

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**LİNEZOLİD BENZERİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL**  
**AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Serap BAŞOĞLU**

**HAZİRAN 2011**

**TRABZON**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**LİNEZOLİD BENZERİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL  
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**Kimyager Serap BAŞOĞLU**

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

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 16.05.2011  
Tezin Savunma Tarihi : 06.06.2011**

**Tez Danışmanı : Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ**

**Trabzon 2011**

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü**

**Kimya Anabilim Dalında**

**Serap BAŞOĞLU tarafından hazırlanan**

**LİNEZOLİD BENZERİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL  
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 17 / 05 / 2011 gün ve 1405 sayılı  
kararıyla oluşturulan jüri tarafından 06 / 06 / 2011 tarihinde yapılan sınavda**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**olarak kabul edilmiştir.**

**Jüri Üyeleri**

**Başkan : Prof. Dr. Nurettin YAYLI**

.....

**Üye : Prof. Dr. Şule BAHÇECİ**

.....

**Üye : Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ**

.....

**Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ**

**Enstitü Müdürü**

## ÖNSÖZ

107T333 nolu TÜBİTAK projesi tarafından desteklenen bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Tez konusunu belirleyen, çalışmalarım sırasında karşılaştığım bütün güçlüklerin aşılmasında beni yönlendiren, her türlü desteği ve imkânı sağlayan, değerli bilgilerinden yararlandığım, danışman hocam Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ'a şükranlarımı sunarım. Yüksek Lisans eğitimim boyunca ilgisini ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocam Prof. Dr. Nurettin YAYLI'ya, maddelerimizin biyolojik aktivite çalışmalarını yapan Doç. Dr. Şengül Alpay KARAOĞLU'na, bazı bileşiklerimizin geometrik optimizasyonları hesaplayan sayın Prof. Dr. Rza ABBASOV'a, deneysel çalışmalarda birlikte çalıştığım arkadaşım Meltem YOLAL'a teşekkür ederim.

Laboratuar çalışmalarımnda benden her türlü desteğini ve ilgisini esirgemeyen arkadaşım Serpil DEMİRCİ'ye, laboratuvarında birlikte çalıştığım Şule CEYLAN, Havva ÖZTÜRK ve Yıldız UYGUN'a destekleri ve yardımları için teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca her türlü desteğini esirgemediğim anneme ve babama şükranlarımı sunarım.

Serap BAŞOĞLU  
Trabzon 2011

## TEZ BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Linezolid Benzeri Bileşiklerin Sentezi ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ‘ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri kendim topladığımı, deneyleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 14/06/2011

Serap BAŞOĞLU

## İÇİNDEKİLER

|   | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| ÖNSÖZ .....   | III             |
| TEZ BEYANNAMESİ.....  | IV              |
| İÇİNDEKİLER.....  | V               |
| ÖZET .....  | VII             |
| SUMMARY .....   | VIII            |
| TABLOLARDIZİNİ.....   | IX              |
| SEMBOLLER DİZİNİ .....  | X               |
| 1. GENEL BİLGİLER .....   | 1               |
| 1.1. Giriş .....  | 1               |
| 2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR.....   | 15              |
| 2.1. 4-(2-Floro-4-nitrofenil)morfolin (35) .....  | 15              |
| 2.2. 3-Floro-4-morfolinobenzenamin (36).....  | 16              |
| 2.3. <i>N</i> -((1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)-3-floro-4-morfolinobenzenamin (37).....  | 17              |
| 2.4. 1-[3-Floro-4-morfolinolinofenil]-3-(4-florofenil)tiyoüre (38) .....  | 18              |
| 2.5. 2-(3-Floro-4-morfolinofenilimino)-3-(4-florofenil)tiyazolidin-4-on (39).....   | 19              |
| 2.6. ( <i>Z</i> )-3-Floro- <i>N</i> -(3-(4-florofenil)-5-(4-nitrofenil)tiyazol-2(3 <i>H</i> )-ilidin)-4-morfolinobenzenamin (40) .....                  | 20              |
| 2.7. Etil 2-(3-Floro-4-morfolinofenilamino)asetat (41).....   | 22              |
| 2.8. 2-(3-Floro-4-(morfolinofenilamino)asetohidrazid (42) .....   | 23              |
| 2.9. 1-(2-(3-Floro-4-morfolinofenilamino)asetil)-4-(4-florofenil)tiyosemikarbazid (43).....   | 24              |
| 2.10. 5-[(3-Floro-4-morfolinofenilamin)metil]-4-(4-florofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tion (44) .....  | 25              |
| 2.11. 5-(3-Floro-4-morfolinofenilamino)metil)- <i>N</i> -(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (45) .....  | 26              |
| 2.12. 2-(3-Floro-4-morfolinofenilamino)- <i>N</i> -(3-(4-florofenil)-4-oksotiyazolidin-2-ilidin)asetohidrazid (46).....                                 | 27              |
| 2.13. ( <i>Z</i> )- <i>N</i> -(5-(4-Klorofenil)-3-(4-florofenil)tiyazol-2(3 <i>H</i> )-ilidin)-2-(3-floro-4-morfolinofenilamino)asetohidrazid (47)..... | 28              |
| 2.14. Materyal ve Metod.....  | 29              |
| 2.14.1. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu .....  | 30              |
| 3. TARTIŞMA .....   | 32              |

|                   |    |
|-------------------|----|
| 4. SONUÇLAR.....  | 42 |
| 5. ÖNERİLER ..... | 43 |
| 6. KAYNAKLAR..... | 44 |
| 7. EKLER .....    | 50 |
| ÖZGEÇMİŞ          |    |

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

LİNEZOLİD BENZERİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL  
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Serap BAŞOĞLU

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ

2011, 49 Sayfa, 61 Sayfa Ek

Bu çalışmada öncelikle 4-(2-Floro-4-nitrofenil)morfolin (35) bileşiği, 3,4-difloronitrobenzenin morfolin ile reaksiyonundan elde edilmiş ve bileşikteki nitro grubu indirgenerek 3-Floro-4-morfolinobenzenamin (36) elde edilmiştir. 36 Bileşiğinin 3-indolkarbaldehit ile reaksiyonu sonucu Schiff bazı olan *N*-((1H-indol-3-il)metilen)-3-floro-4-morfolinbenzenamin (37) sentezlenmiştir. 36 Bileşiğinin 4-florofenilzotiyosyanat ile reaksiyonu 1-[3-floro-4-morfolinofenil]-3-(4-florofenil)tiyoüre (38) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır. Bu üre türevinin de etil bromoasetat ve 4-nitrofenaçilbromür ile ayrı ayrı halka kapanma reaksiyonları sonucu birer tiyazol türevi olan 39 ve 40 bileşikleri elde edilmiştir. 36 Bileşiğinin, sırasıyla etil bromoasetat, hidrazin hidrat ve 4-florofenilzotiyosyanat ile reaksiyonu sonucu 1-[2-(3-floro-4-morfolinofenilamino)asetil]-4-(4-florofenil)tiyosemikarbazid (43) bileşiği sentezlenmiştir. 43 Bileşiğinin bazik ortam halka kapanması 1,2,4-triazol türevi (44) bileşiğini verirken asidik ortam halka kapanması sonucu 1,3,4-tiyadiazol halkası içeren (45) nolu bileşik elde edilmiştir. 43 Bileşiğinin etil bromoasetat ve 4-klorofenaçilbromür ile kondenzasyonu ise karşılık 46 ve 47 bileşikleri olan tiyazol türevlerini vermiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmış, antimikrobial aktiviteleri, Doç. Dr. Şengül Alpay Karaoğlu (Rize Üniversitesi, Biyoloji Bölümü) tarafından incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Morfolin, 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiyadiazol, 1,3-tiyazol, linezolid, antimikrobial aktivite.



Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF LINEZOLIDE LIKE MOLECULES AND INVESTIGATION OF  
THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITIES

Serap BAŞOĞLU

Karadeniz Technical University  
The Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Chemistry Graduate Program  
Supervisor: Prof. Neslihan DEMİRBAŞ  
2011, 49 Pages, 61 Pages Appendix

In the present study, first of all, 4-(2-Fluoro-4-nitrophenyl)morpholine (35) was synthesized from the reaction of 3,4-difluoronitrobenzene with morpholino. Then, the nitro group of this compound (35) was reduced to amine group. The treatment of amine (36) with indol-3-carbaldehyde, one by one afforded the corresponding Schiff base, *N*-((1*H*-indol-3-yl)methylene)-3-fluoro-4-morpholinobenzenamine (37). The reaction of compound 36 with 4-fluorophenylisothiocyanate led to the formation of 1-[3-Fluoro-4-morpholinphenyl]-3-(4-fluorophenyl)thiourea (38). Then, this urea derivative produced compounds 39 and 40 which are 1,3-thiazole derivatives, by the reaction with ethyl bromoacetate and 4-nitrophenacyl bromide, one by one. Compound 36 was converted to 1-(2-(3-Fluoro-4-morpholinophenylamino)acetyl)-4-(4-fluorophenyl)thiosemicarbazide (43) by the treatment with ethyl bromoacetate, hydrazine hydrate and 4-fluorophenylisothiocyanate, respectively. The cyclization of compound 43 in basic media afforded 1,2,4-triazole derivative (44) while the cyclization of the same intermediate in acidic media afforded 1,3,4-thiadiazole ring (45). The condensation of 43 with ethyl bromoacetate and 4-chlorophenacyl bromide, resulted the corresponding thiazole derivatives (46 and 47). The structures of the obtained compounds were confirmed on the basis of spectroscopic methods. The antimicrobial activities were screened by Şengül Alpay Karaoğlu (Rize University Department of Biology).

**Key Words:** Morpholin, 1,2,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,3-thiazole, linezolid, antimicrobial activity.

## TABLÖLAR DİZİNİ

|  | <u>Sayfa No</u> |
|--|-----------------|
| Tablo 1. 37-47 Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları ..... | 31              |
| Tablo 2. Olası izomer moleküllerinin bağıl enerji hesaplamaları .....    | 36              |

## SEMBOLLER DİZİNİ

|                     |   |
|---------------------|---|
| brs                 | : Broad (geniş) singlet   |
| s                   | : Singlet   |
| d                   | : Dublet  |
| dd                  | : Dubletin dubleti  |
| t                   | : Triplet   |
| q                   | : Kuartet   |
| m                   | : Multiplet   |
| THF                 | : Tetrahidrofuran   |
| CaCl <sub>2</sub>   | : Kalsiyum klorür   |
| DMSO                | : Dimetil sülfoksit   |
| DMSO-d <sub>6</sub> | : Dötero dimetil sülfoksit  |
| FT-IR               | : Infrared Spektrometresi (Fourier Transform Infrared Spectrometry) |
| <sup>1</sup> H NMR  | : Proton Nükleer Manyetik Rezonans                                  |
| <sup>13</sup> C NMR | : Karbon Nükleer Manyetik Rezonans                                  |
| EI (MS)             | : Kütle Spektrometresi (Electrospray Ionization Spectrometry)       |
| [M] <sup>+</sup>    | : Moleküler iyon  |
| Hz                  | : Hertz   |
| $\nu$               | : Dalga sayısı (cm <sup>-1</sup> )                                  |
| $\delta$            | : Kimyasal kayma (ppm)  |
| j                   | : Jiromanyetik sabit  |
| °C                  | : Santigrat derece  |
| e.n                 | : Erime noktası   |
| mL                  | : Mililitre   |
| İTK                 | : İnce tabaka kromatografisi  |

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1.Giriş

Bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmakta olan çok sayıda antibiyotiğin varlığına rağmen, hızla gelişen antibiyotik direnci nedeniyle enfeksiyonlardan ölüm oranı bütün dünyada giderek artmaktadır. 1990-97 yılları arasında İngiltere’de yapılan bir araştırma, dirençli enfeksiyonların sayısında 16-20 kat artış olduğunu göstermiştir [1- 2].

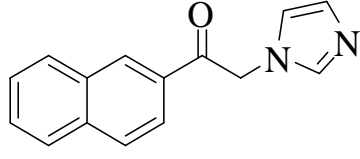
Mikrobal enfeksiyonlardan biri olan Tüberküloz, bilinen en eski hastalıklardan birisi olmasına ve tedavisinin mümkün olmasına karşın Dünyada yıllık ortalama 3 milyon ölüm oranı ile AIDS’den sonra ikinci sırada yer almaktadır. Bunun yanında AIDS ile birlikte ortaya çıkan tüberküloz olguları da oldukça yaygındır ve ölüm riskini arttırmaktadır.

Bu nedenle, farklı etki mekanizmalarına sahip yeni antimikrobiyal bileşiklerin sentezi, dirençli enfeksiyonların tedavisi için hayati önem taşımaktadır.

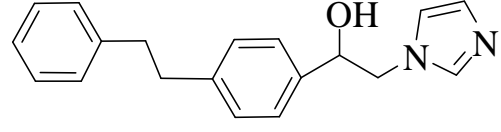
Kullanımda bulunan ilaçlar ile ilgili tek problem direnç gelişimi değildir. Örneğin organizma üzerine olan toksik yan etkileri çoğu zaman sınırlı dozlarda kullanılmalarına neden olmaktadır. Ayrıca, uzun süre ve diğer ilaçlar ile kombine kullanılmaları, özellikle karaciğer ve böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda daha ileri ciddi problemlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır [3-11].

Antimikrobal bileşikler içinde azoller, güvenilirliklerinin ve terapötik etkilerinin yüksek oluşundan dolayı en çok kullanılan bileşik sınıfını oluşturmaktadır. Bilindiği üzere azoller, en az biri azot atomu olmak üzere iki veya daha fazla sayıda heteroatom içeren beş üyeli halkalı bileşikler sınıfını temsil etmektedir [12-15].

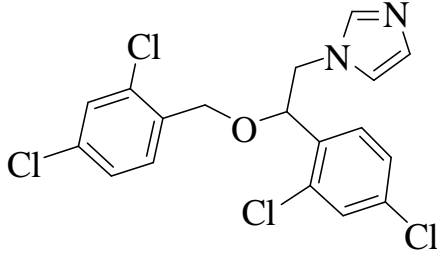
Azol sınıfı hetero halkalardan imidazol halkası içeren ilaçlara örnek olarak Nafimidon (1), Denzimol (2) gibi antiepileptik ilaçlar, Mikonazol (4) ve Fentikonazol (5) gibi antifungal ilaçlar verilebilir [16].



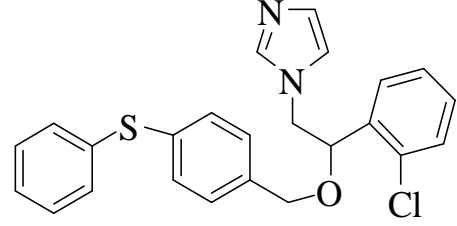
Nafimidon (1)



Denzimol (2)

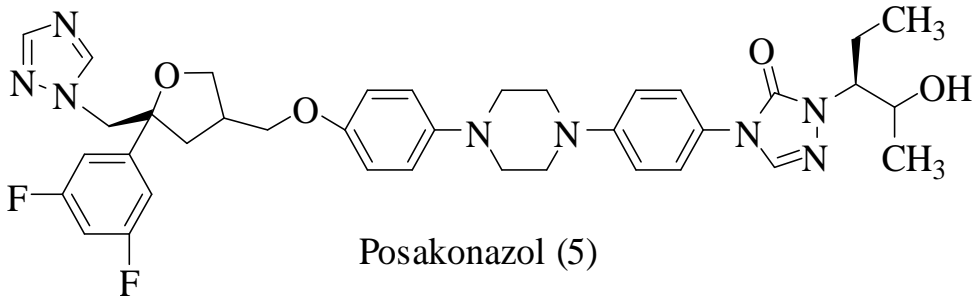


Mikonazol (3)

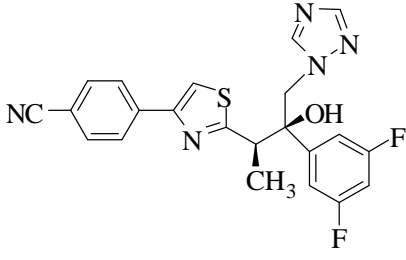


Fentikonazol (4)

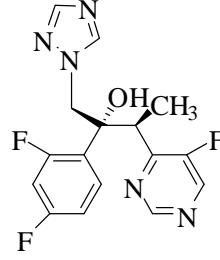
Azoller, gerek bulaşıcı mantar enfeksiyonları gerekse dermatofitlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde önemli terapötik bileşik sınıfını oluşturmaktadır ve mantarlarda hücre zarının yapı taşı olan ergosterol sentezini inhibe etmek suretiyle antifungal etki göstermektedirler. Yapılarında imidazol yerine triazol halkası içeren antifungal ilaçlara örnek olarak Posakonazol (5), Ravukonazol (6), Vorikonazol (7) ve Albakonazol (8) verilebilir [17-19].



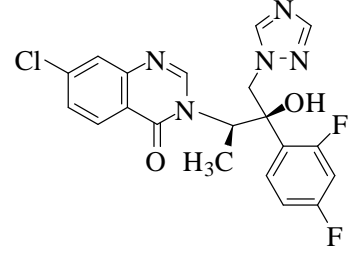
Posakonazol (5)



Ravukonazol (6)

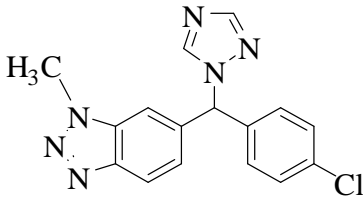


Vorikonazol (7)

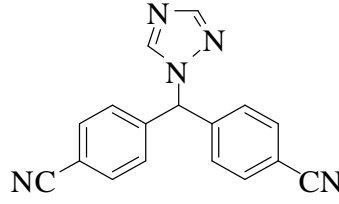


Albakonazol (8)

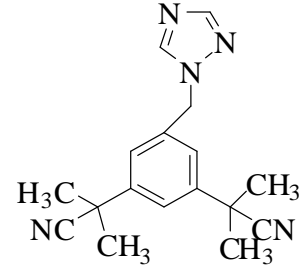
Yapısında azol halkası olarak 1,2,4-triazol içeren Vorozol (9), Letrozol (10) ve Anastrozol (11) oldukça etkin aromataz inhibitörleridir ve meme kanserinin tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır. Postmenapozal kadınlarda görülen meme kanserleri genellikle östrojen kaynaklıdır. Aromataz enzimleri vücutta androjenlerin östrojenlere dönüşümünü katalizleyen enzimlerdir. Dolayısıyla bu enzimi inhibe eden bütün maddeler potansiyel terapötik maddeler olarak düşünülmektedir [20-22].



Vorozol (9)

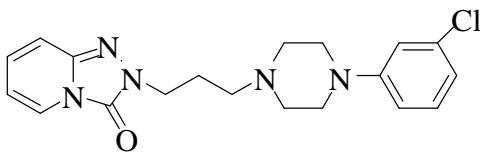


Letrozol (10)

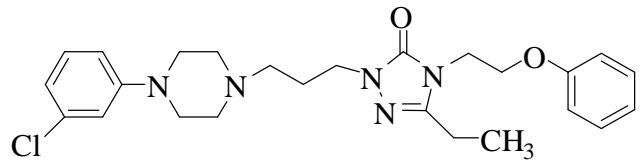


Anastrozol (11)

Yapılarında 1,2,4-triazol halkasını içeren diğer ve halen antidepresan olarak kullanılmakta olan iki ilaç, Trazodon (12) ve Nefazodon (13)'dur [23].



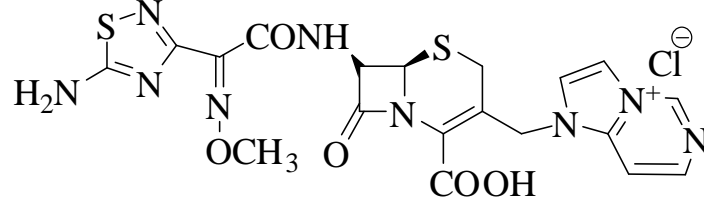
Trazodon (12)



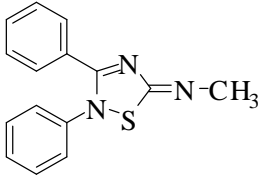
Nefazodon (13)

Yapısında 1,2,4-tiyadiazol halkası içeren tek antibiyotik Cefozopram (14) olmasına rağmen biyolojik aktivitelerinden dolayı tiyadiazoller heterosiklik bileşiklerin önemli bir

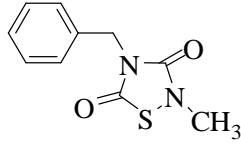
sınıfını oluşturmaktadır. Örnek olarak SCH-202676 (15), TDZD-8 (16) ve KC-12291 (17) verilebilir [24].



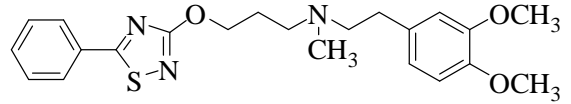
Cefozopram (14)



SCH-202676 (15)

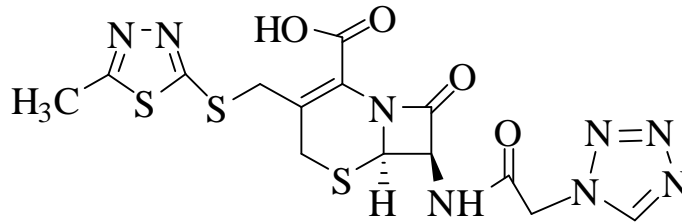


TDZD-8 (16)



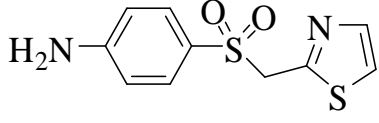
KC-12291 (17)

1,3,4-Tiyadiazol halkası içeren ilaç, Cefazolin (18), 1. jenerasyon sefalosporin sınıfı antibiyotiktir ve Gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır [25-27].



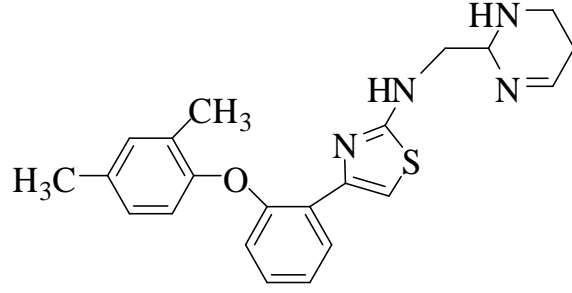
Cefazolin (18)

Farmakolojik açıdan önemli bir diğer azol halkası olan tiyazol halkası antibiyotik, antifungal, antiinflamatuvar, analjesik aktiviteye sahip birçok bileşiğin yapısında yer almaktadır. Buna ilaveten, herbisit ve böcek öldürücü etkiye sahip zirai ilaçların içeriğinde de bulunmaktadır [28-33]. Sülfatiazol (19), Abafungin (20), Meloksikam (21), Klotianidin (22) tiyazol içeren ve günümüzde halen kullanılan ilaçlardır.



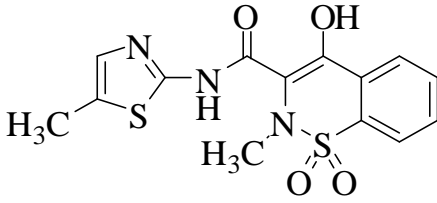
Sülfatiazol (antibiyotik)

(19)



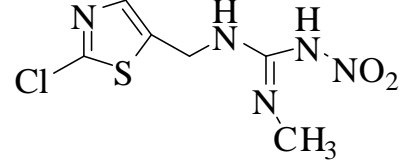
Abafungin (antifungal)

(20)



Meloksikam (anti-inflamatuar)

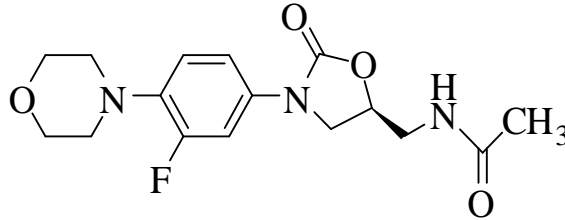
(21)



Klotianidin (insektisit)

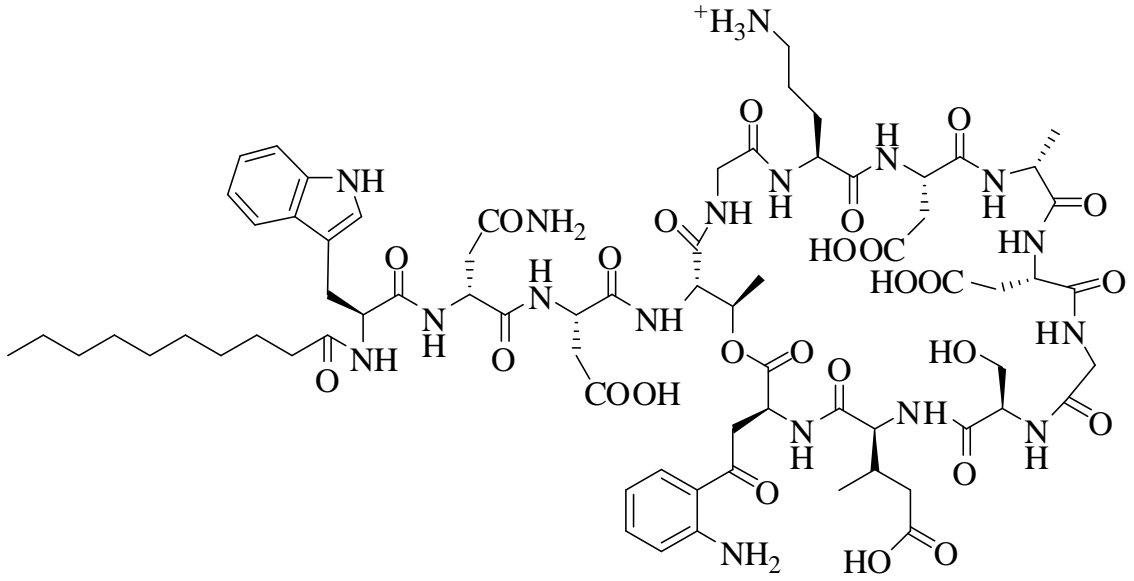
(22)

Son yıllarda patojenik mikroorganizmaların kullanılmakta olan antibiyotiklere karşı geliştirmiş olduğu dirençten dolayı, ilaç endüstrisinin hedefi, hastalığa spesifik yeni ilaçların geliştirilmesinden ziyade dirençli patojenlere karşı etkili yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi haline gelmiştir. [34]. Son 30 yılda onaylanan anti bakteriyeller, iki yeni antibiyotik sınıfına aittir. Bunlardan birisi oksazolidinon sınıfından Linezolid (23) diğeri ise lipopetit sınıfından Daptomisindir (24) [35-36].



Linezolid (23)





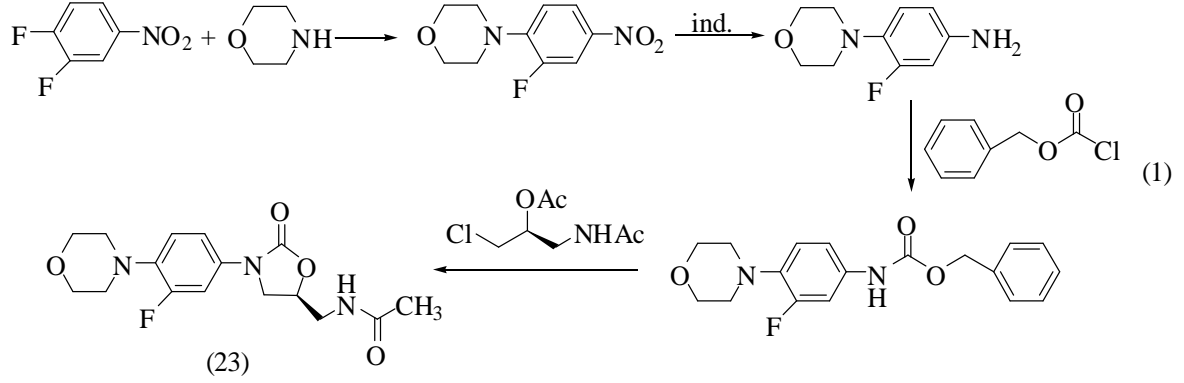
Daptomisin (24)

Protein sentez inhibitörleri olarak bilinen oksazolidinonlar, nispeten yeni bir antibakteriyel ilaç sınıfını oluşturmaktadır ve etkilerini, diğer antibiyotiklerden farklı bir yol ile, bakteri protein sentezinin başlangıcında 50S ribozomal alt üniteye bağlanarak protein sentezini inhibe etmek suretiyle göstermektedirler ve bu nedenle de çapraz direnç göstermemektedirler [37-42]. Oksazolidinonlar ayrıca antidepresant, antihistaminik, antihipertansif veya antifungal aktivitelere sahip bileşiklerin yapılarında da yer almaktadır [43].

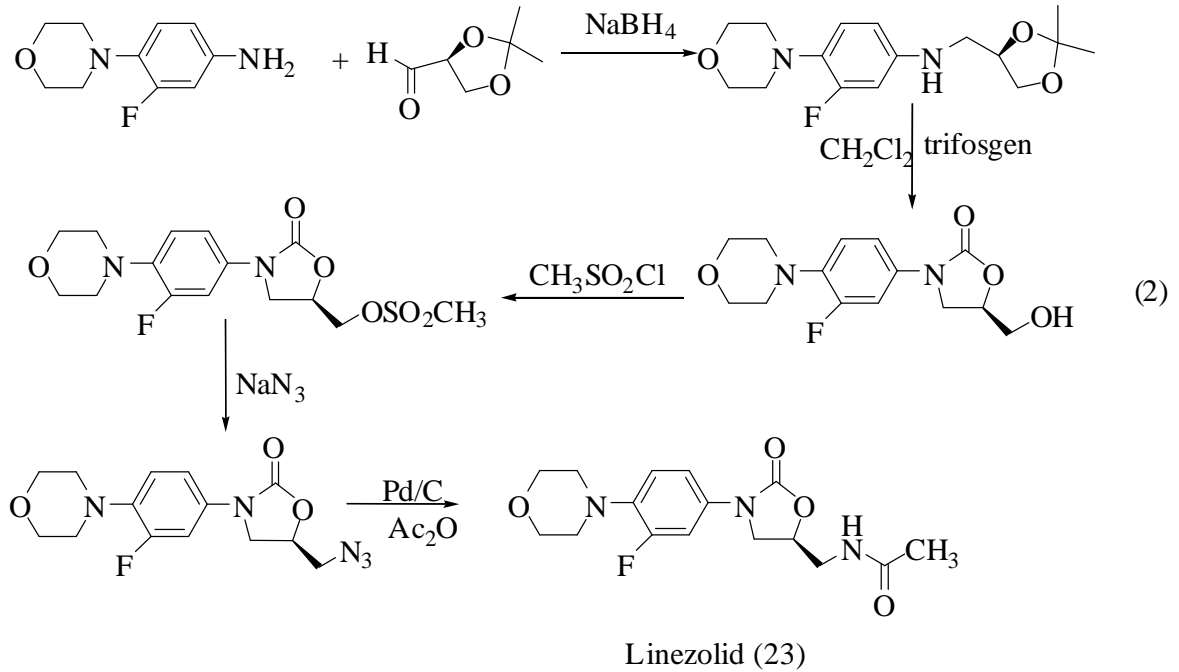
Oksazolidinon sınıfının ilk üyesi olan Linezolid, FDA (Food and Drug Administration) tarafından 2000 yılında onaylanmış olup, komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaya başlanmış, bugün için ise pnömonilerde, tekrarlayan bakteremilerin de dahil olduğu vankomisin dirençli enfeksiyonlarda kullanılmaktadır. Ayrıca, *Nocardia* ve *Mycobacterium* türlerine karşı, aralarında santral sinir sistemi enfeksiyonları'nın da bulunduğu daha birçok olguda etkin bir şekilde kullanılmaktadır [44-45].

Linezolid sentezi için birden fazla yöntem geliştirilmiştir. Bunların birinde, morfolin 3,4-difloronitrobenzen ile muamele edilir ve ardından Pd/C ile indirgenir. İndirgenmiş bileşik diklorometan varlığında benzil kloroformat ile reaksiyona sokularak

benziloksikarbamat türevine dönüştürülür. Ardından *t*-BuOLi içinde (2*S*)-3-asetamid-1-kloropropan-2-il asetat ile etkileştirilerek sentez edilir [46] (Denklem 1).

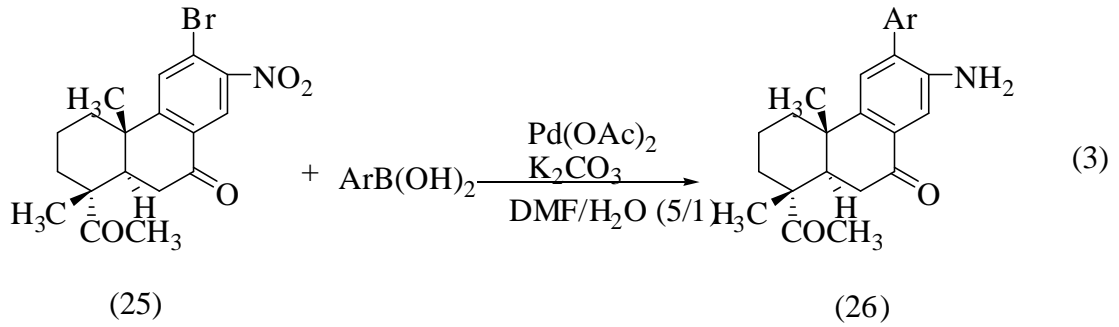


Bir diğer çalışmada ise indirgenmiş amin bileşiği metanol içerisinde  $\text{NaBH}_4$  varlığında L-(*S*)-gliseraldehid asetonid ile reaksiyona sokularak dioksan bileşiği elde edilmiştir. Dioksan bileşiği aq  $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{OH}$  ortamda hidroliz edilerek potasyum karbonat varlığında trifosgen ile etkileştirilerek regioselektif olarak oksazolidinon halkası elde edilir. Sonraki adımda metil sülfonilklorür ile metil esterine dönüştürülür. Son basamakta sodyum azid ile reaksiyona sokulmuş ardından azid grubu indirgenerek açillendirilmiş ve linezolid sentezlenmiştir [47] (Denklem 2).

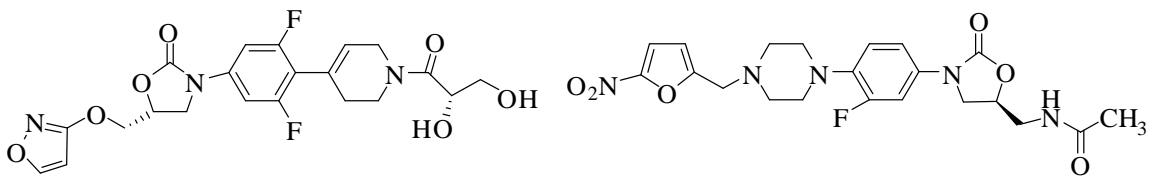


Aromatik nitro gruplarının indirgenmesi organik kimyanın önemli sentez reaksiyonlarından biridir. Substitue anilin bileşikleri; farmasötikler, boya ve zirai ilaç endüstrilerinde ileri reaksiyonlar için önemli başlangıç bileşiklerini oluşturmaktadır [48].

Pd/C katalizliğinde gerçekleştirilen birçok indirgenme yöntemi literatürler de bildirilmiştir. 2008 yılında yapılan bir çalışmada nitro grubu palladyum varlığında aril ya da vinilboronik asit kullanılarak suzuki çapraz eşleşme reaksiyonu'na göre indirgenmiştir [49] (Denklem 3).

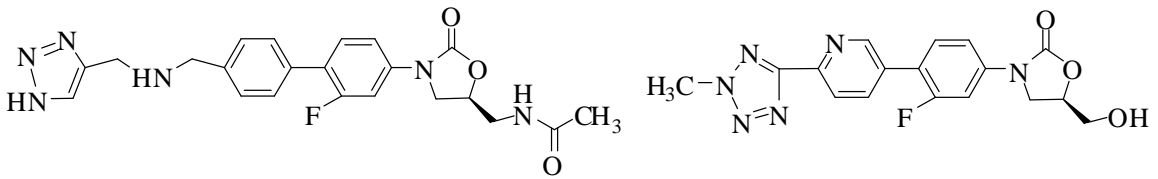


Linezolidin bakteriyel enfeksiyonlardaki tedaviye karşı göstermiş olduğu aktiviteden dolayı oksazolidinon sınıfından yeni bileşikler için klinik araştırmaları devam etmektedir. Bu bileşiklere örnek olarak Posizolid AZD-2563 (27), Ranbezolid RBx-7644 (28), Radezolid RX-1741 (29) ve Torezolid TR-701 (30) verilebilir [50-54].



Posizolid AZD-2563 (27)

Ranbezolid RBx-7644 (28)

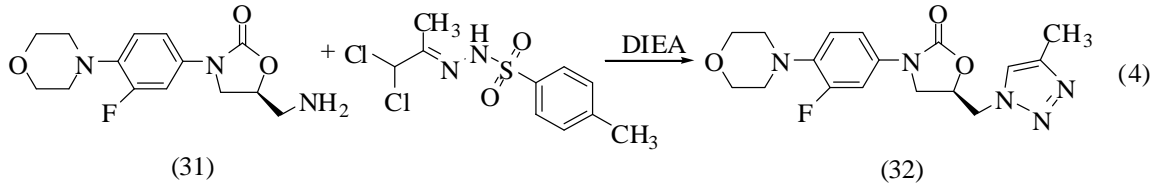


Radezolid RX-1741 (29)

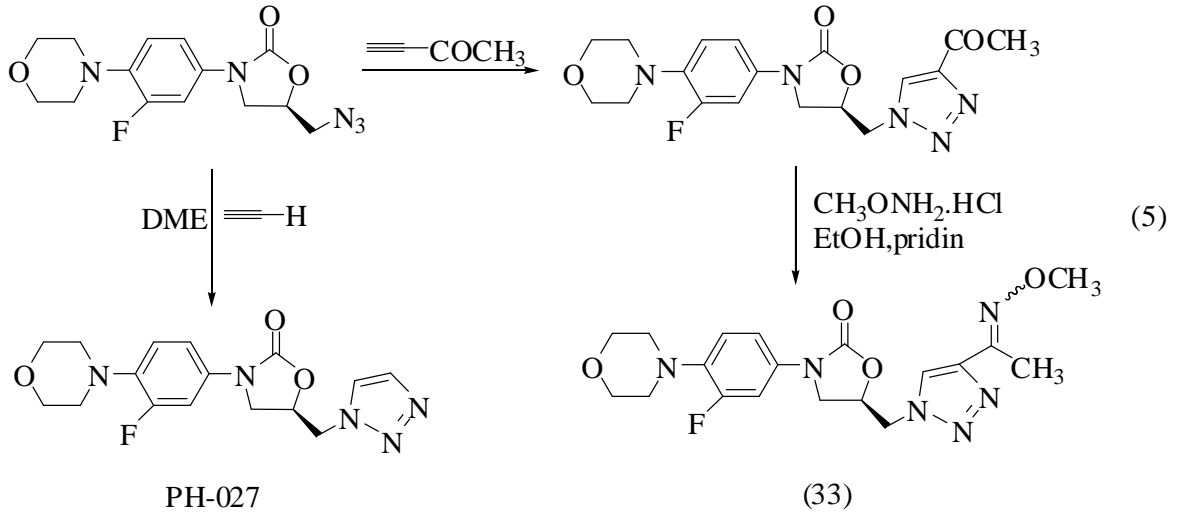
Torezolid TR-701(30)

Son yılların önemli antibiyotiği olan Linezolid yapısında temel strüktür olarak birbirlerine bağlı morfolin, florofenilen ve oksazolidinon halkalarını içermektedir. Bu bileşiklerin değişik hetero halkaları içeren türevlerinin de antimikrobiyal özellik gösterdiği literatürler de bildirilmiştir [55-56].

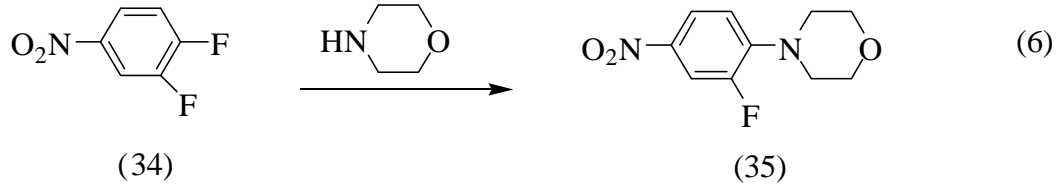
Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada linezolid molekülündeki asetamit grubu yerine 1,2,3-triazol halkası eklenmesiyle antibakteriyel aktivite artırılmıştır [57] (Denklem 4).



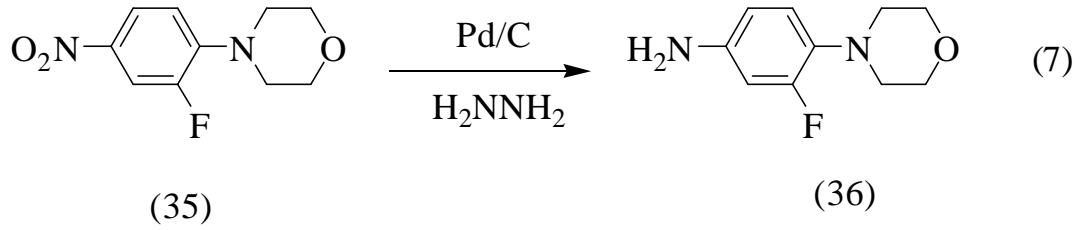
Bir diğer çalışmada ise azid grubu önce 4-asetiltriazol, sonrasında ise 1,2,3-triazol yapısına metoksiimino grubu eklenerek antibakteriyel aktiviteleri araştırılmıştır. Ancak 5-substitue triazol bileşiklerinde aktivitenin PH-027 bileşiğine göre daha az olduğu ortaya çıkmıştır bunun nedeni de sterik etkilere dayandırılmıştır [58] (Denklem 5).



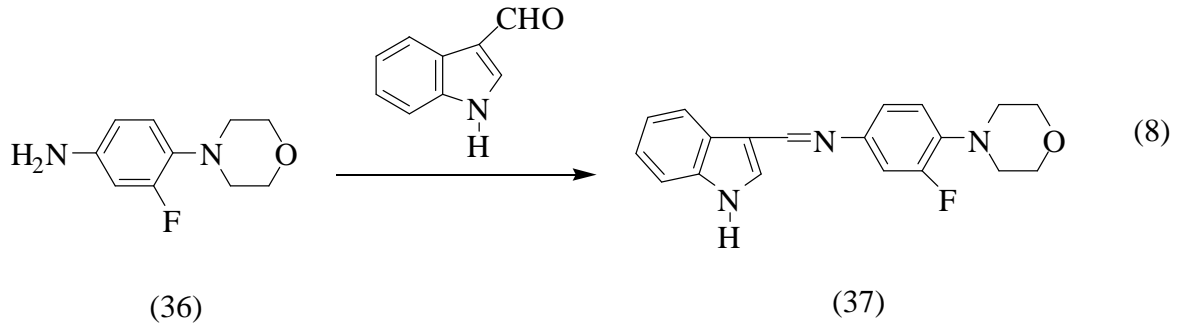
Bu çalışmada ise Gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan oksazolidinon sınıfı antibiyotik olan Linezolid benzeri moleküllerin sentezi planlanmıştır. İlk olarak 3,4-difloronitrobenzen (34) morfolin'in aşırısı ile reaksiyona sokulmuş ve 4-(2-floro-4-nitrofenil)morfolin (35) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 6).



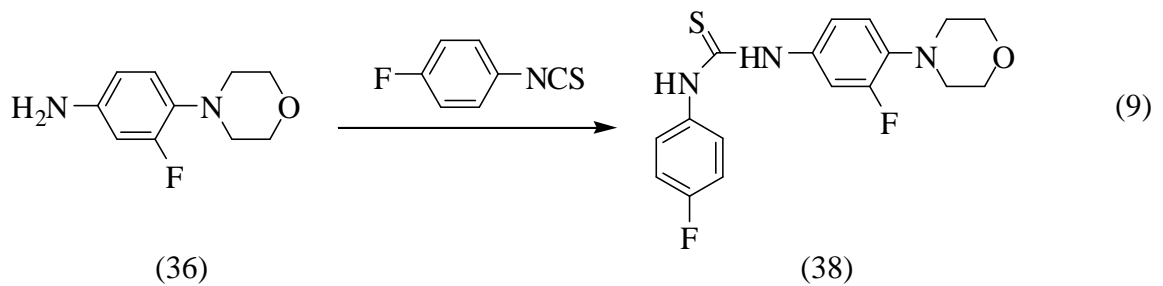
Çalışmanın devamında 35 bileşiği Pd/C katalizörü varlığında hidrazin hidrat ile indirgenmiş ve 3-floro-4-morfolinbenzenamin (36) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 7).



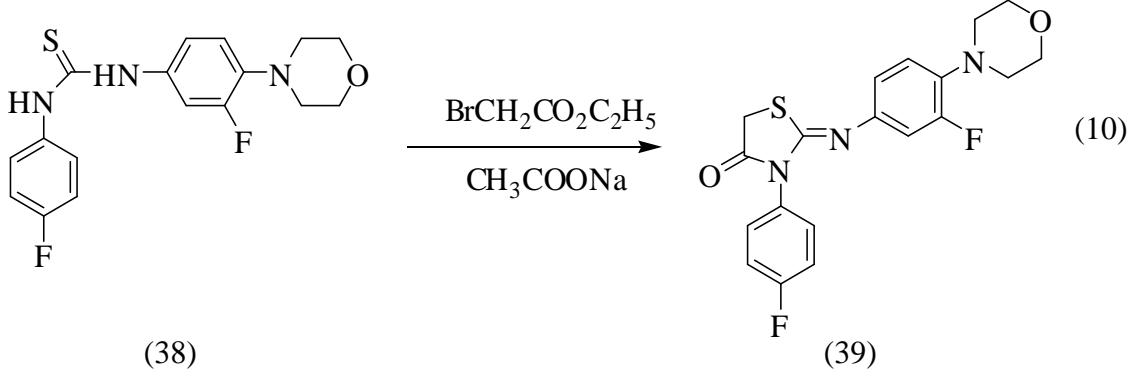
36 Bileşiği indol-3-karbaldehit ile reaksiyona sokularak *N*-((1*H*-indol-3-il)metilen)-3-floro-4-morfolinbenzenamin (37) schiff bazına dönüştürülmüştür (Denklem 8).



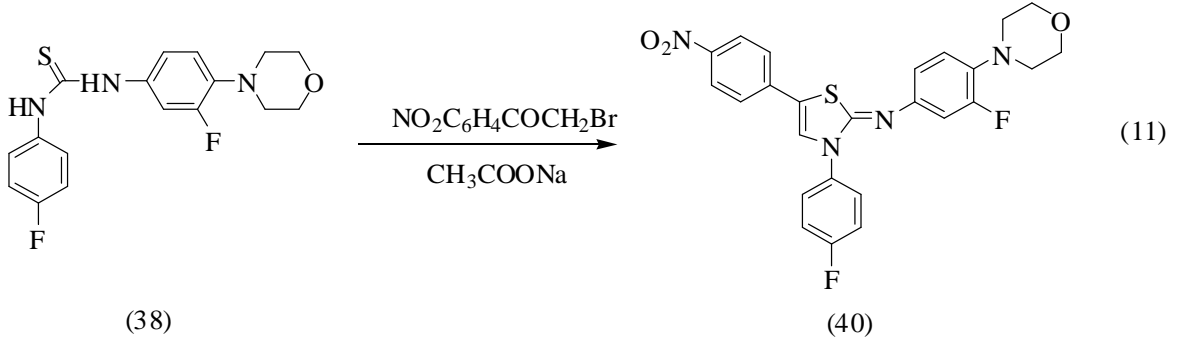
Çalışmanın ikinci kısmında 36 bileşiği 4-florofenilizotiyosiyanat ile reaksiyona sokularak 1-[3-floro-4-morfolinofenil]-3-(4-florofenil)tiyüüre (38) bileşiği sentez edilmiştir (Denklem 9).



