

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**POTANSİYEL ANTİMİKROBİYAL BİLEŞİKLER OLARAK FLOROKİNOLON
ANTİBİYOTİKLERİNİN YENİ ANALOGLARININ SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager İrem ŞEN

**ŞUBAT 2019
TRABZON**



KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünce

Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : / /

Tezin Savunma Tarihi : / /

Tez Danışmanı :

Trabzon

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Kimya Anabilim Dalında
İrem ŞEN Tarafından Hazırlanan**

**POTANSİYEL ANTİMİKROBİYAL BİLEŞİKLER OLARAK FLOROKİNOLON
ANTİBİYOTİKLERİNİN YENİ ANALOGLARININ SENTEZİ**

başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 15/ 01 / 2019 gün ve 1787 sayılı
kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ

Üye : Doç. Dr. Yasemin ÜNVER

Üye : Doç. Dr. Şule CEYLAN

A. Demirbaş
Y. Ünver
Ş. Ceylan

Prof. Dr. Asim KADIOĞLU
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

FDH-2017-6740 no'lu proje tarafından desteklenen bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Tez konusunu belirleyip, çalışmalarım sırasında karşılaştığım bütün problemlerin aşılmasında beni yönlendirip her türlü desteği ve imkânı sağlayan, değerli bilgilerinden yararlandığım, danışman hocam Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım aynı zamanda manevi desteklerini de eksik etmeyen hocalarım, Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ ve Doç. Dr. Hacer BAYRAK'a, maddelerimizin biyolojik aktivite çalışmalarını yapan Yüksek Kimyager Yakup ŞİRİN'e teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında her aşamada benimle ilgilenip manevi desteğini esirgemeyen değerli hocam Dr. Serap BAŞOĞLU ÖZDEMİR'e teşekkür ederim. Aynı zamanda her türlü yardım ve desteklerinden ötürü değerli grup arkadaşlarım, Dr. Yıldız UYGUN CEBECİ, Dr. Arif MERMER, Ebru TAFLAN'a teşekkür ederim.

Ayrıca laboratuvar çalışmalarım boyunca sonsuz yardım ve desteğini esirgemeyip fedakarlık gösteren değerli arkadaşım Yüksek Kimyager Ergün GÜLTEKİN'e teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında her türlü sabrı gösterip manevi desteğini esirgemeyen değerli yol arkadaşım Basri İŞÇİ'ye çok teşekkür ediyorum.

Hayatımın ve çalışmalarımın her evresinde kilometrelerce uzaktan dahi yanımda olmayı başarabilen ömrümün en güzel hediyesi olan sevgili aileme teşekkür'ü borç bilirim.

İrem ŞEN
Trabzon 2019

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Potansiyel Antimikrobiale Bileşikler Olarak Florokinolon Antibiyotiklerinin Yeni Analoglarının Sentezi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ’ın sorumluluğunda tamamladığımı, içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada kullanılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ediyorum. 08.02.2019

İrem ŞEN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ	IV
İÇİNDEKİLER	V
ÖZET	VIII
SUMMARY	IX
TABLolar DİZİNİ	X
KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ	XI
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR	22
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR	28
3.1. 3-Kloro-4-floroanilin'den Başlanarak Yapılan Sentezler	28
3.1.1. Dietil 2-[(3-kloro-4-florofenilamino)metilen]malonat (96)	28
3.1.2. Etil 7-kloro-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolon-3-karboksilat (97)	28
3.1.3. Etil-1-(2,4-diklorobenzil)-7-kloro-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolon-3-karboksilat (98)	29
3.1.4. 1-(2,4-Diklorobenzil)-7-kloro-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolon-3-karbohidrazit (99)	30
3.1.5. Etil-7-kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolon-3-karboksilat (100).....	31
3.1.6. 7-Kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolon-3-karbohidrazit (101)	31
3.1.7. <i>N</i> -Benzil-2- {[7-kloro-1-(2,4-diklorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il]karbonil}hidrazinkarbotiyoamid (102)	32
3.1.8. 2- {[7-Kloro-1-(2,4-diklorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-	

	dihidrokinolin-3-il]karbonil}- <i>N</i> -fenilhidrazinkarbotiyoamid(103)..	33
3.1.9.	<i>N</i> -Benzil-2- {[7-kloro-1-(2,4-diklorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il]karbonil} hidrazinkarboksamid(104)	34
3.1.10.	2- {[7-Kloro-1-(2,4-diklorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il]karbonil} - <i>N</i> -fenilhidrazinkarboksamid(105)...	35
3.1.11.	2- {[7-Kloro-1-(2,4-diklorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il]karbonil} - <i>N</i> -(4-nitrofenil) hidrazinkarboksamid (106)	36
3.1.12.	2- {[7-Kloro-1-(2,4-diklorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il] karbonil} - <i>N</i> -(4-metilfenil) hidrazinkarboksamid (107)	37
3.1.13.	<i>N</i> -Benzil-2-[(7-kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]hidrazinkarbotiyoamid(108)	38
3.1.14.	2-[(7-Kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il) karbonil]- <i>N</i> -fenilhidrazinkarbotiyoamid(109)	39
3.1.15.	1-(2,4-Diklorobenzil)-3-(4-benzil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-7-kloro-6-florokinolin-4(1 <i>H</i>)-on (110)	40
3.1.16.	3-(4-Benzil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-7-kloro-6-floro-1-metilkinolin-4(1 <i>H</i>)-on (111)	41
3.1.17.	1-(2,4-Diklorobenzil)-3-(4-benzil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)-7-kloro-6-florokinolin-4(1 <i>H</i>)-on (112).....	42
3.1.18.	7-Kloro-6-floro-1-metil-3-(4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)kinolin-4(1 <i>H</i>)-on (113)	42
3.1.19.	1-(2,4-Diklorobenzil)-7-kloro-6-floro-3-(4-(4-nitrofenil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)kinolin-4(1 <i>H</i>)-on(114)...	43
3.1.20.	1-(2,4-Diklorobenzil)-7-kloro-6-floro-3-(4-(4-nitrofenil)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)kinolin-4(1 <i>H</i>)-on(115)...	44
3.1.21.	(4-((4-Benzil-3-(7-kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil) piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolon-3-karboksilik asit (116)	45
3.1.22.	7-(4-((4-Benzil-3-(7-kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)	

	metil)piperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolon-3-karboksilik asit (117)	46
3.1.23.	7-(4-((3-(1-(2,4-Diklorobenzil)-7-kloro-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolon-3-karboksilik asit (118)	47
3.1.24.	7-(4-((3-(7-Kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolon-3-karboksilik asit (119).....	48
3.1.25.	7-(4-((3-(1-(2,4-Diklorobenzil)-7-kloro-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolon-3-karboksilik asit (120)	49
3.1.26.	7-(4-((3-(7-Kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolon-3-karboksilik asit (121)	50
3.2.	Biyolojik Aktivite	51
3.2.1.	Antioksidan Aktivitelerinin Belirlenmesi	51
3.2.2.	Asetilkolinesteraz Aktivitelerinin Belirlenmesi	52
3.2.3.	Anti Üreaz Aktivitelerinin Belirlenmesi	53
4.	TARTIŞMA VE SONUÇ	58
4.1.	Sentez	58
5.	ÖNERİLER	63
6.	KAYNAKLAR	64
7.	EKLER	75

