

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**YENİ 2-(2-/3-/4-FLOROFENİL)-4-O ALKİL KİNOLİN BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ**

DOKTORA TEZİ

Gonca ÇELİK

**MART 2017
TRABZON**



KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

**YENİ 2-(2-/3-/4-FLOROFENİL)-4-O ALKİL KİNOLİN BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ VE BİYolojİK AKTİVİTELERİ**

Gonca ÇELİK

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde

"DOKTOR (KİMYA)"

Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 21 / 02 / 2017

Tezin Savunma Tarihi : 14 / 03 / 2017

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nurettin YAYLI

Trabzon 2017

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Kimya Anabilim Dalında
Gonca ÇELİK Tarafından Hazırlanan**

**YENİ 2-(2-/3-/4-FLOROFENİL)-4-O ALKİL KİNOLİN BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ**

**başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 21 /02/2017 gün ve 1690 sayılı
kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda
DOKTORA TEZİ
olarak kabul edilmiştir.**

Jüri Üyeleri

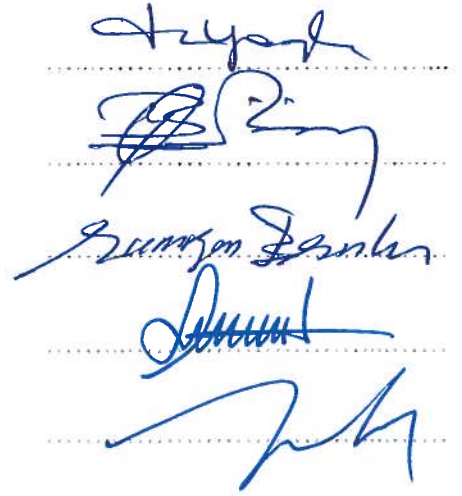
Başkan : Prof. Dr. Nurettin YAYLI

Üye : Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN

Üye : Prof. Dr. Ramazan ERENLER

Üye : Prof. Dr. Latif KELEBEKLİ

Üye : Yrd. Doç. Dr. Sermet YILDIRMIŞ



Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Araştırma Fonu (BAP 2013/9699) tarafından desteklenen doktora tezi olarak, KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvar'ında gerçekleştirilmiştir.

Doktora çalışmam süresince desteğini esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden faydalandığım değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Nurettin YAYLI' ya en derin şükranlarımı ve saygılarımı sunarım.

Bu çalışmam esnasında antimikrobiyal, antioksidant ve antikanser testlerini gerçekleştiren Sayın Hocalarım Doç. Dr. Şengül ALPAY KARAOĞLU, Prof. Dr. Murat KÜÇÜK ve Prof. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ'a tez çalışmalarımı takip eden ve önerileri ile yol gösteren değerli hocalarım Sayın Prof.Dr. Olcay BEKİRCAN ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Sermet YILDIRMIŞ' a teşekkür ederim.

Burada isimlerini saymadığım, ancak tezimi oluşturmam sırasında geçen yıllar içinde yardımlarına başvurduğum Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı çalışma arkadaşlarıma ve bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, benden desteklerini esirgemeyen, gücüme güç katan, gösterdikleri maddi ve manevi özveri ve sevgiden dolayı aileme, sevgili eşim Ahmet Çelik'e ve minik kızım Zeynep Erva'ya sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Gonca ÇELİK
Trabzon 2017

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Doktora tezi olarak sunduğum "Yeni 2-(2-/3-/4-Florofenil)-4-O Alkil Kinolin Bileşiklerinin Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri" başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Nurettin YAYLI'nın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri/analizleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı/yaptırdığımı, başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 14/03/2017

Gonca ÇELİK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	VII
SUMMARY	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XI
KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ	XII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.2. Kalkonlar	2
1.2.1. Kalkonların Sentezi	2
1.3. Flavonoidler.....	3
1.3.1. Flavanon ve Azaflavanon Sınıfı Bileşikler	4
1.3.2. Flavanon ve Azaflavanon Bileşiklerinin Sentezleri	5
1.4. Kinolinler.....	6
1.4.1. Kinolinlerin Biyolojik Önemi	7
1.4.2. Kinolinlerin ve Dihidrokinolinlerin Sentezleri.....	9
1.5. Mikrodalga	12
1.6. Spektroskopi.....	13
2. YAPILAN ÇALIŞMLAR	15
2.1. Çözücüler ve Kimyasallar	15
2.2. Enstrümantasyon	15
2.3. Bileşiklerin Sentezi.....	16
2.3.1. 3, 4 ve 5 Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri	16
2.3.1.1. (2E)-1-(2-Aminofenil)-3-(2-florofenil)prop-2-en-1-on (3).....	17
2.3.1.2. (2E)-1-(2-Aminofenil)-3-(3-florofenil)prop-2-en-1-on (4).....	17
2.3.1.3. (2E)-1-(2-Aminofenil)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on (5).....	17
2.3.2. 6, 7 ve 8 Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri	18

2.3.2.1.	2-(2-Florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1 <i>H</i>)-on (6)	19
2.3.2.2.	2-(3-Florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1 <i>H</i>)-on (7)	19
2.3.2.3.	2-(4-Florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1 <i>H</i>)-on (8)	19
2.3.3.	9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu Seri Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri	20
2.4.	Antimikrobiyal Aktivitelerin Belirlenmesi	37
2.4.1.	Agarkuyucuk Difüzyon Metodu.....	38
2.4.2.	Minimal İnhibisyon Yöntemi (MİK).....	38
2.5.	Antioksidan Aktivitelerin Belirlenmesi.....	39
2.5.1.	DPPH Serbest Radikal Temizleme Aktivitesi Tayini	39
2.5.2.	Demir (III) İndirgeme/Antioksidan Güç (FRAP) Tayini	40
2.6.	Antitümör Aktivitelerin Belirlenmesi	41
3.	BULGULAR	42
3.1.	3-5 ve 6-8 Nolu Bileşiklere Ait Formüller ve Adlandırmaları	42
3.2.	9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu Bileşiklere Ait Formüller ve Adlandırmaları	43
3.3.	9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu Kinolin Yapılı Bileşiklerin Antioksidan Aktiviteleri .	46
3.4.	9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu Kinolin Yapılı Bileşiklerin Antikanser Aktiviteleri ...	50
4.	TARTIŞMA	62
4.1.	3, 4 ve 5 Nolu Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizması	62
4.2.	6, 7 ve 8 Nolu Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizması, Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması	63
4.3.	9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizması, Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması.....	68
4.4.	6, 7, 8, 9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri	85
4.5.	9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu Bileşiklerin Antioksidan Aktiviteleri	87
4.6.	9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu Bileşiklerin Antitümör Aktiviteleri	92
5.	SONUÇ	100
6.	ÖNERİLER	103
7.	KAYNAKLAR	104
8.	EKLER	117
ÖZGEÇMİŞ		

Doktora Tezi

ÖZET

YENİ 2-(2-/3-/4-FLOROFENİL)-4-O ALKİL KİNOLİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ,
VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

Gonca ÇELİK

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Nurettin YAYLI
2017, 116 Sayfa, Ekler 88 Sayfa

Bu çalışmada, ilk olarak kalkon türü doğal bileşiklerin analogları olan flor substitue kalkon (3-5) bileşikleri o-aminoasetofenon ve flor substitüe benzaldehit bileşiklerinden sentezlendi. Çalışmanın ikinci bölümünde sentezlenen kalkon bileşiklerinin (3-5) mikro dalga reaksiyonlarından azaflavanon (6-8) bileşikleri sentezlendi. Çalışmanın üçüncü bölümünde ise azaflavanon (6-8) bileşiklerinin DMF' li ortamda KOH kullanılarak alkil halojenürlerle (C₅-C₁₅-Br) reaksiyonu ile 33 adet yeni kinolin bileşikleri (9a-k, 10a-k, 11a-k) sentezlendi. Kinolinlerin azaflavanon bileşiklerinden, muhtemelen hava yükseltgenmesiyle ilk defa sentezleri bu çalışmada yapıldı. Sentezlenen bileşiklerin (3-5, 6-8, 9a-k, 10a-k ve 11a-k) yapıları spektroskopik yöntemlerle (¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR, UV, LC-MS/MS ve elementel analiz) belirlendi. Sentezlenen bileşiklerin (3-5, 6-8, 9a-k, 10a-k, and 11a-k) antimikrobiyal, antioksidant ve antitümör testleri yapıldı. Antimikrobiyal MIC değerleri (62.5-500 µg/mL) hesaplandı. Antioksidant aktivite testleri DPPH ve FRAP yöntemlerine göre ve antikanser testleri rahim kanserine karşılık yapıldı (HeLa).

Anahtar Kelimeler: Kinolin, Azaflavanon, Air oxidation, Antimikrobiyal, Antioksidan, Antitümör aktivite

PhD. Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF A NEW SERIES OF 2-(2-/3-/4-FLUOROPHENYL)-4-O ALKYL
QUINOLINE COMPOUNDS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES

Gonca ÇELİK

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Advisor: Prof. Dr. Nurettin YAYLI
2017, 116 Pages, Appendix 88 Pages

In this study, first of all, flour substituted chalcones (3-5) were analogs of natural chalcone compounds were synthesized from o-aminoacetophenone and flour substituted benzaldehyde. In the second step, azaflavanone (6-8) were synthesized from chalcone compounds (3-5) by microwave methods. In the third step of this work, azaflavanones (6-8) were treated with alkyl halides (C₅-C₁₅-Br) under basic conditions (KOH) in DMF to yield 33 new quinoline compounds (9a-k, 10a-k and 11a-k). Quinolines were synthesized from azaflavanone for the first time in this work, presumably by air oxidation. The structure of synthesized compounds (3-5, 6-8, 9a-k, 10a-k, and 11a-k) were assigned by spectroscopic techniques (¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR, UV, LC-MS/MS and elemental analysis). All of the synthesized compounds (3-5, 6-8, 9a-k, 10a-k, and 11a-k) were tested for their antimicrobial, antioxidant and anti-tumor activities. Antimicrobial MIC values (62.5-500 µg/mL) of synthetic compounds were determined. Antioxidant activity tests of synthetic compounds were carried out using the DPPH and FRAP techniques and anti-tumor activity tests were made against uterus cancer cells (HeLa).

Key Words: Quinoline, Azaflavones, Air oxidation, Antimicrobial, Antioxidant, Anti-tumor activity.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	3, 4 ve 5 Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi	16
Şekil 2.	6, 7 ve 8 Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi	18
Şekil 3.	9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu seri bileşiklere ait genel sentez denklemi.....	20
Şekil 4.	Sentezlenmiş 9a-k nolu bileşiklerin DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş SC ₅₀ (mg/mL) değerleri	47
Şekil 5.	Sentezlenmiş 10a-k nolu bileşiklerin DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş SC ₅₀ (mg/mL) değerleri	47
Şekil 6.	Sentezlenmiş 11a-k nolu bileşiklerin DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş SC ₅₀ (mg/mL) değerleri	48
Şekil 7.	Sentezlenmiş 9a-k nolu bileşiklerin demir (III) indirgeme/antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş µM TEAC değerleri.....	48
Şekil 8.	Sentezlenmiş 10a-k nolu bileşiklerin demir (III) indirgeme/antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş µM TEAC değerleri.....	49
Şekil 9.	Sentezlenmiş 11a-k nolu bileşiklerin demir (III) indirgeme/antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş µM TEAC değerleri	49
Şekil 10.	Sentezlenmiş 11a-k nolu bileşiklerin demir (III) indirgeme/antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş µM FRAP değerleri	50
Şekil 11.	9a Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	51
Şekil 12.	9b Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	51
Şekil 13.	9c Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	51
Şekil 14.	9d Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	52
Şekil 15.	9e Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	52
Şekil 16.	9f Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği.....	52
Şekil 17.	9g Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	53
Şekil 18.	9h Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	53
Şekil 19.	9ı Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	53
Şekil 20.	9j Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	54
Şekil 21.	10a Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	54
Şekil 22.	10b Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	54
Şekil 23.	10c Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	55
Şekil 24.	10d Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	55

Şekil 25. 10e Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	55
Şekil 26. 10f Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	56
Şekil 27. 10g Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	56
Şekil 28. 10h Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	56
Şekil 29. 10ı Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	57
Şekil 30. 10j Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	57
Şekil 31. 10k Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	57
Şekil 32. 11a Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	58
Şekil 33. 11b Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	58
Şekil 34. 11c Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	58
Şekil 35. 11d Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	59
Şekil 36. 11e Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	59
Şekil 37. 11f Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği.....	59
Şekil 38. 11g Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	60
Şekil 39. 11h Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	60
Şekil 40. 11ı Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	60
Şekil 41. 11j Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	61
Şekil 42. 11k Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği	61
Şekil 43. 3, 4 ve 5 Nolu bileşiklerin sentez mekanizması.....	62
Şekil 44. 6, 7 ve 8 Nolu bileşiklerin sentez mekanizması.....	63
Şekil 45. 9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu bileşiklerin sentez mekanizması	69
Şekil 46. Azaflavanon halkasının açılmasıyla azot üzerinden alkillenme reaksiyon şeması.....	84
Şekil 47. Antimikrobiyal aktivite ile alkil zincir uzunluğunun artması arasındaki değişim grafiği	87
Şekil 48. Sentezlenmiş 9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu seri bileşiklerin DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş SC ₅₀ (mg/mL) değerleri	88
Şekil 49. Sentezlenmiş 9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu seri bileşiklerin demir (III) indirgeme/antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş µM TEAC değerleri	90
Şekil 50. Sentezlenmiş 9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu seri bileşiklerin DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi testinde göstermiş oldukları SC ₅₀ (mg/mL) değerleri ve demir (III) indirgeme/antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş µM TEAC değerlerinin uyum grafiği	91
Şekil 51. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu bileşiklerin reaksiyon şeması	101

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 6 Nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR (200 MHz) ve ¹³ C-NMR (50 MHz) spektrum verileri	64
Tablo 2. 7 Nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR (200 MHz) ve ¹³ C-NMR (50 MHz) spektrum verileri	65
Tablo 3. 8 Nolu bileşiğe ait ¹ H-NMR (200 MHz) ve ¹³ C-NMR (50 MHz) spektrum verileri	65
Tablo 4. 6, 7 ve 8 Nolu bileşiklere ait temel deneysel veriler	67
Tablo 5. 6, 7 ve 8 Nolu bileşiklere ait FT-IR (ATR) absorpsiyon bantları (cm ⁻¹)	67
Tablo 6. 6, 7 ve 8 Nolu bileşiklere ait teorik ve deneysel elementel analiz verileri	68
Tablo 7. 9a-k Nolu bileşiklere ait ¹ H-NMR (200 MHz) spektrum verileri	70
Tablo 8. 9a-k Nolu bileşiklere ait ¹³ C-NMR (50 MHz) spektrum verileri, CDCl ₃	71
Tablo 9. 9a-k Nolu bileşiklere ait temel deneysel veriler	72
Tablo 10. 10a-k Nolu bileşiklere ait ¹ H-NMR (200 MHz) spektrum verileri	75
Tablo 11. 10a-k Nolu bileşiklere ait ¹³ C-NMR (50 MHz) spektrum verileri, CDCl ₃	76
Tablo 12. 10a-k Nolu bileşiklere ait temel deneysel veriler.....	77
Tablo 13. 11a-k Nolu bileşiklere ait ¹ H-NMR (200 MHz) spektrum verileri	80
Tablo 14. 11a-k Nolu bileşiklere ait ¹³ C-NMR (50 MHz) spektrum verileri, CDCl ₃	81
Tablo 15. 11a-k Nolu bileşiklere ait temel deneysel veriler	82
Tablo 16. 6, 7, 8, 9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivite Tayinleri	86
Tablo 17. 7a-k Serisi ekstraktların HeLa hücreleri üzerine yapılmış antiproliferatif testlerinin cell index değerleri.....	93
Tablo 18. 8a-k Serisi ekstraktların HeLa hücreleri üzerine yapılmış antiproliferatif testlerinin cell index değerleri.....	95
Tablo 19. 9a-k Serisi ekstraktların HeLa hücreleri üzerine yapılmış antiproliferatif testlerinin cell index değerleri.....	97

KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

APT	: Karbon türünü belirten spektrum
bs	: Braud singlet
C ₆ H ₅ Cl	: Benzil klorür
CDCl ₃	: Dötero kloroform
CH ₃ CN	: Asetonitril
COSY	: Proton korelasyon spektrumu
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
DMF	: Dimetil formamit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DPPH	: 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
e.n.	: Erime noktası
e.k.	: Ekivalent
FT-IR	: Furier transfer-infrared spektrometresi
g	: Gram
h	: Saat
Hz	: Hertz
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
<i>J</i>	: Etkileşme sabiti
KK	: Kolon kromatografisi
LC/Q-TOF	: Uçuş zamanlı kütle analizörü sıvı kromatografisi
LC-MS/MS	: Likit kromatografisi-kütle spektrometresi
m	: Multiplet
m/z	: Kütle/yük oranı
MHz	: Mega hertz
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
mmol	: Milimol
MS	: Kütle Spektroskopisi
Na ₂ SO ₄	: Sodyum sülfat
nm	: Nanometre

NMR	: Nükleer manyetik rezonans
OS	: Oda sıcaklığı
PEG	: Polietilen glikol
pH	: Çözeltideki hidronyum iyonu derişiminin negatif logaritması
Ph	: Fenil gurubu
ppm	: Milyonda bir kısım
s	: Singlet
Sc(OTf) ₃	: Skandiyum triflat
t	: Triplet
TFA	: Trifloro asetik asit
TMS	: Tetrametilsilan
UV	: Ultra viyole
Zn(OTf) ₂	: Çinko triflorometansülfonat
µg	: Mikrogram
µL	: Mikrolitre
µm	: Mikrometre
µM	: Mikromolar
¹³ C NMR	: Karbon sayısını veren spektrum
¹ H NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans spektrumu
δ	: Kimyasal kayma değeri
ε	: Molar absorbtivite katsayısı
λ	: Dalga boyu (nm)

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Kinolinler heterohalkalı yapılu benzo[b]piridin olarak adlandırılan doğal yapılu bileşiklerdir. Kinolinler zayıf bazik özellik gösterdiklerinden dolayı nükleofilik ve elektrofilik reaksiyonlara yatkınlık göstermektedirler. Kinolin halkasının insanlar için toksik olmayan etkisinden dolayı birçok farmakolojik olarak aktif ilaçların yapısında bulunmaktadır. Anti-malarial, anti-bakterial, anti-protozoal, anti-HIV, anti-kanser, anti-fungal gibi geniş biyolojik etkinliğe sahip olan kinolinler, son yıllarda ilgi odağı haline gelmişlerdir [1-2].

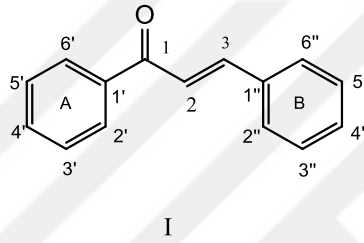
Bu bileşiklere olan ilgiden dolayı, laboratuvar ortamında çeşitli yöntemler kullanılarak yeni kinolin bileşiklerinin sentezlenmesi yoluna gidilmektedir. Kinolin ve türevlerinin sentezine ilişkin pek çok yöntem literatürde mevcut olmasına karşın, azaflavanonlardan başlanarak kinolin türevlerinin sentezine ilişkin literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürdeki bu önemli boşluk sebebiyle, çalışmamızın önemli bir bölümü azaflavanonlardan başlanarak kinolin türevi bileşiklerin sentezine odaklanmıştır.

Çalışmanın ilk aşamasında; doğal kalkon bileşiklerine alternatif olabilecek, 3 adet o-/m-/p-flor substitüe amino kalkon bileşiği sentezlenmiştir. Çalışmanın ikinci aşamasında; mikrodalga ışıma yöntemi kullanılarak flor substitüe amino kalkon bileşiklerinin molekül içi Michael katılması ile halka kapanması sonucu 3 adet azaflavanon bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın hedef bölümünü oluşturan üçüncü aşamasında ise; sentezi gerçekleştirilen azaflavanon bileşiklerinin muhtemel hava yükseltgenmesi reaksiyonu sonucu yeni 33 adet alkil substitüe kinolin yapısındaki bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen 33 adet alkil kinolin bileşiklerinin antimikrobiyal aktiviteleri MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) tekniğine göre, antioksidan aktiviteleri DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) serbest radikal temizleme ve FRAP yöntemlerine göre, antikanser aktiviteleri ise rahim kanseri hücrelerine (HeLa) karşı incelenmiştir. 9 Farklı bakteri türüne karşı MİK yöntemi kullanılarak yapılan antimikrobiyal aktivite incelemelerinde spesifik olarak anti-tüberküloz bakteri türü olan *Mycobacterium smegmatis*'e karşı etkinliklerinin olduğu, rahim kanseri (HeLa) hücrelerine karşı yapılan antikanser aktivite testlerinde yüksek etkinliklere sahip

olduğu ve yapıda bulunan alkil zincir uzunluğunun artmasıyla antimikrobiyal, antioksidan ve antikanser aktivitelerinde azalma olduğu belirlenmiştir.

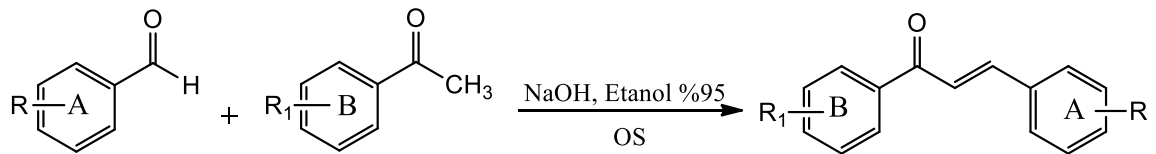
1.2. Kalkonlar

Genel molekül yapılarında $C_6-C_3-C_6$ (Aril- C_3 -Aril) karbon iskeletine sahip ve α,β -doymamış karbon zinciri içeren, iki aromatik halkadan meydana gelen bileşiklere "kalkon" denir. Falvonoid ailesine üye bileşikler olan kalkonlar (I) doğal ürünlerin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır [3-6].



1.2.1. Kalkonların Sentezi

Kalkon [7-8] bir diğer adıyla 1,3-diaril-2-propenon yapılarının sentezi için birçok reaksiyon metodu olmasına rağmen, Claisen-Schmidt reaksiyonu yaygın olarak kullanılır. Bu tür reaksiyonlar aldehit ve ketonların kondenzasyonlarının oda sıcaklığında (OS) bazik ortamda örneğin NaOH [9], KOH [10], Na_2CO_3 [11], $Ba(OH)_2$ [12], hidrotalsit [13], LiH/DMS [14], kullanılarak gerçekleştirildiği reaksiyonlardır (Denklem 1). Bunun yanında $AlCl_3$ [15], kuru HCl [16], $TiCl_4$ [17], Zeolit [18] ve $RuCl_3$ [19] kullanılarak asit katalizli kalkon yapıları da sentezlenebilmektedir .



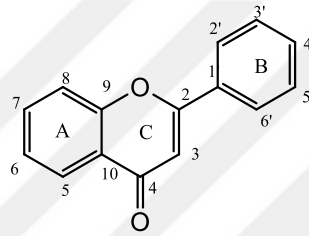
R, R₁ = Çeşitli substitüentler

Denklem 1

Kalkonlar konjuge enon sistemine sahip oldukları için benzotiazepin, pirazoller, 1,4-diketonlar ve flavanoidler gibi pek çok biyolojik öneme sahip heterosiklik bileşiklerin sentezinde önemli rol oynamaktadır [20].

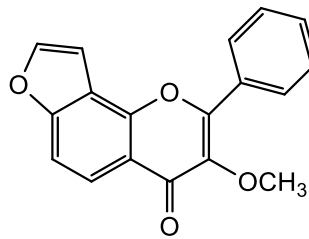
1.3. Flavanoidler

Çalışmamızın önemli bir bölümünü oluşturan flavanoidler (II) oksijen içeren heterosiklik doğal bileşiklerdir ve yeşil bitkilerde, meyvelerde ve sebzelerde yaygın olarak bulunmaktadır [21-24].



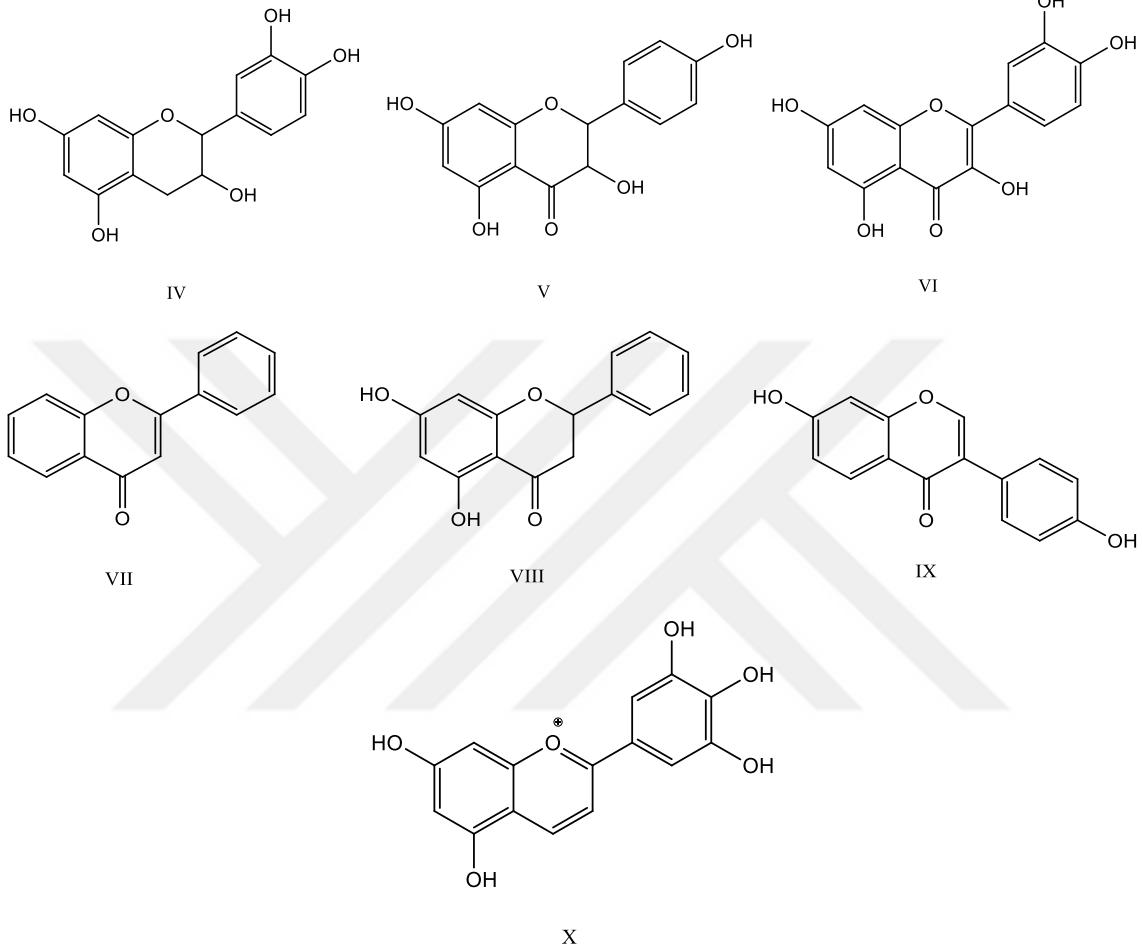
II

Günlük insan yiyeceğinin yaklaşık 0.1g'ını oluşturan flavanoidler [25] tohumlarda, turunçgillerde, zeytinyağında, çayda, kırmızı şarapta, birada, kahvede, meyveli içeceklerde, fındıkta, patatesten, mısırdan bulunmaktadır [26-28]. İnsan sağlığı için ikincil metabolitler olarak önemli aktiviteler içeren doğal flavanoidler anti-viral, anti-inflamatory, anti-diabetik, anti-kanser, anti-oksidant, anti-mikrobiyal ve anti-alerjik gibi önemli aktivitelere sahiptirler [29-32]. *Pongomia pinnata* bitkisinin meyvelerinden izole edilen doğal flavanoid olan karanjin (III) antifungal, hipoglisemik ve böcek öldürücü etkilere sahiptir [33].



III

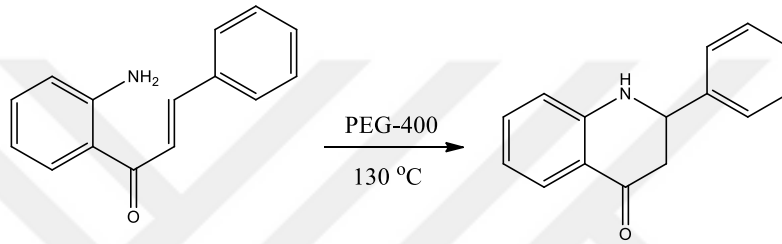
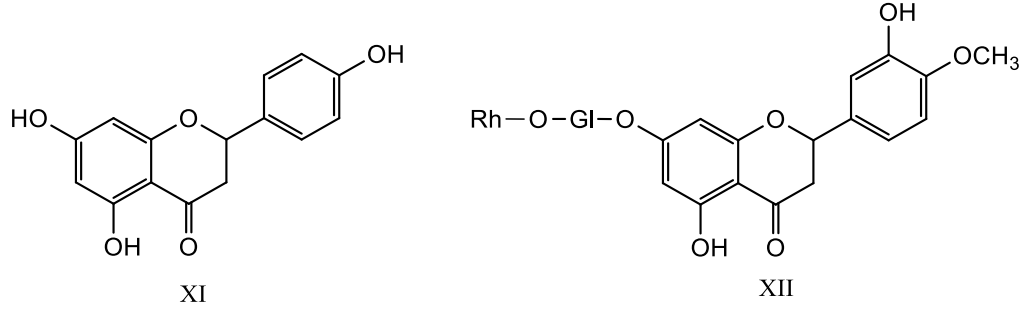
Flavonoidler merkezi piran halkasındaki oksidasyon seviyelerine göre birbirlerinden farklılaşırlar ve flavanol (IV), flavanonol (V), flavonol (VI), flavon (VII), flavanon (VIII), izoflavon (IX), antosiyaninler (X) olmak üzere yedi gruba ayrılmışlardır [34-38].



1.3.1. Flavanon ve Azaflavanon Sınıfı Bileşikler

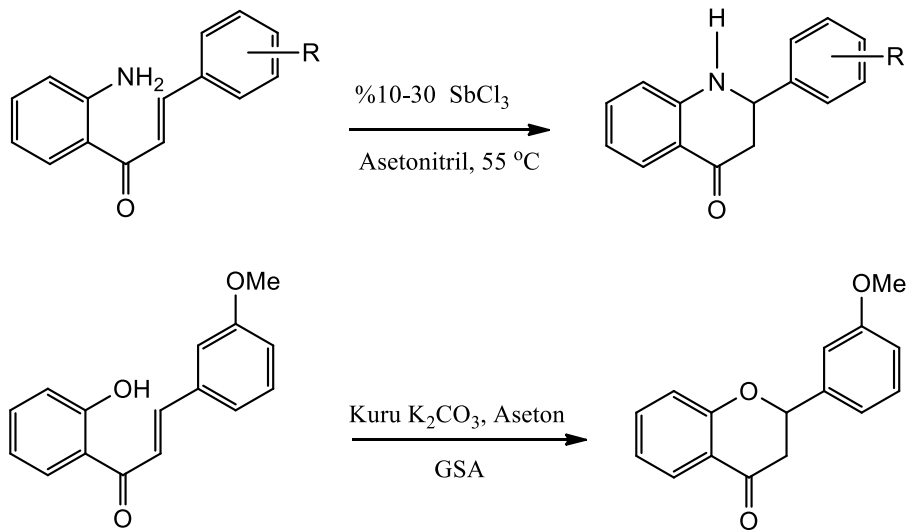
Flavonoid ailesine ait olan flavanonlar (VIII) çok geniş biyolojik aktiviteye sahiptirler ve hetero halkadaki C-2 ve C-3 atomları arasında çift bağın bulunmamasından dolayı karakteristik özellik kazanırlar [39]. Doğal bileşik benzeri olan flavanonların hetero halkasında oksijen bulunan türevlerine doğada sıklıkla rastlanılmaktadır. Örneğin naringenin (XI) ve hesperidin (XII) gibi türevlerine doğada sıklıkla rastlanılmasına karşın hetero halkasında azot içeren aza-flavanon bir diğer adıyla 2-aril-2,3-dihidrokinolin-4 (1*H*) bileşiklerine ise doğada rastlanılmamaktadır. Bu nedenle bu tür bileşiklerin sentezi 2-

amino-kalkon moleküllerinden molekül içi halkalaşma reaksiyonlarıyla sentezlenebilmektedir (Denklem 2) [40-42].



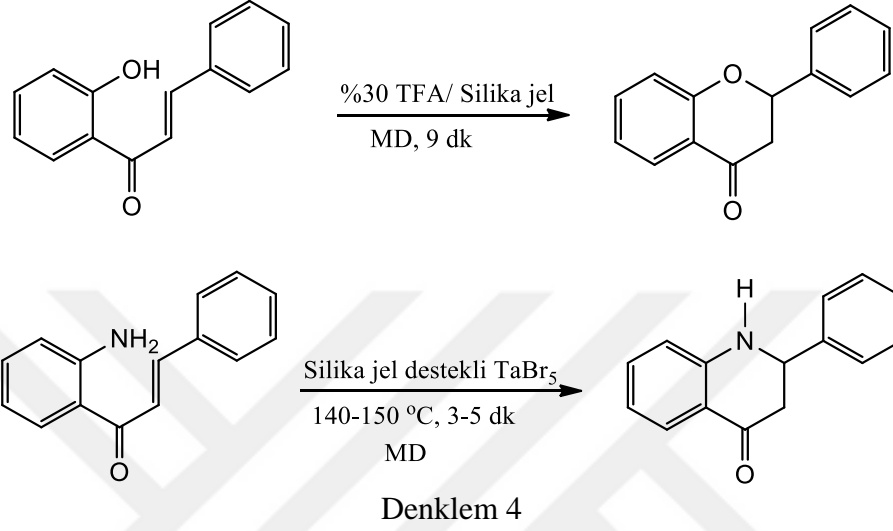
1.3.2. Flavanon ve Azaflavanon Bileşiklerinin Sentezleri

Literatürde yapılan çalışmalarda, azaflavanon yapılarının klasik yöntemle yapılan geri soğutucu altında ısıtma (GSA) sentezleri mevcuttur. Bunlardan bazıları aşağıda denklemler halinde verilmiştir (Denklem 3) [43-44].



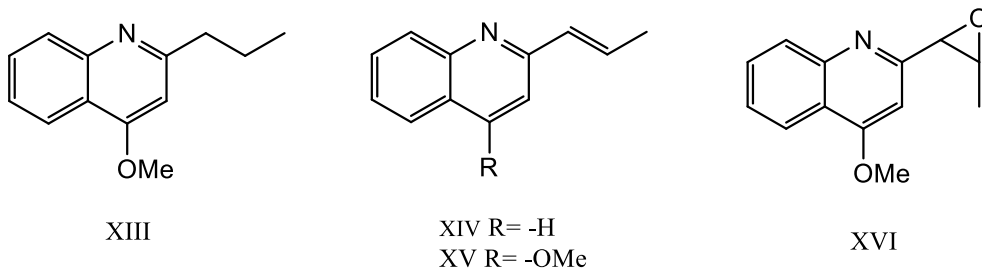
R= Çeşitli substitüentler
Denklem 3

Diğer yandan flavanon ve azaflavanon sentezinde klasik yöntemlerin yanında son yıllarda mikrodalga yönteminin (MD) kullanıldığı metodlar literatürde bildirilmektedir [45-46]. Bunlara ilişkin sentez yöntemleri aşağıda denklemler halinde verilmiştir (Denklem 4).



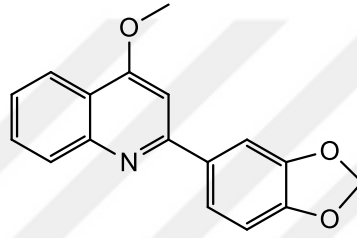
1.4. Kinolinler

Kinolinler [47], doğal bileşiklerin önemli bir bölümünü oluşturmakta ve en geniş ölçüde *Rutaceae* bitki ailesinde bulunmaktadır. Örneğin, chimanın alkaloid türevleri olan 2,4-disüstitue kinolinler (XIII, XIV, XV, XVI) *Rutaceae* ailesine ait olan *Galipea longiflora* ve *Lunasia amara* bitkilerinin yapraklarından izole edilmiş ve bu tip bileşiklerin Güney Amerikanın tropik alanlarındaki protazoal (sıtma) hastalığına karşı etkili oldukları belirlenmiştir [48-55]. Bu tür bileşiklerin bazı önemli örnekleri aşağıda (XIII-XVI) sunulmuştur.



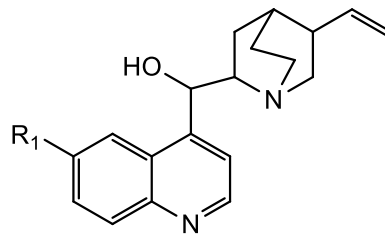
1.4.1. Kinolinlerin Biyolojik Önemi

Biyolojik aktif bileşik sistemleri ile kaynaşmış kinolin hetero halkası içeren bileşikler ilaç kimyasında aktiviteleri sebebi ile ayrıcalık göstermektedir ve çoğu zaman biyolojik aktiviteleri ile birlikte doğal ürünlerin temel yapısını oluşturmaktadırlar. *Ruta graveolens* L. bitkisinden izole edilen çeşitli kinolin türevlerinin (XVII) biyolojik aktivite açısından anti-parazitik, anti-bakteriyal, sitotoksik, anti-neoplastik, anti-mikrobakteriyal ve anti-inflamatuar etki gibi geniş bir spektruma sahip aktivite özellik sergiledikleri belirlenmiştir [56-57].



XVII

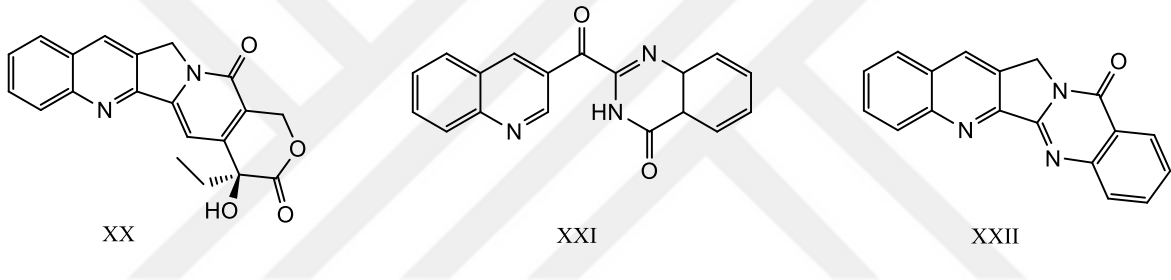
Kinolinler, 4(1*H*)-kinolinler ve onların perhidrotürevlerinin çoğu biyolojik aktif doğal ve sentetik bileşiklerin yapısını oluşturmaktadır. Cinchona alkaloidler, örneğin kinin (XVIII) ve cinchonin (XIX) etkili antimalarial ajan olarak bilinmektedir [58].

XVIII, R₁= -OMeXIX, R₁= -H

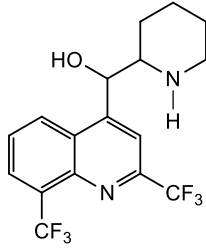
Kinolin-4(1*H*)-on halkası anti-bakteriyal ve anti-kanser etkiye sahip bileşiklerin çoğunun yapısında bulunmaktadır. Kinolin türevlerinin sahip oldukları yüksek biyolojik aktivitelerinin bisiklik heteroaromatik yapıdan ve periferyal sübstituentlerin uzaysal

etkileşmelerinden ileri geldiği belirtilmektedir [59]. Kinolin içeren bu önemli heterosiklik moleküllerin yeni türevlerinin sentezi geliştirerek ve artarak devam etmektedir.

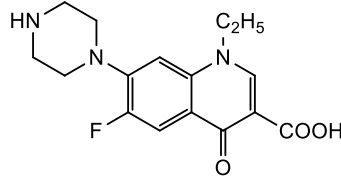
Literatürel veriler incelendiğinde hem doğal bileşiklerden izole edilen ve hemde sentetik yolla elde edilen kinolin ve türevlerinin, anti-bakteriyal [60], anti-fungal [61], anti-parazitik [62], anti-viral [63], sitotoksik ve anti-neoplastik [64], anti-inflamatuar [65], anti-HIV [66], anti-moebik [67], anti-leishmaniyal [68], anti-malarial [69] ve anti-tümör [70] gibi geniş bir biyolojik aktivite çeşitliliğine sahip oldukları gözlemlenmiştir. *Camptotheca acuninata* bitkisinden izole edilen doğal alkaloid olan camptotecin (XX) kanser tedavisinde anti-tümör ajan olarak, *Peganum nigellastrum* Bunge bitkisinden izole edilen Luotonin F (XXI) ve Luotonin A (XXII) romatizmal hastalıkların tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılmaktadırlar [71-73].



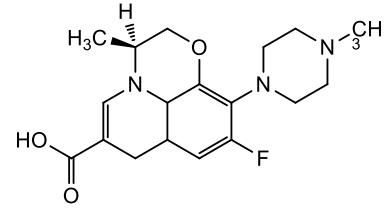
Çeşitli flor taşıyan heterosiklik bileşiklerin heterohalkadan kaynaklanan biyolojik aktivite yanında flor atomu içeriği sebebiyle biyolojik aktivitelerinde çeşitlilik ve yüksek etki ortaya çıkardığı bilinmektedir [74]. Bunun sonucu olarak yeni bazı florlu heterosiklik bileşikler kanser tedavisinde yeni antikanser ajanlar haline gelmiştir [75]. Çoğu doğal bileşik niteliğindeki flor içerikli kinolin türevi bileşikler biyoaktif özellikleri nedeniyle, yüksek biyolojik ve farmakolojik öneme sahiptir. Biyolojik özelliklerindeki bahsedilen bu çeşitlilik ve yüksek biyoaktif etki, araştırmacıların bu sistemlere olan ilgisini arttırmış ve bu sistemlerle ilgili birçok sentez yönteminin geliştirilmesine sebep olmuştur [76]. Flor atomunun yüksek elektronegativiteye sahip oluşu, güçlü karbon-flor bağı oluşturması ve yağlarda çözünmesi gibi özellikler biyolojik aktivitelerin artışında önemli fiziksel faktörlerdendir [77]. Flor içeren organik bileşikler, yaygın olarak antibiyotiklerin yapısında bulunmaktadır. Bugün klinik olarak en çok kullanılan flor içerikli bileşikler Cipro (ciprofloxacin, Bayer) (XXIII), Norfloxacin (Noroxin, Dainippon) (XXIV) ve levofloxacin (Levoquin, McNeil's) (XXV) gibi antibiyotik olarak, celecoxib (Celebrex) antibiyotik ve anti-inflammatuar ilaç olarak kullanılmaktadır [78-79].



XXIII

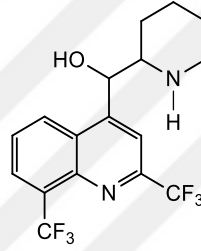


XXIV



XXV

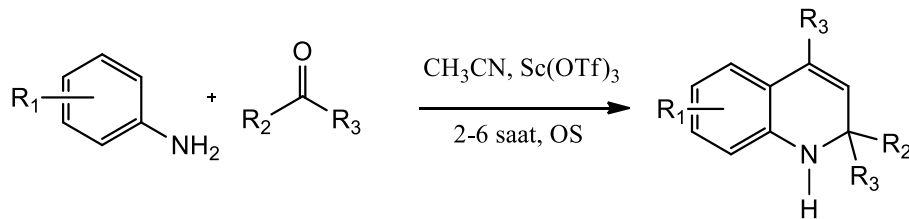
Dünyanın büyük sağlık problemi olan tüberküloz hastalığı özellikle gelişmiş ülkelerde her yıl yaklaşık 2.5 milyon insanın ölümüne sebep olmaktadır. Günümüzde bu hastalığın tedavisinde etkili bir şekilde kullanılan meflakuin (XXVI) ilacı olup, ilacın yapısı kinolin hetero halkası içermektedir [80-84].



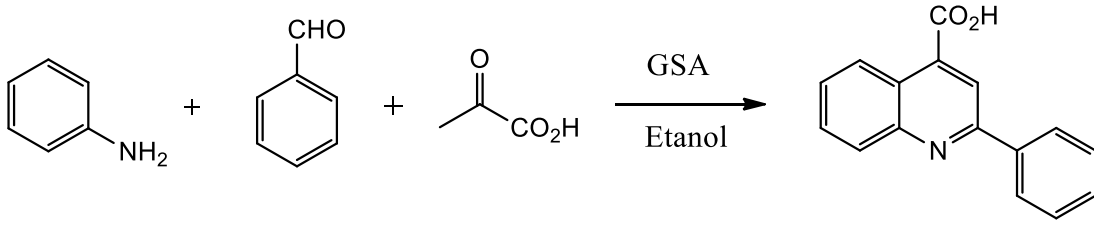
XXVI

1.4.2. Kinolinlerin ve Dihidrokinolinlerin Sentezleri

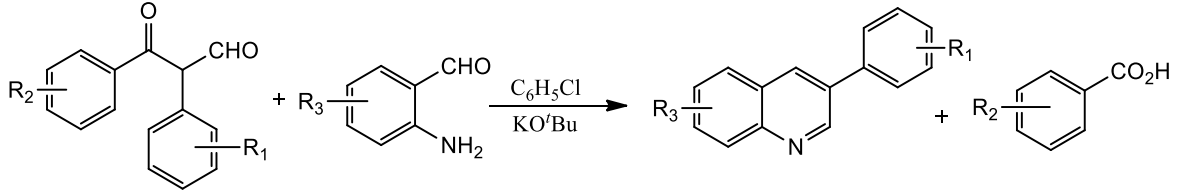
Kinolin türevi bileşiklerin sentezine yönelik pek çok yöntem mevcuttur. Bunların bazıları; Skrap (Denklem 5) [85], Döbner-von Miller (Denklem 6) [86], Friedlander (Denklem 7) [87-88], Pfitzinger (Denklem 8) [89], Conrad-Limpach (Denklem 9) [90], Povarov (Denklem 10) [91] ve Combes (Denklem 11) [92]) olup klasik yöntemler olarak adlandırılmaktadır.



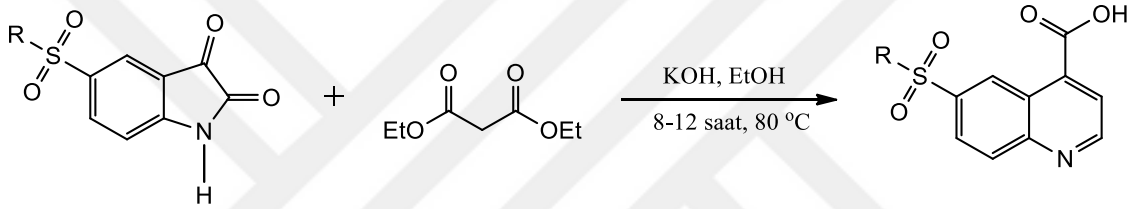
R₁, R₂ ve R₃ çeşitli substitüentler
Denklem 5



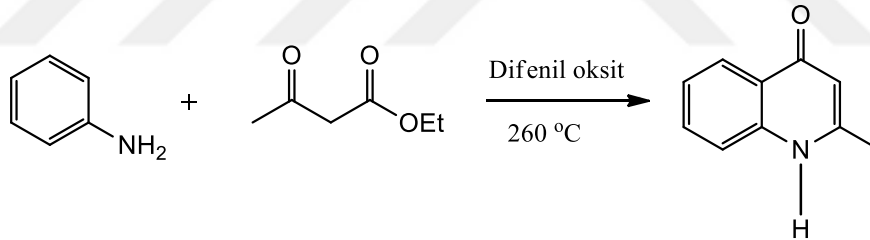
Denklem 6

R₁, R₂ ve R₃ çeşitli substitüentler

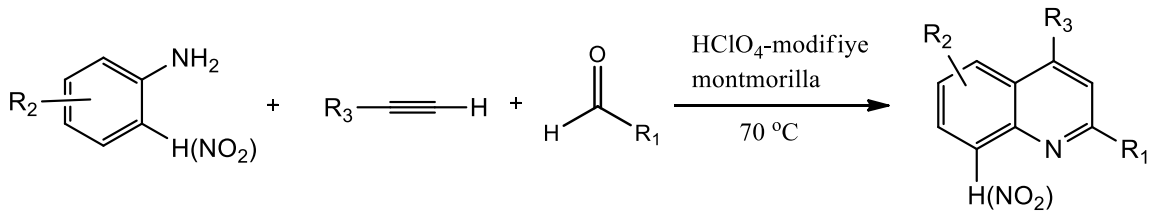
Denklem 7



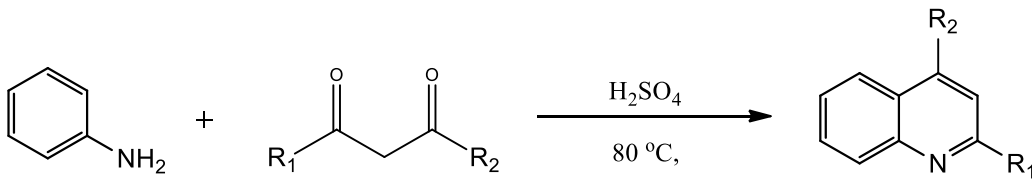
Denklem 8



Denklem 9

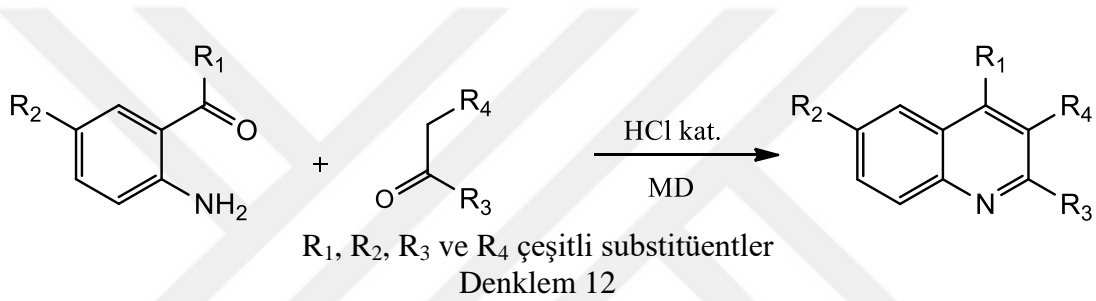
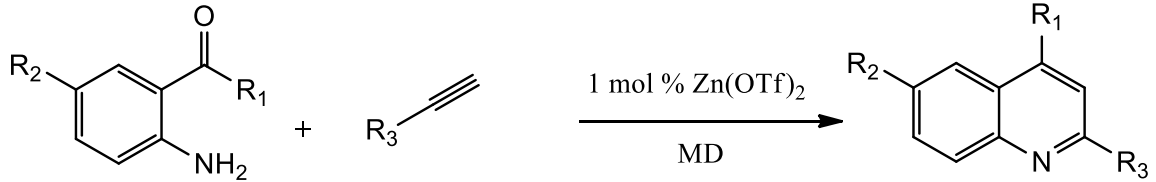
R₁, R₂ ve R₃ çeşitli substitüentler

Denklem 10

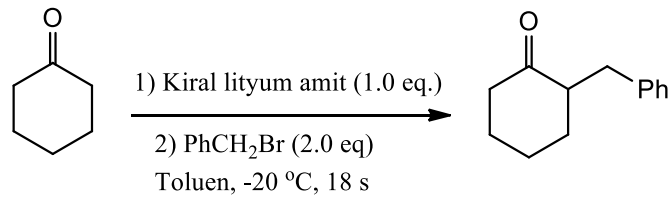
R₁, ve R₂ çeşitli substitüentler

Denklem 11

Klasik sentez yöntemleri farmasötik ajan ve molekül sentezlemek için sıklıkla kullanılmasına karşın, son yıllarda farklı sentez metodları geliştirilmiştir [93-96]. Geliştirilen bu yeni sentez yöntemlerinden biri metal katalizli [97] kinolin sentezi, diğeri kinolinlerin mikrodalga da asit katalizli [98] sentezidir (Denklem 12).

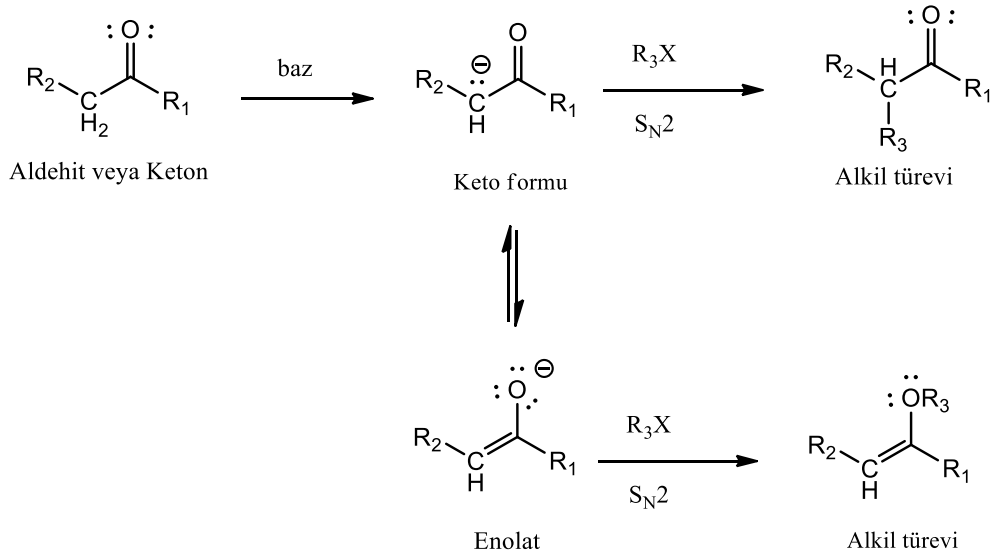


Kinolin sentezinde anahtar bileşik niteliğinde olan enolatlar lityum amitler kullanılarak karbonil bileşiklerinin deprotonlanmasıyla kolaylıkla hazırlanmaktadır ve çeşitli elektrofillerle alkilasyon, açılasyon, aldolizasyon, Michael reaksiyonları, protonlanma gibi çeşitli reaksiyonlar vermektedirler (Denklem 13) [99].



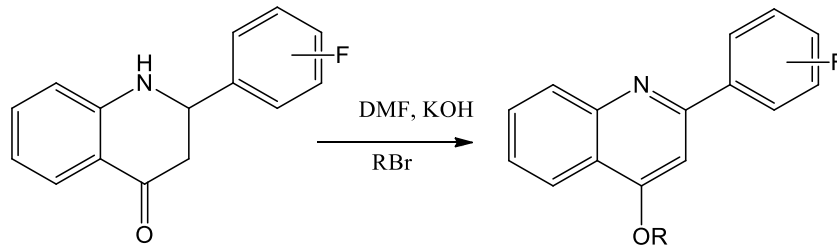
Denklem 13

Karbon atomunun nükleofilik merkez olduğu enolatların bu özelliklerinden dolayı α -karbon atomları, alkil halojenürlerle alkillenme potansiyelindedir. S_N2 mekanizması üzerinden ilerleyen reaksiyonda enolat iyonu nükleofil özelliği sebebi ile alkil halojenürlere nükleofilik atak yapar ve alkil türevlerini oluşturur (Denklem 14) [100-101].



R_1, R_2 ve R_3 çeşitli substitüentler
Denklem 14

Çalışmamızda aminokalkon bileşiklerinden (3,4,5) azaflavanon bileşiklerinin (6,7,8) sentezleri yapıldıktan sonra N-alkilleme reaksiyonları çözelti ortamında defalarca denenmesine rağmen yapılamayıp, bu alkilendirme reaksiyonları sonunda aromatlama sonucu kinolin yapıları sentezlenmiştir (Denklem 15). Bu çalışmada hedef bileşiklerde flor ve alkil gruplarının aktiviteye olan etkisini gözlemlemek amacıyla bir seri bileşik sentezlenip biyolojik aktivite etkileri araştırılmıştır.



$\text{R} = \text{C}_5\text{-C}_{15}$ alkil grubu
 $\text{-F} = \text{o-}/\text{m-}/\text{p-}$

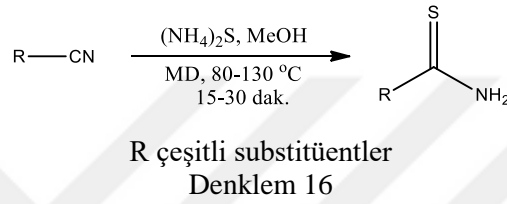
Denklem 15

1.5. Mikrodalga

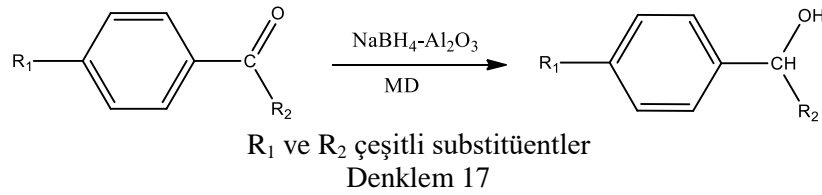
Mikrodalga yöntemi, kimyasal reaksiyon zamanını önemli derecede azaltma, ürün verimini artırma, istenmeyen yan reaksiyonları azaltarak oluşacak ürünün saflığını artırma, düzenli ve hızlı bir ısıtma sağlaması bunun yanında reaksiyonların tekrarlanabilirliğini

artırması, çözücü kullanımını azaltması, çevreye zararsız ve temiz bir yöntem olması gibi avantajlarından dolayı, geleneksel ısıtma yöntemlerine göre üstünlüklere sahiptir ve son yıllarda ilgi çekici bir konu haline gelmiştir [102].

Mikradalga yöntem kullanılarak gerçekleştirilen literatürde oldukça fazla organik reaksiyon mevcuttur. Bu tür reaksiyonlar da çözücü olarak su, iyonik sıvılar, organik çözücüler ve çözücü kullanılmadan gerçekleştirilebilirler. 2004 yılında Bagley ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada metanollü ortamda gerçekleştirilen tiyoamitlerin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (Denklem 16) [103].



Organik sentez çalışmalarında çözücüsüz gerçekleştirilen reaksiyonlar yeşil kimyanın en önemli hedeflerinden birini oluşturmaktadır. Bu tür reaksiyonlar çözücü kaybını azaltmakta ve enerji tasarrufu sağlamaktadırlar. Literatürde, oda sıcaklığında % 91 verimle 282 saatte gerçekleştirilen reaksiyon, çözücüsüz ortamda % 96 verimle 30 dakikada gerçekleştirilmiştir (Denklem 17) [104].



1.6. Spektroskopi

Spektroskopi, madde ile ışın enerjisi arasındaki etkileşimlerin (enerjinin soğurulması ve geri yayılması) inceleyen bilim dalına denir. Işın enerjisininin soğurulduğu dalga boyları bileşiğin yapısına bağlı olduğundan, spektroskopi teknikleri bilinmeyen bileşiklerin yapılarının saptanmasında ve bilinen bileşiklerin bağlanma özelliklerinin incelenmesinde kullanılır. Spektroskopik ölçümler sonucu elde edilen spektrumların yorumlanması ile atomik ve moleküler enerji seviyeleri, bu seviyelerdeki davranışlar, geometri ve kimyasal

bağlanma hakkında önemli bilgiler elde edilir. Yapıların aydınlatılmasında en çok kullanılan spektroskopi çeşitleri IR (Infra Red / Kırmızı Ötesi), UV (Ultra Viyole / Mor Ötesi), MS (Mass Spectroscopy / Kütle Spektroskopisi) ve NMR (Nükleer Magnetik Rezonans) Spektroskopisi' dir [105-107].

İnfrared (IR) spektroskopisinde, bileşik üzerine gönderilen IR ışınları, bileşikteki atom ve atom gruplarının uyarılmasına ve bağlı oldukları kovalent bağlar etrafında artan genlikte titreşmelerine neden olur. Farklı bağ türleri infrared ışınını farklı dalga boylarında soğurduklarından, bileşikte bulunan fonksiyonel gruplara ve bu grupları oluşturan bağlara göre bu titreşimler farklılık gösterirler ve spektrumun farklı bölgelerinde pikler verirler. IR spektroskopisi ile bileşikteki bağ türleri, fonksiyonel gruplar ve bağlanmalar hakkında bilgi edinilebilir [105, 108].

Ultraviyole (UV) spektroskopisinde, bileşik üzerine gönderilen UV ışınları elektronik geçişlere neden olur. Uyarılan elektronlar düşük enerjili orbitallerden yüksek enerjili orbitallere geçerler. Bileşiklerin enerji düzeylerinin, dönme ve titreşim gibi alt düzeylere de ayrılmış olması, farklı dalga boylarında soğurmalara ve çok sayıda farklı enerji düzeyi geçişlerine olanak verir. Bu nedenle spektrumlar genişlemiş bantlar halinde elde edilir [105-107].

Kütle spektroskopisinde, gaz haline getirilmiş bileşik üzerine, özel bir düzenekle yüksek enerjili elektron demetleri gönderilerek iyonlaşması sağlanır. Genellikle pozitif yüklü parçacıklar saptanarak, bu parçacıkların kütle/yük (m/e veya m/z) oranlarına karşılık bağıl bollukları gösterilecek şekilde spektrumlar elde edilir. Bu spektrumlardan bileşiğin kütlesi tespit edilebildiği gibi, bileşiğin iskeletine ve fonksiyonel gruplarına bağlı olarak oluşan parçacıkların kütlelerinden hareketle bileşiğin yapısı tahmin edilebilir [106].

NMR spektroskopisi, bileşikteki karbon ve hidrojen atomlarının sayısı, türü, bağlanma şekilleri, birbirleri ile olan etkileşimleri, komşuluk durumları gibi geniş bir alanda bilgi veren ve bileşiklerin yapısını net bir şekilde aydınlatmamızı sağlayan önemli bir spektroskopik yöntemdir. NMR spektrumları, bileşikteki belirli çekirdeklerin (özellikle ^1H ve ^{13}C) kuvvetli magnetik alan içinde, radyo dalgaları ile etkileşimleri sonucu, spinlerinde meydana gelen değişimlerin ölçümü ile elde edilir. NMR spektroskopisinin 1D (bir boyutlu) ve 2D (iki boyutlu) olmak üzere iki farklı tekniği vardır [105-109].

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Çözücüler ve Kimyasallar

Bileşiklerin sentezinde, saflaştırılmasında ve enstrümental cihazlarda analiz için kullanılan, 2-aminoasetofenon, 2-, 3-, 4-florobenzaldehit, alkil halojenürler (C₅-C₁₅-Br), K-10 klay, metanol, n-hekzan, etil asetat, dietil eter, kloroform, diklorometan, DMF, DMSO Merck, Fluka ve Sigma-Aldrich marka olup analitik saflıktadır. Deneysel çalışmalar esnasında ve sentezlenen maddelerin saflaştırılmasında kullanılan çözücülerin tümü uygun saflaştırma işlemlerinden geçirilmiştir. NMR spektrumları dötero CDCl₃ çözücüsünde (Merck, % 99.8 saflıkta) alındı.

2.2. Enstrümantasyon

Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları Varian Mercury 200 (50) MHz NMR cihazı, UV spektrumları Unicam UV2-100 spektrofotometre cihazı, IR spektrumları Perkin-Elmer 1600 FT-IR (ATR) (4000-400 cm⁻¹) spektrofotometre cihazı, Kütle spektrumları Agilent 1260 Infinity Series LC/Q-TOF cihazı (Giresun Üniversitesi Araştırma Laboratuvarı); iyon kaynağı (pozitif ESI); voltaj (3500 V); gaz akışı (10.0 L/min); gaz sıcaklığı (320 °C); nebulizatör basıncı (45 psi); fragmentor voltajı (150–250 V), Thermo Sci.-Quantum Access Mass (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Araştırma Laboratuvarı) ve Micromass Quattro LC-MS/MS spektrofotometre cihazı (Karadeniz Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü) kullanılarak, Elementel analizleri Costech ESC 4010 cihazı kullanılarak alındı. Erime noktası tayinleri mikroskoba bağlı Thermo-var cihazı kullanılarak belirlendi.

¹H NMR ve COSY NMR spektrumları standard referans noktası TMS pikine göre, ¹³C ve APT spektrumları ise CDCl₃ (δ 77.0 ppm) çözücü pikine göre ayarlandı. Kütle spektrumları elektron sprey (ES) yöntemi kullanılarak alındı.

Kolon kromatografisinde (KK) normal faz 230-400 mesh silikajel (0.063-0.200) kullanılırken, ince tabaka kromatografisinde (İTK) normal faz silikajel 60 F₂₅₄ kaplı alüminyum plakalar kullanıldı. İnce tabakadaki ayırmaların kontrolü 254 nm'lik UV lamba

1.35 g (0.01 mol) 1-(2-aminofenil)etanon (**1**), içerisinde 10 mL etanolun bulunduğu buz banyosuna yerleştirilmiş 100 mL lik bir behere konularak %40'lık NaOH çözeltisinden 3 mL eklendi ve 30 dakika karıştırıldı. Üzerine uygun benzaldehitler (0.01 mol) 15 dakika boyunca damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı 4 saat magnetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Daha sonra karışım 30 mL buzlu-su karışımına döküldü ve 1M HCl ile pH 7-8'e ayarlanarak 1 saat daha karıştırıldı. Buzdolabında 1 gece bekletildi. Oluşan çökelti süzüldü. Saf su ile birkaç kez yıkandı. EtOH/H₂O (1:1) karışımından kristallendirilip, kurutulduktan sonra tanımlandı.

2.3.1.1. (2E)-1-(2-Aminofenil)-3-(2-florofenil)prop-2-en-1-on (**3**)

Miktar (g)	: 2.36
Verim (%)	: 98
R _f	: 0.65 (etil asetat-dietil eter, 3:1)
Erime Noktası (°C)	: 91-93
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 1
APT Spektrumu	: Ek Şekil 2

2.3.1.2. (2E)-1-(2-Aminofenil)-3-(3-florofenil)prop-2-en-1-on (**4**)

Miktar (g)	: 2.29
Verim (%)	: 95
R _f	: 0.58 (etil asetat-dietil eter, 3:1)
Erime Noktası (°C)	: 102-104
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 3
APT Spektrumu	: Ek Şekil 4

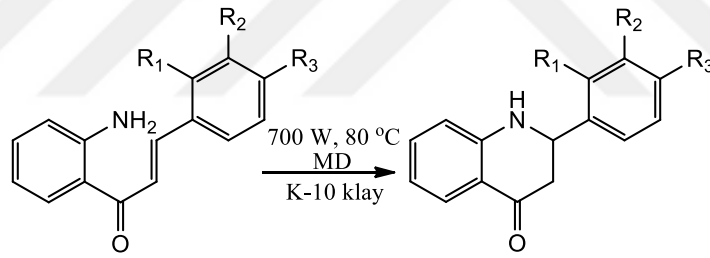
2.3.1.3. (2E)-1-(2-Aminofenil)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on (**5**)

Miktar (g)	: 2.26
Verim (%)	: 94
R _f	: 0.60 (etil asetat-dietil eter, 3:1)

Erime Noktası (°C) : 87-90
¹H NMR Spektrumu : Ek Şekil 5
 APT Spektrumu : Ek Şekil 6

2.3.2. 6, 7 ve 8 Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri

Sentezin ikinci aşamasını oluşturan diğer bölümünde aşağıdaki denkleme göre; molekül içi Michael katılması ile halka kapanması sonucu ile çalışmamızda anahtar bileşik nitelikteki **6**, **7** ve **8** nolu bileşiklerin sentezlenmesinde başlangıç bileşikleri olarak (2E)-1-(2-aminofenil)-3-(2-florofenil)prop-2-en-1-on (**3**), (2E)-1-(2-aminofenil)-3-(3-florofenil)prop-2-en-1-on (**4**), (2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-florofenil)prop-2-en-1-on (**5**) nolu bileşikler kullanılmıştır. Bu bileşiklerin her biri ayrı ayrı katı mineral destekli (K-10 Klay) mikrodalga sentez yöntemi kullanılarak elde edilmiştir. Bileşiklerin sentezi aşağıdaki gibidir (Şekil 2).



3 R₁=F, R₂, R₃= -H
 4 R₂=F, R₁, R₃= -H
 5 R₃=F, R₁, R₂= -H

6 R₁=F, R₂, R₃= -H
 7 R₂=F, R₁, R₃= -H
 8 R₃=F, R₁, R₂= -H

Şekil 2. **6**, **7** ve **8** Nolu bileşiklere ait genel sentez denklemi

3-5 Bileşiklerinin ayrı ayrı (0.025 mol) kloroformda çözünerek karıştırıldı. Çözelti içerisine katı destek maddesi olarak 10 g K-10 klay konularak karıştırıldı ve evaporatörde çözücüsü tamamen uzaklaşınca kadar kurutuldu. K-10 klay üzerine adsorbe olan madde 2 cm çapında, 10 mL yüksekliğindeki başka bir teflon kaba yerleştirildi. Reaksiyonlar laboratuvar tipi mikrodalga cihazında 10 dakikada, 700 W'lık enerji ile 80 °C'de gerçekleştirildi. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı kloroform

ile çözüldü, destek maddesinden uzaklaştırmak için süzöldü, çözücüsü uçurulup kurutulduktan sonra tanımlandı.

2.3.2.1. 2-(2-Florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1H)-on (6)

Miktar (g)	: 5.54
Verim (%)	: 92
R _f	: 0.60 (Hekzan-dietil eter, 8:2)
Erime noktası (°C)	: 105-108
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 7
APT Spektrumu	: Ek Şekil 8
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 9
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 10

2.3.2.2. 2-(3-Florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1H)-on (7)

Miktar (g)	: 5.42
Verim (%)	: 90
R _f	: 0.56 (Hekzan-dietil eter, 8:2)
Erime noktası (°C)	: 100-105
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 11
APT Spektrumu	: Ek Şekil 12
LC-MS/MS Spektrumu:	Ek Şekil 13
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 14

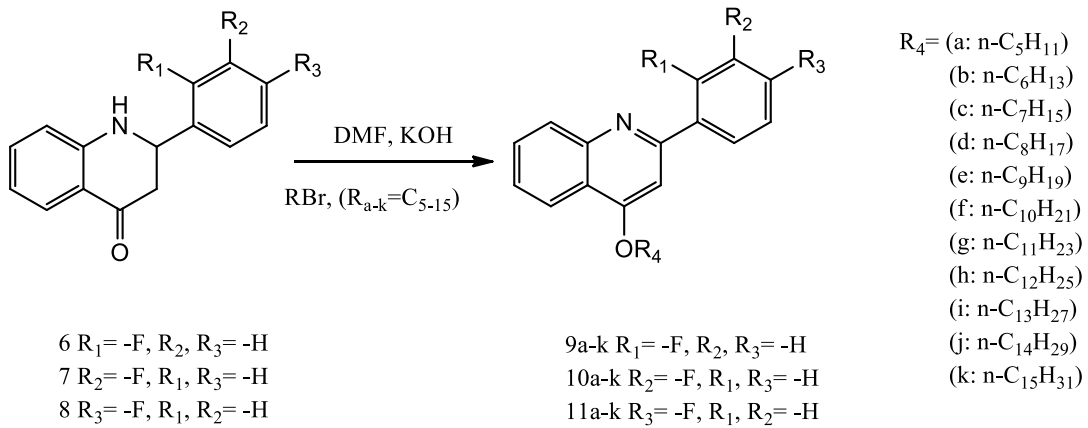
2.3.2.3. 2-(4-Florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1H)-on (8)

Miktar (g)	: 5.78
Verim (%)	: 96
R _f	: 0.63 (Hekzan-dietil eter, 8:2)
Erime noktası (°C)	: 70-75
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 14

APT Spektrumu : Ek Şekil 16
 LC-MS/MS Spektrumu: Ek Şekil 17
 FT-IR Spektrumu : Ek Şekil 18

2.3.3. 9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu Seri Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri

Sentez çalışmamızın üçüncü aşaması olan hedef bölümünde aşağıdaki şekile göre; hava yükseltgenme reaksiyonu olduğu düşünülen **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin sentezlenmesinde başlangıç bileşikleri olarak 2-(2-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1H)-on (**6**), 2-(3-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1H)-on (**7**), 2-(4-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1H)-on (**8**) nolu bileşikler kullanılmıştır. Bu bileşiklerin her biri ayrı ayrı n-bromo alkanlarla (1-bromopentan, 1-bromoheksan, 1-bromoheptan, 1-bromooktan, 1-bromononan, 1-bromodekan, 1-bromoundekan, 1-bromododekan, 1-bromotridekan, 1-bromotetradekan ve 1-bromopentadekan) ile reaksiyona sokularak enolizasyon tepkimesi ile oksijen atomları üzerinden alkilasyon reaksiyonları gerçekleştirilmeye çalışılmıştır (Şekil 3).



Şekil 3. **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** Nolu seri bileşiklere ait genel sentez denklemi

2-(2-Florofenil)-4-(pentiloksi)kinolin (**9a**) Sentezi: Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine ~1 mmol 2-(2-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1H)-on (**6**) 0.001 mol 1-bromopentan konuldu. Üzerine çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da

çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 25 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilerek 2-8. fraksiyonlarının çözücüsü uçurularak, kurutulduktan sonra **9a** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 41
Erime noktası (°C)	: 36-40
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 19
APT Spektrumu	: Ek Şekil 20
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 21
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 22

2-(2-Florofenil)-4-(hegziloksi)kinolin (**9b**) Sentezi: Reaksiyon balonu içerisine ~1 mmol 2-(2-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**6**) 0.001 mol 1-bromohekzan konuldu. Üzerine çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 30 adet fraksiyon toplandı. 3-10. Fraksiyonlar İTK ile kontrol edilerek çözücüsü uçurulup kurutulduktan sonra **9b** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 33
Erime noktası (°C)	: 55-60
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 23
APT Spektrumu	: Ek Şekil 24
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 25
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 26
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 27

2-(2-Florofenil)-4-(heptiloksi)kinolin (**9c**) Sentezi: 2-(2-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**6**) ~1 mmol reaksiyon balonuna konularak üzerine 0.001 mol 1-bromoheptan eklendi. Üzerine çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH ilave edildi. 25 °C'de 12 saat süreyle reaksiyon karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü

sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 32 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilerek 4-11. fraksiyonlarının çözücüsü uçurulup kurutulduktan sonra **9c** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 29
Erime noktası (°C)	: 46-51
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 28
APT Spektrumu	: Ek Şekil 29
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 30
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 31
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 32

2-(2-Florofenil)-4-(oktiloksi)kinolin (**9d**) Sentezi: Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine ~1 mmol 2-(2-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**6**) 0.001 mol 1-bromooktan konuldu. Üzerine çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 28 adet fraksiyon toplandı. 2-9. Fraksiyonlar İTK ile kontrol edilerek çözücüsü uçurulup, kurutulduktan sonra **9d** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 30
Erime noktası (°C)	: 44-49
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 33
APT Spektrumu	: Ek Şekil 34
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 35
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 36
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 37

2-(2-Florofenil)-4-(noniloksi)kinolin (**9e**) Sentezi: 2-(2-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**6**) bileşiğinden ~1 mmol reaksiyon balonuna konularak üzerine 0.001 mol 1-bromononan ilave edildi. Çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı.

Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 32 adet fraksiyon toplandı. 5-12. fraksiyonları İTK ile kontrol edilerek çözücüsü uçuruldu ve kurutulularak **9e** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 27
Erime noktası (°C)	: 44-48
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 38
APT Spektrumu	: Ek Şekil 39
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 40
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 41
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 42

4-(Desiloksi)-2-(2-florofenil)kinolin (**9f**) Sentezi: Reaksiyon balonu içerisine ~1 mmol 2-(2-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**6**) 0.001 mol 1-bromodekan konuldu. Çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. KK ile reaksiyon karışımı silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 32 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilerek 2-9. fraksiyonlarının çözücüsü uçurulup, kurutulduktan sonra **9f** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 28
Erime noktası (°C)	: Yağimsı
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 43
APT Spektrumu	: Ek Şekil 44
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 45
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 46

2-(2-Florofenil)-4-(undesiloksi)kinolin (**9g**) Sentezi: 2-(2-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**6**) ~1 mmol düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine konularak üzerine 0.001 mol 1-bromoundekan eklendi. Çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH reaksiyon balonuna ilave edildi. 25 °C'de 12 saat reaksiyon karıştırıldı.

Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 27 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilerek 3-10. fraksiyonlarının çözücüsü uçurulup kurutulduktan sonra **9g** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 51
Erime noktası (°C)	: 33-36
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 47
APT Spektrumu	: Ek Şekil 48
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 49
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 50
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 51

4-(Dodesiloksi)-2-(2-florofenil)kinolin (**9h**) Sentezi: Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine ~1 mmol 2-(2-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**6**) 0.001 mol 1-bromododekan konuldu. Üzerine çözücü olarak 10 mL DMF, 112 mg (2 mmol) KOH ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon karışımı İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. KK ile silikajel üzerinden reaksiyon karışımı saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 30 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilen fraksiyonlardaki 5-9. fraksiyonlar alınarak, çözücüsü uçuruldu ve kurutulduktan sonra **9h** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 24
Erime noktası (°C)	: 38-42
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 52
APT Spektrumu	: Ek Şekil 53
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 54
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 55

2-(2-Florofenil)-4-(tridesiloksi)kinolin (**9i**) Sentezi: Reaksiyon balonu içerisine ~1 mmol 2-(2-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**6**) 0.001 mol 1-bromotridekan konuldu. 10 mL DMF ve 112 mg (2 mmol) KOH reaksiyon balonuna ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek

sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 26 adet fraksiyon toplandı. 2-8. fraksiyonları İTK ile kontrol edilerek çözüsü uçurulup kurutulduktan sonra **9i** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 32
Erime noktası (°C)	: 42-44
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 56
APT Spektrumu	: Ek Şekil 57
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 58
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 59
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 60

2-(2-Florofenil)-4-(tetradesiloksi)kinolin (**9j**) Sentezi: 2-(2-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**6**) ~1 mmol düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine ve üzerine 0.001 mol 1-bromotetradekan ilave edildi. Üzerine çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH eklendi. 12 saat süreyle reaksiyon 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 29 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilerek 3-8. fraksiyonları alınıp alınıp çözücüsü uçuruldu ve kurutuldu sonra **9j** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 33
Erime noktası (°C)	: 48-51
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 61
APT Spektrumu	: Ek Şekil 62
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 63
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 64

2-(2-Florofenil)-4-(pentadesiloksi)kinolin (**9k**) Sentezi: Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine ~1 mmol 2-(2-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**6**) 0.001 mol 1-bromopentadekan konuldu. 10 mL DMF ve 112 mg (2 mmol) KOH reaksiyon balonuna ilave edildi. Reaksiyon 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol

edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 31 adet fraksiyon toplandı. 2-7. fraksiyonları İTK ile kontrol edilerek alındı. Bu fraksiyonların çözücüsü uçurularak, kurutuldu ve **9k** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 28
Erime noktası (°C)	: 43-47
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 65
APT Spektrumu	: Ek Şekil 66
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 67
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 68
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 69

2-(3-Florofenil)-4-(pentiloksi)kinolin (**10a**) Sentezi: 2-(3-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**7**) ~1 mmol reaksiyon balonu içerisine konuldu ve üzerine 0.001 mol 1-bromopentan ilave edildi. Üzerine çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH ilave edildi. 25 °C'de 12 saat süreyle reaksiyon karıştırıldı. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. KK ile silikajel üzerinden reaksiyon karışımı saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 33 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilerek 4-11. fraksiyonları alınarak çözücüsü uçuruldu ve kurutulduktan sonra **10a** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 33
Erime noktası (°C)	: 58-63
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 70
APT Spektrumu	: Ek Şekil 71
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 72
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 73
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 74

2-(3-Florofenil)-4-(hegziloksi)kinolin (**10b**) Sentezi: Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine ~1 mmol 2-(3-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**7**) 0.001 mol 1-bromohekzan konuldu. Çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH

reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyon 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 28 adet fraksiyon toplandı. 3-10. fraksiyonlar İTK ile kontrol edilerek alındı, çözücüsü uçurularak, kurutuldu ve **10b** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 31
Erime noktası (°C)	: 47-50
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 75
APT Spektrumu	: Ek Şekil 76
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 77
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 78

2-(3-Florofenil)-4-(heptiloksi)kinolin (**10c**) Sentezi: Reaksiyon balonu içerisine ~1 mmol 2-(3-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**7**) 0.001 mol 1-bromoheptan konuldu. 10 mL DMF, 112 mg (2 mmol) KOH reaksiyon balonuna ilave edildi. Reaksiyon 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 31 adet fraksiyon toplandı. 2-7. fraksiyonları alınıp, İTK ile kontrol edildi. Çözücüsü uçurulup ve kurutulduktan sonra **10c** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 35
Erime noktası (°C)	: 55-60
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 79
APT Spektrumu	: Ek Şekil 80
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 81
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 82
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 83

2-(3-Florofenil)-4-(oktiloksi)kinolin (**10d**) Sentezi: 2-(3-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**7**) ~1 mmol düz dipli bir reaksiyon balonu konuldu ve üzerine 0.001 mol 1-bromooktan eklendi. 10 mL DMF, 112 mg (2 mmol) KOH reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon

İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 28 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilerek 3-9. fraksiyonları alınıp çözücüsü uçurulup, kurutularak **10d** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 29
Erime noktası (°C)	: 56-61
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 84
APT Spektrumu	: Ek Şekil 85
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 86
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 87
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 88

2-(3-Florofenil)-4-(noniloksi)kinolin (**10e**) Sentezi: Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine ~1 mmol 2-(3-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**7**) 0.001 mol 1-bromononan konuldu. Üzerine çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH ilave edildi. 12 saat süreyle 25 °C'de reaksiyon karıştırıldı. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 32 adet fraksiyon toplandı. Toplanan fraksiyonlar İTK ile kontrol edilerek 2-8. fraksiyonları alındı. Bu fraksiyonların çözücüsü uçurulup, kurutulduktan sonra **10e** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 27
Erime noktası (°C)	: 66-71
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 89
APT Spektrumu	: Ek Şekil 90
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 91
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 92
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 93

4-(Desiloksi)-2-(3-florofenil)kinolin (**10f**) Sentezi: Reaksiyon balonu içerisine ~1 mmol 2-(3-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**7**) 0.001 mol 1-bromodekan konuldu. Üzerine çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH ilave edildi.

Reaksiyon 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 35 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilerek 3-9. fraksiyonları alınıp çözücüsü uçurularak, kurutuldu ve **10f** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 32
Erime noktası (°C)	: 58-60
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 94
APT Spektrumu	: Ek Şekil 95
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 96
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 97
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 98

2-(3-Florofenil)-4-(undesiloksi)kinolin (**10g**) Sentezi: 2-(3-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**7**) ~1 mmol reaksiyon balonuna konuldu ve üzerine 0.001 mol 1-bromoundekan eklendi. Üzerine çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. Toplanan 15-20 mL'lik 31 adet fraksiyon İTK ile kontrol edildi. 3-10. fraksiyonlarının çözücüsü uçurulup, kurutulduktan sonra **10g** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 30
Erime noktası (°C)	: 44-49
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 99
APT Spektrumu	: Ek Şekil 100
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 101
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 102

4-(Dodesiloksi)-2-(3-florofenil)kinolin (**10h**) Sentezi: Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine ~1 mmol 2-(3-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**7**) 0.001 mol 1-bromododekan konuldu. 10 mL DMF ve 112 mg (2 mmol) KOH reaksiyon karışımına

ilave edildi. 25 °C'de 12 saat süreyle reaksiyon karıştırıldı. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı KK ile saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 29 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilerek 2-8. fraksiyonlarının çözücüsü uçurularak, kurutuldu ve **10h** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 28
Erime noktası (°C)	: 42-45
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 103
APT Spektrumu	: Ek Şekil 104
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 105
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 106
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 107

2-(3-Florofenil)-4-(tridesiloksi)kinolin (**10i**) Sentezi: 2-(3-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**7**) ~1 mmol ve 1-bromotridekan 0.001 mol reaksiyon balonuna konuldu. Çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH reaksiyon balonuna eklendi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 27 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilen 3-9. fraksiyonlarının çözücüsü uçurulup, kurutulduktan sonra **10i** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 31
Erime noktası (°C)	: 43-46
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 108
APT Spektrumu	: Ek Şekil 109
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 110
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 111
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 112

2-(3-Florofenil)-4-(tetradesiloksi)kinolin (**10j**) Sentezi: Reaksiyon balonu içerisine ~1 mmol 2-(3-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**7**) 0.001 mol 1-bromotetradekan

konuldu. Üzerine çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH ilave edildi. Karışım 25 °C'de 12 saat süreyle karıştırıldı. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. KK ile reaksiyon karışımı saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 30 adet fraksiyon toplandı. 2-8. fraksiyonlarının çözücüsü uçurulup kurutulduktan sonra **10j** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 34
Erime noktası (°C)	: 42-47
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 113
APT Spektrumu	: Ek Şekil 114
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 115
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 116
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 117

2-(3-Florofenil)-4-(pentadesiloksi)kinolin (**10k**) Sentezi: Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine ~1 mmol 2-(3-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**7**) 0.001 mol 1-bromopentadekan konuldu. Üzerine çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 26 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilerek 3-9. fraksiyonlarının çözücüsü uçuruldu ve kurutulduktan sonra **10k** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 29
Erime noktası (°C)	: 42-44
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 118
APT Spektrumu	: Ek Şekil 119
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 120
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 121
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 122

2-(4-Florofenil)-4-(pentiloksi)kinolin (**11a**) Sentezi: Reaksiyon balonuna ~1 mmol 2-(4-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**8**) ve 0.001 mol 1-bromopentan konuldu.

Çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH reaksiyon balonuna ilave edildi. 12 saat süreyle 25 °C'de reaksiyon karıştırıldı. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 29 adet fraksiyon toplandı. 3-10. fraksiyonları İTK ile kontrol edildikten sonra çözücüsü uçuruldu ve kurutulduktan sonra, **11a** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 30
Erime noktası (°C)	: 59-60
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 123
APT Spektrumu	: Ek Şekil 124
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 125
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 126

2-(4-Florofenil)-4-(hegziloksi)kinolin (**11b**) Sentezi: 2-(3-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**8**) ~1 mmol ve 0.001 mol 1-bromohekzan reaksiyon balonu içerisine konuldu. 10 mL DMF ve 112 mg (2 mmol) KOH reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Karışım KK ile çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanılarak, saflaştırıldı. Toplanan 15-20 mL'lik 31 adet fraksiyon İTK ile kontrol edildi. 2-8. fraksiyonların çözücüsü uçurulup kurutulduktan sonra **11b** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 28
Erime noktası (°C)	: 62-62.5
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 127
APT Spektrumu	: Ek Şekil 128
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 129
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 130
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 131

2-(4-Florofenil)-4-(heptiloksi)kinolin (**11c**) Sentezi: Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine ~1 mmol 2-(4-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**8**) 0.001 mol 1-bromoheptan konuldu. Üzerine çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol)

KOH ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 27 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilerek 4-11. fraksiyonlarının çözücüsü uçurulup, kurutuldu ve sonra **11c** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 31
Erime noktası (°C)	: 46-47
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 132
APT Spektrumu	: Ek Şekil 133
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 134
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 135
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 136

2-(4-Florofenil)-4-(oktiloksi)kinolin (**11d**) Sentezi: Reaksiyon balonuna ~1 mmol 2-(4-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**8**) 0.001 mol 1-bromooktan konuldu. Çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Karışım KK ile çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanılarak silikajel üzerinden saflaştırıldı. 15-20 mL'lik 33 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilerek 2-9. fraksiyonlarının çözücüsü uçuruldu ve kurutuldu. Sonra **11d** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 26
Erime noktası (°C)	: 42-43
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 137
APT Spektrumu	: Ek Şekil 138
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 139
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 140
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 141

2-(4-Florofenil)-4-(noniloksi)kinolin (**11e**) Sentezi: 2-(4-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**8**) ~1 mmol ve 1-bromononan 0.001 mol reaksiyon balonuna

konuldu. Üzerine çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH ilave edildi. 25 °C'de 12 saat süreyle reaksiyon karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 29 adet fraksiyon toplandı. Toplanan fraksiyonlar İTK ile kontrol edildi ve 3-9. fraksiyonları alındı. Bu fraksiyonların çözücüsü uçurulup kurutularak, **11e** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 32
Erime noktası (°C)	: 42-43.5
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 142
APT Spektrumu	: Ek Şekil 143
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 144
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 145
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 146

4-(Desiloksi)-2-(4-florofenil)kinolin (**11f**) Sentezi: Düz dipli bir reaksiyon balonuna ~1 mmol 2-(4-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**8**) ve 1-bromodekan 0.001 mol konuldu. 10 mL DMF ve 112 mg (2 mmol) KOH reaksiyon karışımına ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 26 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilerek 2-7. fraksiyonlarının çözücüsü uçurulup kurutulduktan sonra, **11f** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 27
Erime noktası (°C)	: 38-39.5
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 147
APT Spektrumu	: Ek Şekil 148
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 149
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 150
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 151

2-(4-Florofenil)-4-(undesiloksi)kinolin (**11g**) Sentezi: 2-(4-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**8**) ~1 mmol ve 0.001 mol 1-bromoundekan reaksiyon balonuna eklendi. Üzerine çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH ilave edildi. 12 saat süreyle 25 °C'de reaksiyon karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanılarak silikajel üzerinden saflaştırıldı. 32 adet 15-20 mL'lik toplanan fraksiyonlar İTK ile kontrol edilerek 3-8. fraksiyonları alındı. Bu fraksiyonların çözücüsü uçurulup kurutuldu ve sonra **11g** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 33
Erime noktası (°C)	: 46-47
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 152
APT Spektrumu	: Ek Şekil 153
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 154
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 155
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 156

4-(Dodesiloksi)-2-(4-florofenil)kinolin (**11h**) Sentezi: Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine ~1 mmol 2-(3-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**8**) 0.001 mol 1-bromododekan konuldu. Üzerine çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 29 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilerek 4-9. fraksiyonlarının çözücüsü uçurulup kurutulduktan sonra **11h** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 30
Erime noktası (°C)	: 38-39
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 157
APT Spektrumu	: Ek Şekil 158
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 159
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 160
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 161

2-(4-Florofenil)-4-(tridesiloksi)kinolin (**11i**) Sentezi: Reaksiyon balonu içerisine 2-(4-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**8**) ~1 mmol ve 1-bromotridekan 0.001 mol konuldu. Çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH reaksiyon karışımına ilave edildi. 12 saat süreyle 25 °C'de reaksiyon karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 34 adet fraksiyon toplandı. Toplanan fraksiyonlar İTK ile kontrol edilerek 3-7. fraksiyonları alınıp çözücüsü uçuruldu ve kurutuldu. Sonra **11i** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 34
Erime noktası (°C)	: 63-63.5
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 162
APT Spektrumu	: Ek Şekil 163
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 164
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 165
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 166

2-(4-Florofenil)-4-(tetradesiloksi)kinolin (**11j**) Sentezi: 2-(4-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**8**) ~1 mmol ve 0.001 mol 1-bromotetradekan reaksiyon balonuna konuldu. 10 mL DMF ve 112 mg (2 mmol) KOH reaksiyon balonuna ilave edildi. Reaksiyon karışımı 25 °C'de 12 saat süreyle karıştırıldı. İTK ile kontrol edilerek reaksiyon sonlandırıldı. KK ile saflaştırılan reaksiyon karışımında, çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 30 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilerek 2-8. fraksiyonlarının çözücüsü uçurulup kurutulduktan sonra, **11j** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 29
Erime noktası (°C)	: 52-53.5
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 167
APT Spektrumu	: Ek Şekil 168
COSY Spektrumu	: Ek Şekil 169
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 170
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 171

2-(4-Florofenil)-4-(pentadesiloksi)kinolin (**11k**) Sentezi: Düz dipli bir reaksiyon balonu içerisine ~1 mmol 2-(4-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1*H*)-on (**8**) 0.001 mol 1-bromopentadekan konuldu. Üzerine çözücü olarak 10 mL DMF, baz olarak 112 mg (2 mmol) KOH ilave edildi. Reaksiyon karışımı 12 saat süreyle 25 °C'de karıştırıldı. Reaksiyon İTK ile kontrol edilerek sonlandırıldı. Karışım KK ile silikajel üzerinden saflaştırıldı. KK'da çözücü sistemi olarak sırası ile hekzan (50 mL), hekzan-kloroform (5:1 50 mL), hekzan-kloroform (5:2 50 mL) ve kloroform (50 mL) kullanıldı. 15-20 mL'lik 32 adet fraksiyon toplandı. İTK ile kontrol edilerek 3-7. fraksiyonlarının çözücüsü uçuruldu ve sonra kurutularak, **11k** bileşiği olarak tanımlandı.

Verim (%)	: 28
Erime noktası (°C)	: 67-68
¹ H NMR Spektrumu	: Ek Şekil 172
APT Spektrumu	: Ek Şekil 173
LC-MS/MS Spektrumu	: Ek Şekil 174
FT-IR Spektrumu	: Ek Şekil 175

2.4. Antimikrobiyal Aktivitelerin Belirlenmesi

Bu çalışmada sentezlenen 36 adet bileşiğin antimikrobiyal aktivite tayinleri ilk olarak disk difüzyon metodu ve ardından minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) yöntemi kullanılarak, 3 adet gram-pozitif (G+), 3 adet gram-negatif (G-), 2 adet mantar ve 1 adet aside karşı etkili bakteriye karşı tespit edilmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada kullanılan ve aşağıda adı verilen tüm mikroorganizmalar Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsünden (Ankara) elde edilmiştir. Bakteri olarak *Escherichia coli* (Ec) ATCC35218, *Yersinia pseudotuberculosis* (Yp) ATCC911, *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) ATCC43288, *Enterococcus faecalis* (Ef) ATCC29212, *Staphylococcus aureus* (Sa) ATCC25923, *Bacillus cereus* (Bc) 709 Roma, *Mycobacterium smegmatis* (Ms) ATCC607 suşları, maya olarak *Candida albicans* (Ca) ATCC60193 ve *Saccharomyces cerevisiae* (Sc) RSKK 251 suşları kullanılmıştır. Standart antimikrobiyal ilaç olarak Ampicillin (Amp), Streptomycin (Strep) ve Fluconazole (Flu) kullanılmıştır. Stok çözümler hazırlanırken kimyasallar hekzanda çözülmüş ve daha sonra DMSO ile seyreltilmiş. Çözücü kontrolleride DMSO kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

2.4.1. Agarkuyucuk Difüzyon Metodu

Sentezlenen kimyasalların antimikrobiyal aktiviteleri olup olmadığının ölçülmesinde agar kuyucuk difüzyon metodu kullanıldı [110-111]. Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden, Mueller-Hinton sıvı besiyeri içinde (MH) (Difco, Detroit, MI), yaklaşık olarak 10^6 kob/ml (koloni oluşturan birim=colony forming unit) şeklinde dilüsyonları hazırlandı. Önceden hazırlanmış Mueller Hinton Agar besiyeri üzerine yaygın ekimleri yapıldı. Mayalar için maya ekstrelı sıvı besiyeri (YEG) (Difco, Detroit, MI) kullanılarak, 24-48 saatlik maya kültürlerinden 10^7 kob/ml olacak şekilde aynı besiyerinde dilüsyonları yapılmıştır. Önceden hazırlanmış Potato Dextrose agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) besiyerlerine yaygın ekimleri yapıldı. Antitüberküloz aktivite testi için *Mycobacterium smegmatis* RSKK 251 suşunu, antimikrobiyal aktivitesini test etmek için Brain Heart Infusion (Difco, Detroit, MI) sıvı ve katı agar besiyerleri kullanıldı. Kültürler BHI agar içinde ekilerek 3-5 gün 35 °C'de aerobik koşullarda canlandırıldı. Yaklaşık olarak 10^6 kob/mL sulandırımı BHI sıvı besiyerinde hazırlanarak eküvyon cubuk yardımıyla önceden hazırlanmış BHI agar besiyerlerine yayma ekimleri yapıldı [112]. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımıyla 2 cm aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açıldı. Her bir kuyucuğa kimyasal stok çözeltilerden 0.1 mL damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petripler 24 saat, maya ihtiva eden petripler 48 saat 35 °C'de inkübe edildiler. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla inhibisyon zonları ölçüldü. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (10µg), mayalar için flukonazol (5µg) ve standart çözücü kontrolü için DMSO kullanıldı.

2.4.2. Minimal İnhibisyon Yöntemi (MİK)

Antimikrobiyal aktivite gösteren en az madde miktarının belirlenmesi, başka bir deyişle kantitatif etki değerinin belirlenmesi için sıvı besiyerinde mikro dilüsyon sıvı yöntemi uygulanmıştır ve minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) değeri mikrogram-mililitre (µg/mL) şeklinde belirlendi [113]. Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesi için Mueller-Hinton sıvı (MHB, pH.7.3) (Difco, Detroit, MI) ve antifungal aktivite belirlemek için maya ekstrelı sıvı besiyeri (YEGB) (Difco, Detroit, MI) kullanıldı. Mikrodilüsyon testi için ELISA pleytleri kullanılarak ve çözünmüş kimyasalların 0.1 mL'si sıvı besiyerleri ile seri sulandırmaları yapıldı. İnoküle edilecek mikroorganizmaların bir gecelik kültürlerinden McFarland 0.5 bulanıklılığında ($1 \times 10^{6-7}$ kob/mL) sulandırım hazırlanıp her bir kuyucuğa

0.005 mL mikroorganizma (son test konsantrasyonu 5×10^4 kob/kuyucuk) ilave edildi. Pleytler 35 °C'de 16-24 saat süre ile aerobik koşullarda etüvde bekletildi. MİK değeri, mikrodilüsyon kuyucuklarındaki mikroorganizmanın üremesi tamamen engellenmiş ve çıplak gözle belirlenebilen en düşük antimikrobik madde konsantrasyonu olarak belirlendi. Minimal bakterisit konsantrasyonu (MBK) belirlemek için üreme olmayan kuyucuklardaki dilüsyon alınıp agar plaklara ekilecek ve 35°C'de 16-24 saat de inkübasyona tabi tutuldu. Plakta üremenin olmadığı kuyucuktaki madde konsantrasyonu MBC olarak belirlendi. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (10µg), antitüberküloz aktivite kontrol için Streptomycin (10 µg), mayalar için flukonazol (5µg) ve standart çözücü kontrolü için DMSO kullanıldı.

2.5. Antioksidan Aktivitelerin Belirlenmesi

Bu çalışmada literatürde yaygın olarak kullanılan antioksidan tayin yöntemlerinden ikisi tercih edildi. Bu yapılırken aynı zamanda sentetik numunelerimize uygulanabilir olmasına dikkat edildi. Bu amaçla literatürde de en fazla çalışmada kullanıldığı tespit edilen DPPH serbest radikal temizleme aktivitesinin uygulanması nispeten kolay oldu [114]. Ancak DPPH testi gibi yaygın kullanıma sahip demir indirgeme/antioksidan güç (FRAP) testinin [115] çok polar olmayan maddelerimize uygulanırken çıkabilecek çözünürlük sorunlarının önlenmesi için FRAP reaktifindeki polar ortam (normalde sulu) değiştirilerek metanol-su (3:2) karışımı kullanıldı. İki testin sonuçları karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Farklı antioksidan testlerin kullanılma sebebi araştırmalarda kullanılmakta olan değişik antioksidan test yöntemlerindeki reaksiyonların mekanizma ve kinetiklerinin, çözücü ortamlarının, numune bileşik yapısı ve boyutundan etkilenmelerinin ve sıcaklık, pH ve matriks bileşenlerinden etkilenmelerinin aynı olmayışıdır.

2.5.1. DPPH Serbest Radikal Temizleme Aktivitesi Tayini

DPPH• serbest radikali (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) kararlı bir radikal olup denemelerimizde satın alınan bu radikalin 50 µM'lık metanollü çözeltisi kullanıldı. Denemelerde Cuendet vd. (1997) yöntemi kullanıldı. Sentezlenmiş olan bileşikler ve standartlar (Troloks, C vitamini) beş değişik konsantrasyonlarda hazırlandı. Çalışma

konsantrasyonları belirlenirken ön deneme yapılarak her bileşik için lineer absorban- konsantrasyon elde edilebilecek ve SC_{50} değerinin doğru tespit edilmesini sağlayacak en yüksek konsantrasyon belirlendi ve 1/2 seyreltme oranıyla dört seyreltme yapıldı. Eşit hacimde (75 μ L) DPPH• çözeltisi, numune çözeltileri üzerine eklenerek vortekslendi ve oda sıcaklığında 50 dakika inkübasyona bırakıldı. Her bir numune ve standart konsantrasyonu için iki paralel çalışıldı. Ayrıca numune/standartın her bir konsantrasyonu için birer kör (numune/standart+DPPH çözücüsü [metanol]) ve her bir numune çözücüsü için de (kontrol tüpleri [DPPH + numune/standart çözücüsü]) üç paralel çalışıldı. İnkübasyon süresi sonunda DPPH•'ın maksimum absorban verdiği 517 nm'de absorbanlar okundu. Bulunan absorbanlara karşılık gelen konsantrasyonlar grafiğe geçirilerek SC_{50} değeri mg/mL cinsinden hesaplandı. SC_{50} radikal miktarını yarıya indiren numune konsantrasyonudur. SC_{50} değerinin bulunması için absorbanlar konsantrasyona karşı grafiğe geçirildi. Maksimum absorbanın yarısına karşılık gelen yani DPPH• konsantrasyonu yarıya düşüren numune konsantrasyonu SC_{50} değerini vermektedir.

2.5.2. Demir (III) İndirgeme / Antioksidan Güç (FRAP) Tayini

Oyaizu (1986) tarafından geliştirilen yöntemle göre indirgeme kuvveti, numunelerin dolaylı olarak toplam indirgeme potansiyelini göstermekte olup $Fe^{+3} \rightarrow Fe^{+2}$ indirgemesi ile meydana gelen Fe^{+2} , 595 nm'de absorban veren TPTZ renkli kompleksini oluşturur. Bu testte önce 1 mg/mL konsantrasyonlardaki numune çözeltileri hazırlandı. Sonra Trolox ve C vitamini seri seyreltme yoluyla seyreltilerek 5 farklı konsantrasyon (1000-500-250-125-62,5 μ M) elde edildi. FRAP reaktifi taze hazırlandı. Numune ve standart çözeltileri için hazırlanan deney tüplerine önce 3'er mL FRAP reaktifi aktarıldı. Numune körü tüplerine FRAP reaktifi yerine çözücüsü olan metanol:su karışımı (3:2) aktarıldı (3 mL); reaktif körü tüplerine ise numune yerine 100'er μ L numune çözeltileri aktarıldı. Numune körü tüpleri dışındaki tüm tüplere tek tek 3.0 mL FRAP reaktifi eklendi. Standart ve numune körü tüplerine 100'er μ L lik çözeltileri pipetlendi ve vortekslendi. Oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi. Bu sürenin sonunda ilk pipetlenen tüpten başlanarak 20. dakikası dolan tüp alınıp, plastik küvete aktarıldı ve absorban 595 nm'de okundu (hepsinin absorbanı saf suya karşı okundu). Sonuçlar, indirgeme potansiyeli yüksek ve aynı zamanda standart bir antioksidan madde olan Trolox ve C vitamini ile karşılaştırılarak yorumlandı.

Konsantrasyona karşı absorbans grafiği çizildi. Bu yöntemde, artan absorbans değeri artan indirgeme kuvvetini gösterir.

FRAP değeri= Numune absorbansının karşılık geldiği Trolox (μM TEAC)

TEAC: Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite

2.6. Antitümör Aktivitelerinin Belirlenmesi

Antikanser/antiproliferatif aktivite testleri insan rahim kanseri (HeLa) hücre hattına karşı x Celligence Gerçek Zamanlı Hücre Analiz cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ölçümler E-Plate 96 kuyucuklarının tabanlarına yerleşen hücrelerden kaynaklanan impedans farklılığına dayanmaktadır. Zamana karşı hücre sayısı ile orantılı olarak değışen CI (Cell Index) değeriine ait grafik elde edilmektedir [116].

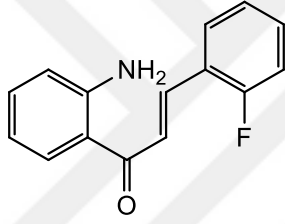
Besi yeri olarak % 10 fetal bovin serum ve % 2 streptomisin-penisilin içeren DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) kullanılmış ve analizler inkübatör içinde (% 5 CO₂, % 100 nem) 37 °C'da yapılmıştır. İlk olarak kuyucuklara 50 μL besi yeri konulan E-Plate 96 15 dk. steril kabinde ve 15 dk. inkübatörde bekletilmiş ve sonrasında inkübatör içindeki istasyona yerleştirilmiş ve arka plan (background) okuması yapılmıştır. Sonrasında kuyucuklara her bir kuyucukta $2,5 \times 10^4$ adet HeLa hücresi olacak şekilde 100 μL hücre süspaniyonu koyulmuştur. Bundan sonra plaka yarım saat steril kabinde ve oda koşullarında bekletilerek hücrelerin kuyucuk tabanına yerleşmesi beklenmiştir. Bu plaka istasyona yerleştirilerek 80 dk. boyunca 10 dakika aralıklarla ölçüm yapılmıştır. Bu sürede hücreler kuyucuk tabanına yerleşerek normal büyüme periyoduna girmiştir. Bundan sonra istasyondan çıkarılan plakanın kuyucuklarına steril DMSO ve besi yeri kullanılarak hazırlanan ekstre çözeltilerinden kuyucuklardaki son derişimler saf maddeler için 100, 50 ve 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ olacak şekilde çözeltiler eklenmiş ve sonrasında besi yeri ile kuyucuklardaki son hacim 200 μL 'ye tamamlanmıştır. Eklemelerden sonra plaka derhal istasyona yerleştirilmiş ve 48 saat boyunca 10 dakika aralıklarla analiz gerçekleştirilmiştir. Test çalışmaları üçer tekrarlı yapılmış ve grafikler standart sapma çubukları ile verilmiştir.