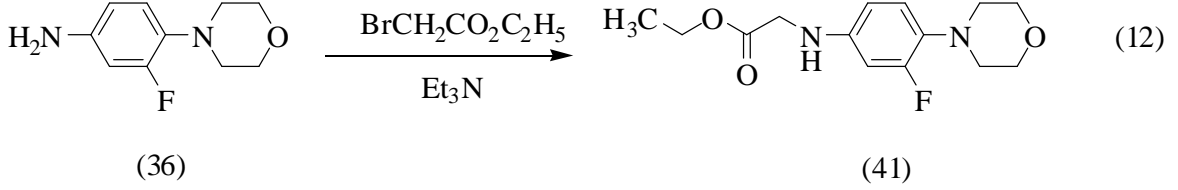
Çalışmanın devamında 38 bileşiği ile halka kapama reaksiyonları yapılmıştır. İlk olarak etil bromoasetat ve sodyum asetat kullanılarak tiyazolidin halkası içeren 2-(3-floro-4-morfolinfenilimino)-3-(4-florofenil)tiyazolidin-4-on (39) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 10).



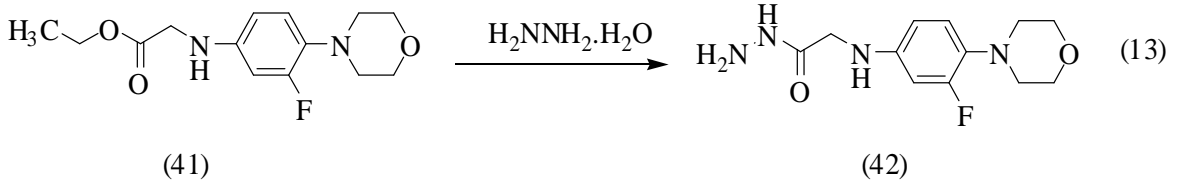
38 Bileşiği denklem 10 ile gösterilen reaksiyonda kullanılan etil bromoasetat yerine 4-nitrofenilbromür ile muamele edilerek (Z)-3-floro-N-(3-(4-florofenil)-5-(4-nitrofenil)tiyazol-2(3H)-ilidin)-4-morfolinbenzenamin (40) bileşiği elde edilmiştir (Denklem11).



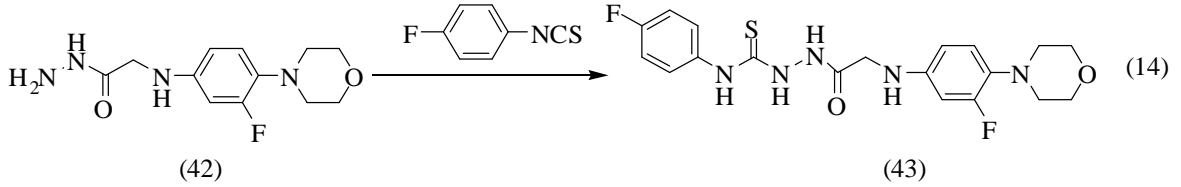
Çalışmanın üçüncü kısmında 35 bileşiği ilk olarak trietilamin varlığında etil bromoasetat ile etkileştirilerek Etil 2-(3-Floro-4-morfolinofenilamino)asetat (41) bileşiği sentezlenmiştir (Denklem 12).



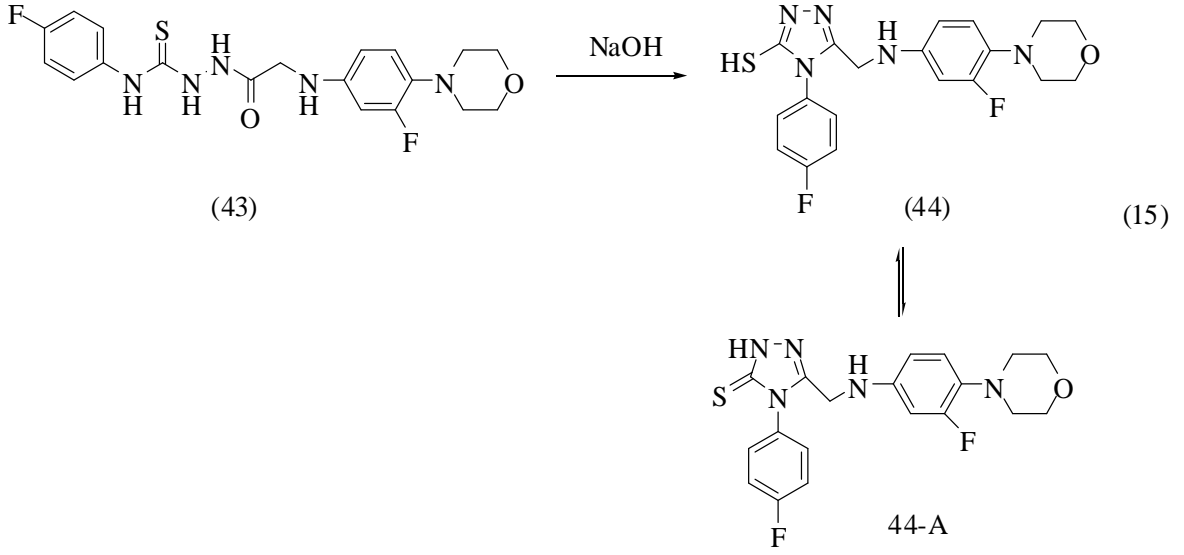
Elde edilen 41 bileşiği hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak 2-(3-floro-4-(morfolinofenilamino)asetohidrazid (42) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 13).



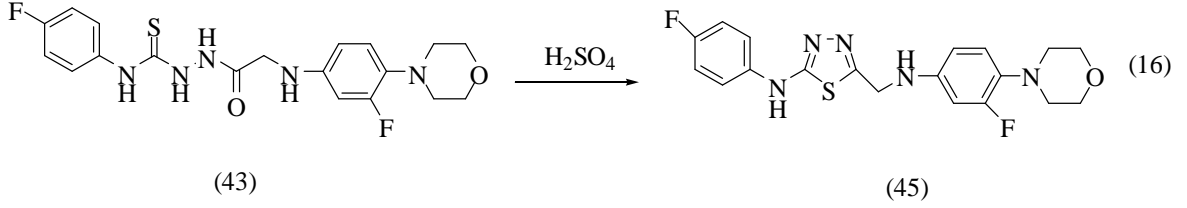
42 Bileşiği 4-florofenilizotiyosiyanat ile muamele edilerek halka kapama reaksiyonlarında ara ürün olan 1-[2-(3-floro-4-morfolinofenilamino)asetil]-4-(4-florofenil)tiyosemikarbazid (43) bileşiği sentez edilmiştir (Denklem 14).



Çalışmanın son aşamasında ise 43 bileşiğinin çeşitli halka kapanma reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. İlk olarak 43 bileşiği NaOH ile reaksiyona sokularak bazik ortamda molekül içi halka kapanması sonucu 1,2,4-triazol türevi olan 5-[(3-Floro-4-morfolinofenilamino)metil]-4-(4-florofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tion (44) bileşiği sentez edilmiştir (Denklem 15).

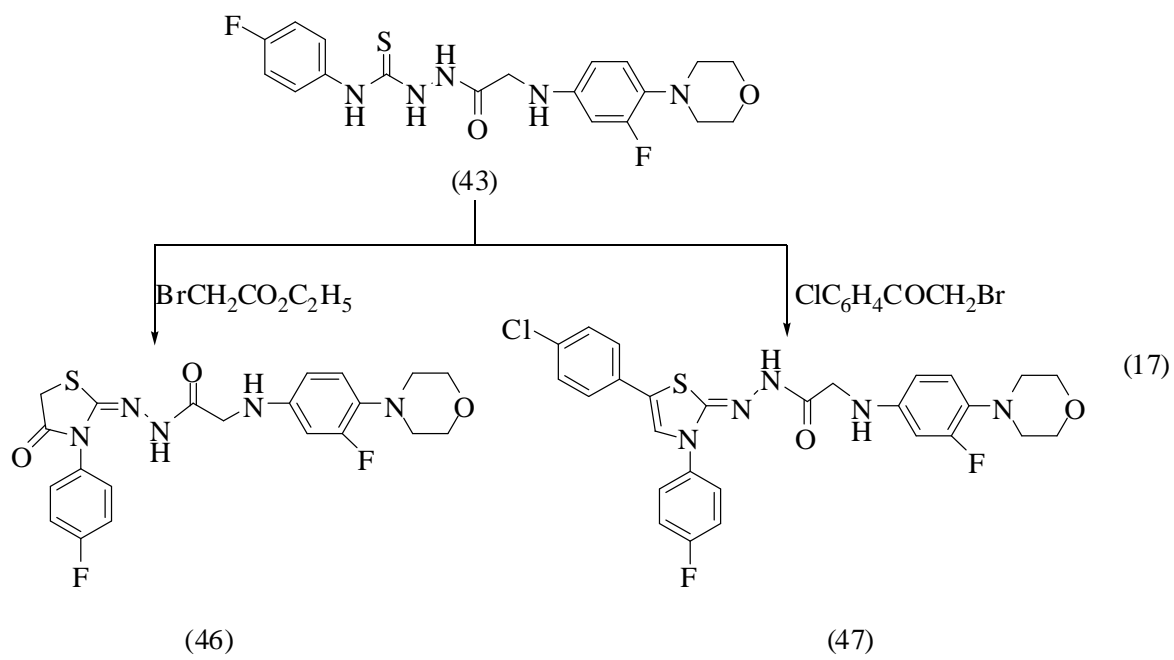


43 bileşiği  $H_2SO_4$  ile reaksiyona sokularak halka kapaması reaksiyonu sonucu 1,3,4-tiyadiazol halka sistemi içeren 5-[(3-floro-4-morfolinofenilamino)metil]-*N*-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (45) bileşiği sentezlenmiştir (Denklem 16).



Çalışmanın devamında 43 bileşiği sodyum asetat varlığında etil bromoasetat ile muamele edilmiş ve reaksiyon sonucu 2-(3-floro-4-morfolinofenilamino)-*N*-(3-(4-florofenil)-4-okstiyazolidin-2-ilidin)asetohidrazid (46) bileşiği sentezlenmiştir. Çalışmanın sonunda 43 bileşiğinin sodyum asetat varlığında 4-klorofenaçilbromür ile muamele edilmesiyle de (*Z*)-*N*-(5-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)tiyazol-2(3*H*)-ilidin)-2-(3-floro-4-morfolinofenilamino)asetohidrazid (47) bileşiği sentezlenmiştir (Denklem 17).





## 2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

Çalışmalar sırasında kullanılan kimyasal malzemeler Fluka, Merck ve Aldrich firmalarından sağlanmış, çözücüler ise yerli ve yurt dışı kaynaklardan temin edilmiştir.

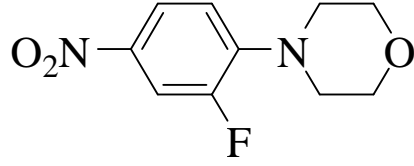
Bu çalışmada sentezlenen tüm bileşiklerin erime noktaları Büchi B-540 erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. İnfrared spektrumları KBr tabletleri halinde Perkin-Elmer 1600 serisi FT-IR spektrometresinde alınmıştır. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları Varian-Mercury 200 MHz spektrometresinde kaydedilmiştir. Kütle spektrumları Quattro LC-MS cihazında, elementel analiz ise Atatürk Üniversitesi Kimya Bölümü LECO CHNS-932 cihazında alınmıştır. Gerçekleştirilen tüm deneysel çalışmalar KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. IR, <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR ya da APT, Kütle spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi Kimya Bölümünde alınmıştır. <sup>13</sup>C NMR (APT) spektrumlarının yorumlanmasında ACD ve ChemDraw programlarından yararlanılmıştır. Sentezlenen bileşikler içerisinde 36, 39, 40, 43, 46 numaralı bileşiklerin <sup>13</sup>C NMR (APT) spektrumları 180° ters olacak şekilde yorumlanmıştır.

Sentezlenen bileşiklere ait antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi ise Rize Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nde, Doç. Dr. Şengül Alpay Karaoğlu tarafından gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada ara ürün olarak kullanılan 35 ve 36 nolu bileşikler literatürde bilinmektedir [46].

### 2.1. 4-(2-Floro-4-nitrofenil)morfolin (35)

Yuvarlak dipli bir balon içinde 3,4-difloronitrobenzen bileşiği (0.01 mol) üzerine morfolin (0.1 mol) ilave edilerek reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 8 saat karıştırılarak kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon buzlu su üzerine döküldü. Çöken katı madde süzülerek alındı ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.20 g, % 97, e.n: 111 °C.



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3074 (Aromatik CH), 1345 ve 1519 ( $-\text{NO}_2$ ), 1115 ( $-\text{CH}_2\text{-N}$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 3.23 (brs, 4H,  $2\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.70 (brs, 4H,  $2\text{CH}_2\text{-O}$ ), 7.09 (t, 1H, arH,  $J= 9.2$  Hz), 7.89-7.96 (m, 2H, arH).

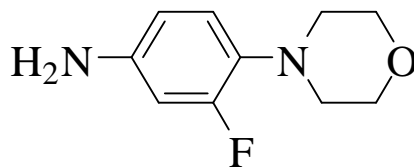
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 50.06 ve 50.16 ( $2\text{CH}_2$ ), 66.51 ( $2\text{CH}_2$ ), arC: [112.61 ve 113.14 (d,  $J= 106$  Hz, CH), 118.37 ve 118.45 (d,  $J= 16$  Hz, CH), 121.86 ve 121.92 (d,  $J= 12$  Hz, CH), 140.15 ve 140.34 (d,  $J= 38$  Hz, C), 145.87 ve 146.01 (d,  $J= 28$  Hz, C) 150.31 ve 155.23 (d,  $J= 984$  Hz, C-F)].

EI MS  $m/z$  (%): 226.94 ( $[\text{M}]^+$ , 36), 209.85 (62), 182.82 (100), 180.82 (48), 179.88 (42), 165.80 (20), 151.84 (18), 148.78 (24), 136.83 (77).

|                                      |            |
|--------------------------------------|------------|
| IR Spektrumu,                        | Ek Şekil 1 |
| $^1\text{H}$ NMR Spektrumu,          | Ek Şekil 2 |
| $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu (APT), | Ek Şekil 3 |
| EI MS $m/z$ (%):                     | Ek Şekil 4 |

### 2.2. 3-Floro-4-morfolinobenzenamin (36)

Çift boyunlu bir balon içindeki 35 bileşiği'nin (2.26 g, 0.01 mol) mutlak butanoldeki çözeltilisine Pd/C (0.001 mol) katalizörü ilave edildi ve reaksiyon karışımı yağ banyosu üzerinde  $120^\circ\text{C}$  ısıtıldı. Balon içeriği kaynamaya başladıktan sonra hidrazin hidrat (2.42 mL, 0.01 mol) ilavesi yapıldı ve reaksiyon karışımı 6 saat karıştırılarak kaynatıldı (Reaksiyon süresi İTK ile belirlendi). Pd/C katalizör süzülerek ortamdaki uzaklaştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Oluşan beyaz katı madde etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.66 g, % 85, e.n:  $119^\circ\text{C}$ .



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3419 ve 3338 ( $\text{NH}_2$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.77 (brs, 4H,  $2\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.65 (brs, 4H,  $2\text{CH}_2\text{-O}$ ), 4.98 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.26-6.36 (m, 2H, arH), 6.68-6.78 (m, 1H, arH).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 51.73 ( $2\text{CH}_2$ ), 66.50 ( $2\text{CH}_2$ ), arC: [101.90 ve 102.35 (d,  $J=90$  Hz, CH), 109.79 ve 109.84 (d,  $J=10$  Hz, CH), 120.54 ve 120.63 (d,  $J=18$  Hz, CH), 129.17 ve 129.37 (d,  $J=40$  Hz, C), 145.36 ve 145.58 (d,  $J=44$  Hz, C), 153.98 ve 158.78 (d,  $J=960$  Hz, C-F)].

EI MS  $m/z$  (%): 196.84 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 197.90 ( $[\text{M}+1]^+$ , 11).

Elementel Analiz :  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}$  için

Hesaplanan : %61.21 C, %6.68 H, %14.28 N

Bulunan : %61.76 C, %6.23 H, %14.18 N

IR Spektrumu, Ek Şekil 5

$^1\text{H}$  NMR Spektrumu, Ek Şekil 6

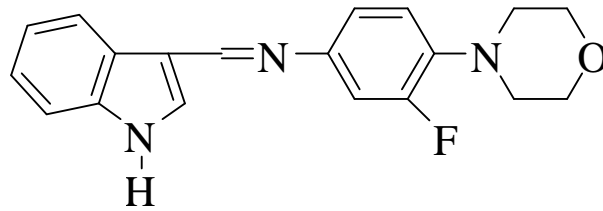
$^1\text{H}$  NMR +  $\text{D}_2\text{O}$  Spektrumu, Ek Şekil 7

$^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu (APT), Ek Şekil 8

EI MS  $m/z$  (%): Ek Şekil 9

### 2.3. *N*-(1*H*-indol-3-il)metilen)-3-floro-4-morfolinobenzenamin (37)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 36 bileşiğinin (1.96 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine ekivalent miktarda indol-3-karbaldehit (1.45 g, 0.01 mol) ilave edilerek geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Bir gece buzlukta bekletildikten sonra çöken katı madde süzülerek alındı ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.07 g, % 95, e.n: 180 °C.



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3250 (NH), 3092 (Aromatik CH), 1443 (C=N), 1503 (Aromatik C=C).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.82 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>-N), 3.02 (brs, 4H, 2CH<sub>2</sub>-O), 6.44-6.51 (m, 2H, ArH), 6.91-7.00 (t, 1H, arH,  $J=9.1$  Hz), 7.20-7.30 (m, 4H, arH), 7.40-7.53 (m, 1H, ArH), 8.30 (m, 1H, N=CH), 8.96 (s, 1H, NH).

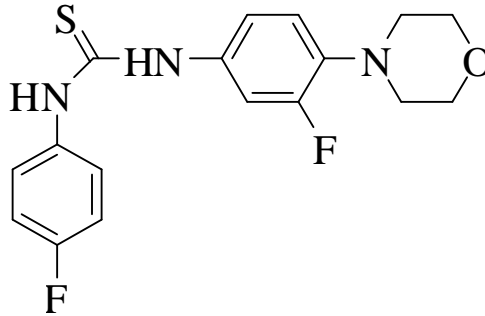
$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 51.64 (2CH<sub>2</sub>), 66.84 (2CH<sub>2</sub>), arC: [107.04 (2CH), 107.51 (CH), 115.22 (CH), 116.72 (CH), 120.80 (CH), 120.88 (CH), 124.23 (CH), 125.76 (C), 130.33 (C), 134.54 (C), 136.43 ve 136.64 (d,  $J=42$  Hz, C), 145.19 ve 145.40 (d,  $J=42$  Hz, C), 153.51 ve 158.38 d, (d,  $J=974$  Hz, C-F)], 146.95 (C=N).

EI MS  $m/z$  (%): 324.29 ( $[\text{M}+1]^+$ , 40), 364.14 ( $[\text{M}+2+\text{K}]^+$ , 61), 336.17 (60), 301.13 (26), 300.20 (36), 298.51 (54), 298.38 (86), 298.19 (91).

|  |             |
|--|-------------|
| IR Spektrumu,                                  | Ek Şekil 10 |
| $^1\text{H}$ NMR Spektrumu,                    | Ek Şekil 11 |
| $^1\text{H}$ NMR + D <sub>2</sub> O Spektrumu, | Ek Şekil 12 |
| $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu (APT),           | Ek Şekil 13 |
| EI MS $m/z$ (%):                               | Ek Şekil 14 |

#### 2.4. 1-[3-Floro-4-morfolinofenil]-3-(4-florofenil)tiyoüre (38)

Yuvarlak dipli bir balon içerisindeki 36 nolu bileşiğin (1.30 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisinin üzerine ekivalent miktarda 4-florofenilizotiyosyanat (1.53 g, 0.01 mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu sistem altında 7 saat kaynatıldı. Balon bir gece buzlukta bekletildi. Bu süre sonunda oluşan katı süzülerek ayrıldı ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.56 g, % 67, e.n: 159-160 °C.



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3205 (2NH), 3022 (Aromatik CH), 1222 (C=S).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.95 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>-N), 3.72 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>-O), 6.93-7.19 (m, 4H, arH), 7.33-7.40 (m, 3H, arH), 9.73 (s, 2H, 2NH).

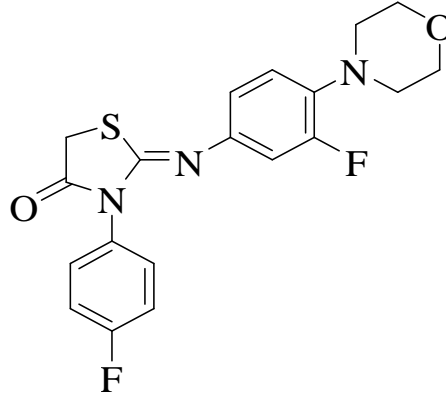
$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 51.31 ve 51.36 (2CH<sub>2</sub>), 66.86 (2CH<sub>2</sub>), arC: [112.61 ve 113.09 (d,  $J$ = 96 Hz, CH), 115.50 ve 115.96 (d,  $J$ = 92 Hz, CH), 119.23 ve 119.31 (d,  $J$ = 16 Hz, CH), 120.71 (CH), 120.77 (CH), 126.92 (CH), 127.08 (CH), 134.65 (C), 134.86 (2C), 137.08 ve 137.25 (d,  $J$ = 34 Hz, C-F), 152.34 ve 157.18 (d,  $J$ = 968 Hz, C-F)], 180.10 (C=S).

EI MS  $m/z$  (%): 350.06 ( $[\text{M}]^+$ , 40), 317.09 (21), 316.09 (100), 301.07 (23), 300.07 (91), 264.97 (38), 228.99 (36), 196.96 (50), 196.02 (25), 152.91(50), 121.25 (18), 109.80 (26), 105.73 (33), 103.10 (37), 101.85 (46).

|  |             |
|--|-------------|
| IR Spektrumu,                                  | Ek Şekil 15 |
| $^1\text{H}$ NMR Spektrumu,                    | Ek Şekil 16 |
| $^1\text{H}$ NMR + D <sub>2</sub> O Spektrumu, | Ek Şekil 17 |
| $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu (APT),           | Ek Şekil 18 |
| EI MS $m/z$ (%):                               | Ek Şekil 19 |

### 2.5. 2-(3-Floro-4-morfolinofenilimino)-3-(4-florofenil)tiyazolidin-4-on (39)

Yuvarlak dipli bir balon içerisindeki 38 nolu bileşiğin (3.49 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisine sodyum asetat (4.1 g, 0.05 mol ) ilave edildi. Reaksiyon nemden korunarak geri soğutucu altında kaynatıldı. Kaynama başlayınca etil bromoasetat (1.13 mL, 0.01 mol) ilavesi yapılarak reaksiyon 5 saat devam ettirildi (Süre İTK ile kontrol edildi). Bir gece buzlukta bekletildikten sonra çöken tuz süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılarak elde edilen katı dimetilsülfoksit: su karışımından (1:3) kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.44 g, % 63, e.n: 205-206 °C.



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 1725 (C=O), 1508 (C=N).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.95-2.99 (brs, 4H, 2CH<sub>2</sub>-N), 3.72 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>-O), 4.12 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>), 6.68-6.74 (m, 2H, arH), 6.98-7.29 (m, 5H, arH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 29.90 (S-CH<sub>2</sub>), 56.80 (2CH<sub>2</sub>), 66.77 (2CH<sub>2</sub>), arC: [100.57 (CH), 101.05 (CH), 108.63 (CH), 112.61 (CH), 117.61 (CH), 119.46 (CH), 120.93 (CH), 125.76 ve 130.03 (d,  $J = 854$  Hz, C-F), 145.53 (3C), 151.08 ve 154.65 (d,  $J = 714$  Hz, C-F)], 161.46 (C=N), 170.20 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): 413.39 ([M+1+Na]<sup>+</sup>, 60), 384.36 (46), 383.29 (78), 371.34 (75), 370.27 (33), 300.20 (35), 284.18 (56), 273.10 (58), 271.16 (50), 270.16 (37), 230.87 (55), 229.24 (72), 229.05 (100), 214.91 (48), 214.79 (38), 155.10 (32), 154.72 (43), 153.09 (58), 152.91 (73), 148.84 (79), 148.71 (58), 117.99 (86), 117.87 (76).

Elementel Analiz : C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S için

Hesaplanan : %58.60 C, %4.40 H, %10.79 N

Bulunan : %58.77 C, %5.13 H, %11.08 N

IR Spektrumu, Ek Şekil 20

$^1\text{H}$  NMR Spektrumu, Ek Şekil 21

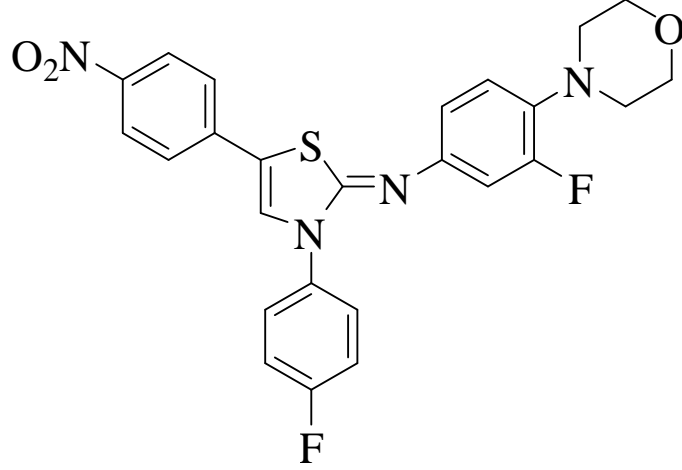
$^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu (APT), Ek Şekil 22

EI MS  $m/z$  (%): Ek Şekil 23

## 2.6. (Z)-3-Floro-N-(3-(4-florofenil)-5-(4-nitrofenil)tiyazol-2(3H)-ilidin)-4-morfolinobenzenamin (40)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 38 bileşiğinin (3.49 g, 0.01 mol) mutlak etanoldeki çözeltisine sodyum asetat (4.1 g, 0.05 mol) ilave edildi ve reaksiyon nemden

korunarak geri soğutucu sistem altında başlatıldı. Balon içeriği kaynamaya başladıktan sonra 4-nitrofenaçilbromür (2.33 g 0.01 mol) ilave edildi ve reaksiyon 8 saat devam ettirildi. Bu süre sonunda çöken tuz süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü düşük basınç altında buharlaştırılarak elde edilen yağlı madde ile su ile yıkandı oluşan katı madde benzen: petrol eteri (1:2) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 4.29 g, % 87, e.n: 135-136 °C.



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1450 (C=N), 1348 ve 1506 ( $\text{NO}_2$ ).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.94 (brs, 4H, 2 $\text{CH}_2$ -N), 3.72 (brs, 4H, 2 $\text{CH}_2$ -O), 6.69-7.14 (m, 7H, arH+ tiyazol CH), 7.15-7.60 (m, 1H, arH), 7.69 (s, 1H, arH), 7.82-7.86 (m, 1H, arH), 8.13-8.17 (m, 2H, arH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 50.88 ve 51.50 (2 $\text{CH}_2$ ), 66.78 ve 66.93 (2 $\text{CH}_2$ ), arC: [110.19 (CH), 117.13 (CH), 117.62 ve 118.25 (d,  $J=126$  Hz, CH), 118.64 ve 119.21 (d,  $J=114$  Hz, CH), 119.96 (CH), 123.94 (2CH), 124.23 (CH), 125.78 (CH), 126.02 (CH), 129.07 ve 129.84 (d,  $J=154$  Hz, CH), 131.48 (2C), 132.25 (C), 137.73 (C), 137.92 (C), 147.57 ve 147.80 (d,  $J=46$  Hz, C-F), 149.63 ve 153.16 (d,  $J=706$  Hz, C-F)], 120.58 (tiyazol C-5) 138.49, (tiyazol C-4), 168.56 (tiyazol C-2).

EI MS  $m/z$  (%): 495.30 ( $[\text{M}+1]^+$ , 24), 519.40 ( $[\text{M}+2+\text{Na}]^+$ , 43), 513.23 (53), 474.41 (40), 459.43 (27), 431.36 (20), 415.38 (39), 401.28 (22), 399.33 (39), 383.28 (100), 371.39 (21), 335.14 (22), 330.05 (29), 316.20 (21), 284.17 (24).

Elementel Analiz :  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  için

Hesaplanan : %60.72 C, %4.08 H, % 11.33 N

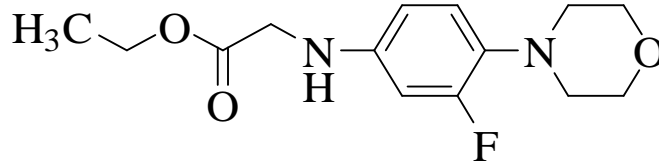
Bulunan : %58.67 C, %4.51 H, % 11.30 N



|                                      |             |
|--------------------------------------|-------------|
| IR Spektrumu,                        | Ek Şekil 24 |
| <sup>1</sup> H NMR Spektrumu,        | Ek Şekil 25 |
| <sup>13</sup> C NMR Spektrumu (APT), | Ek Şekil 26 |
| EI MS m/z (%):                       | Ek Şekil 27 |

### 2.7. Etil 2-(3-Floro-4-morfolinofenilamino)asetat (41)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 36 bileşiğinin (1.96 g, 0.01 mol) THF içindeki çözeltisine ekivalent miktarda trietil amin (1.40 mL, 0.01 mol) ilave edildi. Reaksiyon 0-5 °C ye soğutularak etil bromoasetat (1.13 mL, 0.01 mol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 11 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda oluşan trietilamonyum tuzu süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü düşük basınç altında buharlaştırılarak elde edilen yağmsı madde butilasetat: eter (1:2) karışımdan çöktürüldü. Etil asetat: petrol eteri (1:2) karışımdan kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim 1.94 g, % 69, e.n: 85°C.



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3384 (NH), 1729 (C=O), 1117 (C-O).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 1.16 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J$ = 6.6 Hz), 2.79 (brs, 4H, 2CH<sub>2</sub>-N), 3.66 (brs, 4H, 2CH<sub>2</sub>-O), 3.82 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>), 4.06 (k, 2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,  $J$ = 6.6 Hz), 5.93 (brs, 1H, NH), 6.25-6.40 (m, 2H, arH ) 6.81 (t, 1H, arH,  $J$ = 9.0 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 14.68 (CH<sub>3</sub>), 45.48 (CH<sub>2</sub>-NH), 52.14 (2CH<sub>2</sub>), 61.18 (CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>), 66.90 (2CH<sub>2</sub>), arC: [100.94 ve 101.42 (d,  $J$ = 96 Hz, CH), 104.99 ve 108.45 (d,  $J$ = 692 Hz, CH), 121.10 ve 122.19 (d,  $J$ = 218 Hz, CH), 130.04 ve 130.23 (d,  $J$ = 38 Hz, C), 145.53 ve 145.75 (d,  $J$ = 44 Hz, C), 154.49 ve 159.31 (d,  $J$ = 964 Hz, C-F)], 172.10 (C=O).

EI MS m/z (%): 283.05 ([M+1]<sup>+</sup>, 19), 210.90 (23), 208.90 (38), 196.89 (54), 195.88 (68), 190.94 (37), 162.84 (42), 152.83 (64), 130.80 (100), 124.80 (43).

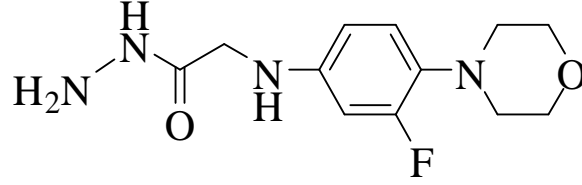
|  |             |
|--|-------------|
| IR Spektrumu,                                    | Ek Şekil 28 |
| <sup>1</sup> H NMR Spektrumu,                    | Ek Şekil 29 |
| <sup>1</sup> H NMR + D <sub>2</sub> O Spektrumu, | Ek Şekil 30 |

$^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu (APT), Ek Şekil 31

EI MS m/z (%): Ek Şekil 32

### 2.8. 2-(3-Floro-4-(morfolinofenilamino)asetohidrazid (42)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 41 nolu bileşiğin (2.82 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine hidrazin hidrat (1.23 mL, 0.025 mol) ilave edilerek reaksiyon geri soğutucu sistem altında 7 saat kaynatıldı. Balon bir gece buzlukta bekletildikten sonra oluşan beyaz katı süzülerek alındı ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.87 g, % 70, e.n: 181-182°C.



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3293-3339 ( $\text{NH}_2 + 2\text{NH}$ ), 1653 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.79 (brs, 4H,  $2\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.66 (brs, 6H,  $2\text{CH}_2\text{-O} + \text{CH}_2\text{-NH}$ ), 4.23 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 5.87 (brs, 1H,  $\text{NH}$ ), 6.26-6.39 (m, 2H, arH), 6.81 (t, 1H, arH,  $J=9.00$  Hz), 9.09 (s, 1H,  $\text{NH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 46.06 ( $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 52.23 ( $2\text{CH}_2$ ), 67.04 ( $2\text{CH}_2$ ), arC: [101.01 ve 101.48 (d,  $J=94$  Hz, CH), 108.56 (CH), 121.03 ve 121.12 (d,  $J=18$  Hz, CH), 130.13 ve 130.33 (d,  $J=40$  Hz, C), 145.82 ve 146.02 (d,  $J=40$  Hz, C-F), 154.56 (C)], 170.01 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

Elementel Analiz :  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$  için

Hesaplanan : %53.72 C, %6.39 H, %20.88 N

Bulunan : %54.51 C, %6.20 H, %20.71 N

IR Spektrumu, Ek Şekil 33

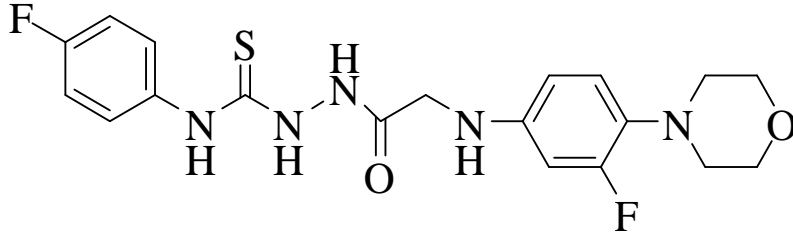
$^1\text{H}$  NMR Spektrumu, Ek Şekil 34

$^1\text{H}$  NMR +  $\text{D}_2\text{O}$  Spektrumu, Ek Şekil 35

$^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu (APT), Ek Şekil 36

### 2.9. 1-[2-(3-Floro-4-morfolinofenilamino)asetil]-4-(4-florofenil)tiyosemikarbazid (43)

Yuvarlak dipli balon içerisindeki 42 nolu bileşiğin (2.68 g, 0.01 mol) mutlak etanol içerisindeki çözeltisine 4-florofenilzotiyosyanat (1.53 g, 0.01 mol) ilave edilerek geri soğutucu sistem altında 7 saat kaynatıldı. Bir gece buzlukta bekletildikten sonra çöken katı madde süzülerek alındı ve etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim 2.56 g, % 61, e.n: 160°C.



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3331 (2NH), 3164 (2NH), 1690 (C=O), 1226 (C=S).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.79 (brs, 4H, 2CH<sub>2</sub>-N), 3.41 (brs, 4H, 2CH<sub>2</sub>-O), 3.76 (brs, 2H, CH<sub>2</sub>-NH), 5.88 (s, 1H, NH), 6.34-6.48 (m, 2H, arH), 6.82 (t, 1H, arH,  $J=9.8$  Hz), 7.16 (t, 2H, arH,  $J=9.0$  Hz), 7.37 (brs, 2H, arH), 9.57 (brs, 1H, NH), 9.69 (brs, 1H, NH), 10.10 (brs, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 45.37 (CH<sub>2</sub>-NH), 51.61 (2CH<sub>2</sub>), 66.40 (2CH<sub>2</sub>), arC: [100.57 ve 101.05 (d,  $J=96$  Hz, CH), 108.17 (CH), 114.67 (CH), 115.11 ve 115.47 (d,  $J=72$  Hz, CH), 115.93 (CH), 116.15 ve 116.61 (d,  $J=92$  Hz, CH), 118.66 (CH), 120.40 (C), 120.48 (C), 135.38 (C), 153.97 ve 157.24 (d,  $J=660$  Hz, C-F), 158.40 ve 162.06 (d,  $J=732$  Hz, C-F)], 170.20 (C=O), 181.27 (C=S).

EI MS  $m/z$  (%): 421.10 ([M]<sup>+</sup>, 32), 422.17 ([M+1]<sup>+</sup>, 82), 460.10 ([M+K]<sup>+</sup>, 61), 423.17 (20), 403.11 (25), 268.94 (32), 208.87 (100), 195.83 (45), 190.81 (36), 164.80 (23), 150.75 (34), 137.77 (46), 122.73 (24), 104.73 (26).

Elementel Analiz : C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S için

Hesaplanan : %54.15 C, %5.02 H, %16.62 N

Bulunan : %55.34 C, %5.22H, % 15.51 N

IR Spektrumu,

Ek Şekil 37

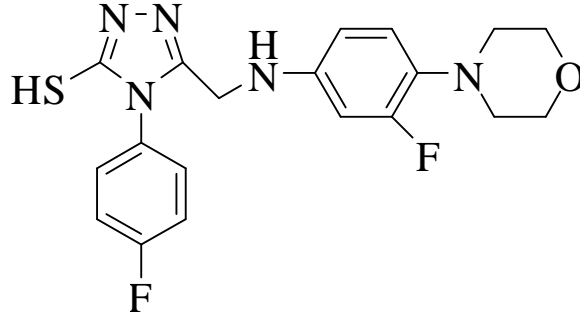
$^1\text{H}$  NMR Spektrumu,

Ek Şekil 38

|  |             |
|--|-------------|
| $^1\text{H}$ NMR + $\text{D}_2\text{O}$ Spektrumu, | Ek Şekil 39 |
| $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu (APT),               | Ek Şekil 40 |
| EI MS m/z (%):                                     | Ek Şekil 41 |

### 2.10. 5-[(3-Floro-4-morfolinofenilamin)metil]-4-(4-florofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tion (44)

Yuvarlak dipli bir balon içindeki 43 nolu bileşiğin (4.21 g, 0.01 mol) etanol ve su (1:1) içerisindeki çözeltisine 2N NaOH ilave edilerek 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına kadar soğutulurak %37 lik HCl ile pH 4 olacak şekilde asitlendirildi. Elde edilen katı madde etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.47 g, % 61, e.n: 211°C.



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3412 (NH), 3064 (Aromatik CH), 2850 (SH).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.76 (s, 4H,  $2\text{CH}_2\text{-N}$ ), 3.64 (s, 4H,  $2\text{CH}_2\text{-O}$ ), 4.04 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ), 5.82 (brs, 1H, NH), 6.17-6.31 (m, 2H, arH), 6.72 (t, 1H, arH,  $J= 8.8$  Hz), 7.24-7.42 (m, 4H, arH), 13.80 (s, 1H, SH).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 38.82-41.35 ( $\text{DMSO-}d_6+\text{CH}_2$ ), 52.08 ( $2\text{CH}_2$ ), 67.00 ( $2\text{CH}_2$ ), arC:[101.02 ve 101.50 (d,  $J= 96$  Hz, CH), 108.55 ( $2\text{CH}$ ), 116.72 ve 117.18 (d,  $J= 92$  Hz, CH), 120.88 ve 120.96 (d,  $J=16$  Hz, CH), 130.40 (C), 130.58 (C), 131.04 (CH), 131.22 (CH), 144.92 (C), 159.18 ve 160.41 (d,  $J= 246$  Hz C-F), 165.31 ve 168.95 (d,  $J= 728$  Hz, C-F)], 145.13 (triazol C-3), 154.36 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): 404.19 ( $[\text{M}+1]^+$ , 100), 405.19 (25), 237.00 (31).

Elementel Analiz :  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_5\text{OS}$  için

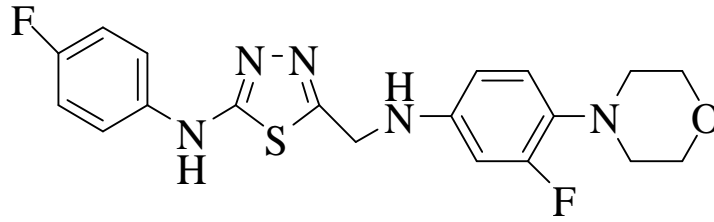
Hesaplanan : % 56.56 C, %4.75 H, %17.36 N

Bulunan : % 57.42 C, %4.68 H, %17.13 N

|  |             |
|--|-------------|
| IR Spektrumu,                                    | Ek Şekil 42 |
| <sup>1</sup> H NMR Spektrumu,                    | Ek Şekil 43 |
| <sup>1</sup> H NMR + D <sub>2</sub> O Spektrumu, | Ek Şekil 44 |
| <sup>13</sup> C NMR Spektrumu (APT),             | Ek Şekil 45 |
| EI MS m/z (%):                                   | Ek Şekil 46 |

### 2.11. 5-((3-Floro-4-morfolinofenilamino)metil)-N-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2- amin (45)

Buz banyosunda bulunan yuvarlak dipli bir balon içerisindeki 43 nolu bileşiğin (4.21 g, 0.01 mol) üzerine damla damla derişik sülfürik asid 15 dakika boyunca karıştırılarak ilave edildi. Balon oda sıcaklığına getirilip reaksiyon 3 saat daha karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım soğuk su üzerine dökülüp pH'ı 8 olacak şekilde amonyak ile muamele edildi. Elde edilen katı madde süzülüp, su ile yıkandıktan sonra birkaç kez etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.83 g, % 95, e.n : 177°C.



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3340 (NH), 3261 (NH), 3064 (Aromatik CH).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 2.80 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>-N), 3.66 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>-O), 4.49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-NH), 6.38-6.51 (m, 3H, NH + 2arH), 6.83 (t, 1H, arH,  $J= 10$  Hz), 7.11-7.19 (m, 2H, arH), 7.59 (brs, 2H, arH), 10.24 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 43.18 (NH-CH<sub>2</sub>), 52.11 (2CH<sub>2</sub>), 67.00 (2CH<sub>2</sub>), arC: [101.45 ve 101.92 (d,  $J= 94$  Hz, CH), 109.02 (2CH), 116.05 ve 116.50 (d,  $J= 90$  Hz, CH), 119.51 ve 119.66 (d,  $J= 30$  Hz, CH), 121.21 (2CH), 130.83 (C), 137.87 (C), 144.96 ve 145.17 (d,  $J= 42$  Hz, C), 154.50 ve 155.43 (d,  $J= 186$  Hz, C-F), 159.33 ve 160.15 ( $J= 164$  Hz, C-F)], 161.74 (tiyadiazol C-2), 165.20 (tiyadiazol C-5).

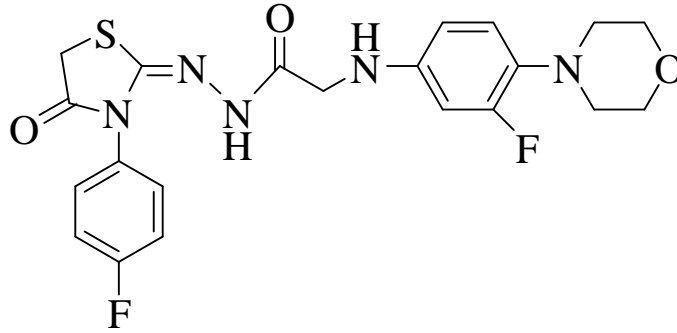
EI MS m/z (%): 404.20 ([M+1]<sup>+</sup>, 100), 405.20 (21), 358.21 (39), 300.08 (21), 162.73 (25), 160.79 (50), 144.78 (27), 128.82 (20), 105.92 (21), 100.85 (70).

|                  |   |
|------------------|---|
| Elementel Analiz | : C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> OS için |
| Hesaplanan       | : % 56.56 C, %4.75 H, %17.36 N  |
| Bulunan          | : % 56.66 C, %4.45 H, %17.16 N  |

|  |             |
|--|-------------|
| IR Spektrumu,                                    | Ek Şekil 47 |
| <sup>1</sup> H NMR Spektrumu,                    | Ek Şekil 48 |
| <sup>1</sup> H NMR + D <sub>2</sub> O Spektrumu, | Ek Şekil 49 |
| <sup>13</sup> C NMR Spektrumu (APT),             | Ek Şekil 50 |
| EI MS m/z (%):                                   | Ek Şekil 51 |

### 2.12. 2-(3-Floro-4-morfolinofenilamino)-N-(3-(4-florofenil)-4-okso-1,2,4-tiazolidin-2-ilidin)asetohidrazid (46)

Yuvarlak dipli bir balon içindeki 43 bileşiği (4.21 g, 0.01 mol)'nin mutlak etanol içindeki çözeltisine sodyum asetat (4.1 g, 0.05 mol) ilave edilip reaksiyon nemden korunarak geri soğutucu altında kaynatılır. Kaynama başlayınca balona etil bromoasetat (1.13 mL, 0.01 mol) ilave edilip reaksiyon 9 saat devam ettirildi. Bu süre sonunda çözücü düşük basınç altında buharlaştırılarak elde edilen katı madde benzen: petrol eteri (1:2) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.39 g, % 52, e.n: 152°C.



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3361 (2NH), 3065 (Aromatik CH), 1747 ve 1709 (2C=O), 1450 (C=N).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 2.80 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>-N), 3.68 (s, 6H, 2CH<sub>2</sub>-O + S-CH<sub>2</sub>), 4.14 (s, 2H, NH-CH<sub>2</sub>), 6.12 (brs, 1H, NH), 6.39-6.47 (m, 2H, arH), 6.78-6.91 (brs, 2H, arH), 7.18-7.34 (brs, 3H, arH), 10.82 (brs, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 29.90 (oksotiyazolidin- $\text{CH}_2$ ), 45.45 (NH- $\text{CH}_2$ ), 51.41 ve 55.99 (2 $\text{CH}_2$ ), 66.28 (2 $\text{CH}_2$ ), arC: [100.56 ve 101.05 (d,  $J = 98$  Hz, CH), 107.99 (CH), 108.29 (CH), 115.74 ve 116.18 (d,  $J = 88$  Hz, CH), 120.12 ve 120.20 (d,  $J = 16$  Hz, CH), 122.24 (CH), 122.40 (CH), 129.65 ve 129.85 (d,  $J = 40$  Hz, C), 143.62 ve 143.67 (d,  $J = 10$  Hz, C), 144.89 ve 145.10 (d,  $J = 42$  Hz, C-F), 152.28 ve 156.68 (d,  $J = 880$  Hz, C), 158.68 ve 161.46 (d,  $J = 556$  Hz, C-F)], 153.75 (oksotiyazolidin C-2), 168.33 (oksotiyazolidin C-4), 169.22 (C=O).

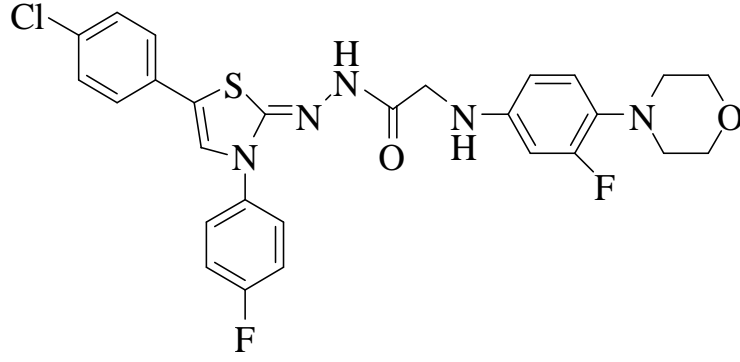
EI MS m/z (%): 462.27 ( $[\text{M}+1]^+$ , 100), 484.17 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 38), 500.13 ( $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 13), 463.21 (25), 388.25 (20), 368.16 (45), 229.00 (44), 208.91 (43), 196.96 (43), 110.86 (31), 103.10 (68), 102.73 (72), 100.79 (84).

|                  |   |
|------------------|---|
| Elementel Analiz | : $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ için |
| Hesaplanan       | : % 54.66 C, % 4.59 H, % 15.18 N  |
| Bulunan          | : % 53.73 C, % 4.15 H, % 14.79 N  |

|  |             |
|--|-------------|
| IR Spektrumu,                                      | Ek Şekil 52 |
| $^1\text{H}$ NMR Spektrumu,                        | Ek Şekil 53 |
| $^1\text{H}$ NMR + $\text{D}_2\text{O}$ Spektrumu, | Ek Şekil 54 |
| $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu (APT),               | Ek Şekil 55 |
| EI MS m/z (%):                                     | Ek Şekil 56 |

### 2.13. (Z)-N-(5-(4-Klorofenil)-3-(4-florofenil)tiyazol-2(3H)-ilidin)-2-(3-floro-4-morfolinofenilamino)asetohidrazid (47)

Yuvarlak dipli bir balon içindeki 43 bileşiği (4.21 g, 0.01 mol)'nin mutlak etanol içindeki çözeltisine sodyum asetat (4.1 g, 0.05) ilave edilip reaksiyon nemden korunarak geri soğutucu sistem altında kaynatıldı. Kaynama başladıktan sonra 4-klorofenaçilbromür (2.33 g, 0.01 mol) balona ilave edilip 11 saat boyunca kaynatıldı. Süre sonunda oluşan tuz süzülerek alındı. Çözücü düşük basınç altında buharlaştırılarak elde edilen katı madde etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.37 g, % 25.3, e.n: 156°C.