ÖZGEÇMİŞ

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

POTANSİYEL ANTİMİKROBİYAL BİLEŞİKLER OLARAK FLOROKİNOLON
ANTİBİYOTİKLERİNİN YENİ ANALOGLARININ SENTEZİ

İrem ŞEN

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ
2019, 74 Sayfa, 48 Sayfa Ek

Bu çalışmanın ilk aşamasında 3-kloro-4-floroanilin bileşiği dietil etoksimetilen malonat ve ardından difenileter ile muamelesi sonucu antimikrobiyal aktivitesi oldukça yüksek olan kinolon bileşiği geleneksel yöntemlerle ve monomod mikrodalga sentez reaktöründe kapalı sistemde basınç kontrolü ışınlandırılarak elde edilmiştir. Elde edilen kinolon çeşitlendirilmek suretiyle ilk olarak 2,4-diklorobenzen ve iyodometan reaktifleri ile etkileştirilip oluşan iki farklı bileşik de hidrazin hidrat ile muamele edilerek hidrazit bileşikleri elde edilmiştir. Oluşan hidrazit bileşikleri aril izo ve izotiyosiyonatlar ile muamele edilerek karbo (ve karbotiyo) amitlere dönüştürülmüştür. Bu bileşiklerin de bazik ortamdaki halka kapanmaları sonucu kinolon-triazol hibrit molekülleri sentezlenmiştir. Çalışmanın son kısmında sentezlenen hibrit moleküller farklı florokinolon türevi bileşiklere entegre edilmiştir. Sentezlenen yeni bileşiklerin tümü spektroskopik olarak yapıları aydınlatılmıştır. Aynı zamanda sentezlenen bileşikler için çeşitli biyolojik aktivite (antiürez, asetilkolinesteraz ve antioksidan) çalışmaları yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: 1,2,4-Triazol, Mannich bazı, Kinolon, Mikrodalga ve Ultrasonik ışınlandırma, Biyolojik aktivite.

Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF NEW ANALOGUE OF FLOROKINOLONE ANTIBIOTICS AS
POTENTIAL ANTIMICROBIAL COMPOUNDS

İrem ŞEN

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ
2019, 74 Pages, Appendix Pages

In the first step of this study, the quinolone compound which had high antimicrobial activity as a result of the treatment of 3-chloro-4-fluoroaniline compound with diethyl ethoxymethylene malonate and then diphenylether was obtained by irradiating the pressure control in the closed system in the monomod microwave synthesis reactor by conventional methods. The resulting quinolone was first differentiated by reacting with 2,4-dichlorobenzene and iodomethane reagents to form two different compounds hydrazine hydrate to give the hydrazide compounds. The resulting hydrazide compounds were converted to carbo (and carbothio) amides by treatment with aryl iso and isothiocyanates. These compounds were also synthesized by ring closures in basic media and quinolone-triazole hybrid molecules were synthesized. Hybrid molecules synthesized in the final part of the study were integrated into different fluoroquinolone derivative compounds. All of the new compounds synthesized were spectroscopically illuminated. Various biological activity (anti urease, acetylcholinesterase and antioxidant) studies were also performed for the synthesized compounds.

Keywords: 1,2,4-Triazole, Mannich base, Quinolone, Microvave and Ultrasonic irradiation, Biological activity.

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 98-121 nolu bileşiklerin antioksidan aktivite aktivite sonuçları	52
Tablo 2. 98-121 nolu bileşiklerin antiürez ve asetilkolinesteraz aktivite aktivite sonuçları.....	54
Tablo 3. Sentezlenen yeni bileşiklerin formülleri	55

KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

AIDS	: (Acquired Immune Deficiency Syndrome) Edinilmiş Bağışıklık Yetmezlik Sendromu
APT	: (Attached-Proton-Test) Karbon türünü belirten spektrum
bs	: Broad (geniş) singlet
DNA	: (Deoxyribonucleic Acid) Deoksiribonükleik asit
D ₂ O	: Döteryum oksit
DMF	: Dimetil formamid
DMSO- <i>d</i> ₆	: Hekzadöterodimetil sülfoksit
E.n.	: Erime noktası
EI –MS	: (Electron Ionization Mass Spectrometer) Elektron İyonlaşma Kütle Spektrometresi
FT-IR	: Infrared Spektrometresi (Fourier Transform Infrared Spectrometry)
HMBC-2D	: Heteronuclear Multiple Bond Correlation
Hz	: Hertz
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
<i>J</i>	: Jiromanyetik sabit
[M] ⁺	: Moleküler iyon
m/z	: Kütle / yük oranı
MA	: Molekül ağırlığı
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
MW	: Mikrodalga
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
d	: Dublet
m	: Multiplet
q	: Kuartet
s	: Singlet
t	: Triplet
TEA	: Trietilamin
THF	: Tetrahidrofur
¹³ C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans

$^1\text{H NMR}$: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
δ	: Kimyasal kayma (ppm)
λ	: Dalga sayısı (cm^{-1})
rpm	: Revolutions per minute) Dakikadaki devir sayısı
μL	: Mikrolitre
nm	: Nanometre
SAR	: (Structure Activity Relationship) Yapı aktivite ilişkisi
DTNB	: Diterbütil nitoksit
IC50	: İnhibisyon konsantrasyonu

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

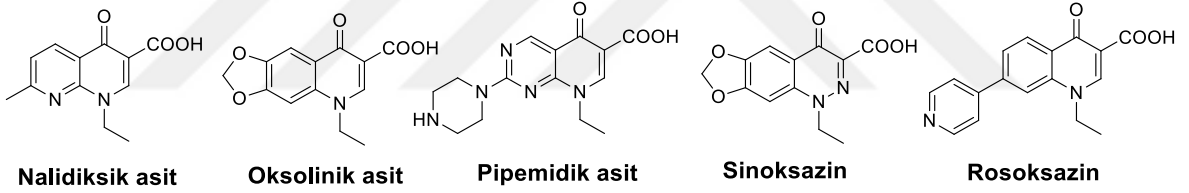
Son yıllarda azot içeren heterosiklik bileşikler, farmakolojik aktivitelerinden dolayı sentetik organik kimyacılar için özel bir ilgi alanı oluşturmuş ve bu bileşiklerin medisinale potansiyellerinin araştırılması veya artırılması üzerine çalışmalar hız kazanmıştır [1]. Bisiklik bir halka yapısına sahip olan kinolonlar, 2-kinolonlar ve 4-kinolonlar olarak iki sınıfa ayrılırlar. 4-Kinolon antibiyotiklerinin prototipi olan ve aynı zamanda 1. kuşak kinolon antibiyotiği olan nalidiksik asidin 1962 yılında üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaya başlamasının ardından, kinolon antibiyotikleri bilimsel ve klinik anlamda büyük ilgi görmeye başlamıştır. Temel molekülden hareketle, kinolonlar ve naftiridonlar olmak üzere iki ana sınıf ortaya çıkmıştır ki klinik olarak kullanılan kinolonlar, 4-kinolon temel yapısı taşımaktadır [2]. Bugün için 4-kinolon iskeleti, medisinale kimya araştırmalarında üzerinde en çok çalışılan yapılardan birini oluşturmaktadır. Bu yapı, son yıllarda ilaç geliştirme çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. 4-Kinolon-3-karboksilik asit türevleri, antibakteriyel ilaçlar olarak kullanılmaları yanında tüberküloz tedavisinde de sekonder ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Kinolonların 1970'li yıllarda ilk kez kullanıma girmesinin ardından, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde önemli bir rol oynamaya başlamışlar ve sayılamayacak kadar çok hayat kurtarılmıştır. Kinolonların daha az bilinen biyolojik aktiviteleri ise, antikanser, antiviral ve antimalaryal aktiviteleridir [3]. Ancak bütün antimikrobial tedavilerde olduğu gibi, bu ilaçlara karşı gelişen direnç bu ilaçların kullanımını sınırlandırmıştır. Antimikrobial ilaçlar her ne kadar “enfeksiyonlar ile savaşmak için geliştirilmiş mucize silahlar” olarak tanımlansalar da dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar, bütün dünyada alarm verici seviyelere ulaşmış ve bugün için çok sayıda ilaç daha az etkili veya etkisiz hale gelmiştir. Bu durumun üstesinden gelebilmek için bugüne dek yeni ilaçların geliştirilmesi üzerine çokça çabalar harcanmış ve halen de harcanmaktadır [4-14]. Dahası, diğer hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlardan farklı olarak antimikrobiyal ilaçların kullanım süreleri, direnç gelişimi nedeniyle daha sınırlıdır. Benzer şekilde, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde (AIDS, tüberküloz vb. enfekte kişiler gibi) fungal enfeksiyonlar ciddi durumlara ve hatta ölüme bile yol açabilmektedir [15-17]. Bu

