

**T.C.
KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**2,4-DİHİDROKSİ KİNOLİN TÜREVİ YENİ DİAZO
BOYARMADDELERİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL
ÖZELLİKLERİN İNCELENMESİ**

Hassan Jaballah Abdullah MOHAMMED

**Danışmanı
Jüri Üyesi
Jüri Üyesi**

**Yrd. Doç. Dr. Nesrin ŞENER
Prof. Dr. Murat TAŞ
Doç. Dr. Ergin Murat ALTUNER**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
BİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

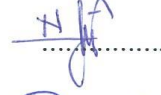
KASTAMONU – 2018

TEZ ONAYI

Hassan Jaballah Abdullah MOHAMMED tarafından hazırlanan "2,4-Dihidroksi Kinolin Türevi Yeni Diazo Boyarmaddelerin Sentezi Ve Antimikrobiyal Özelliklerin İncelenmesi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri önünde savunulmuş ve oy birliği ile Kastamonu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Biyoloji Ana Bilim Dalı**'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

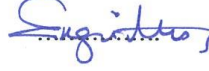
Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Nesrin ŞENER
Kastamonu Üniversitesi



Jüri üyesi

Doç. Dr. Ergin Murat ALTUNER
Kastamonu Üniversitesi



Jüri üyesi

Prof. Dr. Murat TAŞ
Giresun Üniversitesi



24/01/2018

Enstitü Müdür V.

Doç. Dr. Mehmet Altan KURNAZ

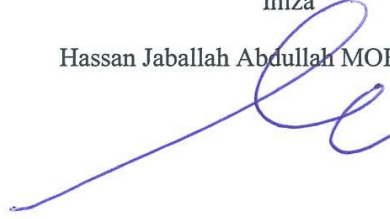


TAAHHÜTNAME

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildirir ve taahhüt ederim.

İmza

Hassan Jaballah Abdullah MOHAMMED



ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

2,4-DİHİDROKSİ KİNOLİN TÜREVİ YENİ DİAZO BOYARMADDELERİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL ÖZELLİKLERİN İNCELENMESİ

Hassan Jaballah Abdullah MOHAMMED

Kastamonu Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Ana Bilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Nesrin ŞENER

Bu çalışmada ilk olarak bir seri karbosiklik amin diazolanarak 3-aminokrotonitrille reaksiyona sokularak, 2-Arilhidrazon-3-Ketiminokrotononitril 1(a-m) bileşikler sentezlenmiştir. Elde edilen 1(a-m) bileşikler hidrazin monohidratla etanol içinde geri soğutucu altında kaynatılarak 5-Amino-4-Arilazo-3-Metil-1H-Pirazol türevi 2(a-m) bileşikler elde edilmiştir. Daha sonra 2(a-m) bileşiklerinin diazonyum tuzları hazırlanarak 2,4-dihidroksikinolin bileşiği ile kenetlenerek disazokinolindiol türevlerinin (3a-m) sentezleri gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin spektroskopik yöntemlerle yapıları aydınlatılarak, antimikrobiyolojik aktiviteleri çalışılmıştır.

Bileşikler 3(a-m), FT-IR ve ¹H-NMR spektroskopik yöntemleriyle ve elementel analiz ile karakterize edilmiştir. Yeni sentezlenen bileşiklerin disk difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Bazı bileşiklerin test mikroorganizmalarına karşı ılımlı aktiviteleri olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Diazo boyarmaddeler, 2,4-dihidroksikinolin, antimikrobiyal aktivite.

2018, 67 sayfa
Bilim Kodu: 203

ABSTRACT

MSc.

SYNTHESIS OF 2,4-DIHYDROXYQUINOLINE DERIVED AZO DYES AND INVESTIGATION OF ANTIMICOBIAL ACTIVITY PROPERTIES

Hassan Jaballah Abdullah MOHAMMED

Kastamonu University
Institute of Science
Department of Biology

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Nesrin ŞENER

In this work, a series of carbocyclic amines are firstly introduced into the 3-aminocrotonitrile reaction by diazotization to synthesize 2-arylhydrazone-3-ketiminocrotononitrile 1(a-m) compounds. The obtained compounds 1 (a-m) were refluxed with hydrazine monohydrate in ethanol to correspond 5-amino-4-Arylazo-3-methyl-1H-pyrazole derivative 2 (a-m). Diazonium salts of compounds 2 (a-m) were prepared and coupled with the 2,4-quinolindiol compound to synthesize disazo quinolindiol derivatives (3a-m). The synthesized compounds were studied by using several spectroscopic methods and then antimicrobial activities were studied.

Compounds 3(a-m) were characterized with FT-IR and ¹H-NMR spectroscopic methods and elemental analysis. The newly synthesized compounds were investigated for their antimicrobial activities with disk diffusion method. Some of compounds were found to have moderate activities against test microorganisms.

Key Words: Disazo dyes, 2,4-dihydroxyquinoline, antimicrobial activity.

2018, 67 pages

Science Code: 203

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu araştırmanın danışmanlığını yürüttüğü için Yrd Doç. Dr. Nesrin ŞENER'e teşekkür etmek istiyorum. Biyoloji Bölümüne bu araştırma ile ilgili birçok ihtiyaca yardımcı oldukları için teşekkür ederim. Bana yardımcı olduğu ve çalışmayı teşvik ettiği için sevgili karım ve aileme de teşekkür etmek istiyorum.

Son olarak, bana güven duygusunu veren ve çalışmamı yapmam için, bu tezi tamamlamam için aldığım manevi destekten dolayı anneme minnettarlığımı ifade etmek isterim.

Hassan Jaballah Abdullah MOHAMMED
Kastamonu, Ocak, 2018

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Azo Boyarmaddeler ve Sentezi	2
1.2. Diazolama Yöntemi ile Azo Boyarmadde Sentezi.....	5
1.3. Kenetlenme Tepkimesi.....	6
1.4. Heterosiklik Bileşiklerden Yola Çıkılarak Disazo Boyarmaddelerinin Sentez Yöntemi	6
1.5. Bazı Pridon Türevi Disazo Boyarmaddelerin Sentezi, Solvatokromik Özellikleri Ve Antimikrobiyal Aktiviteleri	8
1.6. Barbitürik Asitten Türetilen Bazı Heterosiklik Disazo Boyarmaddelerin Sentezi Ve Spektroskopik Özellikleri	9
1.7. Antimikrobiyal Aktivite	10
2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	12
2.1. Bazı Piridazin Türevi Azo Boyarmadde İçin Sentez Yöntemi.....	12
2.2. Pirazol Türevlerinden Çıkılarak Bazı Heterosiklik Boyaların Sentezi ...	13
2.3. Glikokonjugasyon Yoluyla Suda Çözünür Pirazol-5-One Azo- Boyalarının Sentezi	13
2.4. Piridon Esaslı Dispers Disazo Boyarmaddelerinin Sentezi.....	14
2.5. 8-Kloro-4-hidroksil-2-kinolondan Türetilen Bazı Heteroarilazo Boyalarının Sentezi	15
2.6. Bazı Asit Azo Boyalarının Sentezi, İncelenmesi ve Yün Elyafa Uygulanması.....	16
2.7. Farmasötik ve Doğal Kökenli Ürünlerin Boyarmaddelerle	

Boyınmasının Nedenleri	17
3. DENEYSEL YÖNTEM	19
3.1. Materyal ve Cihazlar	19
3.2.1. Kullanılan Kimyasallar ve Aletler	19
3.2. Aril-3-Hidrazonketaminekrotonitril (1a-1m) Bileşiklerinin Sentezi	19
3.2.1. 2-(Fenilhidrazin)-3-aminokrotonitril Bileşğinin Sentezi (1a)	19
3.2.2. 2-(4-Nitrofenilhidrazin)-3-aminokrotonitril Bileşğinin Sentezi (1b).....	20
3.2.3. 2-(4-Metoksifenilhidrazin)-3-aminokrotonitril Bileşğinin Sentezi (1c)	20
3.2.4. 2-(4-klorfenilhidrazin)-3-aminokrotonitril Bileşğinin Sentezi (1d).....	21
3.2.5. 2-(4-metilfenilhidrazin)-3-aminokrotonitril Bileşğinin Sentezi (1e).....	21
3.2.6. 2-(3-Nitrofenilhidrazin)-3-aminokrotonitril Bileşğinin Sentezi (1f)	21
3.2.7. 2-(3-Metoksifenilhidrazin)-3-aminokrotonitril Bileşğinin Sentezi (1g).....	22
3.2.8. 2-(3-Klorfenilhidrazin)-3-aminokrotonitril Bileşğinin Sentezi (1h).....	22
3.2.9. 2-(3-Metilfenilhidrazin)-3-aminokrotonitril Bileşğinin Sentezi (1i).....	23
3.2.10. 2-(2-Nitrofenilhidrazin)-3-aminokrotonitril Bileşğinin Sentezi (1j).....	23
3.2.11. 2-(2-metoksifenilhidrazin)-3-aminokrotonitril Bileşğinin Sentezi (1k).....	23
3.2.12. 2-(2-klorfenilhidrazin)-3-aminokrotonitril Bileşğinin Sentezi (1l).....	24
3.2.13. 2-(2-metilfenilhidrazin)-3-aminokrotonitril Bileşğinin Sentezi (1m).....	24
3.3. 5-amino-4-arilazo-3-metil-1H-pirazol Bileşiklerinin Sentezi (2a-2m) ...	25

3.3.1. 5-amino-4-fenilazo-3-metil-1H-pirazol Bileşığının Sentezi (2a) ...	25
3.3.2. 5-amino-4-(4-nitrofenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşığının Sentezi (2b).....	25
3.3.3. 5-amino 4-(4-metoksifenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşığının Sentezi (2c)	26
3.3.4. 5-amino-4-(4-klorofenil)-3-metil-1H-pirazol Bileşığının Sentezi (2d).....	26
3.3.5. 5-amino-4-(4-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol Bileşığının Sentezi (2e).....	27
3.3.6. 5-amino-4-(3-nitrofenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşığının Sentezi (2f).....	27
3.3.7. 5-amino-4- (3-metoksifenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşığının Sentezi (2g).....	28
3.3.8. 5-amino-4-(3-klorofenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşığının Sentezi (2h).....	28
3.3.9. 5-amino-4-(3-metilfenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşığının Sentezi (2i).....	29
3.3.10. 5-amino-4-(2-nitrofenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşığının Sentezi (2j).....	29
3.3.11. 5-amino-4-(2-metoksifenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşığının Sentezi (2k).....	29
3.3.12. 5-amino-4-(2-klorofenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşığının Sentezi (2l).....	30
3.3.1. 5-amino-4-(2-metilfenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşığının Sentezi (2m).....	30
3.4. 3-(3'-metil-4'-(arilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin (3a-3m) Bileşiklerinin Sentezi.....	31
3.4.1. 3-(3'-metil-4'-(fenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin Bileşığının Sentezi (3a).....	31
3.4.2. 3-(3'-metil-4'-(4-nitrofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin Bileşığının Sentezi (3b).....	32
3.4.3. 3-(3'-metil-4'-(4-metoksifenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-	

dihidroksikinolin Bileşiminin Sentezi (3c)	32
3.4.4. 3-(3'-metil-4'-(4-klorofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin Bileşiminin Sentezi (3d).....	33
3.4.5. 3-(3'-metil-4'-(4-metilfenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin Bileşiminin Sentezi (3e)	34
3.4.6. 3-(3'-metil-4'-(3-nitrofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin Bileşiminin Sentezi (3f)	34
3.4.7. 3-(3'-metil-4'-(3-metoksifenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksi kinolin Bileşiminin Sentezi (3g).....	35
3.4.8. 3-(3'-metil-4'-(3-klorofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin Bileşiminin Sentezi (3h).....	35
3.4.9. 3-(3'-metil-4'-(3-metilfenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin Bileşiminin Sentezi (3i).....	36
3.4.10. 3-(3'-metil-4'-(2-nitro-fenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin Bileşiminin Sentezi (3j).....	37
3.4.11. 3-(3'-metil-4'-(2-metoksifenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksi kinolin Bileşiminin Sentezi (3k).....	37
3.4.12. 3-(3'-metil-4'-(2-klorofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin Bileşiminin Sentezi (3l).....	38
3.4.13. 3-(3'-metil-4'-(2-metilfenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin Bileşiminin Sentezi (3m).....	39
3.5. Antimikrobiyal Aktivite	40
3.5.1. Mikroorganizma Suşları	40
3.5.2. Mikrobiyal Aktivite Deneyi.....	40
4. SONUÇLAR	41
4.1. Antimikrobiyal Aktivite Çalışma Sonuçları.....	43
5. TARTIŞMA	44
5.1. FT-IR and 1H-NMR Sonuçlarının Yorumlanması.....	45
5.2. Antimikrobiyal Deney Sonuçlarının Yorumlanması.....	45
6. SONUÇ	46
KAYNAKLAR	47
EKLER.....	52

EK 1- Elde edilen bileşiklerin ¹ H-NMR spektrumları	53
EK 2- Elde edilen bileşiklerin FT-IR spektrumları	60
ÖZGEÇMİŞ	67



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

cm ⁻¹	Dalga sayısı birimi
DMSO	Dimetil sülfoksit
ESR	Elektron spin rezonans spektroskopisi
FT-IR	Fourier Transform Infrared
g	Gram
GP	Gram pozitif
GN	Gram negatif
¹ H-NMR	Nükleer manyetik rezonans (proton)
m	Multiplet
mL	Mililitre
ppm	Kimyasal kayma birimi
s	Singlet

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1.1. Azo boyarmaddelerin genel yapısı.....	2
Şekil 1.2. Antibakteriyal özelliğe sahip heterosiklik azo bileşiklerinin elde yöntemi.....	3
Şekil 1.3. Hetarylazoaminoürasil türevi azo boyarmaddelerin sentezi.....	4
Şekil 1.4. 2,4-Azokinolin bileşiklerinin yapıları.....	5
Şekil 1.5. Aromatik aminin diazolanma tepkimesinin mekanizması.....	6
Şekil 1.6. Kenetlenme tepkimesi.....	6
Şekil 1.7. Pirazol türevi disazo boyarmadde sentezi	7
Şekil 1.8. Pirazol türevi disazo boyalarının sentezi	8
Şekil 1.9. Bazı disazo boyalarının tautomerik dengeleri.....	9
Şekil 1.10. Barbitürik asit türevi disazo boyarmaddelerin tautomerik formları .	10
Şekil 2.1. Bazı Piridazin Türevi Azo Boyarmadde İçin Sentez Yöntemi	12
Şekil 2.2. 3-süstitüe 5-amino-4-arilazopirazol bileşiklerinin sentezi.....	13
Şekil 2.3. Suda çözünür pirazol-5-one azo-boyalarının sentezi.....	14
Şekil 2.4. Bazı diazo boyarmaddelerin sentezi	15
Şekil 2.5. 8-kloro-4-hidroksil-2-kinolon bileşiğinin sentezi.....	16
Şekil 2.6. Uygulama amaçlı elde edilen azo boyarmaddelerin yapıları.....	17
Şekil 2.7. Gıda ve ilaçların renklendirilmesi amacıyla kullanılan bazı boyarmaddelerin yapıları: Tartrazine (1), Indigo Carmine (2), Quinoline Yellow (3), Erythrosine (4), β -carotene (5), Brilliant Blue FCF (6).....	18
Şekil 3.1. 2-(fenil hidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi	20
Şekil 3.2. 2-(4-Nitrofenil hidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi	20
Şekil 3.3. 2-(4-Metoksifenilhidrazin) 3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi.....	20
Şekil 3.4. 2-(4-klorfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi	21
Şekil 3.5. 2-(4-metilfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi.....	21
Şekil 3.6. 2-(3-Nitrofenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi	22
Şekil 3.7. 2-(3-Metoksifenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi.	22

Şekil 3.8. 2-(3- Klorfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi.....	22
Şekil 3.9. 2-(3-Metilfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi	23
Şekil 3.10. 2-(2-Nitrofenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi ...	23
Şekil 3.11. 2-(2-metoksifenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi.....	24
Şekil 3.12. 2-(2-klorofenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi ...	24
Şekil 3.13. 2-(2-metilfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi....	24
Şekil 3.14. 5-amino-4-fenilazo-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi	25
Şekil 3.15. 5-amino-4-(4-nitrofenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi.	25
Şekil 3.16. 5-amino 4-(4-metoksifenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi.....	26
Şekil 3.17. 5-amino-4-(4-klorofenil)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi	26
Şekil 3.18. 5-amino-4-(4-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi	27
Şekil 3.19. 5-amino-4-(3-nitrofenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi.	27
Şekil 3.20. 5-amino-4- (3-metoksifenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi.....	28
Şekil 3.21. 5-amino-4-(3-klorofenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi.....	28
Şekil 3.22. 5-amino-4-(3-metilfenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi.....	29
Şekil 3.23. 5-amino-4-(2-nitrofenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi.	29
Şekil 3.24. 5-amino-4-(2-metoksifenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi.....	30
Şekil 3.25. 5-amino-4-(2-klorofenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi.....	30
Şekil 3.26. 5-amino-4-(2-metilfenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi.....	31
Şekil 3.27. 3-(3'-metil-4'-(arilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşiğinin sentezi.....	32
Şekil 3.28. 3-(3'-metil-4'-(4-nitrofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin bileşiğinin sentezi	32
Şekil 3.29. 3-(3'-metil-4'-(4-metoksifenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-	

dihidroksikinolin bileşiminin sentezi	33
Şekil 3.30. 3-(3'-metil-4'-(4-klorofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin bileşiminin sentezi	33
Şekil 3.31. 3-(3'-metil-4'-(4-metilfenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin bileşiminin sentezi	34
Şekil 3.32. 3-(3'-metil-4'-(3-nitrofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin bileşiminin sentezi	35
Şekil 3.33. 3-(3'-metil-4'-(3-metoksifenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin bileşiminin sentezi	35
Şekil 3.34. 3-(3'-metil-4'-(3-klorofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin bileşiminin sentezi	36
Şekil 3.35. . 3-(3'-metil-4'-(3-metilfenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin bileşiminin sentezi	37
Şekil 3.36. 3-(3'-metil-4'-(2-nitro-fenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin bileşiminin sentezi	37
Şekil 3.37. 3-(3'-metil-4'-(2-metoksifenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin bileşiminin sentezi	38
Şekil 3.38. 3-(3'-metil-4'-(2-klorofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin bileşiminin sentezi	39
Şekil 3.39. 3-(3'-metil-4'-(2-metilfenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4- dihidroksikinolin bileşiminin sentezi	39
Şekil 5.1. Bileşiklerin keto-enol tautomerik dengesi	45

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1.1. Sentezlenen bileşiklerin fonksiyonel grupları.....	3
Tablo 4.1. Elde edilen bileşiklerin FT-IR spektrumlarında elde edilen absorbsiyon değerleri	41
Tablo 4.2. Elde edilen bileşiklerin ¹ H NMR (d, ppm, in DMSO-d ₆) verileri.....	42
Tablo 4.3. Sentez bileşiklerinin antibakteriyel aktiviteleri	44



1.GİRİŞ

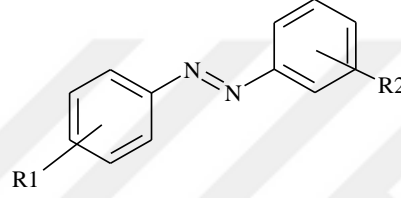
Azo grubu (-N=N-), azot atomu üzerinde iki elektron ihtiva eden yalnız bir orbital ile karakterize edilir ve eğer bir elektron verici süstitüe edilmiş aromatik bir halkaya bağlıysa, şelasyon için de uygundur. Bu bileşikler genellikle heterosiklik veya aromatik aminlerin diazonyum tuzları ile diğer aromatik bileşikler (veya kendisi) arasındaki kenetlenme tepkimesi sonucunda elde edilirler. Azo bileşikleri, fotokromik, redoks tepkimesi, pH'ya duyarlı stabilizatörler (π^* moleküler orbitalini barındıran temel hale yakın azo atomunun varlığından dolayı) gibi çeşitli alanlarda birçok uygulamaya sahiptir. Ayrıca kompleksometrik titrasyonda metal iyonu göstergesi ve tekstil endüstrisinde boya ve pigment olarak da kullanılırlar [1-2].

Azo bileşiklerinin renkli olması, ısıl ve optik özelliklerine sahip olmasının bir sonucu olarak optik veri depolama, optik anahtarlama ve nonlinear optik malzemeler gibi önemli alanlarda uygulama alanına sahiptirler [3-4]. Ayrıca, DNA inhibisyonu, RNA protein sentezi, karsinogenez ve bakterilere ve mantarlara karşı biyolojik aktivite gibi bir takım biyolojik özelliklere de sahiptirler [5-6]. Azo bileşikleri, -N=N- grubu varlığından dolayı metaller ile kompleks çeşitleri oluşturabilir [7-8]. Bilim adamları, bu komplekslerin ayrıntılı çalışmalarına fizikokimyasal yöntemler kullanarak odaklanmışlardır. Birçok araştırmada, azo grubu bulunduran ligandların kompleksleri, elektronik geçişler, kızıl ötesi spektral çalışmalar, manyetik duyarlılık ölçümleri ve ESR spektrum çalışmaları gibi çeşitli teknikler kullanılarak karakterize edilmiştir.

Bu tez çalışmasında, yeni 2,4-kinolindiol türevleri sentezlenerek yapıları ve bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır.

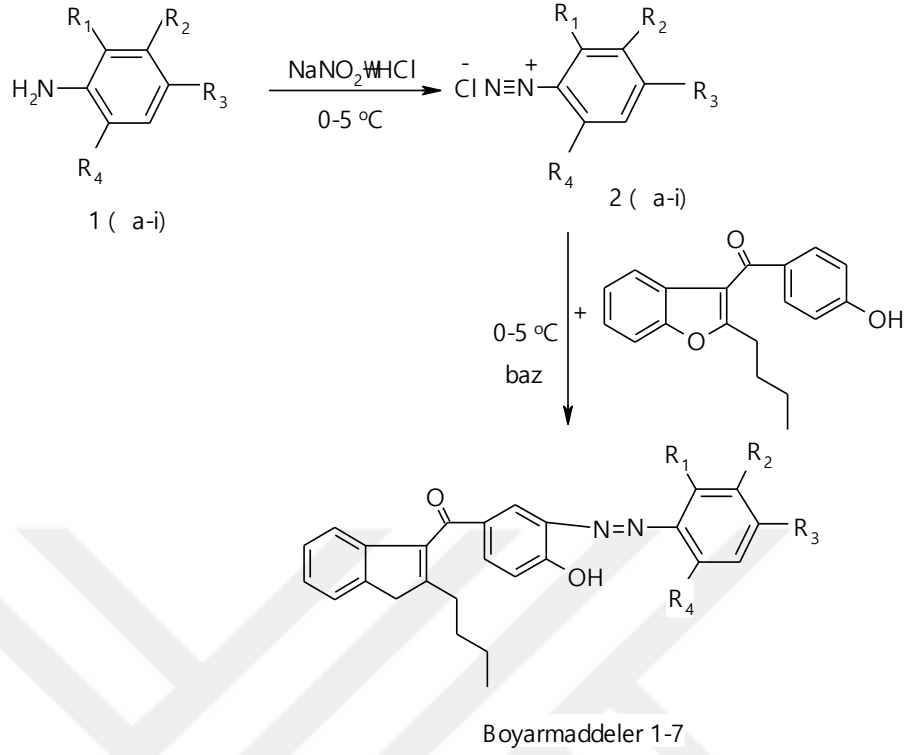
1.1. Azo Boyarmaddeler ve Sentezi

Organik renklendiricilerin önemli bir sınıfını oluşturan azo boyarmaddeler, en az bir tane azo (-N=N-) grubu içerirler. Bu kromoforik sistem iki veya daha fazla aromatik ya da heteroaromatik halka içerebilir. Organik boyaların renk özellikleri, kromofor grubun varlığına ve katı halde molekülün kristalografik düzenlenmesine bağlıdır. Azo boyarmaddeler içerdiği (-N=N-) grubunun sayısına bağlı olarak monoazo, diazo, triazo vs şeklinde adlandırılırlar.



Şekil 1.1. Azo boyarmaddelerin genel yapısı

Tekstil alanında ve bunun dışındaki alanlarda, azoboyamaddelerin patentlenmiş ticari ürünlerinin kullanılması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Azo bileşikleri dispers boyarmadde kimyası veya tekstil kimyasının dışında, hetrosiklik boyarmaddeler non-lineer optik sistemlerde, fotodinamik cihazlarda ve lazerlerde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Renkli, kararlı ve çeşitli metal iyonlarına karşı seçici olabilmeleri nedeniyle analitik ve anorganik kimya uygulamalarında da kullanılabilirler. Ayrıca, azo boyarmaddeler, yazıcı mürekkebinde, gıdalarda renklendirici olarak ve elektro-optik cihazlarda da kullanılabilirler. Patel, 2-bütül-3-(4-hidroksibenzoil)benzofuran aromatik amin bileşiklerinin ardışık çözeltilerini mordan tipi dispers boyarmadde hazırlamak için kullanılarak, bu boyaların tümünü, yün ve tekstil lifleri üzerinde boyama özelliklerini incelemiş ve krom bağlı heterosiklik boyarmaddelerin bazı bakterilere karşı aktivite gösterdiklerini rapor etmiştir [10].bu çalışmaya ait reaksiyon şeması ve fonksiyonel gruplar Şekil 1.1 ve Tablo 1.1'de gösterilmektedir.

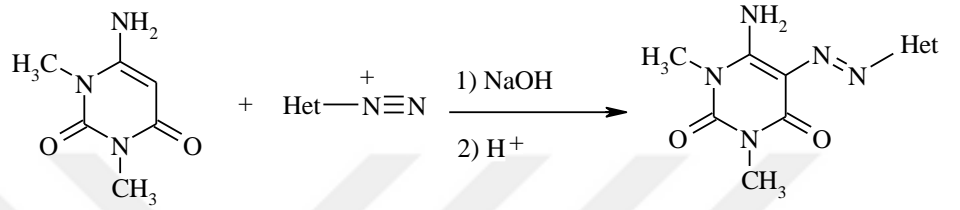


Şekil 1.1. Antibakteriyal özelliğe sahip heterosiklik azo bileşiklerinin elde yöntemi

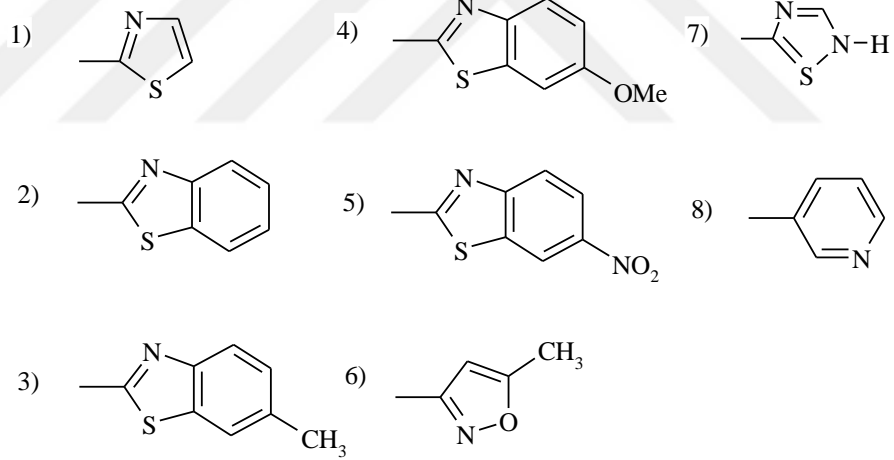
Tablo 1.1. Sentezlenen bileşiklerin fonksiyonel grupları

Madde No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
D ₁	H	H	H	H
D ₂	OH	H	H	H
D ₃	H	Br	H	H
D ₄	H	H	Br	H
D ₅	Br	H	H	Br
D ₆	Br	H	NO ₂	Br
D ₇	NO ₂	H	NO ₂	H

Youssef ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, bazı hetarilazoaminoürasil bileşiklerini nitrozil sülfürik asitli ortamda sentezlemişlerdir ve bu bileşiklerin farklı polariteye sahip çözücülerdeki çözeltilerinin maksimum absorpsiyon özelliklerini de araştırmışlar, tüm boyarmaddelerin iyi derecede antimikrobiyal aktivite gösterdiklerini rapor etmişlerdir [11]. Çalışmada belirtilen bileşiğe ait sentez yöntemi Şekil 1.3’de gösterilmektedir.

