

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

EPERAZOLİD BENZERİ BAZI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Meltem YOLAL

HAZİRAN 2011
TRABZON

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**EPERAZOLİD BENZERİ BAZI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Kimyager Meltem YOLAL

**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

Meltem YOLAL tarafından hazırlanan

**EPERAZOLİD BENZERİ BAZI 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 değerli 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 bana her türlü yardımda bulunan ve beraber çalıştığım arkadaşım Serap BAŞOĞLU'na ve ayrıca kütle spektumlarımın alınmasında hertürlü yardım ve desteği esirgemeyen değerli nişanlım Emre MENTEŞE'ye gönülden teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca her türlü desteğini esirgemediğim aileme şükranlarımı sunarım.

Meltem YOLAL
Trabzon 2011

TEZ BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Eperozolid Benzeri Bazı 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 laboratuarlarda 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

Meltem YOLAL

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
ÖZET	VII
SUMMARY	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
SEMBOLLER DİZİNİ	X
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR	14
2.1. 1-(2-floro-4-nitrofenil)-4-fenilpiperazin (25).....	14
2.1.2. 3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilin (26)	15
2.1.3. 3-Floro- <i>N</i> -(4-metoksibenziliden-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilin (27)	16
2.1.4. 3-fuloro- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-3-ilmetiliden)-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilin (28)	17
2.1.5. 1-[3-Floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil]-3-(4-florofenil)tiyoüre(29)	18
2.1.6. 3-(4-Florofenil)-2-{{3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil}imino}-1,3-tiyazo- lidin-4-on (30)	19
2.1.7. (<i>Z</i>)- <i>N</i> -(4-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)tiyazol-2(3 <i>H</i>)-ilidin)-3-floro-4- (4-fenilpiperazin-1-il)anilin (31)	20
2.1.8. Etil {{3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil}amino}asetat (32).....	22
2.1.9. 2-{{3-fuloro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil}amino}asetohidrazid (33)	23
2.1.10. 2-{{3-Floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil}amino}asetil)- <i>N</i> -(4- florofenilhidrazinkarbotiyoamid(34)	24
2.1.11. 5-((3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenilamino)metil)-4-(4-florofenil)-4 <i>H</i> -1, 2,4-triazol-3tiyol (35)	25
2.1.12. 5-((3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenilamino)metil)- <i>N</i> -(4-florofenil)-1, 3,4-tiyadiazol-2-amin (36).....	26
2.1.13. (<i>Z</i>)- <i>N</i> -(4-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)tiyazol-2(3 <i>H</i>)-iliden)-2-(3-floro-4- (4-fenilpiperazin-1-il)fenilamino)asetohidrazid (37)	27

2.2.	Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	28
2.2.1.	Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu	28
3.	TARTIŞMA	30
4.	SONUÇLAR	40
5.	ÖNERİLER	41
6.	KAYNAKLAR	42
7.	EKLER	46
	ÖZGEÇMİŞ	

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

EPERAZOLİD BENZERİ BAZI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Meltem YOLAL

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ

2011, 45 Sayfa, 56 Sayfa Ek

Bu çalışmada öncelikle (25) bileşiği, 3,4-difloronitrobenzenin *N*-fenilpiperazin ile reaksiyonundan elde edilmiş ve bu bileşikteki nitro grubunun indirgenmesi sonucu bu çalışma için önemli ara ürün olan (26) bileşiği elde edilmiştir.

26 Bileşiğinin anis aldehit ve 3-indolkarbaldehit ile reaksiyonu sonucu karşılık gelen Schiff bazları (27) ve (28) bileşikleri sentez edilmiştir.

26 Nolu aminin 4-florofenilzotiyosyanat ile reaksiyonu (29) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır. Elde edilen üre türevinin (29) de etilbromoasetat ve 4-klorofenaçilbromür ile ayrı ayrı halka kapanma reaksiyonları sonucu birer tiyazol türevi olan 30 ve 31 bileşikleri elde edilmiştir.

26 Bileşiği, sırasıyla etilbromoasetat, hidrazin hidrat ve 4-florofenilzotiyosyanat ile muamele edilmek suretiyle (34) bileşiğine dönüştürülmüştür. 34 Bileşiğinin bazik ortam halka kapanması (35) bileşiğini verirken asidik ortam halka kapanması sonucu (36) bileşiği elde edilmiştir. Aynı ara ürünün 4-klorofenaçilbromür ile kondenzasyonu ise (37) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır.

Elde edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmış, antimikrobiyal özellikleri, Doç. Dr. Şengül Alpay Karaoğlu (Rize Üniversitesi, Biyoloji Bölümü) tarafından incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Piperazin, 1,2,4-triazol, 1,3,4-tiyadiazol, 1,3-tiyazol, eperazolid, antimikrobiyal aktivite.

Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF SOME EPEREZOLID-LIKE MOLECULES AND INVESTIGATION
OF THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITIES

Meltem YOLAL

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Prof. Neslihan DEMİRBAŞ
2011, 45 Pages, 56 Pages Appendix

In the present study, first of all, (25) was synthesized from the reaction of 3,4-difluoronitrobenzene with *N*-phenylpiperazin. Then, the nitro group of this compound (25) was reduced to amine group. The treatment of amine (26) with anis aldehyde and indol-3-carbaldehyde, one by one afforded the corresponding Schiff basis, (27) and (28).

The reaction of compound 26 with 4-fluorophenylisothiocyanate led to the formation of (29). Then, this urea derivative produced compounds 30 and 31 which are 1,3-thiazole derivatives, by the reaction with ethyl bromoacetate and 4-chlorophenacyl bromide, one by one.

Compound 26 was converted to (34) by the treatment with ethyl bromoacetate, hydrazine hydrate and 4-fluorophenylisothiocyanate, respectively. The cyclization of compound 34 in basic media produced (35), while the treatment of the same intermediate (36). On the other hand, the cyclocondensation of 34 with 4-chlorophenacyl bromide yielded (37).

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: Piperazin, 1,2,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole, 1,3-thiazole, eperezolid, antimicrobial activity.

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 25-37 Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları	29
Tablo 2. 37-40 Olası izomer moleküllerinin bağıl enerji hesaplamaları	34

SEMBOLLER DİZİNİ

brs	: Broad singlet (geniş tekli yarıлма)
s	: Singlet (tekli yarıлма)
d	: Dublet (ikili yarıлма)
dd	: Dubletin dubleti (ikili yarıلمانın ikili yarıılması)
t	: Triplet (üçlü yarıлма)
q	: Quartet (dörtlü yarıлма)
m	: Multiplet (çoklu yarıлма)
THF	: Tetrahidrofuran
CaCl ₂	: Kalsiyum klorür
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DMSO-d ₆	: Dötero dimetil sülfoksit
FT-IR	: Infrared Spektrometresi (Fourier Transform Infrared Spectrometry)
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
MS(ESI)	: Kütle Spektrometresi (Electrospray Ionization Spectrometry)
[M] ⁺	: Moleküler iyon
Hz	: Hertz
ν	: Dalga sayısı (cm ⁻¹)
δ	: Kimyasal kayma (ppm)
j	: Jiromanyetik sabit
°C	: Santigrat derece
e.n	: Erime noktası
mL	: Mililitre

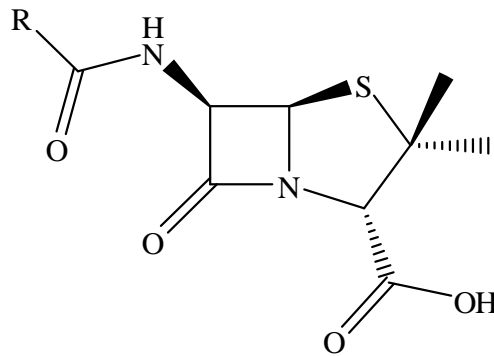
1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Antibiyotik, 1942 yılında Walksman tarafından şu şekilde tanımlanmıştır: “Mikroorganizmalar tarafından üretildiği halde, diğer mikroorganizmaları öldüren veya gelişimini engelleyen maddeler antibiyotiktir” [1].

Günümüzde kabul edilen tanımlardan birine göre ise “Antibiyotikler; enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan ve bakteri, mantar, parazit gibi mikroorganizmaların çoğalmasını durdurarak veya onları öldürerek etkili olan bir ilaç grubudur” [1-2]. Biyolojik yollarla üretilbildikleri gibi kimyasal yarı sentez veya tam sentez ile de üretilirler. Yerinde ve uygun olarak kullanıldığında hayat kurtarıcı olan bu ilaçlar yanlış uygulamalarda önemli ekonomik kayıplara neden olurlar ve beraberinde mikropların direnç kazanmalarına ve ciddi yan etkilere de yol açabilirler [3-4].

Günümüzde antibiyotik tedavisinde en önemli sorun direnç oluşumudur. İlk antibiyotiklerden olan penisilin pratikte kullanılmaya başlandığı 1941’ den bir sene sonra, dirençlilik bildirimleri gelmeye başlamıştır. Direnç, beş yıl sonra 1946’da İngiltere’de artık istatistiksel bir veri haline almıştır. Barber-Whitehead adlı doktorlar 1948’ de, antibiyotiğe karşı direnci %53 olarak ölçünce, antibiyotiklere karşı direnç artık çözülmesi öncelikli bir sorun olarak görülmeye başlamıştır[5-6].

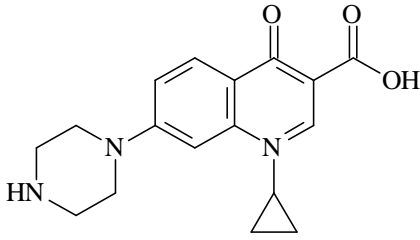


Penisilin (1)

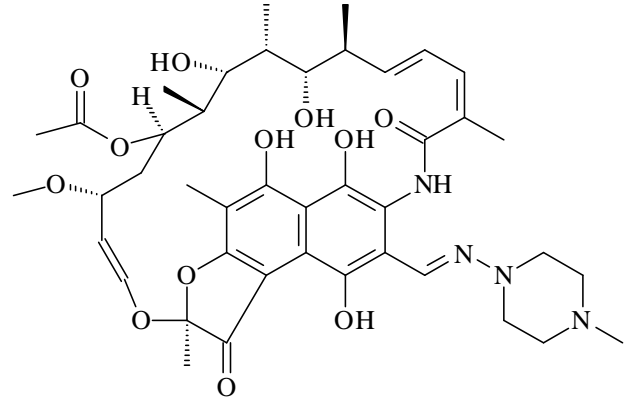
Günümüzde Türkiye'nin yıllık ilaç tüketim giderinin yaklaşık 15 milyar dolar civarında olduğu tahmin edilmektedir. Bu sayının, yaklaşık % 20–25’ini antibiyotikler

oluşturmaktadır. Antibiyotik tüketiminde ülkemiz çoğu yıllar listelerde birinci sırayı almaktadır. Türkiye'de yazılan her 10 reçeteden 7'sinde antibiyotik bulunduğu ve ülke genelinde birçok bakteride antibiyotiklere karşı direncin çok yüksek olduğu bilinmektedir [7].

Piperazin halkası içeren siprofloksasin (2), son yıllarda MRSA (metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*) enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmış bir antibakteriyel moleküldür. Bu yaygın kullanım sonucu birçok ülkede ürkütücü boyutlara varan direnç artışı (%49–76) olduğu rapor edilmiştir. Bu nedenle RMP (rifampisin) (3) ve siprofloksasin kombinasyonunun gerek daha etkili olması gerekse direnç gelişiminin daha az görülmesi sebebiyle MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde birlikte kullanılmasının uygun olduğu bildirilmektedir [8].

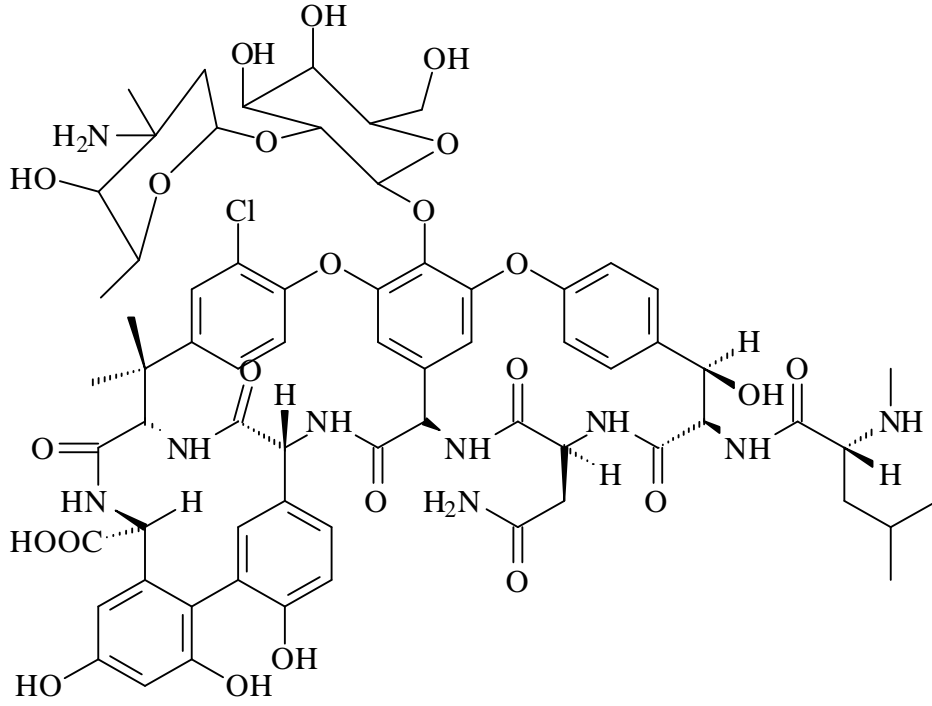


Siprofloksasin (2)



Rifampisin (3)

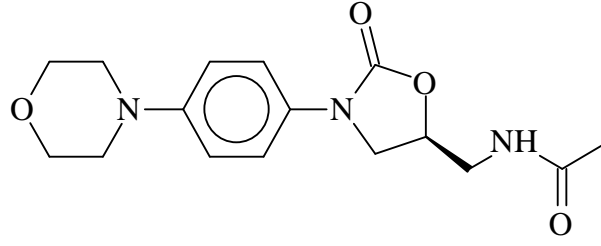
MRSA enfeksiyonlarının ölümcül enfeksiyonlara neden olmasının dışında diğer bir ürkütücü yanı da; penisilinaz enzimine dirençli tüm penisilinlere (metisilin, oksasilin, nafsilin, kloksasilin ve dikoloksasilin), sefalosporinlere, ayrıca klindamisin, eritromisin, tetrasiklin ve aminoglikozidler gibi daha birçok antibiyotiğe dirençli olmasıdır. Başka bir deyişle; MRSA enfeksiyonlarında tedavisinde kullanılan çok sınırlı sayıda antibiyotik bulunmaktadır. Günümüzde MRSA ile enfekte olguların tedavisi; nadiren etkili olan birkaç antibiyotik dışında, glikopeptid grubu olarak adlandırılan vankomisin (4) ve teikoplanin adlı iki antibiyotikle mümkün olabilmektedir [8].



Vancomisin (4)

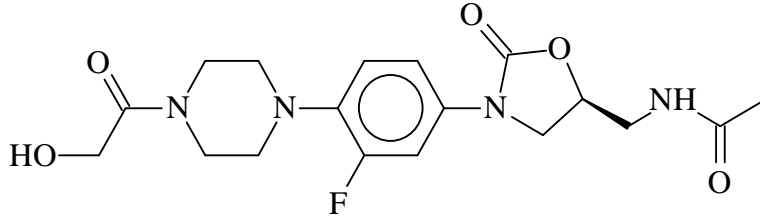
Bilim, direnç sorunuyla karşılaştıkça doğal, yarı sentetik veya sentetik yeni antibiyotik keşifine yönelmiş, keşfedilen her yeni antibiyotik de bir süre sonra yine direnç sorunuyla karşı karşıya kalmıştır. Antibiyotiklere direnç son 25 yılda giderek artmış ve dünyada çözülmesi gereken önemli 10 sağlık sorunundan biri haline gelmiştir. Sentetik antibiyotiklere karşı oluşturulan dirençin doğal antibiyotiklere oranla daha az olması küçük moleküllü sentetik antibiyotiklerin sentezini ön plana çıkarmış ve son on yılda bu konuda yapılan çalışmaları arttırmıştır.

Bu sentetik küçük moleküllü antibiyotikler arasında ilk göze çarpanlar oksazolidinon türevleridir. Bu grup antibiyotikler protein sentez inhibitörüdürler. Bu grup bileşikler içinde Linezolid 2003 yılında tedaviye girmiş ilk oksazolidinon sınıfı antibiyotiktir. Linezolid (5), metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ve vankomisine dirençli *Enterococcus faecium* (VRE) tedavisi için onay almış bir bileşiktir [9].



Linezolid (5)

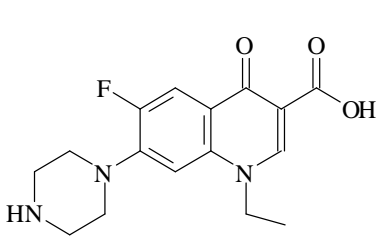
Literatürde, direnç geliştirmiş mikroorganizmalar üzerinde etkili sentetik küçük molekülü antibiyotiklere bakıldığında piperazin halka sistemi taşıyan bileşiklerin oldukça büyük bir yer tuttuğu gözlenmektedir. Üstelik bu bileşiklerin aktiviteleri diğer türevlere göre daha fazladır. Yine bir oksazolidinon sınıfı antibiyotik olan ve İngiltere’de faz çalışmalarını başarı ile geçmiş bir bileşik olan Eperezolid (6) bir piperazin halkası taşımaktadır [10].



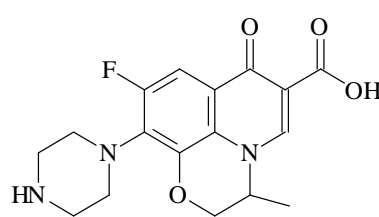
Eperezolid (6)

Bundan başka bir diğer küçük molekülü sentetik antibiyotik grubu olan florokinon türevlerin de dirençli bakteriler üzerinde oldukça etkin oldukları bildirilmektedir.

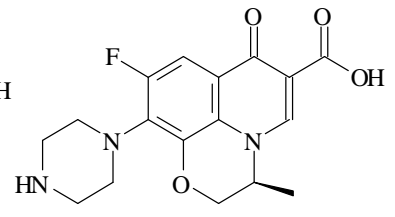
Florokinolon türevlerinden olan ve yapısında piperazin grubu taşıyan Norfloksazin (7), Ofloksazin (8), Levofloksazin (9); Gram (+) ve Gram (-) mikroorganizmalar üzerinde geniş spektruma sahip bileşiklerdir. Özellikle Levofloksazin’in Gram (+) mikroorganizmalar üzerindeki aktivitesi önceki kuşakta yer alan siprofloksazinden daha yüksektir [11].



Norfloksazin (7)

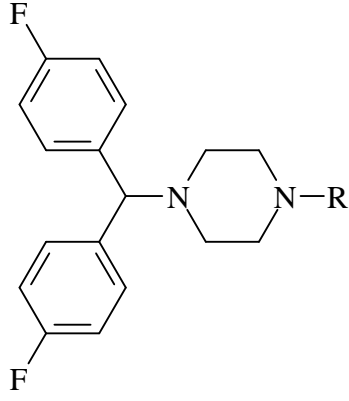


Ofloksazin (8)

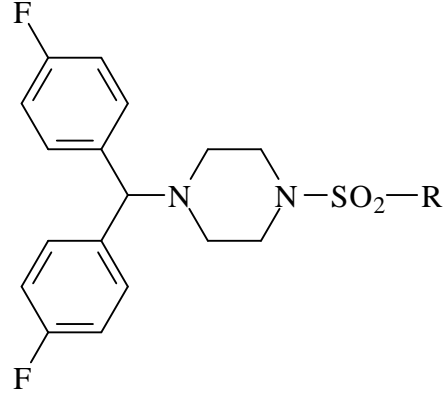


Levofloksazin (9)

2006 yılında iki seri 1-[bis(4-florofenil)metil]piperazin türevi (10,11) anti bakteriyel bileşimin sentezi bildirilmiştir [12]. Bileşiklerin aktivite testlerinde referans bileşik streptomisinden daha fazla anti bakteriyel etki gösterdikleri bildirilmiştir.

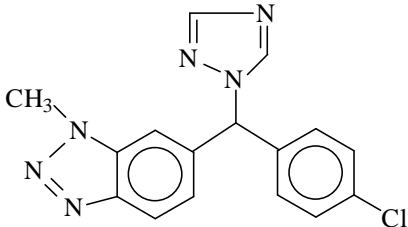


(10)

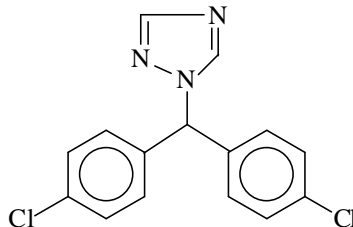


(11)

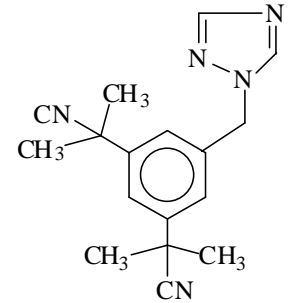
Bugün kanser tedavisinde etkili bileşikler olarak kullanılan Vorozol (12), Letrozol (13) ve Anastrozol (14) yapısında 1,2,4-Triazol halkası içeren bileşiklerdir [13, 14].



Vorozol (12)

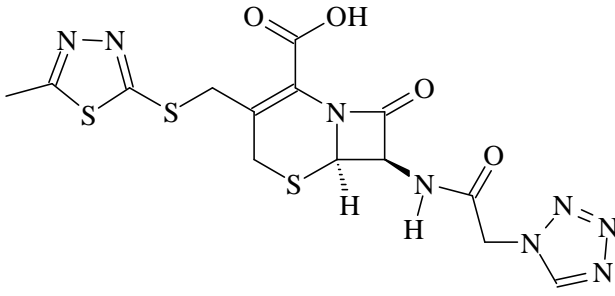


Letrozol (13)

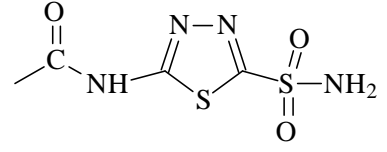


Anastrozol (14)

Terapötik açıdan önemli diğer bir azol halkası ise 1,3,4-tiyadiazol halkasıdır. Çok sayıda 1,3,4-tiyadiazol bileşiminin anti bakteriyel bileşik olarak sülfonamid ilaçlarına benzer etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında Cefazolin ve Asetazolam antimikrobiyal bileşikler olarak tedavi amacıyla kullanılmaktadır. [15-17].



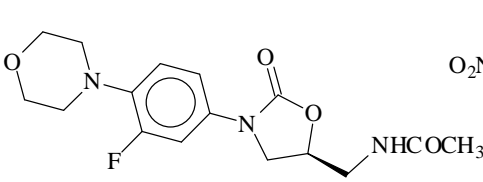
Cefazolin (15)



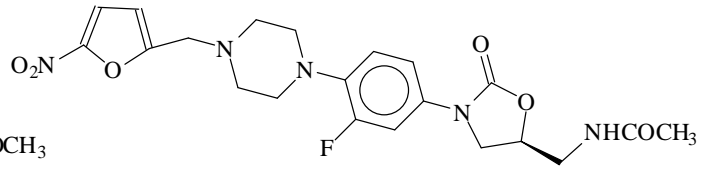
Acetazolam (16)

Oksazolidinon türevi antibakteriyel ilaçların çoklu ilaca dirençli Gram (+) mikroorganizmalar (örneğin; (MRSA), (VRE) ve penisile dirençli *Streptococcus pneumoniae*) üzerinde yüksek aktiviteler gösterdikleri bilinmektedir [18-22].

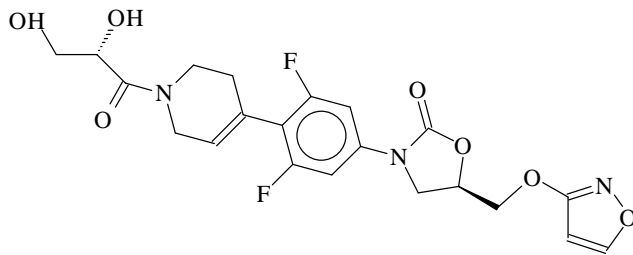
Bir oksazolidinon türevi antibiyotik olan Eperozolid 2000'li yılların başında pfizer firması tarafından geliştirilen Linezoliddan sonra piyasaya çıkan ikinci oksazolidinon türevi antibiyotiktir. İlk sentezinden sonra eperozolid ve türevleri büyük ilgi çeken önemli bir çalışma alanı olmuştur [23].



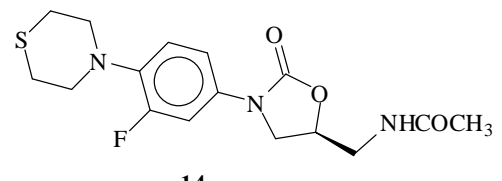
Linezolid (5)



Ranbenzolid (17)



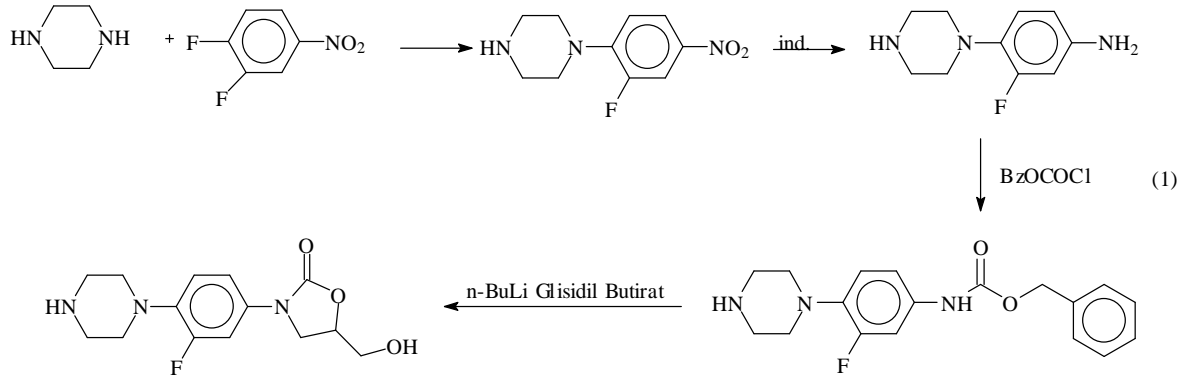
Posizolid (AZD2563) (18)

14
PNU-100480 (19)

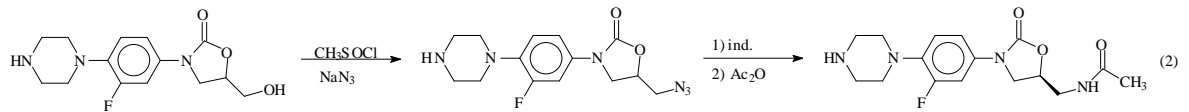
Bu ilginin nedeni özellikle hastanelerin ve toplu bulunan yerlerin patojenleri olan Gram (+) bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı etkili bir ilaç olarak kullanılması ve laboratuvar ortamında sentezlenen etkili bir antibiyotik olmasıdır. Bakterilerin protein sentezini farklı bir basamakta engellediği için diğer sınıf antibiyotiklerle çapraz direnç oluşumu göstermemesidir. Ayrıca Eperozolid, linezolide göre toksisitesinin azlığı ve

yarılanma ömrünün kısa olmasından dolayı daha çok kullanılır [24]. Bu özelliklerinden dolayı eperezolidin sentezi ve çeşitli fonksiyonel gruplarla aktivite değişimi medisinall kimyacıların ilgi alanı olmuş ve bu alanda birçok çalışma yapılmıştır.

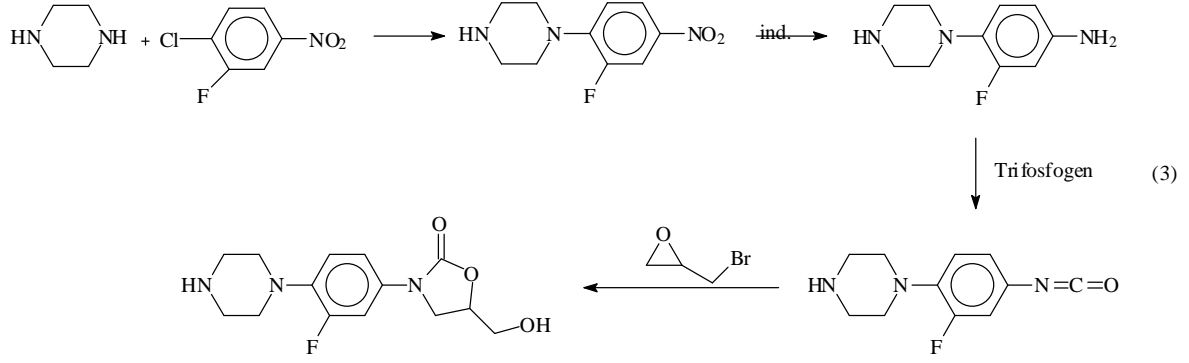
Eperezolid sentezi için geliştirilen bir yöntemde piperazin 3,4-difloronitrobenzen ile reaksiyona sokulur ve oluşan bileşikteki nitro grubu indirgenir. Ardından benzil klorokarbonat ile muamele edilerek amino grubu benziloksikarbamat haline dönüştürülmektedir. Bu bileşik de fenil lityum varlığında glisidil butirat ile reaksiyona sokularak N-substítueoksazolidin-2-on-5-hidroksimetil halkası kapatılmaktadır [25], (Denklem 1).



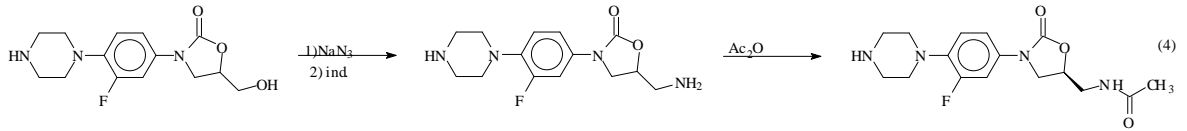
Bu bileşikteki OH grubu önce metil sülfonil klorür ile sülfat esterine ardından NaN_3 ile azid grubuna dönüştürülmektedir. Azidin indirgenmesi ve bunu izleyerek açillendirilmesi ile Eperezolid elde edilmektedir [25], (Denklem 2).



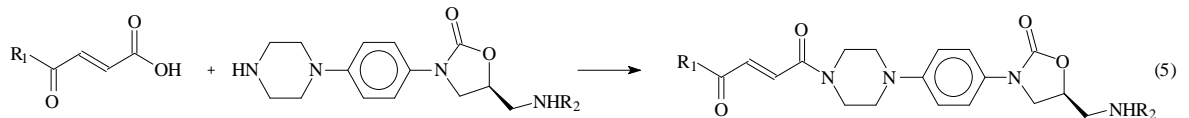
Bir diğer yöntemde ise yine piperazin 3-floro-4-kloronitrobenzen ile reaksiyona sokulmaktadır. Klor grubunun piperazin ile yer değiştirmesinin ardından nitro grubu indirgenmektedir. İndirgenen molekül trifosgen ile izosyanata dönüştürülmektedir. Reaksiyonun bundan sonraki adımında izosyanat epiklorhidrin ile lityum bromür varlığında reaksiyona sokulup oksazolidinon halkası kapatılmaktadır [25], (Denklem 3).



Reaksiyonun bundan sonraki gidişi, oksazolidinon halkasındaki bromun azid oluşumu üzerinden amino grubuna indirgenmesini ve bunun da asetillenmesini içermektedir [25], (Denklem4).



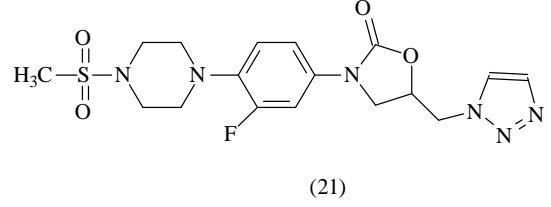
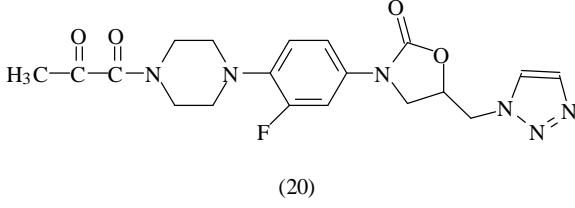
Eperezolidin sentezinden kısa süre sonra yapılan çalışmalarda biyolojik değeri artırılmaya çalışılmıştır. Bu bağlamda 2004 yılında yapılan bir çalışmada R₁de fenil halkası taşıyan moleküller sentezlenmiş ve linezoliden bile daha yüksek anti bakteriyel aktivite göstermiştir. R₁ de elektron salıcı substituent bulunduran moleküllerde iyi antimikrobiyal aktivite gözlenmiştir. Ayrıca R₂ de 5-asetamit yerine 5-tiyosasetamit bulunması antimikrobiyal aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir [26], (Denklem5).



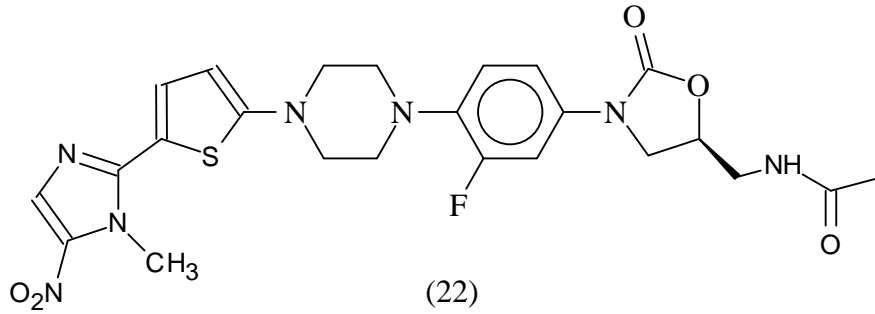
R₁: Ph-, 1-Naftil-, 4-BrPh-, 4-MeOPh-, 4-NHAcPh-, -Me-, -ONa,
R₂: -COMe-, -CSMe

Son yıllarda yapılan çalışmalarda antibiyotik etkili 1,2,3-triazol türevlerinin sentezi yapılmış ve moleküler kütüphanesi hazırlanmıştır. Bileşiklerin özellikle çoklu ilaca (penisilin, metisilin, tetrasiklin, eritromisin vb.) dirençli (multi drug-resistant: MRS) bakteriler üzerinde etkili oldukları bildirilmiştir [27]. Bu kapsamda yapılan bir çalışmada ise 5-triazolilmetil oksazolidinon türevlerinin (20, 21) sentezi yapılmış ve dirençli Gram

(+) mikroorganizmalar üzerinde çok yüksek antibakteriyel etkiler gösterdikleri literatürde bildirilmiştir [28].

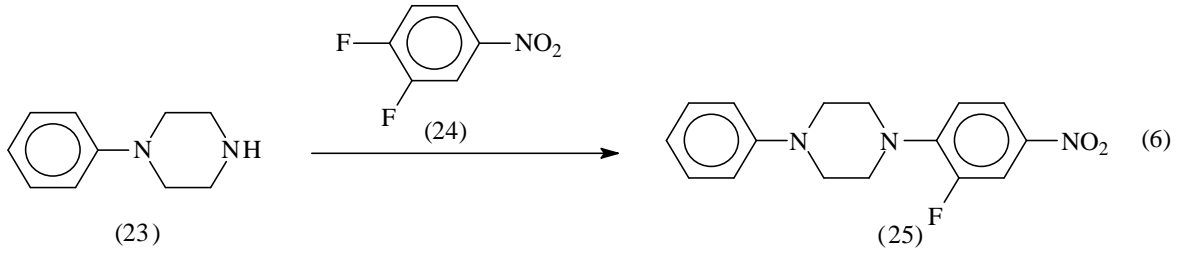


2011 yılında yapılan bir çalışmada ise sentezlenen N-((3-(3-fluoro-4-(4-(5-(1-metil-5-nitro-1H-imidazol-2-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)piperazin-1-il)fenil)-2-oksoosazolidin-5-il)metil)asetamid (22)'in gram (+) mikroorganizmalar üzerinde çok yüksek antibakteriyel etkiler gösterdiği bildirilmiştir [29].

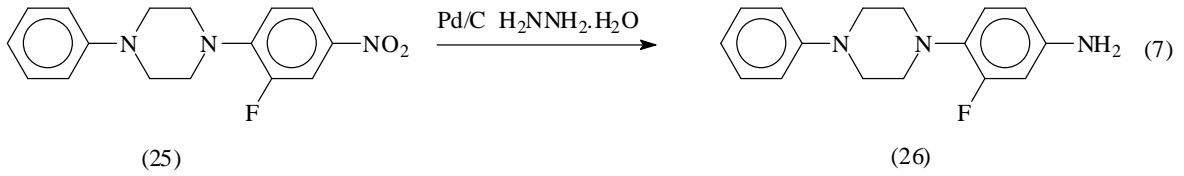


Yapılan çalışmalar göstermiştir ki oksazolidinon çekirdeği ana yapı olmak şartıyla morfolin veya piperazin halkalarının beş üyeli heterosiklik halkalar ile yer değiştirdiği yapılar da antimikrobal özellik göstermektedir [30-32].

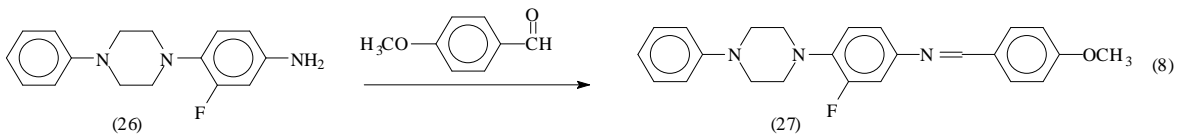
Bu çalışmada Gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan oksazolidinon sınıfı antibiyotik olan Eperezolid benzeri moleküllerin sentezi planlanmıştır. Bu amaçla ilk olarak *N*-fenil piperazin (23) 3,4-difloronitrobenzen (24) ile muamele edilmiş ve karşılık gelen 1-(2-floro-4-nitrofenil)-4-fenilpiperazin (25) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 6).



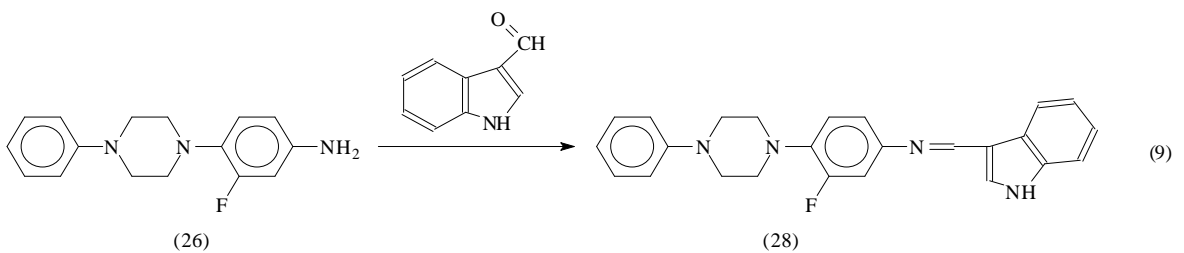
Çalışmanın devamında (25) bileşiği Pd/C katalizörlüğünde hidrazin hidrat ile indirgenmesi sonucu 3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilin (26) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 7).



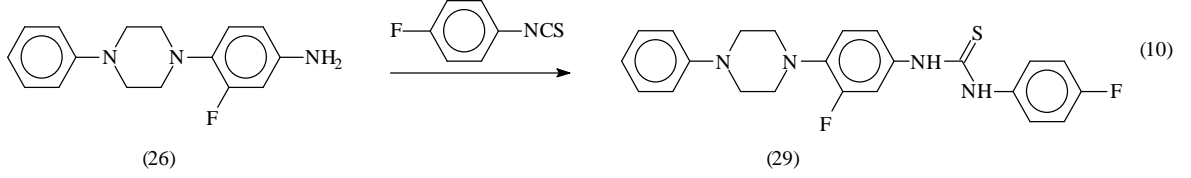
Çalışmanın ikinci kısmında (26) bileşiği çeşitli aldehitlerle muamele edilerek karşılık gelen Schiff bazlarına dönüştürülmüştür. Bu bağlamda (26) bileşiği öncelikle anisaldehit ile etkileştirilmiş ve 3-floro-*N*-(4-metoksibenziliden-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilin (27) elde edilmiştir (Denklem 8).



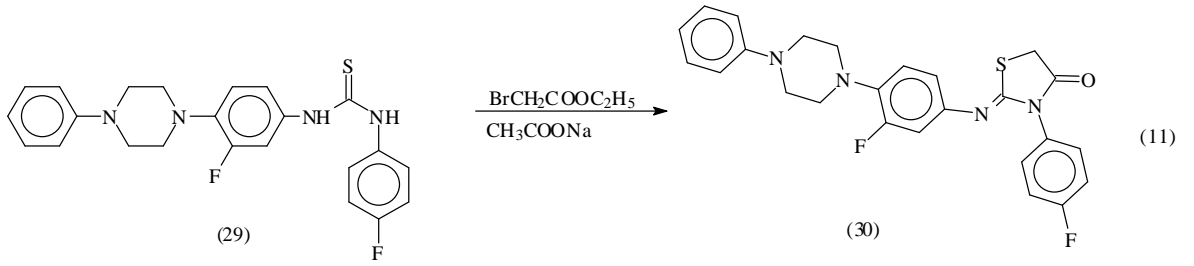
(26) bileşiği denklem 8 ile gösterilen reaksiyonda anisaldehit yerine 3-indolkarbaldehit kullanılması 3-floro-*N*-(1*H*-indol-3-iletimid)-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilin (28) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 9).



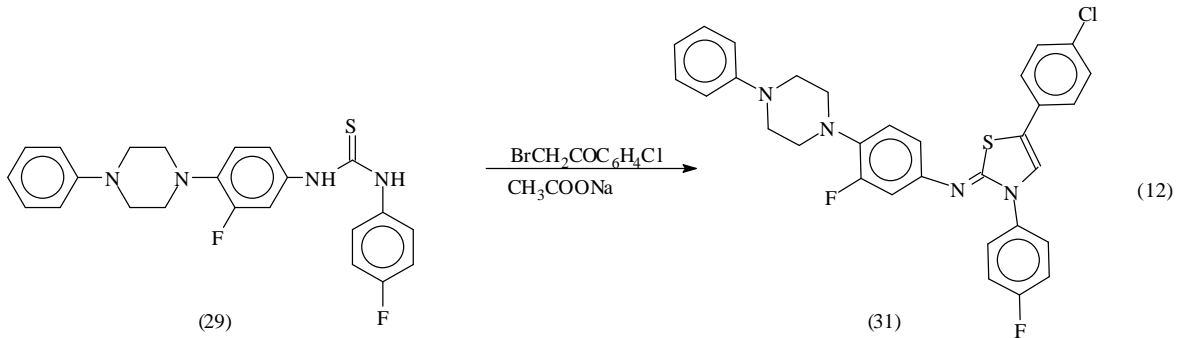
Çalışmanın üçüncü kısmında ise (26) bileşiği 4-florofenilizotiyosiyanat ile reaksiyona sokularak önemli bir ara ürün olan 1-[3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil]-3-(4-florofenil)tiyoüre (29) sentez edilmiştir (Denklem 10).



