

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**POLİHETEROSİKLIK BİYOAKTİF BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Serap BAŞOĞLU**

**HAZİRAN 2015**

**TRABZON**



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

**KİMYA ANABİLİM DALI**

**POLİHETEROSİKLİK BİYOAKTİF BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

**Serap BAŞOĞLU**

**Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde**

**“DOKTOR (KİMYA)”**

**Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 20 / 05 / 2015**

**Tezin Savunma Tarihi : 12 / 06 / 2015**

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

**Trabzon 2015**

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Kimya Anabilim Dalında  
Serap BAŞOĞLU Tarafından Hazırlanan**

**POLİHETEROSİKLİK BİYOAKTİF BİLEŞİKLERİN SENTEZİ**

**başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 26 /05/2015 gün ve 1604 sayılı  
kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda  
DOKTORA TEZİ  
olarak kabul edilmiştir.**

**Jüri Üyeleri**

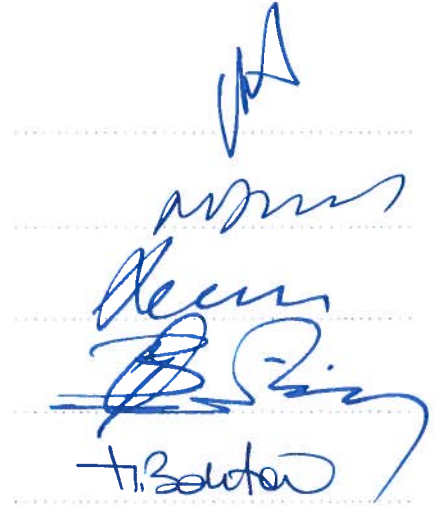
**Başkan : Prof. Dr. Nüket ÖCAL SUNGUROĞLU**

**Üye : Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ**

**Üye : Prof. Dr. Sema AYZAZ**

**Üye : Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN**

**Üye : Doç. Dr. Hakan BEKTAŞ**



**Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ**

**Enstitü Müdürü**

## ÖNSÖZ

111T427 nolu TÜBİTAK projesi tarafından desteklenen bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Tez konusunu belirleyen, çalışmalarım sırasında karşılaştığım bütün güçlüklerin aşılmasında beni yönlendiren, her türlü desteği ve imkânı sağlayan, değerli bilgilerinden yararlandığım, danışman hocam Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ'a şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ ve Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN'a, maddelerimizin biyolojik aktivite çalışmalarını yapan Prof. Dr. Şengül Alpay KARAOĞLU'na ve Doç. Dr. Sedar Ülker'e teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarımnda benden her türlü yardım ve fedakarlığı esirgemeyen değerli grup arkadaşlarım, Yrd. Doç. Dr. Şule Ceylan, Yrd. Doç. Dr. Hacer Bayrak, Yıldız Uygun, Arif Mermer, Meltem Menteşe, Havva Özkan ve Nuray Civelek'e destekleri ve yardımları için teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında her türlü sabrı gösterip, beni cesaretlendiren ve manevi destek sağlayan değerli nişanlım Olcay ÖZDEMİR'e çok teşekkür ediyorum.

Hayatımın her evresinde yanımda olan ve üzerimde her türlü emeği geçen, benden maddi, manevi hiçbir desteği esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

Serap BAŞOĞLU  
Trabzon 2015



## **TEZ ETİK BEYANNAMESİ**

Doktora Tezi olarak sunduğum ‘‘Poliheterosiklik Biyoaktif Bileşiklerin Sentezi’’ başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ ‘ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri kendim topladığımı, deneyleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 12/06/2015

Serap BAŞOğLU

## İÇİNDEKİLER

|   | <u>Sayfa No</u> |
|---|-----------------|
| ÖNSÖZ .....   | III             |
| TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....   | IV              |
| İÇİNDEKİLER.....  | V               |
| ÖZET .....  | X               |
| SUMMARY .....   | XI              |
| TABLolar DİZİNİ .....   | XII             |
| KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ .....   | XIII            |
| 1. GENEL BİLGİLER .....   | 1               |
| 1.1. Giriş.....   | 1               |
| 1.1.2. Yapılan Çalışmalar.....  | 19              |
| 1.1.2.1. 7-Amino Sefalosporanik Asit (7-aca) Kullanılarak Yapılan Sentezler.....  | 19              |
| 1.1.2.2. Etil-1-piperazin Karboksilat Kullanılarak Yapılan Sentezler .....  | 23              |
| 1.1.2.3. 1-(4-Florofenil)piperazin Kullanılarak Yapılan Sentezler .....   | 37              |
| 2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR.....   | 40              |
| 2.1. (6R,7R)-7-[[4-nitrofenil]sülfonil]amino}-sefalosporanik asit (58).....   | 40              |
| 2.2. (6R,7R)-3-[(Asetiloksi)metil]-7-[[4-amino fenil]sülfonil]amino}-<br>8-okso-5-tiya-1-azabisiklo [4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit (59).....                                  | 41              |
| 2.3. 4-Aminobenzen-sülfonil Klorür (60) .....   | 42              |
| 2.4. 4-[[Benzilamino]karbonotioil]amino} benzen-sülfonil klorür (61) .....  | 43              |
| 2.5. 4-[[Benzilamino]karbonil]amino} benzen-sülfonil klorür (62).....   | 43              |
| 2.6. 4-[(Anilinokarbonotioil)amino]benzen-sülfonil klorür (63).....   | 44              |
| 2.7. 4-[(Anilinokarbonil)amino]benzen-sülfonil klorür (64) .....  | 45              |
| 2.8. (6R,7R)-3-[(Asetiloksi)metil]-7-[[4-[[benzilamino]karbonotioil]amino }<br>fenil]sülfonil] amino}-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-<br>karboksilik asit (65) ..... | 45              |
| 2.9. (6R,7R)-3-[(Asetiloksi)metil]-7-[[4-[[benzilamino]karbonil]amino } fenil]<br>sülfonil]amino}-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik<br>asit (66).....       | 46              |

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 2.10. | (6R,7R)-3-[(Asetiloksi)metil]-7-[(4-[(anilinokarbonotioil)amino]fenil)sülfonil]amino]-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit (67).....                                 | 47 |
| 2.11. | (6R,7R)-3-[(Asetiloksi)metil]-7-[(4-[(anilinokarbonil)amino]fenil)sülfonil]amino]-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit (68).....                                     | 48 |
| 2.12. | 4-{[4-(4-Klorofenil)-3-benzil-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]amino} benzensülfonil klorür (69).....  | 49 |
| 2.13. | 4-{[4-(4-Klorofenil)-3-benzil-1,3-oksazol-2(3H)-iliden]amino} benzensülfonil klorür (70) .....   | 50 |
| 2.14. | 4-{[4-(4-Klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]amino} benzensülfonil klorür (71).....   | 51 |
| 2.15. | 6R,7R)-3-[(Asetiloksi)metil]-7-[(4-[(4-(4-klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]amino} fenil)sülfonil]amino]-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit (72) .....  | 52 |
| 2.16. | (6R,7R)-3-[(Asetiloksi)metil]-7-[(4-[(4-(4-klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]amino} fenil)sülfonil]amino]-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit (73) ..... | 53 |
| 2.17. | Etil 4-(2-floro-4-nitrofenil)piperazin-1-karboksilat (74) .....  | 54 |
| 2.18. | Etil 4-(4-amino-2-florofenil)piperazin-1-karboksilat (75).....   | 55 |
| 2.19. | 76-78 Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi .....   | 56 |
| 2.20. | Etil 4-(2-floro-4-[[piridin-4-ilmetlen]amino} fenil)piperazin-1-karboksilat (76) .....   | 56 |
| 2.21. | Etil 4-(2-floro-4-[[4-nitrofenil]metilen]amino} fenil)piperazin-1-karboksilat (77) .....   | 57 |
| 2.22. | Etil 4-(4-[[4-bromofenil]metilen]amino}-2-florofenil)piperazin-1-karboksilat (78) .....  | 58 |
| 2.23. | Etil 4-{2-floro-4-[(2-hidroksibenzilidin)amino]fenil}piperazin-1-karboksilat (79) .....  | 58 |
| 2.24. | Etil 4-(2-floro-4-[[4-metoksifenil]metilen]amino} fenil)piperazin-1-karboksilat (80) .....   | 59 |
| 2.25. | Etil-4-(2-floro-4-[[1H-indol-3-ilmetlen]amino} fenil)piperazin-1-karboksilat (81) .....  | 60 |
| 2.26. | Etil 4-(4-(2-etoksi-2-oksoetilamino)-2-florofenil)piperazin-1-karboksilat (82) .....   | 61 |
| 2.27. | Etil 4-{2-floro-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]fenil}piperazin-1-karboksilat (83) .....   | 62 |
| 2.28. | Etil 4-[4-({2-[2-(anilinokarbonotioil)hidrazino]-2-oksoetil}amino)-2-florofenil] piperazine1-karboksilat (84) .....  | 63 |
| 2.29. | Etil-4-(4-[[5-anilino-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metil]amino}-2-  |    |

|       |   |    |
|-------|---|----|
|       | florofenil) piperazin-1-karboksilat (85) .....  | 63 |
| 2.30. | Etil 4-(2-floro-4-{{(4-fenil-5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil}amino}fenil)piperazin-1-karboksilat (86) .....   | 64 |
| 2.31. | Etil-4-[4-(3-{2-[5-(4-klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3 <i>H</i> )-iliden]hidrazino}-3-oksoetil)-2-florofenilamino]piperazin-1-karboksilat (87) .....   | 65 |
| 2.32. | Etil-4-(2-floro-4-{{(5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil}amino}fenil)piperazin-1-karboksilat (88) .....  | 66 |
| 2.33. | {{[(5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-6-{{[5-{{4-[4-(etoksikarbonil)piperazin-1-il]-3-florofenil}amino]metil]-2-tiokso-1,3,4-oksadiazol-3(2 <i>H</i> )-il]metil}amino)-penisillanik asit trietilamonyum tuzu (89) .....      | 67 |
| 2.34. | Etil 4-(2-etoksi-2-oksoetil)piperazin-1-karboksilat (90).....   | 68 |
| 2.35. | Etil 4-(2-hidrazino-2-oksoetil)piperazin-1-karboksilat (91) .....   | 69 |
| 2.36. | Etil 4-(2-{2-[(benzilamino)karbonotioil]hidrazino}-2-oksoetil)piperazin-1-karboksilat (92) .....  | 69 |
| 2.37. | Etil 4-{2-[2-(3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)hidrazino]-2-okso etil}piperazin-1-karboksilat (93) .....  | 70 |
| 2.38. | Etil 4-(2-{2-[3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3 <i>H</i> )-iliden]hidrazino}-2-oksoetil)piperazin-1-karboksilat (94).....   | 71 |
| 2.39. | Etil 4-{{5-(benzilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metil}piperazin-1-karboksilat (95).....  | 72 |
| 2.40. | Etil 4-[(4-benzil-5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-karboksilat (96) .....  | 73 |
| 2.41. | Etil 4-[(5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]piperazin-1-karboksilat (97) .....  | 73 |
| 2.42. | 7-{4-[(4-Benzil-3-{{4-(etoksikarbonil)piperazin-1-il]metil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (98).....         | 74 |
| 2.43. | 7-{4-[(4-benzil-3-{{4-(etoksikarbonil)piperazin-1-il]metil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (99) ..... | 75 |
| 2.44. | Etil-4-{{4-benzil-1-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]metil}piperazin-1-karboksilat (100).....   | 76 |
| 2.45. | Etil-4-{{4-benzil-1-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il}metil}piperazin-1-karboksilat (101).....   | 77 |
| 2.46. | Etil-4-[(4-benzil-1-{{(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)amino]metil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-karboksilat (102) .....                   | 78 |
| 2.47. | Etil 4-{{4-benzil-1-[2-(4-klorofenil)-2-oksoetil]-5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il}metil}piperazin-1-karboksilat (103).....  | 79 |

|           |   |    |
|-----------|---|----|
| 2.48.     | Etil 4-({4-benzil-1-[2-(4-klorofenil)-2-hidroksietil]-5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il}metil)piperazin-1-karboksilat (104).....  | 80 |
| 2.49.     | Etil 4-({4-benzil-1-[2-[(4-klorobenzil)oksi]-2-(4-klorofenil)etil]-5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il}metil)piperazin-1-karboksilat (105) .....  | 80 |
| 2.50.     | Etil 4-[(4-benzil-1-{2-(4-klorofenil)-2-[(2,6-diklorobenzil)oksi]etil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-karboksilat (106) .....  | 81 |
| 2.51.     | (6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-3-[(Asetiloksi)metil]-7-({[5-{{4-(etoksikarbonil)piperazin-1-il]metil}-2-tiokso-1,3,4-oksadiazol-3(2 <i>H</i> )-il]metil}amino)-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit (107).....   | 82 |
| 2.52.     | 7-(4-{{5-{{4-(Etoksikarbonil)piperazin-1-il]metil}-2-tiokso-1,3,4-oksadiazol-3(2 <i>H</i> )-il]metil}piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilik asit (108) .....                                       | 83 |
| 2.53.     | 1-Siklopropil-7-(4-{{5-{{4-(etoksikarbonil)piperazin-1-il]metil}-2-tiokso-1,3,4-oksadiazol-3(2 <i>H</i> )-il]metil}piperazin-1-il)-6-floro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilik asit (109) .....                                | 84 |
| 2.54.     | Etil [4-(4-florofenil)piperazin-1-il]asetat (110).....  | 85 |
| 2.55.     | 2-[4-(4-Florofenil)piperazin-1-il]asetohidrazit (111) .....   | 86 |
| 2.56.     | <i>N</i> -Etil-2-{{4-(4-florofenil)piperazin-1-il]asetil}hidrazinkarbotiyoamid (112) .....  | 86 |
| 2.57.     | 4-Etil-5-{{4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil}-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiol (113) .....   | 87 |
| 2.58.     | 114-117 Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi .....  | 88 |
| 2.59.     | (5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-6-{{[(4-etil-3-{{4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]amino}-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asit (114)..... | 88 |
| 2.60.     | (6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> )-3-[(Asetiloksi)metil]-7-{{[(4-etil-3-{{4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]amino}-sefalo sporanik asit (115).....                             | 89 |
| 2.61.     | 7-{{4-[(4-Etil-3-{{4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]norfloksazin (116).....  | 90 |
| 2.62.     | 7-{{4-[(4-Etil-3-{{4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-6-floro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilik asit (117) .....                                | 91 |
| 2.63.     | Antimikrobial Aktivite .....  | 92 |
| 2.63.1.   | Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu .....  | 92 |
| 2.63.1.1. | Misel Gelişiminin İnhibishon Deneyi .....   | 93 |
| 2.63.2.   | Minimal İnhibisyon Yöntemi (MIC).....   | 93 |
| 2.64.     | Anti Üreaz Aktivitelerin Belirlenmesi .....   | 93 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 2.65. | Antilipaz Aktivitelerin Belirlenmesi .....  | 94  |
| 2.66. | $\alpha$ -Glukozidaz İnhibisyonu Aktivitelerinin Belirlenmesi.....                | 95  |
| 2.67. | Sentezlenen Bileşiklerin Anti $\beta$ -Laktamaz Aktivitelerinin Belirlenmesi..... | 95  |
| 3.    | TARTIŞMA.....   | 108 |
| 4.    | SONUÇLAR.....   | 129 |
| 5.    | ÖNERİLER .....  | 131 |
| 6.    | KAYNAKLAR .....   | 132 |
| 7.    | EKLER .....   | 143 |

ÖZGEÇMİŞ

Doktora Tezi

ÖZET

POLİHETEROSİKLİK BİYOAKTİF BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Serap BAŞOĞLU

Karadeniz Teknik Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı  
Danışman: Prof. Dr. Neslihan Demirbaş  
2015, 142 Sayfa, 126 Sayfa Ek

Başka yollarla elde edilemeyen ve 7-aca iskeleti içeren 1,3-tiyazol bileşiklerinin (72, 73) sentezi için, 1,3-tiyazol-2(3*H*)-ilidenaminobenzensülfonil klorürlerin 7-aca ile kondenzasyonuna başvurulmuştur. Birer imin bileşiği olan 76-81 nolu bileşikler etil 4-(4-amino-2-florofenil)piperazin-1-karboksilat (75)'in çeşitli aromatik aldehytler ile muamelesi sonucu sentezlenmiştir. Piperazin halkası içeren triazol türevleri olan 86, 96 113 nolu bileşikler, 1,3-tiyazol türevi olan 87, 94; 1,3-oksazol türevi olan 93 nolu bileşik, karşılık gelen aminler olan etil 4-(4-amino-2-florofenil)piperazin-1-karboksilat (75), etil 4-(2-hidrazino-2-oksoetil)piperazin-1-karboksilat (91) ve 2-[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]asetohidrazit (111) bileşiklerinden başlanarak elde edilmiştir. Yine bu başlangıç bileşikleri (75, 91 ve 111) çeşitli halka kapanmaları üzerinden 1,3,4-tiyadiazol türevlerine (85, 95), 1,3,4-oksadiazol türevlerine (88, 97) dönüştürülmüştür. Birer konazol türevi olarak düşünülebilen 104 ve 105 nolu bileşiklerin sentezi ise, 96 nolu triazolden başlanarak gerçekleştirilmiştir. 88, 96, 97 ve 113 Nolu aktif hidrojen bileşiklerinin formaldehit varlığında uygun aminler ile muamelesi karşılık gelen Mannich bazlarının (89, 98-102, 107-109, 114-117) oluşumuna yol açmıştır. Sentezlenen bütün yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik teknikler kullanılarak aydınlatılmış ve biyolojik aktiviteleri incelenerek içlerinden bazılarının iyi derecelerde aktivite gösterdikleri bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** 7-aca, piperazin, 1,2,4-triazol, 1,3-tiyazol, Mannich bazı, Schiff bazı, norfloksazin, biyolojik aktivite.

PhD. Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF POLYHETEROCYCLIC BIOACTIVE COMPOUNDS

Serap BAŞOĞLU

Karadeniz Technical University  
The Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Chemistry Graduate Program  
Supervisor: Prof. Neslihan DEMİRBAŞ  
2015, 142 Pages, 126 Appendix Pages

The synthesis of 1,3-thiazoles containing 7-aca skeleton (72, 73), which could not be obtained by other methods, was performed from the condensation of 1,3-thiazol-2(3*H*)-ylidenaminobenzensulfonyl chlorides with 7-aca. The imine compounds 76-81, were obtained from the reaction of ethyl 4-(4-amino-2-fluorophenyl)piperazin-1-carboxylate (**75**) with several aromatic aldehydes. Piperazine containing triazoles 86, 96 113; 1,3-thiazoles 87, 94; 1,3-oxazole 93, were synthesized starting from the corresponding amines ethyl 4-(4-amino-2-fluorophenyl)piperazin-1-carboxylate (**75**), ethyl 4-(2-hydrazino-2-oxoethyl)piperazin-1-carboxylate (**91**) and 2-[4-(4-fluorophenyl)piperazin-1-yl]acetohydrazide (**111**). These precursors (75, 91 ve 111) were converted to the corresponding 1,3,4-thiadiazoles (85, 95) and 1,3,4-oxadiazoles (88, 97) via several steps. The synthesis of compounds 104 and 105, which can be considered as conazole derivatives, was carried out starting from the triazole, 96. The treatment of the active hydrogen compounds 88, 96, 97 and 113 with suitable amines in the presence of formaldehyde afforded the corresponding Mannich bases (89, 98-102, 107-109, 114-117). The structures of the obtained compounds were confirmed by on the basis of spectroscopic methods. All the new compounds were screened for their biological activities and some of them were found to be active.

**Key Words:** 7-aca, piperazine, 1,2,4-triazole, 1,3-thiazole, Mannich base, Schiff base, norfloxazin, biological activity.



## TABLULAR DİZİNİ

|  | <b><u>Sayfa No</u></b> |
|--|------------------------|
| Tablo 1. Sentezlenen yeni bileşiklerin formülleri .....  | 96                     |
| Tablo 2. Sentezlenen yeni bileşiklerin antimikrobial aktivite sonuçları (mm) .....   | 103                    |
| Tablo 3. Sentezlenen yeni bileşiklerin antimikrobial aktivite sonuçları ( $\mu\text{g/mL}$ ).....                                  | 104                    |
| Tablo 4. Sentezlenen yeni bileşiklerin antiüreaz aktivite sonuçları .....  | 105                    |
| Tablo 5. Sentezlenen yeni bileşiklerin antilipaz aktivite sonuçları .....  | 106                    |
| Tablo 6. Sentezlenen yeni bileşiklerin anti- $\alpha$ -glukozidaz aktivite sonuçları .....   | 107                    |
| Tablo 7. Sentezlenen yeni bileşiklerin anti $\beta$ -laktamaz inhibisyonları.....  | 107                    |
| Tablo 8. 69 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri .....  | 114                    |
| Tablo 9. 70 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri .....  | 114                    |
| Tablo 10. 71 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri ..... | 115                    |
| Tablo 11. 87 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri ..... | 116                    |
| Tablo 12. 94 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri ..... | 117                    |
| Tablo 13. 93 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri ..... | 119                    |

## KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

|                   |   |
|-------------------|---|
| ACD               | : Advanced Chemistry Development                                    |
| APT               | : Karbon türünü belirten spektrum                                   |
| Ar                | : Aromatik halka  |
| CaCl <sub>2</sub> | : Kalsiyum klorür   |
| cm                | : Santimetre  |
| D <sub>2</sub> O  | : Dötero dimetil sülfoksit  |
| dk                | : Dakika  |
| DMF               | : Dimetil formamid  |
| DMSO              | : Dimetil sülfoksit   |
| TEA               | : Trietilamin   |
| CS <sub>2</sub>   | : Karbondisülfür  |
| THF               | : Tetrahidrofuran   |
| e.n               | : Erime noktası   |
| EI (MS)           | : Kütle Spektrometresi (Electrospray Ionization Spectrometry)       |
| FT-IR             | : Infrared Spektrometresi (Fourier Transform Infrared Spectrometry) |
| HMBC-2D           | : Heteronuclear Multiple Bond Correlation                           |
| Hz                | : Hertz   |
| İTK               | : İnce tabaka kromatografisi  |
| J                 | : Jiromanyetik sabit  |
| m/z               | : Kütle / yük oranı   |
| MA                | : Molekül ağırlığı  |
| MİK               | : Minimum inhibisyon konsantrasyonu                                 |
| mL                | : Mililitre   |
| NMR               | : Nükleer manyetik rezonans   |
| brs               | : Broad (geniş) singlet   |
| d                 | : Dublet  |
| m                 | : Multiplet   |
| q                 | : Kuartet   |
| s                 | : Singlet   |
| t                 | : Triplet   |

|                     |                                    |
|---------------------|------------------------------------|
| [M] <sup>+</sup>    | : Moleküler iyon                   |
| °C                  | : Santigrat derece                 |
| <sup>13</sup> C NMR | : Karbon Nükleer Manyetik Rezonans |
| <sup>1</sup> H NMR  | : Proton Nükleer Manyetik Rezonans |
| 1D                  | : Bir boyutlu                      |
| 2D                  | : İki boyutlu                      |
| 6-APA               | : 6-Amino penisillanik asit        |
| 7-ACA               | : 7-Amino sefalosporanik asit      |
| δ                   | : Kimyasal kayma (ppm)             |
| ν                   | : Dalga sayısı (cm <sup>-1</sup> ) |

## 1. GENEL BİLGİLER

### 1.1. Giriş

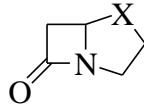
Modern çağda antibiyotikler en büyük tıbbi gelişmeler olarak kabul edilmiştir. 1929'da Alexander Fleming'in *Penicillium notatum* adlı küf mantarında penisilini tesadüfen keşfetmesi tıp dünyasında büyük bir çığır açmış ve zamanla mikroorganizmalardan elde edilen antibiyotikler çeşitli bakterilere karşı kullanılarak başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Yeryüzünde artık bakteri kalmayacağı düşünülüyordu ki zamanla ilginç bir gerçek fark edilmiştir; bakteriler antibiyotiklere karşı zamanla direnç kazanmaktadır [1, 2].

Antibiyotik, 1942 yılında Walksman tarafından su şekilde tanımlanmıştır: "Mikroorganizmalar tarafından üretildiği halde, diğer mikroorganizmaları öldüren veya gelişimini engelleyen maddeler antibiyotiktir" [3]. Bugün kabul edilen teknik tanımlardan birine göre ise "Antibiyotikler; enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan ve bakteri, mantar, parazit gibi mikroorganizmaların çoğalmasını durdurarak veya onları öldürerek etkili olan bir ilaç grubudur" [3, 4].

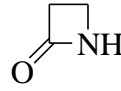
Günümüzde gittikçe artan mikrobiyal tehditler, hastanelerde antibakteriyel direnç artışı ile birleştiğinde halk sağlığı için endişe verici oranlara ulaşmaktadır ve direnç gelişimi tıbbın önündeki en büyük engellerden biri olarak kabul edilmektedir. Bunlar arasında, ölüme yol açma oranları yüksek penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae*, vankomisin dirençli *Enterococci*, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* ve çoklu dirençli *Salmonellae* gibi özellikle çoklu ilaç direnci gösteren gram pozitif bakteriler, bilimsel toplulukların en çok üzerinde çalıştığı konu haline gelmiştir [5]. Çoklu ilaç direnci, bir mikroorganizmanın yapısı ve etkisi farklı birçok antimikrobial maddeye karşı dirençli hale gelmesi olarak tanımlanmaktadır [6-8]. Dirençli patojenlere örnek olarak verilebilecek bir diğer mikroorganizma olan *Streptococcus pneumoniae*, ciddi üst solumun yolu enfeksiyonlarına yol açan bir mikroorganizmadır ve literatür verilerine göre, zatürre, menenjit, kan zehirlenmesi gibi enfeksiyonlar nedeniyle yıllık yaklaşık 3 milyon ölüme yol açmaktadır. *Streptococcus pneumoniae*'nin penisiline karşı %39'luk bir oranda direnç geliştirmesi de bir diğer problem olarak karşımıza çıkmaktadır [9-11].

Antibiyotiklere karşı direnç gelişimi popüler bilimsel makalelerde neredeyse günlük olarak bildirilmektedir. Dünya sağlık örgütü WHO tarafından “mikroorganizmalar ile savaşmakta kullanılan mucize silahlar” olarak tanımlanan antibiyotikler bütün farmasötik bileşikler içinde en çok bilinen ve en başarılı grup olarak kabul edilmektedir. Antimikrobial direnç, antibiyotiklerin gerek tedavi amaçlı normal dozlarda kullanımı ve gerekse uygun olmayan kullanımı sonucu gelişmektedir. Bir antibiyotiğin uygun olmayan kullanımında kasıt, doktor tarafından reçete edilmeyen şekliyle veya aşırı dozda kullanımınıdır. Tıbbi profesyonellerin hedefi, daha iyi hijyen şartları uygulayarak, enfeksiyonları azaltarak, hastane enfeksiyonlarını kontrol altına alarak, hastalık kaynağını ortadan kaldırarak ve yeni tedavi yolları geliştirerek antibiyotik dirençli genlerin artışıını yavaşlatmak olarak bildirilmektedir. Kullanılan antibiyotik her zaman tam olarak metabolize edilememekte orijinal yapılarını koruyarak çevreye atılmaktadır. Dış çevrede antibiyotik varlığı ve yayılması (sularla vs) bakteride antibiyotik direncinin ortaya çıkışına neden olmaktadır. Özellikle, çok çeşitli antibiyotik atıklarının ve bakterilerin yoğun olarak bulunduğu yerler olan atık su arıtma tesislerinde bakteriler o antibiyotiklere karşı kolaylıkla direnç geliştirir ve direnç genlerini, arıtma tesisinden çıkışları sırasında çevreye yayarlar ve kolaylıkla etraftaki bakterilere ve patojenlere transfer ederler. Son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, insanlarda tam metabolize edilemeyen antibiyotiklerin uygun olmayan şartlarda yok edilmesi, çevreye yayılan antibiyotiklerin ana kaynağını oluşturmaktadır ve bu durum, bakterilere, büyüme ve üremelerini devam ettirecek şekilde genlerin ve hücrel mekanizmalarını değiştirmek için yeterli zaman ve olanak sağlayacaktır. Bu genler, arıtılmış suyun ulaştığı doğadaki yaban hayatı enfekte etmeye devam edecektir [12].

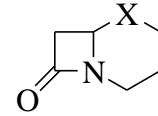
Antibakteriyel ilaçların önemli bir sınıfını oluşturan  $\beta$ -laktam antibiyotikleri, günümüzde çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu bileşiklerde ortak yapı  $\beta$ -laktam olup 1-azasiklobutan (1-azetidin) yapısı temel yapıdır. Bazı bileşikler sadece azasiklobutanon ( $\beta$ -laktam) halkası içerirken çoğunluğu beşli veya altılı ikinci bir heterosiklik veya sikloalkanik yapı ile kaynaşarak bisiklik kondense yapılar oluşturmuşlardır.



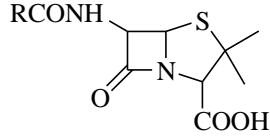
1-Azabisiklo[3,2,0]heptanon  
(X=CH<sub>2</sub>: Karbapenam)



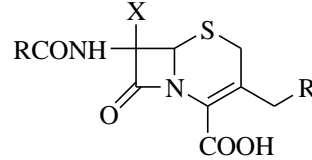
1-Azasiklobütanon  
(Azetidin-2-on)



1-Azabisiklo[4,2,0]oktanon  
(X=CH<sub>2</sub>: Karbasefam)



Penisilin



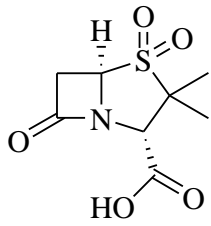
X=H; Sefalosporin  
X=OCH<sub>3</sub>; Sefamisin

Bu temel bisiklik yapılar X süstitüenti olarak -O, -S, bulunmasına göre 1-azabisiklo[3,2,0]heptanonlar sırasıyla oksapenam, penam ve 1-azabisiklo[4,2,0]oktanonlar ise sırasıyla oksosefam, sefam gibi farklı isimler alırlar.  $\beta$ -laktam antibiyotikleri genel olarak penisilinler (1-azabisiklo[3,2,0]heptanonlar), sefalosporinler (1-azabisiklo[4,2,0]oktanonlar) ve dejenere penisilinler (1-azasiklobutanonlar) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadırlar [13].

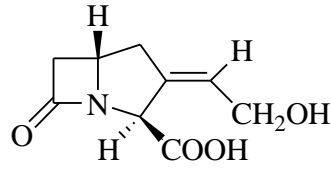
Bakteri hücre duvarı sentez inhibitörü olarak bilinen  $\beta$ -laktam sınıfı antibiyotikler, bakterilerde transpeptidaz enzimlerinin serin bazını açillendirmek ve böylece peptidoglikanlarda çapraz bağlanmasına engel olmak suretiyle etki etmektedir [14].

Günümüzde patojenik bakterilerin değişik tipte  $\beta$ -laktamaz enzimlerini (bu enzimler transpeptidazların oluşumu ve gelişmesini katalizler) üretmeleri ve bu enzimlerin de penisilin ve sefalosporin türevi antibiyotiklerin  $\beta$ -laktam halkasını hidroliz etmeleri nedeniyle hızlı gelişen bakteriyel direnç,  $\beta$ -laktam antibiyotiklerinin terapötik etkinliğini giderek azaltmaktadır [15].

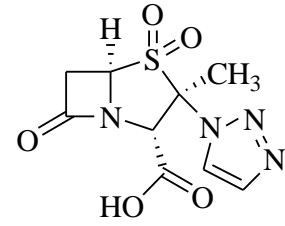
$\beta$ -Laktamazların bu zararlı etkisinden kurtulmanın ve ilacın etkinliğini devam ettirmenin yollarından biri, ilacın hidrolize karşı dayanıklı türevlerinin hazırlanmasıdır. Bir diğer yaklaşım, klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam gibi  $\beta$ -laktamazları inhibe eden anti  $\beta$ -laktamazlar kullanmaktır [16-17].



Sulbaktam



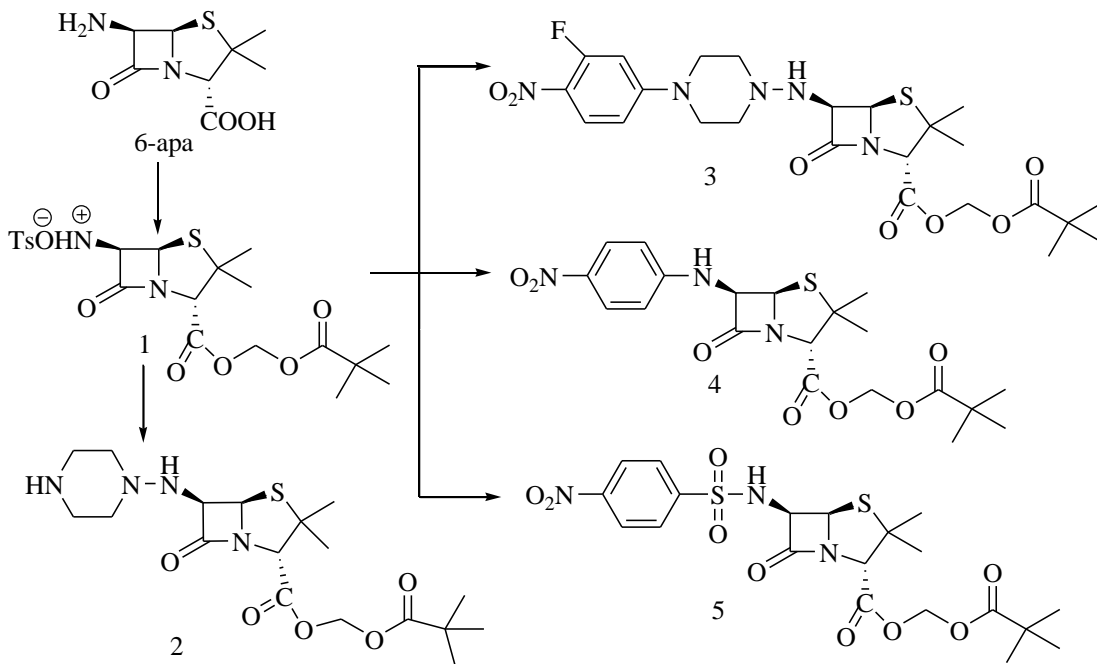
Klavulanik asit



Tazobaktam

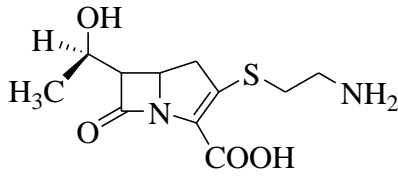
Direnç gelişiminin üstesinden gelebilmek için uygulanan diğer bir yöntem, biyolojik aktiviteden sorumlu farklı grupları tek bir moleküler yapıda içeren hibrit bileşiklerin sentezini içermektedir ve bu yöntem, bugün için en çok başvurulan yöntemlerden birini oluşturmaktadır. Çünkü tek bir molekülde yer alan farklı farmakoforların, bakterinin farklı bölgelerine etki edeceğine inanılmaktadır. Böyle bir kombinasyonun avantajları şöyle sıralanabilir; farklı farmakoforların birbiri ile olan sinerjileri, ilacın uygulanan doz miktarında ve yan etkilerinde azalma, daha iyi tolere edilebilirlik, daha geniş antimikrobial etki spektrumu ve dirençli mutantların ortaya çıkış hızında azalma [18-19].

Yakın zamanlarda bizim laboratuvarımızda yapılan bir çalışmada penisilin halkası farklı hetero halkalar ile tek bir moleküler yapıda birleştirilmiş ve antibakteriyel aktiviteye sahip yeni bileşikler elde edilmiştir (Denklem 1) [19].

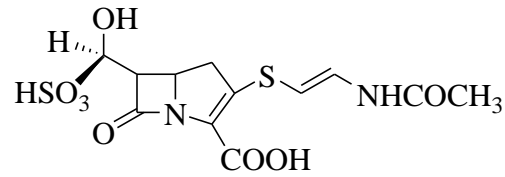


Denklem 1

Karbapenemler, Tiyenamisin'in keşfi ile ilk kez tedaviye girmiş ve zamanla imipenem gibi çok sayıda karbapenem türevi sentezlenip kullanılmaya başlanmıştır. [20-24]. Bu grup bileşiklerden *Streptomyces cattleya*'dan elde edilen tiyenamisin oldukça iyi antibakteriyel etkiye sahip olmakla birlikte insanda bulunan dehidropeptidaz enzimine karşı oldukça dayanıksızdır. *Streptomyces olivaceus*'tan elde edilen olivanik asit ise penisilaz ve  $\beta$ -laktamaz inhibitörü olarak etki göstermektedir [25].

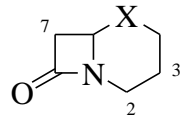


Tiyenamisin

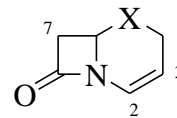


Olivanik asit

$\beta$ -Laktam antibiyotikleri içerisinde bir diğer önemli grubu sefalosporinler oluşturmaktadır. Sefalosporinler  $\beta$ -laktam ve 1,3-tiyazin halkalarının kaynaşması ile oluşmuş 5-tiya-1-azabisiklo[4,2,0]oktan bisiklik temel yapısı taşırlar. Bu yapı, 2 ve 3 nolu konumlar arasında çift bağ içermektedir ve bu nedenle 5-tiya-1-azabisiklo[4,2,0]okta-2-en olarak adlandırılırlar. Halka sisteminde X substituenti yerine  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{S}$ ,  $-\text{O}$  bulunmasına göre sırasıyla karbasefam, sefam, oksosefam olarak adlandırılırlar. İki ve üç nolu konumlar arasında bir çift bağ içeren türevleri ise karbasefem, sefem ve oksosefem olarak adlandırılmaktadır.



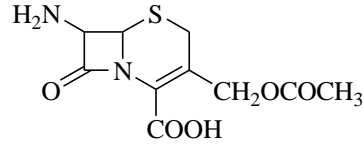
X=  $\text{CH}_2$ : Karbasefam  
X= S : Sefam  
X= O : Oksosefam



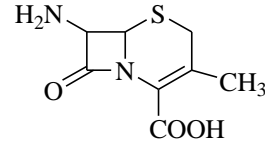
X=  $\text{CH}_2$ : Karbasefem  
X= S : Sefem  
X= O : Oksosefem

Sefalosporinlerde temel yapı olarak iki numaralı konumda karboksil, üç numaralı konumda asetoksümetil, yedi numaralı konumda ise açilamino grubu içermektedir ve ortak temel yapı 7-aminosefalosporanik asit (7-ACA) olarak adlandırılmaktadır. Asetoksi grubunun hidrojen ile yer değiştirmesi ile 7-amino-3-deasetoksisefalosporik asit (7-ADCA) yapısı ortaya çıkmaktadır [26].



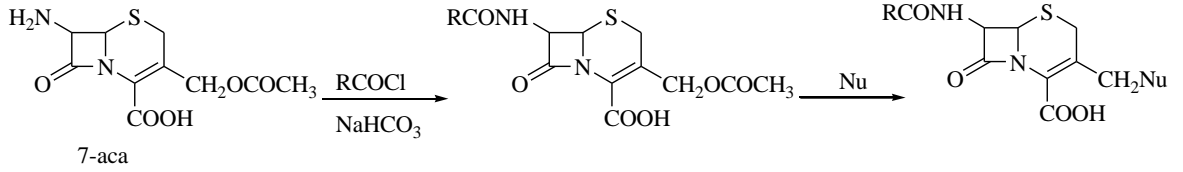


(7-ACA)



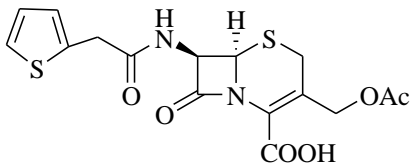
(7-ADCA)

Sefalosporin türevlerinin sentezi için 7-aca'nın önce çeşitli asit klorürler ile NaHCO<sub>3</sub> veya tributilamin gibi zayıf bazlar varlığında reaksiyona sokulması ile 7-açilamino türevleri hazırlanır. Sonra piridin ve 5-metil-2-merkaptotiyadiazol gibi nükleofillerle reaksiyona sokularak 3 nolu konumdaki asetoksi grubu bir nükleofil ile substitue edilerek ilgili gruplar moleküle sokulur (Denklem 2) [27].

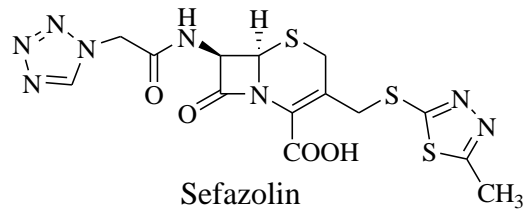


Denklem 2

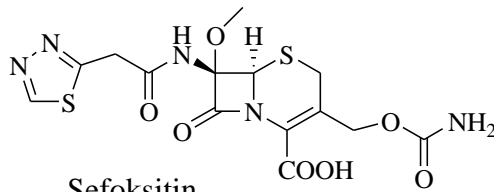
Klinik kullanıma giren ilk sefalosporin, sefalotindir. Damar içi uygulanan ilk sefalosporinler olan sefalotin 1964 yılında, sefazolin ve sefoksitin 1970'li yıllarda kullanıma girmiştir. Sefazolin ve sefalotin, bilinen gram pozitif kokların çoğuna karşı mükemmel antibakteriyel etki gösterdikleri, stafilokok  $\beta$ -laktamazlarına dayanıklı oldukları, aerob gram negatif bakterilerin de önemli bir kısmına etkili oldukları için tedavide yeni bir çığır açmışlardır.



Sefalotin

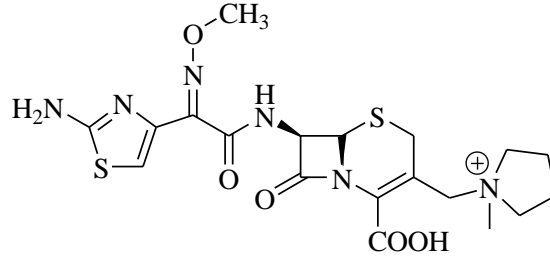


Sefazolin



Sefoksitin

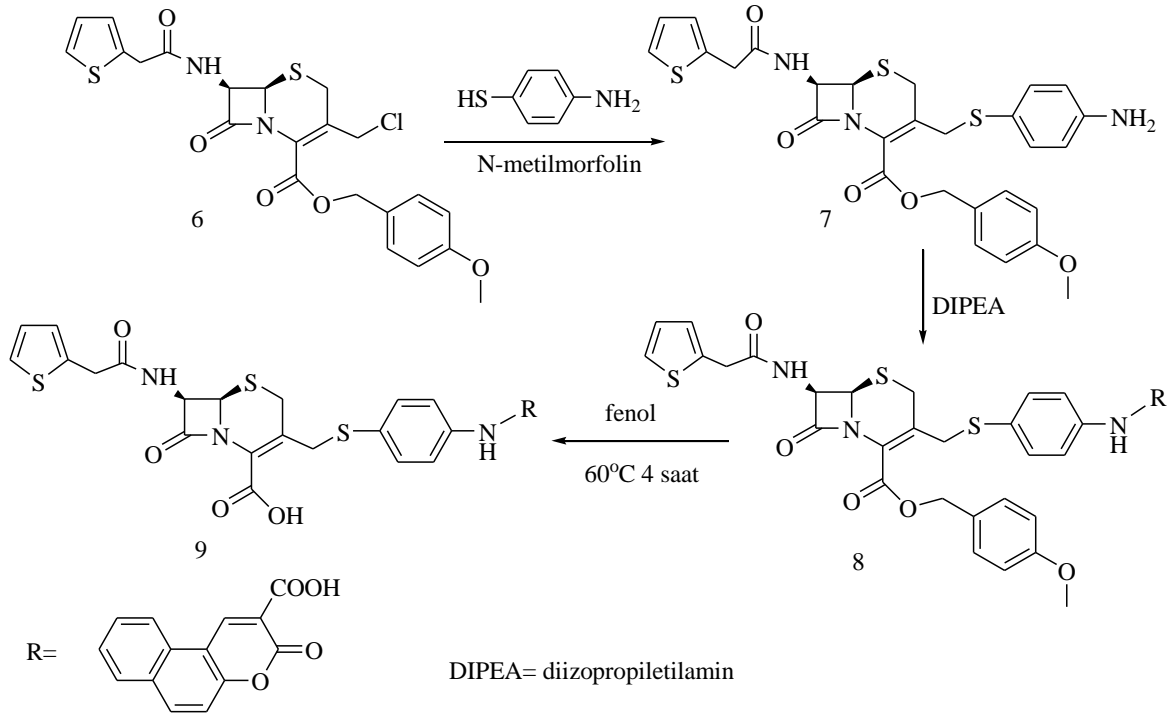
Sefalosporin grubu antibiyotiklerinden bir diğeri olan sefepim ise 1997 yılında FDA tarafından zatürre, komplike intraabdominal enfeksiyonlar, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır.



Sefepim

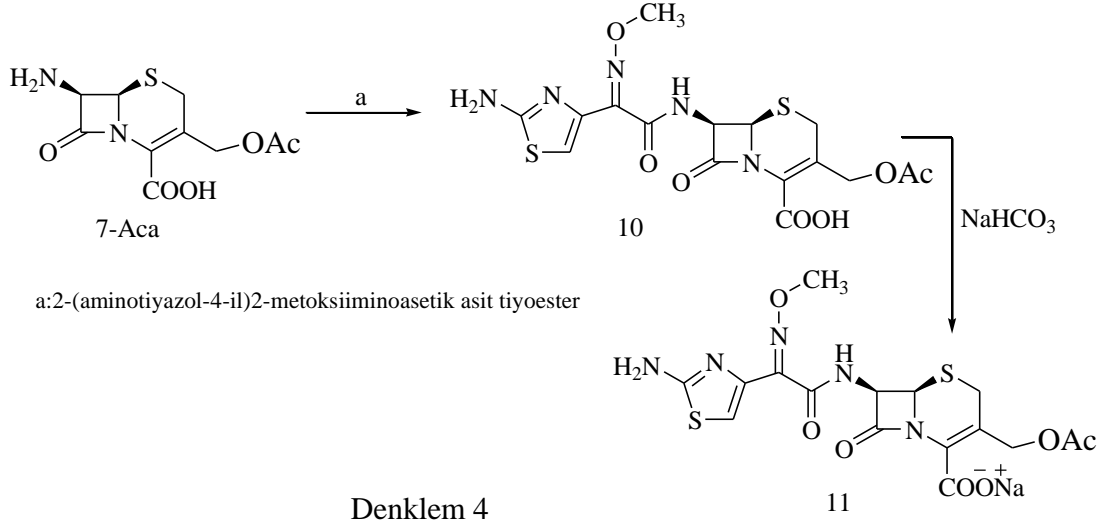
Sefepim molekülünün C-3 pozisyonundaki pozitif yüklü kuarterner amonyum grubu içermesi, gram negatif bakterilerin dış membranından daha kolay ve hızlı penetrasyonunu sağlarken, C-7 pozisyonundaki 2-aminotiyazolilasetamido grubunun varlığı, molekülü  $\beta$ -laktamazlara karşı daha dayanıklı hale getirmektedir [28].

Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada sefalosporin türevi yeni bileşikler anti  $\beta$ -laktamaz olarak elde edilmişlerdir (Denklem3) [29].



Denklem 3

1,3-Tiyazol halkası içeren sefalosporinler, bir sefatoksim türevi olarak Rodriguez ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Denklem 4) [30].

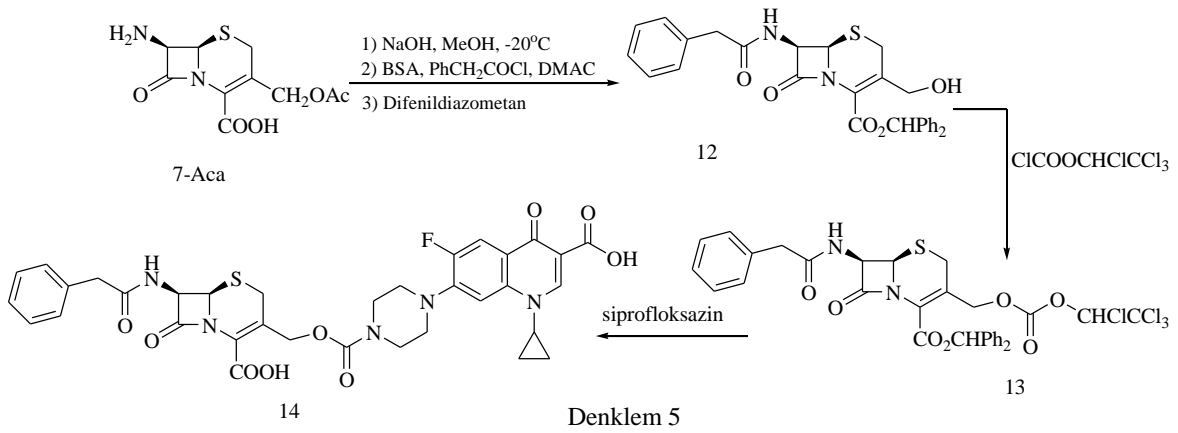


Tüberküloz her ne kadar tedavi edilebilir bir enfeksiyon ise de ölümcül olma bakımından AIDS'den sonra ikinci sırayı almaktadır. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre Dünya üzerindeki insanların üçte biri *Mycobacterium tuberculosis* ile enfekte olmuş durumdadır ve bunların yaklaşık %5-10'u yaşamlarının herhangi bir anında hasta olmaktadır [31-33]. Artan mikrobiyal direnç, toksisite ve yan etkiler gibi nedenlerden dolayı, kullanılmakta olan ilaçlardan daha etkili ve güvenli yeni antitüberküloz ajanlarının sentezin günümüzde önem kazanmaktadır. Bilim adamları, çok yakın bir gelecekte tüberküloz'un artık tedavi edilemez hale gelmesinden endişe duymaktadır.

İstenen özelliklere sahip, dirençsiz yeni antibakteriyel bileşiklerin sentezi, bugün için medisinal kimyanın en önemli çalışma alanlarından biri haline gelmiştir ve bu nedenle de, sentetik organik kimya, medisinal kimyanın vazgeçilmez bir parçası olmuştur. Dirençsiz yeni antimikrobial bileşiklerin sentezi için geliştirilen yöntemlerden biri, biyolojik aktiviteyi artırıcı etkisi bilinen grupların birkaçını tek bir molekülde birleştirerek yeni hibrit moleküllerin dizayn ve sentezini içermektedir. Bu şekilde elde edilen hibrit moleküllerde her bir farmakofor grup farklı bir hedef ile etkileşmektedir. Bu sinerjik antimikrobial kombinasyonun, direnç gelişimini yavaşlatmak, daha geniş etki spektrumu sağlamak, kullanılan doz miktarını toksisiteyi azaltmak gibi çeşitli avantajlarının bulunmaktadır [34]. Son yıllarda bu alanda yapılan çalışmaların çoğu analog esasa

dayanmaktadır ve satışa sunulan ilaçların yaklaşık üçte ikisi bilinen bir ilacın modifikasyonu veya optimizasyonu ile elde edilmektedir [35, 36].

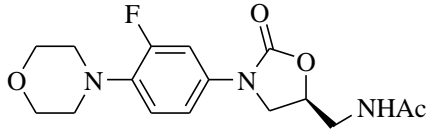
Kinolinil  $\beta$ -laktam türevlerinin, geniş antibakteriyel aktiviteleri ile klinik açıdan önemli olan metisilin dirençli siprofloksazin'e dayanıklı (MRCR) *Staphylococcus aureus*, penisilin dirençli (*Streptococcus pneumoniae*) ve vankomisin dirençli (*Enterococcus faecium*) patojenlere karşı yüksek etkinlikleri olduğu literatürde bildirilmiştir [37]. Bu alanda Zhao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kinolinil-sefalosporinler antitüberküloz ajanlar olarak sentezlenmiştir (Denklem 5) [37].



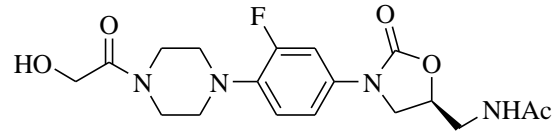
1990'lı yıllarda, enfeksiyonların senaryosu değişerek penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) toplumsal bir sağlık problemi haline gelmeye başlamıştır. Oksazolidinonlar, özellikle hastanelerin ve toplu yerlerin patojenleri olan *Staphylococcus aureus* (MRSA), penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) ve *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) gibi mikroorganizmalara karşı etkili olmaları bakımından büyük ilgi görmektedir.

Oksazolidinonlar bakteri ribozomunda 50S subunitin 23S bölümüne bağlanarak 70S başlatıcı kompleksinin oluşumunu inhibe eder ve böylece bakteride protein sentezine engel olurlar. Bu nedenden ötürü de diğer protein sentez inhibitörleri ile çapraz direnç göstermeyen tamamen sentetik antibakteriyel bileşiklerdir.

Pharmacia tarafından 2000 yılında üretilen Linezolid, çoklu ilaç direnci gösteren gram pozitif enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Linezolid'in tiyomorfolin türevidir ve antimikrobial özellik taşıyan bir bileşiktir. Bugün için bu sınıfın gündemdeki iki temsilcisi Linezolid ve Eprezolid'dir [38].



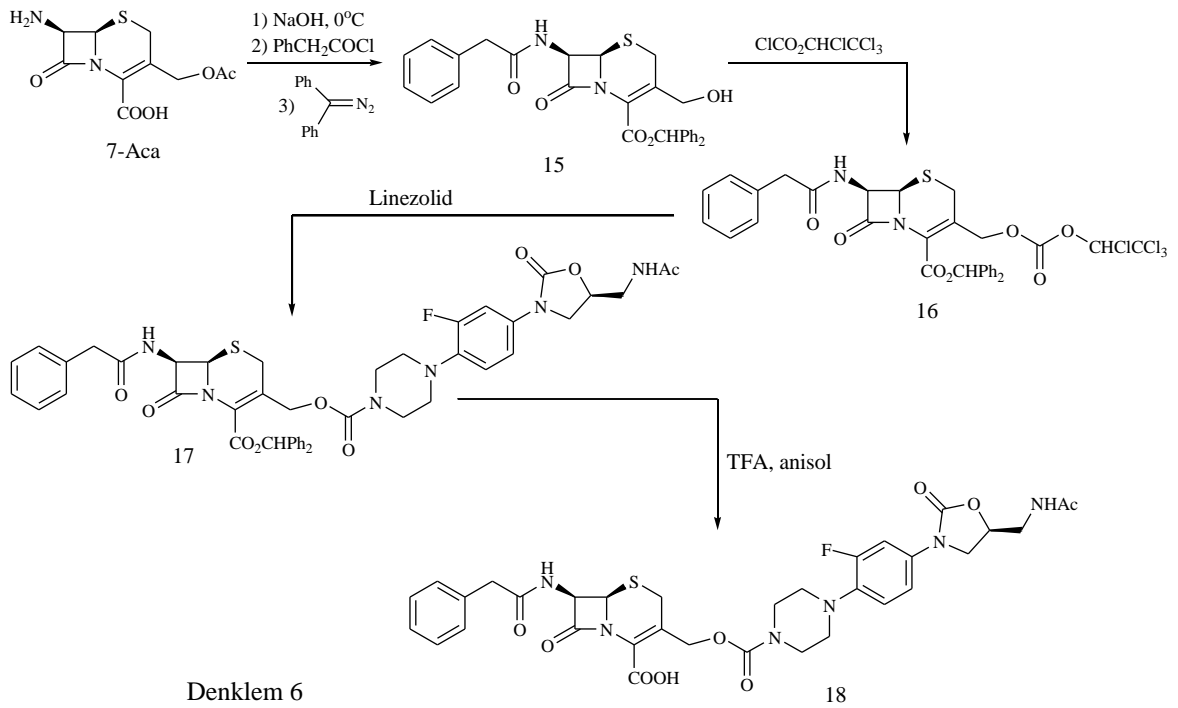
Linezolid



Eperezolid

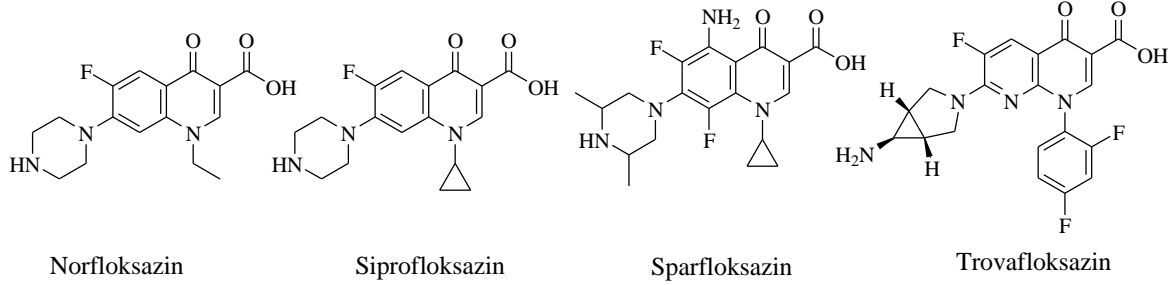
Oksazolidinonların dirençli olmayan antibiyotikler oldukları düşünülüyordu ki yakın zamanlarda linezolid-dirençli izolatların elde edilmesi, daha güçlü ve daha geniş spektrumlu yeni oksazolidinonların geliştirilmesini bir zorunluluk haline getirmiştir [39-44]. Oksazolidinon'lar ile ilgili SAR çalışmaları göstermiştir ki, oksazolidinon halkası ve halkanın azot atomuna bağlı fenil grubu temel yapı olmak şartıyla, fenil grubunun 4. pozisyonunun yapısal modifikasyonları, antimikrobial etkinlik bakımından büyük bir tolerans göstermektedir [41].

Shanshan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada sefalosporin-oksazolidinonlar antibakteriyel aktivite gösteren bileşikler olarak bildirilmiştir (Denklem 6) [45].



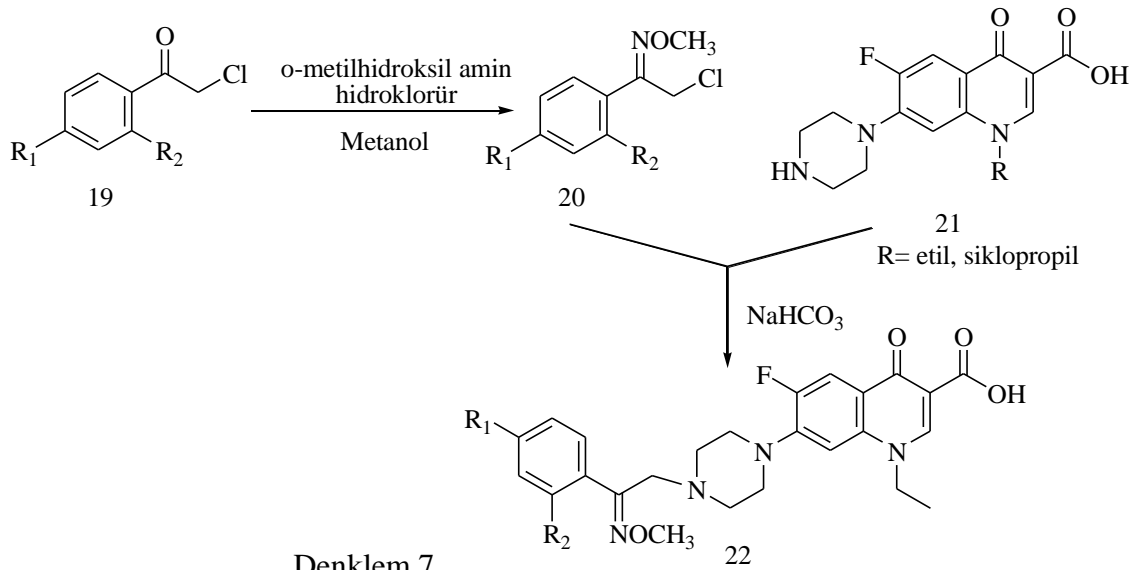
Florokinolonlar önemli bir diğer antibiyotik sınıfını temsil etmektedirler [46, 47]. Florokinolonların ilk üyesi olan norfloksazin 1980 li yıllarda sentezlendikten sonra

ardından siprofloksazin, sparfloksazin ve trovafloksazin gibi diğer florokinolonlar keşfedilmiş böylece hem gram-negatif hem de gram-pozitif patojenlere karşı aktif olan antibakteriyeller olarak kullanıma sunulmuştur [48].

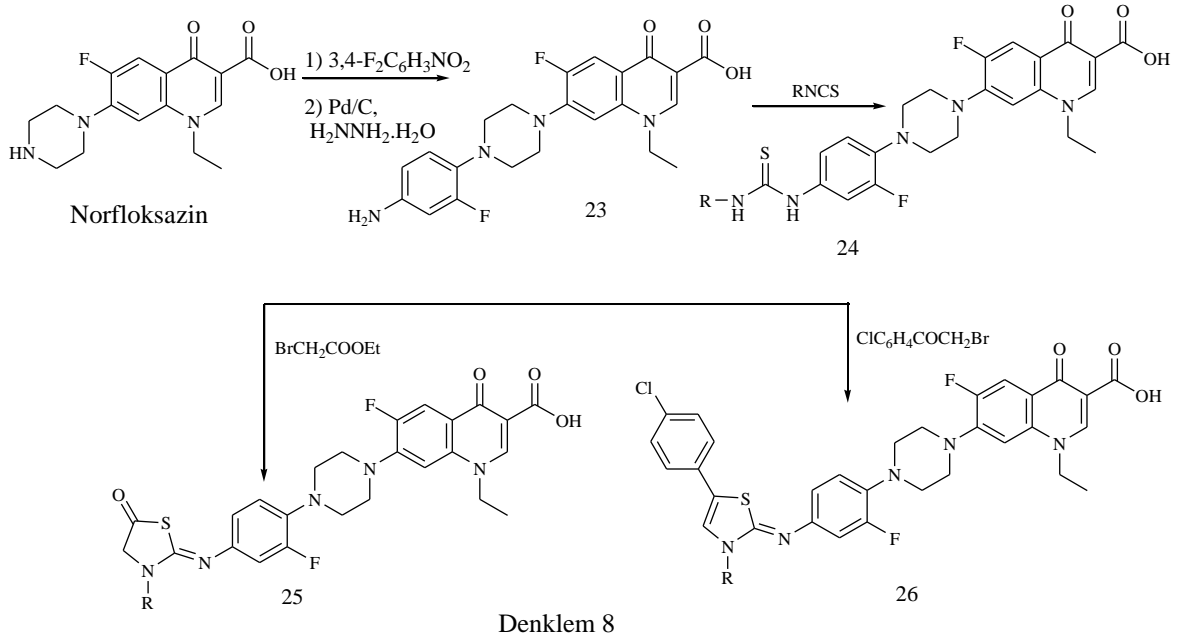


Giraz inhibitörleri olarak bilinen florokinolonların topoizomeraz-II'ye olan inhibitör etkileri oldukça seçimlidir. Bakteri stoplazmasına ait olan DNA-giraz, bakteride çoğalma, kopyalama ve RNA'nın onarımında rol almaktadır. Florokinolonlar etkilerini bakteri DNA girazını inhibe etmek suretiyle bakteri DNA kromozomlarının degradasyonuna neden olmak ve dolayısıyla mikroorganizmanın replikasyonu ve hücre bölünmesine engel olmak şeklinde göstermektedir [49, 50].

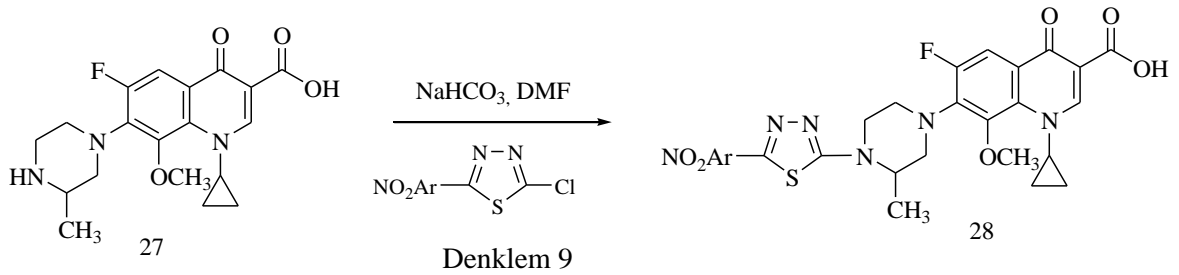
Bu alanda yapılan çalışmaların birinde, yeni florokinolonlar, Foroumadi ve arkadaşları tarafından antibakteriyel bileşikler olarak elde edilmiştir (Denklem 7) [51].



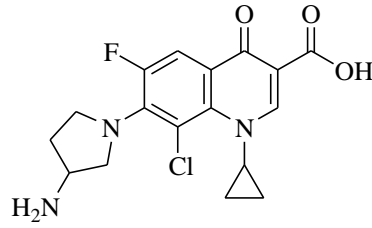
Yolal ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise norfloksazinden başlanarak yapısında tiyazolidin, tiyazol halkalarını içeren bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin çok iyi derecelerde antibakteriyel aktivite gösterdikleri anlaşılmıştır (Denklem 8) [52].



Tiyadiazol-florokinolon hibritleşmesini içeren bileşiklerin sentezi, Forumadi ve grubu tarafından literatürde bildirilmiştir (Denklem 9) [53].

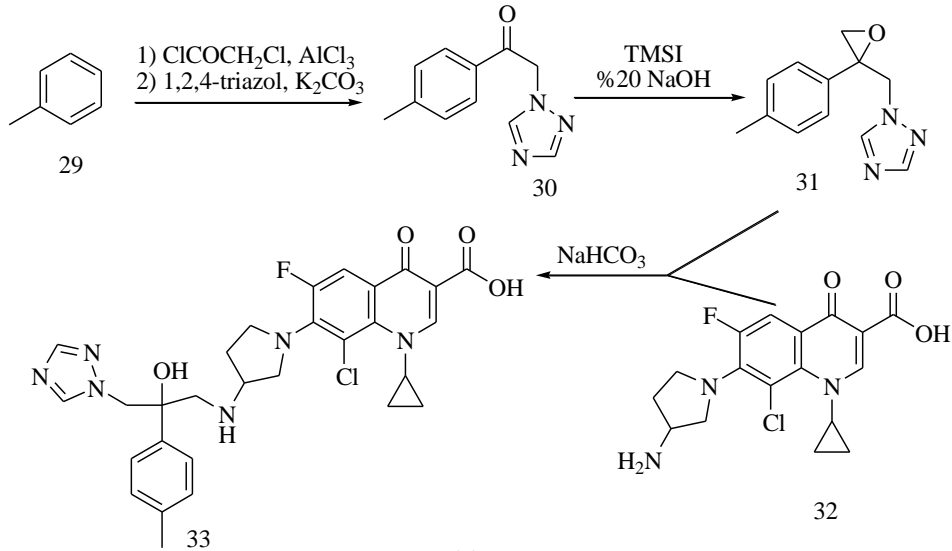


2. Jenerasyon florokinolonlardan klinafloksazin, diğer florokinolonlar ile karşılaştırıldığında, gram-pozitif, gram-negatif ve anaerobik bakterilere karşı daha aktif, daha geniş bir antibakteriyel etki spektrumuna ve daha iyi doku penetrasyonuna sahip, serum yarı ömrünün daha uzun ve daha üstün farmakokinetik özellikler gösteren bir antibakteriyel olarak kullanıma sunulmuştur [54].



Klinafloksozin

Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, klinafloksozin-triazol hibritleri antibakteriyel ve antifungal aktivitelere sahip bileşikler olarak sentezlenmiştir (Denklem 10) [54].



Denklem 10

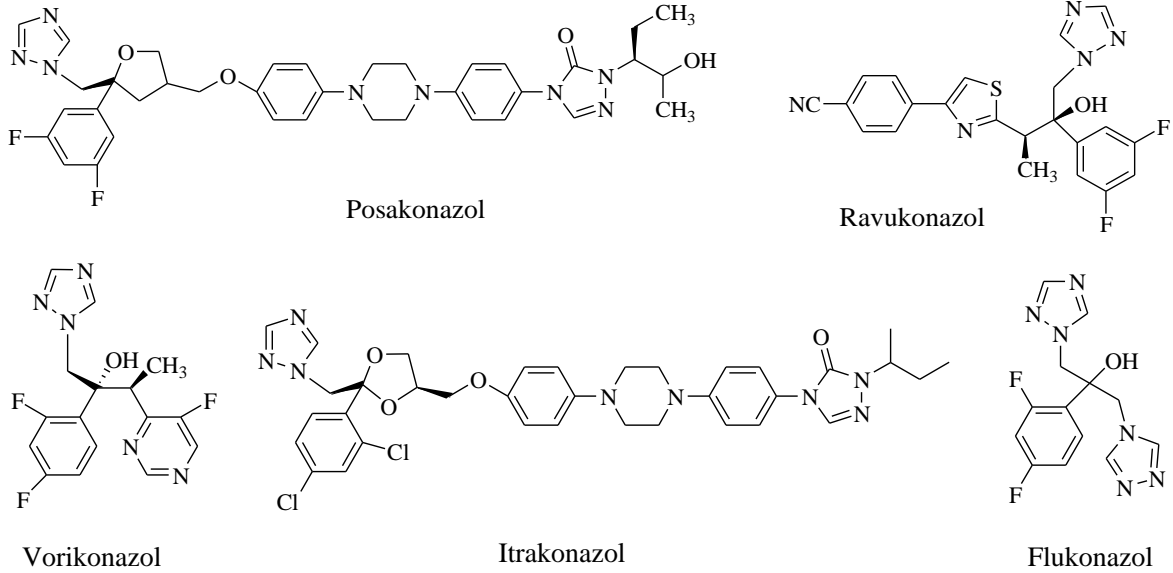
Ölümcül enfeksiyonlar arasında mantar enfeksiyonların oranında da son yıllarda artış göze çarpmaktadır. Mantar enfeksiyonları her ne kadar daha çok dış deride görülüyor ve tedavisi nispeten kolay ise de, son yıllarda organ nakli, kanser kemoterapisi, AIDS vs gibi veya daha da basiti antibiyotiklerin olağan dışı kullanımı gibi nedenlerle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerin sayısındaki dramatik artış, fungal enfeksiyonları da ölümcül seviyelere taşımıştır [55-57].

Azol antifungalleri, imidazoller ve triazoller olmak üzere iki sınıfa ayrılmakta birlikte bugün için genişlemeye devam eden sınıfı, triazoller oluşturmaktadır. SAR çalışmaları, imidazol halkasının triazol ile yer değiştirmesi sonucu, elde edilen bileşiklerde aktivitenin azalmadığını, seçiciliğin ise arttığını göstermiştir [58-60]. Triazoller ile

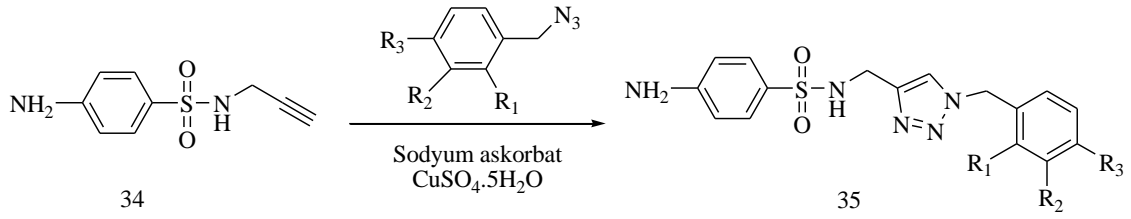


imidazoller aynı etki mekanizması üzerinden antimikrobal aktivite göstermekle birlikte triazollerin imidazollere bazı üstünlükleri bulunmaktadır ve bu nedenle de antifungal ilaçların yapılarında yer alan imidazol halkaları, giderek yerlerini triazol halkalarına bırakmaktadır. Triazollerin ayrıca asidik ve bazik hidrolize, yükseltgenme ve indirgenmeye ve metabolik yıkılmaya karşı dayanıklılık özellikleri gibi tercih edilen özellikleri de bulunmaktadır [61, 62].

Triazol çekirdeği, çok sayıda ilacın yapısında yer alan önemli bir farmakofor gruptur. Bu ilaçlara örnek olarak verilebilecek bileşikler arasında, mantar tedavisinde kullanılan konazol sınıfı antibiyotikler olan, Posakonazol, Vorikonazol, Ravukonazol, İtrakonazol, Flukonazol bulunmaktadır [63].

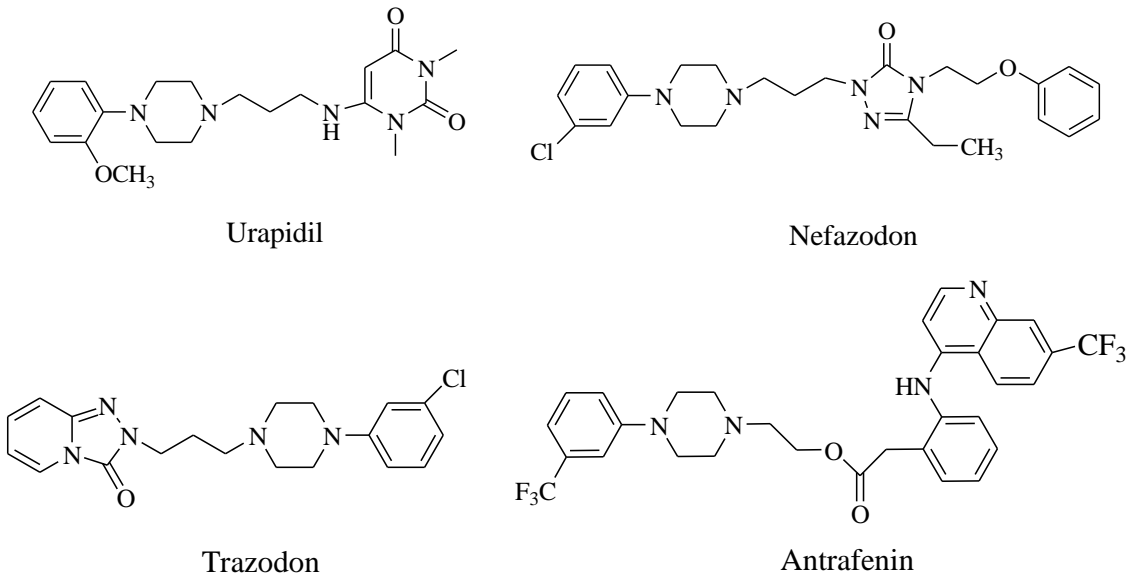


İlk sentetik antibakteriyel ilaçlar olan sülfonamidler, karbonik anhidraz inhibitörü, mantar önleyici, antivirütik, antitümör, anti-enflamatuar olmak üzere çeşitli farmakolojik aktiviteleri ile bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde antimikrobiyal ve antifolik ajanlar olarak kullanılmışlardır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, sülfonamid grubu içeren triazoller, anti bakteriyel bileşikler olarak sentezlenmiştir [64] (Denklem 11).

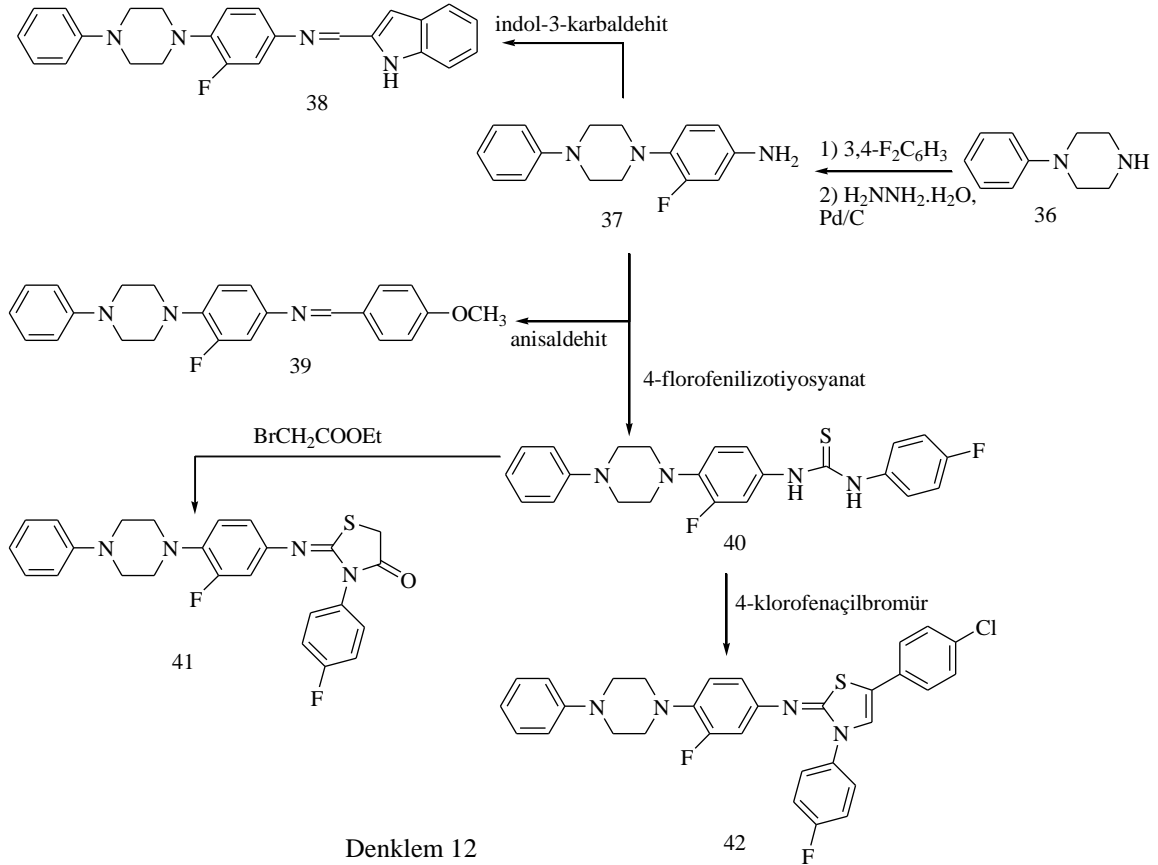


Çok sayıda biyoaktif molekülün yapısında yer alan piperazin halkası biyolojik aktiviteden sorumlu gruplar arasında bağlayıcı rol oynayabildiği gibi farmakofor olarak da florokinolon antibiyotiklerinin yapısında yer almaktadır [65].

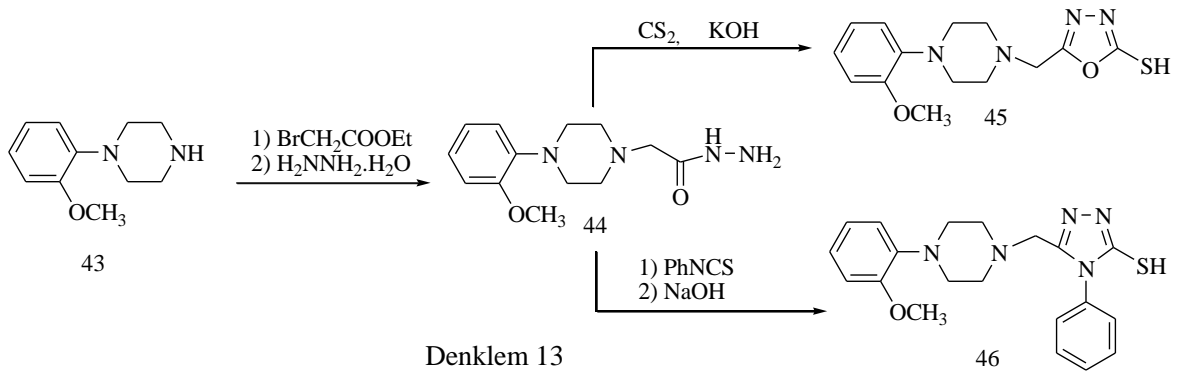
Florokinolonlara ilaveten, yapısında piperazin halkası içeren ve halen ilaç günümüzde kullanılmakta olan bileşiklere örnek olarak Urapidil (antihipertansif), Nefazodon ve Trazodon (antidepresant), ve antrafenin (ağrı kesici) gösterilebilir [66].

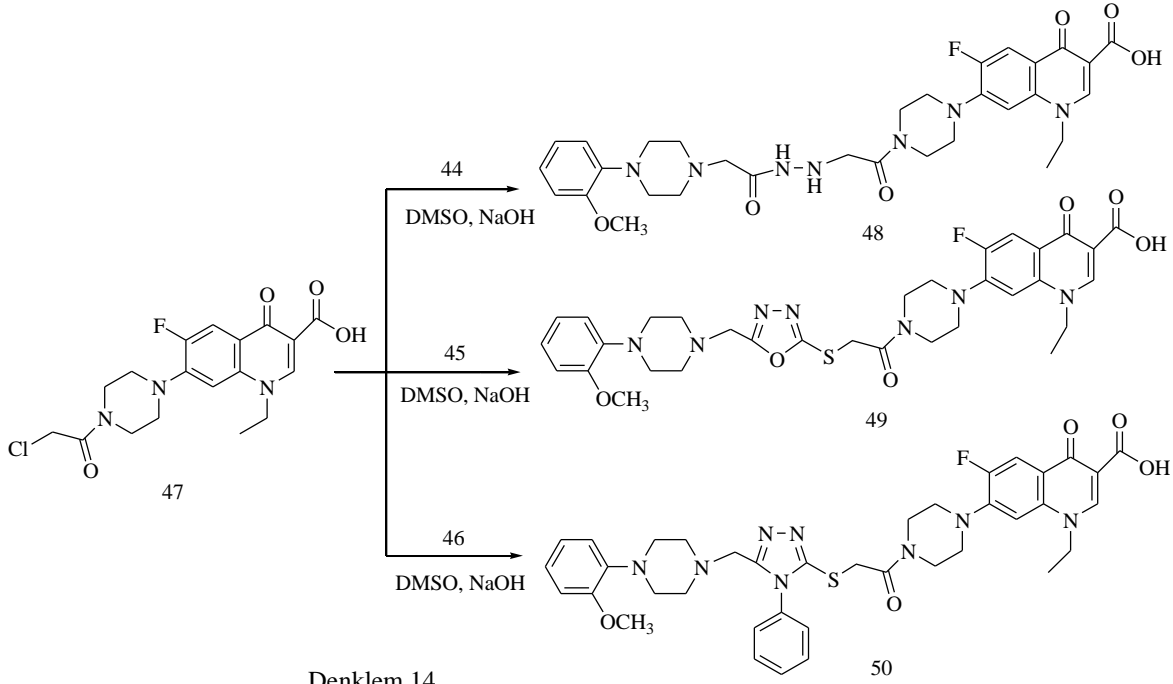


Yolal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaların birinde antimikrobiyal aktivite gösteren bileşikler fenil piperazinden başlanarak sentezlenmiştir [67] (Denklem 12).



Yolal ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, yapısında metoksifenil piperazin ve norfloksazin içeren hibrit bileşikler sentezlenmiş ve biyolojik aktiviteleri incelenerek çok iyi derecelerde antimikrobiyal aktivite gösterdikleri bulunmuştur (Denklem 13 ve Denklem 14) [52].





Tek adımda gerçekleşen ve ikiden çok bileşenin yer aldığı reaksiyonlar, düşük reaksiyon süreleri ve yüksek verim gibi avantajlarından dolayı sentetik organik kimya açısından önemli reaksiyonlar haline gelmiştir. Bu tür reaksiyonlarda reaksiyona giren bütün atomlar veya büyük bir çoğunluğu tek bir ürün oluşturacak şekilde kondenze olmaktadır.

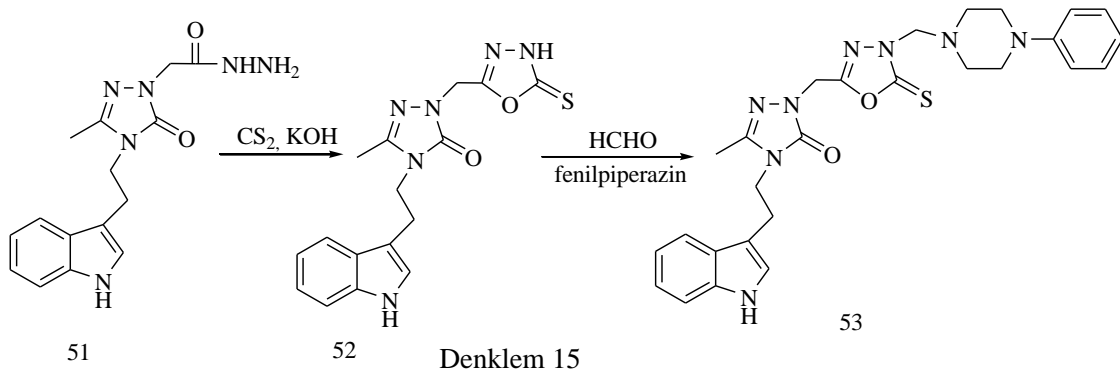
Karbonil bileşiklerinin yer aldığı çok bileşenli reaksiyonların en bilinenlerinden biri şüphesiz yeni karbon-karbon bağlarının oluşumuna yol açan Mannich reaksiyonudur. Mannich reaksiyonlarında karbonil bileşenlerinden biri nükleofil olarak hareket ederken diğeri daha yüksek reaksiyon hızıyla amin bileşeni ile reaksiyon vererek bir imin bileşiği oluşturmaktadır. Reaksiyon bileşenlerinden her iki karbonil bileşiğinin de nükleofil olarak davranması durumunda veya her ikisinin de aynı reaksiyon hızıyla imin bileşiğine dönüşmesi durumunda karışık ürünler ortaya çıkacağı açıktır. Bu nedenle, bu reaksiyonlarda reaksiyon bileşenleri olarak enolize olamayan bir karbonil bileşiği, enolize olabilen bir karbonil bileşiği ve bir primer veya sekonder amin kullanılmakta ve aminometillendirilmiş ürünler elde edilmektedir [68, 69].

Mannich reaksiyonları, farklı fonksiyonel gruplar içeren organik moleküllerin tek basamakta sentezine yol açtığı için ilaç dizaynında da sıklıkla başvurulan bir yöntem haline gelmiştir. Özellikle herhangi bir biyolojik aktiviteye sahip moleküllerin Mannich reaksiyonları kullanılarak amino alkilendirilmesi yoluyla çeşitli türevlerinin hazırlanması,

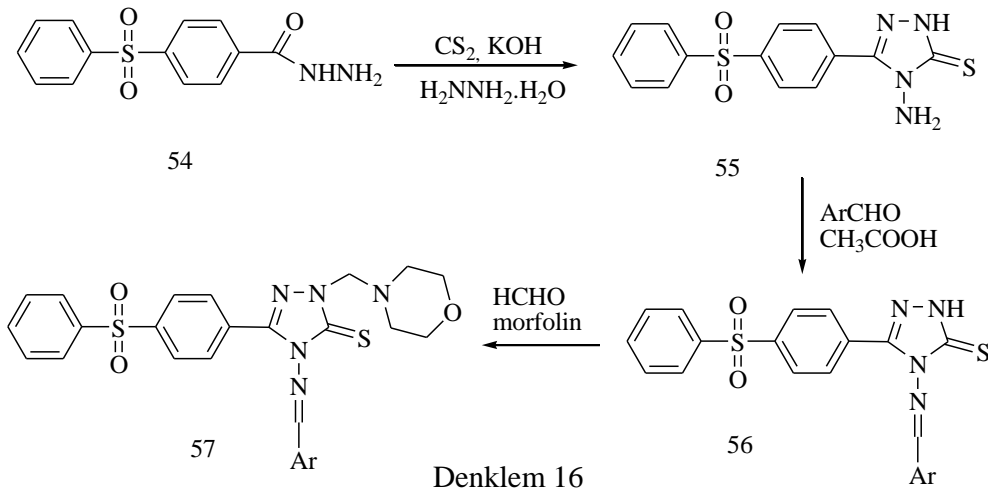
sentetik organik ve medisinal kimyacılar için oldukça kullanışlı bir yol olarak görülmektedir [70-72].

Mannich reaksiyonlarında, enolize olabilen karbonil bileşeni yerine aktif hidrojen içeren herhangi bir bileşik de kullanılabilir. Örneğin, Holla ve arkadaşları yakın zamanlarda yaptıkları çalışmada, aktif hidrojen bileşeni olarak 1,2,4-triazol türevlerini, amin bileşeni olarak da metil piperazin veya morfolin kullanmak suretiyle antibakteriyel, antiviral, antifungal, antimalaryal ve antikanser aktivitelere sahip çok sayıda Mannich bazı sentezlemiştir [73-75].

Ceylan ve arkadaşları tarafından bildirilen bir çalışmada, antimikrobiyal aktivite gösteren Mannich bazları, aktif hidrojen içeren bileşiklerden başlanarak hibrit moleküller olarak elde edilmiştir (Denklem 15) [76].



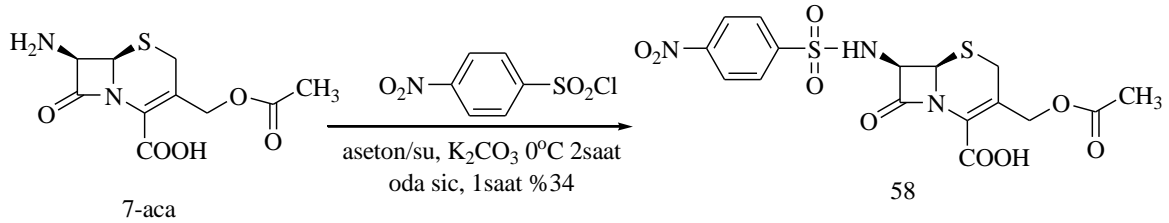
Gabriela ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise yapısında difenil sülfon içeren mannich bazları anti bakteriyel bileşikler olarak bildirilmiştir (Denklem 16) [77].



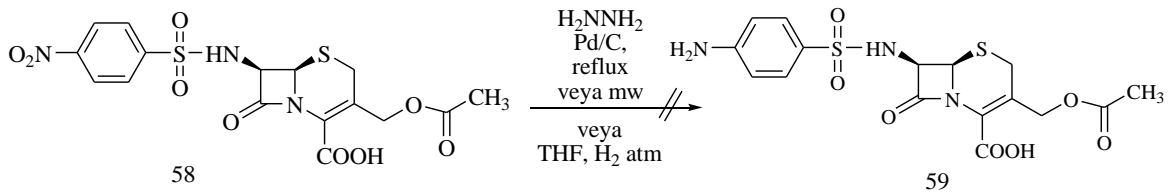
### 1.1.2. Yapılan Çalışmalar

### 1.1.2.1. 7-Amino Sefalosporanik Asit (7-aca) Kullanılarak Yapılan Sentezler

$\beta$ -Laktam antibiyotiklerinde antimikrobal aktivitenin ortaya çıkabilmesi için amin grubunun açillenerek amid fonksiyonu kazandırılmış olmasının gerektiği bilinmektedir. Çalışmanın ilk adımında, 7-aminosefalosporanik asit (7-aca)'e, diğer sefalosporinlerden farklı olarak karbamid yerine sulfonamid yapısı kazandırılması hedeflenmiş ve bu amaçla da, 7-aca, 4-nitrobenzensülfonil klorür ile nisbeten ılımlı reaksiyon koşullarında muamele edilmiştir (Denklem 17). Bilindiği üzere, sulfonamidler ilk sentetik antibiyotikler olarak 1936 yılında "Prontosil" ile kullanıma girmiştir. Sentezlenen 7-(4-nitrobenzensülfonil)amino-sefalosporanik asit bileşiği (58), aynı zamanda bir nitrofenil grubu da içermektedir. Bu bileşikte nitro grubunun varlığı ise, amine indirgenme üzerinden daha ileri sentezlere yol açabilecek grup olması bakımından önem taşımaktadır.

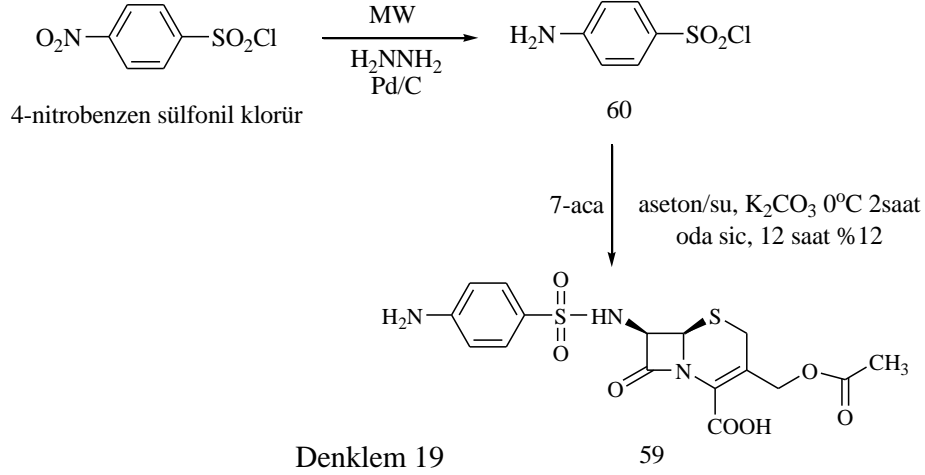


58 Nolu bileşiğin nitro grubunun indirgenmesi amacıyla değişik reaksiyon şartları ve değişik katalizörler varlığında çok sayıda deneme yapılmıştır ancak bu denemeler sonucunda reçineleşmiş ürünler elde edilmiştir (Denklem 18).



59 Nolu aminin Denklem 18' de gösterilen yol ile elde edilememesi üzerine, öncelikle 4-aminobenzenesülfonil klorür (60), 4-nitrobenzenesülfonil klorür'den hareketle

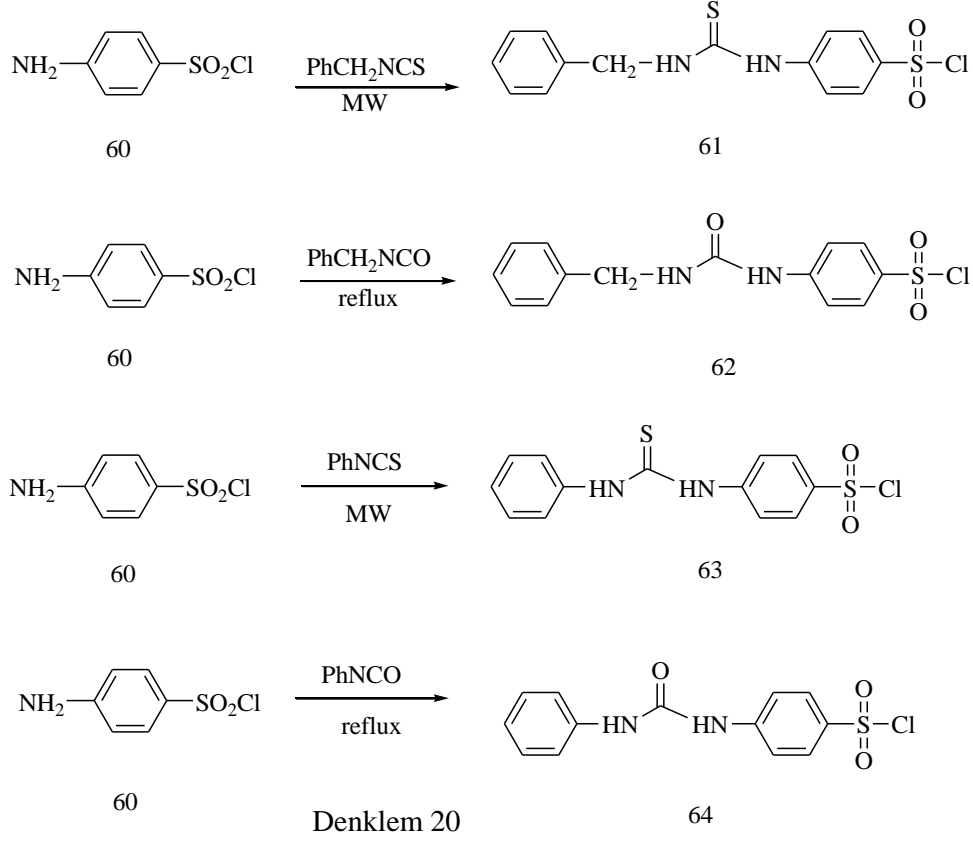
elde edilmiş, ardından 7-aca ile kondenzasyonu sağlanarak karşılık gelen amin (59) elde edilmiştir (Denklem 19).



7-Aca'nın hetero substitue amino türevlerinin sentezi için gerekli ara ürünler olan karbono(tio)ilamino türevleri (65-68)'nin sentezi amacıyla, öncelikle 58 nolu bileşiğin nitro grubunun indirgenerek 59 nolu aminin elde edilmesi gerekiyordu. Bu amaçla, düşük sıcaklık ve azot atmosferi kullanımından mikrodalga enerji desteğine kadar farklı reaksiyon koşullarında indirgeme denemeleri yapılmış ancak bozunma sonucu istenen amin (59) elde edilememiştir. Gerek 7-aca ve gerekse 58 nolu nitrofenil sülfonilamino türevi, erime noktaları sırasıyla  $>300\text{ }^{\circ}\text{C}$  ve  $181\text{ }^{\circ}\text{C}$  olan stabil bileşikler olmakla birlikte, gergin bir halka olan beta laktam halkasının şiddetli koşullara karşı dayanıklı olmaması, [78], denklem 18 ile gösterilen reaksiyonların gerçekleşmesine engel olmuştur. Çalışma için önemli bir ara ürün olan 59 bileşiği, denklem 19 ile gösterilen yol üzerinden, öncelikle 4-nitrobenzenesülfonil klorürün mikrodalga enerji desteği 4-aminobenzenesülfonil klorüre dönüştürülüp, elde edilen aminin 7-aminosefalosporanik asit ile kondenzasyonu sonucu elde edilmiştir. 65-68 Nolu karbonotioilamino bileşiklerinin sentezi için de, 59 nolu amin değişik reaksiyon koşullarında benzil (veya fenil) izosiyanat ve izotiyosiyanatlar ile etkileştirilmiş, ancak reaksiyon şartlarına bağlı olarak ya bozunma sonucu, ya da herhangi bir reaksiyonun meydana gelmemesi nedeniyle istenen ürünler elde edilememiştir.

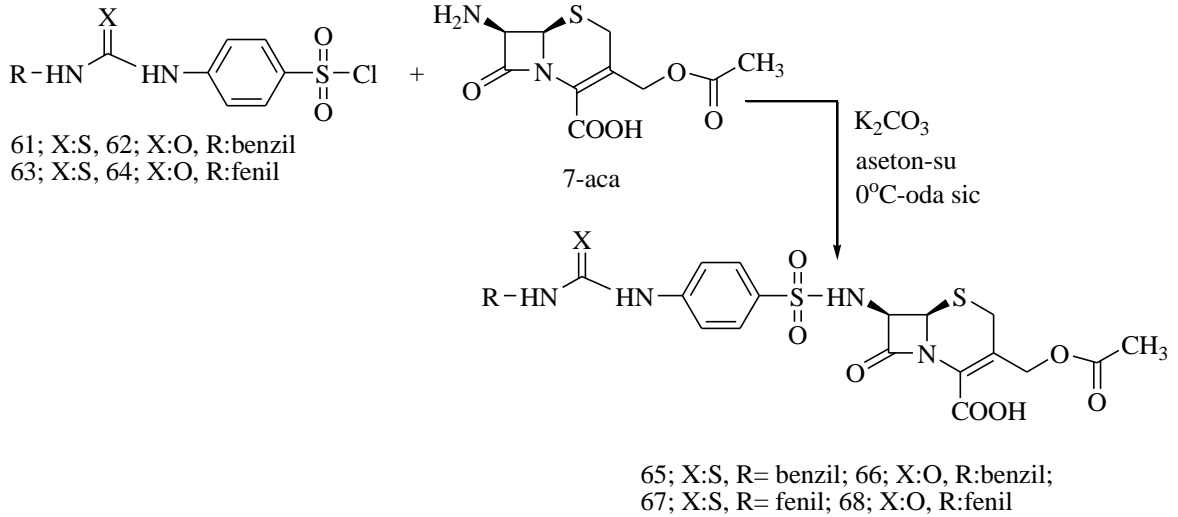
7-Aca'nın karbono(tio)ilamino türevlerini elde etmek amacıyla, öncelikle 4-aminobenzenesülfonil klorür (60) etanollü ortamda benzil izotiyosiyanat, benzil izosiyanat, fenil izotiyosiyanat ve fenil izosiyanat ile ayrı ayrı muamele edilerek karşılık gelen

karbonotioilaminobenzen-sülfonil klorür'ler (61 ve 63) ile karbonilaminobenzen-sülfonil klorür (62 ve 64)'lere dönüştürülmüştür (Denklem 20).



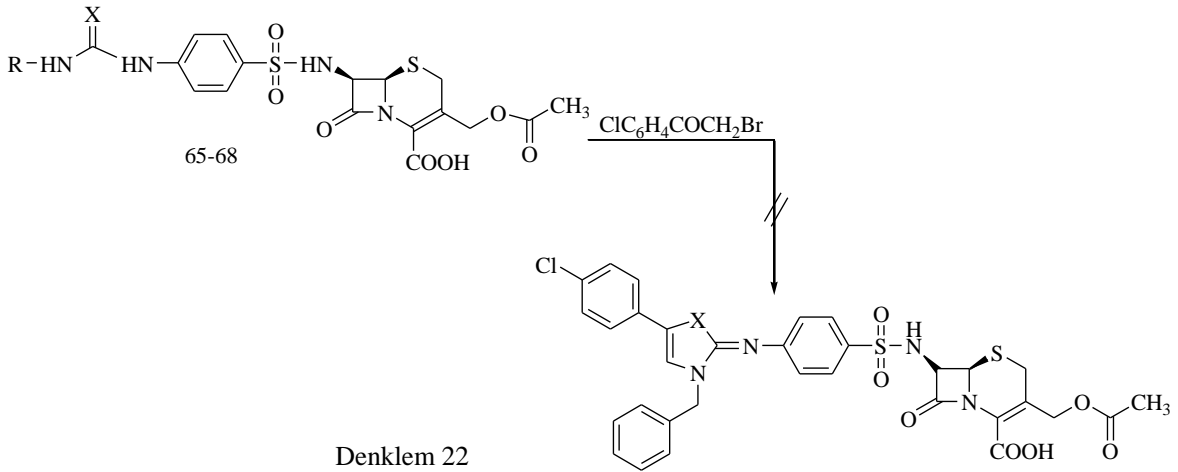
Elde edilen 61-64 nolu bileşiklerin 7-aca ile kondenzasyonu ise, hedeflenen ara ürünler olan (6*R*,7*R*)-7-[[4-[[alkilamino]karbono(tio)il]amino}fenil]sülfonil]amino}-sefalosporanik asit (65-68) türevlerini vermiştir (Denklem 21).



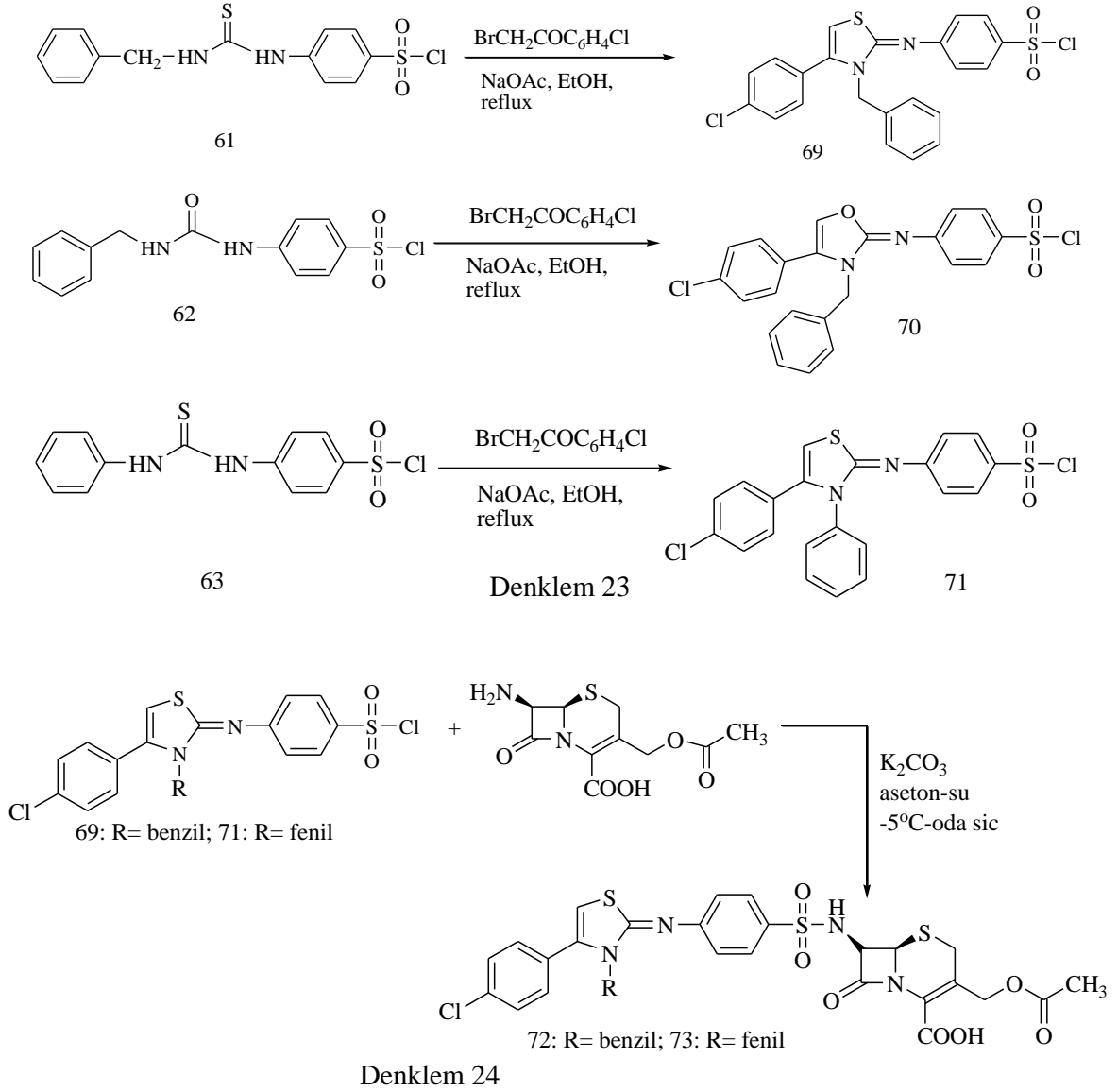


Denklem 21

Sefalosporin ve 1,3-tiyazol halkalarının birbirine benzensülfonamid köprüsü ile bağlı olduğu hibrit bileşikler (72, 73) elde etmek amacıyla, 65-68 nolu karbono(tio)ilamino bileşikler 2-bromo-4' ile değişik reaksiyon koşullarında muamele edilmiş, ancak bozunma nedeniyle istenen ürünler elde edilememiştir (Denklem 22).

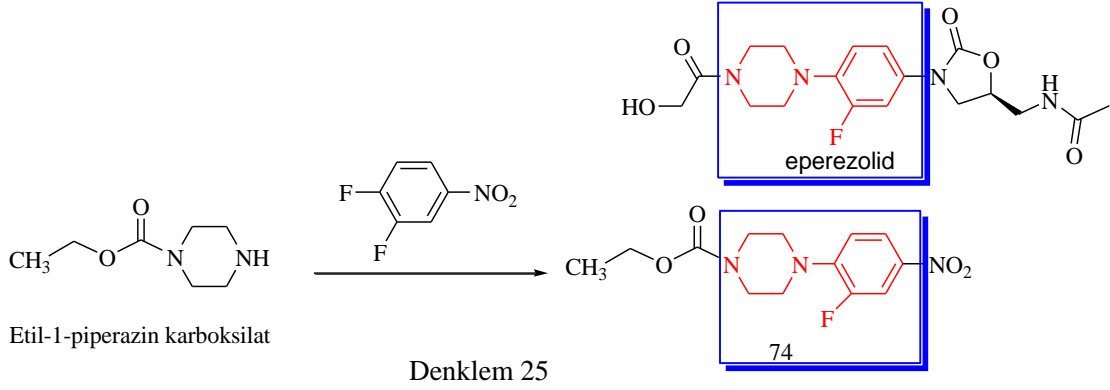


Hedeflenen hibrit bileşiklerin sentezi için öncelikle 61, 62 ve 63 nolu karbono(tio)ilamino türevleri kuru sodyum asetat varlığında 2-bromo-4'-kloroasetofenon ile halka kapanmasına uğratarak birer 1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]amino}benzensülfonil klorür olan 69-71 bileşikler sentezlenmiş (Denklem 23), ardından 69 ve 71 nolu ara ürünler 7-aca'nın amino grubuna substitue edilmek suretiyle hedeflenen ürünlere dönüştürülmüştür (Denklem 24).

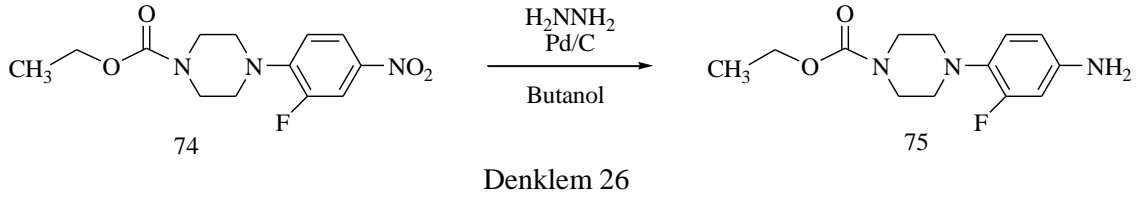


### 1.1.2.2. Etil-1-piperazin Karboksilat Kullanılarak Yapılan Sentezler

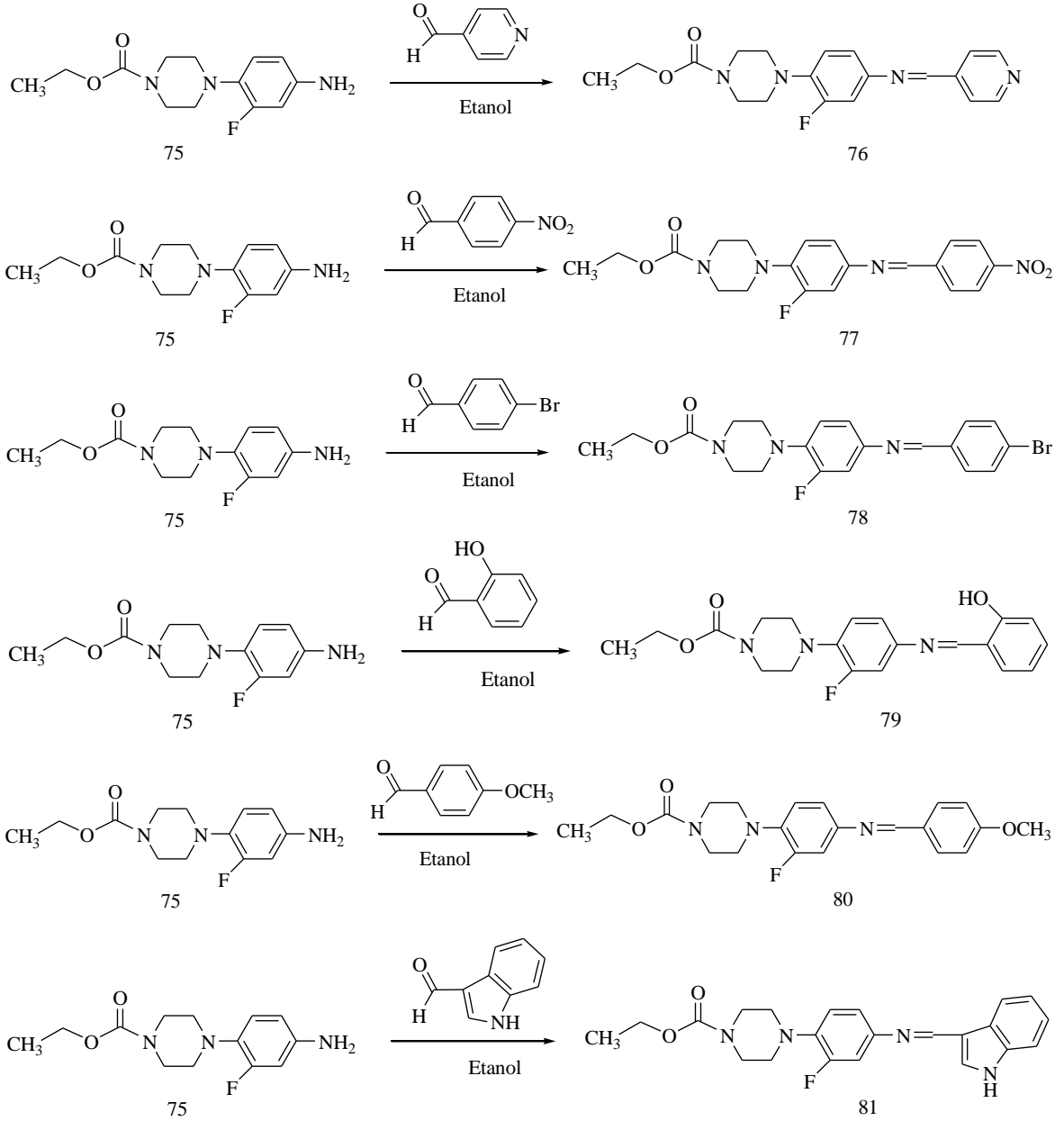
Çalışmanın ikinci kısmında, başlangıç bileşiği olarak etil-1-piperazin karboksilat kullanılmış, 3,4-difloronitrobenzen ile reaksiyondan etil 4-(2-floro-4-nitrofenil)piperazin-1-karboksilat (74) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 25). 2-Floro-4-nitrofenilpiperazin çekirdeği, oksazolidinon sınıfı antibakteriyel ilaç olan Eperezolid'in biyolojik aktiviteden sorumlu kısımlarından birini oluşturmaktadır. Bu bağlamda 74 ve bundan başlanarak elde edilen 85-93 nolu bileşikler eperezolid'in 1,3-oksazolidinon yerine başka heterosiklik halkalar içeren türevleri olarak düşünülebilir.



74 Bileşiğinde nitro grubunun indirgenmesi, bütanol içinde Pd-C katalizörlüğünde hidrazin hidrat kullanılarak % 65 verimle gerçekleştirilmiştir (Denklem 26).

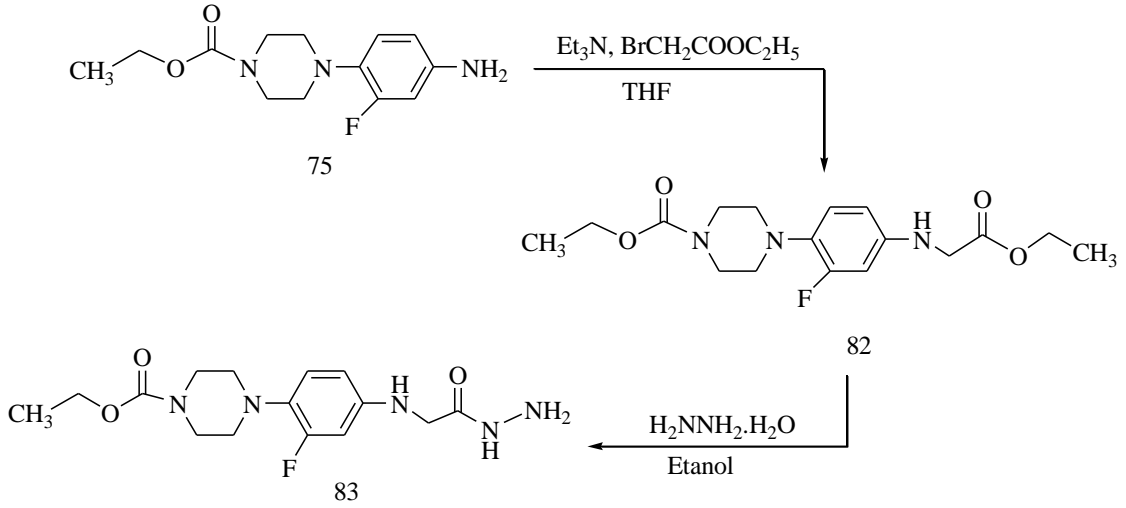


İmin bağı içeren bileşikler bu güne kadar değişik nedenlerle sentezlenmiştir ki bu nedenlerin en önemlilerinden biri, bu bileşiklerin sergiledikleri biyolojik aktivitedir [79-82]. Diğer bazı nedenler arasında bu bileşiklerin geçiş metalleri ile koordinasyon kompleksi oluşturma yetenekleri ve bazı analitik uygulamaları sayılabilir [83-85]. Grubumuzun yaptığı çalışmalarda, imin bağı içeren bazı triazol türevleri, antimikrobiale ve (veya) antitümör bileşikler olarak sentezlenmiştir [18, 63, 67, 79, 86, 87]. Bu çalışmada da 6 adet imin bileşiği (76-81), 75 nolu aminin sırasıyla piridin-4-karbaldehit, 4-nitrobenzaldehit, 4-bromobenzenaldehyt, salisilaldehyt, 4-anisaldehyt ve indol-3-karbaldehyt ile etanollü ortamda reaksiyonundan muhtemel biyoaktif bileşikler olarak elde edilmiştir (Denklem 27).

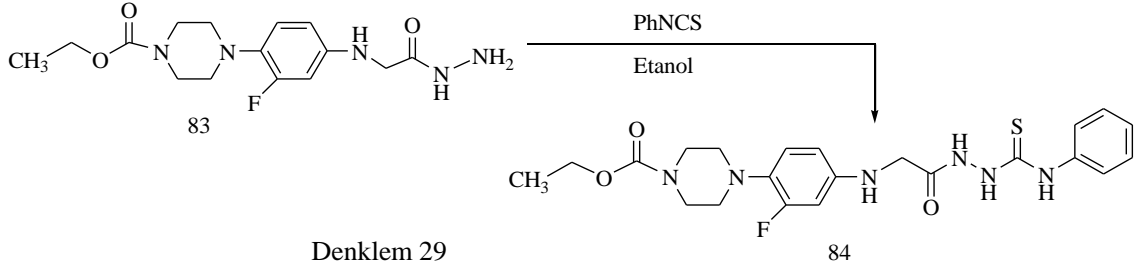


Denklem 27

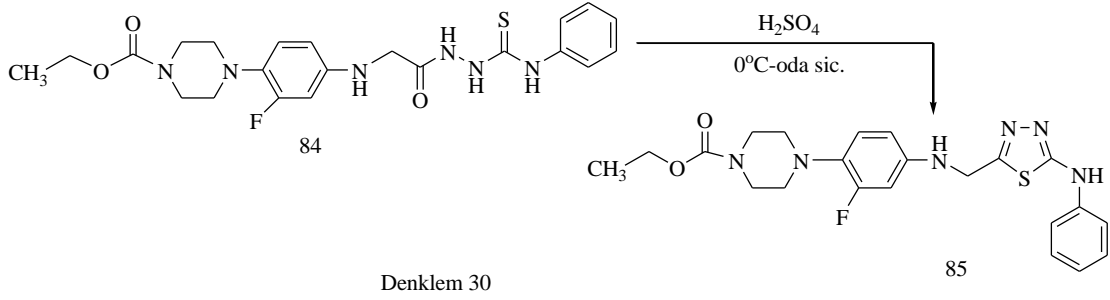
Çalışmanın devamında, 75 nolu amin bileşiği'nin etil bromoasetat ile reaksiyonundan etil 4-(4-(2-etoksi-2-oksoetilamino)-2-florofenil)piperazin-1-karboksilat (82) bileşiği ve ardından hidrazin hidrat ile muamelesinden etil 4-{2-floro-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]fenil}piperazin-1-karboksilat (83) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 28).



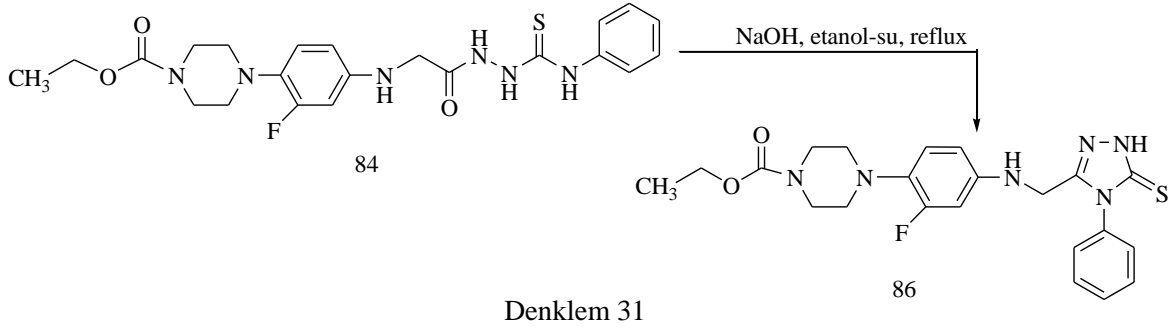
Halkalanma reaksiyonları için önemli bir ara ürün olan etil 4-[4-({2-[2-(anilinkarbonotiil)hidrazino]-2-oksoetil}amino)-2-florofenil]piperazin-1-karboksilat (84) bileşiğinin sentezi, 83'ün fenil izotiyosiyanat ile reaksiyonu sonucu gerçekleştirilmiştir (Denklem 29).



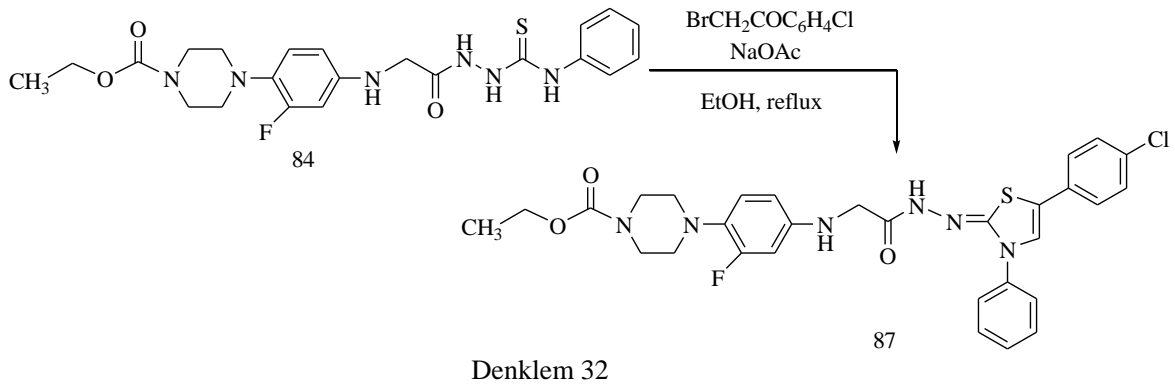
Çalışmanın devamında, 84 nolu bileşiğin çeşitli halka kapanması reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda ilk olarak 84 bileşiği soğuk ortamda sülfürik asit ile muamele edilmiş ve yan zincirin 1,3,4-tiyadiazol halkasını verecek şekilde molekül içi halkalanmaya uğraması sonucu etil-4-(4-[(5-anilino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]amino)-2-florofenil]piperazin-1-karboksilat (85) elde edilmiştir (Denklem 30).



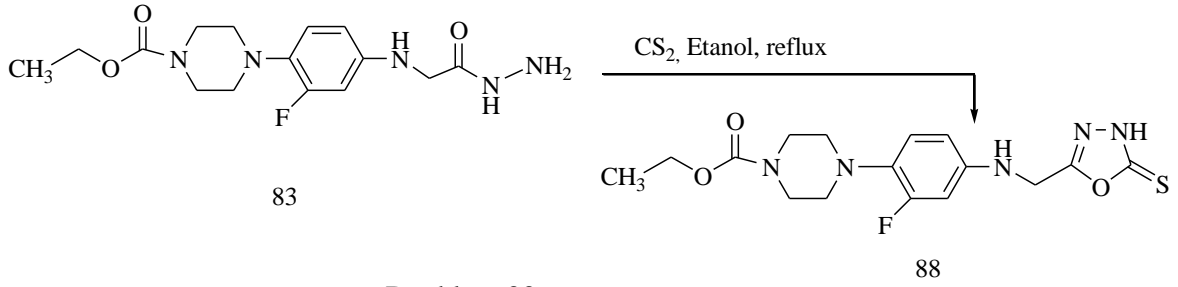
84 Bileşiğinin bazik ortamda halkalanma reaksiyonu ise 1,2,4-triazol halkasının oluşumuna yol açmış ve etil 4-(2-floro-4-{{(4-fenil-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil}amino}fenil)piperazin-1-karboksilat (86) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 31).



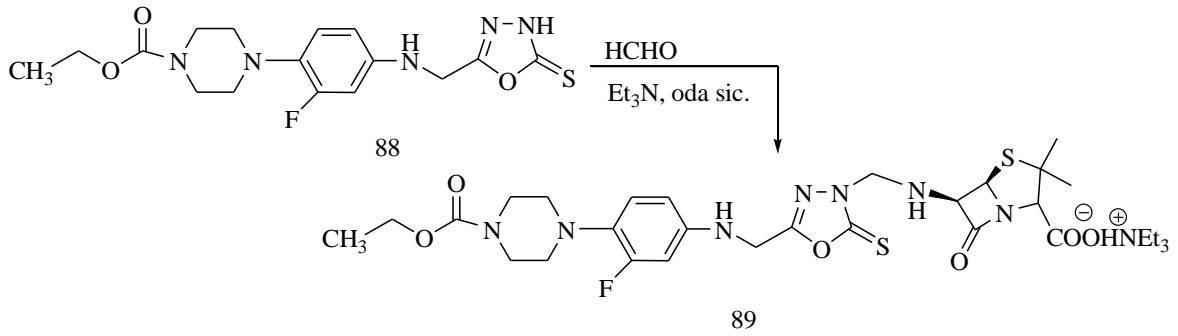
84 Bileşiği'nin kuru sodyum asetat varlığında 2-bromo-4'-kloroasetofenon ile kondenzasyonu, 2-[5-(4-klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]hidrazino türevinin (87) oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 32).



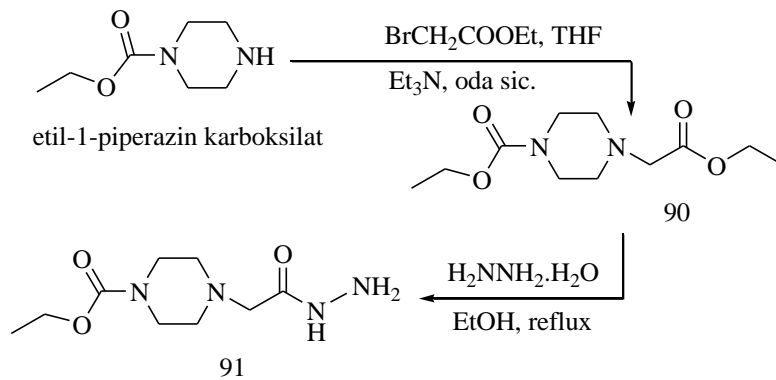
Etil-4-(2-floro-4-{{(5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil}amino}fenil)piperazin-1-karboksilat (88) bileşiğinin sentezi ise, 83'ün bazik ortamda karbondisülfür kondenzasyonu sonucu gerçekleştirilmiştir (Denklem 33).



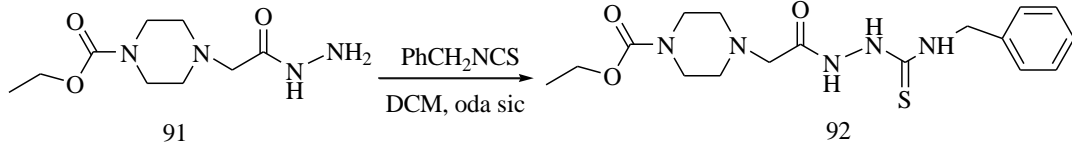
88 Bileşiği'nin bir beta laktam antibiyotiği olan 6-amino penisillanik asit (6-apa) ile formaldehit varlığında hibritleşmesi, 88'in penisillanik asit trietilamonyum tuzu (89)'nun oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 34).



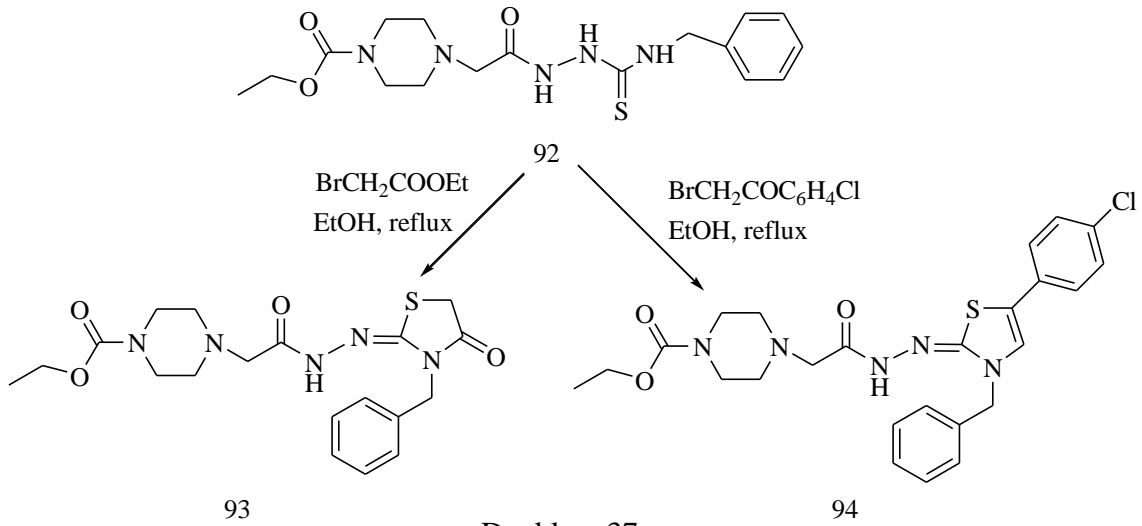
Çalışmanın üçüncü kısmında, etil-1-piperazin karboksilat ilk olarak etil bromoasetat ile etil 4-(2-etoksi-2-oksoetil)piperazin-1-karboksilat (90) bileşiğine, bunun da hidrazin hidrat ile muamelesinden etil 4-(2-hidrazino-2-oksoetil)piperazin-1-karboksilat (91) bileşiğine dönüştürülmüştür (Denklem 35).



Etil-4-(2-{2-[(benzilamino)karbonotioil]hidrazino}-2-oksoetil)piperazin-1-karboksilat (92)' nin sentezi için 91 nolu hidrazidin benzil izotiyosiyanat ile reaksiyonuna başvurulmuştur (Denklem 36).



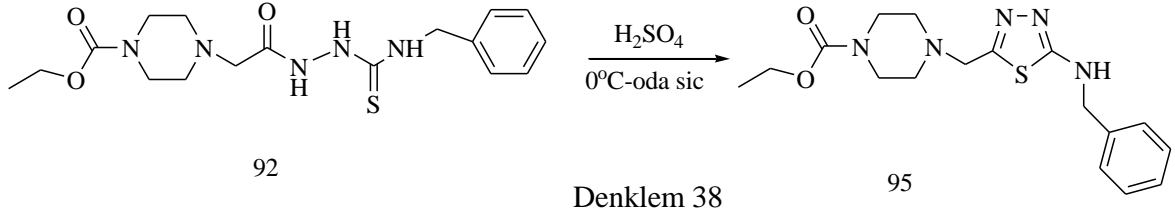
Bir karbonotioilamino bileşiği olan 92 bileşiğinin susuz sodyum asetat varlığında etil bromoasetat ile reaksiyonu, etil 4-{2-[2-(3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)hidrazino]-2-oksoetil}piperazin-1-karboksilat (93) bileşiğini vermiştir. Aynı ara ürünün 2-bromo-4'-kloroasetofenon ile reaksiyonu ise, etil 4-(2-{2-[3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]hidrazino}-2-oksoetil)piperazin-1-karboksilat (94) bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 37).



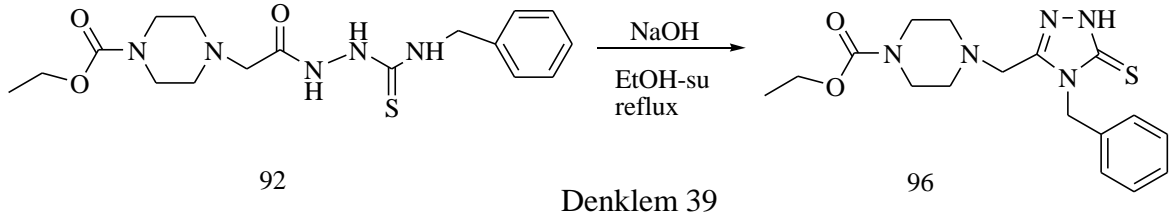
Piperazin çekirdeğine, biyolojik aktiviteden sorumlu diğer heterohalkalar olan 1,3,4-tiyadiazol ve 1,2,4-triazol halkalarını ilave etmek amacıyla, 92 bileşiği 'nin asidik ve bazik ortamlarda ayrı ayrı molekül içi halkalanma reaksiyonları gerçekleştirilmiştir.



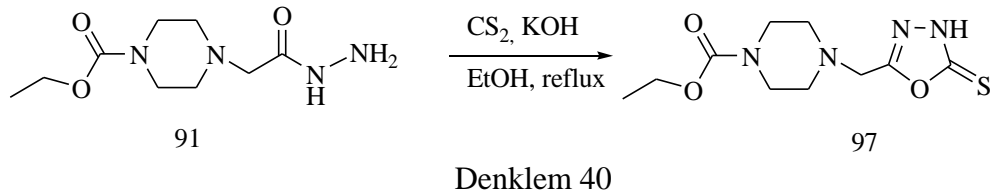
92 Bileşiğinin asidik ortam molekül içi halkalanması ile etil 4-{{5-(benzilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil}piperazin-1-karboksilat (95) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 38).



Aynı bileşiğin bazik ortamda halkalanması ise etil 4-{{(4-benzil-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil}piperazin-1-karboksilat (96) oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 39).



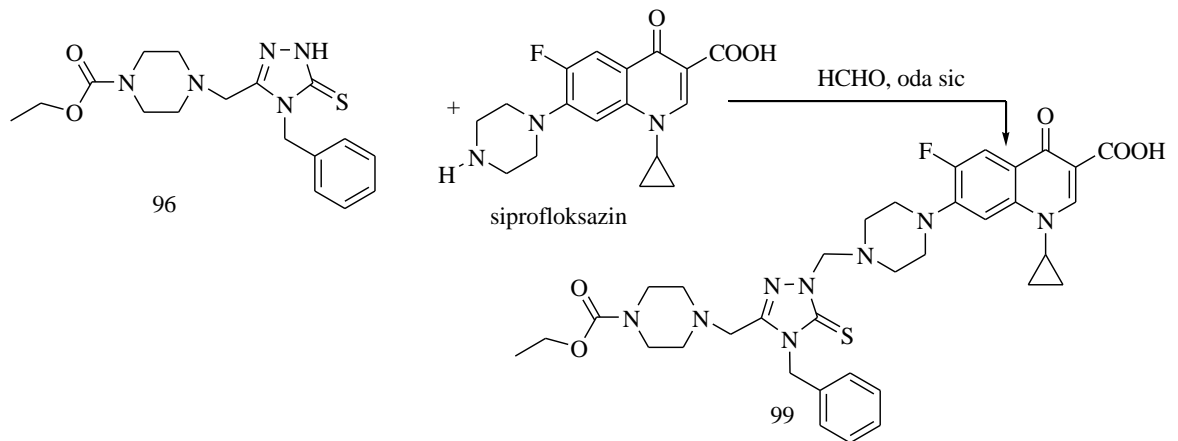
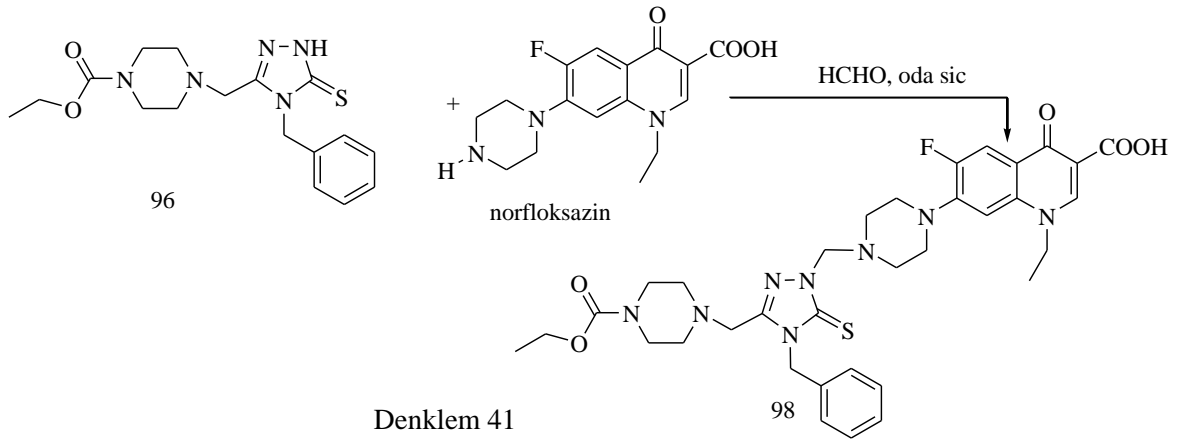
Piperazin iskeletinin bir diğer heterohalka olan 1,3,4-oksadiazol halkası ile entegrasyonunu sağlamak amacıyla, 91 nolu hidrazid, bazik ortamda karbondisülfür ile halka kapanmasına uğratılmıştır (Denklem 40).



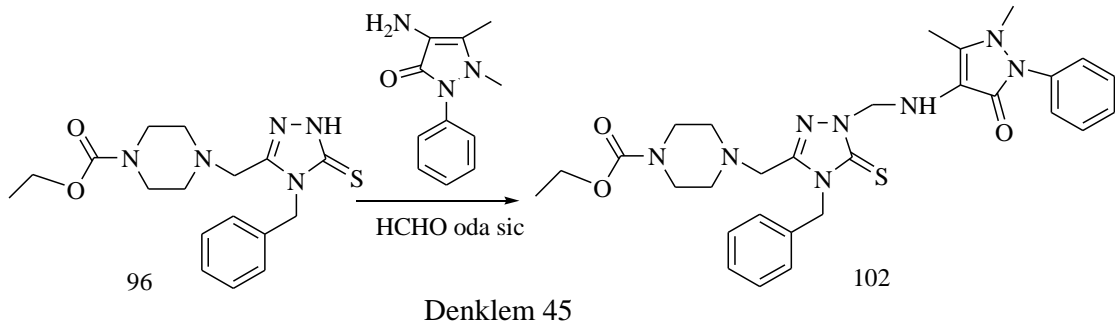
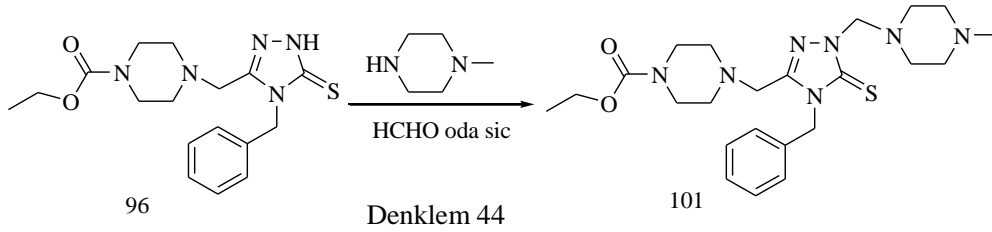
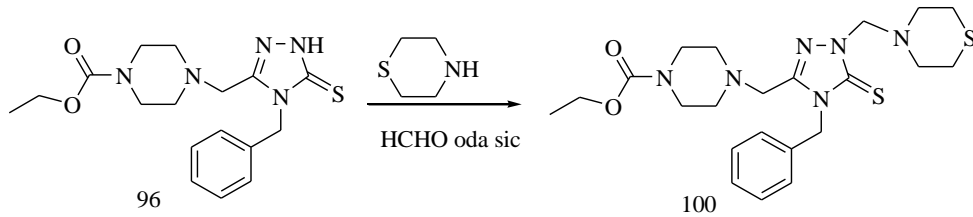
96 Nolu triazol ve 97 nolu oksadiazol bileşikleri, kendilerinin muhtemel biyoaktif bileşikler olmaları yanında, daha ileri hibridizasyonlar ile farklı farmakofor grupların moleküle ilave olmasına olanak sağlayacak birer aktif hidrojen bileşiği olma özelliği taşıdığı da görülmektedir. -NH veya -SH içeren triazol veya oksadiazollerin Mannich

reaksiyonu yardımı ile aminoalkillendirilmesi sonucu biyoaktif bileşiklerin sentezlendiği reaksiyonlar literatürde bildirilmiştir [70-73].

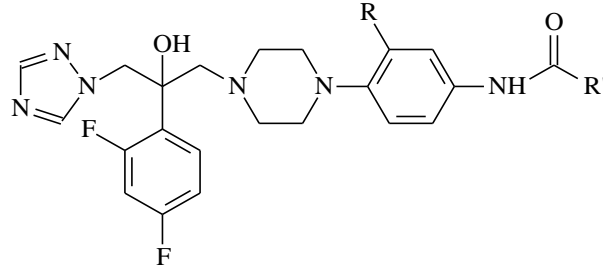
2. Jenerasyon florokinolon sınıfı antibakteriyel ilaçlar olan norfloksazin ve siprofloksazin'in piperazinil-triazol iskeleti ile entegrasyonunu sağlamak amacıyla, 96 nolu bileşik formaldehit varlığında norfloksazin ve siprofloksazin ile oda sıcaklığında etkileştirilmiş ve sırasıyla 7-{4-[(4-benzil-3-{[4-(etoksikarbonil)piperazin-1-il]metil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (98) ve 7-{4-[(4-benzil-3-{[4-(etoksikarbonil)piperazin-1-il]metil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (99) bileşiklerinin sentezleri gerçekleştirilmiştir (Denklem 41 ve 42).



Aynı reaksiyon şartlarında norfloksazin veya siprofloksazin yerine tiyomorfolin, metil piperazin ve 4-amino antipirin kullanılması ise, karşılık gelen Mannich bazları olan etil-4-{{4-benzil-1-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il}metil}piperazin-1-karboksilat (100), etil-4-{{4-benzil-1-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il}metil}piperazin-1-karboksilat (101), etil-4-{{4-benzil-1-[[1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1*H*-pirazol-4-il)amino]metil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il}metil}piperazin-1-karboksilat (102) bileşiklerinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 43-45).



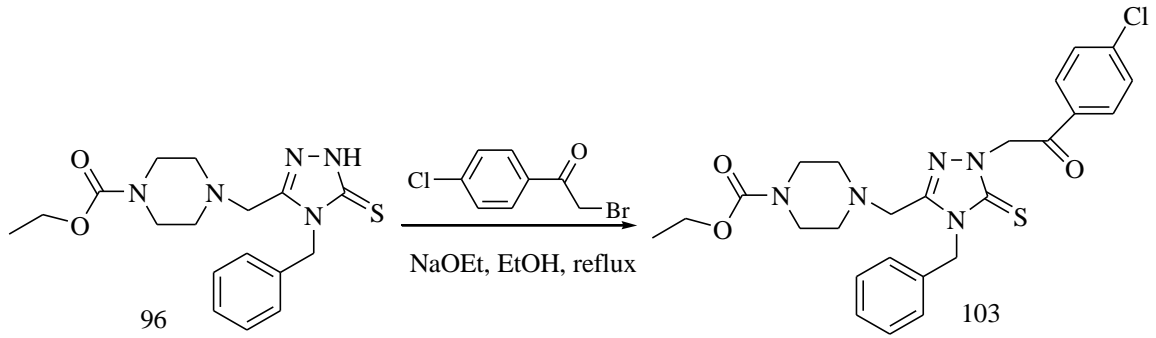
Suda çözünebilir ön ilaçların, azot içeren heterosiklik bileşiklerin alkilendirilmesi ile elde edilebileceği bilinmektedir [88]. Yakın zamanlarda Xu ve arkadaşları tarafından bildirilen bir çalışmada, piperazin içeren flukonazol analogları, antifungal bileşikler olarak sentezlenmiştir [89].



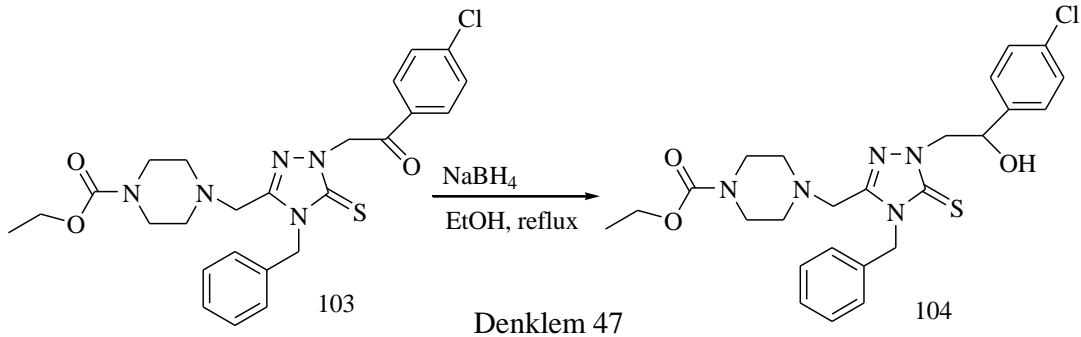
Bu bilgiler ışığında, çalışmanın bu adımında, 96 nolu bileşik kullanılarak konazol yapısına ulaşılması hedeflenmiştir. Antifungal ilaçlar arasında, 1960 yılların sonlarına doğru keşfedilmiş olan konazoller, oral yoldan aktif olmaları, geniş bir etki spektrumuna sahip olmaları gibi nedenlerle en çok kullanılan ilaç sınıfını oluşturmaktadır. Azol antifungalleri, imidazoller ve triazoller olmak üzere iki sınıfa ayrılmakla birlikte bugün için genişlemeye devam eden sınıf, triazol sınıfıdır. Sistemik azoller, çok sayıda fungus türlerine karşı etkili, geniş spektrumlu fungistatik bileşiklerdir. Yan etkileri diğer antifungal ilaçlarla karşılaştırıldığında daha az olmakla birlikte uzun süreli kullanımları direnç gelişimine yol açmıştır. Bu bileşiklerin antifungal aktiviteleri, imidazol veya triazol gibi bir heterosiklik halkanın varlığından ileri gelmektedir. SAR çalışmalarında, imidazol halkasının triazol ile yer değiştirmesi sonucu, elde edilen bileşiklerde aktivitenin azalmadığı, seçimliliğin ise arttığı görülmüştür [58-60]. Triazoller ile imidazoller aynı etki mekanizması üzerinden antimikrobial aktivite göstermekle birlikte triazollerin imidazollere bazı üstünlükleri bulunmaktadır. Bu nedenle antifungal ilaçların yapısında triazoller, giderek imidazollerin yerini almaktadır [61, 62]. Triazollerin ayrıca asidik ve bazik hidrolize, yükseltgenme ve indirgenmeye ve metabolik yıkılmaya karşı dayanıklılık özellikleri gibi tercih edilen özellikleri de bulunmaktadır. Azoller, fungus hücresinde, hücre duvarının önemli yapısal bileşenlerinden biri olan ergosterol'ün biyosentezinde görev alan lanosterol 14 $\alpha$ -demetilaz (cytochrome P-45014a-DM) enzimini inhibe etmek suretiyle etkilerini göstermektedir. Bu durum, plazma membran yapısını bozarak fungusu savunmasız hale getirmekte, ayrıca çeşitli membran-bağlı enzimlerin aktivitesini de değiştirmektedir [90, 91]. Azollere karşı, özellikle de flukonazole karşı direnç, *C. albicans*'ın özellikle HIV enfekte hastalarda uzun süreli ve baskın tedavisi sonucunda gelişmektedir [92, 93]. Fungusta görülen mutasyon, ergosterol tükenmesi sırasında fungus hücre membranında 14-metil-3,6-diollerin birikmesi sonucu 14 $\alpha$ -sterol demetilaz geninin bozulması ile ortaya çıkmaktadır. Fungus hücre membranının bu şekilde değişmesi ilacın membran içine geçişini azaltmakta ve direnç gelişimine neden olmaktadır [94]. QSAR

çalışmalarına göre, konazollerde azol (son yıllarda daha çok triazol), halkası, aromatik gruplar (klorobenzil ve fenil grupları) polar atom veya grup antifungal aktivite için gerekli farmakofor gruplardır. Klorlu aromatik gruplar molekülün lipofilliğini ve fizikokimyasal özelliklerini belirlemektedir. Triazol halkası, fungus hücresinde ilacın hedefi olan lanosterol demetilaz enziminin aktif bölgesinde demir (II) ile koordinasyon kompleksi oluşturmakta kullanılmaktadır. Polar atom veya grup ise hidrojen bağı oluşumu üzerinden fungus ile etkileşim için gereklidir [95-97].