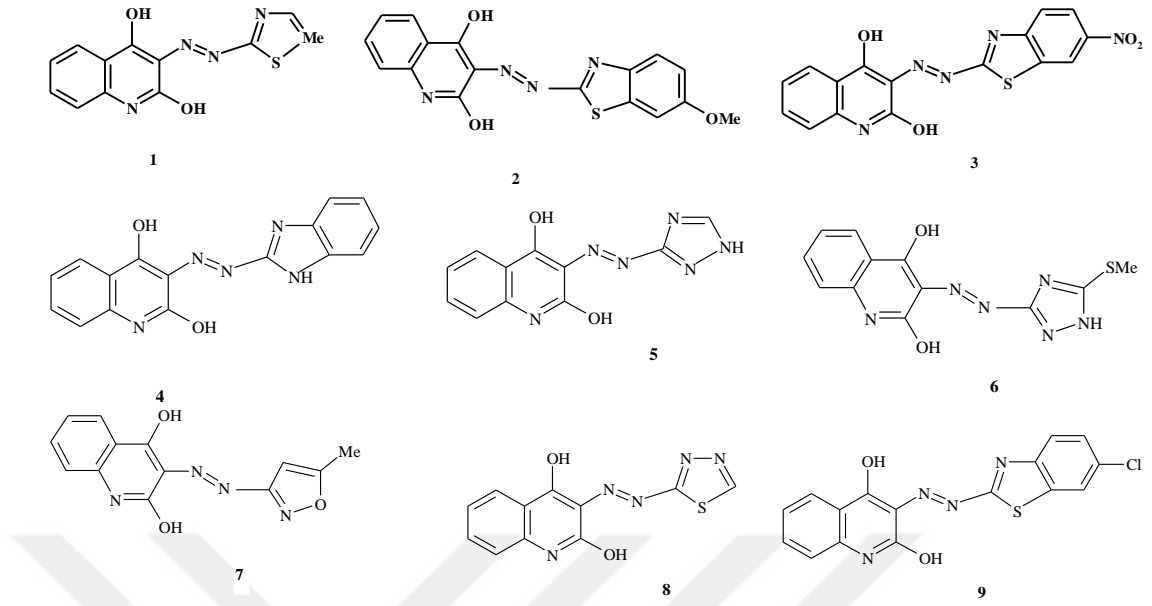


Het:



Şekil 1.3. Hetarilazoaminoürasil türevi azo boyarmaddelerin sentezi

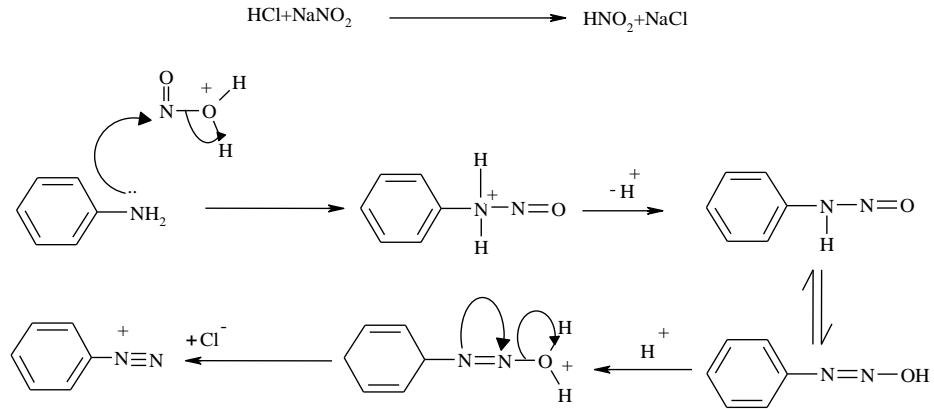
2012 yılında Öztürk ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ise, 2,4-kinolindiol türevi bazı disazo boyarmaddeleri sentezlenerek DNA etkileşimleri ve antimikrobiyal aktiviteleri çalışılmıştır [12]. Çalışmada sentezlenen kinolin türevi boyarmaddelerin molekül yapıları Şekil 1.4’de gösterilmektedir.



Şekil 1.4. 2,4-Azokinolin bileşiklerinin yapıları

1.2. Diazolama Yöntemi ile Azo Boyarmadde Sentezi

Azo bileşikleri, aromatik ya da hetero-aromatik aminlerden oluşturulan, elektronca zengin diazonyum tuzlarının nükleofilik bağlanmaları sonucu meydana gelirler. Diazolama tepkimesi, NaNO_2 tuzunun hidroklorik asit gibi mineral asitle etkileşmesi sonucu oluşan HNO_2 ile, primer aromatik aminlerin $0-5^\circ\text{C}$ 'de etkileşmesi ile elde edilir. Nitröz asit aromatik aminle tepkimeye girerek önce N-nitrozo ara ürününü oluşturur, bu ara ürün tautomerleşerek diazo hidroksite dönüşür. Hidroksil grubunun protonlanmasının ardından su molekülü ayrılması ile diazonyum iyonu meydana gelir.

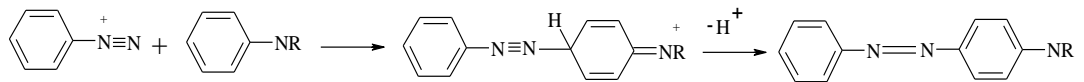


Şekil 1.5. Aromatik aminin diazolanma tepkimesinin mekanizması

Elektron çekici grup içeren zayıf bazik özelliğe sahip aromatik aminlerin diazolanması için nitrolama reaktifi olarak nitrozil sülfürik asit ($\text{NO} + \text{HSO}_4$) kullanılır, tepkime ortamı sıcaklığı $-5\text{ }^\circ\text{C}$ altında tutulur.

1.3. Kenetlenme Tepkimesi

Diazonyum iyonu göreceli olarak zayıf elektrofilik özelliktedir ve buna bağlı olarak diazonyum iyonu, hidroksil, amin gibi elektron verici grupları taşıyan aktif aromatik sistemlerle elektrofilik yer değiştirme tepkimesi verirler (Şekil 1.2). Azo kenetlenme tepkimelerinde en önemli faktör pH değeridir ve kenetlenme reaktifinin yapısına bağlı olarak ayarlanır. Asidik şartlarda, aminlerle kenetlenme tepkimesi amino grubunu deaktive etmeye gerek kalmaksızın diazonyum tuzunun kararlılığını sağlar.



Şekil 1.2. Kenetlenme tepkimesi

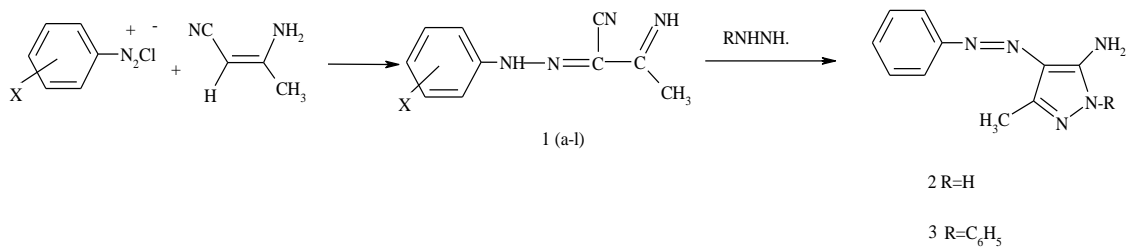
1.4. Heterosiklik Bileşiklerden Yola Çıkılarak Disazo Boyarmaddelerinin Sentez Yöntemi

Nitriller, heterosiklik bileşikler için ara ürün olarak kullanıldığı bilinmektedir. Nitrillerin hidrazin hidratla tepkimesi kolayca aminopirazol bileşiklerini oluşturur

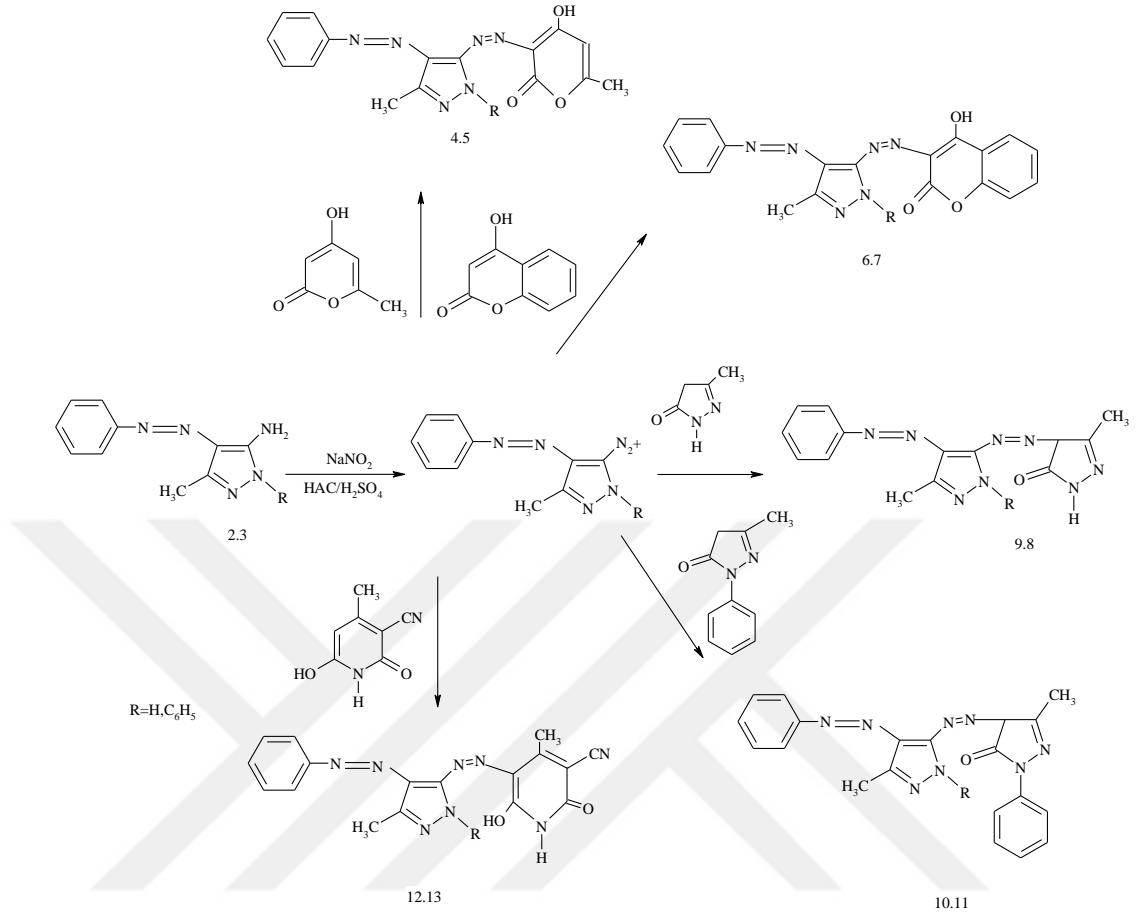
[13-14]. Pirazol türevleri, biyolojik ve farmakolojik aktivitelerinden dolayı önemli ara ürünlerdir [15-16].

Bazı azopirazol boyarmadde türevleri ayrıca biyolojik, farmokolojik aktiviteleri ve kompleks oluşturma özelliklerine de sahiptirler. Heterosiklik azo boyarmaddeler anilin türevi boyarmaddelere göre, daha iyi derecede boyama gücü ve parlak boyama özelliklerine sahiptirler. Örneğin, Hallas 2-aminotiyofen ve amino-süstitüe-thiazol bileşiklerinden türettikleri azo bileşiklerini sentezlediklerini ve polyester kumaşı boyamada kullandıklarını rapor etmişlerdir. Elde edilen azo boyarmadde bileşiklerinin boyama özelliklerinin iyi derece de olduğunu açıklamışlardır. Ayrıca, elektronegatif diazo bileşiği ve benzoid bileşikleri karşılaştırıldığında, batokromik kayma meydana geldiği bildirilmiştir [21-22].

Monoazo boyarmaddelerin sentezi ve boyama özellikleri üzerine çok sayıda patent ve yayın bulunmakla birlikte disazo boyarmaddeler üzerine yapılan çalışmalar da oldukça yaygındır. Örneğin, aminometilfenil azo pirazol bileşikleri ve heterosiklik kenetlenme reaktiflerinin tepkimesinden türetilen on disazo boyarmadde sentezi literatürde yer almaktadır. Bu boyarmaddelerin çeşitli çözeltilerinin UV-Vis absorpsiyonları tartışılmıştır. Yukarıda bahsedilen çalışmada sentezlenen bileşikler Şekil 1.7 ve 1.8'de gösterilmiştir [27].



Şekil 1.7. Pirazol türevi disazo boyarmadde sentezi

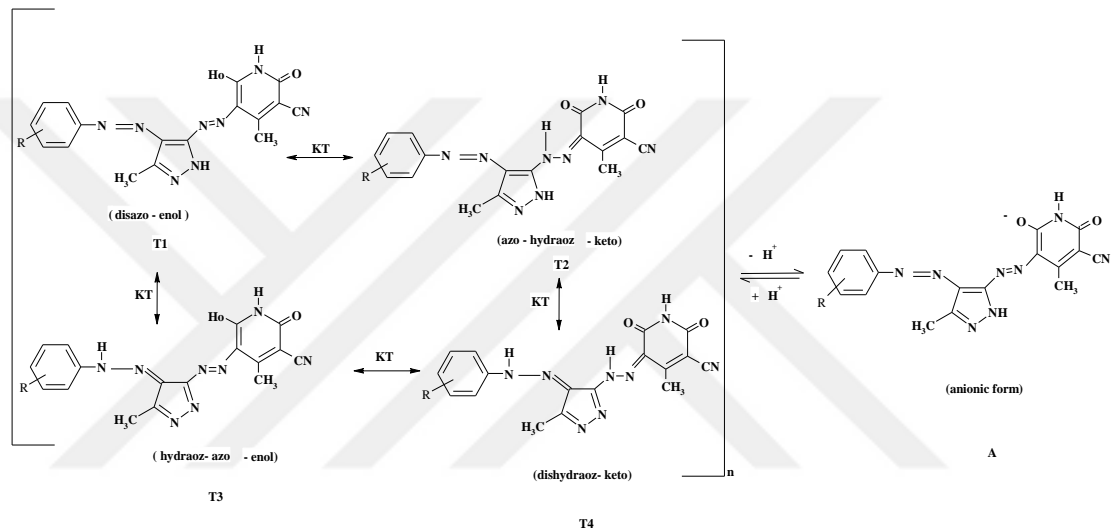


Şekil 1.8. Pirazol türevi disazo boyalarının sentezi

1.5. Bazı Pridon Türevi Disazo Boyarmaddelerin Sentezi, Solvatokromik Özellikleri ve Antimikrobiyal Aktiviteleri

Karcı 2005 yılında yaptığı bir çalışmada; 5-amino-4-arylazo-3-metil-1H-prazol bileşiklerinin (2a-1) diazolanıp, 3-siyano-6- hidroksi-4-metil-2-pridon bileşiğiyle kenetlendiği bir çalışmada bazı dispers azo boyarmaddeleri (3a-1) elde etmiştir. İlk defa sentezlenmiş olan oniki adet pridon türevi dispers azo boyarmaddelerinin yapıları elemental analiz ve spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Ayrıca bu boyarmaddelerin solvatokromik özellikleri, antimikrobiyal aktiviteleri detaylı bir şekilde çalışılmıştır ve sonuç bileşiklerinin tautomerleşmesine ait şema Şekil 1.9'da gösterilmektedir [28-29]. Pirazol ve prazolon türevleri sahip oldukları biyolojik ve farmakolojik aktivitelerinden dolayı önemli bileşikler olarak değerlendirilmektedir

[15-16-30]. Bazı azoprazol türevleri boyarmadde ve kompleks sentezlerinde kullanılmaktadır [31]. Heterosiklik kenetlenme bileşeninin azo dispers boyaların sentezinde kullanıldığı bilinmektedir ve bu şekilde elde edilen boyalar, anilinden türetilenler eşdeğerlerine göre daha iyi boyama özelliğine ve parlaklık derecesi sergilerler. Monoazo boyarmaddelerinin sentezi, tautomerik yapıları ve boyama özellikleri üzerine çok sayıda patent ve yayın bulunmasına rağmen [32-33], disazo boyaları ile karşılaştırılabilen çok az araştırma bulunmaktadır [34].

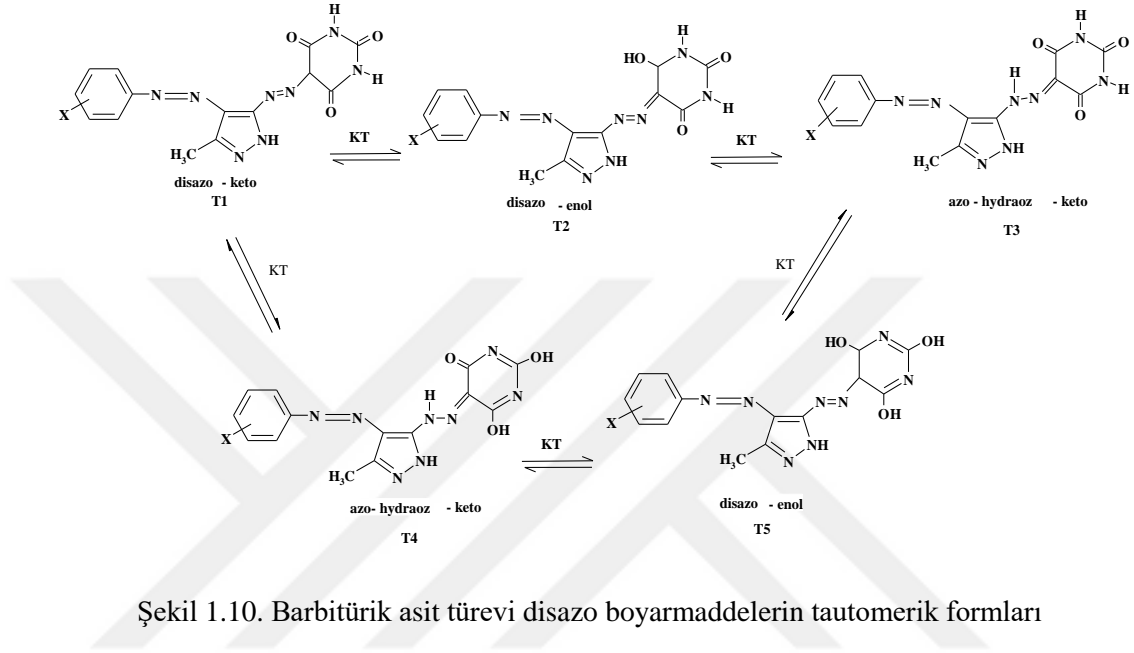


Şekil 1.9. Bazı disazo boyalarının tautomerik dengeleri

1.6. Barbitürik Asitten Türetilen Bazı Heterosiklik Disazo Boyarmaddelerin Sentezi ve Spektroskopik Özellikleri

Son zamanlarda, araştırmacılar azo barbitürik asitlerin metal komplekslerine, boyar madde, baskı sistemleri, nonlinear optik sistemler ve moleküler hafıza depolama birimleri gibi uygulamaları nedeniyle gittikçe artan bir ilgi görmektedirler ve çeşitli azo barbitürik asitlerin sentezleri ve spektroskopik özellikleri ile geçiş metali kompleksleri üzerine bugüne kadar birçok çalışma yayınlanmıştır [35]. Monoazo barbitürik asitin sentez ve özellikleri üzerine birçok çalışma olmasına rağmen, disazo barbitürik asitleri kapsayan çok az araştırma bulunmaktadır. Karcı, bazı barbitürik asit türevi disazo boyalarının sentezlerini ve absorpsiyon spektrumları üzerine çözücü etkilerini araştırmıştır. Bu boyaların çeşitli çözücülerdeki görünür absorpsiyon spektrumlarındaki, *o*-, *m*-, *p*- konumlarındaki elektron çeken veya

elektron veren gruplara bağlı olarak değişimleri de ayrıntılı olarak incelenmiş ve çözücü içinde farklı tautomerik formların varlığı öngörülmüştür. Yapıların tautomerik formları Şekil 1.10'da gösterilmektedir [36].



1.7. Antimikrobiyal Aktivite

Antimikrobiyal maddeler, mikroorganizmaları öldüren veya çoğalmalarını önleyen ajanlar olarak tanımlanır [37]. Genellikle bakteri ve mantarlara karşı kullanılırlar. Geçmişte, Mısırlılar ve eski Yunanlıların hastalıkları tedavi etmek amacıyla değişik doğal kökenli malzemeleri kullandığı bilinmektedir [38]. 1928'de Alexander Fleming, *Penicillium rubens* adlı mantardan tamamen doğal bir antimikrobiyal bulan ilk kişi olmuştur. Üretilen ilaç penisilin olarak biliniyordu ve 1942'de bir streptokok sebepli boğaz ağrısını tedavi etmek için kullanılmıştır [39]. Penisilin, bel soğukluğu, streptokok boğaz ağrısı ve zatürre gibi diğer birçok bulaşıcı hastalığın tedavisinde etkili olduğu görüldü ve bunlar zamanının yakalanma riski yüksek hastalıklardandı. Antifungal olarak kullanılmasının yanısıra, ayak mantarı, saçkıran, kriptokokal menenjit ve diğer birçok yaygın hastalıklar için bir ilaç olarak kullanılmıştır [40].

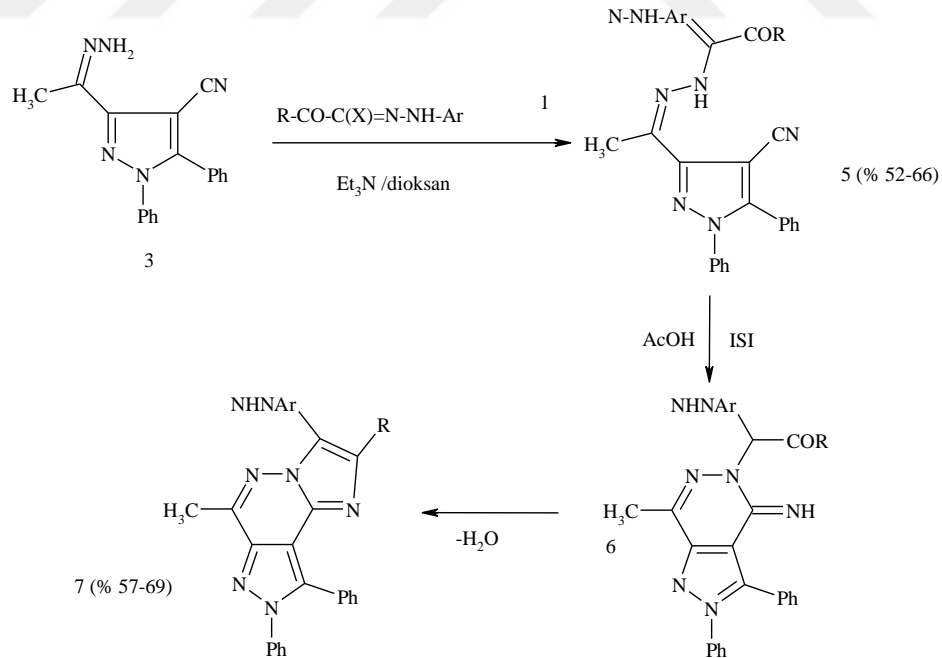
Antimikrobiyal ilaçların geliştirilmesinin deneysel safhasında, önce mikroorganizmalar Mueller Hinton Broth sıvı ortamında 37 °C'de 24 saat inkübe edilir. Daha sonra, katı besin maddesi yerine Besin Agarından alınan mikroorganizmalar sağlanır. Temiz kolonundan alınmış bakteri numuneleri, kaldırma çubuğunun yardımıyla steril salin solüsyonunda çözülür. Bu safhada, standart bulanıklık, McFarland 0.5'e (sıvı ortamdaki bakterilerin sayısını belirlemek için McFarland standartları geliştirilmiştir) ayarlanır. Daha sonra steril bir spatül yardımı ile bu süspansiyondan alınan numune, Mueller-Hinton agar yüzeyine aşılır. Daha sonra, önceden emdirilmiş ve farklı bileşikler içeren diskler, steril bir kelepçe ile agar yüzeyine yerleştirilir. Bunu yaparken, oluşan zonların birbiri üzerine gelmemesine, disklerin yeterince uzak olmasına ve petri kabının kenarından yeterince uzakta olmasına özen gösterilmelidir. Deney ortamı 18-24 saat boyunca 35 ° C'de inkübe edilir, ardından oluşan inhibisyon zonları ölçülür ve kaydedilir. Buna ek olarak, kullanıma hazır standart antibiyotik diskleri, disk difüzyonunu kontrol etmek için kullanılır. Böylece antimikrobiyal aktivite, antibiyotikler tarafından oluşturulan inhibisyon çaplarını test edilen bileşiklerle karşılaştırarak belirlenir.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

Bu bölümde literatürde farklı heterohalka türevi olan azo boyarmaddelerle ilgili bazı çalışmalar özetlenmiştir.

2.1. Bazı Piridazin Türevi Azo Boyarmadde İçin Sentez Yöntemi

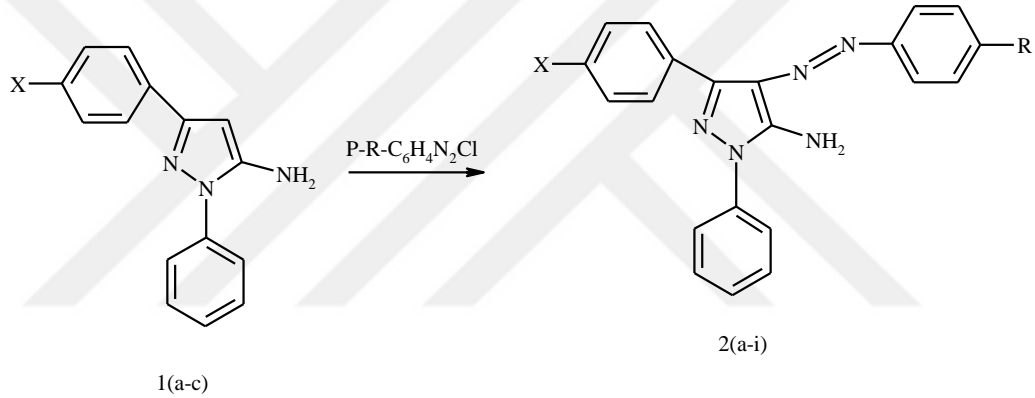
Hidrazonil halojenürler (1) ile 3-asetil-4-siyano-1,5-difenilpirazolhidrazonun (3) tepkimesiyle 3-arilazo-8H-imidazo[1,2-b]pirazolo[4,3-d]piridazinlerin (7) basit bir sentez yöntemi tanımlanmıştır (a-1). Sentezlenen bu tarz boyaların yapıları spektroskopi ve X-ışını kristalografik analizleri ile karakterize edilerek tepkime mekanizmaları da tartışılmıştır [41]. Çalışmada elde edilen bileşiklerin sentez yöntemi Şekil 2.1’de özetlenmektedir.



Şekil 2.1. Bazı Piridazin Türevi Azo Boyarmadde İçin Sentez Yöntemi

2.2. Pirazol Türevlerinden Çıkararak Bazı Heterosiklik Boyaların Sentezi

Bir seri 3-substitüe-5-amino-4-arilazopirazol elde etmek amacıyla, diazolanmış aril aminler ile 3-substitüe-5-amino pirazoller kenetlenme tepkimesine sokulmuş, aynı zamanda, 3-sübstitüe-5-amino-pirazoller diazolanmış ve karşılık gelen yeni 3-sübstitüe-5-arilazopirazolleri vermek üzere farklı fenol türevleriyle kenetlenmiştir. Sentezlenen bileşiklere ait deneysel yöntem Şekil 2.2' de mevcuttur. Elde edilen bu bileşiklerin yapıları çeşitli spektroskopik ve elemental analiz yöntemleriyle karakterize edildikten sonra farklı lif türlerine (yün, polyester ve dağılmış boya olarak yün/polyester karışımı) uygulanarak haslık özellikleri belirlenmiştir [42].