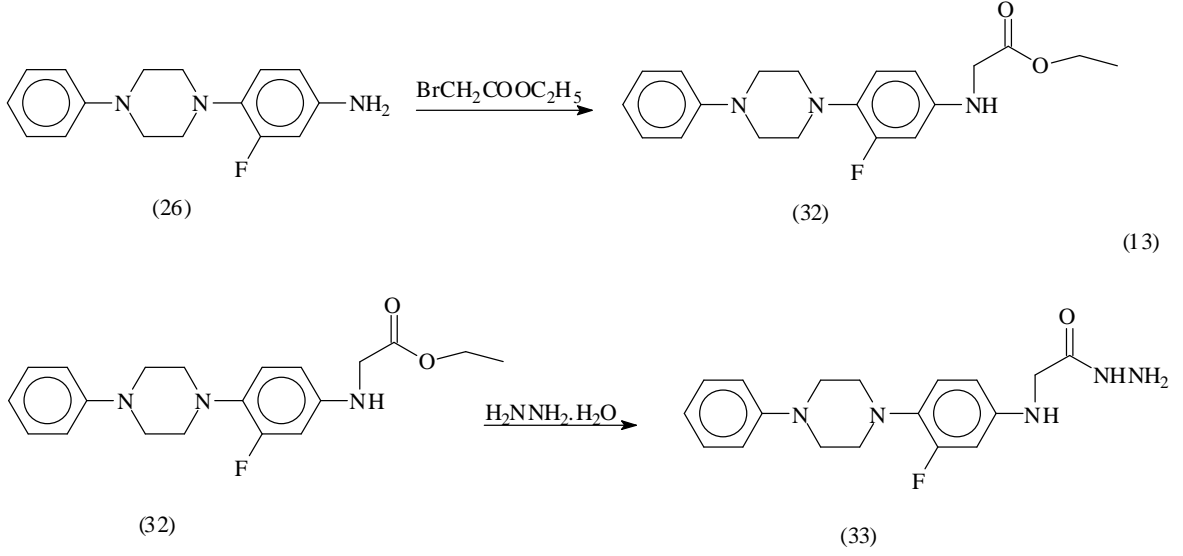
Bir sonraki basamakta ise (29) bileşiği sodyumasetat varlığında etilbromoasetat ile etkileştirilmesi sonucu halka kapanma reaksiyonu incelenmiş ve sonuç olarak 3-(4-florofenil)-2-{[3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil]imino}-1,3-tiyazo-olidin-4-on (30) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 11).



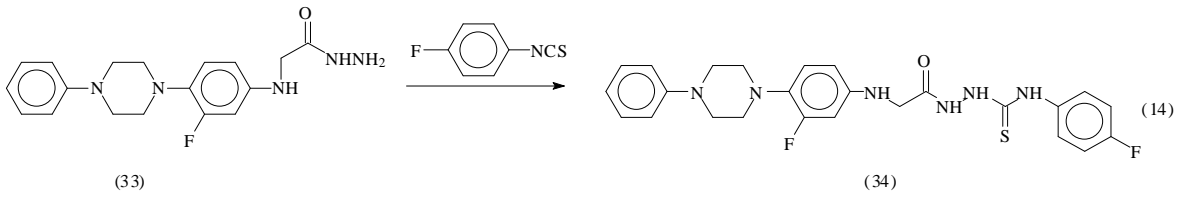
(29) bileşiği denklem 11 ile gösterilen reaksiyonda etilbromoasetat yerine 4-klorofenaçilbromür kullanılması ((Z)-N-(5-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)tiyazol-2(3H)-ilidin)-3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilin (31) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 12).



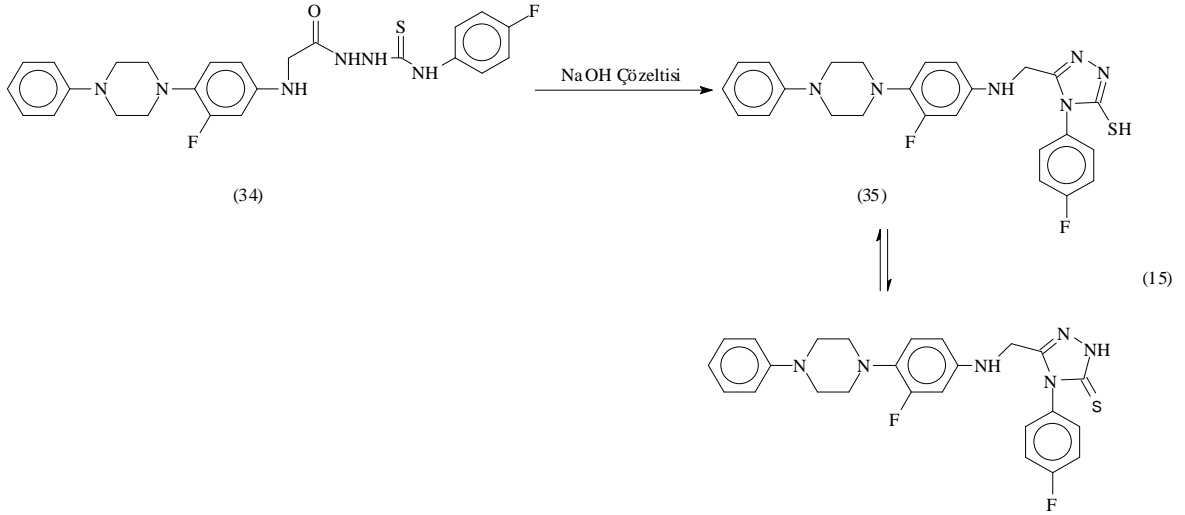
Çalışmanın bir sonraki aşamasında (26) bileşiği trietilamin varlığında etilbromoasetat ile etkileştirilerek etil {[3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil]amino}asetat (32) bileşiği ve ardından hidrazin hidrat ile muamele edilerek 2-{{[3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil]amino}asetohidrazid (33) bileşiği elde edilmiştir (denklem 13).



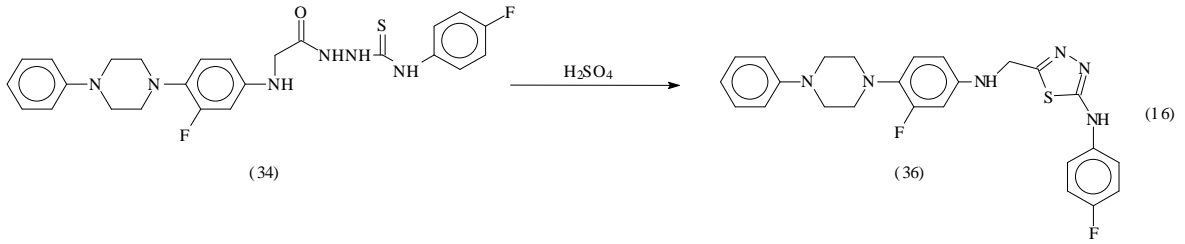
(33) bileşiğinin fenilizotiyosyanat ile reaksiyonu sonucu halka kapanma reaksiyonları için önemli bir bileşik olan 2-(({{[3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil]amino}asetil)-*N*-(4-florofenil)hidrazinkarbotiyoamid (34) elde edilmiştir (Denklem 14).



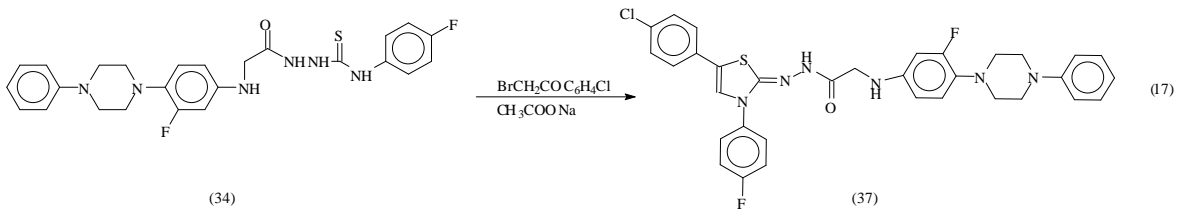
Çalışmanın son aşamasında ise (34) bileşiğinin çeşitli halka kapanma reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda 34 bileşiğinin bazik ortam halka kapanma reaksiyonu sonucu 5-((3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenilamino)metil)-4-(4-florofenil)-4*H*)-1,2,4-triazol-3tiyol (35) bileşiği sentezlenmiştir (Denklem 15).



(34) Bileşiminin asidik ortam halka kapanması reaksiyonu sonucu tiyadiazol halka sistemi içeren 5-((3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenilamino)metil)-*N*-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (36) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 16).



Son olarak da (34) bileşiminin sodyumasetat varlığında 4-klorofenaçilbromür ile etkileştirilmesi sonucu (*Z*)-*N*-(4-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)tiyazol-2(3*H*)-iliden)-2-(3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenilamino)asetohidrazid (37) bileşiği sentez edilmiştir (Denklem 17).



2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

Bu çalışmada sentezlenen bütün 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. ¹H ve ¹³C NMR spektrumları Varian-Mercury 200 MHz spektrometresinde kaydedilmiştir. Kütle spektrumları Quattro LC-MS ve Termo Scientific marka TSQ serisi GC-MS cihazında, elementel analizler (26, 27, 31, 32, 36 ve 37 nolu bileşikler için) ise LECO CHNS-932 cihazında alınmıştır.

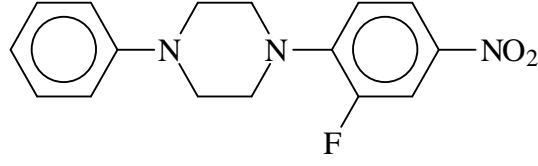
Çalışmalar sırasında kullanılan kimyasal malzemeler Fluka, Merck ve Aldrich firmalarından sağlanmış, çözücüler ise yerli ve yurt dışı kaynaklardan temin edilmiştir.

Gerçekleştirilen tüm deneysel çalışmalar KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. IR, ¹H NMR, ¹³C NMR (APT halinde) spektrumları KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümünde, kütle spektrumları, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü ve Rize Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde, elementel analiz ise Atatürk Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde alınmıştır. ¹³C NMR (APT) spektrumlarının yorumlanmasında ACD ve ChemDraw programlarından yararlanılmıştır. Sentezlenen bileşikler içerisinde 25 ve 35 numaralı bileşiklerin ¹³C NMR (APT) spektrumları 180° ters olacak şekilde yorumlanmıştır.

Sentezlenen bileşiklere ait antimikrobal özelliklerinin incelenmesi ise Rize Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde, Doç. Dr. Şengül Alpay Karaoğlu tarafından gerçekleştirilmiştir.

2.1. 1-(2-Floro-4-nitrofenil)-4-fenilpiperazin (25)

Yuvarlak dipli bir balon içinde 3,4-difloronitrobenzen (10 mmol) fenil piperazinin aşırısı ile (20 mL) ile geri soğutucu altında nemden korunarak 3 saat kaynatıldı. Reaksiyonun yürüyüşü TLC ile kontrol edildi. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımı buzlu su içine döküldü. Oluşan çökelek süzüldü ve etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinden kurutulduktan sonra 25 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.80 gr (% 93.16) e.n: 155°C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1334-1495 (NO_2).

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 3.27 (bs, 4H, 2CH_2), 3.38 (bs, 4H, $2\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 6.79-6.94 (m, 1H, arH), 6.94-7.18 (m, 2H, arH), 7.18-7.25 (m, 3H, arH), 7.98 (d, 2H, arH, $J=10.4$ Hz).

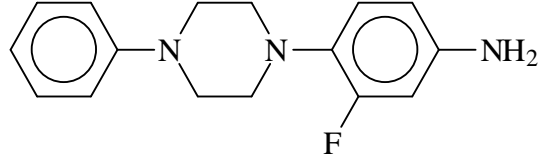
^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 48.80 (2CH_2), 49.69 ve 49.79 (2CH_2), arC: [112.71 ve 113.23 (d, $J=104.0$ Hz, CH), 116.35 (2CH), 118.76 (CH), 120.02 (CH), 122.03 (CH), 129.71 (2CH), 140.10 (C), 140.29 (C), 145.35 (C), 146.00 ve 151.40 (d, $J=1080.0$ Hz, C-F)].

GC-MS $m/z(\%)$: 301.99 ($[\text{M}]^+$ 27), 182.94 (27), 145.99 (12,5), 137.03 (35), 120.02 (100), 118.06 (17).

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

2.1.2. 3-Floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilin (26)

Yuvarlak dipli çift boyunlu bir balon içinde 25 bileşiğinin (10 mmol) n-bütanoldeki çözeltisine Pd/C (0.5 mmol) katalizörü ilave edildi ve reaksiyon karışımı yağ banyosu üzerinde 120°C ısıtıldı. Isınan karışıma hidrazin hidrat (50 mmol) damla damla ilave edildi ve reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 8 saat boyunca kaynatıldı. Bu sürenin sonunda katalizör süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen beyaz katı madde etanolden bir kaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl_2 üzerinden kurutulduktan sonra 26 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.64 gr (% 95) e.n: 125°C .



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3387-3487 (ν_{NH_2}), 3020 (ArCH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.94 (brs, 4H, 2CH₂), 3.20 (brs, 4H, 2CH₂), 5.03 (s, 1H, NH), 6.29-6.41 (m, 2H, arH), 6.75-6.84 (m, 2H, arH), 6.88 (d, 2H, arH $J= 7.8$ Hz), 7.21 (t, 2H, arH, $J= 8.2$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 48.48 (2CH₂), 51.08 (2CH₂), arC: [101.54 ve 102.00 (d, $J= 92.0$ Hz, CH), 109.40 ve 109.44 (d, $J= 8.0$ Hz, CH), 115.38 (2CH), 118.85 (CH), 120.40 ve 120.49 (d, $J= 18.0$ Hz, CH), 128.84 (2CH), 128.96 (C), 145.29 ve 145.51 (d, $J= 44.0$ Hz, C), 150.91 ve 158.58 (d, $J= 1334.0$ Hz, C-F) 153.76 (C)].

GC-MS $m/z(\%)$: 272.23 ($[\text{M}]^+$ 14), 153.08 (57), 133.13 (65), 125.01 (100), 120.11 (88), 118.08 (24), 104.01 (10).

Elementel Analiz : C₁₆H₁₈FN₃ için

Hesaplanan : %70.82 C, %6.69 H, %15.49 N

Bulunan : %71.59 C, %6.64 H, %15.40 N

IR Spektrumu, Ek Şekil 5

^1H -NMR Spektrumu, Ek Şekil 6

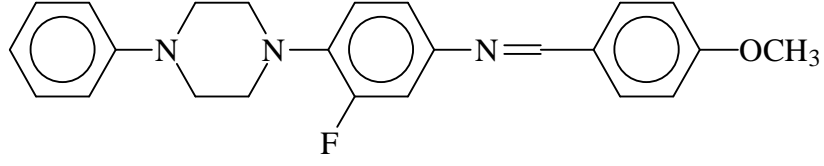
^1H -NMR + D₂O Spektrumu, Ek Şekil 7

^{13}C -NMR Spektrumu (APT), Ek Şekil 8

GC-MS $m/z(\%)$, Ek Şekil 9

2.1.3. 3-Floro-*N*-(4-metoksibenziliden-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilin (27)

Yuvarlak dipli bir balon içinde 26 bileşiği (3,55 mmol) mutlak etanoldeki çözeltisi anis aldehit ile geri soğutucu altında nemden korunarak 3,5 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda çöken sarı renkli katı ürün süzüldü, dimetil sülfoksit ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakumda kurutulduktan sonra 27 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 1.37 g (% 81.6) e.n: 194 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}) : 1602.62 (N=CH).

Bileşğin DMSO- d_6 'daki düşük çözünürlüğünden dolayı ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumu alınamadı.

GC-MS $m/z(\%)$: 390.17 ($[\text{M}]^+$ 39), 270.91 (92), 256.98 (22), 242.99 (100), 162.99 (28), 160.96 (15), 136.12 (18), 131.92 (26), 120.02 (56), 117.99 (18), 104.27 (11).

Elementel Analiz : $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}$ için

Hesaplanan : %74.01 C, %6.21 H, %10.79 N

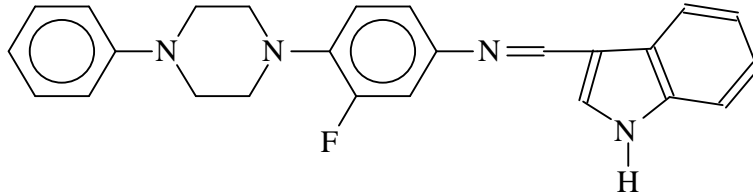
Bulunan : %74.44 C, %6.03 H, %10.75 N

IR Spektrumu, Ek Şekil 10

GC-MS $m/z(\%)$, Ek Şekil 11

2.1.4. 3-Floro-*N*-(1*H*-indol-3-ilmethyliden)-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilin (28)

Yuvarlak dipli bir balon içinde 26 bileşiği (3,55 mmol) mutlak etanoldeki çözeltisi indol-3-karbaldehit ile geri soğutucu altında nemden korunarak 3,5 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda çöken sarı renkli katı ürün süzüldü, dimetil sülfoksit ile birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda kurutulduktan sonra 28 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 1.58 g (%87.3) e.n: 182 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}) : 3410.53 (NH), 1622.90 (N=CH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.97 (brs, 2H, CH_2), 3.18-3.42 (m, 6H, $3\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 6.36 - 6.46 (m, 1H, arH), 6.79- 7.25 (m, 4H, arH), 7.50-7.54 (d, 1H, arH, $J=7.4$ Hz), 8.13- 8.15 (brs, 1H, arH), 8.30- 8.40 (m, 1H, arH), 8.85 (s, 1H, N=CH), 12.06 (brs, 1H, NH).

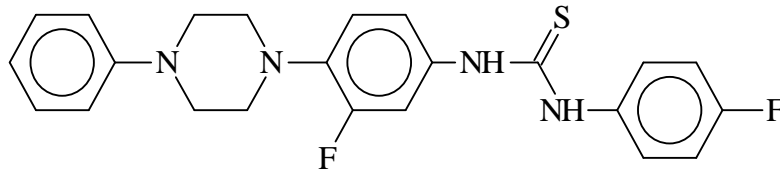
^{13}C - NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 49.27 (piperazin 2CH₂), 51.86 (piperazin 2CH₂), ArC:[102.53 ve 102.99 (d, J = 92.0 Hz, CH), 110.46 (CH), 113.13 (indol CH), 116.20 ve 116.31 (d, J = 22.0 Hz, 2CH), 119.70 (CH), 121.23 ve 121.31 (d, J = 16.0 Hz, CH), 121.51 (indol CH), 122.88 (indol CH), 124.21 (CH), 125.80 (C), 129.66 (2CH), 129.80 (indol C), 137.80 (indol C), 139.27 (indol CH), 145.90 ve 146.00 (d, J = 20.0 Hz, C), 151.69 (C), 151.69 ve 154.20(d, J = 502.0 Hz, C-F)], 159.8 (N=CH).

GC-MS m/z(%) : 399.25 ([M]⁺ 12), 280.21 (19), 266.00 (21), 254.88 (44), , 240.11 (77), 212.89 (15), 163.06 (63), 136.11 (59), 131.98 (100), 117.99 (90), 103.92 (38), 91.04 (16).

IR Spektrumu,	Ek Şekil 12
^1H -NMR Spektrumu	Ek Şekil 13
^1H -NMR + D ₂ O Spektrumu,	Ek Şekil 14
^{13}C -NMR Spektrumu (APT)	Ek Şekil 15
GC-MS m/z(%),	Ek Şekil 16

2.1.5. 1-[3-Floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil]-3-(4-florofenil)tiyoüre (29)

Yuvarlak dipli bir balon içinde 26 (10 mmol) bileşiğinin mutlak etanoldeki çözeltisine 4-florofenilizotiyosiyanat (10 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında nemden korunarak 7 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımının bir gece soğukta bekletilmesi ile ele geçen katı madde süzüldü, dimetilsülfoksit-su (1:3) karışımında bir kaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda CaCl₂ üzerinden kurutulduktan sonra 29 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.45 gr (% 57.6) e.n: 204°C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}) : 3248 (ν_{NH}), 3192 (ν_{NH}), 1230 ($\nu_{\text{C=S}}$).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.12 (bs, 4H, 2CH₂), 3.25 (bs, 4H, 2CH₂), 6.79-7.44 (m, 13H, arH+ NH), 9.76 (s, 1H, NH).

^{13}C - NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 49.16 (pipezazin 2CH₂), 50.98 (pipezazin 2CH₂), ArC: [110.44 (CH), 112.65 ve 113,12 (d, $J= 94.0$ Hz, CH), 116,31 (4CH), 120,82 (CH), 121,32 (3CH), 129,69 (2CH), 134,87 (C), 137,27 (3C), 151,63 ve 157,23 (d, $J= 1120.0$ Hz, C-F), 152,40 (C)], 180,11 (C=S).

GC-MS m/z(%): 443.39 ([M]⁺ 15), 351.09 (100), 337.23 (15), 105.20 (43).

IR Spektrumu, Ek Şekil 17

^1H -NMR Spektrumu, Ek Şekil 18

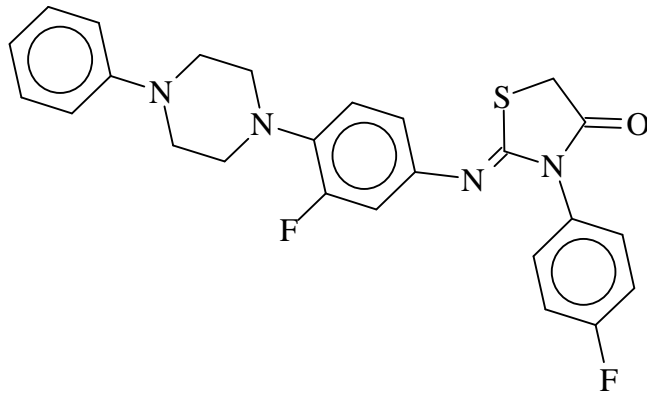
^1H -NMR + D₂O Spektrumu, Ek Şekil 19

^{13}C -NMR Spektrumu (APT), Ek Şekil 20

GC-MS m/z(%), Ek Şekil 21

2.1.6. 3-(4-Florofenil)-2-{{3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil}imino}-1,3-tiyazolidin-4-on (30)

Yuvarlak dipli bir balonda 29 (10 mmol) bileşiminin susuz kloroformdaki çözeltisine etilbromoasetat (10 mmol) ilave edildi ve karışım susuz sodyum asetat (50 mmol) varlığında nemden korunmak suretiyle geri soğutucu altında 14 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımı bir gece soğukta bekletilmesi ile çöken tuz süzülüp uzaklaştırıldı. Süzütünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen beyaz katı birkaç kez etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.85 gr (% 61.8) e.n: 176°C.



IR (KBr, ν , cm⁻¹): 1511 ($\nu_{\text{C=N}}$), 1726 ($\nu_{\text{C=O}}$).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.12 (bs, 4H, 2CH₂), 3.25 (bs, 4H, 2CH₂), 4.13 (s, 2H, CH₂), 6.64-6.82 (m, 3H, arH), 6.95-7.07 (m, 4H, arH), 7.18-7.32 (m, 5H, arH).

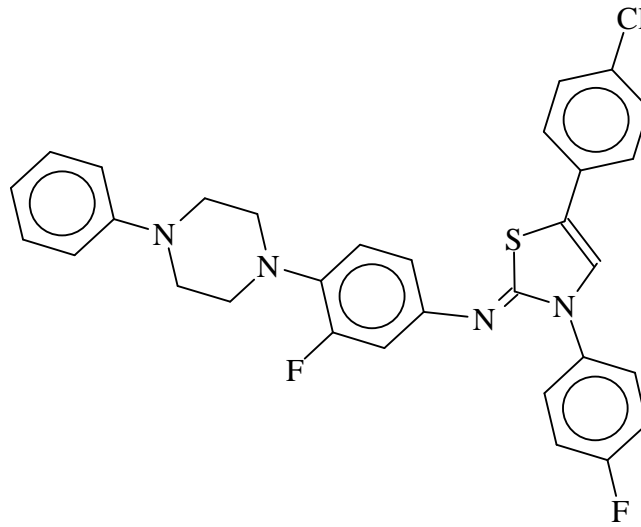
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 33.51 (tiyazolidinon CH₂), 49.10 (piperazin 2CH₂), 50.60-50.99 (2CH₂), arC:[109.64 ve 110.08 (d, *J*= 88.0 Hz, CH), 116.26 (2CH), 116.35 ve 116.89 (d, *J*= 108.0 Hz, CH), 117.35 ve 117.57 (d, *J*= 44.0 Hz, 2CH), 119.69 ve 119.90 (d, *J*= 42.0 Hz, 2CH), 120.44 (CH), 125.75 (CH), 129.44 (C), 129.68 (2CH), 136.67 ve 136.84 (d, *J*= 34.0 Hz, C), 140.39 ve 140.56 (d, *J*= 34.0 Hz, C=N), 143.67 ve 143.86 (d, *J*= 38.0 Hz, C), 151.60 ve 157.23 (d, *J*= 1126.0 Hz, C-F), 152.41 (C), 153.24 ve 158.12 (d, *J*= 976.0 Hz, C-F)], 172.29 (C=O).

EI MS m/z (%): 372,29 (18), 298.08 (18), 256.28, (18), 208.91 (40), 194.90 (46), 192.89 (87), 178.94 (43), 157.10 (37), 155.66 (46), 153.72 (56), 120.87 (65), 119.81 (100).

IR Spektrumu,	Ek Şekil 22
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 23
¹³ C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 24
EI MS m/z (%),	Ek Şekil 25

2.1.7. (Z)-N-(4-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)tiyazol-2(3H)-ilidin)-3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilin (31)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 29 (10 mmol) bileşiğinin susuz kloroformdaki çözeltisine 4-nitrofenilbromür (10 mmol) ilave edildi ve karışım susuz sodyum asetat (50 mmol) varlığında nemden korunmak suretiyle geri soğutucu altında 14 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımının bir gece soğukta bekletilmesi ile çöken tuz süzülüp uzaklaştırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen beyaz katı birkaç kez etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.58 gr % 63.3) e.n: 195°C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}) : 3038 (ArCH), 1505 ($\nu_{\text{C=N}}$).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.21 (bs, 4H, 2CH₂), 3.26 (bs, 4H, 2CH₂), 6.51 (s, 1H, CH), 6.69-6.83 (m, 5H, arH), 6.98 (bs, 5H, arH), 7.20 (d, 6H, arH, $J=7.8$ Hz), 7.36 (d, 1H, arH, $J=8$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 48.32 (), 49.71, 50.18 ve 50.32 (piperazin 2CH₂), arC: [108.76 ve 109.18 (d, $J=84.0$ Hz, CH), 111.71 ve 112.18 (d, $J=94.0$ Hz, CH), 115.48 (2CH), 116.72 (tiyazol CH), 118.67 ve 118.75 (d, $J=16.0$ Hz, 2CH), 119.01 (2CH), 119.83 (CH), 125.30 (CH), 128.29 (2CH), 128.85 (2CH), 129.68 (tiyazol C), 129.86 (2CH), 131.02 ve 131.23 (d, $J=42.0$ Hz, C) 133.09 (C), 136.20 ve 136.38 (d, $J=36.0$ Hz, C) 137.76 (C), 146.20 ve 146.38 (d, $J=36.0$ Hz, C), 150.81 ve 157.74 (d, $J=1386.0$ Hz, C-F), 151.29 ve 151.56 (d, $J=54.0$ Hz, C), 152.56 ve 159.60 (d, $J=1408.0$ Hz, C-F)]. 156.40 (C=N).

GC-MS m/z (%) : 559.18 ([M]⁺ 10), 511.30 (12), 440.10 (20), 425.96 (100), 411.89 (66), 397.05 (26), 249.83 (16), 242.97 (31), 212.87 (36), 147.00 (18), 131.81 (22), 103.87 (31).

Elementel Analiz : C₃₁H₂₅ClF₂N₄S için

Hesaplanan : %66.60 C, %4.51 H, %10.02 N, %5.74 S

Bulunan : %67.17 C, %4.33 H, %9.93 N, %5.60 S

IR Spektrumu, Ek Şekil 26

^1H -NMR Spektrumu, Ek Şekil 27

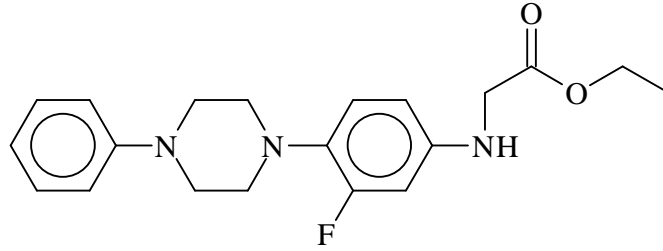
^{13}C -NMR Spektrumu (APT), Ek Şekil 28

GC-MS m/z(%),

Ek Şekil 29

2.1.8. Etil {[3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil]amino}asetat (32)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 26 (10 mmol) bileşiğinin tetrahidrofurandaki çözeltisi üzerine trietilamin (10 mmol) ilave edildi. Balon içeriği buz banyosu üzerinde 0-5 °C'ye soğutulduktan sonra etilbromoasetat damla damla ve karıştırılarak ilave edildi. İlave işlemi bittikten sonra oda sıcaklığında 12 saat daha karıştırıldı. Çöken tuz süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılması ile ele geçen krem rengi katı etanol de birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. 32 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 2.27 gr (% 75.9) e.n: 135 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 1214 ($\nu_{\text{C-O}}$), 1715 ($\nu_{\text{C=O}}$), 3054 (ArCH), 3385 (ν_{NH}).

^1H - NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.15 (t, 3H, CH_3 , $J= 7.0$ Hz), 2.95 (bs, 4H, 2CH_2), 3.20 (bs, 4H, 2CH_2), 3.82 (bs, 2H, CH_2), 4.07 (q, AB sistemi, 2H, O- CH_2 , $J= 7.0$ Hz), 5.93 (bs, 1H, NH), 6.26-6.43 (m, 2H, ArH), 6.72-6.95 (m, 4H, ArH), 7.19 (t, 2H, ArH, $J=7.8$ Hz).

^{13}C - NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.81 (CH_3), 45.53 (N- CH_2), 49.24 (piperazin 2CH_2), 51.77 (piperazin 2CH_2), 60.97 (O- CH_2), arC: [100.96 ve 101.44 (d, $J= 96.0$ Hz, CH), 108.31 (CH), 116.19 (2CH), 119.66 (CH), 121.16 ve 121.25 (CH), 129.62 (2CH), 130.17 ve 130.33 (d, $J= 32.0$ Hz, C), 145.59 ve 145.81 (d, $J= 44.0$ Hz, C), 151.69 ve 159.39 (d, $J= 1540.0$ Hz, C-F), 154.57 (C),], 171.91 (C=O).

GC-MS m/z(%): 358.31 ($[\text{M}]^+$ 32), 271.30 (28), 238.89 (37), 210.96 (100), 165.26 (25), 163.02 (75), 151.82 (32), 137.12 (38), 120.18 (49), 105.83 (11).

Elementel Analiz : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_2$ için

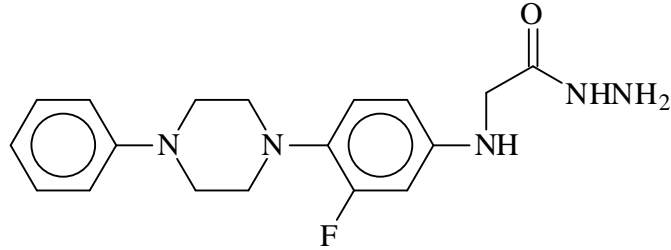
Hesaplanan : %67.21 C, %6.77 H, %11.76 N

Bulunan : %67.05 C, %6.86 H, %11.68 N

IR Spektrumu,	Ek Şekil 30
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 31
¹ H-NMR + D ₂ O Spektrumu,	Ek Şekil 32
¹³ C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 33
GC-MS m/z(%),	Ek Şekil 34

2.1.9. 2-{{3-Floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil}amino}asetohidrazid (33)

Yuvarlak dipli bir balonda 32 (10 mmol) bileşiğinin mutlak etanoldeki çözeltisi üzerine hidrazinhidrat (25 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımının soğutulması ile ele geçen beyaz kristaller süzüldü, birkaç kez etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. 33 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 8.88 gr (% 87) e.n: 185 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3241-3385 ($\nu_{\text{NH}+\text{NH}_2}$), 3027 (ArCH), 1725 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$).

¹H- NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.95(bs, 4H, 2CH₂), 3.19 (bs, 4H, 2CH₂), 3.55 (s, 2H, CH₂), 4.26 (bs, 2H, NH₂), 5.87 (bs, 1H, NH), 6.26-6.40 (m, 2H, ArH), 6.76-6.96 (m, 4H, ArH), 7.20 (bs, 2H, ArH), 9.08 (s, 1H, NH).

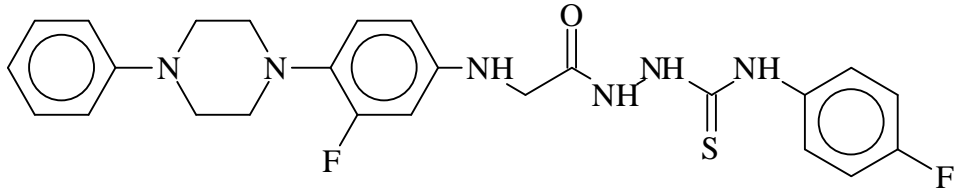
¹³C- NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 46.10 (N-CH₂), 49.51 (piperazin 2CH₂), 52.05 (piperazin 2CH₂), arC: [101.05 ve 101.53 (d, J = 96.0 Hz, CH), 108.39 ve 108.58 (d, J = 38.0 Hz CH), 116.21 (2CH), 119.71 (CH), 121.19 ve 121.27 (d, J = 16.0 Hz, CH), 129.19 (2CH), 130.15 ve 130.35 (d, J = 40.0 Hz, C), 145.59 ve 145.79 (d, J = 40.0 Hz, C), 151.69 ve 159.40 (d, J = 1542.0 Hz, C-F), 154.58 (C)], 170.10 ve 171.95 (d, J = 370.0 Hz, C=O).

GC-MS m/z(%) : 344.13 ([M]⁺ 27), 284.04 (59), 270.91 (100), 256.21 (14), 225.06 (10), 196.84 (40), 164.85 (37), 151.06 (24), 131.88 (17), 119.98 (41).

IR Spektrumu,	Ek Şekil 35
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 36
¹ H-NMR + D ₂ O Spektrumu,	Ek Şekil 37
¹³ C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 38
GC-MS m/z(%),	Ek Şekil 39

2.1.10. 2-({[3-Floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil]amino}asetil)-N-(4-florofenilhidrazinkarbotiyoamid (34)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 33 (10 mmol) bileşiğinin mutlak etanoldeki çözeltisine 4-florofenilizotiyosiyanat (10 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 6 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda reaksiyon karışımının bir gece soğukta bekletilmesi ile ele geçen beyaz katı süzüldü, etilasetat ile birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. 34 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: : 4,35 gr (% 91.2) e.n: 194°C.



IR (KBr, ν , cm⁻¹) : 1227 ($\nu_{C=S}$), 1674 ($\nu_{C=O}$), 3027 3246-3302-3337 (ν_{4NH}).

¹H- NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.99 (bs, 4H, 2CH₂), 3.24 (bs, 4H, 2CH₂), 3.44 (brs, 1H, NH), 3.78 (bs, 2H, CH₂-C=O), 6.42-6.50 (m, 2H, ArH), 6.83-6.99 (m, 4H, ArH), 7.22 (m, 4H, ArH), 7.38 (bs, 2H, ArH), 9.57 (bs, 1H, NH), 9.70 (bs, 1H, NH), 10.09 (bs, 1H, NH).

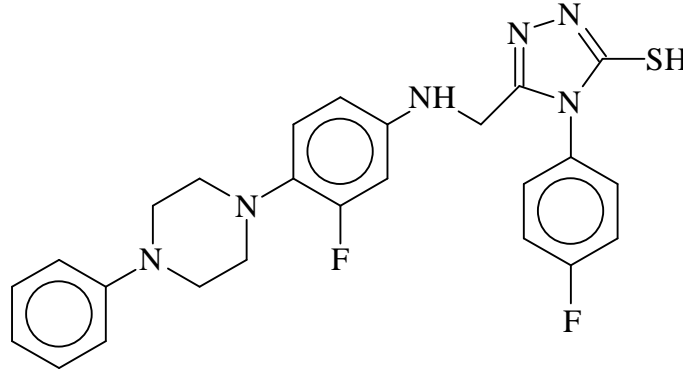
¹³C- NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 45.94 (N-CH₂) 49.30 (piperazin 2CH₂), 51.86 (piperazin 2CH₂), arC:[101.20 ve 101.64 (d, J = 88.0 Hz, CH), 108.77 (CH), 115.28 (2CH), 115.72 (2CH), 116.34 (2CH), 119.94 (CH), 129.71 (2CH), 129.71 ve 130.50 (d, J = 158.0 Hz, C), 136.05 (C), 145.92 ve 146.13 (d, J = 42.0 Hz, C ve C-F), 151.53 ve 159.41 (d, J = 1576.0 Hz, C-F), 154.59 (C),] 170.71 (C=O), 183.19 (C=S).

GC-MS m/z(%) : 509.25 ([M⁺] 13), 417.14 (100), 341.06 (41), 312.01 (34), 298.92 (30).

IR Spektrumu,	Ek Şekil 40
¹ H-NMR Spektrumu,	Ek Şekil 41
¹ H-NMR + D ₂ O Spektrumu,	Ek Şekil 42
¹³ C-NMR Spektrumu (APT),	Ek Şekil 43
GC-MS m/z(%),	Ek Şekil 44

2.1.11. 5-{{3-Floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenilamino}metil}-4-(4-florofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (35)

Yuvarlak dipli bir balon içinde 34 (10 mmol) bileşiğinin etanoldeki çözeltisi 2N sodyum hidroksit çözeltisi ile 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon içeriği seyreltik hidroklorik asit ile nötrleştirildi. Çöken beyaz katı etanol ile birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. 35 bileşiği olarak tanımlandı. Verim:4.23 gr (%88) e.n: 245 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}) : 3369 (ν_{NH}), 2851 (ν_{SH}), 1229 ($\nu_{\text{C-S}}$).

¹H- NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.95 (bs, 4H, 2CH₂), 3.22 (bs, 4H, 2CH₂), 4.09 (bs, 2H, CH₂), 5.93 (bs, 1H, NH) 6.29-6.33 (m, 2H, ArH), 6.77-6.97 (m, 4H, ArH), 7.20-7.46 (m, 6H, ArH), 13.80 (s, 1H, SH).

¹³C- NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 38.07 ve 40.58 (DMSO-*d*₆+N-CH₂), 48.42 (piperazin 2CH₂), 50.91 (piperazin 2CH₂), arC:[100.22 ve 100.71 (d, J = 98.0 Hz, CH), 107.79 (CH), 115.38 (2CH), 115.92 ve 116.38 (d, J = 92.0 Hz, 2CH),118.85 (CH), 120.35 (CH), 128.81 (2CH), 130.25 ve 130.43 (d, J = 36.0 Hz, 2CH) 144.16 ve 144.38 (d, J = 44.0 Hz, C),

150.20 (C), 150.87 (triazol C-2), 153.57 ve 159.60 (d, $J= 1206.0$ Hz, C-F), 158.39 (C), 164.50 (triazol C-5), 168.15 (C)].

EI MS m/z (%): 479.35 ($[M]^+$, 100), 480.35 (31), 503.38 ($[M^+Na]^+$, 15), 391.31 (50), 383.30 (65), 360.34 (25), 345.13 (37), 330.12 (31), 310.16 (59).

IR Spektrumu, Ek Şekil 45

1H -NMR Spektrumu, Ek Şekil 46

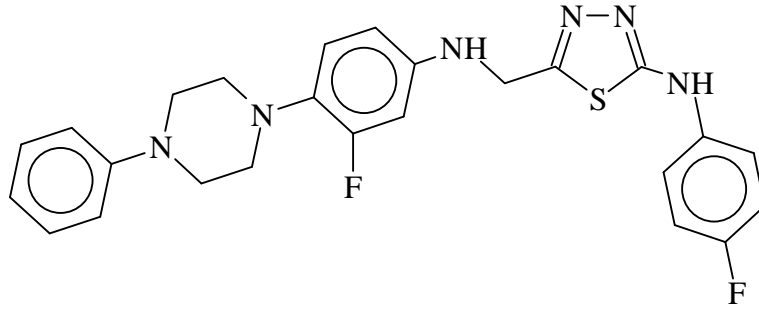
1H -NMR + D_2O Spektrumu, Ek Şekil 47

^{13}C -NMR Spektrumu (APT), Ek Şekil 48

EI MS m/z (%), Ek Şekil 49

2.1.12. 5-{{3-Floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenilamino}metil}-*N*-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (36)

Dıştan buz ile soğutulan yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 34 bileşiği üzerine derişik sülfürik asit (10 mmol) damla damla karıştırılarak ilave edildi. Asit ilavesi bittikten sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 3 saat daha karıştırıldı. Bu sürenin sonunda karışımın seyreltik amonyak çözeltisi ile nötralleştirilmesi sonucu ele geçen katı süzüldü ve dimetildülfoksit-su (1:3) karışımında bir kaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. 36 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 4.11 gr (% 86.1) e.n: 229°C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}): 3321 (ν_{2NH}), 3060 (ArCH), 1510 ($\nu_{C=N}$), 1495 ($\nu_{C=N}$).

1H -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.98 (bs, 4H, 2CH₂), 3.22 (bs, 4H, 2CH₂), 4.48 (s, 2 H, CH₂), 6.44-6.55 (m, 2 H, ArH+NH), 6.77-6.96 (m, 5H, ArH), 7.16-7.20 (m, 5H, ArH), 7.60 (bs, 1 H, ArH), 10.25 (s, 1 H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 43.20 (N-CH₂), 49.27 (piperazin 2CH₂), 51.71 (piperazin 2CH₂), arC: [101.44 ve 101.93 (d, $J= 98.0$ Hz, CH), 116.06 (CH), 116.50 (CH),

116.26 (2CH), 119.54 (CH), 119.68 (2CH), 119.80 (CH), 121.39 (CH), 129.66 (2CH), 130.58 ve 130.77 (d, $J= 38.0$ Hz, C), 137.82 (C), 144.99 ve 145.19 (d, $J= 40.0$ Hz, C), 151.60 (C)154.47 ve 159.43 (d, $J= 992.0$ Hz, C-F), 155.43 (C), 160.17 (tiyadiazol C-5), 161.80 (tiyadiazol C-2).

GC-MS m/z(%) : 479.01 ($[M]^+$ 15), 283.87 (31), 271.98 (72), 271.00 (100), 256.09 (10), 208.00 (36), 196.11 (14), 165.24 (10).

Elementel Analiz : $C_{25}H_{24}F_2N_6S$ için

Hesaplanan : %62.74 C, %5.05 H, %17.56 N, %6.70 S

Bulunan : %62.44 C, %5.36 H, %15.78 N, %6.58 S

IR Spektrumu, Ek Şekil 50

1H -NMR Spektrumu, Ek Şekil 51

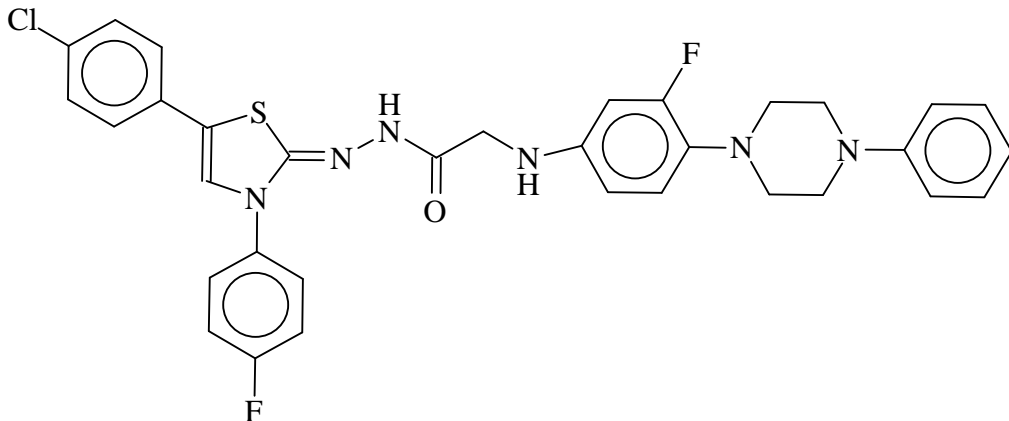
1H -NMR + D_2O Spektrumu, Ek Şekil 52

^{13}C -NMR Spektrumu (APT), Ek Şekil 53

GC-MS m/z(%), Ek Şekil 54

2.1.13. (Z)-N-(4-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)tiyazol-2(3H)-iliden)-2-(3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenilamino)asetohidrazid (37)

Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 34 bileşiğinin mutlak etanoldeki çözeltisine sodyum asetat ve 4-klorofenaçilbromür ilave edilir ve reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 11 saat kaynatılır. Daha sonra soğutulan reaksiyon karışımı süzülür. Oluşan çökelek su ile yıkandı ve dimetil sulfoksitten birkaç kez kristallendirilerek saflaştırıldı. 37 bileşiği olarak tanımlandı. Verim: 3.92 gr (% 61.7) e.n: 180 °C.