Bu çalışmada 96 nolu triazol bileşiğinin mutlak etanol içerisinde öncelikle metalik sodyum, ardından 2-bromo-4'-kloroasetofenon ile reaksiyonu sonucu etil 4-({4-benzil-1-[2-(4-klorofenil)-2-oksoetil]-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il}metil)piperazin-1-karboksilat (103) bileşiği, konazol sentezinde ara ürün olarak kullanılmak üzere elde edilmiştir (Denklem 46).

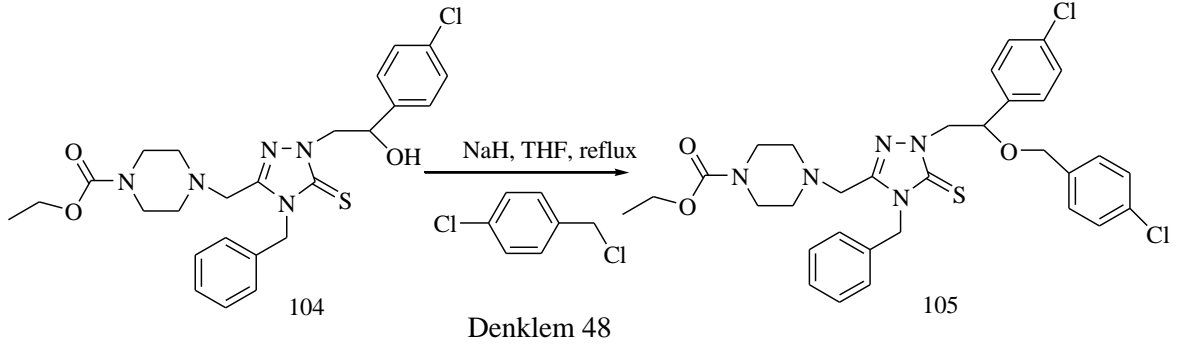


103 Nolu bileşiğin karbonil grubunun sodyum bor hidrür yardımı ile indirgenmesi, karşılık gelen etanol türevini (104) vermiştir (Denklem 47).

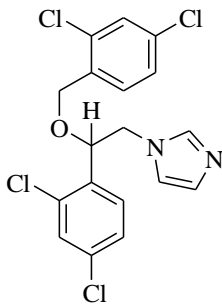


Bu çalışmada konazol sentezinin son adımı, alkol -OH'nın klorobenzillenmesini içermektedir. Bu amaçla 104 nolu ara ürünün tetrahidrofurandaki çözeltisi sodyum hidrür

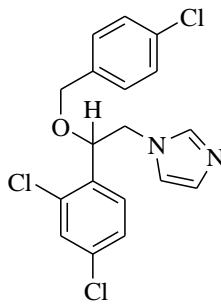
varlığında 4-kloro benzilklorür ile muamele edilmiş ve karşılık gelen etil 4-({4-benzil-1-[2-[(4-klorobenzil)oksi]-2-(4-klorofenil)etil]-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il}metil)piperazin-1-karboksilat (105) elde edilmiştir (Denklem 48).



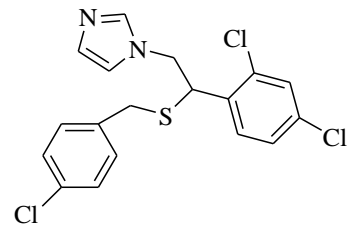
Azol antifungalleri ile ilgili ilginç bir nokta şudur; mikonazol, ravukonazol, ekonazol, sulkanazol ve itrakonazol kiral bileşikler olmakla birlikte rasemik karışım şeklinde satılmakta ve kullanılmaktadır [98]. Kiral azollerin enantiyomerlerine ayrılması için birçok değişik teknik geliştirilmiştir. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC ve HPLC–UV–OR), kapiler elektroforez (CE), gaz kromatografisi (GC), ince tabaka kromatografisi (TLC), kapiler elektrokromatografi (CEC) ve süperkritik sıvı kromatografisi (SFC), GC-MS/MS en çok kullanılan tekniklerdir [99-103]. Ancak, bu tekniklerin hepsinin, kombine edilmiş yüksek maliyetli teknolojik cihazların kullanımını gerektirmesi nedeniyle, azol antifungalleri için çoğu zaman enantiyomerik yarma yolu tercih edilmemektedir. Kiral bileşikler olmakla birlikte rasemik karışım halinde kullanılan konazollere örnek olarak verebileceğimiz birkaç ilaç, mikonazol, ekonazol, sulkanazol ve itrakonazoldür.



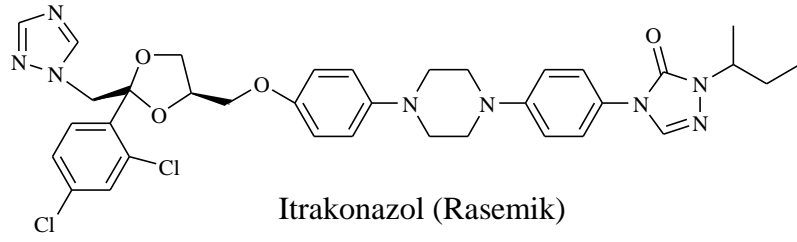
Mikonazol (Rasemik)



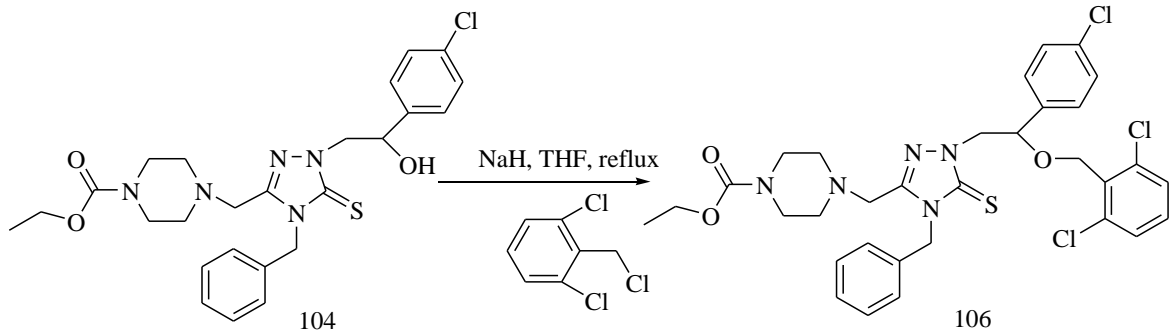
Ekonazol (Rasemik)



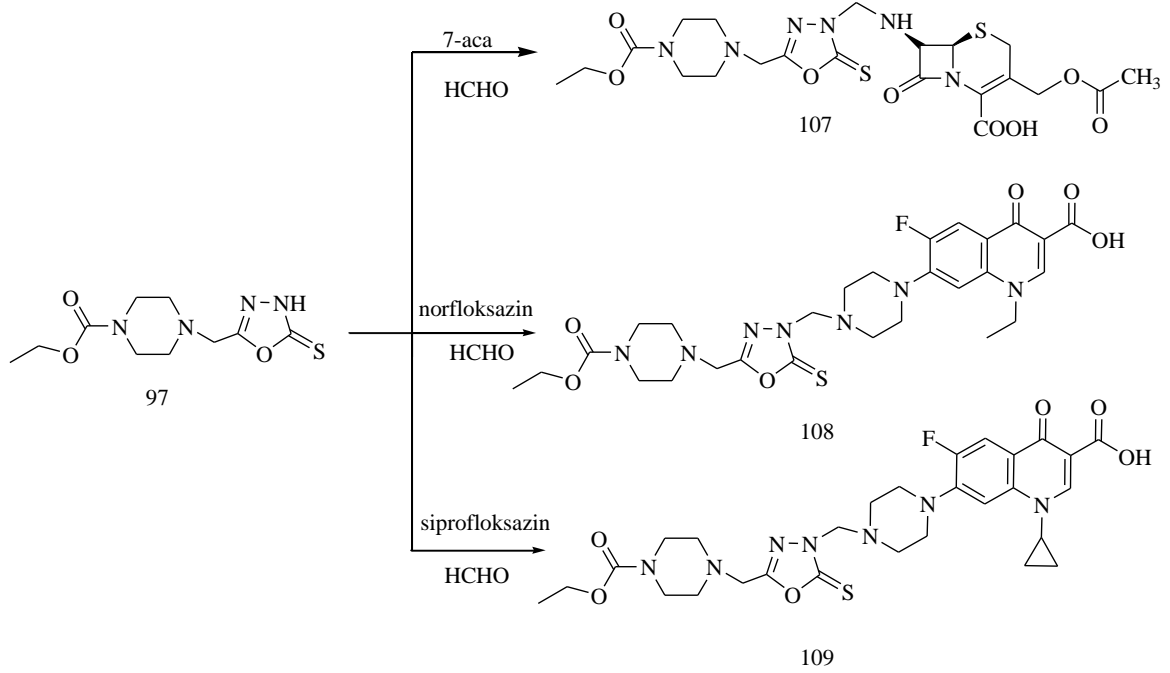
Sulkanazol (Rasemik)



Bu adımda, 104'ün 2,6-diklorobenzil klorür ile reaksiyonundan etil 4-[(4-benzil-1-{2-(4-klorofenil)-2-[(2,6-diklorobenzil)oksi]etil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-karboksilat (106) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 49).

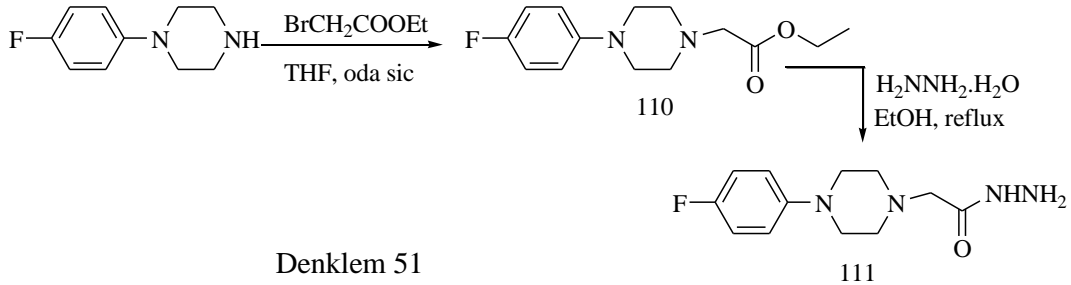


Bu bölümde son olarak bir piperazinil-oksadiazol iskeletinin florokinolon antibiyotikleri olan norfloksazin ve siprofloksazin ile ve  $\beta$ -laktam antibiyotiklerinin temel halkalarından biri olan sefalosporanik asit halkası ile kondenzasyonun sağlamak amacıyla, 97 bileşiği formaldehit varlığında 7-aminosefalosporanik asit, norfloksazin ve siprofloksazin ile oda sıcaklığında muamele edilmiş ve sırasıyla karşılık gelen (6*R*,7*R*)-7-([5-[[4-(etoksikarbonil)piperazin-1-il]metil]-2-tiokso-1,3,4-oksadiazol-3(2*H*)-il]metil}amino)-sefalosporanik asit (107), 7-(4-[[5-[[4-(etoksikarbonil)piperazin-1-il]metil]-2-tiokso-1,3,4-oksadiazol-3(2*H*)-il]metil]piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (108) ve 1-siklopropil-7-(4-[[5-[[4-(etoksikarbonil)piperazin-1-il]metil]-2-tiokso-1,3,4-oksadiazol-3(2*H*)-il]metil]piperazin-1-il)-6-floro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilik asit (109) bileşikleri elde edilmiştir (Denklem 50).



### 1.1.2.3. 1-(4-Florofenil)piperazin Kullanılarak Yapılan Sentezler

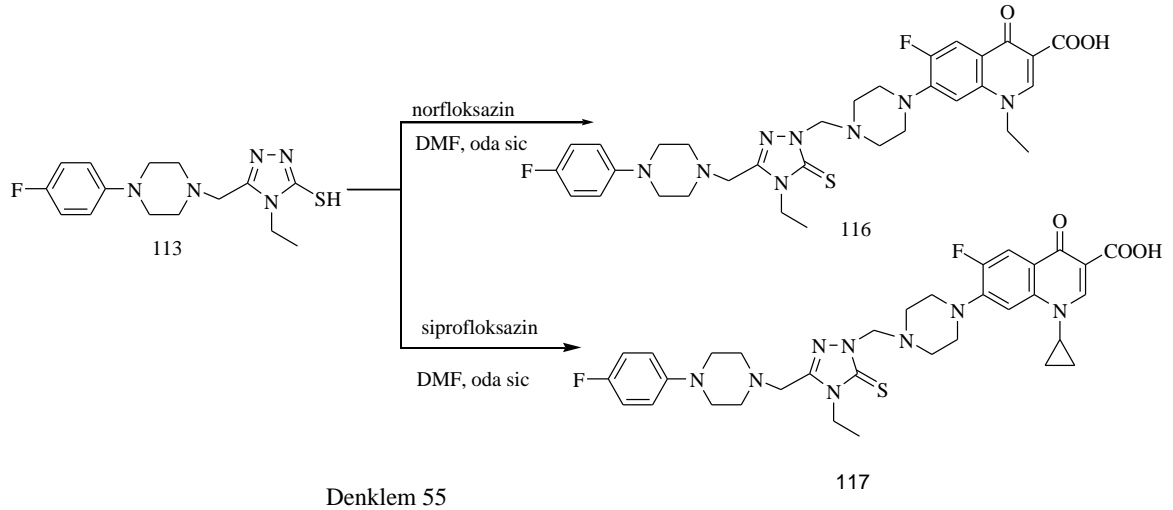
Çalışmanın son kısmında, başlangıç bileşiği olarak 1-(4-florofenil)piperazin bileşiği kullanılmıştır. Bu bileşik ilk basamakta, etil bromoasetat ile muamele edilmek suretiyle karşılık gelen etil [4-(4-florofenil)piperazin-1-il]asetat (110) bileşiğine dönüştürülmüş, bunun da hidrazin hidrat ile reaksiyonundan karşılık gelen hidrazid, 2-[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]asetohidrazit (111) sentezlenmiştir (Denklem 51).



112 Nolu hidrazinokarbotiyamid, sonraki basamaklarda ara ürün olarak kullanılmak üzere 111'in etil izotiyosiyanat ile reaksiyonundan elde edilmiştir (Denklem 52).







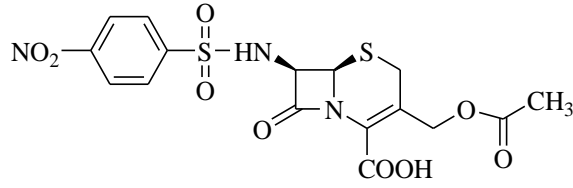
## 2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

Bu çalışmada sentezlenen bütün bileşiklerin erime noktaları Büchi B-540 erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. İnfrared spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi Perkin-Elmer 1600 serisi FT-IR spektrometresinde alınmıştır. <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR ve HMBC-2D spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi Varian-Mercury 200 MHz spektrometresinde ve Giresun Üniversitesi Bruker-AVANCE III 400 MHz NMR Spektrometresinde kaydedilmiştir. Kütle spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi Quattro LC-MS ve Giresun Üniversitesi Bruker 820-MS ICP-MS Spektrometre cihazlarında, Elementel analizler ise Giresun Üniversitesi Costech ECS-4010 cihazında alınmıştır. Çalışmalar sırasında kullanılan kimyasal malzemeler Fluka, Merck ve Aldrich firmalarından sağlanmış, çözücüler ise yerli ve yurt dışı kaynaklardan temin edilmiştir.

Gerçekleştirilen tüm deneysel çalışmalar KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklere ait antimikrobiale özelliklerinin incelenmesi ise Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nde, Prof. Dr. Şengül Alpay Karaoğlu ve Doç. Dr. Serdar Ülker tarafından gerçekleştirilmiştir.

### 2.1. (6*R*,7*R*)-7-[[4-nitrofenil]sülfonil]amino}-sefalosporanik asit (58)

7-Aca (2.72 g, 10 mmol)'nın K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.52 g, 11 mmol) içeren 3 mL aseton ve 4 mL su içindeki süspansiyonu -5°C 'de 10 dakika karıştırıldı. Üzerine 4-nitrobenzen-sülfonil klorür'ün (2.43 g, 11 mmol) asetondaki çözeltisi damla damla 2 saat boyunca ilave edildi. 4 mL su ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Etil asetat ilavesi yapılarak pH 3 olacak şekilde % 10 luk HCl ile asitlendirildi. Karışım etil asetat ve petrol eteri ile ekstrakte edildi. Organik faz NaSO<sub>4</sub> üzerinden kurutulduktan sonra düşük basınçta buharlaştırıldı. Ele geçen ham ürün petrol eteri ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.55 g, % 34, e.n: 181°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3263 (NH + OH), 3063 (aromatik CH), 1778 (C=O), 1738 (C=O), 1656 (C=O), 1528 ve 1352 ( $\text{NO}_2$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.46-3.60 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 5.70 (d, 1H, CH,  $J= 4.8$  Hz), 5.84 (d, 1H, CH,  $J=7.6$  Hz), 7.84 (d, 2H, arH,  $J= 8.4$  Hz), 8.20 (d, 2H, arH,  $J= 8.4$  Hz), 9.51 (brs, 1H, NH), OH görülmedi.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 21.02 ( $\text{CH}_3$ ), 25.91 ( $\text{CH}_2$ ), 57.72 (CH), 58.06 (CH), 63.12 ( $\text{CH}_2$ ), 123.05 (C), 125.57 (C), arC: [123.80 (2CH), 128.68 (2CH), 142.82 (C), 147.76 (C)], 162.02 (C=O), 162.22 (C=O), 163.19 (C=O),

EI MS  $m/z$  (%): MA= 457.44; 413.42 (49), 325.25 (79), 283.02 (40), 233.15 (100).

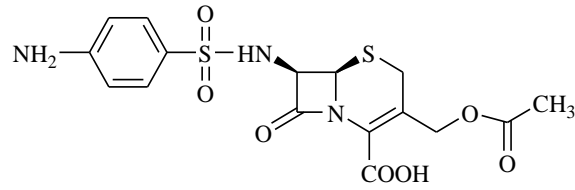
Elementel Analiz:  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}_2$  için;

Hesaplanan (%): C, 42.01; H, 3.31; N, 9.19.

Bulunan (%): C, 42.28; H, 3.43; N, 9.55.

## 2.2. (6R,7R)-3-[(Asetiloksi)metil]-7-[(4-aminofenil)sülfonil]amino-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo [4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit (59)

7-Aca'nın (2.72 g, 10 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.52 g, 11 mmol) içeren 3 mL aseton ve 4 mL su içindeki süspansiyonu  $-5^\circ\text{C}$ 'de 10 dakika karıştırıldı. Üzerine 4-aminobenzensülfonil klorür'ün (2.10 g, 11 mmol) asetondaki çözeltisi damla damla 2 saat boyunca damlatıldı. Reaksiyon karışımı 11 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 4 mL su ilave edildi ve 1 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Etil asetat ilave edilip pH 3 olacak şekilde % 10 luk HCl ile asitlendirildi. Karışım etil asetat ve petrol eteri ile ekstrakte edildi. Organik fazın  $\text{BaSO}_4$  üzerinden kurutulmasının ardından çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Ele geçen yağlı ürün  $\text{DMSO}:\text{su}$  (1:2) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 0.51 g, % 12, e.n:  $68^\circ\text{C}$ .



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3260 ve 3102 (OH+NH+NH<sub>2</sub>), 3055 (aromatik CH), 1723 (C=O), 1608 (2C=O), 1346 (S=O).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.22 (brs, 3H, CH<sub>2</sub>+CH), 4.92 (s, 1H, CH), 7.81-7.85 (m, 2H, arH), 7.96-8.07 (m, 3H, NH<sub>2</sub>+NH), 8.27-8.38 (m, 2H, arH), OH görülmedi.

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 20.52 (CH<sub>3</sub>), 25.12 (CH<sub>2</sub>), 51.90 (CH<sub>2</sub>), 63.46 (CH), 64.13 (CH), arC: [113.23 (2CH), 124.08 (2CH), 140.57 (C), 144.27 (C)], 128.11 (C), 129.94 (C), 151.39 (C=O), 156.34 (C=O), 179.67 (C=O).

EI MS *m/z* (%): MA= 427.45; 325.32 (24), 233.15 (35), 229.02 (26), 125.09 (51), 113.14 (100).

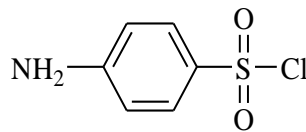
Elementel Analiz: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> için;

Hesaplanan (%) : C, 44.96; H, 4.01; N, 9.83.

Bulunan (%) : C, 44.88; H, 3.93; N, 9.95.

### 2.3. 4-Aminobenzensülfonil Klorür (60)

4-Nitrobenzensülfonil klorürün (2.21 g, 10 mmol) etanoldeki çözeltisine hidrazin hidrat (2.43 mL, 50 mmol) damla damla ilave edildi ve karışım Pd/C katalizörü varlığında 100° C, 125 watta 20 dakika monomod mikrodalga sentez cihazında ışınlandırıldı. Sürenin sonunda reaksiyon karışımı selit üzerinden süzülerek katalizör uzaklaştırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen sıvı madde kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

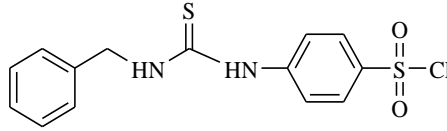


FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3331 ve 3286 (NH<sub>2</sub>), 3061 (aromatik CH), 1346 (S=O).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 7.26 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.68-7.74 (m, 2H, arH), 8.16-8.22 (m, 2H, arH).

#### 2.4. 4-[[**(Benzilamino)karbonotioil**]amino}benzensülfonil klorür (61)

60 Bileşiği'nin (10 mmol) mutlak etanoldeki çözeltisine benzil izotiyosiyanat (1.35 mL, 10 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 20 dakika boyunca  $120^\circ\text{C}$ , 150 Watt mikrodalga enerji ile ışınlandırıldı. Süre sonunda çöken katı madde süzülerek alındı ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.55 g, % 75, e.n:  $103\text{-}105^\circ\text{C}$ .



FT IR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3383 (NH), 3304 (NH), 3059 (aromatik CH), 1278 (S=O), 1210 (C=S).

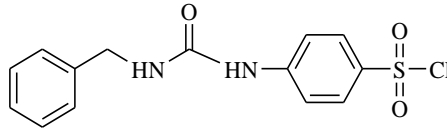
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 4.69 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 6.2$  Hz), 7.19-7.29 (m, 9H, arH), 8.30 (s, 1H, NH), 8.75 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 46.43 ( $\text{CH}_2$ ), arC: [125.49 (2CH), 126.60 (CH), 126.67 (CH), 127.27 (2CH), 127.80 (CH), 128.05 (CH), 128.09 (CH), 139.39 (C), 139.76 (C), 151.73 (C)], 181.44 (C=S).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 340.85; 363.29 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 26), 312.11 (48), 263.12 (36), 222.13 (80), 182.09 (100).

#### 2.5. 4-[[**(Benzilamino)karbonil**]amino}benzensülfonil klorür (62)

60 Bileşiği'nin (10 mmol) mutlak etanol içerisindeki çözeltisine benzil izosiyanat (1.24 mL, 10 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 13 saat boyunca kaynatıldı. Süre sonunda çöken katı madde süzüldü ve etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.43 g, % 75, e.n:  $203\text{-}205^\circ\text{C}$ .



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3285 (NH), 3195 (NH), 3084 (aromatik CH), 1657 (C=O), 1294 (S=O).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 4.21 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 5.6$  Hz), 6.67 (brs, 2H, arH), 6.99 (s, 2H, arH), 7.25 (brs, 5H, arH), 7.79 (s, 2H, 2NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 42.56 ( $\text{CH}_2$ ), arC: [112.50 (2CH), 125.50 (CH), 126.42 (CH), 126.63 (CH), 128.03 (2CH), 128.75 (CH), 128.90 (CH), 149.08 (C), 150.01 (C), 153.91 (C)], 158.84 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 324.78; 216.13 (30), 113.08 (100).

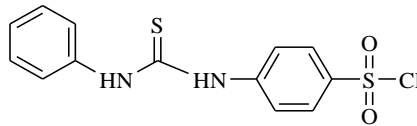
Elementel Analiz  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$  için;

Hesaplanan (%): C, 51.77; H, 4.03; N, 8.63.

Bulunan (%): C, 51.68; H, 3.83; N, 8.55.

#### 2.6. 4-[(Anilinokarbonotioil)amino]benzensülfonil klorür (63)

60 Bileşiği'nin (10 mmol) mutlak etanol içerisindeki çözeltisine fenil izotiyosiyanat (1.22 mL, 10 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 20 dakika boyunca  $110^\circ\text{C}$ , 150 Watt 'ta mikrodalga enerji ile ışınlandırıldı. Süre sonunda çöken katı madde süzülerek alındı ve etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.45 g, % 75, e.n:  $158-160^\circ\text{C}$ .



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3302 (NH), 3241 (NH), 3028 (aromatik CH), 1252 (C=S).

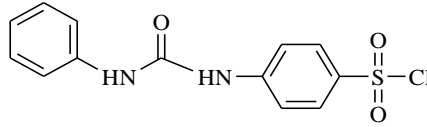
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 6.91-6.96 (m, 1H, arH), 7.24- 7.33 (m, 2H, arH), 7.52-7.57 (m, 2H, arH), 7.77-7.81 (m, 1H, arH), 7.92-7.97 (m, 2H, arH), 8.20-8.26 (m, 1H, arH), 9.87 (s, 2H, 2NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): arC: [117.42 (2CH), 121.92 (2CH), 125.21 (CH), 127.45 (2CH), 129.74 (2CH), 141.60 (2C), 144.30 (C)], 156.37 (C=S).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 326.82; 333.38 (28), 327.25 ( $[M+1]^+$ , 14), 291.15 ( $[M-Cl]^+$ , 100).

### 2.7. 4-[(Anilinokarbonil)amino]benzensülfonil klorür (64)

60 Bileşiği'nin (10 mmol) susuz etanol içerisindeki çözeltisine fenil izosiyanat (1.10 mL, 10 mmol) ilave edildi ve reaksiyon 10 saat boyunca kaynatıldı. Süre sonunda çöken katı madde süzülerek alındı ve aseton: dietil eter (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.46 g, % 47, e.n: 226-227°C.



FT IR ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3294 (NH), 3211 (NH), 3091 (aromatik CH), 1667 (C=O), 1309 (S=O).

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 6.94 (t, 3H, arH,  $J = 7.2$  Hz), 7.25 (t, 3H, arH,  $J = 7.6$  Hz), 7.50 (d, 3H, arH,  $J = 7.9$  Hz), 8.18 (s, 1H, NH), 8.98 (s, 1H, NH).

$^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): arC: [119.02 (2CH), 122.34 (2CH), 126.04 (2CH), 129.26 (3CH), 136.87 (C), 140.56 (2C)], 156.82 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 310.76; 350.25 ( $[M+1+K]^+$ , 6), 310.19 ( $[M]^+$ , 8), 264.21 (18), 192.20 (37), 171.13 (24), 113.08 (100).

Elementel Analiz:  $C_{13}H_{11}ClN_2O_3S$  için;

Hesaplanan (%): C, 50.24; H, 3.57; N, 9.01.

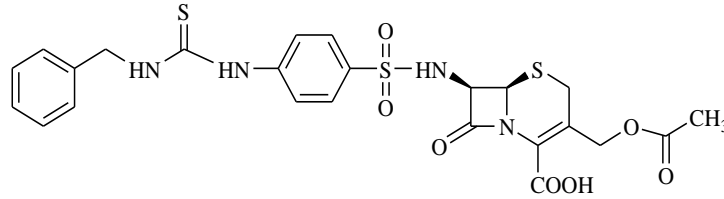
Bulunan (%): C, 50.68; H, 3.63; N, 8.85.

### 2.8. (6R,7R)-3-[(Asetiloksi)metil]-7-[[4-[(benzilamino)karbonotioil]amino} fenil)sülfonil]amino}-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit (65)

7-Aca'nın (2.72 g, 10 mmol)  $K_2CO_3$  (1.52 g, 11 mmol) içeren 3 ml aseton ve 4 mL su içindeki süspansiyonu  $-5^\circ C$ 'de 10 dakika karıştırıldı. Üzerine 61 bileşiğinin (3.74 g, 11 mmol) asetondaki çözeltisi damla damla 2 saat boyunca damlatıldı. Reaksiyon karışımı 14 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra su ilave edilerek reaksiyon 1 saat daha oda



sıcaklığında devam ettirildi. Etil asetat ilavesi yapılarak pH 3 olacak şekilde % 10 luk HCl ile asitlendirildi. Reaksiyona girmemiş 7-aca süzülüp uzaklaştırıldı. Asitlendirilmiş çözelti etil asetat ve petrol eteri ile ekstrakte edildi. Organik faz BaSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücünün düşük basınçta buharlaştırılması ile elde edilen katı madde aseton ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.26 g, % 22, e.n: 128-129°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3675 (OH), 3280 ve 3294 (3NH), 3001 (aromatik CH), 2971 (alifatik CH), 1735 (C=O), 1655 (2C=O), 1270 (S=O), 1248 (C=S).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.48 (s, 2H CH<sub>2</sub>+ DMSO-*d*<sub>6</sub>), 3.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>O), 4.76 (s, 4H, 2CH+CH<sub>2</sub>), 7.23-7.30 (m, 9H, arH), 8.65 (s, 1H, NH), 10.03 (s, 2H, 2NH), OH görülmedi.

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 25.00 (CH<sub>3</sub>), 28.50 (CH<sub>2</sub>), 46.95 (CH<sub>2</sub>), 60.00 (CH), 61.45 (CH<sub>2</sub>), 64.20 (CH), arC: [117.50 (2CH), 120.83 (2CH), 126.68 (CH), 127.31 (2CH), 128.10 (2CH), 139.42 (C), 148.40 (C), 151.67 (C)], 132.34 (C), 134.68 (C), 164.78 (C=O), 167.68 (2C=O), 178.11 (C=S).

EI MS *m/z* (%): MA= 576.66; 601.39 ([M+2+Na]<sup>+</sup>, 17), 505.18 (40), 497.19 (100), 441.19 (23), 222.08 (80).

Elementel Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub> için;

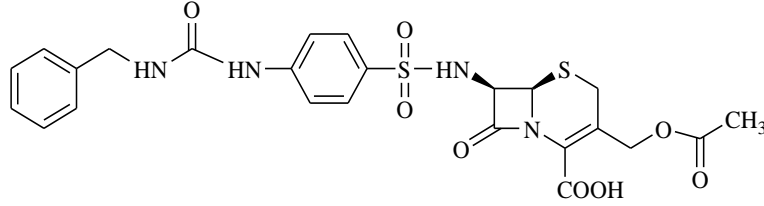
Hesaplanan (%): C, 49.99; H, 4.19; N, 9.72.

Bulunan (%): C, 50.37; H, 4.57; N, 10.06.

**2.9. (6*R*,7*R*)-3-[(Asetiloksi)metil]-7-[[4-[(benzilamino)karbonil]amino}fenil sülfonil]amino]-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit (66)**

7-Aca'nın (2.72 g, 10 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.52 g, 11 mmol) içeren 3 ml aseton ve 4 mL su içindeki süspansiyonu -5°C'de 10 dakika karıştırıldı. Üzerine 62 bileşiğinin (3.57 g, 11 mmol) aseton içerisindeki çözeltisi damla damla 2 saat boyunca damlatıldı. Karışım 48

saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine su ilave edildi ve 1 saat daha karıştırıldı. Etil asetat ilavesi yapılarak pH 3 olacak şekilde % 10 luk HCl ile asitlendirildi. Asitlendirilmiş çözelti etil asetat ve petrol eteri ile ekstrakte edildi. Organik faz BaSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen ham ürün aseton ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.12 g, % 20, e.n: 229-230°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3286 (2NH), 3177 (NH), 3031 (aromatik CH), 1798 (C=O), 1737 (C=O), 1658 (2C=O), 1335 (S=O).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.50 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 16.0$  Hz), 4.22 (brs, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.67 (brs, 1H, CH), 4.81 (brs, 1H, CH), 4.93-4.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.25 (brs, 9H, arH), 7.77 (s, 1H, NH), 7.93 (s, 1H, NH), OH görülmedi.

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 21.05 (CH<sub>3</sub>), 25.12 (CH<sub>2</sub>), 42.56 (CH<sub>2</sub>), 58.84 (CH), 62.85 (CH<sub>2</sub>), 63.31 (CH), 122.47 (C), 126.69 (C), arC: [126.34 (CH), 126.41 (2CH), 126.92 (2CH), 127.97 (2CH), 128.02 (2CH), 140.56 (C), 158.75 (C), 158.79 (C)], 163.19 (C=O), 169.54 (C=O), 170.22 (C=O), 172.00 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 560.60; 603.53 (27), 587.43 (17), 251.97 (44), 238.00 (100), 220.06 (66), 113.28 (54).

Elementel Analiz: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> için;

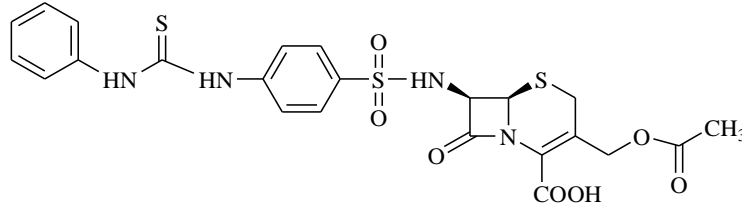
Hesaplanan (%): C, 51.42; H, 4.32; N, 9.99.

Bulunan (%): C, 51.17; H, 4.33; N, 10.26.

**2.10. (6R,7R)-3-[(Asetiloksi)metil]-7-[(4-[(anilinokarbonotioil)amino]fenil)sülfonil)amino]-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit (67)**

7-Aca'nın (10 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.52 g, 11 mmol) içeren 3 mL aseton ve 4 mL su içindeki süspansiyonu -5°C'de 10 dakika karıştırıldı. Üzerine 63 bileşiğinin (3.59 g, 11 mmol) aseton içerisindeki çözeltisi damla damla 2 saat boyunca damlatıldı. Karışım 5 saat

oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine su ilave edildi ve 1 saat daha karıştırıldı. Etil asetat ilavesi yapılarak pH 3 olacak şekilde % 10 luk HCl ile asitlendirildi. Reaksiyona girmeyen 7- aca süzülerek uzaklaştırıldı. Asitlendirilmiş çözelti etil asetat ve petrol eteri ile ekstrakte edildi. Organik faz BaSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen ürün petrol eteri ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.24 g, % 22, e.n: 202-203°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3184 (2NH), 3130 (NH), 3030 (aromatik CH), 2972 (alifatik CH), 1794 (2C=O), 1735 (C=O), 1229 (C=S).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.51 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J= 20.0$  Hz), 4.73 (d, 1H, CH,  $J= 12.6$  Hz), 4.88 (d, 1H, CH,  $J= 5.2$  Hz), 4.99 (t, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J=7.7$  Hz) 6.93 (t, 2H, arH,  $J= 8.0$  Hz), 7.30 (t, 3H, arH,  $J= 8.0$  Hz ), 7.56 (d, 4H, arH,  $J= 7.7$  Hz), 9.88 (brs, 3H, 3NH), OH görülmedi.

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 20.55 (CH<sub>3</sub>), 25.11 (CH<sub>2</sub>), 58.81 (CH), 62.83 (CH<sub>2</sub>), 63.48 (CH), arC: [116.73 (3CH), 120.96 (3CH), 128.93 (3CH), 141.15 (2C), 155.61 (C)], 122.56 (C), 126.54 (C), 163.16 (C=O), 169.82 (C=O), 170.21 (C=S ve C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 562.64; 591.14 (16), 575.15 (55), 538.22 (36), 537.27 (100).

Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub> için;

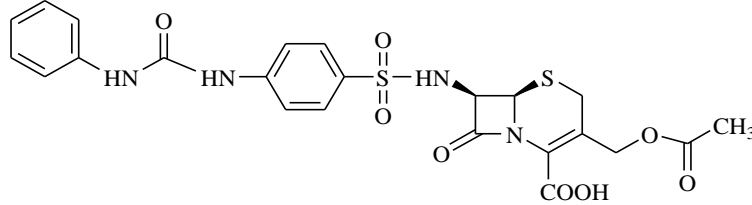
Hesaplanan (%): C, 49.10; H, 3.94; N, 9.96.

Bulunan (%): C, 49.17; H, 4.33; N, 10.06.

### 2.11. (6R,7R)-3-[(Asetiloksi)metil]-7-[(4-[(anilinokarbonil)amino]fenil)sülfonil amino]-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit (68)

7-Aca'nın (2.72 g, 10 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.52 g, 11 mmol) içeren 3 mL aseton ve 4 mL su içerisindeki süspansiyonu -5°C'de 10 dakika karıştırıldı. Üzerine 64 bileşiğinin (3.41 g, 11 mmol) aseton içerisindeki çözeltisi damla damla 2 saat boyunca damlatıldı. 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra su ilave edilerek reaksiyon 1 saat daha karıştırıldı. Etil

asetat ilavesi yapılarak pH 3 olacak şekilde % 10 luk HCl ile asitlendirildi. Asitlendirilmiş çözelti etil asetat ve petrol eteri ile ekstrakte edildi. Organik faz BaSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücünün düşük basınçta buharlaştırılması ile elde edilen ham ürün aseton:su (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.09 g, % 20, e.n: 235°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3676 (OH), 3296 (NH), 3218 (NH), 3096 (aromatik CH), 2988 (alifatik CH), 1799 (C=O), 1737 (2C=O), 1668 (C=O), 1333 (S=O).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 3.44-3.79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.67 (d, 1H, CH,  $J$  = 12.6 Hz), 4.79 (d, 1H, CH,  $J$  = 4.7 Hz), 4.92-5.10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.93 (t, 3H, arH,  $J$  = 7.2 Hz), 7.24 (t, 3H, arH,  $J$  = 7.4 Hz), 7.49 (d, 3H, arH,  $J$  = 7.6 Hz), 8.18 (s, 1H, NH), 9.10 (s, 2H, 2NH), OH görülmedi.

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 21.06 (CH<sub>3</sub>), 25.10 (CH<sub>2</sub>), 62.90 (CH<sub>2</sub>), 63.30 (CH), 64.40 (CH), 122.10 (2C), arC: [118.19 (2CH), 121.58 (2CH), 128.54 (3CH), 128.75 (2CH), 139.85 (C), 156.07 (2C)], 163.23 (C=O), 169.51 (C=O), 170.22 (C=O), 171.98 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 546.57; 575.28 (54), 547.32 ([M+1]<sup>+</sup>, 18), 531.30 (44), 487.31 (56), 459.22 (47), 443.32 (58), 385.32 (44), 341.33 (28), 321.06 (55), 102.00 (100).

Elementel Analiz: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> için;

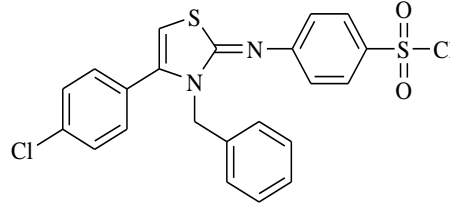
Hesaplanan (%): C, 50.54; H, 4.06; N, 10.25.

Bulunan (%): C, 50.17; H, 4.33; N, 10.06.

## 2.12. 4-[[4-(4-Klorofenil)-3-benzil-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]amino}benzensülfonil klorür (69)

61 Bileşiği'nin (3.40 g, 10 mmol) mutlak etanoldeki çözeltisine susuz sodyum asetat (4.1 g, 50 mmol) ve 2-bromo-4'-kloroasetofenon (2.33 g, 10 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 15 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen ham ürün su ile yıkandı. Oluşan yağlı

ham ürün etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutulduktan sonra çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Ele geçen katı madde aseton: dietil eter (1:2) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.33 g, % 28, e.n: 106-108°C.



FT IR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3099 (aromatik CH), 2941 (alifatik CH), 1492 (C=N), 1291 (S=O).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 4.36 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.83 (s, 1H, CH), 7.20-7.34 (m, 7H, arH), 7.40 (d, 4H, arH,  $J= 8.4$  Hz), 7.46-8.01 (m, 2H, arH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 42.57 ( $\text{CH}_2$ ), 93.93 (tiyazol C-5), arC: [127.12 (CH), 127.70 (2CH), 127.80 (2CH), 128.68 (2CH), 128.95 (2CH), 129.36 (2CH), 129.53 (2CH), 129.65 (C), 132.86 (C), 137.16 (C), 154.12 (C), 168.02 (C)], 150.95 (tiyazol C-4), 172.46 (tiyazol C-2).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 475.41; 529.11 (31), 527.17 (91), 525.10 (85), 454.34 (77), 355.22 (53), 348.09 (29), 258.12 (28), 218.13 (100).

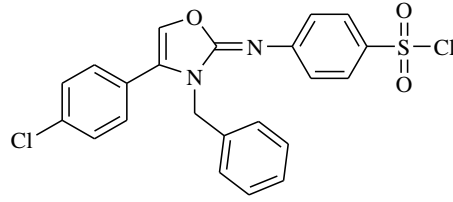
Elementel Analiz:  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$  için;

Hesaplanan (%) : C, 55.58; H, 3.39; N, 5.89.

Bulunan (%) : C, 55.28; H, 3.30; N, 5.70.

### 2.13. 4-[[4-(4-Klorofenil)-3-benzil-1,3-oksazol-2(3H)liden]amino]benzenesülfonil klorür (70)

62 Bileşiği'nin (3.24 g, 10 mmol) mutlak etanoldeki çözeltisine susuz sodyum asetat (4.1 g, 50 mmol), ve 2-bromo-4'-kloroasetofenon (2.33 g, 10 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 20 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen ham ürün su ile yıkandı. Oluşan yağlı ham ürün etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutulduktan sonra düşük basınç altında buharlaştırıldı. Ele geçen katı madde aseton:su (1:2) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.02 g, % 44, e.n: 223-225°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3087 (aromatik CH), 1489 (C=N), 1296 (S=O).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 4.24 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=4.8$  Hz), 6.90 (s, 1H, CH), 7.28 (s, 6H, arH), 7.40-7.47 (m, 4H, arH), 7.64-7.73 (m, 2H, arH), 7.93 (d, 1H, arH,  $J=8.4$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 43.09 ( $\text{CH}_2$ ), 125.29 (oksazol C-5), arC: [126.61 (2CH), 127.48 (3CH), 128.28 (2CH), 128.51 (3CH), 128.78 (2CH), 128.95 (CH), 129.59 (2C), 135.01 (C), 141.05 (C), 156.71 (C)], 129.04 (oksazol C-4), 159.23 (oksazol C-2).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 459.35; 347.23 (20), 329.25 (26), 318.11 (28), 291.13 (36), 289.12 (100), 208.05 (840), 193.02 (42), 152.01 (28).

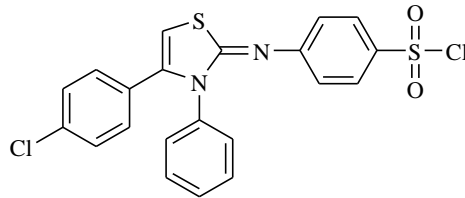
Elementel Analiz:  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  için;

Hesaplanan (%): C, 57.52; H, 3.51; N, 6.10.

Bulunan (%): C, 57.87; H, 3.13; N, 6.36.

#### 2.14. 4-[[4-(4-Klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]amino]benzensülfonil klorür (71)

63 Bileşiminin (3.26 g, 10 mmol) mutlak etanoldeki çözeltisine susuz sodyum asetat (4.1 g, 50 mmol) ve 2-bromo-4'-kloroasetofenon (2.33 g, 10 mmol) ilave edilip reaksiyon karışımı 18 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen ham ürün su ile yıkandı. Elde edilen ham ürün etanol: su (1:2) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.53 g, % 55, e.n: 98-100°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3093 (aromatik CH), 1543 (C=N), 1336 (S=O).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 6.31 (s, 1H, CH), 6.72 (s, 1H, arH), 7.19 (brs, 5H, arH), 7.50 (d, 5H,  $J=7.2$  Hz), 7.77 (d, 2H, arH,  $J=7.2$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 91.83 (tiyazol C-5), arC: [115.25 (2CH), 118.54 (CH), 119.99 (CH), 124.68 (CH), 125.44 (CH), 127.16 (2CH), 127.58 (CH), 129.16 (CH), 129.26 (CH), 129.32 (2CH), 130.25 (C), 132.76 (C), 133.31 (C), 139.76 (C), 144.34 (C)], 145.26 (tiyazol C-4), 148.29 (tiyazol C-2).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 461.38; 540.25 (18), 531.24 (17), 470.23 (22), 455.15 (21), 448.39 (19), 410.29 (24), 395.27 (32), 364.11 (32), 358.17 (51), 343.21 (100), 341.21 (91).

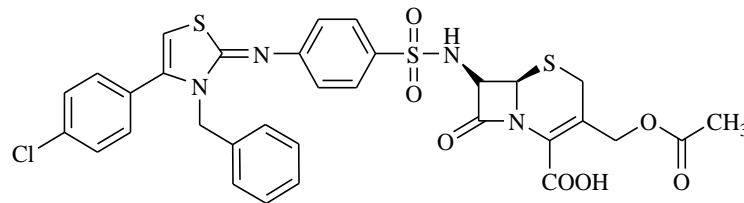
Elementel Analiz:  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$  için;

Hesaplanan: (%): C, 54.67; H, 3.06; N, 6.07.

Bulunan: (%): C, 54.89; H, 3.23; N, 5.81.

**2.15. (6R,7R)-3-[(Asetiloksi)metil]-7-[[4-[[4-(4-klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]amino}fenil)sülfonil]amino]-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit (72)**

7-Aca'nın (2.72 g, 10 mmol)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.52 g, 11 mmol) içeren 3 mL aseton ve 4 mL su içerisindeki süspansiyonu  $-5^\circ\text{C}$ 'de 10 dakika karıştırıldı. Üzerine 69 bileşiğinin (5.22 g, 11 mmol) aseton içerisindeki çözeltisi damla damla 2 saatlik süre içinde ilave edildi. Sıcaklık oda sıcaklığına çıkartıldı ve karışım 24 saat karıştırıldıktan sonra su ilave edilerek 1 saat daha karıştırıldı. Etil asetat ilavesi yapılarak pH 3 olacak şekilde % 10 luk HCl ile asitlendirildi. Asitlendirilmiş çözelti etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  üzerinden kurutulup düşük basınç altında buharlaştırıldı. Ele geçen yağlı madde aseton: dietil eter (1:2) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 0.85 g, % 12, e.n: 158-160°C.



FT IR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3676 (OH), 3275 (NH), 3178 (aromatik CH), 2987 (alifatik CH), 1801 (2C=O), 1735 (C=O), 1535 (C=N), 1335 (S=O).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.55 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 32.0$  Hz), 4.67 (d, 1H, CH,  $J= 12.7$  Hz), 4.77-4.80 (m, 1H, CH), 4.96-5.01 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 6.77 (brs, 1H,

CH), 7.27-7.41 (m, 5H, arH), 7.59-7.71 (m, 5H, arH), 7.87-7.96 (m, 3H, arH), NH ve OH görülmedi.

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 20.54 (CH<sub>3</sub>), 25.61 (CH<sub>2</sub>), 46.46 (CH<sub>2</sub>), 58.64 (CH), 62.84 (CH<sub>2</sub>), 63.29 (CH), 122.57 (2C), 126.61 (tiyazol C-4), 126.68 (tiyazol C-5), arC: [126.89 (2CH), 127.25 (2CH), 128.16 (2CH), 128.30 (2CH), 128.58 (2CH), 128.77 (CH), 128.84 (CH), 131.10 (CH) 139.41 (2C), 151.66 (2C), 163.18 (C)] 169.47 (tiyazol C-2), 170.20 (C=O), 172.00 (C=O), 178.10 (C=O).

EI MS *m/z* (%): MA= 711.23; 735.15 ([M+1+Na]<sup>+</sup>, 14), 685.37 (64), 663.21 (26), 615.13 (32), 302.13 (46), 587.51 (64), 585.37 (56), 571.25 (35), 549.28 (33), 529.13 (41), 525.05 (100).

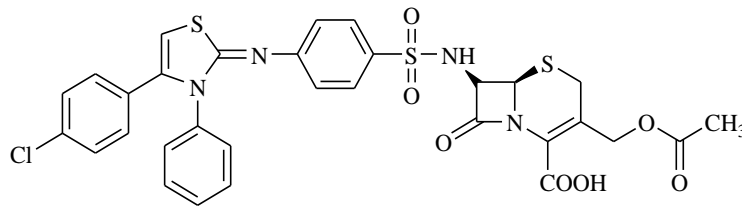
Elementel Analiz: C<sub>32</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub> için;

Hesaplanan (%) : C, 54.04; H, 3.83; N, 7.88.

Bulunan (%) : C, 54.13; H, 3.47; N, 7.55.

**2.16. (6*R*,7*R*)-3-[(Asetiloksi)metil]-7-[[4-[[4-(4-klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]amino}fenil)sülfonil]amino}-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit (73)**

7-Aca 'nın (2.72 g, 10 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.52 g, 11 mmol) içeren 3 mL aseton ve 4 mL su içindeki süspansiyonu -5°C'de 10 dakika karıştırıldı. Üzerine 71 bileşiğinin (5.07 g, 11 mmol) asetondaki çözeltisi damla damla 2 saatlik süre içinde ilave edildi. İlave bittikten sonra reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda su ilave edilerek reaksiyon 1 saat daha karıştırıldı. 3 mL etil asetat ilavesi yapılarak pH 3 olacak şekilde % 10 luk HCl ile asitlendirildi. Asitlendirilmiş çözelti etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz NaSO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen yağlı ham ürün aseton:su (1:2) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.53 g, % 22, e.n: 202-203°C.





FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3183 (NH+OH), 3006 (aromatik CH), 2922 (alifatik CH), 1801 (C=O), 1736 (2C=O), 1540 (C=N).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.53 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J= 40.0$  Hz), 4.67 (d, 1H, CH,  $J= 12.7$  Hz), 4.84 (d, 1H, CH,  $J= 4.7$  Hz), 4.97-5.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.83 (brs, 1H, CH), 6.93 (t, 1H, arH,  $J= 7.2$  Hz), 7.22-7.38 (m, 4H, arH), 7.40-7.81 (m, 8H, arH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 20.54 (CH<sub>3</sub>), 25.17 (CH<sub>2</sub>), 58.35 (CH), 62.78 (CH<sub>2</sub>), 62.96 (CH), 114.73 (tiyazol C-5), 122.93 (tiyazol C-4), arC: [116.26 (2CH), 116.72 (2CH), 120.90 (2CH), 123.75 (CH), 124.69 (2CH), 126.47 (2C), 128.89 (2CH), 131.29 (2CH), 133.14 (C), 141.19 (C), 142.32 (C)], 133.84 (2C), 155.63 (tiyazol C-2), 163.09 (C=O), 168.93 (C=O), 170.20 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 697.20; 723.29 (22), 701.13 (43), 699.00 ([M+2]<sup>+</sup>, 15), 640.93 (93), 638.92 (100), 629.13 (37), 603.26 (43), 601.26 (50), 585.31 (46), 575.08 (80).

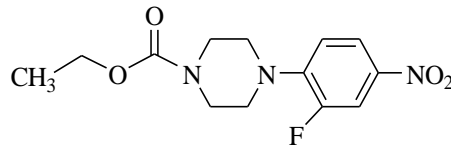
Elementel Analiz: C<sub>31</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub> için;

Hesaplanan (%) : C, 53.40; H, 3.61; N, 8.04.

Bulunan (%) : C, 53.67; H, 3.83; N, 8.37.

### 2.17. Etil 4-(2-floro-4-nitrofenil)piperazin-1-karboksilat (74)

3,4-Difloronitrobenzen'nin (1.12 mL, 10 mmol) üzerine etil-1-piperazin karboksilat (5.92 mL, 40 mmol) ilave edilerek reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 6 saat karıştırılarak kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı buzlu su üzerine döküldü. Çöken katı madde süzülerek alındı ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.88 g, % 97, e.n: 90-93°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3099 (aromatik CH), 2833 (alifatik CH), 1509 ve 1354 (NO<sub>2</sub>), 1105 (C-O).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.19 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J= 7.0$  Hz), 3.26 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.51 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.06 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J= 6.6$  Hz), 7.17 (d, 1H, arH,  $J=7.8$  Hz), 7.99 (d, 2H, arH,  $J=7.8$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 11.47 (CH<sub>3</sub>), 40.46 (2CH<sub>2</sub>), 45.81 (2CH<sub>2</sub>), 57.92 (CH<sub>2</sub>), arC: [105.00 (CH), 108.83 ve 109.35 (d, CH,  $J= 26.0$  Hz), 115.00 ve 118.08 (d, CH,  $J= 154.0$  Hz.), 136.43 (C), 142.01 (C), 146.05 (C)], 151.46 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 297.28; 301.29 (32), 167.01 (18), 159.03 (19), 148.96 (100), 113.05 (34).

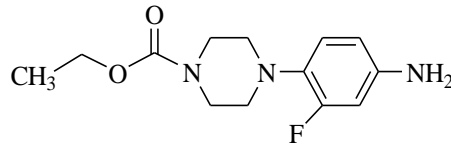
Elementel Analiz: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> için;

Hesaplanan (%) : C, 52.52; H, 5.42; N, 14.13.

Bulunan (%) : C, 52.64; H, 5.70; N, 14.00.

### 2.18. Etil 4-(4-amino-2-florofenil)piperazin-1-karboksilat (75)

74 Bileşiği'nin (2.97 g, 10 mmol) *n*-butanoldeki çözeltisine Pd/C (5 mmol) katalizörü ilave edildi ve reaksiyon karışımı yağ banyosu üzerinde 120°C de kaynayıncaya kadar ısıtıldı. Balon içeriği kaynamaya başladıktan sonra hidrazin hidrat (2.43 mL, 50 mmol) ilavesi yapıldı ve reaksiyon karışımı 7 saat karıştırılarak kaynatıldı (Reaksiyon süresi İTK ile belirlendi). Katalizör selit üzerinden süzülerek ayrıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen beyaz katı etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.73 g, % 65, e.n: 116-119°C.



FT IR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3423 ve 3341 (NH<sub>2</sub>), 3005 (aromatik CH), 2978 (alifatik CH), 1682 (C=O).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.18 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J= 7.0$  Hz), 2.76 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.45 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.04 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J= 7.4$  Hz), 5.03 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.33 (d, 2H, arH,  $J= 12.4$  Hz), 6.76 (t, 1H, arH,  $J=9.0$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 14.53 (CH<sub>3</sub>), 43.56 (2CH<sub>2</sub>), 51.07 (2CH<sub>2</sub>), 60.75 (CH<sub>2</sub>), arC: [101.43 ve 101.89 (d, CH,  $J= 23.0$  Hz), 109.39 (CH), 120.89 ve 120.96 (d, CH,  $J= 3.5$  Hz), 128.61 ve 128.80 (d, C,  $J= 9.5$  Hz), 145.61 ve 145.83 (d, C,  $J= 10.6$  Hz), 154.53 ve 158.65 (d, C,  $J_{\text{C-F}}= 206.0$  Hz)], 153.84 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 267.30; 290.25 ( $[M+Na]^+$ , 76), 268.24 ( $[M+1]^+$ , 76), 222.20 (40), 196.10 (35), 159.18 (58), 113.14 (100).

Elementel Analiz:  $C_{13}H_{18}FN_3O_2$  için;

Hesaplanan (%) : C, 58.41; H, 6.79; N, 15.72.

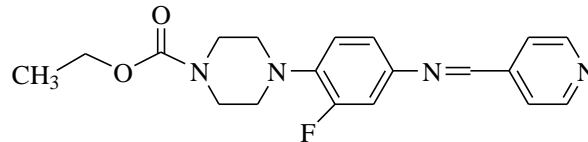
Bulunan (%) : C, 58.31; H, 6.87; N, 15.78.

### 2.19. 76-78 Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi

75 Bileşiği'nin (10 mmol) mutlak etanoldeki çözeltisine uygun aromatik aldehit (10 mmol) ilave edildi ve karışım  $110^\circ C$ 'de 150 Watt, mikrodalga enerji ile 10 dakika ışınlandırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen katı madde uygun bir çözücü ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

### 2.20. Etil 4-(2-floro-4-[[piridin-4-iletillen]amino]fenil)piperazin-1-karboksilat (76)

Butil asetat : dietil eter (1:2) ile kristallendirildi. Verim: 2.88 g, % 81, e.n:  $94-96^\circ C$ .



FT IR ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3075 (aromatik CH), 2979 (alifatik CH), 1686 (C=O), 1508 (C=N), 1224 (C-O).

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.19 (t, 3H,  $CH_3$ ,  $J= 6.6$  Hz), 3.00 (s, 4H,  $2CH_2$ ), 3.51 (s, 4H,  $2CH_2 + H_2O$ ), 4.04-4.11 (m, 2H,  $CH_2$ ), 7.04-7.34 (m, 3H, arH), 7.80 (d, 2H, arH,  $J= 4.2$  Hz), 8.71 (s, 3H, arH+ N=CH).

$^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 15.26 ( $CH_3$ ), 44.01 ( $CH_2$ ), 50.69 ( $CH_2$ ), 51.83 ( $2CH_2$ ), 61.57 ( $CH_2$ ), arC: [102.18 (CH), 109.42 ve 109.84 (d, CH,  $J= 21.0$  Hz), 119.74 ve 120.37 (d, CH,  $J= 31.5$  Hz), 121.73 (C), 122.77 (2CH), 139.39 ve 139.57 (d, C,  $J= 9.0$  Hz), 143.17 ve 145.57 (d, C,  $J= 120.0$  Hz), 151.14 (2CH), 153.20 ve 155.26 (d, C,  $J_{C-F}= 103.2$  Hz)], 158.09 (N=CH), 158.90 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 356.39; 358.28 ( $[M+2]^+$ , 26), 357.28 ( $[M+1]^+$ , 100), 349.21 (21), 102.25 (82).

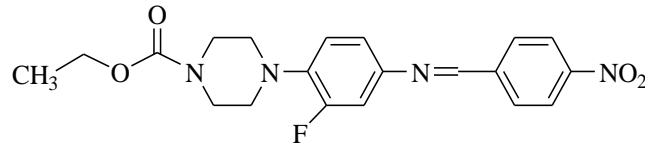
Elementel Analiz:  $C_{19}H_{21}FN_4O_2$  için;

Hesaplanan (%): C, 64.03; H, 5.94; N, 15.72.

Bulunan (%): C, 64.18; H, 6.14; N, 15.78.

### 2.21. Etil 4-(2-floro-4-[(4-nitrofenil)metilen]amino}fenil)piperazin-1-karboksilat (77)

Etil asetat:petrol eteri (1:2) ile kristallendirildi. Verim: 2.32 g, % 58, e.n: 164-166°C.



FT IR ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3075 (aromatik CH), 2989 (alifatik CH), 1695 (C=O), 1509 ve 1340 ( $NO_2$ ), 1433 (C=N), 1216 (C-O).

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.19 (brs, 3H,  $CH_3$ ), 3.10 (s, 4H,  $2CH_2$ ), 3.51 (s, 4H,  $2CH_2$ ), 4.04-4.17 (m, 2H,  $CH_2$ ), 7.09-7.37 (m, 3H, arH), 8.14 (d, 2H, arH,  $J= 7.8$  Hz), 8.35 (d, 2H, arH,  $J= 7.8$  Hz), 8.84 (s, 1H, N=CH).

$^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 15.16 ( $CH_3$ ), 43.39 ( $CH_2$ ), 50.64 ( $CH_2$ ), 55.44 ( $2CH_2$ ), 61.57 ( $CH_2$ ), arC: [110.24 ve 110.90 (d, CH,  $J= 32.7$  Hz), 117.30 (CH), 119.83 ve 120.63 (d, CH,  $J= 41.0$  Hz), 124.05 (C), 124.76 (2CH), 130.18 (2CH), 139.53 (C), 142.26 (C), 145.63 ve 146.65 (d, C,  $J= 51.0$  Hz), 149.39 ve 151.91 (d, C,  $J_{C-F}= 96.0$  Hz)], 153.46 (C=O), 160.32 (N=CH).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 400.40; 414.34 (22), 413.44 (91), 401.27 ( $[M+1]^+$ , 21), 308.23 (100), 268.18 (32), 236.15 (31), 148.99 (51).

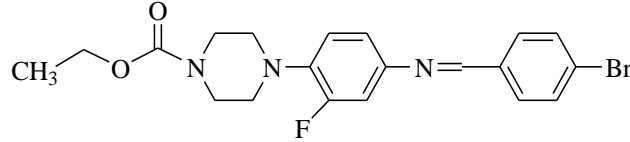
Elementel Analiz:  $C_{20}H_{21}FN_4O_4$  için;

Hesaplanan (%): C, 59.99; H, 5.29; N, 13.99.

Bulunan (%): C, 60.12; H, 5.45; N, 14.19.

**2.22. Etil 4-(4-[[4-(4-bromofenil)metilen]amino]-2-florofenil)piperazin-1-karboksilat (78)**

Etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.64 g, % 84, e.n: 124-126°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3068 (aromatik CH), 2979 (alifatik CH), 1676 (C=O), 1424 (C=N), 1129 (C-O).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.19 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J= 7.0$  Hz), 2.98 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.36 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 4.05 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 7.0$  Hz), 7.06 -7.27 (m, 3H, arH), 7.71 (d, 2H, arH,  $J= 7.8$  Hz), 7.84 (d, 2H, arH,  $J= 8.2$  Hz), 8.65 (s, 1H, N=CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 15.26 ( $\text{CH}_3$ ), 41.40 ( $\text{CH}_2$ ), 44.04 ( $\text{CH}_2$ ), 50.78 (2 $\text{CH}_2$ ), 61.56 ( $\text{CH}_2$ ), arC: [105.00 (CH), 109.22 ve 109.67 (d, CH,  $J= 22.5$  Hz), 119.22 ve 120.39 (d, CH,  $J= 59.5$  Hz), 125.61 (C), 131.05 (2CH), 132.57 (2CH), 135.83 (C), 138.75 ve 138.92 (d, C,  $J= 8.7$  Hz), 146.18 (C), 146.35 ve 153.39 (d, C,  $J_{\text{C-F}}= 352.0$  Hz)], 155.27 (C=O), 159.44 (N=CH).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 434.30; 490.18 (29), 458.27 ( $[\text{M}+1+\text{Na}]^+$ , 67), 434.18 ( $[\text{M}]^+$ , 98), 390.19 (37), 281.20 (100), 228.14 (82), 186.03 (80), 170.08 (55), 150.99 (60), 134.98 (60).

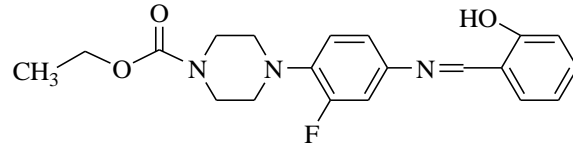
Elementel Analiz:  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrFN}_3\text{O}_2$  için;

Hesaplanan (%): C, 55.31; H, 4.87; N, 9.68.

Bulunan (%): C, 55.71; H, 4.90; N, 9.79.

**2.23. Etil 4-{2-floro-4-[(2-hidroksifenil)metilen]aminofenil}piperazin-1-karboksilat (79)**

75 Bileşiği'nin (2.67 g, 10 mmol) mutlak etanoldeki çözeltisine salisilaldehit (1.22 g, 10 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 7 saat kaynatıldı. Bir gece buzlukta bekletildikten sonra çöken katı madde süzülerek alındı ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.08 g, % 83, e.n: 136-137°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3047 (aromatik CH), 2980 (alifatik CH), 1697 (C=O), 1456 (C=N), 1225 (C-O).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.21 (brs, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.00 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.36 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 4.06 (brs, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.97-7.59 (m, 7H, arH), 8.95 (s, 1H, N=CH), 13.02 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 15.26 ( $\text{CH}_3$ ), 44.01 ( $2\text{CH}_2$ ), 50.66 ( $2\text{CH}_2$ ), 61.59 ( $\text{CH}_2$ ), arC: [109.28 ve 109.72 (d, CH,  $J= 22.0$  Hz), 117.24 ( $2\text{CH}$ ), 119.33 (CH), 119.87 (C), 119.94 ve 120.51 (d, CH,  $J= 28.5$  Hz), 133.18 (CH), 133.86 (CH), 139.19 ve 139.37 (d, C,  $J= 9.0$  Hz), 143.18 ve 143.35 (d, C,  $J= 8.5$  Hz), 153.32 (C), 155.29 ve 158.20 (d, C,  $J_{\text{C-F}}= 145.5$  Hz)], 160.82 (C=O), 163.17 (N=CH).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 371.41; 419.47 (26), 373.36 ( $[\text{M}+2]^+$ , 24), 372.30 ( $[\text{M}+1]^+$ , 100), 263.24 (39), 134.98 (64).

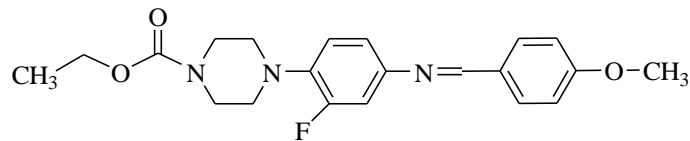
Elementel Analiz:  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$  için;

Hesaplanan (%): C, 64.68; H, 5.97; N, 11.31.

Bulunan (%): C, 64.31; H, 5.78; N, 11.48.

#### 2.24. Etil 4-(2-floro-4-[(4-metoksifenil)metilen]amino}fenil)piperazin-1-karboksilat (80)

75 Bileşiği'nin (2.67 g, 10 mmol) mutlak etanol içindeki çözeltisine 4-metoksibenzaldehyt (1.36 g, 10 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 7 saat kaynatıldı. Bir gece buzlukta bekletildikten sonra çöken katı madde süzülerek alındı ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.61 g, % 42, e.n: 122-124°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3066 (aromatik CH), 2989 (alifatik CH), 1688 (C=O), 1512 (C=N), 1225 (C-O).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.19 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J= 6.6$  Hz), 2.96 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.49 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.06 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 6.8$  Hz), 6.71 (brs, 1H, arH), 7.04-7.22 (m, 5H, arH), 7.86 (d, 1H, arH,  $J= 8.2$  Hz), 8.58 (s, 1H, N=CH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 15.27 ( $\text{CH}_3$ ), 44.13 ( $\text{CH}_2$ ), 50.85 ( $\text{CH}_2$ ), 51.35 (2 $\text{CH}_2$ ), 56.10 ( $\text{O-CH}_3$ ) 61.53 ( $\text{CH}_2$ ), arC: [109.34 ve 110.12 (d, CH,  $J= 38.9$  Hz), 114.98 (2CH), 118.77 (CH), 121.24 ve 122.56 (d, CH,  $J= 66.3$  Hz), 129.12 (C), 131.24 (2CH), 132.53 (C), 138.14 ve 138.56 (d, C,  $J= 21.0$  Hz), 147.24 (C), 153.46 ve 155.35 (d, C,  $J_{\text{C-F}}= 94.5$  Hz)], 160.10 (N=CH), 162.24 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 385.43; 410.28 ( $[\text{M}+2+\text{Na}]^+$ , 64), 387.19 ( $[\text{M}+2]^+$ , 29), 386.19 ( $[\text{M}+1]^+$ , 100), 368.29 (35).

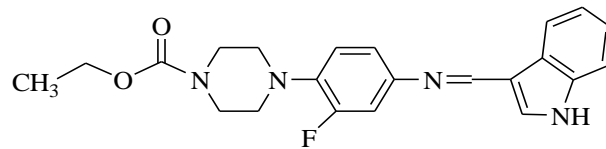
Elementel Analiz:  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_3$  için;

Hesaplanan (%): C, 65.44; H, 6.28; N, 10.90.

Bulunan (%): C, 65.56; H, 6.52; N, 11.12.

## 2.25. Etil-4-(2-floro-4-[[1H-indol-3-ilmetilen]amino]fenil)piperazin-1-karboksilat (81)

75 Bileşiği'nin (2.67 g, 10 mmol) mutlak etanol içindeki çözeltisine indol-3-karbaldehit (1.45 g, 10 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı. Bir gece buzlukta bekletildikten sonra çöken katı madde süzülerek alındı ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.23 g, % 82, e.n: 184-186°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3484 (NH), 3070 (aromatik CH), 2980 (alifatik CH), 1678 (C=O), 1439 (C=N), 1220 (C-O).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.20 (brs, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.01 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.53 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 4.06 (brs, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.29 (brs, 5H, arH), 8.08 (s, 1H, arH), 8.38 (s, 2H, arH), 9.06 (s, 1H, N=CH), 10.02 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 15.21 (CH<sub>3</sub>), 44.18 (CH<sub>2</sub>), 50.76 (CH<sub>2</sub>), 51.51 (2CH<sub>2</sub>), 62.46 (CH<sub>2</sub>), arC: [108.69 ve 109.16 (d, CH,  $J$ = 23.4 Hz), 113.13 ve 113.82 (d, CH,  $J$ = 34.4 Hz), 117.88 (CH), 118.82 (C), 120.71 (CH), 121.51 (CH), 121.84 (CH), 122.84 (CH), 123.35 ve 124.17 (d, CH,  $J$ = 41.0 Hz), 124.87 (C), 137.71 ve 138.11 (d, C,  $J$ = 19.8 Hz), 139.24 (2C), 153.18 ve 155.30 (d, C,  $J_{\text{C-F}}$ = 106.0 Hz)], 155.22 (N=CH), 185.74 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 394.44; 396.40 ([M+2]<sup>+</sup>, 26), 395.39 ([M+1]<sup>+</sup>, 100), 377.37 (21), 308.30 (38).

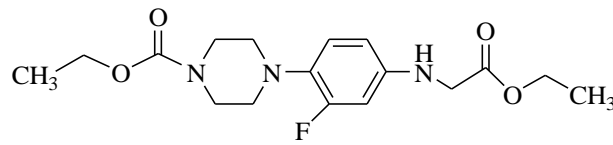
Elementel Analiz: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> için;

Hesaplanan (%): C, 66.99; H, 5.88; N, 14.20.

Bulunan (%): C, 66.76; H, 6.02; N, 14.01.

## 2.26. Etil 4-(4-(2-etoksi-2-oksoetilamino)-2-florofenil)piperazin-1-karboksilat (82)

Buz banyosuna yerleştirilmiş 75 bileşiği'nin (2.67 g, 10 mmol) trietil amin (2.10 mL, 15 mmol) içeren tetrahidrofuran içindeki çözeltisine etil bromoasetat (1.14 mL, 10 mmol) damla damla ilave edildi. İlave bittikten sonra sıcaklık oda sıcaklığına çıkartıldı ve karışım 14 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Sürenin sonunda çöken tuz süzülerek ayrıldı, çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen katı ürün etanol:su (1:2) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.76 g, % 50, e.n: 71-73°C.



FT IR ( $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 3383 (NH), 3050 (aromatik CH), 2985 (alifatik CH), 1719 (C=O), 1697 (C=O), 1119 (C-O).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.35 (t, 6H, 2CH<sub>3</sub>,  $J$ = 7.0 Hz), 2.95 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.60 (s, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 4.24 (q, 4H, 2CH<sub>2</sub>,  $J$ = 7.0 Hz), 5.24 (s, 1H, NH), 6.44-6.59 (m, 2H, arH), 6.94-7.05 (m, 1H, arH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 14.80 (CH<sub>3</sub>), 15.24 (CH<sub>3</sub>), 41.31 (CH<sub>2</sub>), 44.23 (CH<sub>2</sub>), 45.49 (CH<sub>2</sub>), 51.33 (CH<sub>2</sub>), 51.75 (CH<sub>2</sub>), 61.01 (CH<sub>2</sub>), 61.52 (CH<sub>2</sub>), arC: [100.83 ve 101.31 (d, CH,  $J$ = 24 Hz), 121.43 ve 121.52 (d, CH,  $J$ = 4.5 Hz), 121.63 ve 121.71 (d, CH,  $J$ = 4.0



Hz), 129.87 ve 130.07 (d, C,  $J= 10.0$  Hz), 145.86 ve 146.07 (d, C,  $J= 10.5$  Hz), 154.62 ve 159.43 (d, C,  $J_{C-F}= 482.0$  Hz)], 155.29 (C=O), 171.90 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 353.39; 354.38 ( $[M+1]^+$ ,100), 376.34 ( $[M+Na]^+$ , 75).

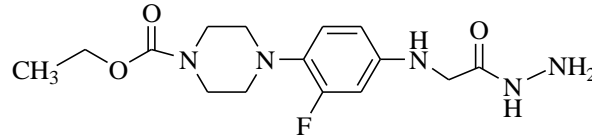
Elementel Analiz:  $C_{17}H_{24}FN_3O_4$  için;

Hesaplanan (%): C, 57.78; H, 6.85; N, 11.89.

Bulunan (%): C, 57.74; H, 6.77; N, 11.97.

### 2.27. Etil 4-{2-floro-4-[(2-hidrazinil-2-oksoetil)amino]fenil}piperazin-1-karboksilat (83)

82 Bileşiği'nin (3.53 g, 10 mmol) etanol içerisindeki çözeltisine hidrazin hidrat (1.21 mL, 25 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Karışımın oda sıcaklığına soğutulması ile çöken katı süzüldü ve etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.83 g, % 54, e.n: 153-155°C.



FT IR ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3313 (2NH+ NH<sub>2</sub>), 2958 (alifatik CH), 1675 (C=O), 1653 (C=O).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 1.18 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J= 6.2$  Hz), 2.77 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.37 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.05 (d, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J= 7.0$  Hz), 4.24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.93 (brs, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.25-6.39 (m, 2H, arH), 6.83 (t, 1H, arH,  $J= 9.8$  Hz), 9.09 (s, 2H, 2NH).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 15.27 (CH<sub>3</sub>), 43.09 (CH<sub>2</sub>), 44.30 (CH<sub>2</sub>), 46.04 (CH<sub>2</sub>), 51.78 (2CH<sub>2</sub>), 61.48 (CH<sub>2</sub>), arC: [100.86 ve 101.34 (d, CH,  $J= 24.0$  Hz), 108.53 (CH), 121.70 (CH), 129.90 ve 130.09 (d, C,  $J= 9.5$  Hz), 146.08 ve 146.28 (d, C,  $J= 10.0$  Hz), 154.62 ve 159.44 (d, C,  $J_{C-F}= 482.0$  Hz)], 155.26 (C=O), 169.97 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 339.37; 380.47 ( $[M+2+K]^+$ ,100), 379.41 ( $[M+1+K]^+$ , 30), 267.22 (33), 234.18 (28).

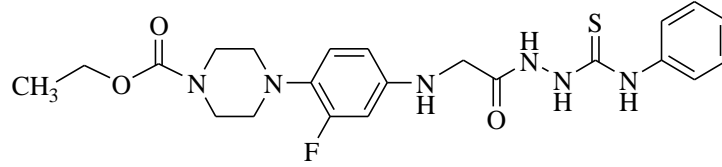
Elementel Analiz:  $C_{15}H_{22}FN_5O_3$  için;

Hesaplanan (%): C, 53.09; H, 6.53; N, 20.64.

Bulunan (%): C, 53.18; H, 6.79; N, 20.44.

**2.28. Etil 4-[4-({2-[2-(anilinokarbonotioil)hidrazino]-2-oksoetil}amino)-2-floro fenil] piperazin-1-karboksilat (84)**

83 Bileşiği'nin (3.39 g, 10 mmol) mutlak etanol içindeki çözeltisine fenil izotiyosiyanat (1.22 mL, 10 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Karışımın soğukta bir gece bekletilmesi ile elde edilen katı süzüldü. Etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 4.03 g, % 85, e.n: 160-163°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3340 (2NH), 3256 (NH), 3193 (NH), 3005 (aromatik CH), 2917 (alifatik CH), 1697 (C=O), 1633 (C=O), 1286 (C=S).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.19 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J= 7.0$  Hz), 2.78 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.47 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.77 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.04 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 7.2$  Hz), 6.34-6.51 (m, 2H, arH), 6.80- 6.85 (m, 1H, arH), 7.17 (s, 1H, arH), 7.34-7.38 (d, 4H, arH,  $J= 8.2$  Hz), 9.56 (s, 1H, NH), 9.69 (s, 1H, NH), 10.12 (s, 2H, 2NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 15.29 ( $\text{CH}_3$ ), 44.25 ( $\text{CH}_2$ ), 45.92 ( $\text{CH}_2$ ), 51.83 ( $2\text{CH}_2$ ), 61.51 ( $2\text{CH}_2$ ), arC: [101.05 ve 101.53 (d, CH,  $J= 24.1$  Hz), 108.72 (CH), 121.68 (CH), 125.92 ( $2\text{CH}$ ), 126.48 (CH), 128.82 ( $2\text{CH}$ ), 139.70 (C), 146.10 ve 146.30 (d, C,  $J= 10.0$  Hz), 154.63 (C), 155.26 ve 159.45 (d, C,  $J_{\text{C-F}}= 209.8$  Hz)], 168.64 (C=O), 170.64 (C=O), 181.58 (C=S).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 474.55; 475.41 ( $[\text{M}+1]^+$ , 32), 414.53 (26), 413.53 (100), 149.03 (32).

Elementel Analiz:  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}$  için;

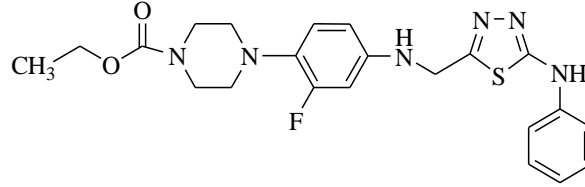
Hesaplanan (%): C, 55.68; H, 5.73, N, 17.71.

Bulunan (%): C, 55.98; H, 5.78; N, 17.87.

**2.29. Etil-4-(4-[(5-anilino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil]amino)-2-florofenil piperazin-1-karboksilat (85)**

Buz banyosuna yerleştirilmiş 84 bileşiği'nin (4.74 g, 10 mmol) üzerine derişik sülfürik asit (3.47 mL, 64 mmol) damla damla 15 dakika boyunca ilave edildi. İlavenin

sonunda balon oda sıcaklığına getirilerek 2 saat daha karıştırıldı. Üzerine buzlu su ilave edildi ve amonyak çözeltisi ile pH= 8 olacak şekilde bazikleştirildi. Oluşan katı madde süzüldü ve dimetilsulfoksit: su (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı Verim: 3.37 g, % 74, e.n: 93-95°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3257 (2NH), 3065 (aromatik CH), 2981 (alifatik CH), 1677 (C=O), 1433 (C=N).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.17 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J= 7.0$  Hz), 2.78 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.46 (s, 6H, 3 $\text{CH}_2$ + $\text{H}_2\text{O}$ ), 4.03 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 7.2$  Hz), 4.48 (s, 1H, NH), 6.37-6.51 (m, 2H, arH), 6.80-6.99 (m, 2H, arH), 7.17 (brs, 1H, NH), 7.27-7.33 (m, 3H, arH), 7.56 (d, 1H, arH,  $J= 7.8$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 14.47 ( $\text{CH}_3$ ), 42.36 ( $\text{CH}_2$ ), 43.37 ( $\text{CH}_2$ ), 45.14 ( $\text{CH}_2$ ), 50.03 ( $\text{CH}_2$ ), 50.92 ( $\text{CH}_2$ ), 60.72 ( $\text{CH}_2$ ), arC: [107.99 ve 108.24 (d, CH,  $J= 12.5$  Hz), 116.76 ve 117.15 (d, CH,  $J= 19.4$  Hz), 120.97 ve 121.64 (d, CH,  $J= 33.3$  Hz), 128.03 (CH), 128.75 (2CH), 128.96 (2CH), 129.43 ve 129.62 (d, C,  $J= 9.5$  Hz), 140.52 (C), 144.52 ve 144.73 (d, C,  $J= 10.6$  Hz), 154.47 ve 158.56 (d, C,  $J_{\text{C-F}}= 204.5$  Hz)], 160.77 (tiyadiazol C-2), 164.32 (tiyadiazol C-5), 169.87 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 456.54; 497.26 ( $[\text{M}+2+\text{K}]^+$ , 39), 479.30 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 93), 457.28 ( $[\text{M}+1]^+$ , 100), 268.19 (64), 190.10 (29).

Elementel Analiz:  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$  için;

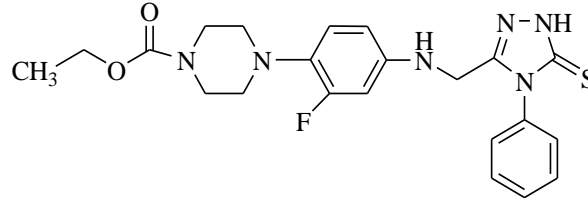
Hesaplanan (%): C, 57.88; H, 5.52; N, 18.41.

Bulunan (%): C, 58.08; H, 5.75; N, 18.78.

### 2.30. Etil 4-(2-floro-4-[[4-fenil-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]amino}fenil)piperazin-1-karboksilat (86)

84 Bileşiği'nin (4.74 g, 10 mmol) 50 mL etanol içindeki çözeltisine 2N NaOH (50 mL) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar

soğutulan reaksiyon karışımı pH 7 olacak şekilde %37 lik HCl ile asitlendirildi. Çöken katı madde süzüldü, su ile yıkandı ve etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.19 g, % 70, e.n: 206-208°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3248 (NH), 3117 (NH), 3049 (aromatik CH), 2982 (alifatik CH), 1660 (C=O), 1499 (C=N), 1250 (C=S).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.13 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J= 7.4$  Hz), 2.73 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.42 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.99 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 6.25-6.32 (m, 2H, arH+NH), 6.76-6.80 (m, 1H, arH), 7.36 (s, 2H, arH), 7.49 (brs, 4H, arH), 10.45 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 15.25 ( $\text{CH}_3$ ), 31.39 ( $\text{CH}_2$ ), 44.24 (2 $\text{CH}_2$ ), 51.68 (2 $\text{CH}_2$ ), 61.49 ( $\text{CH}_2$ ), arC: [101.03 ve 101.51 (d, CH,  $J= 24.0$  Hz), 108.63 (CH), 121.59 (CH), 128.76 (CH), 130.05 (2CH), 130.15 (2CH), 134.09 (2C), 145.50 (C), 150.92 (C)], 155.25 (triazol C-3), 168.75 (triazol C-5 ve C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 456.54; 480.48 ( $[\text{M}+1+\text{Na}]^+$ , 29), 479.54 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 100), 457.41 ( $[\text{M}+1]^+$ , 85).

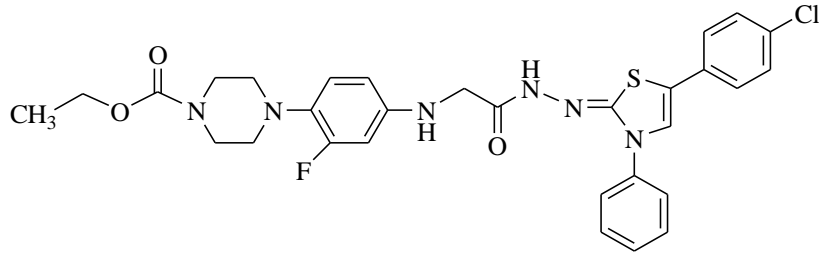
Elementel Analiz:  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$  için;

Hesaplanan (%): C, 57.88; H, 5.52; N, 18.41.

Bulunan (%): C, 57.51; H, 5.45; N, 18.49.

### 2.31. Etil-4-[4-(3-{2-[5-(4-klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]hidrazino}-3-oksoetil)-2-florofenilamino]piperazin-1-karboksilat (87)

84 Bileşiği'nin (4.74 g, 10 mmol) mutlak etanol içindeki çözeltisine 4-klorofenaçilbromür (2.33 g, 10 mmol) ilave edildi ve karışım susuz sodyum asetat (4.1 g, 50 mmol) varlığında geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen katı ürün su ile yıkandı ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.74 g, % 45, e.n: 60-62°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3345 (NH), 3259 (NH), 3054 (aromatik CH), 2980 (alifatik CH), 1677 (C=O), 1628 (C=O), 1516 (C=N).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.18 (brs, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.79 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.37 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 4.06 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.24 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.45 (s, 1H, NH), 6.33 (s, 1H, CH), 6.43-6.55 (m, 1H, arH), 6.86 (brs, 1H, arH), 6.97 (brs, 1H, arH), 7.31 (s, 2H, arH), 7.54 (d, 6H, arH,  $J= 6.8$  Hz), 7.96 (brs, 1H, arH), 10.41 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 15.00 ( $\text{CH}_3$ ), 44.06 ( $\text{CH}_2$ ), 51.46 ( $2\text{CH}_2$ ), 61.23 ( $2\text{CH}_2$ ), 66.81 ( $\text{CH}_2$ ), arC: [100.93 ve 101.17 (d, CH,  $J= 24.0$  Hz), 108.52 (CH), 117.36 (CH), 121.54 ve 122.16 (d, C,  $J= 62.0$  Hz), 129.45 (CH), 129.78 ( $2\text{CH}$ ), 129.89 ( $2\text{CH}$ ), 130.14 (CH), 130.25 (CH), 130.52 (CH), 131.39 (CH), 132.10 (C), 133.92 (C), 139.19 (C), 145.19 ve 145.29 (d, C,  $J= 10.0$  Hz), 150.67 ve 155.04 (d, C,  $J_{\text{C-F}}= 437.0$  Hz)], 128.53 (tiyazol C-4), 131.88 (tiyazol C-5), 155.63 (tiyazol C-2), 158.71 (C=O), 160.43 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 609.11; 631.64 (25), 464.59 (26), 463.58 (83), 441.62 (26), 360.57 (61), 267.31 (29), 195.00 (40), 149.00 (100), 135.03 (50), 121.06 (65).

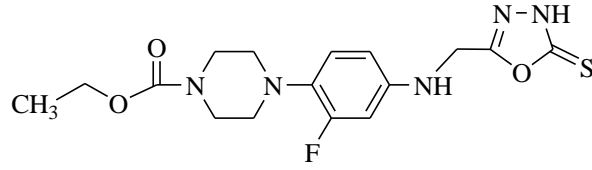
Elementel Analiz:  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClFN}_6\text{O}_3\text{S}$  için;

Hesaplanan (%): C, 59.15; H, 4.96; N, 13.80.

Bulunan (%): C, 59.05; H, 5.06; N, 13.87.

### 2.32. Etil-4-(2-floro-4-[(5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil] amino}fenil)piperazin-1-karboksilat (88)

83 Bileşiği'nin (3.39 g, 10 mmol) etanol içindeki çözeltisine potasyum hidroksit (0.56 g, 10 mmol) ve  $\text{CS}_2$  (1.52 mL, 20 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 13 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan karışım asetik asit ile asitlendirildi. Çöken katı süzüldü, su ile yıkandı ve etil asetat: petrol eteri (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.59 g, % 68, e.n: 210-212°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3300 (2NH), 3075 (aromatik CH), 2988 (alifatik CH), 1675 (C=O), 1428 (C=N), 1249 (C=S).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.17 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J= 6.6$  Hz), 2.77 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.47 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 4.03 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 7.0$  Hz), 4.34 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 5.0$  Hz), 6.36-6.52 (m, 4H, arH+2NH), 6.85 (t, 1H, arH,  $J= 8.6$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 15.25 ( $\text{CH}_3$ ), 41.37 (2 $\text{CH}_2$ ), 44.25 (2 $\text{CH}_2$ ), 51.64 ( $\text{CH}_2$ ), 61.50 ( $\text{CH}_2$ ), arC: [101.17 ve 101.65 (d, CH,  $J= 24.0$  Hz), 108.78 (CH), 121.78 (CH), 130.58 ve 130.77 (d, C,  $J= 9.5$  Hz), 144.86 ve 145.07 (d, C,  $J= 10.6$  Hz), 155.28 ve 159.37 (d, C,  $J_{\text{C-F}} = 204.5$  Hz)], 155.07 (oksadiazol C-2 ve C=O), 163.00 (oksadiazol C-5).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 381.43; 420.36 ( $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 26), 393.20 (33), 382.32 ( $[\text{M}+1]^+$ , 100), 280.33 (48), 263.25 (37).

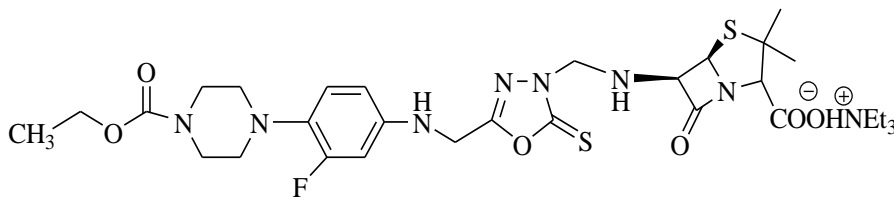
Elementel Analiz:  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_3\text{S}$  için;

Hesaplanan (%): C, 50.38; H, 5.29; N, 18.36.

Bulunan (%) : C, 50.51; H, 5.66; N, 18.74.

### 2.33. ([(5*R*,6*R*)-6-([5-([4-[4-(etoksikarbonil)piperazin-1-il]-3-florofenil]amino)metil]-2-tiokso-1,3,4-oksadiazol-3(2*H*)-il]metil]amino)-penisillanik asit trietilamonyum tuzu (89)

88 Bileşiği'nin (3.81 g, 10 mmol) trietilamin (20 mmol) içeren tetrahidrofurandaki çözeltisine 7-aca (2.72 g, 10 mmol) ilave edildi ve karışım formaldehit (4.05 mL, 50 mmol) varlığında, oda sıcaklığında 6 saat karıştırıldı. Çözücünün düşük basınçta buharlaştırılması ile ele geçen yağlı ürün silikagel üzerinde (etil asetat:hegzan) kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sıvı ürün elde edildi. Verim: % 66.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3676 (OH), 2901 (alifatik CH), 1768 (C=O), 1683 (2C=O), 1431 (C=N), 1231 (C=S).

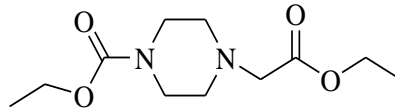
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 0.99-1.21 (m, 18H, 6CH<sub>3</sub>), 2.90 (q, 8H, 4CH<sub>2</sub>,  $J= 7.0$  Hz), 3.38 (q, 8H, 4CH<sub>2</sub>,  $J= 7.2$  Hz), 3.98-4.08 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.55 (s, 1H, CH), 5.26-5.45 (m, 4H, 2CH+2NH), 6.80 (brs, 1H, arH), 6.94 (brs, 2H, arH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 9.32 (3CH<sub>3</sub>), 15.25 (CH<sub>3</sub>), 27.77 (CH<sub>3</sub>), 32.62 (CH<sub>3</sub>), 50.63 (CH<sub>2</sub>), 51.09 (2CH<sub>2</sub>), 51.50 (2CH<sub>2</sub>), 52.61 (CH<sub>2</sub>), 56.73 (C-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 61.52 (CH<sub>2</sub>), 62.23 (CH<sub>2</sub>), 62.99 (CH<sub>2</sub>), 63.59 (CH), 65.39 (CH<sub>2</sub>), 67.00 (CH), 73.68 (CH), arC: [107.05 ve 107.77 (d, CH,  $J= 9.8$  Hz), 113.39 ve 114.05 (d, CH,  $J= 33.0$  Hz), 120.70 ve 121.07 (d, CH,  $J=18.5$  Hz), 134.55 ve 134.74 (d, C,  $J= 9.5$  Hz), 143.02 ve 143.21 (d, C,  $J= 9.5$  Hz), 153.65 ve 155.28 (d, C,  $J_{\text{C-F}}= 81.2$  Hz)], 163.63 (oksadiazol C-2), 170.45 (C=O), 170.91 (C=O), 172.13 (C=O), 175.29 (oksadiazol C-5).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 709.87; 709.92 ([M]<sup>+</sup>, 32), 685.37 (100).

### 2.34. Etil 4-(2-etoksi-2-oksoetil)piperazin-1-karboksilat (90)

Buz banyosuna yerleştirilmiş etil-1-piperazin karboksilat'ın (1.5 mL, 10 mmol) trietil amin (2.10 mL, 15 mmol) içeren tetrahidrofurandaki çözeltisine, etil bromoasetat (1.13 mL, 10 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına alınarak 18 saat karıştırıldı. Sürenin sonunda oluşan tuz süzülerek ayrıldı. Çözücü düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen yağlı ürünün soğukta bir gece bekletilmesi ile elde edilen katı ürün etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.07 g % 85, e.n: 25-27°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2987 (alifatik CH), 1727 (C=O), 1693 (C=O), 1235 (C-O).

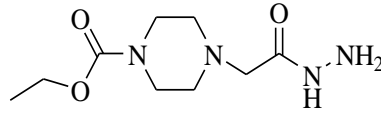
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.16 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J= 4.0$  Hz), 1.19 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J= 4.0$  Hz), 2.46-2.51 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>+ DMSO- $d_6$ ), 3.25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.34-3.38 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O), 4.02 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J= 8.0$  Hz), 4.08 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J= 8.0$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 14.54 (CH<sub>3</sub>), 14.98 (CH<sub>3</sub>), 43.71 (CH<sub>2</sub>), 51.99 (2CH<sub>2</sub>), 58.67 (CH<sub>2</sub>), 60.32 (CH<sub>2</sub>), 61.15 (2CH<sub>2</sub>), 155.03 (C=O), 170.26 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 244.29; 303.33 (25), 245.28 ( $[M+1]^+$ , 41), 171.19 (57), 159.18 (100), 116.10 (20), 113.08 (36).

### 2.35. Etil 4-(2-hidrazino-2-oksoetil)piperazin-1-karboksilat (91)

90 Bileşiği'nin (2.44 g, 10 mmol) etanoldeki çözeltisine hidrazin hidrat (1.21 mL, 25 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 13 saat kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı ürün etil asetat: petrol eteri (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.07 g, % 90, e.n: 97-99°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3285 ( $\text{NH}_2$ ), 3159 (NH), 2982 (alifatik CH), 1685 (C=O), 1662 (C=O), 1230 (C-O).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.17 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J= 8.0$  Hz), 2.38 (t, 4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $J= 4.0$  Hz), 2.93 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.38 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 4.02 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 8.0$  Hz), 4.22 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.96 (s, 1H, NH).

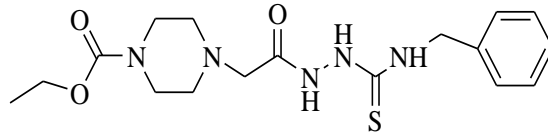
$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 15.02 ( $\text{CH}_3$ ), 43.70 ( $\text{CH}_2$ ), 52.87 ( $2\text{CH}_2$ ), 60.14 ( $\text{CH}_2$ ), 61.14 ( $2\text{CH}_2$ ), 155.05 (C=O), 168.52 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 230.26; 293.41 (44), 271.32 (23), 231.19 ( $[M+1]^+$ , 37), 171.38 (90), 171.13 (100), 143.21 (33), 113.02 (21).

### 2.36. Etil 4-(2-{2-[(benzilamino)karbonotioil]hidrazino}-2-oksoetil)piperazin-1-karboksilat (92)

91 Bileşiği'nin (2.30 g, 10 mmol) diklorometandaki çözeltisine benzil izotiyosiyanat (2.03 mL, 15 mmol) damla damla ilave edildi. Karışım 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Ele geçen beyaz katı ürün aseton: dietil eter (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.44 g, % 91, e.n: 135-137°C.





FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3204 (3NH), 3010 (aromatik CH), 2919 (alifatik CH), 1697 (C=O), 1673 (C=O), 1244 (C=S), 1119 (C-O).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.17 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 8.0$  Hz), 2.43 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.05 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.39 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 4.02 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 8.0$  Hz), 4.73 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 4.0$  Hz), 7.20-7.32 (m, 5H, arH), 8.39 (s, 1H, NH), 9.30 (s, 1H, NH), 9.76 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 14.99 ( $\text{CH}_3$ ), 43.60 (2 $\text{CH}_2$ ), 51.99 (3 $\text{CH}_2$ ), 61.16 (2 $\text{CH}_2$ ), arC: [128.71 (2CH), 129.37 (2CH), 129.61 (CH), 134.51 (C)], 149.58 (C=O), 154.97 (C=O), 168.71 (C=S).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 379.48; 380.16 ( $[\text{M}+1]^+$ , 100).

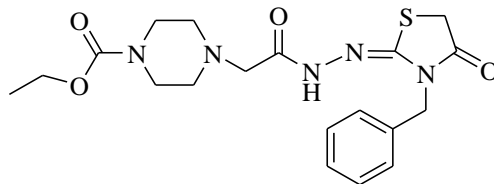
Elementel Analiz:  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$  için;

Hesaplanan (%): C, 53.81; H, 6.64; N, 18.46.

Bulunan (%): C, 53.71; H, 6.58; N, 18.29.

### 2.37. Etil 4-{2-[2-(3-benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)hidrazino]-2-oksoetil}piperazin-1-karboksilat (93)

92 Bileşiği'nin (3.79 g, 10 mmol) mutlak etanoldeki çözeltisine susuz sodyum asetat (4.1 g, 50 mmol) ve etil bromoasetat (1.13 mL, 10 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 18 saat kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen ham ürün su ile yıkandıktan sonra aseton:su (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.09 g, % 50, e.n: 146-148°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3198 (NH), 2981 (alifatik CH), 1684 (2C=O), 1603 (C=O), 1492 (C=N).

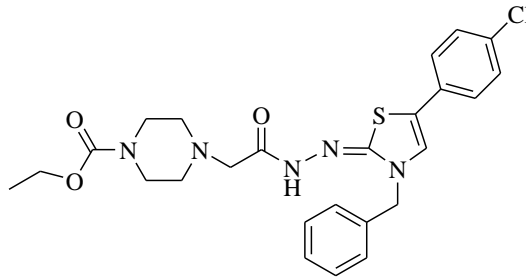
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.15 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J$ = 7.2 Hz), 2.43-2.49 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub> + DMSO- $d_6$ ), 3.05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.68 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub> +H<sub>2</sub>O), 4.01 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J$ = 7.2 Hz), 4.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.25- 7.35 (m, 5H, arH), 10.08 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 15.01 (CH<sub>3</sub>), 33.11 (tiyazolidin C-5), 43.80 (CH<sub>2</sub>), 45.91 (2CH<sub>2</sub>), 52.74 (2CH<sub>2</sub>), 60.24 (CH<sub>2</sub>), 61.16 (CH<sub>2</sub>), arC: [127.95 (2CH), 128.24 (2CH), 128.82 (CH), 136.28 (C)], 155.03 (tiyazolidin C-2), 159.01 (C=O), 165.41 (C=O), 171.91 (tiyazolidin C-4).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 419.50; 442.25 ([M+Na]<sup>+</sup>, 17), 420.41 ([M+1]<sup>+</sup>, 31), 362.79 (26), 327.31 (55), 305.22 (31), 301.22 (16), 234.46 (18), 170.95 (100).

### 2.38. Etil 4-(2-{2-[3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]hidrazino}-2-oksoetil)piperazin-1-karboksilat (94)

92 Bileşiği'nin (3.79 g, 10 mmol) mutlak etanol içerisindeki çözeltisine 2-bromo-4'-kloroasetofenon (2.33 g, 10 mmol) ilave edildi ve karışım sodyum asetat (4.1 g, 50 mmol) varlığında geri soğutucu altında 19 saat kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen yağlı ürün üzerine su ilave edildi ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutulduktan sonra düşük basınç altında buharlaştırıldı. Elde edilen yağlı madde aseton: petrol eteri (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.28 g, % 25, e.n: 210-212°C.



FT IR ( $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 3056 (aromatik CH), 2918 (alifatik CH), 1690 (C=O), 1634 (C=O), 1471 (C=N), 1243 (C-O).

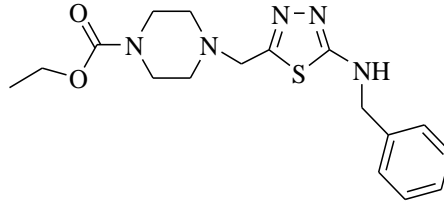
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.13 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J$ = 6.8 Hz), 2.47-2.48 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub> + DMSO- $d_6$ ), 3.31 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub> +H<sub>2</sub>O), 3.96 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.00 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J$ = 7.2 Hz), 4.34 (d, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J$ = 6.0 Hz), 7.31-7.33 (m, 4H, arH), 7.57-7.71 (m, 1H, CH), 7.75 (d, 2H, arH,  $J$ = 8.4 Hz), 8.02-8.05 (m, 2H, arH), 8.15-8.19 (m, 1H, arH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 13.68 (CH<sub>3</sub>), 40.57 (2CH<sub>2</sub>), 52.64 (2CH<sub>2</sub>), 53.30 (2CH<sub>2</sub>), 66.53 (CH<sub>2</sub>), 116.15 (tiyazol C-5), 123.11 (tiyazol C-4), arC: [125.51 (3CH), 127.65 (2CH), 128.18 (2CH), 129.25 (2CH), 132.11 (C), 134.11 (C), 136.16 (C)], 149.15 (tiyazol C-2), 160.20 (C=O), 167.29 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 514.04; 514.28 ([M]<sup>+</sup>, 5), 425.43 (100), 368.36 (48), 365.36 (14), 346.34 (12), 171.14 (90).

### 2.39. Etil 4-[[5-(benzilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metil]piperazin-1-karboksilat (95)

Buz banyosuna yerleştirilmiş 92 bileşiği'ne (3.79 g, 10 mmol) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (29.80 mL % 98) damla damla ilave edildi. Karışım 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra buzlu su üzerine döküldü. Amonyak ile nötrleştirildi. Etil asetat ile 3 kez ekstrakte edildi. Organik faz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> üzerinden kurutuldu ve düşük basınç altında buharlaştırıldı. Elde edilen yağlı ürün aseton: petrol eteri (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.08 g, % 30, e.n: 134-135°C.



FT IR ( $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 3158 (NH), 3031 (aromatik CH), 2921 (alifatik CH), 1674 (C=O), 1433 (C=N), 1244 (C-O).

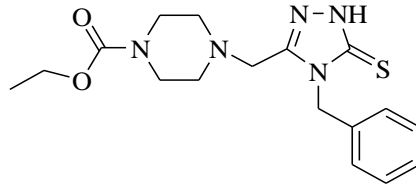
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.16 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J= 7.2$  Hz), 2.22 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub> +H<sub>2</sub>O), 4.00 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J= 7.2$  Hz), 5.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.21 (s, 1H, NH), 7.23-7.35 (m, 5H, arH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 14.98 (CH<sub>3</sub>), 46.73 (CH<sub>2</sub>), 47.97 (CH<sub>2</sub>), 52.22 (CH<sub>2</sub>), 52.36 (CH<sub>2</sub>), 52.47 (CH<sub>2</sub>), 56.56 (CH<sub>2</sub>), 61.17 (CH<sub>2</sub>), arC: [128.68 (2CH), 128.73 (2CH), 128.85 (CH), 136.63 (C)], 154.89 (C=O), 168.71 (tiyadiazol C-2), 169.67 (tiyadiazol C-5).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 361.46; 384.46 ([M+Na]<sup>+</sup>, 16), 375.43 (100), 361.35 ([M]<sup>+</sup>, 81), 359.41 (32), 345.27 (26), 331.32 (53), 317.30 (84), 303.41 (19), 284.45 (15), 273.19 (13), 229.20 (13), 173.08 (13), 171.20 (24), 114.02 (41).

**2.40. Etil 4-[(4-benzil-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3- il)metil]piperazin -1-karboksilat (96)**

92 Bileşiği'nin (3.79 g, 10 mmol) etanoldeki çözeltilisi, NaOH (10 mmol)'in % 2'lik çözeltilisi ile geri soğutucu altında 7 saat kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulup HCl ile nötralleştirildi. Çöken katı süzöldü, aseton: su (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.38 g, % 66, e.n: 158-159°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3091 (NH), 3042 (aromatik CH), 2934 (alifatik CH), 1686 (C=O), 1430 (C=N), 1245 (C=S).

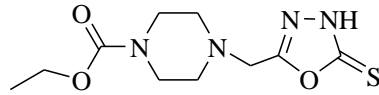
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.14 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 8.0$  Hz), 2.21 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.07 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.40 (s, 2H,  $\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ), 3.99 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 8.0$  Hz), 5.31 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.22-7.34 (m, 5H, arH), 1NH görölmedi.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 14.99 ( $\text{CH}_3$ ), 43.29 ( $2\text{CH}_2$ ), 46.73 ( $2\text{CH}_2$ ), 52.22 ( $\text{CH}_2$ ), 52.36 ( $\text{CH}_2$ ), 61.18 ( $\text{CH}_2$ ), arC: [127.31 ( $2\text{CH}$ ), 127.79 ( $2\text{CH}$ ), 128.86 ( $\text{CH}$ ), 136.64 (C)], 149.50 (triazol C-3), 154.89 (C=O), 168.71 (triazol C-5).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 361.46; 385.62 ( $[\text{M}+1+\text{Na}]^+$ , 33), 384.12 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 100), 376.55 (35), 360.72 (45), 320.43 (31), 290.40 (25), 275.69 (35), 230.39 (25), 155.06 (35), 109.51 (44).

**2.41. Etil 4-[(5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]piperazin-1-karboksilat (97)**

91 Bileşiği'nin (2.30 g, 10 mmol) etanol içindeki çözeltilisine potasyum hidroksit (0.56 g, 10 mmol) ve  $\text{CS}_2$  (1.52 mL, 20 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Etanol düşük basınç altında buharlaştırıldı ve sulu kısım asetik asit ile asitlendirildi. Çöken katı madde süzöldü ve etil asetat ile kristallendirildi. Verim: 1.57 g, % 58, e.n: 164-165°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2921 (alifatik CH), 1660 (C=O), 1452 (C=N).

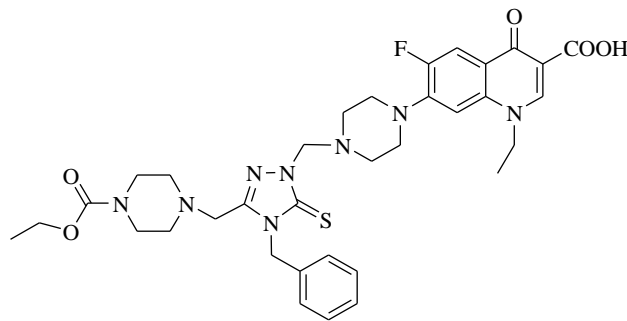
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.17 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 8.0$  Hz), 2.44 (t, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ,  $J = 4.9$  Hz), 3.36-3.42 (brs, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.68 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.02 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 8.0$  Hz), 1NH görülmedi.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 15.00 ( $\text{CH}_3$ ), 43.61 ( $\text{CH}_2$ ), 51.63 (2 $\text{CH}_2$ ), 52.10 (2 $\text{CH}_2$ ), 61.23 ( $\text{CH}_2$ ), 155.01 (oksadiazol C-2), 161.11 (C=O), 178.50 (oksadiazol C-5).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 272.32; 311.13 ( $[\text{M}+\text{K}]^+$ , 16), 273.21 ( $[\text{M}+1]^+$ , 20), 171.07 (100).

#### 2.42. 7-{4-[4-Benzil-3-{[4-(etoksikarbonil)piperazin-1-il]metil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (98)

96 Bileşiği'nin (3.61 g, 10 mmol) dimetilformamid içindeki çözeltisine norfloksazin (3.19 g, 10 mmol) ilave edildi. Karışım formaldehit (2.43 mL, 30 mmol) varlığında oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Sürenin sonunda su ilave edilerek çöken katı madde süzüldü ve dimetilformamid:su (1:3) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.93 g, % 28, e.n: 235-236°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3500 (OH), 2949 (alifatik CH), 1703 (2C=O), 1632 (C=O), 1440 (C=N), 1244 (C=S).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.13 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Hz), 1.40 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 6.8$  Hz), 2.25 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 2.92 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.06 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.34 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.48

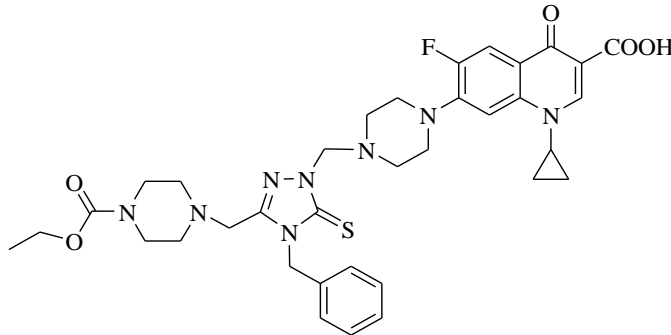
(s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.97 (q, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*= 6.8 Hz), 4.57 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*= 6.8 Hz), 5.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.37 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.16 (d, 1H, arH, *J*= 6.8 Hz), 7.23-7.28 (m, 4H, arH), 7.31 (d, 1H, arH, *J*= 7.2 Hz), 7.87 (d, 1H, arH, *J*= 7.2 Hz), 8.92 (s, 1H, kinolon CH), 15.30 (s, 1H, OH).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 14.79 (CH<sub>3</sub>), 14.97 (CH<sub>3</sub>), 43.25 (CH<sub>2</sub>), 47.87 (2CH<sub>2</sub>), 49.51 (2CH<sub>2</sub>), 49.93 (2CH<sub>2</sub>), 50.18 (2CH<sub>2</sub>), 52.23 (2CH<sub>2</sub>), 61.16 (CH<sub>2</sub>), 69.03 (CH<sub>2</sub>), 106.44 (CH), 107.54 (C), arC: [111.52 ve 111.75 (d, CH, *J*= 23.0 Hz), 119.67 ve 119.75 (d, C, *J*= 8.0 Hz), 127.20 (2CH), 127.82 (CH), 128.88 (2CH), 136.52 ve 137.62 (d, C, *J*= 110 Hz), 145.76 ve 145.86 (d, C, *J*= 10.0 Hz), 148.50 (C), 152.04 ve 154.52 (d, C, *J*<sub>C-F</sub> = 248.0 Hz)], 148.96 (CH), 154.84 (triazol C-3), 166.56 (2C=O), 169.89 (C=O), 176.62 (triazol C-5).

EI MS *m/z* (%): MA= 692.80; 464.22 (13), 426.30 (23), 425.2 (82), 386.32 (100), 360.51 (38), 342.25 (61), 320.21 (31), 276.21 (22), 233.21 (22), 153.04 (21).

**2.43. 7-{4-[(4-benzil-3-{[4-(etoksikarbonil)piperazin-1-il]metil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (99)**

96 Bileşiği'nin (3.61 g, 10 mmol) dimetilformamiddeki çözeltisine siprofloksazin (3.31 g, 10 mmol) ilave edildi ve karışım formaldehit (2.43 mL, 30 mmol) varlığında oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Karışıma su ilavesi ile çöken katı süzüldü ve dimetil formamid: su (1:3) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.40 g, % 20, e.n: 165-167°C.



FT IR (*v*<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3500 (OH), 2953 (alifatik CH), 1721 (C=O), 1688 (C=O), 1631 (C=O), 1440 (C=N), 1232 (C=S).

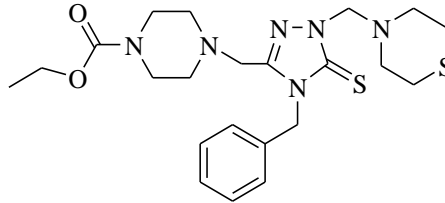
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.10 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J= 4.8$  Hz), 1.38 (d, 4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $J= 4.8$  Hz), 2.22 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 2.89 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.02 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.29-3.30 (brs, 5H,  $\text{CH}+ 2\text{CH}_2$ ), 3.46 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.94 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 4.8$  Hz), 5.15 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.34 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.14-7.30 (m, 6H, arH), 7.88 (d, 1H, arH,  $J= 8.4$  Hz), 8.92 (s, 1H, kinolon CH), 15.31 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 8.04 ( $2\text{CH}_2$ ), 14.97 ( $\text{CH}_3$ ), 36.29 (CH), 43.25 ( $2\text{CH}_2$ ), 47.87 ( $2\text{CH}_2$ ), 49.87 ( $2\text{CH}_2$ ), 50.14 ( $2\text{CH}_2$ ), 52.24 ( $2\text{CH}_2$ ), 61.16 ( $\text{CH}_2$ ), 69.03 ( $\text{CH}_2$ ), 106.98 (C), 107.21 (CH), arC: [111.27 ve 111.50 (d, CH,  $J= 23.0$  Hz), 119.03 ve 119.11 (d, C,  $J= 8.0$  Hz), 127.21 ( $2\text{CH}$ ), 128.48 (CH), 128.88 ( $2\text{CH}$ ), 136.51 (C), 139.58 (C), 145.47 ve 145.57 (d, C,  $J= 10.0$  Hz), 148.51 ve 152.18 (d, C,  $J_{\text{C-F}} = 367.0$  Hz)], 148.42 (CH), 154.66 (triazol C-3), 154.84 (C=O), 166.37 (C=O), 169.90 (triazol C-5), 176.80 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 704.81; 719.33 (23), 705.34 ( $[\text{M}+1]^+$ , 12), 688.26 (13), 687.26 (35), 676.27 (41), 675.27 (100), 672.32 (17), 663.28 (14), 628.25 (13).

#### 2.44. Etil-4-[[4-benzil-1-(tiyomorfolin-4-ilmetil)-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil]piperazin-1-karboksilat (100)

96 Bileşiği'nin (3.61 g, 10 mmol) dimetilformamiddeki çözeltisine tiyomorfolin (1.02 mL, 10 mmol) ve formaldehit (2.43 mL, 30 mmol) ilave edildi. Karışım indiyum(III) klorür katalizörlüğünde oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Karışıma su ilavesi ile çöken katı süzüldü ve dimetil formamid:su (1:3) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.0 g, % 42, e.n: 72-74°C.



FT IR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3032 (aromatik CH), 2982 (alifatik CH), 1693 (C=O), 1431 (C=N), 1229 (C=S).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.14 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J= 7.2$  Hz), 2.24 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 2.59 (d, 4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $J=4.0$  Hz), 2.96 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.07 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.48 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.99

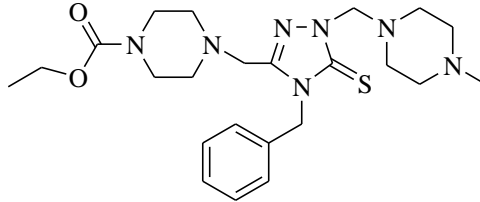
(q, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*= 6.8 Hz), 5.08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.22 (d, 2H, arH, *J*= 7.2 Hz), 7.28 (d, 1H, arH, *J*= 6.8 Hz), 7.34 (t, 2H, arH, *J*= 7.2 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 14.99 (CH<sub>3</sub>), 27.55 (CH<sub>2</sub>), 47.80 (2CH<sub>2</sub>), 52.16 (2CH<sub>2</sub>), 52.21 (2CH<sub>2</sub>), 52.86 (2CH<sub>2</sub>), 61.18 (2CH<sub>2</sub>), 70.58 (CH<sub>2</sub>), arC: [121.14 (CH), 127.82 (2CH), 128.90 (2CH), 136.55 (C)], 148.44 (triazol C-3), 154.85 (C=O), 169.63 (triazol C-5).

EI MS *m/z* (%): MA= 476.66; 499.14 [M+Na]<sup>+</sup>, 28), 477.24 ([M+1]<sup>+</sup>, 100).

#### 2.45. Etil-4-({4-benzil-1-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il}metil)piperazin-1-karboksilat (101)

96 Bileşiği'nin (3.61 g, 10 mmol) dimetilformamiddeki çözeltisine *N*-metil piperazin (1.12 mL, 10 mmol) ve formaldehit (2.43 mL, 30 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımı indiyum (III) klorür varlığında oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Sürenin sonunda su ilave edilerek çöken katı süzüldü ve dimetilformamid:su (1:3) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.32 g, % 28, e.n: 115-117°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3032 (aromatik CH), 2974 (alifatik CH), 1693 (C=O), 1431 (C=N), 1232 (C=S).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 1.14 (t, 3H, CH<sub>3</sub>, *J*= 6.4 Hz), 2.25 (s, 5H, CH<sub>3</sub>+CH<sub>2</sub>), 2.50 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.08 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.30 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.47 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.00 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, *J*= 5.6 Hz), 5.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.23-7.34 (m, 5H, arH).

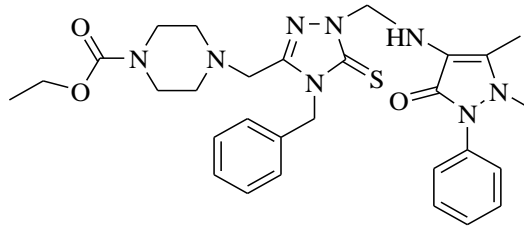
<sup>13</sup>C NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm): 14.99 (CH<sub>3</sub>), 43.26 (CH<sub>2</sub>), 46.20 (CH<sub>3</sub>), 46.73 (CH<sub>2</sub>), 47.72 (CH<sub>2</sub>), 50.23 (2CH<sub>2</sub>), 52.23 (CH<sub>2</sub>), 52.36 (CH<sub>2</sub>), 54.99 (CH<sub>2</sub>), 61.17 (2CH<sub>2</sub>), 69.11 (CH<sub>2</sub>), 71.01 (CH<sub>2</sub>), arC: [127.31 (CH), 127.83 (2CH), 128.89 (2CH), 136.57 (C)], 154.87 (C=O), 168.56 (triazol C-3), 169.73 (triazol C-5).

EI MS *m/z* (%): MA= 473.63; 474.30 ([M+1]<sup>+</sup>, 35), 384.26 (100), 362.17 (64), 302.16 (36), 113.01 (67).



**2.46. Etil-4-[(4-benzil-1-[(1,5-dimetil-3-okso-2-fenil-2,3-dihidro-1H-pirazol-4-il)amino]metil]-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-karboksilat (102)**

96 Bileşiği'nin (3.61 g, 10 mmol) dimetil formamiddeki çözeltisine 4-aminoantipirin (2.03 g, 10 mmol) ilave edildi ve karışım formaldehit (2.43 mL, 30 mmol) varlığında oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Su ilavesi ile çöken katı süzüldü ve dimetilformamid: su (1:3) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.07 g, % 36, e.n: >270°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3420 (NH), 2921 (alifatik CH), 1671 (2C=O), 1434 (C=N), 1244 (C=S).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.14 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J$ = 6.8 Hz), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.97 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40 (brs, 6H, 3CH<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>O), 3.98 (d, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J$ = 6.8 Hz), 5.28 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.19-7.33 (m, 7H, arH), 7.40-7.43 (m, 3H, arH), 8.00 (s, 1H, NH).

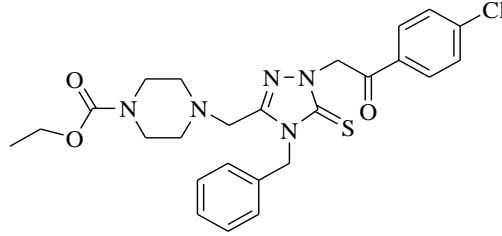
$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 10.61 (CH<sub>3</sub>), 14.97 (CH<sub>3</sub>), 36.24 (CH<sub>3</sub>), 40.57 (CH<sub>2</sub>), 43.25 (CH<sub>2</sub>), 47.72 (CH<sub>2</sub>), 52.04 (CH<sub>2</sub>), 52.23 (CH<sub>2</sub>), 61.14 (CH<sub>2</sub>), 61.17 (CH<sub>2</sub>), 71.01 (CH<sub>2</sub>), 116.73 (C), arC: [122.78 (CH), 123.31 (2CH), 127.09 (2CH), 127.13 (CH), 127.30 (2CH), 128.67 (2CH), 148.22 (C), 153.77 (C)], 154.84 (C), 162.72 (triazol C-3), 163.74 (triazol C-5), 168.07 (C=O), 169.03 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 576.71; 589.38 (54), 314.39 (51), 270.34 (55), 252.22 (100), 238.19 (53), 213.14 (70), 171.17 (52).

**2.47. Etil 4-[(4-benzil-1-[2-(4-klorofenil)-2-oksoetil]-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-karboksilat (103)**

96 Bileşiği'nin (3.61 g, 10 mmol) etanol içerisindeki çözeltisine metalik sodyum (0.23 g, 10 mmol) çözeltisi ilave edildi ve 6 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra 2-bromo-4'-kloroasetofenon

(2.33 g, 10 mmol) ilave edildi. 27 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Sürenin sonunda çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Oluşan katı madde aseton:su (1:3) kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.85 g, % 75, e.n: 102-104°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3060 (aromatik CH), 2984 (alifatik CH), 1689 (2C=O), 1435 (C=N), 1232 (C=S).

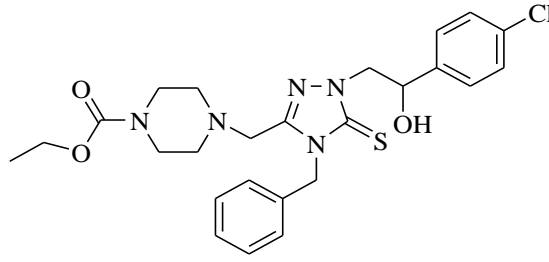
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.14 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J= 6.8$  Hz), 2.27 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.13 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.58 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.99 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 6.8$  Hz), 4.86 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.28 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.16 (d, 2H, arH,  $J= 6.4$  Hz), 7.28-7.35 (m, 3H, arH), 7.61 (d, 2H, arH,  $J= 8.0$  Hz), 8.00 (d, 2H, arH,  $J= 8.0$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 15.00 ( $\text{CH}_3$ ), 40.90 ( $\text{CH}_2$ ), 43.44 ( $\text{CH}_2$ ), 47.46 ( $\text{CH}_2$ ), 52.10 (2 $\text{CH}_2$ ), 52.37 (2 $\text{CH}_2$ ), 61.16 ( $\text{CH}_2$ ), arC: [127.23 (2CH), 128.10 (CH), 129.06 (2CH), 129.37 (2CH), 130.78 (2CH), 134.46 (C), 136.26 (C), 139.09 (C)], 150.75 (triazol C-3), 153.09 (triazol C-5), 154.92 (C=O), 192.84 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 514.04; 538.37 ( $[\text{M}+1+\text{Na}]^+$ , 43), 536.37 (100), 514.40 ( $[\text{M}]^+$ , 13), 447.64 (13), 360.54 (18).

#### 2.48. Etil 4-({4-benzil-1-[2-(4-klorofenil)-2-hidroksietil]-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)piperazin-1-karboksilat (104)

103 Bileşiği'nin (5.14 g, 10 mmol) etanol içindeki çözeltisine  $\text{NaBH}_4$  (1.13 g, 30 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı nemden korunarak 26 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücü düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen ham ürün aseton: su (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.61 g, % 70, e.n: 155-158°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3176 (OH), 3000 (aromatik CH), 2981 (alifatik CH), 1694 (C=O), 1488 (C=N), 1234 (C=S).

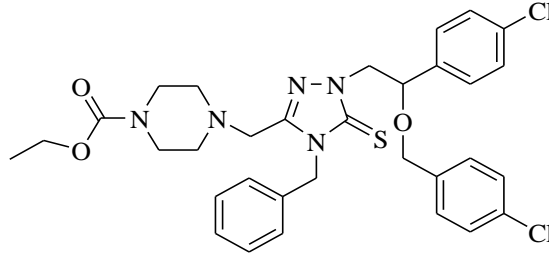
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.15 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J= 7.2$  Hz), 2.28 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.12 (s, 4H,  $2\text{CH}_2$ ), 3.34 (s, 2H,  $\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$ ), 3.59 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 7.2$  Hz), 4.00 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 6.8$  Hz), 4.86 (s, 1H, CH), 5.20 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.91 (s, 1H, OH), 7.09 (d, 2H, arH,  $J= 7.2$  Hz), 7.30-7.37 (m, 7H, arH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 15.00 ( $\text{CH}_3$ ), 41.61 ( $\text{CH}_2$ ), 43.43 ( $\text{CH}_2$ ), 47.31 ( $2\text{CH}_2$ ), 52.17 ( $\text{CH}_2$ ), 52.38 ( $2\text{CH}_2$ ), 61.16 ( $\text{CH}_2$ ), 70.88 (CH), arC: [127.11 ( $2\text{CH}$ ), 128.02 (CH), 128.38 ( $2\text{CH}$ ), 128.44 ( $2\text{CH}$ ), 129.04 ( $2\text{CH}$ ), 132.19 (C), 136.34 (C), 143.12 (C)], 151.85 (triazol C-3), 152.87 (triazol C-5), 154.92 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 516.06; 540.31 ( $[\text{M}+1+\text{Na}]^+$ , 38), 538.31 (100), 516.28 ( $[\text{M}]^+$ , 6), 481.55 (25), 451.27 (20), 447.58 (15), 368.36 (31), 360.42 (38).

#### 2.49. Etil 4-((4-benzil-1-[2-[(4-klorobenzil)oksi]-2-(4-klorofenil)etil]-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil)piperazin-1-karboksilat (105)

105 Bileşiği'nin (5.16 g, 10 mmol) tetrahidrofurandaki çözeltisine NaH (0.24 g, 10 mmol) ilave edildi ve 8 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan karışıma 4-kloro benzil klorür (4.83 g, 30 mmol) ilave edilip 12 saat daha kaynatıldı. Süre sonunda çözücü düşük basınç altında buharlaştırılıp etil asetat ve  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ile ekstrakte edildi. Organik fazlar kurutulup çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Elde edilen yağimsı madde aseton ile kristallendirildi. Verim: 1.15 g, % 18, e.n: 41-43°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3035 (aromatik CH), 2980 (alifatik CH), 1695 (C=O), 1491 (C=N), 1235 (C=S), 1091 (C-O).

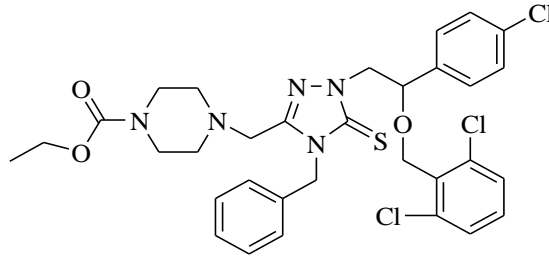
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.14 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J= 6.8$  Hz), 2.23 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.29 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.13 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.59 (brs, 1H, CH), 4.00 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 7.2$  Hz), 4.76 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 4.88 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 6.8$  Hz), 5.20 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.10 (d, 1H, arH,  $J= 7.6$  Hz), 7.25-7.37 (m, 5H, arH), 7.41-7.48 (m, 7H, arH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 14.99 ( $\text{CH}_3$ ), 41.62 ( $\text{CH}_2$ ), 43.37 ( $\text{CH}_2$ ), 44.99 ( $\text{CH}_2$ ), 45.63 ( $\text{CH}_2$ ), 47.32 ( $\text{CH}_2$ ), 52.09 ( $\text{CH}_2$ ), 52.25 ( $\text{CH}_2$ ), 52.36 ( $\text{CH}_2$ ), 61.16 ( $\text{CH}_2$ ), 70.88 (CH), arC: [127.12 (CH), 127.40 (CH), 128.37 (CH), 128.44 (2CH), 128.93 (2CH), 129.02 (CH), 129.04 (CH), 129.11 (CH), 129.83 (CH), 131.17 (2CH), 133.43 (C), 136.32 (C), 136.49 (C), 137.18 (C), 143.14 (C)], 151.90 (triazol C-3), 154.38 (C=O), 154.90 (triazol C-5).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 640.62; 640.22 ( $[\text{M}]^+$ , 100).

#### 2.50. Etil 4-[(4-benzil-1-{2-(4-klorofenil)-2-[(2,6-diklorobenzil)oksi]etil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-karboksilat (106)

105 Bileşiği'nin (5.16 g, 10 mmol) tetrahidrofuran içindeki çözeltisine NaH (0.24 g, 10 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan karışıma 2,6-dikloro benzil klorür (5.86 g, 30 mmol) ilave edildi ve 12 saat daha kaynatıldı. Çözücü düşük basınçta buharlaştırıldı. Elde edilen yağlı ürün üzerine  $\text{K}_2\text{CO}_3$  çözeltisi ilave edildi ve etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz kurutulup çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Elde edilen sıvı ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Verim: % 13.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3068 (aromatik CH), 2982 (alifatik CH), 1693 (C=O), 1491 (C=N), 1234 (C=S).

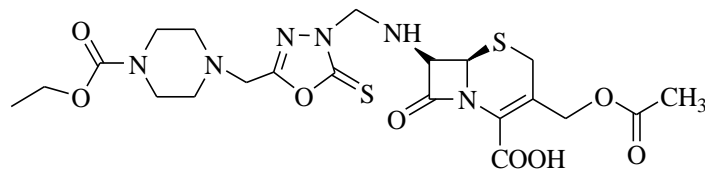
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.15 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J= 3.6$  Hz), 2.50 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.23 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.42-3.46 (m, 8H, 4 $\text{CH}_2$ ), 3.47 (s, 1H, CH), 4.02 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 5.6$  Hz), 4.90 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.04-7.08 (m, 1H, arH), 7.10-7.37 (m, 7H, arH), 7.43-7.45 (m, 2H, arH), 7.55 (d, 2H, arH,  $J= 7.6$  Hz).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 14.98 ( $\text{CH}_3$ ), 40.22 ( $\text{CH}_2$ ), 40.39 (2 $\text{CH}_2$ ), 52.11 (2 $\text{CH}_2$ ), 52.38 (2 $\text{CH}_2$ ), 61.29 (2 $\text{CH}_2$ ), 70.80 (CH), arC: [127.14 (CH), 127.43 (2CH), 127.73 (2CH), 127.85 (2CH), 128.37 (2CH), 128.59 (CH), 128.95 (CH), 129.15 (CH), 129.36 (2C), 131.95 (2C), 135.60 (2C)], 154.86 (C=O ve triazol C-3), 156.87 (triazol C-5).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 675.07; 674.01 (100), 676.08 ( $[\text{M}+1]^+$ , 90), 554.17 (86).

**2.51. (6R,7R)-3-[(Asetiloksi)metil]-7-([5-[[4-(etoksikarbonil)piperazin-1-il]metil]-2-tiokso-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-il]metil]amino)-8-okso-5-tiya-1-azabisiklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboksilik asit (107)**

97 Bileşiği'nin (2.72 g, 10 mmol) dimetilformamid içindeki çözeltisine 7-aca (2.72 g, 10 mmol) ilave edildi. Karışım formaldehit (2.43 mL, 30 mmol) varlığında indiyum-3-triflorometansülfat (%10 mmol) katalizörlüğünde oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Sürenin sonunda su ilave edilerek çöken katı madde süzüldü ve dimetilsulfoksit:su karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.50 g, % 27, e.n: 155-157°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2933 (alifatik CH), 1768 (C=O), 1735 (C=O), 1691 (C=O), 1657 (C=O), 1418 (C=N), 1225 (C=S).

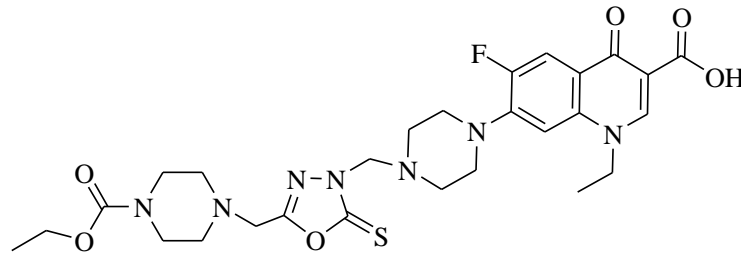
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.18 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J$ = 7.2 Hz), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40-3.58 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>O), 3.99-4.08 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.65-4.70 (m, 1H, CH), 4.97-5.03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.19 (d, 1H, CH,  $J$ = 4.8 Hz), OH görülmedi.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 14.95 (CH<sub>3</sub>), 21.01 (CH<sub>3</sub>), 26.52 (CH<sub>2</sub>), 52.09 (2CH<sub>2</sub>), 57.98 (CH), 61.23 (2CH<sub>2</sub>), 61.68 (2CH<sub>2</sub>), 63.18 (2CH<sub>2</sub>), 68.98 (CH), 124.47 (C), 126.45 (C), 154.79 (oksadiazol C-2), 155.99 (C=O), 163.29 (oksadiazol C-5), 170.45 (2C=O), 170.69 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 556.61; 558.39 ([M+2]<sup>+</sup>, 10), 557.33 ([M+1]<sup>+</sup>, 37), 425.49 (15), 171.21 (100).

**2.52. 7-(4-{[5-{[4-(Etoksikarbonil)piperazin-1-il]metil}-2-tiokso-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-il]metil}piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilik asit (108)**

97 Nolu bileşiğin (2.72 g, 10 mmol) dimetilformamid içindeki çözeltisine norfloksazin (3.19 g, 10 mmol) ilave edildi ve karışım formaldehit (2.43 mL, 30 mmol) varlığında oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Karışıma su ilavesi ile çöken katı madde süzüldü ve dimetilformamid:su (1:3) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.49 g, % 58, e.n: 162-164°C.



FT IR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3525 (OH), 3000 (aromatik CH), 2934 (alifatik CH), 1723 (C=O), 1693 (C=O), 1669 (C=O), 1455 (C=N), 1240 (C=S).

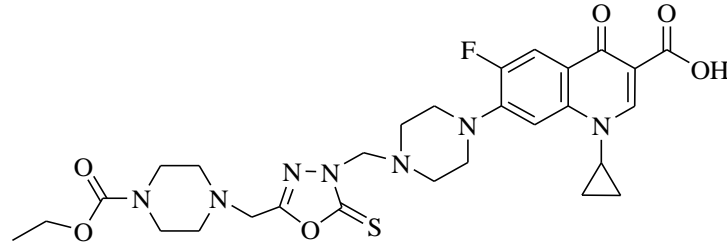
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.14 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J$ = 7.2 Hz), 1.40 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J$ = 6.4 Hz), 2.47 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.88 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.38 (brs, 6H, 3CH<sub>2</sub>+H<sub>2</sub>O), 3.73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.00 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J$ = 7.2 Hz), 4.57 (d, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J$ = 6.0 Hz), 5.03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.15 (d, 1H, arH,  $J$ = 6.4 Hz), 7.87 (d, 1H, arH,  $J$ = 13.2 Hz), 8.93 (s, 1H, kinolon CH), 15.33 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 14.79 (CH<sub>3</sub>), 14.98 (CH<sub>3</sub>), 43.61 (CH<sub>2</sub>), 48.36 (CH<sub>2</sub>), 49.52 (CH<sub>2</sub>), 49.80 (CH<sub>2</sub>), 49.87 (CH<sub>2</sub>), 51.04 (CH<sub>2</sub>), 51.63 (CH<sub>2</sub>), 52.09 (CH<sub>2</sub>), 61.21 (CH<sub>2</sub>), 69.91 (2CH<sub>2</sub>), 71.63 (CH<sub>2</sub>), 106.47 (CH), 107.53 (C), arC: [111.50 ve 111.73 (d, CH,  $J= 23.0$  Hz), 119.69 ve 119.76 (d, C,  $J= 7.0$  Hz), 137.60 (C), 145.72 ve 145.82 (d, C,  $J= 10.0$  Hz), 152.03 ve 154.51 (d, C,  $J_{C-F}= 248.0$  Hz], 148.93 (CH), 154.99 (C=O), 159.32 (oksadiazol C-2), 166.55 (C=O), 176.60 (C=O), 178.47 (oksadiazol C-5).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 603.66; 685.53 (62), 663.44 (63), 652.36 (40), 651.36 (100), 621.47 ([M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 22), 607.44 (25), 593.59 (24), 563.45 (34), 549.54 (40).

**2.53. 1-Siklopropil-7-(4-{[5-{[4-(etoksikarbonil)piperazin-1-il]metil}-2-tiokso-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-il]metil}piperazin-1-il)-6-floro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilik asit (109)**

97 Bileşiği'nin (2.72 g, 10 mmol) dimetilformamid içindeki çözeltisine siprofloksazin (3.31 g, 10 mmol) ilave edildi. Karışım formaldehit (2.43 mL, 30 mmol) varlığında oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Sürenin sonunda su ilave edilerek çöken katı madde süzüldü ve dimetilsulfoksit:su (1:3) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 5.10 g, % 83, e.n: 198-200°C.



FT IR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3464 (OH), 3002 (aromatik CH), 2933 (alifatik CH), 1722 (C=O), 1690 (C=O), 1673 (C=O), 1455 (C=N), 1240 (C=S).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.14-1.18 (m, 5H, CH<sub>3</sub>+CH<sub>2</sub>), 1.31 (d, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J= 6.4$  Hz), 2.47- 2.50 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.89 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.93 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.34 (s, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (t, 1H, CH,  $J= 3.6$  Hz), 4.01 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J= 6.8$  Hz), 5.04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.54 (d, 1H, arH,  $J= 7.6$  Hz), 7.86 (d, 1H, arH,  $J= 13.2$  Hz), 8.65 (d, 1H, kinolon CH,  $J= 4.0$  Hz), 15.16 (s, 1H, OH).

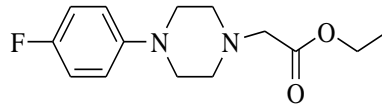
$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 8.03 (2CH<sub>2</sub>), 14.98 (CH<sub>3</sub>), 36.30 (CH), 43.62 (CH<sub>2</sub>), 49.75 (CH<sub>2</sub>), 49.82 (2CH<sub>2</sub>), 51.64 (2CH<sub>2</sub>), 52.10 (2CH<sub>2</sub>), 61.21 (2CH<sub>2</sub>), 69.90 (CH<sub>2</sub>),

106.99 (C), 107.20 (CH), arC: [111.27 ve 111.50 (d, CH,  $J= 23.0$  Hz), 119.05 ve 119.13 (d, C,  $J= 8.0$  Hz), 139.58 (C), 145.41 ve 145.51 (d, C,  $J= 10.0$  Hz), 152.18 ve 154.66 (d, C,  $J_{C-F}= 248.0$  Hz)], 148.41 (CH), 154.99 (C=O), 159.33 (oksadiazol C-2), 166.37 (C=O), 176.77 (C=O), 178.47 (oksadiazol C-5).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 615.67; 426.40 (21), 425.39 (100), 365.42 (16).

#### 2.54. Etil [4-(4-florofenil)piperazin-1-il]asetat (110)

Buz banyosuna yerleştirilmiş 1-(4-florofenil)piperazin'in (1.80 g, 10 mmol) trietil amin (2.10 mL, 15 mmol) içeren tetrahidrofurandaki çözeltisine etil bromoasetat (1.13 mL, 10 mmol) damla damla ilave edildi ve karışım 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çöken tuz süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen ham ürün kloroform: petrol eteri (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.39 g, % 90, e.n: 54-55°C.



FT IR ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3015 (aromatik CH), 2986 (alifatik CH), 1736 (C=O).

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.19 (t, 3H,  $CH_3$ ,  $J= 6.8$  Hz), 2.65 (t, 4H,  $2CH_2$ ,  $J= 4.8$  Hz), 3.06 (d, 4H,  $2CH_2$ ,  $J= 5.2$  Hz), 3.27 (s, 2H,  $CH_2$ ), 4.09 (q, 2H,  $CH_2$ ,  $J= 7.2$  Hz), 6.91-6.95 (m, 2H, arH), 7.00-7.05 (m, 2H, arH).

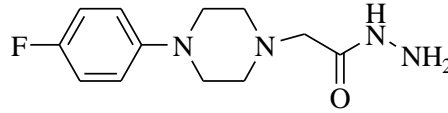
$^{13}C$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 14.58 ( $CH_3$ ), 49.38 ( $2CH_2$ ), 52.38 ( $2CH_2$ ), 58.78 ( $CH_2$ ), 60.33 ( $CH_2$ ), arC: [115.54 ve 115.79 (d,  $2CH$ ,  $J= 25.0$  Hz), 117.59 ve 117.67 (d,  $2CH$ ,  $J= 8.0$  Hz), 148.34 ve 148.35 (d, C,  $J= 1.0$  Hz), 155.30 ve 157.64 (d, C,  $J_{C-F}= 234.0$  Hz)], 170.29 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 266.31; 267.23 ( $[M+1]^+$ , 100), 193.14 (39), 188.18 (39), 160.19 (34).



### 2.55. 2-[4-(4-Florofenil)piperazin-1-il]asetohidrazit (111)

110 Nolu bileşiğin (2.66 g, 10 mmol) etanoldeki çözeltisine hidrazin hidrat (1.21 mL, 25 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 27 saat kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen ham ürün etil asetat: dietil eter (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.29 g, % 91, e.n: 155-156°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3295 ve 3255 ( $\text{NH}_2$ ), 3166 (NH), 3051 (aromatik CH), 2962 (alifatik CH), 1666 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

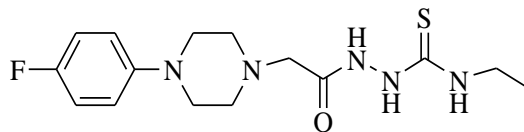
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.56 (t, 4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $J= 4.8$  Hz), 2.96 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.08 (t, 4H,  $2\text{CH}_2$ ,  $J= 4.4$  Hz), 4.28 (brs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.91-6.95 (m, 2H, arH), 7.00-7.05 (m, 2H, arH), 8.94 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm): 49.31 ( $2\text{CH}_2$ ), 53.20 ( $2\text{CH}_2$ ), 60.26 ( $\text{CH}_2$ ), arC: [115.57 ve 115.79 (d, 2CH,  $J= 22.0$  Hz), 117.49 ve 117.57 (d, 2CH,  $J= 8.0$  Hz), 148.36 (C), 155.44 ve 157.58 (d, C,  $J_{\text{C-F}}= 214.0$  Hz)], 168.57 ( $\text{C}=\text{O}$ ).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 252.28; 293.30 (43), 193.18 (100), 178.16 (20), 150.13 (62), 138.11 (37).

### 2.56. N-Etil-2-[[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]asetil]hidrazinkarbotiyoamid (112)

111 Bileşiği'nin (2.52 g, 10 mmol) diklorometandaki çözeltisine etil izotiyosiyanat (1.35 mL, 15 mmol) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen ham ürün aseton:dietil eter (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.54 g, % 75, e.n: 180-181°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3209 (3NH), 3056 (aromatik CH), 2976 (alifatik CH), 1666 (C=O), 1233 (C=S).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.84 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.94 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.64 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.12 (d, 6H, 3 $\text{CH}_2$ ,  $J= 12.8$  Hz), 6.93-6.96 (m, 2H, arH), 7.04 (t, 2H, arH,  $J= 8.8$  Hz), 9.96 (s, 2H, 2NH), 10.19 (brs, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 14.90 ( $\text{CH}_3$ ), 48.96 ( $\text{CH}_2$ ), 49.23 ( $\text{CH}_2$ ), 49.55 ( $\text{CH}_2$ ), 52.98 ( $\text{CH}_2$ ), 53.13 ( $\text{CH}_2$ ), 57.71 ( $\text{CH}_2$ ), arC: [115.59 ve 115.81 (d, 2CH,  $J= 22.0$  Hz), 117.49 ve 117.58 (d, 2CH,  $J= 9.0$  Hz), 148.25 (C), 155.32 ve 157.66 (d, C,  $J_{\text{C-F}}= 234.0$  Hz)], 155.97 (C=O), 165.10 (C=S).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 339.43; 360.53 (23), 340.39 ( $[\text{M}+1]^+$ , 100), 295.40 (31), 253.29 (44), 193.29 (65).

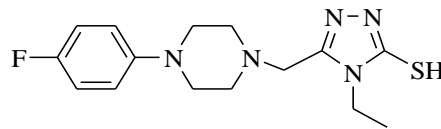
Elementel Analiz:  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FN}_5\text{OS}$  için;

Hesaplanan (%): C, 53.08; H, 6.53; N, 20.63.

Bulunan (%): C, 53.04; H, 6.13; N, 20.23.

### 2.57. 4-Etil-5-[[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (113)

112 Bileşiği (10 mmol)'nin etanoldeki çözeltisi NaOH (0.4 g, 10 mmol)'in % 2'lik çözeltisi ile geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım HCl ile pH= 6 yapıldı. Çöken katı madde süzüldü ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.63 g, % 82, e.n: 204-205°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3087 (aromatik CH), 2938 (alifatik CH), 2763 (SH), 1511 (C=N).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.29 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J= 6.4$  Hz), 2.56 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.05 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.34 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.62 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.03 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J= 6.8$  Hz), 6.94 (d, 2H, arH,  $J= 4.0$  Hz), 7.00-7.05 (m, 2H, arH), 13.02 (s, 1H, SH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 13.71 ( $\text{CH}_3$ ), 49.64 (2 $\text{CH}_2$ ), 52.30 (2 $\text{CH}_2$ ), 52.82 (2 $\text{CH}_2$ ), arC: [115.59 ve 115.81 (d, 2CH,  $J= 22.0$  Hz), 117.66 ve 117.74 (d, 2CH,  $J= 8.0$

Hz), 148.22 (C), 155.35 ve 157.70 (d, C,  $J_{C-F}$ = 235.0 Hz)], 149.22 (triazol C-3), 167.38 (triazol C-5).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 321.42; 323.46 ( $[M+2]^+$ , 100), 322.45 ( $[M+1]^+$ , 60), 193.27 (35), 181.23 (23).