3. BULGULAR

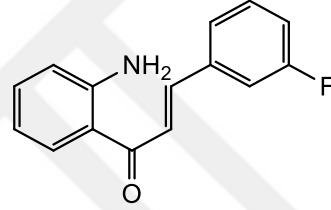
3.1. 3-5 ve 6-8 Nolu Bileşiklere Ait Formüller ve Adlandırmaları

Yapılan çalışmanın birinci bölümünün ilk aşamasının sonucunda 2-amino asetofenon (1) nolu bileşikler ile o-/m-/p-flor substitüe benzaldehit (2) nolu bileşiklerin Claisen-Schmidt reaksiyonu yöntemine göre hazırlanan 3, 4 ve 5 nolu kalkon bileşiklerin molekül içi Michael katılması ile halka kapanması sonucu elde edilen 3 adet 6, 7 ve 8 nolu azaflavanon bileşikler sentezlendi.

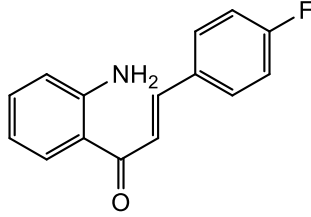
3-5 ve 6-8 Nolu bileşiklere ait formüller ve adlandırmaları aşağıda verilmiştir.



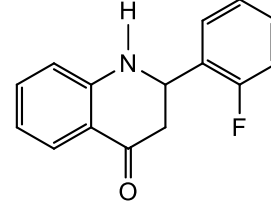
(2E)-1-(2-aminofenil)-3-(2-florofenil)-2-propen-1-on, 3



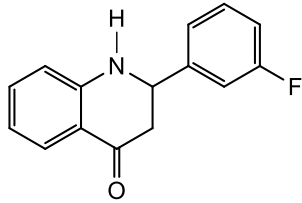
(2E)-1-(2-aminofenil)-3-(3-florofenil)-2-propen-1-on, 4



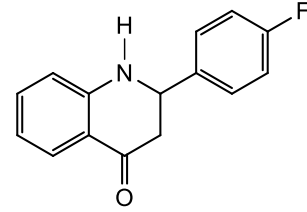
(2E)-1-(2-aminofenil)-3-(4-florofenil)-2-propen-1-on, 5



2-(2-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1H)-on, 6



2-(3-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1H)-on, 7

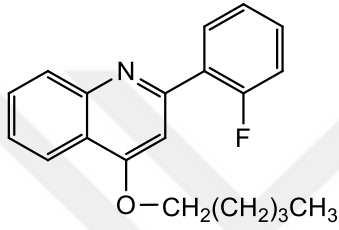


2-(4-florofenil)-2,3-dihidrokinolin-4(1H)-on, 8

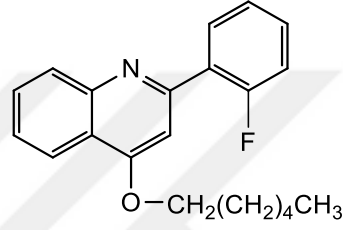
3.2. 9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu Bileşiklere Ait Formüller ve Adlandırmaları

Çalışmamızın üçüncü aşamasında ise molekül içi Michael katılması ile halka kapanması sonucu elde edilen (6, 7 ve 8) nolu bileşiklerin enolizasyonu-alkillenmesi üzerinden ilerleyen hava yükseltgenmesi reaksiyonu ile literatür de daha önceden bilinmeyen 33 adet yeni **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşikler sentezlendi.

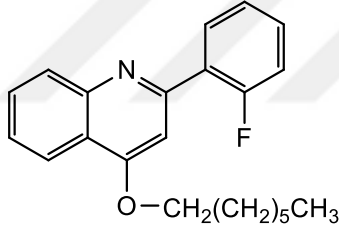
9a-k, **10a-k** ve **11a-k** Nolu seri bileşiklere ait formüller ve adlandırmaları aşağıda verilmiştir.



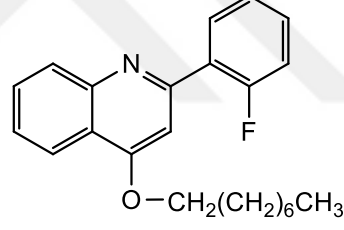
2-(2-florofenil)-4-(pentiloksi)kinolin, **9a**



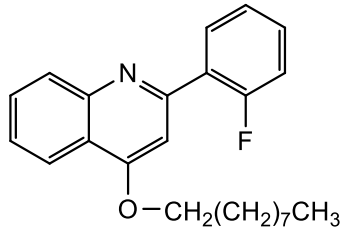
2-(2-florofenil)-4-(hegziloksi)kinolin, **9b**



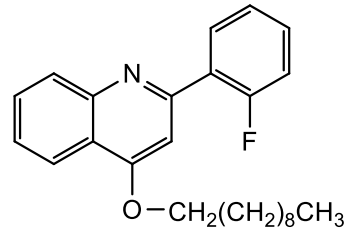
2-(2-florofenil)-4-(heptiloksi)kinolin, **9c**



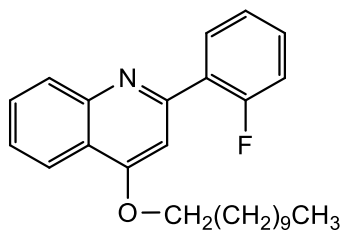
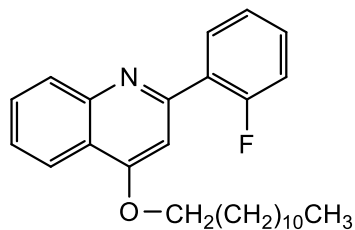
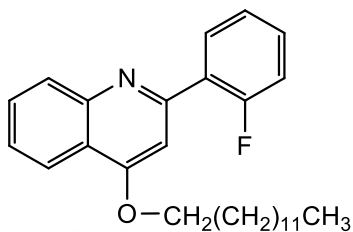
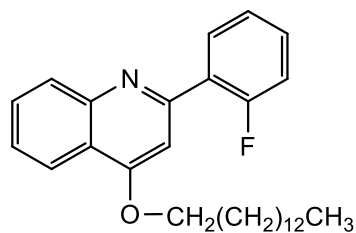
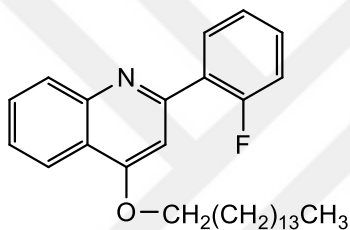
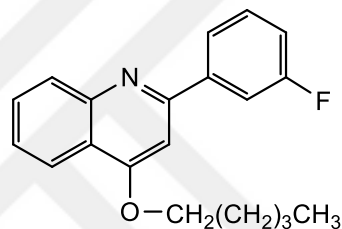
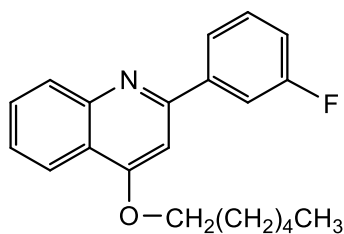
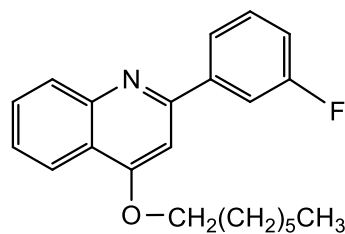
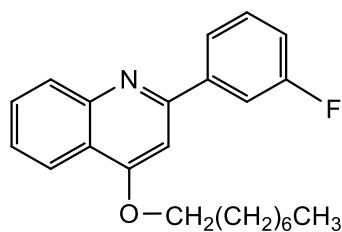
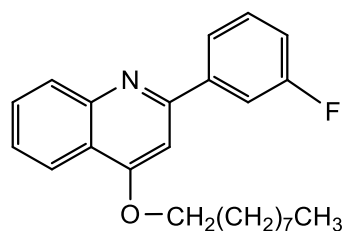
2-(2-florofenil)-4-(oktiloksi)kinolin, **9d**

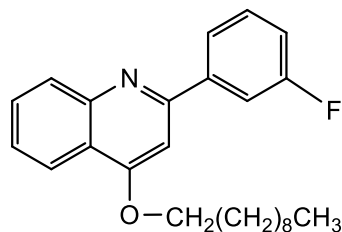
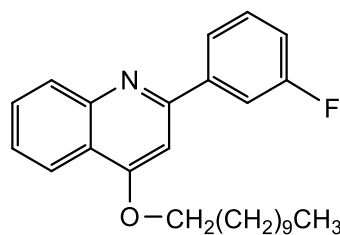
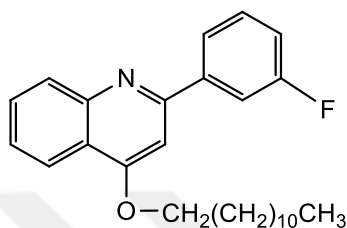
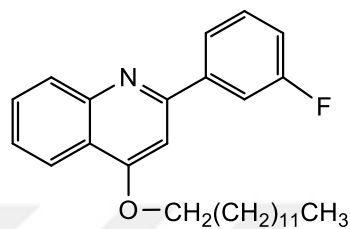
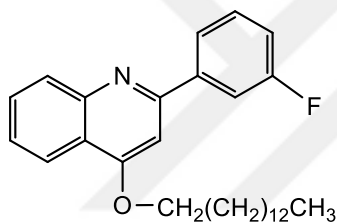
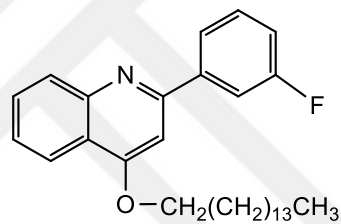
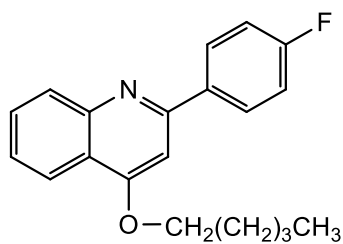
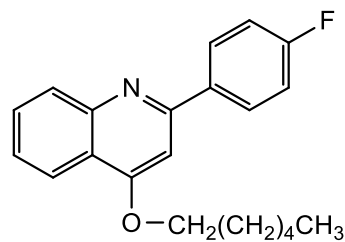
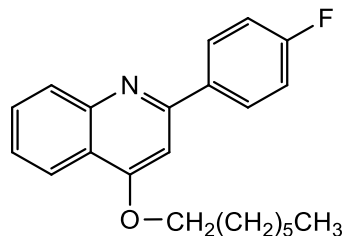
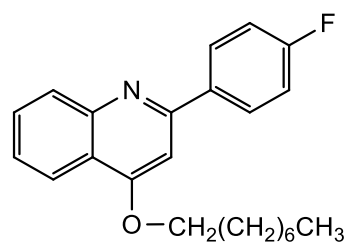


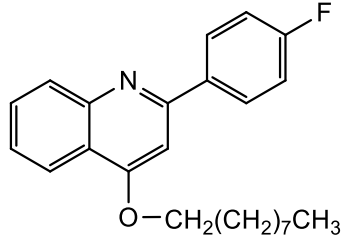
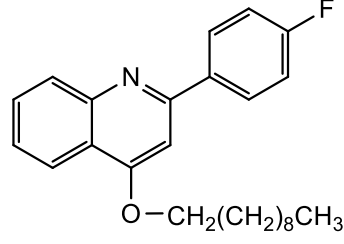
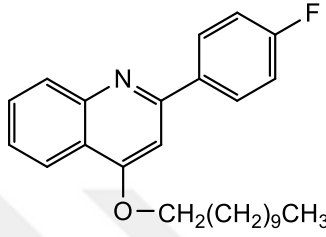
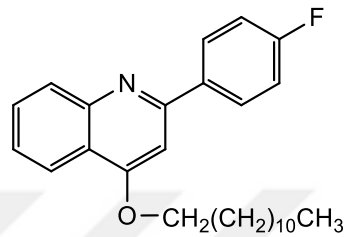
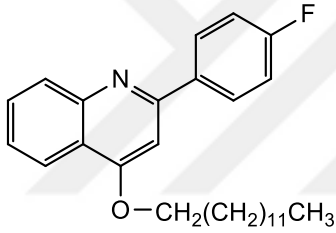
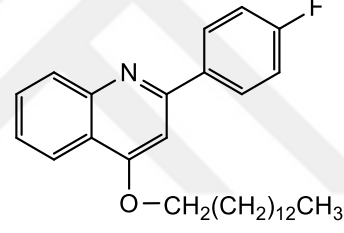
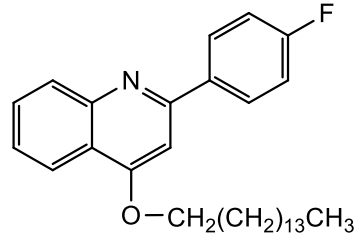
2-(2-florofenil)-4-(noniloksi)kinolin, **9e**



4-(desiloksi)-2-(2-florofenil)kinolin, **9f**

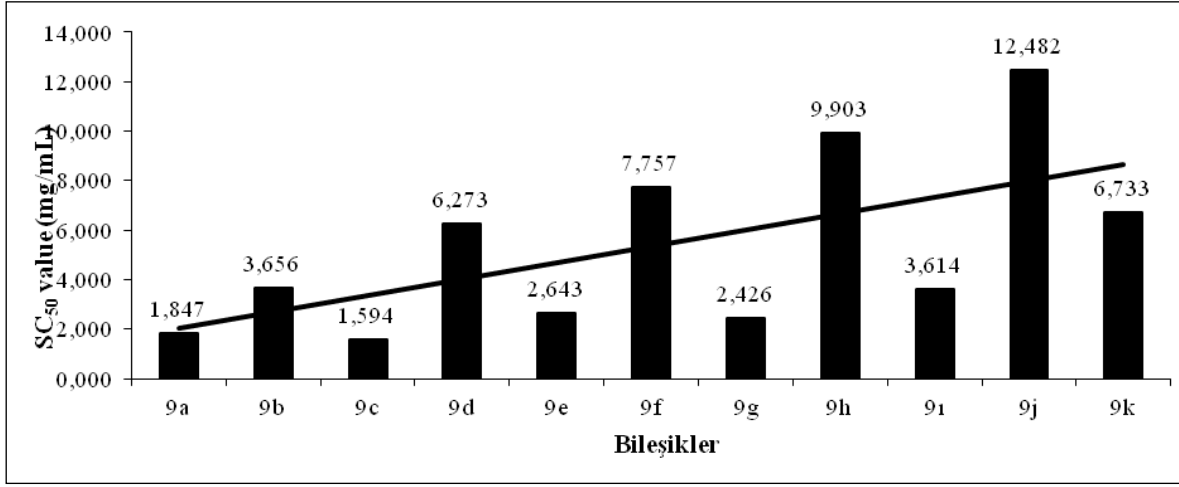
2-(2-florofenil)-4-(undesiloksi)kinolin, **9g**4-(dodesiloksi)-2-(2-florofenil)kinolin, **9h**2-(2-florofenil)-4-(tridesiloksi)kinolin, **9i**2-(2-florofenil)-4-(tetradesiloksi)kinolin, **9j**2-(2-florofenil)-4-(pentadesiloksi)kinolin, **9k**2-(3-florofenil)-4-(pentiloksi)kinolin, **10a**2-(3-florofenil)-4-(hegziloksi)kinolin, **10b**2-(3-florofenil)-4-heptiloksi)kinolin, **10c**2-(3-florofenil)-4-(oktiloksi)kinolin, **10d**2-(3-florofenil)-4-(noniloksi)kinolin, **10e**

4-(desiloksi)-2-(3-florofenil)kinolin, **10f**2-(3-florofenil)-4-(undesiloksi)kinolin, **10g**4-(dodesiloksi)-2-(3-florofenil)kinolin, **10h**2-(3-florofenil)-4-(tridesiloksi)kinolin, **10i**2-(3-florofenil)-4-(tetradeciloksi)kinolin, **10j**2-(3-florofenil)-4-(pentadesiloksi)kinolin, **10k**2-(4-florofenil)-4-(pentiloksi)kinolin, **11a**2-(4-florofenil)-4-(hegziloksi)kinolin, **11b**2-(4-florofenil)-4-(heptiloksi)kinolin, **11c**2-(4-florofenil)-4-(oktiloksi)kinolin, **11d**

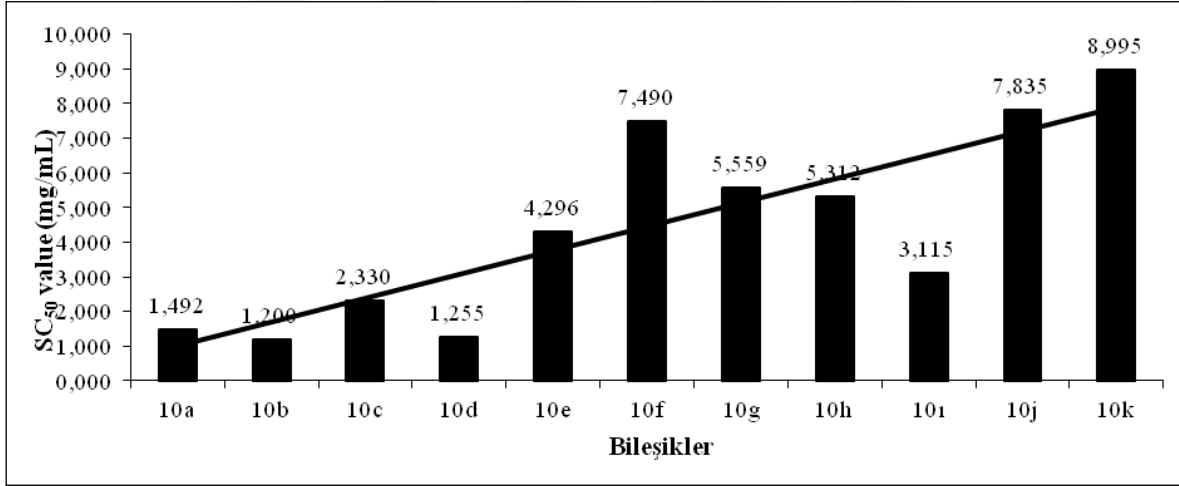
2-(4-florofenil)-4-(noniloksi)kinolin, **11e**4-(desiloksi)-2-(4-florofenil)kinolin, **11f**2-(4-florofenil)-4-(undesiloksi)kinolin, **11g**4-(dodesiloksi)-2-(4-florofenil)kinolin, **11h**2-(4-florofenil)-4-(tridesiloksi)kinolin, **11i**2-(4-florofenil)-4-(tetradesiloksi)kinolin, **11j**2-(4-florofenil)-4-(pentadesiloksi)kinolin, **11k**

3.3. 9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu Kinolin Yapılı Bileşiklerinin Antioksidan Aktiviteleri

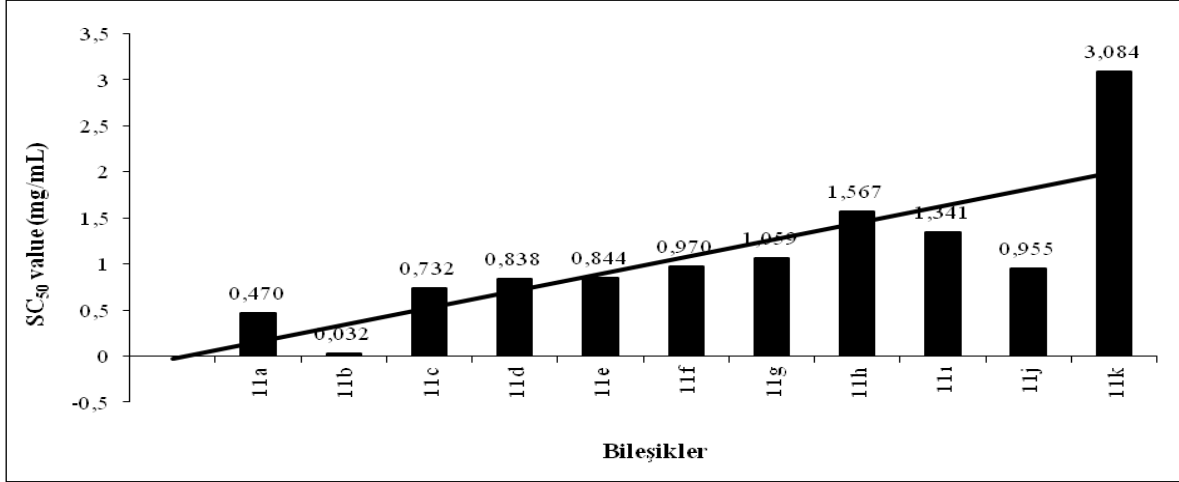
Sentezlenen **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu kinolin yapıları seri bileşiklerinin antioksidan aktiviteleri 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) ve Demir (III) İndirgeme / Antioksidan Güç (FRAP) metodlarına göre test edilmiş ve elde edilen sonuçlar aşağıda Şekil 4-10'da sunulmuştur.



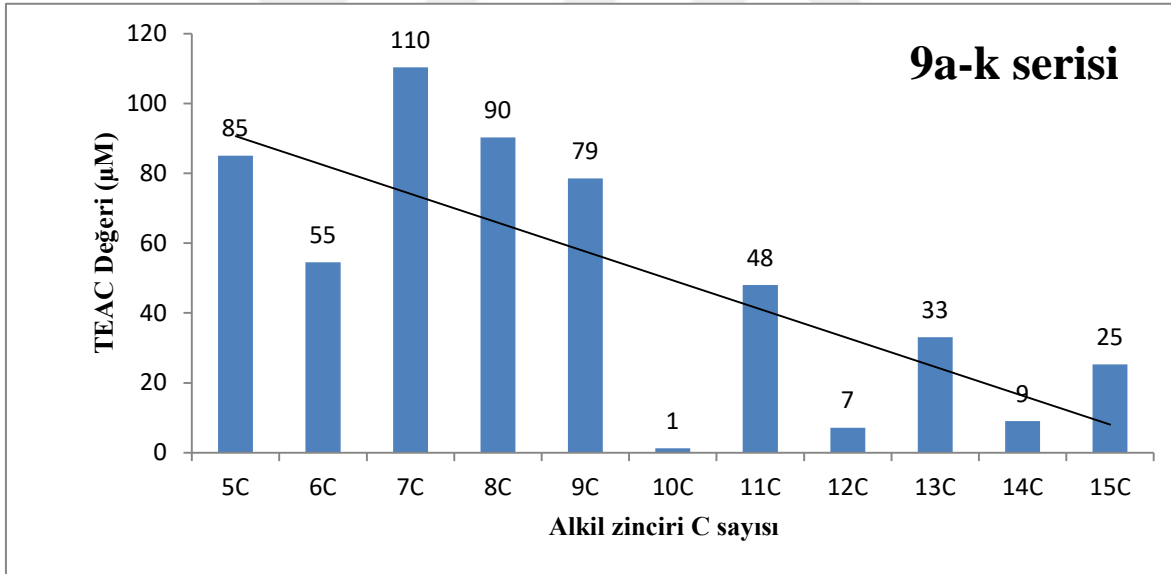
Şekil 4. Sentezlenmiş **9a-k** nolu bileşiklerin DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş SC₅₀ (mg/mL) değerleri. Standart antioksidan Trolox'un SC₅₀ değeri 0,0019 mg/mL olarak belirlenmiştir. SC₅₀ değeri test ortamında bulunan DPPH konsantrasyonunu yarıya düşüren numune konsantrasyonudur.



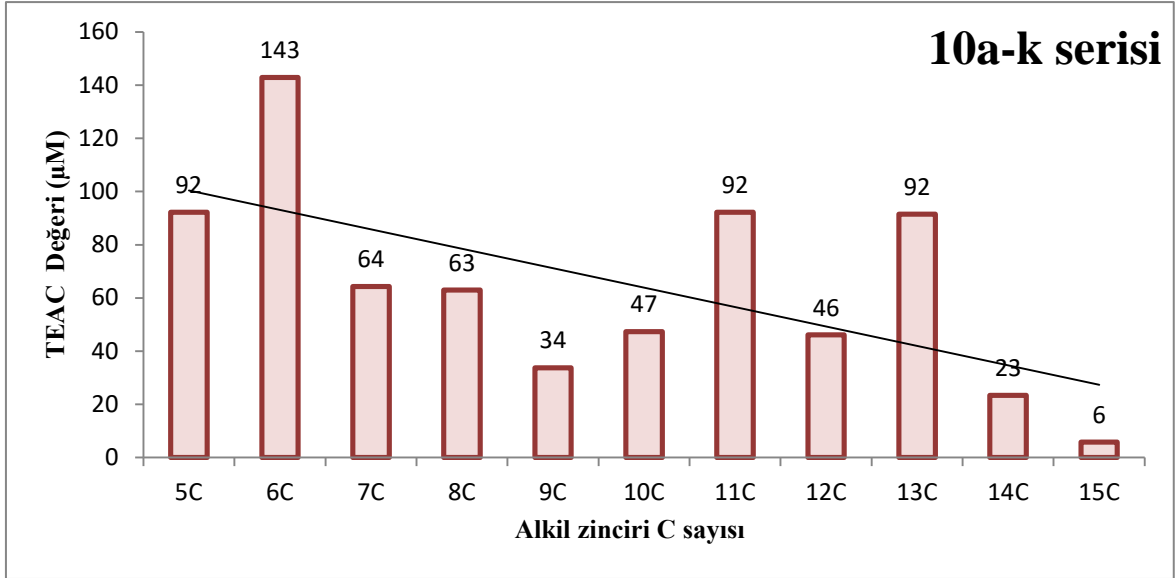
Şekil 5. Sentezlenmiş **10a-k** nolu bileşiklerin DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş SC₅₀ (mg/mL) değerleri. Standart antioksidan Trolox'un SC₅₀ değeri mg/mL olarak belirlenmiştir. SC₅₀ değeri test ortamında bulunan DPPH konsantrasyonunu yarıya düşüren numune konsantrasyonudur.



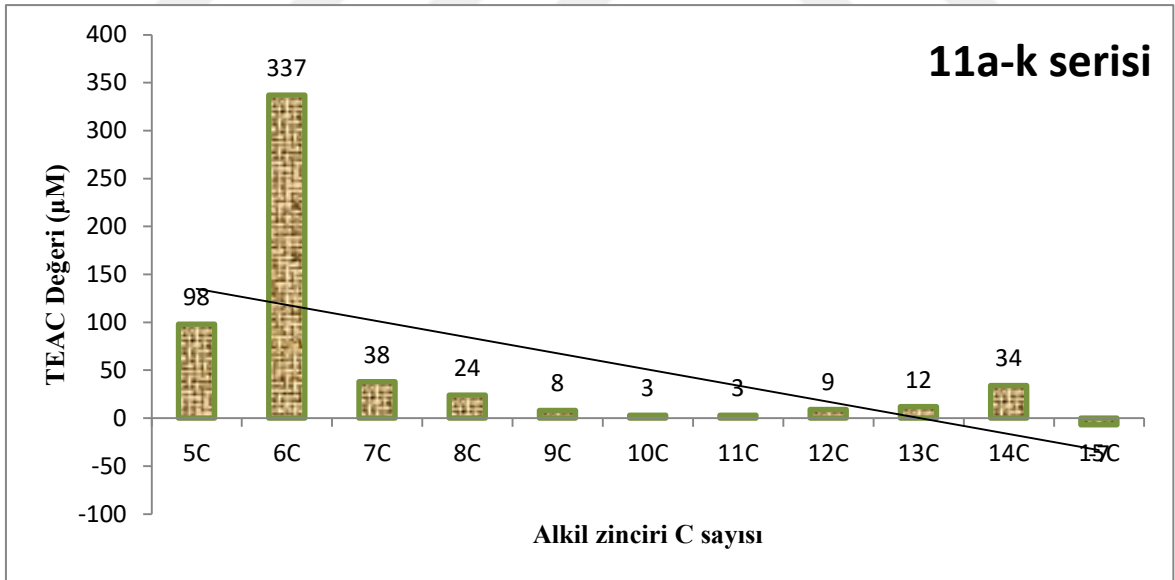
Şekil 6. Sentezlenmiş **11a-k** nolu bileşiklerin DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş SC₅₀ (mg/mL) değerleri. Standart antioksidan C vitamini SC₅₀ değeri 0,0052 mg/mL olarak belirlenmiştir. SC₅₀ değeri test ortamında bulunan DPPH konsantrasyonunu yarıya düşüren numune konsantrasyonudur.



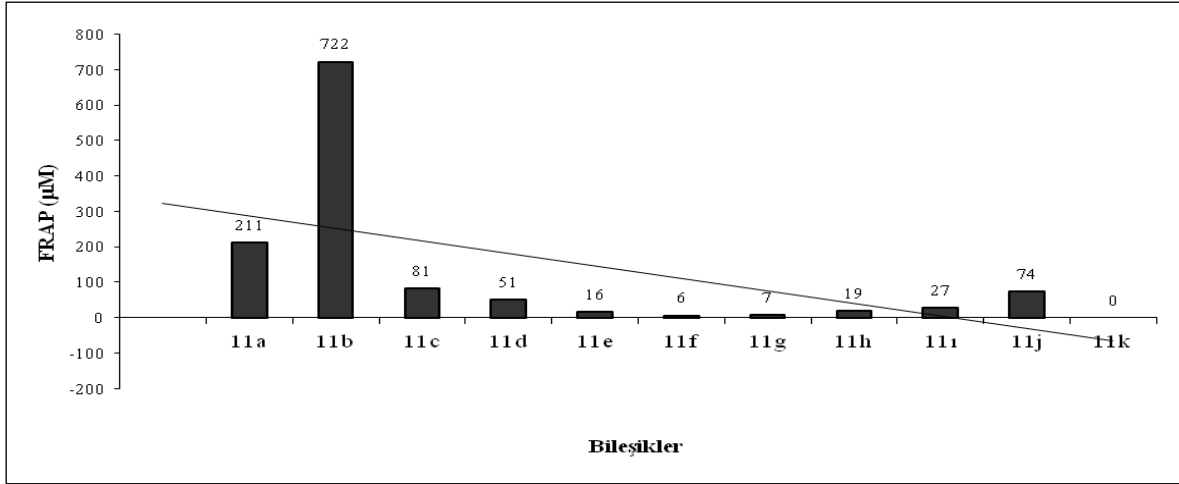
Şekil 7. Sentezlenmiş **9a-k** nolu bileşiklerin demir (III) indirgeme/antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş µM TEAC değerleri. TEAC değerleri Trolox'un beş farklı (62,5-1000 µM) konsantrasyonuyla elde edilen absorbans-konsantrasyon grafiğinde numune absorbansına karşılık gelen Trolox konsantrasyonunun "Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite" (µM TEAC) olarak ifade edilmesiyile belirlenmiştir.



Şekil 8. Sentezlenmiş **10a-k** nolu bileşiklerin demir (III) indirgeme/antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş μM TEAC değerleri. TEAC değerleri Trolox'un beş farklı (62,5-1000 μM) konsantrasyonuyla elde edilen absorbans-konsantrasyon grafiğinde numune absorbansına karşılık gelen Trolox konsantrasyonunun "Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite" (μM TEAC) olarak ifade edilmesiyle belirlenmiştir



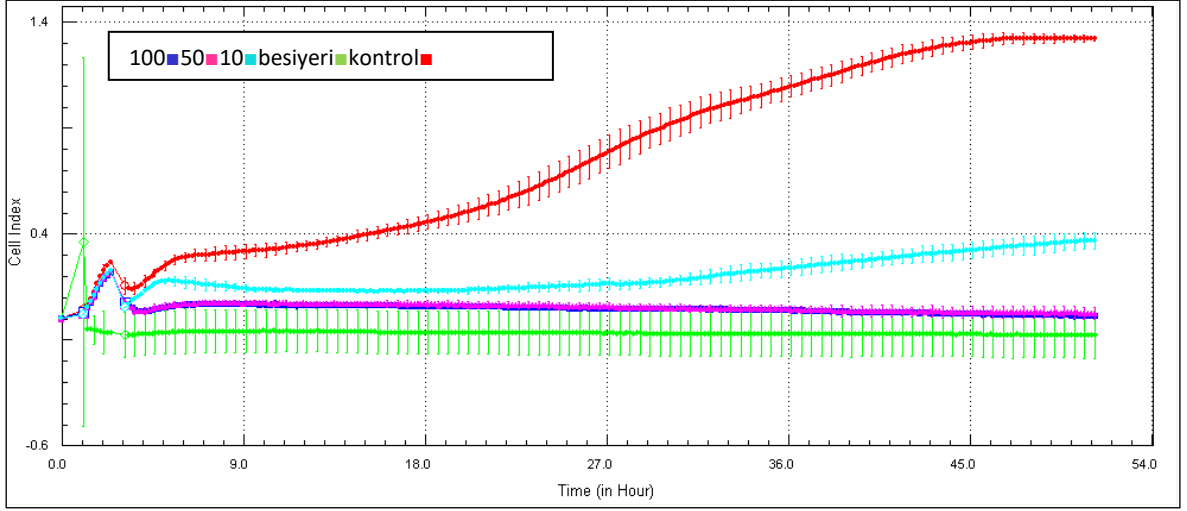
Şekil 9. Sentezlenmiş **11a-k** nolu bileşiklerin demir (III) indirgeme/antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş μM TEAC değerleri. TEAC değerleri Trolox'un beş farklı (62,5-1000 μM) konsantrasyonuyla elde edilen absorbans-konsantrasyon grafiğinde numune absorbansına karşılık gelen Trolox konsantrasyonunun "Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite" (μM TEAC) olarak ifade edilmesiyle belirlenmiştir.



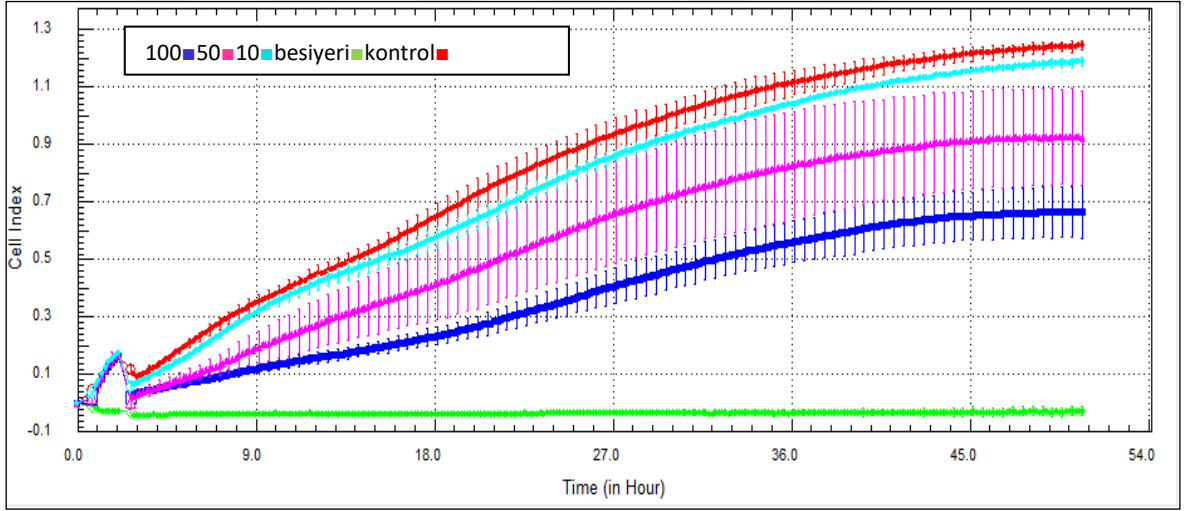
Şekil 10. Sentezlenmiş **11a-k** nolu bileşiklerin demir (III) indirgeme/antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş μM FRAP değerleri. FRAP değerleri C vitamini'nin beş farklı (62,5-1000 μM) konsantrasyonuyla elde edilen absorbans-konsantrasyon grafiğinde numune absorbansına karşılık gelen C vitamini konsantrasyonunun "C vitamini eşdeğeri antioksidan kapasite" (μM FRAP) olarak ifade edilmesiyle belirlenmiştir.

3.4. **9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu Kinolin Yapılı Bileşiklerinin Antikanser Aktiviteleri**

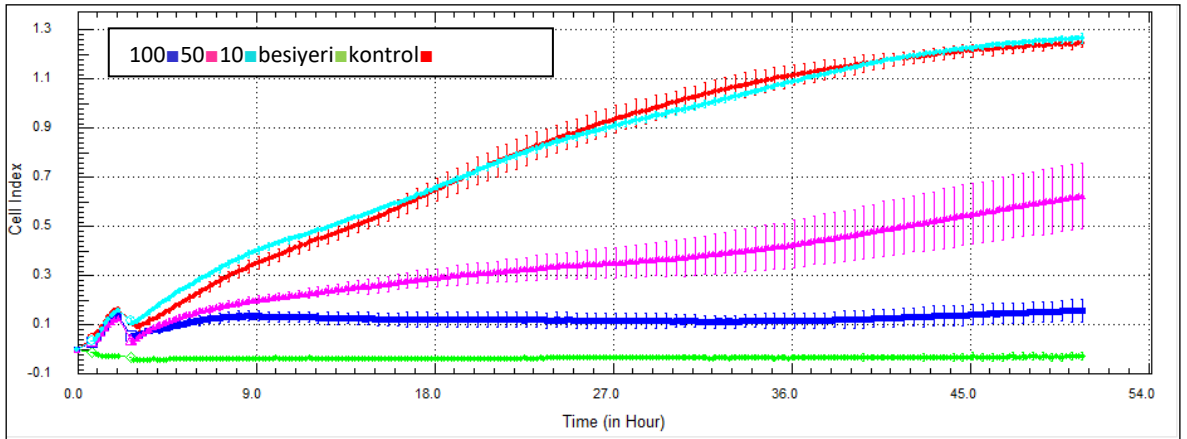
Sentezlenen **9a-k, 10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin tümüne ilişkin antikanser testler yapılmıştır. **9k** nolu bileşik çözücü olarak kullanılan DMSO'da çözünmediği için herhangi bir aktivitesi gözlenmemiştir. Aktif bulunan **9a-j, 10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşikler ve rahim kanseri (HeLa) hücrelerine karşı gerçek zamanlı ölüm değerleri üç tekrarlı yapılab ve grafikler standart sapma çubukları ile verilmiştir. Bunlara ait veriler aşağıda Şekil 11-42'de sunulmuştur.



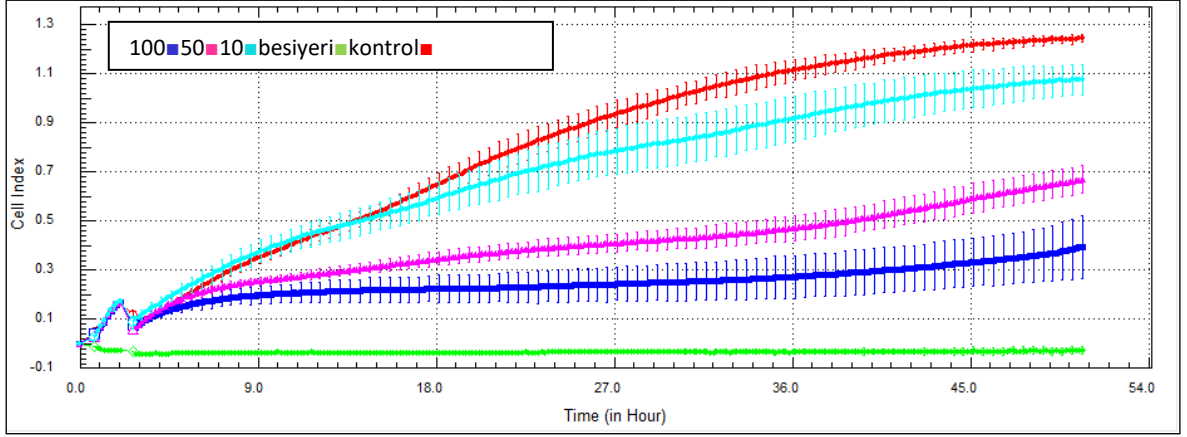
Şekil 11. 9a Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



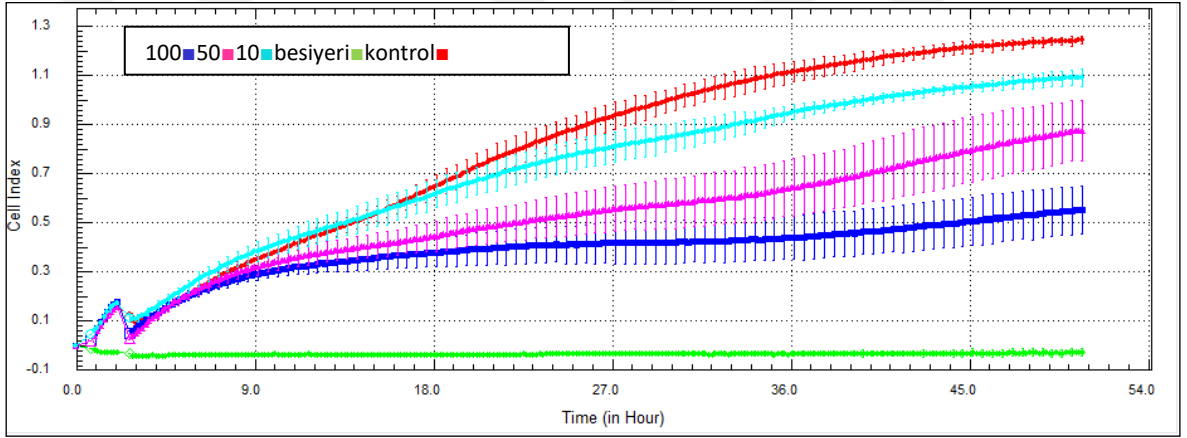
Şekil 12. 9b Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



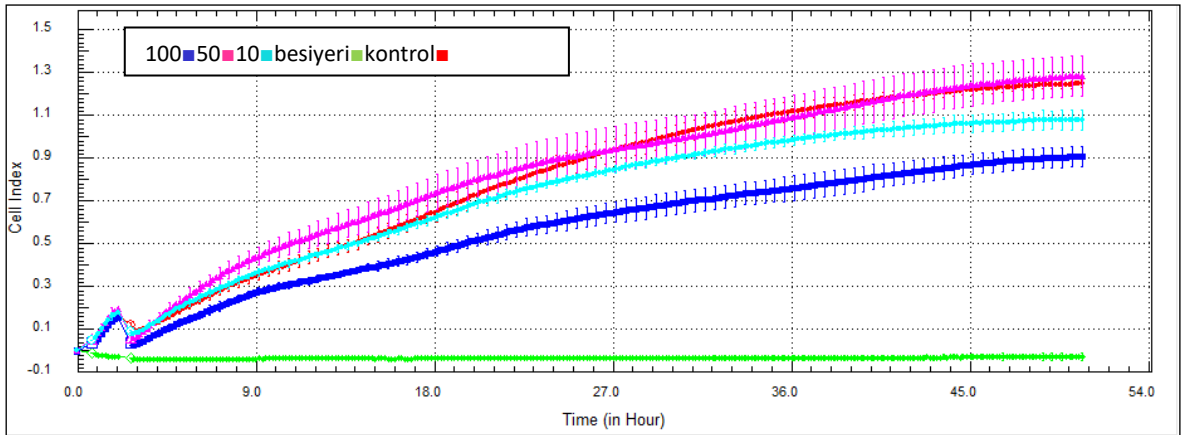
Şekil 13. 9c Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



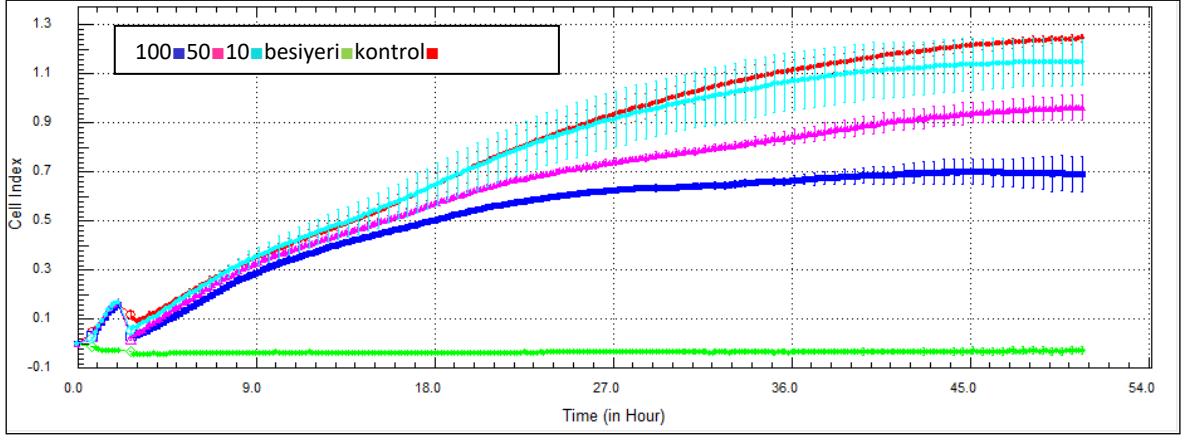
Şekil 14. **9d** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



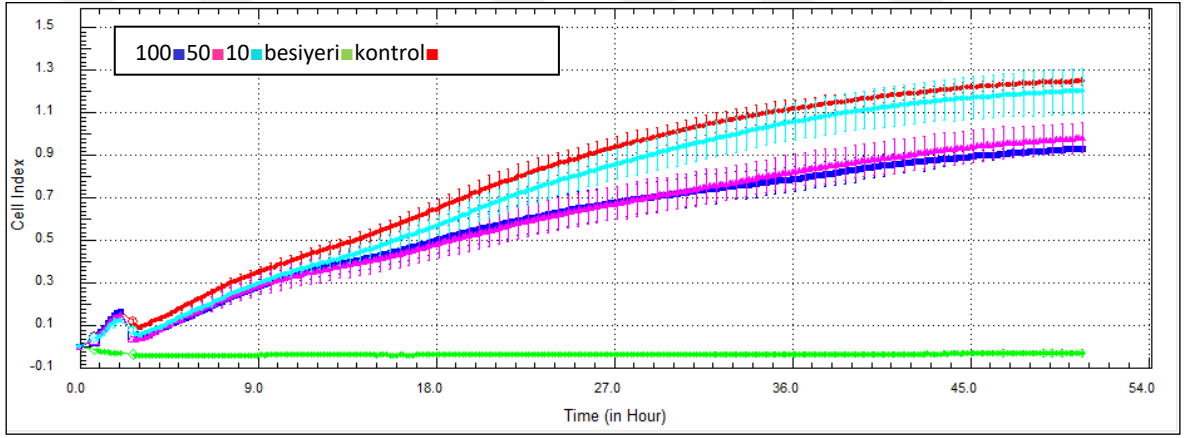
Şekil 15. **9e** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



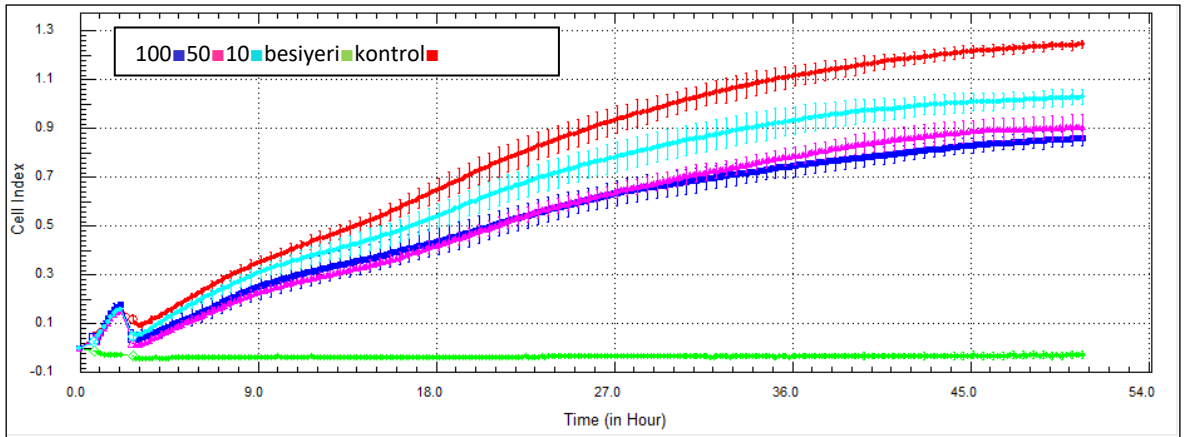
Şekil 16. **9f** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



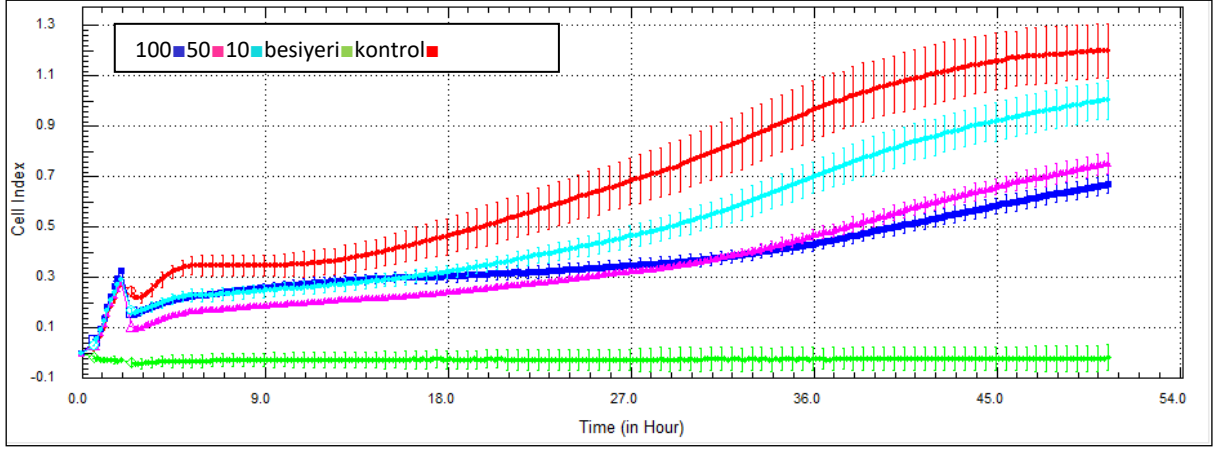
Şekil 17. 9g Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



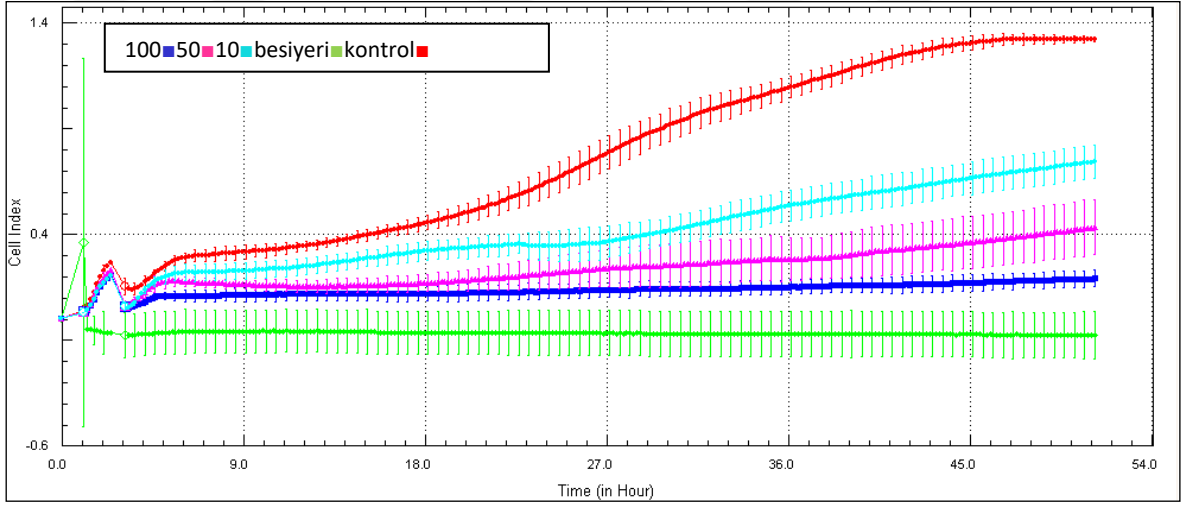
Şekil 18. 9h Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



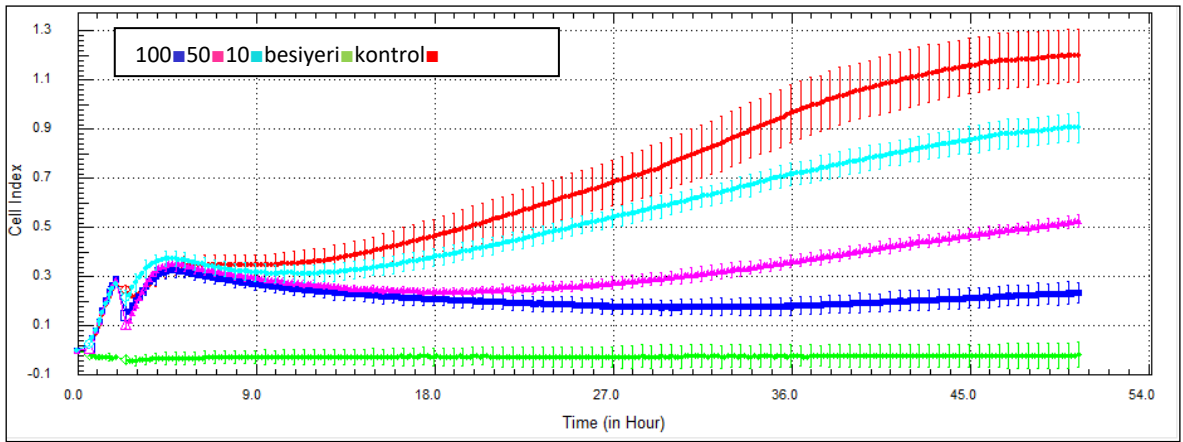
Şekil 19. 9i Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



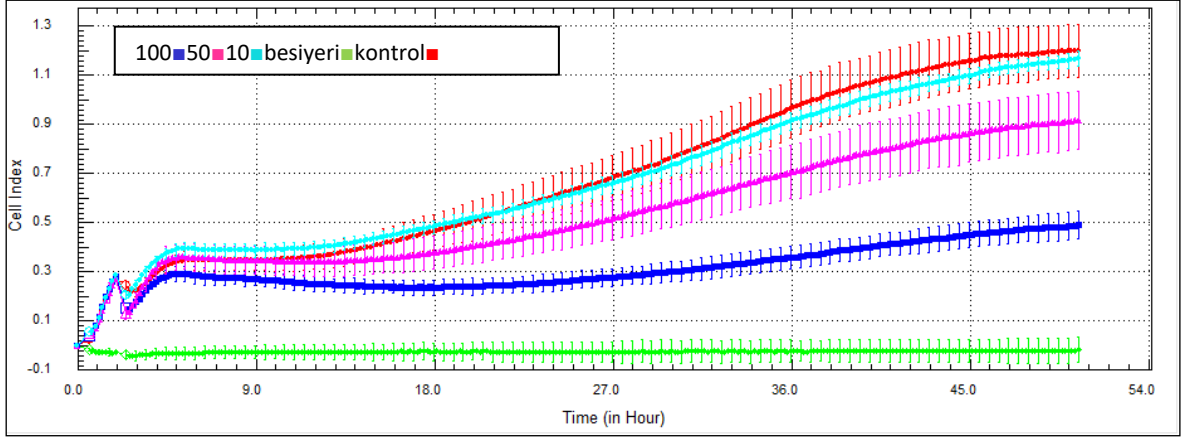
Şekil 20. 9j Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



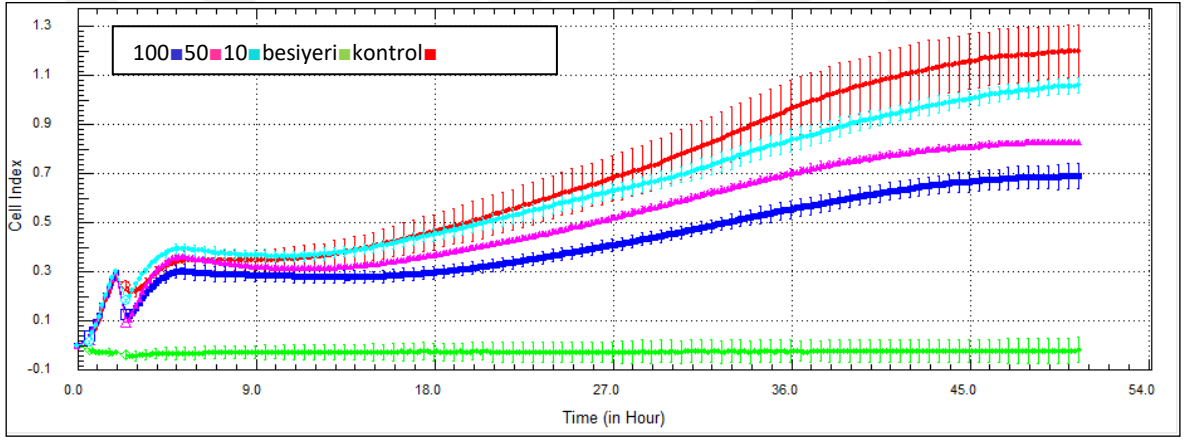
Şekil 21. 10a Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



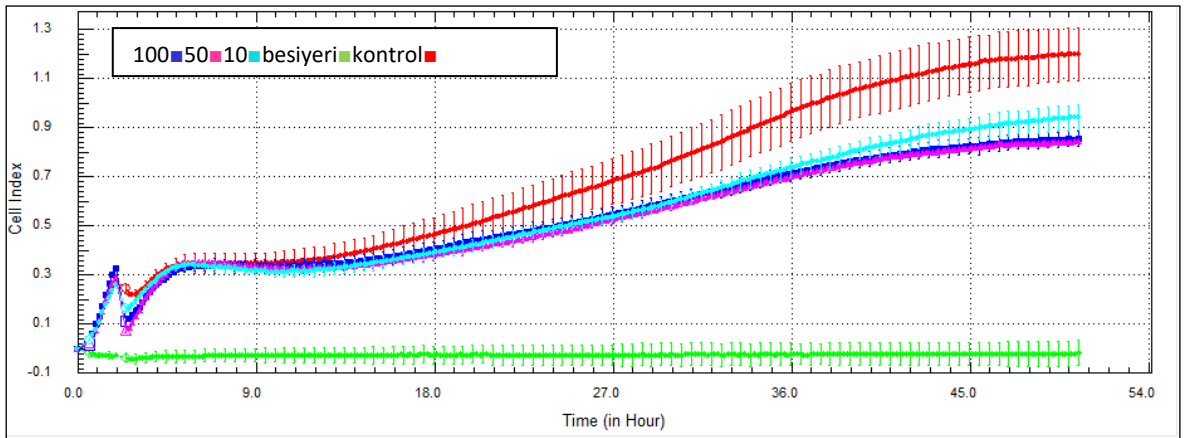
Şekil 22. 10b Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



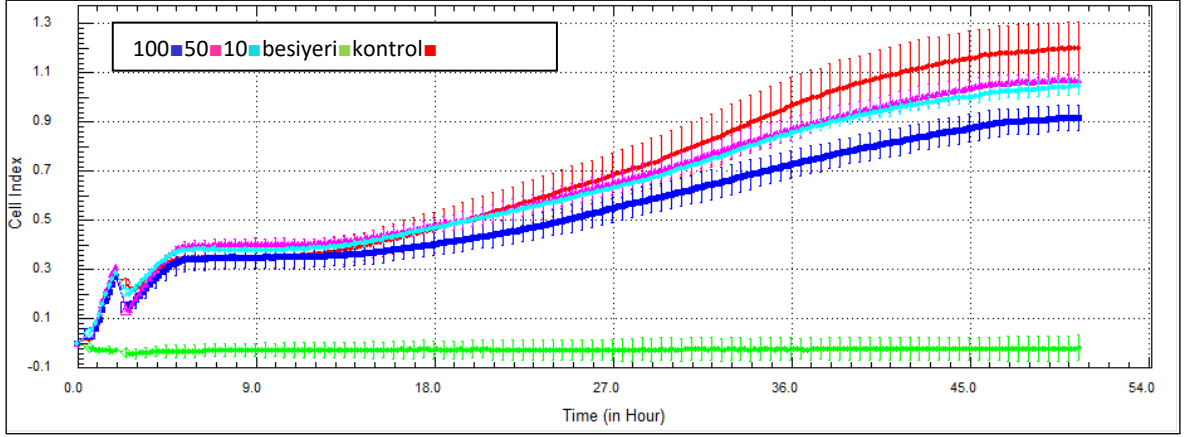
Şekil 23. **10c** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



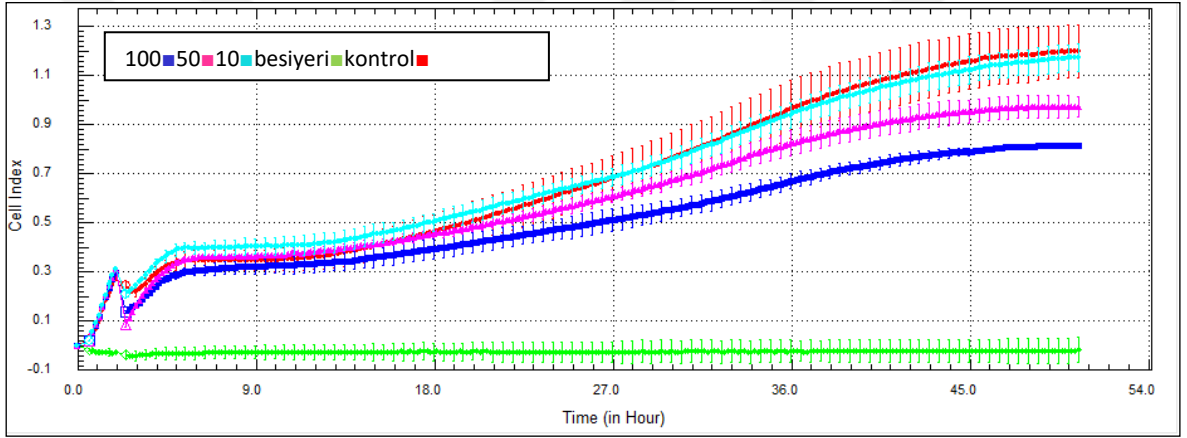
Şekil 24. **10d** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



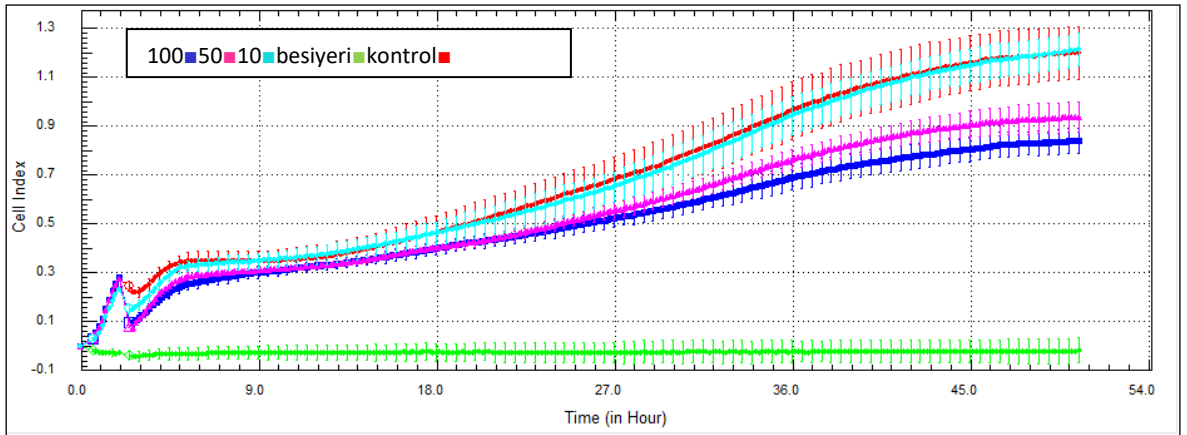
Şekil 25. **10e** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



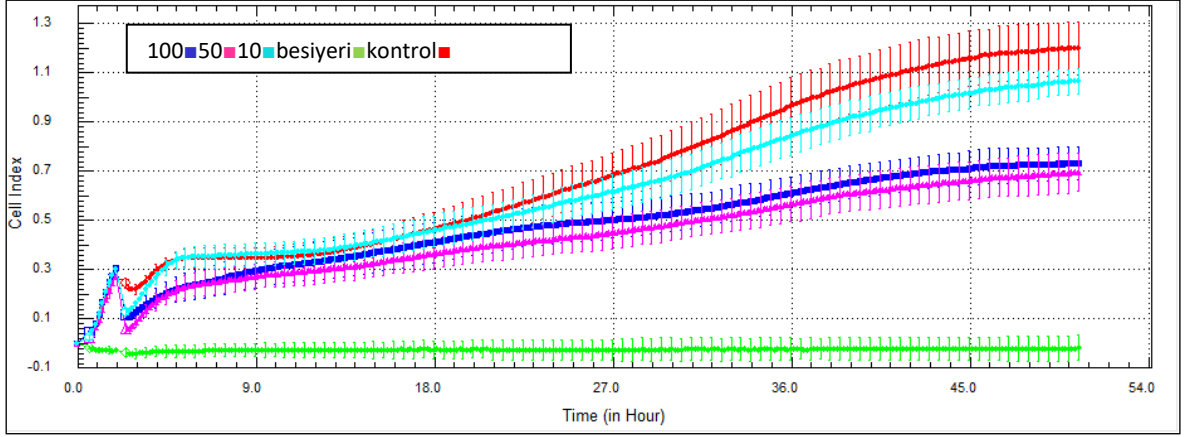
Şekil 26. **10f** nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



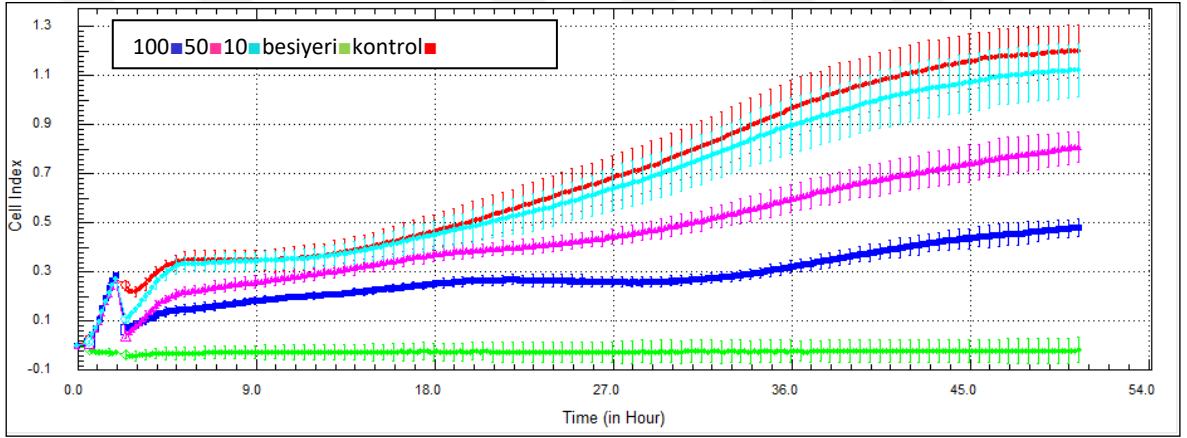
Şekil 27. **10g** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



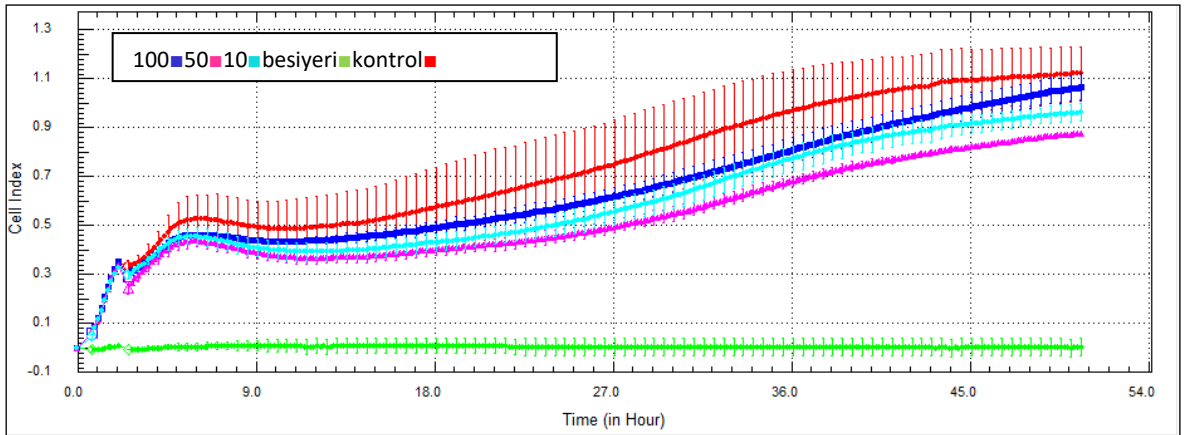
Şekil 28. **10h** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



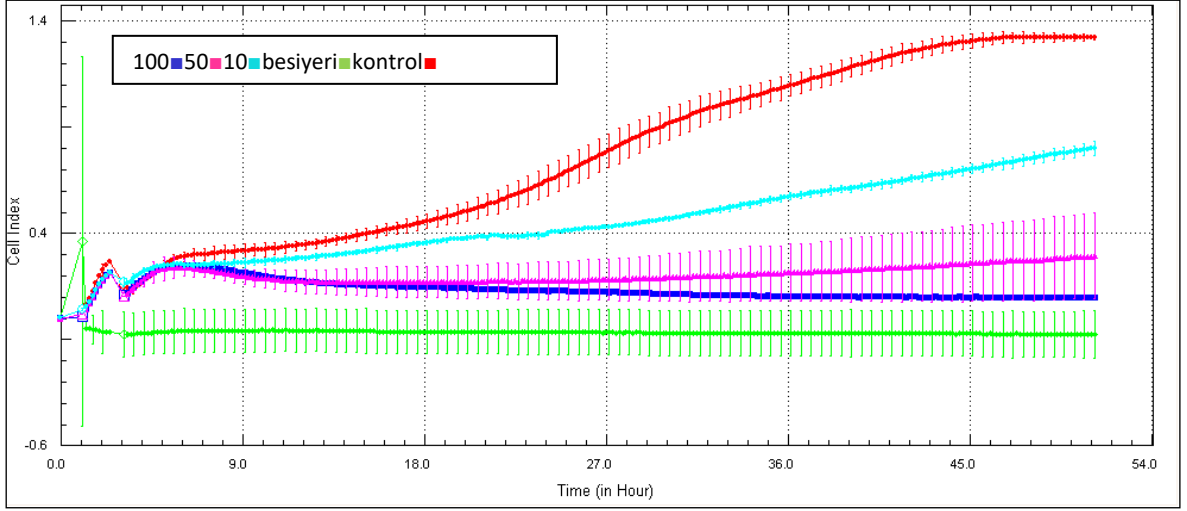
Şekil 29. **10i** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



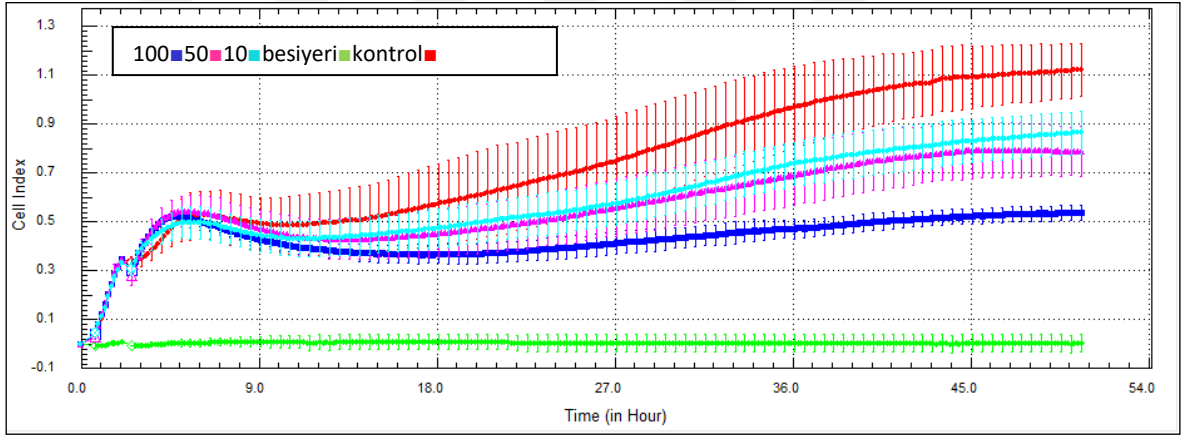
Şekil 30. **10j** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



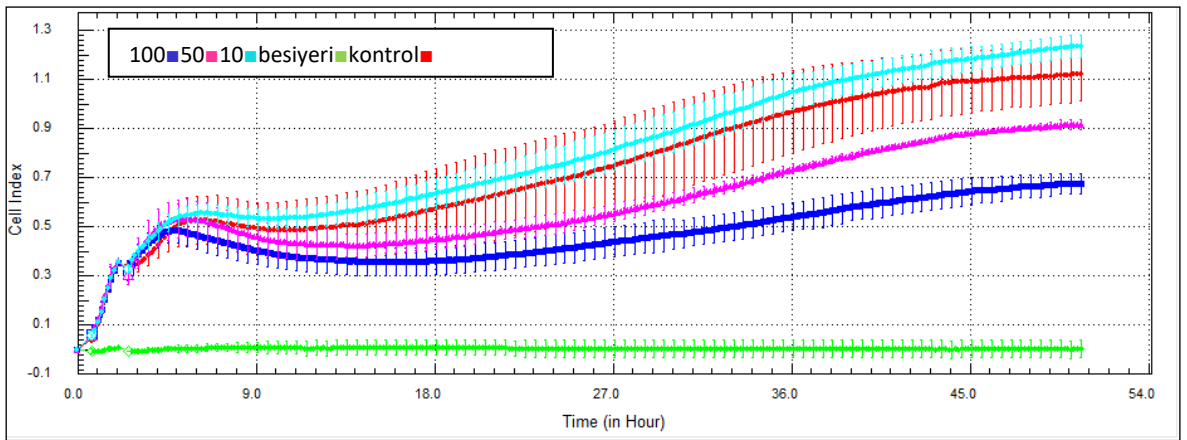
Şekil 31. **10k** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



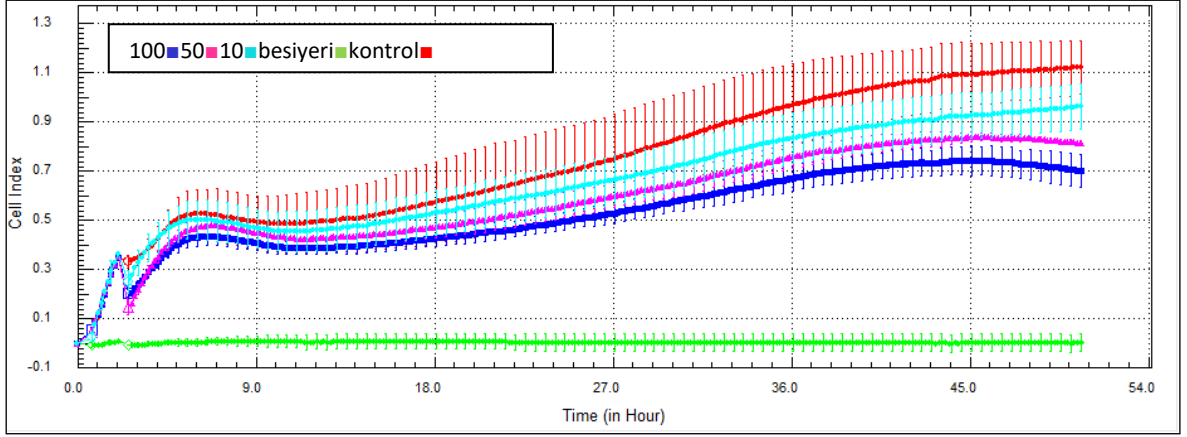
Şekil 32. **11a** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



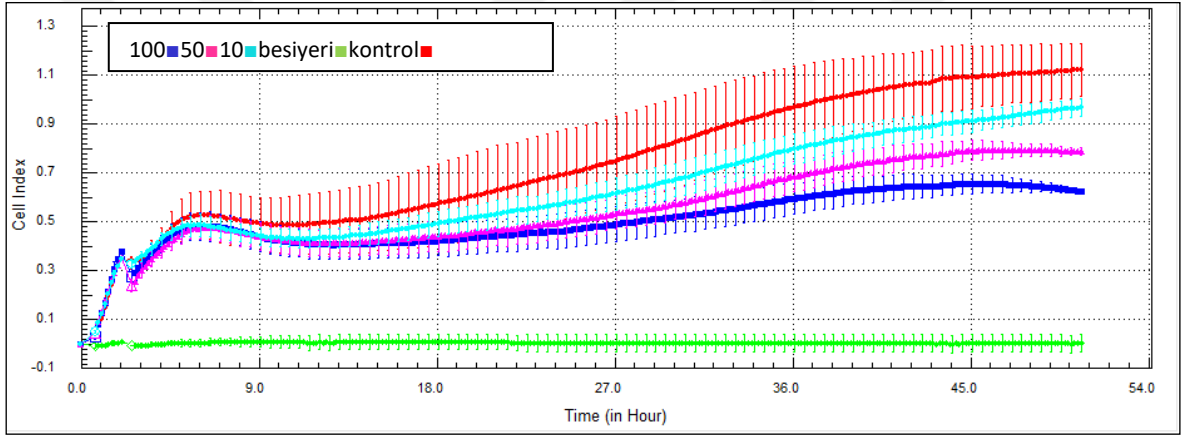
Şekil 33. **11b** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



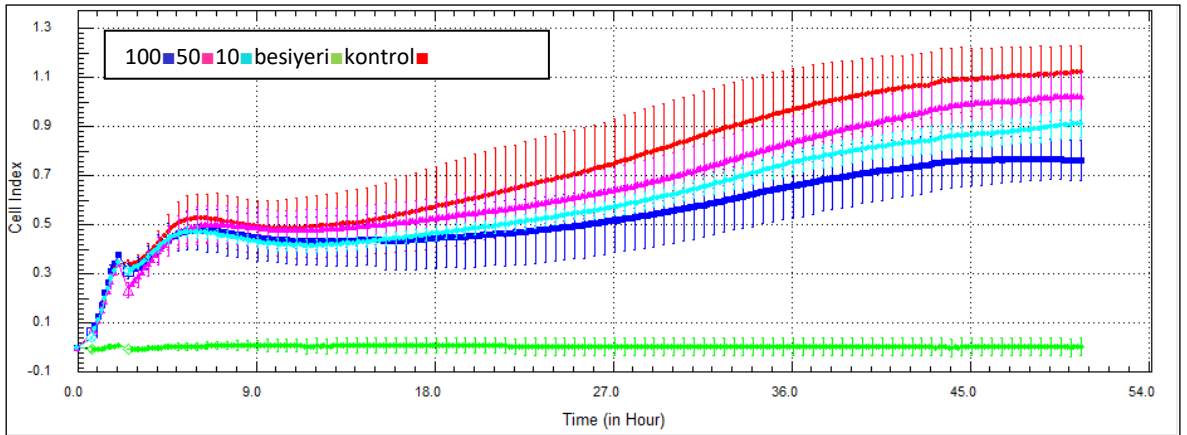
Şekil 34. **11c** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



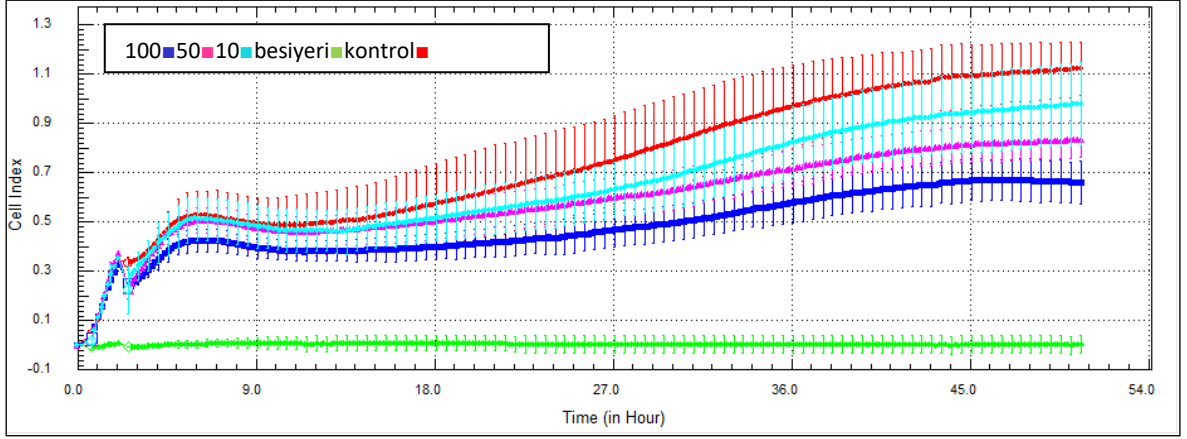
Şekil 35. **11d** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



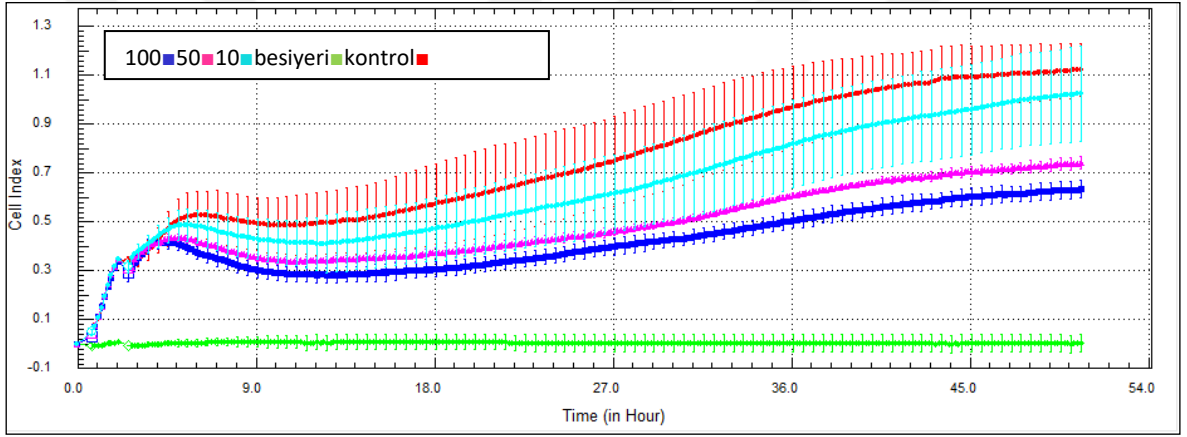
Şekil 36. **11e** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



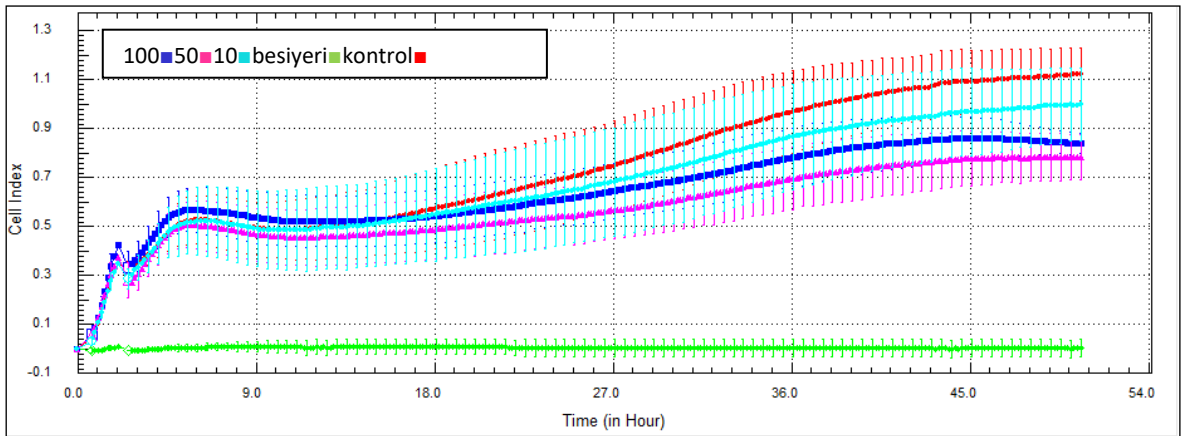
Şekil 37. **11f** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



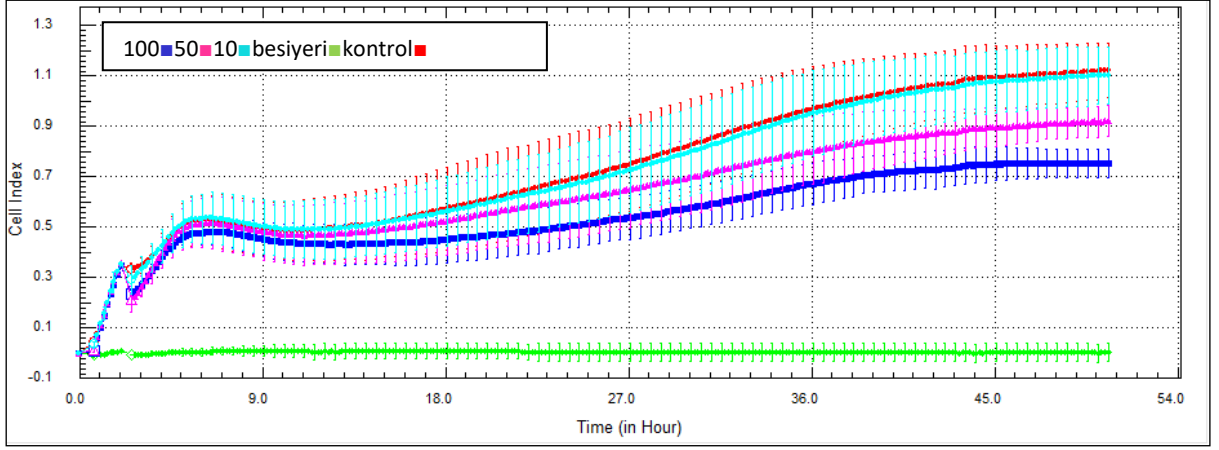
Şekil 38. **11g** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



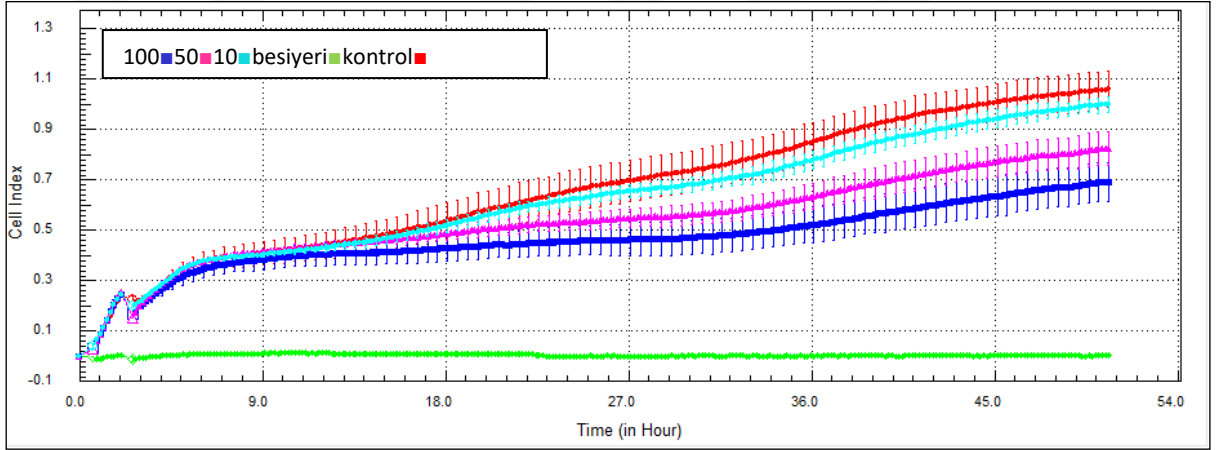
Şekil 39. **11h** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



Şekil 40. **11i** Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği



Şekil 41. 11j Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği

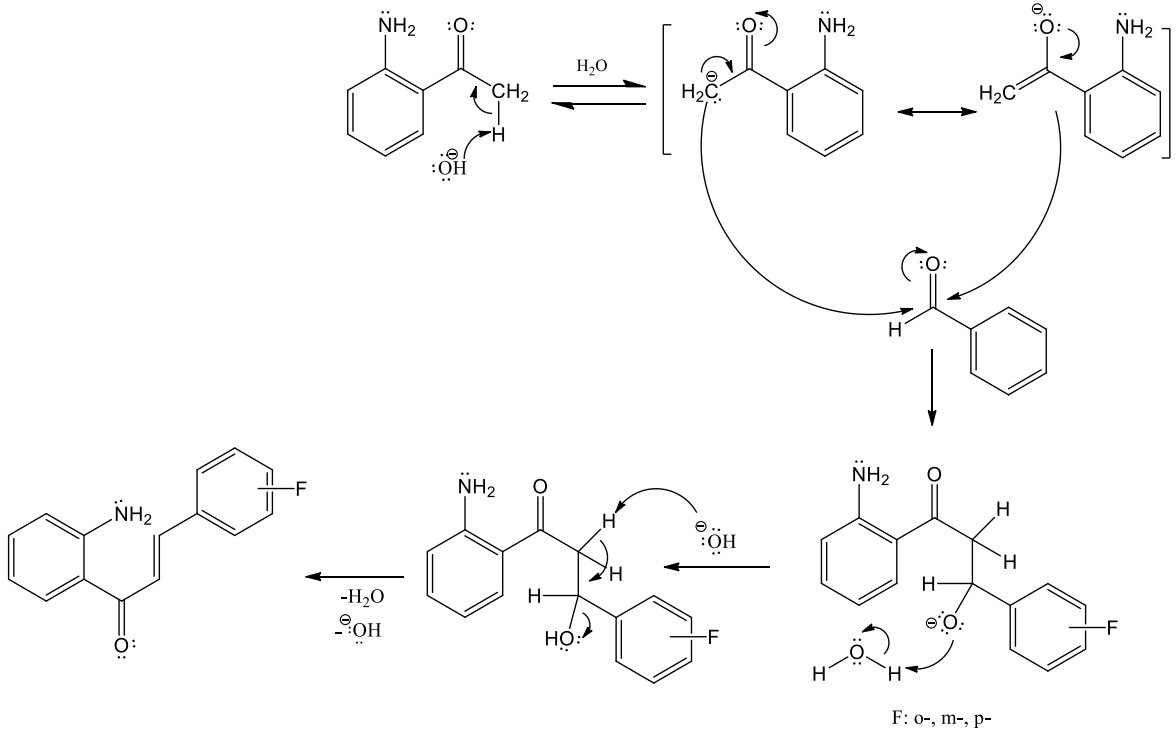


Şekil 42. 11k Nolu bileşiğe ait gerçek zamanlı hücre ölüm grafiği

4. TARTIŞMA

4.1. 3-5 Nolu Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizması

Çalışmanın sentez bölümünün ilk aşamasında **3**, **4** ve **5** nolu kalkon bileşikler, 2-amino asetofenon (**1**) nolu ile *o*-/*m*-/*p*- substitüe -F grubunun bulunduğu benzaldehit (**2**) nolu maddelerinden başlanarak, etanollü ortamda NaOH kullanılarak oda koşullarında sentezlendi. Claisen-Schmidt (Aldol) reaksiyonu kullanılarak elde edilen **3**, **4** ve **5** nolu kalkon bileşikleri, ortamda bulunan baz molekülünün, 2-amino asetofenon (**1**) nolu bileşiğin α -karbonlarından birer proton koparması ile başlar. Oluşan enolat anyonları ortama eklenen benzaldehit türevlerindeki karbonil karbonuna saldırması ile bir alkoksit iyonu oluşur. Oluşan iyon ortamda bulunan su molekülünden bir proton kopararak nispeten daha kararlı bir ara ürün oluşur. Daha sonra oluşan üründen bir su molekülünün ayrılması ile **3**, **4** ve **5** nolu kalkon bileşikleri elde edildi [117-119]. Sentez mekanizması Şekil 43'de görülmektedir .

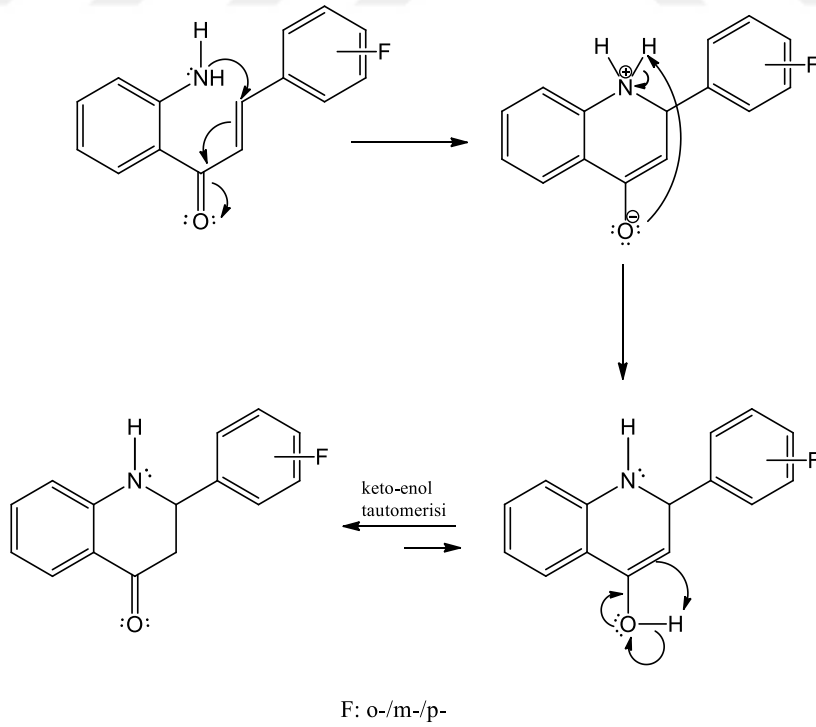


Şekil 43. **3**, **4** ve **5** Nolu bileşiklerin sentez mekanizması

Sentezin ilk aşamasındaki **3**, **4** ve **5** nolu bileşiklerin yapılan literatür araştırmaları sonucunda bilinen bileşikler olduğu tespit edildi. Sentezlenen bu **3**, **4** ve **5** nolu bileşiklere ait bu veriler, literatürdeki bilinen benzer bileşiklerin verileri ile uyumluluk göstermektedir [120-122].

4.2. **6**, **7** ve **8** Nolu Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizması, Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması

Sentez bölümümüzün ikinci aşamasında **6**, **7** ve **8** nolu azaflavanon bileşikleri **3**, **4** ve **5** nolu kalkon bileşiklerinin çözücüsüz ortamda K-10 klay kullanılarak mikrodalga ışıma reaksiyonu sonucu sentezlendi. Molekül içi Michael katılması ile halka kapanması sonucu elde edilen **6**, **7** ve **8** nolu azaflavanon bileşikleri, aktif hidrojen içeren α , β -doymamış karbonil **3**, **4** ve **5** nolu kalkon bileşiklerin konjuge katılmalarını içerir [123-124]. Yapılan literatür araştırmasında sentezi gerçekleştirilen **6**, **7** ve **8** nolu bileşiklerin mikrodalga ışıma ile sentezinin önceden bilindiği tespit edildi [125-127]. Sentezi gerçekleştirilen **6**, **7** ve **8** nolu bileşiklere ait sentez mekanizması görülmektedir (Şekil 44).



Şekil 44. **6**, **7** ve **8** Nolu bileşiklerin sentez mekanizması

6 Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verileri Tablo 1’de, **7** nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verileri Tablo 2’de ve **8** nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verileri Tablo 3’de verilmiştir. Sentezlenen **6**, **7** ve **8** nolu bileşiklerin LC-MS/MS verileri Tablo 4’de, FT-IR spektrum verileri Tablo 5’te ve elementel analiz verileri Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 1. **6** Nolu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz) ve $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz) spektrum verileri

H/C No	Bileşikler (δ_{H} : ppm, J : Hz) ^a	
	^1H	^{13}C
1	4.9, bs	-
2	5.1, dd	50.7
3	2.8-2.9, m	44.2
4	-	193.1
5	7.8, d	127.3
6	6.7-6.8, m	117.1
7	7.0-7.3, m	135.4
8	6.7-6.8, m	118.2
9	-	151.6
10	-	119.0
1'	-	142.5/143.4
2'	-	162.6/157.8
3'	7.0-7.3, m	115.8/115.4
4'	7.5-7.6, m	129.7/129.4
5'	7.0-7.3, m	130.4/130.2
6'	7.0-7.3, m	122.1/122.0

^a $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında çözücü olarak CDCl_3 kullanılmıştır.
R_f: 0.6, Hekzan-Eter (8:2)

J_6 (Hz): H₂, dd (~ 7.8, 7.8) H₅, d (~ 7.8)

J_6 (Hz): C₂: $^1J_{\text{CF}}$ (~244.5); C₃: $^2J_{\text{CF}}$ (~20.0); C₁: $^2J_{\text{CF}}$ (~6.9); C₄: $^3J_{\text{CF}}$ (~11.5); C₆: $^3J_{\text{CF}}$ (~2.5); C₅: $^4J_{\text{CF}}$ (~8.5)

Tablo 2. 7 Nolu bileşiğe ait ^1H -NMR (200 MHz) ve ^{13}C -NMR (50 MHz) spektrum verileri

H/C No	Bileşikler (δ_{H} : ppm, J : Hz) ^a	
	^1H	^{13}C
1	5.0, bs	-
2	4.7, dd	57.6
3	2.7-2.6, m	46.0
4	-	193.0
5	7.8, d	128.2
6	6.7, dd	117.2
7	7.3, d	135.4
8	6.8, d	114.8
9	-	151.4
10	-	118.5
1'	-	143.5/143.4
2'	7.6, s	113.5/113.1
3'	-	165.1/160.7
4'	7.0, d	115.9/115.2
5'	7.2-7.1, m	130.4/130.2
6'	7.2-7.1, m	122.1/122.0

^a ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarında çözücü olarak CDCl_3 kullanılmıştır.
 R_f : 0.56, Hekzan-Eter (8:2)

J_7 (Hz): H_2 , dd (~ 4.6, 5.6); H_5 , d (~ 7.4); H_6 , dd (~ 8.2, 8.4); H_7 , (~ 7.0); H_8 , d (~ 8.2); H_4 , d (~ 6.6)
 J_7 : C_3 : $^1J_{\text{CF}}$ (~222.6); C_4 : $^2J_{\text{CF}}$ (~38.7); C_2 : $^2J_{\text{CF}}$ (~21.9); C_5 : $^3J_{\text{CF}}$ (~8.4); C_1 : $^3J_{\text{CF}}$ (~6.9); C_6 : $^4J_{\text{CF}}$ (~2.5)

Tablo 3. 8 Nolu bileşiğe ait ^1H -NMR (200 MHz) ve ^{13}C -NMR (50 MHz) spektrum verileri

H/C No	Bileşikler (δ_{H} : ppm, J : Hz) ^a	
	^1H	^{13}C
1	4.6, bs	-
2	4.7, dd	57.7
3	2.9-2.7, m	46.5
4	-	193.1
5	7.9, d	127.5
6	6.7, dd	116.0
7	7.6, dd	135.4
8	6.8, d	115.9
9	-	151.4
10	-	118.9
1'	-	130.1/130.0
2', 6'	7.1, d	128.3/128.1
3', 5'	7.1, d	115.7/115.6
4'	-	166.2/161.1

^a ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumlarında çözücü olarak CDCl_3 kullanılmıştır.
 R_f : 0.63, Hekzan-Eter (8:2)

J_8 (Hz): H_2 , dd (~ 4.8, 4.6); H_5 , d (~ 7.8); H_6 , dd (~ 8.2, 8.2); H_7 , dd (~ 7.6, 6.6); H_8 , d (~ 7.4); $\text{H}_{2,6}$, d (~ 8.6);
 $\text{H}_{3,5}$, dd (~ 8.2, 8.2)
 J_8 : C_4 : $^1J_{\text{CF}}$ (~247.0); $\text{C}_{3,5}$: $^2J_{\text{CF}}$ (~17.6); $\text{C}_{2,6}$: $^3J_{\text{CF}}$ (~8.0); C_1 : $^3J_{\text{CF}}$ (~3.5)

Tablo 1, 2 ve 3'de **6**, **7** ve **8** nolu bileşikler için sunulan $^1\text{H-NMR}$ spektrum verilerinde azaflavanon halkasının 1-pozisyonunda yer alan NH proton sinyalleri beklenildiği şekilde 4.6-5.0 ppm aralığında bir protona karşılık gelerek singlet olarak; 2-pozisyonunda yer alan -CH- proton sinyalleri ise 4.7-5.1 ppm aralığında bir protona karşılık gelerek dubletin dubleti olarak ortaya çıkmaktadır. Yine azaflavanon halkasının 3-pozisyonunda yer alan -CH₂- protonları ise (6-8) nolu bileşikler için multipler pik olarak 2.6-2.9 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır.

Diğer yandan **6**, **7** ve **8** nolu bileşiklerde -F' un bağlı olduğu benzen halkasındaki protonların yaklaşık 7.0-7.6 ppm aralığında proton sinyalleri gözlenirken, bu tip protonların yarımaları incelendiğine bağ mesafesi olarak -F' a olan uzaklığın artmasıyla *J* değerinin azaldığı görülmektedir. Bu durum, literatürde de bildirilen verilerle uyumludur [128].

6, **7** ve **8** Nolu bileşiklerin Tablo 1, 2 ve 3'de sunulan $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum verileri incelendiğinde, azaflavanon halkasında N-CH grubu karbonları bu tip bileşiklerin tümünde 50.7-57.7 ppm aralığında yer alırken; azaflavanon halkasına 3-pozisyonundan bağlı sp^3 hibridize (CH₂) karbonların 44.2-46.5 ppm aralığında pikler verdiği gözlenmiştir. Diğer yandan spektrumda azaflavanon halkası C=O karbonuna ilişkin sinyaller literatürde verilen değerle uyumlu nitelikte olup, sırasıyla 193.1-193.0 ppm aralığında ortaya çıkmaktadır [129].

Tablo 1, 2 ve 3'de **6**, **7** ve **8** nolu bileşiklerin sunulan $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum verilerine bakıldığında, F' un bağlı olduğu benzen halkasındaki sp^2 hibridize =CH karbonları 115.6-165.1 ppm de gözlenmiştir. Bunun yanında bu tip karbonların *J* değerleri incelendiğinde -F' a 1 bağ mesafesindeki karbonun ~245.1 Hz, 2 bağ mesafesindekinin ~21.0 Hz, 3 bağ mesafesindekinin ~7.8 Hz ve 4 bağ mesafesindekinin ~3.2 Hz olarak gözlendiği ve gözlenen verilerin literatürde bu tip bileşiklere ilişkin sunulan karbon içerikleri ile tamamıyla benzer nitelikte olduğu görülmektedir [128].

Sentezlenen **6**, **7** ve **8** nolu bileşiklerin LC-MS/MS ve diğer fiziksel verileri Tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4. **6**, **7** ve **8** Nolu bileşiklere ait fiziksel veriler

Bileşikler	Molekül formülü	LC-MS/MS		E.N.(°C)	Verim	UV ^b		
		<i>m/z</i>	Kütle(%) ^a			λ_{nm} (log ϵ)		
6	C ₁₅ H ₁₂ FNO (241.26 g/mol)	[M-H] ⁺	240 (100)	105-108	92	352(2.05)	258(2.48)	241(2.61)
7	C ₁₅ H ₁₂ FNO (241.26 g/mol)	[M-H] ⁺	240 (100)	100-105	90	362(2.05)	258(2.54)	240(2.69)
8	C ₁₅ H ₁₂ FNO (241.26 g/mol)	[M+H] ⁺	242 (30)	70-75	96	374(1.77)	307(2.19)	240(2.52)

^aSonuçlar % bağıl bolluk olarak verilmiştir.
^bSpektrumlar alınırken çözücü olarak kloroform kullanılmıştır.

6, **7** ve **8** Nolu bileşiklerin LC-MS/MS spektrumlarında moleküler iyon pikleri [M-H]⁺, [M-H]⁺ ve [M+H]⁺ şeklinde sırası ile 240, 240 ve 242 olarak moleküler yapılaraya uygun olarak gözlenmiştir.

Sentezlenen **6**, **7** ve **8** nolu bileşiklerin FT-IR spektrum verileri Tablo 5' te sunulmuştur.

Tablo 5. **6**, **7** ve **8** Nolu bileşiklere ait FT-IR (ATR) absorpsiyon bantları (cm⁻¹)

Bileşikler ^a	Temel Fonksiyonel Gruplar		
	C=O	=C-F	NH
6	1662	1229	3322
7	1661	1215	3328
8	1645	1209	3331

^aSpektrumlar NaCl disk üzerinde çözücülerin uçurulmasından sonra alınmıştır.

Tablo 5'de **6**, **7** ve **8** nolu bileşiklere ait FT-IR absorpsiyon bantlarına bakıldığında; yapıyı teyid eder nitelikte olup 1645-1662 cm⁻¹ aralığında ortaya çıkan C=O grubun gerilim bandı, 3332-3331 cm⁻¹ aralığında ortaya çıkan NH grubun gerilim bandı ve 1209-1229 cm⁻¹ aralığında ortaya çıkan =C-F grubunun gerilim bandıdır.