IR (KBr, ν , cm^{-1}) : 3300- 3403 ($\nu_{2\text{NH}}$), 1646 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1500 ($\nu_{\text{C=N}}$).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.96 (bs, 4H, 2CH₂), 3.23 (bs, 4H, 2CH₂), 3.60 (bs, 2H, CH₂), 4.39 (s, 1H,NH), 5.59-6.06 (m, 3H, arH + tiyazol C-4), 6.22-6.29 (d, 1H, ArH, $J= 14.0$ Hz), 6.42-8.01 (m, 13H, ArH), 10.47 (s, 1H, NH). Bileşğin DMSO- d_6 daki düşük çözünürlüğünden dolayı ^{13}C NMR spektrumu alınamadı.

GC-MS m/z : 649.66 ([M+H₂O]⁺ 36), 478.58 (14), 419.99 (12), 350.13 (19), 306.24 (12.5), 296.02 (19), 284.26 (100), 270.89 (45), 256.40 (29), 199.35 (12), 191.79 (29), 164.84 (32), 136.98 (17.5), 125.15 (23), 120.46 (14).

IR Spektrumu, Ek Şekil 55

^1H -NMR Spektrumu, Ek Şekil 56

^1H -NMR + D₂O Spektrumu, Ek Şekil 57

GC-MS m/z(%), Ek Şekil 58

2.2.Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Çalışmada kullanılan ve aşağıda verilen tüm mikroorganizmalar Hıfzıssıhha Refik Saydam Enstitüsü'nden (Ankara) 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.

2.2.1. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu

Kimyasalların antimikrobiyal aktivitelerinin ölçülmesinde agar kuyucuk difüzyon metodu kullanıldı [33, 34]. Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden Mueller Hinton sıvı besiyeri içinde (MHB) (Difco, Detroit, MI), yaklaşık olarak 10⁶ 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 10⁷ 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 petriler 24 saat, maya ihtiva eden petriler 48 saat 35 °C’de inkübe edildiler. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla üremenin engellendiği zon çapları ölçüldü. Standart kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (10µg), mayalar için fluconazole (5µg) ve standart çözücü kontrolü olarak DMSO kullanıldı.

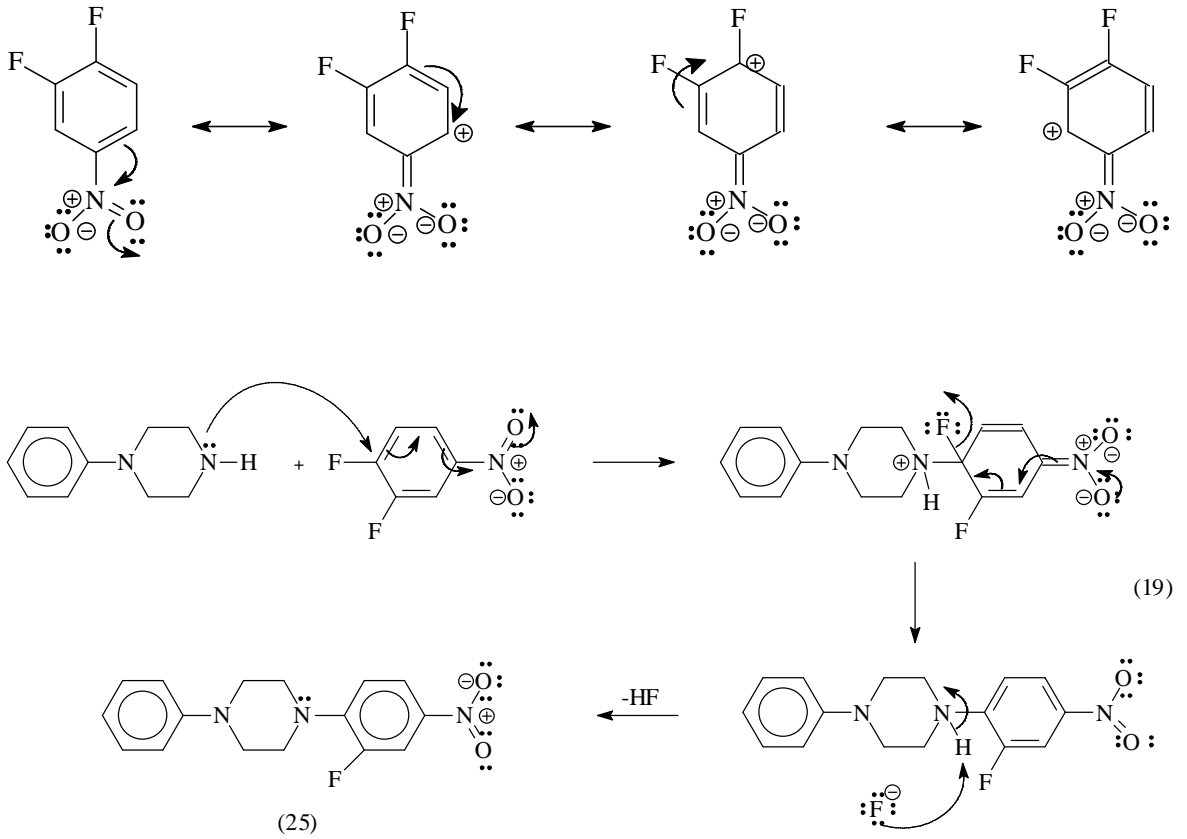
Tablo 1. 25-37 Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (50 µL).

Bileşik No	Mikroorganizmalar ve İnhibisyon Zonları (mm)									
	Ec	Ea	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Sc
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-	-	18	15	20
27	-	-	-	-	-	-	-	-	10	15
28	-	-	-	-	-	-	-	8	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-
30	-	-	-	-	-	-	-	8	-	-
31	8	8	6	8	18	8	8	-	25	25
32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-	-	-	6	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-	8	-	-
35	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-
36	-	-	-	-	-	-	-	8	-	-
37	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amp.	10	10	18	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

25 Nolu 1-(2-floro-4-nitrofenil)-4-fenilpiperazin (25) bileşiği fenil piperazin ve 3,4-difloronitrobenzenin arasında gerçekleşen bir nükleofilik aromatik substitüsyon reaksiyonu ile elde edilmiştir. Aşağıda 3,4-difloronitrobenzenin rezonans yapılarından açıkça görüleceği gibi, nükleofilik saldırı merkezi, 3,4-difloronitrobenzen molekülünün 4 nolu karbon atomu olacaktır (Denklem 19). Bu bileşiğin IR spektrumunda nitro grubundan ileri gelen gerilim bandları 1334 ve 1495 cm^{-1} de grlmştir. Bileşiğik nerilen yapı ile uyumlu ^1H ve ^{13}C NMR ve GC-MS spektrumu sonuçları vermiştir.

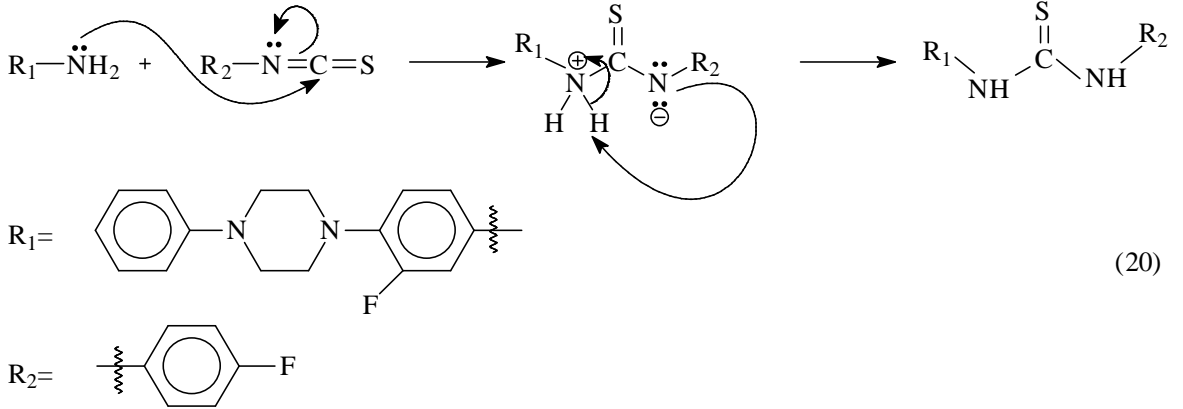


Bu bileşikteki nitro grubunun amino grubuna indirgenmesi, Pd-C katalizörü yanında hidrazin hidrat kullanılarak gerçekleştirilerek 3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilin (26) bileşiği elde edilmiştir. 26 bileşiğinde nitro grubunun indirgenmiş olduğu, IR spektrumunda nitro grubundan ileri gelen gerilim bandlarının bulunmayıp onun yerine

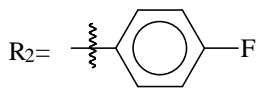
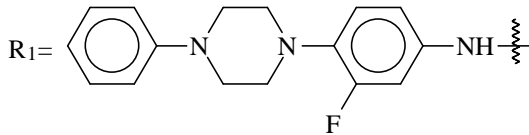
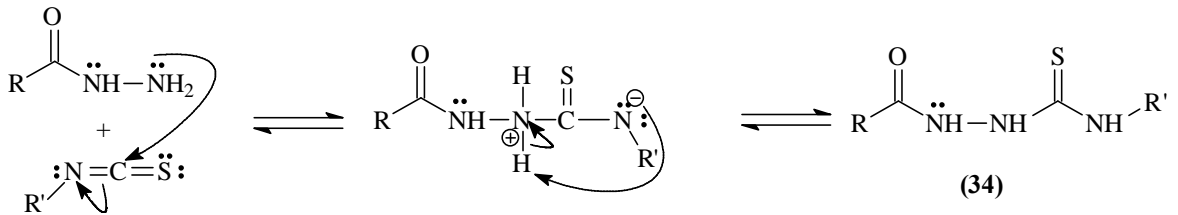
animo grubundan ileri gelen sinyallerin 3387-3487 cm^{-1} 'de gözlenmesinden anlaşılmaktadır. Buna ek olarak, bu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda, amino grubundan ileri gelen sinyal 5.03 ppm de gözlenmiş bunun amino grubuna ait olduğu D_2O ilavesi ile kanıtlanmıştır. Ayrıca, GC-MS spektrumunda M+1 piki gözlenmektedir. Ayrıca, yine yapı ile uyumlu elementel analiz sonucu vermiştir.

Schiff bazı yapısı taşıyan 3-floro-*N*-(4-metoksibenziliden-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilin (27) bileşiği herhangi bir NMR çözücüsünde yeteri kadar çözünmediği için iyi bir ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu almamıştır. Ancak, bu bileşik yapısı ile uyumlu GS-MS ve elementel analiz sonuçları verirken IR spektrumlarında da amino grubuna ait pikler kaybolmuş, onun yerine N=CH absorpsiyonu 1602.62 cm^{-1} de gözlenmiştir. Ayrıca, yine bir Schiff bazı yapısı taşıyan 3-floro-*N*-(1*H*-indol-3-iletiden)-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilin (28) bileşiği yapısı ile uyumlu IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, GC-MS spektrumları vermiştir.

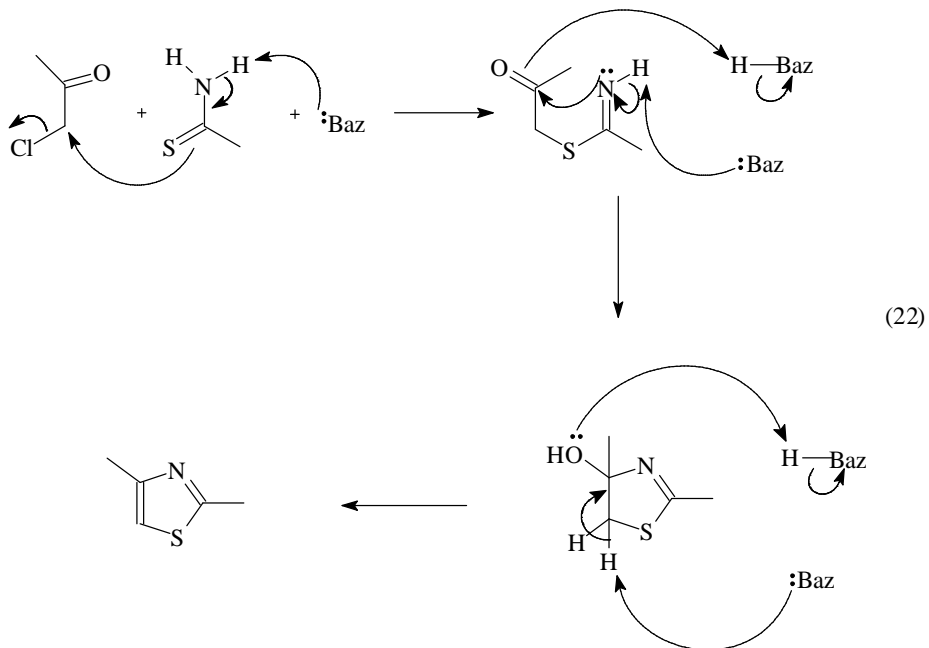
Bir tiyoüre türevi olan 1-[3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil]-3-(4-florofenil)tiyoüre (29) bileşiği, 26 bileşiğinin 4-florofenilzotiyosyanat molekülüne nükleofilik katılması ile elde edilmiştir. Bu bileşik de yapısı ile uyumlu IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, GC-MS spektrumları vermiştir.



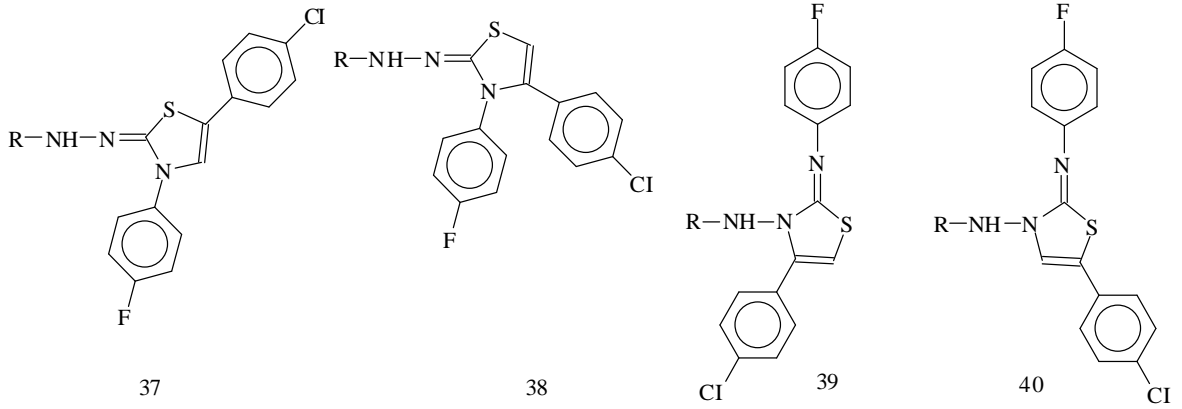
Benzer şekilde bir karbotiyoamid türevi olan 2-([3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil]amino)asetil)-*N*-(4-florofenilhidrazinkarbotiyoamid (34) bileşiği de karşılık gelen hidrazidin (33) 4-florofenilzotiyosyanata katılması üzerinden elde edilmiştir. (34) bileşiği de önerilen yapı ile uyumlu ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR ve GC-MS spektrumları vermiştir.



1,3-Tiyazollerin sentezi için çeşitli yöntemler geliştirilmiş olmakla birlikte en çok başvurulanlardan biri, tiyoamid yapısı taşıyan bileşiklerin α -halokarbonil bileşikleri ile reaksiyonunu içeren Hantzsch sentezidir [35, 36]. Yer seçimli reaksiyon olduğu bildirilen Hantzsch reaksiyonunun bugün için kabul edilen mekanizması, tiyoamid'in bir entiolleşmesi ve kükürt atomunun halojen atomunu taşıyan karbona saldırısı ile başlamakta, HBr çıkışı ile oluşan ve çoğu zaman izole edilemeyen ara üründen 1 mol su eliminasyonu ile halkalanma sonucu 1,3-tiyazol türevi ele geçmektedir (Denklem 22).



Düşük sıcaklıklarda çalışılan bazı durumlarda bu ara ürünün izole edildiği bildirilmiştir [36]. Ancak, bu çalışmada kullanılan 29 ve 34 nolu tiyoüre ve tiyosemikarbazitlerin birden fazla sayıda nükleofilik merkez içermesi ve ayrıca kullanılan α -halokarbonil bileşiğinde nükleofilik saldırı için birden çok merkezin bulunması bu reaksiyonlarda 37, 38, 39 ve 40 ile gösterilen en az dört farklı yapı izomerinin ve bunların her birine ait *E* ve *Z* geometrik izomerinin oluşma olasılığının bulunduğunu göstermektedir.

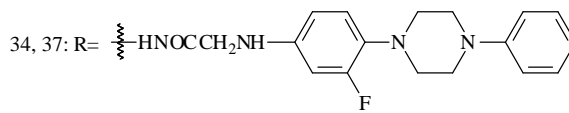
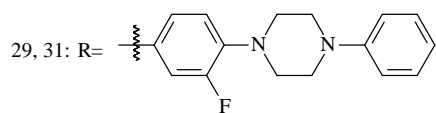
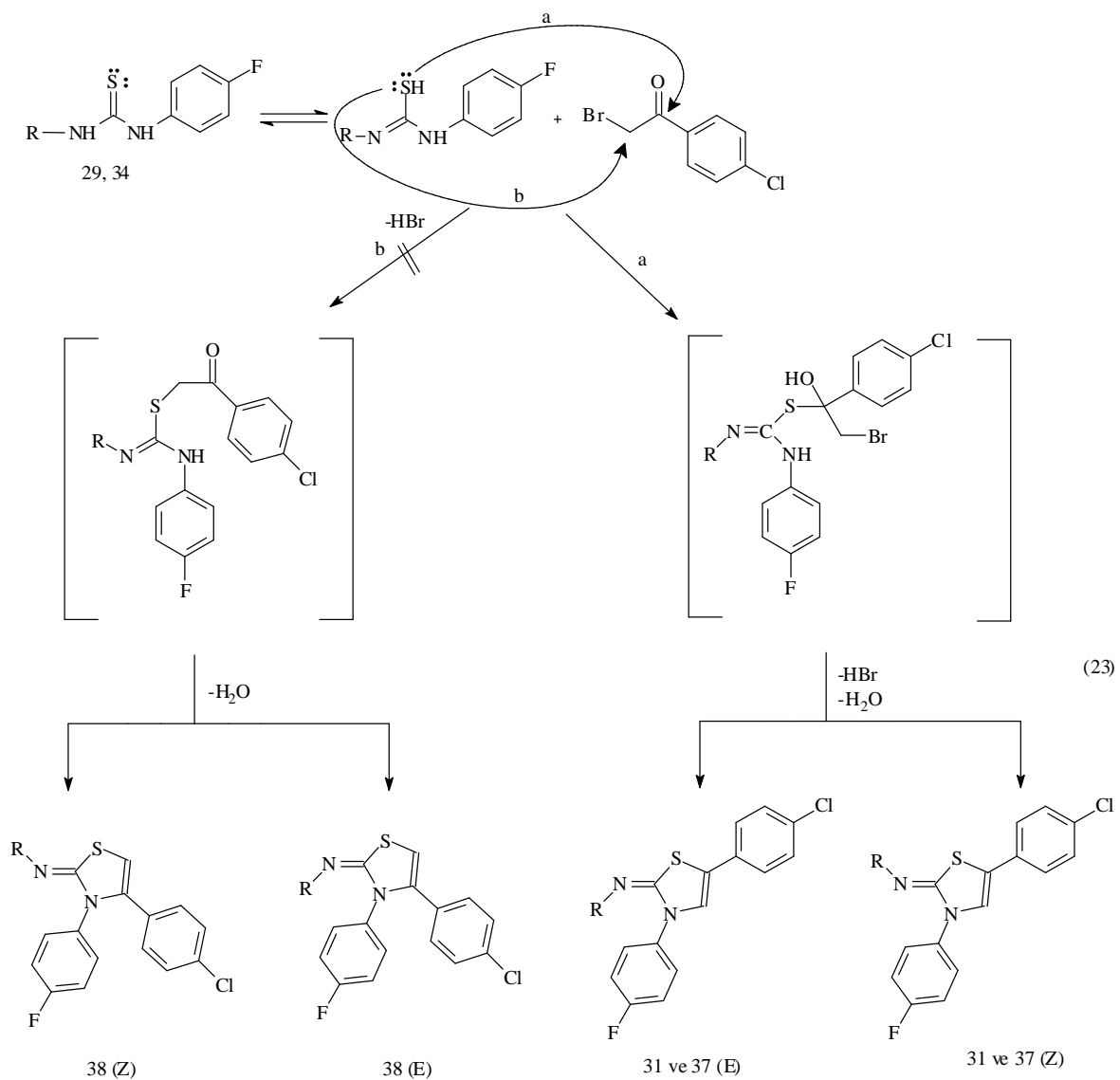


Bu çalışmada elde edilen 31 ve 37 nolu tiyazol türevlerinin gerçek yapılarının aydınlatılması amacıyla muhtemel 37-40 izomerlerinin full geometrik optimizasyonu DFT/B3LYP (density functional theory with B3LYP-the hybrid Becke's three parameter functional ve Lee-Yang-Parr exchange-correlation potential) yöntemleri [37, 38] kullanılarak ve çözücü etkisi conducting polarized continuum model (CPCM) kullanılmak suretiyle dikkate alınarak [39, 40] hesaplanmıştır. Elde edilen geometrik optimizasyonlar kullanılarak her bir geometrik izomere ait bağül enerjiler hesaplanmış ve sonuçlar tablo 2 de sunulmuştur.

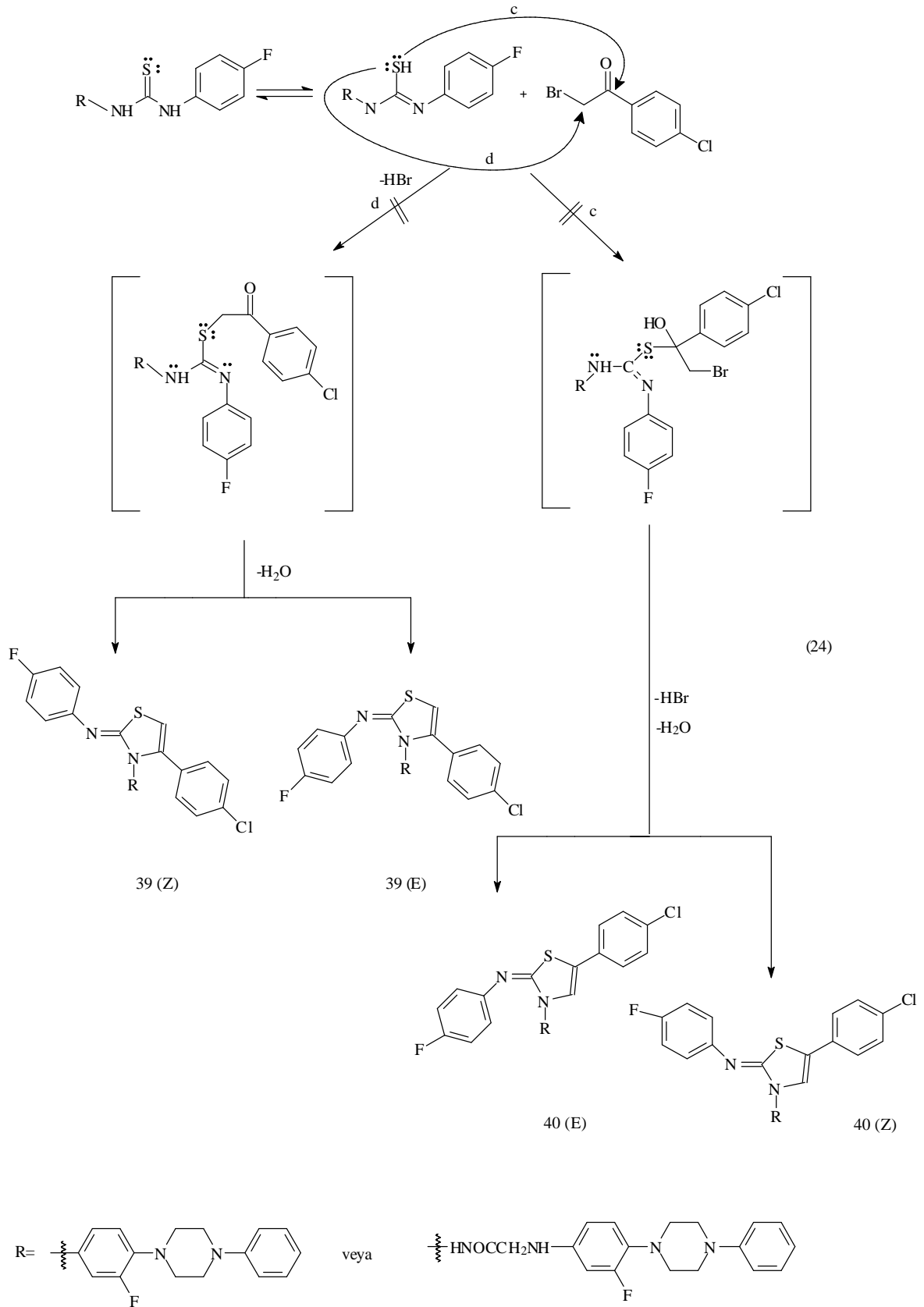
Tablo 2. Olası izomer molekülleri bağıl enerji hesaplamaları

Bileşik. No	Bağıl Enerji (kcal mol ⁻¹)	
	B3LYP/6-311G(d,p)	CPCM-B3LYP/6-311G(d, p) //B3LYP/6-31G(d,p)
Z-(37)	0.0	0.0
E-(37)	4.582	4.658
Z-(38)	4.796	3.827
E-(38)	9.700	10.225
Z-(39)	3.258	5.130
E-(39)	5.944	9.809
Z-(40)	0.869	1.812
E-(40)	3.865	7.303

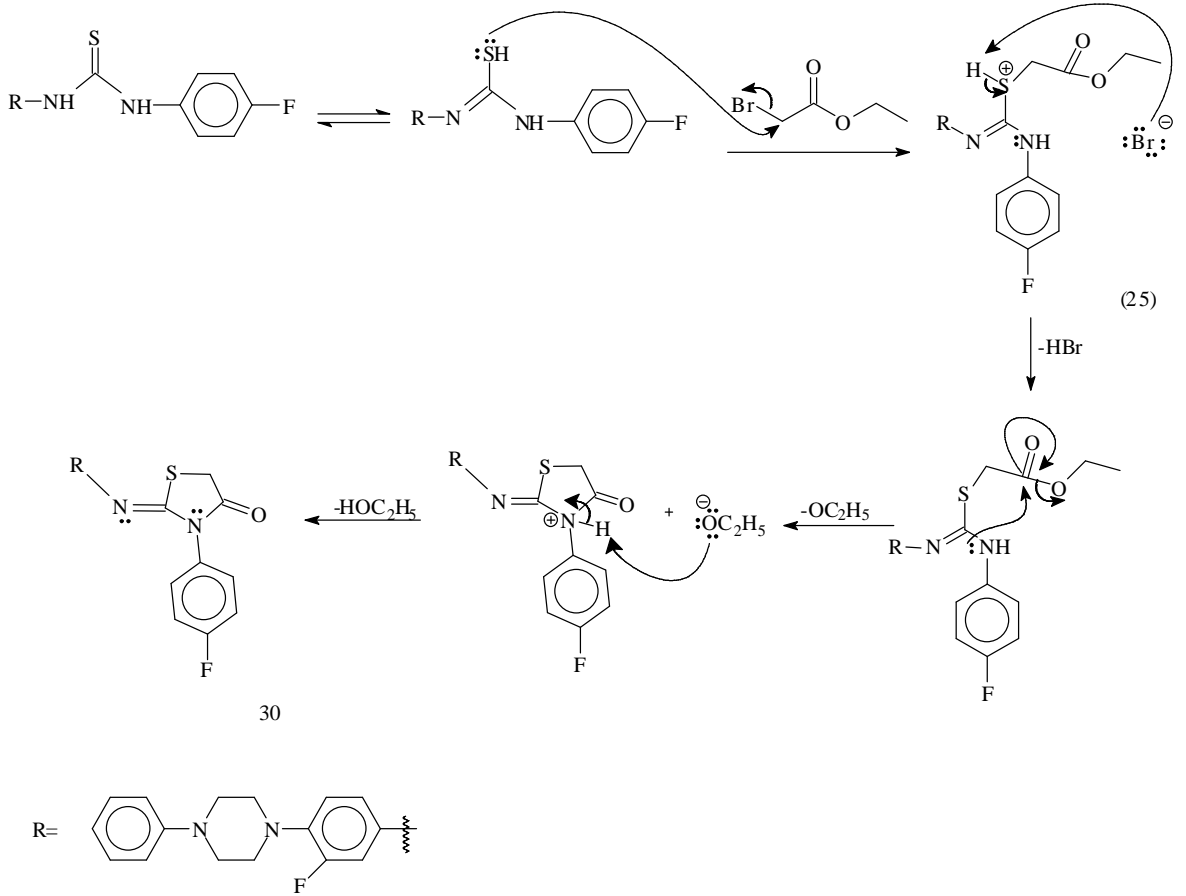
Literatürde benzer başlangıç bileşikleri kullanılarak yapılan çalışmalarda 38 tipi bileşikler reaksiyon ürünü olarak bildirilmiştir [35, 36, 41, 42]. 39 ve 40 tipi izomerlerin elde edildiğine dair bilgi literatürde bulunmamaktadır. Tablo 2'deki veriler ana ürün olarak 37 bileşiğinin oluşumunu desteklemektedir. 38 bileşiğinde, hacimli florofenil, klorofenil ve 4-*N*-fenilpiperazinil-3-florofenil gruplarının birbirine fazla yaklaşması sterik itmeler nedeniyle molekülün 37 bileşiğine göre daha az kararlı olmasına neden olmaktadır. Benzer durumun 31 bileşiği için de geçerli olduğu düşünülebilir. Yine tablo 2, 37 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 31 ve 37 nolu bileşiklerinin oluşum mekanizması, aşağıda gösterilmiştir (Denklemler 23).



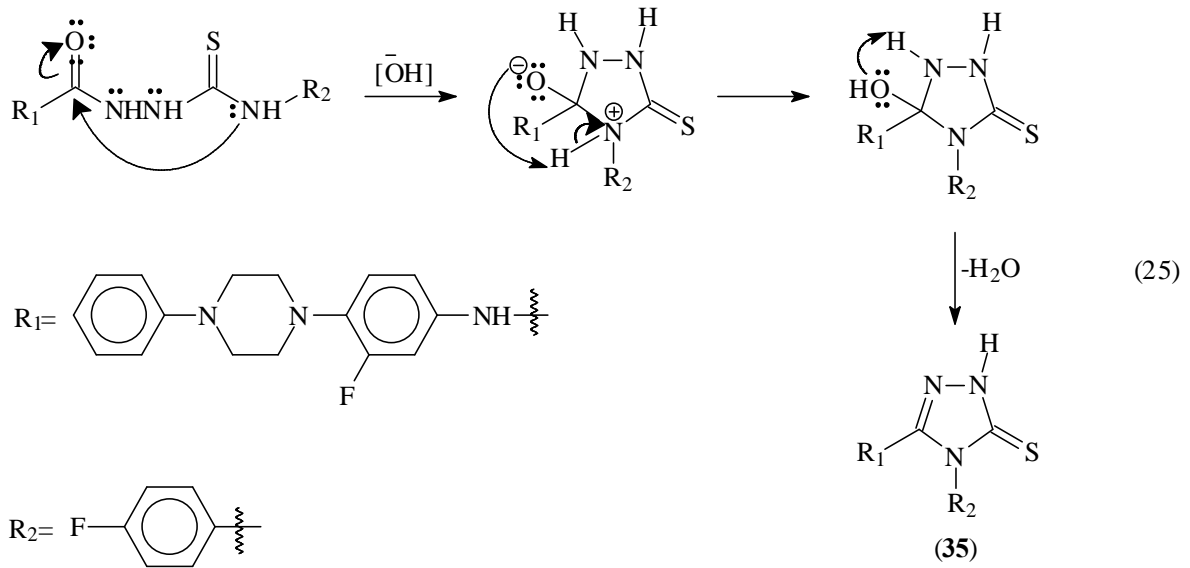
Aşağıda denklem 24'de olası diğer izomerlerin oluşumu görülmektedir.



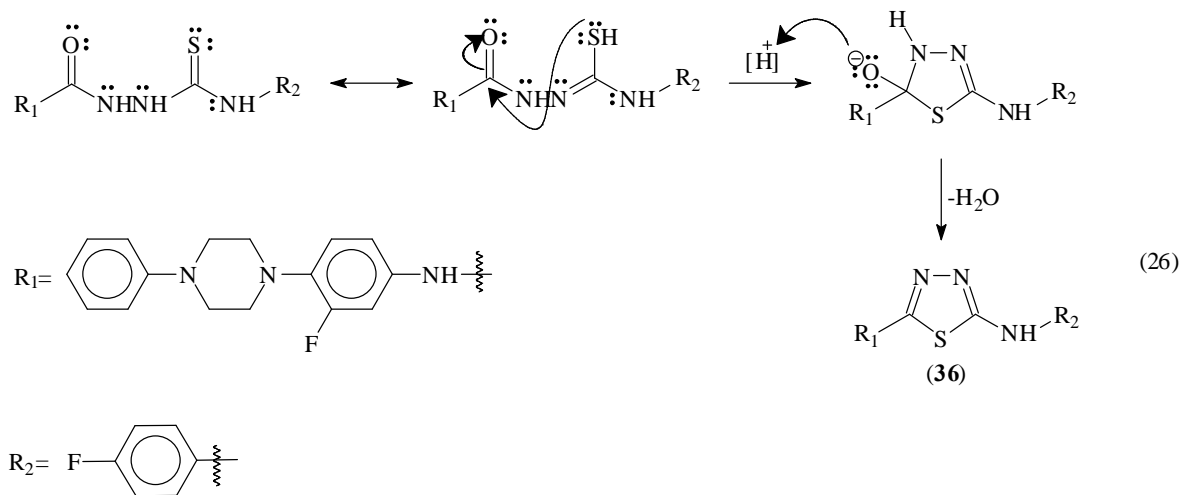
29 Bileşiğinin etilbromoasetat ile reaksiyonu, 30 bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 24). Reaksiyon ortamına ilave edilen kuru sodyum asetat, çıkan suyu ve HBr'i tutarak reaksiyonu ürün yönüne kaydırmak gibi anahtar bir rol oynamaktadır. Bu reaksiyonun, Hantzsch reaksiyonunun genel mekanizmasına uygun yürüdüğü düşünülmektedir. Çünkü oluşan 1,3-tiyazol bileşiğinde sterik itmelere ve dolayısıyla molekülde kararsızlığa neden olabilecek hacimli grup sayısı 37 bileşiğine göre azalmış durumdadır.



34 Nolu karbotiyoamid bileşiğinin bazik ortamda halka kapanmasına uğratılması 35 nolu 5-merkaptotriazol bileşiğini vermiştir. Bu reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü denklem 25'de görülmektedir. 35 nolu bileşiğin IR spektrumunda başlangıç bileşiğine ait karbonil geriliminin kaybolduğu, onun yerine -SH grubuna ait sinyalin yaklaşık 2851 cm^{-1} ortaya çıktığı görülmektedir. Bu sinyal ^1H NMR spektrumunda ise 13.80 ppm de ortaya çıkmıştır. Ayrıca bu bileşiğin GC-MS spektrumunda kütle analizinde bileşiğe ait moleküler iyon piki 479,35' de görülmüştür.



Aynı karbotiyoamid türevinin (34) 36 bileşiğın oluşumu ile sonuçlanan asidik ortamda halka kapanması reaksiyonu ise aşağıda denklem 26 ile gösterilen yolu izlemektedir. 5-((3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenilamino)metil)-N-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (36) bileşiğının ¹H NMR spektrumunda yapıya ait -NH sinyali 4.48 - 10.25 ppm'de görülmektedir. Bu bileşiğın kütle spektrumu ise 479.01'de bir M+1 piki içermektedir. . Ayrıca, yine yapı ile uyumlu elemental analiz sonucu 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 [43].

Sentezlenen yeni bileşiklerin antimikrobiale aktivite sonuçları Tablo 1’de toplu olarak sunulmuştur. Buna göre, 25, 27, 32, 35 ve 37 nolu bileşikler hariç tümü atipik tüberküloz etkenlerinden biri olan *Micobacterium smegmatis* (Ms)’e karşı aktivite göstermektedir. 31 ve 37 nolu bileşikler aynı temel halkaları içermektedir. Aralarındaki tek fark, 37 bileşiğinde tiyazolin halkasının, molekülün geri kalan kısmına daha uzun bir zincirle bağlanmış olmasıdır. Bu durumun, antimikrobiale aktivitede önemli bir azalmaya neden olduğu görülmektedir. 37 Nolu bileşik, test mikroorganizmalarından sadece Gram negatif enterik bakteri olan *Escherichia coli*’ye karşı iyi aktivite gösterirken, 31 nolu bileşik Ms hariç, Gram pozitif kok ve streptokoklar *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* (Sa, Ef) ve sporlu basil olan *Bacillus cereus* (Bc)’ye, Gram negatif enterik bakteriler *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Yersinia pseudotuberculosis* (Ec, Ea, Yp) ve Gram negatif nonfermentatif bakteri olan *Pseudomonas aeruginosa* (Pa)’ya ve maya benzeri mantarlar olan *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* (Ca) ve (Sc)’ye karşı orta-iyi derecelerde aktivite göstermektedir. Sentezlenen bileşikler içinde nitro bileşiği olan 25 ve ester grubu taşıyan 32 bileşiği test mikroorganizmalarının herhangi birine karşı aktivite göstermemiştir. 26, 27 ve 31 nolu bileşikler ise, diğerlerinden farklı olarak maya mantarları olan Ca ve Sc ye karşı iyi-orta derecelerde aktivite göstermiştir.

4. SONUÇLAR

Bu çalışmada öncelikle 3-4-difloronitrobenzen *N*-fenilpiperazinin aşırısı kullanılarak 1-(2-floro-4-nitrofenil)-4-fenilpiperazin (25) bileşiği elde edilmiş ve bu bileşiğin Pd/C katalizörlü indirgenme reaksiyonu sonucu bu çalışma için önemli bir ara ürün olan 3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilin (26) elde edilmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde 26 bileşiğinin anis-aldehit ve 3-indolkarbaldehit ile karşılık gelen Schiff bazları 3-floro-*N*-(4-metoksibenziliden-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilin (27) ve 3-floro-*N*-(1*H*-indol-3-ilmetiliden)-4-(4-fenilpiperazin-1-il)anilin (28) sentez edilmiştir.

Çalışmanın üçüncü bölümünde 26 bileşiği 4-florofenilizotiyosiyanat ile etkileştirilmek suretiyle 1-[3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil]-3-(4-florofenil)tiyoüre (29) bileşiğine dönüştürülmüştür. 29 bileşiğinin sodyum asetat varlığında etilbromoasetat ve 4-klorofenaçilbromür ile ayrı ayrı kondenzasyonu ise 30 ve 31 nolu tiyazol türevlerinin oluşumuna yol açmıştır.

Çalışmanın dördüncü ve son bölümünde 26 bileşiği etilbromoasetat ile muamele edilerek karşılık gelen esterine (32) ve esterinin de hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu karşılık gelen hidrazitine (33) dönüştürülmüştür. 33 Bileşiğinin 4-florofenilizotiyosiyanat ile reaksiyonu sonucu 2-([3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenil]amino)asetil)-*N*-(4-florofenilhidrazinkarbotiyoamid (34) sentez edilmiştir. Bu karbotiyoamid bileşiğinin bazik ortam halkalanması 5-((3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenilamino)metil)-4-(4-florofenil)-4*H*)-1,2,4-triazol-3-tiyol (35) bileşiğini verirken asidik ortam halka kapanması 5-((3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenilamino)metil)-*N*-(4-florofenil)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin (36) bileşiğinin oluşumuna yol açmıştır. Aynı ara ürünün (34) 4-klorofenaçilbromür ile kondenzasyonu ise (*Z*)-*N*-(4-(4-klorofenil)-3-(4-florofenil)tiyazol-2(3*H*)-iliden)-2-(3-floro-4-(4-fenilpiperazin-1-il)fenilamino)asetohidrazid (37) bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır.

Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik olarak aydınlatılmış, antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş, 25 ve 27 hariç sentezlenen yeni bileşiklerin test mikroorganizmalarının bazılarına karşı aktif oldukları bulunmuştur.

5. ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin, -NH₂, -SH, -NH veya aktif metilen gruplarının en az birini içermesi nedeniyle, daha ileri reaksiyonlar da kullanılma olanağı bulunma yanında farklı biyoaktif moleküller için de ara ürün olma potansiyeli taşımaktadır. Bu çalışmada sentezlenen Schiff bazlarının, yeni β-laktam bileşiklerinin sentezi için ara ürün olma özelliği taşıdıkları literatür verilerinden anlaşılmaktadır. Sentezlenen yeni bileşiklerin Eperezolid molekülü ile yapısal benzerliği açıkça görülmektedir. Elde edilen bileşiklerin de antimikrobiale aktivite göstermesi, bu moleküllerde heterohalkaların değiştirilmesi ile elde edilecek yeni moleküllerde de aktivitenin ortaya çıkabileceği düşüncesini uyandırmaktadır.