nedenlerle yeni ilaçların keşfi veya mevcutların optimizasyonu, hayati önem taşımaktadır [18-20].

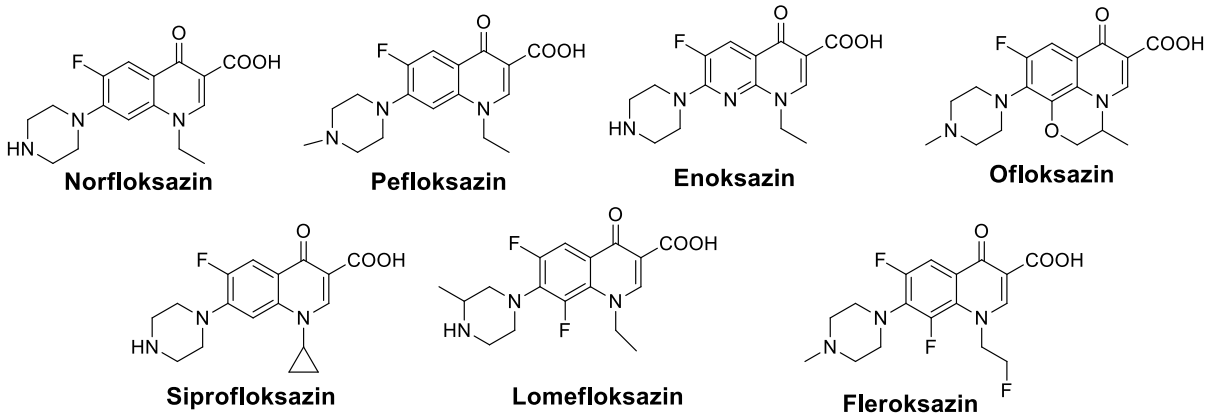
İlaç direnci probleminin üstesinden gelebilmek amacıyla yapılan çalışmalar incelendiğinde, son yıllarda, farklı mekanizmalar üzerinden etki eden biyolojik aktiviteden sorumlu grupları kovalent bağlı olarak tek bir moleküler yapıda bulunduran bileşikler olan “hibrit molekül” kavramının sentetik organik kimya terminolojisine girdiği görülmektedir. Bu şekilde elde edilen yeni hibrit moleküllerin iki veya daha fazla biyolojik hedef ile etkileşeceği ve bu “çoklu hedef stratejisi”nin de çok sayıda yeni biyoaktif bileşiğin oluşumu ile sonuçlanacağı kabul edilmektedir [21-23].

Kinolon sınıfı antimikrobiyal ilaçlar, sentez edildikleri sıraya ve antimikrobiyal etkilerine göre dört kuşak halinde ele alınmaktadır [24].

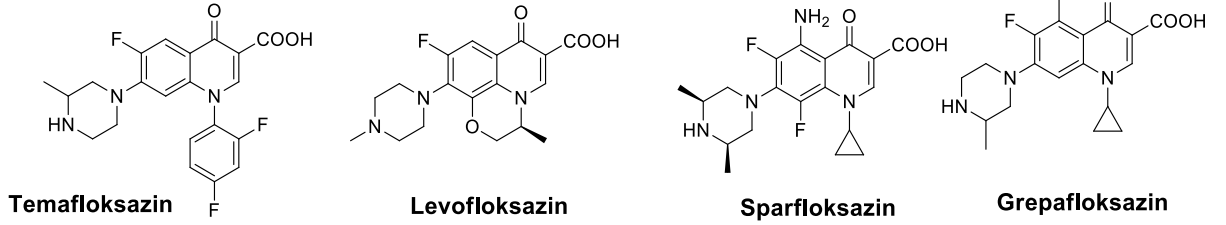
1. Kuşak Kinolonlar



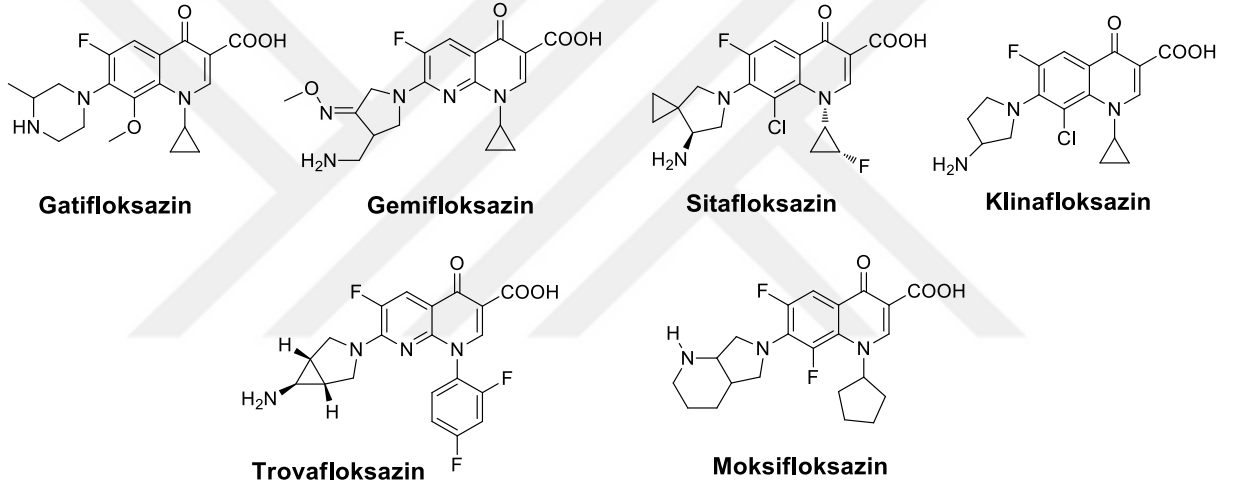
2. Kuşak Kinolonlar (Florokinolonlar)