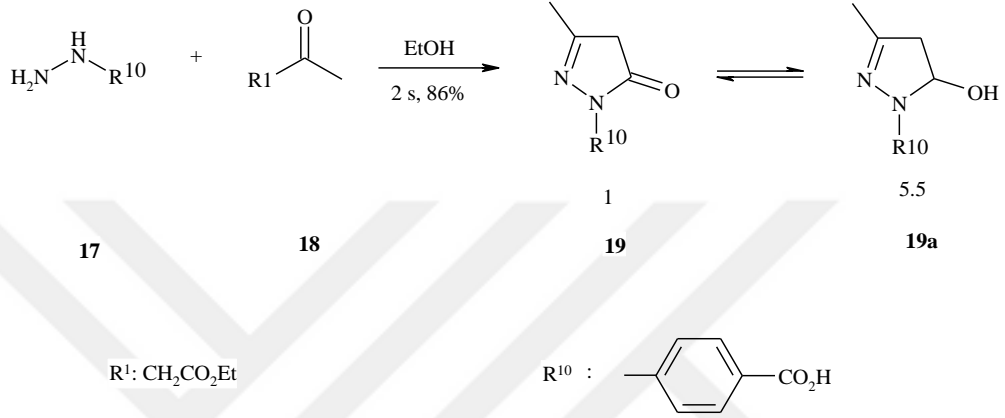
A: X = H	a: x = H, R = OCH ₃	b: x = H, R = Cl
B: X = Cl	c: x = H, R = COOH	d: x = H, R = OH
C: X = CH ₃	e: x = Cl, R = OCH ₃	f: x = Cl, R = Cl
	g: x = Cl, R = COOH	h: x = Cl, R = OH
	i: x = CH ₃ , R = OCH ₃	j: x = CH ₃ , R = Cl
	k: x = CH ₃ , R = COOH	l: x = CH ₃ , R = OH

Şekil 2.2. 3-sübstitüe-5-amino-4-arilazopirazol bileşiklerinin sentezi

2.3. Suda çözümlü pirazol-5-one azo-boyalarının sentezi

Suda çözümlü pirazol-5-one azo-boyalarının sentezi Şekil 2.3'de gösterilen yöntemle gerçekleştirilmiştir. Heterohalkanın 1 pozisyonundaki bir benzenamid ile ya da karboksamid ile pirazol halkasının bir konumuna, 6-aminolaktosetrisetonid bileşiği

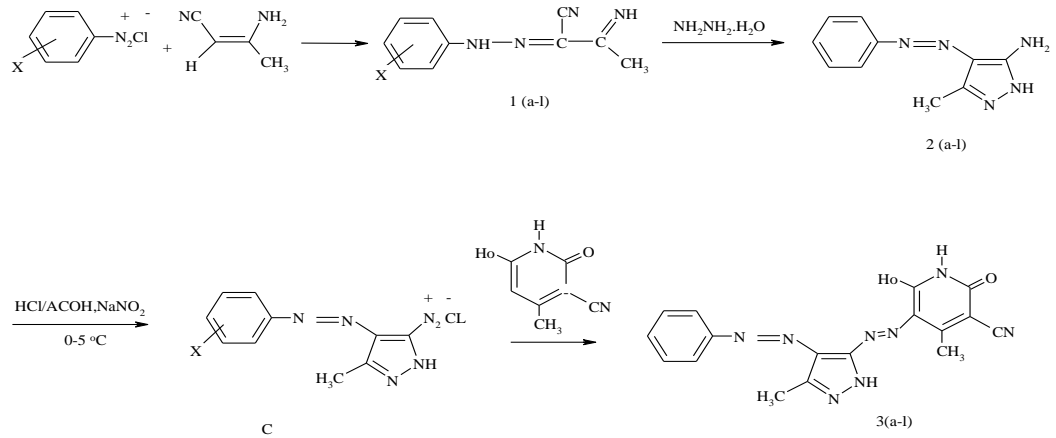
temel yapı taşı olarak seçilmiştir. Molar ekstinksiyon sabitlerinin (ϵ) değerleri, pirazolone azo boyalarının tautomerik hidrazo formunda (özellikle polar çözücülerde) var olma eğilimini doğrulamıştır; bu duruma bağlı olarak fenilazo grubunda süstituentlerin varlığı görünür absorpsiyon maksimumu üzerinde kayda değer bir etkisinin olmadığı görülmüştür [43].



Şekil 2.3. Suda çözünür pirazol-5-one azo-boyalarının sentezi

2.4. Piridon Esaslı Dispers Disazo Boyarmaddelerinin Sentezi

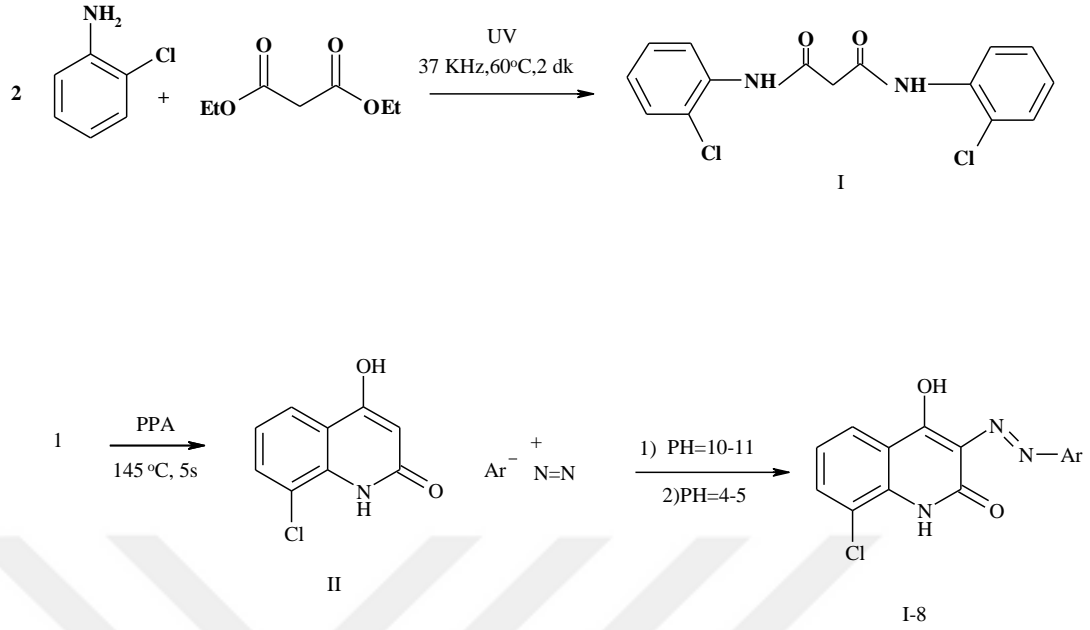
Piridon bazlı dispers disazo boyarmaddeler elde etmek amacıyla, 5-amino-4-arilazo-3-metil-1H-pirazoller türevleri (2a-1) Şekil 2.4’de görüldüğü gibi önce diazolanmış ardından 3-siyano-6-hidroksi-4-metil-2-piridon ile kenetlenmiştir (3a-1). Elde edilen 12 adet piridon esaslı dispersiyon disazo boyarmadde elemental analiz ve spektroskopik yöntemlerle karakterize edilmiştir. Ayrıca elde edilen bu boyarmaddelerin solvatokromik özellikleri ve antimikrobiyal aktiviteleri de ayrıca incelenmiştir [44].



Şekil 2.4. Bazı diazo boyarmaddelerin sentezi

2.5. 8-Kloro-4-hidroksil-2-kinolondan Türetilen Bazı Heteroarilazo Boyalarının Sentezi

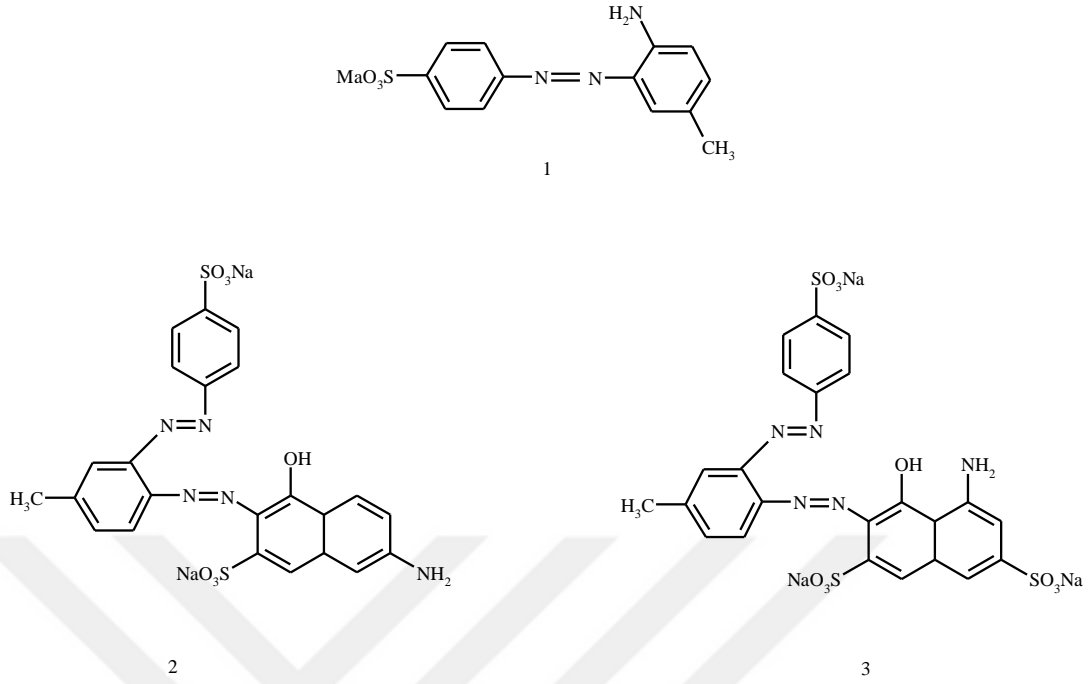
Bu çalışmada, 8-kloro-4-hidroksil-2-kinolon bileşiği ilgili dianilidinin siklokondensasyonu sentezlenmiş ve ardından bazı diazolanmış heterosiklik aminler ile kenetleme bileşeni olarak kullanılmıştır. Bu bileşikler, UV-Vis, FT-IR, ¹H-NMR gibi spektroskopik teknikler ve elemental analiz ile karakterize edilmiştir. Bu boyaların absorpsiyon spektrumları altı polar çözücü içinde belirlenmiş ve çözücülerin ve süstitüe grupların yapısına göre absorpsiyon değerleri tartışılmıştır. Renklerin, gözle görülen absorpsiyon spektrumlarına asit, baz, sıcaklık ve konsantrasyonun etkileri incelenmiştir. Ayrıca, elde edilen boyaların antimikrobiyal aktivitesi de araştırılmıştır [45].



Şekil 2.5. 8-kloro-4-hidroksil-2-kinolon bileşiğinin sentezi

2.6. Bazı Asit Azo Boyalarının Sentezi, İncelenmesi ve Yün Elyafa Uygulanması

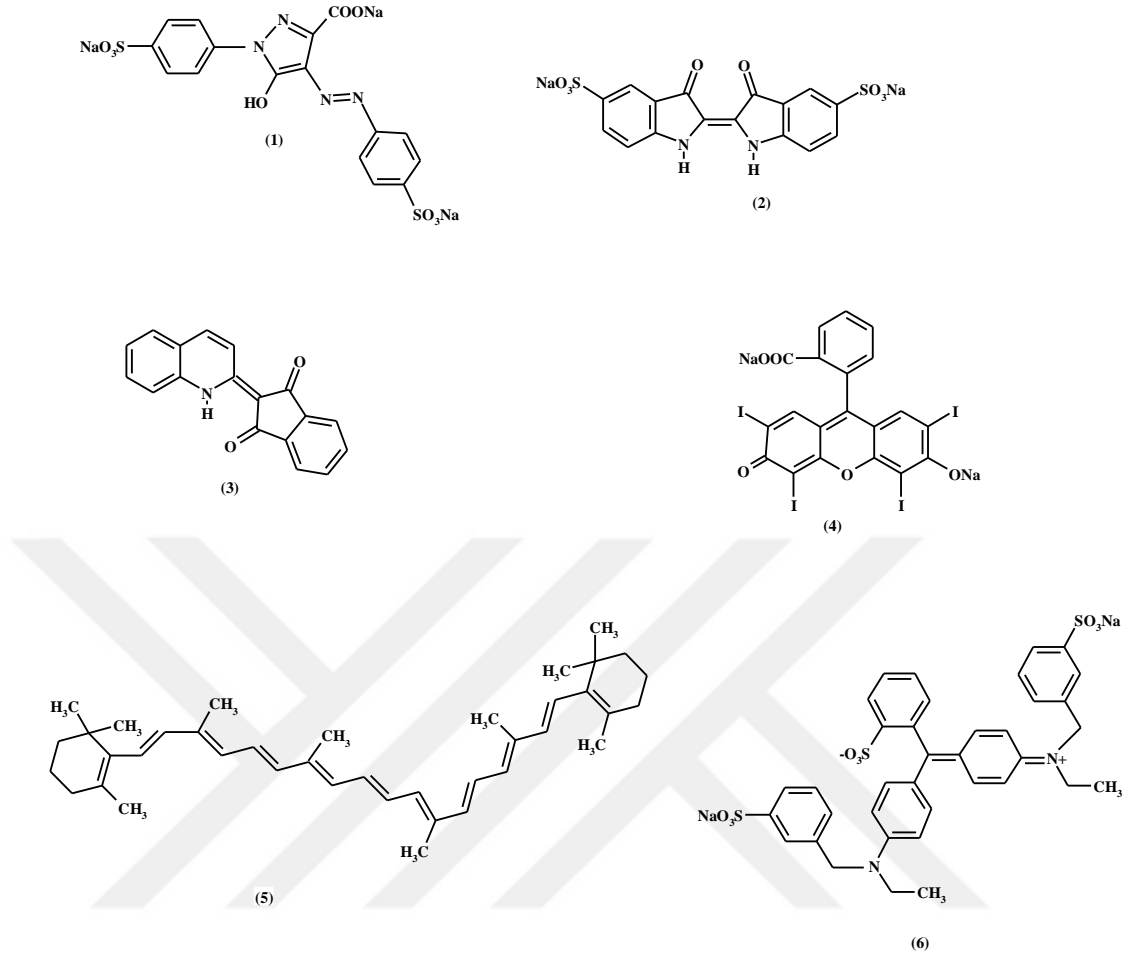
Yün elyafa uygulama amacıyla Şekil 2.6'da yapıları verilen bir mono ve iki bisazo boyarmaddenin sentezine odaklanılmıştır. Sarı, turuncu ve kırmızı renge sahip boyarmaddeler monoazo bileşenin diazolanması ve I-asit ve H-asidi ile kenetlenmesiyle elde edilmiştir. Monoazo bileşenleri, sülfanilik asitin diazolanması ardından p-toluidin ile kenetlenmesi ile sentezlenmiştir. Bütün elde edilen boyarmaddeler daha sonra kromatografi, FT-IR ve UV-Vis spektrometresi ile analiz edilmiştir. Ayrıca, bütün boyarmaddelerin boyama performansı yünlü kumaşlar üzerinde değerlendirilerek haslık özellikleri araştırılmış, iyi sonuçlar alınmıştır [46].



Şekil 2.6. Uygulama amaçlı elde edilen azo boyarmaddelerin yapıları

2.7. Farmasötik ve Doğal Kökenli Ürünlerin Boyarmaddelerle Boyanmasının Nedenleri

Dünya çapında düzenlemelerle, EFSA (Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi) görüşlerine dayanan toksikolojik verilerin derin bir farkındalığının sağlanması, formülatörün kendisinin karar vermesine izin vermesi ve standartların düzenlemesiyle birlikte güvenli olduğundan emin olunması koşuluyla hangi formülasyon için hangi boyarmaddenin uygun olduğunun belirleneceğine odaklanılmıştır. Şekil 2.7’de yapıları verilen çalışmada bahsedilen amaçlar çerçevesinde boyarmaddelerin kullanımı ve güvenliği ile ilgili yeni ufuklar sunmaktadır. Bu nedenle, gıda boyarmaddeleri ile kovalent bağlanmış polimerlerin bahsedilen problemlerle ilişkili çözümlere sahip oldukları belirtilmiştir. Molar kütlelerin artması, toksik etkileri düşüren veya ortadan kaldırdığı, dahili mide ve bağırsak sisteminin emilimini de engellediği belirtilmiştir [47].



Şekil 2.7. Gıda ve ilaçların renklendirilmesi amacıyla kullanılan bazı boyarmaddelerin yapıları: Tartrazine (1), Indigo Carmine (2), Quinoline Yellow (3), Erythrosine (4), β -carotene (5), Brilliant Blue FCF (6)

3. DENEYSEL YÖNTEM

3.1. Materyal ve Cihazlar

3.1.1. Kullanılan Kimyasallar ve Aletler

Anilin, *o*-nitroanilin, *m*-nitroanilin, *p*-nitroanilin, *o*-chloroanilin, *m*-chloroanilin, *p*-chloroanilin, *o*-toluidin, *m*-toluidin, *p*-toluidin, *m*-anisidin, *p*-anisidin, *o*-anisidin, sodyum nitrit, 3-aminokrotononitril ve hidrazinyum hidroksit Sigma-Aldrich firmasından temin edilmiştir. Satın alınan bileşikler herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan kullanılmıştır. Hidroklorik asit, asetik asit, metanol, sodyum hidroksit, 2,4-kinolindiol teknik kalitede alınmış ve laboratuvarında saflaştırılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, Electrothermal SMP30 cihazında kaydedilmiş ve FT-IR spektrumları, Bruker Alpha FT-IR cihazından elde edilmiştir. ¹H-NMR spektrumlarına ait sonuçlar, Bruker AVANCE III 400 MHz NMR cihazından alınmıştır. Ayrıca sentezlenen bileşiklerin elementel analiz sonuçları Eurovector EA3000-Single cihazından elde edilmiştir.

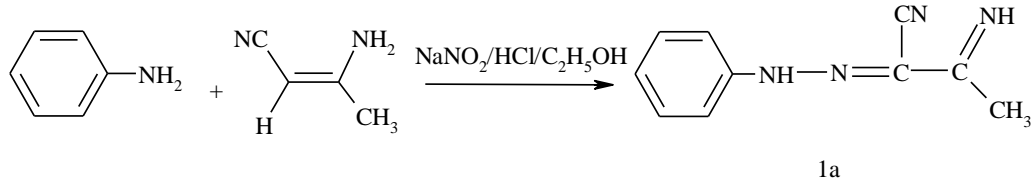
3.2. Aril-3-Hidrazonketaminekrotonitril (1a-1m) Bileşiklerinin Sentezi

Elde edilen (1a-1m) bileşikleri, literatürdeki prosedüre göre sentezlendi [48].

3.2.1. 2-(Fenilhidrazin)-3-aminokrotononitril Bileşiğinin Sentezi (1a)

15 mL derişik hidroklorik asit içerisinde 1,6 gram (20 mmol) anilin çözüldü ve tuz-buz banyosunda soğutulduktan sonra 1,5 gr (29 mmol) sodyum nitritin sulu çözeltisi karıştırılarak damla damla eklendi. 2 saat karıştırılmanın ardından diazonyum tuzu oluştu. 1,64 gram (20 mmol) 3-aminokrotononitrilin 15 mL etanol içerisinde çözüldü. Daha sonra 4 g NaCH₃COO (49 mmol) 15 mL suda çözülerek bu karışıma ilave edildi. Tuz-buz banyosu içindeki diazonyum tuzu çözeltisine 3-aminokrotononitril çözeltisi karıştırılarak damla damla eklendi ve 4 saat boyunca

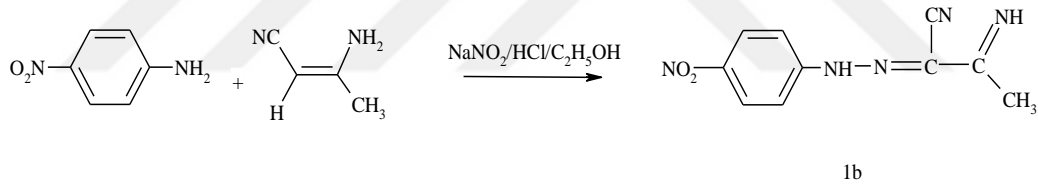
karıştırıldı. Sarı renkli son ürün su ile çöktüldü, filtrelendi, kurutuldu ve etanol-su karışımlarından (1:1) kristallendirildi.



Şekil 3.1. 2-(fenil hidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi

3.2.2. 2-(4-Nitrofenilhidrazin)-3-aminokrotononitril Bileşiğinin Sentezi (1b)

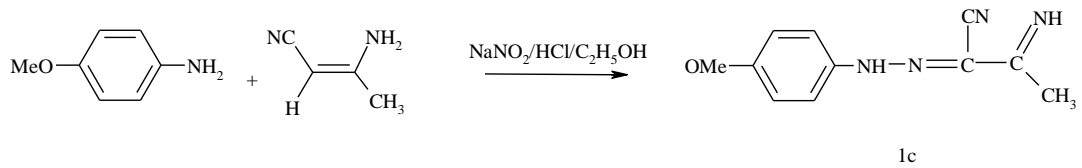
3.2.1. bölümünde kullanılan yöntemle, 2-(4-Nitrofenil hidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiği, 2,76 gram (20 mmol) 4-nitroanilin diazolanması ile sentezlendi ve daha sonra saflaştırıldı.



Şekil 3.2. 2-(4-Nitrofenil hidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi

3.2.3. 2-(4-Methoksifenilhidrazin)-3-aminokrotononitril Bileşiğinin Sentezi (1c)

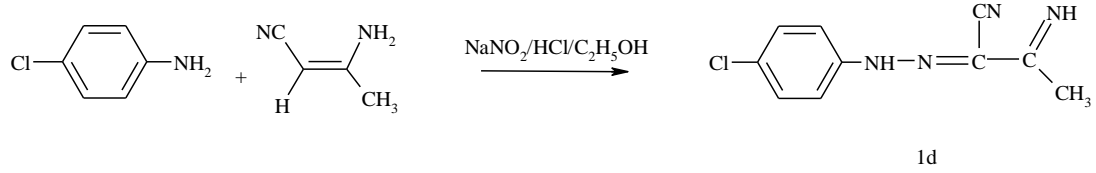
3.2.1. bölümünde kullanılan yöntemle, 2-(4-Methoksifenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiği, 2,46 gram (20 mmol) 4-metoksianilin diazolanması ile sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.3. 2-(4-Methoksifenilhidrazin) 3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi

3.2.4. 2-(4-klorfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril Bileşiğinin Sentezi (1d)

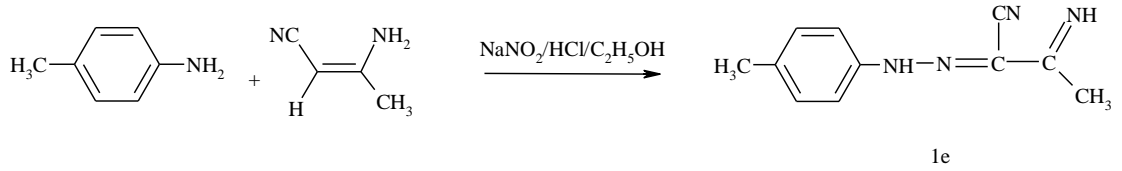
3.2.1. bölümünde kullanılan yöntemle, 2-(4-klorfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiği, 2,55 gram (20 mmol) of 4-kloranilin diazolanması ile sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.4. 2-(4-klorfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi

3.2.5. 2-(4-metilfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril Bileşiğinin Sentezi (1e)

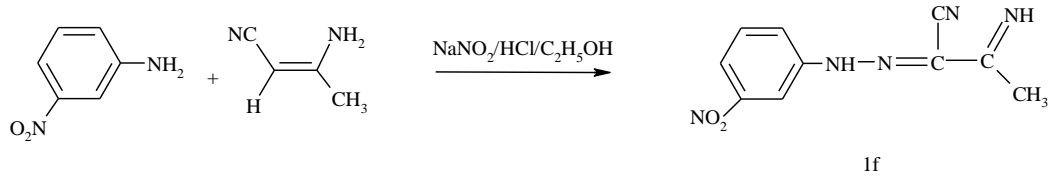
3.2.1. bölümünde kullanılan yöntemle, 2-(4-metilfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiği, 2,14 gram (20 mmol) 4-metilanilin diazolanması ile sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.5. 2-(4-metilfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi

3.2.6. 2-(3-Nitrofenilhidrazin)-3-aminokrotononitril Bileşiğinin Sentezi (1f)

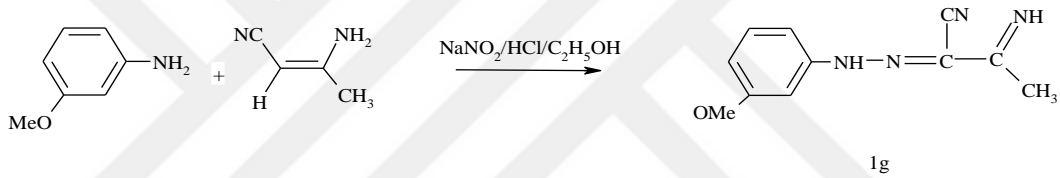
3.2.1. bölümünde kullanılan yöntemle, 2-(3-Nitrofenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiği, 2,76 gram (20 mmol) 3-nitroanilin diazolanması ile sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.6. 2-(3-Nitrofenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi

3.2.7. 2-(3-Metoksifenilhidrazin)-3-aminokrotononitril Bileşiğinin Sentezi (1g)

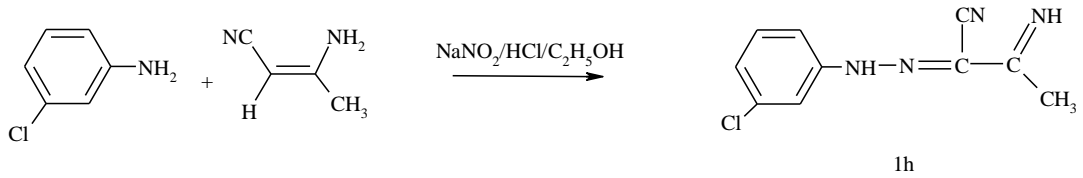
3.2.1. bölümünde kullanılan yöntemle, 2-(3-Metoksifenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiği, 2,46 gram (20 mmol) 3-metoksianilin'in diazolanması ile sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.7. 2-(3-Metoksifenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi

3.2.8. 2-(3-Klorfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril Bileşiğinin Sentezi (1h)

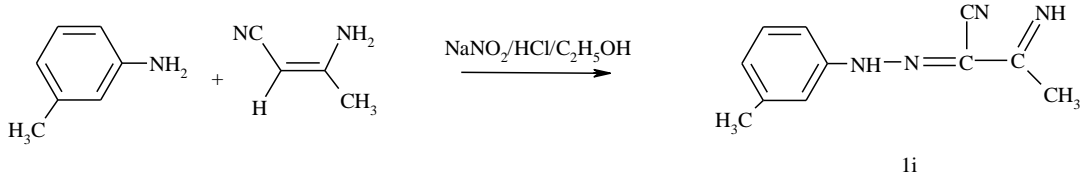
3.2.1. bölümünde kullanılan yöntemle, 2-(3- Klorfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiği, 2,55 gram (20 mmol) 3-kloranilin'in diazolanması ile sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.8. 2-(3- Klorfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi

3.2.9. 2-(3-Metilfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril Bileşiğinin Sentezi (1i)

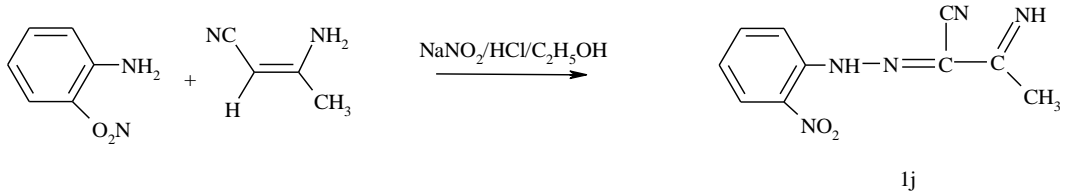
3.2.1. bölümünde kullanılan yöntemle, 2-(3-Metilfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiği, 2,14 gram (20 mmol) 3-metilanilin diazolanması ile sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.9. 2-(3-Metilfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi

3.2.10. 2-(2-Nitrofenilhidrazin)-3-aminokrotononitril Bileşiğinin Sentezi (1j)

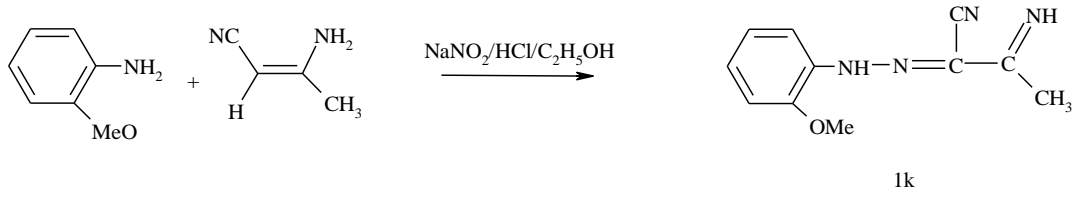
3.2.1. bölümünde kullanılan yöntemle, 2-(2-Nitrofenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiği, 2,76 gram (20 mmol) 2-nitroanilin diazolanması ile sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.10. 2-(2-Nitrofenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi

3.2.11. 2-(2-metoksifenilhidrazin)-3-aminokrotononitril Bileşiğinin Sentezi (1k)

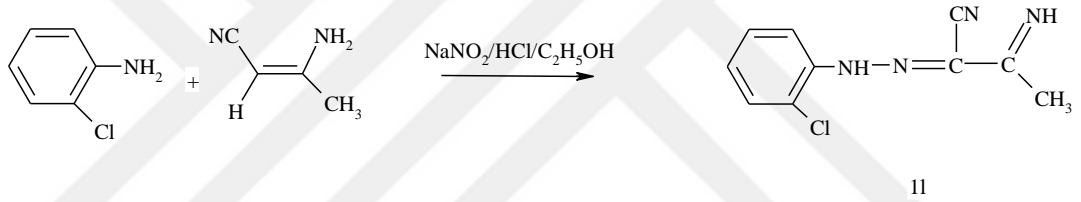
3.2.1. bölümünde kullanılan yöntemle, 2-(2-metoksifenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiği, 2,46 gram (20 mmol) 2-metoksianilin diazolanması ile sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.11. 2-(2-metoksifenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi

3.2.12. 2-(2-klorofenilhidrazin)-3-aminokrotononitril Bileşiğinin Sentezi (1l)

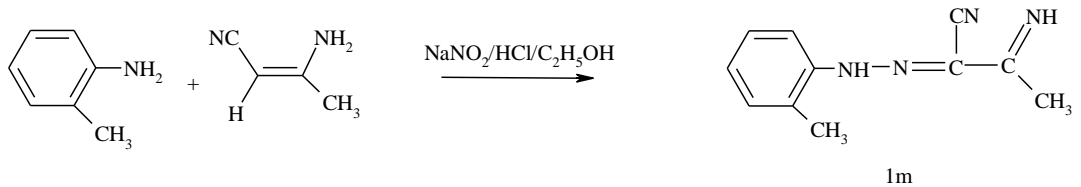
3.2.1. bölümünde kullanılan yöntemle, 2-(2-klorofenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiği, 2,55 gram (20 mmol) of 2-kloranilin diazolanması ile sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.12. 2-(2-klorofenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi

3.2.13. 2-(2-metilfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril Bileşiğinin Sentezi (1m)

3.2.1. bölümünde kullanılan yöntemle, 2-(2-metilfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiği, 2,14 gram (20 mmol) 2-metilanilin diazolanması ile sentezlendi ve saflaştırıldı.