Sentezlenen **6**, **7** ve **8** nolu bileşiklerin elementel analiz verileri Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. **6**, **7** ve **8** Nolu bileşiklere ait teorik ve deneysel elementel analiz verileri

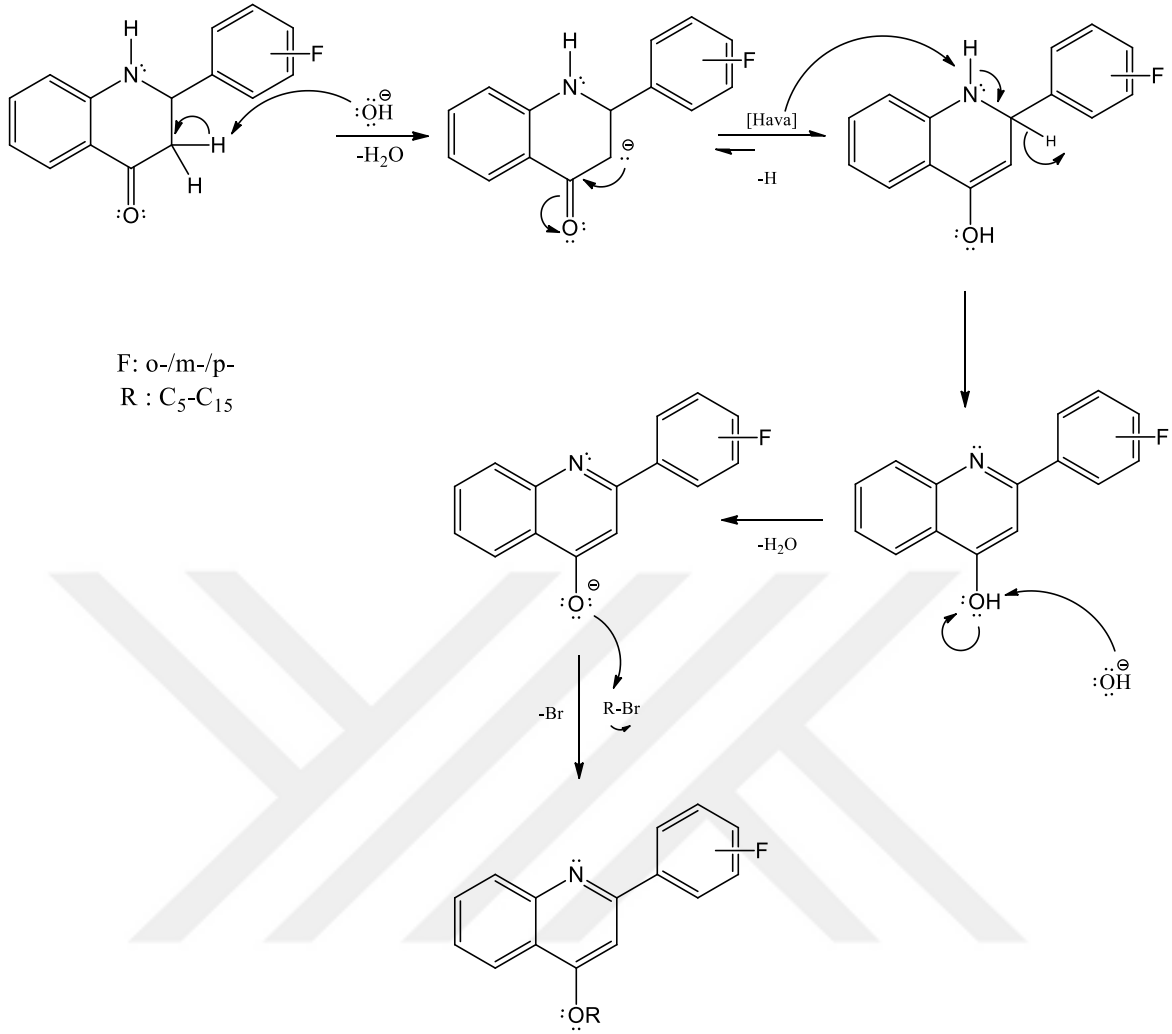
Bileşikler	Teorik Değerler			^a Elementel Analiz Değerleri		
	C	H	N	C	H	N
6	74.67	5.01	5.81	74.71	5.02	5.73
7	74.67	5.01	5.81	74.62	4.98	5.86
8	74.67	5.01	5.81	74.56	5.08	5.73

^aKarbon, hidrojen ve azot içeren seçici kolon kullanılmıştır.

¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR, LC-MS/MS spektrum ve elementel analiz verileri toplu incelendiğinde **6**, **7** ve **8** nolu bileşikler için önerilen yapının tamamıyla teyit edici nitelikte olduğu görülmektedir.

4.3. **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** Nolu Bileşiklerin Reaksiyon Mekanizması, Deneysel Verileri ve Yapılarının Aydınlatılması

Sentez bölümümüzün üçüncü aşamasında **6**, **7** ve **8** nolu bileşiklerin DMF'li ortamda KOH kullanılarak alkil halojenürlerle (C₅-C₁₅-Br) reaksiyonu sonucunda 33 adet literatürde daha önceden bilinmeyen **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu bileşiklerin eldesi oluşturmaktadır. Sentezi gerçekleştirilen **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu bileşiklere ait sentez mekanizması Şekil 45'te görülmektedir



Şekil 45. **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** Nolu bileşiklerin sentez mekanizması [130]

9a-k Nolu bileşiklerin ¹H-NMR Tablo 7’de ve ¹³C-NMR verileri Tablo 8’de verilmiştir. Sentezlenen **9a-k** nolu bileşiklerin FT-IR, LC-MS/MS, elementel analiz ve fiziksel verileri Tablo 9’da sunulmuştur.

Tablo 7. **9a-k** Nolu bileşiklere ait ¹H-NMR (200 MHz) spektrum verileri

¹ H NMR, δ ppm (CDCl ₃), <i>J</i> :Hz														
Bileşik	H ₁	H ₂	H ₃	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	H _{3'}	H _{4'}	H _{5'}	H _{6'}	O-(CH ₂)-	-(CH ₂) _n - n: 2-14	-CH ₃
9a	-	-	7.2, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, t	8.0, d	7.2, d	7.4, dd	7.3, t	8.1, d	4.2, t	1.2-1.9, 6H	0.9, t
9b	-	-	7.2, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, t	8.0, d	7.2, d	7.4, dd	7.3, t	8.1, d	4.2, t	1.2-1.9, 8H	0.9, t
9c	-	-	7.2, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, t	8.0, d	7.2, d	7.4, dd	7.3, t	8.1, d	4.2, t	1.3-1.9, 10H	0.9, t
9d	-	-	7.2, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, t	8.0, d	7.2, d	7.4, dd	7.3, t	8.1, d	4.2, t	1.3-1.9, 12H	0.9, t
9e	-	-	7.2, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, t	8.0, d	7.2, d	7.4, dd	7.3, t	8.1, d	4.2, t	1.2-2.2, 14H	0.9, t
9f	-	-	7.2, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, t	8.0, d	7.2, d	7.4, dd	7.3, t	8.2, d	4.2, t	1.3-2.0, 16H	0.9, t
9g	-	-	7.2, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, t	8.0, d	7.1, d	7.4, dd	7.3, t	8.1, d	4.2, t	1.3-1.9, 18H	0.9, t
9h	-	-	7.2, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, t	8.0, d	7.2, d	7.4, dd	7.3, t	8.1, d	4.2, t	1.3-2.0, 20H	0.9, t
9i	-	-	7.2, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, t	8.1, d	7.2, d	7.4, dd	7.3, t	8.1, d	4.2, t	1.3-2.0, 22H	0.9, t
9j	-	-	7.2, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, t	8.1, d	7.2, d	7.4, dd	7.3, t	8.1, d	4.2, t	1.3-2.3, 24H	0.9, t
9k	-	-	7.2, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, t	8.1, d	7.2, d	7.4, dd	7.3, t	8.1, d	4.2, t	1.3-2.0, 26H	0.9, t

*J*_{9a-k} (Hz): H₅, d (~ 8.2); H₆, dd (~ 7.4, 7.2); H₇, t (~ 7.4); H₈, d (~ 8.2); H_{3'}, d (~ 7.8); H_{4'}, dd (~ 6.6, 6.2); H_{5'}, t (~ 7.8); H_{6'}, d (~ 8.2); O-(CH₂)-, t (~ 6.2); -(CH₂)_n-, m; -CH₃, t (~ 6.0)

Tablo 8. **9a-k** Nolu bileşiklere ait ^{13}C -NMR (50 MHz) spektrum verileri, CDCl_3

C No.	9a	9b	9c	9d	9e	9f	9g	9h	9i	9j	9k
C ₂	155.1	155.0	155.1	155.0	155.0	155.0	155.0	155.0	155.0	155.0	155.0
C ₃	102.1/101.9	102.1/101.9	102.1/102.0	102.1/101.9	102.1/102.0	102.0/101.9	102.0/101.9	102.1/101.9	102.1/101.9	102.0/101.9	102.1/102.0
C ₄	161.6	161.5	161.6	161.6	161.7	161.6	161.5	161.6	161.6	161.6	161.7
C ₅	121.7	121.7	121.7	121.7	121.8	121.7	121.7	121.7	121.7	121.7	121.8
C ₆	129.0	129.0	129.0	129.0	129.0	128.9	129.0	129.0	129.0	129.0	129.0
C ₇	129.8	129.7	129.8	129.8	129.9	129.9	129.7	129.8	129.8	129.8	129.9
C ₈	125.5	125.4	125.5	125.5	125.5	125.5	125.4	125.5	125.5	125.5	125.5
C ₉	148.9	148.9	148.9	150.0	150.0	148.9	148.9	148.9	148.9	149.0	148.9
C ₁₀	120.4	120.4	120.5	120.5	120.5	120.4	120.4	120.4	120.5	120.5	120.5
C _{1'}	128.5/128.3	128.5/128.3	128.5/128.3	128.5/128.3	128.5/128.3	128.5/128.3	128.5/128.3	128.5/128.3	128.5/128.3	128.5/128.3	128.5/128.3
C _{2'}	162.9/158.0	162.9/158.0	162.9/158.0	162.9/158.0	162.9/158.0	162.9/158.0	162.9/158.0	162.9/158.0	162.9/158.0	162.9/158.0	162.9/158.0
C _{3'}	116.3/115.8	116.3/115.8	116.3/115.9	116.3/115.8	116.3/115.9	116.3/115.8	116.3/115.8	116.3/115.8	116.3/115.8	116.3/115.8	116.3/115.9
C _{4'}	130.7/130.5	130.6/130.5	130.7/130.5	130.7/130.5	130.7/130.5	130.7/130.6	130.6/130.5	130.6/130.5	130.7/130.5	130.7/130.5	130.7/130.6
C _{5'}	131.4/131.3	131.4/131.3	131.4/131.3	131.4/131.3	131.4/131.3	131.4/131.3	131.4/131.3	131.4/131.3	131.4/131.3	131.4/131.3	131.4/131.3
C _{6'}	124.6/124.5	124.6/124.5	124.6/124.5	124.6/124.5	124.6/124.5	124.6/124.5	124.6/124.5	124.6/124.5	124.6/124.5	124.6/124.5	124.6/124.5
O-(CH ₂)-	68.4	68.4	68.4	68.4	68.5	68.5	68.4	68.4	68.4	68.5	68.5
-(CH ₂) _n - n: 2-14	28.5-22.4 (3C)	31.5-22.5 (4C)	31.7-22.6 (5C)	31.8-22.6 (6C)	31.9-22.7 (7C)	31.9- 22.7(8C)	31.8-22.6 (9C)	31.9-22.6 (10C)	31.9-22.7 (11C)	31.9-22.7 (12C)	31.9- 22.7(13C)
-CH ₃	14.0	14.0	14.1	14.1	14.1	14.1	14.1	14.1	14.1	14.1	14.1

J_{9a-k} (Hz): C₃: $^4J_{CF}$ (~8.0); C₂: $^1J_{CF}$ (~247.8); C₃: $^2J_{CF}$ (~23.1); C_{1'}: $^2J_{CF}$ (~11.7); C_{4'}: $^3J_{CF}$ (~8.4); C_{6'}: $^3J_{CF}$ (~3.3); C_{5'}: $^4J_{CF}$ (~2.9)

Tablo 9. **9a-k** Nolu bileşiklere ait fiziksel veriler

Bileşikler	Temel Fonksiyonel Gruplar (cm ⁻¹) ^a		Molekül Formülü	LC-MS/MS ^b	Verim (%)	E.N. (°C)	UV-vis λ nm(log ε) ^c			Elementel Analiz (%) ^{d,e}		
	-C=N-	=C-F								C	H	N
							[M+H] ⁺				C	H
9a	1592	1210	C ₂₀ H ₂₀ FNO(309.37g/mol)	310 (100)	41	36-40	392 (1.65)	291 (2.33)	251 (2.81)	77.64/77.55	6.52/6.51	4.53/4.49
9b	1592	1210	C ₂₁ H ₂₂ FNO(323.40g/mol)	324 (100)	33	55-60	403 (1.19)	296 (2.20)	251 (2.72)	77.99/77.92	6.86/6.79	4.33/4.36
9c	1593	1212	C ₂₂ H ₂₄ FNO(337.43g/mol)	338 (100)	29	46-51	402 (1.09)	298 (2.10)	252 (2.62)	78.31/78.43	7.17/7.19	4.15/4.19
9d	1592	1212	C ₂₃ H ₂₆ FNO(351.45g/mol)	352 (87)	30	44-49	426 (1.69)	299 (2.31)	250 (2.78)	78.60/78.64	7.46/7.42	3.99/3.89
9e	1592	1212	C ₂₄ H ₂₈ FNO(365.48g/mol)	366 (89)	27	44-48	402 (0.72)	298 (2.11)	252 (2.67)	78.87/78.80	7.72/7.65	3.83/3.88
9f	1592	1211	C ₂₅ H ₃₀ FNO(379.51g/mol)	380 (100)	28	yağımsı	391 (0.97)	294 (2.31)	251 (2.90)	79.12/79.16	7.97/7.94	3.69/3.72
9g	1593	1215	C ₂₆ H ₃₂ FNO(393.53g/mol)	394 (100)	51	33-36	402 (0.79)	296 (2.09)	252 (2.66)	79.35/79.38	8.20/8.27	3.56/3.51
9h	1593	1213	C ₂₇ H ₃₄ FNO(407.56g/mol)	408 (100)	24	38-42	399 (0.78)	297 (2.32)	251 (2.91)	79.57/79.47	8.41/8.44	3.44/3.40
9i	1593	1212	C ₂₈ H ₃₆ FNO(421.59g/mol)	422 (100)	32	42-44	389 (1.33)	294 (2.01)	252 (2.46)	79.77/79.79	8.61/8.65	3.32/3.30
9j	1593	1212	C ₂₉ H ₃₈ FNO(435.61g/mol)	436 (100)	33	48-51	430 (0.97)	300 (2.10)	252 (2.65)	79.96/79.91	8.79/8.81	3.22/3.24
9k	1594	1213	C ₃₀ H ₄₀ FNO(449.64g/mol)	450 (100)	28	43-47	399 (0.79)	301 (2.10)	253 (2.70)	80.13/80.09	8.97/8.93	3.12/3.18

R_f : (0.72-0.8), Hekzan-Eter (8:2)

^aSpektrumlar NaCl disk üzerinde çözücülerin uçurulmasından sonra alınmıştır.

^bSonuçlar % bağıl bolluk olarak verilmiştir.

^cSpektrumlar alınırken çözücü olarak kloroform kullanılmıştır

^dKarbon, hidrojen ve azot içeren seçici kolon kullanılmıştır.

^eİlk rakamlar hesaplanan ve ikinci rakamlar bulunan C, H ve N değerleri için.

Tablo 7’de **9a-k** serisi bileşikleri için sunulan $^1\text{H-NMR}$ verileri incelendiğinde spektral verilerin başlangıç bileşiği olan **6** nolu bileşikten oldukça farklı olduğu görülmektedir. **6** Nolu bileşiklerin azaflavanon halkasında yer alan $-\text{CH}$ protonları 5.1 ppm, $-\text{CH}_2$ proton sinyali 2.8-2.9 ppm ve NH proton sinyali 4.9 ppm civarında ortaya çıkmaktadır. **9a-k** Serisi bileşiklerinde ise başlangıç bileşiği olan **6** nolu bileşiklerden farklı olarak $=\text{CH}$ protonları birer singlet pik olarak 7.2 ppm de ortaya çıkmaktadır ve NH proton sinyaline rastlanılmamaktadır. Bu durum kinolin halkasının oluştuğunu destekler niteliktedir ve bu davranış literatürel verilerle uyumlu bir sonuçtur [131]. Sentezlenen **9a-k** serisi bileşiklerine ait $^1\text{H-NMR}$ verileri incelendiğinde $-\text{F}$ grubunun bağlı olduğu benzen halkasının $=\text{CH}$ protonlarının $-\text{F}$ atomunun indüktif elektron çekmesi sonucu aşağı alan değerlerine kaymış olduğu tablo 7’de sunulmuştur [132]. **9a-k** Serisi bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri incelendiğinde, kinolin halkasının 4- pozisyonuna bağlı alkil ($\text{C}_5\text{-C}_{15}$) grubunun oksijene bağlı sp^3 hibridize $-\text{CH}_2-$ grubu protonu 4.2 ppm de triplet olarak çıkması $-\text{CH}_2-$ protonlarının O atomuna komşu olduğunu göstermektedir [133]. Sentezlenen **9a-k** serisi bileşiklerinde alkil zincirindeki $-\text{karbon}$ sayısının 5 karbondan 15 karbona çıkması sonucu alkil zincirine ait $-\text{CH}_2-$ ve $-\text{CH}_3$ proton sinyallerinin yukarı alanda önerilen yapıyı teyit edici nitelikte olduğu görülmektedir. Bazı bileşiklerin $^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY spektrumları alınmış olup, proton korelasyonları $^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY yardımıyla ve ACD NMR programı yardımıyla yapılmıştır.

Sentezlenen **9a-k** serisi bileşiklerine ilişkin $^{13}\text{C-NMR}$ verileri Tablo 8’de olup, kinolin halkasını oluşturan $=\text{CH}$ karbonunun 101.9-102.1 ppm civarında çıkması daha önce elde edilen literatür verileri ile uyumlu olduğunu göstermektedir [131]. Diğer yandan **9a-k** serisi bileşiklerinde $-\text{F}$ atomunun bağlı olduğu benzen halkasının karbon değerleri incelendiğinde; $-\text{F}$ atomuna komşu olan karbonların dublet olarak yarıldığı görülmektedir. Bu durum $-\text{F}$ atomuna 1 bağ mesafesinde bağlı olan karbon atomunda daha net görülmektedir. Ayrıca literatür de daha önceden yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak $-\text{F}$ atomuna olan bağ mesafesinin artmasıyla J değerinin azaldığı görülmüştür (Tablo 8) [132]. Bunlara ek olarak alkan zincirindeki O-CH_2 karbon pikinin diğer $-\text{CH}_2-$ karbonlarından daha aşağı alanda olmak üzere 68.4-68.5 ppm aralığında ortaya çıktığı görülmektedir. Bu durum alkil $-\text{CH}_2-$ grubunun O atomuna bağlı olduğunu destekler niteliktedir. Bu seri bileşiklerde (**9a-k**) alkan zincirinde $-\text{CH}_2-$ karbon pikleri 22.7-31.9 ppm aralığında örtüşmektedir [133].

9a-k Serisi bileşiklerin yapısal analizine ilişkin FT-IR absorpsiyon spektrumlarında en önemli veriyi kinolin halkasının oluşmasından sonra C=N gerilim bandının 1592-1594 cm^{-1} aralığında ortaya çıkması oluşturmaktadır. Tablo 9'da FT-IR absorpsiyon bantlarına bakıldığında; 1600-1750 cm^{-1} aralığında ortaya çıkan C=O grubun gerilim bandının gözlenememesi yapıyı teyit eder niteliktedir. Ayrıca CF gerilim bandı 1210-1215 cm^{-1} aralığında ortaya çıkmaktadır.

Tablo 9'da **9a-k** serisi bileşiklerin LC-MS/MS spektrum verileri incelendiğinde; $[\text{M}+\text{H}]^+$ moleküler iyon piklerinin yüksek bağıl bollukta olduğu, dolayısı ile yapıları teyid edici veriler olarak ortaya konulduğu görülmektedir.

10a-k Nolu bileşiklerin ^1H -NMR Tablo 10'da ve ^{13}C -NMR verileri Tablo 11'de verilmiştir. Sentezlenen **10a-k** nolu bileşiklerin FT-IR, LC-MS/MS spektrum, elementel analiz ve fiziksel verileri Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 10. **10a-k** Nolu bileşiklere ait ¹H-NMR (200 MHz) spektrum verileri.

¹ H NMR, δ ppm (CDCl ₃), <i>J</i> :Hz														
Bileşik	H ₁	H ₂	H ₃	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	H _{2'}	H _{4'}	H _{5'}	H _{6'}	O-(CH ₂)-	-(CH ₂) _n - n: 2-14	-CH ₃
10a	-	-	7.1, s	8.1, d	7.7, dd	7.5, t	7.9, d	7.8, s	7.2, d	7.5, t	8.2, d	4.2, t	1.3-2.0, 6H	1.0, t
10b	-	-	7.1, s	8.2, d	7.7, dd	7.5, t	7.9, d	7.9, s	7.3, d	7.5, t	8.3, d	4.3, t	1.3-2.0, 8H	0.9, t
10c	-	-	7.1, s	8.2, d	7.7, dd	7.5, t	7.9, d	7.8, s	7.2, d	7.5, t	8.3, d	4.3, t	1.2-2.0, 10H	0.9, t
10d	-	-	7.1, s	8.2, d	7.7, dd	7.5, t	7.9, d	7.9, s	7.3, d	7.5, t	8.3, d	4.3, t	1.3-2.0, 12H	0.9, t
10e	-	-	7.1, s	8.2, d	7.7, dd	7.5, t	7.9, d	7.9, s	7.3, d	7.5, t	8.3, d	4.3, t	1.3-2.0, 14H	0.9, t
10f	-	-	7.1, s	8.2, d	7.7, dd	7.5, t	7.8, d	7.8, s	7.2, d	7.5, t	8.2, d	4.3, t	1.3-2.0, 16H	0.9, t
10g	-	-	7.1, s	8.2, d	7.7, dd	7.5, t	7.9, d	7.8, s	7.2, d	7.5, t	8.3, d	4.3, t	1.3-2.0, 18H	0.9, t
10h	-	-	7.1, s	8.1, d	7.7, dd	7.5, t	7.9, d	7.9, s	7.2, d	7.5, t	8.2, d	4.3, t	1.3-2.0, 20H	0.9, t
10ı	-	-	7.1, s	8.2, d	7.7, dd	7.5, t	7.9, d	7.9, s	7.2, d	7.5, t	8.3, d	4.3, t	1.3-2.0, 22H	0.9, t
10j	-	-	7.1, s	8.2, d	7.7, dd	7.5, t	7.9, d	7.8, s	7.2, d	7.5, t	8.3, d	4.3, t	1.3-2.0, 24H	0.9, t
10k	-	-	7.1, s	8.2, d	7.8, dd	7.5, t	8.1, d	7.9, s	7.2, d	7.5, t	8.3, d	4.3, t	1.3-2.0, 26H	0.9, t

*J*_{10a-k} (Hz): H₅, d (~ 8.2); H₆, dd (~ 7.6, 8.2); H₇, t (~ 8.2); H₈, d (~ 7.6); H_{4'}, d (~ 8.2); H_{5'}, t (~ 7.8); H_{6'}, d (~ 8.2); O-(CH₂)-, t (~ 6.4); -(CH₂)_n-, m; -CH₃, t (~ 6.2)

Tablo 11. **10a-k** Nolu bileşiklere ait ^{13}C -NMR (50 MHz) spektrum verileri, CDCl_3 .

C No.	10a	10b	10c	10d	10e	10f	10g	10h	10i	10j	10k
C ₂	157.1	157.1	157.3	157.0	157.0	156.9	157.4	157.1	157.0	157.0	156.9
C ₃	98.2	98.4	98.9	98.6	98.6	98.6	98.9	98.2	98.6	98.5	98.6
C ₄	162.3	162.6	163.5	163.1	163.1	163.1	163.5	162.4	163.5	162.9	163.1
C ₅	121.7	121.7	122.1	121.8	121.8	121.8	122.1	121.7	121.8	121.8	121.8
C ₆	125.5	125.6	126.3	125.9	125.9	125.9	126.3	125.5	125.9	125.8	125.9
C ₇	130.0	130.1	131.0	130.6	130.7	130.7	131.0	130.0	130.7	130.5	130.6
C ₈	129.0	128.8	128.3	128.1	128.0	128.1	128.3	129.1	128.2	128.4	128.1
C ₉	148.9	148.6	147.9	147.8	147.8	147.6	147.9	148.9	147.9	148.1	147.7
C ₁₀	120.5	120.5	120.7	120.4	120.4	120.4	122.1	120.5	120.7	120.5	120.4
C _{1'}	142.6/142.5	142.6/142.5	142.6/142.5	142.6/142.5	142.6/142.5	142.6/142.5	142.6/142.5	142.6/142.5	142.6/142.5	142.6/142.5	142.6/142.5
C _{2'}	114.6/114.2	114.8/114.3	115.3/114.8	114.9/114.5	115.0/114.5	115.0/114.6	115.3/114.8	114.7/114.2	115.0/114.5	114.9/114.4	114.9/114.5
C _{3'}	165.5/160.7	165.6/160.7	165.8/160.9	165.5/160.6	165.5/160.6	165.5/160.6	165.8/160.9	165.6/160.7	165.6/160.7	165.5/160.6	165.5/160.6
C _{4'}	116.1/115.7	116.4/115.9	117.1/116.7	116.7/116.3	116.8/116.3	116.7/116.3	117.1/116.7	116.2/115.7	116.7/116.3	116.6/116.1	116.7/116.2
C _{5'}	130.2/130.0	130.4/130.2	130.7/130.5	130.4/130.2	130.4/130.2	130.3/129.8	130.7/130.6	130.2/129.9	130.4/130.2	130.3/130.2	130.7/130.5
C _{6'}	123.0/123.0	123.2/123.1	123.0/122.9	123.0/122.9	123.0/122.9	123.0/122.9	123.0/122.9	123.0/122.9	123.0/122.9	123.0/122.9	123.0/122.9
O-(CH ₂)-	68.4	68.6	69.3	68.9	69.9	69.0	69.2	68.4	68.9	68.8	68.9
(CH ₂) _n - n: 2-14	28.5-22.4 (3C)	31.5-22.5 (4C)	32.0-22.5 (5C)	31.8-22.6 (6C)	31.8-22.6 (7C)	31.8-22.6 (8C)	31.2-22.9 (9C)	31.8-22.6 (10C)	31.9-22.6 (11C)	31.9-22.7 (12C)	34.1-22.6 (13C)
-CH ₃	14.0	14.0	14.4	14.1	14.1	14.1	14.4	14.1	14.1	14.1	14.2

J_{10a-k} : C₃: $^1J_{\text{CF}}$ (~244.5); C₂: $^2J_{\text{CF}}$ (~22.7); C₄: $^2J_{\text{CF}}$ (~21.8); C₅: $^3J_{\text{CF}}$ (~8.1); C_{1'}: $^3J_{\text{CF}}$ (~7.7); C_{6'}: $^4J_{\text{CF}}$ (~2.9)

Tablo 12. **10a-k** Nolu bileşiklere ait fiziksel veriler.

Bileşikler	Temel Fonksiyonel Gruplar (cm ⁻¹) ^a		Molekül Formülü	LC-MS/MS ^b [M+H] ⁺	Verim (%)	E.N. (°C)	UV-vis λ nm(log ε) ^c			Elementel Analiz Data (%) ^{d,e}		
	-C=N-	=C-F					C	H	N			
10a	1590	1235	C ₂₀ H ₂₀ FNO(309.37g/mol)	310 (100)	33	58-63	396 (1.39)	298 (2.20)	256 (2.69)	77.64/77.25	6.52/6.58	4.53/4.50
10b	1589	1234	C ₂₁ H ₂₂ FNO(323.40g/mol)	324 (100)	31	47-50	426 (1.19)	305 (1.97)	256 (2.39)	77.99/77.90	6.86/6.83	4.33/4.30
10c	1590	1234	C ₂₂ H ₂₄ FNO(337.43g/mol)	338 (100)	35	55-60	399 (1.27)	308 (2.02)	255 (2.58)	78.31/78.61	7.17/7.12	4.15/4.13
10d	1589	1233	C ₂₃ H ₂₆ FNO(351.45g/mol)	352 (100)	29	56-61	404 (1.19)	300 (2.03)	256 (2.53)	78.60/78.72	7.46/7.50	3.99/3.91
10e	1590	1234	C ₂₄ H ₂₈ FNO(365.48g/mol)	366 (100)	27	66-71	393 (1.27)	294 (2.25)	256 (2.76)	78.87/78.85	7.72/7.80	3.83/3.89
10f	1591	1235	C ₂₅ H ₃₀ FNO(379.51g/mol)	380 (100)	32	58-60	394 (1.29)	295 (2.13)	255 (2.62)	79.12/79.29	7.97/7.89	3.69/3.76
10g	1591	1235	C ₂₆ H ₃₂ FNO(393.53g/mol)	394 (100)	30	44-49	417 (0.97)	309 (1.87)	256 (2.32)	79.35/79.42	8.20/8.30	3.56/3.60
10h	1589	1234	C ₂₇ H ₃₄ FNO(407.56g/mol)	408 (100)	28	42-45	397 (1.09)	300 (2.25)	255 (2.81)	79.57/79.53	8.41/8.47	3.44/3.51
10i	1590	1234	C ₂₈ H ₃₆ FNO(421.59g/mol)	422 (100)	31	43-46	398 (1.35)	306 (1.98)	255 (2.42)	79.77/79.82	8.61/8.75	3.32/3.36
10j	1590	1234	C ₂₉ H ₃₈ FNO(435.61g/mol)	436 (100)	34	42-47	430 (1.09)	301 (2.09)	255 (2.63)	79.96/79.90	8.79/8.88	3.22/3.27
10k	1591	1234	C ₃₀ H ₄₀ FNO(449.64g/mol)	450 (100)	29	42-44	395 (1.36)	297 (2.34)	255 (2.90)	80.13/80.19	8.97/8.96	3.12/3.15

R_f : (0.72-0.8), Hekzan-Eter (8:2)

^aSpektrumlar NaCl disk üzerinde çözücülerin uçurulmasından sonra alınmıştır.

^bSonuçlar % bağıl bolluk olarak verilmiştir.

^cSpektrumlar alınırken çözücü olarak kloroform kullanılmıştır

^dKarbon, hidrojen ve azot içeren seçici kolon kullanılmıştır.

^eİlk rakamlar hesaplanan ve ikinci rakamlar bulunan C, H ve N değerleri için.

Tablo 10'da **10a-k** serisi bileşiklerine ilişkin $^1\text{H-NMR}$ verileri sunulmuştur. **10a-k** Serisi bileşiklerin eldesinde başlangıç bileşiği olarak kullanılan **7** nolu bileşikten oldukça farklı spektral verilere sahip oldukları görülmektedir. Sentezlenen **10a-k** serisi bileşiklerin tümünden farklı olarak **7** nolu bileşikte azaflavanon halkasında yer alan $-\text{CH}$ protonları 4.7 ppm, $-\text{CH}_2$ proton sinyali 2.7-2.6 ppm ve NH proton sinyali 5.0 ppm civarında ortaya çıkmaktadır. **10a-k** Serisi bileşiklerindeki $=\text{CH}$ protonları birer singlet olarak 7.1 ppm de ortaya çıkmaktadır ve NH proton sinyali rastlanılmamaktadır. Kinolin halkasının oluştuğunu destekler nitelikteki bu durum literatürdeki verilerle benzer niteliktedir [131]. Tablo 10 'da sentezlenen **10a-k** serisi bileşiklerinin $-\text{F}$ grubunun bağlı olduğu benzen halkasının $=\text{CH}$ protonlarının $-\text{F}$ atomunun indüktif elektron çekmesi sonucu aşağı alan değerlerine ait $^1\text{H-NMR}$ verileri sunulmuştur [132]. Öte yandan alkil ($\text{C}_5\text{-C}_{15}$) grubunun kinolin halkasına 4- pozisyonundan bağlı olduğu **10a-k** serisi bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ verileri incelendiğinde, sp^3 hibridize $-\text{CH}_2-$ grubu protonu ~4.3 ppm de triplet olarak çıkması $-\text{CH}_2-$ protonlarını O atomuna komşu olduğunu göstermektedir [133]. **10a-k** Serisi bileşiklerinde alkil zincirindeki $-\text{karbon}$ sayısının 5 karbondan 15 karbona çıkması sonucu alkil zincirine ait $-\text{CH}_2-$ ve $-\text{CH}_3$ proton sinyalleri yukarı alanda çıkararak, önerilen yapıyı teyit edici niteliktedir. Bu seriye ait bazı bileşiklerin $^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY spektrumları alınmış olup, proton korelasyonları $^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY yardımıyla ve ACD NMR programı yardımıyla yapılmıştır.

10a-k Serisi bileşiklerinin Tablo 11'de sunulan $^{13}\text{C-NMR}$ verileri incelendiğinde, 98.2-98.9 ppm aralığında çıkan $=\text{CH}$ karbonunu kinolin halkasının oluştuğunu destekler niteliktedir ve literatürle uyumludur [131]. **9a-k** Serisi bileşiklerinde $-\text{F}$ atomunun bağlı olduğu benzen halkasının karbon değerleri incelendiğinde; $-\text{F}$ atomuna komşu olan karbonların dublet olarak yarıldığı görülmektedir. $-\text{F}$ atomuna 1 bağ mesafesinde bağlı olan karbon atomunda bu durum daha net şekilde görülmektedir. Literatürel kaynaklar [132] $-\text{F}$ atomuna olan bağ mesafesinin artmasıyla J değerinin azaldığını bildirmektedir (Tablo 11). Ayrıca alkil zincirindeki eterik oksijene bağlı olan O-CH_2 karbon pikinin diğer $-\text{CH}_2-$ karbonlarından farklı olarak daha aşağı alanda 68.4-69.9 ppm aralığında ortaya çıktığı görülmektedir. Söz konusu alkil $-\text{CH}_2-$ grubunun O atomuna bağlı olduğunu ortaya koymuştur. Bu seri bileşiklerde (**10a-k**) alkan zincirinde bağlı diğer $-\text{CH}_2-$ karbonların ise diamagnetik perdelemeye daha fazla etkilenmeleri sebebiyle yüksek alanda (22.4-34.1 ppm) ortaya çıkmaktadır. Bu veriler $^{13}\text{C-NMR}$ açısından önerilen yapıyı destekler niteliktedir [133].

10a-k Seri bileşiklerine ait FT-IR absorpsiyon verileri tablo 12 de yukarıda sunulmuştur. Önerilen yapıya ilişkin IR spektrumunda önemli veriyi, kinolin halkasının oluşmasından sonra C=N gerilim bandının 1589-1591 cm^{-1} aralığında ortaya çıkması oluşturmaktadır. Öte yandan başlangıç bileşiğinde var olan 1600-1750 cm^{-1} aralığında ortaya çıkan C=O grubun gerilim bandı **10a-k** seri bileşiklerinde kaybolmaktadır. İlaveten 1233-1235 cm^{-1} aralığında CF gerilim bandı ortaya çıkmaktadır.

Tablo 12'de **10a-k** serisi bileşiklerin LC-MS/MS spektrumlarında moleküler iyon $[\text{M}+\text{H}]^+$ piki önerilen yapıya uygun şekilde yüksek bağıl bollukta olduğu gözlenmiştir ve yapıyı desteklemektedir.

10a-k Serisi bileşikler için Tablo 10'da $^1\text{H-NMR}$, Tablo 11'de $^{13}\text{C-NMR}$, Tablo 12'de FT-IR, LC-MS/MS spektrum, elementel analiz ve fiziksel verileri incelendiğinde; benzer yapıdaki **9a-k** serisi bileşikleri için elde edilen veriler ile son derece benzer veriler olduğu görülmektedir.

Tablo 13 ve Tablo 14'de sentezlenen **11a-k** nolu bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ verileri sunulmuştur. Elde edilen **11a-k** nolu bileşiklerin FT-IR, LC-MS/MS spektrum, elementel analiz ve fiziksel data verileri toplu olarak Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 13. **11a-k** Nolu bileşiklere ait ¹H-NMR (200 MHz) spektrum verileri

¹ H NMR, δ ppm (CDCl ₃), <i>J</i> :Hz												
Bileşik	H ₁	H ₂	H ₃	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	H _{2',6'}	H _{3',5'}	O-(CH ₂)-	-(CH ₂) _n - n: 2-14	-CH ₃
11a	-	-	7.1, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, dd	8.1, d	8.1, d	7.2, dd	4.3, t	1.3-2.0, 6H	1.0, t
11b	-	-	7.1, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, dd	8.1, d	8.1, d	7.2, dd	4.3, t	1.3-2.0, 8H	0.9, t
11c	-	-	7.1, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, dd	8.1, d	8.1, d	7.2, dd	4.3, t	1.3-2.0, 10H	0.9, t
11d	-	-	7.1, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, dd	8.1, d	8.1, d	7.2, dd	4.3, t	1.3-2.0, 12H	0.9, t
11e	-	-	7.1, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, dd	8.1, d	8.1, d	7.2, dd	4.3, t	1.3-2.0, 14H	0.9, t
11f	-	-	7.0, s	8.1, d	7.4, dd	7.6, dd	8.0, d	8.0, d	7.1, dd	4.2, t	1.2-2.0, 16H	0.8, t
11g	-	-	7.1, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, dd	8.0, d	8.1, d	7.2, dd	4.3, t	1.3-2.0, 18H	0.9, t
11h	-	-	7.1, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, dd	8.1, d	8.2, d	7.2, dd	4.3, t	1.3-2.0, 20H	0.9, t
11i	-	-	7.1, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, dd	8.1, d	8.1, d	7.2, dd	4.3, t	1.3-2.0, 22H	0.9, t
11j	-	-	7.1, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, dd	8.1, d	8.1, d	7.2, dd	4.3, t	1.3-2.0, 24H	0.9, t
11k	-	-	7.1, s	8.2, d	7.5, dd	7.7, dd	8.1, d	8.1, d	7.2, dd	4.3, t	1.3-2.0, 26H	0.9, t

*J*_{11a-k} (Hz): H₅, d (~ 8.2); H₆, dd (~ 7.4, 7.4); H₇, dd (~ 6.7, 8.1); H₈, d (~ 6.4); H_{2',6'}, d (~ 7.8); H_{3',5'}, dd (~ 8.3, 8.4); O-(CH₂)-, t (~ 6.6); -(CH₂)_n-, m; -CH₃, t (~ 7.2)

Tablo 14. **11a-k** Nolu bileşiklere ait ^{13}C -NMR (50 MHz) spektrum verileri, CDCl_3

C No.	11a	11b	11c	11d	11e	11f	11g	11h	11i	11j	11k
C ₂	157.7	157.7	157.7	157.7	157.7	157.6	157.8	157.6	157.7	157.7	157.6
C ₃	98.2	98.5	98.2	98.2	98.1	98.1	98.3	98.1	98.1	98.1	98.1
C ₄	162.3	162.3	162.3	162.3	162.3	162.3	162.3	162.3	162.3	162.3	162.3
C ₅	125.3	125.3	125.3	125.3	125.2	125.2	125.3	125.2	125.2	125.3	125.2
C ₆	128.9	129.0	128.9	128.9	129.0	128.9	128.7	129.0	129.0	129.0	128.9
C ₇	130.0	129.9	130.0	129.9	129.9	139.9	130.0	129.9	130.0	130.0	129.9
C ₈	121.7	121.7	121.7	121.7	121.7	121.7	121.7	121.7	121.7	121.7	121.7
C ₉	149.1	149.1	149.0	149.0	149.1	149.0	148.9	149.0	149.1	149.1	149.0
C ₁₀	120.4	120.4	120.4	120.4	120.3	120.3	120.3	120.3	120.3	120.4	120.3
C _{1'}	136.6/136.5	136.4/136.5	136.5/136.5	136.4/136.4	136.5/136.4	136.4/136.4	136.5/136.4	136.5/136.4	136.5/136.4	136.5/136.4	136.5/136.4
C _{2, 6'}	129.5/129.3	129.4/129.2	129.5/129.3	129.4/129.2	129.4/129.2	129.4/129.2	129.4/129.3	129.4/129.2	129.4/129.2	129.4/129.3	129.4/129.2
C _{3, 5'}	115.8/115.4	115.8/115.4	115.8/115.4	115.8/115.3	115.8/115.4	115.8/115.3	115.8/115.3	115.8/115.3	115.8/115.4	115.8/115.4	115.8/115.3
C _{4'}	166.1/161.1	166.1/161.1	166.1/161.1	166.1/161.1	166.1/161.1	166.1/161.1	166.0/161.1	166.1/161.1	166.1/161.2	166.1/161.1	166.0/161.1
O-(CH ₂)-	68.4	68.4	68.4	68.4	68.4	68.4	68.4	68.4	68.4	68.4	68.4
(CH ₂) _n - n: 2-14	28.6-22.4 (3C)	31.5-22.6 (4C)	31.7-22.6 (5C)	31.7-22.6 (6C)	31.8-22.1 (7C)	31.8-22.6 (8C)	31.8-22.6 (9C)	29.6-22.6 (10C)	34.6-22.7 (11C)	31.9-22.6 (12C)	31.9-22.6 (13C)
-CH ₃	14.0	14.0	14.1	14.1	14.1	14.1	14.0	14.1	14.1	14.1	14.1

J_{11a-k, C_4} : $^1J_{CF}$ (~247.0); $C_{3, 5'}$: $^2J_{CF}$ (~21.4); $C_{2, 6'}$: $^3J_{CF}$ (~8.3); $C_{1'}$: $^3J_{CF}$ (~3.0)

Tablo 15. **11a-k** Nolu bileşiklere ait temel deneysel veriler

Bileşikler	Temel Fonksiyonel Gruplar (cm ⁻¹) ^a		Molekül Formülü	LC-MS/MS ^b	Verim (%)	E.N. (°C)	UV-vis λ nm(log ε) ^c			Elementel Analiz Data (%) ^{d,e}		
	-C=N-	=C-F										
				[M+H] ⁺						C	H	N
11a	1590	1222	C ₂₀ H ₂₀ FNO(309.37g/mol)	310 (32)	30	59-60	326 (2.99)	278 (3.11)	256(3.03)	77.64/77.71	6.52/6.61	4.53/4.60
11b	1590	1221	C ₂₁ H ₂₂ FNO(323.40g/mol)	324 (14)	28	62-62.5	326 (3.10)	278 (3.22)	256 (3.15)	77.99/77.87	6.86/6.90	4.33/4.34
11c	1590	1222	C ₂₂ H ₂₄ FNO(337.43g/mol)	338 (10)	31	46-47	326 (2.95)	276 (3.11)	256 (3.02)	78.31/78.31	7.17/7.18	4.15/4.17
11d	1591	1223	C ₂₃ H ₂₆ FNO(351.45g/mol)	352 (5)	26	42-43	326 (2.90)	276 (3.04)	256 (2.94)	78.60/78.71	7.46/7.53	3.99/3.96
11e	1590	1222	C ₂₄ H ₂₈ FNO(365.48g/mol)	366 (13)	32	42-43.5	322 (2.91)	256 (3.20)	244 (3.12)	78.87/78.90	7.72/7.79	3.83/3.87
11f	1590	1222	C ₂₅ H ₃₀ FNO(379.51g/mol)	380 (10)	27	38-39.5	323 (2.87)	277 (3.10)	254 (2.93)	79.12/79.21	7.97/7.95	3.69/3.71
11g	1590	1223	C ₂₆ H ₃₂ FNO(393.53g/mol)	394 (30)	33	46-47	320 (2.90)	280 (3.04)	256 (3.08)	79.35/79.37	8.20/8.24	3.56/3.58
11h	1590	1222	C ₂₇ H ₃₄ FNO(407.56g/mol)	408 (5)	30	38-39	310 (2.54)	278 (2.67)	258 (3.01)	79.57/79.61	8.41/8.51	3.44/3.48
11i	1590	1222	C ₂₈ H ₃₆ FNO(421.59g/mol)	422 (25)	34	63-63.5	333 (2.88)	283 (3.01)	256 (2.91)	79.77/79.90	8.61/8.69	3.32/3.40
11j	1590	1222	C ₂₉ H ₃₈ FNO(435.61g/mol)	436 (10)	29	52-53.5	346 (2.48)	297 (2.61)	267 (2.49)	79.96/79.98	8.79/8.81	3.22/3.29
11k	1590	1222	C ₃₀ H ₄₀ FNO(449.64g/mol)	450 (5)	28	67-68	336 (2.77)	288 (2.90)	258 (2.79)	80.13/80.16	8.97/8.99	3.12/3.14

R_f : (0.72-0.8), Hekzan-Eter (8:2)

^aSpektrumlar NaCl disk üzerinde çözücülerin uçurulmasından sonra alınmıştır.

^bSonuçlar % bağıllık olarak verilmiştir.

^cSpektrumlar alınırken çözücü olarak kloroform kullanılmıştır

^dKarbon, hidrojen ve azot içeren seçici kolon kullanılmıştır.

^eİlk rakamlar hesaplanan ve ikinci rakamlar bulunan C, H ve N değerleri için.

Tablo 13'de **11a-k** serisi bileşiklere ait $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri incelendiğinde; bu seri bileşiklerin eldesinde kullanılan **8** nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrum verileri ile karşılaştırıldığında değişikliklerin olduğu spektrum verileri ile ortaya çıkmaktadır. Özellikle **8** nolu bileşiklerin azaflavanon halkasında yer alan $-\text{CH}$ protonları 4.7 ppm, $-\text{CH}_2$ proton sinyali 2.7-2.9 ppm ve NH proton sinyali 4.6 ppm civarında ortaya çıkmaktadır. Bu çerçevede **11a-k** seri bileşiklerinde başlangıç bileşiği olan **8** nolu bileşikten farklı olarak $=\text{CH}$ protonları birer singlet olarak 7.1 ppm de gözlenmektedir ve NH proton sinyaline rastlanılmamaktadır. Bu davranış önceki benzer kinolin halkasına sahip bileşiklerle paralel veriler niteliğindedir [131]. Tablo 13'de sentezlenen **11a-k** serisi bileşiklerine ait $^1\text{H-NMR}$ verileri incelendiğinde $-\text{F}$ grubunun bağlı olduğu benzen halkasında simetriden dolayı iki farklı $=\text{CH}$ protonlarının olduğu ve elektronegatif $-\text{F}$ atomunun indüktif elektron çekmesi sonucu $=\text{CH}$ protonlarının aşağı alan değerlerine kaymasına neden olmuştur [132]. Bunlara ek olarak alkil ($\text{C}_5\text{-C}_{15}$) grubunun kinolin halkasına 4- pozisyonundan bağlı olduğu **11a-k** serisi bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ verileri incelendiğinde, sp^3 hibridize $-\text{CH}_2-$ grubu protonu 4.3 ppm de triplet yarılanması $-\text{CH}_2-$ protonlarının O atomuna komşu olduğunu göstermektedir [133]. Sentezlenen **11a-k** serisi bileşiklerinde alkil zincirindeki $-\text{karbon}$ sayısının 5 karbondan 15 karbona çıkması sonucu alkil zincirine ait $-\text{CH}_2-$ ve $-\text{CH}_3$ proton sinyallerinin yukarı alanda çıkmaktadır ve yapıyı desteklemektedir. $^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY spektrumları **11a-k** serisi bileşiklerinin bazılarının alınmış olup, proton korelasyonları $^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY yardımıyla ve ACD NMR programı yardımıyla yapılmıştır.

Sentezlenen **11a-k** serisi bileşiklerine ilişkin $^{13}\text{C-NMR}$ verileri Tablo 14'te olup, **11a-k** serisi bileşikler için kinolin halkasını oluşturan $=\text{CH}$ karbonunun kimyasal kayma değerleri daha önceden sunduğumuz **9a-k** ve **10a-k** serisi bileşiklerdeki $=\text{CH}$ karbonları ile tamamen uyum içerisinde 98.1-98.5 ppm civarında ortaya çıkmıştır. Ayrıca **11a-k** serisi bileşiklerinde $-\text{F}$ atomunun bağlı olduğu benzen halkasının karbon değerleri incelendiğinde; $-\text{F}$ atomuna komşu olan karbonların dublet olarak yarıldığı ve literatürdeki daha önceden yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak $-\text{F}$ atomuna olan bağ mesafesinin artmasıyla J değerinin azaldığı görülmüştür (Tablo 14) [132]. **11a-k** serisi bileşiklerde beklenildiği gibi eterik guruba bağlı O-CH_2 karbonları 68.4 ppm civarında ortaya çıkmaktadır. Bu seri bileşiklerde (**11a-k**) alkan zincirinde $-\text{CH}_2-$ sayısının artmasıyla bazıları birbiri ile örtüşür durumda karbon pikleri 22.1-31.9 ppm aralığında, benzer

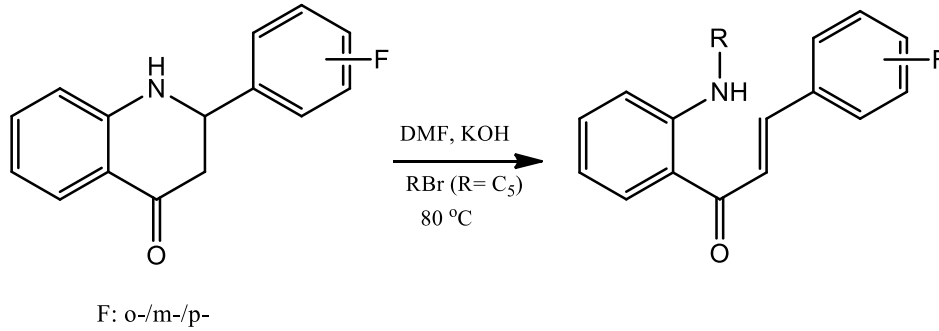
moleküler pozisyonda bulunan karbonlar aynı noktada çıkmak suretiyle spektral çizgiler oluşturmuşlardır.

Sentezlenen **11a-k** serisi bileşiklere ilişkin FT-IR spektrum verileri önceki benzer kinolin halkası içeren bileşiklerle (**9a-k** ve **10a-k**) paralel veriler olup ayrıntıları ile yukarıda Tablo 15'de belirtilmiştir.

11a-k Serisi bileşiklerin LC-MS/MS verilerinde gözlenen moleküler iyon pikleri $[M+H]^+$ şeklinde düşük bağıl bollukta, molekül ağırlığına eşdeğer pikler gözlenmiştir ve bu veriler Tablo 15'de sunulmuştur.

11a-k Serisi bileşikler için Tablo 13'de 1H -NMR, Tablo 14'de ^{13}C -NMR, Tablo 15'te FT-IR, LC-MS/MS spektrum, elementel analiz ve fiziksel verileri incelendiğinde; diğer benzer yapıdaki **9a-k** ve **10a-k** serisi bileşikleri için elde edilen verilerle son derece benzer veriler olduğu görülmektedir.

Sentezlenen **9a-k** serisi bileşiklerin Tablo 9'da, **10a-k** serisi bileşiklerin Tablo 12'de ve **11a-k** serisi bileşiklerin Tablo 15'te verilen fiziksel verileri incelendiğinde; reaksiyon verimlerinin %24-41 arasında değiştiği görülmektedir. Düşük seviyede olan bu miktarların artırılma çalışmalarında ise farklı sıcaklık artışı parametreleri uygulanmıştır. Ancak oda şartlarında gerçekleştirilen alkil substitüe kinolin sentezinde sıcaklığın artırılmasıyla, azaflavanon halkasındaki NH ve -CH halkasının açılarak alkillenme reaksiyonun -N atomu üzerinden gerçekleştiği görülmektedir (Şekil 46).



Şekil 46. Azaflavanon halkasının açılmasıyla azot üzerinden alkillenme reaksiyon şeması

4.4. 6, 7, 8, 9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktiviteleri

Sentezlenen **6, 7, 8, 9a-k, 10a-k** ve **11a-k** nolu bileşiklerin Tablo 16'da sunulan antimikrobiyal aktiviteleri 9 test mikroorganizması kullanılarak gram-pozitif, gram-negatif, mantar ve aside karşı etkili bakteri kullanılarak test edilmiştir. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde sentezlenen **6, 7, 8, 9a-k, 10a-k** ve **11a-k** nolu bileşikler substitüe olarak F atomu içerdiğinden; özellikle kinolin halkası içeren **9a-k, 10a-k** ve **11a-k** nolu bileşikler *Mycobacterium smegmatis* bakterisine karşı anti-tüberkuloz aktivite göstermektedirler. Bu sonuç literatürde benzer bileşiklerin davranışları ile uyumlu bir sonuçtur [80]. Sentezlenen **6, 7, 8, 9a-k, 10a-k** ve **11a-k** nolu bileşiklerin anti-tüberkuloz bakteri türü olan *Mycobacterium smegmatis*'e karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelendiğinde **9b** ve **9c** nolu bileşikler hariç diğer tüm bileşiklerin bu bakteri türüne karşı aktif oldukları gözlenmiştir. Bunların yanında **8** nolu bileşik gram-negatif bakteri olan *Pseudomonas aeruginosa*'a karşı aktivite göstermiştir. Bunlara ek olarak **11d, 11e** ve **11f** nolu bileşiklerin *Mycobacterium smegmatis* bakterisine karşı göstermiş olduğu aktivitenin yanında, gram-pozitif bakteri olan *Enterococcus faecalis*'e karşı aktiviteleri gözlenmiştir.

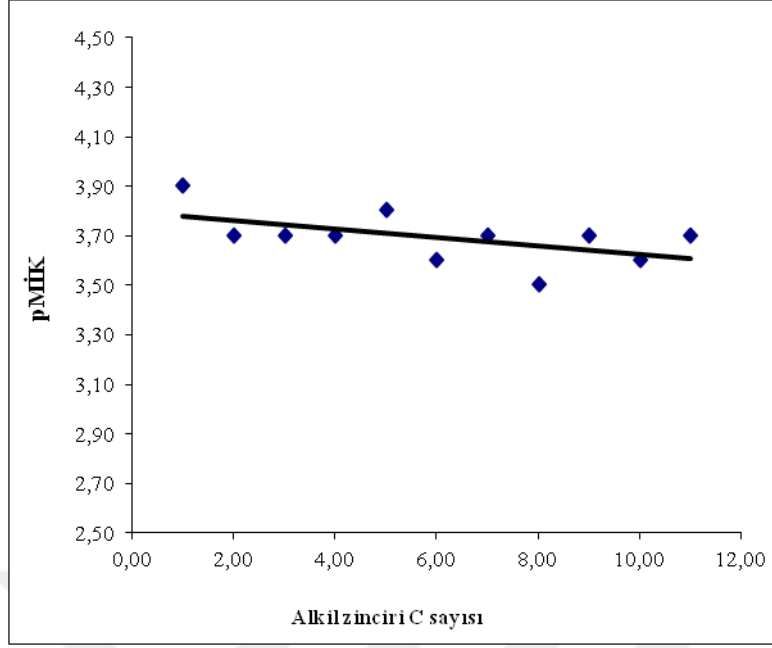
Tablo 16. **6, 7, 8, 9a-k, 10a-k ve 11a-k** Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite tayinleri

Bileşikler ^a	Mikroorganizmalar ve Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK, µg/mL)											
	Gram (-)			Gram (+)			Mycobacterium			Fungi		
	Ec	Yp	Pa	Ef	Sa	Bc	Ms			Ca	Sc	
							9	10	11			
6	-	-	-	-	-	-	125				-	-
7	-	-	-	-	-	-	62.5				-	-
8	-	-	250	-	-	-	125				-	-
a	-	-	-	-	-	-		125	125	125	-	-
b	-	-	-	-	-	-		-	125	125	-	-
c	-	-	-	-	-	-		-	62.5	250	-	-
d	-	-	-	500 ^b	-	-		500	62.5	250	-	-
e	-	-	-	500 ^b	-	-		500	62.5	125	-	-
f	-	-	-	500 ^b	-	-		500	125	250	-	-
g	-	-	-	-	-	-		500	62.5	250	-	-
h	-	-	-	-	-	-		500	125	500	-	-
i	-	-	-	-	-	-		250	125	250	-	-
j	-	-	-	-	-	-		500	125	250	-	-
k	-	-	-	-	-	-		250	125	250	-	-
Ampicillin	2	32	>128	2	2	<1						
Streptomycin							4	4	4	4		
Fluconazole											<8	<8

^a Bu harf **6, 7 ve 8** nolu bileşiklerini temsil etmektedir.

^b Bu değerler **11** seri bileşiklerinden **11d-f** nolu bileşiklerine aittir, **10d-f** ve **9d-f** nolu bileşikler için inaktiftir.

Ec: Escherichia coli ATCC35218, Yp: Yersinia pseudotuberculosis ATCC911, Pa: Pseudomonas aeruginosa ATCC43288, Ef: Enterococcus faecalis ATCC29212, Sa: Staphylococcus aureus ATCC25923, Bc: Bacillus cereus 709 Roma, Ms: Mycobacterium smegmatis ATCC607, Ca: Candida albicans ATCC60193, Sc: Saccharomyces cerevisiae RSKK 251.



Şekil 47. Antimikrobiyal aktivite ile alkil zincir uzunluğunun artması arasındaki değişim grafiği. pMİK logaritma olarak MİK(minimum inhibüsyon konsantrasyonu) değerleri; yüksek pMİK değeri yüksek antimikrobiyal potansiyeli temsil etmektedir.

Yukarıda sentezlenen bileşiklerin alkil zincir uzunluğunun artmasıyla antimikrobiyal potansiyelin değişimi karşılaştırmalı olarak verilmiştir (Şekil 46). Bu grafikte bariz olarak dikkati çeken sonuç; elde edilen bileşiklerdeki alkil zincir uzunluğunun artmasıyla yapıdaki hidrofob gruplar arttığı için, antimikrobiyal aktivitenin azalış yönünde eğilim oluşturduğunun ortaya çıkmasıdır. Bu sonuç literatürde sunulan verilerle paralellik taşımaktadır [134].

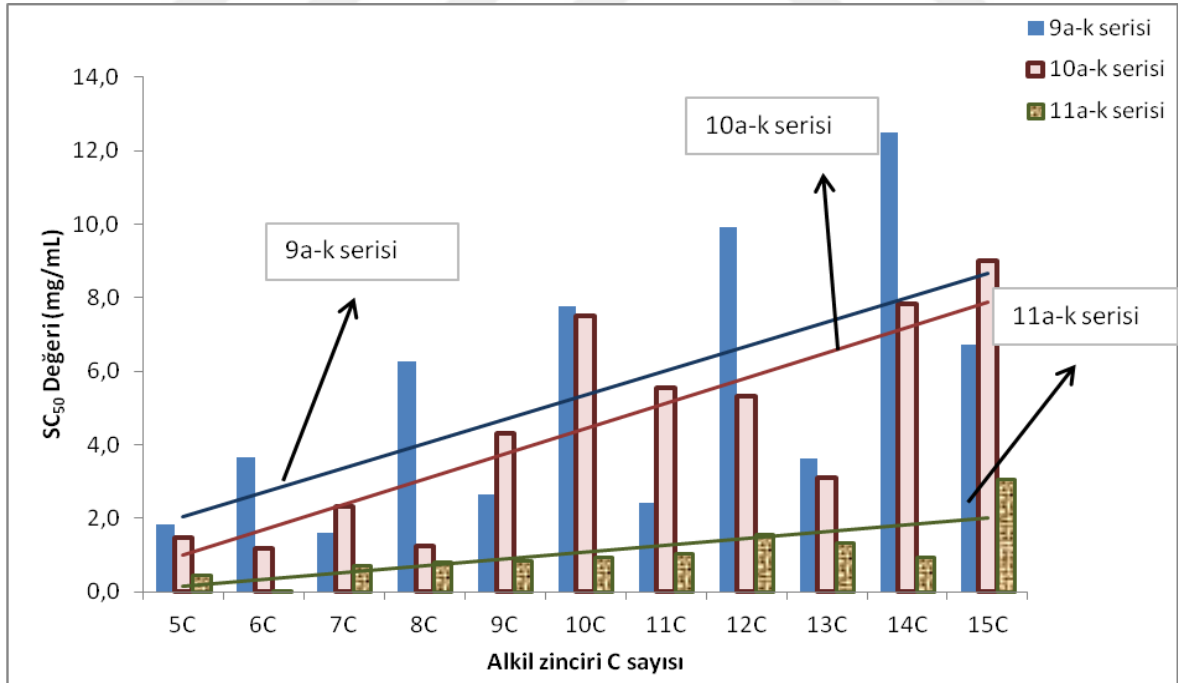
Sentezlenen **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri birbirleri ile kıyaslandığında **10a-k** nolu seri bileşiklerin en aktif, **11a-k** nolu seri bileşiklerin daha az aktif ve **9a-k** nolu seri bileşiklerin en az aktif olduğu belirlenmiştir.

4.5. 9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu Bileşiklerin Antioksidan Aktiviteleri

Çalışmamızda elde edilen hedef bileşikler niteliğindeki **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin antioksidan davranışlarının ortaya konulması amacıyla literatürde en fazla tercih edilen yöntemler kullanılmıştır [136-136]. DPPH serbest radikali temizleme aktivitesi ortamdaki DPPH serbest radikalının test edilen madde tarafından radikal

olmayan forma dönüştürülmesi esasına dayanmaktadır. Bu yöntemde test maddesinin üç boyutlu yapısı ve boyutu önemlidir. Bazı bileşikler aktif olmalarına rağmen, DPPH'ın radikal bölgesine sterik engellemeden dolayı ulaşamayabilmektedirler ve test sonucunda inaktif olarak bildirilmektedir. Aynı maddelerin başka antioksidan tayin yöntemleriyle yapılan çalışmalarda yüksek aktiviteli olabildiği görülmektedir. Çalışmada kullanılan ikinci yöntemde ise test ortamında bulunan demir (III) iyonu antioksidan madde tarafından demir (II) iyonuna indirgenmekte ve de çözeltideki TPTZ'nin demir (II) ile verdiği kompleksin absorbanansı ölçülmektedir. Yöntem farklı türden çalışmalarda en çok kullanılan antioksidan tayin yöntemlerindedir.

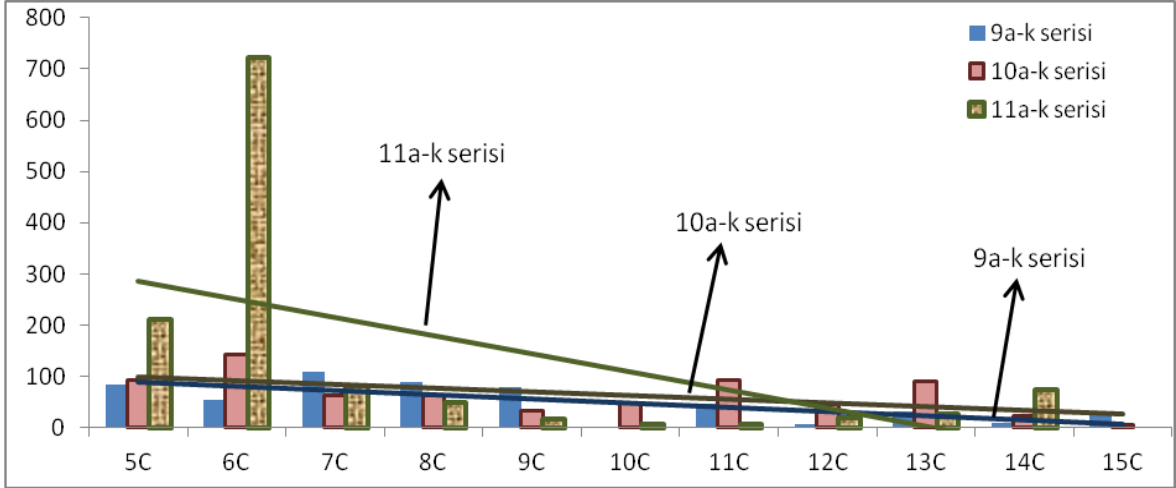
DPPH serbest radikali temizleme aktivitesi tayininde belirlenen SC_{50} değerleri **9a-k** nolu seri bileşiklerde 1,594-12,482 mg/mL, **10a-k** nolu seri bileşiklerde 1,200-8,995 mg/mL ve **11a-k** nolu seri bileşiklerde 0,032-3,084 mg/mL konsantrasyon aralığındadır. Aynı testlerde sentezlenmiş bileşiklerle paralel olarak standart antioksidanlar C vitamini ve Trolox DPPH serbest radikali temizleme aktivitesi açısından değerlendirilmiştir ve IC_{50} değerleri sırasıyla 0,0052 mg/mL ve 0,0019 mg/mL olarak belirlenmiştir.



Şekil 48. Sentezlenmiş **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi yöntemiyle belirlenmiş SC_{50} (mg/mL) değerleri. Standart antioksidanlar C vitamini ve Trolox'un SC_{50} değerleri sırasıyla 0,0052 mg/mL ve 0,0019 mg/mL olarak belirlenmiştir. SC_{50} değeri test ortamında bulunan DPPH konsantrasyonunu yarıya düşüren numune konsantrasyonudur.

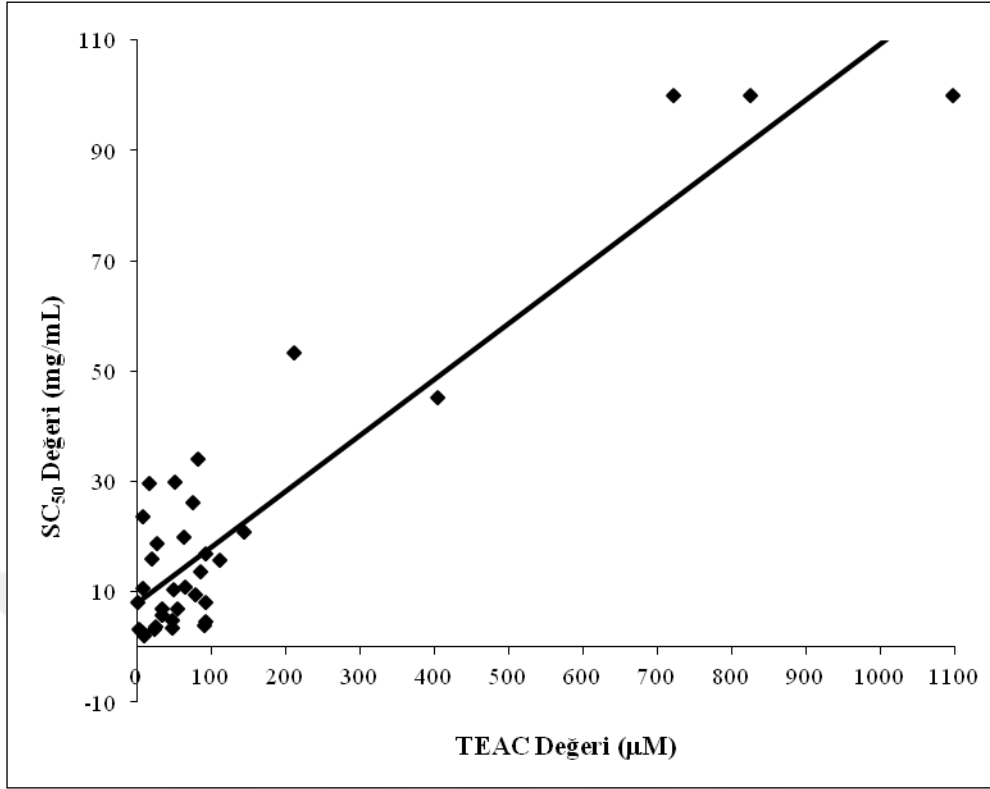
Yukarıda sentezlenen **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi grafiği toplu olarak verilmiştir (Şekil 47). Grafikte veriler incelendiğinde; sentezlenen **9a-k** nolu seri bileşikler içerisinde **9c** nolu bileşiğin, **10a-k** nolu bileşikler içerisinde **10b** nolu bileşiğin ve **11a-k** nolu bileşikler içerisinde **11b** nolu bileşiğin daha yüksek aktivite gösterdiği ortaya çıkmaktadır. DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi tayin sonuçlarına göre sentezlenmiş **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerde alkil zincir uzunluğunun artmasıyla hidrofobik özellik arttığı için, aktivitenin azalma yönünde eğilim göstermiştir. Bu sonuç literatürdeki verilerle paralel niteliktedir [137].

Sentezlenen **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin belirlenmesinde ikinci yöntem olarak kullanılan FRAP demir (III) iyonlarını indirgeyebilmesine dayalı olup antioksidan aktivite demir (II) iyonlarının TPTZ bileşiğiyle oluşturduğu kompleksin 595 nm'deki absorbansının ölçülmesi yoluyla belirlenmektedir. Ölçülen absorbanslar Trolox ile hazırlanmış kalibrasyon grafiği üzerinde değerlendirilip absorbansa karşılık gelen Trolox'un konsantrasyonu (μM) olarak Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite (TEAC) şeklinde ifade edilmiştir. FRAP testinde kullanılan standart antioksidan Trolox aynı konsantrasyonlarda sentezlenmiş bileşiklerden daha yüksek aktivitelidirler. FRAP aktivitesi tayininde belirlenen aktivite değerleri **9a-k** nolu seri bileşiklerinde 1-110 μM TEAC, **10a-k** nolu seri bileşiklerinde 6-143 μM TEAC ve **11a-k** nolu seri bileşiklerinde 0-722 μM TEAC aralığındadır.



Şekil 49. Sentezlenmiş **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin demir (III) indirgeme/antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş μM TEAC değerleri. TEAC değerleri Trolox'un beş farklı ($62,5-1000 \mu\text{M}$) konsantrasyonuyla elde edilen absorbanz-konsantrasyon grafiğinde numune absorbanzına karşılık gelen Trolox konsantrasyonunun "Trolox eşdeğeri antioksidan kapasite" (μM TEAC) olarak ifade edilmesiyle belirlenmiştir.

Yukarıda sentezlenen **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin FRAP aktivitesi grafiği toplu olarak verilmiştir (Şekil 48). Grafikteki veriler incelendiğinde; sentezlenen **9a-k** nolu seri bileşikler içerisinde **9c** nolu bileşiğin, **10a-k** nolu bileşikler içerisinde **10b** nolu bileşiğin ve **11a-k** nolu bileşikler içerisinde **11b** nolu bileşiğin daha yüksek FRAP aktivitesi gösterdiği görülmektedir. **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** Nolu seri bileşiklerde FRAP aktivitesi zincir uzamasıyla genel olarak azalma yönünde eğilim göstermektedir. Bu sonuç literatürde benzer alkil bileşiklerin davranışları ile oldukça uyumlu bir sonuçtur [138].



Şekil 50. Sentezlenmiş **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi testinde göstermiş oldukları SC₅₀ (mg/mL) değerleri ve demir (III) indirgeme/antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş µM TEAC değerlerinin uyum grafiği.

Yukarıda sentezlenen **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan iki yöntemle elde edilen sonuçların birbirleriyle uyumlu olup olmadığı DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi testinde göstermiş oldukları SC₅₀ (mg/mL) değerleri ve demir (III) indirgeme/antioksidan güç (FRAP) yöntemiyle belirlenmiş µM TEAC değerlerinin karşılıklı grafiğinden anlaşılabilir. İki yöntemin sonuçları yöntemler arası uyumu belirlemek amacıyla Şekil 49'da grafiğe geçirilerek değerlendirilmiştir. Elde edilen grafik noktaların dağılımına bakıldığında iki yöntemin belli ölçüde uyum gösterdiğini ortaya koymaktadır. TEAC değerinin yüksek, SC₅₀ değerinin düşük olması yüksek antioksidan aktivite anlamına gelmektedir. Sentezlenen **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklere ait TEAC değerlerinin artmasıyla SC₅₀ değerlerinin azaldığı Şekil 49'da görülmektedir.

Sentezi gerçekleştirilen **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin antioksidan aktiviteleri birbirleri arasında karşılaştırıldığında **11a-k** nolu seri bileşiklerin en aktif, **10a-**

k nolu seri bileşiklerin daha az aktif ve **9a-k** nolu seri bileşiklerin en az aktif olduğu ortaya çıkan sonuçtur.

4.6. 9a-k, 10a-k ve 11a-k Nolu Bileşiklerin Antitümör Aktiviteleri

Sentezlenen **9a-j**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin rahim kanseri hücrelerine karşı gerçek zamanlı hücre ölüm değerleri en az 3 kere tekrarlanmıştır ve ortalama \pm SEM (standart sapma) olarak hesaplanmıştır. Buna ait veriler aşağıda Tablo 17-19'da sunulmuştur.



Tablo 17. **9a-k** Serisi ekstraktların HeLa hücreleri üzerine yapılmış antiproliferatif testlerinin cell index değerleri

Numune Kodu	Cell Index		
	100 µg ml ⁻¹	50 µg ml ⁻¹	10 µg ml ⁻¹
<i>Uygulamanın 12 saat sonrası</i>			
9a	0,0619±0,01553a	0,0706±0,01542a	0,1275±0,00535a
Kontrol	0,3953±0,02998c	0,3953±0,02998b	0,3953±0,02998c
9b	0,0997±0,02694a	0,0768±0,00890a	0,0675±0,01274a
Kontrol	0,5103±0,14092b	0,5103±0,14092b	0,5103±0,14092b
9c	0,1243±0,02656a	0,2558±0,03228a	0,5481±0,00633a
9d	0,2164±0,05131a	0,3076±0,02530a	0,5056±0,05794a
9e	0,3509±0,04735b	0,4030±0,04845abc	0,5231±0,05731a
9f	0,3830±0,01795b	0,6184±0,07051d	0,5128±0,01743a
9g	0,4342±0,01308bc	0,4790±0,01728bcd	0,5256±0,07041a
9h	0,4146±0,05414bc	0,4043±0,06451abc	0,4525±0,04011a
9ı	0,3651±0,05852b	0,3383±0,02087ab	0,4417±0,04609a
Kontrol	0,5189±0,03343c	0,5189±0,03343cd	0,5189±0,03343a
9j	0,2935±0,02472abc	0,2197±0,00648a	0,2818±0,02699a
Kontrol	0,3931±0,06025bc	0,3931±0,06025c	0,3931±0,06025ab
<i>Uygulamanın 24 saat sonrası</i>			
9a	0,0486±0,01319a	0,0565±0,02224a	0,1650±0,02977a
Kontrol	0,7851±0,08382b	0,7851±0,08382b	0,7851±0,08382c
9b	0,0684±0,04482a	0,0520±0,01347a	0,0458±0,01823a
Kontrol	0,7326±0,18208b	0,7326±0,18208b	0,7326±0,18208b
9c	0,1167±0,03238a	0,3491±0,06200a	0,8943±0,01916a
9d	0,2408±0,07207ab	0,4051±0,03862ab	0,7723±0,09525a
9e	0,4149±0,08257c	0,5483±0,09211abc	0,7955±0,06131a
9f	0,6341±0,05069d	0,9276±0,10801d	0,8287±0,02157a
9g	0,6182±0,01296d	0,7320±0,01612cd	0,9016±0,11395a
9h	0,6663±0,07713d	0,6629±0,08075c	0,8371±0,07344a
9ı	0,6223±0,05105d	0,6285±0,02998bc	0,7680±0,06155a
Kontrol	0,9175±0,05782e	0,9175±0,05782d	0,9175±0,05782a
9j	0,3413±0,02683b	0,3201±0,01093ab	0,4493±0,04424a
Kontrol	0,6613±0,09232d	0,6613±0,09232e	0,6613±0,09232b
<i>Uygulamanın 36 saat sonrası</i>			
9a	0,0329±0,01449a	0,0367±0,02741a	0,2675±0,03883a

Tablo 17'nin devamı

Kontrol	1,1775±0,04922c	1,1775±0,04922c	1,1775±0,04922c
9b	0,0513±0,04552a	0,0341±0,01754a	0,0363±0,01691a
Kontrol	1,0071±0,15528b	1,0071±0,15528b	1,0071±0,15528b
9c	0,1201±0,03612a	0,4574±0,10564a	1,1287±0,00680ab
9d	0,2847±0,09174ab	0,4949±0,05612a	0,9527±0,08995a
9e	0,4534±0,09484bc	0,6785±0,12112ab	0,9787±0,02284ab
9f	0,7819±0,06189e	1,1271±0,10124cd	1,0019±0,02909ab
9g	0,6752±0,03180de	0,8703±0,03736bcd	1,0909±0,11654ab
9h	0,8162±0,05881e	0,8535±0,08079bc	1,0872±0,08989ab
9i	0,7679±0,04432de	0,8207±0,04023b	0,9545±0,05212a
Kontrol	1,1392±0,03687f	1,1392±0,03687d	1,1392±0,03687b
9j	0,4710±0,03287bc	0,5170±0,03142ab	0,7674±0,07520ab
Kontrol	1,0259±0,11728f	1,0259±0,11728f	1,0259±0,11728c
<i>Uygulamanın 48 saat sonrası</i>			
9a	0,0127±0,01541a	0,0258±0,03043a	0,3691±0,04349a
Kontrol	1,3160±0,01600d	1,3160±0,01600c	1,3160±0,01600c
9b	0,0470±0,04108a	0,0268±0,02271a	0,0207±0,01890a
Kontrol	1,1139±0,11182b	1,1139±0,11182b	1,1139±0,11182b
9c	0,1582±0,04832a	0,6223±0,13704a	1,2570±0,02055c
9d	0,3921±0,13089b	0,6638±0,05978ab	1,0698±0,06143ab
9e	0,5497±0,09933bc	0,8718±0,12560abc	1,0861±0,03823ab
9f	0,8990±0,04920e	1,2722±0,09666e	1,0687±0,04950ab
9g	0,6846±0,07572cd	0,9561±0,05566cd	1,1403±0,09451abc
9h	0,9237±0,00272e	0,9716±0,07328cd	1,1904±0,10987bc
9i	0,8547±0,03296de	0,9011±0,05376abc	1,0215±0,03193a
Kontrol	1,2347±0,01928f	1,2347±0,01928de	1,2347±0,01928bc
9j	0,6643±0,03850c	0,7480±0,04356bc	0,9981±0,07697abc
Kontrol	1,1914±0,10750g	1,1914±0,10750f	1,1914±0,10750cd

Tablo 18. **10a-k** Serisi ekstraktların HeLa hücreleri üzerine yapılmış antiproliferatif testlerinin cell index değerleri

Numune Kodu	Cell Index		
	100 µg ml ⁻¹	50 µg ml ⁻¹	10 µg ml ⁻¹
<i>Uygulamanın 12 saat sonrası</i>			
10a	0,1193±0,03866ab	0,1597±0,03809a	0,2857±0,04369b
Kontrol	0,3953±0,02998c	0,3953±0,02998b	0,3953±0,02998c
10b	0,2258±0,03166a	0,2478±0,01462ab	0,3285±0,03667ab
10c	0,2723±0,03849ab	0,3477±0,06401bc	0,4232±0,02691b
10d	0,4009±0,02597c	0,5088±0,01257d	0,6129±0,03214c
10e	0,3559±0,02686bc	0,3409±0,02151bc	0,3404±0,02911ab
10f	0,3642±0,04691bc	0,4240±0,02522cd	0,4067±0,01683b
10g	0,3511±0,03984bc	0,4062±0,02141cd	0,4413±0,04335b
10h	0,3508±0,02145bc	0,3516±0,01513bc	0,4003±0,04312ab
10ı	0,3608±0,08172bc	0,3192±0,05837abc	0,3991±0,05957ab
10j	0,2200±0,01577a	0,3226±0,03026abc	0,3849±0,04943ab
Kontrol	0,3931±0,06025bc	0,3931±0,06025c	0,3931±0,06025ab
10k	0,4530±0,02421ab	0,3726±0,02912a	0,3984±0,03533a
Kontrol	0,5103±0,14092b	0,5103±0,14092a	0,5103±0,14092a
<i>Uygulamanın 24 saat sonrası</i>			
10a	0,1376±0,03901a	0,2407±0,09191a	0,3664±0,07383b
Kontrol	0,7851±0,08382b	0,7851±0,08382b	0,7851±0,08382c
10b	0,1799±0,03562a	0,2696±0,02539a	0,5259±0,03882ab
10c	0,2723±0,03849ab	0,5045±0,08545cd	0,6437±0,03921b
10d	0,4009±0,02597bc	0,5088±0,01257cd	0,6129±0,03214b
10e	0,5335±0,03331cd	0,5167±0,02252cde	0,5253±0,02412ab
10f	0,5349±0,05617cd	0,6365±0,04759de	0,6160±0,00649b
10g	0,5022±0,04824c	0,5950±0,02882de	0,6712±0,03993b
10h	0,5108±0,04067c	0,5417±0,03475cde	0,6343±0,06599b
10ı	0,4943±0,07639c	0,4415±0,06822bc	0,6007±0,07088ab
10j	0,2591±0,02509ab	0,4342±0,03447bc	0,6188±0,08704b
Kontrol	0,6613±0,09232d	0,6613±0,09232e	0,6613±0,09232b
10k	0,6064±0,04005ab	0,4845±0,02810a	0,5417±0,04940a
Kontrol	0,7326±0,18208b	0,7326±0,18208a	0,7326±0,18208a
<i>Uygulamanın 36 saat sonrası</i>			
10a	0,1573±0,03841b	0,3035±0,11141b	0,5803±0,07810b

Tablo 18'in devamı

Kontrol	1,1775±0,04922c	1,1775±0,04922c	1,1775±0,04922c
10b	0,1872±0,03952a	0,3877±0,02995a	0,7512±0,05257a
10c	0,3841±0,04645b	0,7527±0,11527cde	0,9657±0,04014bc
10d	0,5886±0,03880cd	0,7405±0,02002cde	0,8851±0,04151abc
10e	0,7484±0,03442de	0,7408±0,00610cde	0,7813±0,04040ab
10f	0,7686±0,05652e	0,9189±0,04408ef	0,8989±0,02393abc
10g	0,7105±0,02899de	0,8673±0,05359ef	1,0023±0,05580c
10h	0,7252±0,05633de	0,8077±0,04615de	1,0060±0,07403c
10i	0,6428±0,06726de	0,6005±0,07565bc	0,8974±0,07223abc
10j	0,3537±0,03284b	0,6411±0,06380bcd	0,9477±0,11522abc
Kontrol	1,0259±0,11728f	1,0259±0,11728f	1,0259±0,11728c
10k	0,8591±0,05255cd	0,7271±0,02210a	0,8203±0,05332a
Kontrol	1,0071±0,15528d	1,0071±0,15528b	1,0071±0,15528a
<i>Uygulamanın 48 saat sonrası</i>			
10a	0,1900±0,03984c	0,4317±0,13367b	0,7399±0,08064b
Kontrol	1,3160±0,01600d	1,3160±0,01600c	1,3160±0,01600c
10b	0,2351±0,04567a	0,5219±0,02591a	0,9019±0,06334a
10c	0,4857±0,06009b	0,9105±0,11977cde	1,1584±0,03096cd
10d	0,6844±0,05404cd	0,8238±0,00765bcd	1,0534±0,03529abcd
10e	0,8476±0,03294ef	0,8371±0,00569bcd	0,9369±0,05456ab
10f	0,9127±0,05118f	1,0641±0,02488ef	1,0393±0,03406abcd
10g	0,8086±0,00541cdef	0,9671±0,04320de	1,1652±0,05710cd
10h	0,8341±0,05097def	0,9326±0,06617cde	1,2033±0,06688d
10i	0,7272±0,06943cde	0,6907±0,08028ab	1,0607±0,05478abcd
10j	0,4793±0,03868b	0,8058±0,06601bcd	1,1145±0,10972bcd
Kontrol	1,1914±0,10750g	1,1914±0,10750f	1,1914±0,10750cd
10k	1,0568±0,05636d	0,8701±0,00681ab	0,9540±0,03676ab
Kontrol	1,1139±0,11182d	1,1139±0,11182c	1,1139±0,11182ab

Tablo 19. **11a-k** Serisi ekstraktların HeLa hücreleri üzerine yapılmış antiproliferatif testlerinin cell index değerleri

Numune Adı	Cell Index		
	100 µg ml ⁻¹	50 µg ml ⁻¹	10 µg ml ⁻¹
<i>Uygulamanın 12 saat sonrası</i>			
11a	0,1539±0,01674b	0,1722±0,06909a	0,3156±0,01620b
Kontrol	0,3953±0,02998c	0,3953±0,02998b	0,3953±0,02998c
11b	0,3694±0,03589ab	0,4285±0,08457a	0,4437±0,07909a
11c	0,3564±0,05908ab	0,4239±0,04702a	0,5710±0,05604a
11d	0,3972±0,03297ab	0,4385±0,04106a	0,4752±0,09057a
11e	0,4071±0,06237ab	0,4161±0,06061a	0,4469±0,04685a
11f	0,4359±0,10617ab	0,4944±0,08407a	0,4280±0,02453a
11g	0,3838±0,04810ab	0,4743±0,06822a	0,4720±0,08820a
11h	0,2864±0,03418a	0,3499±0,01971a	0,4246±0,12295a
11ı	0,5214±0,10699b	0,4648±0,12143a	0,5017±0,17301a
11j	0,4317±0,08357ab	0,4840±0,12926a	0,5074±0,12337a
Kontrol	0,5103±0,14092b	0,5103±0,14092a	0,5103±0,14092a
11k	0,4090±0,04969ab	0,4540±0,01971b	0,4574±0,02174ab
Kontrol	0,4712±0,06158b	0,4712±0,06158b	0,4712±0,06158b
<i>Uygulamanın 24 saat sonrası</i>			
11a	0,1224±0,01016a	0,1820±0,10018a	0,4267±0,00657b
Kontrol	0,7851±0,08382b	0,7851±0,08382b	0,7851±0,08382c
11b	0,4060±0,04602a	0,5485±0,11674a	0,5644±0,08736a
11c	0,4305±0,06408a	0,5445±0,03903a	0,7950±0,08319a
11d	0,5200±0,04402ab	0,5886±0,05036a	0,6513±0,10069a
11e	0,4810±0,07187ab	0,5234±0,06573a	0,6023±0,06322a
11f	0,5097±0,13646ab	0,6316±0,09298a	0,5605±0,03369a
11g	0,4617±0,07217a	0,5911±0,08386a	0,6164±0,11211a
11h	0,3900±0,03549a	0,4522±0,02096a	0,6028±0,16037a
11ı	0,6349±0,11409ab	0,5584±0,11903a	0,6689±0,22187a
11j	0,5283±0,08571ab	0,6411±0,15275a	0,7112±0,16342a
Kontrol	0,7326±0,18208b	0,7326±0,18208a	0,7326±0,18208a
11k	0,4572±0,06532b	0,5425±0,03955b	0,6460±0,02804b
Kontrol	0,6838±0,08368c	0,6838±0,08368c	0,6838±0,08368b
<i>Uygulamanın 36 saat sonrası</i>			
11a	0,1013±0,00382ab	0,2259±0,15159ab	0,6097±0,02215b

Tablo 19'un devamı

Kontrol	1,1775±0,04922c	1,1775±0,04922c	1,1775±0,04922c
11b	0,4851±0,03651a	0,7242±0,12607a	0,7630±0,09448a
11c	0,5701±0,06245ab	0,7767±0,01816ab	1,0885±0,06429a
11d	0,6988±0,05378abc	0,7845±0,03965ab	0,8585±0,10126a
11e	0,6192±0,06294abc	0,7214±0,06325a	0,8308±0,05817a
11f	0,6906±0,12863abc	0,8852±0,10710ab	0,7893±0,05107a
11g	0,6068±0,08126abc	0,7479±0,07385ab	0,8625±0,14688a
11h	0,5352±0,03474a	0,6393±0,01118a	0,8635±0,17897a
11i	0,8103±0,11578bcd	0,7210±0,13042a	0,8962±0,20446a
11j	0,7005±0,07550abc	0,8329±0,11907ab	0,9873±0,15974a
Kontrol	1,0071±0,15528d	1,0071±0,15528b	1,0071±0,15528a
11k	0,5520±0,07472b	0,6750±0,06191b	0,8297±0,03407b
Kontrol	0,9032±0,07688c	0,9032±0,07688c	0,9032±0,07688b
<i>Uygulamanın 48 saat sonrası</i>			
11a	0,0963±0,00373b	0,2913±0,20460ab	0,7957±0,03438b
Kontrol	1,3160±0,01600d	1,3160±0,01600c	1,3160±0,01600c
11b	0,5331±0,03167a	0,7835±0,10185a	0,8588±0,08774a
11c	0,6733±0,04231abc	0,9107±0,02405ab	1,2272±0,04760b
11d	0,6974±0,07040abc	0,8104±0,01394a	0,9566±0,09570ab
11e	0,6212±0,01185ab	0,7825±0,01905a	0,9593±0,03768ab
11f	0,7593±0,08272bc	1,0188±0,09938bc	0,9048±0,05668ab
11g	0,6574±0,08860abc	0,8291±0,07519ab	0,9714±0,17008ab
11h	0,6282±0,03761ab	0,7353±0,02607a	1,0169±0,19517ab
11i	0,8323±0,04466c	0,7794±0,09499a	0,9896±0,15196ab
11j	0,7451±0,05745bc	0,9141±0,06293abc	1,0940±0,11523ab
Kontrol	1,1139±0,11182d	1,1139±0,11182c	1,1139±0,11182ab
11k	0,6879±0,07826b	0,8206±0,06786b	0,9932±0,03291b
Kontrol	1,0508±0,07303c	1,0508±0,07303c	1,0508±0,07303b

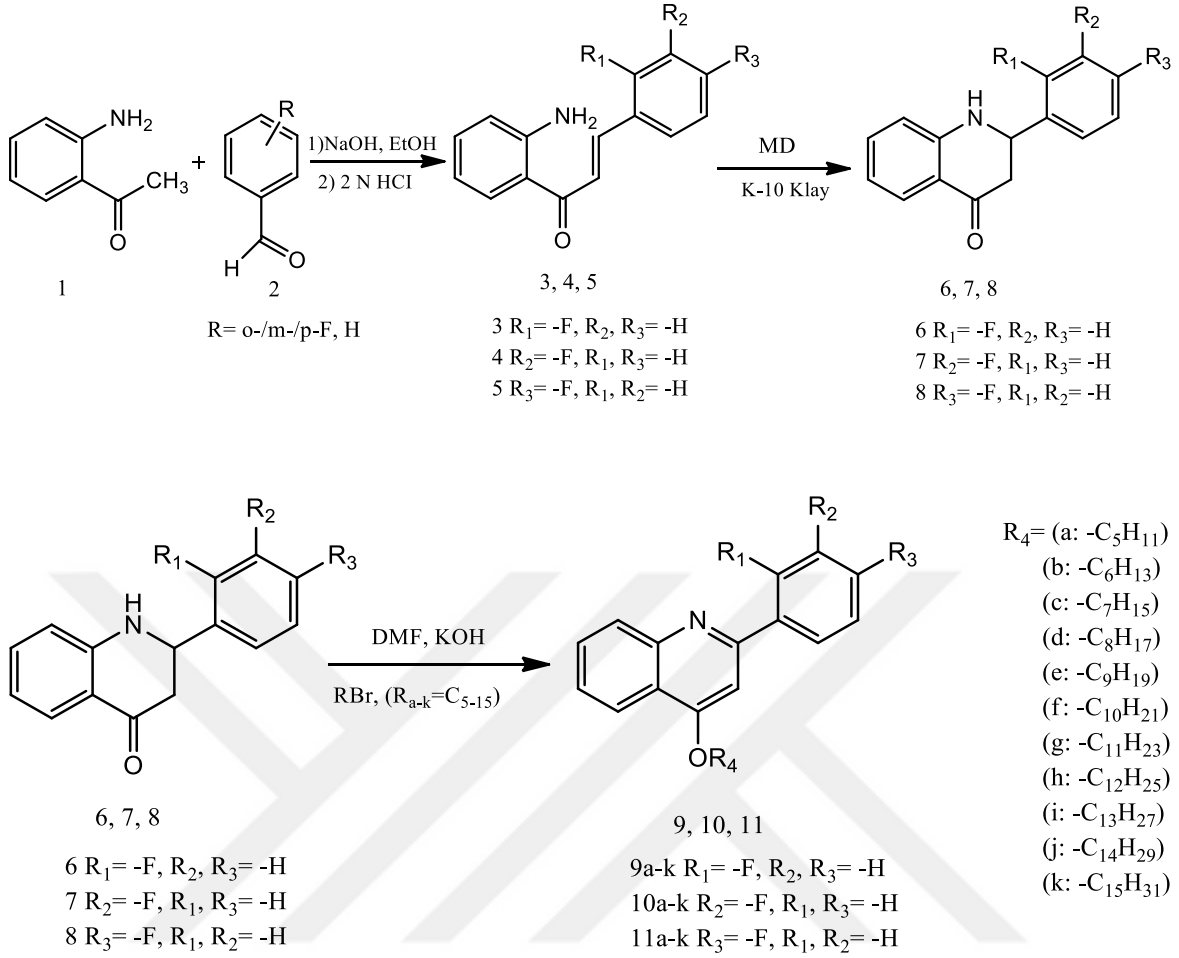
Elde edilen sonuçlar incelendiğinde sentezlenen **9a-j**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşikler kinolin halkası içerdikleri için, bu tip bileşiklerde oldukça ümit verici antikanser özellikler belirlenmiştir. Bu sonuç literatürde sunulan verilerle paralellik taşımaktadır [139-140].

Sentezlenen **9a-j** nolu seri bileşiklerin antikanser aktiviteleri incelendiğinde, çalışılan düşük hücre konsantrasyonlarında göz önüne alınarak **9a** nolu bileşiğin en aktif ve **9i** nolu bileşiğin en az aktif olduğu belirlenmiştir. Çalışılan düşük hücre konsantrasyonlarında **10a-k** nolu seri bileşiklerin antikanser aktiviteleri incelendiğinde **10a** nolu bileşiğin en aktif ve **10k** nolu bileşiğin en az aktif olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Sentezi gerçekleştirilen **11a-k** nolu seri bileşiklerin düşük hücre konsantrasyonlarında antikanser aktiviteleri incelendiğinde ise **11a** nolu bileşiğin en aktif ve **11j** nolu bileşiğin en az aktif olduğu belirlenmiştir.

Sentezi gerçekleştirilen **9a-j**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerde alkil zincir uzunluğunun artmasıyla antikanser aktivitenin azalma yönünde eğilim gösterdiği belirlenmiştir. Bunlara ek olarak **9a-j**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin tümü HeLa serviks kanser hücresine karşı yüksek aktivite ortaya koyarken; bu tip seri bileşiklerin antikanser aktiviteleri birbirleri arasında karşılaştırıldığında **9a-j** nolu seri bileşikler en aktif, **10a-k** nolu bileşikler daha az aktif ve **11a-k** nolu bileşiklerin en az aktif olduğu belirlenmiştir.

5. SONUÇ

Bu çalışmanın ilk bölümünde, sentezlenen bazı azakalkon **3**, **4** ve **5** bileşiklerinin mikrodalga kullanılarak yapılan reaksiyonu sonucunda elde edilen azaflavanon bileşiklerinin **6**, **7** ve **8** DMF'li ortamda KOH kullanılarak alkil halojenürlerle (C₅-C₁₅-Br) reaksiyonundan kinolin çekirdeği içeren yeni nitelikte 33 adet 2-(2-/3-/4-florofenil)-4-O-alkil kinolin **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu, 4(1*H*)-kinolin türevi bileşik sentezlenmiştir (Şekil 51). Bunun yanında reaksiyon yolu için yeni ve kesin veriler elde edilmiş, ilgili reaksiyon mekanizması ortaya konulmuştur. Sentezlenen tüm bileşiklerin spektroskopik analizleri ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR, LC-MS/MS spektrum, fiziksel data ve elementel analiz verileri yöntemleri kullanılarak ortaya konulmuştur. Bunlara ek olarak, sentezlenen tüm bileşiklerin biyolojik aktiviteye sahip olup olmadıklarının belirlemek için antimikrobiyal aktiviteleri MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) tekniğine göre, antioksidan aktiviteleri DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) serbest radikal temizleme ve FRAP yöntemlerine göre, antikanser aktiviteleri ise rahim kanseri hücrelerine (HeLa) karşı incelemeler yapılmıştır.



Şekil 51. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9a-k, 10a-k ve 11a-k nolu bileşiklerin reaksiyon şeması

İlk kez bu çalışmada azaflavanon bileşiklerinden (6, 7 ve 8 nolu) başlanarak çözücülü ortamda alkil halojenürler (C₅-C₁₅-Br) kullanılarak gerçekleşen reaksiyonundan kinolin alkil 9a-k, 10a-k ve 11a-k nolu bileşikleri elde edilmiştir (Şekil 51). Öngörülen ve elde edilen bileşiklerin belirttiğimiz şekilde olduğu literatürel veriler ışığında öngörümüzü tamamı ile teyid edici niteliktedir [141-142].

Elde edilen 6, 7, 8, 9a-k, 10a-k ve 11a-k nolu bileşiklerin elde edilen antimikrobiyal aktivite sonuçları Tablo 16 ve Şekil 47'de verilmiştir. Bu veriler incelendiğinde sentezlenen tüm bileşiklerin spesifik olarak *Mycobacterium smegmatis* bakterisine karşı anti-tüberküloz aktivite gösterdikleri gözlenmektedir. -F grubunun anti-tüberküloz aktivitede çok etken olduğu literatürde bilinmektedir [143]. Bu çalışmanın tüm sentezleri, antimikrobiyal ve antioksidan aktivite çalışmaları makale olarak yayımlanmıştır [144]. Diğer yandan kinolin halkası içeren bileşiklerde bulunan alkil zincirinin uzunluğunun artmasıyla antimikrobiyal aktivitede belirgin bir azalış olduğu gözlenmektedir. Bu sonuç

literatürdeki bilgilerle oldukça benzerlik göstermektedir [145]. Sentezlenen **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri birbirleri ile kıyaslandığında **10a-k** nolu seri bileşiklerin en aktif, **11a-k** nolu seri bileşiklerin daha az aktif ve **9a-k** nolu seri bileşiklerin en az aktif olduğu bir sonuç oluşturmaktadır.

Sentezlenen **6**, **7**, **8**, **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu bileşiklerin antioksidan aktivite testleri DPPH serbest radikal temizleme ve FRAP metodları kullanılarak yapılmış ve veriler Şekil 48, Şekil 49 ve Şekil 50'de sunulmuştur. Elde edilen antioksidan sonuçları dikkate değer sonuçlar içermektedir. Literatürde alkil zincir uzunluğunun artmasıyla antioksidan aktivitelerin azalma yönünde eğilim gösterdiği belirtilmiştir [146]. Ayrıca, elde edilen **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin antioksidan aktiviteleri birbirleri arasında karşılaştırıldığında **11a-k** nolu seri bileşiklerin en aktif, **10a-k** nolu seri bileşiklerin daha az aktif ve **9a-k** nolu seri bileşiklerin en az aktif olduğu ortaya çıkan sonuçtur.

Sentezi gerçekleştirilen **9a-j**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin rahim kanseri hücrelerine karşı yapılan antikanser aktivite sonuçları Tablo 17, Tablo 18 ve Tablo 19'da verilmiştir. Elde edilen bu veriler incelendiğinde sentezlenen **9a-j**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin dikkate değer ölçüde antikanser aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir. Bu sonucun, önceki literatürel verilerde olduğu gibi sentezlenen **9a-j**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerinin kinolin çekirdeğine sahip olmasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir [147]. Sentezlenen **9a-j**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerinde alkil zincir uzunluğunun artmasıyla antikanser aktivitede belirgin bir azalma olduğu gözlemlenmektedir. Bunlara ek olarak, sentezi gerçekleştirilen **9a-j**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin antikanser aktiviteleri birbirleri ile kıyaslandığında **9a-j** nolu seri bileşikler en aktif, **10a-k** nolu bileşikler daha az aktif ve **11a-k** nolu bileşiklerin en az aktif olduğu bir sonuç oluşturmaktadır.

Sahip oldukları etkili antikanser aktivitelerinden dolayı, sentezi gerçekleştirilen kinolin çekirdeğine sahip **9a-j**, **10a-k** ve **11a-k** nolu seri bileşiklerin rahim kanseri tedavisinde kullanılan ilaçlara alternatif olabileceği düşünülmektedir.

6. ÖNERİLER

Çalışmamızın sentez bölümünün hedef bileşiklerini oluşturan **9a-k**, **10a-k** ve **11a-k** nolu bileşiklerin belirlenen verimlerinin düşük olması sebebi ile bu reaksiyonlarda çeşitli katalizörlerin kullanılması, bu tip reaksiyonların daha kısa sürede ve daha fazla verimde gerçekleşmesine katkı sağlayabilir.

Diğer yandan, sentezlediğimiz kinolin bileşiklerine ek olarak farklı substitüent taşıyan türevlerinin sentezlenmesi, yeni nitelikli kinolin bileşiklerinin literatüre kazandırılmasına olanak sağlayabilir ve bu tip kinolin bileşiklerine farklı substitüentlerin bağlanması mevcut literatürel veriler ışığında önemli biyolojik sonuçlar ortaya koyabileceği düşünülmektedir.

Bunlara ek olarak, çalışmamızda sentezlediğimiz **9a-j**, **10a-k** ve **11a-k** nolu bileşiklerin yapılan stotoksik etki araştırmalarında, dikkate değer antikanser etkileri belirlenmiştir. Özellikle rahim tümörlerine karşı oldukça etkili olduğu gözlenen bu bileşiklerin (**9a-j**, **10a-k** ve **11a-k** nolu) farklı kanser hücrelerine karşı etkilerinin incelenmesinin yanında, bu sınıf bileşiklerin yeni türevlerinin hazırlanması ve daha ileri faz çalışmalarının (hayvan deneylerinin) yapılması, yeni ve etkili antikanser ilaç türlerinin ortaya çıkarılmasına yol açabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Vandekerckhove, S., Herreweghe, S.V., Willems, J., Danneels, B., Desmet, T., de Kock, C., Smith, P.J., Chibale, K. ve Dhooghe, M., Synthesis and functionalized 3-, 5-, 6- and 8-aminoquinolines *via* intermediate (3-pyrrolin-1-yl)- and (2-oxopyrrolidin-1-yl)quinolines and evaluation of their antiplasmodial and antifungal activity, European Journal of Medicinal Chemistry, 92 (2015) 91-102.
2. Spano, V., Parrino, B., Carbone, A., Montalbano, A., Salvador, A., Brun, P., Vedaldi, D., Diana, P., Cirrincione, G. ve Barraja, P., Pyrazole[3,4-*h*]quinolines promising photosensitizing agents in the treatment of cancer, European Journal of Medicinal Chemistry, 102 (2015) 334-351.
3. Dhar, D.N., *The Chemistry of Chalcones and Related Compounds*, John Wiley, New York, 1981.
4. Nowakowska, Z., A Review of Anti-infective and Anti-inflammatory Chalcones, European Journal of Medicinal Chemistry, 42 (2007) 125-137.
5. Forkmann, G. ve Heller, W., Biosynthesis of flavonoids, In *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Edited by Sankawa U., Elsevier; Amsterdam, (1999) 713-748.
6. Eddarir, S., Cotellet, N., Bakkour, Y. ve Rolando, C., An Efficient Synthesis of Chalcones Based on the Suzuki Reaction, Tetrahedron Letters, 44 (2003) 5359-5363.
7. Rajput, J.K. ve Kaur, G., Silicotungstic acid catalyzed Claisen-Schmidt condensation reaction: an efficient protocol for synthesis of 1,3-diaryl-2-propenones, Tetrahedron Letters, 53 (2012) 646-649.
8. Narender, T., Venkateswarlu, K., Vishnu Nayak, B. ve Sarkar, S., A new chemical access for 3'-acetyl-4'-hydroxycalcones using borontrifluoride-etherate via a regioselective Claisen-Schmidt condensation and its application in the synthesis of chalcone hybrids, Tetrahedron Letters, 52 (2011) 5794-5798.
9. Edwards, M.L., Stemerick, D.M. ve Sunkara, P.S., Chalcones: A New Class of Antimitotic Agents, Journal of Medicinal Chemistry, 33 (1990) 1948-1954.
10. Wu, X., Wilairat, P. ve Go, M.L., Antimalarial Activity of Ferrocenyl Chalcones, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 12 (2002) 2299-2302.
11. Wang, G.W., Zhang, Z. ve Dong, Y.W., Environmentally Friendly and Efficient Process for the Preparation of α -Hydroxyl Ketones, Organic Process Research and Development, 8 (2004) 18-21.
12. Alcantara, A.R., Marinas, J.M. ve Sinisetterra, J. V., Synthesis of 2' Hydroxycalcones and Related Compounds in Interfacial Solid-Liquid Conditions, Tetrahedron Letters, 28 (1987) 1515-1518.