IR (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3373-3290 (2NH), 3076 (Aromatik CH), 1698 (C=O), 1514 (C=N).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.78 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>-N), 3.65 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>-O), 4.18 (brs, 2H, CH<sub>2</sub>-NH), 4.85 (s, 1H, NH), 5.87 (brs, 1H, NH), 6.23-6.36 (m, 2H, arH), 6.75 (m, 1H, tiyazol C-5), 7.40-7.49 (m, 4H, arH), 7.59-7.63 (m, 2H, arH), 7.98-8.02 (m, 2H, arH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 38.77-41.28 (DMSO- $d_6$ +NH-CH<sub>2</sub>), 52.14 (2CH<sub>2</sub>), 67.01 (2CH<sub>2</sub>), arC: [100.95 ve 101.44 (d,  $J$ = 98 Hz, CH), 108.63 (CH), 116.75 (CH), 117.26 ve 117.72 (d,  $J$ = 92 Hz, CH), 120.93 (CH), 130.13 (CH), 130.31 (CH), 130.48 (2CH), 131.00 (2CH), 134.56 (C), 139.38 (2C), 145.40 (2C), 154.37 ve 154.65 (d,  $J$ = 56 Hz, C-F), 159.19 ve 160.70 (d,  $J$ = 196 Hz, C-F)], 129.62 (tiyazol C-5), 145.19 (tiyazol C-4), 151.08 (tiyazol C-2), 165.62 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): 556.27 ([M]<sup>+</sup>,100), 557.22 ([M+1]<sup>+</sup>, 43), 578.24 ([M-1+Na]<sup>+</sup>,84), 596.23 ([M+1+K]<sup>+</sup>,42), 594.28 ([M-1+K]<sup>+</sup>,76), 584.15 (26), 582.26 (69), 563.57 (24), 555.33 (27).

|  |             |
|--|-------------|
| IR Spektrumu,                                  | Ek Şekil 57 |
| $^1\text{H}$ NMR Spektrumu,                    | Ek Şekil 58 |
| $^1\text{H}$ NMR + D <sub>2</sub> O Spektrumu, | Ek Şekil 59 |
| $^{13}\text{C}$ NMR Spektrumu (APT),           | Ek Şekil 60 |
| EI MS $m/z$ (%):                               | Ek Şekil 61 |

#### 2.14. Materyal ve Metod

Çalışmada kullanılan ve aşağıda verilen tüm mikroorganizmalar Hıfzıssıhha Refik Saydam Enstitüsü (Ankara)'dan elde edildi. Bakteri olarak *Escherichia coli* ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145,



*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus cereus* 709 Roma, maya olarak *Candida tropicalis* ATCC 13803 ve *Candida albicans* ATCC 60193 suşları kullanıldı. Kimyasallar 10 mg/mL konsantrasyonlarında DMSO'da çözüldü.

#### **2.14.1. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu**

Kimyasalların antimikrobiyal aktivitelerinin ölçülmesinde agar kuyucuk difüzyon metodu kullanıldı [59, 60]. Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden Mueller Hinton sıvı besiyeri içinde (MHB) (Difco, Detroit, MI), yaklaşık olarak  $10^6$  cfu/ml (koloni oluşturan birim=colony forming unit) olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı. Önceden hazırlanmış MH agar besiyeri üzerine ekimleri yapıldı. Mayalar için maya ekstreli sıvı besiyeri (YE) (Difco, Detroit, MI) kullanılarak  $10^7$  cfu/ml olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı ve önceden hazırlanmış Poteto Dextrose agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) besiyerlerine ekildi. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımıyla 2 cm aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açıldı. Her bir kuyucuğa kimyasal stok çözeltilerden 500 µg/50 ml olacak şekilde damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petripler 24 saat, maya ihtiva eden petripler 48 saat 35 °C'de inkübe edildiler. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla üremenin engellendiği zon çapları ölçüldü. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (10µg), mayalar için fluconazole (5µg) ve standart çözücü kontrolü olarak DMSO kullanıldı.

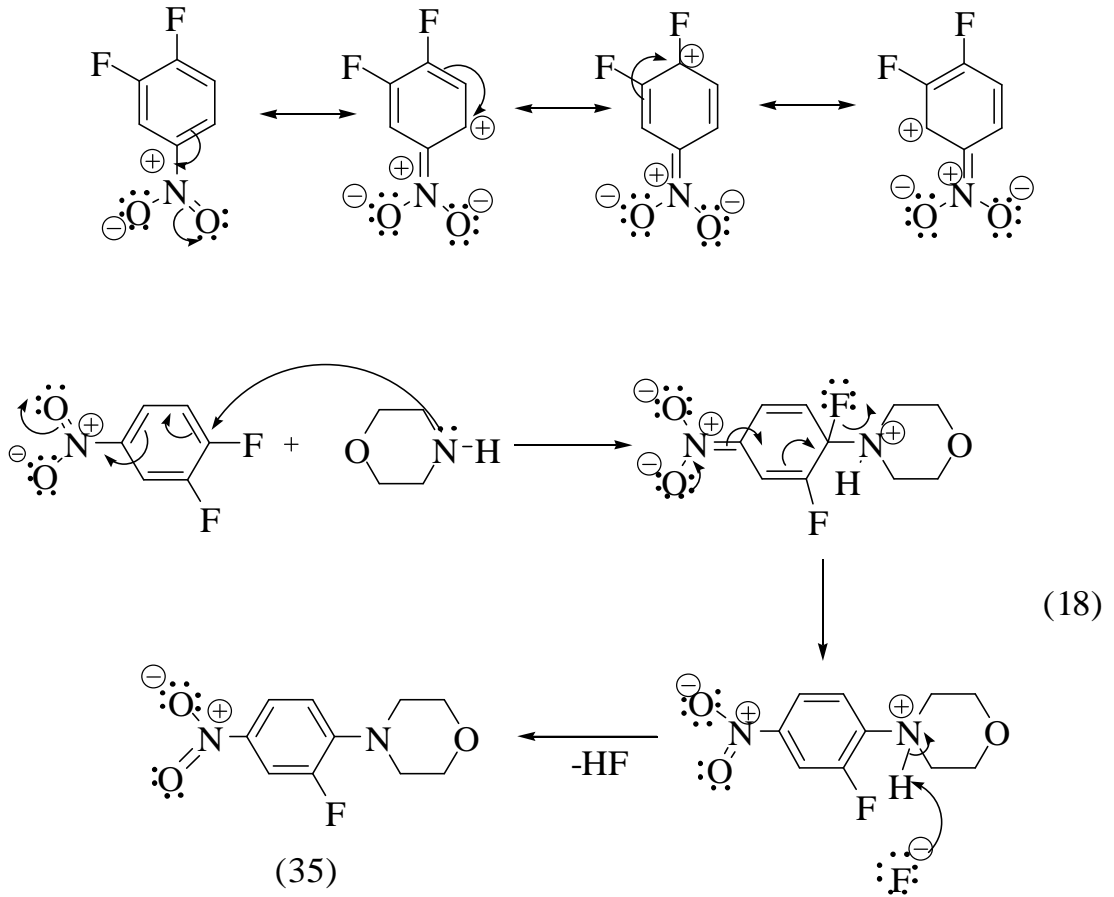
Tablo 1. 37-47 Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (50 µL).

| Bileşik No | Mikroorganizmalar ve İnhibisyon Zonları (mm) |    |    |    |    |    |    |    |    |     |
|------------|--|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
|            | Ec   | Ea | Yp | Pa | Sa | Ef | Bc | Ms | Ca | Sc  |
| 35         | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -   |
| 36         | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -   |
| 37         | -  | -  | -  |    | 15 | 8  | 8  | 8  | 8  | 10  |
| 38         | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | 12 | -  | -   |
| 39         | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | 10 | 6  | 8   |
| 40         | -  | -  | -  | 10 | -  | -  | -  | 10 | -  | -   |
| 41         | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | 10 | -  | -   |
| 42         | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | 14 | -  | -   |
| 43         | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | 12 | -  | -   |
| 44         | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | 22 | -  | -   |
| 45         | 12   | -  | -  | -  | -  | -  | -  | 20 | -  | -   |
| 46         | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | 12 | 6  | 7   |
| 47         | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | 20 | -  | -   |
| Amp        | 10   | 10 | 10 | 18 | 35 | 10 | 15 | -  | -  | -   |
| Strep      | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | 35 | -  | -   |
| Flu        | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | 25 | <25 |

Ec: *Escherichia coli* ATCC 25922, Ea: *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048 Yp: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288, Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Ef: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, Bc: *Bacillus cereus* 702 Roma, Ms: *Mycobacterium smegmatis* ATCC607, Ca: *Candida albicans* ATCC 60193, *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251, Amp.: Ampicillin, Strep.: Streptomisin, Flu.: Fluconazole.

### 3. TARTIŞMA

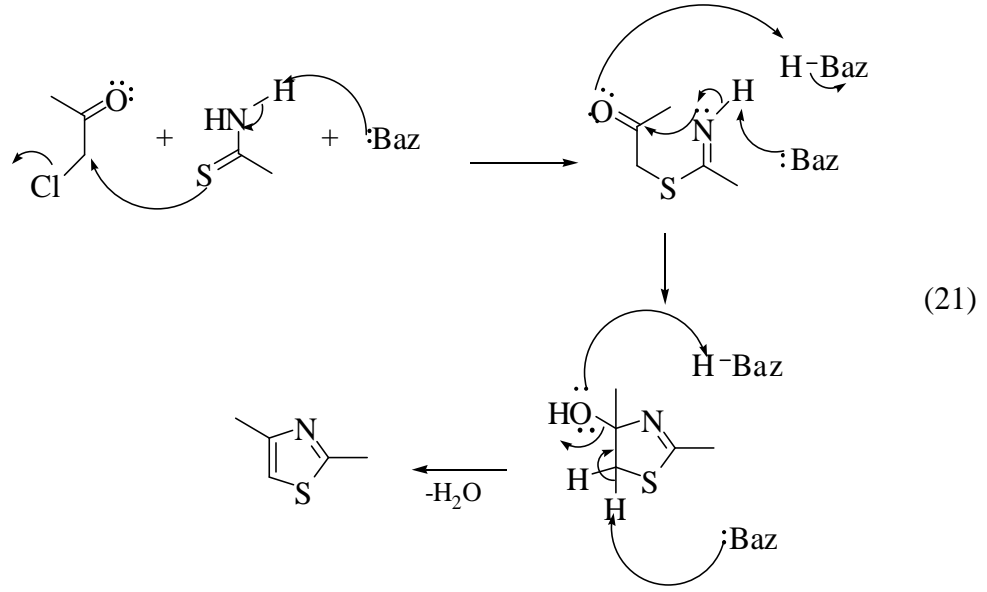
Bu çalışmada 35 Nolu 4-(2-Floro-4-nitrofenil)morfolin adlı bileşik morfolin ve 3,4-difloronitrobenzenin arasında gerçekleşen bir nükleofilik aromatik substitüsyon reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Aşağıda 3,4-difloronitrobenzenin rezonans yapılarından açıkça görüldüğü üzere, nükleofilik saldırı merkezi, 3,4-difloronitrobenzen molekülünün 4 nolu karbon atomu olacaktır (Denklem 18). Bu bileşiğin IR spektrumunda nitro grubundan ileri gelen gerilim bantları 1345 ve 1519  $\text{cm}^{-1}$  de görülmüştür. Bileşik önerilen yapı ile uyumlu  $^1\text{H}$  NMR ve APT spektrumları vermiştir. Kütle spektrumunda ise 226.94 de moleküler iyon piki gözlenmiştir.



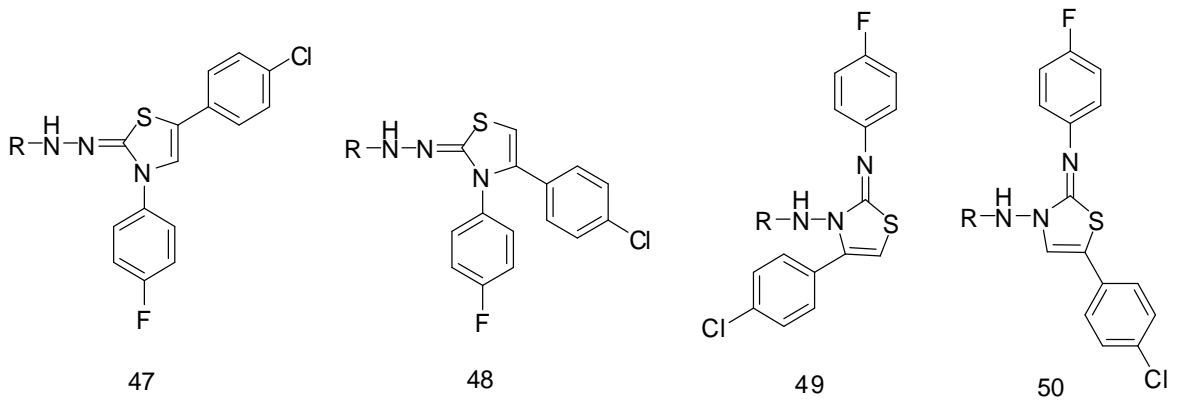
Bileşikteki nitro grubunun indirgenmesi, Pd-C katalizörü varlığında hidrazin hidrat kullanılarak gerçekleştirilmiş ve 3-floro-4-morfolinobenzenamin (36) bileşiği elde







Düşük sıcaklıklarda çalışılan bazı durumlarda bu ara ürünün izole edildiği bildirilmiştir [62]. Ancak, bu çalışmada kullanılan 38 ve 43 nolu tiyoüre ve tiyosemikarbazitlerin birden fazla sayıda nükleofilik merkez içermesi ve ayrıca kullanılan  $\alpha$ -halokarbonil bileşiğinde nükleofilik saldırı için birden çok merkezin bulunması bu reaksiyonlarda 47, 48, 49 ve 50 ile gösterilen en az dört farklı yapı izomerinin ve bunların her birine ait E ve Z geometrik izomerinin oluşma olasılığının bulunduğunu göstermektedir.



Bu çalışmada elde edilen 40 ve 47 nolu tiyazol türevlerinin gerçek yapılarının aydınlatılması amacıyla muhtemel 47-50 izomerlerinin full geometrik optimizasyonu DFT/B3LYP (density functional theory with B3LYP-the hybrid Becke's three parameter functional ve Lee-Yang-Parr exchange-correlation potential) yöntemleri [63-64]

kullanılarak ve çözücü etkisi conducting polarized continuum model (CPCM) kullanılmak suretiyle dikkate alınarak [65-66] hesaplanmıştır. Elde edilen geometrik optimizasyonlar kullanılarak her bir geometrik izomere ait bağıl enerjiler hesaplanmış ve sonuçlar tablo 2 de sunulmuştur.

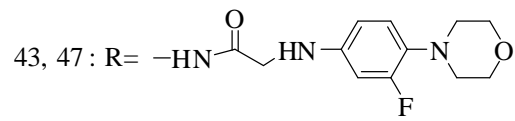
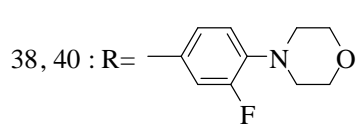
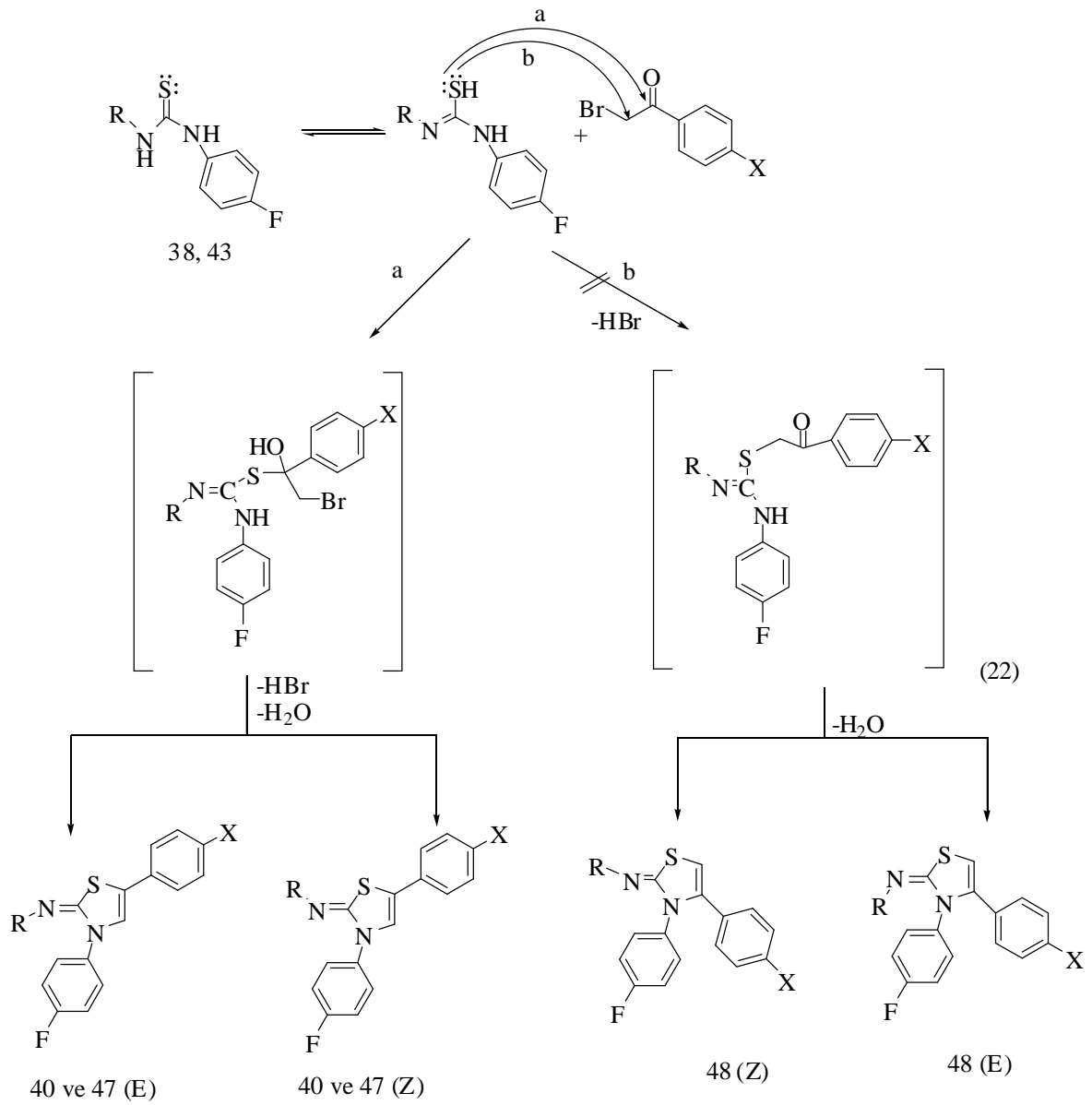
Tablo 2. Olası izomer moleküllerin bağıl enerji hesaplamaları

| Bileşik No | Bağıl Enerji (kcal mol <sup>-1</sup> ) |  |
|------------|--|--|
|            | B3LYP/6-311G(d,p)                      | CPCM-B3LYP/6-311G(d, p) //B3LYP/6-31G(d,p) |
| Z-(47)     | 0.0                                    | 0.0  |
| E-(47)     | 14.833                                 | 13.884                                     |
| Z-(48)     | 5.543                                  | 4.243                                      |
| E-(48)     | 10.421                                 | 8.921                                      |
| Z-(49)     | 4.204                                  | 2.416                                      |
| E-(49)     | 10.949                                 | 8.077                                      |
| Z-(50)     | 0.339                                  | 0.328                                      |
| E-(50)     | 12.353                                 | 16.464                                     |

Literatürde benzer başlangıç bileşikleri kullanılarak yapılan çalışmalarda 48 tipi bileşikler reaksiyon ürünü olarak bildirilmiştir [61-62, 67-68]. 49 ve 50 tipi izomerlerin elde edildiğine dair bilgi literatürler de bulunmamaktadır.

Tablo 2'deki veriler ana ürün olarak 47 bileşiğinin oluşumunu desteklemektedir. 48 bileşiğinde, hacimli florofenil, klorofenil ve 4-morfolinofenil gruplarının birbirine fazla yaklaşması sterik itmeler nedeniyle molekülün 47 bileşiğine göre daha az kararlı olmasına neden olmaktadır.

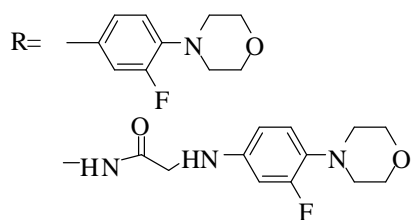
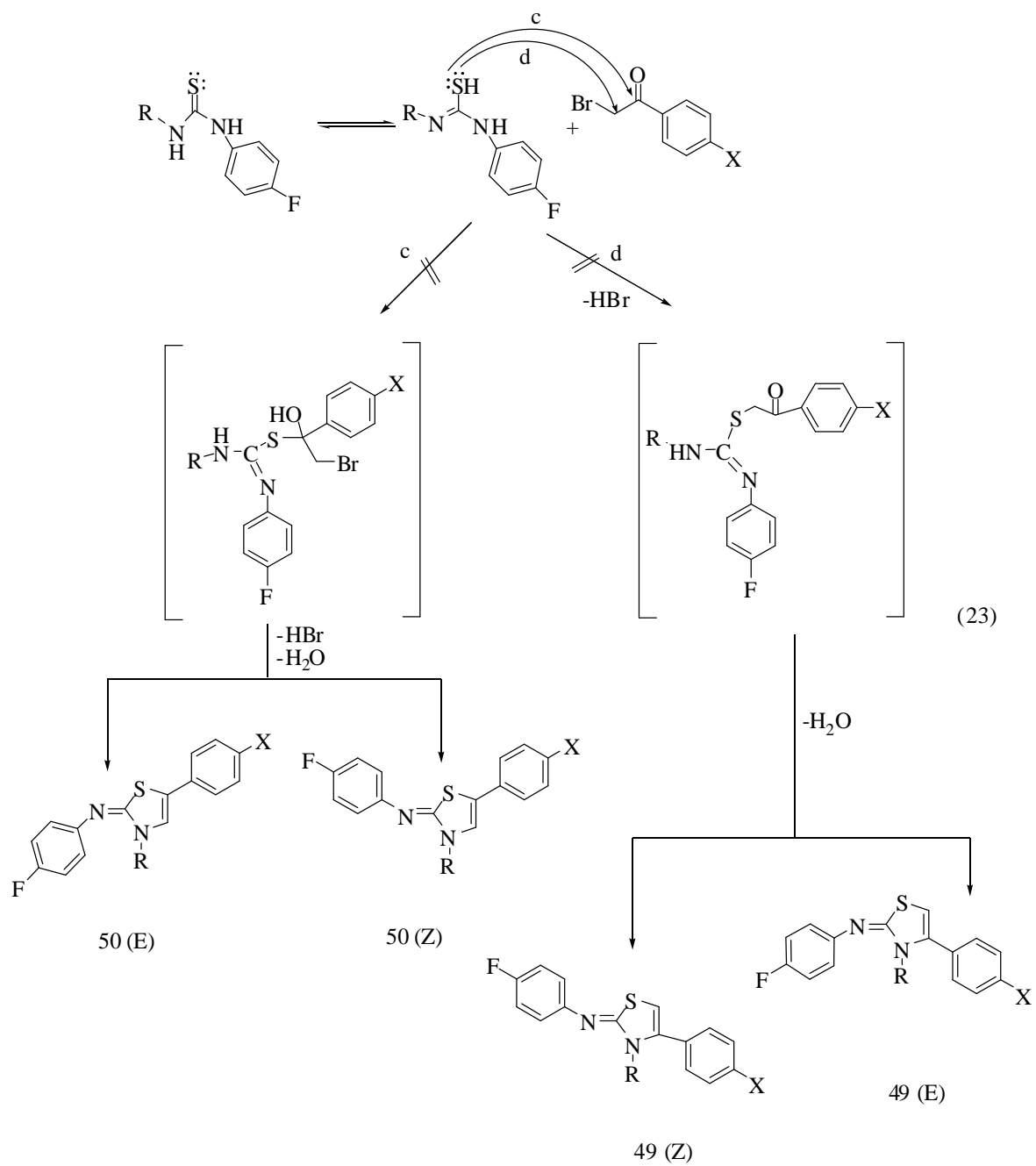
Benzer durumun 40 bileşiği için de geçerli olduğu düşünülebilir. Yine tablo 2, 47 bileşiği ve hatta olası bütün izomerler için Z geometrik izomerin daha düşük enerjili olduğunu göstermektedir. Reaksiyonun geçiş halinde hacimli R grubu ile florofenil grubu arasındaki sterik itmeler, grupların E düzenlenmesine engel olmaktadır. Bu veriler ışığı altında 40 ve 47 nolu bileşiklerinin oluşum mekanizması, aşağıda Denklem 22 ile gösterilmiştir.



40: X= NO<sub>2</sub>  
47: X= Cl

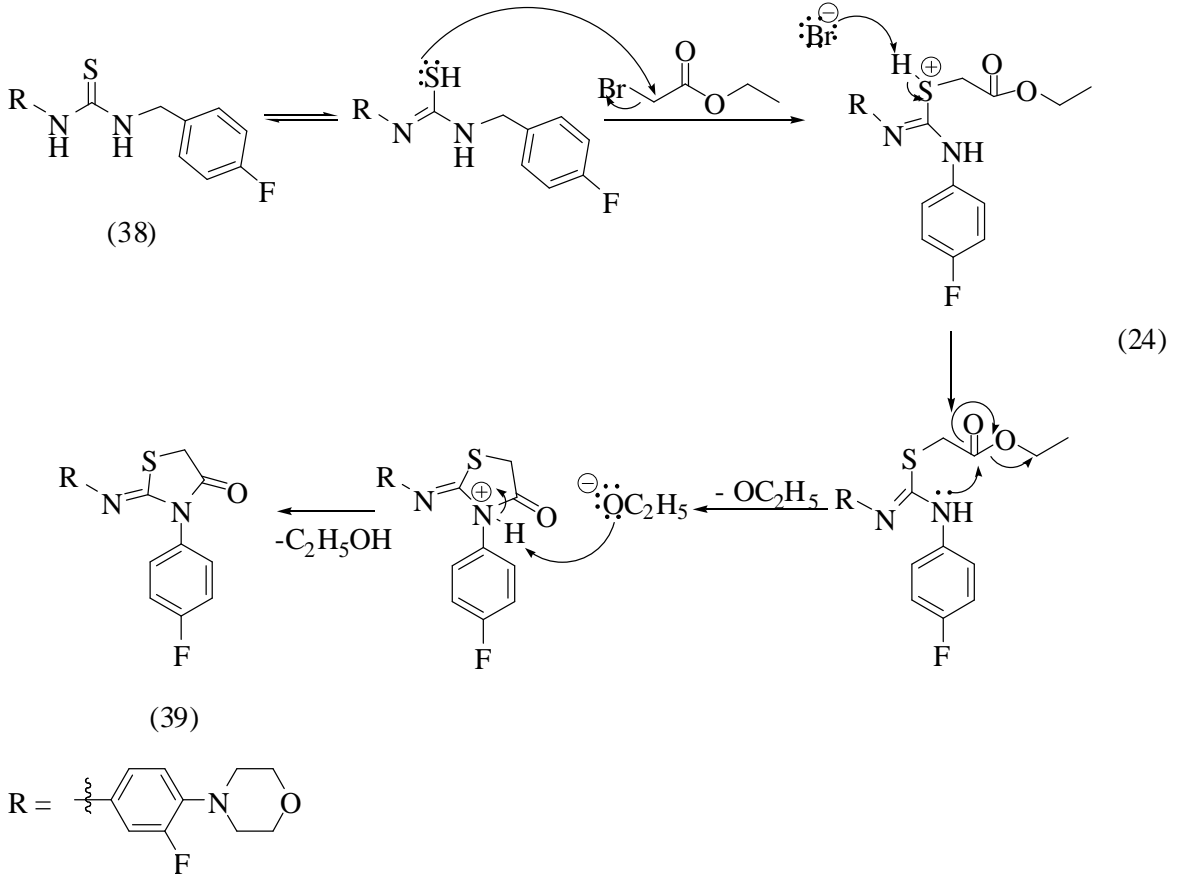
Aşağıda Denklem 23'de olası diğer izomerlerin oluşum mekanizması görülmektedir.



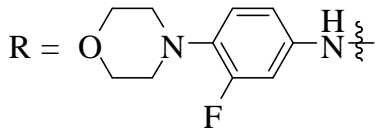
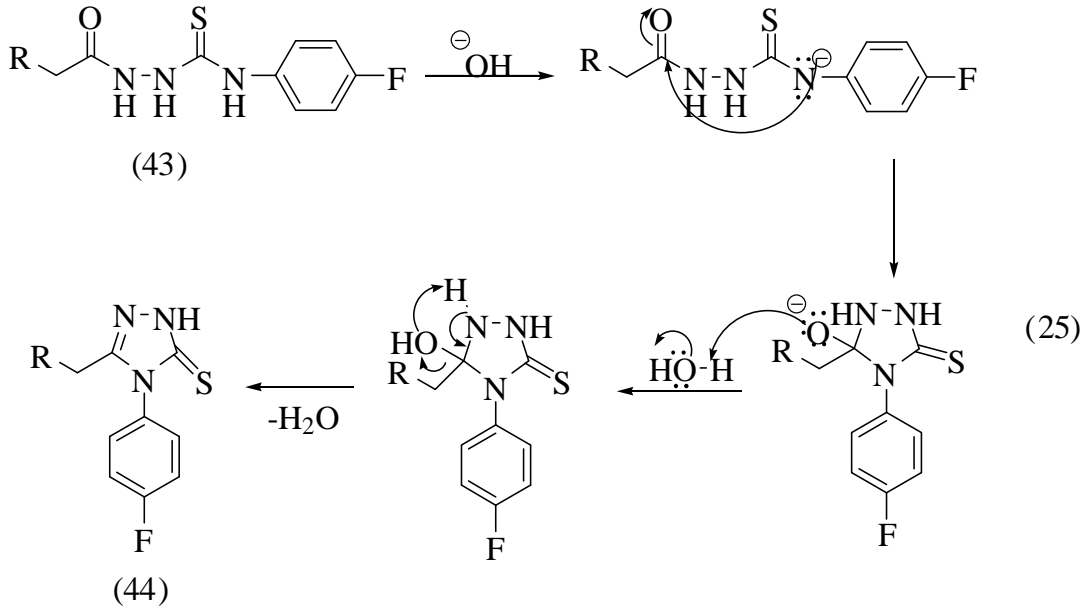


X: -Cl, -NO<sub>2</sub>

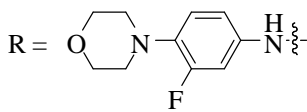
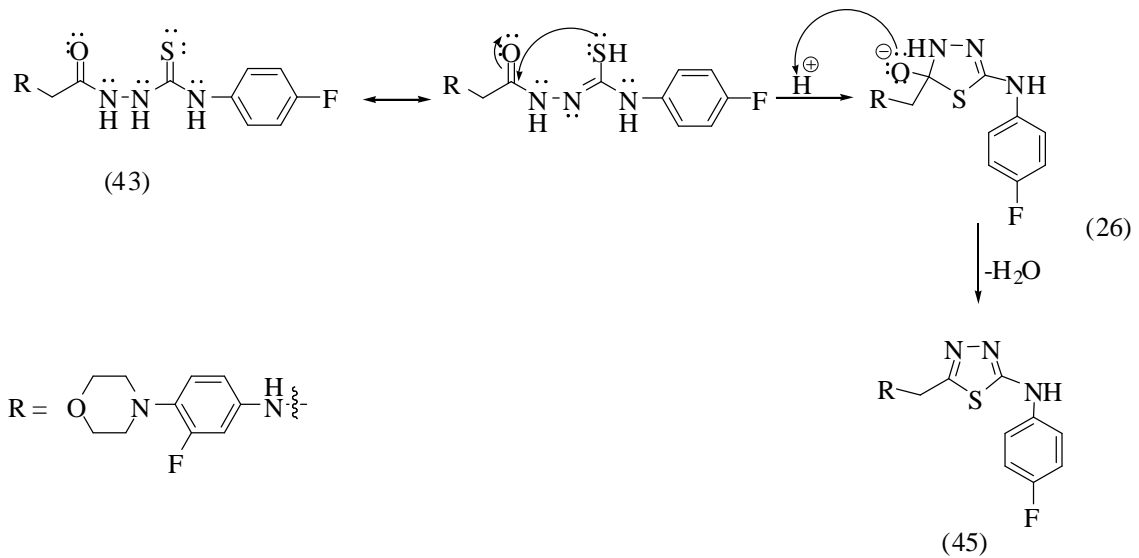
38 Bileşiğinin etil bromoasetat ile reaksiyonu 39 bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 24). Reaksiyon ortamına ilave edilen kuru sodyum asetat, çıkan suyu ve HBr'ü tutarak reaksiyonu ürün yönüne kaydırmak gibi anahtar bir rol oynamaktadır. Bu reaksiyonun, Hantzsch reaksiyonunun genel mekanizmasına uygun yürüdüğü düşünülmektedir. Çünkü oluşan 1,3-tiyazol bileşiğinde sterik itmelere ve dolayısıyla molekülde kararsızlığa neden olabilecek hacimli grup sayısı 47 bileşiğine göre azalmış durumdadır.



43 Bileşiğinin bazik ortamda halka kapanmasına uğrayarak 44 nolu bileşiği veren reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü Denklem 25 de verilmiştir. 44 nolu bileşiğin IR spektrumunda başlangıç maddelerine ait karbonil piklerinin kaybolduğu, onun yerine –SH grubuna ait sinyallerin yaklaşık  $2850\text{ cm}^{-1}$  ortaya çıktığı görülmektedir.  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda –SH sinyali ise  $13.80\text{ ppm}$  aralığında görülmektedir Kütle analizinde ise bileşiğe ait M+1 piki  $404.19'$  da görülmüştür. Ayrıca bileşik yapı ile uyumlu elementel analiz sonuçları vermiştir.



Aynı bileşiğin asidik ortamda halka kapanması reaksiyonu ise aşağıda denklem 26 ile gösterilen yolu izlemektedir. Bu bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda yapıya ait  $-\text{NH}$  sinyalleri ise 6.42 ve 10.24 ppm'de görülmektedir. Bu bileşiğin kütle spektrumu ise 404.20'de bir  $\text{M}+1$  piki içermektedir. Bileşik ayrıca yapı ile uyumlu elementel analiz sonuçları vermiştir.



Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin yapısında yer alan florofenilen halkasına ait karbonların, karbon-flor etkileşiminden dolayı çift rezonans oldukları görülmektedir. Bu durum başlangıç bileşiği olan 3,4-difloronitrobenzen bileşiğinin spektrumunda da görülmektedir. Literatürde florlu bileşiklerle yapılan çalışmalarda, karbon-flor etkileşmesi sonucu bazı karbonların d veya dd şeklinde rezonans oldukları bildirilmiştir [69].

Sentezlenen yeni bileşiklerin antimikrobial aktivite sonuçları Tablo 1’de görülmektedir. Tablodaki verilere göre, 35-36 nolu bileşikler hariç diğer bileşikler atipik tüberküloz etkenlerinden biri olan *Micobacterium smegmatis* (Ms)’e karşı orta ve iyi derecede aktivite göstermişlerdir. 36 nolu bileşik test mikroorganizmalarının herhangi birine karşı aktivite göstermezken, yapısında indol halkası içeren 37 nolu bileşik Ms ile Gram pozitif kok ve streptokoklar *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* (Sa, Ef)’ye orta derecede, sporlu basil olan *Bacillus cereus* (Bc)’ye, ve maya benzeri mantarlar olan *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* (Ca) ve (Sc)’ye karşı orta derecelerde aktivite göstermektedir.

Bir tiyöüre yapısına sahip 38 nolu bileşik sadece (Ms)’ye karşı aktivite gösterirken 39 nolu bileşikte yapıya tiyazolidin halkasının eklenmesiyle (Ms) aktivitenin hafif azaldığı bunun yanında anti-Ca ve anti-Sc aktivitenin ortaya çıktığı görülmektedir. Benzer şekilde 43 nolu bileşikte ki tiyosemikarbazit yapısının 46 nolu bileşikte tiyazolidin halkasına dönüşmesiyle birlikte bileşikte anti-Ca ve anti-Sc aktivite gözlenmiştir. Triazol halkasının tiyazdiazol halkası ile yer değiştirdiği 45 nolu bileşik Anti-Ms aktiviteye ek olarak Gram negatif enterik bakteri olan *Escherichia coli* (Ec)’ye karşı iyi derecede aktivite gösterdiği dikkat çekmektedir. Birer tiyazol halka sistemi içeren 40 ve 47 nolu bileşikler benzer yapıda olmakla birlikte 47 bileşiği florofenil ve tiyazol halkalarını birleştiren daha uzun bir alifatik zincir içermektedir. Halkalar arasındaki bağlantının uzaması sonucu 47 nolu bileşikte yalnızca anti-Ms aktivite gözlenirken 40 nolu bileşikte buna ek olarak Gram negatif nonfermentatif bakteri olan *Pseudomonas aeruginosa* (Pa)’ya karşı orta derecede aktive saptanmıştır. Sentezlenen bileşikler içerisinde tiyazolidin halkalarının tiyazol halkasıyla yer değiştirmesi (39-40 nolu ve 46-47 nolu bileşik) bileşiklerde anti mantar aktivitenin kaybolmasına neden olmuştur.

#### 4. SONUÇLAR

Bu çalışmada 3-floro-4-morfolinobenzenamin (36) bileşiği, 3,4-difloronitrobenzenin morfolin ile reaksiyonundan elde edilen 4-(2-floro-4-nitrofenil)morfolin (35) bileşiğinin Pd/C katalizörü yanında hidrazin ile indirgenmesinden elde edilmiş, ardından 3-indolkarbaldehit ile muamele edilmek suretiyle imin bileşiği, *N*-((1*H*-indol-3-il)metilen)-3-floro-4-morfolinbenzenamin (37) bileşiğine dönüştürülmüştür.

Çalışmanın ikinci bölümünde 36 bileşiğinin 4-florofenilizotiyosyanat ile reaksiyonu ise 1-[3-floro-4-morfolinolinofenil]-3-(4-florofenil)tiyoüre (38) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır. 38 Bileşiği olan tiyoüre türevinin sodyum asetat varlığında etilbromoasetat ve 4-nitrofenaçilbromür ile ayrı ayrı kondenzasyonu ise 39 ve 40 nolu tiyazol türevlerinin oluşumu ile sonuçlanmıştır.

1-(2-(3-Floro-4-morfolinofenilamino)asetil)-4-(4-florofenil)tiyosemikarbazid (43) bileşiği 36 nolu aminin sırasıyla, etil brom asetat, hidrazin hidrat ve 4-florofenil izotiyosyanat ile reaksiyonundan elde edilmiştir. Bu bileşiğin (43) bazik ortamda molekül içi halka kapanmasına uğratılması, 5-[(3-floro-4-morfolinofenilamin)metil]-4-(4-florofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-tion bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır. Aynı ara ürünün (43), asidik ortamda halkalanması ise 5-((3-floro-4-morfolinofenilamino)metil)-*N*-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin bileşiğini vermiştir.

Tiyosemikarbazit bileşiğinin (43) etil bromoasetat ile reaksiyonu ile 2-(3-floro-4-morfolinofenilamino)-*N*-(3-(4-florofenil)-4-oksotiyazolidin-2-ilidin)asetohidrazid (46) bileşiği, 4-klorofenaçilbromür ile kondenzasyonu sonucunda ise (*Z*)-*N*-(5-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)tiyazol-2(3*H*)-ilidin)-2-(3-floro-4-morfolinofenilamino)asetohidrazid (47) bileşiği sentez edilmiştir.

Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik olarak aydınlatılmış, antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. 35 ve 36 numaralı bileşikler hariç sentezlenen yeni bileşiklerin test mikroorganizmalarının bazılarına karşı aktif oldukları bulunmuştur. Ayrıca bileşikler içersinde tiyazolidin halkalarının tiyazol halkasıyla yer değiştirmesi (39-40 nolu ve 46-47 nolu bileşik) bileşiklerde anti mantar aktivitenin kaybolmasına neden olmuştur.

## 5. ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen bileşikler Linezolid molekülü ile yapısal benzerlik taşıması ve antimikrobiale aktivite göstermesi, bu bileşiklerdeki morfolin halkasının diğer hetero halkalar ile yer değiştirmesi ile elde edilecek bileşiklerin de biyoaktiviteye sahip olabileceği ihtimalini ortaya çıkarmaktadır. Bunun yanında, sentezlenen yeni bileşiklerde amino, merkapto ve aktif metilen grubu gibi reaktivitesi yüksek grupların bulunması, bu bileşiklerin daha ileri reaksiyonlar için ara ürünler olma özelliği taşıdığını göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada sentezlenen ve imin grubu içeren bileşik, kloroetanoil klorür ile muamele edilmek suretiyle karşılımlı gelen  $\beta$ -laktam türevine dönüştürülebilir.  $\beta$ -Laktam halkasının penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotiklerin yapısında yer alan önemli bir farmakofor olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu şekilde elde edilecek bileşiğin de antimikrobiale özelliğe sahip olma potansiyelinin yüksek olduğu görülmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Ram, V. J., Synthesis and Characterization of New Triheterocyclic Compounds Consisting of 1,2,4-Triazol-3-one,1,3,4-Thiadiazole and 1,3,4-Oxadiazole Rings J. Heterocyclic Chem., 2 (1998) 253-256.
2. Yu, D. and Huiyuan, G., Synthesis and antibacterial activity of linezolid analogues Bioorg. Med. Chem. Lett., 12 (2002) 857-859.
3. Srivastava, B. K., Soni, R., Patel, J. Z., Solanki, M., Valani, D., Gupta, S., Mishra, B., Takale, V., Pandya, P., Jain, M. R. and Patel, P. R., Synthesis and in vitro antibacterial activity of novel methylamino piperidinyloxazolidinones Bioorg. Med. Chem. Lett., 17 (2007) 5227-5232.
4. Lohray, B.B., Lohray, V. B., Srivastava, B. K., Kapadnis, P. B. and Pandya, P., Novel tetrahydro-thieno pyridyl oxazolidinone: an antibacterial agent, Bioorg. Med. Chem., 12 (2004) 4557-4564.
5. Rawal, R. K., Phabhakar, Y. S., Kati, S. B. and De Clercq, E., 2-(Aryl)-3-furan-2-ylmethyl-thiazolidin-4-ones as selective HIV-RT Inhibitors, Bioorg. Med. Chem., 13 (2005) 6771-6776.
6. Bonde, C. G. and Gaikwad, N. J., Synthesis and preliminary evaluation of some pyrazine containing thiazolines and thiazolidinones as antimicrobial agents, Bioorg. Med. Chem., 12 (2004) 2151-2161.
7. Rawal, R. K., Tripathi, R., Kati, S. B., Pannecouque, C. and De Clercq, E., Design, synthesis, and evaluation of 2-aryl-3-heteroaryl-1,3-thiazolidin-4-ones as anti-HIV agents, Bioorg. Med. Chem., 15 (2007) 1725-1731.
8. Dixit, P. P., Patil, V. J., Nair, P. S., Jain, S., Sinha, N. and Arora, S. K., Synthesis of 1-[3-(4-benzotriazol-1/2-yl-3-fluoro-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-3-substituted-thiourea derivatives as antituberculosis agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 41 (2006) 423-428.
9. Kaplancikli, Z. A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A. ve Revial, G., New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 43 (2008) 155-159.
10. Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Alpay-Karaoglu, S., Cyclization of some carbothioamide derivatives containing antipyrine and triazole moieties and investigation of their antimicrobial activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (2010) 4726-4732.

11. Carta, A., Paglietti, M. P. G., Mollicotti, P. M., Paglietti, B., Cannas, S. and Zanetti, S., [1,2,3]Triazolo[4,5-h]quinolones. A new class of potent antitubercular agents against multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis strains, Bioorg. Med. Chem.Lett., 17 (2007) 4791-4794.
- 12- Yu, L. T., Ho, M. T., Chang, C. Y. and Yang, T. K., Asymmetric zinc-Reformatsky reaction of Evans chiral imide with acetophenones and its application to the stereoselective synthesis of triazole antifungal agents, Tetrahedron Asim., 18 (2007) 949-962.
- 13- Gupta, A., Unadkat, J. D. and Mao, Q., Posaconazole: An extended-spectrum triazole antifungal agent, J. Pharm. Sci., 96 (2007) 3226-3235.
- 14- Schiller, S. D. ve Fung, H. B., Posaconazole: An extended-spectrum triazole antifungal agent, Clinical Therapeutics., 29 (2007) 1862-1886.
- 15- Ashok, M., Holla, B. S. ve Poojary, B., Convenient one pot synthesis and antimicrobial evaluation of some new Mannich bases carrying 4-methylthiobenzyl moiety, Eur. J. Med. Chem., 42 (2007) 1095-1101.
- 16- Karakurt A., Özalp M., Işık Ş., Stables J, P. ve Dalkara S., Synthesis, anticonvulsant and antimicrobial activities of some new 2-acetylnaphthalene derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18 (2010) 2902–2911.
- 17- Gupta A, K. and Tomas E., New antifungal agents. Dermatol Clin., 21 (2003) 565-576.
- 18- Kauffman C, A., Clinical efficacy of new antifungal agents. Current Opinion Microbiology., 9 (2006) 483-488.
- 19- Maertens J, A., History of the development of azole derivatives. Clinical Microbiology and Infection., 10 (2004) (Suppl 1): 1-10.
- 20- Demirbas, N., Karaoglu, S. A. ve Demirbas, A., Sancak, K., Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo- [1,2,4]triazole derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry., 39 (2004) 793-804.
- 21- Santen, J. R., Steroids, Inhibition of aromatase: insights from recent studies, Elsevier., 68 (2003) 559-567.
- 22 - Clemons, M., Coleman, R. E. and Verma, S., Aromatase inhibitors in the adjuvant setting: bringing the gold to a standard? Cancer Treat. Reviews., 30 (2004) 325-332.
- 23- Kane, J. M., Dudley, M. W., Sorensen, S. M. and Miller, F. P., 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones as potential antidepressant agents, Journal Med. Chem., 31 (1988) 1253-1258.