6. KAYNAKLAR

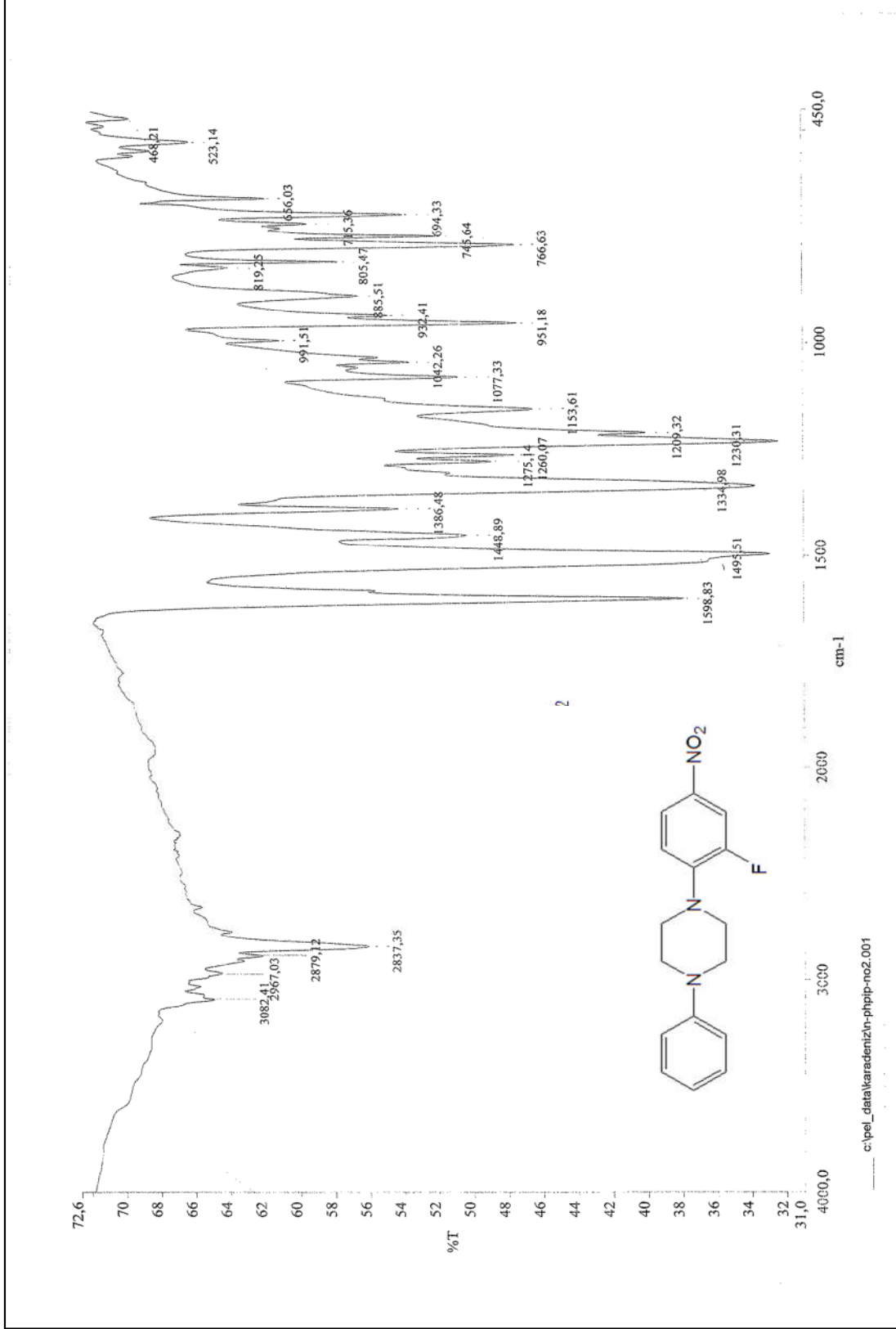
1. Aktuğlu, Y., Giriş ve Genel Bilgiler Ed: Aktuğlu Y., Pratikte Antibiyotik Kullanımı. Sempozyum Dizisi Yayın No: 1. (1997) 11–53.
2. Tunctan B., Buharalıoğlu K., Farmakoloji Terimleri Sözlüğü. Sendrom III Tıp Terimleri Sözlüğü 3, 2 (2005) 3-44.
3. Akılcı İlac Kullanımı Çalıştay Sonuc Raporu, Ankara T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı 2007.
4. Akan, H., Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Turk Hematoloji Derneği, ANKEM Derg., 20, 1 (2006) 65-67.
5. Ergonul, O., Antibiyotik Kullanımı ve Direnc İlişkisi, Türkiye Klinikleri J Int Med Sci., 1, 11 (2005) 1 – 6.
6. Anderegg, T. R. ve Jones, R. N., Recent achievements to combat bacterial resistance, Inter. J. Antimic. Agents., 23 (2004) 6–10.
7. Berman P. ve Tatar M., Türkiye Ulusal Sağlık Hesapları, RSHMB Hıfzıssıhha Mektebi, (2004) 1999–2000.
8. şahin, O.G. ve Unal S., Antimikrobiyal Direnc ve Klinik Sonuçları. Türkiye Klinikleri, J Int Med Sci., 1, 11 (2005) 7-10.
9. 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.
10. Fan, H., Chen, Y., Jiang, Z., Zhang, S., Zhong, D., Ji R. and Yang, Y. Synthesis and biological evaluation of new Nlinked 5-triazolylmethyl oxazolidinones, European Journal of Medicinal Chemistry, 43, 8 (2008) 1706-1714.
11. Foroumadi, A., Emami, S., Mansouri, S., Javidnia, A., Saeid-Adeli, N., Shirazi, F. H. and Shafiee, A. Synthesis and antibacterial activity of levofloxacin derivatives with certain bulky residues on piperazine ring, European Journal of Medicinal Chemistry, 42, 7 (2007) 985-992.
12. Chandra, J.N.N.S., Sadashiva, C.T., Kavitha C.V. and Rangappa, K.S., Synthesis and in vitro antimicrobial studies of medicinally important novel N-alkyl and N-sulfonyl derivatives of 1-[bis(4-fluorophenyl)-methyl]piperazine, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14, 19 (2006) 6621-6627.

13. Liu J., He B., Yu A. and Zhou W., Synthesis and in Vitro Evaluation of Substituted Phenyl-piperazinyl-phenyl Oxazolidinones Against Grampositive Bacteria, Chem Biol Drug Des., 69, 4 (2007) 265-8.
14. Sood R., Bhadauriya T., Rao M., Gautam R., Malhotra S. and Barman T.K., Upadhyay D.J., Rattan A.,. Antimycobacterial activities of oxazolidinones: a review, Infect Disord Drug Targets., 6,4 (2006) 343-354.
15. 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.
16. Crucq, A. S., Slegers, C., Deridder, V. ve Tilquin, B., Radiosensitivity study of cefazolin sodium, Talanta, 52 (2000) 873-877.
17. 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. Antimicrob. Agents., 32 (2008) 481-484.
18. Foleno, B.D., Abbanat, D., Goldschmidt, R.M., Flamm, R.K., Paget, S.D., Webb G.C., Wira E., Macielag M.J. and Bush K., In Vitro Antibacterial Activity of the Pyrrolopyrazolyl-substituted Oxazolidinone RWJ-416457. Antimicrob Agents Chemother., 51,1 (2007) 361-365.
19. Vara Prasad, J.V., Boyer, F.E., Chupak, L., Dermeyer, M., Ding, Q., Gavardinas, K., Hagen, S.E., Huband, M.D., Jiao, W., Kaneko, T., Maiti, S.N., Melnick, M., Romero, K., Patterson, M. and Wu, X.,. Synthesis and structure-activity studies of novel 139 benzocycloheptanone oxazolidinone antibacterial agents, Bioorg Med Chem Lett., 16, 20 (2006) 5392-5397.
20. Naruganahalli, K.S., Shirumalla, R.K., Bansal, V., Gupta, J.B., Das, B. and Ray, A., Ranbezolid, a novel oxazolidinone antibacterial: in vivo characterisation of monoamine oxidase inhibitory potential in conscious rats, Eur J Pharmacol, 545, 2-3 (2006) 167-172.
21. Akbas, E., Berber, I., Sener, A. and Hasanov, B., et al. Synthesis and antibacterial activity of 4-benzoyl-1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid and derivatives, Il Farmaco, 60, 1 (2005) 23-26.
22. Kremer, E., Facchin, G., Estevez, E., Albores, P., Baran, E.J., Ellena, J. and Torre MH.,. Copper complexes with heterocyclic sulfonamides: synthesis, spectroscopic characterization, microbiological and SOD-like activities: crystal structure of [Cu(sulfisoxazole)₂(H₂O)₄] . 2H₂O. J. Inorg Biochem., 100, 7 (2006) 1167-1175.
23. Usluer, G., oksazolidinonlar, Genel Oturum 4 Sunuları Yeni Antibiyotikler Ankem Derg., 20, 2 (2006) 108-111.

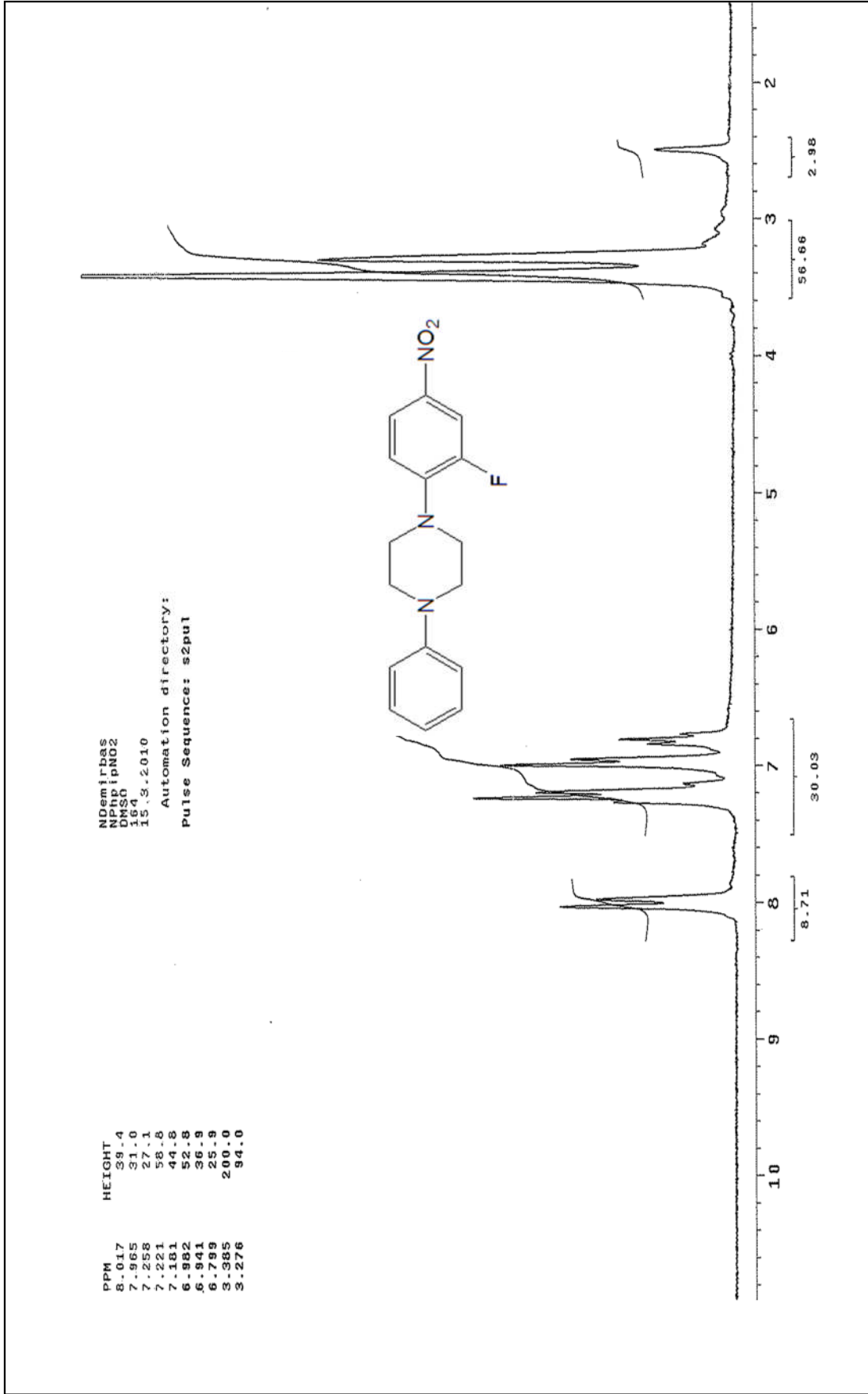
24. Demirbaş, A., Şahin, D., Demirbaş, N., Karaoğlu, Ş. A. ve Bektaş, H., Synthesis and antimicrobial activities of 2-(5-mercapto)-1,3-oxadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-triazol-3-one derivatives, Turk J Chem., 34 (2010) 347 – 358.
25. Vara Prasad, JVN., New oxazolidinones, Science Direct, (2007)1369-5274.
26. Palaska, E., Farmasötik Kimya, II. Baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları , Ankara, 2004.
27. Lohray, B.B., Lohray, V.B., Rivastava, B.K., Gupta, S., Solanki, M., Pandya P. and Kapadnis, P., Novel 4-N-substituted aryl pent-2-ene-1,4-dione derivatives of piperazinyloxazolidinones as antibacterials, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16 (2006) 1557–1561.
28. Aufort, M., Herscovici, J., Bouhours, P., Moreau, N. and Girard, C. Synthesis and antibiotic activity of a small molecules library of 1,2,3-triazole derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18, 3 (2008) 1195-1198.
29. Akbas, E., Berber, I., Sener, A. and Hasanov, B .et.al.Synthesis and antibacterial activity of 4-benzoyl-1-methyl-5-phenyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid and Derivatives.II Farmaco, 60, 1 (2005) 23-26.
30. Khalaj, A., Nakhjiri, M., Soheil, A., Negahbani, Samadizadeh, M., Firoozpour, L., Rajabalian, S., Samadi, N., Faramarzi, M. A., Adibpour, N., Shafiee, A. and Foroumadi, A., Discovery of a novel nitroimidazoleoxazolidinone hybrid with potent anti-Gram-positive activity: Synthesis and antibacterial evaluation, European Journal of Medicinal Chemistry, 46 (2011) 65-70.
31. Balasubramanian, G. A. S., Parthiban, P. and Kabilan S. Synthesis and antimicrobial studies of novel 2,4-diaryl-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one 4'-phenylthiosemicarbazones Eur.J. Med. Chem., 42 (2007) 851-860.
32. Giera, R., Cantos-Llopart, C., Amat, M. and Bosch, J., New potential antibacterials: a synthetic route to N-aryloxazolidinone/3-aryltetrahydroisoquinoline hybrids del Castillo, J. C., Huguet, J., Bioorg. Med. Chem., 16, 3 (2006) 529-531.
33. Perez, C., Pauli, M. ve Bazerque, P., An antibiotic assay by the well agar method, Acta Biologica et Medicine Experimentalis, 15 (1990) 13-115.
34. Ahmad, I., Mehmood, Z. ve Mohammed, F., Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties, Journal of Ethnopharmacology, 62 (1998) 183-193.
35. 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.

36. Egan, R. S. and Tadanier, J., Intermediats in the Hantzsch Thiazole Synthesis, J. Org. Chem., 33 (1968) 4422-4426.
37. 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.
38. Becke, A. D., Density-functional thermochemistry. III. The role of exact Exchange, J. Chem. Phys., 98 (1993) 5648-5652.
39. 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.
40. Tomasi, J., Mennucci, B. and Cami, R., Quantum mechanical continuum solvation models, J. Chem. Phys., 105 (2005) 2999-3093.
41. Manaka, A., Ishii, T., Takahashi, K. and Sato, M., 2-Acylimino-3-alkyl-3H-thiazoline Derivatives One-Pot, Three-Component Condensation Synthesis of Novel β -Turn Mimics, Tetrahedron Letters., 46 (2005) 419-422.
42. 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.
43. Hwang, J. M., Yeom, S. H. and Jung, K.Y., Synthesis of Oxazolidinone Phosphonates as Antibacterial Agents, J. Ind. Eng. Chem., 13, 3 (2007) 474-479.

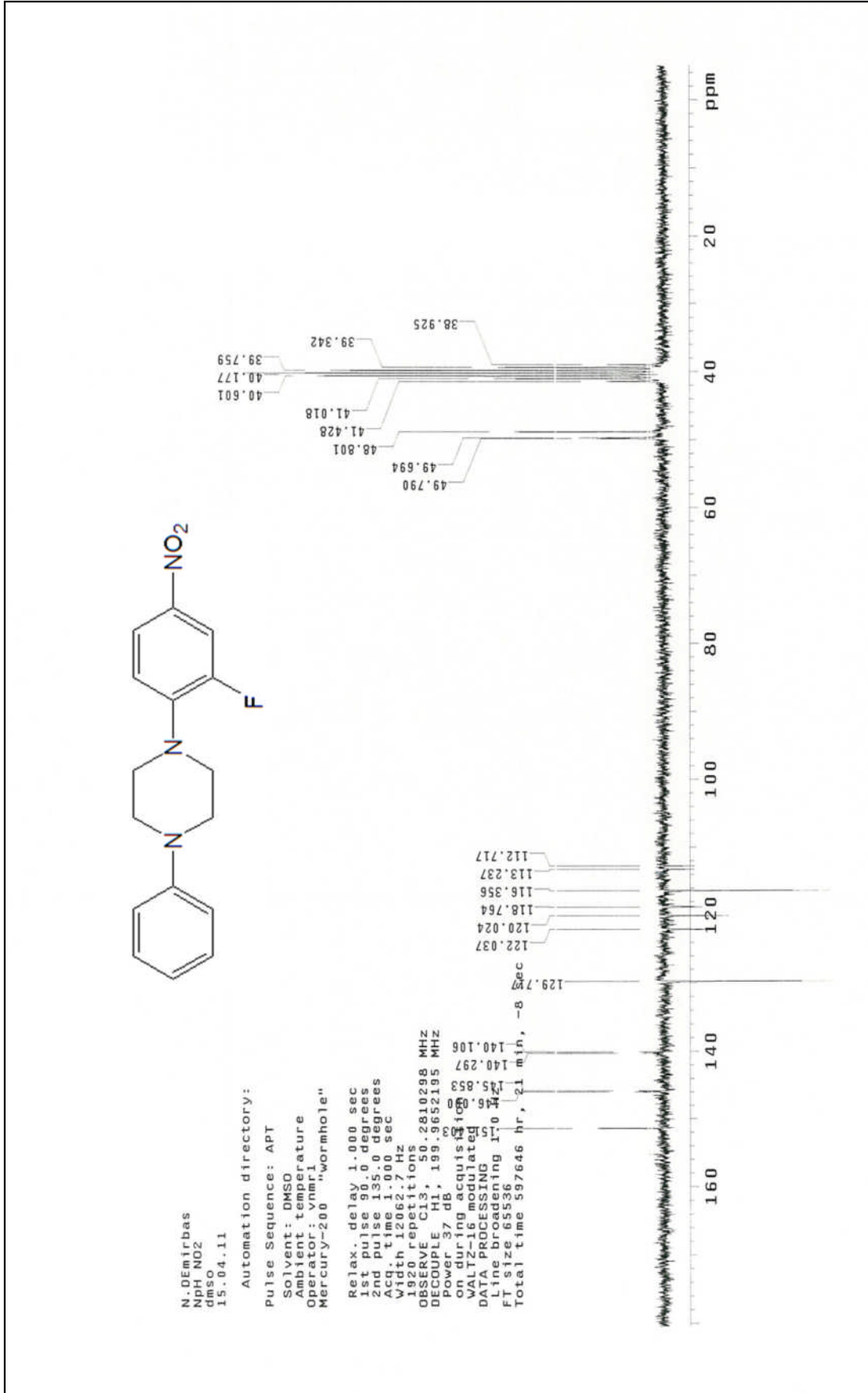
7. EKLER



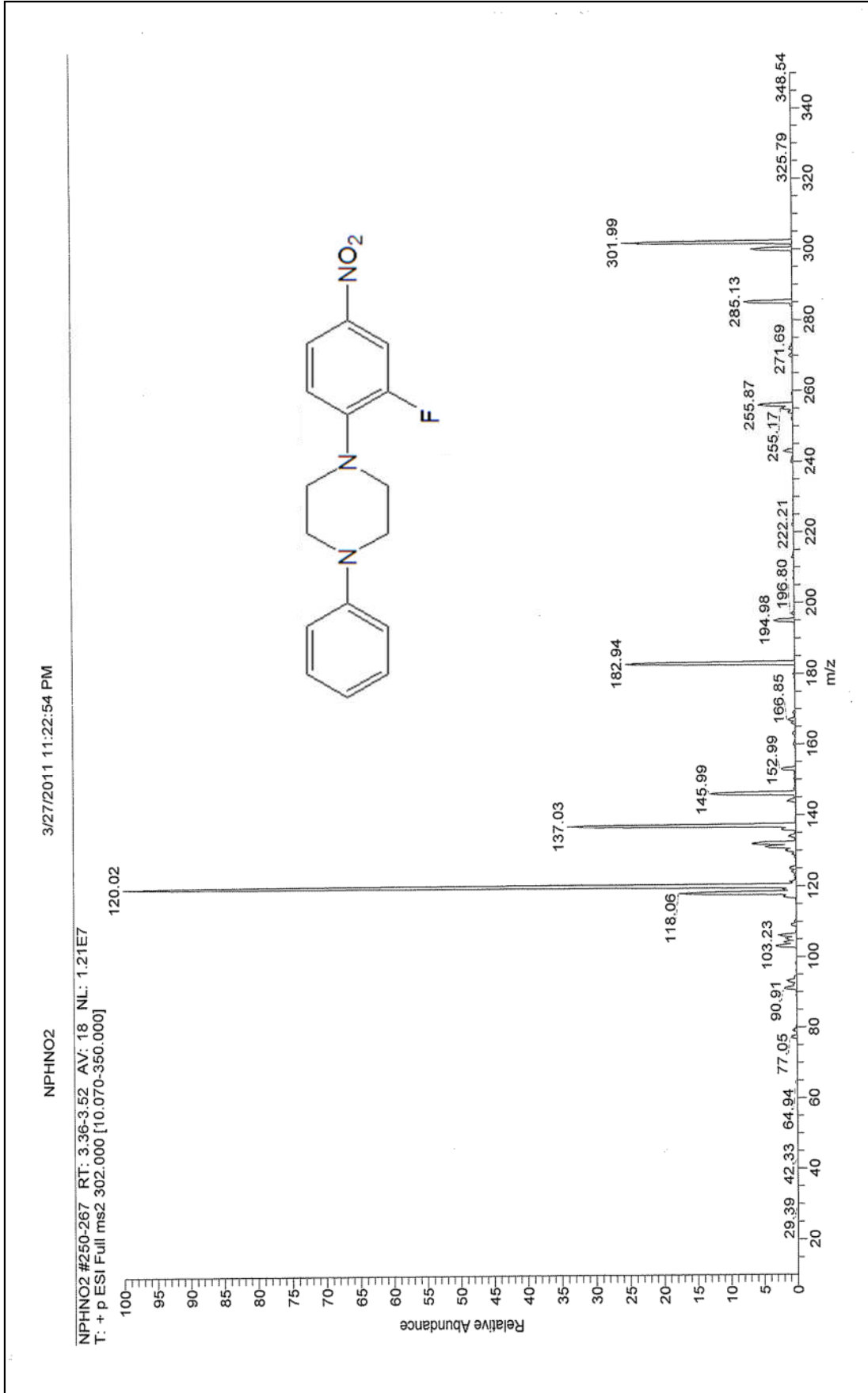
Ek Şekil 1. 25 Bileşiminin IR spektrumu (KBr, v, cm^{-1})



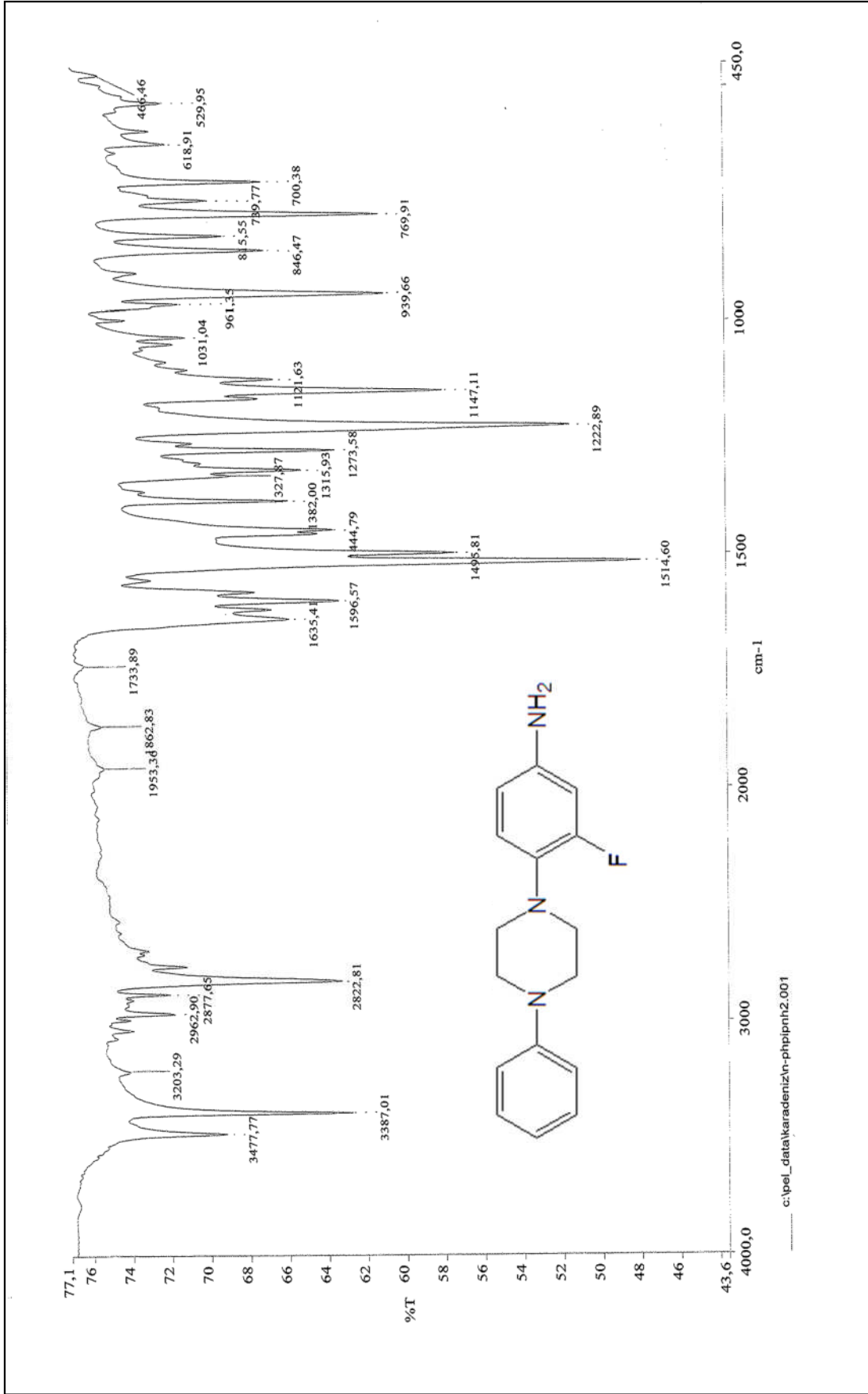
Ek Şekil 2. 25 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu(200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



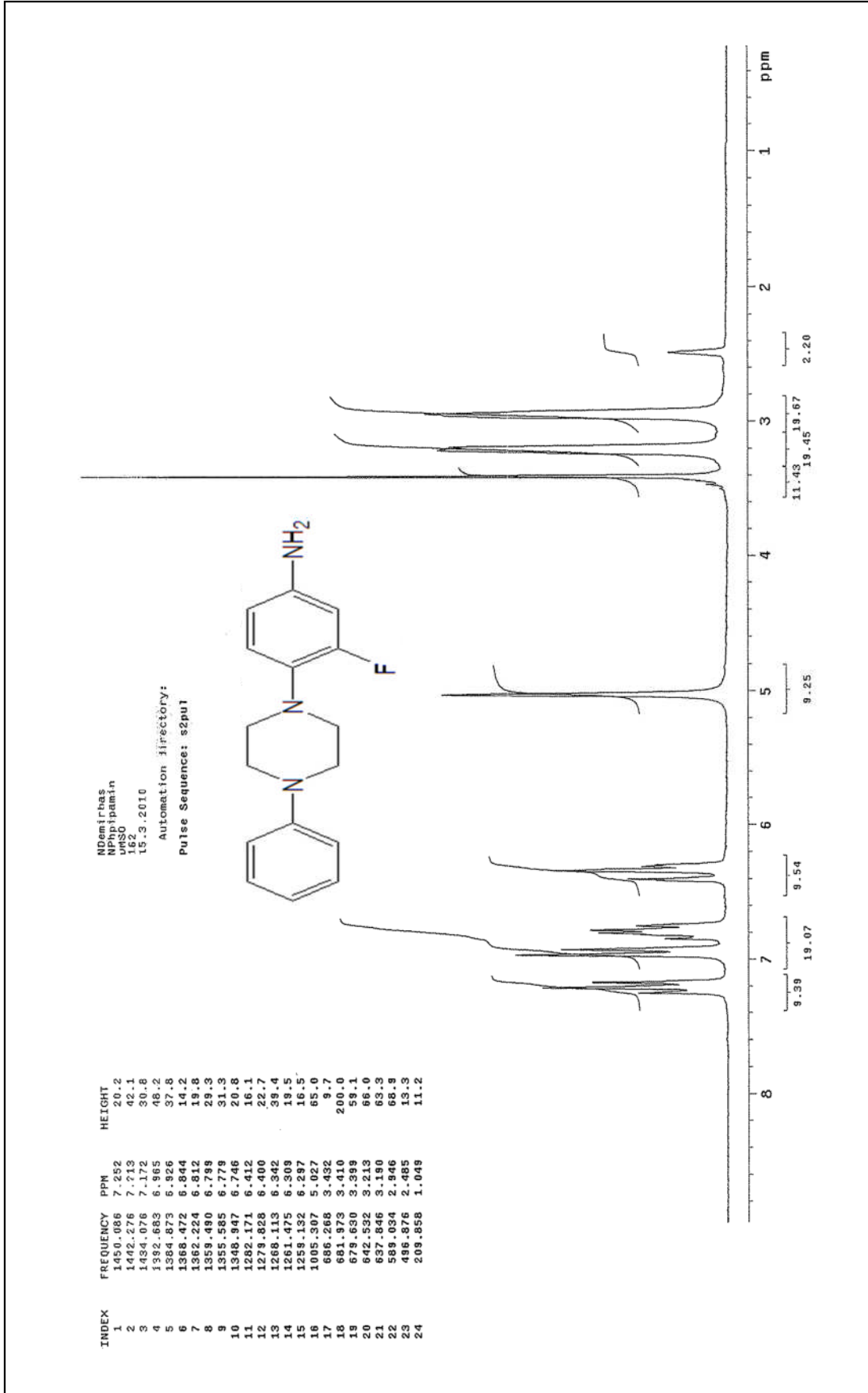
Ek Şekil 3. 25 Bileşiminin ^{13}C -NMR (APT) spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

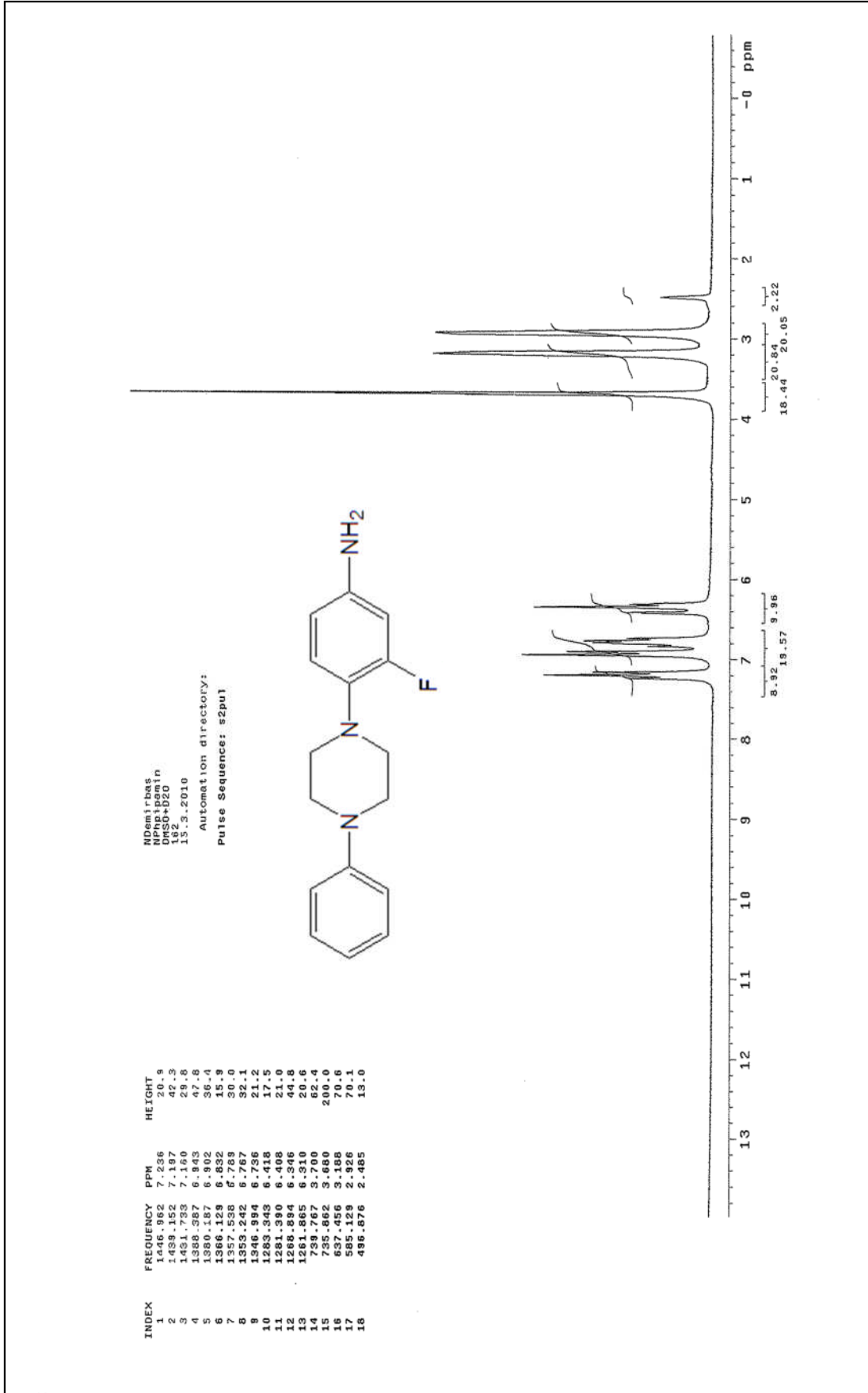


Ek Şekil 4. 25 Bileşiminin Kütle spektrumu

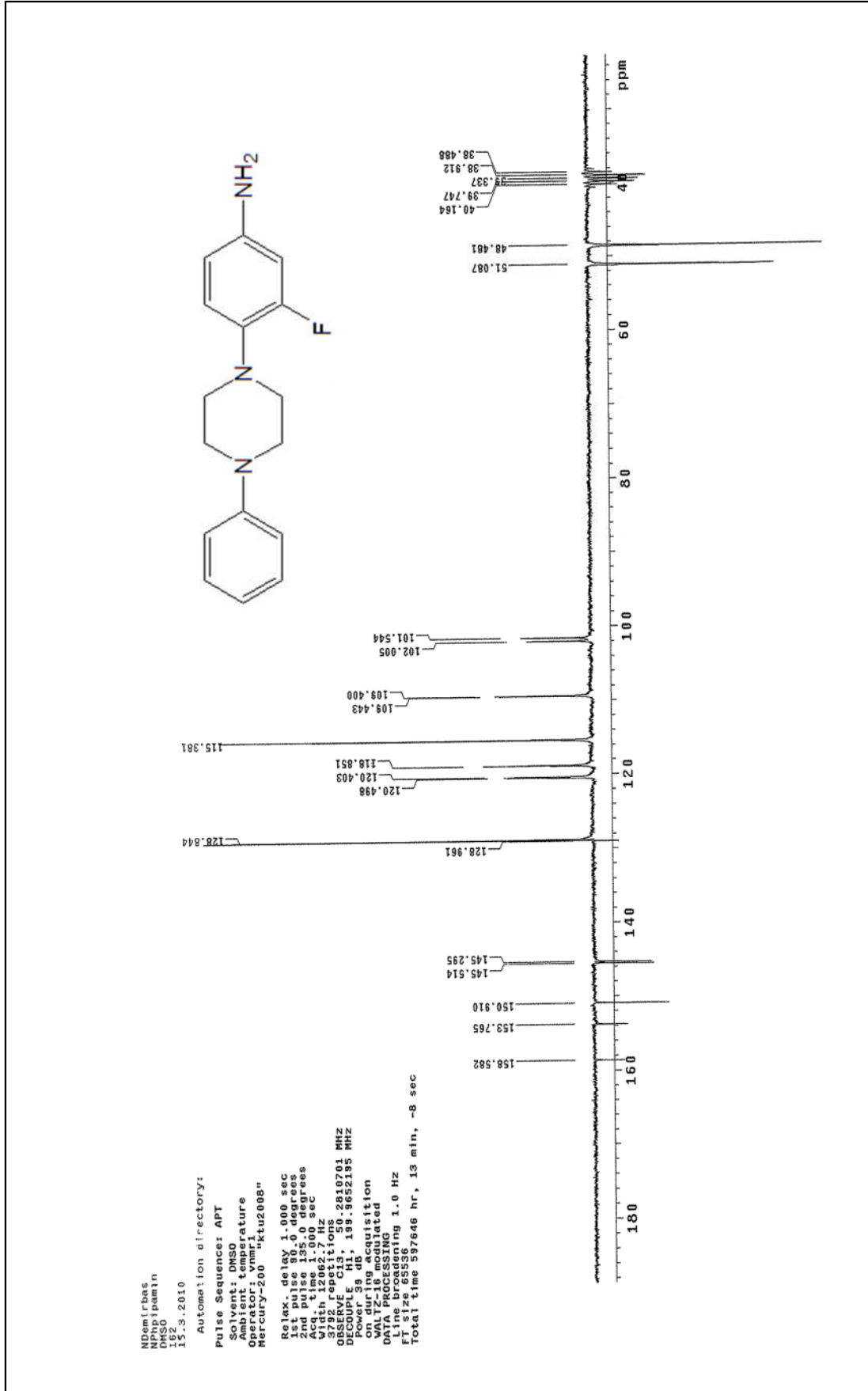


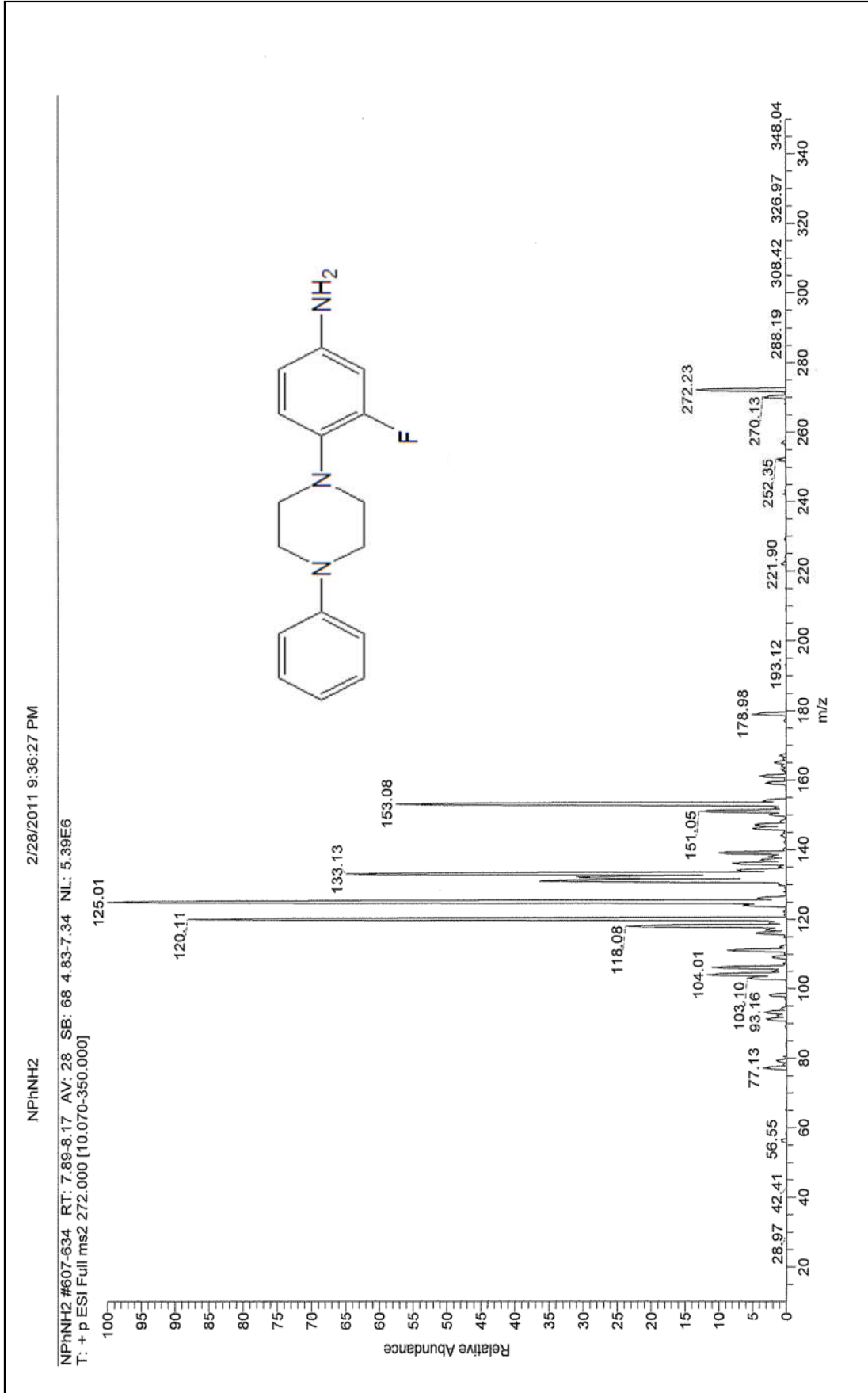
Ek Şekil 5. 26 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, v, cm⁻¹)


 Ek Şekil 6. 26 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

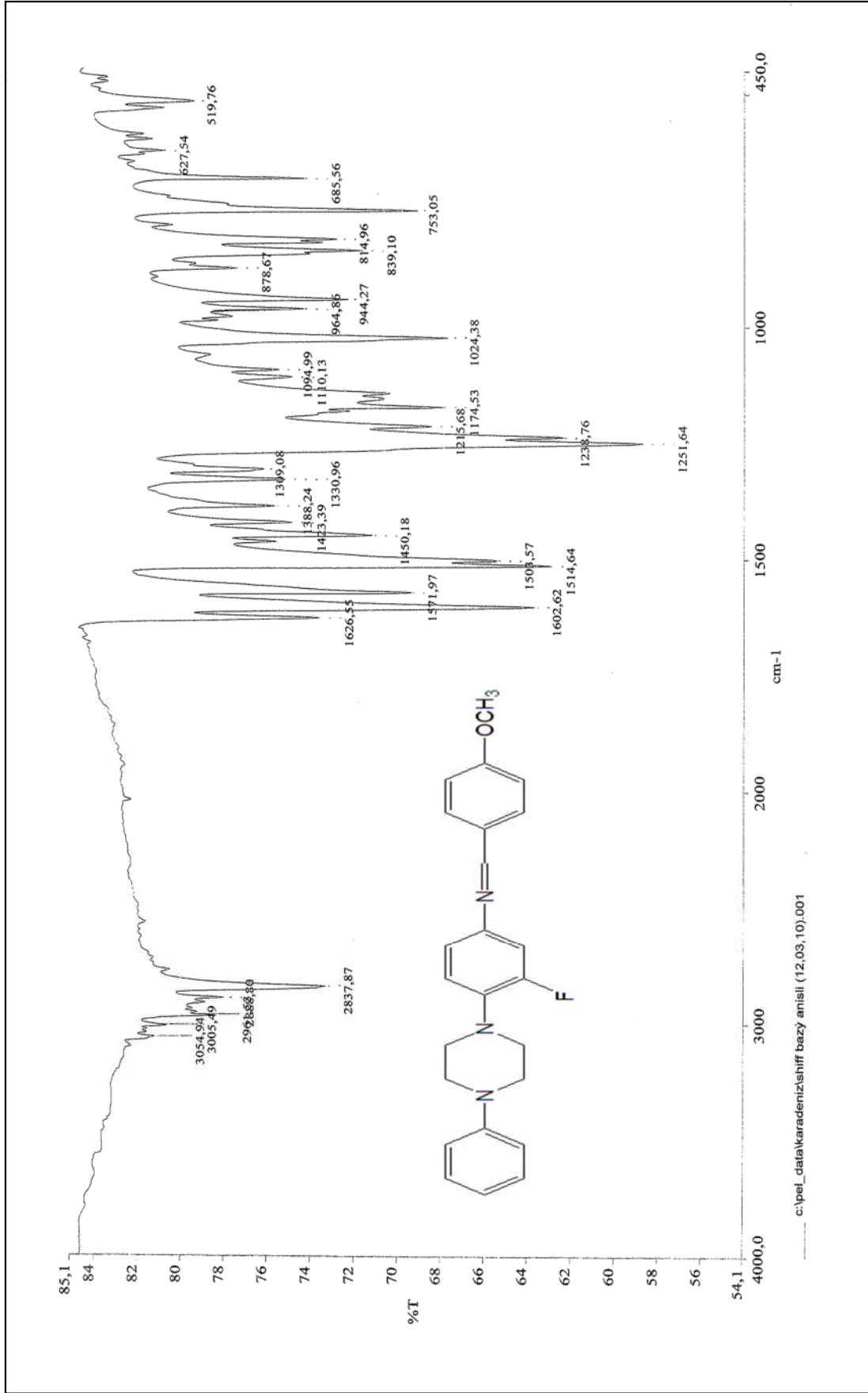


Ek Şekil 7. 26 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ + D_2O spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$ + D_2O , δ ppm)