13. Guida, A., Lhouty, M.H., Tichit, D., Figueras, F. ve Geneste, P., Hydrotalcites as Base Catalysts. Kinetics of Claisen-Schmidt Condensation, Intramolecular Condensation of Acetylacetone and Synthesis of Chalcone, Applied Catalysis A: General, 164 (1997) 251-264.
14. Daskiewicz, J.B., Comte, G., Barron, D., Pietro, A.D. ve Thomasson, F., Organolithium mediated synthesis of prenylchalcones as potential inhibitors of chemoresistance, Tetrahedron Letters, 40 (1999) 7095-7098.
15. Calloway, N.O. ve Green, L.D., Reaction in the Presence of Metallic Halides. I. β -Unsaturated Ketone Formation as a Side Reaction in Friedel-Crafts Acylations, Journal of American Chemical Society, 59 (1937) 809-811.
16. Szell, T. ve Sohar, I., New Nitrochalcones, Canadian Journal of Chemistry, 47 (1969) 1254-1258.
17. Mazza, L.J. ve Guarna, A., An Improved Synthesis of 1,3-Diphenyl-2-buten-1-ones (β -Methylchalcones), Synthesis, 1 (1980) 41-44.
18. Climent, M.J., Corma, A., Iborra, S. ve Primo, J., Base Catalysis for Fine Chemicals Production: Claisen-Schmidt Condensation on Zeolites and Hydrotalcites for the Production of Chalcones and Flavanones of Pharmaceutical Interest, Journal of Catalysis, 151 (1995) 60-66.
19. Iranpoor, N. ve Kazemi, F., RuCl_3 catalyses aldol condensations of aldehydes and ketones, Tetrahedron, 54 (1998) 9475-9480.
20. Atul, K., Siddharth, S., Vishwa, D.T. ve Suman, S., Synthesis of chalcones and flavanones using Julia-Kocienski olefination, Tetrahedron, 66 (2010) 9445-9449.
21. Abdel Ghani, S.B., Weaver, L., Zidan, Z.H., Ali, H.M., Keevil, C.W. ve Brown, R.C.D., Microwave-assisted synthesis and antimicrobial activities of flavonoid derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18 (2008) 518-522.
22. Li, R.S., Wang, X.B., Hu, X.J. ve Kong, L.Y. Design, synthesis and evaluation of flavonoid derivatives as potential multifunctional acetylcholinesterase inhibitors against Alzheimer's disease, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 23 (2013) 2636-2641.
23. van Rensburg, H., van Heerden, P.S., Bezuidenhout, B.C.B. ve Ferreira, D., Stereoselective synthesis of flavonoids. Part 4. ^{1,2}*Trans*- and *cis*-dihydroflavonols, Tetrahedron, 53 (1997) 14141-14152.
24. Dong, X., Liu, T., Yan, J., Wu, P., Chen, J. ve Hu, Y., Synthesis, biological evaluation and quantitative structure-activities relationship of flavonoids as vasorelaxant agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 17 (2009) 716-726.
25. Rao, Y.K., Fang, S.H. ve Tzeng, Y.M., Synthesis, growth inhibition, and cell cycle evaluations of novel flavonoid derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13 (2005) 6850-6855.

26. Mugla, E.U., Ayaz, M., Hussain, Z., Hasan, A., Sadiq, A., Riaz, M., Malik, A., Hussain, S. ve Choudhary, M.I., Synthesis and antibacterial activity of substituted flavones, 4-thioflavones and 4-iminoflavones, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14 (2006) 4704-4711.
27. Pick, A., Müller, H., Mayer, R., Haenisch, B., Pajeva, I.K., Weigt, M., Bönisch, H., Müller, C.E. ve Wiese, M., Structure-activity relationships of flavonoids as inhibitors of breast cancer resistance protein (BCRP), Bioorganic & Medicinal Chemistry, 19 (2011) 2090-2102.
28. Zhang, Q., Raheem, K.S., Botting, N.P., Slawin, A.M.Z., Kay, C.D. ve O'Hagan, D., Flavonoid metabolism: the synthesis of phenolic glucuronides and sulfates as candidate metabolites for bioactivity studies of dietary flavonoids, Tetrahedron, 68 (2012) 4194-4201.
29. Enes, r.F., Farinha, A.S.F., Tome, A.C., Cavaleiro, J.A.S., Amorati, R., Petrucci, S. ve Pedulli, G.F., Synthesis and antioxidant activity of [60]fullerene-flavonoid conjugates, Tetrahedron, 65 (2009) 253-262.
30. Harborne, J.B. ve Williams, C.A., Advances in flavonoid research since 1992, Phytochemistry, 55 (2000) 481-504.
31. Türkkan, B., Özyürek, M., Bener, M., Güçlü, K. ve Apak, R., Synthesis, characterization and antioxidant capacity of naringenin-oxime, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 85 (2012) 235-240.
32. Torres-Piedra, M., Figueroa, M., Hernandez-Abreu, O., Ibarra-Barajas, M., Navarrete-Vazquez, G. ve Estrada-Soto, S., Vasorelaxant effect of flavonoids through calmodulin inhibition: Ex vivo, in vitro, and in silico approaches, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 19 (2011) 542-546.
33. Yadav, P.P., Gupta, P., Chaturvedi, A.K., Shukla, P.K. ve Maurya, R., Synthesis of 4-hydroxy-1-methylindole and benzo [b]thiophen-4-ol based unnatural flavonoids as new class of antimicrobial agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13 (2005) 1497-1505.
34. Bianco, A., Cavarischia, C., Farina, A., Guiso, M. ve Marra, C., A new synthesis of flavonoids vis Heck reaction, Tetrahedron Letters, 44 (2003) 9107-9109.
35. Rackova, L., Firakova, S., Kostalova, D., Stefek, M., Sturdik, E. ve Majekova, M., Oxidation of liposomal suppressed by flavonoids: Quantitative structure-activity relationship, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13 (2005) 6477-6484.
36. Poerwono, H., Sasaki, S., Hattori, Y. ve Higashiyama, K., Efficient microwave-assisted prenylation of pinostrobin and biological evaluation of its as antitumor agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (2010) 2086-2089.
37. Casano, G., Dumetre, A., Pannecouque, C., Hutter, S. ve Azas, N., Anti-HIV and antiplasmodial activity of ariginal flavonoid derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18 (2010) 6012-6023.

38. Chavan, H.V., Bandgar, B.P., Adsul, L.K., Dhakane, V.D., Bhale, P.S., Thakare, V.N. ve Masand, V., Design, synthesis, characterization and anti-inflammatory evaluation of novel pyrazole amalgamated flavones, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 23 (2013) 1315-1321.
39. Tollari, S., Cenini, S., Ragani, F. ve Cassar, L., Intramolecular Amination of Olefins. Synthesis of 2-substituted-4-quinolones from 2-Nitrochalcones Catalysed by Ruthenium, Journal of Chemical Society, Chemical Communications, 15 (1994) 1741-1742.
40. Chandrasekhar, S., Vijeender, K. ve Sridhar, C., L-Proline-catalyzed one pot synthesis of 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ones, Tetrahedron Letters, 48 (2007) 4935-4937.
41. Kumar, D., Patel, G., Mishra, B.G. ve Varma, R.S., Eco-friendly polyethylene glycol promoted Michael addition reactions of α,β -unsaturated carbonyl compounds, Tetrahedron Letters, 49 (2008) 6974-6976.
42. Edwards, M.L., Stemic, D.M., Sabol, J.S., Diekema, K.A. ve Dinerstein, R.J., Inhibition of Myeloperoxidase Release from Rat Polymorphonuclear Leukocytes by a Series of Azachalcone Derivatives, Journal of Medicinal Chemistry, 37 (1994) 4357-4362.
43. Bhattacharya, R.N., Kundu, P. ve Maiti, G., Antimony trichloride: An efficient and mild catalyst for cyclization of 2-aminochalcones to the corresponding 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ones, Synthetic Communication, 40 (2010) 476-481.
44. Mondal, R., Gupta, G.D. ve Mallik, K.A., Synthesis of flavanones by use of anhydrous potassium carbonate as an inexpensive, safe and efficient basic catalyst, Tetrahedron, 52 (2011) 5020-5024.
45. Ahmed, N. ve van Lier, J.E., Silica gel supported TaBr₅: new catalyst for the facile and rapid cyclization of 2'-aminochalcone to the corresponding 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ones solvent-free conditions, Tetrahedron Letters, 47 (2006) 2725-2729.
46. Sagrera, G.J. ve Seoane, G.A., Microwave Accelerated Solvent-Free Synthesis of Flavanones, Journal of the Brazilian Chemical Society, 16 (2005) 851-856.
47. Erenler, R. ve Biellmann, J.F., Facile conversion of pyridine propargylic alcohols to enones: stereochemistry of protonation of allenol, Tetrahedron Letters, 46 (2005) 5683-5685.
48. Kumar, K. H. ve Perumal, P.T., A novel one-pot oxidative cyclization of 2'-amino and 2'-hydroxychalcones employing FeCl₃.6H₂O-methanol. Synthesis of 4-alkoxy-2-aryl-quinolines and flavones, Tetrahedron, 63 (2007) 9531-9535.
49. Devakaram, R., StC. Black, D. ve Kumar, N., An efficient synthesis of novel 2,4-disubstituted tetrahydroquinolines and quinolines, Tetrahedron Letters, 53 (2012) 2269-2272.

50. Kumar, K.H., Muralidharan, D. ve Perumal, P.T., An efficient oxidation of 2-aryl-1,2,3,4-tetrahydro-4-quinolines employing ferric chloride hexahydrate-methanol: synthesis of naturally occurring 4-alkoxy-2-arylquinolines, Tetrahedron Letters, 45 (2004) 7903-7906.
51. Varma, R.S. ve Kumar, D., Hypervalent Iodine Oxidation of 2-Aryl-1,2,3,4-Tetrahydro-4-Quinolones: An Expedient Route to Naturally Occuring 4-Alkoxy-2-Arylquinolines, Tetrahedron Letters, 39 (1998) 9113-9116.
52. Michael, J.P., Quinoline, Quinazoline, and Acridone Alkaloids, Natural Product Reports, 12 (1995) 77.
53. Boganyi, B. ve Kaman, J., A concise synthesis of indoloquinoline skeletons applying two consecutive Pd-catalyzed reactions, Tetrahedron, 69 (2013) 9512-9519..
54. Joshi, M.C., Wicht, K.J., Taylor, D., Hunter, R., Smith, P.J. ve Egan, T.J., *In vitro* antimalarial activity, β -haematin inhibition and structure-activity relationships in a series of quinoline triazoles, European Journal of Medicinal Chemistry, 69 (2013) 338-347.
55. Akila, S., Selvi, S. ve Balasubramanian, K., The Vilsmeier cyclization of 2'-azido and 2'-aminochalcones-a mild one pot synthesis of 2-aryl-4-chloroquinoline and its *N*-formyl-1,2-dihydro derivatives, Tetrahedron, 57 (2001) 3465-3469.
56. An, Z.Y., Yan, Y.Y., Peng, D., Ou, T.M., Tan, J.H., Huang, S.L., An, L.K., Gu, L.Q. ve Huang, Z.S., Synthesis and evaluation of graveoline and graveoline derivatives with potent anti-angiogenesis activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (2010) 3895-3903.
57. Gomez, C.M.M., Kouznetsov, V.V., Sortino, M.A., Alvarez, S.L. ve Zacchino, S.A., *In vitro* antifungal activity of polyfunctionalized 2-(hetero)arylquinolines prepared through imino Diels-Alder reactions, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 16 (2008) 7908-7920.
58. Mahanty, J.S., De, M., Das, P. ve Kundu, N.G., Palladium-catalyzed Heteroannulation with Acetylenic Carbinol as Synthons-Synthesis of Quinolines and 2, 3-Dihydro-4-(1H)-quinolines, Tetrahedron, 53 (1997) 13397-13418.
59. Chen, Y.L., Zhao, Y.I., Lu, C.M., Tzeng, C.C. ve Wang, J.P., Synthesis, cytotoxicity, and anti-inflammatory evaluation of 2-(furan-2-yl)-4-(phenoxy)quinoline derivatives. Part 4, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14 (2006) 4373-4378.
60. Bedoya, L.M., Abad, M.J., Calonge, E., Saavedra, L.A., Gutierrez C., M., Kouznetsov, V.V., Alcamí, J. ve Bermejo, P., Quinoline-based compounds as modulators of HIV transcription through NF- κ B and Sp1 inhibition, Antiviral Research, 87 (2010) 338-344.
61. Metwally, K.A., Abdel-Aziz, L.M., Lashine, E.S.M., Hussein, M.I. ve Badawy, R.H., Hydrazones of 2-aryl-quinoline-4-carboxylic acid hydrazides: Synthesis and preliminary evaluation as antimicrobial agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14 (2006) 8675-8682.

62. Kouznetsov, V.V., Mendez, L.Y., Tibaduiza, B., Ochoa, C., Pereira, D.M., Ruiz, J.J., Portillo, C.F., Gomez Barrio, A., Bahsas, A. ve Amara-Luis, J., 4-N-Aryl(benzyl)amino-4-heteroarylbut-1-enes as building blocks in heterocyclic synthesis. 4. Synthesis of 4,6-dimethyl-5-nitro(amino)-2-pyridylquinolines and their antiparasitic activities, Archiv der Pharmazie, 337 (2004) 127-132.
63. Bindu, P.J., Mahadevan, K.M ve Ravikumar Naik, T.R., An efficient one-pot synthesis and photoinduced DNA cleavage studies of 2-chloro-3-(5-aryl-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)quinolines, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22 (2012) 6095-6098.
64. Jacquemond-Collet, I., Benoit-Vical, F., Valentin, A., Stanislas, E., Mallie, M. ve Fouraste, I., Antiplasmodial and cytotoxic activity of galipinine and other tetrahydroquinoline from *Galipea officinalis*, Planta Medica, 68 (2002) 68-69.
65. Dorey, G., Lockhart, B., Lestage, P. ve Casara, P., New quinoline derivatives as centrally active antioxidants, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 10 (2000) 935-939.
66. Ahmed, N., Brahmhatt, K.C., Sabde, S., Mitra, D. ve Singh, I.P., Synthesis and anti-HIV activity of alkylated quinoline 2,4-diols, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18 (2010) 2872-2879.
67. Burkhalter, J. ve Edgerton, W., A New Type of 8-Quinololinol Amebacidal Agent, Journal of American Chemical Society, 73 (1951) 4837-4839.
68. Dade, J., Provot, O., Moskowitz, H., Mayrargue, J. ve Prina, E., Synthesis of 2-substituted trifluoromethylquinolines for the evaluation of leishmanicidal activity, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 49 (2001) 480-483.
69. Charris, J., Dominguez, J., Gamboa, N., Rodrigues, J. ve Angel, J., Synthesis and antimalarial activity of E-2-quinolinylbenzocycloalcanones, European Journal of Medicinal Chemistry, 40 (2005) 875-881.
70. Zhao, Y., Chen, Y., Chang, F. ve Tzeng, C., Synthesis and cytotoxic evaluation of certain 4-anilino-2phenylquinoline derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 40 (2005) 792-797.
71. Zhu, Y.P., Fei, Z., Liu, M.C., Jia, F.C. ve Wu, A.X., Direct One-Pot Synthesis of Luotonin F and Analogues via Rational Logical Design, Organic Letters, 15 (2013) 378-381.
72. Ye, D., Shi, Q., Leung, C.H., Kim, S.W., Park, S.Y., Gullen, E.A., Jiang, Z.L., Zhu, H., Morris-Natschke, S.L., Cheng, Y.C. ve Lee, K.H., Antitumor agents 294. Novel E-ring-modified camptothecin-4 β -anilino-4'-O-demethyl-epipodophyllotoxin conjugates as DNA topoisomerase I inhibitors and cytotoxic agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 20 (2012) 4489-4494.
73. Haider, N., Meng, G., Roger, S. ve Wank, S., An efficient and selective access to 1-substituted and 3-substituted derivatives of luotonin A, Tetrahedron, 69 (2013) 7066-7072.

74. Yu, Z., Shi, G., Sun, Q., Jin, H., Teng, Y., Tao, K., Zhou, G., Liu, W., Wen, F., Hou, T., Design, synthesis and in vitro antibacterial/antifungal evaluation of novel 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7(1-piperazinyl)quinoline-3-carboxylic acid derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 4726-4733.
75. Shaikh, S.K.J., Kamble, R.R., Somagond, S.M., Devarajegowda, H.C., Dixit, S.R., Joshi, S.D., Tetrazolymethyl quinolines: Design, docking studies, synthesis, anticancer and antifungal analysis, European Journal of Medicinal Chemistry, 128 (2017) 258-273.
76. Kamal, A., Rajasekhar Reddy, R.D., Reddy, M.K., Basha Shaik, B.T., Chourasia, M. ve Sastry, G.N., Remarkable enhancement in the DNA-binding ability of C2-fluoro substituted pyrrolo [2,1-*c*] [1,4]benzodiazepines and their anticancer potential, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 17 (2009) 1557-1572.
77. Sarkar, S., Pal, R., Chatterjee, N., Dutta, S., Naskar, S. ve Sen, A.K., A green approach for highly regioselective syntheses of furo [3,2-*h*]quinolines in aqueous medium, Tetrahedron Letters, 54 (2013) 3805-3809.
78. Ero, H., Kaneko, Y., Takeda, S., Tokizawa, M., Sato, S., Yoshida, K., Namiki, S., Ogawa, M., Maebashi, K., Ishida, K., Matsumoto, M. ve Asaoka, T., New Antifungal 1,2,4-Triazoles with Difluoro(substituted sulfonyl) methyl Moiety, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 49 (2001) 173-182.
79. Greeff, J., Joubert, J., Malan, S.F. ve Dyk, S.V., Antioxidant properties of 4-quinolones and structurally related flavones, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 20 (2012) 809-818.
80. Eswaran, S., Adhikari, A.V., Chowdhury, I.H., Pal, N.K. ve Thomas, K.D., New quinoline derivatives: Synthesis and investigation of antibacterial and antituberculosis properties, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (2010) 3374-3383.
81. Balamurugan, K., Jeyachandran, V., Perumal, S., Manjashetty, T.H., Yogeeswari, P. ve Sriram, D., A microwave-assisted, facile, regioselective Friedlander synthesis and antitubercular evaluation of 2,9-diaryl-2,3-dihydrothieno- [3,2-*b*]quinolines, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (2010) 682-688.
82. Dulla, B., Wan, B., Franzblau, S.G., Kapavarapu, R., Reiser, O., Iqbal, J. ve Pal, M., Construction and functionalized of fused pyridine ring leading to novel compounds as potential antitubercular agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22 (2012) 4629-4635.
83. Nayyar, A., Monga, V., Malde, A., Coutinho, E. ve Jain, R., Synthesis, anti-tuberculosis activity, and 3D-QSAR study of 4-(adamantan-1-yl)-2-substituted quinolines, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 15 (2007) 626-640.
84. Tukulula, M., Little, S., Gut, J., Rosenthal, P.J., Wan, B., Franzblau, S.G. ve Chibale, K., The design, synthesis, in silico ADME profiling, antiplasmodial and antimycobacterial evaluation of new arylamino quinoline derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 57 (2012) 259-267.

85. Theoclitou, M.E. ve Robinson, L.A., Novel facile synthesis of 2,2,4 substituted 1,2-dihydroquinolines via a modified Skraup reaction, Tetrahedron Letters, 43 (2002) 3907-3910.
86. Doebner, O. ve von Miller, W., Ueber eine dem Chinolin homologe Base, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1881, 14, 2812-2817.
87. Yang, D., Jiang, K., Li, J. ve Xu, F., Synthesis and characterization of quinoline derivatives via the Friedlander reaction, Tetrahedron, 63 (2007) 7654-7658.
88. Bose, D.S. ve Kumar, R.K., An efficient, high yielding protocol for the synthesis of functionalized quinolines via the tandem addition/annulation reaction of *o*-aminoaryl ketones with α -methylene ketones, Tetrahedron Letters, 47 (2006) 813-816.
89. Ivachtchenko, A.V., Khvat, A.V., Kobak, V.V., Kysil, V.M. ve Williams, C.T., A new insight into the Pfitzinger reaction. A facile synthesis of 6-sulfamoylquinoline-4-carboxylic acids, Tetrahedron Letters, 45 (2004) 5473-5476.
90. Conrad, M. ve Limpach, L., Synthesen von Chinolinderivaten mittelst Acetessigester, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1887, 20, 944-948.
91. Guchhait, S.K., Jadeja, K. ve Madaan, C., A new process of multicomponent Povarov reaction-aerobic dehydrogenation: synthesis of polysubstituted quinolines, Tetrahedron Letters, 50 (2009) 6861-6865.
92. Combes, A., Combes quinoline synthesis, Bull. Soc. Chim. Fr. 1888, 49, 89.
93. Chen, Y.L., Zhao, Y.L., Lu, C.M., Tzeng, C.C. ve Wang, J.P., Synthesis, cytotoxicity, and anti-inflammatory evaluation of 2-(furan-2-yl)-4-(phenoxy)quinoline derivatives. Part 4, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14 (2006) 4373-4378.
94. Praveen, C., Dheenkumar, P., Muralidharan, D. ve Perumal, P.T., Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation of quinolines and bis(indoly) methanes, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 20 (2010) 7292-7296.
95. Luo, W., Mu, Q., Qiu, W., Liu, T., Yang, F., Liu, X. ve Tang, J., A novel Friedlander-type synthesis of 3-aryl quinolines from 3-oxo-2,3-diaryl-propionaldehydes, Tetrahedron, 67 (2011) 7090-7095.
96. Sahin, A., Cakmak, O., Demirtas, I., Otken, S. ve Tutar, A., Efficient and selective synthesis of quinoline derivatives, Tetrahedron, 64 (2008) 10068-10074.
97. Muscia, G.C., Bollini, M., Carnevale, J.P., Bruno, A.M. ve Asis, S.E., Microwave-assisted Friedlander synthesis of quinolines derivatives as potential antiparasitic agents, Tetrahedron Letters, 47 (2006) 8811-8815.
98. Praveen, P., DheenKumar, P., Muralidharan, D. ve Perumal, P.T., Synthesis, antimicrobial and antioxidant evaluation of quinolines and bis(indolyl)methanes, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (2010) 7292-7296.

99. Goto, M., Akimoto, K., Aoki, K., Shindo, M. ve Koga, K., 1,1,4,7,10,10-Hexamethyltriethylenetetramine: a reagent to enhance the rate of alkylation reaction of the lithium enolate of 1-tetralone with alkyl halides, Tetrahedron Letters, 40 (1999) 8129-8132.
100. Carey, F.A., Organic Chemistry, Six Edition, Mc Graw Hill International Education, University of Virginia, 2006.
101. Kim, E.S., Kim, K.H., Park, S. ve Kim, J.N., Synthesis of dihydroindenofuran scaffold via a Pd-catalyzed 5-*endo-trig* cyclization O-alkylation cascade, Tetrahedron Letters, 51 (2010) 4648-4652.
102. Taylor, M., Atri, B. ve Minhas, S., Developments in Microwave Chemistry, Evalueserve, England, 2005.
103. Bagley, M.C., Chapaneri, K., Glover, G. ve Merritt, E.A., Simple microwave-assisted method for the synthesis of primary thioamides from nitriles, Synlett., 14 (2004) 2615-2617.
104. Zhao, D. ve Lee, D.G., Heterogeneous permanganate oxidations; part 6: selective oxidation of arene, Synthesis, (1994) 915-916.
105. Fessenden, R.J., Fessenden, J.S. ve Logue, M.W., Organik Kimya, Editör: Uyar, T., 6. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara 2001.
106. Gündüz, T., İnrümental Analiz, Gazi Kitabevi, Ankara, 1999.
107. Parker, P.S., Spectroscopy Source Book, Mcgraw-Hill Book Company, New York, 1988.
108. Solomons, G. ve Fryhle, C., Organik Kimya, Editör: Okay, G. ve Yıldırım, Y., 7. Baskı, Literatür Yayıncılık, İstanbul, 2002.
109. Balcı, M., Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, Birinci Baskı, METU Press, Ankara, 2000.
110. Perez, C., Pauli, M. ve Bazerque, P., An antibiotic assay by the well agar method. Acta Biologia et Medicine Experimentalis, 15 (1990) 13-115.
111. Ahmad, I., Mehmood, Z. ve Mohammed, F., Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties, Journal of Ethnopharmacology, 62 (1998) 183-193.
112. Woods, G.L., Brown-Elliott, B.A., Desmond, E.P., Hal, G.S., Heifets, L., Pfyffer, G.E., Ridderhof, J.C., Wallace, R.J. Jr., Warren, N.C. ve Witebsky, F.G., Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; Approved Standard. NCCLS document M24-A, 23 (2003) 18.
113. National Committee for Clinical Laboratory Sandard. Methods for Determining Bactericidal Activity of Antimicrobial Agents; Approved Guideline. M26-A, 19(18), NCCLS, Willanova, Pa. 1999.

114. Molyneux, P., The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity, Songklanakarin Journal of Science and Technology, 26 (2004) 211-219.
115. Karagözler, A.A., Erdağ, B., Çalmaz Emek, Y. ve Aktaş Uygun, D., Antioxidant activity and proline content of leaf extracts from *Dorystoechas hastate*, Food Chemistry, 111 (2008) 400-407.
116. Köse, M., Ceyhan, G., Tümer, M., Demirtaş, İ., Gönül, İ. ve McKee, V., Monodentate Schiff base ligands: Their structural characterization, photoluminescence, anticancer, electrochemical and sensor properties, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 137 (2015) 477-485.
117. Elamparuthi, E., Sarathkumar, S., Girija, S. ve Anbazhagan, V., A facile synthesis of isoindoline and Δ^1 -pyrrolines from chalcone and glycine by a cascade of process involving addition, in situ decarboxylation, and cyclization, Tetrahedron Letters, 55 (2014) 3992-3995.
118. Tomar, V., Bhattacharjee, G., Kamaluddin, Rajakumar, S., Srivastava, K. ve Puri S.K., Synthesis of New Chalcone Derivatives Containing Acridinyl Moiety with Potential Antimalarial Activity, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (2010) 745-751.
119. Liu, H., Liu, X., Fan, H., Tang, J., Gao, X. ve Liu, W., Design, synthesis and pharmacological evaluation of chalcone derivatives as acetylcholinesterase inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 22 (2014) 6124-6133.
120. Zhao, F., Zhao, Q.J., Zhao, J.X., Zhang, D.Z., Wu, Q.Y. ve Jin, Y.S., Synthesis and cdc25B inhibitory activity evolution of chalcones, Chemistry of Natural Compounds, 49 (2013) 206-214.
121. Ullah, A., Ansari, F.L., Haq, I., Nazir, S. ve Mirza, B., Combinatorial Synthesis, Lead Identification, and Antitumor Study of a Chalcone-Based Positional -Scanning Library, Chemistry & Biodiversity, 4 (2007) 203-214.
122. Li, Z.H., Zheng, C., Chen, C.E. ve Su, W., Intramolecular Cyclization of 2'-Amino-chalcones by Halomethyleniminium Salts Derived from BTC/DMF, Organic Preparations and Procedures International, 41 (2009) 156-161.
123. Otani, T., Namatame, W. ve Tamai, Y., Highly enantioselective Michael addition of 2-alkoxyphenyl esters of α -substituted β -keto acids to non-prochiral α , β -unsaturated carbonyl compounds catalyzed by sodium 2'- [2-(2-methoxyethoxy)(ethoxy)]-1,1'-binaphthalen-2-oxide, Tetrahedron Letters, 55(2014) 6943-6945.
124. Wang, H.F., Xiao, H., Wang, X.W. ve Zhao, G., Tandem intramolecular oxa-Michael addition/decarboxylation reaction catalyzed by bifunctional cinchona alkaloids: facile synthesis of chiral flavanone derivatives, Tetrahedron, 67(2011) 5389-5394.

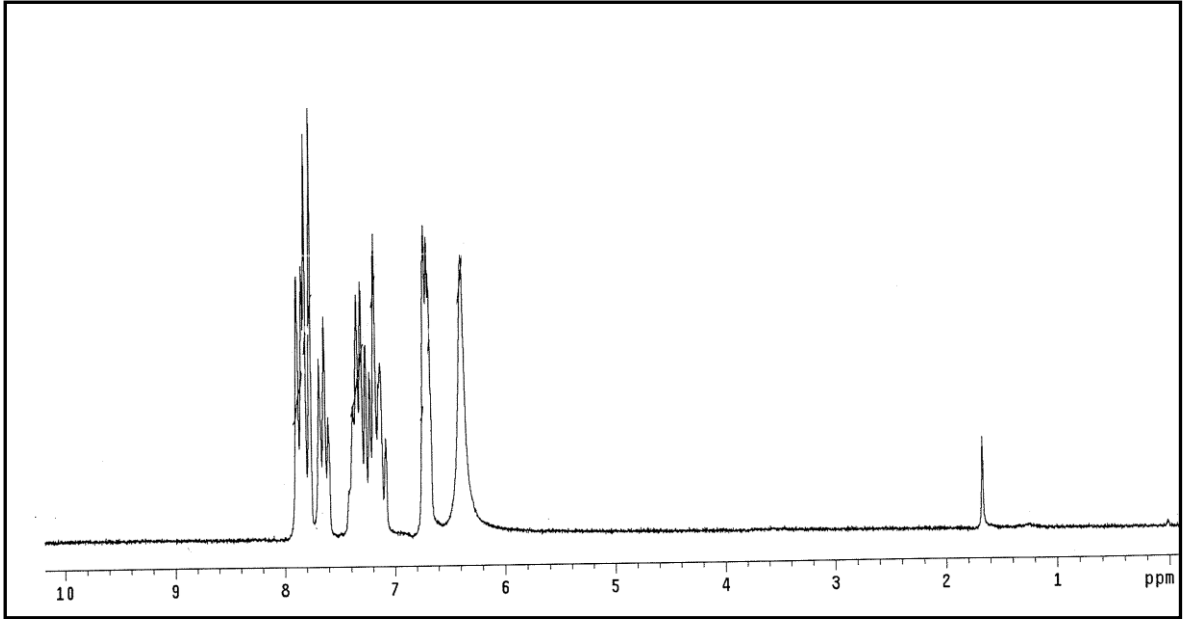
125. Muthukrishnan, M., Mujahid, M., Punitharasu, V. ve Dnyaneshwar, D.A., Simple and efficient synthesis of 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ones using silica chloride as a new catalyst under solvent-free condition, Synthetic Communication, 40(2010) 1391-1398.
126. Ahmed, N. ve van Lier, J.E., Alumina supported-CeCl₃.7H₂O-NaI: an efficient catalyst for the cyclization of 2'-aminochalcones to the corresponding 2-aryl-2,3-dihydroquinolin-4(1*H*)-ones under solvent free conditions, Tetrahedron Letters, 48 (2007) 13-15.
127. Jianum, L., Linyang, J., Chuanming, Y. ve Weike, S., The cyclisation of 2'-aminochalcones using silica-supported Yb(OTf)₃ under solvent-free conditions, Journal of Chemical Research, 4 (2009) 170-173.
128. Suresh, N., Nagesh, H.N., Renuka, J., Rajput, V., Sharma, R., Khan, I.A. ve Gowri, C.S.K.V., Synthesis and evaluation of 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(4-(2-(4-substitutedpiperazin-1-yl)acetyl)piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylic acid derivatives as anti-tubercular and antibacterial agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 71(2014) 324-332.
129. Chandrasekhar, S., Pushpavalli, S.N.C.V.L., Chatla, S., Mukhopadhyay, D., Ganganna, B., Vijeender, K., Srihari, P., Reddy, C.R., Ramaiah, M.J. ve Bhadra, U., *aza*-Flavanones as potent cross-species microRNA inhibitors that arrest cell cycle, Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 22(2012) 645-648.
130. Quek, Y.L. ve Huang, D., Hyroethidine as a probe for measuring superoxide formation rates during air oxidation of myricetin and quercetin, Tetrahedron Letters, 52 (2011) 5384-5387.
131. Mamedov, V.A., Kadyrova, S.F., Zhukova, N.A., Galimullina, V.R., Polyancev, F.M. ve Latypov, S.K., Friedlander reaction/quinoxalinone-benzimidazole rearrangement sequence: expeditious entry to diverse quinoline derivatives with the benzimidazole moieties, Tetrahedron, 70(2014) 5934-5946.
132. Bolla, K., Kim, T., Song, J.H., Lee, S. ve Ham, J., Efficient and rapid synthesis of regioselective functionalized potassium 1,2,3-triazoletrifluoroborates via 1,3-dipolar cycloaddition, Tetrahedron, 67 (2011) 5556-5563.
133. Gutierrez, S.T., Oltra, S.D., Falomir, E., Murga, J., Carda, M. ve Marco, J.A., Synthesis of combretastatin A-4*O*-alkyl derivatives and evaluation of their cytotoxic antiangiogenic and antitelomerase activity, Bioorganic&Medicinal Chemistry, 21 (2013) 7267-7274.
134. Jackson, E.R., Jose, G.S., Brothers, R.C., Edelstein, E.K., Sheldon, Z., Haymond, A., Johnny, C., Boshoff, H.I., Couch, R.D. ve Dowd, C.S., The effect of chain length and unsaturation on Mtb Dxr inhibition and antitubercular killing activity of FR900098 analogs, Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 24 (2014) 649-653.
135. Parameswaran, K., Sivaguru, P. ve Lalitha, A., Synthesis of novel bis(pyrimido [5,4-*c*]quinoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione) and its derivatives: Evaluation of their antioxidant properties, Bioorganic&Medicinal Chemistry, 23(2013) 3873-3878.

136. Nobre, P.C., Borges, E.L., Silva, C.M., Casaril, A.M., Martinez, D.M., Lenardao, E.J., Alves, D., Savegnago, L. ve Perin, G., Organochalcogen compounds from glycerol: Synthesis of new antioxidants, Bioorganic&Medicinal Chemistry, 22(2014) 6242-6249.
137. Kahriman, N., Yaylı, B., Aktaş, A., İskefiyeli, Z., Beriş, F.Ş. ve Yaylı, N., Synthesis, antibacterial and antioxidant activities of new 1-alkyl-4-(1-alkyl-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-2-yl)pyridinium bromides, European Journal of Medicinal Chemistry, 69 (2013) 348-355.
138. Verma, R.P. ve Hansch, C., An approach toward the problem of outliers in QSAR, Bioorganic& Medicinal Chemistry, 13 (2005) 4597-4621.
139. El-Gamal, M.I., Khan, M.A., Abdel-Maskoup, M.S., El-Din, M.M.G. ve Oh, C.H., A new series of diarylamides possessing quinoline nucleus: Synthesis, *in vitro* anticancer activities, and kinase inhibitory effect, European Journal of Medicinal Chemistry, 87 (2014) 484-492.
140. Ökten, S., Çakmak, O., Erenler, R., Yüce, Ö. ve Tekin, Ş., Simple and convenient preparation of novel 6,8-disubstituted quinoline derivatives and their promising anticancer activities, Turkish Journal of Chemistry, 37 (2013) 896-908.
141. Polonini, H.C., Dias, R.M.P., Souza, I.O., Gonçalves, K.M., Gomes, T.B.B., Raposa, N.R.B. ve da Silva A.D., Quinolines derivatives as novel sunscreens agents, Bioorg. Med. Chem. Lett., 23 (2013) 4506-4510.
142. Sashidhara, K.V., Avula, S.R., Mishra, V., Palnati, G.R., Singh, L.R., Singh, N., Chhonker, Y.S., Swami, P., Bhatta, R.S. ve Palit, G., Identification of quinoline-chalcone hybrids as potential antiulcer agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 89 (2015) 638-653.
143. Lilienkampf, A., Mao, J., Wan, B., Wang, Y., Franzblau, S.G. ve Kozikowski, A.P., Structure-Activity Relationships for a Series of Quinoline-Based Active against Replicating and Nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis*, Journal of Medicinal Chemistry, 52 (2009) 2109-2118.
144. Tosun, G., Arslan, A., İskefiyeli, Z., Küçük, M., Alpay Karaoğlu, Ş. ve Yaylı, N., Synthesis and biological evaluation of new series of 4-alkoxy-2-arylquinoline derivatives as potential antituberculosis agents, Turkish Journal of Chemistry, 39 (2015) 850-866.
145. Taveira, A.F., Hyaric, M.L., Reis, E.F.C., Araujo, D.P., Ferreira, A.P., de Souza, M.A., Alves, L.L., Lourenço, M.C.S., Vicente, F.R.C. ve de Almeida, M.V., Preparation and antitubercular activities of alkylated amino alcohols and their glycosylated derivatives, Bioorganic& Medicinal Chemistry, 15 (2007) 7789-7794.
146. An, C.B., Li, D., Liang, R., Bu, Y.Z., Wang, S., Zhang, E.H., Wang, P., Ai, X.C., Zhang, J.P. ve Skibsted, L.H., Chain Length Effects in Isoflavonoid Daidzein Alkoxy Derivatives as Antioxidants: A Quantum Mechanical Approach, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 59 (2011) 12652-12657.

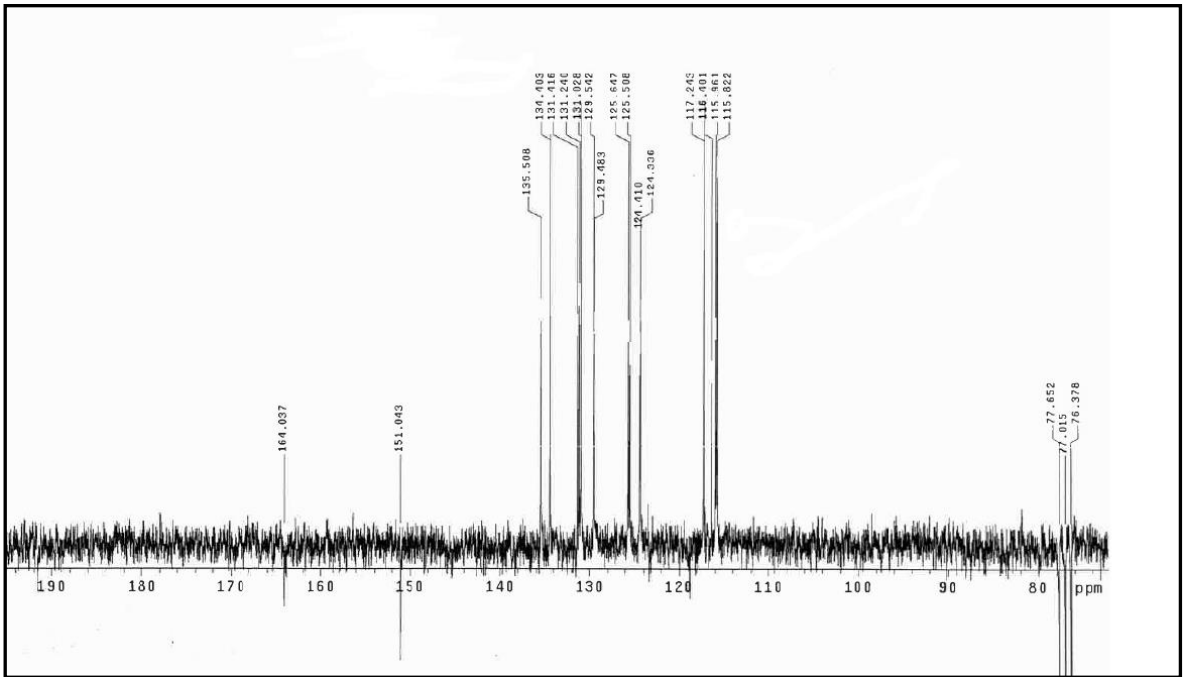
147. Chen, M., Chen, H., Ma, J., Liu, X. ve Zhang, S., Synthesis and anticancer activity of novel quinoline-docetaxel analogues, Bioorganic& Medicinal Chemistry Letters, 24 (2014) 2867-2870.



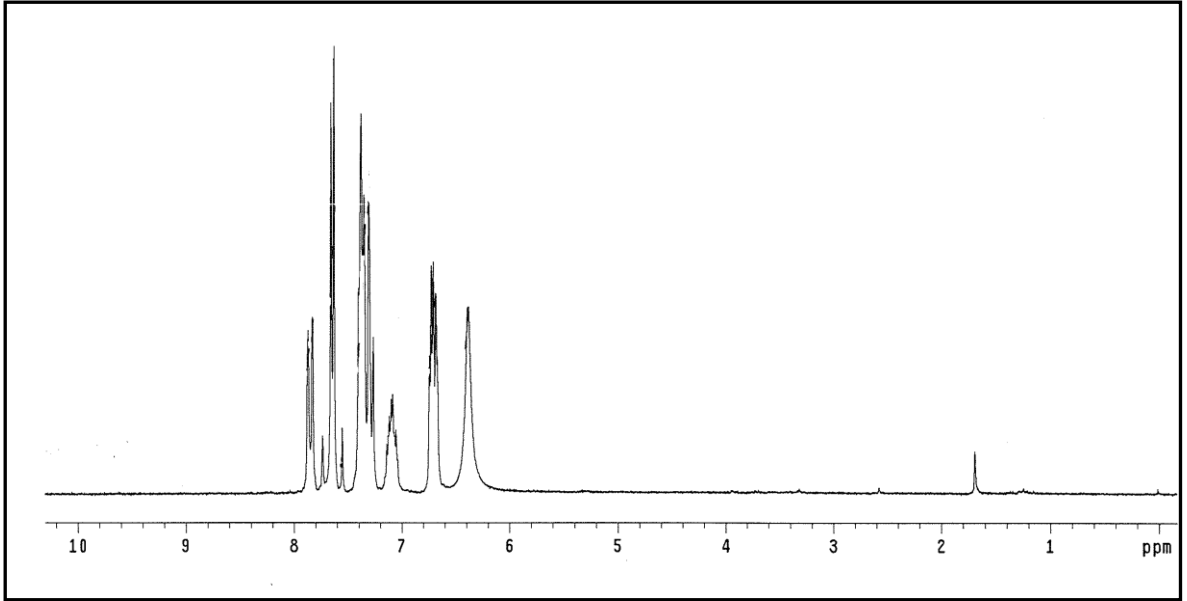
8. EKLER



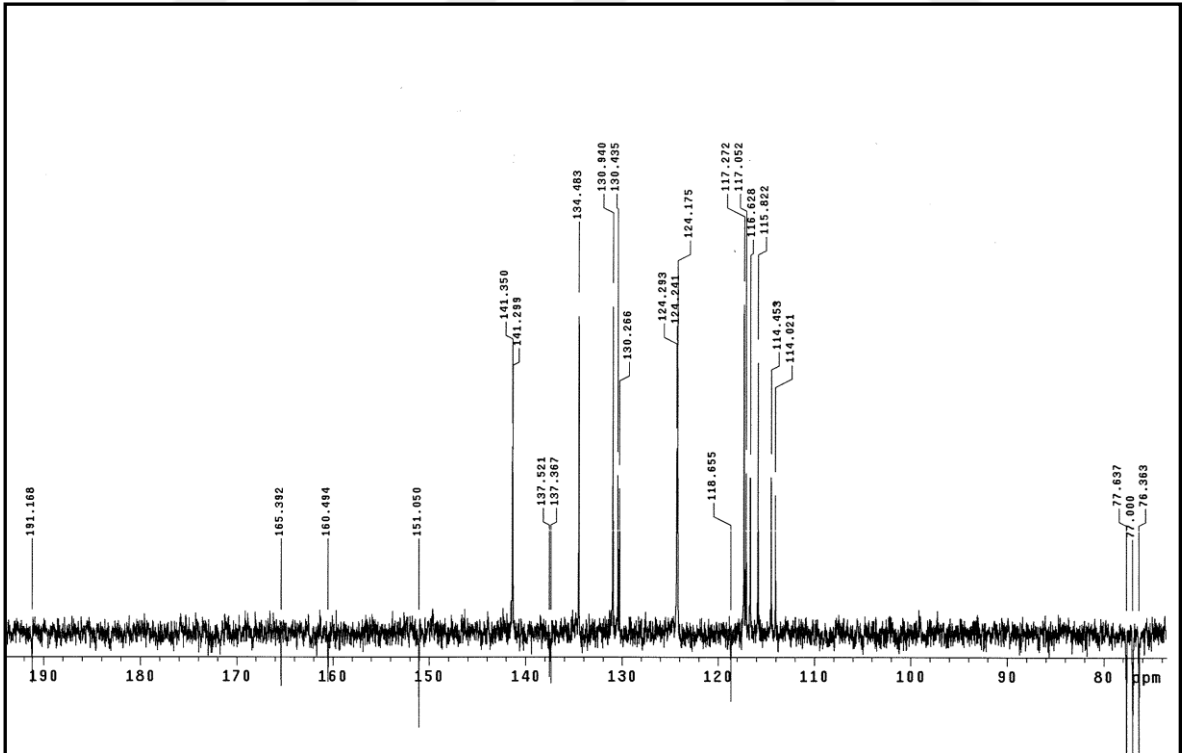
Ek Şekil 1. 3 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



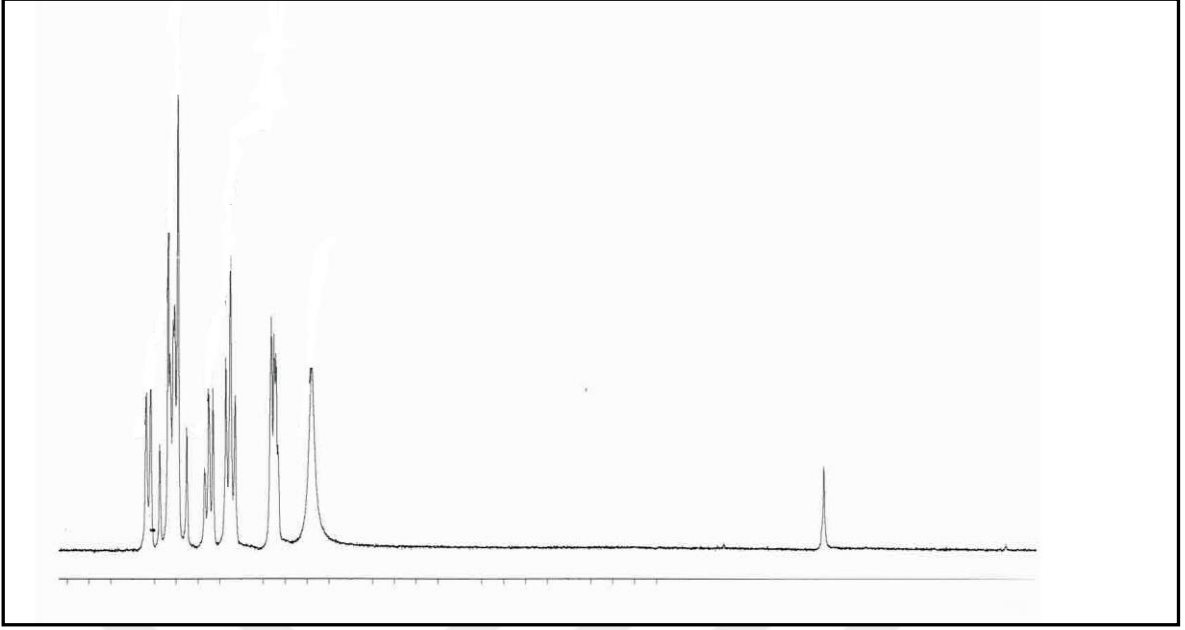
Ek Şekil 2. 3 bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



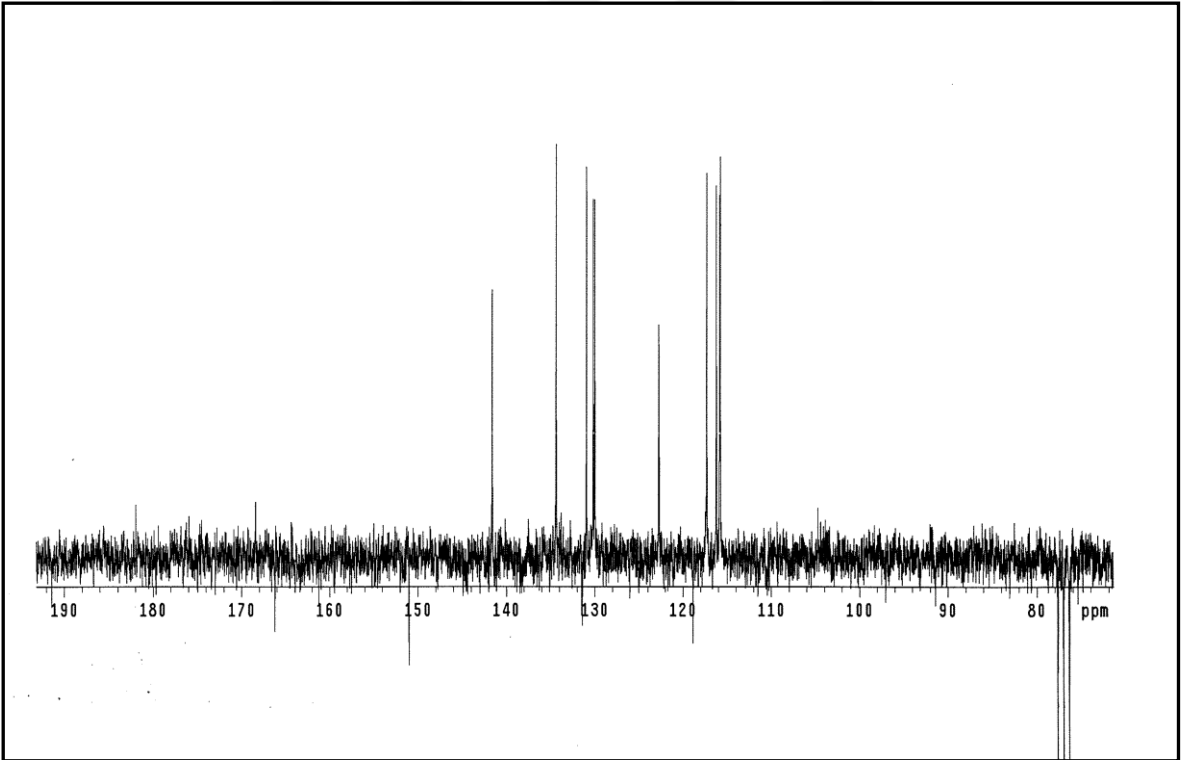
Ek Şekil 3. 4 bileşiğinin 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)



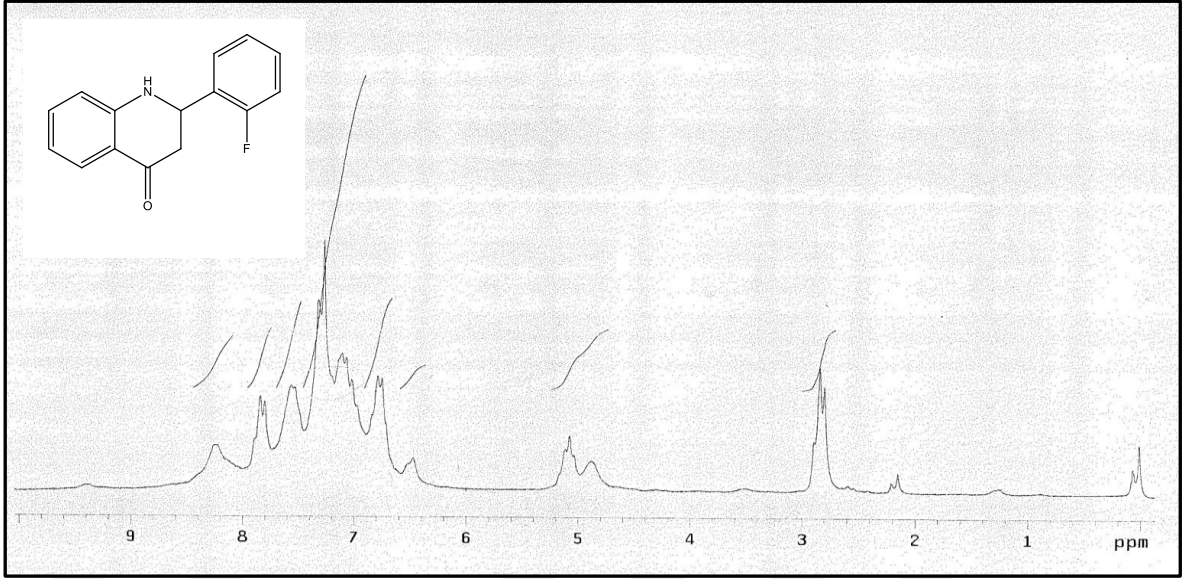
Ek Şekil 4. 4 bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



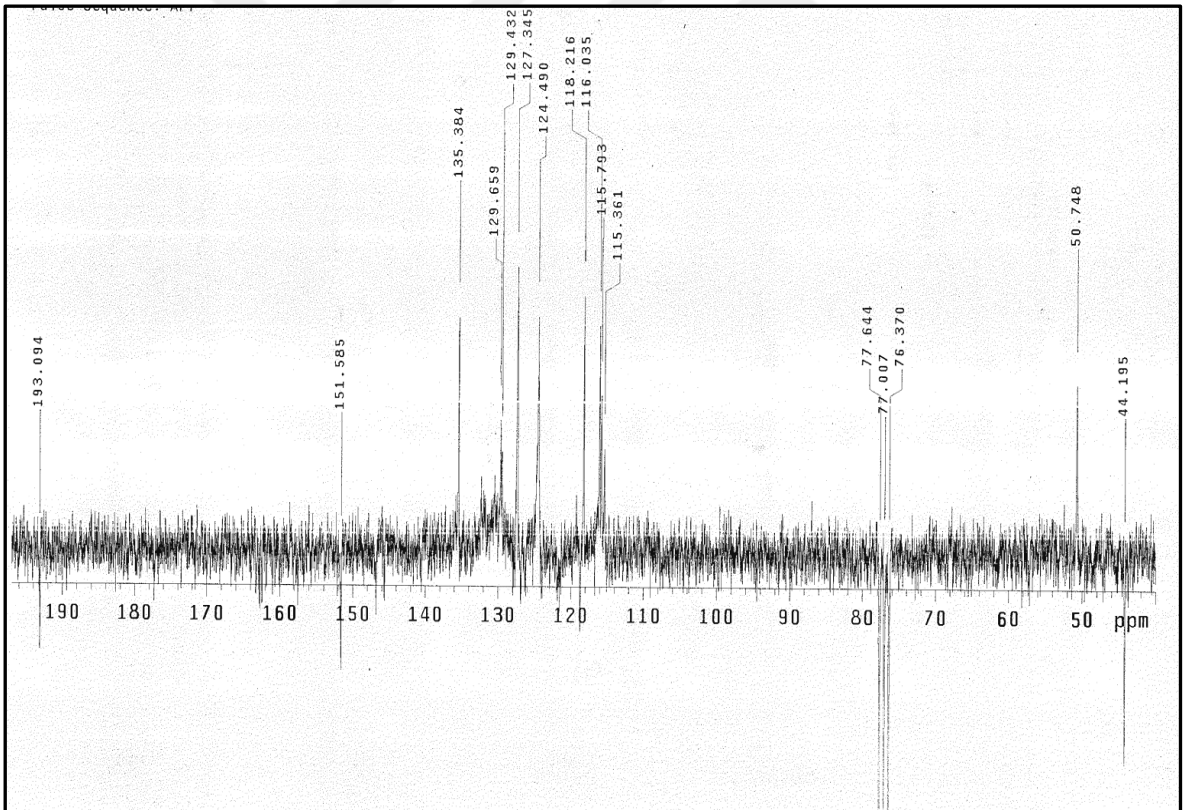
Ek Şekil 5. 5 bileşiğinin 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)



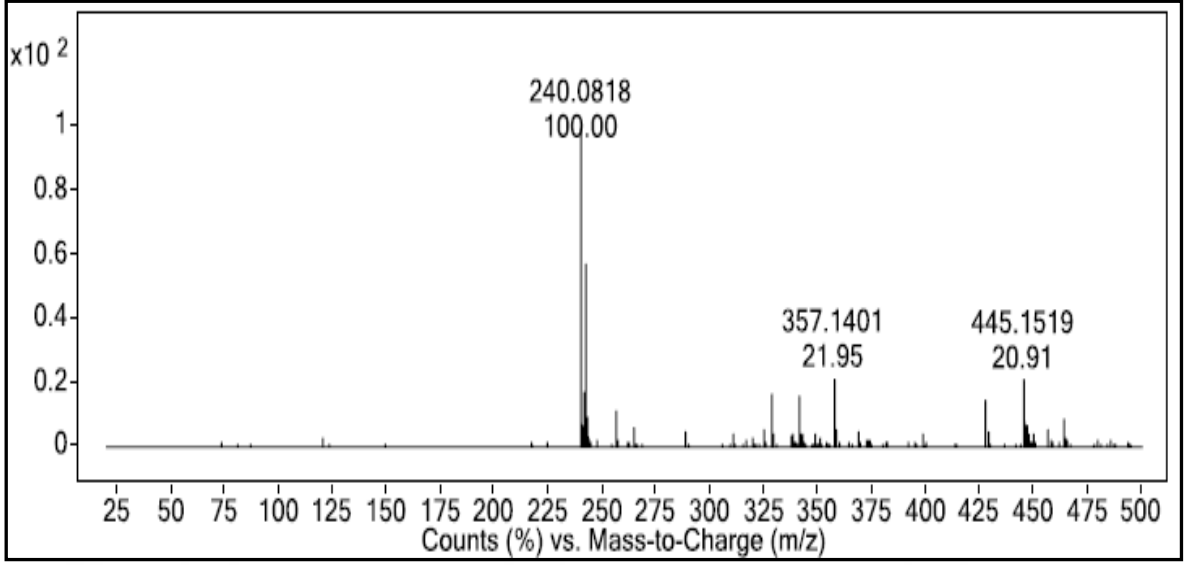
Ek Şekil 6. 5 bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



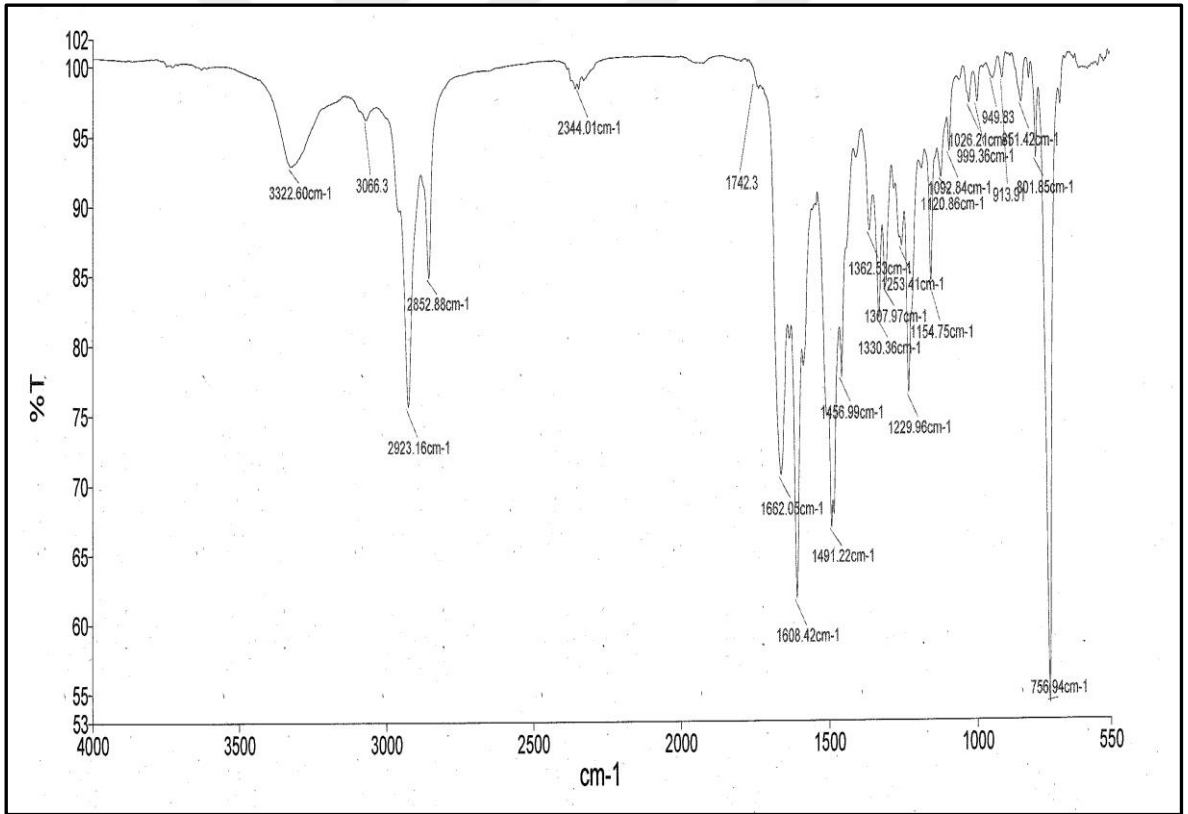
Ek Şekil 7. 6 bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



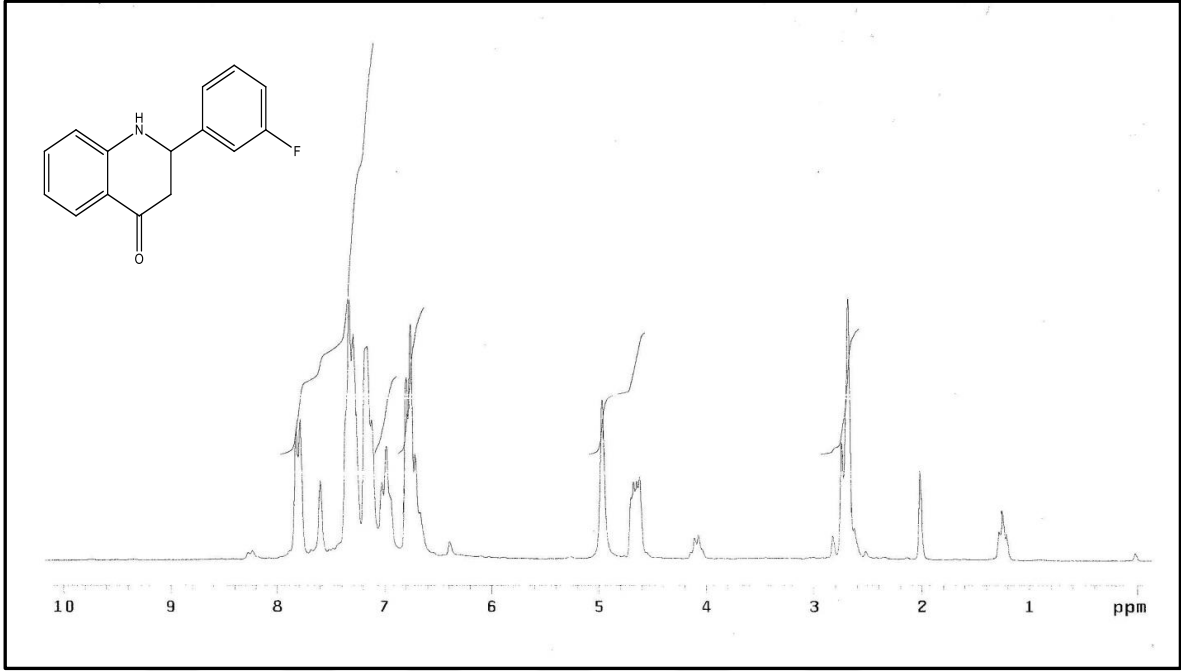
Ek Şekil 8. 6 bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



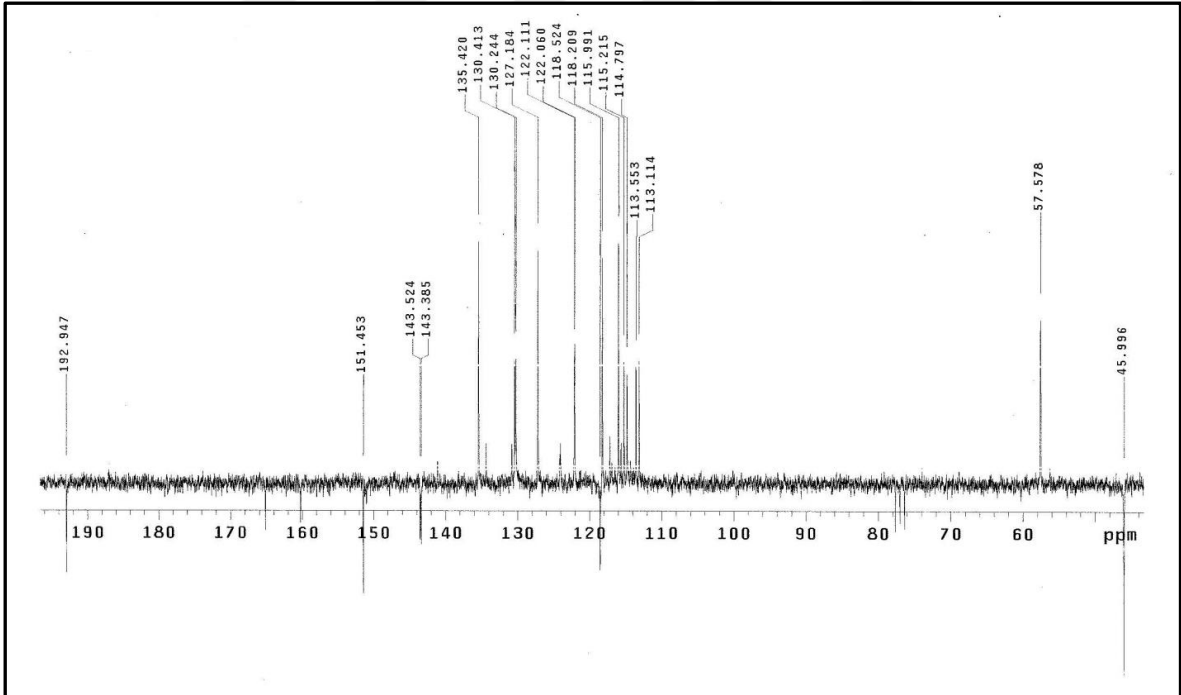
Ek Şekil 9. 6 bileşğinin LC/MS-MS spektrumu



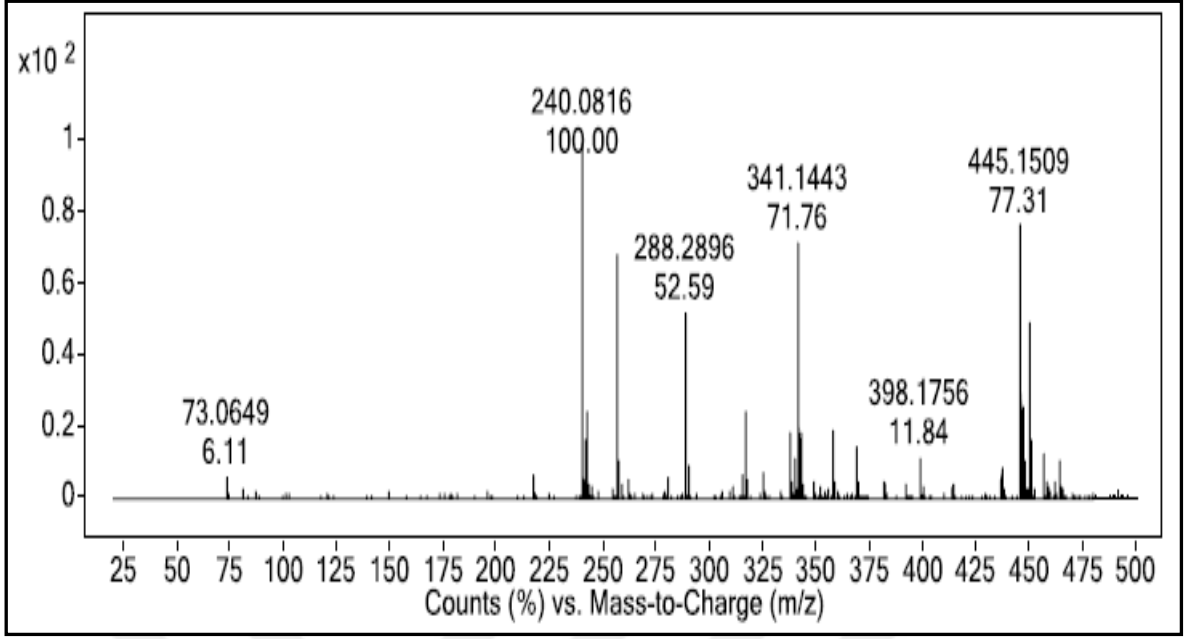
Ek Şekil 10. 6 bileşğinin FT-IR spektrumu (ATR)



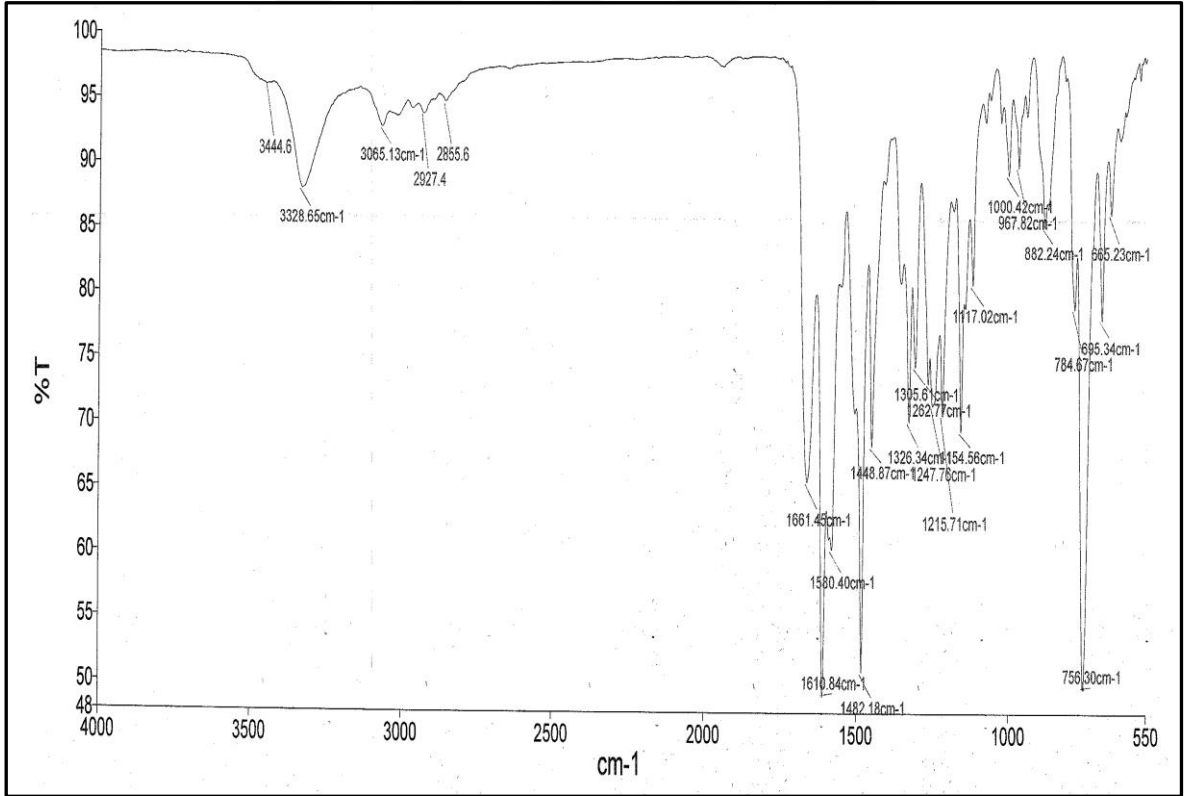
Ek Şekil 11. 7 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



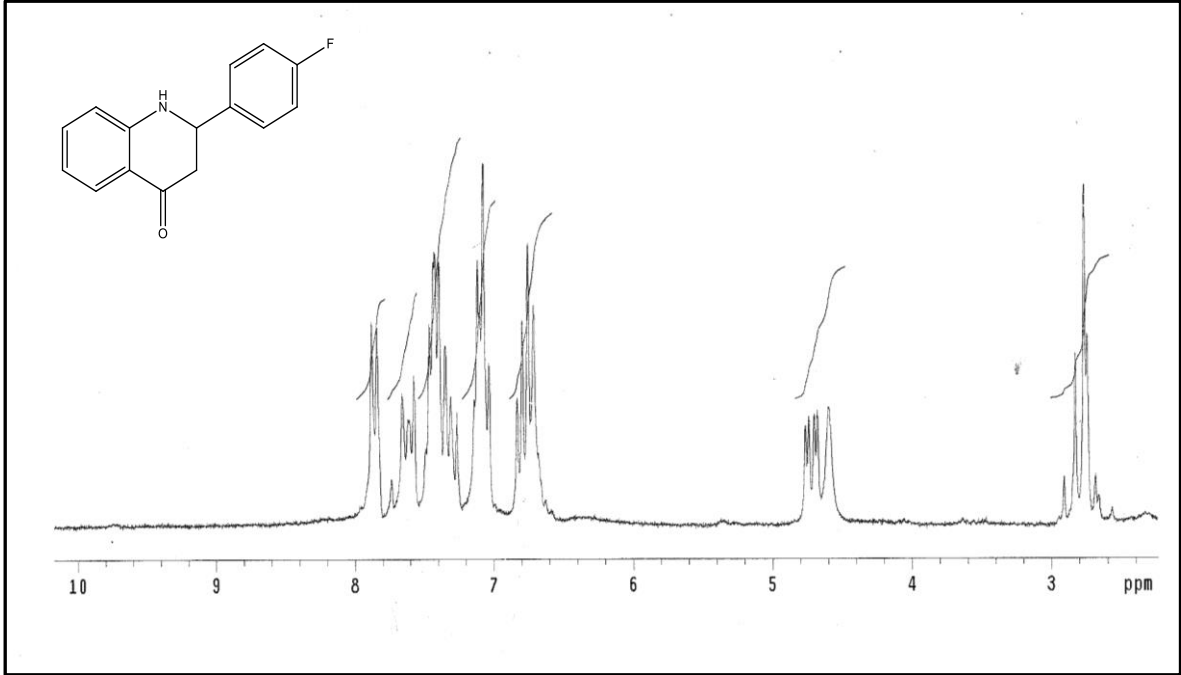
Ek Şekil 12. 7 bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



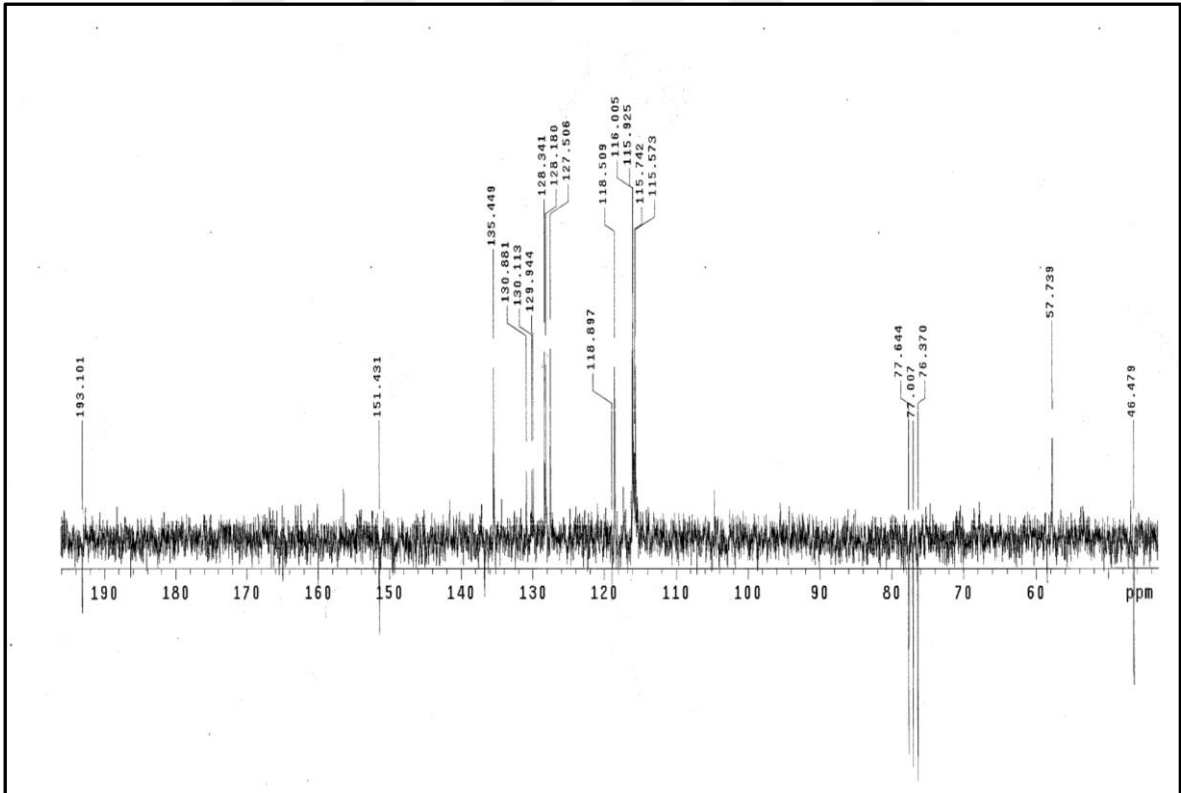
Ek Şekil 13. 7 bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



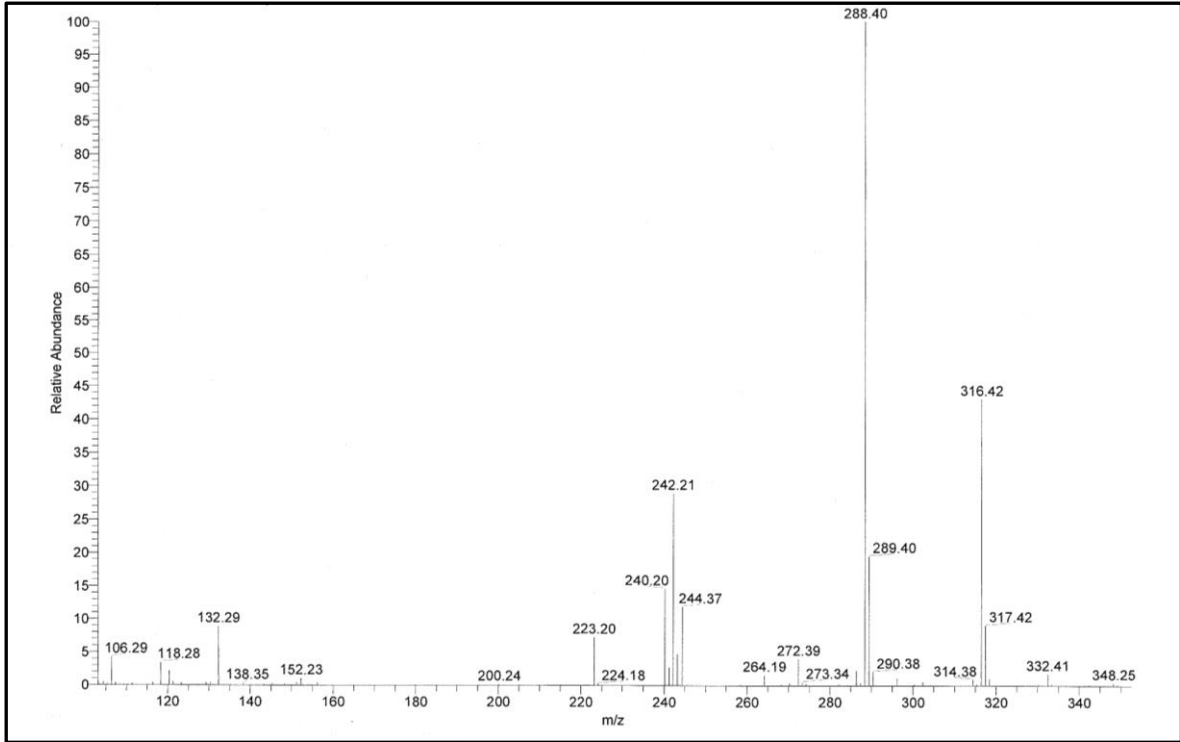
Ek Şekil 14. 7 bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



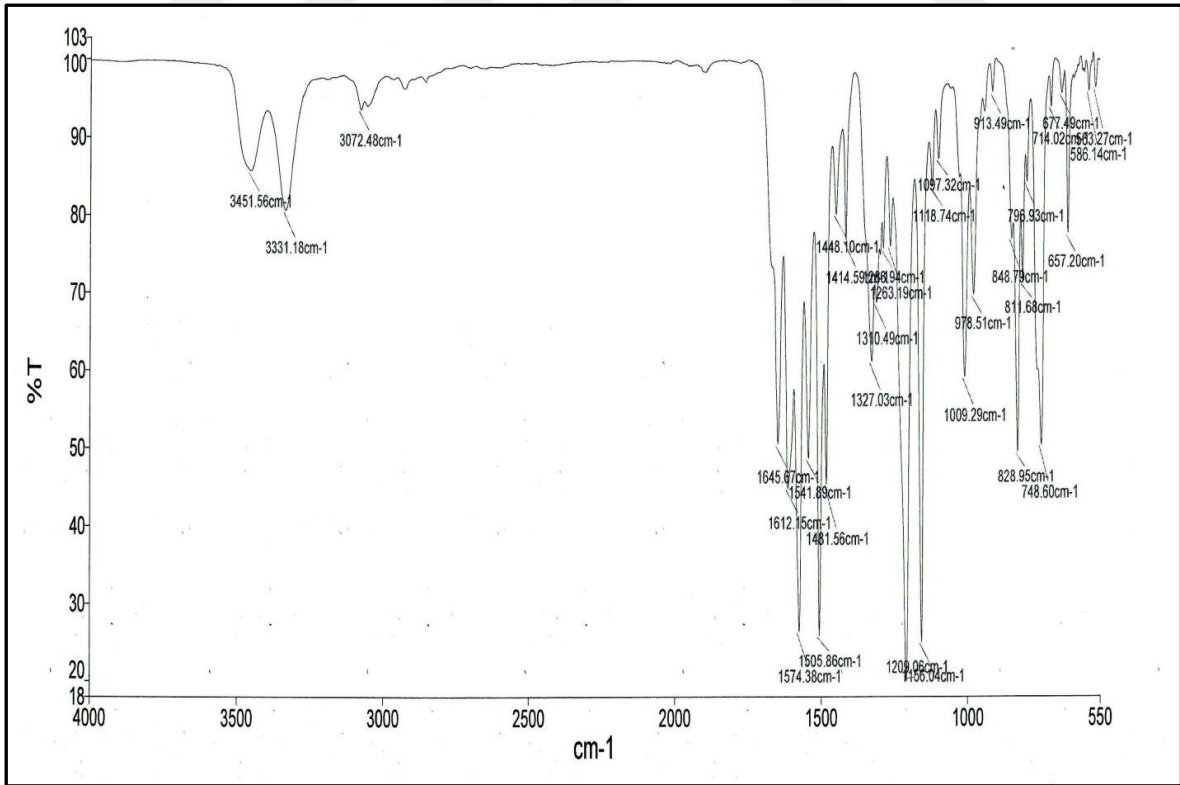
Ek Şekil 15. 8 bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



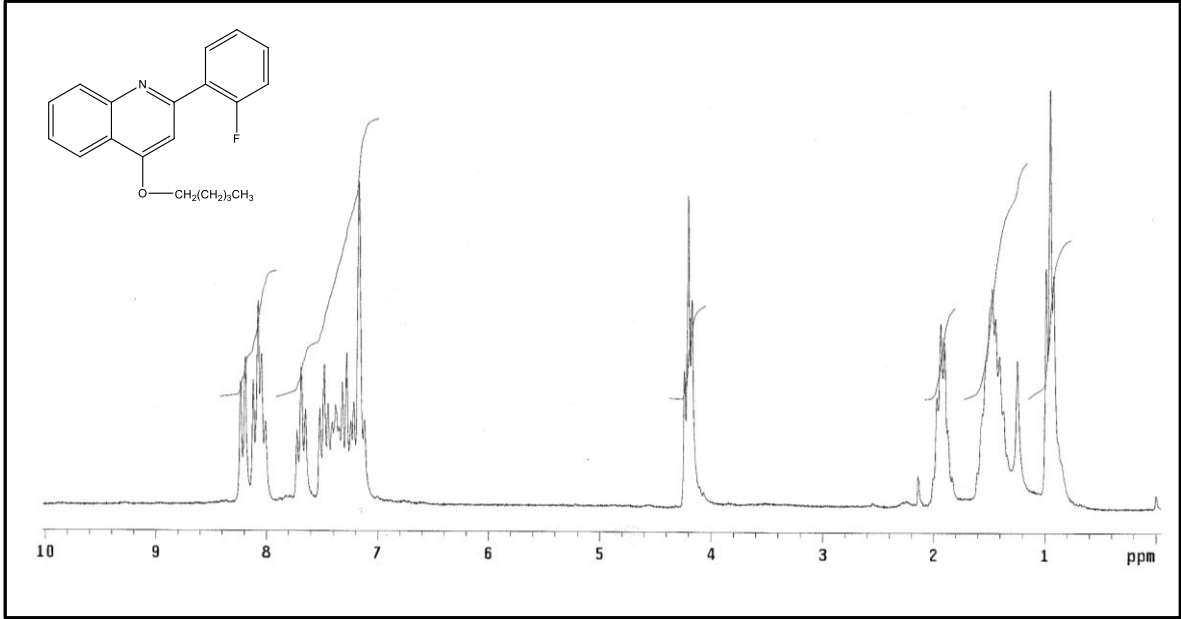
Ek Şekil 16. 8 bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



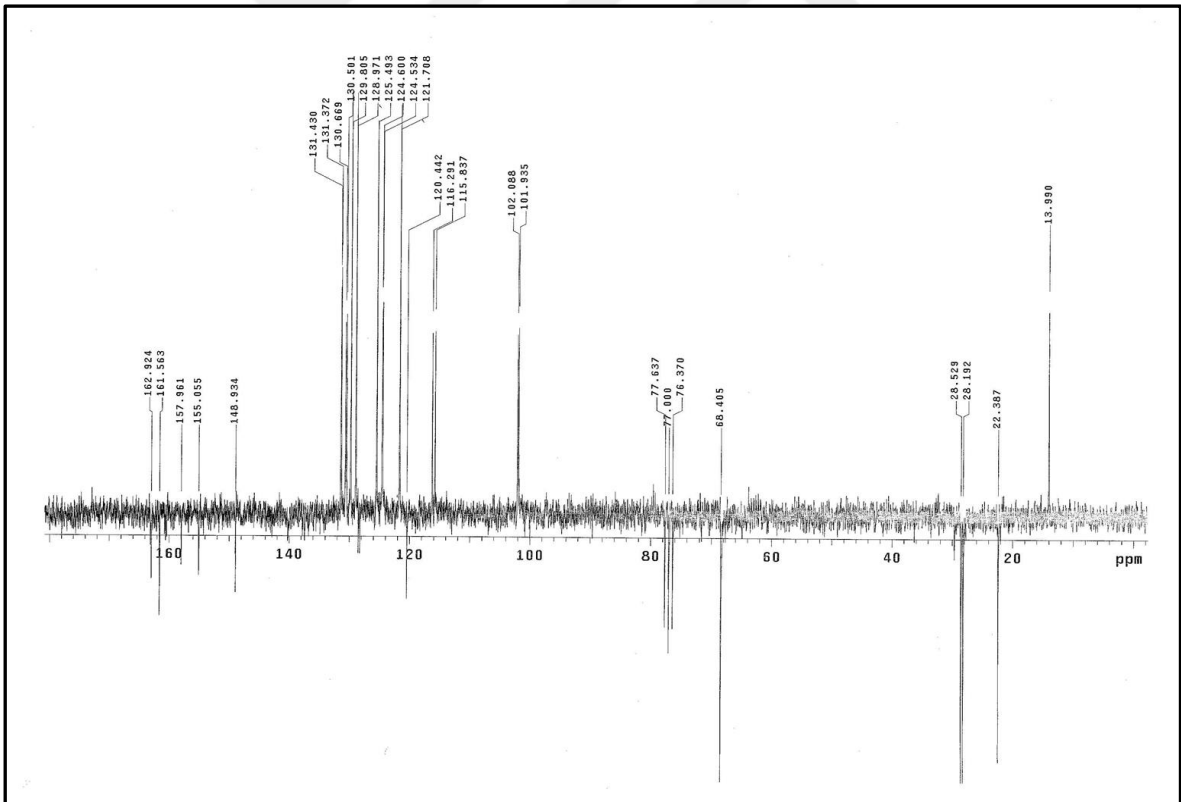
Ek Şekil 17. 8 bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



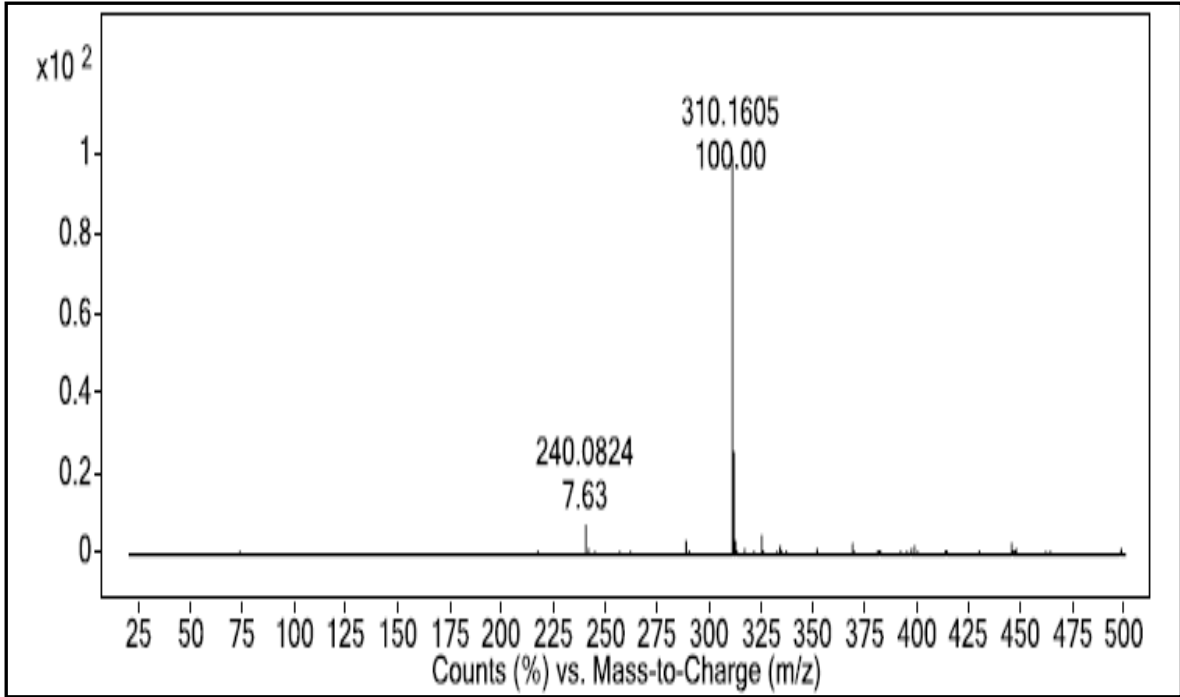
Ek Şekil 18. 8 bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



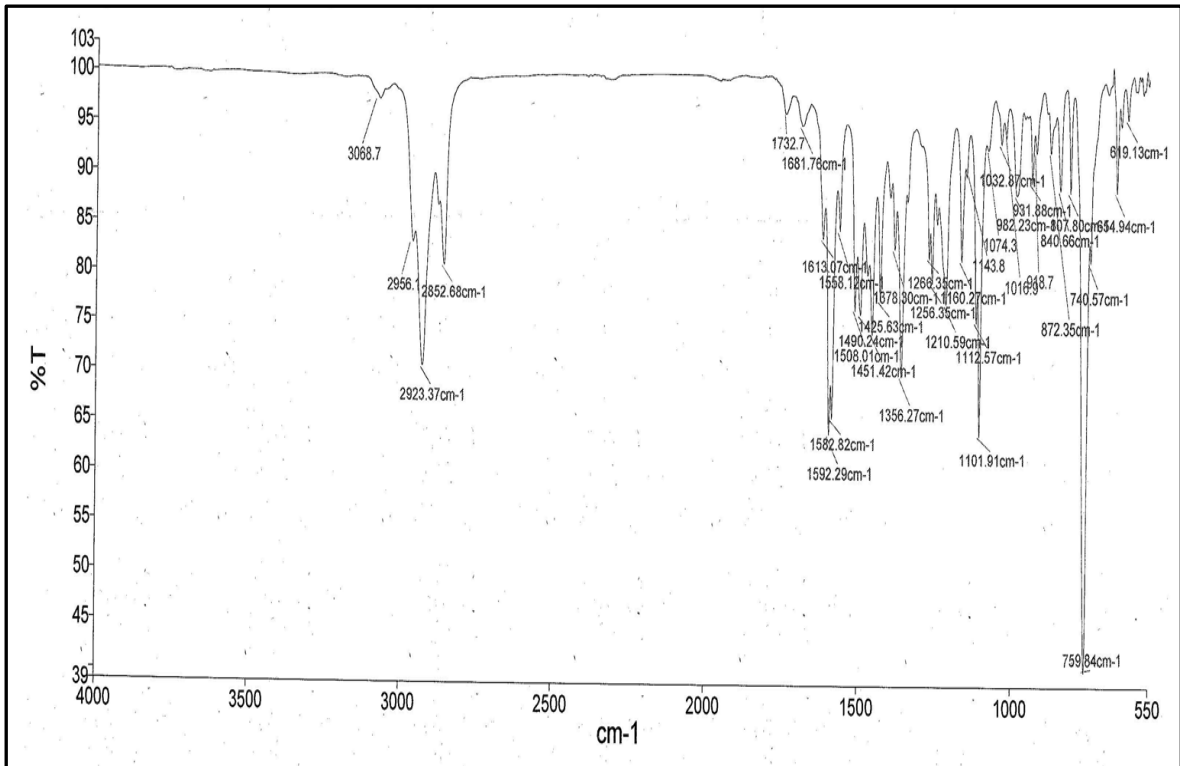
Ek Şekil 19. 9a bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



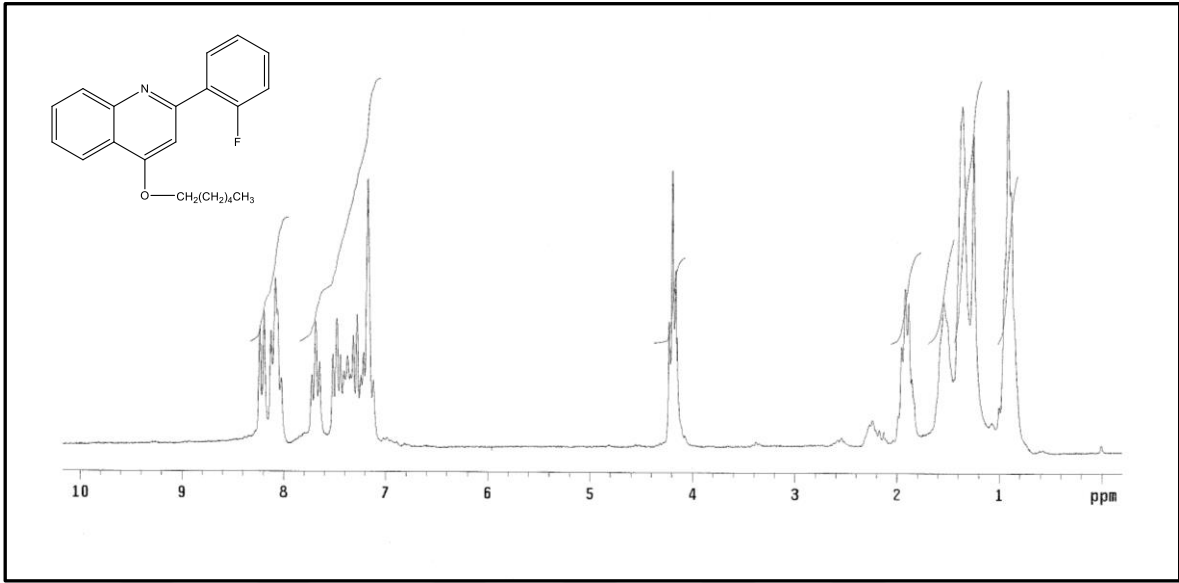
Ek Şekil 20. 9a bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



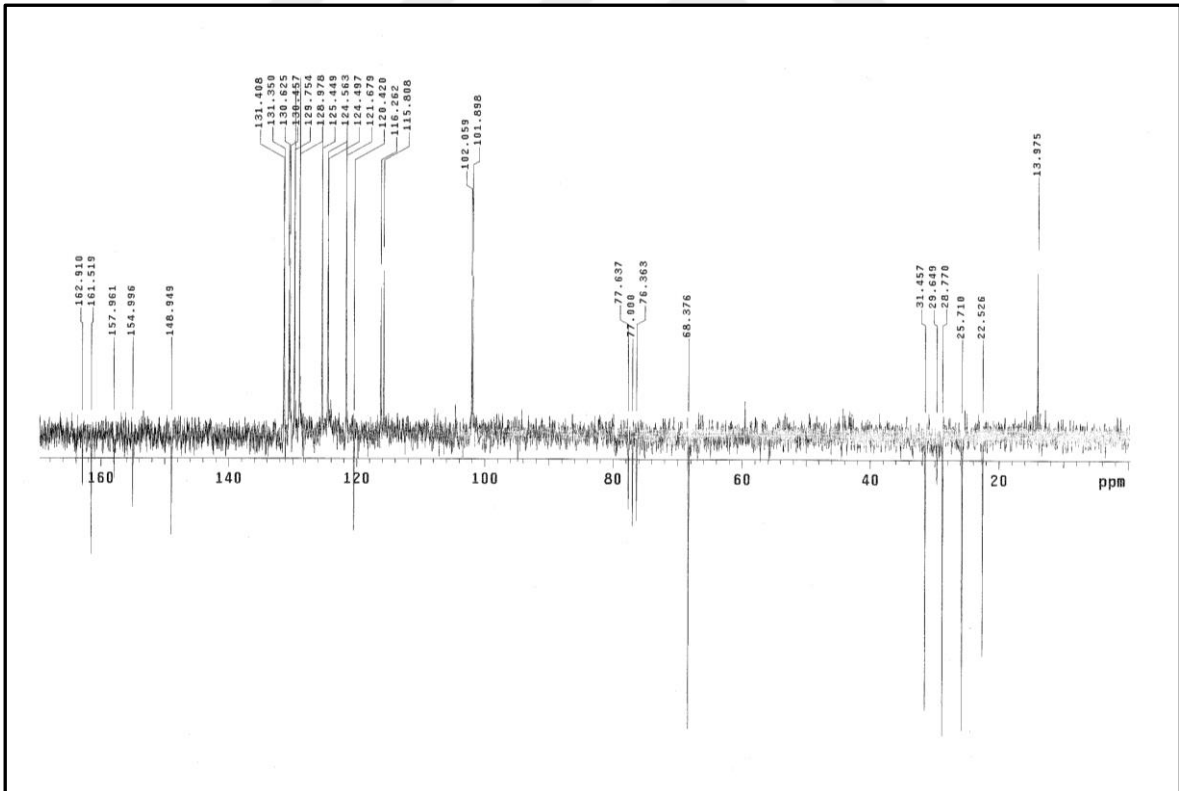
Ek Şekil 21. 9a bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



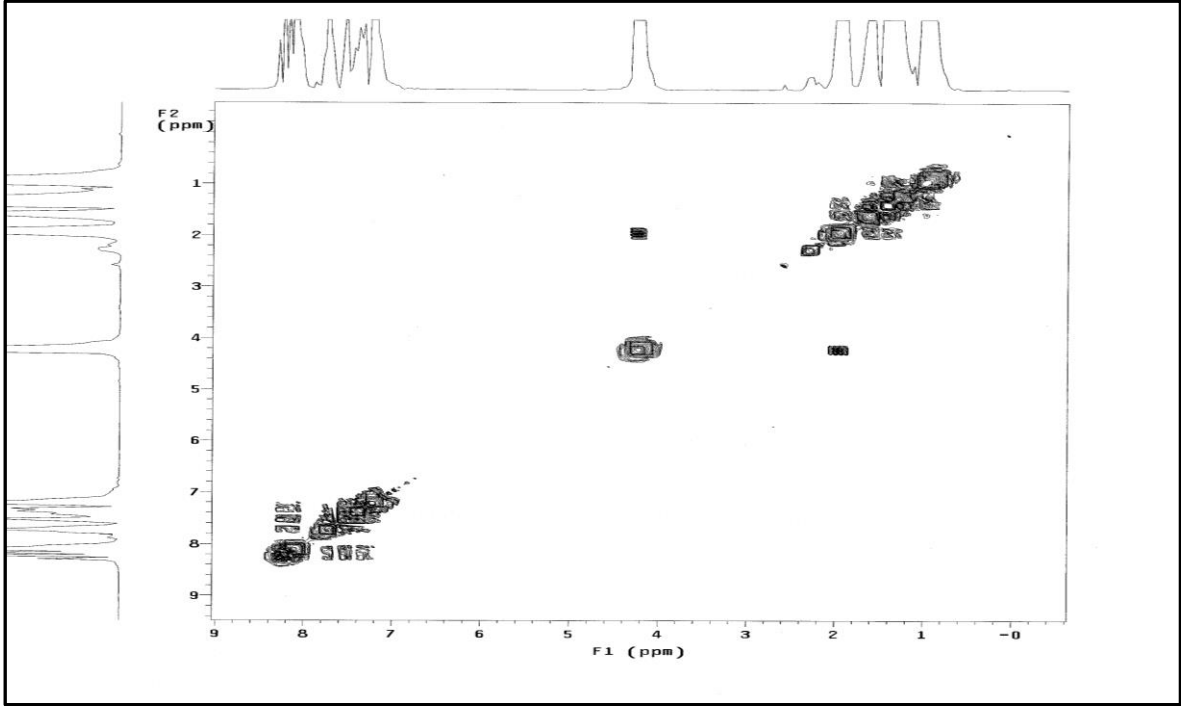
Ek Şekil 22. 9a bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



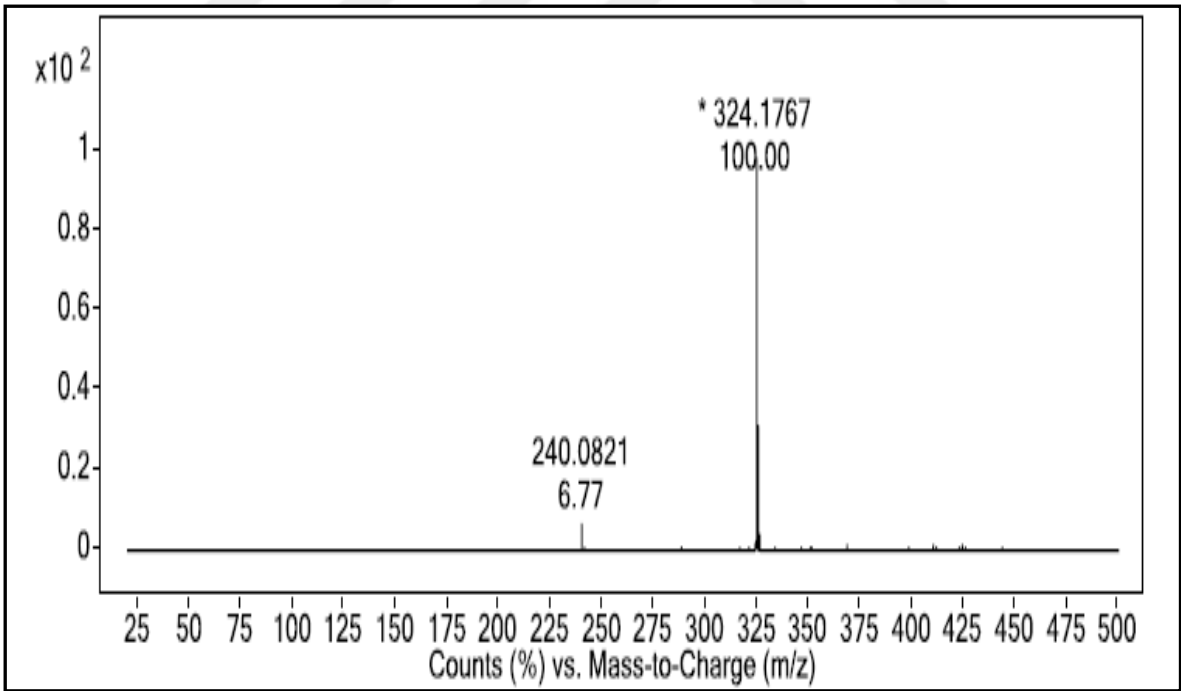
Ek Şekil 23. 9b bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl₃)



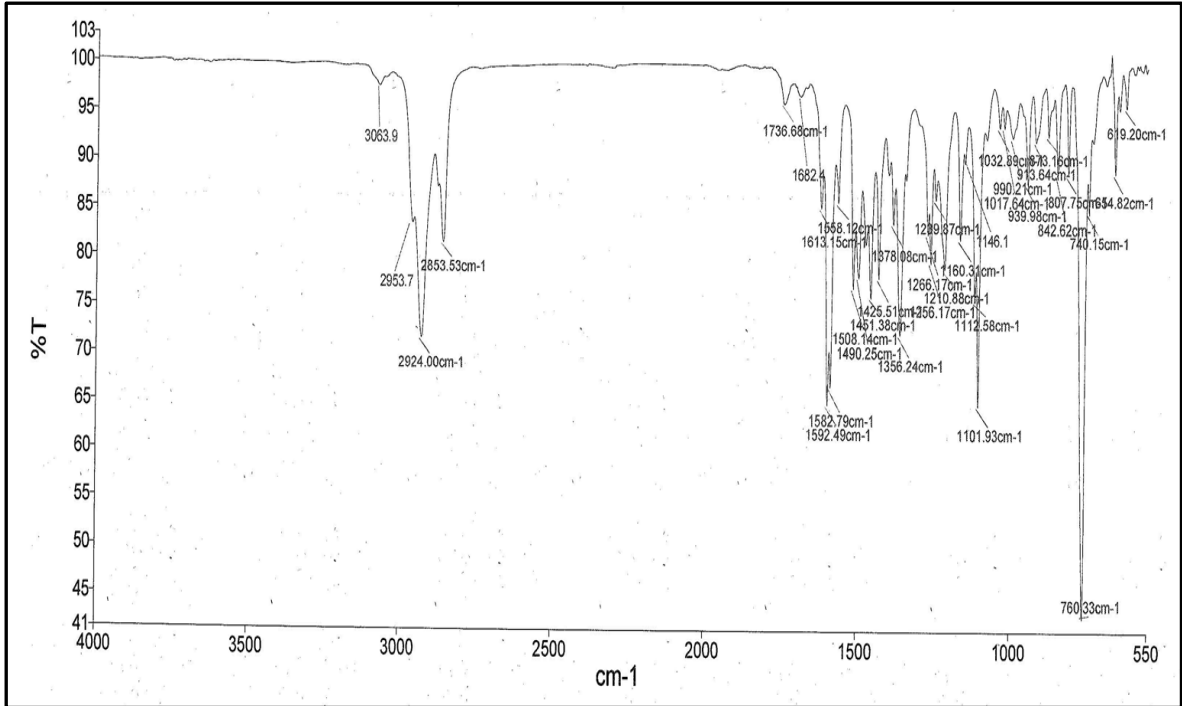
Ek Şekil 24. 9b bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl₃)



