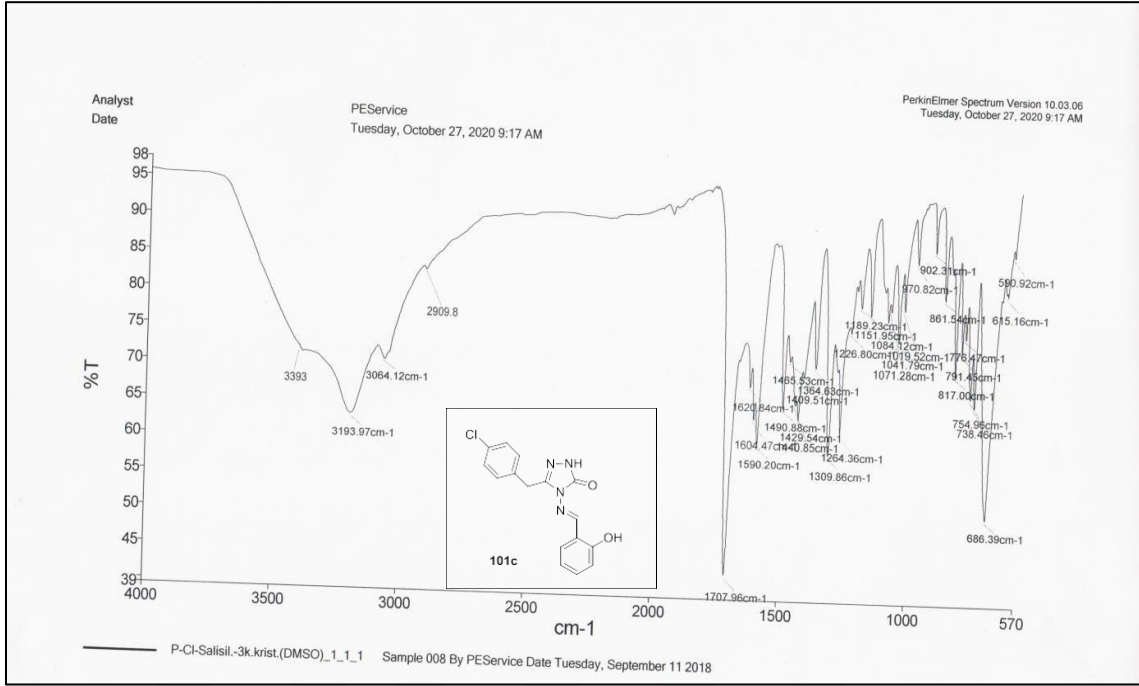
Ek Şekil 12. **101b** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



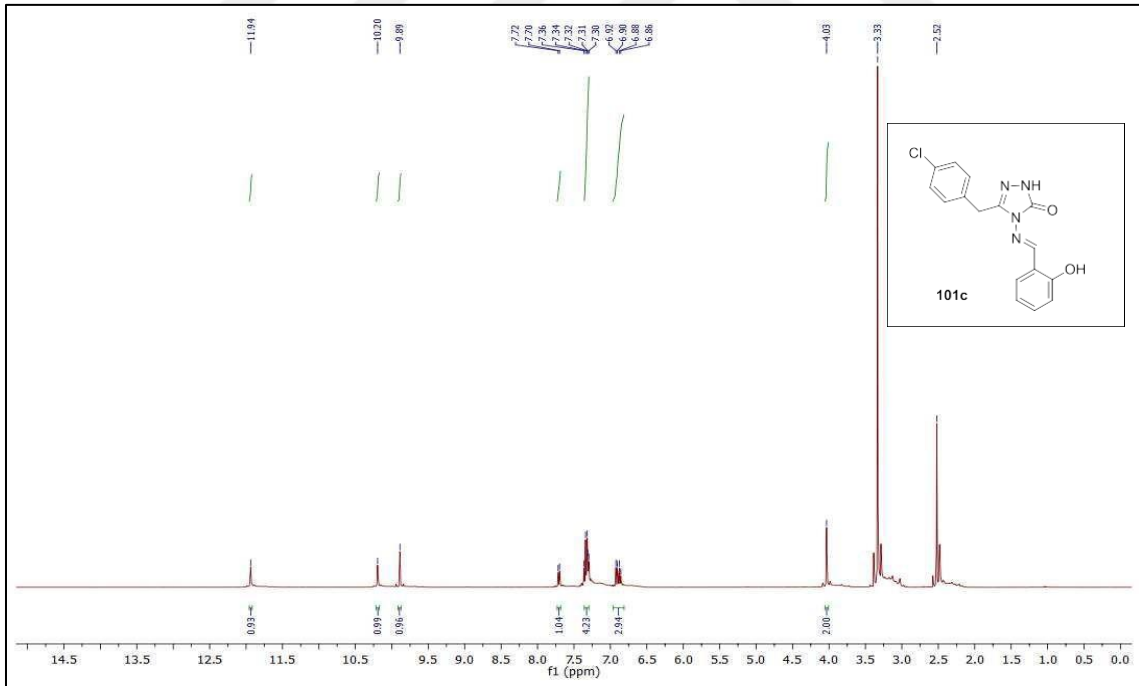
Ek Şekil 13. **101b** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



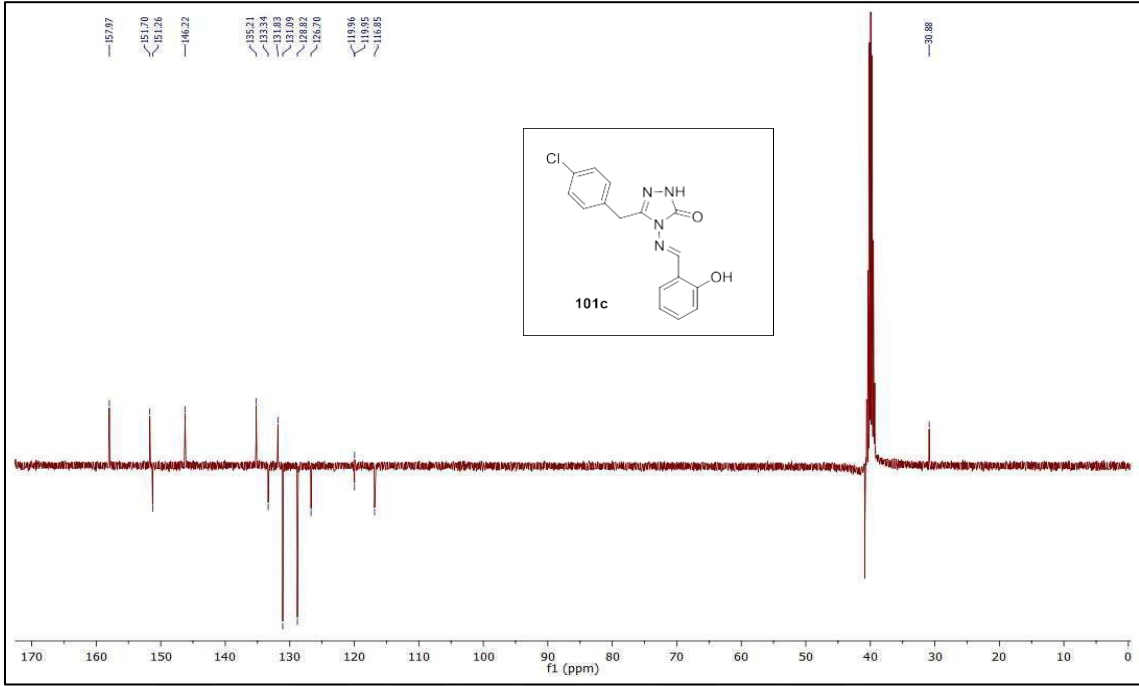
Ek Şekil 14. **101b** No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



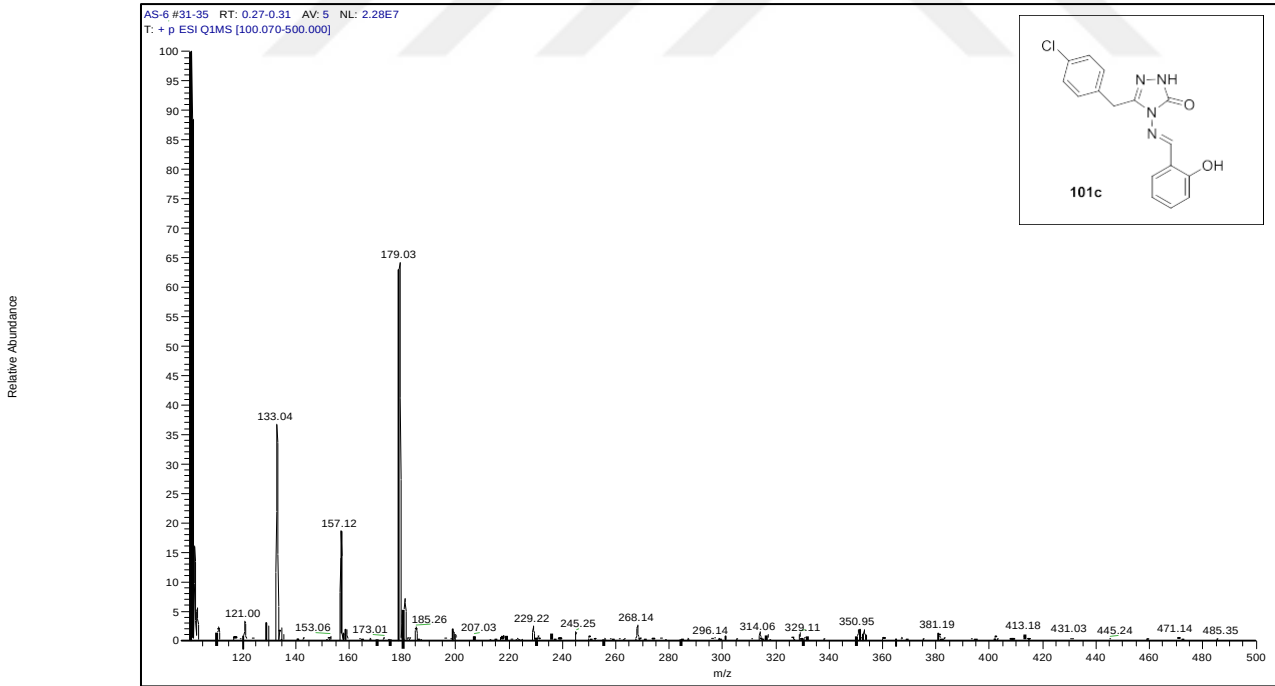
Ek Şekil 15. **101c** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})



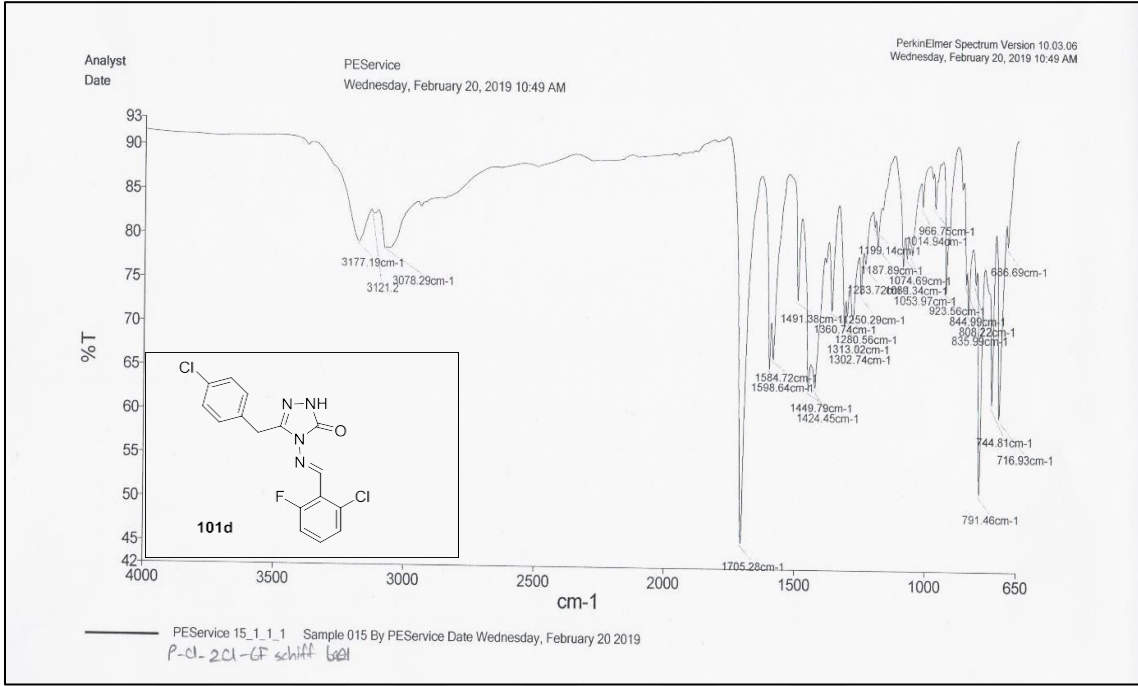
Ek Şekil 16. **101c** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



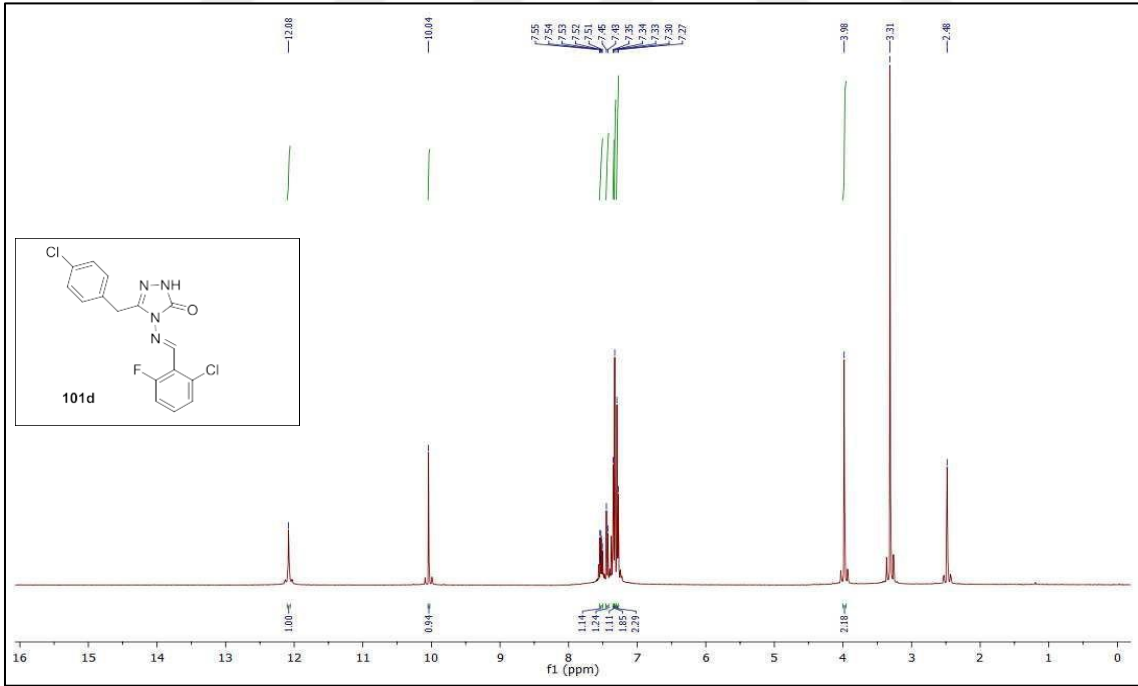
Ek Şekil 17. **101c** No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



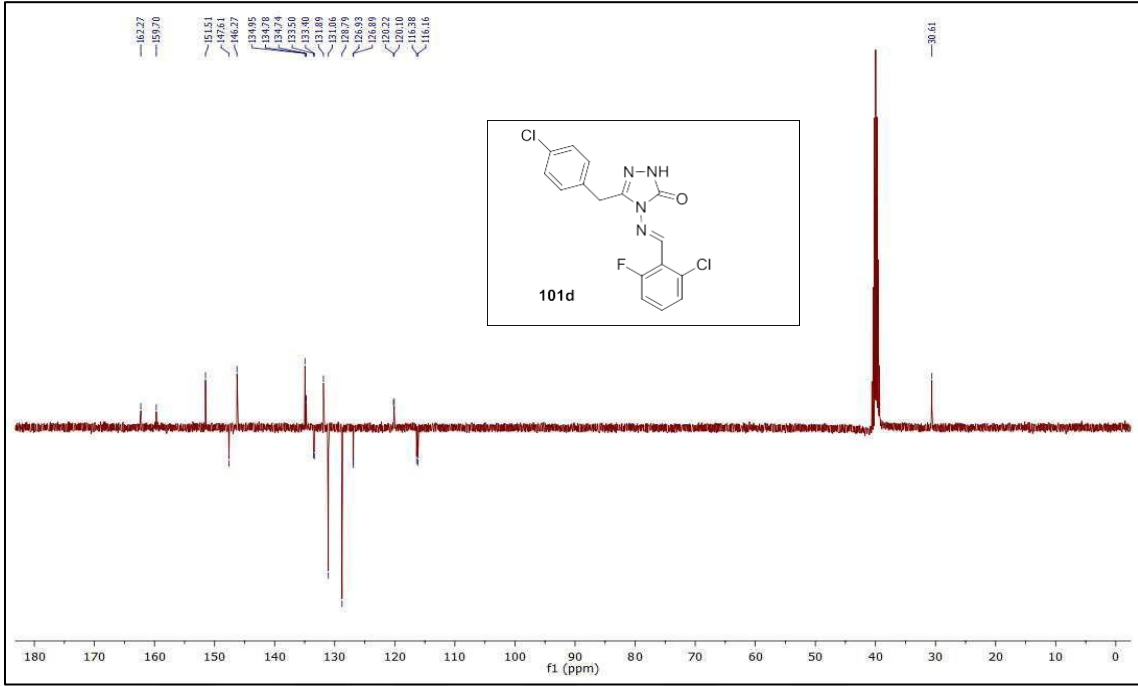
Ek Şekil 18. **101c** No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



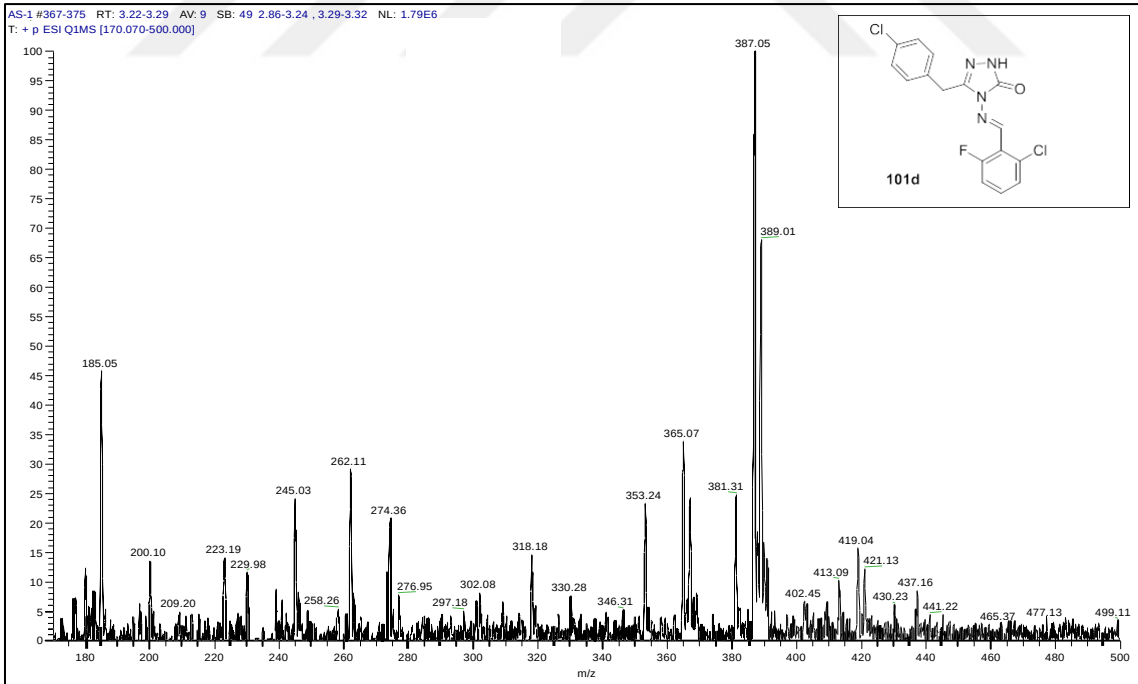
Ek Şekil 19. **101d** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



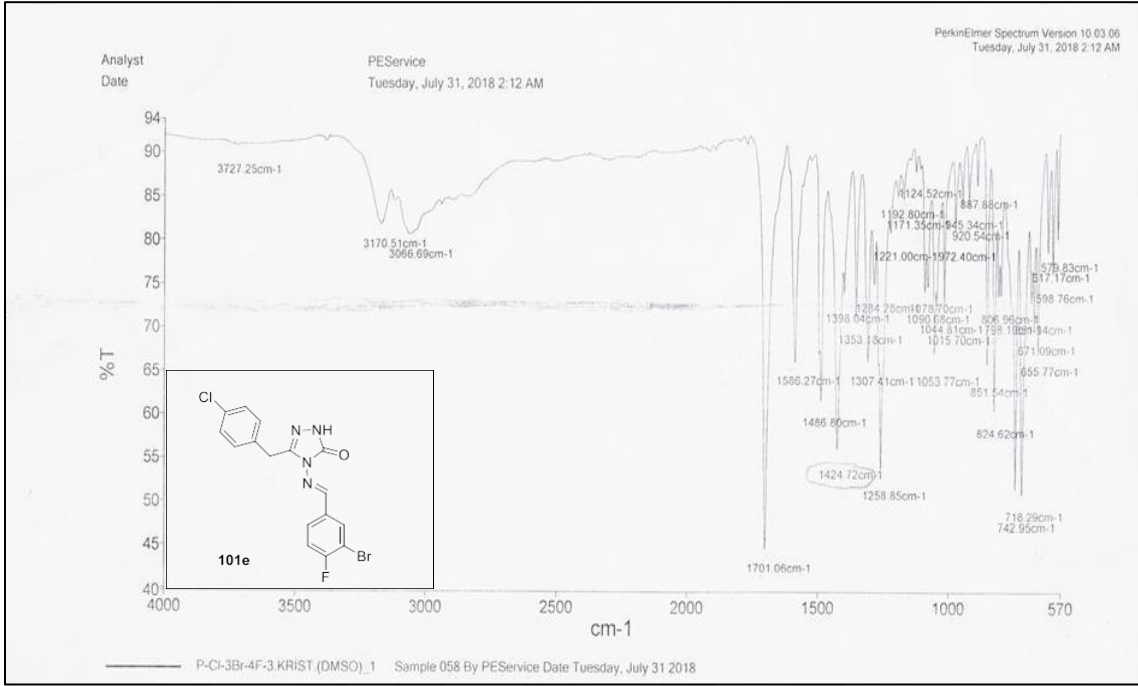
Ek Şekil 20. **101d** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



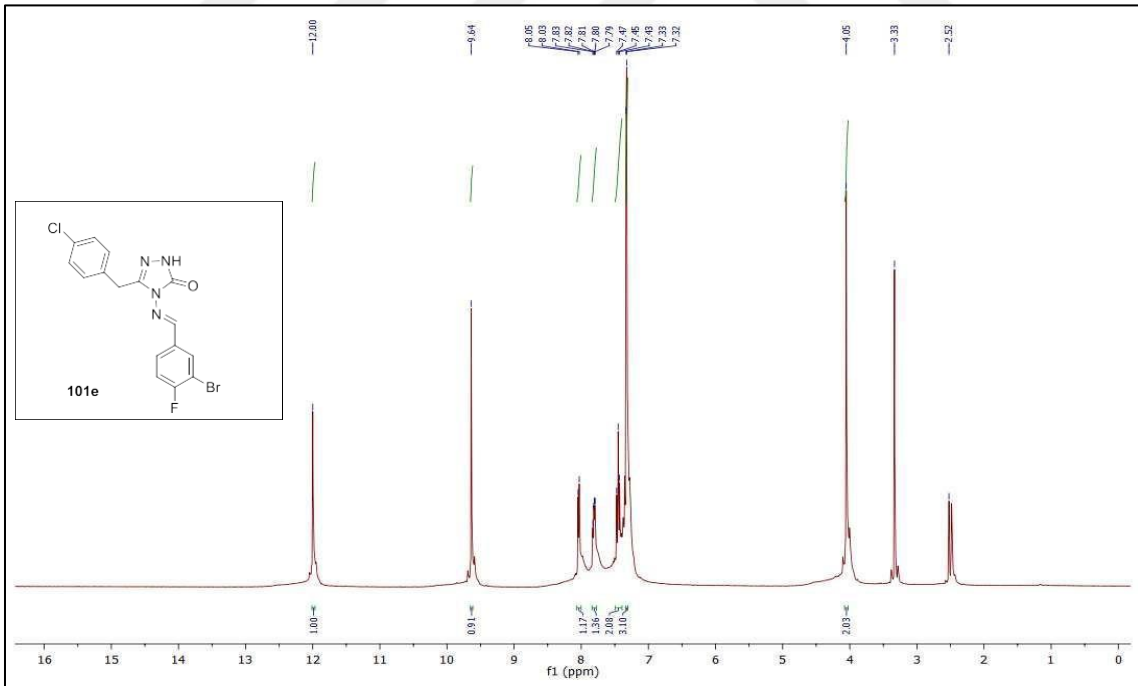
Ek Şekil 21. **101d** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



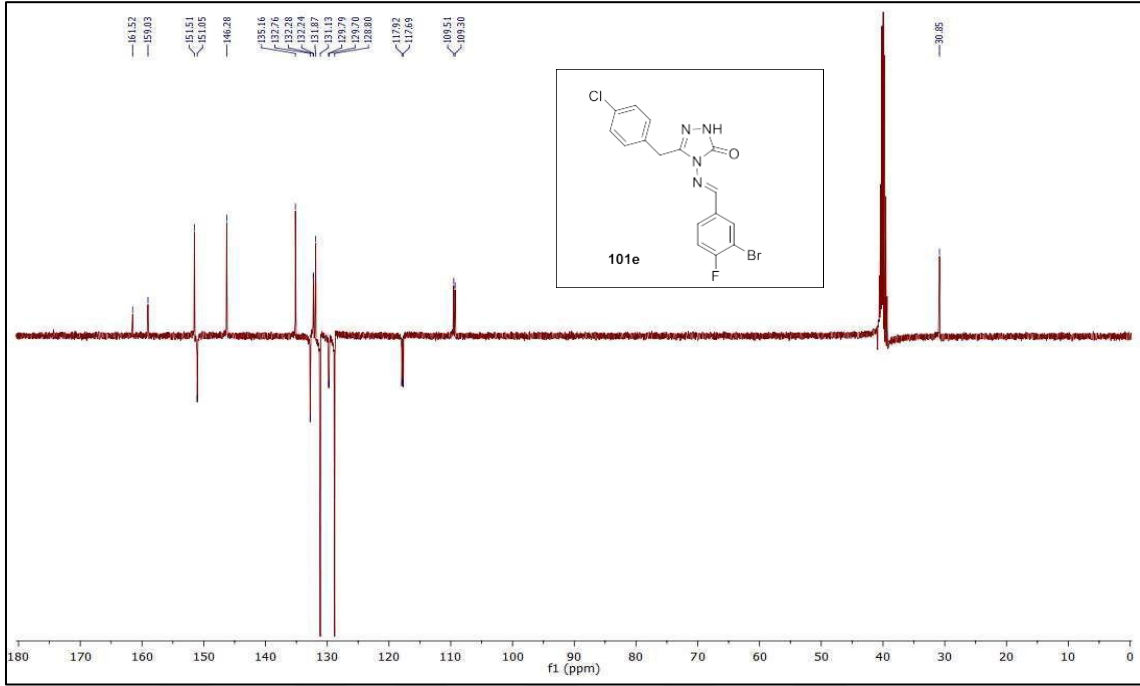
Ek Şekil 22. **101d** No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



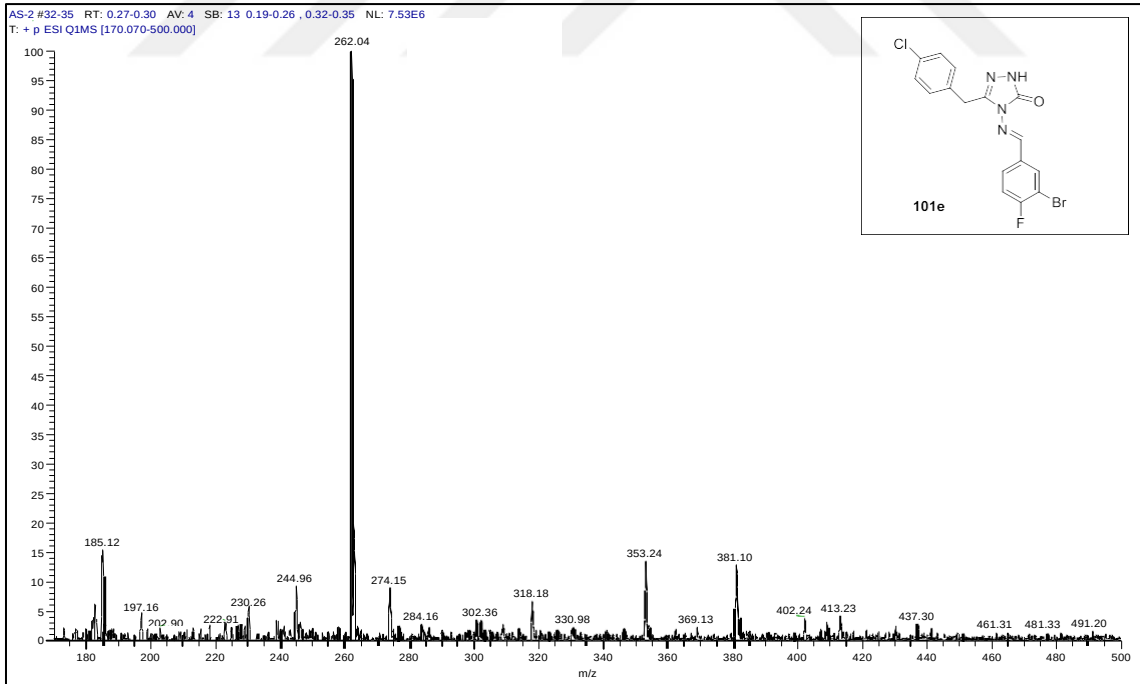
Ek Şekil 23. **101e** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



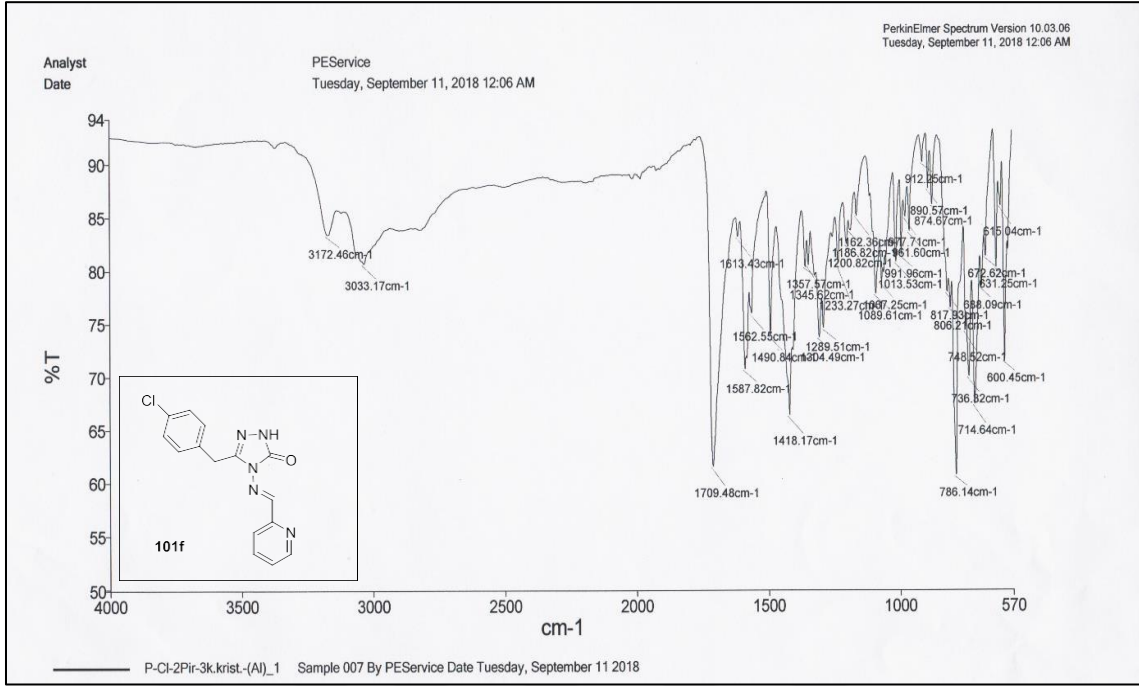
Ek Şekil 24. **101e** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



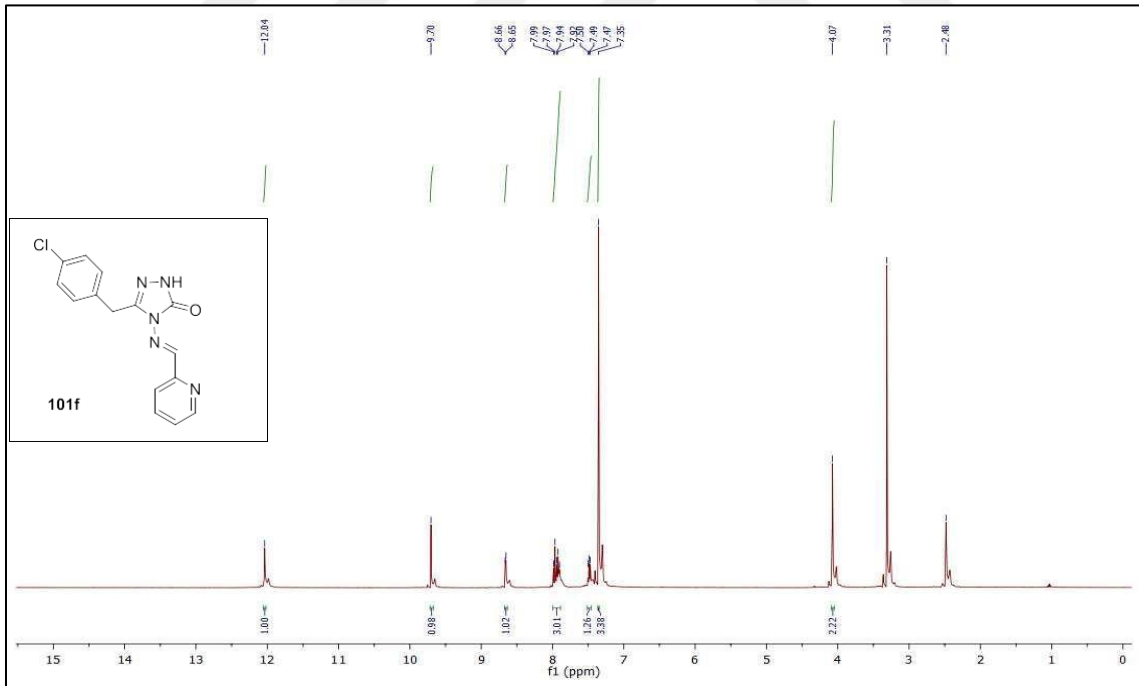
Ek Şekil 25. **101e** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



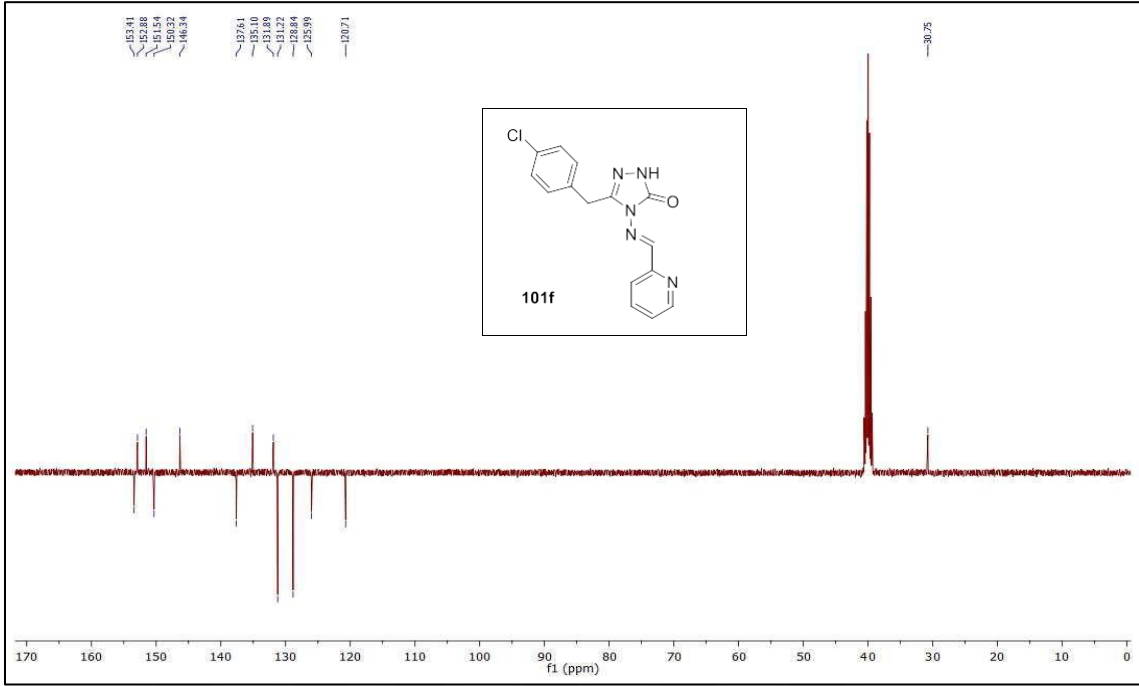
Ek Şekil 26. **101e** No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



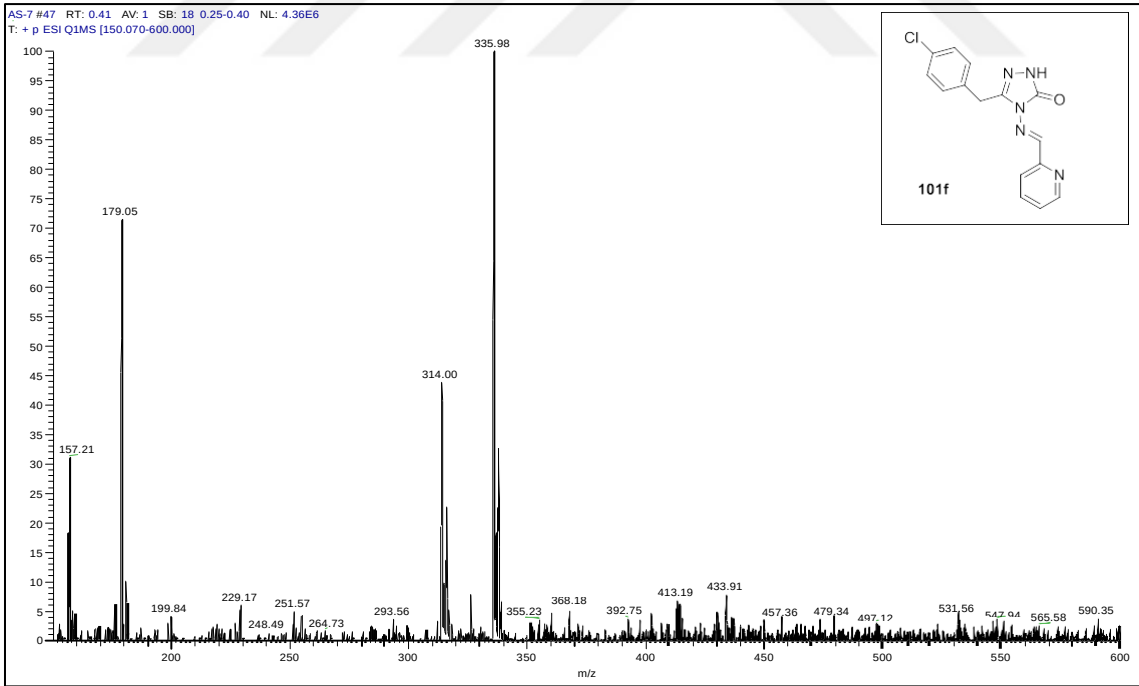
Ek Şekil 27. **101f** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