3. Kuşak Kinolonlar



4. Kuşak Kinolonlar



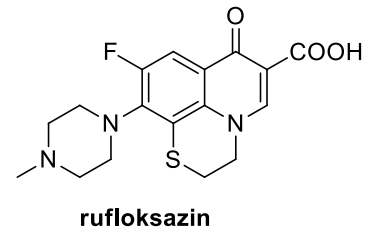
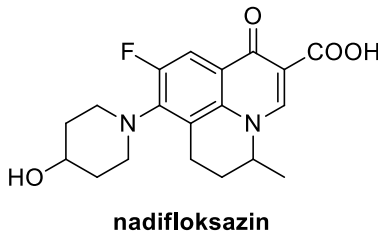
Kinolon grubu antibakteriyeller hem Gram pozitif ve hem de Gram negatif bakterilere karşı etkili olmakla birlikte Gram pozitif bakterilere karşı etkileri oldukça düşüktür [25]. Bu sınıf ilaçlar etkilerini bakterinin DNA replikasyonu (kopyalanması) için gerekli enzimler olan DNA giraz ve topoizomerez IV enzimlerini inhibe etmek suretiyle göstermektedir [25]. Kinolonlar üzerine yapılan SAR çalışmaları, bu bileşiklerin yapı gerekliliklerinin şu şekilde olduğunu göstermiştir;

1. 1-Alkil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asid iskeleti, bakteri DNA giraz, topoizomerez II ve topoizomerez IV enzimleri ile etkileşmek için gerekli yapısal faktörlerdir. *N*-1 alkilasyonu, bileşiği aktif form olan keto formunda tutmak için gereklidir ve bu grup, iki karbondan uzun olmamalıdır. Yine de siklopropil grubu ile optimum özellikler elde edilmiş olmakla birlikte delafloksazin, levofloksazin, tosufloksazin ve trovafloksazin gibi *N*-1 de hacimli grup içeren antibakteriyeller de bilinmektedir.

2. C-6 Konumunda flor atomu içerenler en yüksek etkiye sahip olanlardır.
 3. C-4 Konumunda bir okso ve C-3 konumunda ise, genellikle karboksilli asit veya metabolizma sırasında kolayca kopabilecek bir ester grubu olmalıdır.
 4. C-2 Konumunun substitüe olması, bileşiğin DNA giraz enzimine yaklaşmasını zorlaştırdığı için aktiviteyi azaltacaktır.
 5. C-5 Konumu monosubstitüe olmalıdır.
 6. C-7 Konumunda piperazin, pirrolidin veya azot içeren halkalı diğer aminler gibi bazik bir grup olmalıdır. Halkalı aminlerin antibakteriyel bileşiğin spektrum genişliğinden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. C-7'deki substituentin modifikasyonu ile de ilacın farmakokinetik özellikleri ve hücre içine giriş yeteneği kontrol edilebilmektedir [26-29].
- Literatürde bildirilen çalışmalara bakıldığında bu genel kurallara uymayan ancak iyi derecelerde antibakteriyel aktivite gösteren çok sayıda bileşiğe rastlanmaktadır. Bu durum, kinolon sınıfı bileşiklerde yapı gerekliliklerinin tahmin edilmesinin ne denli zor olduğunu göstermektedir.

Kinolonlarda N-1 Modifikasyonları

4-Kinolonlarda N-1 substitüenti ilacın etkinliğini ve farmakokinetik özelliklerini kuvvetle etkilemektedir ve bu konuma değişik substituentler takılmıştır. 1. ve 2. Kuşak kinolon ilaçlarında bu grup etil'dir. Etil dışında, oksijen veya kükürt içeren altı üyeli halkalar da bulunmaktadır (nadifloksazin, rufloksazin). 3. ve 4. Kuşak kinolonlarda ise, siklopropil ve 2,4-diflorofenil halkaları N-1 konumunda en çok yer alan gruplardır. 1. ve 2. Kuşak kinolonlar, Gram (+) bakterilere karşı düşük aktivite gösterirken 3. ve 4. kuşak kinolonlarda, Gram (-) aktivite korunurken, Gram (+) bakterilere karşı da önemli miktarda inhibisyon aktivitesi gözlenmektedir [2].



C-2 Modifikasyonu.

4-Kinolon-3-karboksilik asid halka iskeleti üzerinde C-2'nin dışındaki diğer konumlarda çok sayıda modifikasyonun başarı ile yapılmasına rağmen, C-2 pozisyonunda çok az değişiklik yapılabilmektedir.

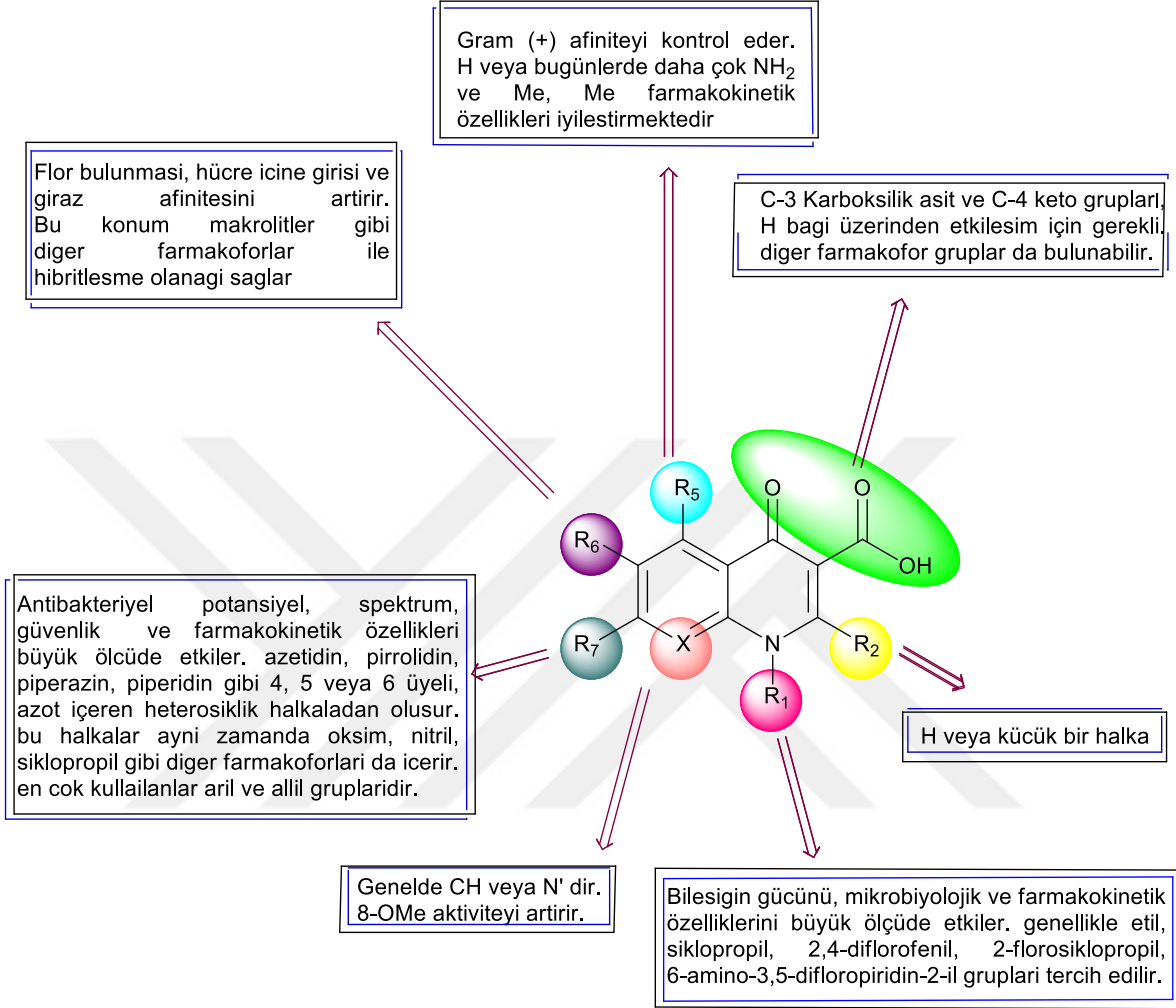
3 ve 4 Nolu Konumlardaki Modifikasyonlar