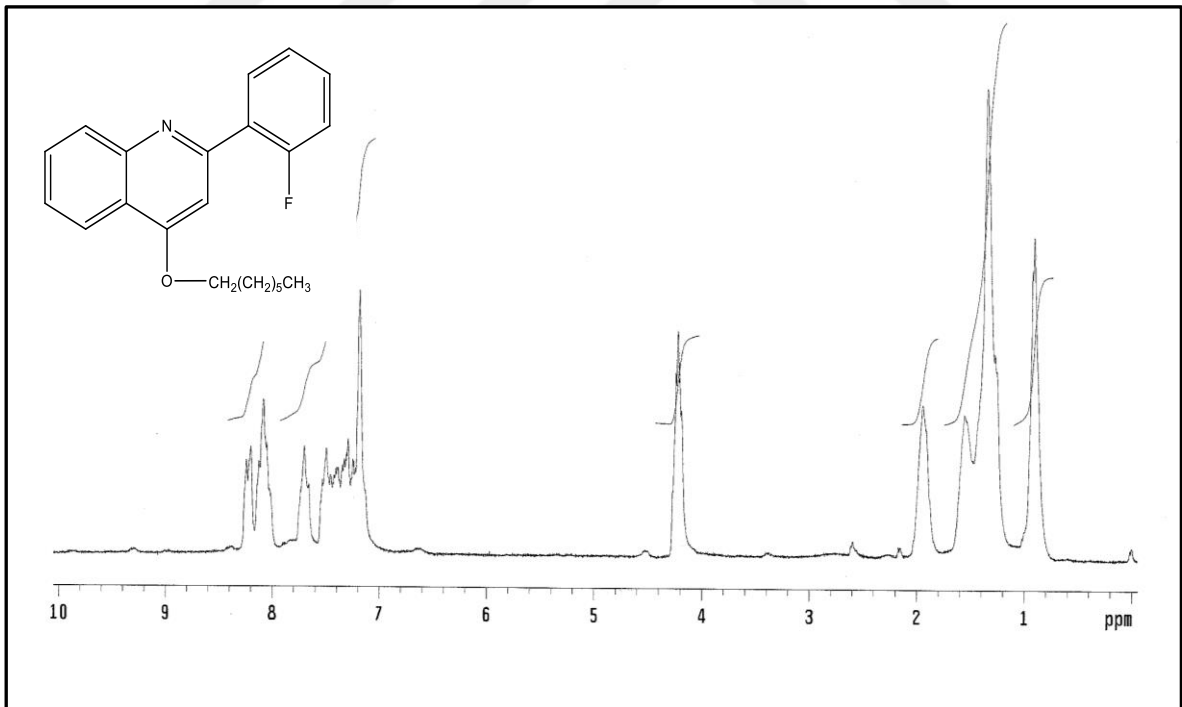
Ek Şekil 25. 9b bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



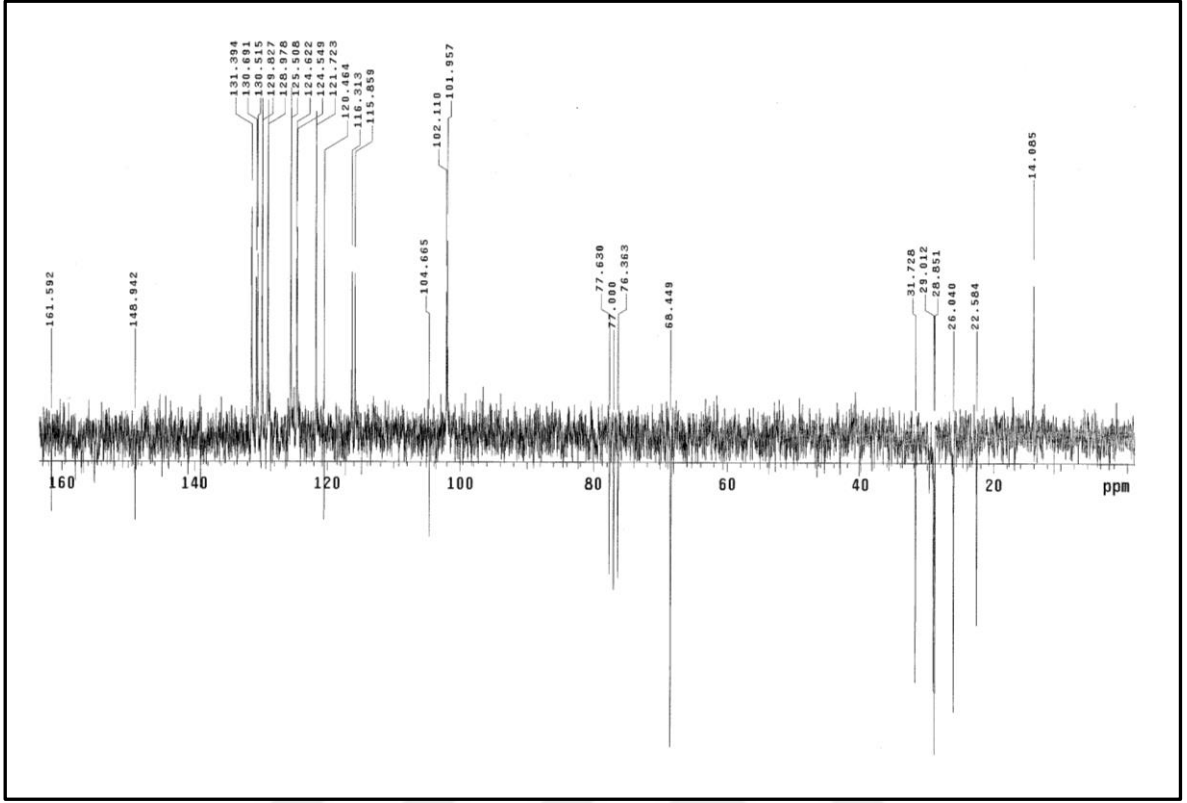
Ek Şekil 26. 9b bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



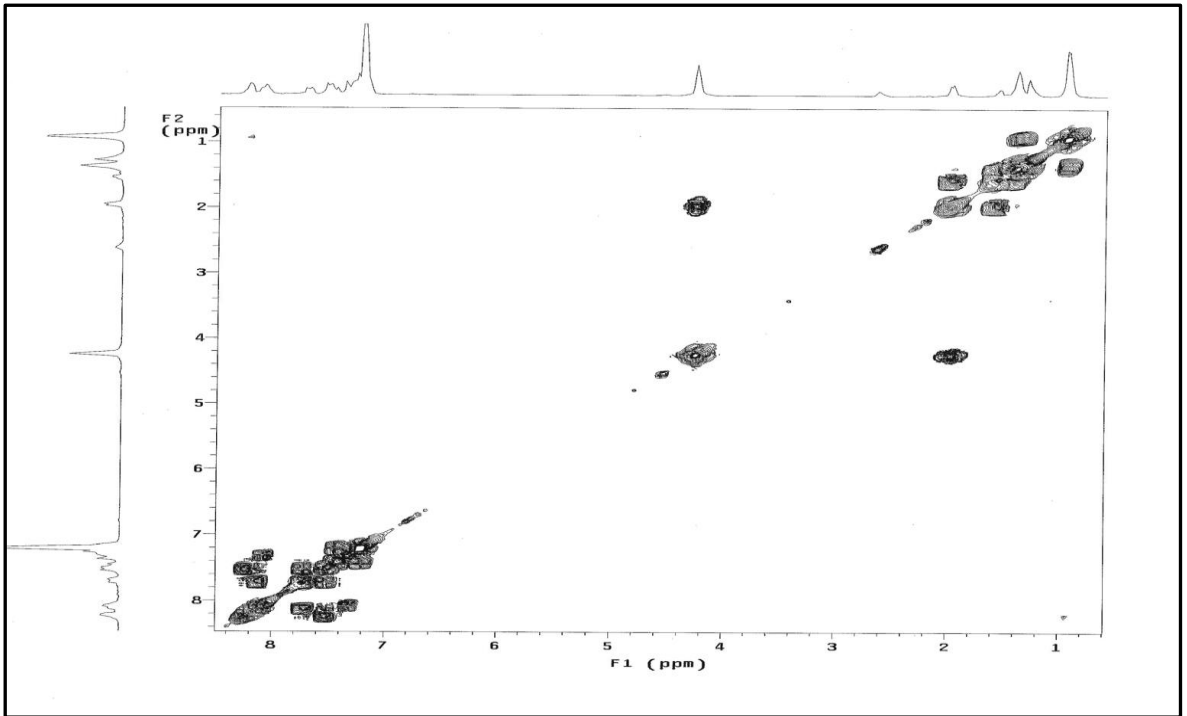
Ek Şekil 27. 9b bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



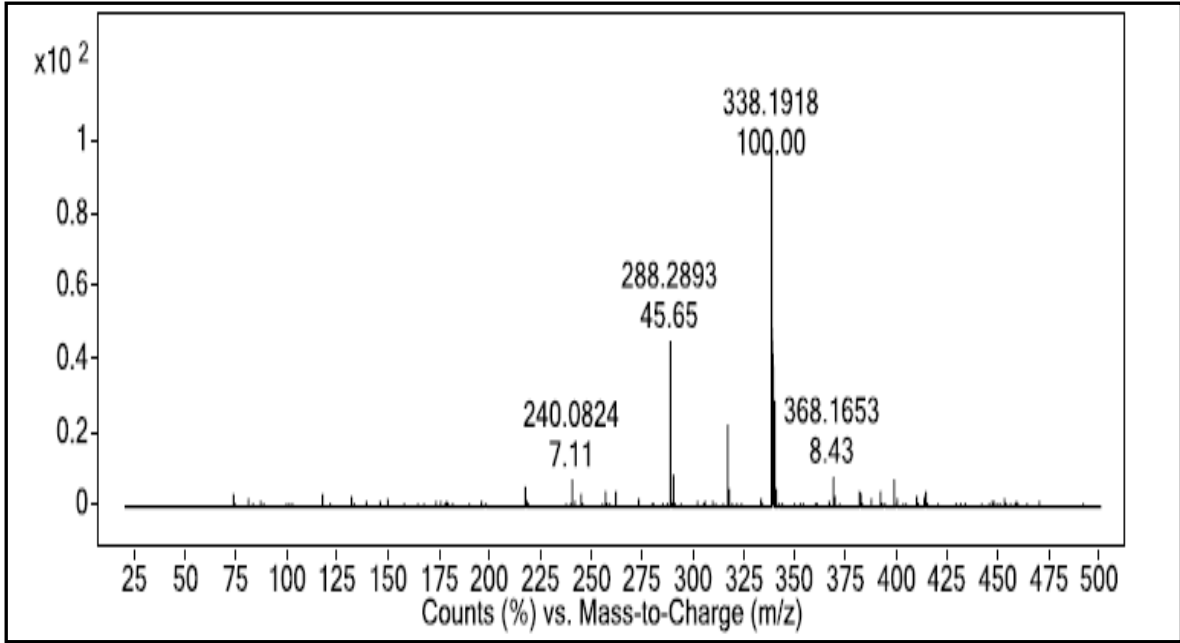
Ek Şekil 28. 9c bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl₃)



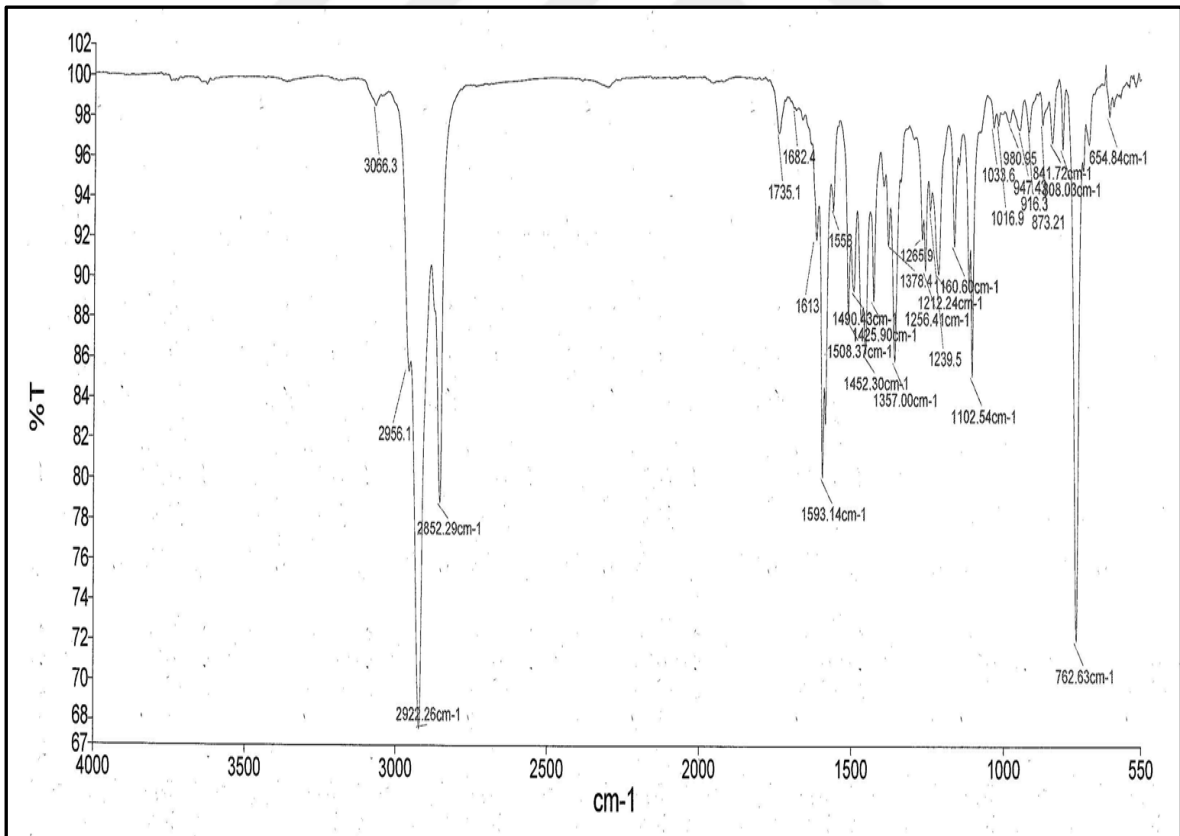
Ek Şekil 29. 9c bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



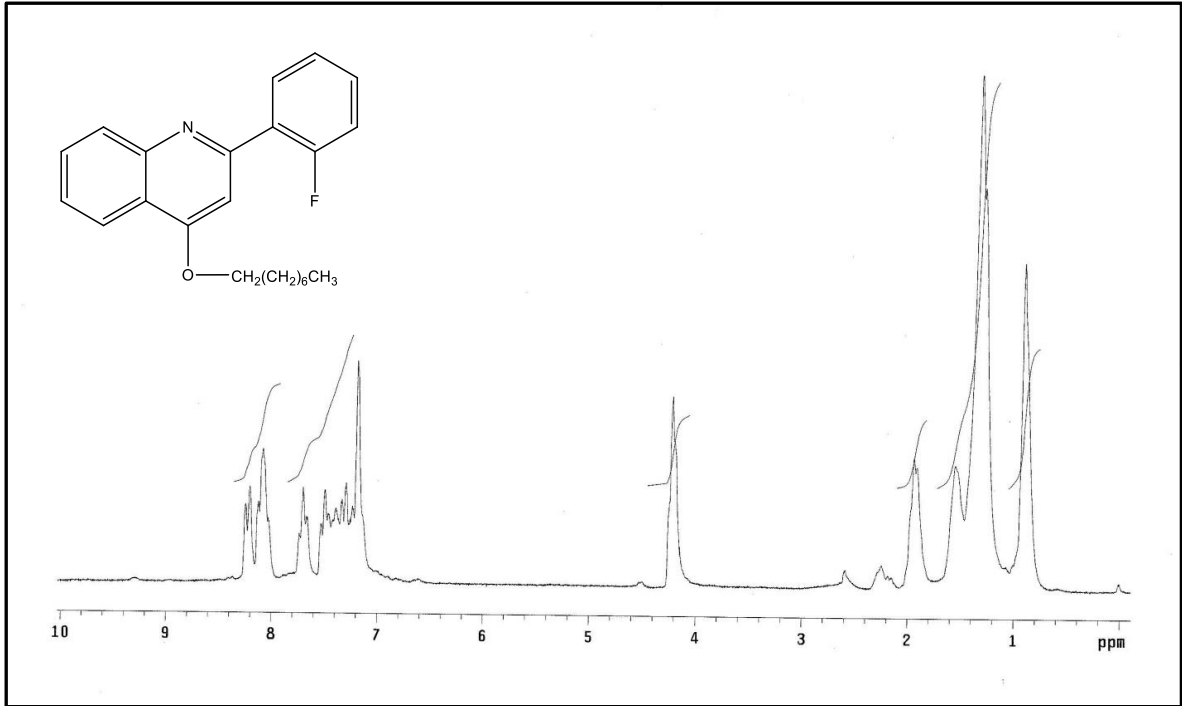
Ek Şekil 30. 9c bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



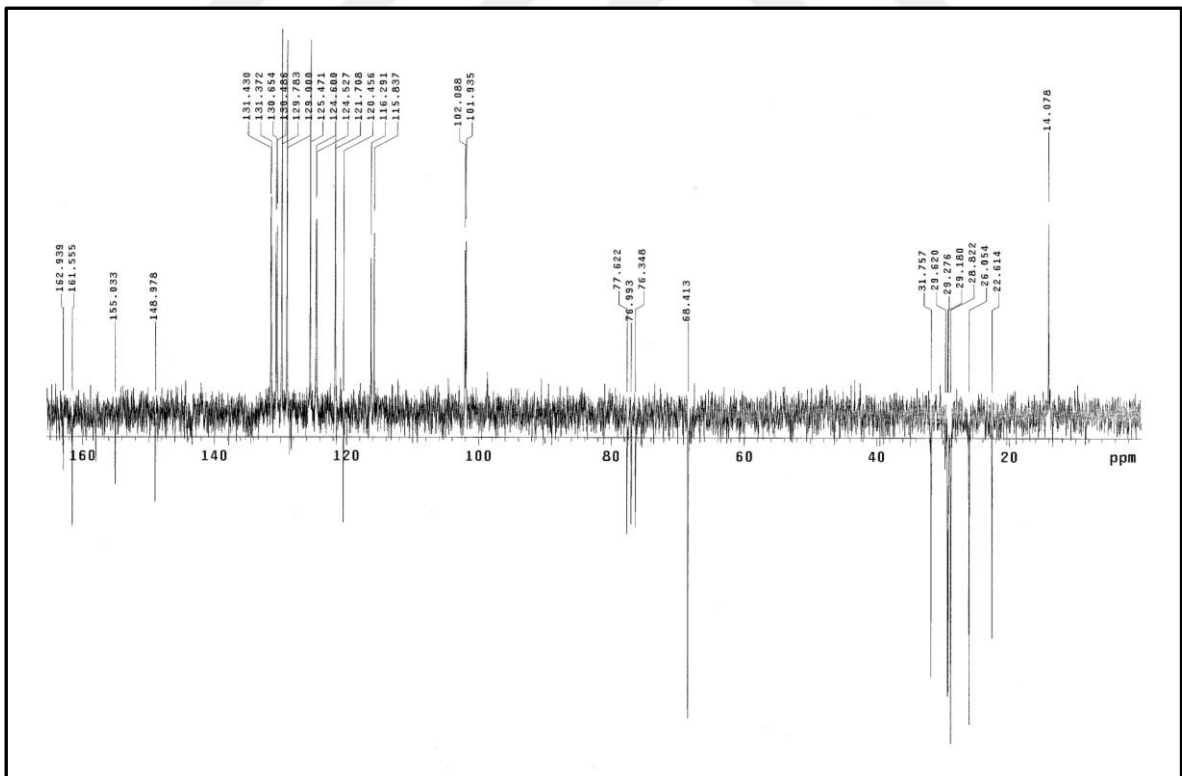
Ek Şekil 31. 9c bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



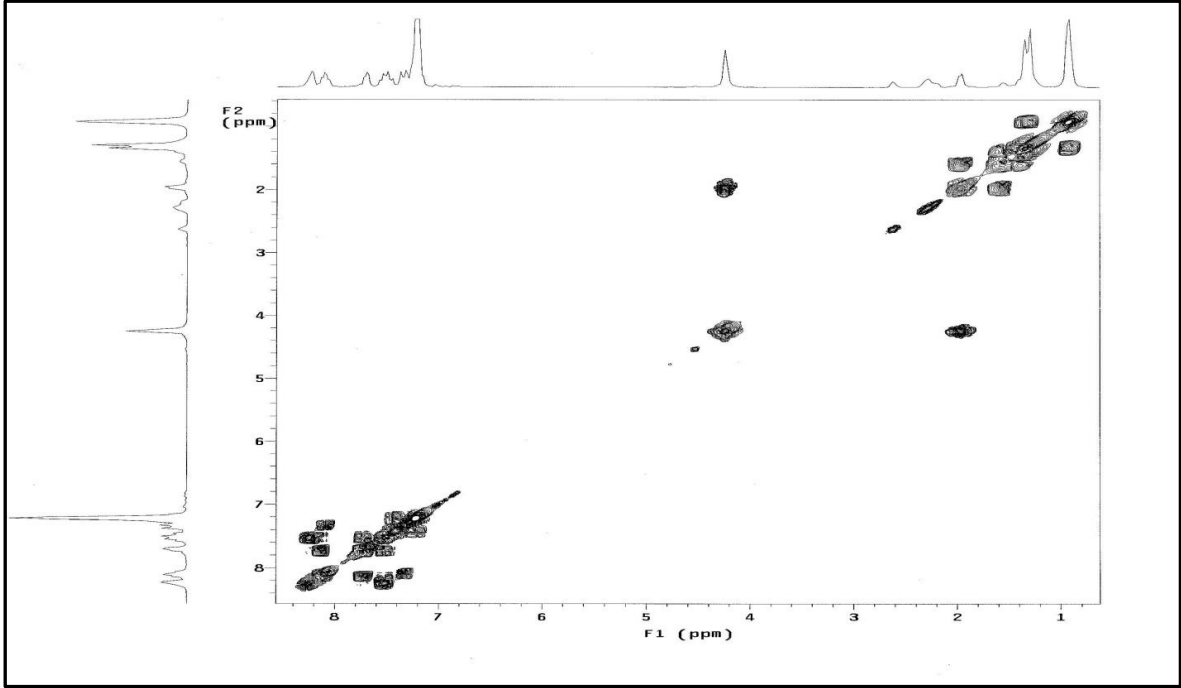
Ek Şekil 32. 9c bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



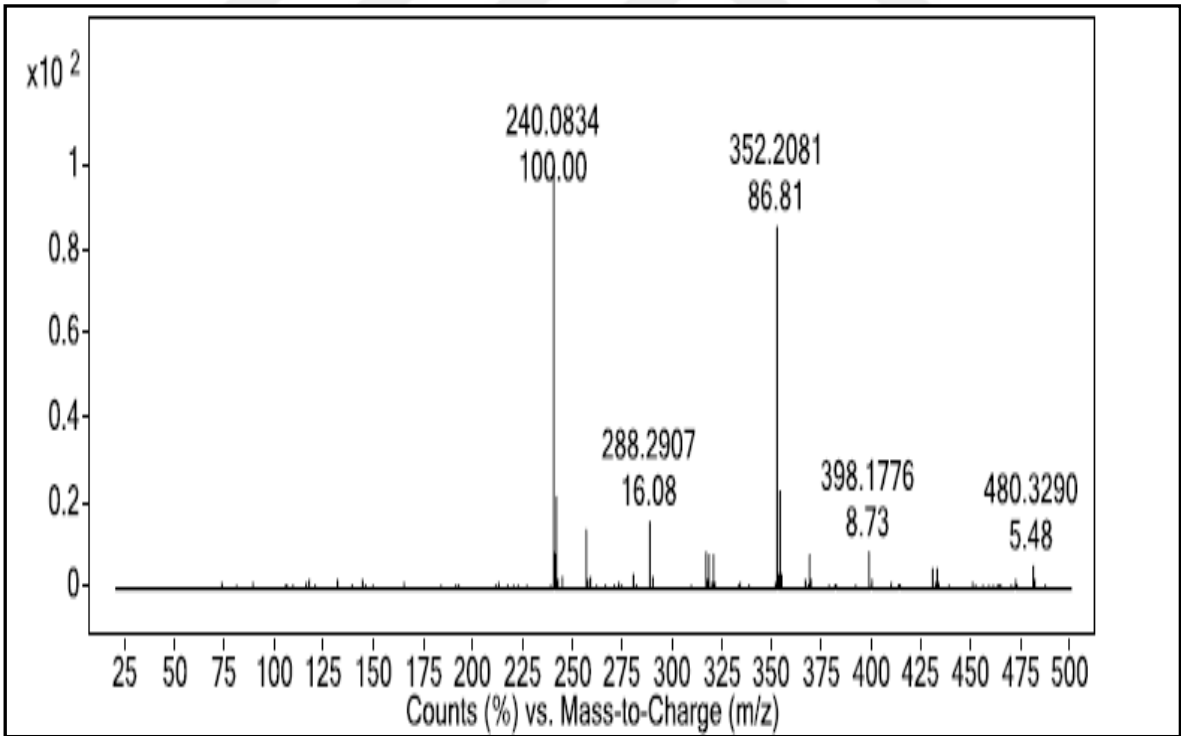
Ek Şekil 33. 9d bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



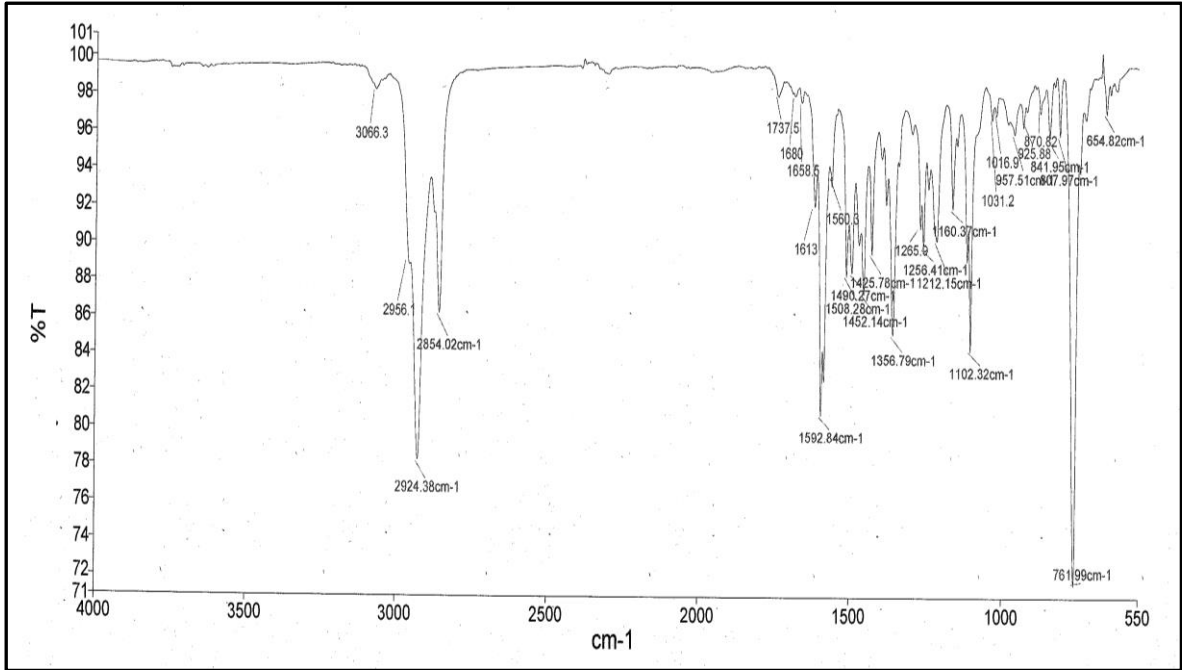
Ek Şekil 34. 9d bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



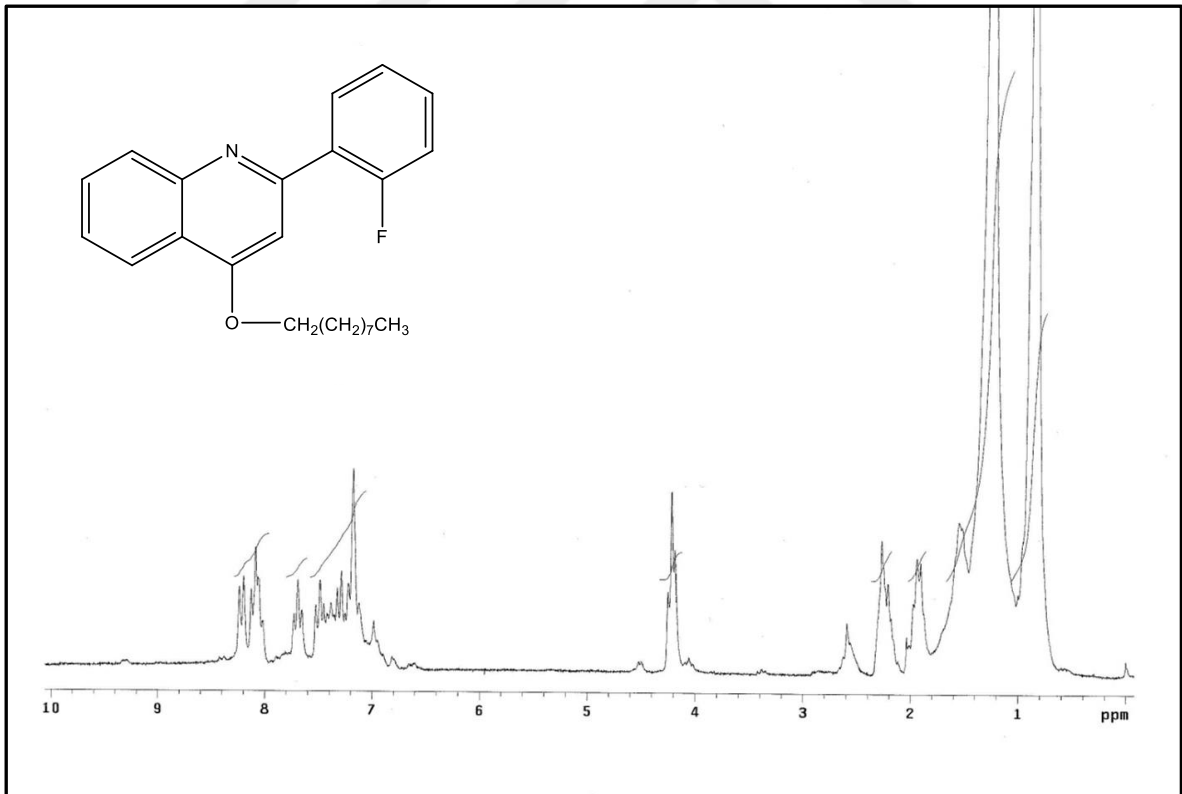
Ek Şekil 35. 9d bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



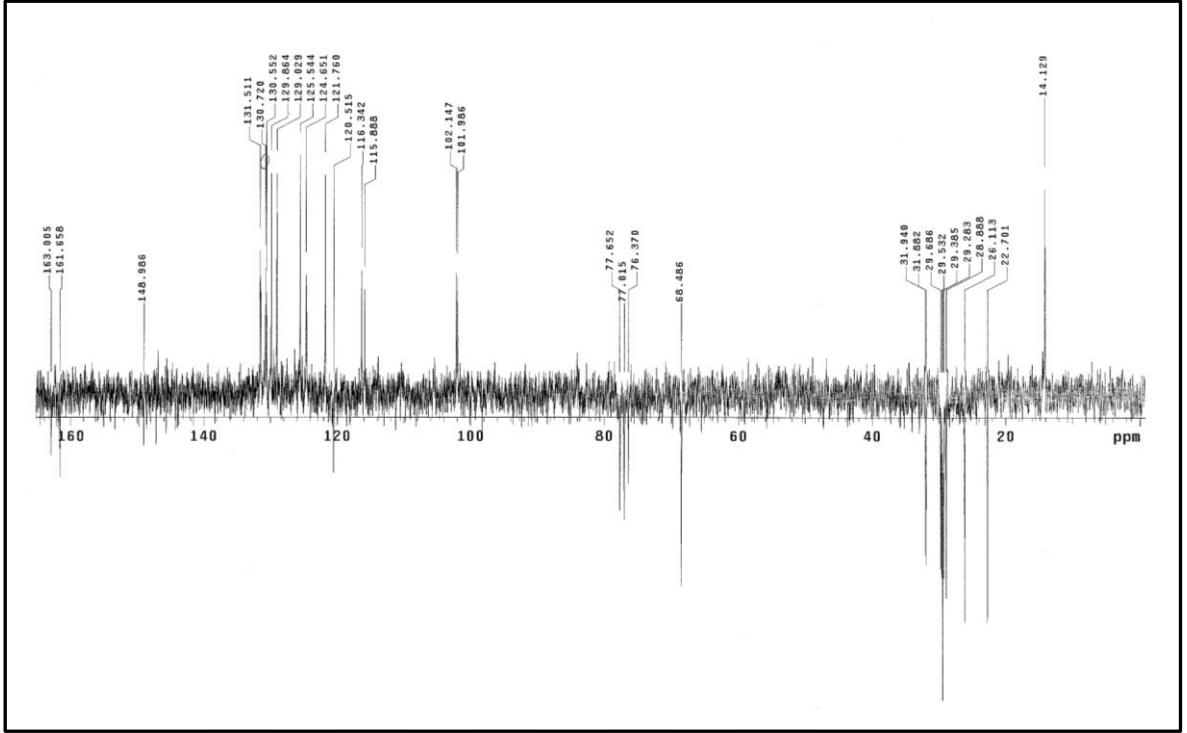
Ek Şekil 36. 9d bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



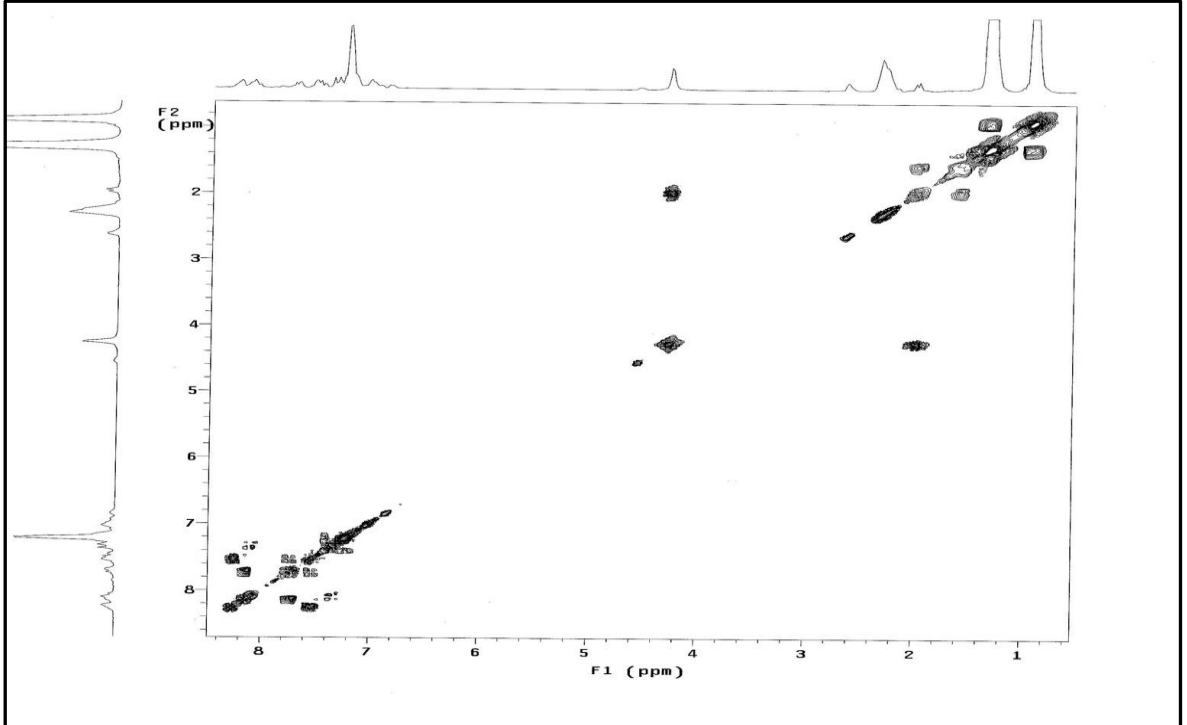
Ek Şekil 37. 9d bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



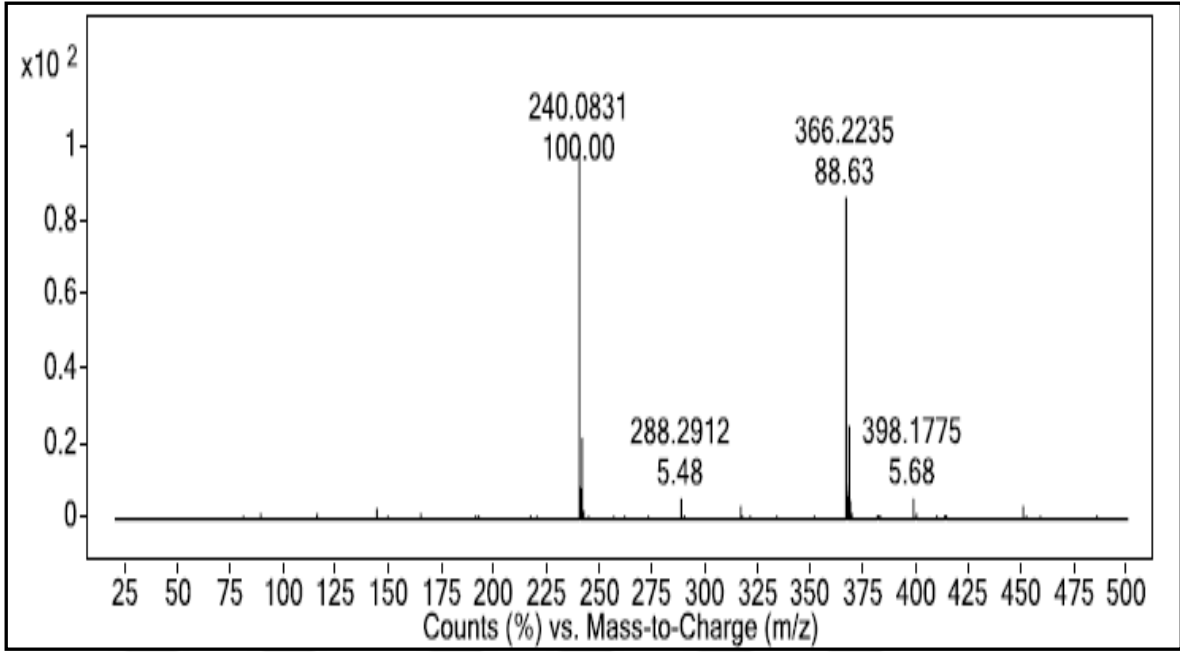
Ek Şekil 38. 9e bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



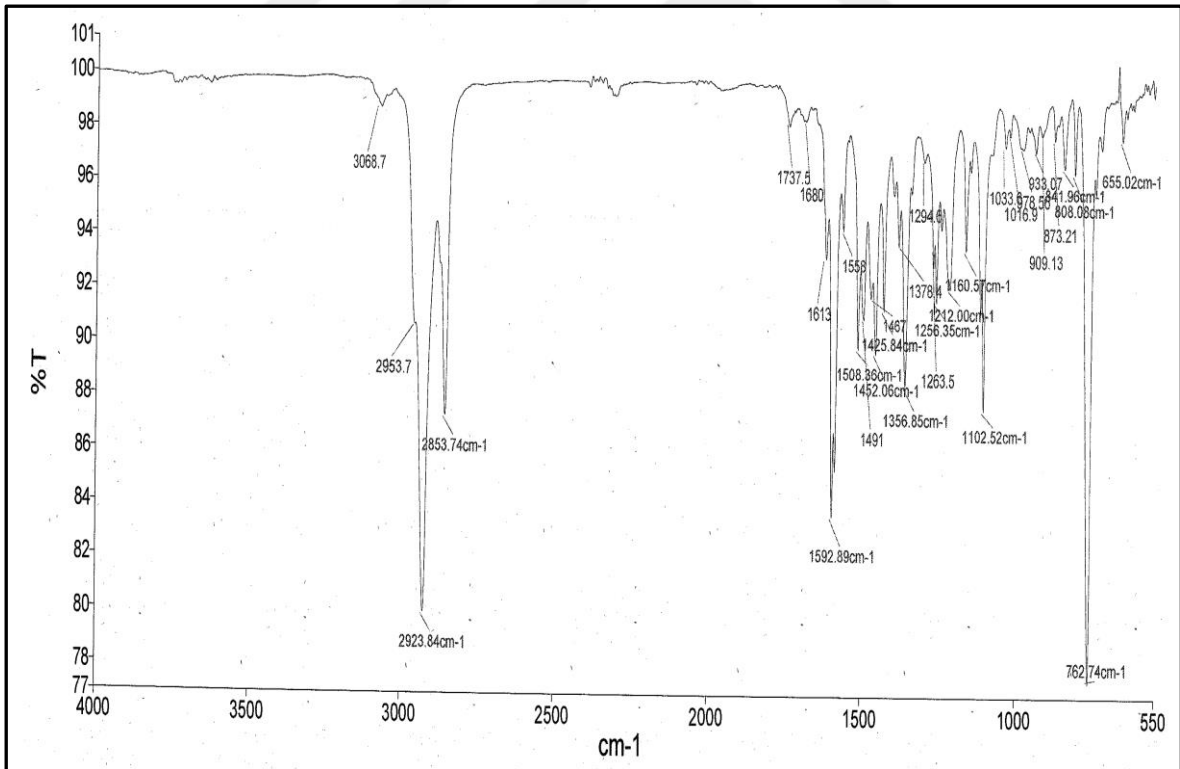
Ek Şekil 39. 9e bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



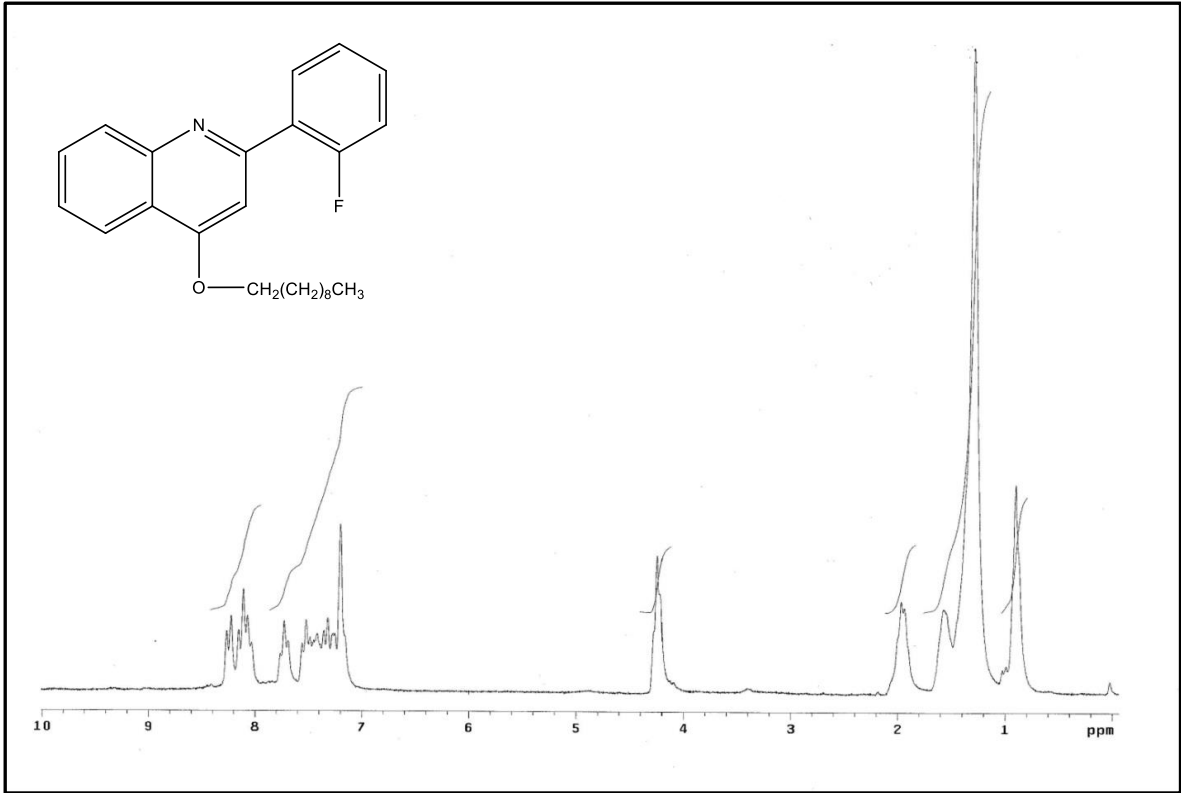
Ek Şekil 40. 9e bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



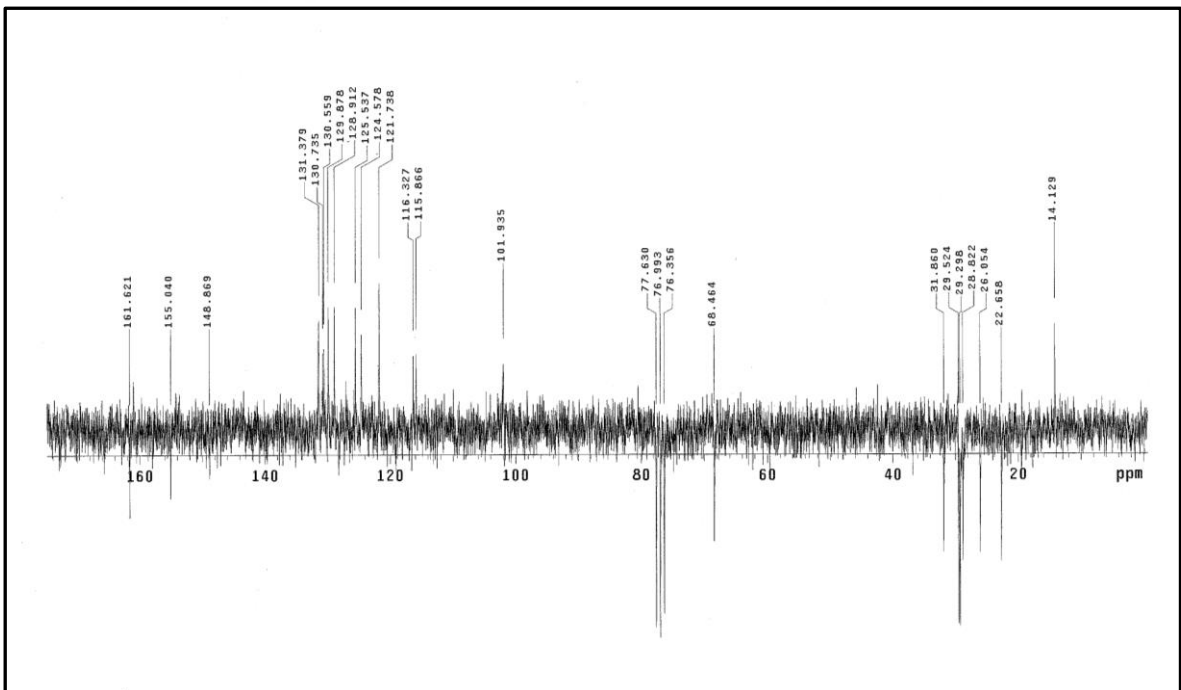
Ek Şekil 41. 9e bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



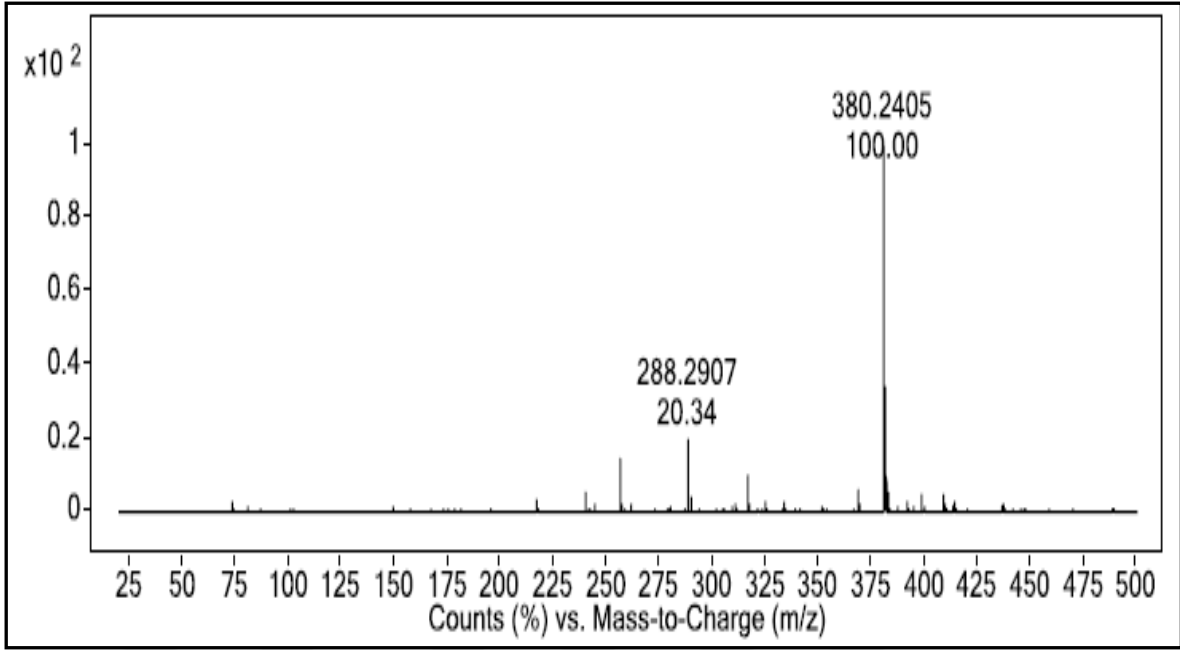
Ek Şekil 42. 9e bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



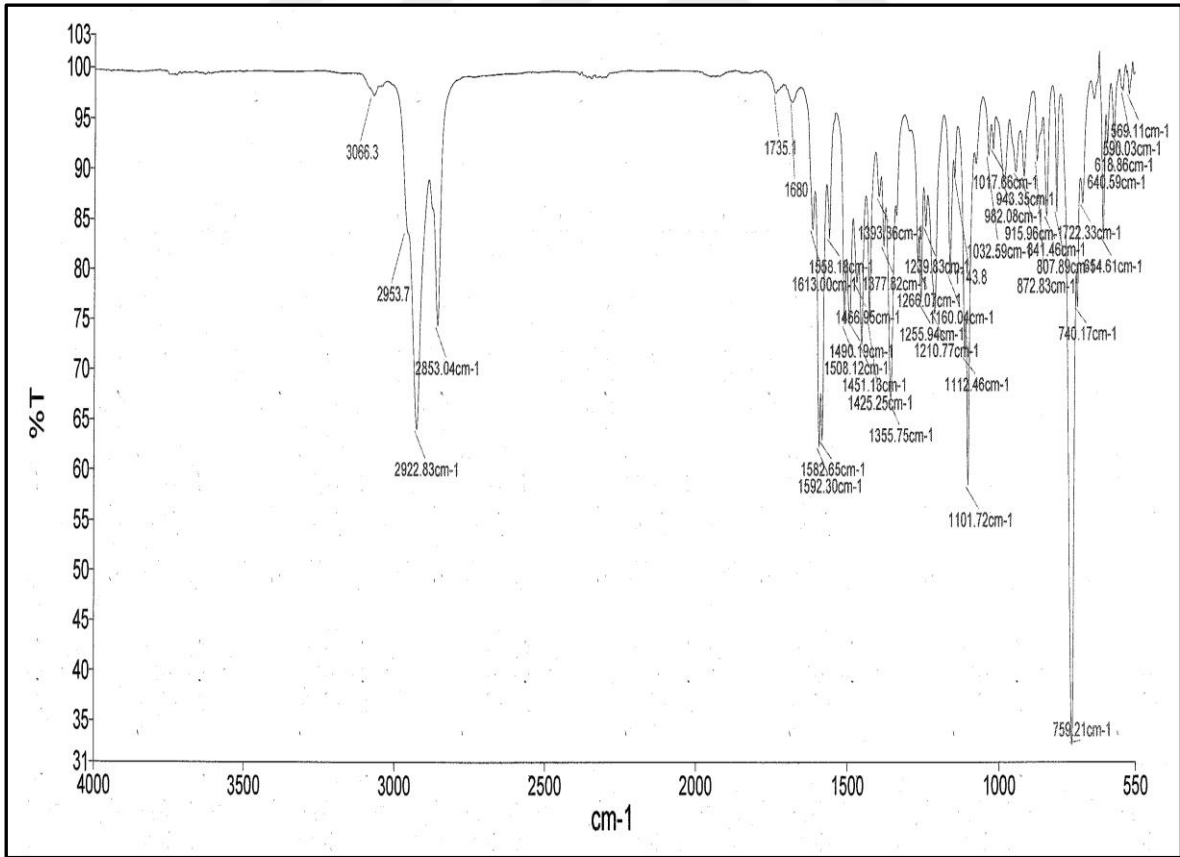
Ek Şekil 43. 9f bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



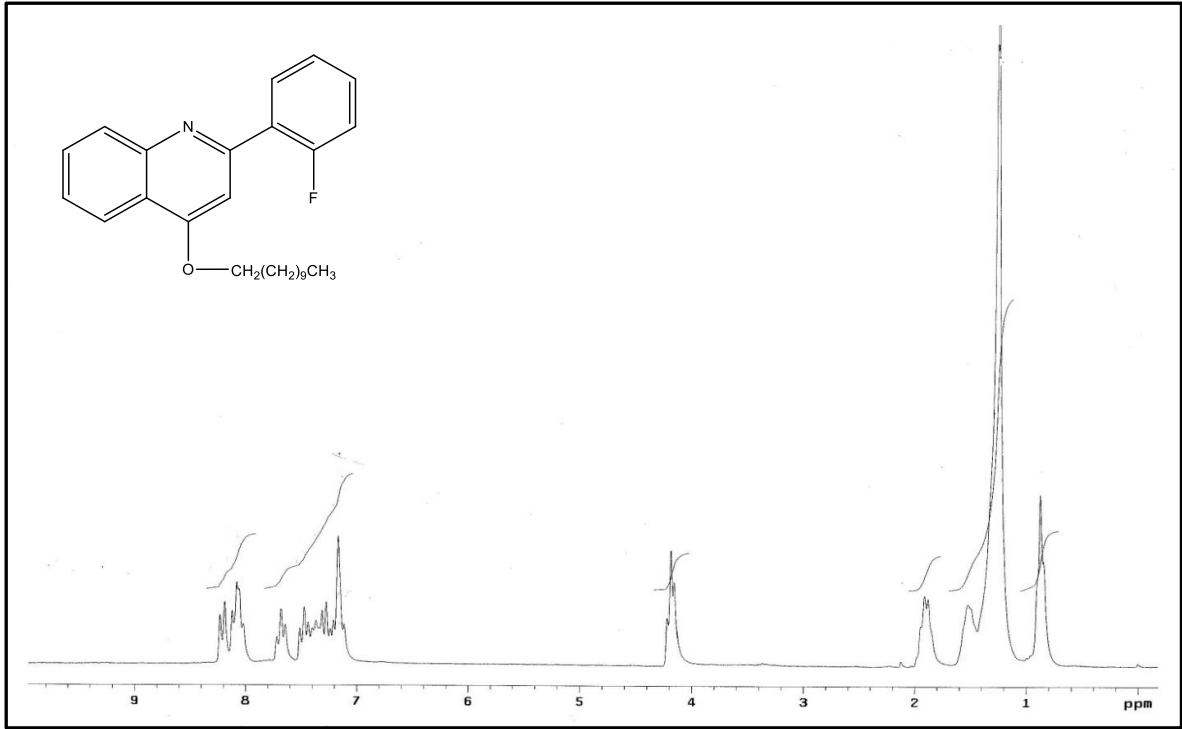
Ek Şekil 44. 9f bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



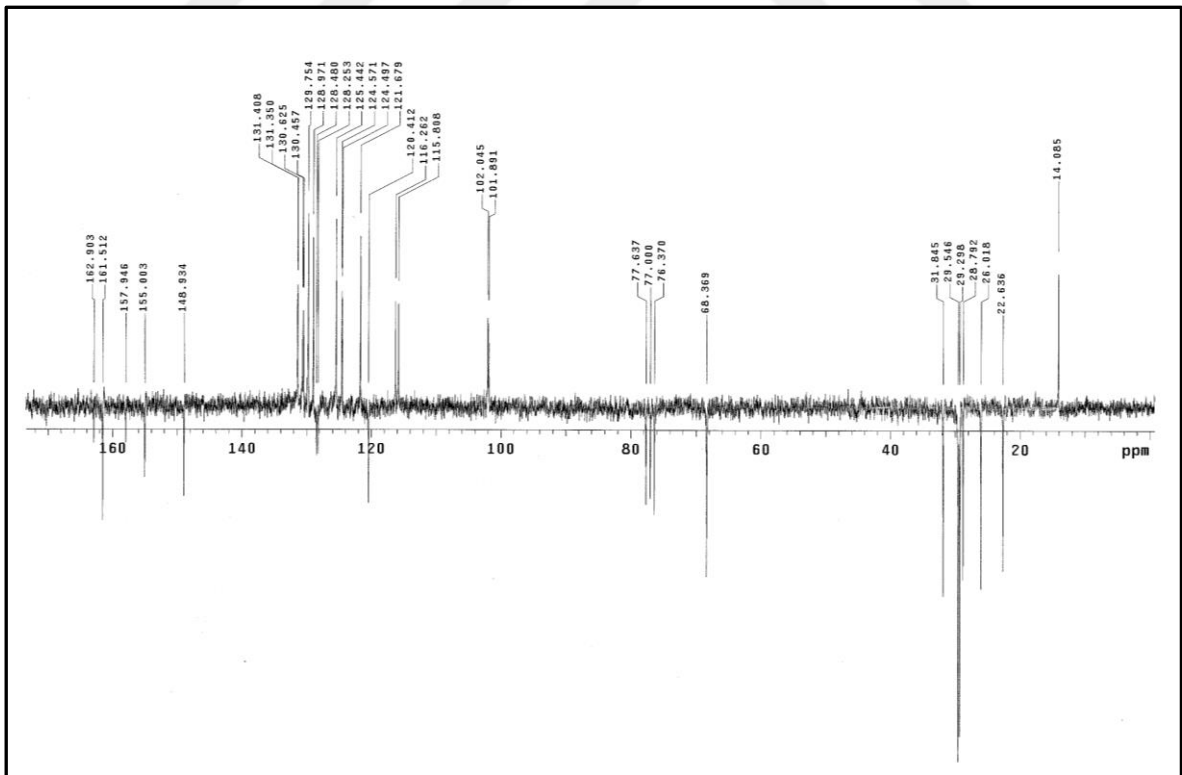
Ek Şekil 45. 9f bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



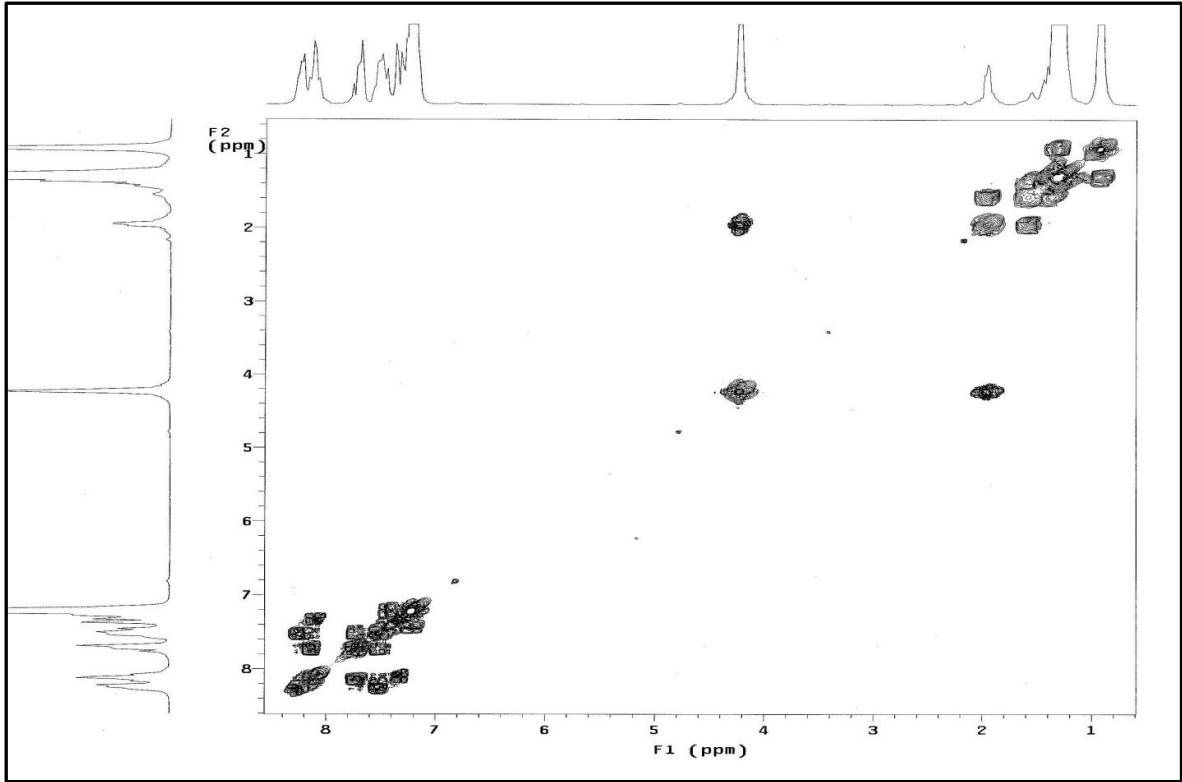
Ek Şekil 46. 9f bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



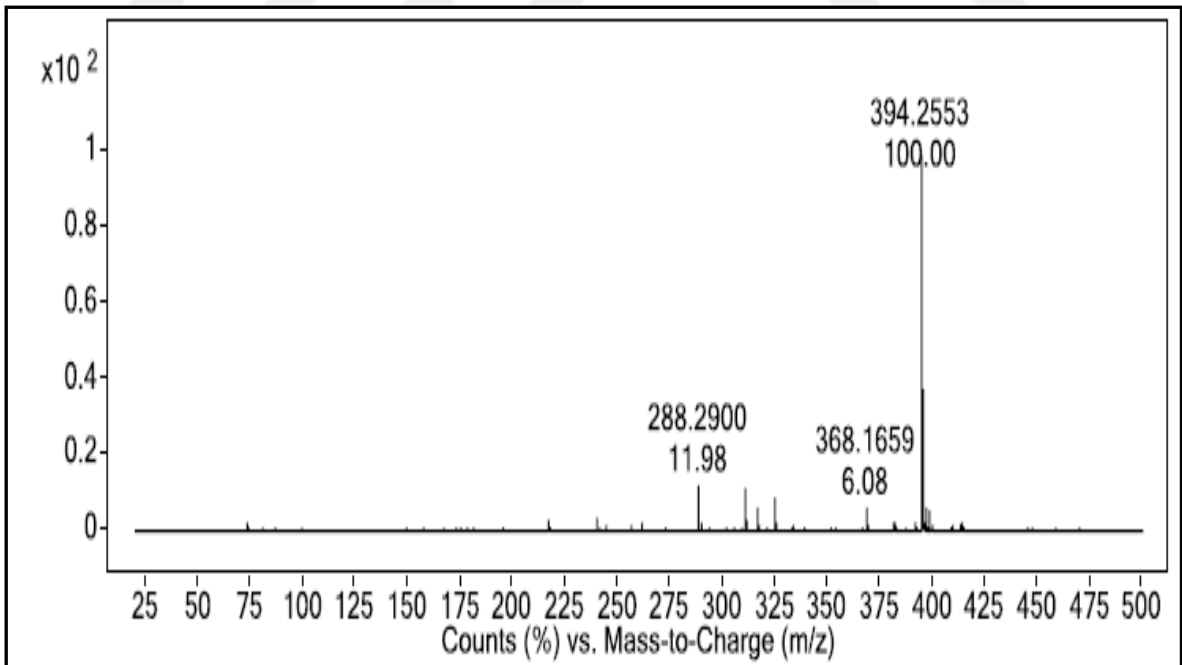
Ek Şekil 47. 9g bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



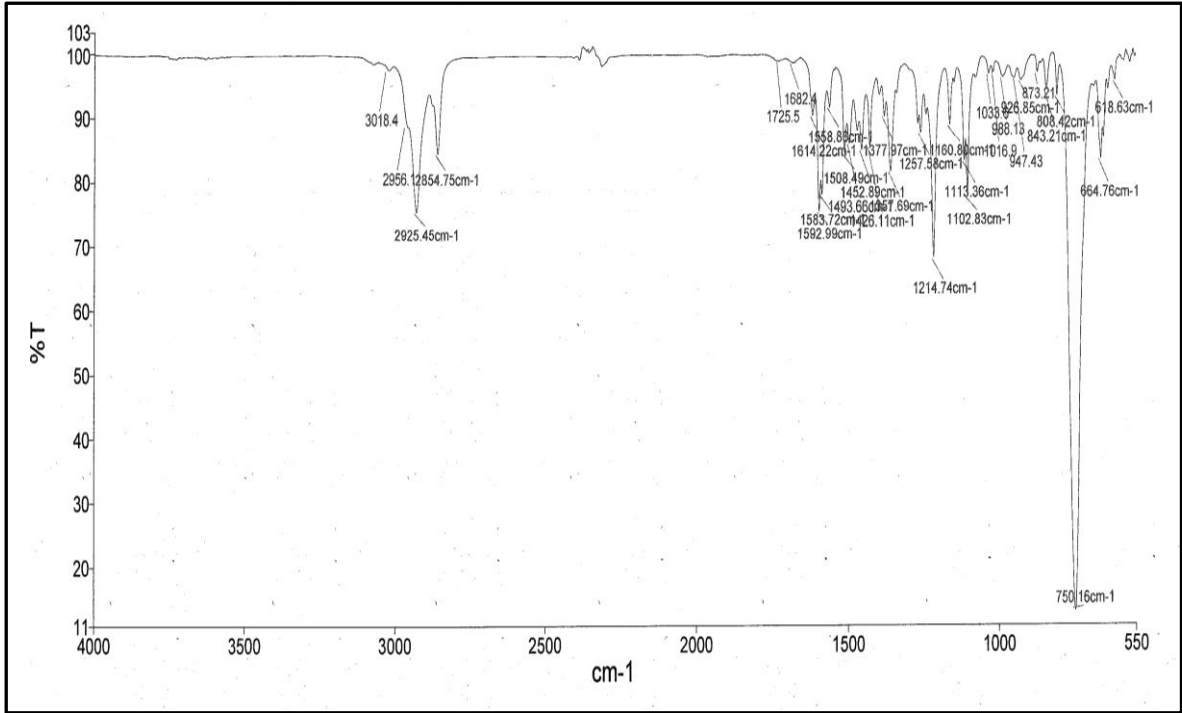
Ek Şekil 48. 9g bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



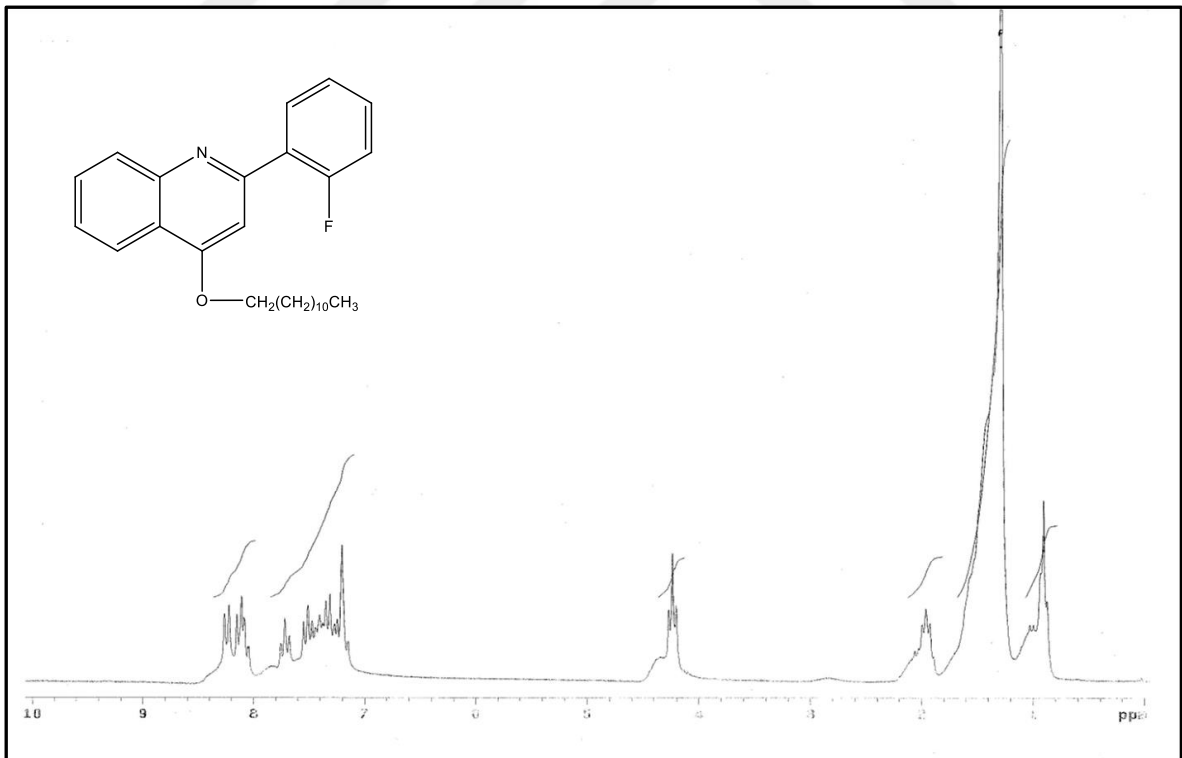
Ek Şekil 49. 9g bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



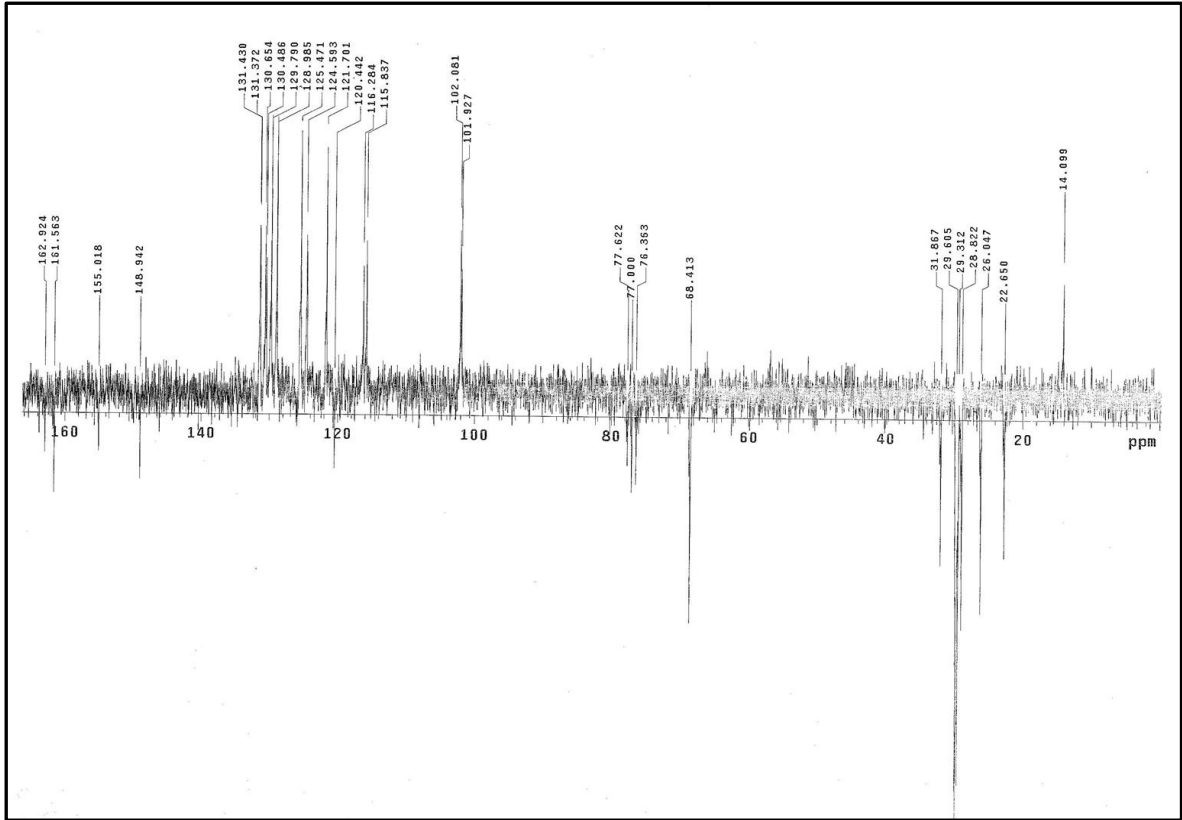
Ek Şekil 50. 9g bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



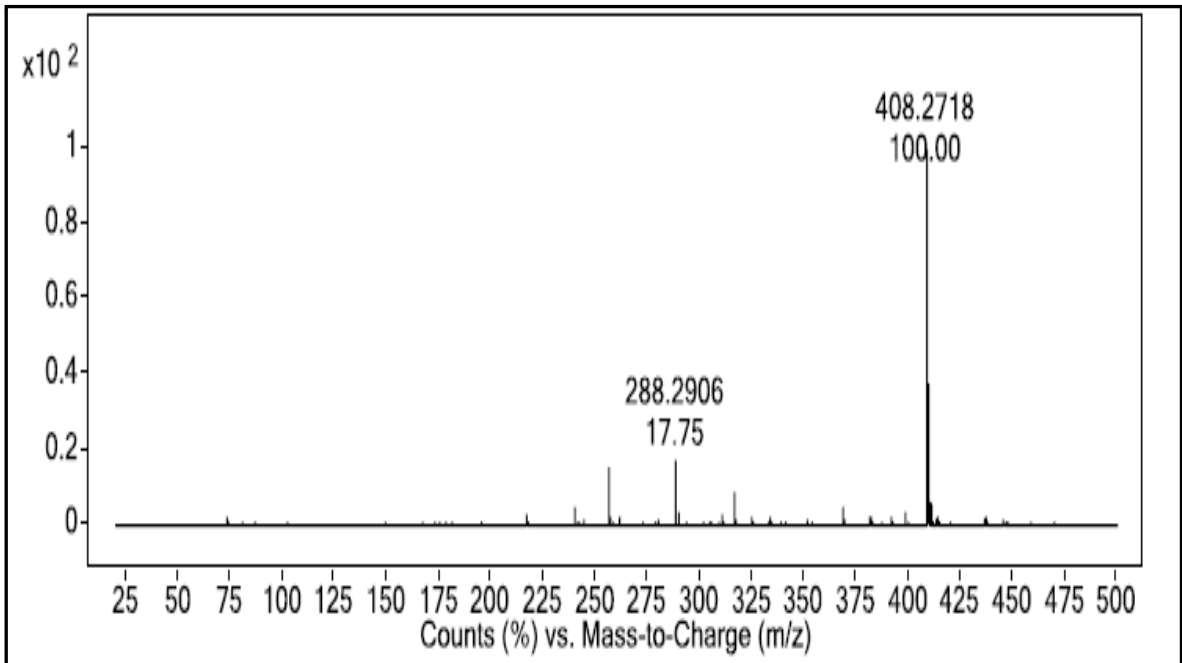
Ek Şekil 51. 9g bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



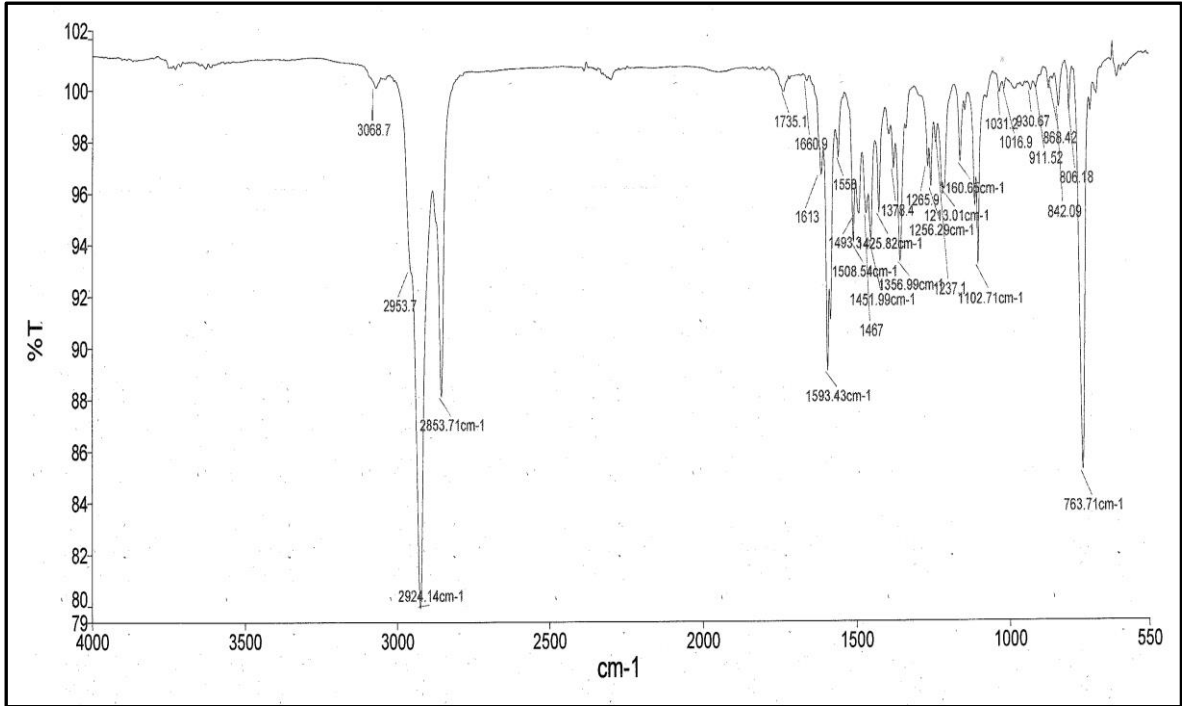
Ek Şekil 52. 9h bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



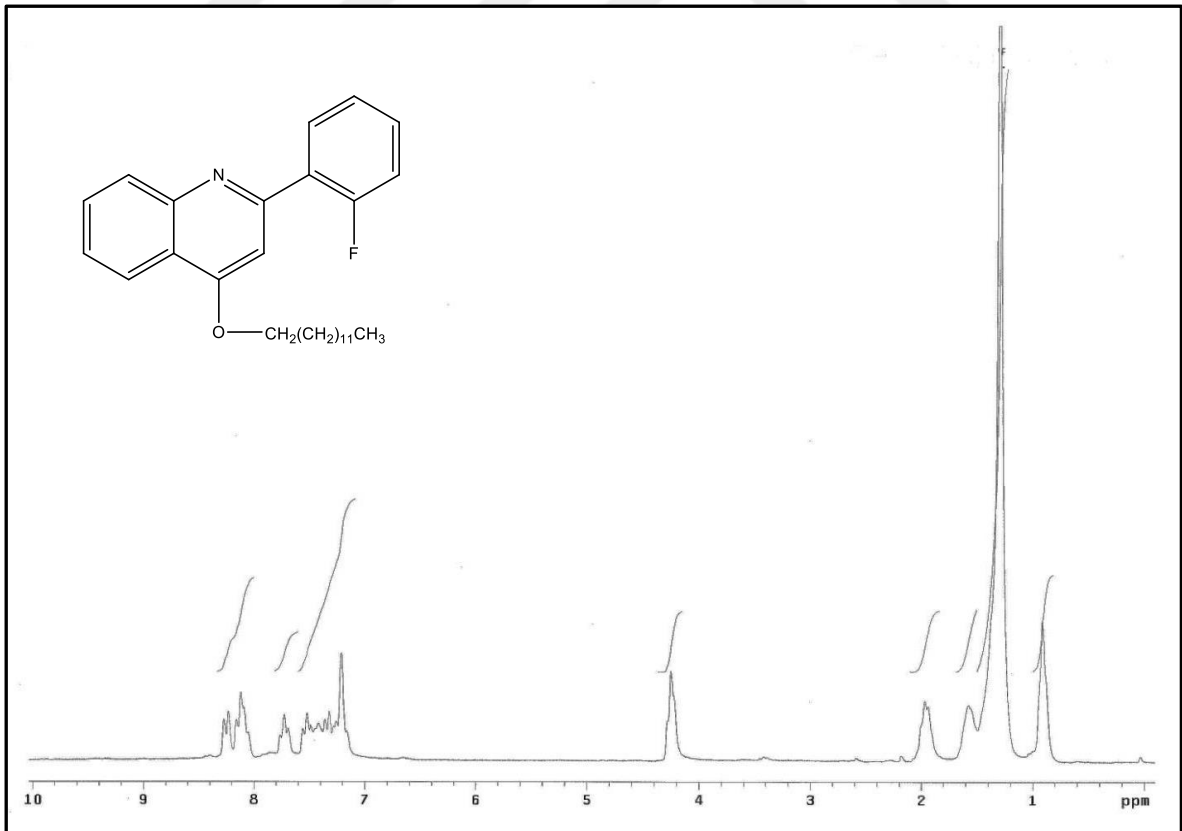
Ek Şekil 53. 9h bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



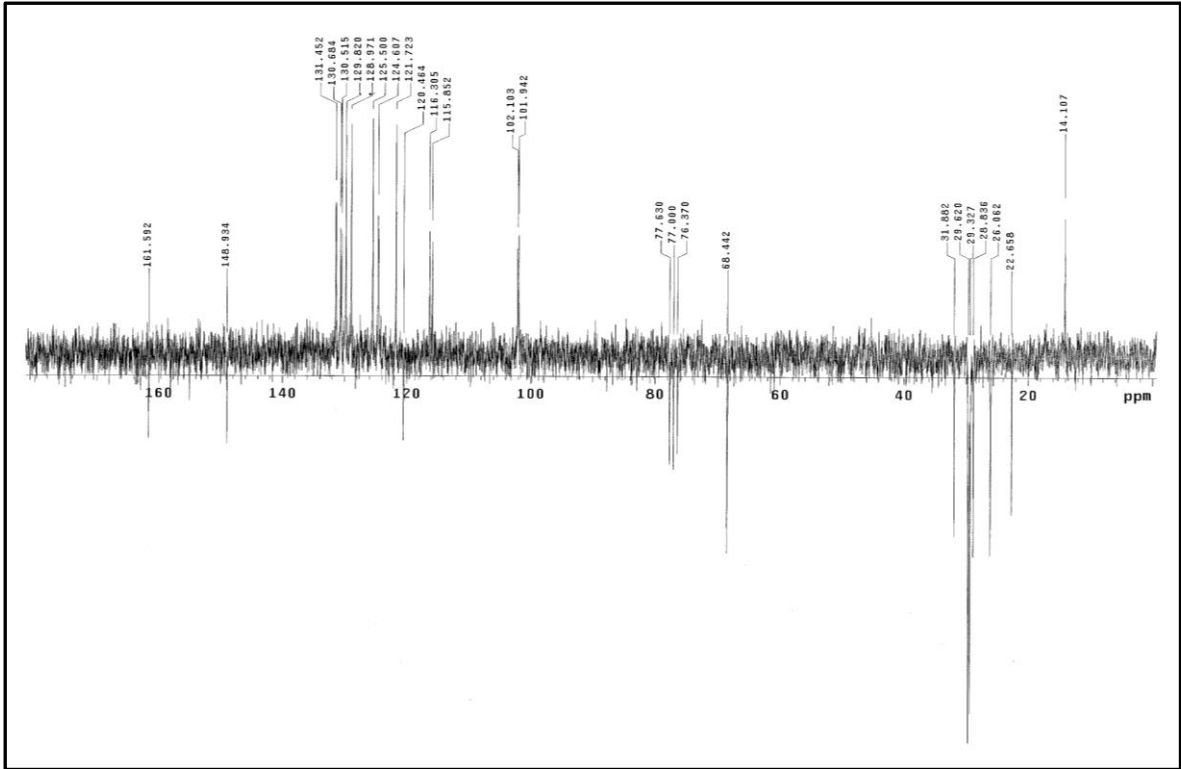
Ek Şekil 54. 9h bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



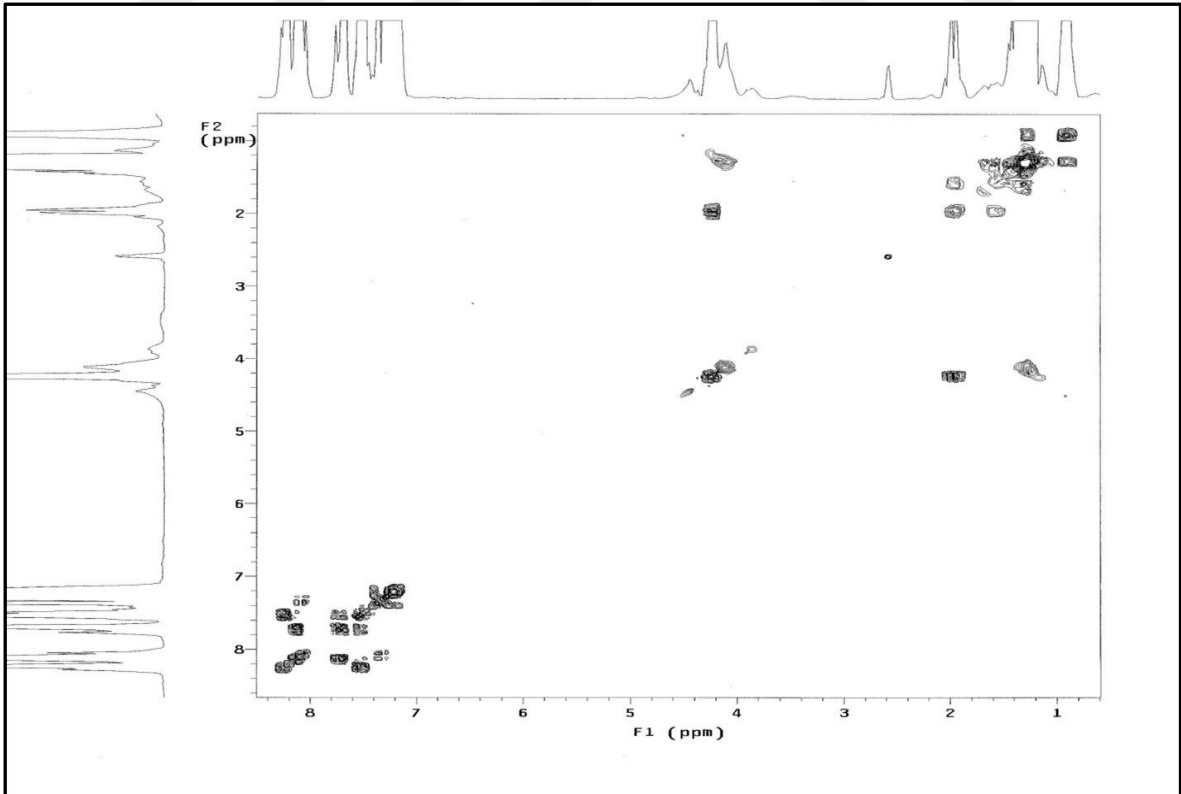
Ek Şekil 55. 9h bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



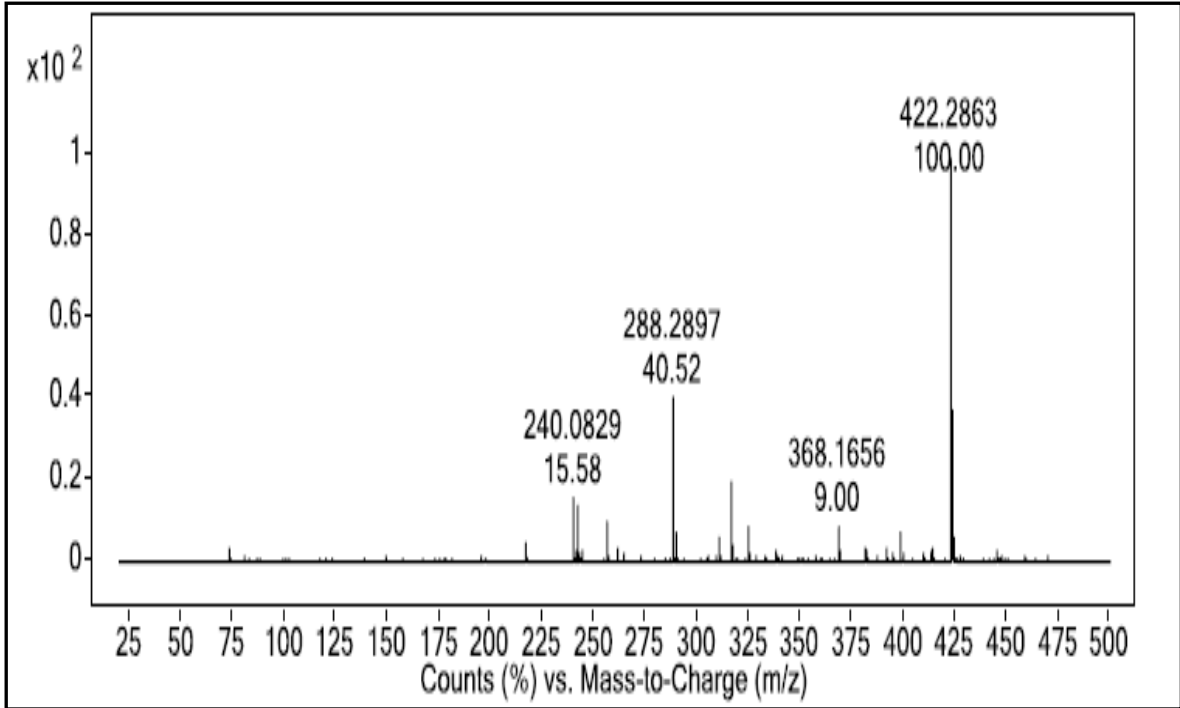
Ek Şekil 56. 9i bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



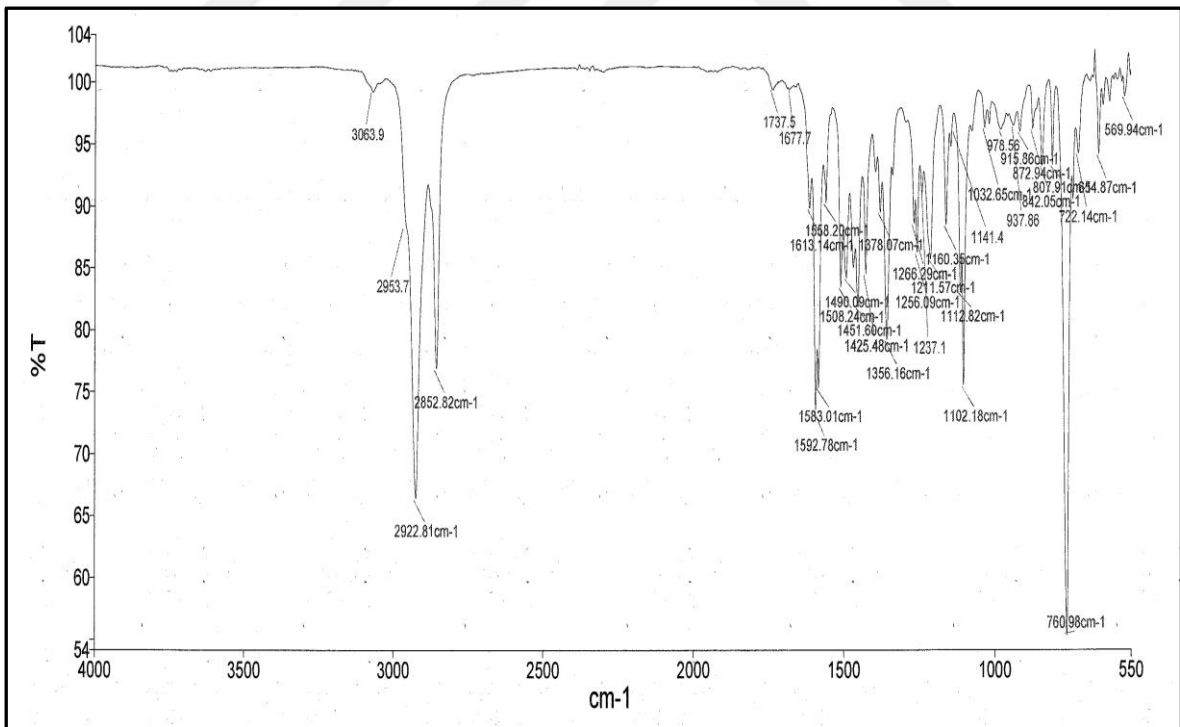
Ek Şekil 57. 91 bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



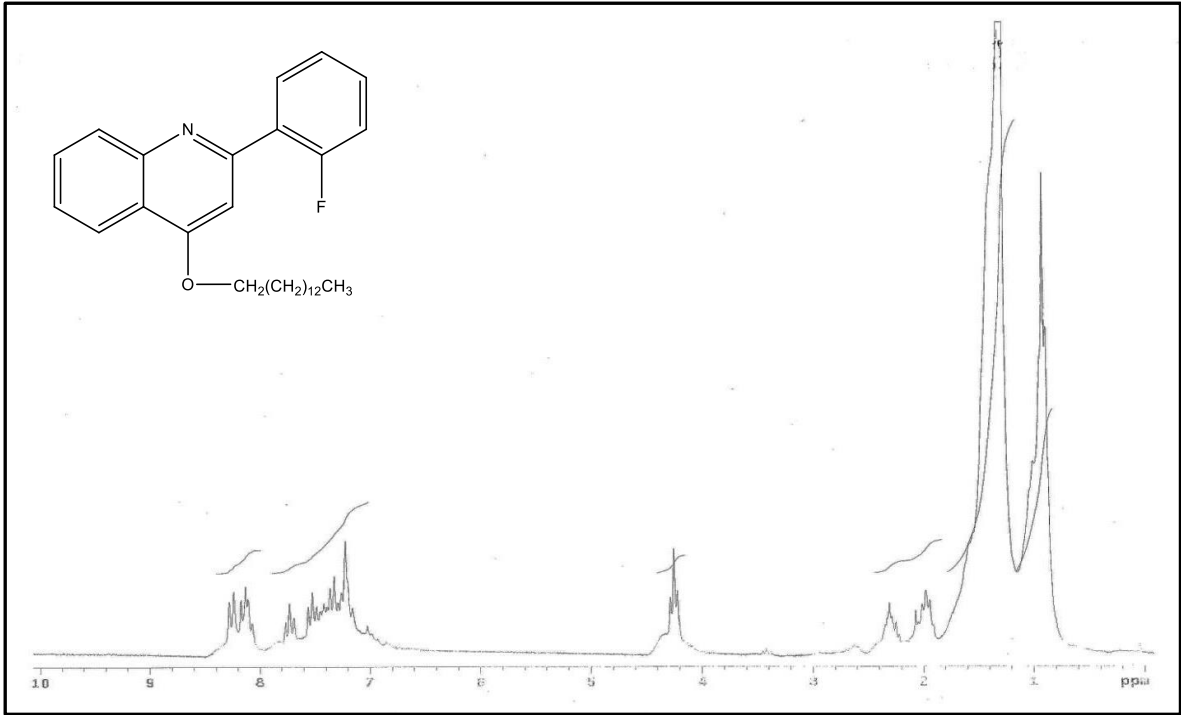
Ek Şekil 58. 91 bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



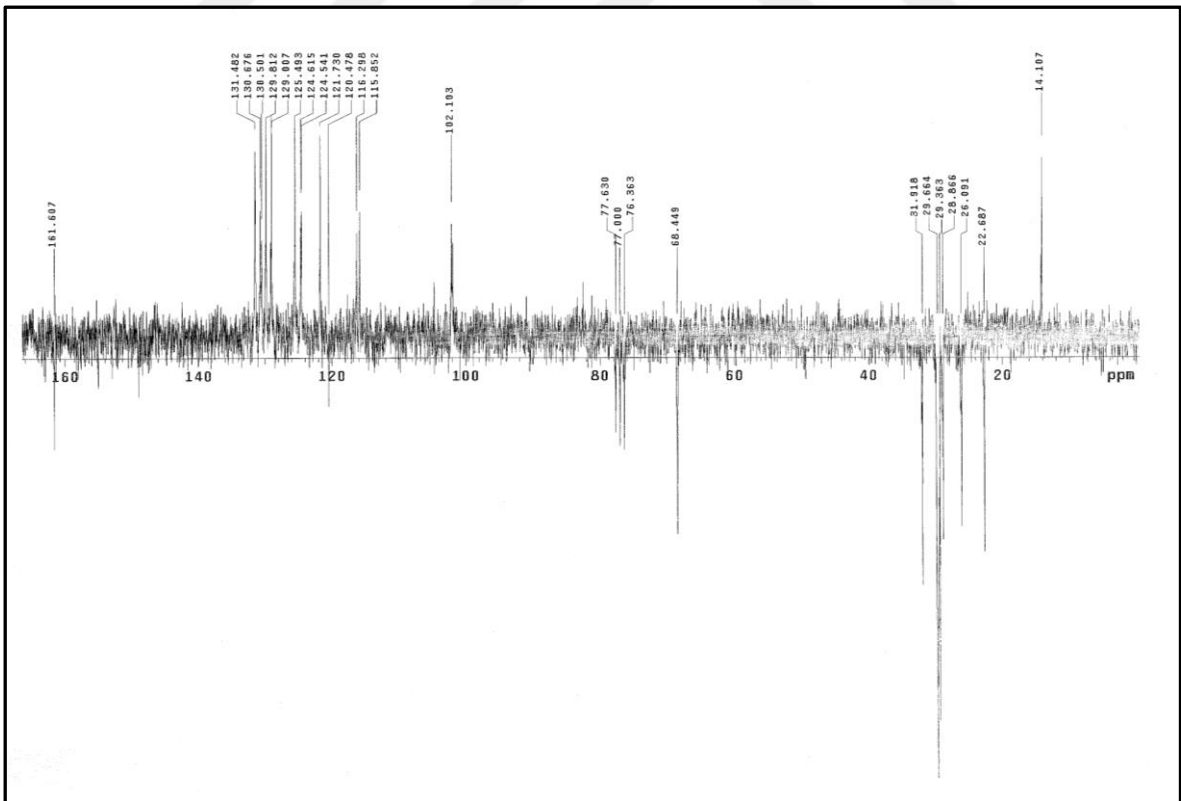
Ek Şekil 59. 91 bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



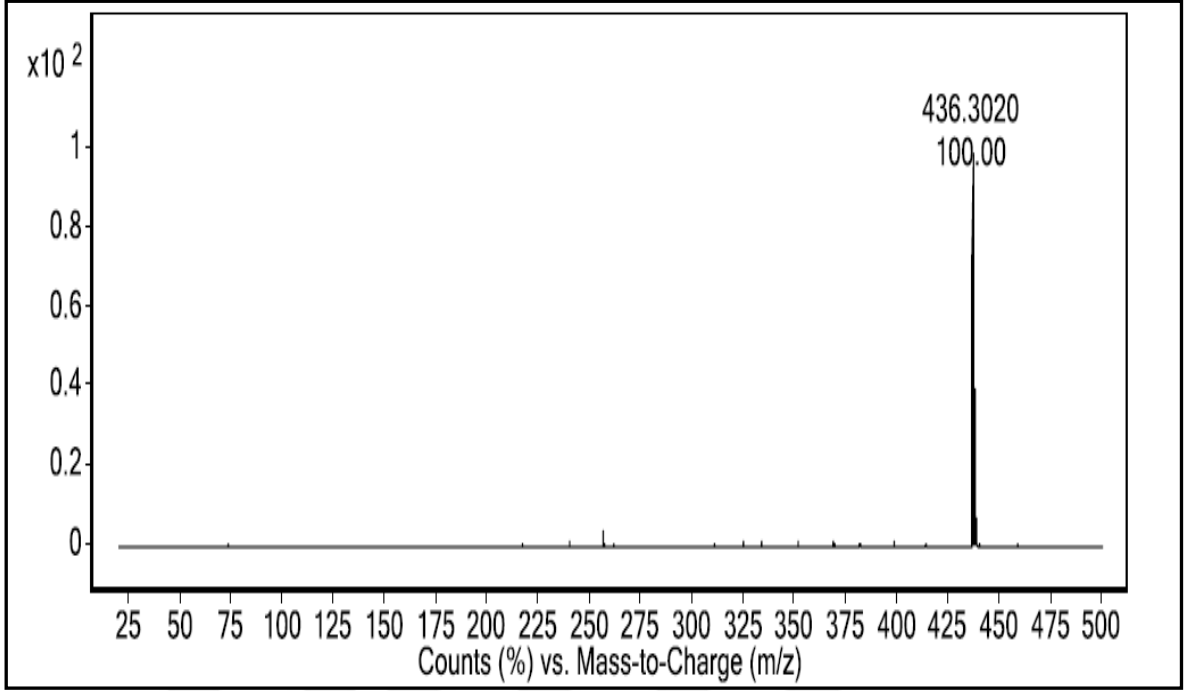
Ek Şekil 60. 91 bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



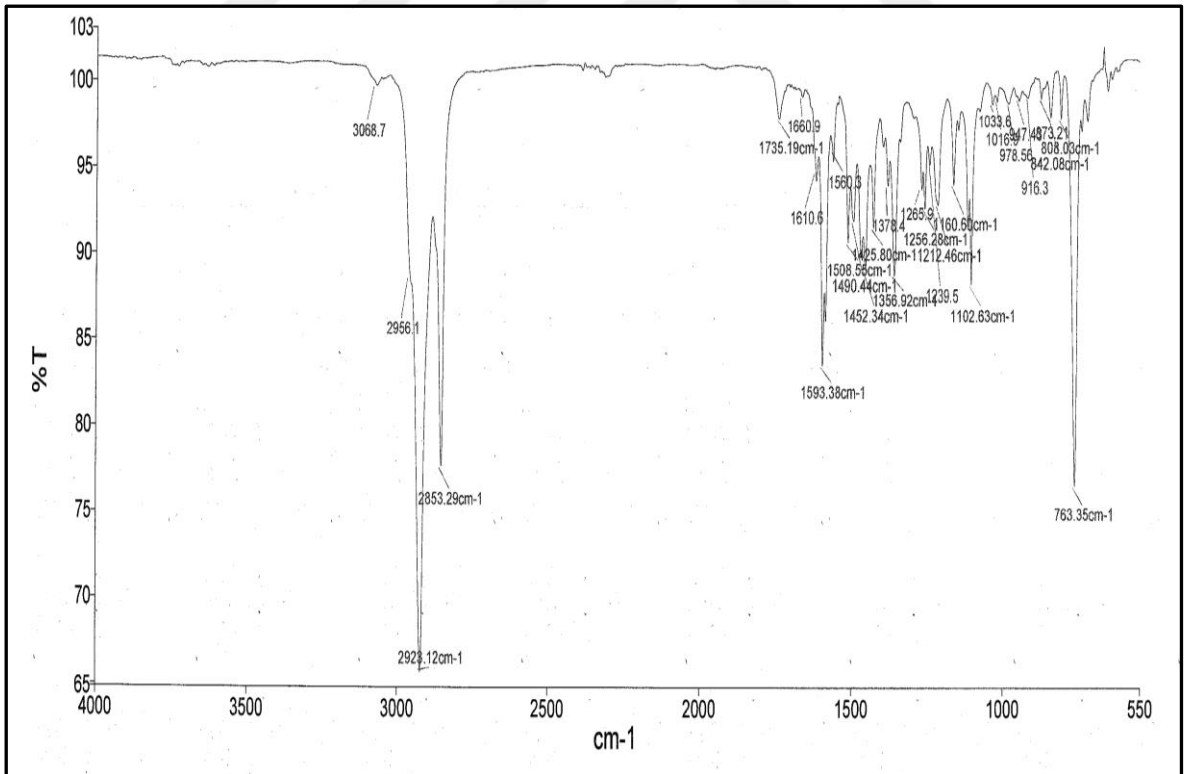
Ek Şekil 61. 9j bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