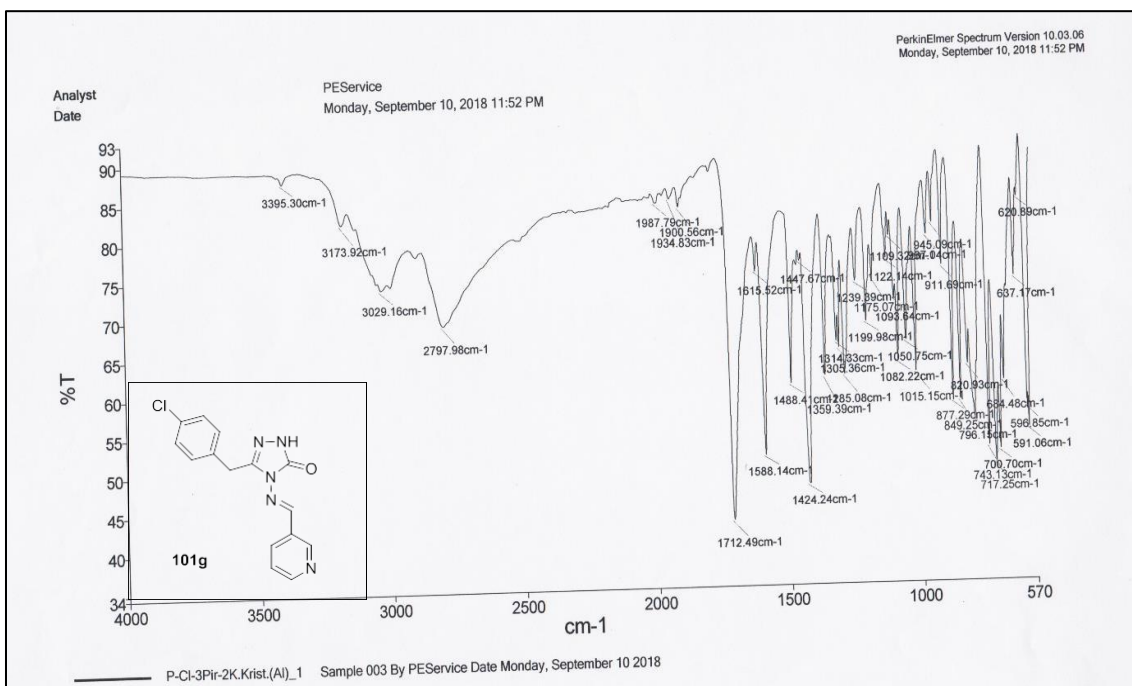
Ek Şekil 28. **101f** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



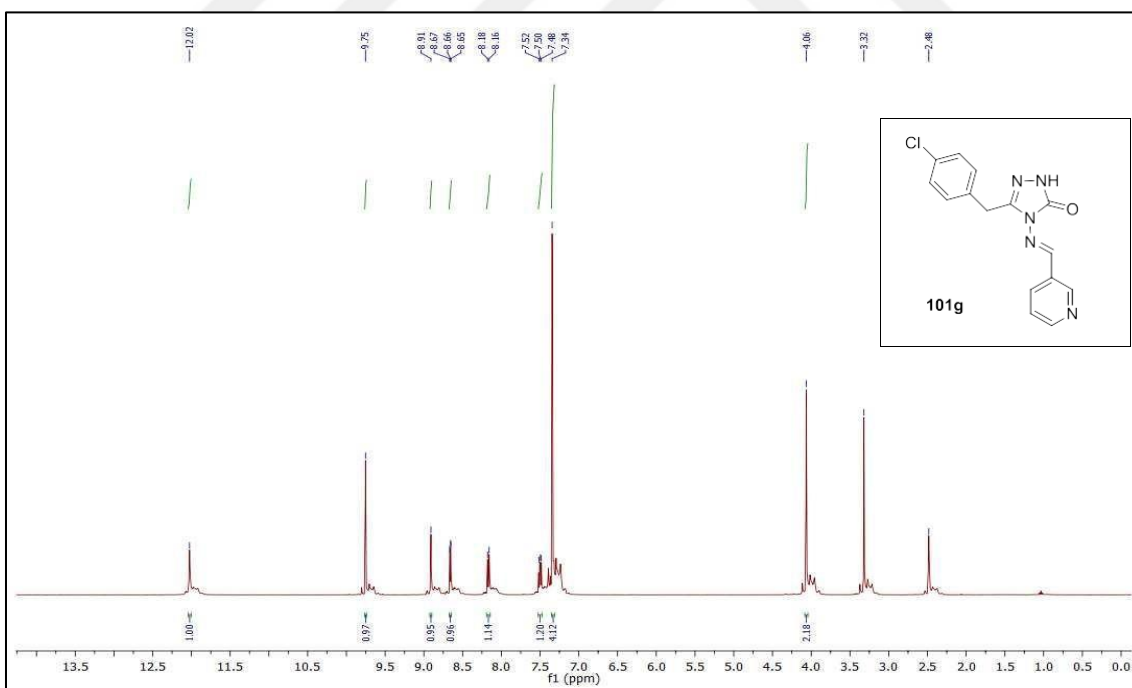
Ek Şekil 29. **101f** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



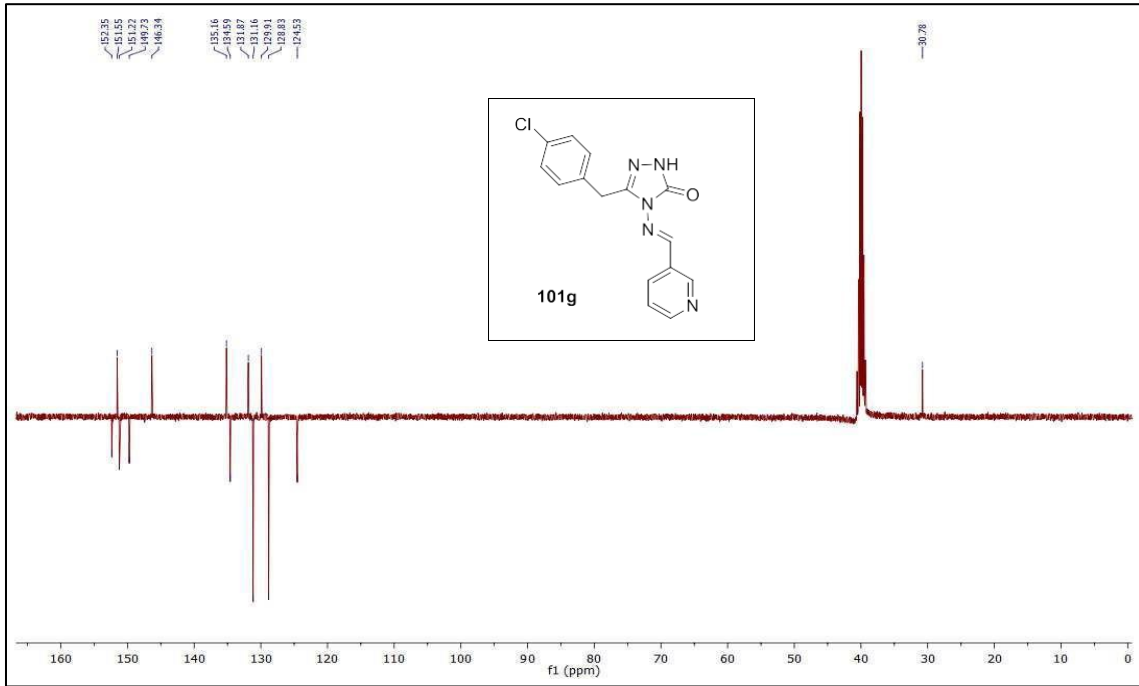
Ek Şekil 30. **101f** No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



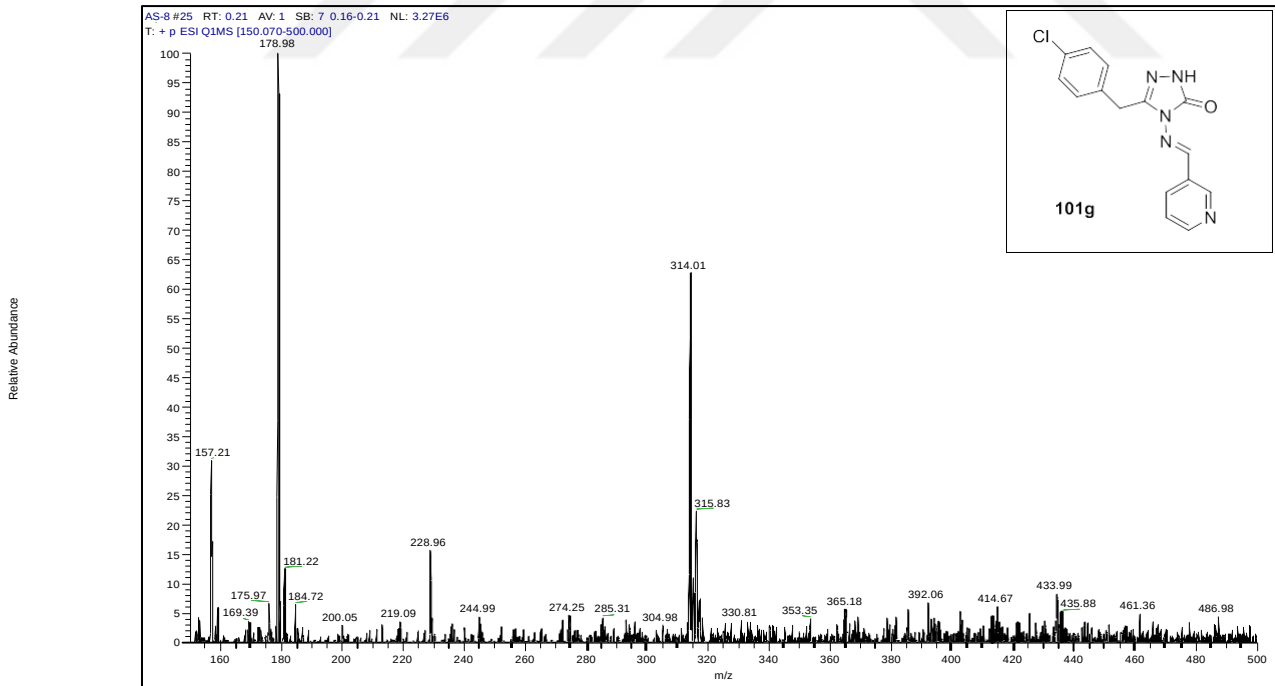
Ek Şekil 31. **101g** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



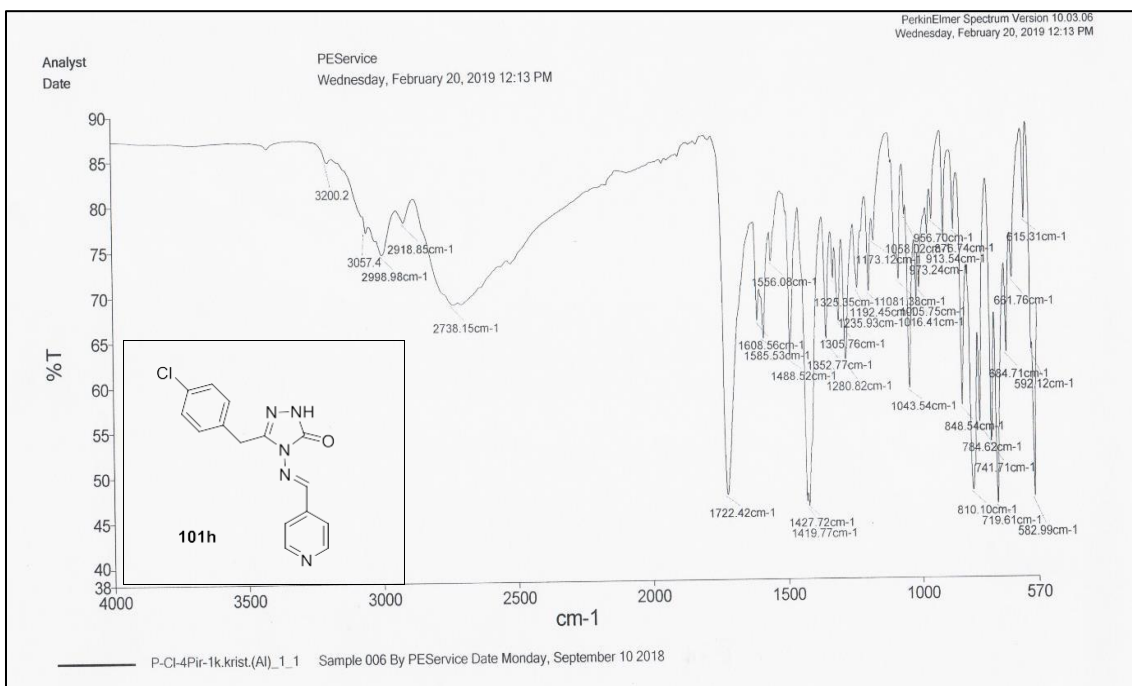
Ek Şekil 32. **101g** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



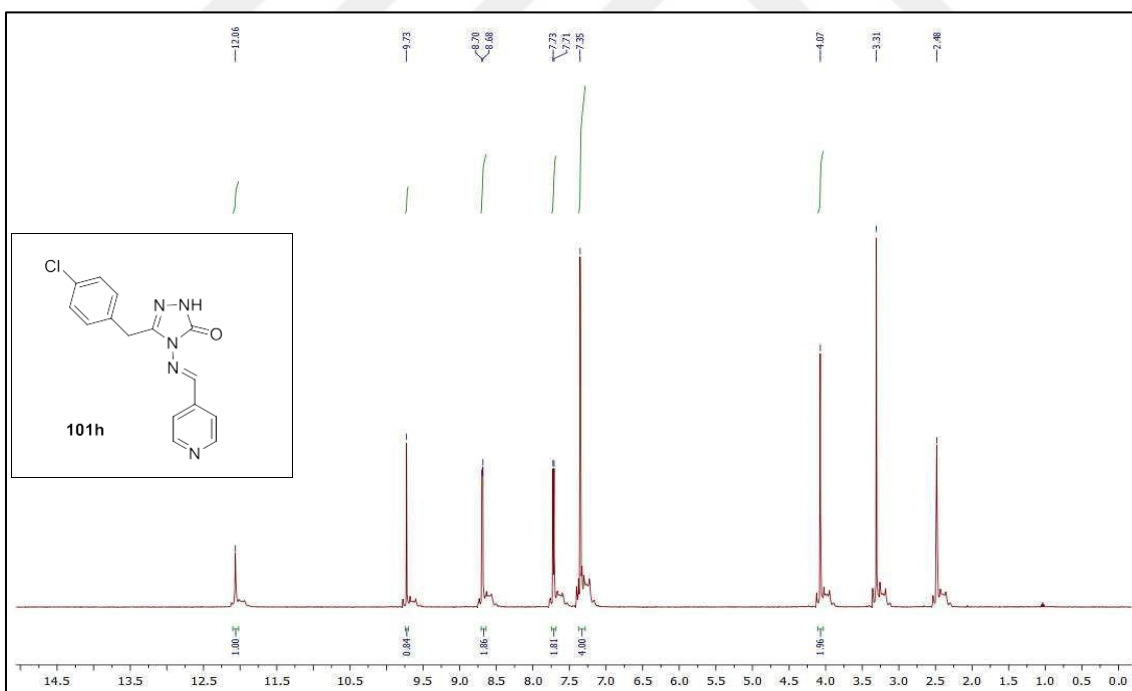
Ek Şekil 33. **101g** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



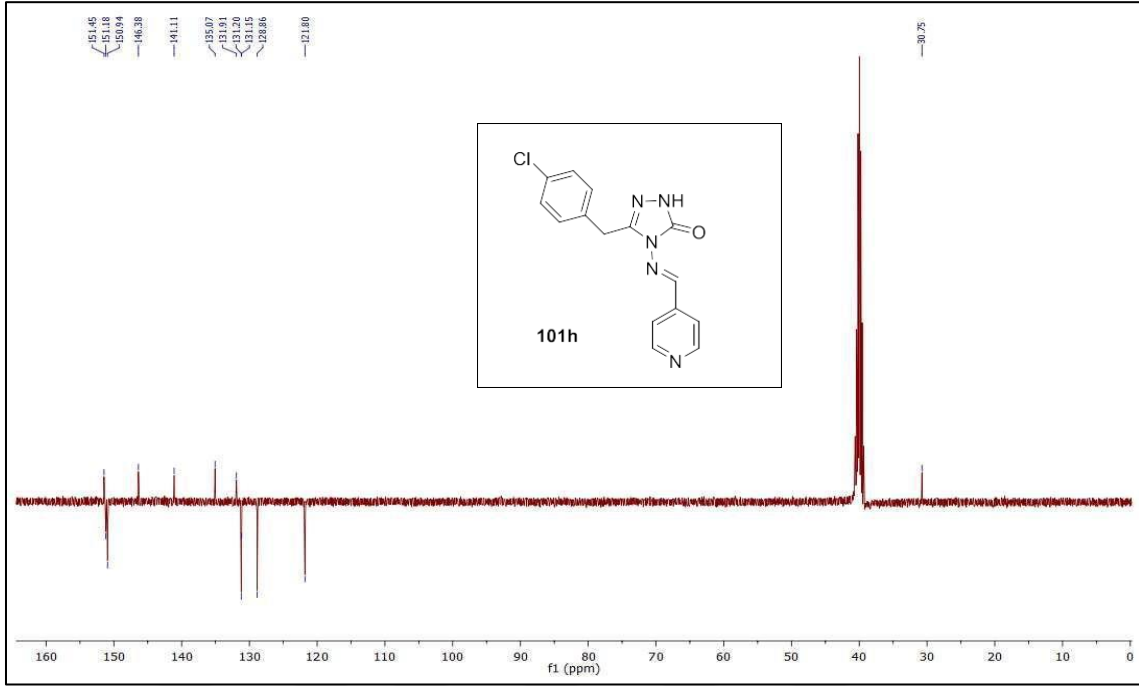
Ek Şekil 34. **101g** No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



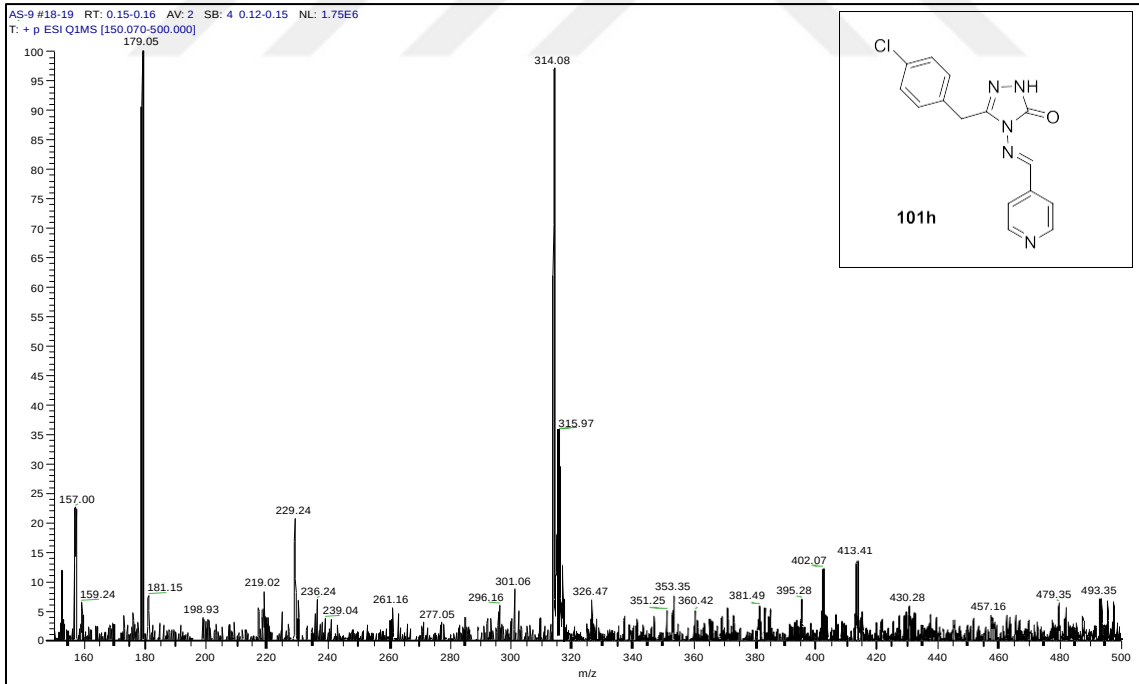
Ek Şekil 35. **101h** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})



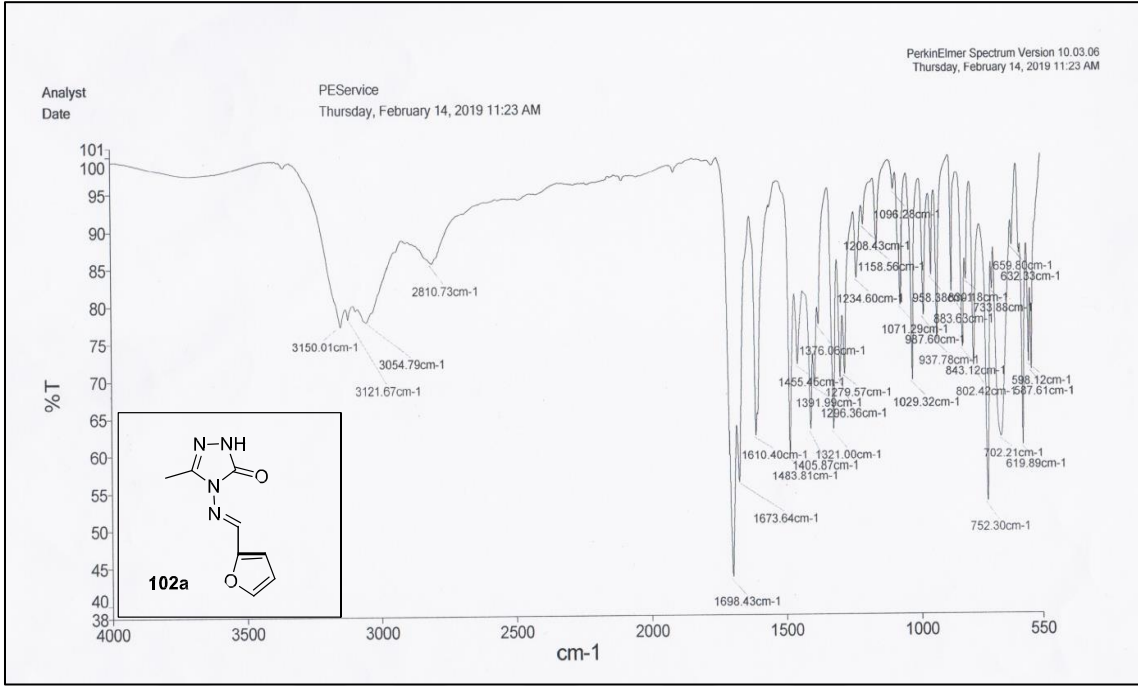
Ek Şekil 36. **101h** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



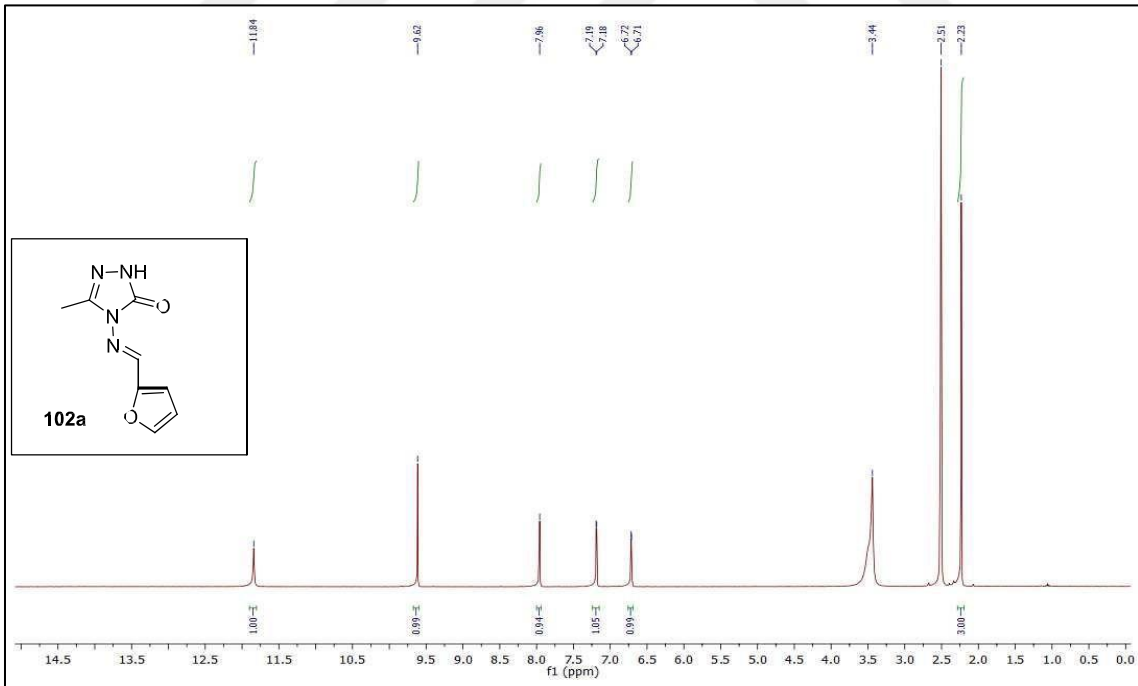
Ek Şekil 37. **101h** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



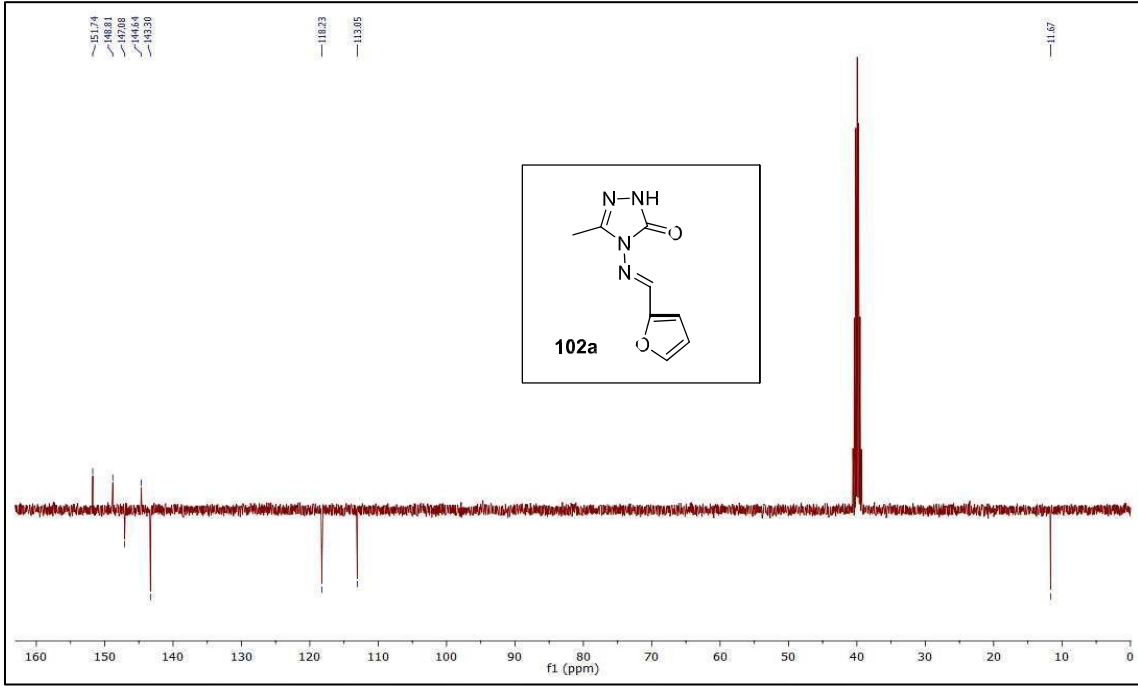
Ek Şekil 38. **101h** No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



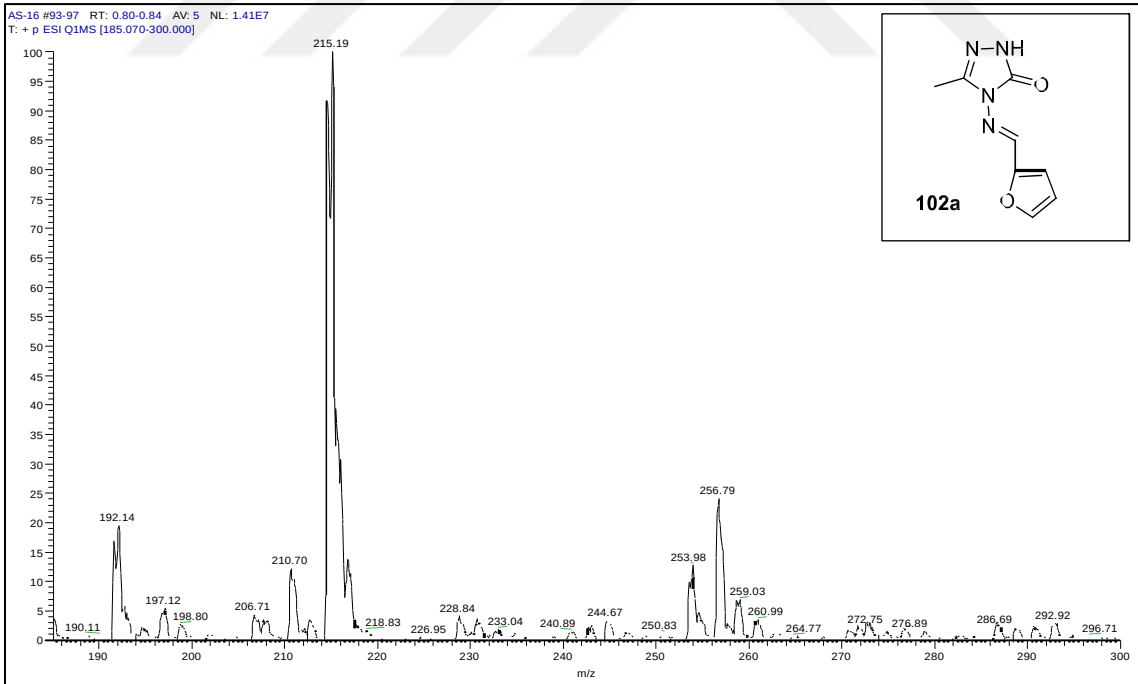
Ek Şekil 39. **102a** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



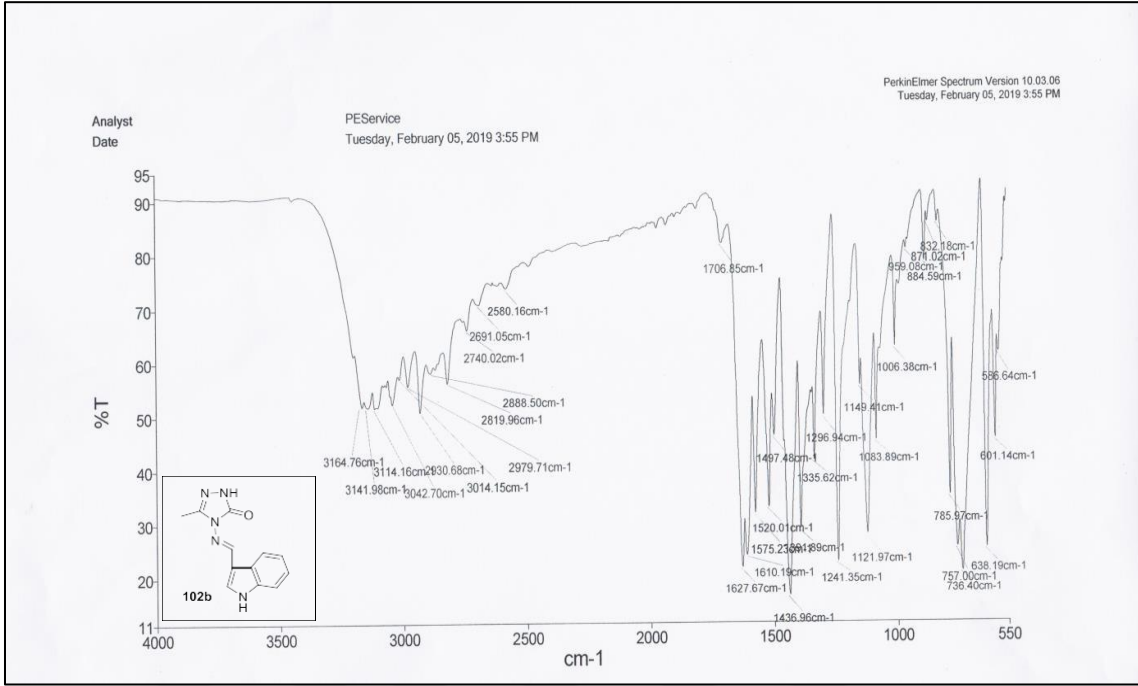
Ek Şekil 40. **102a** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



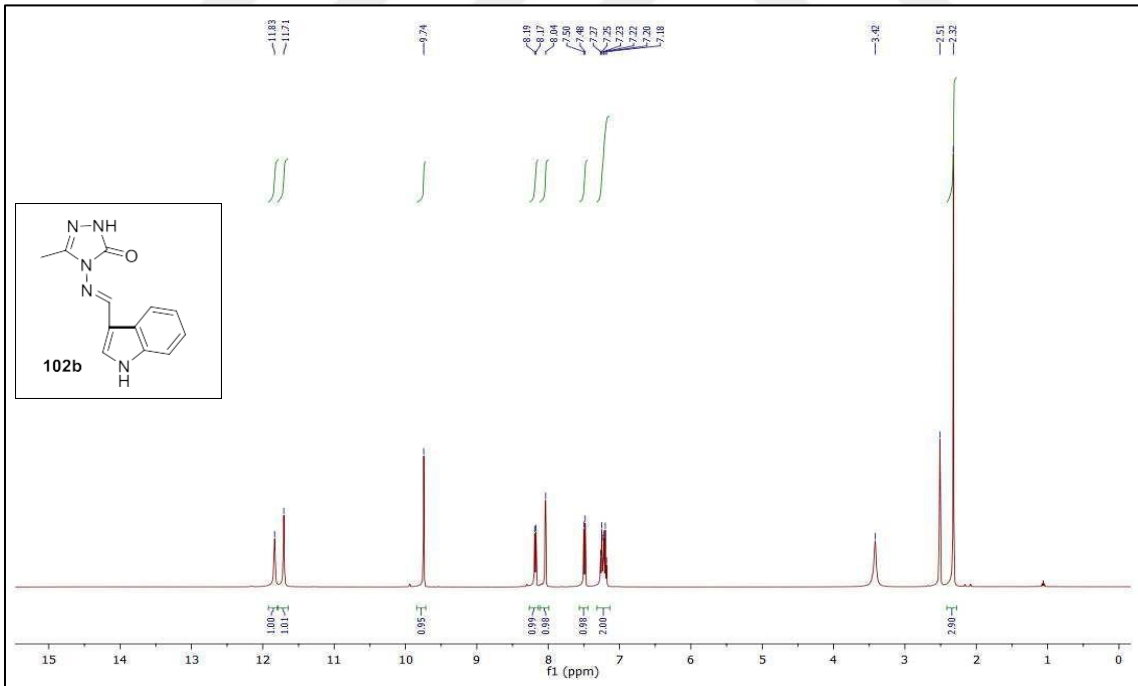
Ek Şekil 41. **102a** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



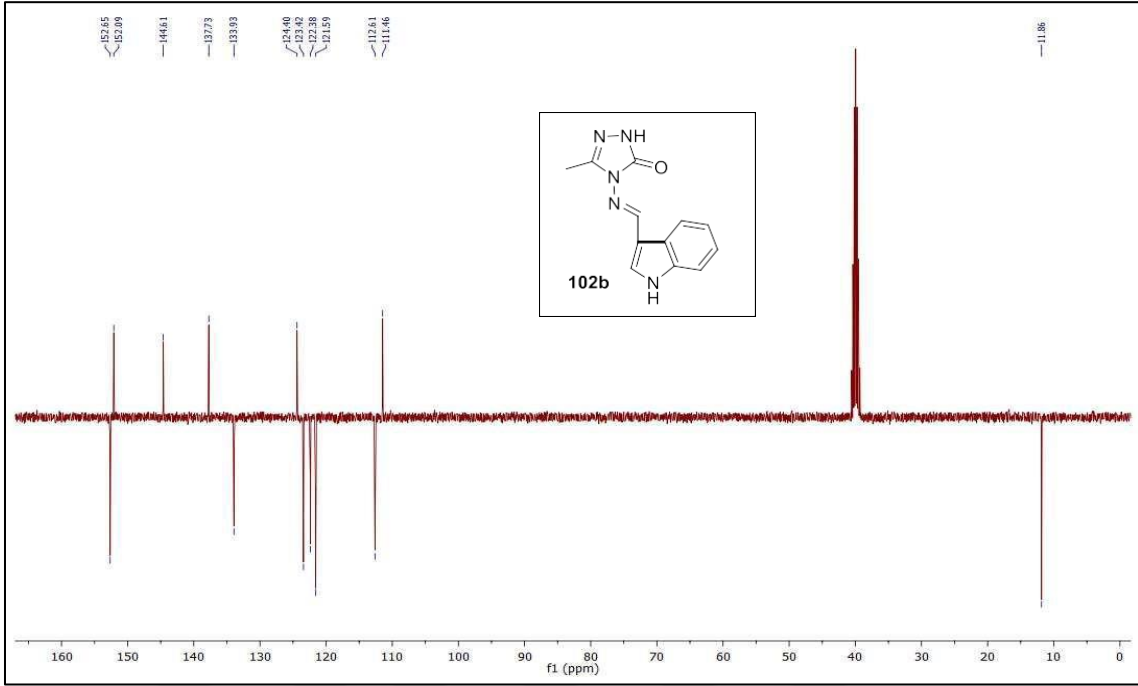
Ek Şekil 42. **102a** No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