Kinolon halkasının 3 nolu konumunda karboksil, 4 nolu konumunda keto (karbonil) grubu bulunması DNA bazları ile hidrojen bağı oluşumu üzerinden etkileşim için şarttır. Karboksilli asit grubunun substitüsyonu genellikle aktivitenin bozulması ile sonuçlanmaktadır. Ancak, son yıllarda moleküler hibridizasyon kavramının ortaya çıkışı ile 4-kinolonlarda 3. konuma bir diğer farmakofor grubun esnek bir bağlayıcı yardımı ile ilave edildiği çalışmalara da rastlanmaktadır. Yeni ortaya çıkan moleküllerde ilave farmakofor gruplar, ek bir aktivite sağlamak ve/veya farklı ya da birden çok farmakolojik hedefler ile etkileşmekte ya da ana yapının neden olduğu bir yan etkiyi dengeleyebilmektedir [2].

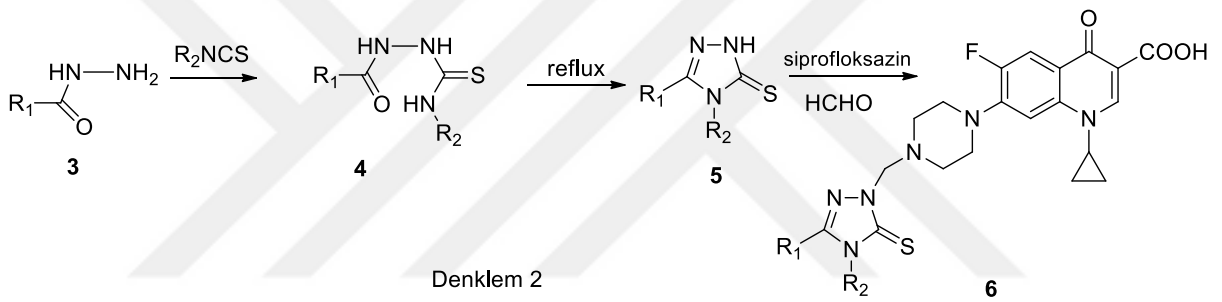
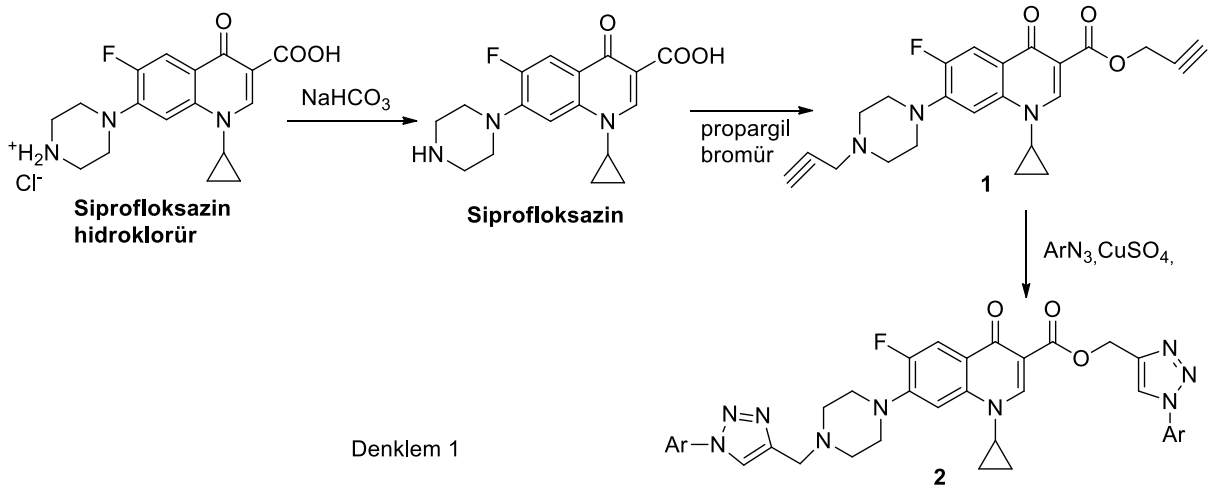
C-7 Modifikasyonları

Florokinolonlarda görülen en yaygın modifikasyon, C-7 konumuna yeni substitüentlerin takılması şeklinde uygulanmaktadır [23, 25, 26, 30]. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, bu konumda hacimli grupların bulunması bile ilacın hücre içine girişinde istenmeyen etkilere neden olmamakta, hatta etki süresini ve/veya spektrum genişliğini modifiye etmektedir [5, 31, 32]. Biyolojik aktiviteyi artırıcı gruplar olarak özellikle piridin, tiyazolidin, piperidin, gibi 5 ve 6 üyeli azot içeren halkalar bu konuma en çok substitue edilen halkalar olmakla birlikte [33] nitrotiyofen [34], nitroimidazol [35], nitrofuran [36], 1,3,4-thiadiazole [37, 38], izatin [39], bromotiyofen [40], açıl grupları [41], triazol [42, 43] ve diğer substitüentler C-7 konumuna substitue edilmiştir [44-46].

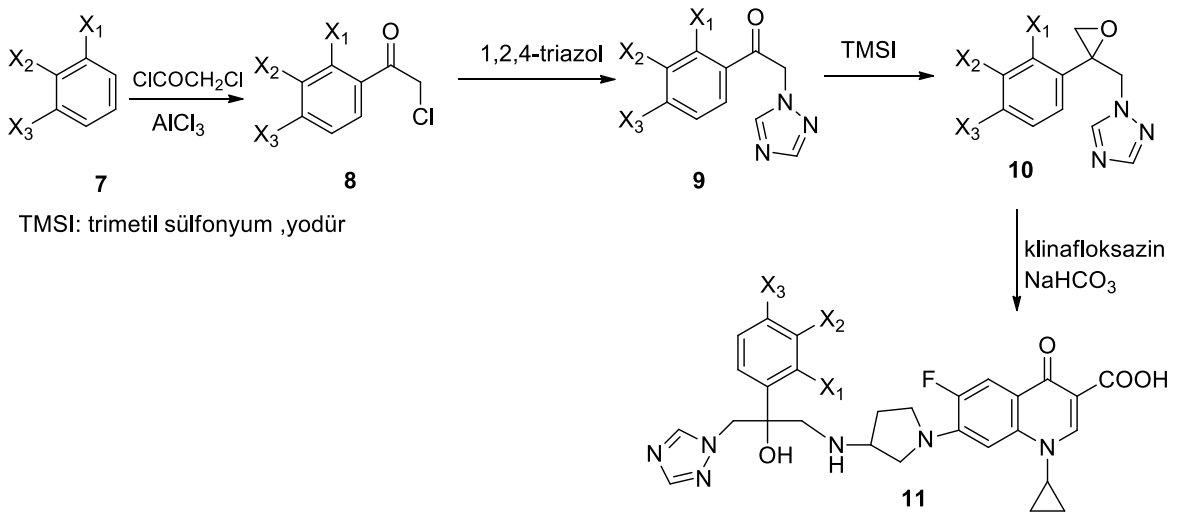
Gerek SAR çalışmaları ve gerekse literatürde bildirilen çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, antibakteriyel kinolonlardaki yapı gereklilikleri şematik olarak aşağıdaki gibi gösterilebilir.