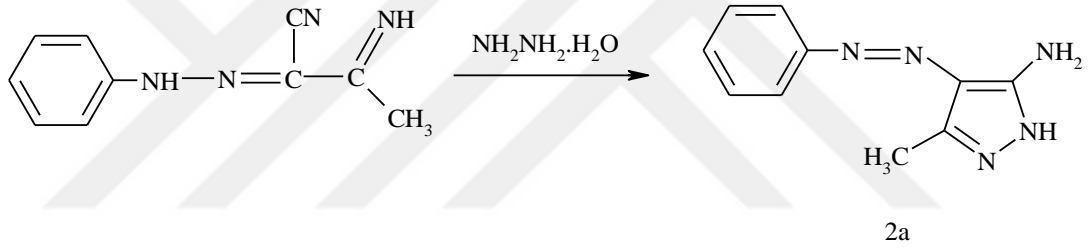
Şekil 3.13. 2-(2-metilfenilhidrazin)-3-aminokrotononitril bileşiğinin sentezi

3.3. 5-amino-4-arilazo-3-metil-1H-pirazol Bileşiklerinin Sentezi (2a-2m)

Elde edilen (1a-1m) bileşikleri, Elnagdi tarafından bildirilen metoda göre 1H-pirazol türevlerine dönüştürüldü [49].

3.3.1. 5-amino-4-fenilazo-3-metil-1H-pirazol Bileşiğinin Sentezi (2a)

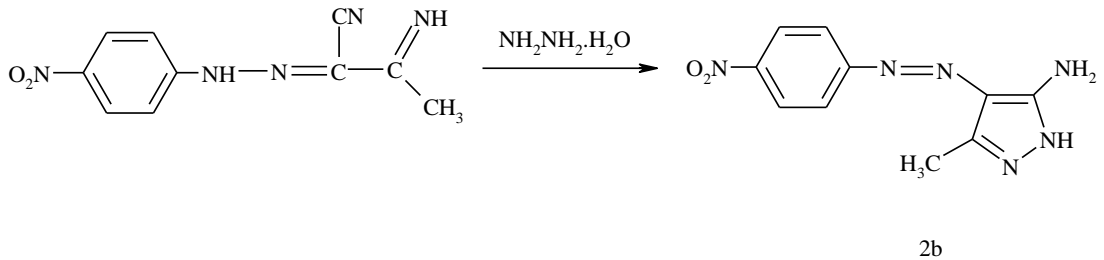
0,51 g 2-fenilhidrazin-3-aminokrotononitrilin (1a) 50 mL etanol içerisindeki çözeltisi, 250 mL'lik yuvarlak dipli bir balon içerisinde boşaltılıp 1 g hidrazin hidrat eklendi ve 4 saat boyunca bir geri soğutucu altında ısıtılarak işleme devam edilerek 5-amino-4-fenilazo-3-metil-1H-pirazol bileşiği sentezlendi. Elde edilen ürün su ile çöktürüldü, süzüldü ve kurutuldu. Etanol-su karışımından kristalleştirildi. Verim: % 68



Şekil 3.14. 5-amino-4-fenilazo-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi

3.3.2. 5-amino-4-(4-nitrofenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşiğinin Sentezi (2b)

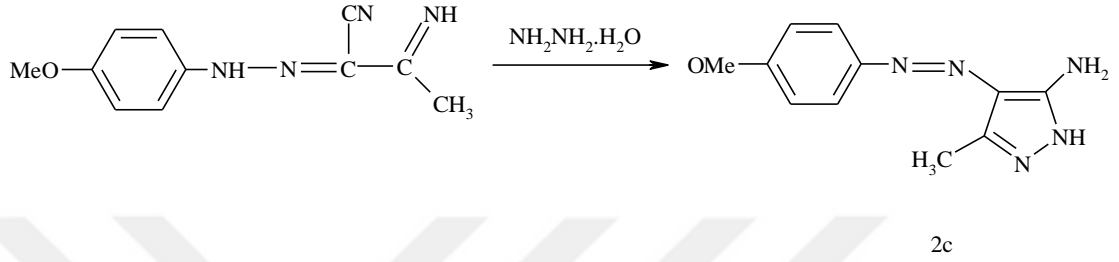
Bölüm 3.3.1'de ana hatları verilen genel yöntem kullanılarak, 1,10 g 2-(4-nitrofenilhidrazin)-3-aminokrotononitrilden yola çıkılarak 5-amino-4-(4-nitrofenilazo)-3-metil-1H-pirazol (2b) bileşiği sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.15. 5-amino-4-(4-nitrofenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi

3.3.3. 5-amino 4-(4-metoksifenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşiğinin Sentezi (2c)

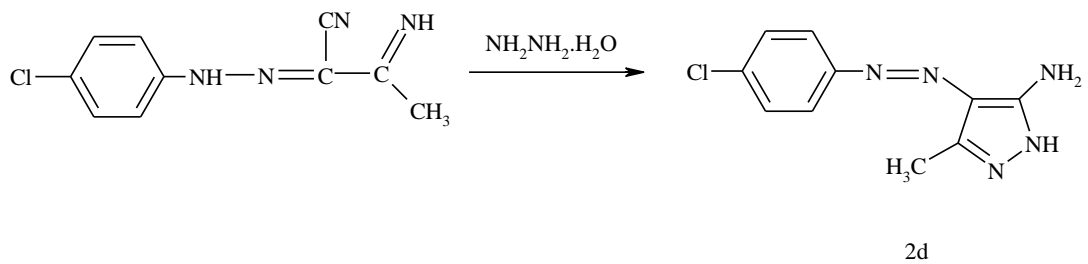
Bölüm 3.3.1'de ana hatları verilen genel yöntem kullanılarak, 0,39 g 2-(4-metoksifenilhidrazin)-3-aminokrotononitrilden yola çıkılarak 5-amino-4-(4-metoksifenilazo)-3-metil-1H-pirazol (2c) bileşiği sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.16. 5-amino 4-(4-metoksifenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi

3.3.4. 5-amino-4-(4-klorofenil)-3-metil-1H-pirazol Bileşiğinin Sentezi (2d)

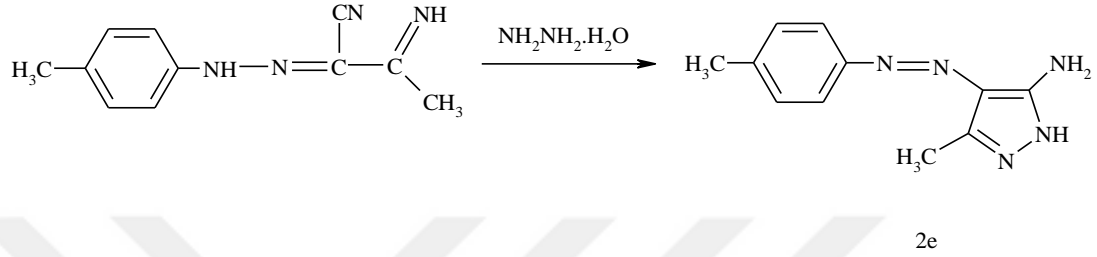
Bölüm 3.3.1'de ana hatları verilen genel yöntem kullanılarak, 1,20 g 2-(4-klorofenilhidrazin)-3-aminokrotononitrilden yola çıkılarak 5-amino-4-(4-klorofenil)-3-metil-1H-pirazol (2d) bileşiği sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.17. 5-amino-4-(4-klorofenil)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi

3.3.5. 5-amino-4-(4-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol Bileşiğinin Sentezi (2e)

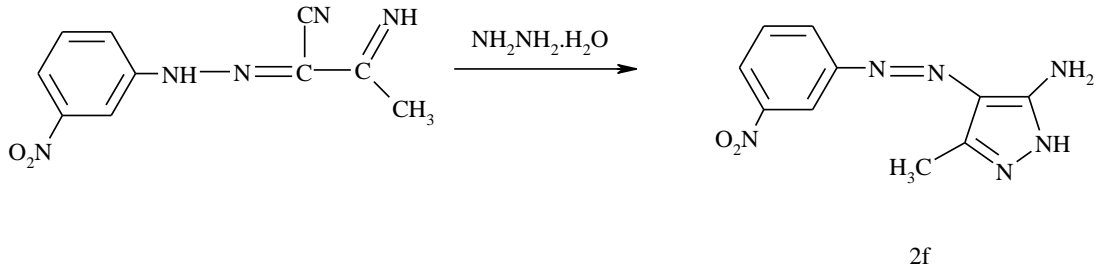
Bölüm 3.3.1'de ana hatları verilen genel yöntem kullanılarak, 0,55 g 2-(4-metilfenilhidrazon)-3-aminokrotononitrilden yola çıkılarak 5-amino-4-(4-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol (2e) bileşiği sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.18. 5-amino-4-(4-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi

3.3.6. 5-amino-4-(3-nitrofenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşiğinin Sentezi (2f)

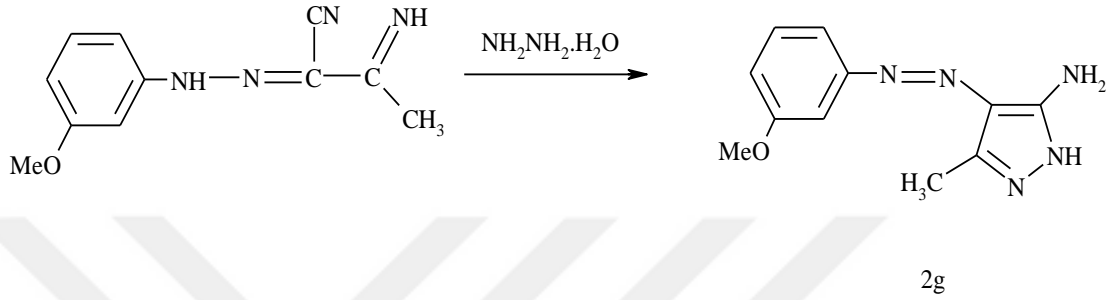
Bölüm 3.3.1'de ana hatları verilen genel yöntem kullanılarak, 0,55 g (5.00 mmol) 5-amino-4-(3-nitrofenilazo)-3-metil-1H-pirazolden yola çıkılarak 5-amino-4-(3-nitrofenilazo)-3-metil-1H-pirazol (2f) bileşiği sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.19. 5-amino-4-(3-nitrofenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi

3.3.7. 5-amino-4-(3-metoksifenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşiğinin Sentezi (2g)

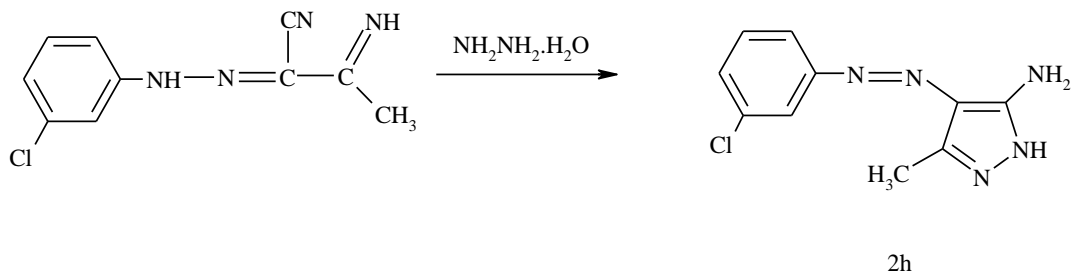
Bölüm 3.3.1'de ana hatları verilen genel yöntem kullanılarak, 0,61 g 2-(3-metoksifenilhidrazon)-3-aminokrotononitrilden yola çıkılarak 5-amino-4-(3-metoksifenilazo)-3-metil-1H-pirazol (2g) bileşiği sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.20. 5-amino-4-(3-metoksifenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi

3.3.8. 5-amino-4-(3-klorofenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşiğinin Sentezi (2h)

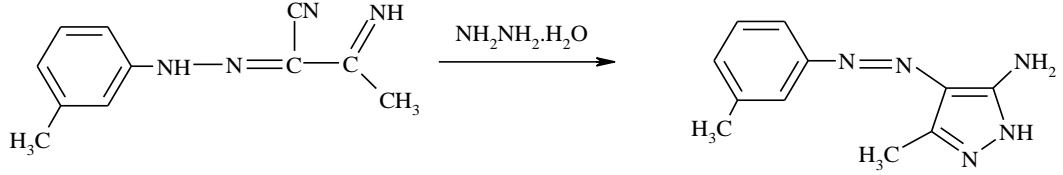
Bölüm 3.3.1'de ana hatları verilen genel yöntem kullanılarak, 0,99 g 2-(3-klorofenilhidrazon)-3-aminokrotononitrilden yola çıkılarak 5-amino-4-(3-klorofenilazo)-3-metil-1H-pirazol (2h) bileşiği sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.21. 5-amino-4-(3-klorofenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi

3.3.9. 5-amino-4-(3-metilfenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşiğinin Sentezi (2i)

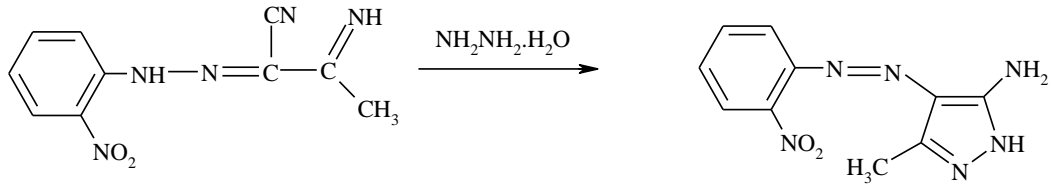
Bölüm 3.3.1'de ana hatları verilen genel yöntem kullanılarak, 0,61 g 2-(3-metilfenilhidrazon)-3-aminokrotononitrilden yola çıkılarak 5-amino-4-(3-metilfenilazo)-3-metil-1H-pirazol (2i) bileşiği sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.22. 5-amino-4-(3-metilfenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi

3.3.10. 5-amino-4-(2-nitrofenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşiğinin Sentezi (2j)

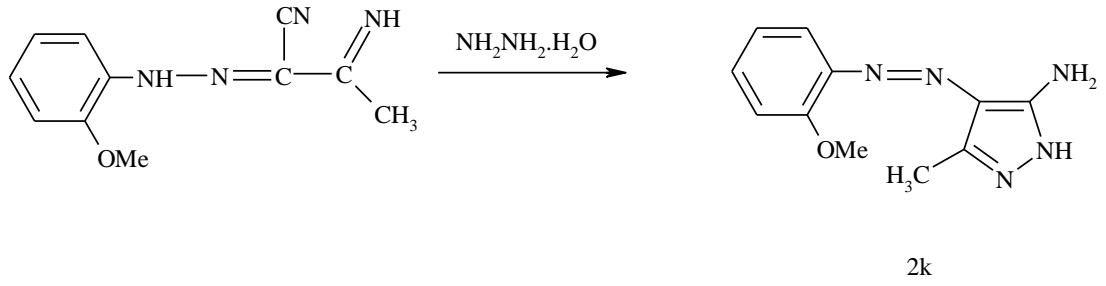
Bölüm 3.3.1'de ana hatları verilen genel yöntem kullanılarak, 2,75 g 2-(2-nitrofenilhidrazon)-3-aminokrotononitrilden yola çıkılarak 5-amino-4-(2-nitrofenilazo)-3-metil-1H-pirazol (2j) bileşiği sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.23. 5-amino-4-(2-nitrofenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi

3.3.11. 5-amino-4-(2-metoksifenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşiğinin Sentezi (2k)

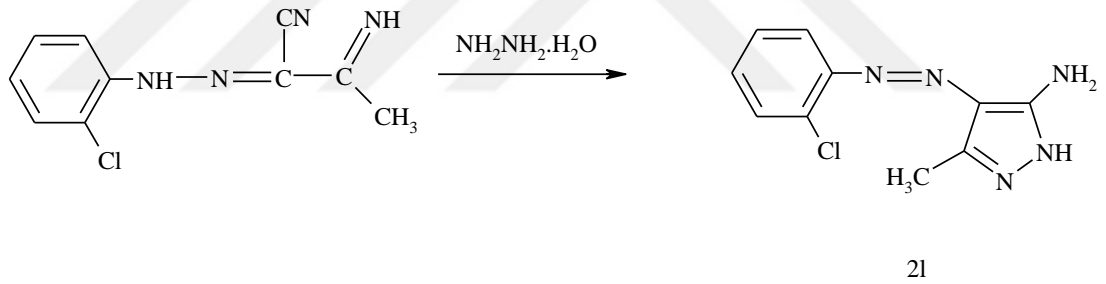
Bölüm 3.3.1'de ana hatları verilen genel yöntem kullanılarak, 0,30 g 2-(2-metoksifenilhidrazon)-3-aminokrotononitrilden yola çıkılarak 5-amino-4-(2-metoksifenilazo)-3-metil-1H-pirazol (2k) bileşiği sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.24. 5-amino-4-(2-metoksifenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi

3.3.12. 5-amino-4-(2-klorofenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşiğinin Sentezi (2l)

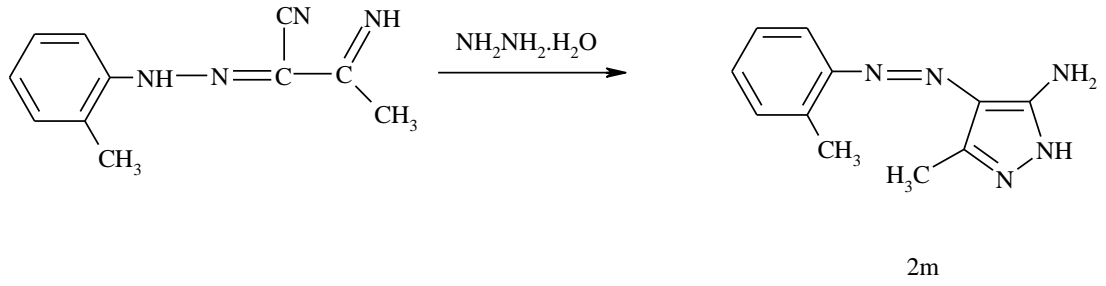
Bölüm 3.3.1'de ana hatları verilen genel yöntem kullanılarak, 0,97 g 2-(2-klorofenilhidrazon)-3-aminokrotonitrilden yola çıkılarak 5-amino-4-(2-klorofenilazo)-3-metil-1H-pirazol (2l) bileşiği sentezlendi ve saflaştırıldı.



Şekil 3.25. 5-amino-4-(2-klorofenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi

3.3.13. 5-amino-4-(2-metilfenilazo)-3-metil-1H-pirazol Bileşiğinin Sentezi (2m)

Bölüm 3.3.1'de ana hatları verilen genel yöntem kullanılarak, 0,56 g 2-(2-metilfenilhidrazon)-3-aminokrotonitrilden yola çıkılarak 5-amino-4-(2-metilfenilazo)-3-metil-1H-pirazol (2m) bileşiği sentezlendi ve saflaştırıldı.

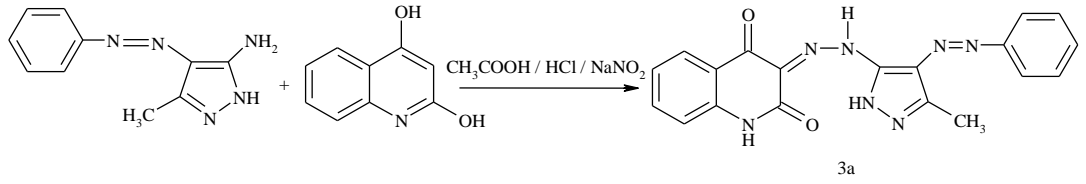


Şekil 3.26. 5-amino-4-(2-metilfenilazo)-3-metil-1H-pirazol bileşiğinin sentezi

3.4.3-(3'-metil-4'-(arilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin (3a-3m) Bileşiklerinin Sentezi

3.4.1.3-(3'-metil-4'-(fenilazo-1'-H-5-ilazopirazol)-2,4-dihidroksikinolin Bileşiğinin Sentezi (3a)

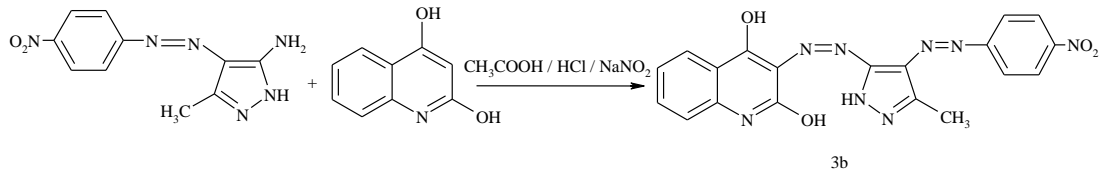
3 mL Hidroklorik asit ve 6 mL asetik asit içerisinde 0,5 gram 5-amino-4-fenilazo-3-metil-1H-pirazol (2a) bileşiği çözüldü ve tuz-buz banyosunda karıştırılarak damla damla 2,5 mmol NaNO₂'in 2 mL sulu çözeltisi eklenerek 2 saat karıştırıldı ardından diazonyum tuzu oluştu. Başka bir beherde, 0,4 gram 2,5 mmol 2,4-dihidroksikinolin bileşiğinin 2,5 mmol sodyum hidroksitinin 5mL suda çözünmesiyle hazırlanan çözeltisi hazırlanır. Diazolamadan sonra soğuk 2,4-dihidroksikinolin çözeltisi damla damla ilave edildi, ve 4 saat tuz-buz ortamında karıştırıldı. Elde edilen çözeltiden koyu kahve renkli ürün su ile çöktülerek izole edildi, toz haline getirildi, kurutuldu ve etanol-su karışımlarından kristalleştirildi. Verim: 63% **EN:** Boz>325⁰C **FT-IR(cm⁻¹)**υ_{max}: 3178 (-NH), 3092 (aromatik C-H), 2950 (alifatik C-H), 1657 (C=O), 1546 ve 1460 (gerilme ve eğilme, N=N); **¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm):** 2.59 (s, 3H pirazol -CH₃) 7.17-8.21 (9H, aromatik C-H), 11.13-11.20 (s, O-H), 11.26-11.32 (g, N-H), 11.49-11.57 (s, O-H). Anal. Hes. C₁₉H₁₅N₇O₂: C, % 61.12; H, % 4.05; N, % 26.26. Deneysel: C, % 61.63; H, % 4.41; N, % 26.95.



Şekil 3.27. 3-(3'-metil-4'-(arilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşiginin sentezi

3.4.2. 3-(3'-metil-4'-(4-nitrofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin Bileşiginin Sentezi (3b)

3-(3'-metil-4'-(4-nitrofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4 dihidroksikinolin (3b), bölüm 3.4.1'de tanımlandığı şekilde, kahve renkli olarak elde edildi ve saflaştırıldı. Verim: 67% **EN:** 238 °C **FT-IR (cm⁻¹) ν_{max} :** 3269 (-NH), 3099 (aromatik C-H), 2981 (alifatik C-H), 1656 (C=O), 1560 ve 1470 (gerilme ve eğilme, N=N), 1506 ve 1332 (gerilme ve eğilme, -NO₂); **¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm):** 2.59 (s, 3H pirazol –CH₃) 7.11-8.42 (8H, aromatik C-H), 11.12-11.16 (s, O-H), 11.18-11.40 (g, N-H), 11.46-11.50 (s, O-H). Anal. Hes. C₁₉H₁₄N₈O₄: C, % 54.55; H, % 3.37; N, % 26.78. Deneysel: C, % 55.02; H, % 3.32; N, % 27.05.