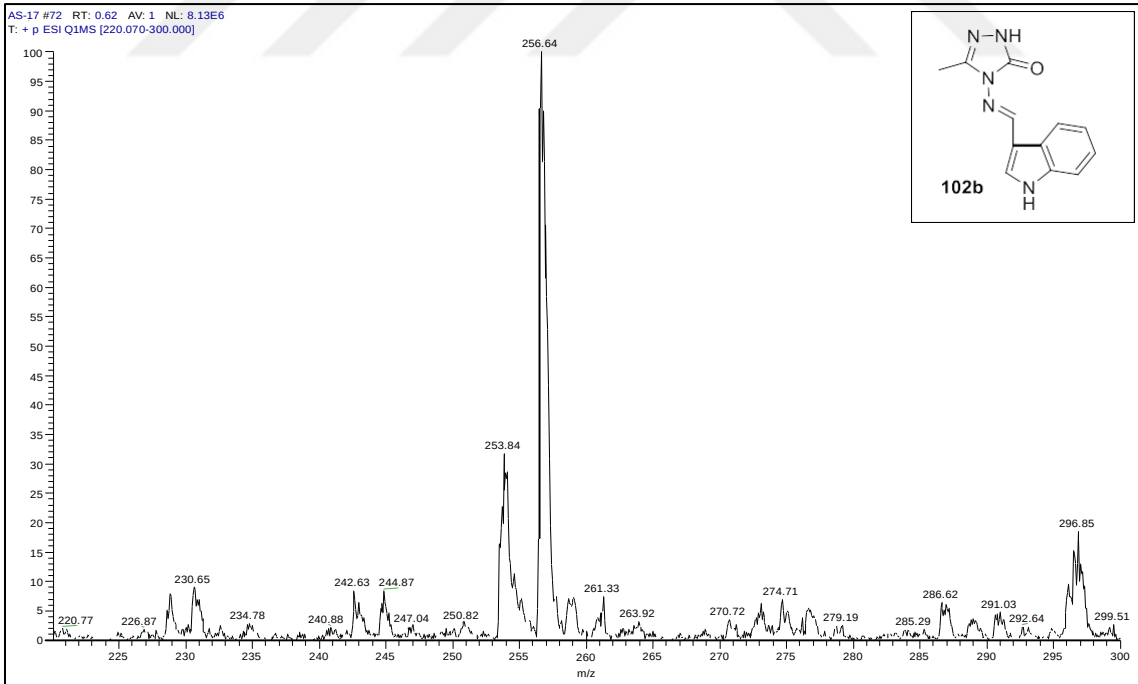
Ek Şekil 43. **102b** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})



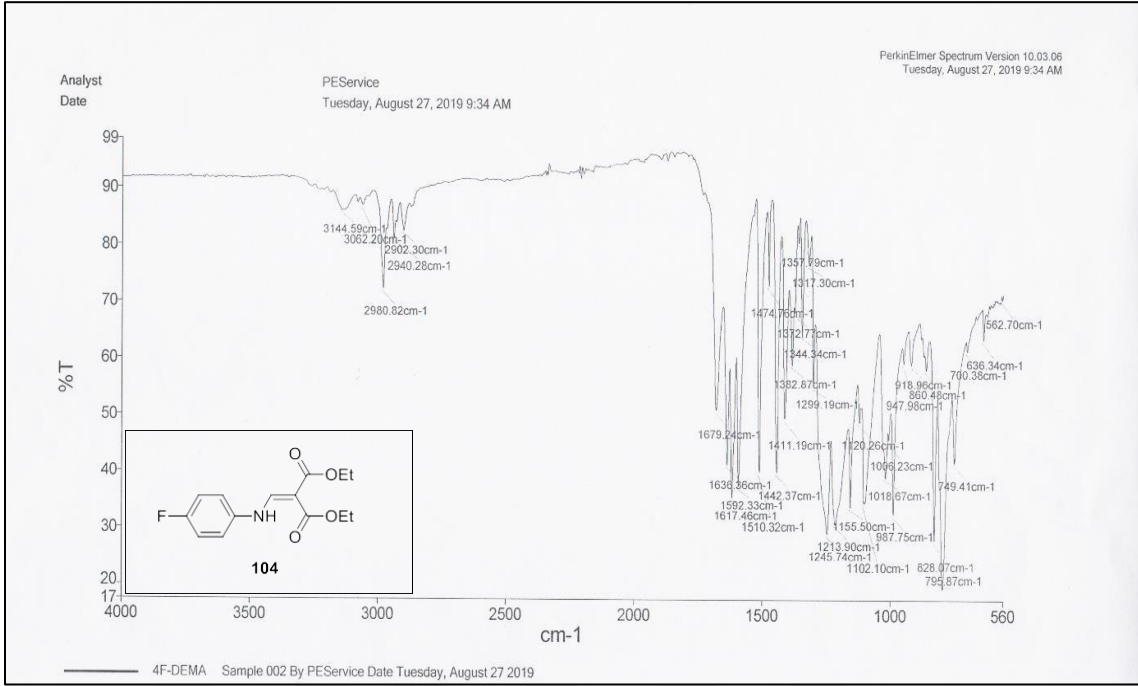
Ek Şekil 44. **102b** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



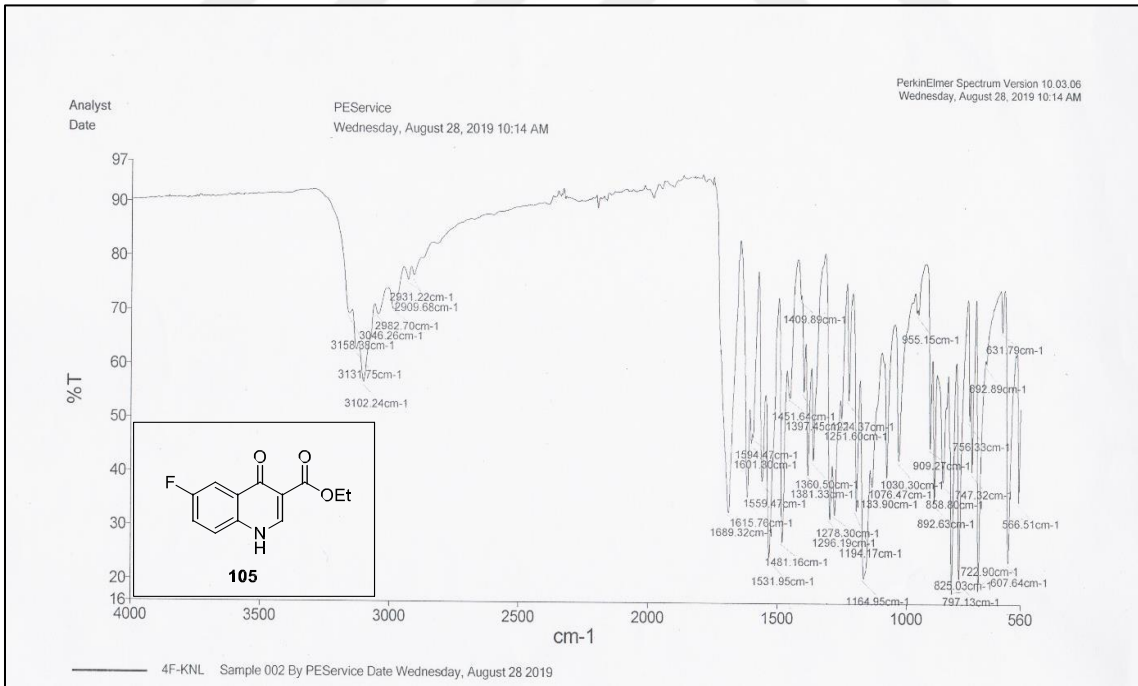
Ek Şekil 45. **102b** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



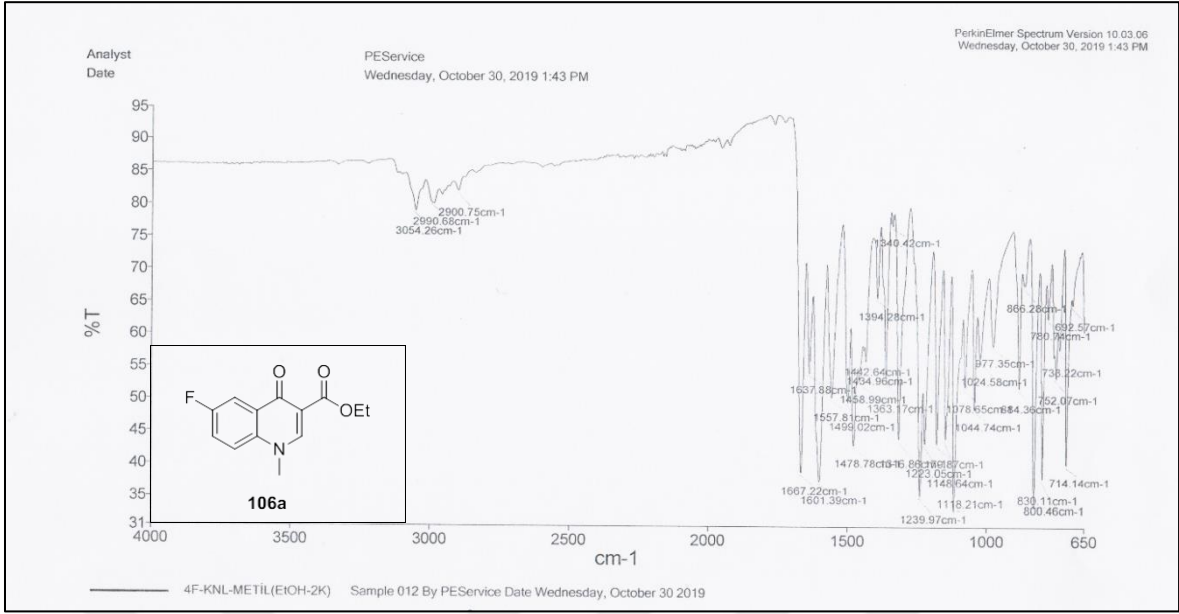
Ek Şekil 46. **102b** No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



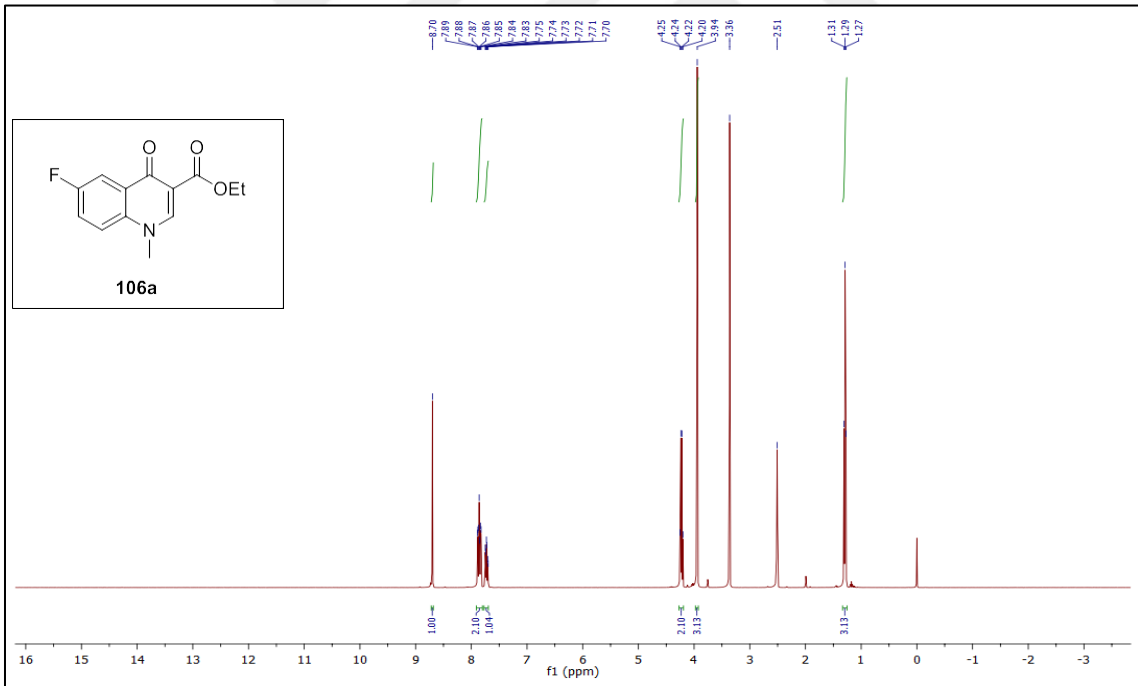
Ek Şekil 47. **104** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



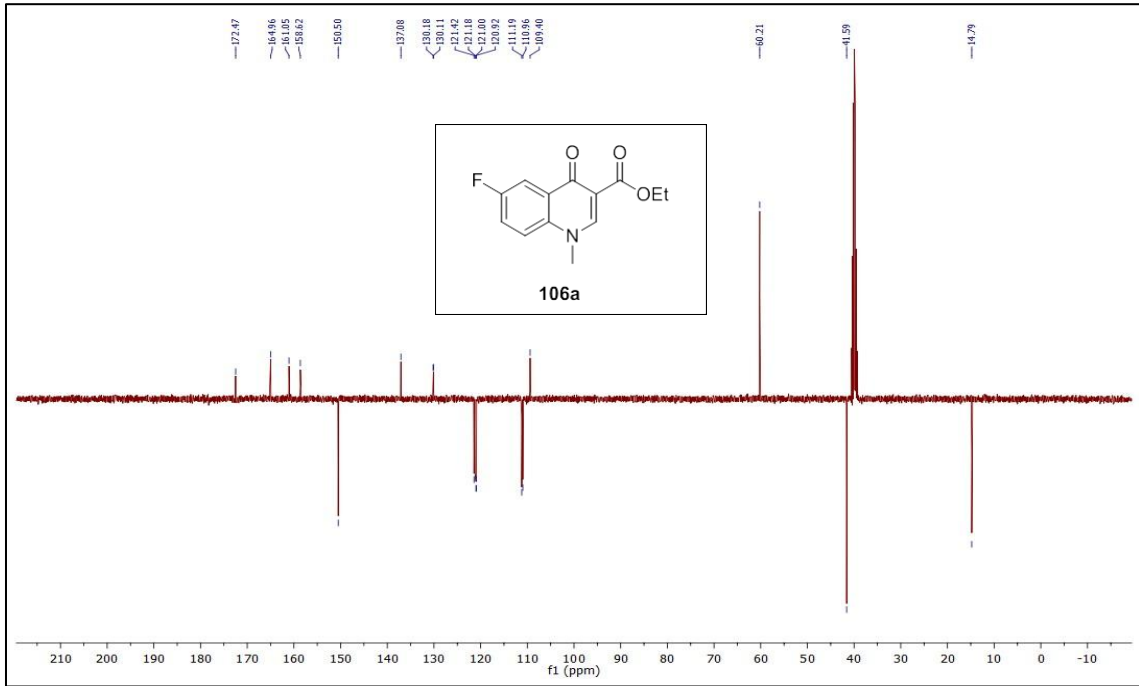
Ek Şekil 48. **105** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



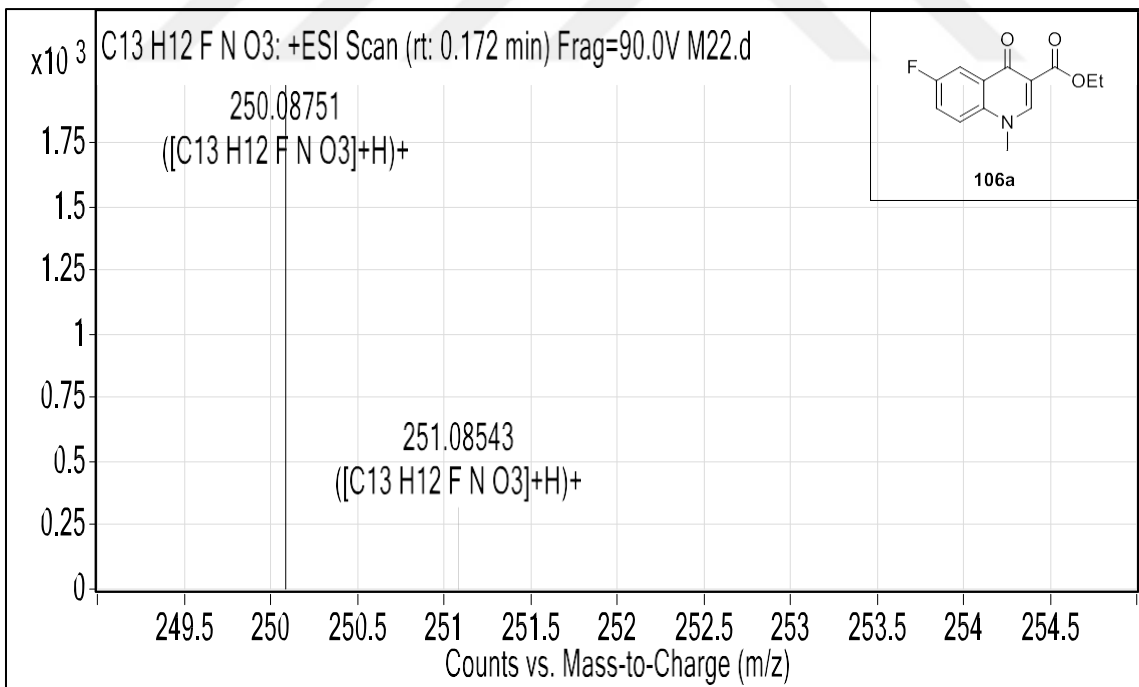
Ek Şekil 49. **106a** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})



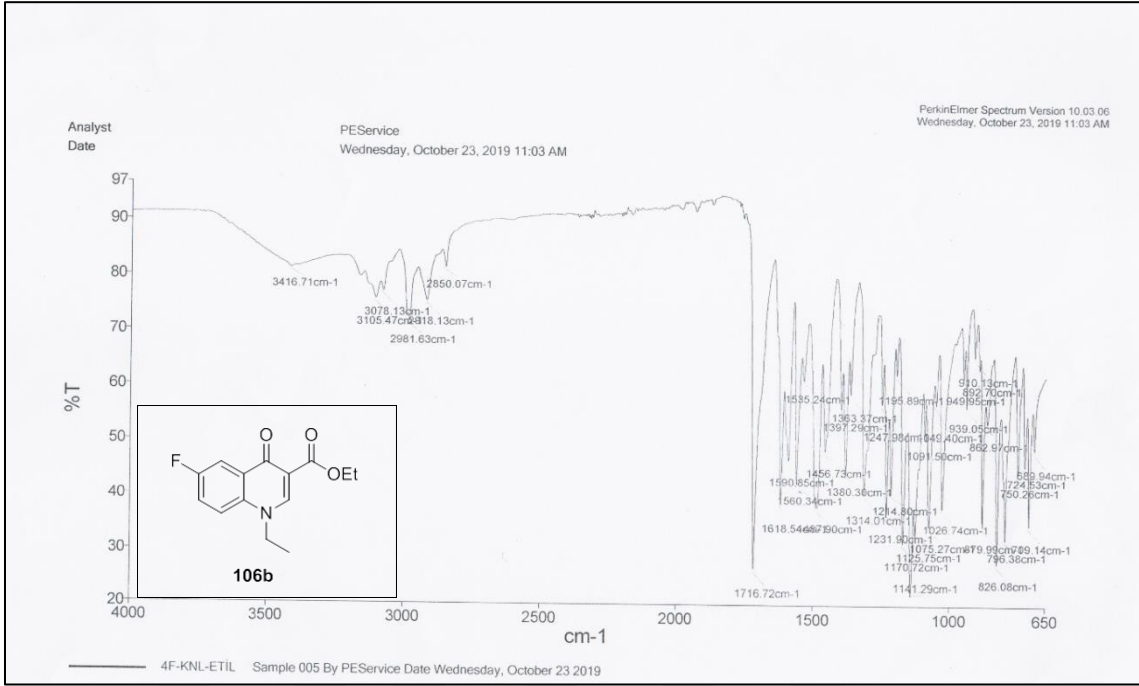
Ek Şekil 50. **106a** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



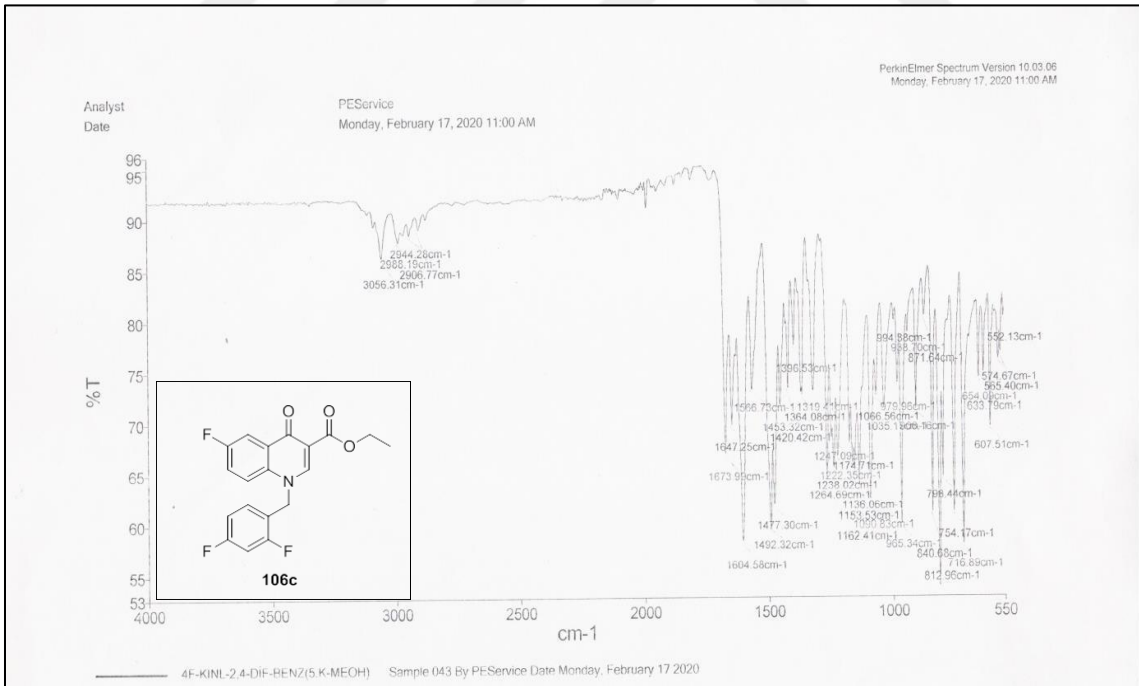
Ek Şekil 51. **106a** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



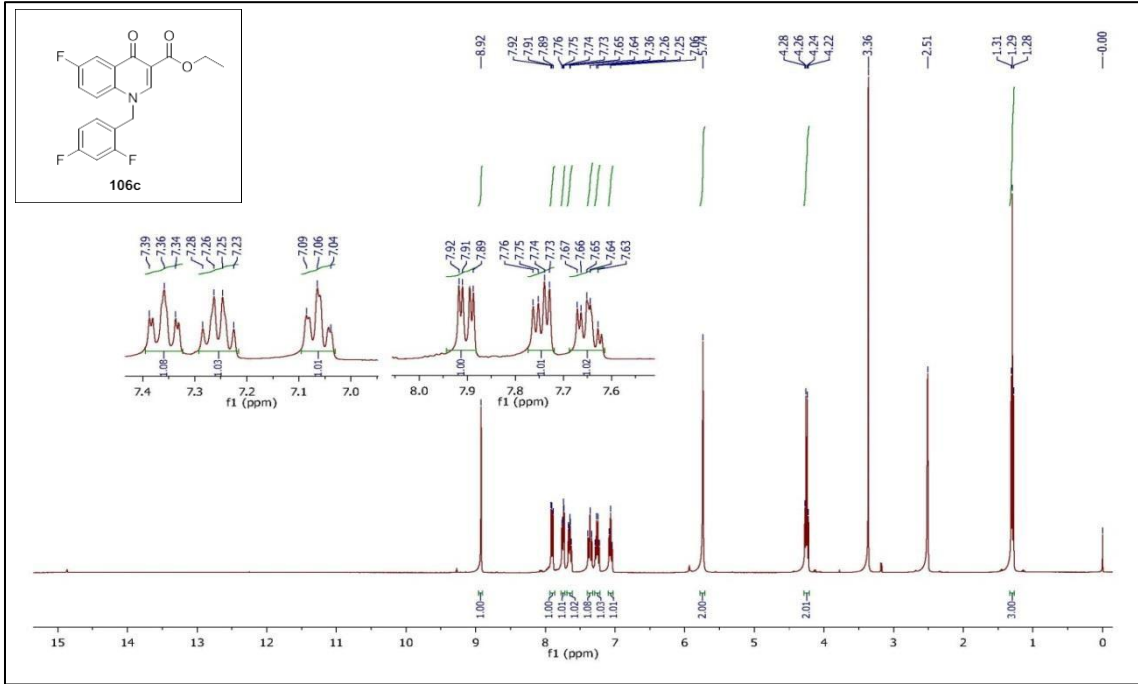
Ek Şekil 52. **106a** No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu



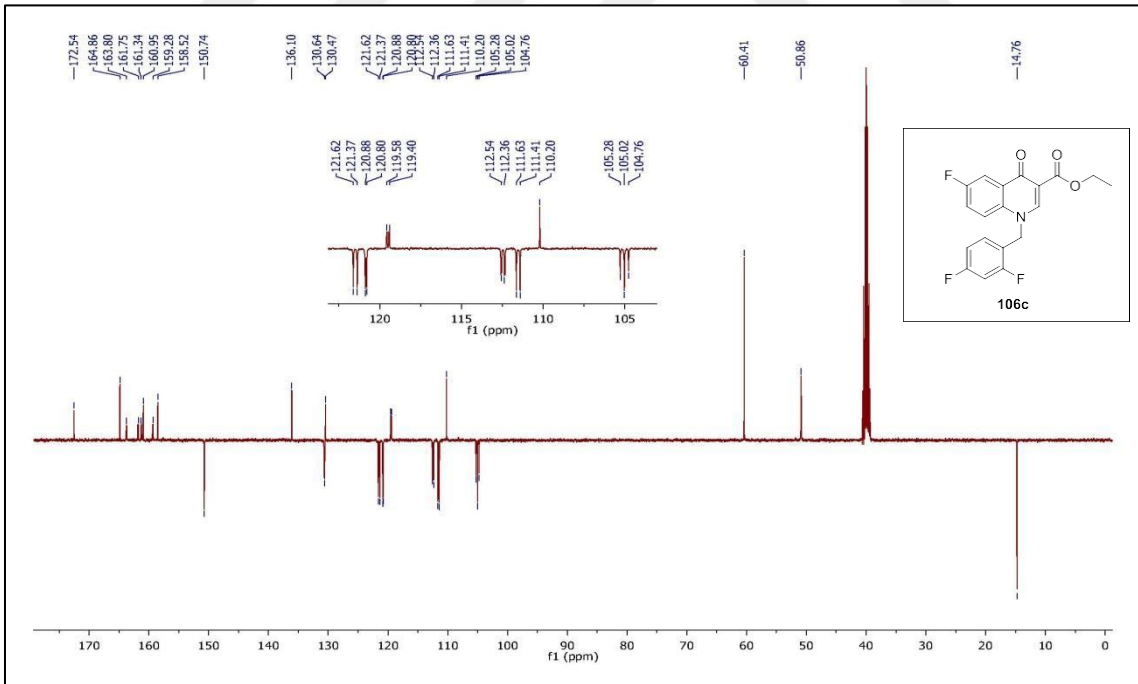
Ek Şekil 53. **106b** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



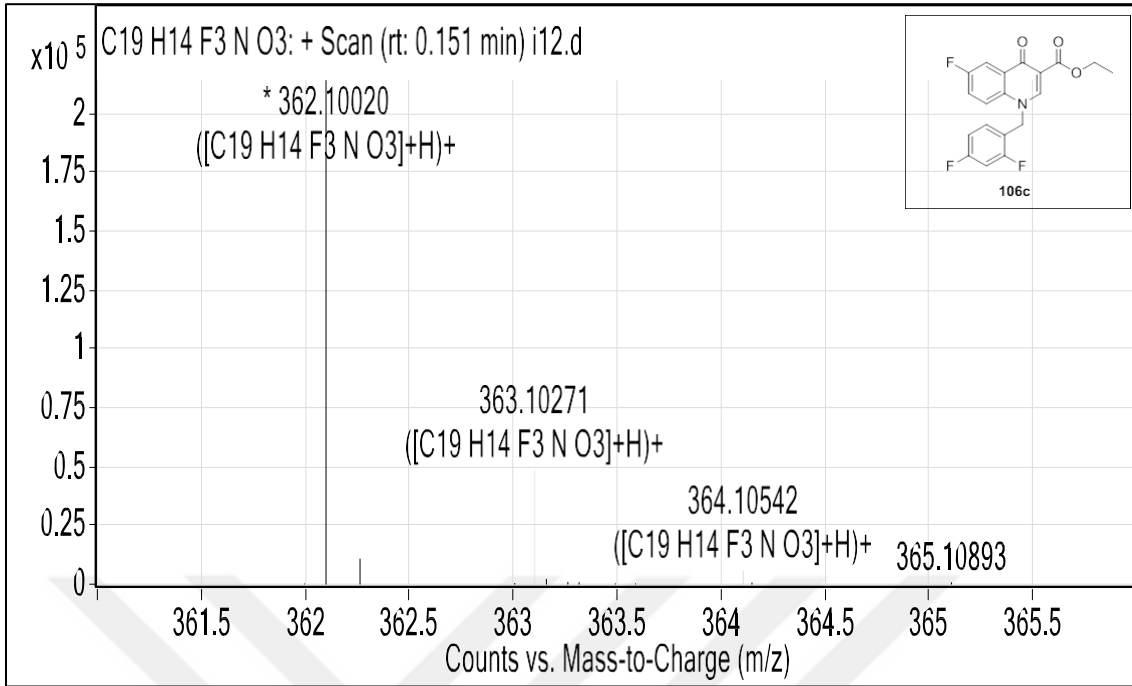
Ek Şekil 54. **106c** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



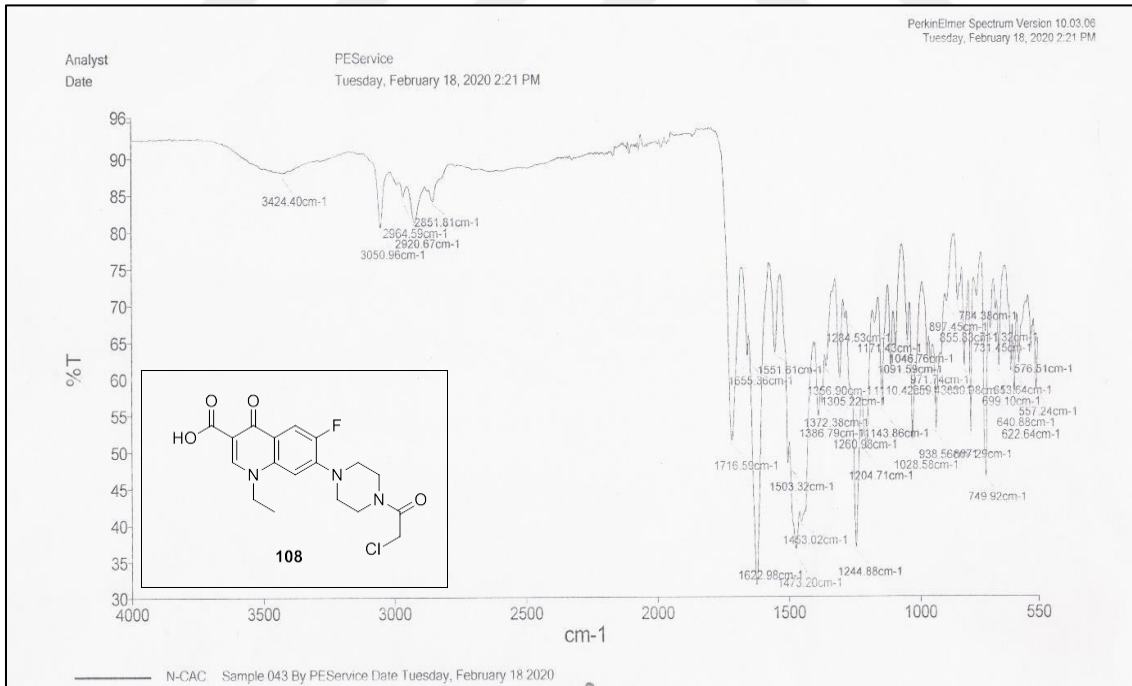
Ek Şekil 55. **106c** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



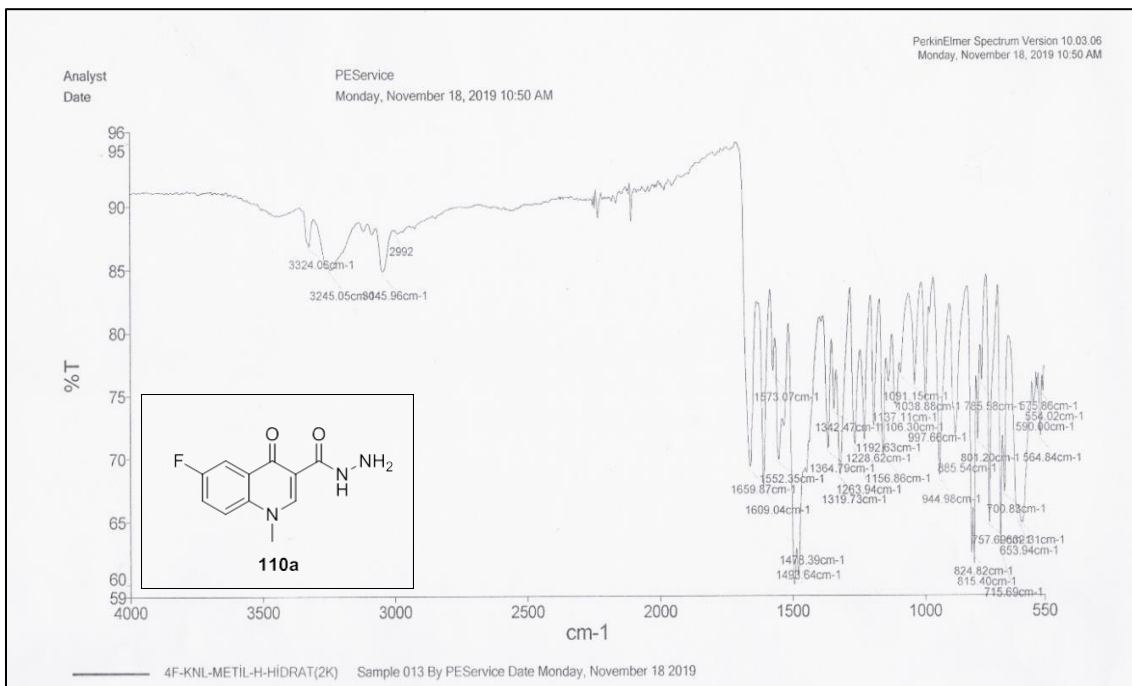
Ek Şekil 56. **106c** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



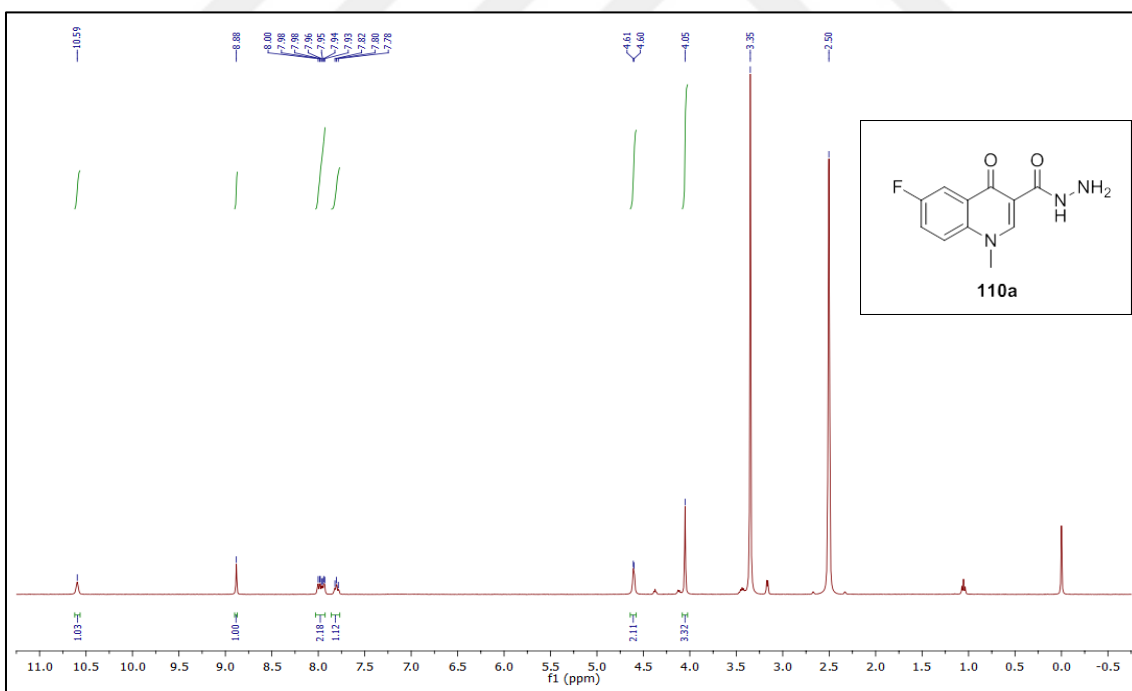
Ek Şekil 57. **106c** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



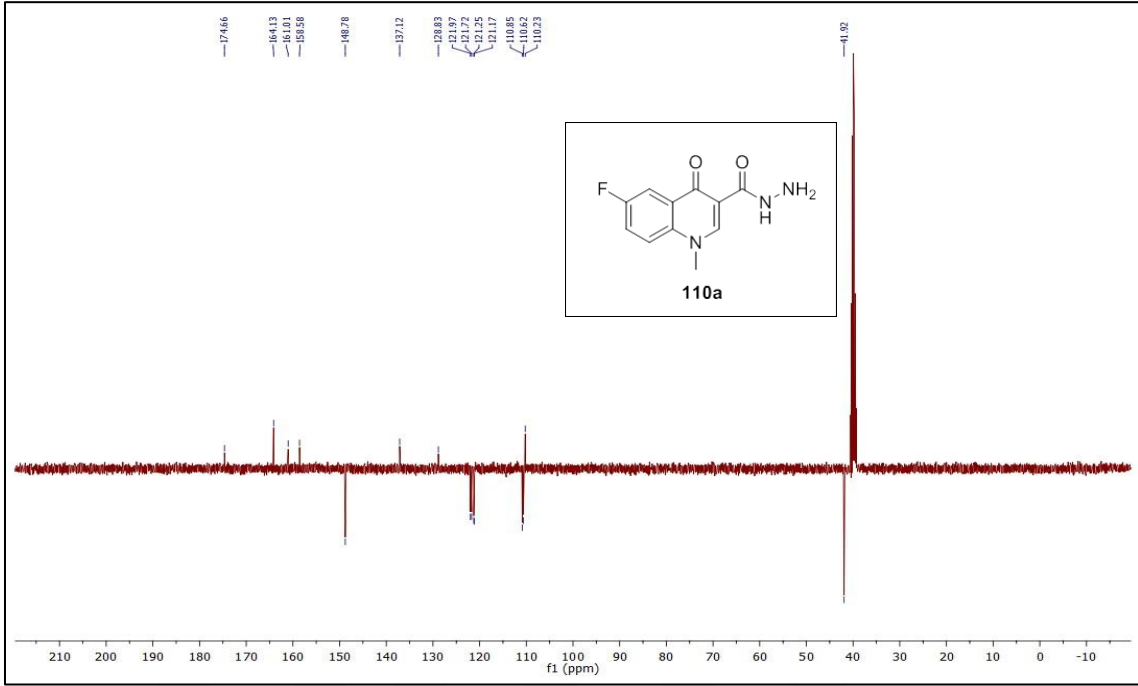
Ek Şekil 58. **108** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