Elementel Analiz:  $C_{15}H_{20}FN_5S$  için;

Hesaplanan (%): C, 56.05; H, 6.27; N, 21.79.

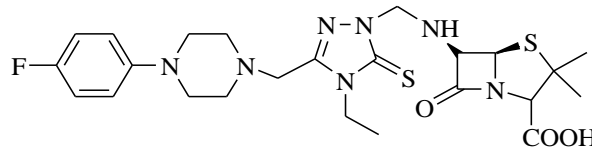
Bulunan (%): C, 55.91; H, 6.09; N, 21.56.

### 2.58. 114-117 Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi

113 Bileşiği'nin (10 mmol) dimetilformamid içindeki çözeltisi formaldehit (30 mmol) ve uygun amin (10 mmol) ilave edildi ve karışım indium(III)klorür varlığında oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Su ilavesi ile çöken katı süzüldü ve uygun bir çözücü ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

### 2.59. (5R,6R)-6-[[[4-etil-3-[[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil]-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]amino]-3,3-dimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-2-karboksilik asit (114)

Dimetilformamid:su (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.92 g, % 35, e.n: 78-80°C.



FT IR ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3405 (OH), 2971 (alifatik CH), 1771 (C=O), 1659 (C=O), 1508 (C=N), 1225 (C=S).

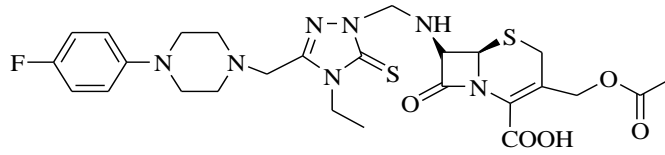
$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.30 (d, 3H,  $CH_3$ ,  $J$ = 5.2 Hz), 1.41 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.52 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2.60 (s, 2H,  $CH_2$ ), 2.74 (s, 2H,  $CH_2$ ), 2.89 (s, 2H,  $CH_2$ ), 3.07 (s, 4H, 2 $CH_2$ ), 3.65 (d, 2H,  $CH_2$ ,  $J$ = 15.2 Hz), 4.07 (s, 2H,  $CH_2$ ), 4.87 (brs, 1H, CH), 5.11 (brs, 1H, CH), 5.40 (brs, 1H, CH), 6.93 (s, 2H, arH), 7.01 (d, 2H, arH,  $J$ = 7.6 Hz), 7.95 (s, 1H, NH), OH görülmedi.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 13.52 (CH<sub>3</sub>), 27.17 (CH<sub>3</sub>), 31.38 (CH<sub>3</sub>), 40.62 (C), 49.46 (CH<sub>2</sub>), 52.13 (CH<sub>2</sub>), 52.30 (CH<sub>2</sub>), 52.83 (CH<sub>2</sub>), 62.16 (CH<sub>2</sub>), 64.17 (CH<sub>2</sub>), 66.15 (CH), 67.68 (CH), 69.96 (CH), 70.53 (CH<sub>2</sub>), arC: [115.59 ve 115.81 (d, 2CH,  $J$ = 22.0 Hz), 117.66 ve 117.74 (d, 2CH,  $J$ = 8.0 Hz), 148.22 ve 148.48 (d, C,  $J$ = 26.0 Hz), 155.37 ve 157.71 (d, C,  $J_{\text{C-F}}$ = 234.0 Hz)], 149.40 (triazol C-3), 169.52 (C=O), 170.78 (C=O), 175.71 (triazol C-5).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 549.68; 322.31 (12), 273.26 (11), 203.12 (16), 193.04 (21), 191.04 (27), 174.08 (31), 160.07 (33), 128.03 (100), 114.08 (51).

**2.60. (6*R*,7*R*)-3-[(Asetiloksi)metil]-7-[[4-etil-3-[[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil]-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]amino]-sefalosporanik asit (115)**

Dimetilformamid:su (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.54 g, % 42, e.n: 80-81°C.



FT IR ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3411 (OH+NH), 3000 (aromatik CH), 2939 (alifatik CH), 1766 (2C=O), 1738 (C=O), 1509 (C=N).

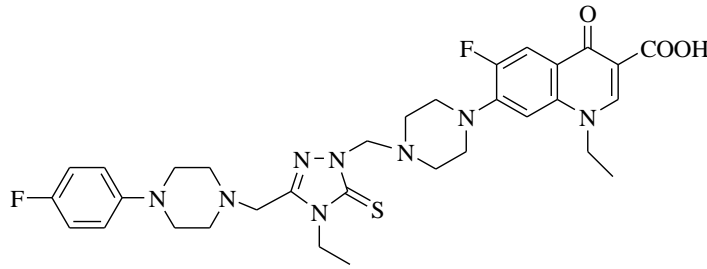
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.30 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J$ = 6.4 Hz), 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.07 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.42 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J$ = 10.4 Hz), 3.62-3.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.94-4.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.12 (d, 1H, CH,  $J$ = 9.6 Hz), 5.39 (brs, 1H, CH), 6.94 (d, 2H, arH,  $J$ = 2.8 Hz), 7.03 (t, 2H, arH,  $J$ = 8.4 Hz), 7.95 (s, 1H, NH), OH görülmedi.

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 13.55 (CH<sub>3</sub>), 20.97 (CH<sub>3</sub>), 25.78 (CH<sub>2</sub>), 49.45 (2CH<sub>2</sub>), 52.12 (CH<sub>2</sub>), 52.29 (CH<sub>2</sub>), 52.85 (CH<sub>2</sub>), 59.05 (CH), 62.27 (CH<sub>2</sub>), 63.15 (CH<sub>2</sub>), 68.76 (CH), 70.53 (CH<sub>2</sub>), arC: [115.58 ve 115.80 (d, 2CH,  $J$ = 22.0 Hz), 117.66 ve 117.73 (d, 2CH,  $J$ = 7.0 Hz), 148.46 ve 148.49 (d, C,  $J$ =3.0 Hz), 155.36 ve 157.70 (d, C,  $J_{\text{C-F}}$ = 234.0 Hz)], 123.30 (C), 126.85 (C), 149.41 (triazol C-3), 166.72 (C=O), 167.19 (C=O), 167.31 (C=O), 170.63 (triazol C-5).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 605.70; 606.30 ( $[M+1]^+$ , 12), 322.38 (34), 205.15 (13), 193.13 (100).

**2.61. 7-{4-[(4-Etil-3-{[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]norfloksazin (116)**

Dimetilsülfoksid:su (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.32 g, % 51, e.n: 232-233°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3058 (aromatik CH), 2945 (alifatik CH), 1714 (C=O), 1627 (C=O), 1510 (C=N), 1257 (C=S).

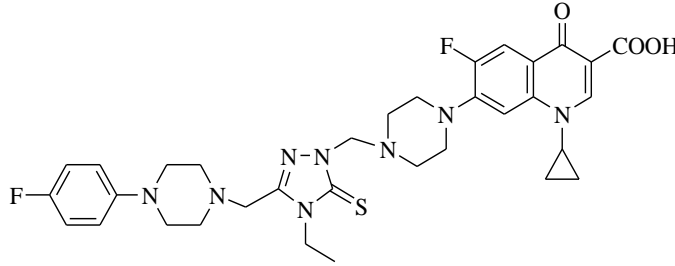
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.31 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J$ = 6.8 Hz), 1.39 (t, 3H, CH<sub>3</sub>,  $J$ = 7.2 Hz), 2.57 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.89 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.02 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.34 (s, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.09 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J$ = 6.8 Hz), 4.56 (q, 2H, CH<sub>2</sub>,  $J$ = 7.2 Hz), 5.11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.87-6.90 (m, 2H, arH), 6.98-7.03 (m, 2H, arH), 7.13 (d, 1H, arH,  $J$ = 7.2 Hz), 7.86 (d, 1H, arH,  $J$ = 13.2 Hz), 8.92 (d, 1H, kinolon CH,  $J$ = 7.2 Hz), 15.50 (brs, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 13.49 (CH<sub>3</sub>), 14.78 (CH<sub>3</sub>), 49.42 (CH<sub>2</sub>), 49.50 (2CH<sub>2</sub>), 49.89 (2CH<sub>2</sub>), 50.09 (2CH<sub>2</sub>), 51.08 (CH<sub>2</sub>), 52.11 (CH<sub>2</sub>), 52.29 (CH<sub>2</sub>), 52.85 (CH<sub>2</sub>), 68.53 (CH<sub>2</sub>), 106.30 (CH), 107.52 (C), arC: [111.51 ve 111.74 (d, CH,  $J$ = 23.0 Hz), 115.57 ve 115.79 (d, 2CH,  $J$ = 22.0 Hz), 117.62 ve 117.70 (d, 2CH,  $J$ = 8.0 Hz), 119.57 ve 119.64 (d, C,  $J$ = 7.7 Hz), 137.59 (C), 145.67 ve 145.77 (d, C,  $J$ = 10.0 Hz), 148.15 ve 148.16 (d, C,  $J$ = 1.0 Hz), 148.88 ve 151.99 (d, C,  $J_{\text{C-F}}$ = 311.0 Hz), 154.47 ve 157.69 (d, C,  $J_{\text{C-F}}$ = 322.0 Hz)], 148.33 (CH), 155.35 (triazol C-3), 166.54 (triazol C-5), 168.45 (C=O), 176.57 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 652.76; 685.59 (100), 676.84 ( $[M+1+\text{Na}]^+$ , 28), 675.84 ( $[M+\text{Na}]^+$ , 64).

**2.62. 7-{4-[4-Etil-3-{4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]piperazin-1-il}-6-floro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilik asit (117)**

Dimetilsülfoksit:su (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.85 g, % 58, e.n: 215-217°C.



FT IR ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3058 (aromatik CH), 2936 (alifatik CH), 1724 (C=O), 1627 (C=O), 1509 (C=N), 1229 (C=S).

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 1.15 (brs, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.30-1.33 (m, 5H,  $\text{CH}_3+\text{CH}_2$ ), 2.57 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 2.89 (d, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ,  $J=4.8$  Hz), 3.03 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.34 (s, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.69 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (t, 1H, CH,  $J=3.6$  Hz), 4.09 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J=7.2$  Hz), 5.11 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.87-6.91 (m, 2H, arH), 6.99-7.04 (m, 2H, arH), 7.53 (d, 1H, arH,  $J=7.2$  Hz), 7.85 (d, 1H, arH,  $J=13.2$  Hz), 8.63 (s, 1H, kinolon CH), 15.17 (brs, 1H, OH).

$^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 8.03 (2 $\text{CH}_2$ ), 13.50 ( $\text{CH}_3$ ), 36.27 (CH), 40.62 ( $\text{CH}_2$ ), 49.42 ( $\text{CH}_2$ ), 49.79 (2 $\text{CH}_2$ ), 49.84 ( $\text{CH}_2$ ), 50.06 (2 $\text{CH}_2$ ), 52.12 ( $\text{CH}_2$ ), 52.86 (2 $\text{CH}_2$ ), 68.53 ( $\text{CH}_2$ ), 106.91 (CH), 107.21 (C), arC: [111.27 ve 111.50 (d, CH,  $J=23.0$  Hz), 115.58 ve 115.80 (d, 2CH,  $J=22.0$  Hz), 117.63 ve 117.71 (d, 2CH,  $J=8.0$  Hz), 118.96 ve 119.04 (d, C,  $J=8.0$  Hz), 139.56 (C), 145.41 ve 145.51 (d, C,  $J=10.0$  Hz), 148.16 ve 148.17 (d, C,  $J=1.0$  Hz), 148.37 ve 152.15 (d, C,  $J_{\text{C-F}}=378.0$  Hz), 155.35 ve 157.70 (d, C,  $J_{\text{C-F}}=235.0$  Hz)], 148.35 (CH), 166.34 (triazol C-3), 168.47 (C=O), 176.75 (triazol C-5), 176.77 (C=O).

EI MS  $m/z$  (%): MA= 664.77; 687.38 ( $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 18), 685.44 (67), 587.51 (42), 344.32 (45), 322.27 (77), 288.32 (46), 245.26 (46), 193.28 (100), 150.03 (56).

## 2.63. Antimikrobiale Aktivite

### Materyal ve Metod

Çalışmada kullanılan tüm mikroorganizmalar Hıfzıssıhha Refik Saydam Enstitüsü'nden (Ankara) elde edildi. Bakteri olarak *Escherichia coli* ATCC 25922, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus cereus* 702 Roma, *M. smegmatis* ATCC607, *Serratia marcescens*, *Klebsiella oxitoka*, *Arthrobacter oxydans*, *Acinetobacter sp.*, *Proteus vulgaris*, maya olarak *Candida albicans* ATCC 60193, *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251 ve *Candida tropicalis* ATCC 13803 suşları kullanıldı. Kimyasallar 10 mg/ml konsantrasyonların da DMSO'da çözüldü.

#### 2.63.1. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu

Kimyasalların antimikrobiyal aktivitelerinin ölçülmesinde agar kuyucuk difüzyon metodu kullanıldı [104, 105]. Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden Mueller Hinton sıvı besiyeri içinde (MHB) (Difco, Detroit, MI), yaklaşık olarak  $10^6$  cfu/ml (koloni oluşturan birim=colony forming unit) olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı. Önceden hazırlanmış MH agar besiyeri üzerine ekimleri yapıldı. Mayalar için maya ekstrelı sıvı besiyeri (YE) (Difco, Detroit, MI) kullanılarak  $10^7$  cfu/ml olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı ve önceden hazırlanmış Poteto Dextrose agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) besiyerlerine ekildi. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımıyla 2 cm aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açıldı. Her bir kuyucuğa kimyasal stok çözeltilerden 500 µg/50 ml olacak şekilde damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petriler 24 saat, maya ihtiva eden petriler 48 saat 35 °C'de inkübe edildiler. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla üremenin engellendiği zon çapları ölçüldü. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (10µg), mayalar için flukonazol (5µg) ve standart çözücü kontrolü olarak DMSO kullanıldı.

### 2.63.1.1. Misel Gelişiminin İnhibishon Deneyi

Misel gelişimi inhibisyon testi için, Patates dekstroz agar (PDA) besiyerinde bir hafta 30°C’de üretilmiş *Aspergillus niger* RSKK 4017 Suşu kullanıldı. PDA besiyeri hazırlanıp otoklav edildikten sonra 48 °C’ye soğutuldu ve 500 µg/ml miktarında madde miktarı içerecek şekilde 3 ml PDA ile karıştırılıp 3 mm çaplı petri kaplarına tevzi edildi [104, 105]. Besiyerleri donduktan sonra 5 mm çaplı silindir delici yardımıyla steril koşullarda petri ortasında agar blok kesildi. Her bir kimyasala aynı işlem yapıldı. Aynı delici yardımıyla bir haftalık *Aspergillus niger* kültüründe bloklar kesilerek önceden açılan kimyasal içerikli plakların içine yerleştirildi. Kültürler 5. günden itibaren 1 hafta süresince 30 °C de inkübasyon takip edildi. Plakta küf gelişiminin önlenim miktarının belirlenmesi ise, kimyasal madde ve çözücü içermeyen kontrol besiyeri ve yalnız çözücü içeren (DMSO) kontrol besiyerindeki küflerin gelişimi ile kıyaslayarak belirlendi (Tablo 2).

### 2.63.2. Minimal İnhibisyon Yöntemi (MİK)

Antimikrobiyal aktivite belirlenmesinde minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) belirleme yöntemi kullanıldı. Bu amaçla kullanılan besiyerleri; bakteriler için Mueller-Hinton agar (MHA) ve sıvı (MHB) (H.7.3) (Difco, Detroit, MI), maya mantarları için Yeast Nitrogen Base sıvı (YNBB, pH 7.0) (Difco, Detroit, MI) ve Patates dekstroz agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) kullanıldı. Test için kullanılan bakteriler MHA, mayalar ise PDA besiyerlerinde bir gecelik taze kültürleri hazırlandı. NCCLS standartlarının belirlediği yöntemle göre minimal inhibisyon konsantrasyon testi uygulandı [106, 107]. MİK değeri, mikrodilüsyon kuyucuklarındaki mikroorganizmanın üremesi tamamen engellenmiş ve çıplak gözle belirlenebilen en düşük antimikrobik madde konsantrasyonu µg/ml cinsinden belirlendi. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin, mayalar için flukonazol ve standart çözücü kontrolü olarak da dimetil sulfoksit (DMSO) kullanıldı (Tablo 3).

### 2.64. Anti Üreaz Aktivitelerin Belirlenmesi

Üreaz aktivitesi, (1967) tarafından tanımlanan indofenol yöntemine göre, ürenin hidrolizi sonucu ortaya çıkan amonyağın spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına



dayanmaktadır [108]. Yöntem 96'lık mikrolakaya adapte edilerek uygulanmıştır. Reaksiyon karışımı, 10 µL Jack Bean üreazı (5 U/L), 10 µL örnek ve 40 µL substrat çözeltisi (100 mM üre, 10 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1 mM EDTA and 10 mM LiCl<sub>2</sub>, pH 8.2) içermektedir. Bu karışım 96 kuyucuklu mikrolakada, 37 °C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Süre sonunda her bir kuyucuğa 40 µL Çözelti A (1%, w/v fenol and 0.005%, w/v sodyum nitroprussid) ve 40 µL Çözelti B (0.5%, w/v NaOH ve 0.1% NaOCl) eklenmiştir. Oda sıcaklığında 30 dakika bekletilen plaka 625 nm'de mikrolaka okuyucuda (Molecular Devices, SpectraMax M5, ABD) okutulmuştur. Yüzde inhibisyon,  $100 - (OD_{\text{örnek}}/OD_{\text{kontrol}}) \times 100$  formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Standart inhibitör olarak Asetohidroksamik asit ve Tiyüre kullanılmıştır. Örneklerin tamamı 250 µg/mL son konsantrasyonda taranmış, inhibisyon belirlenen örnekler farklı konsantrasyonlara (250 µg-0,1 µg, her kuyucukta 3 kat) seyreltilerek inhibisyon oranı belirlenmiştir. Deneyler üç tekrarlı olarak yapılmıştır (Tablo 4).

## 2.65. Antilipaz Aktivitelerin Belirlenmesi

Sentezlenen bileşiklerin inhibitör etkisi Domuz Pankreatik Lipazına (DPL) karşı incelenmiştir. Lipaz aktive testi Kurihara tarafından bildirilen yönteme göre yapılmıştır. Lipaz aktivitesi, substrat olarak florojenik 4-metilumbelliferil oleat (4-MU Oleat, Sigma) kullanılarak ölçülmüştür. DPL 3.2 mg/mL olacak şekilde tamponda (13 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, ve 1.3 mM CaCl<sub>2</sub>, pH 8.0) hazırlandı. Bileşikler DPL ile hacimce 1:3 oranında araştırıldı ve 30 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı. Deneyler 96 kuyucuklu mikrolakada yapıldı. Her bir kuyucuk 50 µL 0.1 mM 4-MU oleat, 25 µL seyreltik bileşik-lipaz çözeltisi ve 25 µL dH<sub>2</sub>O'dan oluşmaktadır. Mikrolaka 37 °C de 20 dakika inkübasyona bırakıldı. Inkübasyondan sonra, reaksiyonu durdurmak için reaksiyon karışımına 0.1 mL 0.1 M sitrat tamponu eklendi. Lipaz tarafından üretilen 4-methylumbelliferone miktarı, uyarılma dalgaboyu 355 nm ve emisyon dalgaboyu 460 nm'de spektrofloreometre (SpectraMax M5, Molecular Devices) kullanılarak belirlenmiştir. Bu bileşiklerin inhibitör etkisi ve pozitif kontrol olarak Orlistat (Xenical, Hoffman, La Roche) değişik konsantrasyonlarda pankreatik lipaza karşı test edilmiştir. Kalan aktivite, inhibitor içermeyen kontrolle kıyaslanarak hesaplanmıştır (T+). Analizler üç tekrarlı olarak yapılmıştır (Tablo 5).

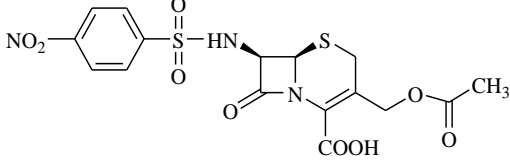
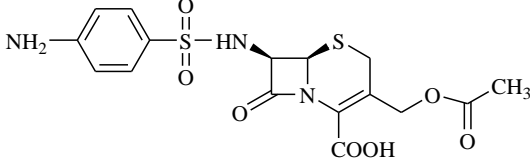
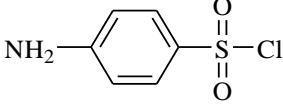
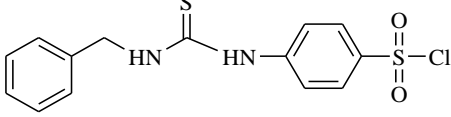
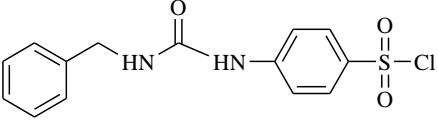
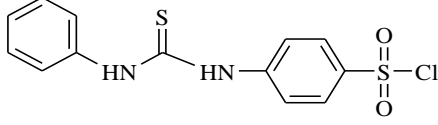
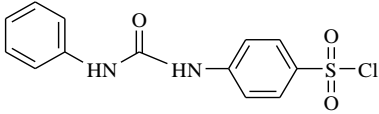
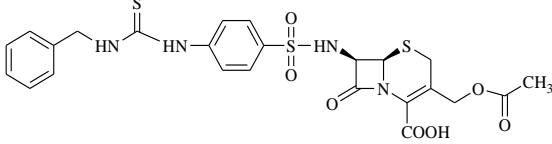
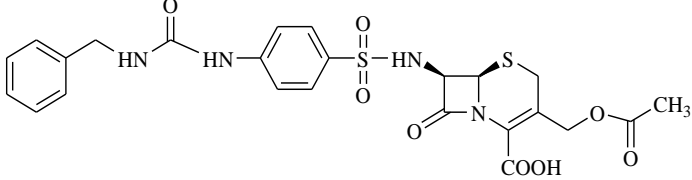
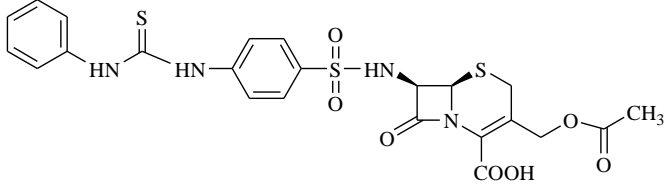
### 2.66. $\alpha$ -Glukozidaz İnhibisyonu Aktivitelerinin Belirlenmesi

Model enzim olarak *Saccharomyces cerevisiae*  $\alpha$ -glukozidazı (Sigma, G0660) kullanılmıştır. Sentezlenen bileşikler DMSO'da çözülerek stok hazırlanmış bu stoktan %80 metanol ile seyreltilmiştir. Örneklerden seri seyreltmeler hazırlanarak 20  $\mu$ L (20 mU) *S. cerevisiae*  $\alpha$ -glukozidazı ile 135  $\mu$ L 20 mM potasyum fosfat tamponu (pH 6.8) mikropalakada 37 °C'de 15 dakika ön inkübasyon yapılmıştır. Reaksiyon, substrat olarak 25  $\mu$ L 0.9 mM *p*-nitrofenil  $\alpha$ -D-glukopiranosid (*p*-NPG) kullanılarak başlatılmıştır. Alfa glukozidaz aktivitesi sonucu *p*-NPG'den oluşan *p*-nitrofenolün miktarı 400 nm'de multiplaka okuyucu (SpectraMax M5, Molecular Devices) ile ölçülmüştür. İnhibitor kontrolü olarak Akarboz kullanılmıştır. Alfa glukozidaz aktivitesi inhibitör içermeyen kontrol ile kıyaslanarak yüzde olarak ifade edilmiştir. Her ölçüm üç tekrarlı olarak yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin IC<sub>50</sub> değerleri, farklı derişimlerde hazırlanan bileşiklerin maksimum aktiviteyi yarıya düşüren derişimi olarak ifade edilmiştir (Tablo 6) [109].

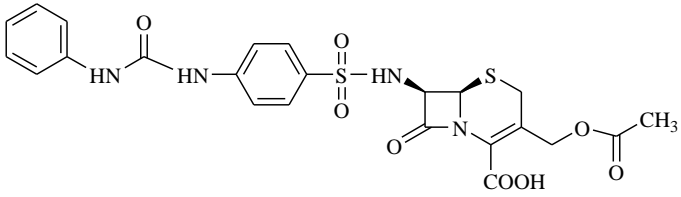
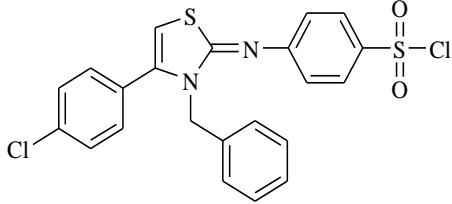
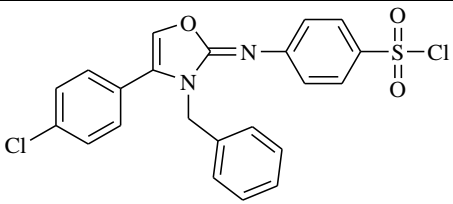
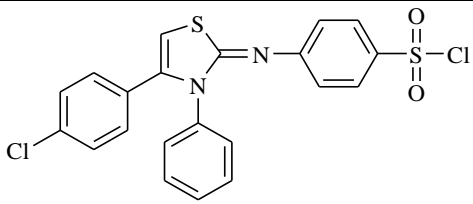
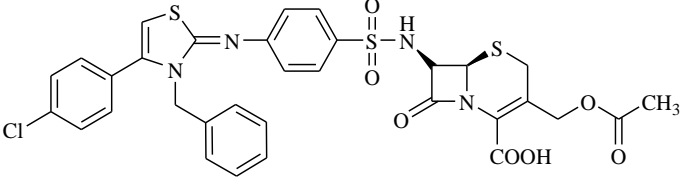
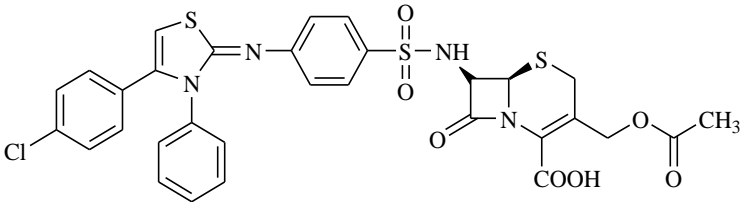
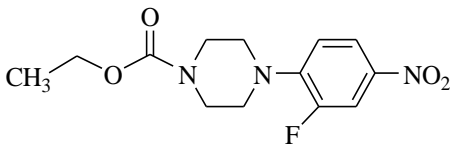
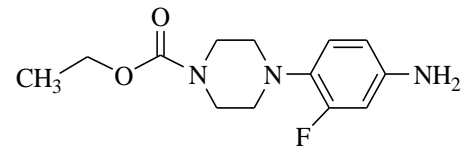
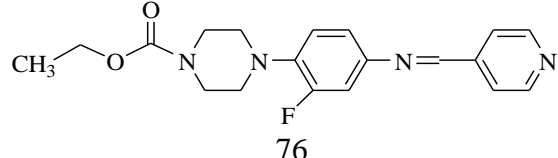
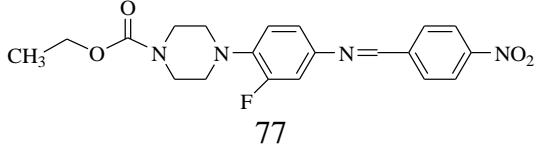
### 2.67. Sentezlenen Bileşiklerin Anti $\beta$ -Laktamaz Aktivitelerinin Belirlenmesi

İn vitro beta laktamaz aktivitesi *Bacillus cereus* metallo  $\beta$ -laktamazı (Sigma) kullanılarak belirlenmiştir. *Bacillus cereus* Beta laktamazının Nitrosefini (Calbiochem, Kanada) hidrolizi 486 nm'de spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. Aktivite deneyi 100  $\mu$ M ZnSO<sub>4</sub> içeren pH 7.0 25 mM piperazine-N,N'-bis (2-ethane sulfonic acid) (PIPES) tamponunda yapılmıştır. Reaksiyon karışımı 50  $\mu$ L 1.5  $\mu$ M enzim çözeltisi, 50  $\mu$ L 150  $\mu$ M Nitrosefin ve 50  $\mu$ L 1 mM sentez edilen bileşikten oluşmaktadır. Reaksiyon 20 dakika boyunca 37 °C'de 486 nm'de kinetik olarak ölçülmüştür. Sentezlenen bileşiklerin ve pozitif control olarak kullanılan HgCl<sub>2</sub> farklı konsantrasyonlarının  $\beta$ -laktamaza karşı etkileri incelenmiştir. Analizler üç tekrarlı olarak yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin IC<sub>50</sub> değerleri, farklı derişimlerde hazırlanan bileşiklerin maksimum aktiviteyi yarıya düşüren derişimi olarak ifade edilmiştir (Tablo 7) [110].

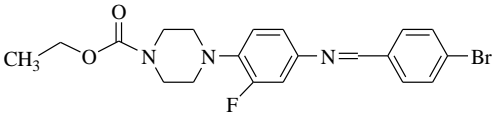
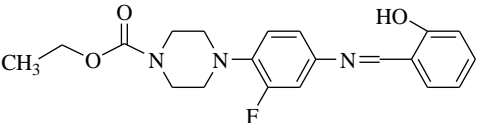
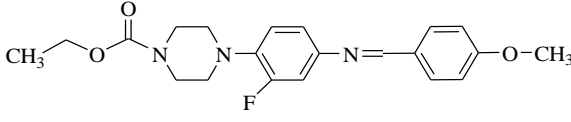
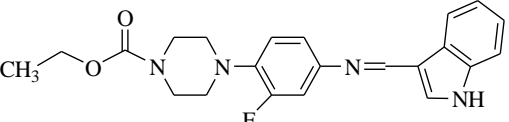
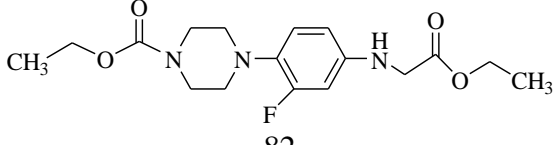
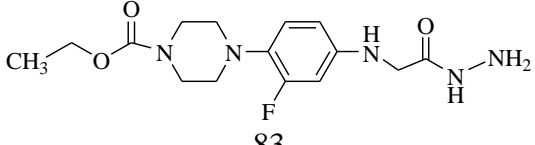
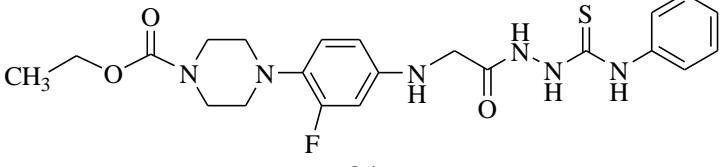
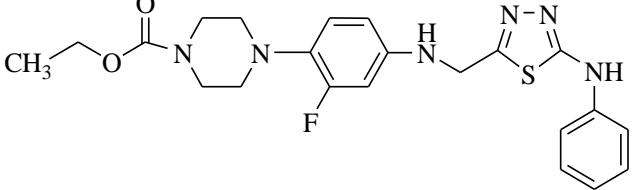
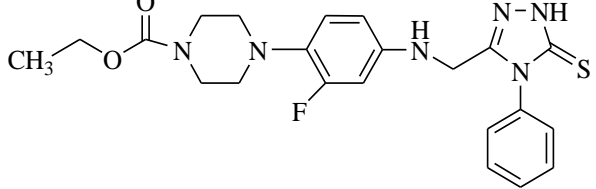
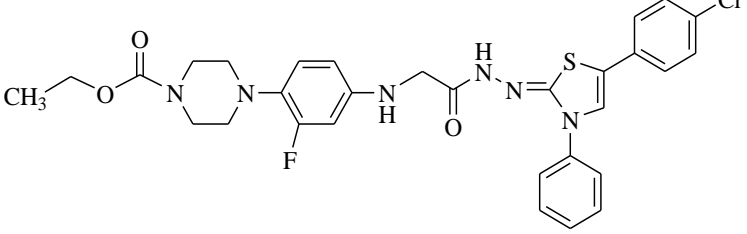
Tablo 1. Sentezlenen yeni bileşiklerin formülleri

|  |  |
|--|--|
|  <p style="text-align: center;">58</p>    |  <p style="text-align: center;">59</p>   |
|  <p style="text-align: center;">60</p>    |  <p style="text-align: center;">61</p>   |
|  <p style="text-align: center;">62</p>    |  <p style="text-align: center;">63</p>   |
|  <p style="text-align: center;">64</p>  |  <p style="text-align: center;">65</p> |
|  <p style="text-align: center;">66</p> |  |
|  <p style="text-align: center;">67</p> |  |

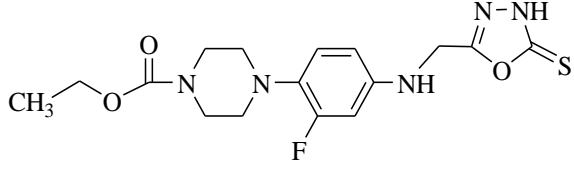
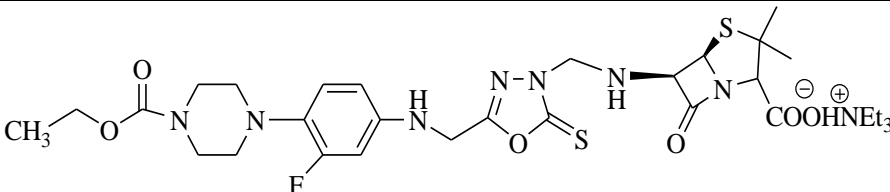
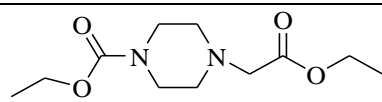
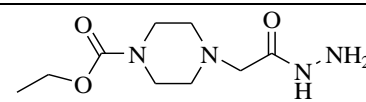
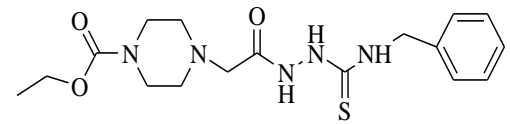
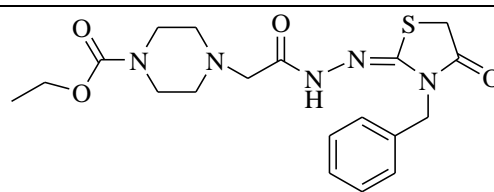
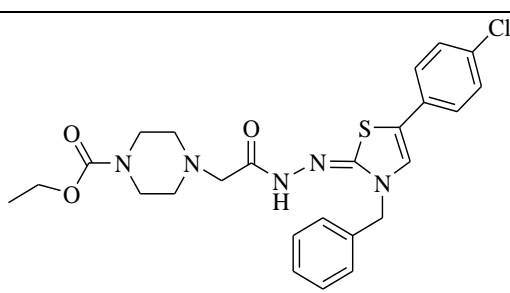
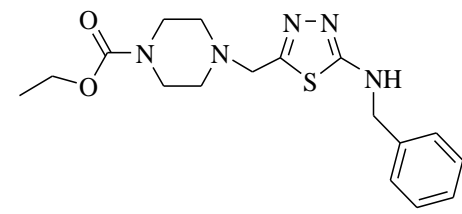
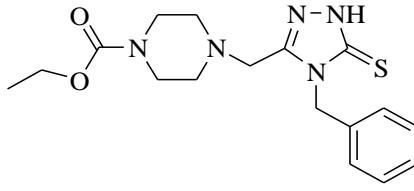
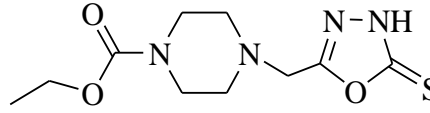
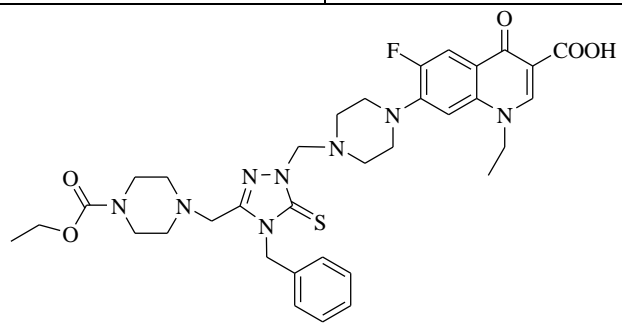
Tablo 1'in devamı

|  |  |
|--|--|
|  <p style="text-align: center;">68</p>   |  |
|  <p style="text-align: center;">69</p>   |  |
|  <p style="text-align: center;">70</p>   |  <p style="text-align: center;">71</p>  |
|  <p style="text-align: center;">72</p> |  |
|  <p style="text-align: center;">73</p> |  |
|  <p style="text-align: center;">74</p>  |  <p style="text-align: center;">75</p> |
|  <p style="text-align: center;">76</p>  |  <p style="text-align: center;">77</p> |

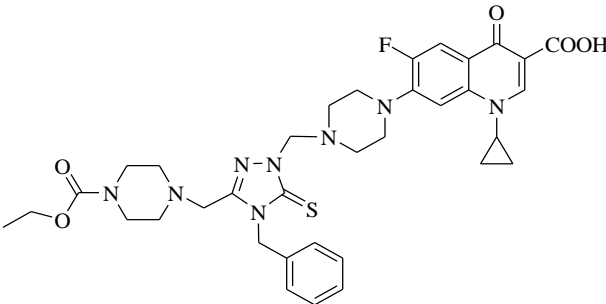
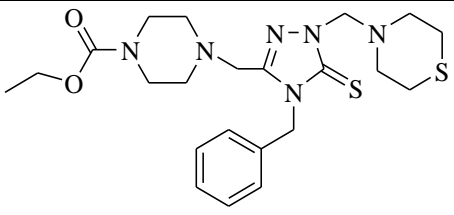
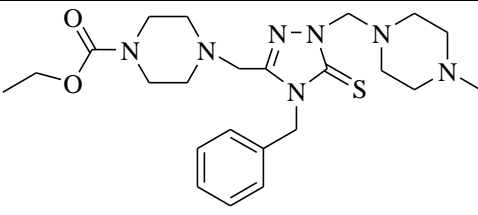
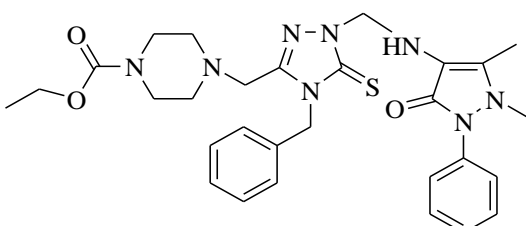
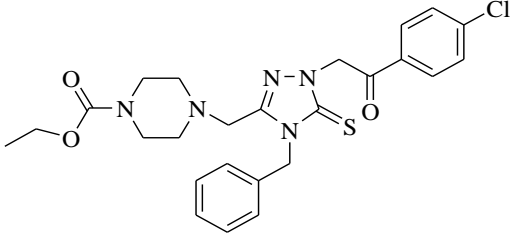
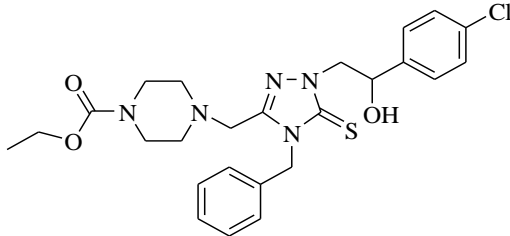
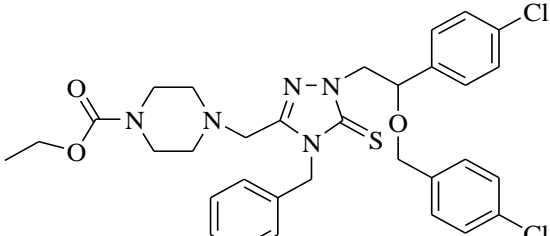
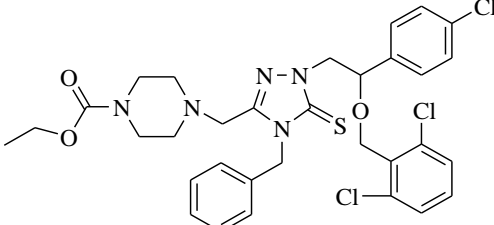
Tablo 1'in devamı

|  |  |
|--|--|
|  <p style="text-align: center;">78</p>    |  <p style="text-align: center;">79</p> |
|  <p style="text-align: center;">80</p>    |  <p style="text-align: center;">81</p> |
|  <p style="text-align: center;">82</p>    |  <p style="text-align: center;">83</p> |
|  <p style="text-align: center;">84</p>  |  |
|  <p style="text-align: center;">85</p> |  |
|  <p style="text-align: center;">86</p> |  |
|  <p style="text-align: center;">87</p> |  |

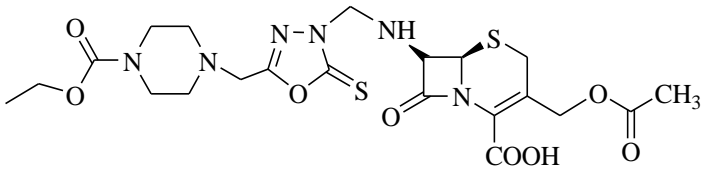
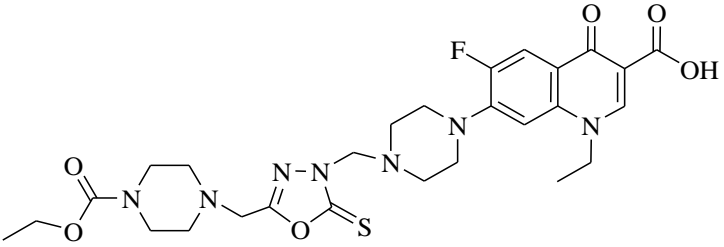
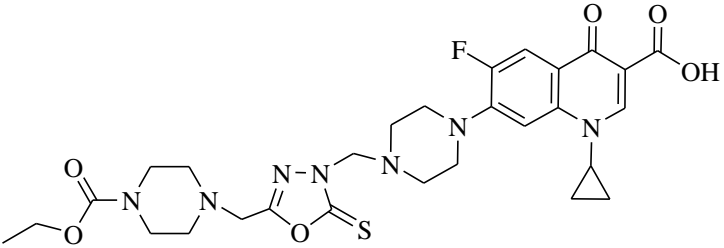
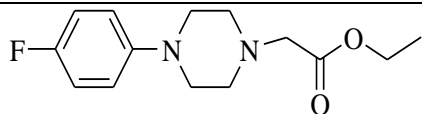
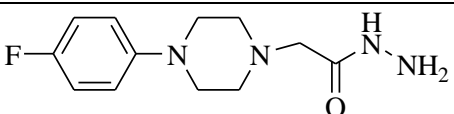
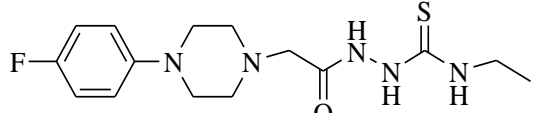
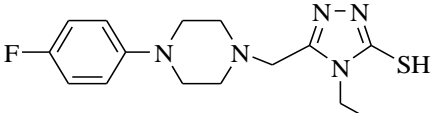
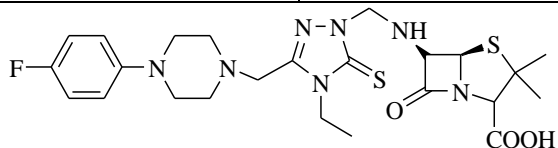
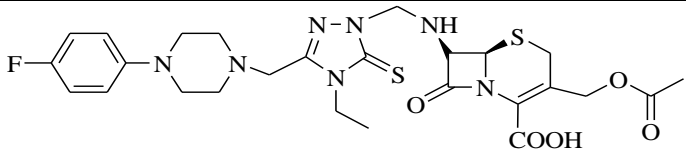
Tablo 1'in devamı

|  |  |
|--|--|
| <br>88   |  |
| <br>89   |  |
| <br>90    | <br>91   |
| <br>92   | <br>93  |
| <br>94  | <br>95 |
| <br>96  | <br>97 |
| <br>98 |  |

Tablo 1'in devamı

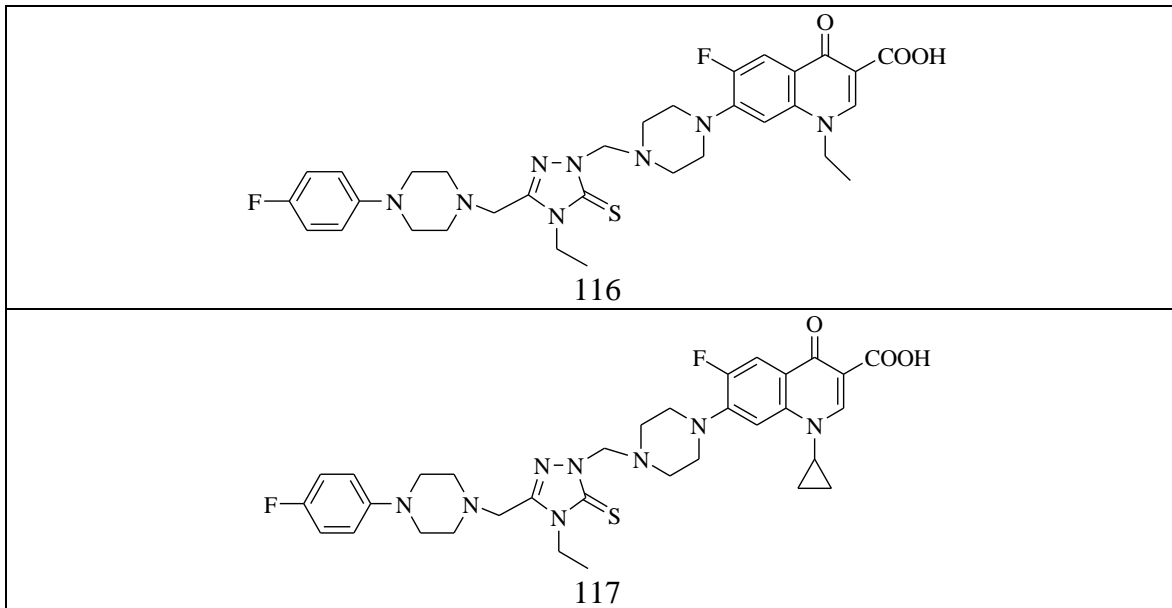
|   |   |
|---|---|
|  <p>99</p>    |   |
|  <p>100</p>    |  <p>101</p>   |
|  <p>102</p>   |  <p>103</p>  |
|  <p>104</p>  |  <p>105</p> |
|  <p>106</p> |   |

Tablo 1'in devamı

|   |   |
|---|---|
| <br>107   |   |
| <br>108   |   |
| <br>109  |   |
| <br>110  | <br>111 |
| <br>112  | <br>113 |
| <br>114 |   |
| <br>115 |   |



Tablo 1'in devamı



Tablo 2. Sentezlenen 58-89 numaralı bileşiklerin antimikrobiale aktivite sonuçları

| No    | Mikroorganizmalar ve İnhibisyon Zonları (mm) |    |    |    |    |    |    |    |     |
|-------|--|----|----|----|----|----|----|----|-----|
|       | Ec   | Yp | Pa | Sa | Ef | Bc | Ms | Ca | Sc  |
| 58    | -  | -  | -  | 23 | 6  | 8  | -  | -  | -   |
| 59    | 12   | 12 | 30 | 20 | 16 | 18 | 12 | 14 | 20  |
| 60    | 12   | 12 | 28 | 18 | 12 | 15 | 10 | 13 | 20  |
| 61    | 28   | 25 | 20 | 30 | 16 | 18 | 17 | 8  | 8   |
| 62    | 28   | 25 | 20 | 30 | 16 | 18 | 15 | 18 | 20  |
| 63    | -  | -  | -  | 6  | -  | -  | -  | 8  | 15  |
| 64    | -  | -  | -  | 6  | -  | -  | -  | 8  | 15  |
| 65    | 12   | 8  | 6  | 15 | 10 | 8  | 16 | 8  | 10  |
| 66    | 14   | 10 | 8  | 18 | 10 | 10 | 14 | 10 | 10  |
| 67    | 14   | 10 | 8  | 18 | 10 | 12 | 18 | 14 | 22  |
| 68    | 12   | 8  | 6  | 15 | 8  | 10 | 10 | 8  | 8   |
| 69    | -  | -  | -  | 16 | 18 | 6  | 10 | 10 | 20  |
| 70    | -  | -  | -  | 18 | 8  | 6  | 12 | 8  | 10  |
| 71    | -  | -  | -  | 18 | 8  | 8  | 12 | 10 | 22  |
| 72    | 6  | 8  | 8  | 22 | 8  | -  | -  | 10 | -   |
| 73    | 12   | 6  | 6  | -  | -  | 8  | 16 | 10 | 14  |
| 74    | -  | -  | -  | -  | -  | 6  | -  | -  | -   |
| 75    | -  | -  | -  | 11 | -  | 6  | -  | 15 | 15  |
| 76    | -  | 8  | 8  | -  | -  | -  | 10 | 8  | 8   |
| 77    | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -   |
| 78    | -  | -  | -  | -  | -  | -- | -  | 8  | 8   |
| 79    | 6  | 6  | -  | -  | -  | 8  | 20 | 15 | 15  |
| 80    | -  | -  | -  | -  | -  | -  | 20 | 10 | 10  |
| 81    | 8  | 8  | 6  | 6  | -  | 6  | 25 | 20 | 10  |
| 82    | -  | -  | -  | -  | -  | 6  | -  | -  | -   |
| 83    | -  | -  | -  | -  | -  | 6  | -  | 7  | -   |
| 84    | -  | -  | -  | 10 | -  | 6  | -  | -  | -   |
| 85    | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | 6  | 6   |
| 86    | -  | -  | -  | 6  | 6  | -  | -  | 8  | -   |
| 87    | -  | -  | 6  | 10 | -  | 6  | -  | 8  | 12  |
| 88    | -  | -  | -  | 10 | 6  | 6  | 15 | 8  | 12  |
| 89    | 9  | 8  | 15 | -  | 9  | 10 | 18 | 8  | 2   |
| Amp.  | 10   | 18 | 18 | 35 | 10 | 15 | -  | -  | -   |
| Strp. | -  | -  | -  | -  | -  | -  | 35 | -  | -   |
| Flu.  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | -  | 25 | >25 |

Tablo 3. 92-117 numaralı bileşiklerin antimikrobiale aktivite sonuçları ( $\mu\text{g/mL}$ )

| No     | Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyonları |       |       |       |       |       |       |      |      |
|--------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
|        | Ec  | Yp    | Pa    | Sa    | Ef    | Bc    | Ms    | Ca   | Sc   |
| 92     | -   | -     | -     | -     | 250   | -     | 62.5  | 500  | -    |
| 93     | -   | -     | -     | -     | -     | -     | 125   | 500  | -    |
| 94     | -   | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -    | -    |
| 95     | 500   | -     | -     | -     | -     | 62,5  | 62,5  | 62,5 | 31,2 |
| 96     | -   | -     | -     | -     | -     | -     | 14,8  | 475  | 237  |
| 97     | 357   | -     | -     | -     | -     | -     | 89,4  | 357  | 178  |
| 98     | <3,9  | <3,9  | <3,9  | <3,9  | <3,9  | <3,9  | 125   | -    | -    |
| 99     | <0,14   | <0,14 | <0,14 | <0,14 | <0,14 | <0,14 | <0,14 | -    | -    |
| 100    | 112,5   | 112,5 | 125   | 31,3  | -     | 250   | 500   | -    | -    |
| 101    | 112,5   | 112,5 | 125   | 35    | -     | 250   | 500   | -    | -    |
| 102    | -   | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -    | -    |
| 103    | 31.3  | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -    | -    |
| 104    | -   | -     | -     | -     | -     | -     | 125   | 500  | -    |
| 105    | -   | -     | -     | 3.9   | 3.9   | 7.8   | 62.5  | 8    | 8    |
| 106    | -   | -     | -     | 7.8   | 7.8   | 15.6  | 31.25 | 10   | 10   |
| 107    | 500   | -     | -     | -     | -     | 250   | 31,3  | 62,5 | 62,5 |
| 108    | <0,15   | <0,15 | <0,15 | <0,15 | 0,30  | <0,15 | <0,15 | 34,9 | 34,9 |
| 109    | <0,24   | <0,24 | <0,24 | <0,24 | <0,24 | <0,24 | <0,24 | 62,5 | 62,5 |
| 110    | 31.25   | 125   | -     | 125   | 250   | -     | 125   | -    | -    |
| 111    | 125   | -     | -     | -     | 500   | -     | 62.5  | -    | -    |
| 112    | -   | -     | -     | -     | -     | -     | -     | -    | -    |
| 113    | -   | -     | -     | -     | -     | -     | -     | 125  | 62.5 |
| 114    | 62.5  | 250   | -     | -     | -     | 250   | 62.5  | 500  | 125  |
| 115    | 62.5  | 250   | -     | 125   | 500   | 125   | 7.81  | 500  | 125  |
| 116    | <0.24   | <0.24 | 0.49  | 0.49  | 0.49  | 0.49  | <0.24 | -    | -    |
| 117    | <0.24   | <0.24 | <0.24 | <0.24 | <0.24 | <0.24 | <0.24 | -    | -    |
| Amp.   | 10  | 18    | >128  | 10    | 35    | 15    |       |      |      |
| Strep. |   |       |       |       |       |       | 4     |      |      |
| Flu    |   |       |       |       |       |       |       | <8   | <8   |

Ec: *Escherichia coli* ATCC 25922, Yp: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288, Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Ef: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, Bc: *Bacillus cereus* 702 Roma, Ms: *M. smegmatis* ATCC607, Ca: *Candida albicans* ATCC 60193, Sc: *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251, Amp.: Ampicillin, Strep.: Streptomycin, Flu.: Fluconazole, (—): no activity.

Tablo 4. Sentezlenen yeni bileşiklerin antiürez aktivite sonuçları

| Bileşik No | Kalan Aktivite % |
|------------|------------------|
| 58         | 28               |
| 59         | 1                |
| 62         | 23               |
| 63         | 21               |
| 64         | 100              |
| 70         | 21               |
| 71         | 3                |
| 73         | 15               |
| 75         | 79               |
| 76         | 53               |
| 81         | 101              |
| 82         | 83               |
| 83         | 83               |
| 87         | 96               |
| 90         | 121              |
| 91         | 88               |
| 92         | 85               |
| 93         | 45               |
| 94         | 53               |
| 95         | 102              |
| 96         | 64               |
| 97         | 47               |
| 107        | 119              |
| Tiyöre     | 100±0.1          |

Tablo 5. Sentezlenen yeni bileşiklerin antilipaz aktivite sonuçları

| Bileşik No      | Kalan Aktivite % |
|-----------------|------------------|
| 58              | 27               |
| 60              | 100              |
| 61              | 100              |
| 62              | 100              |
| 63              | 100              |
| 66              | 100              |
| 67              | 27               |
| 71              | 100              |
| 73              | 8                |
| 74              | 100              |
| 75              | 100              |
| 82              | 88               |
| 83              | 80               |
| 84              | 100              |
| 85              | 32               |
| 86              | 25               |
| 87              | 99               |
| 88              | 67               |
| 90              | 29               |
| 91              | 44               |
| 92              | 20               |
| 93              | 95               |
| 95              | 56               |
| 96              | 77               |
| 97              | 73               |
| 98              | 362              |
| 99              | 361              |
| 107             | 69               |
| 108             | 584              |
| 109             | 593              |
| Orlistat        | 0.9-0.1          |
| Pozitif Kontrol | 100              |
| DMSO            | 100              |

Tablo 6. Sentezlenen yeni bileşiklerin anti- $\alpha$ -glukozidaz aktivite sonuçları

| Bileşik No     | Kalan Aktivite % |
|----------------|------------------|
| 90             | 101              |
| 91             | 107              |
| 92             | 104              |
| 93             | 97               |
| 95             | 89               |
| 96             | 147              |
| 97             | 96               |
| 98             | 112              |
| 99             | 89               |
| 107            | 194              |
| 108            | 104              |
| 109            | 95               |
| 7-Aca          | 95.8             |
| Norfloksazin   | 101.5            |
| Siprofloksazin | 95.4             |

Tablo 7. Sentezlenen yeni bileşiklerin anti  $\beta$ -laktamaz inhibisyonları (sadece pozitif sonuçlar gösterilmiştir)

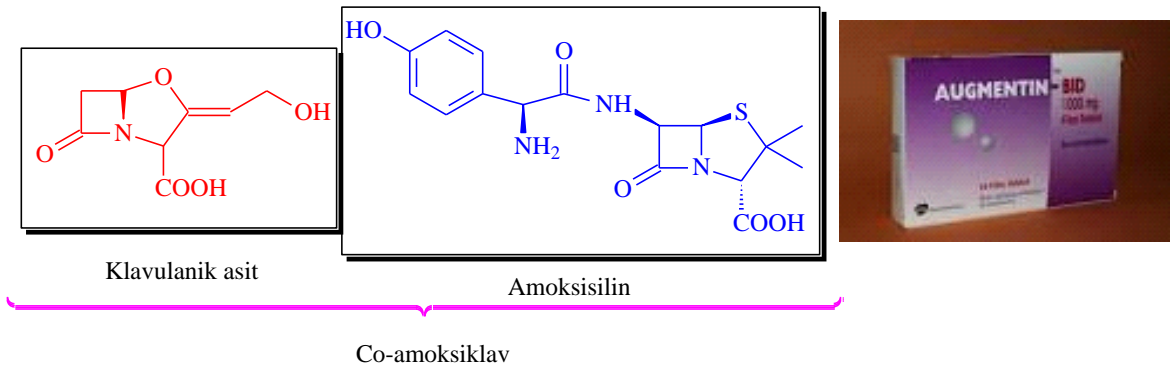
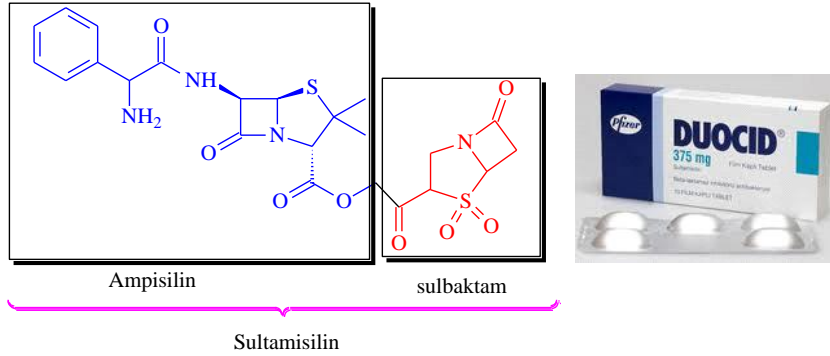
| Bileşik No        | İnhibisyon % |
|-------------------|--------------|
| 58                | 18           |
| 72                | 64           |
| HgCl <sub>2</sub> | 76           |

### 3. TARTIŞMA

Bu doktora çalışmasında, piperazin, triazol, oksadiazol, tiyazol, florokinolon, penisilin, sefalosporin gibi ayrı ayrı biyolojik aktiviteleri bilinen farmakofor grupları tek bir moleküler yapıda içeren yeni hibrit bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Böyle bir sinerjik kombinasyonun bazı avantajları olduğu bildirilmiştir ki, bu avantajlar şu şekilde özetlenebilir:

1. Daha düşük direnç gelişim hızı,
2. Kullanılan doz miktarında ve bileşiğin toksik özelliklerinde azalma,
3. Daha geniş etki spektrumu.

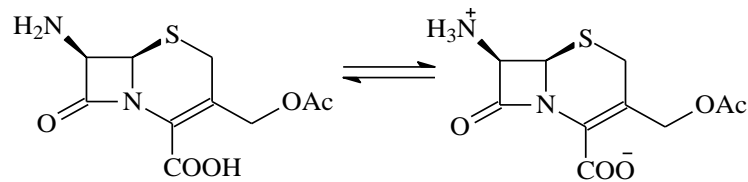
Klinik olarak uygulanmakta olan ilaç hibridizasyonun verilebilecek örneklerden ikisi sultamisilin ve Co-amoksiklav'dır. Sulbaktam ve klavulanik asit beta laktamaz inhibitörü olarak etki eden bileşikler iken ampisilin ve amoksisilin antibakteriyel etkiye sahip ilaçlardır. Ancak, dirençli patojenlerin beta laktamaz enzimi sağlamak suretiyle bu iki ilacı etkisizleştirmemesi için, her ikisinin de, sırasıyla sulbaktam ve klavulanik asit ile hibritleştirildikleri türevleri şeklinde (Sultamisilin ve Co-amoksiklav) kullanılmaktadır.



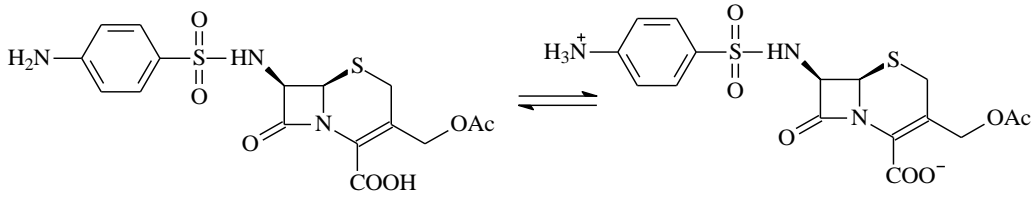
Çalışmanın ilk kısmında, 7-aminosefalosporanik asit (7-aca) bileşiği 4-nitrobenzen sulfonil klorür ile reaksiyona sokulmuş ve sefalosporin halkasına bağlı 4-nitrofenil sulfonamid yapısı taşıyan 58 nolu nitro bileşiği elde edilmiştir. Elde edilen bileşiğin FT IR spektrumunda  $-NO_2$  grubuna ait sinyal  $1528$  ve  $1352\text{ cm}^{-1}$  de görülmektedir. Bileşiğin  $^1H$  NMR ve  $^{13}C$  NMR spektrumunda aromatik bölgede kaydedilen nitrofenil grubuna ait sinyaller kondenzasyonu desteklemektedir. 58 Bileşiğin nitro grubunun indirgenip amine dönüşmesi üzerinden daha ileri sentezler ile sefalosporik asit iskeletine, biyolojik aktiviteden sorumlu farklı grupların bağlanması planlanmıştır. Bu amaçla çeşitli reaksiyon şartlarında değişik indirgeme reaktifleri kullanılmış, ancak ya hiç indirgenme olmayıp 58 değişmeden kalmış, ya da reçineleşme sonucu tanımlanamayan ürünler elde edilmiştir (Denklem 18). 59 Nolu aminin sentezi için 4-nitrobenzen sulfonil klorürden başlayan bir başka yöntem kullanılmıştır. 59'un FT IR spektrumunda, nitro grubundan ileri gelen pikler kaybolmuş, onun yerine amin grubundan ileri gelen sinyaller  $3260$  ve  $3102\text{ cm}^{-1}$ 'de izlenmiştir.  $^1H$  NMR ve  $^{13}C$  NMR spektrumunda bu grup  $7.96-8.07\text{ ppm}$ 'de NH sinyali ile birlikte  $D_2O$  ilavesi ile kaybolan pik halinde kaydedilmiştir. Bu bileşik ayrıca yapısı ile uyumlu elementel analiz sonuçları vermiştir.

65-68 Nolu bileşikler olan 7-aca'nın karbonotioilamino türevleri, 59 nolu aminden başlanarak elde edilememiş bunun için 4-aminobenzensulfonil klorürden başlayan yöntem kullanılmıştır.

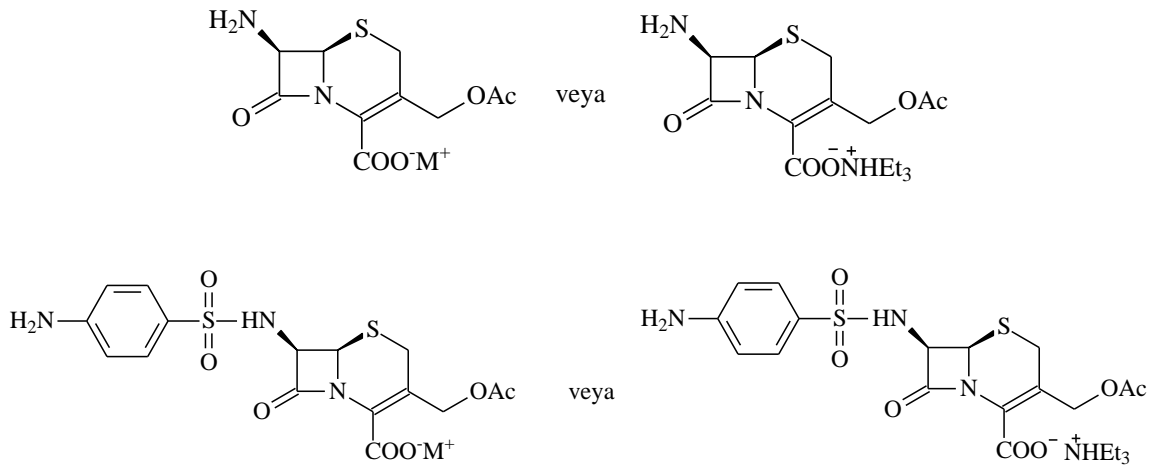
7-Aca'nın amin grubunun reaksiyonlarında olduğu gibi, 59 nolu amin ile ilgili iki önemli problem karşımıza çıkmıştır, bunlar; nükleofilik substitüsyona karşı oldukça düşük bir reaktivite göstermesi ve bileşiğin yapısından beklenmeyecek derecede düşük stabilite ve nisbeten şiddetli reaksiyon şartlarında bozunma eğilimidir. Literatürde 7-aca için bildirilen reaksiyonlara bakıldığında, çoğunun enzimatik ya da yarı enzimatik reaksiyonlar olduğu veya nükleofil açıl substitüsyon gibi nisbeten ılımlı şartları gerektiren reaksiyonlar olduğu görülmektedir. Nükleofillere karşı düşük reaktivitenin, bu bileşiklerin (7-aca ve 59) dipolar iyon karakterinden ileri geldiği düşünülebilir.





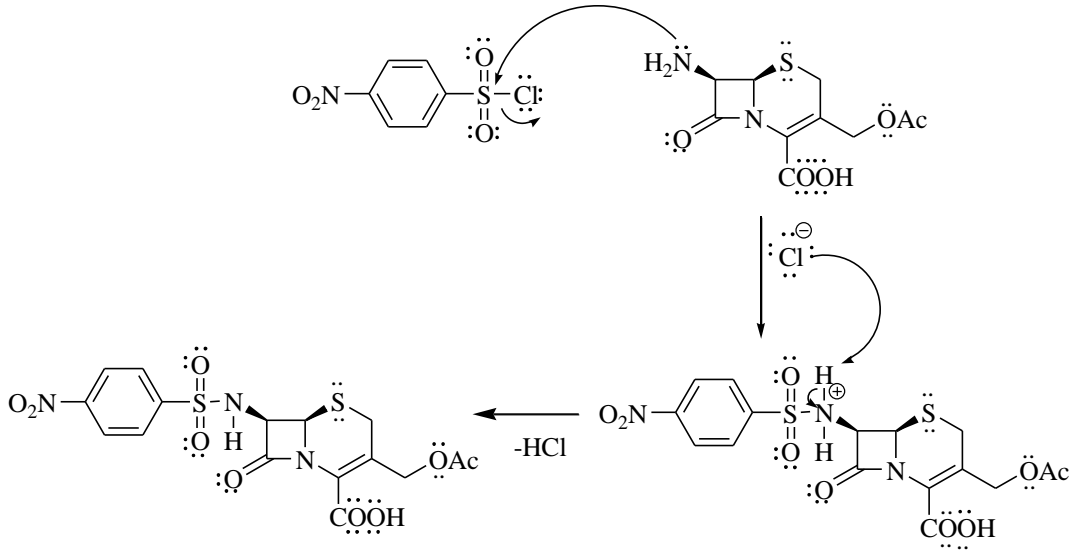


Ancak, baz (NaOH, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>) ile muamele edildiğinde veya trietil amonyum tuzuna dönüştürüldüğünde bile, bu iki bileşiğin amin grubu, primer bir aminden beklenmeyecek derecede düşük reaktivite sergilemiştir.



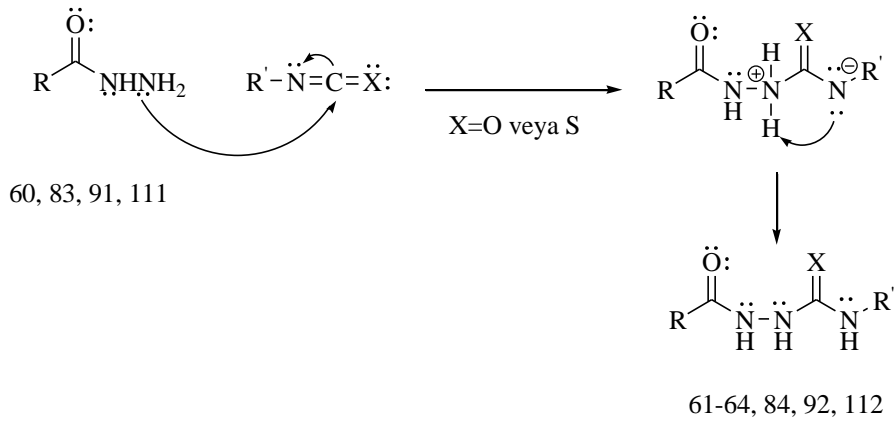
Bu bileşiklerin hatta genel anlamda bütün  $\beta$ -laktam türevlerinin nispeten şiddetli reaksiyon şartlarına karşı dayanıksızlığı ve kolay bozunma eğilimi ise, gergin bir halka olan  $\beta$ -laktam halkasının varlığından ileri gelmektedir. 7-Aca'nın nötral ortamda nisbeten kararlı olduğu, asit veya baz varlığında ise  $\beta$ -laktam halkasının açılması üzerinden kolaylıkla bozunmaya uğradığına dair bilgiler literatürde mevcuttur [111].

4-Aminobenzensülfonil klorür' ün 7-aca ile reaksiyonunun ayrıntılı yürüyüşü denklem 56 ile gösterilmiştir.



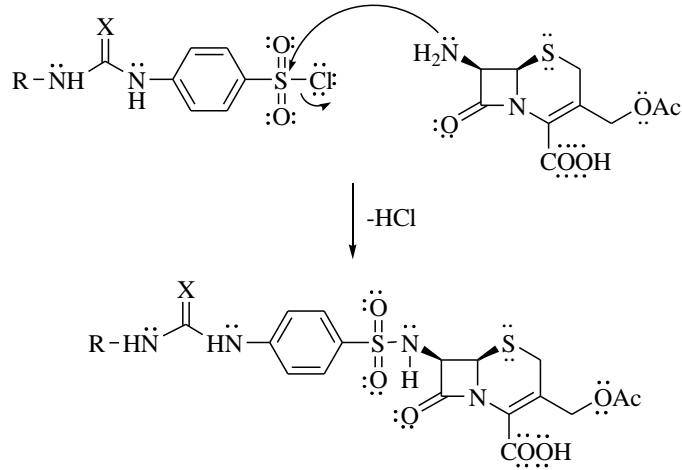
Denklem 56

Bir sonraki adımda 60 numaralı bileşik izo(tiy)siyanatlar ile muamele edilmiştir. Amin azotunun izo(tiy)siyanat grubuna nükleofilik katılmasını içeren bu reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü, denklem 57 ile verilmiştir. 61-64 Nolu (tiyo)üre türevlerinin ve daha ilerde sözü edilecek karbo(tiy)amid türevlerinin oluşumu da benzer bir yol üzerinden ilerlemektedir.



Denklem 57

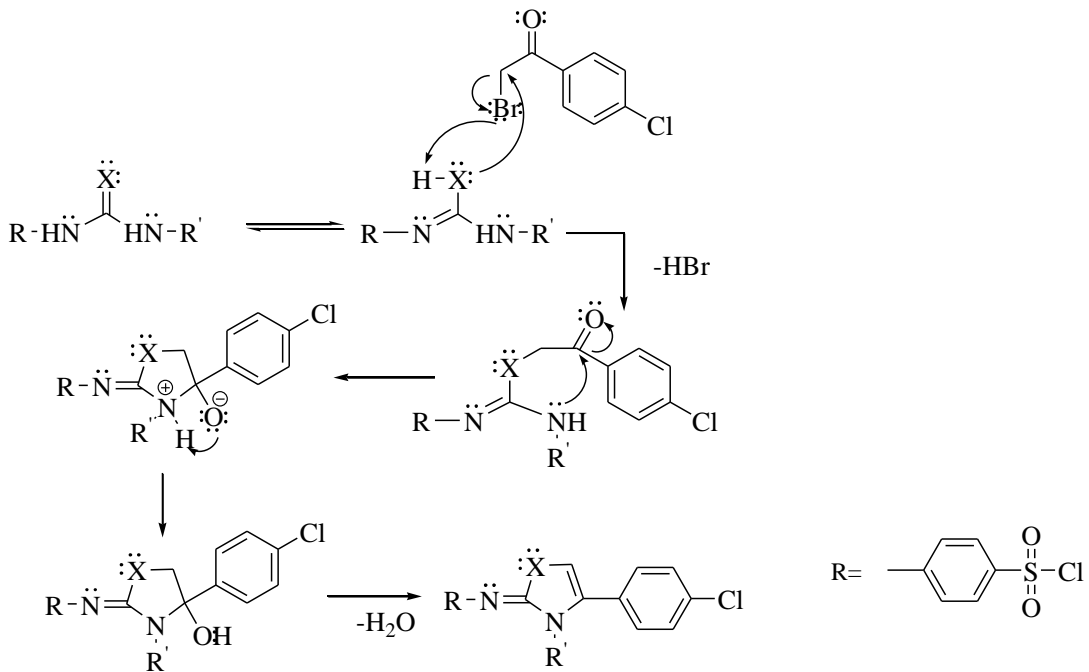
Elde edilen karbotiyoamid türevleri bir sonraki adımda 7-aca ile kondenzasyona uğratılmıştır (Denklem 58).



65: X=S; 66: X=O; R= benzil; 67: X=S; 68: X=O; R= fenil

Denklem 58

Bu çalışmada denklem 22, 32 ve 37 ile gösterilen ve (tiyo)üre yan zincirinin 1,3-(tiya)oksazol halkasına dönüşümünü gösteren reaksiyonda, A ve B ile gösterilen iki izomer oluşma ihtimalinin bulunduğu görülmektedir ve literatürde her iki tip ürün oluşumu da bildirilmiştir (Denklem 59 ve Denklem 60) [67, 112, 113].



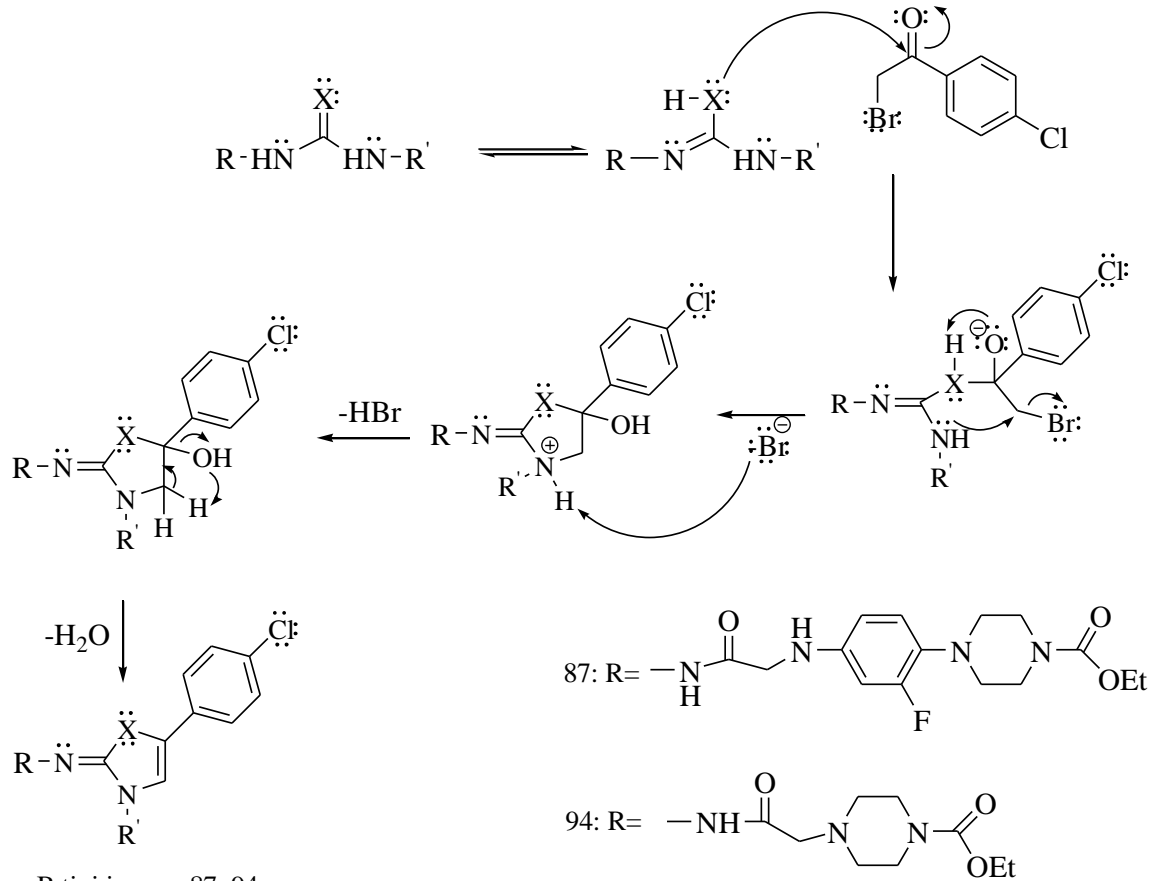
A tipi izomer

69, 70, 71

69, 70: R= benzil; 71: R= fenil

69,71 : X=S; 70: X=O

Denklem 59



B tipi izomer 87, 94

87, 94: X=S    87: R'= fenil    94: R'= benzil

Denklem 60

Elde edilen bileşiklerin yapı aydınlatılmalarına yardımcı olmak amacıyla, 69, 70, 71, 87, 94 nolu bileşikler için ACD-Lab programı kullanılarak teorik  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları elde edilmiş ve her bir karbon atomuna ait kimyasal kayma değerleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen bu değerler HMBC-2D spektrumları ile desteklenmiştir.

69 Nolu 4-{{4-(4-klorofenil)-3-benzil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden}amino}benzen-sulfonil klorür bileşiğinin ACD-Lab programı kullanılarak teorik  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu elde edilmiş ve bulunan kimyasal kayma değerleri gerçek spektrumlar ile karşılaştırılmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. 69 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri

| A tipi izomer | B tipi izomer |
|---------------|---------------|
|               |               |

69 Nolu bileşik için ACD-Lab programı A tipi izomer için tiyazol halkasındaki C-5 için 96.05 ppm, C-4 için ise 146.46 ppm verirken, B tipi izomer için C-4 değerini 126.80 ppm, C-5 değerini 117.59 ppm olarak vermektedir. Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR ve HMBC-2D spektrumları incelendiğinde, bu karbonların sırasıyla 93.93 ve 150.95 ppm' de rezonans oldukları görülmektedir ki bu durum A tipi izomerini desteklemektedir.

Tablo 9. 70 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri

| A tipi izomer | B tipi izomer |
|---------------|---------------|
|               |               |

70 nolu bileşiğin 1,3-oksazol halkasındaki CH ve C için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri A ve B tipi izomerleri için sırasıyla 123.89, 121.52 ppm ve 98.33, 132.66 ppm olarak verilmektedir. Bu bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda ise C-4 karbonu için bulunan kimyasal kayma değeri 129.04 ppm iken C-5 için bu değer 125.29 ppm'dir ve bu durum A tipi izomer ile uyumlu bulunmuştur.

Tablo 10. 71 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri

| A tipi izomer | B tipi izomer |
|---------------|---------------|
|               |               |

71 Nolu bileşiğin HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) spektrumu, A tipi izomer ile uyumludur. Bu tespiti desteklemek amacıyla ACD-Lab. programı kullanılarak teorik  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumu elde edilmiş ve bulunan kimyasal kayma değerleri ile karşılaştırılmıştır (Tablo 10).  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda 1,3-tiyazol halkasına ait C-4 145.26 ppm de rezonans olurken C-5'e ait kimyasal kayma değeri 91.83 ppm olarak saptanmıştır. Bu veriler bileşiğin A tipi izomeri yapısında olduğunu göstermektedir.

Tablo 11. 87 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri

| A tipi izomer |
|---------------|
|               |
| B tipi izomer |
|               |

87 Nolu bileşik için ACD-Lab kullanılarak elde edilen kimyasal kayma değerleri için B tipi izomerde sırasıyla C-4 ve C-5 değerleri 124.56 ve 120.00 ppm iken, A tipi izomer için bu değerler sırasıyla 144.22 ve 98.45 ppm'dir. Bileşiğe ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda ise sırasıyla 128.53 ve 131.88 ppm olan kimyasal kayma değerleri B tipi izomer ile uyumludur.

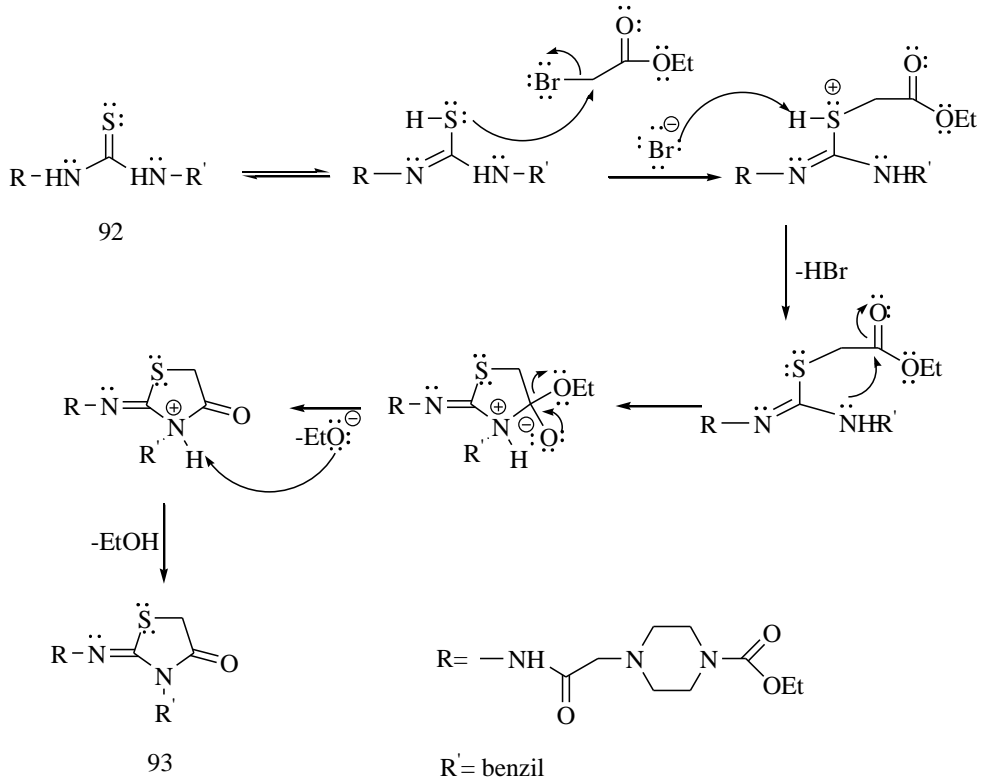
Tablo 12. 94 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri.

| A tipi izomer |
|---------------|
|               |
| B tipi izomer |
|               |

94 Nolu bileşik için de benzer şekilde ACD-Lab verileri ile olası kimyasal kayma değerleri bulunmuştur. Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda bakıldığında ise, sırasıyla 123.11 ve 116.15 ppm olan, 1,3-tiyazol halkasının 4 ve 5 nolu karbonlarına ait kimyasal kayma değerlerinin B tipi izomer ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

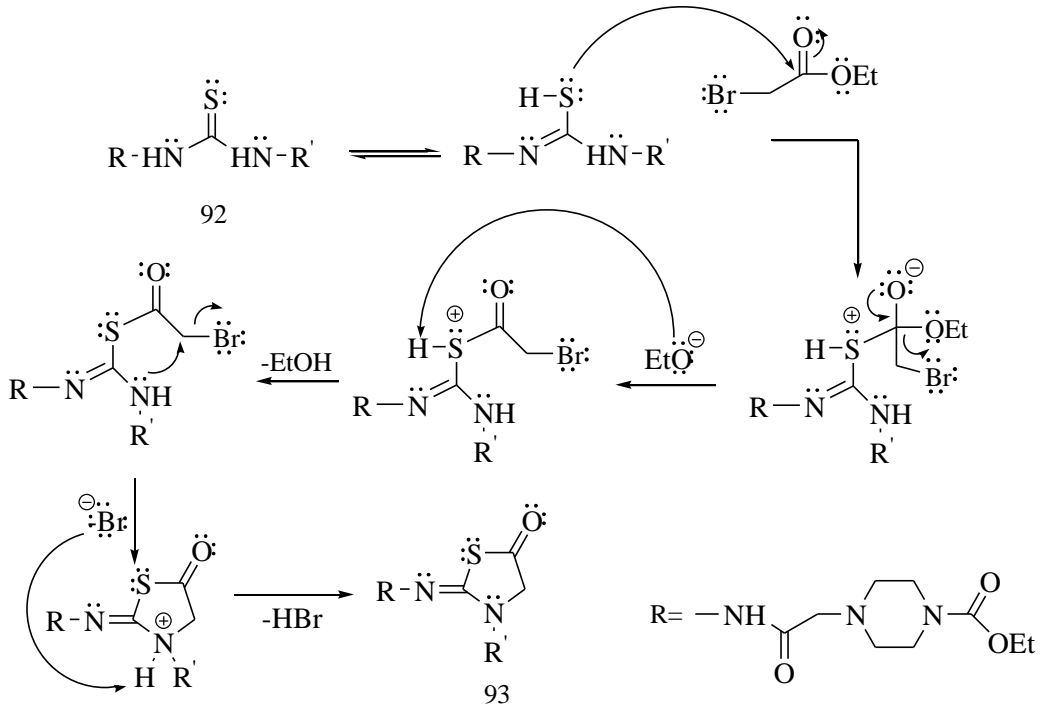
Çalışmanın devamında, tiyazolidin halkasına sahip 93 nolu bileşik, 92'nin etil bromoasetat ile kondenzasyonundan elde edilmiştir. Bu reaksiyonun 1. adımında, nükleofil SH'nin öncelikle brom atomunu taşıyan karbona saldırısı veya açıl karbonuna saldırısı ile başlayan iki farklı mekanizma ile iki farklı izomerin oluşma ihtimalinin bulunduğu görülmektedir. Literatürde her iki tip ürünün de yer aldığı çalışmalar bildirilmiştir (Denklem 61, Denklem 62) [67, 112, 113, 114].





A tipi izomer

Denklem 61



B tipi izomer

Denklem 62

Tablo 13. 93 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri

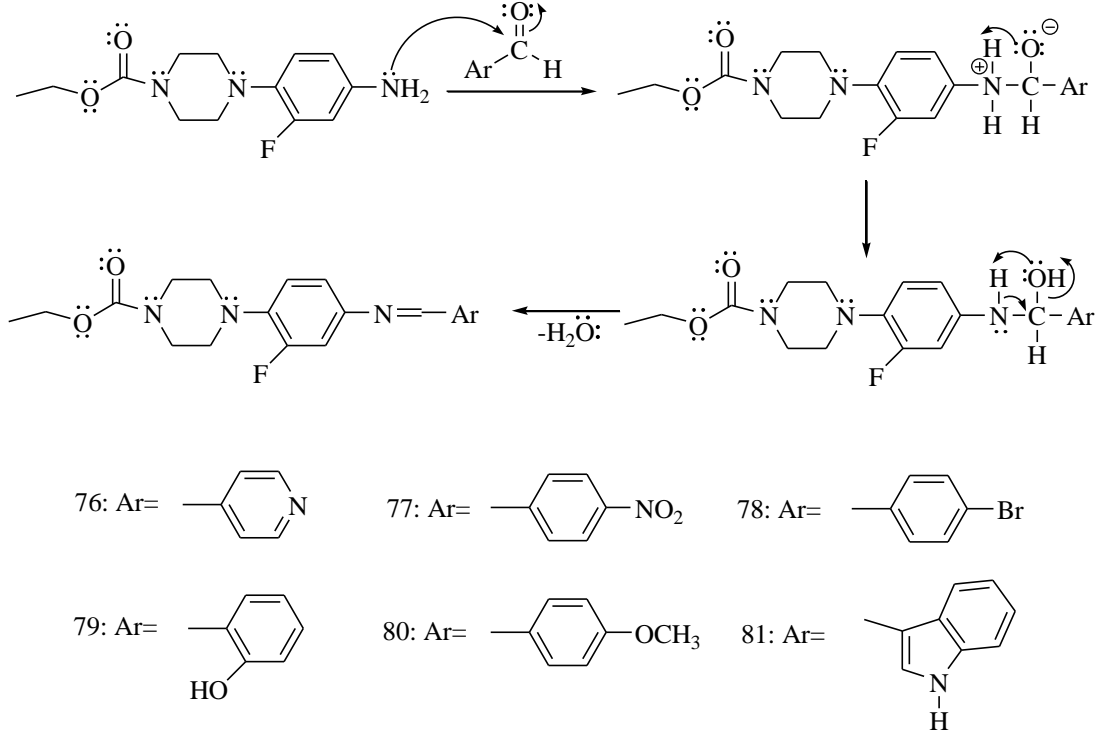
| A Tipi izomer |
|---------------|
|               |
| B Tipi izomer |
|               |

93 Nolu bileşiğin ACD-Lab kullanılarak teorik  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları elde edilmiş ve her bir karbon atomuna ait kimyasal kayma değeri tablo da gösterilmiştir. 1,3-tiyazolidin halkasına ait C-5'e ait sinyal A tipi izomerde 32.24 ppm de gözlenirken B tipi izomerde bu değer 53.84 tür. Yine A tipi izomerde tiyazolidin 4 nolu karbon için verilen kimyasal kayma değeri 170.10 ppm iken B tipi izomer için bu değer 203.94 ppm olarak verilmektedir. Bileşiğe ait  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumunda 33.11 ppm' de görülen C-5 sinyali ve 171.91 deki C-4 sinyali A izomerini desteklemektedir.

76, 77, 78, 79, 80, 81 Nolu imin bileşikler, karşılık gelen 75 nolu amin bileşiğinin sırasıyla piridin-4-karboksialdehit, 4-nitrobenzaldehit, 4-bromobenzaldehit, salisilaldehit, anisalaldehit, indol-3-karboksialdehit'in karbonil karbonuna nükleofilik katılması ve bunu izleyerek bir mol su eliminasyonu üzerinden elde edilmiştir (Denklemler 63).

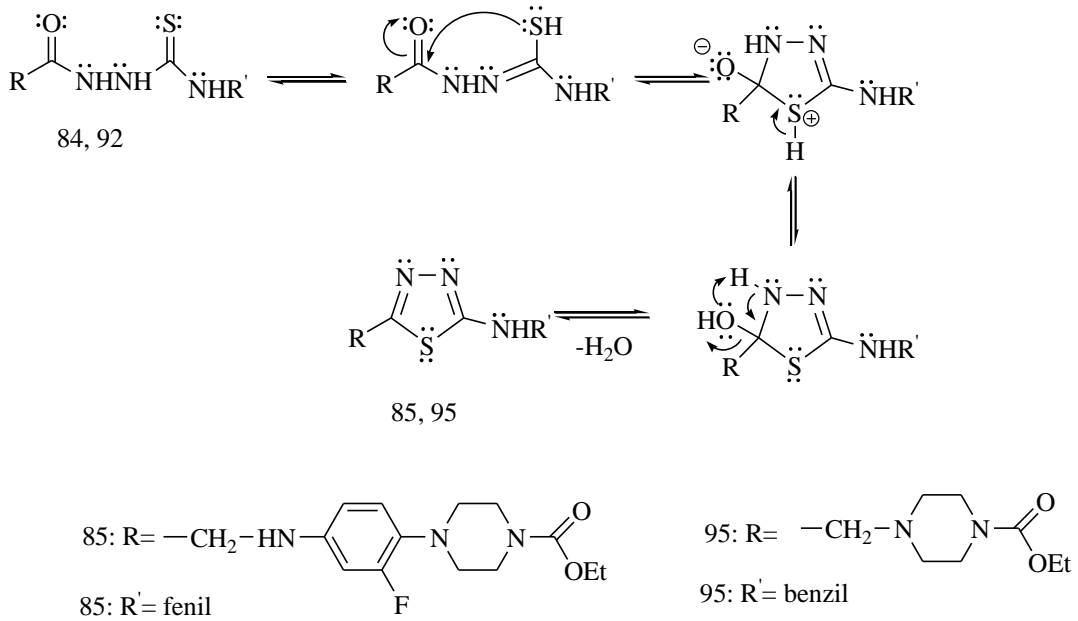
İmin bağı içeren bileşiklerde substituentlerin  $-\text{C}=\text{N}-$  çift bağı etrafındaki geometrik düzenlenmesine bağlı olarak *E/Z* geometrik izomerlerinin ve bu izomerlerin her birine ait *cis/trans* amid konformerlerinin ortaya çıkabileceği bilinmektedir [82, 84, 87, 113]. Literatür verilerine göre, imin bağı içeren bileşikler dimetil- $d_6$  sulfoksit çözücüsü içerisinde yüksek oranda *E* geometrik izomeri halinde bulunurlar. *Z* geometrik izomerinin

oranında ise düşük polaritedeki çözücüler içerisinde ve molekül içi hidrojen bağı oluşumu imkânı bulunduğu durumlarda artış görülür [80, 81, 115]. Bu çalışmada sentezlenen Schiff bazları olan 76-81 nolu bileşiklerinin NMR spektrumları, bu bileşiğin tek bir izomer, muhtemelen daha karalı izomer olan *E* izomeri şeklinde bulunduğunu göstermektedir.



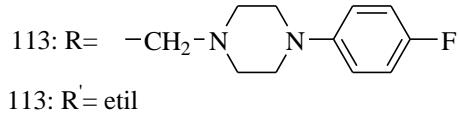
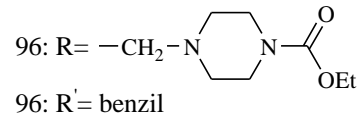
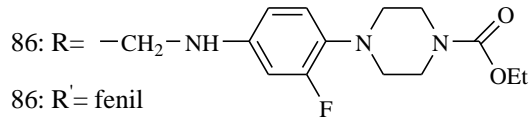
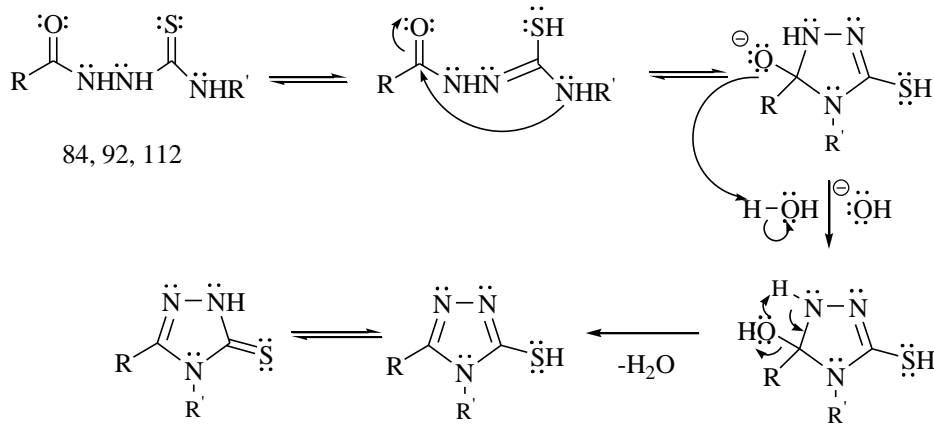
Denklem 63

84 ve 92 Nolu karbonotioilhidrazino türevlerinin 85 ve 95 nolu 1,3,4-tiyadiazol türevlerine dönüşümü,  $H_2SO_4$  ile etkileştirilmesi sonucu gerçekleştirilmiştir. Molekül içi bir halka kapanmasını içeren bu reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü Denklem 64 ile gösterilmiştir. Elde edilen 85 nolu bileşiğin EI-MS spektrumunda ( $[M+2+K]$ ,  $[M+Na]$ ,  $[M+1]$  pikleri gözlenmiştir. Benzer şekilde 95 nolu bileşiğin de EI-MS spektrumu  $[M+Na]$ ,  $[M]$  piklerini içermektedir. Bu bileşikler ayrıca, yapıları ile uyumlu NMR ve FT IR spektrumu vermiştir.



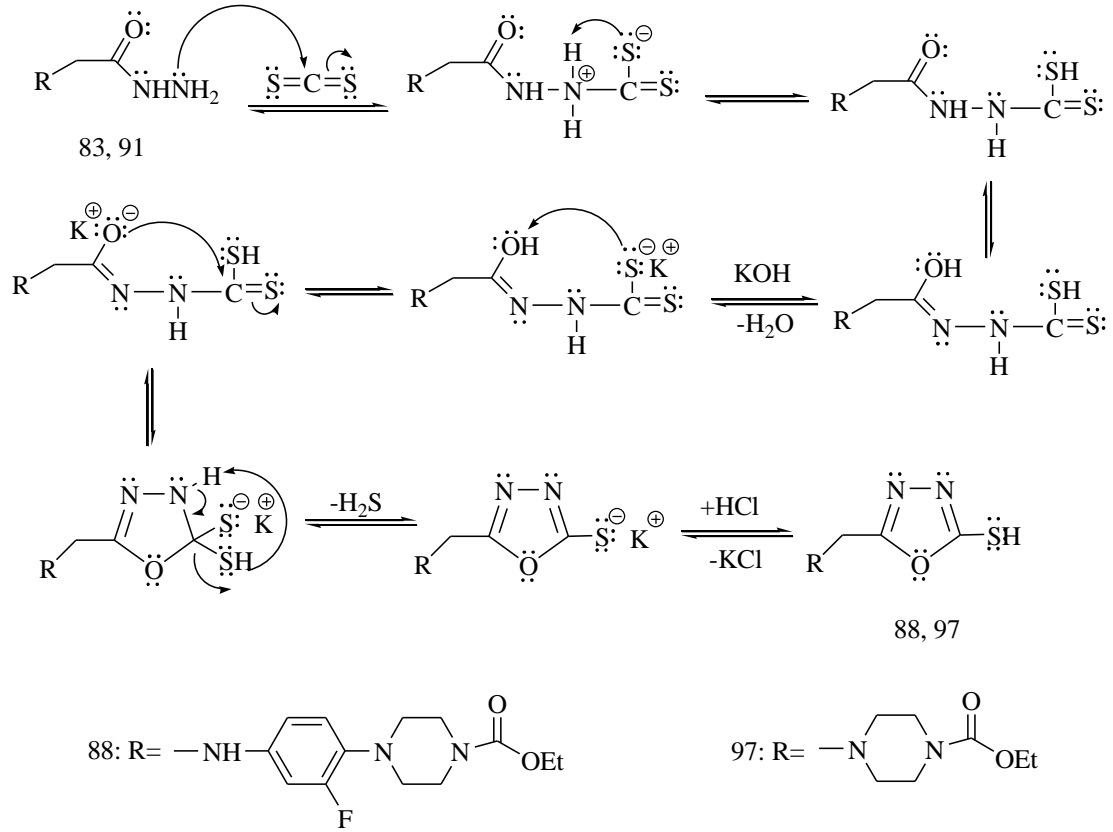
Denklem 64

84, 92 ve 112 nolu karbotiyoamid türevlerinin 86, 96 ve 113 nolu 1,2,4-triazol türevlerine dönüşümü, NaOH ile etkileştirilmesi sonucu gerçekleştirilmiştir. Molekül içi bir halka kapanmasını içeren bu reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü Denklem 65 ile gösterilmiştir. 86 ve 96 numaralı bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR spektrumlarına bakıldığında,  $-\text{SH}$  grubuna ait herhangi bir sinyal görülmezken, 113 nolu bileşikte ise  $-\text{SH}$  grubu 13.02 ppm'de rezonans olmuştur. 86 Bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda tiokso formundan ileri gelen NH protonu 10.45 ppm'de rezonans olmuştur. Bu bileşiğin FT IR spektrumunda da NH geriliminden ileri gelen sinyaller mevcuttur. 96 Bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda SH veya NH protonuna karşılık gelen herhangi bir sinyal izlenmemiştir. NH protonuna ait sinyalin NMR spektrumlarında belirgin bir pik halinde gözlenmediği durumlara literatürde rastlanmaktadır [116]. Bu bileşiğin FT IR spektrumunda  $-\text{SH}$  absorpsiyonuna ait sinyalin bulunmayışı, onun yerine NH gerilimin gösteren pikin  $3091\text{ cm}^{-1}$ 'de kaydedilmiş olması bu bileşik için baskın tautomerik formun tiokso formu düşüncesini desteklemektedir. Ayrıca 86, 96 ve 113 nolu triazollerin EI-MS spektrumlarında her bir bileşiğe ait sırasıyla  $[\text{M}+1]$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]$  ve  $[\text{M}+\text{Na}]$  iyon pikleri bulunmaktadır.



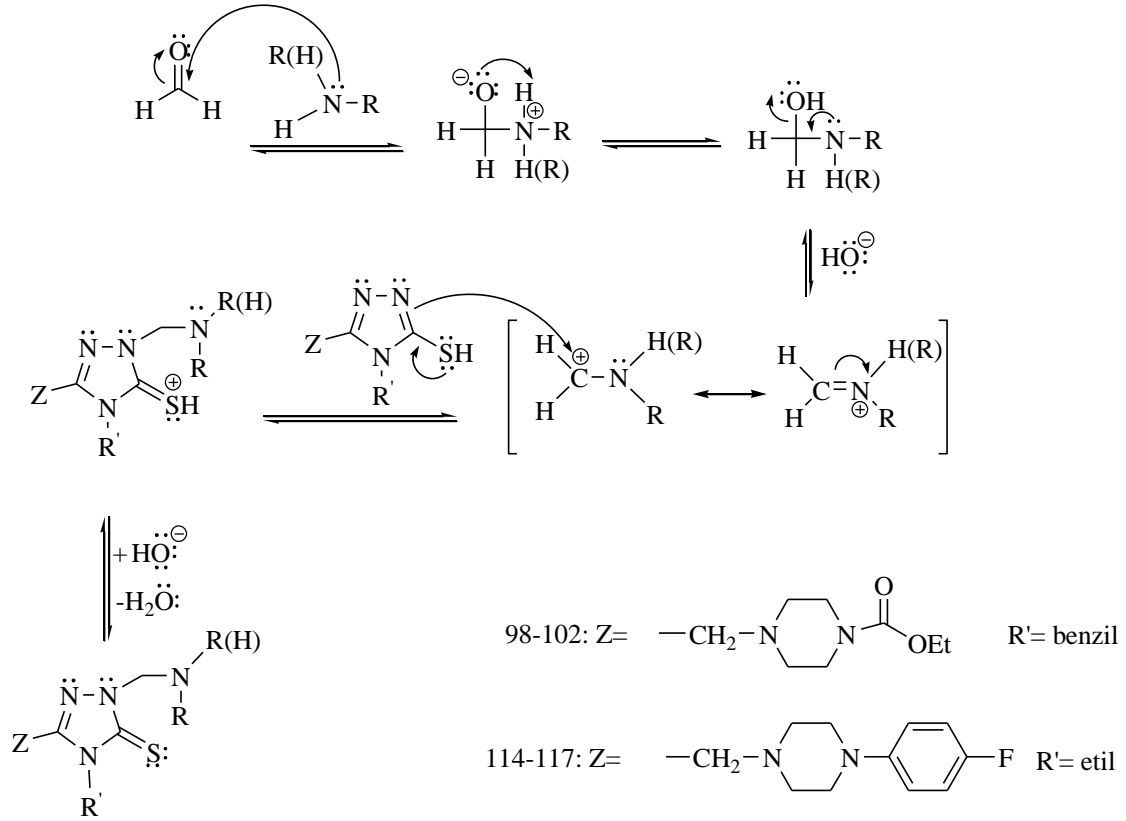
Denklem 65

83 ve 91 Nolu hidrazit türevlerinin KOH varlığında karbon disülfür ile reaksiyonu sonucu 1,3,4-oksadiazoller elde edilmiştir. Reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü denklem 66 ile gösterilmiştir.



Denklem 66

Çalışmanın devamında 89, 98-102, 107-109 ve 114-117 nolu Mannich bazları, karşılık gelen merkaptotriazol'lerin formaldehit varlığında uygun aminler ile etkileştirilmesi sonucu elde edilmiştir. Bu reaksiyonların ayrıntılı yürüyüşü denklem 67 ile aşağıda gösterilmiştir. Mannich bazlarının NMR spektrumlarında, kullanılan aminden ileri gelen sinyaller, NMR spektrumlarında ilgili kimyasal kayma değerlerinde kaydedilmiştir. Bu bileşikler ayrıca, yapıları ile uyumlu EI-MS spektrumları vermiştir.

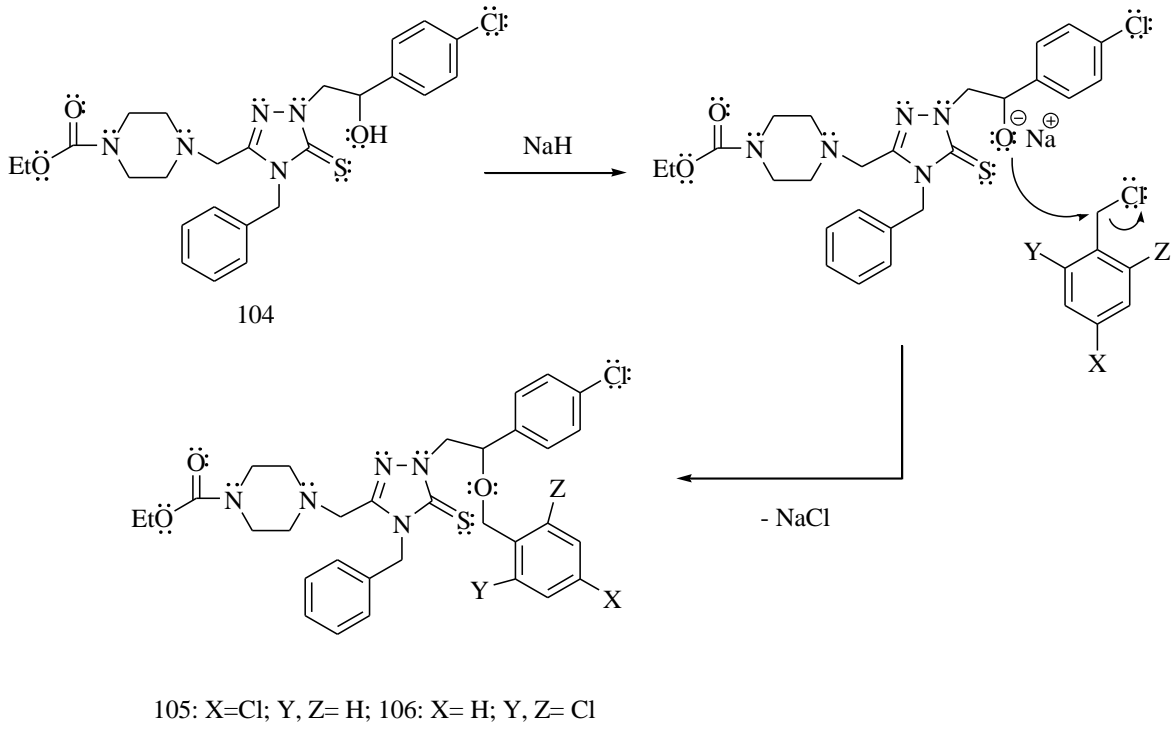


98, 99, 100, 101, 102  
114, 115, 116, 117

Denklem 67

Çalışmanın devamında elde edilen 103 nolu bileşik 96'nın 2-bromo-4'-kloro asetofenon ile reaksiyonundan elde edilmiştir. Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumuna bakıldığında yapıya eklenen gruplara ait pikler ilgili kimyasal kayma değerlerinde ortaya çıkarken bileşiğin EI-MS spektrumunda  $[\text{M}+1+\text{Na}]$ ,  $[\text{M}]$  iyon pikleri kaydedilmiştir.

104 Nolu indirgenme ürünü 103'ün  $\text{NaBH}_4$  ile reaksiyonundan elde edilmiştir. Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR spektrumuna bakıldığında yapıya eklenen -OH grubuna ait sinyal 5.91 ppm 'de rezonans olmuştur. Ayrıca bileşiğin EI-MS spektrumu da bileşiğin yapısını desteklemektedir. 105 ve 106' nın Sentezi ise 104 nolu bileşikten başlanarak gerçekleştirilmiştir. Denklem 68 ile reaksiyonun ayrıntılı ilerleyişi gösterilmiştir.



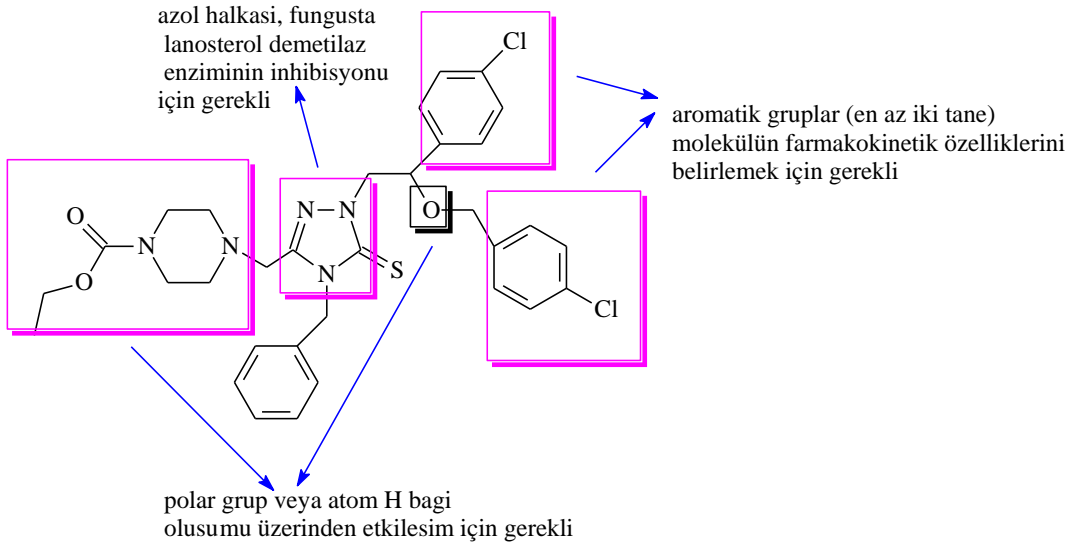
Denklem 68

Sentezlenen yeni bileşiklerin antimikrobial özellikleri incelenmiş ve içlerinde aktivite gösterenler tablo 2 ve tablo 3 ile gösterilmiştir. Tablo 2'ye bakıldığında sentezlenen bileşiklerin büyük bir kısmı test mikroorganizmalarına karşı aktivite sergiledikleri görülmektedir. Bunlar içinde, iyi derecelerde mik değerleri ile standart ilaçlara yakın veya onlardan daha iyi seviyelerde aktiflik gösteren bazı bileşikler de bulunmaktadır. Karbo(tiyo) amid yapısı taşıyan 65-68 bileşikleri test mikroorganizmalarının hepsine karşı iyi derecede aktivite göstermiştir. 1,3-Tiyazol türevleri olan 69 ve 71 bileşikleri ile 1,3-oksazol türevi olan 70 bileşiği gram negatif enterik bakteriler olan *Escherichia coli* (Ec), *Yersinia pseudotuberculosis* (Yp), gram negatif nonfermentatif bakteri olan *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) hariç diğer tüm mikroorganizmalara karşı orta derecede aktivite göstermiştir. Nitro bileşiği olan 74 ise test mikroorganizmalarından sadece *Mycobacterium smegmatis* (Ms) ye karşı aktivite göstermiştir. Schiff bazı yapısına sahip 76-81 bileşiklerin'den yapısında salisil aldehit içeren 79 ve yapısında indol-3-karbaldehit içeren 81 bileşiği hem gram negatif hemde gram pozitif bakterilere karşı etkili bulunmuştur. 1,3,4-oksadiazol bileşiği olan 88 ise gram negatif bakteriler dışında diğer tüm bakterilere karşı orta derecede aktivite sergilemiştir.



Piperazin, 1,3,4-oksadiazol ve 6-aminopenisillanik asit çekirdeklerini tek bir yapıda içeren 89 bileşiği ise standart ilaçlara yakın bir aktivite göstermiştir.

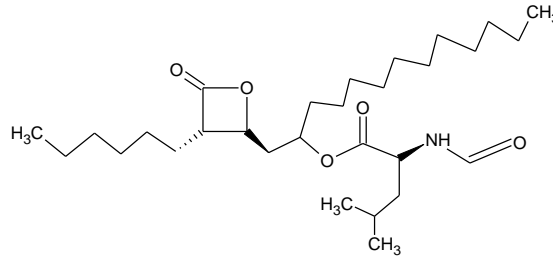
Tablo 3 incelendiğinde 95 ve 96 bileşikleri maya mantarları olan *Candida albicans* (Ca), *Saccharomyces cerevisiae* (Sc) ve *Mycobacterium smegmatis* (Ms)' ye karşı aktivite gösterdiği görülmektedir. Mannich bazları olan 98, 99, 108, 109, 116 ve 117 bileşikleri ise test mikroorganizmalarına karşı standart ilaçlardan çok daha iyi derecelerde aktivite sergileyen bileşikler arasında yer almaktadır. 105 ve 106 Bileşikleri ise gram pozitif kok ve streptokoklar *Staphylococcus aureus* (Sa) ve *Enterococcus faecalis* (Ef), ve gram pozitif sporlu bakteri olan *Bacillus cereus* (Bc)'ye karşı aktif olmaları yanında maya mantarları olan *Candida albicans* (Ca) ve *Saccharomyces cerevisiae* (Sc)'ye karşı da standart ilaç flukonazol kadar aktiviteye sahip oldukları bulunmuştur. Literatür verileri ışığında [95-97] birer konazol türevidir. Sentezi planlanan 105 ve 106 nolu bileşiklerde, moleküldeki grupların muhtemel aktiviteleri aşağıdaki şekilde şematize edilebilir.



Doğada çeşitli bitkilerde, alglerde, mantar ve bakterilerde yaygın olarak bulunan üreaz enzimi, ürenin amonyağa dönüşümünü, enzimsiz reaksiyona göre  $10^{14}$  kat hızlandırarak katalizleyen bir enzimdir. Tıbbi olarak ise üreaz, nefrit, karaciğer koması, ülser, böbrek taşı ve mide kanseri gibi çok çeşitli patojenik durumda rol almış ölümcül bir faktör olarak literatürde yer almaktadır [117]. Üreaz enzimi ayrıca, insan nörofillerinde oksidatif reaksiyonları aşırı derecede hızlandırmak suretiyle insan bağışıklık sistemine zarar vermektedir. Bu oksidatif reaksiyonda oluşan  $H_2O_2$ , muhtemelen ürenin bozunması ile oluşan  $NH_3$  ile reaksiyon verip toksik bir bileşik olan monokloramin'e dönüşmekte, bu

da mide epiteline zarar vermektedir. Amonyaga ilaveten, ürenin hidrolizi ile açığa çıkan karbon dioksit, mide mukozasında “*Helicobacter pylori*” in bulunmasına önemli ölçüde katkı yapmaktadır [117, 118]. Tarımda kullanılan gübrelere azot kaynağı olarak çok büyük oranda üre kullanılmaktadır. Ancak, toprakta üreaz enziminin üreyi amonyaga dönüştürmesi, gübrelerdeki ürenin etkinliğini azaltmaktadır. Bu durumun, çiftçiler açısından ekonomik zararları yanında, açığa çıkan amonyagin doğal ekosistem üzerine ötrifikasyon ve asitliğin artması gibi etkileri de bulunmaktadır [119]. Bu çalışmada antiüreaz aktiviteleri ölçülen bileşiklere ait sonuçlar Tablo 4’te sunulmuştur. 59, 71 ve 73 bileşikler çok iyi derecelerde üreaz inhibisyon aktivitesi göstermiştir. 58, 62, 63 ve 70 nolu bileşiklerin de orta derecede üreaz inhibisyonu aktivesine sahip oldukları görülmektedir.

Obezite; hipertansiyon, hiperlipidemi, arterioskleroz ve tip II diyabet gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilen önemli bir bozukluktur. Pankreatik lipazlar, yağların sindiriminde önemli bir rol almaktadır. Orlistat gibi pankreatik lipaz inhibitörleri, obezitenin tedavisinde kullanılmaktadır.



Orlistat

Ancak, orlistatın bazı yan etkileri bildirilmiştir. Anti-lipaz aktivite gösteren bileşikler, orlistat’a alternatif olabilme özelliğine sahip oldukları kabul edilmektedir. Obezitenin tüm dünyada önemli bir artış göstermesi, bu hastalığa karşı yeni ilaçların geliştirilmesini bir gereklilik haline getirmiştir. Lipaz inhibitörleri, gastrik ve pankreatik lipazları inhibe ederek obezitenin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca verem etkeni olan *Mycobacterium tuberculosis*’in gelişimi esnasında lipidleri karbon kaynağı olarak kullandığı bilinmektedir. *M. tuberculosis* metabolizmasında lipidlerin kullanımının engellenmesi, yeni antimikrobial bileşiklerin geliştirilmesinde önem arz etmektedirler [120-122].

Sentezlenen bileşikler arasında, 7-amino sefalosporik asid hibriti olan 73 bileşiği, 86 nolu triazol-piperazin hibridi ve 92 nolu tiyoüre bileşiği sırasıyla %8, %25, %20 'lik kalan lipaz aktiviteleri ile iyi derecelerde antilipaz aktivite göstermektedir (Tablo 5).

Sentezlenen bileşiklerin anti- $\alpha$ -glukozidaz aktiviteleri spektrofotometrik olarak belirlenmiştir. İncelenen bileşiklerin çoğunluğunun inhibisyona sebep olmadığı sadece 99 bileşiğinin %89 inhibisyon gösterdiği saptanmıştır (Tablo 6).

$\beta$ -Laktamaz enzimleri, çeşitli bakteriler tarafından üretilen ve penisilin, sefalosporin gibi bazı antibiyotiklerin yapısında yer alan  $\beta$ -laktam halkasını hedef alan bir enzimlerdir. Bakteriler bu enzimleri salgılayarak antibiyotiklerin  $\beta$ -laktam halkasını hidroliz etmekte ve böylece onları etkisizleştirmek suretiyle direnç geliştirmektedirler.  $\beta$ -Laktamaz inhibitörleri bu enzimi inhibe ederek, kombine olarak kullanıldıkları antibiyotiklerin bakterilere karşı etkili olmalarını sağlamaktadır. Klavulanik asit, Sulbaktam ve Tazobaktam bütün  $\beta$ -laktamaz enzimlerine karşı etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Tablo 7' ye göre 58 bileşiği % 18'lik inhibisyon aktivitesi göstermiştir.

#### 4. SONUÇLAR

Bu çalışma üç bölümden oluşmaktadır. Çalışmanın birinci bölümünde başlangıç bileşiği olarak 7-aminosefalosporanik asit kullanılarak (6*R*,7*R*)-7-[[4-(4-nitrofenil)sülfonil]amino]-sefalosporanik asit (58) elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşiğin nitro grubu indirgenmeye çalışılmış ancak denemelerin bozunma ile sonuçlanması üzerine 59 bileşiği 4-nitrobenzen sülfonil klorürün indirgenmesi üzerinden elde edilmiştir. 61-64 Bileşikler 60'ın çeşitli izo(tiyosiyanatlar ile reaksiyonundan elde edilmiştir. 69 Bileşiği olan 4-[[4-(4-klorofenil)-3-benzil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]amino]benzenesülfonil klorür, 61'in halkalanmasıyla elde edilmiştir. Benzer şekilde 4-[[3-benzil-4-(4-klorofenil)-1,3-oksazol-2(3*H*)-iliden]amino]benzenesülfonil klorür (70), 4-[[4-(4-klorofenil)-3-fenil-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]amino]benzenesülfonil klorür (71) bileşikler de karşılık gelen 62 ve 63 bileşiklerinden başlanarak elde edilmiştir. Elde edilen bu bileşikler bir sonraki adımda 7-aca ile reaksiyona sokulmuş ve karşılık gelen 65-68, 72 ve 73 bileşikler sentezlenmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde etil-1-piperazin karboksilat bileşiği 3,4-difloronitro benzen ile reaksiyonundan 74 bileşiği, bunun da indirgenmesiyle etil 4-(4-amino-2-florofenil)piperazin-1-karboksilat 75 bileşiği elde edilmiştir. 75 Bileşiğinin aromatik aldehytlere ile reaksiyonundan 76-81 schiff bazları elde edilmiştir. 1,3,4-Tiyadiazol (85), 1,2,4-triazol (86) ve 1,3,4-oksadiazol (88) türevleri, karşılık gelen hidrazidden başlanmak suretiyle elde edilmiştir. Bu adımın başlangıç bileşiği olan etil-1-piperazin karboksilat'ın etil bromoasetat ile muamele edilerek karşılık gelen estere dönüştürülmesi üzerinden ve çeşitli adımlardan geçilerek karşılık gelen 1,3-tiyazolidin (93), 1,3-tiyazol (94), 1,3,4-tiyadiazol (95) ve 1,2,4-triazol (96) türevleri, muhtemel biyoaktif bileşikler olarak elde edilmiştir.

96 ve 97 Bileşiklerinin formaldehit varlığında katalizörlü veya katalizörsüz ortamlarda çeşitli aminler ile muamelesi ile 98-102 ve 107-109 mannich bazları elde edilmiştir.

Çalışmanın son kısmında ise, başlangıç bileşiği olarak 1-(4-florofenil)piperazin bileşiği kullanılmış, bunun da sırasıyla etil bromoasetat ve hidrazin hidrat ile muamelesinden karşılık gelen ester (110) ve hidrazid (111) elde edilmiştir. Hidrazidin etil izotiyosiyanat ile muamelesinin ardından halka kapanmasına uğratılması ile elde edilen triazol bileşiği (113)'ün formaldehit varlığında sırasıyla 6-apa, 7-aca, norfloksazin ve

siprofloksazin ile oda sıcaklığında etkileştirilmesi, karşılık gelen  $\beta$ -laktam türevlerinin (114, 115) ve florokinolon türevlerinin (116, 117) oluşumu ile sonuçlanmıştır.

Sentezlenen 58 adet bileşiğin yapıları spektroskopik teknikler kullanılarak aydınlatılmış, biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Yeni sentezlenen bileşiklerin çoğu değişen mik değerleri ile test mikroorganizmalarının hepsine veya birkaçına karşı aktivite sergilemiştir. Hatta içlerinden bazılarının aktivitelerinin standart ilaçlar olan ampisilin, streptomisin veya flukonazol'den daha iyi olduğu mik değerlerinden anlaşılmaktadır. Yine sentezlenen bileşiklerden bazılarının, antiürez, antilipaz, anti  $\beta$ -laktamaz ve/veya anti  $\alpha$ -glukozidaz aktiviteye sahip oldukları, yapılan inhibisyon denemelerinden anlaşılmıştır.

Bu doktora çalışması ile 111T427 nolu TUBİTAK projesinin bir kısmı tamamlanmıştır.

Bu doktora çalışması kapsamında sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin bir kısmı ile, kendi alanlarında saygın iki dergide yayın yapılmıştır. Henüz yayın için sunulmamış bileşiklerin makale haline getirilmesi çalışmaları ise devam etmektedir

## 5. ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen hibrit moleküllerin her biri, içerdikleri farklı heterohalkalardan dolayı, farklı biyolojik aktiviteler gösterme potansiyeli taşımaktadır. Bu bakımdan bu çalışma, antimikrobial ve antiüreaz dışında, farklı biyolojik aktivitelerin incelenmesine de açıktır. Elde edilen ve  $-NH_2$ ,  $-SH$ ,  $-NH-$  gibi aktif gruplar içeren yeni bileşikler, bu çalışmada bildirilenlerden farklı reaktifler ile etkileştirilerek başka hibrit bileşiklere de dönüştürülmek suretiyle biyoaktif moleküller elde etmede kullanılacak reaksiyonlar için uygun ara ürünler olma özelliği de taşımaktadır. Literatür verileri göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışmada sentezlenen Schiff bazlarının kloroetanoil klorür ile muamele edilmek suretiyle karşılık gelen  $\beta$ -laktam türevine dönüştürülebilir.  $\beta$ -Laktam halkasının penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotiklerin yapısında yer alan önemli bir farmakofor olduğu göz önünde bulundurulduğunda, bu şekilde elde edilecek bileşiğin de antimikrobial özelliğe sahip olma potansiyelinin yüksek olduğu görülmektedir.

Çalışma bu haliyle daha farklı biyoaktif bileşiklerin sentezine ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesine uygun bir özellik taşımaktadır ve bu alandaki çalışmalarımız devam etmektedir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Tang, S. S., Apisarnthanarak, A. and Hsueh, L. Y., Mechanisms of  $\beta$ -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria, Advanced Drug Delivery Reviews, 78 (2014) 3–13.
2. Silverman, R. B., The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Second Edition, Illinois, 2004.
3. Aktuğlu, Y., Giriş ve Genel Bilgiler Ed: Aktuğlu Y. Pratikte Antibiyotik Kullanımı, Sempozyum Dizisi Yayın No: 1 (1997) 11–53.
4. Tunctan, B. ve Buharalıoğlu K., Sendrom III Tıp Terimleri Sözlüğü, Farmakoloji Terimleri Sözlüğü, 3 (2005) 3-44.
5. Phillips, O. A., Udo, E. E., Abdel-Hamid, M. E. and Varghese, R., Synthesis and antibacterial activity of novel 5-(4-methyl-1H-1,2,3-triazole)methyl oxazolidinones, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 3217–3227.
6. Woodford, N., Biological counterstrike: Antibiotic resistance mechanisms of Gram-positive cocci, Clin. Microbiol. Infect., 11 (2005) 2-21.
7. Mangili, A., Bica, I., Snyderman, D. R. and Hamer, D. H., Daptomycin-resistant, methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia, Clin. Infect. Dis., 40 (2005) 1058-1060.
8. Maruyama, T., Kano, Y., Yamamoto, Y., Kurazono, M., Iwamatsu, K., Atsumi, K. and Shitara, E., Synthesis and SAR study of novel 7-(pyridinium-3-yl)-carbonyl imidazo[5,1-b]thiazol-2-yl carbapenems, Bioorg. Med. Chem., 15 (2007) 392-402.
9. Fenoll, A., Bourgon, M. C., Munoz, R., Vicioso, D. and Casal, J., Serotype, distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae isolates causing systemic infections in Spain (1979–1989), Reviews of Infectious Diseases, 13 (1991) 56–60.
10. Marton, A., Gulyas, M., Munoz, R. and Tomasz, A., Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary, Journal of Infectious Diseases, 163 (1991) 542–548.
11. Hu, C., Solomon, V. R., Ulibarri, G. and Lee, H., The efficacy and selectivity of tumor cell killing by Akt inhibitors are substantially increased by chloroquine, Bioorg. Med. Chem., 16 (2008) 7888-7893.

12. Speller, D. C. E., Johnson, A. P., Cookson, B. D., Waight, P. and George, R. C., "PHLS surveillance of antibiotic resistance, England and Wales: emerging resistance in *Streptococcus pneumoniae*", Emerging Infectious Diseases Journal, 2 (1996) 57–58.
13. Ertan, M., *Farmasötik Kimya*, Editör: Palaska, E., 2.Baskı, Sayfa 1097, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2004.
14. Jung, M. E., Yang, E. C., Vu, B. T., Kiankarimi, M., Spyrou, M. and Kaunitz, J., Glycosylation of Fluoroquinolones through Direct and Oxygenated Polymethylene Linkages as a Sugar-Mediated Active Transport System for Antimicrobials, J. Med. Chem., 42 (1999) 3899-3909.
15. Fang, K. C., Chen, Y. L., Sheu, J. Y., Wang, T. C. and Tzeng, C. C., Synthesis, Antibacterial, and Cytotoxic Evaluation of Certain 7-substituted Norfloxacin derivatives, J. Med. Chem., 43 (2000) 3809-3812.
16. Hakimelahi, G. H., Shia, K. S., Xue, C., Hakimelahi, S., Moosavi-Movahedi, A. A. and Saboury, A. A., Design, synthesis, and biological evaluation of a series of  $\beta$ -lactam-based prodrugs, Bioorganic Medicinal Chemistry, 10 (2002) 3489–3498.
17. Hakimelahi, G. H., Moosavi-Movahedi, A. A., Tsay, S. C., Tsai, F. Y., Wright, J. D. and Dudev, T., Design, synthesis, and SAR of novel carbapenem antibiotics with high stability to *Xanthomonas maltophilia* oxyminocephalosporinase type II, Journal of Medicinal Chemistry, 43 (2000) 3632–3640.
18. Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Alpay-Karaoglu, S., Cyclization of some carbothioamide derivatives containing antipyrine and triazole moieties and investigation of their antimicrobial activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (2010) 4726-4732.
19. Demirci, S., Demirbas, A., Ulker, S., Karaoglu, A. S. ve Demirbas N., Synthesis of Some Heterofunctionalized Penicillanic Acid Derivatives and Investigation of Their Biological Activities, Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 347 (2014) 200-220.
20. Moosavi-Movahedi, A. A., Saboury, A. A., Osetrov, V., Khodarahmi, G. A. and Shia, K. S., Carbapenem-based prodrugs. Design, synthesis, and biological valuation of Carbapenems Gholam Hossein Hakimelahi, European Journal of Medicinal Chemistry, 40 (2005) 339-349.
21. Raimondi, A., Traveras, A. and Nikaido, H., Imipenem and meropenemresistant mutants of *Enterobacter cloacae* and *Proteus rettgeri* lack porins, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 35 (1991) 1174-1180.
22. Yoshimura, F. and Nikaido, H., Diffusion of  $\beta$ -lactam antibiotics through the porin channels of *Escherichia coli* K-12, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 27 (1985) 84–92.



23. Mitsuhashi, S., In vitro and in vivo antibacterial activity of imipenem against clinical isolates of bacteria, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 12 (1983) 53–64.
24. Neu, H. C. and Labthavikul, P., Comparative in vitro activity of *N*-formimidoyl thienamycin against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic species and its  $\beta$ -lactamase stability, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 21 (1982) 180–187.
25. Ertan, M., *Farmasötik Kimya*, Editör: Palaska, E., 2. Baskı, Sayfa 1112, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2004.
26. Ertan, M., *Farmasötik Kimya*, Editör: Palaska, E., 2. Baskı, Sayfa 1122, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2004.
27. Ertan, M., *Farmasötik Kimya*, Editör: Palaska, E., 2. Baskı, Sayfa 1131, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2004.
28. Çalangu, S., Sefalosporinler (1986-2010), Ankem Dergi, 24 (2010) 14-18.
29. Xiao, M. J., Feng, L., Zhou, L. S., Gao, H. Z., Zhang, Y. L. and Yang, K. W., Novel fluorescent cephalosporins, Synthesis, antimicrobial activity and photodynamic inactivation of antibiotic resistant bacteria, European Journal of Medicinal Chemistry, 59 (2013) 150-159.
30. Rodriguez, J. C., Herná'ndez, R., Gonzá'lez, M., Lopez, M. A. and Fini, A., A rapid procedure to prepare cefotaxime, Il Farmaco, 55 (2000) 393–396.
31. Pablos-Mendez, A., Raviglione, M. C., Laszlo, A., Binkin, N., Rieder, H. L., Bustreo, F., Chon, D. L., Weezenbeek, C. S. L., Kim, S. J., Chaulet, P. and Nunn, P., Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, N. Engl. J. Med., 338 (1998) 1641-1649.
32. Mallikarjuna, B. P., Sastry, B. S., Kumar, G. V. S., Rajendraprasad, Y., Chandrashekar, S. M. and Sathisha, K., Synthesis of new 4-isopropylthiazole hydrazide analogs and some derived clubbed triazole, oxadiazole ring system- A novel class of potential antibacterial, antifungal and antitubercular agents, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 4739-4746.
33. Kumar, G. V. S., Prasad, Y. R., Mallikarjuna, B. P. and Chanrashekar, S. M., Syntheses and pharmacological of clubbed isopropylthiazole derived triazolothiadiazoles, triazolothiadiazines and mannich bases as potential antimicrobial and antitubercular agents, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 5120-5129.
34. Polak, A., The past, present and future of antimycotic combination therapy, Mycoses, 42 (1999) 355–370.
35. Hu, G. Q., Zhang Z. Q., Xie, S. Q. and Huang W. L., Synthesis and antitumor evaluation of C3/C3 fluoroquinolone dimers (I): Tethered with a fused heterocyclic *s*-triazolo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole, Chinese Chemical Letters, 21 (2010) 661-663.

36. Adamec, J., Beckert, R., Weiss, D., Klimesova, V., Waisser, K., Mollmann, U., Kaustova, J. and Buchta, V., Hybrid molecules of estrone: New compounds with potential antibacterial, antifungal, and antiproliferative activities, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 15 (2007) 2898-2906.
37. Zhao, G., Miller, M. J., Franzblau, S., Wanb, B. and Mo'llmann, U., Syntheses and studies of quinolone-cephalosporins as potential anti-tuberculosis agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16 (2006) 5534-5537.
38. Ertan, M., *Farmasötik Kimya*, Editör: Palaska, E., 2. Baskı, Sayfa 1094, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2004.
39. Das, B., Rajarao, A. V. S., Rudra, S., Yadav, A., Ray, A., Pandya, M., Rattan, A. and Mehta, A., Synthesis and biological activity of novel oxazolidinones, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 19 (2009) 6424-6428.
40. Jo, Y. W., Im, W. B., Rhee, J. K., Shim, M. J., Kimb, W. B. and Choia, E. J., Synthesis and antibacterial activity of oxazolidinones containing pyridine substituted with heteroaromatic ring, Bioorganic Medicinal Chemistry, 12 (2004) 5909-5915.
41. Weidner-Wells, M. A., Broggs, C. M., Foleno, B. D., Melton, J., Bush, K., Goldshmidt, R. M. and Hlasta, D., Novelpiperidinyloxyoxazolidinone antibacterial agents. Diversification of the N-substituent, Bioorganic Medicinal Chemistry, 10 (2002) 2345-2351.
42. Weidner-Wells, M. A., Werblood, H. M., Goldschmidt, R., Bush, K., Foleno, B. D., Hilliard, J. J., Melton, J., Wira, E. and Macielag, M. J., The synthesis and antimicrobial evaluation of a new series of isoxazolinyloxazolidinones, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 14 (2004) 3069-3072.
43. Varshney, V., Mishra, N. N., Shukla, P. K. and Sahu, D. P., Synthesis and antibacterial evaluation of isoxazolinyloxazolidinones Search for potent antibacterial, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 19 (2009) 3573-3576.
44. Takhi, M., Singh, G., Murugan, C., Thaplyyal, N., Maitra, S., Bhaskarreddy, K. M., Amarnath, P. V. S., Mallik, A., Harisudan, T., Trivedi, R. K., Sreenivas, K., Selvakumar, N. and Iqbal, J., Novel and potent oxazolidinoneantibacterials featuring 3-indolyglyoxamide substituents, Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 18 (2008) 5150-5155.
45. Yan, S., Miller, M. J., Wencewiz, T. A. and Möllmann, U., Syntheses and biological evaluation of new cephalosporin-oxazolidinone conjugates, Med. Chem. Com., 1 (2010) 145-148.
46. Nguyen, S. T., Ding, X., Butler, M. M., Tashjian, T. F., Peet, N. P. and Bowlin, T. L., Preparation and antibacterial evaluation of decarboxylated fluoroquinolones, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21 (2011) 5961-5963.

47. Cozarelli, N. R., DNA Gyrase and the Supercoiling of DNA, Science, 207 (1980) 953-960.
48. Sunduru, N., Gupta, L., Chauhan, K., Mishra, N. N., Shukla, P. K. and Chauhan, P. M. S., Synthesis and antibacterial evaluation of novel 8-fluoro Norfloxacin derivatives as potential probes for methicillin and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, European Journal of Medicinal Chemistry, 46 (2011) 1232-1244.
49. Jung, M. E., Yang, E. C., Vu, B. T., Kiankarimi, M., Spyrou, M. and Kaunitz, J., Glycosylation of Fluoroquinolones through Direct and Oxygenated Polymethylene Linkages as a Sugar-Mediated Active Transport System for Antimicrobials, Journal of Medicinal Chemistry, 42 (1999) 3899-3909.
50. Foroumadi, A., Oboudiat, M., Emami, S., Karimollah, A., Saghaee, L., Moshafid, M. H. and Shafiee, A., Synthesis and antibacterial activity of N-[2-[5-(methylthio)thiophen-2-yl]-2-oxoethyl] and N-[2-[5-(methylthio)thiophen-2-yl]-2-(oxymino)ethyl] piperazinylquinolone derivatives, Bioorganic Medicinal Chemistry, 14 (2006) 3421-3427.
51. Foroumadi, A., Ghodsi, S., Emami, S., Najjari, S., Samadi, N., Faramarzi, M. A., Beikmohammadi, L., Shirazid, F. H. and Shafiee, S., Synthesis and antibacterial activity of new fluoroquinolones containing a substituted N-(phenethyl)piperazine moiety, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 16 (2006) 3499-3503.
52. Yolal Mentese, M., Bayrak, H., Uygun, Y., Mermer, A., Ulker, S., Alpay Karaoglu, S. ve Demirbas, N., Microwave assisted synthesis of some hybrid molecules derived from norfloxacin and investigation of their biological activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 67 (2013) 230-242.
53. Jazayeri, S., Moshafi, M. H., Firoozpour, L., Emami, S., Rajabalian, S., Haddad, M., Pahlavanzadeh, F., Esnaashari, M., Shafiee, A. and Foroumadi, A., Synthesis and antibacterial activity of nitroaryl thiadiazole-gatifloxacin hybrids, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 1205-1209.
54. Wang, Y., Damu, G. V. L., Lv, J. S., Geng, R. X., Yang, D. C. and Zhou, C. H., Design, synthesis and evaluation of clinafloxacin triazole hybrids as a new type of antibacterial and antifungal agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22 (2012) 5363-5366.
55. Sheng, C., Zhang, W., Ji, H., Zhang, M., Song, Y., Xu, H., Zhu, J., Miao, Z., Jiang, Q., Yao, J., Zhou, Y., Zhu, J. and Lu, J., Structure-Based Optimization of Azole Antifungal Agents by CoMFA, CoMSIA, and Molecular Docking, Journal of Medicinal Chemistry, 49 (2006) 2512-2525.
56. Lebouvier, N., Pagniez, F., Duflos, M., Pape, P. L., Na, Y. M., Bauta, G. L. and Borgnea M. L., Synthesis and antifungal activities of new fluconazole analogues with azaheterocycle moiety, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 17 (2007) 3686-3689.

57. Che, X., Sheng, C., Wang, W., Cao, Y., Xu, Y., Ji, H., Dong, G., Miao, Z., Yao, J. and Zhang, W., New azoles with potent antifungal activity: Design, synthesis and molecular docking, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 4218-4226.
58. Upadhyay, S. K., Creech, C. C., Bowdy, K. L., Stevens, E. D., Jursic, B. S. and Neumann, D. M., Synthesis and antifungal activity of functionalized 2,3-spirostone isomers, Bioorg. Med. Chem. Lett., 21 (2011) 2826-2831.
59. İnce, E. ve Dalgıç, N., “Sistemik Etkili Antifungal İlaçlar”, Klinik Pediatri, 42 (2005) 90-98.
60. Chandra, N. J. N., Sadashiva, C. T. C., Kavitha, V. and Rangappa, K. S., Synthesis and in vitro antimicrobial studies of medicinally important novel N-alkyl and N-sulfonyl derivatives of 1-[bis(4-fluorophenyl)-methyl]piperazine, Bioorg. Med. Chem., 14 (2006) 6621-6627.
61. Somchit, N., Wong, C. W., Zuraini, A., Bustamam, A. A., Hasiah, A. H., Khairi, H. M., Sulaiman, M. R. and Israf, D. A., Involvement of Phenobarbital and SKF 525A in the Hepatotoxicity of Antifungal Drugs Itraconazole and Fluconazole in rats, Drug and Chemical Toxicology, 29 (2006) 237–253.
62. Cottineau, B., Toto, P., Marot, C., Aline, P. and Chenault, J., Synthesis and hypoglycemic evaluation of substituted pyrazole-4-carboxylic acids, Bioorg. Med. Chem. Lett., 12 (2002) 2105-2108.
63. Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Karaoglu, S. A., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 4362–4366.
64. Wang, X. L., Wan, K. and Zhou, C. H., Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1,2,3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities, European Journal of Medicinal Chemistry, 45 (2010) 4631-4639.
65. Jida, M., Soueidan, M., Willand, N., Agbossou-Niedercorn, F., Pelinski, L., Laconde, G., Deprez-Poulain, R. and Deprez, B., A facile and rapid synthesis of N-benzyl-2-substituted piperazines, Tetrahedron Letters, 52 (2011) 1705-1708.
66. Boer, D., Bosman, I. J. and Hidvegi, E., Piperazine-like compounds: a new group of designer drugs-of-abuse on the European market. Forensic Sci. Int., 121 (2001) 47-56.
67. Yolal, M., Basoglu, S., Bektas, H., Demirci, S., Alpay Karaoglu, S. ve Demirbas, A., Synthesis of Eperzolid-Like Molecules and Evaluation of Their Antimicrobial Activities, Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 38 (2012) 539-549.
68. Ashok, M., Holla, B. S. and Poojary, B., Convenient one pot synthesis and antimicrobial evaluation of some new Mannich bases carrying 4-methylthiobenzyl moiety, European Journal of Medicinal Chemistry, 42 (2007) 1095-1101.

69. Özyanik, M., Demirci, S., Bektas, H., Demirbaş, N., Demirbaş, A. ve Alpay Karaoğlu, S., Preparation and antimicrobial activity evaluation of some quinoline derivatives containing an azole nucleus, Turkish Journal of Chemistry, 36 (2012) 233-246.
70. Zeng, H., Li, H. and Shao, H., One-pot three-component Mannich-type reactions using Sulfamic acid catalyst under ultrasound irradiation, Ultrasonics Sonochemistry, 16 (2009) 758-762.
71. Sujith, K. V., Rao, J. N., Shetty, P. and Kalluraya, B., Regioselective reaction: Synthesis and pharmacological study of Mannich bases containing ibuprofen moiety, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 3697-3702.
72. Karthikeyan, M. S., Prasad, D. J., Poojary, B., Bhat, K. S., Holla, B. S. and Kumari, N. S., Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety, Bioorg. Med. Chem., 14 (2006) 7482-7489.
73. Holla, B. S., Poojary, K. N., Rao, B. S. and Shivananda, M. K., New bis-aminomercaptotriazoles and bis-triazolothiadiazoles as possible anticancer agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 37 (2002) 511-517.
74. Holla, B. S., Veerendra, B., Shivananda, M. K. and Poojary, B., Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles, European Journal of Medicinal Chemistry, 38 (2003) 759-767.
75. Holla, B. S., Mahalinga, M., Karthikeyan, M. S., Poojary, B., Akberali, P. M. and Kumari, N. S., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles, European Journal of Medicinal Chemistry, 40 (2005) 1173-1178.
76. Ceylan, S., Bektas, H., Bayrak, H., Demirbas, N., Alpay-Karaoglu, S. and Ülker, S., Syntheses and Biological Activities of New Hybrid Molecules Containing Different Heterocyclic Moieties, Archiv Der Pharmazie Chemical Life Science, 346 (2013) 743-756.
77. Almajan, G. L., Barbuceanu, S. F., Almajan, E. R., Draghici, C. and Saramet, G., Synthesis, characterization and antibacterial activity of some triazole Mannich bases carrying diphenylsulfone moieties, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 3083-3089.
78. Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A. A., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D. D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C. ve Tozkoparan, B., *Farmasötik Kimya, Hacettepe Üniversitesi Yayınları*, 2004.
79. Demirbas, N., Uğurluoğlu, R. and Demirbas, A., Synthesis of 3-alkyl(aryl)-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones and 3-alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as antitumor agents, Bioorg. Med. Chem., 10 (2002) 3717-3723.

80. Todeschini, A. R., Miranda, A. N., Silva, K. C. M., Parrini S. C. and Barreiro, E., Synthesis and evaluation of analgesic, antiinflammatory and antiplatelet properties of new 2-pyridyl aryl hydrazone derivatives, Eur. J. Med. Chem., 33 (1998) 189-199.
81. Rando, D. G., Sato, D. N., Siqueira, L., Malvezzi, A., Leite, C. Q. F., Amaral, A. T., Ferreira, F. I. and Tavares, L. C., Potential Tuberculostatic Agents. Topliss Application on Benzoic Acid [(5-Nitro-thiophen-2-yl)-methylene]-hydrazide Series, Bioorg. Med. Chem., 10 (2002) 557-560.
82. Demirbas, A., A Convenient Synthesis of 3,6-Disubstituted-1,4-Dihydro-[1,2,4,5]Tetrazines and Preparation of New Acetic Acid Derivatives Containing 5-Oxo-4-Phenylamino-4,5-Dihydro-[1,2,4]Triazole, Turk. J. Chem., 28 (2004) 311-323.
83. Galic, N., Peric, B., Kojic-Prodic, B. and Cimerman, Z., Structural and spectroscopic characteristics of aroylhydrazones derived from nicotinic acid hydrazide, J. Mol. Stuc., 559 (2001) 187-194.
84. Wyrzykiewicz, E. and Prukah, D., New isomeric N-substituted hydrazones of 2-, 3- and 4-pyridinecarboxaldehydes J. Het. Chem., 35 (1998) 381-387.
85. Reddy, K. H. and Lingappa, Y., Synthesis and characterization of copper (ii) complexes of physiologically active tridentate schiff-bases, Ind. J. Het. Chem., 33 (1994) 919-923.
86. Demirbas, A., Sahin, D., Demirbas, N. ve Alpay Karaoglu, S. Synthesis of Some New 1,3,4-Thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-Triazole Derivatives and Investigation of Their Antimicrobial Activities, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 2896-2903.
87. Demirbaş, N., Karaoglu-Alpay, S., Demirbas, A. ve Sancak, K., Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 1-(5-Phenylamino-[1,3,4]Thiadiazol-2-yl)Methyl-5-Oxo-[1,2,4]Triazole and 1-(4-Phenyl-5-Thioxo-[1,2,4]Triazol-3-Yl)Methyl-5-Oxo- [1,2,4]Triazole Derivatives, Eur. J. Med. Chem., 39 (2004) 793-804.
88. Bentley, A., Butters, M., Green, S. P., Learmonth, W. J., MacRae, J. A., Morland, M. C., O'Connor, G. and Skuse, J., The Discovery and Process Development of a Commercial Route to the Water Soluble Prodrug, Fosfluconazole, Organic Process Research & Development, 6 (2002) 109-112.
89. Xu, J., Cao, Y., Zhang, J., Yu, S., Zou, Y., Chai, X., Wu, Q., Zhang, D., Jiang, Y. and Sun, Q., Design, synthesis and antifungal activities of novel 1,2,4-triazole derivatives Eur. J. Med. Chem., 46 (2011) 3142-3148.
90. Heeres, J., Meerpoel, L. and Lewi, P., Conazoles, Molecules, 15 (2010) 4129-4188.
91. Bosschea, H. V., Marichala, P. and Frank, C., Odds Molecular mechanisms of drug resistance in fungi, Trends in Microbiology, 10 (1994) 393-400.