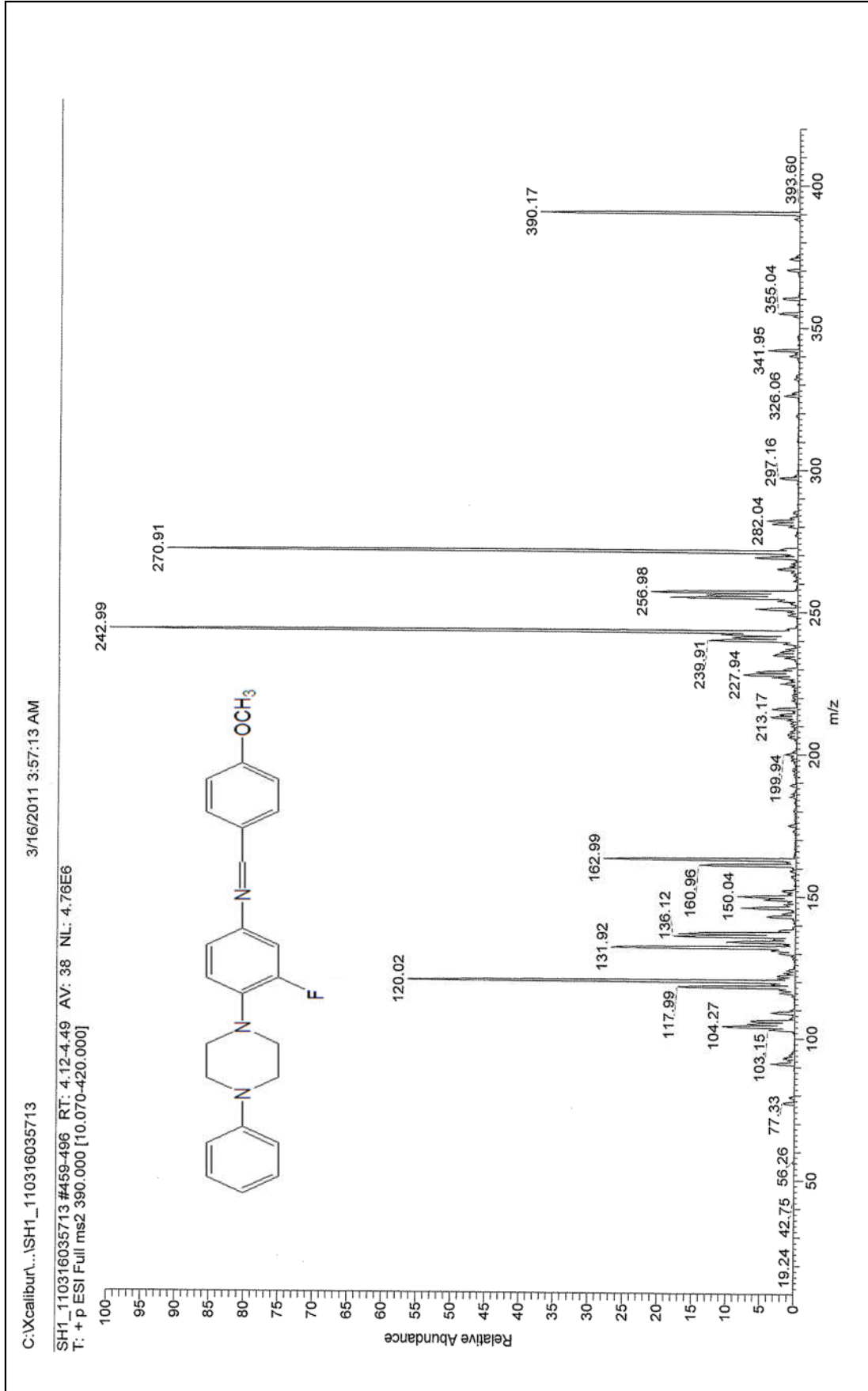

 Ek Şekil 8. 26 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (50 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



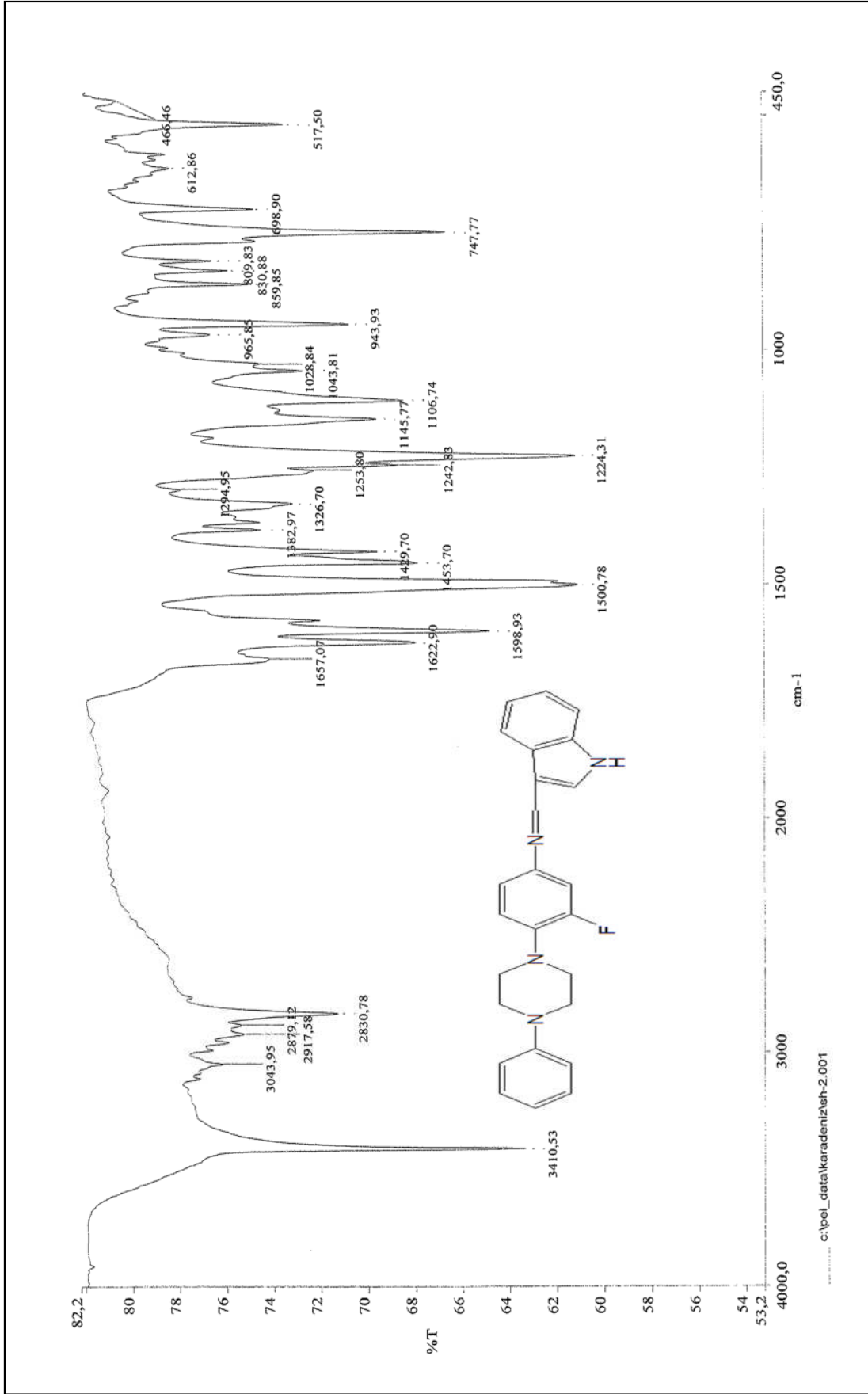
Ek Şekil 9. 26 Bileşiğinin Kütle spektrumu



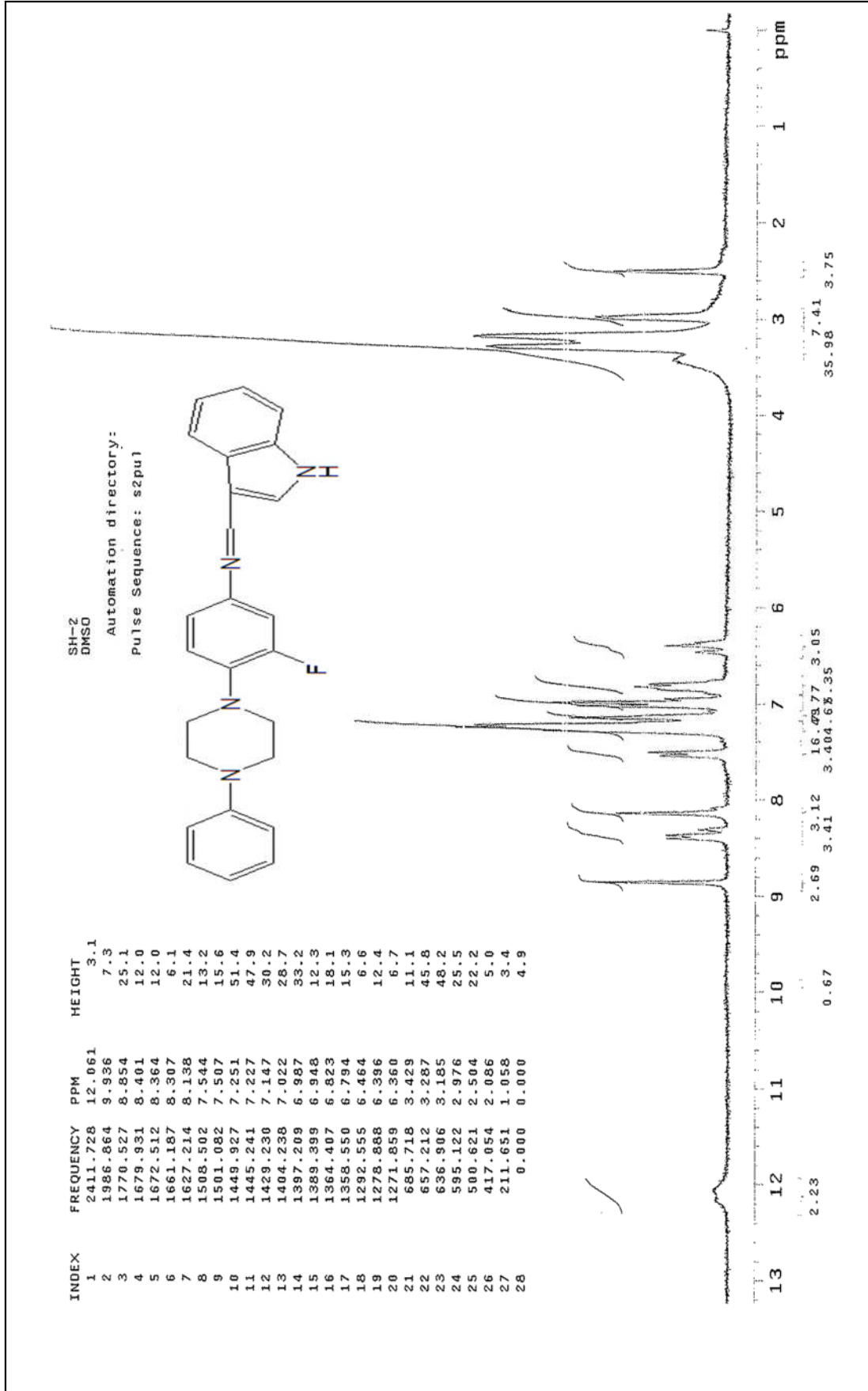
Ek Şekil 10. 27 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, v, cm⁻¹)



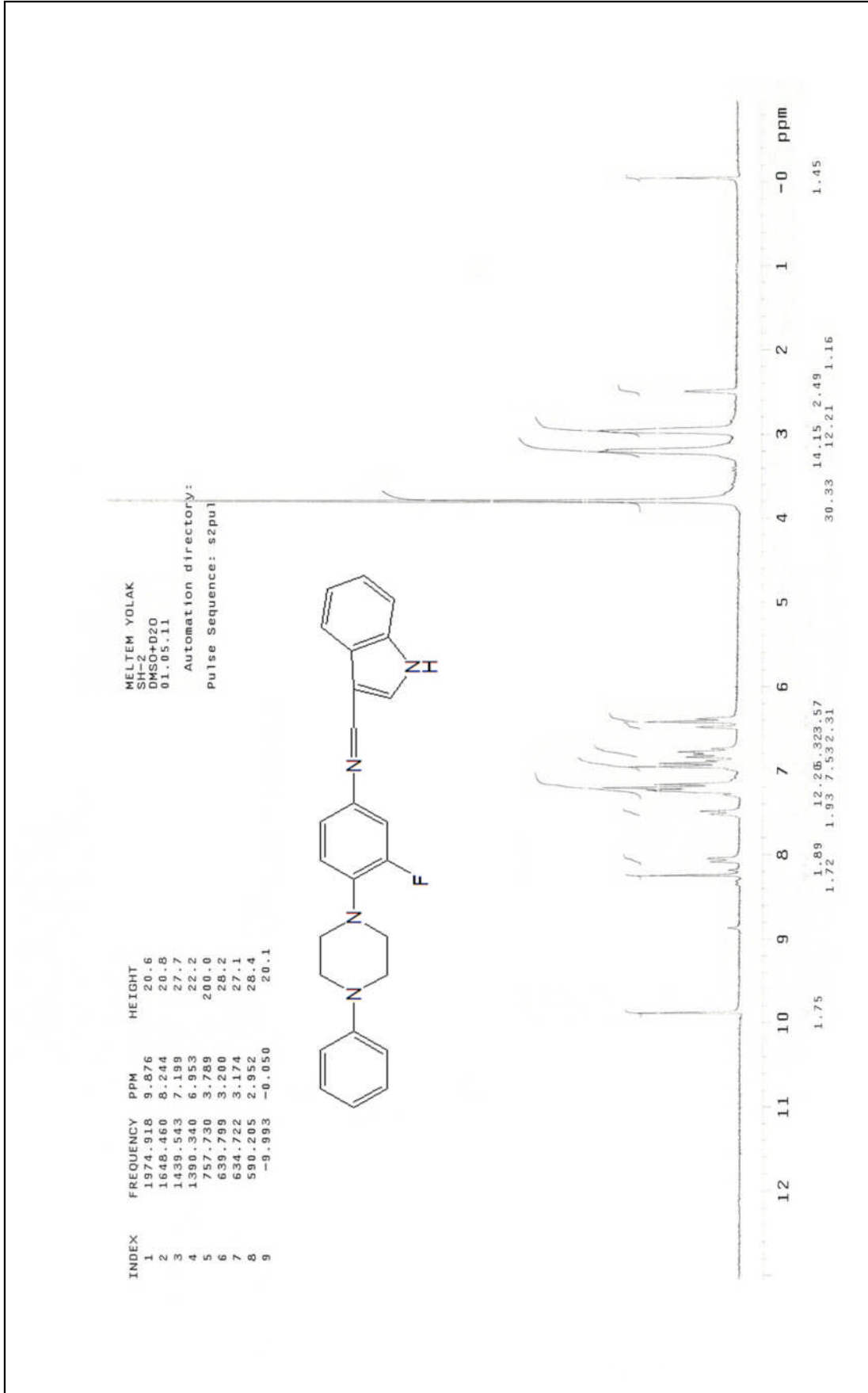
Ek Şekil 11. 27 Bileşiğinin Kütle spektrumu



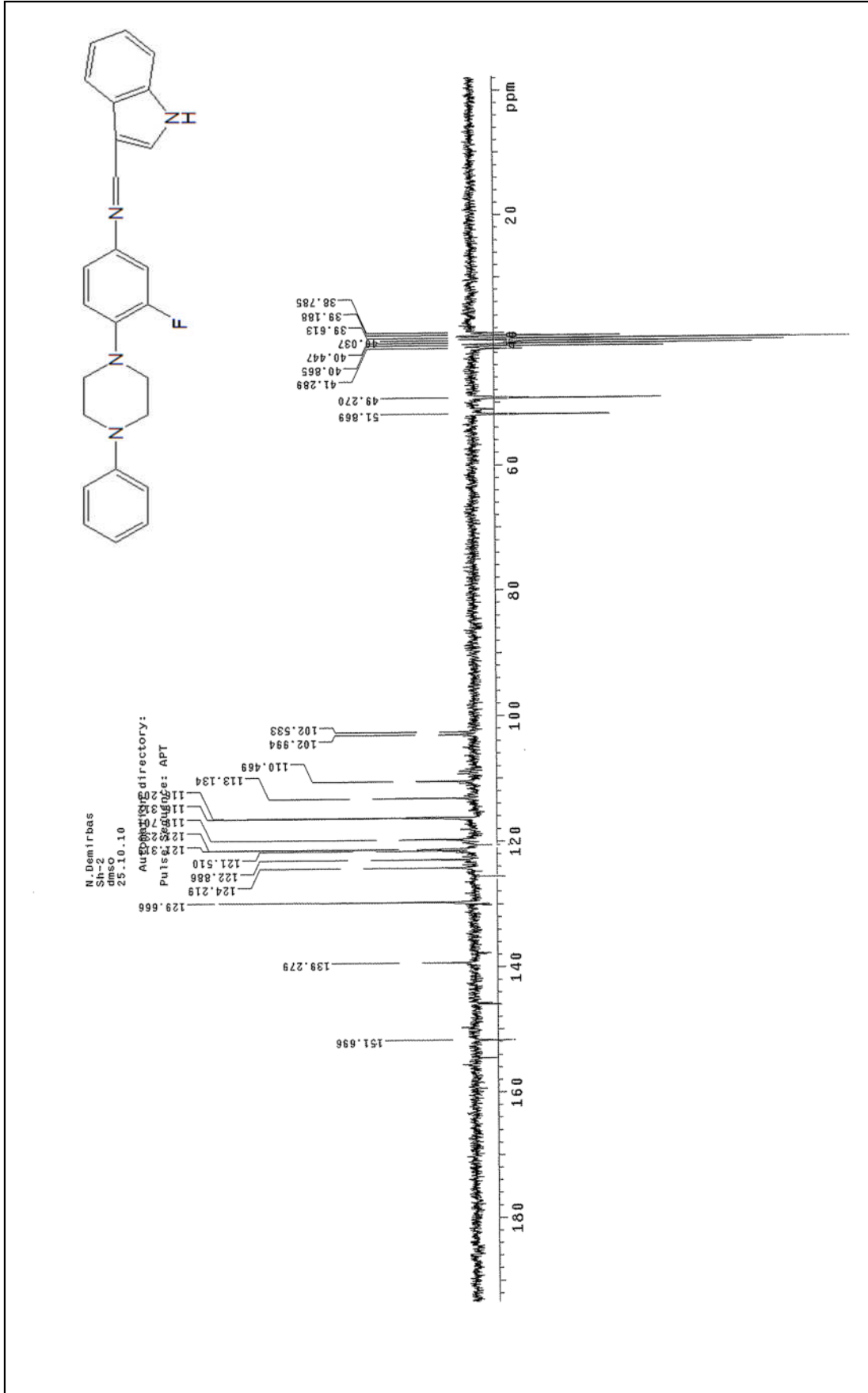
Ek Şekil 12. 28 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, ν , cm^{-1})

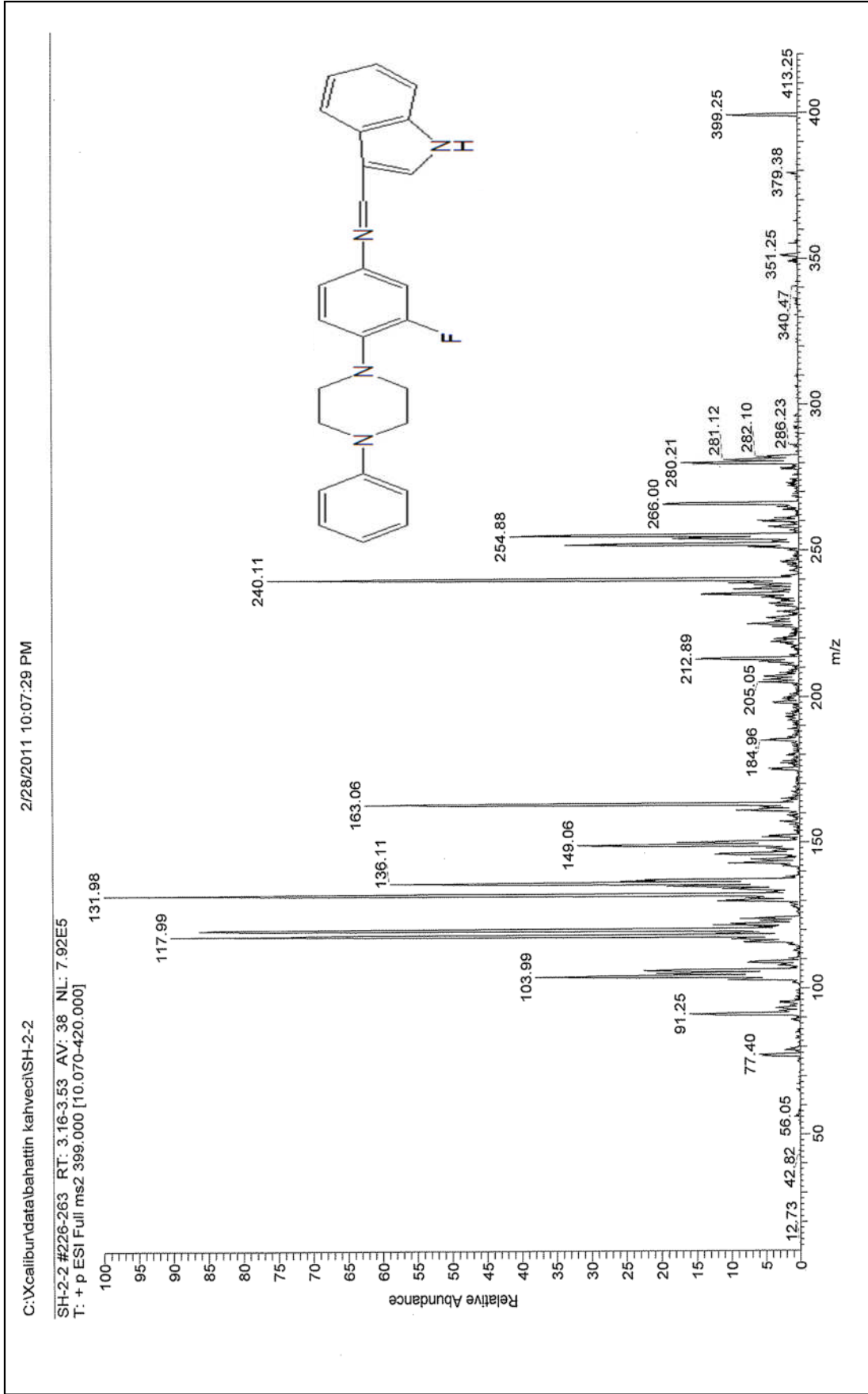


Ek Şekil 13. 28 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

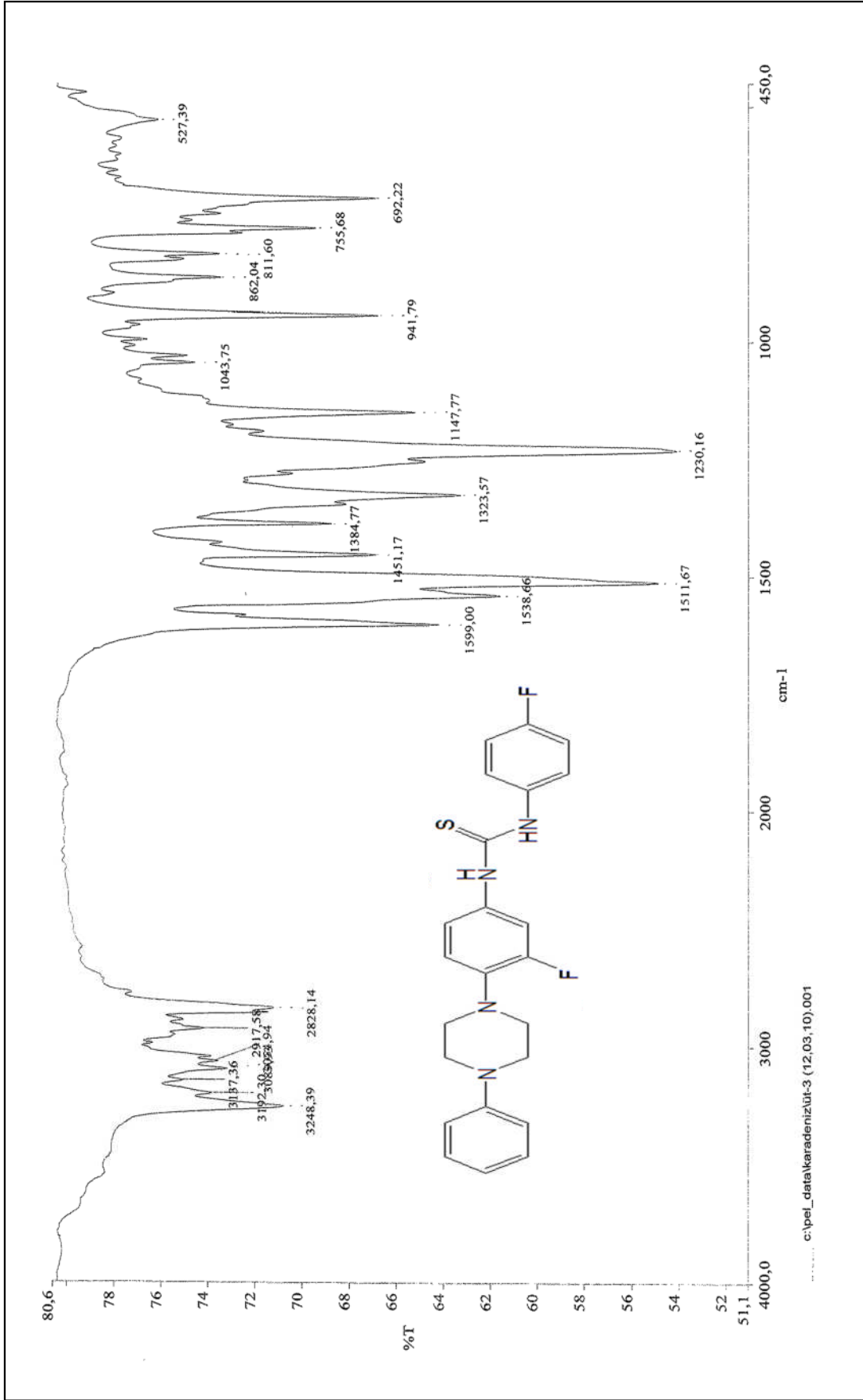


Ek Şekil 14. 28 Bileşiminin ¹H-NMR + D₂O spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)

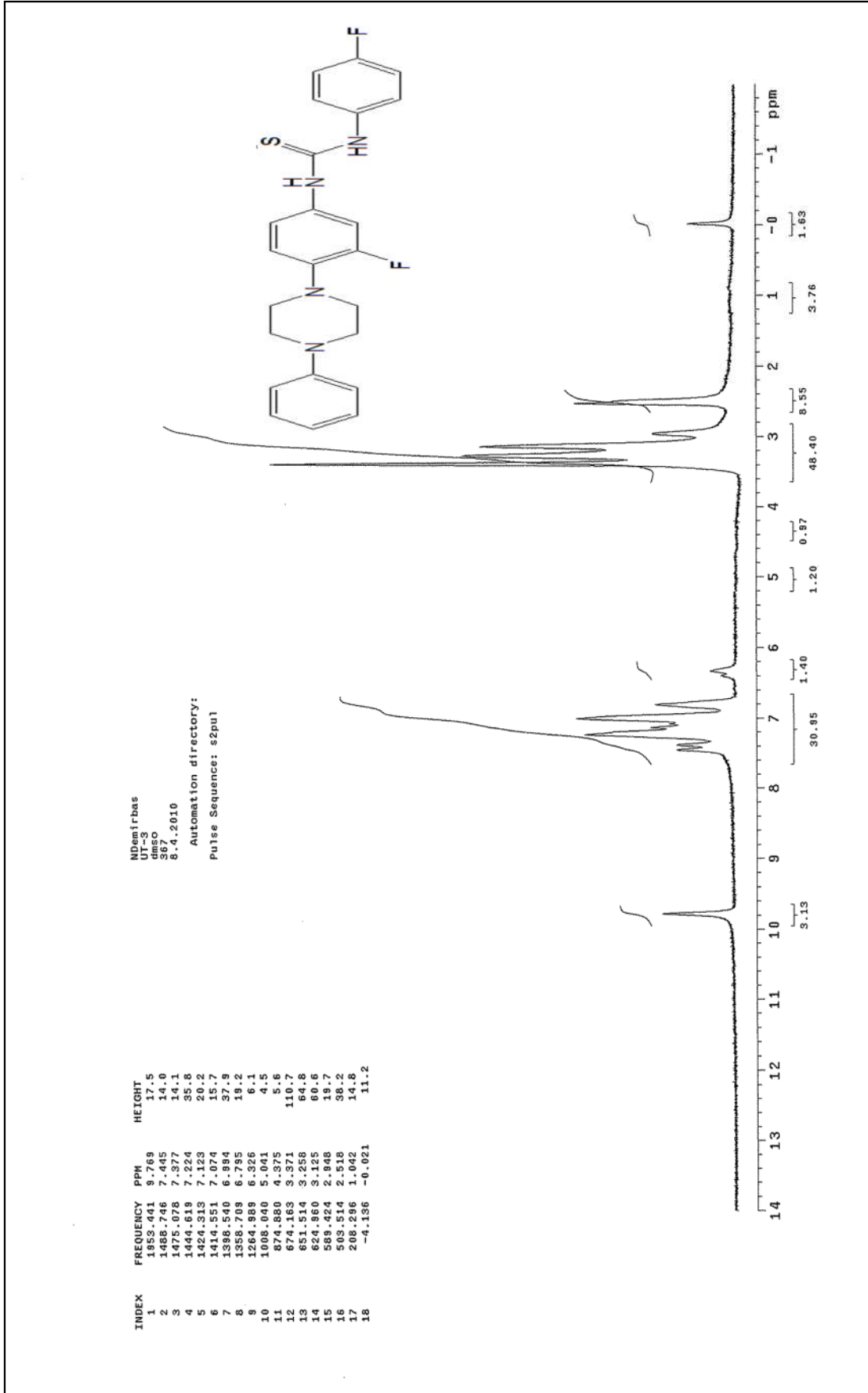




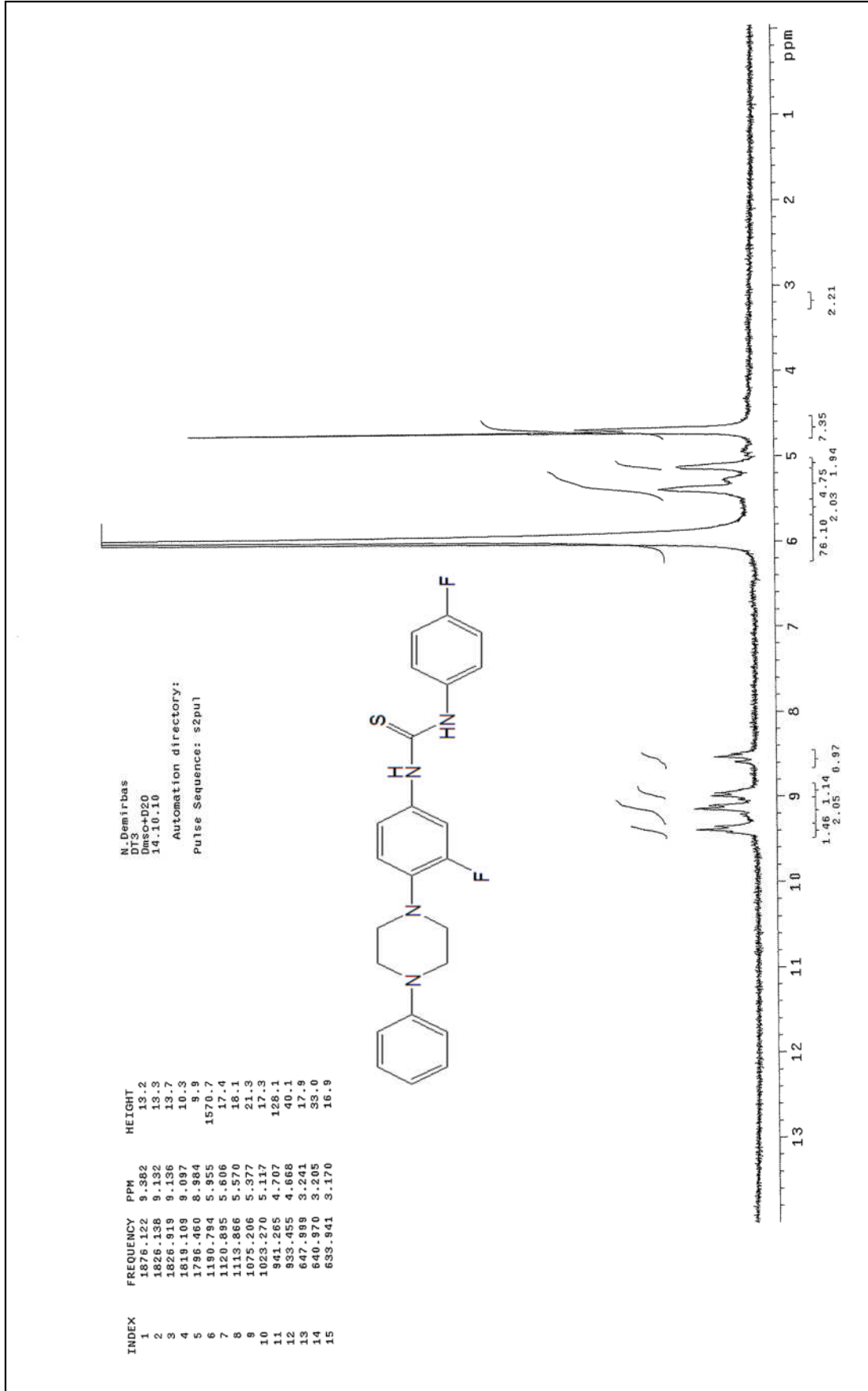
Ek Şekil 16. 28 Bileşiminin Kütle spektrumu



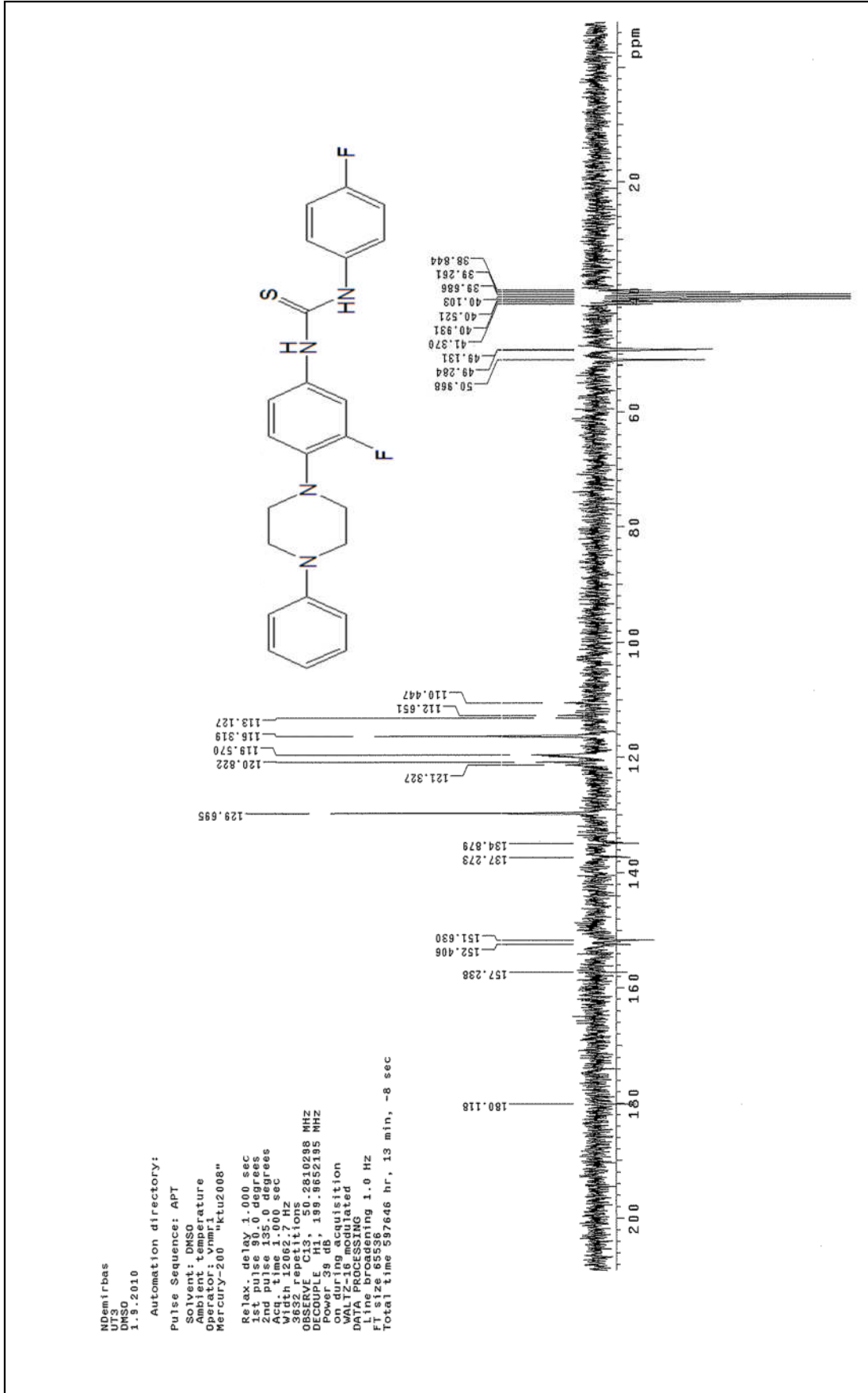
Ek Şekil 17. 29 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, v , cm^{-1})

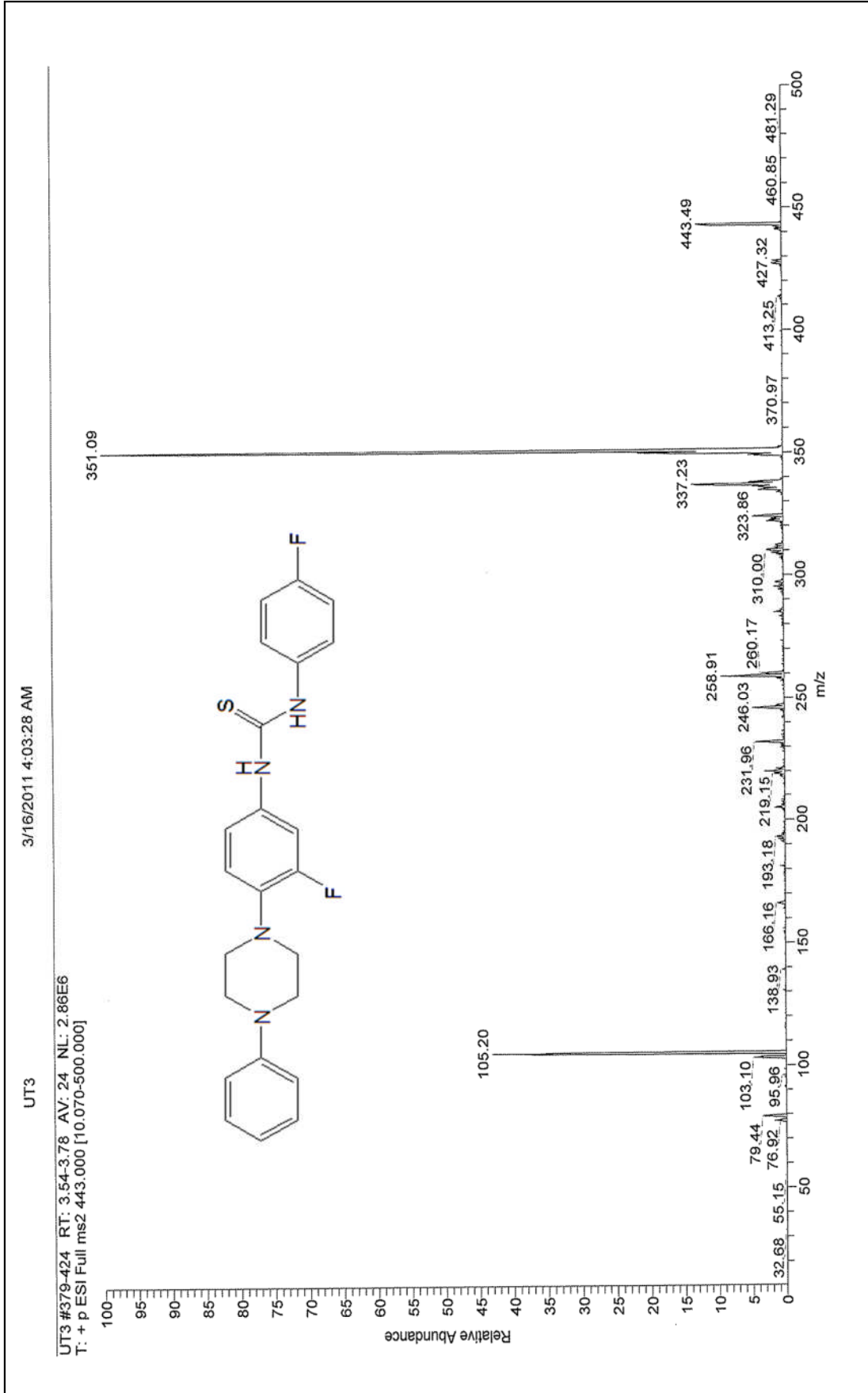


Ek Şekil 18. 29 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ , ppm)