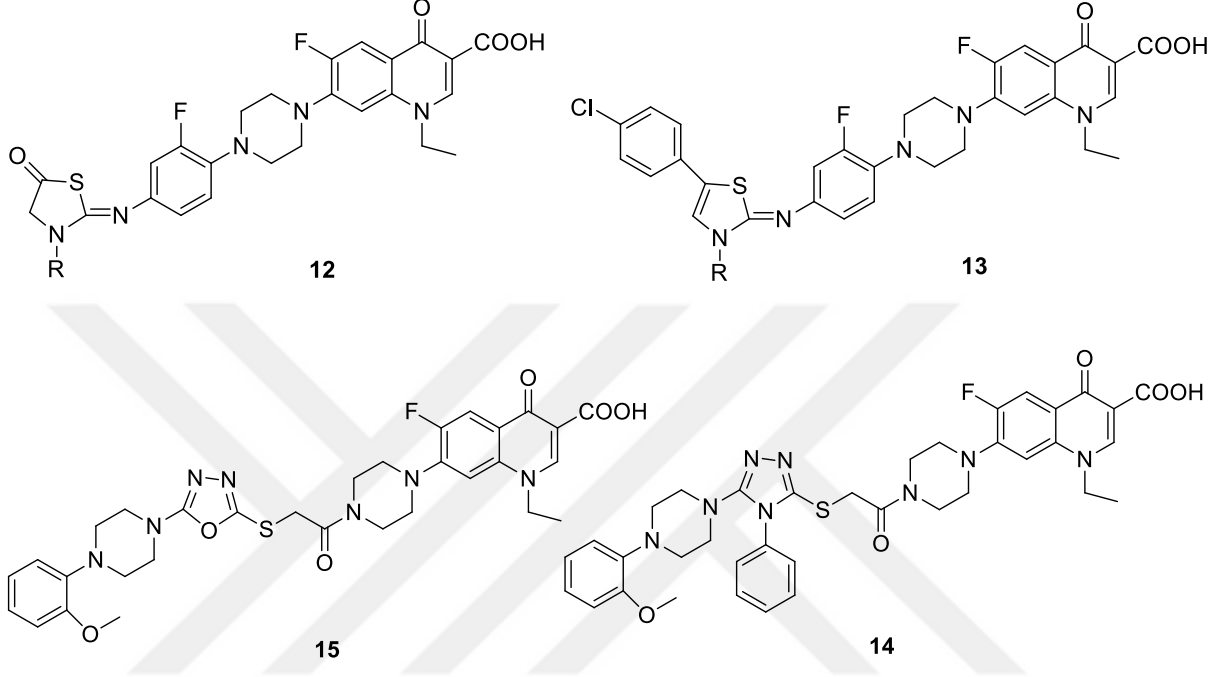
1,2,4-Triazol halkası içeren heterosiklik bileşikler sergiledikleri çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı medisinal kimya alanında oldukça ilgi çeken bir bileşik sınıfı haline gelmişlerdir [13, 23, 24, 47-50]. Bu bağlamda siprofloksazin molekülüne piperazin halkasından triazol bağlı bileşikler Plech ve grubu tarafından antibakteriyel bileşikler olarak bildirilmiştir (Denklem 1, Denklem 2) [7]. Bu bileşiklerde aktivitedeki değişikliğin triazol halkasına bağlı diğer substitüentlerden ileri geleceği açıktır (Denklem 1, Denklem 2) [25, 51].



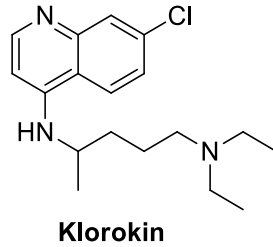
Bir diğer araştırma grubu Wang ve arkadaşları, triazol halkasını bir diğer kinolon antibiyotiği olan klinafloksazin molekülüne bağlamıştır [33].



Norfloksazin molekülünün C-7 konumundan 1,2,4-triazol, 1,3-tiyazol, 1,3,4-oksadiazol gibi çeşitli heterohalkalar ile hibritleştiği moleküller bizim grubumuz tarafından bildirilmiştir [23].



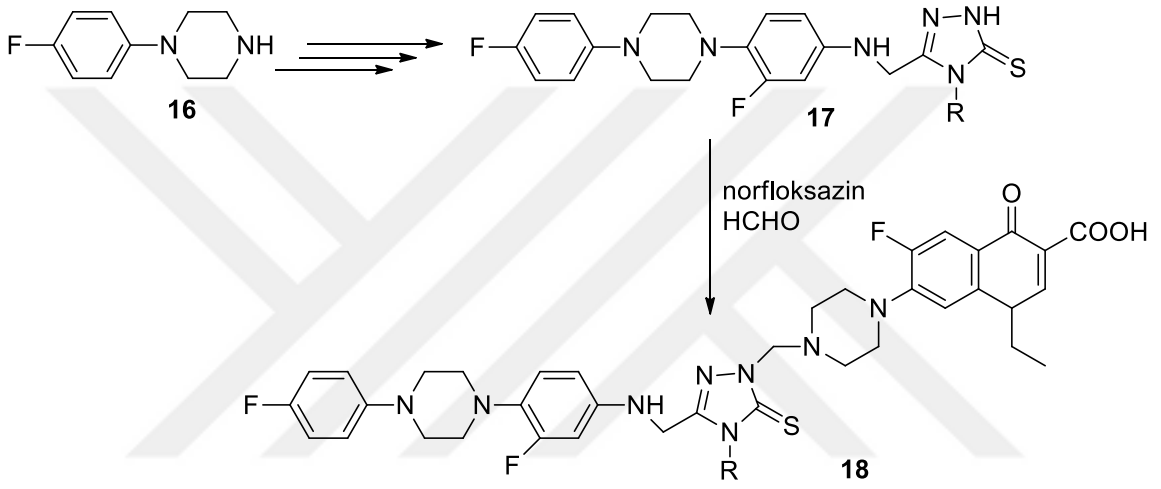
Yapılan çalışmalar, organik moleküllerde halojen atomu varlığının molekülün biyolojik aktivitesinde iyileşme sağladığını göstermektedir. Bugüne kadar; antikanser, antiviral, antitüberküloz, antimalarya ve antifungal gibi farklı biyolojik aktivite gösteren ve yapılarında halojen atomu içeren çok sayıda bileşik bildirilmiştir. Bunların somut bir örneği olan ve sıtma tedavisinde kullanılan klorokin (chloroquine) ve türevleri kinolin halkasının 7. konumunda klor içermektedir [3].