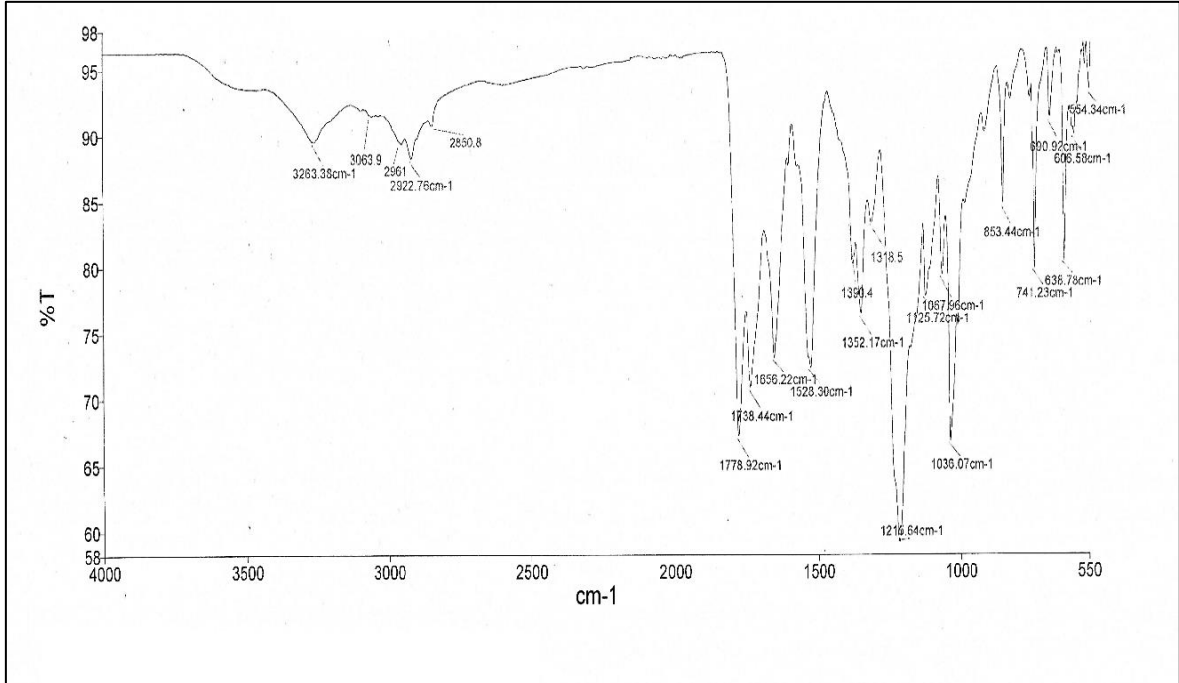
92. Johnson, E. M., Warnock, D.W., Luker, J., Porter, S. R. and Scully, C., Emergence of azole drug resistance in *Candida* species from HIV-infected patients receiving prolonged fluconazole therapy for oral candidosis, J. Antimicrob. Chemother., 35 (1995) 103-114.
93. Rex, J. H., Rinaldi, M. G. and Pfaller, M. A., Resistance of *Candida* species to fluconazole, Antimicrob. Agents Chemother., 39 (1995) 1-8.
94. Miyazaki, T., Miyazaki, Y., Izumikawa, K., Kakeya, H., Miyakoshi, S., Bennett, J. E. and Kohno, S., Fluconazole Treatment Is Effective against a *Candida albicans* erg3/erg3 Mutant In Vivo Despite In Vitro Resistance, Antimicrob. Agents Chemother., 56 (2006) 580-586.
95. De Vita, D., Scipione, L., Tortorella, S., Mellini, P., Rienzo, B. D., Simonetti, G., D'Auria, F. D., Panella, S., Cirilli, R., Santo, R. D. and Palamara, A. T., Synthesis and antifungal activity of a new series of 2-(1H-imidazol-1-yl)-1-phenylethanol derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 49 (2012) 334-342.
96. Aher, N. G., Pore, V. S., Mishra, N. N., Kumar, A., Shukla, P. K., Sharma, A. and Bhat, M. K., Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19 (2009) 759-763.
97. Rezaei, Z., Khabnadideh, S., Pakshir, K., Hossaini, Z., Amiri, F. and Assadpour, E., Design, synthesis, and antifungal activity of triazole and benzotriazole derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 44 (2009) 3064-3067.
98. Toribio, L., Nozal, M. J. J., Bernal, L., Alonso, C. and Jim'enez, J. J., Enantiomeric separation of several antimycotic azole drugs using supercritical fluid chromatography, J. Chromatography A., 1144 (2007) 255-261.
99. Zalavadiya, P., Tala, S., Akbari, J. and Joshi, H., Multi-Component Synthesis of Dihydropyrimidines by Iodine catalyst at Ambient Temperature and in-vitro Antimycobacterial activity, Arch Pharm., 342 (2009) 469-475.
100. Xin, J., Zheng, C. J., Song, M. X., Wua, Y., Sun, L. P., Li, Y. J., Yu, L. J. and Piao, H. R., Synthesis and antimicrobial evaluation of L-phenylalanine-derived C5-substituted rhodanine and chalcone derivatives containing thiobarbituric acid or 2-thioxo-4-thiazolidinone, Eur. J. Med. Chem., 56 (2012) 203-209.
101. Solomon, V. R., Hua, C. and Lee, H., Design and synthesis of anti-breast cancer agents from 4-piperazinylquinoline: A hybrid pharmacophore approach, Bioorg. Med. Chem., 18 (2010) 1563-1572.
102. Hu, C., Solomon, V. R., Cano, P. and Lee, H., A 4-aminoquinoline derivative that markedly sensitizes tumor cell killing by Akt inhibitors with a minimum cytotoxicity to non-cancer cells, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 705-709.

103. Anderegg, T. R. and Jones, R. N., Preliminary susceptibility testing guidelines for AZD2563, a long-acting oxazolidinone, Inter. J. Antimic. Agents., 23 (2004) 6-10.
104. Perez, C., Pauli, M. and Bazerque, P., An antibiotic assay by the well agar method, Acta Biologia et Medicine Experimentalis, 15 (1990) 13-115.
105. Ahmad, I., Mehmood, Z. and Mohammed, F., Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties, Journal of Ethnopharmacology, 62 (1998) 183-193.
106. Isaacson, D. M., Plantt, T. B. and O'Leary, W. M., Practical Handbook of Microbiology, CRC press. Inc., Boca Raton, Florida, 1989.
107. Berdy, J., Bushell, M. E. and Grafe U., Bioactive Methabolites from Microorganisms, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1989.
108. Weatherburn, M. W., Phenol-hypochlorite reaction for determination of ammonia, Anal. Chem., 39 (1967) 971-974.
109. Srivastava, B. K., Soni, R., Patel, J. Z., Solanki, M., Valani, D., Gupta, S., Mishra, B., Takale, V., Pandya, P., Jain, M. R. and Patel, P. R., Synthesis and in vitro antibacterial activity of novel methylamino piperidinyloxazolidinones Bioorg. Med. Chem. Lett., 17 (2007) 5227-5232.
110. Louie, A., Castanheira, M., Liu, W., Grasso, C., Jonas, R. N., Williams, G., Critchley, I., Tyte, D., Brown, D., VanScoy, B., Kulawy, R. and Drusano, G. L., Pharmacodynamics of  $\beta$ -lactamase inhibition by NXL104 in combination with ceftaroline, examining organisms with multiple types of  $\beta$ -lactamases, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 56 (2012) 258-270.
111. Ertan, M., Farmasötik Kimya, Editör: Palaska, E., 2. Baskı, Sayfa 1121, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 2004.
112. Başoğlu, S., Yolal, M., Demirbaş, A., Bektaş, H., Abbasoğlu, R. ve Demirbaş, N., Synthesis of linezolid-like molecules and evaluation of their antimicrobial activities, Turk. J. Chem., 36 (2012) 37-53.
113. Mamolo, M. G., Falagiani, V., Zampieri, D., Vio, L. and Banfi, E., Synthesis and antimycobacterial activity of [5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]acetic acylidene-hydrazide derivatives, Il Farmaco, 56 (2001) 587-592.
114. Demirbas, A., Ceylan, S. ve Demirbas, N., Synthesis of some new five membered heterocycles, a facile synthesis of oxazolidinones, J. Heterocyclic Chem., 44 (2007) 1271-1280.
115. Demirbaş, A., Şahin, D., Demirbaş, N., Alpay Karaoglu, Ş. ve Bektaş, H., Synthesis and Antimicrobial Activities of 2-(5-mercapto)-1,3-oxadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-Triazol-3-one Derivatives, Turk. J. Chem., 34 (2010) 347-358.

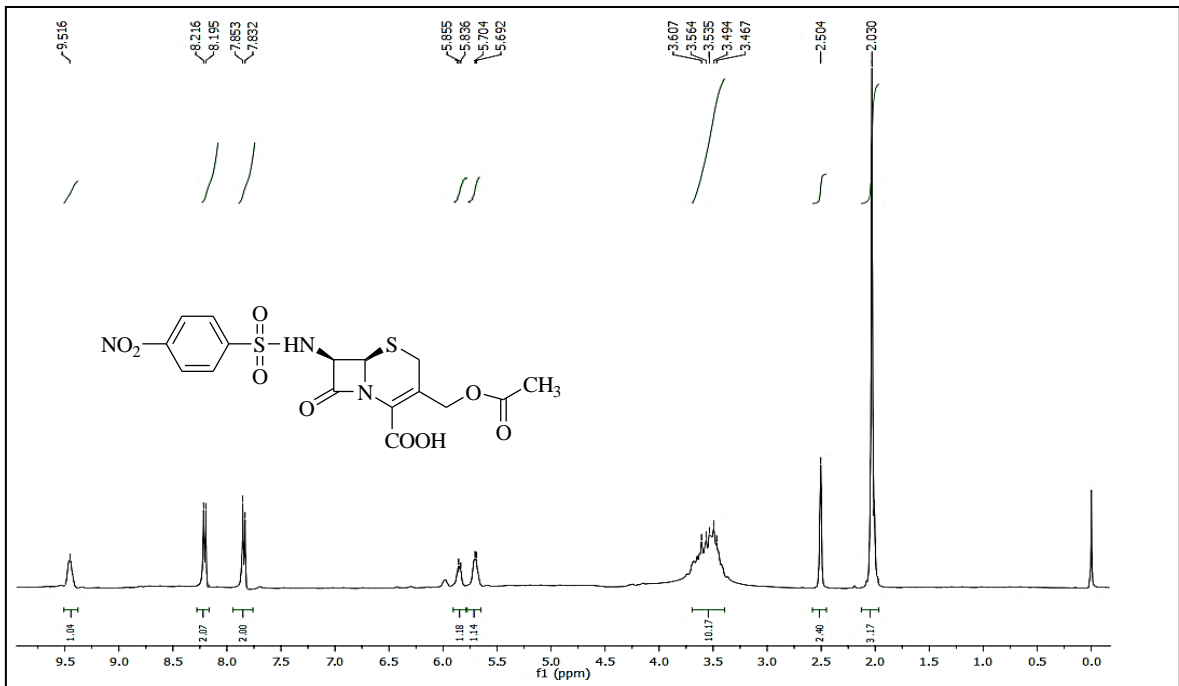


116. Ceylan, Ş., Bazı Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi Ve Elde Edilen Bileşiklerin Kağıt Endüstrisinde Mikrobiyosit Olarak Kullanılabilirliğinin Araştırılması, Doktora Tezi, K.T.Ü., Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2012.
117. Xiao, Z. P., Maa, T. W., Fu, W. C., Peng, X. C., Zhang, A. H. and Zhu, H. L., The synthesis, structure and activity evaluation of pyrogallol and catechol derivatives as *Helicobacter pylori* urease inhibitors, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 5064-5070.
118. Kot, M., Karcz, W. and Zaborska, W., 5-Hydroxy-1,4-naphthoquinone (juglone) and 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (lawsone) influence on jack bean urease activity: Elucidation of the difference in inhibition activity, Bioorg. Chem., 38 (2010) 132–137.
119. Cobena, A. S., Misselbrook, T. H., Arce, A., Mingot, J. L., Diez, J. A. and Vallejo, A., An inhibitor of urease activity effectively reduces ammonia emissions from soil treated with urea under Mediterranean conditions, Agric. Ecosyst. Environ., 126 (2008) 243-249.
120. Van Gaal, L. F., Mertens, I. L. and De Block, C. E., Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease, Nature, 444 (2006) 875–880.
121. Jandacek, R. J. and Woods, S. C., Pharmaceutical approaches to the treatment of obesity, Drug Discovery Today, 15 (2004) 874–880.
122. Birari, R. B. and Bhutani, K. K., Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential, Drug Discovery Today, 12 (2007) 879–889.

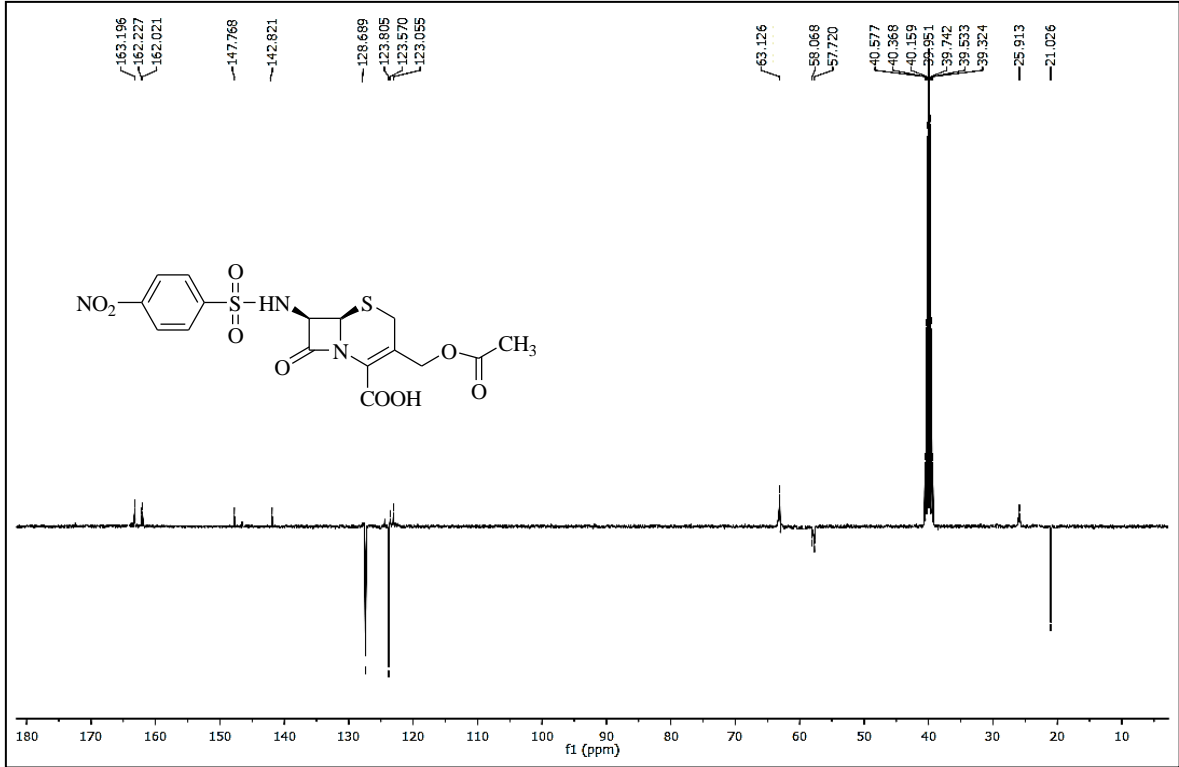
## 7. EKLER



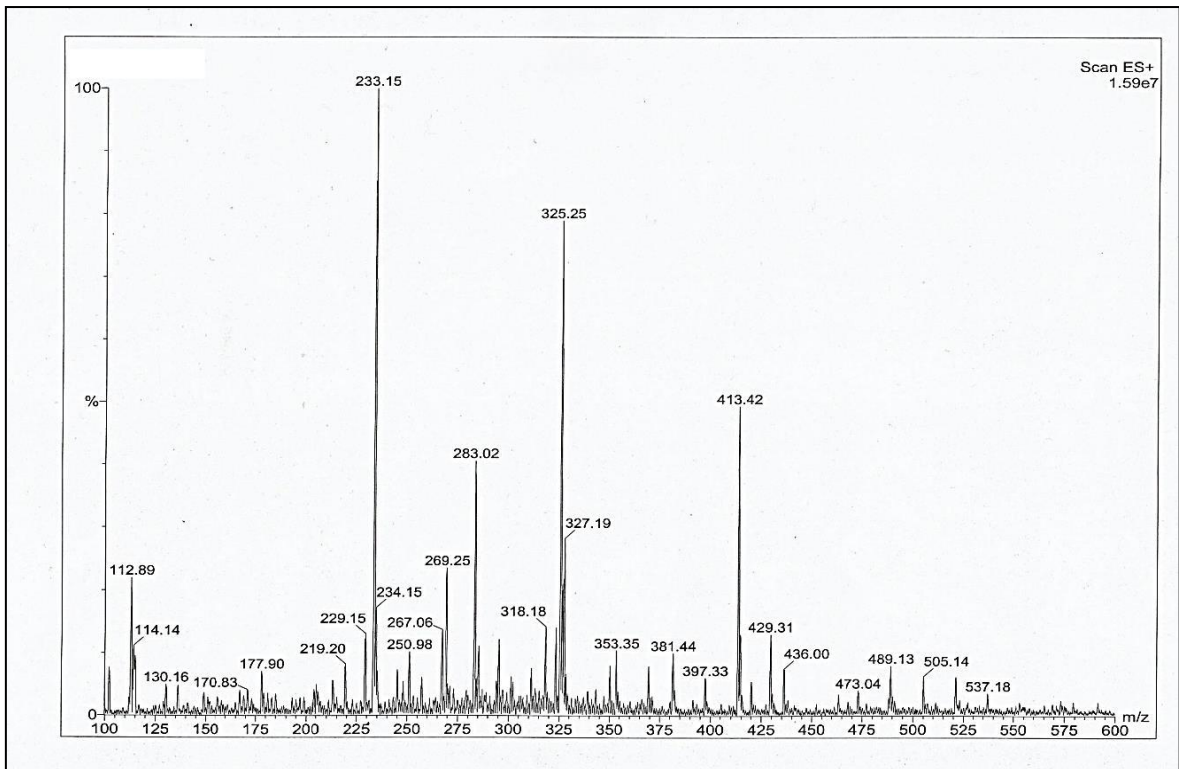
Ek Şekil 1. 58 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



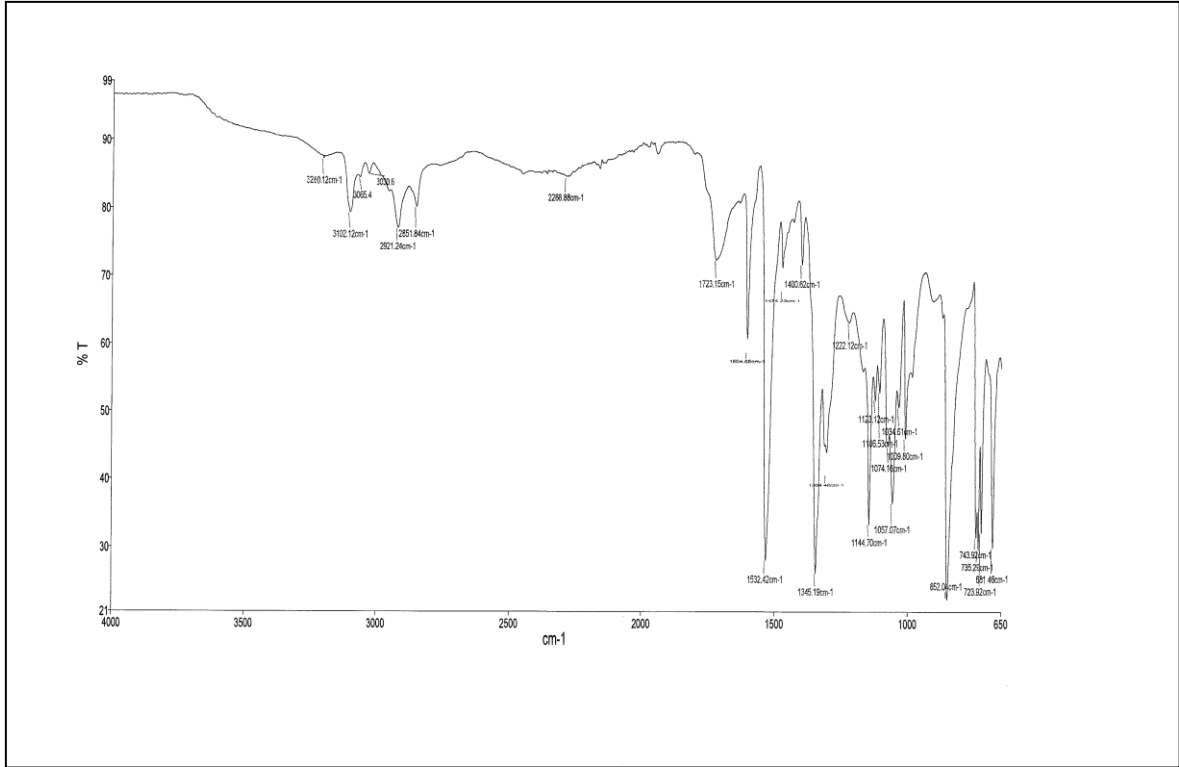
Ek Şekil 2. 58 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



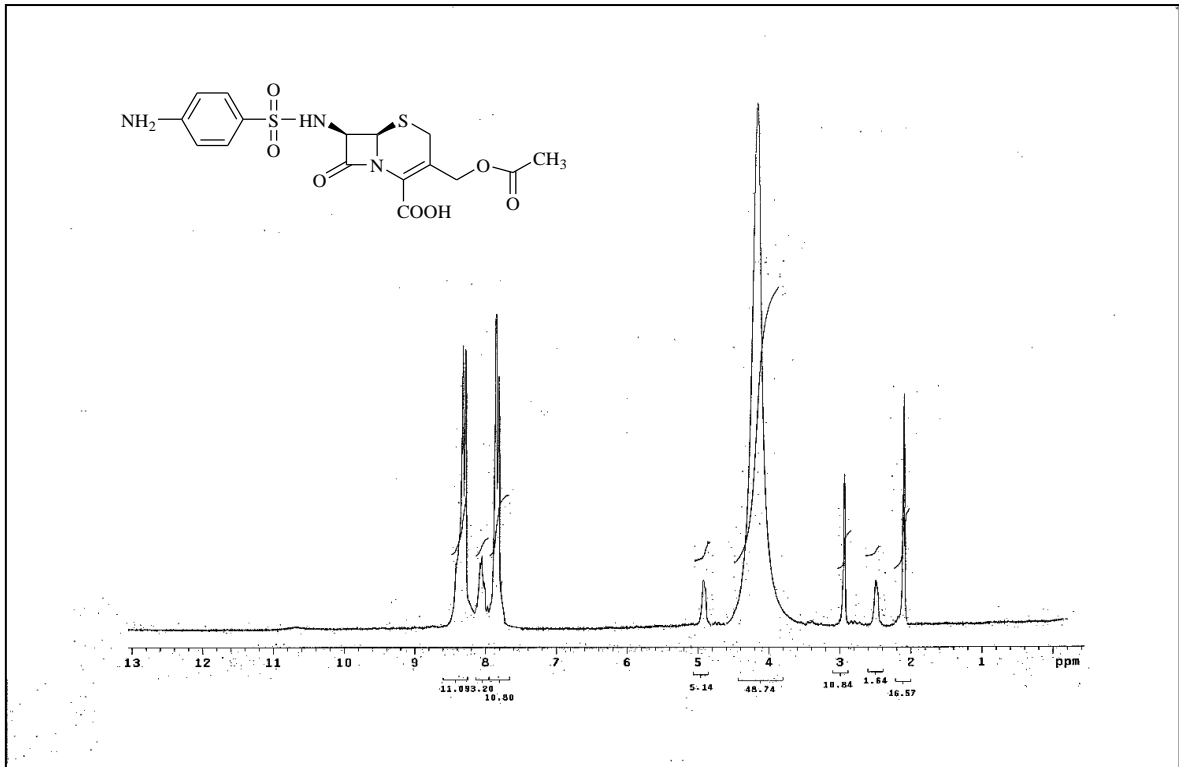
Ek Şekil 3. 58 Nolu Bileşimin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



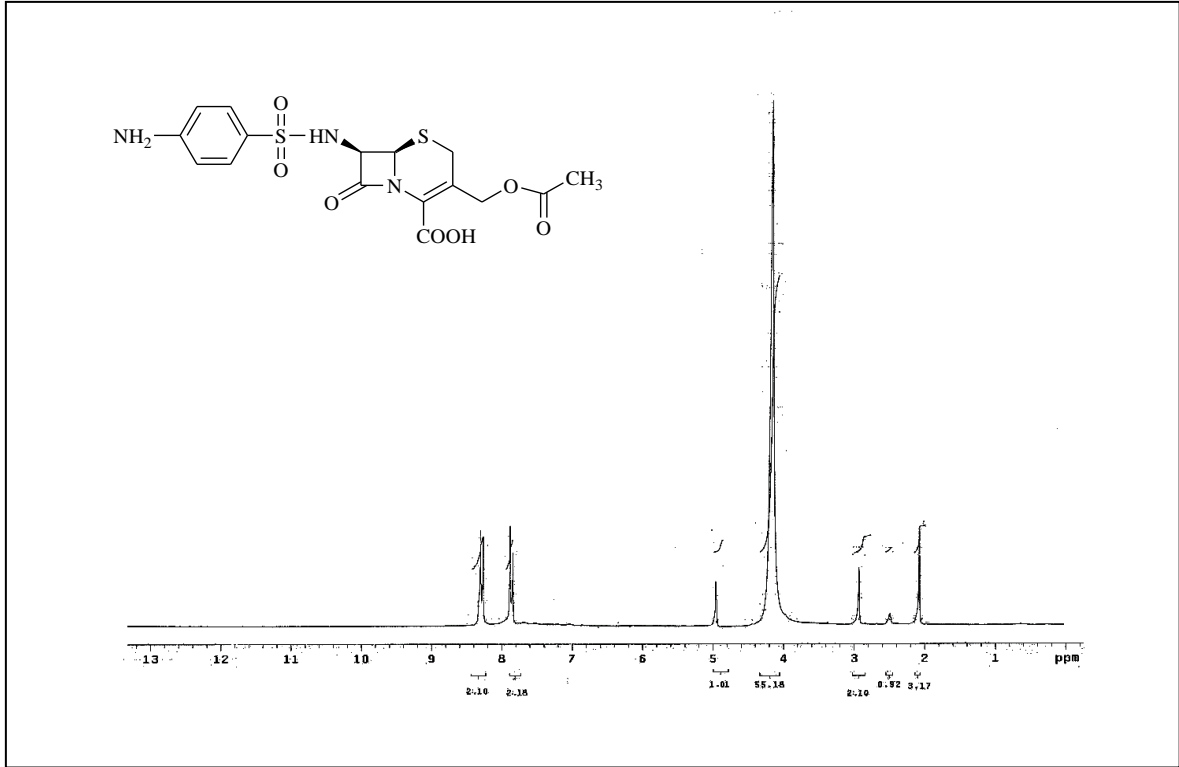
Ek Şekil 4. 58 Nolu Bileşimin Kütle Spektrumu



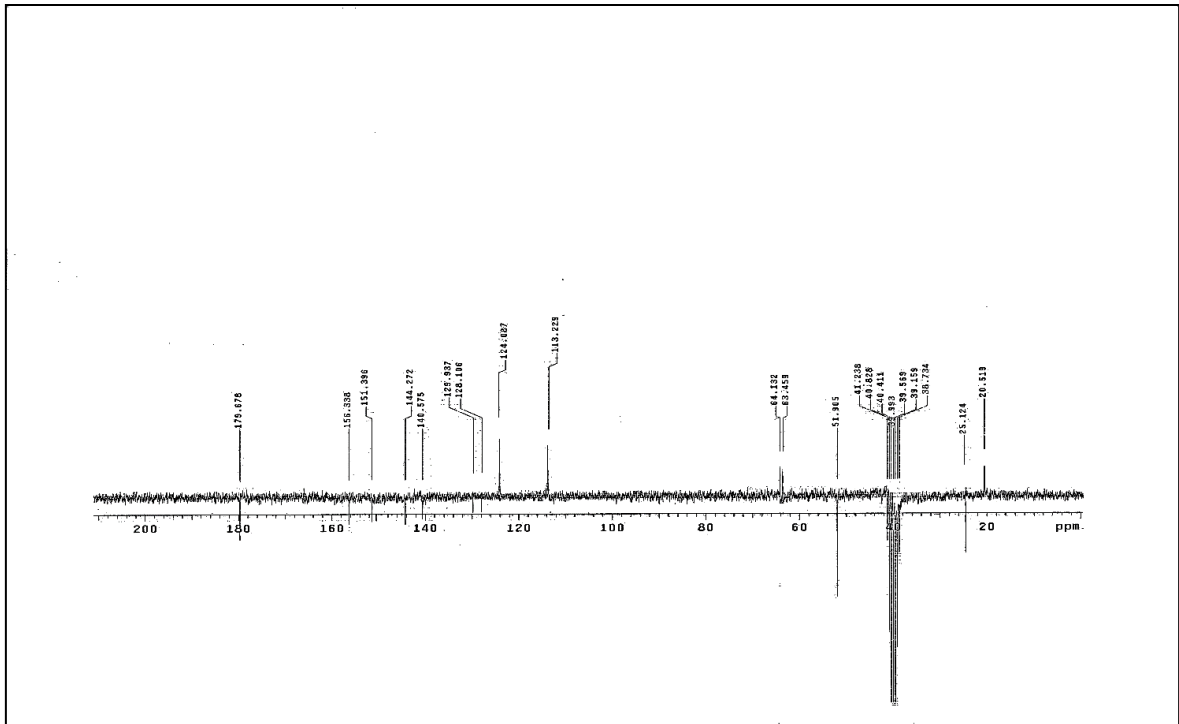
Ek Şekil 5. 59 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



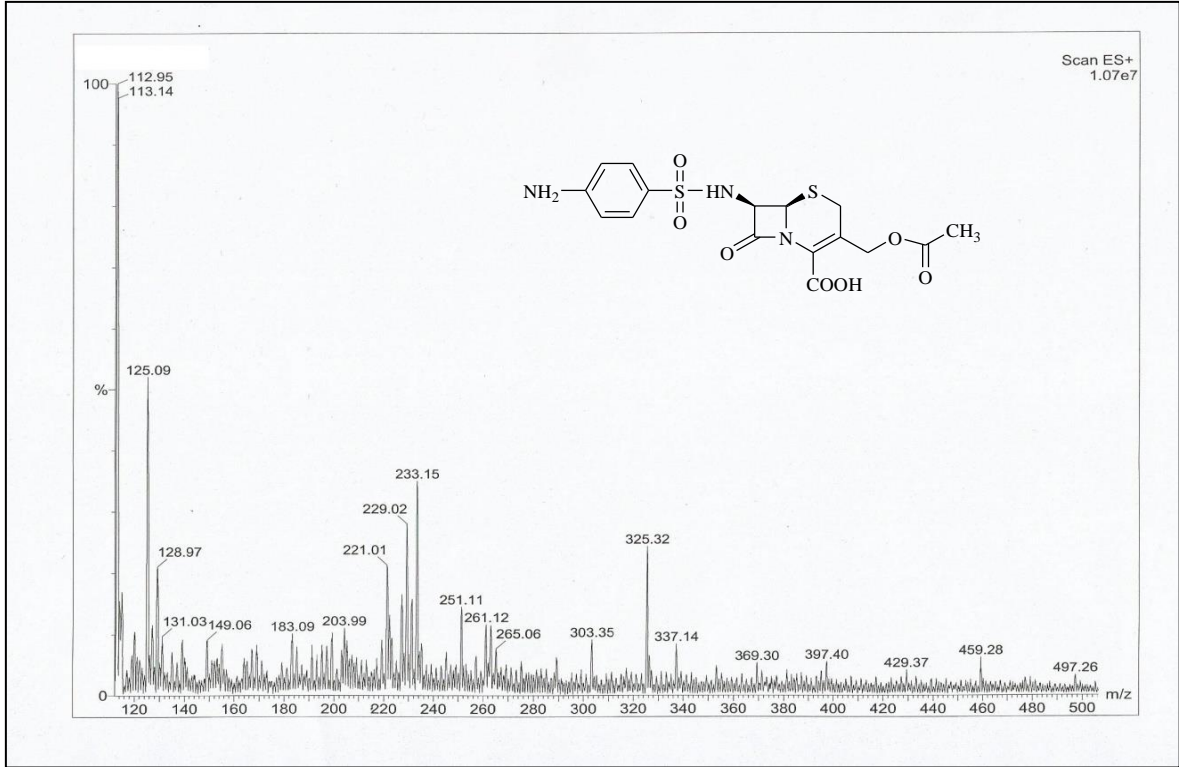
Ek Şekil 6. 59 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



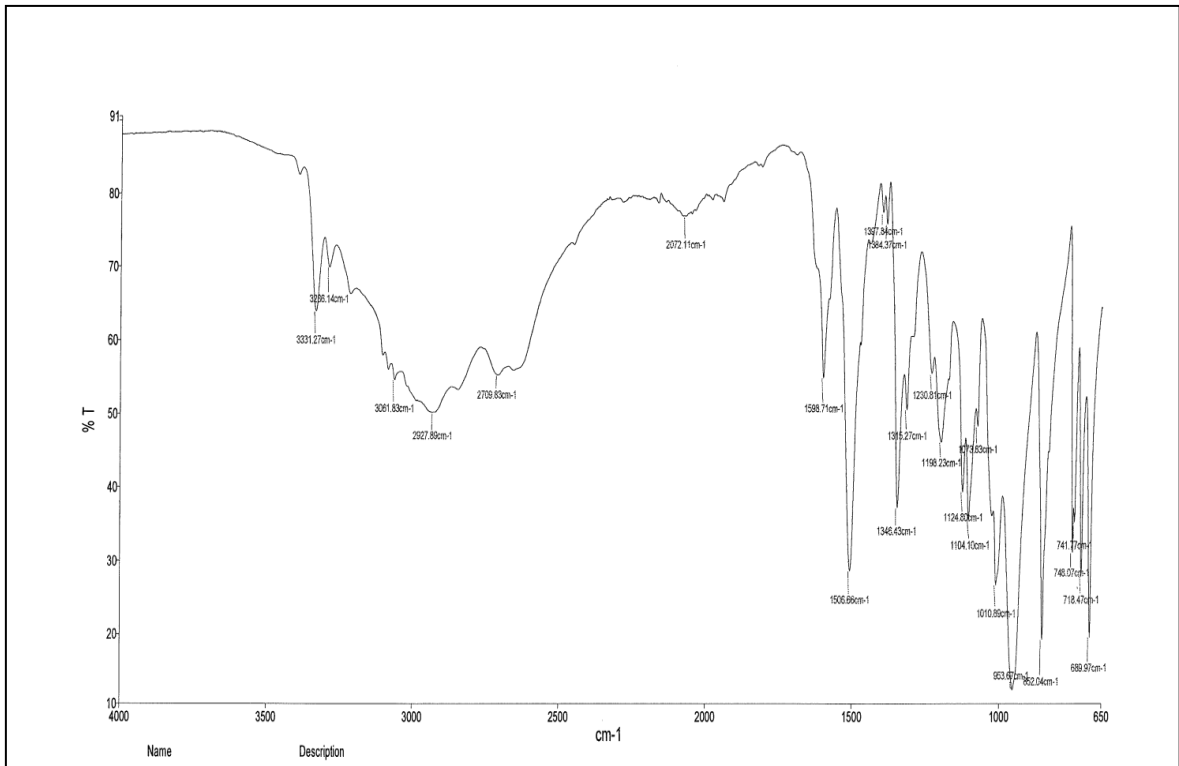
Ek Şekil 7. 59 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)

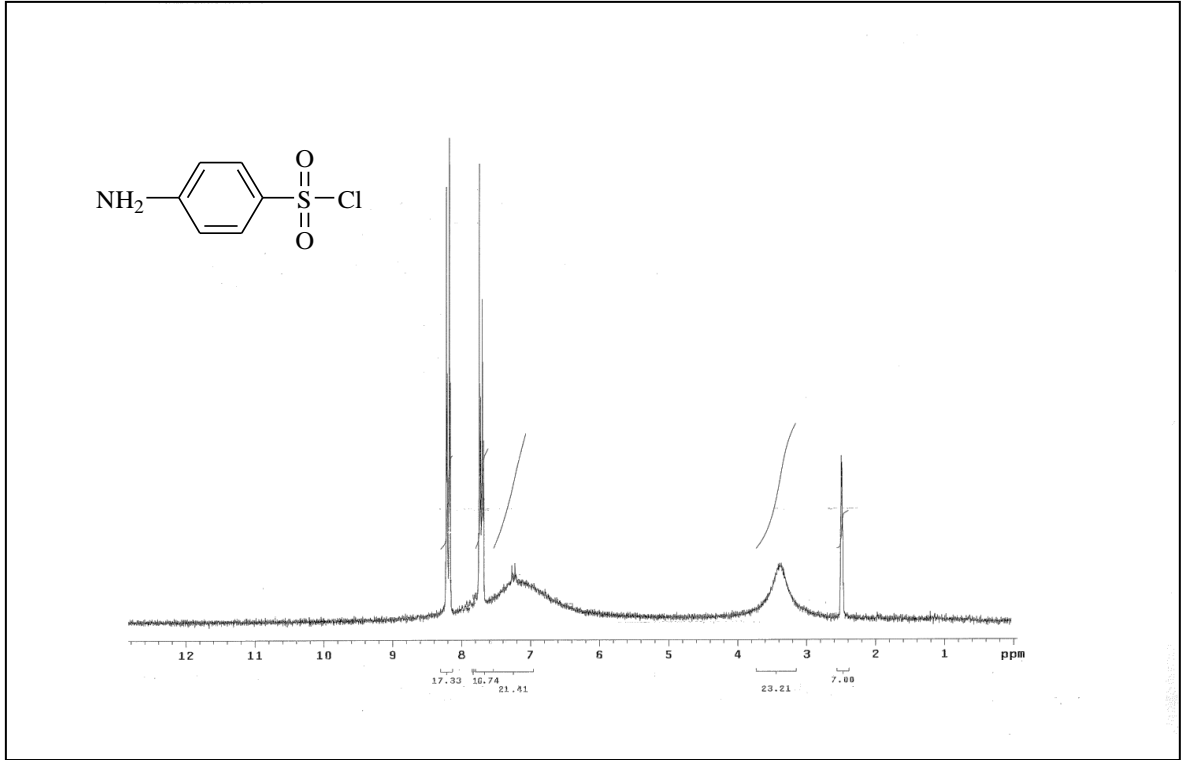


Ek Şekil 8. 59 Nolu Bileşiğin <sup>13</sup>C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)

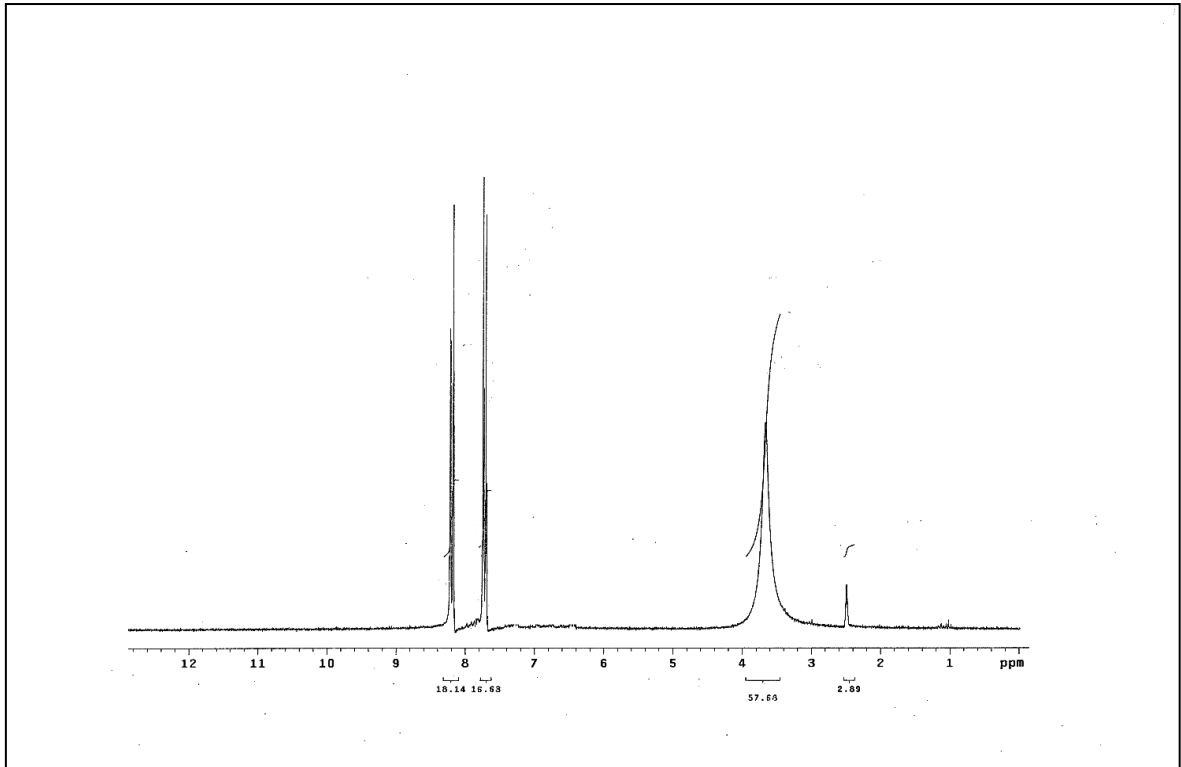


Ek Şekil 9. 59 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

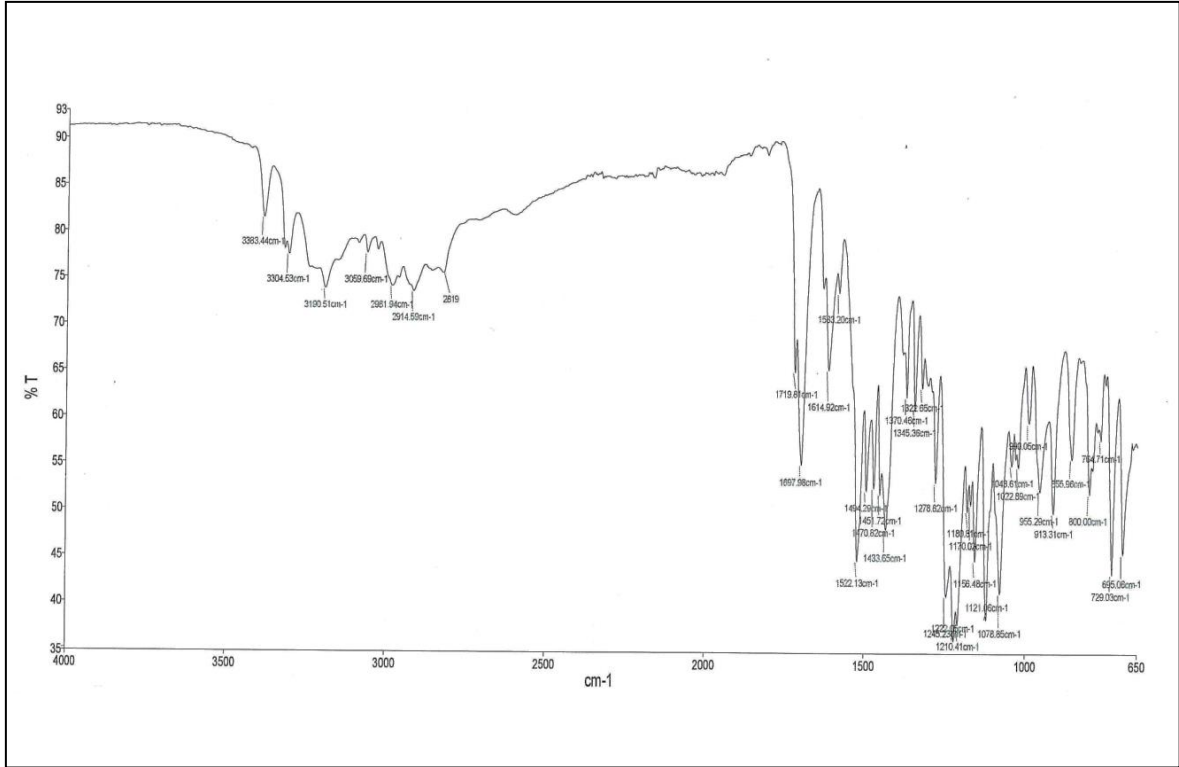
Ek Şekil 10. 60 Nolu Bileşiğin FT IR Spektromu ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



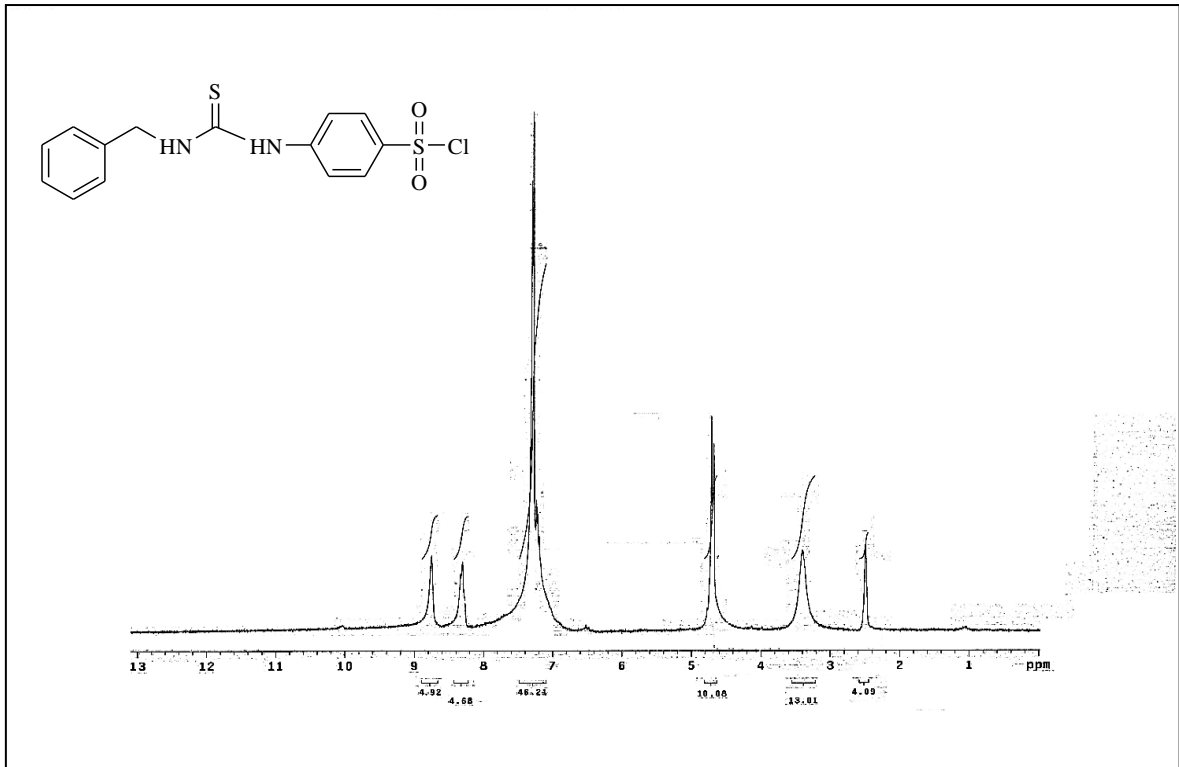
Ek Şekil 11. 60 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



Ek Şekil 12. 60 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ) Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

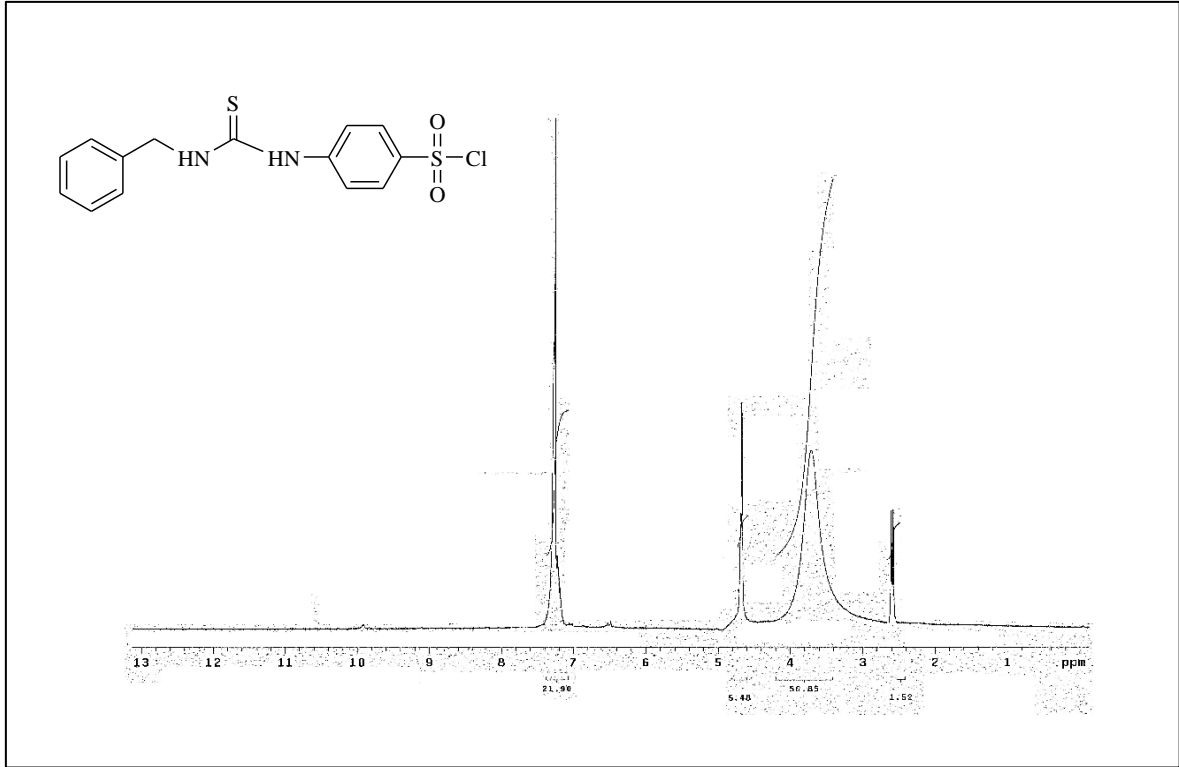


Ek Şekil 13. 61 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )

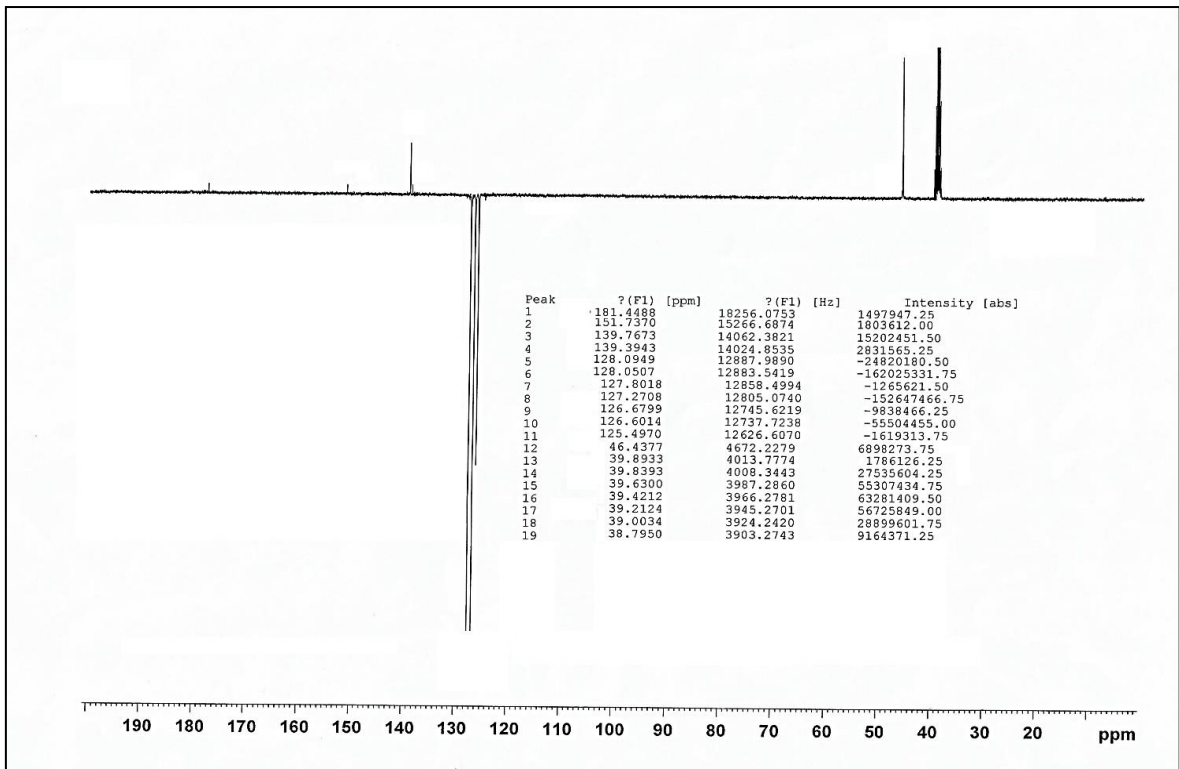


Ek Şekil 14. 61 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

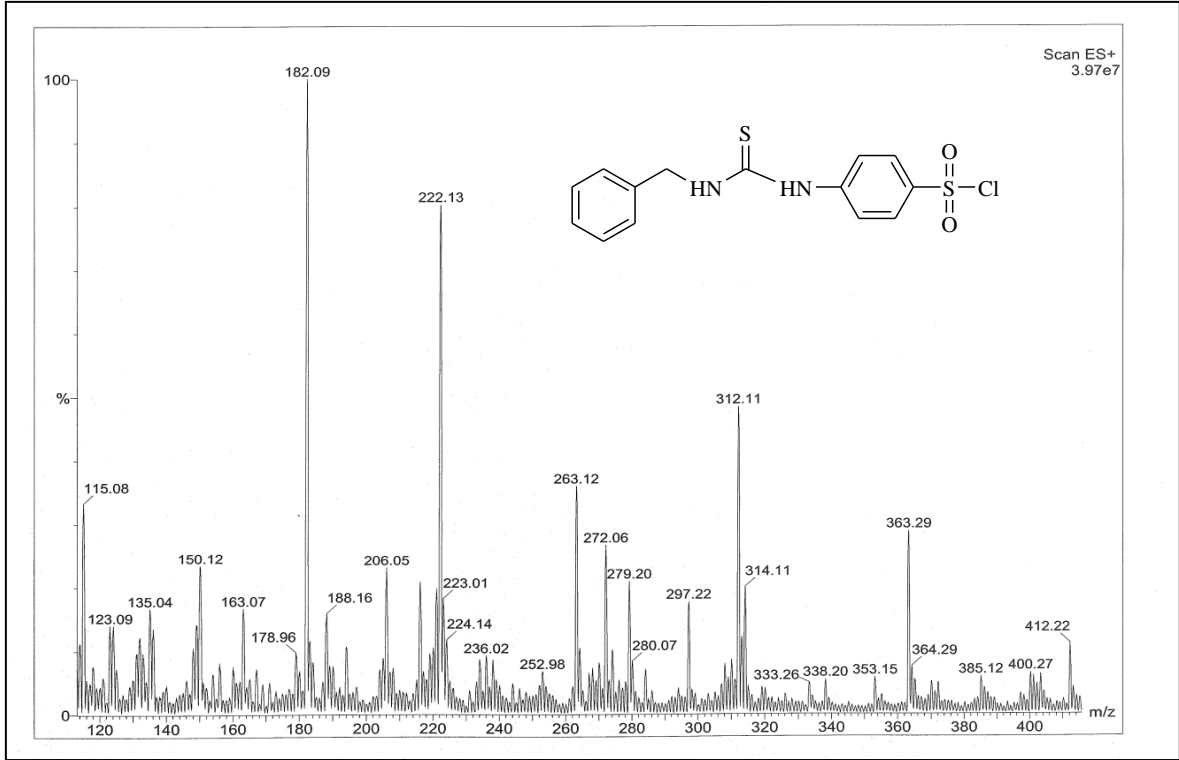




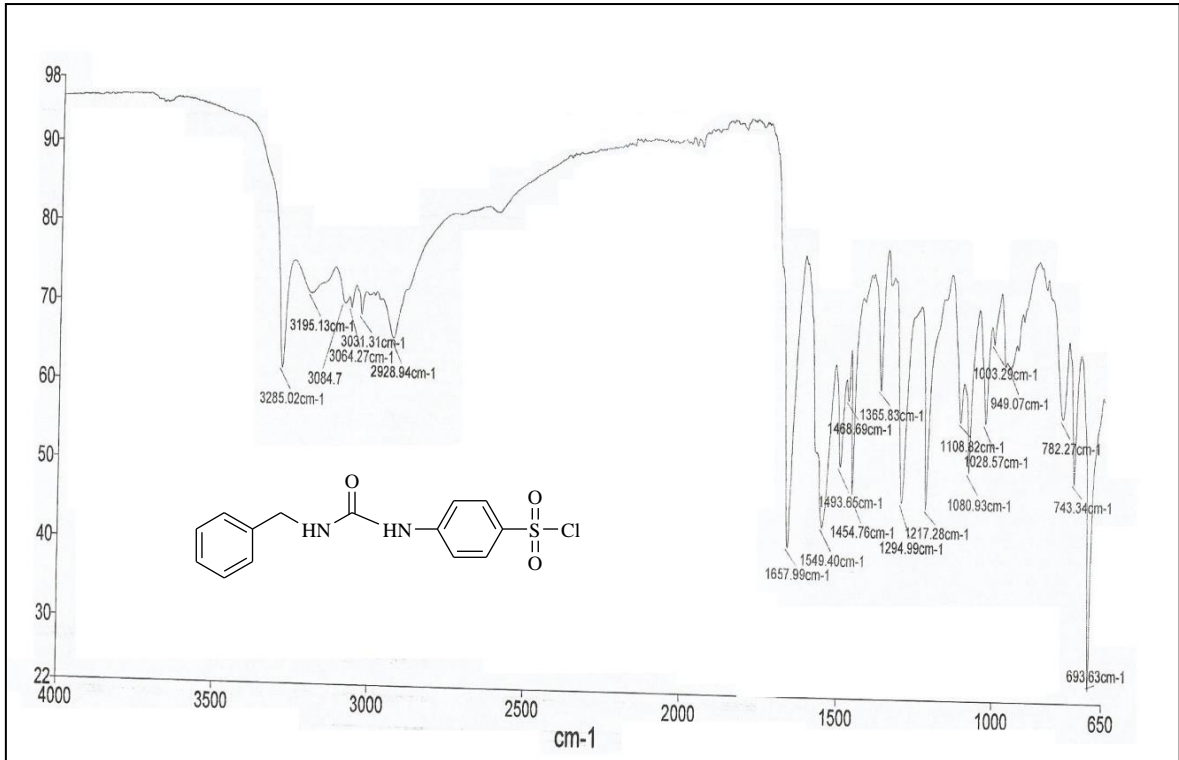
Ek Şekil 15. 61 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)

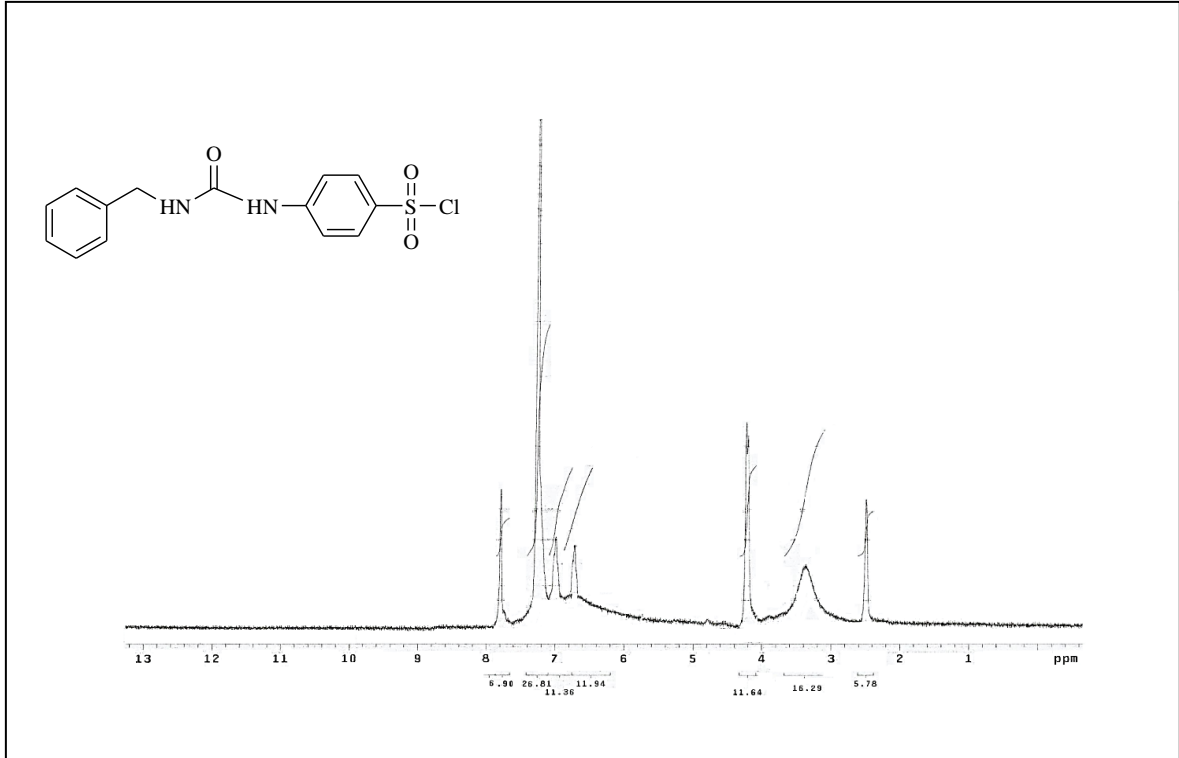


Ek Şekil 16. 61 Nolu Bileşiğin <sup>13</sup>C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)

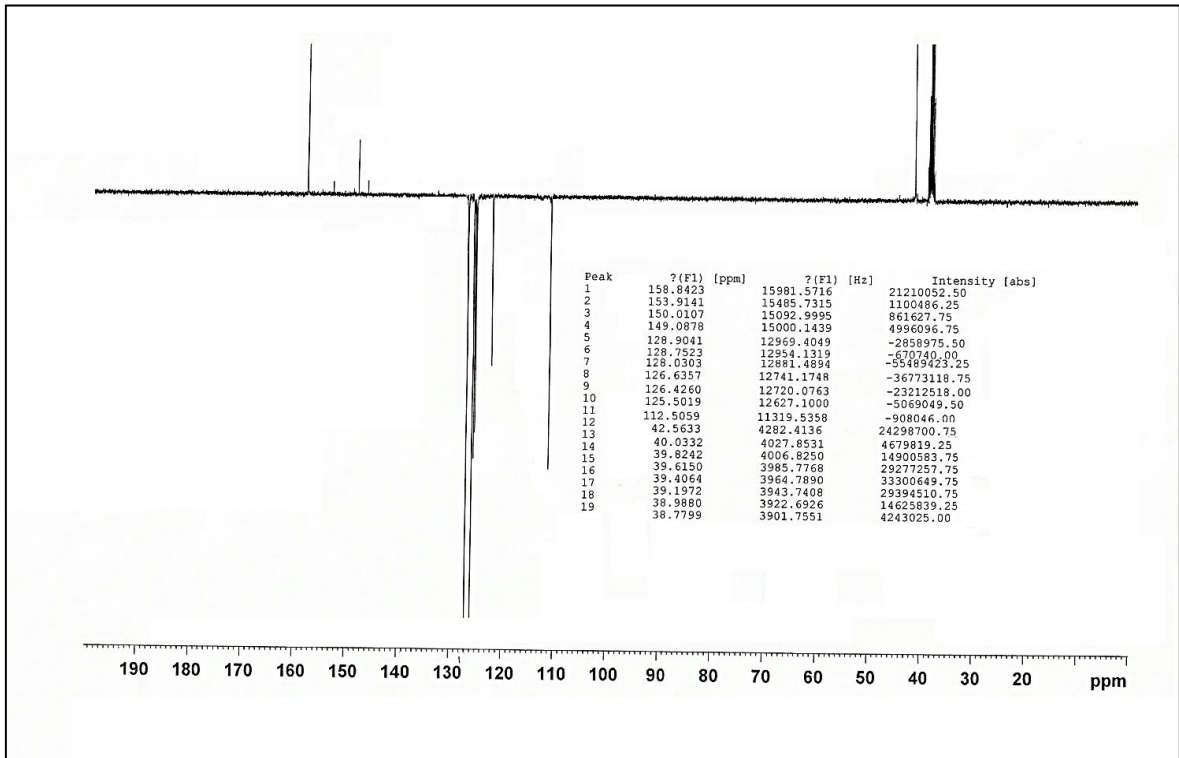


Ek Şekil 17. 61 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

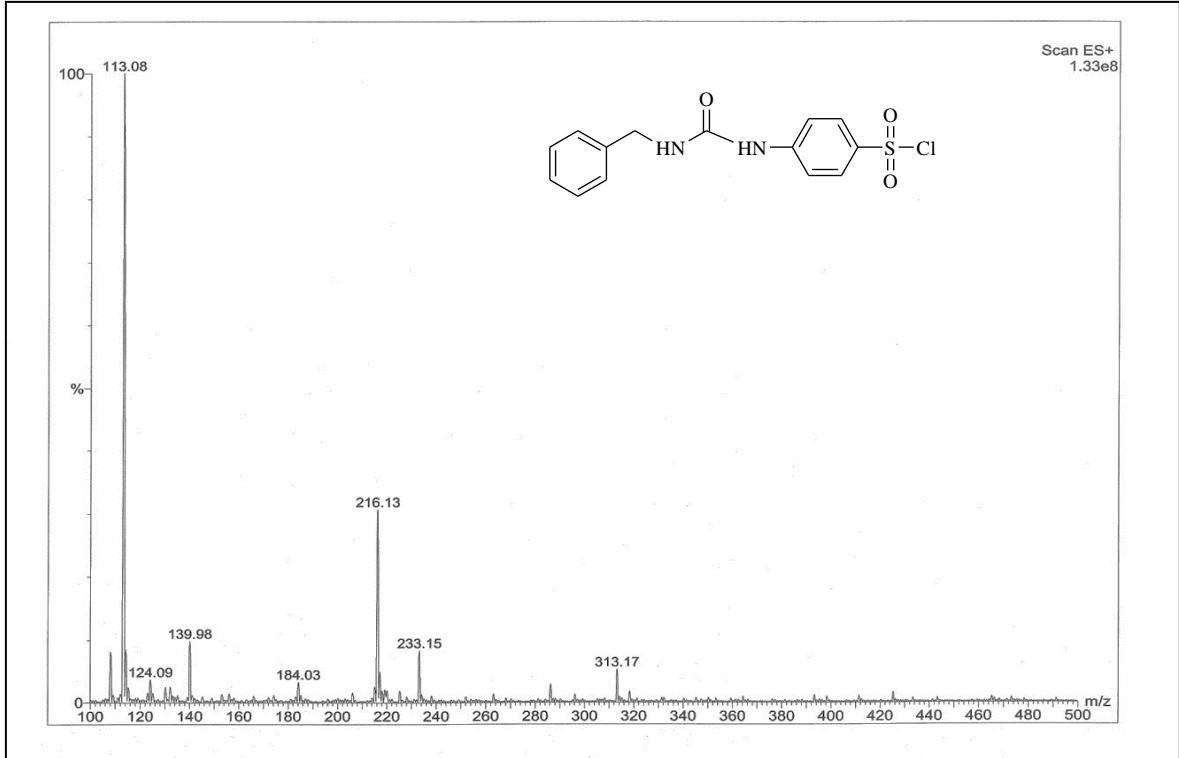
Ek Şekil 18. 62 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



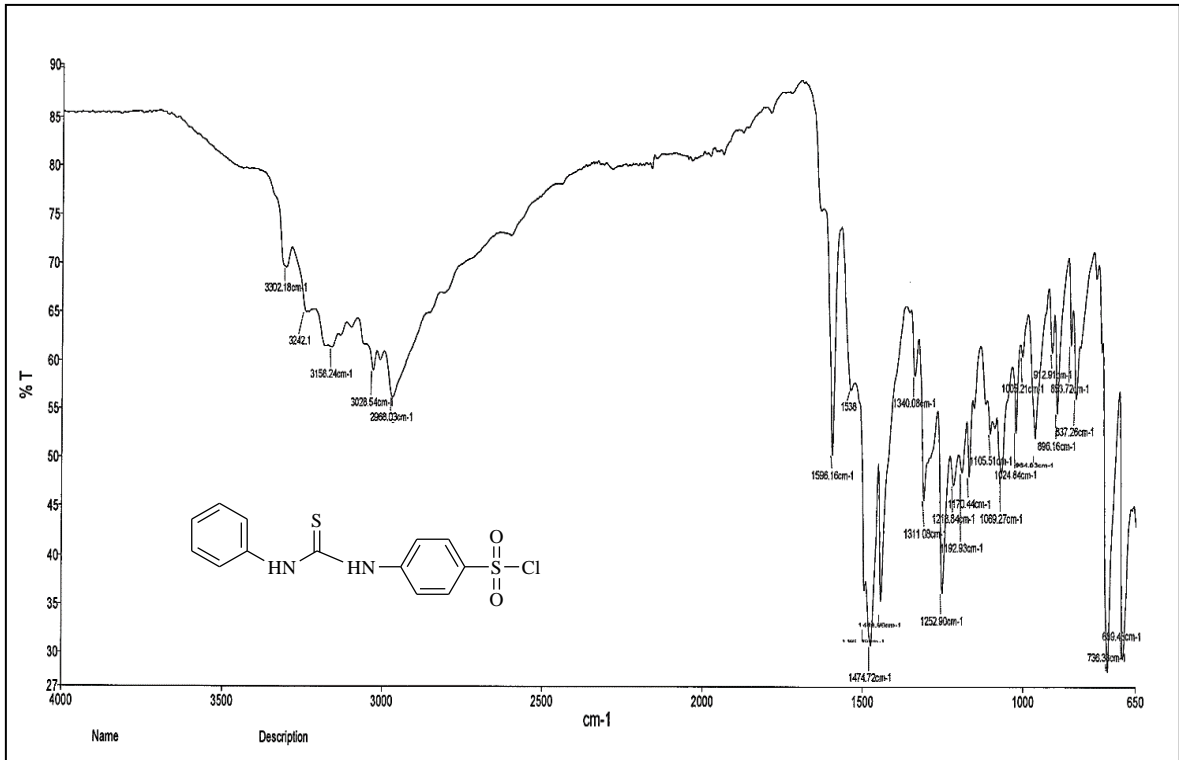
Ek Şekil 19. 62 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)

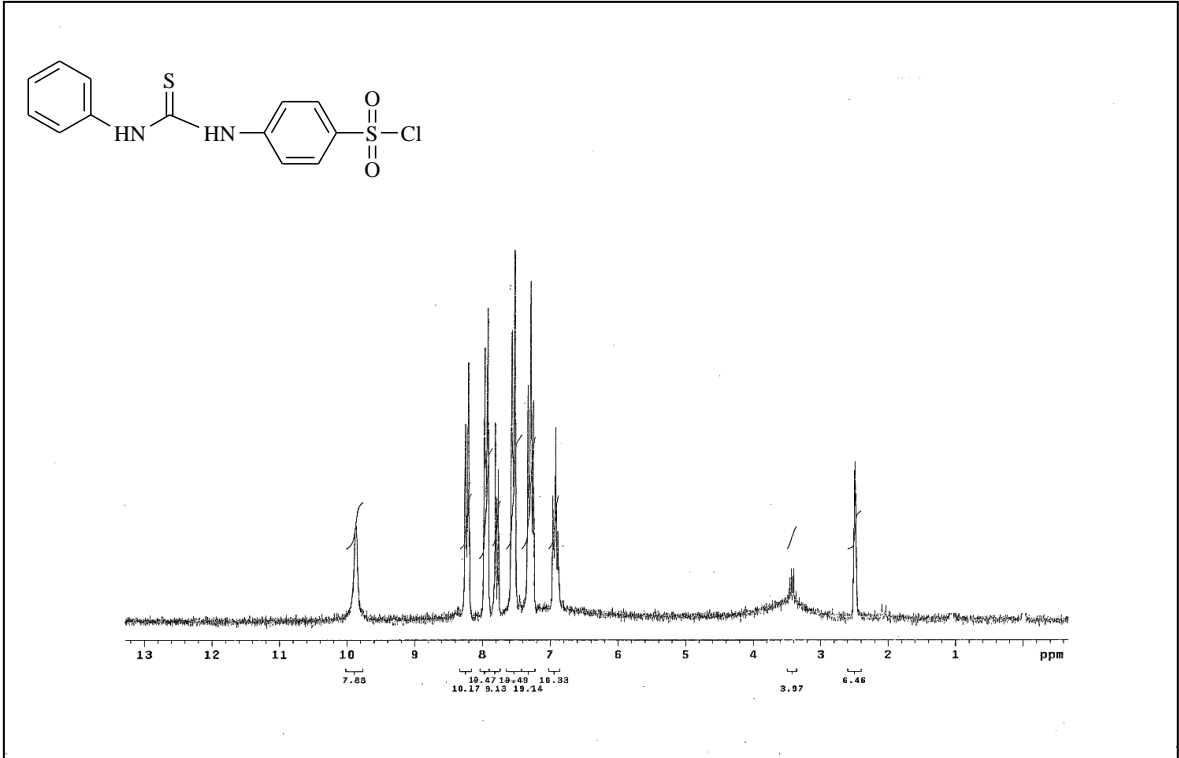


Ek Şekil 20. 62 Nolu Bileşiğin <sup>13</sup>C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)

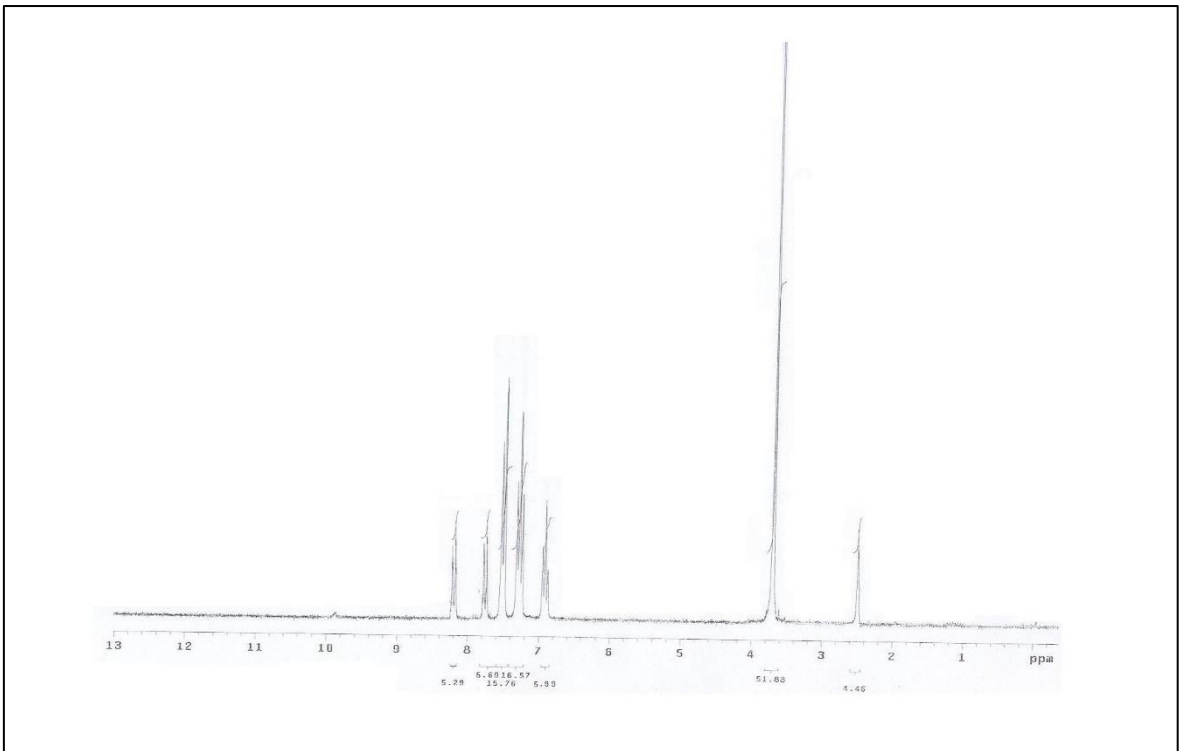


Ek Şekil 21. 62 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

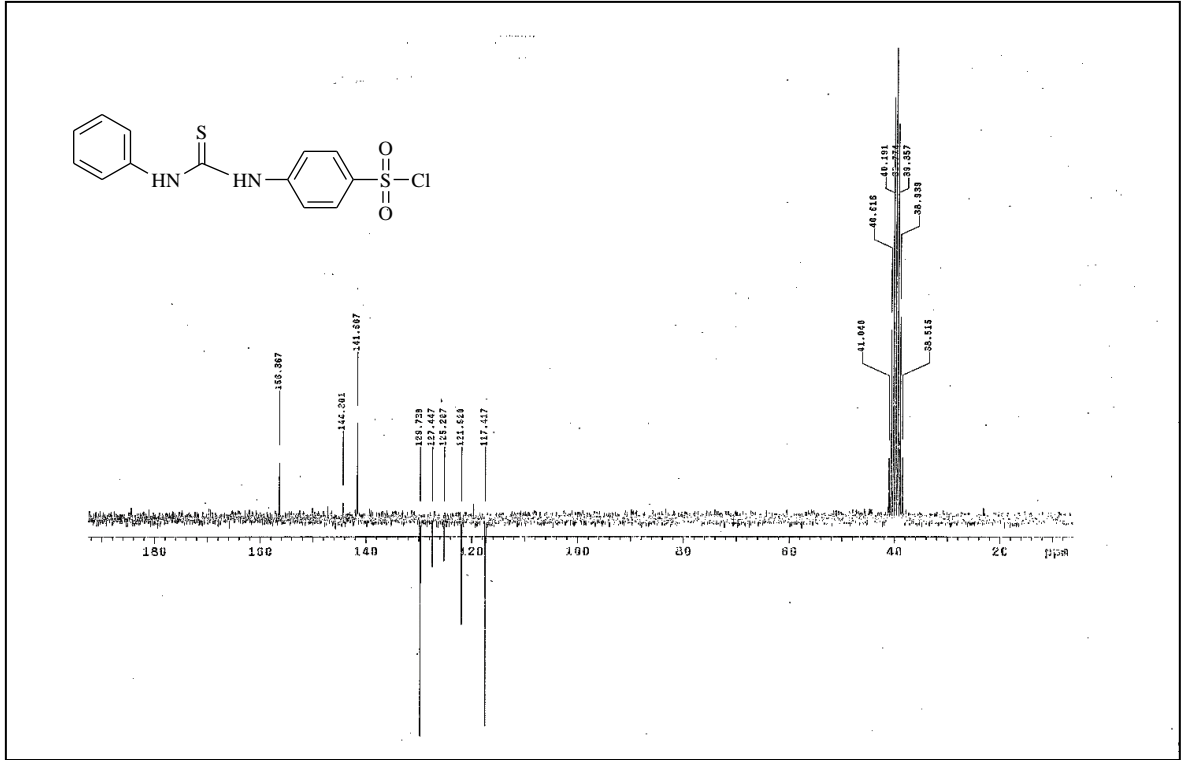
Ek Şekil 22. 63 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



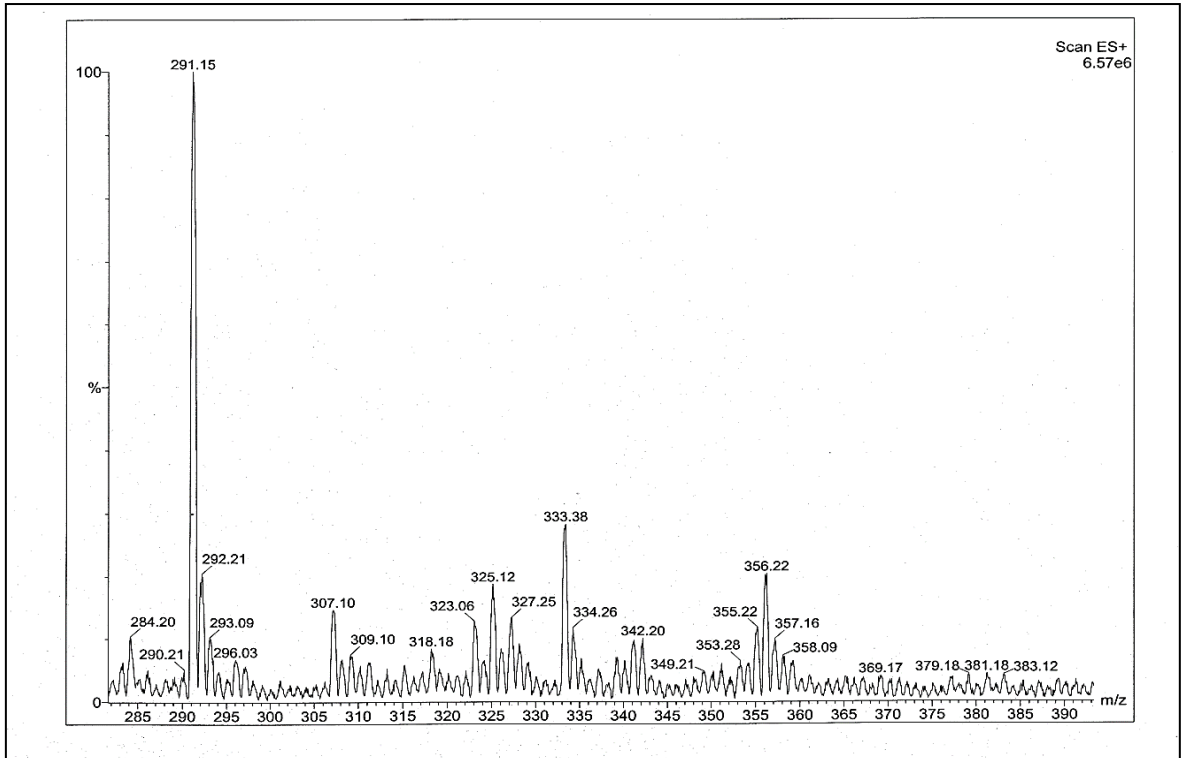
Ek Şekil 23. 63 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)



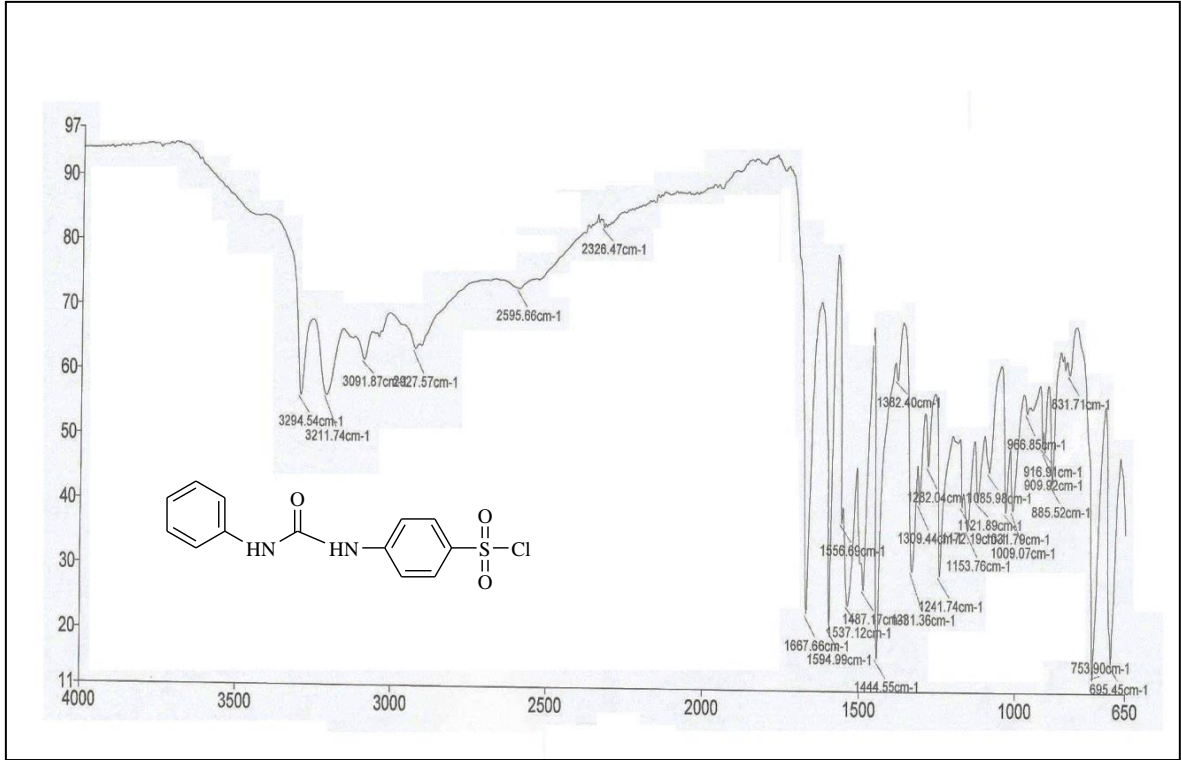
Ek Şekli 24. 63 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)



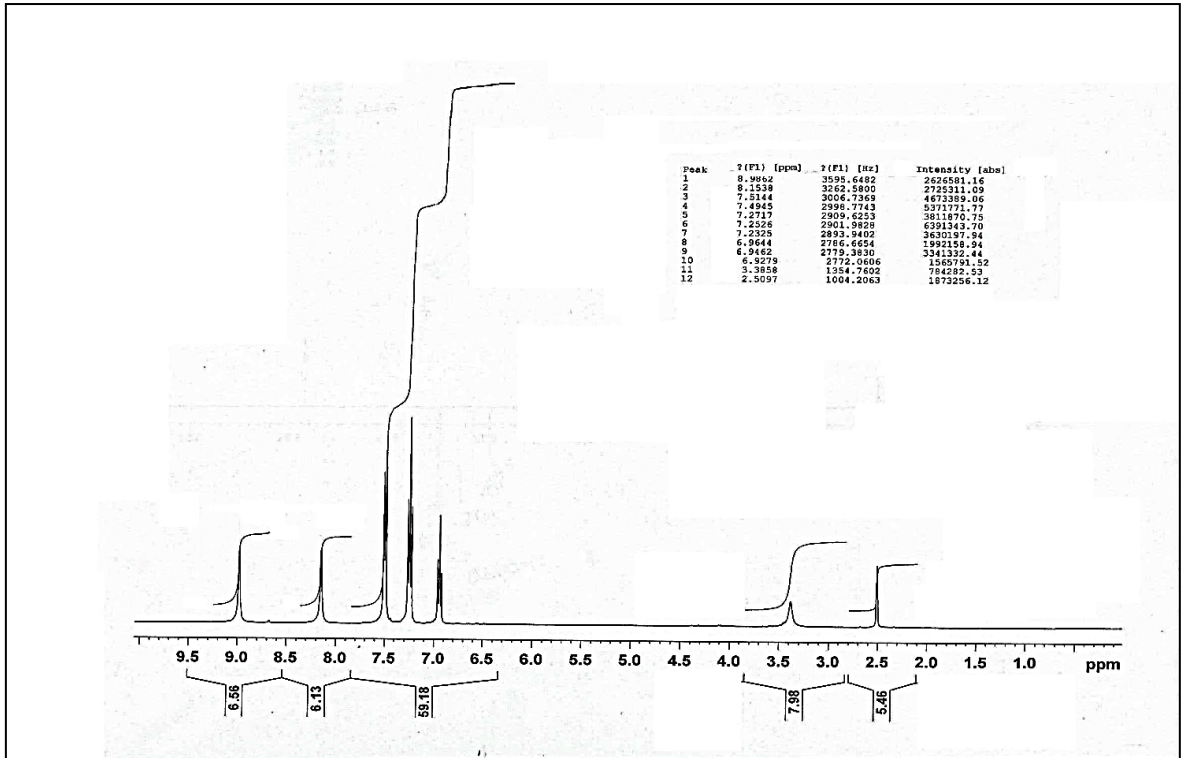
Ek Şekil 25. 63 Nolu Bileşiğin <sup>13</sup>C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)



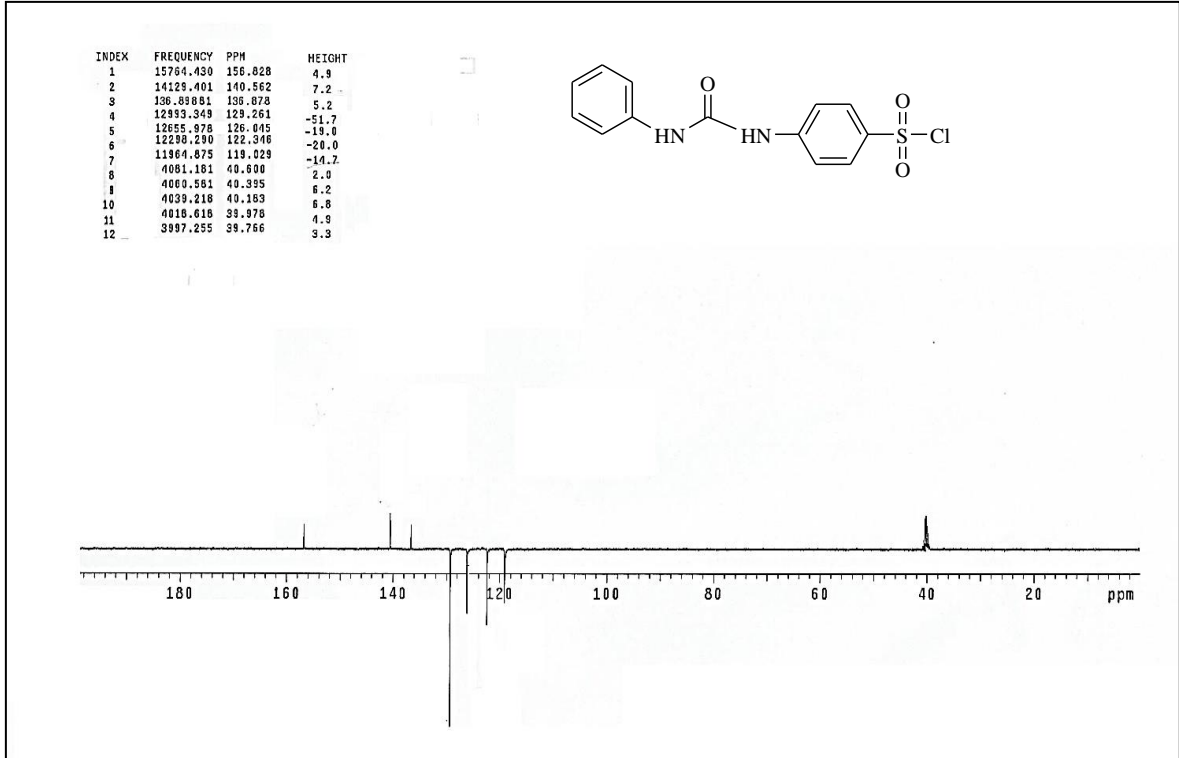
Ek Şekil 26. 63 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



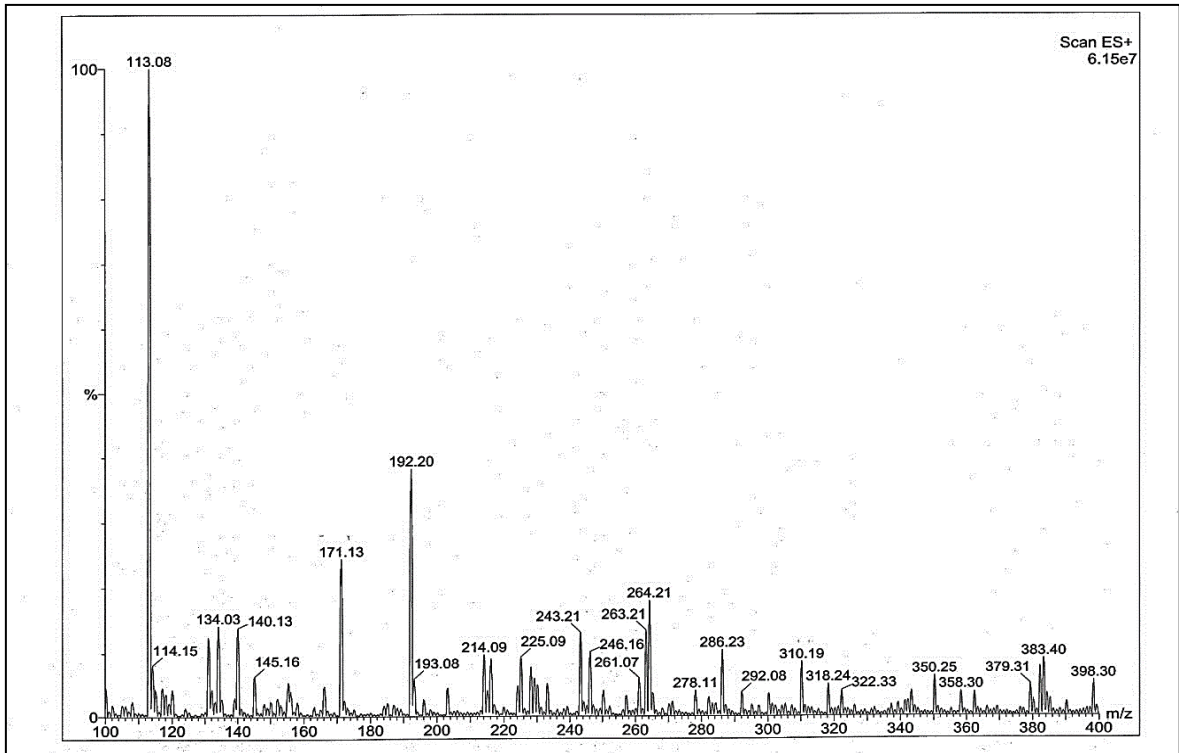
Ek Şekil 27. 64 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



Ek Şekil 28. 64 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)

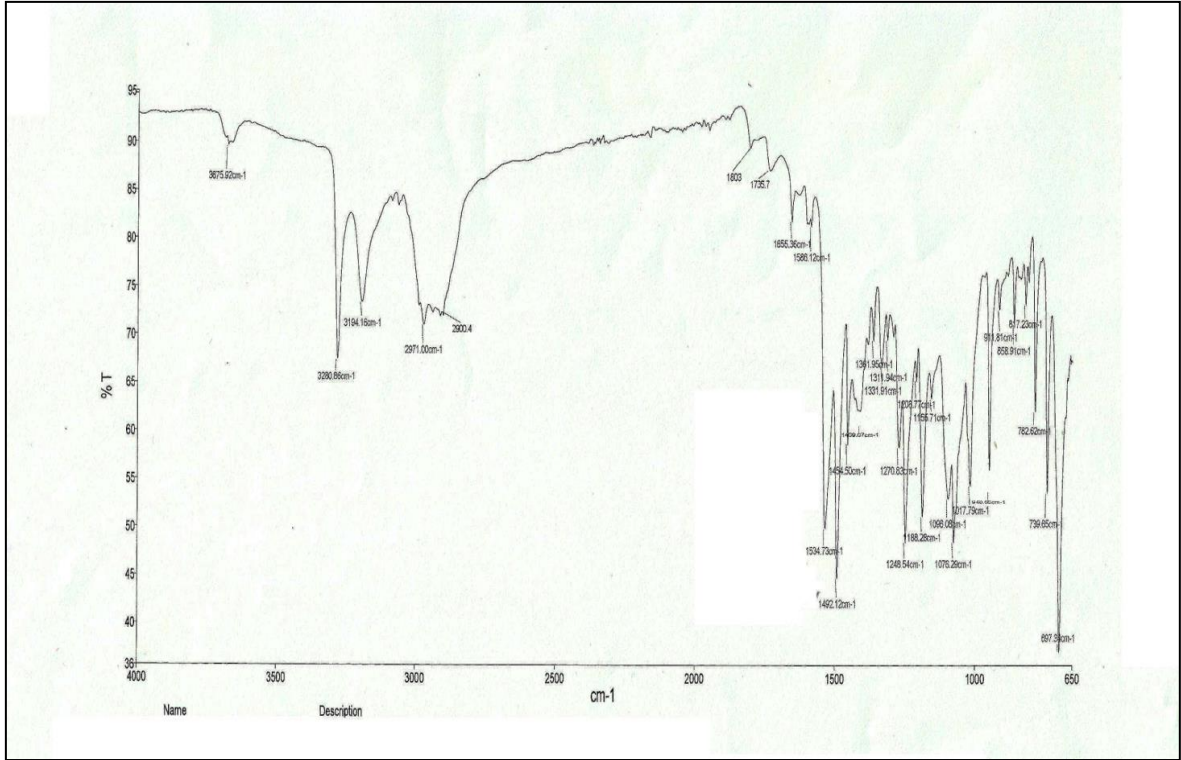


Ek Şekil 29. 64 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

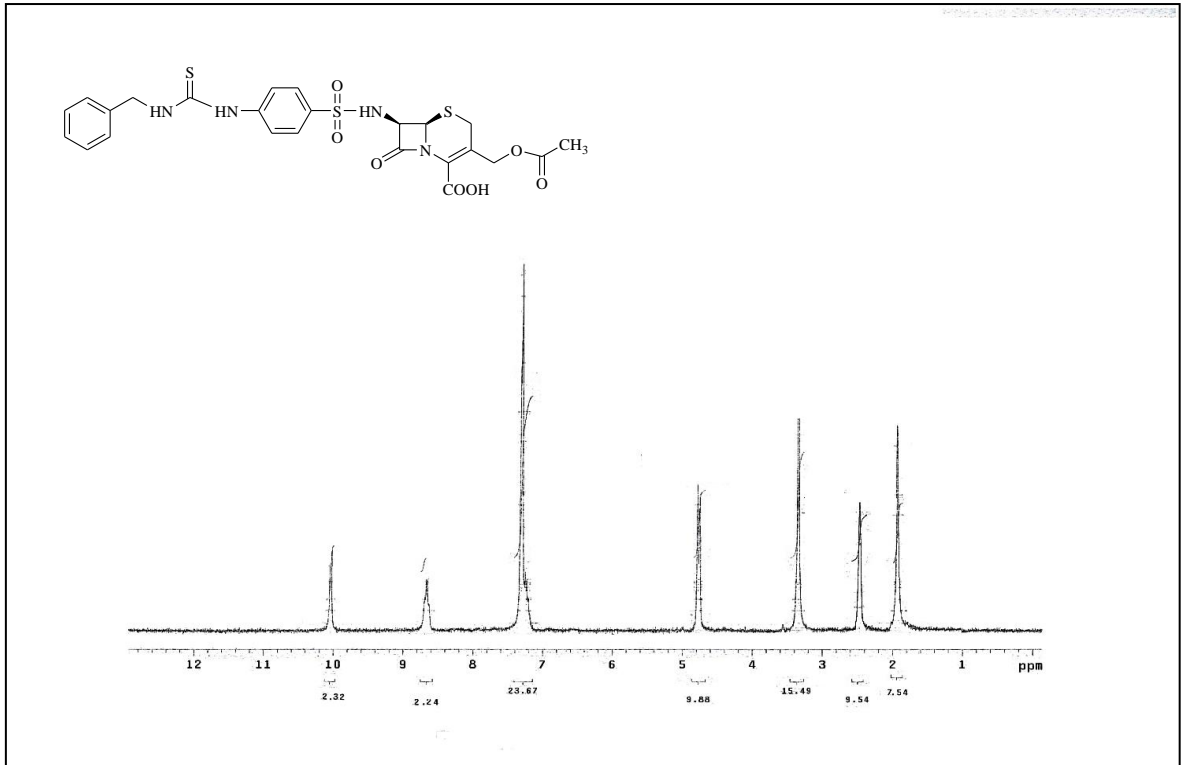


Ek Şekil 30. 64 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu





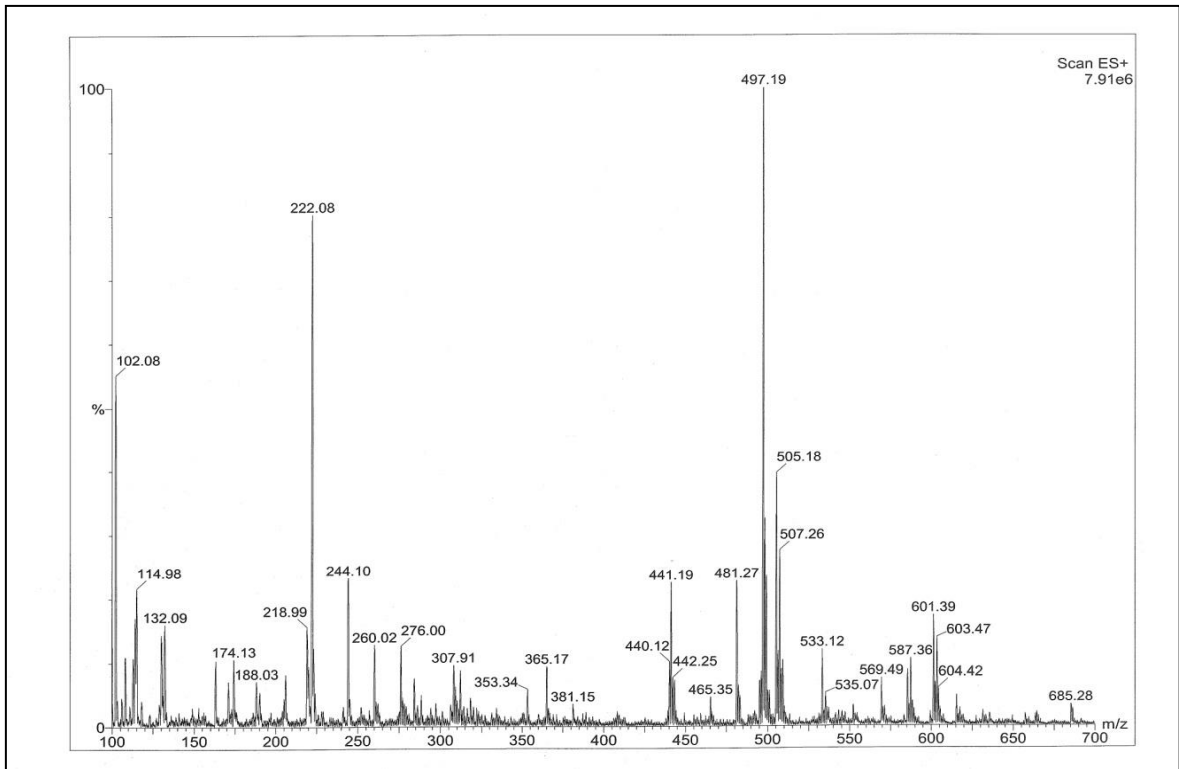
Ek Şekil 31. 65 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



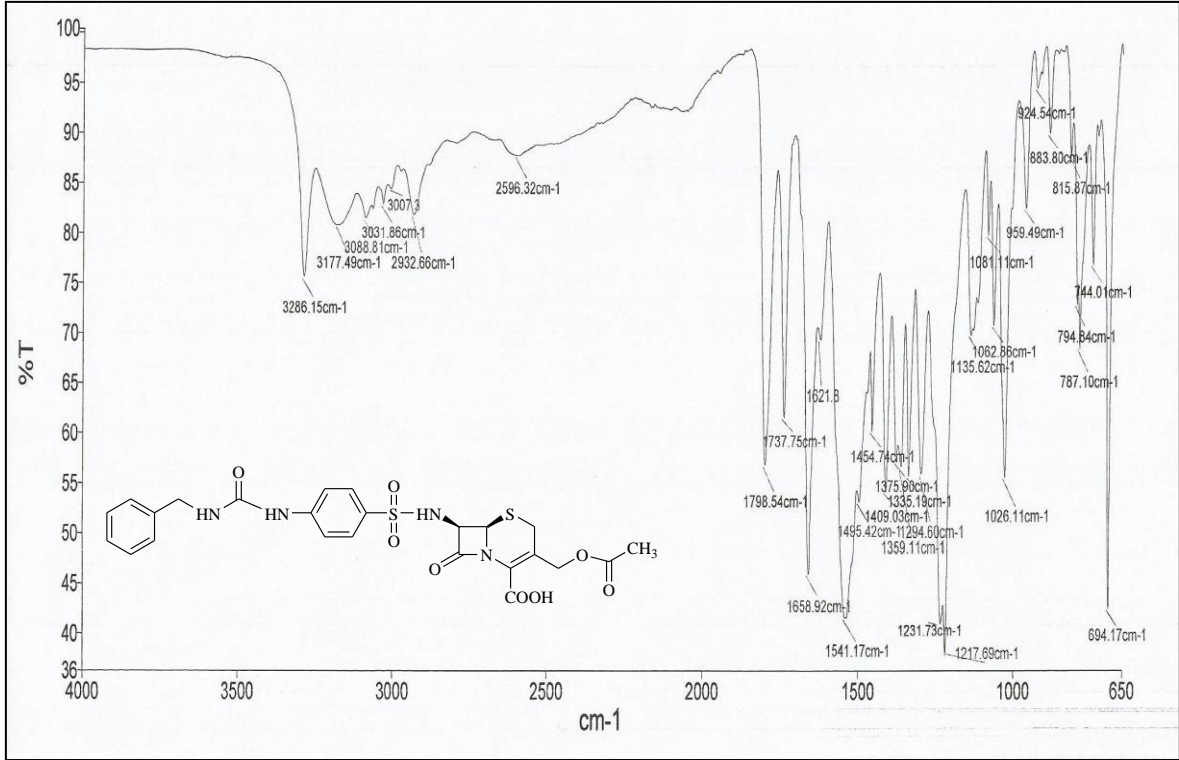
Ek Şekil 32. 65 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



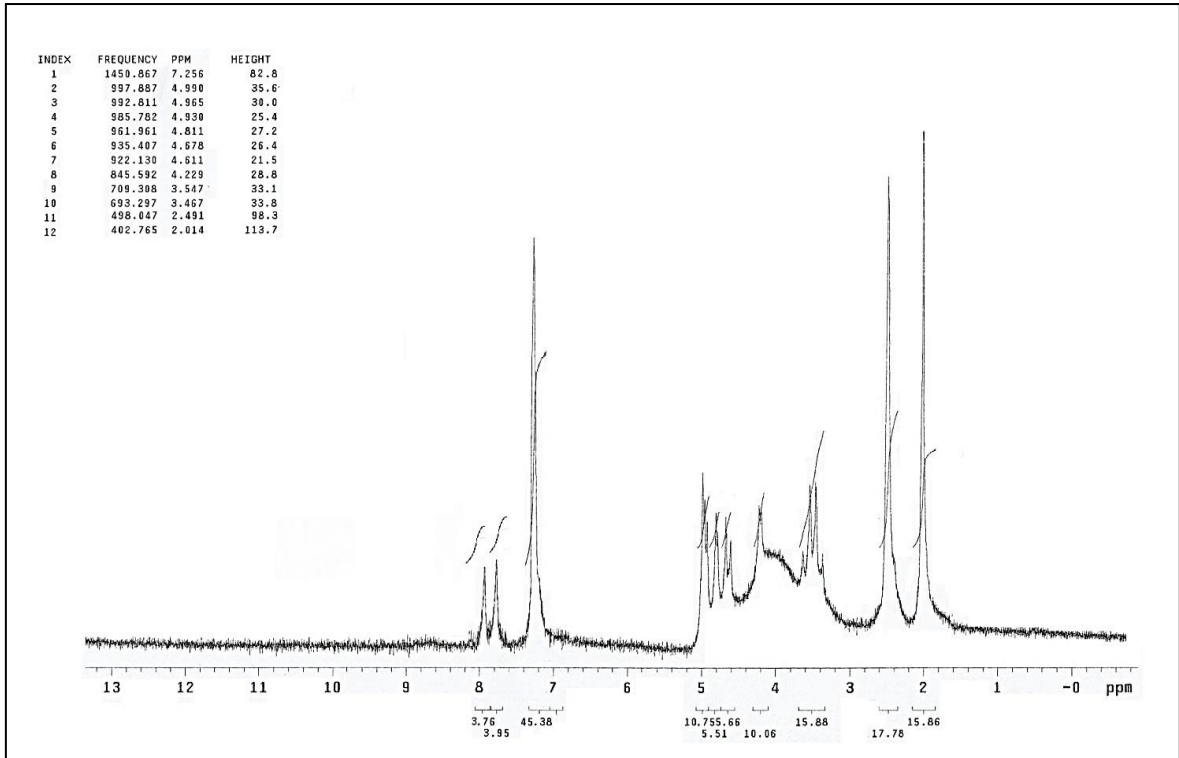
Ek Şekil 33. 65 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



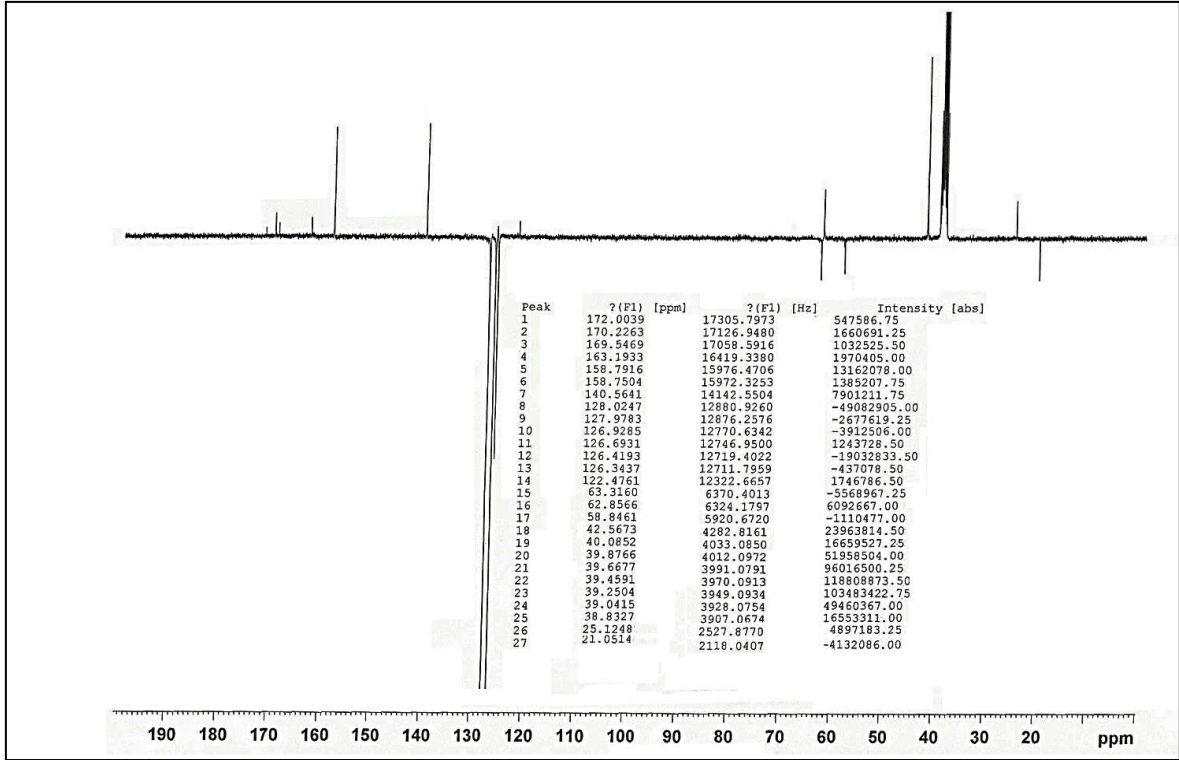
Ek Şekil 34. 65 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



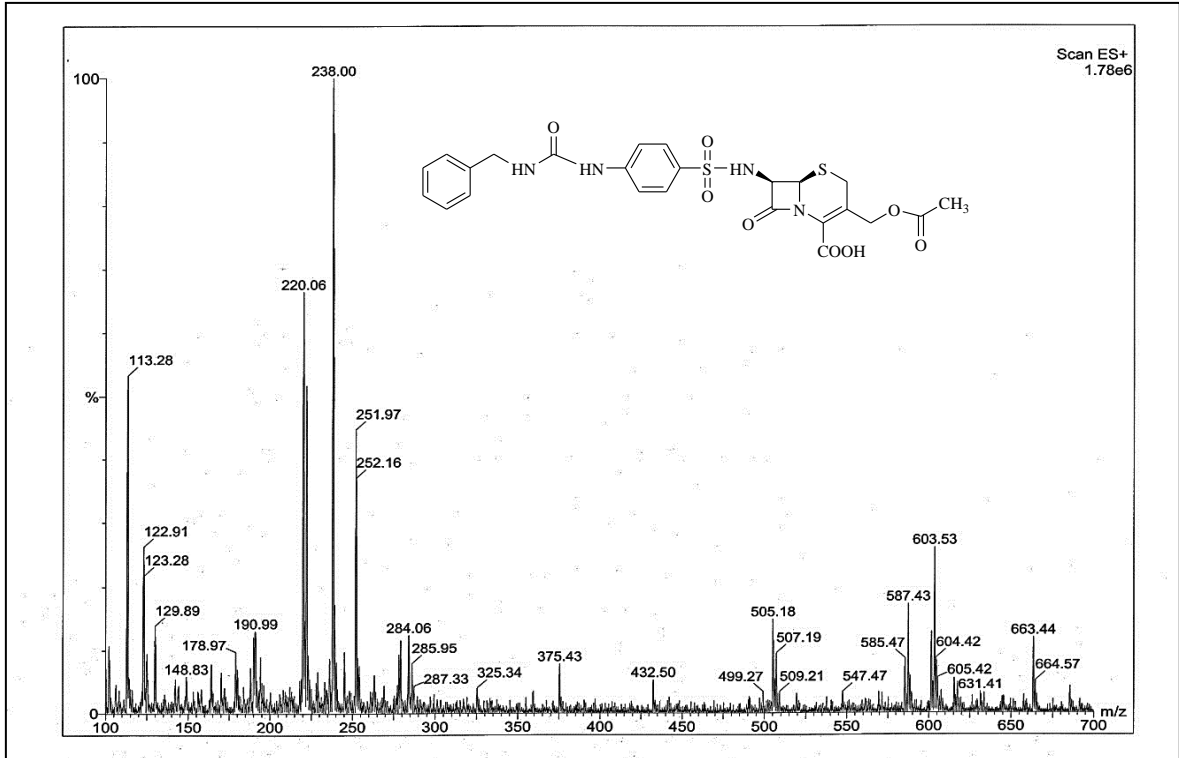
Ek Şekil 35. 66 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



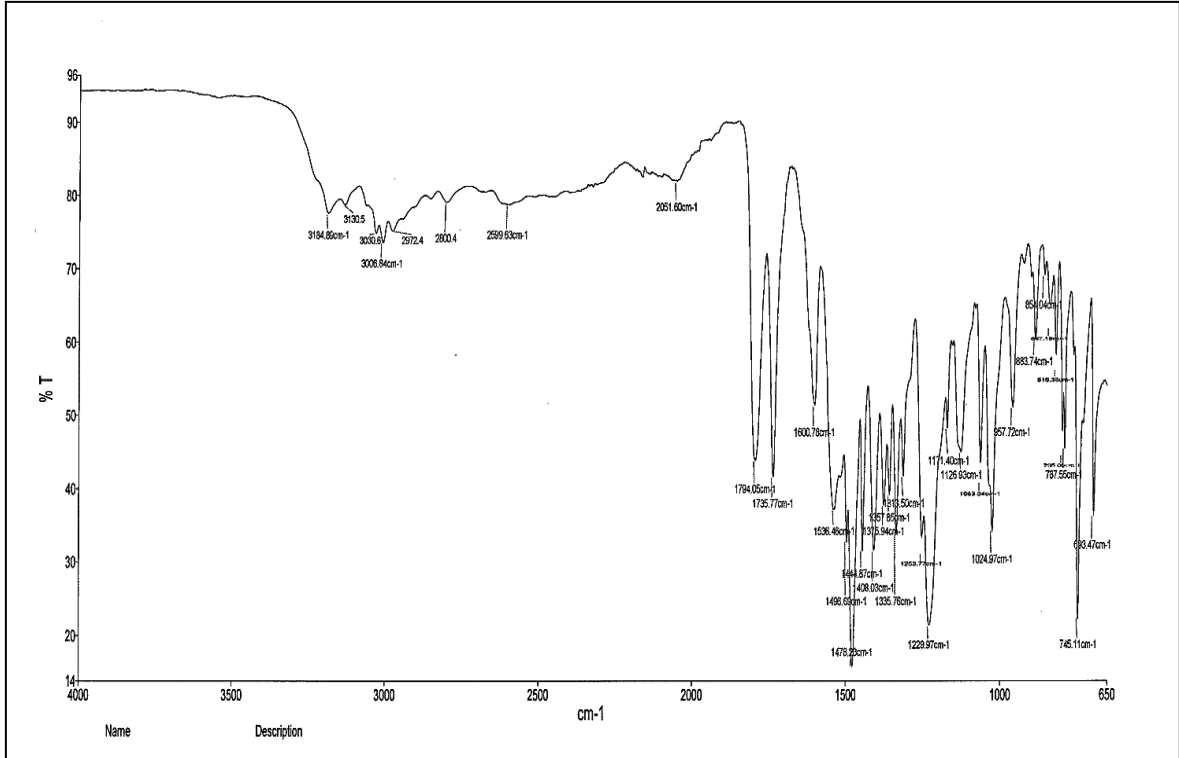
Ek Şekil 36. 66 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



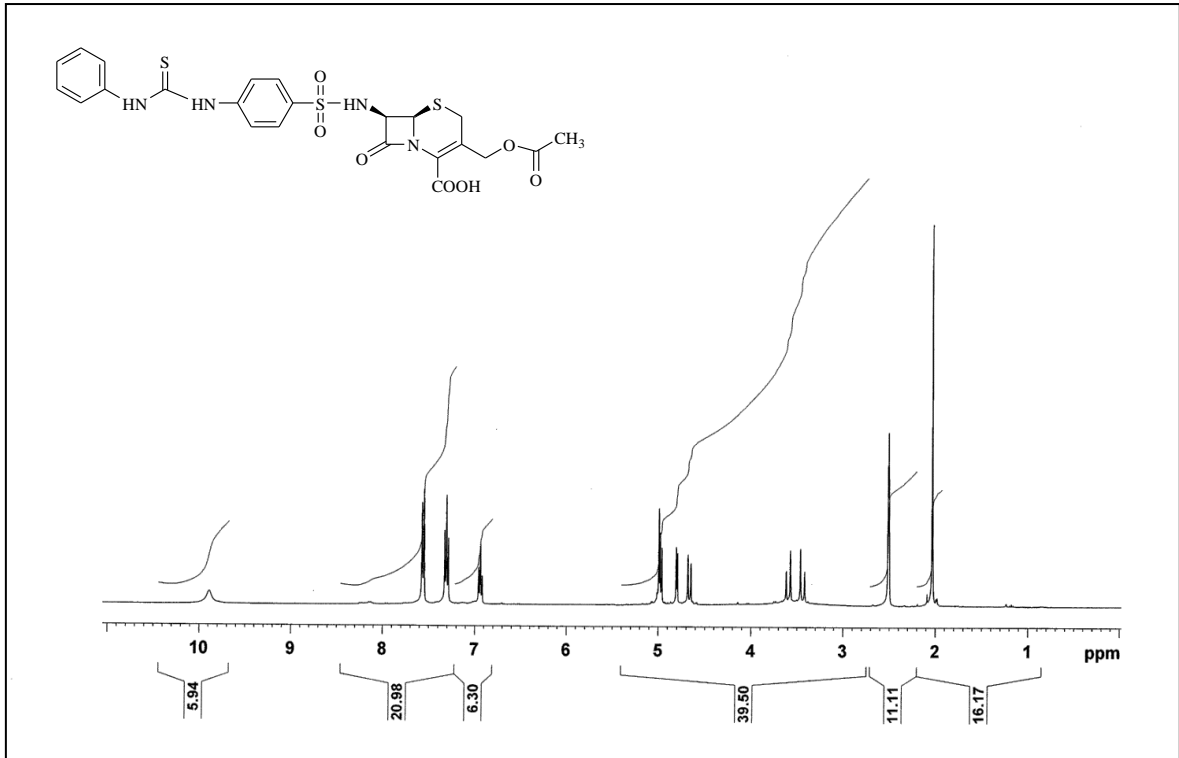
Ek Şekli 37. 66 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



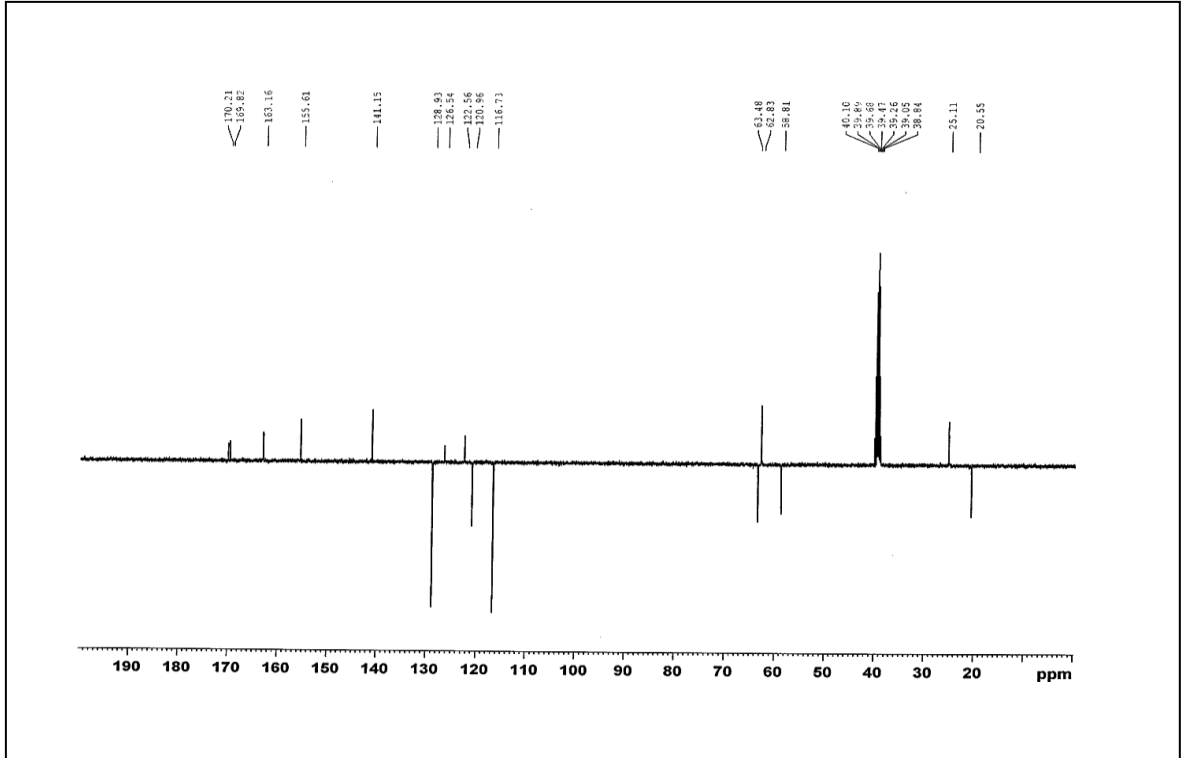
Ek Şekil 38. 66 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



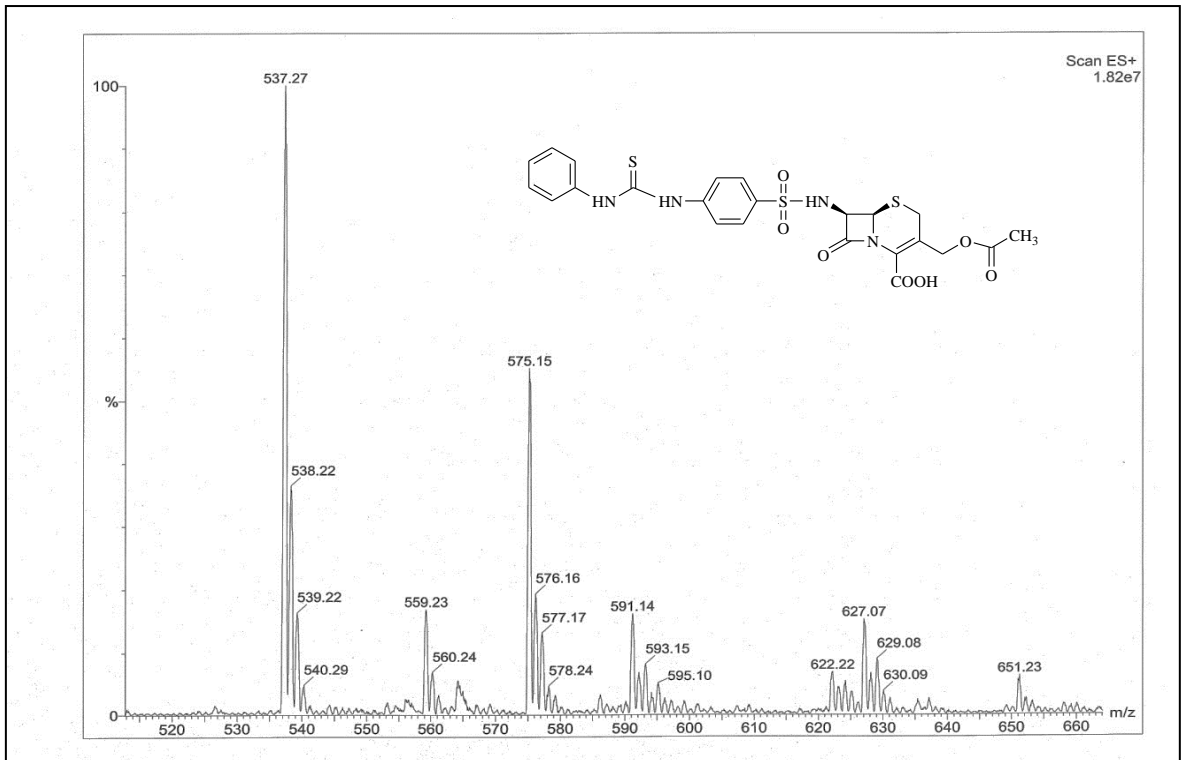
Ek Şekil 39. 67 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



Ek Şekil 40. 67 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

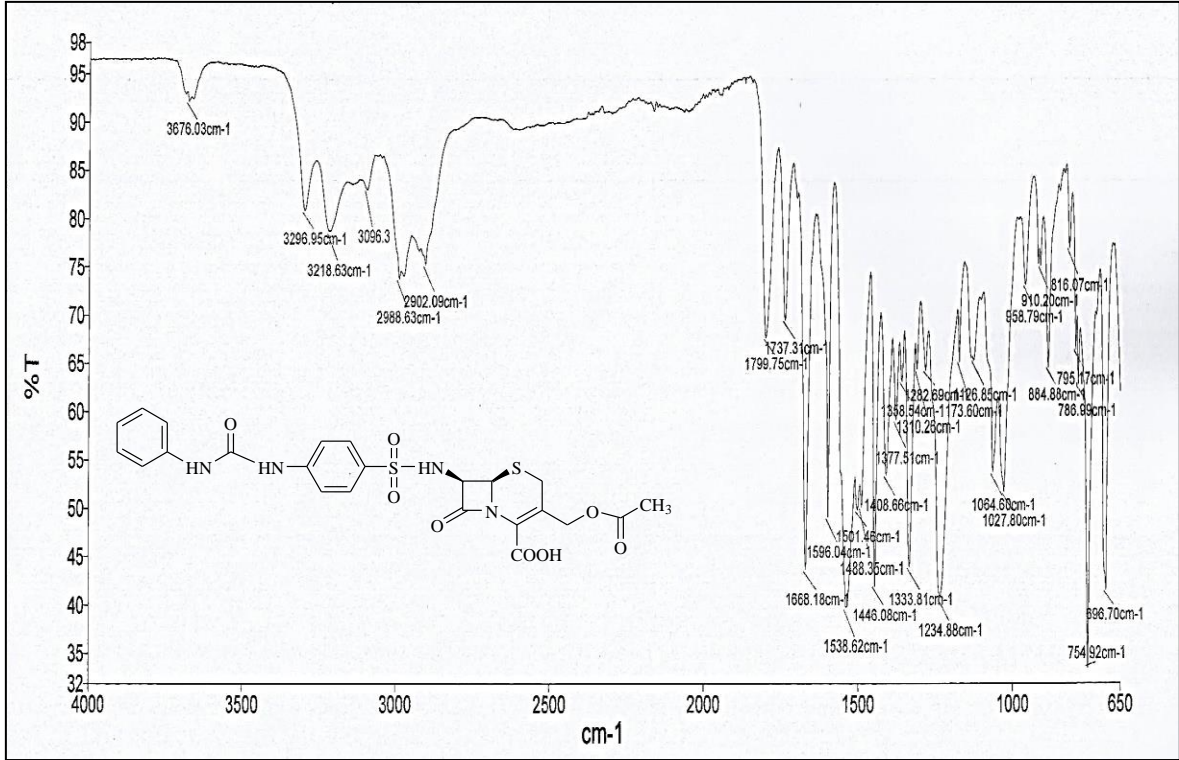


Ek Şekil 41. 67 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)

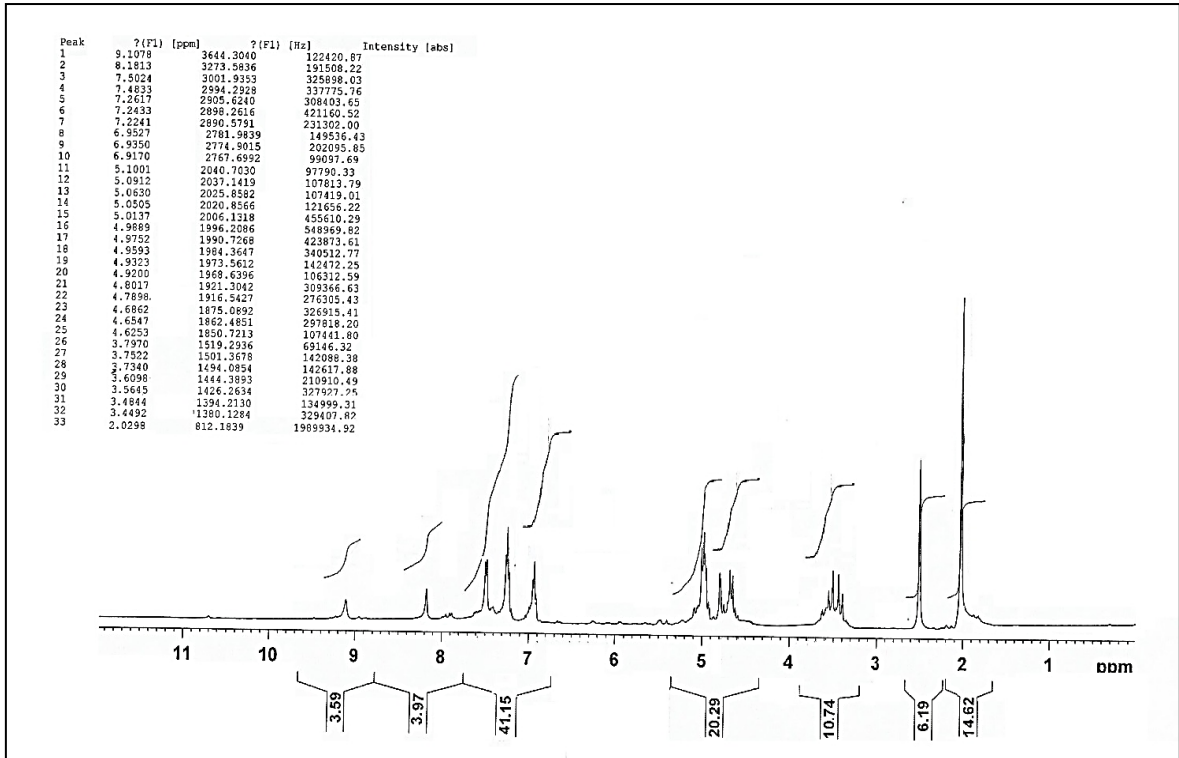


Ek Şekil 42. 67 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

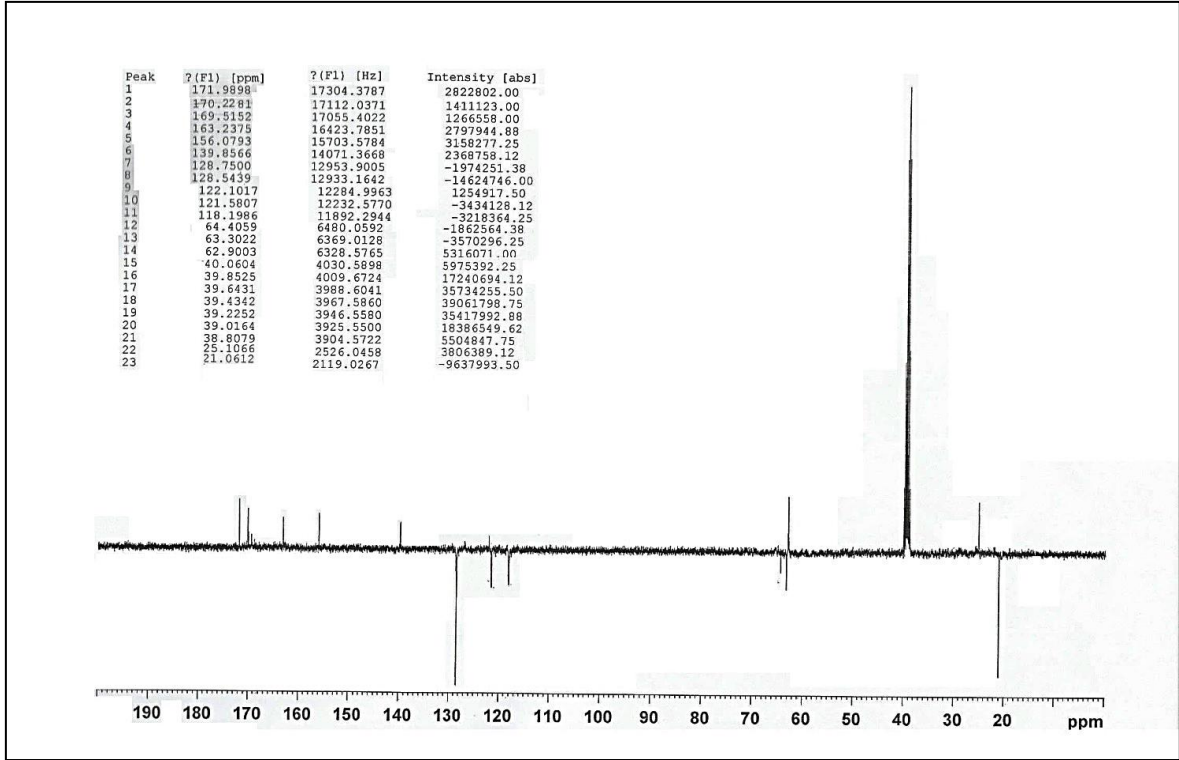




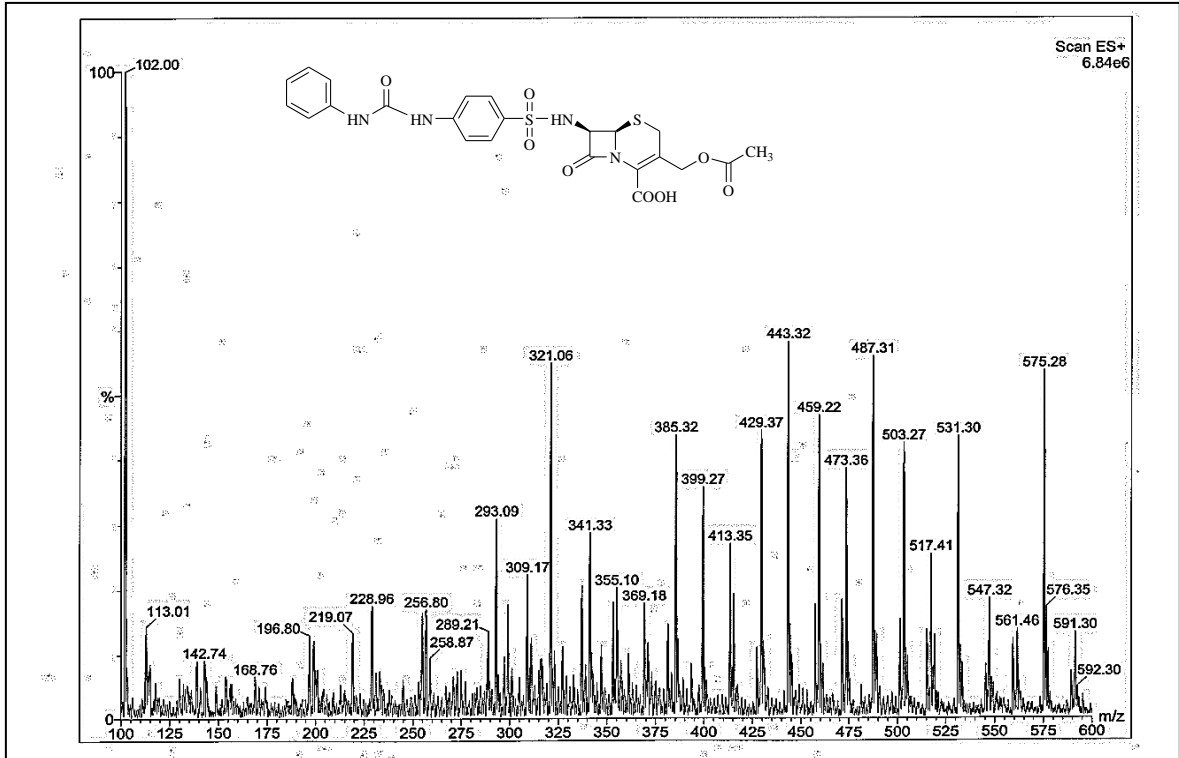
Ek Şekil 43. 68 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $v_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



Ek Şekil 44. 68 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)

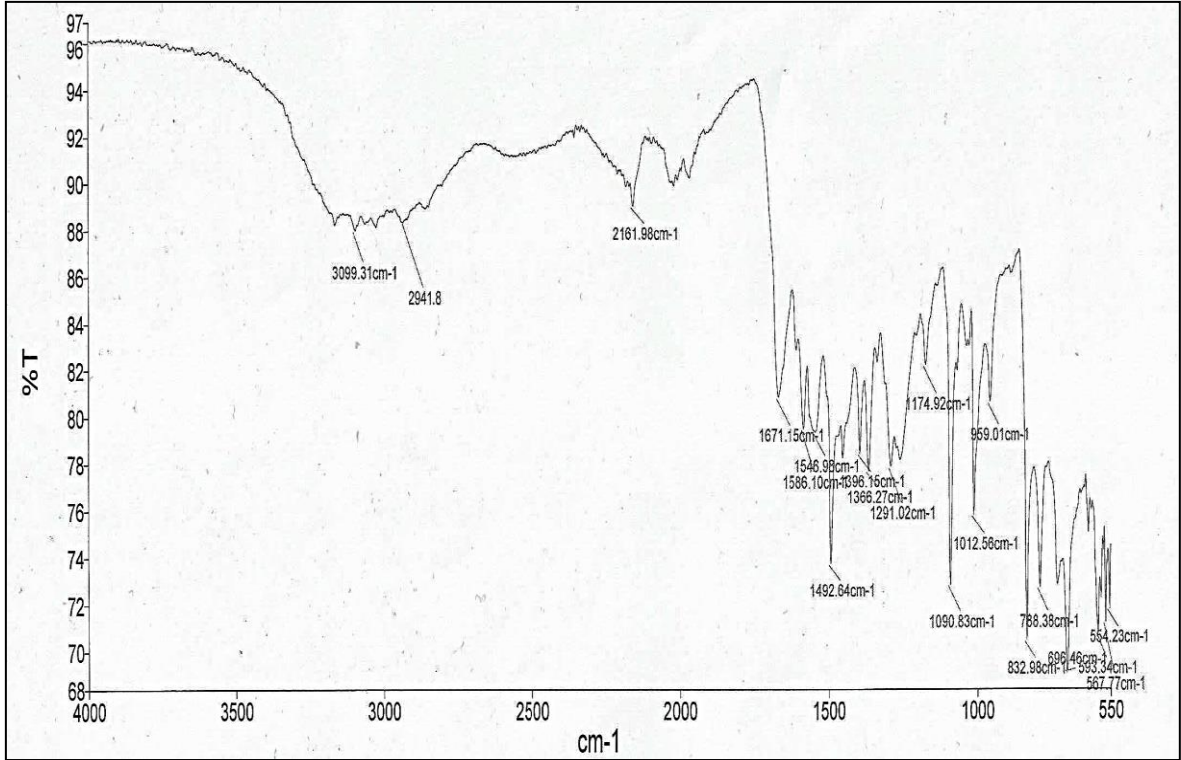


Ek Şekil 45. 68 Nolu Bileşğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)