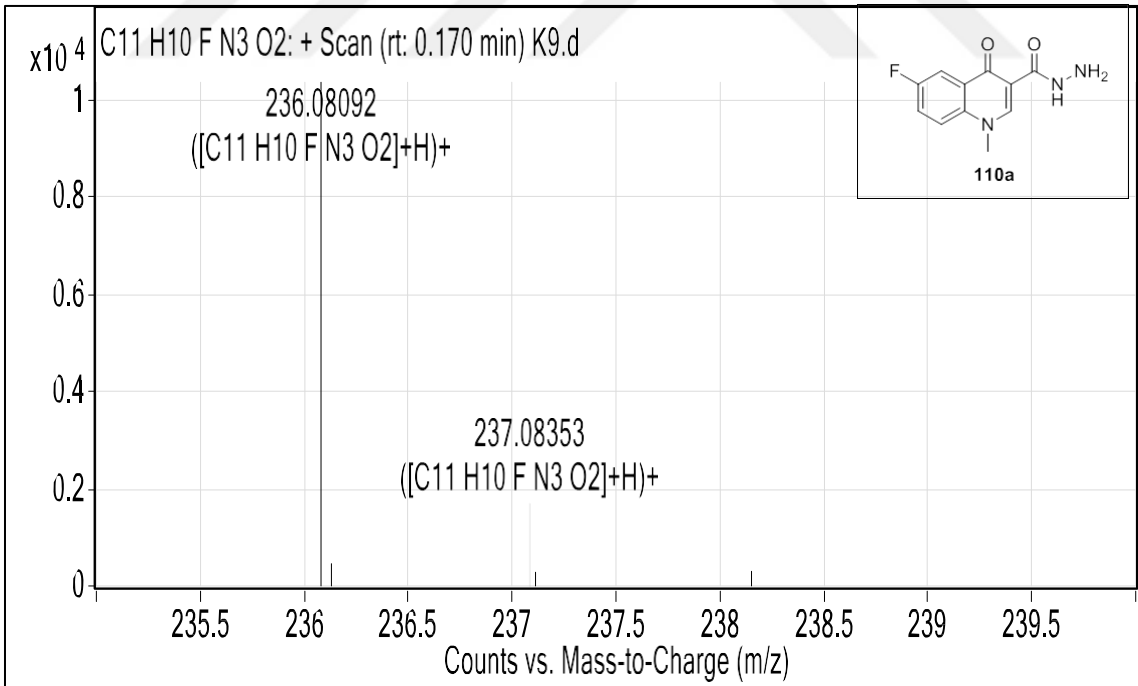
Ek Şekil 59. **110a** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



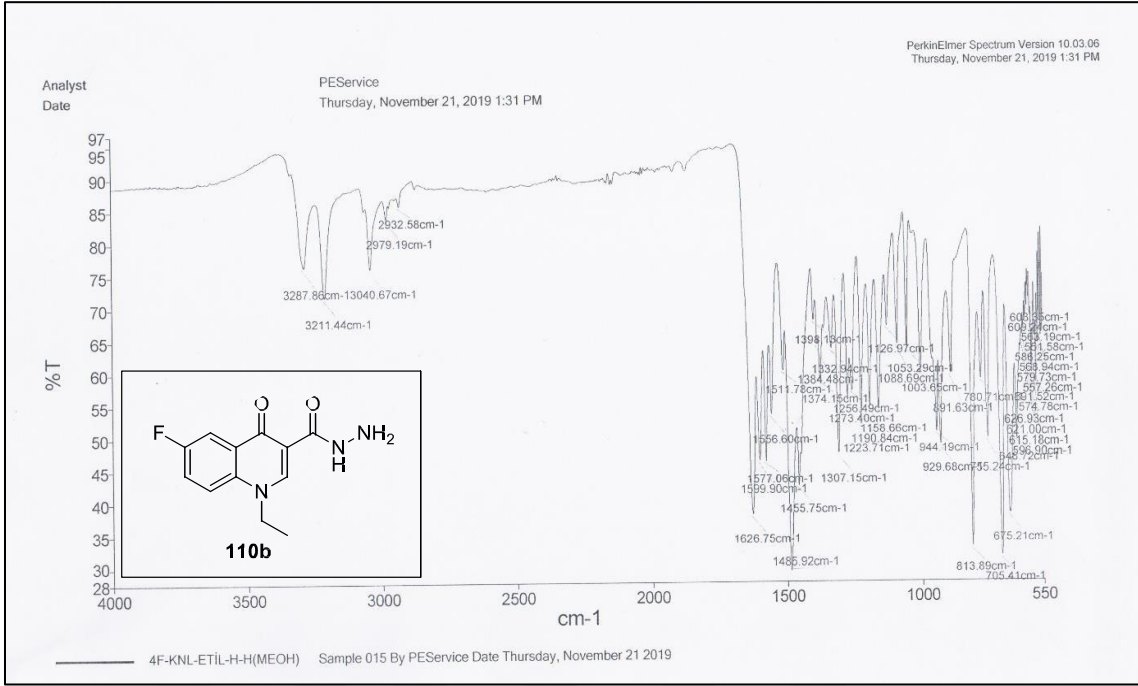
Ek Şekil 60. **110a** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



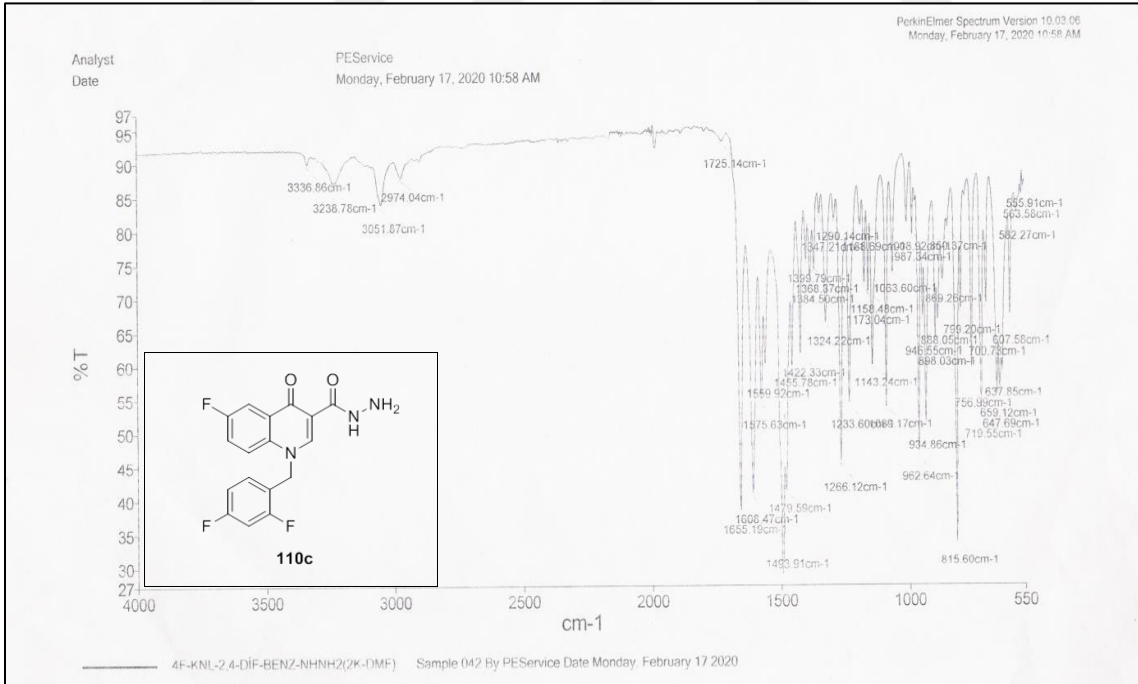
Ek Şekil 61. **110a** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



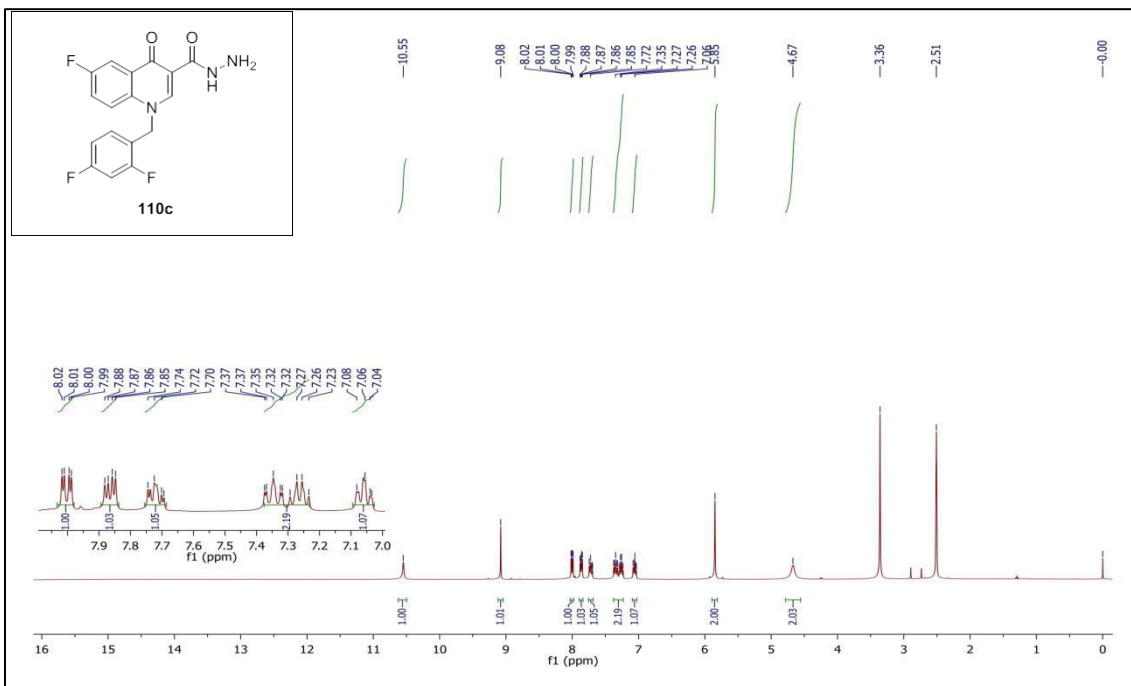
Ek Şekil 62. **110a** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



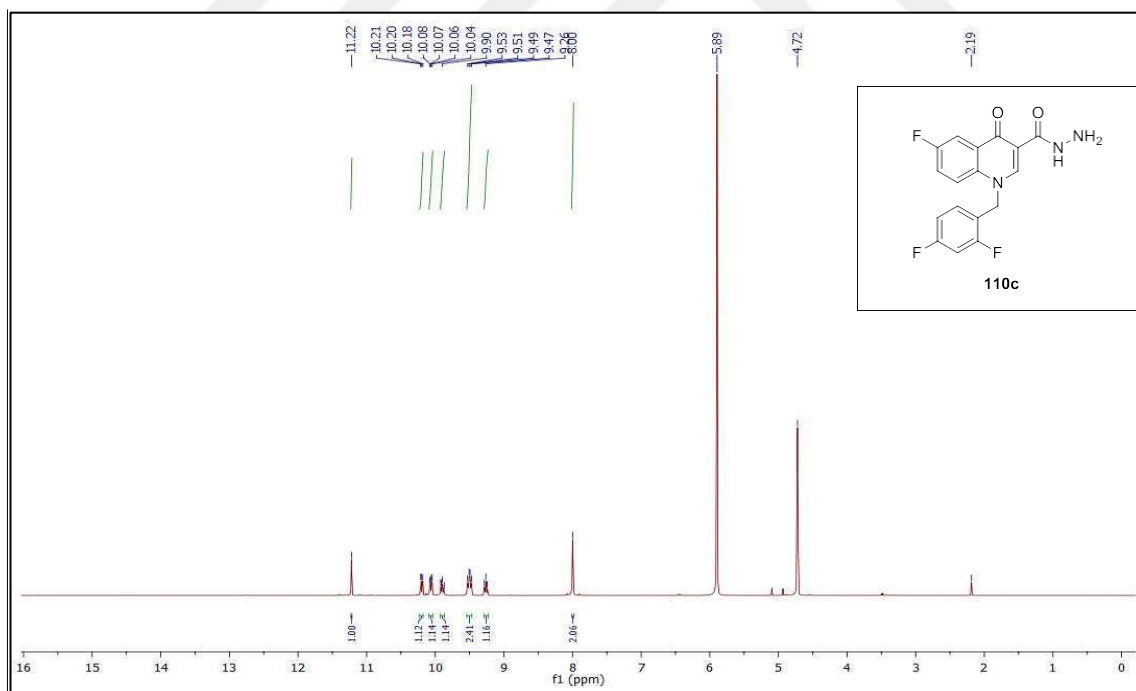
Ek Şekil 63. **110b** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})



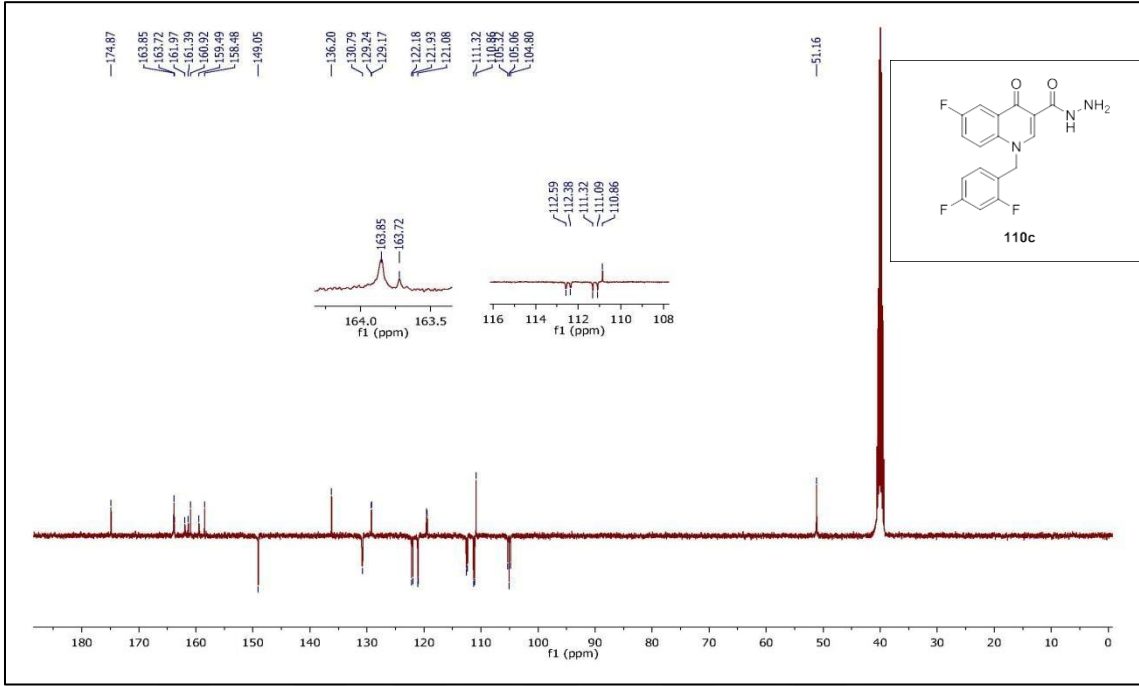
Ek Şekil 64. **110c** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})



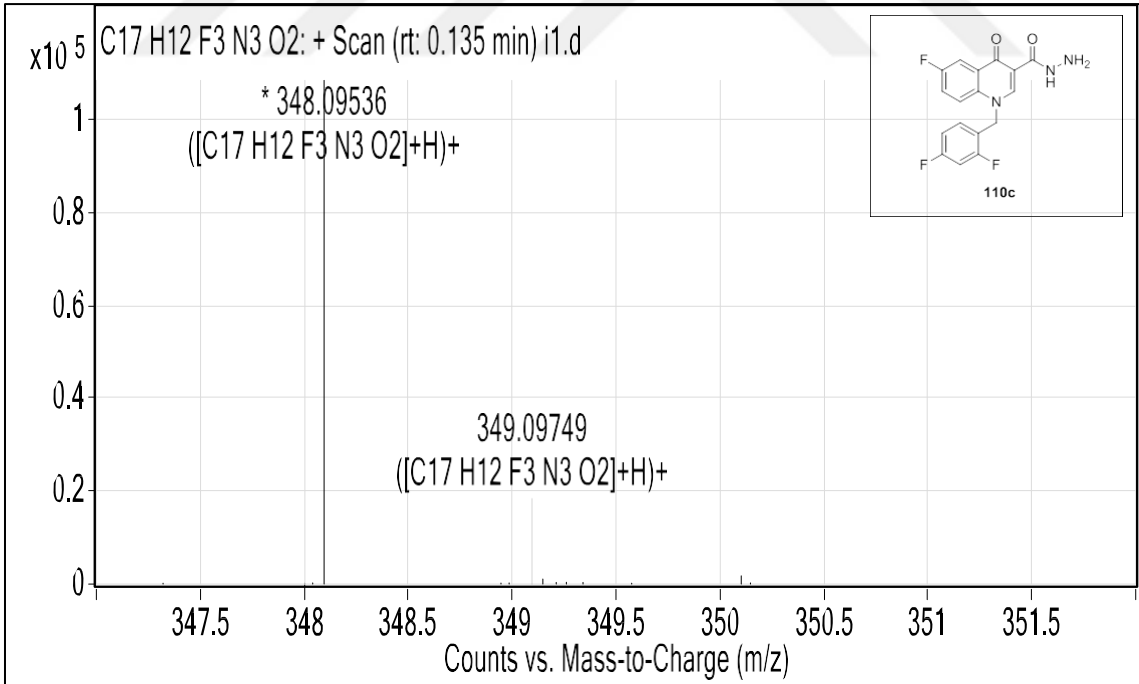
Ek Şekil 65. **110c** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



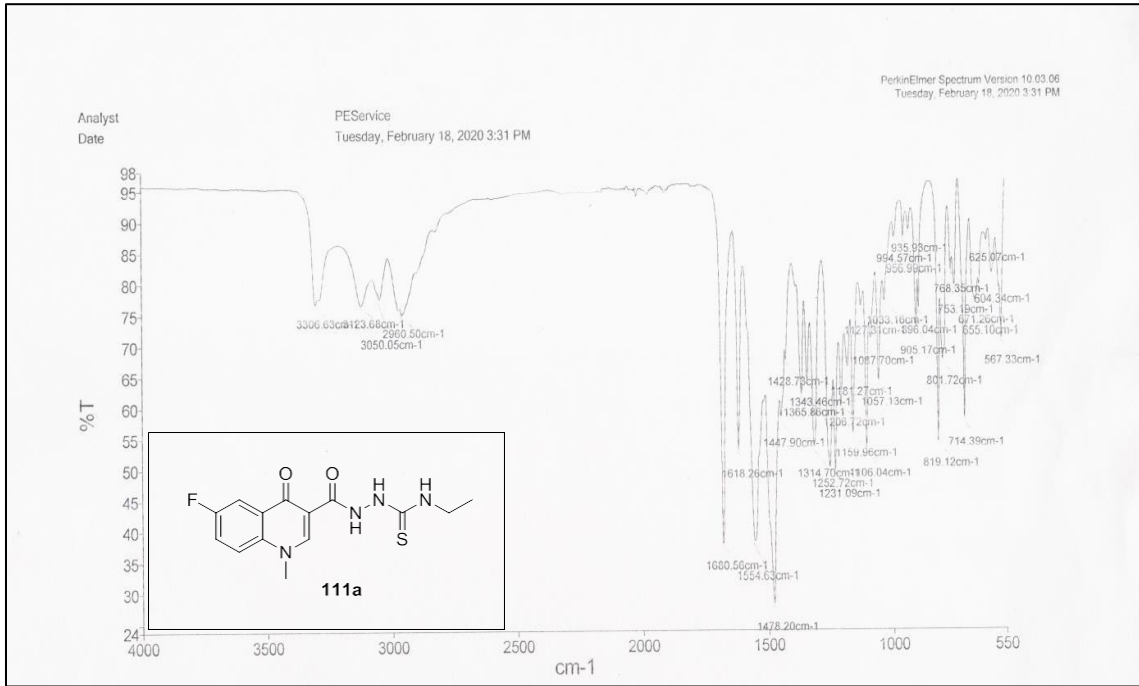
Ek Şekil 66. **110c** No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



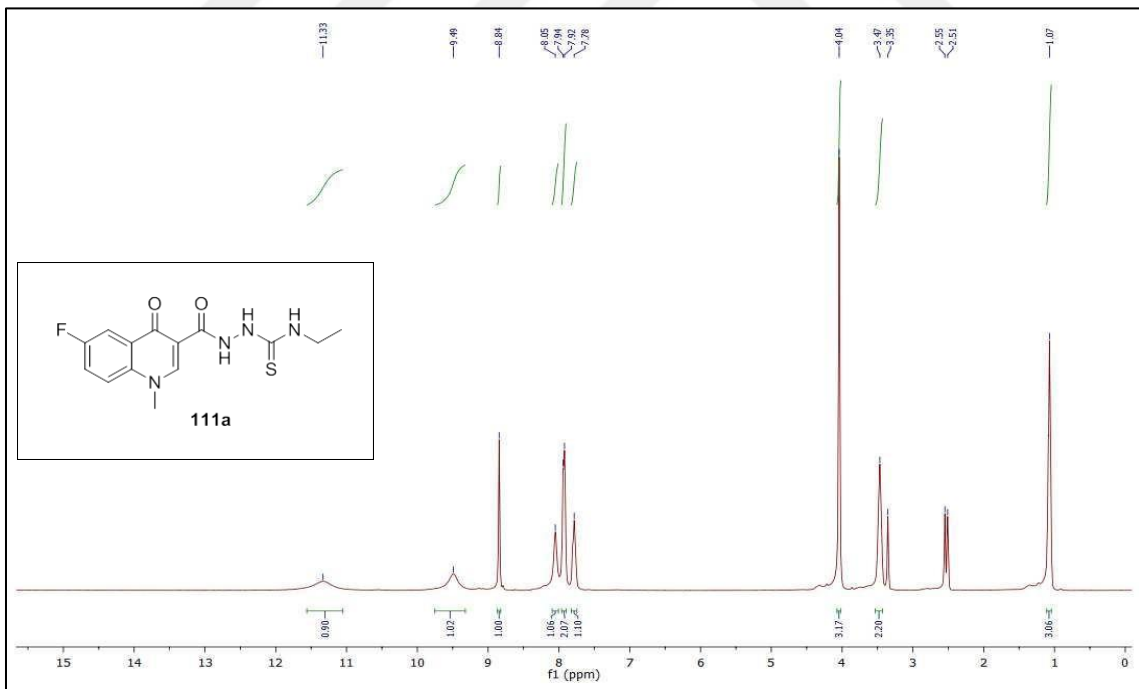
Ek Şekil 67. **110c** Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



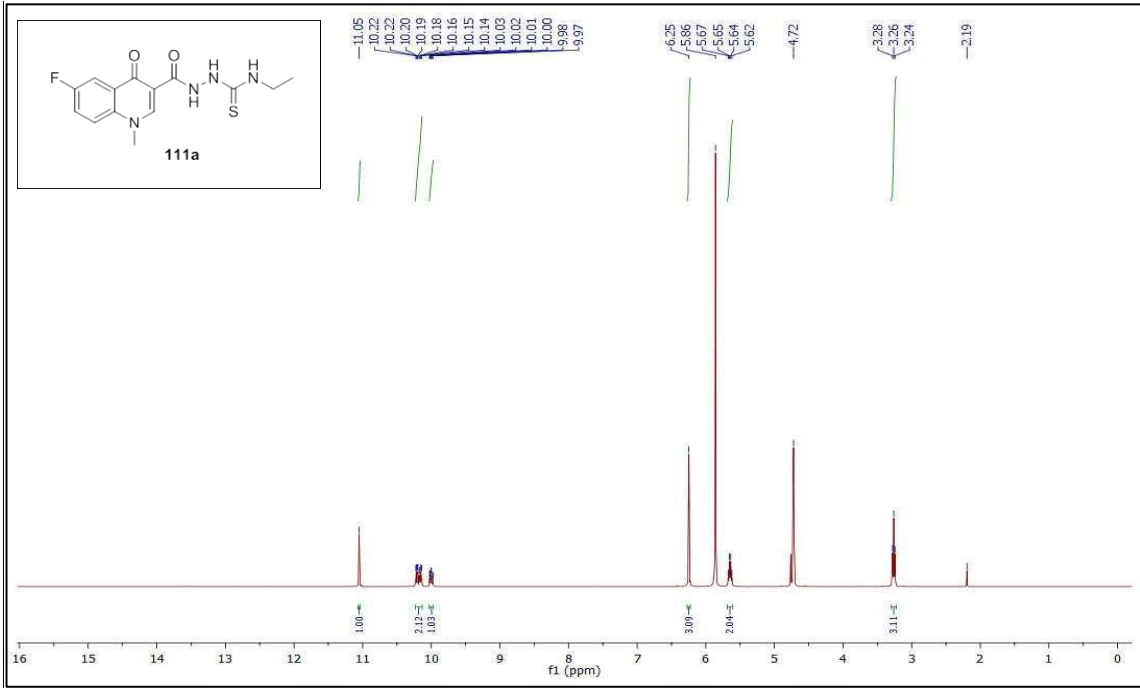
Ek Şekil 68. **110c** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



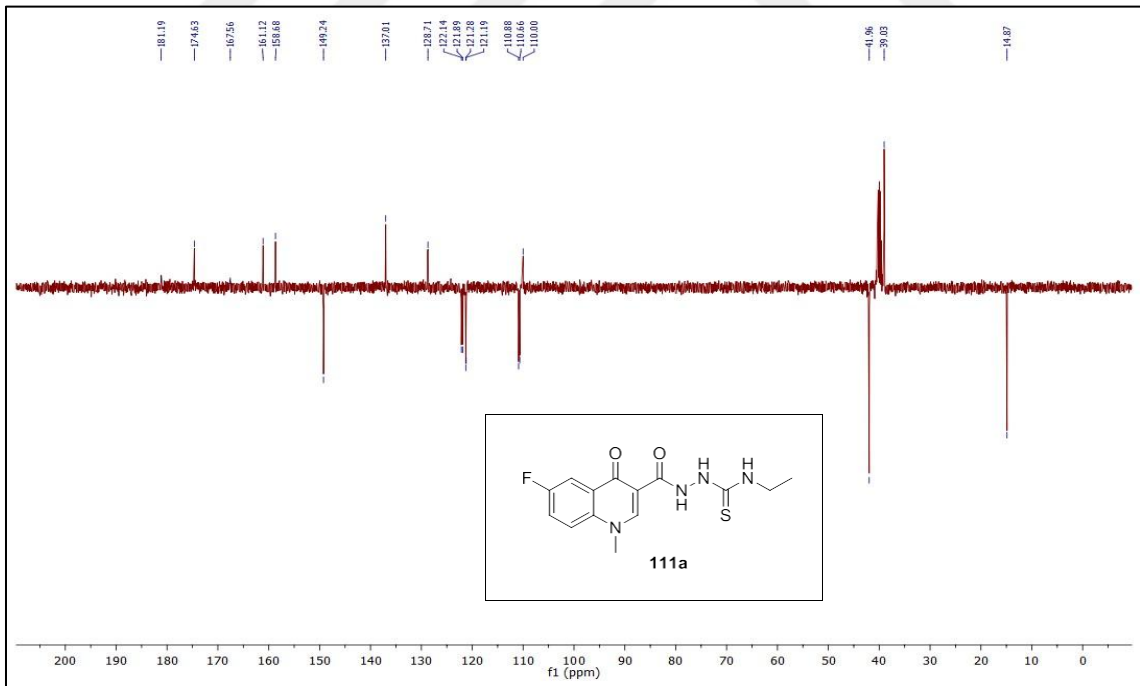
Ek Şekil 69. **111a** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})



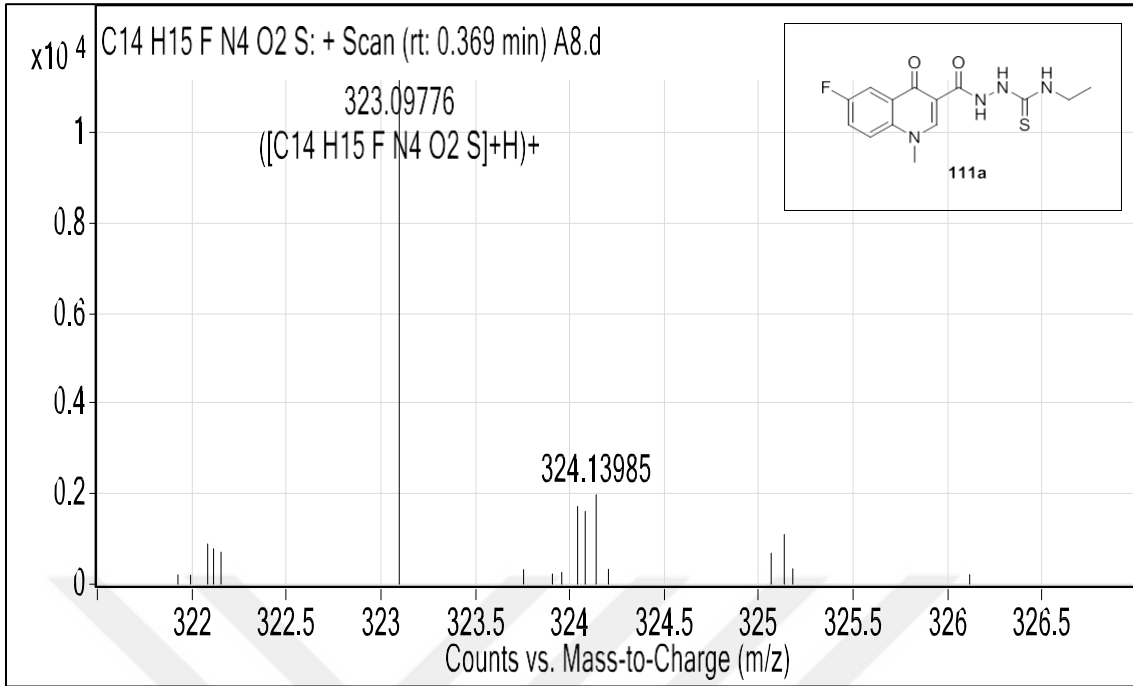
Ek Şekil 70. **111a** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



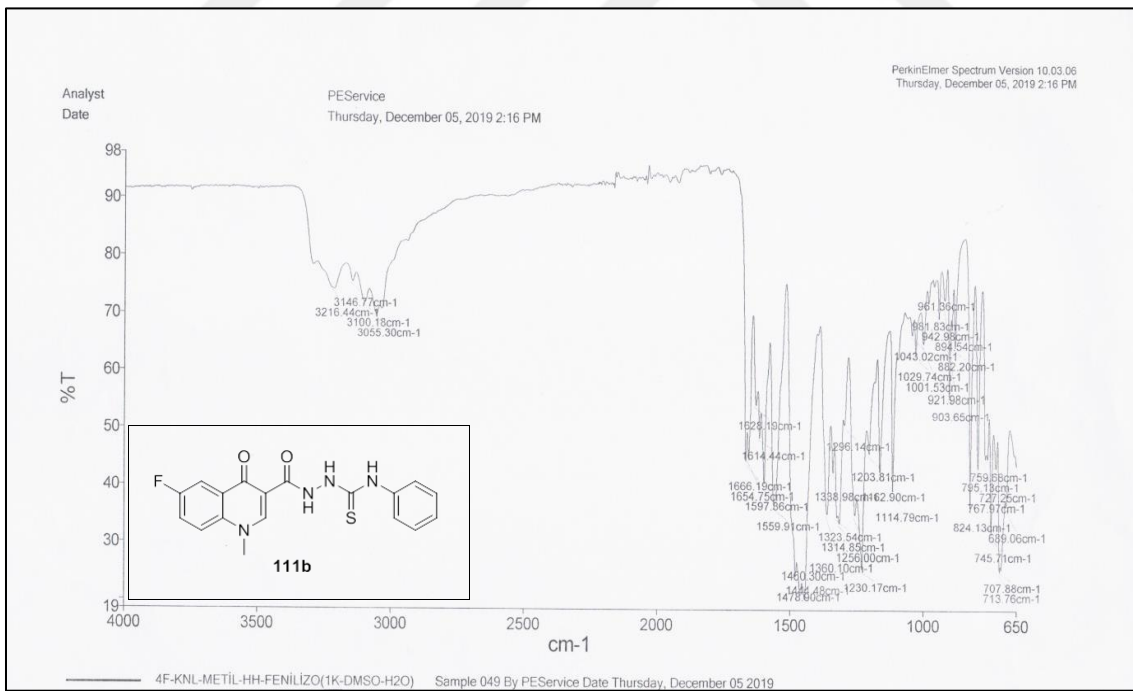
Ek Şekil 71. **111a** No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



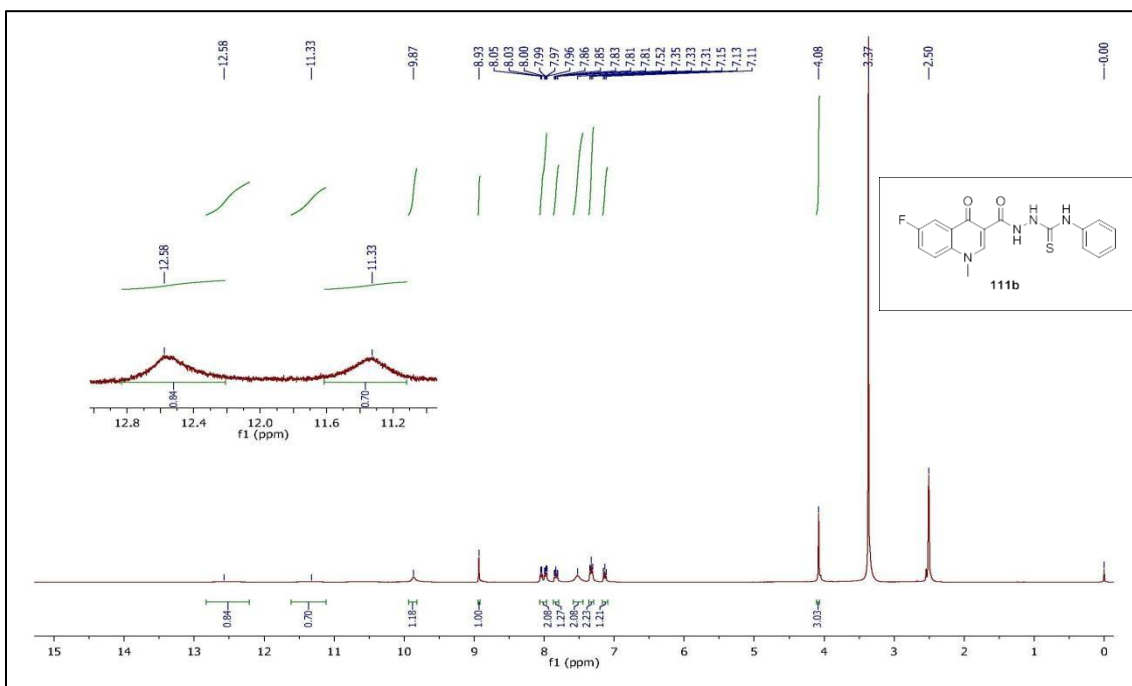
Ek Şekil 72. **111a** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



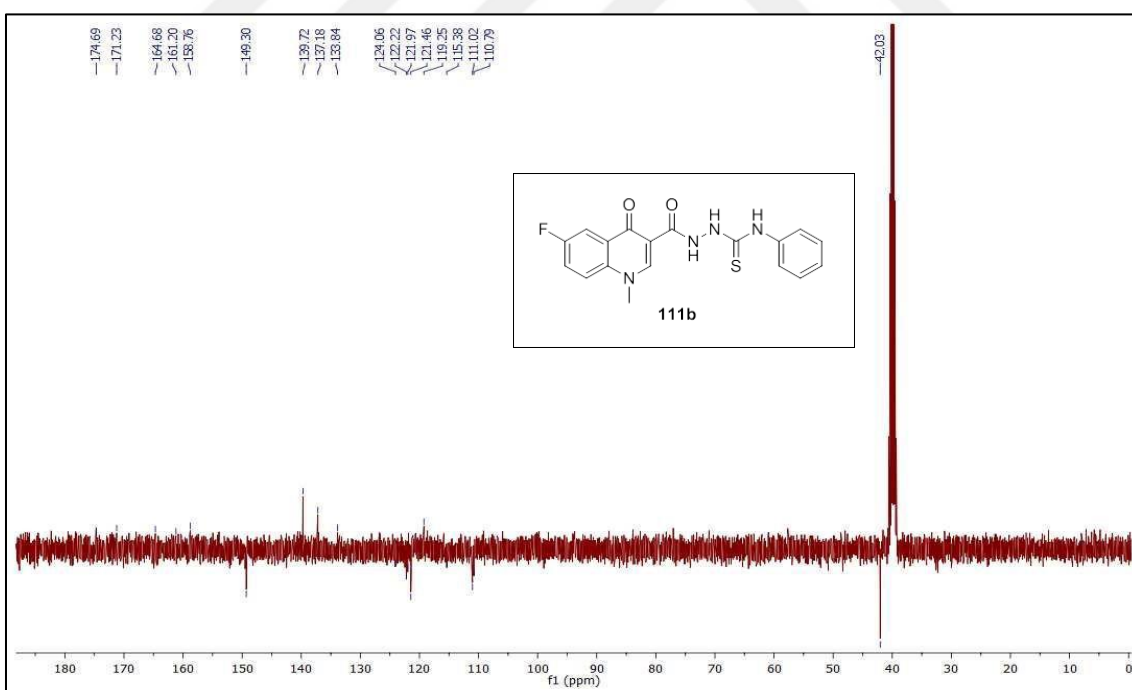
Ek Şekil 73. **111a** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



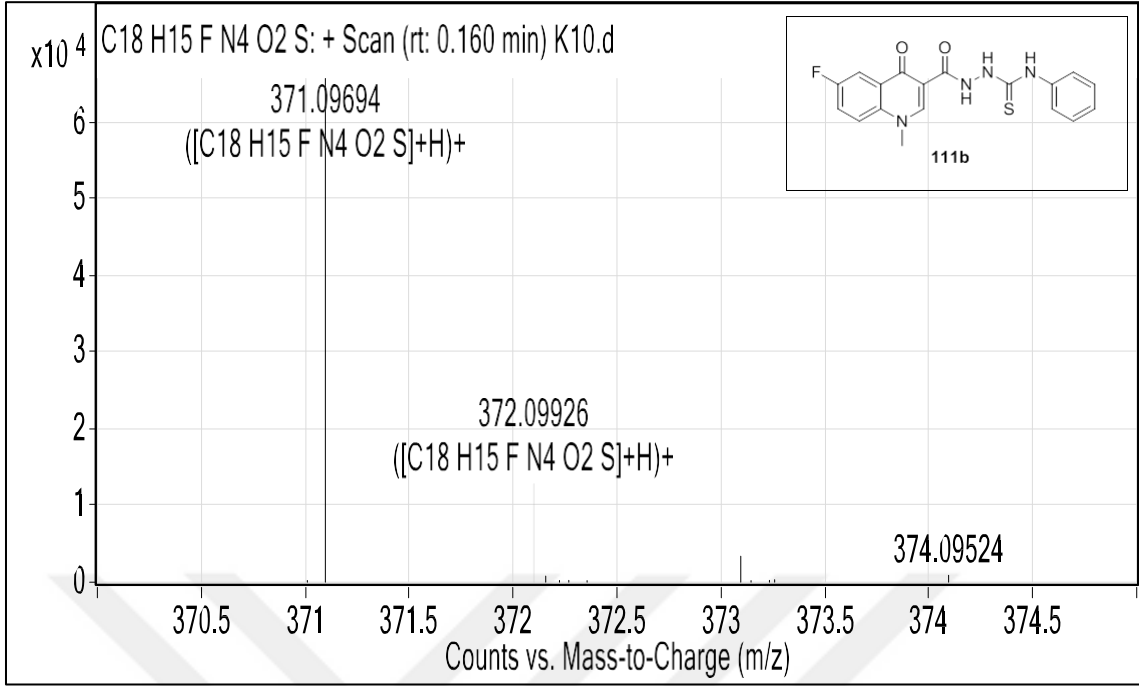
Ek Şekil 74. **111b** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})