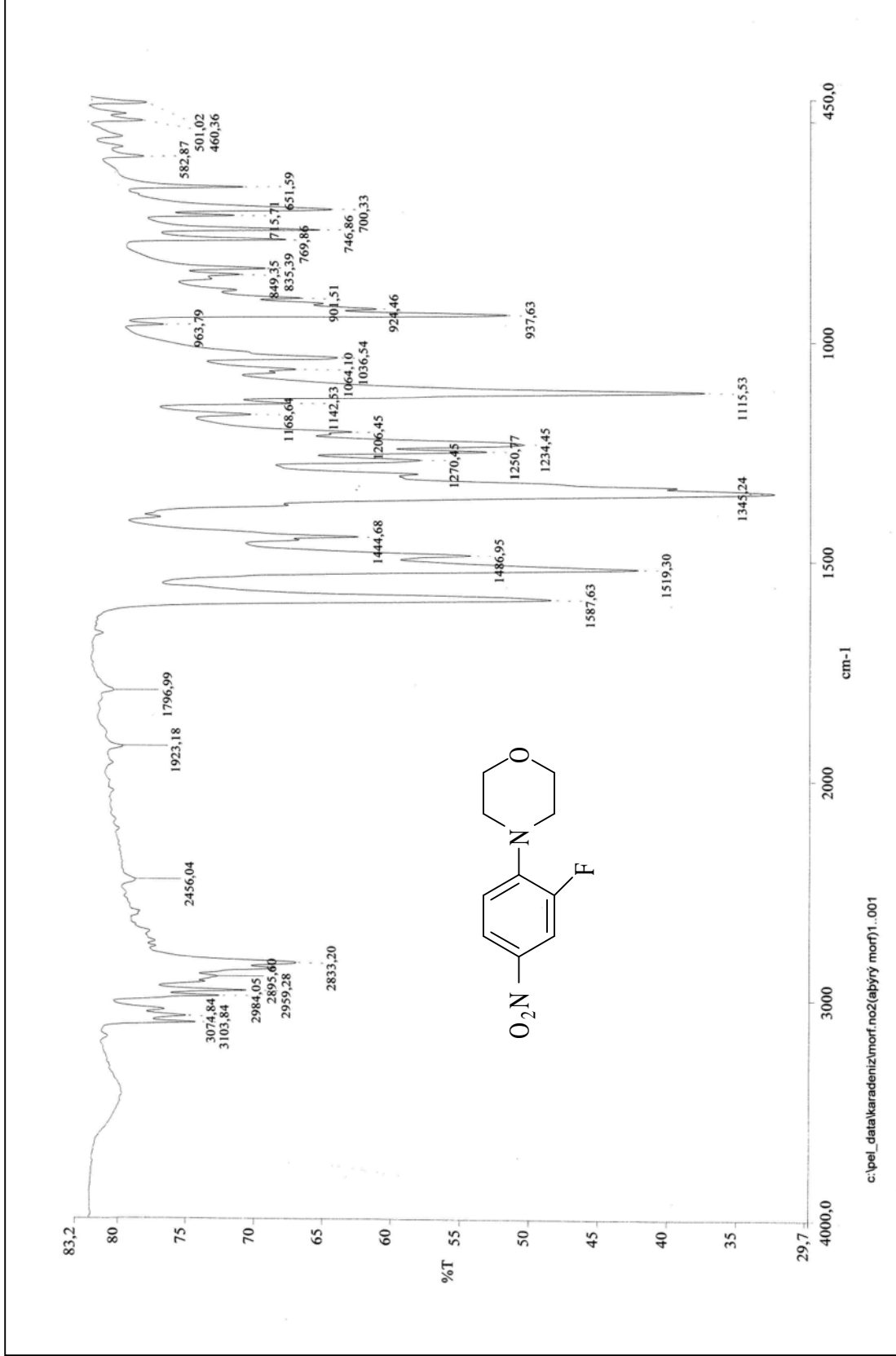
- 24- Demirbas, A., Sahin, D., Demirbas, N. ve Karaoglu, S. A., Synthesis of some new 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities, European Journal of Medicinal Chemistry., 44 (2009) 2896–2903.
- 25- Stephenson, G. A. ve Diserod, B. A., Structural relationship and desolvation behavior of cromolyn, cefazolin and fenoprofen sodium hydrates, International Journal of Pharmaceutics., 198 (2000) 167-177.
- 26- Crucq, A. S., Slegers, C., Deridder, V. ve Tilquin, B., Radiosensitivity study of cefazolin sodium, Talanta., 52 (2000) 873-877.
- 27- Fujimura, S., Sato, T., Mikami, T., Kikuchi, T., Gami, K. ve Watanabe, A., Combined efficacy of clarithromycin plus cefazolin or vancomycin against, *Staphylococcus aureus* biofilms formed on titanium medical devices, Int. J. Antimic. Agents., 32 (2008) 481-484.
- 28- Beck, G. and Heitzer, H., Bayer Akleingesellschaft. 4, (1998) 243-748.
- 29- Katsura, Y., Nishino, S., Ohno, M., Sakane, K., Matsumoto, Y., Morinaga, C., Ishikawa, H. and Takasugi, H., Anti-*Helicobacter pylori* agents. 3. 2-[(Arylalkyl)guanidino]-4-furylthiazoles, Journal of Medicinal Chemistry., 42 (1999) 2920-2926.
- 30- Sarojini, K. B., Krishna, G. B., Darshanraj, G. C., Bharath, R. B. and Manjunatha, H., Synthesis, characterization, in vitro and molecular docking studies of new 2,5-dichloro thienyl substituted thiazole derivatives for antimicrobial properties, European Journal of Medicinal Chemistry., 45 (2010) 3490-3496.
- 31- Holla, B. S., Malini, K.V., Rao, B. S., Sarojini, B. K. and Kumari, N. S., Synthesis of some new 2,4-disubstituted thiazoles as possible antibacterial and anti-inflammatory agents, European Journal of Medicinal Chemistry., 38 (2003) 313-318.
- 32- Adibpour, N., Khalaj, A. and Rajabalian, S., Synthesis and antibacterial activity of isothiazolyl oxazolidinones and analogous 3(2H)isothiazolones, European Journal of Medicinal Chemistry., 45 (2010) 19-24.
- 33- Yu, X.Y., Hill, J.M., Yu, G., Wang, W., Kluge, A.F., Wendler, P. and Gallant, P., Synthesis and structure-activity relationships of a series of novel Thiazoles as inhibitors of aminoacyl-tRNA synthetases, Bioorg.Med.Chem. Lett., 9 (1999) 375-380.
- 34- Phillips, O. A., Udo, E. E., Ali, A. A. M. and Al-Hassawi, N., Synthesis and Antibacterial Activity of 5-Substituted Oxazolidinones, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 11 (2003) 35–41.
- 35- LaPlante, K. L. and Rybak, M. J., Daptomycin: A novel antibiotic against Gram-positive pathogens. Expert Opin.Pharmacology, 5 (2004) 2321–2331.

- 36- Batts, D. H.. Linezolid: a new option for treating gram-positive infections. Oncology., 14 (2000) 23–29.
- 37- Dixit, P. P., Patil, V. J., Nair, P. S., Jain, S., Sinha, N. and Arora, S. K., Synthesis of 1-[3-(4-benzotriazol-1/2-yl-3-fluorophenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-3-substituted-thiourea derivatives as antituberculosis agents, Eur. J. Med. Chem., 41 (2006) 423-428.
- 38- Zheng, Q. Z., Cheng, K., Zhang, X. M., Liu, K., Jiao, Q. C. and Zhu, H. L., Synthesis of some N-alkyl substituted urea derivatives as antibacterial and antifungal agents, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 3207-3212.
- 39- Giera, R., Cantos-Llopert, C., Amat, M., Bosch, J., Del Castillo, J. C. and Huguet, J. New potential antibacterials: a synthetic route to N-aryloxazolidinone/3-aryltetrahydroisoquinoline hybrids, Bioorg. Med. Chem Lett., 16 (2006) 529-531.
- 40- Das, B., Rudra, S., Yadav, A., Ray, A., Rao, A.V. S. R., Srinivas, A. S. S.V., Saini, S., Shukla, S., Pandya, M., Bhateja, P., Malhotra, S., Mathur, T., Arora, S. K., Rattan, A. and Metha, A., Synthesis and SAR of novel oxazolidinones: Discovery of ranbezolid, Bioorg. Med. Chem., 15 (2005) 4261-4267.
- 41- Gage, J. G., Perrault, W. P., Poel, T. J. and Thomas, R. C., Stereodivergent synthesis of sulfoxide-containing oxazolidinone antibiotics, Tetrahedron Letters., 41 (2000) 4301-4305.
- 42- Cui, Y., Dang, Y., Yang, Y., Zhang, S. and Ji, R., Syntheses and antibacterial activity of a series of 3-(pyridine-3-yl)-2-oxazolidinone, Eur. J. Med. Chem., 40 (2005) 209-214.
- 43- Schindler, S. C., Forster, M. P. and Carreira, M. E., Laboratorium für Organische Chemie, Organic Letters., 12 (2010) 4102-4105.
- 44- Ünal, S., Mrsa Problemi Ankem Dergi, 23 (2009) 1-12.
- 45- Varshney, V., Mishra, N. N., Shukla, K. P. and Sahu, P. D., Synthesis of nitroimidazole derived oxazolidinones as antibacterial agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (2010) 661–666.
- 46- Kim, Ji-Young Boyer, E. F., Choy, L. A., Huband, D. M., Pagano, J. P. and Vara, J. V. N. P., Synthesis and structure–activity studies of novel homomorpholine oxazolidinone antibacterial agents Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19 (2009) 550–553.
- 47- Xu, Y. G., Zhou, Y. and Xu, C. M., A Convenient Synthesis of Antibacterial Linezolid from (S)-Glyceraldehyde Acetonide Chinese Chemical Letters., 17 (2006) 302-304.
- 48- Adams, J. P. and Paterson, J. R., Nitro and related compounds, Journal Chem. Society Perkin Transactions, 1 (2000) 3695-3705.

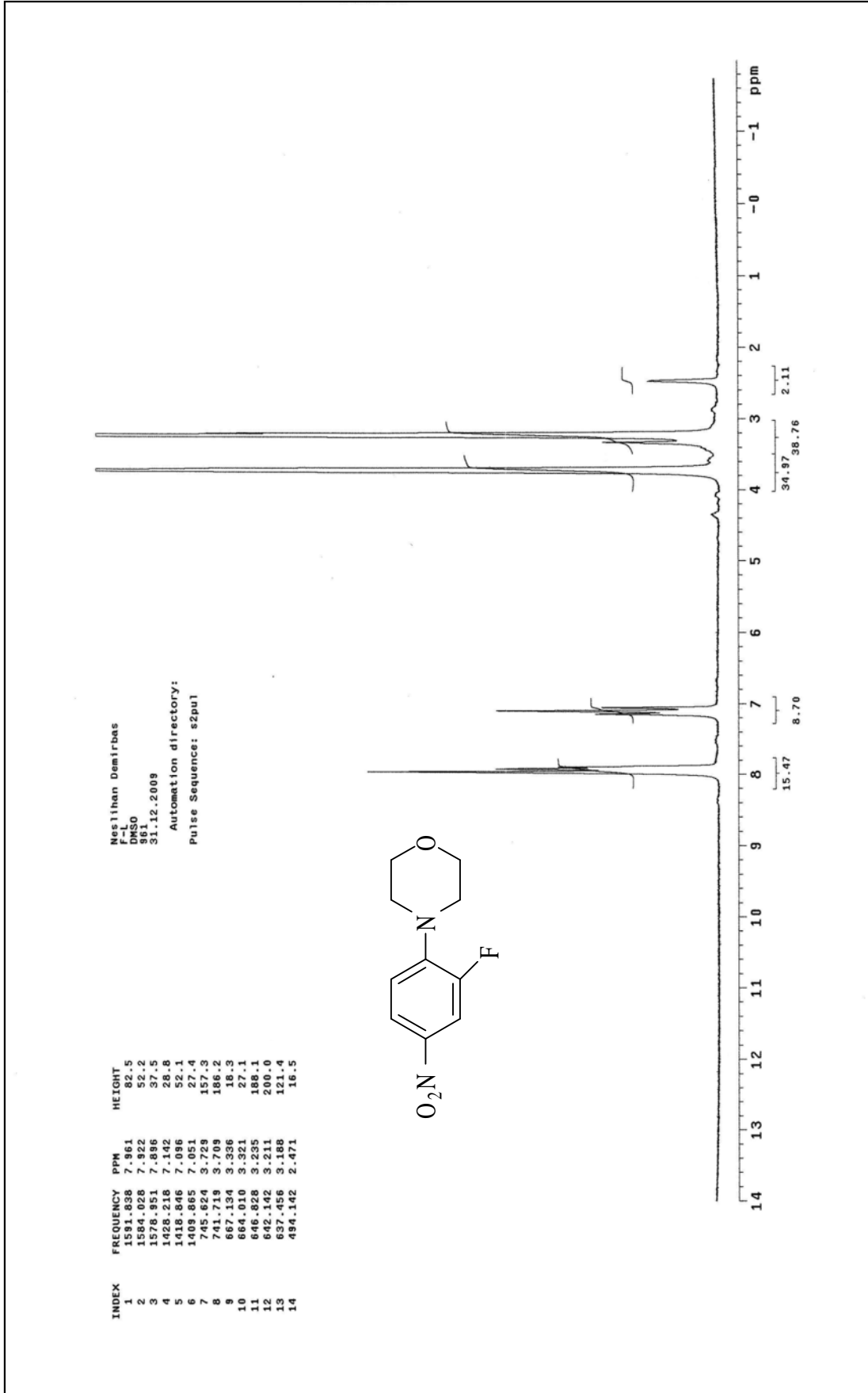
- 49- Wang, S. H., Wang, C. Y., Pan, M. Y., Zhao, S. L. and Chen, Z. F., Simultaneous reduction of nitro- to amino-group in the palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling reaction, Tetrahedron Letters, 49 (2008) 2634–2637.
- 50- Livermore, D. M., Mushtaq, S., Warner, M. and Woodford, N., Activity of oxazolidinone TR-700 against linezolid-susceptible and resistant staphylococci and enterococci, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 63 (2009) 713–715.
- 51- Howe, R. A., Wootton, M., Noel, A. R., Bowker, K. E., Walsh, T. R. and MacGowan, A. P., Activity of AZD2563, a novel oxazolidinone, against *Staphylococcus aureus* strains with reduced susceptibility to vancomycin or linezolid, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 47 (2003) 3651–3562.
- 52- Kalia, V., Miglani, R. and Purnapatre, K. P., Mode of action of Ranbezolid against staphylococci and structural modeling studies of its interaction with ribosomes, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 53 (2009) 1427–1433.
- 53- Im, B. W., Choi, H. S., Park, Y. J., Choi, H. S., Finn, J. and Yoon, H. S., Discovery of Torezolid as a novel 5-hydroxymethyl-oxazolidinone Antibacterial Agent, European Journal of Medicinal Chemistry, 46(2011) 1027-1039.
- 54- Jones, R.N., Moet, G. J., Sader, H. S., Mendes, R. E. and Castanheira, M., TR-700 in vitro activity against and resistance mutation frequencies among Gram-positive pathogens, Journal of Antimicrob Chemother., 63 (2009) 716-720.
- 55- Weidner-Wells, A. M., Broggs, M. C., Foleno, D. B., Melton, J., Bush, K., Goldshmidt, M. R. and Hlasta, D., Novel piperidinyloxy oxazolidinone antibacterial agents. Diversification of the N-Substituent, Bioorg. Med. Chem., 10 (2002) 2345-2351.
- 56- Rudra, S., Yadav, A., A.V.S. Rao, R., A.S.S.V. Srinivas, Pandya, M., Bhateja, P., Mathur, T., Malhotra, S., Rattan, A., Salman, M., Mehta, A., Cliffe Ian A. and Das, B. Synthesis and antibacterial activity of potent heterocyclic oxazolidinones and the identification of RBx 8700, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15-17, 24 (2007) 6714-6719.
- 57- Phillips, O. A., Udo, E. E., Mohammed, E. A. H. and Varghese, R Synthesis and antibacterial activity of novel 5-(4-methyl-1H-1,2,3-triazole)methyl oxazolidinones, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 3217–3227.
- 58- Phillips, O. A., Udo, E. E., Ali, A. A. M. and Al-Hassawi, N., Synthesis and antibacterial activity of 5-substituted oxazolidinones, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 11 (2003) 35–41.
- 59- Perez, C., Pauli, M. and Bazerque, P., An antibiotic assay by the well agar method, Acta Biologia et Medicina Experimentalis, 15 (1990) 13-115.

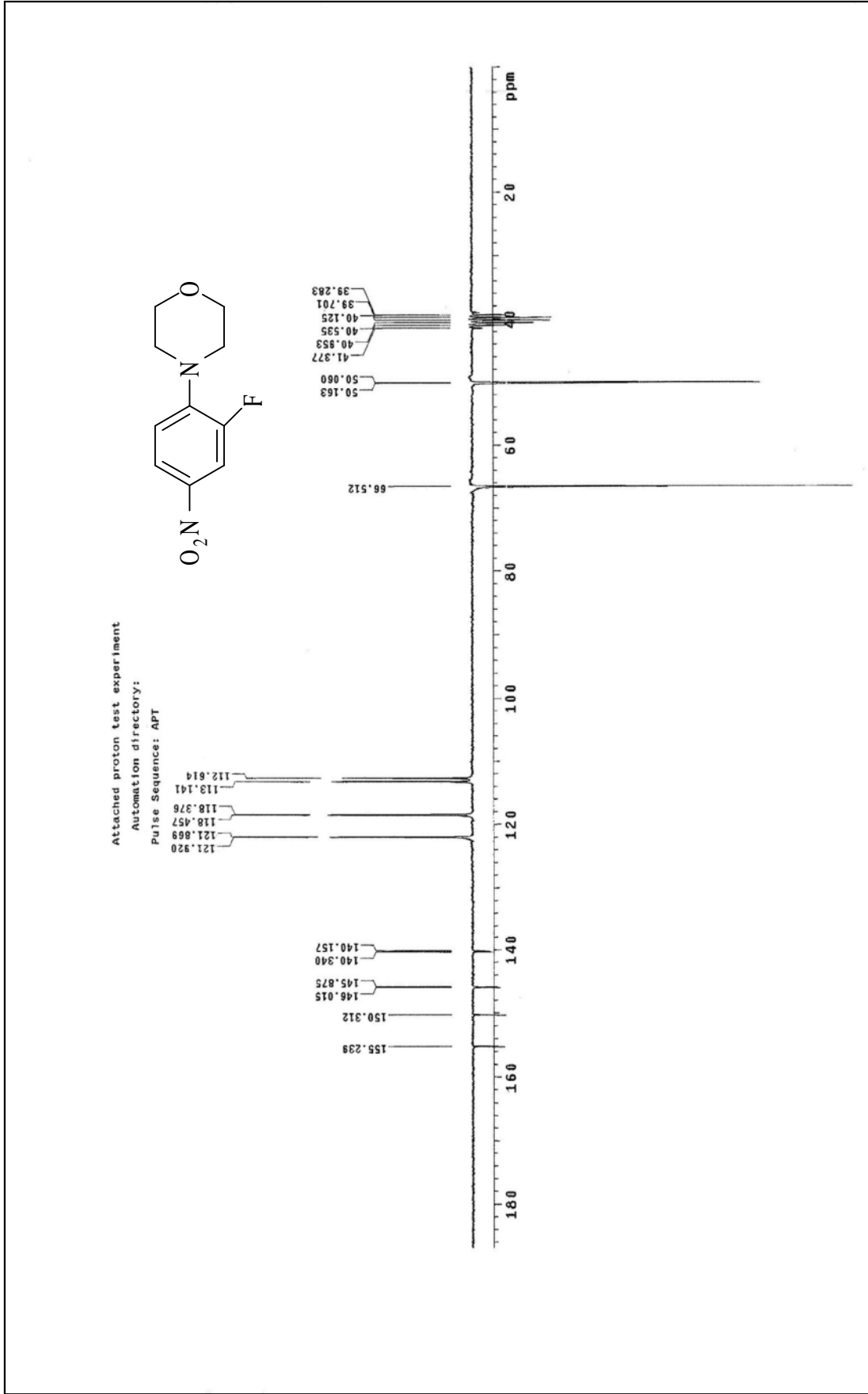
- 60- Ahmad, I., Mehmood, Z. and Mohammed, F., Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties, Journal of Ethnopharmacology, 62 (1998) 183-193.
- 61- Amin, M. K., Abdel Rahman, D. E. and Al-Eryani, Y. A., Synthesis and Preliminary evaluation of some substituted coumarins as anticonvulsant agents, Bioorg. Med. Chem., 16 (2008) 5377-5888.
- 62- Egan, R. S., Tadanier, J., Intermediats in the Hantzsch Thiazole Synthesis, J. Org. Chem., 33 (1968) 4422-4426.
- 63- Lee, C., Yang, W. and Parr, R. G., Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, Phys. Review., B37 (1988) 785-789.
- 64- Becke, A. D., Density-functional thermochemistry. III. The role of exact Exchange, J. Chem. Phys., 98 (1993) 5648-5652.
- 65- Barone, V. and Cossi, M., Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model, J. Chem. Phys., 102 (1998) 1995-2001.
- 66- Tomasi, J., Mennucci, B. and Cami, R., Quantum mechanical continuum solvation models, J. Chem. Phys., 105 (2005) 2999-3093.
- 67- Manaka, A., Ishii, T., Takahashi, K. and Sato, M., 2-Acylimino-3-alkyl-3H-thiazoline Derivatives One-Pot, Three-Component Condensation Synthesis of Novel  $\beta$ -Turn Mimics, Tetrahedron Letters., 46 (2005) 419-422.
- 68- Bonde, C. G. and Gaikwad, N. J., Synthesis and preliminary evaluation of some pyrazine containing thiazolines and thiazolidinones as antimicrobial agents, Bioorganic Medicinal Chemistry., 12 (2004) 2151-2161.
- 69- Hwang, J., Yeom, S. and Jung, Y. K., Synthesis of Oxazolidinone Phosphonates as Antibacterial Agents, J. Ind. Eng. Chem., 13 (2007) 474-479.

## 7. EKLER

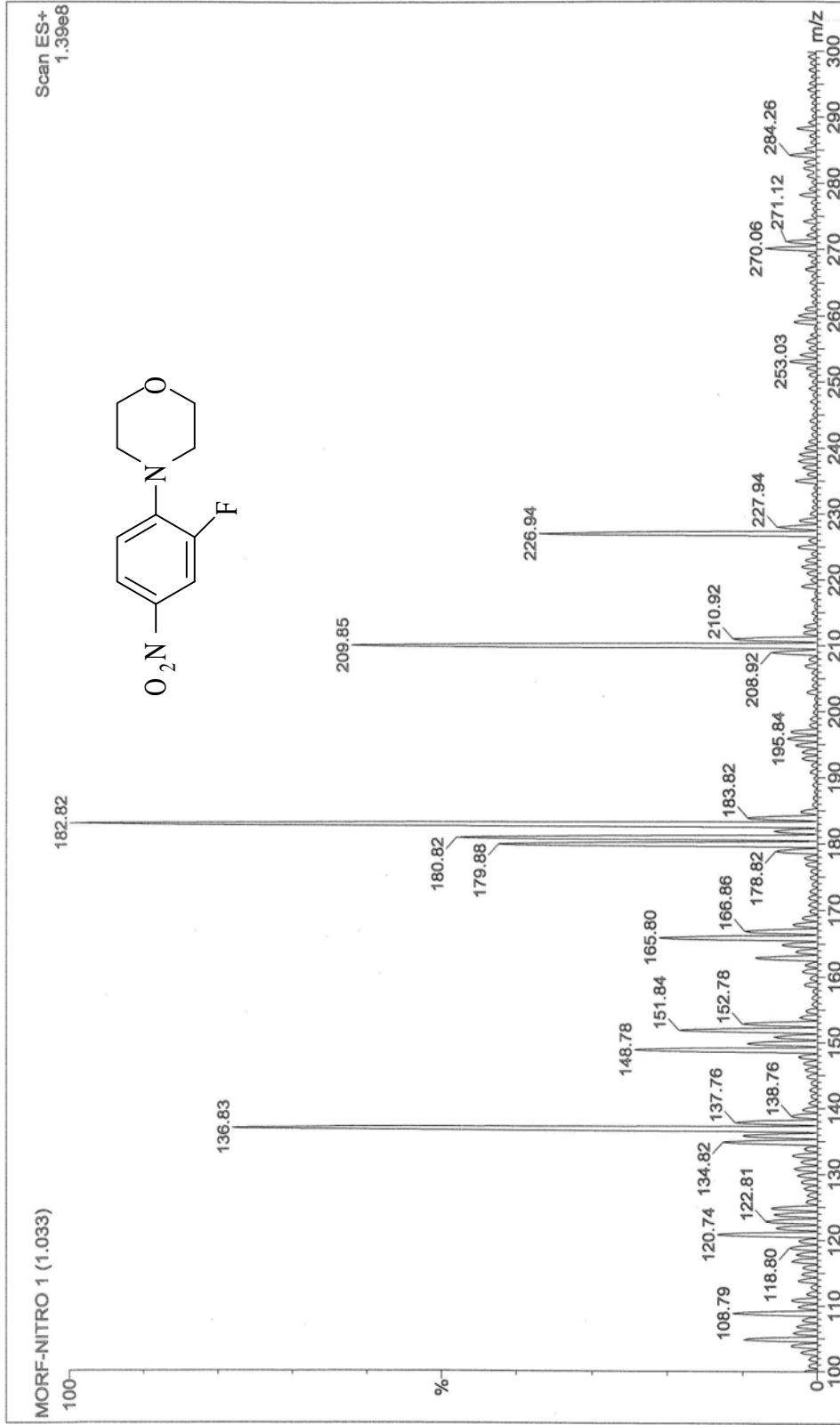


Ek Şekil 1. 35 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu ( KBr, v, cm<sup>-1</sup> )


 Ek Şekil 2. 35 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm )

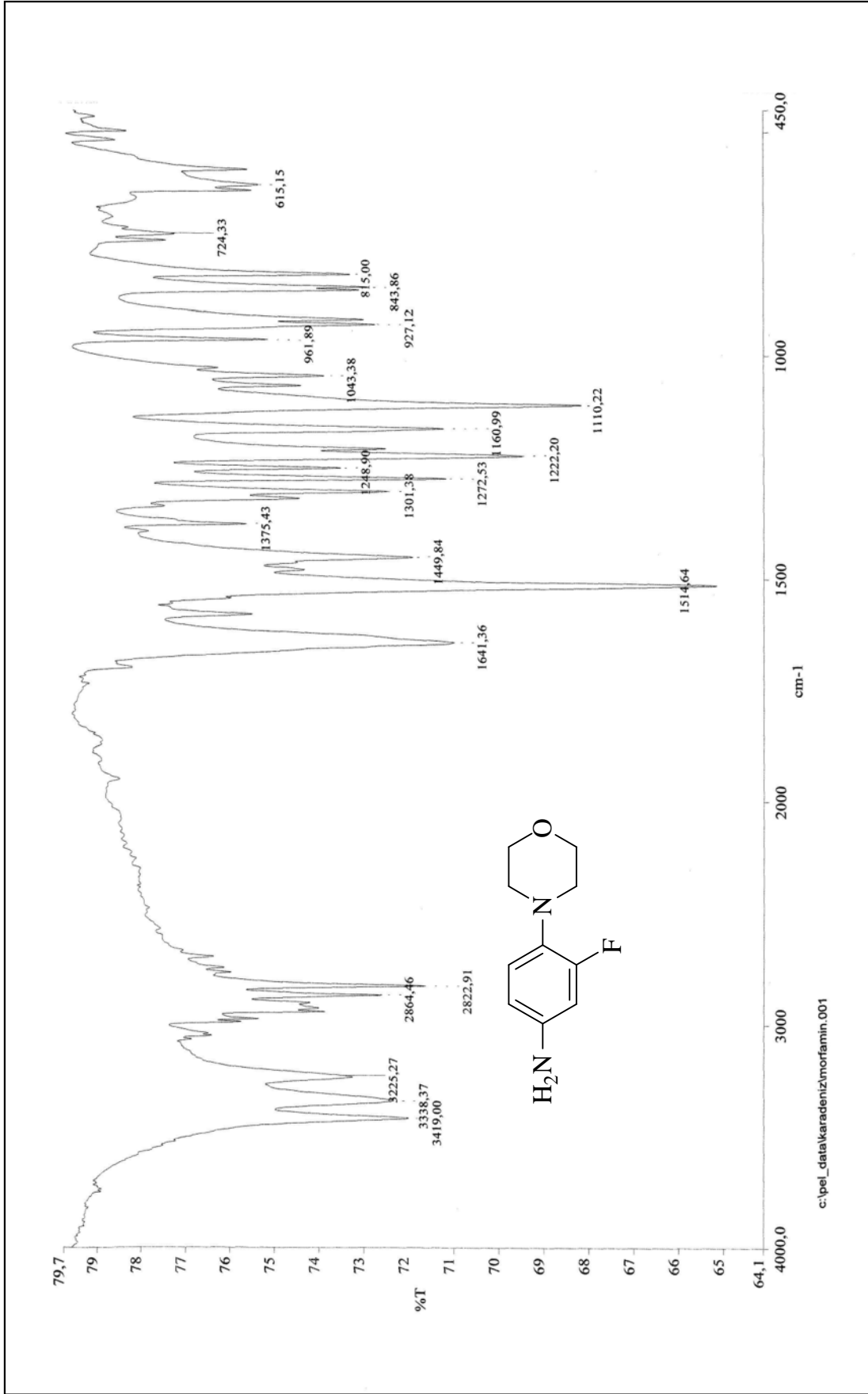


Ek Şekil 3. 35 Nolu Bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6, \delta$  ppm)

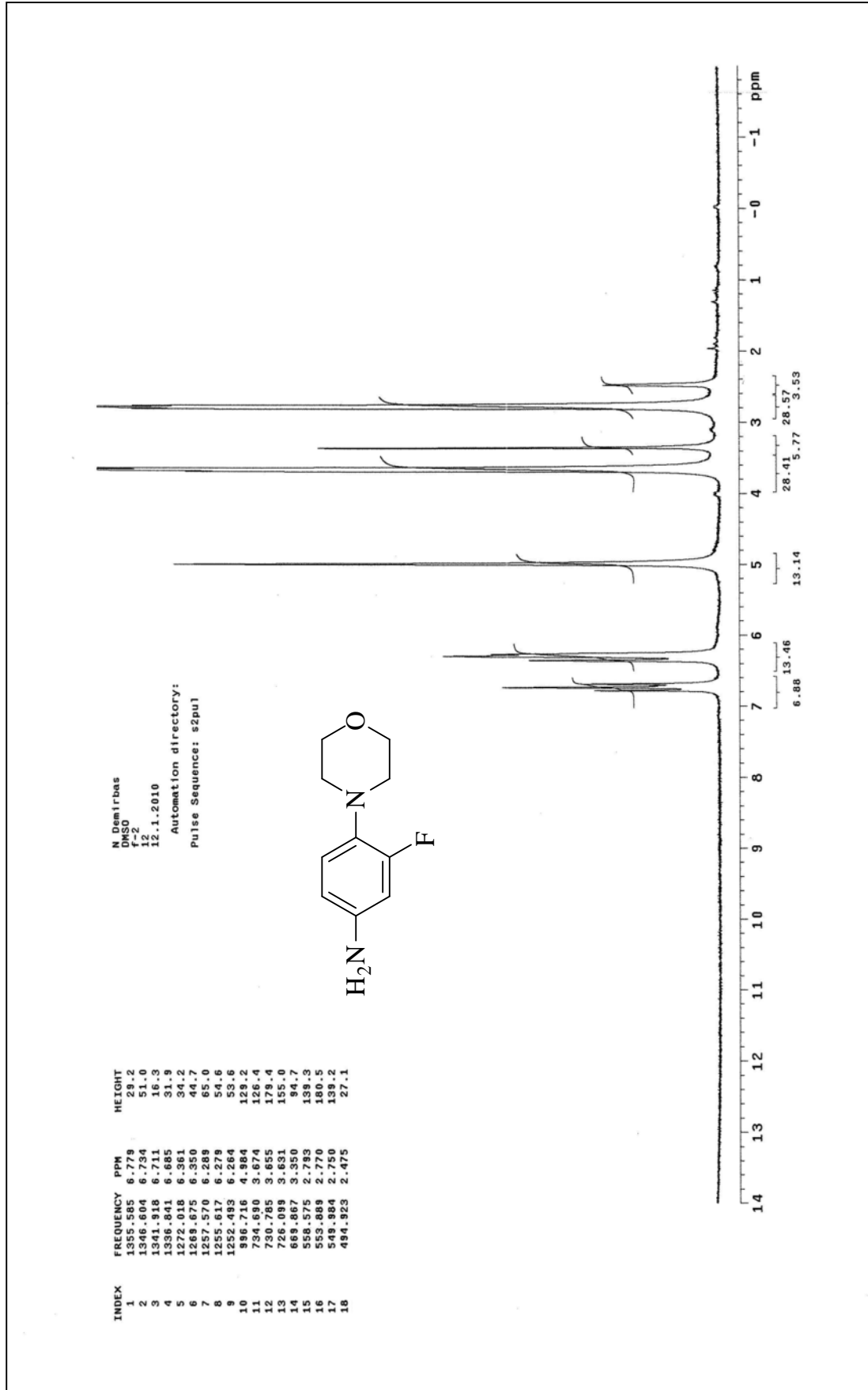


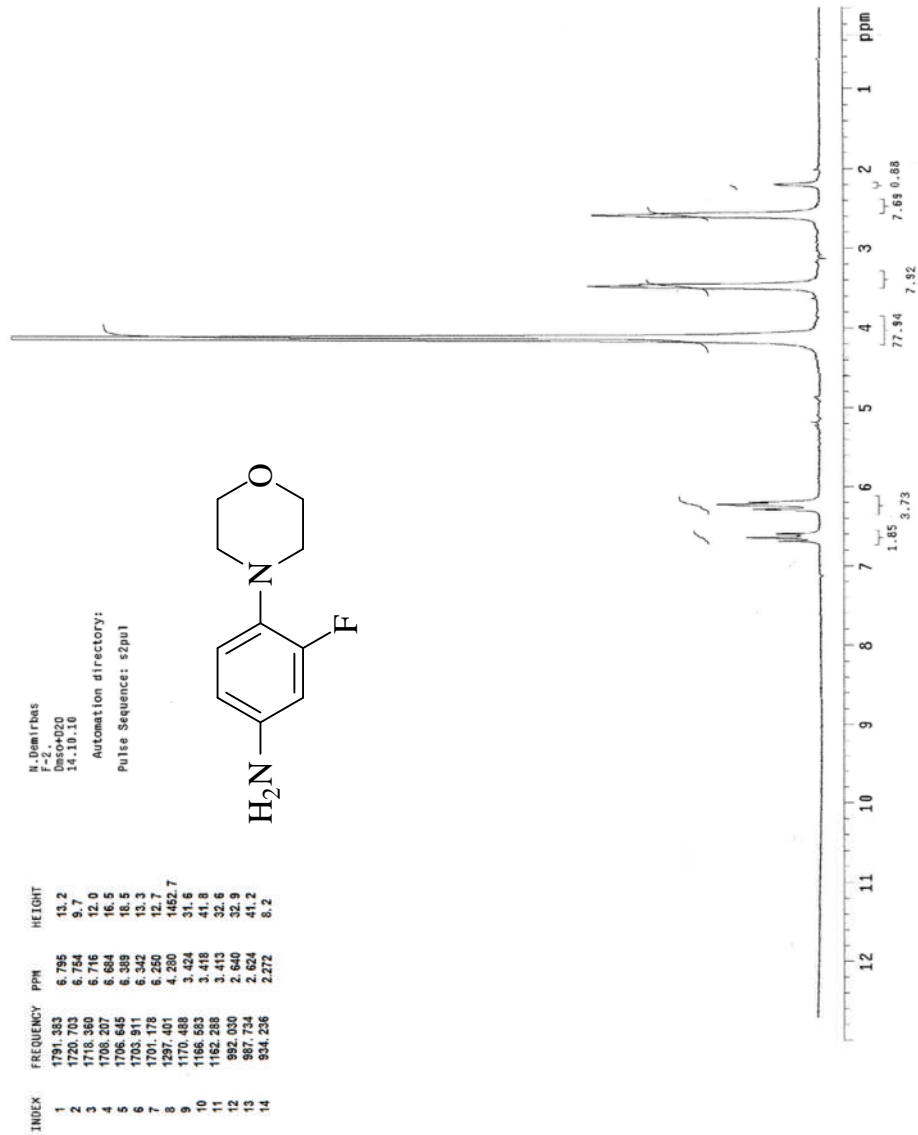
Ek Şekil 4. 35 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrogramı



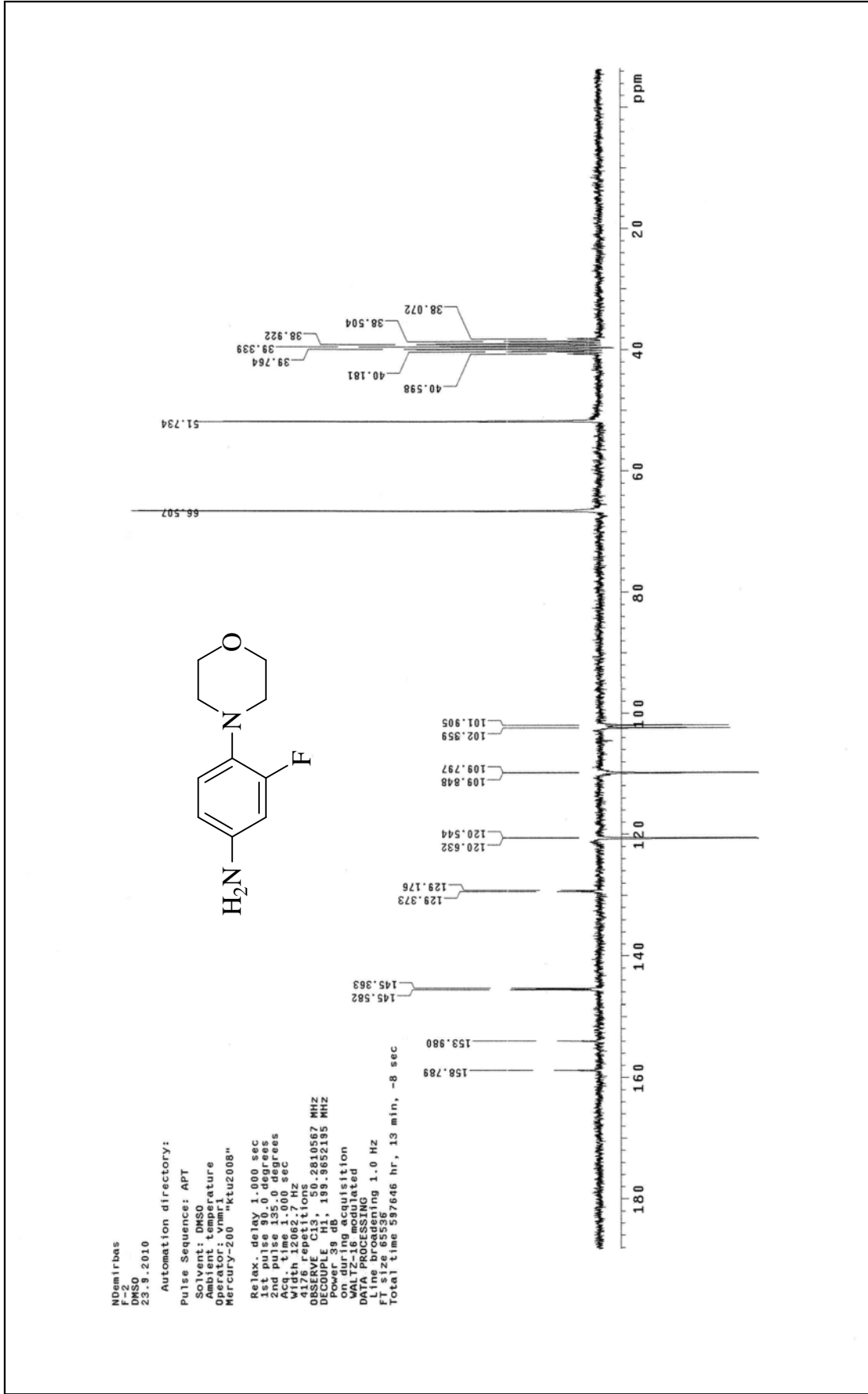


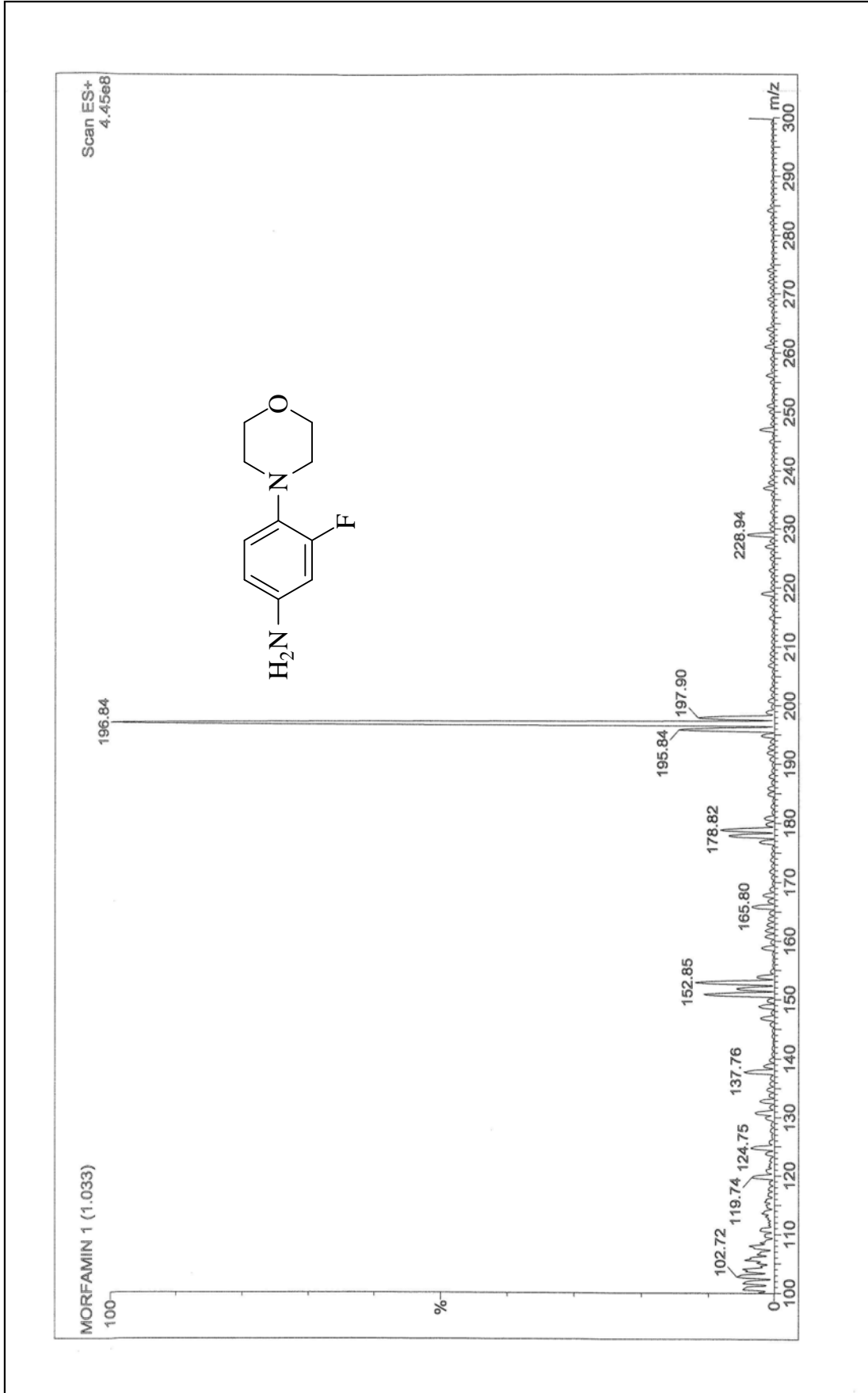
Ek Şekil 5. 36 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr,  $\text{v, cm}^{-1}$ )


 Ek Şekil 6. 36 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm )

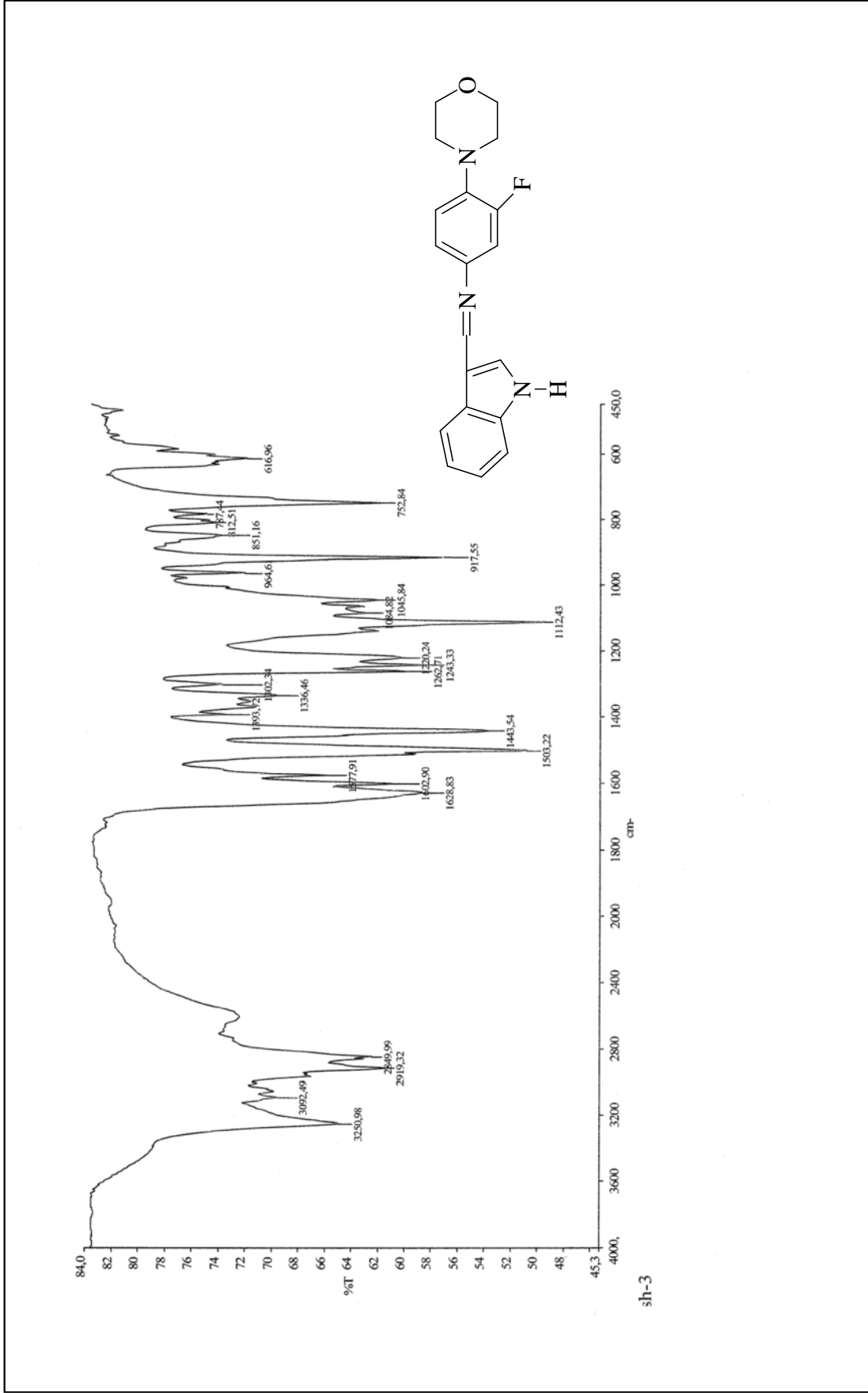


Ek Şekil 7. 36 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm )