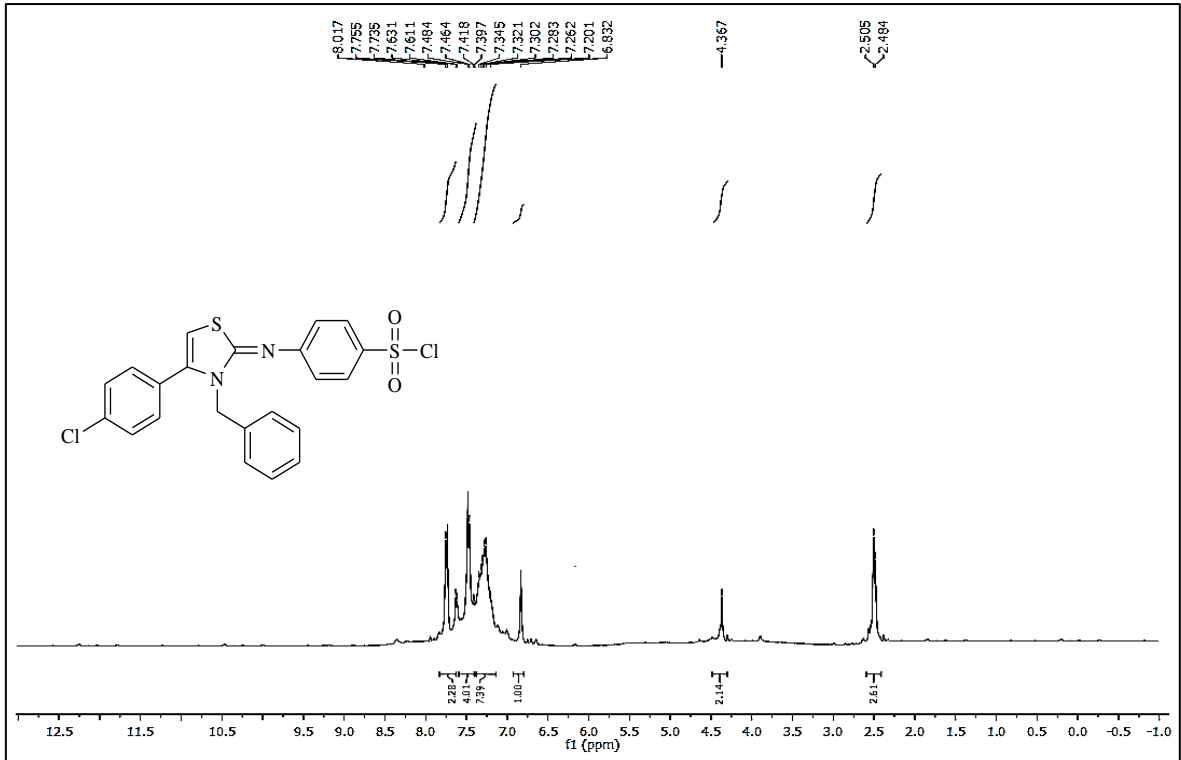


Ek Şekil 46. 68 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu

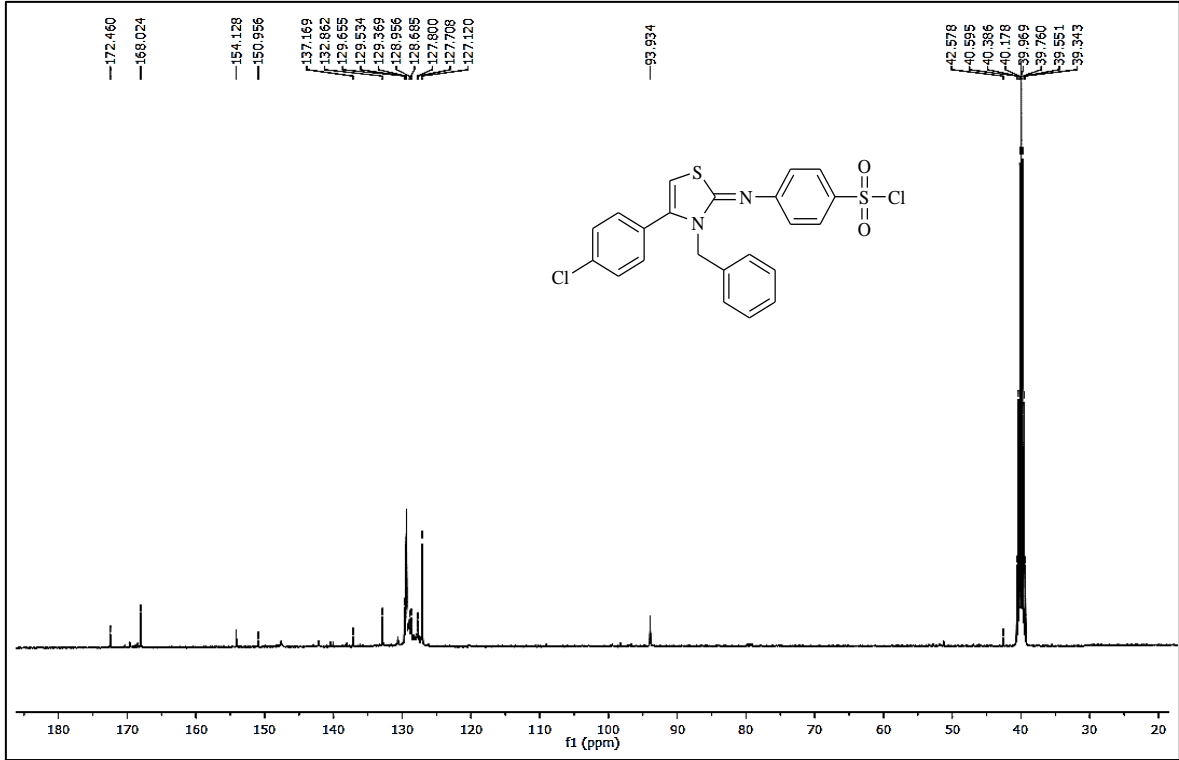




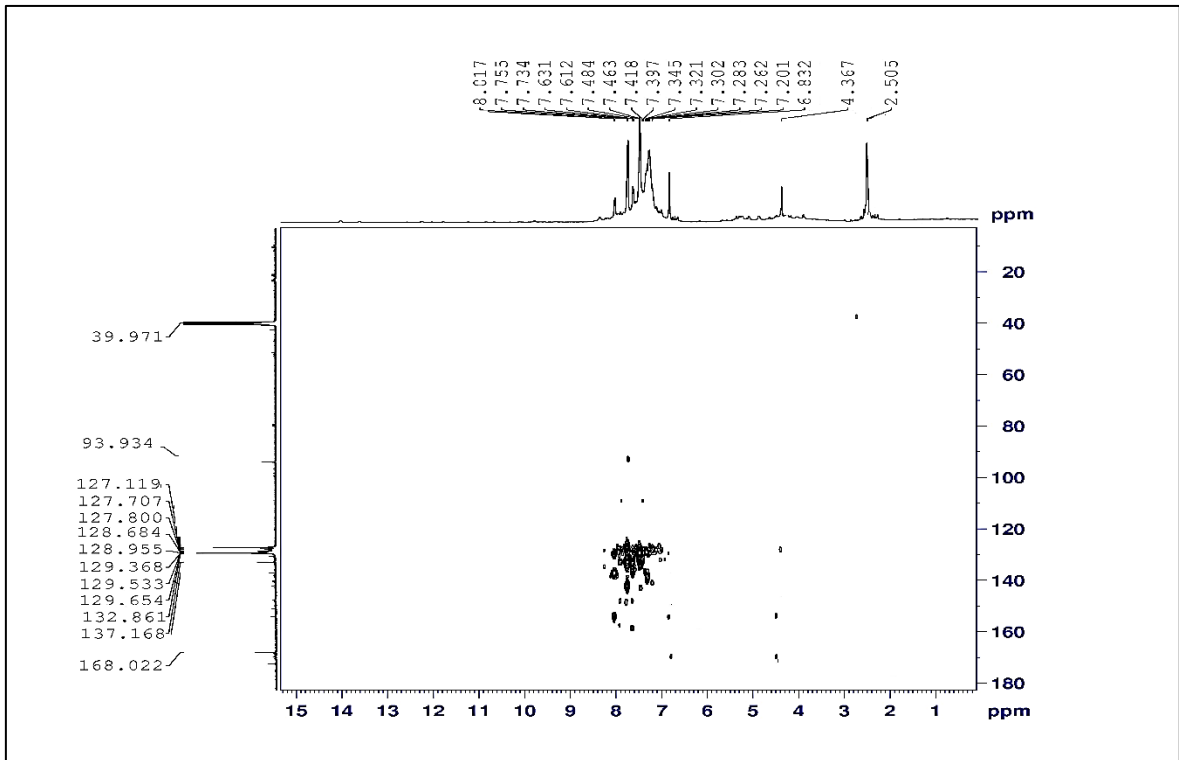
Ek Şekil 47. 69 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



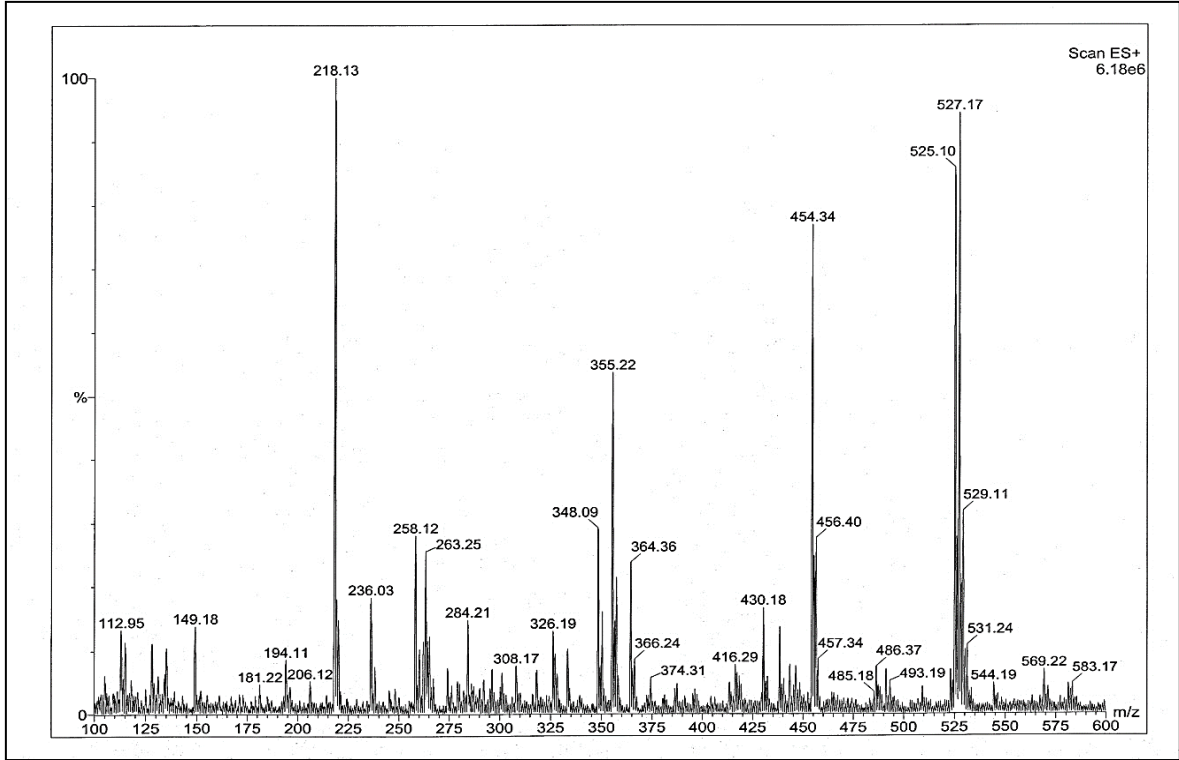
Ek Şekil 48. 69 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



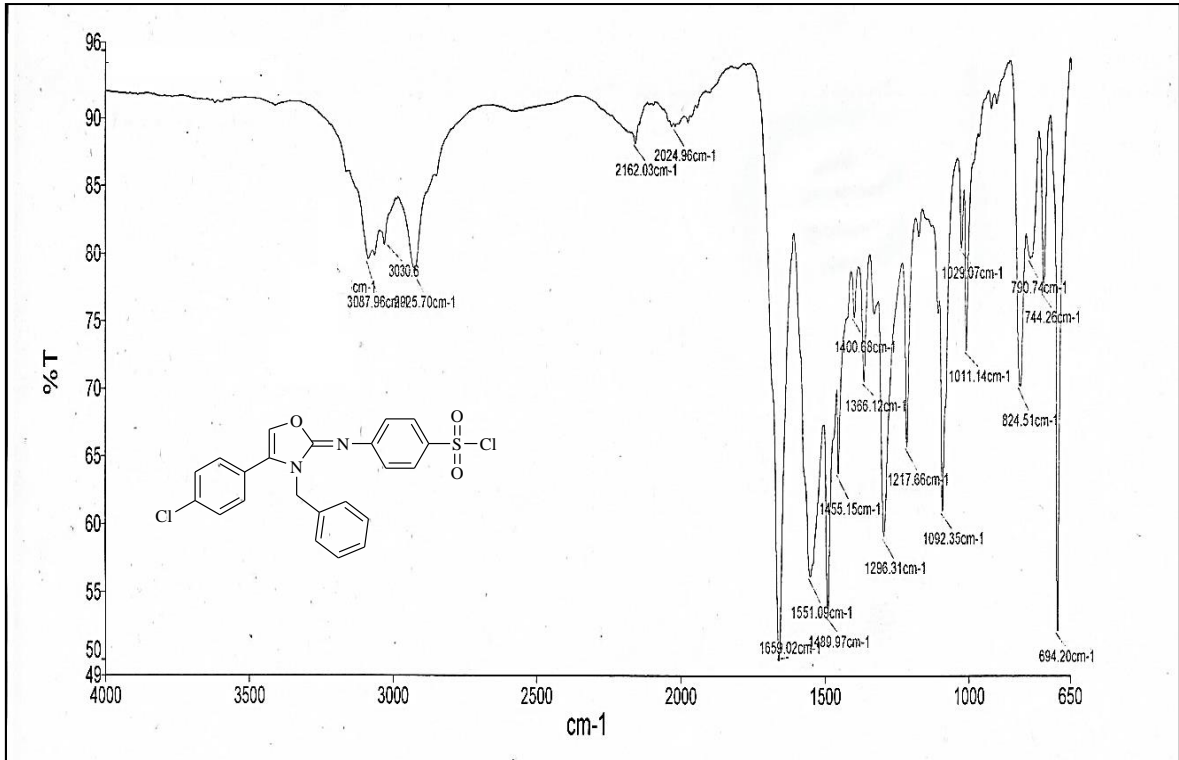
Ek Şekil 49. 69 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

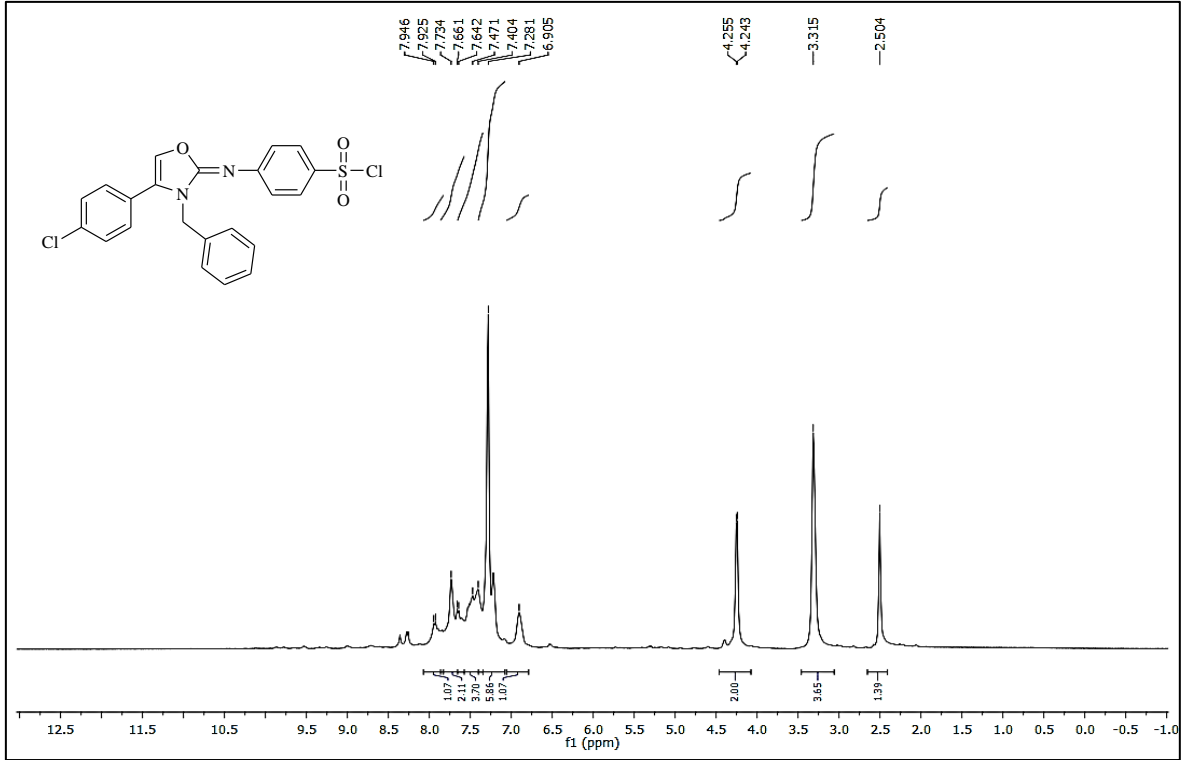


Ek Şekil 50. 69 Nolu Bileşiğinin HMBC-2D Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

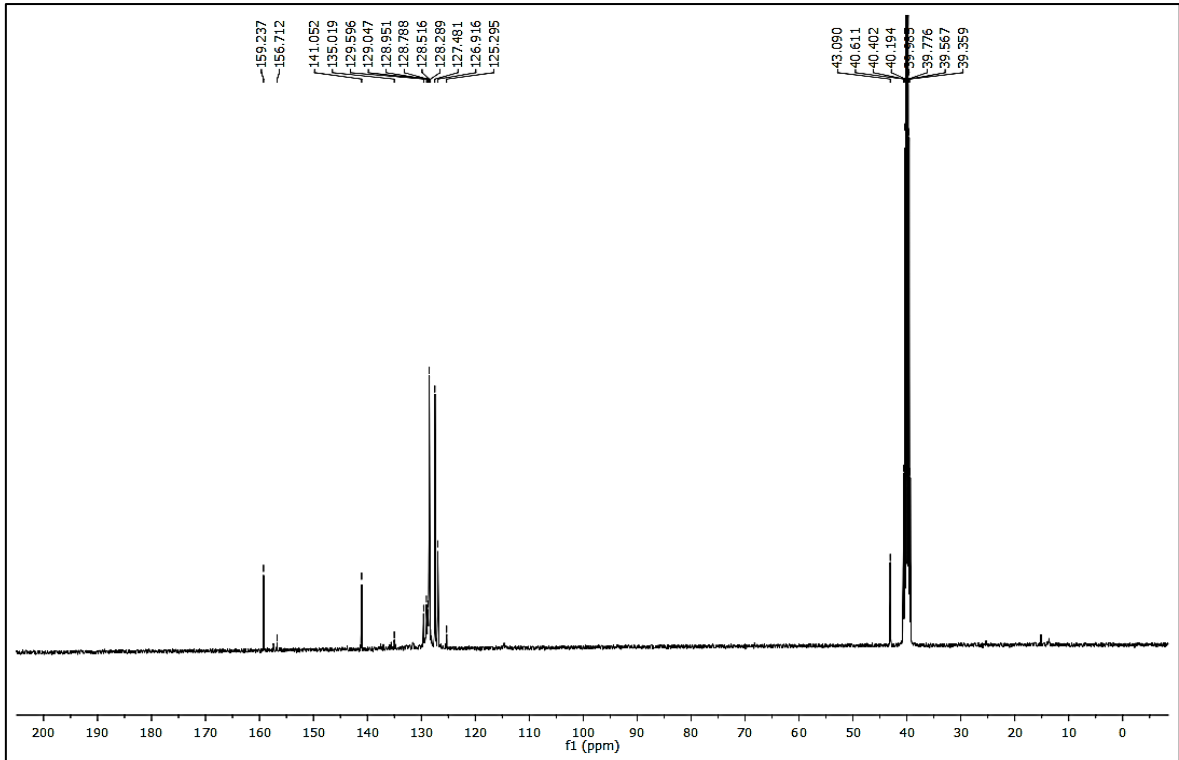


Ek Şekil 51. 69 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

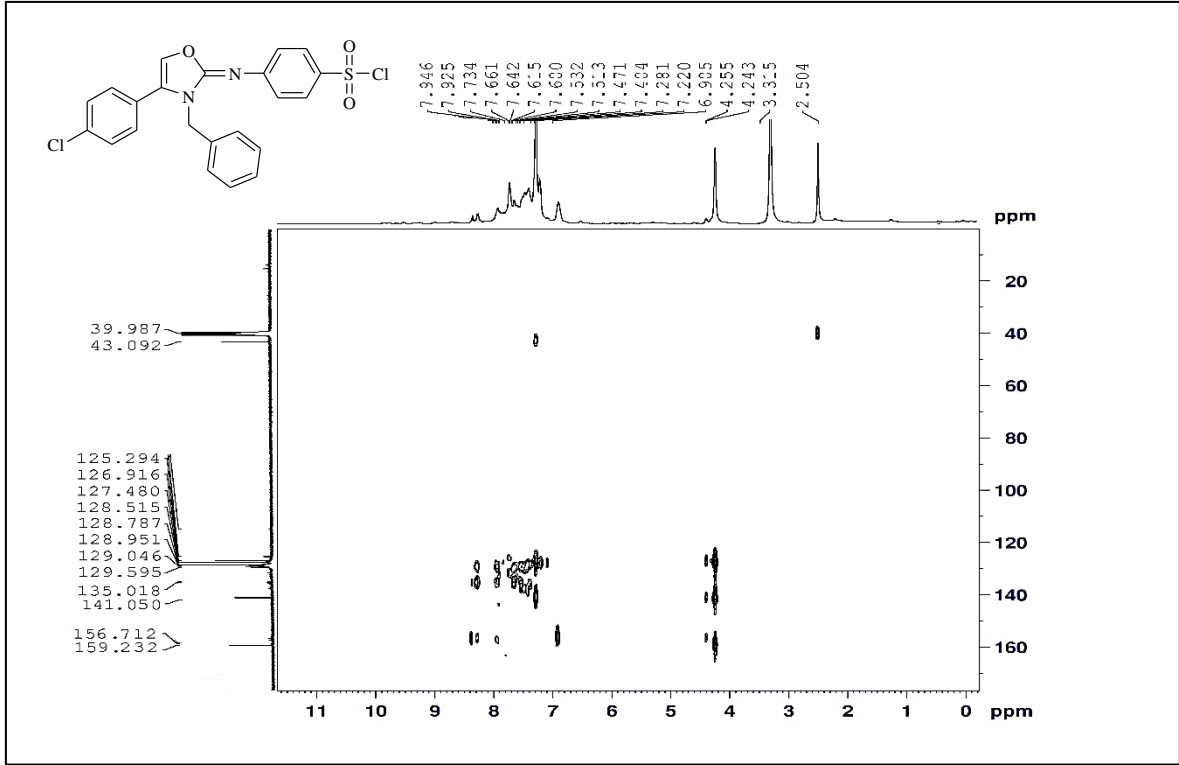
Ek Şekil 52. 70 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $v_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



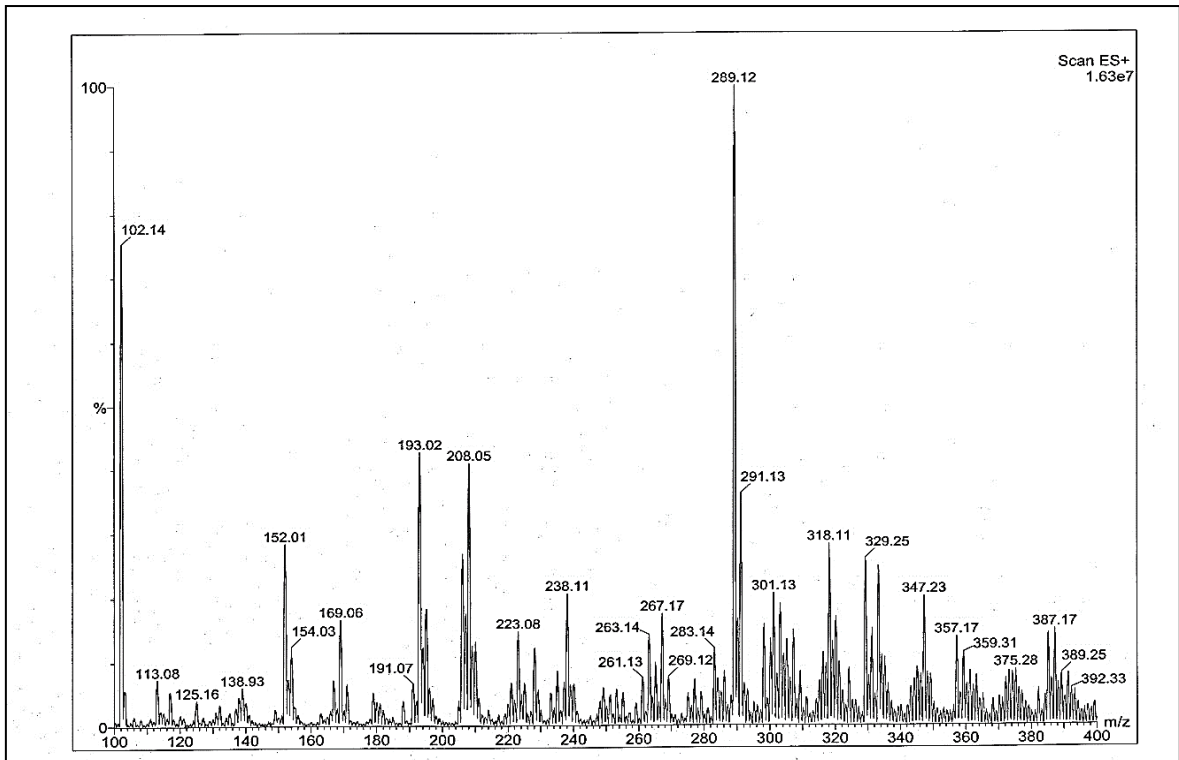
Ek Şekil 53. 70 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)



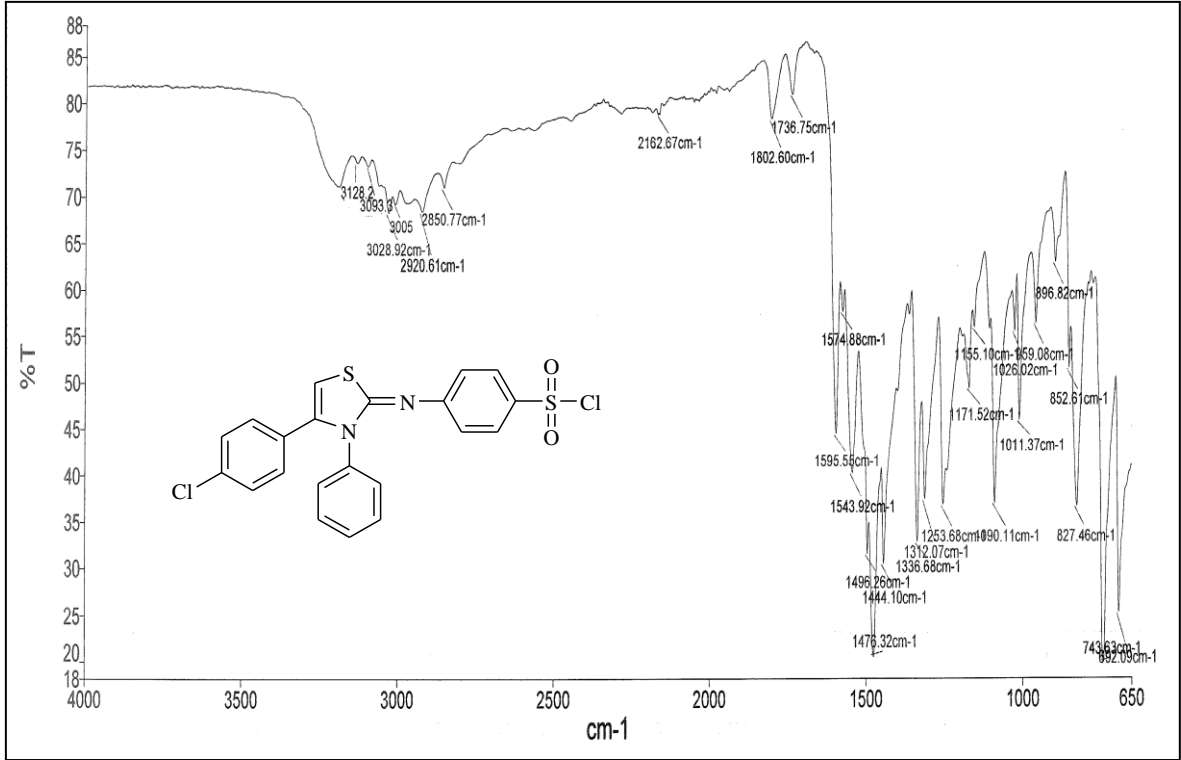
Ek Şekil 54. 70 Nolu Bileşiğin <sup>13</sup>C NMR Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)



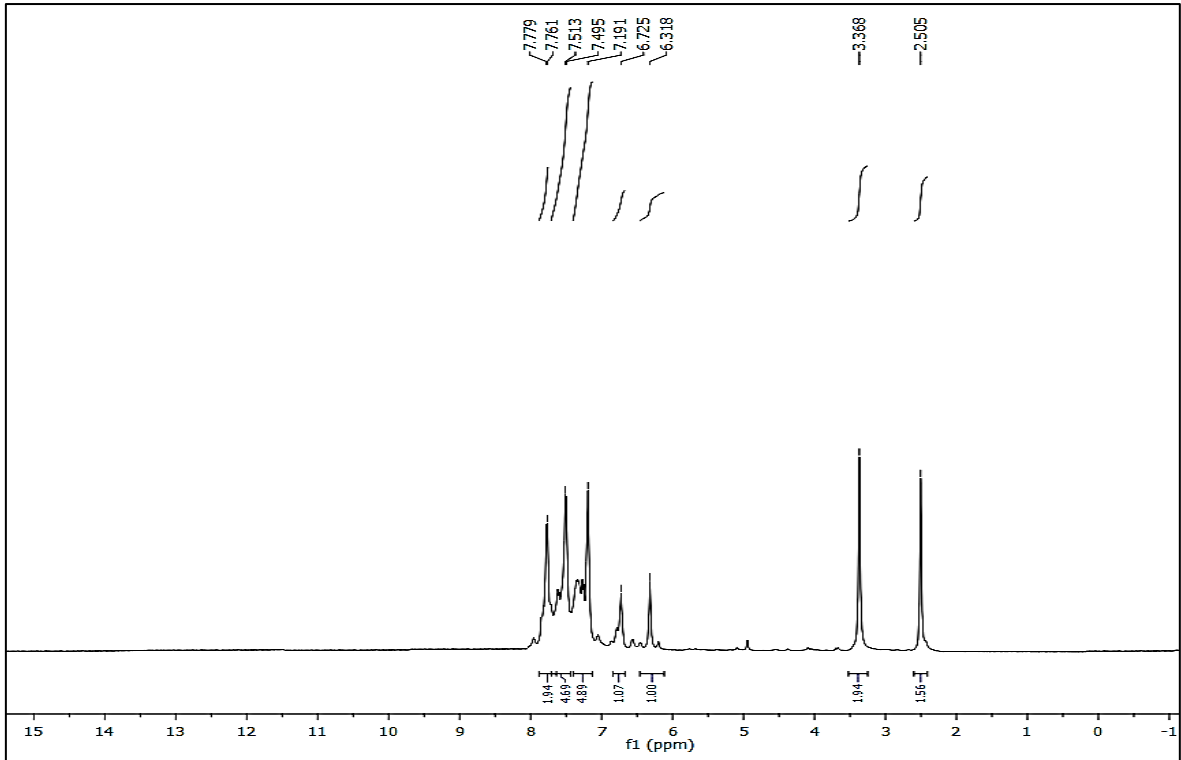
Ek Şekil 55. 70 Nolu Bileşiğin HMBC-2D Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)



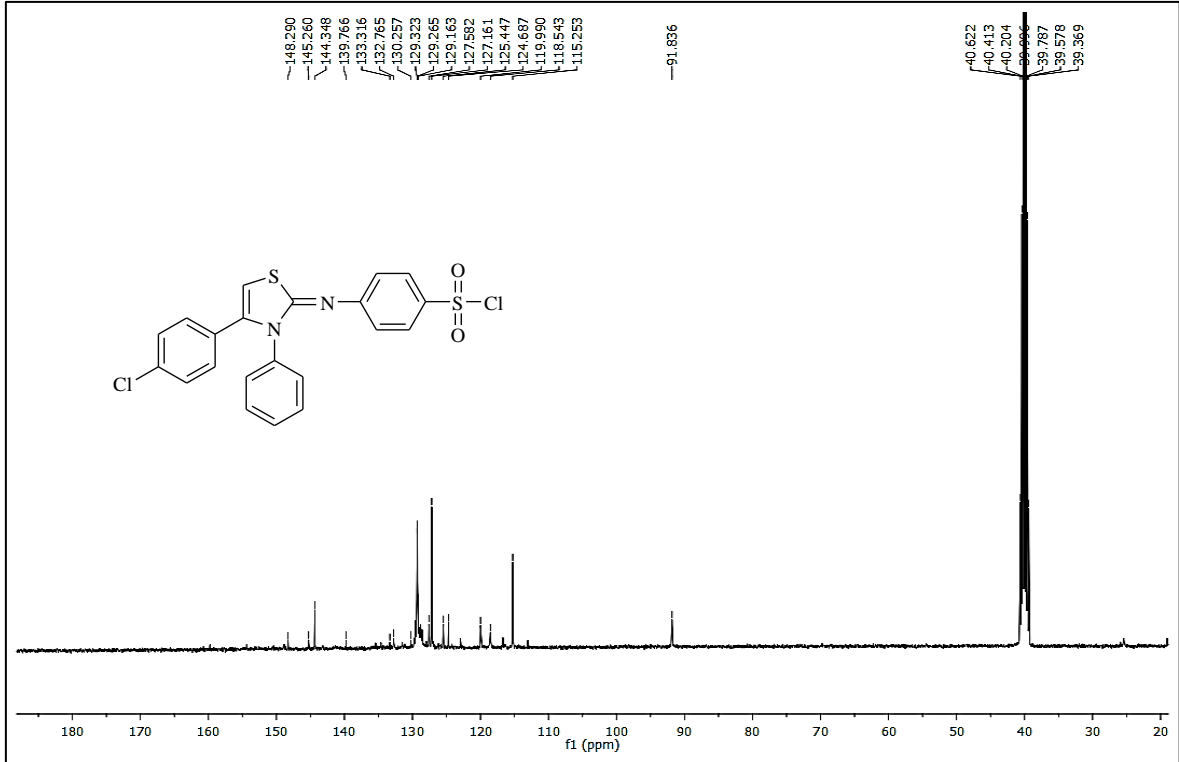
Ek Şekil 56. 70 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



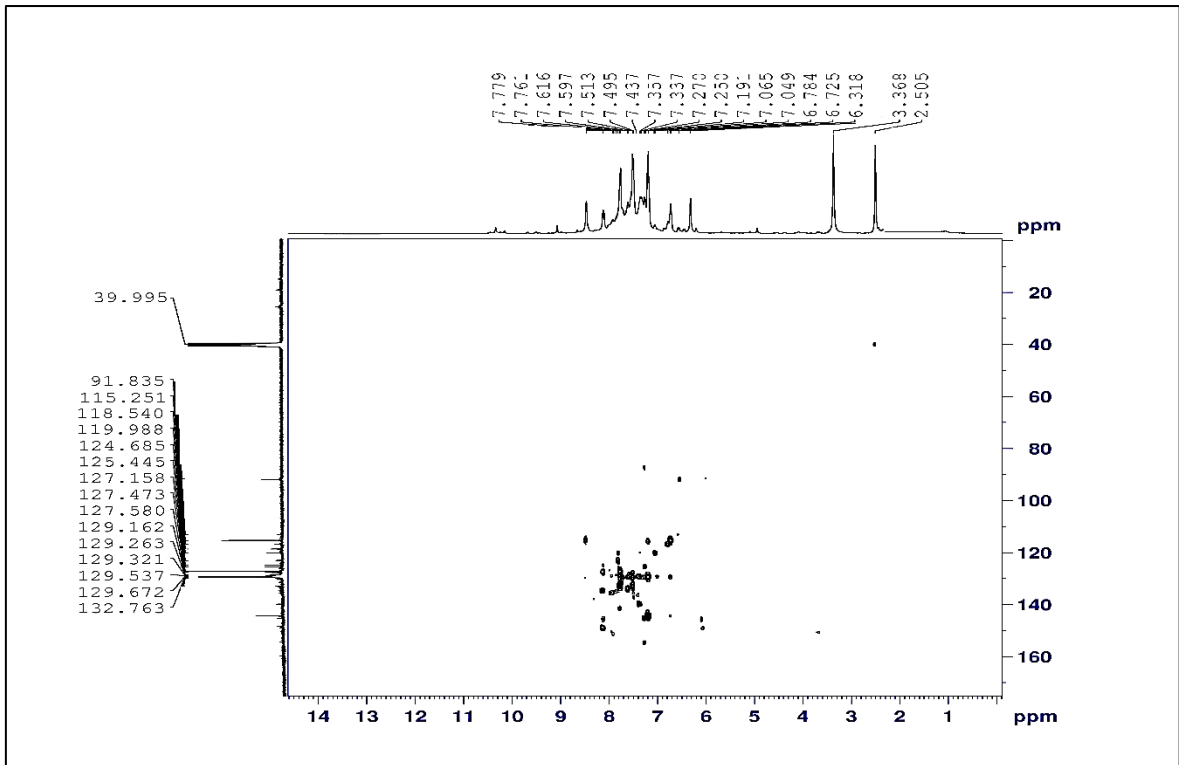
Ek Şekil 57. 71 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



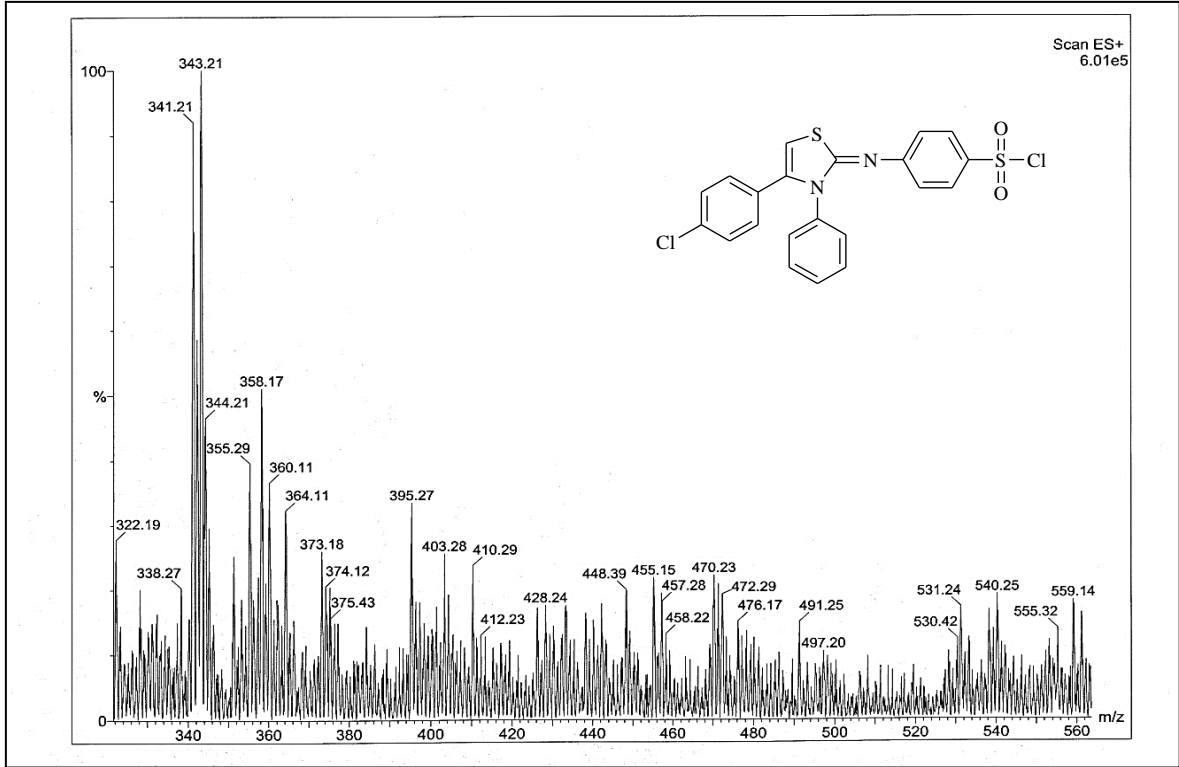
Ek Şekil 58. 71 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)



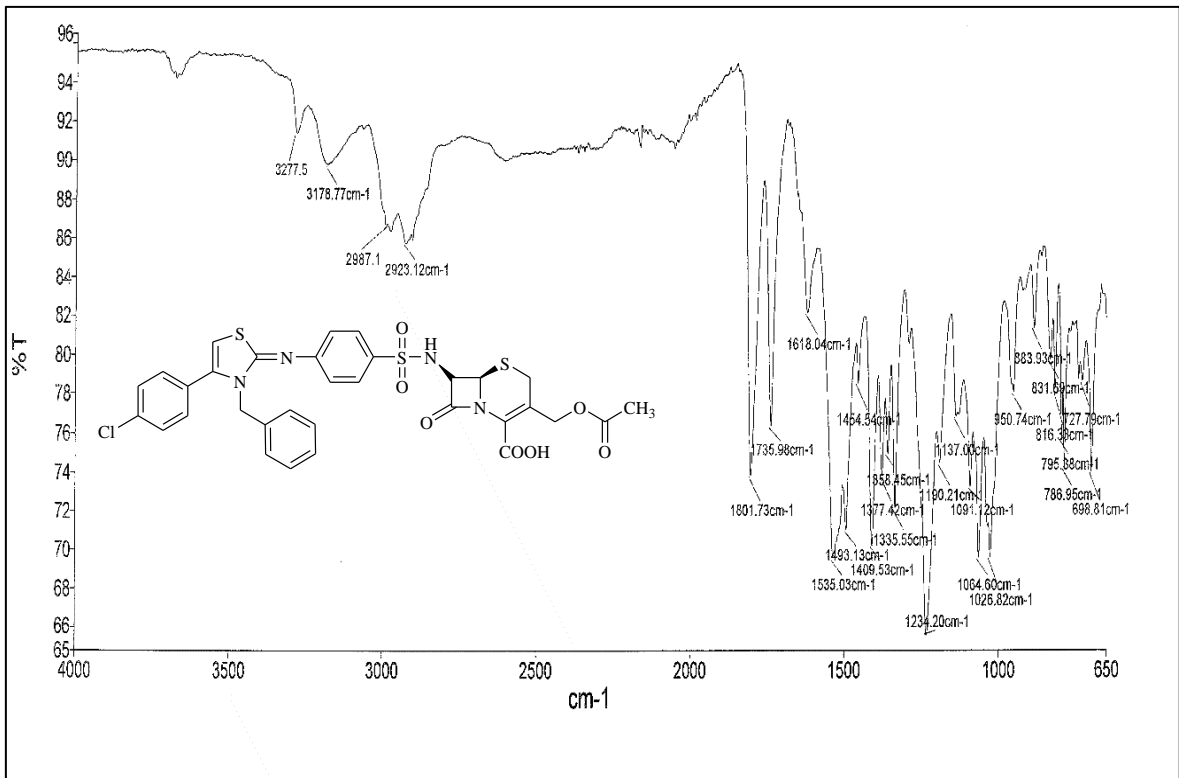
Ek Şekil 59. 71 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



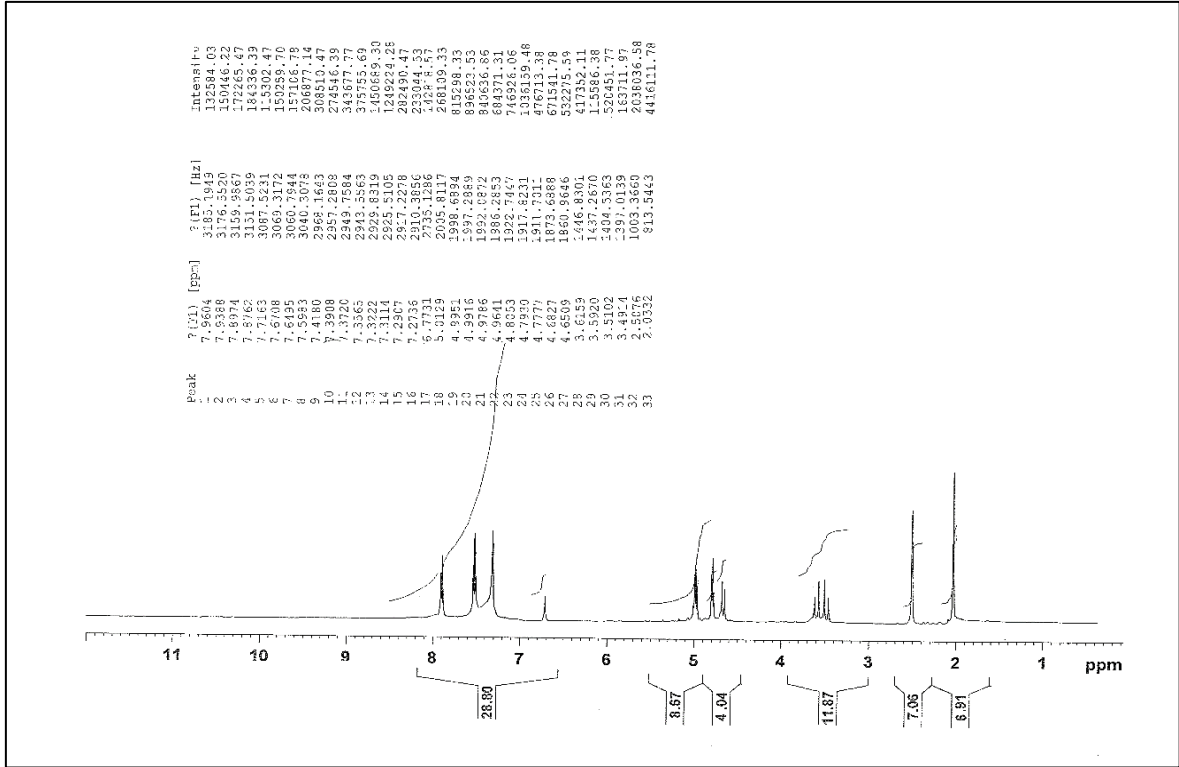
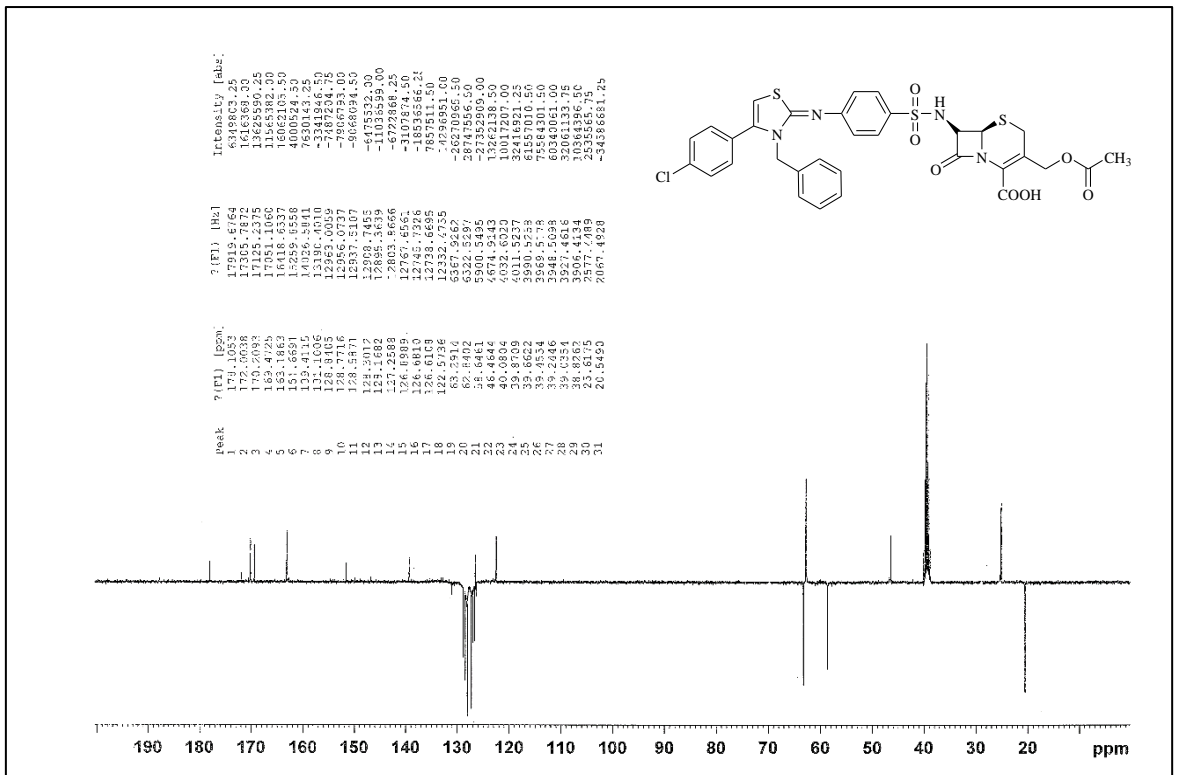
Ek Şekil 60. 71 Nolu Bileşiğinin HMBC-2D Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

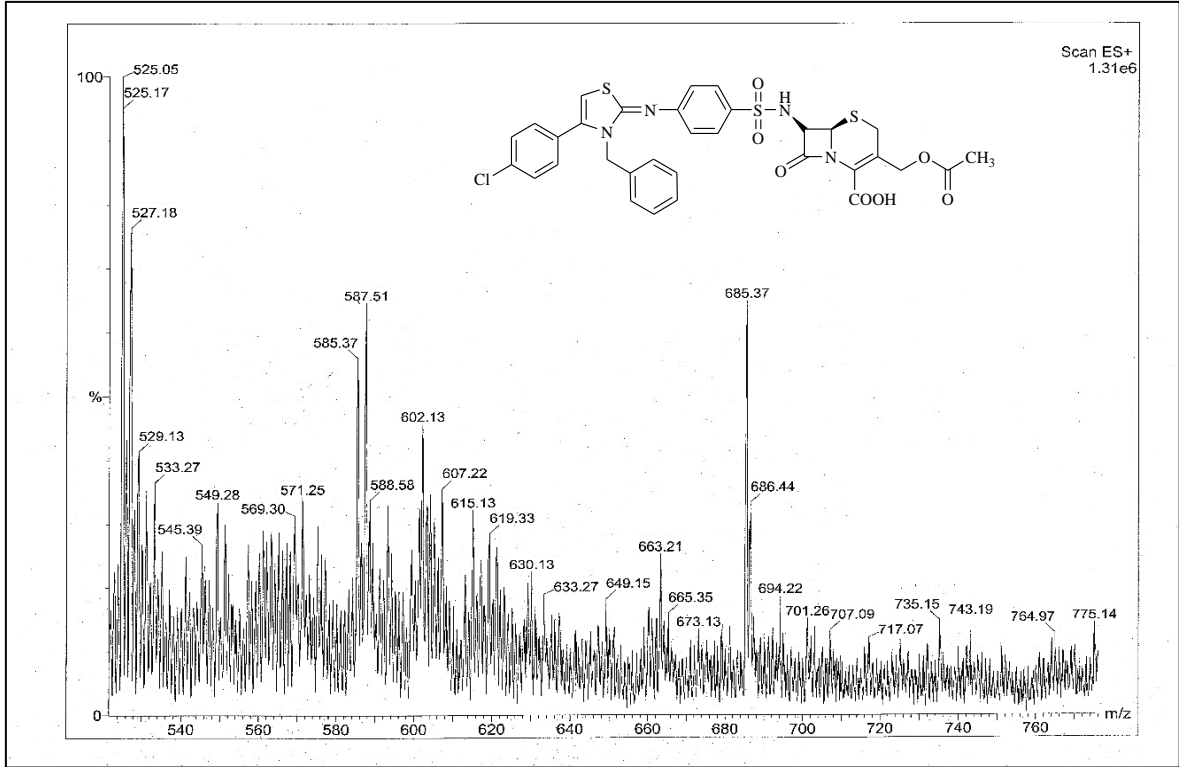


Ek Şekil 61. 71 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

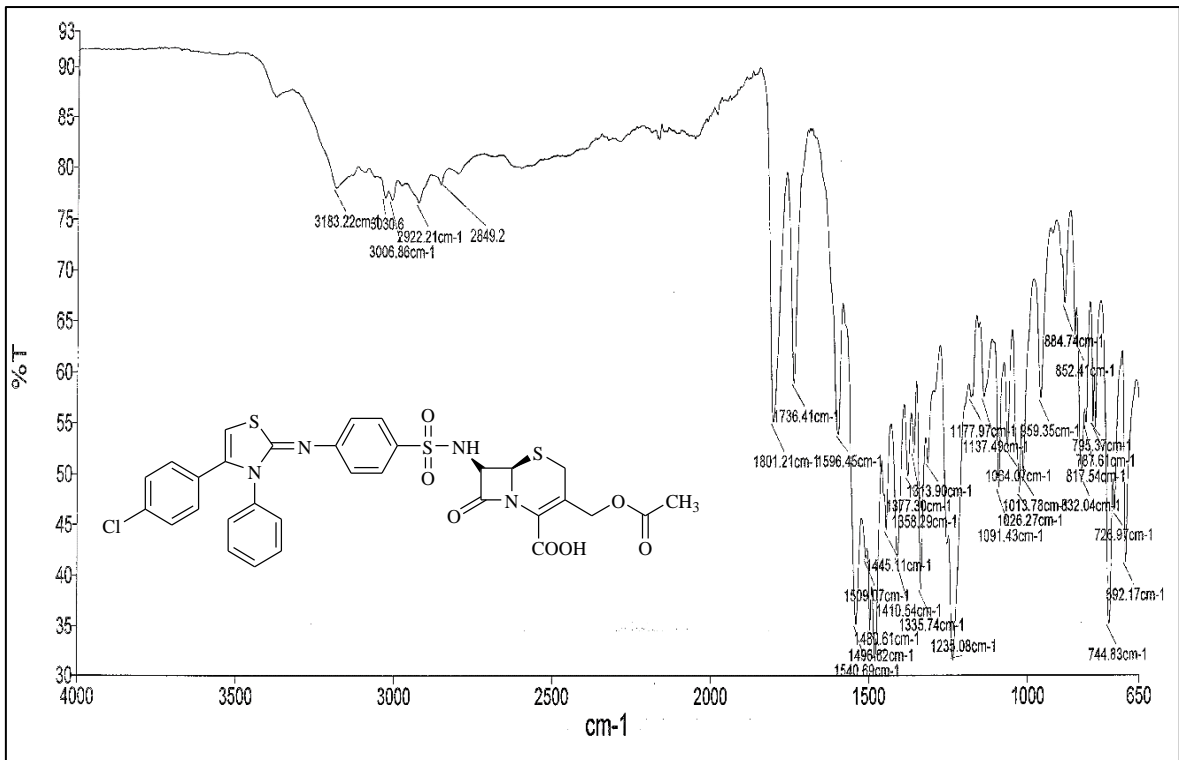
Ek Şekil 62. 72 Nolu Bileşiğin FT IR Spektromu ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )

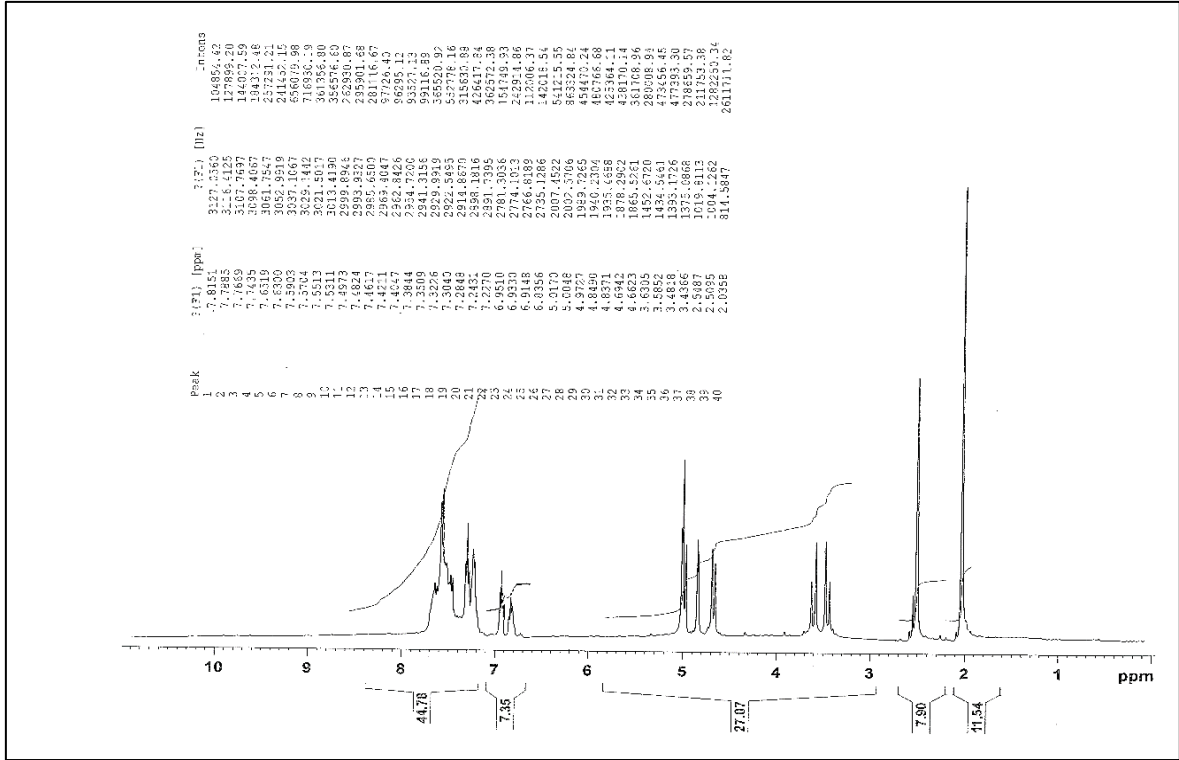


Ek Şekil 63. 72 Nolu Bileşimin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)Ek Şekil 64. 72 Nolu Bileşimin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)

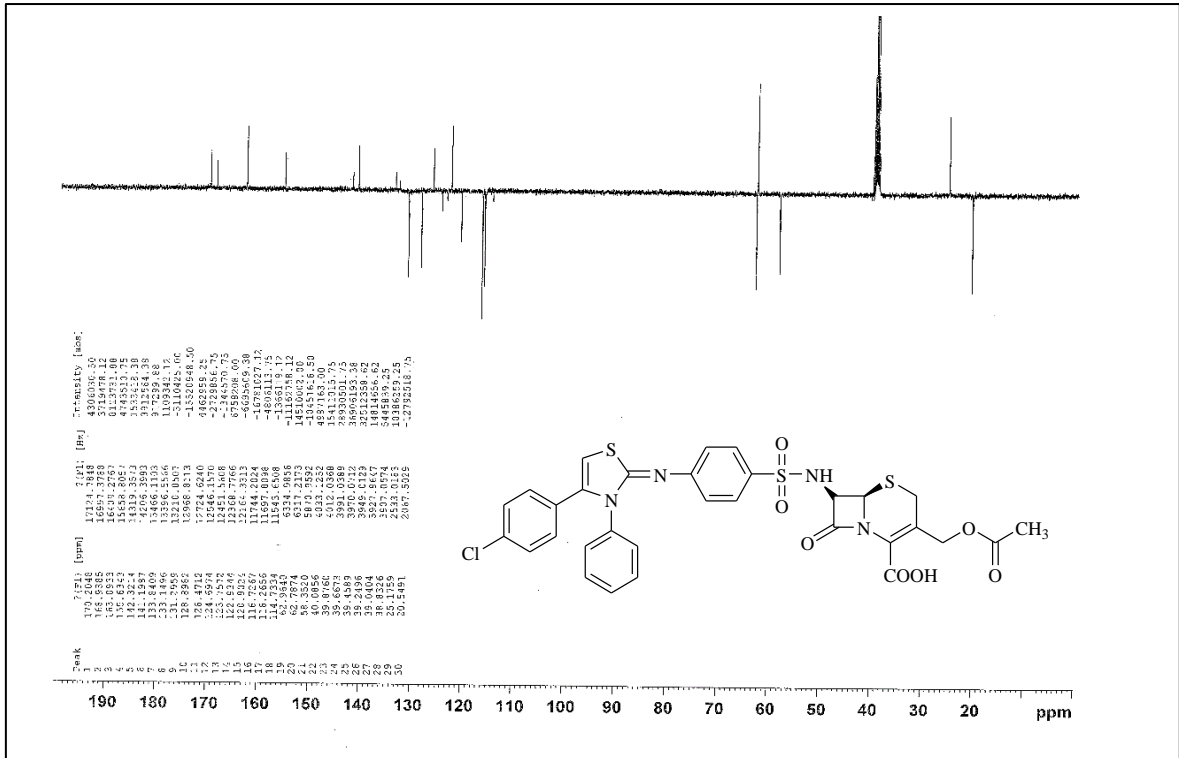


Ek Şekil 65. 72 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

Ek Şekil 66. 73 Nolu Bileşiğin FT IR Spektromu ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )

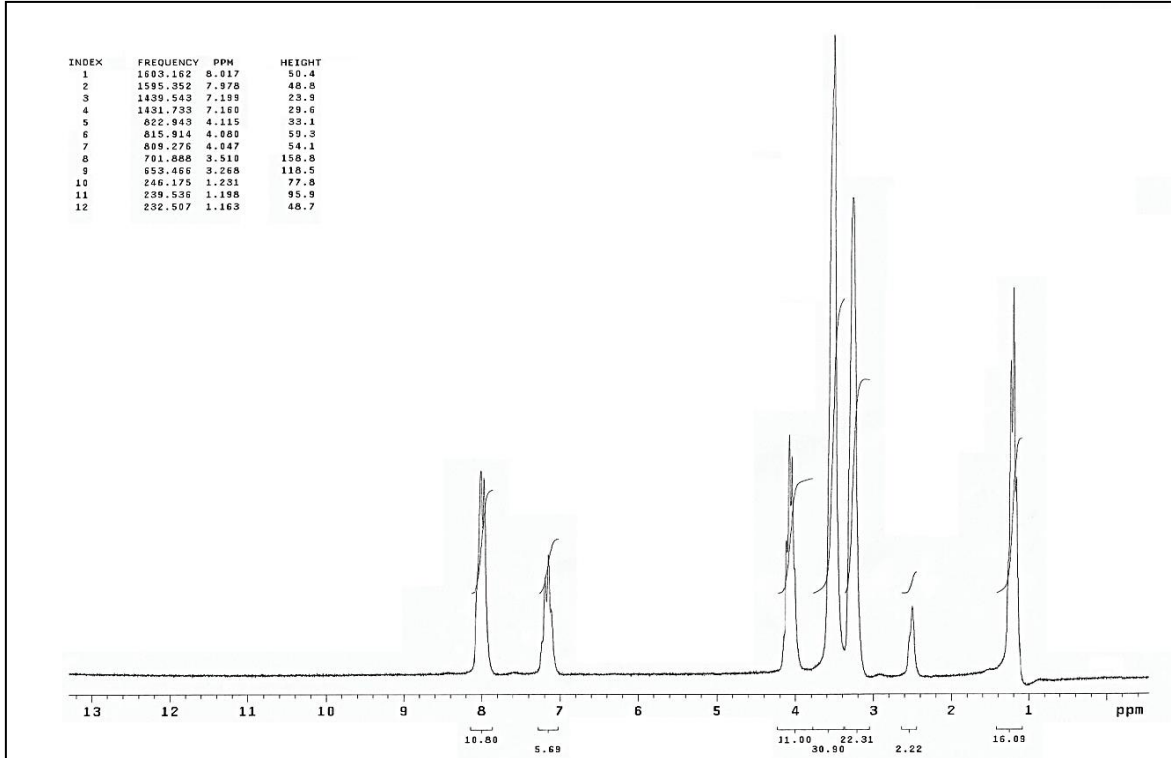


Ek Şekil 67. 73 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)

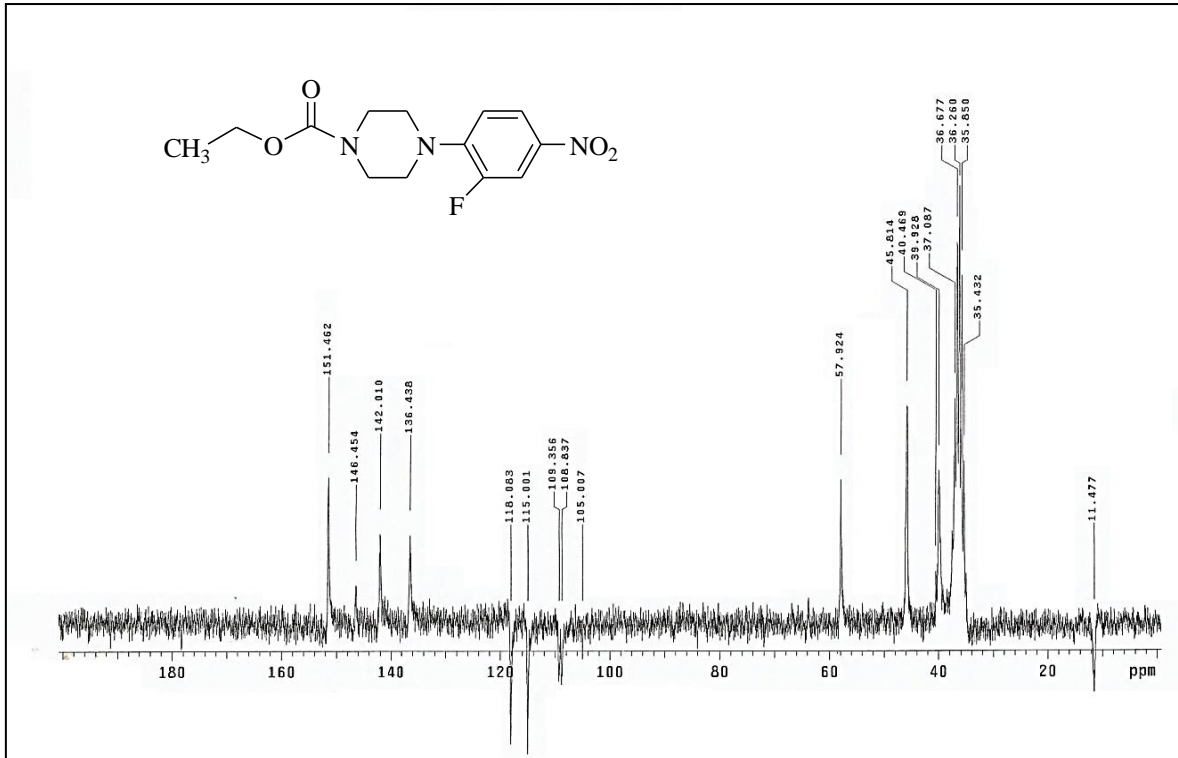


Ek Şekil 68. 73 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)

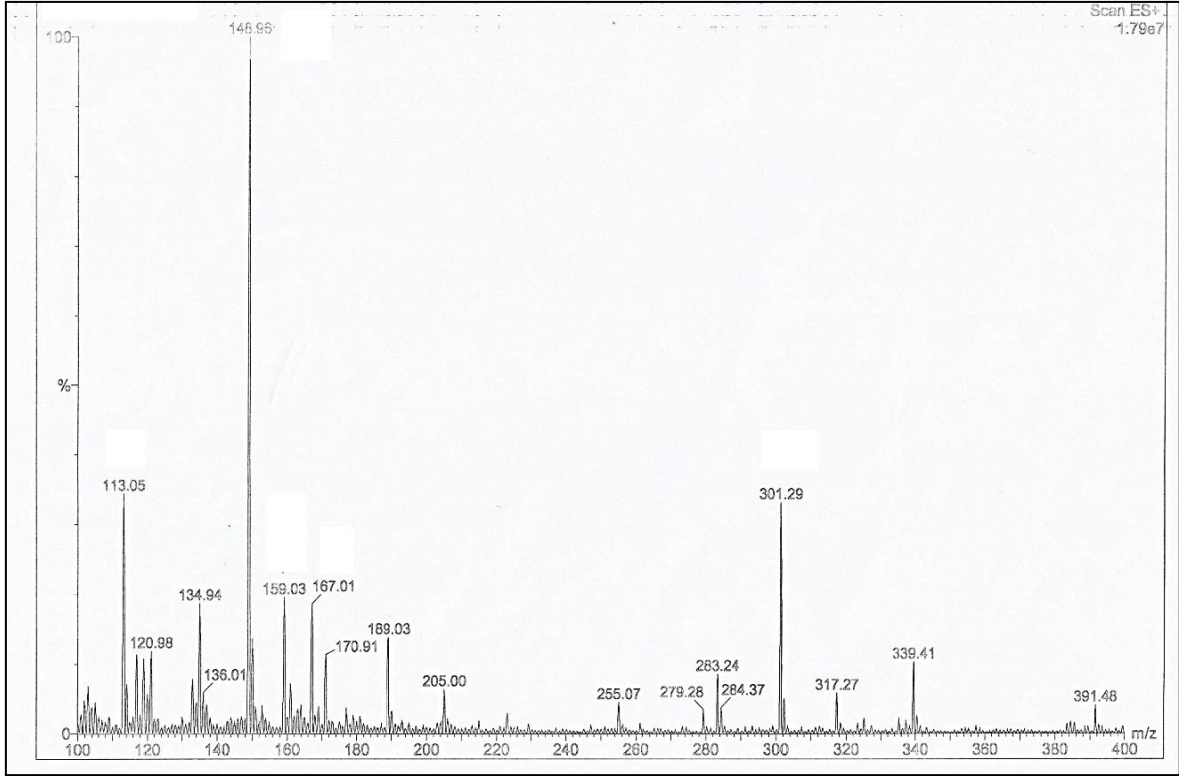




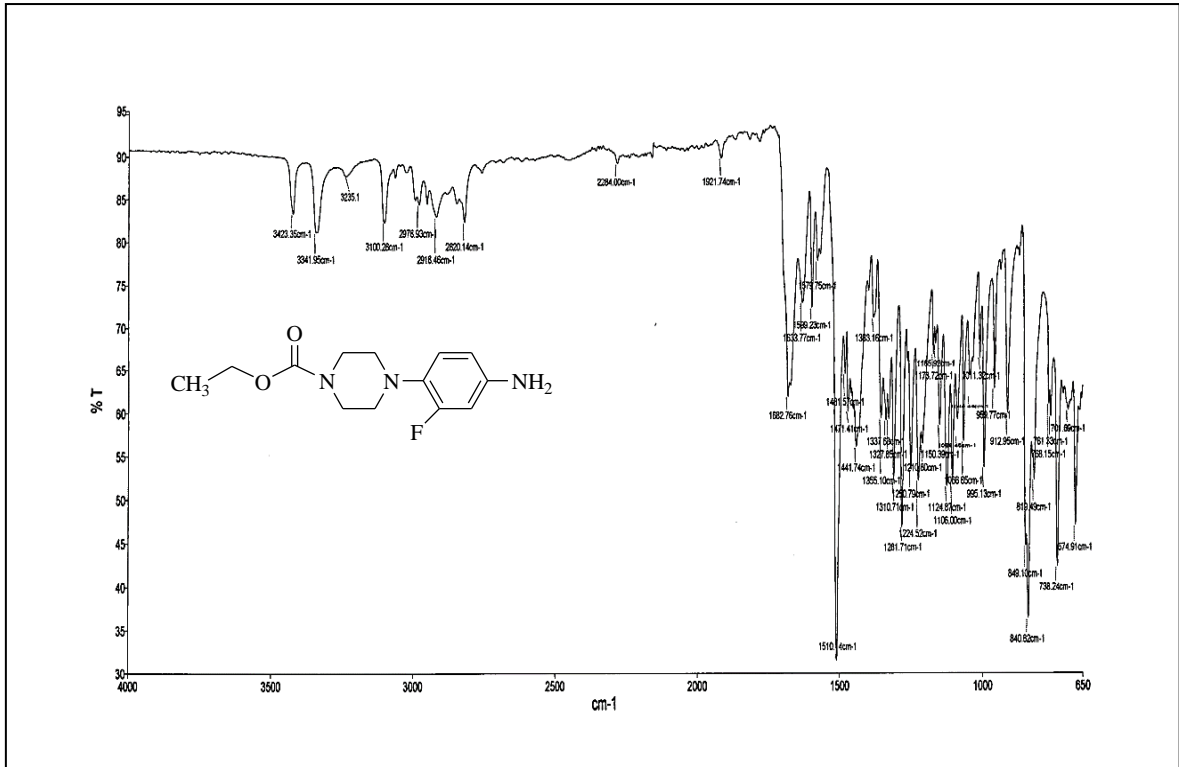
Ek Şekil 71. 74 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



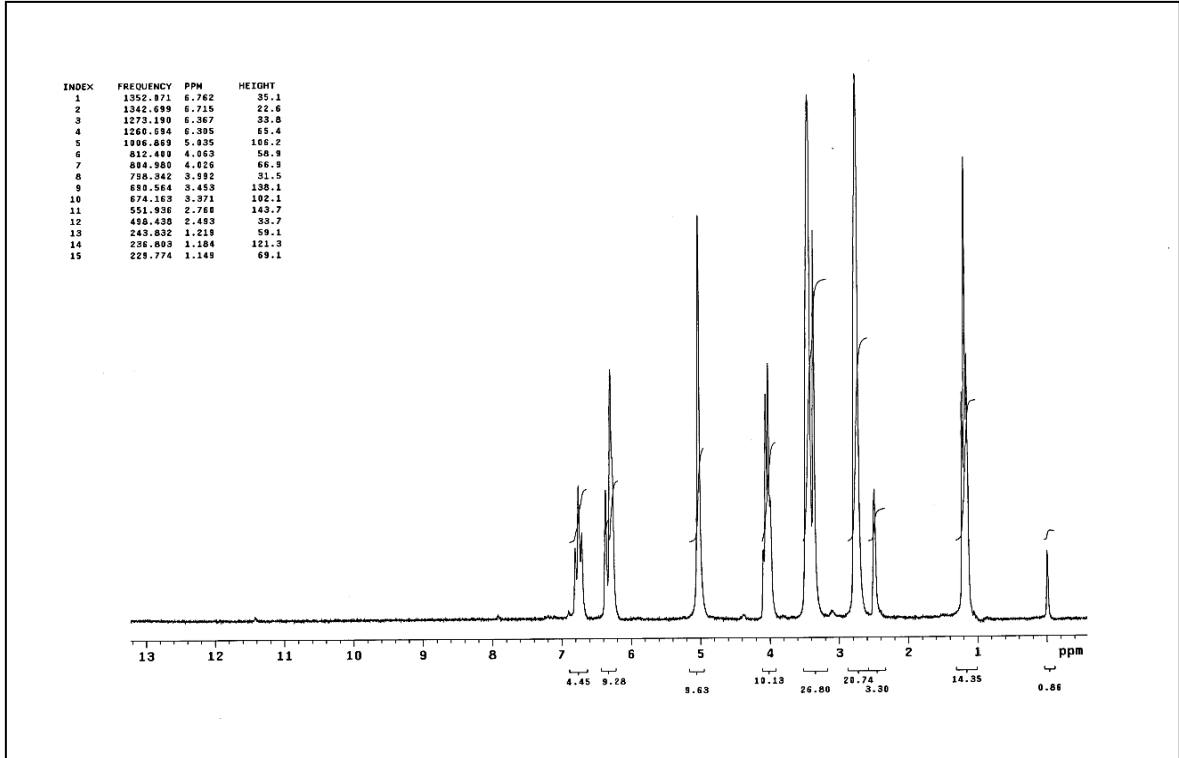
Ek Şekil 72. 74 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



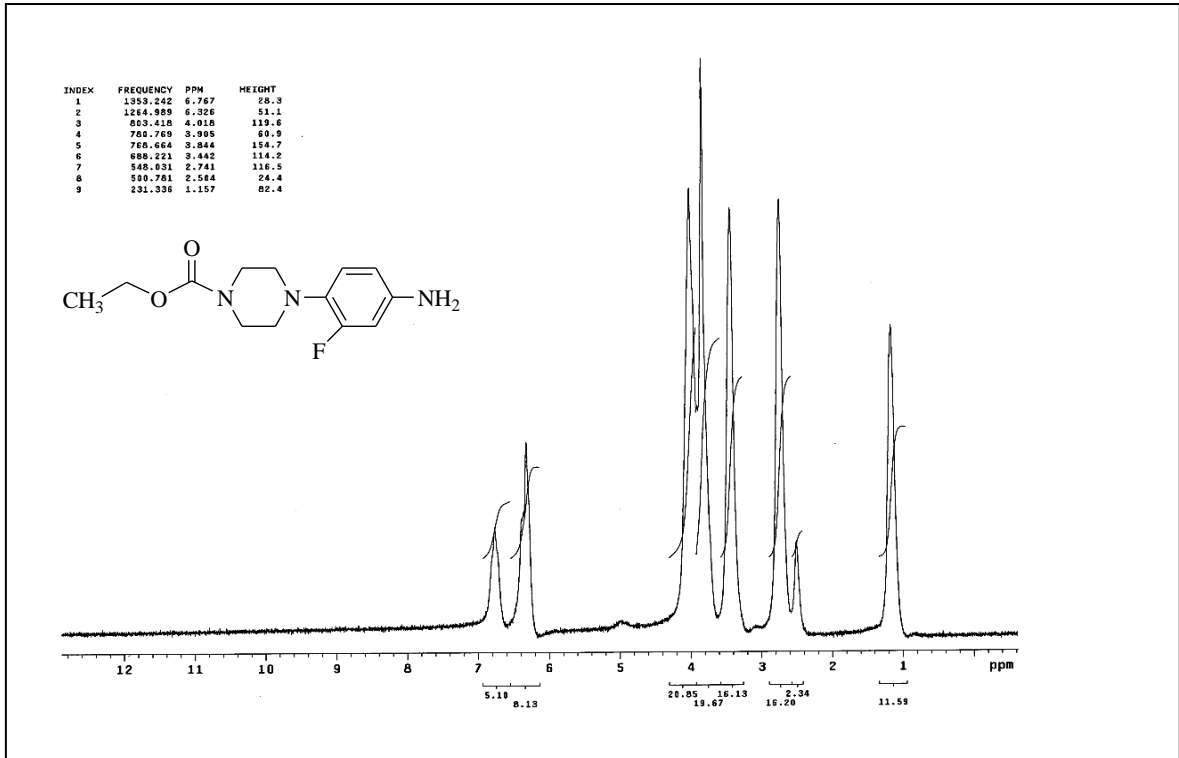
Ek Şekil 73. 74 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



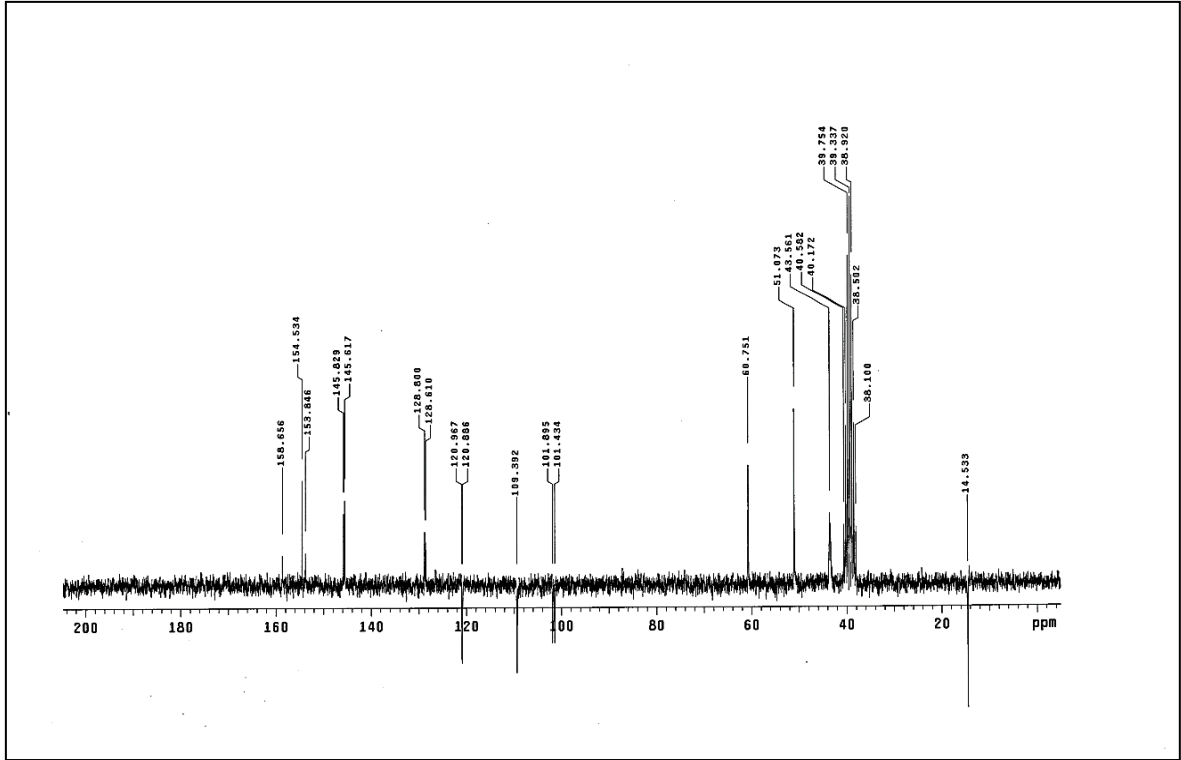
Ek Şekil 74. 75 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



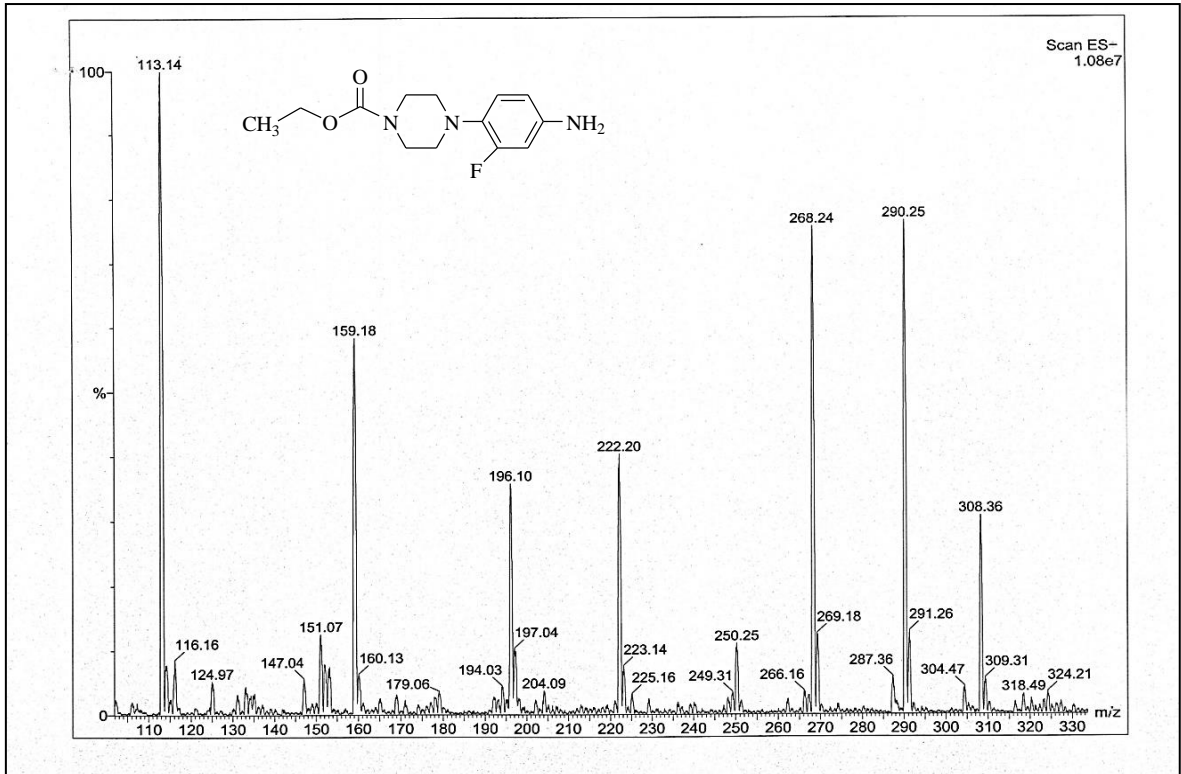
Ek Şekil 75. 75 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



Ek Şekil 76. 75 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ) Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

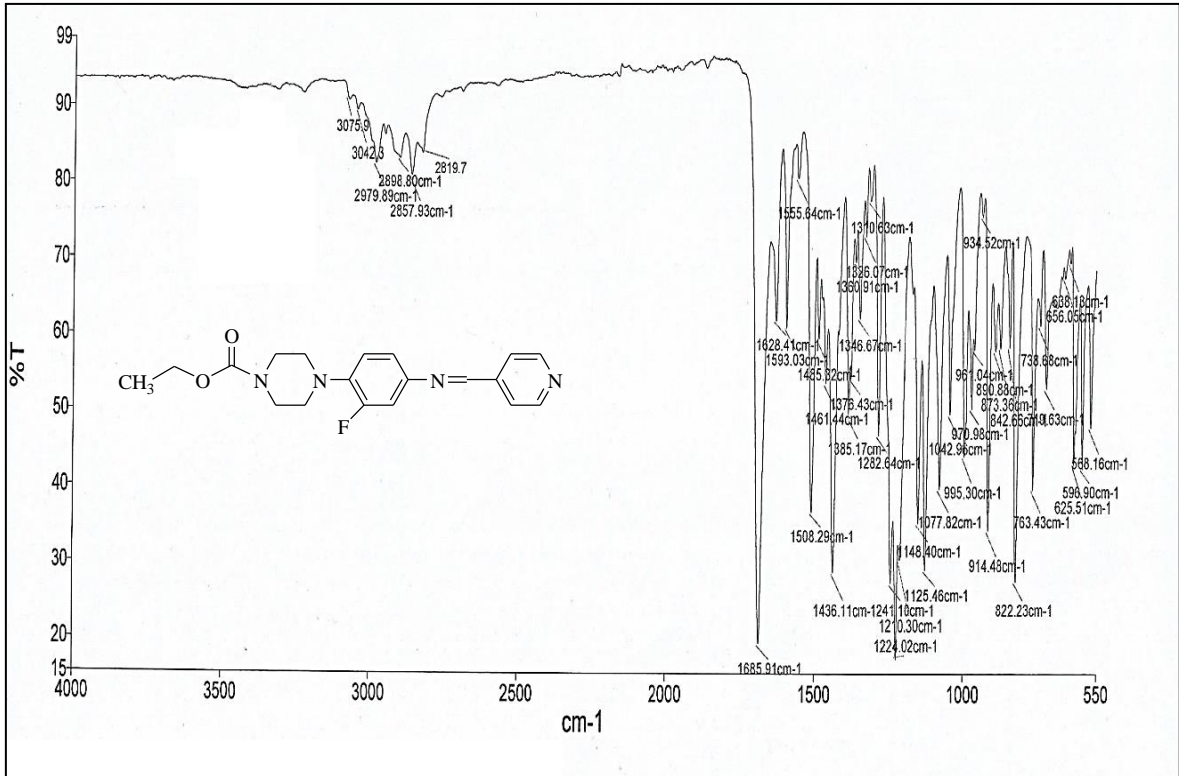


Ek Şekil 77. 75 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)

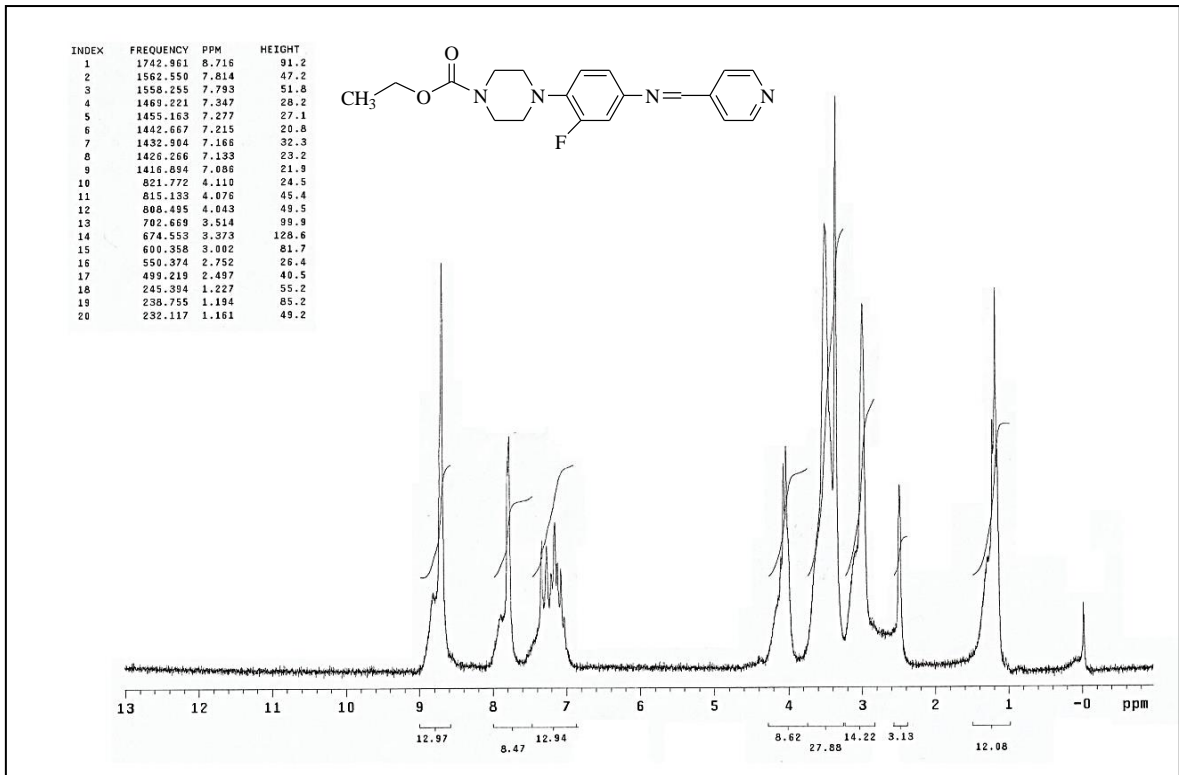


Ek Şekil 78. 75 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

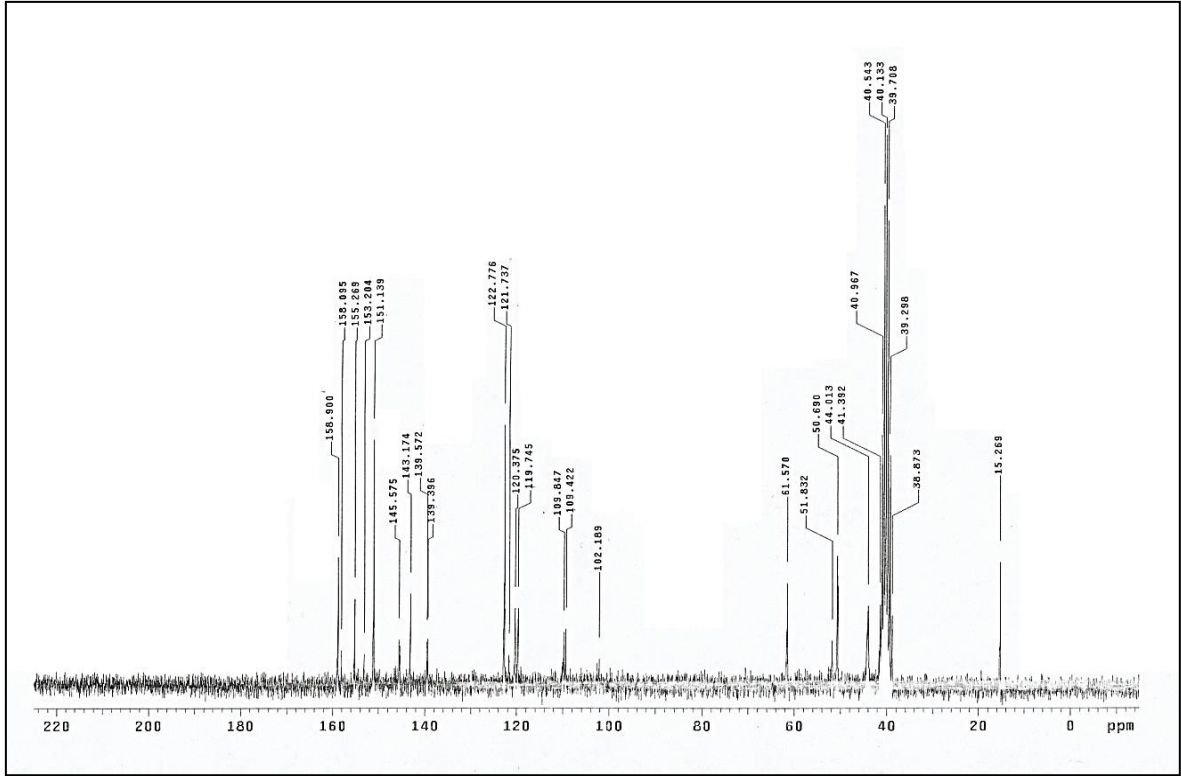




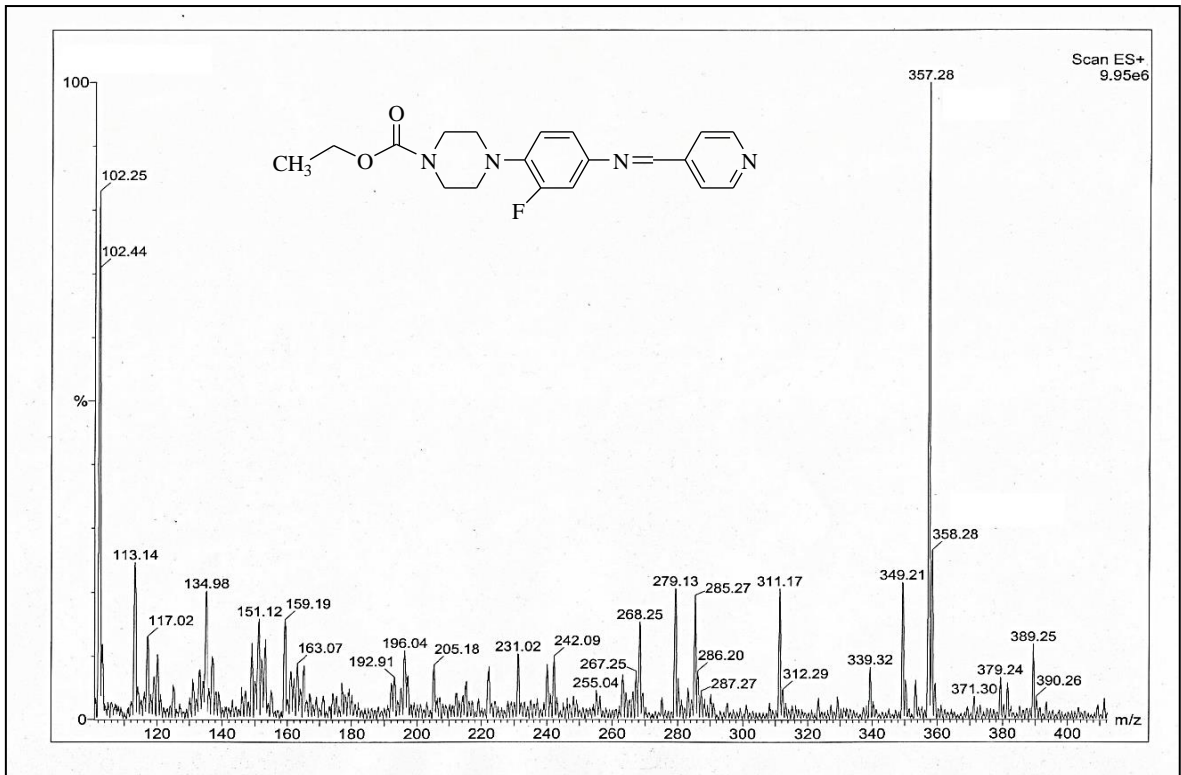
Ek Şekil 79. 76 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



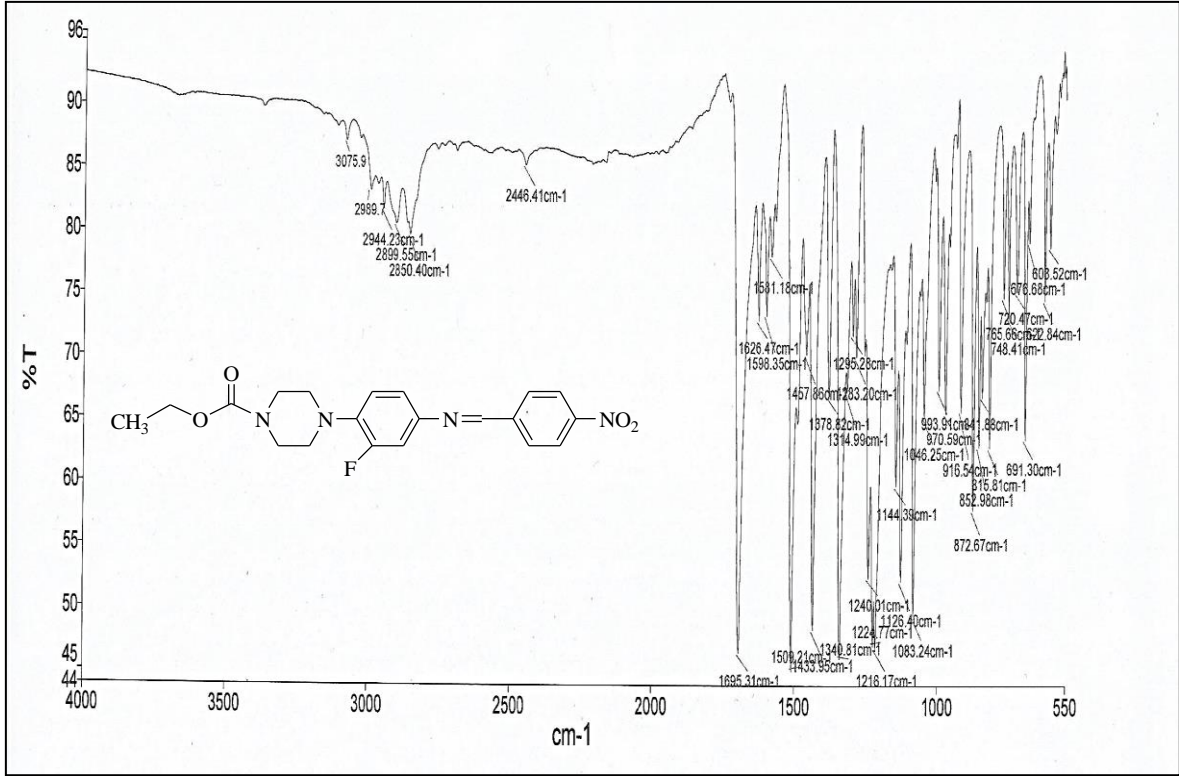
Ek Şekil 80. 76 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



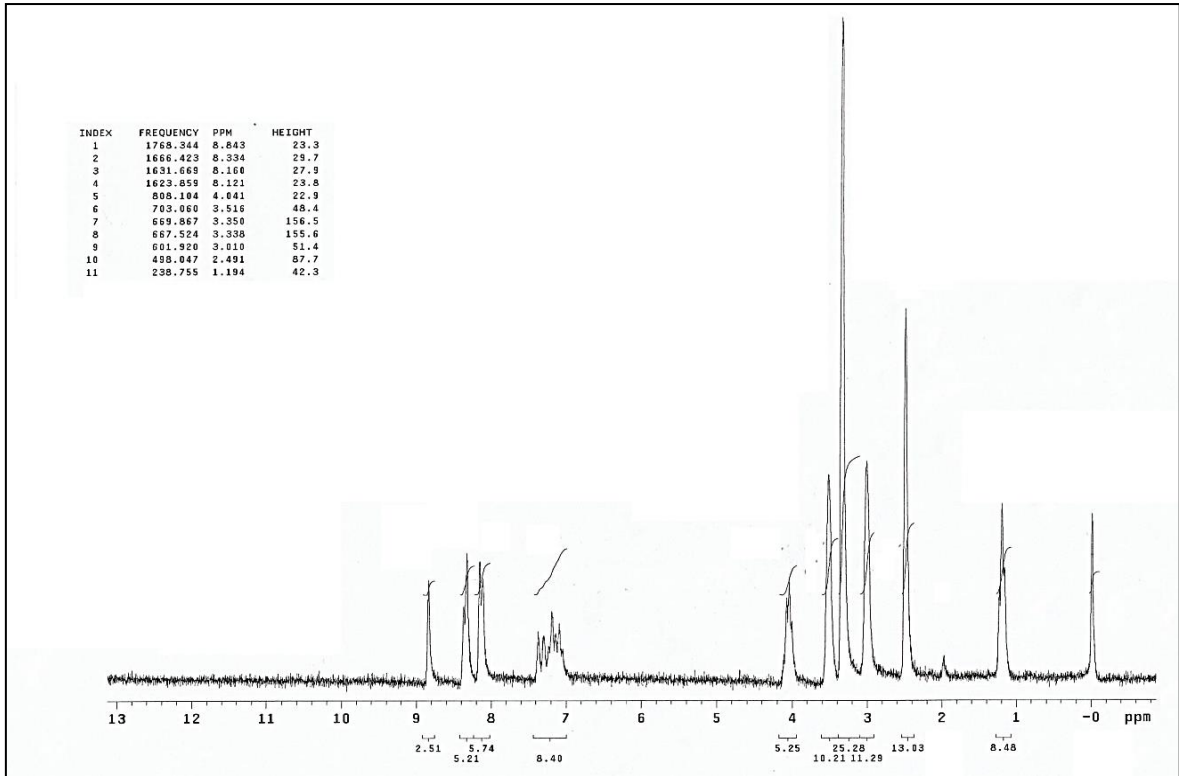
Ek Şekil 81. 76 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



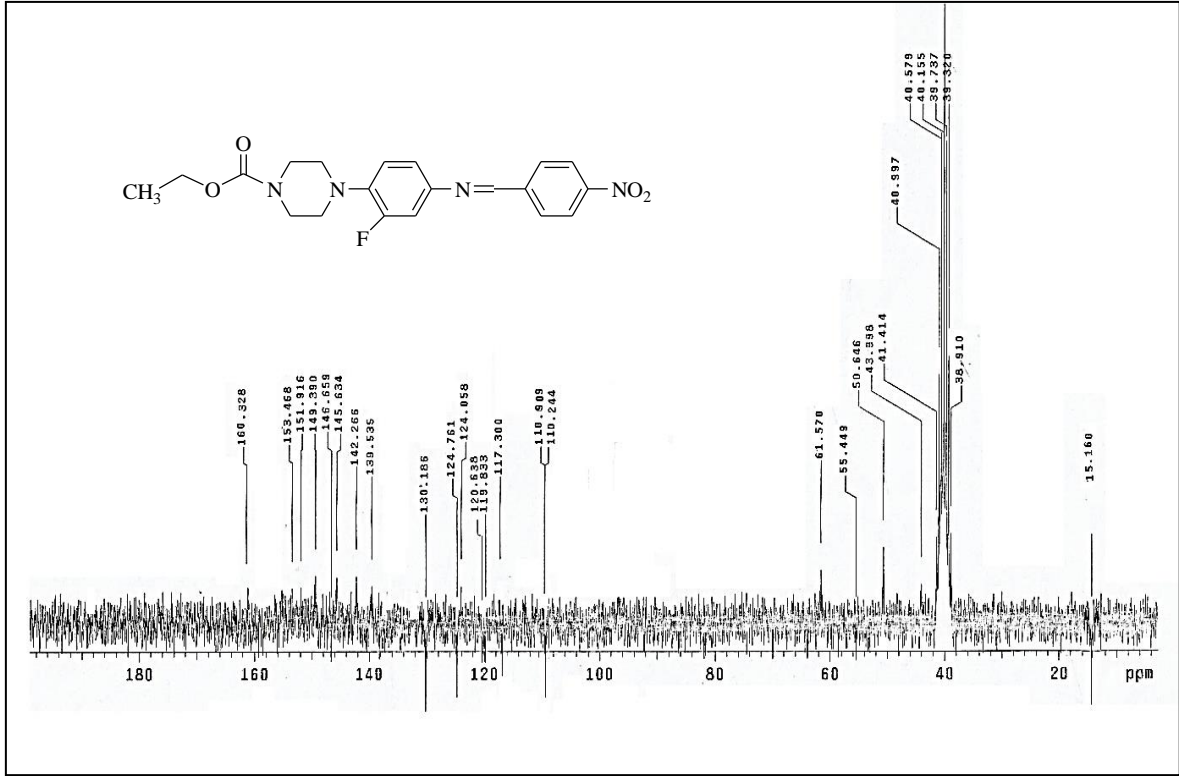
Ek Şekil 82. 76 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



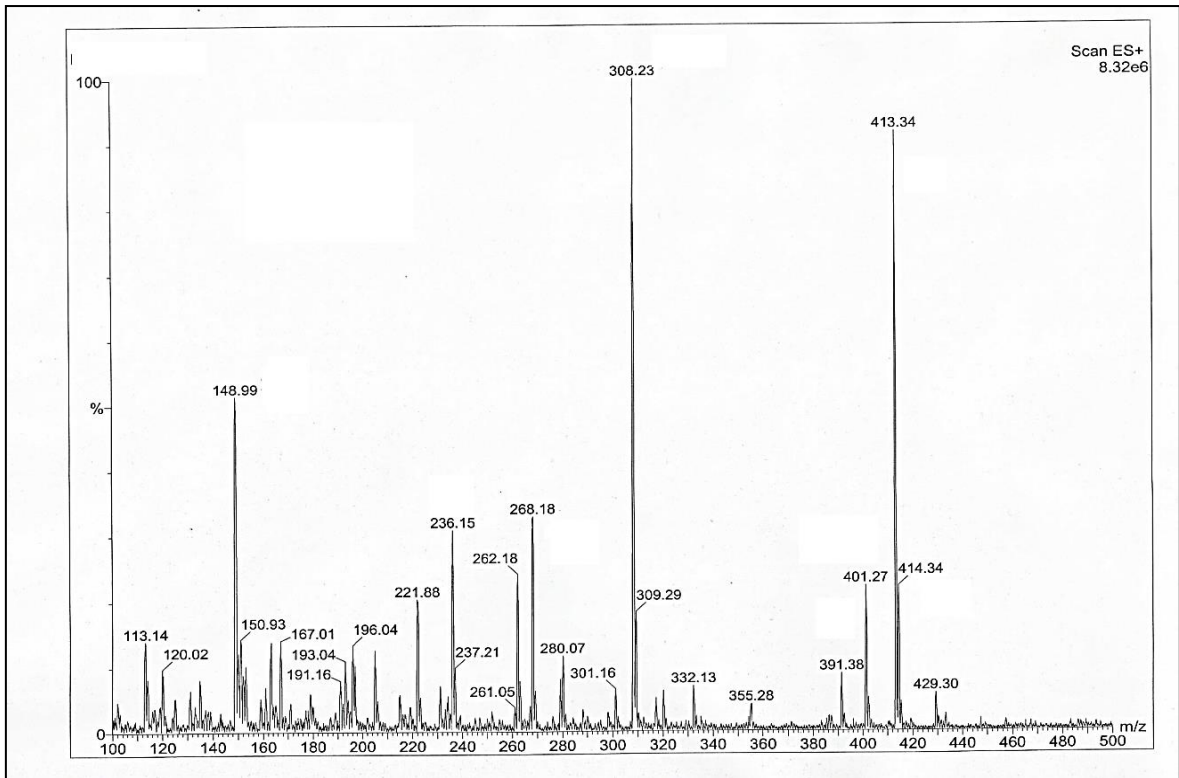
Ek Şekil 83. 77 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



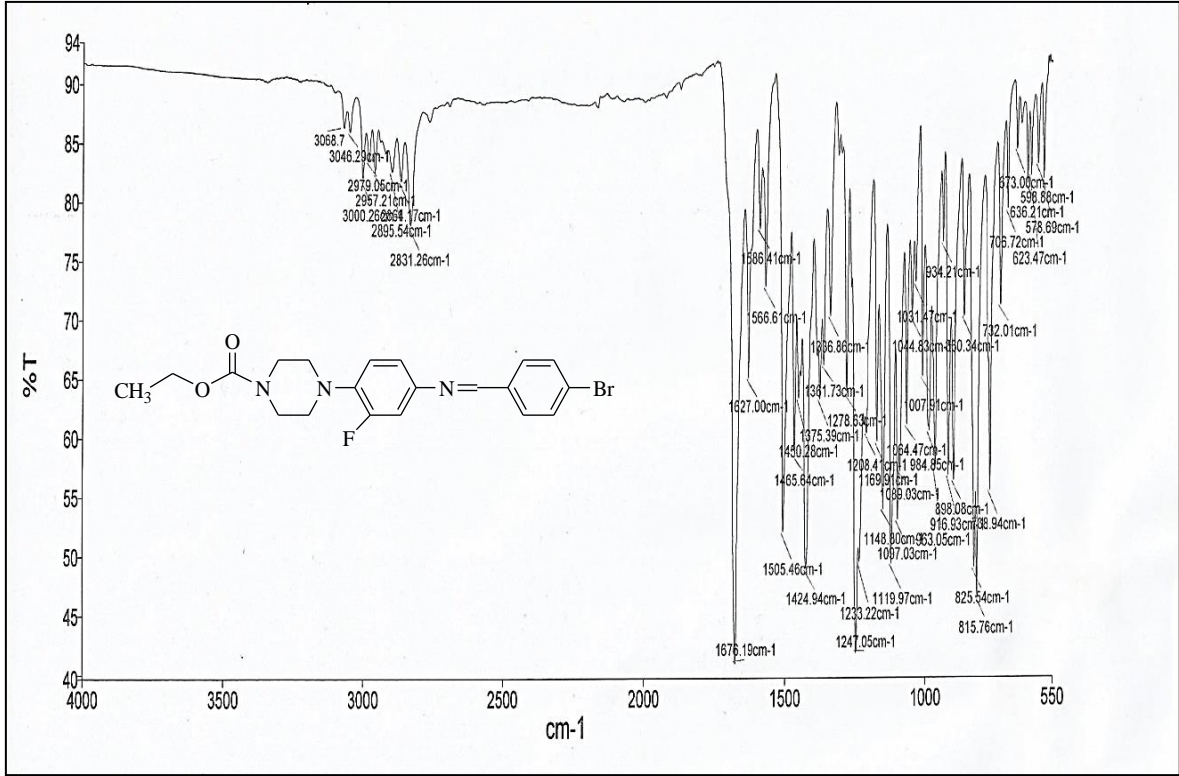
Ek Şekil 84. 77 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)



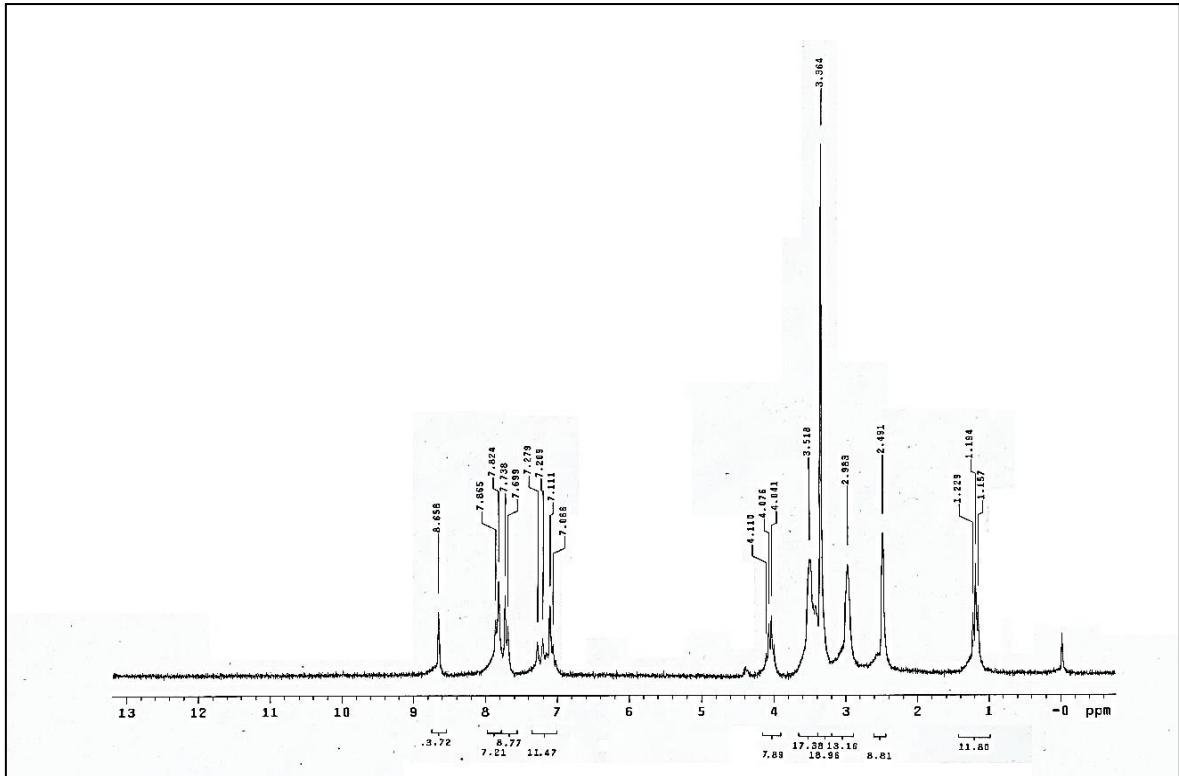
Ek Şekil 85. 77 Nolu Bileşiğin <sup>13</sup>C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)



Ek Şekil 86. 77 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

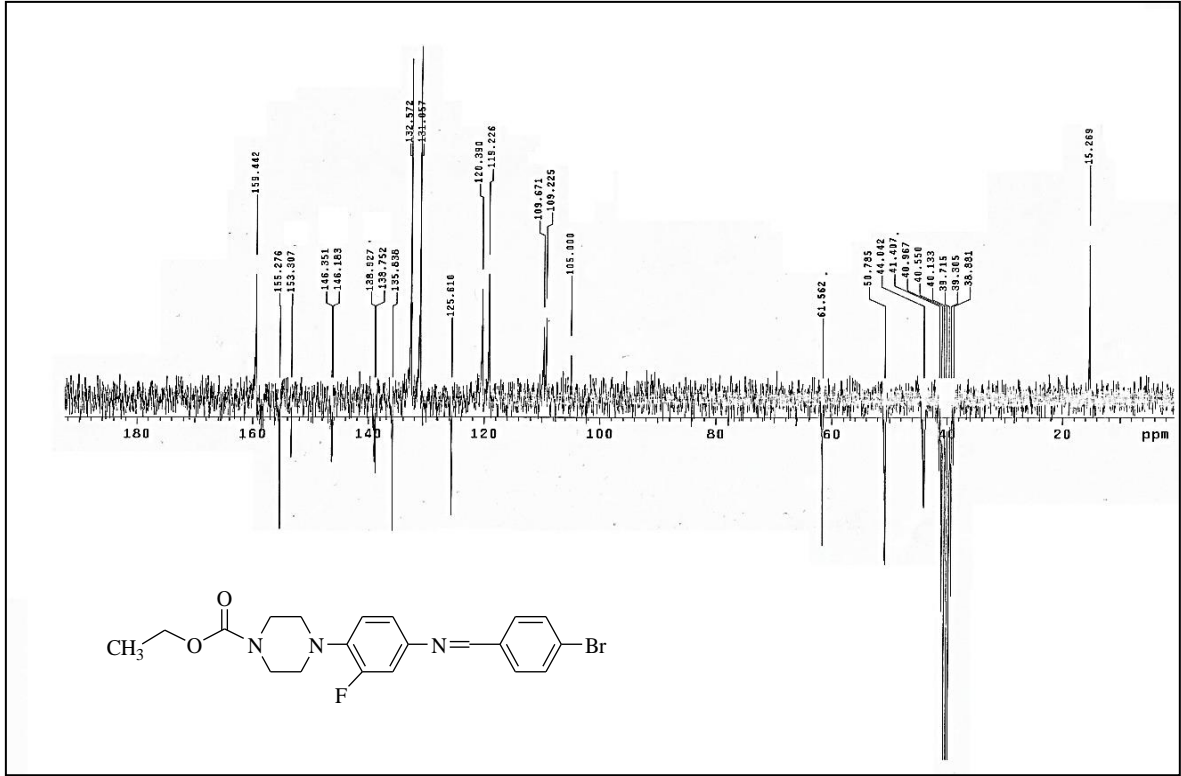


Ek Şekil 87. 78 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)

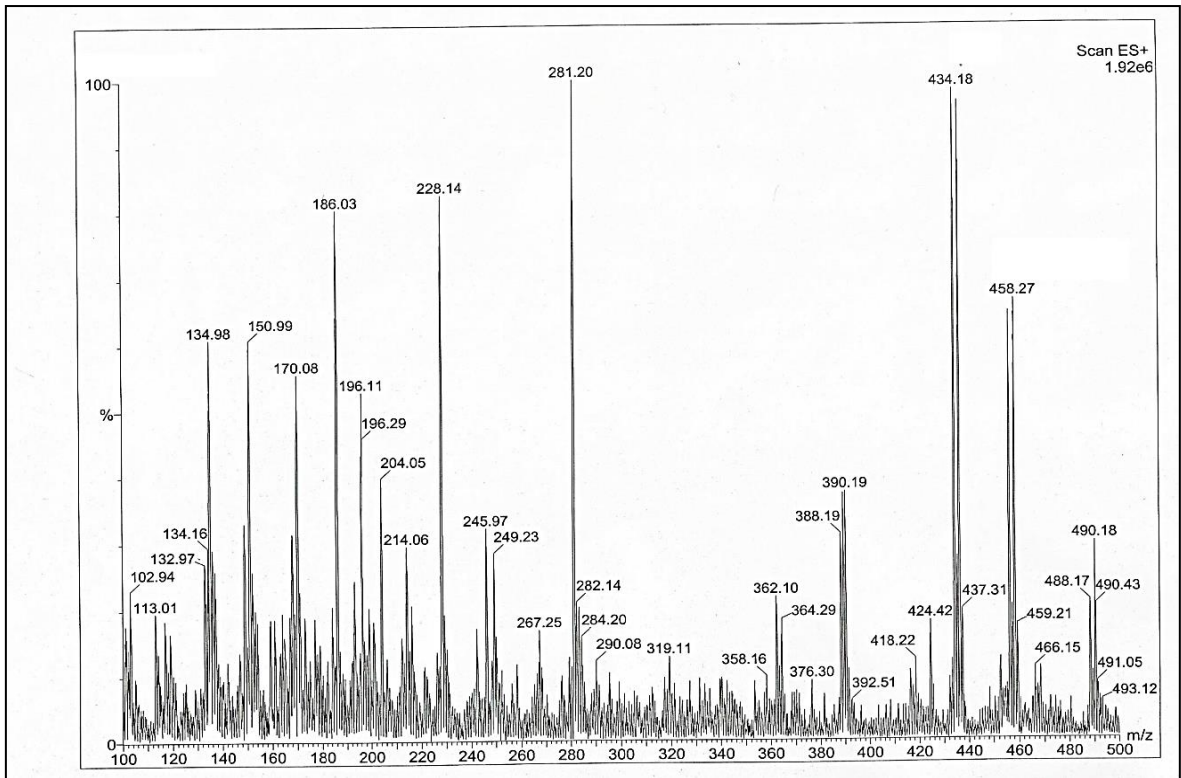


Ek Şekil 88. 78 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)

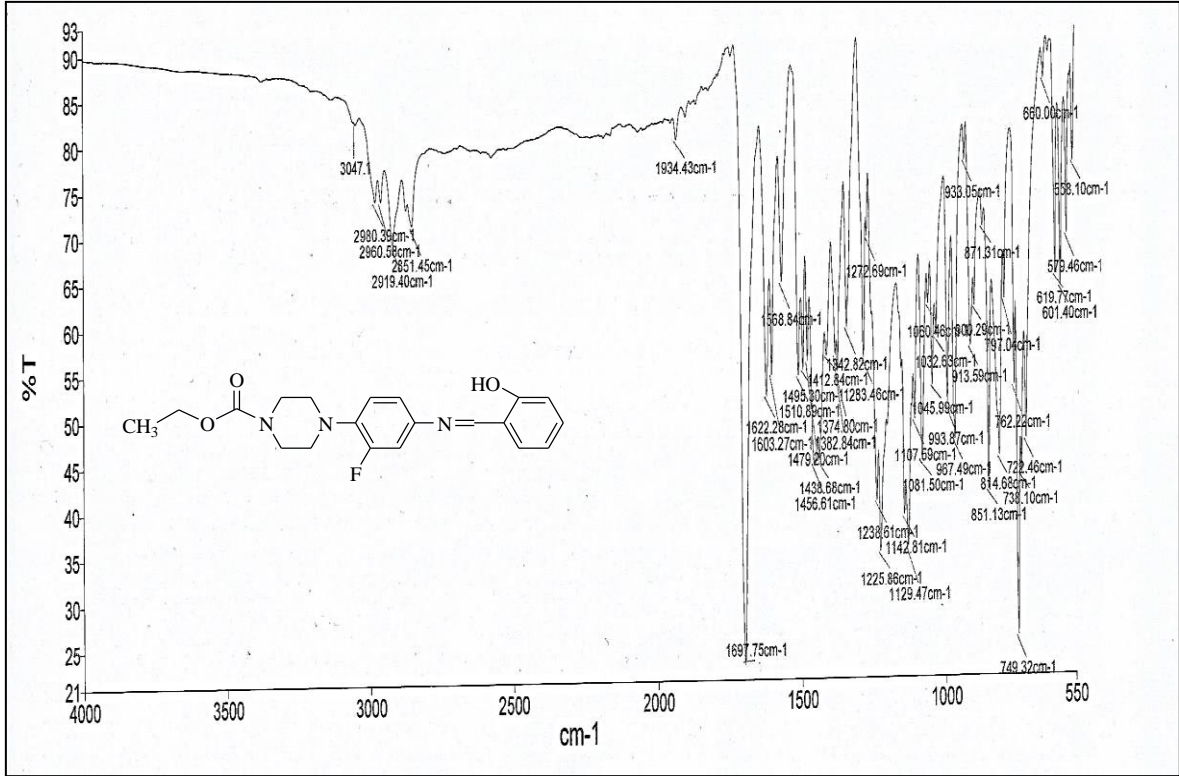




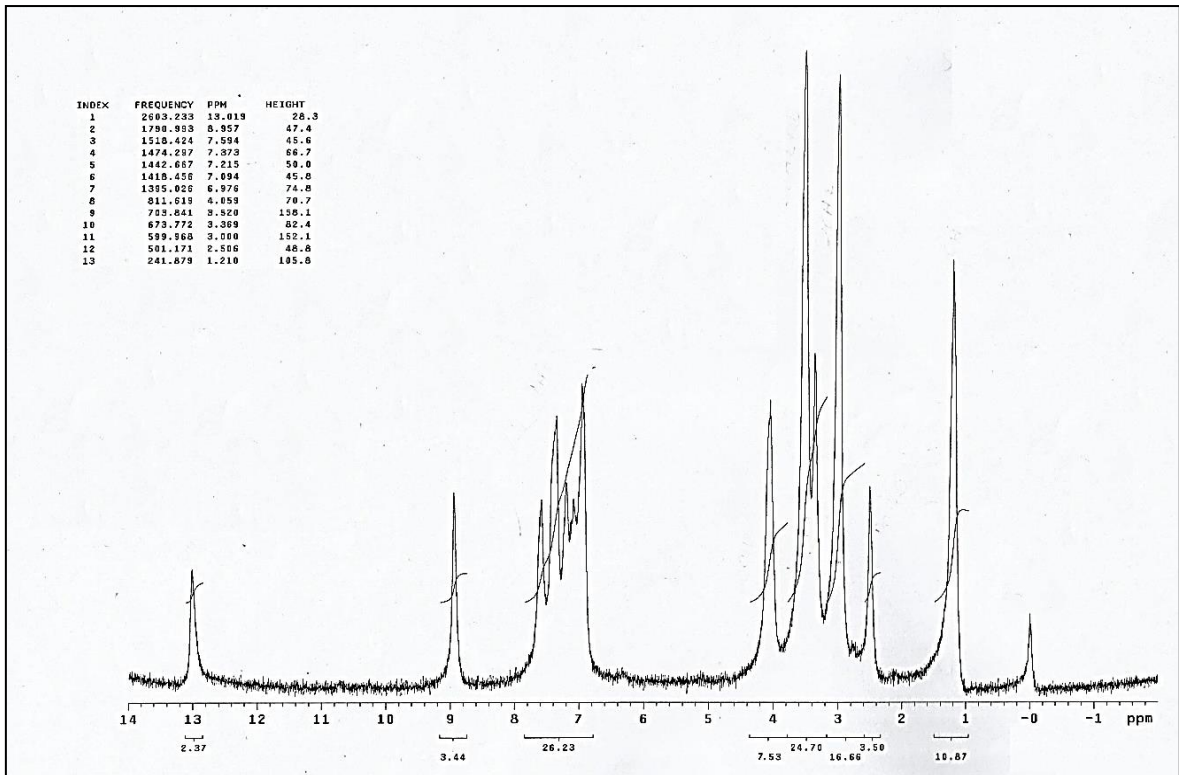
Ek Şekil 89. 78 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



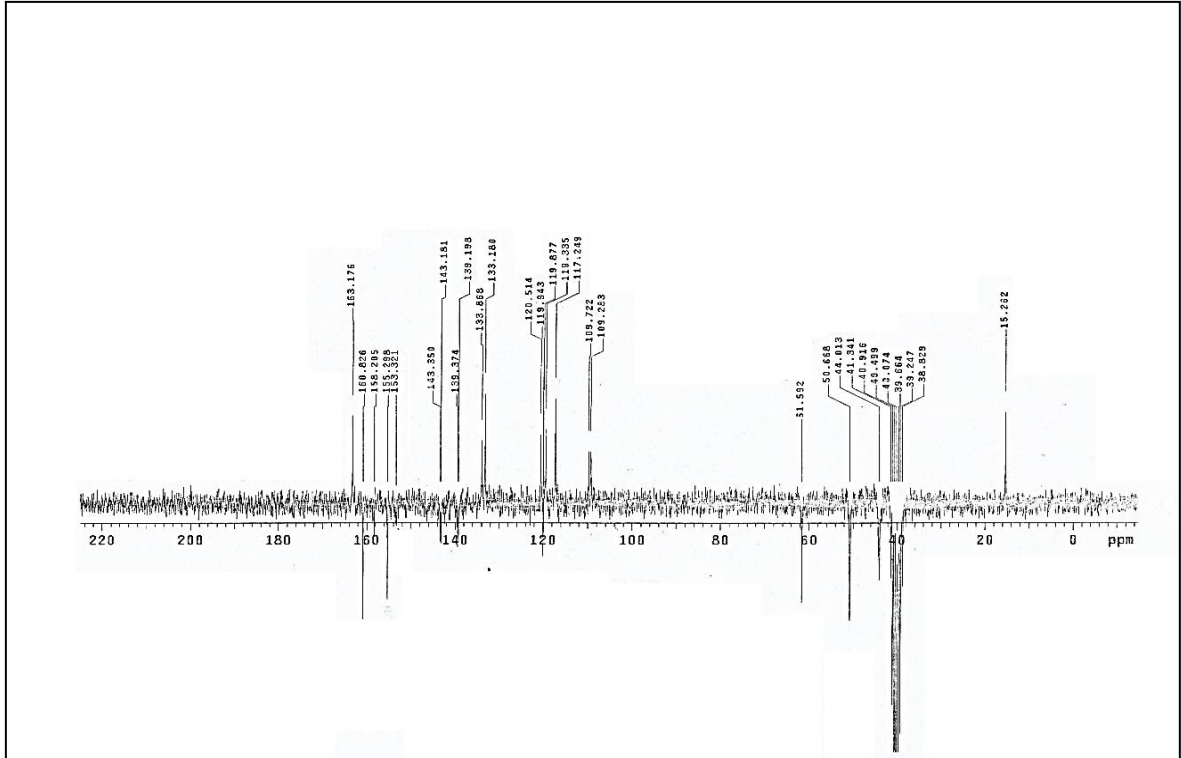
Ek Şekil 90. 78 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



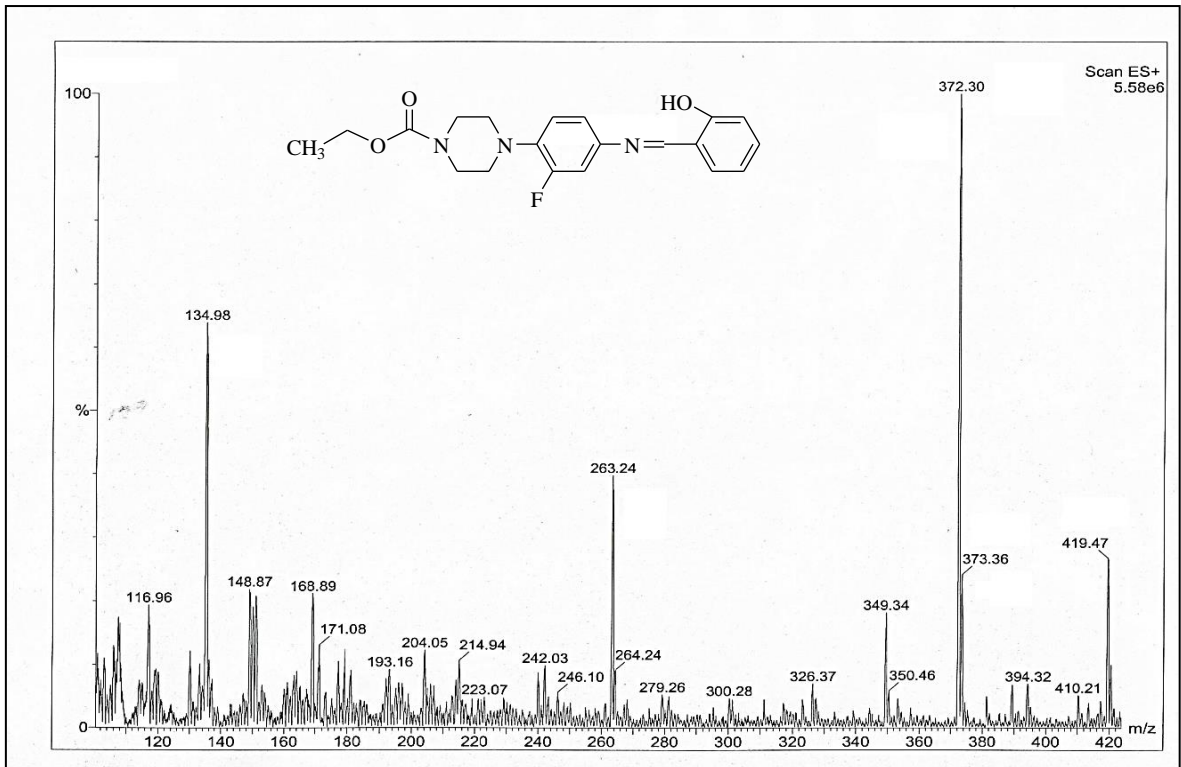
Ek Şekil 91. 79 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



Ek Şekil 92. 79 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)

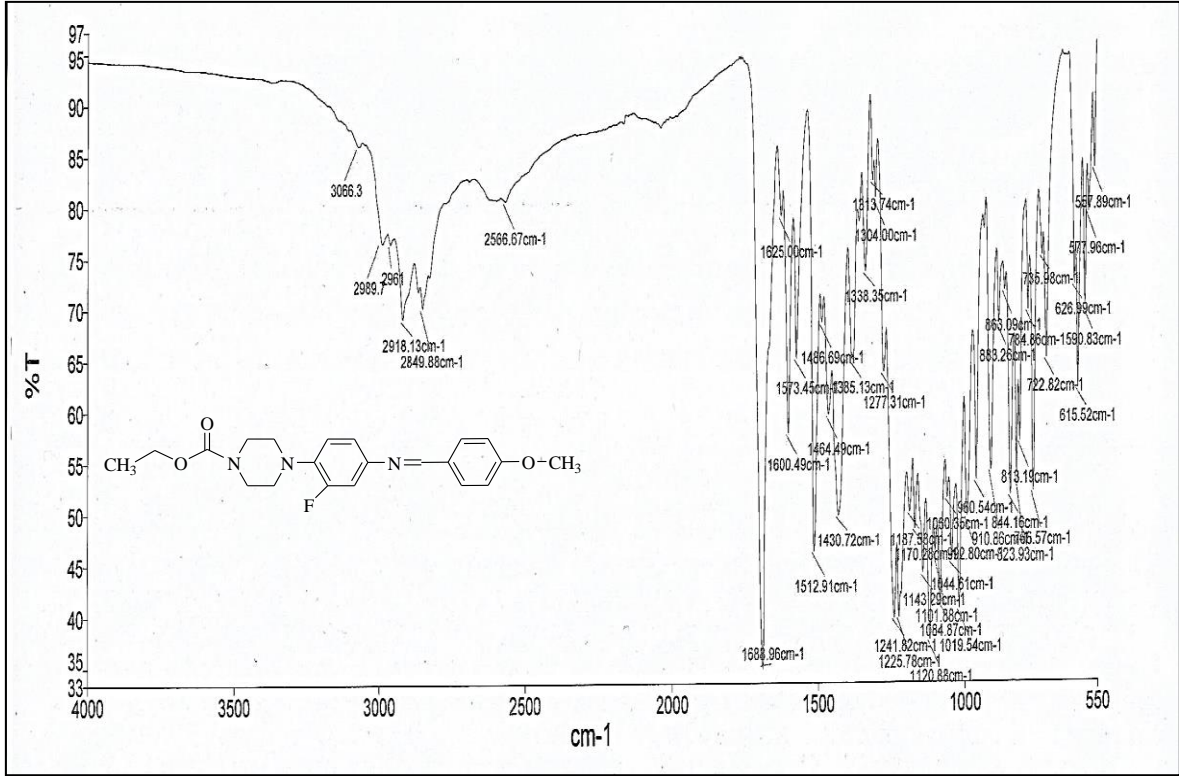


Ek Şekil 93. 79 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)

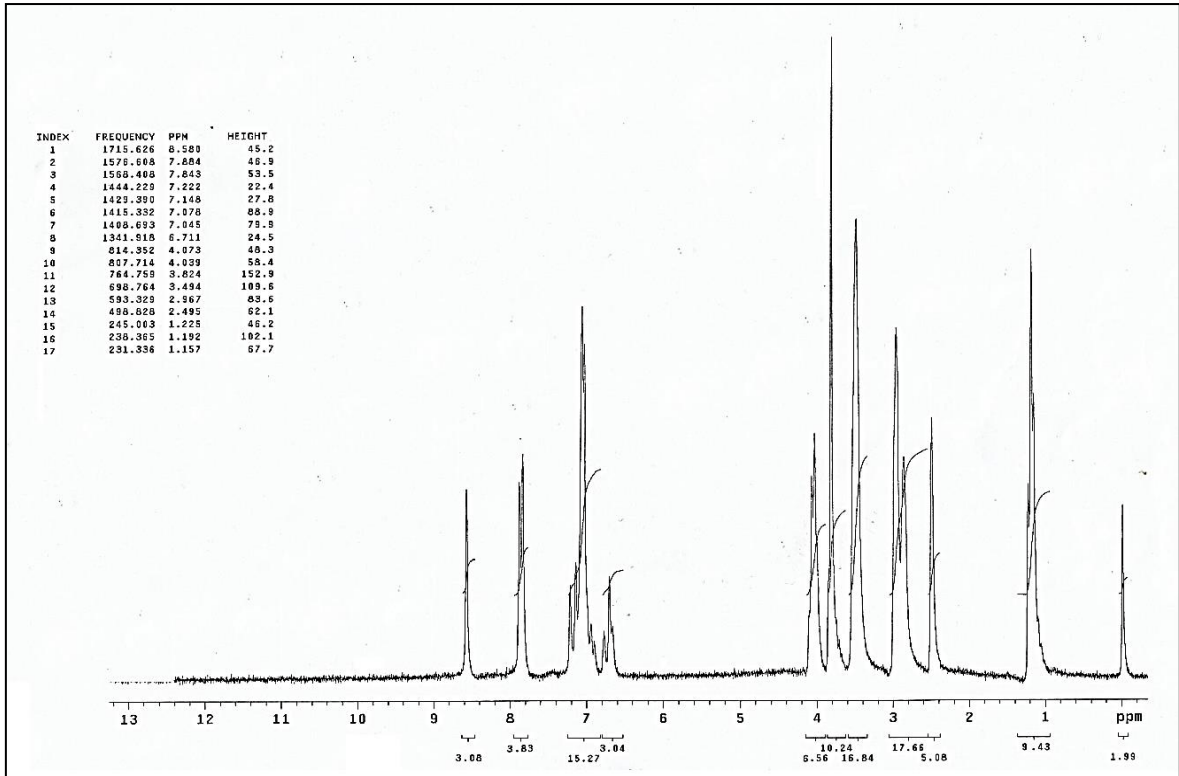


Ek Şekil 94. 79 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

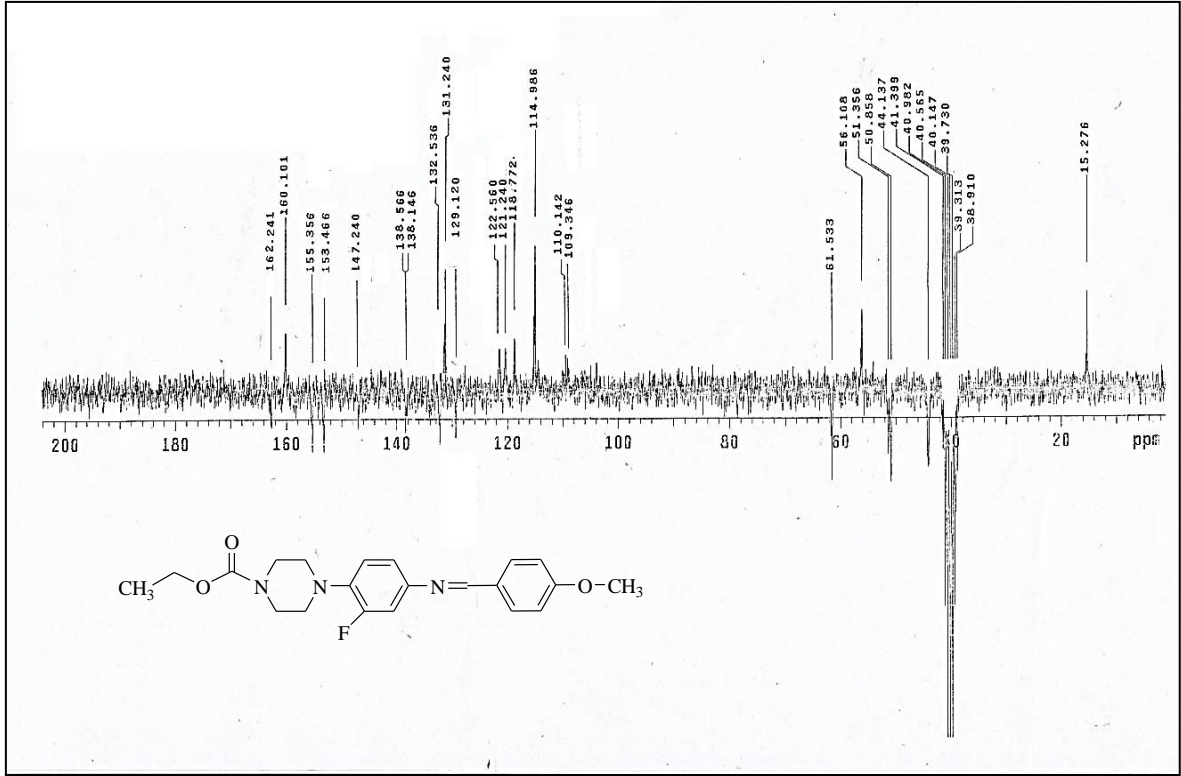




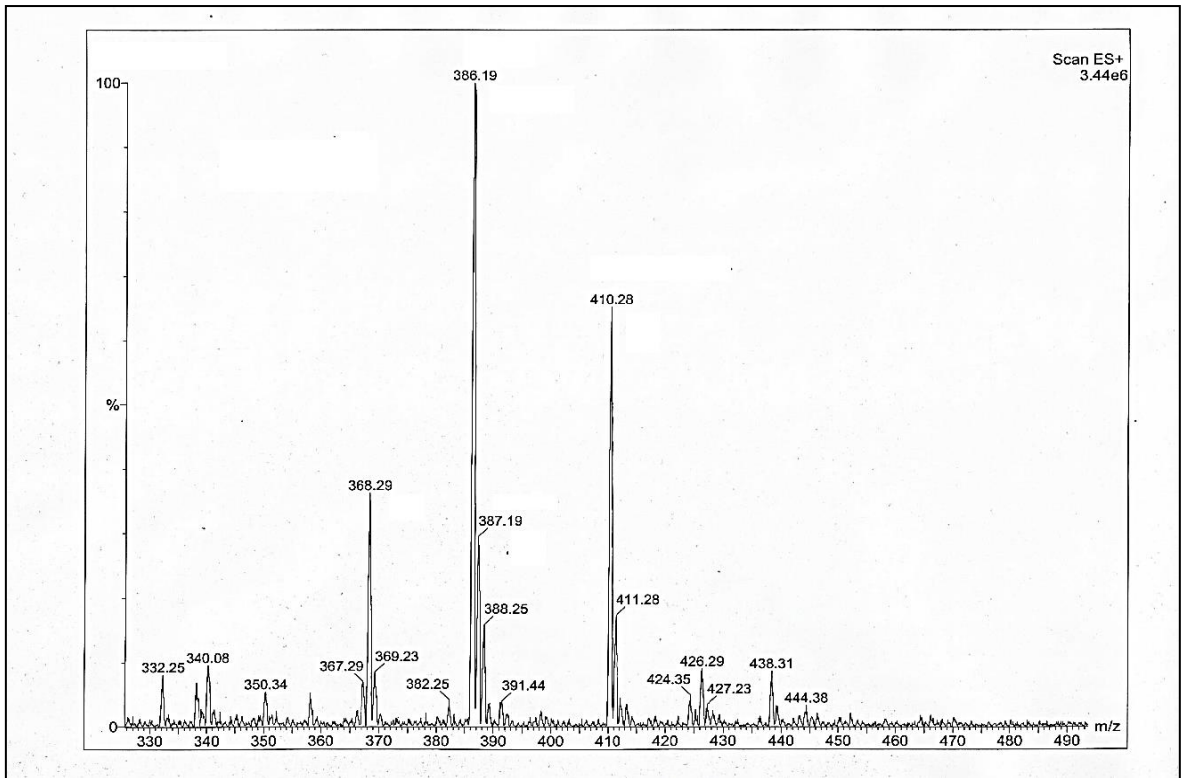
Ek Şekil 95. 80 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



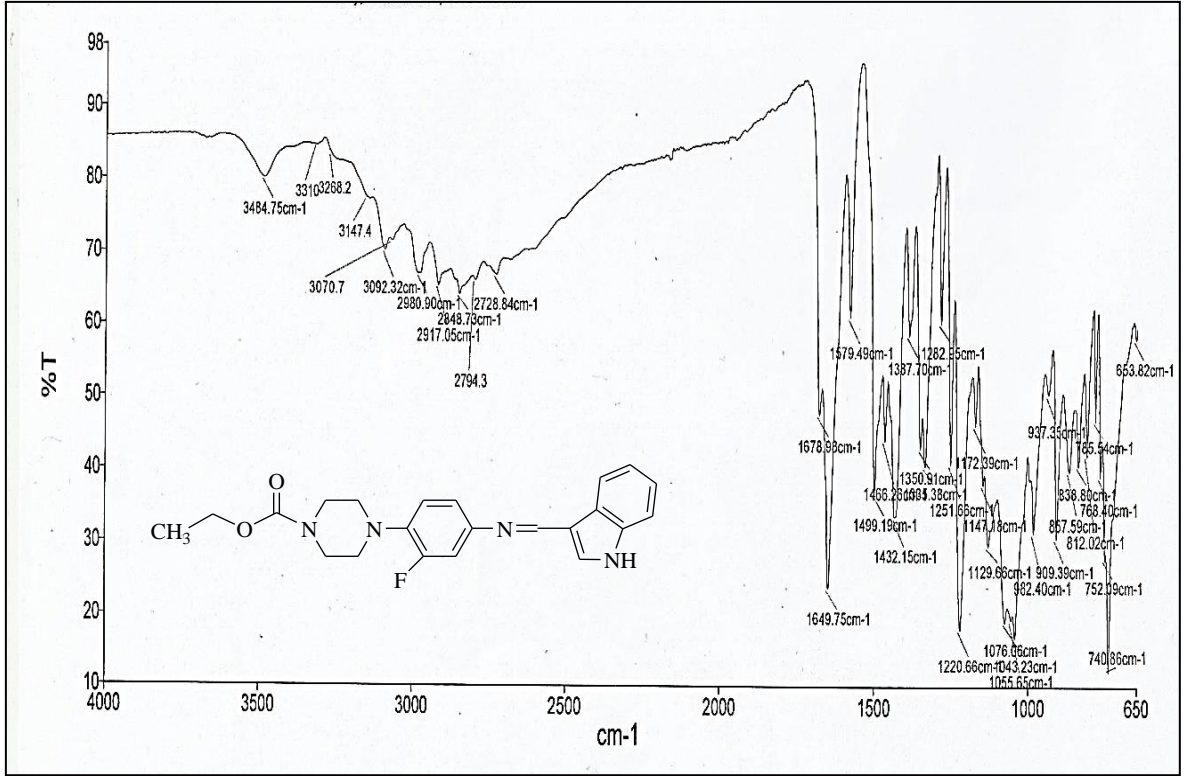
Ek Şekil 96. 80 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



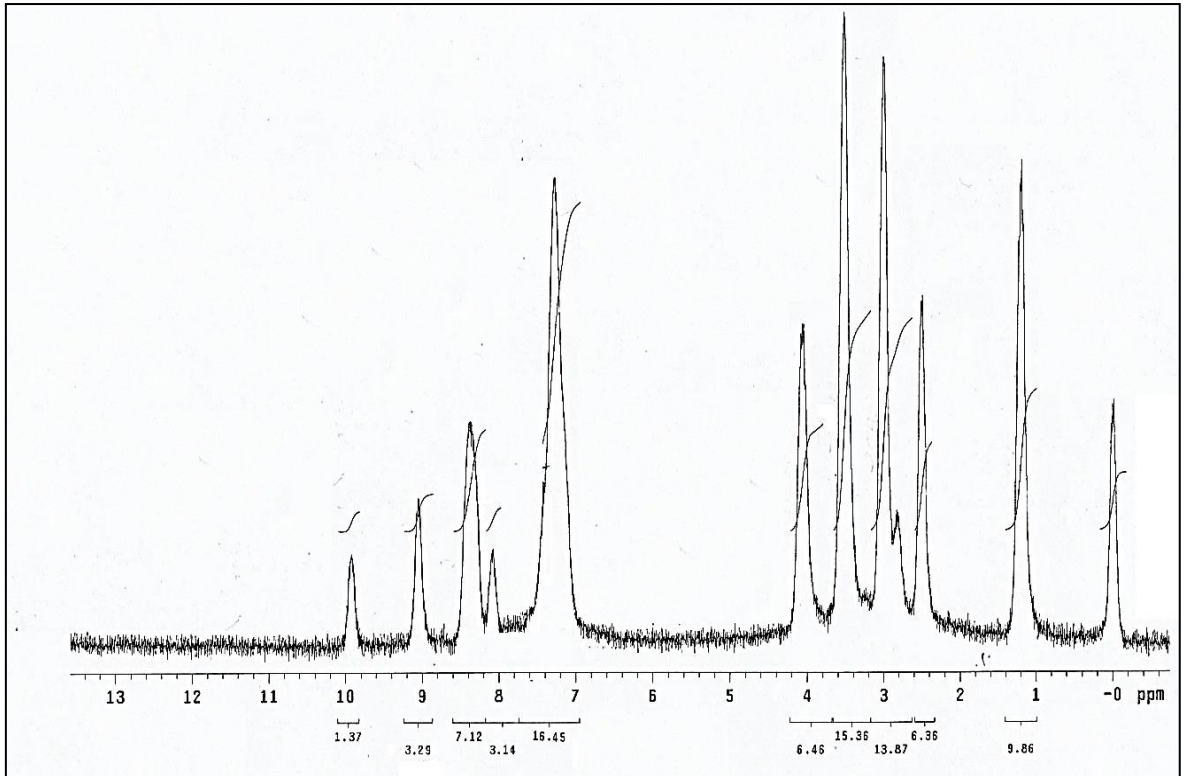
Ek Şekil 97. 80 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