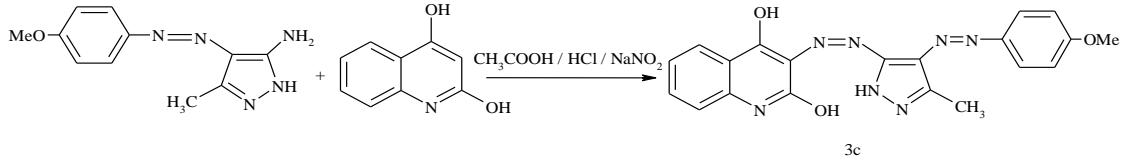


Şekil 3.28. 3-(3'-metil-4'-(4-nitrofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşiginin sentezi

3.4.3.3-(3'-metil-4'-(4-metoksifenilazo-1'-H-5-ilazopirazol)-2,4- dihidroksikinolin Bileşiginin Sentezi (3c)

3-(3'-metil-4'-(4-metoksifenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşiği (3c), bölüm 3.4.1'de tanımlandığı şekilde, kırmızı renkli olarak elde edildi ve saflaştırıldı. Verim: %71, **EN:** 316 °C, **FT-IR (cm⁻¹) ν_{max} :** 3185 (-NH), 3092 (aromatik, C-H), 2981, 2857 (alifatik, C-H), 1653 (C=O), 1546 ve 1459 (gerilme ve

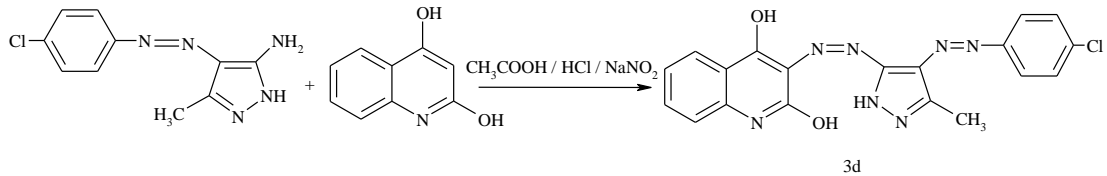
eğilme, N=N), 1100 (C-O); **¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm):** 2.59 (s, 3H pirazol, -CH₃), 5.74 (s, 3H *p*-OCH₃) 7.12-7.79 (8H, aromatik C-H), 11.21-11.23 (s, O-H), 11.32-11.33 (s, O-H). Anal. Hes. C₂₀H₁₇N₇O₃: C, % 59.25; H, % 4.25; N, % 24.30. Deneysel: C, % 59.63; H, % 4.20; N, % 24.75.



Şekil 3.29. 3-(3'-metil-4'-(4-metoksifenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşiğinin sentezi

3.4.4. 3-(3'-metil-4'-(4-klorofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin Bileşiğinin Sentezi (3d)

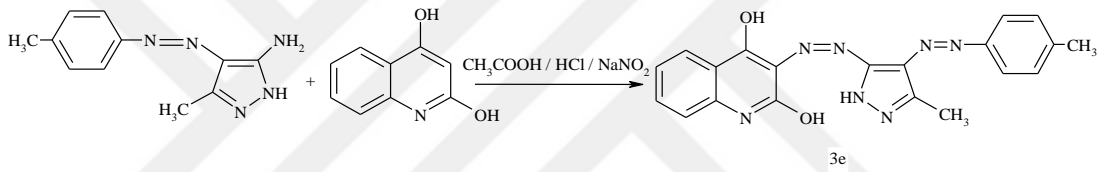
3-(3'-metil-4'-(4-klorofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşiği (3d), bölüm 3.4.1'de tanımlandığı şekilde, koyu kırmızı renkli olarak elde edildi ve saflaştırıldı. Verim: %68 **EN:** bozundu >330 °C **FT-IR (cm⁻¹)** ν_{\max} : 3207 (-NH), 3077 (aromatik C-H), 2950 (alifatik, C-H), 1653 (C=O), 1546 ve 1460 (gerilme ve eğilme, N=N); **¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm):** 2.63 (s, 3H pirazol, -CH₃) 7.13-8.20 (8H, aromatik, C-H), 11.16-11.18 (s, O-H), 11.27-11.29 (s, O-H). Anal. Hes. C₁₉H₁₄ClN₇O₂: C, % 55.96; H, % 8.69; N, % 24.04. Deneysel: C, % 55.53; H, % 3.61; N, % 24.71.



Şekil 3.30. 3-(3'-metil-4'-(4-klorofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşiğinin sentezi

3.4.5. 3-(3'-metil-4'-(4-metilfenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin Bileşığının Sentezi (3e)

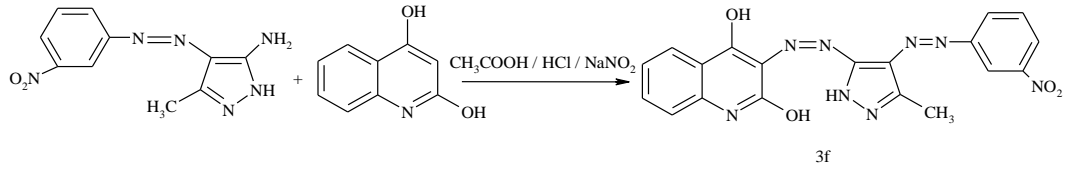
3-(3'-metil-4'-(4-metilfenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşığı (3e), bölüm 3.4.1'de tanımlandığı şekilde, parlak turuncu renkli olarak elde edildi ve saflaştırıldı. Verim: %71 **EN:** bozundu>340 °C **FT-IR (cm⁻¹)**υ_{max}: 3179 (-NH), 3093 (aromatik C-H), 2981, 2951 (alifatik C-H), 1659 (C=O), 1546 ve 1469 (gerilme ve eğilme, N=N); **¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm):** 2.55 (s, 3H pirazol, -CH₃), 5.74 (s, 3H *p*-OCH₃), 7.12-7.79 (8H, aromatik, C-H), 11.20-11.22 (s, O-H), 11.32-11.34 (s, O-H). Anal. Hes. C₂₀H₁₇N₇O₂: C, % 62.01; H, % 4.42; N, % 25.31. Deneysel: C, % 62.71; H, % 4.35; N, % 24.95.



Şekil 3.31. 3-(3'-metil-4'-(4-metilfenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşığının sentezi

3.4.6. 3-(3'-metil-4'-(3-nitrofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin Bileşığının Sentezi (3f)

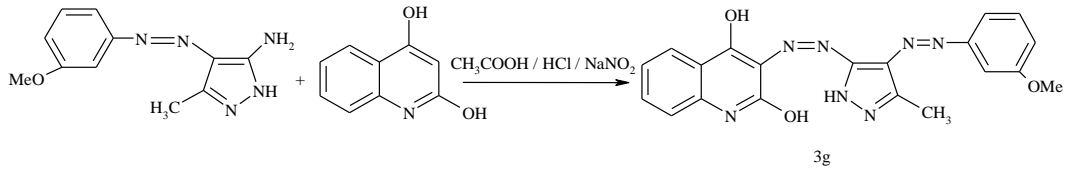
3-(3'-metil-4'-(3-nitrofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4 dihidroksikinolin bileşığı (3f), bölüm 3.4.1'de tanımlandığı şekilde, parlak açık kahve renkli olarak elde edildi ve saflaştırıldı. Verim: 73% **mp:** bozundu>325 °C **FT-IR (cm⁻¹)**υ_{max}: 3201 (-NH), 3071 (aromatik, C-H), 2981 (alifatik, C-H), 1654 (C=O), 1545 ve 1460 (gerilme ve eğilme, N=N), 1528 ve 1348 (gerilme ve eğilme, -NO₂); **¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm):** 2.55 (s, 3H pirazol, -CH₃) 7.18-8.55 (8H, aromatik, C-H), 8.97-9.01 (g, -NH), 11.02-11.12 (s, O-H), 11.33-11.39 (s, O-H). Anal. Hes. C₁₉H₁₄N₈O₄: C, % 54.55; H, % 3.37; N, % 26.78. Deneysel: C, % 55.72; H, % 3.42; N, % 26.02.



Şekil 3.32. 3-(3'-metil-4'-(3-nitrofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşğinin sentezi

3.4.7. 3-(3'-metil-4'-(3-metoksifenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksi kinolin Bileşğinin Sentezi (3g)

3-(3'-metil-4'-(3-metoksifenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşğii (3g), bölüm 3.4.1'de tanımlandığı şekilde, parlak kırmızı renkli olarak elde edildi ve saflaştırıldı. Verim: %74 **EN:** bozundu>280 °C **FT-IR (cm⁻¹)**υ_{max}: 3173 (-NH), 3065 (aromatik, C-H), 2981, 2863 (aliphatic, C-H), 1661 (C=O), 1547 ve 1498 (gerilme ve eğilme, N=N), 1100 (C-O); **¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm):** 2.62 (s, 3H pirazol, -CH₃), 3.92 (s, 3H *m*-OCH₃) 7.05-7.99 (8H, aromatik, C-H), 11.13-11.19 (s, O-H), 11.28-11.35 (s, N-H), 11.41-11.48 (s, O-H). Anal. Hes. C₂₀H₁₇N₇O₃: C, % 59.25; H, % 4.25; N, % 24.30. Deneysel: C, % 59.82; H, % 4.43; N, % 23.87.

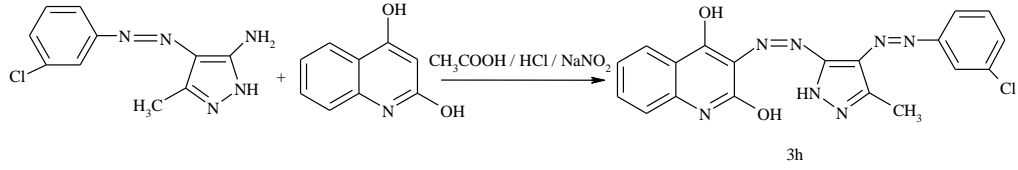


Şekil 3.33. 3-(3'-metil-4'-(3-metoksifenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşğinin sentez

3.4.8. 3-(3'-metil-4'-(3-klorofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin Bileşğinin Sentezi (3h)

3-(3'-metil-4'-(3-klorofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşğii (3h), bölüm 3.4.1'de tanımlandığı şekilde, parlak turuncu renkli olarak elde edildi ve saflaştırıldı. Verim: %68 **EN:** bozundu>310 °C **FT-IR (cm⁻¹)**υ_{max}: 3151 (-NH), 3065

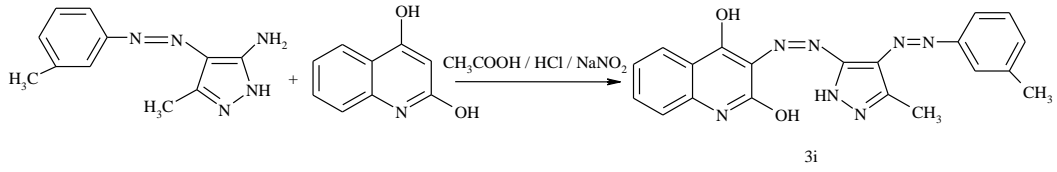
(aromatik, C-H), 2981 (alifatik, C-H), 1661 (C=O), 1559 ve 1464 (gerilme ve eğilme, N=N); ¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm): 2.55 (s, 3H pirazol, -CH₃), 7.10-8.21 (8H, aromatik, C-H), 11.08-11.24 (s, O-H), 11.24-11.31 (s, N-H), 11.47-11.61 (s, O-H). Anal. Hes. C₁₉H₁₄ClN₇O₂: C, % 55.96; H, % 3.46; N, % 24.04. Deneysel: C, % 55.74; H, % 3.83; N, % 24.68.



Şekil 3.34. 3-(3'-metil-4'-(3-klorofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşiğinin sentezi

3.4.9. 3-(3'-metil-4'-(3-metilfenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin Bileşiğinin Sentezi (3i)

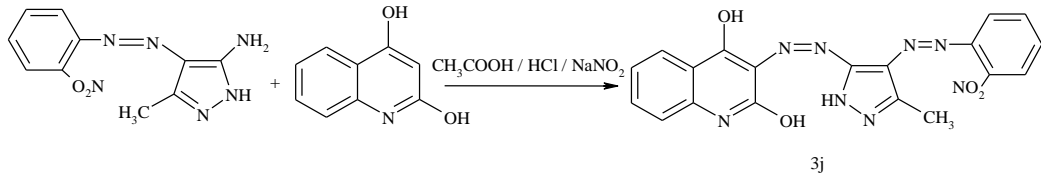
3-(3'-metil-4'-(3-metilfenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşiği (3i), bölüm 3.4.1'de tanımlandığı şekilde, bordo renkli olarak elde edildi ve saflaştırıldı. Verim: %72 EN: bozundu>312 °C FT-IR (cm⁻¹)_{max}: 3194 (-NH), 3064 (aromatik, C-H), 2981, 2867 (alifatik, C-H), 1659 (C=O), 1592 ve 1461 (gerilme ve eğilme, N=N); ¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm): 2.55 (s, 3H piyrazol, -CH₃), 2.64 (s, 3H *m*-CH₃), 7.01-8.10 (8H, aromatik, C-H), 11.11-11.20 (s, O-H), 11.25-11.33 (s, N-H), 11.39-11.54 (s, O-H). Anal. Hes. C₂₀H₁₇N₇O₂: C, % 62.01; H, % 4.42; N, % 25.31. Deneysel: C, % 62.65; H, % 4.34; N, % 24.74



Şekil 3.35. 3-(3'-metil-4'-(3-metilfenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşğinin sentezi

3.4.10. 3-(3'-metil-4'-(2-nitro-fenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin Bileşğinin Sentezi (3j)

3-(3'-metil-4'-(2-nitro-fenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşğı (3j), bölüm 3.4.1'de tanımlandığı şekilde, parlak bordo renkli olarak elde edildi ve saflaştırıldı. Verim: 61% **EN:** 328 °C **FT-IR (cm⁻¹)**υ_{max}: 3200 (-NH), 3070 (aromatik, C-H), 2981 (alifatik, C-H), 1660 (C=O), 1545 ve 1469 (gerilme ve eğilme, N=N), 1504 ve 1349 (gerilme ve eğilme, -NO₂); **¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm):** 2.56 (s, 3H pirazol, -CH₃), 7.08-8.13 (8H, aromatik, C-H), 11.12-11.21 (s, O-H), 11.28-11.36 (s, N-H), 11.49-11.59 (s, O-H). Anal. Hes. C₁₉H₁₄N₈O₄: C, % 54.55; H, % 3.37; N, % 26.78. Deneysel: C, % 54.82; H, % 3.40; N, % 26.52.

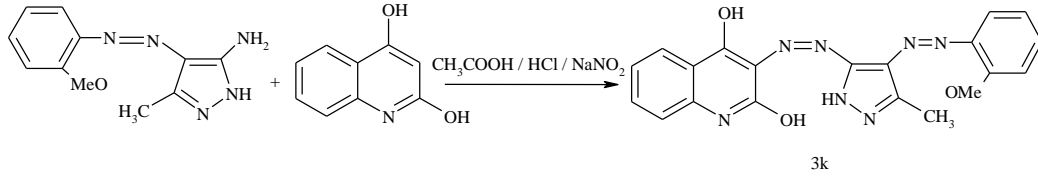


Şekil 3.36. 3-(3'-metil-4'-(2-nitro-fenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşğinin sentezi

3.4.11. 3-(3'-metil-4'-(2-metoksifenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksi kinolin Bileşğinin Sentezi (3k)

3-(3'-metil-4'-(2-metoksifenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4 dihidroksikinolin bileşğı (3k), bölüm 3.4.1'de tanımlandığı şekilde, parlak turuncu renkli olarak elde edildi ve saflaştırıldı. Verim: %75 **EN:** bozundu>193 °C **FT-IR (cm⁻¹)**υ_{max}: 3220 (-NH), 3068

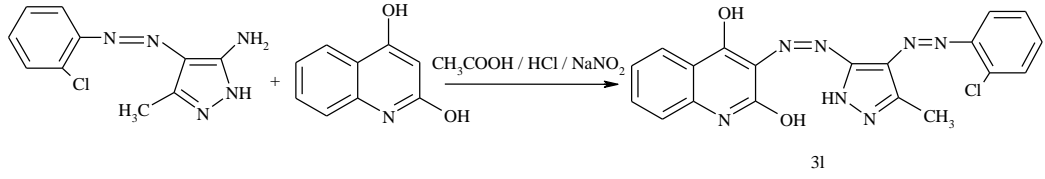
(aromatik, C-H), 2981, 2863 (alifatik, C-H), 1658 (C=O), 1591 ve 1469 (gerilme ve eğilme, N=N), 1101 (C-O); **¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm):** 2.55 (s, 3H pirazol, -CH₃), 3.96 (s, 3H *o*-OCH₃) 7.02-8.00 (8H, aromatik, C-H), 11.14-11.18 (s, O-H), 11.27-11.30 (s, O-H). Anal. Hes. C₂₀H₁₇N₇O₃: C, % 59.25; H, % 4.25; N, % 24.30. Deneysel: C, % 59.55; H, % 4.32; N, % 24.02.



Şekil 3.37. 3-(3'-metil-4'-(2-metoksifenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşiğinin sentezi

3.4.12. 3-(3'-metil-4'-(2-klorofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin Bileşiğinin Sentezi (3l)

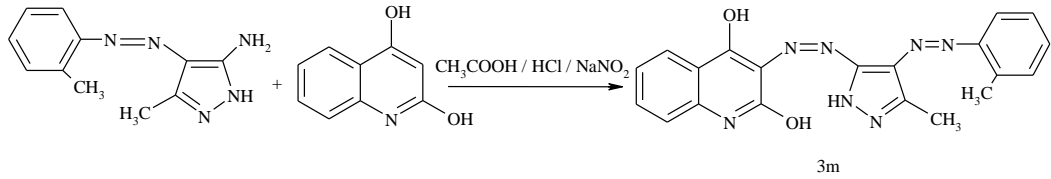
3-(3'-metil-4'-(2-klorofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşiği (3l), bölüm 3.4.1'de tanımlandığı şekilde, turuncu renkli olarak elde edildi ve saflaştırıldı. Verim: %67 **mp:** bozundu >265 °C **FT-IR (cm⁻¹)_{max}:** 3226 (-NH), 3062 (aromatik, C-H), 2981 (alifatik, C-H), 1654 (C=O), 1560 ve 1459 (gerilme ve eğilme, N=N); **¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm):** 2.55 (s, 3H pirazol, -CH₃), 7.12-7.99 (8H, aromatik, C-H), 11.11-11.20 (s, O-H), 11.26-11.33 (g, -NH), 11.40-11.51 (s, O-H). Anal. Hes. C₁₉H₁₄ClN₇O₂: C, % 55.96; H, % 3.46; N, % 24.04. Deneysel: C, % 55.69; H, % 3.43; N, % 24.47.



Şekil 3.38. 3-(3'-metil-4'-(2-klorofenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşğinin sentezi

3.4.13. 3-(3'-metil-4'-(2-metilfenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin Bileşğinin Sentezi (3m)

3-(3'-metil-4'-(2-metilfenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşğı (3m), bölüm 3.4.1'de tanımlandığı şekilde, açık kahve renkli olarak elde edildi ve saflaştırıldı. Verim: %68 **mp**: bozundu >130 °C **FT-IR**(cm^{-1}) ν_{max} : 3346 (-OH), 3242 (-NH), 3067 (aromatik, C-H), 2982, 2851 (alifatik, C-H), 1592 ve 1470 (gerilme ve eğilme, N=N); **¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm)**: 2.51 (s, 3H pirazol, -CH₃), 2.61 (s, 3H *o*-CH₃) 7.13-7.99 (8H, aromatik, C-H), 11.15-11.19 (s, O-H), 11.40-11.46 (s, O-H). Anal. Hes. C₂₀H₁₇N₇O₂: C, % 62.01; H, % 4.42; N, % 25.31. Deneysel: C, % 62.53; H, % 4.35; N, % 25.78.



Şekil 3.39 3-(3'-metil-4'-(2-metilfenilazo-1'-H-5-ilazo pirazol)-2,4-dihidroksikinolin bileşğinin sentezi

3.5. Antimikrobiyal Aktivite

3.5.1. Mikroorganizma Suşları

Gram negatif (*Escherichia coli*, *Salmonella kentucky*, *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*) ve gram pozitif (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus durans*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus huminis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Listeria monocytogenes* ATCC 7644, *Alfa haemolytic streptococcus*, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923) bakterileri 2,4-dihydroxyquinoline'e karşı antibakteriyel deneylerde kullanılmak üzere seçilmiştir. Standart suşlar Kastamonu Üniversitesi Biyoloji Bölümü ve Gazi Üniversitesi Biyoloji Bölümünden temin edilmiştir.

3.5.2. Mikrobiyal Aktivite Çalışması

Elde edilen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite analizleri, disk difüzyon yöntemi kullanılarak yapıldı. Elde edilen bileşikler 3 (a-m) dokuz farklı mikroorganizmaya karşı test edilmiştir. Bakteri kolonileri, 20 mL nutrient broth ortamında aşılıdıktan sonra 24 saat boyunca 37°C'de üretildi (inkübasyon). Bakteri süspansiyonuna steril salin çözeltisi (% 0.9) eklendi ve turbidite (bulanıklık) 0,5 McFarland'a kalibre edildi. Hazırlanan bakteri süspansiyonu, nutrient agar ortamı içeren 100 mm'lik petri kaplarına inoküle edildi. Bileşiklerin stok çözeltisi, 3 (a-m) bileşikleri 1 mL DMSO içinde çözülmesi ile hazırlandı (M = 0.1 mol/L). Steril diskler, bileşiklerin DMSO çözeltisiylee doyuruldu ve oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. Kurutma işlemının ardından, diskler petri plakalarına aktarıldı ve 24 saat boyunca 37°C'de inkübe edildi. Disk difüzyon deneyi üç kez tekrarlandı ve gözlemlenen inhibisyon zonları mm olarak ölçüldü.8- 24 saat sonunda inhibisyon bölgeleri mm cinsinde ölçülerek kayıt edilmiştir.

4. SONUÇLAR

FT-IR spektrumları 4000-200 cm^{-1} bölgesinde Alpha FT-IR spectrometer Bruker marka cihazında alınmıştır. Elde edilen bileşiklerin IR absorpsiyonları Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Elde edilen bileşiklerin IR absorpsiyon değerleri işlevsel gruplara göre şu şekilde: N-H grubunun gerilme titreşimleri 3220-3173 cm^{-1} aralığında, aromatik C-H gerilme titreşimleri 3099-3064 cm^{-1} aralığında, alifatik C-H gerilme titreşimleri 2981-2857 cm^{-1} aralığında, C=O gerilme titreşimleri (tautomerik keto formunda) 1660-1653 cm^{-1} aralığında, N=N gerilme ve eğilme titreşimleri 1560-1545 cm^{-1} ve 1470-1459 cm^{-1} aralıklarında belirlenmiştir. 3c, 3g ve 3k bileşiklerindeki C-O (OCH₃) titreşimleri ise 1100 ve 1101 cm^{-1} değerlerinde gözlenmiştir. Ayrıca NO₂ grubu (3b, 3f ve 3i bileşiklerinde) 1528-1504 ve 1349-1332 cm^{-1} bölgelerinde belirlenmiştir. FT-IR sonuçları literatürle uyumludur.

Tablo 4.1. Elde edilen bileşiklerin FT-IR spektrumlarında elde edilen absorpsiyon değerleri

Bileşikler	ν_{OH}	ν_{NH}	$\nu_{\text{Aromatik-H}}$	$\nu_{\text{Alifatik-H}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{N=N}}$	ν_{NO_2}	$\nu_{\text{C-O}}$
3a	-	3178	3092	2950	1657	1546 1460	-	
3b	-	3269	3099	2981	1656	1560 1470	1506 1332	
3c	-	3185	3092	2981 2857	1653	1546 1459	-	1100
3d	-	3207	3077	2950	1653	1546 1460	-	
3e	-	3179	3093	2981 2951	1659	1546 1469	-	
3f	-	3201	3071	2981	1654	1545 1460	1528 1348	
3g	-	3173	3065	2981 2863	1661	1547 1498	-	1100
3h	-	3151	3065	2981	1661	1559 1464	-	
3i	-	3194	3064	2981 2867	1659	1592 1461	1504 1349	
3j	-	3200	3070	2981	1660	1545 1469	-	
3k	-	3220	3068	2981 2863	1658	1591 1469	-	1101
3l	-	3226	3062	2981	1654	1560 1459	-	
3m	3346	3242	3067	2982 2851	-	1592 1470	-	

Elde edilen bileşiklerin NMR spektrumları 400 MHz Bruker NMR spektrometresi (Germany) ile DMSO-d₆ içerisinde oda sıcaklığında çekilmiş ve sonuçlar Tablo 3’de listelenmiştir. Tablo 4.2’de görüldüğü üzere, pirazol halkasına bağlı -CH₃ grubu protonları 2.51-2.62 ppm aralığında tekli pik olarak belirlemiştir. 3c, 3g ve 3k bileşiklerindeki feil halkasına -*o*-, -*m* ve -*p* konumlarında bağlı -OCH₃ grubu protonları 3.92-5.74 ppm aralığında belirlemiştir. 3e, 3i ve 3m bileşiklerindeki fenil halkasına -*o*-, -*m* ve -*p* konumlarında bağlı -CH₃ grubu protonları ise 2.51-5.74 ppm aralığında belirlemiştir. Aromatik protonlar ise 7.02-8.55 ppm aralığında belirlemiştir. Kinolindiol üzerinde bulunan -OH grubu proton ise 11.02-11.61 ppm aralığında, -NH proton ise 8.97-11.40 ppm aralığında tespit edilmiştir. NMR spektrumlarında, integrasyon oranlarının bileşiklerdeki proton sayılarıyla oratılı olduğu görülmüştür.

Tablo 4.2. Elde edilen bileşiklerin ¹H NMR (d, ppm, in DMSO-d₆) verileri

Compounds	δ Alifatik-H	δ Aromatik-H	δ X-H
3a	2,59 (s, 3H pirazol -CH ₃)	7,17-8,21 (9H, aromatik)	11,17 (s, -OH) 11,29 (s, -NH) 11,53 (s, -OH)
3b	2,59 (s, 3H pirazol -CH ₃)	7,11-8,42 (8H, aromatik)	11,14 (s, -OH) 11,29 (s, -NH) 11,48 (s, -OH)
3c	2,59 (s, 3H pirazol -CH ₃) 5,74 (s, 3H <i>p</i> -OCH ₃)	7,12-7,79 (8H, aromatik)	11,22 (s, -OH) 11,33 (s, -OH)
3d	2,63 (s, 3H pirazol -CH ₃)	7,13-8,20 (8H, aromatik)	11,17 (s, -OH) 11,18 (s, -OH)
3e	2,55 (s, 3H pirazol -CH ₃) 5,74 (s, 3H <i>p</i> -CH ₃)	7,12-7,79 (8H, aromatik)	11,21 (s, -OH) 11,33 (s, -OH)
3f	2,55 (s, 3H pirazol -CH ₃)	7,18-8,55 (8H, aromatik)	8,99 (s, -NH) 11,07 (s, -OH) 11,36 (s, -OH)
3g	2,62 (s, 3H pirazol -CH ₃) 3,92 (s, 3H <i>m</i> -OCH ₃)	7,05-7,99 (8H, aromatik)	11,16 (s, -OH) 11,32 (s, -NH) 11,45 (s, -OH)
3h	2,55 (s, 3H pirazol -CH ₃)	7,10-8,21 (8H, aromatik)	11,16 (s, -OH) 11,28 (s, -NH) 11,49 (s, -OH)
3i	2,55 (s, 3H pirazol -CH ₃) 2,64 (s, 3H <i>m</i> -CH ₃)	7,15-8,10 (8H, aromatik)	11,16 (s, -OH) 11,29 (s, -NH) 11,47 (s, -OH)
3j	2,56 (s, 3H pirazol -CH ₃)	7,08-8,13 (8H, aromatik)	11,17 (s, -OH) 11,32 (s, -NH) 11,54 (s, -OH)
3k	2,55 (s, 3H pirazol -CH ₃) 3,96 (s, 3H <i>o</i> -OCH ₃)	7,02-8,00 (8H, aromatik)	11,16 (s, -OH) 11,29 (s, -OH)
3l	2,55 (s, 3H pirazol -CH ₃)	7,12-7,99 (8H, aromatik)	11,16 (s, -OH) 11,30 (s, -NH) 11,46 (s, -OH)
3m	2,51 (s, 3H pirazol -CH ₃) 2,61 (s, 3H <i>o</i> -CH ₃)	7,13-7,99 (8H, aromatik)	11,17 (s, -OH) 11,43 (s, -OH)

4.1. Antimikrobiyal Aktivite Çalışma Sonuçları

Kinolin türevlerinin dokuz bakteri türüne karşı antimikrobiyal aktivitelerini incelemek amacıyla Disk difüzyon yöntemi kullanıldı (Tablo 3). Antimikrobiyal analiz çalışmaları, sadece bileşik **3b**'nin, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus hemolyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) ve *Staphylococcus aureus*'a karşı 12, 15, 16, and 17 mm çaplarında inhibisyon zonlarını oluşturduğunu gösterdi. Bileşik **3b**'nin, Gram-pozitif bakterilere karşı etki gösterdiği gözlenmektedir.