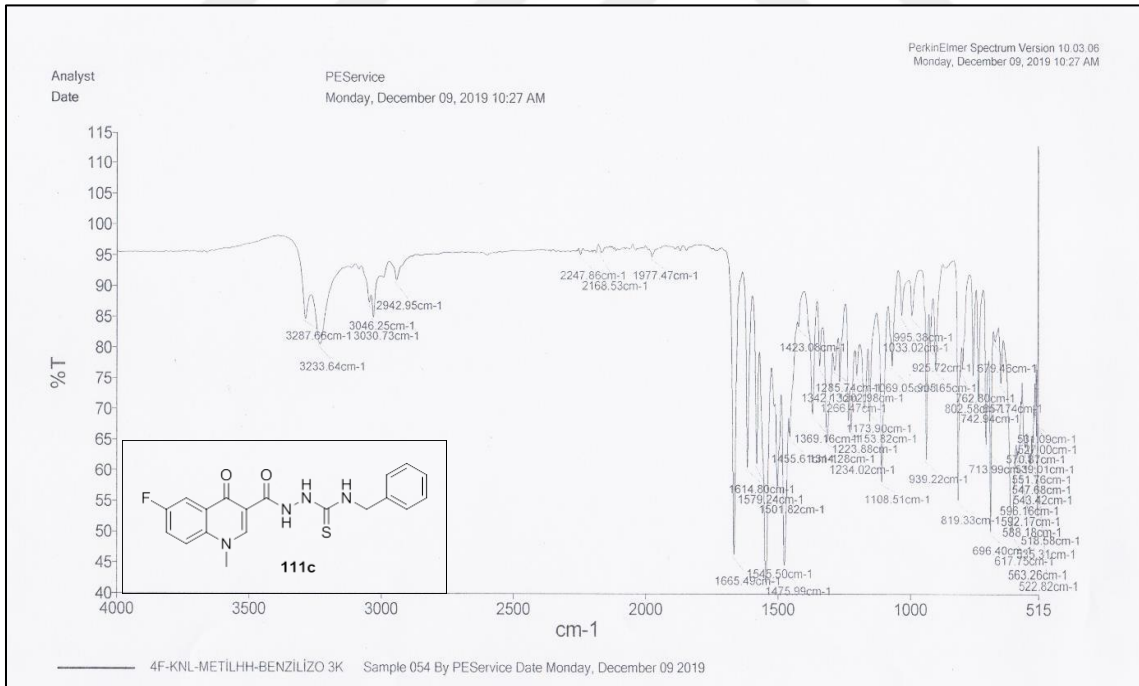
Ek Şekil 75. **111b** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



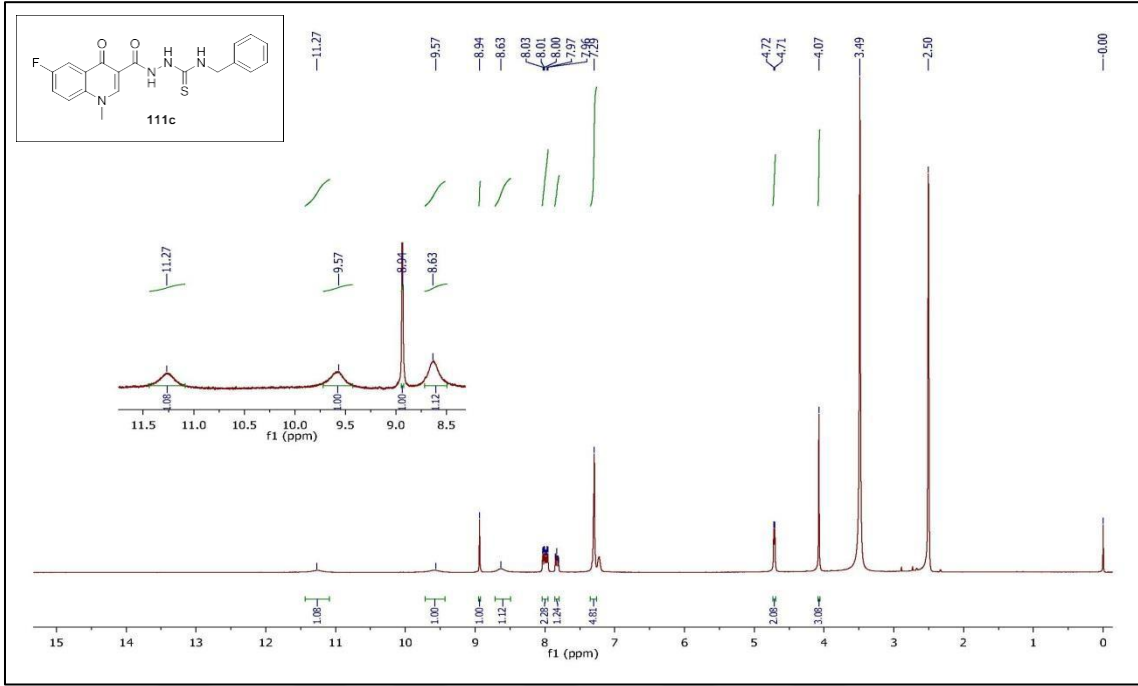
Ek Şekil 76. **111b** Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



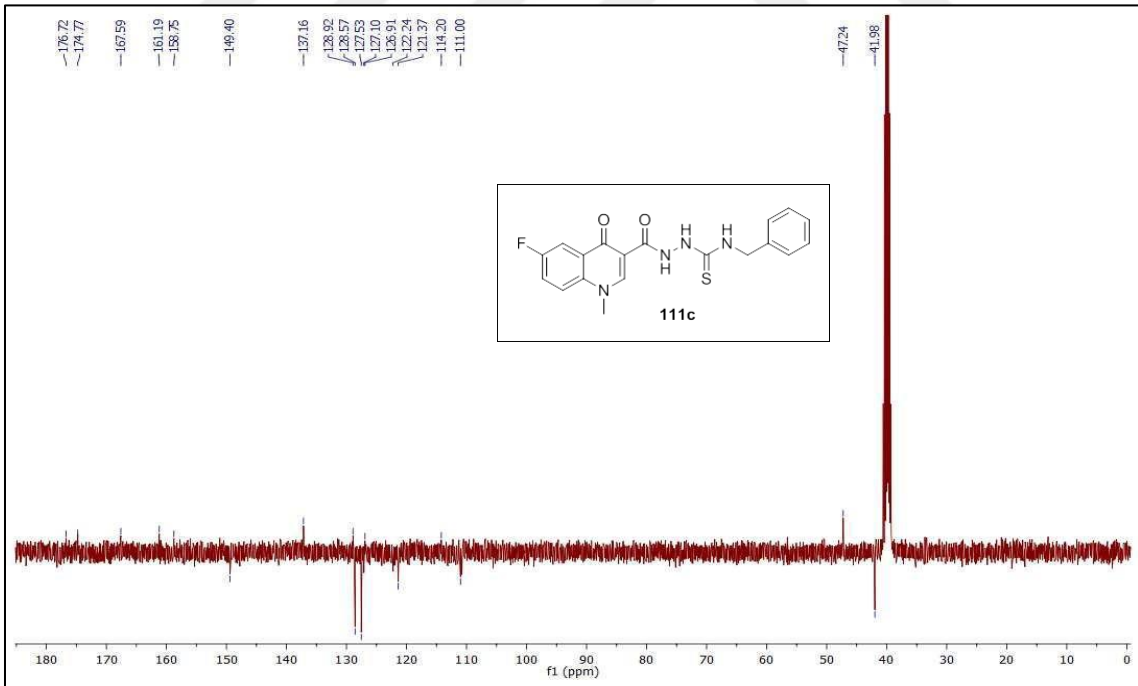
Ek Şekil 77. **111b** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



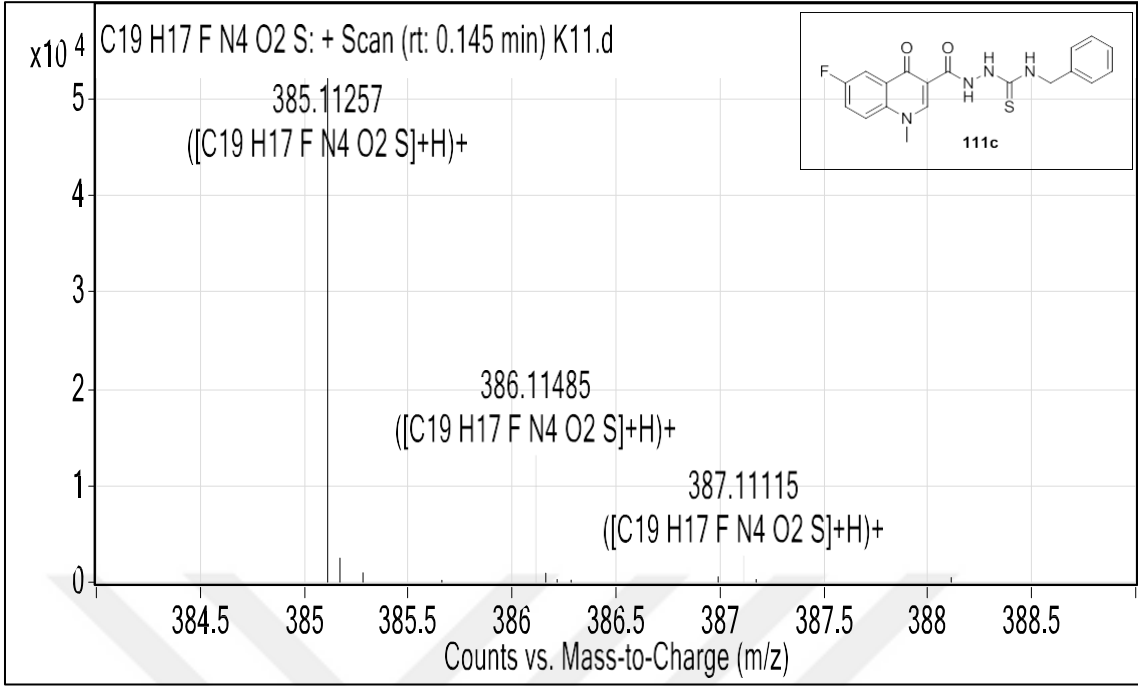
Ek Şekil 78. **111c** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})



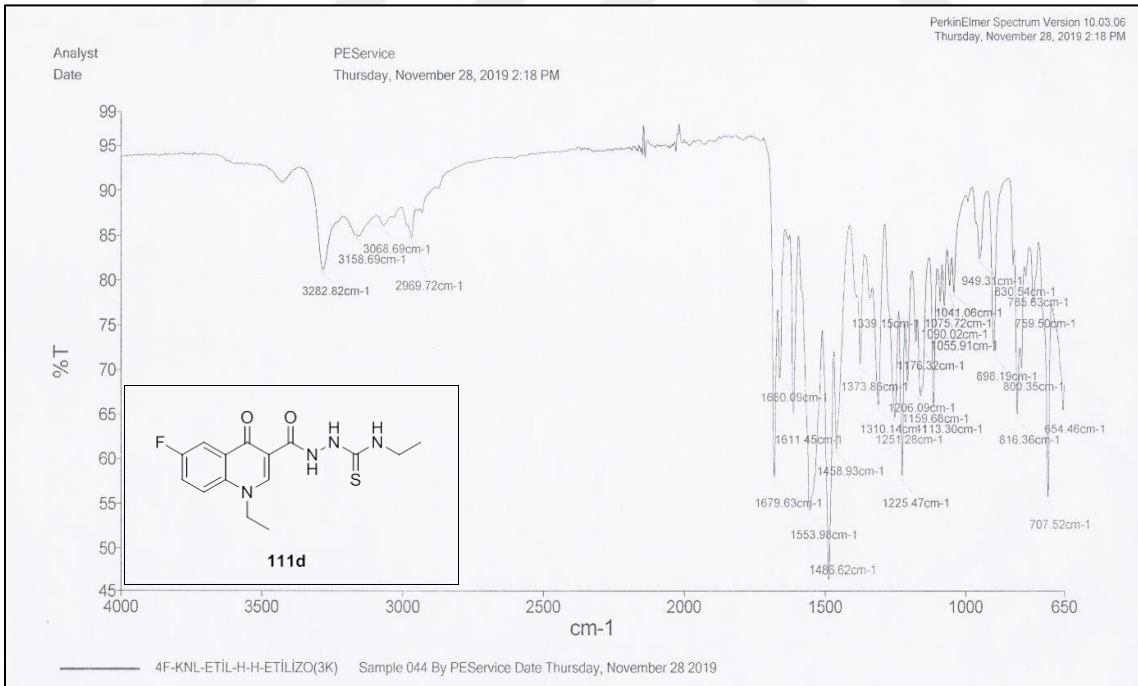
Ek Şekil 79. **111c** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



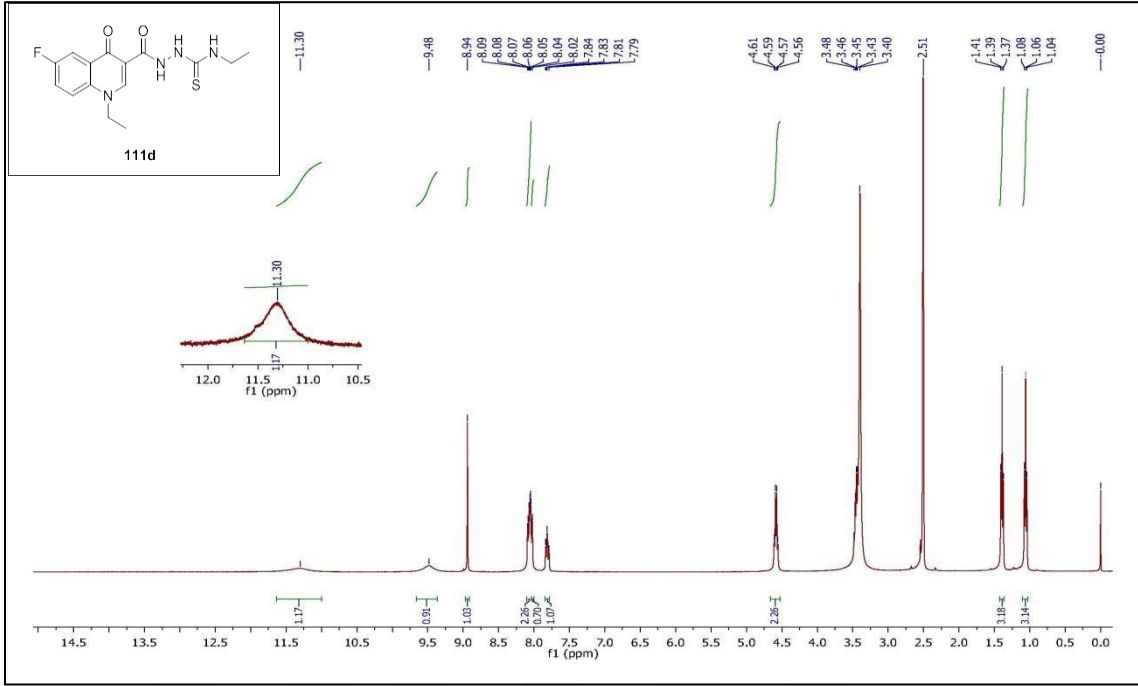
Ek Şekil 80. **111c** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



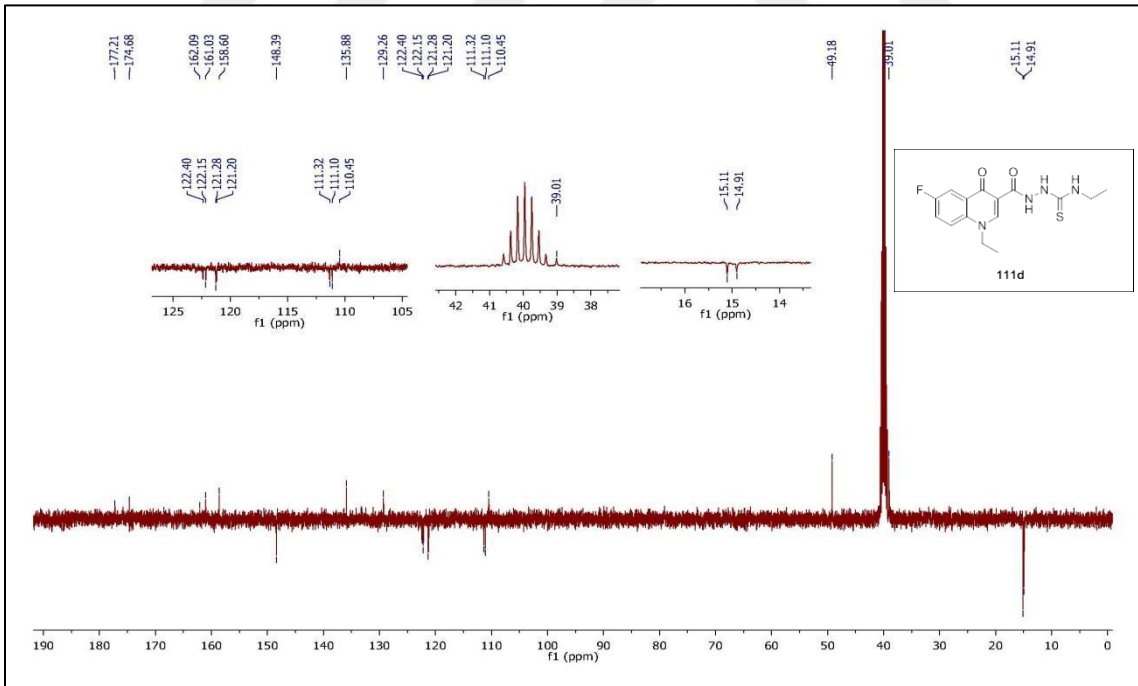
Ek Şekil 81. **111c** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



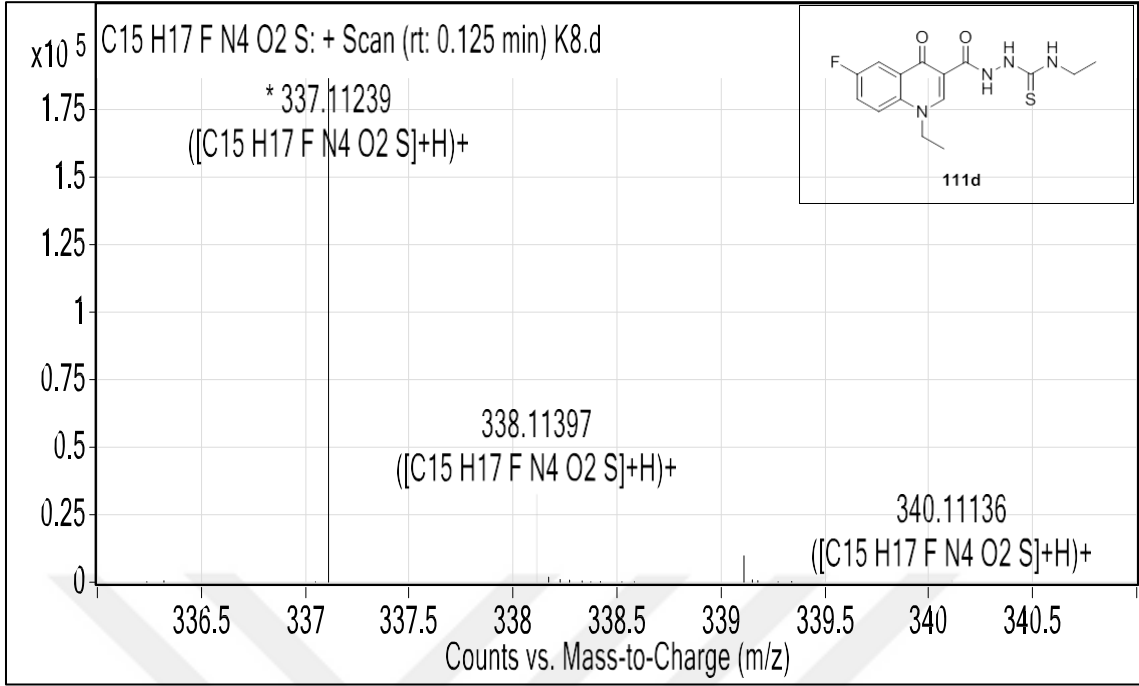
Ek Şekil 82. **111d** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



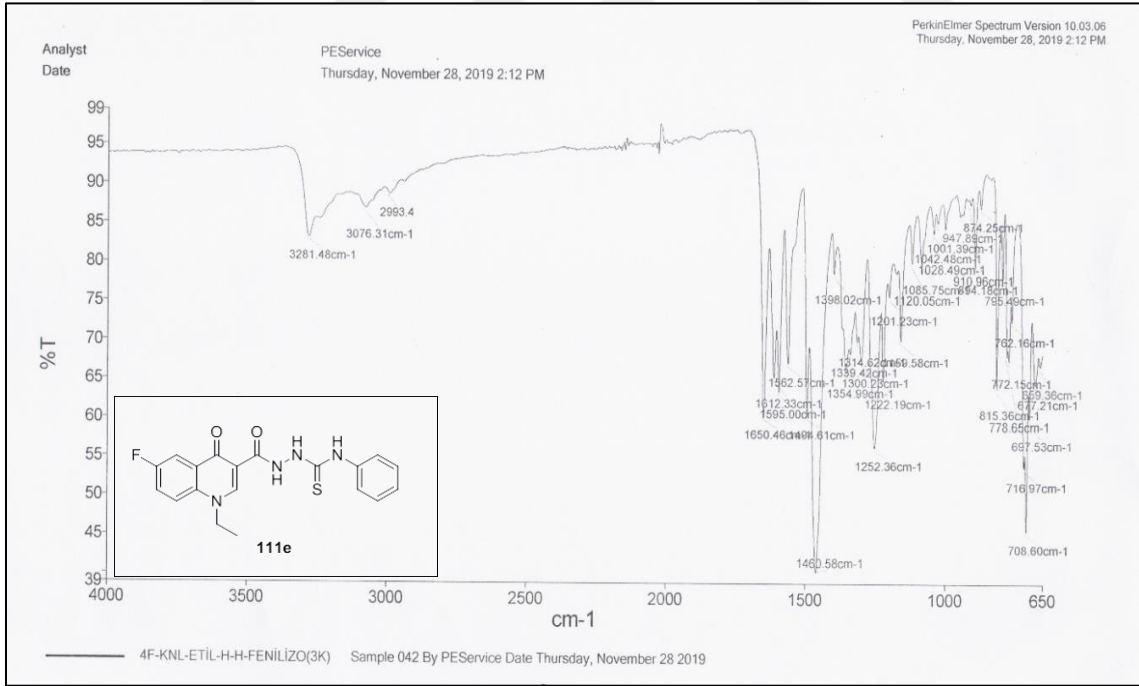
Ek Şekil 83. **111d** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



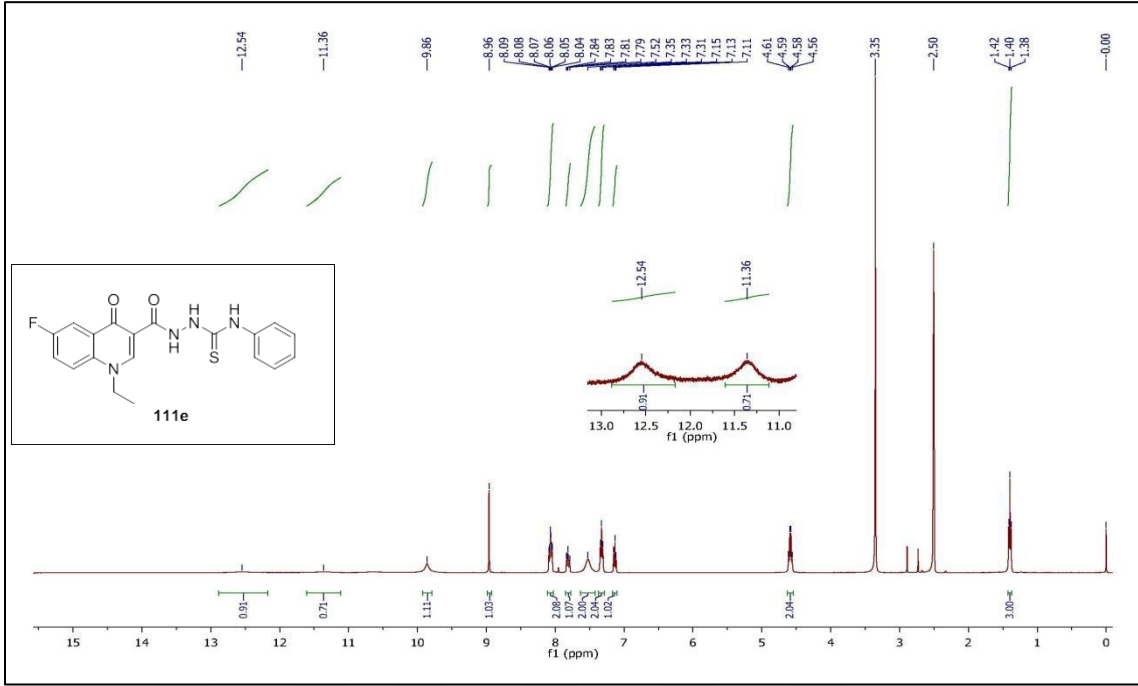
Ek Şekil 84. **111d** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



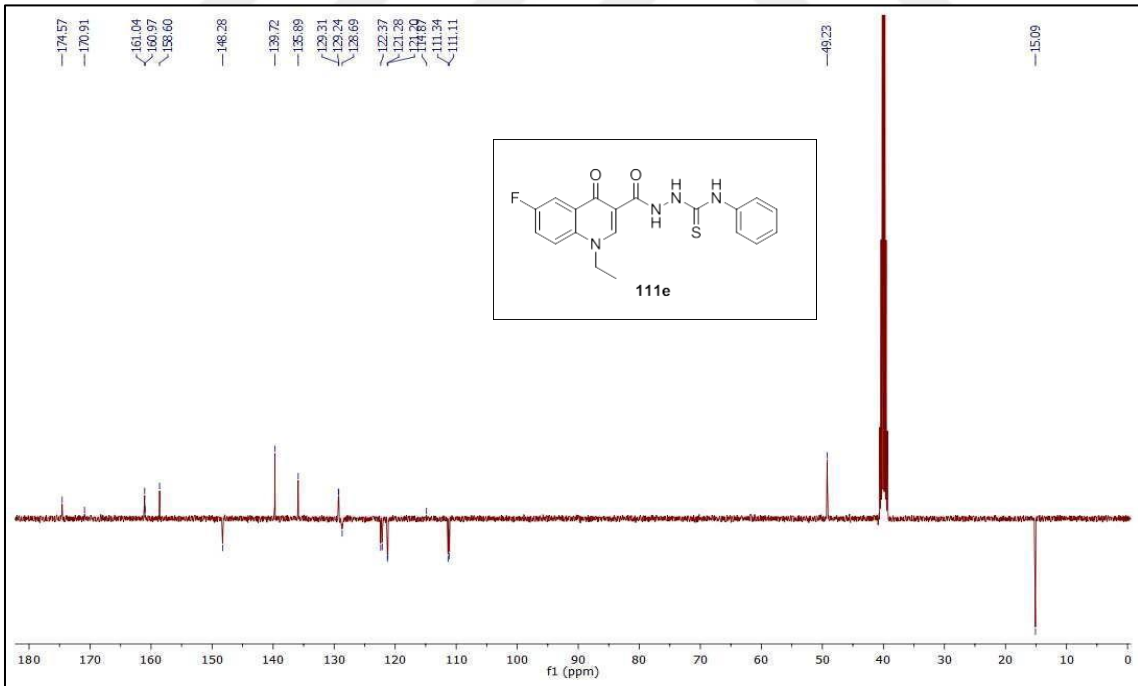
Ek Şekil 85. **111d** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



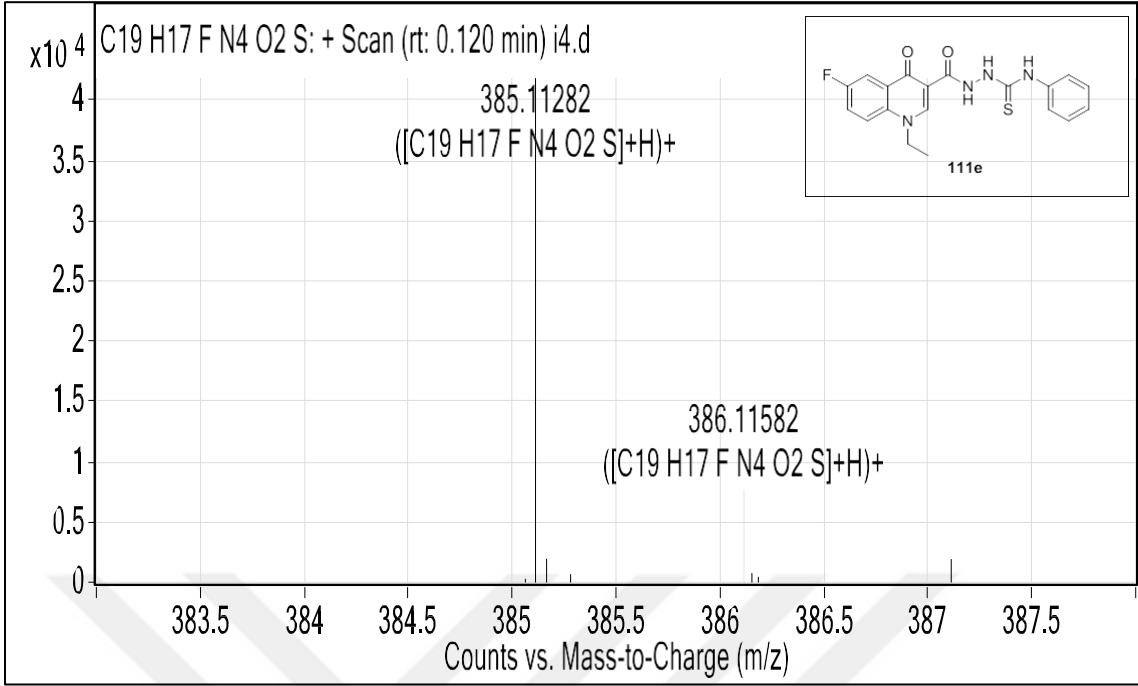
Ek Şekil 86. **111e** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})



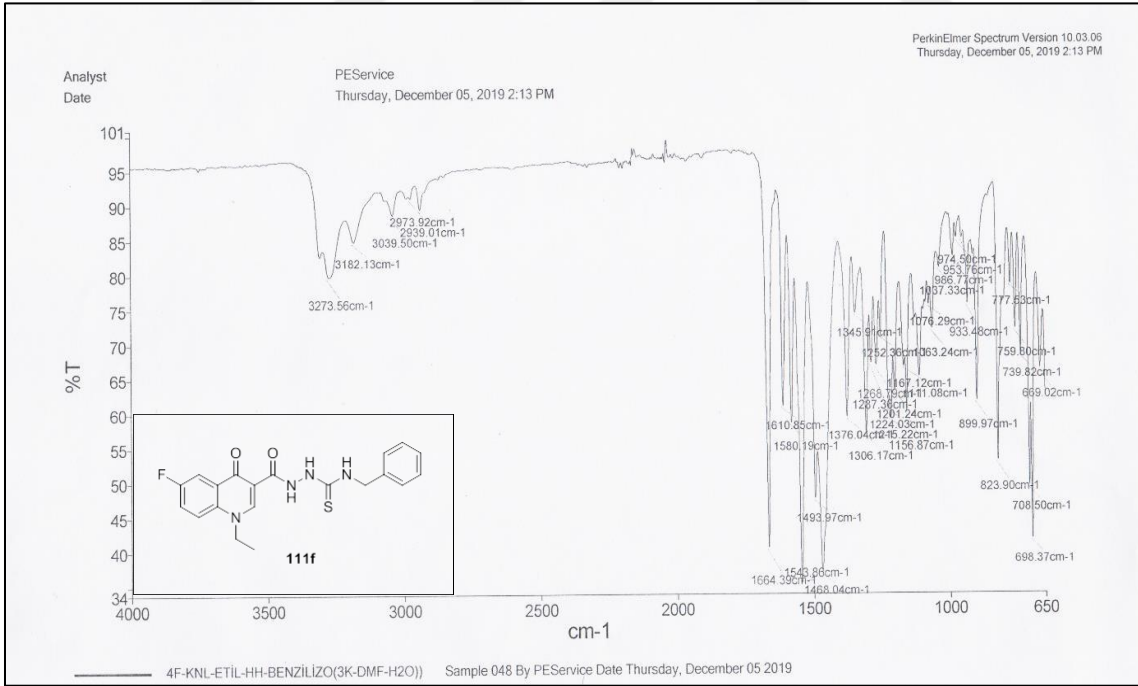
Ek Şekil 87. **111e** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



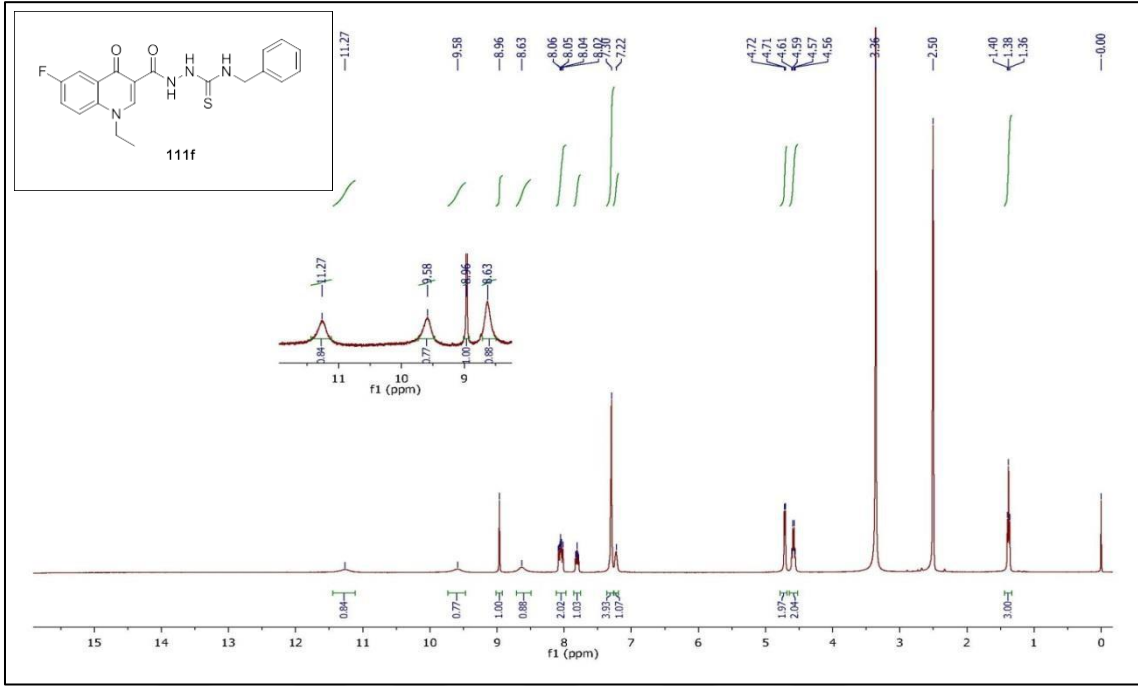
Ek Şekil 88. **111e** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



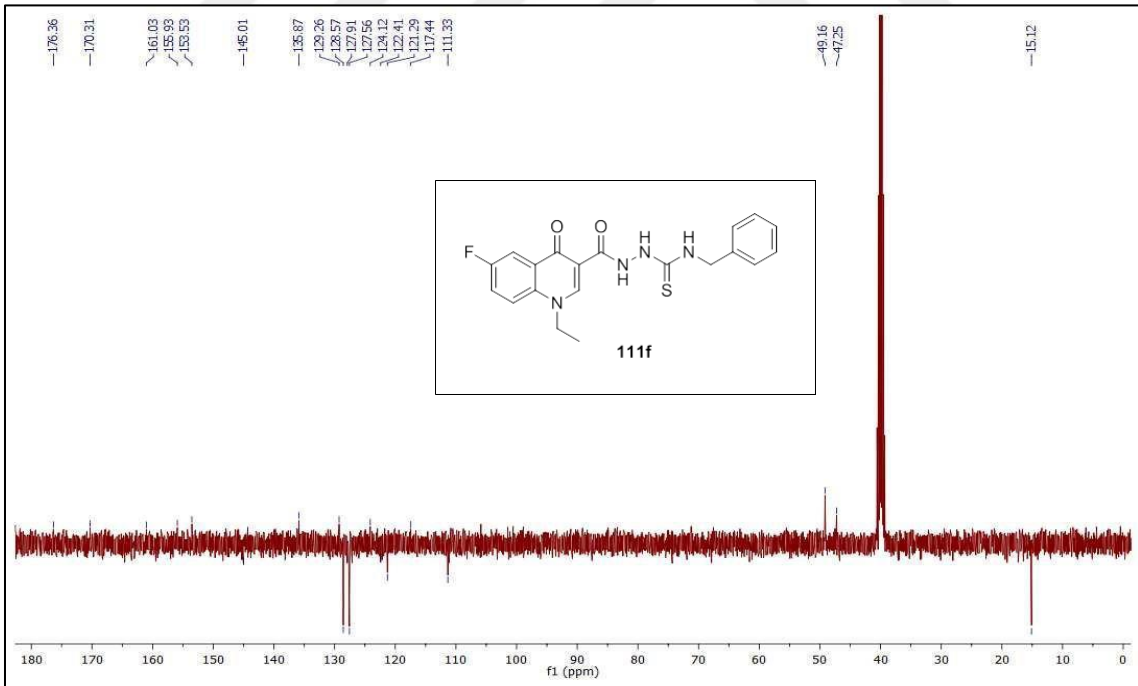
Ek Şekil 89. **111e** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



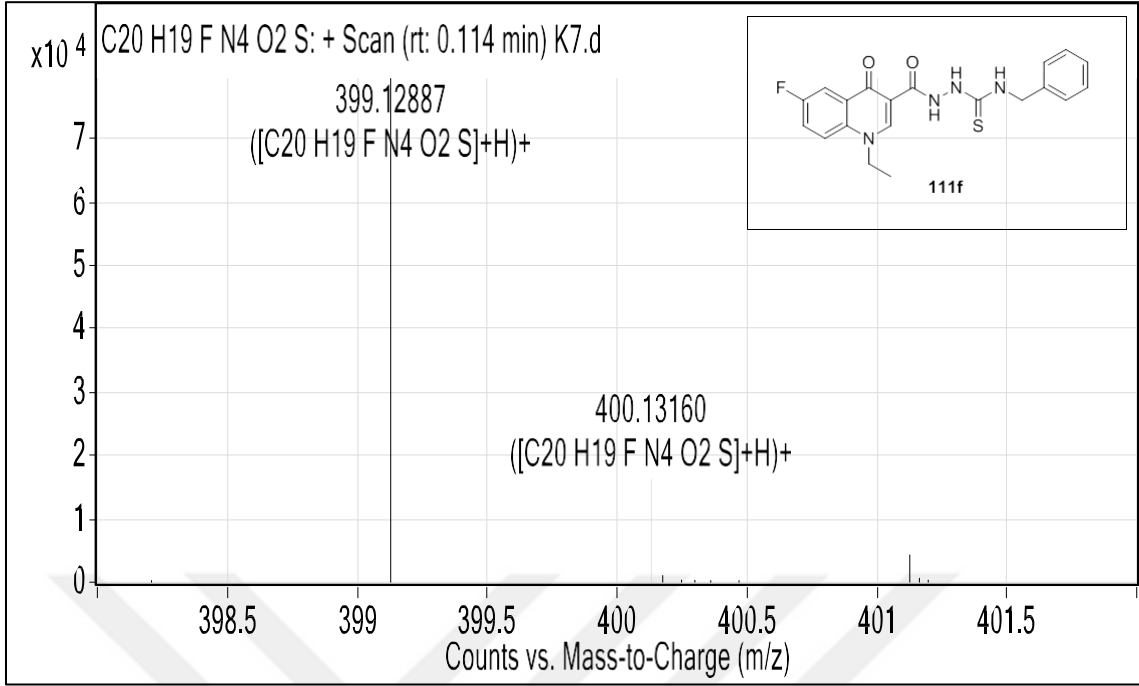
Ek Şekil 90. **111f** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