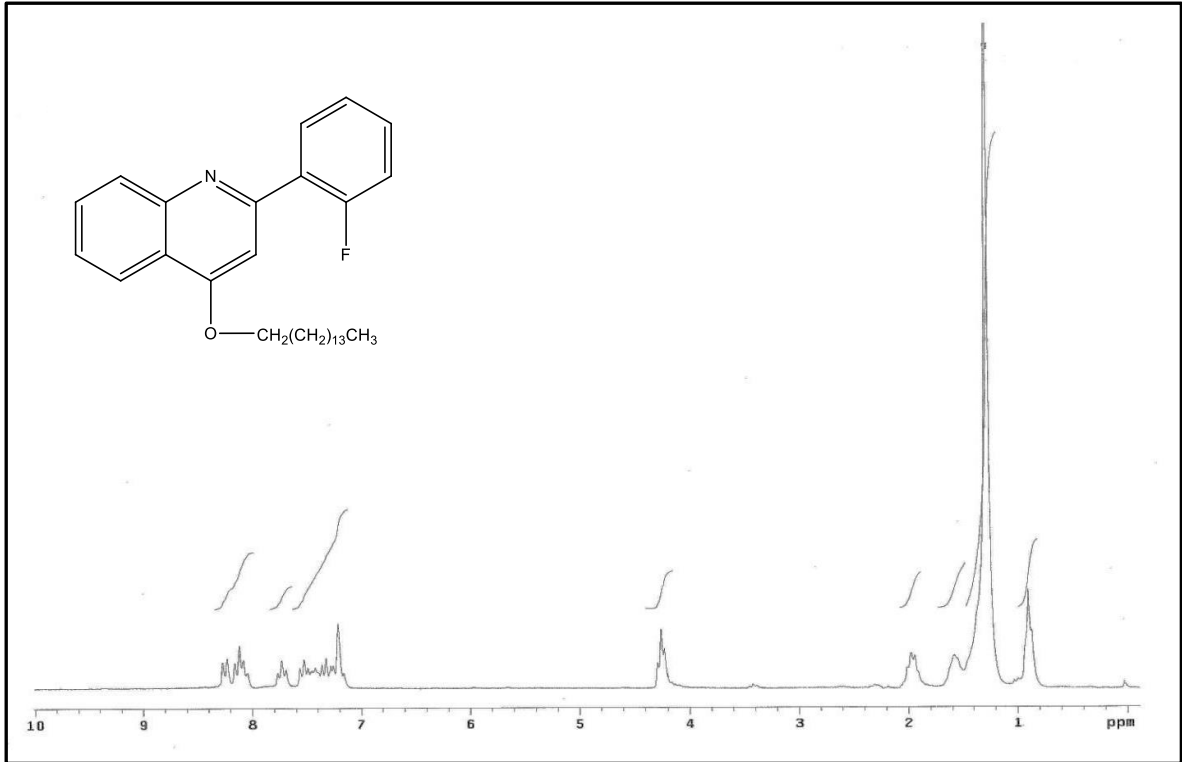
Ek Şekil 62. 9j bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



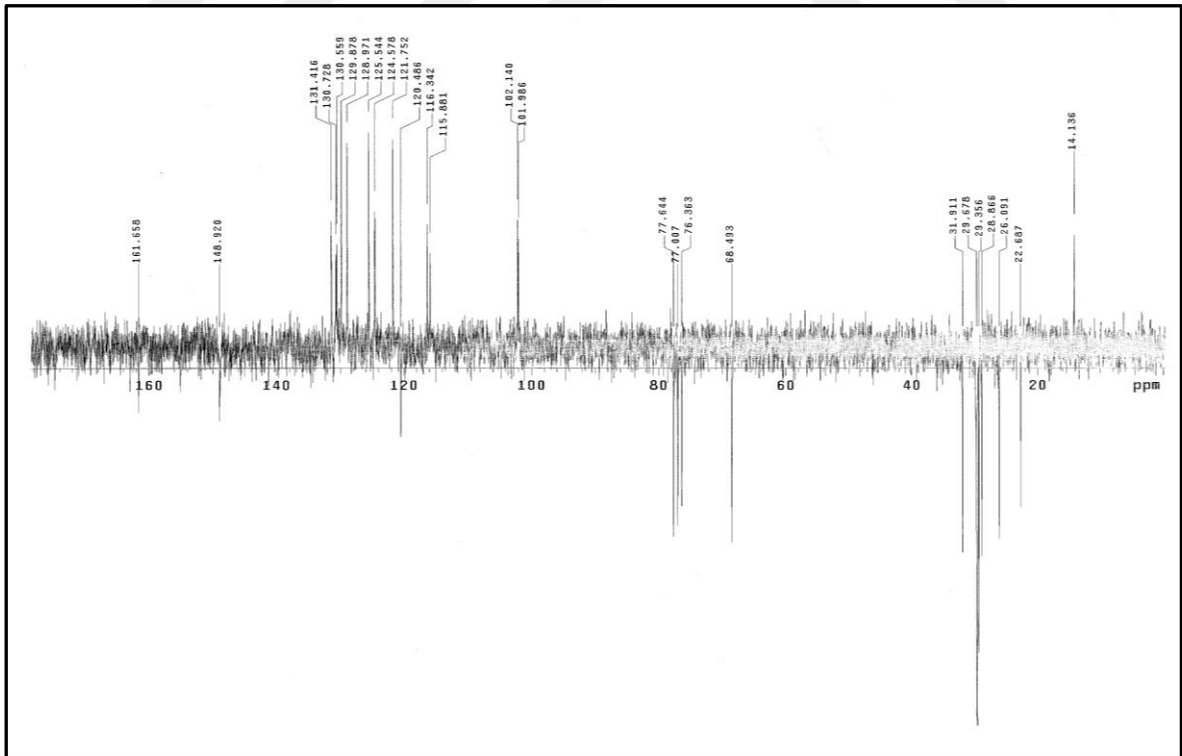
Ek Şekil 63. 9j bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



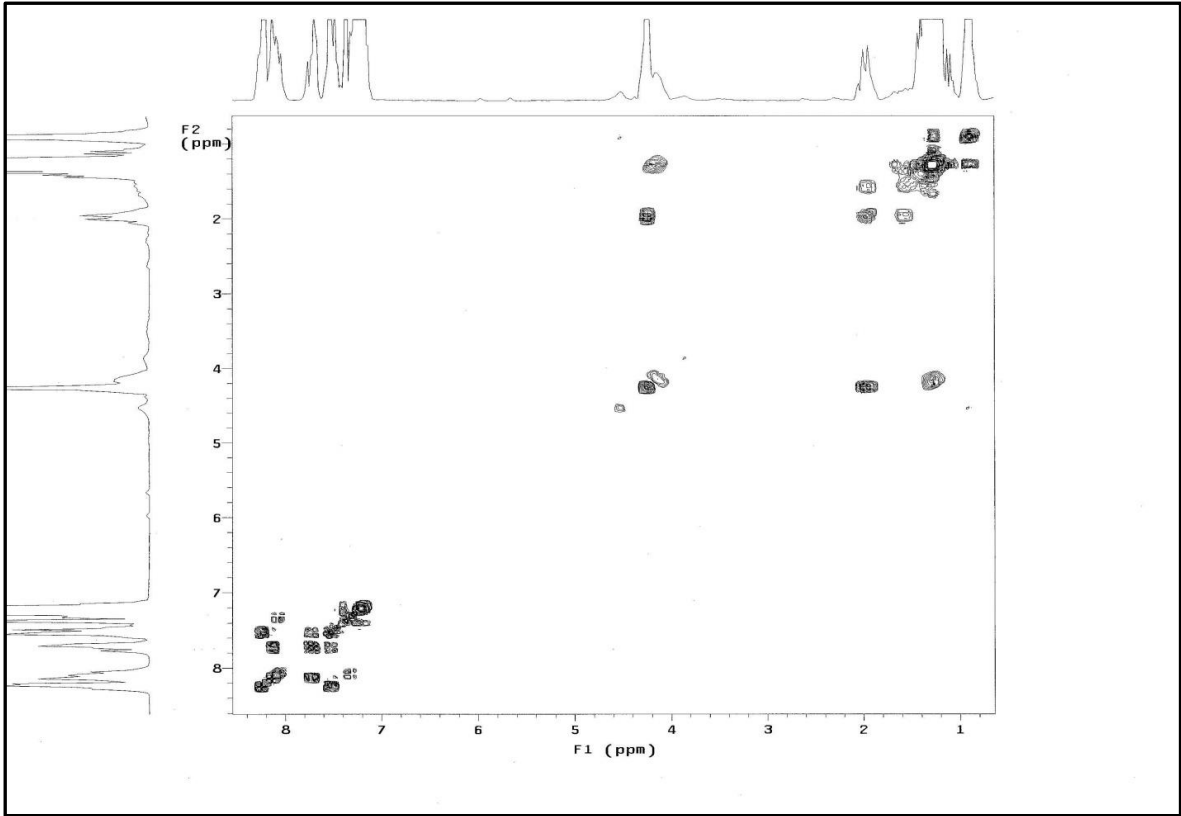
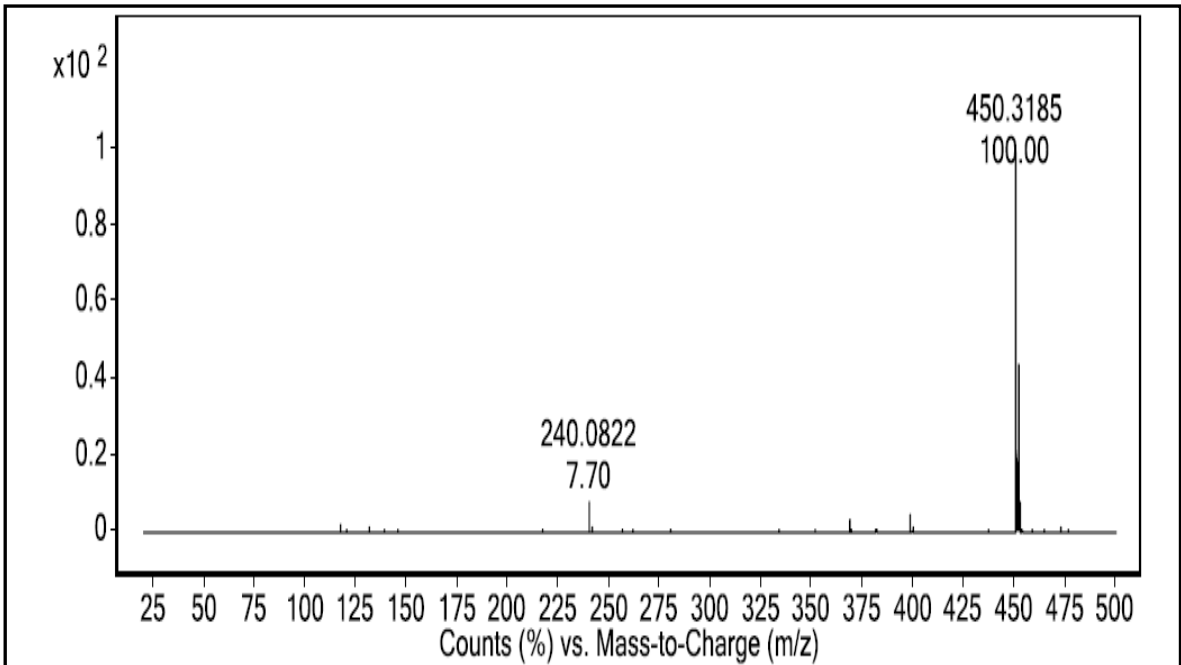
Ek Şekil 64. 9j bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



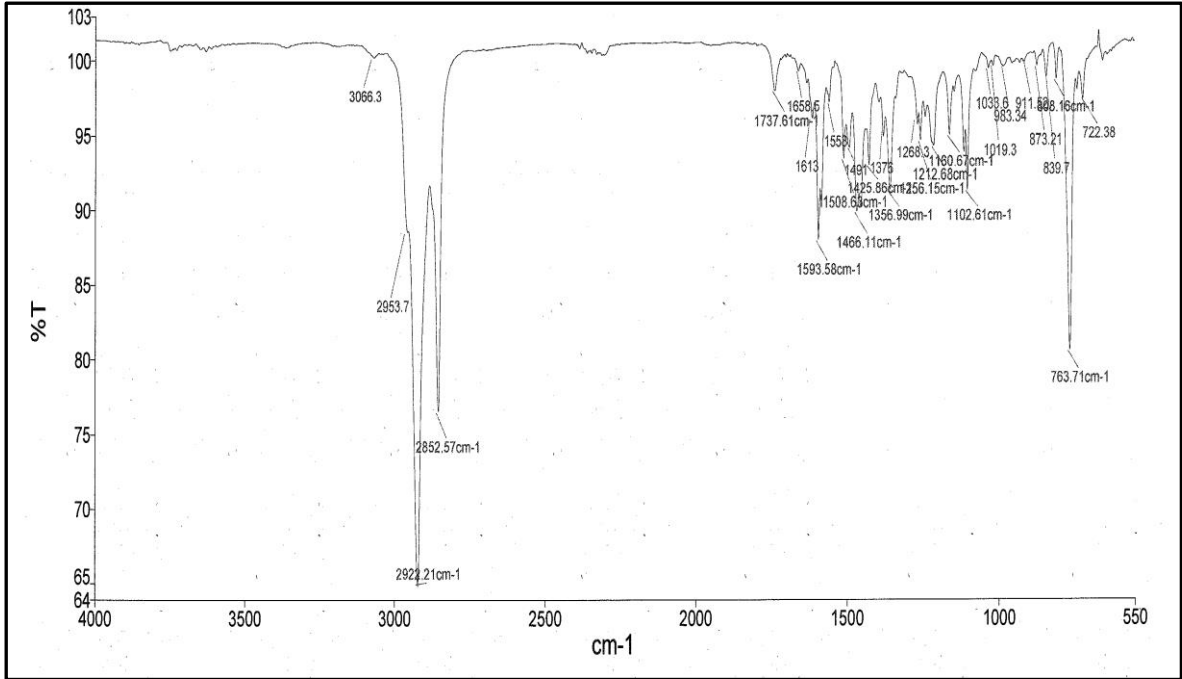
Ek Şekil 65. 9k bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



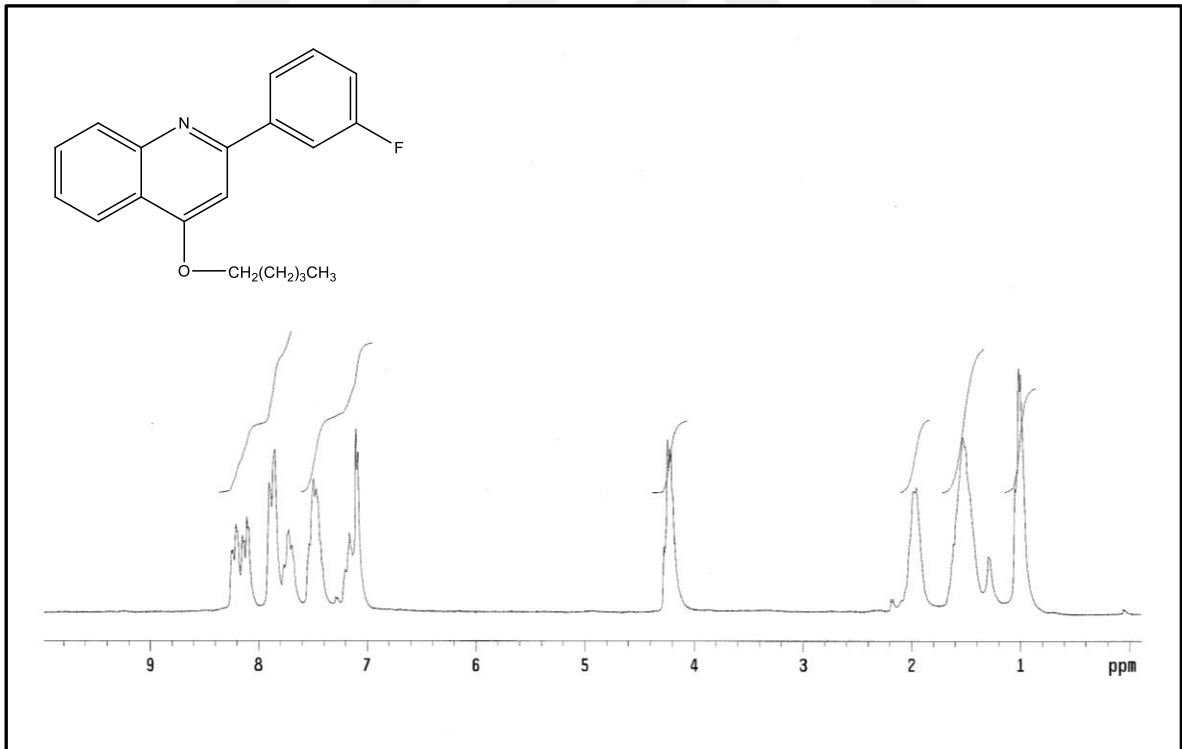
Ek Şekil 66. 9k bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

Ek Şekil 67. 9k bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl₃)

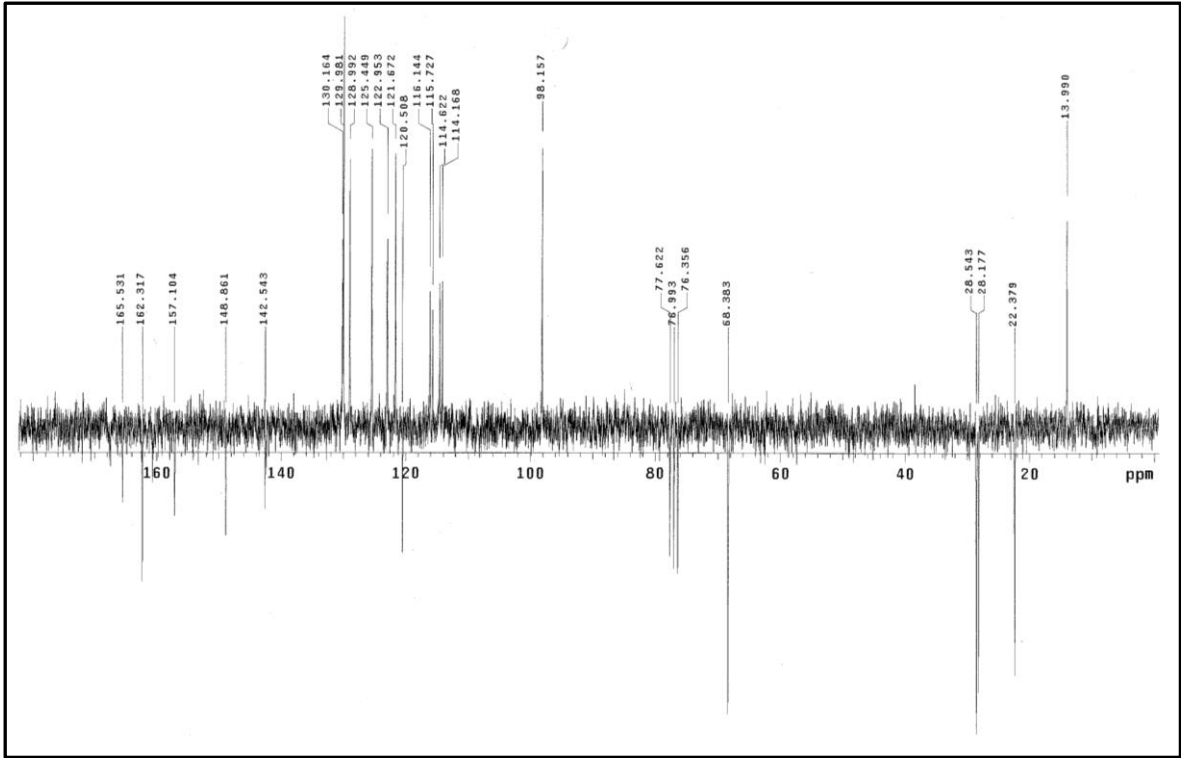
Ek Şekil 68. 9k bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



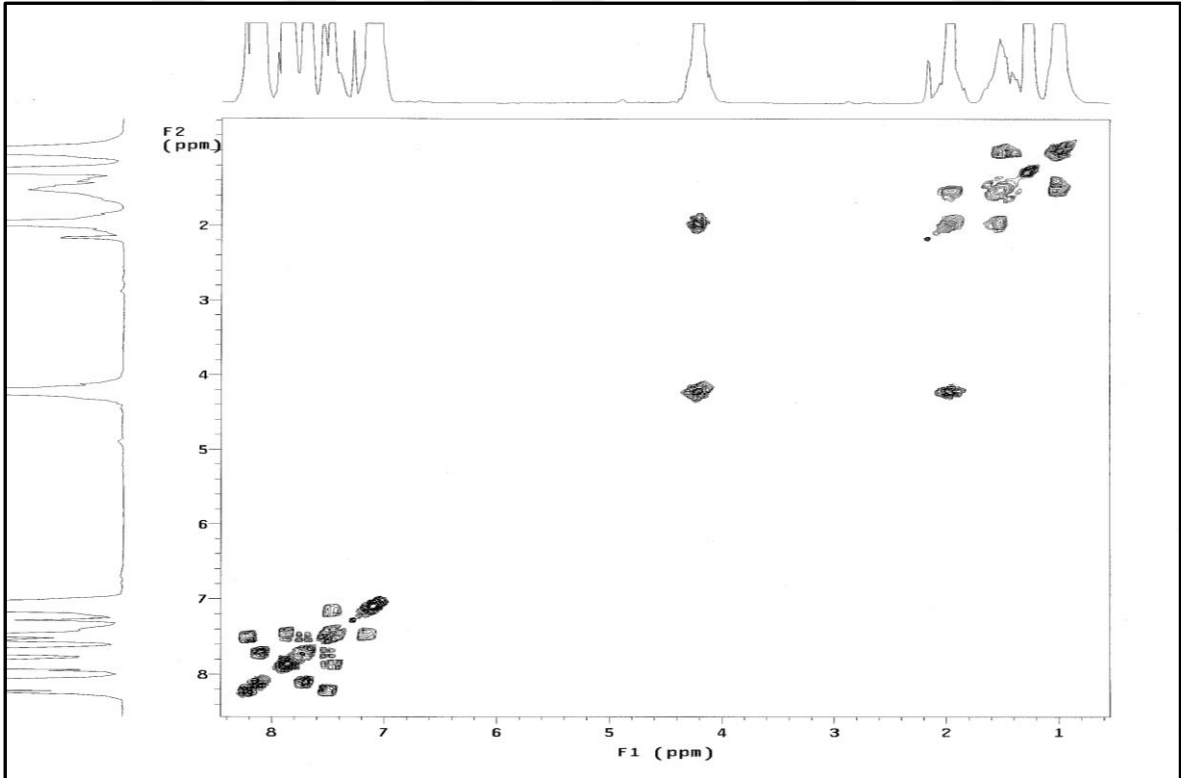
Ek Şekil 69. 9k bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



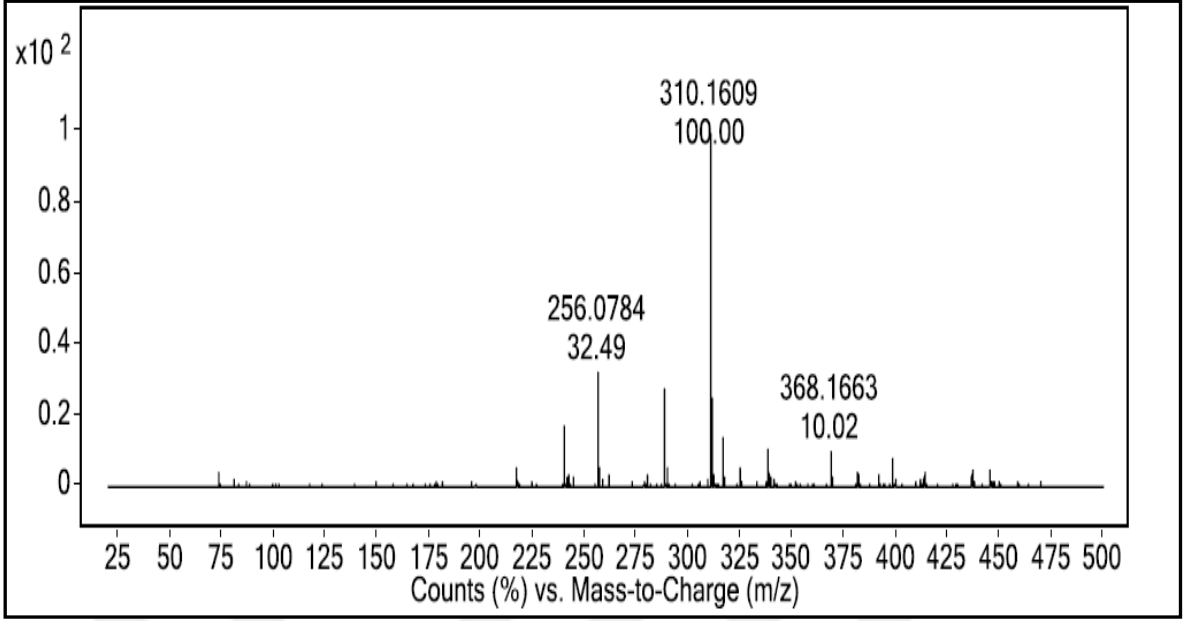
Ek Şekil 70. 10a bileşiğinin 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)



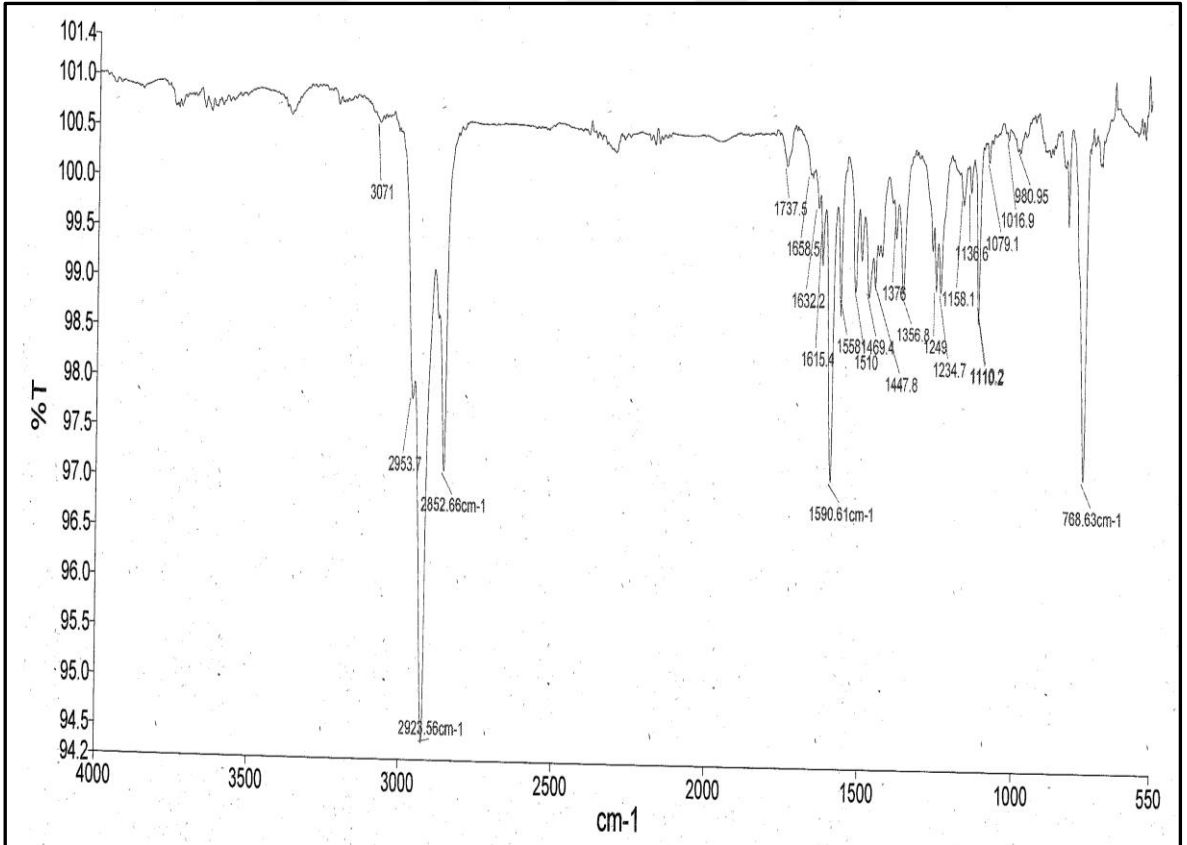
Ek Şekil 71. 10a bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



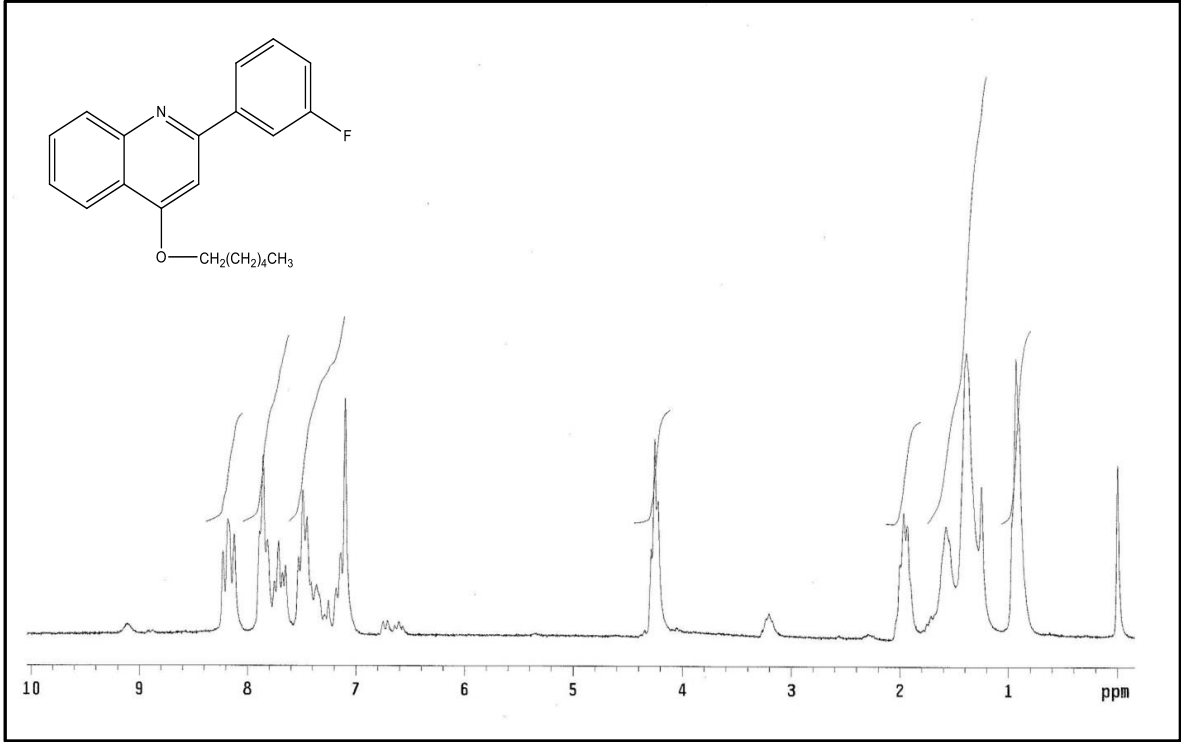
Ek Şekil 72. 10a bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



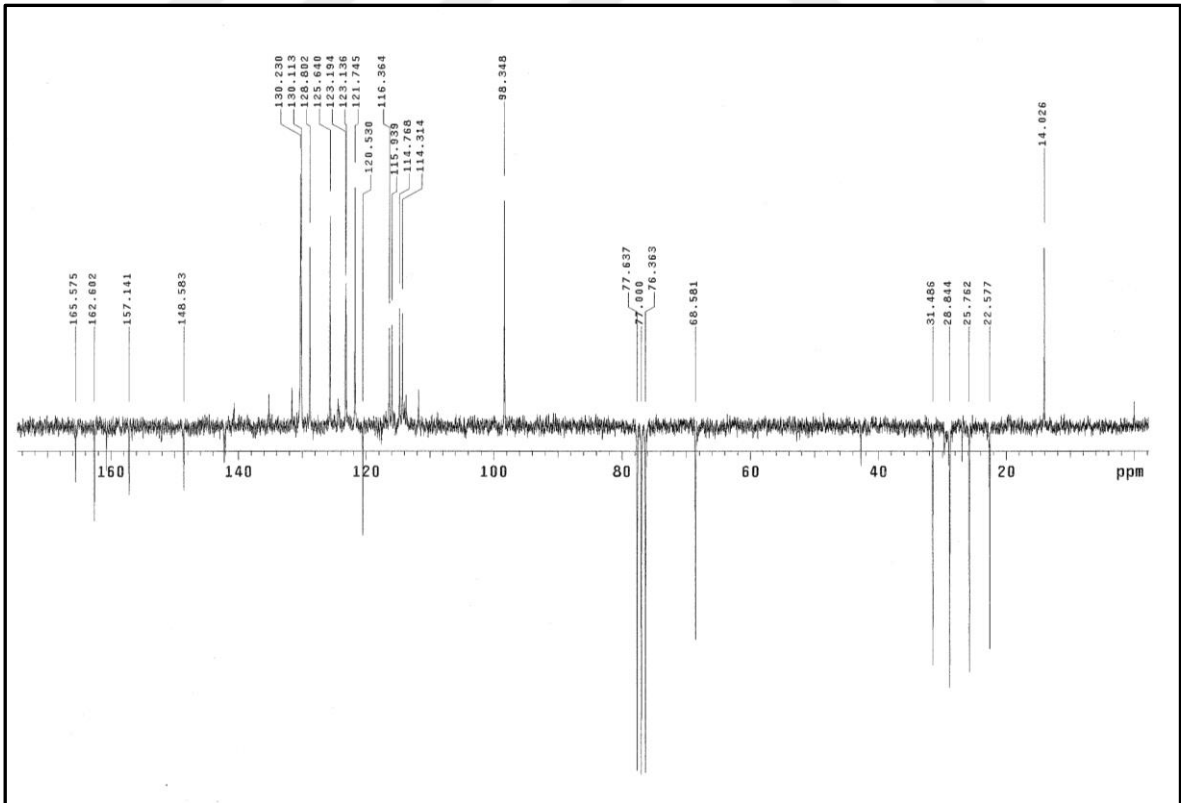
Ek Şekil 73. 10a bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



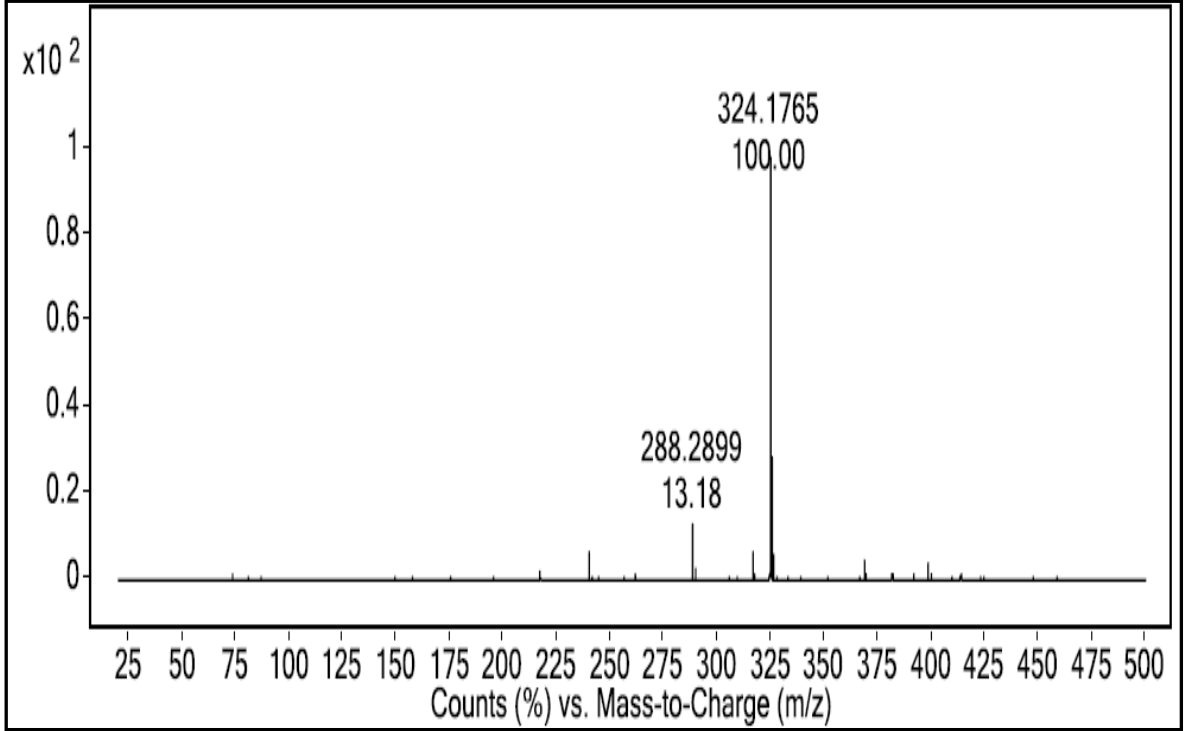
Ek Şekil 74. 10a bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



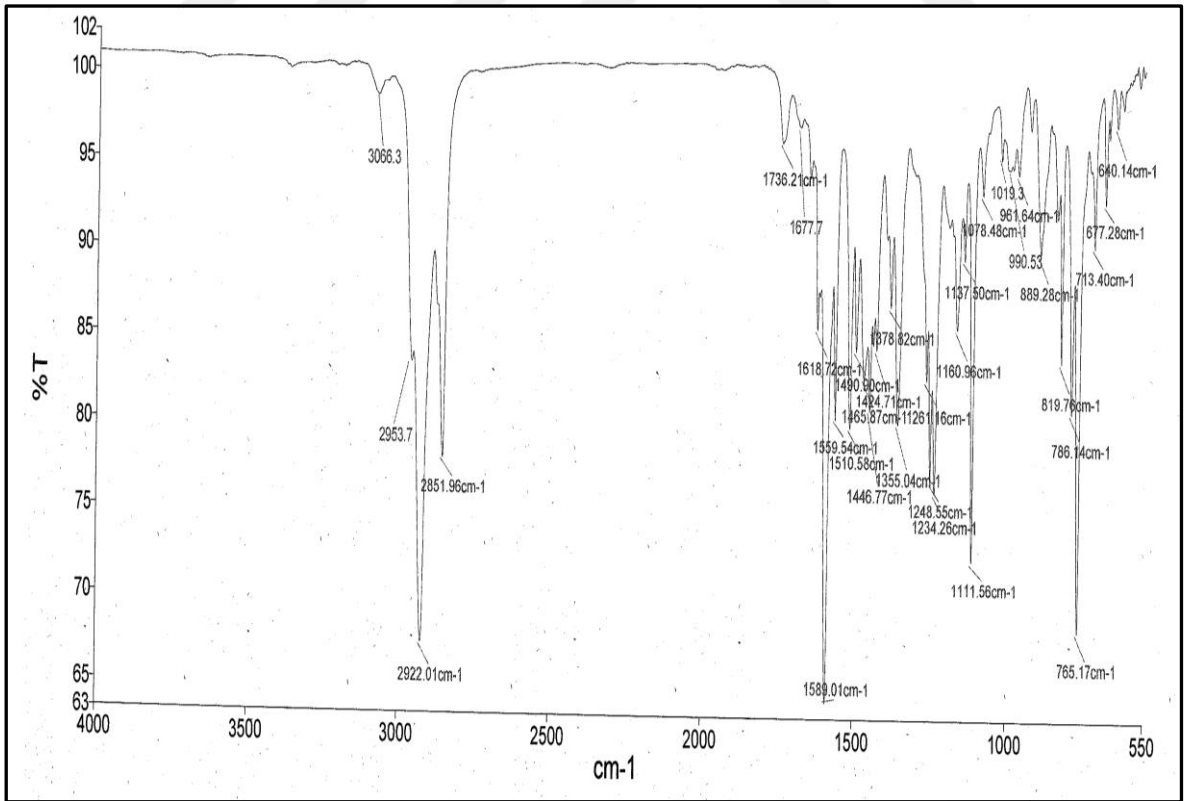
Ek Şekil 75. 10b bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



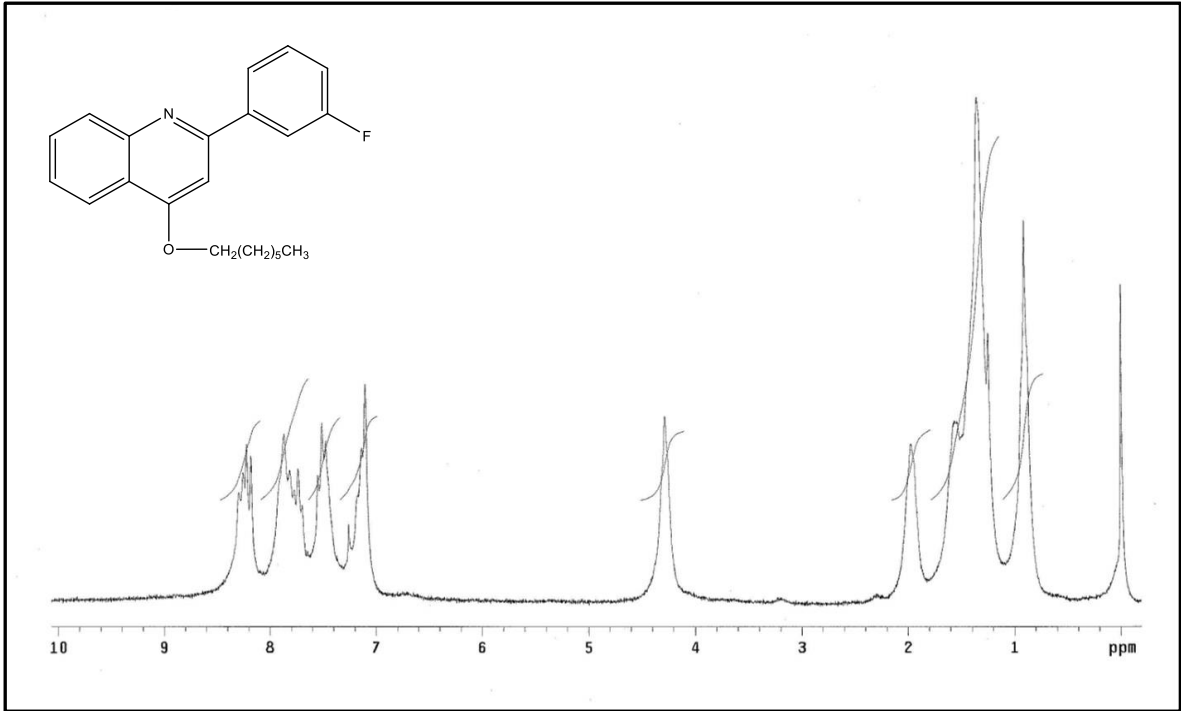
Ek Şekil 76. 10b bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



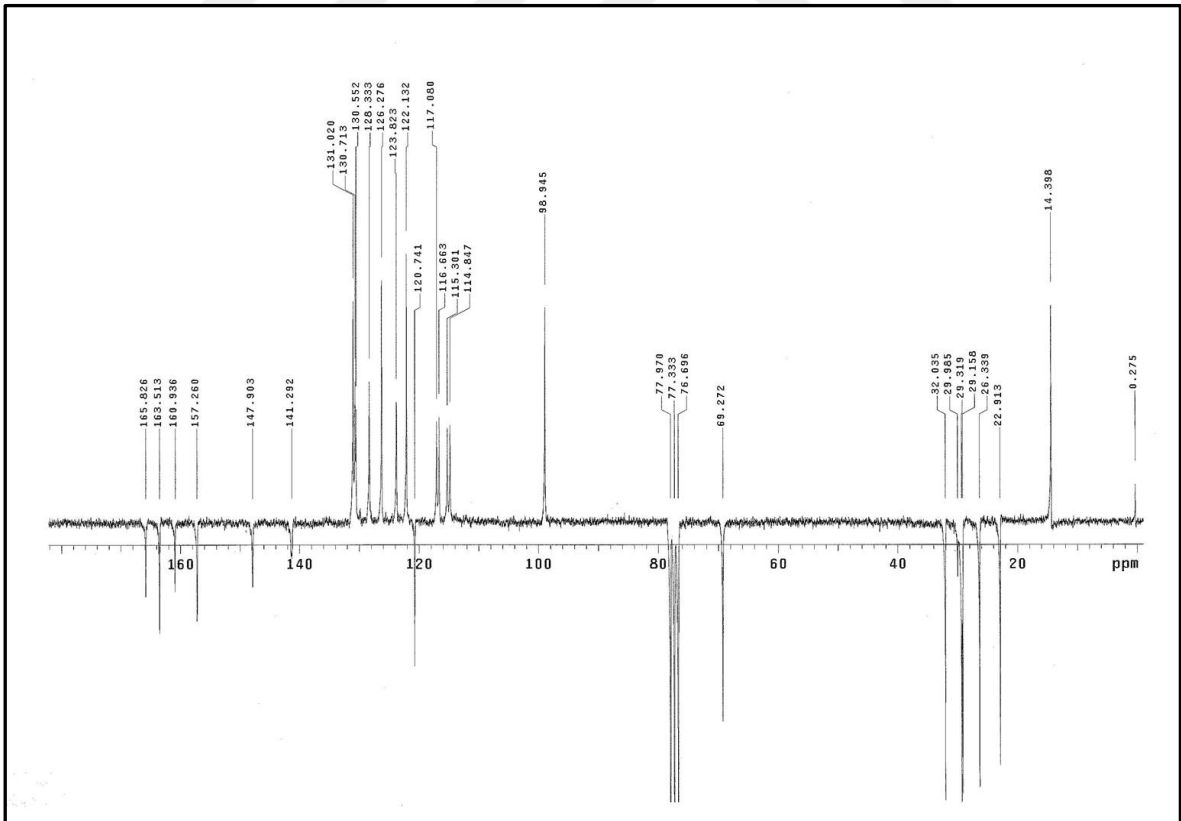
Ek Şekil 77. 10b bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



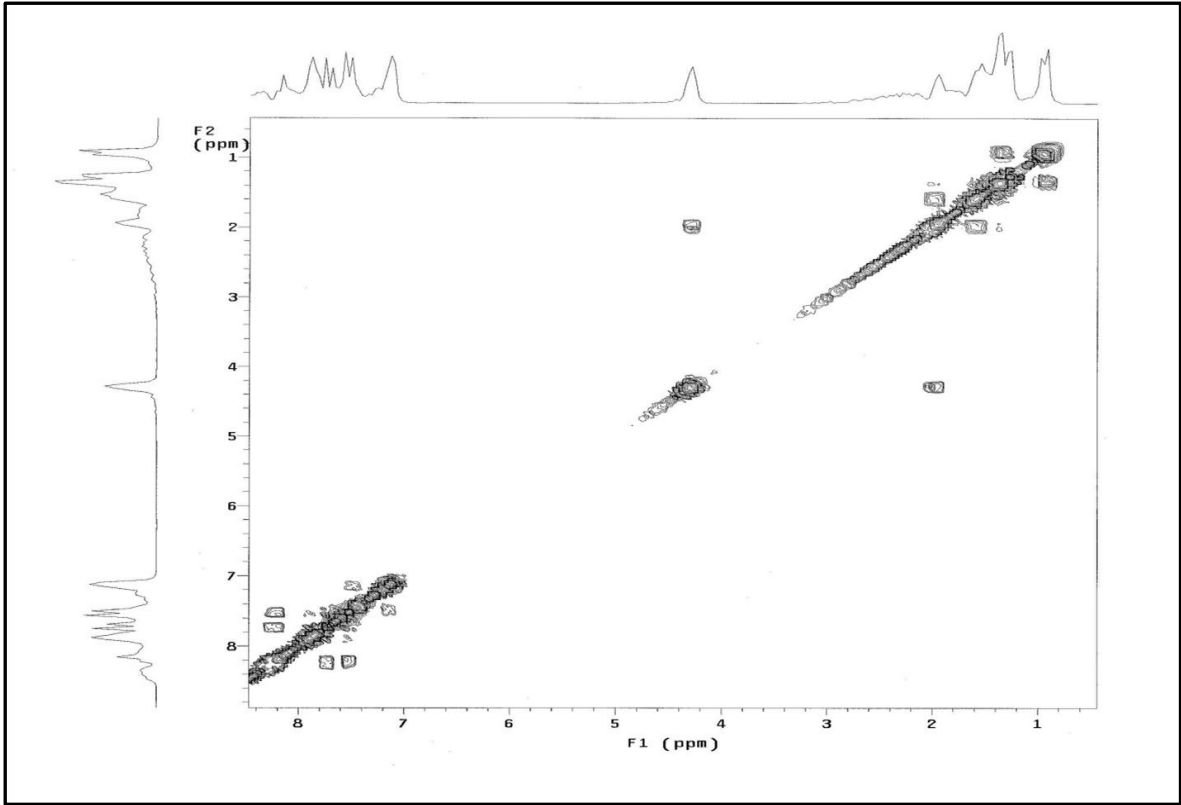
Ek Şekil 78. 10b bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



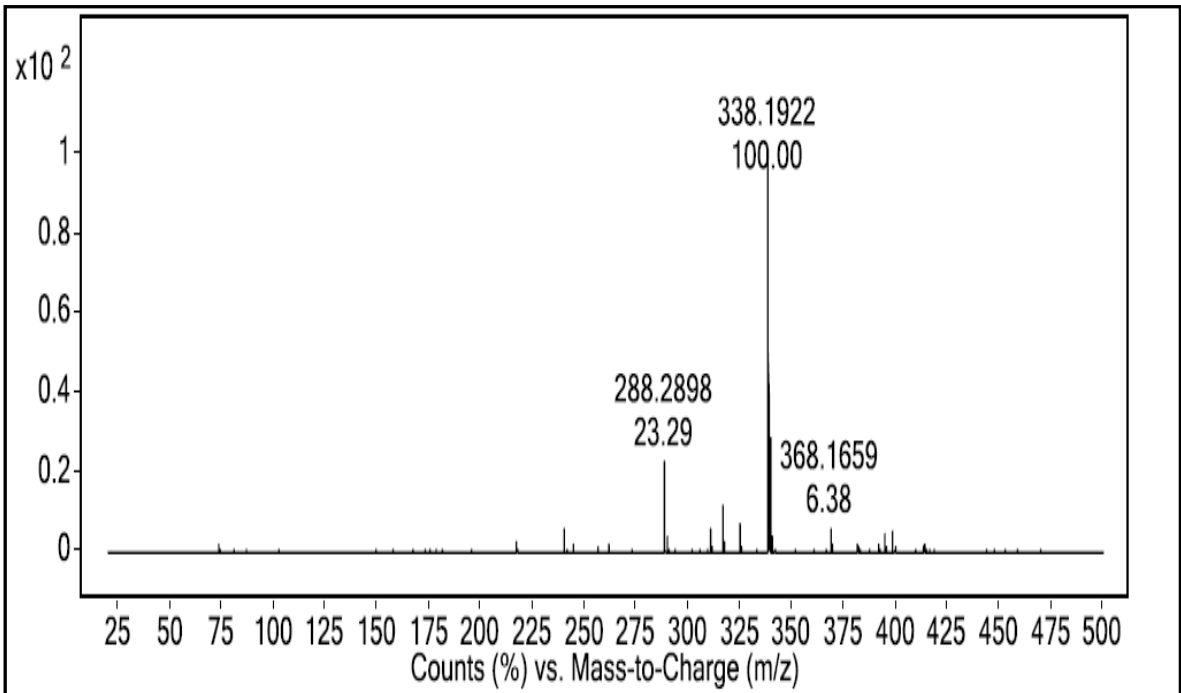
Ek Şekil 79. 10c bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



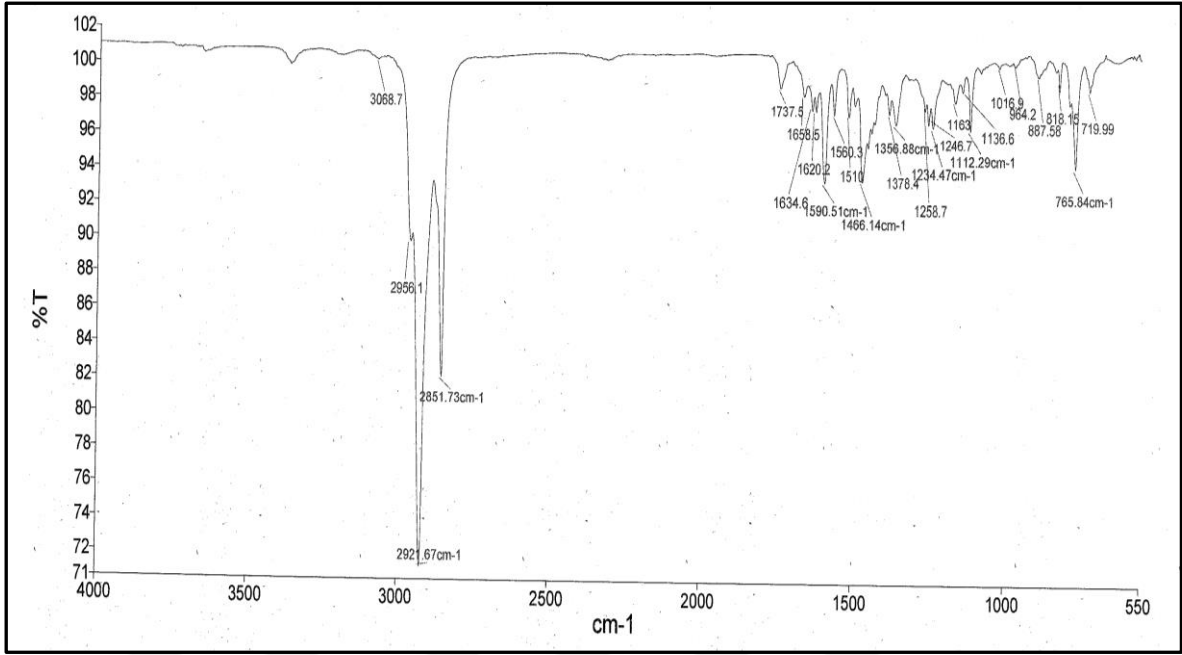
Ek Şekil 80. 10c bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



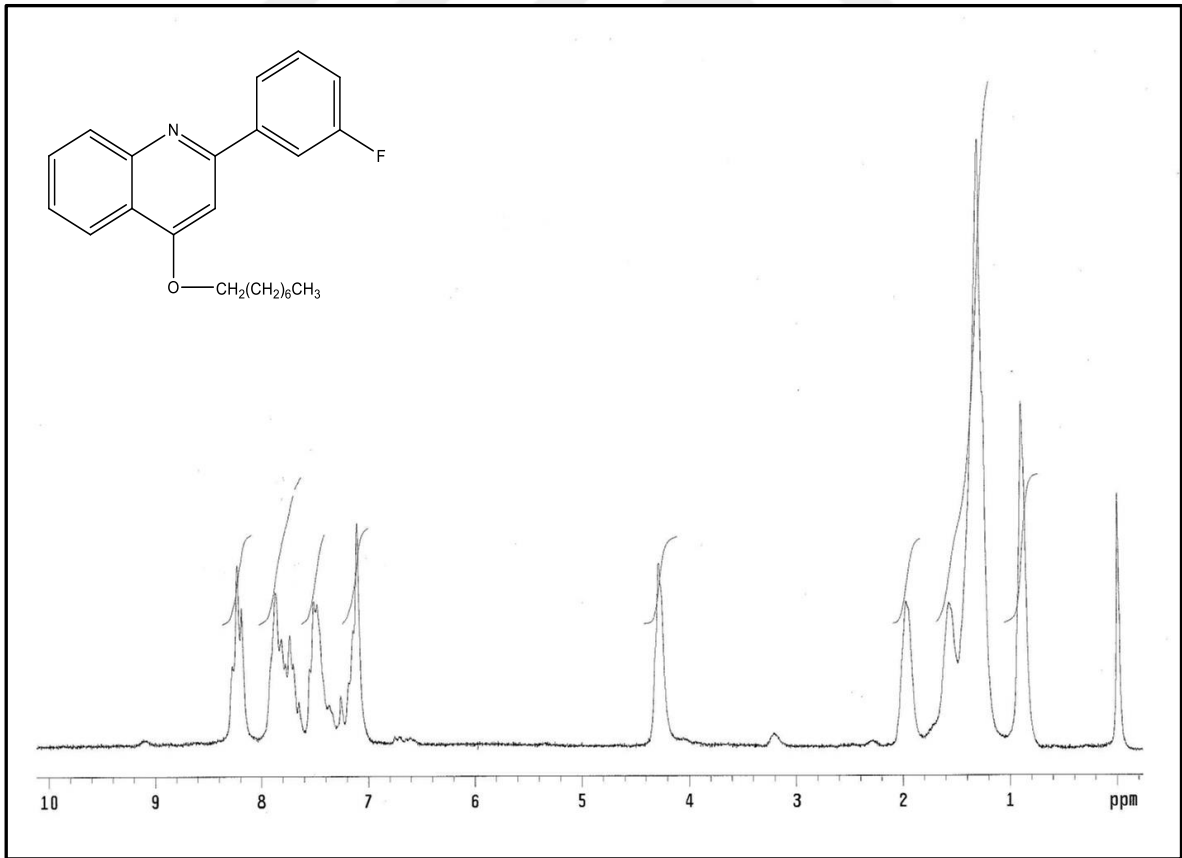
Ek Şekil 81. 10c bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



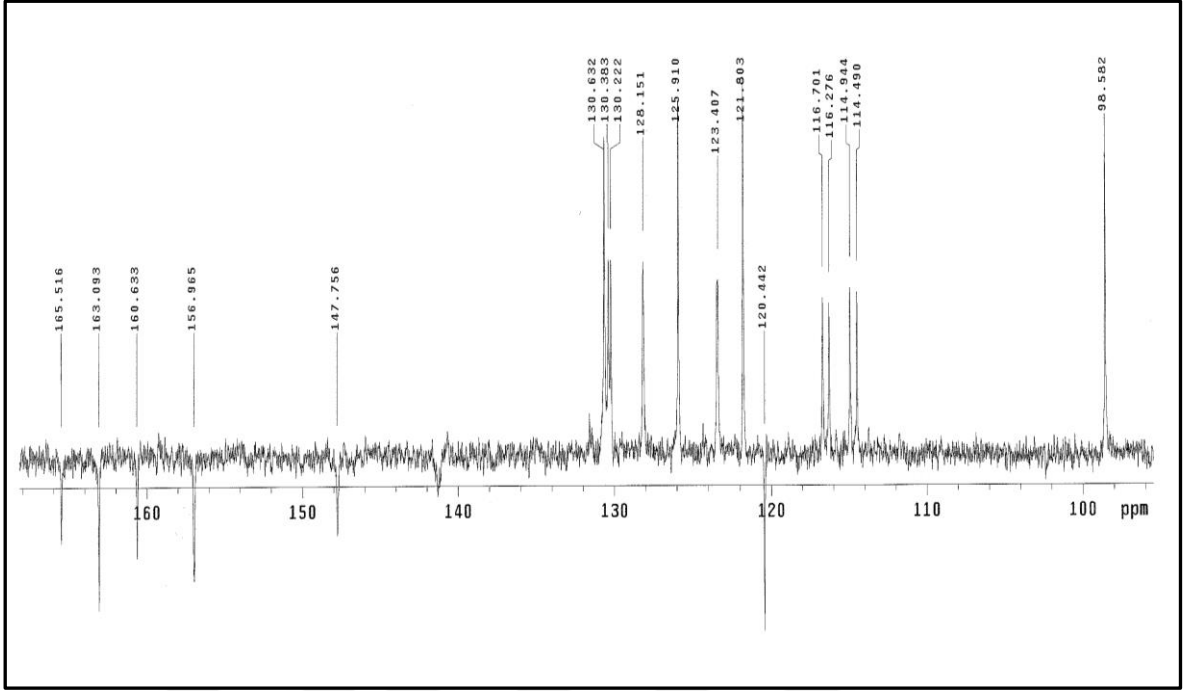
Ek Şekil 82. 10c bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



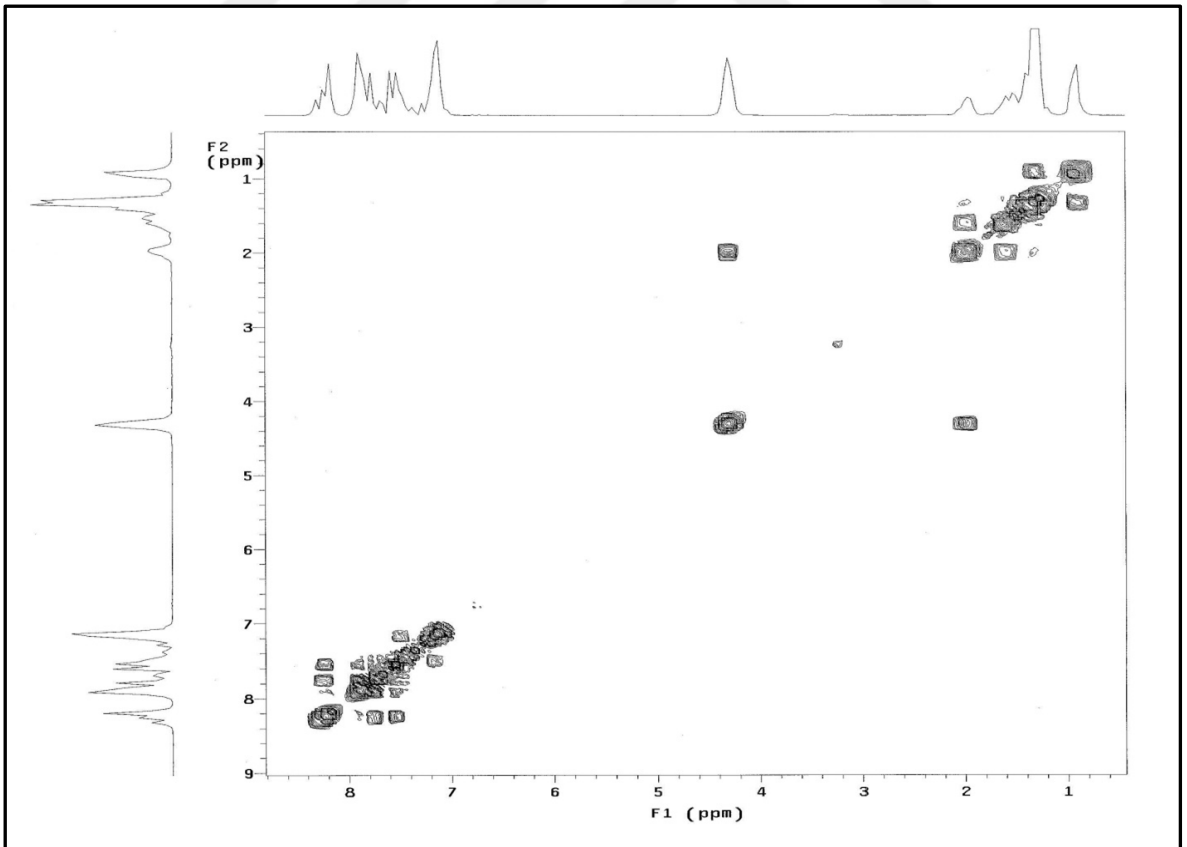
Ek Şekil 83. 10c bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



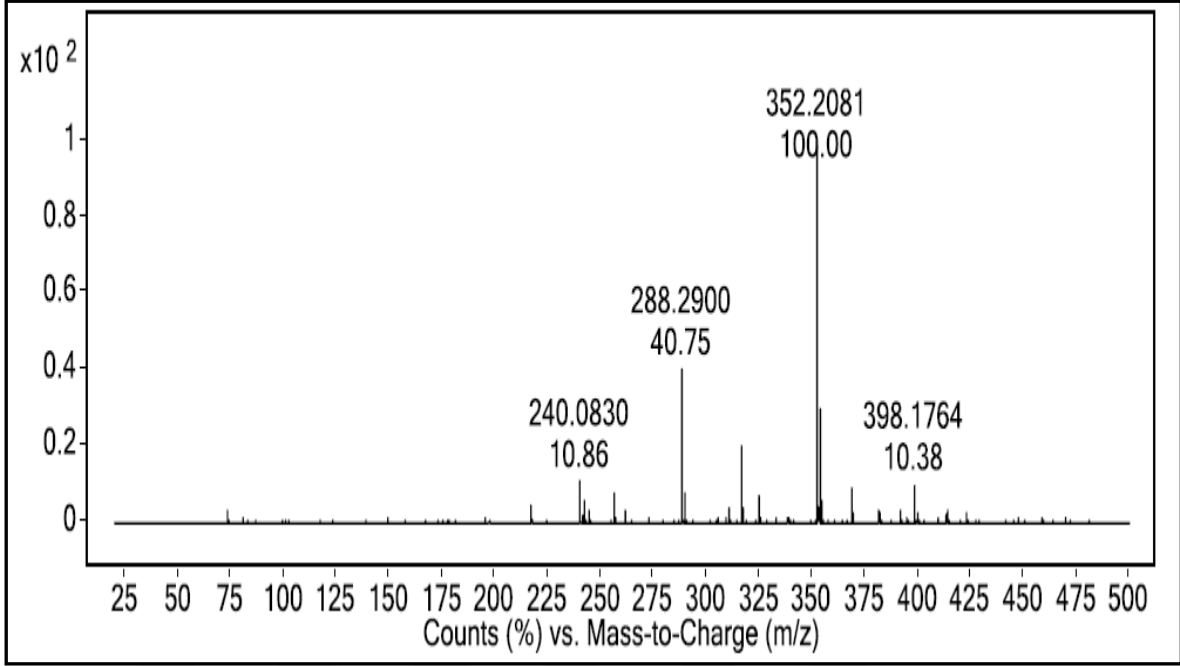
Ek Şekil 84. 10d bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



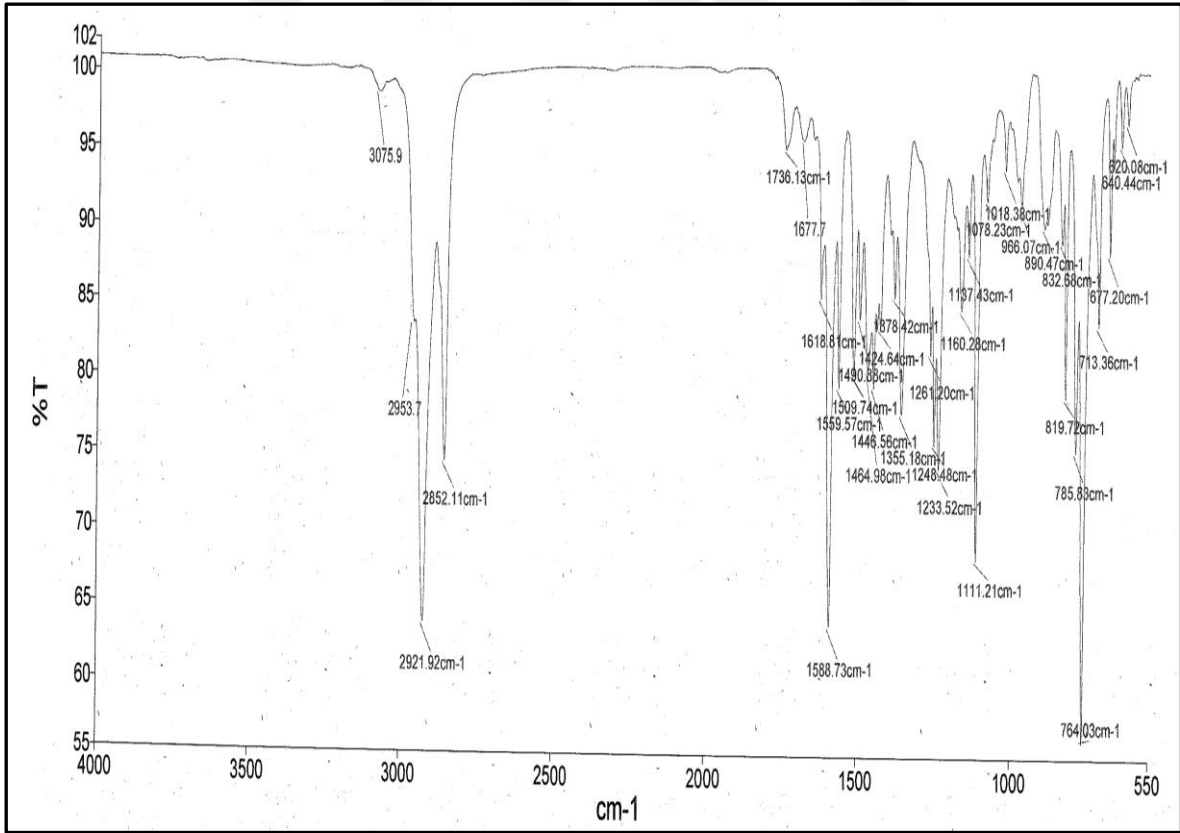
Ek Şekil 85. 10d bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



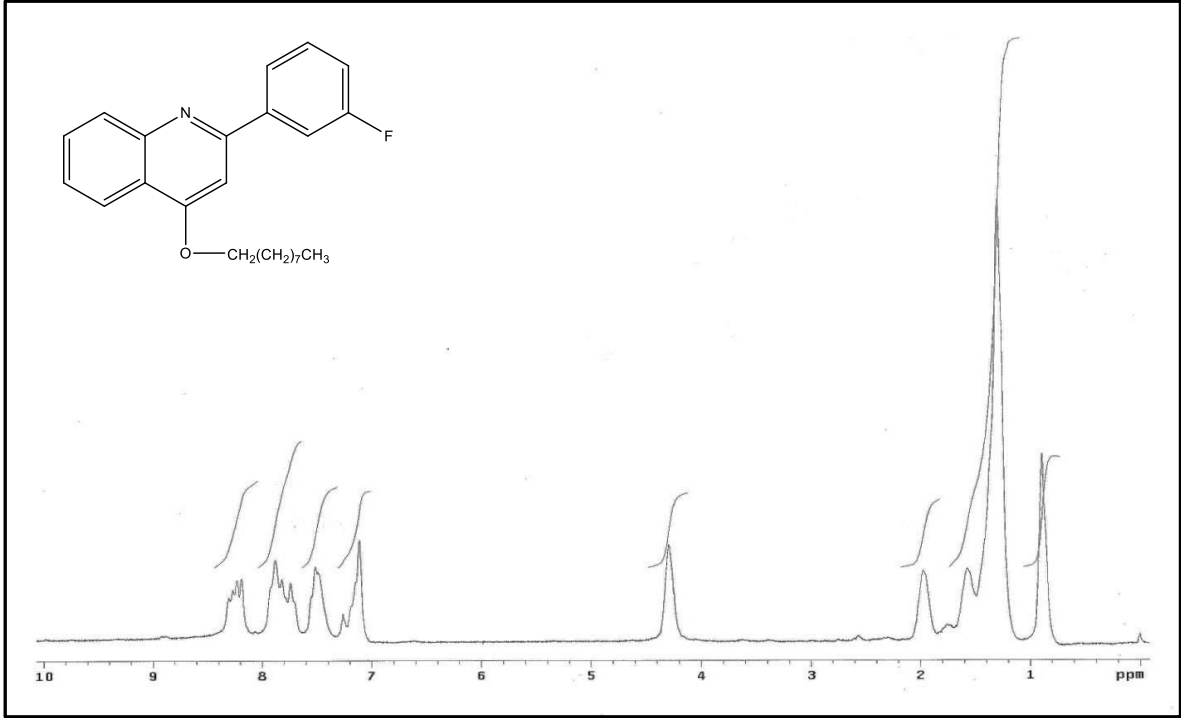
Ek Şekil 86. 10d bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



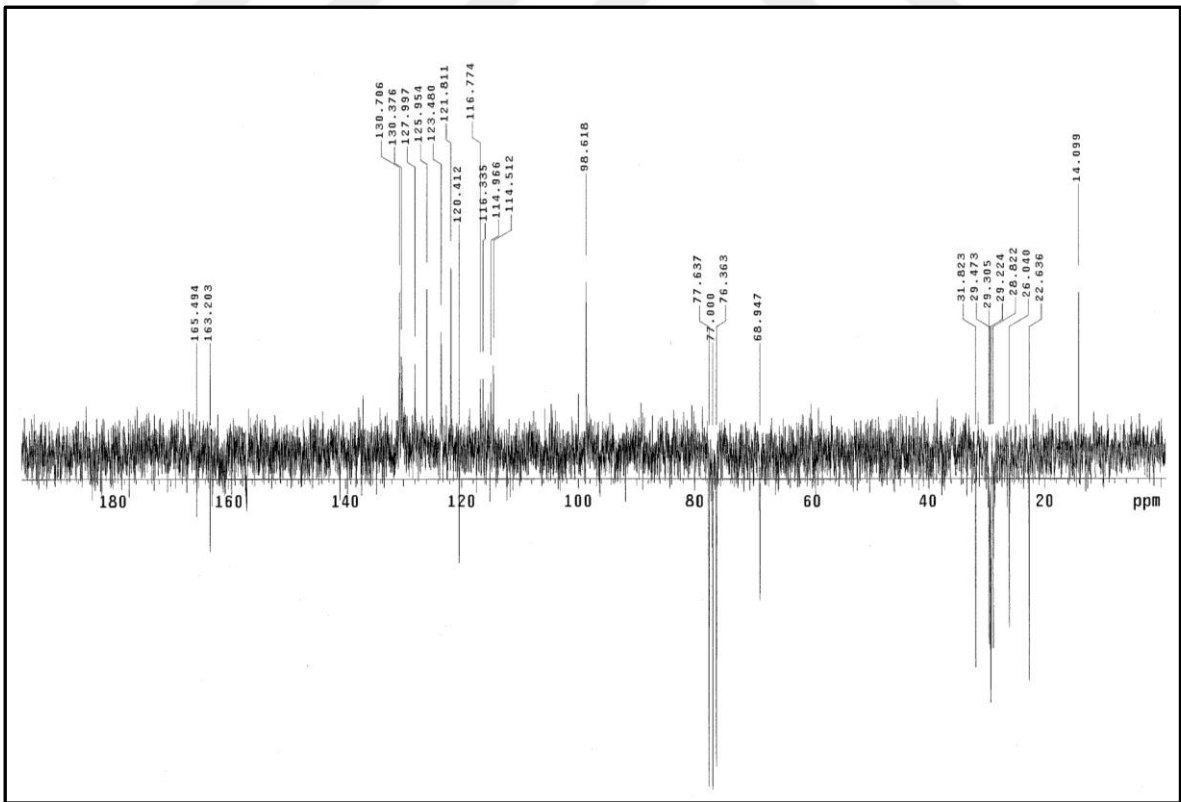
Ek Şekil 87. 10d bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



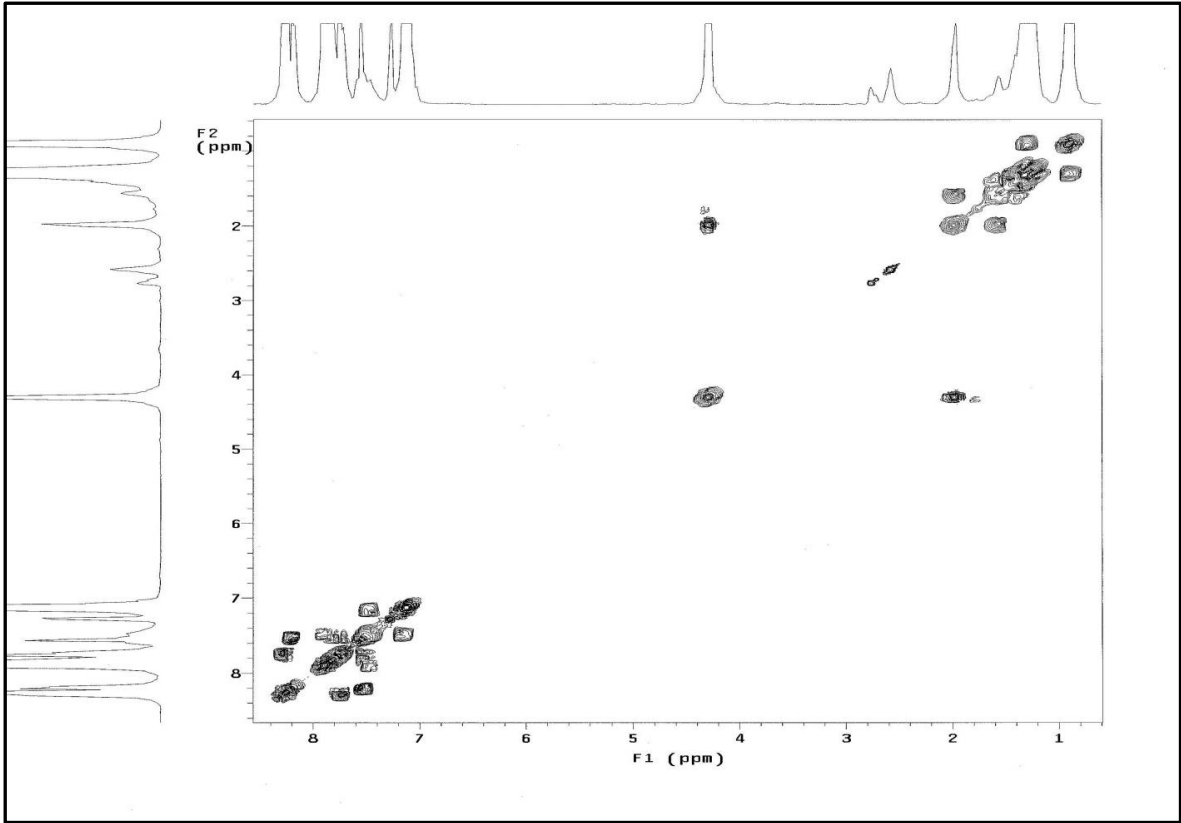
Ek Şekil 88. 10d bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



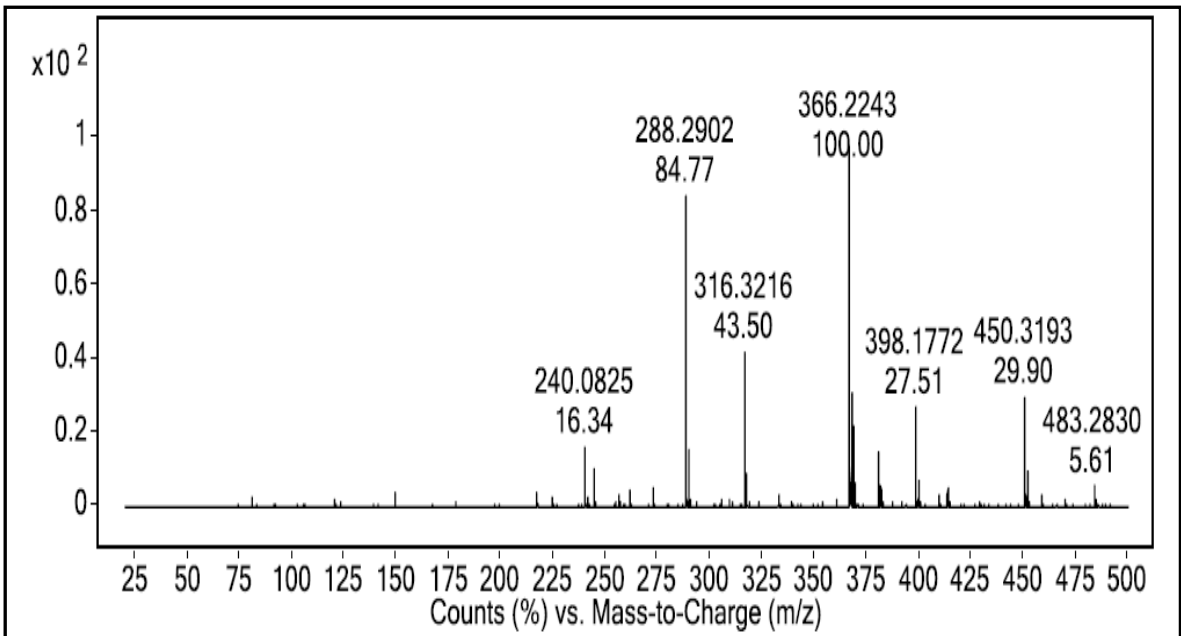
Ek Şekil 89. 10e bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



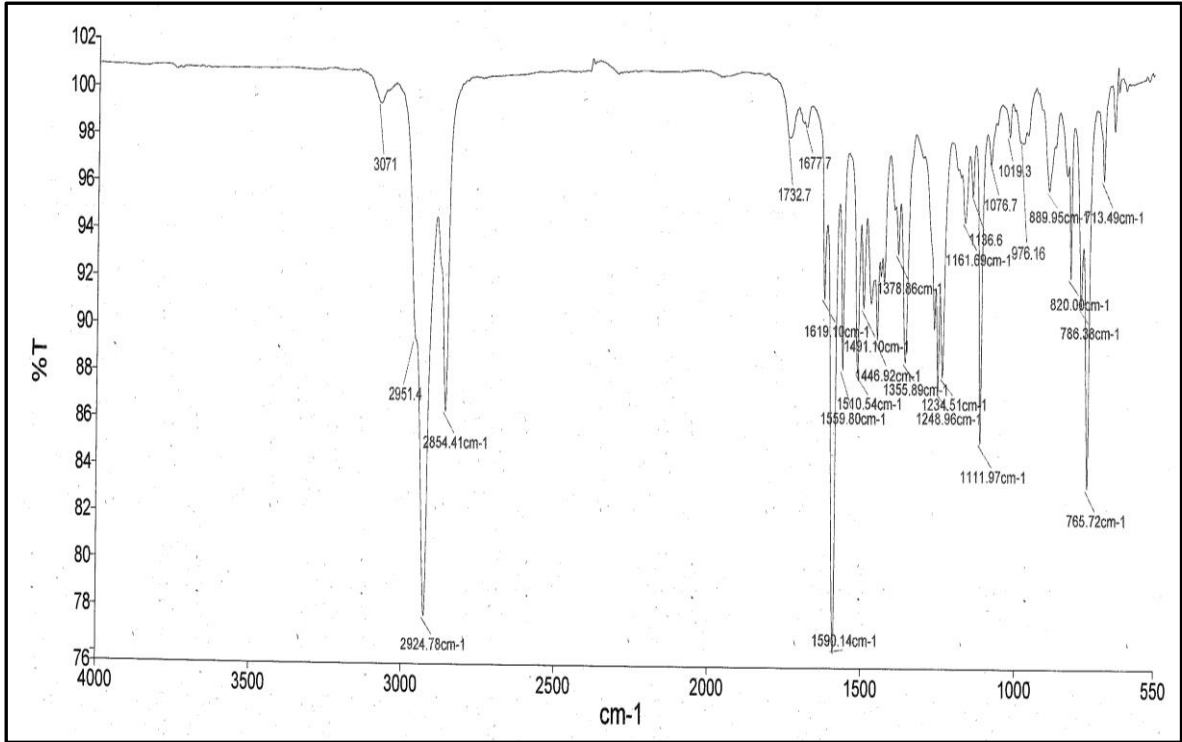
Ek Şekil 90. 10e bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



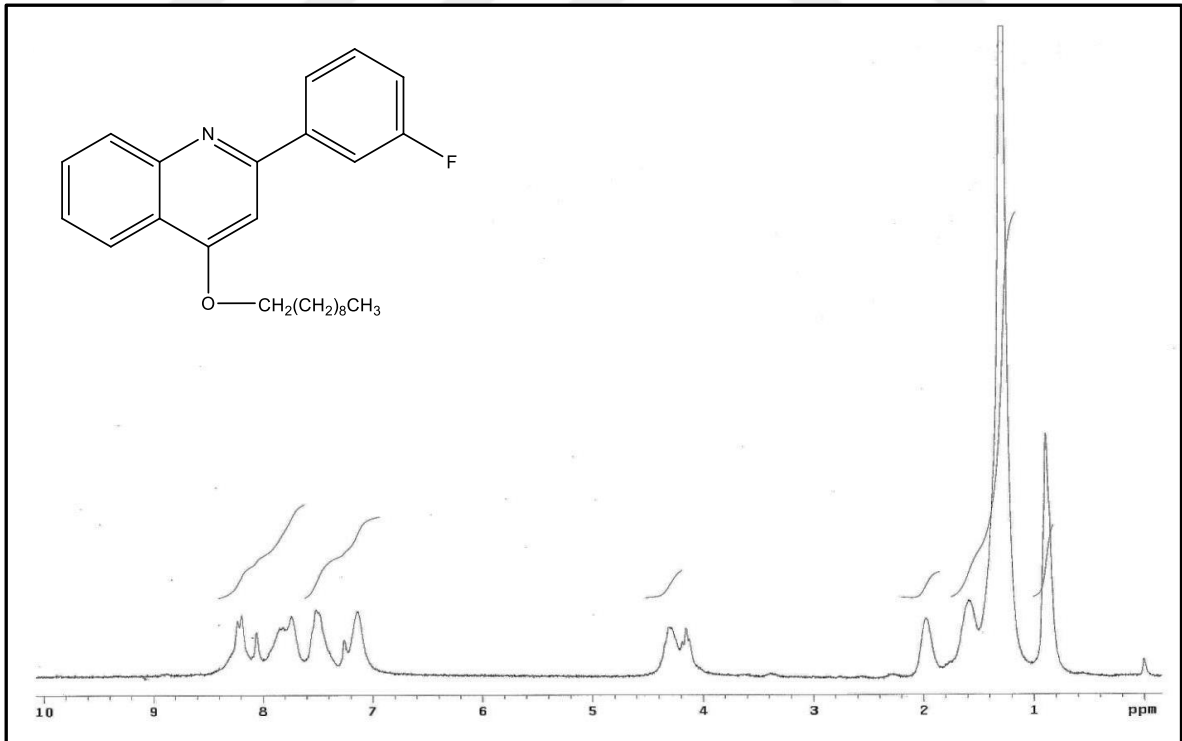
Ek Şekil 91. 10e bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



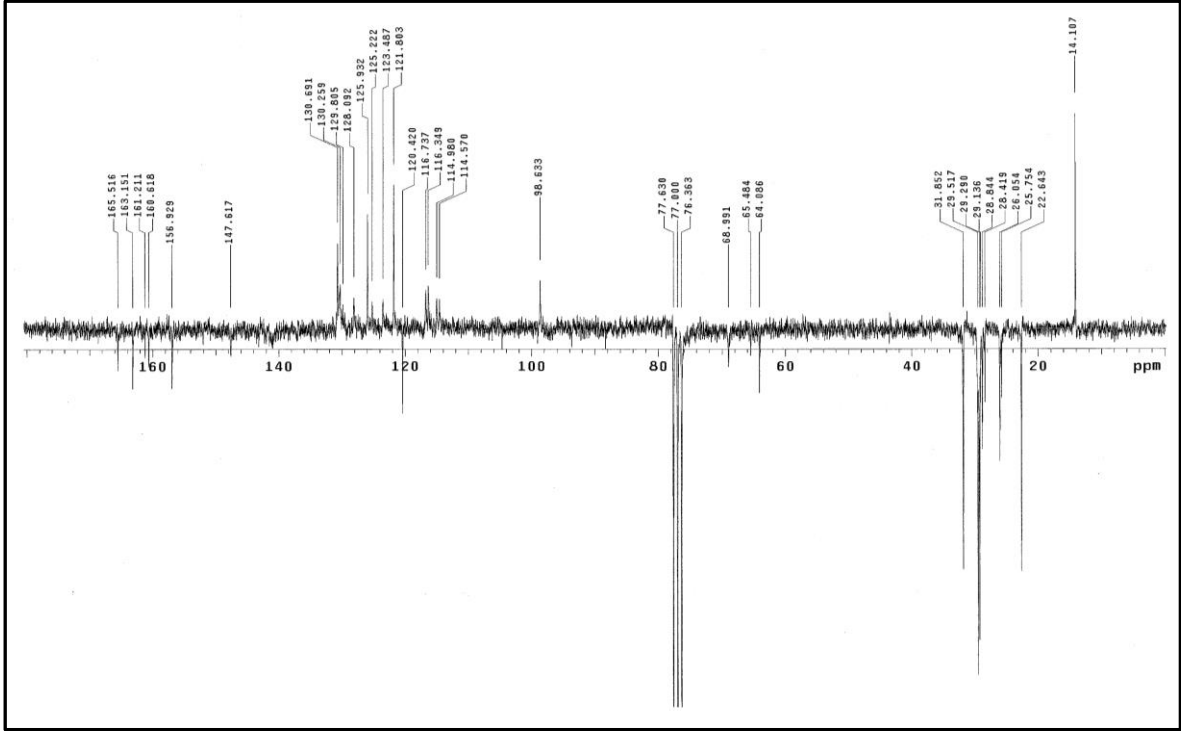
Ek Şekil 92. 10e bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



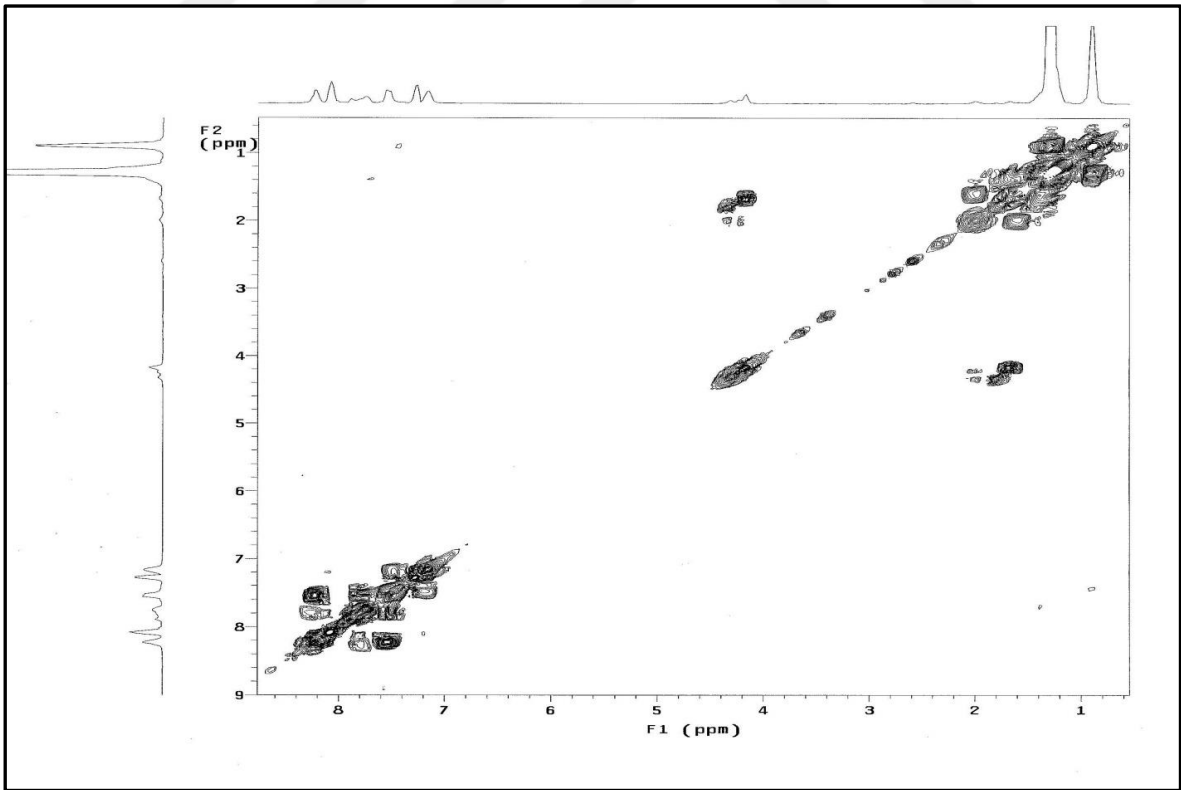
Ek Şekil 93. 10e bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



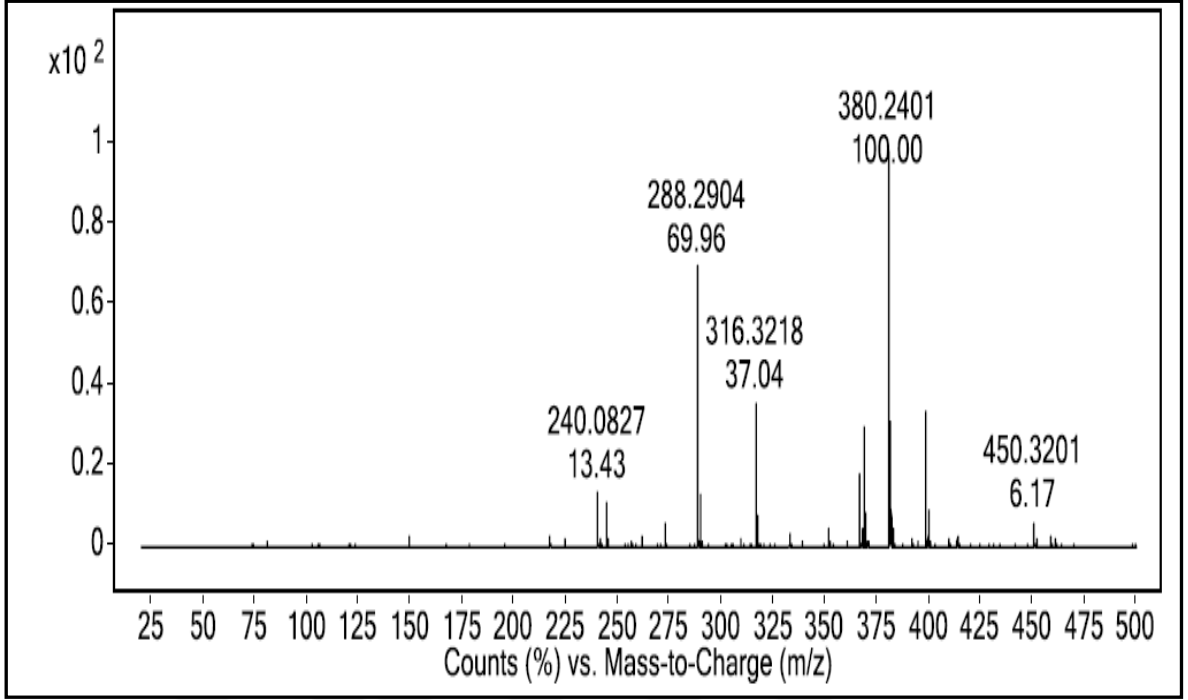
Ek Şekil 94. 10f bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



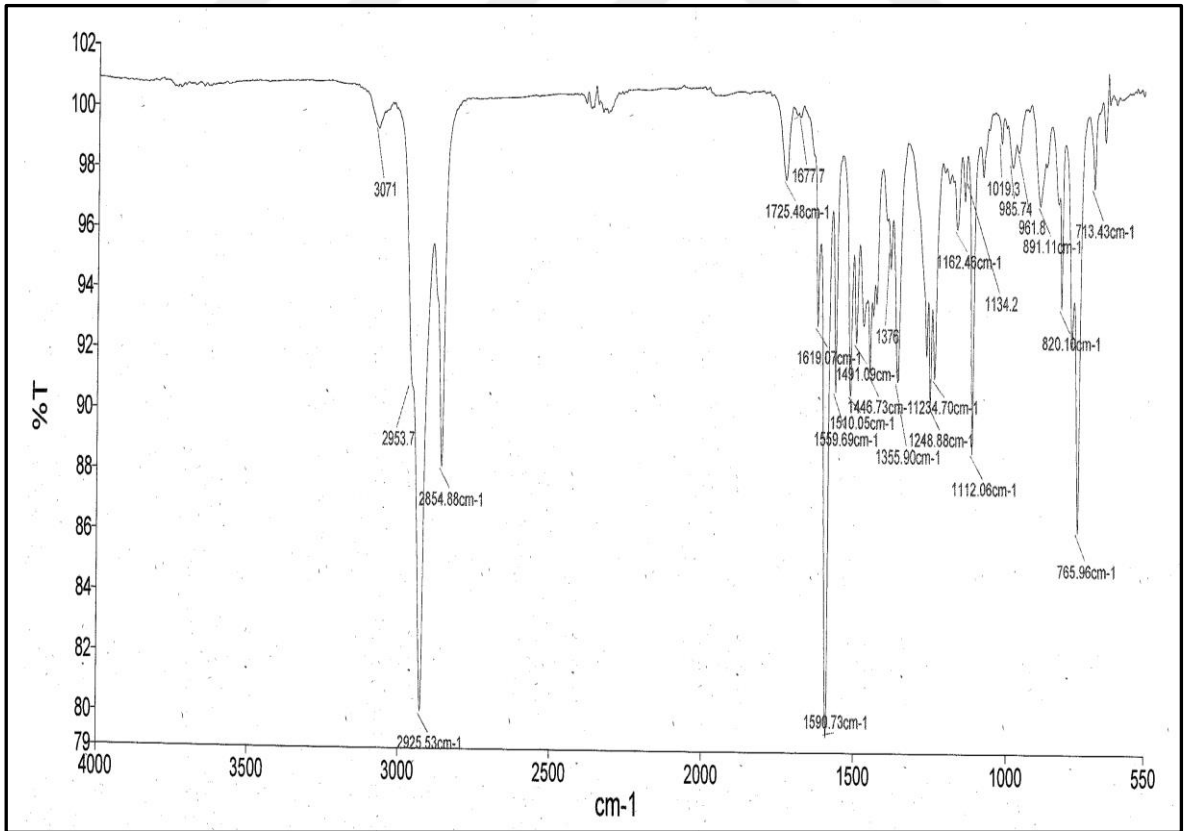
Ek Şekil 95. 10f bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



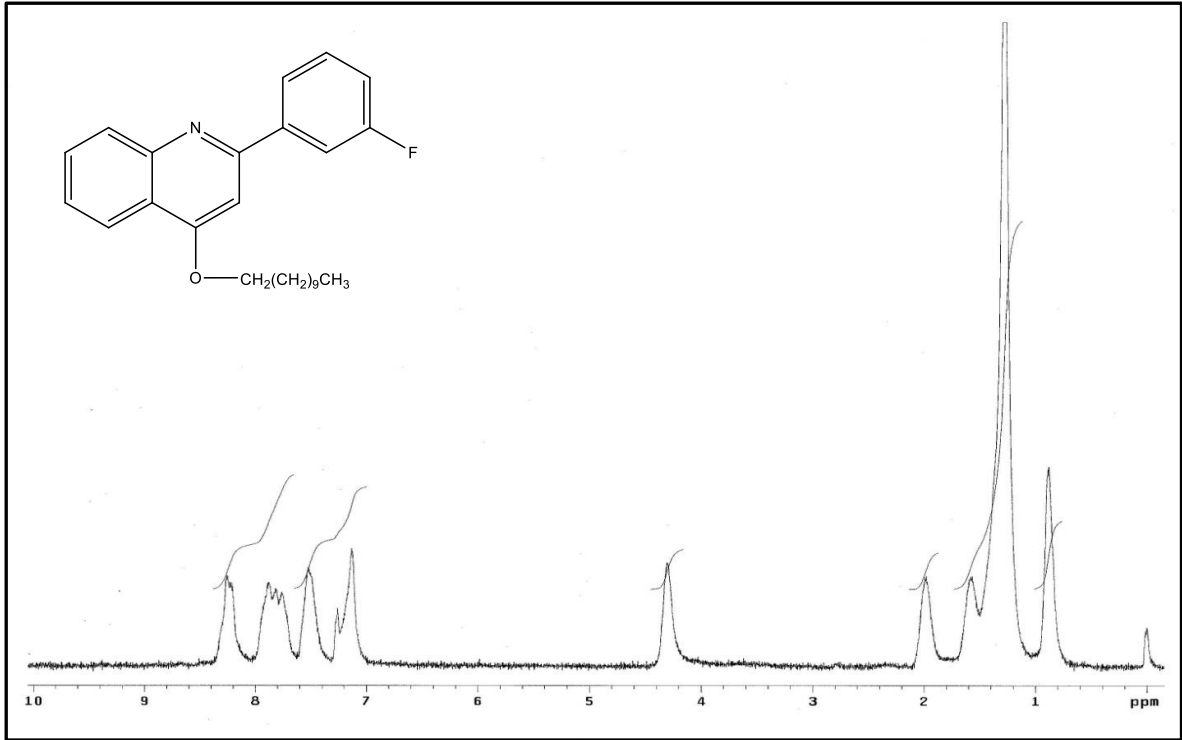
Ek Şekil 96. 10f bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



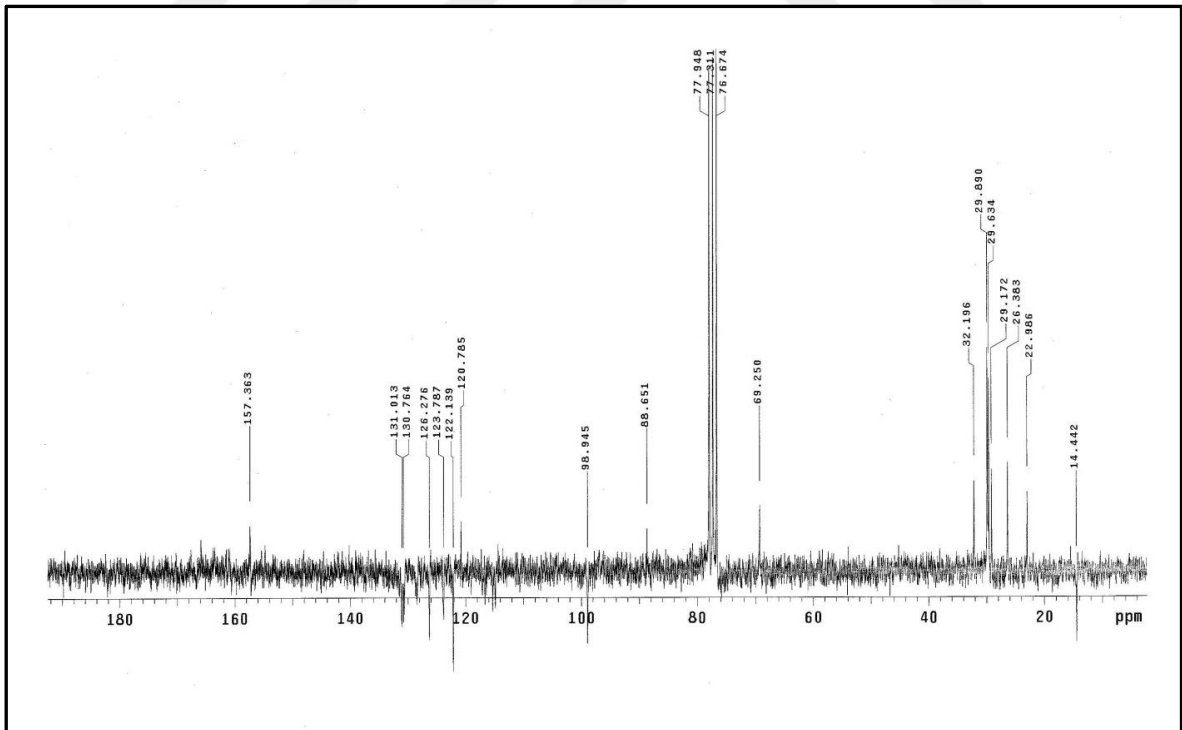
Ek Şekil 97. 10f bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



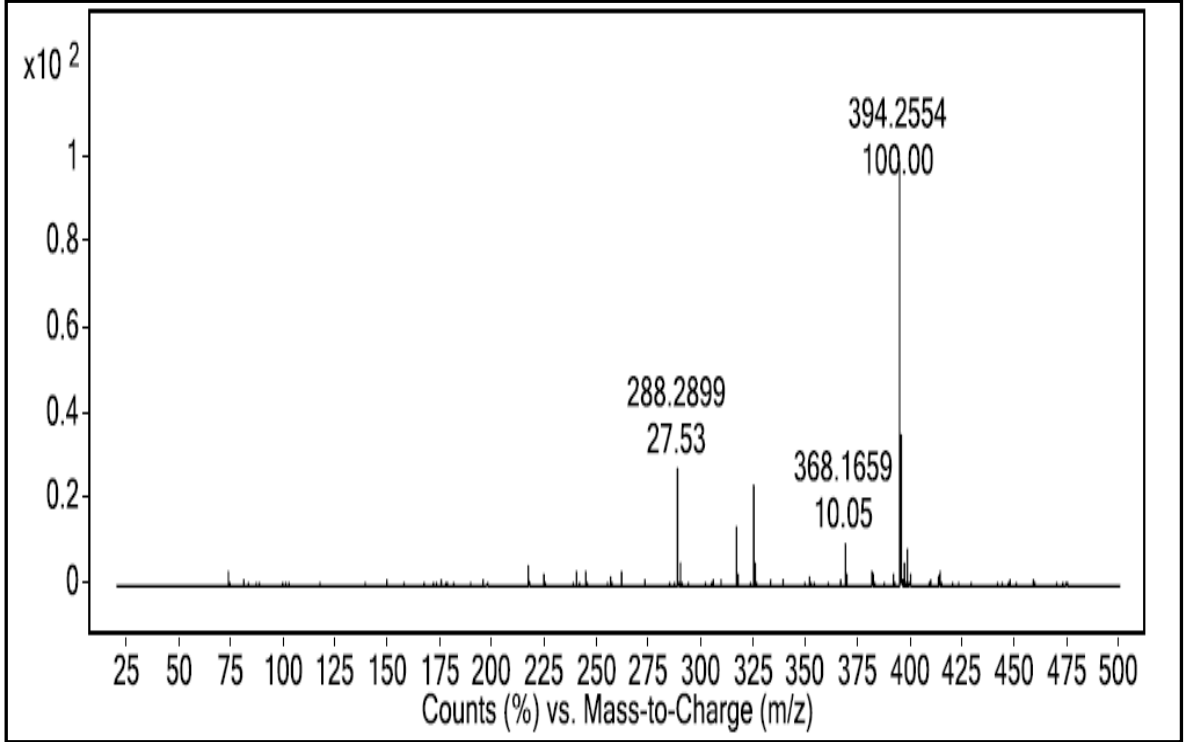
Ek Şekil 98. 10f bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