Diğer bileşiklerin ise çalışılan mikroorganizmalar üzerinde herhangi bir etkisi belirlenmemiştir. *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) insanlarda, sepsis (kan zehirlenmesi), osteomyelit (kemik iliği iltihabı), endokardit (kalp içzarı iltihabı), yara enfeksiyonu, pnömoni (akciğer iltihabı) ve toksik şok sendromu gibi birçok sağlık sorununa neden olur ve metisilin ve vankomisin gibi bazı ilaçlara karşı dirençlidirler [50-52]. Ayrıca, *Staphylococcus epidermidis* nosokomiyal (hastahane ile ilgili) enfeksiyonlara neden olan en yaygın beş bakteriden biridir [50]. n(5-(2-klorokinolin-3-il)-3-(aril)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il) (pridin-4-il) metanon (4a-o) bileşiklerinin farklı türevleri üzerine yapılan bir çalışmada, özellikle 4-F ve 4-NO₂ türevlerinin *Staphylococcus aureus*'a karşı 250 and 100 µg ml⁻¹ MIC değerleri ile mükemmel aktivite gösterdiği belirtilmiştir [53]. Bu bulgu bizim tez çalışmamızdaki NO₂ grubu içeren bileşik **3b**'nin *S. aureus*'a karşı gösterdiği aktivite ile oldukça uyumludur. Ayrıca bir başka çalışmada, sentezlenen 3-(6-nitrobenzotiyazol-2-ilazo)kinolin-2,4-diol and 3-(6-klorobenzotiyazol-2-ilazo)kinolin-2,4-diol bileşiklerinin benzer şartlarda aynı bakterilere karşı antibakteriyal aktiviteleri araştırılmıştır [12]. Foroumadi vd. tarafından, 2003 yılında benzer bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada, N-[5-(5-nitro-2-tienil)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]piperazinil kinolon türevleri sentezlenerek Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Bu çalışma grubu, siprofloksasin, norfloksasin ve enoksasin gibi referans kinolonlara göre elde ettikleri bileşiklerin daha iyi aktiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir [54]. Enfeksiyonlarla ilgili en yaygın insan patojenlerinin Gram pozitif bakteriler oldukları göz önüne alındığında, bu

bakterilerin bileşik 3b tarafından inhibisyonu, bu bakteri grubunun tedavisinde bileşik 3b umut vaat etmektedir.

Tablo 4.3. *Sentez bileşiklerinin antibakteriyel aktiviteleri*

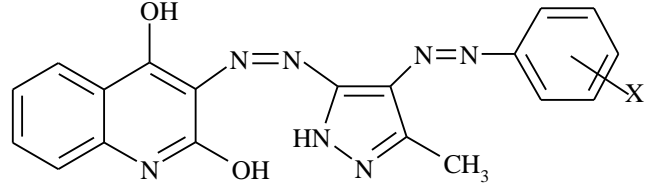
Bakteri No	Bakteri Tipi	Sentezlenen madde ; M = 0.1mol \ L (3a-m)												
		a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m
1	<i>K. pneumoniae (G.U.)</i>	*	15	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
2	<i>S. aureus ATCC 25923</i>	*	16	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
3	<i>S. aureus</i>	*	17	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
4	<i>P. vulgaris</i>	*	12	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
5	<i>E. coli</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
6	<i>S. marcescens</i>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
7	<i>S. hominis</i>	*	12	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
8	<i>S. epidermidis</i>	*	12	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
9	<i>S. hemolyticus</i>	*	15	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

*: aktivite yok

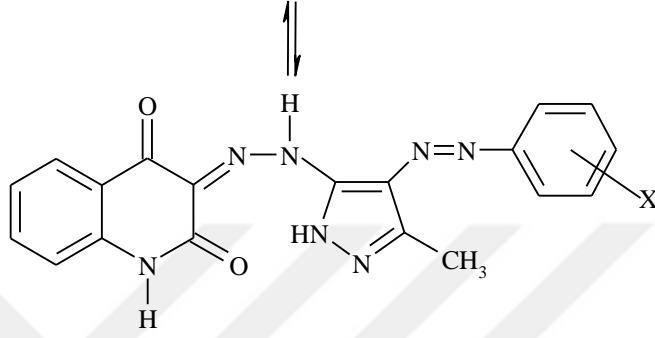
5. TARTIŞMA

5.1. FT-IR and ¹H-NMR Sonuçlarının Yorumlanması

Elde edilen bileşiklerin FT-IR ve ¹H-NMR spektrum sonuçları incelendiğinde; maddelerin katı halde ve çözeltideki yapılarının farklı olduğu görülmektedir. FT-IR spektrumlarında, amit karbonil grubuna ait gerilme titreşimleri 1660-1653 cm⁻¹ aralığında gözlenirken hidrosil grubuna ait pik gözlenmemesi maddenin katı halde keto formunda bulunduğu şeklinde yorumlanmıştır. ¹H-NMR spektrumlarında ise, -OH grubuna ait sinyal 11.02-11.61 ppm aralığında gözlenmiştir, buna bağlı olarak elde edilen maddelerin çözelti içerisinde enol formunda bulunduğu şeklinde yorumlanmıştır. Keto-enol formlarını yapıları Şekil 5.1'de görülmektedir.



enol-azo tautomerik form



keto-hidrazo tautomerik form

Şekil 5.1 Bileşiklerin keto-enol tautomerik dengesi

5.2. Antimikrobiyal Deney Sonuçlarının Yorumlanması

Sentezlenen bileşikler kullanılan bakteri cinsi, bileşik cinsi ve miktarına göre farklı derecelerde antimikrobiyal aktivite göstermişlerdir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada 2,4-dihidroksikinolin-4-fenilazo-3-metil-1H-pirazol bileşiklerinin bazı türevleri sentezlendi ve elde edilen bileşiklerin yapısal karakterizasyonları FT-IR ve ¹H-NMR spektroskopisi ile gerçekleştirildi. Bu çalışmada kullanılan bazı mikroorganizmalar insan veya gıdalar için bulaşıcı özelliindedir. Bazıları ise ilaçlara karşı direnç kazanmıştır. Bundan dolayı, bu çalışma kapsamında sentezlenen bileşiklerin söz konusu mikroorganizmalara karşı etkileri araştırılmıştır. Deney sonuçlarında, sentezlenen bileşiklerin toksikoloji çalışmaları yapıldıktan sonra *K. pneumonia*, *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus*, *Proteus vulgaris*, *S. huminis*, *S. epidermis*, *S. hemolyticus*'e karşı antimikrobiyal birer ajan olma potansiyeline sahip oldukları tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

- [1] Das, D., Das, A. K., & Sinha, C. (1999). Application of imidazolylazo resin: Separation of palladium (II), silver (I) from synthetic mixtures, medicinal and geological samples.
- [2] Camalli, M., Caruso, F., Mattogno, G., & Rivarola, E. (1990). Adducts of tin (IV) and organotin (IV) derivatives with 2, 2'-azopyridine II. Crystal and molecular structure of SnMe₂ Br₂ AZP and further mössbauer and photoelectronic spectroscopic studies. *Inorganica chimica acta*, 170(2), 225-2
- [3] Omar, M. (2001). Spectroscopic, spectrophotometric and potentiometric studies on 3-(naphthylazo)-5-phenylpyrazole dye and its metal chelates. *Annali di chimica*, 92(5-6), 601-614.
- [4] Kandil, S. S. (1998). Cobalt (II), nickel (II) and copper (II) complexes of 4-(sulfonylazido) phenylazopyrazolones. *Transition Metal Chemistry*, 23(4), 461-465.
- [5] Awad, I. M. (1996). Heterocyclo-Substituted Sulfa Drugs: Part X. Novel 5-Imino-Δ²-Pyrazolin-4-Dithiocarbamyl-Azo Dyes As Antimicrobial Agents. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 114(1-4), 17-28.
- [6] Awad, I. (1992). Synthesis and application of novel sulpha drugs based on quinoxaline-2-one and/or quinoxaline-2-thione. *Journal of Chemical Technology and Biotechnology*, 53(3), 227-236..
- [7] Ray, U., Jasimuddin, S., Ghosh, B. K., Monfort, M., Ribas, J., Mostafa, G., ... & Sinha, C. (2004). A New Alternating Ferro-Antiferromagnetic One-Dimensional Azido-Bridged (Arylazoimidazole) manganese (II), [Mn(TaiEt)(N₃)₂]_n [TaiEt= 1-Ethyl-2-(p-tolylazo) imidazole], Exhibiting Bulk Weak Ferromagnetic Long-Range Ordering. *European Journal of Inorganic Chemistry*, (2), 250-259.
- [8] Kumar, V. V., & Rajan, N. M. (2014, October). Synthesis and characterization of Copper (II) complexes of an azo dye derived from 4-amino-2, 3-dimethyl-1-phenyl-3-pyrazolin-5-one. In P. Predeep, & A. Sujith (Eds.), *AIP Conference Proceedings* (Vol. 1620, No. 1, pp. 627-632). AIP.
- [9] Towns, A. D. (1999). Developments in azo disperse dyes derived from heterocyclic diazo components. *Dyes and Pigments*, 42(1), 3-28.

- [10] Patel, H. M. (2012). Material applications of novel heterocyclic disperse and mordant dyes based on 2-butyl-3-(4-hydroxybenzoyl) benzofuran. *Advances in Applied Science Research*, 3, 235-241.
- [11] Yousefi, H., Yahyazadeh, A., Yazdanbakhsh, M. R., Rassa, M., & Moradi-e-Rufchahi, E. O. L. (2012). Synthesis, spectral features and biological activity of some novel hetarylazo dyes derived from 6-amino-1, 3-dimethyluracil. *Journal of Molecular Structure*, 1015, 27-32.
- [12] Öztürk, F., Acik, L., Şener, İ., Karci, F., & Kilic, E. (2012). Antimicrobial properties and DNA interactions studies of 3-hetarylazoquinoline-2, 4-diol compounds. *Turkish Journal of Chemistry*, 36(2), 293-302.
- [13] Fanagdi, M. H., Kandeel, E. M., Zayed, E. M., & Kandil, Z. F. (1977). Pyrimidine derivatives and related compounds VI. A novel synthesis of 3, 5-diacetamidopyrazole and of 2-aminopyrazolo [1, 5- α] pyrimidines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 14(1), 155-158.
- [14] Kandeel, Z. E. S., Abdelrazek, F. M., Eldin, N. E. M. S., & Elnagdi, M. H. (1985). Activated nitriles in heterocyclic synthesis: reaction of cyanogen bromide with some functionally substituted enamines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1499-1501.
- [15] Singh, S. P., & Kumar, D. (1990). Reinvestigation of the reported synthesis of naphtho [2', 1'-4, 5]-thiazolo [2, 3-c][1, 2, 4] triazepines. *Heterocycles*, 31(5), 855-860.
- [16] Küçükgül, Ş. G., Rollas, S., Erdeniz, H., Kiraz, M., Ekinci, A. C., & Vidin, A. of some 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines. *European journal of medicinal chemistry*, 35(7), 761-771.
- [17] Junpei, S., & Masayuki, N. (1992). Japan Patent, 03, 176190 (1991). In *Chem Abstr* (Vol. 116, p. 13456).
- [18] Thakur, G. A., Athlekar, S. V., Dharwadkar, S. R., & Shaikh, M. M. (2007). Synthesis and biological activity of mixed ligand dioxouranium (VI) and thorium (IV) complexes. *Acta poloniae pharmaceutica*, 64(1), 9-15.
- [19] Hallas, G., & Choi, J. H. (1999). Synthesis and spectral properties of azo dyes derived from 2-aminothiophenes and 2-aminothiazoles. *Dyes and Pigments*, 42(3), 249-265.
- [20] Hallas, G., & Towns, A. D. (1996). A comparison of the properties of some 2-aminothiophene-derived disperse dyes. *Dyes and Pigments*, 31(4), 273-289.

- [21] Karci, F., & Ertan, N. (2005). Visible absorption spectra of some novel heteroarylazo disperse dyes derived from 2-hydroxy-1, 4-naphthoquinone. *Coloration technology*, 121(3), 153-157.
- [22] Weaver, M. A., Shuttleworth, L. (1982). Heterocyclic diazo components. *Dyes and Pigments*, 3(2-3), 81- 121
- [23] Yen, M. S., Wang, J. (2005). Synthesis and solvent characteristics of bishetaryl monoazo dyes derived from polysubstituted-2- aminothiophene derivatives. *Dyes and pigments*, 67(3), 183-188.
- [24] Dawson, J. (1978). Development in Textile Coloration. *Res. Prog Coloration*, 9, 2532.
- [25] Timofei, S., & Fabian, W. M. F. (1996). Comparative molecular field analysis (CoMFA) of dye-fibre affinities. *J. Mol. Struct.(Theochem)*, 362, 155-162.
- [26] Matsui, M., Kamino, Y., Hayashi, M., Funabiki, K., Shibata, K., Muramatsu, H., Kaneko, M. (1998). Fluorine-containing benzothiazolyl bisazo dyes-their application to guest-host liquid crystal displays. *Liquid crystals*, 25(2), 235-240.
- [27] Karci, F., "Synthesis of disazo dyes derived from heterocyclic components", *Coloration Technology*, 121, 275-280, (2005).
- [28] Elnagdi, M. H., Sallam, M. M. M., Fahmy, H. M., Ibrahim, S. A. M., & Elias, M. A. M. (1976). Reactions with the Arylhydrazones of α -Cyanoketones: The Structure of 2-Arylhydrazono-3-ketimino-nitriles. *Helvetica Chimica Acta*, 59(2), 551-557.
- [29] Z.E. Kandel, F.M. Abdelrazek, N.E.M.S. Eldin, M.H., Elnagdi, J. *ChemSoc. Perkin Trans. 1* 7 (1985) 1499–1501.
- [30] Tsai, P. C., & Wang, J. (2005). Synthesis and solvatochromic properties of some disazo dyes derived from pyrazolo [1, 5-a] pyrimidine derivatives. *Dyes and Pigments*, 64(3), 259-264.
- [31] Abdel-Latif, S. A. (2001). Synthesis and characterization of some 3-Phenyl-4-arylazo-5-pyrazolones with La (III), Ce (III), Th (IV), and UO₂ (VI) Complexes. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 31(8), 1355-1374.
- [32] Karci, F., & Ertan, N. (2005). Visible absorption spectra of some novel heteroarylazo disperse dyes derived from 2-hydroxy-1, 4-naphthoquinone. *Coloration technology*, 121(3), 153-157.

- [33] Yazdanbakhsh, M. R., Mohammadi, A., Mohajerani, E., Nemati, H., Nataj, N. H., Moheghi, A., & Naeemikhah, E. (2010). Novel azo disperse dyes derived from N-benzyl–N-ethyl–aniline: Synthesis, solvatochromic and optical properties. *Journal of Molecular Liquids*, 151(2), 107-112.
- [34] Karcı, F. (2005). Synthesis of disazo dyes derived from heterocyclic components. *Coloration Technology*, 121(5), 275-280.
- [35] Li, X. Y., Wu Y. Q., Gu D. D., Gan F. X. (2009). Optical characterization and blu-ray recording properties of metal(II) azo barbituric acid complex films. *Material Science and Engineering: B*, 158(1-3), 53-57.
- [36] Karcı, F., & Karcı, F. (2008). The synthesis and solvatochromic properties of some novel heterocyclic disazo dyes derived from barbituric acid. *Dyes and Pigments*, 77(2), 451-456.
- [37] Wainwright, M. (1989). Moulds in ancient and more recent medicine. *Mycologist*, 3(1), 21-23.
- [38] Kingston, W. (2008). Irish contributions to the origins of antibiotics. *Irish journal of medical science*, 177(2), 87-92.
- [39] M. J. Carlile, S.C. Watkinson and G.W. Gooday, (2001). *The Fungi*, II Ed, Academic Press, New York.
- [40] Lortholary, O., & Dupont, B. (1997). Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency. *Clinical microbiology reviews*, 10(3), 477-504.
- [41] Farghaly T., Shawali A. S. (2010). Synthesis and single-crystal X-ray diffraction analysis of new heterocyclic coloured materials. 3-Arylazo-8H-imidazo[1,2-b]pyrazolo[4,3-d]pyridazines. *Tetrahedron*, 66(14), 2700-2704.
- [42] A.A. Maihub, M.M. El-ajaily, M.A. Abuzweda, H.F. El-amary, E.S. Ahmed, *Journal of basic and applied science*. 15 (2005) 41.
- [43] Bianchini R., Bonanni M., Corsi M. (2012). Viable and straightforward approach to the preparation of water soluble pyrazol-5-one derivatives through glycoconjugation. *Tetrahedron*, 68 (41), 8636-8644.
- [44] Karcı F., Karcı F., Demirçalı A., Yamaç M., *Synthesis, solvatochromic properties and antimicrobial activities of some novel pyridone-based disperse disazo dyes*, *Journal of Molecular Liquids*, 187 (2013) 302-308.

- [45] Yahyazadeh A., Yousefi, H., (2014). Synthesis, spectral features and biological activity of some novel hetarylazo dyes derived from 8-chloro-4-hydroxyl-2-quinolone. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 117, 696-701.
- [46] Miladinova P. M., Vaseva R. K., Varbina R. Lukanova² (2015). Synthesis And Investigation of Some Acid Azo Dyes For Wool, 50 (1), 20-25.
- [47] Perez-Ibaria, L., Majdanski, T., Stephanie S., Windhab, N., Schubert, U. S., (2016). Safety and regulatory review of dyes commonly used as excipients in pharmaceutical and nutraceutical applications. *European Journal of Pharmaceutical Science*.
- [48] Elnagdi M. H., Sallam M. M. M., Fahmy H. M., Ibrahim S. A. M. (1976). Reactions with the Arylhydrazones of α -Cyanoketones: The Structure of 2- Arylhydrazono-3-ketimino-nitriles, *Helvetica Chimica Acta* 59 (2), 551-7.
- [49] Elnagdi M. H., Elgemeie G. E., Abd-Elaal Fa-M., (1985). Recent developments in the synthesis of pyrazole derivatives, *Heterocycles* 23 (12), 3121-53.
- [50] Mack D., Davies A. P., Harris L. G., Rohde H., Horstkotte M. A., Knobloch J. K. (2007). Microbial interactions in *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Anal Bioanal Chem*, 387(2):399–408.
- [51] Hannan A., Saleem S., Chaudhary S., Barkaat M., Arshad M. U. (2008). Anti bacterial activity of *Nigella sativa* against clinical isolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 20(3):72–74.
- [52] Çetinkaya Y., Falk P., Mayhall C. G. (2000). Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev*, 13(4):686–707.
- [53] Desai N. C, Patel B. Y, Dave B. P. (2017). Synthesis and antimicrobial activity of novel quinoline derivatives bearing pyrazoline and pyridine analogues. *Med Chem Res*, 26(1):109–119.
- [54] Foroumadi A., Mansouri S., Kiani Z., Rahmani A. (2003). Synthesis and in vitro antibacterial evaluation of N-[5-(5-nitro-2-thienyl)-1, 3, 4-thiadiazole-2-yl] piperazinyl quinolones. *Eur J Med Chem*, 38 (9):851–4.