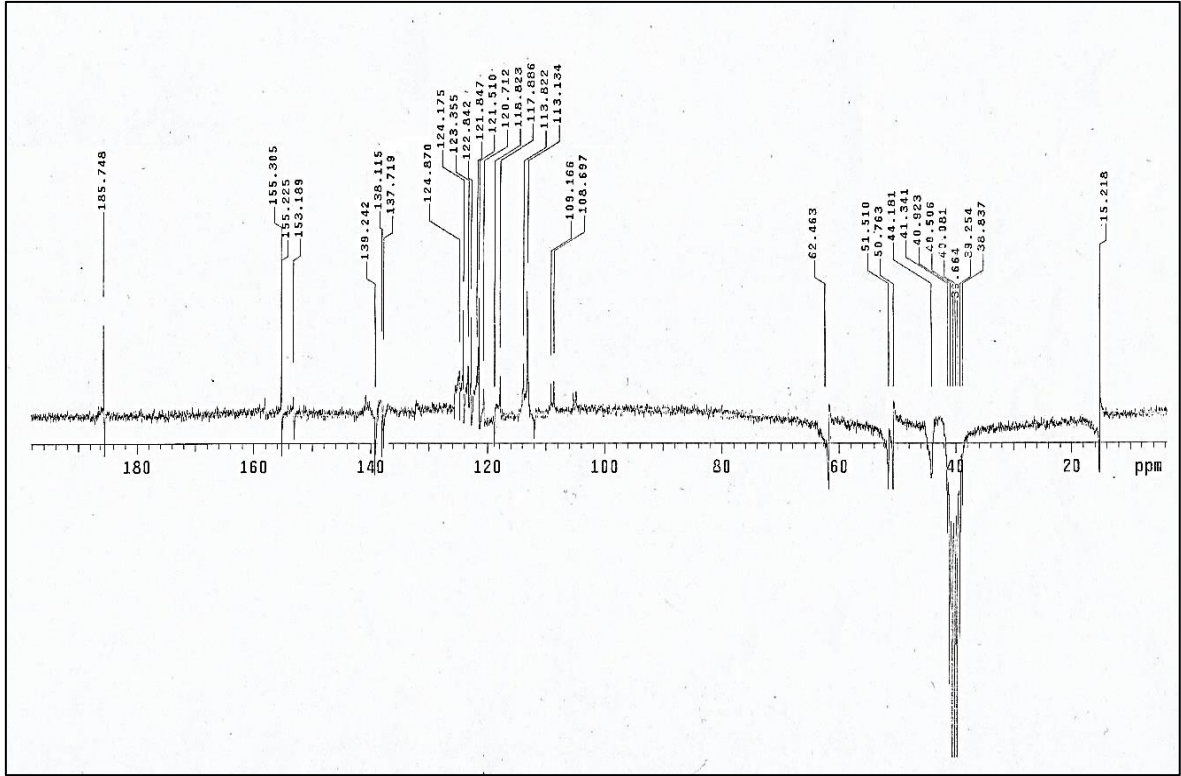
Ek Şekil 98. 80 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



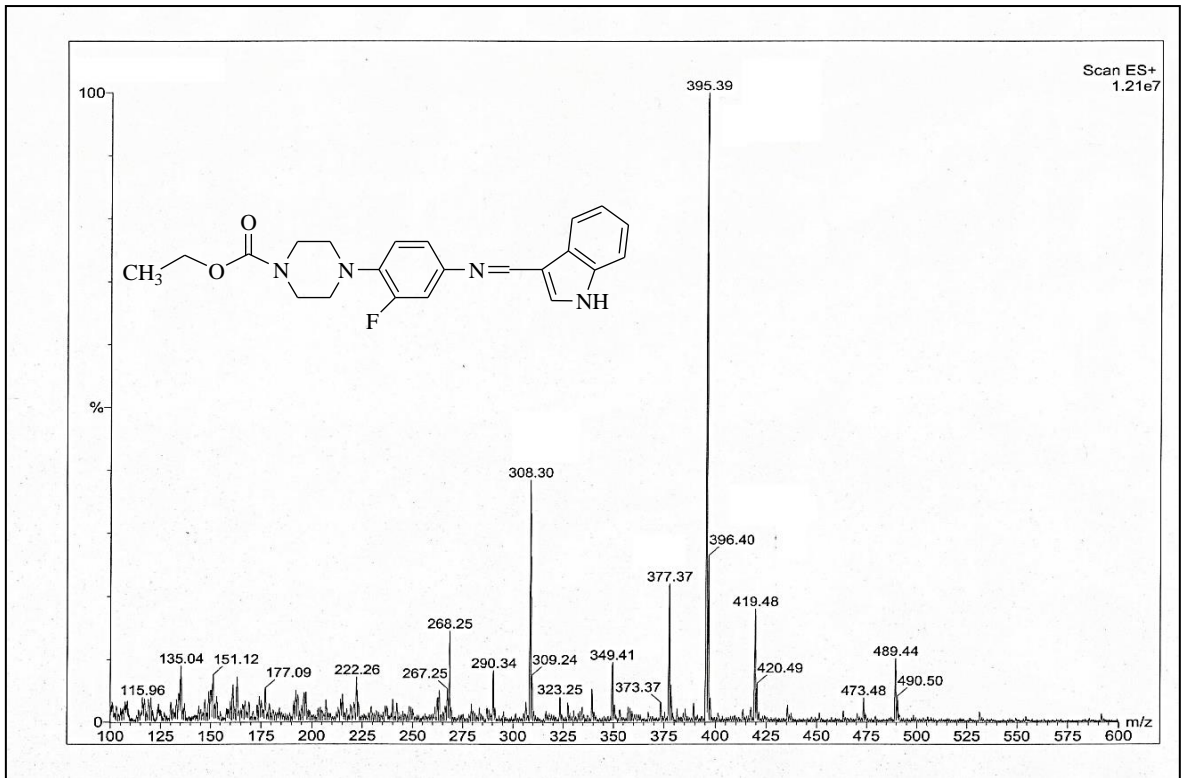
Ek Şekil 99. 81 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $v_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



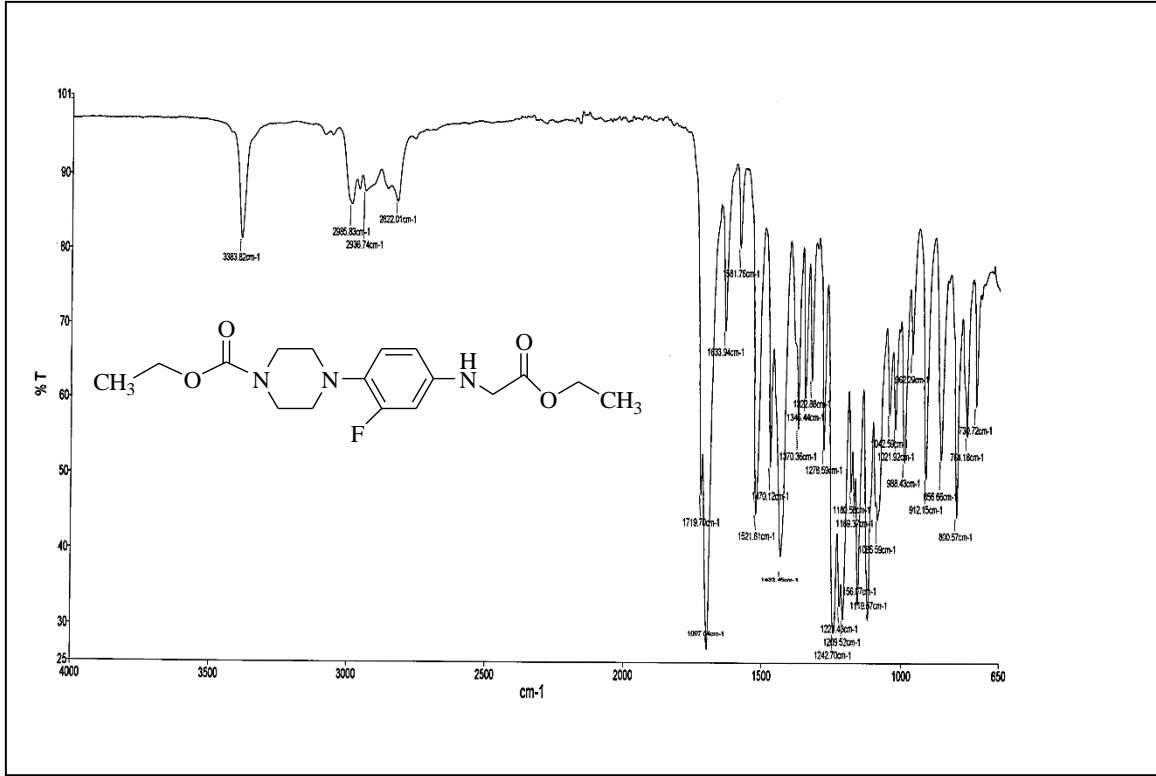
Ek Şekil 100. 81 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)



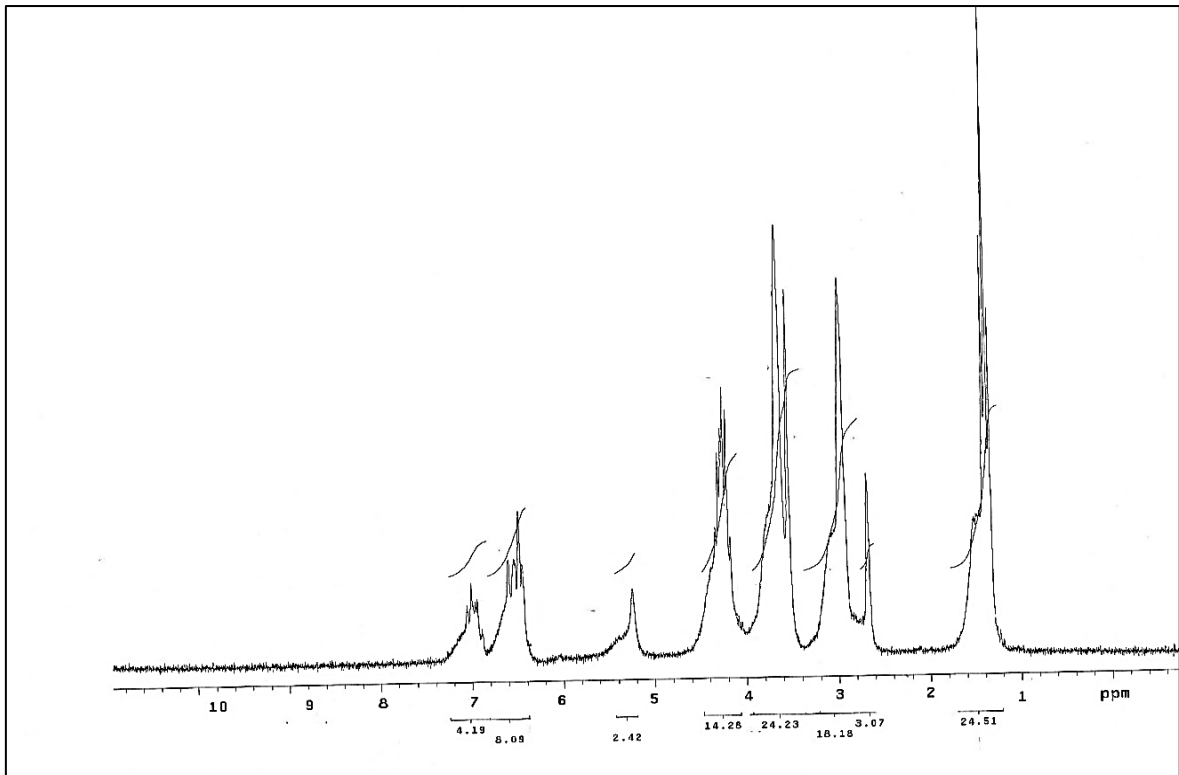
Ek Şekil 101. 81 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



Ek Şekil 102. 81 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

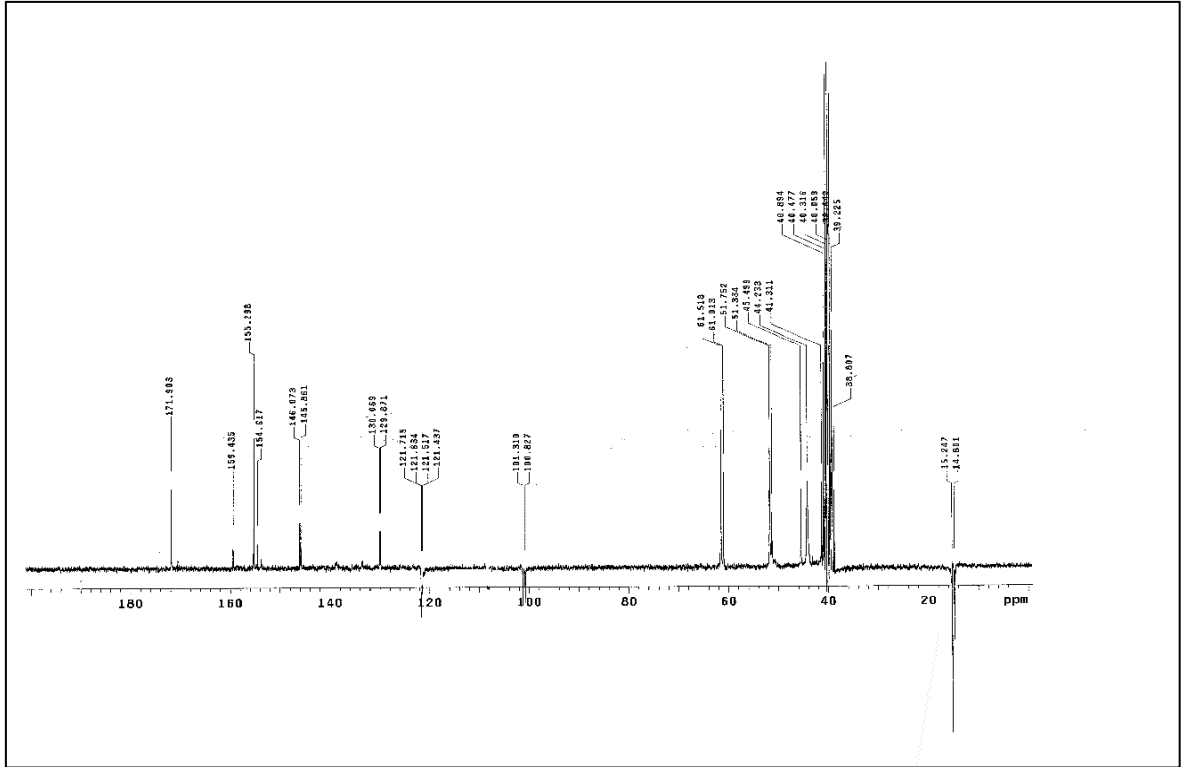


Ek Şekil 103. 82 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)

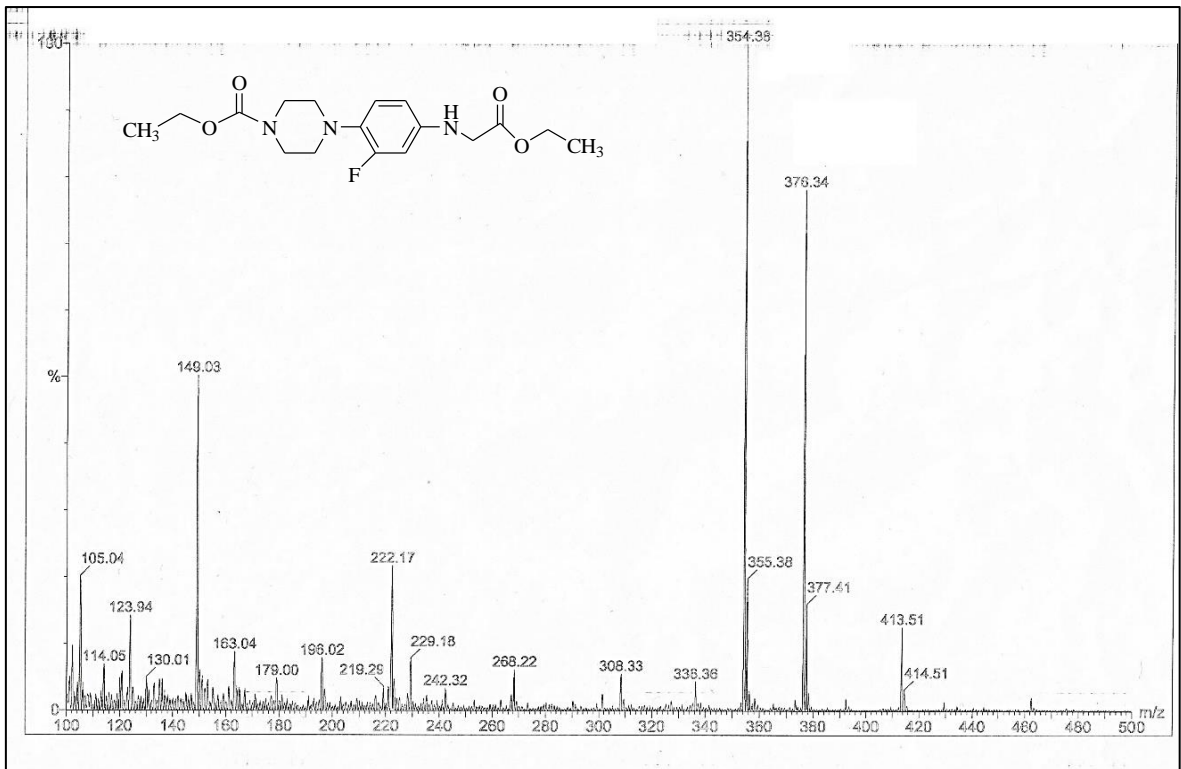


Ek Şekil 104. 82 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)

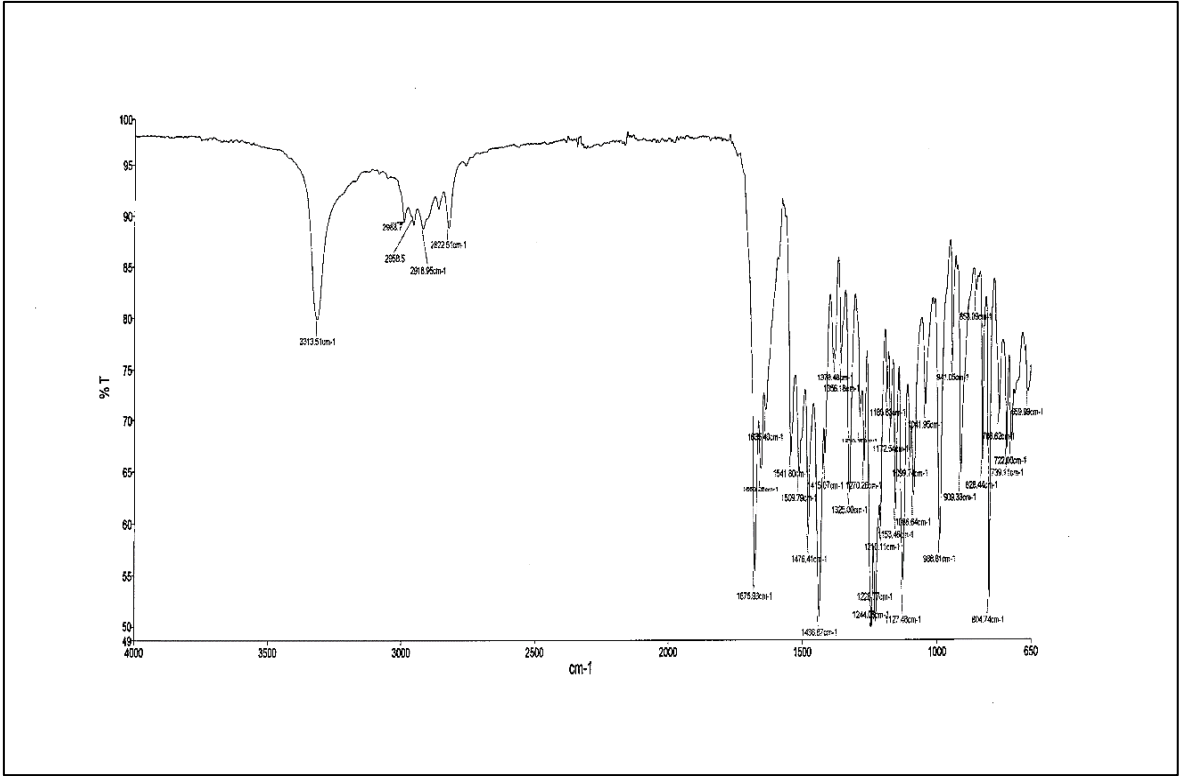




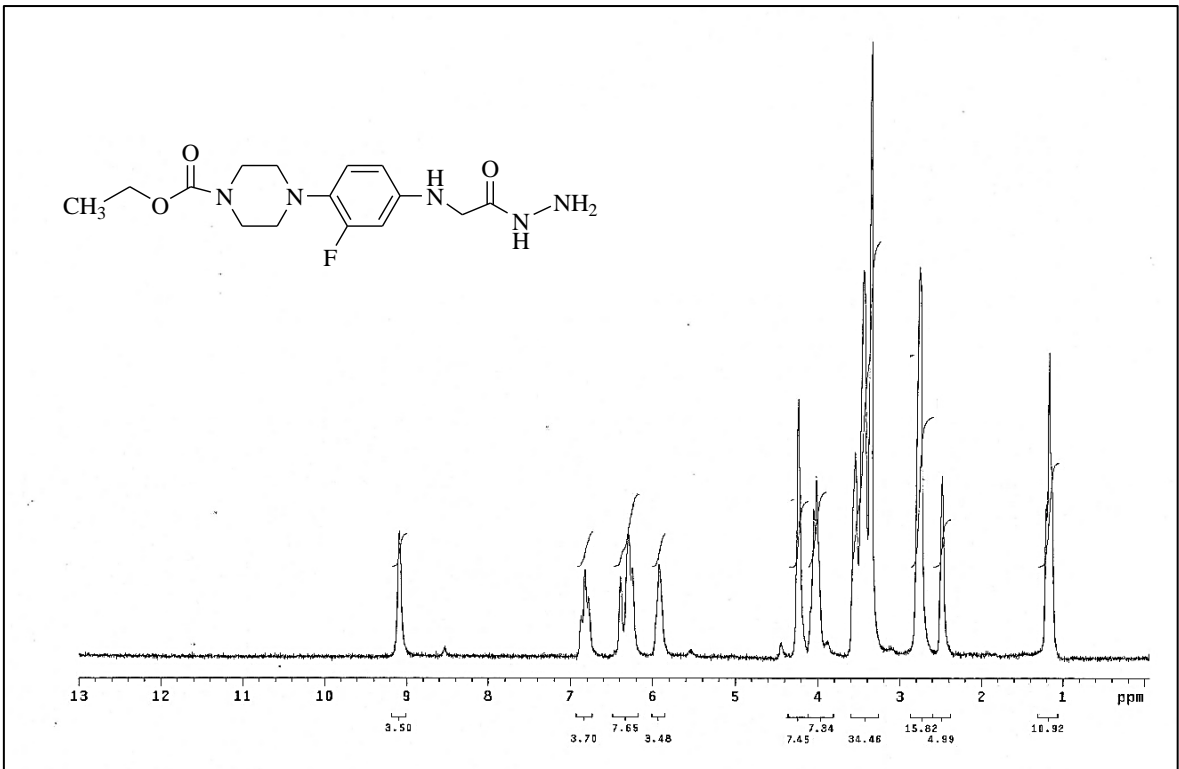
Ek Şekil 105. 82 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



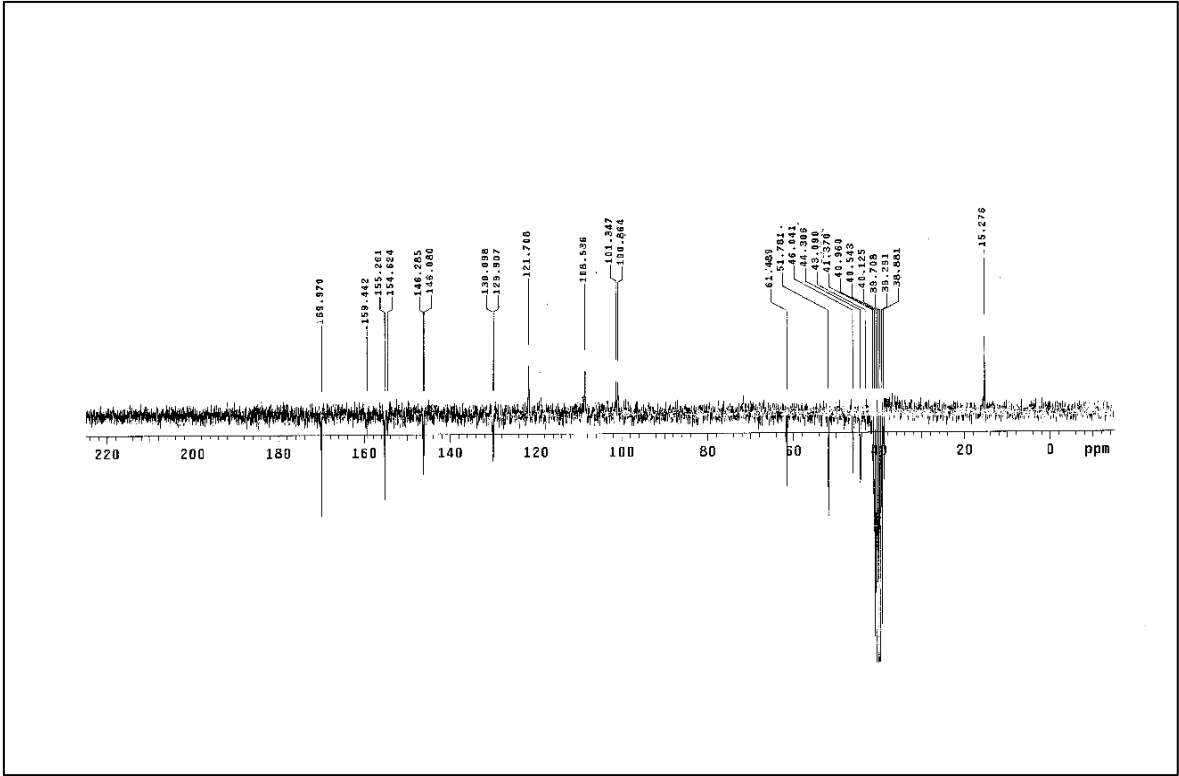
Ek Şekil 106. 82 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



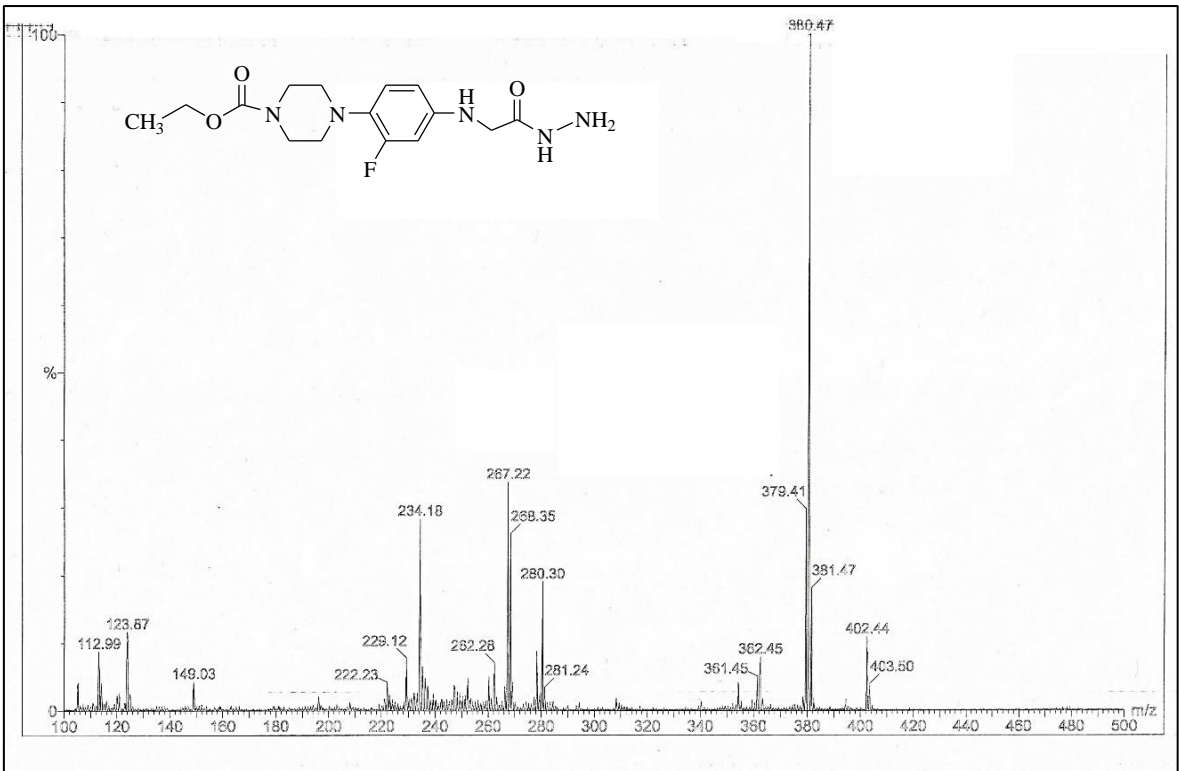
Ek Şekil 107. 83 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



Ek Şekil 108. 83 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)

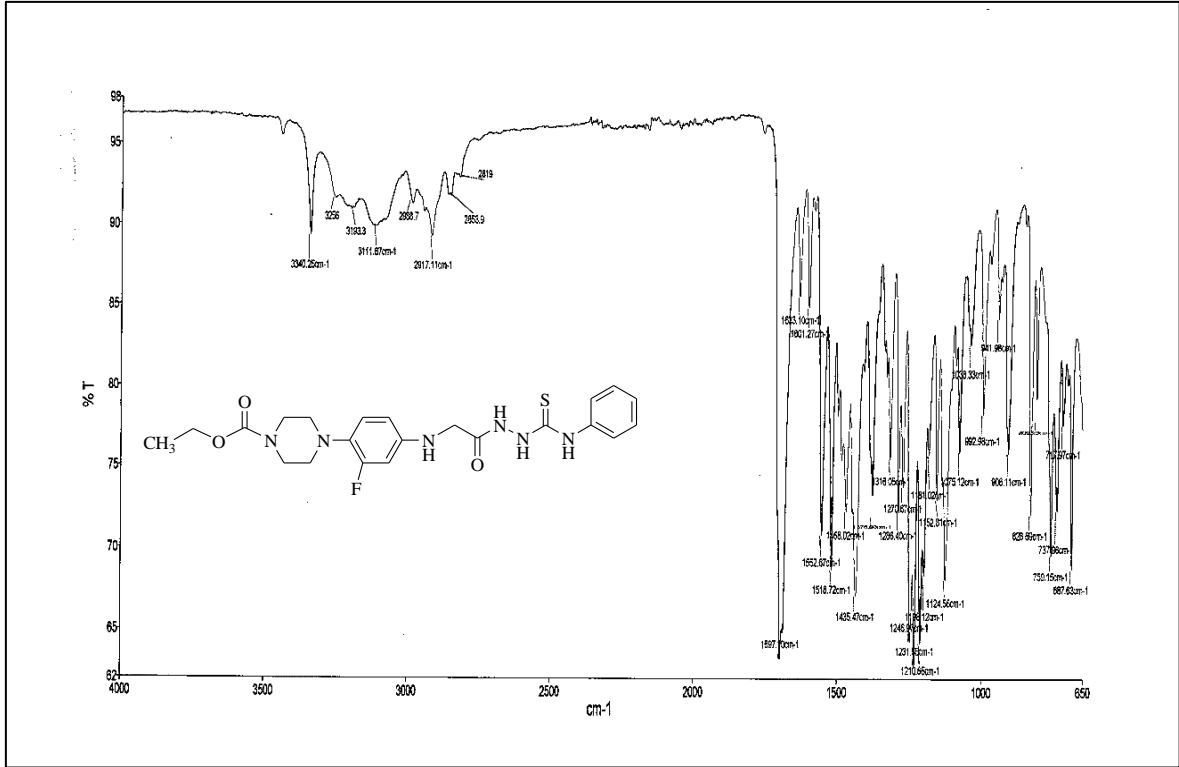


Ek Şekil 109. 83 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

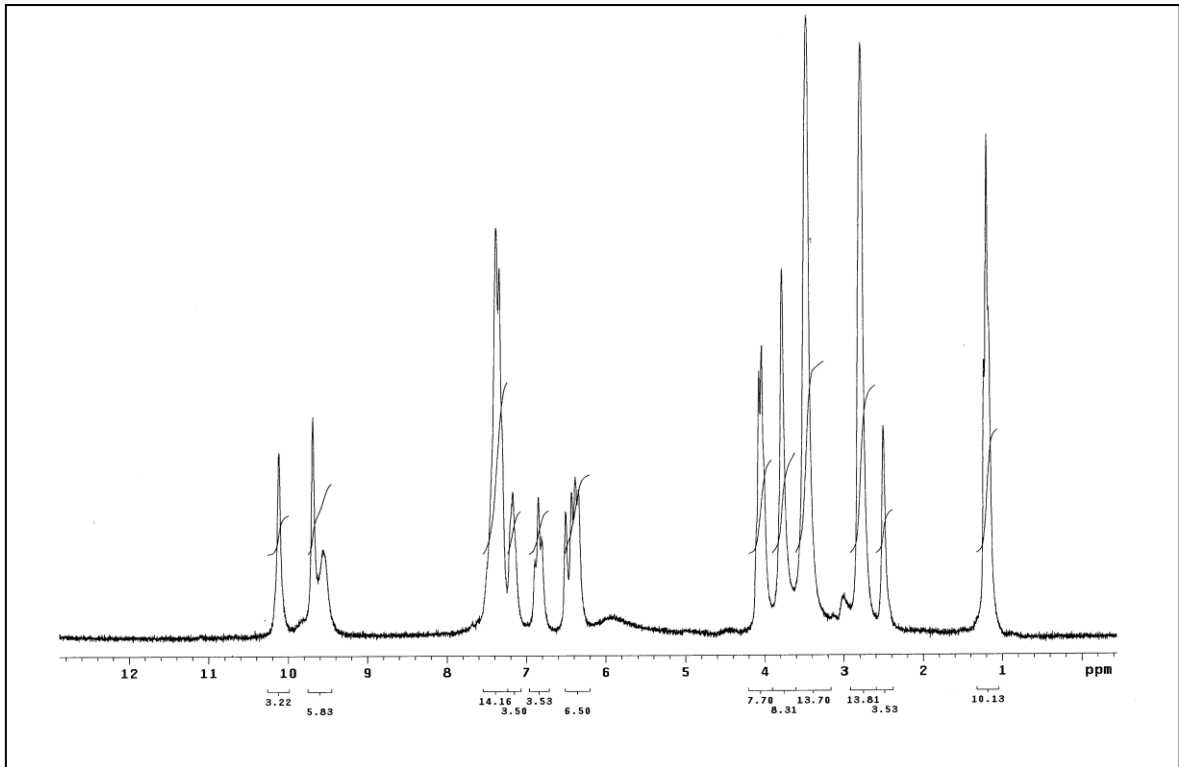


Ek Şekil 110. 83 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

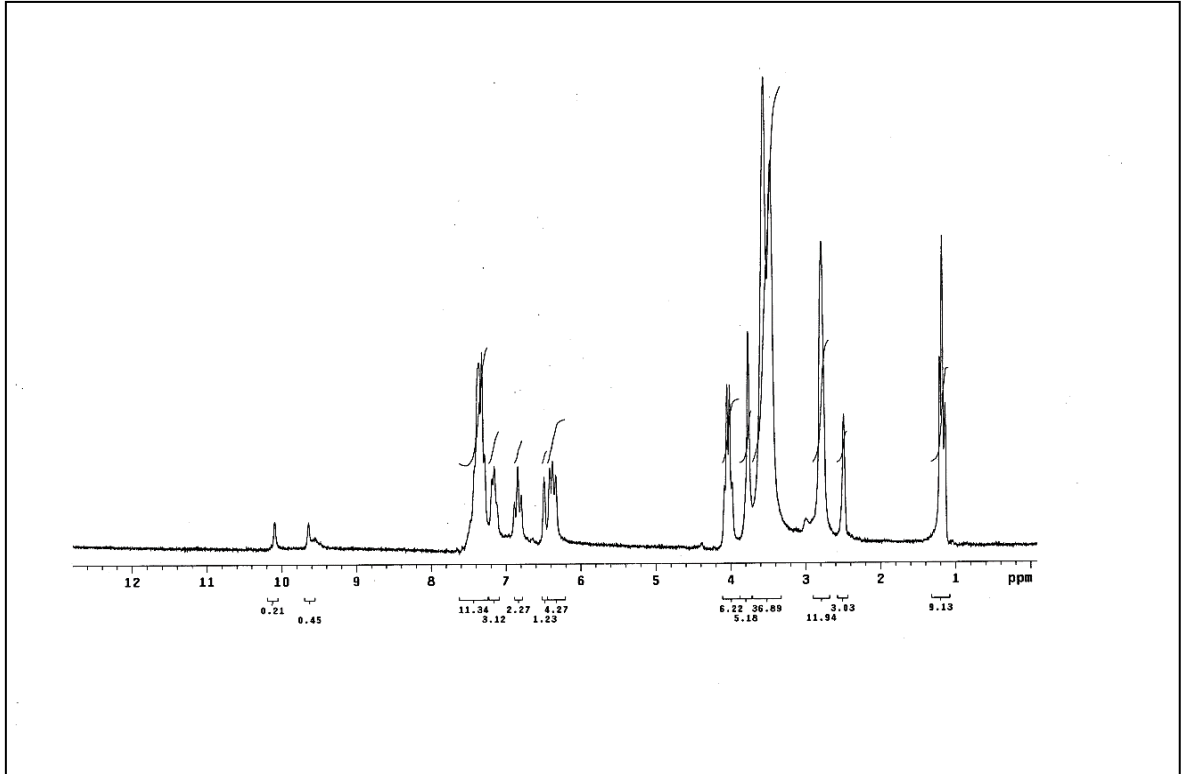




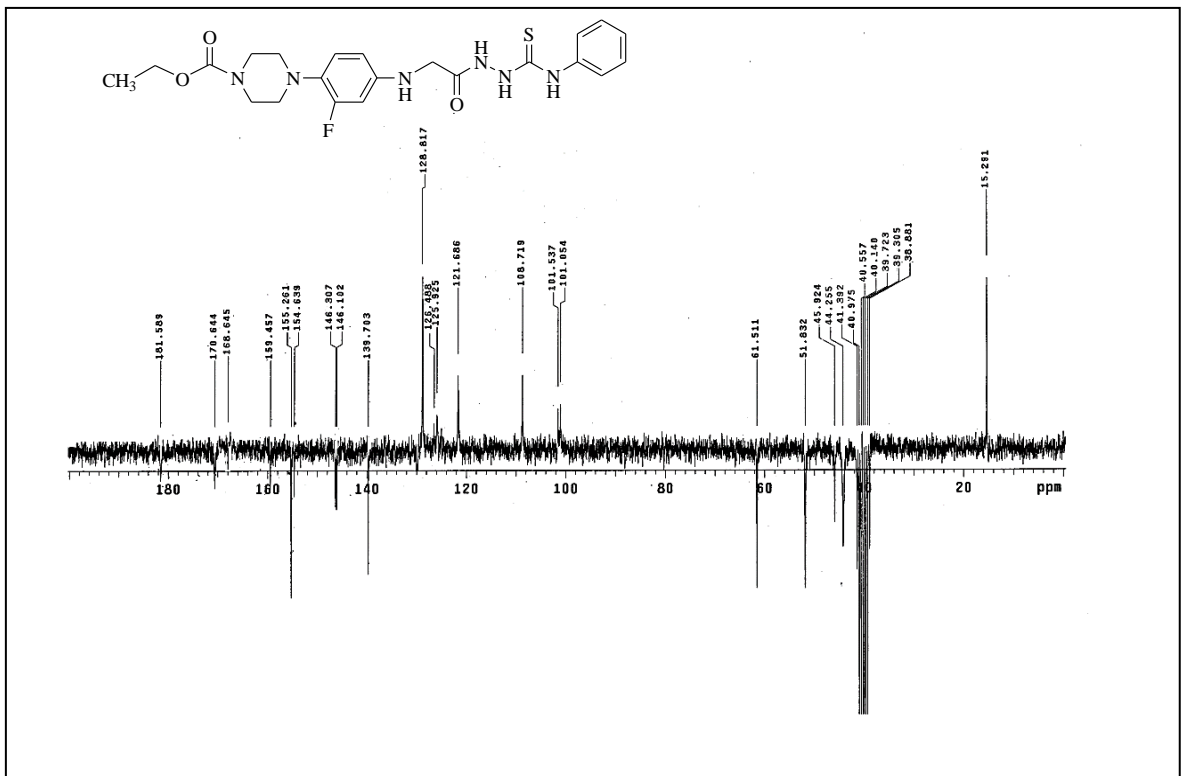
Ek Şekil 111. 84 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



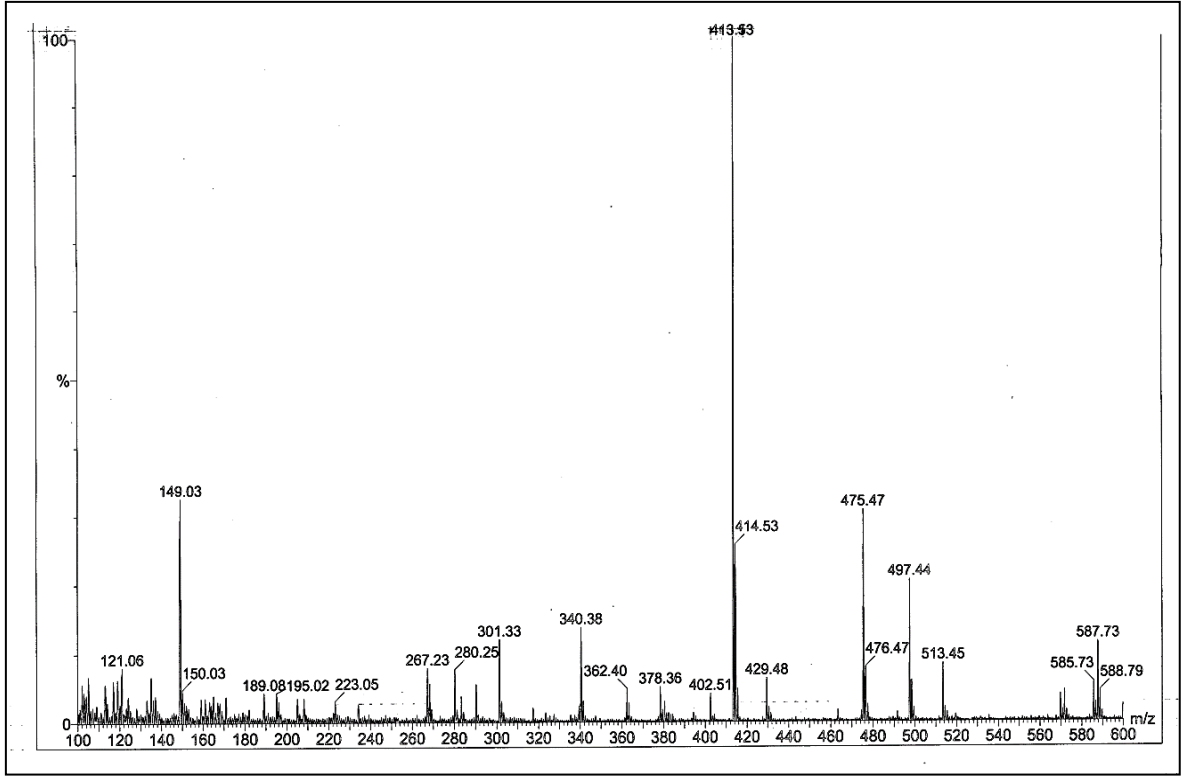
Ek Şekil 112. 84 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



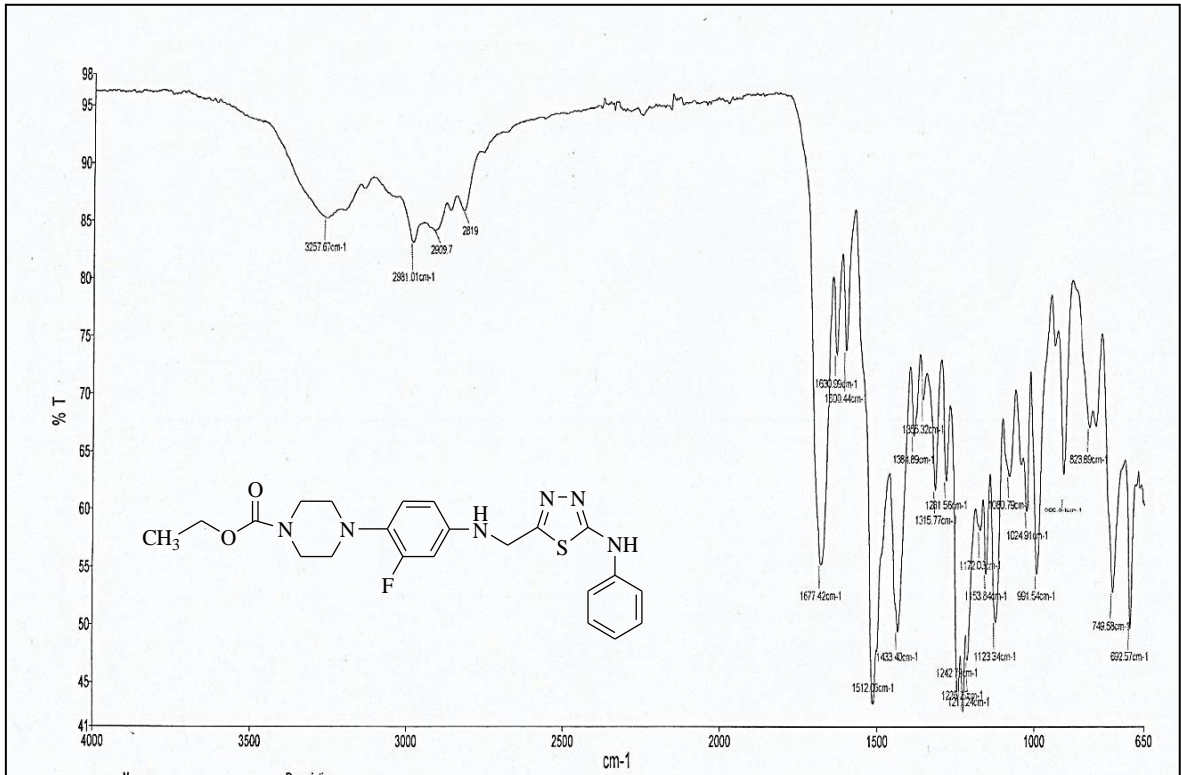
Ek Şekil 113. 84 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ) Spektrumu (200 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)

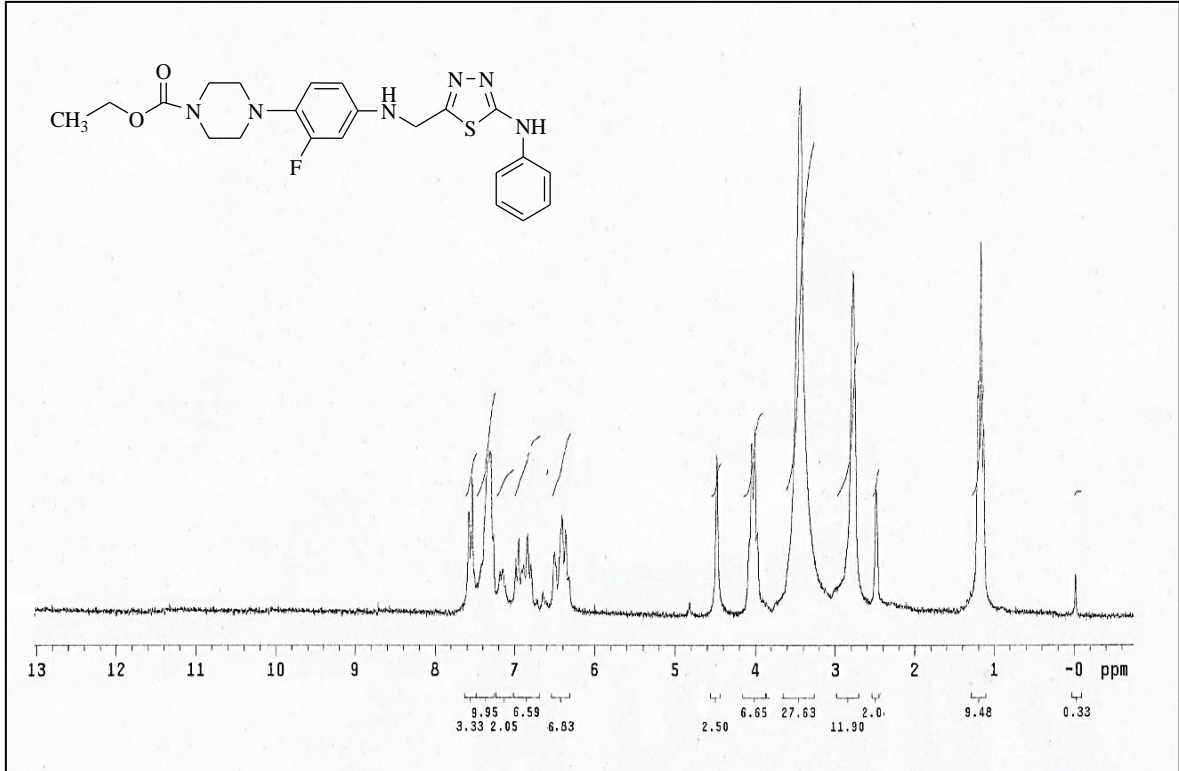


Ek Şekil 114. 84 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)

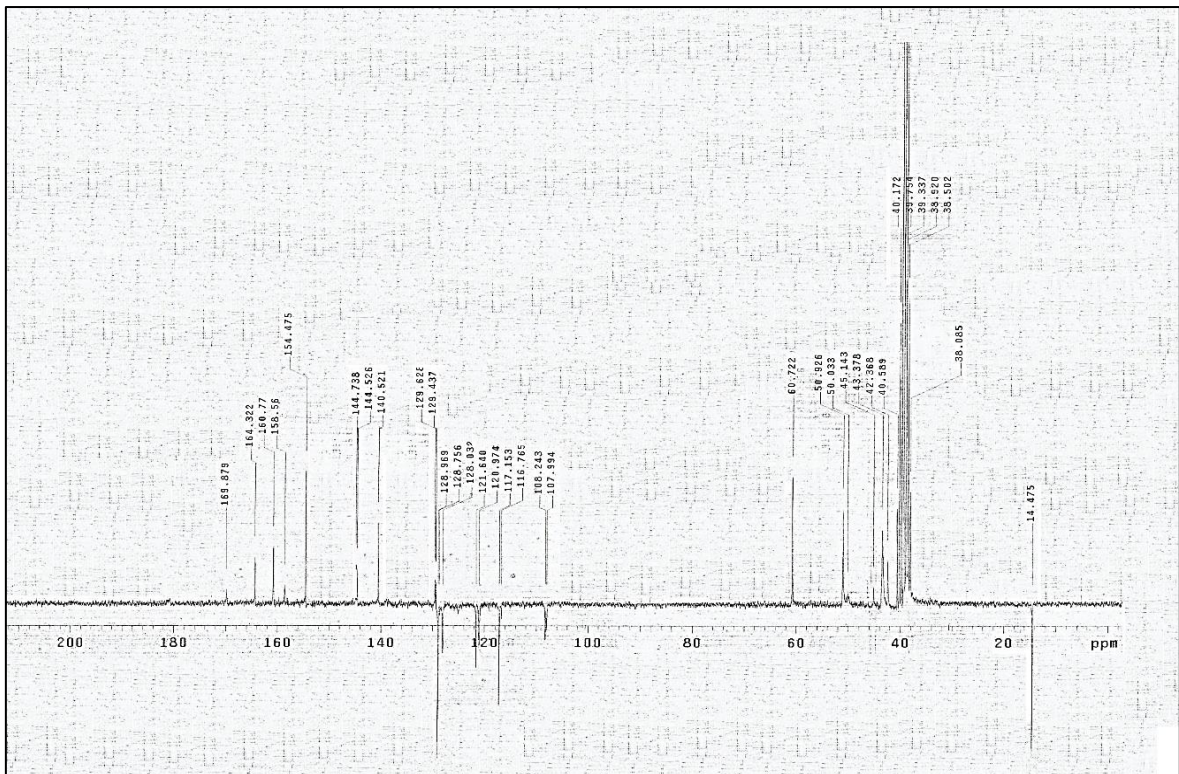


Ek Şekil 115. 84 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

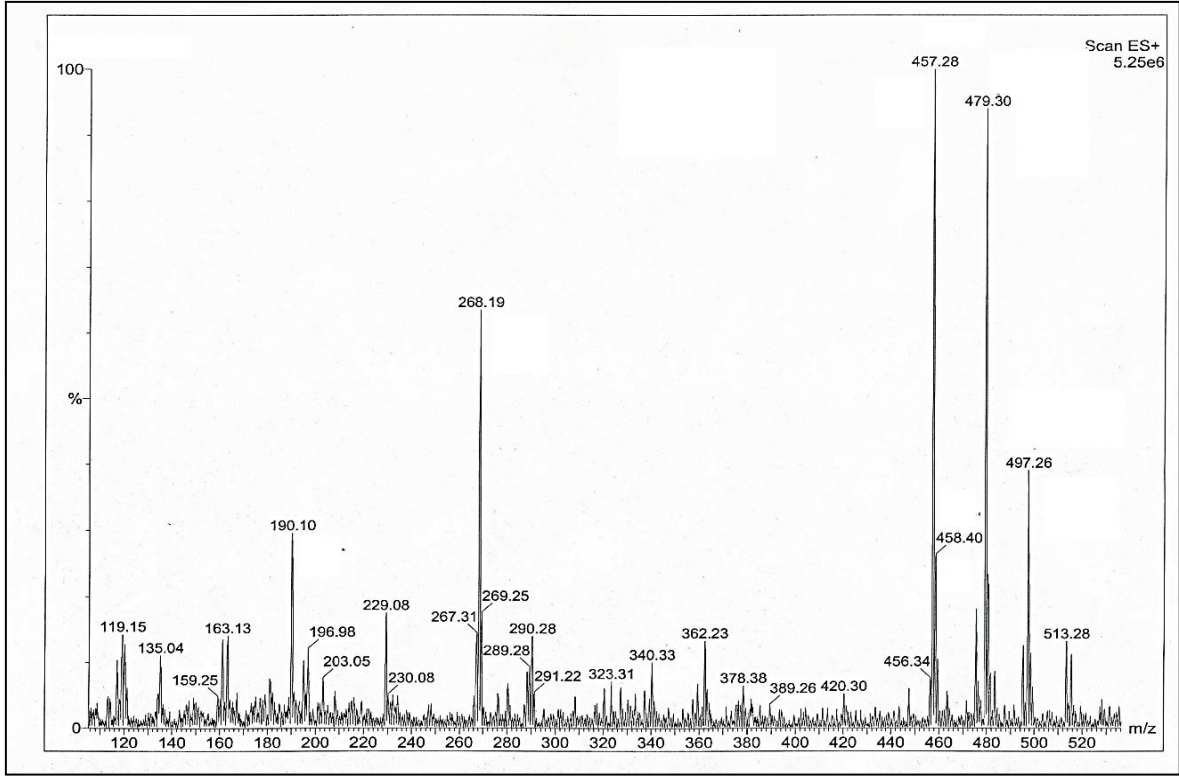
Ek Şekil 116. 85 Nolu Bileşiğin FT IR Spektromu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



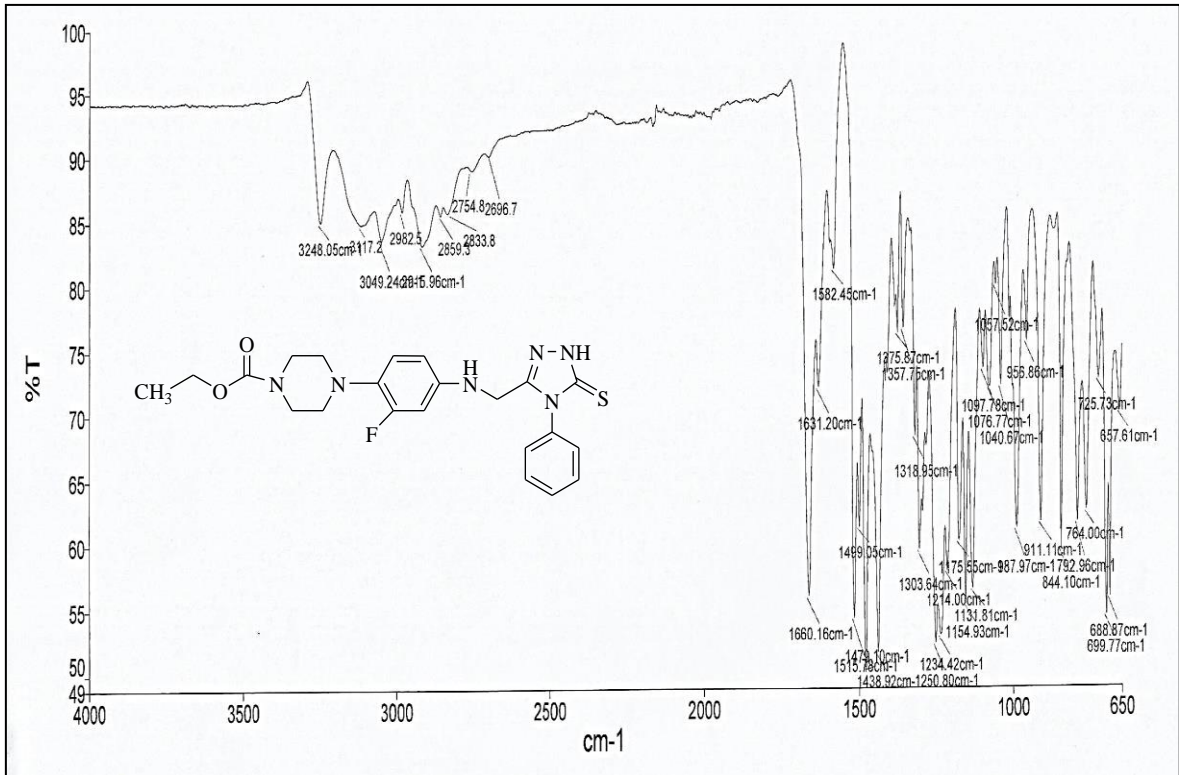
Ek Şekil 117. 85 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm)



Ek Şekil 118. 85 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm)

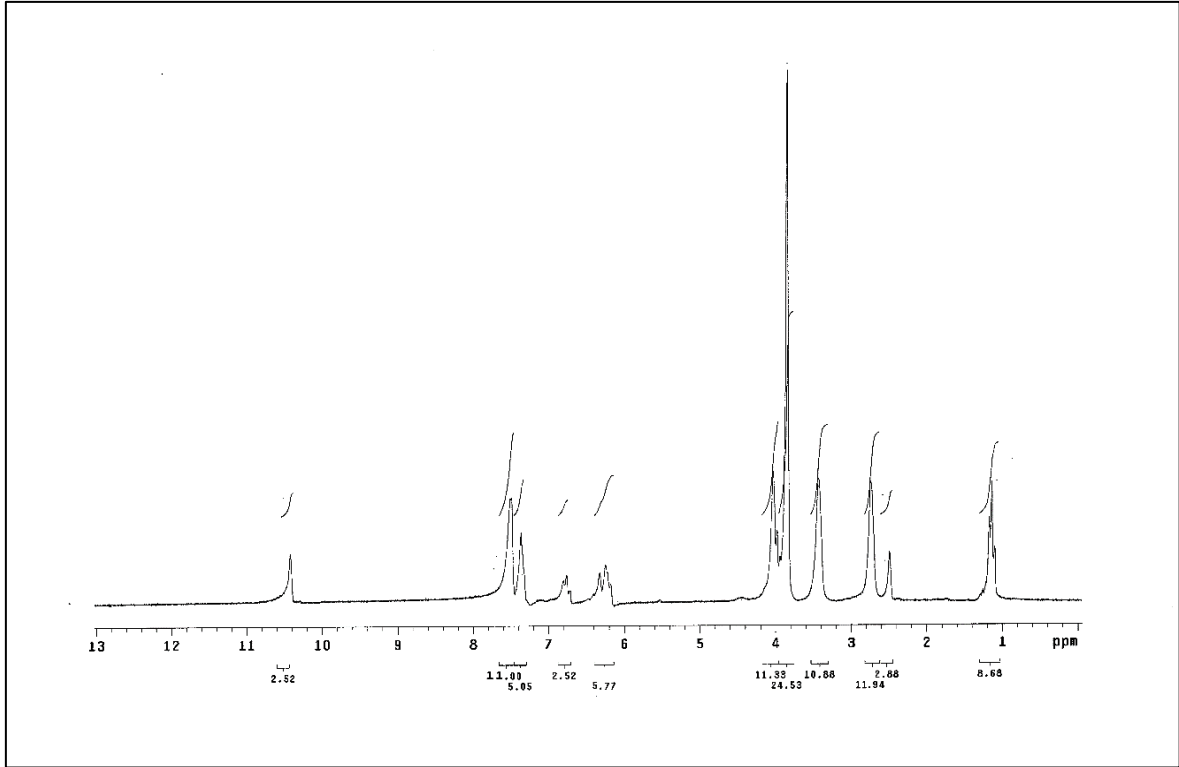


Ek Şekil 119. 85 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

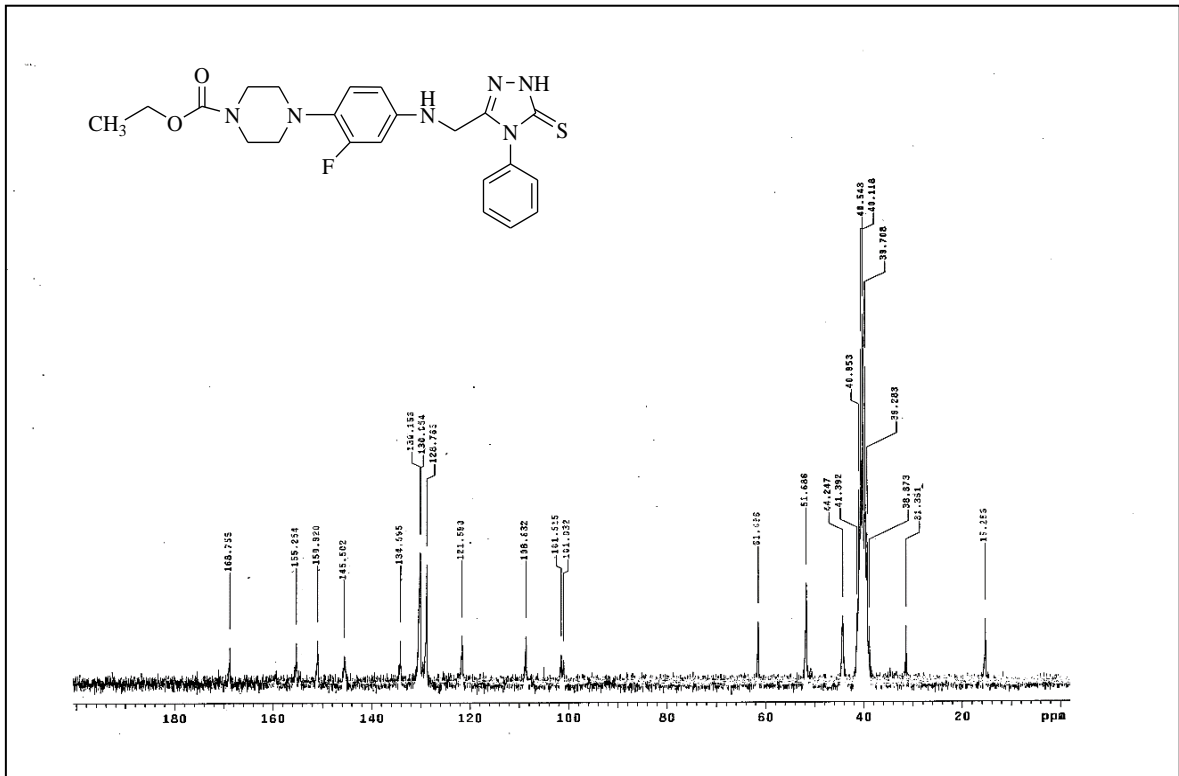


Ek Şekil 120. 86 Nolu Bileşiğin FT IR Spektromu ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )

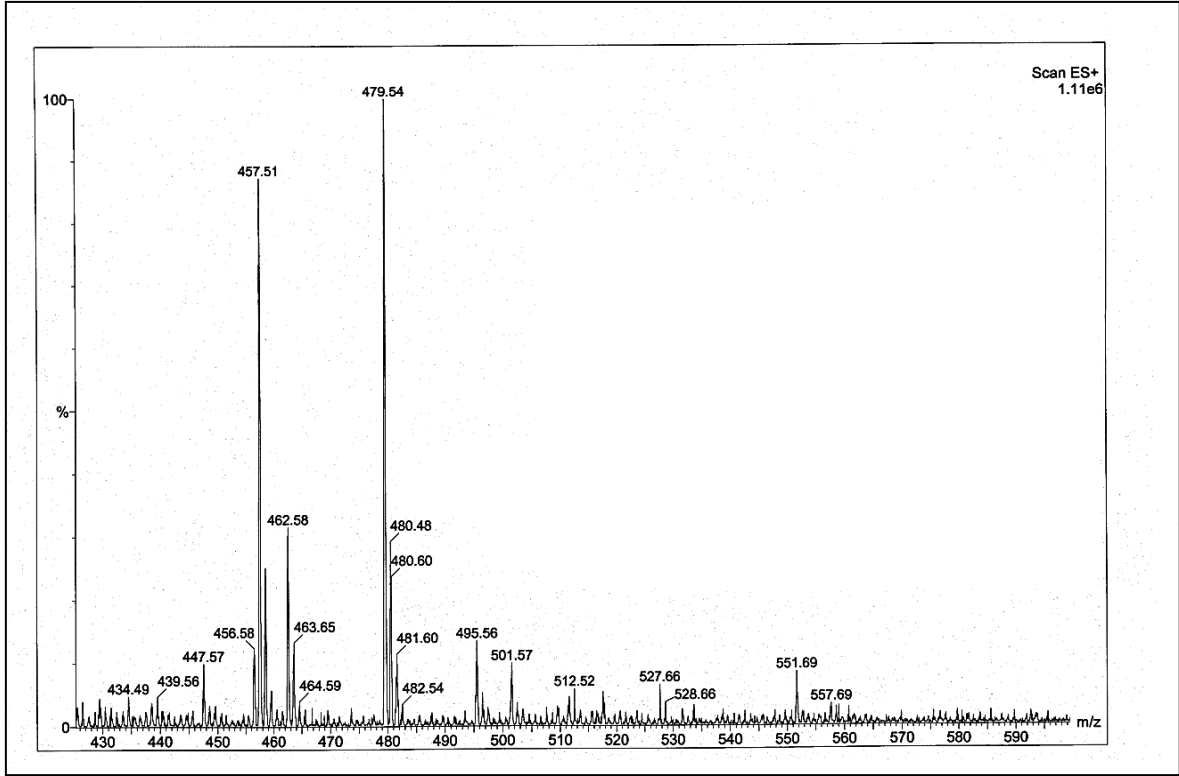




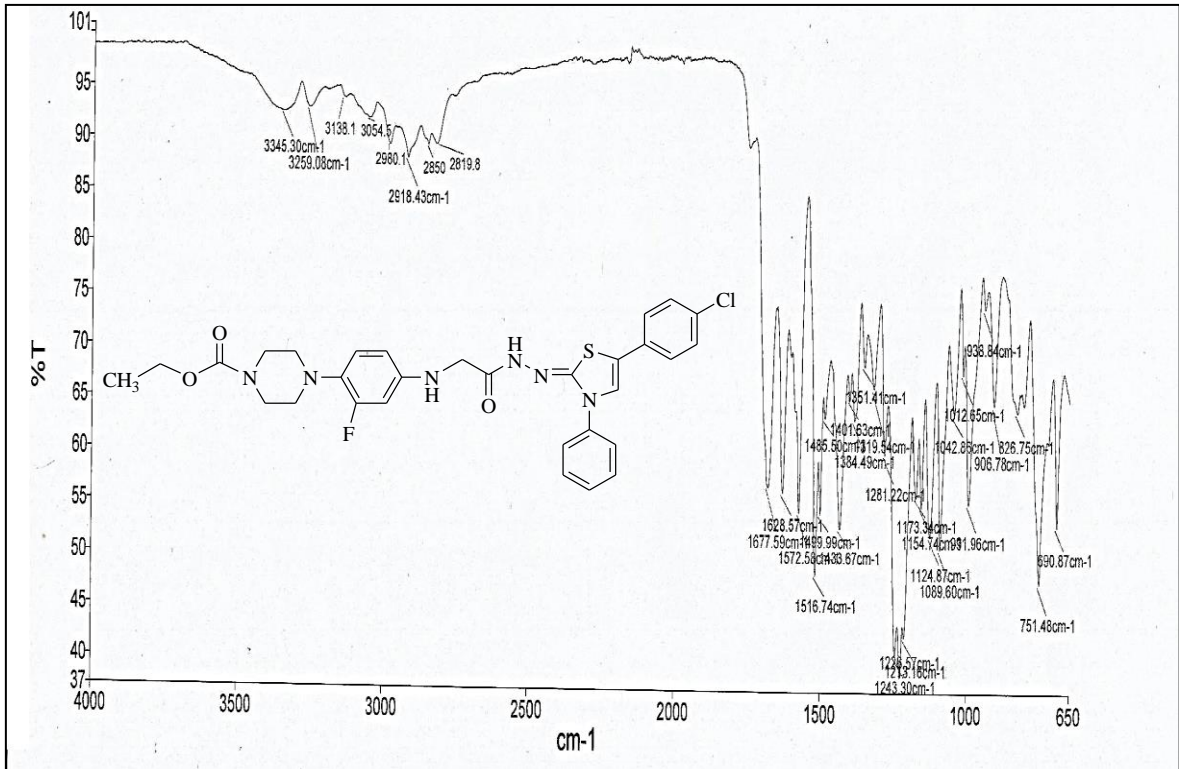
Ek Şekil 121. 86 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)



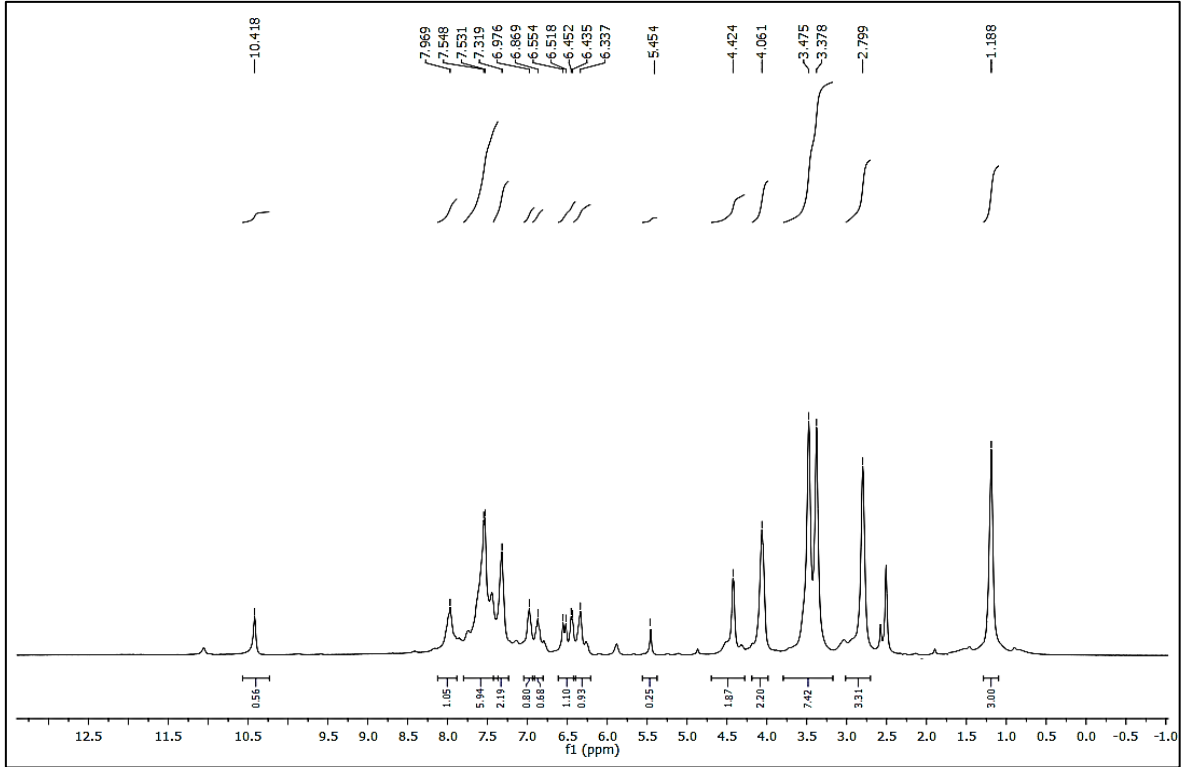
Ek Şekil 122. 86 Nolu Bileşiğin <sup>13</sup>C NMR (APT) (50 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm) Spektrumu



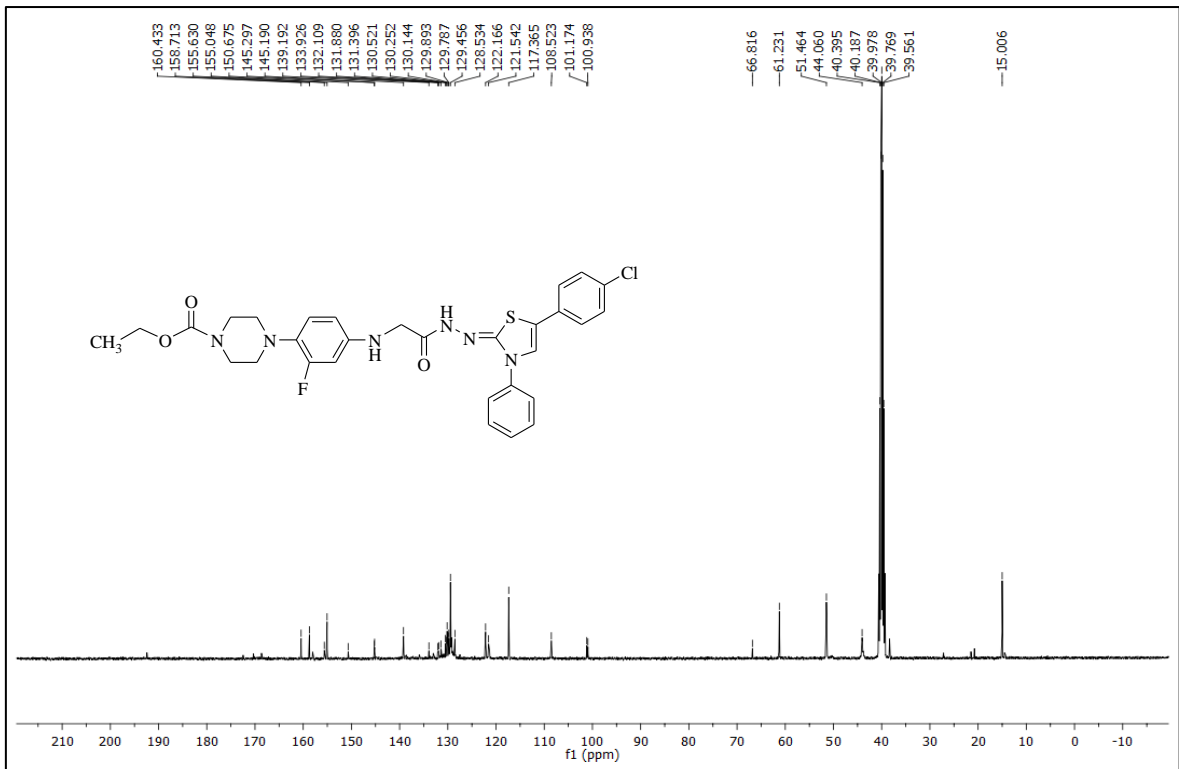
Ek Şekil 123. 86 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu



Ek Şekil 124. 87 Nolu Bileşiğin FT IR Spektromu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)

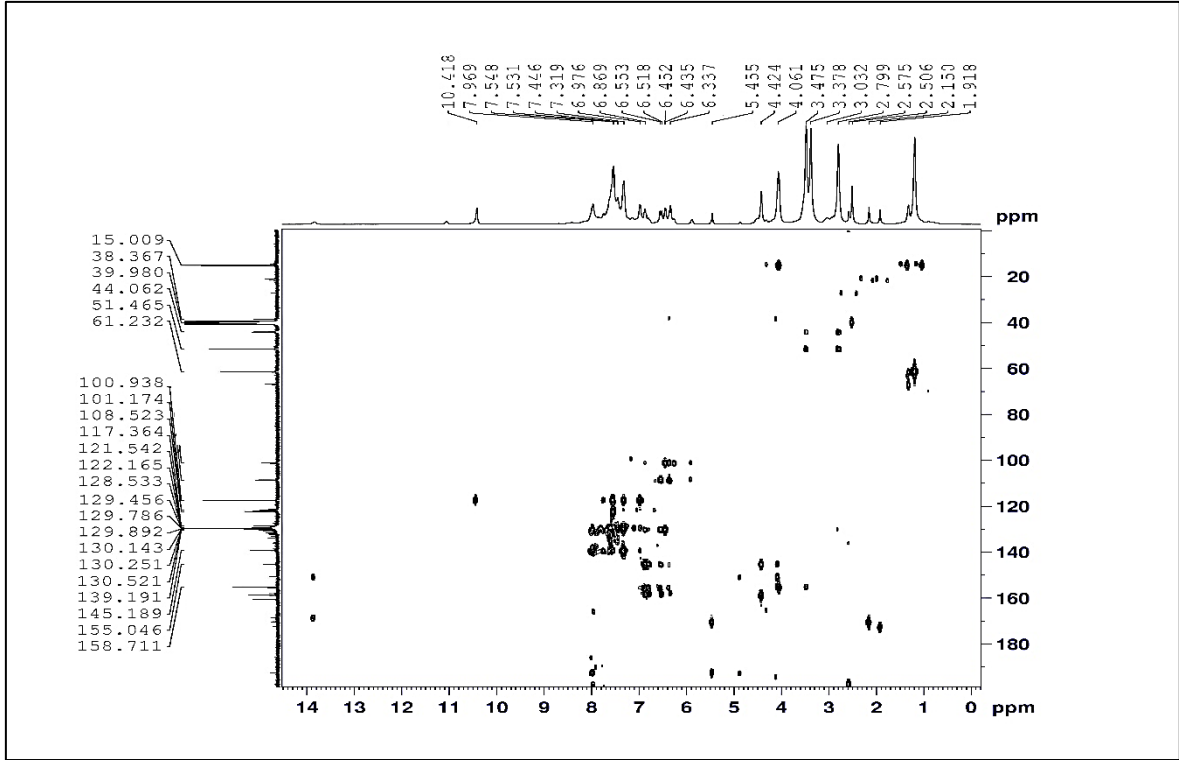


Ek Şekil 125. 87 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

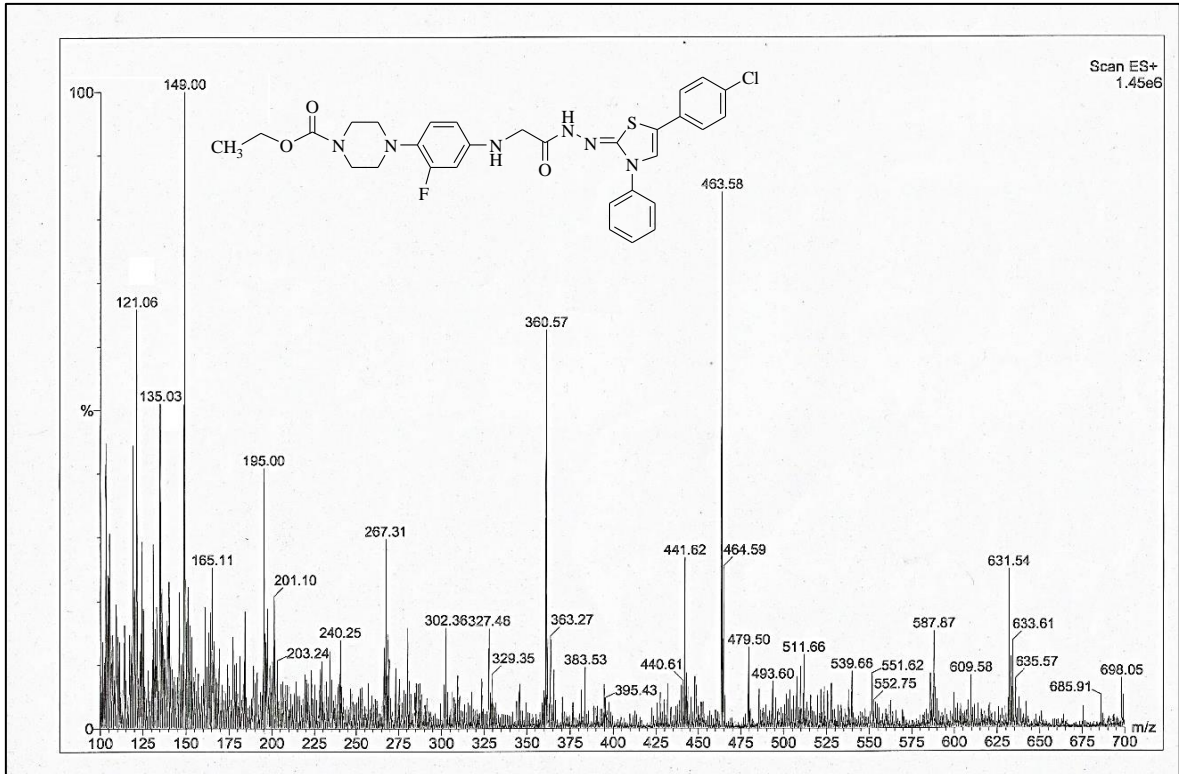


Ek Şekil 126. 87 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

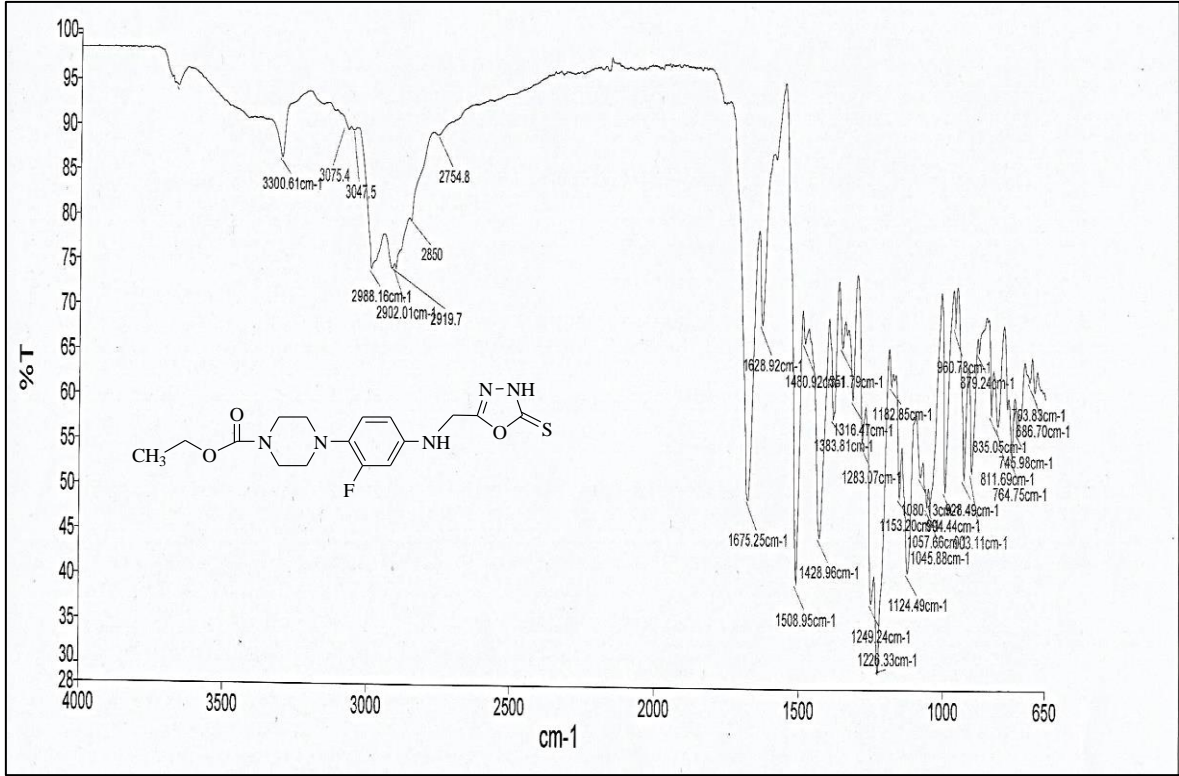




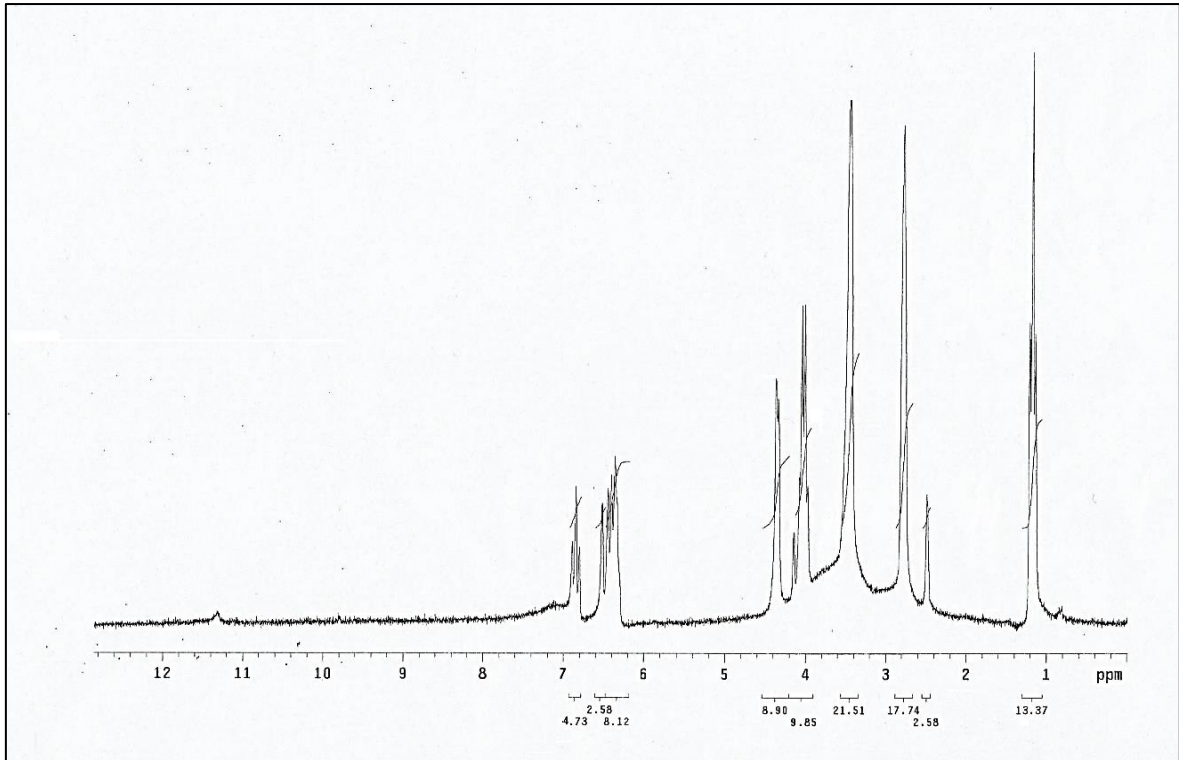
Ek Şekil 127. 87 Nolu Bileşiğin HMBC-2D Spektrumu (400 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm)



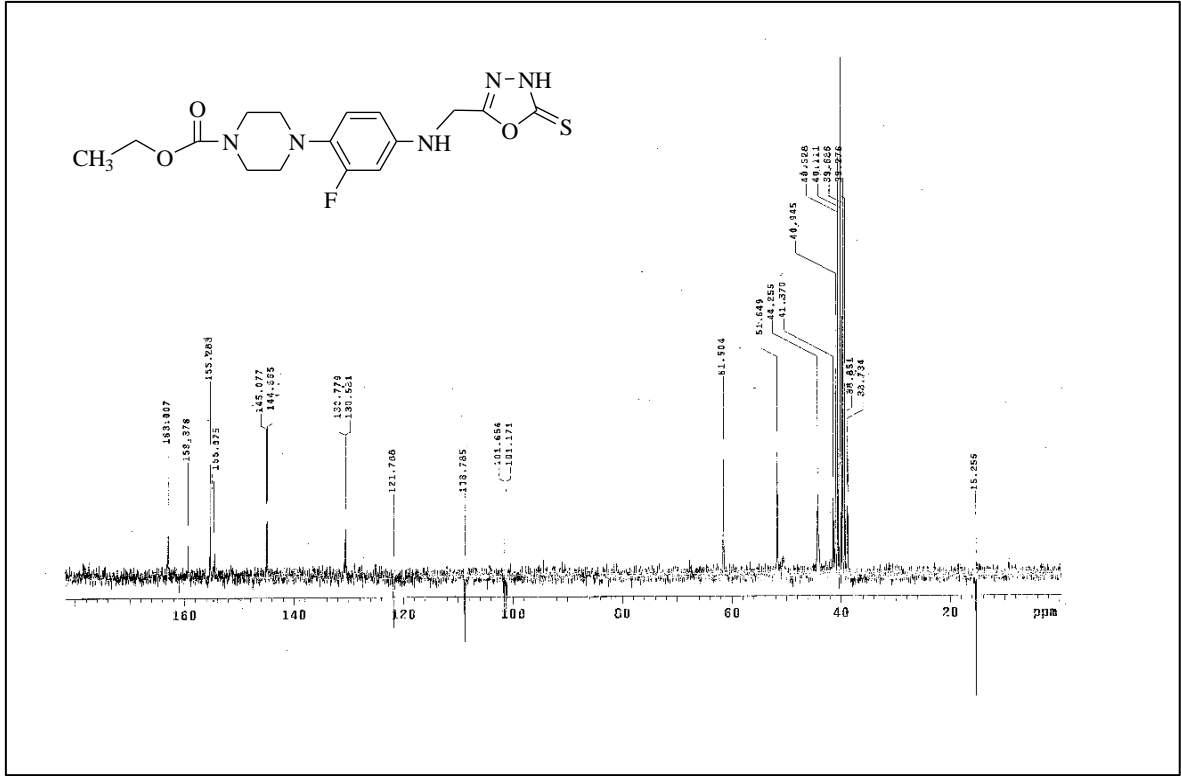
Ek Şekil 128. 87 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



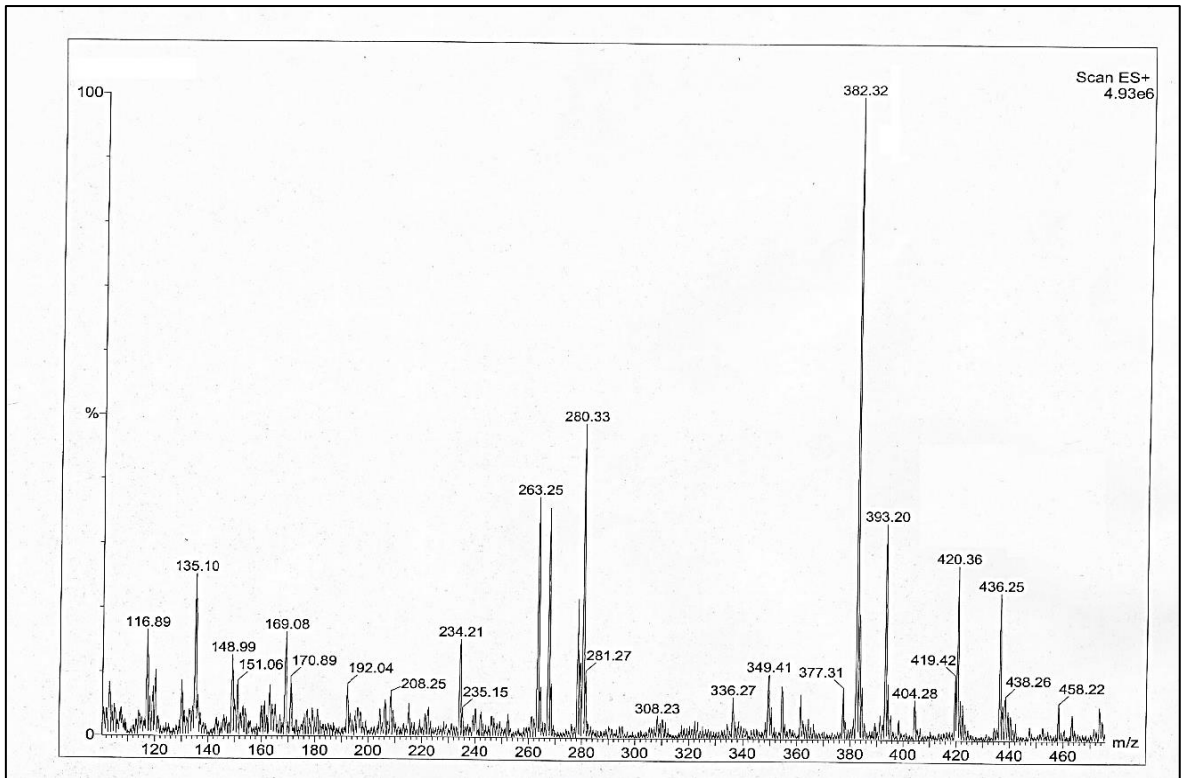
Ek Şekil 129. 88 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $v_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



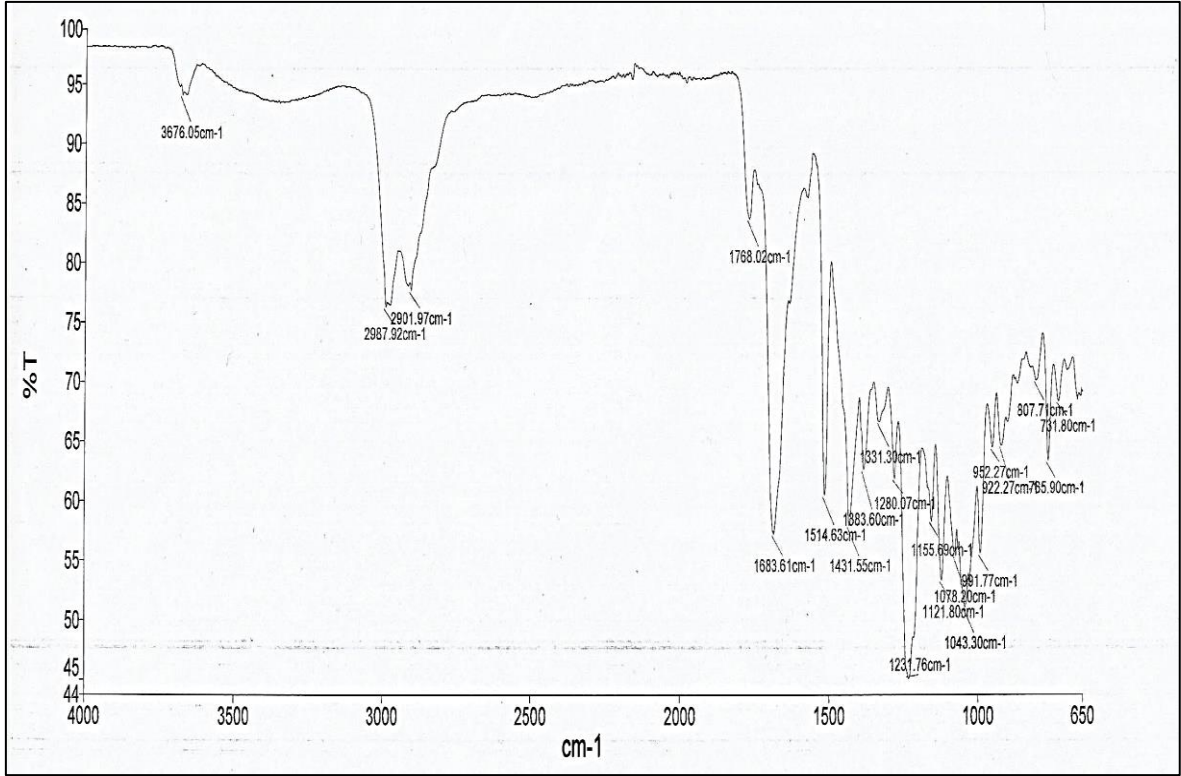
Ek Şekil 130. 88 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)



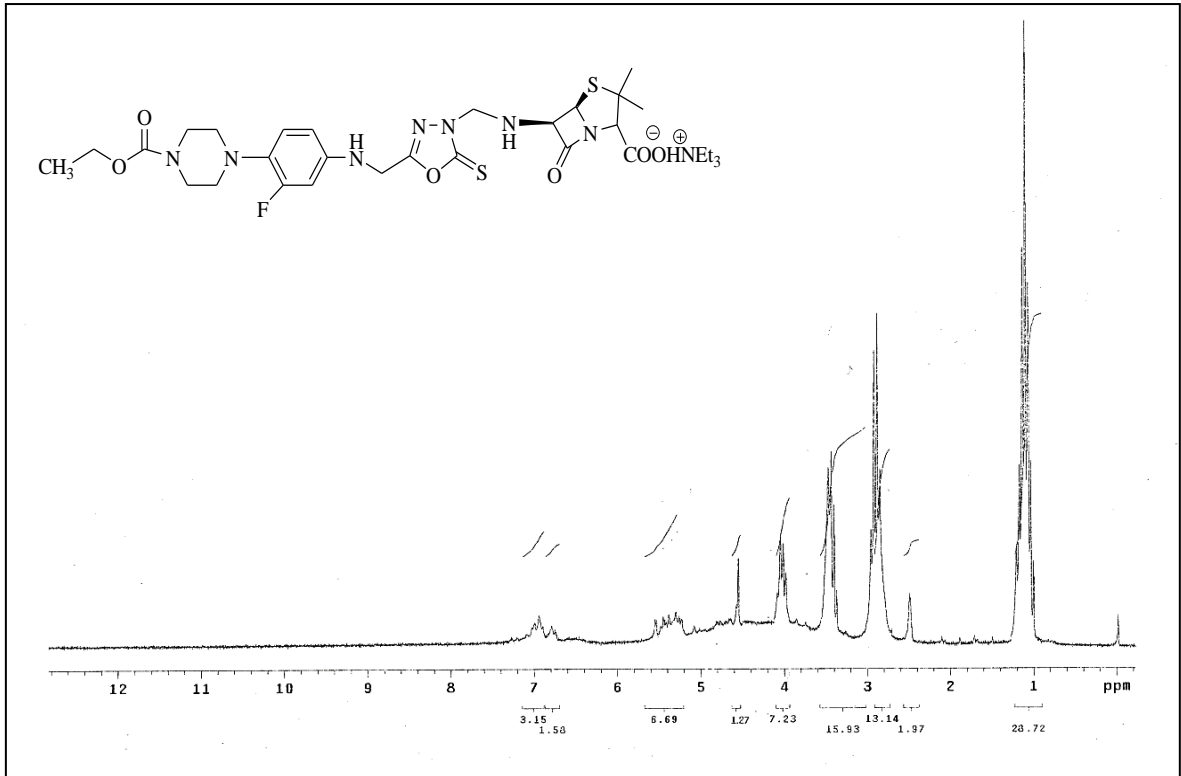
Ek Şekil 131. 88 Nolu Bileşiğin <sup>13</sup>C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)



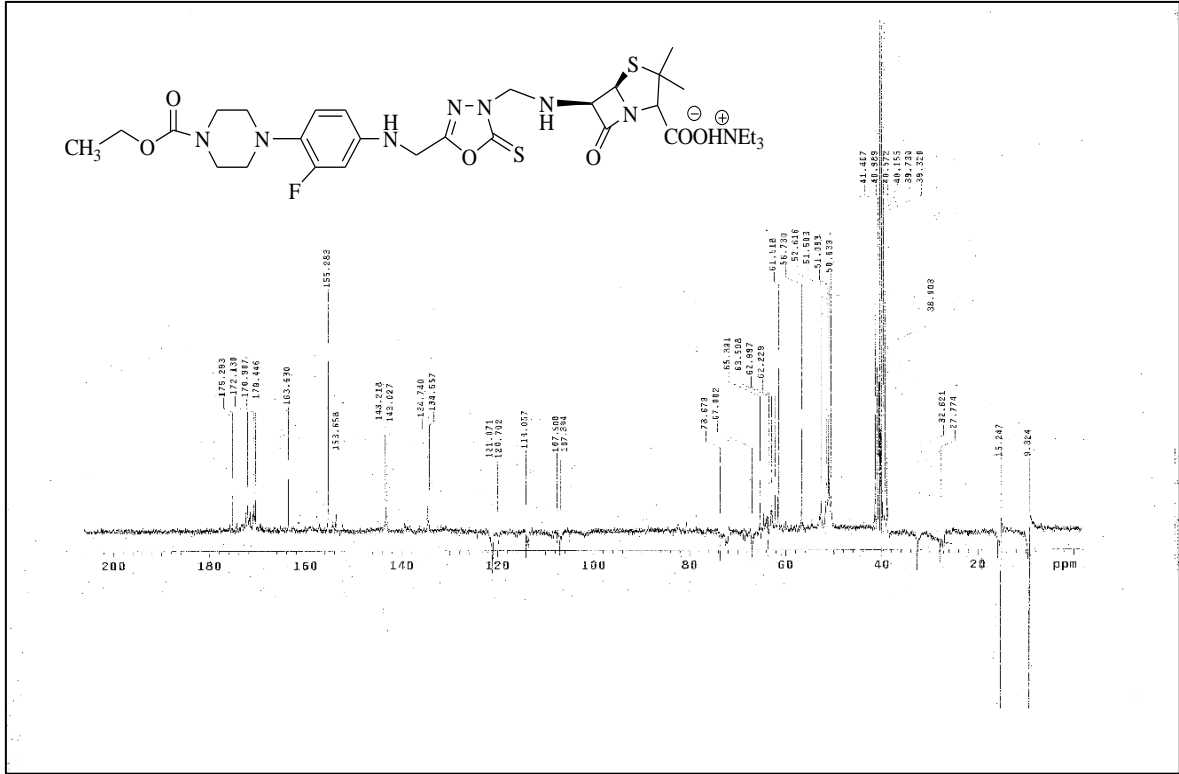
Ek Şekil 132. 88 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



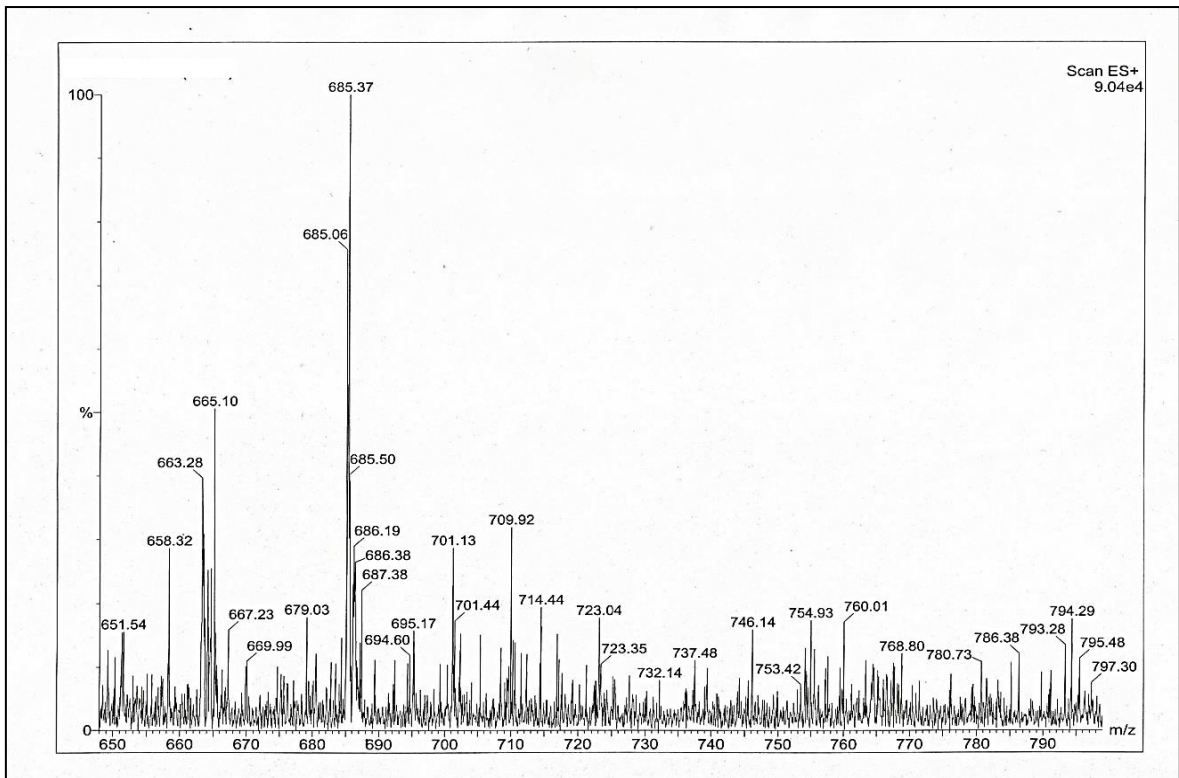
Ek Şekil 133. 89 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



Ek Şekil 134. 89 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm)

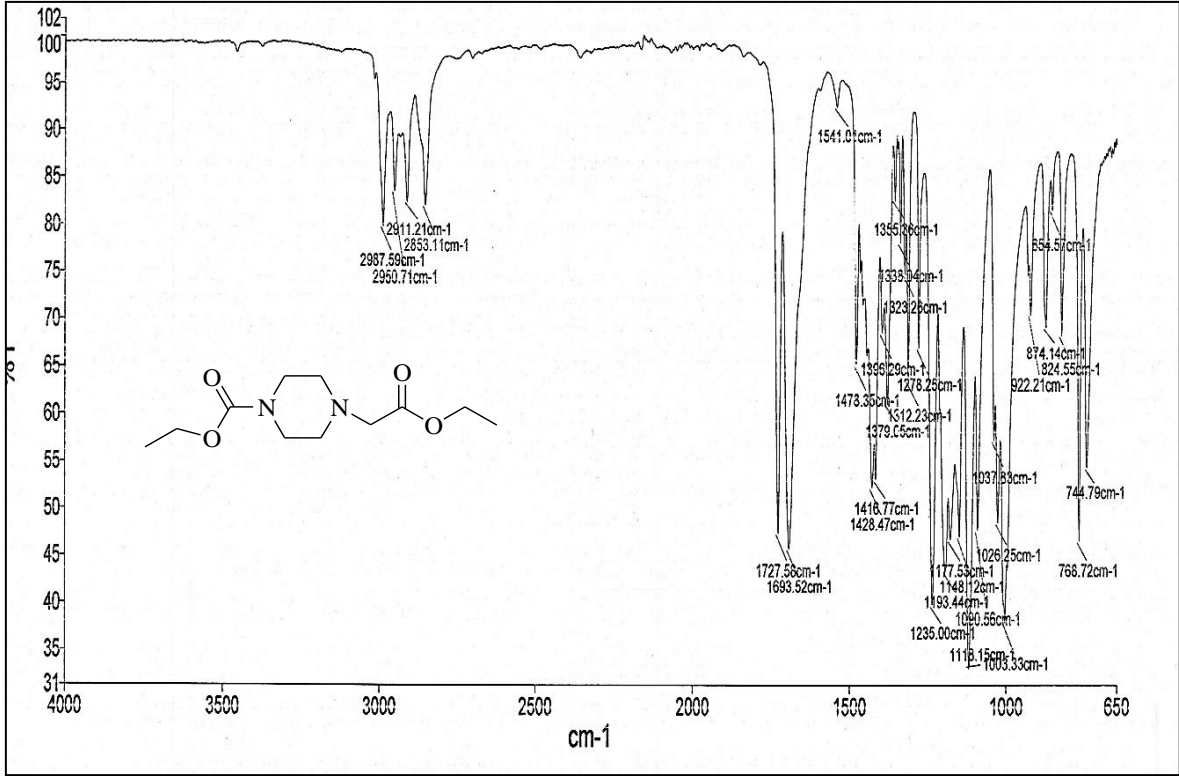


Ek Şekil 135. 89 Nolu Bileşimin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm)

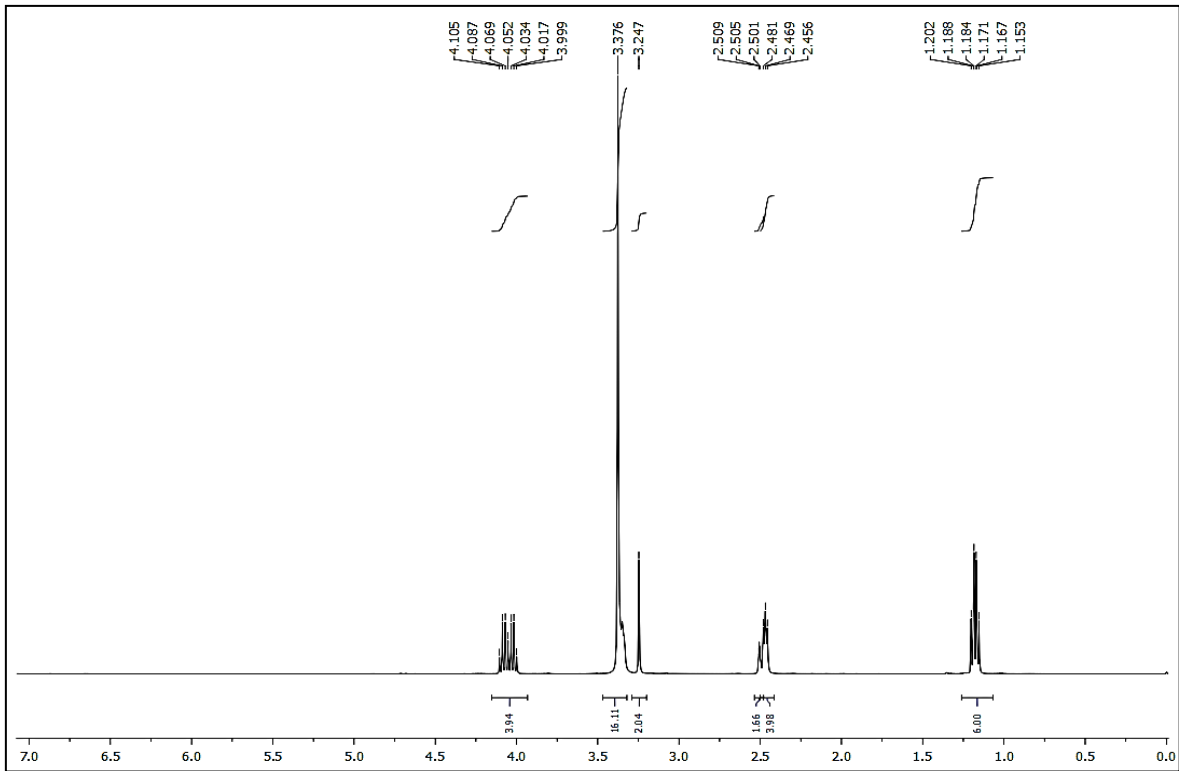


Ek Şekil 136. 89 Nolu Bileşimin Kütle Spektrumu

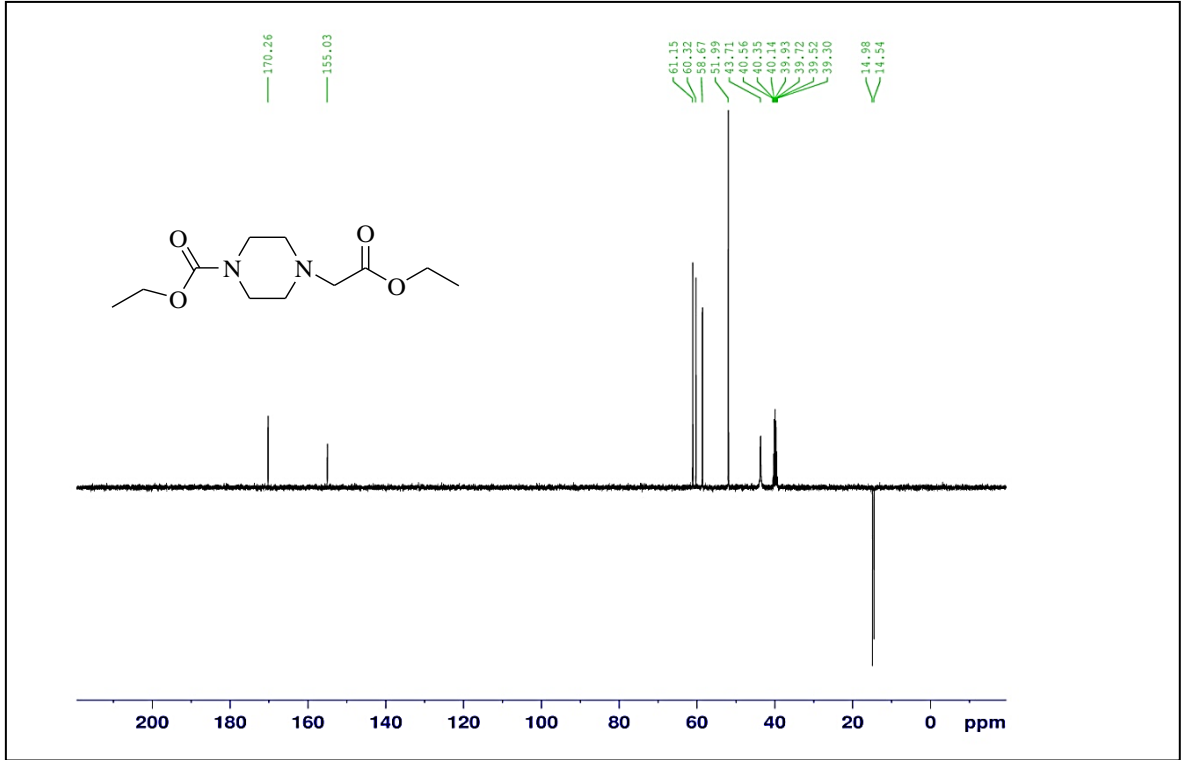




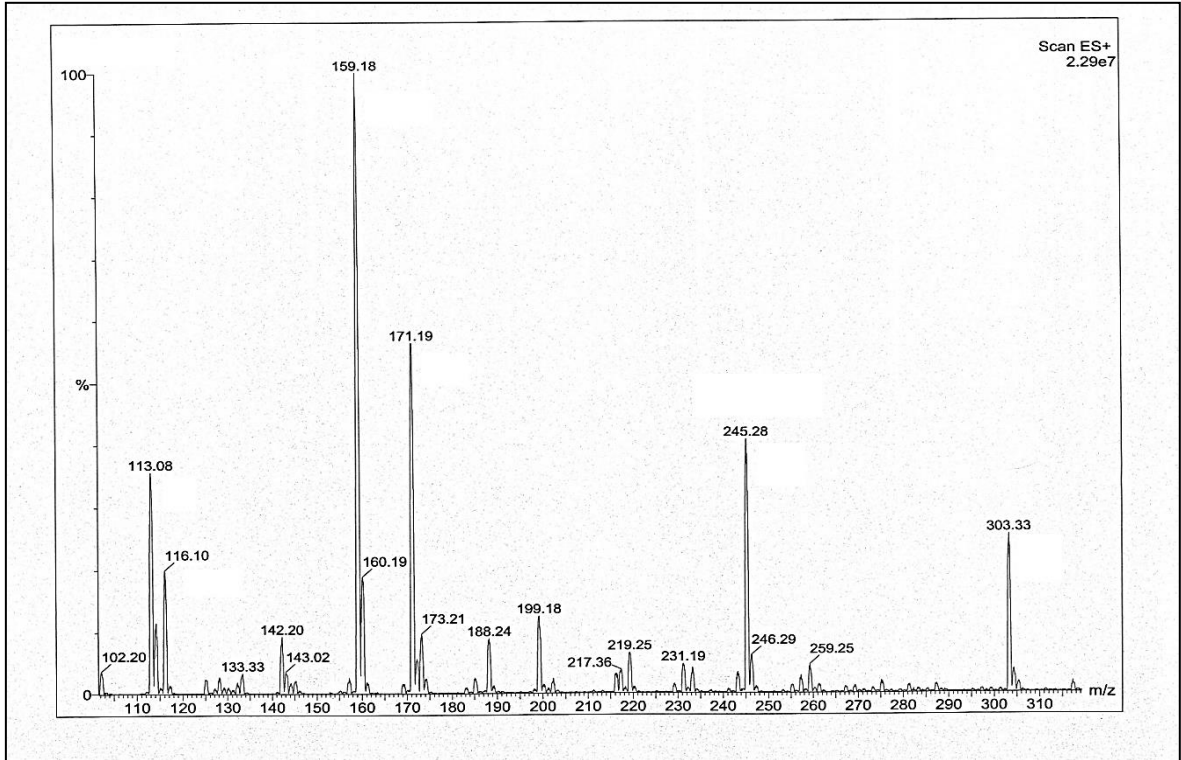
Ek Şekil 137. 90 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)



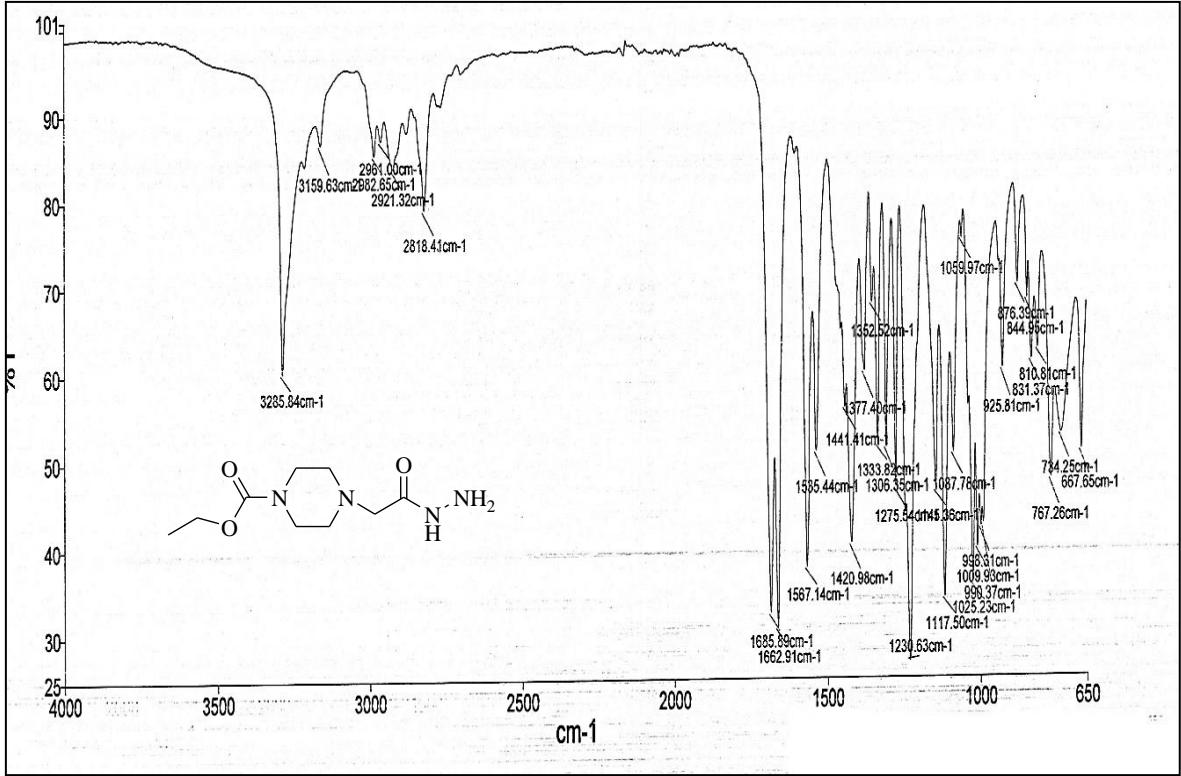
Ek Şekil 138. 90 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)



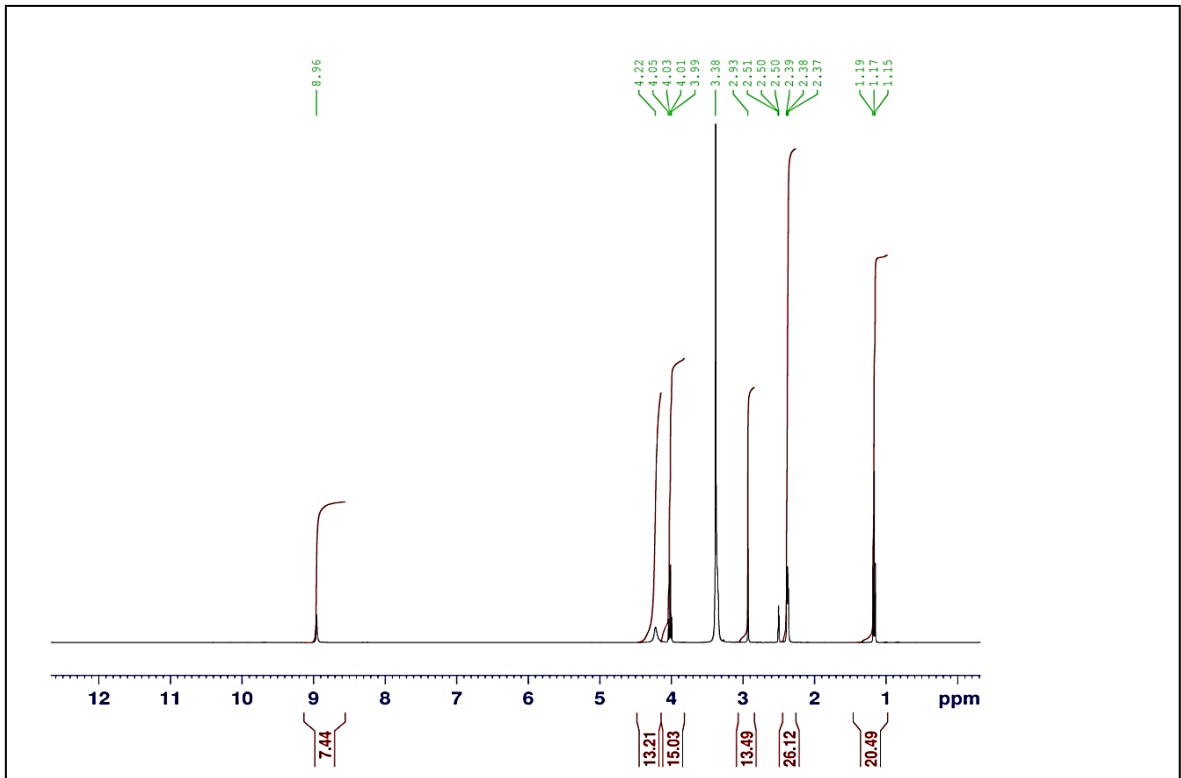
Ek Şekil 139. 90 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm)



Ek Şekil 140. 90 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

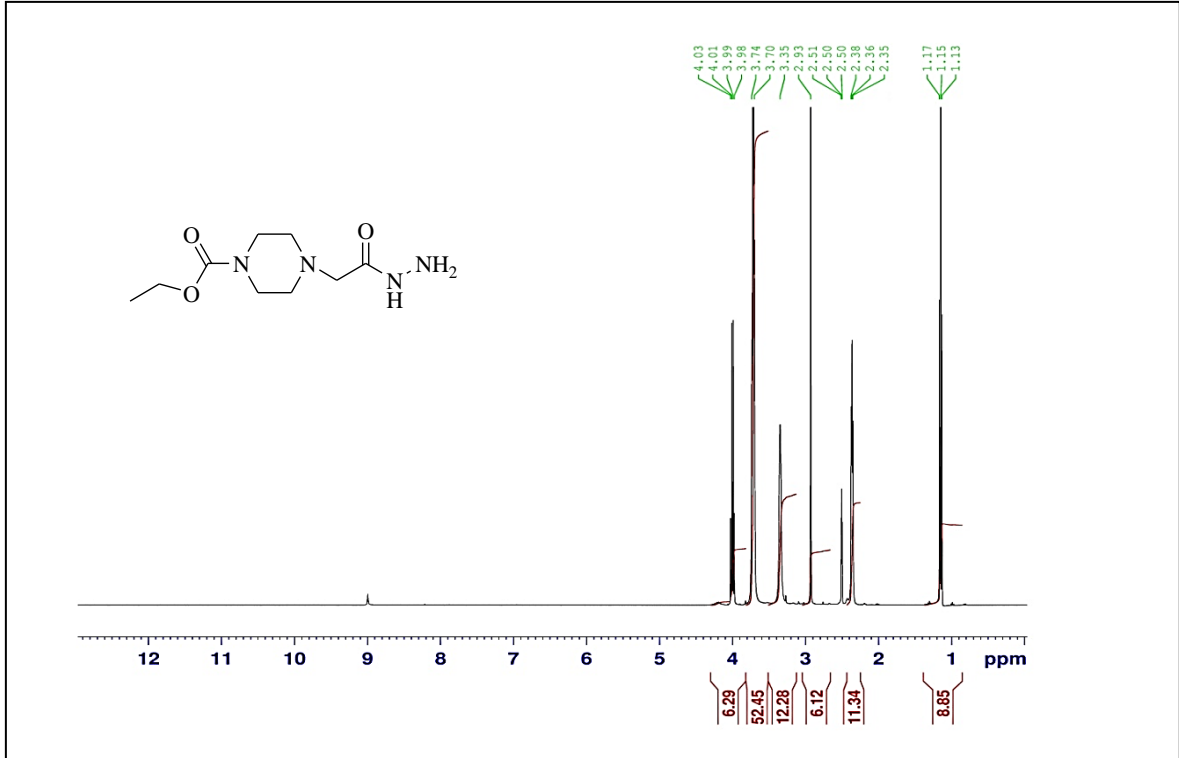


Ek Şekil 141. 91 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)

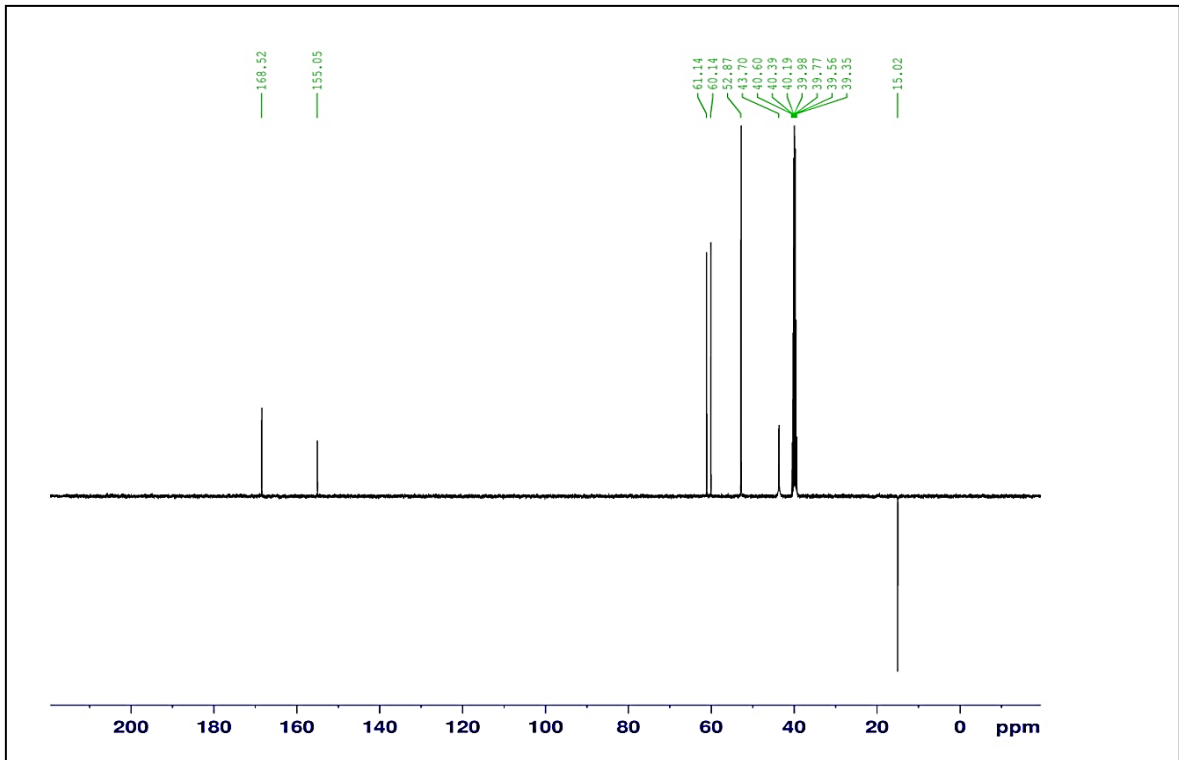


Ek Şekil 142. 91 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)

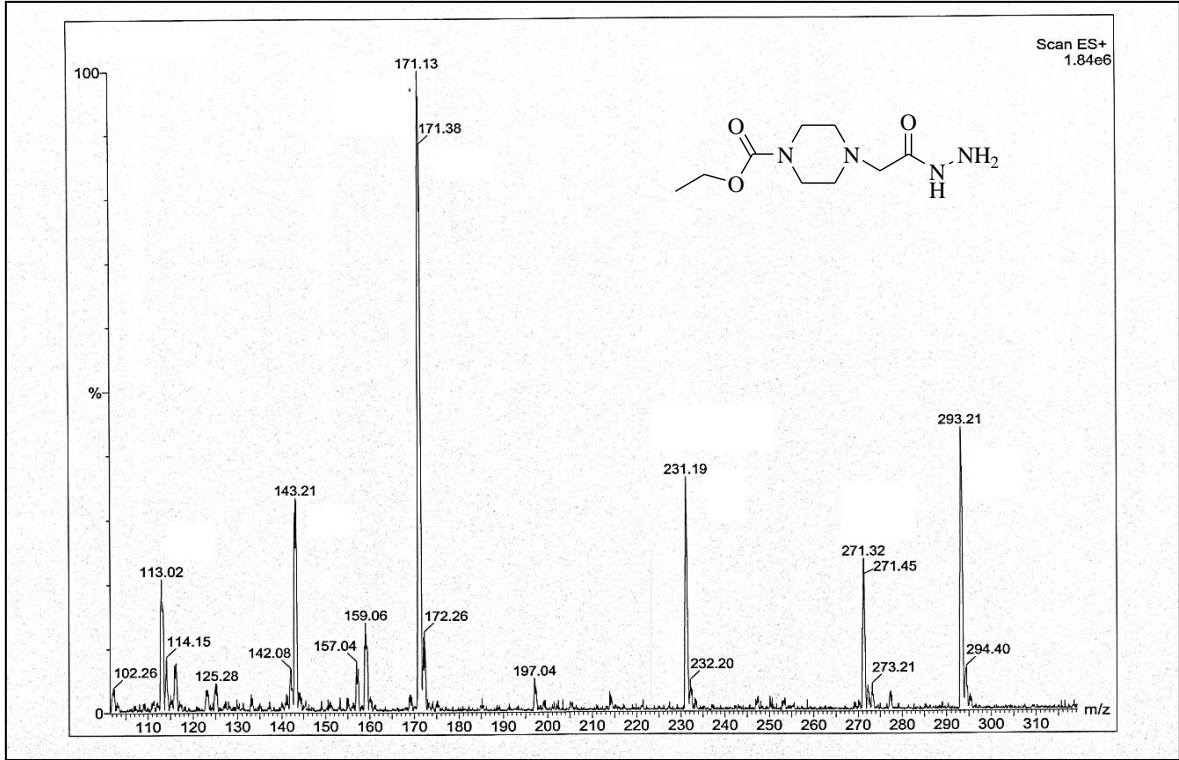




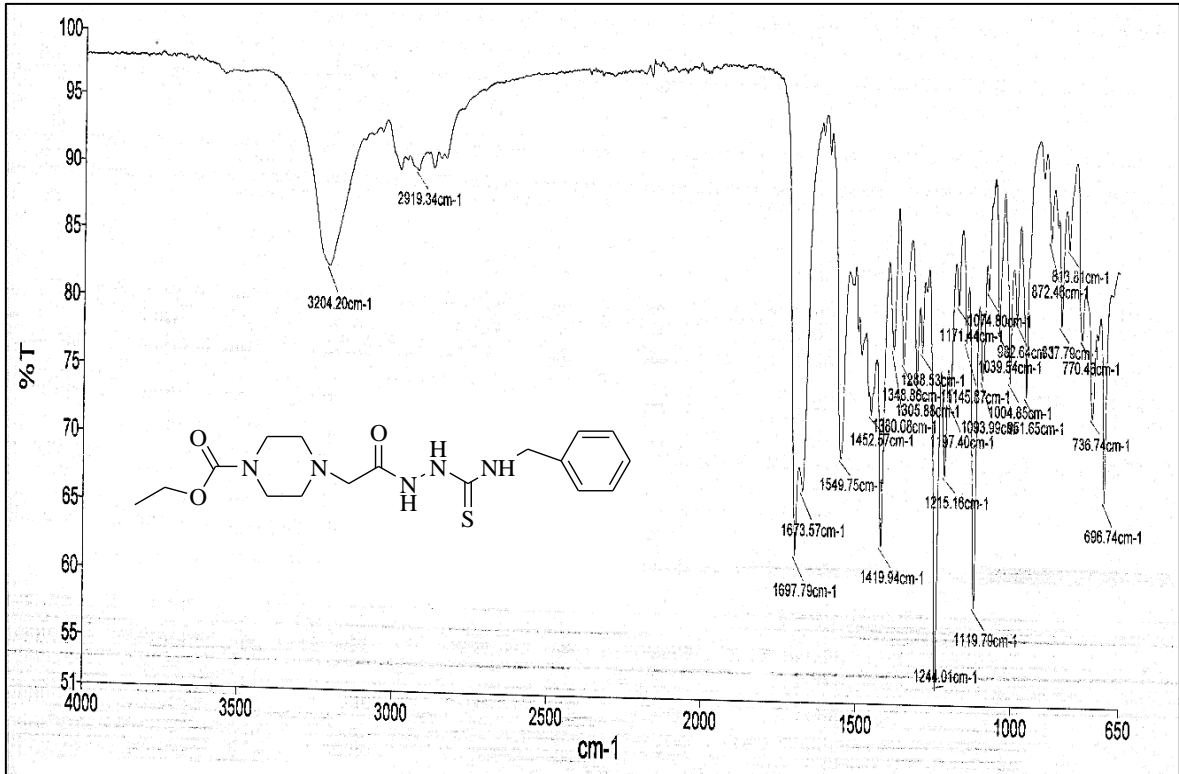
Ek Şekil 143. 91 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

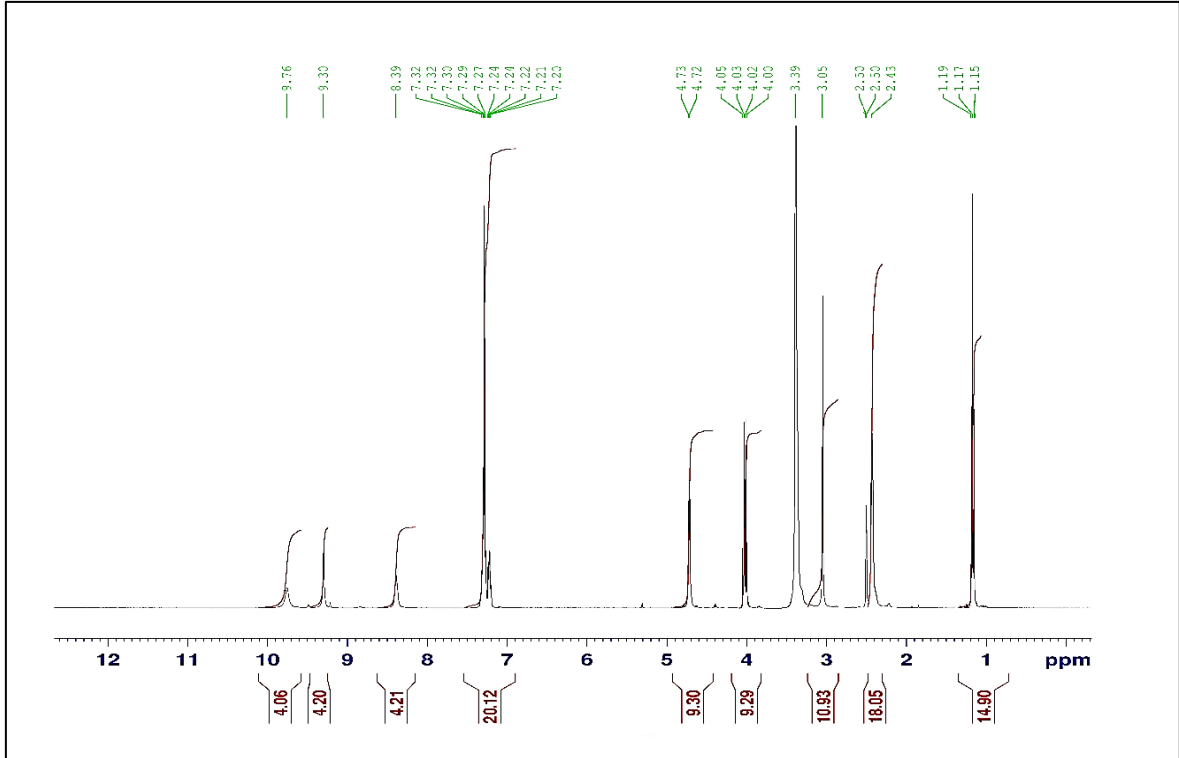


Ek Şekil 144. 91 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C NMR}$  (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

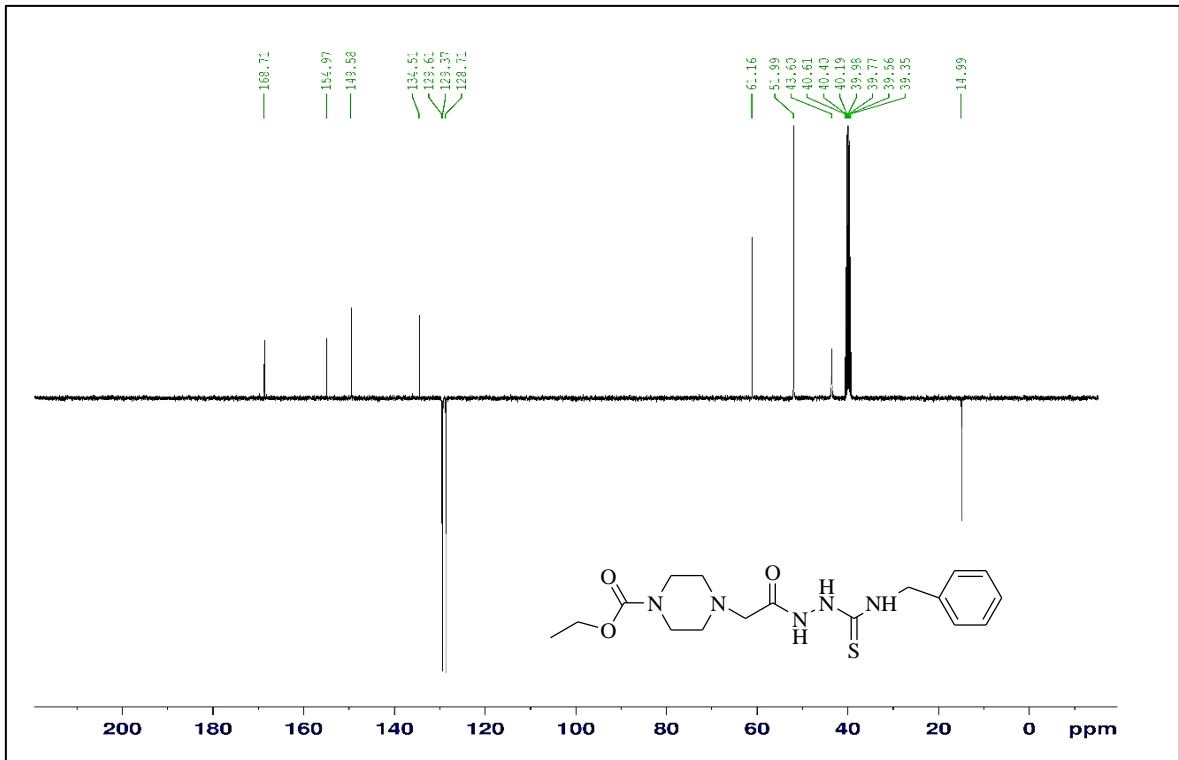


Ek Şekil 145. 91 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

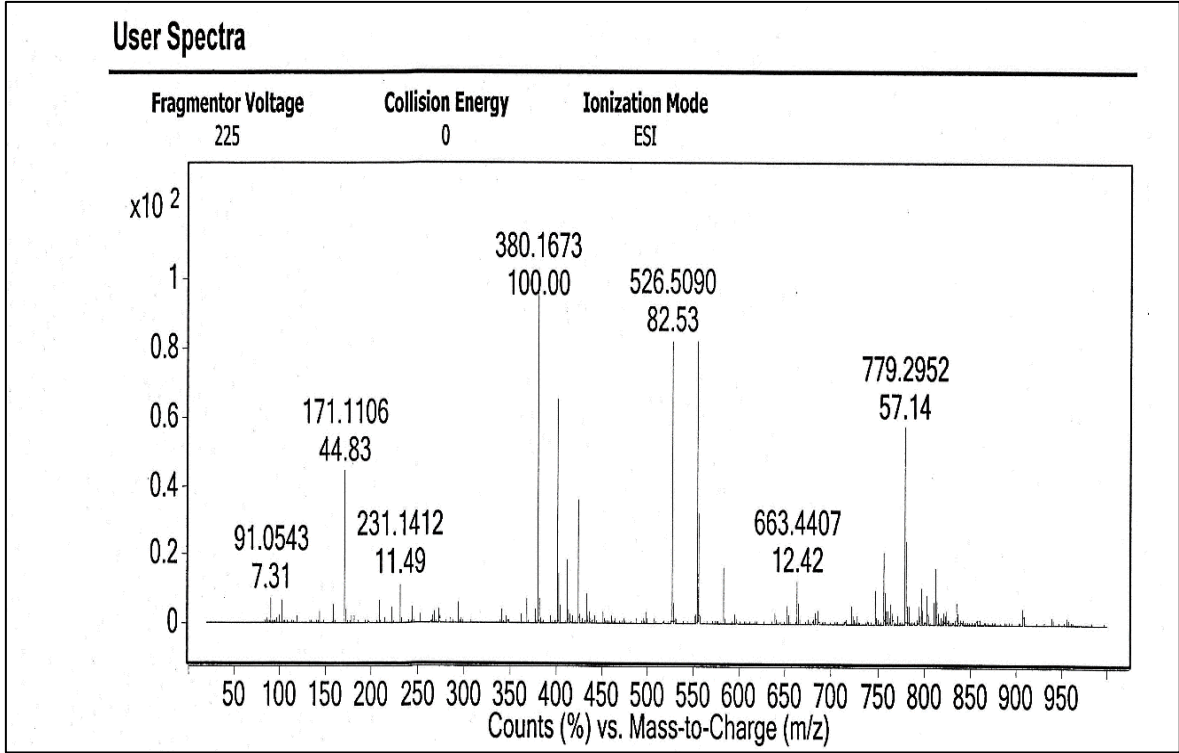
Ek Şekil 146. 92 Nolu Bileşiğin FT IR Spektromu ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



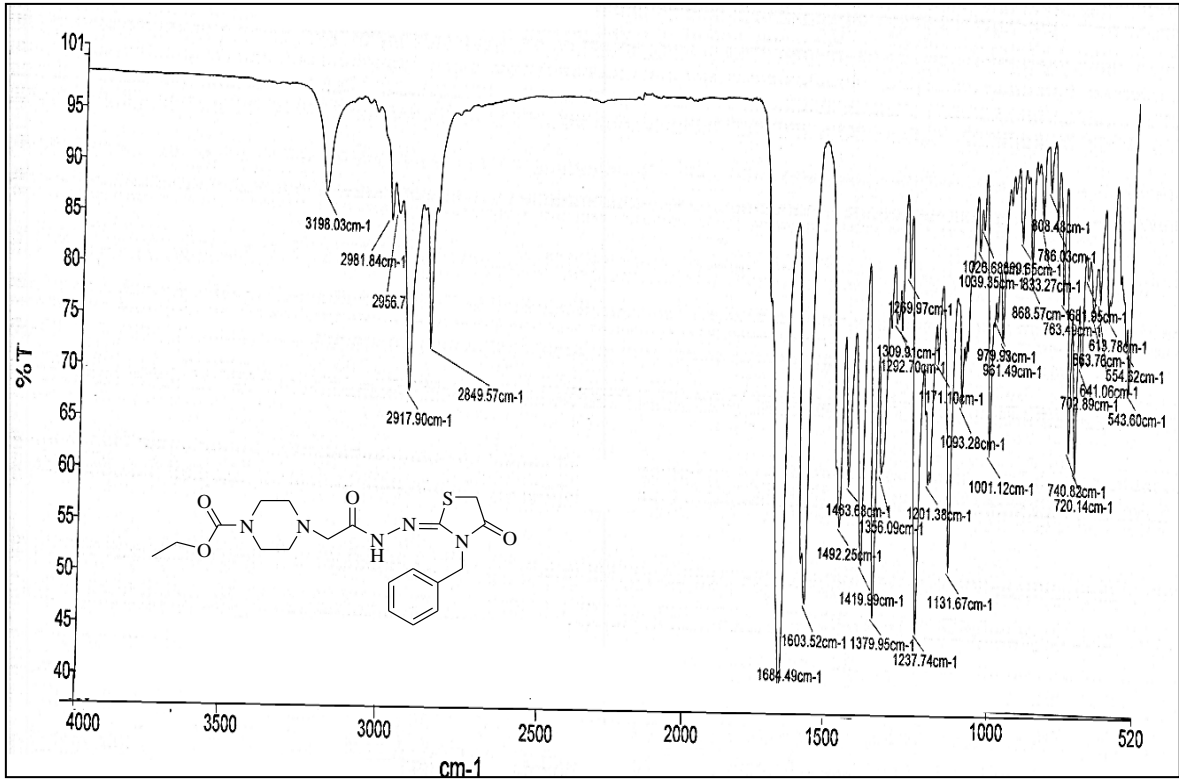
Ek Şekil 147. 92 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