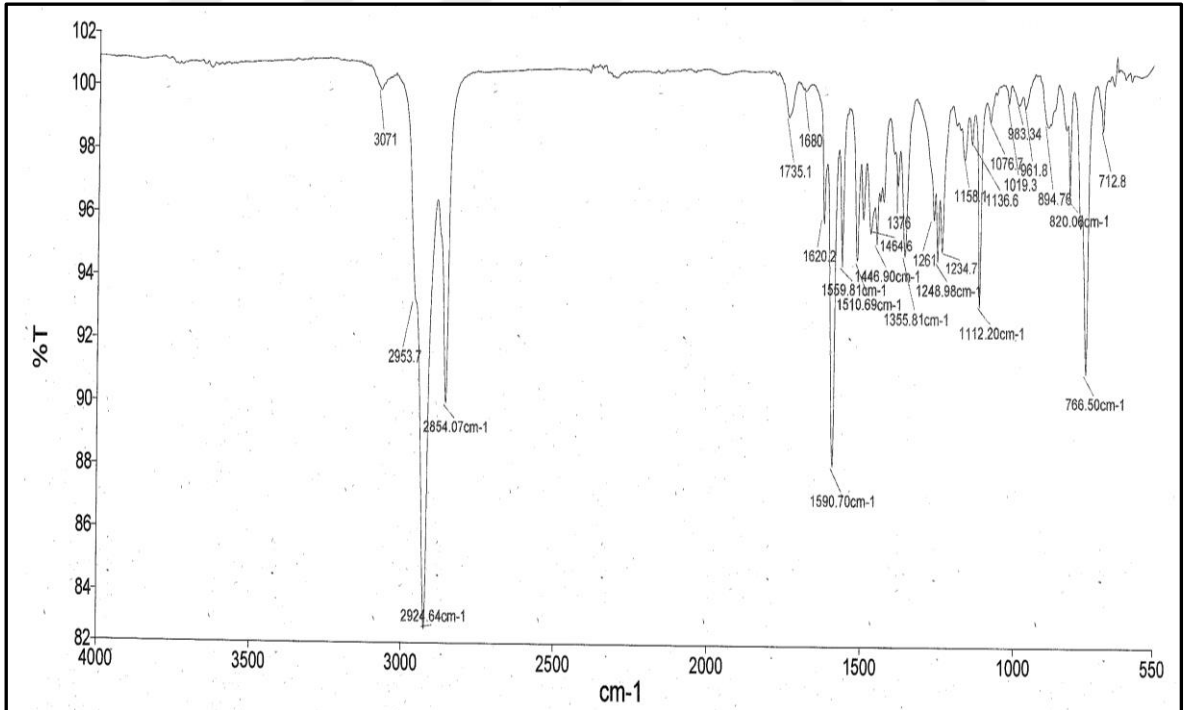
Ek Şekil 99. 10g bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl₃)



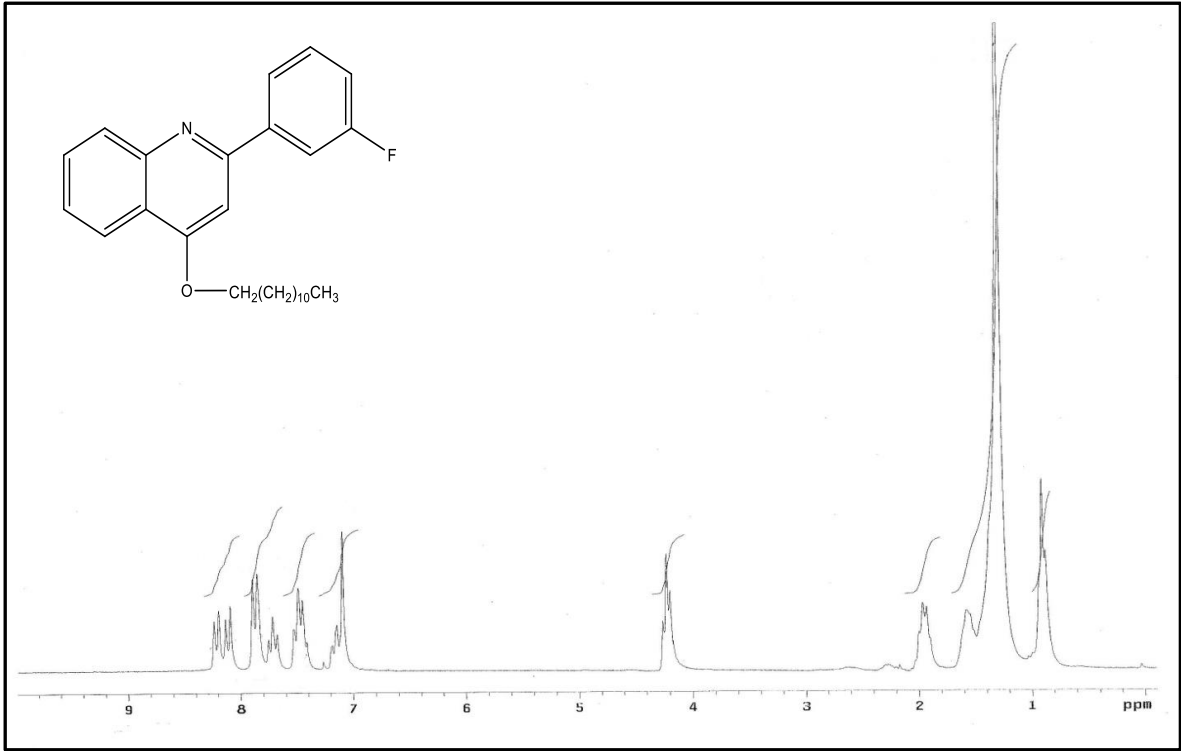
Ek Şekil 100. 10g bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl₃)



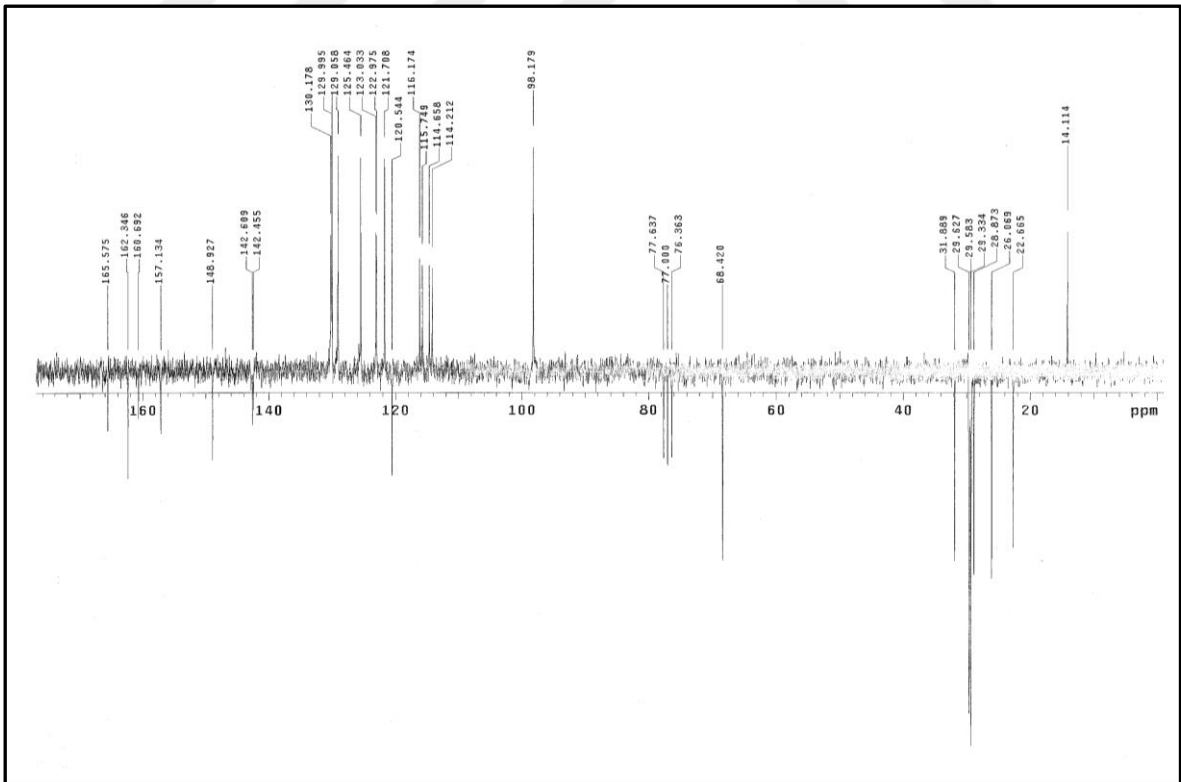
Ek Şekil 101. 10g bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



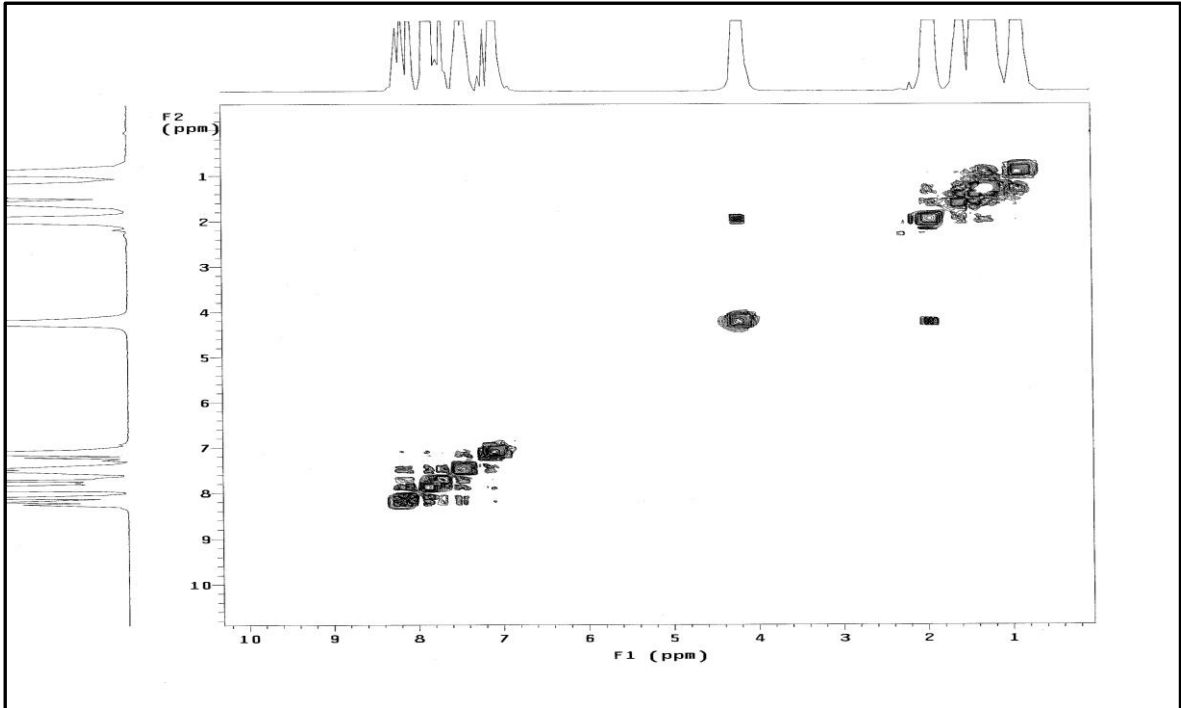
Ek Şekil 102. 10g bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



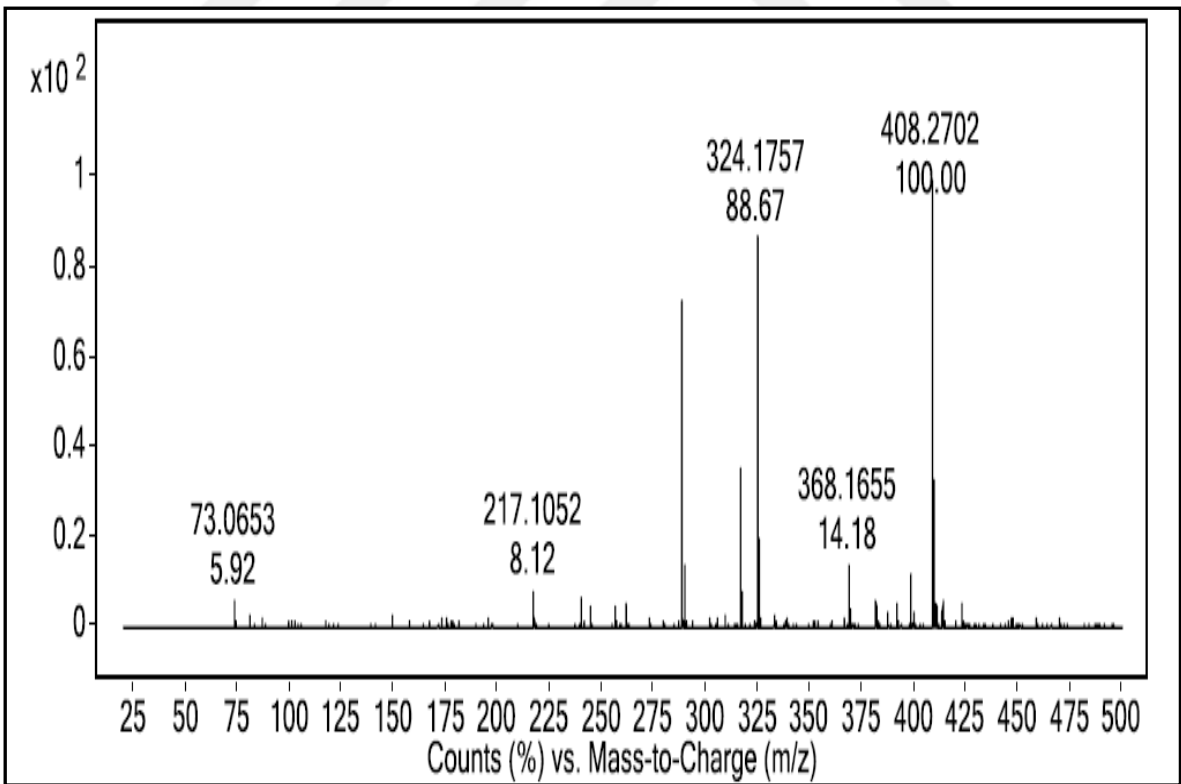
Ek Şekil 103. 10h bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl₃)



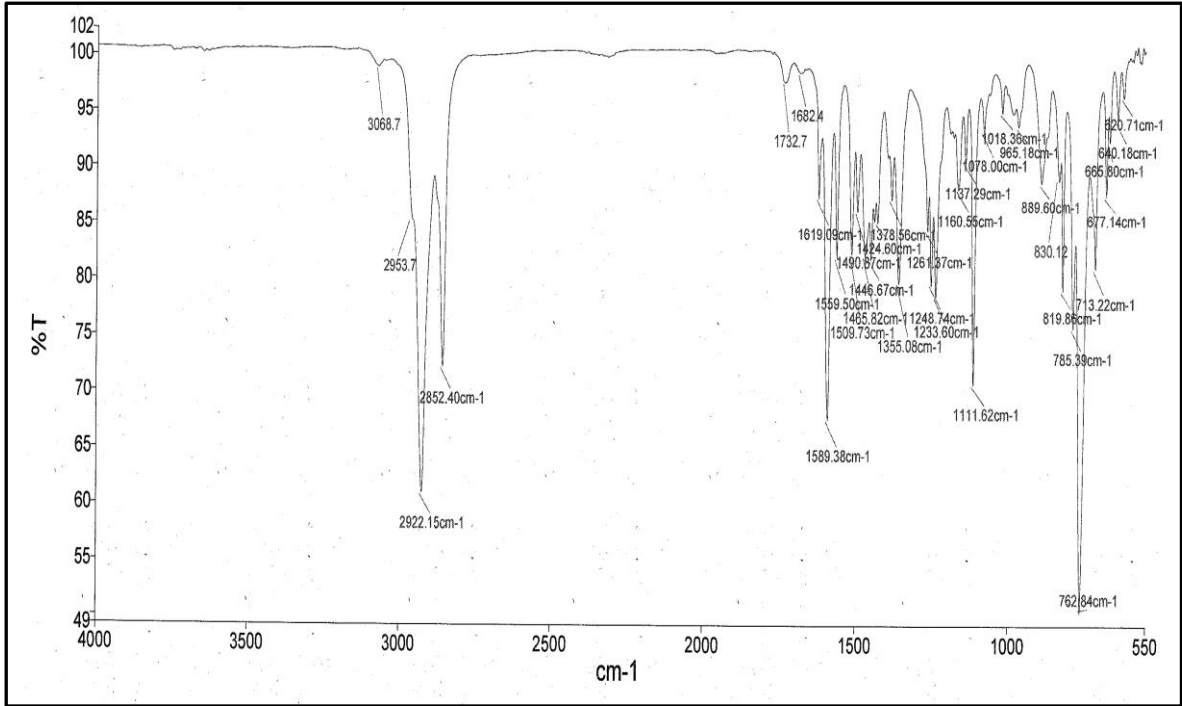
Ek Şekil 104. 10h bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl₃)



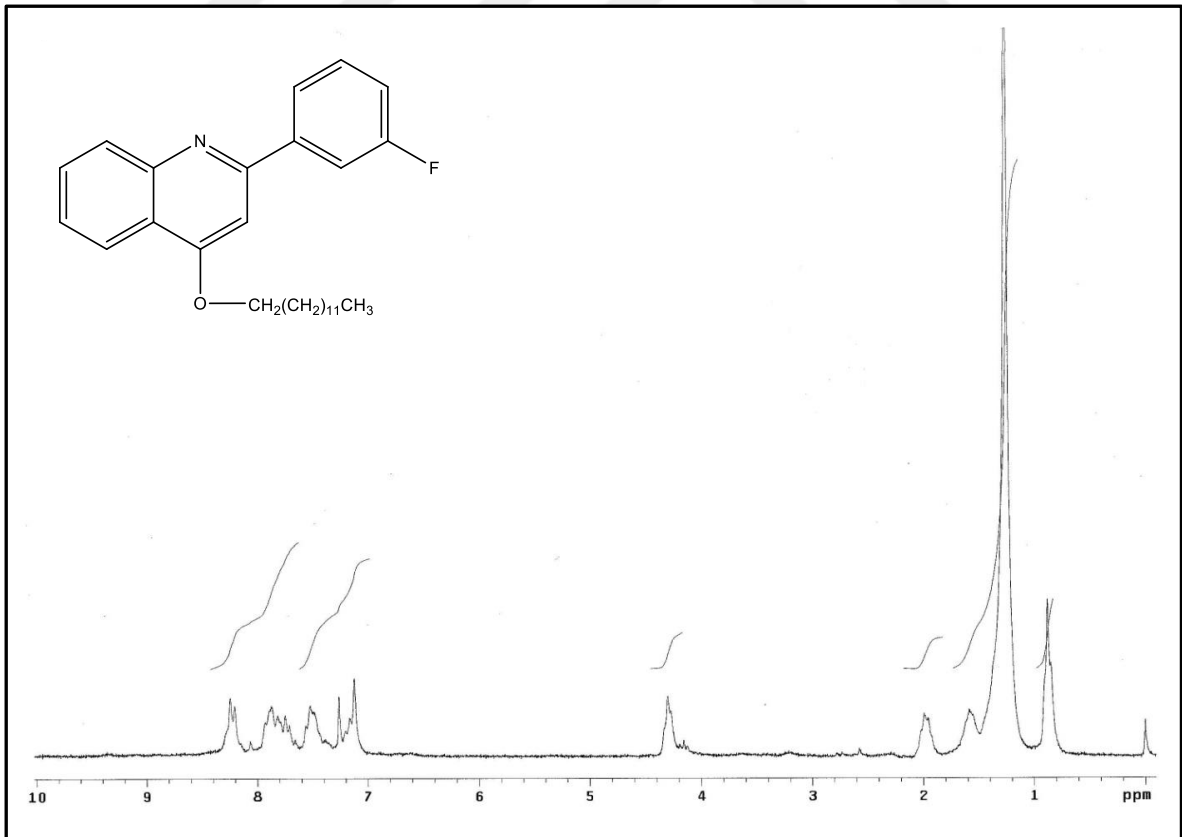
Ek Şekil 105. 10h bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



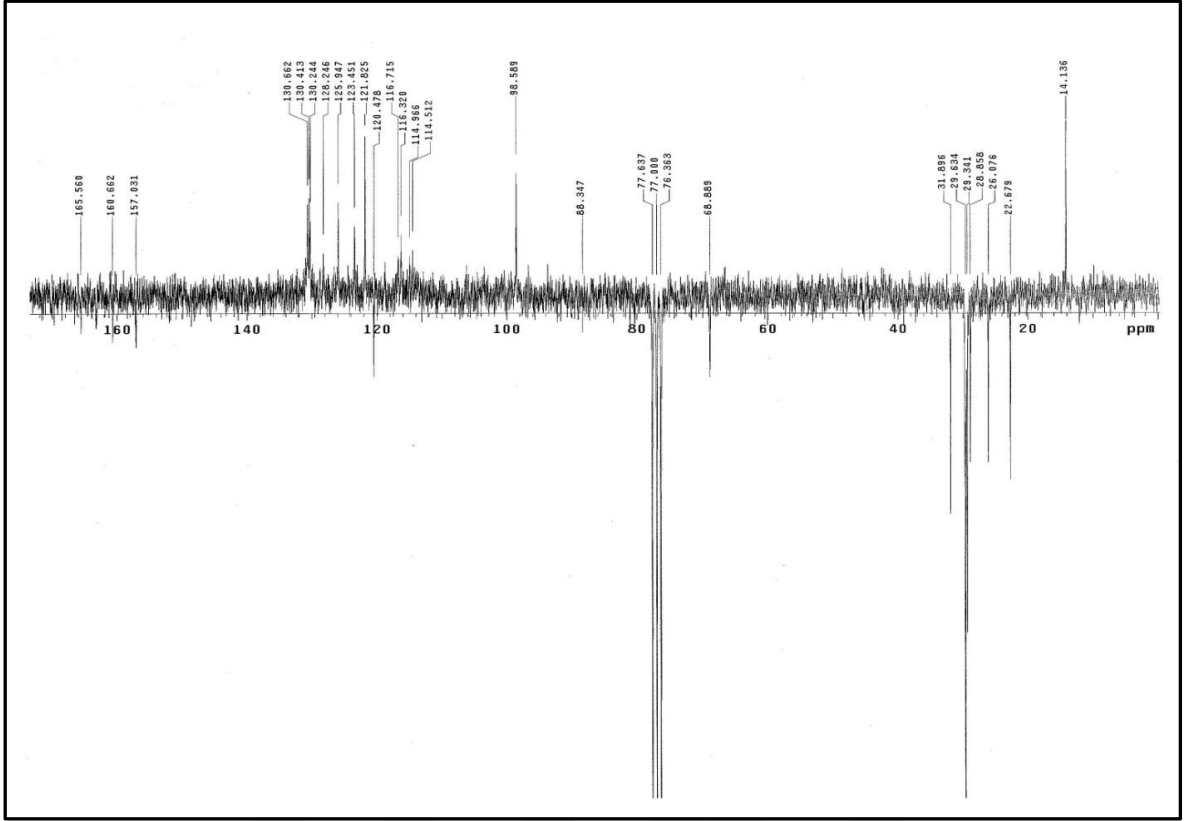
Ek Şekil 106. 10h bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



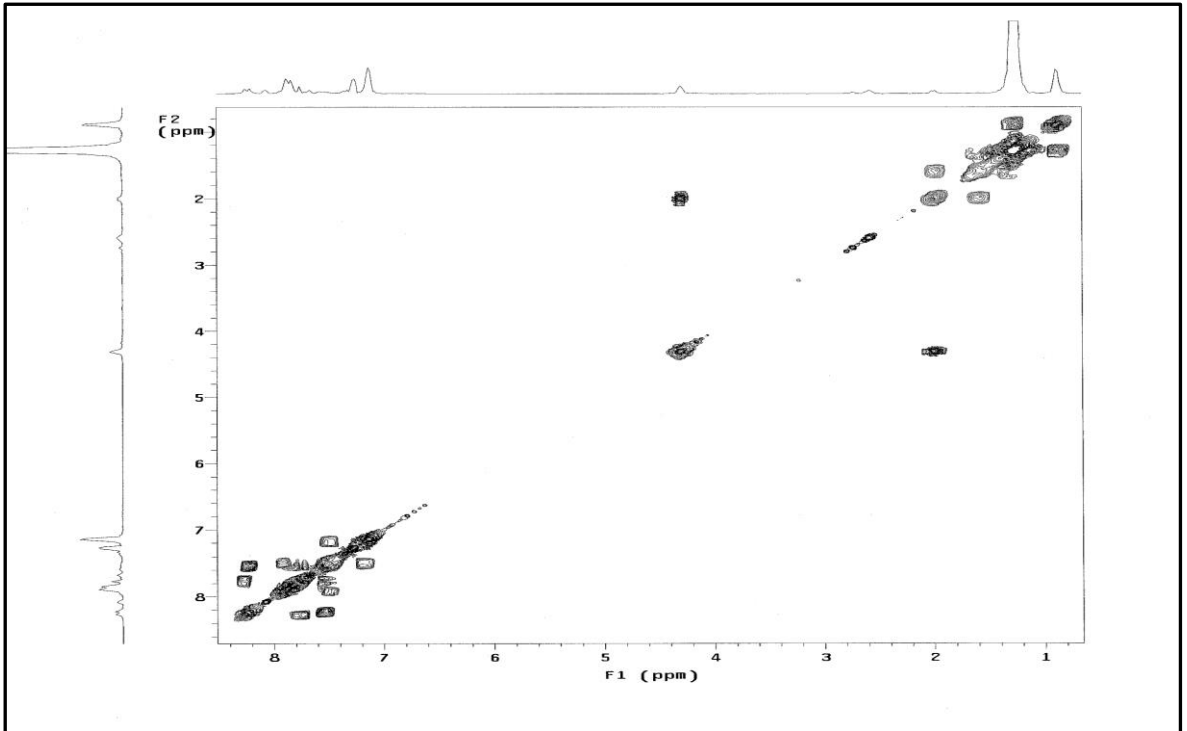
Ek Şekil 107. 10h bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



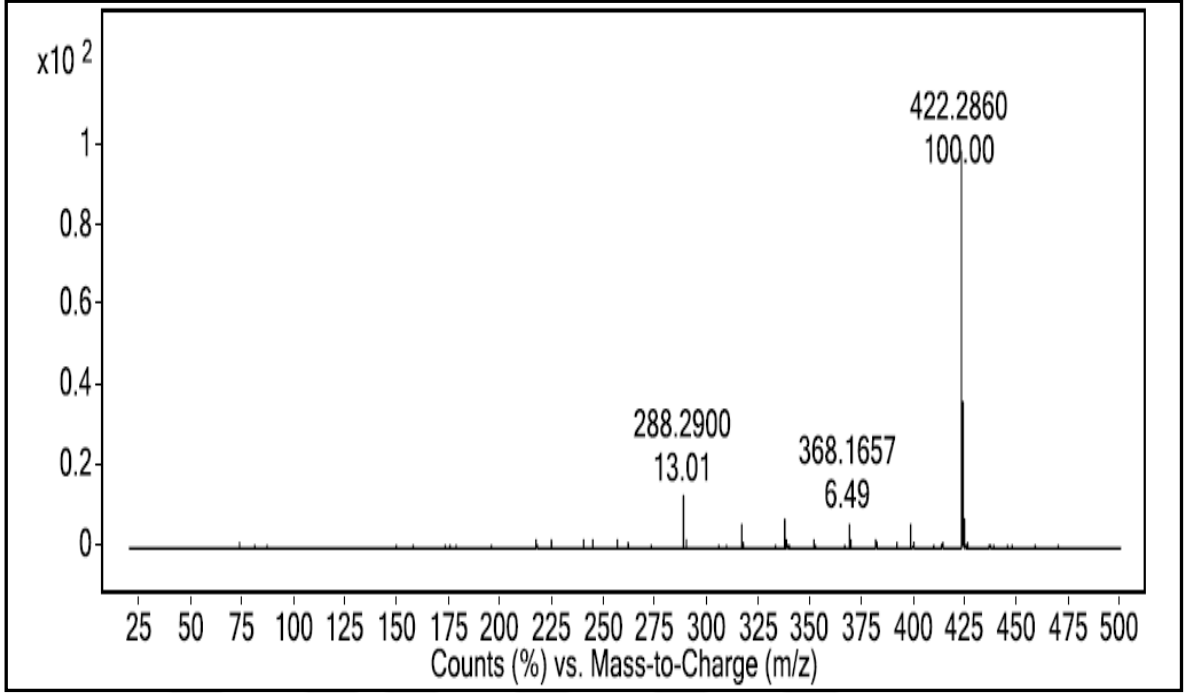
Ek Şekil 108. 10i bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



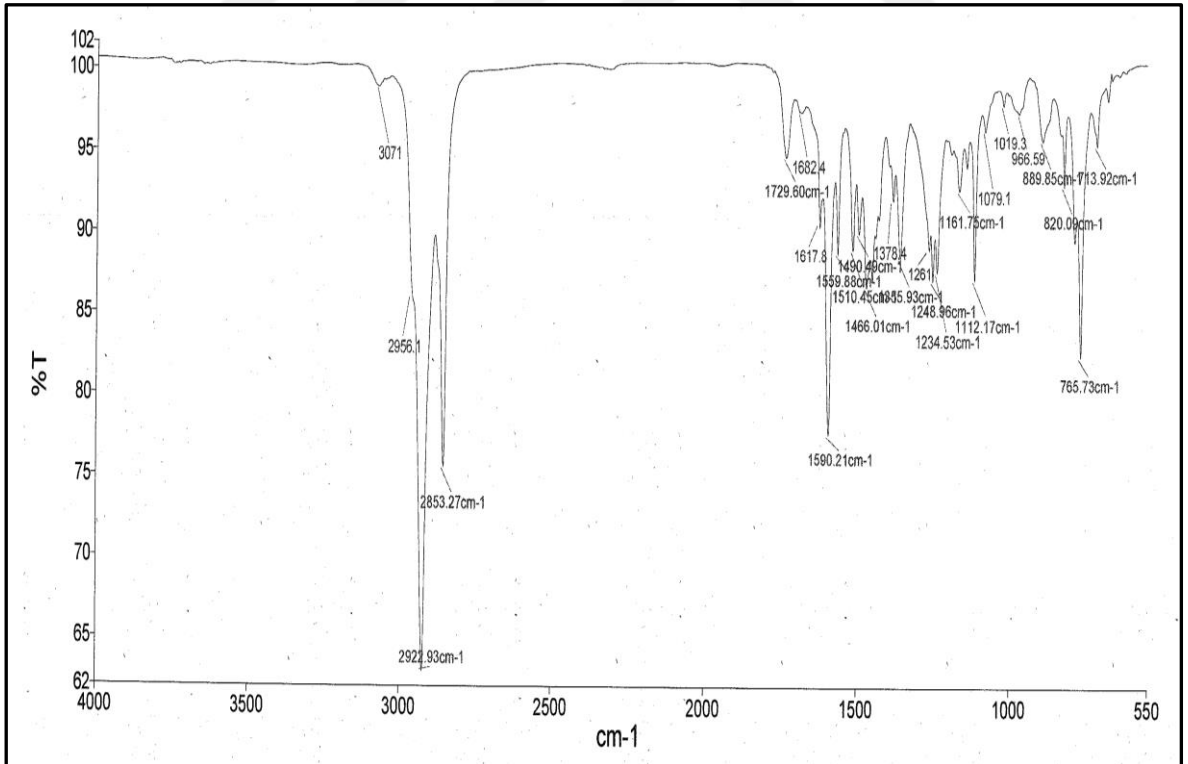
Ek Şekil 109. 10i bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



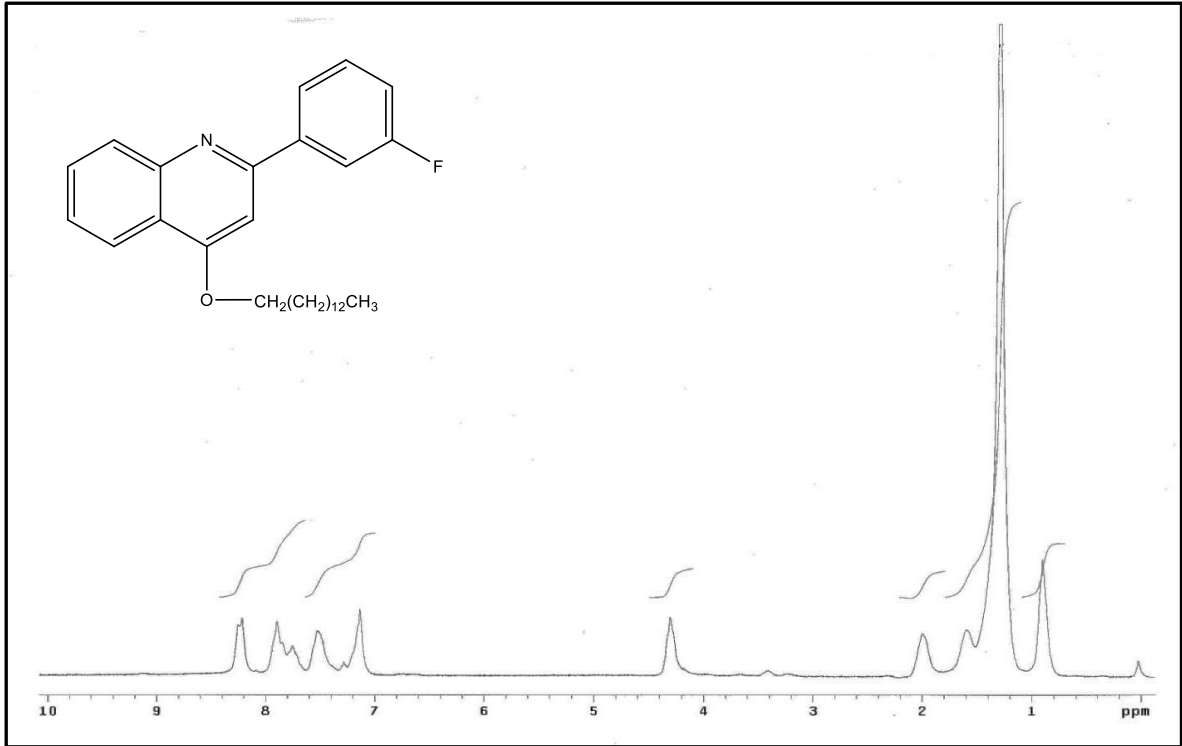
Ek Şekil 110. 10i bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



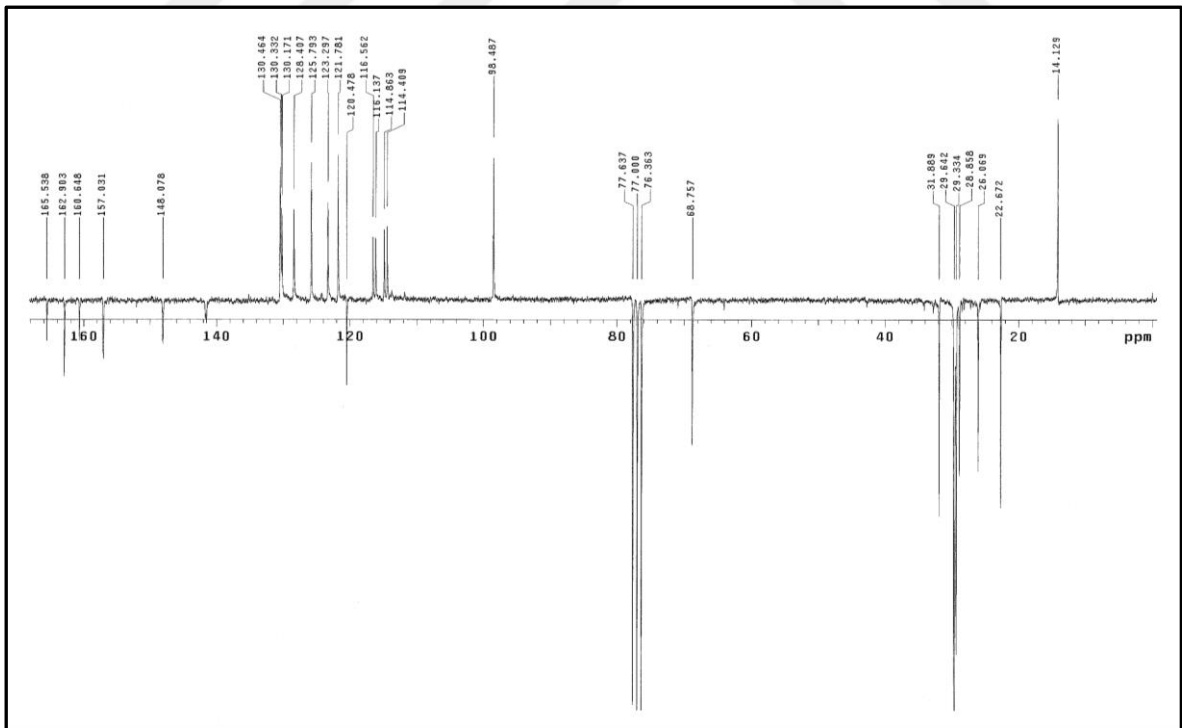
Ek Şekil 111. 10ı bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



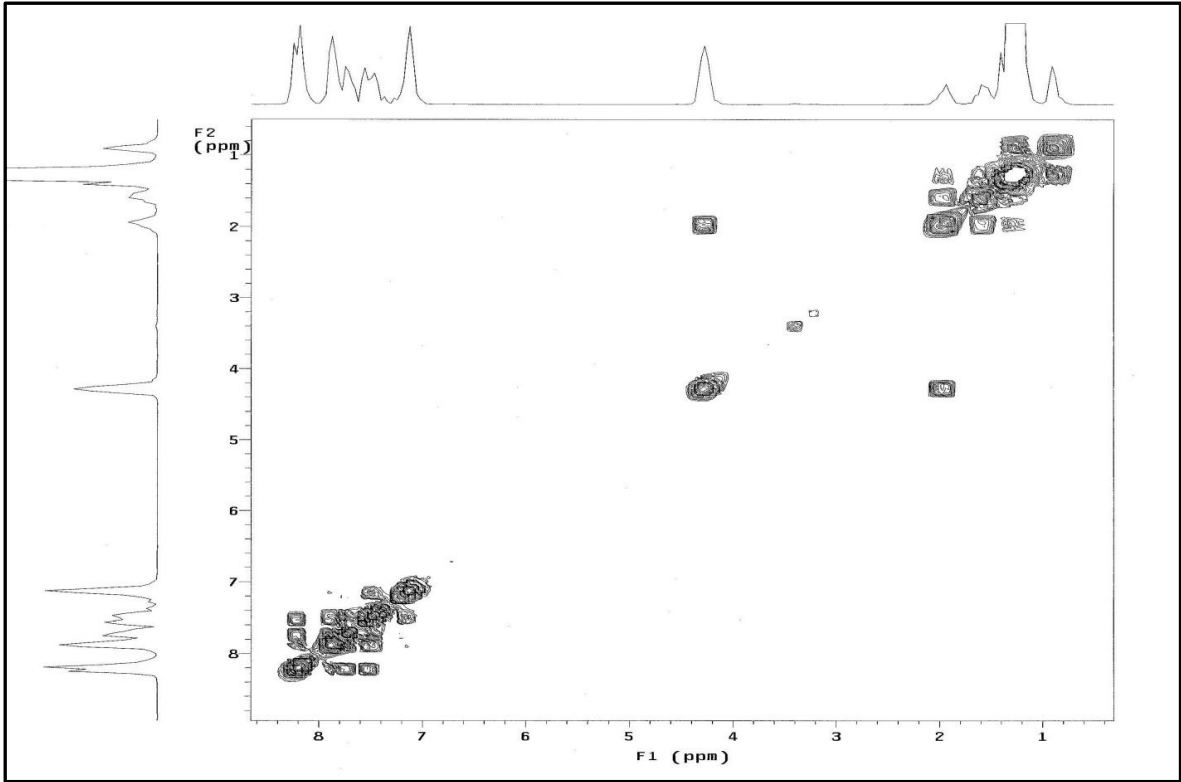
Ek Şekil 112. 10ı bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



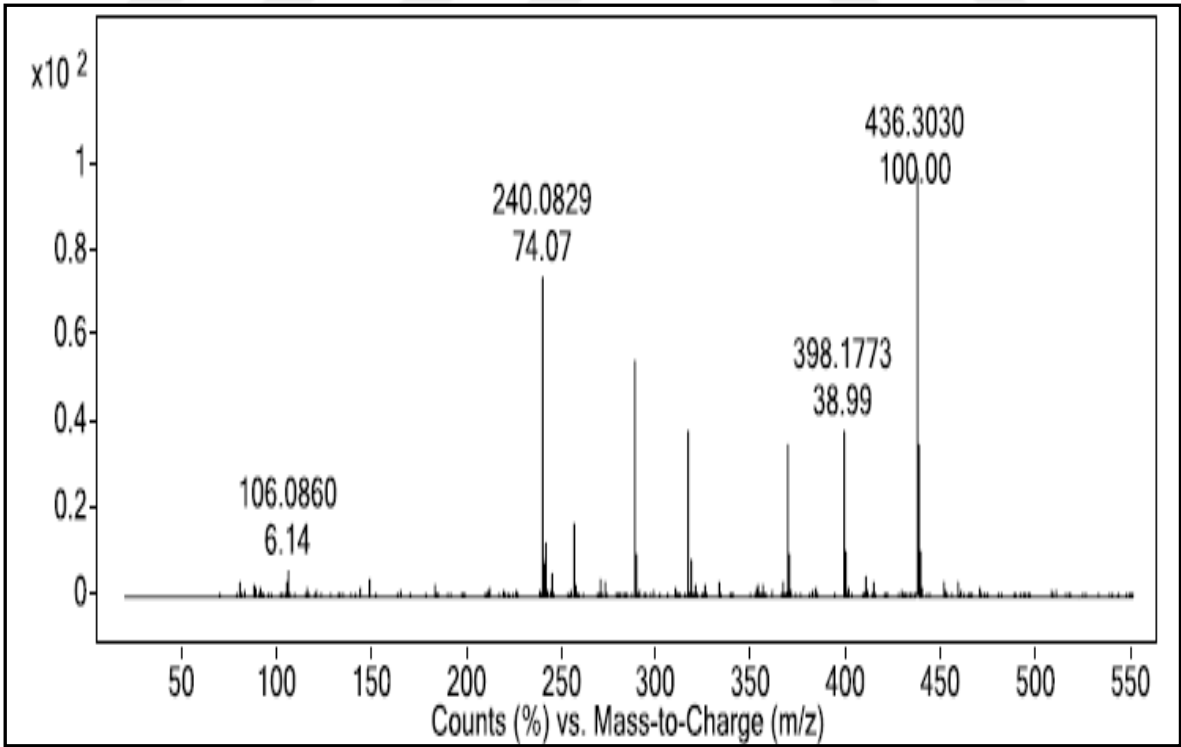
Ek Şekil 113. 10j bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



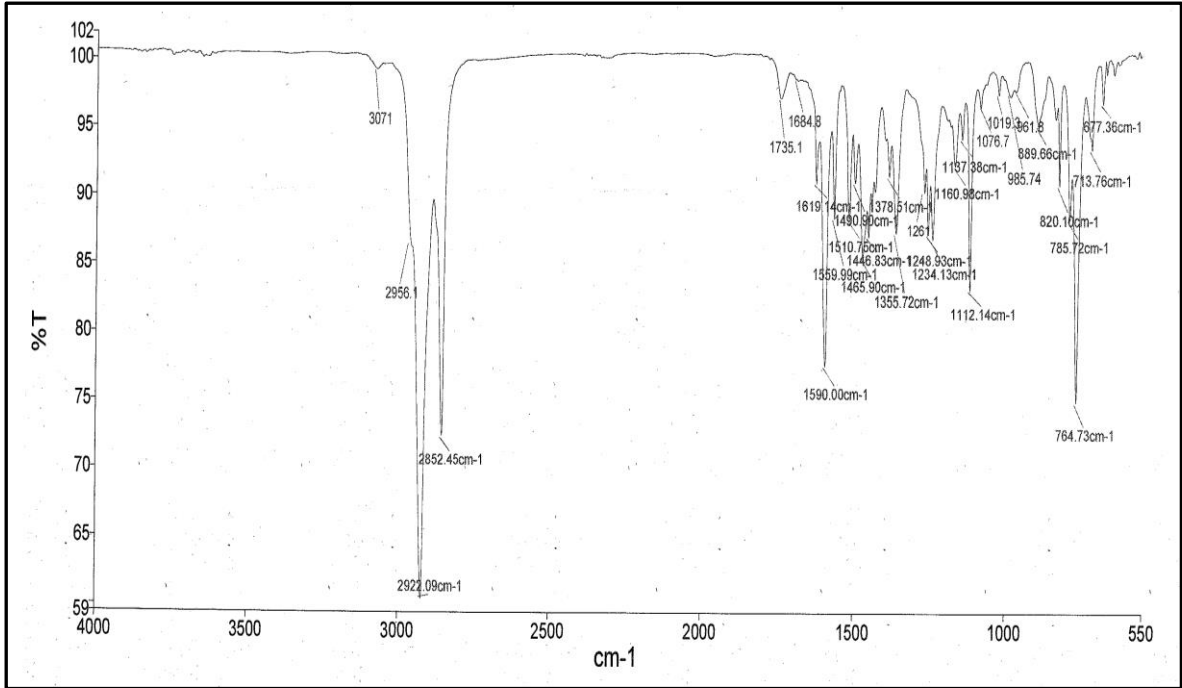
Ek Şekil 114. 10j bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



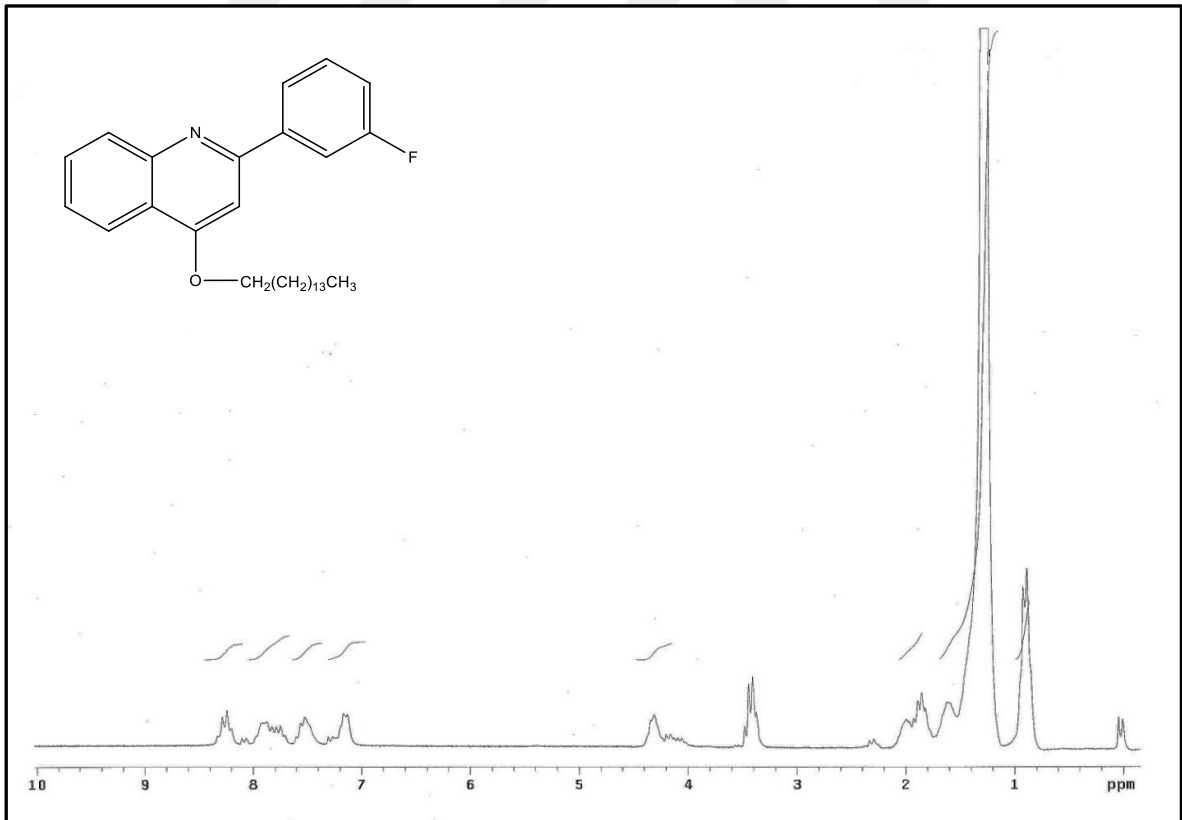
Ek Şekil 115. 10j bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



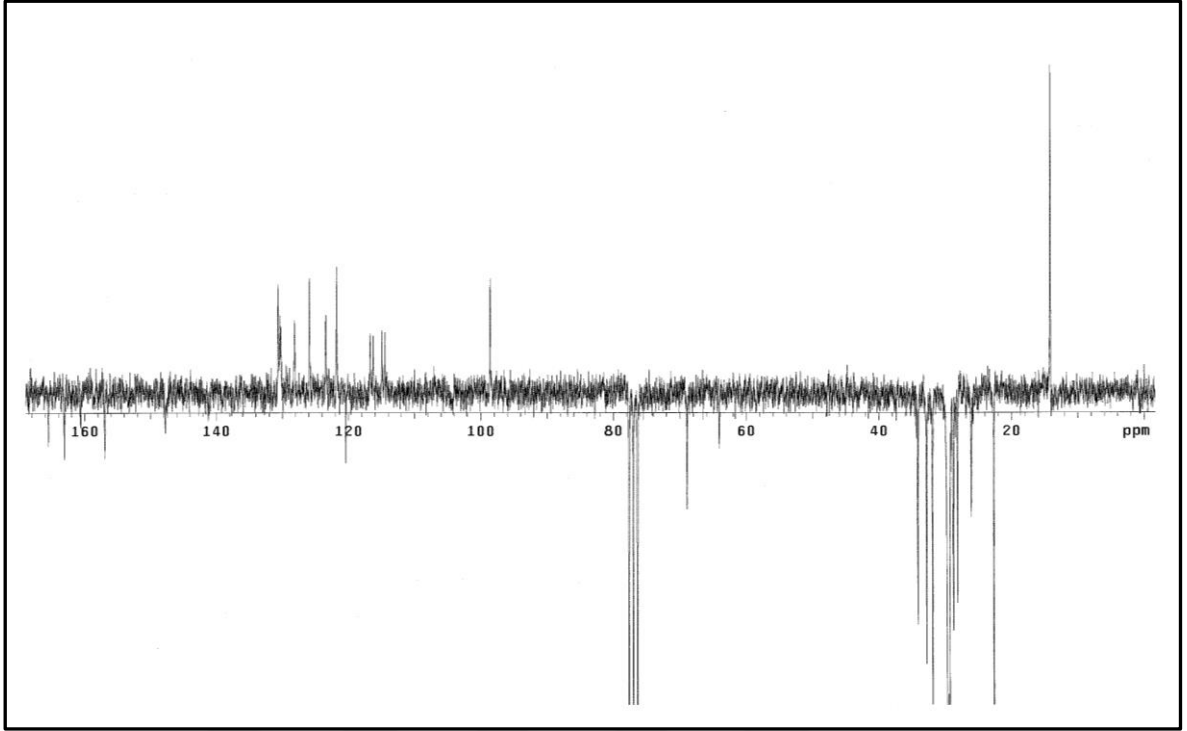
Ek Şekil 116. 10j bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



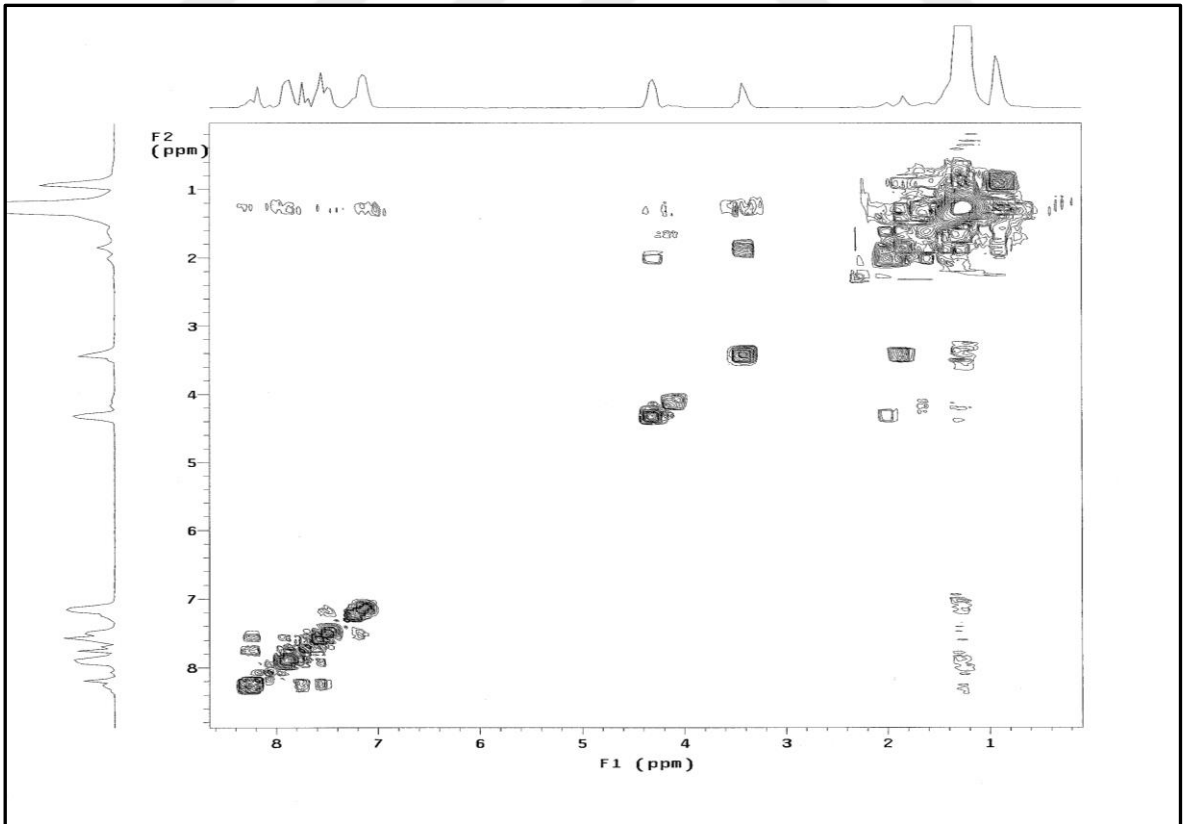
Ek Şekil 117. 10j bileşiminin FT-IR spektrumu (ATR)



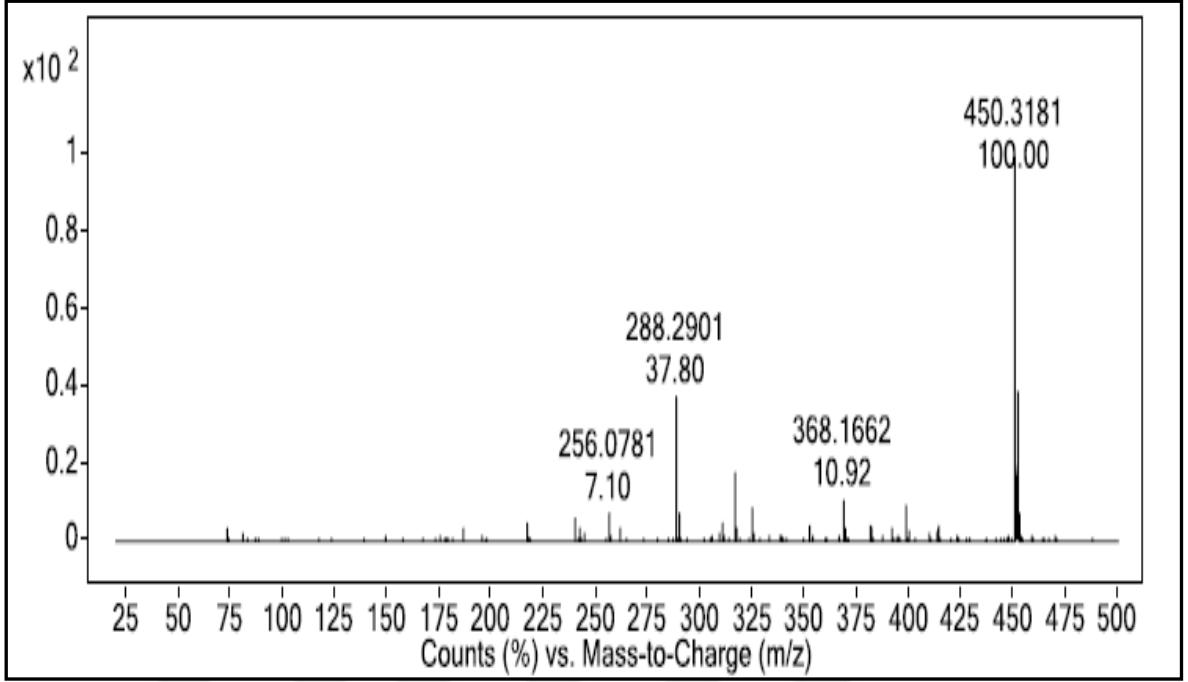
Ek Şekil 118. 10k bileşiminin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



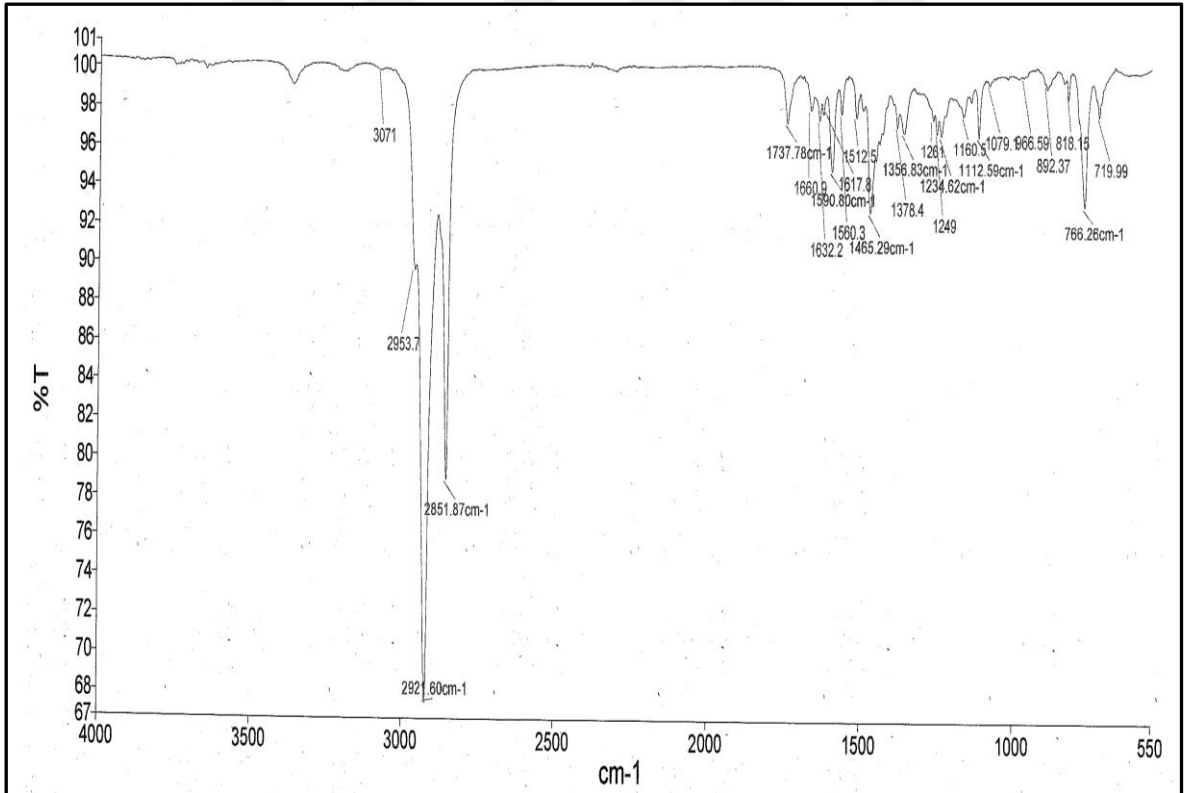
Ek Şekil 119. 10k bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



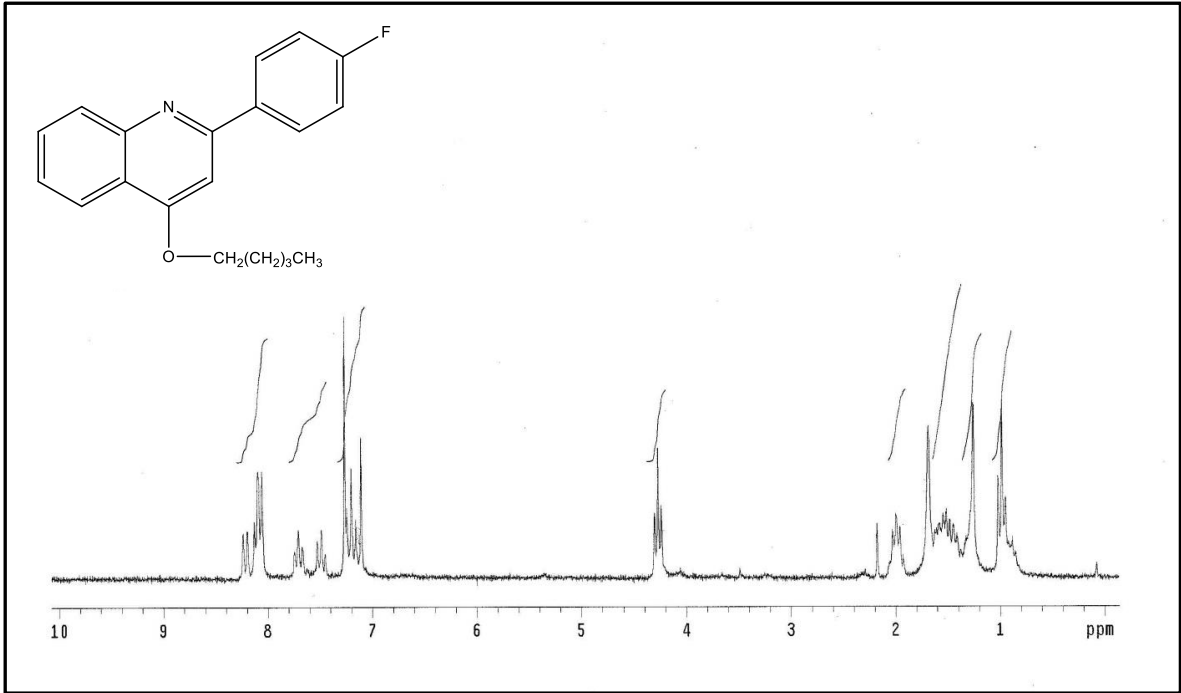
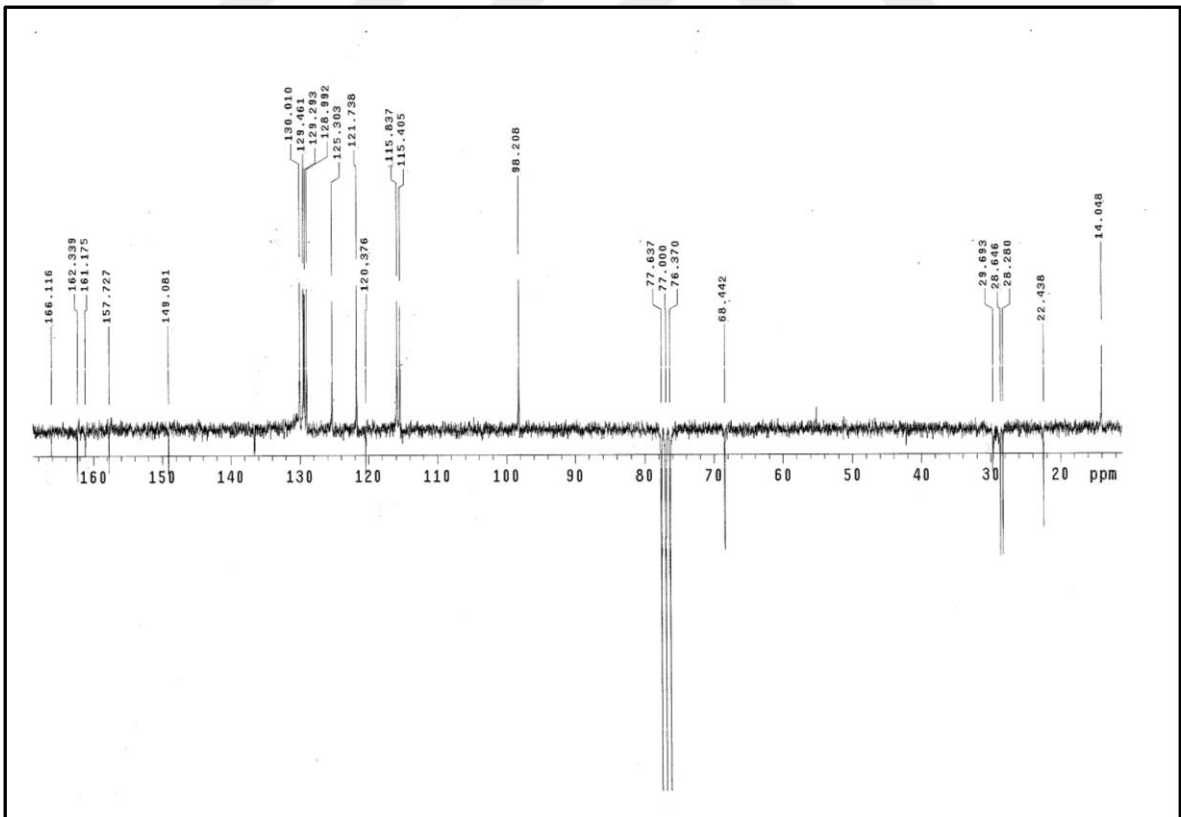
Ek Şekil 120. 10k bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)

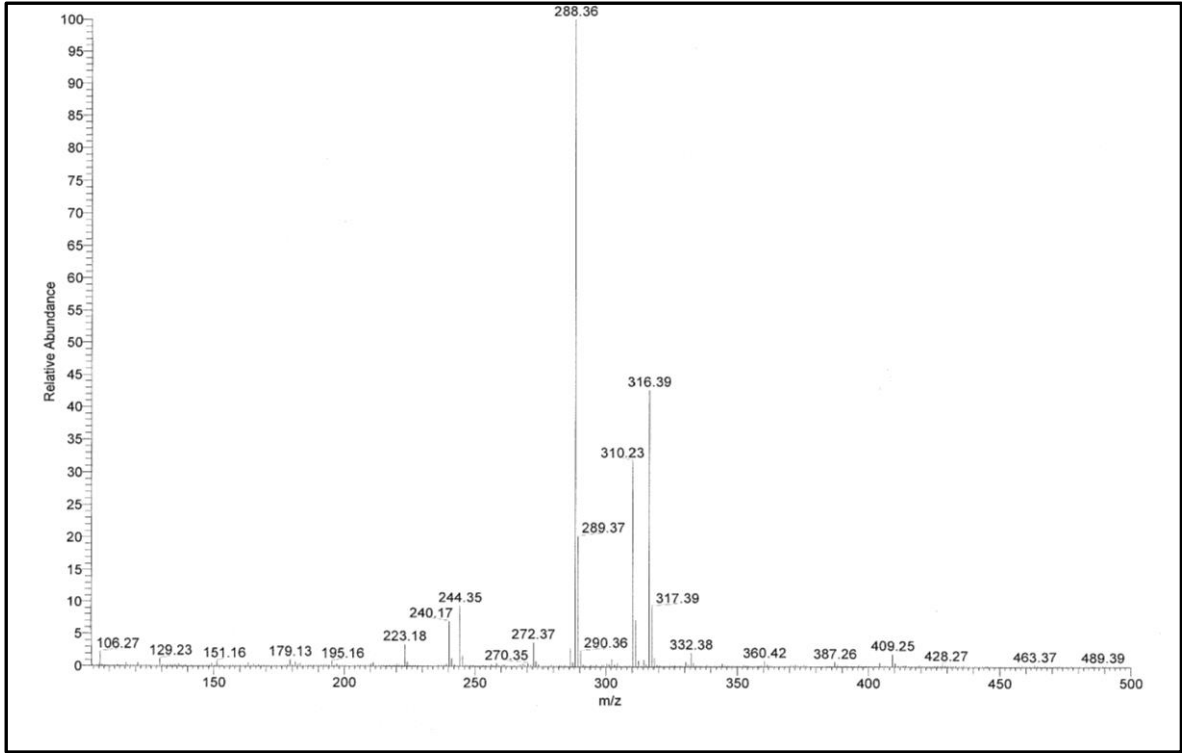


Ek Şekil 121. 10k bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu

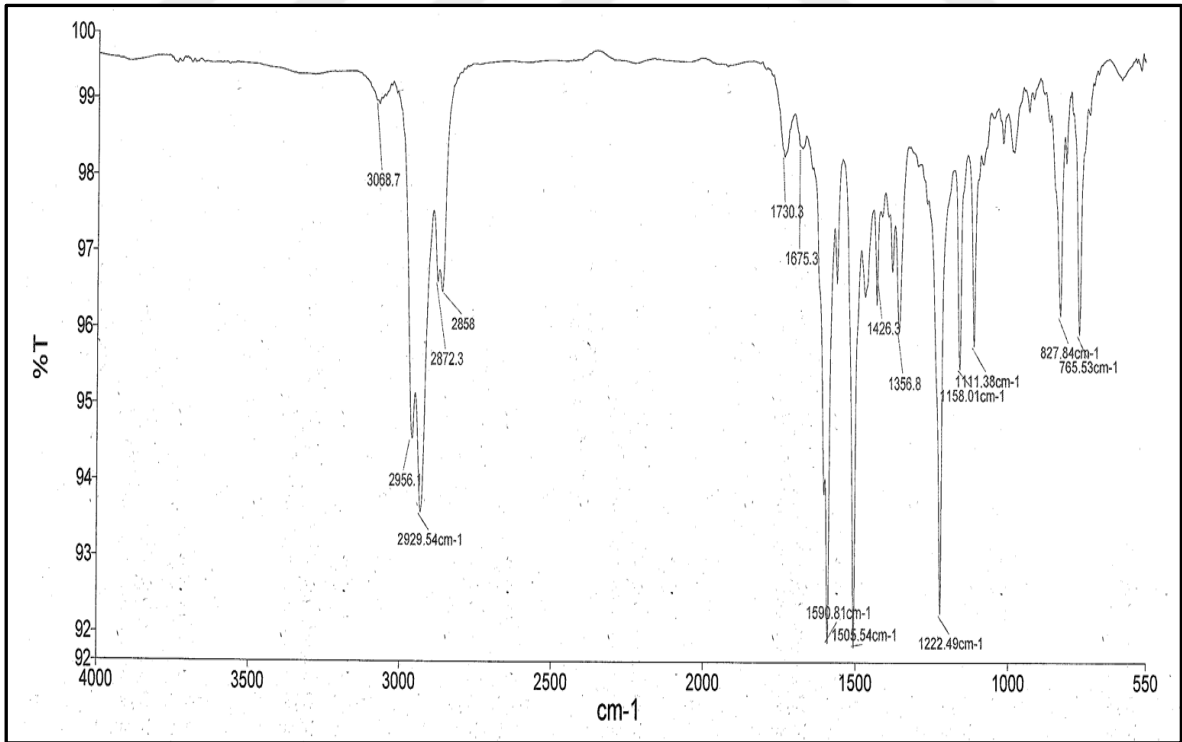


Ek Şekil 122. 10k bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)

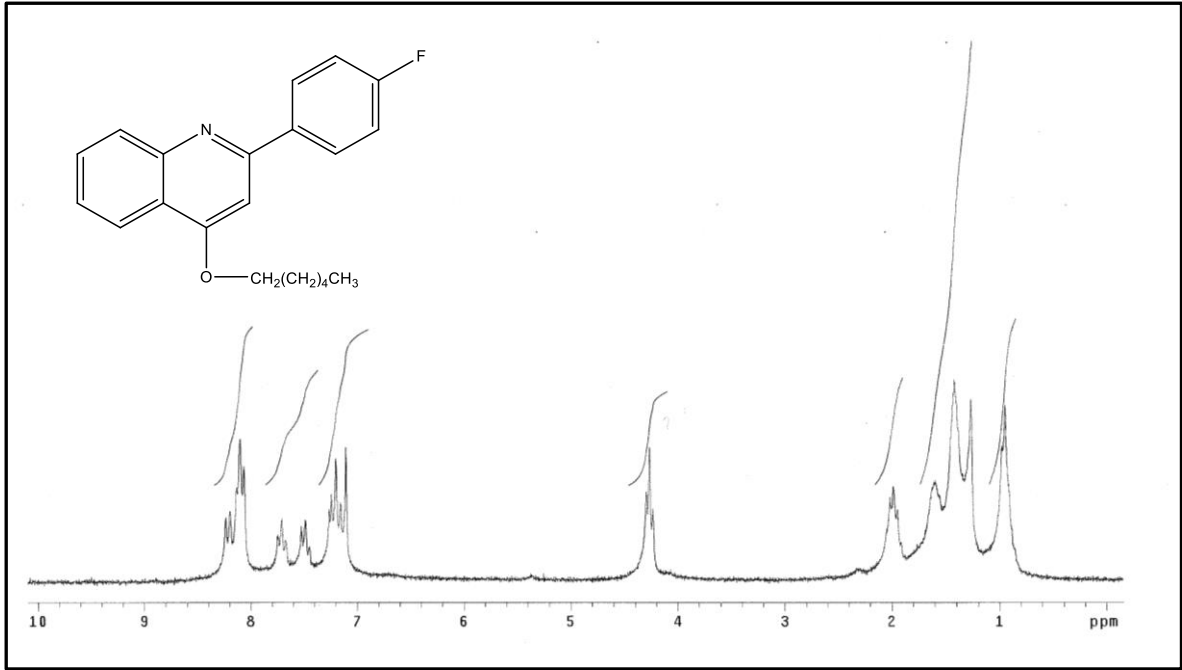
Ek Şekil 123. 11a bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)Ek Şekil 124. 11a bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



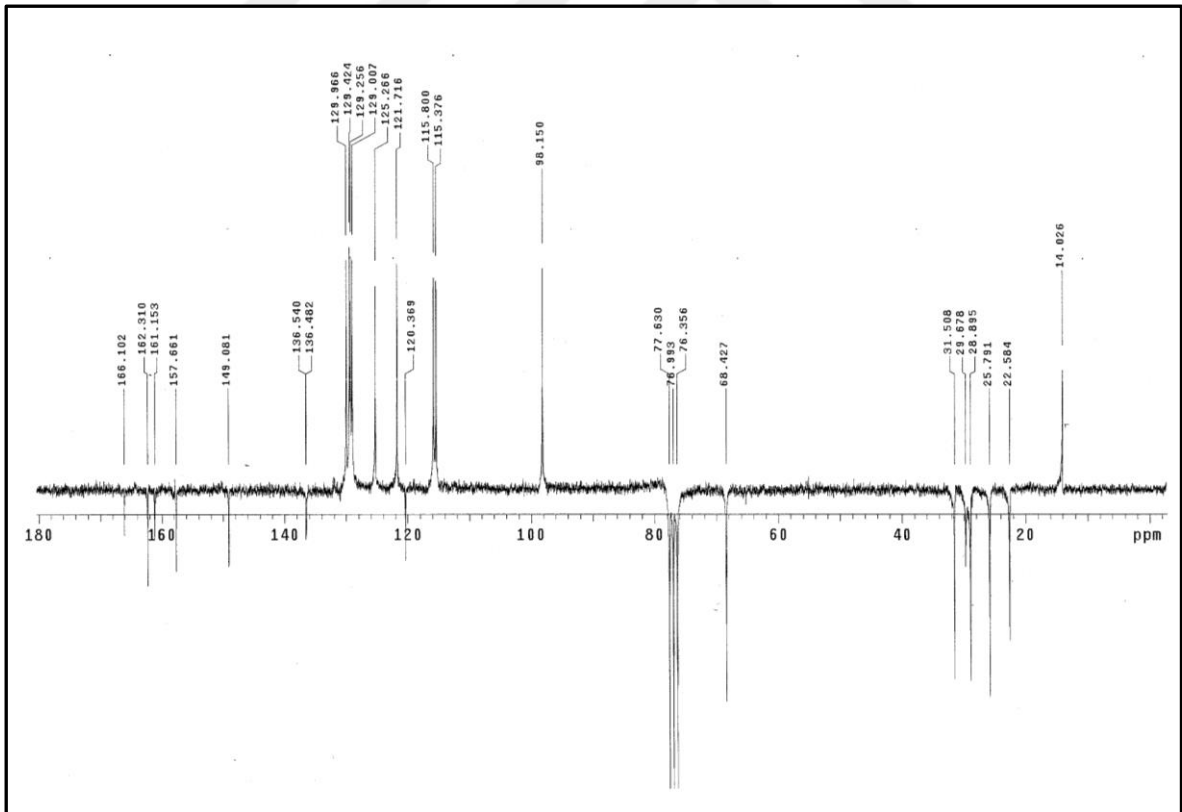
Ek Şekil 125. 11a bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



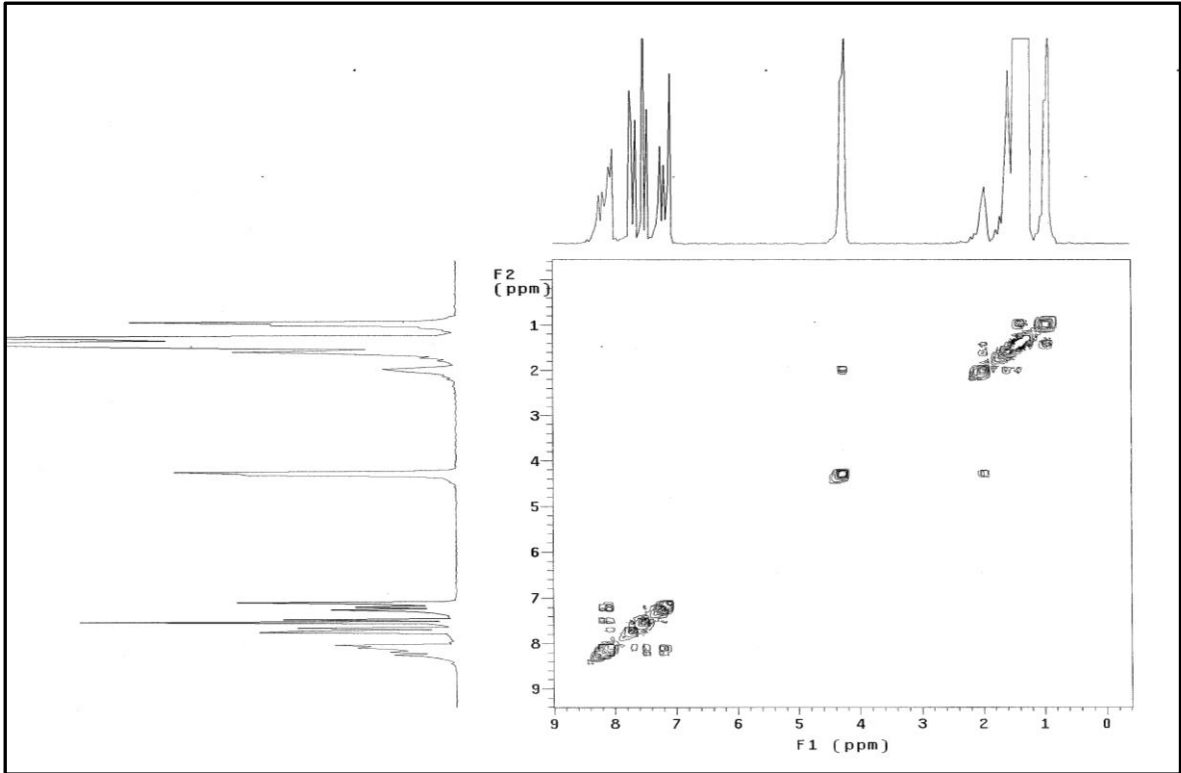
Ek Şekil 126. 11a bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



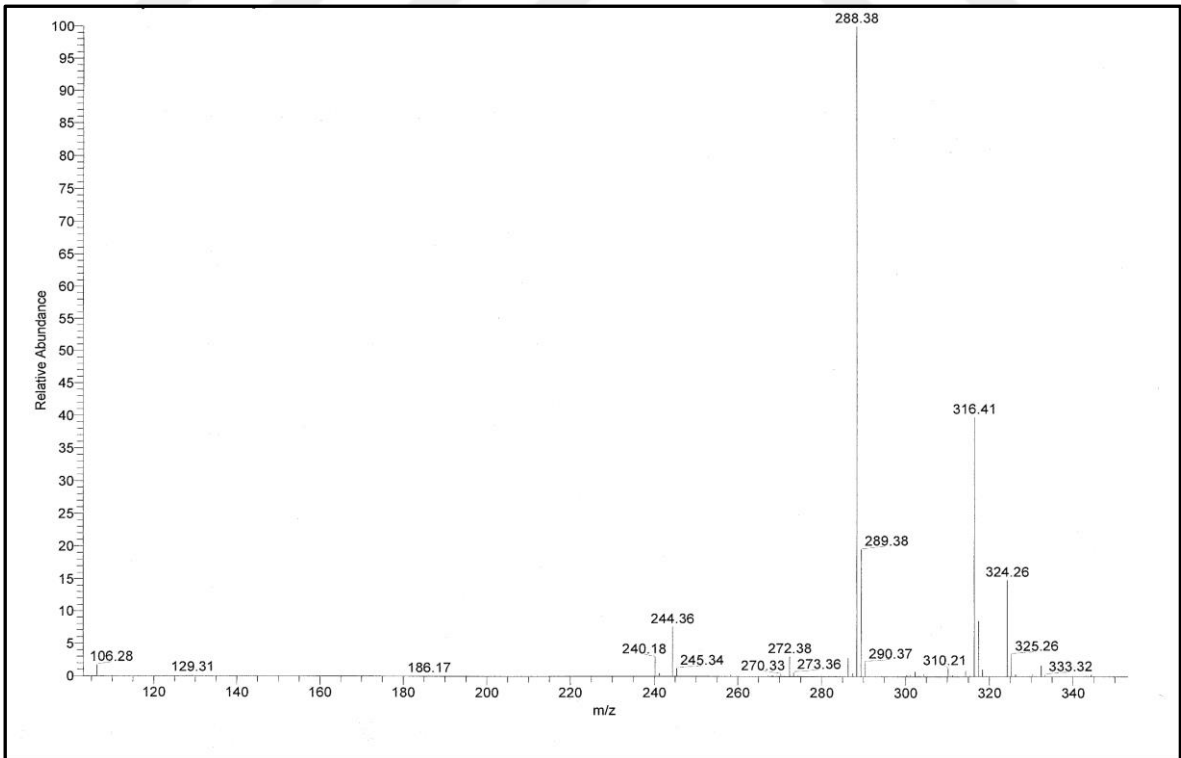
Ek Şekil 127. 11b bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



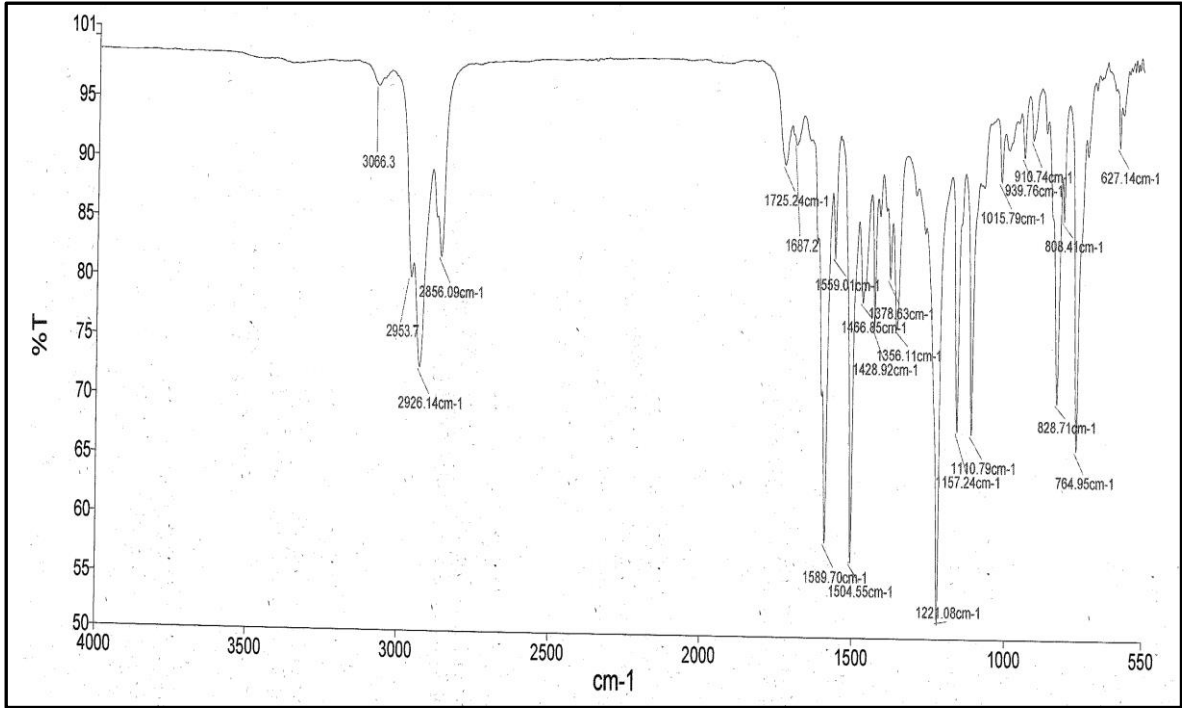
Ek Şekil 128. 11b bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



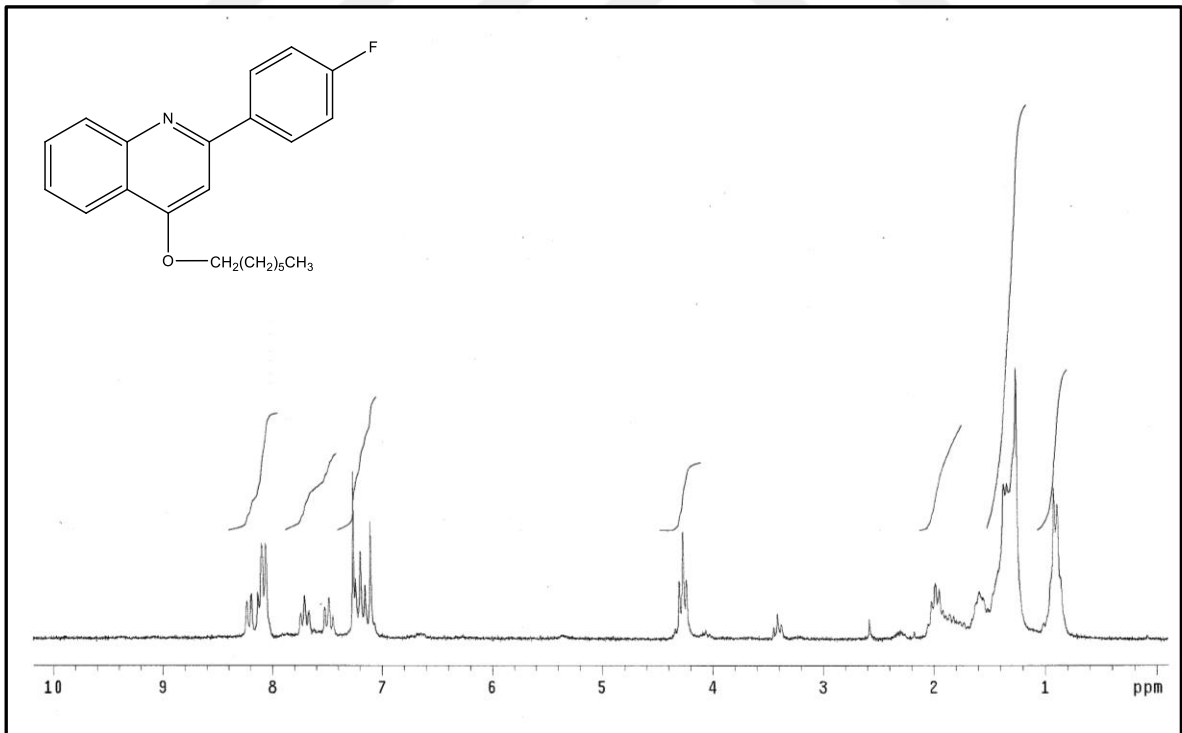
Ek Şekil 129. 11b bileşiminin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl₃)



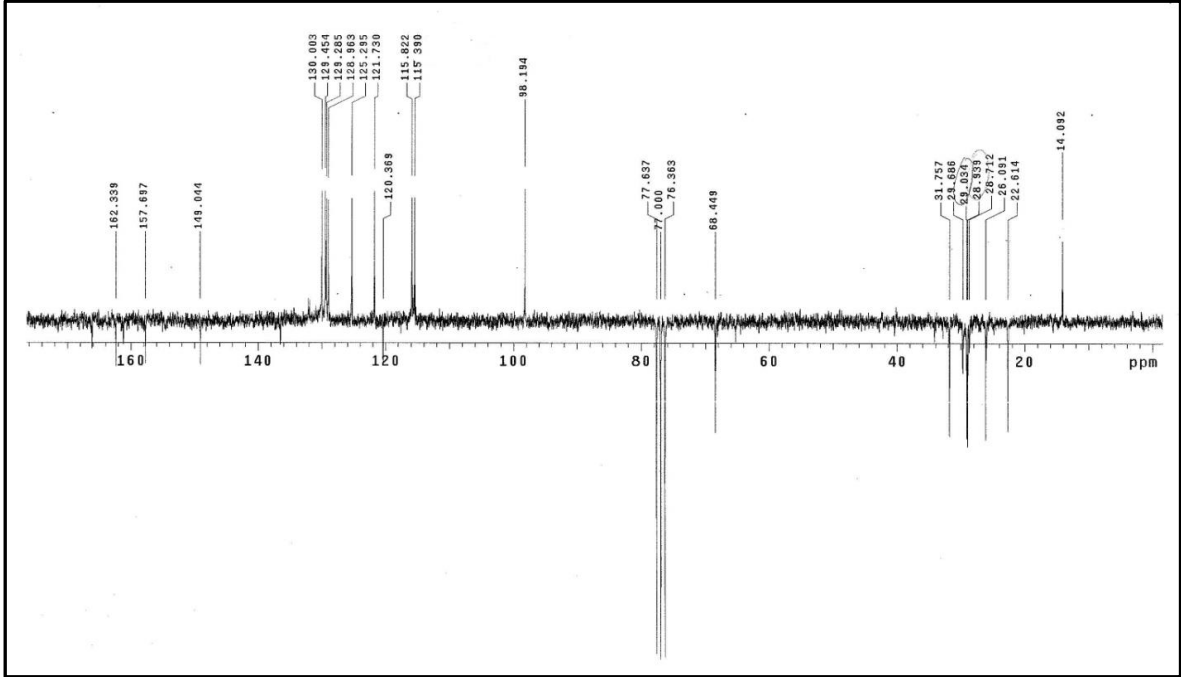
Ek Şekil 130. 11b bileşiminin LC/MS-MS spektrumu



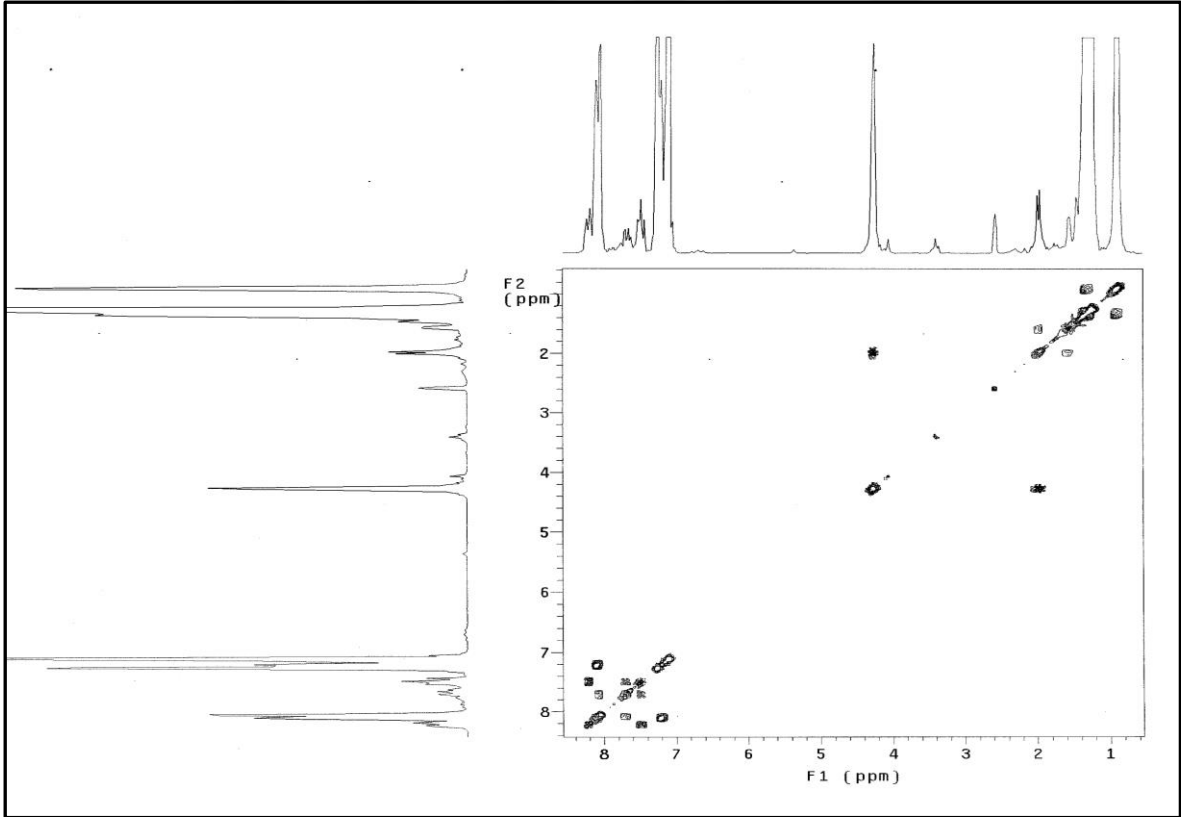
Ek Şekil 131. 11b bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



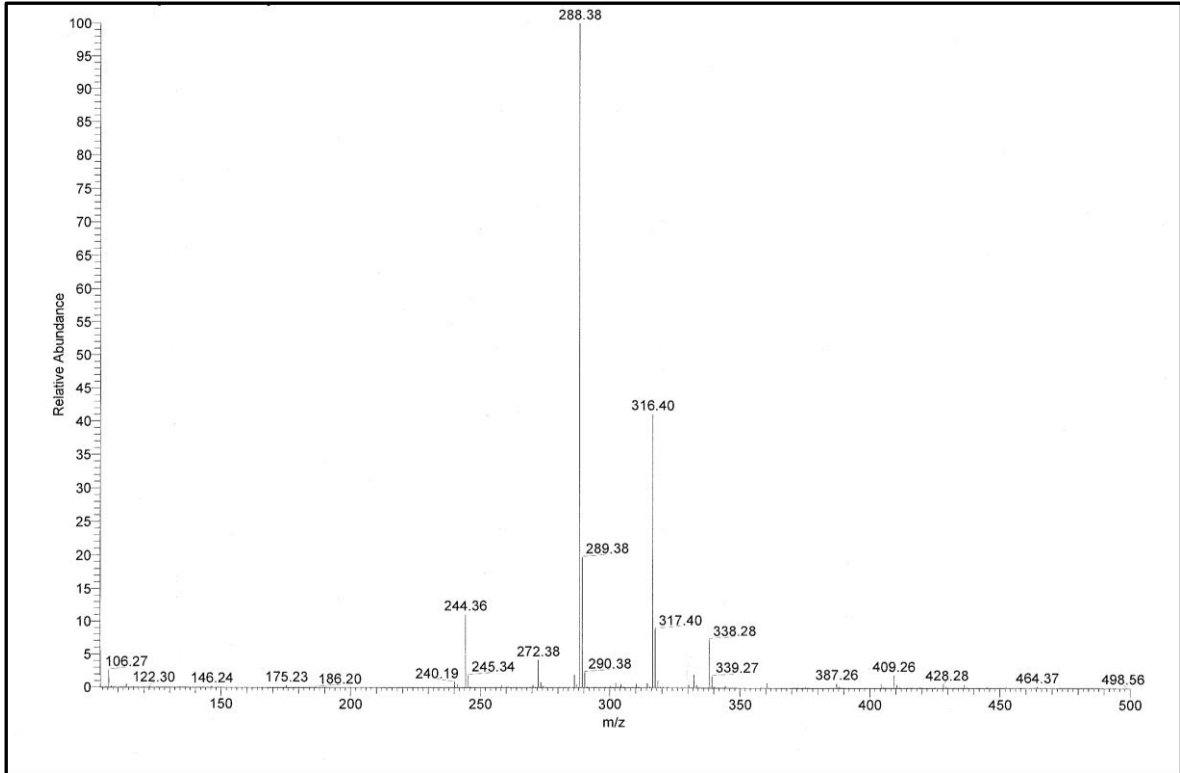
Ek Şekil 132. 11c bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



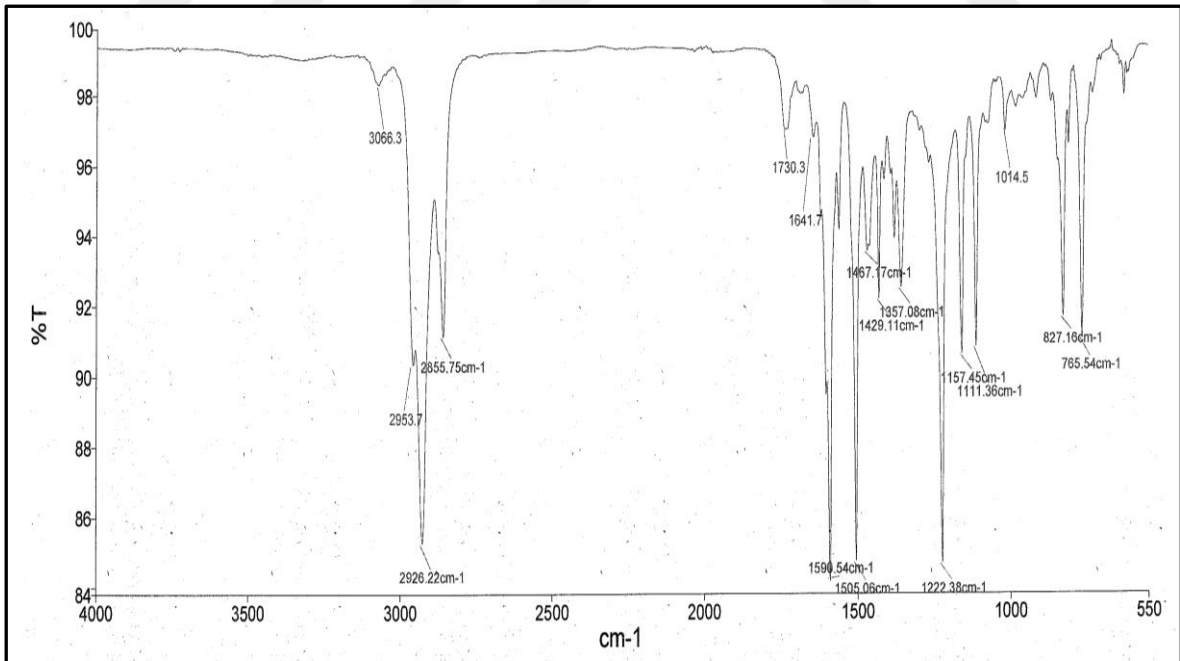
Ek Şekil 133. 11c bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



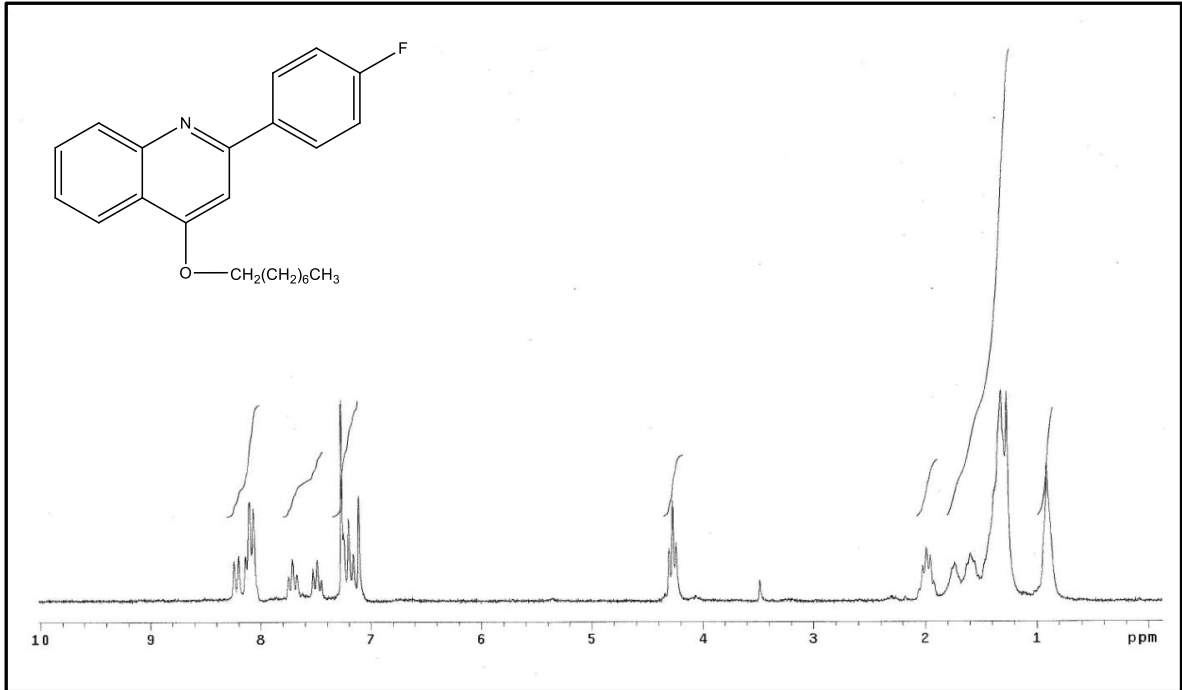
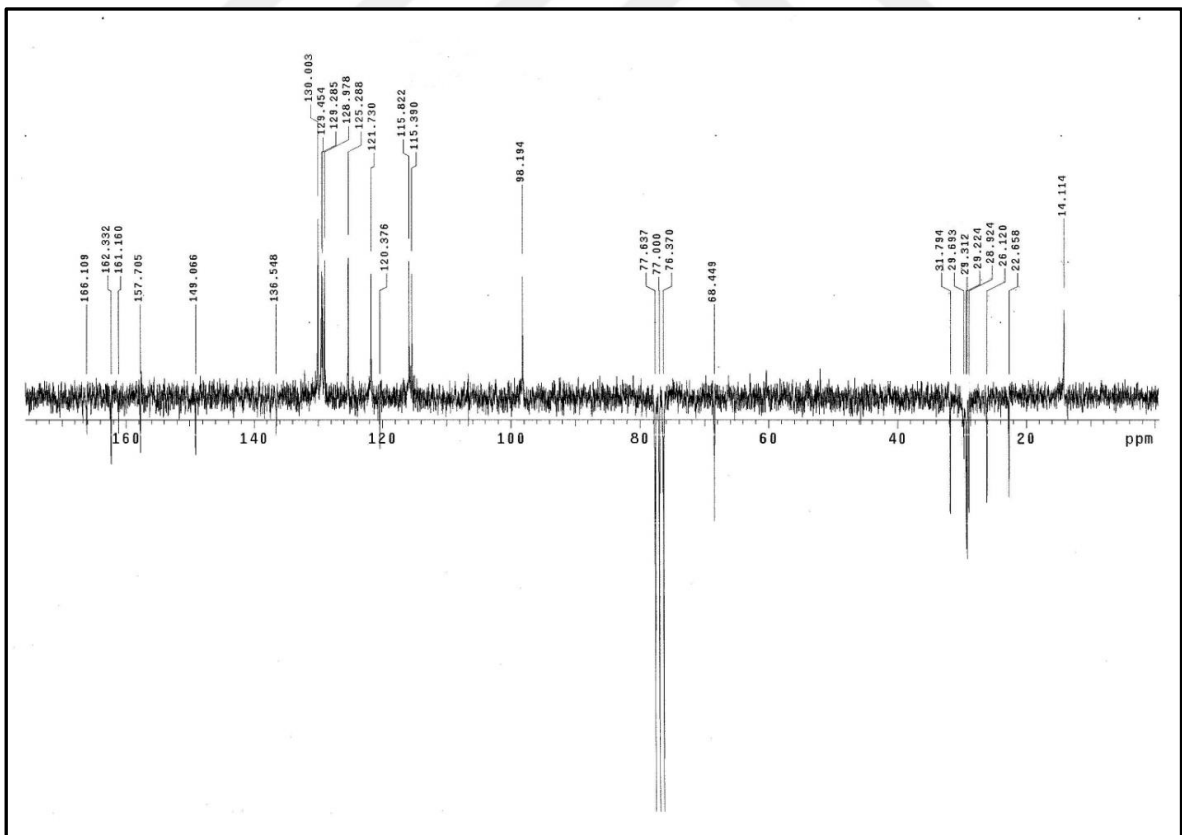
Ek Şekil 134. 11c bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)