EKLER

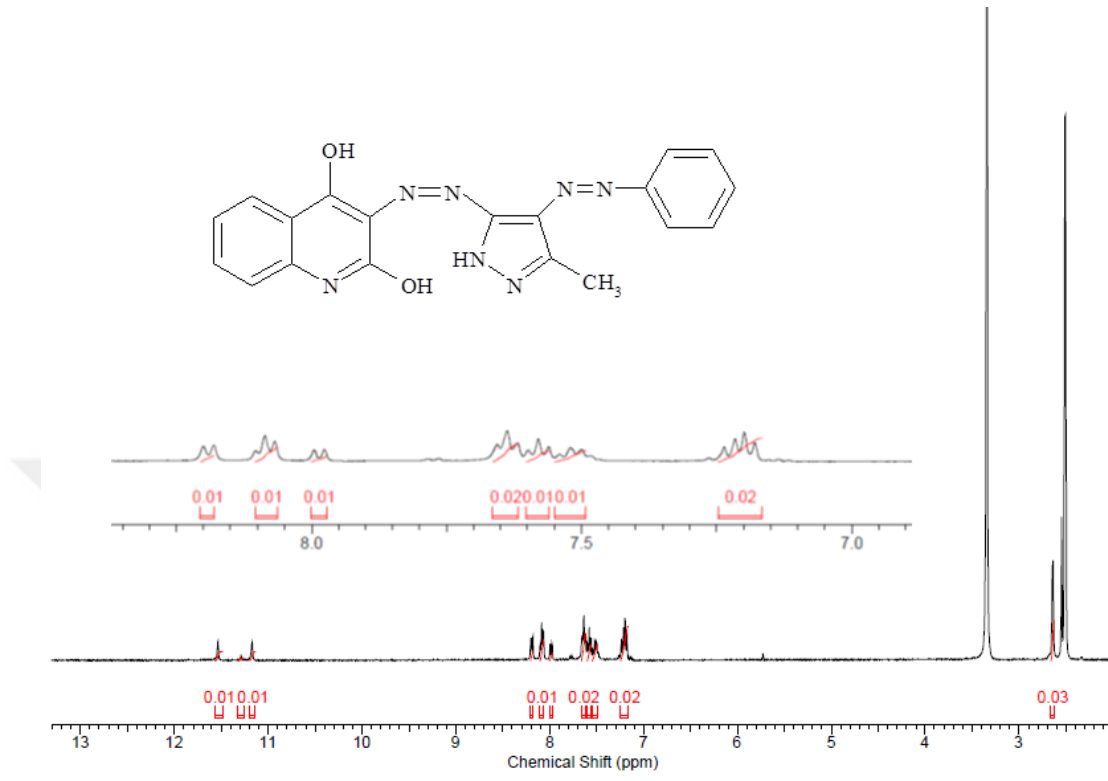
EK 1

Elde edilen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları

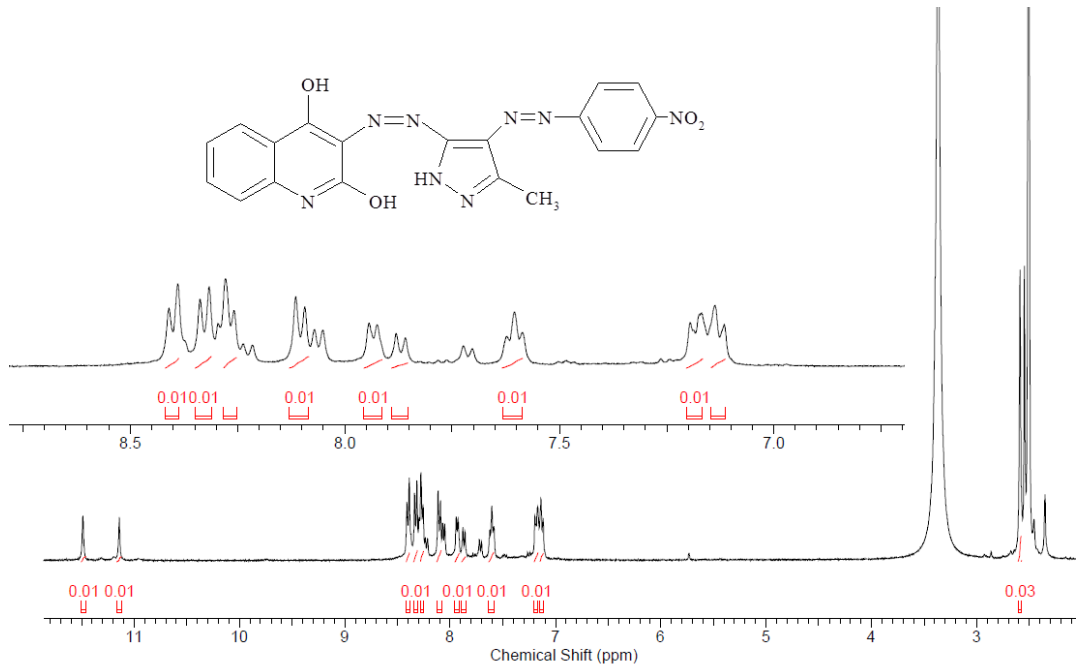
EK 2

Elde edilen bileşiklerin FT-IR spektrumları

EK 1 Elde Edilen Bileşiklerin ¹H-NMR Spektrumları

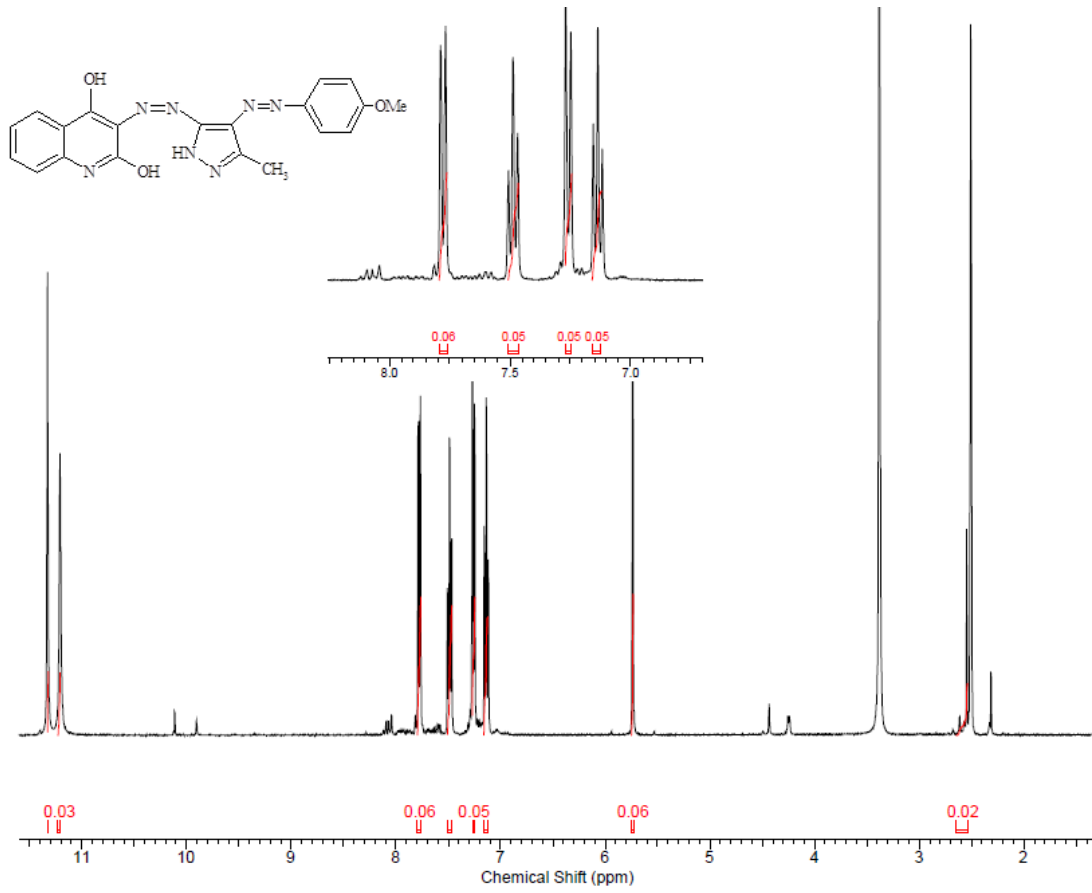


3a bileşiminin enol-azo tautomerik formuna ait ¹H-NMR spektrumu

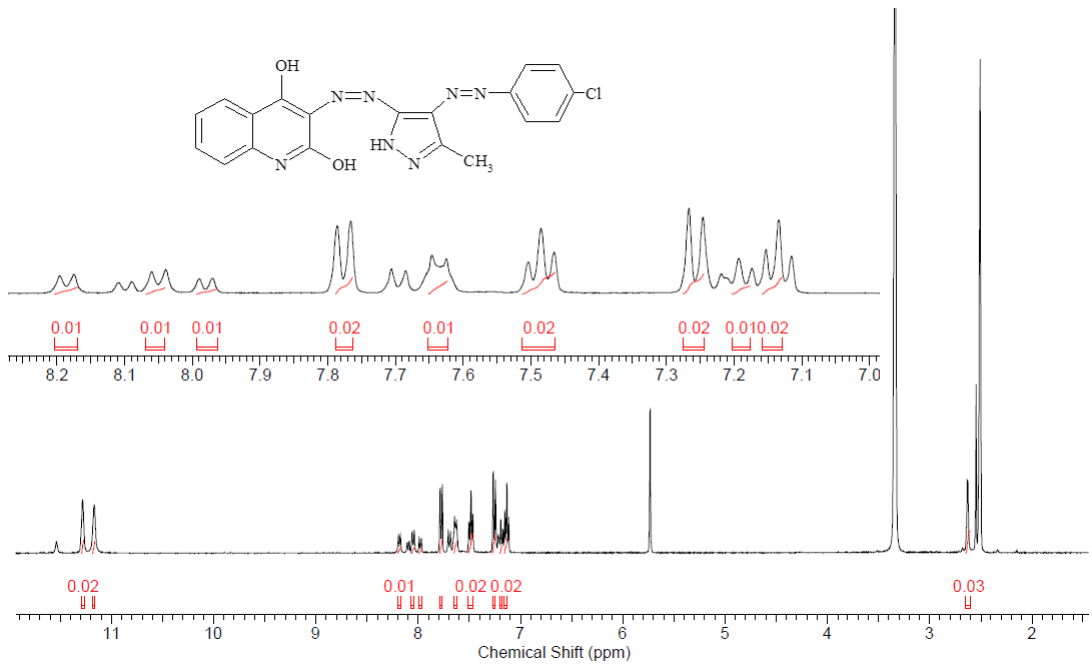


3b bileşiminin enol-azo tautomerik formuna ait ¹H-NMR spektrumu

EK 1'in devamı

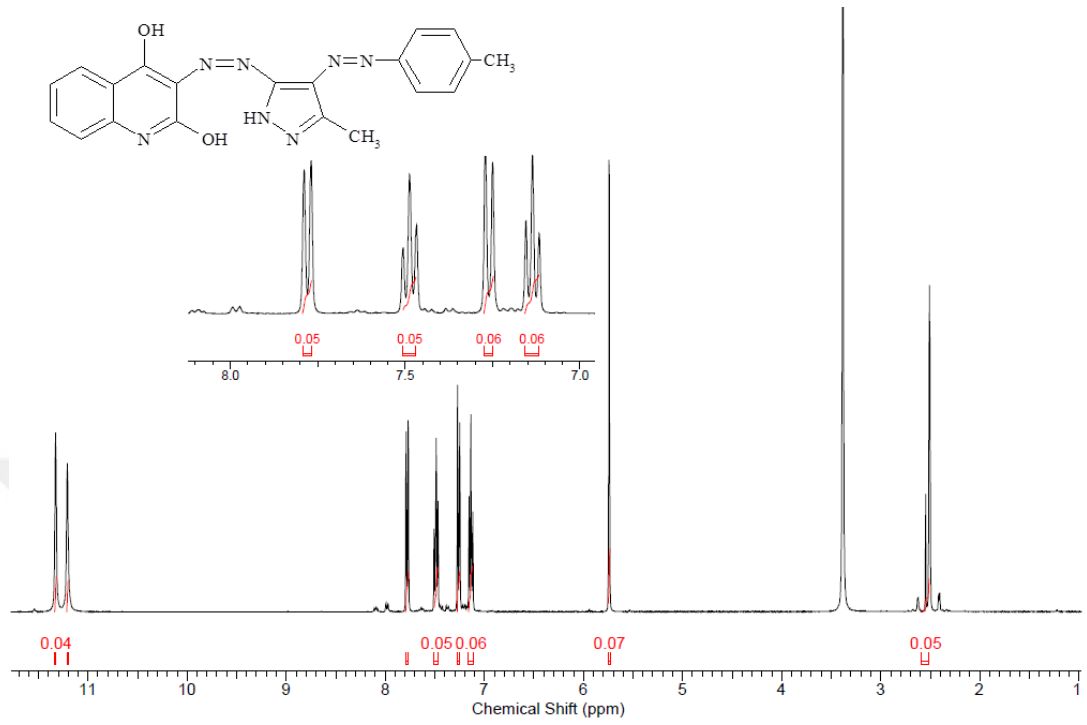


3c bileşiminin enol-azo tautomerik formuna ait ¹H-NMR spektrumu

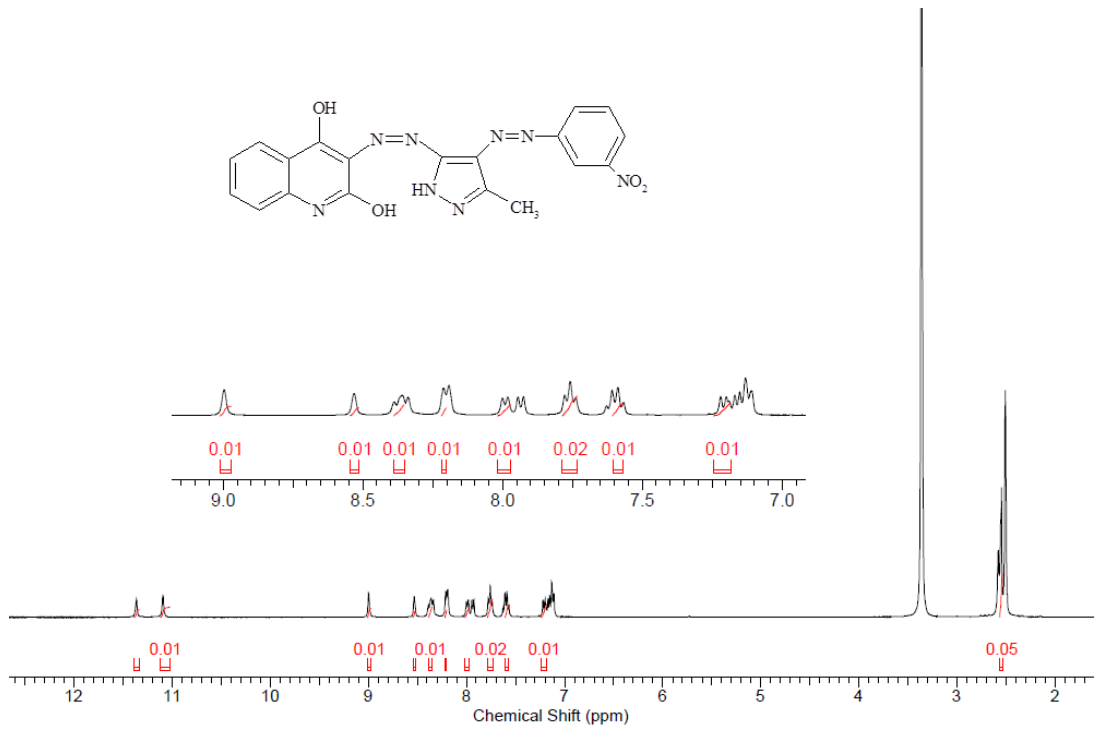


3d bileşiminin enol-azo tautomerik formuna ait ¹H-NMR spektrumu

EK 1'in devamı

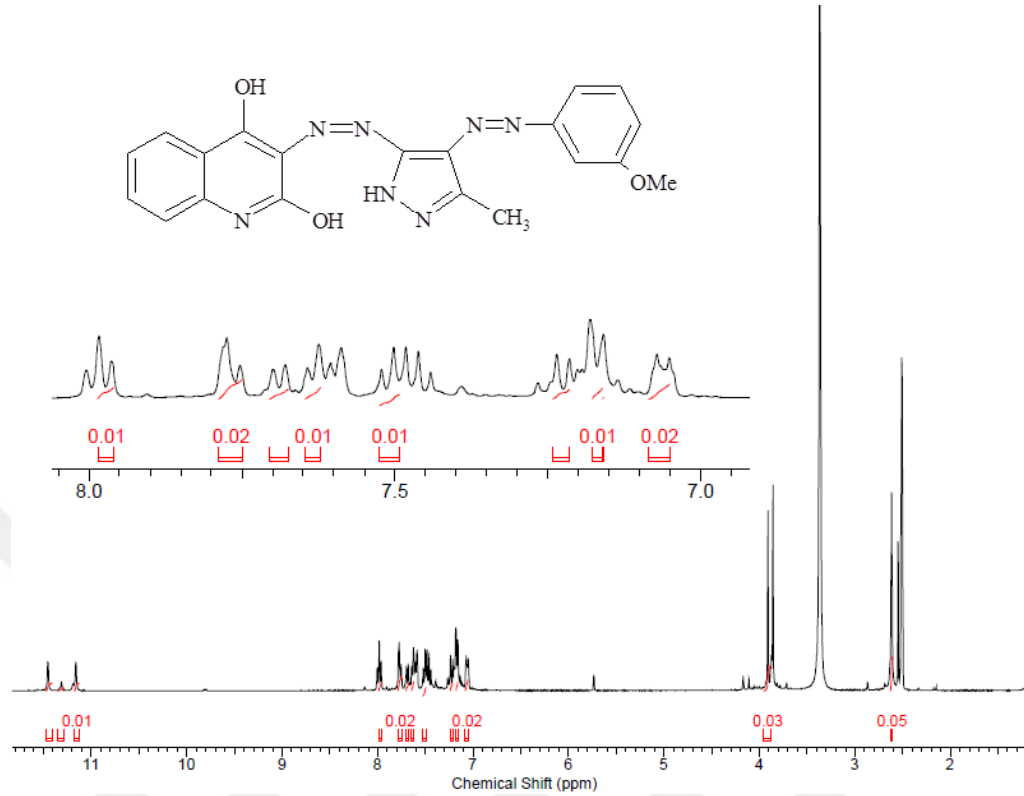


3e bileşiğinin enol-azo tautomerik formuna ait ¹H-NMR spektrumu

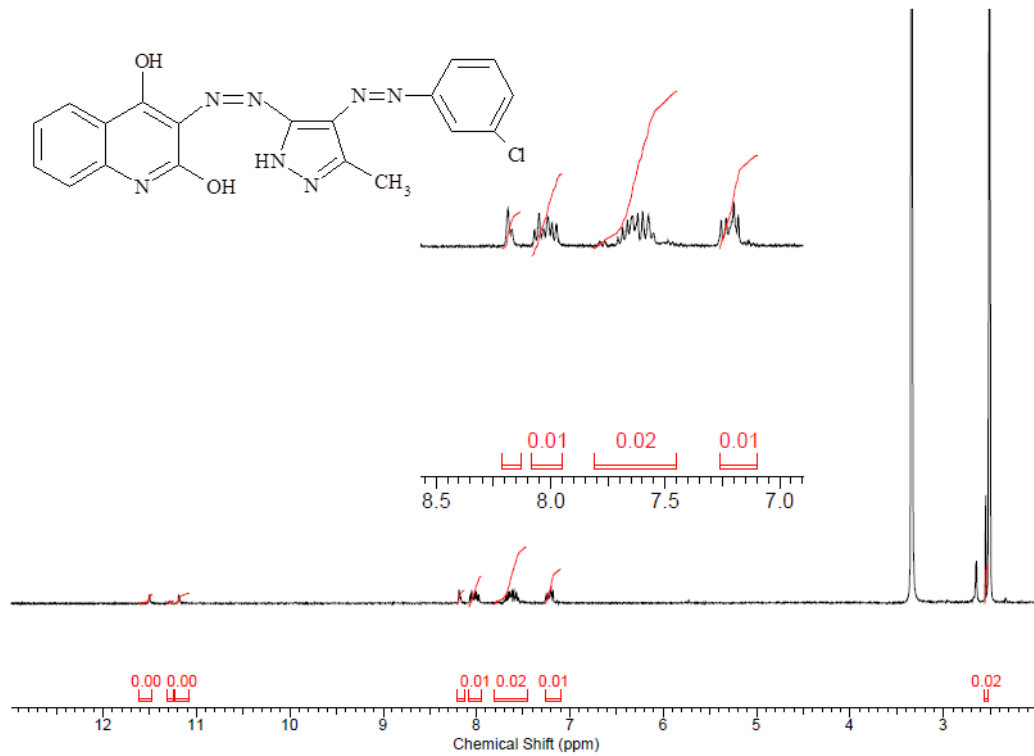


3f bileşiğinin enol-azo tautomerik formuna ait ¹H-NMR spektrumu

EK 1'in devamı

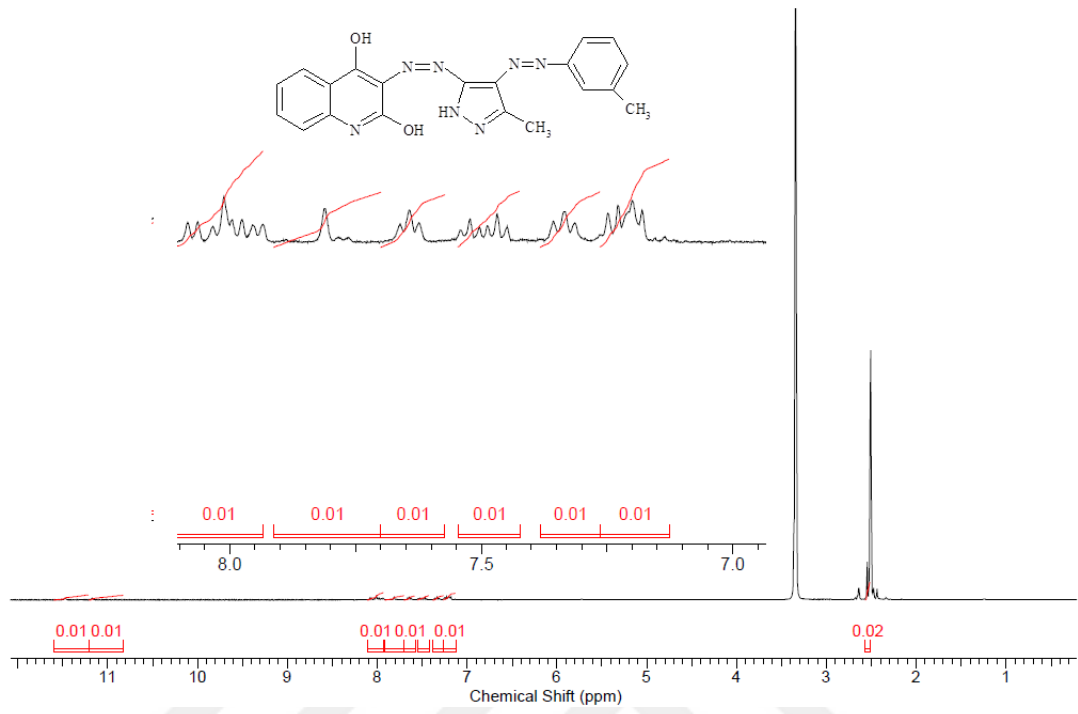


3g bileşiğinin enol-azo tautomerik formuna ait ¹H-NMR spektrumu

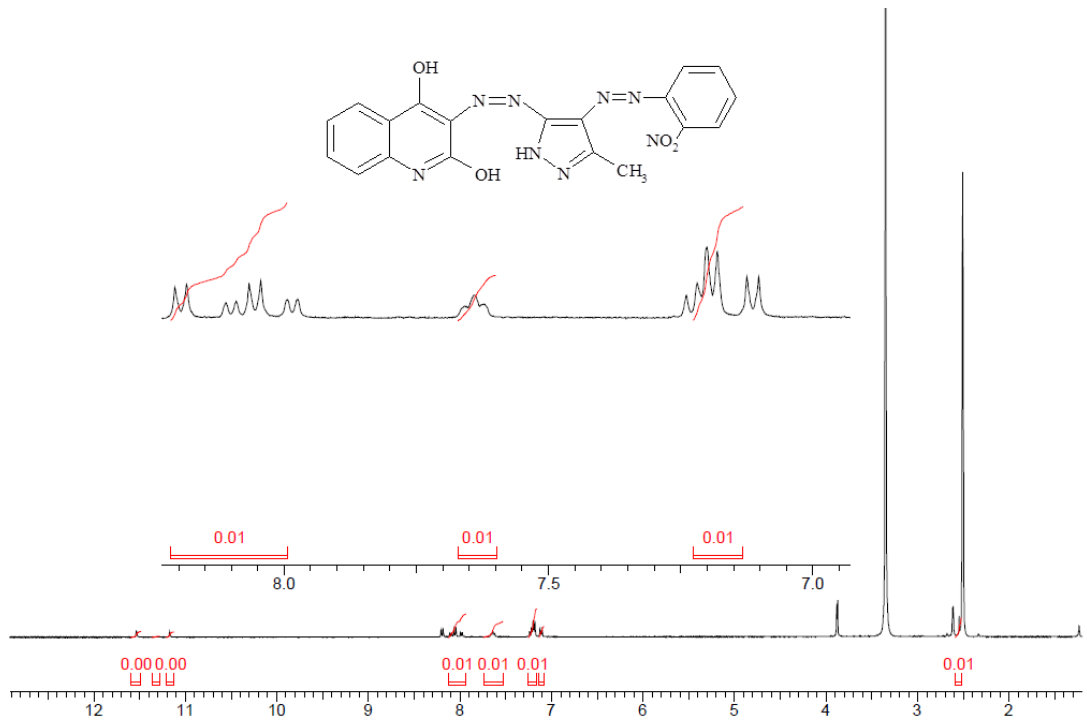


3h bileşiğinin enol-azo tautomerik formuna ait ¹H-NMR spektrumu

EK 1'in devamı

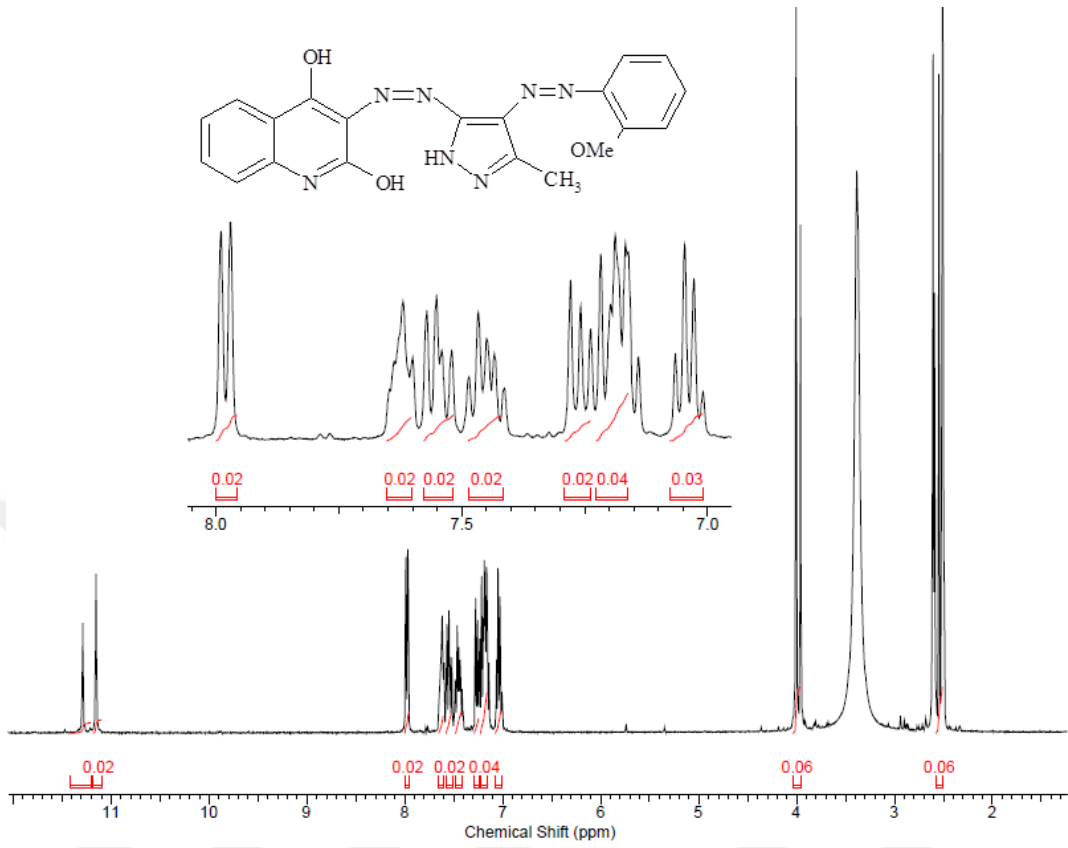


3i bileşğinin enol-azo tautomerik formuna ait ¹H-NMR spektrumu

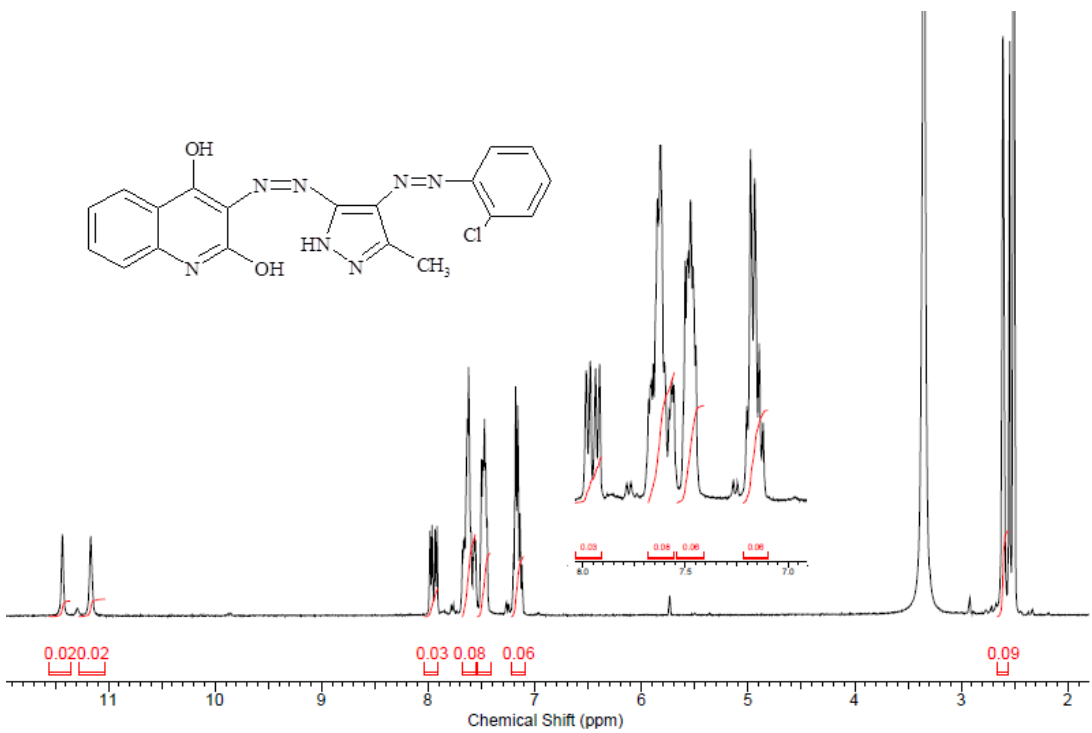


3j bileşğinin enol-azo tautomerik formuna ait ¹H-NMR spektrumu

EK 1'in devamı

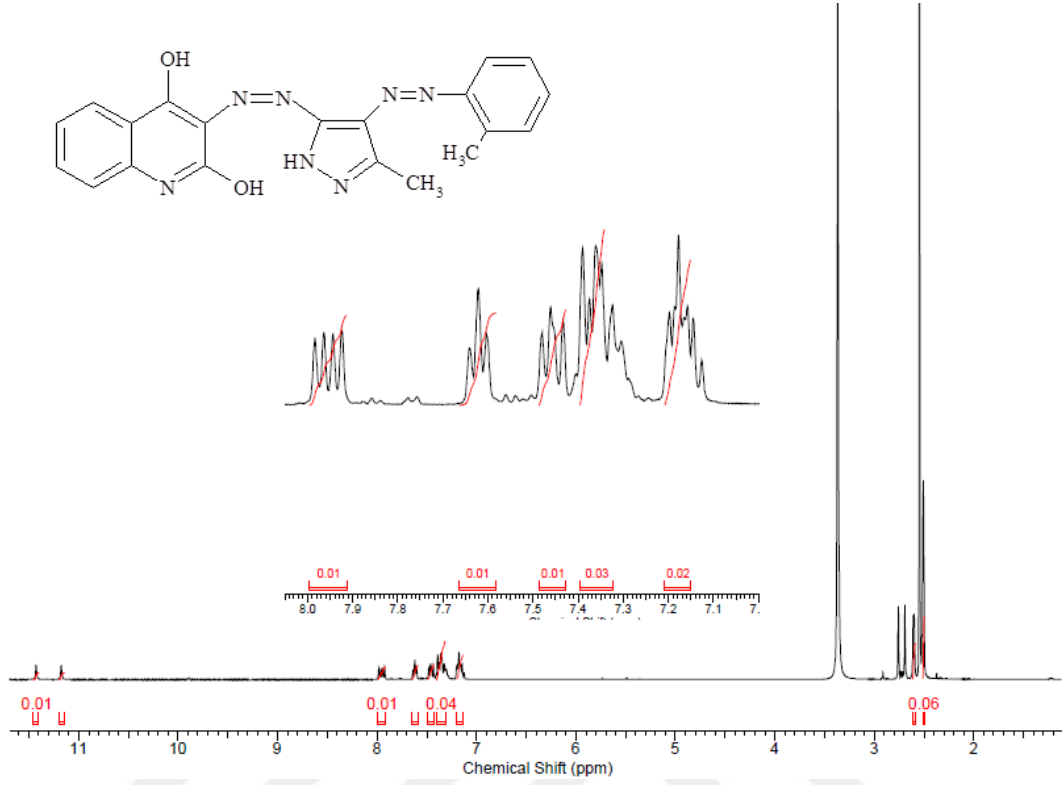


3k bileşiminin enol-azo tautomerik formuna ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

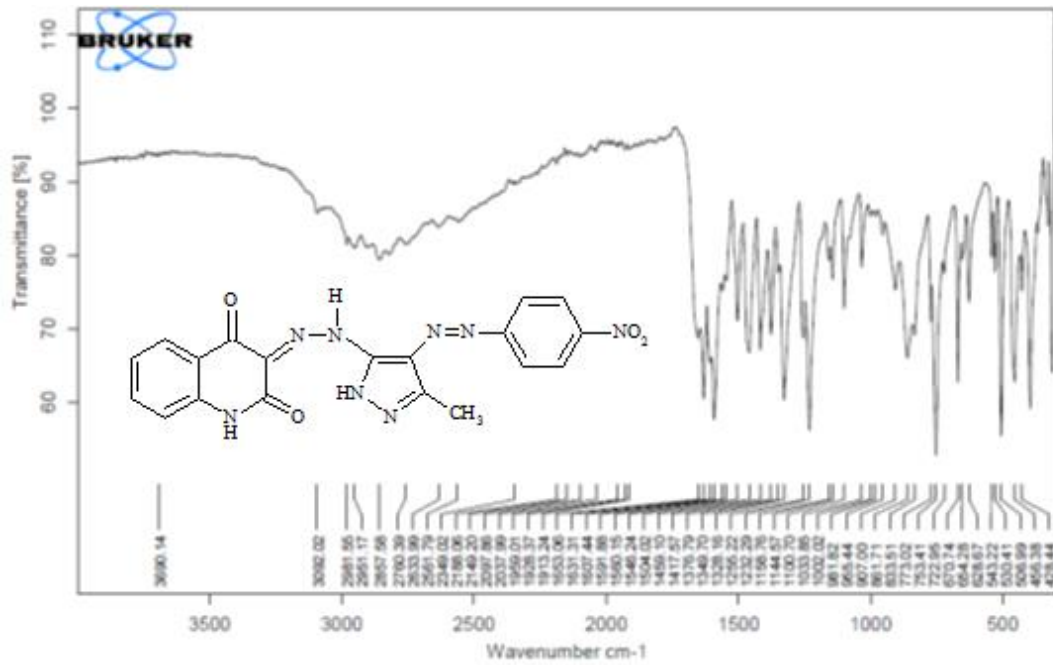
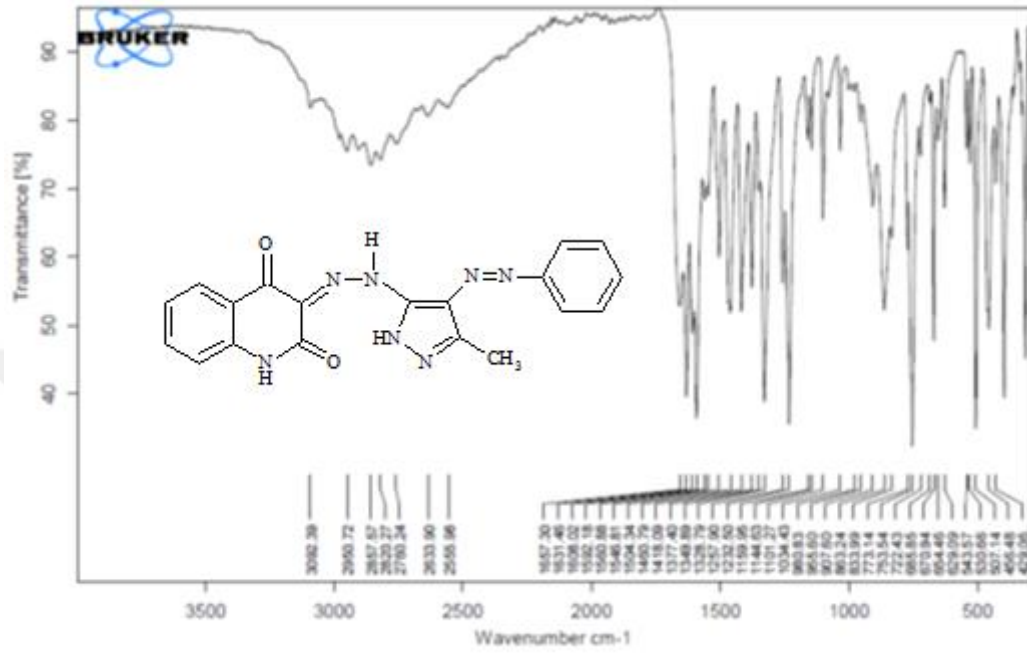