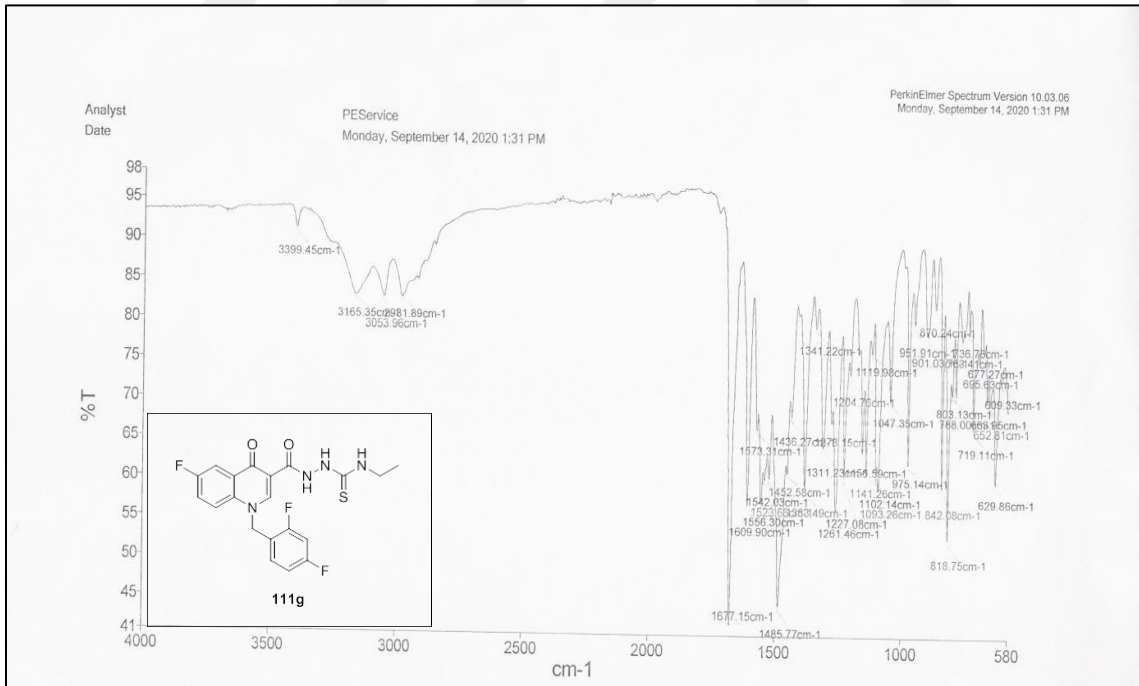
Ek Şekil 91. **111f** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



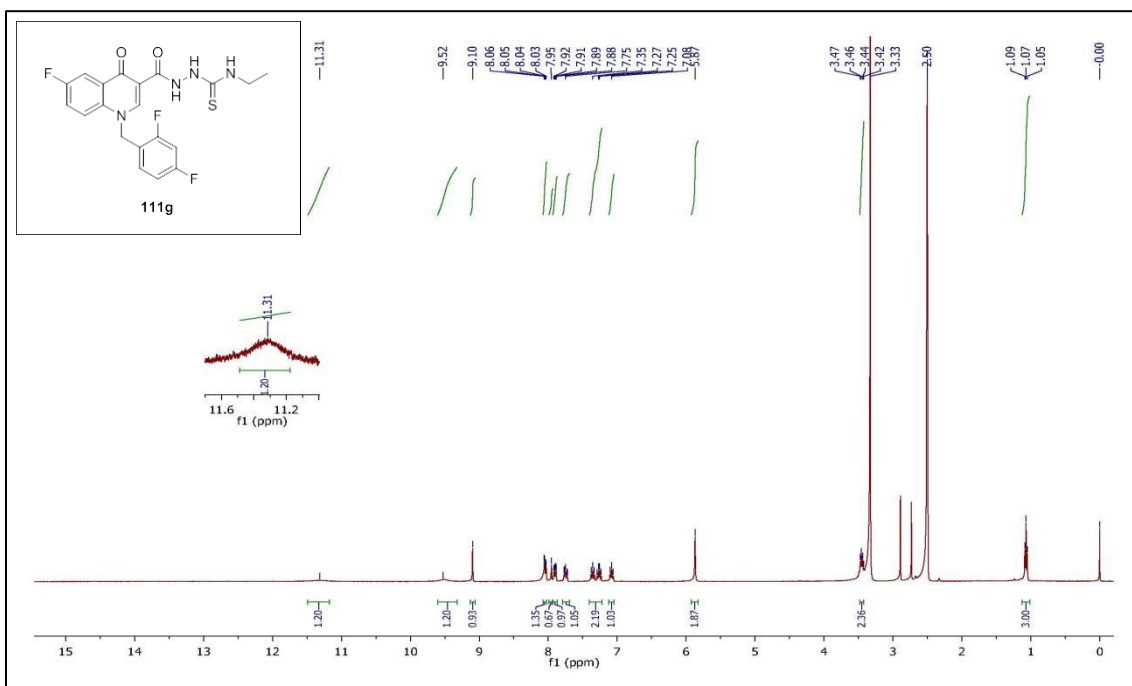
Ek Şekil 92. **111f** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



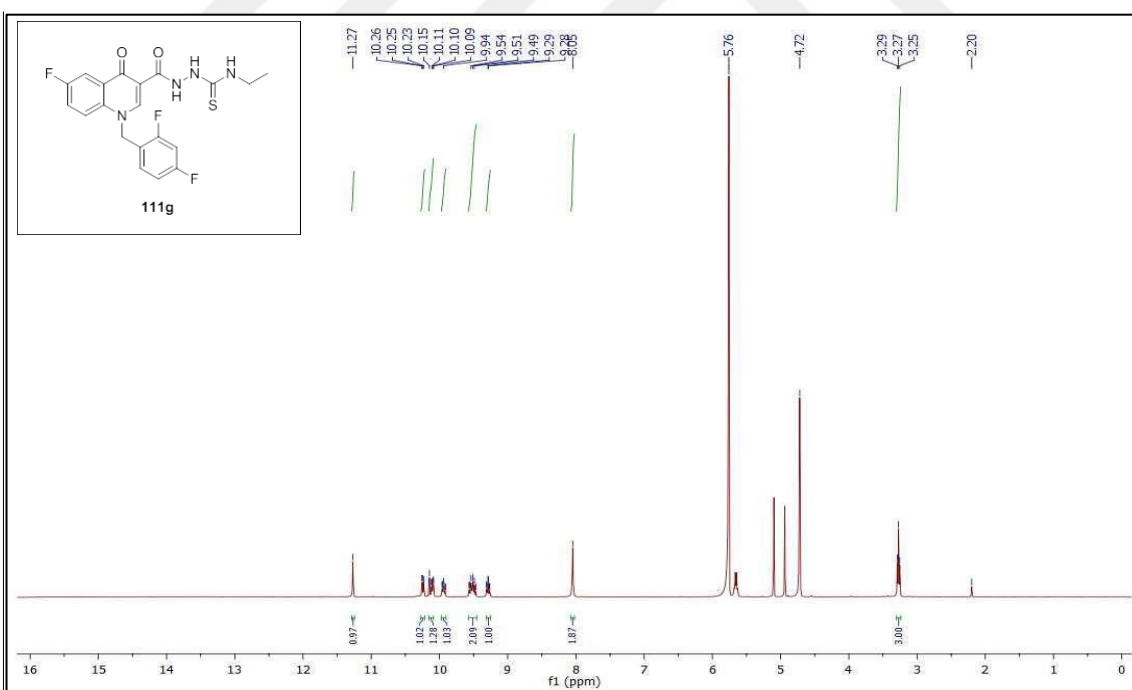
Ek Şekil 93. **111f** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



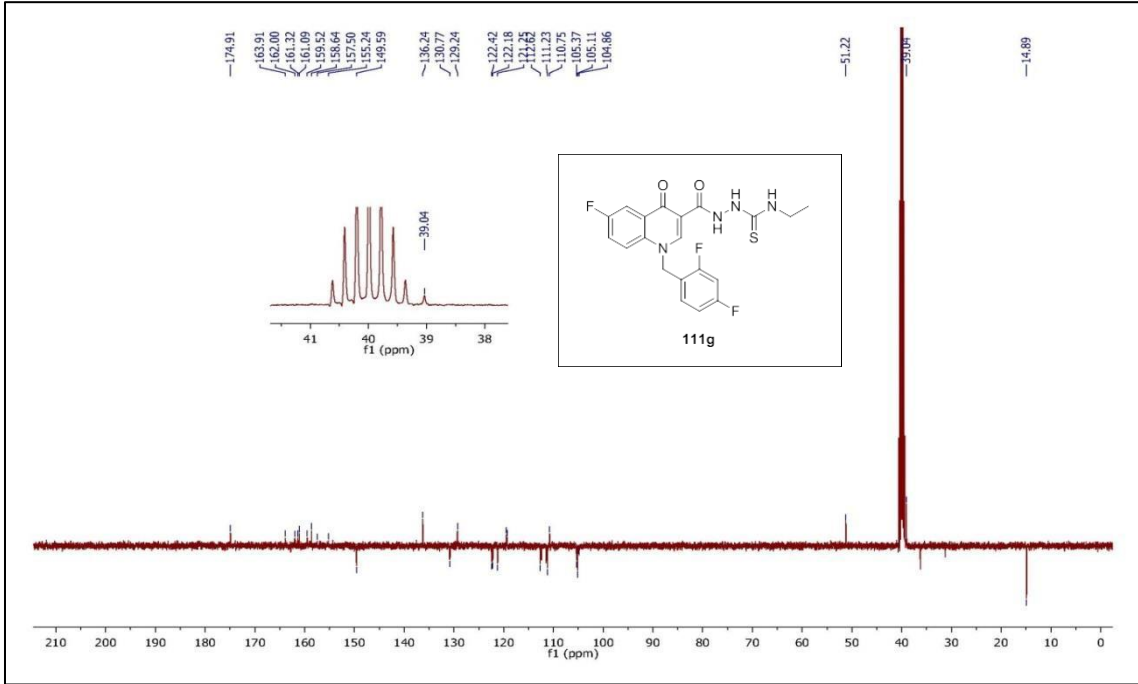
Ek Şekil 94. **111g** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



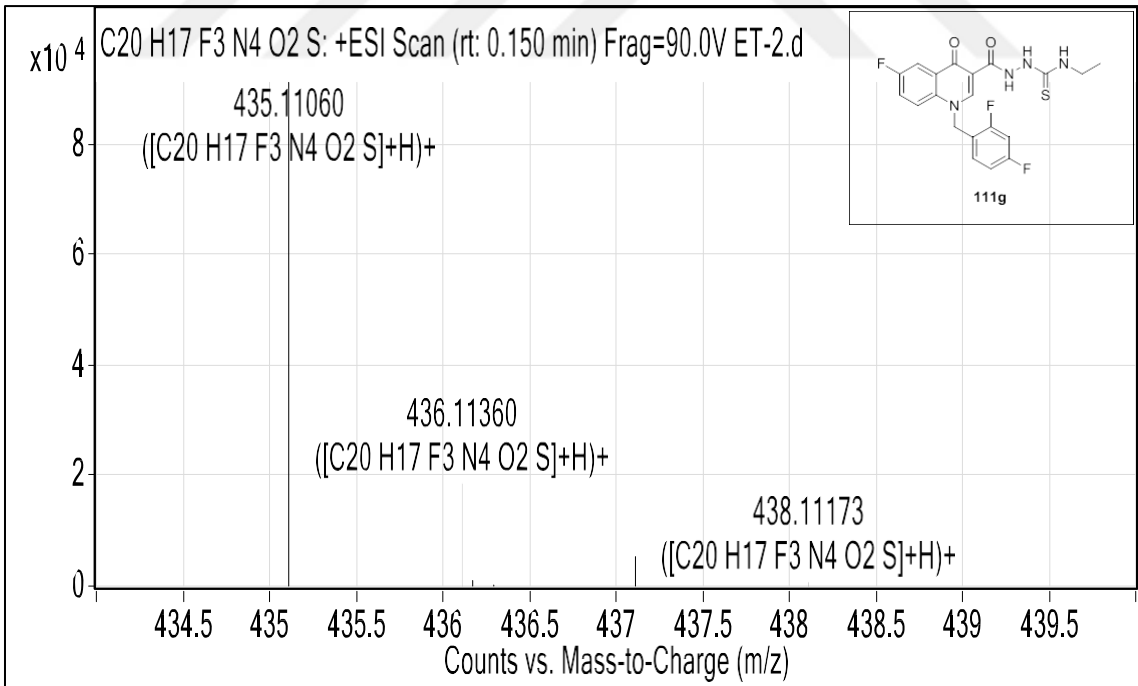
Ek Şekil 95. **111g** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



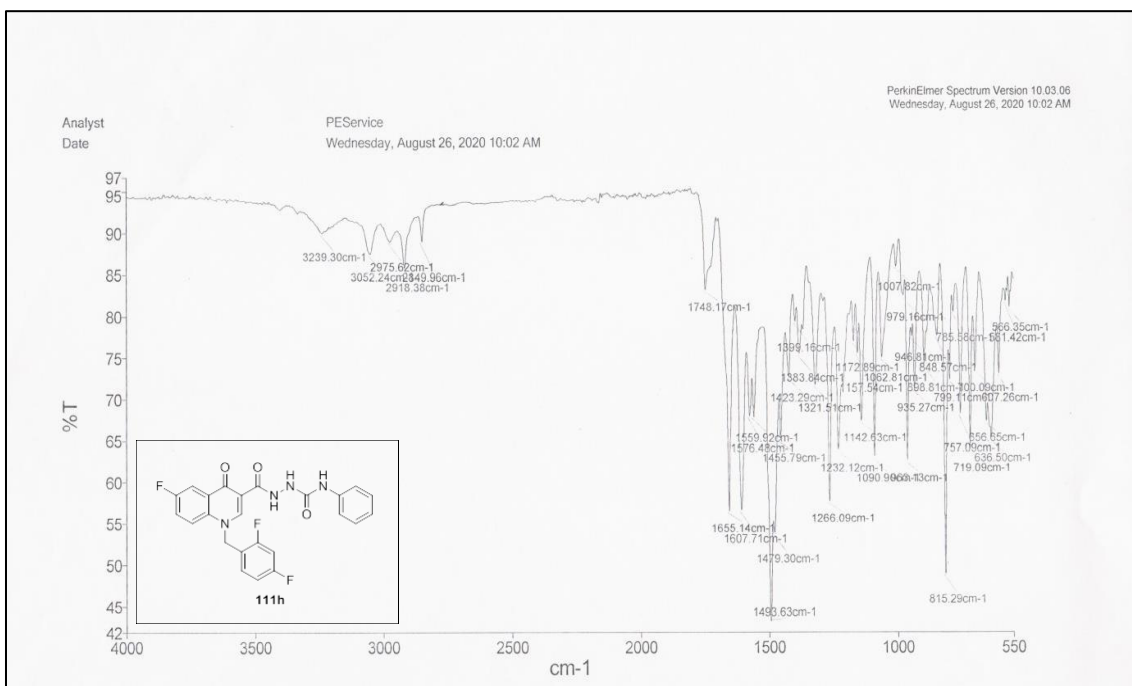
Ek Şekil 96. **111g** No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



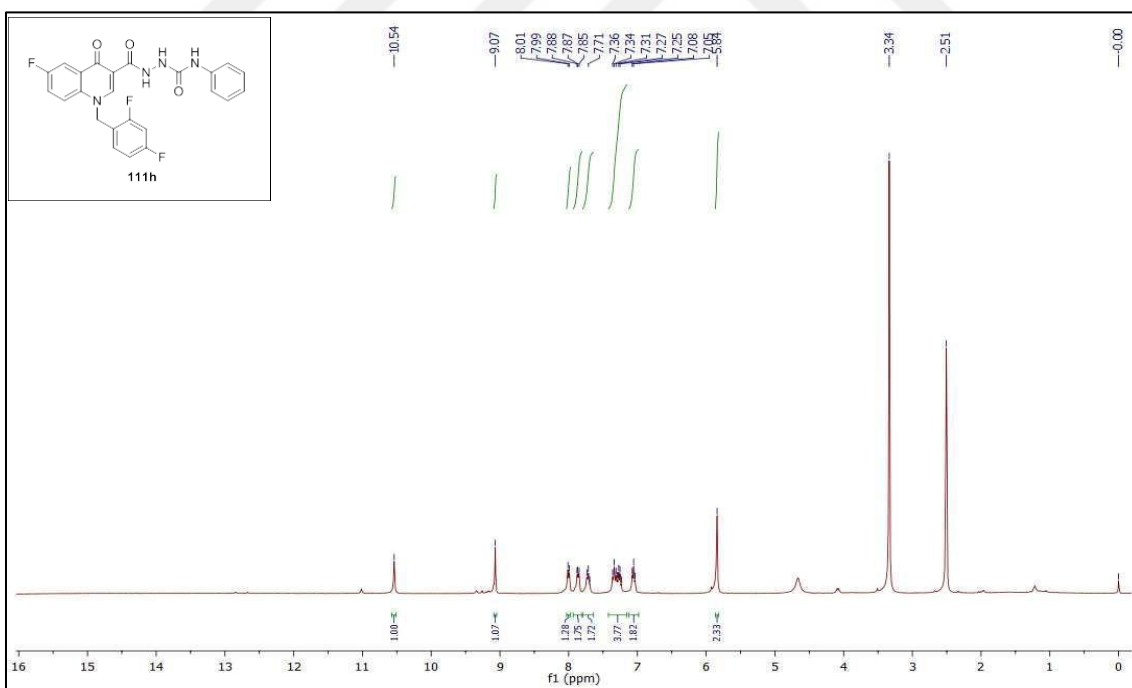
Ek Şekil 97. **111g** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



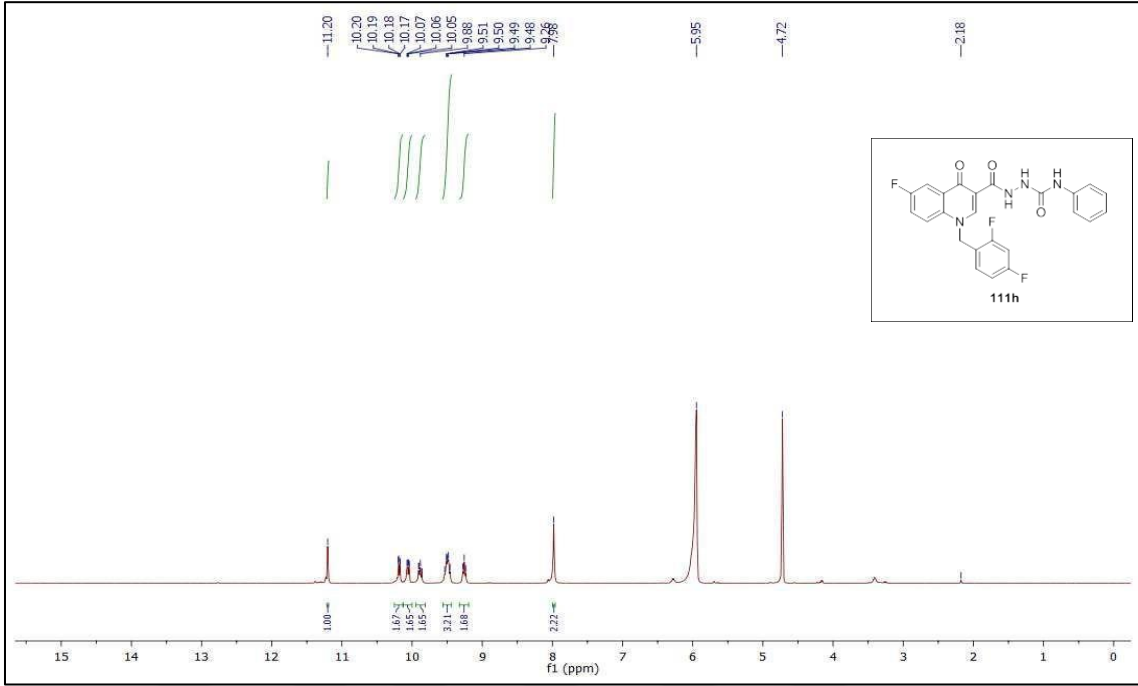
Ek Şekil 98. **111g** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



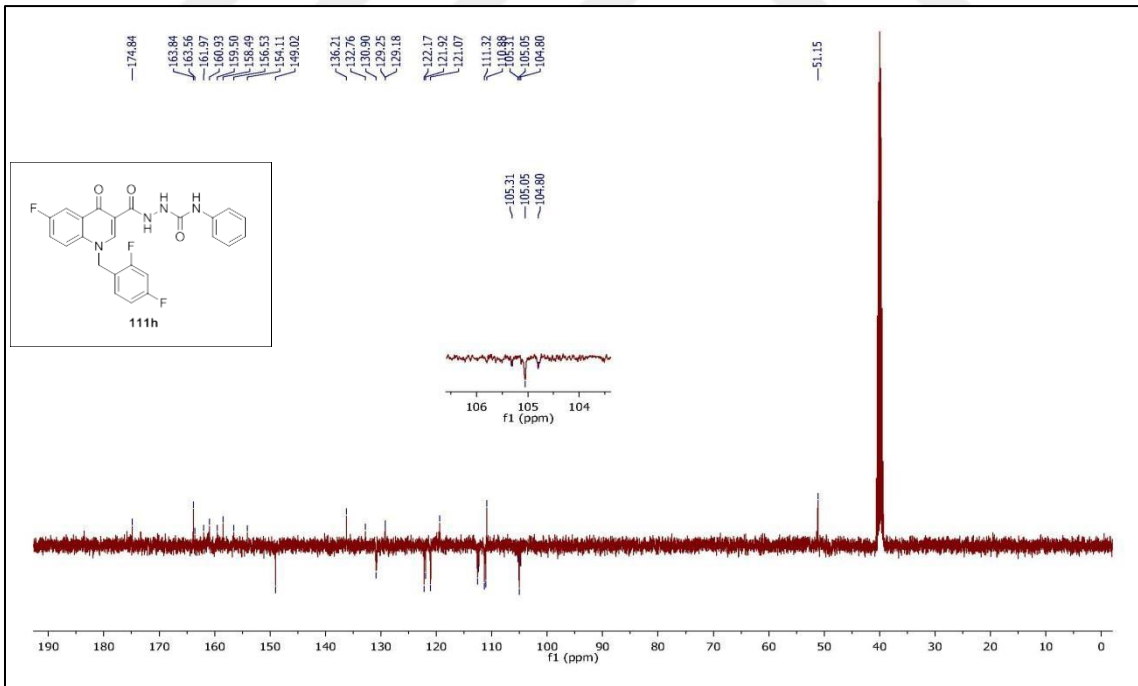
Ek Şekil 99. **111h** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})



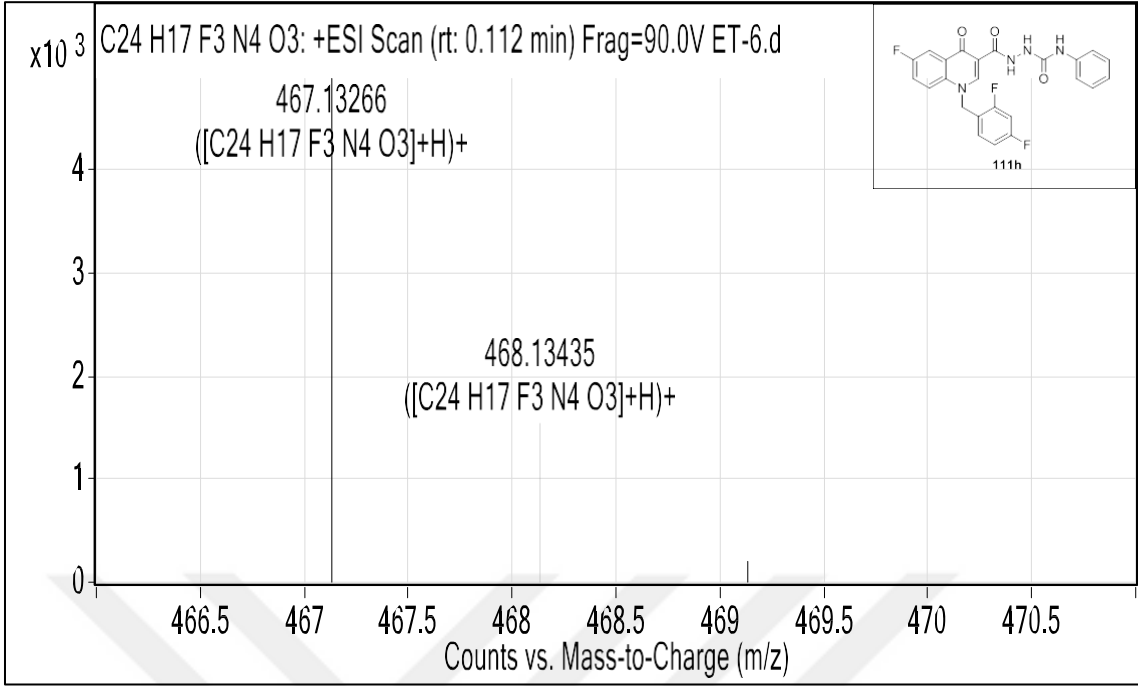
Ek Şekil 100. **111h** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



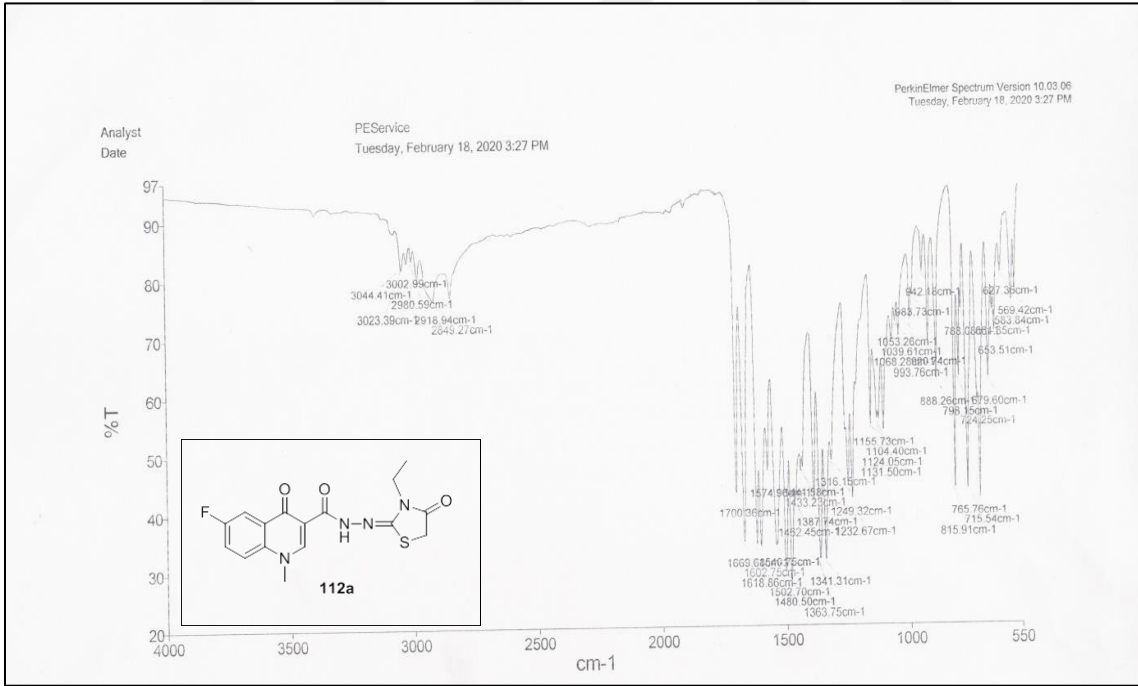
Ek Şekil 101. **111h** No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



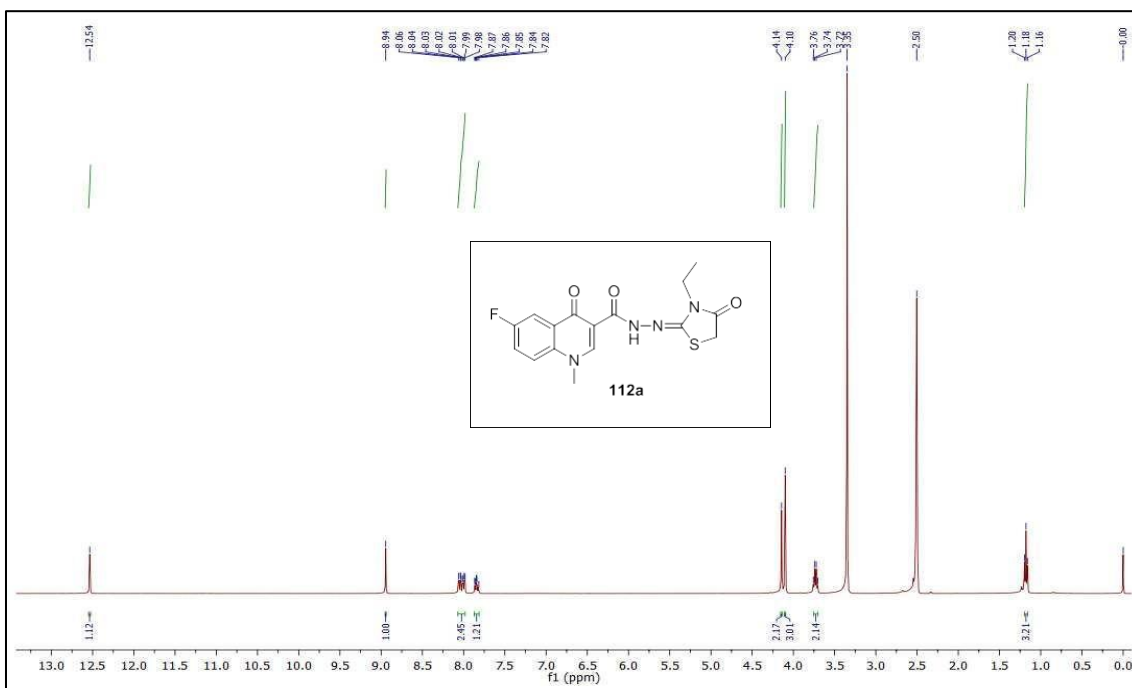
Ek Şekil 102. **111h** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



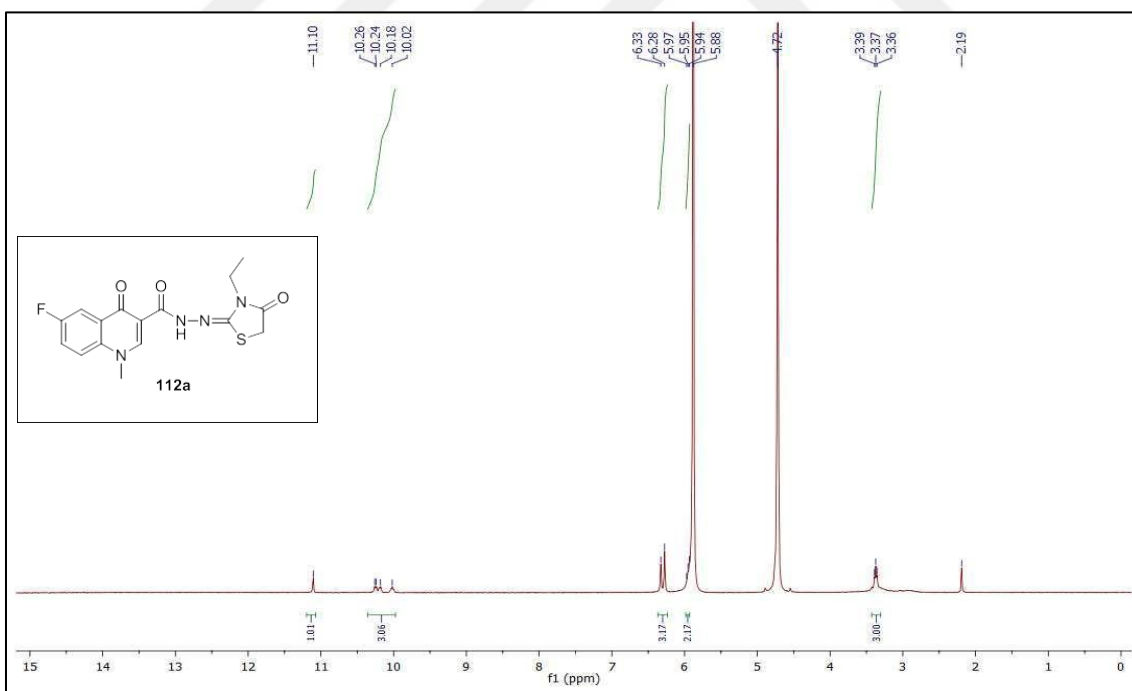
Ek Şekil 103. **111h** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



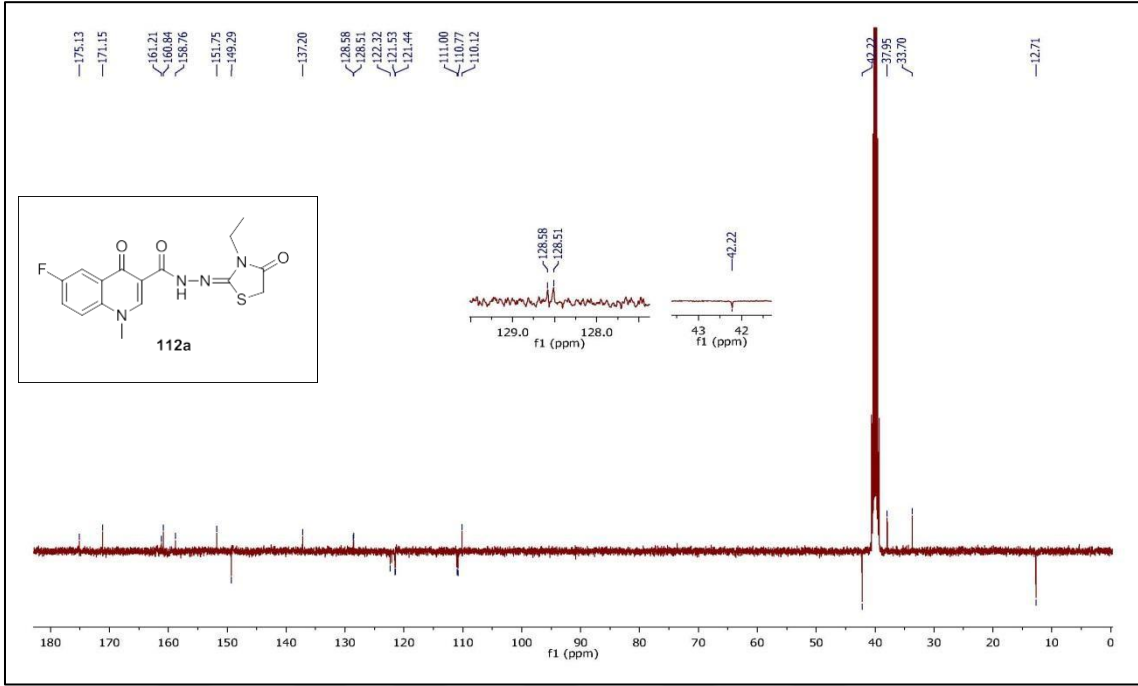
Ek Şekil 104. **112a** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



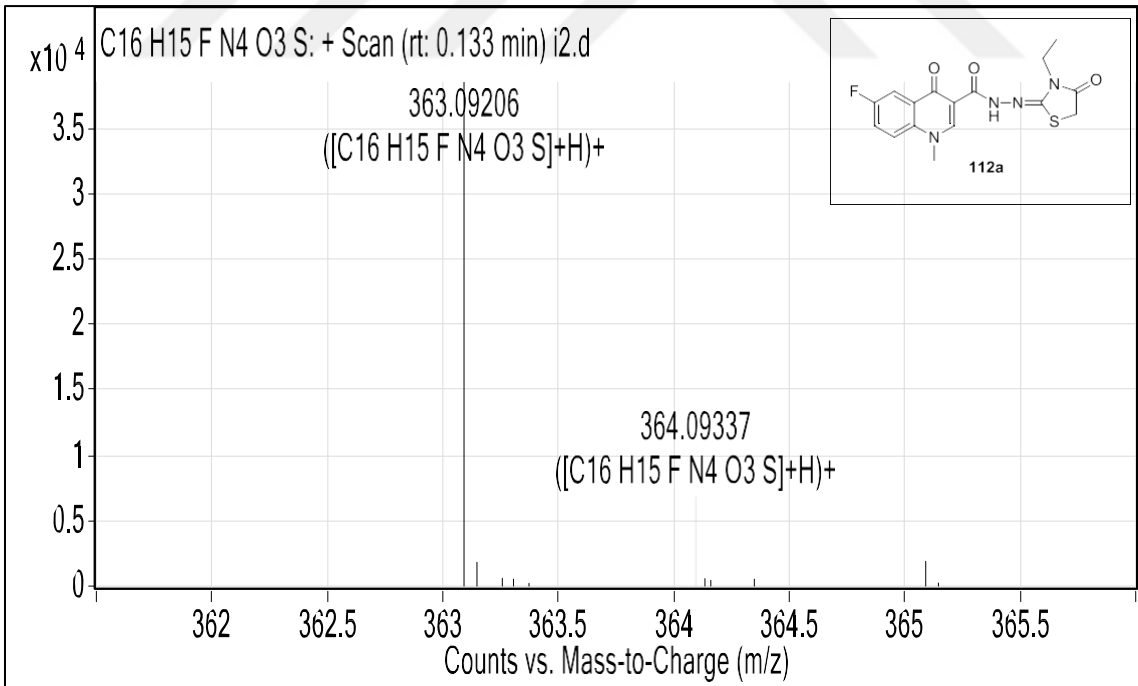
Ek Şekil 105. **112a** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



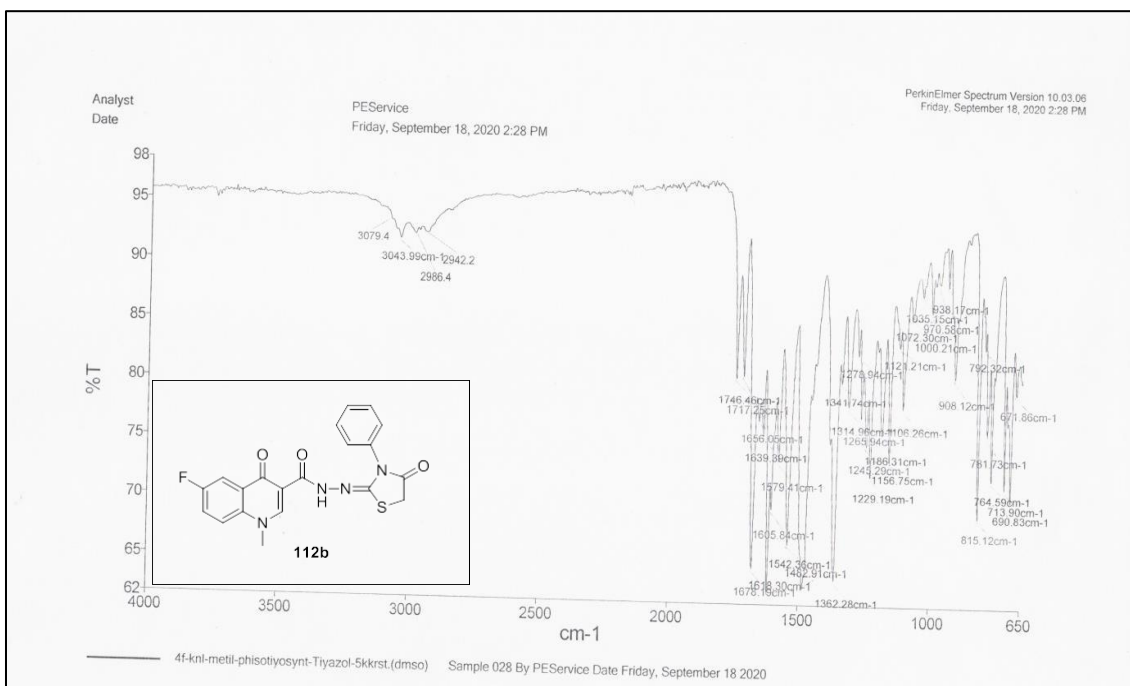
Ek Şekil 106. **112a** No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