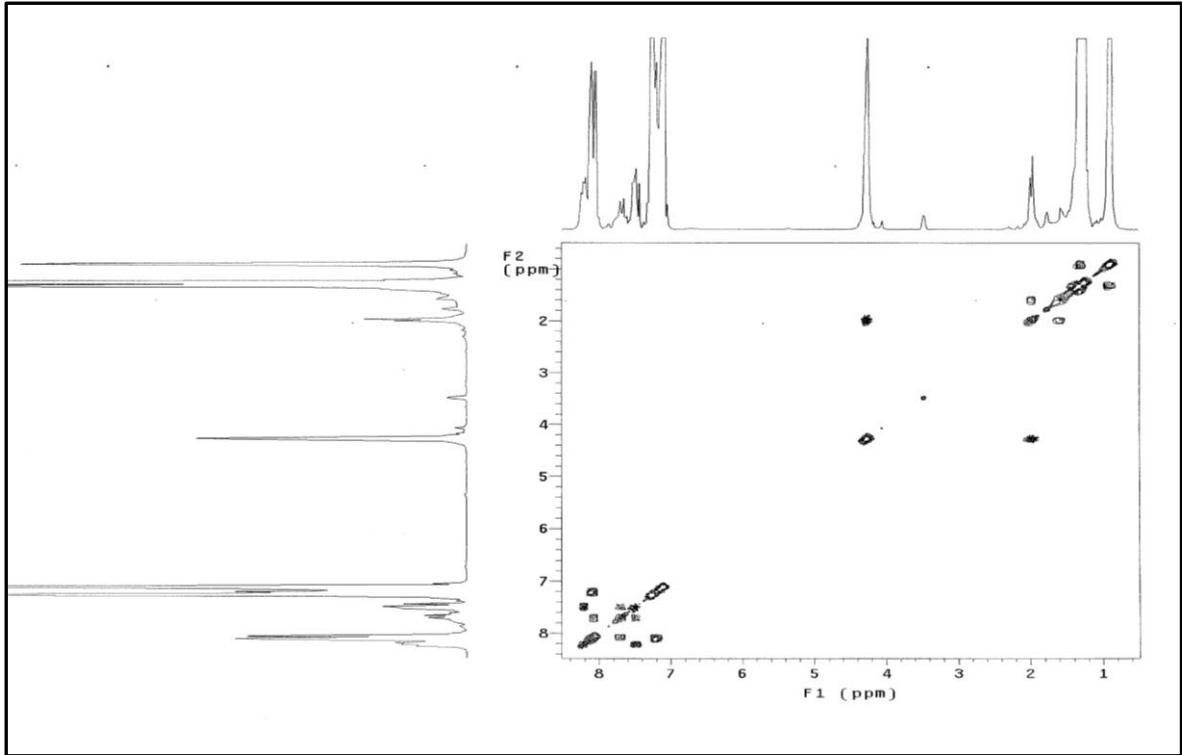
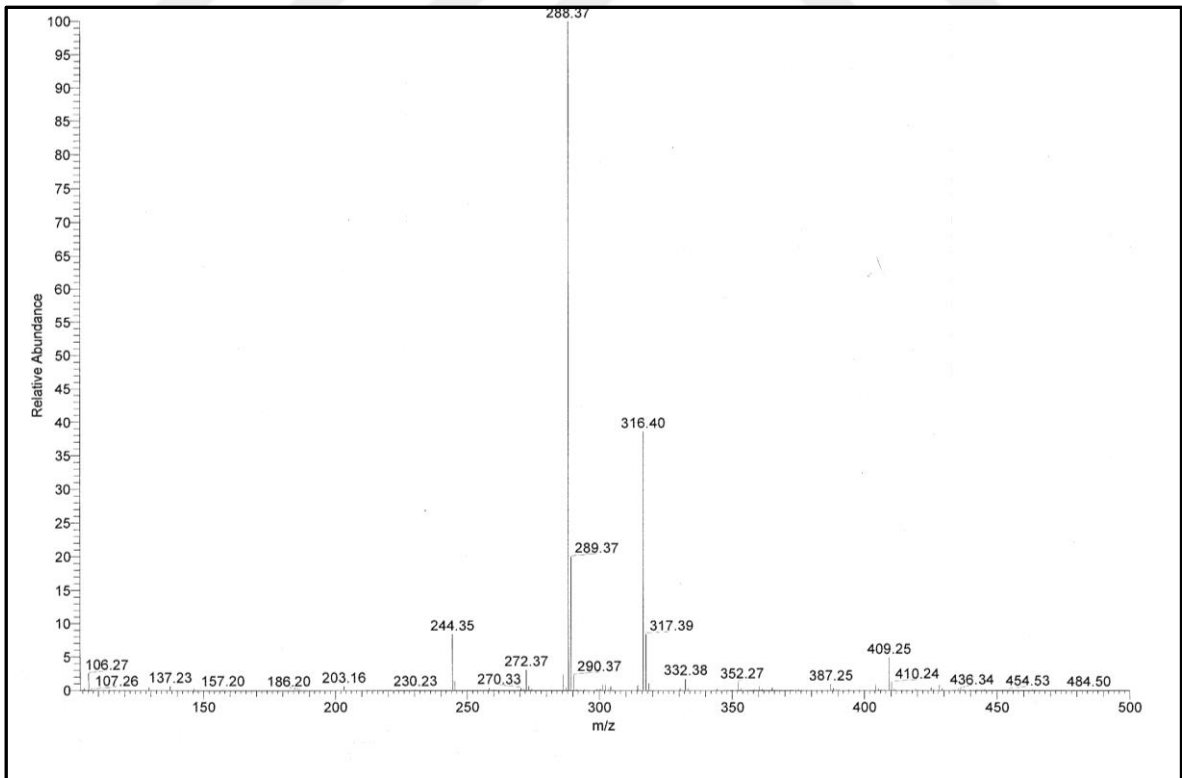


Ek Şekil 135. 11c bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu

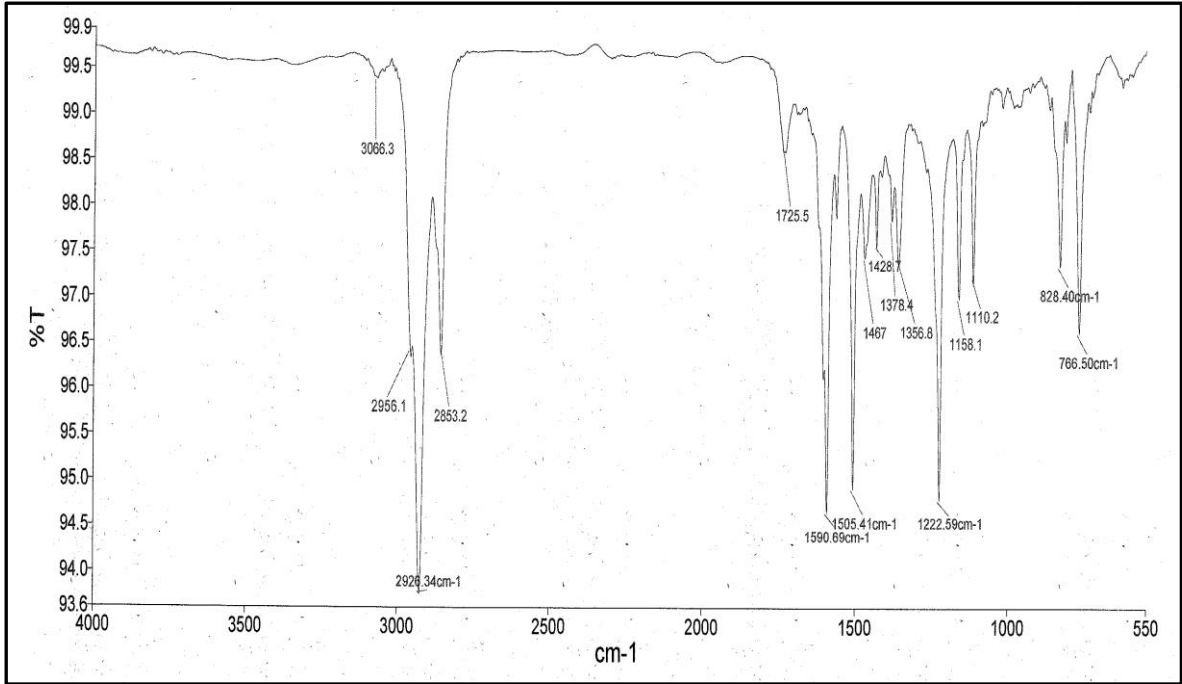


Ek Şekil 136. 11c bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)

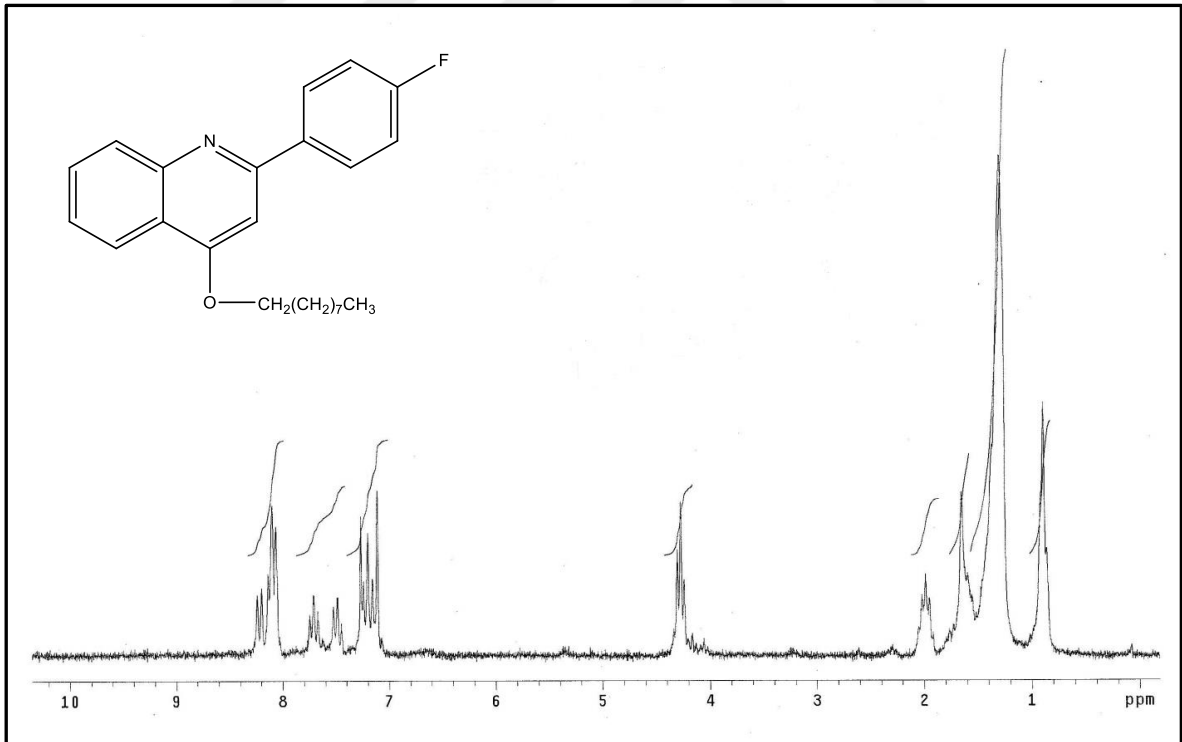
Ek Şekil 137. 11d bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)Ek Şekil 138. 11d bileşiğinin 50 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)

Ek Şekil 139. 11d bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl₃)

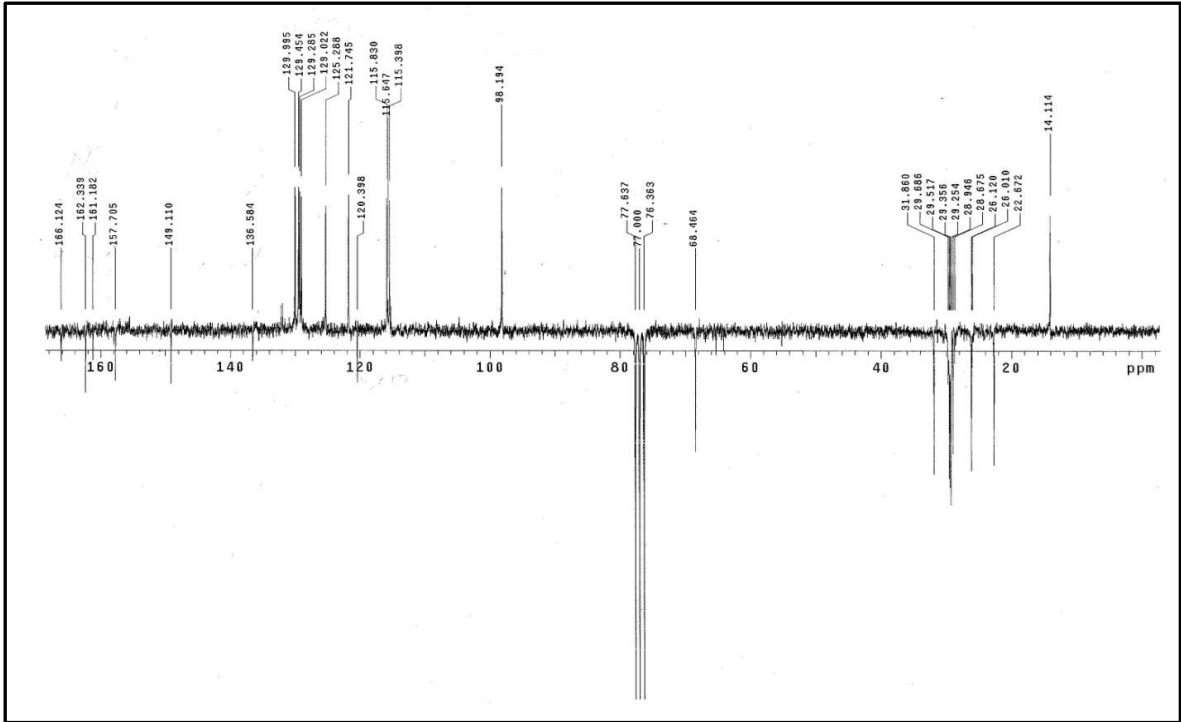
Ek Şekil 140. 11d bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



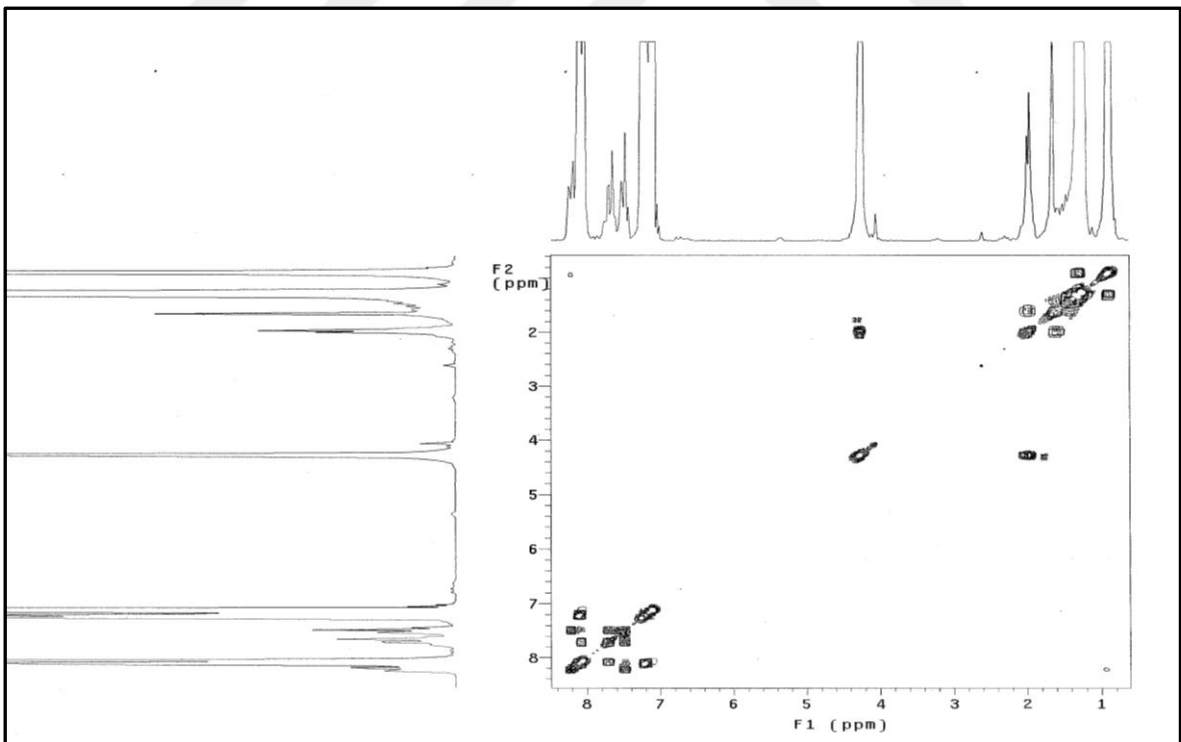
Ek Şekil 141. 11d bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



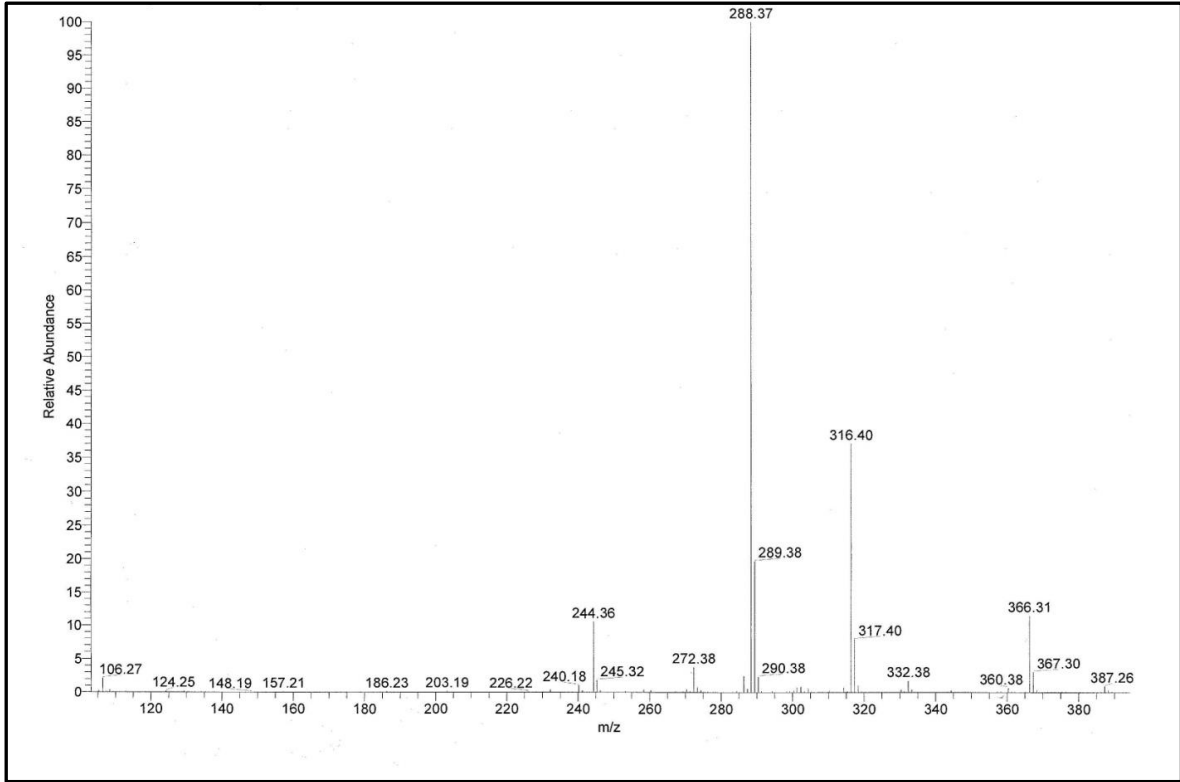
Ek Şekil 142. 11e bileşiğinin 200 MHz ^1H -NMR spektrumu (CDCl_3)



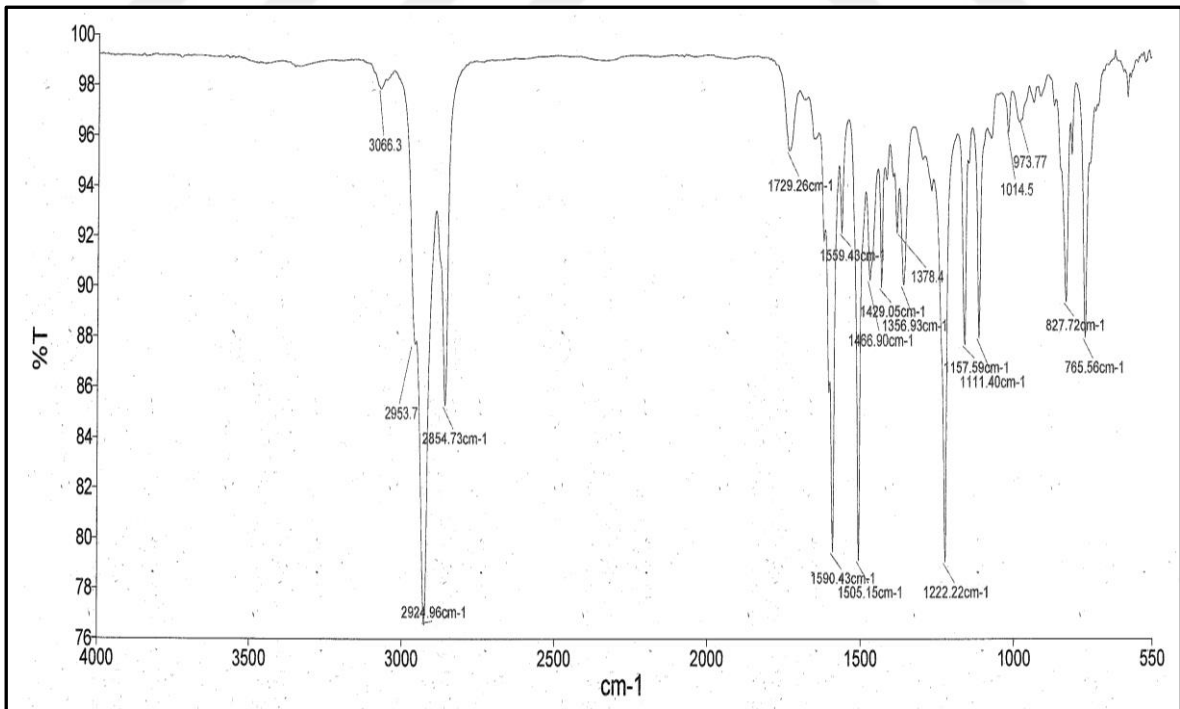
Ek Şekil 143. 11e bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



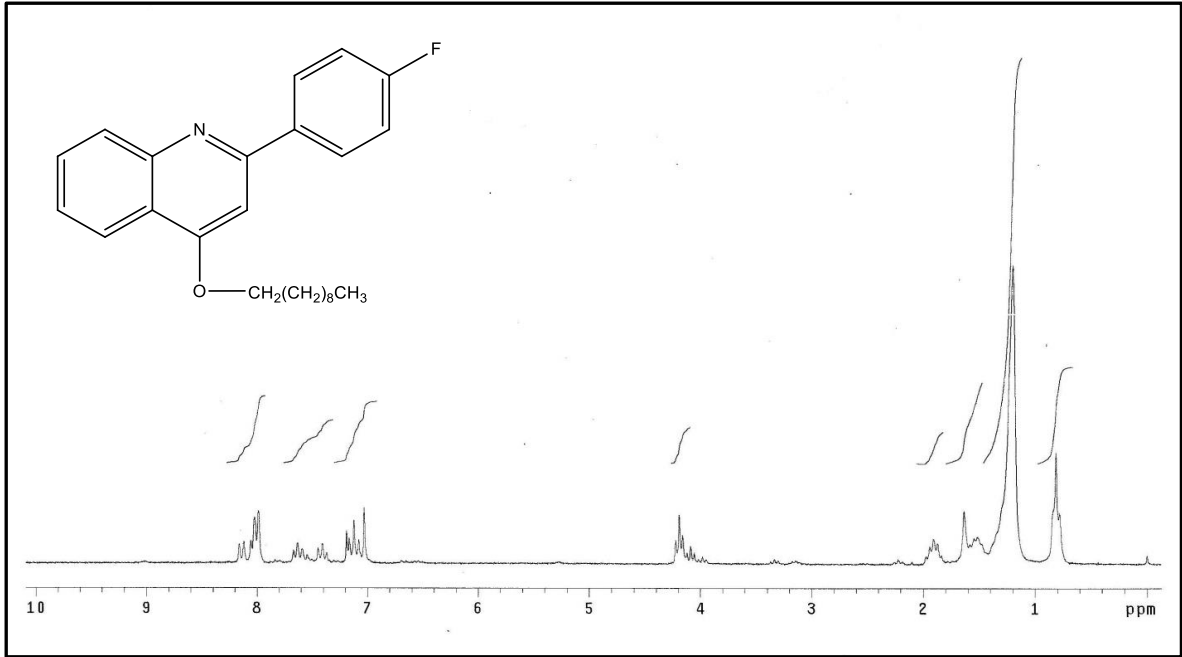
Ek Şekil 144. 11e bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



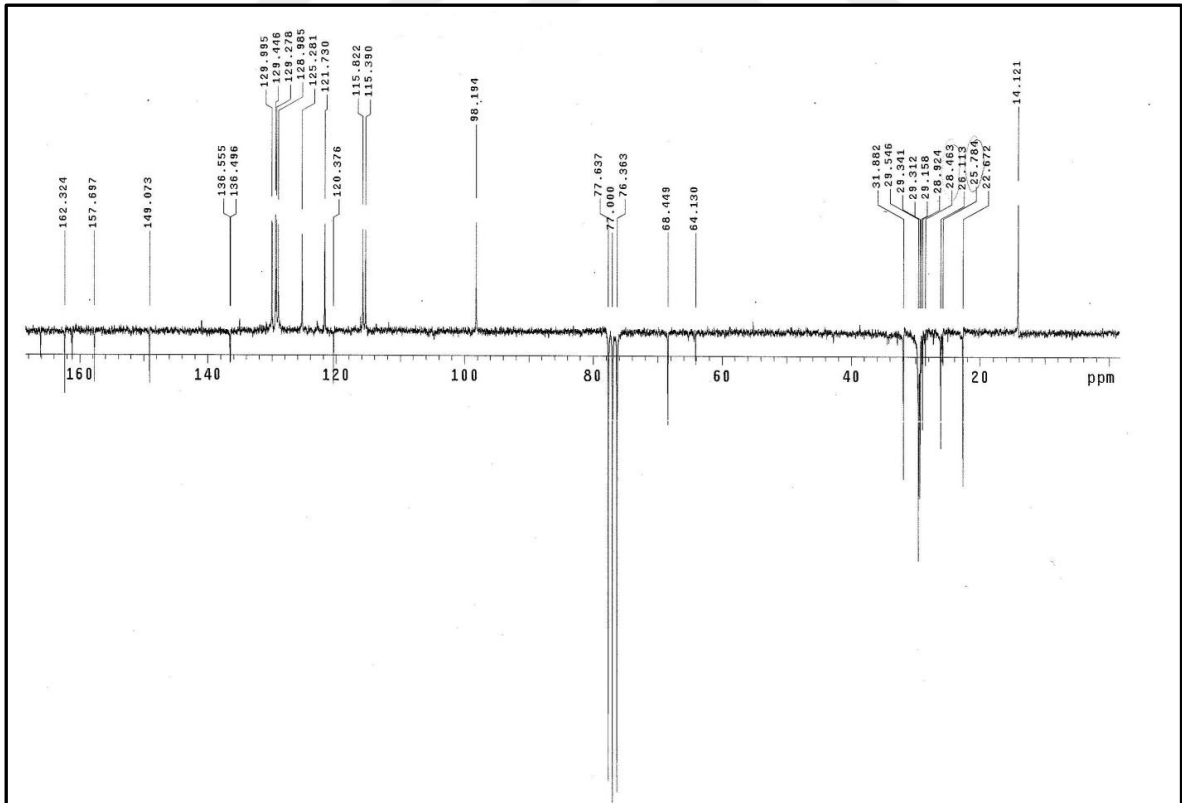
Ek Şekil 145. 11e bileşğinin LC/MS-MS spektrumu



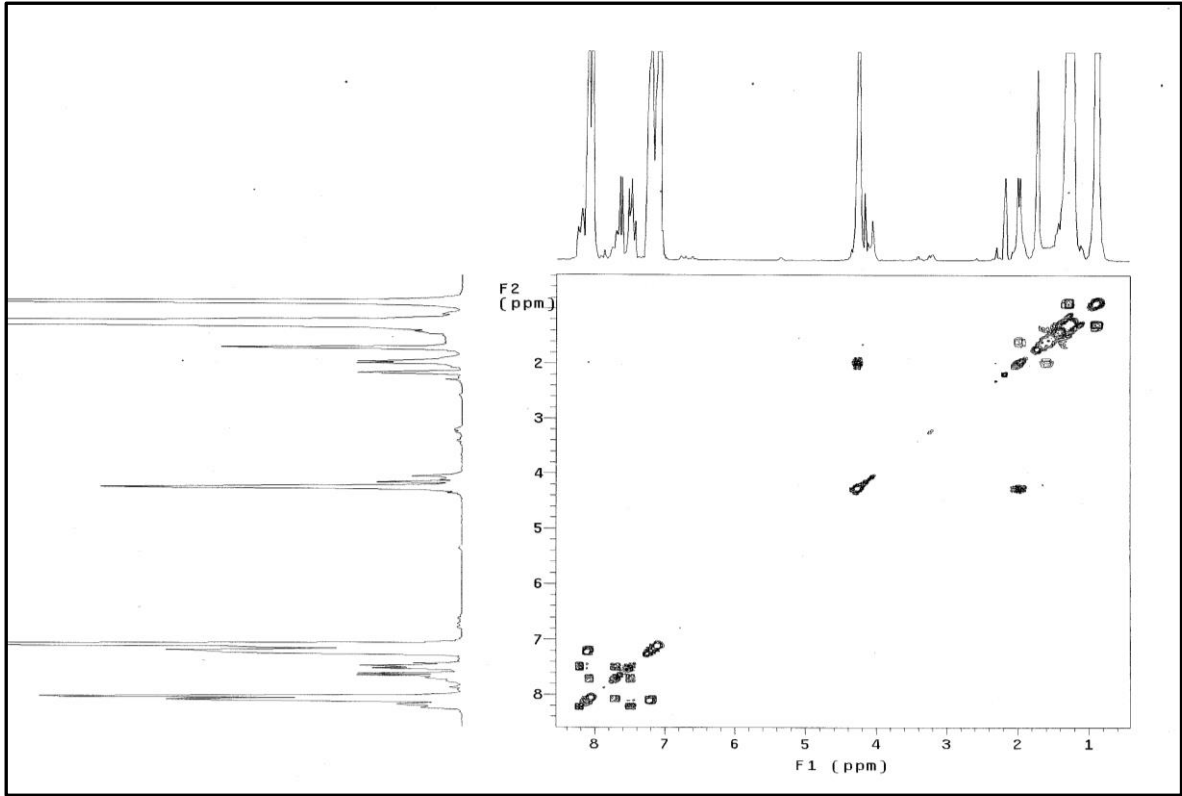
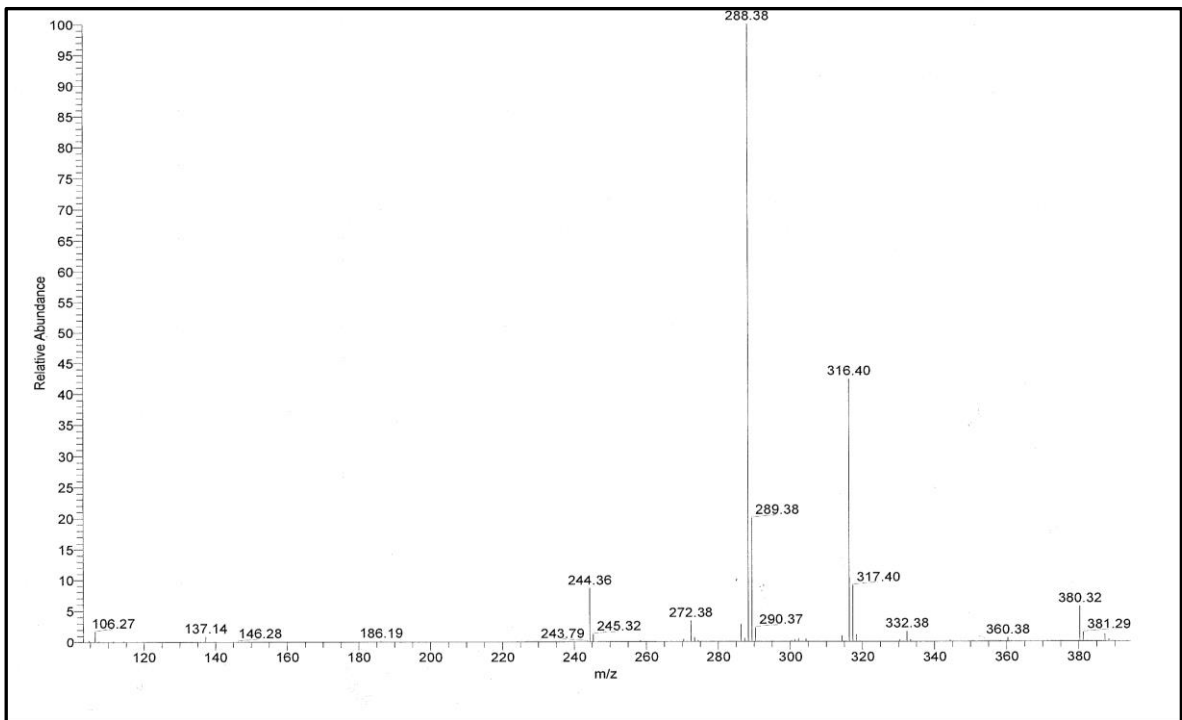
Ek Şekil 146. 11e bileşğinin FT-IR spektrumu (ATR)



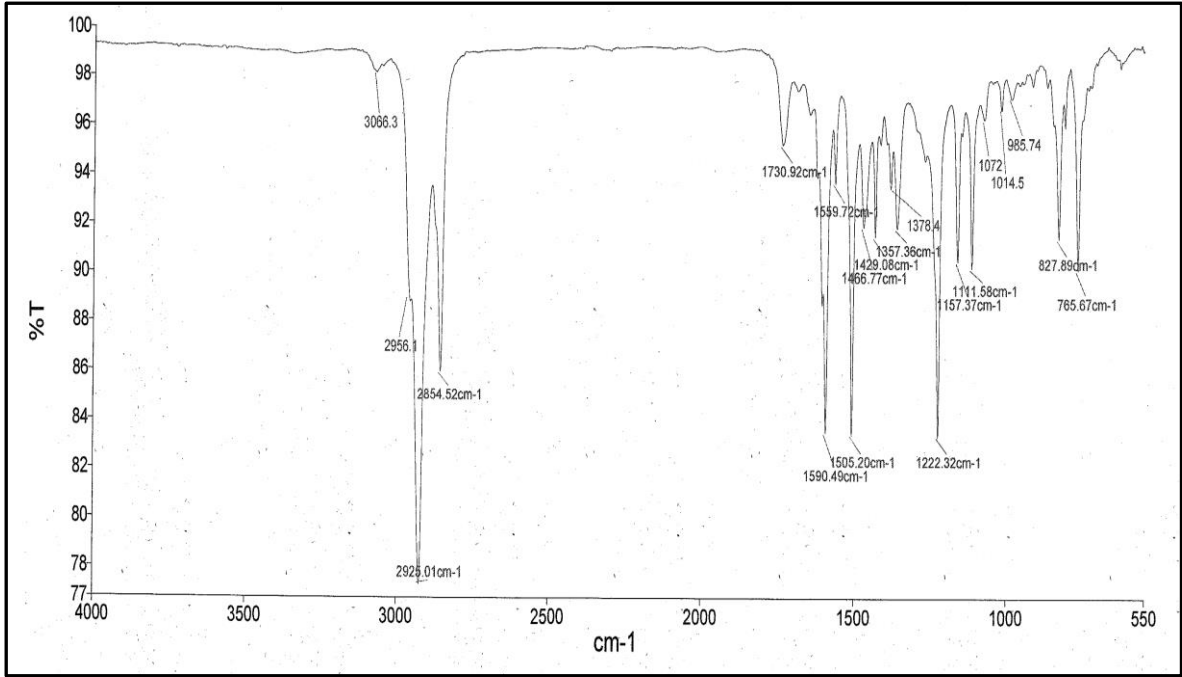
Ek Şekil 147. 11f bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



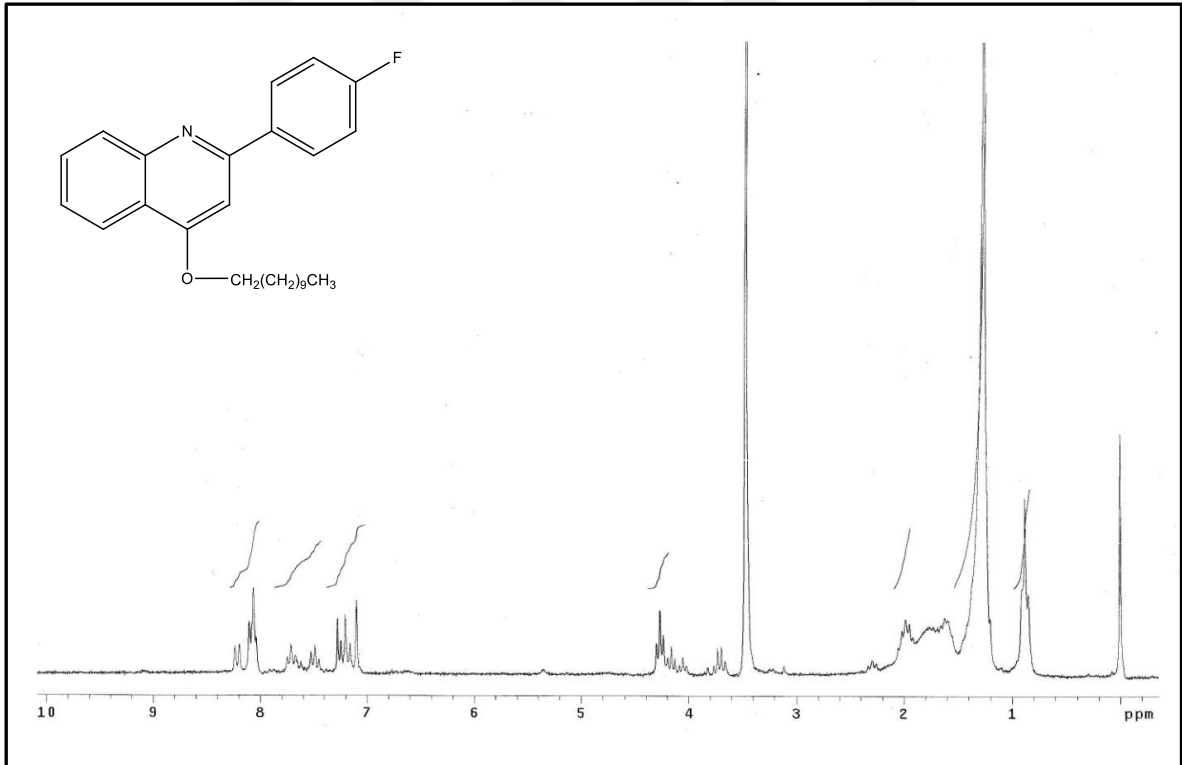
Ek Şekil 148. 11f bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)

Ek Şekil 149. 11f bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)

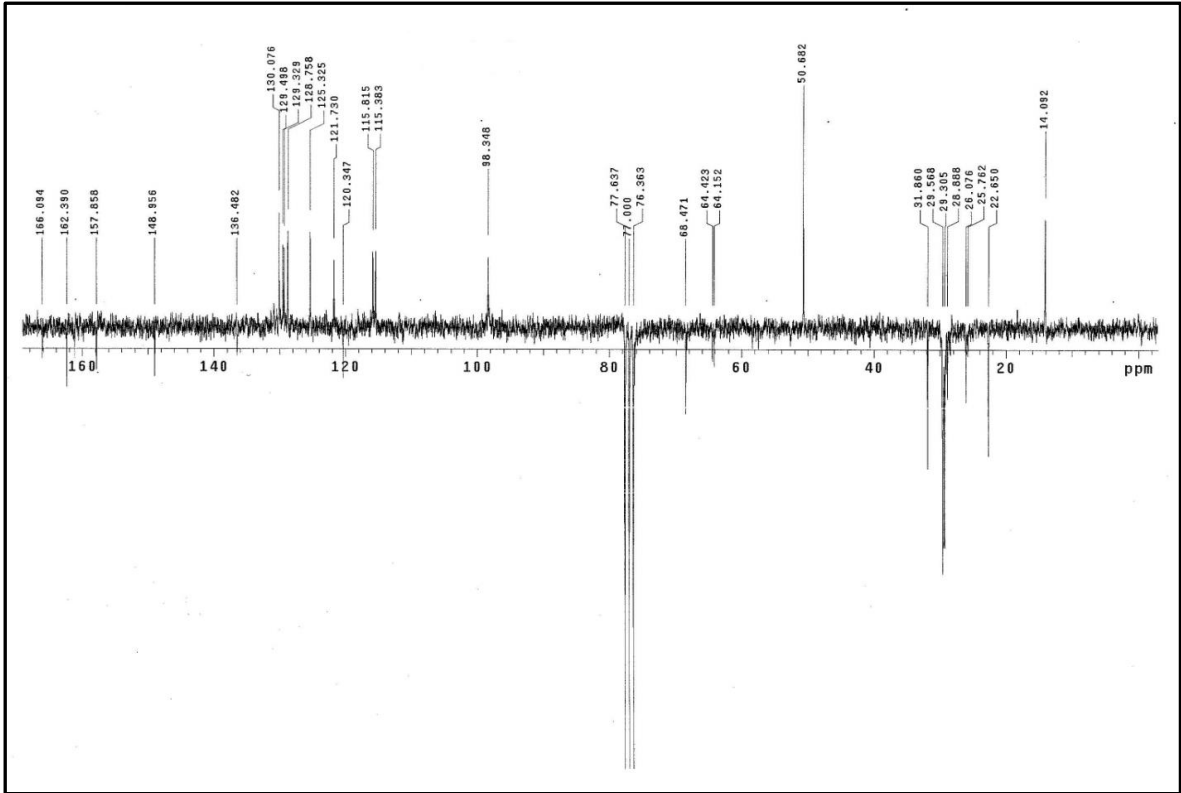
Ek Şekil 150. 11f bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



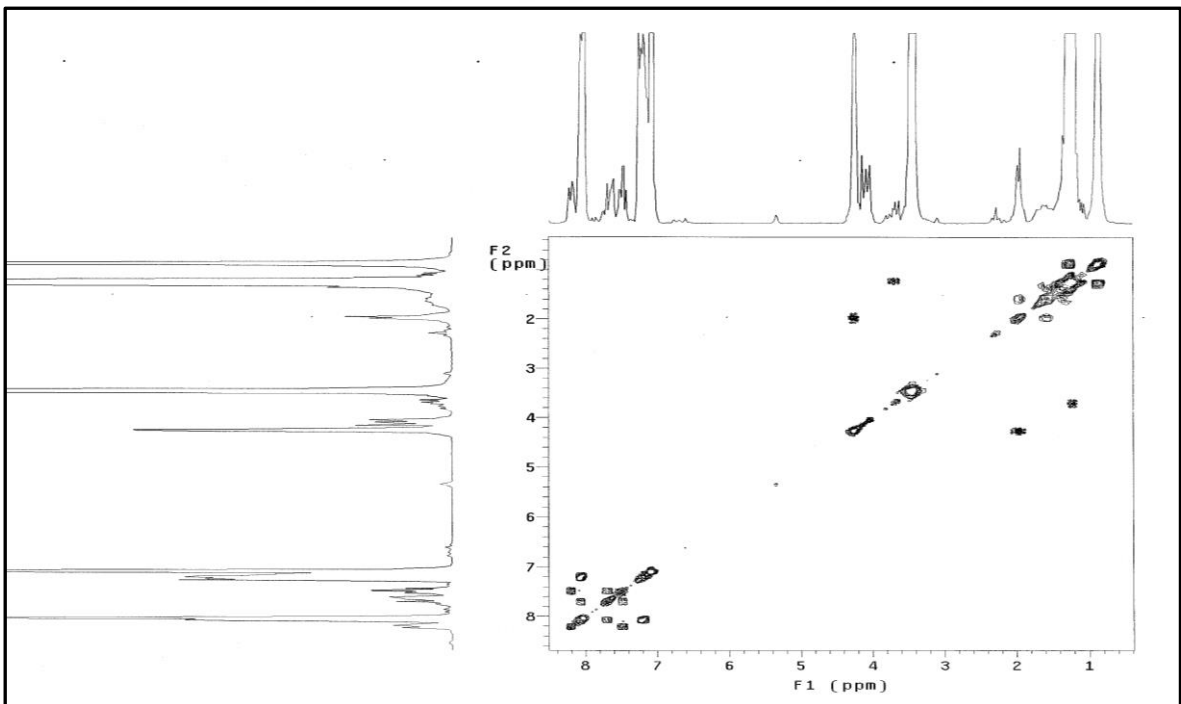
Ek Şekil 151. 11f bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



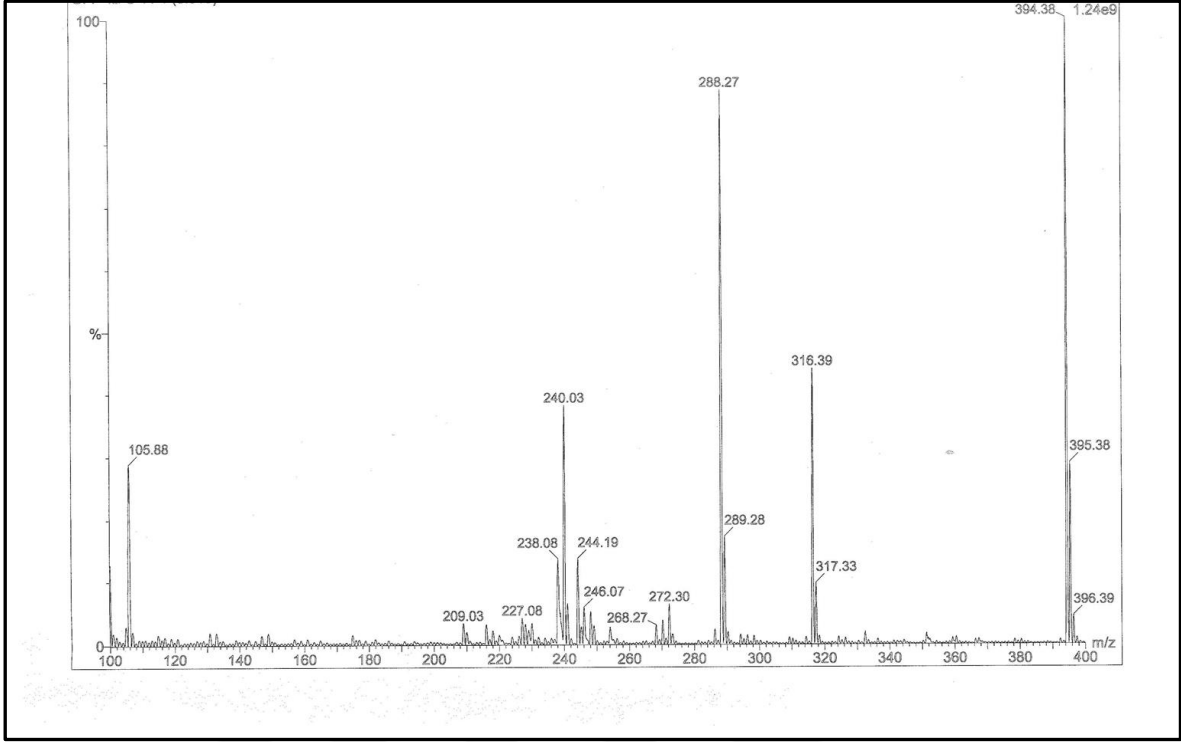
Ek Şekil 152. 11g bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



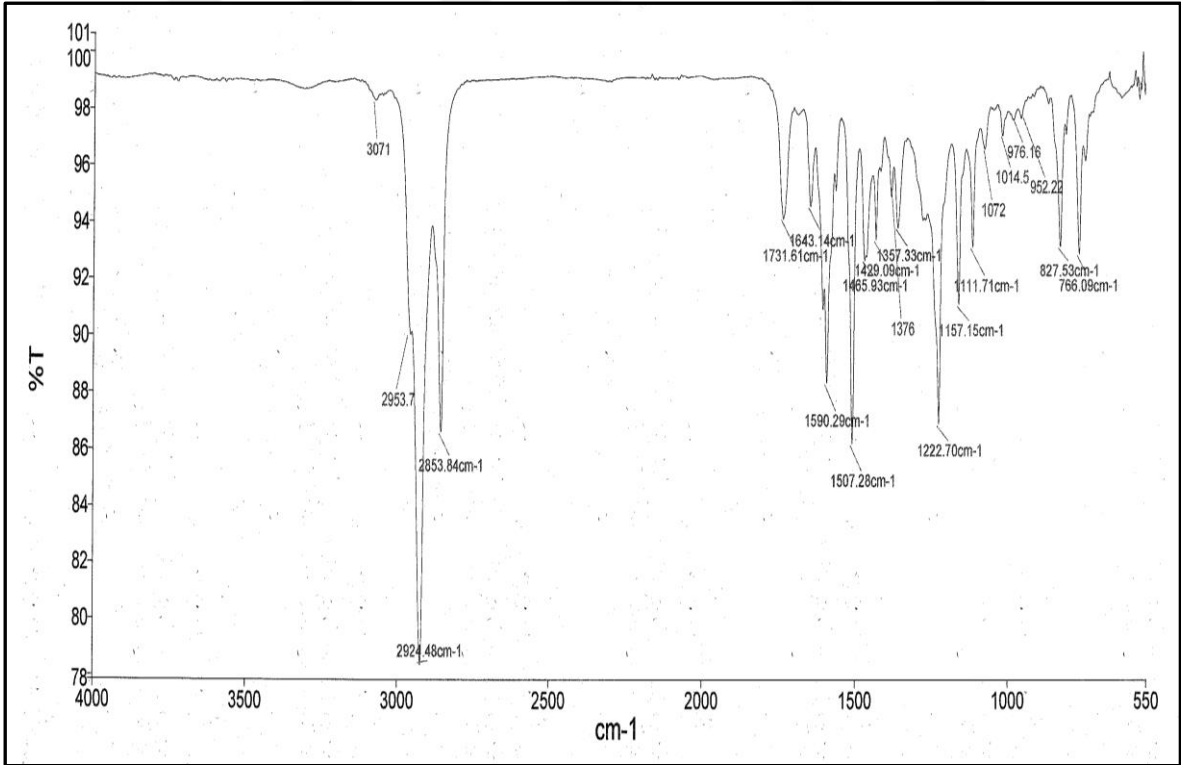
Ek Şekil 153. 11g bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



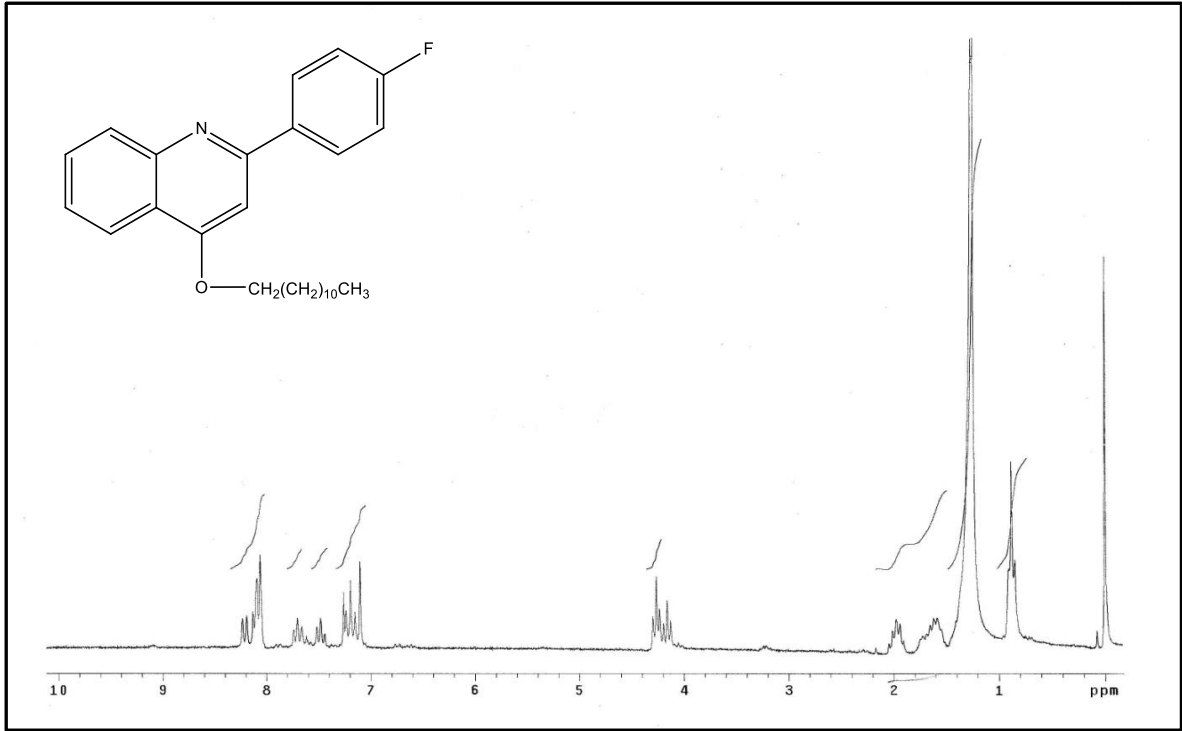
Ek Şekil 154. 11g bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



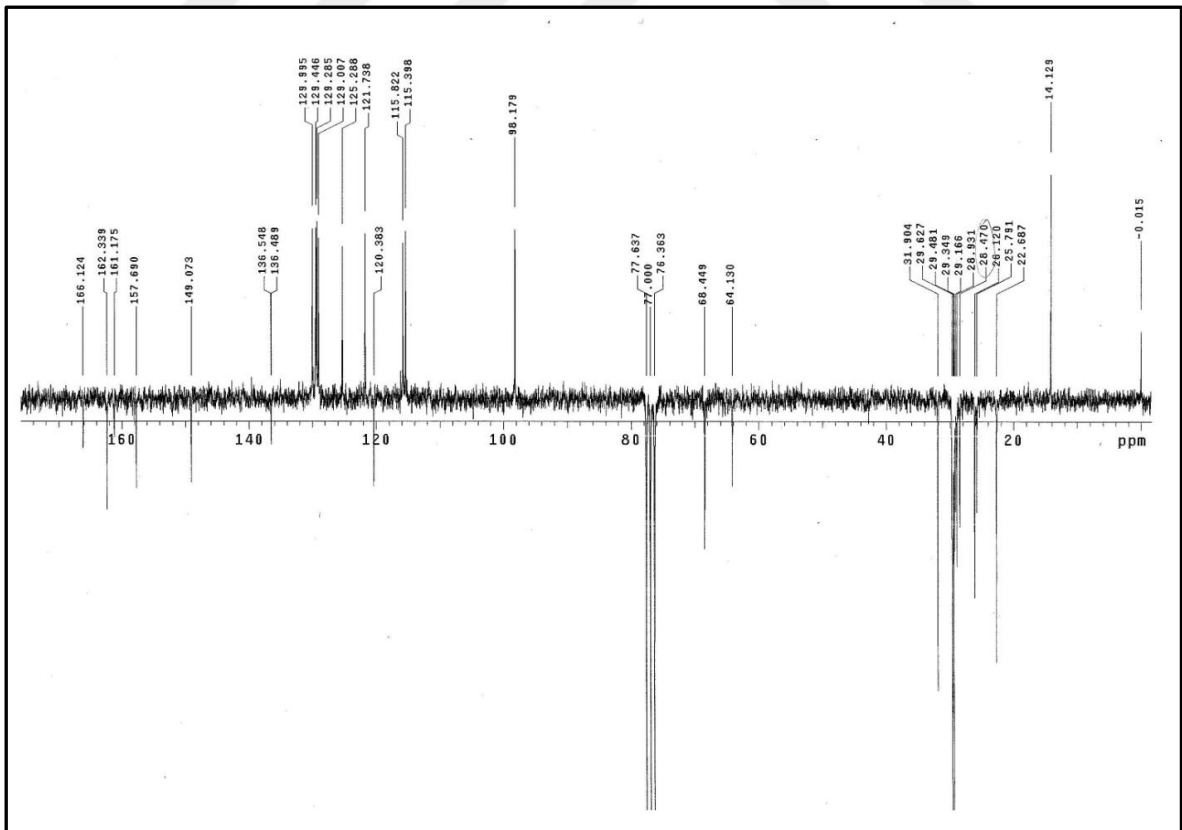
Ek Şekil 155. 11g bileşiminin LC/MS-MS spektrumu



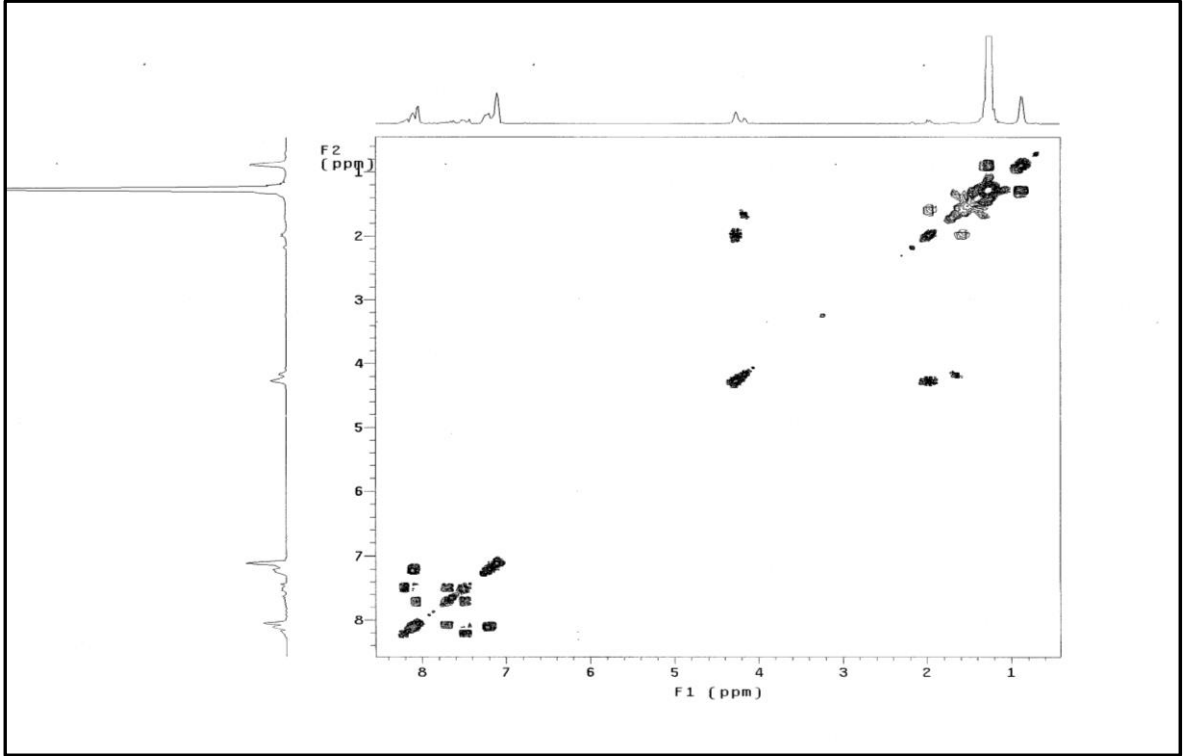
Ek Şekil 156. 11g bileşiminin FT-IR spektrumu (ATR)



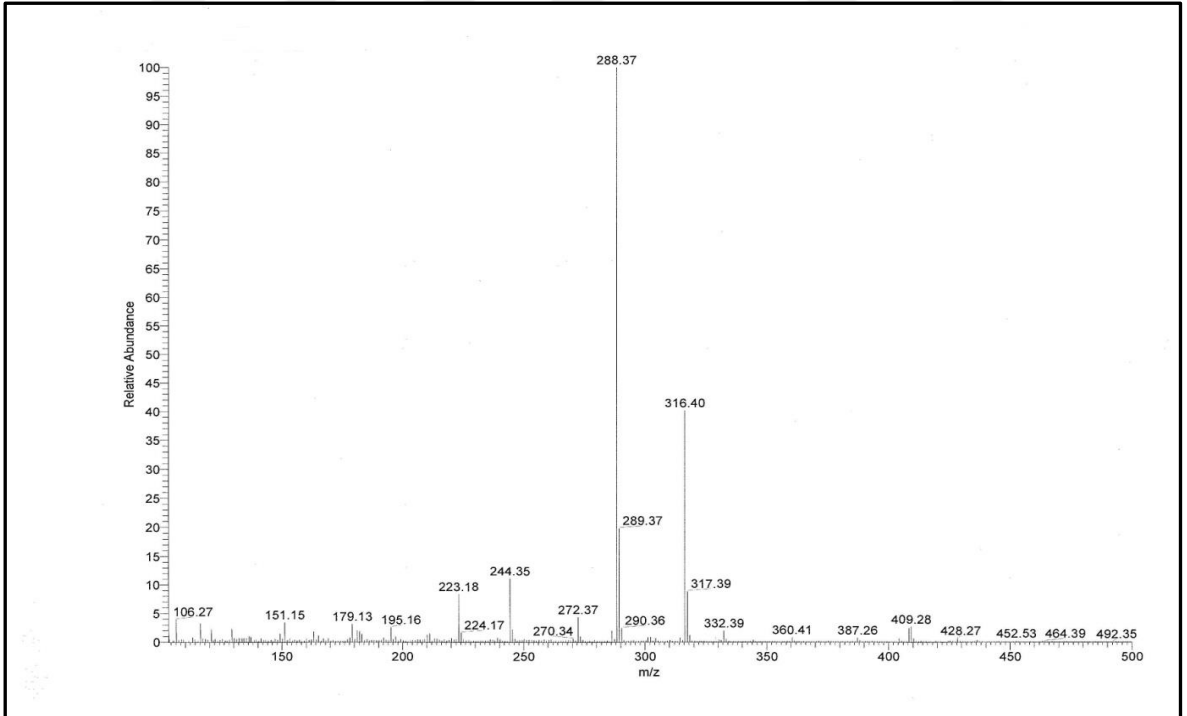
Ek Şekil 157. 11h bileşiminin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



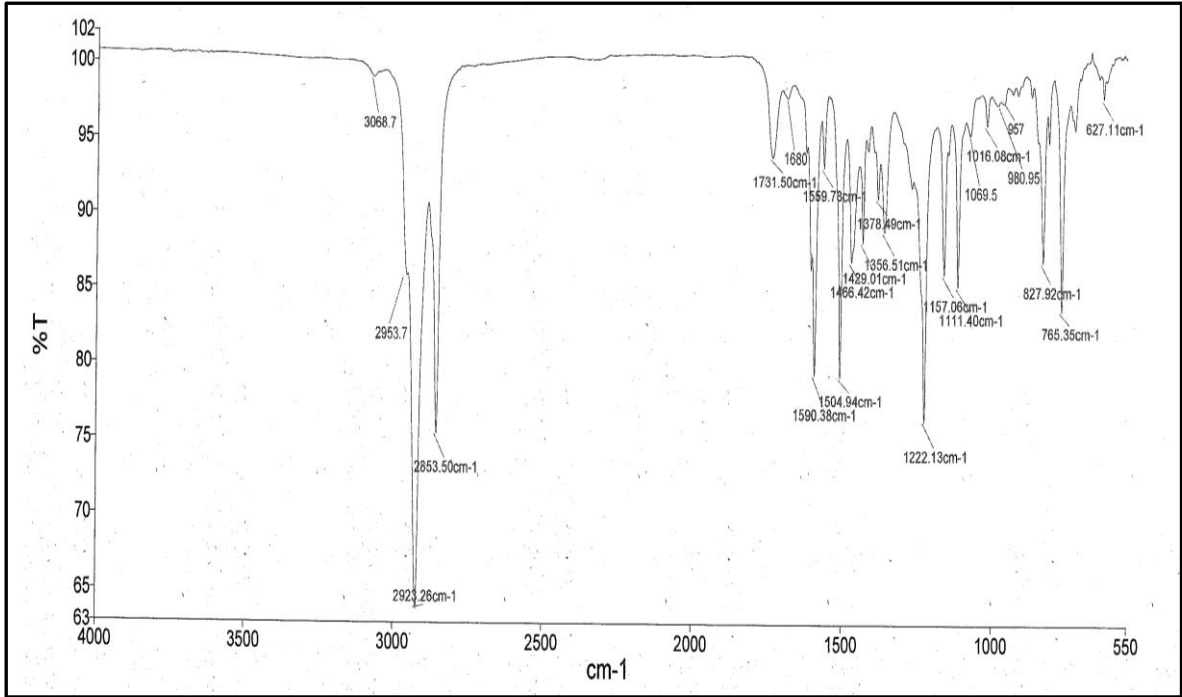
Ek Şekil 158. 11h bileşiminin 50 MHz ¹³C-NMR spektrumu (CDCl₃)



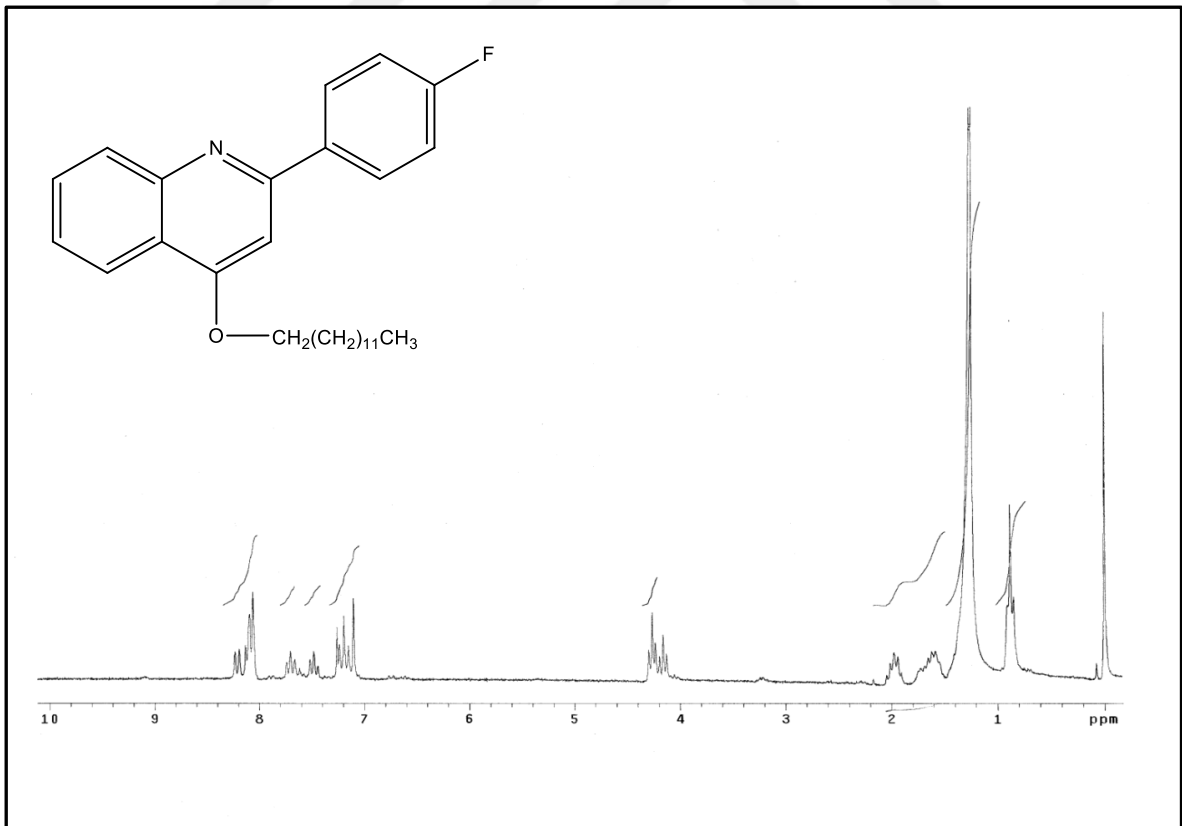
Ek Şekil 159. 11h bileşiminin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



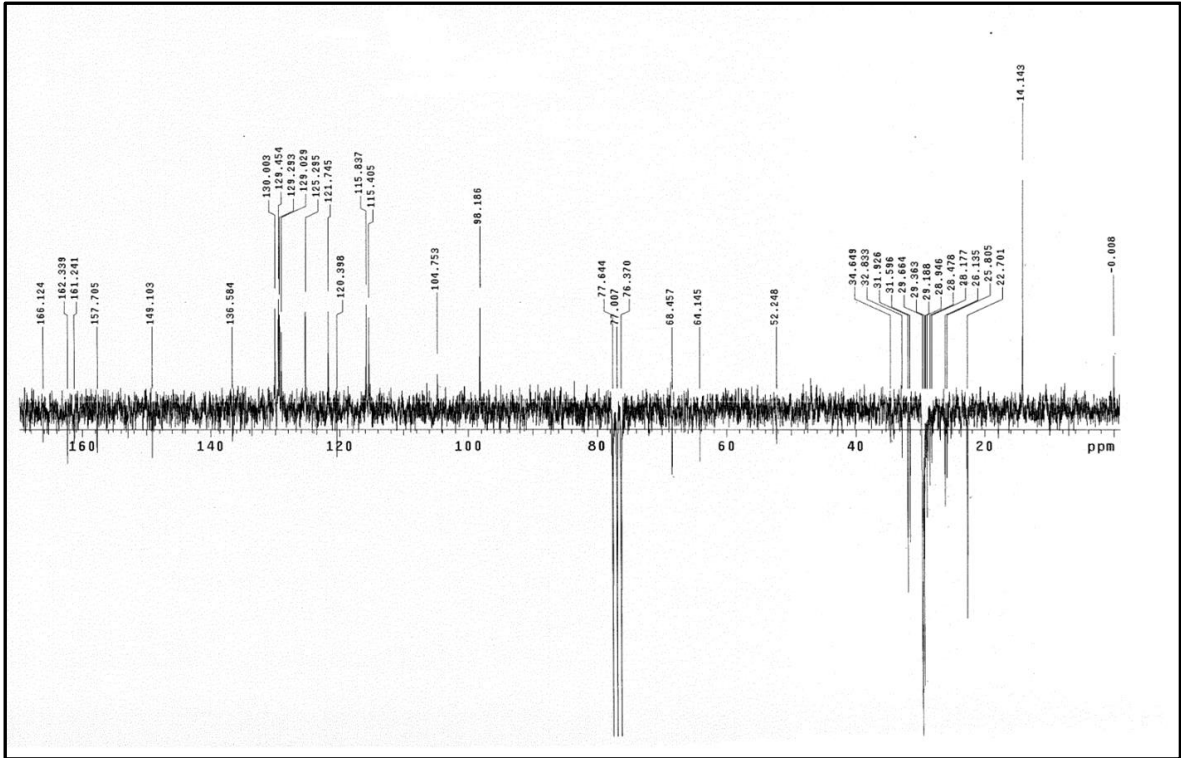
Ek Şekil 160. 11h bileşiminin LC/MS-MS spektrumu



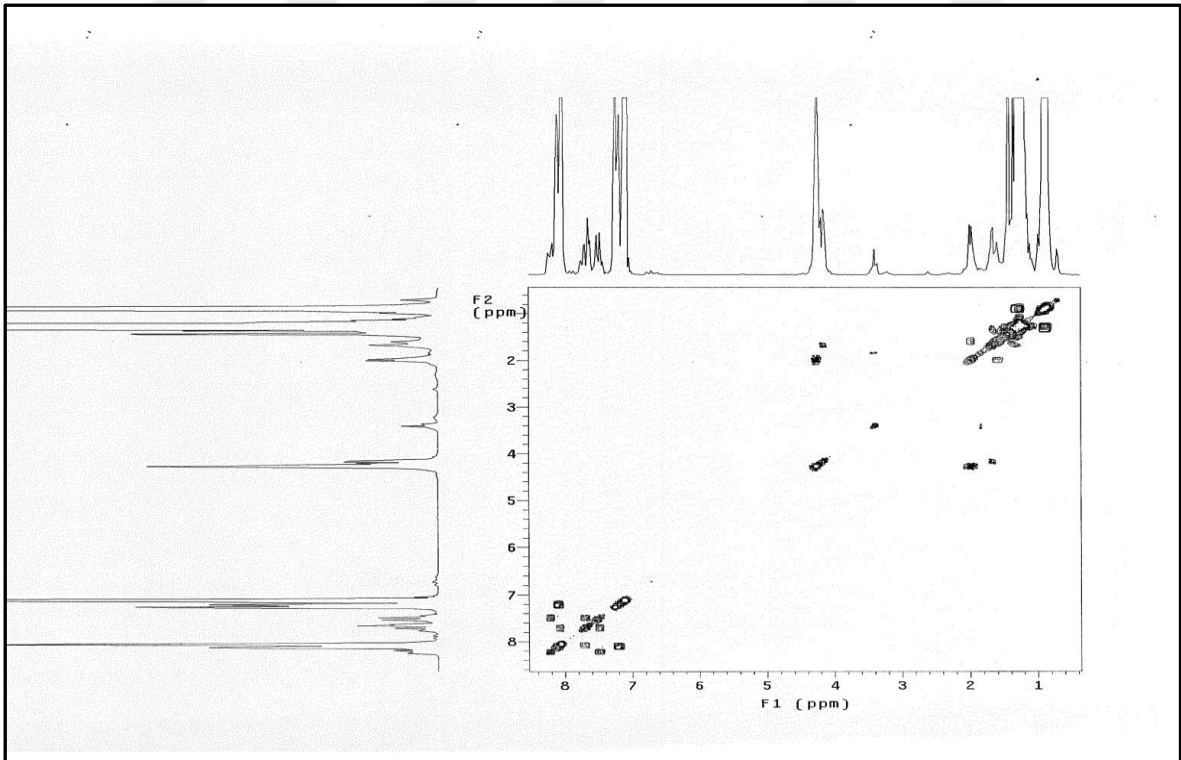
Ek Şekil 161. 11h bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



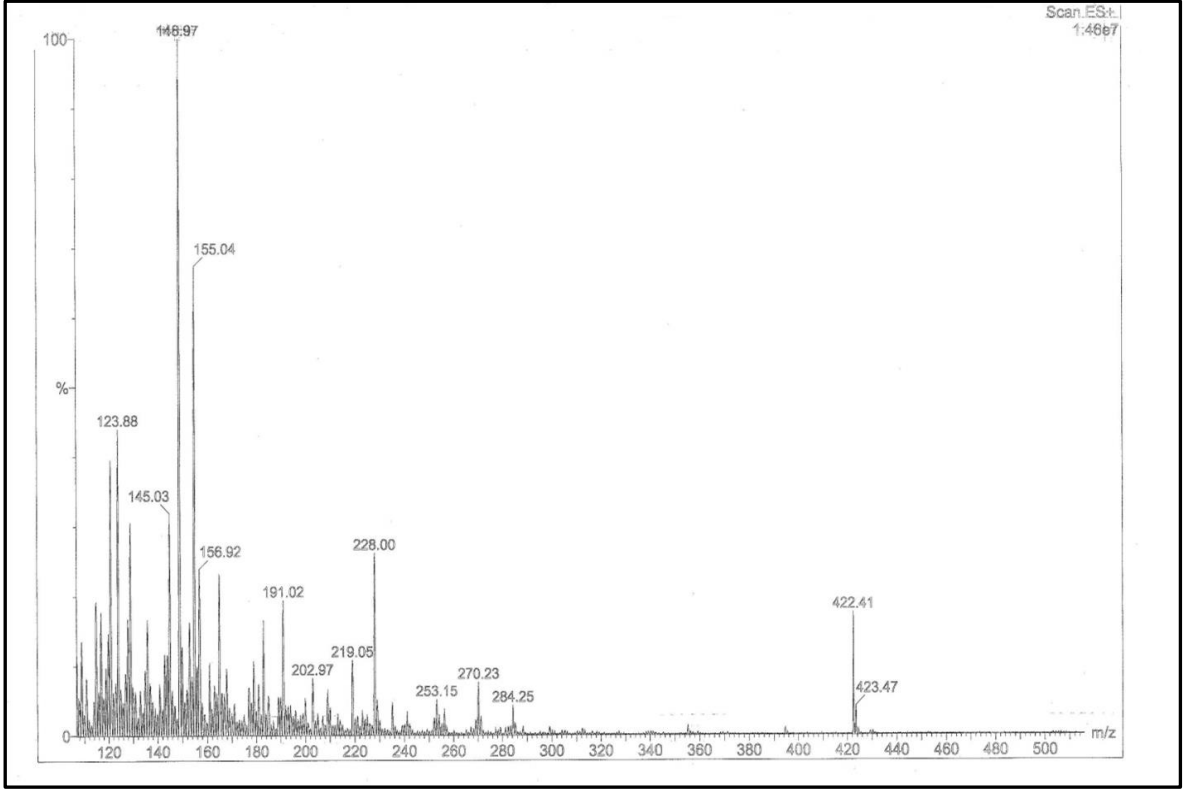
Ek Şekil 162. 11i bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



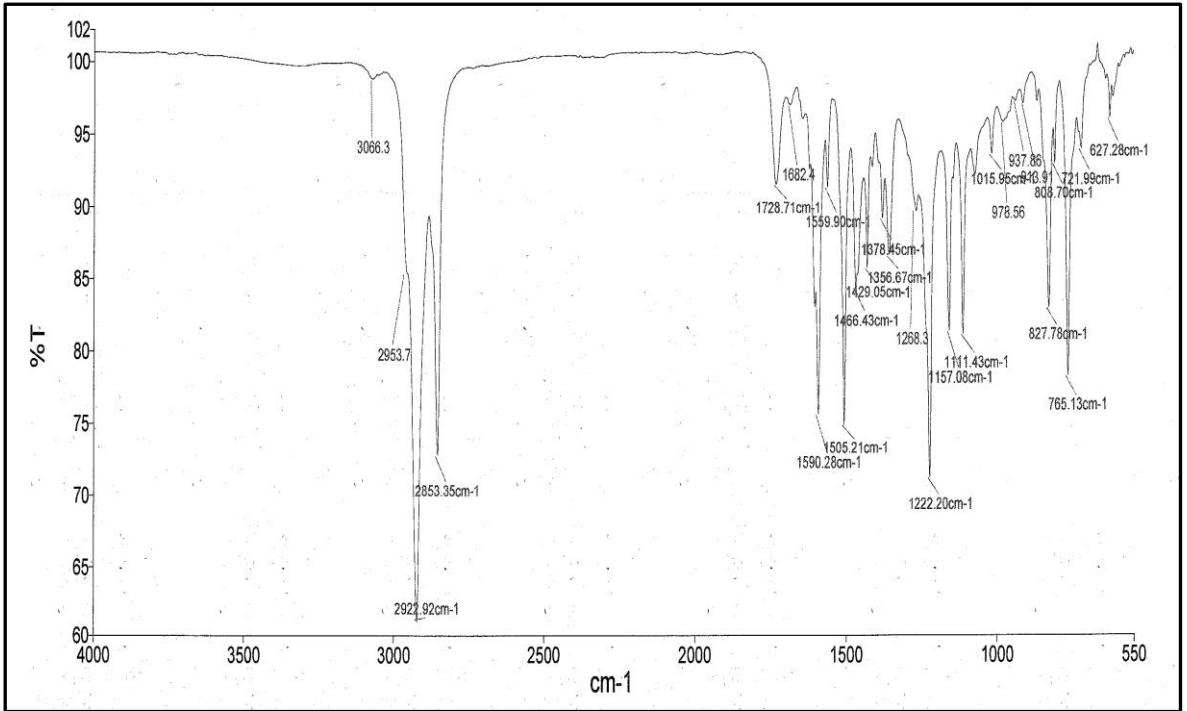
Ek Şekil 163. 111 bileşğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl_3)



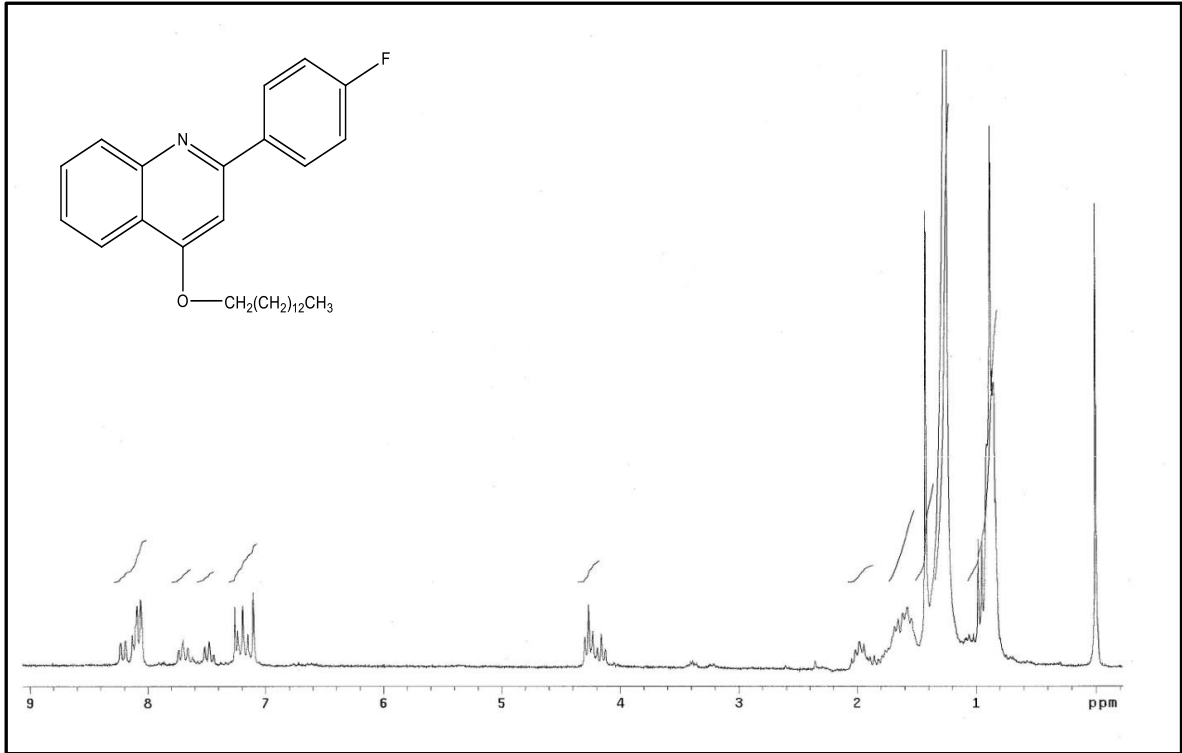
Ek Şekil 164. 111 bileşğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



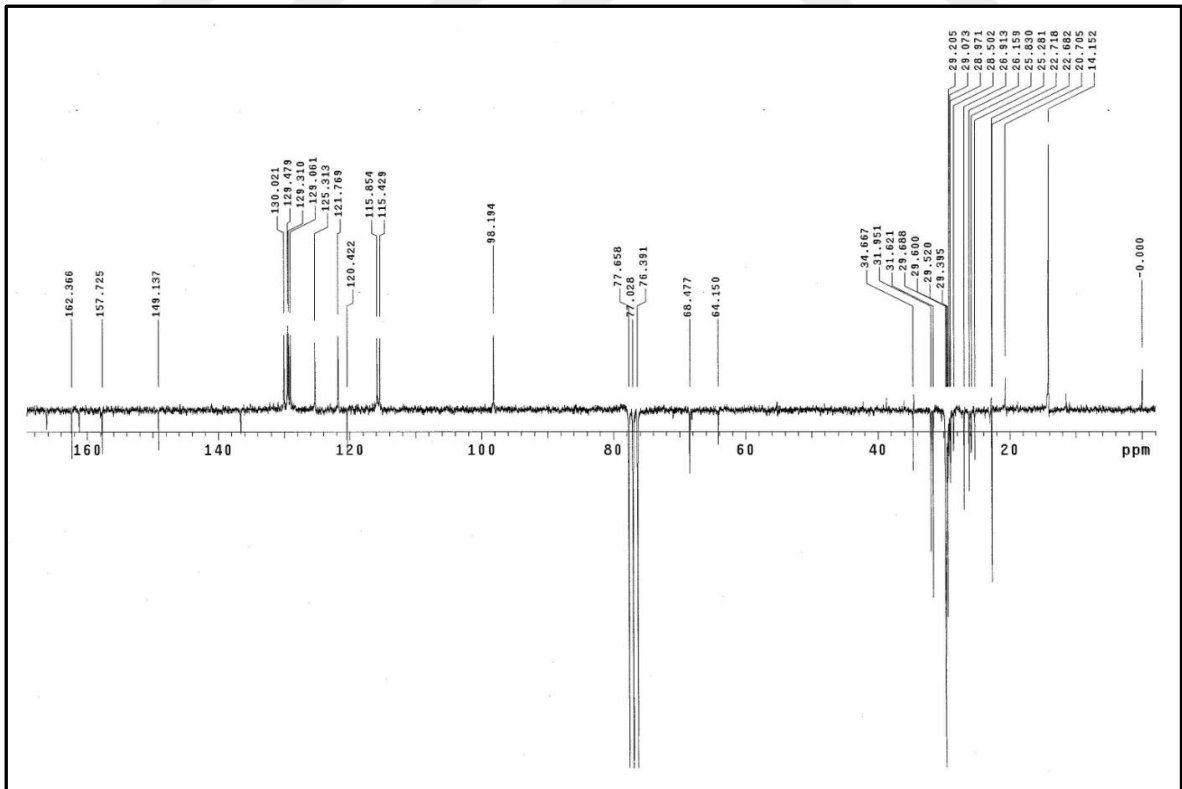
Ek Şekil 165. 111 bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



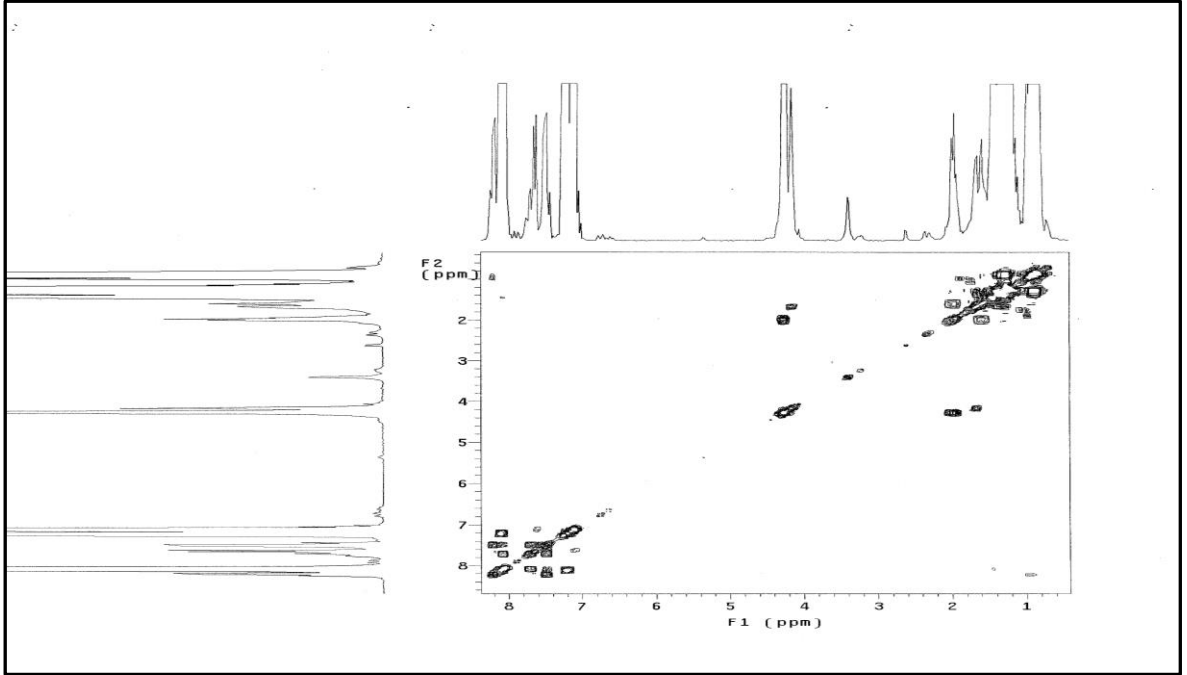
Ek Şekil 166. 111 bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



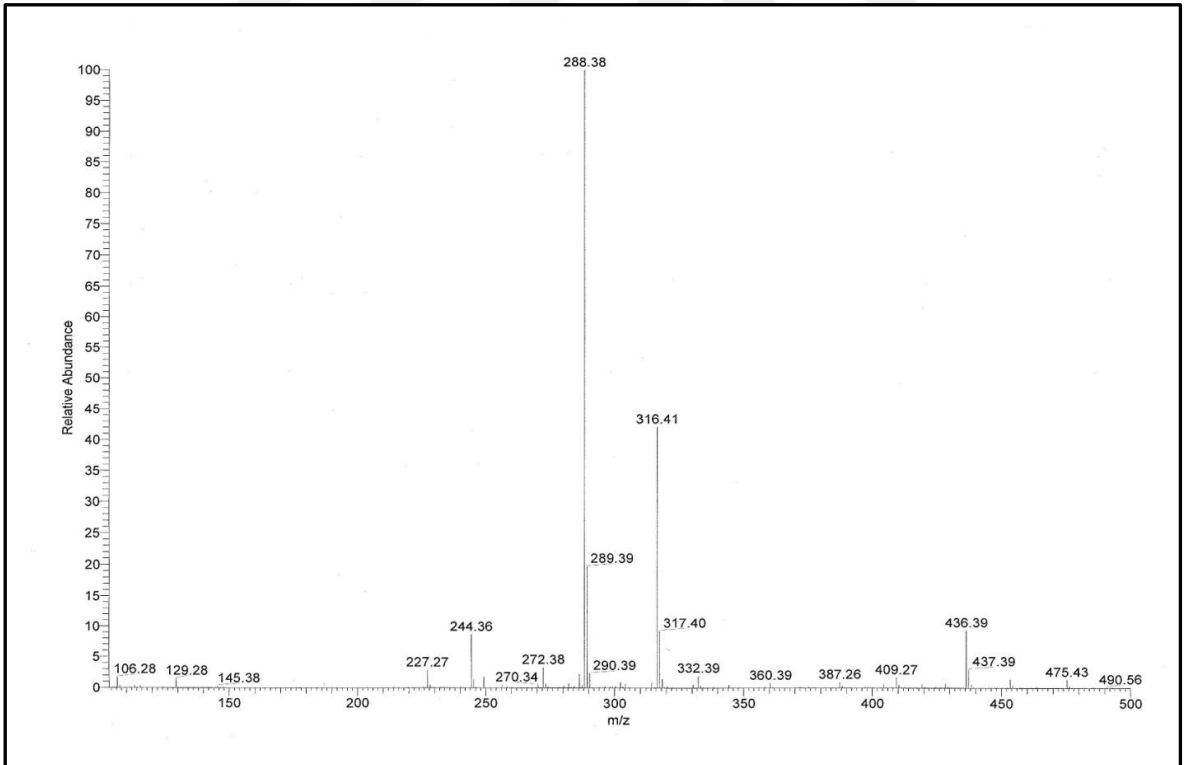
Ek Şekil 167. 11j bileşiğinin 200 MHz $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (CDCl₃)



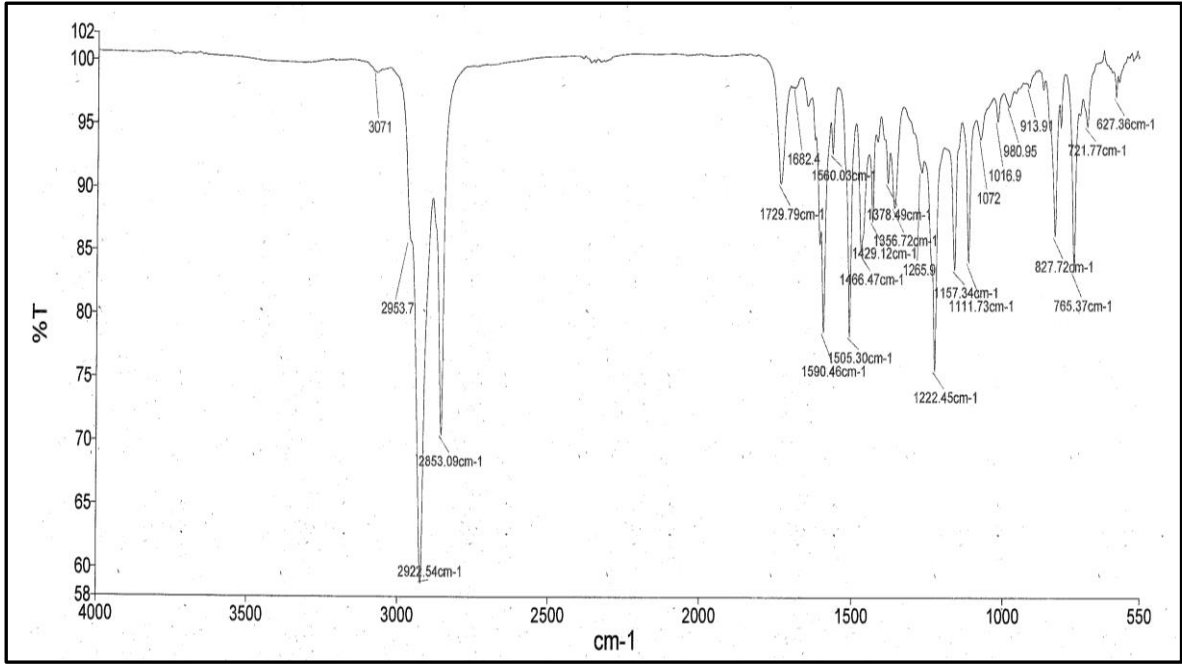
Ek Şekil 168. 11j bileşiğinin 50 MHz $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu (CDCl₃)



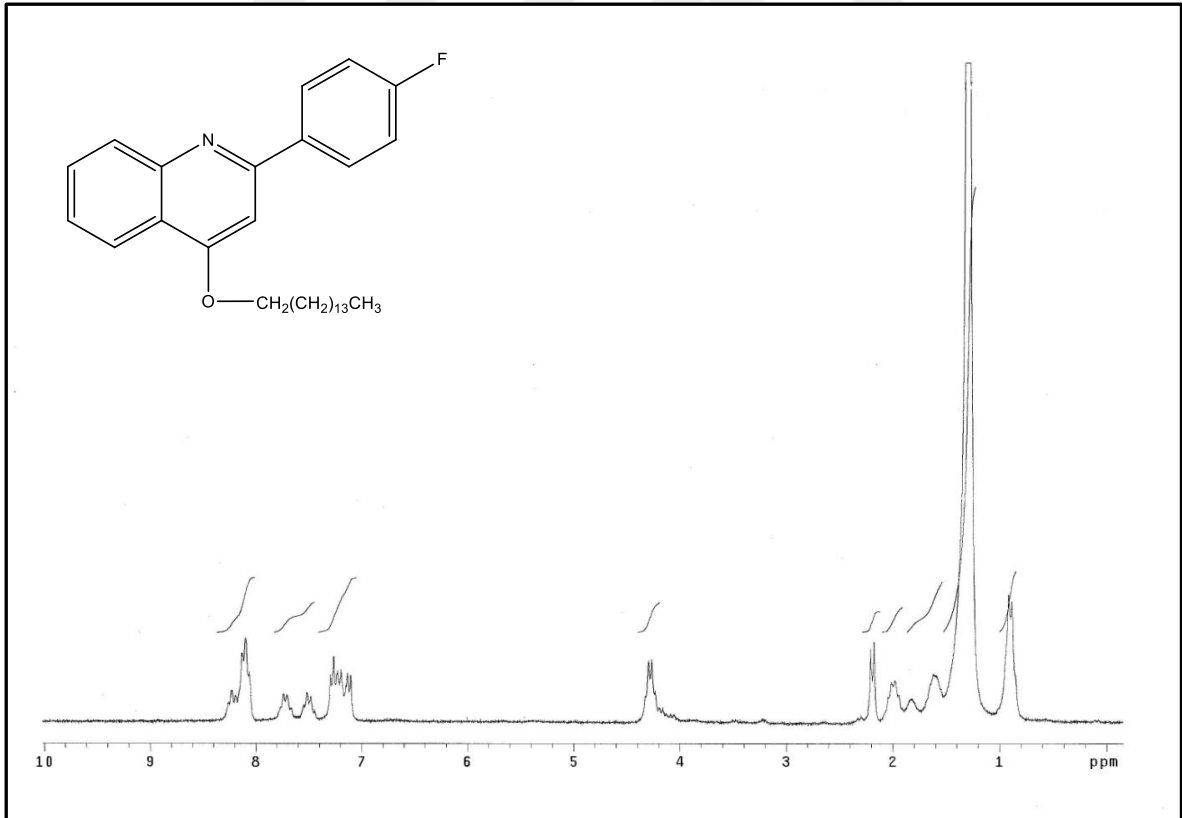
Ek Şekil 169. 11j bileşiğinin 200 MHz COSY spektrumu (CDCl_3)



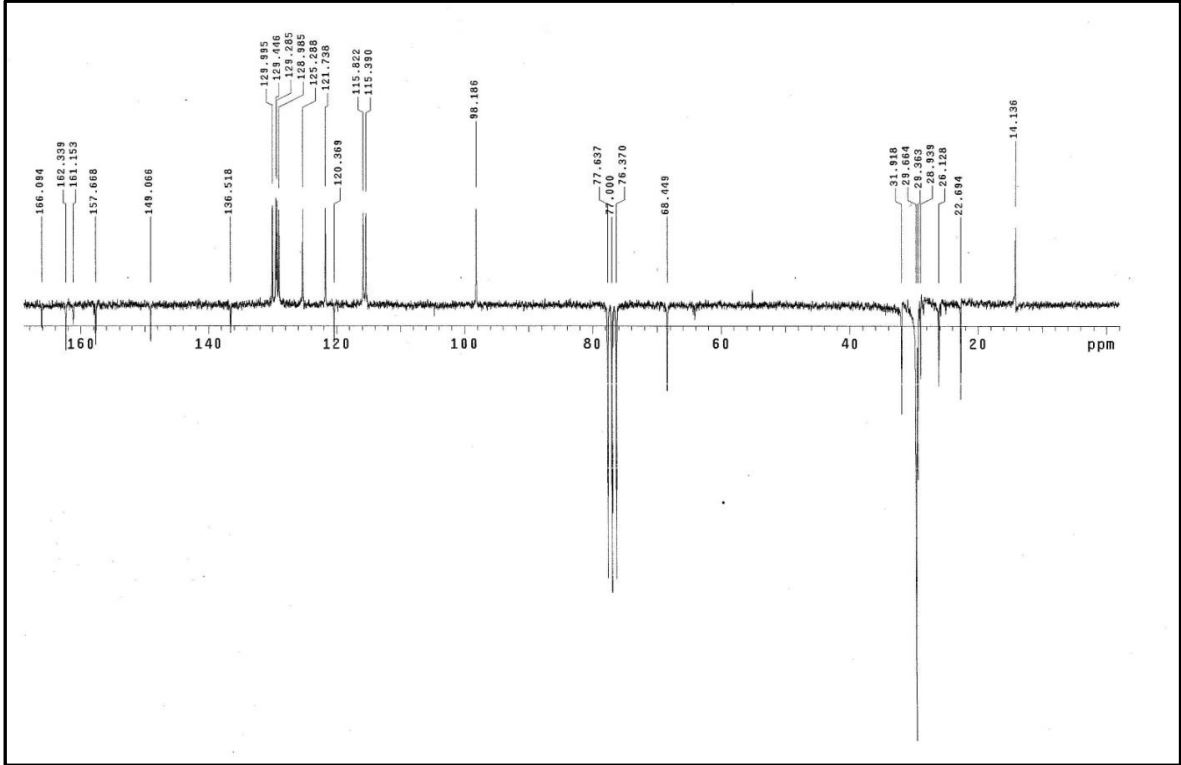
Ek Şekil 170. 11j bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



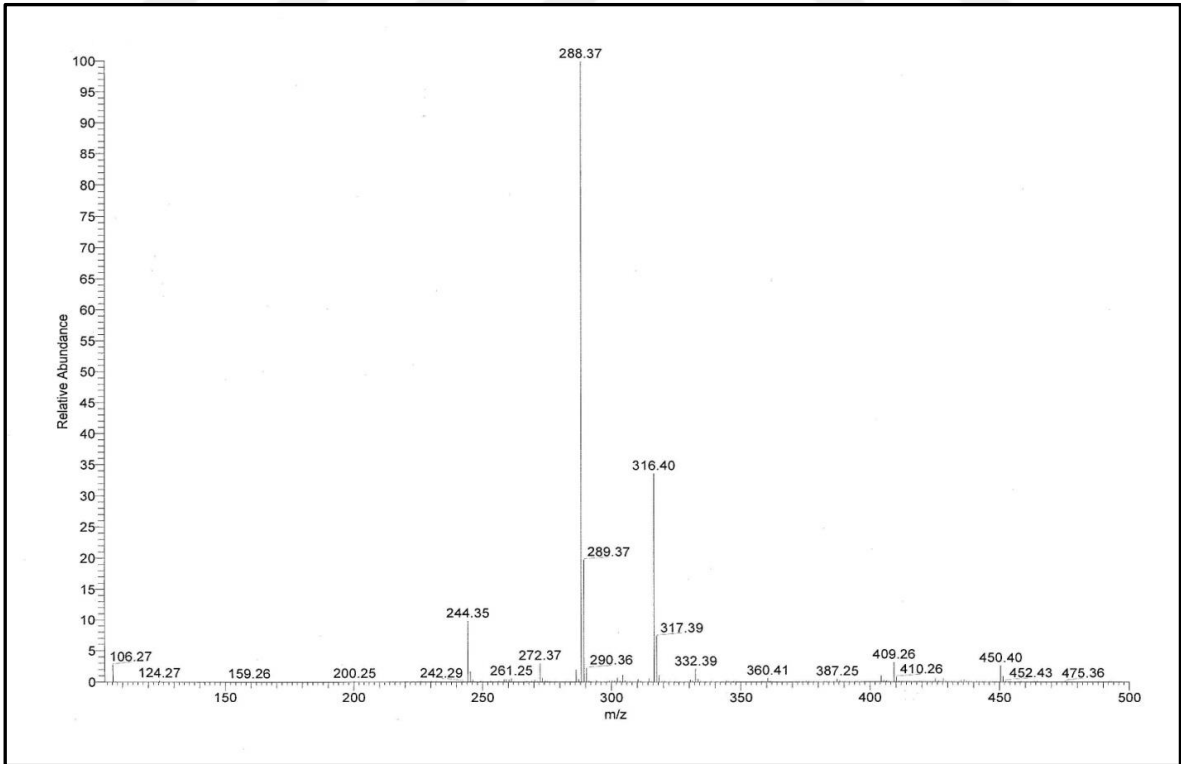
Ek Şekil 171. 11j bileşiğinin FT-IR spektrumu (ATR)



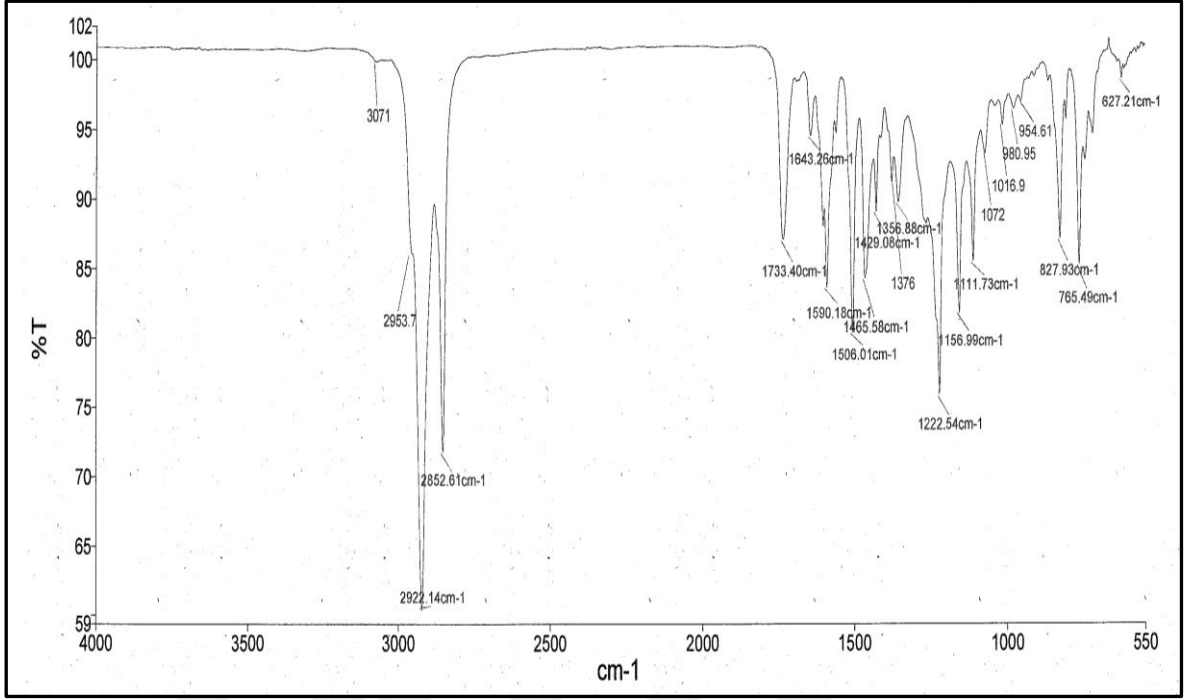
Ek Şekil 172. 11k bileşiğinin 200 MHz ¹H-NMR spektrumu (CDCl₃)



Ek Şekil 173. 11k bileşiğinin 50 MHz ^{13}C -NMR spektrumu (CDCl_3)



Ek Şekil 174. 11k bileşiğinin LC/MS-MS spektrumu



Ek Şekil 175. 11k bileşiminin FT-IR spektrumu (ATR)

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Trabzon'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Trabzon'da, lise öğrenimini ise Trabzon Süper Lisesi'nde tamamladı. 2003 yılında girdiği Karadeniz Teknik Üniversitesi Fatih Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği Bölümünden 2008 yılında onur öğrencisi olarak mezun oldu. 2009 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Programına kabul edildi. 2013-2014 bahar döneminde Erasmus Study-Internship Mobility programından yurt dışı staj hakkı kazanıp, Almanya'da bulunan Technical University Clausthal'da 3 ay staj yaptı. 2010 yılından beri Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır. Yabancı dili İngilizcedir.