3l bileşiminin enol-azo tautomerik formuna ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

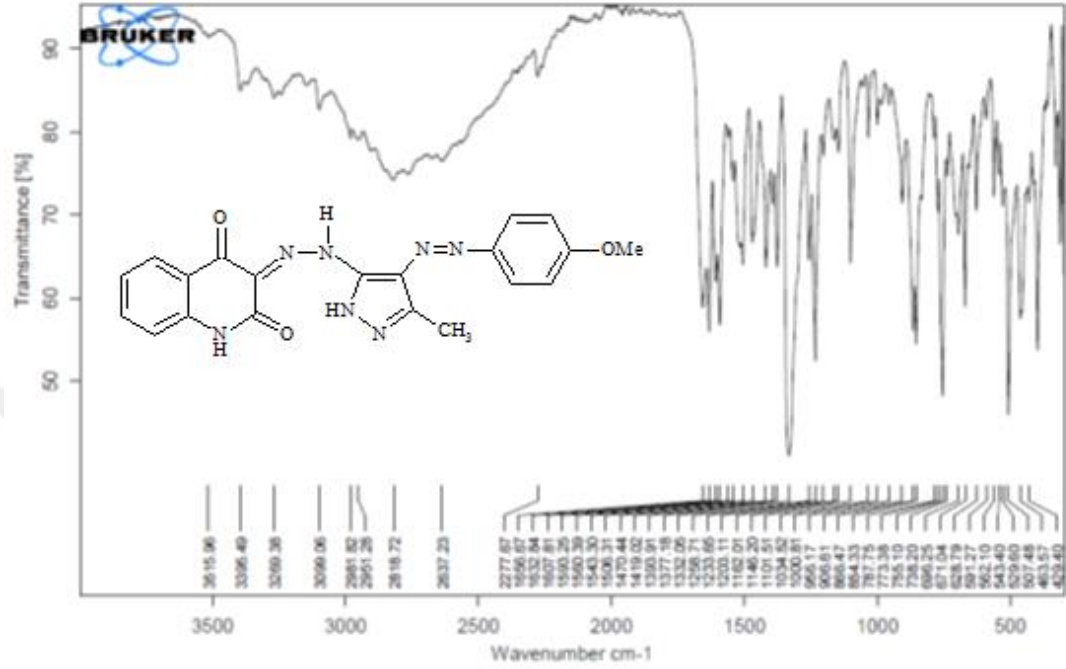
EK 1'in devamı



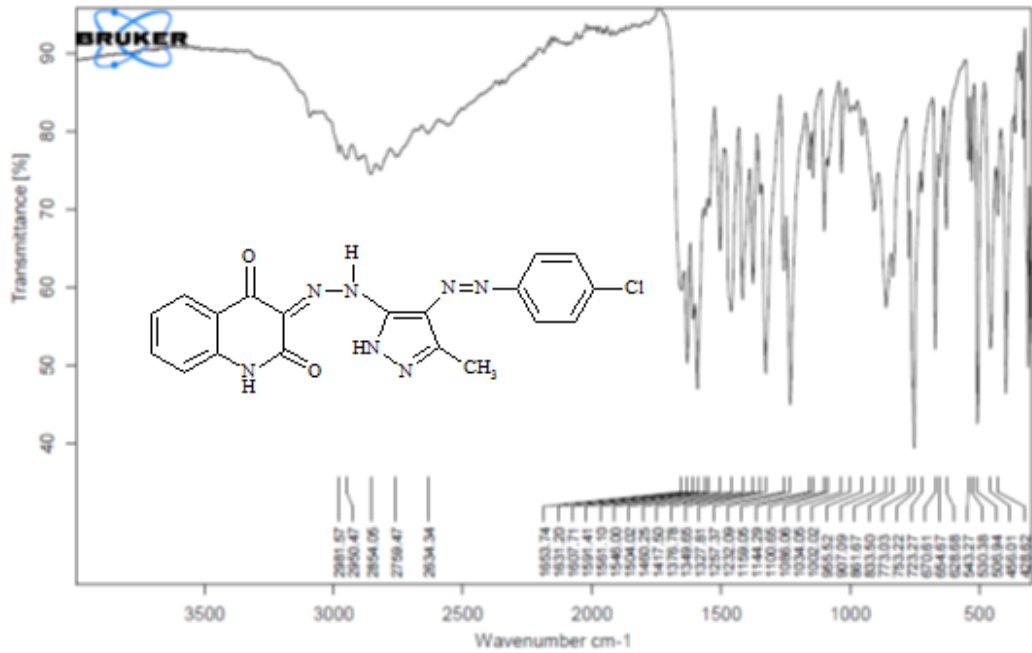
3m bileşğinin enol-azo tautomerik formuna ait ¹H-NMR spektrumu



EK 2'in devamı

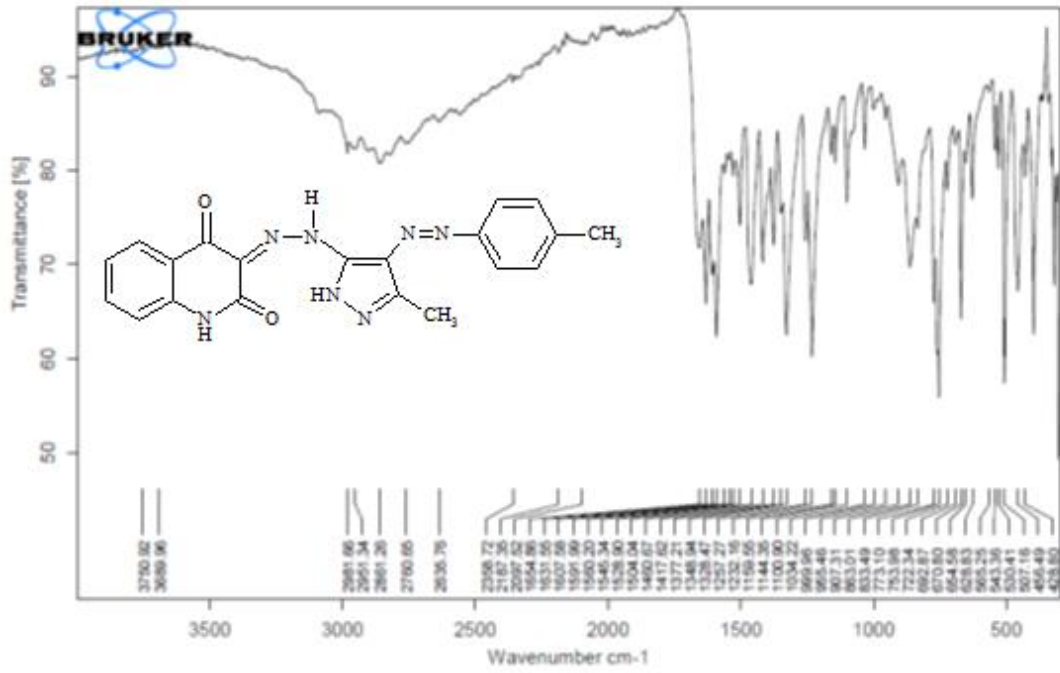


3c bileşiminin keto-hidrazo tautomerik formuna ait FT-IR spektrumu

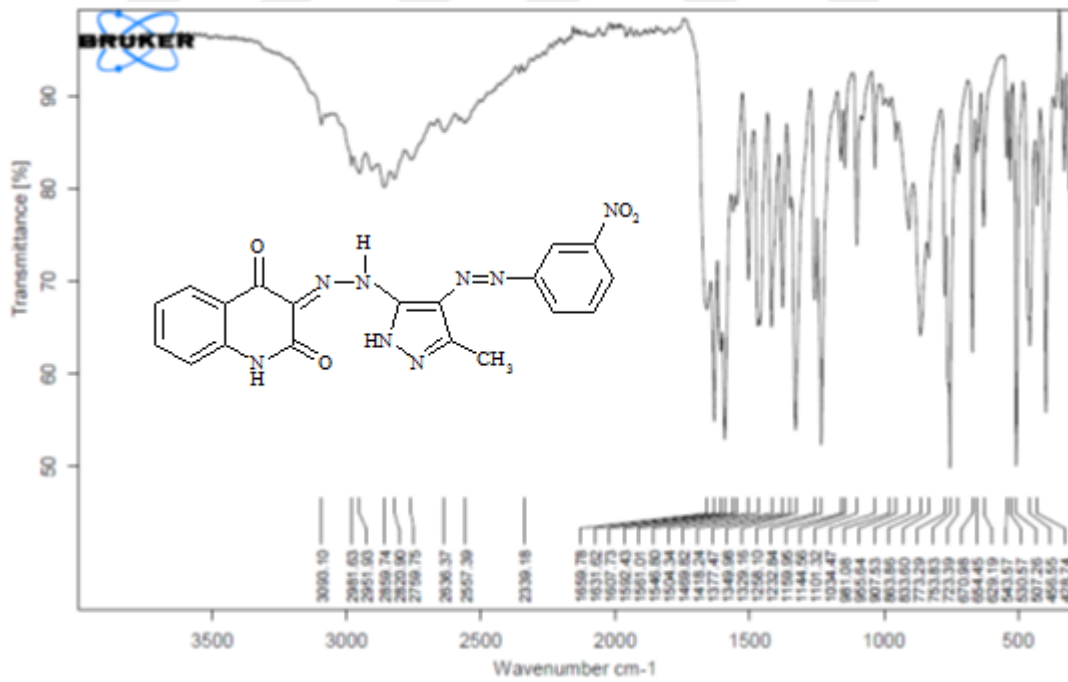


3d bileşiminin keto-hidrazo tautomerik formuna ait FT-IR spektrumu

EK 2'nin devamı

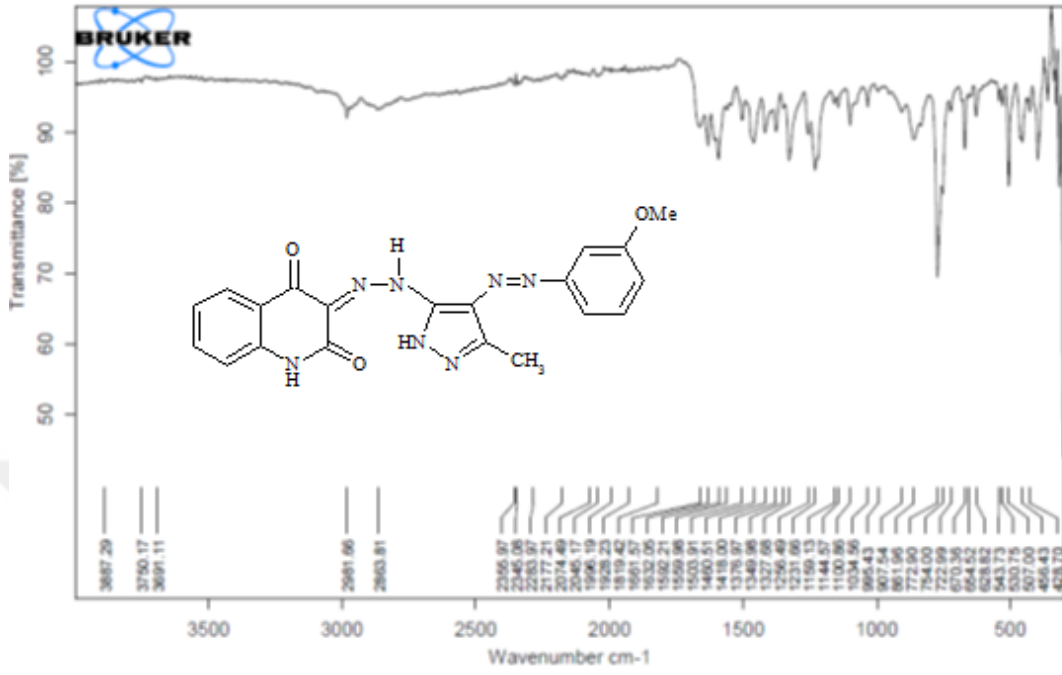


3e bileşiminin keto-hidrazo tautomerik formuna ait FT-IR spektrumu

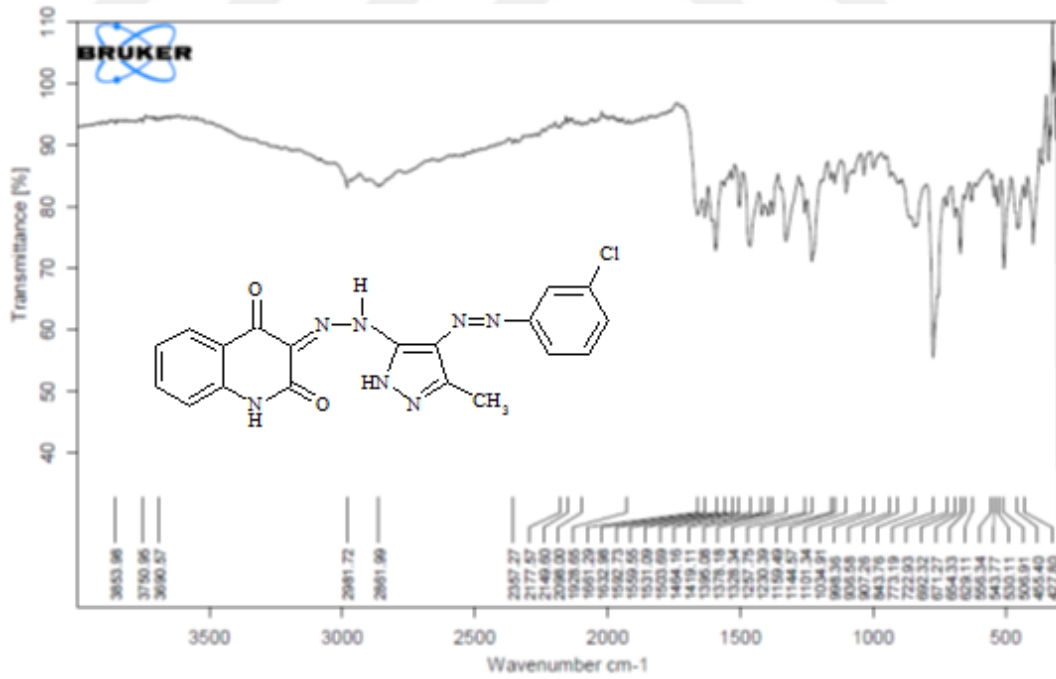


3f bileşiminin keto-hidrazo tautomerik formuna ait FT-IR spektrumu

EK 2'nin devamı

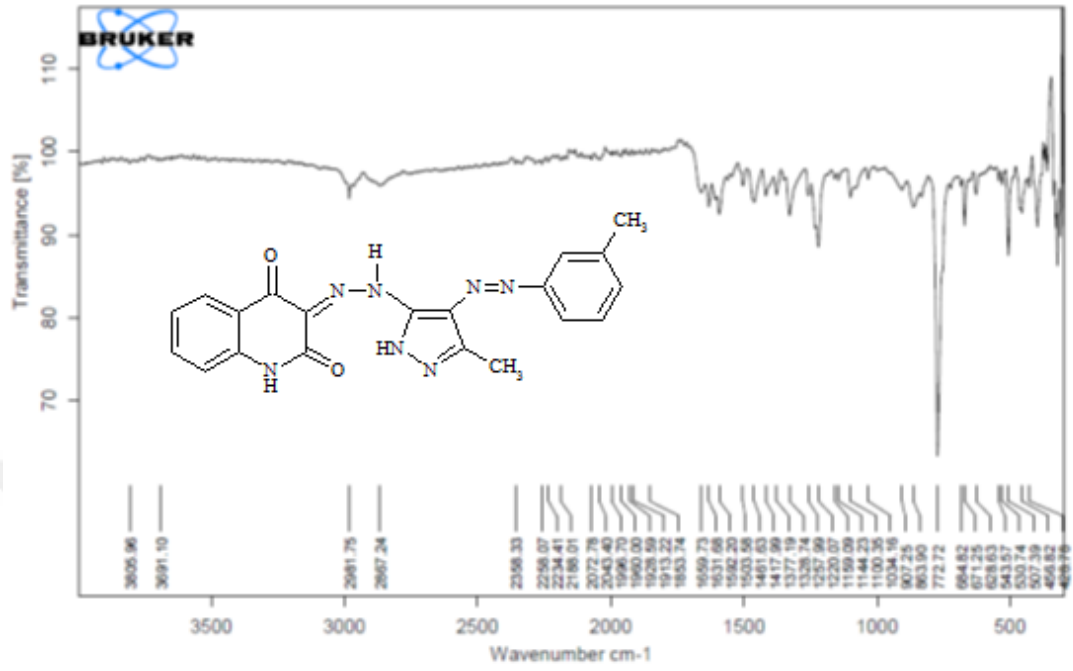


3g bileşiminin keto-hidrazo tautomerik formuna ait FT-IR spektrumu

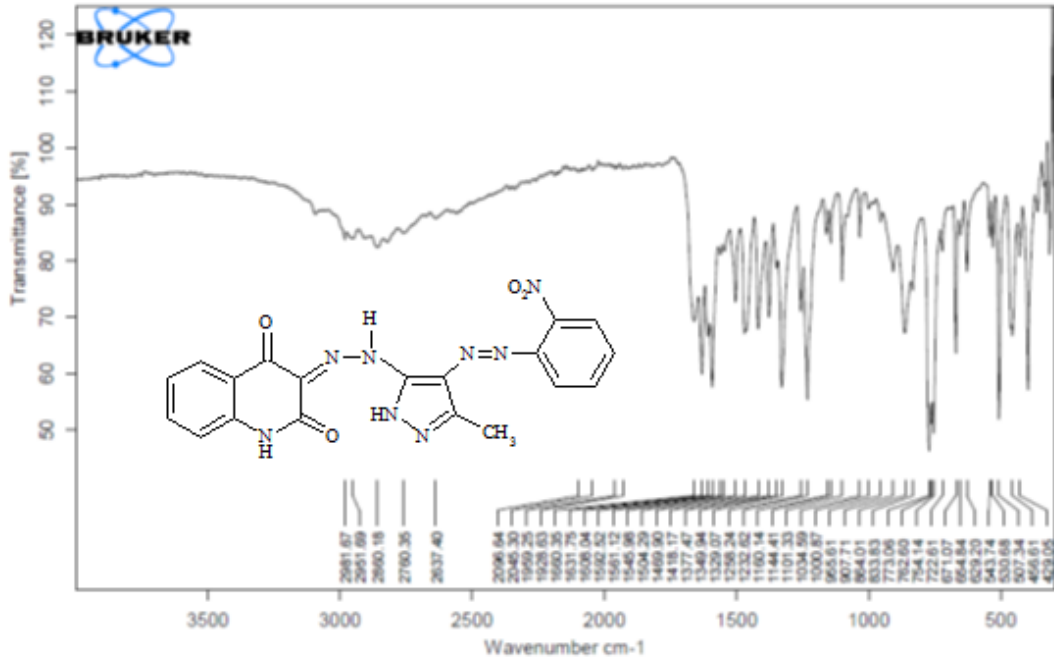


3h bileşiminin keto-hidrazo tautomerik formuna ait FT-IR spektrumu

EK 2'nin devamı

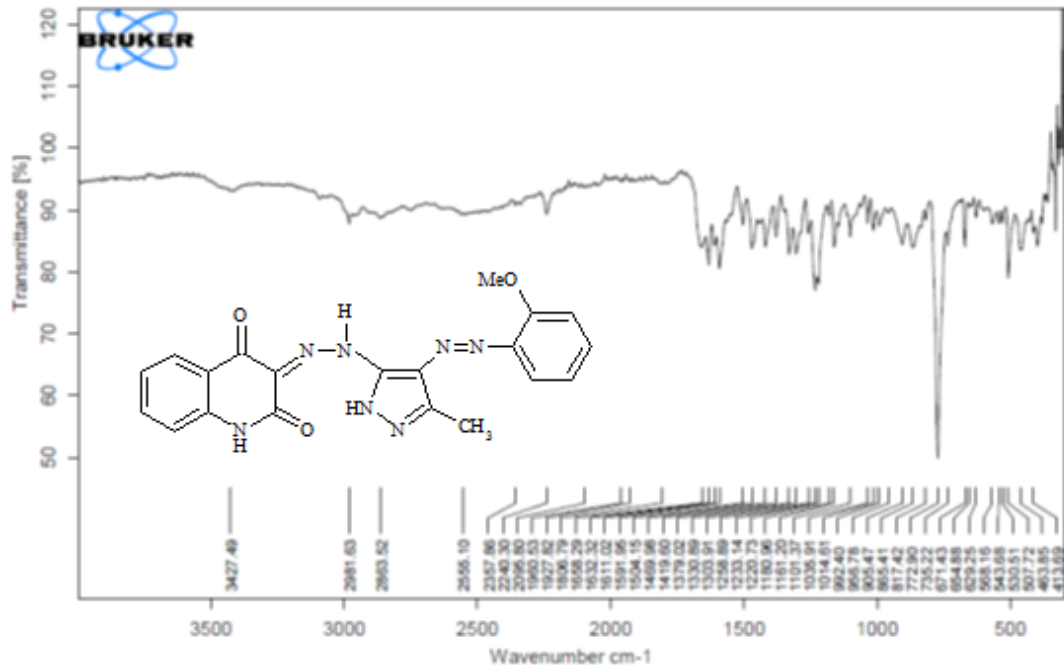


3i bileşiminin keto-hidrazo tautomerik formuna ait FT-IR spektrumu

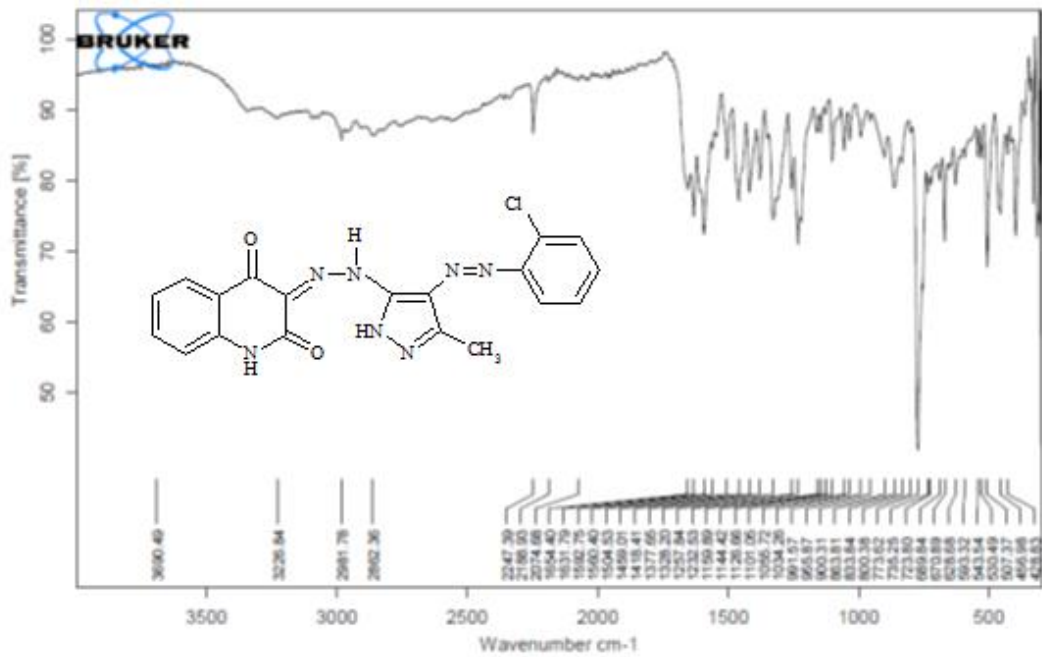


3j bileşiminin keto-hidrazo tautomerik formuna ait FT-IR spektrumu

EK 2'nin devamı

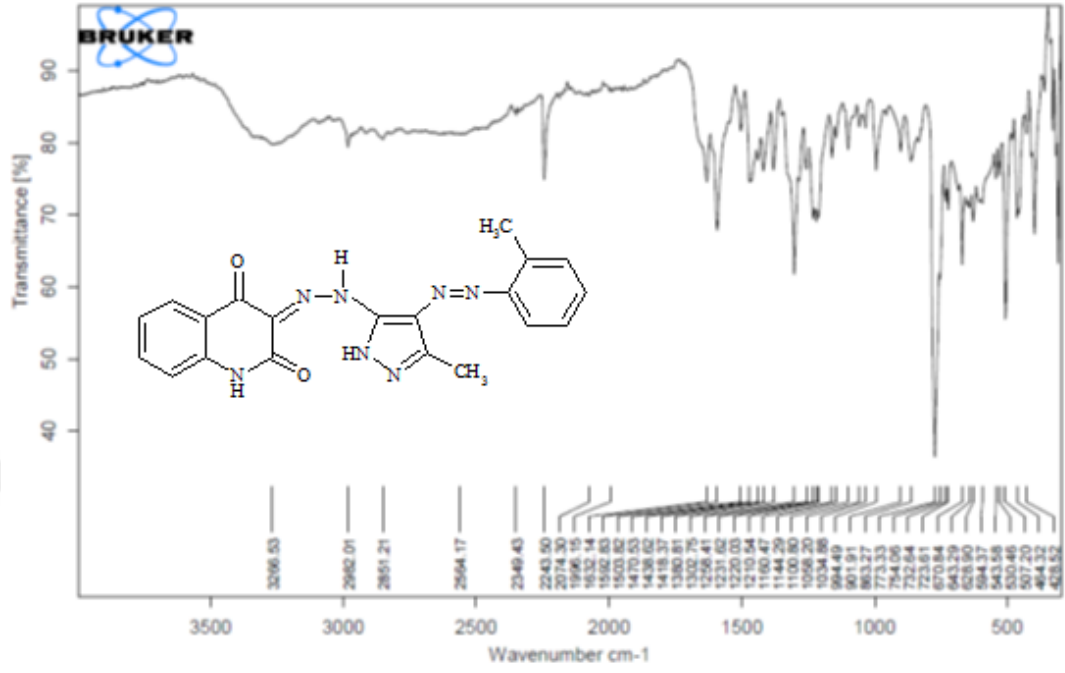


3k bileşiğinin keto-hidrazo tautomerik formuna ait FT-IR spektrumu



3l bileşiğinin keto-hidrazo tautomerik formuna ait FT-IR spektrumu

EK 2'nin devamı



3m bileşğinin keto-hidrazo tautomerik formuna ait FT-IR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı :Hassan J. Abdullah Mohammed
Doğum yeri ve tarihi : 01/01/1976 Al Kufra. Libya
Medeni Durumu : Evli
Yabancı Dil : İngilizce
E-posta : has.abd76@gmail.com



Öğrenim Geçmişi:

Lise : School Generation Of Anger
Lisans : Garyounis Üniversitesi - Fen Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü
AL kufra -Libya

İş Deneyimi (İşveren ve yıl)

İşverenin adı ve adresi : Gümrük Departmanı / İdari (Alkufra)