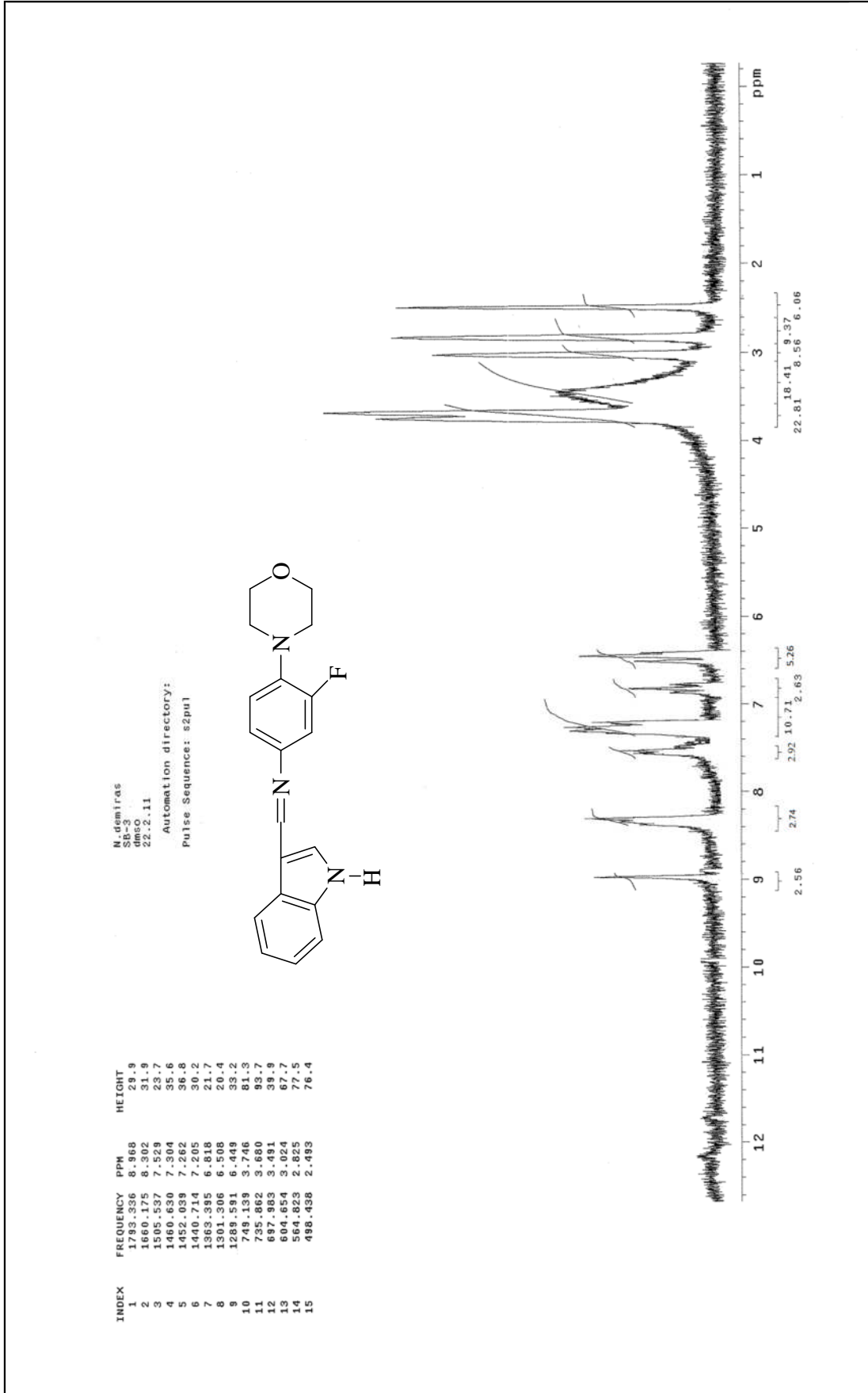

 Ek Şekil 8. 36 Nolu Bileşenin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm )

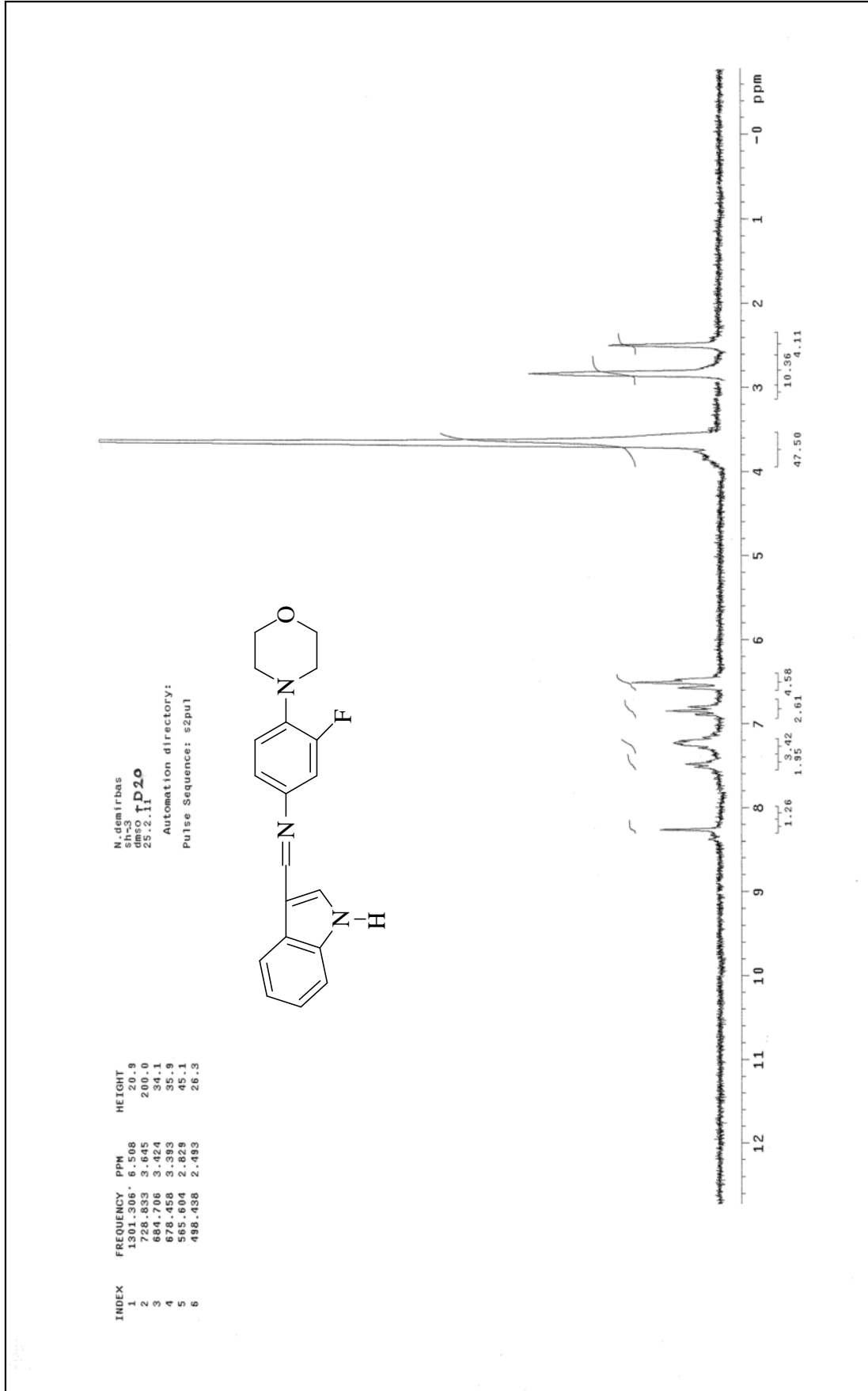


Ek Şekil 9. 36 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



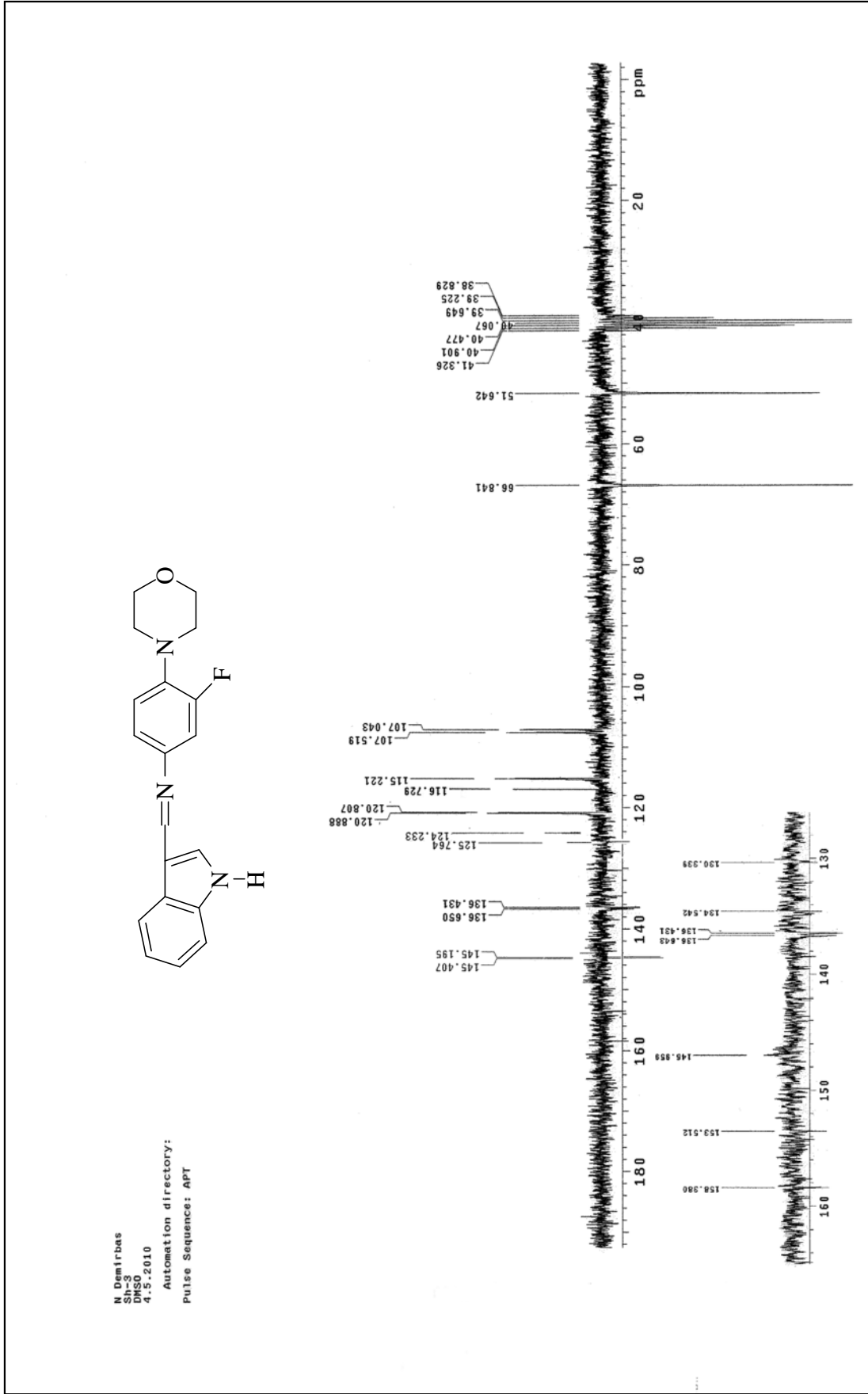
Ek Şekil 10. 37 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )


 Ek Şekil 11. 37 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm )

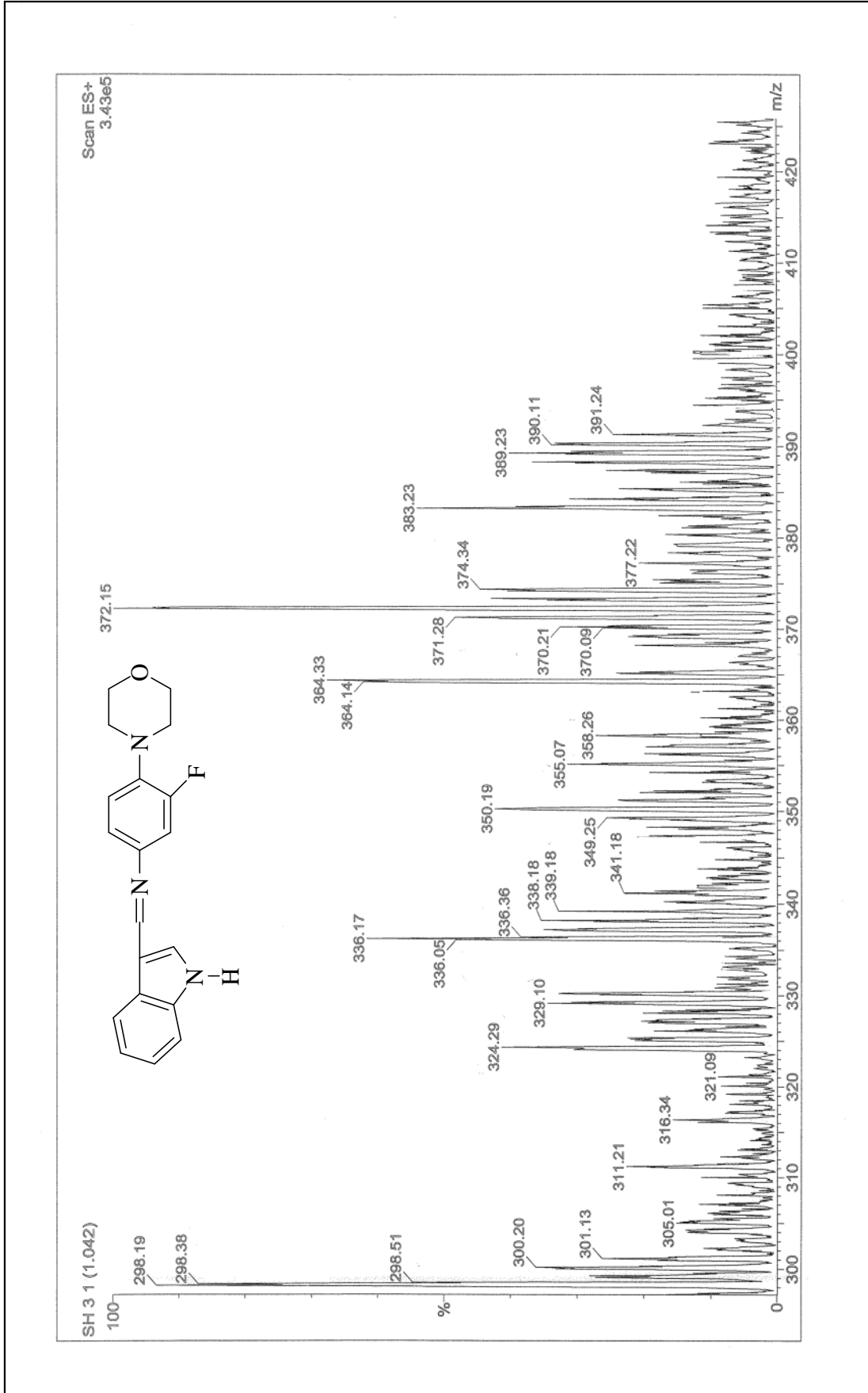


Ek Şekil 12. 37 Nolu Bileşğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm )

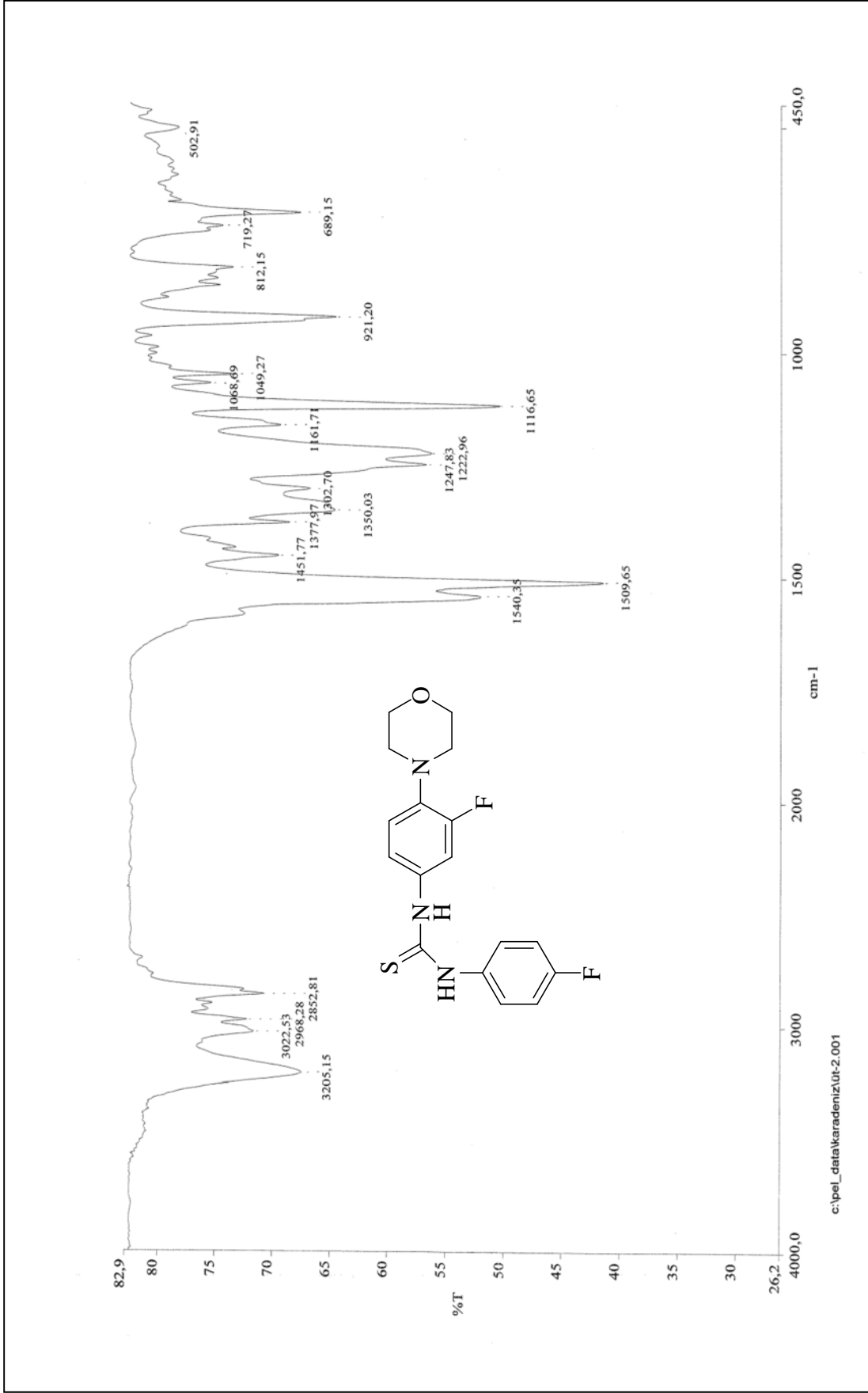




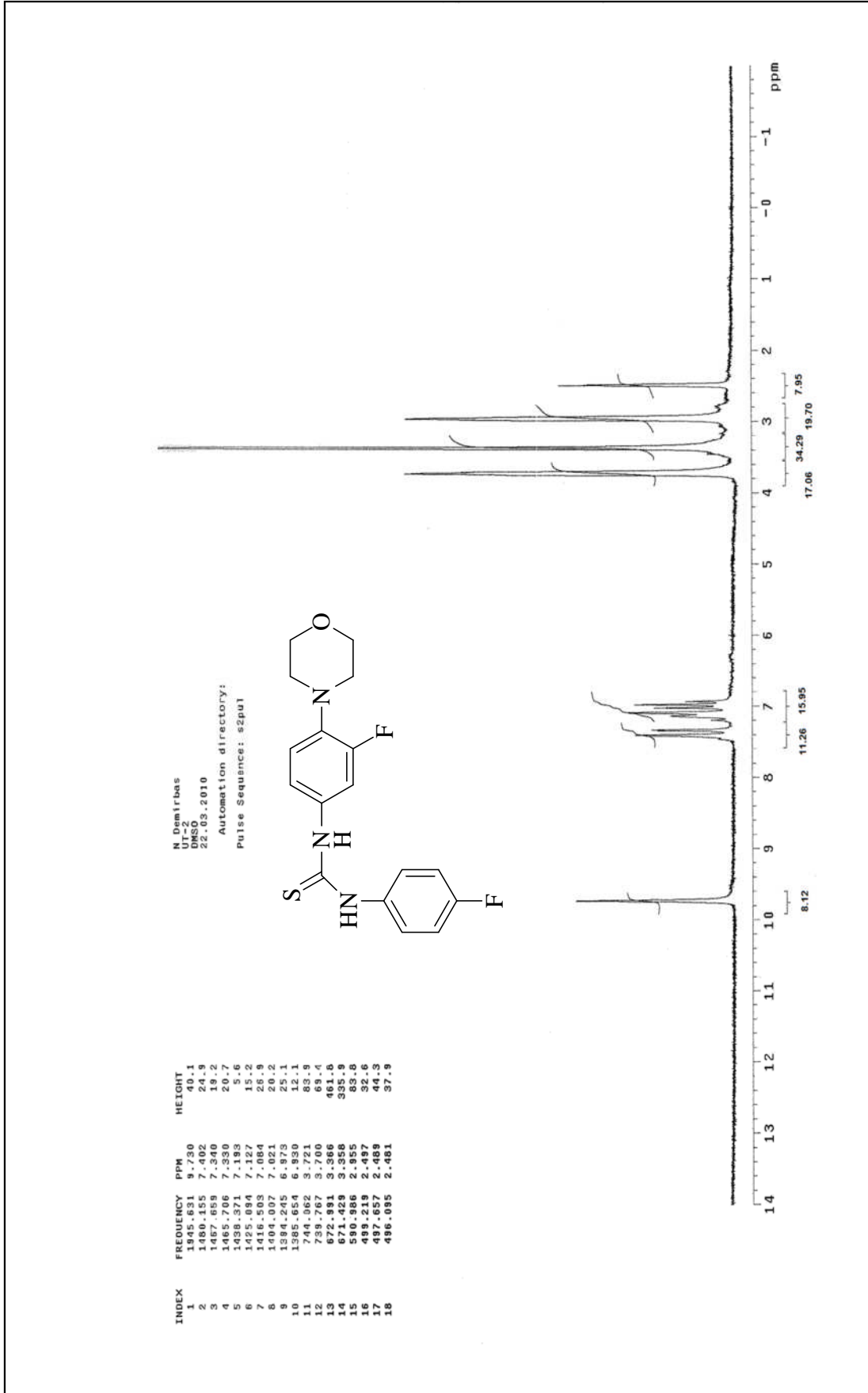
Ek Şekil 13. 37 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



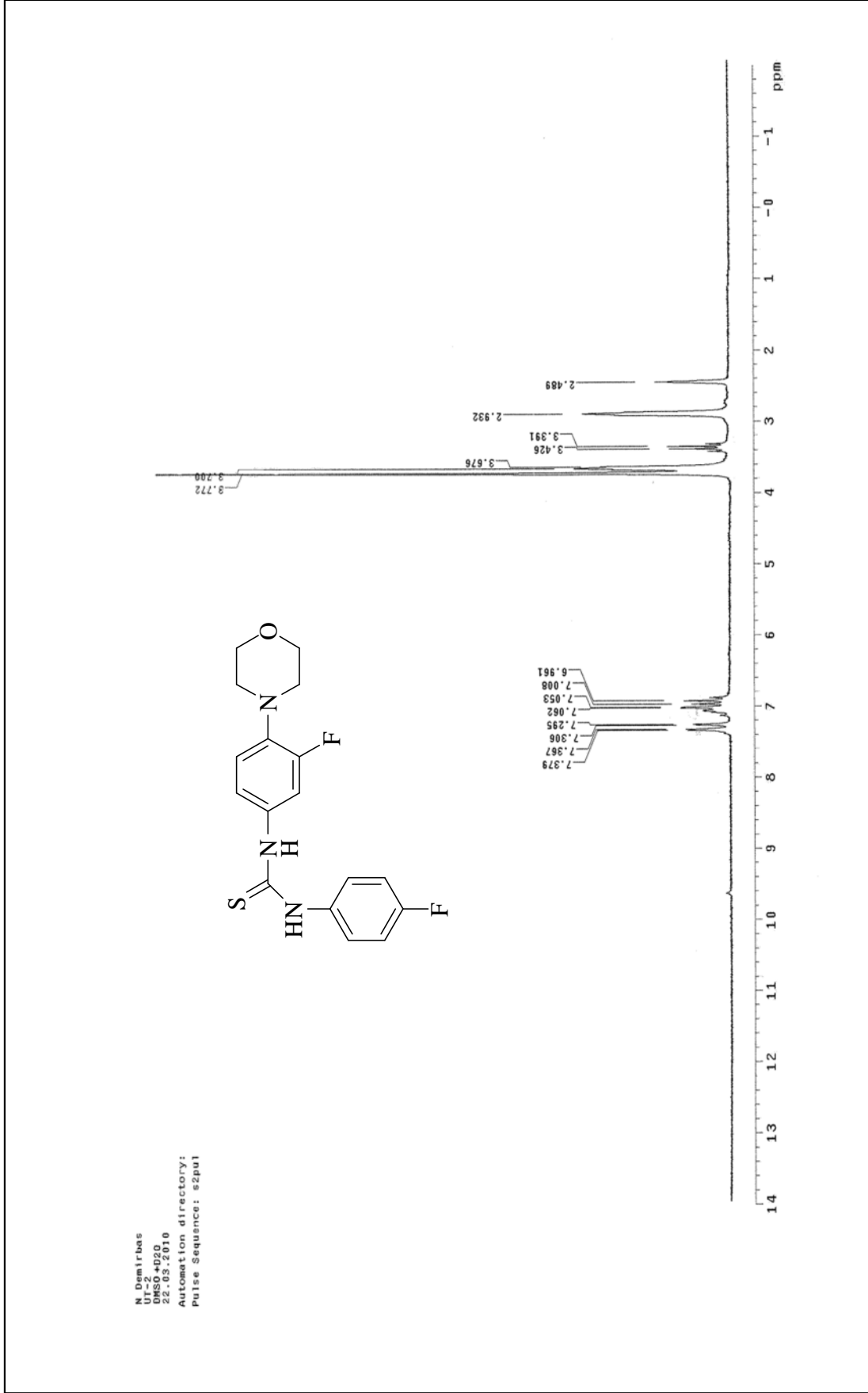
Ek Şekil 14. 37 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

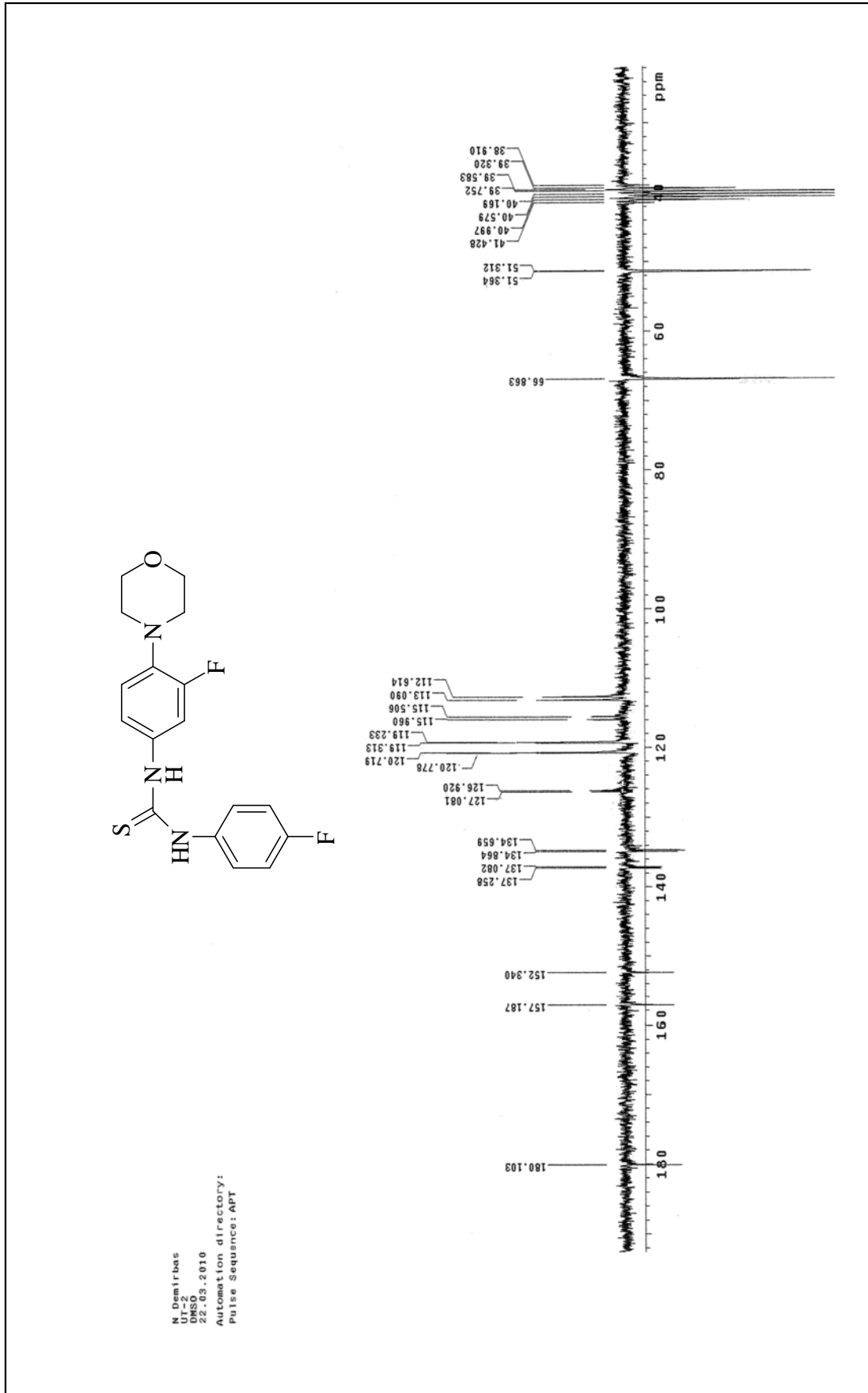


Ek Şekil 15. 38 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, v, cm<sup>-1</sup>)

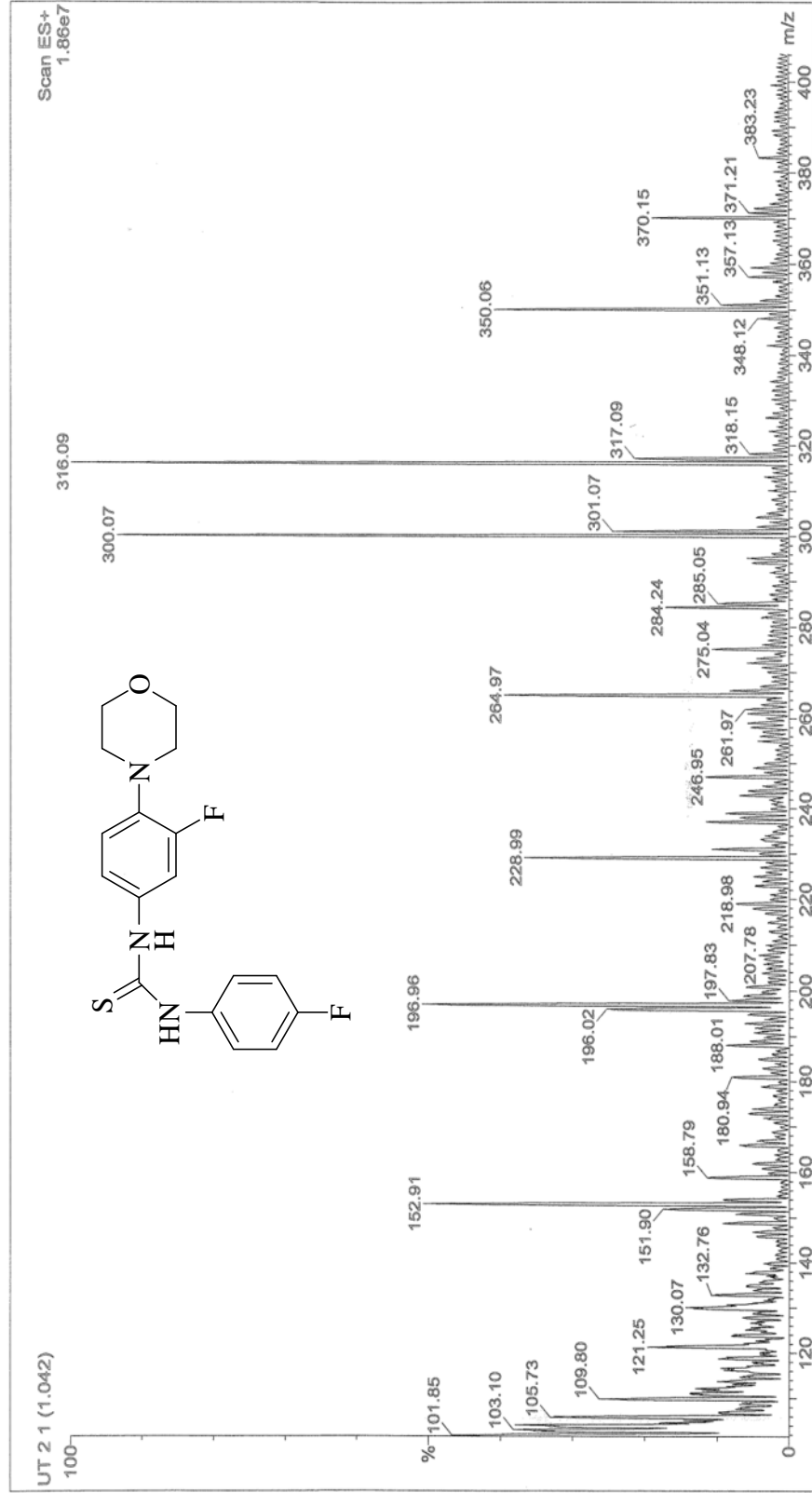


Ek Şekil 16. 38 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$ NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm )

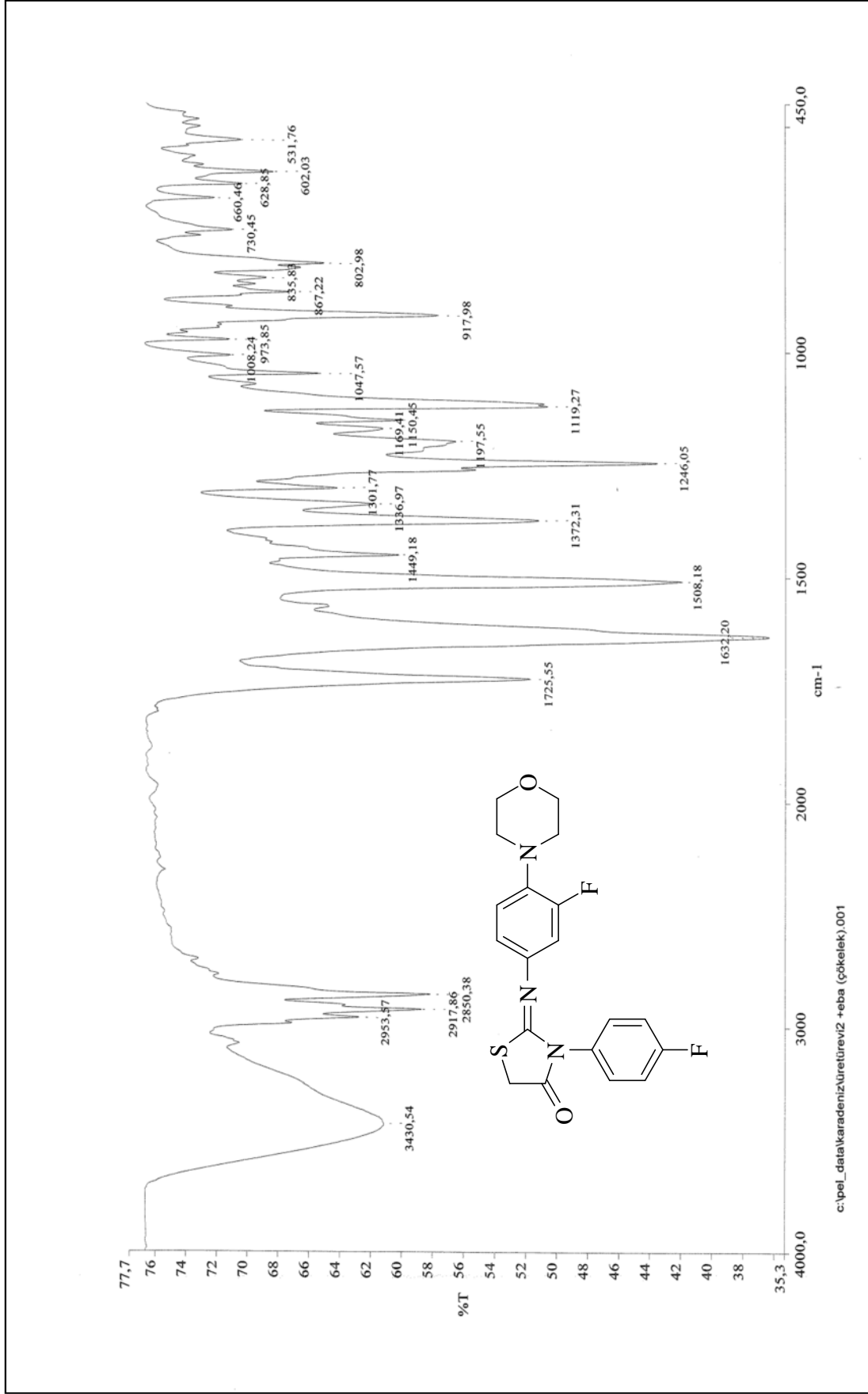

 Ek Şekil 17. 38 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm )



Ek Şekil 18. 38 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm )

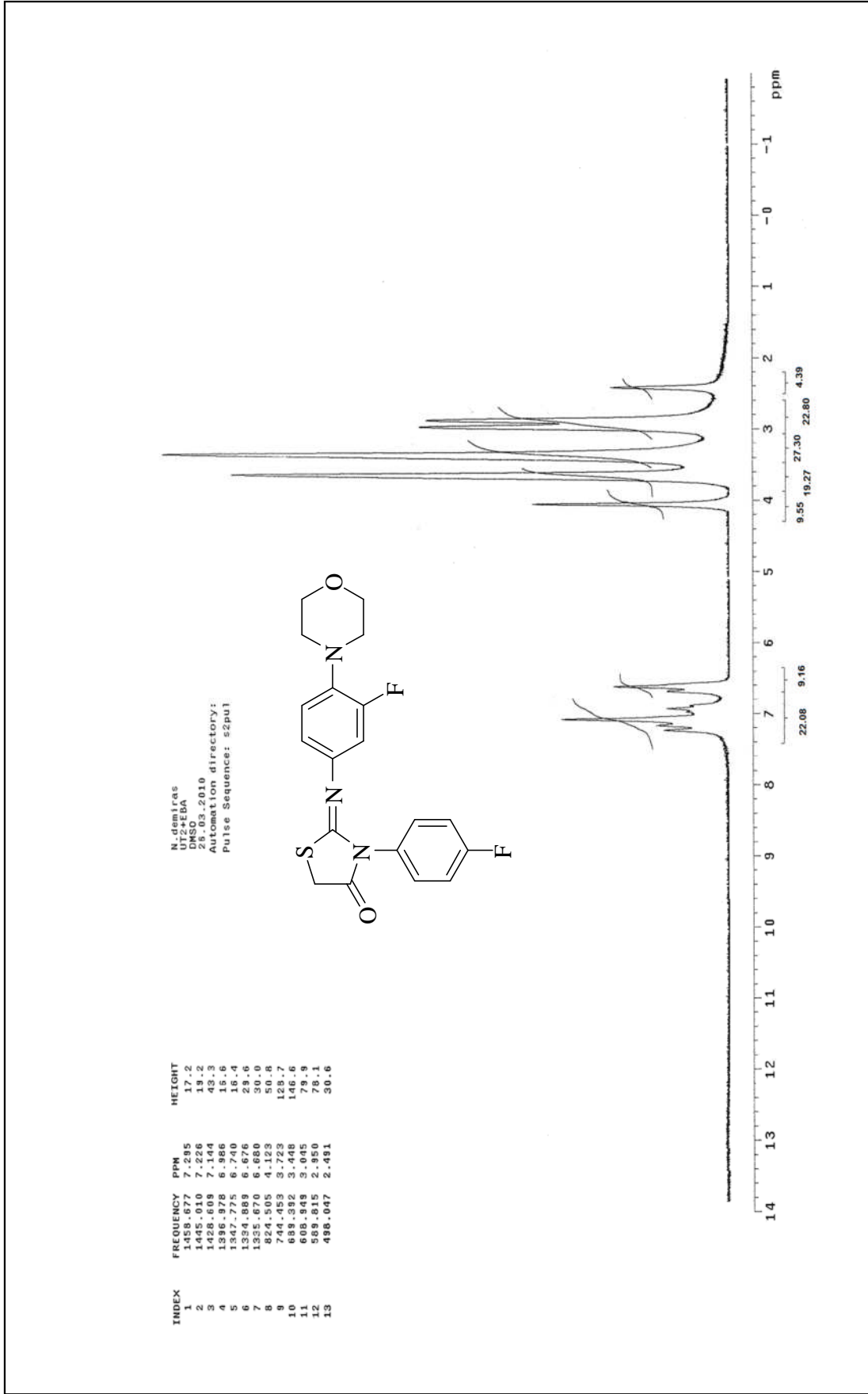


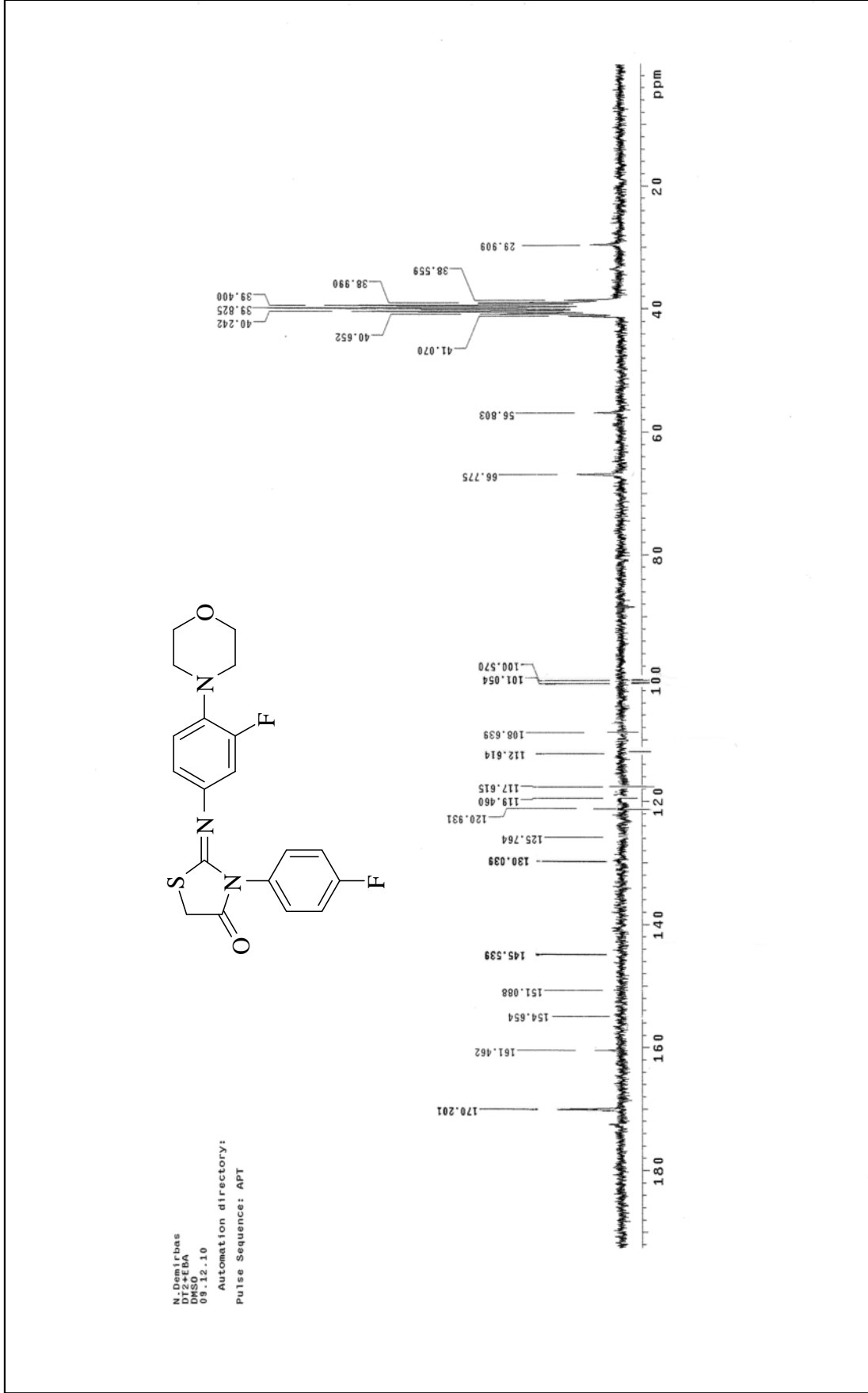
Ek Şekil 19. 38 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



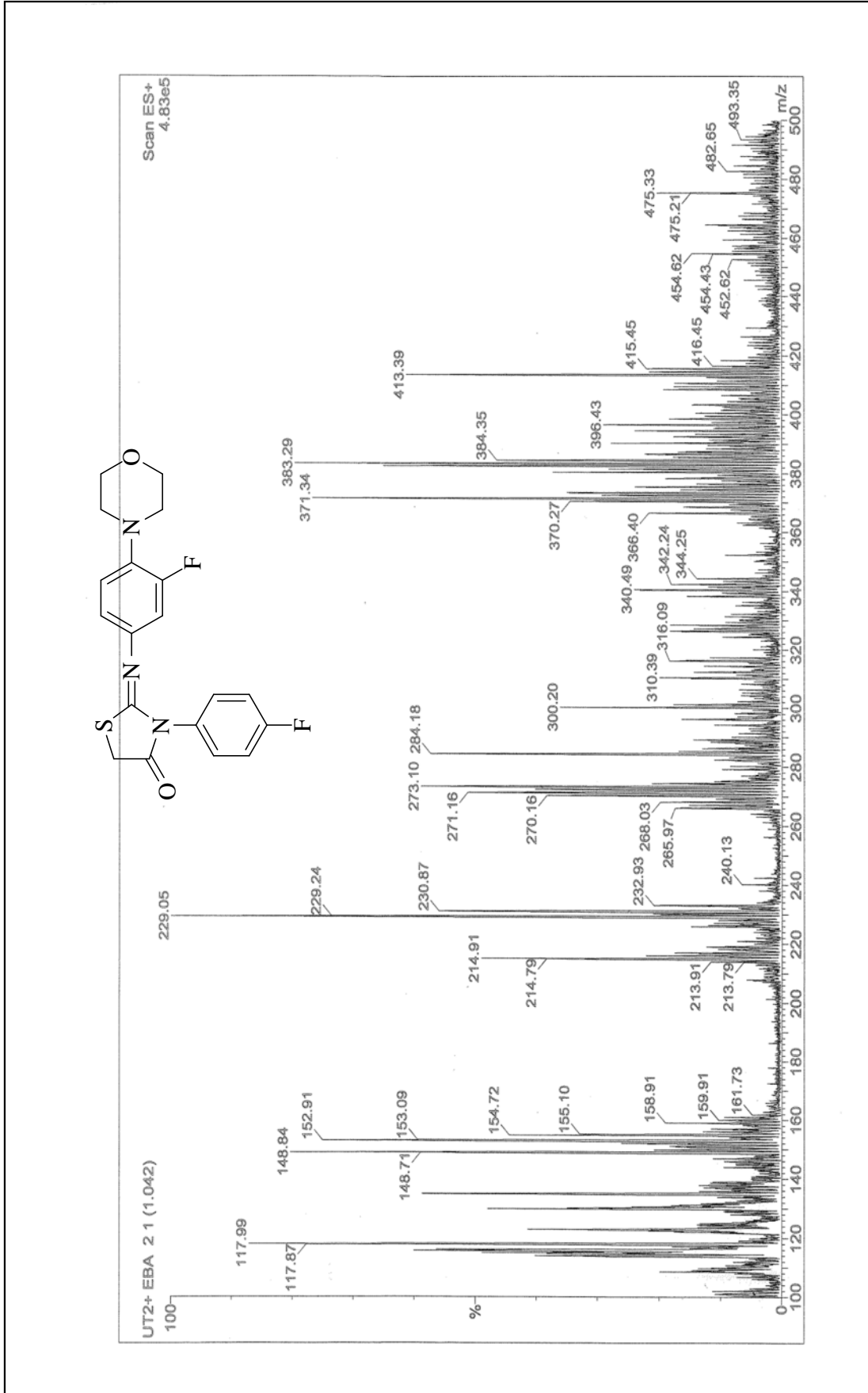
Ek Şekil 20. 39 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, v, cm<sup>-1</sup>)