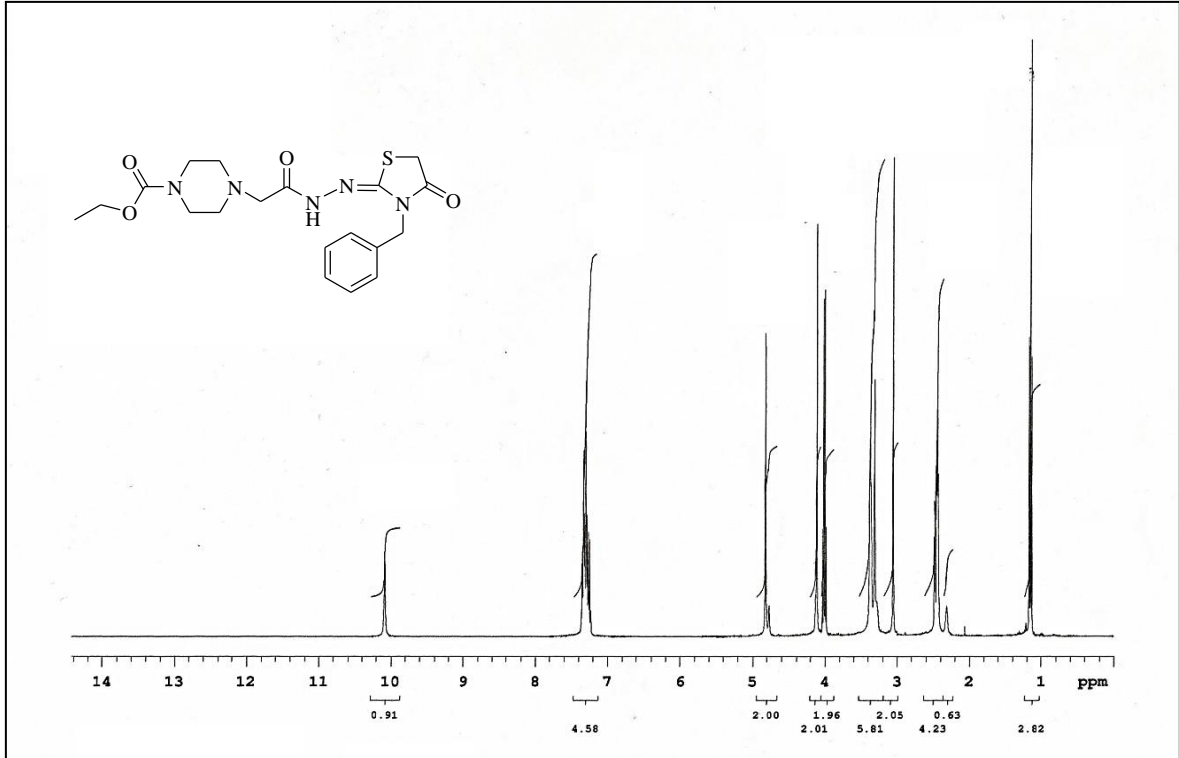


Ek Şekil 148. 92 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

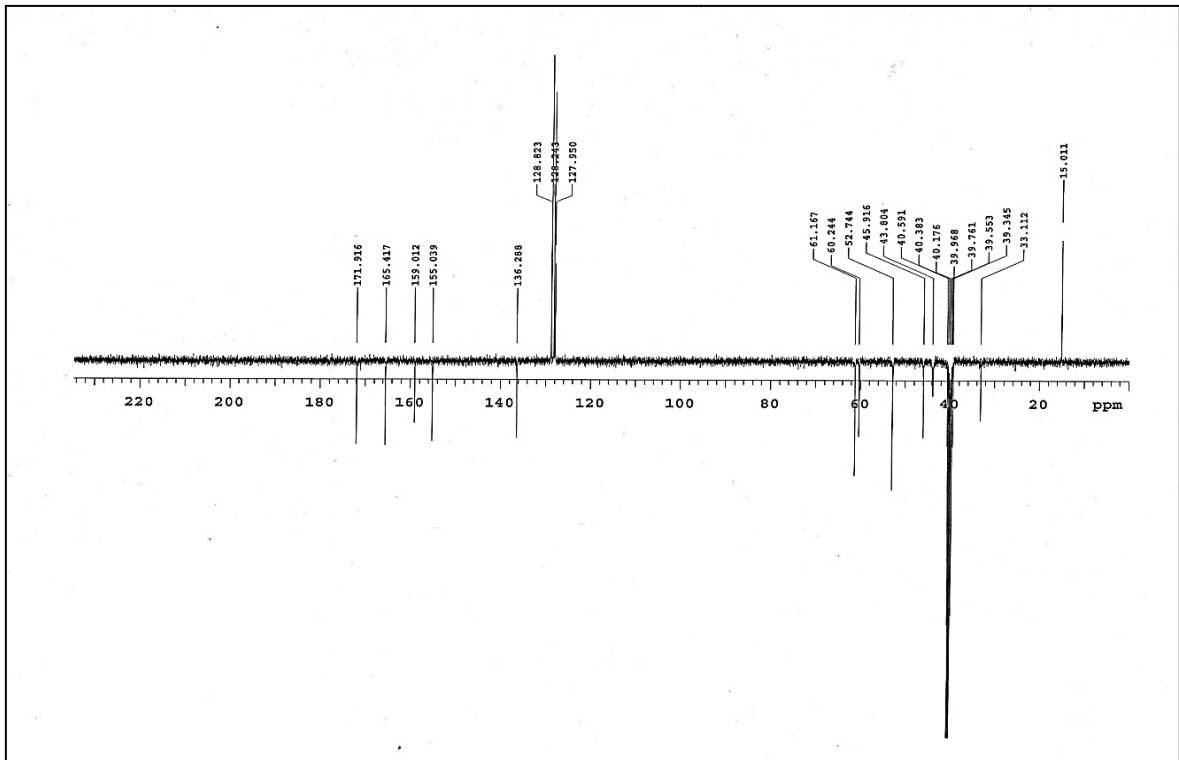


Ek Şekil 149. 92 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrogramı

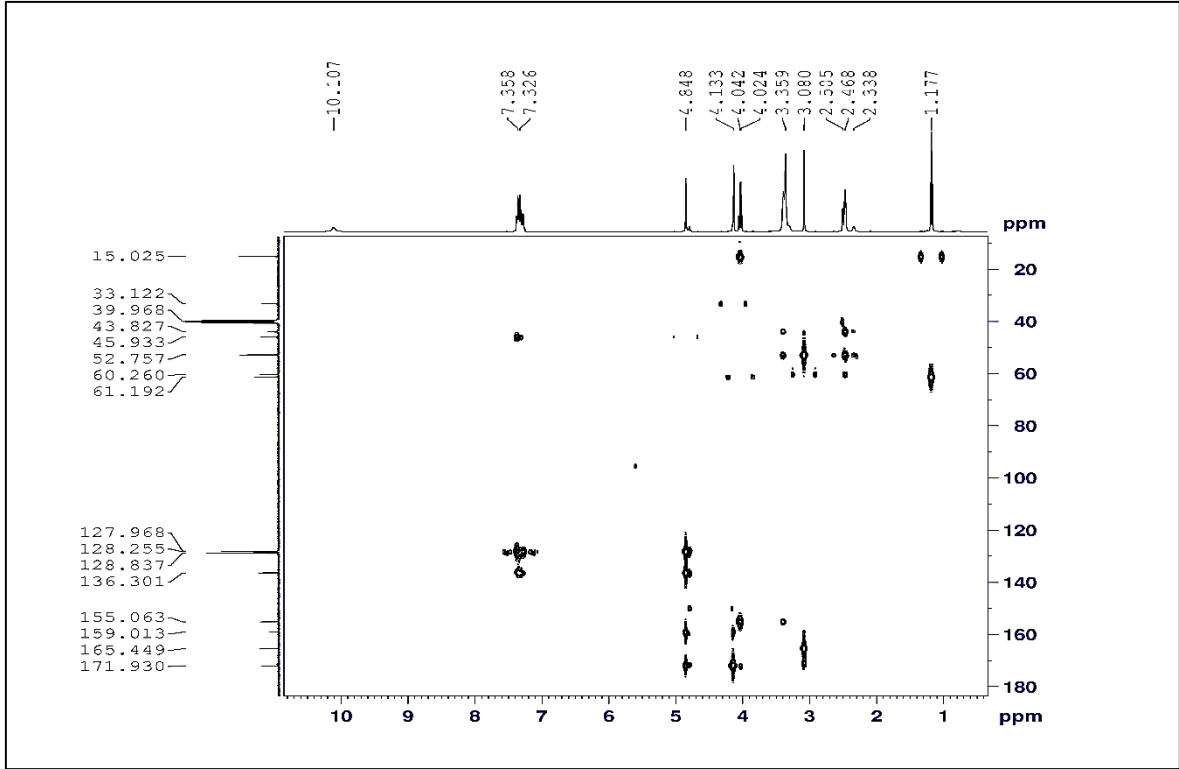
Ek Şekil 150. 93 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrogramı ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



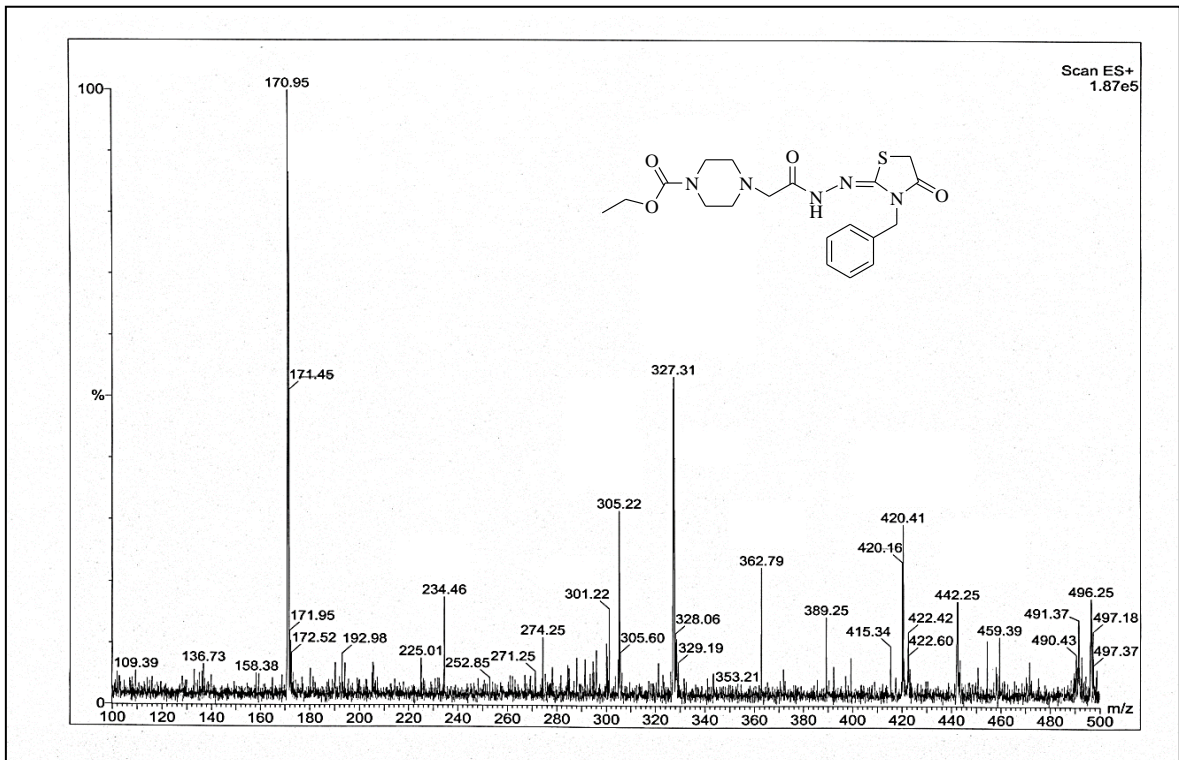
Ek Şekil 151. 93 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)



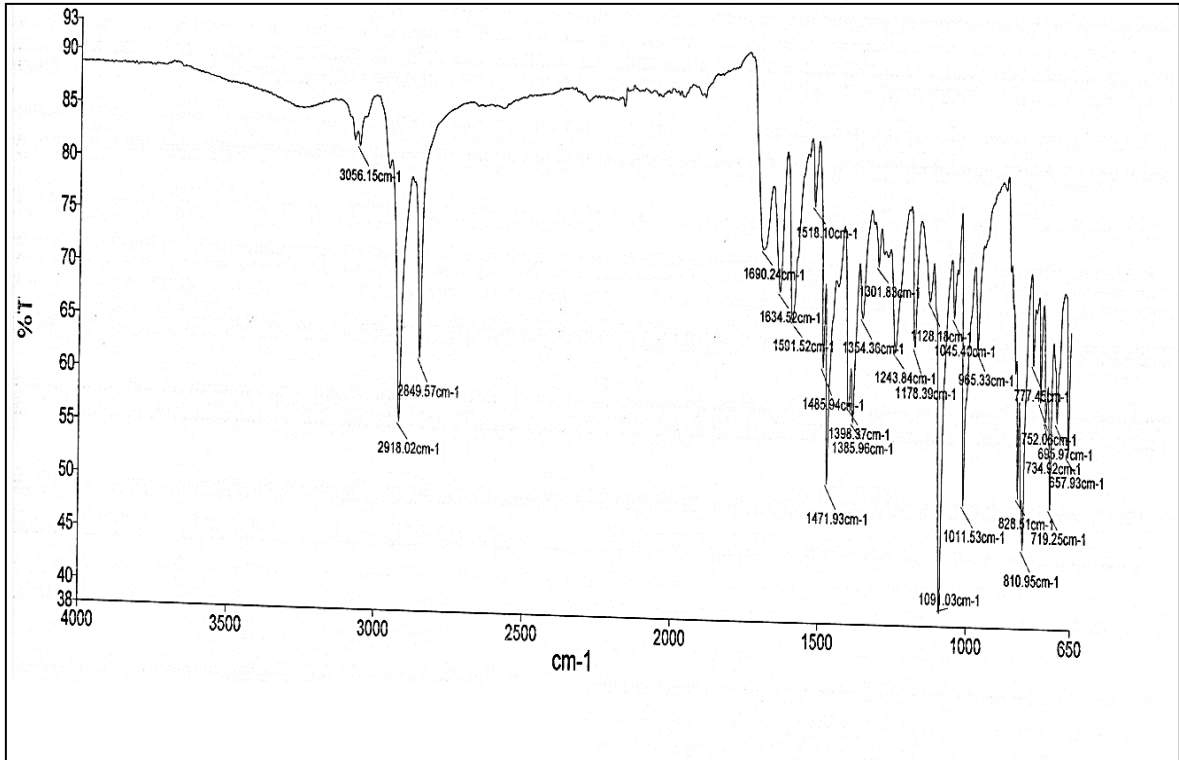
Ek Şekil 152. 93 Nolu Bileşiğin <sup>13</sup>C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)



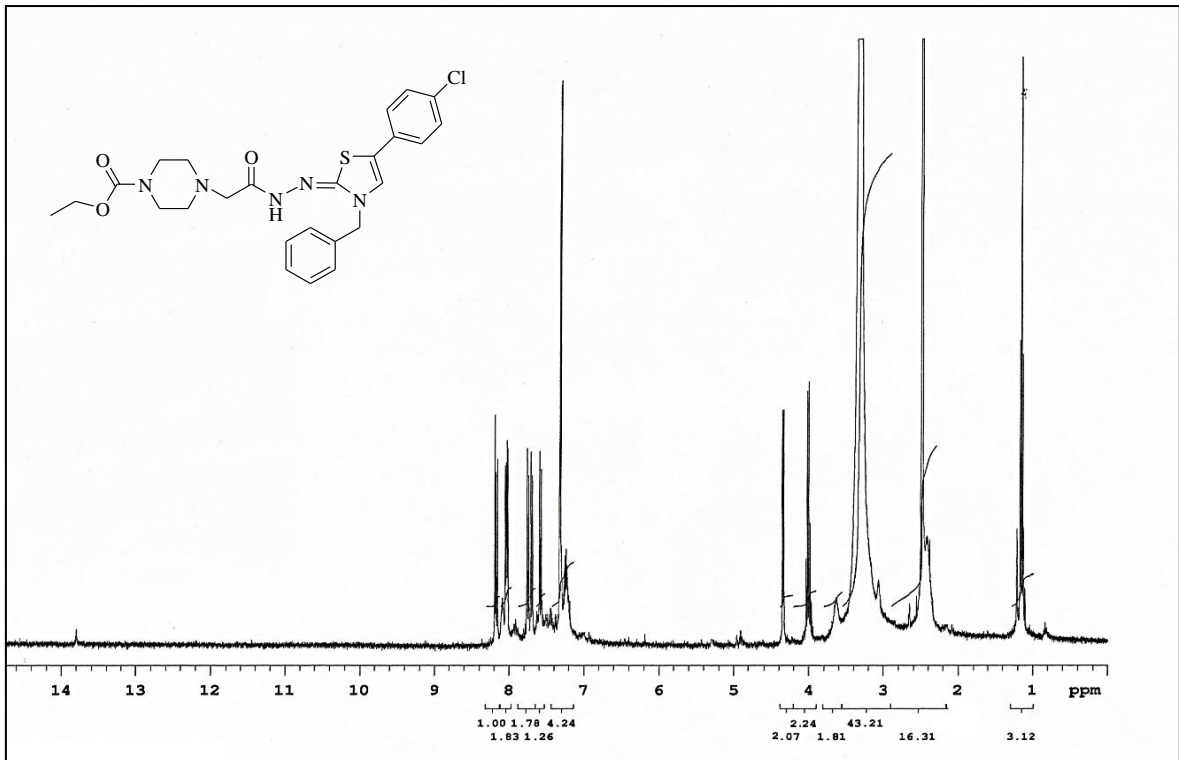
Ek Şekil 153. 93 Nolu Bileşiğin HMBC-2D Spektrumu (400 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm)



Ek Şekil 154. 93 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

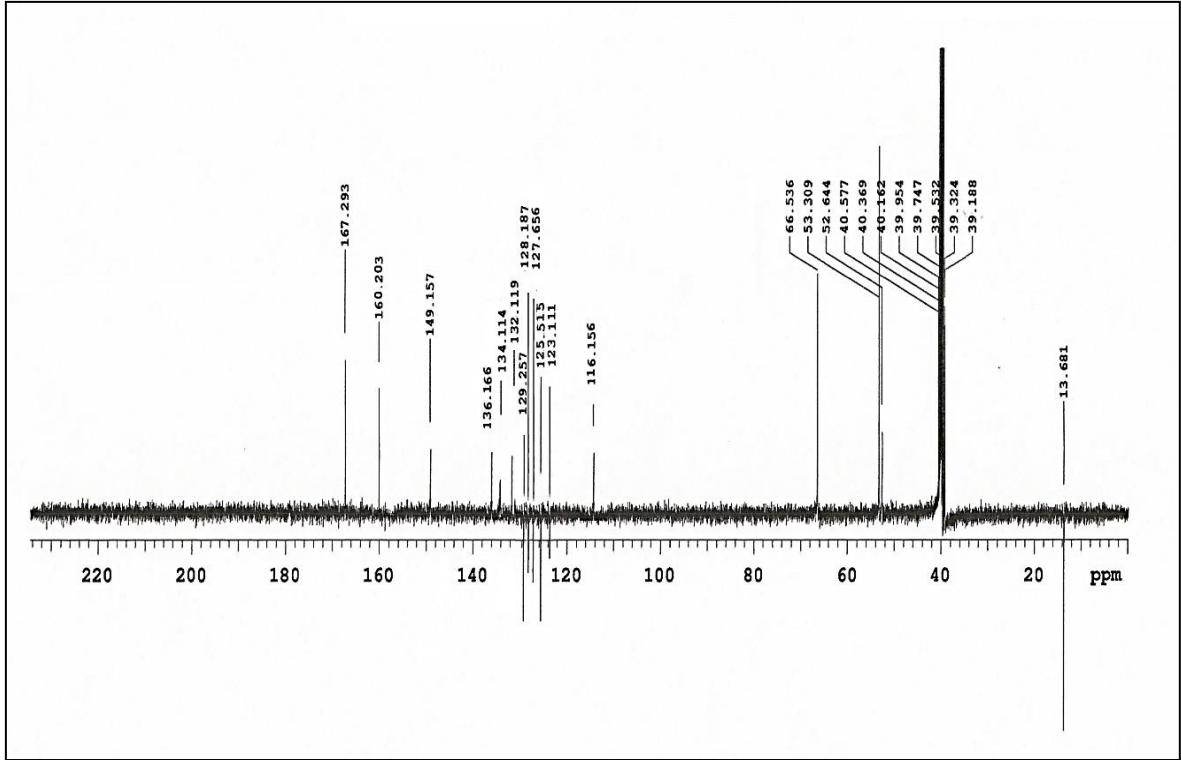


Ek Şekil 155. 94 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )

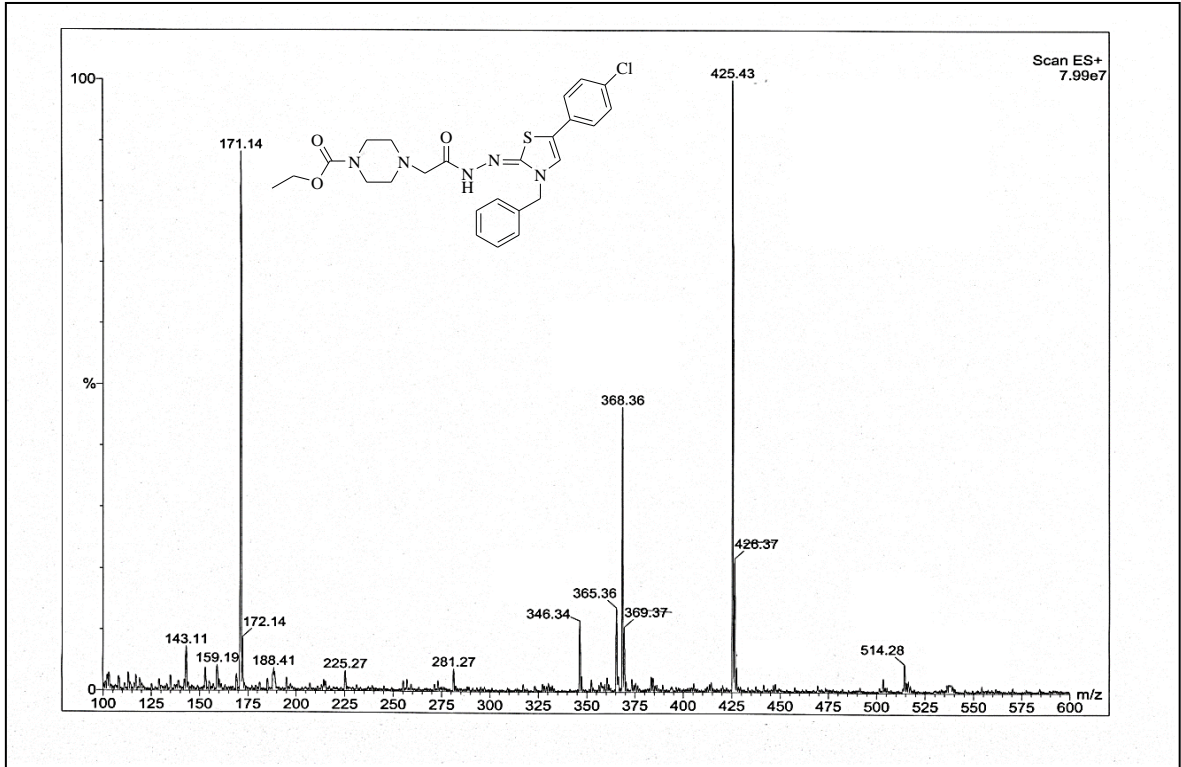


Ek Şekil 156. 94 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm)



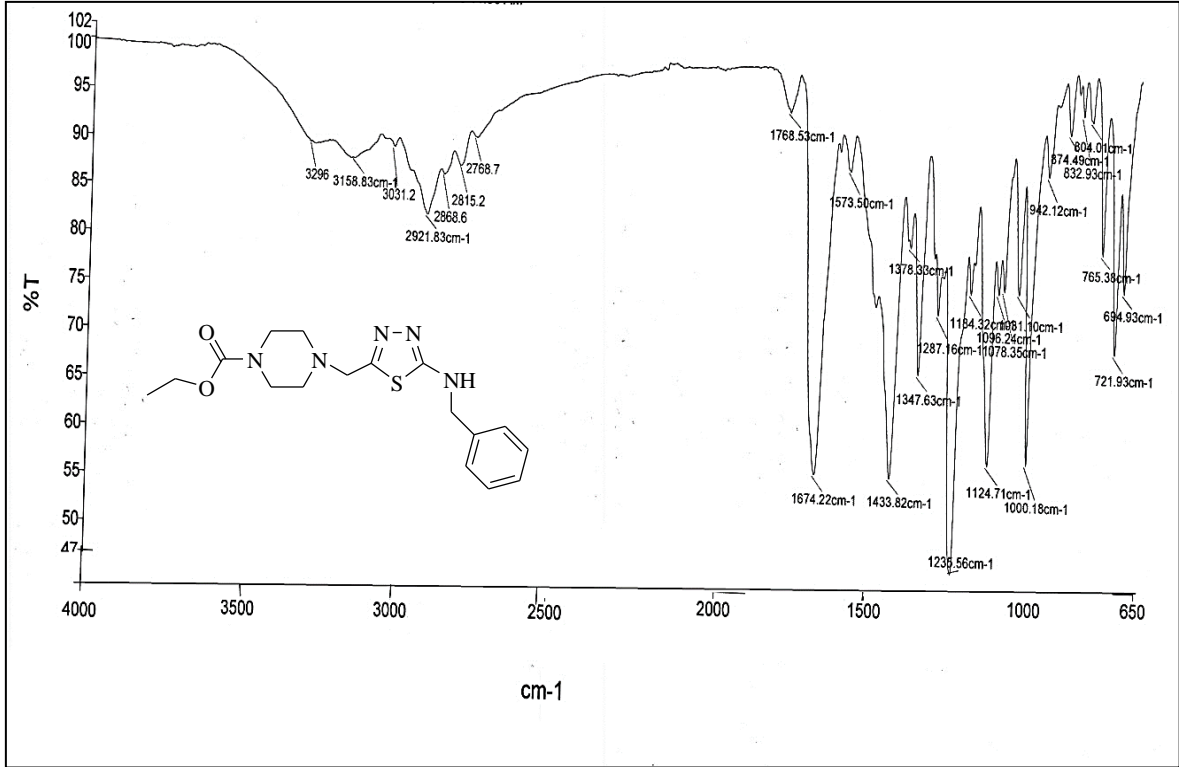


Ek Şekil 157. 94 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

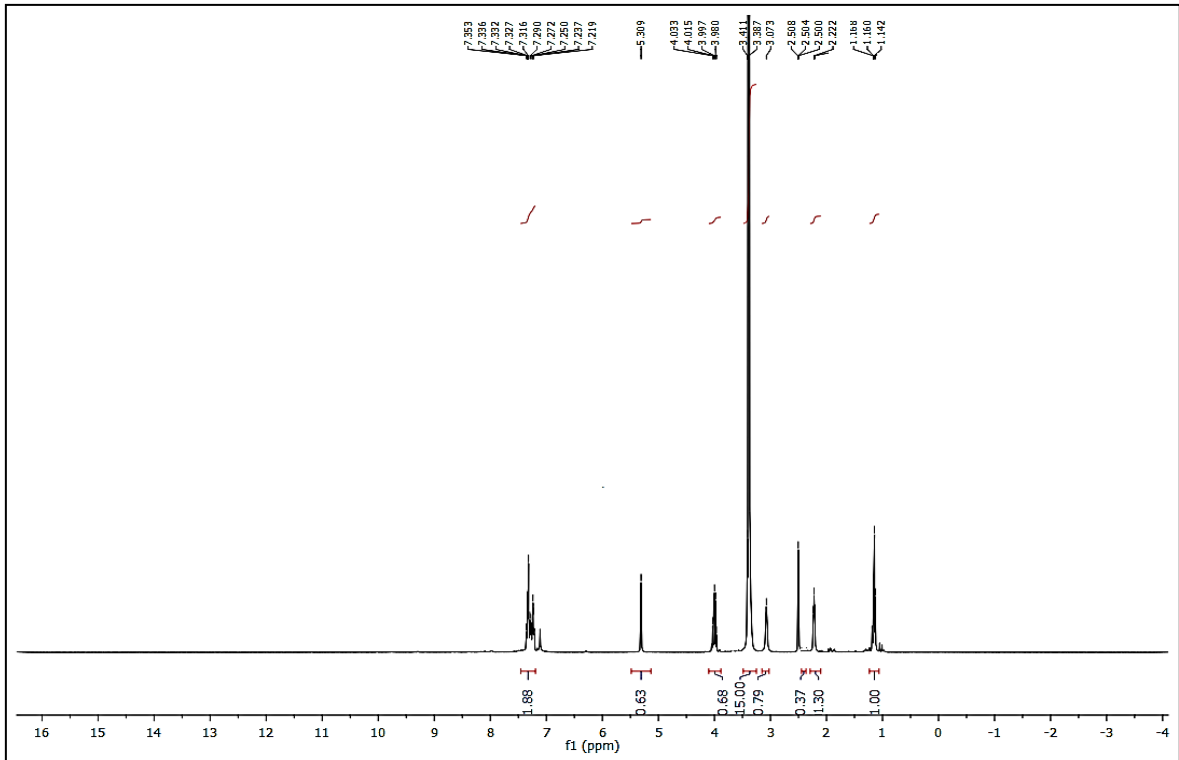


Ek Şekil 158. 94 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

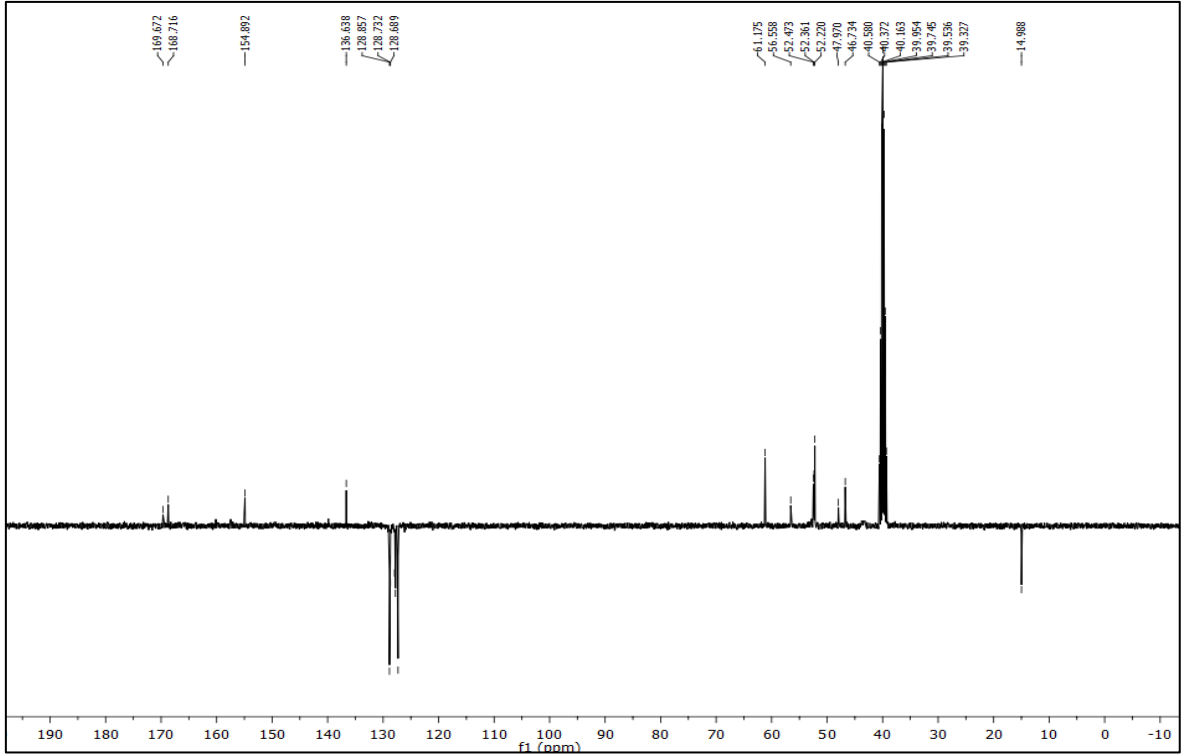




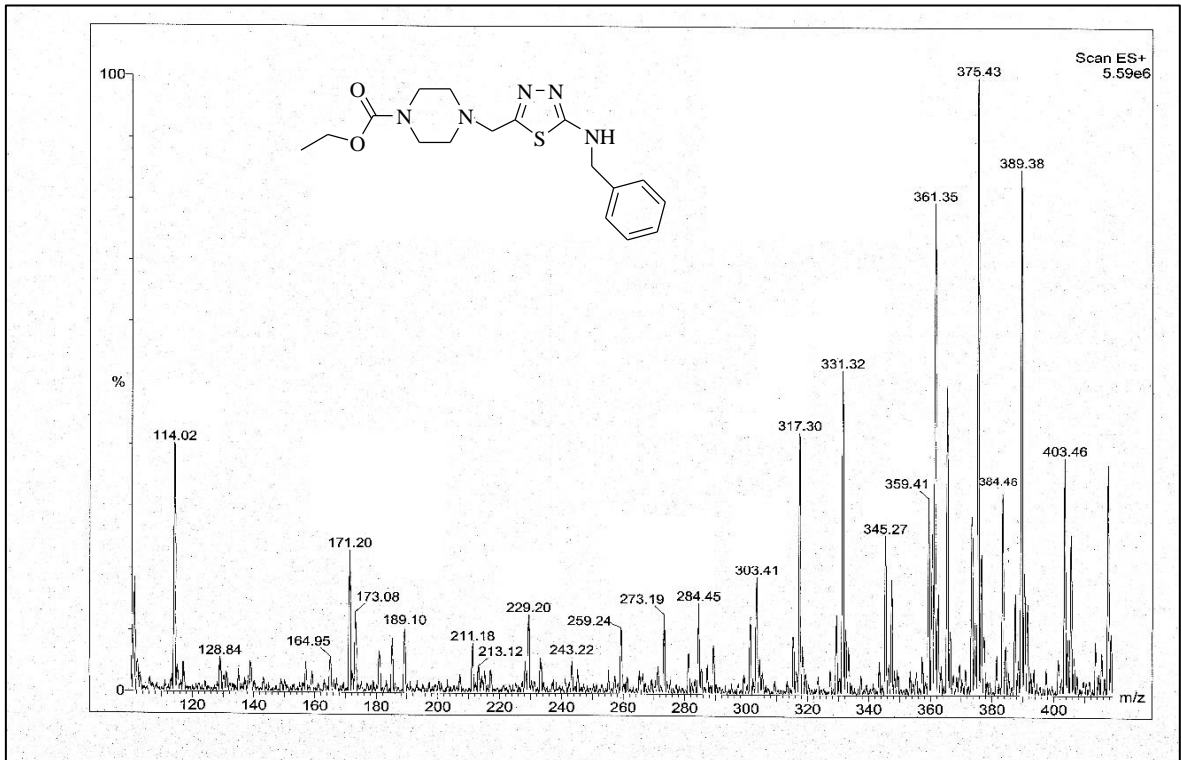
Ek Şekil 159. 95 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



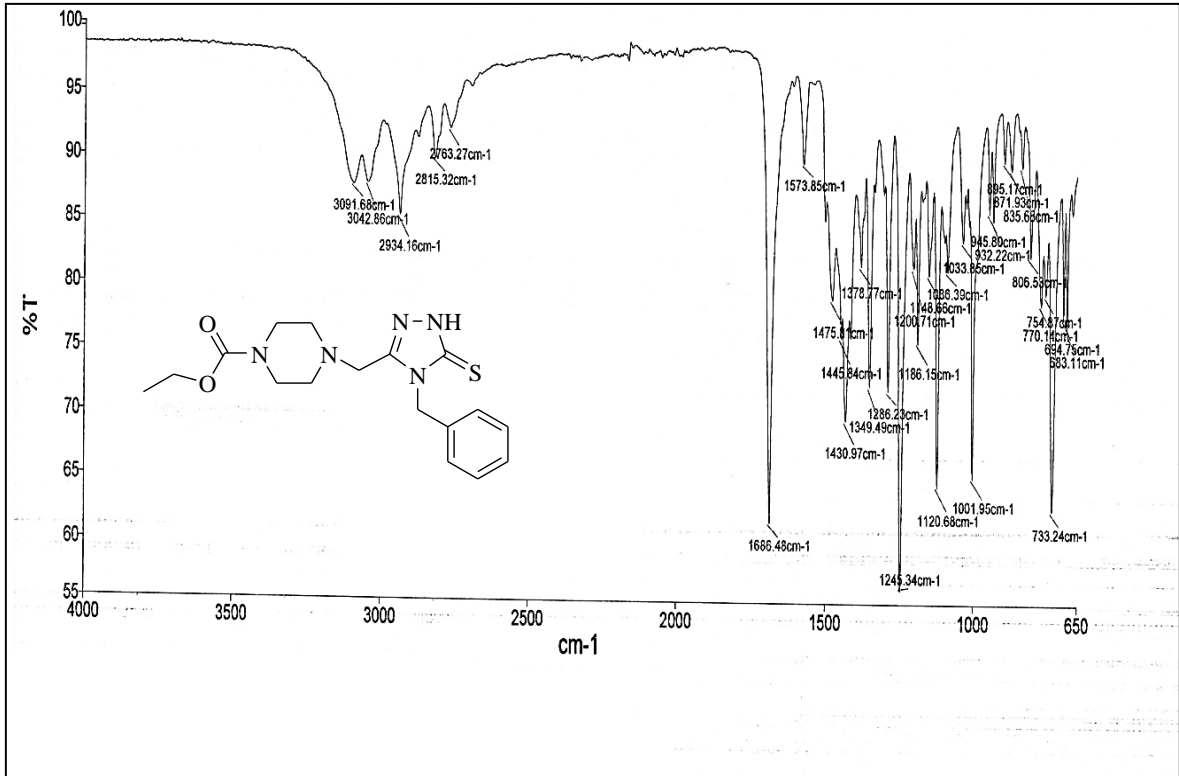
Ek Şekil 160. 95 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)



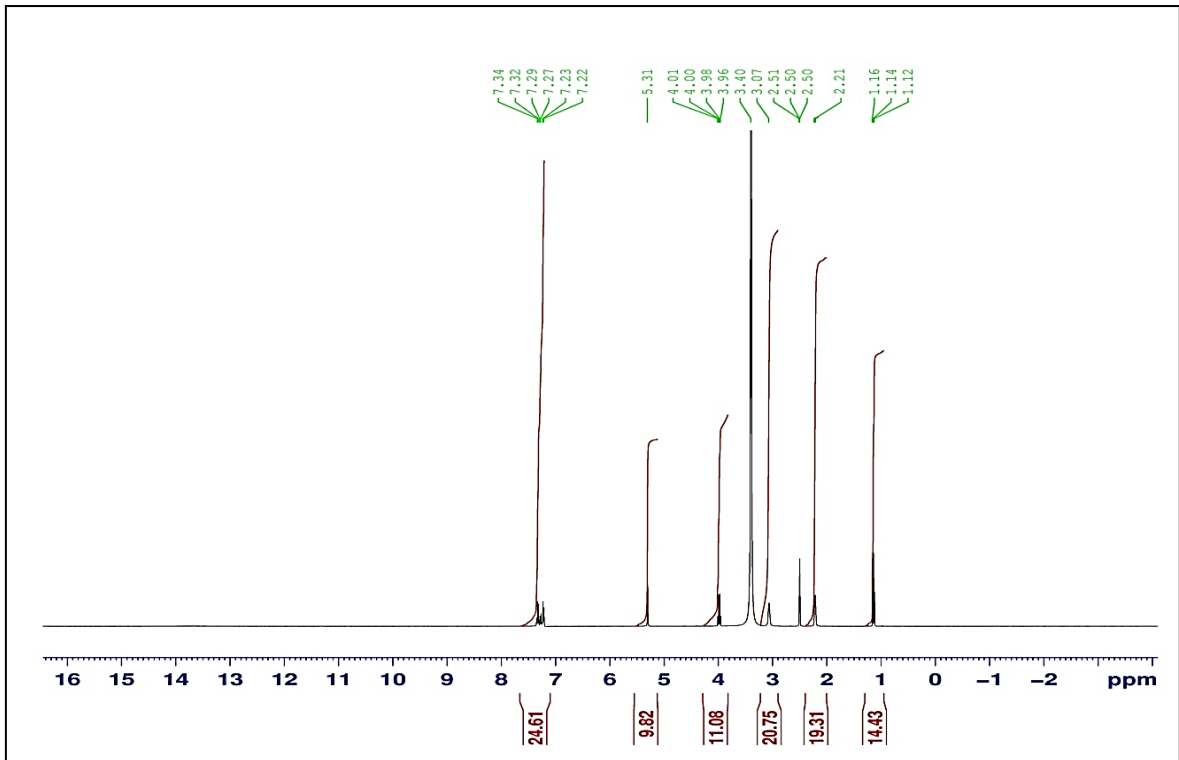
Ek Şekil 161. 95 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



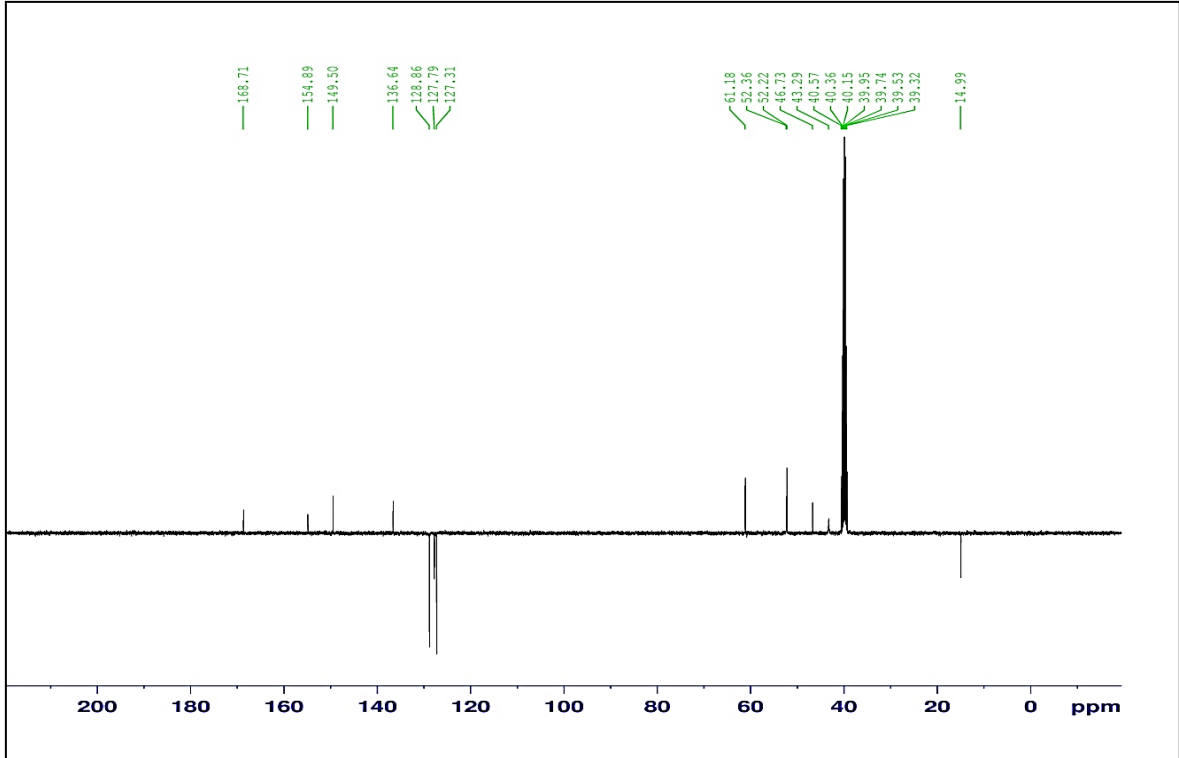
Ek Şekil 162. 95 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



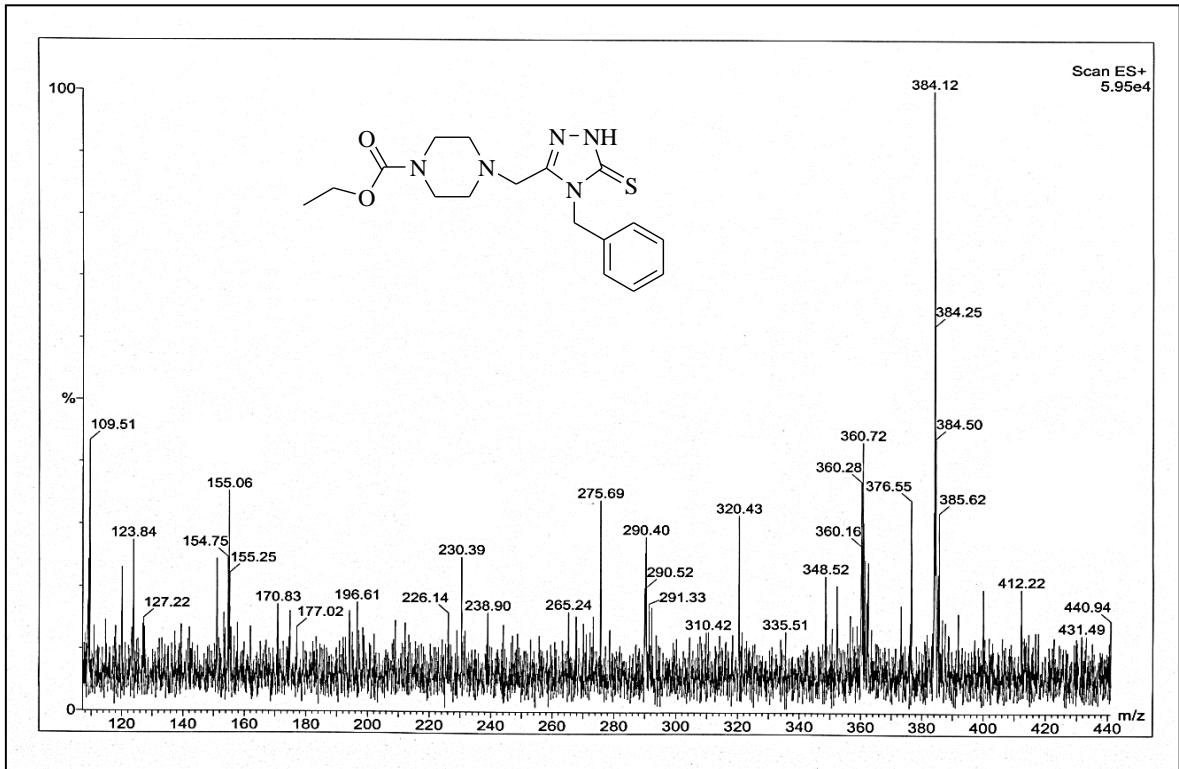
Ek Şekil 163. 96 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



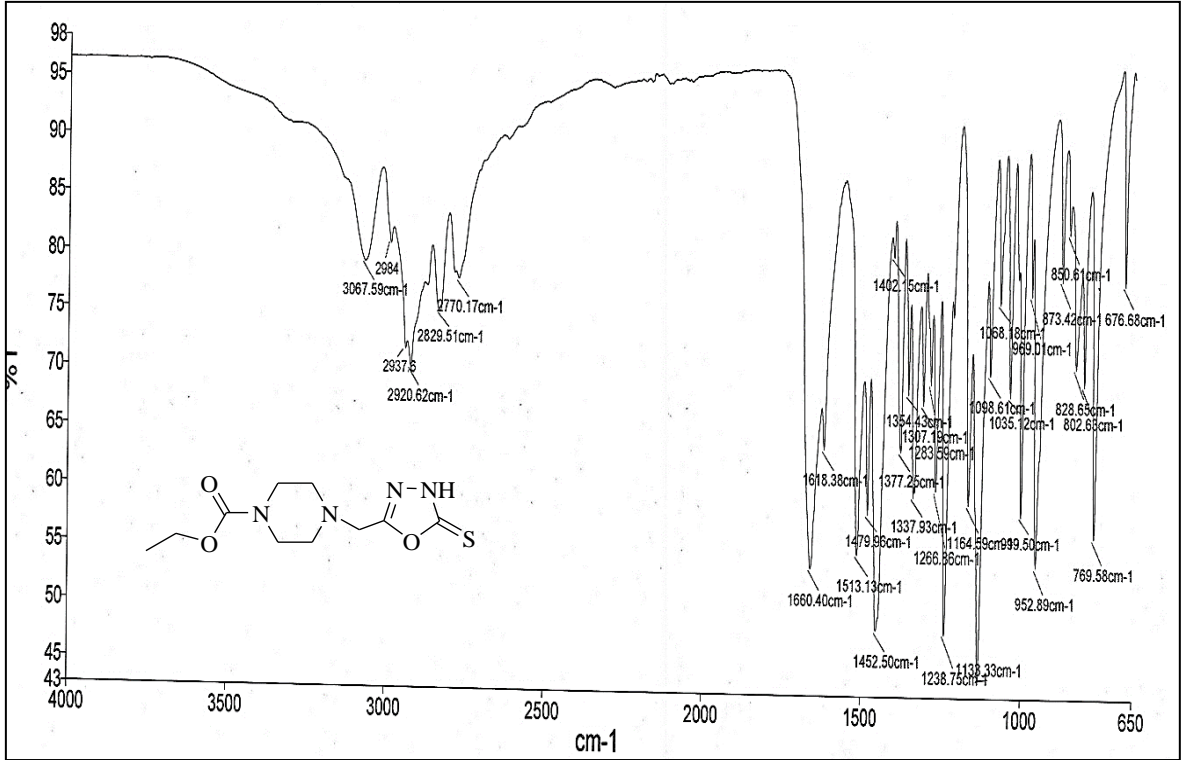
Ek Şekil 164. 96 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



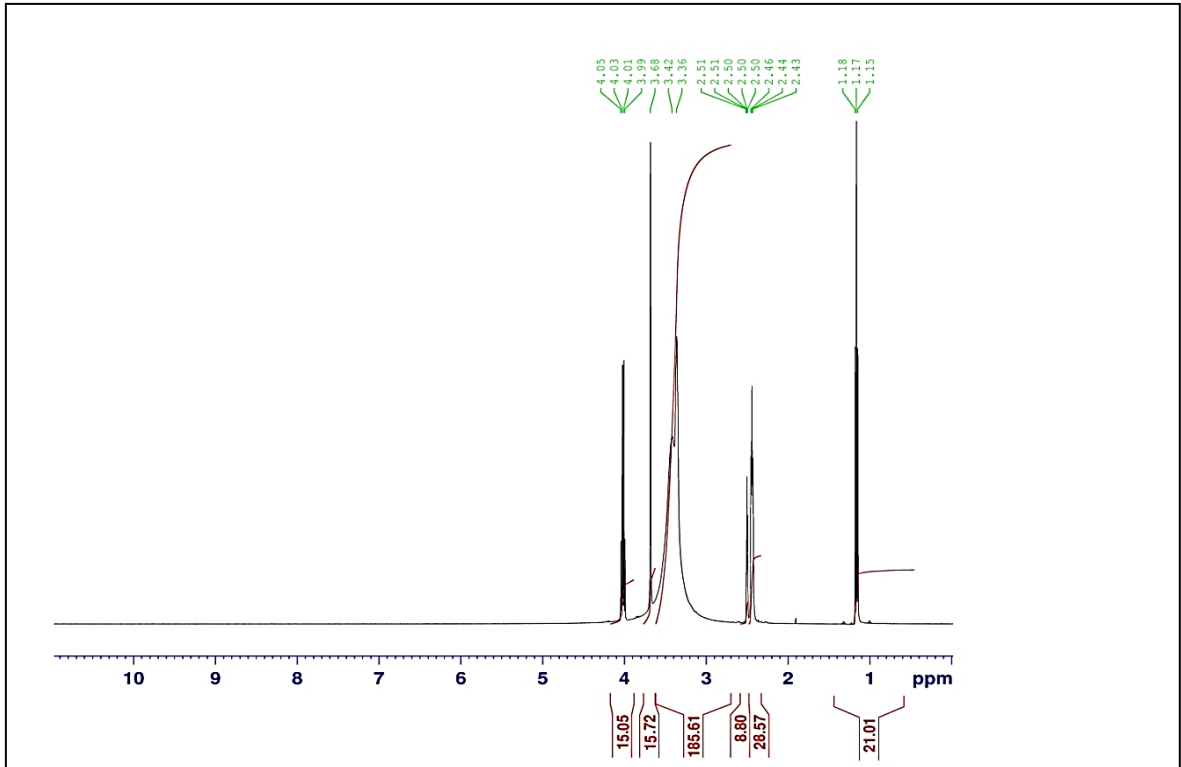
Ek Şekil 165. 96 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



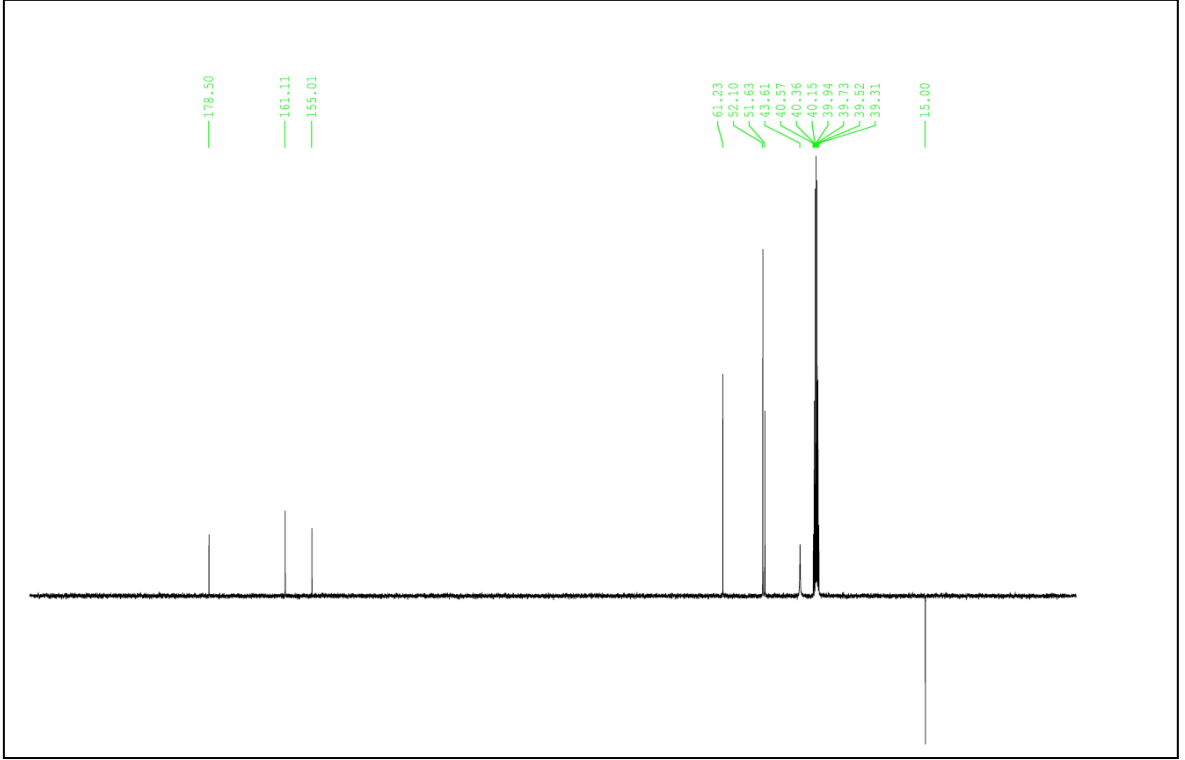
Ek Şekil 166. 96 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



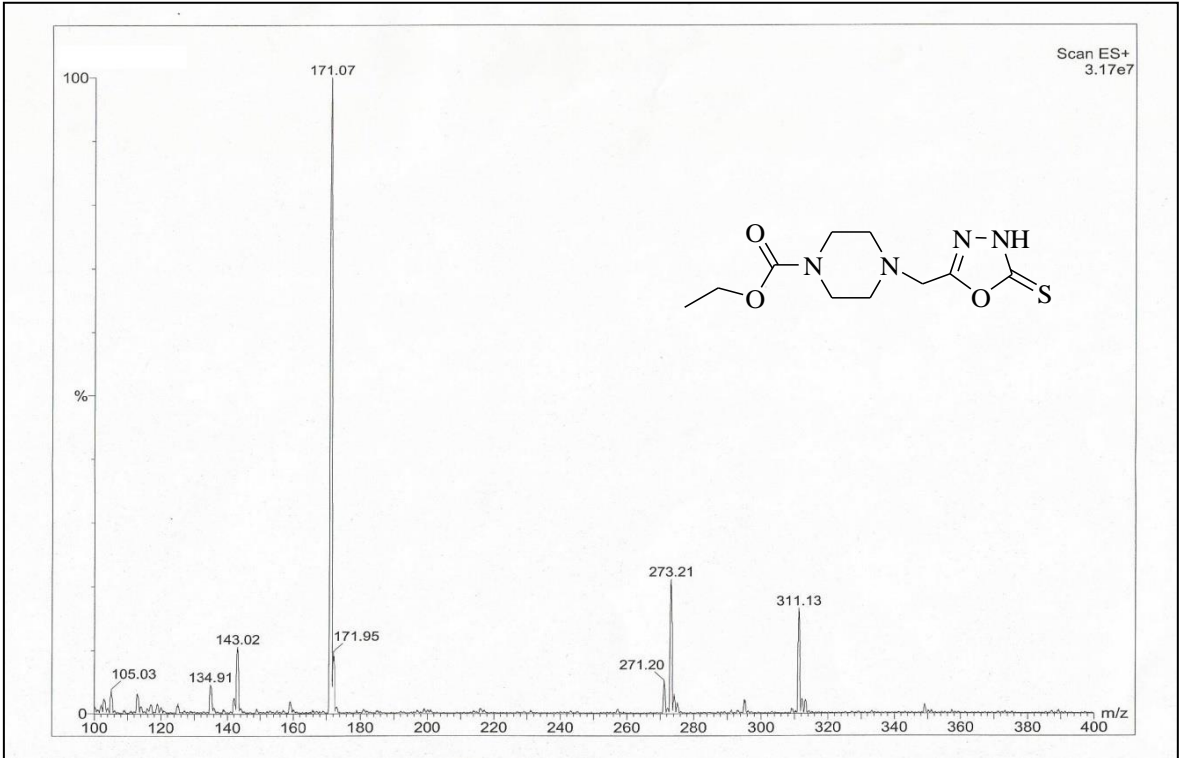
Ek Şekil 167. 97 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



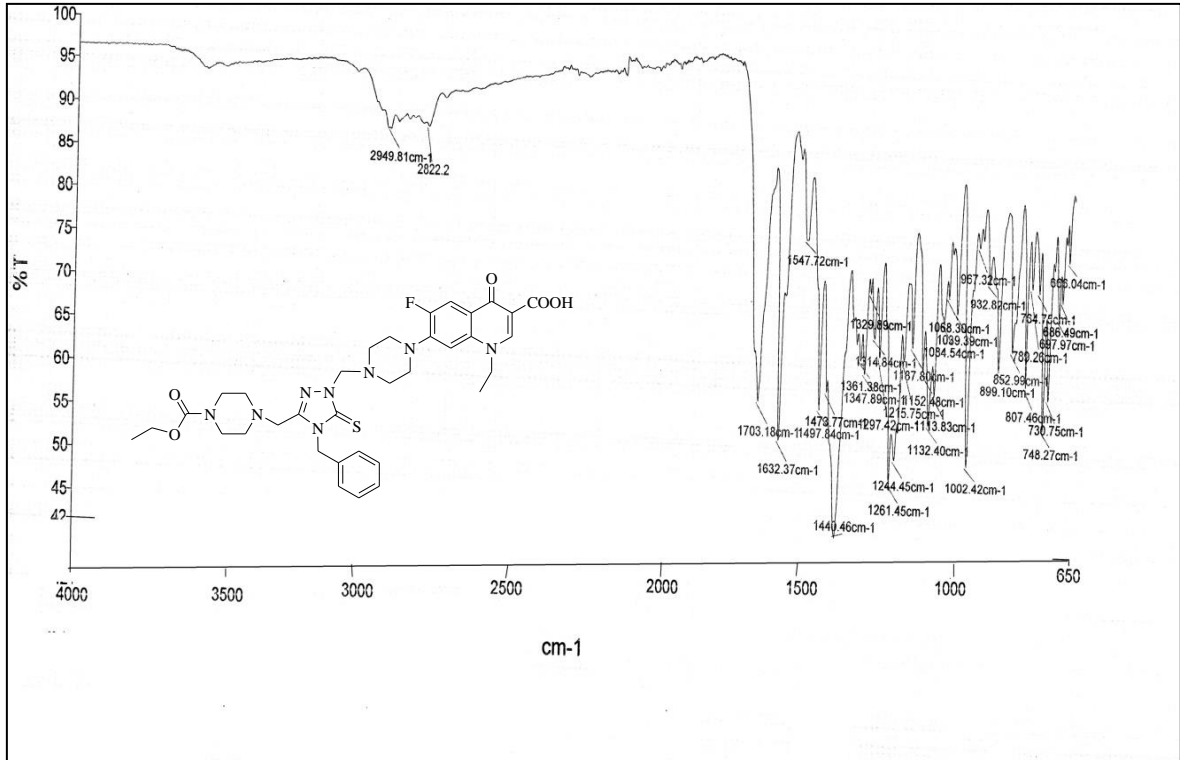
Ek Şekil 168. 97 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



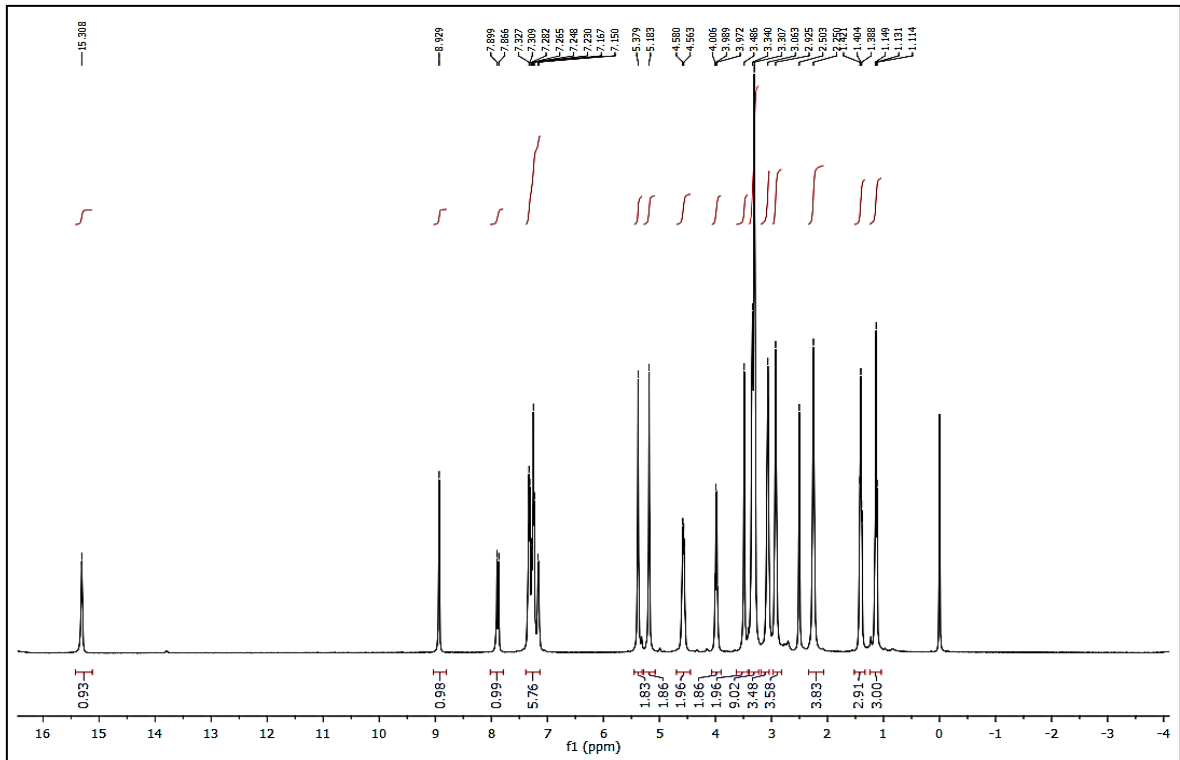
Ek Şekil 169. 97 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



Ek Şekil 170. 97 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



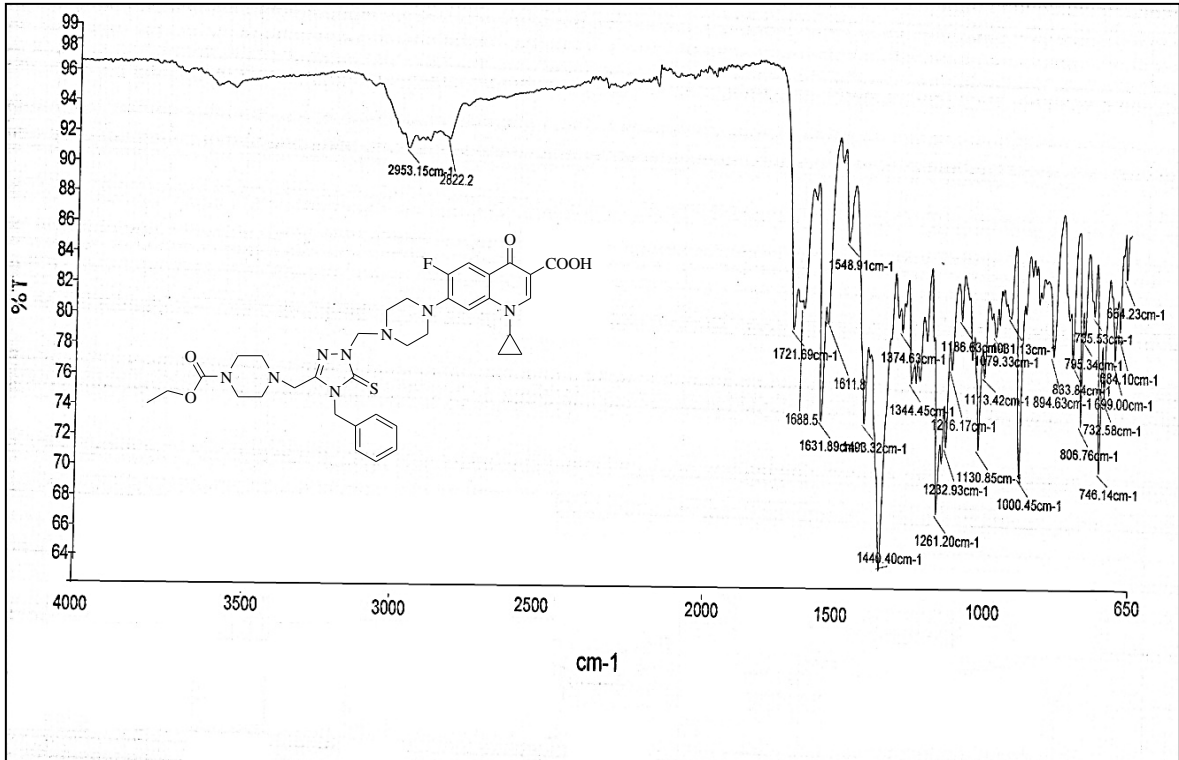
Ek Şekil 171. 98 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



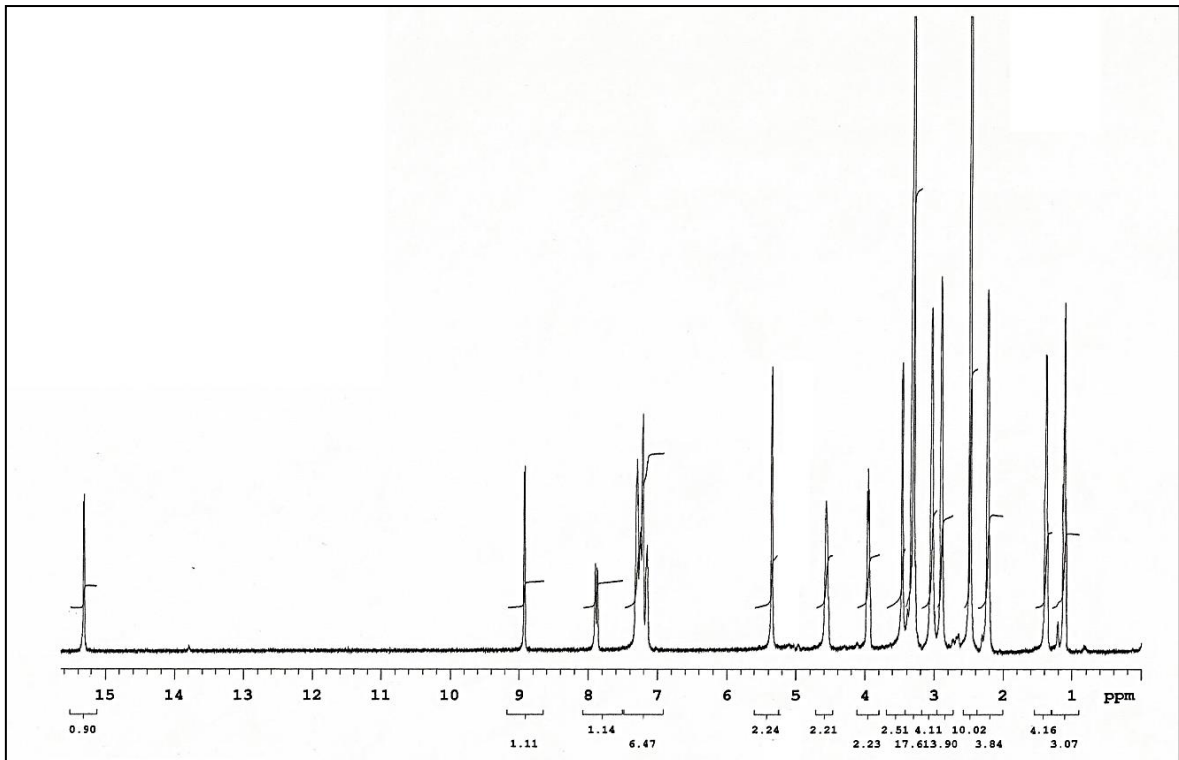
Ek Şekil 172. 98 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)



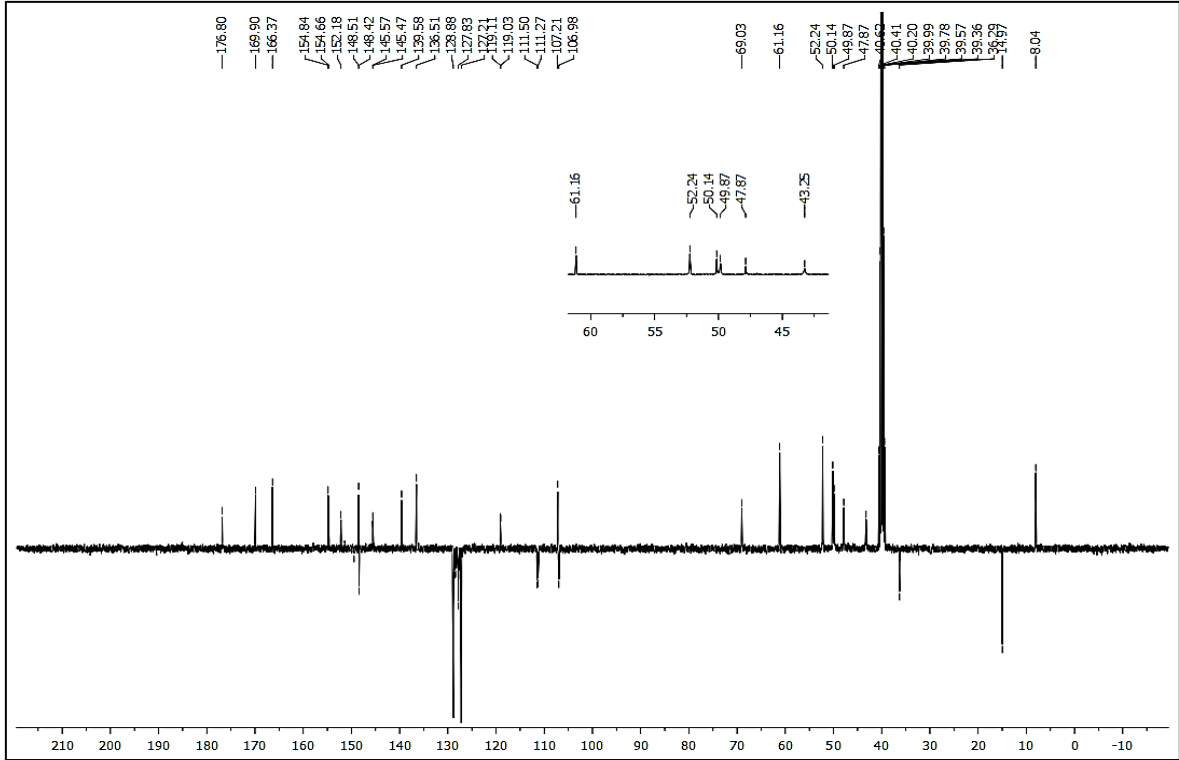




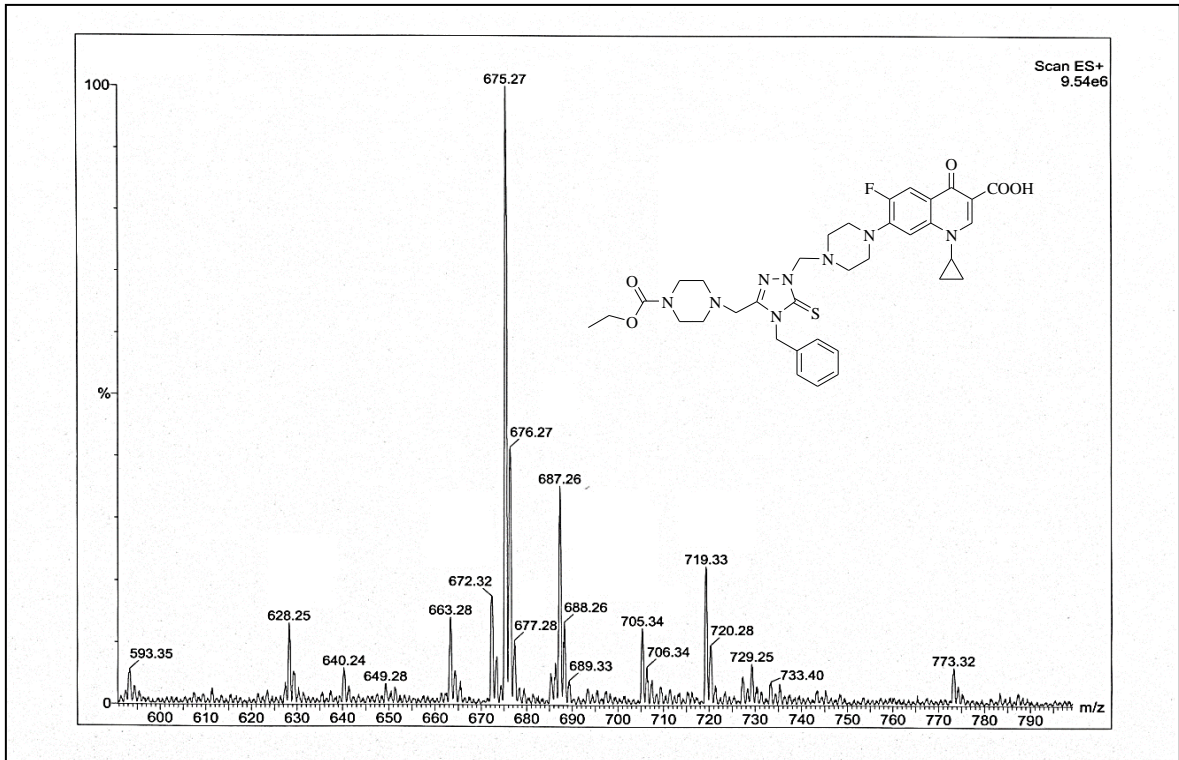
Ek Şekil 175. 99 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $v_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



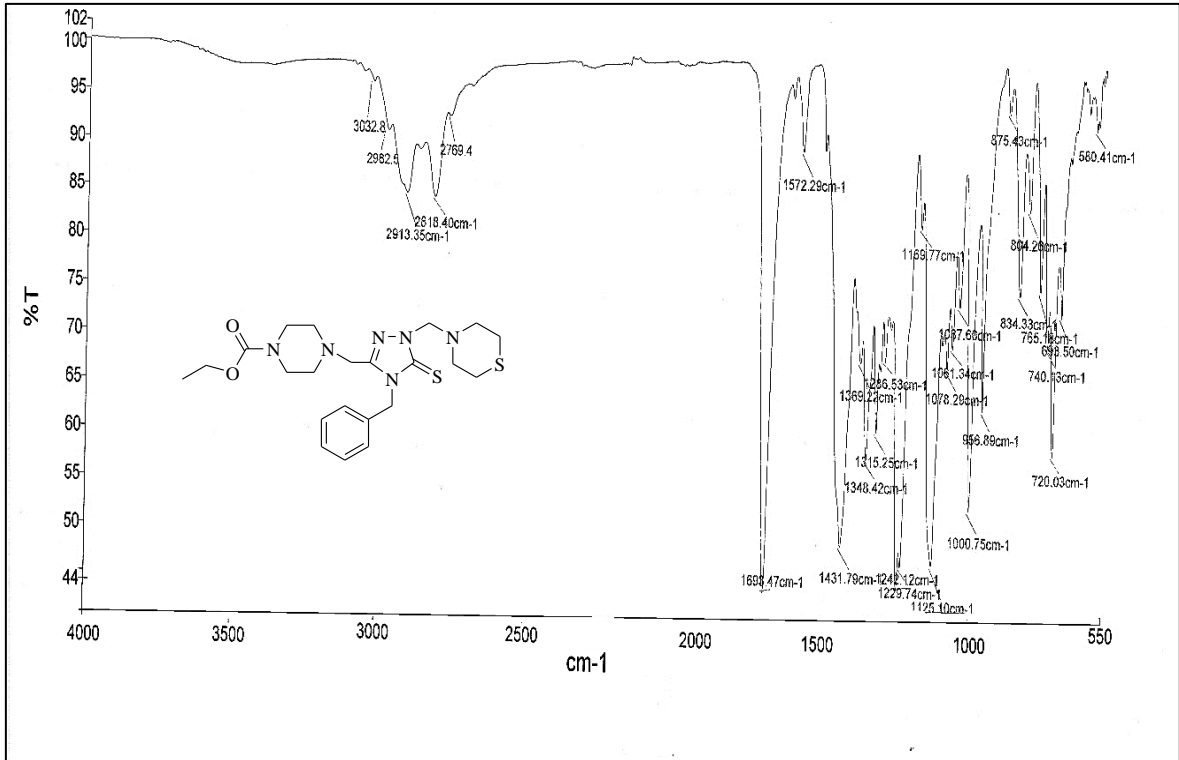
Ek Şekil 176. 99 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



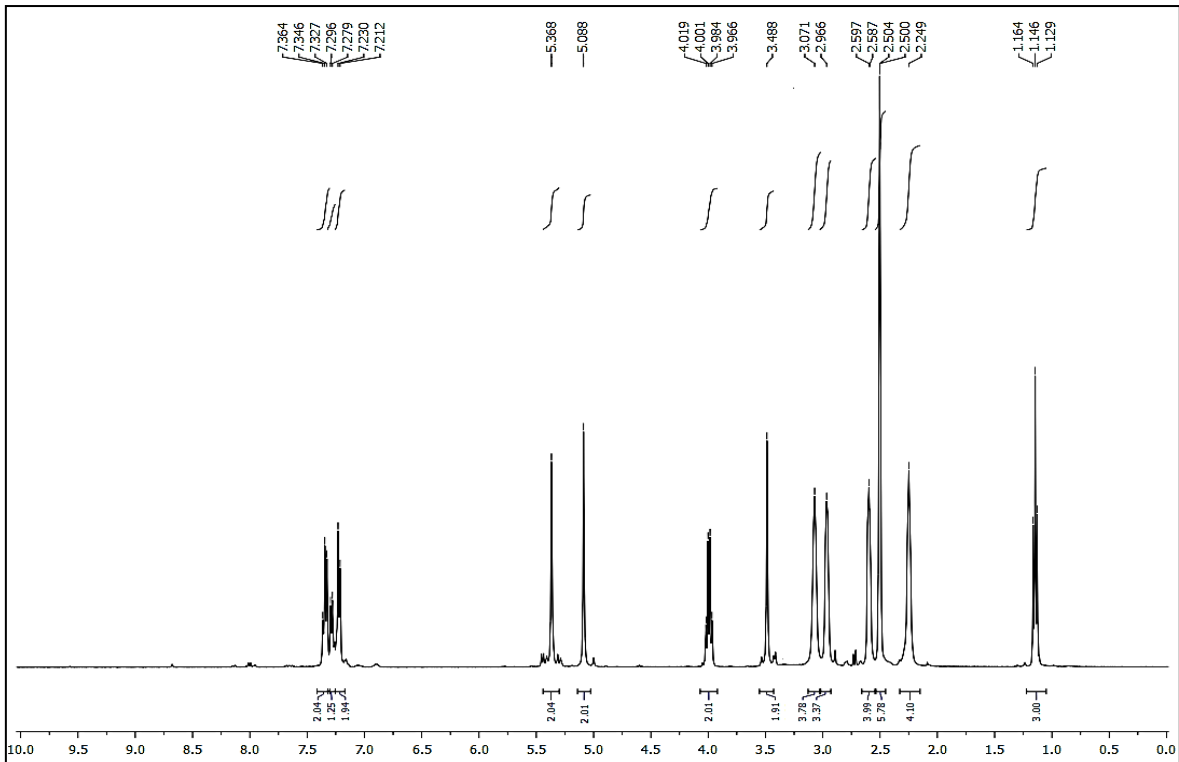
Ek Şekil 177. 99 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



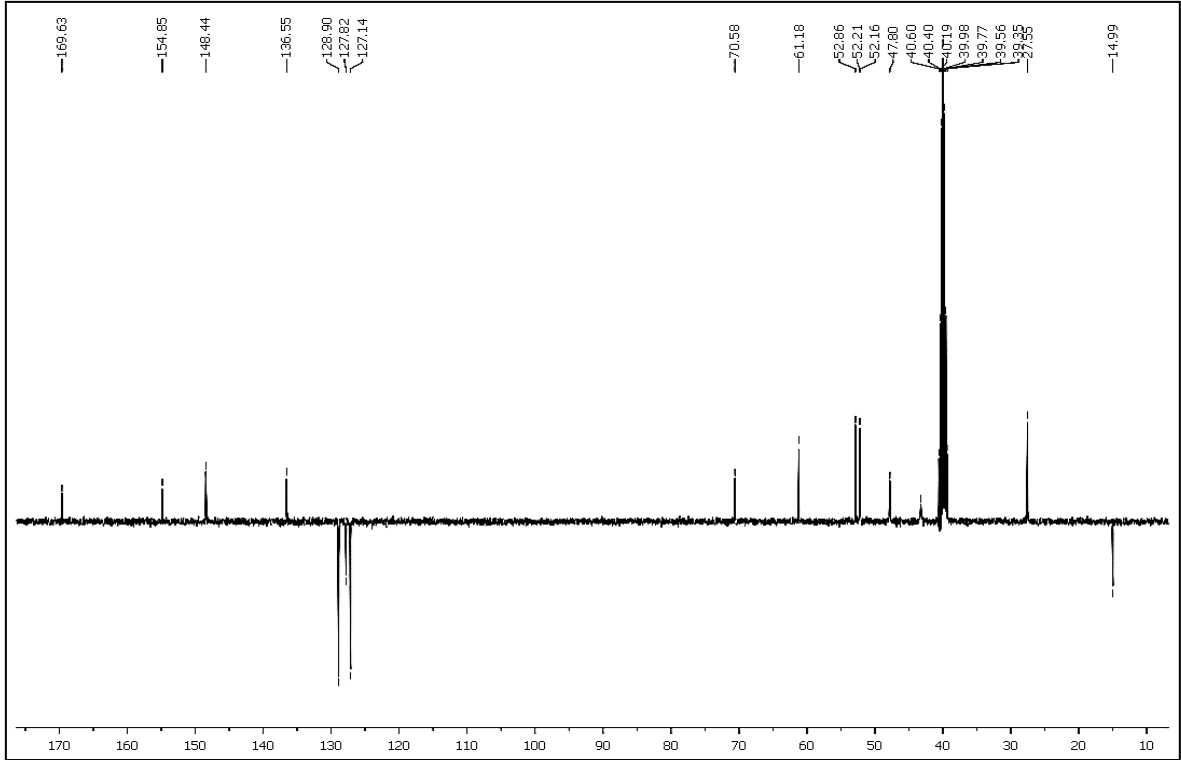
Ek Şekil 178. 99 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



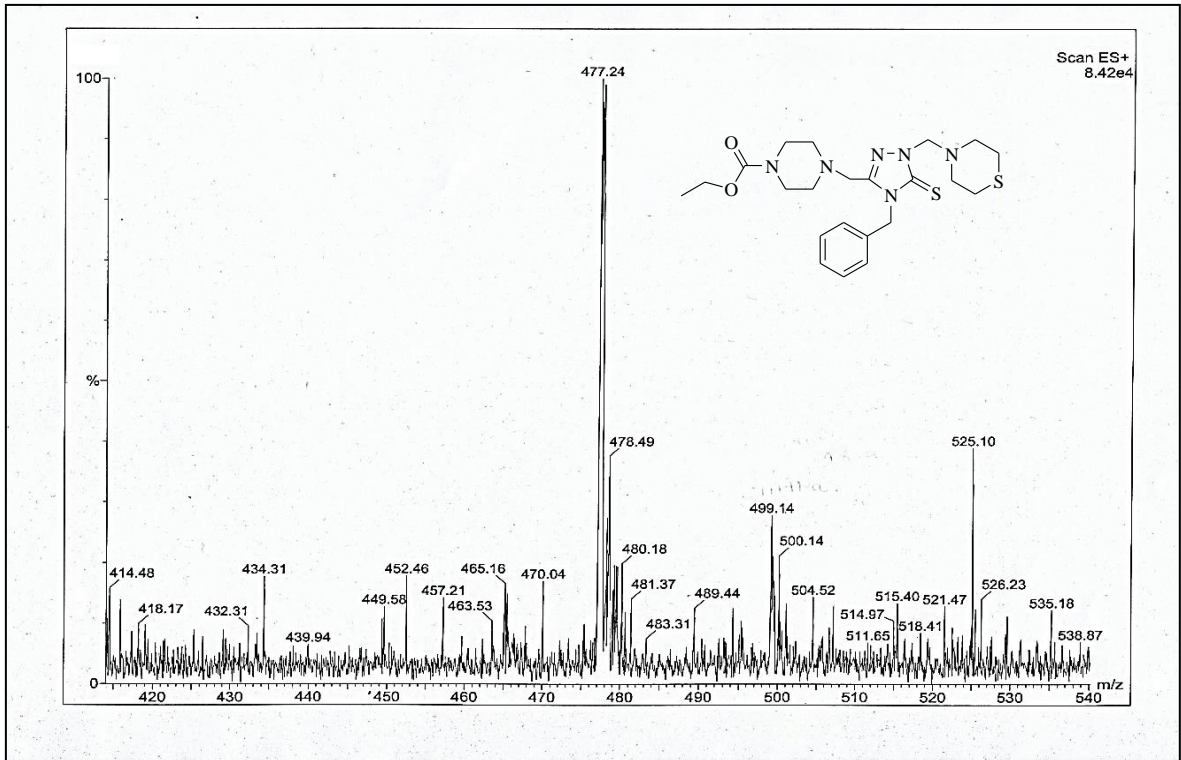
Ek Şekil 179. 100 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)



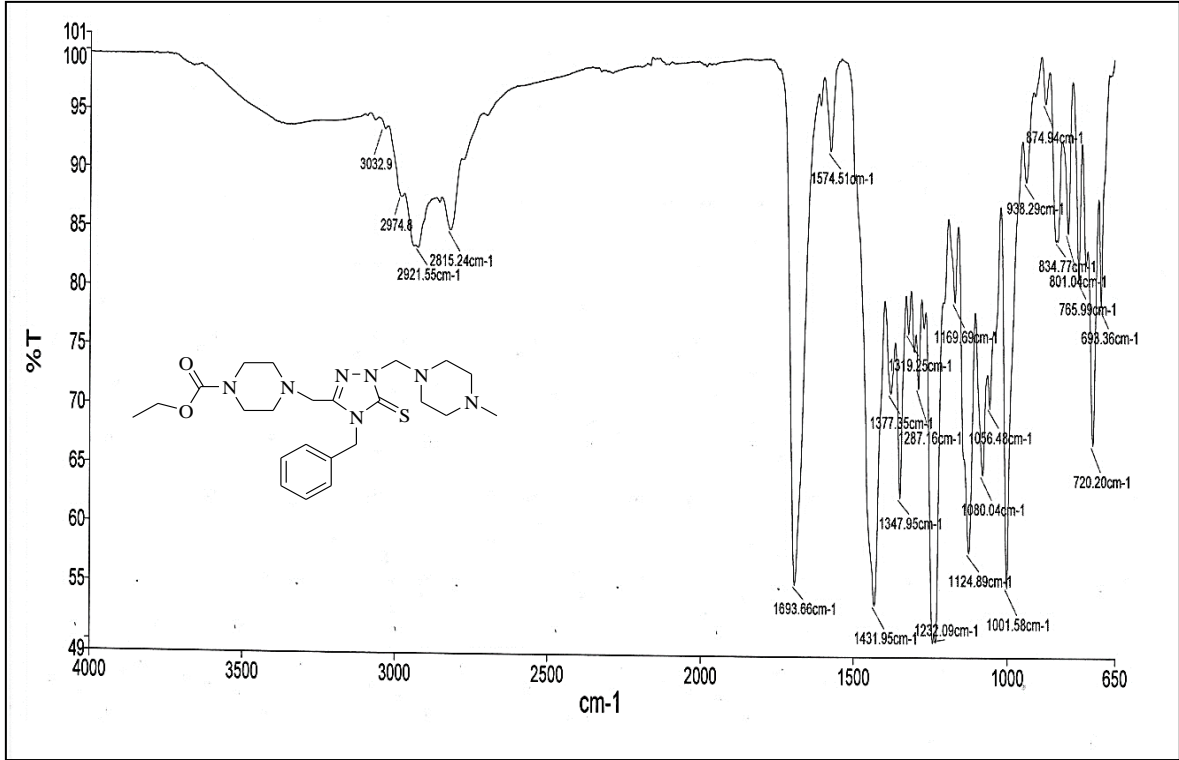
Ek Şekil 180. 100 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)



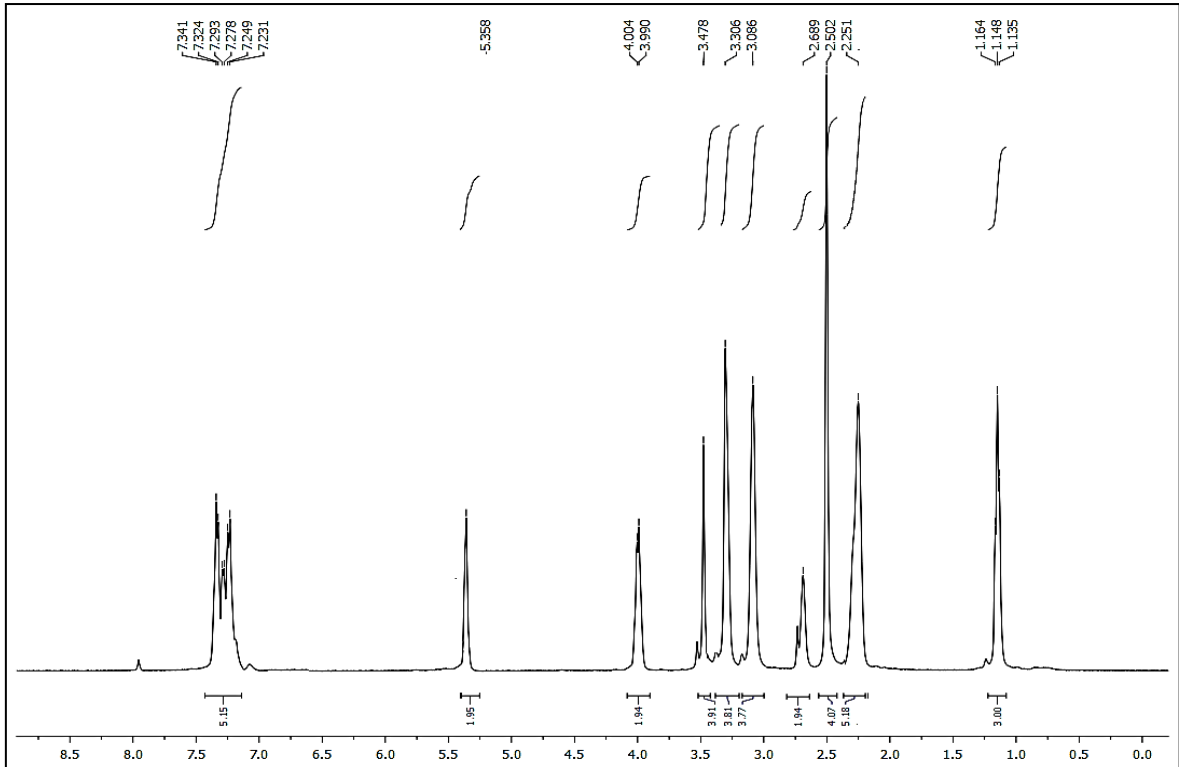
Ek Şekil 181. 100 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



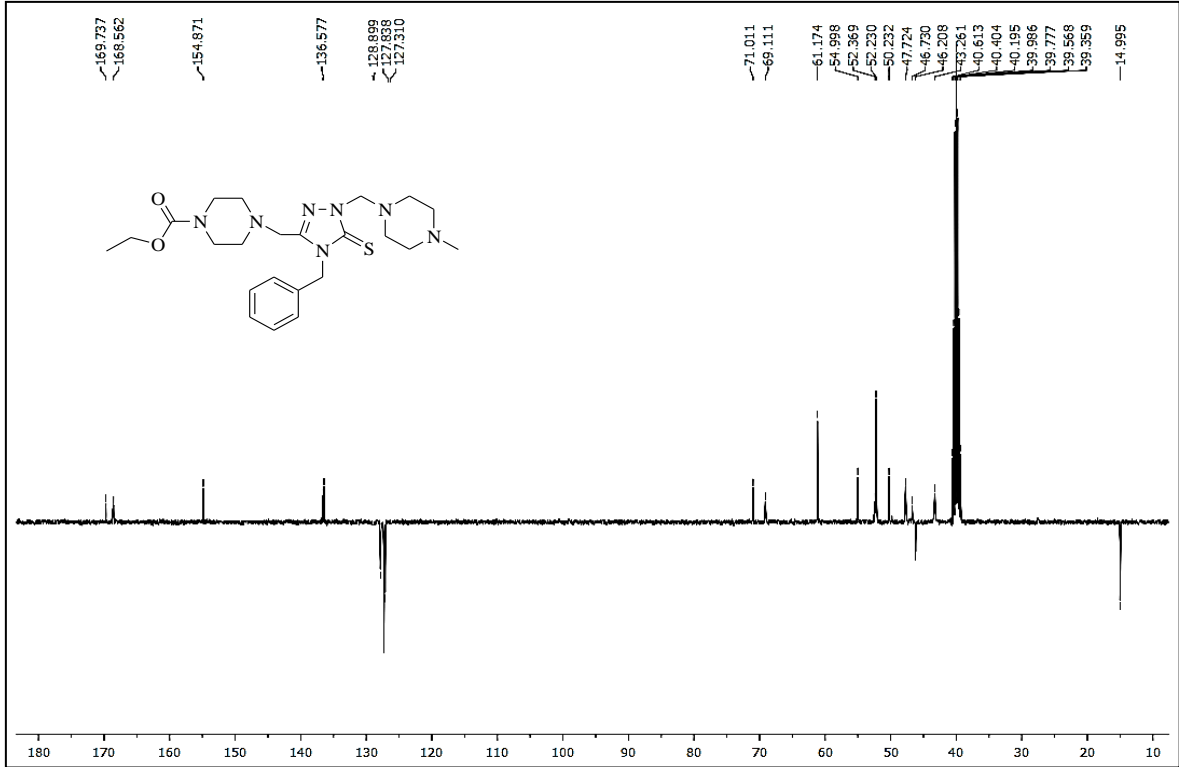
Ek Şekil 182. 100 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



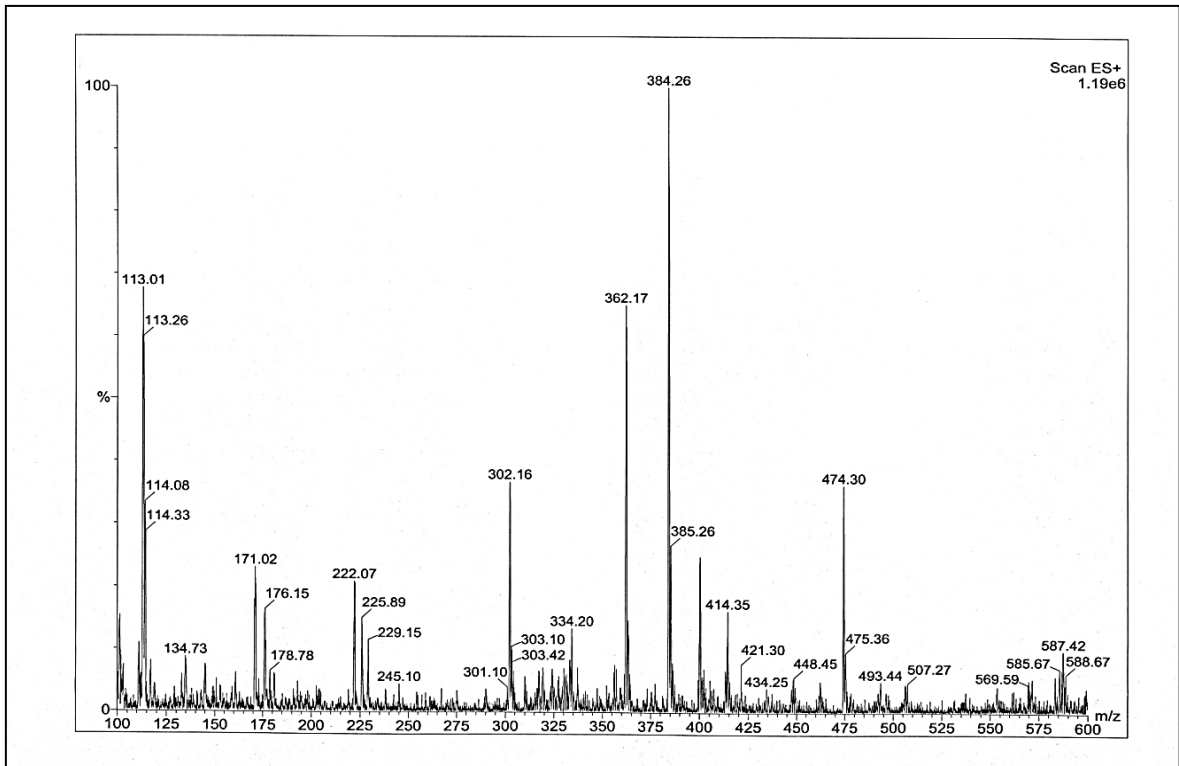
Ek Şekil 183. 101 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



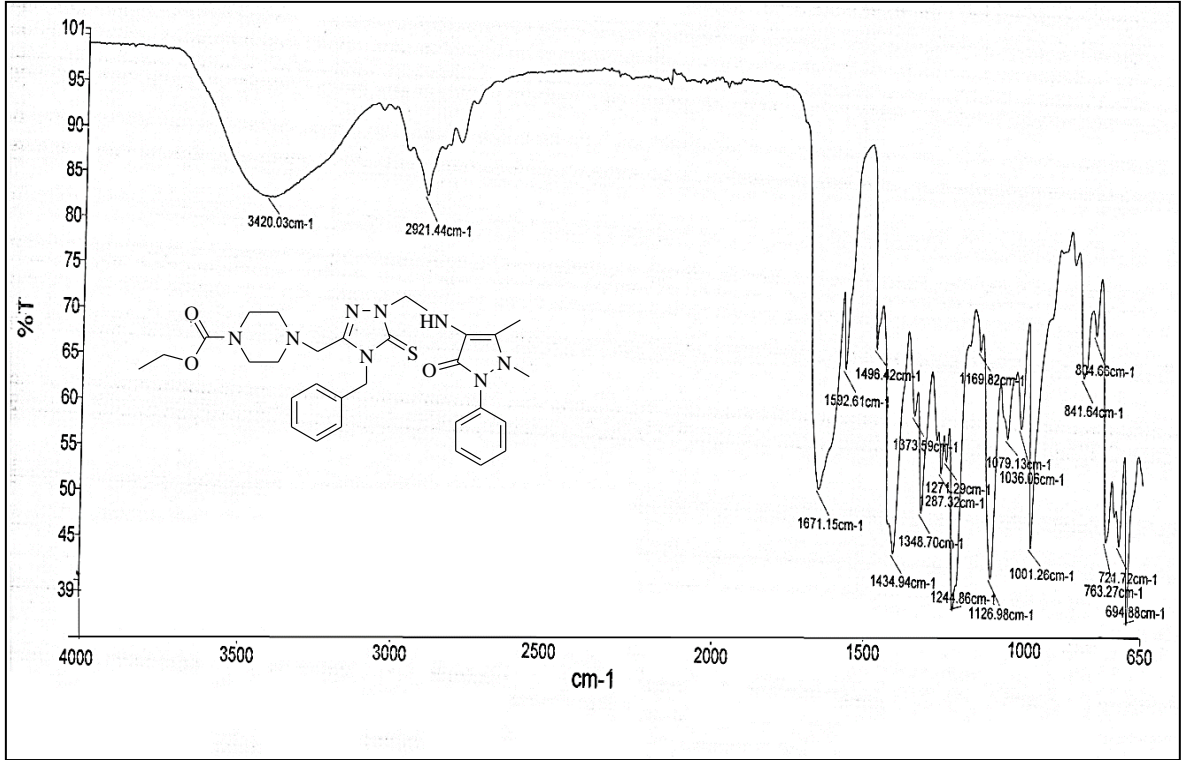
Ek Şekil 184. 101 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, delta ppm)



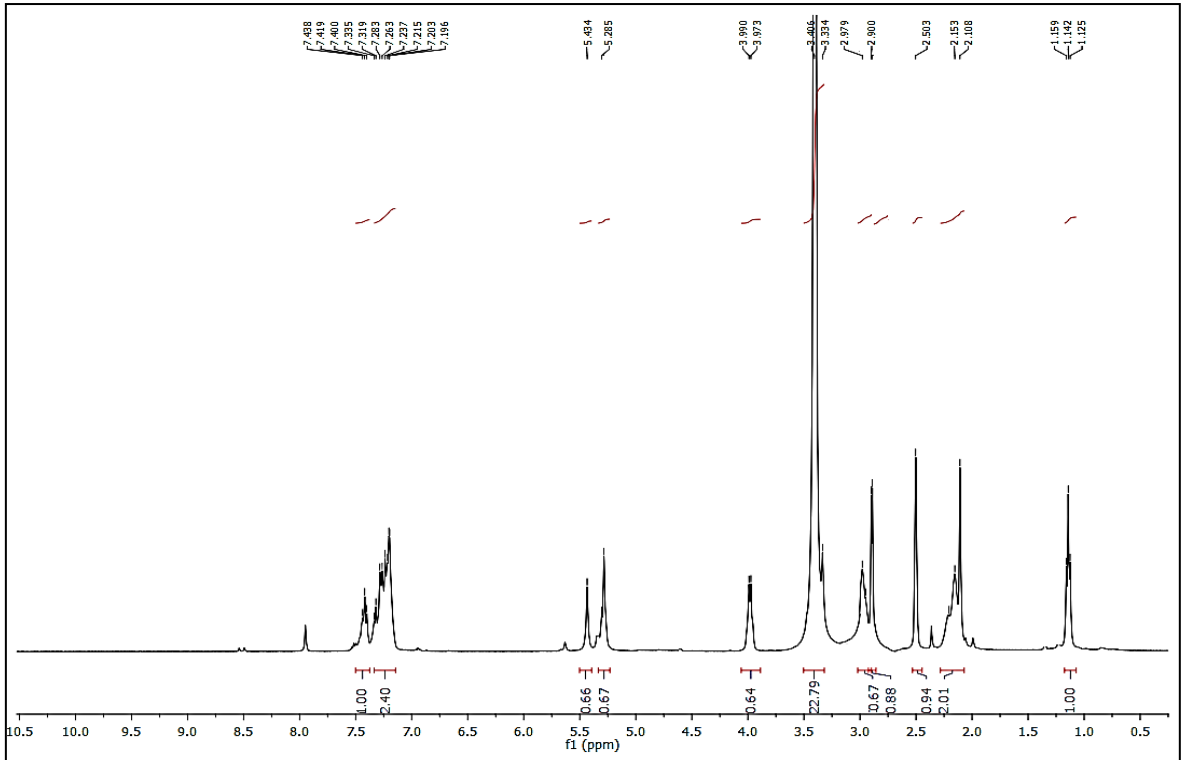
Ek Şekil 185. 101 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm)



Ek Şekil 186. 101 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

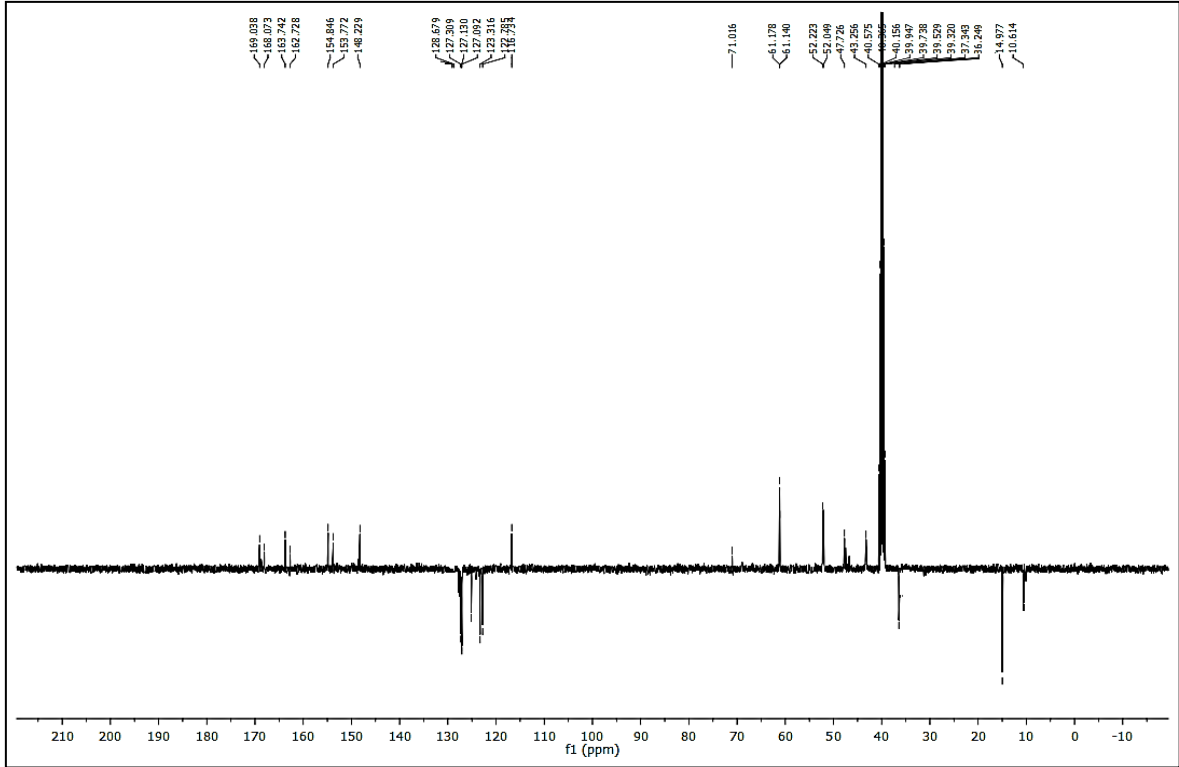


Ek Şekil 187. 102 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )

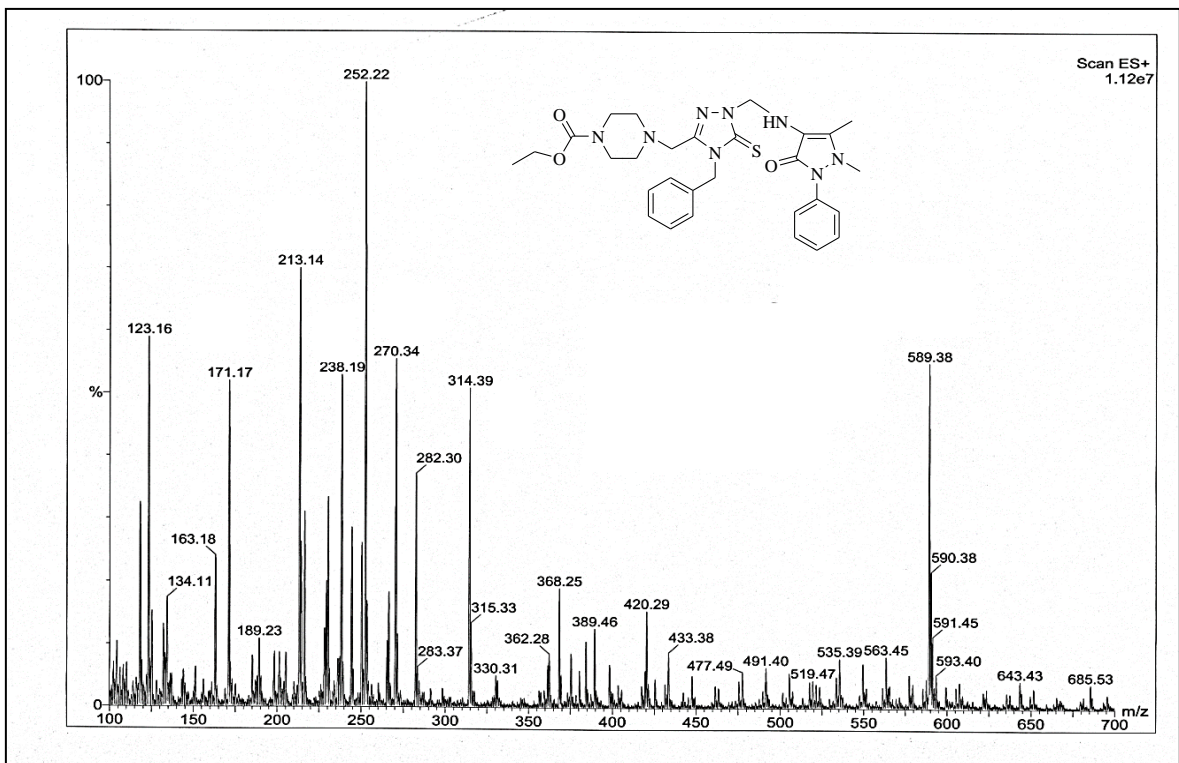


Ek Şekil 188. 102 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



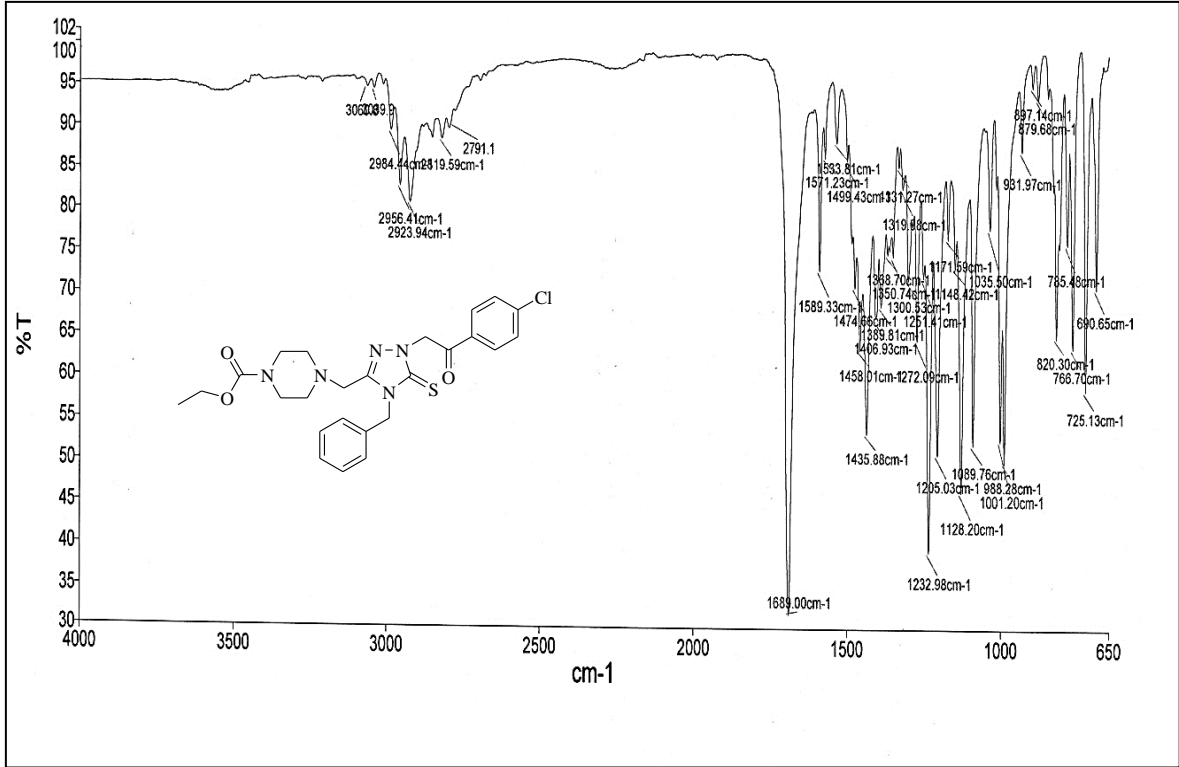


Ek Şekil 189. 102 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

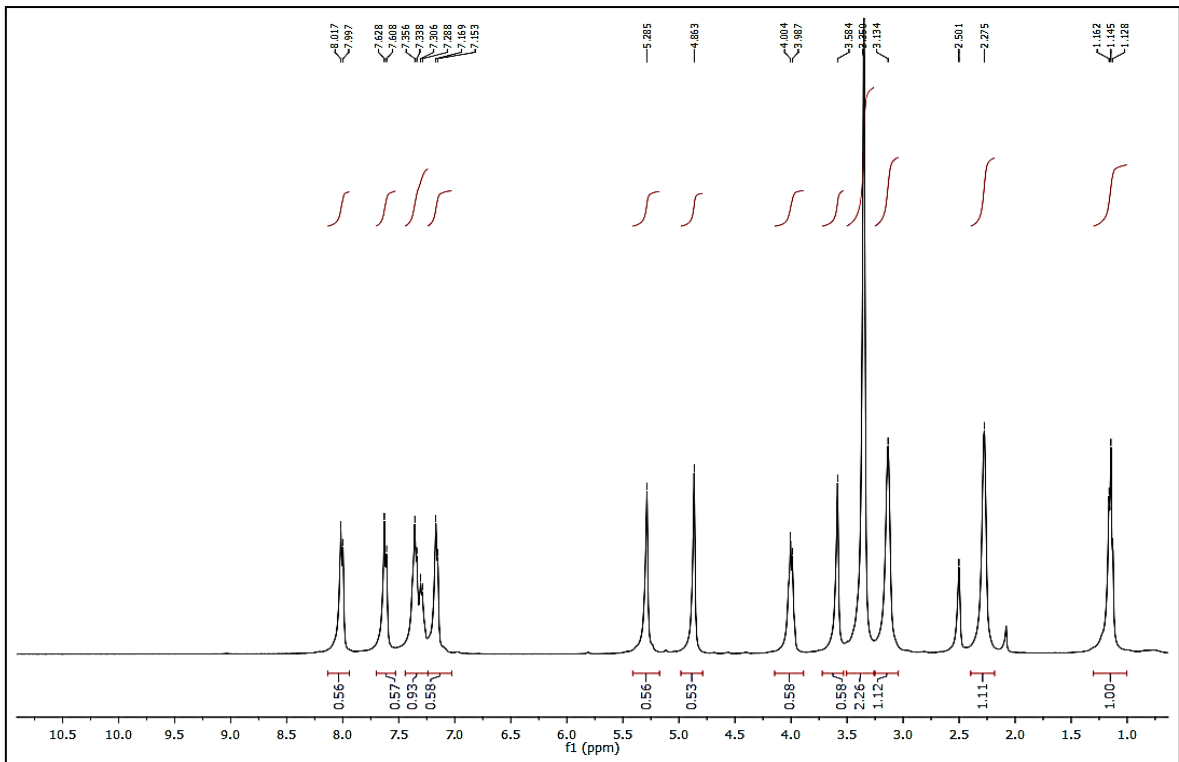


Ek Şekil 190. 102 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

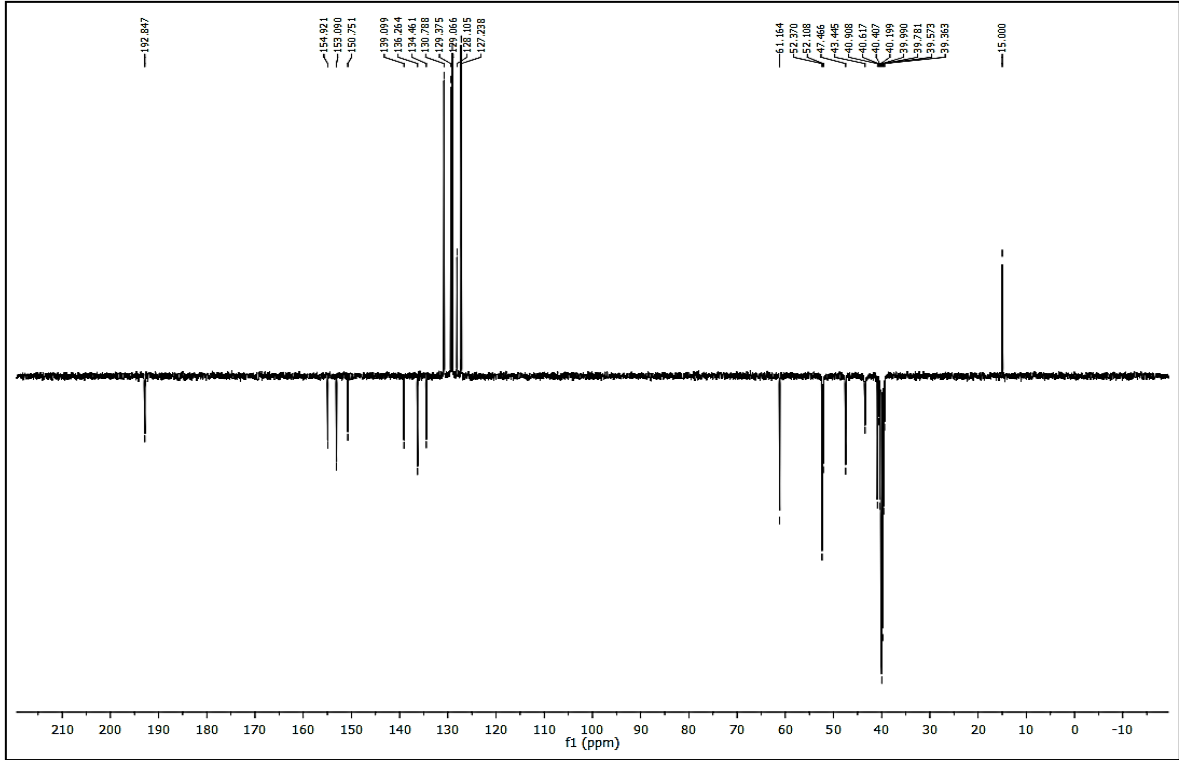




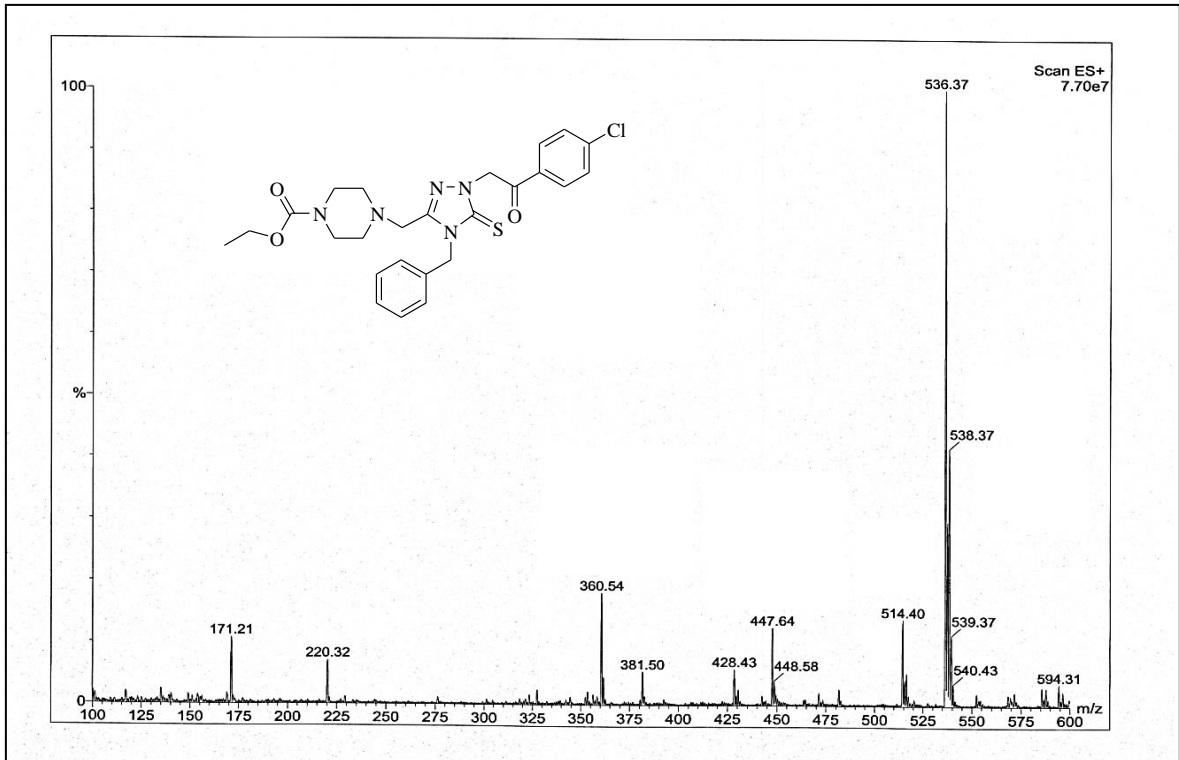
Ek Şekil 191. 103 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



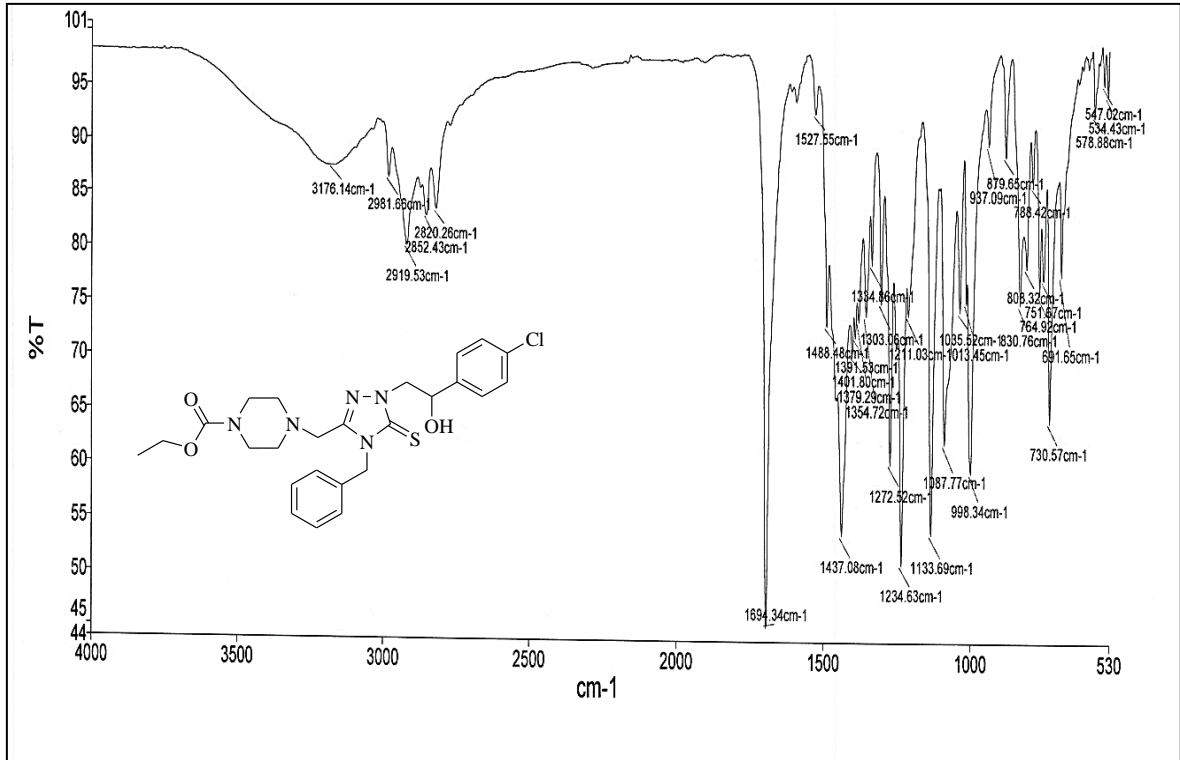
Ek Şekil 192. 103 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)



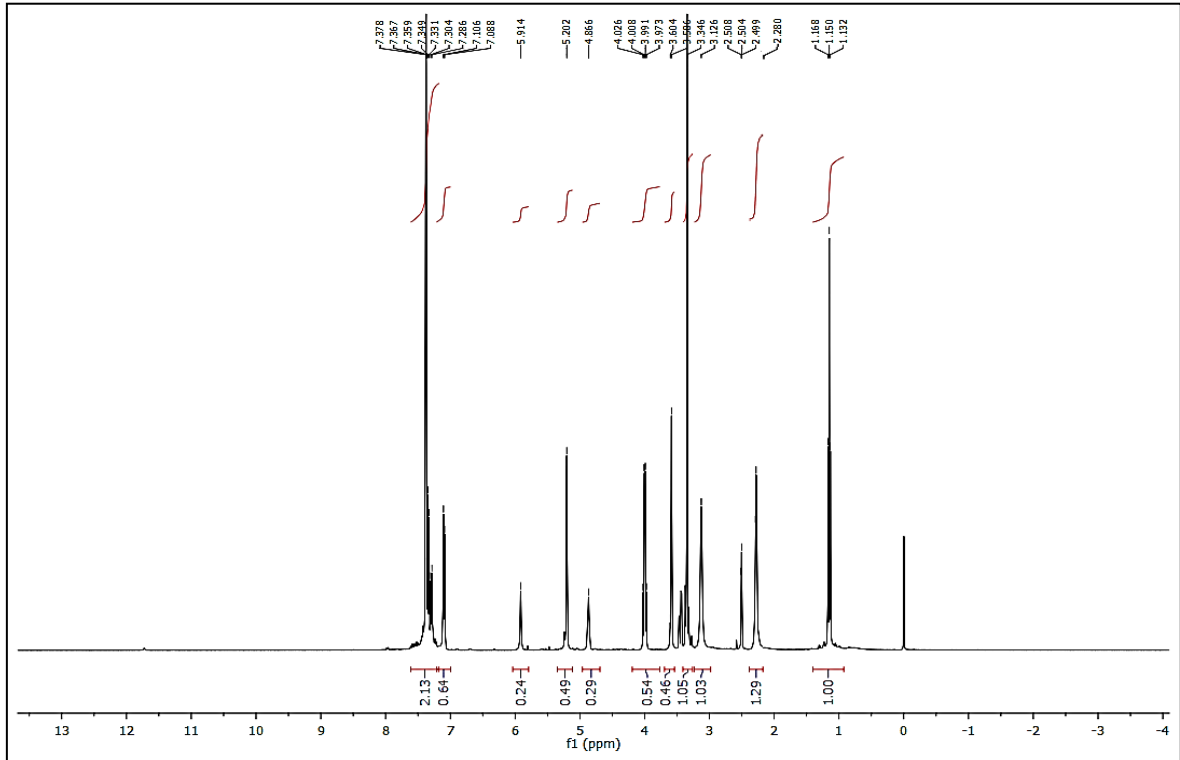
Ek Şekil 193. 103 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



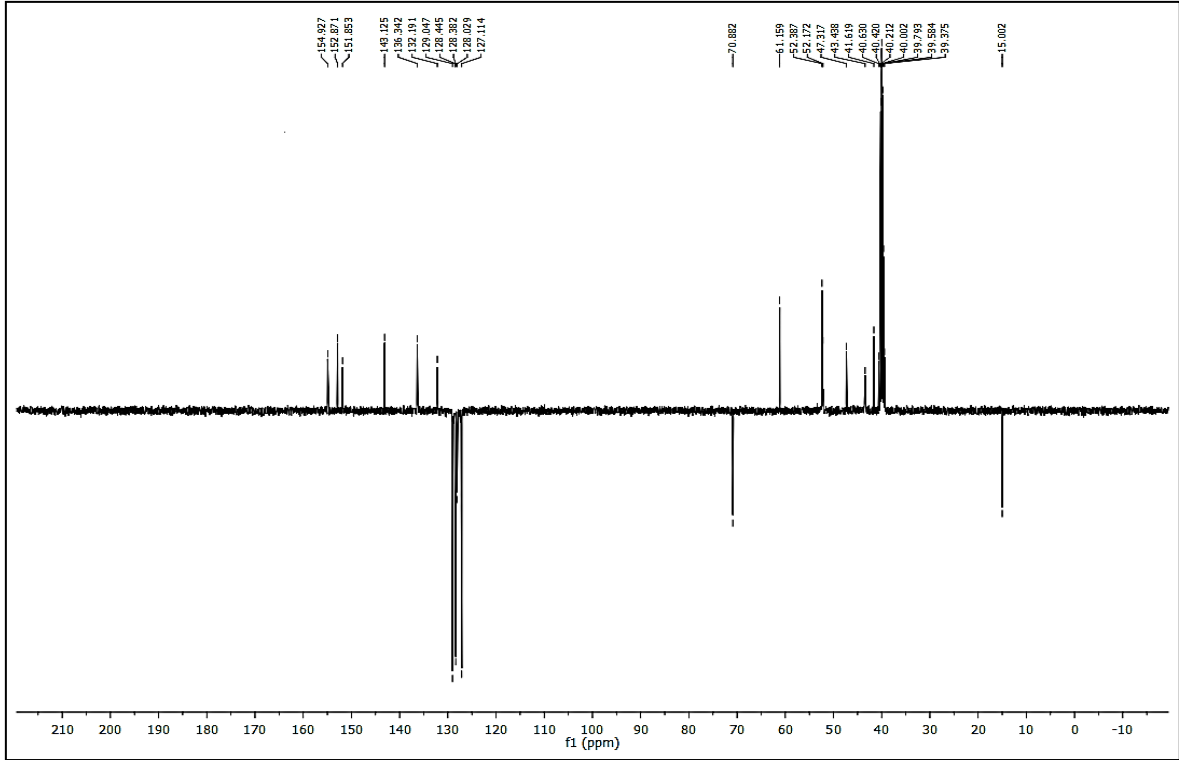
Ek Şekil 194. 103 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



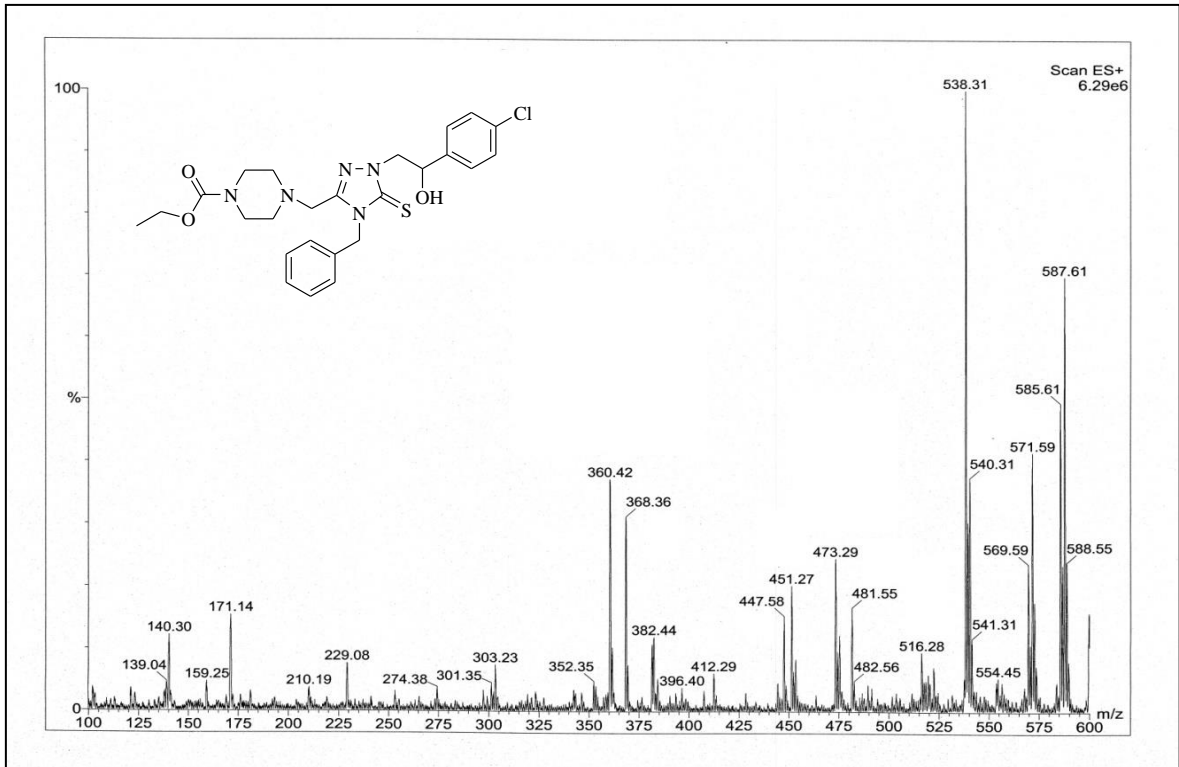
Ek Şekil 195. 104 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $v_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



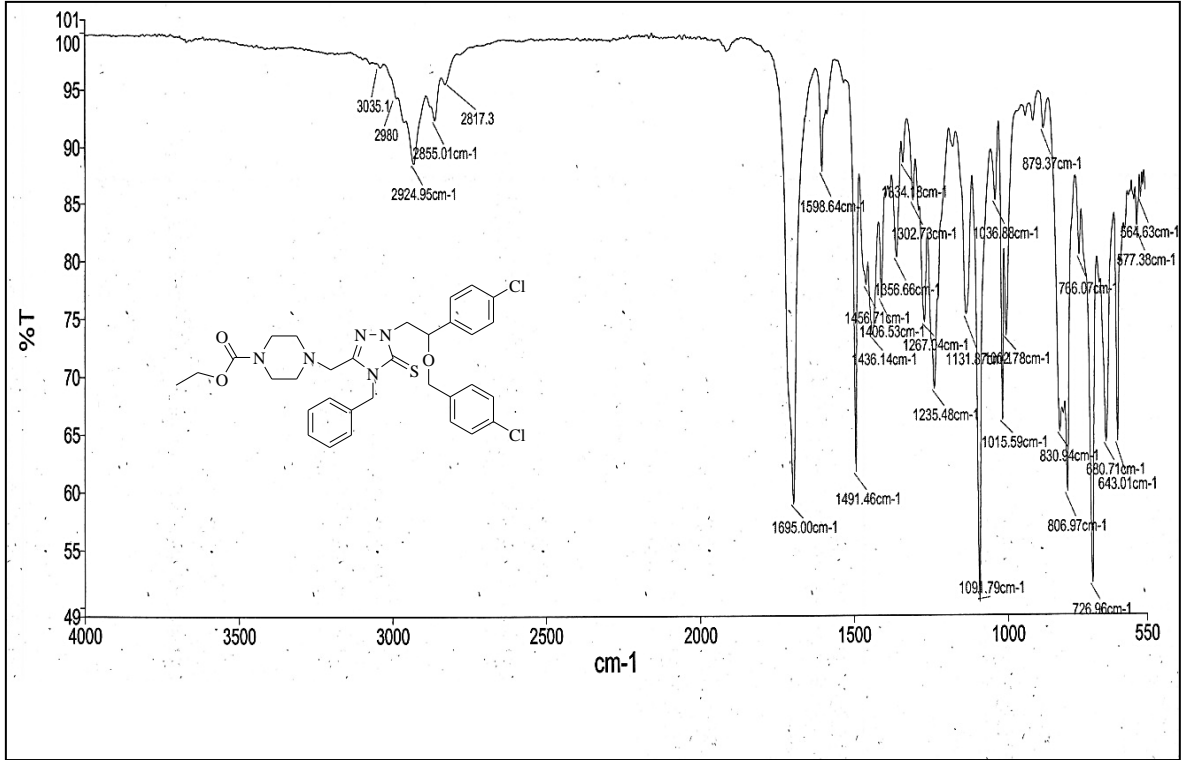
Ek Şekil 196. 104 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)



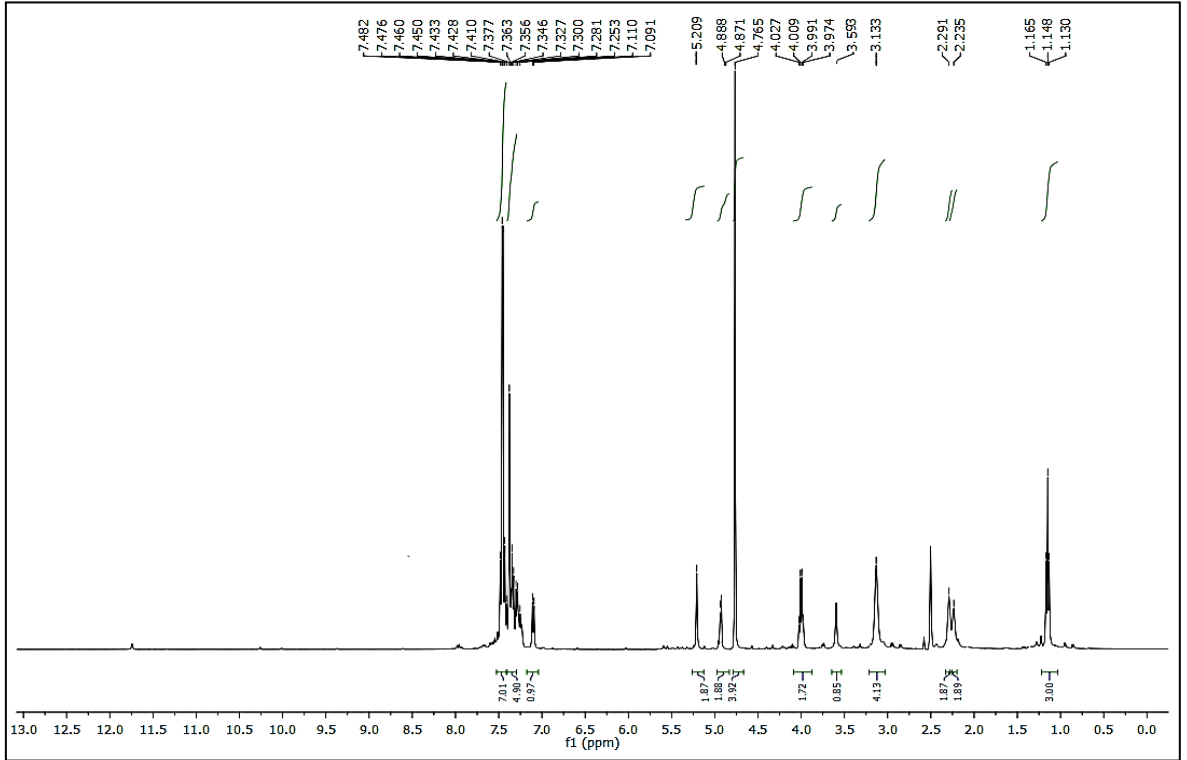
Ek Şekil 197. 104 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



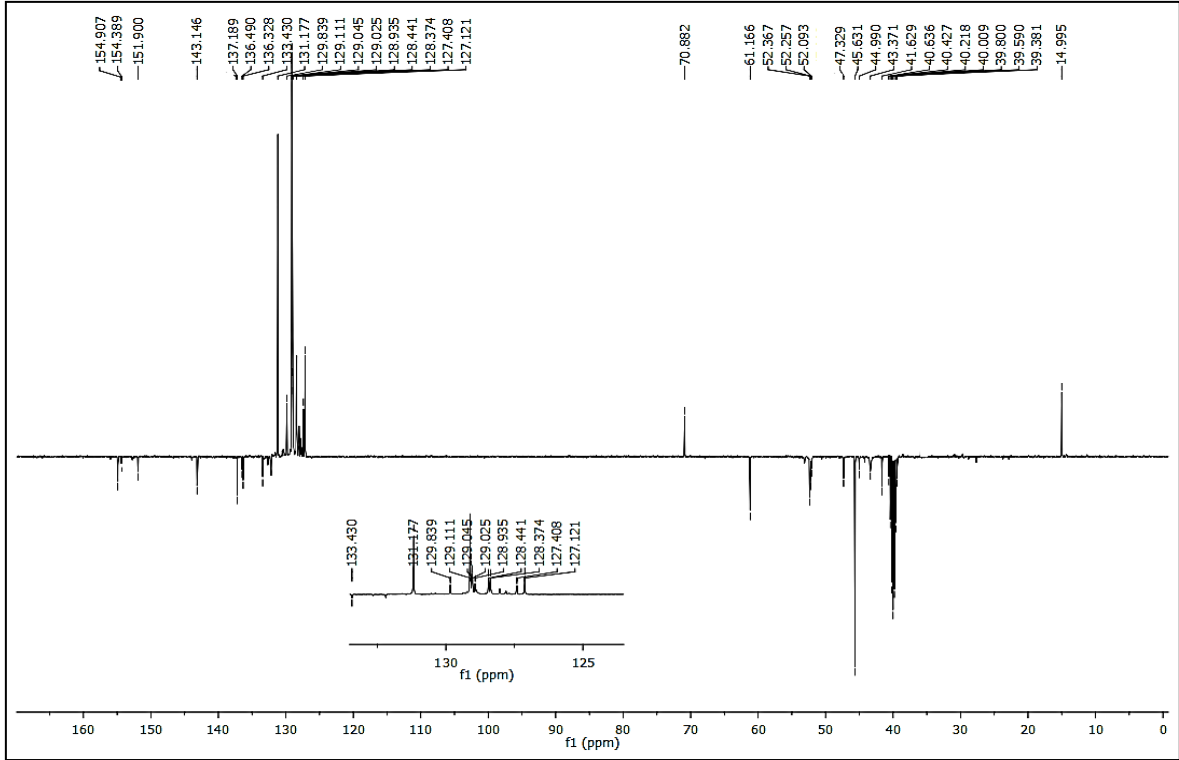
Ek Şekil 198. 104 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



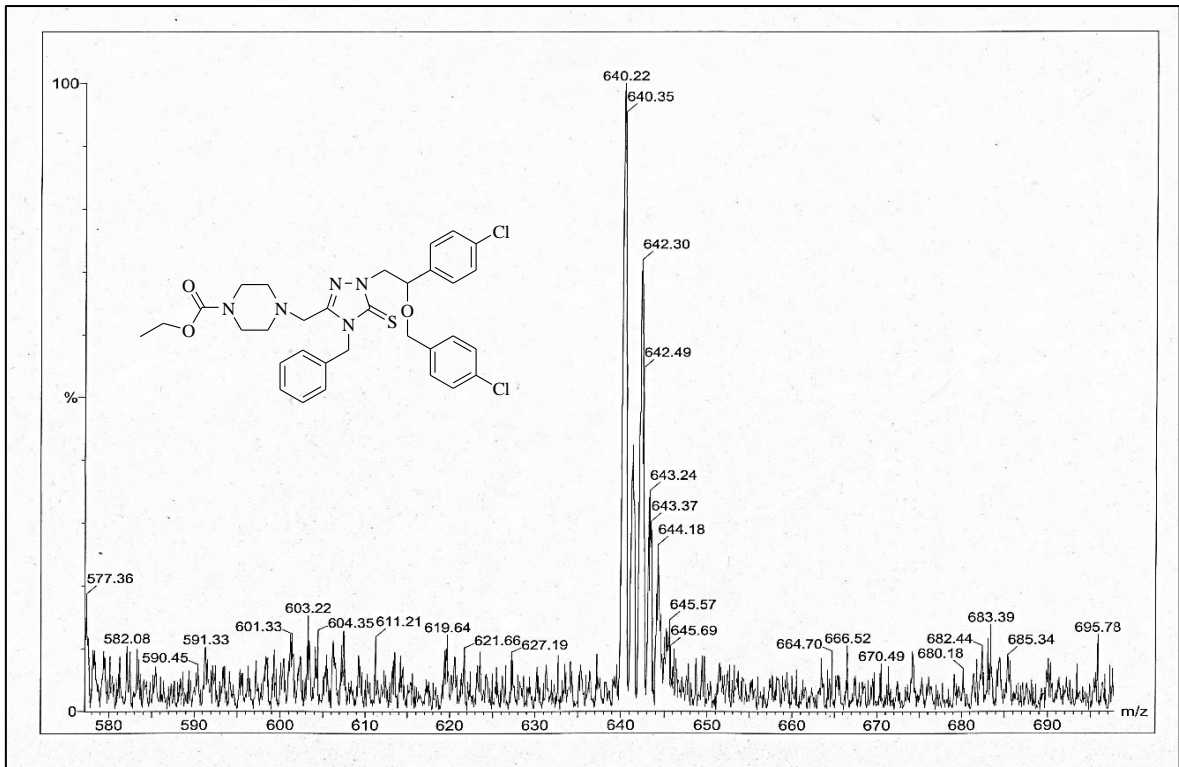
Ek Şekil 199. 105 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