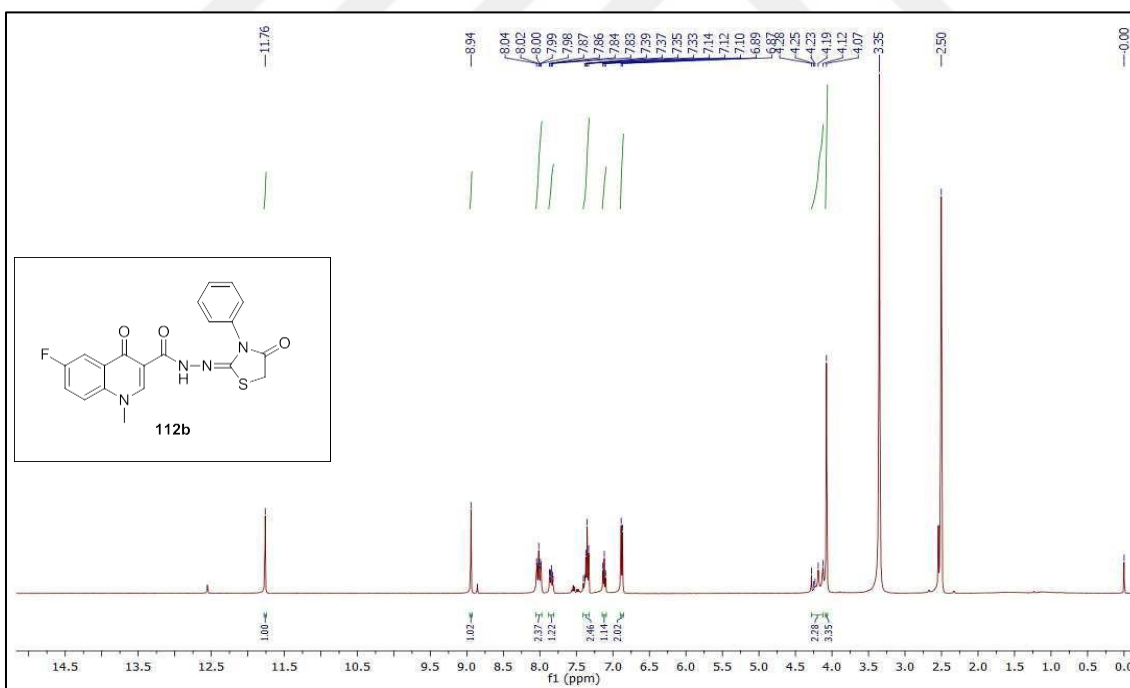
Ek Şekil 107. **112a** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



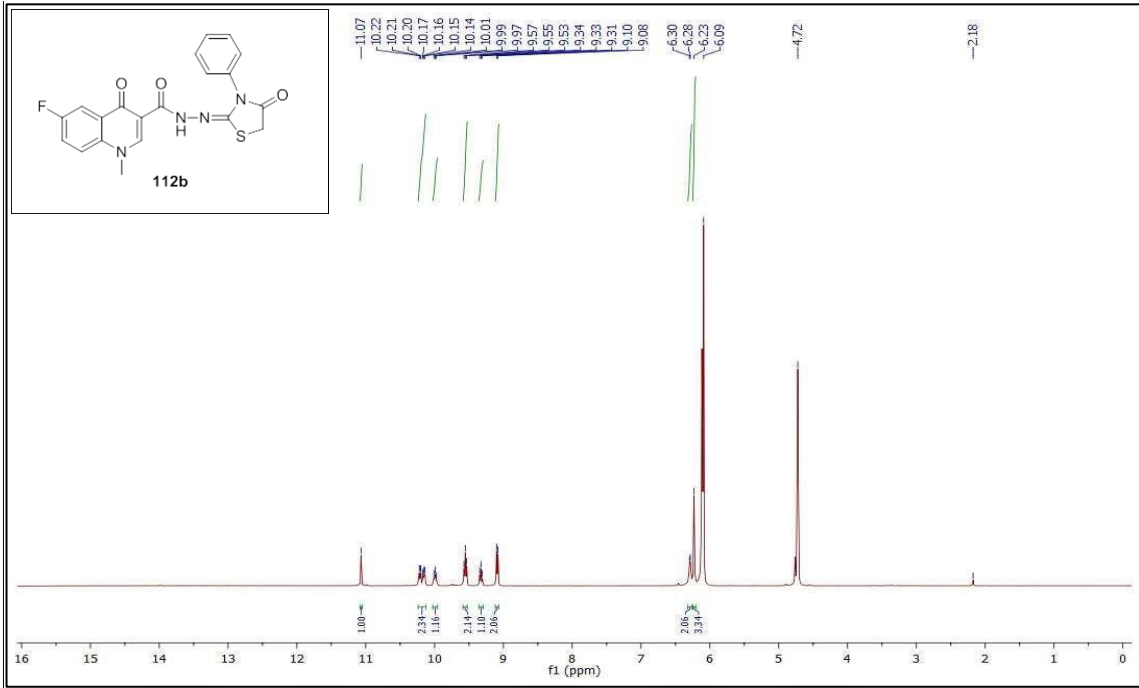
Ek Şekil 108. **112a** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



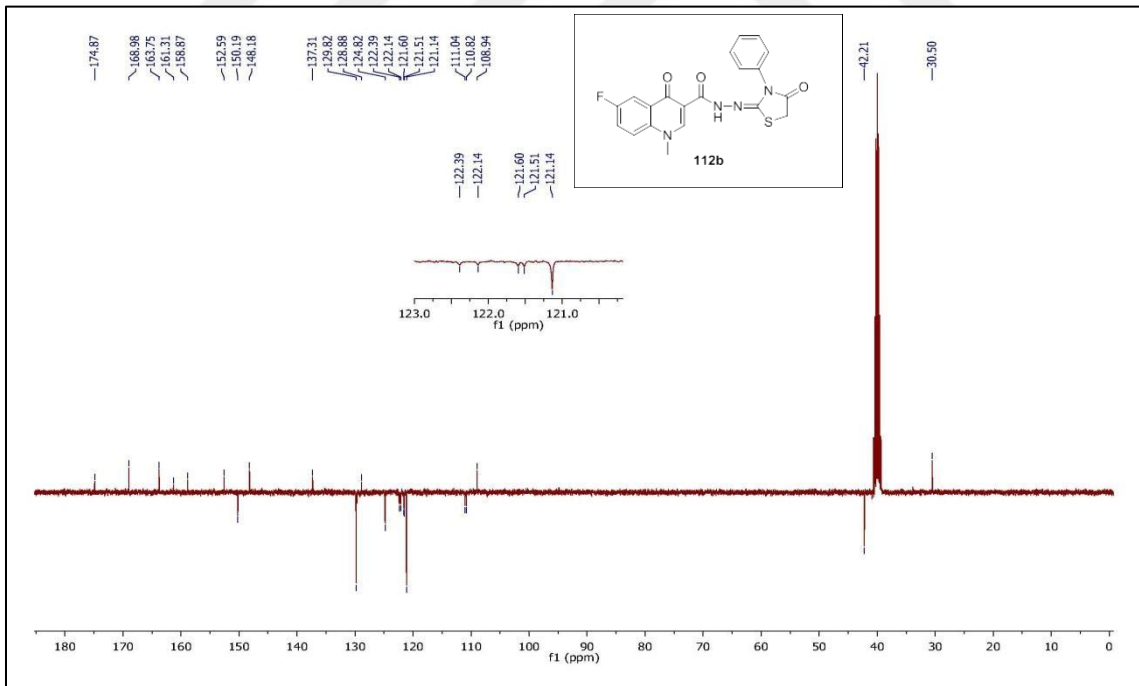
Ek Şekil 109. **112b** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})



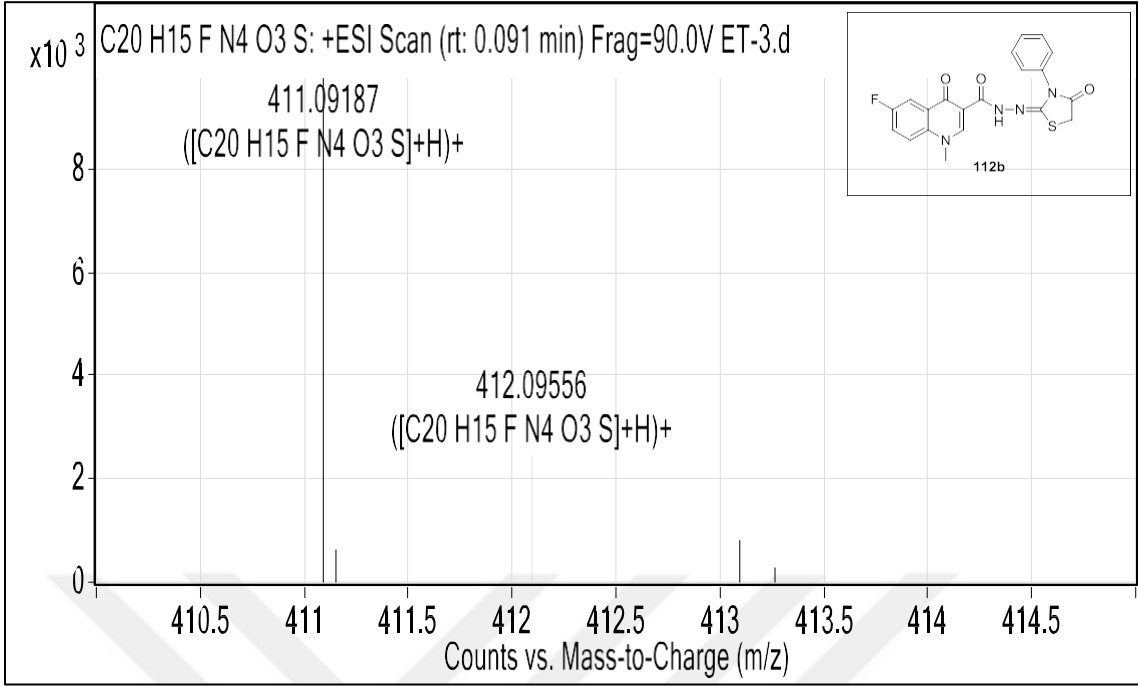
Ek Şekil 110. **112b** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



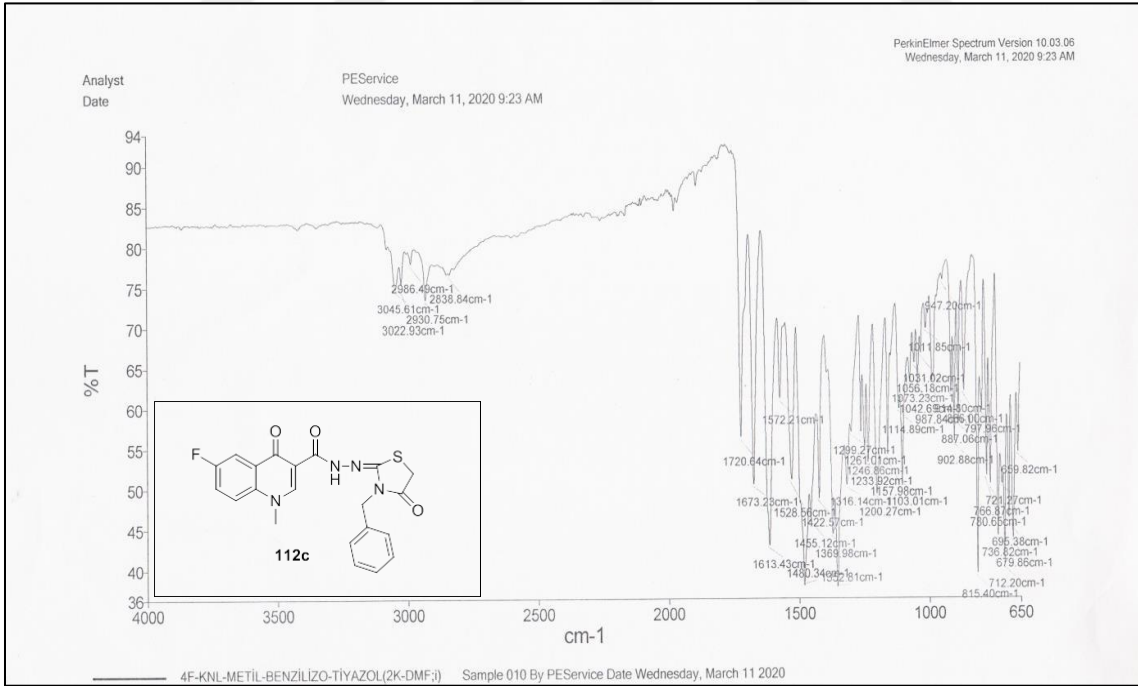
Ek Şekil 111. **112b** No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



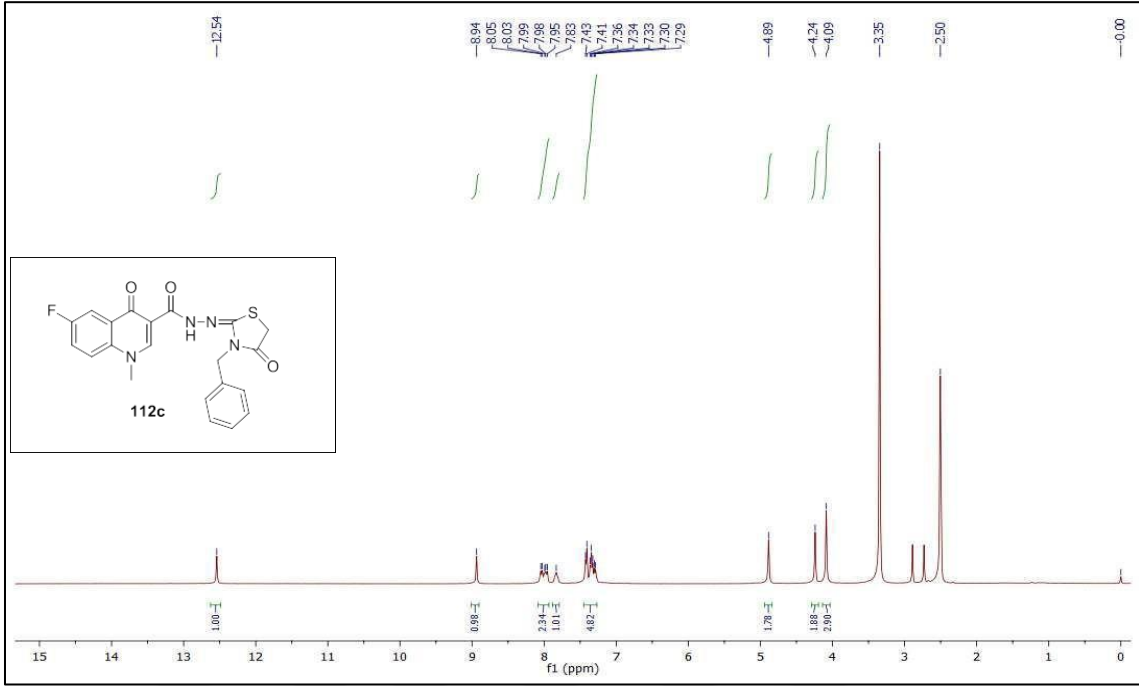
Ek Şekil 112. **112b** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



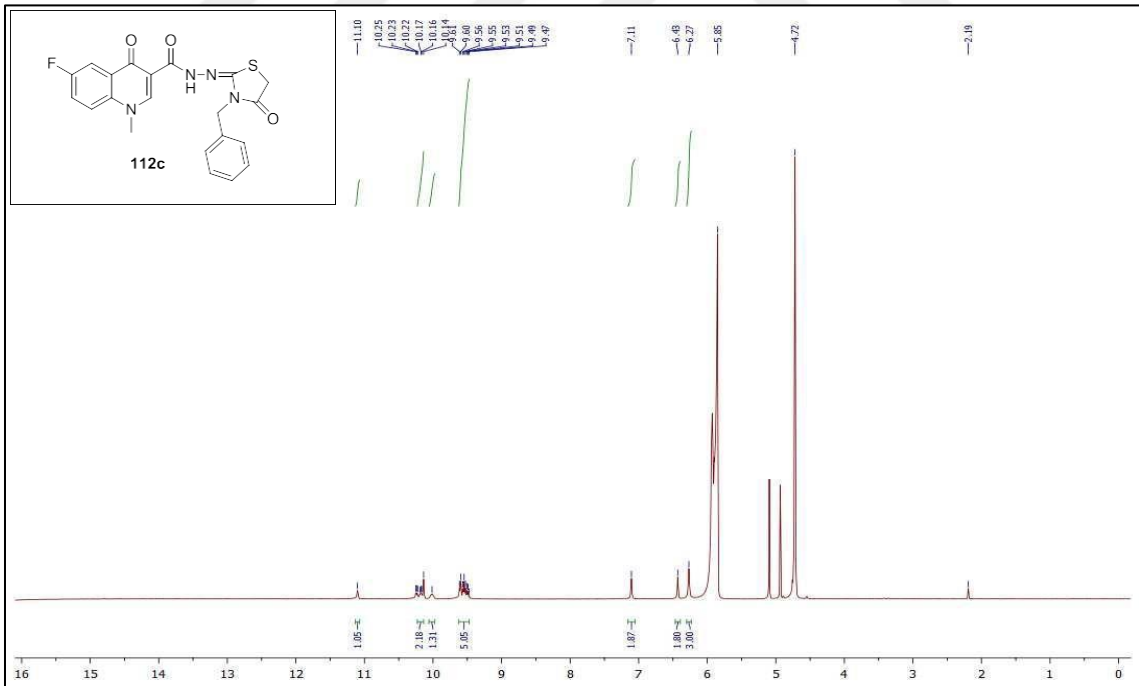
Ek Şekil 113. **112b** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



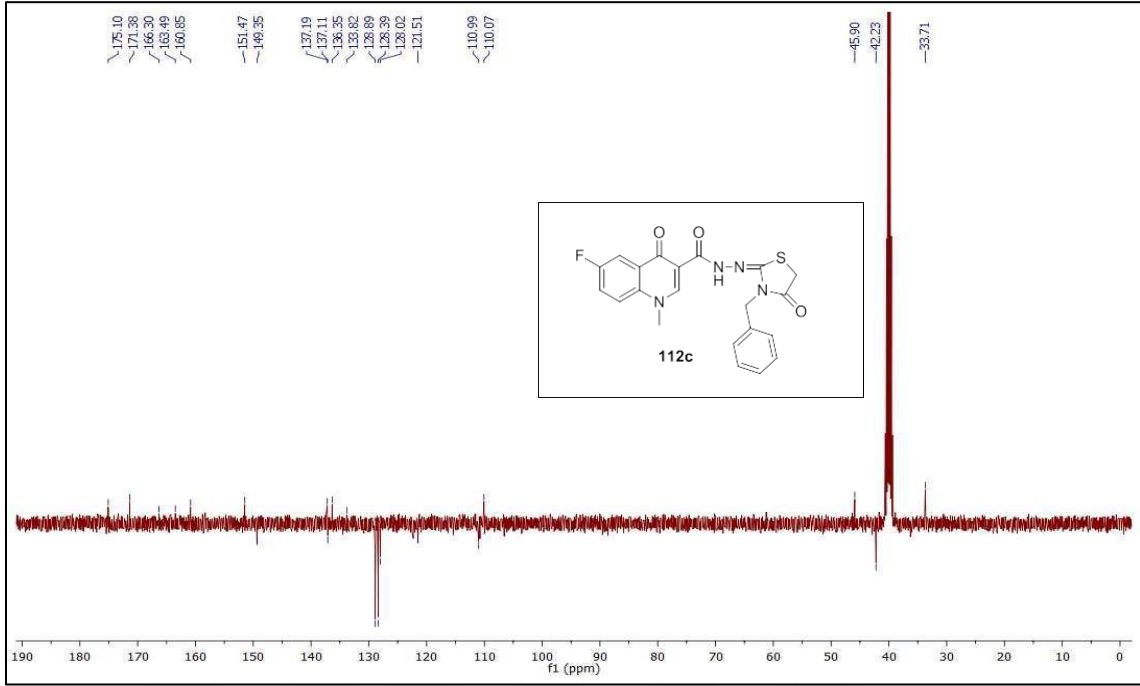
Ek Şekil 114. **112c** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



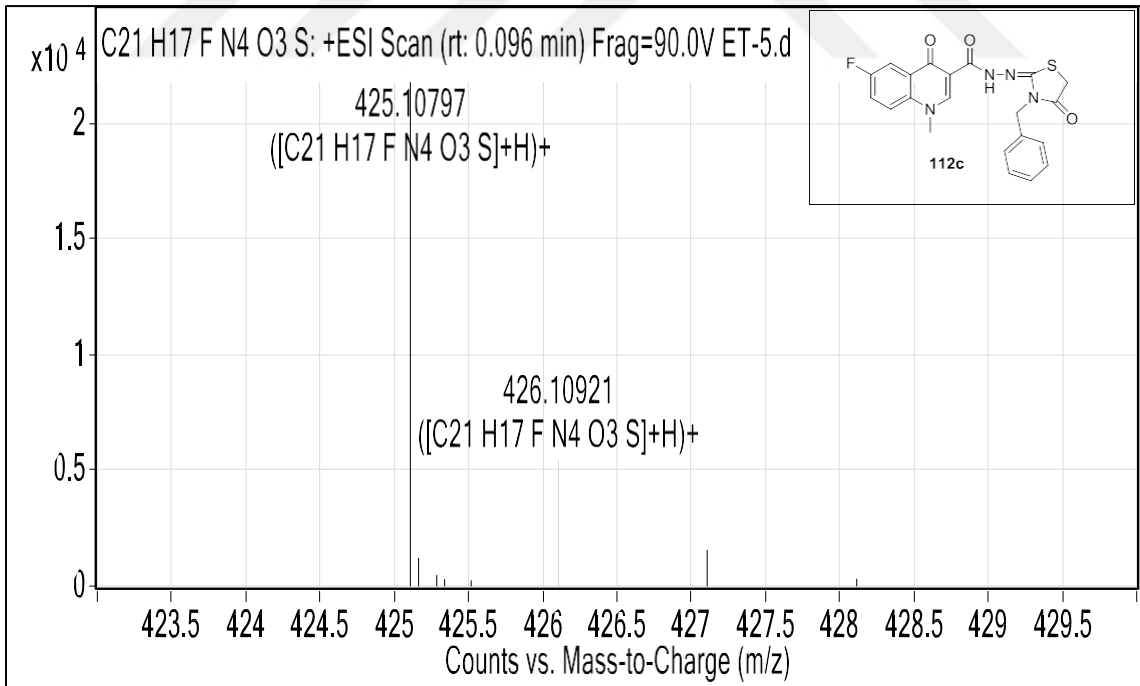
Ek Şekil 115. **112c** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



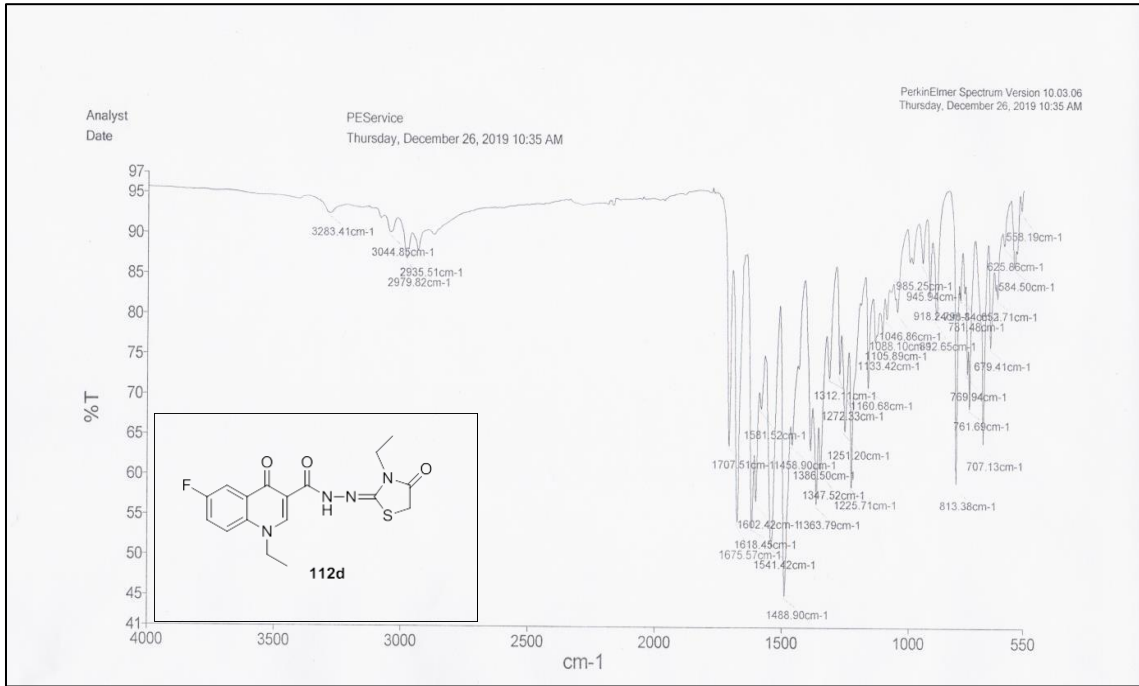
Ek Şekil 116. **112c** No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



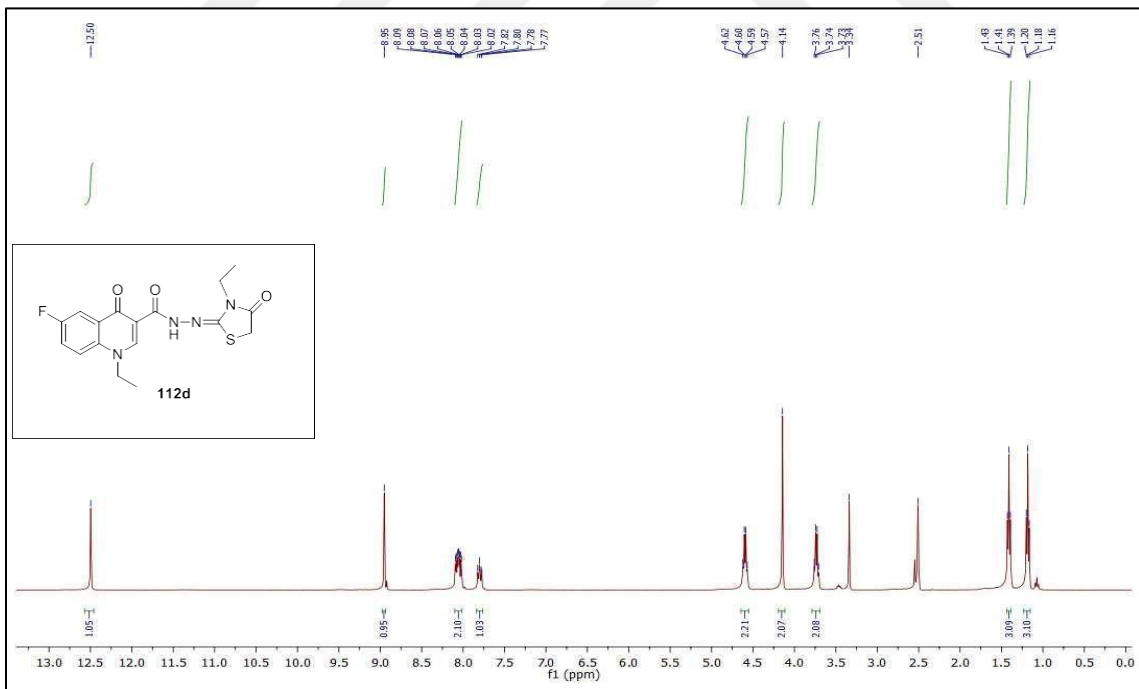
Ek Şekil 117. **112c** Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



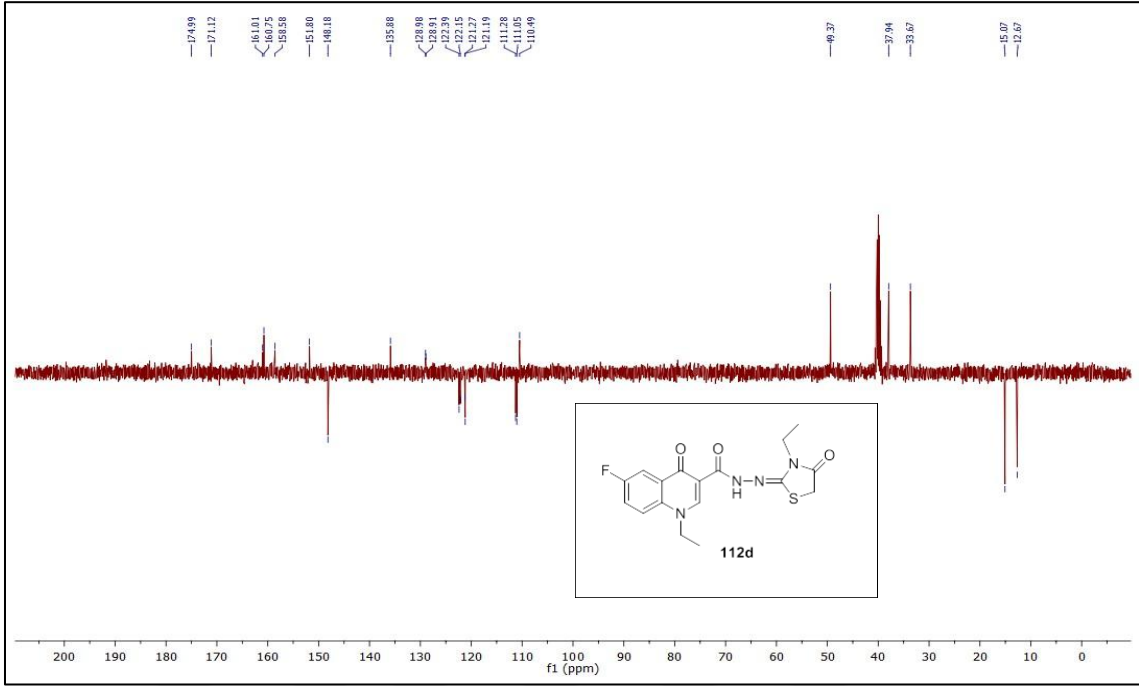
Ek Şekil 118. **112c** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



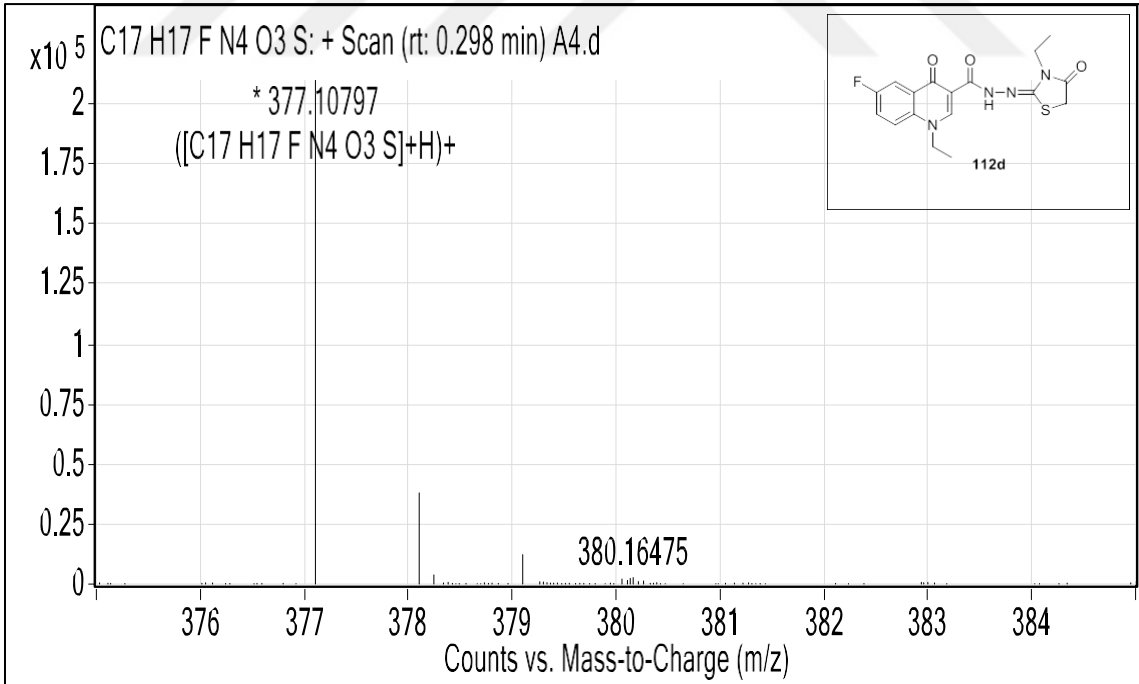
Ek Şekil 119. **112d** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})



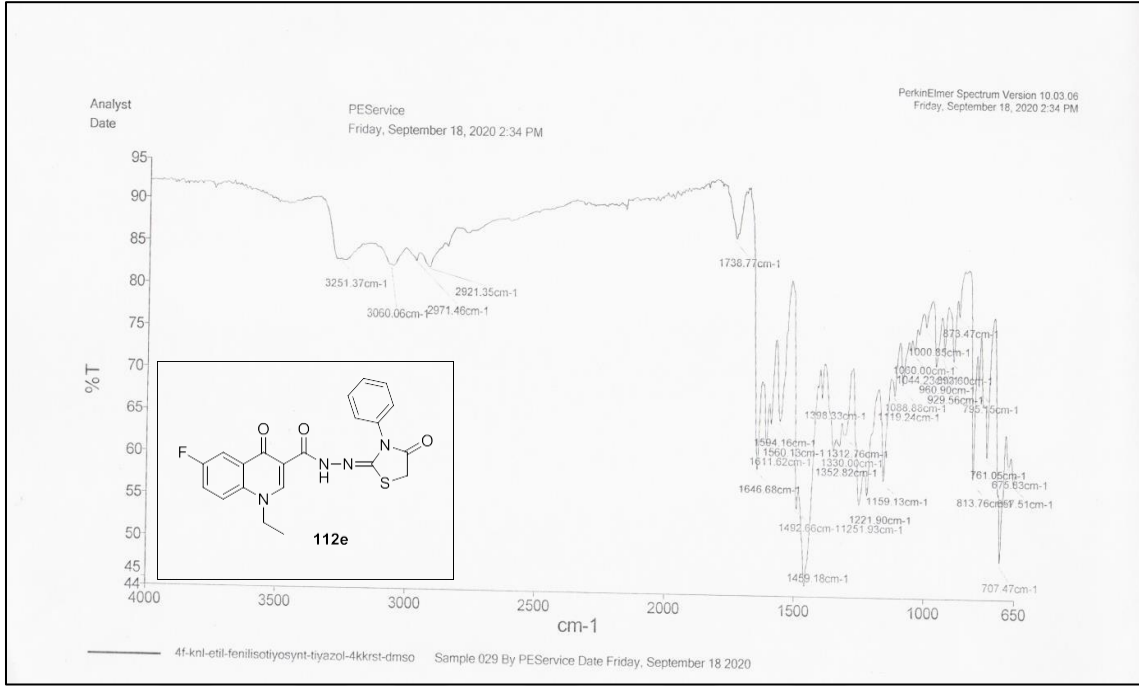
Ek Şekil 120. **112d** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



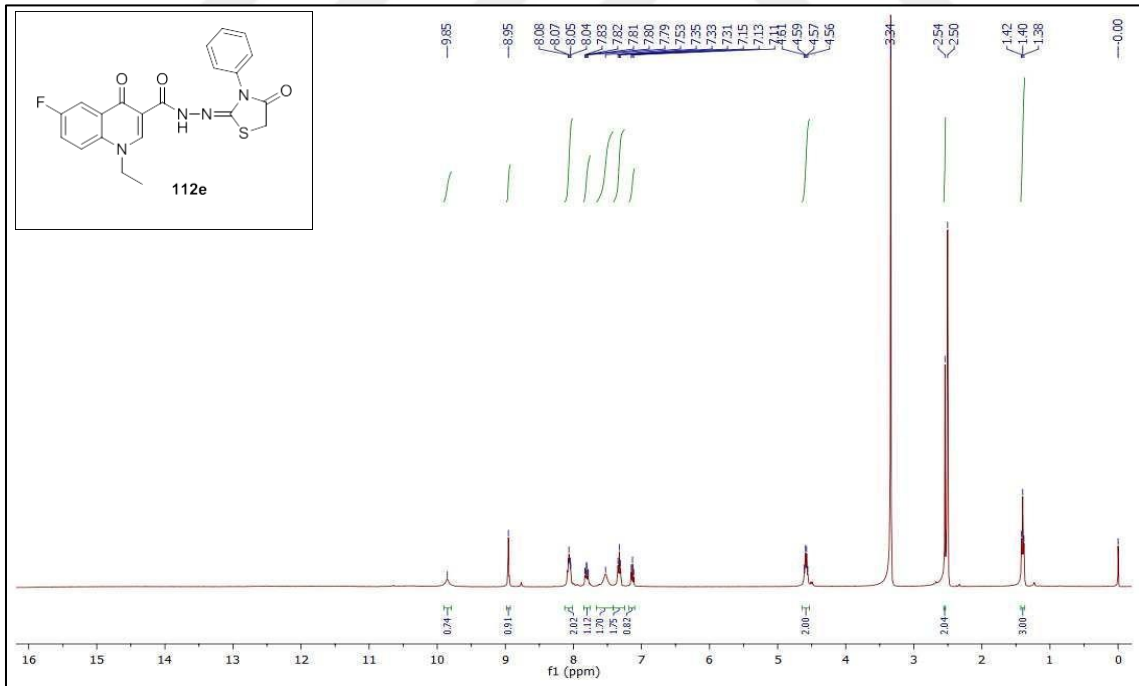
Ek Şekil 121. **112d** Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