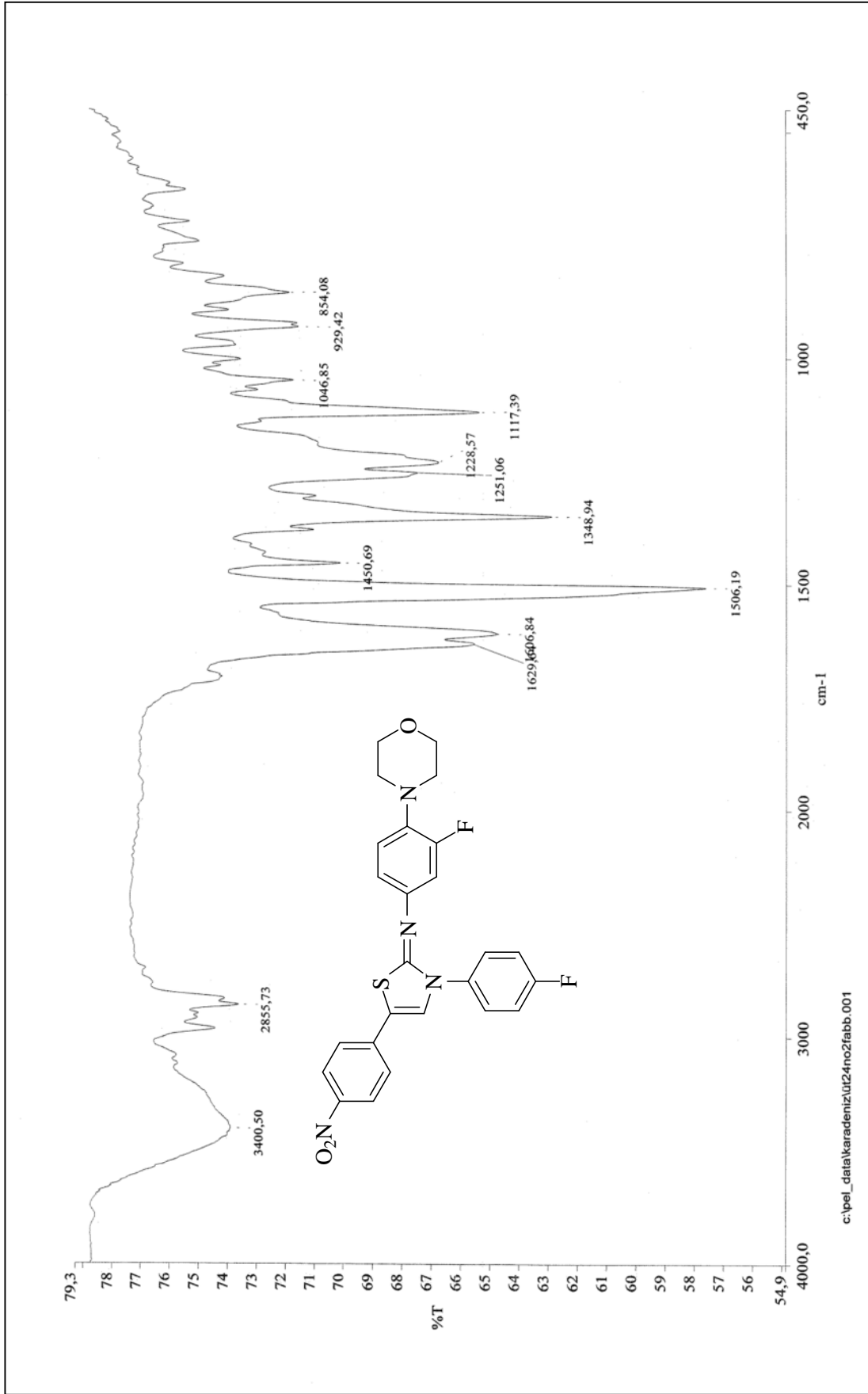

 Ek Şekil 21. 39 Nolu Bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm )



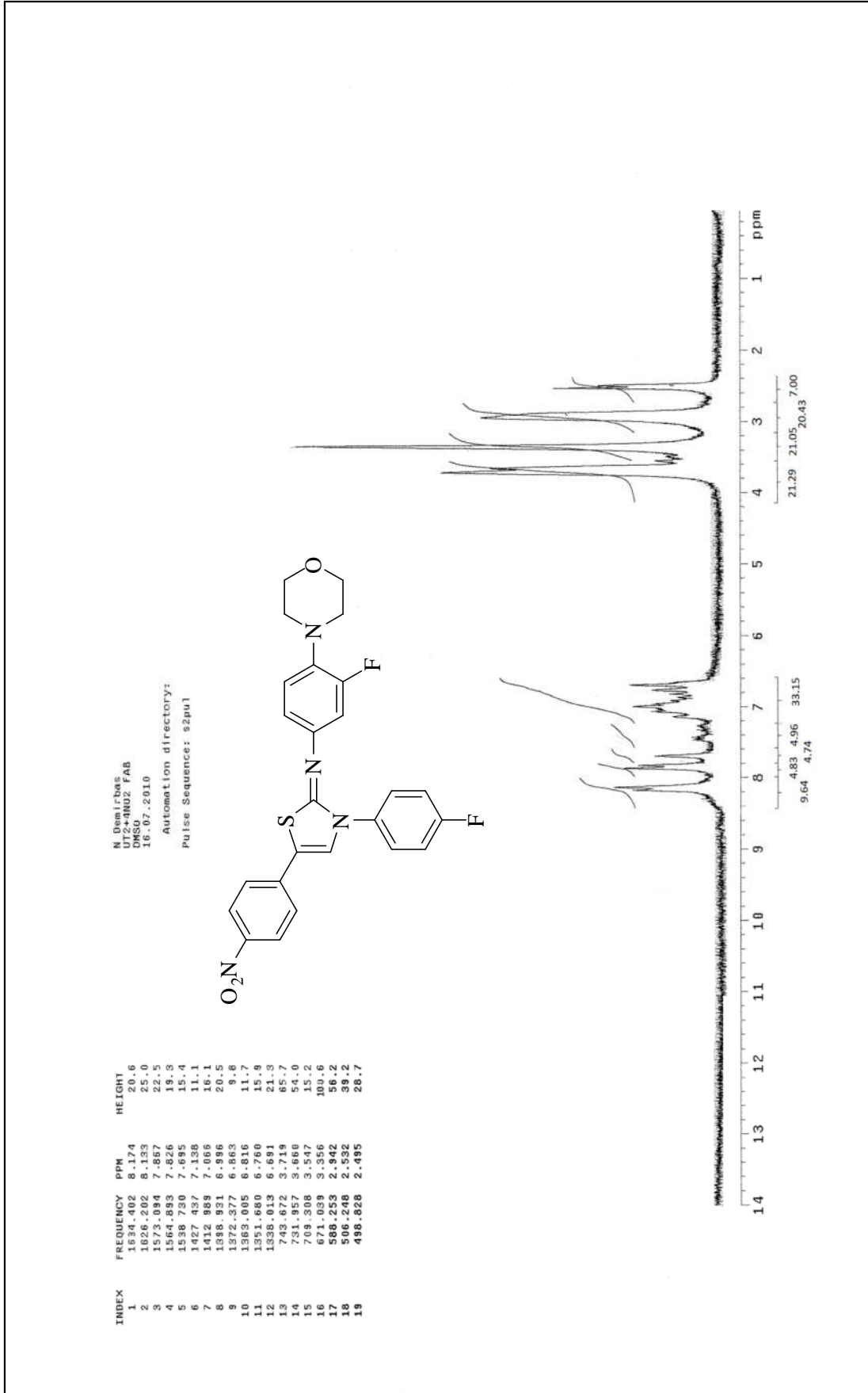
Ek Şekil 22. 39 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm )



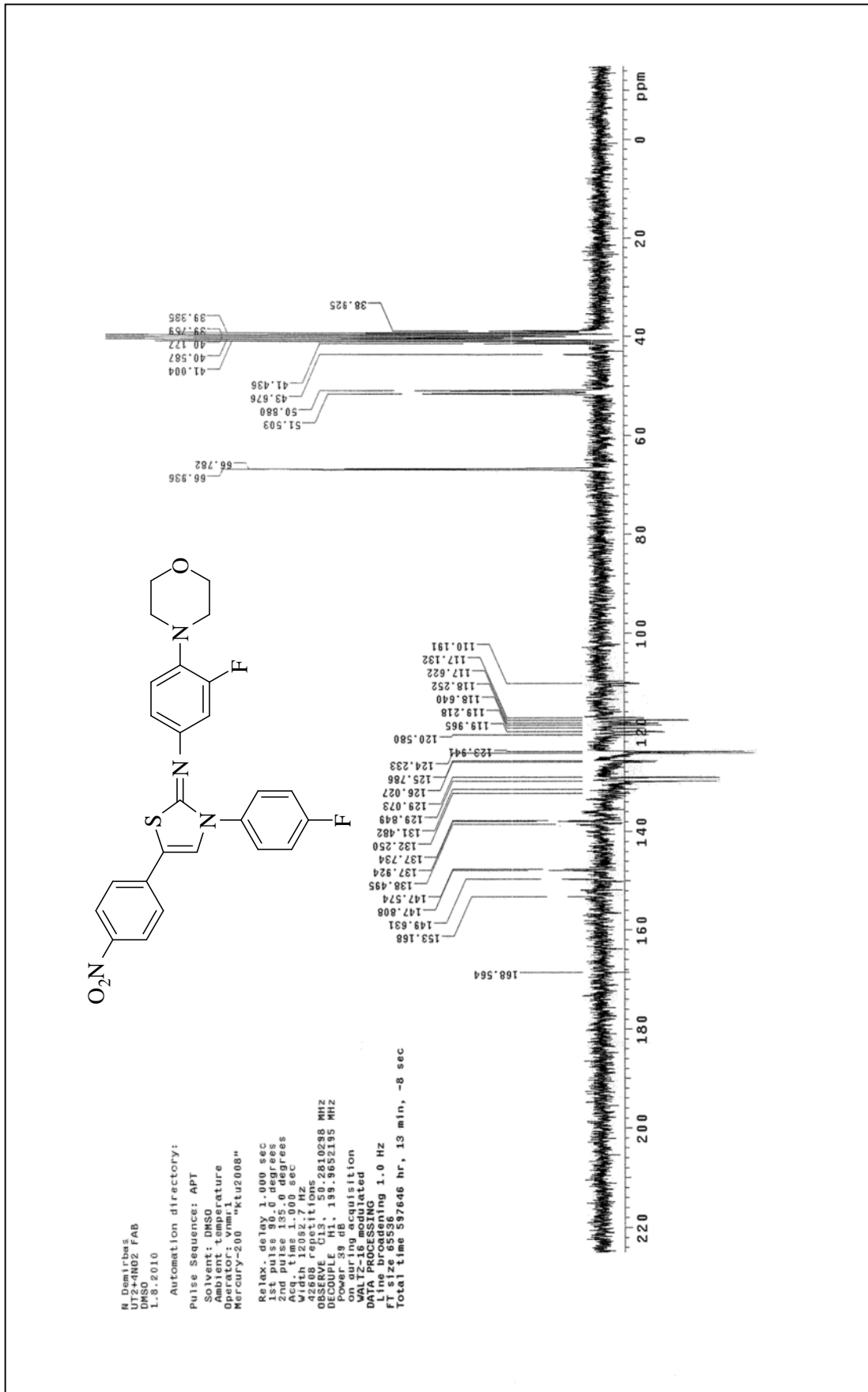
Ek Şekil 23. 39 Nolu Bileşin Kütle Spektrumu

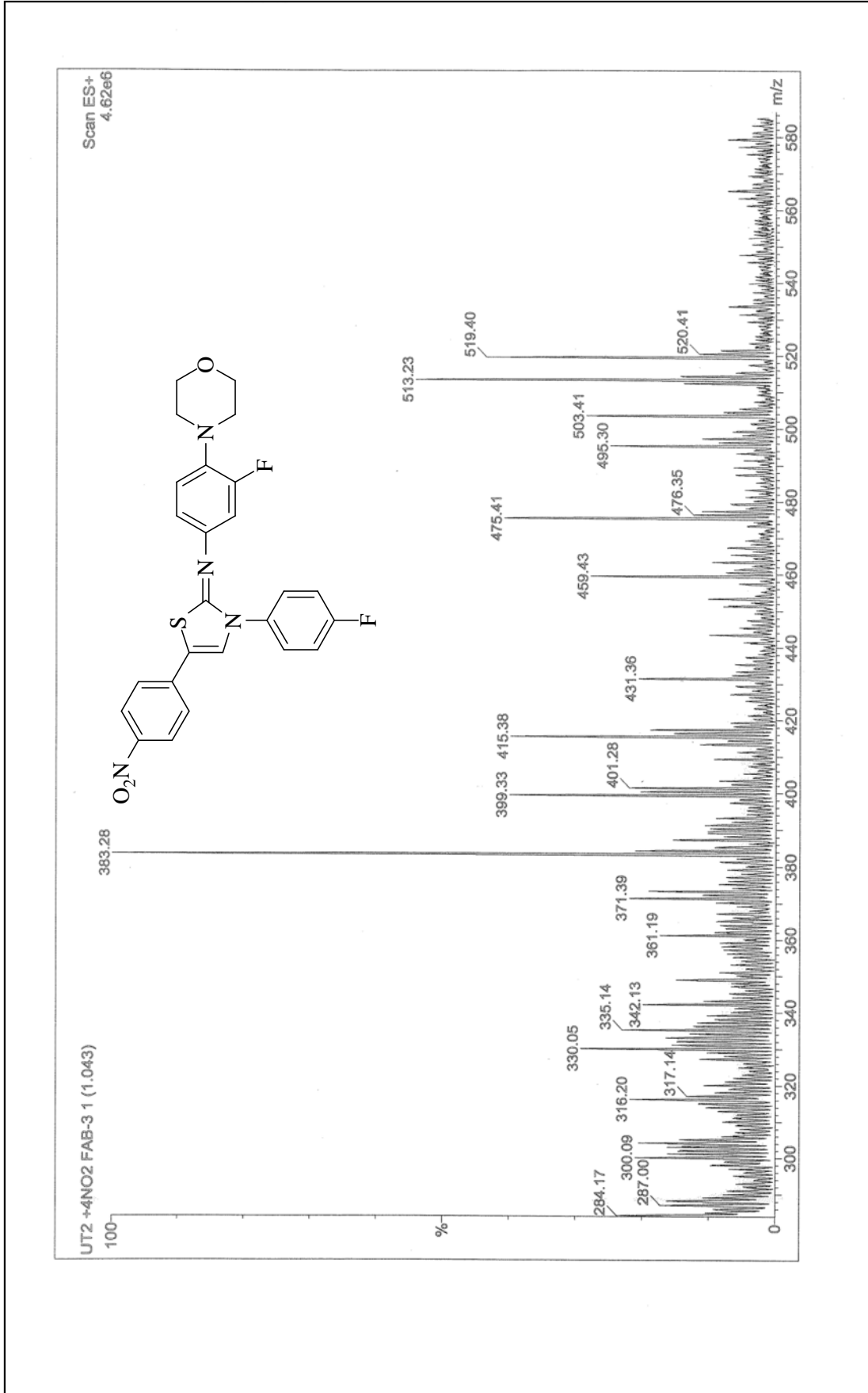


Ek Şekil 24. 40 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr,  $\text{v, cm}^{-1}$ )

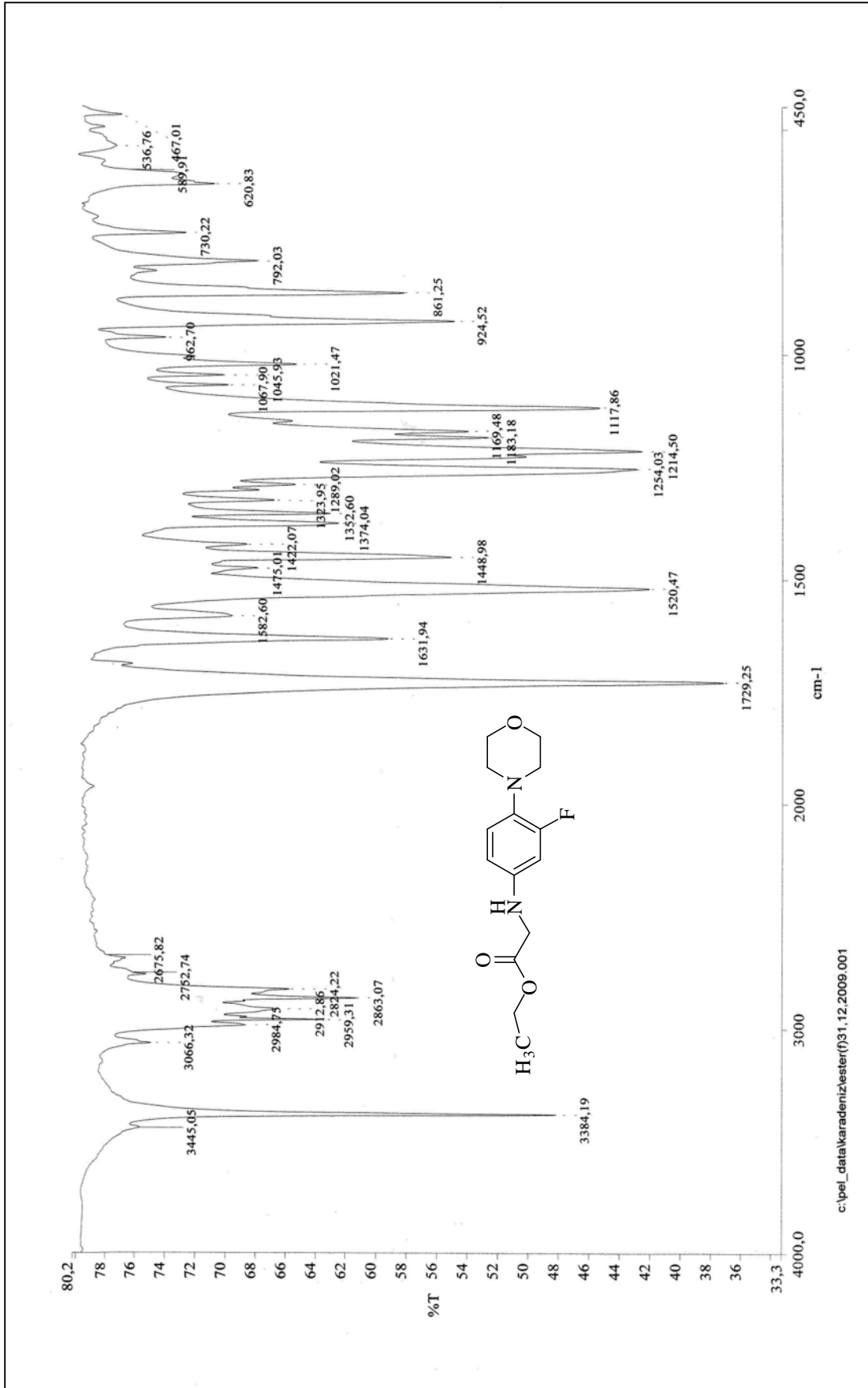


Ek Şekil 25. 40 Nolu Bileşimin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm )


 Ek Şekil 26. 40 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm)

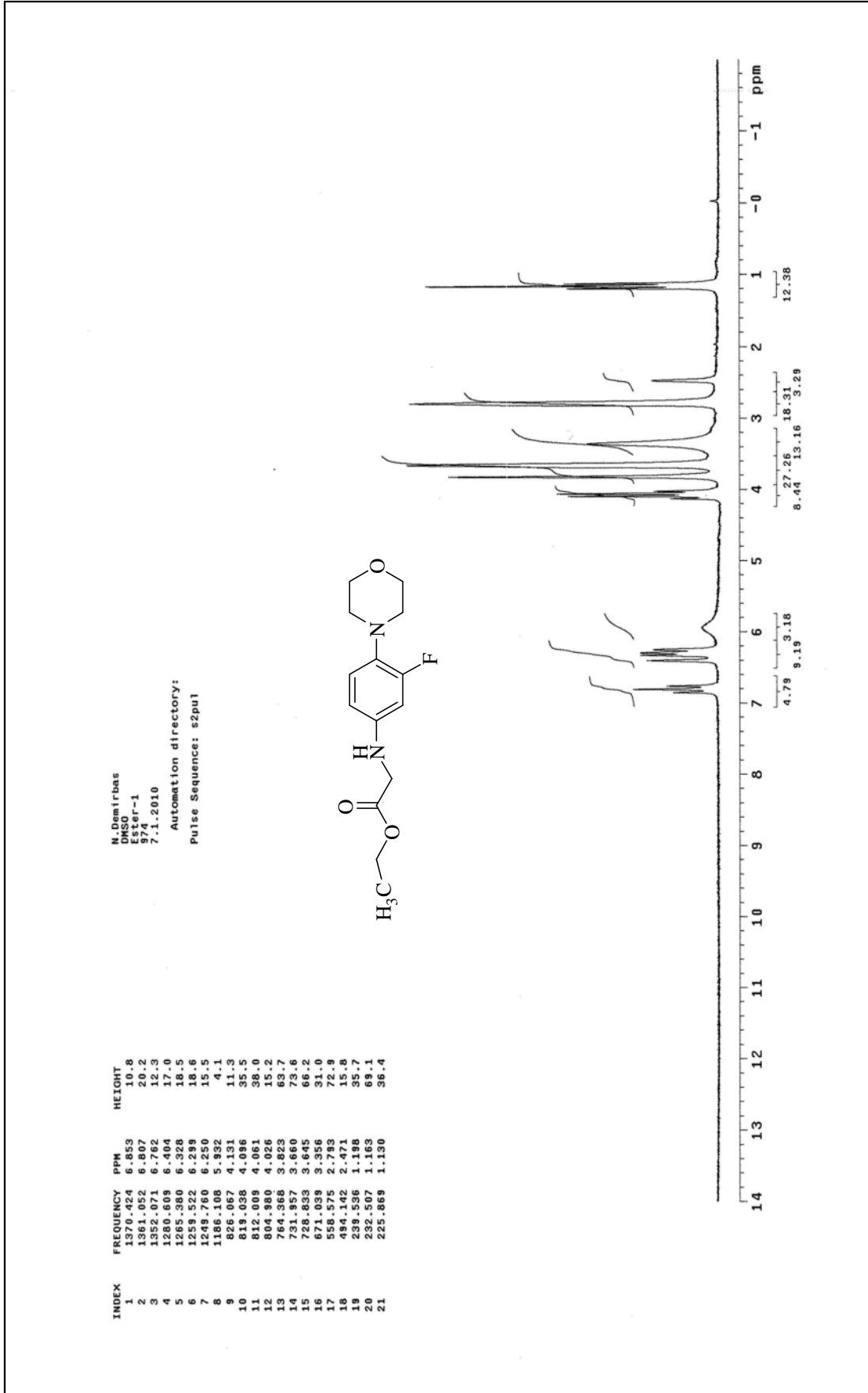


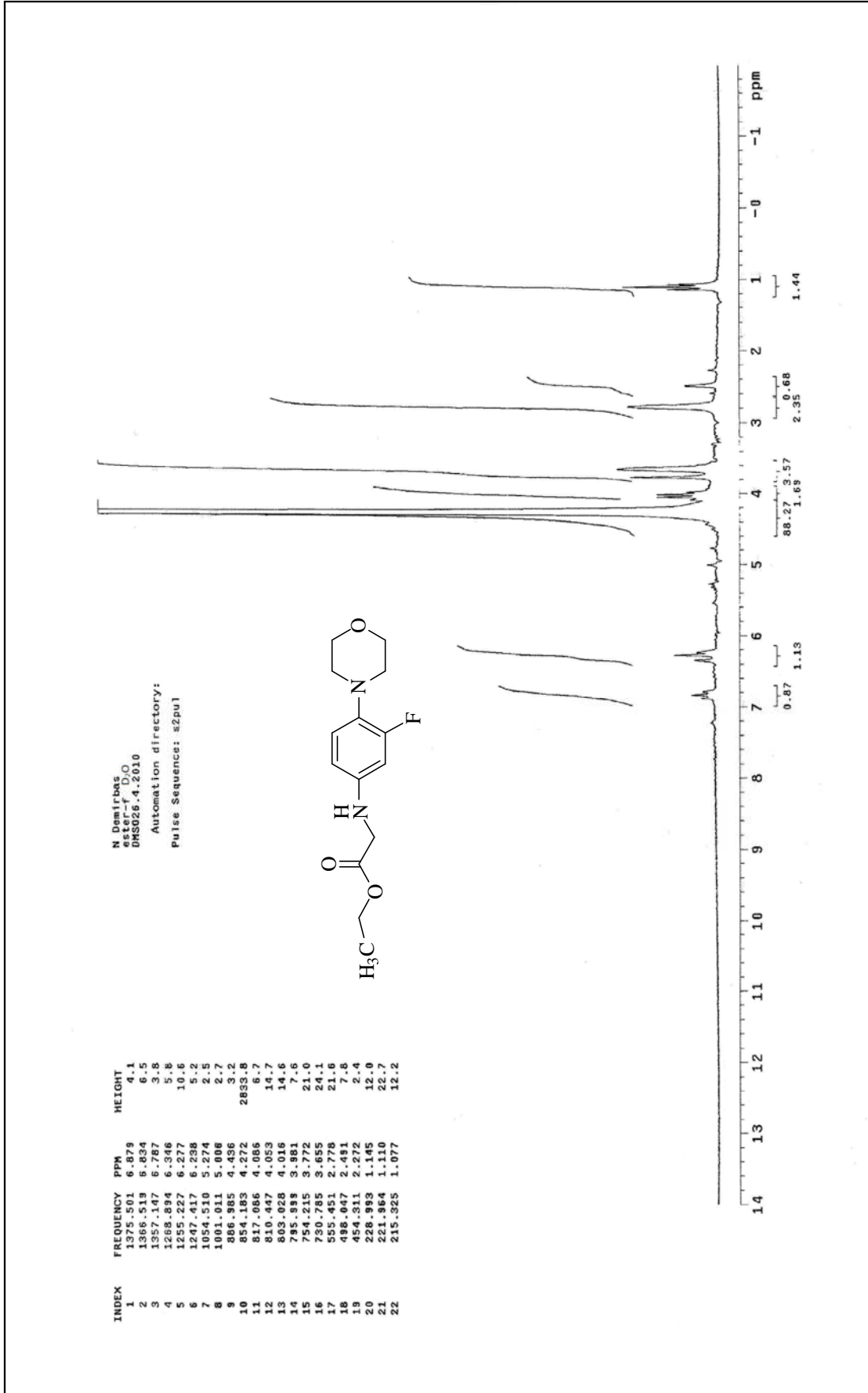
Ek Şekil 27. 40 Nolu Bileşğin Kütle Spektromu



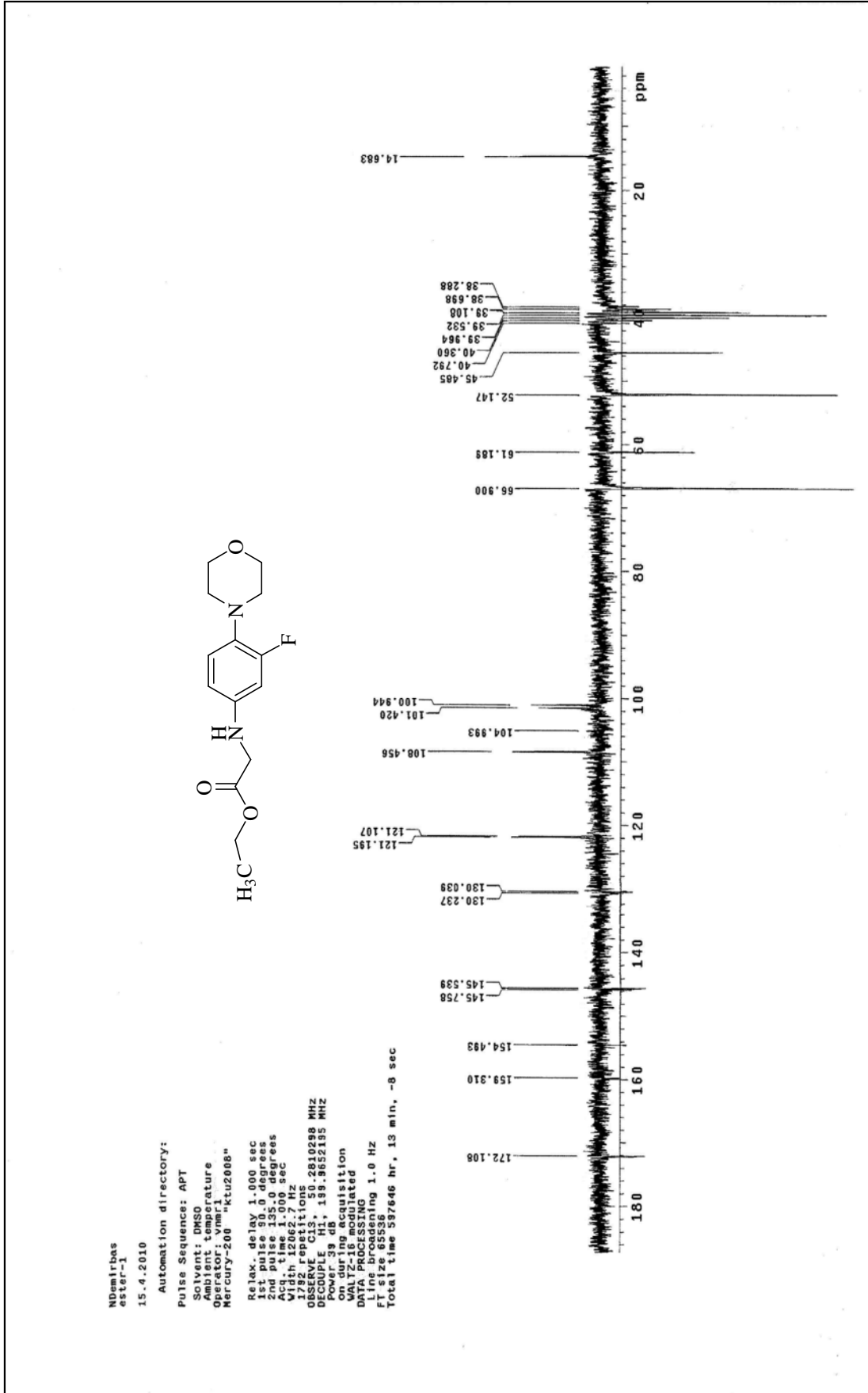
Ek Şekil 28. 41 Nolu Bileşğin IR Spektrumu (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )

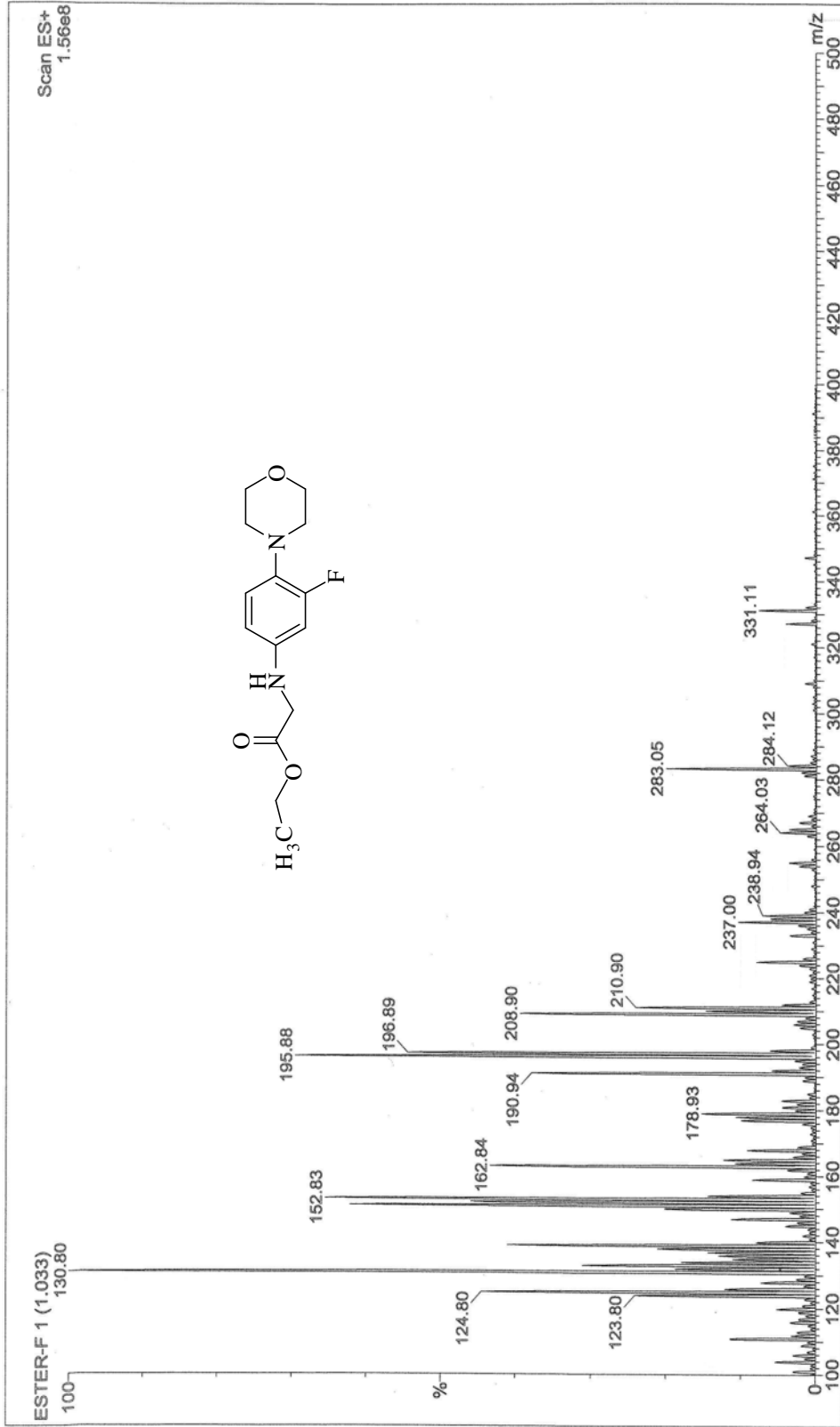



 Ek Şekil 29. 41 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm )

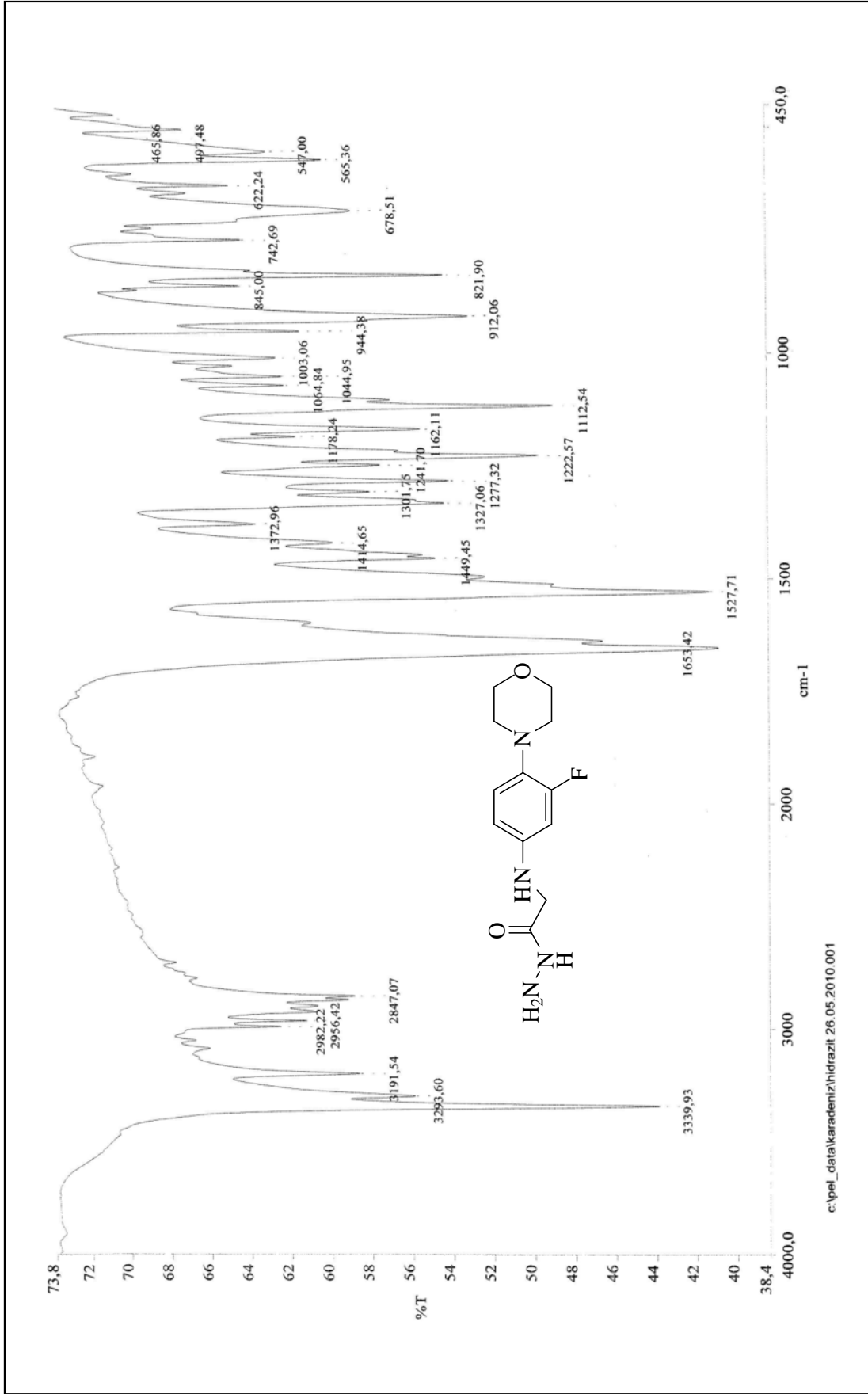


Ek Şekil 30. 41 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ ppm )

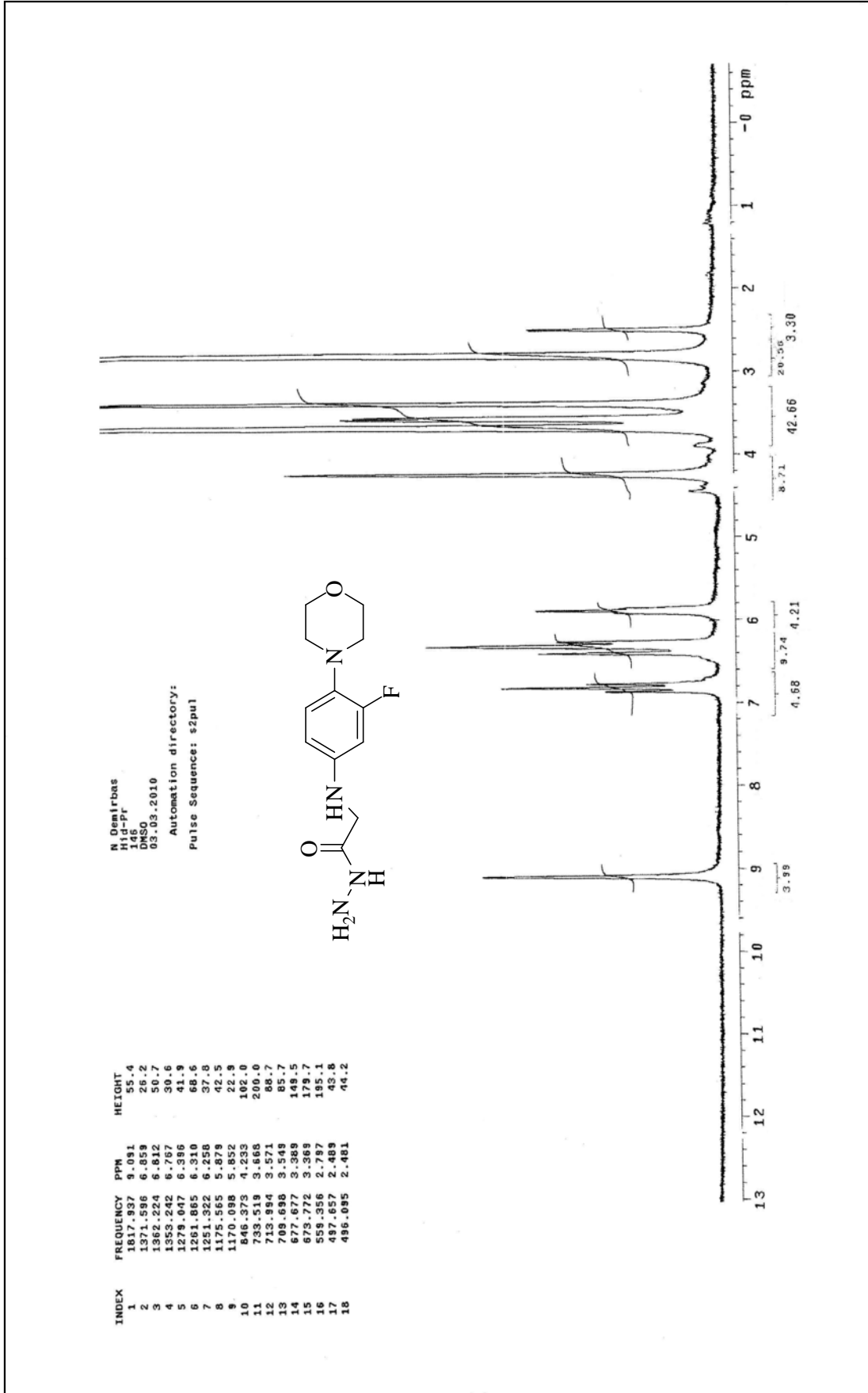

 Ek Şekil 31. 41 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm)

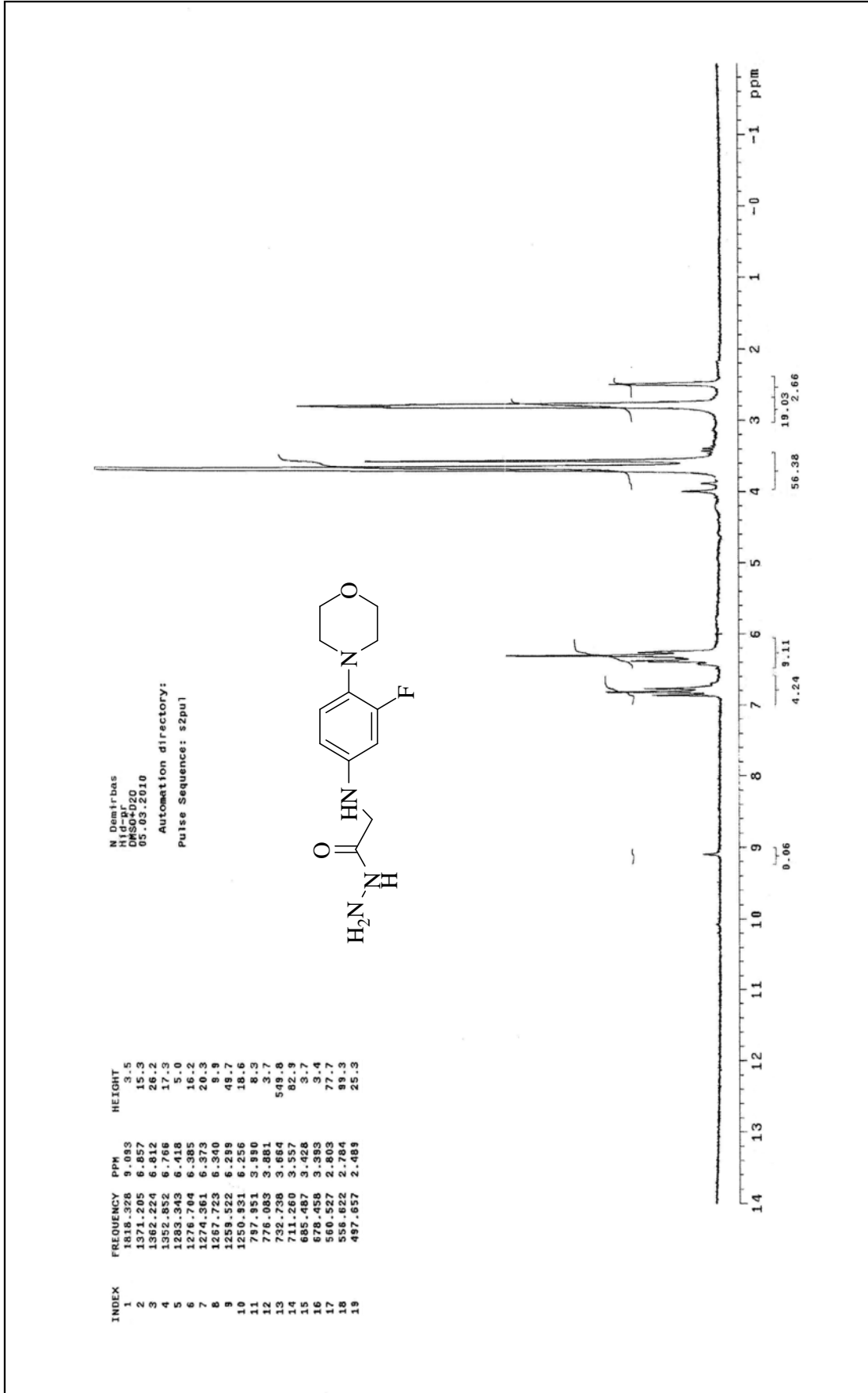


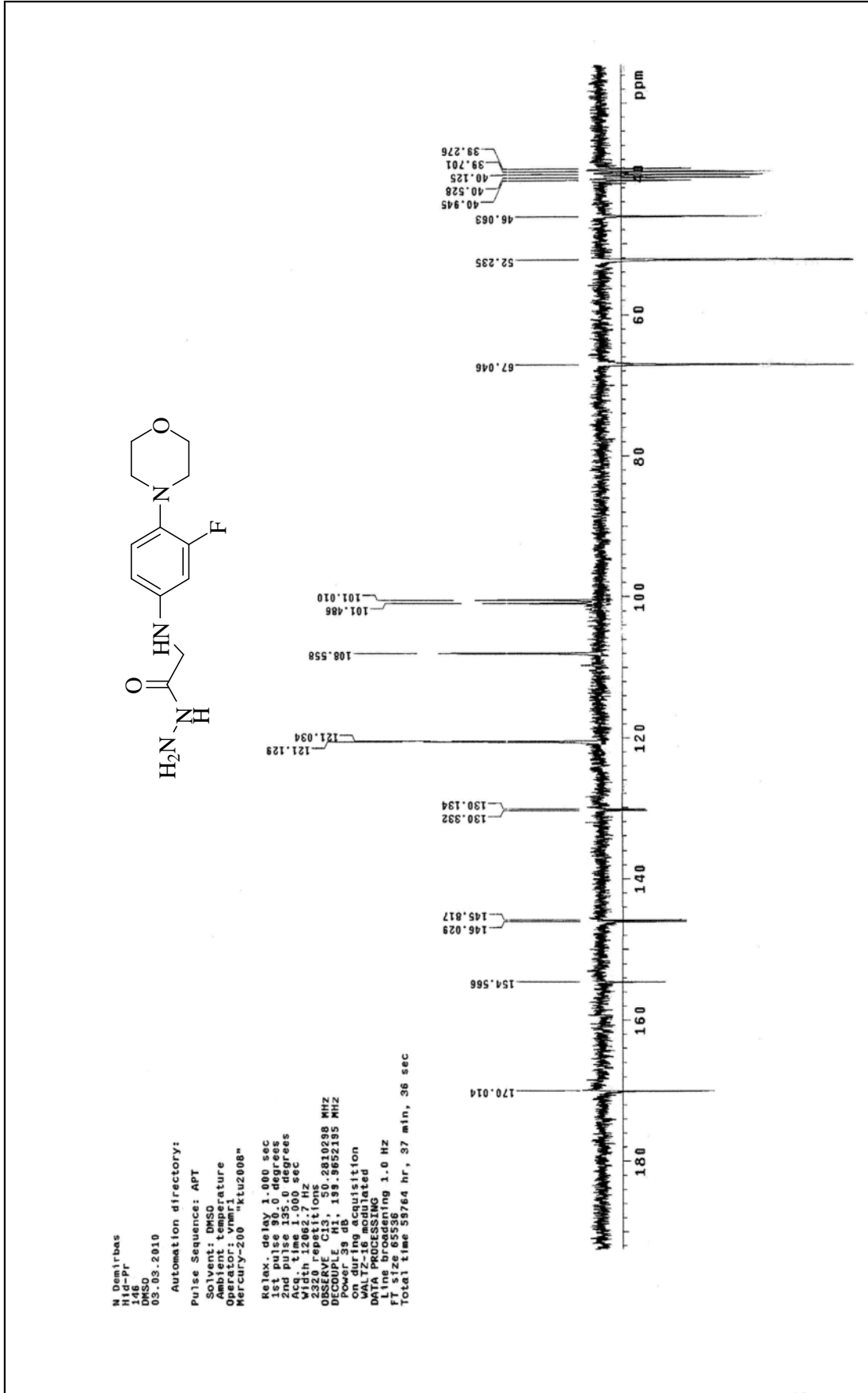
Ek Şekil 32. 41 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