Ayrıca, organik bileşiklerde florlu elementinin bulunmasının bileşiğin fizikokimyasal özelliklerini önemli ölçüde modifiye ettiği bilinmektedir ve bu nedenle de

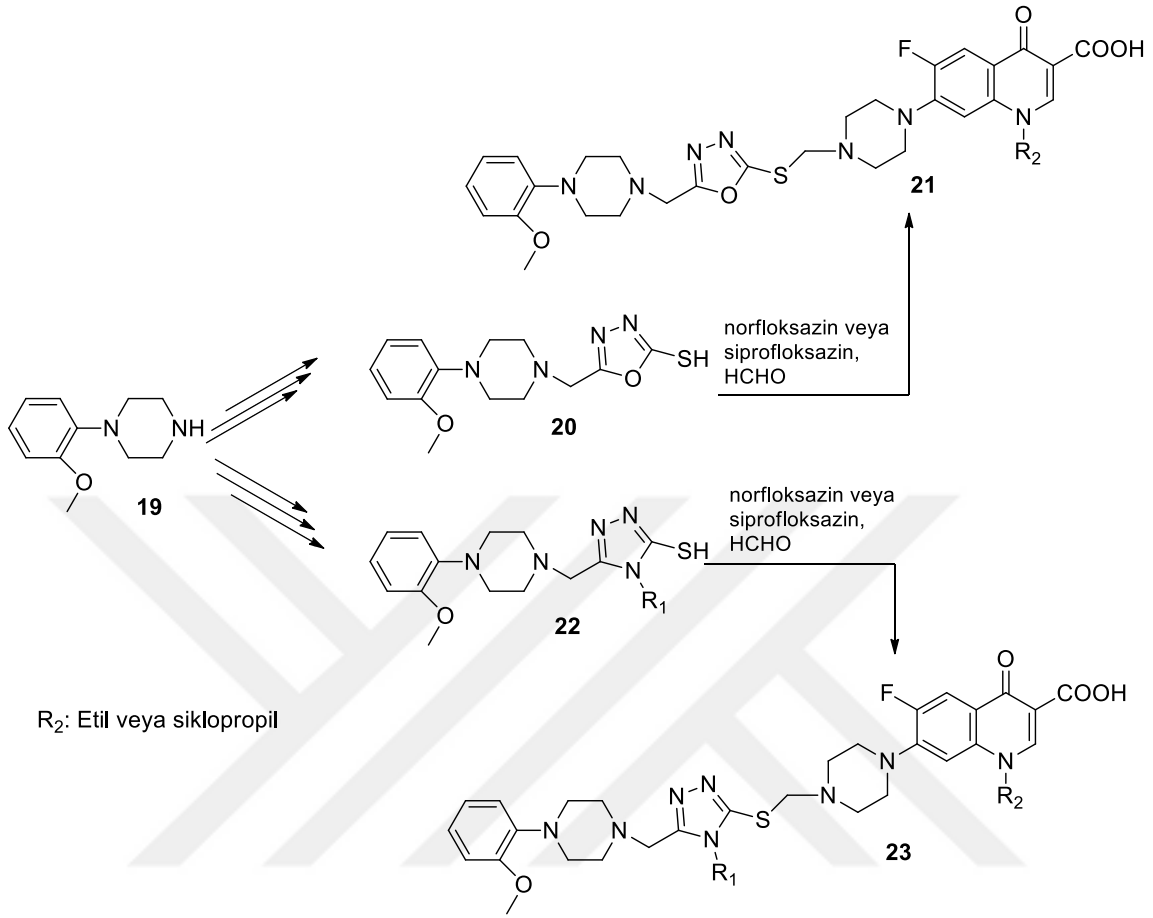
flor içeren heterosiklik bileşikler potansiyel biyolojik aktivitelerinden dolayı yeni ilaç geliştirme çalışmalarının odağında yer almaktadır [52].

Norfloksazin ve siprofloksazin moleküllerinin triazol ile hibritleştiği bazı moleküller, 4-florofenilpiperazinden başlanarak yine grubumuz tarafından sentezlenmiş olup bu bileşiklerden antimikrobiale aktivite bakımından iyi sonuçlar elde edilmiştir (Denklem 4) [53].

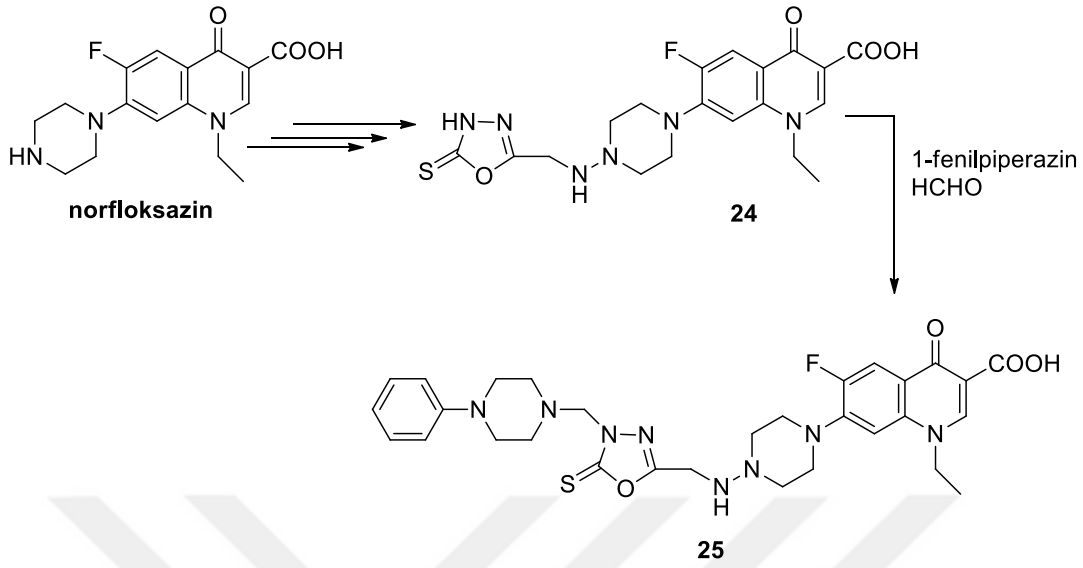


Denklem 4

C-7 Konumuna piperaziniloksadiazol substitue edilmiş norfloksazin ve siprofloksazin türevleri, antiürece ve antimikrobiale aktivite gösteren bileşikler olarak tarafımızdan bildirilmiştir (Denklem 5) [50].

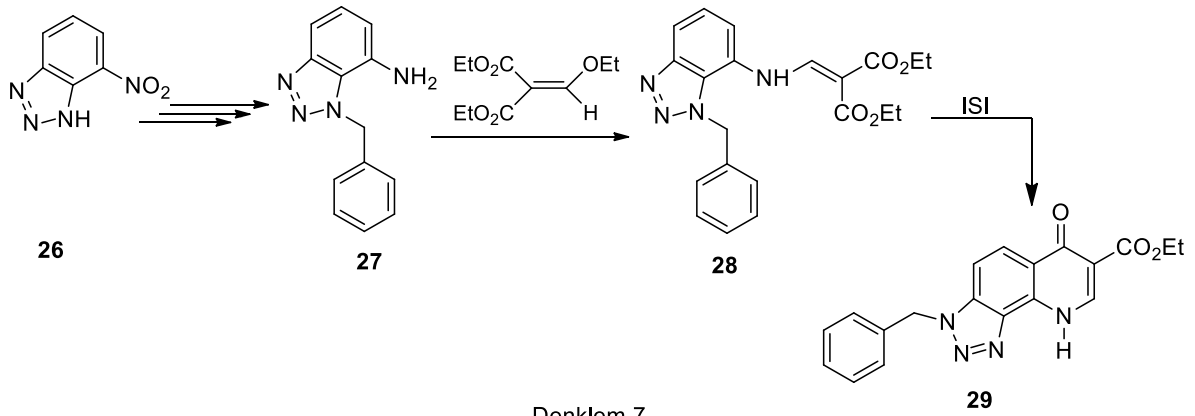


İyi derecede antibakteriyel aktivite gösteren bir diğer grup piperaziniloksadiazol hibritleri, norfloksazinden başlanarak bizim laboratuvarımızda sentezlenmiştir (Denklem 6) [54].