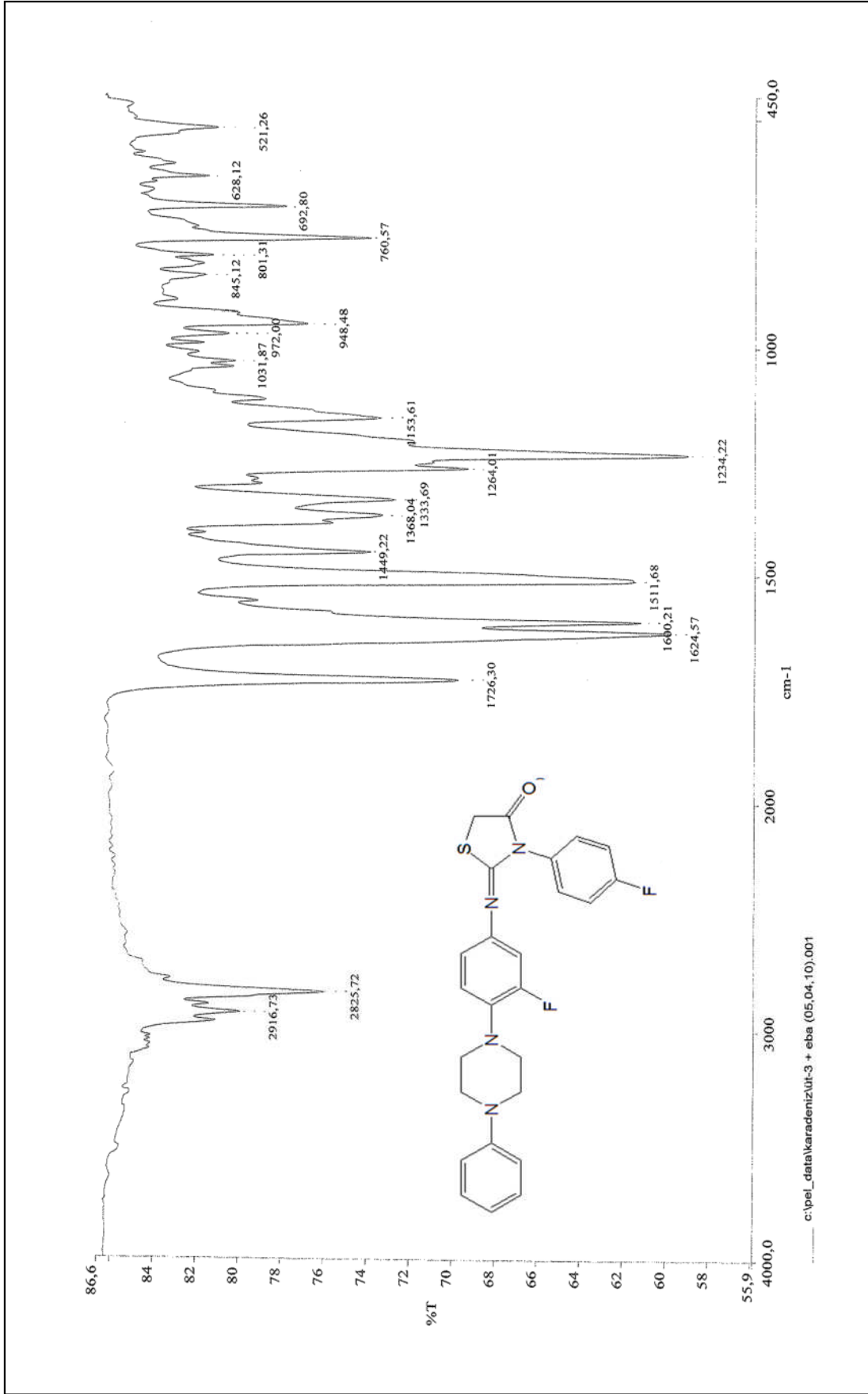


Ek Şekil 19. 29 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ + D_2O spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$ + D_2O , δ ppm)

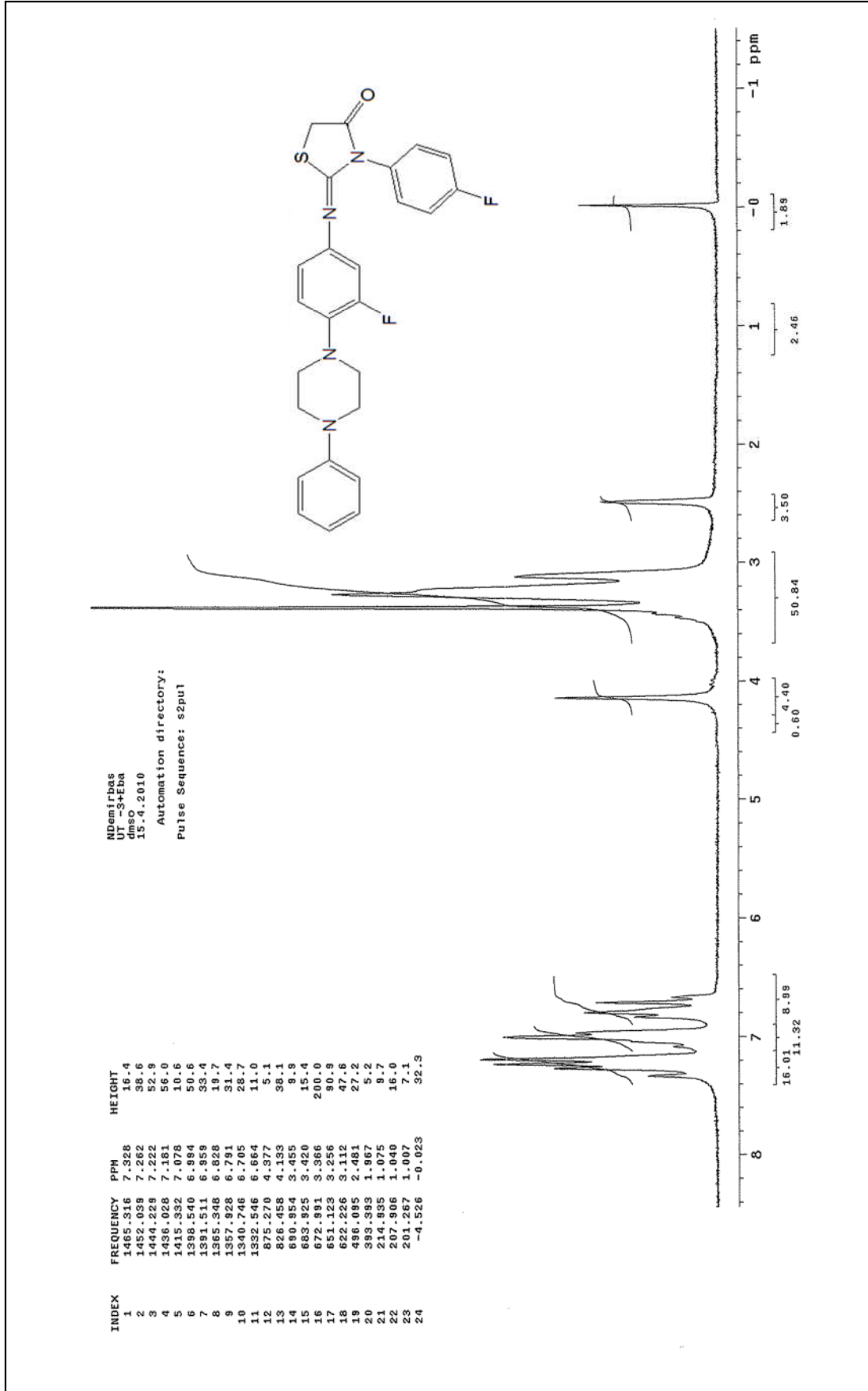

 Ek Şekil 20. 29 Bileşiğinin APT spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

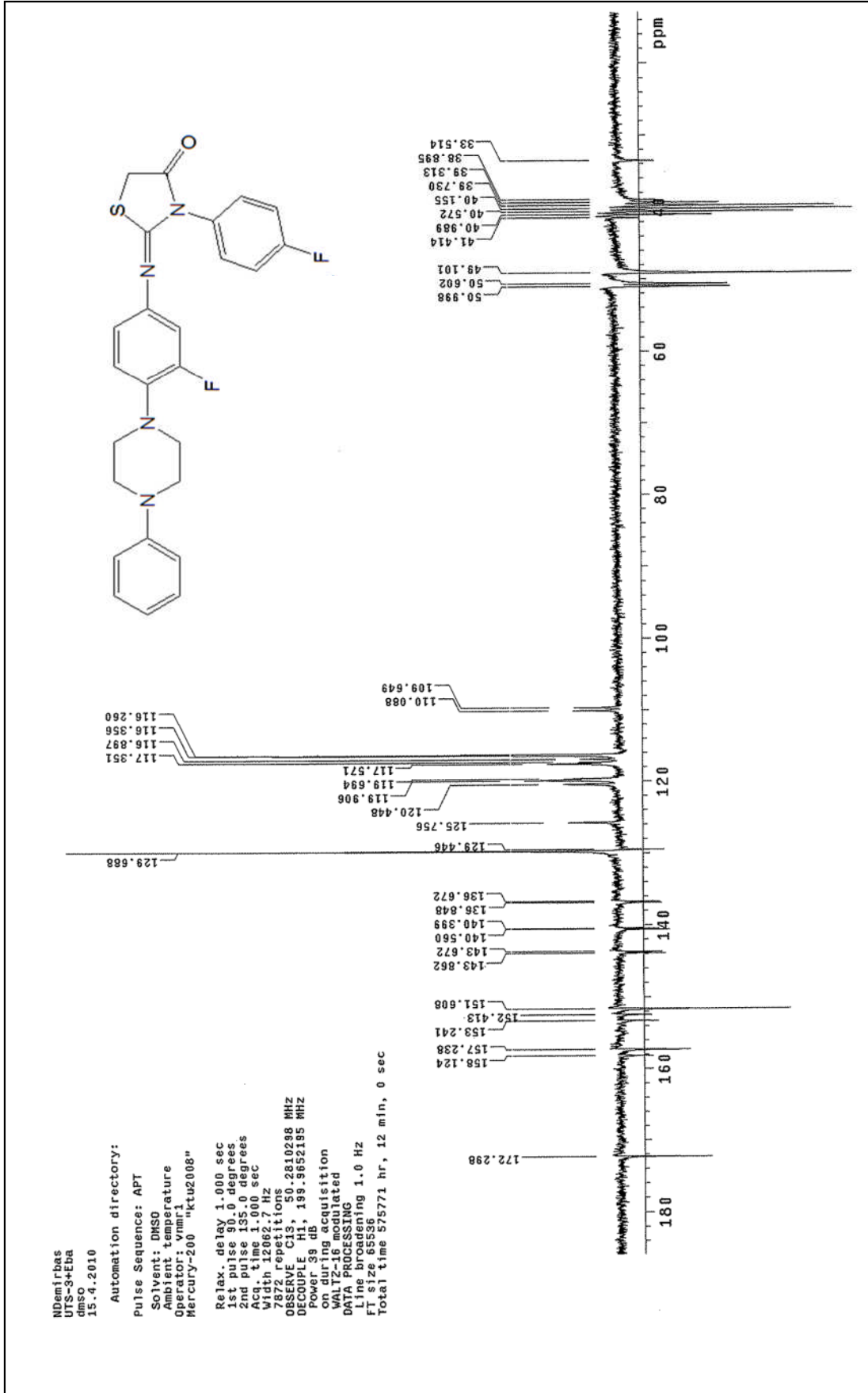


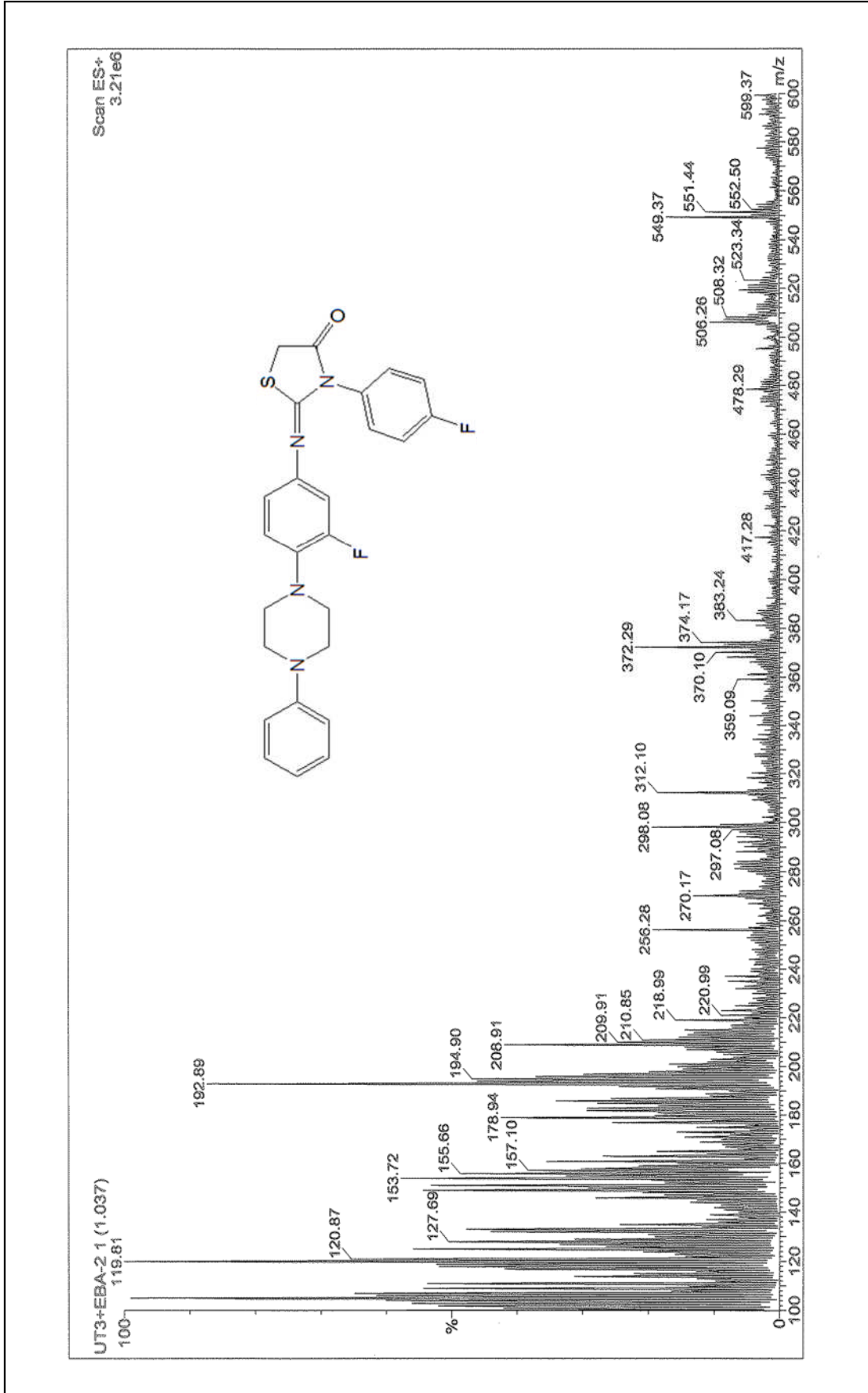
Ek Şekil 21. 29 Bileşiğinin Kütle spektrumu



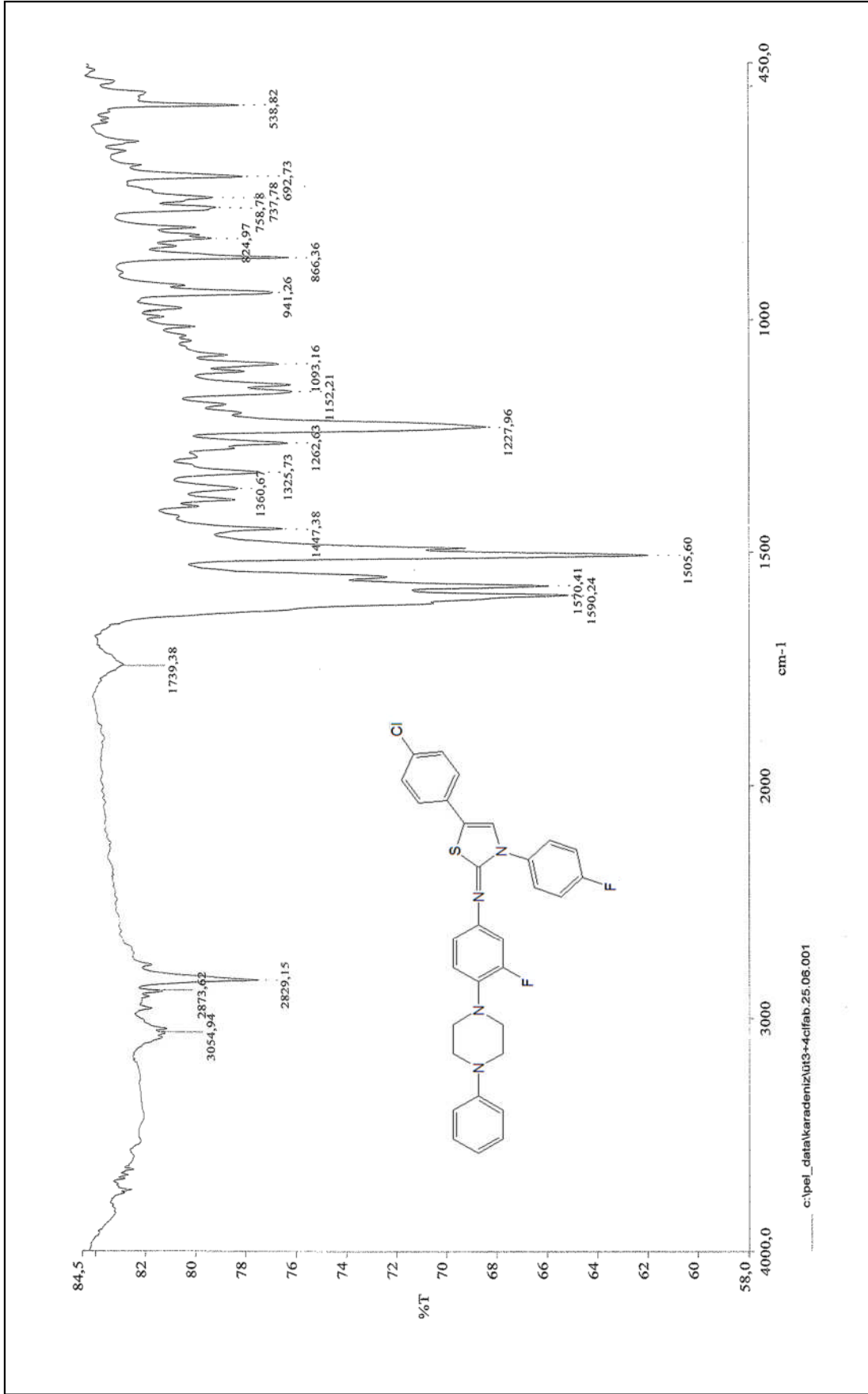
Ek Şekil 22. 30 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, v, cm^{-1})


 Ek Şekil 23. 30 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

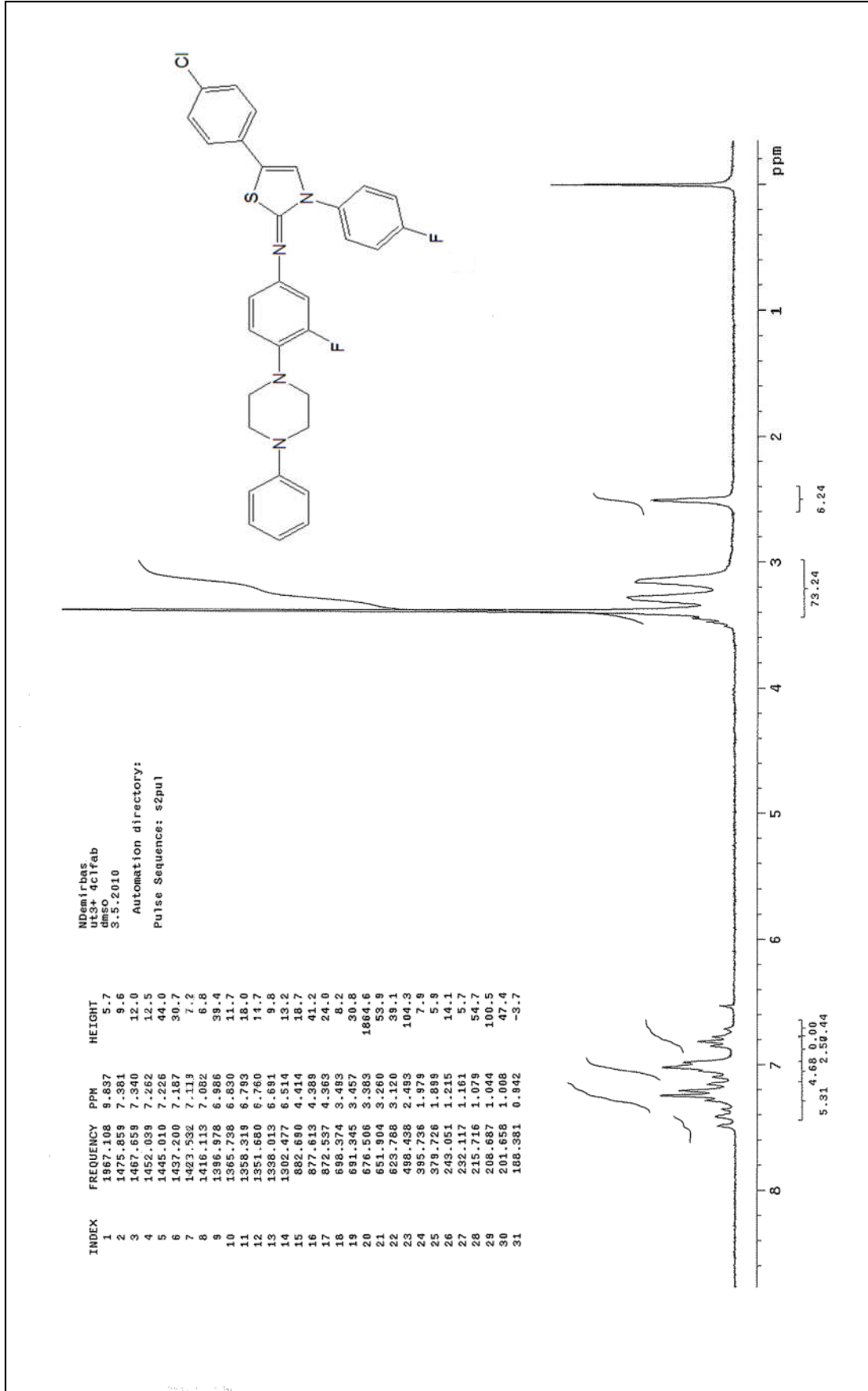

 Ek Şekil 24. 30 Bileşiğinin APT spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

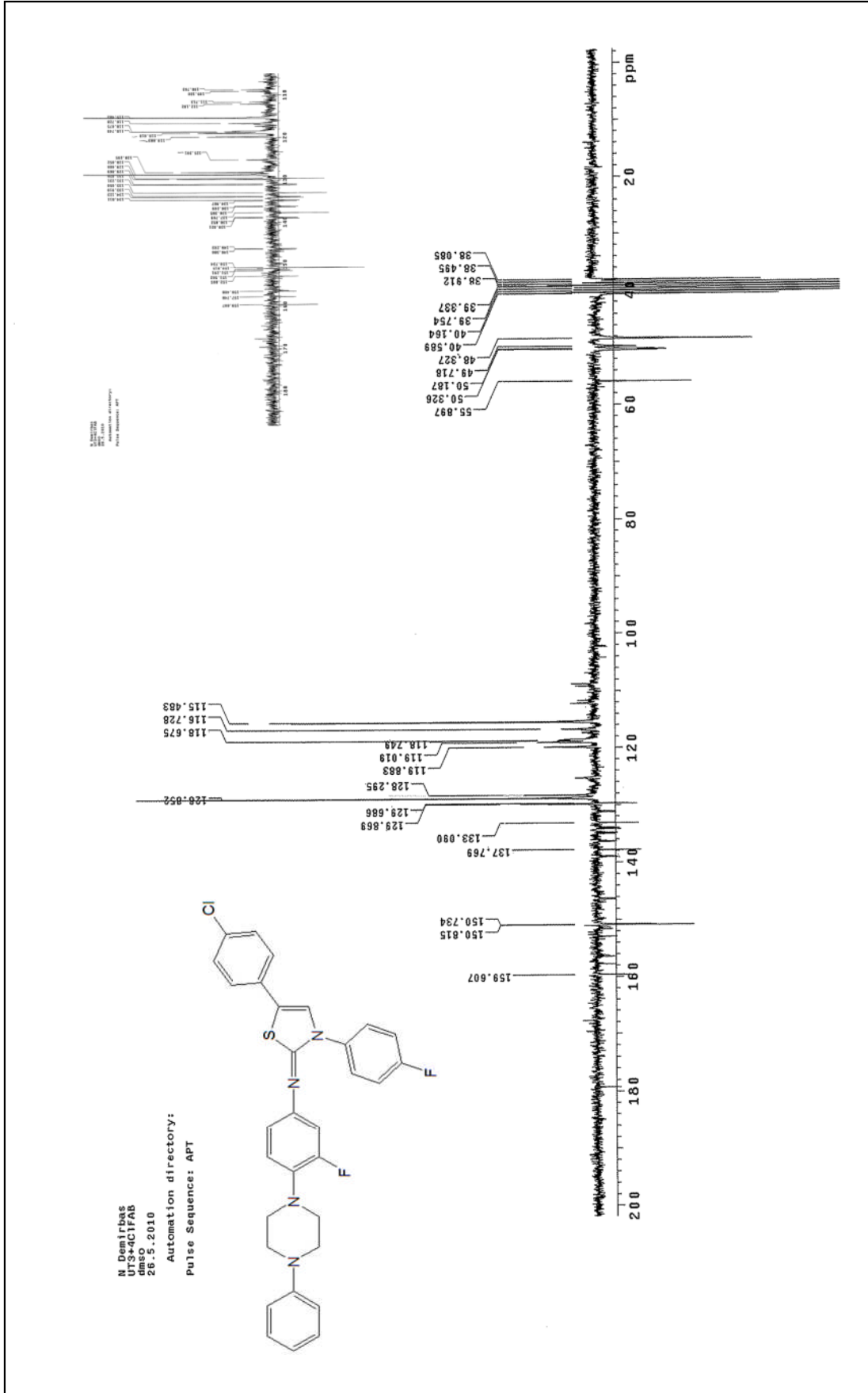


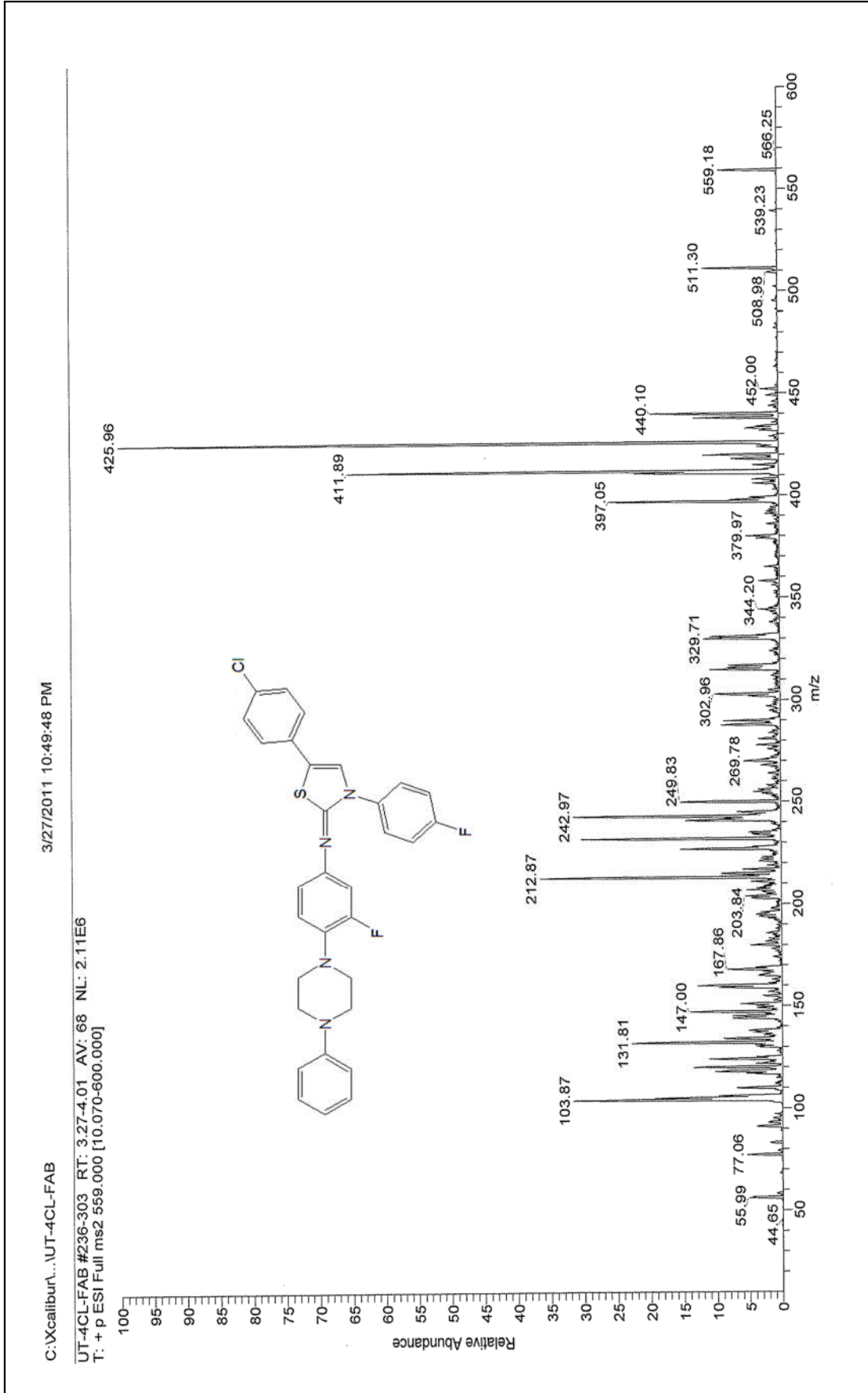
Ek Şekil 25. 30 Bileşiğinin Kütle spektrumu



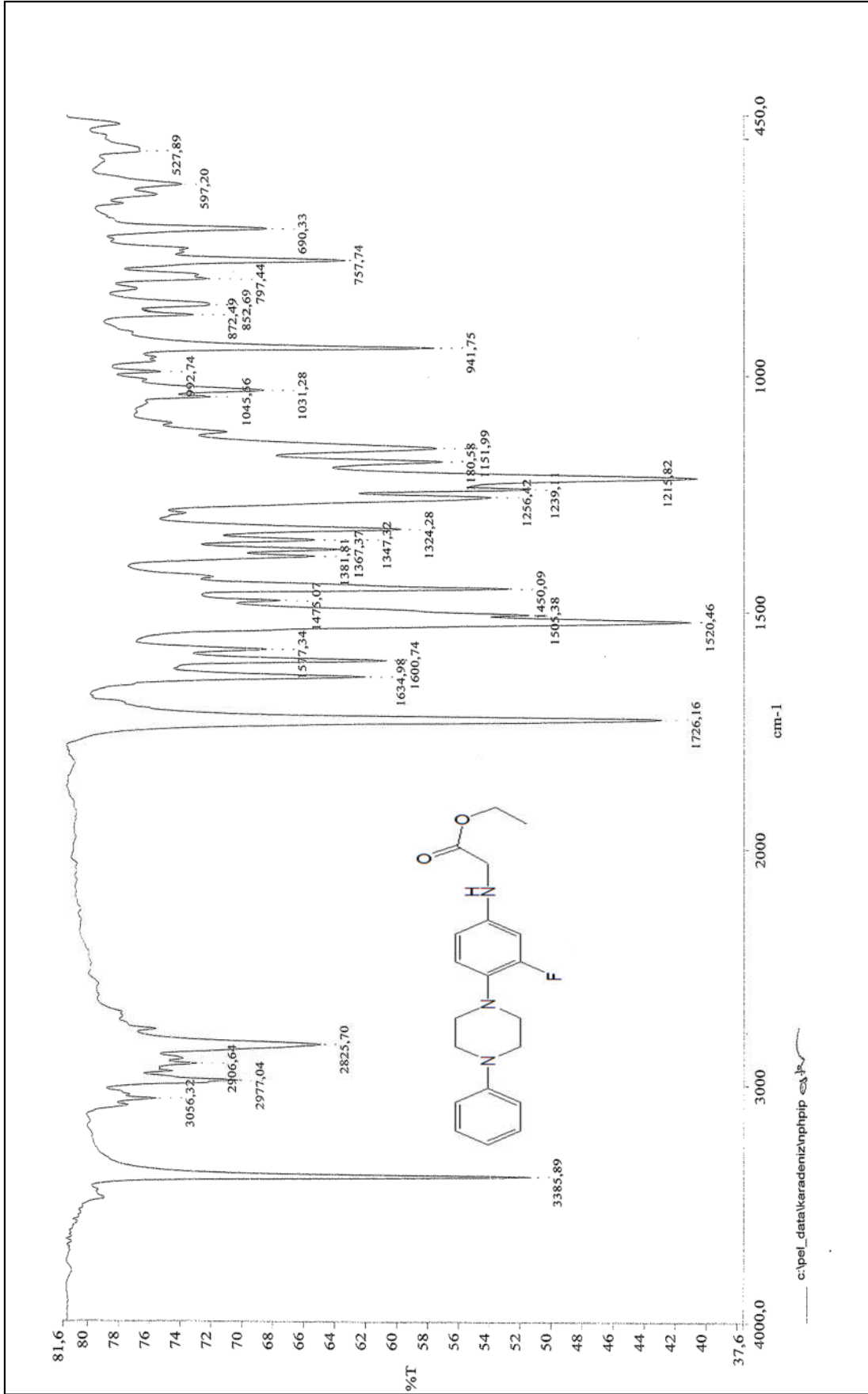
Ek Şekil 26. 31 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, v, cm⁻¹)


 Ek Şekil 27. 31 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

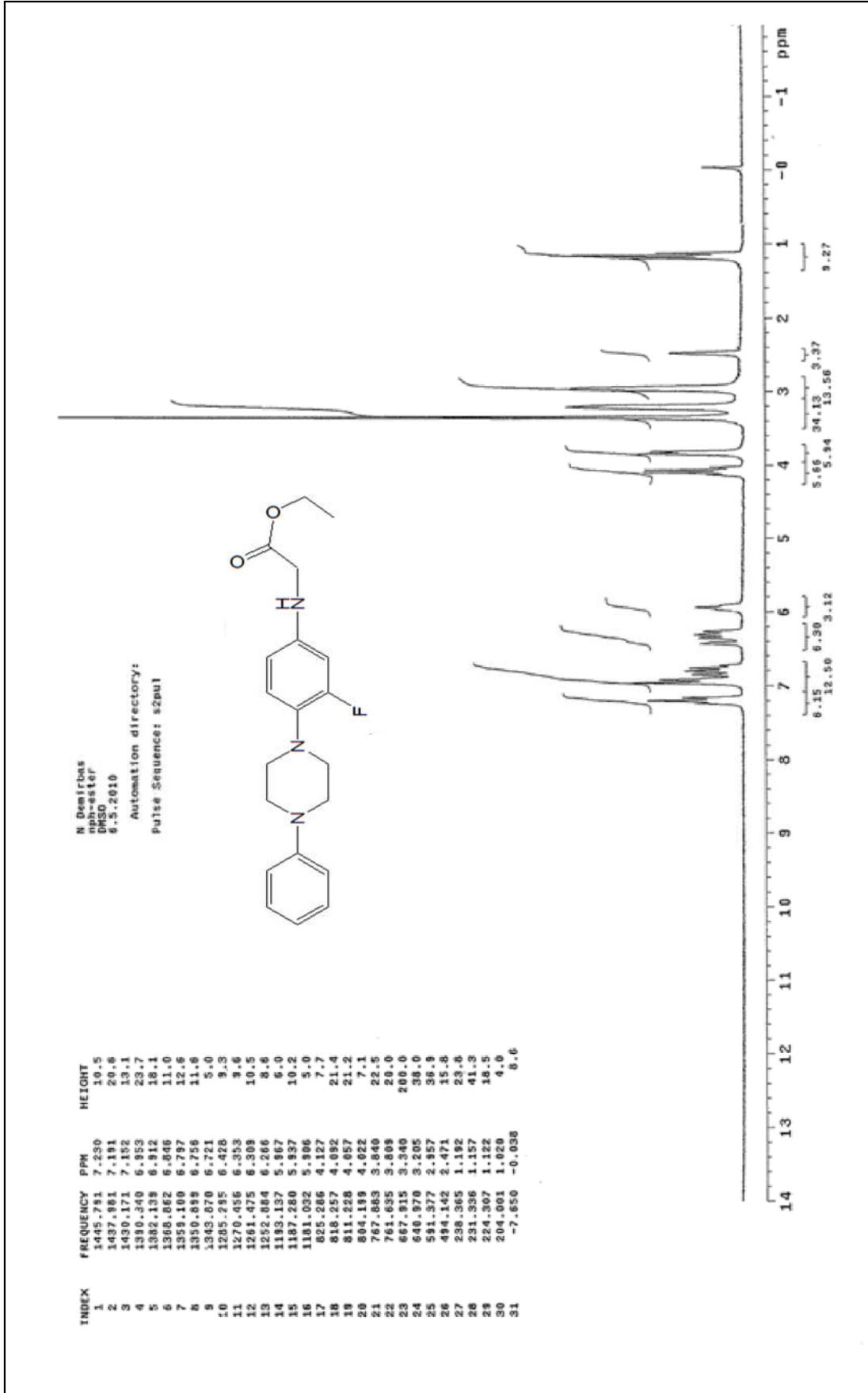

 Ek Şekil 28. 31 Bileşiğinin APT spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

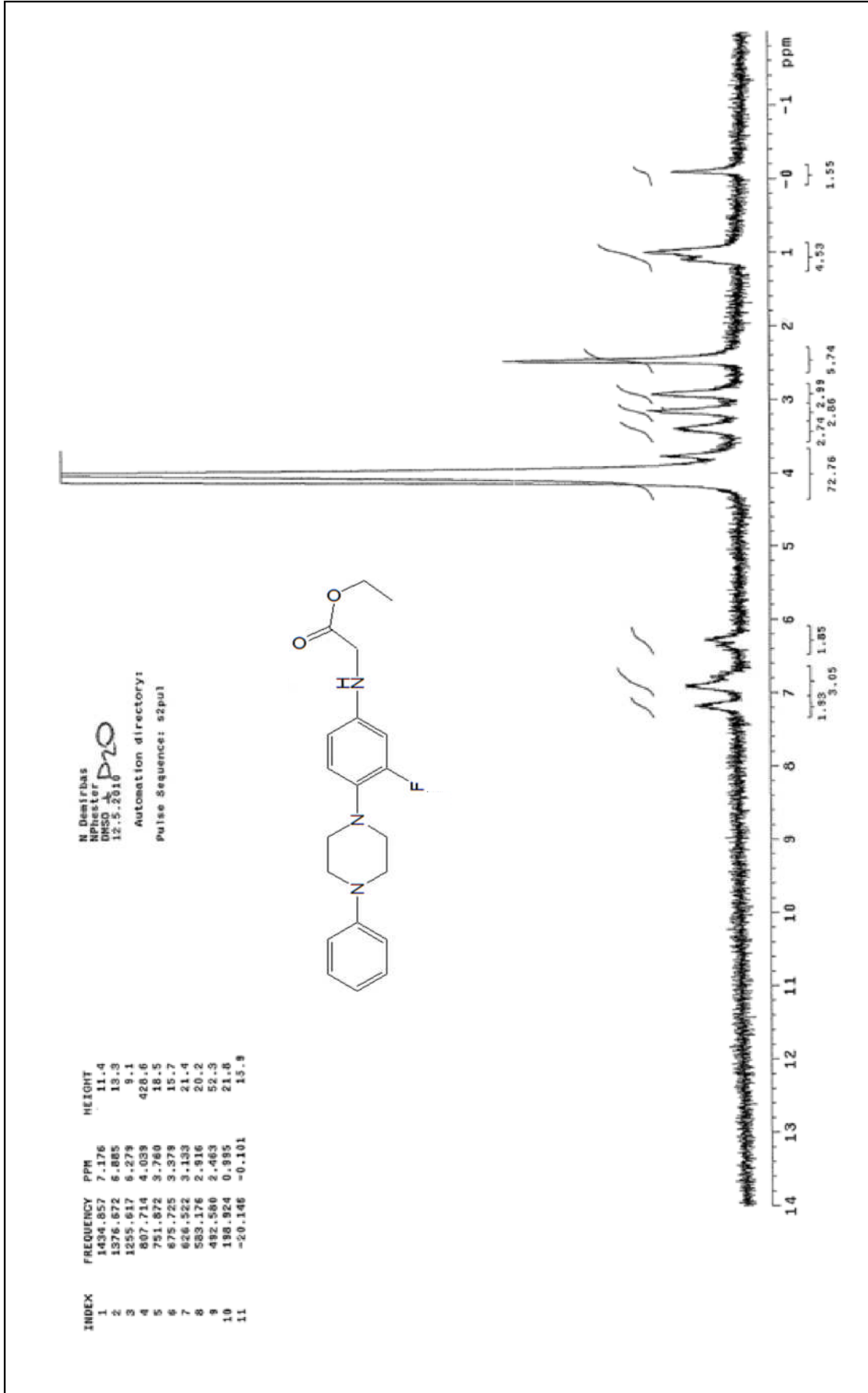


Ek Şekil 29. 31 Bileşiğinin Kütle spektrumu

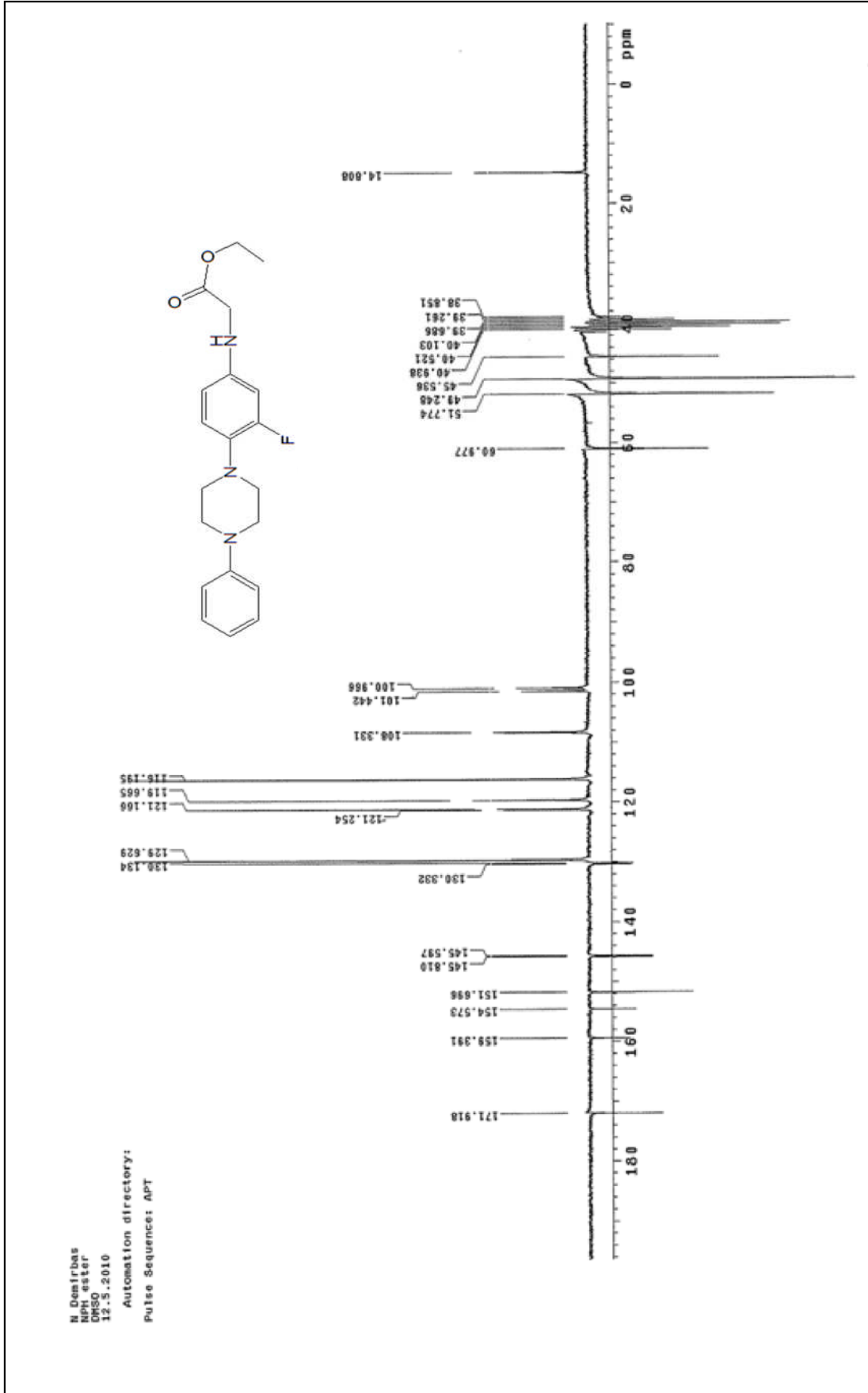


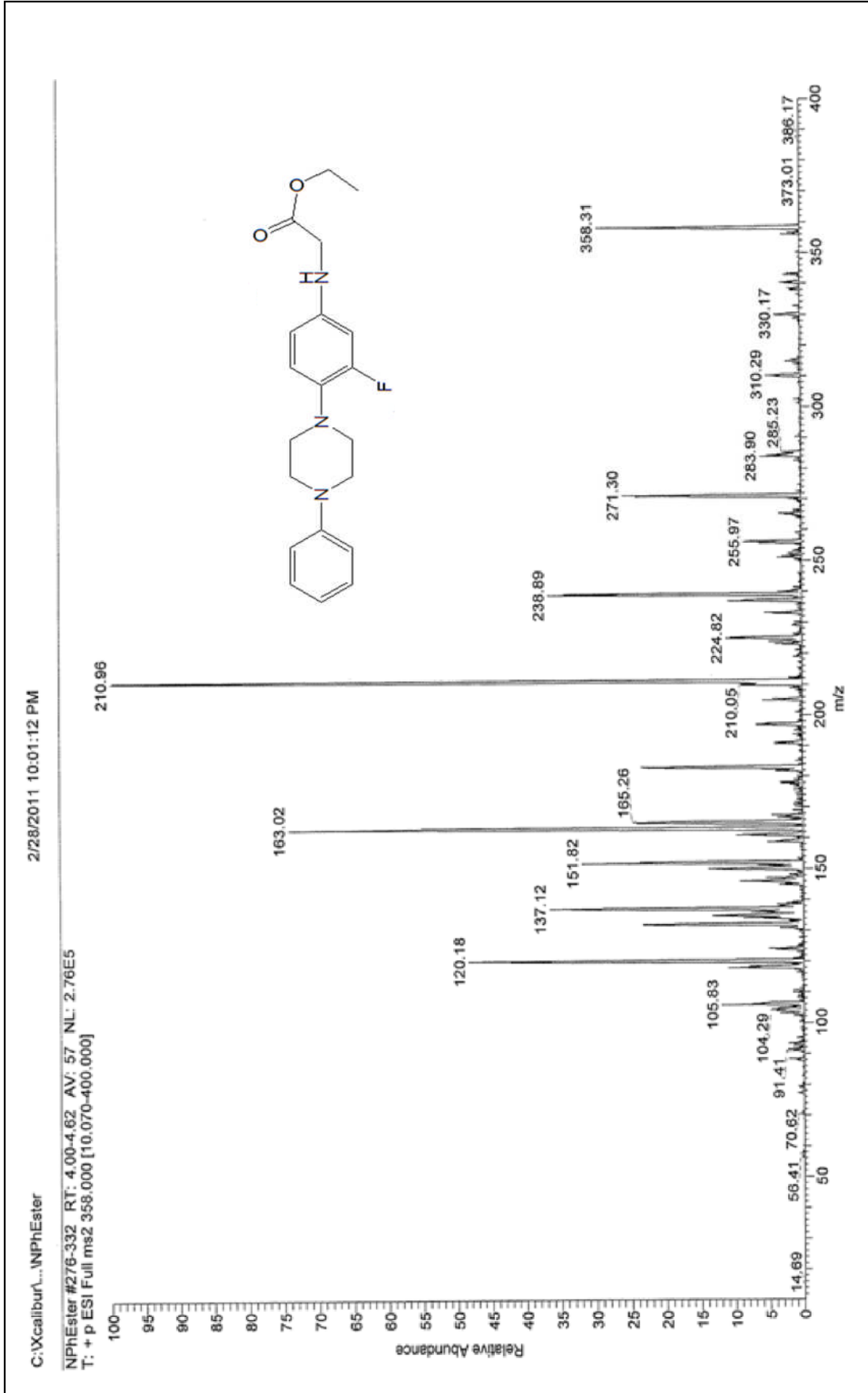
Ek Şekil 30. 32 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, v , cm^{-1})