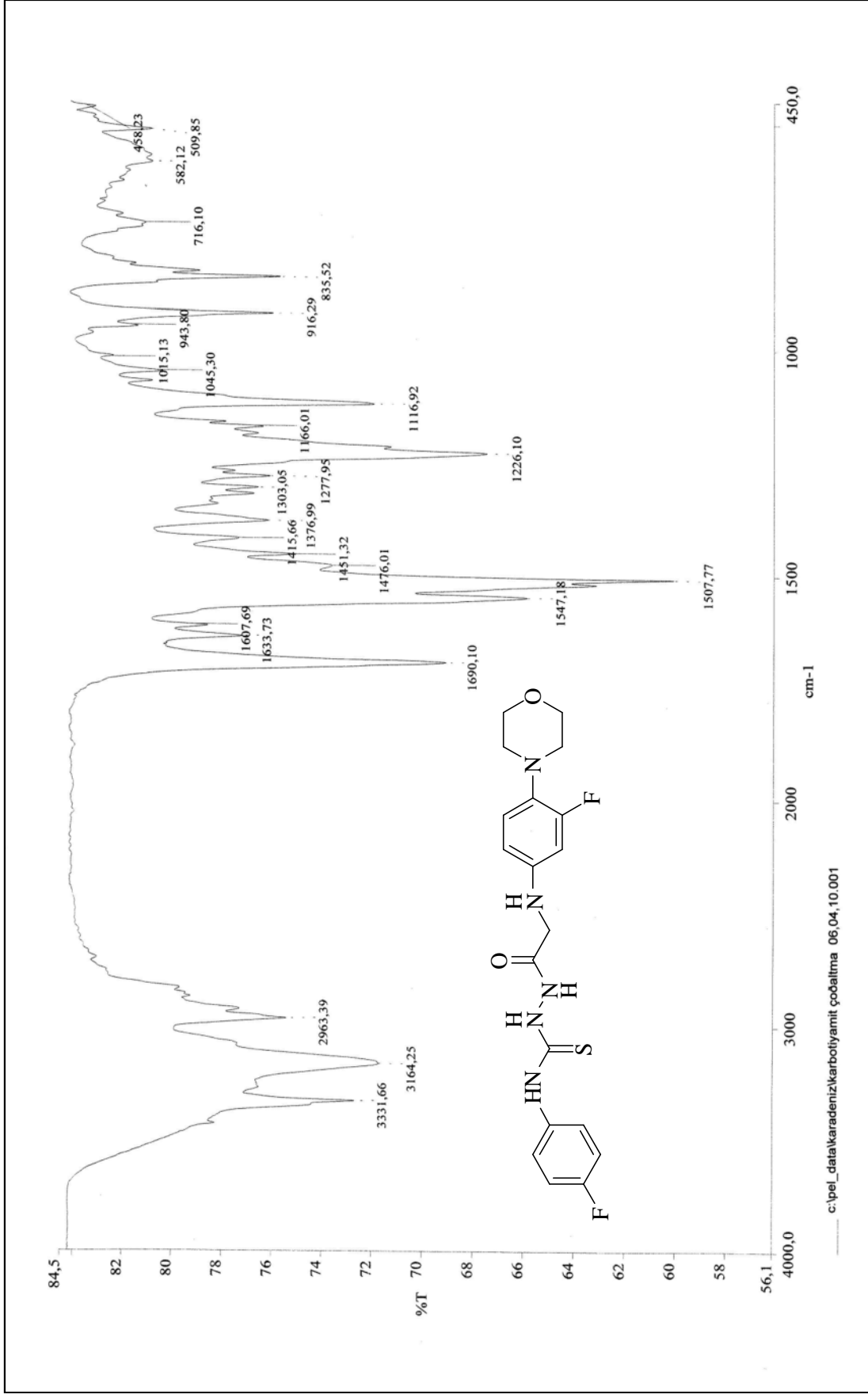
Ek Şekil 33. 42 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, v, cm<sup>-1</sup>)


 Ek Şekil 34. 42 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm )

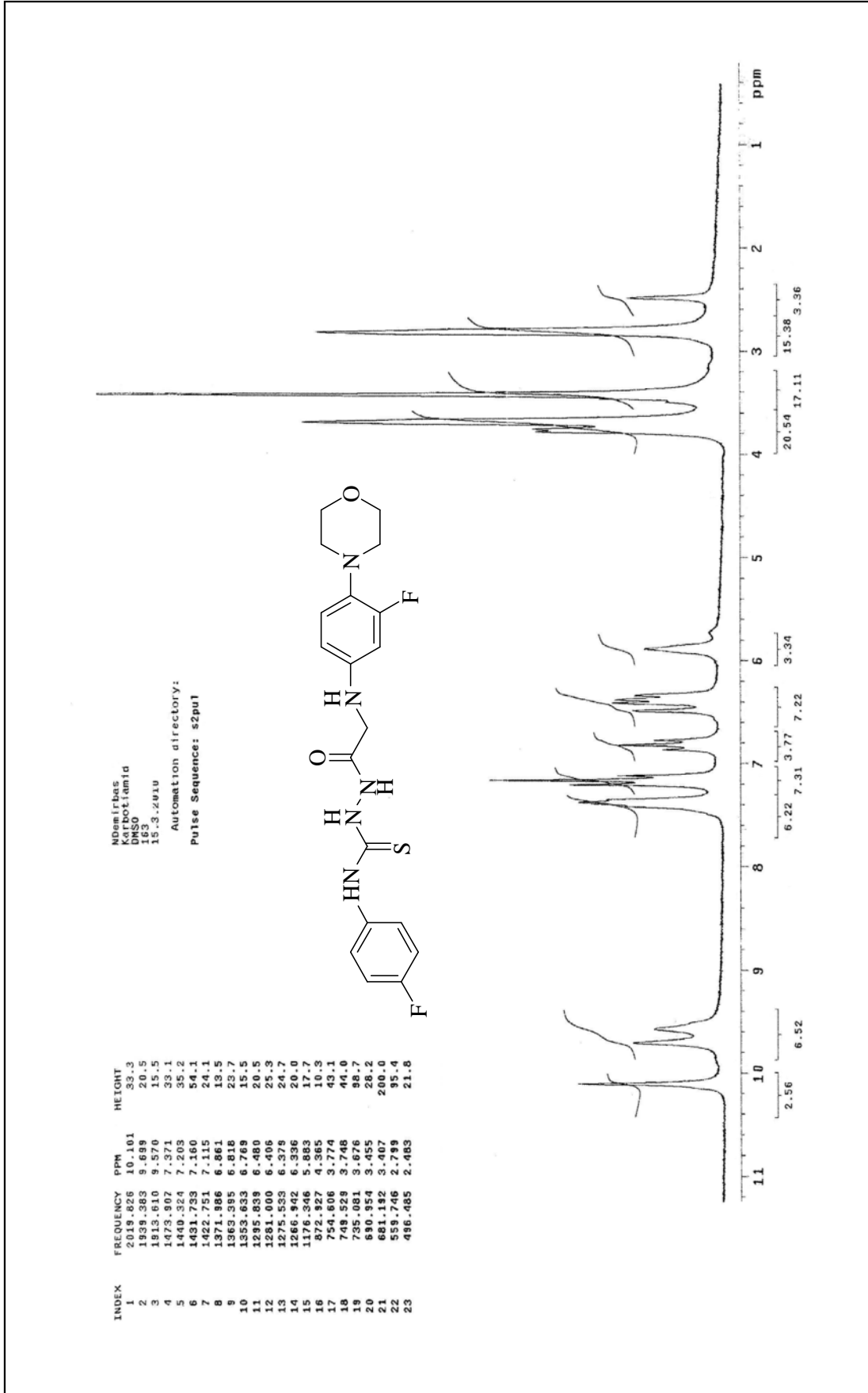

 Ek Şekil 35. 42 Nolu Bileşimin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ ppm )


 Ek Şekil 36. 42 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm )

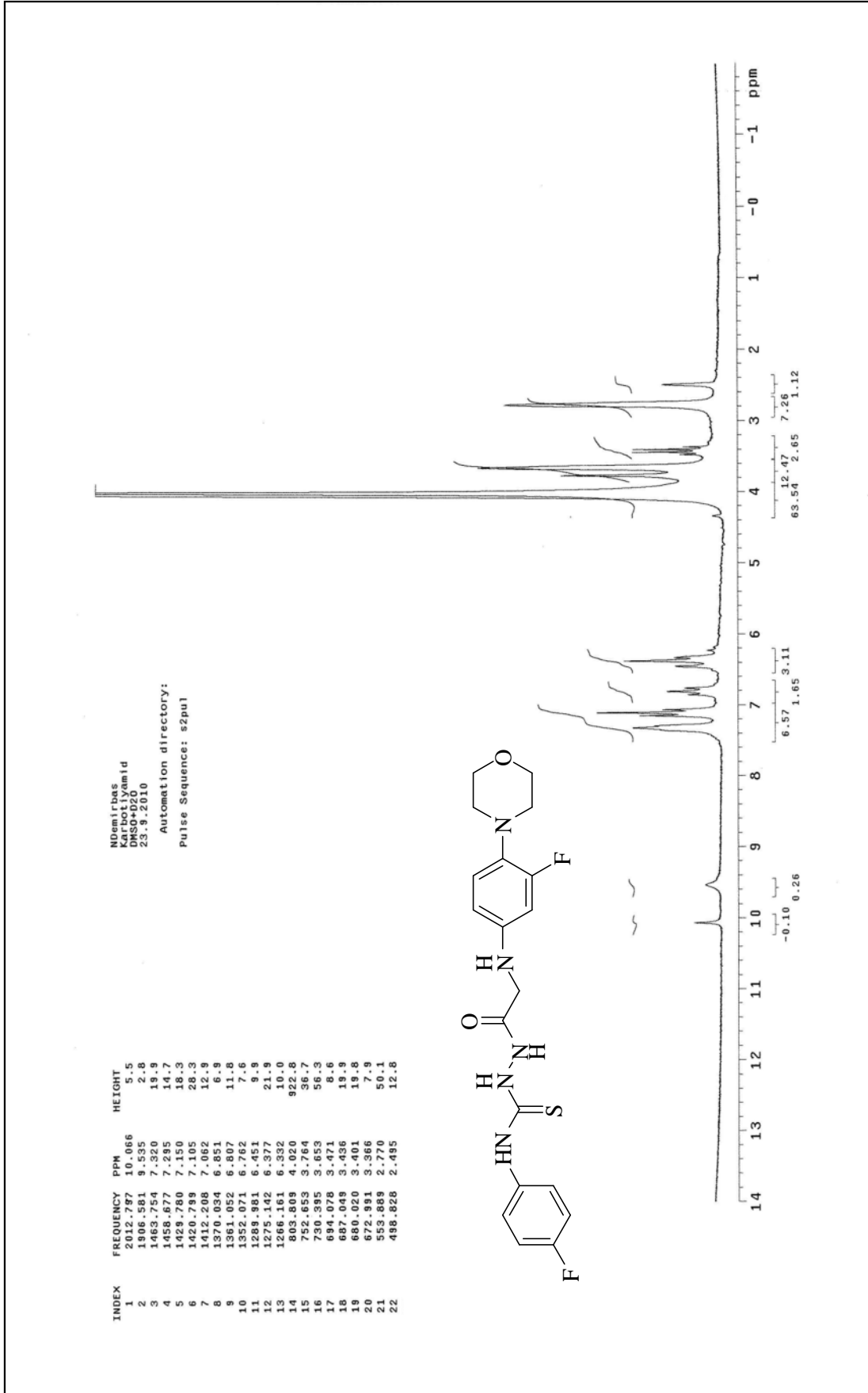


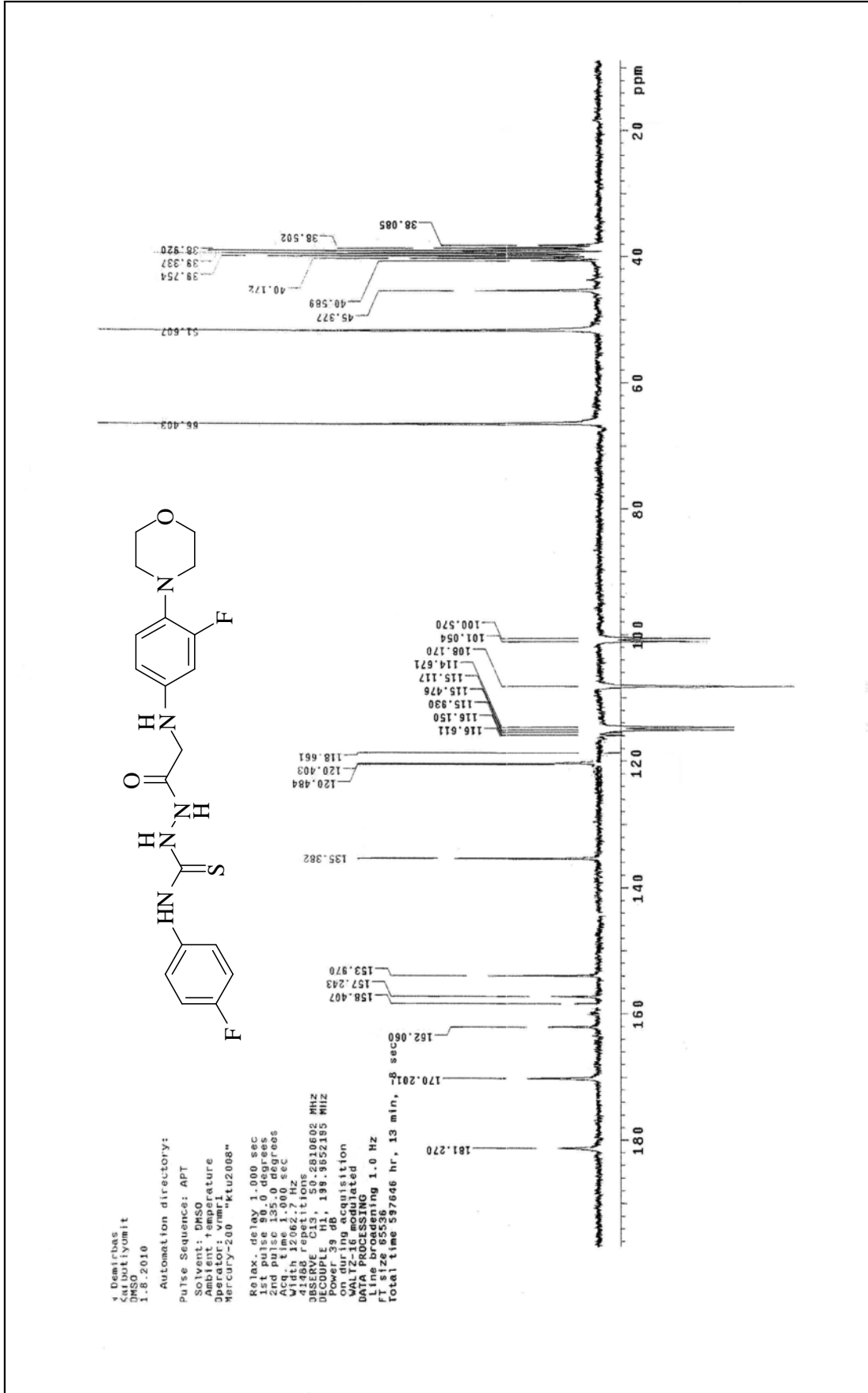


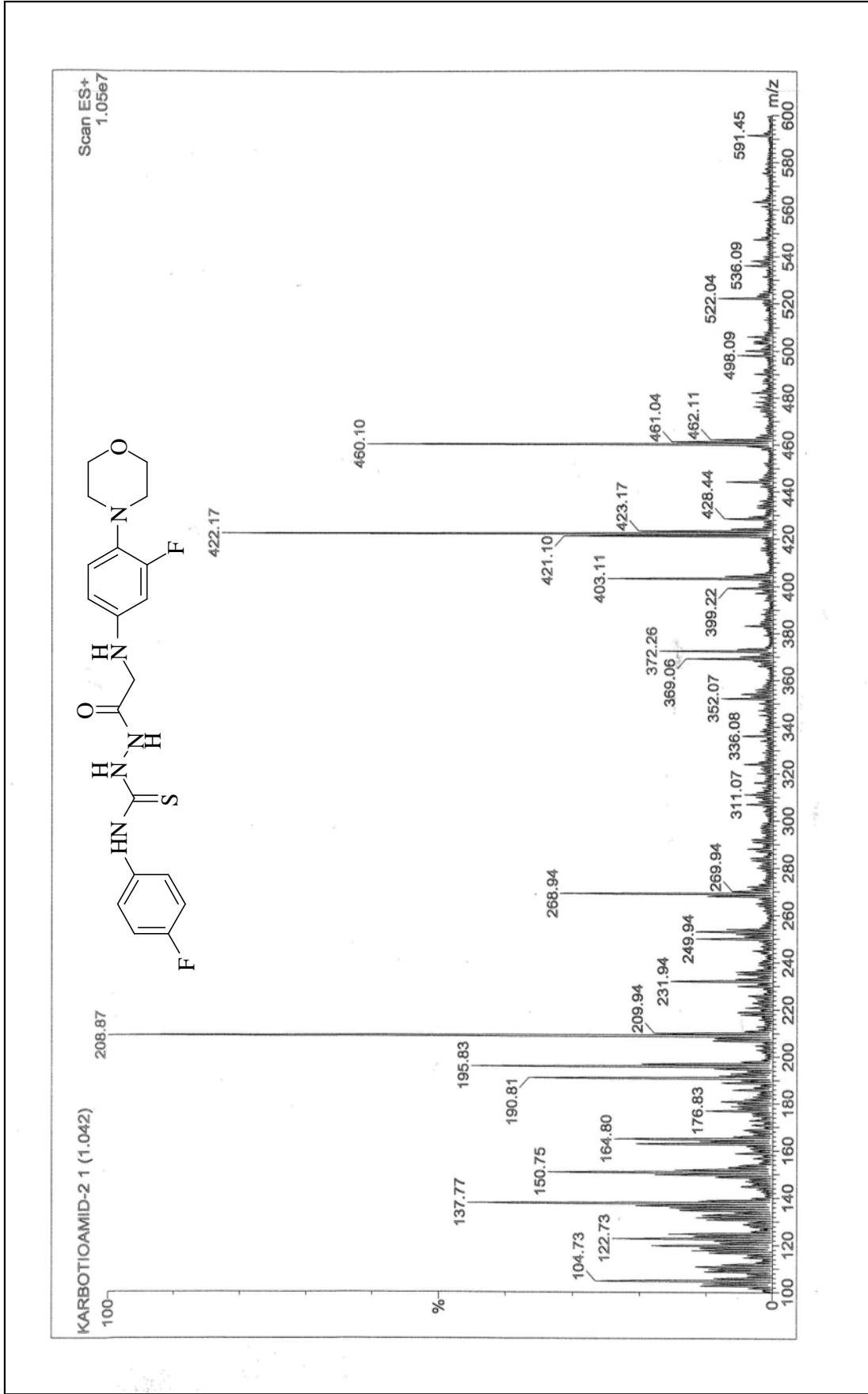
Ek Şekil 37.43 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, v, cm<sup>-1</sup>)



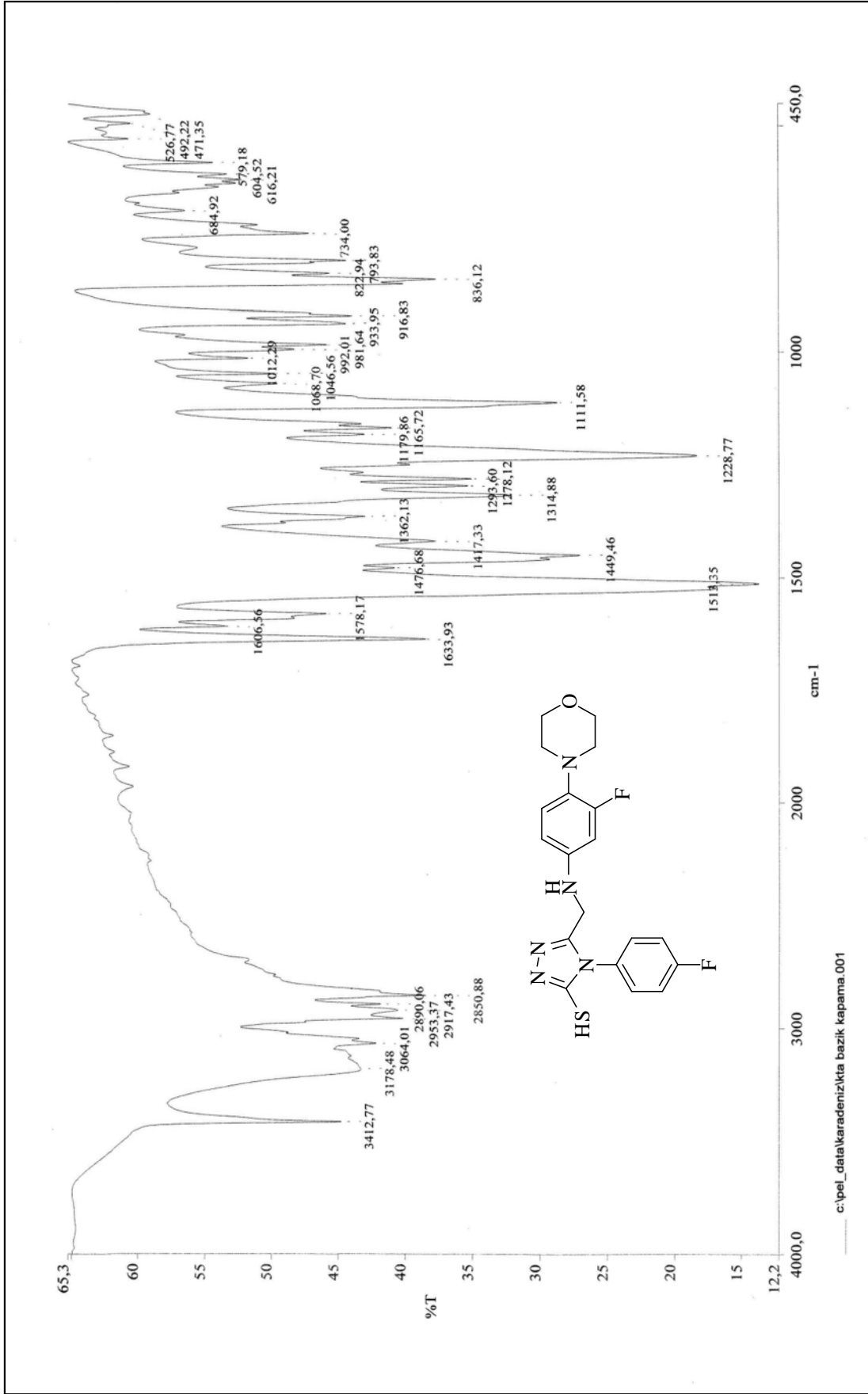
Ek Şekil 38. 43 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm )


 Ek Şekil 39. 43 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ ppm )

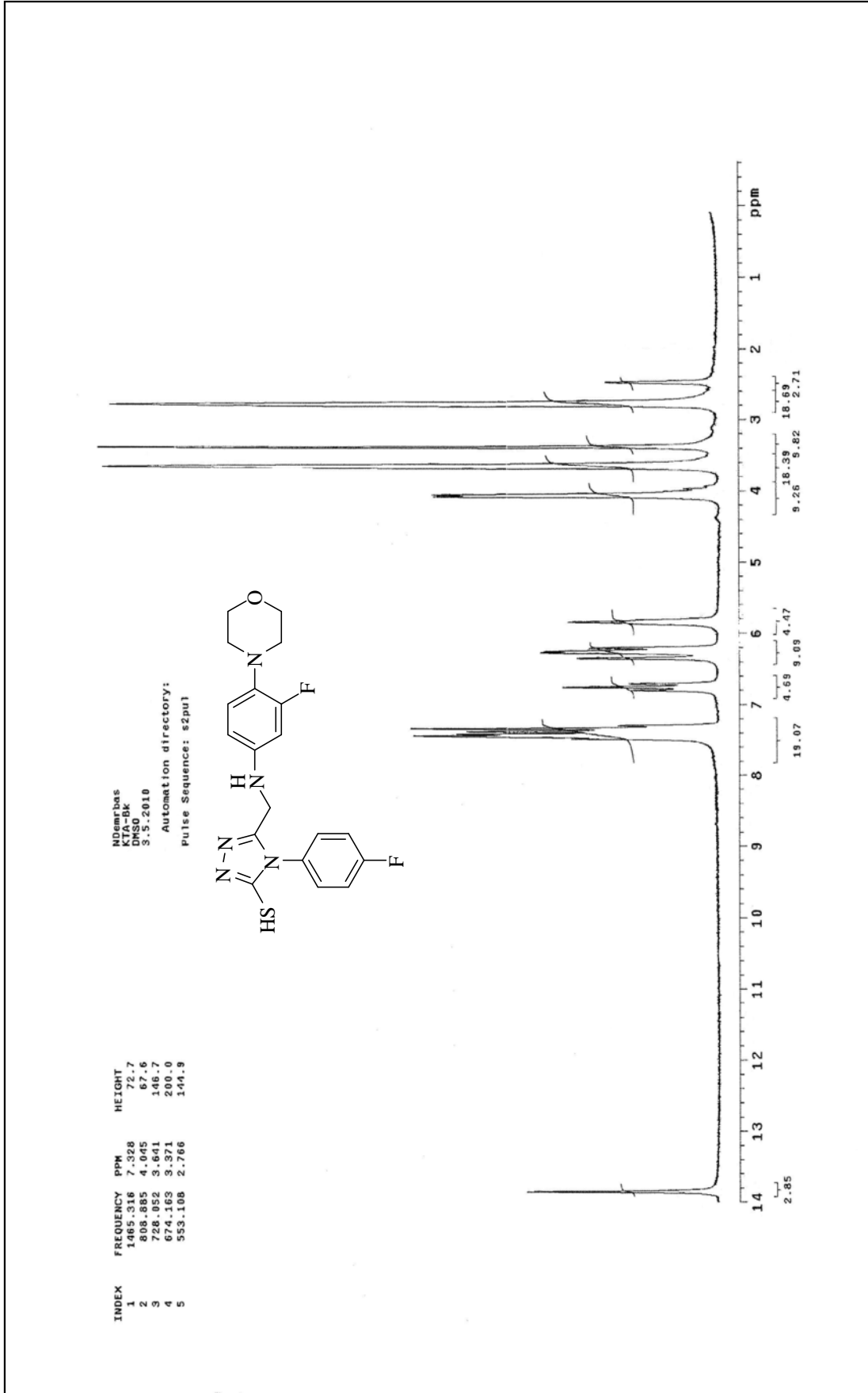
Ek Şekil 40. 43 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , ppm)

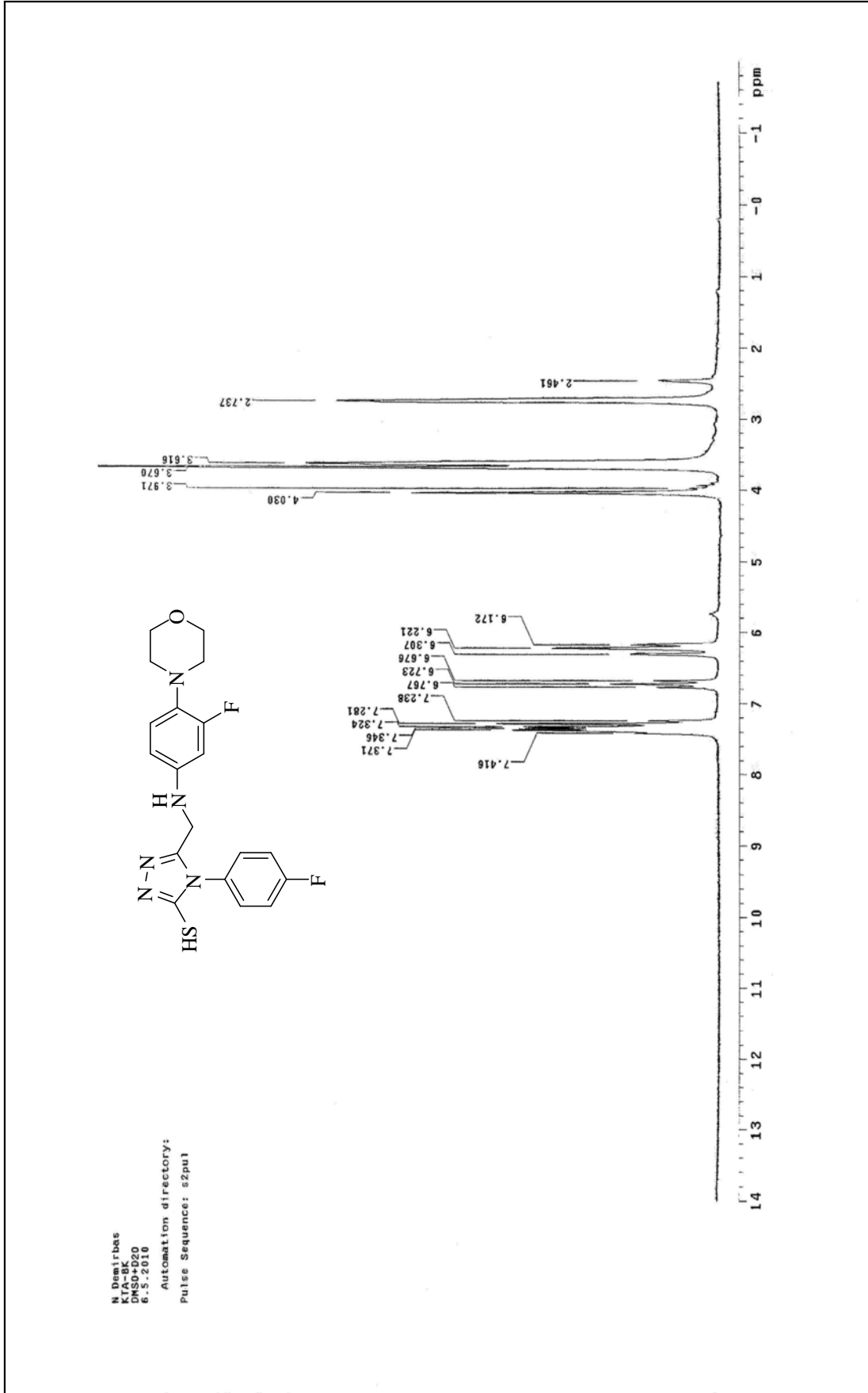


Ek Şekil 41. 43 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



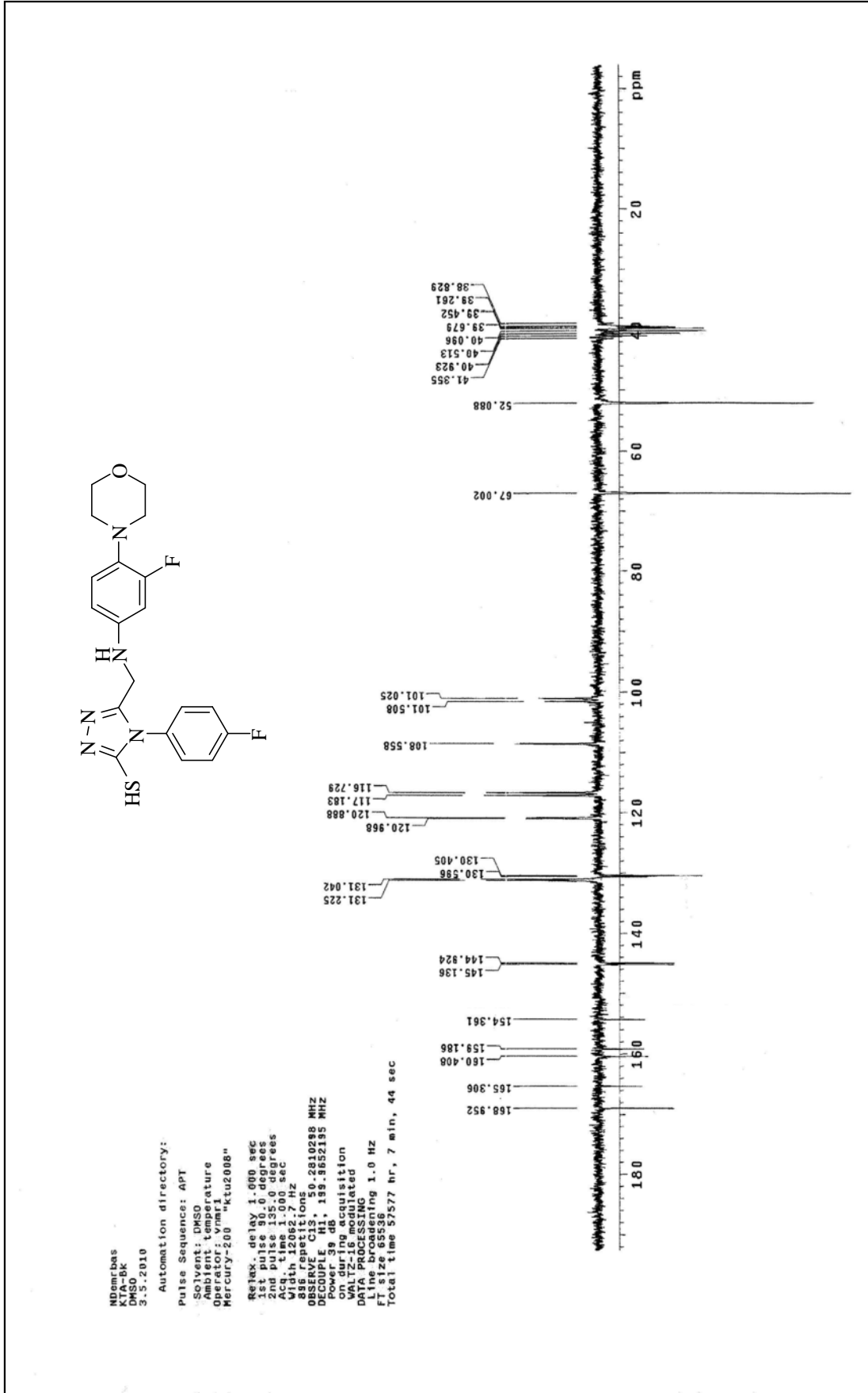
Ek Şekil 42. 44 Nolu Bileşin IR Spektrumu (KBr,  $v$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )


 Ek Şekil 43. 44 Nolu Bileşğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm )

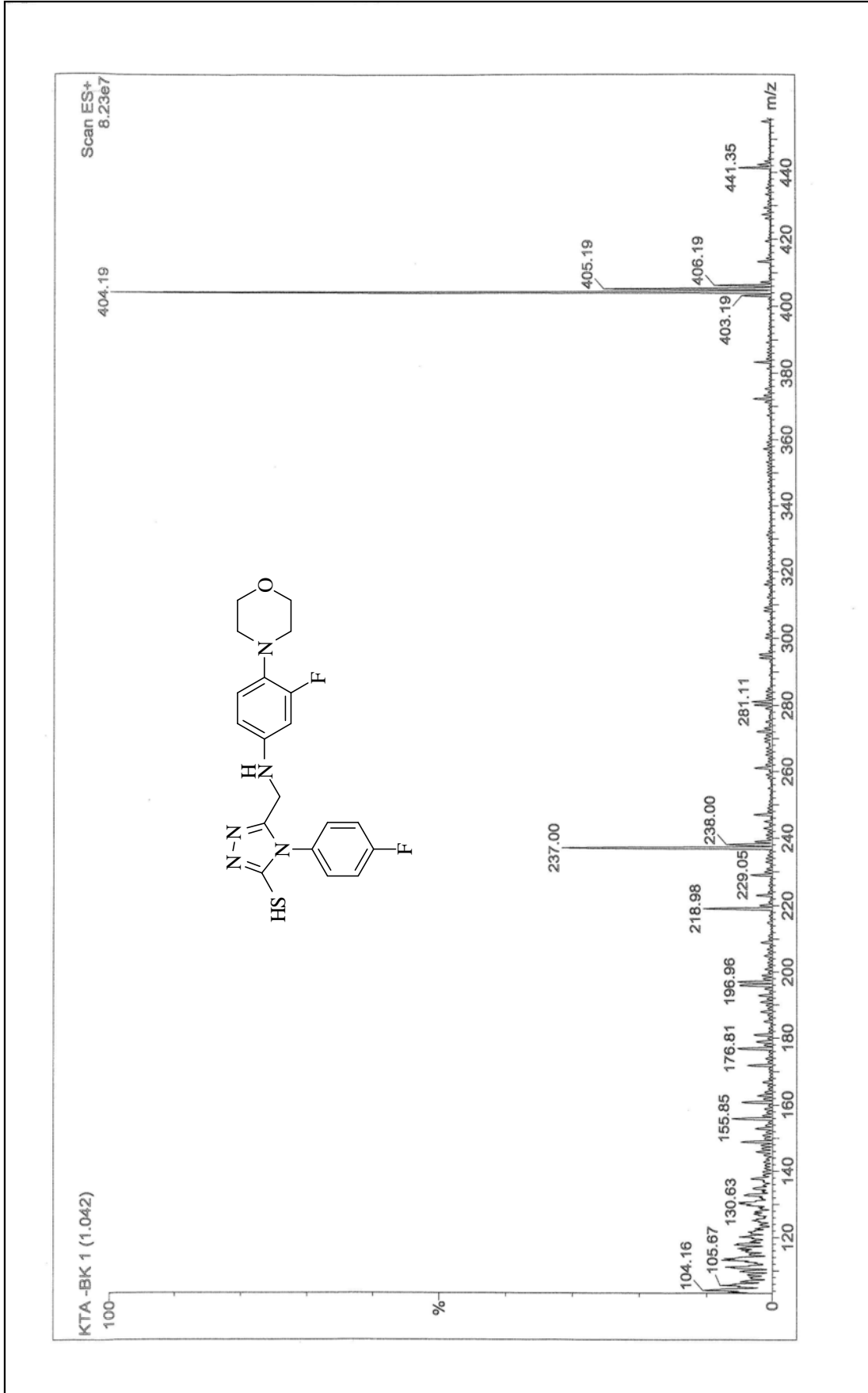


Ek Şekil 44. 44 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ ppm )

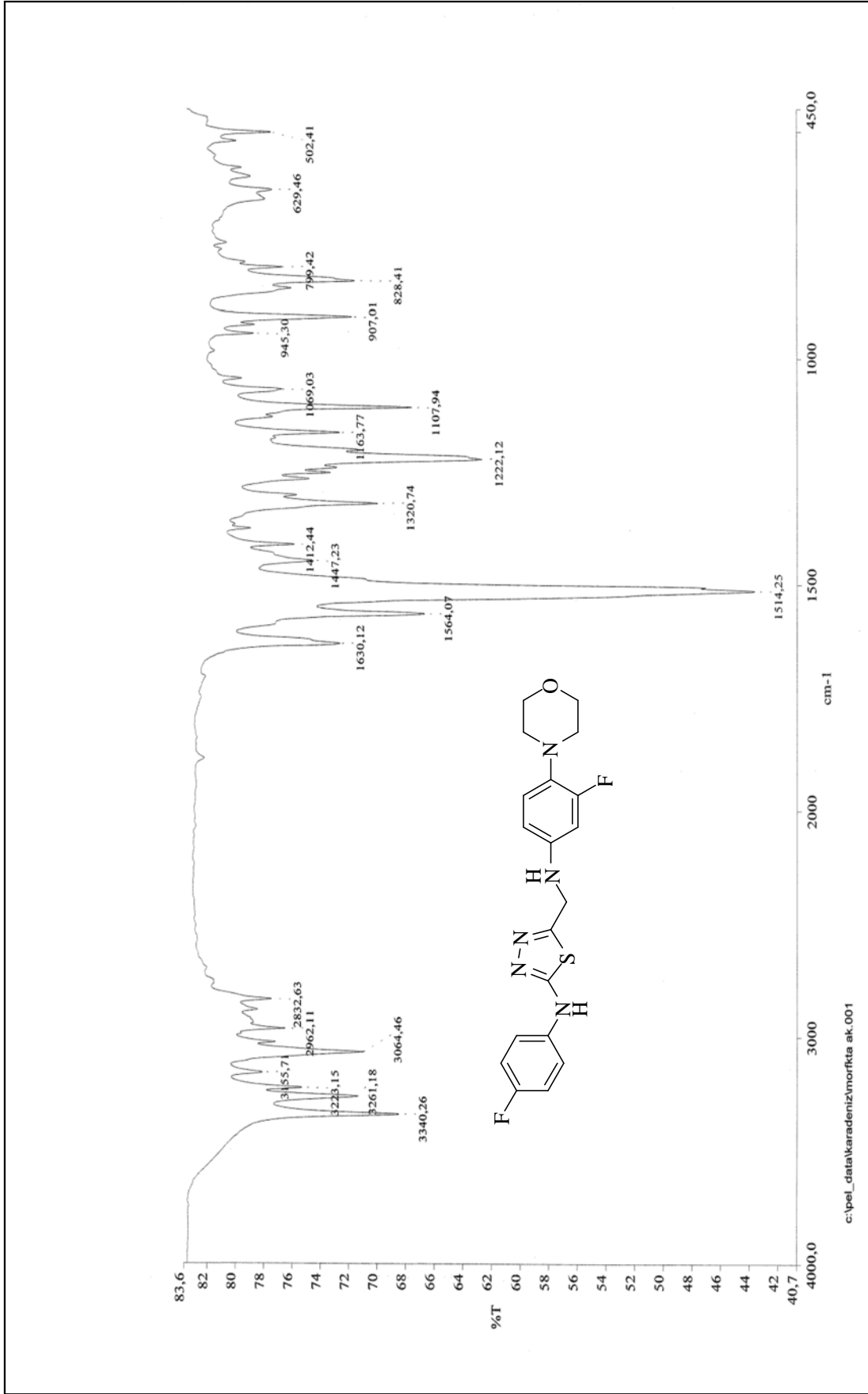




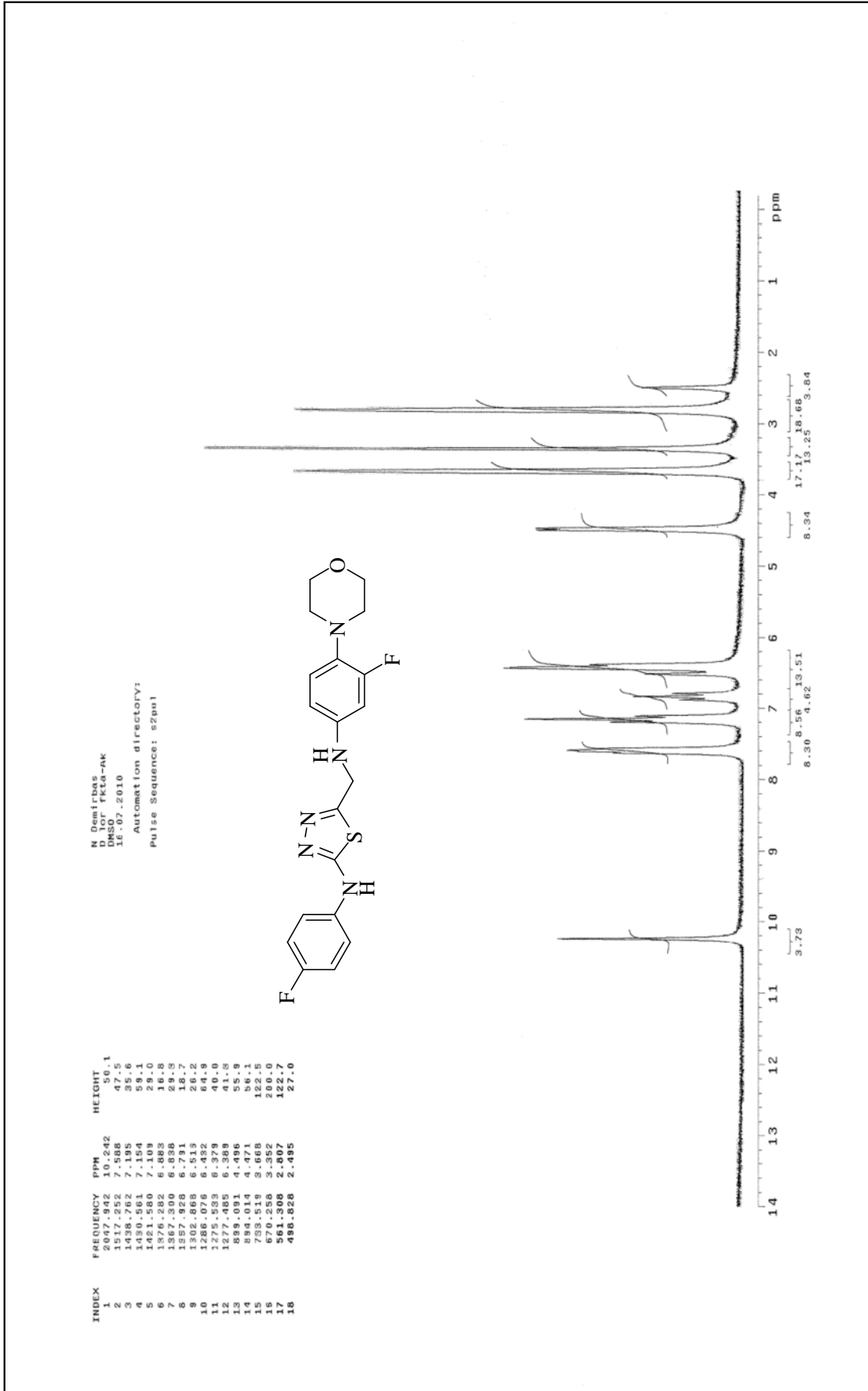
Ek Şekil 45.44 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm)