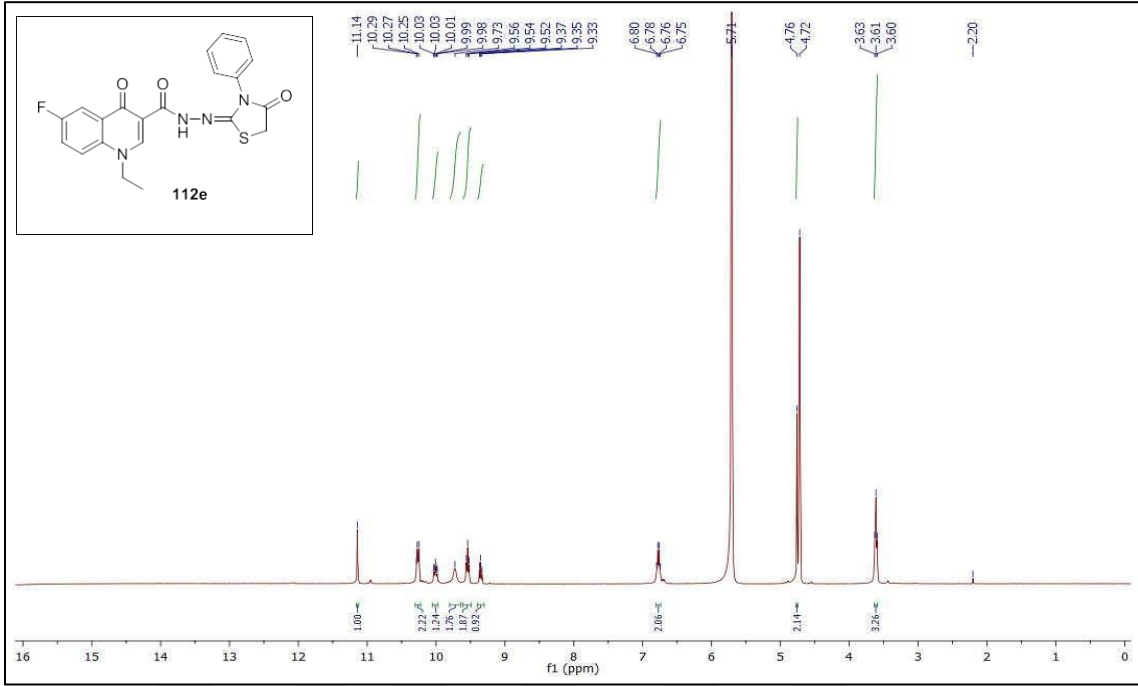
Ek Şekil 122. **112d** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



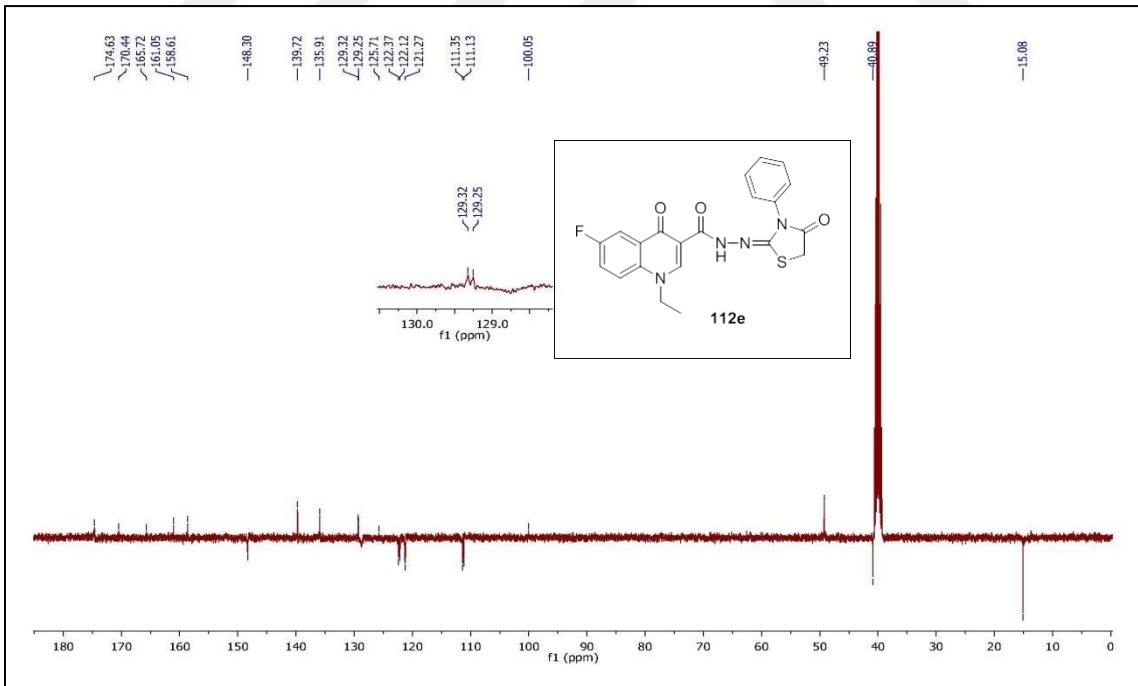
Ek Şekil 123. **112e** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



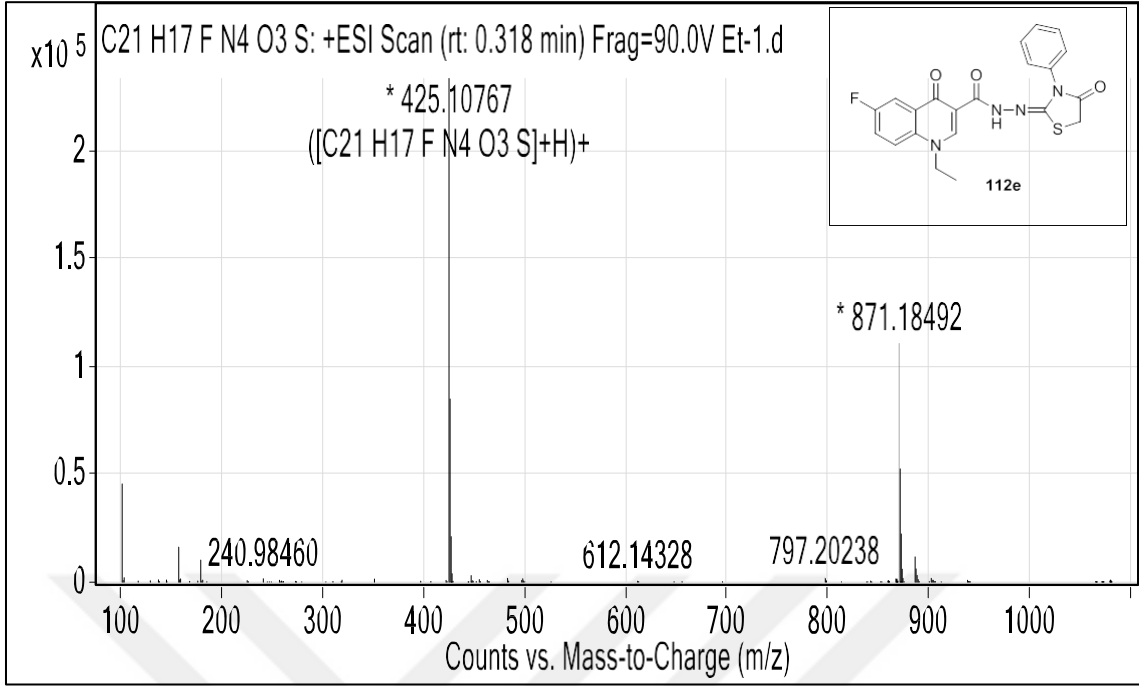
Ek Şekil 124. **112e** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



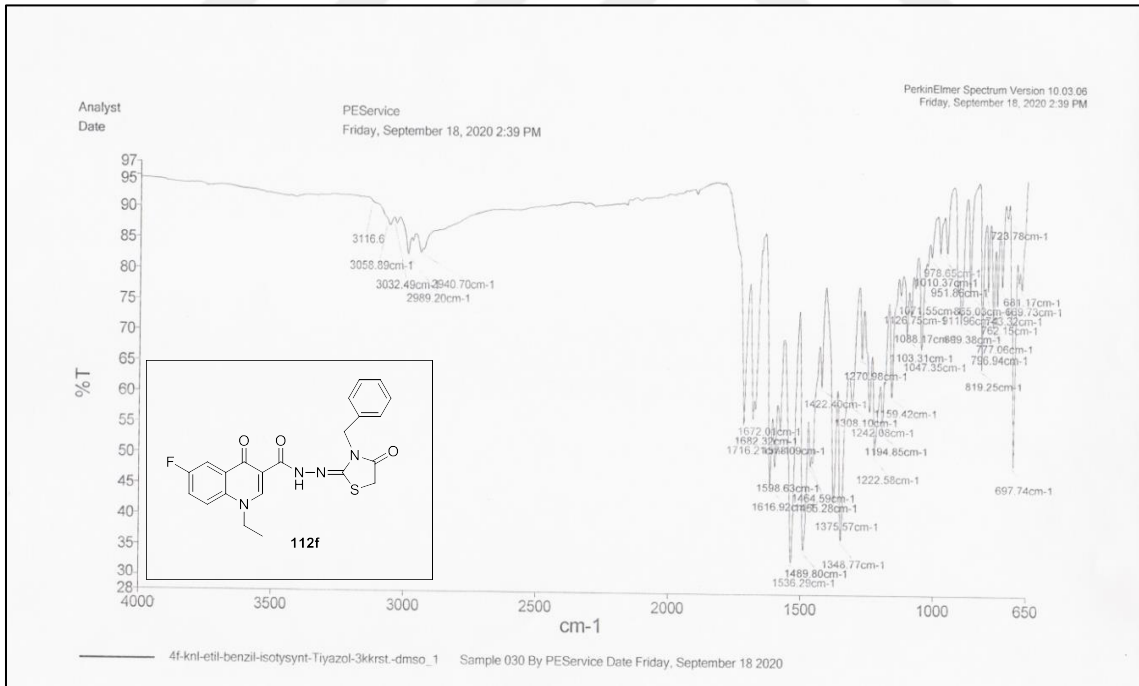
Ek Şekil 125. **112e** No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



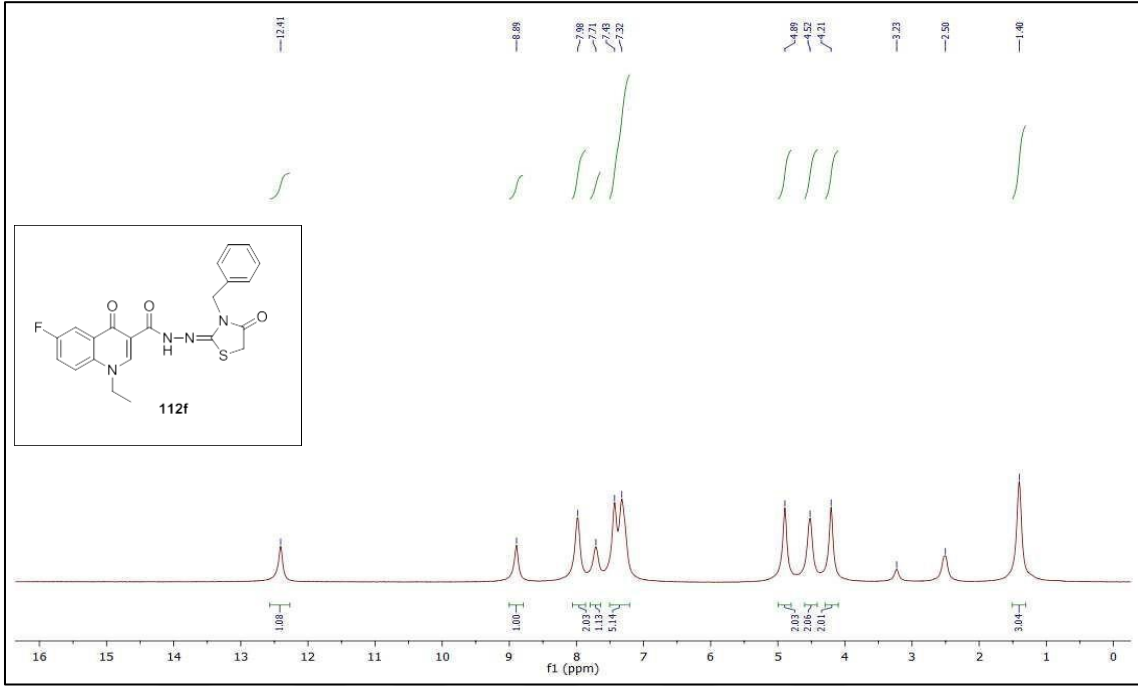
Ek Şekil 126. **112e** Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



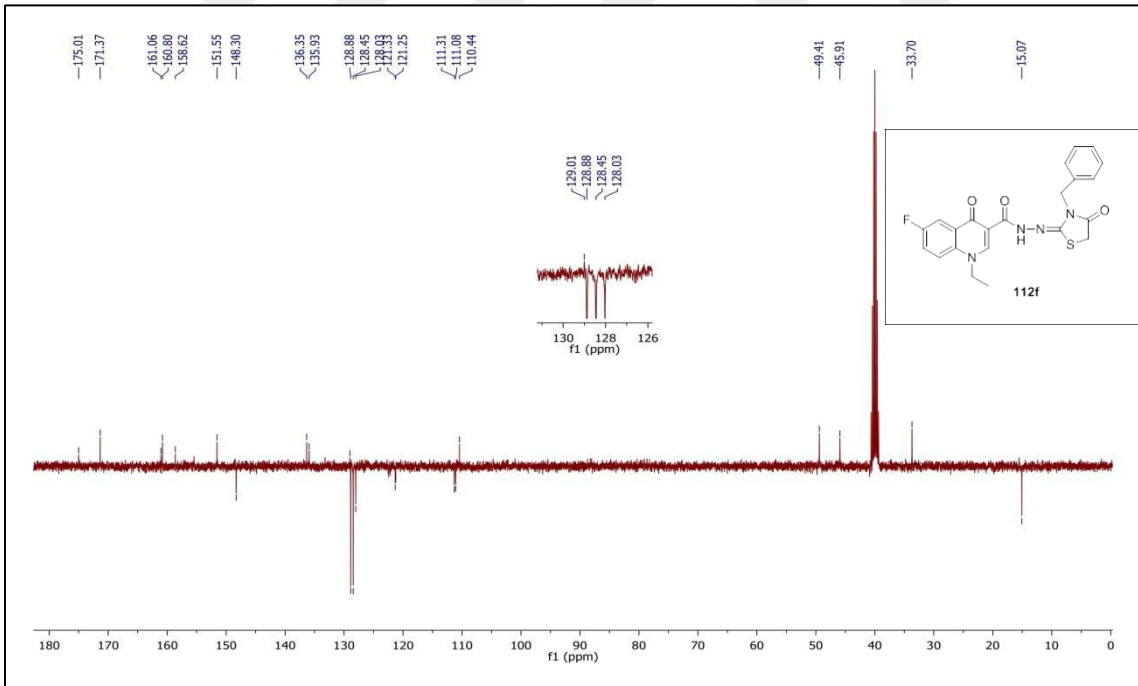
Ek Şekil 127. **112e** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



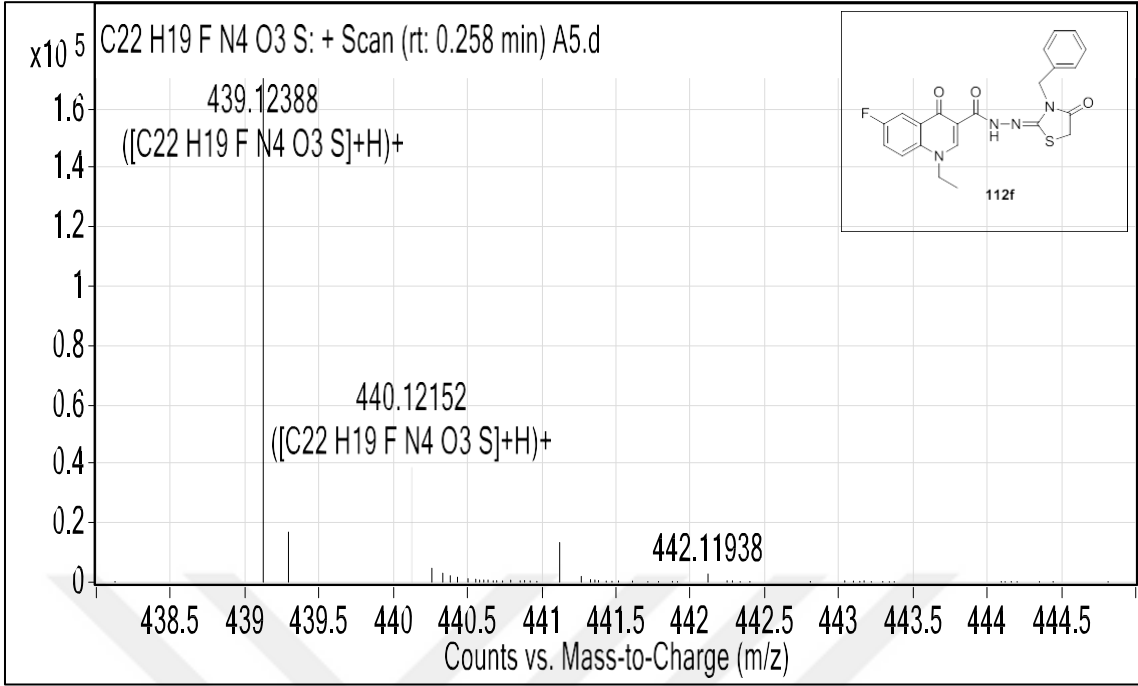
Ek Şekil 128. **112f** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



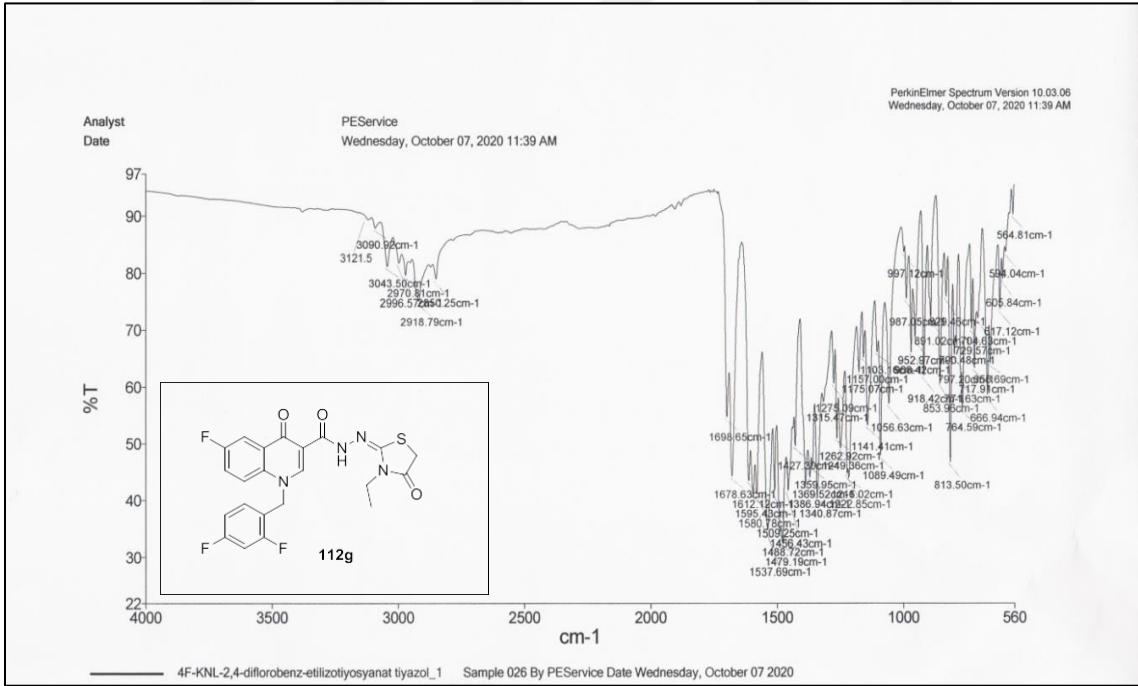
Ek Şekil 129. **112f** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆ , δ ppm)



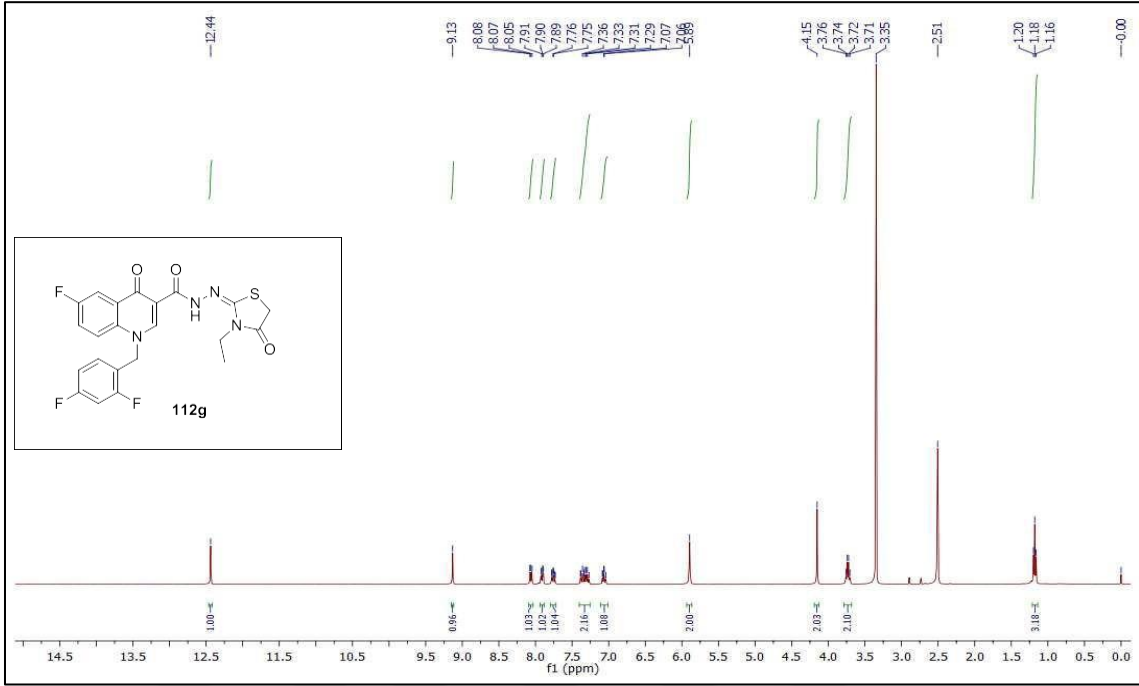
Ek Şekil 130. **112f** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



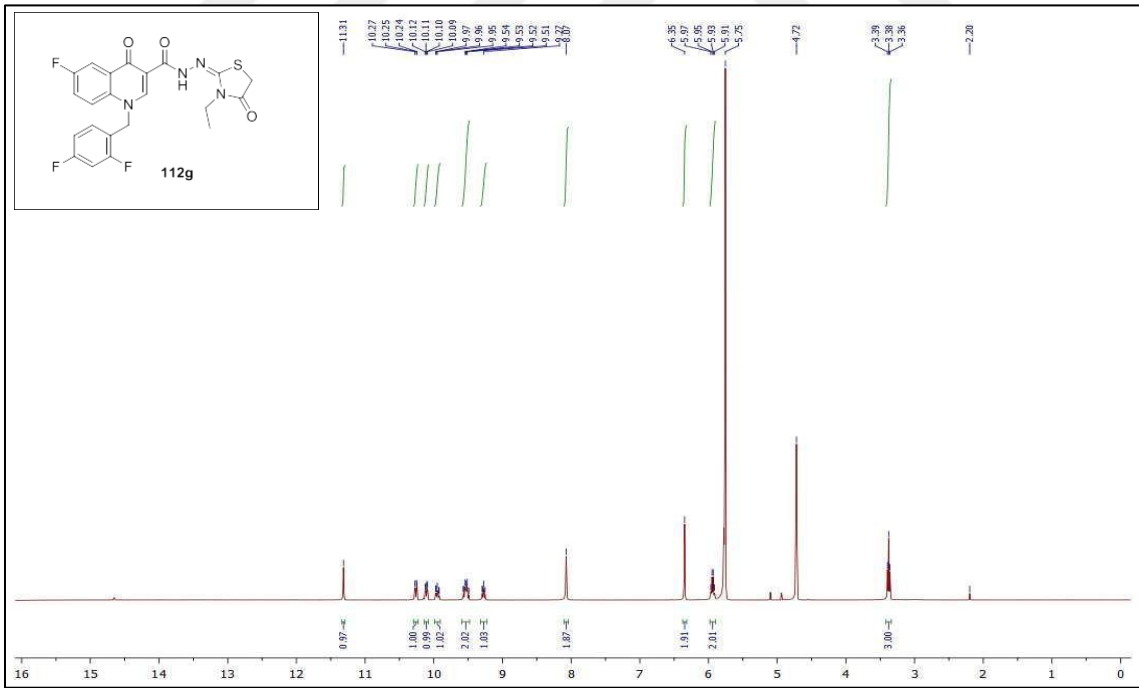
Ek Şekil 131. **112f** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



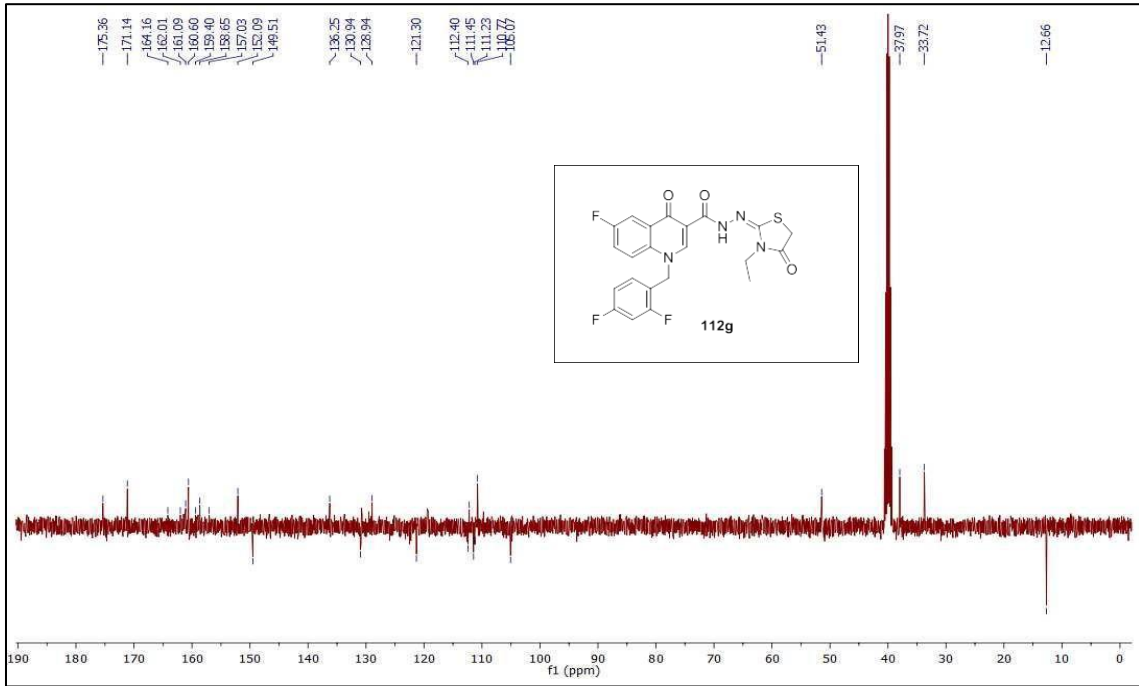
Ek Şekil 132. **112g** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm⁻¹)



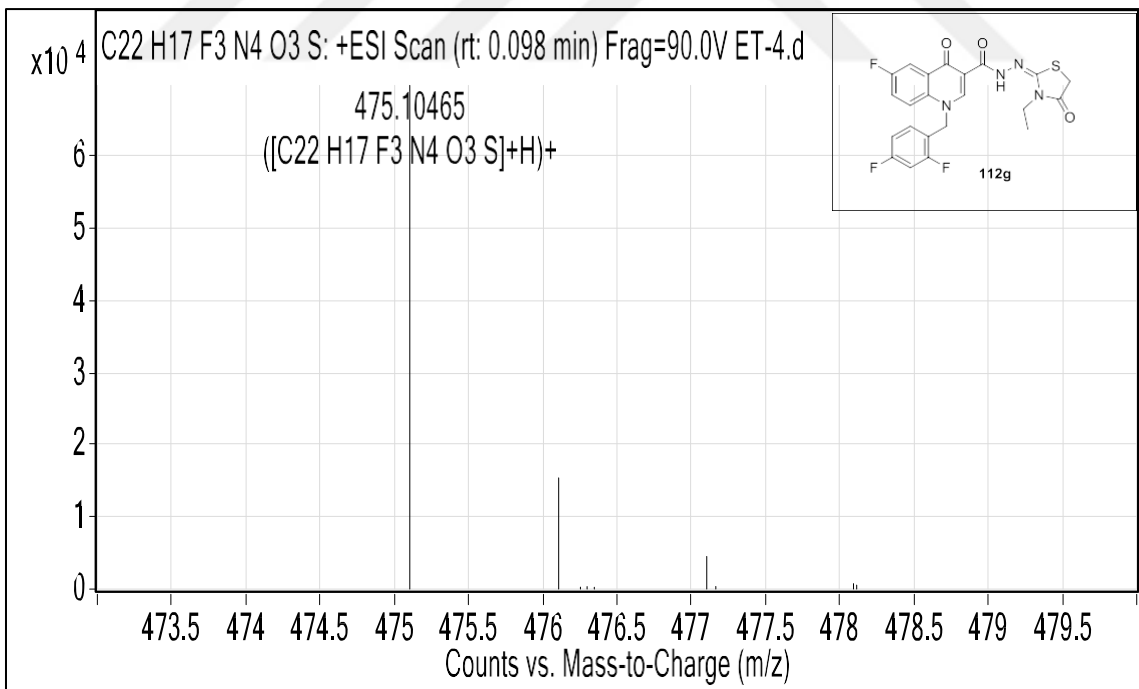
Ek Şekil 133. **112g** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



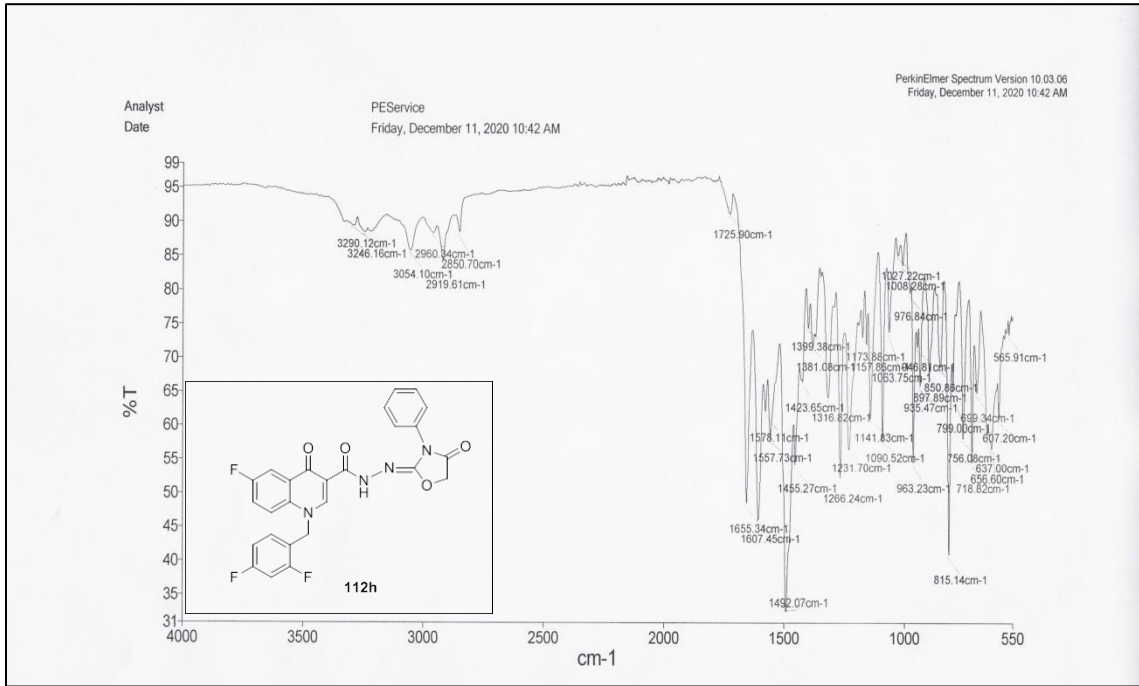
Ek Şekil 134. **112g** No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



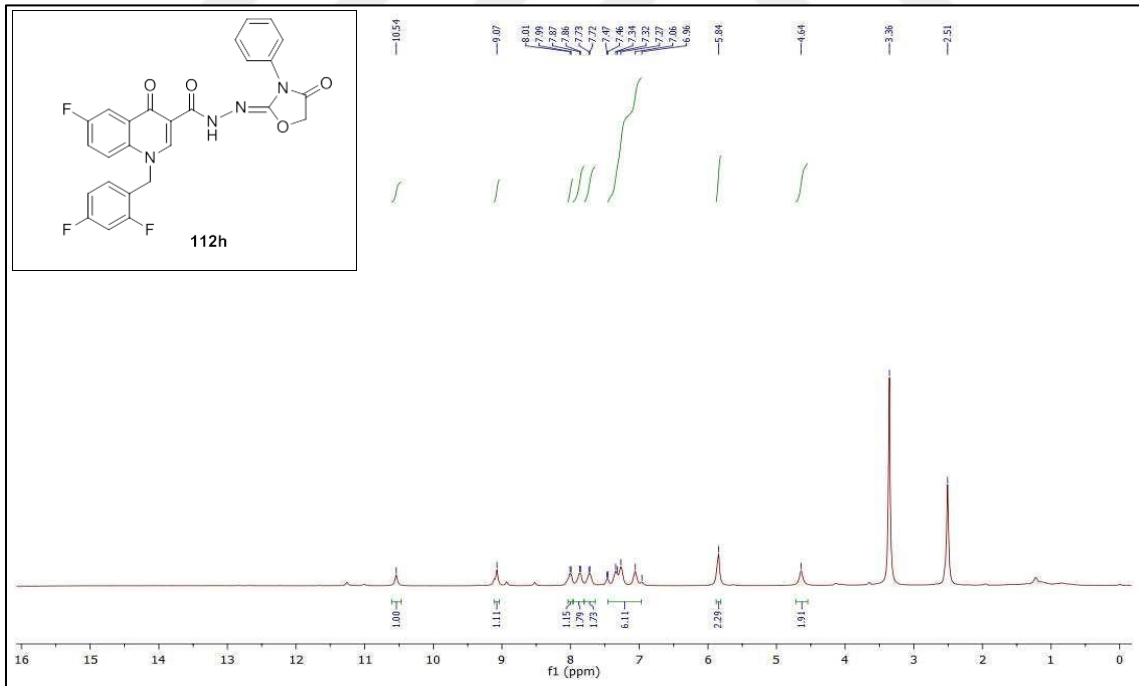
Ek Şekil 135. **112g** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



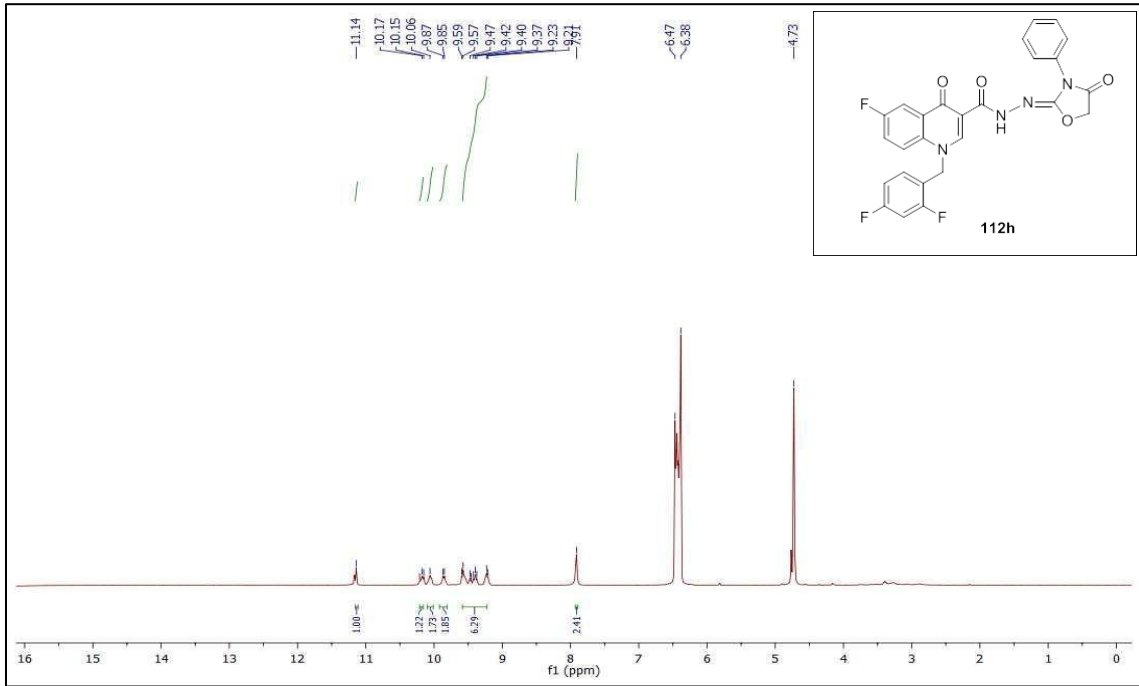
Ek Şekil 136. **112g** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



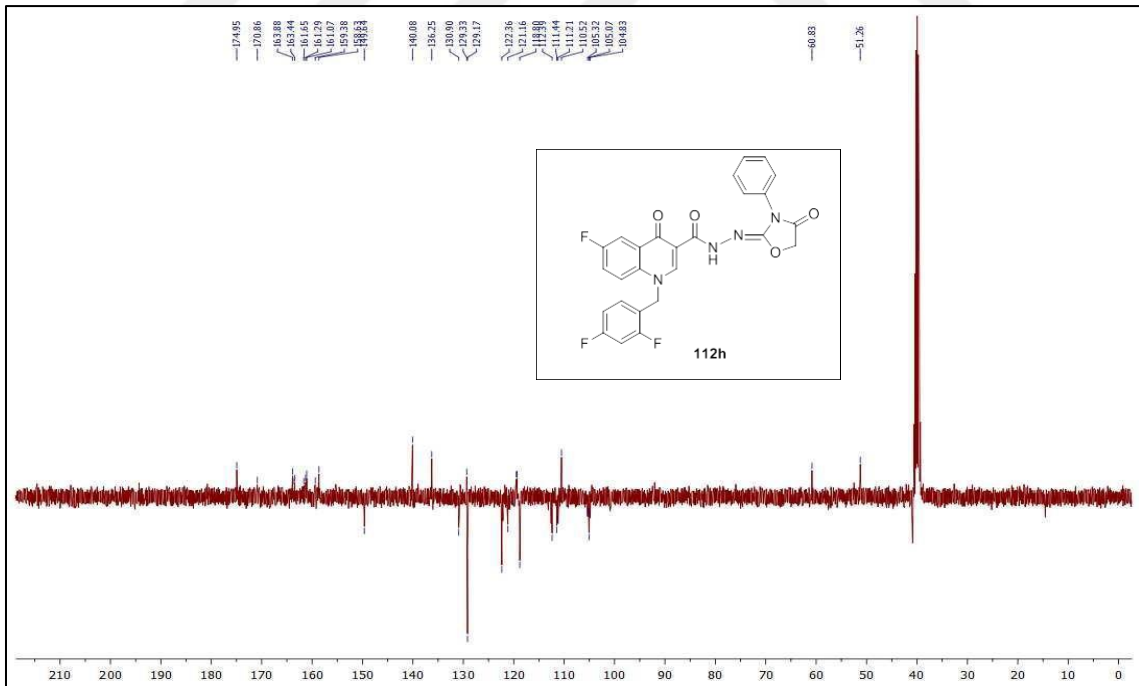
Ek Şekil 137. **112h** Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ($\nu_{\max}$, cm^{-1})



Ek Şekil 138. **112h** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



Ek Şekil 139. **112h** No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



Ek Şekil 140. **112h** Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

ÖZGEÇMİŞ

Lise eğitimini İstanbul Orhan Cemal Fersoy Lisesinde 2011 yılında tamamladı. 2017 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünden Kimyager unvanı ile mezun oldu. 2017 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fatih Eğitim Fakültesinden pedagojik eğitim sertifikası ile Kimya Öğretmeni unvanı aldı. 2017 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalı, Organik Kimya alanında yüksek lisans öğrenimine başlayan Aslıhan AYVAZ orta derecede İngilizce bilmektedir.