 Ek Şekil 31. 32 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

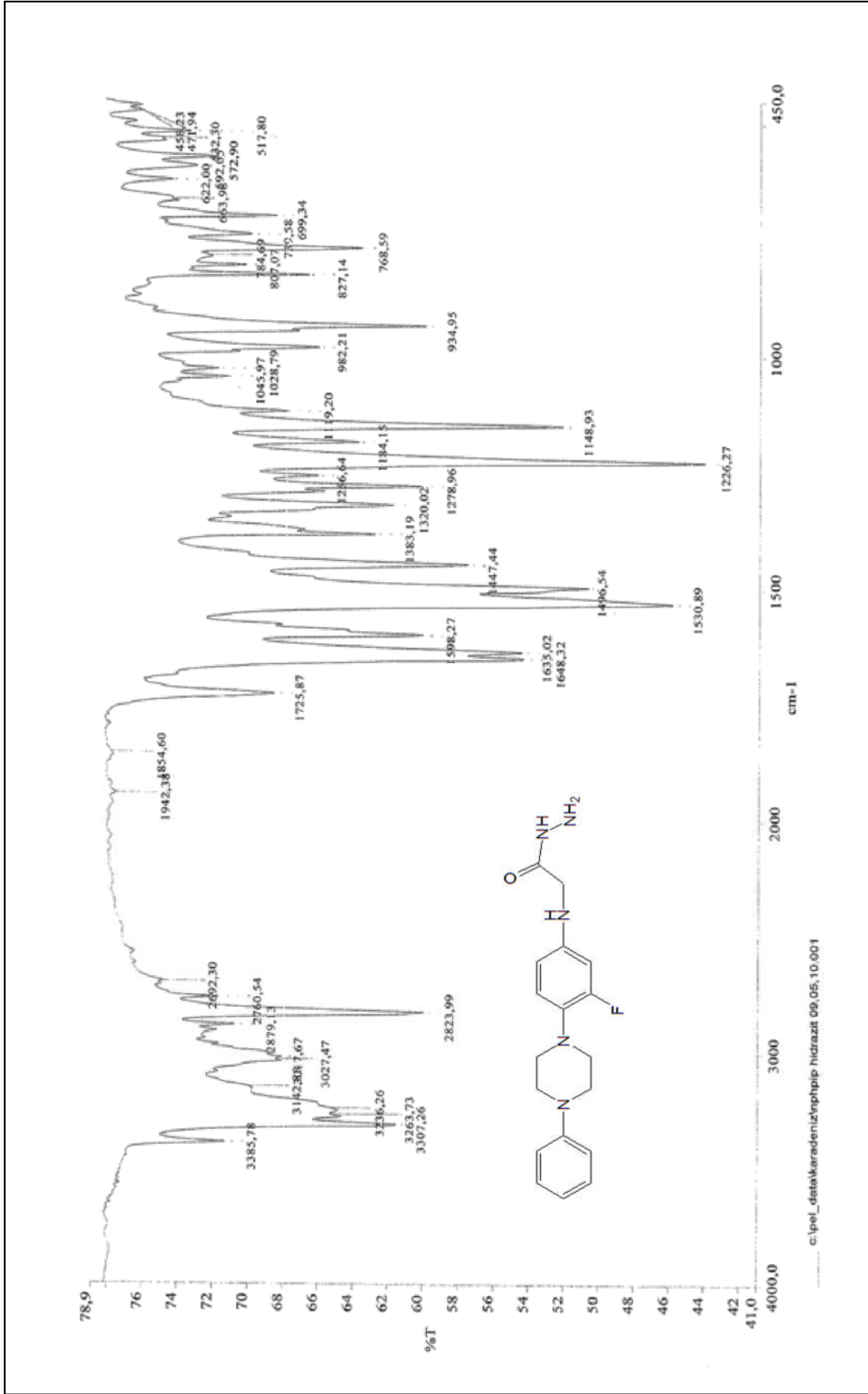


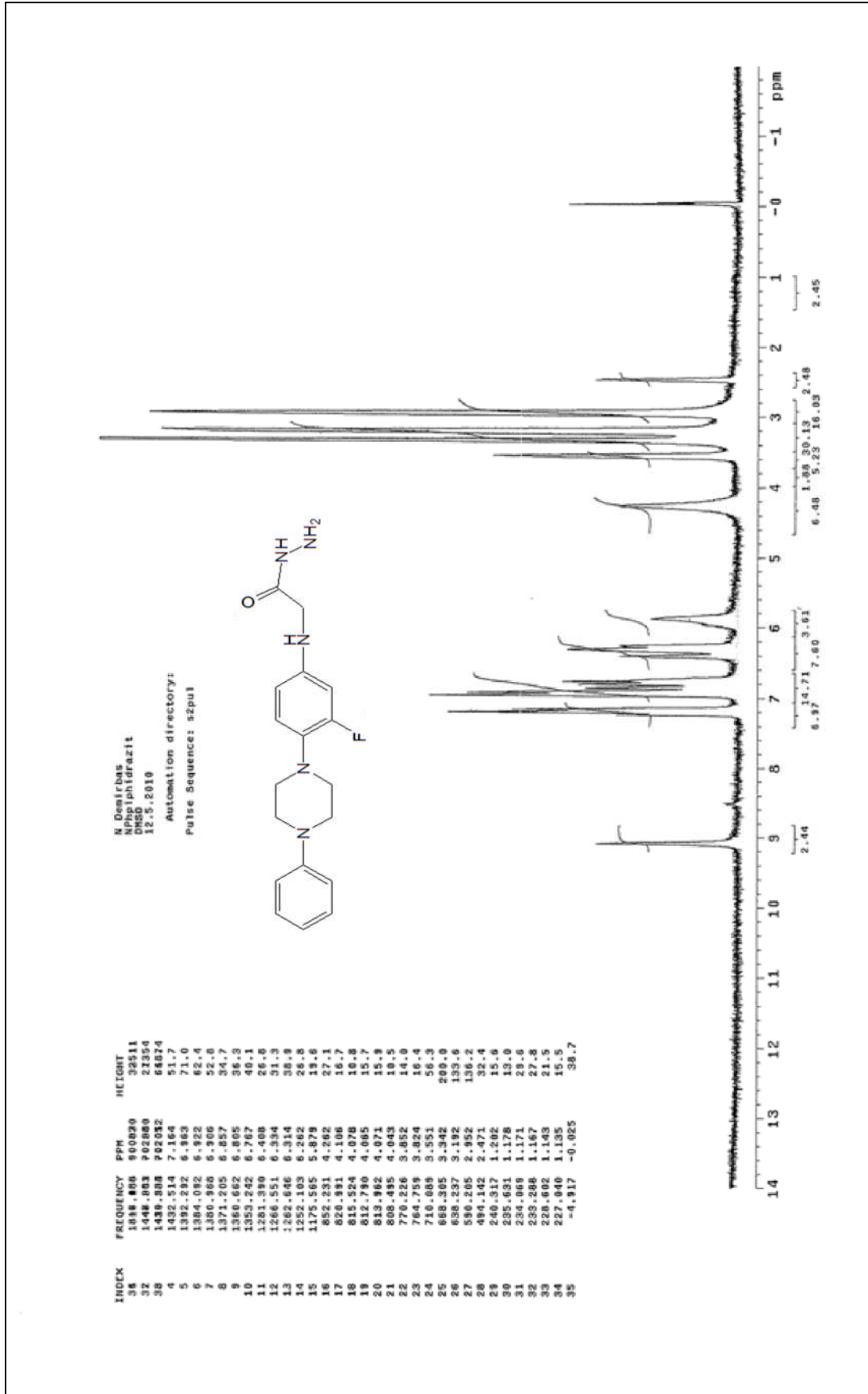
Ek Şekil 32. 32 Bileşiğinin ¹H-NMR + D₂O spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)

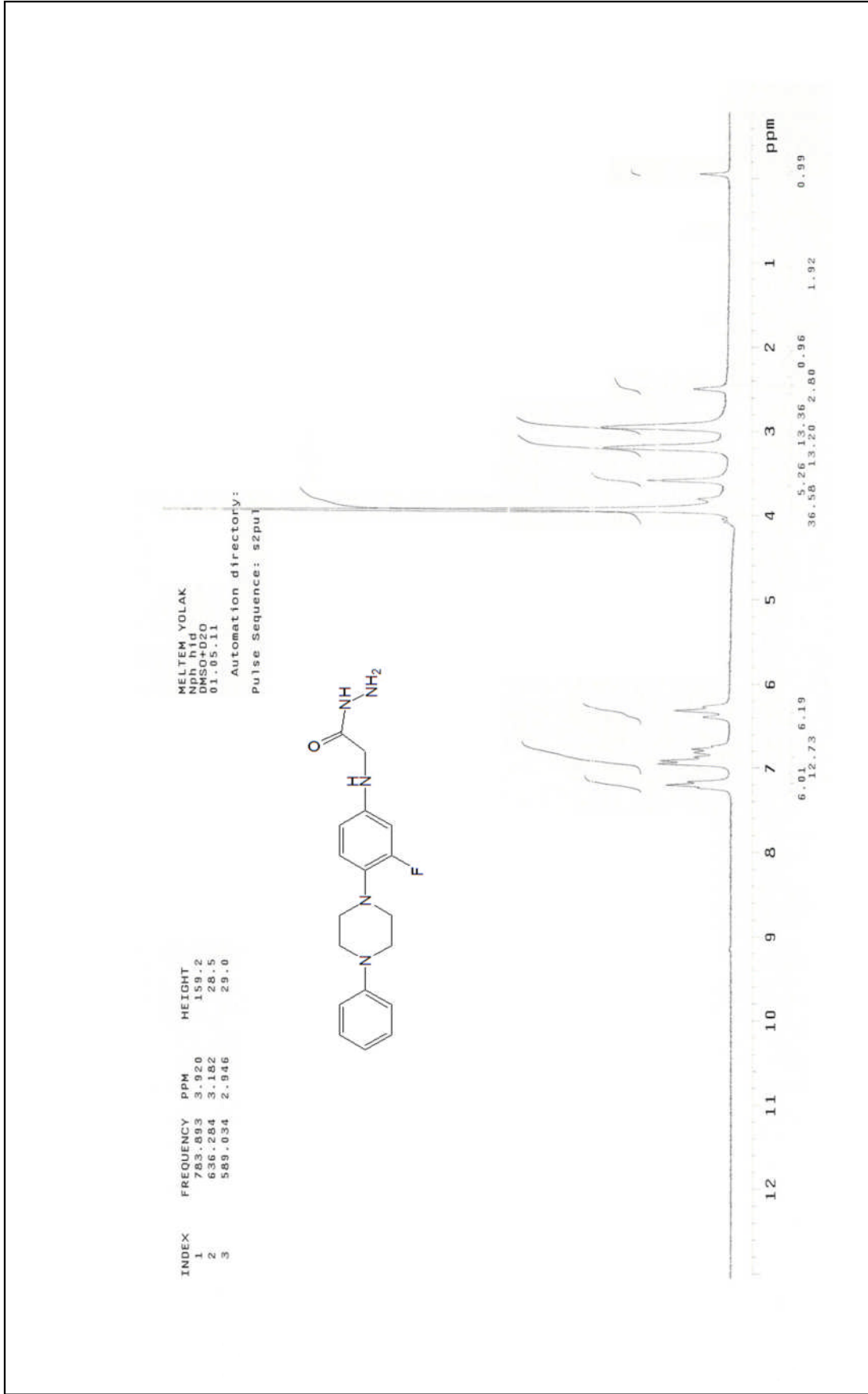

 Ek Şekil 33. 32 Bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



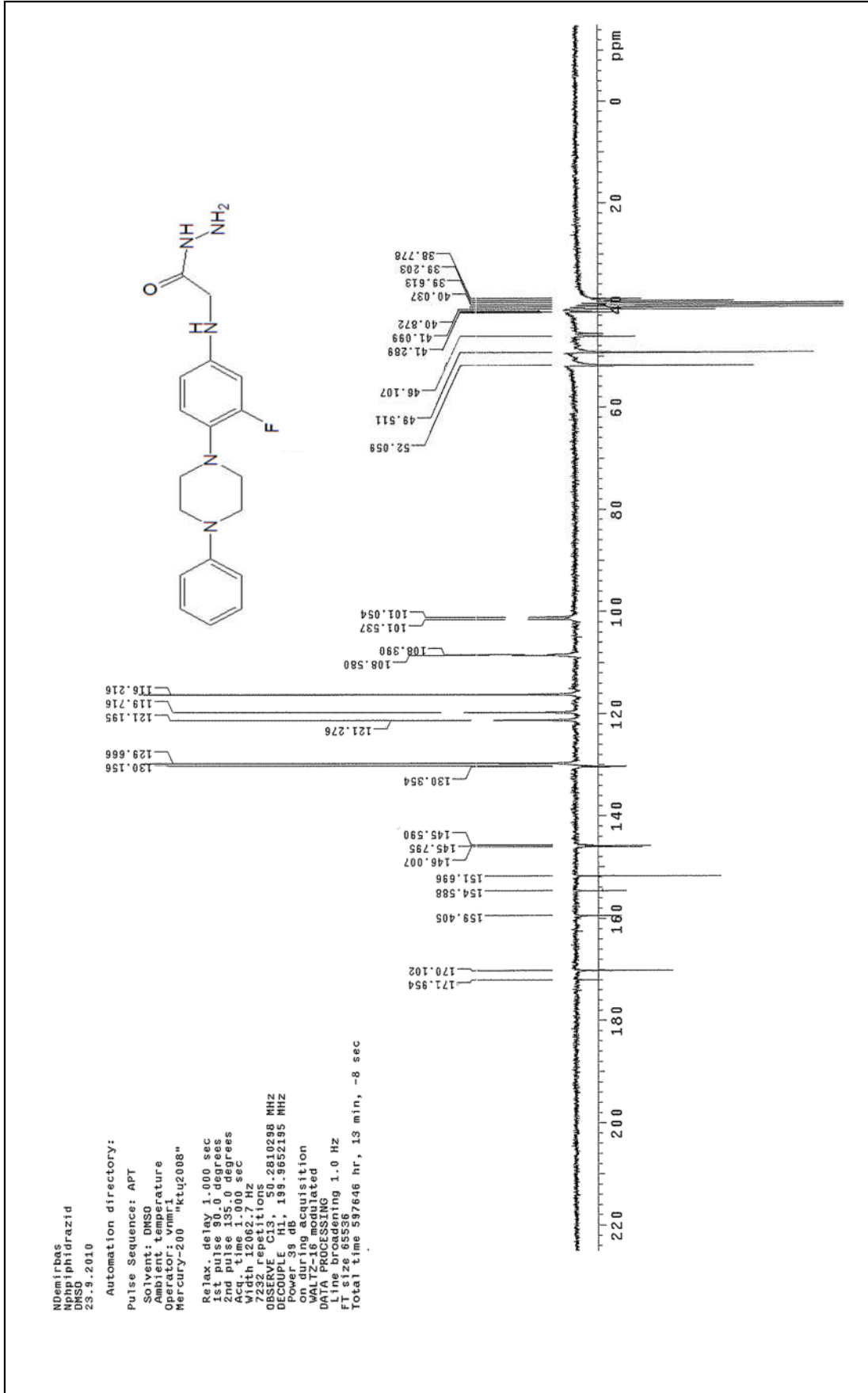
Ek Şekil 34. 32 Bileşiğinin Kütle

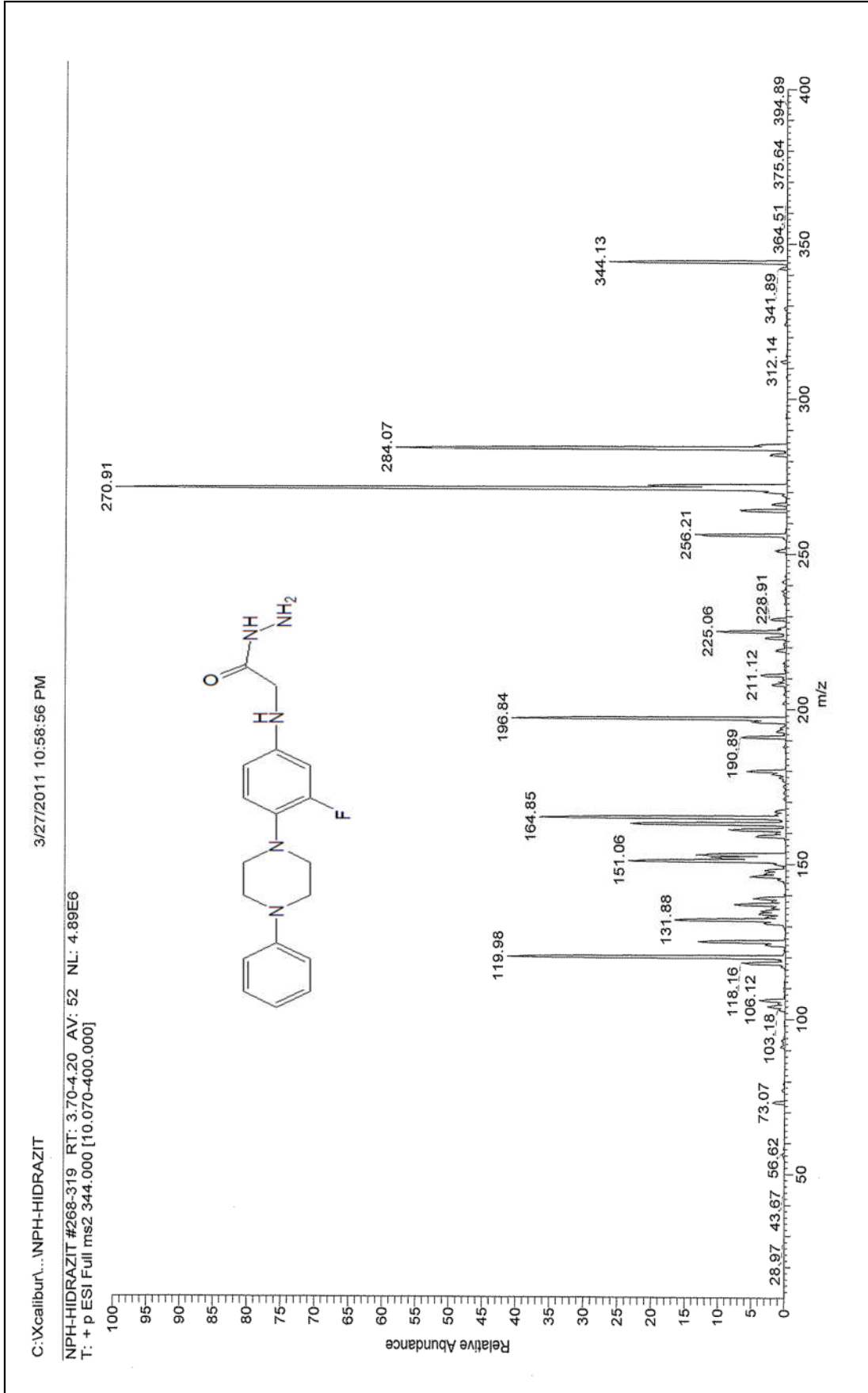
Ek Şekil 35. 33 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, ν , cm⁻¹)


 Ek Şekil 36. 33 Bileşiminin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

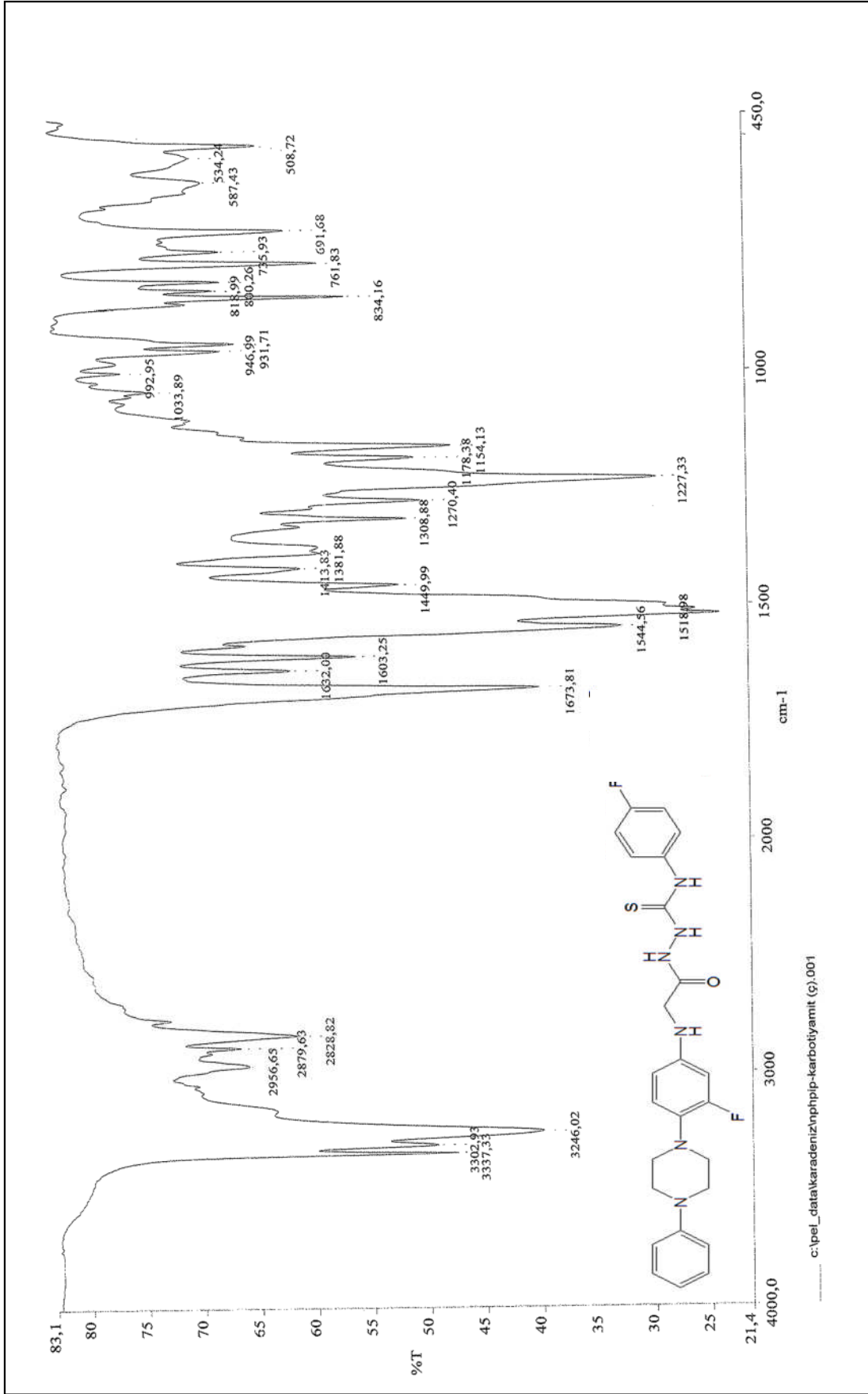


Ek Şekil 37. 33 Bileşiğinin ¹H-NMR + D₂O spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)

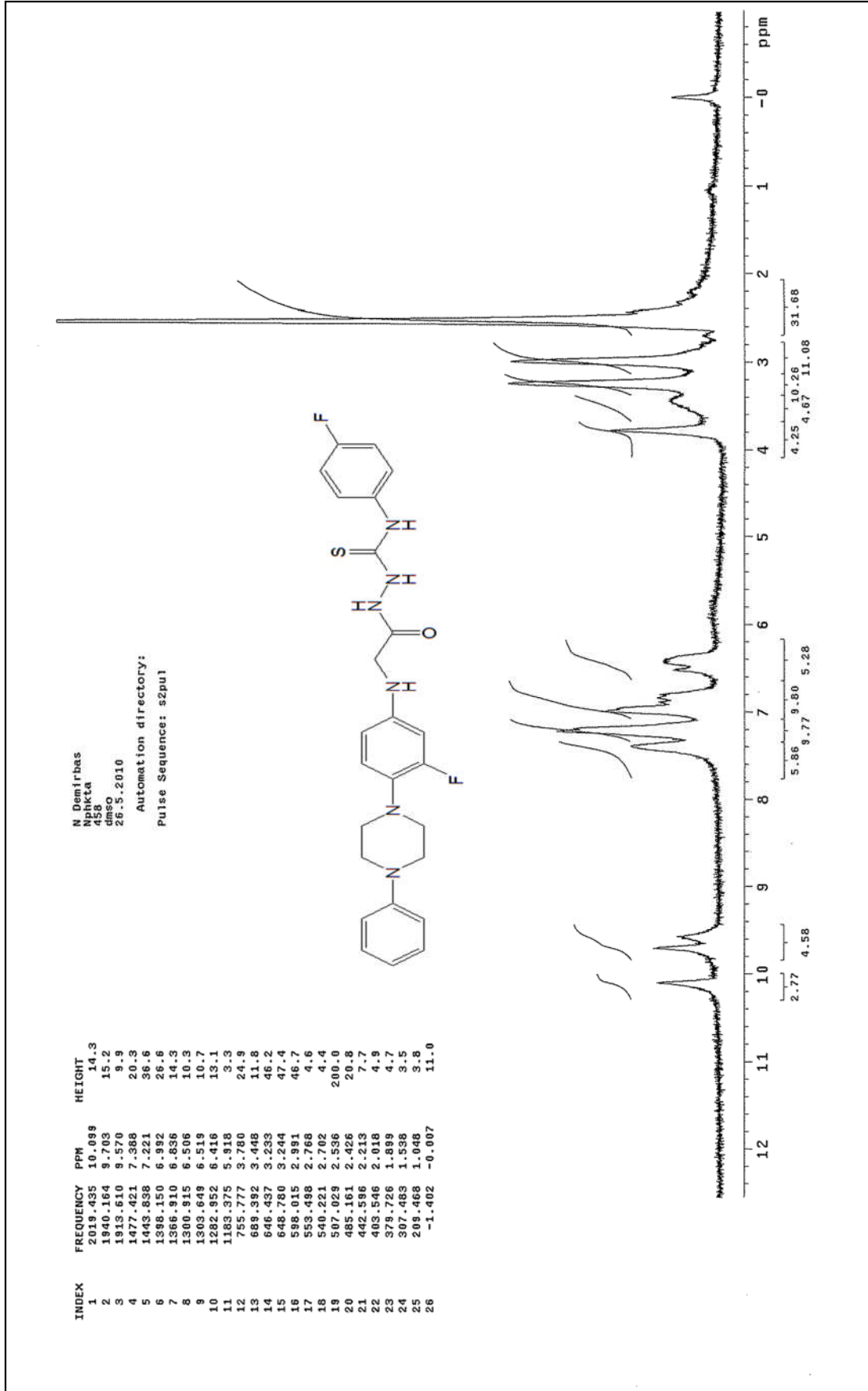

 Ek Şekil 38. 33 Bileşiğimin ^{13}C -NMR spektrumu (50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

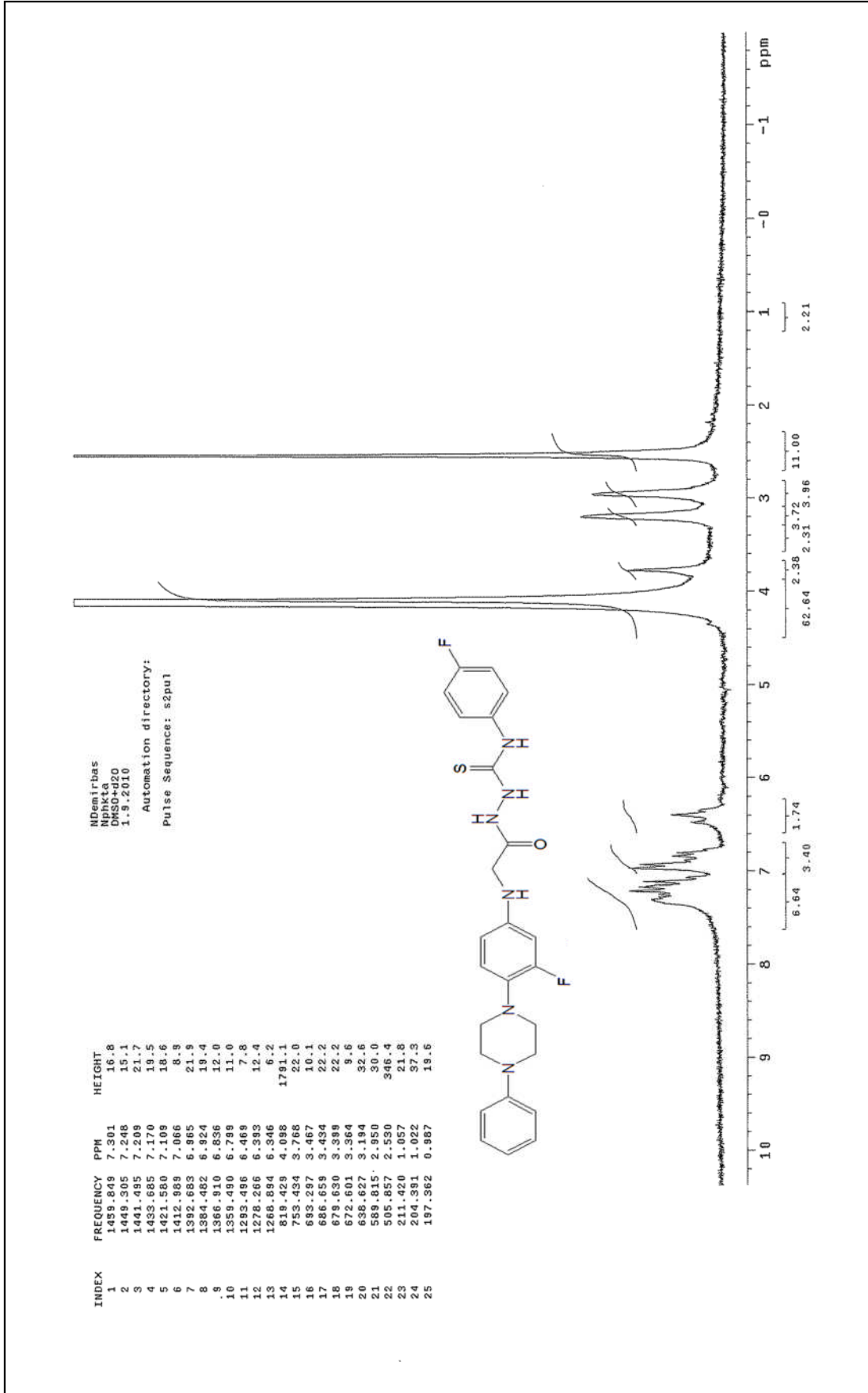


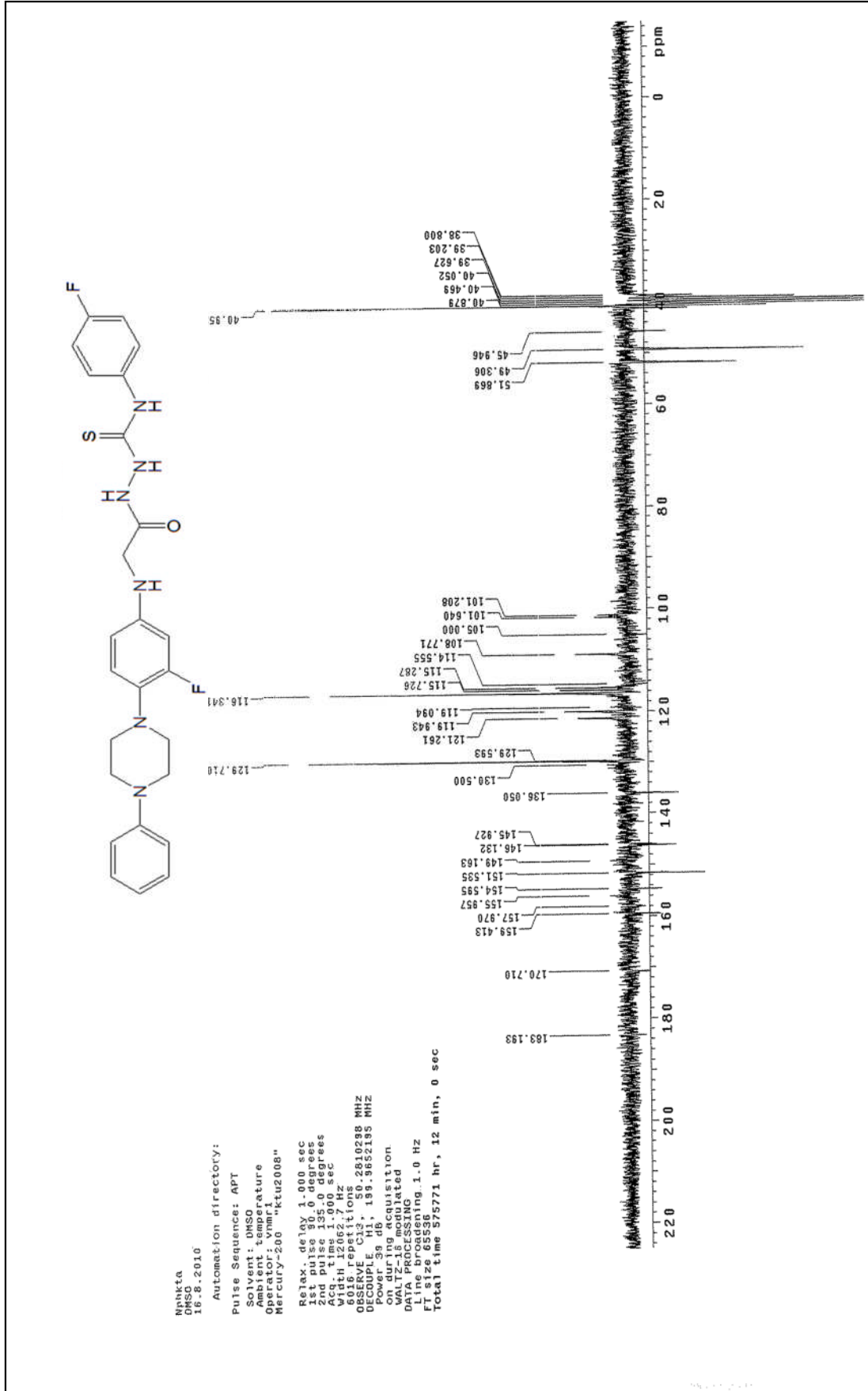
Ek Şekil 39. 33 Bileşiğinin Kütle spektrumu

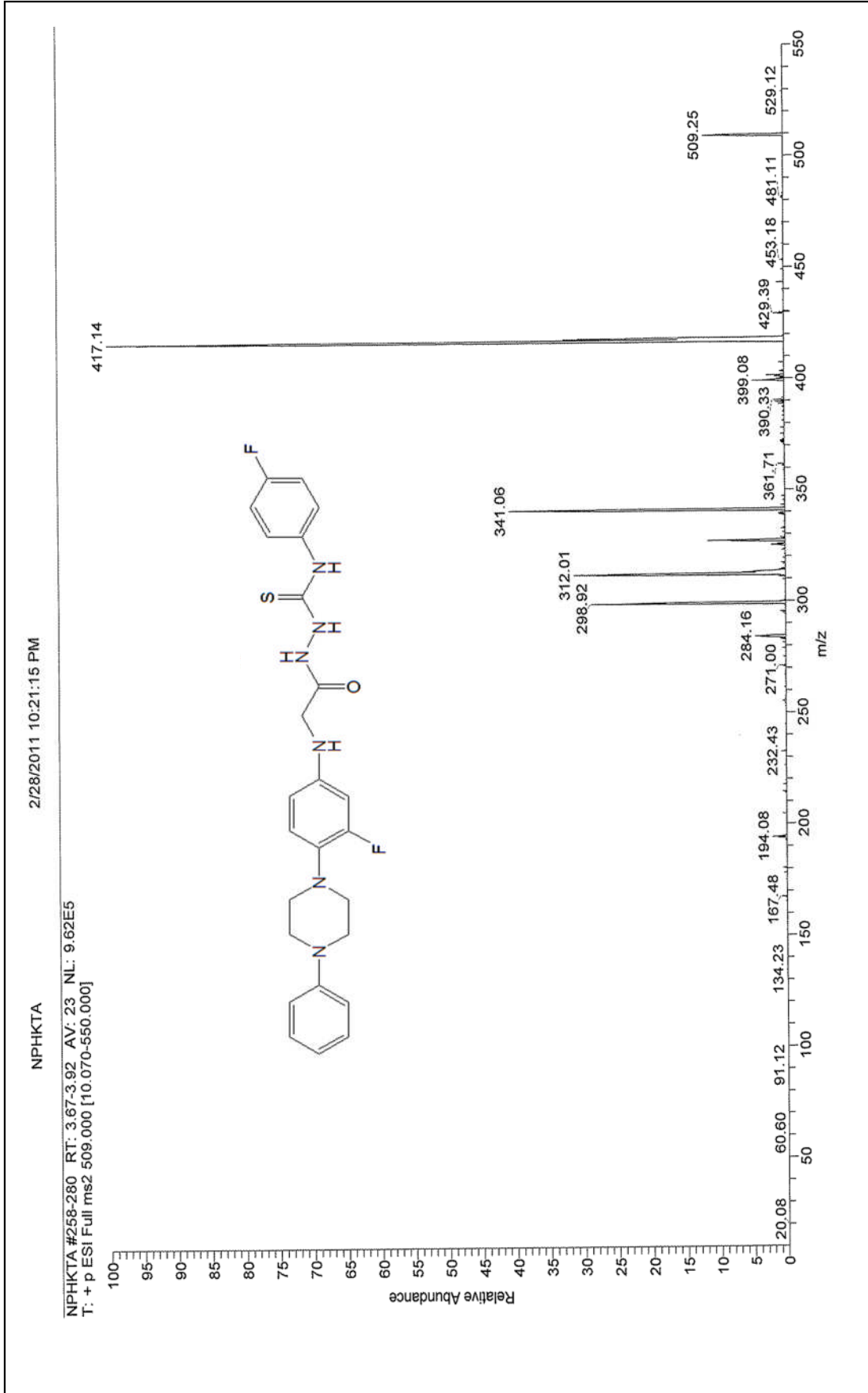


Ek Şekil 40. 34 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, v, cm⁻¹)

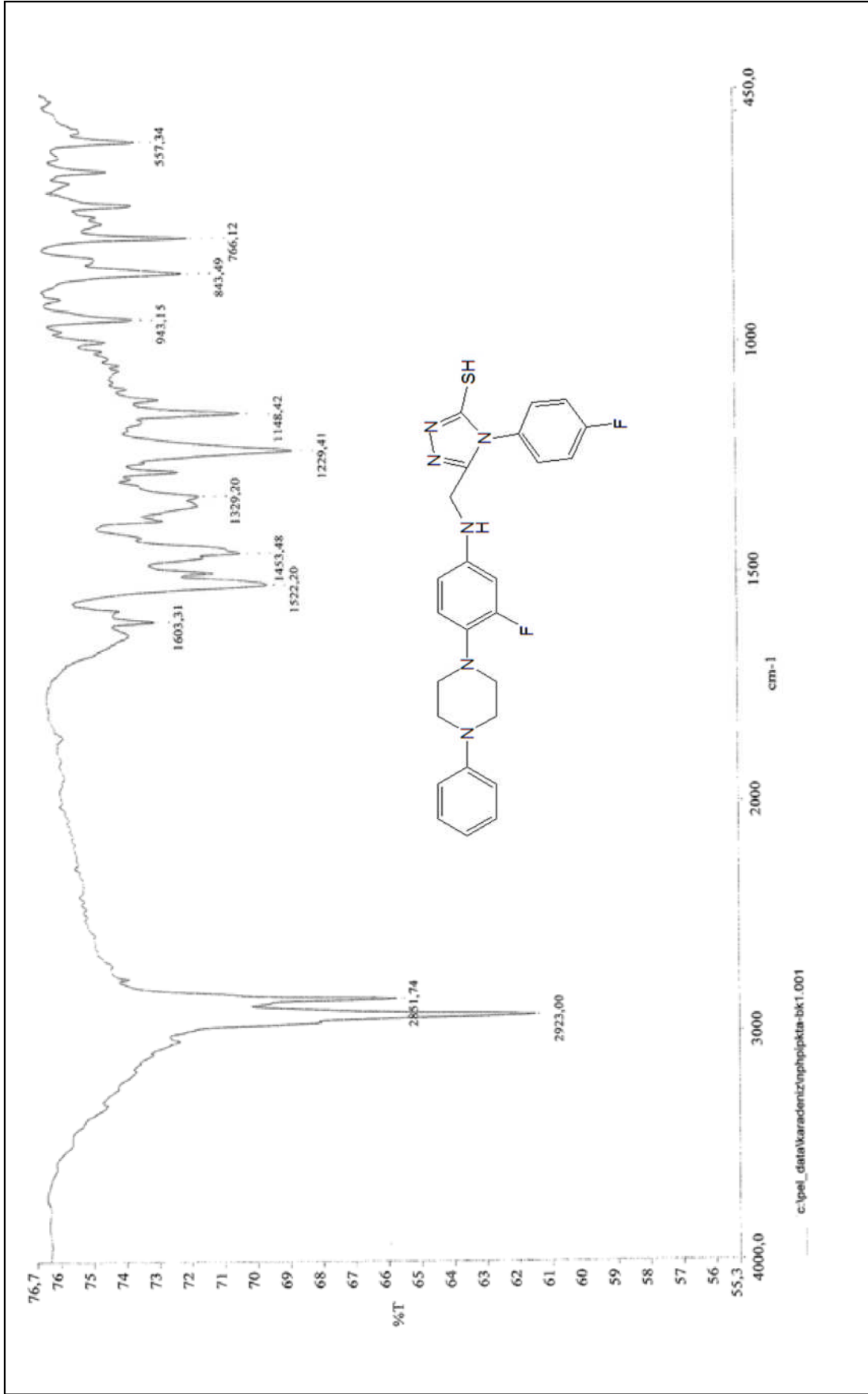

 Ek Şekil 41. 34 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)