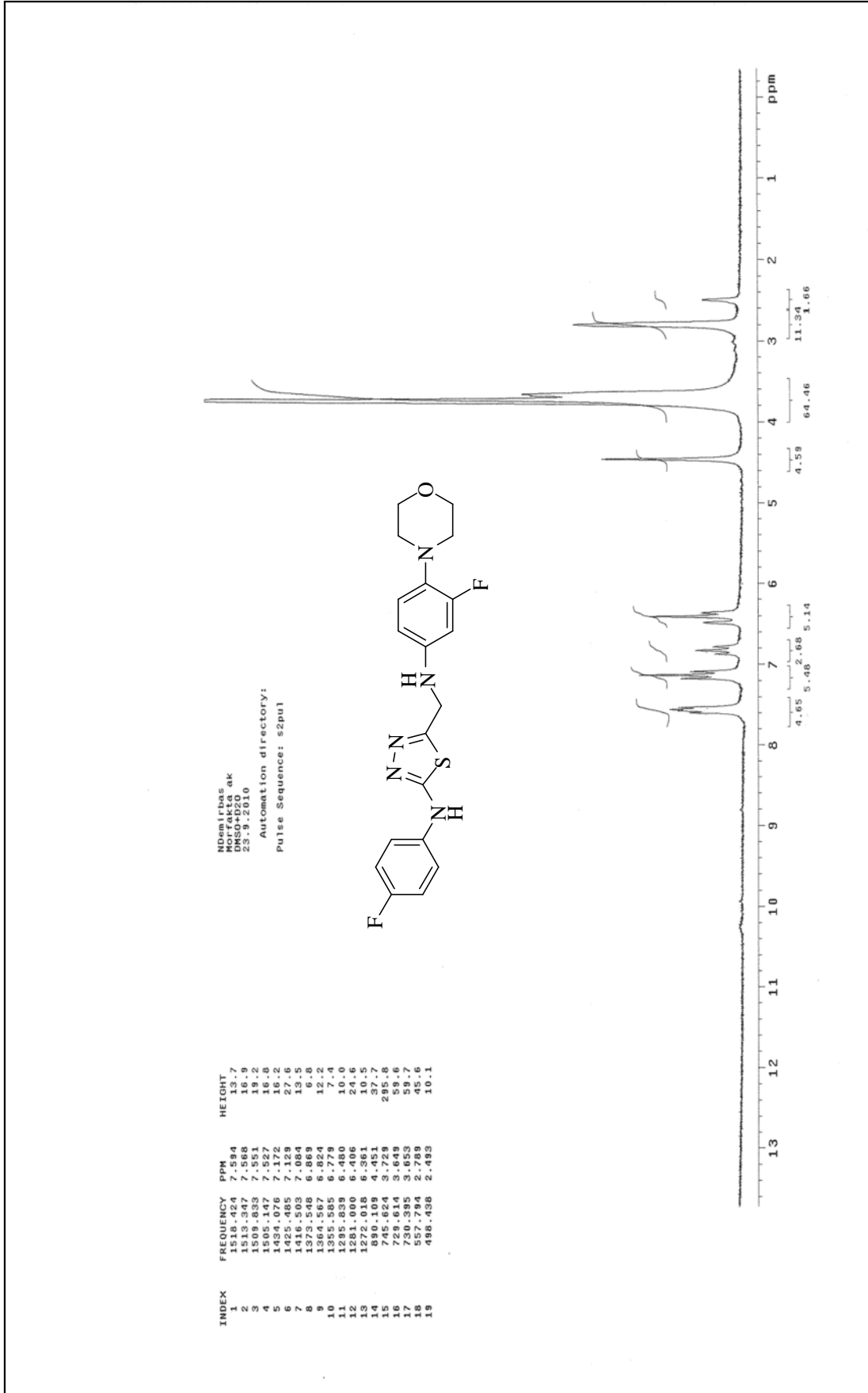


Ek Şekil 46. 44 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

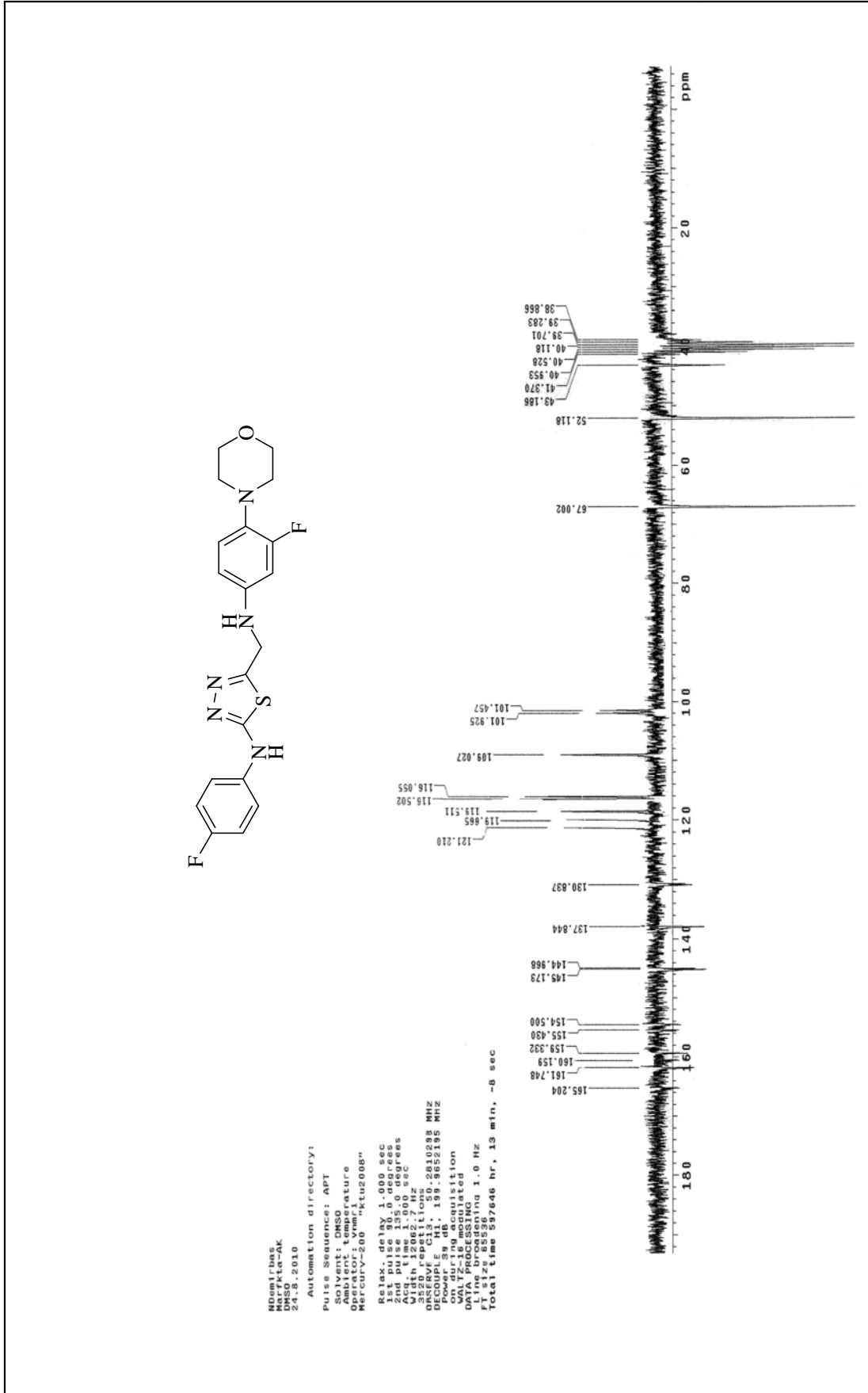


Ek Şekil 47.45 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, v, cm<sup>-1</sup>)

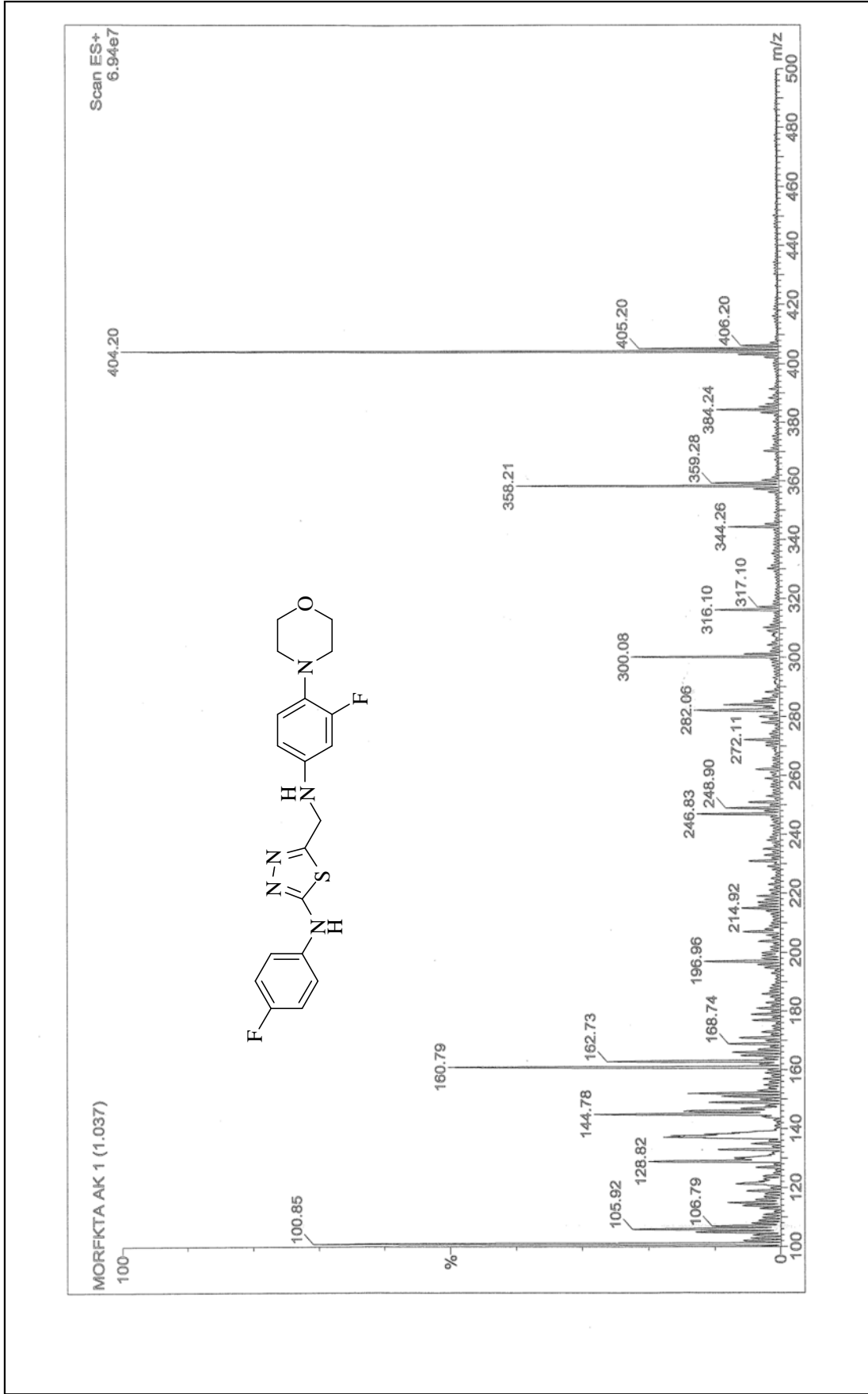

 Ek Şekil 48. 45 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm )



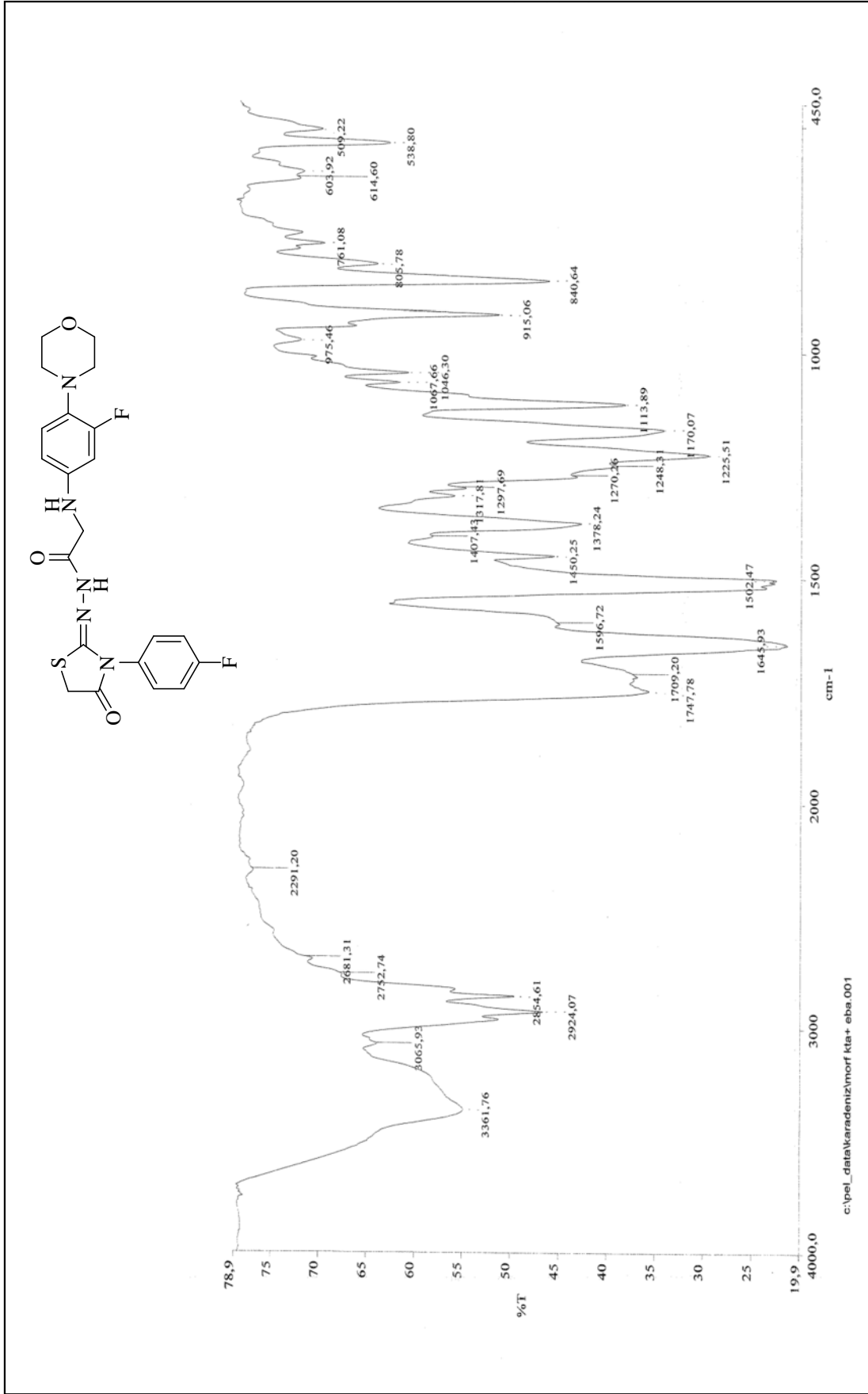
Ek Şekil 49. 45 Nolu Bileşimin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm )



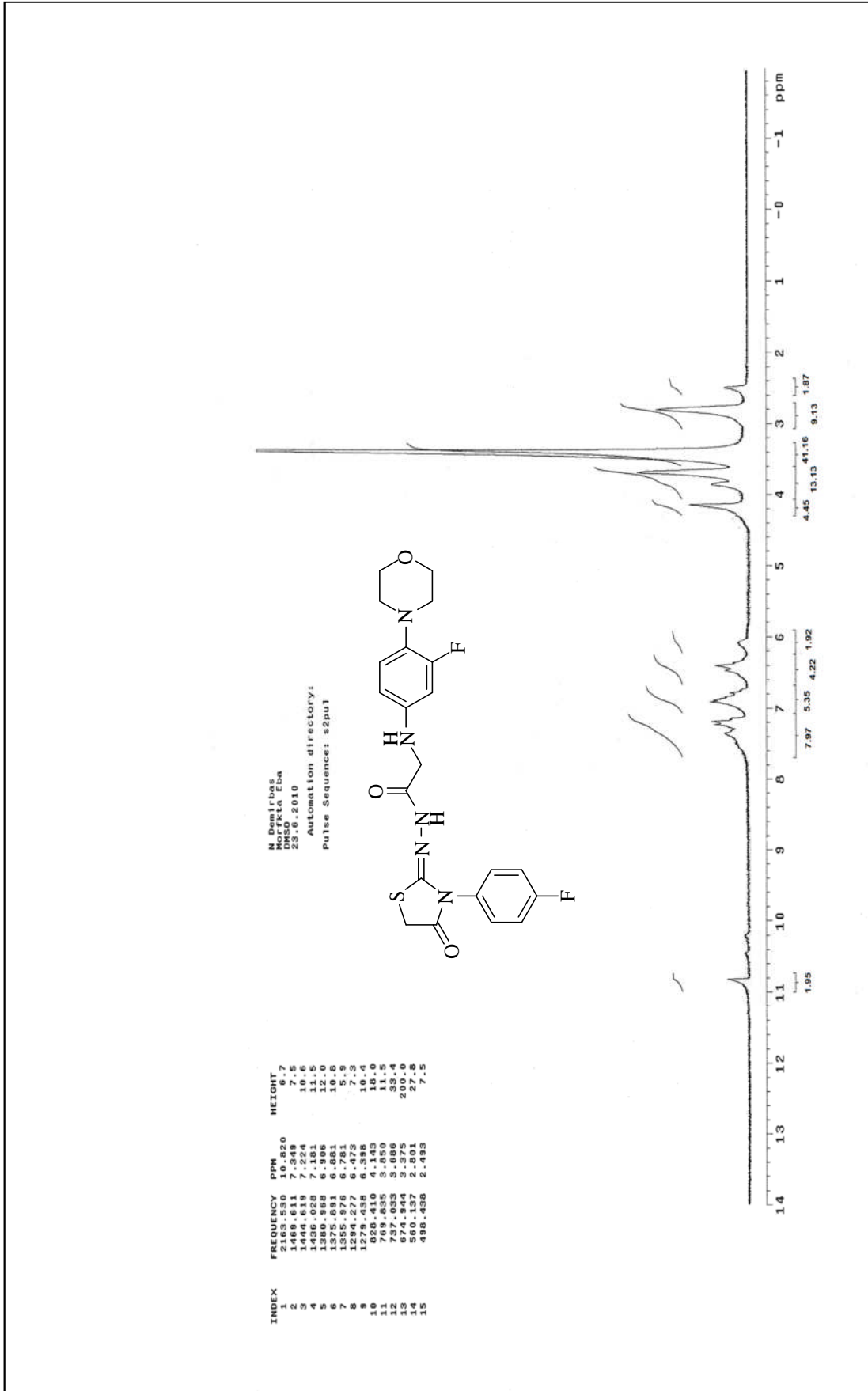
Ek Şekil 50. 45 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6, \delta$  ppm )

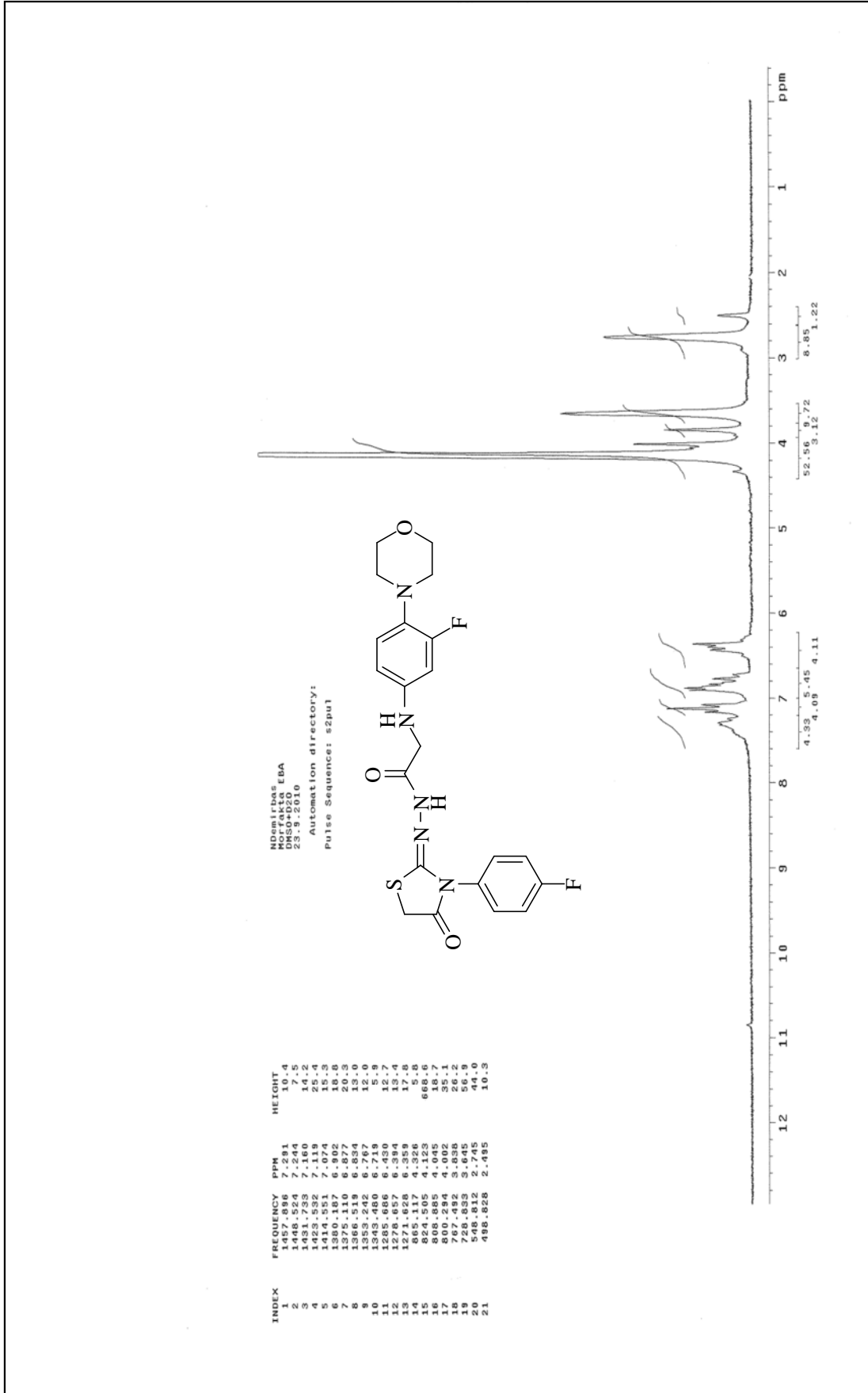


Ek Şekil 51.45 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

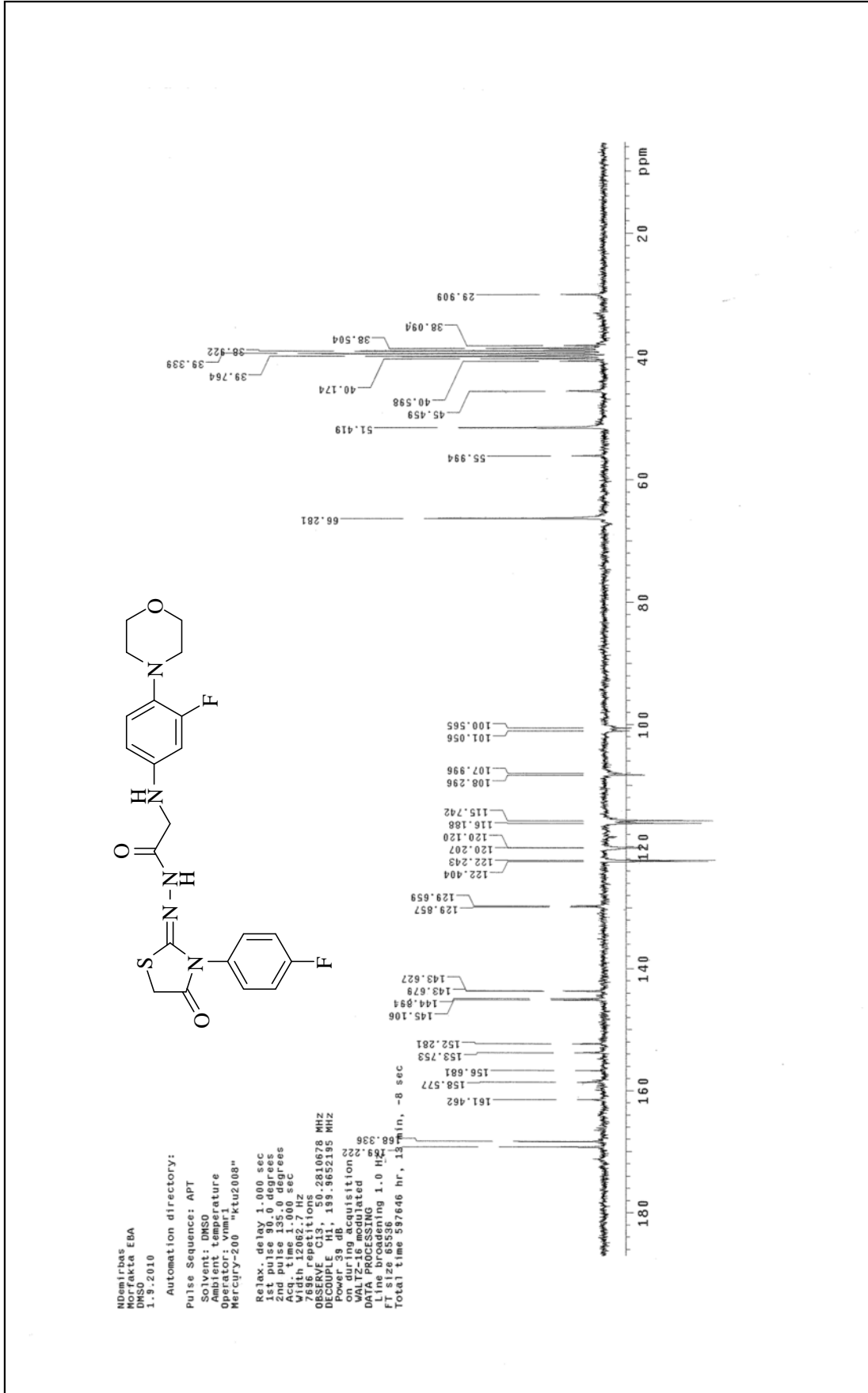
Ek Şekil 52. 46 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )

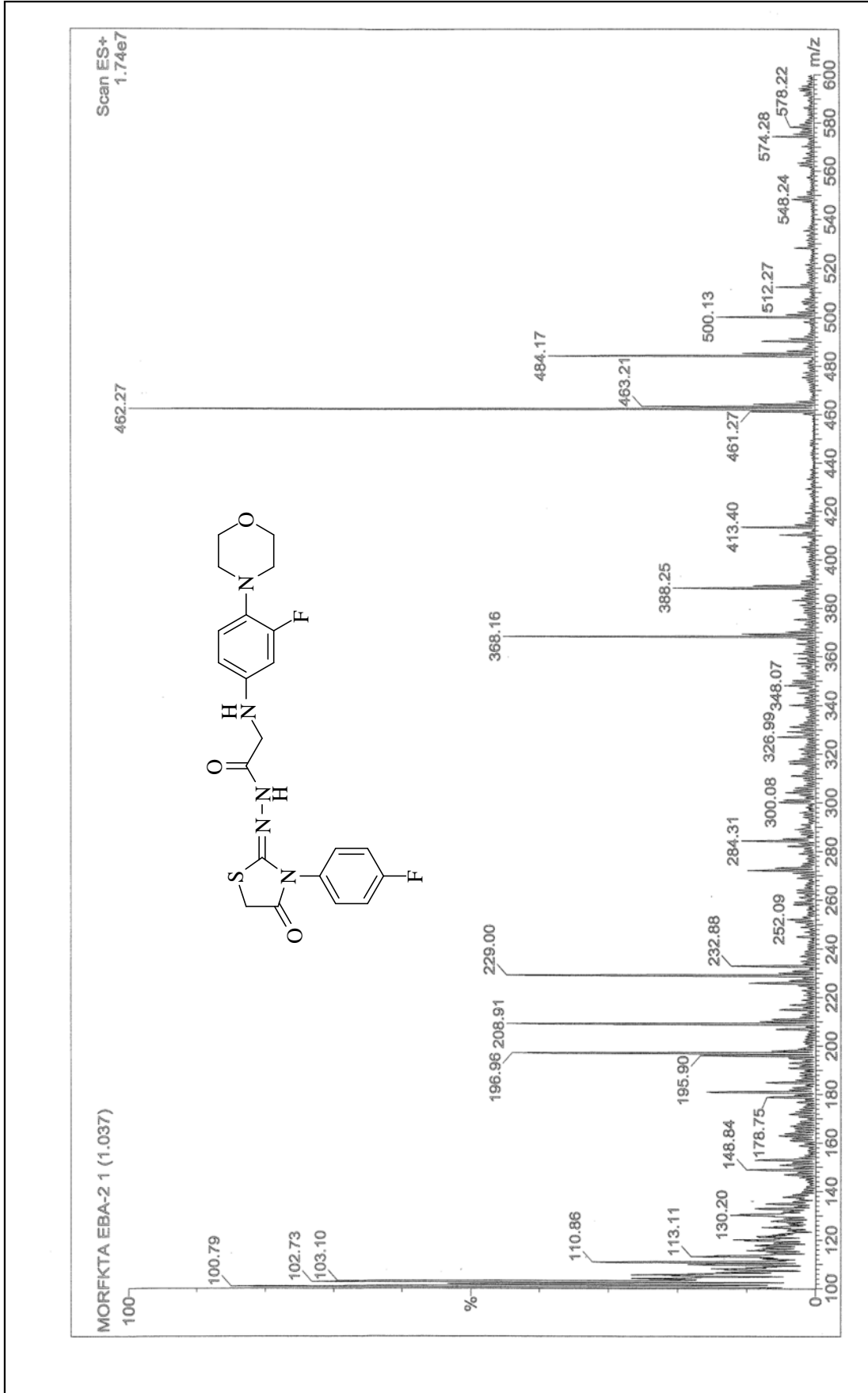



 Ek Şekil 53. 46 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm )

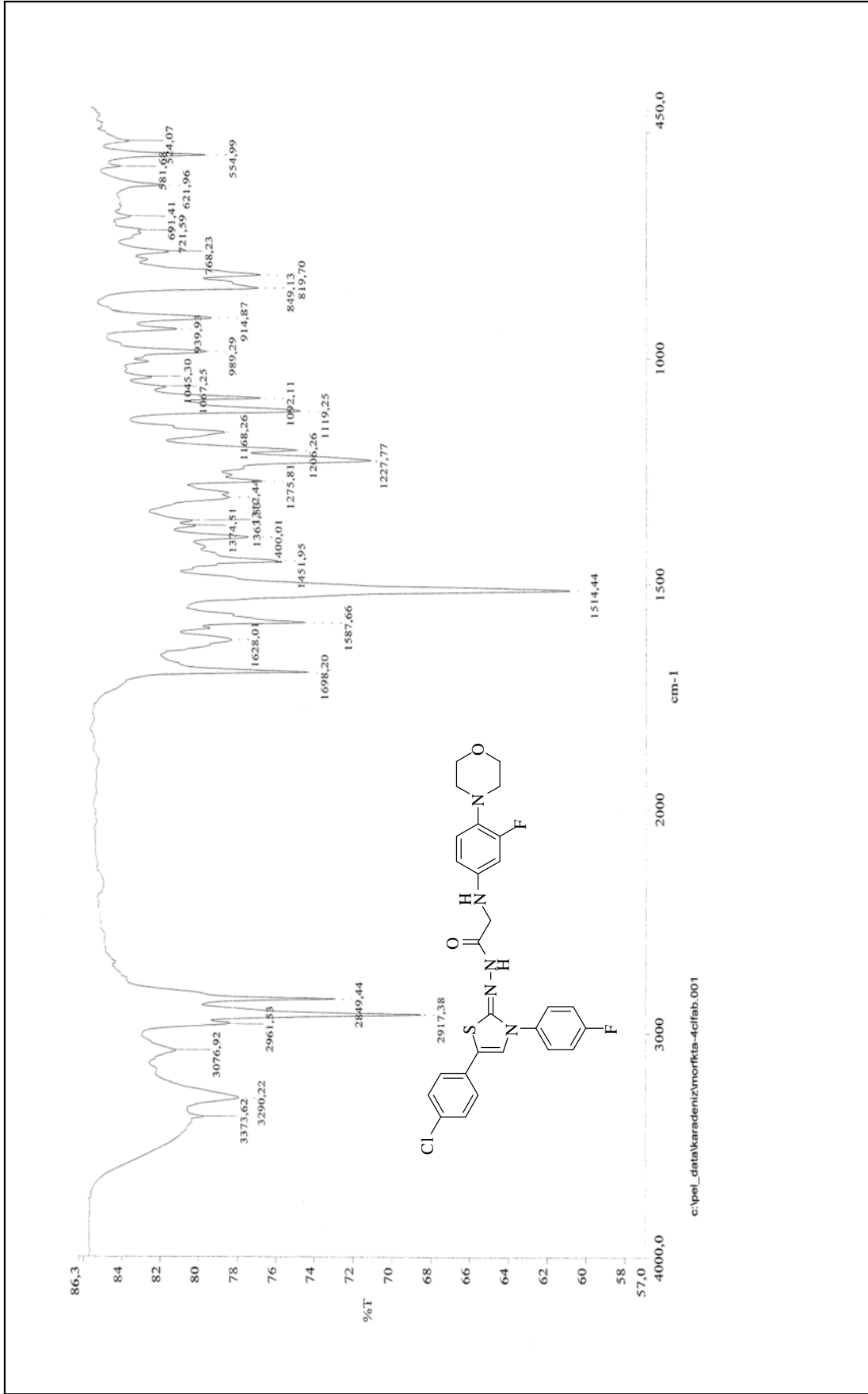


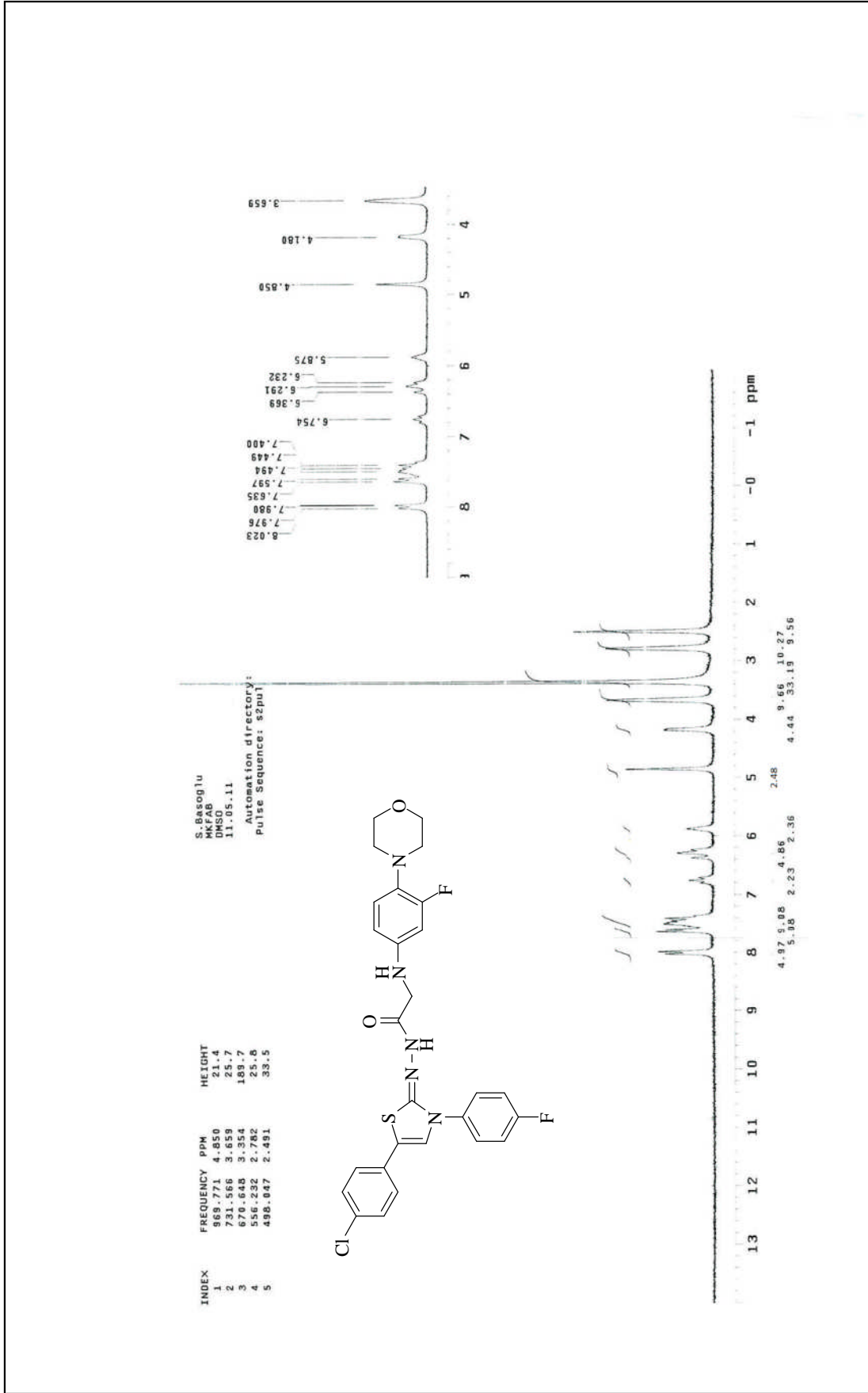
Ek Şekil 54. 46 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ ,  $\delta$  ppm )

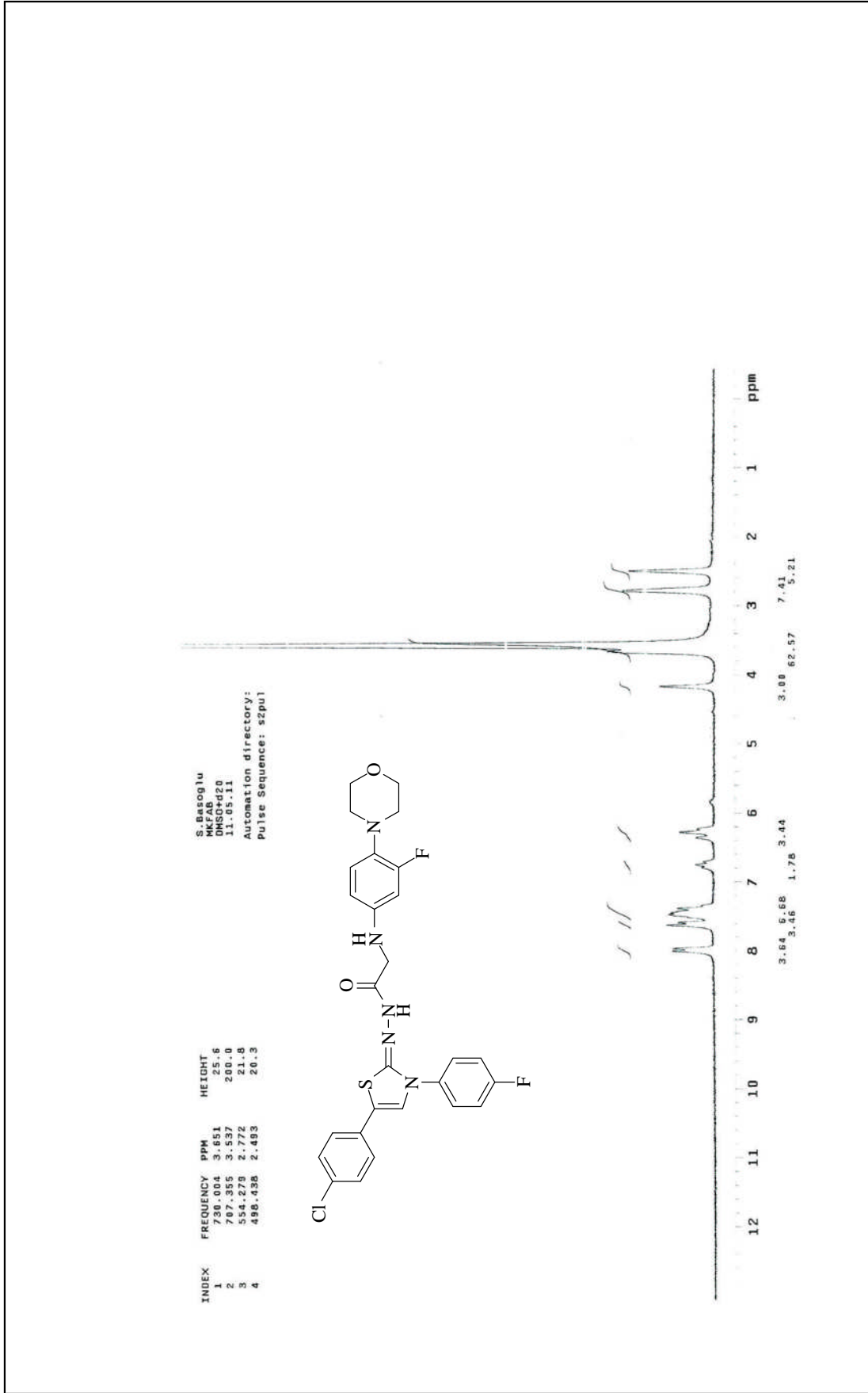

 Ek Şekil 55. 46 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm )



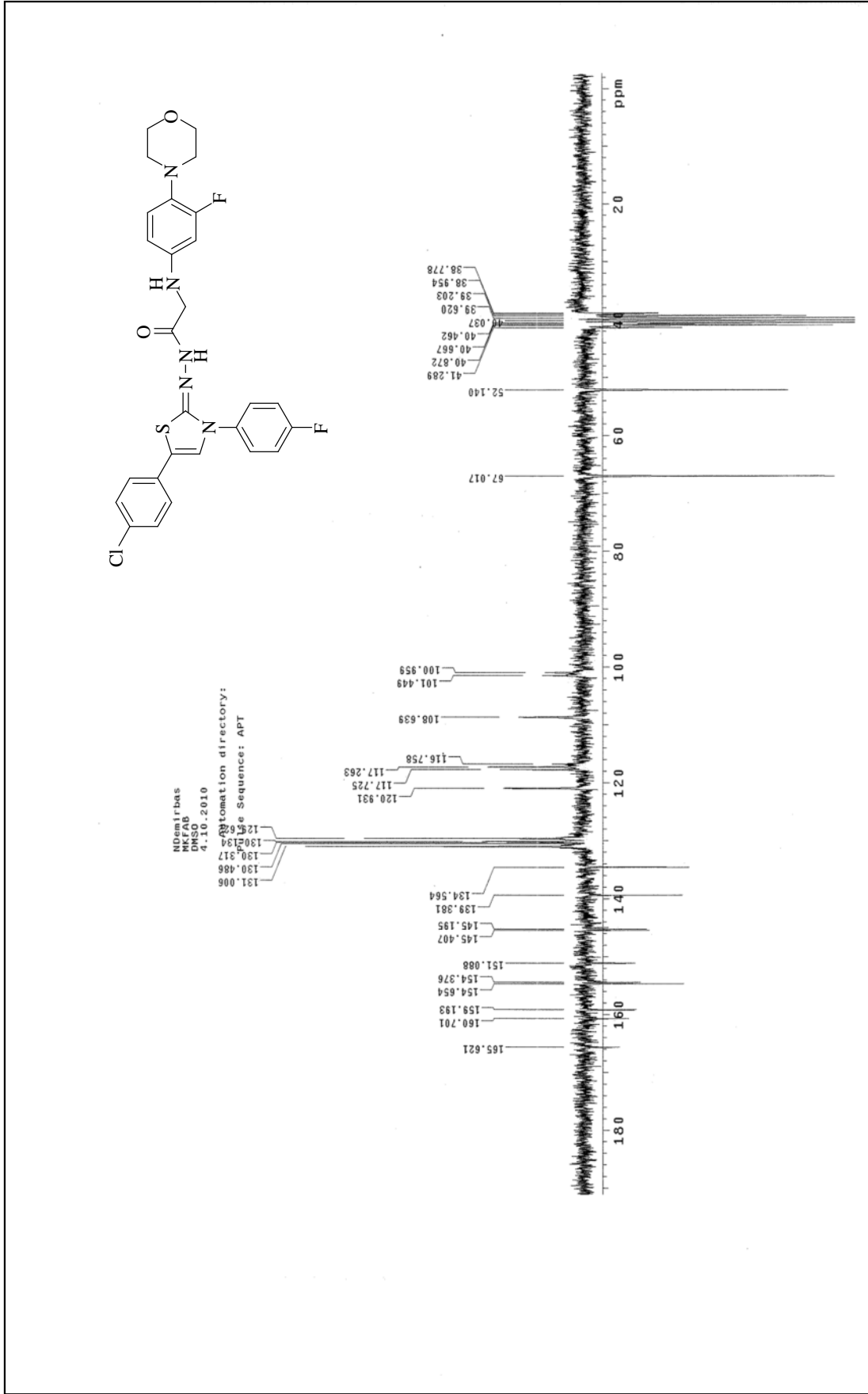
Ek Şekil 56. 46 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

Ek Şekil 57. 47 Nolu Bileşiğin IR Spektrumu (KBr, v, cm<sup>-1</sup>)


 Ek Şekil 58. 47 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm )

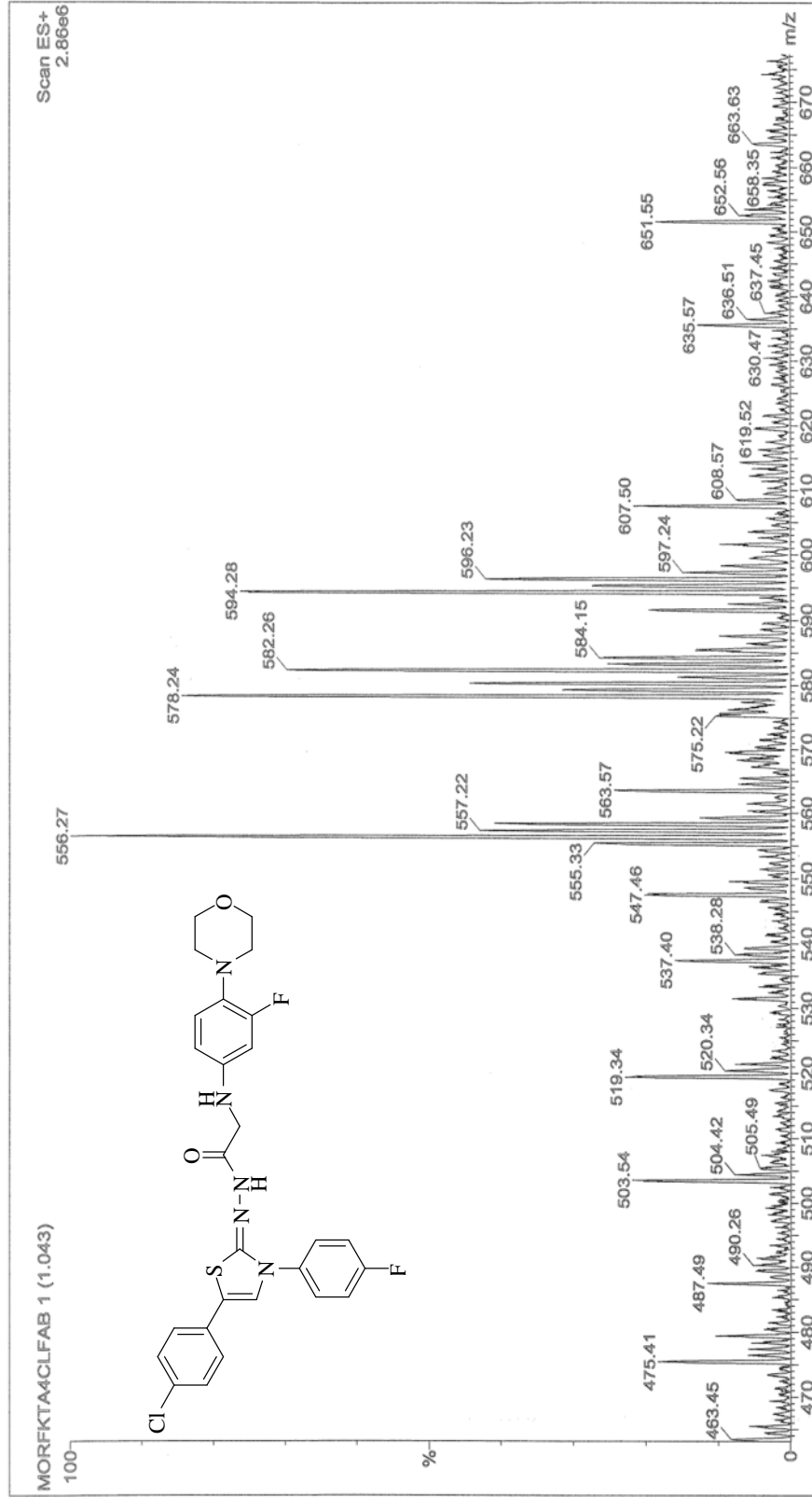


Ek Şekil 59.47 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ ppm)



Ek Şekil 60. 47 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm )





Ek Şekil 61.47 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

## ÖZGEÇMİŞ

13.05.1986 yılında Trabzon da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Cudibey İlköğretim Okulu'nda, liseyi Trabzon Lisesi'nde tamamladı. 2008 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldu. Aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalında Tezli Yüksek Lisans eğitimine başlayan Serap BAŞOĞLU, iyi derecede İngilizce bilmektedir.