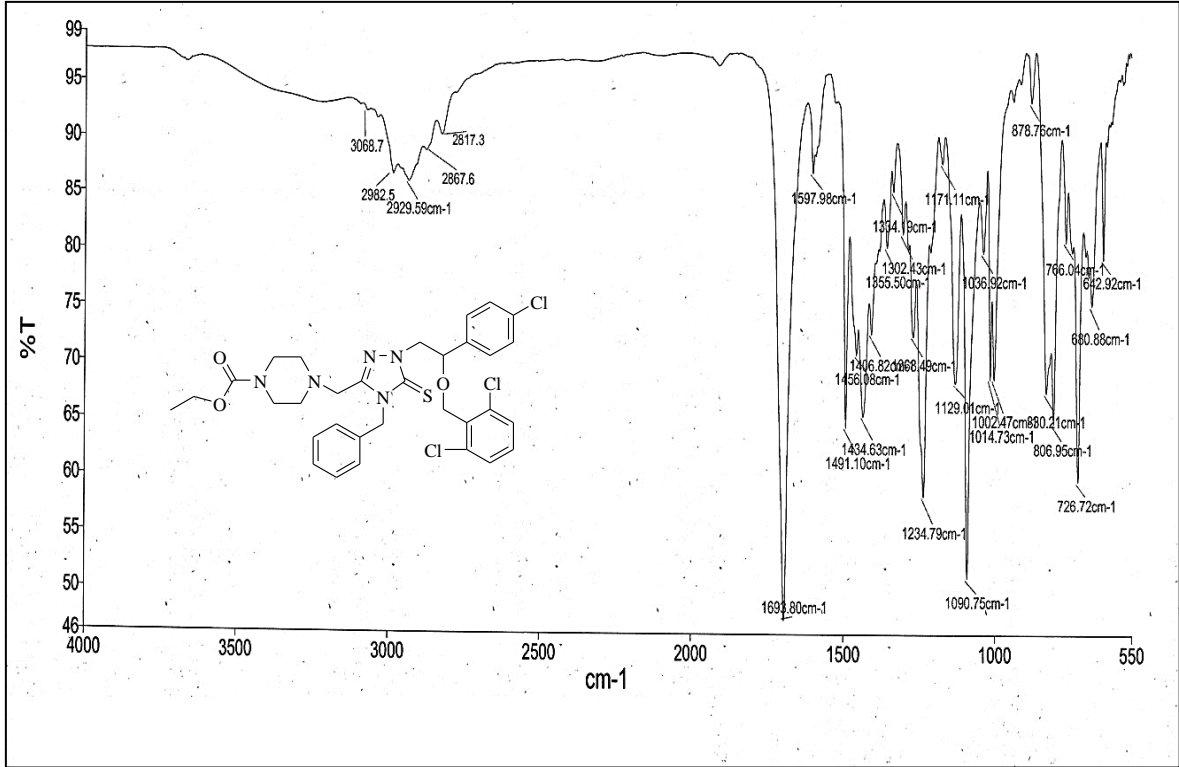
Ek Şekil 200. 105 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)



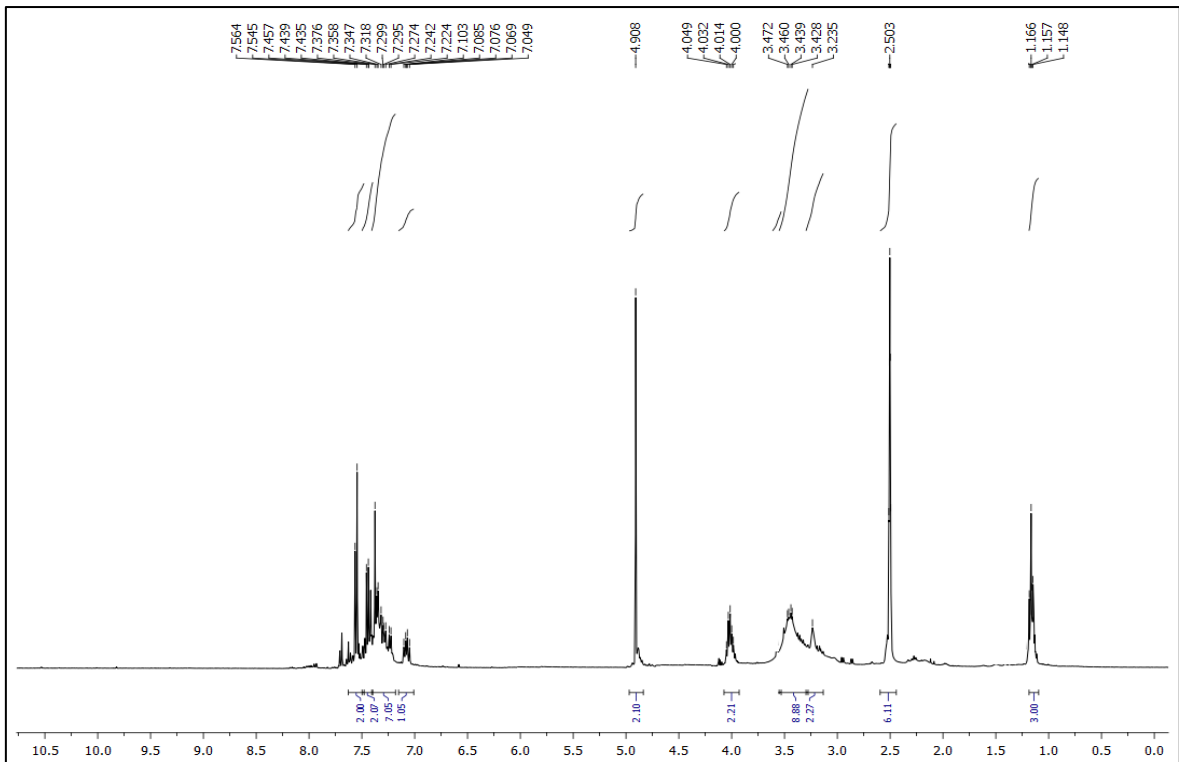
Ek Şekil 201. 105 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



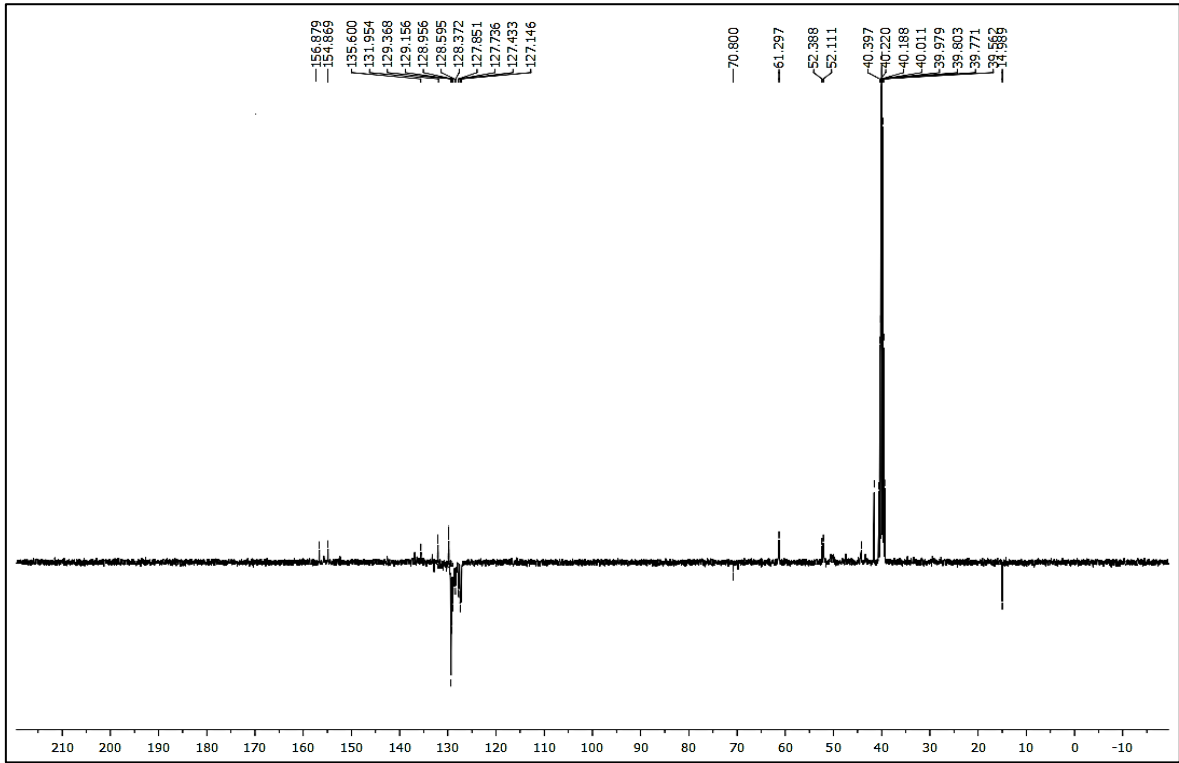
Ek Şekil 202. 105 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



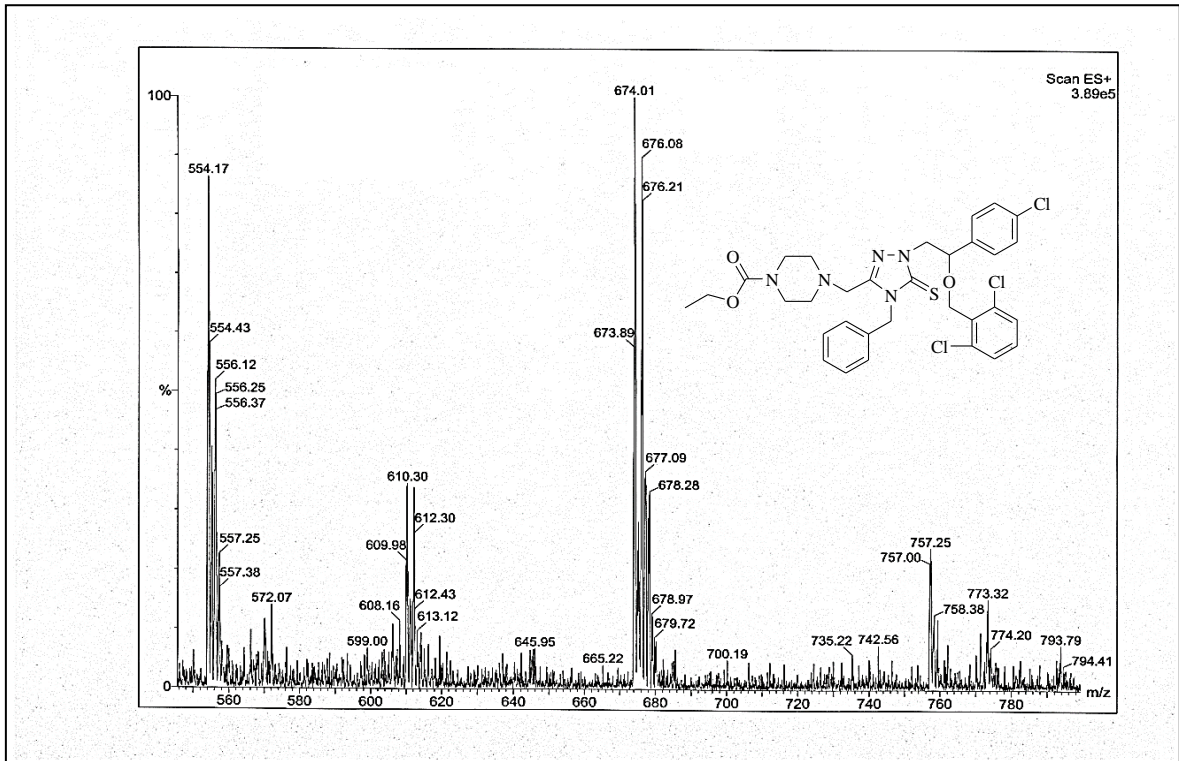
Ek Şekil 203. 106 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



Ek Şekil 204. 106 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, delta ppm)

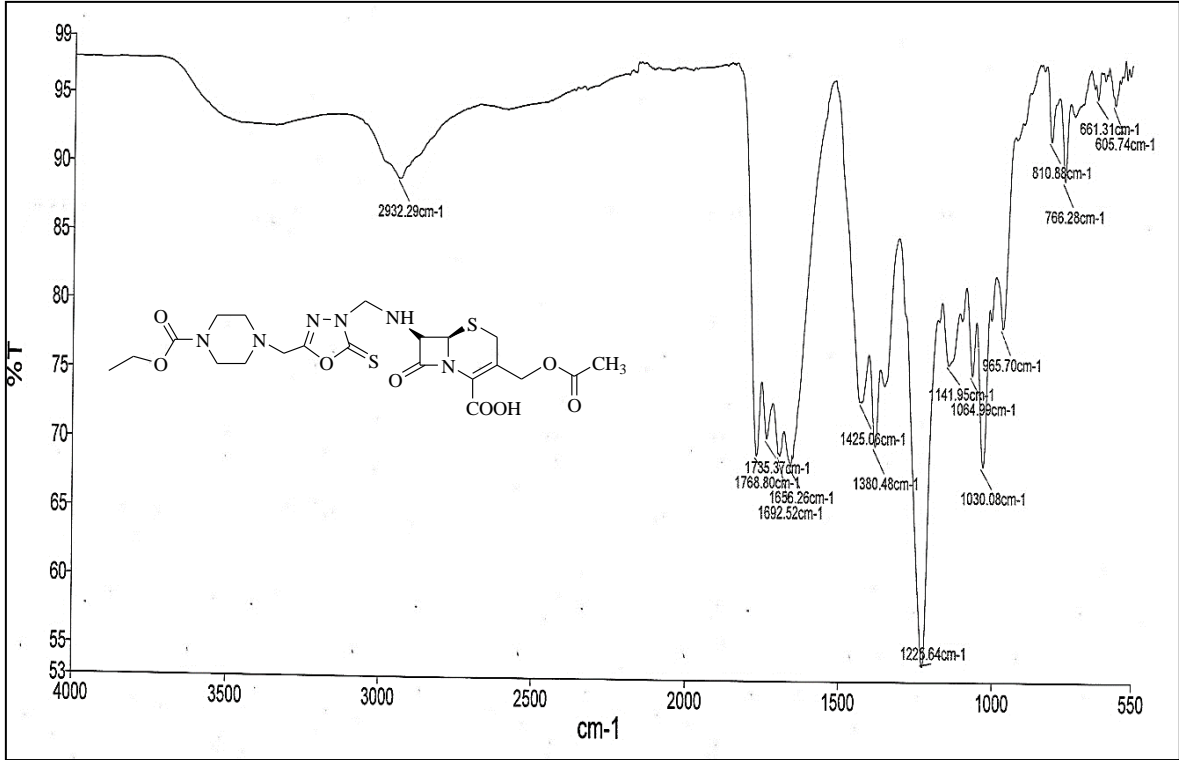


Ek Şekil 205. 106 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)

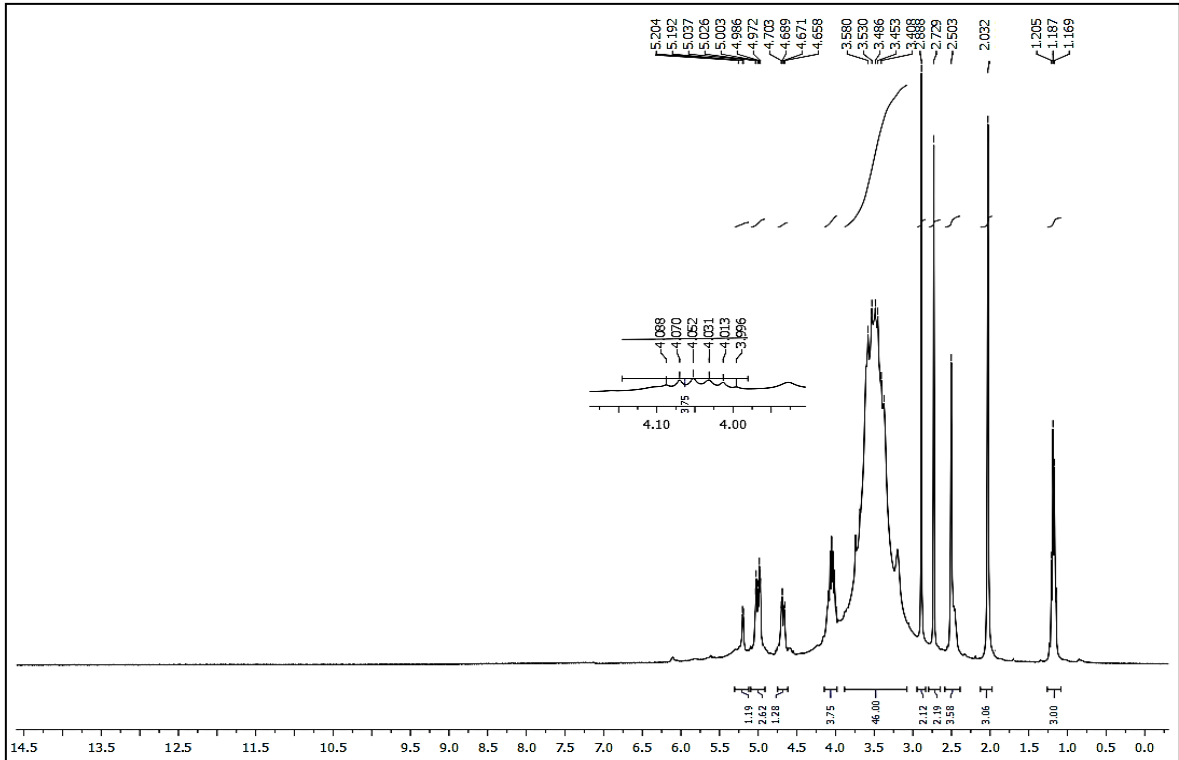


Ek Şekil 206. 106 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

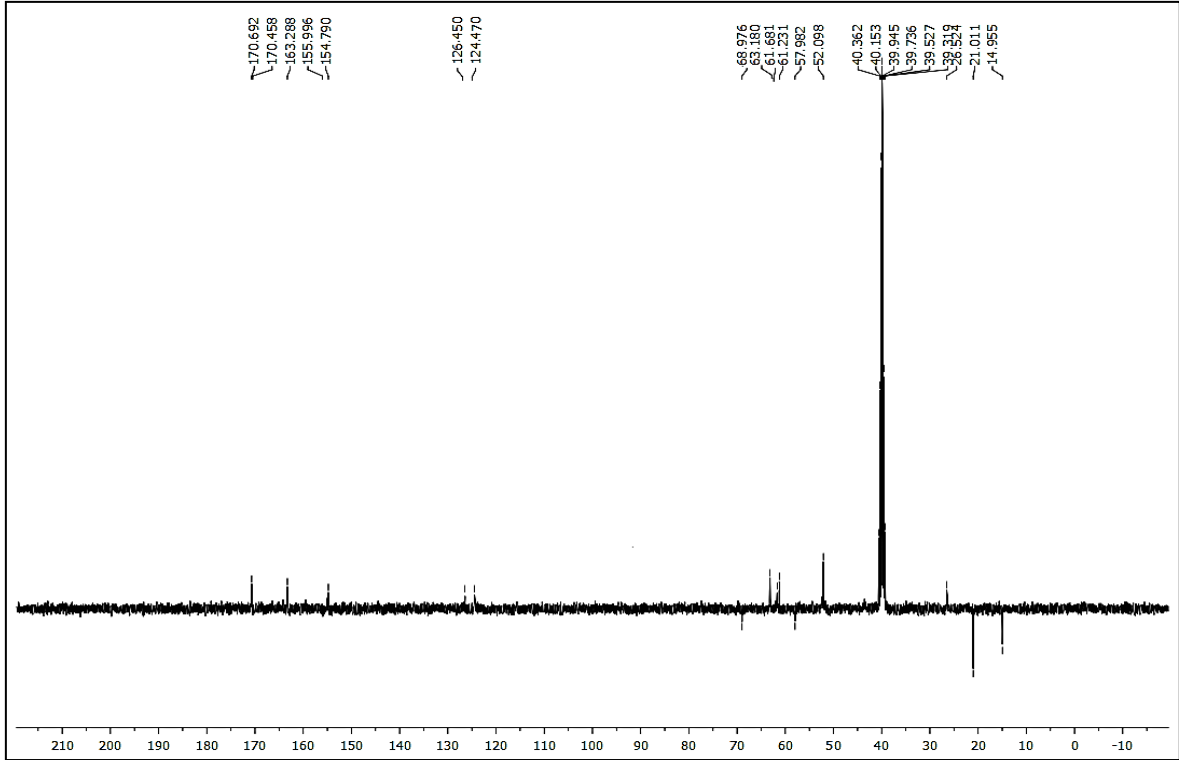




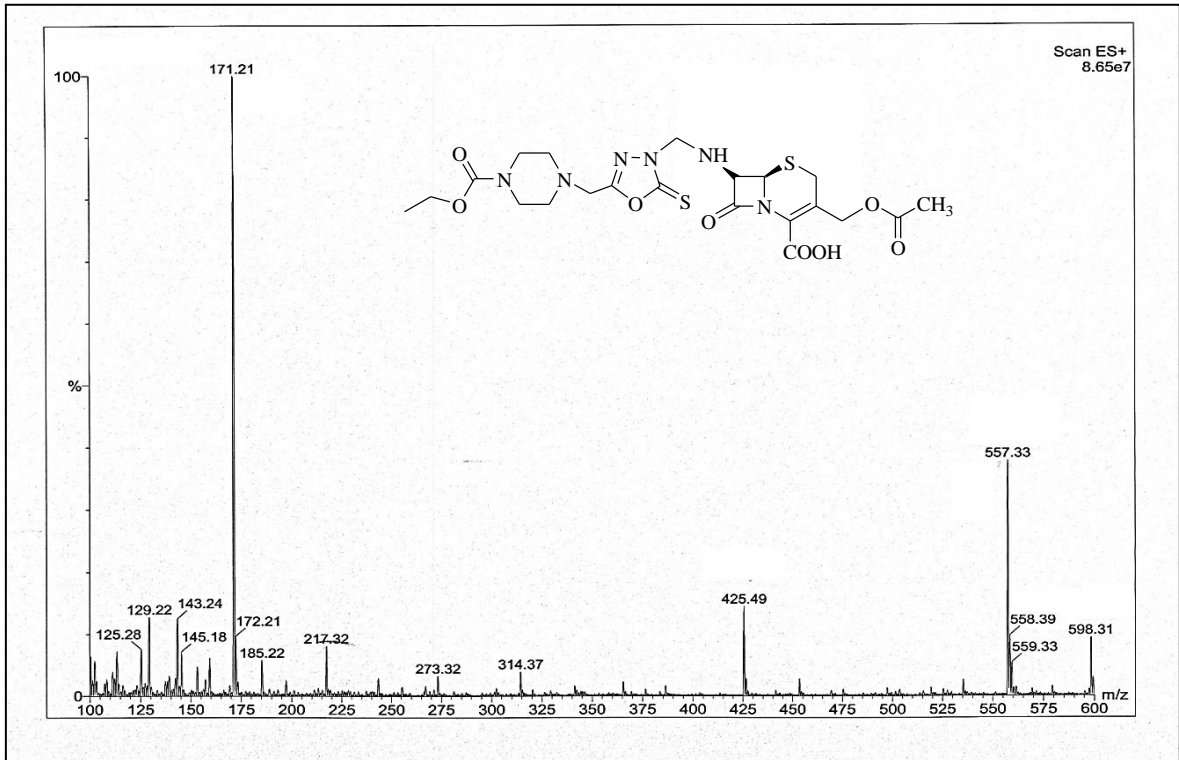
Ek Şekil 207. 107 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



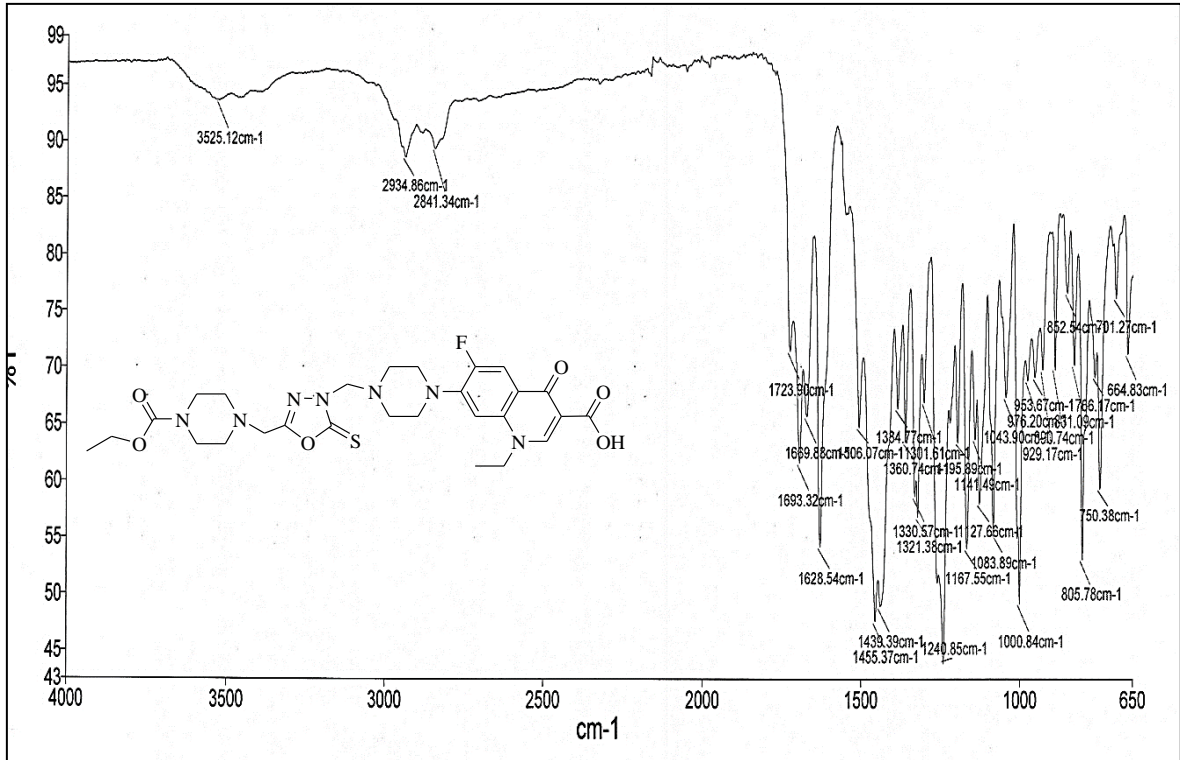
Ek Şekil 208.107 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



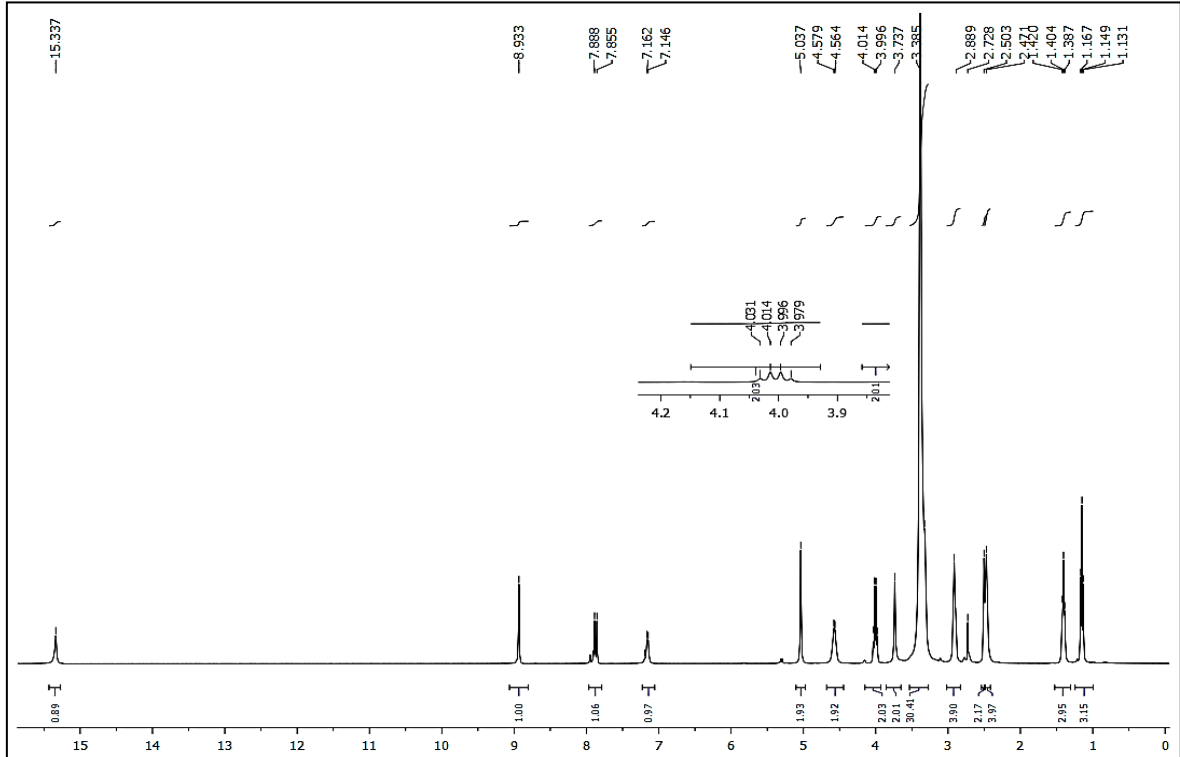
Ek Şekil 209. 107 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



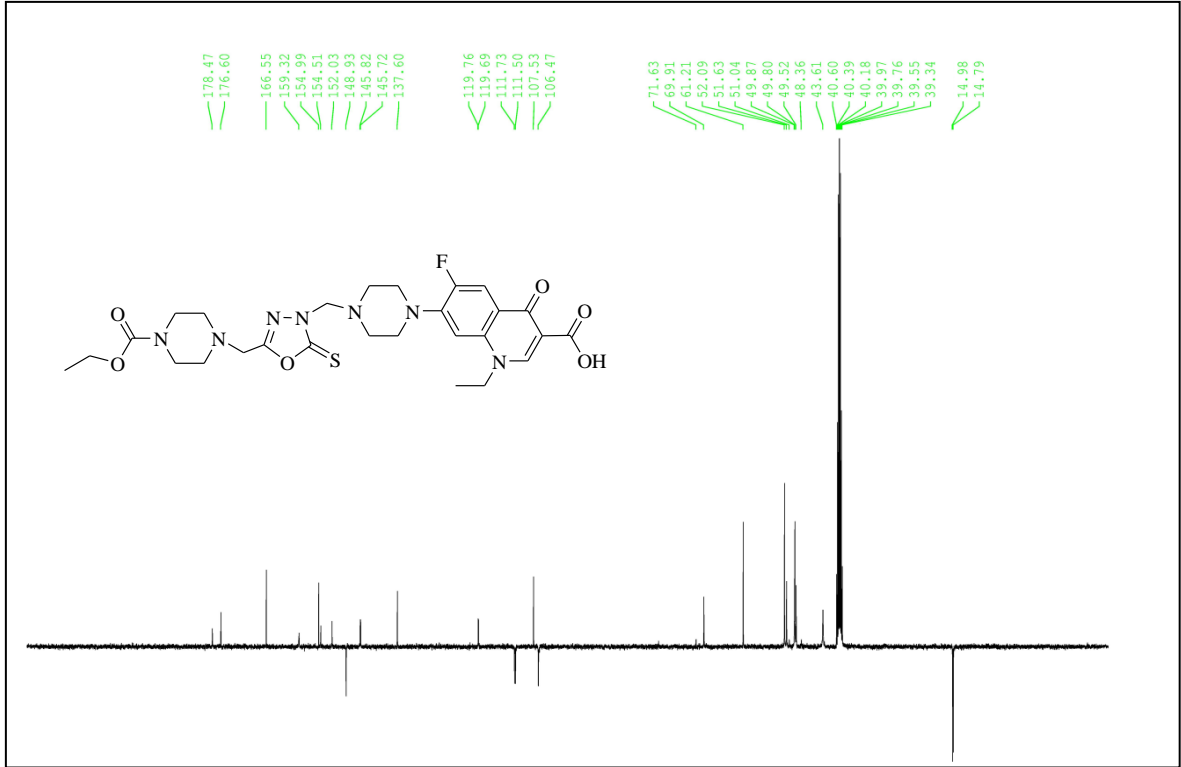
Ek Şekil 210. 107 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



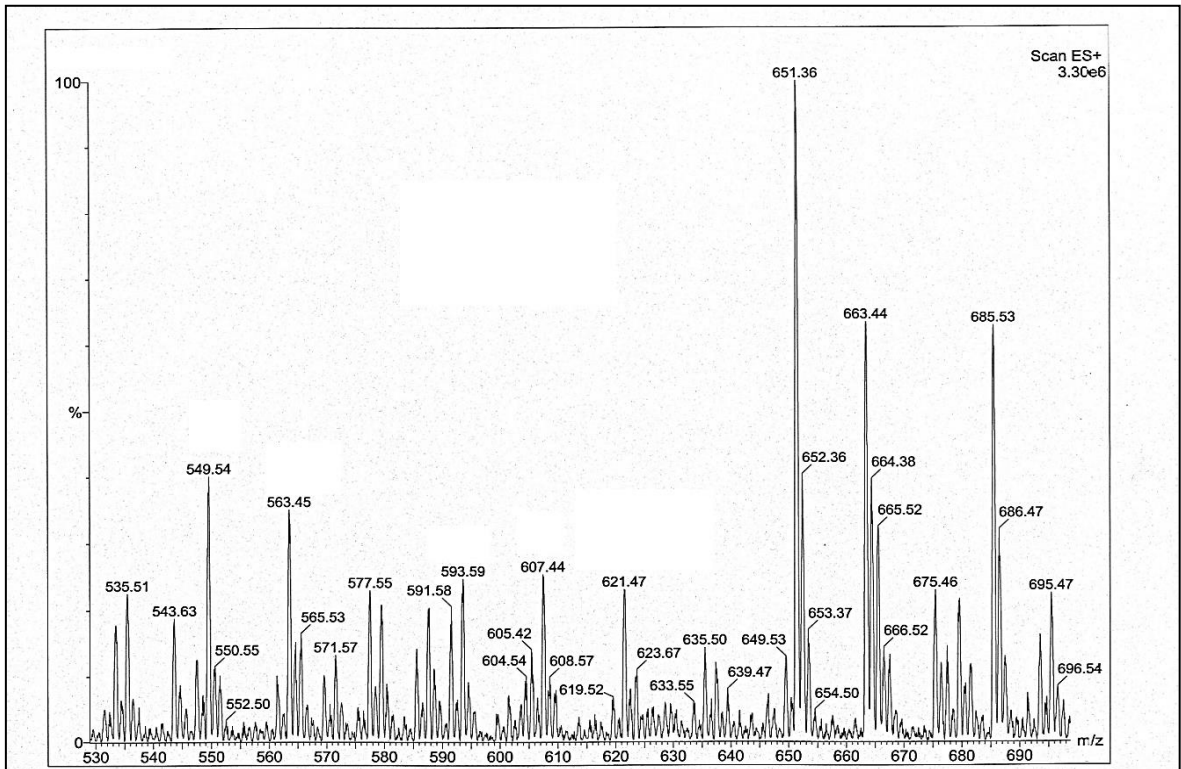
Ek Şekil 211. 108 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $v_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



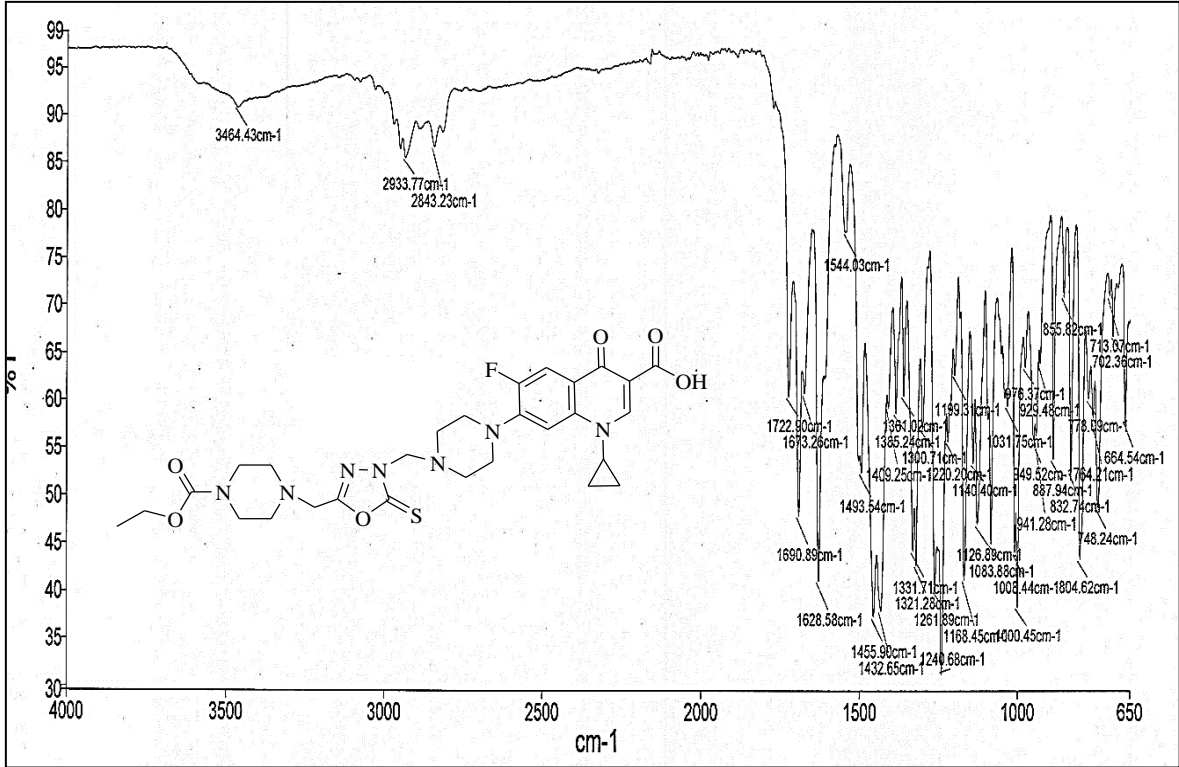
Ek Şekil 212. 108 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)



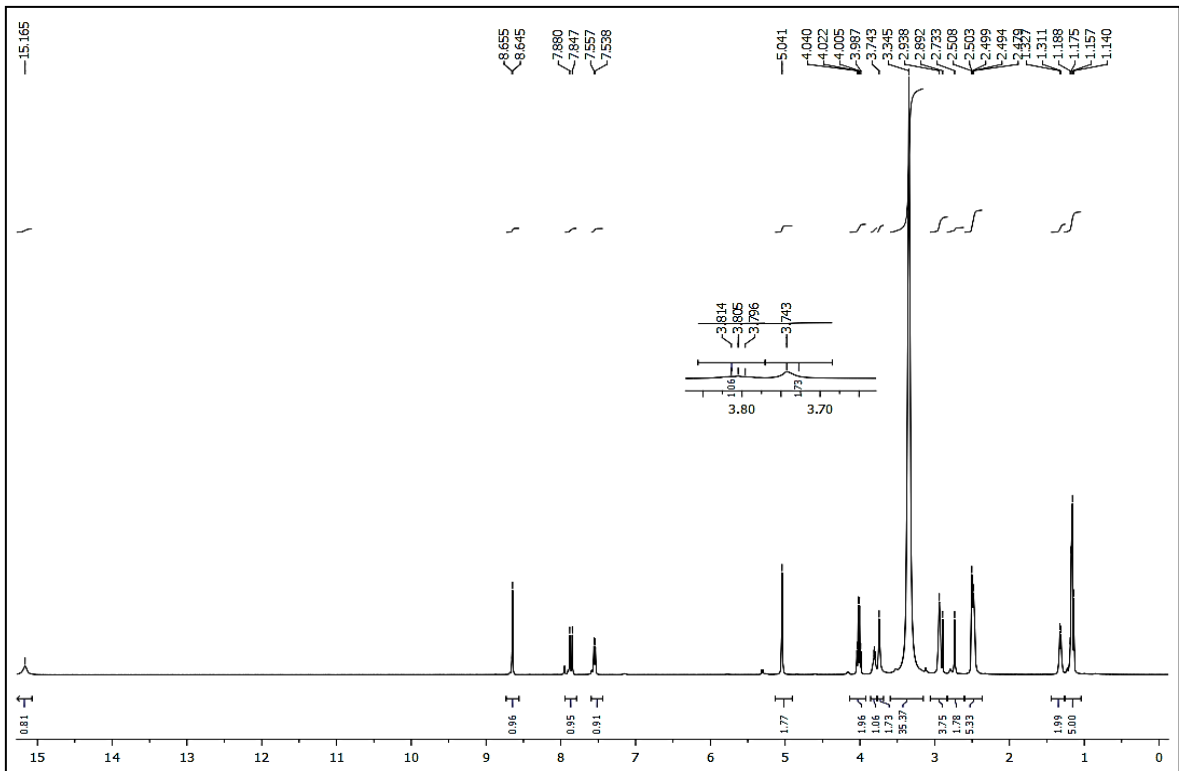
Ek Şekil 213. 108 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



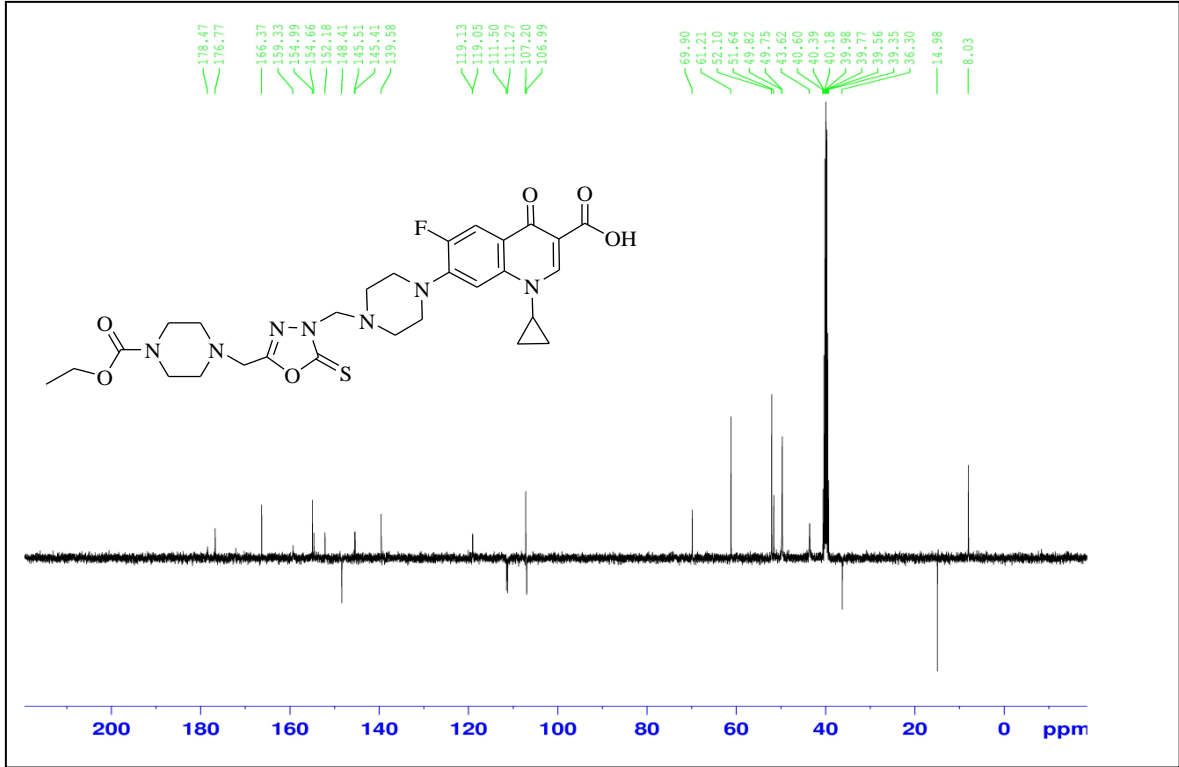
Ek Şekil 214. 108 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



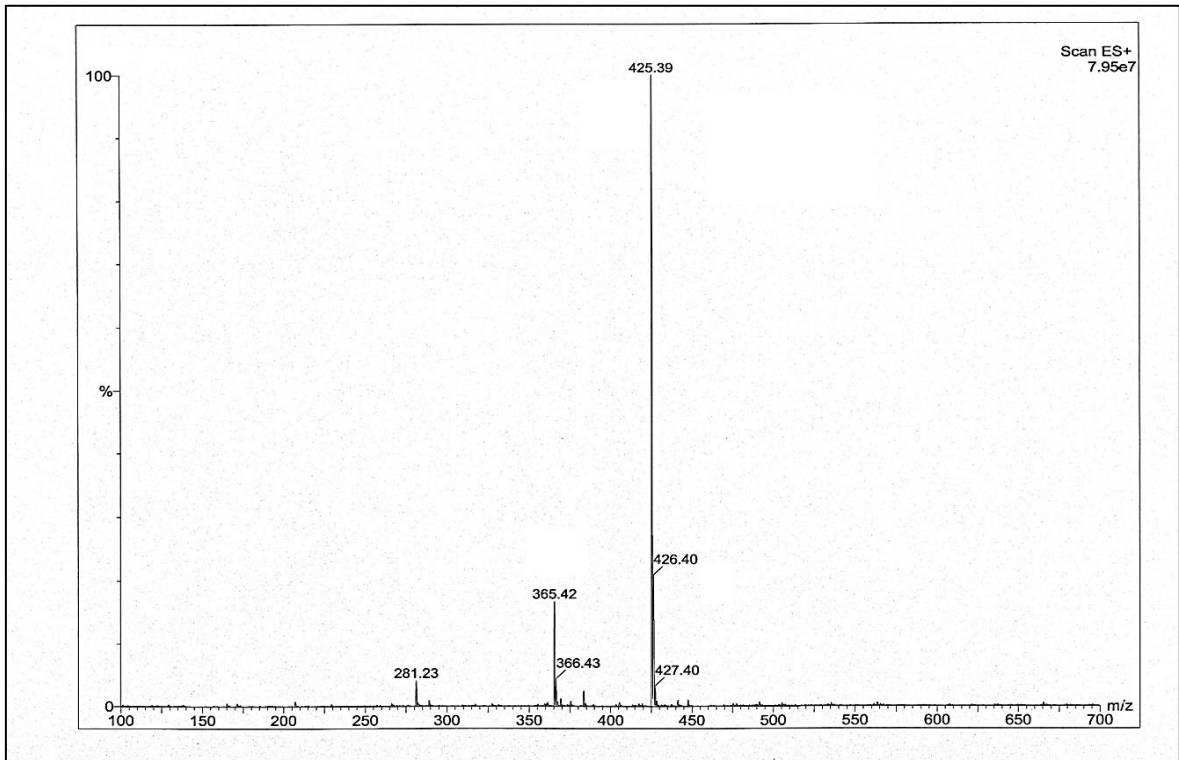
Ek Şekil 215. 109 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



Ek Şekil 216. 109 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)

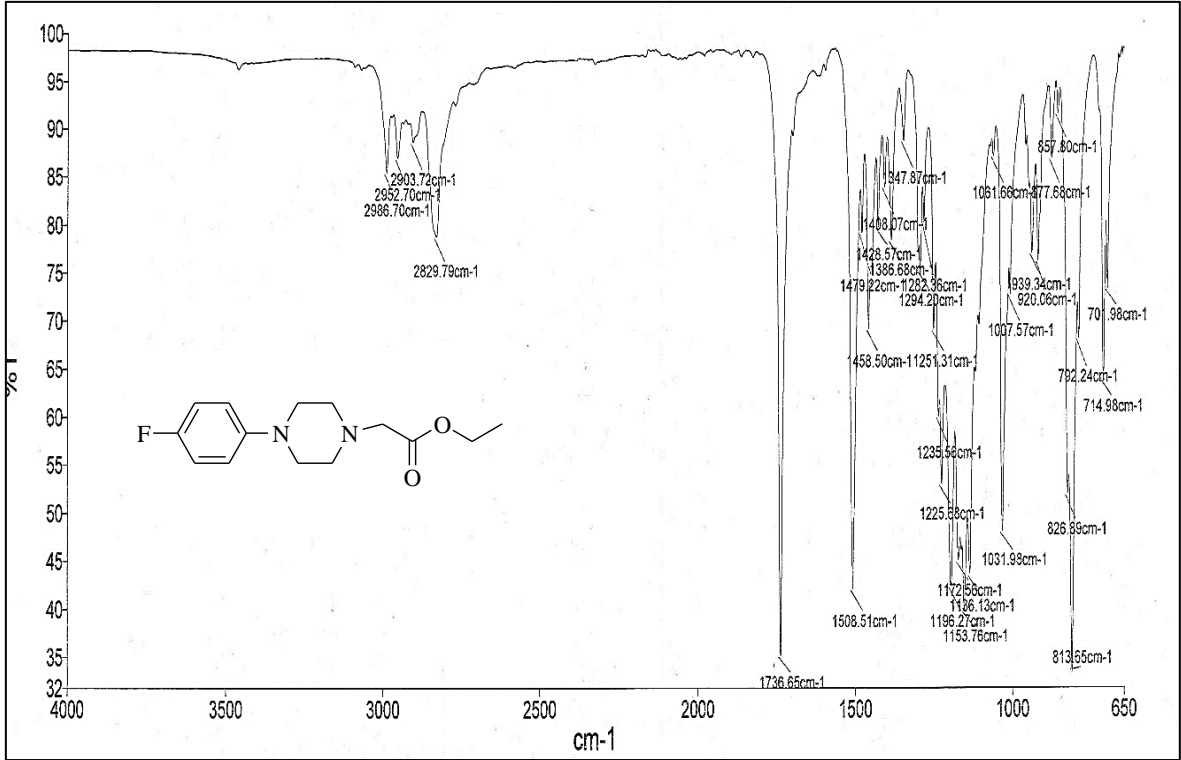


Ek Şekil 217. 109 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm)

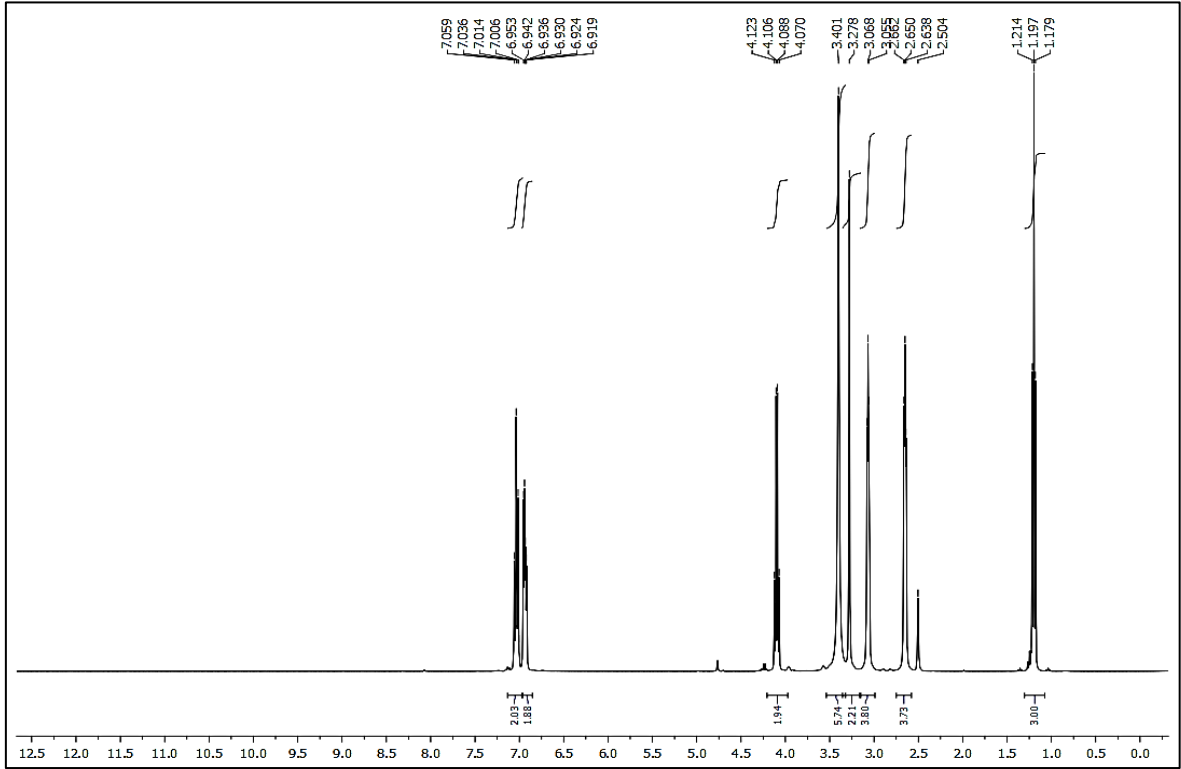


Ek Şekil 218. 109 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

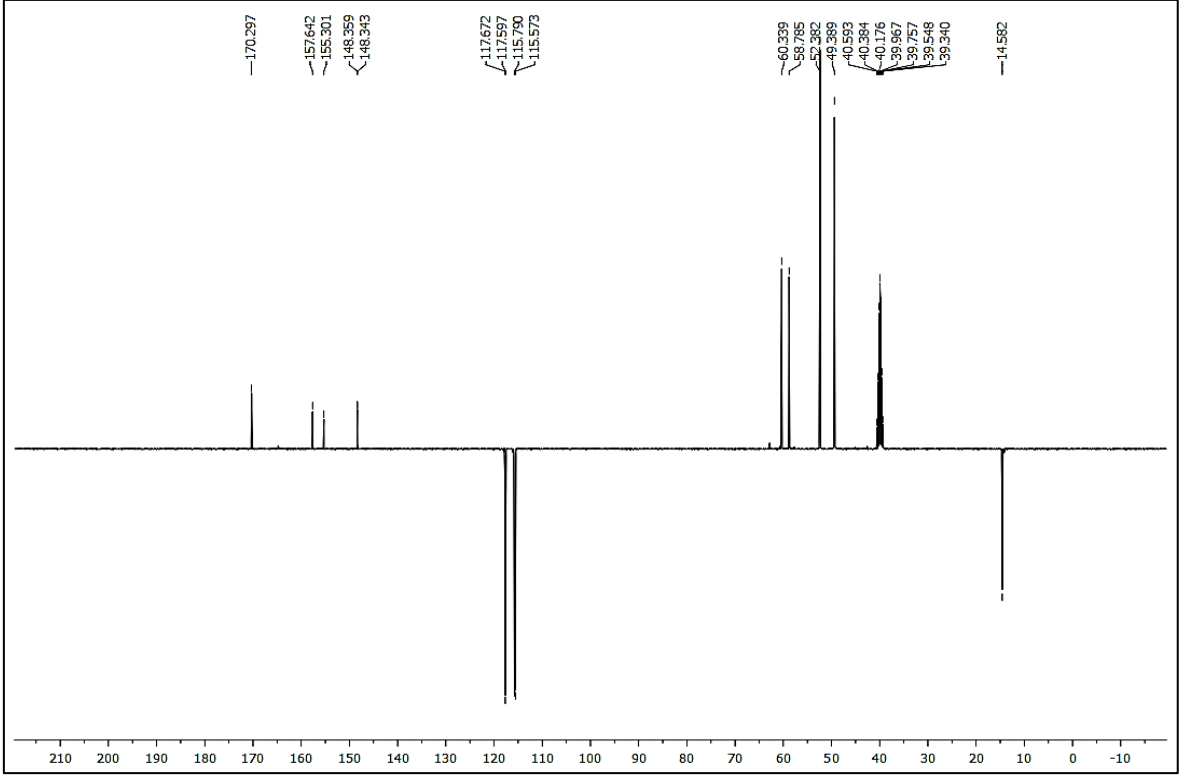




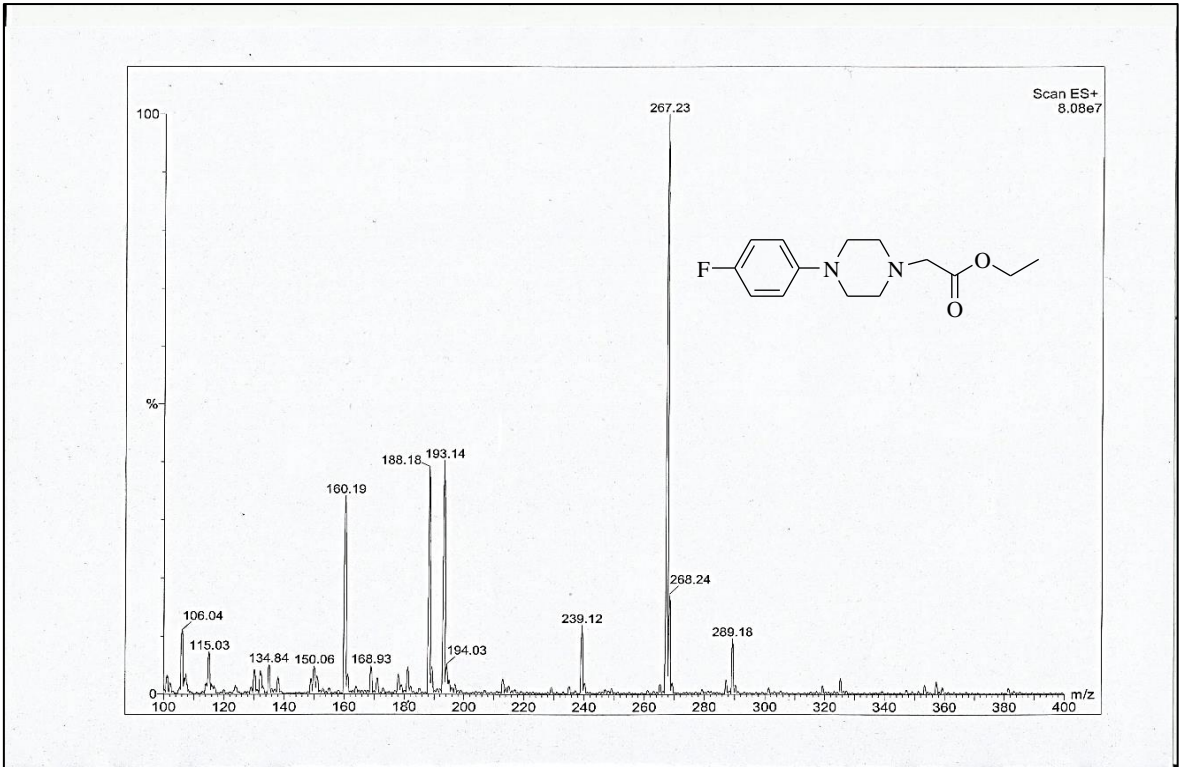
Ek Şekil 219. 110 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $v_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



Ek Şekil 220. 110 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)

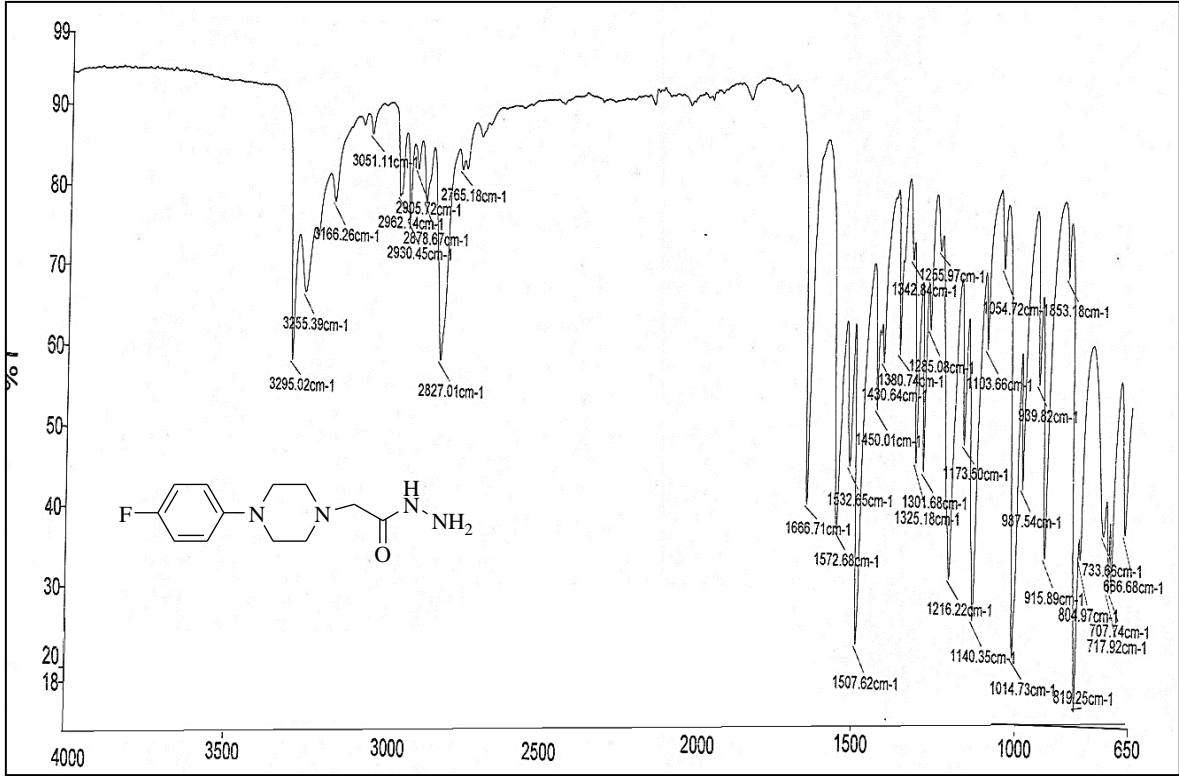


Ek Şekil 221. 110 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

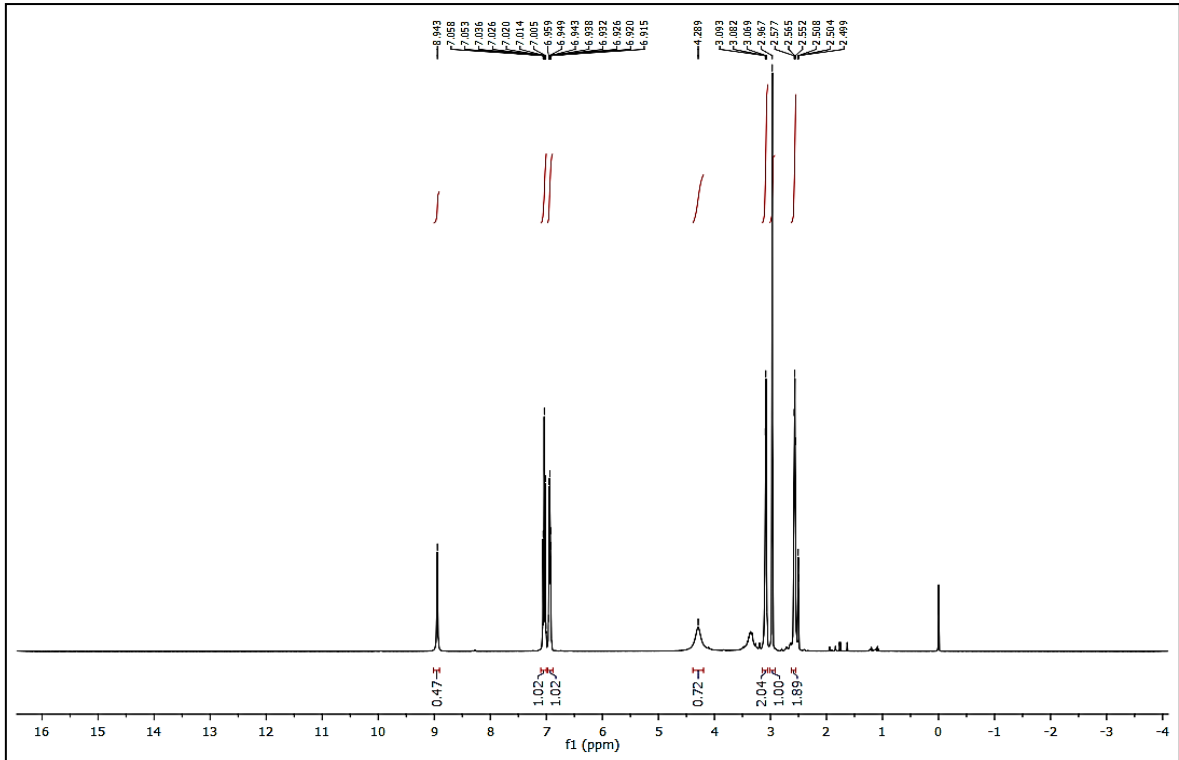


Ek Şekil 222. 110 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

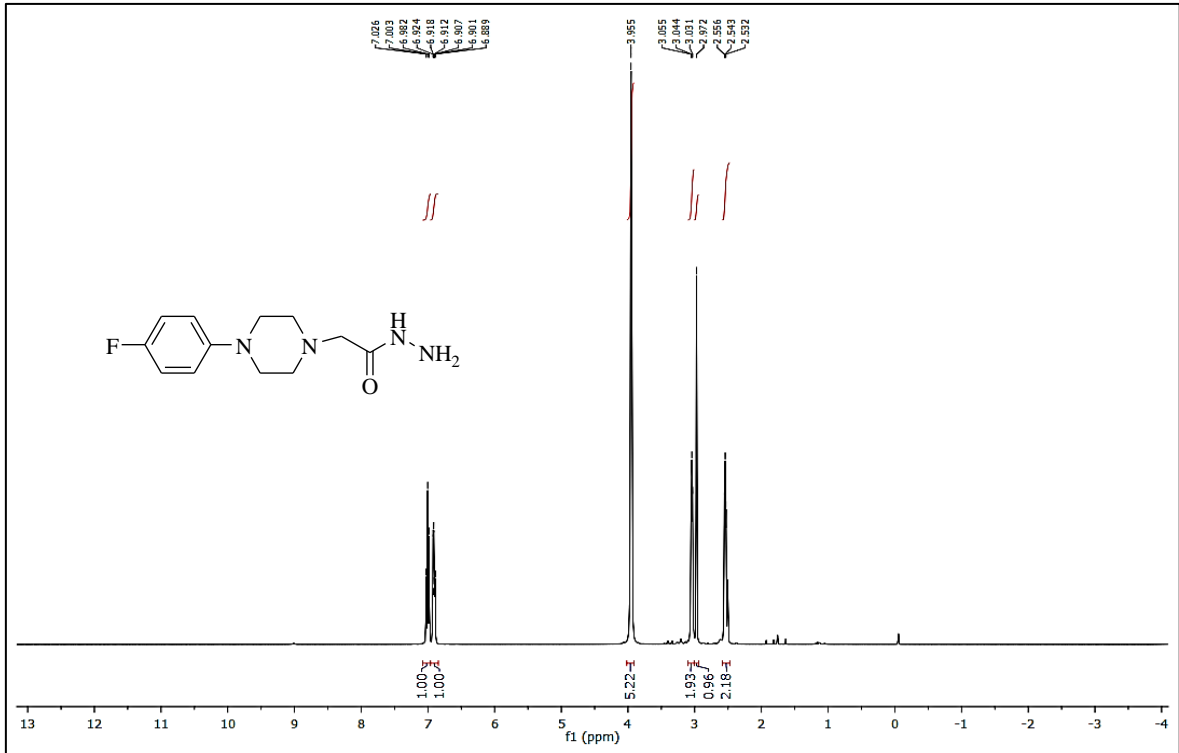




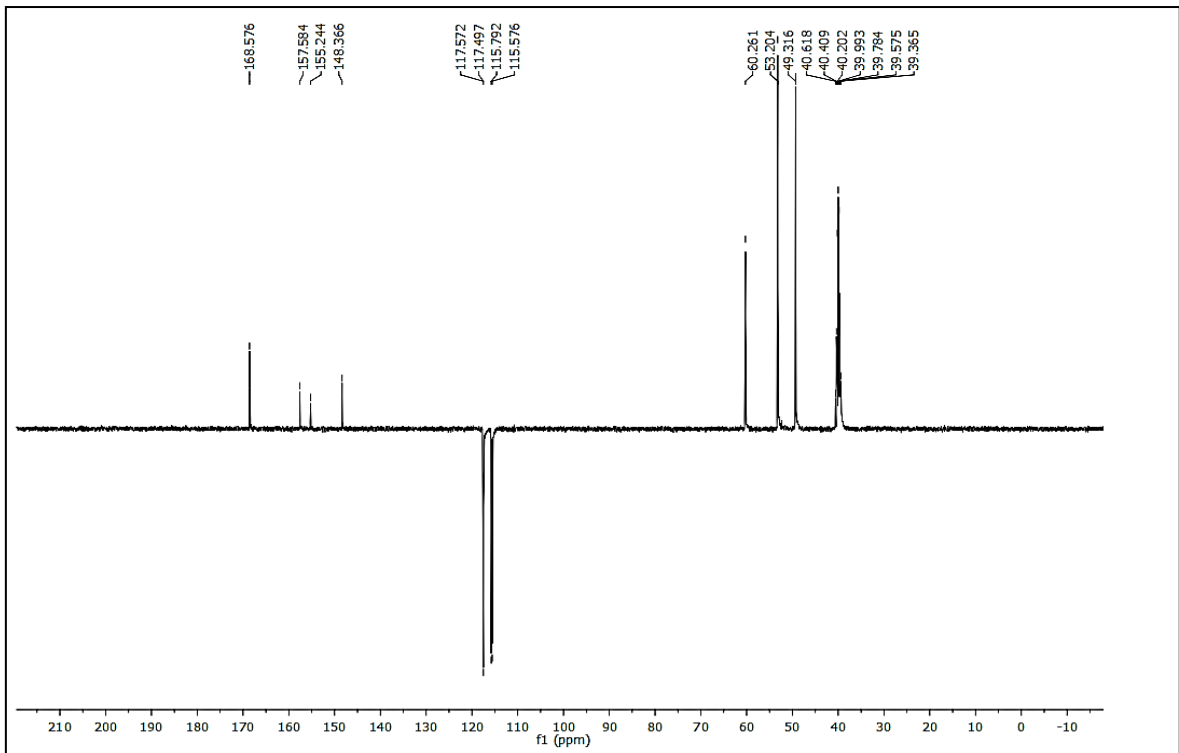
Ek Şekil 223. 111 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



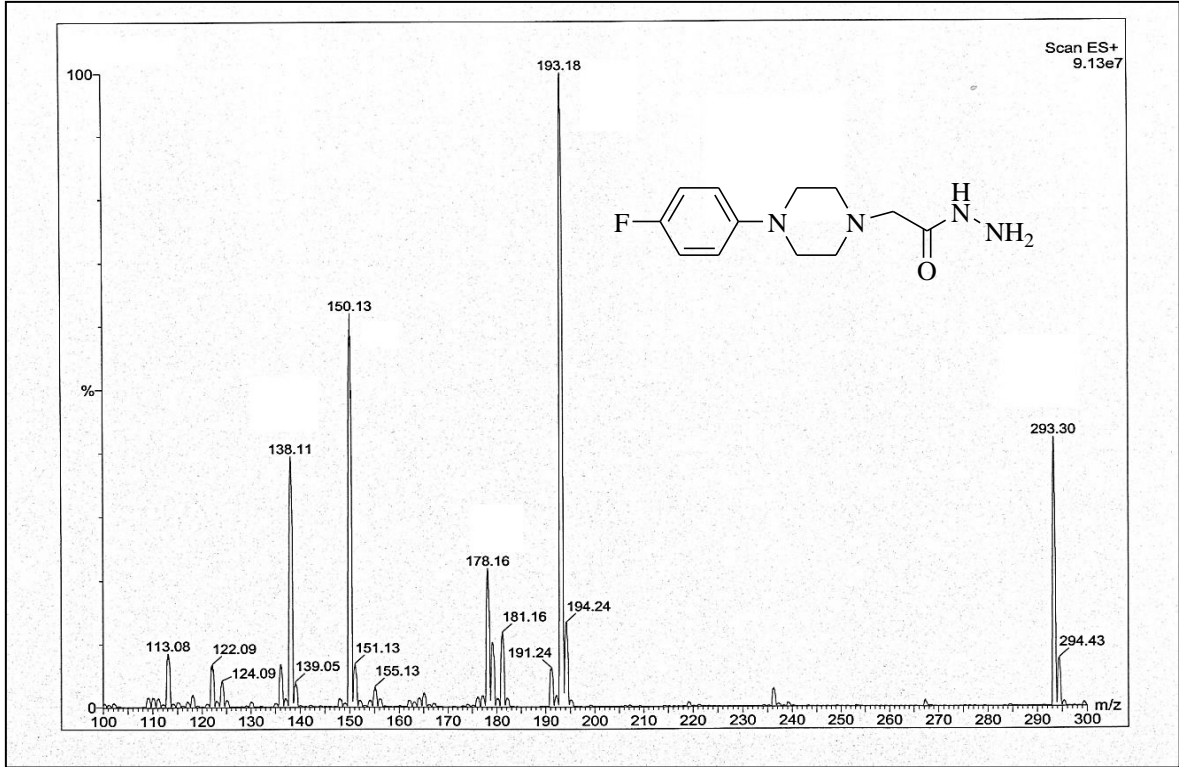
Ek Şekil 224. 111 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



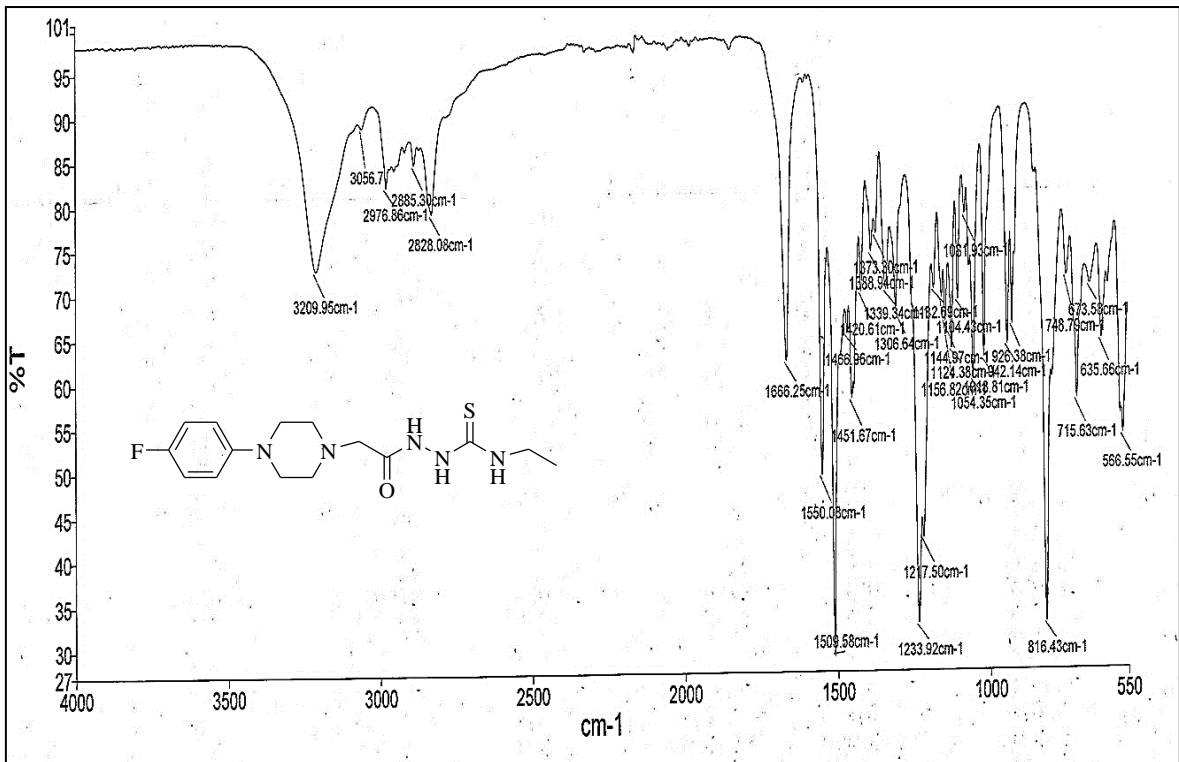
Ek Şekil 225. 111 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) Spektrumu (400 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm)

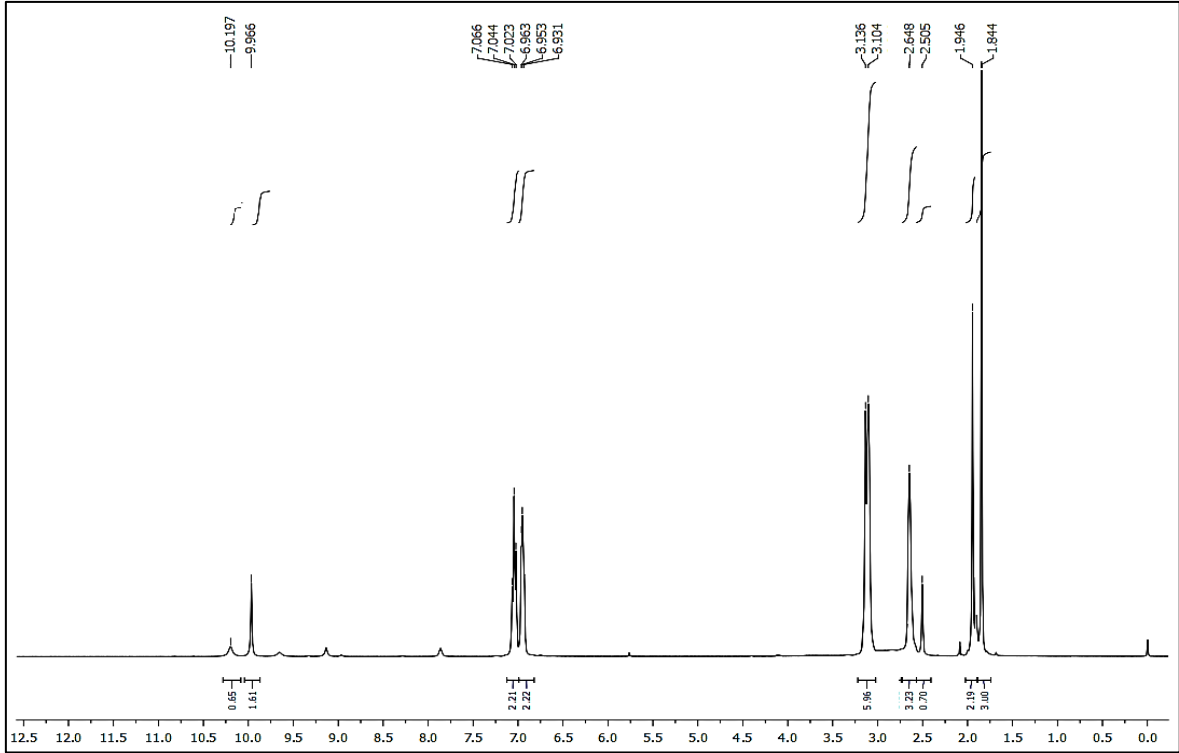


Ek Şekil 226. 111 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C NMR}$  (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm)

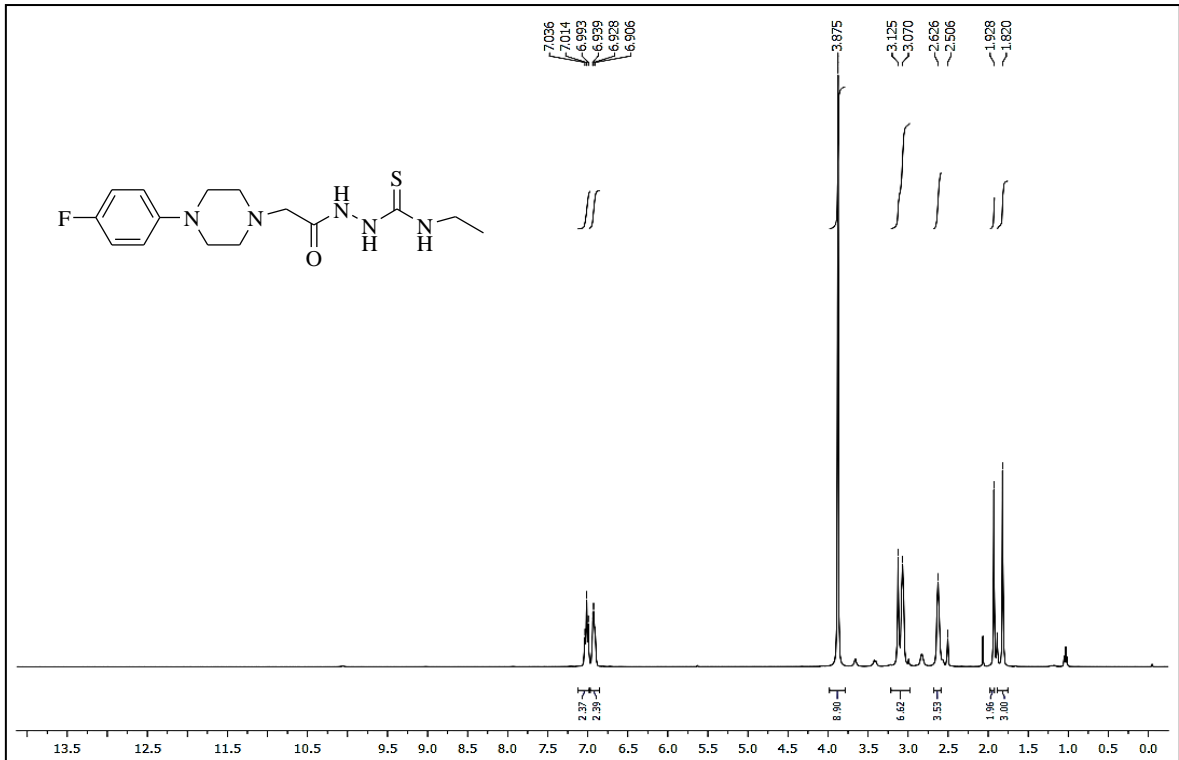


Ek Şekil 227. 111 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

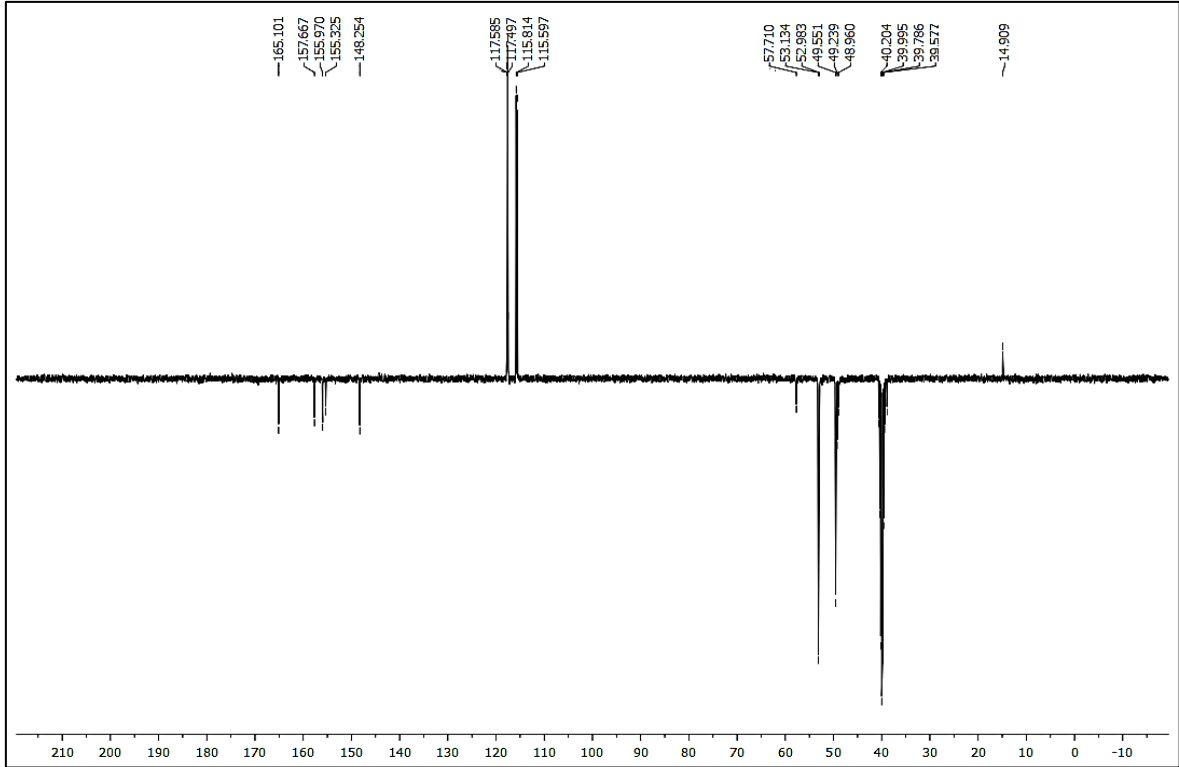
Ek Şekil 228. 112 Nolu Bileşiğin FT IR Spektromu ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ )



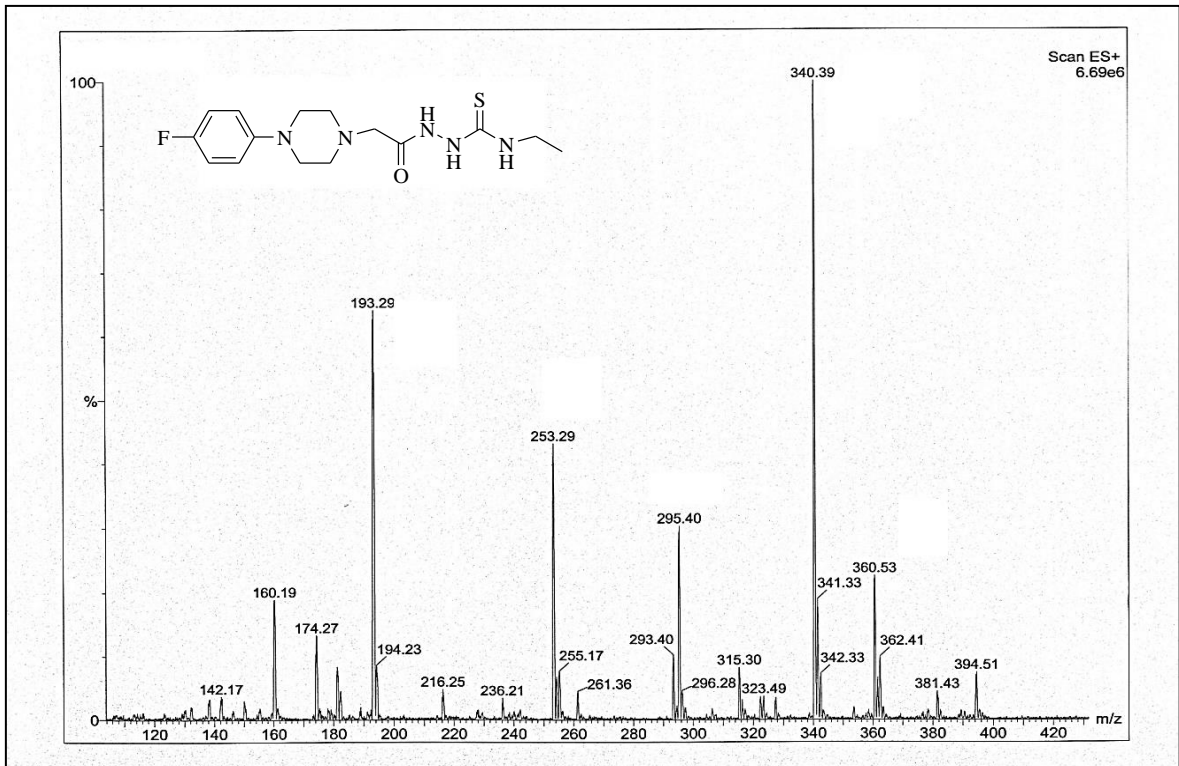
Ek Şekil 229. 112 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



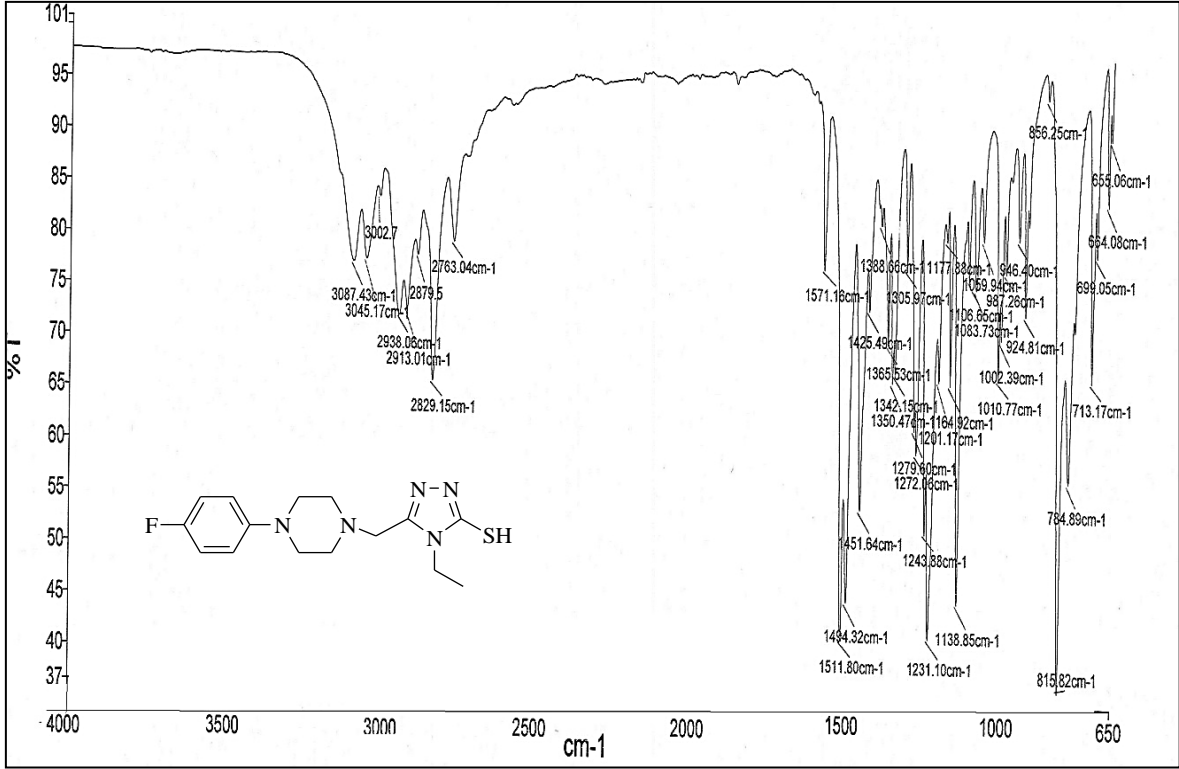
Ek Şekil 230. 112 Nolu Bileşiğin  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ ) Spektrumu (400 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



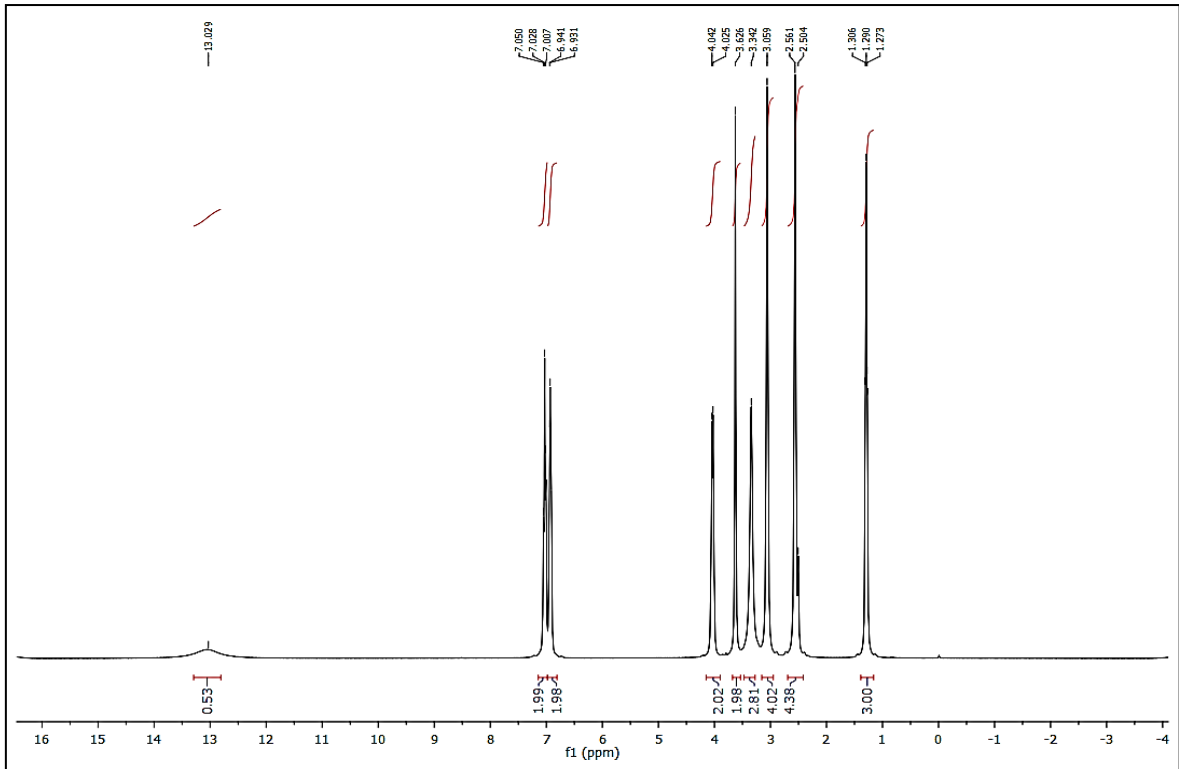
Ek Şekil 231. 112 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



Ek Şekil 232. 112 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

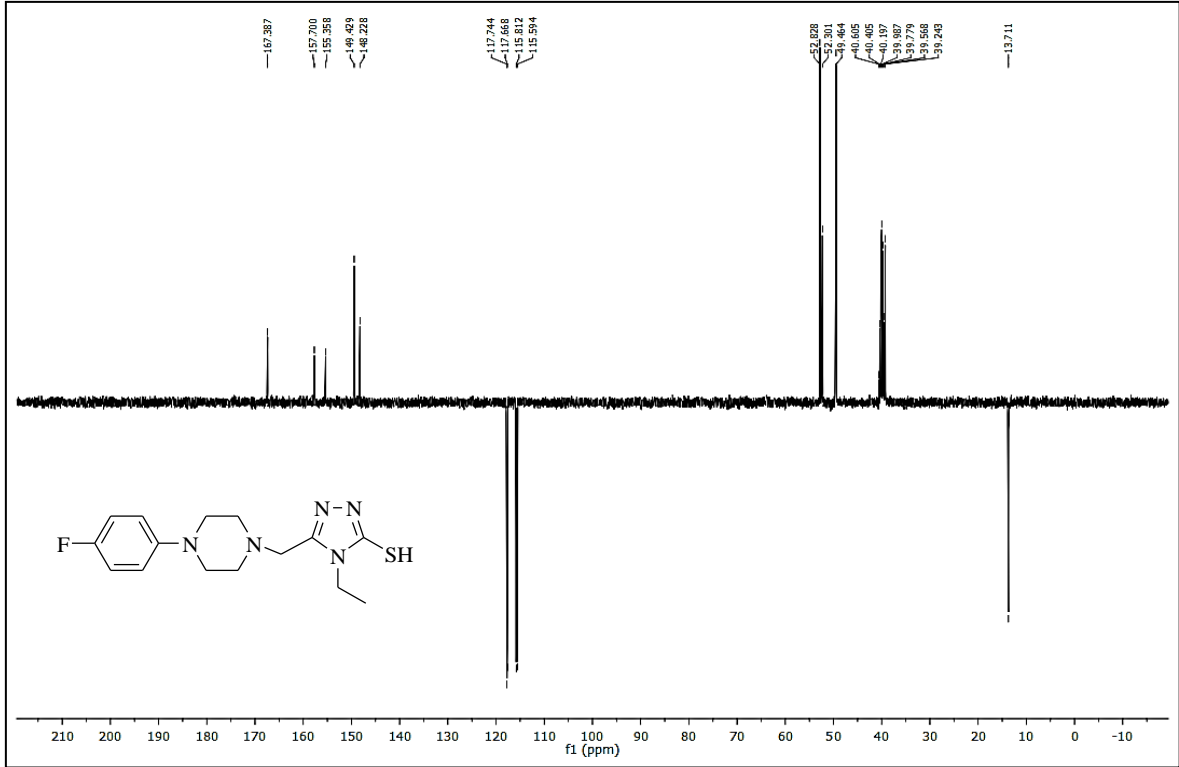


Ek Şekil 233. 113 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>)

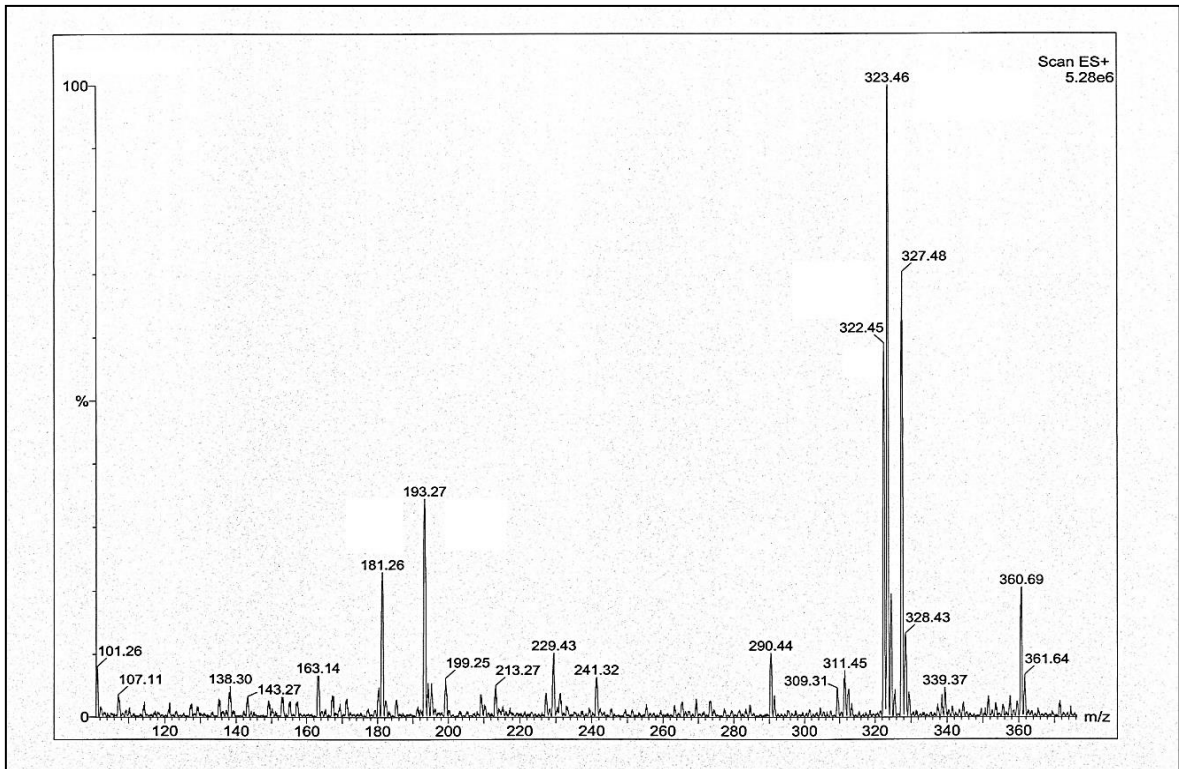


Ek Şekil 234. 113 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)

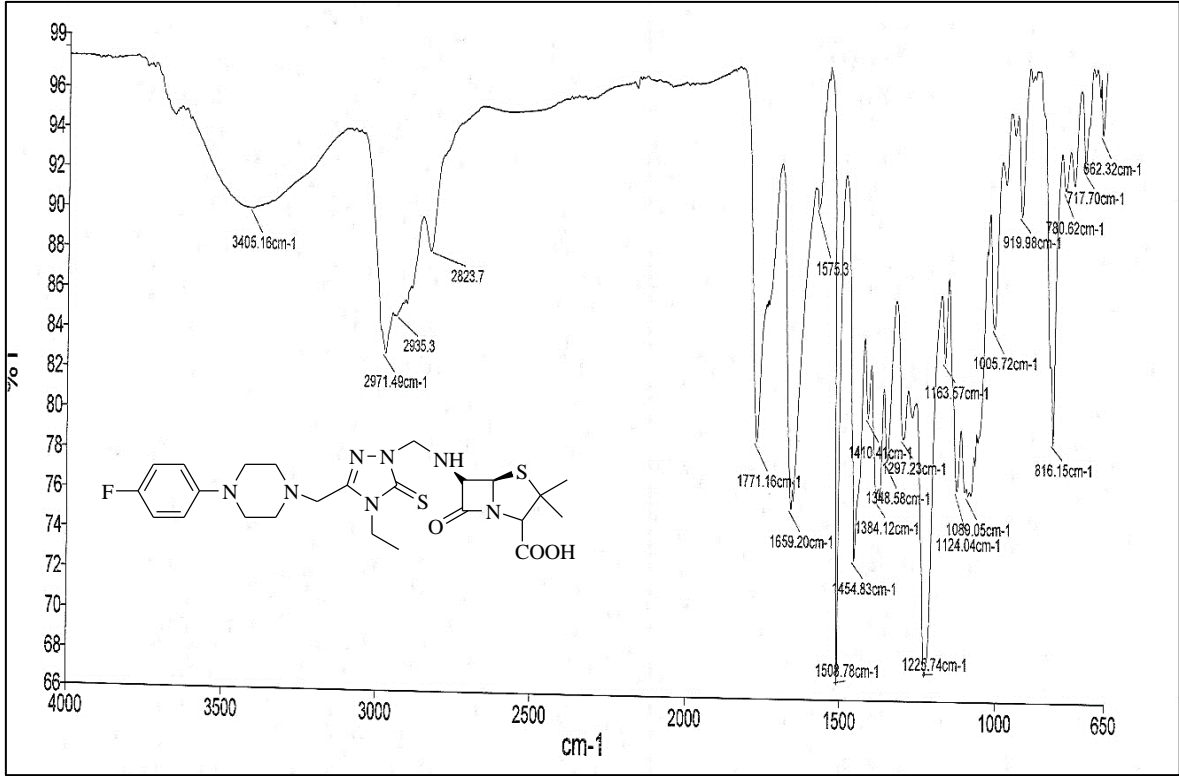




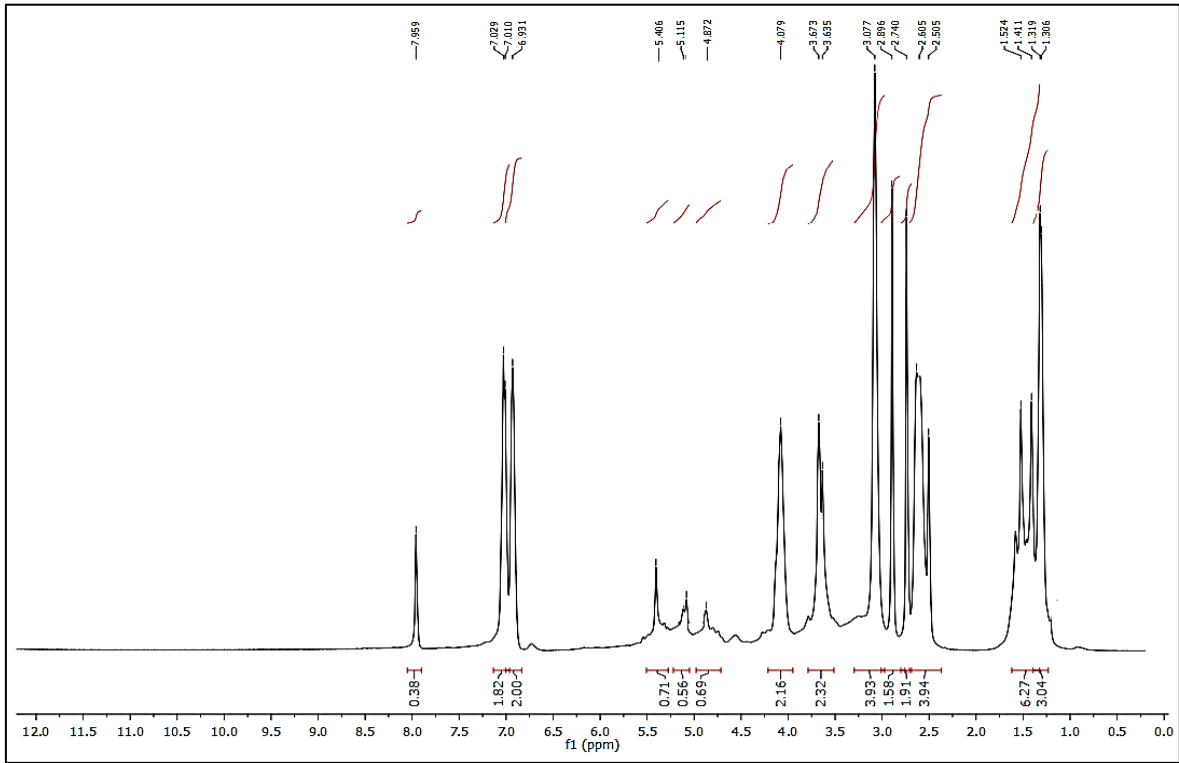
Ek Şekil 235. 113 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



Ek Şekil 236. 113 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

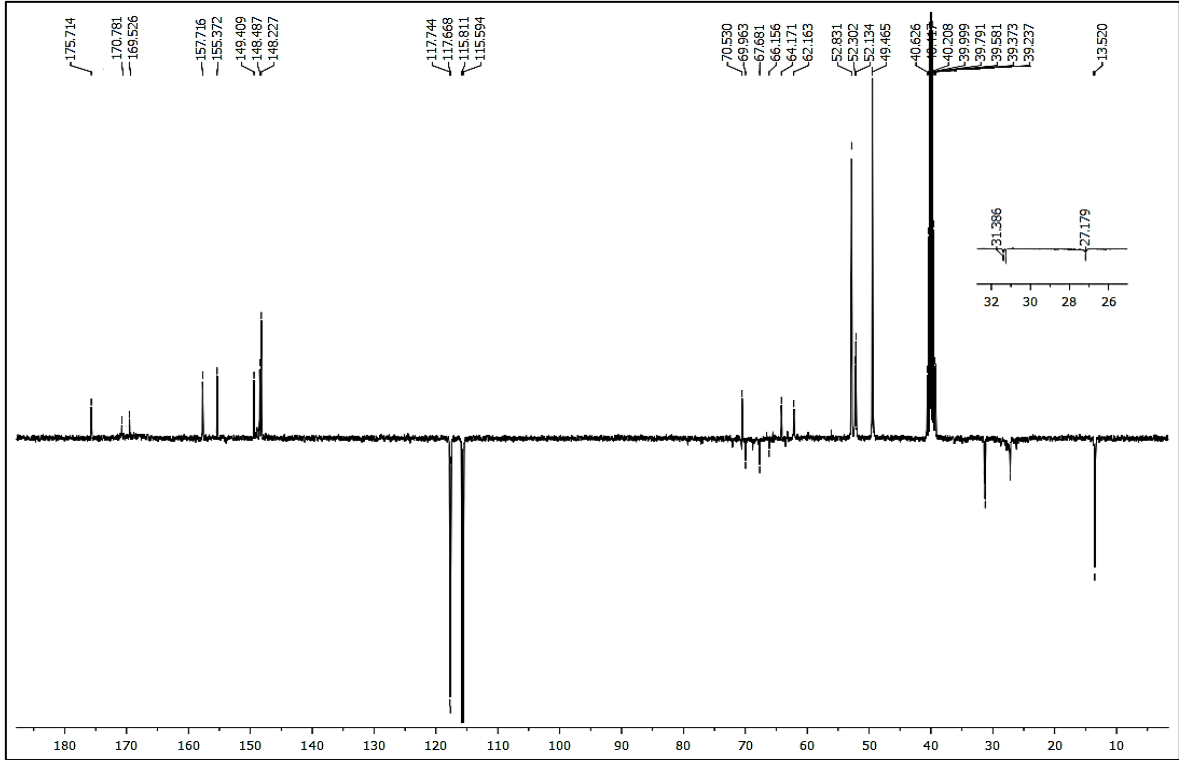


Ek Şekil 237. 114 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)

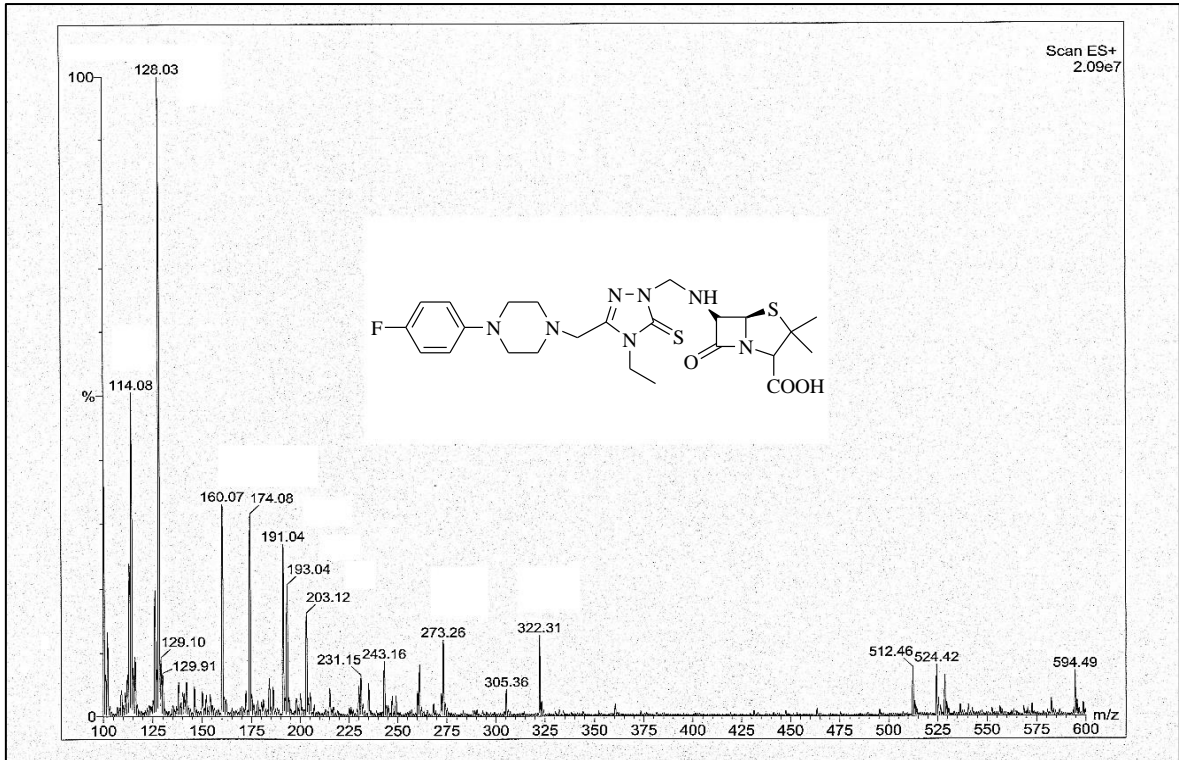


Ek Şekil 238. 114 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ ppm)

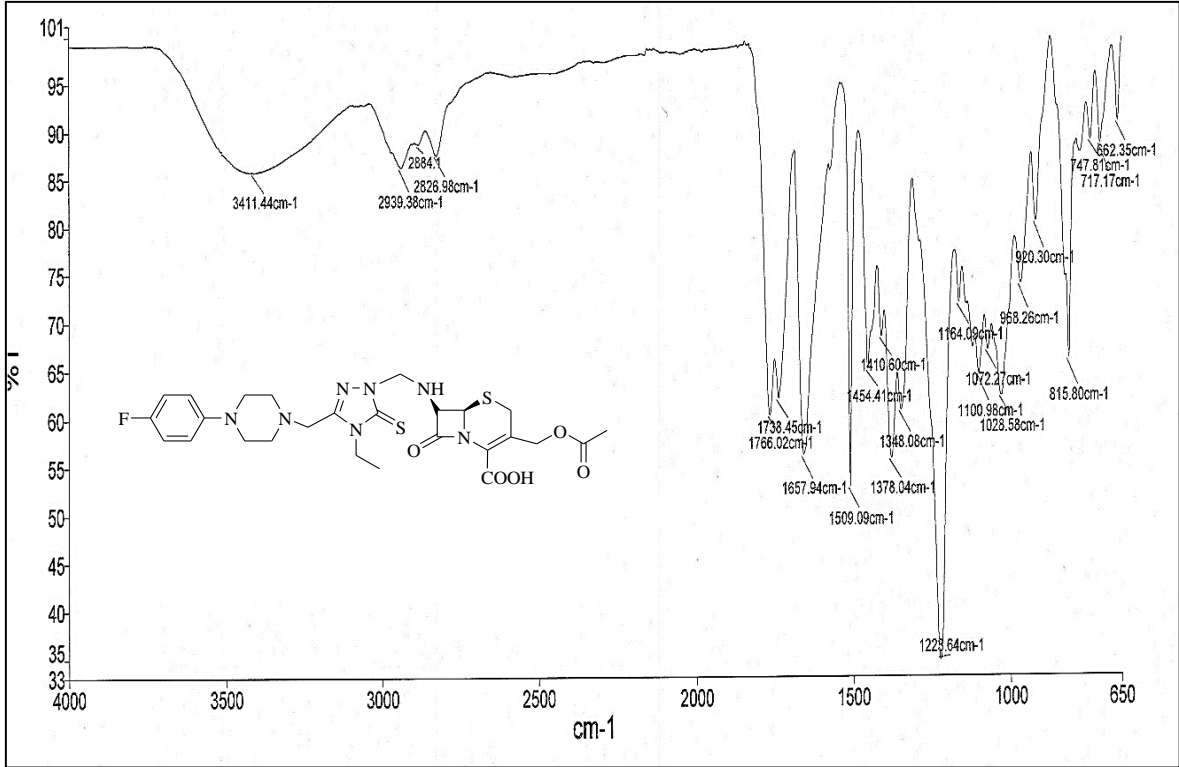




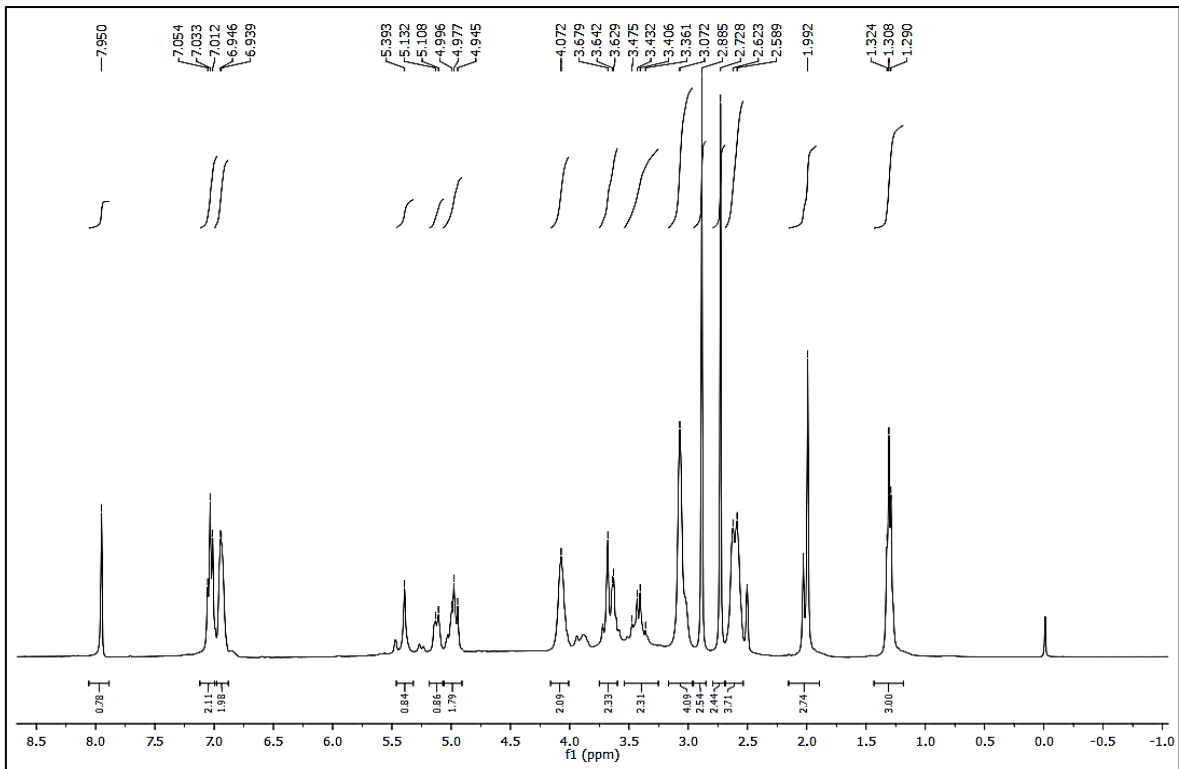
Ek Şekil 239. 114 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)



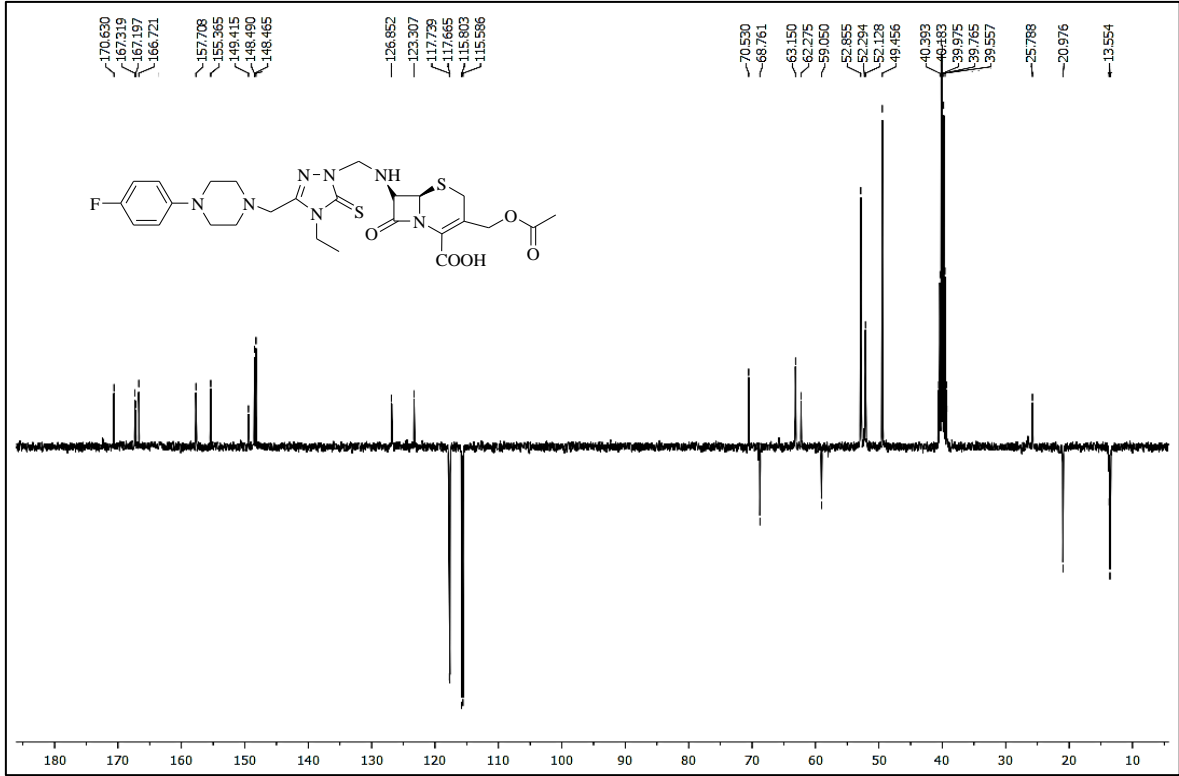
Ek Şekil 240. 114 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



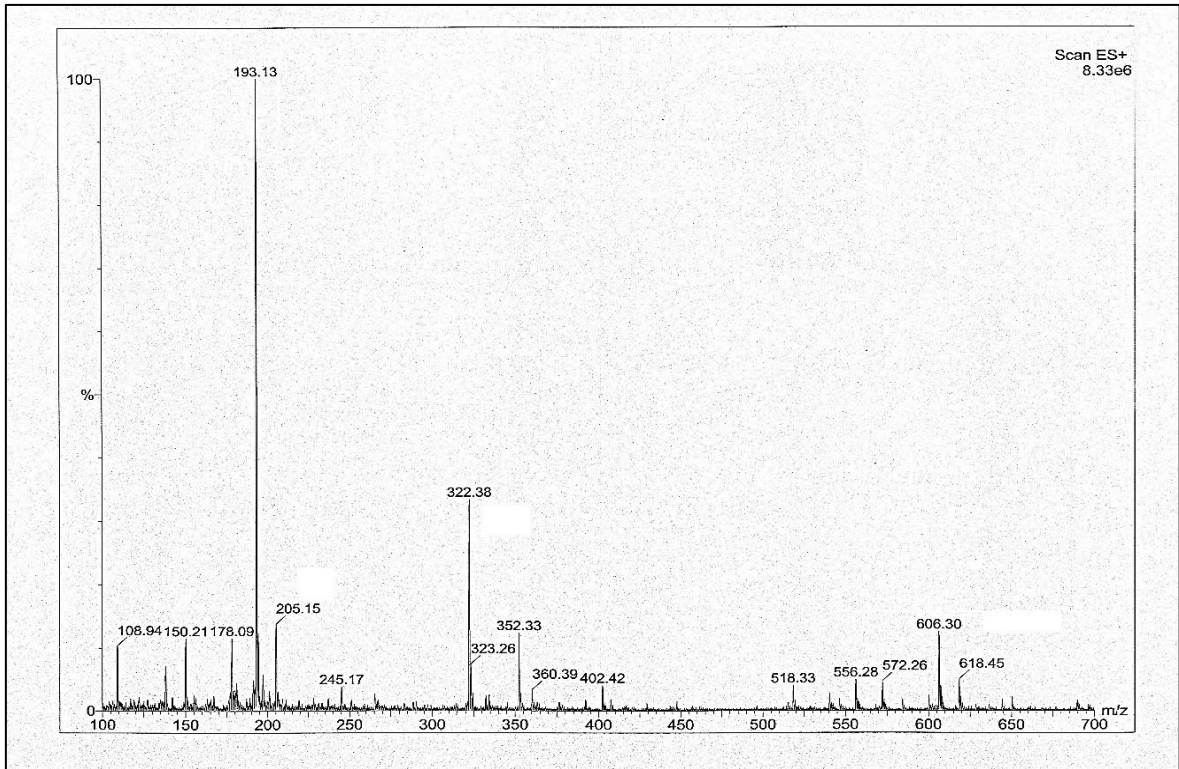
Ek Şekil 241. 115 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



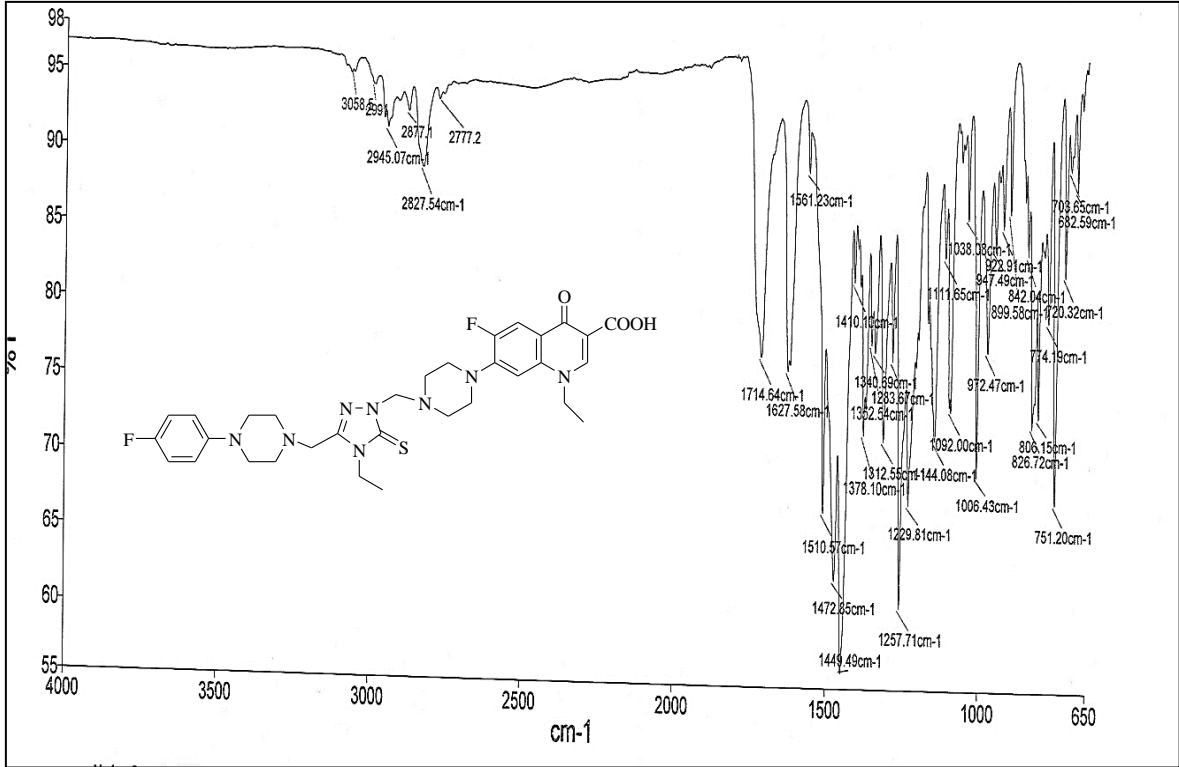
Ek Şekil 242. 115 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, δ ppm)



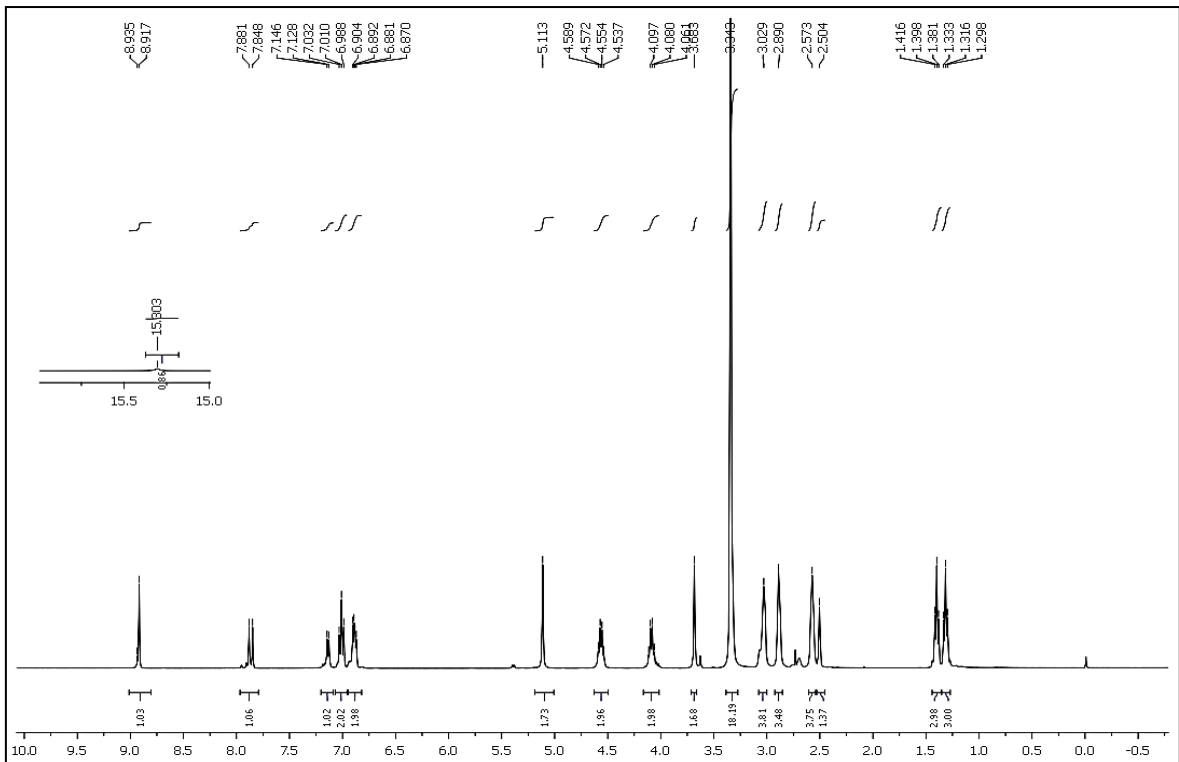
Ek Şekil 243. 115 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



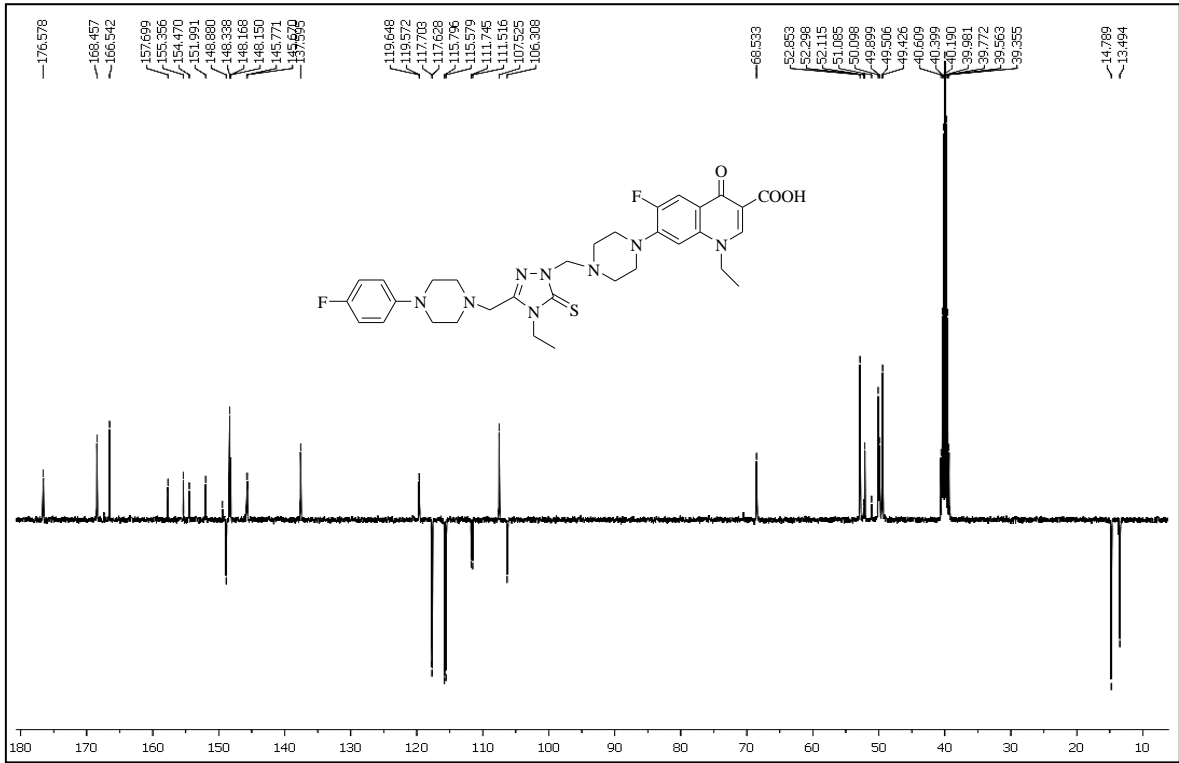
Ek Şekil 244. 115 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



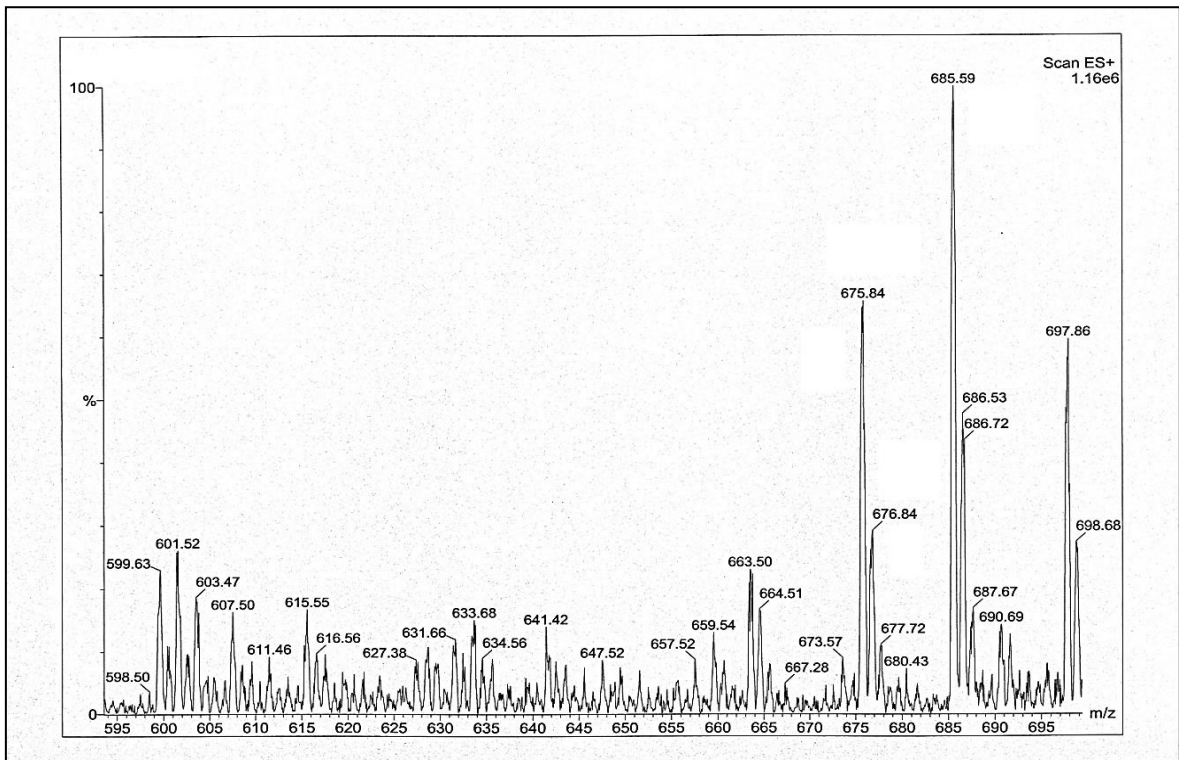
Ek Şekil 245. 116 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



Ek Şekil 246. 116 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, delta ppm)

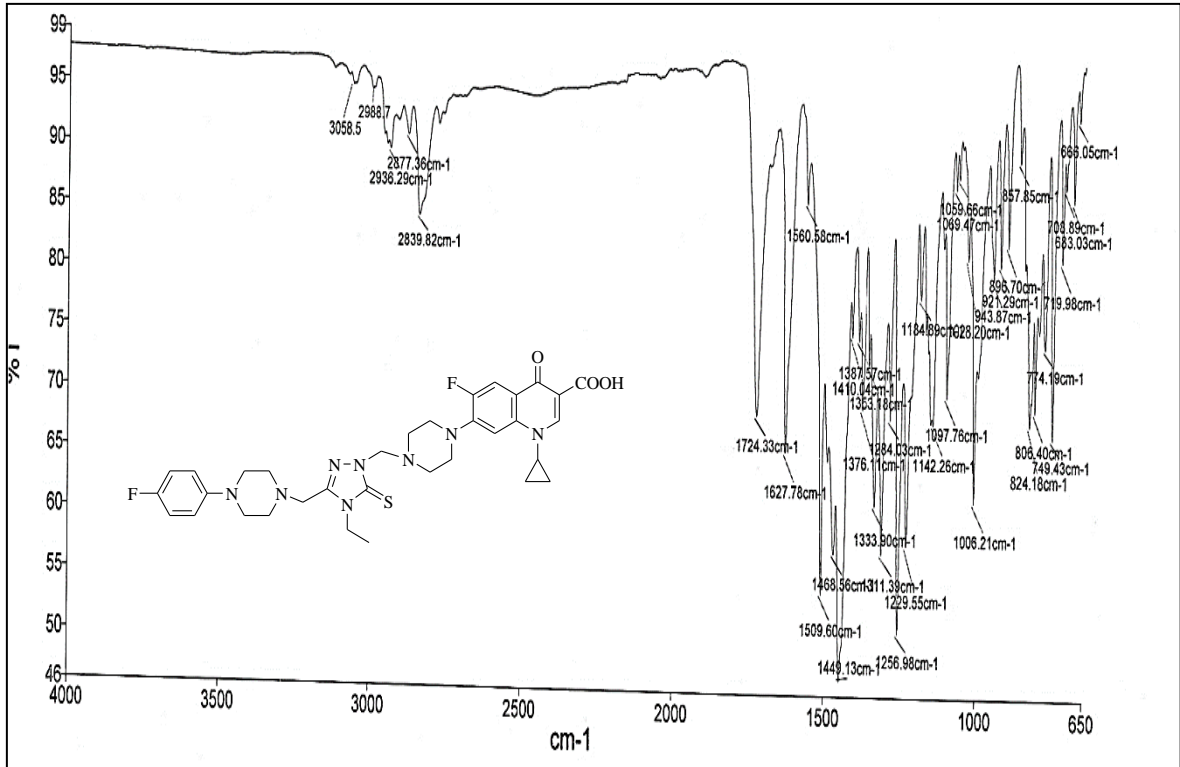


Ek Şekil 247. 116 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\delta$  ppm)

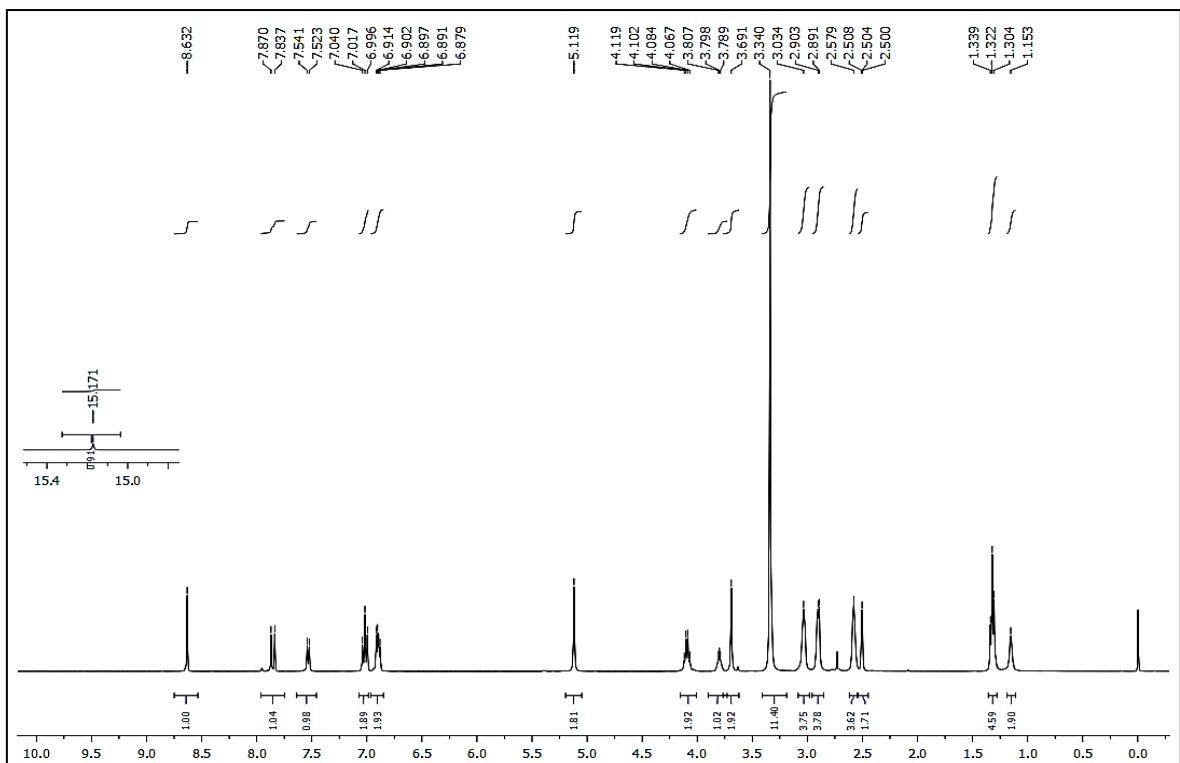


Ek Şekil 248. 116 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

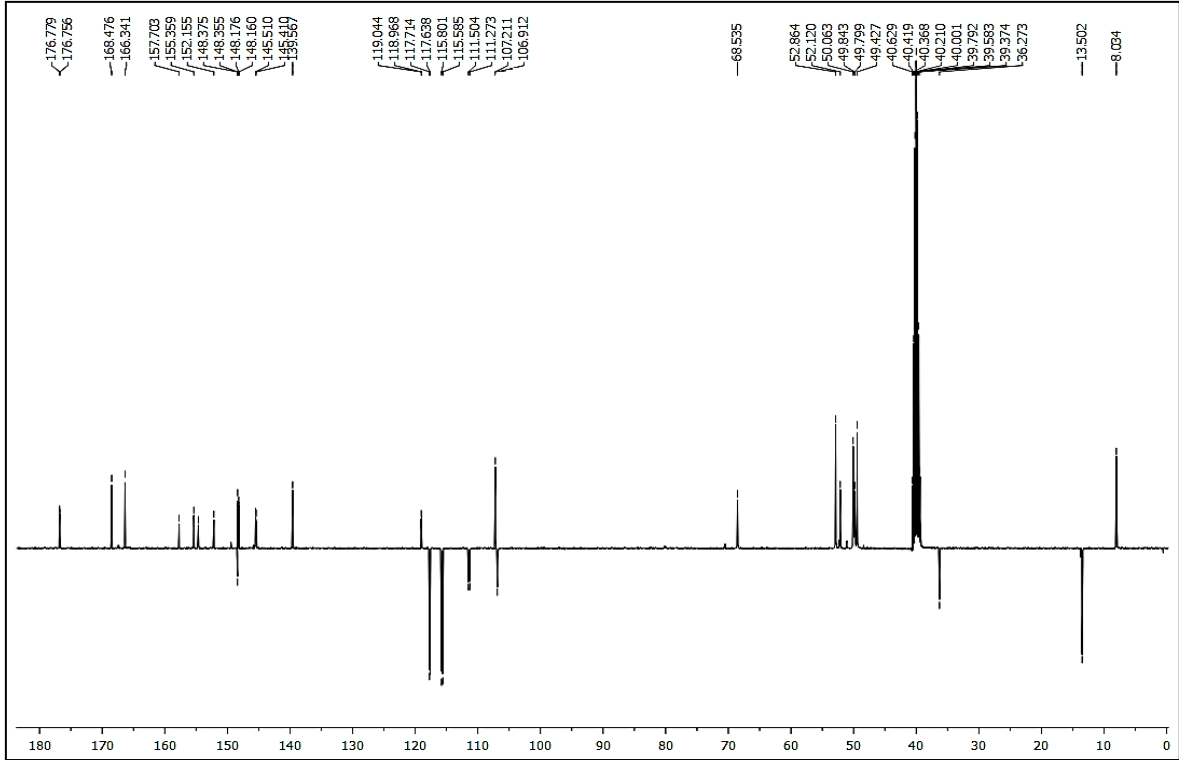




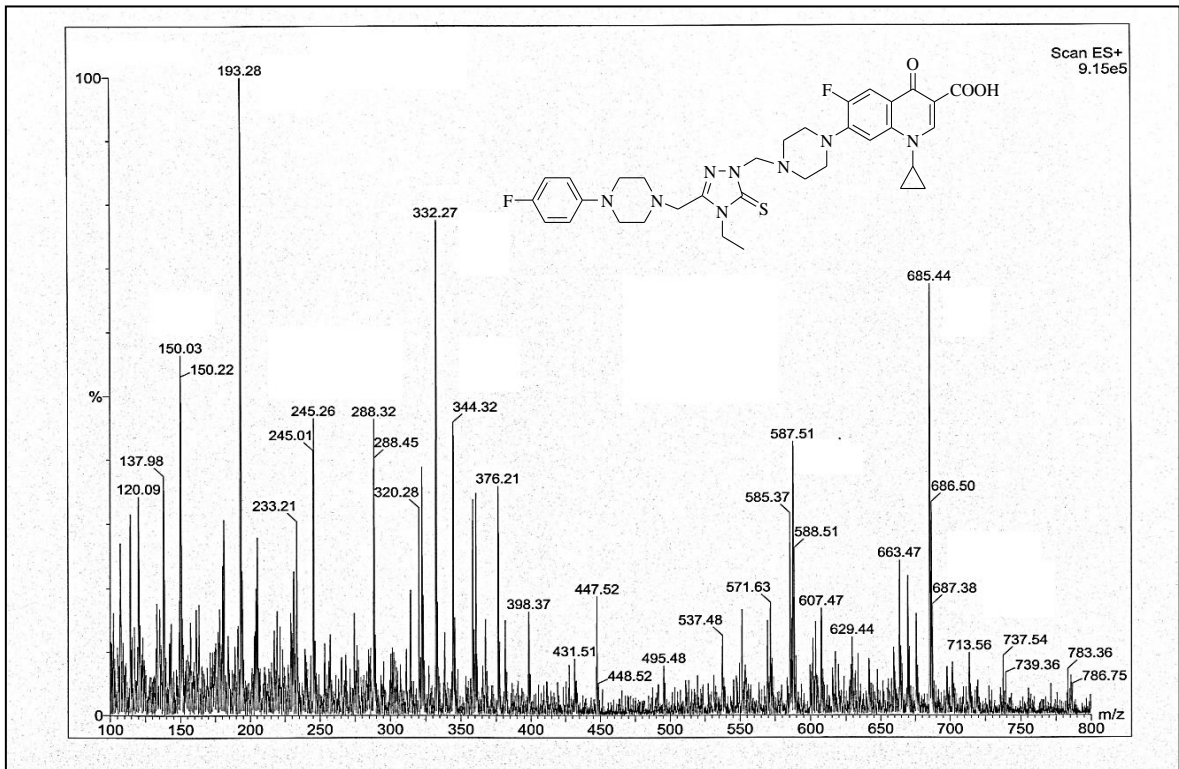
Ek Şekil 249. 117 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>)



Ek Şekil 250. 117 Nolu Bileşiğin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>, delta ppm)



Ek Şekil 251. 117 Nolu Bileşiğin  $^{13}\text{C}$  NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm)



Ek Şekil 252. 117 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

## ÖZGEÇMİŞ

13.05.1986 yılında Trabzonda doğdu. İlk ve Ortaöğrenimini Cudibey İlköğretim Okulun'da liseyi Trabzon Lisesinde tamamladı. 2008 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden Kimyager unvanı ile mezun oldu. Aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsün'de Tezli Yüksek Lisans eğitimini başlayıp 2011 yılında eğitimini başarıyla tamamladı. 2011 yılında K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya alanında doktora öğrenimine başlayan Serap BAŞOĞLU iyi derecede İngilizce bilmektedir.

## YAYINLANMIŞ MAKALELER

1. Serap Basoglu, Serdar Ulker, Sengul Alpay-Karaoglu, Neslihan Demirbas, Microwave-assisted synthesis of some hybrid molecules containing penicillanic acid or cephalosporanic acid moieties and investigation of their biological activities, Med Chem Res., 23 (2014) 3128–3143.
2. Serap Basoglu, Ahmet Demirbas, Serdar Ulker, Sengul Alpay-Karaoglu, Neslihan Demirbas, Design, synthesis and biological activities of some 7-aminocephalosporanic acid derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 69 (2013) 622-631.