 Ek Şekil 42. 34 Bileşiğinin ¹H-NMR + D₂O spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆ + D₂O , δ ppm)

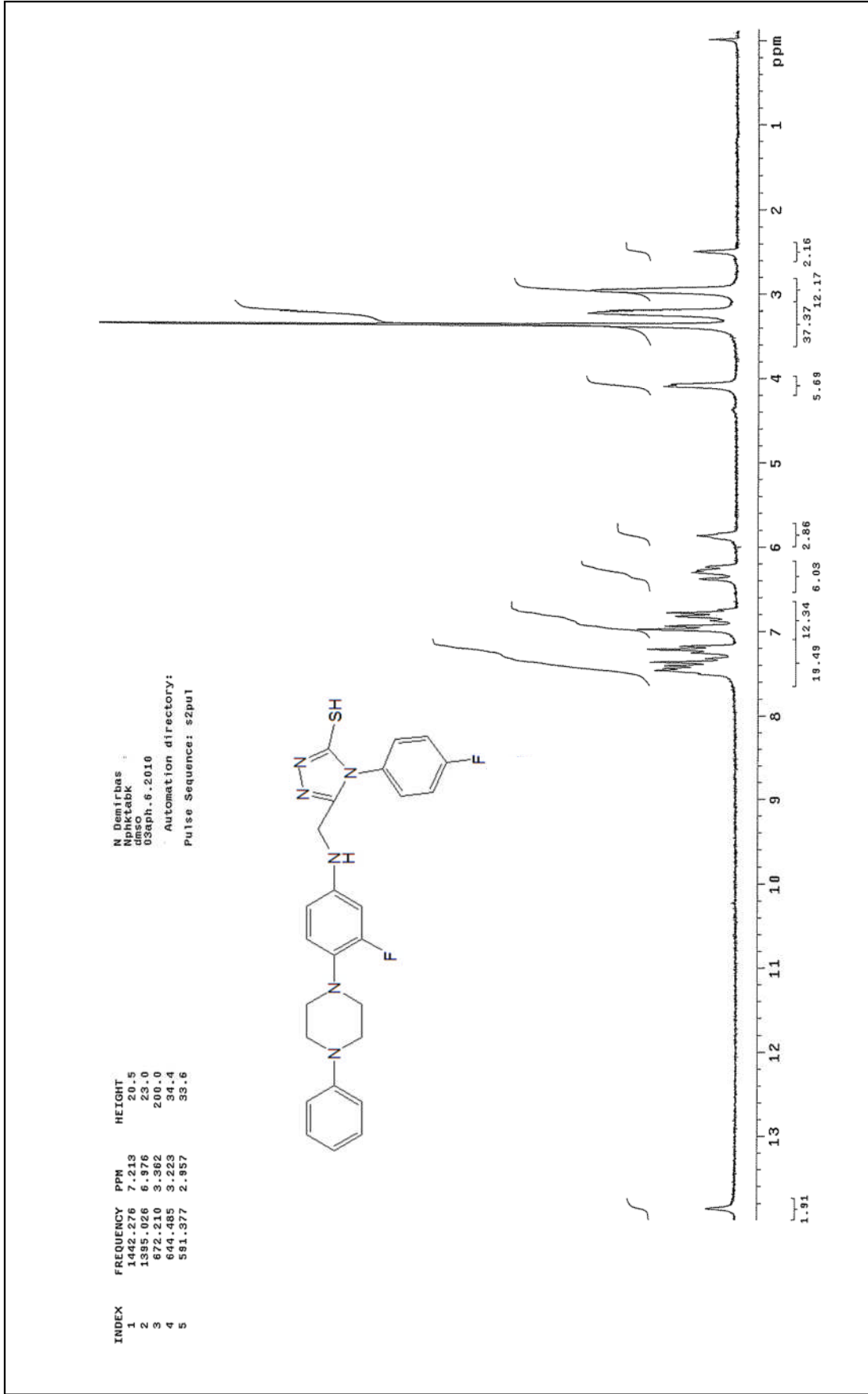

 Ek Şekil 43. 34 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



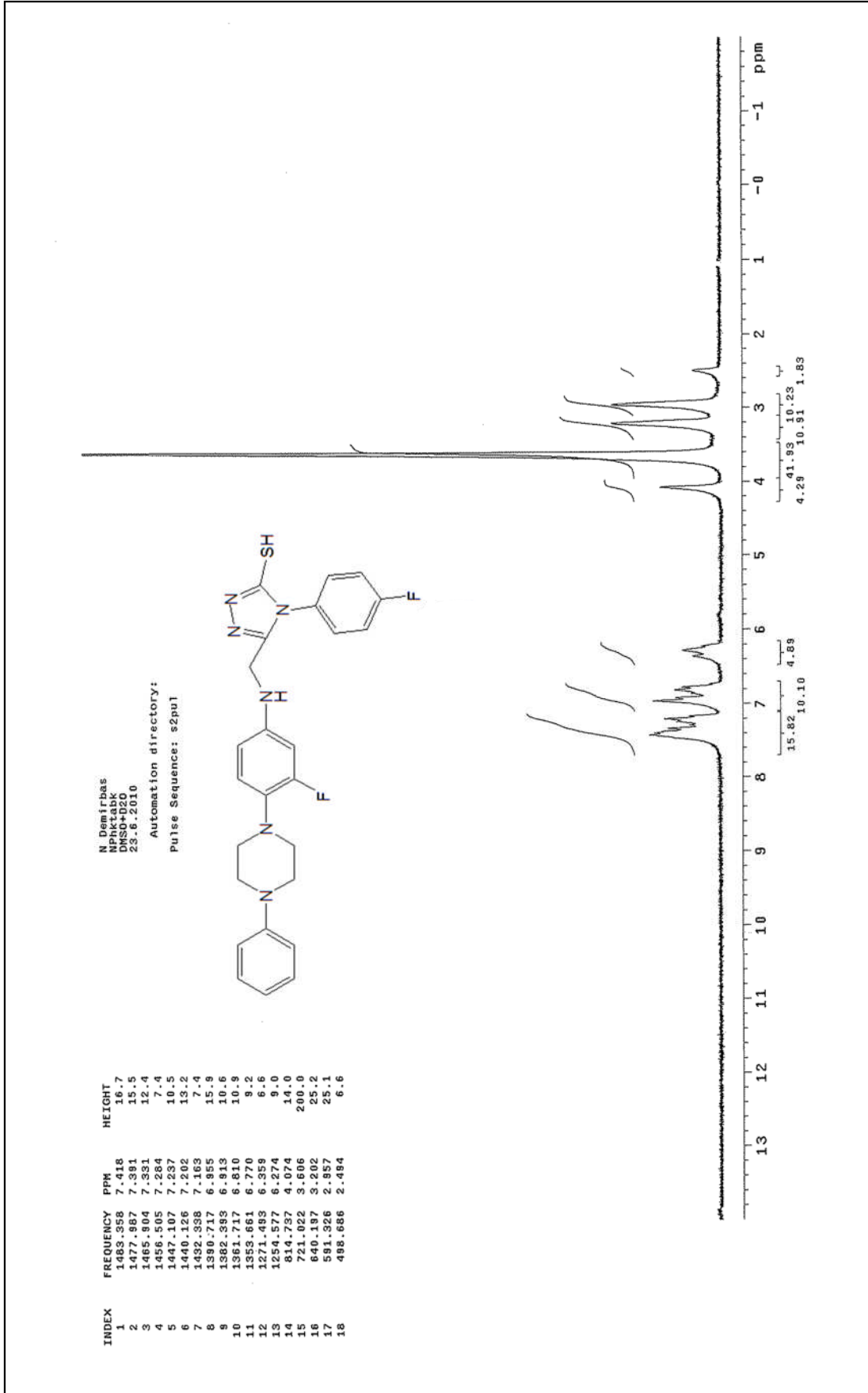
Ek Şekil 44. 34 Bileşiğinin Kütle spektrumu



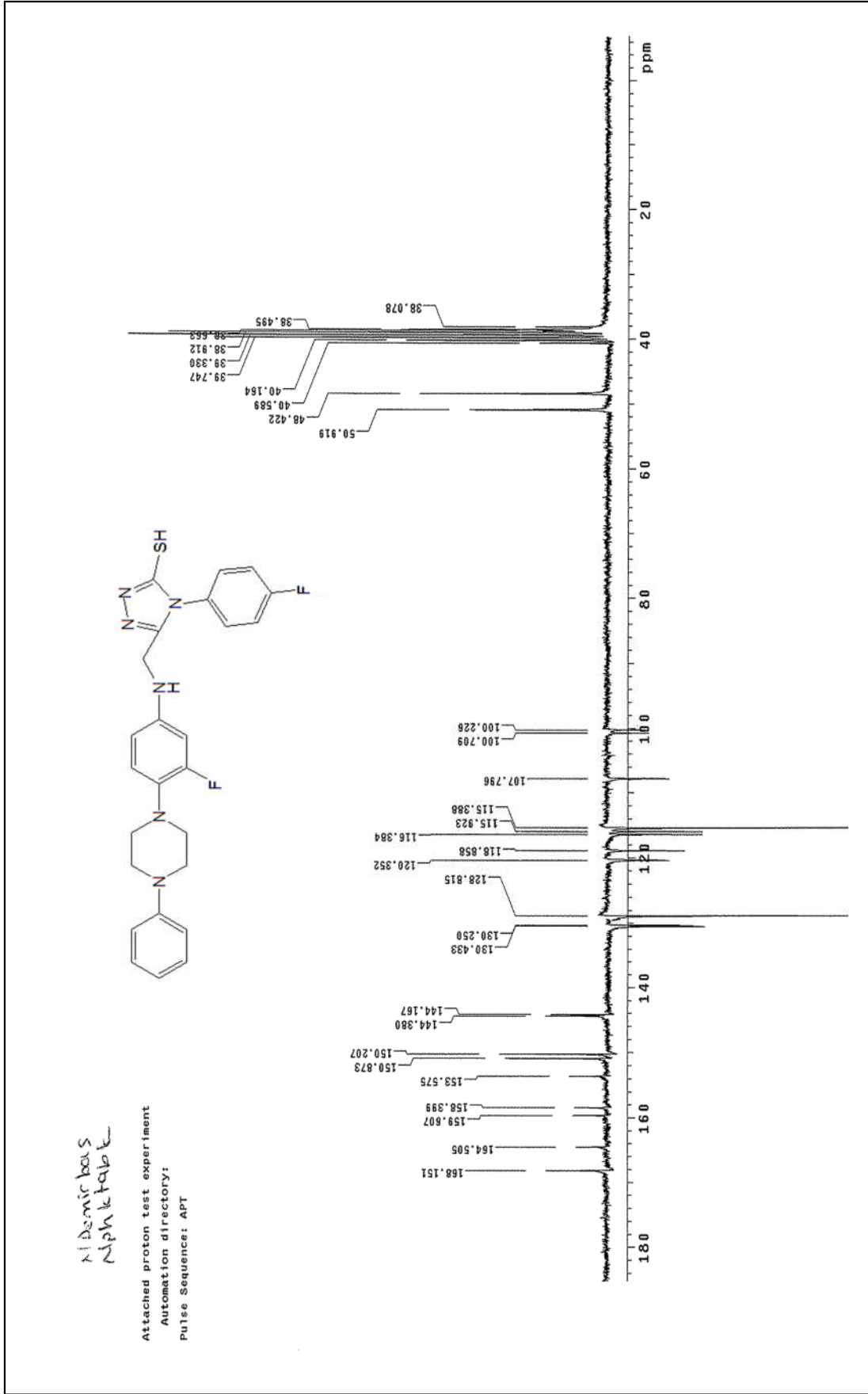
Ek Şekil 45. 35 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, v, cm⁻¹)

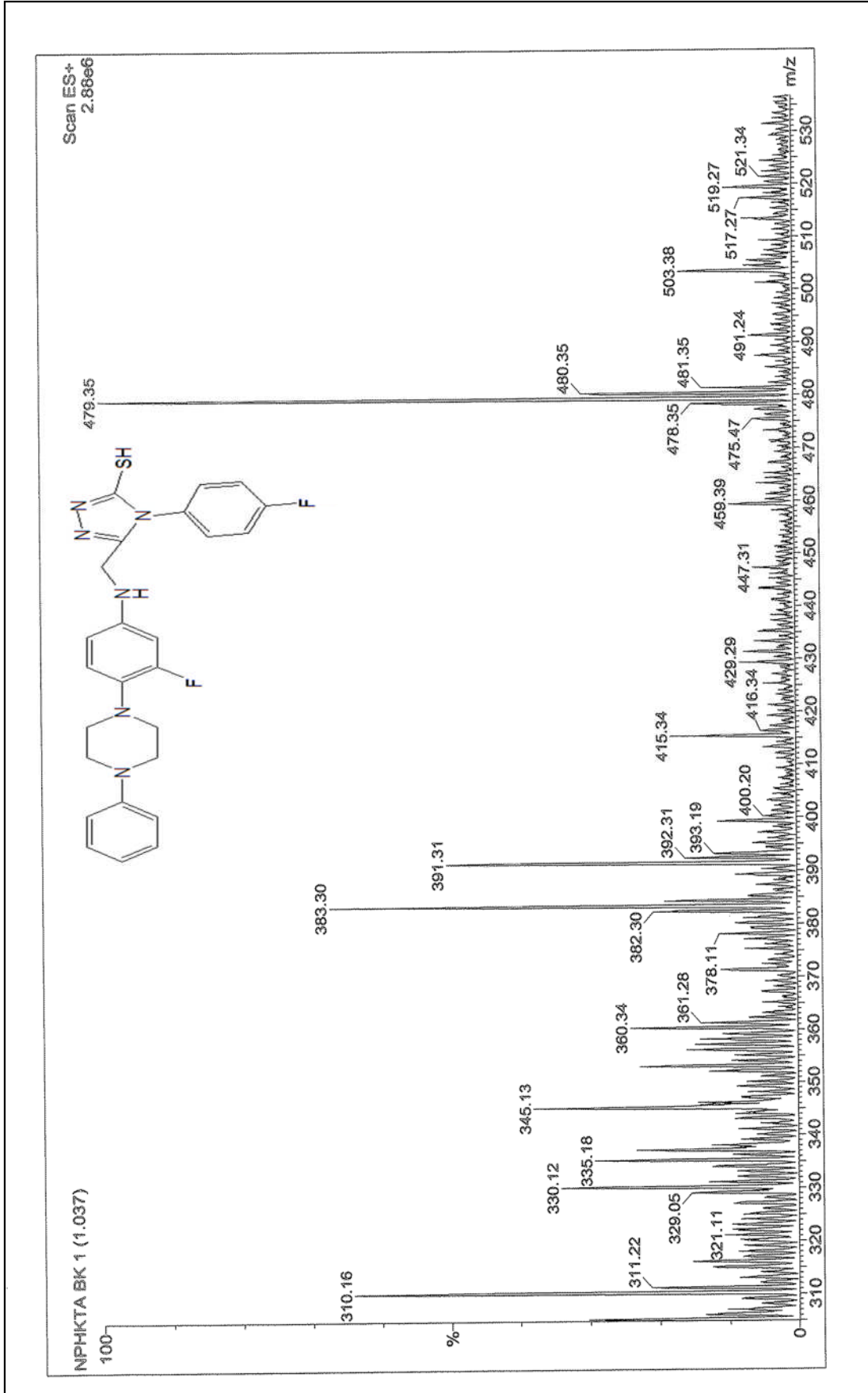


Ek Şekil 46. 35 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ , ppm)

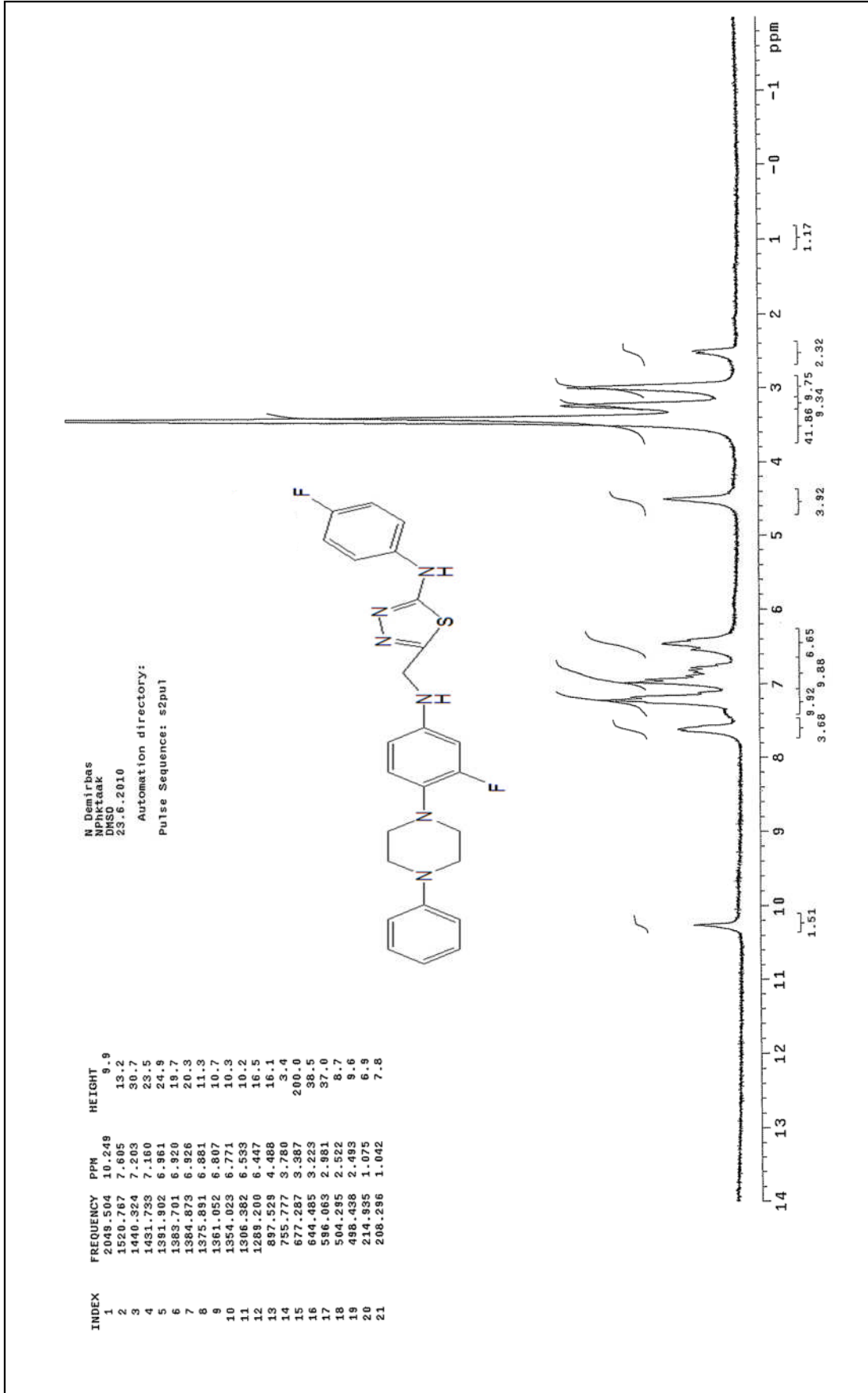


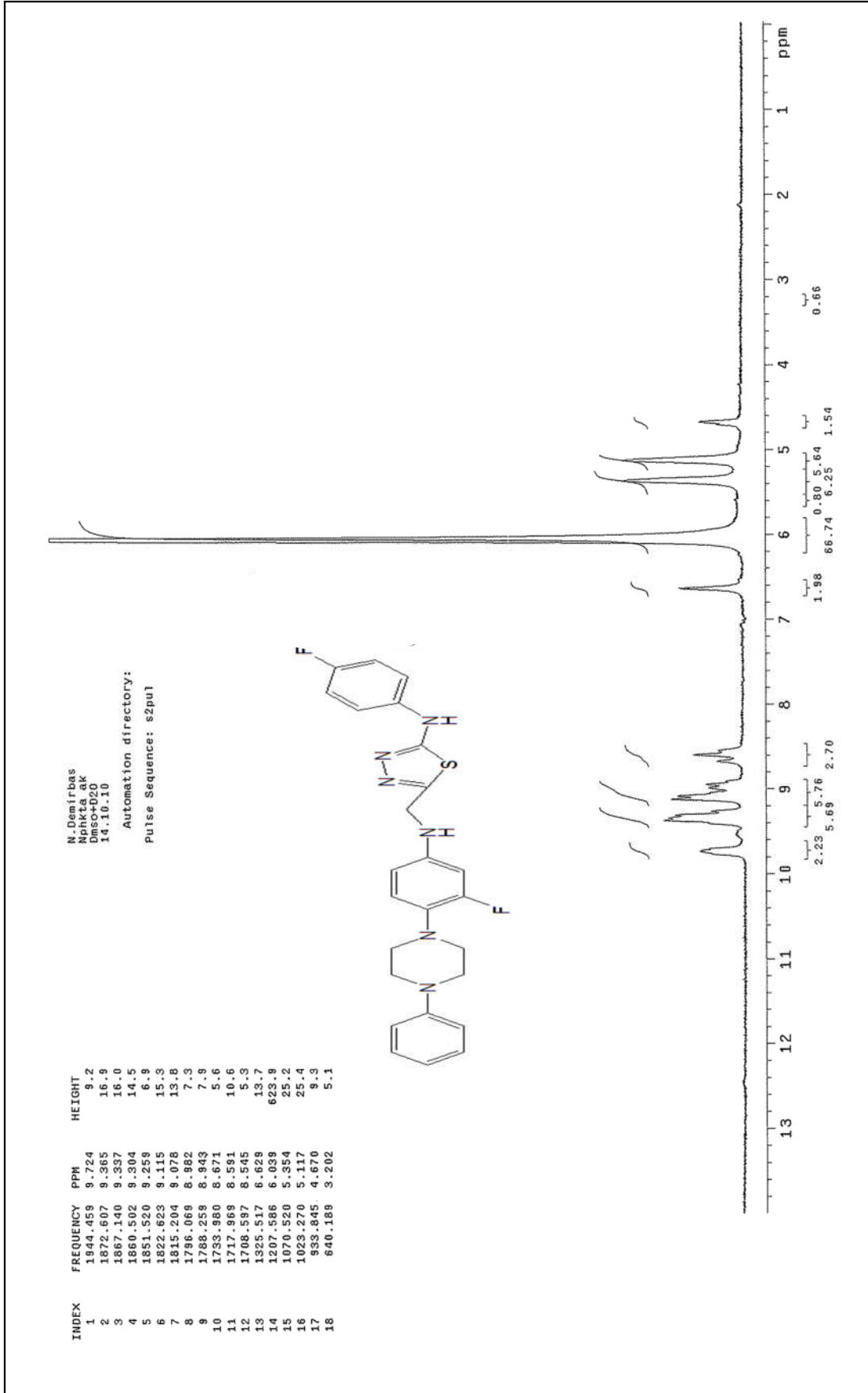
Ek Şekil 47. 35 Bileşiğinin ¹H-NMR + D₂O spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)


 Ek Şekil 148. 35 Bileşiğinin APT spektrumu(50 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm)

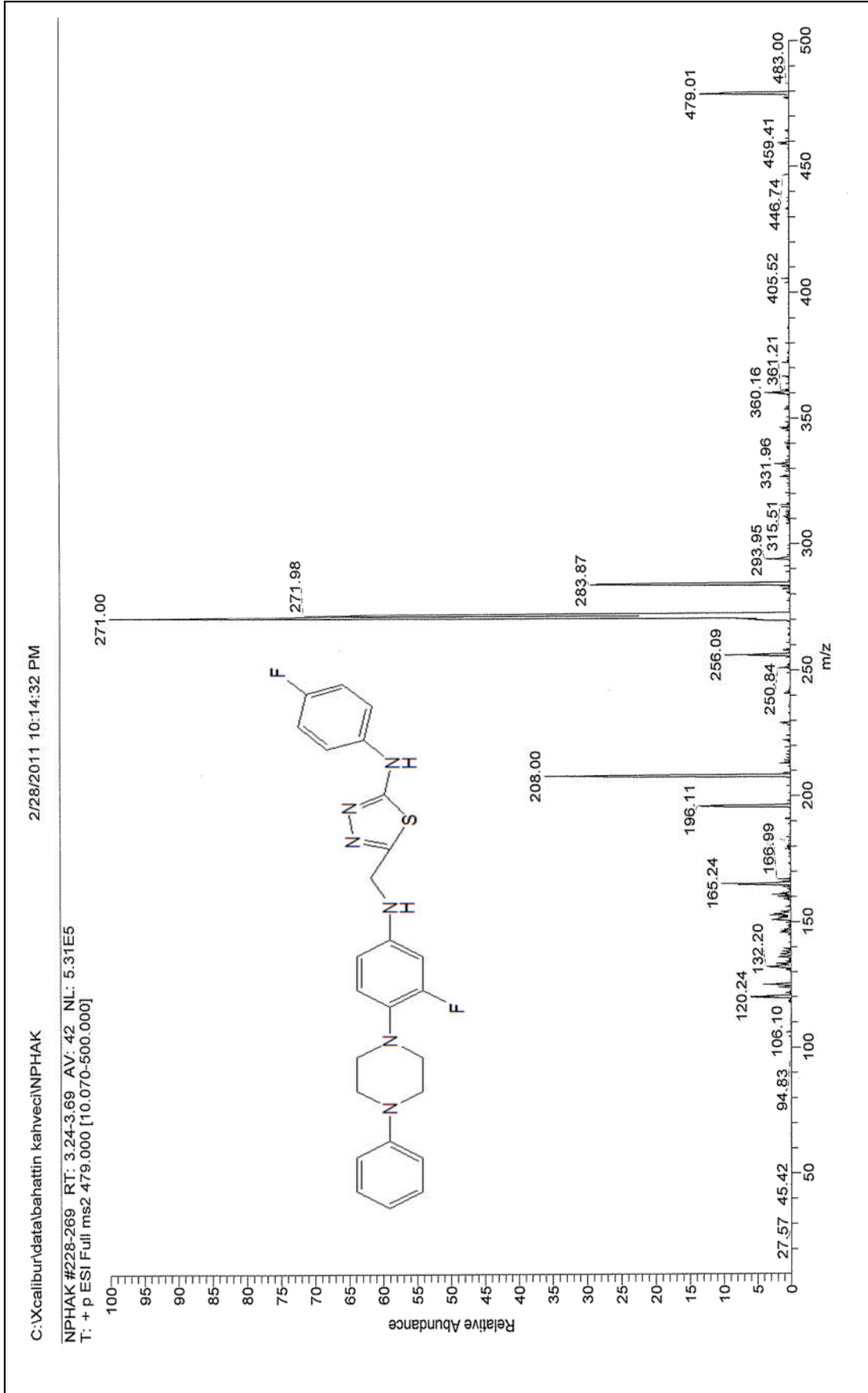


Ek Şekil 49. 35 Bileşiğimin Kütle spektrumu

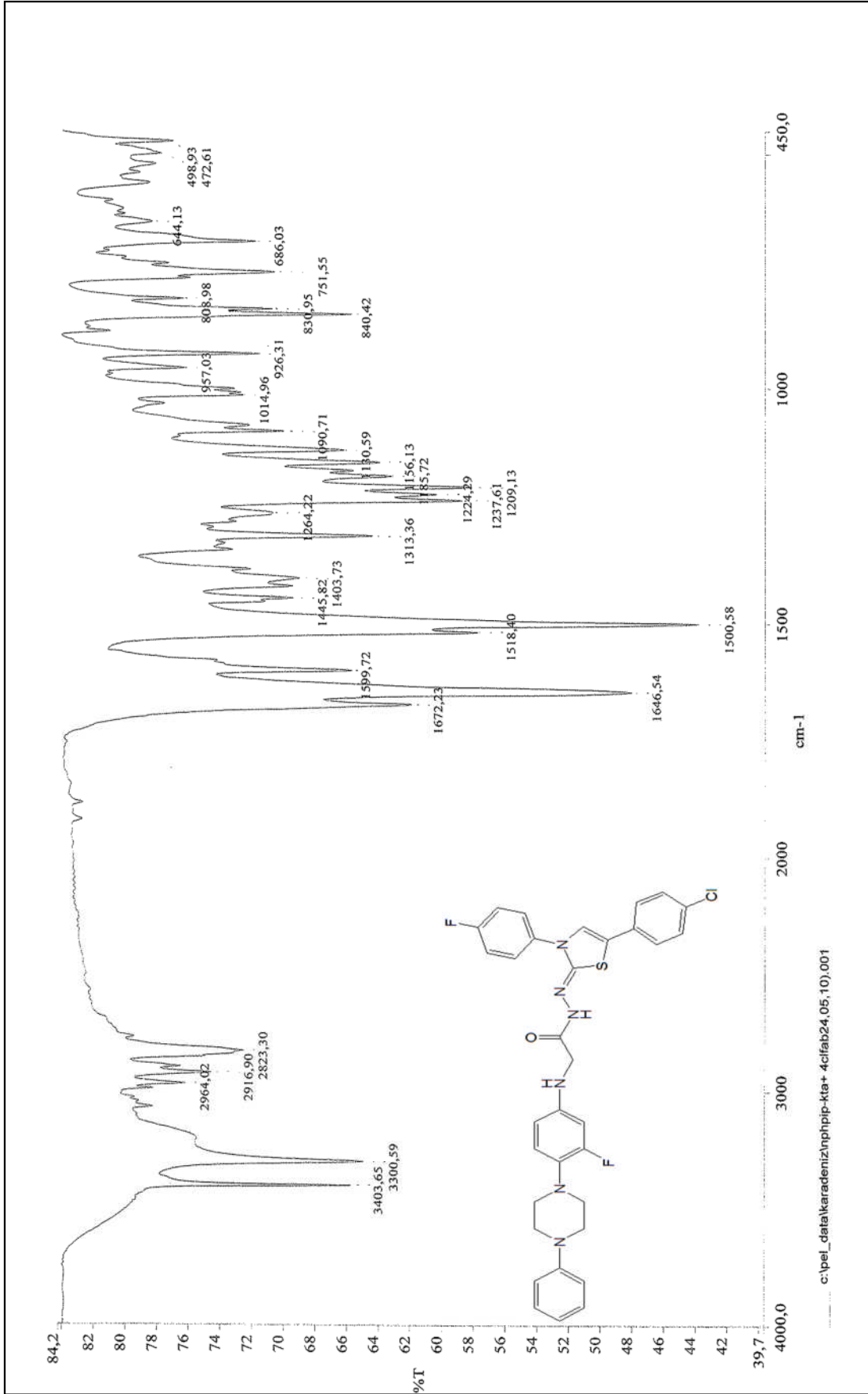

 Ek Şekil 51. 36 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu(200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

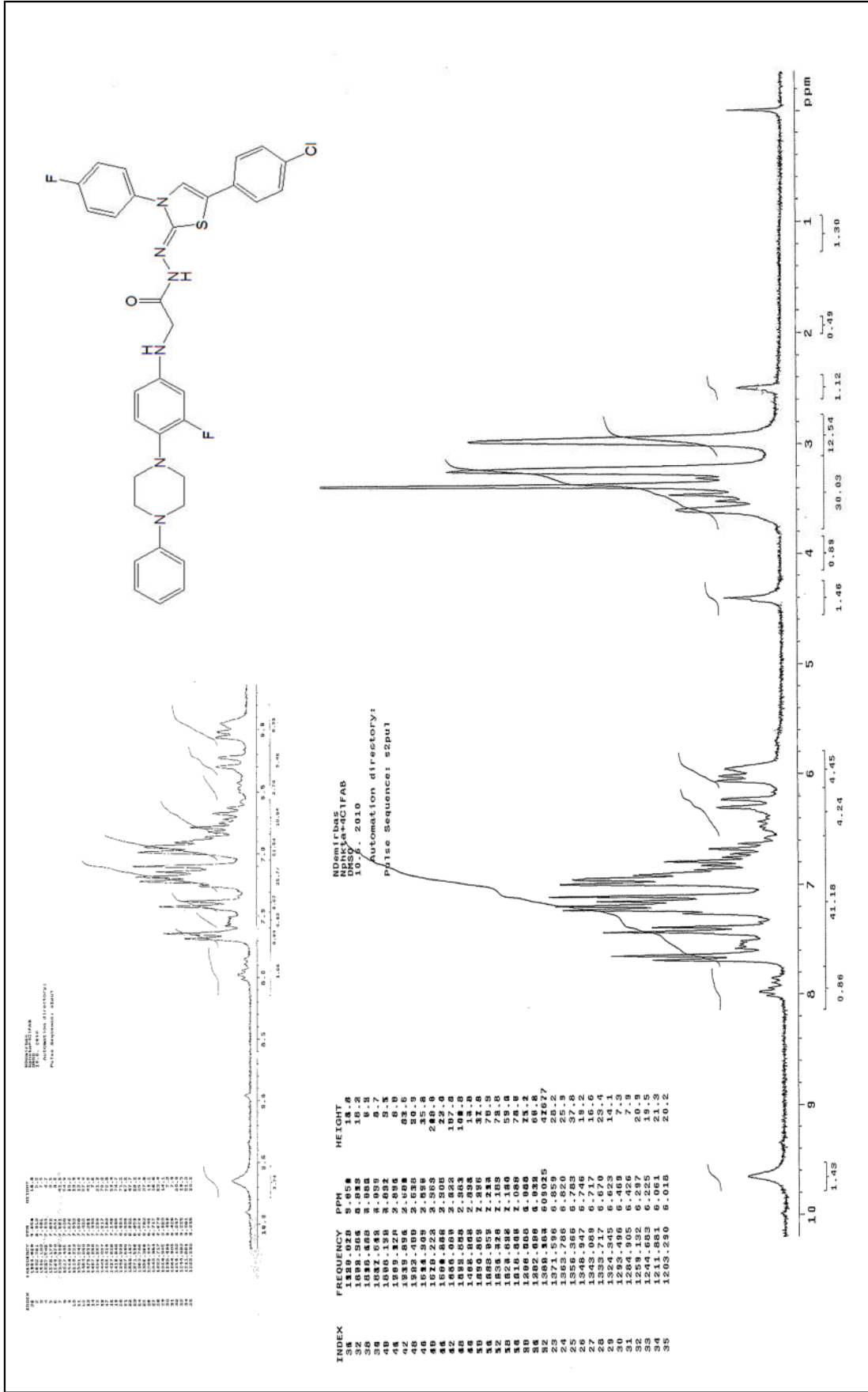


Ek Şekil 52. 36 Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ + D_2O spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$ + D_2O , δ ppm)

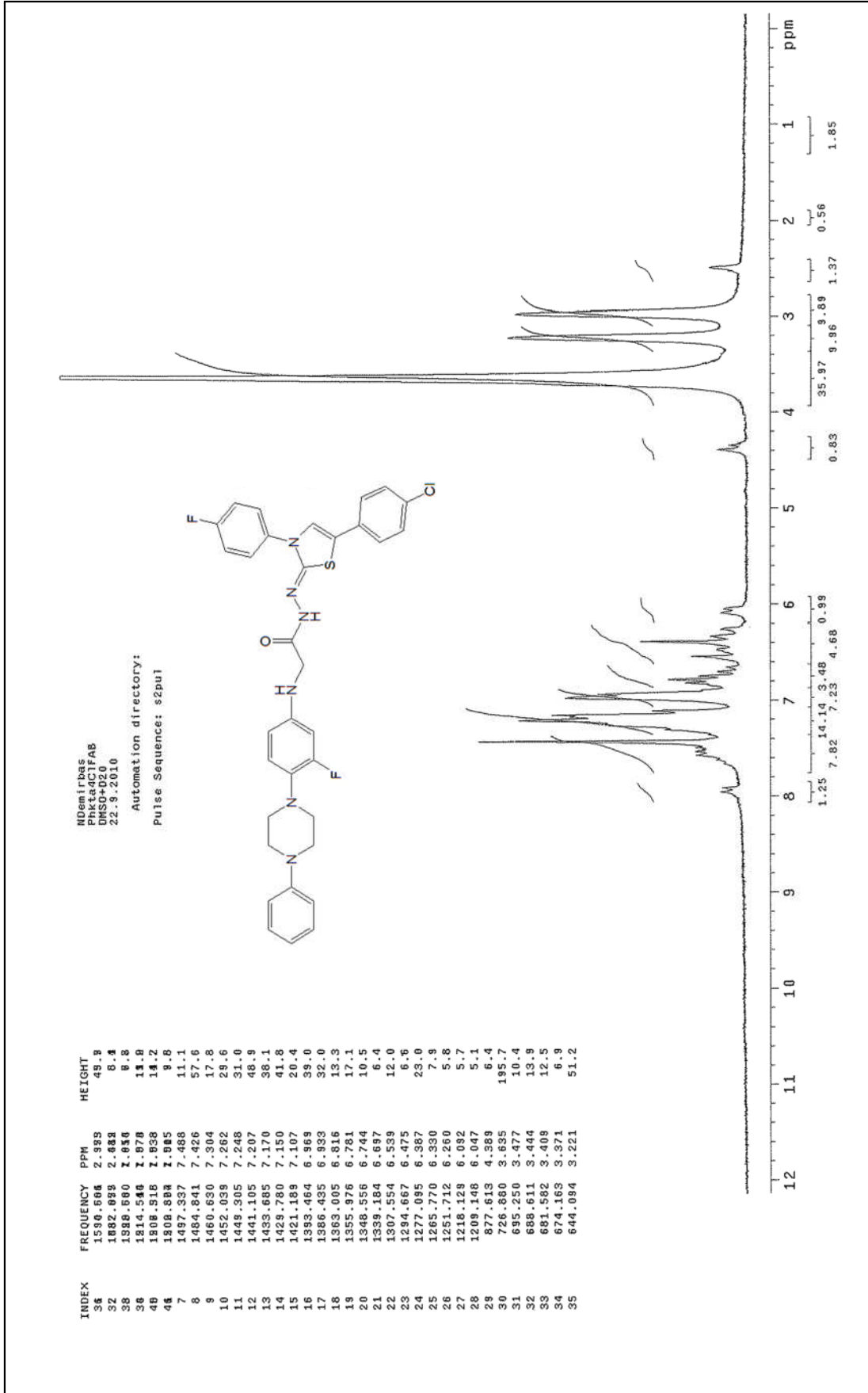


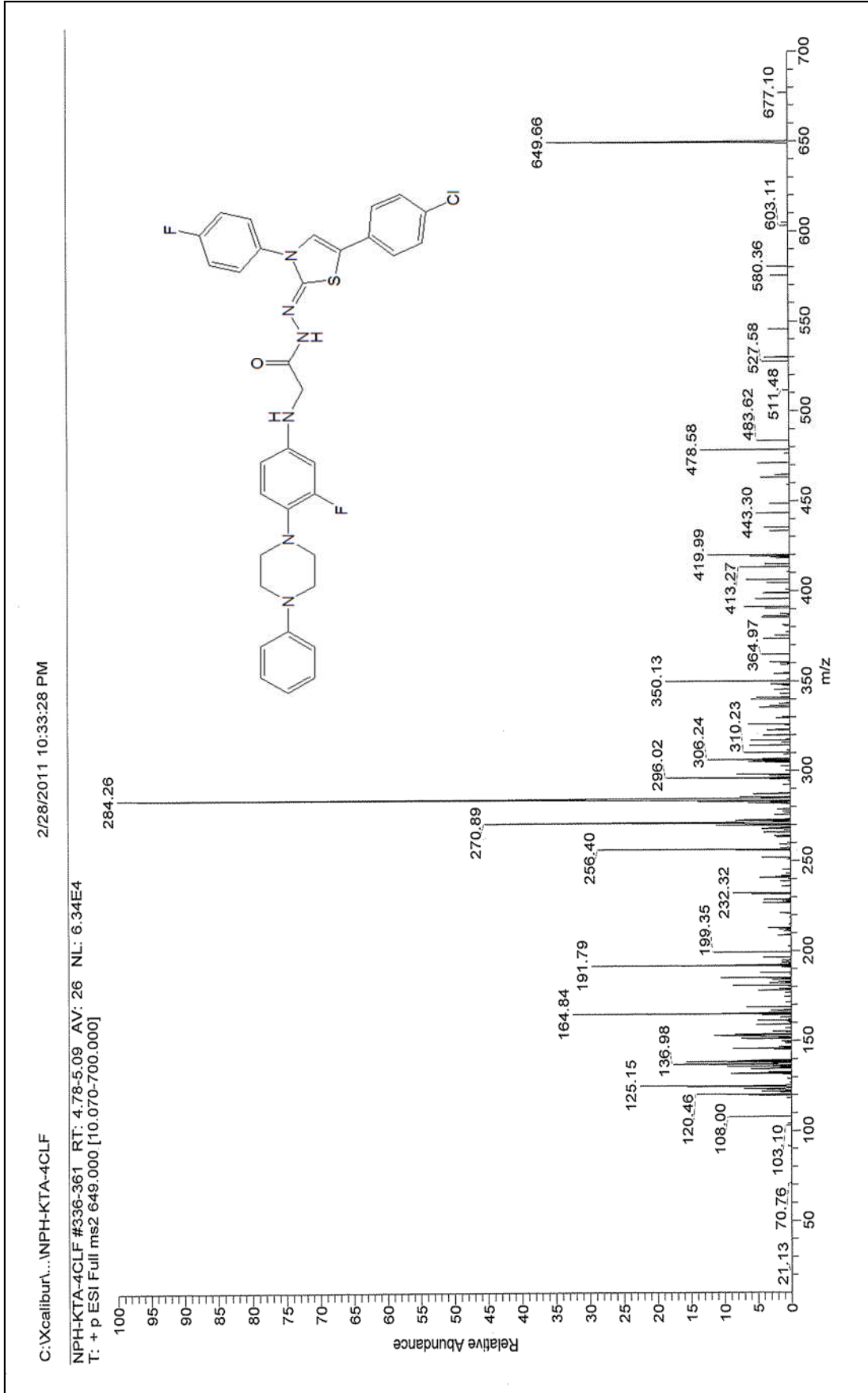
Ek Şekil 54. 36 Bileşiğimin Kütle spektrumu

Ek Şekil 55. 37 Bileşiğinin IR spektrumu (KBr, v, cm^{-1})



Ek Şekil 56.37 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)


 Ek Şekil 57. 37 Bileşiğinin ¹H-NMR + D₂O spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm)



Ek Şekil 58. 37 Bileşiğinin Kütle spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

03.12.1985 yılında Malatya da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Atatürk İlk Öğretim Okulunda, liseyi Malatya Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi'nde tamamladı. 2009 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 Meltem YOLAL, iyi derecede İngilizce bilmektedir.