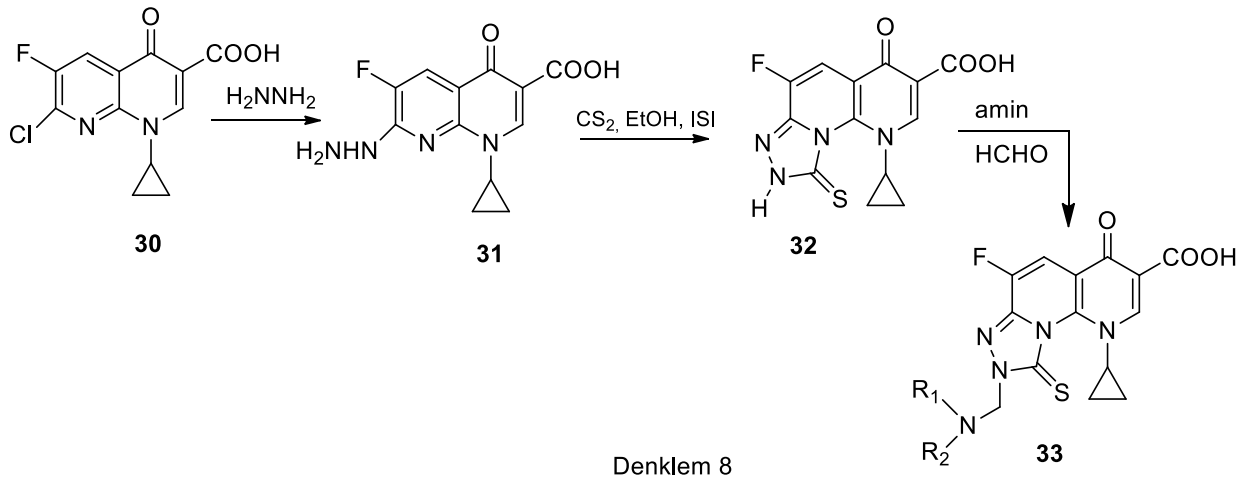


Denklem 6

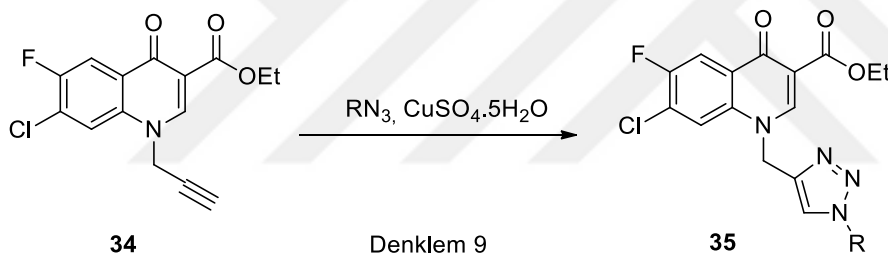
Literatürde bildirilen çalışmalara bakıldığında, triazol halkasının, kinolon iskeletinin C-7 ve C-8 konumlarına kaynaştırıldığı çalışmalara da rastlanmaktadır (Denklem 7 ve Denklem 8) [55, 27].



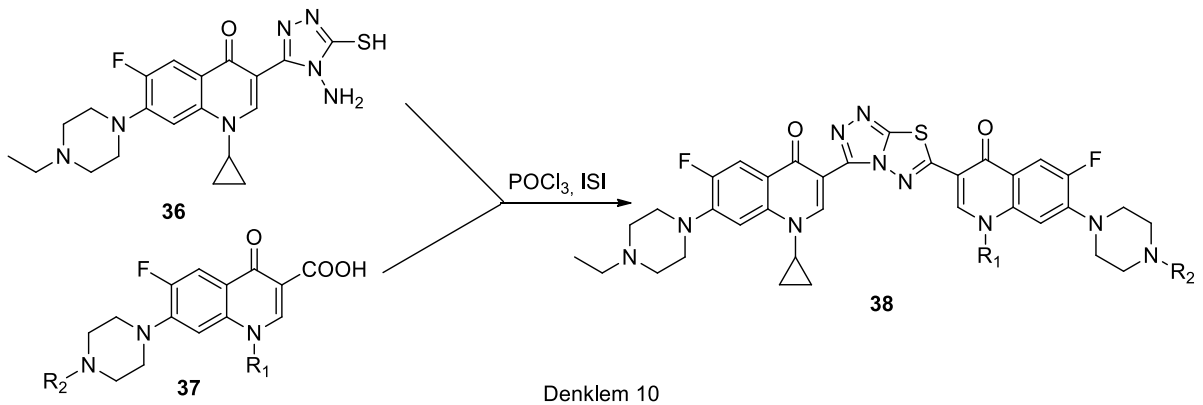
Denklem 7



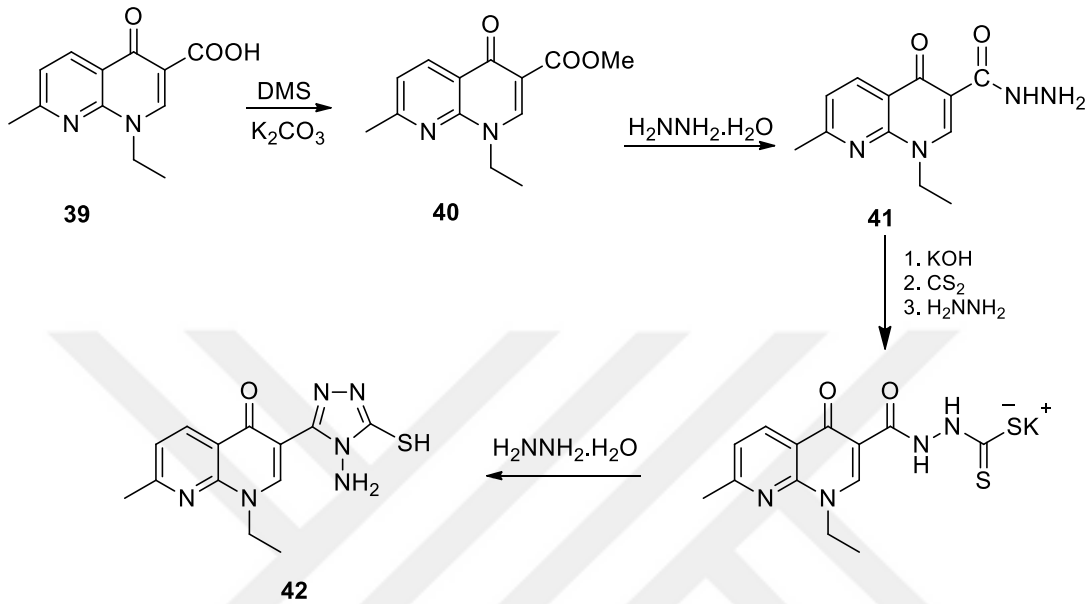
Triazol halkasını kinolon iskeletinin *N*-1 konumunda içeren bileşikler ise Dixit ve grubu tarafından bildirilmiştir (Denklem 9) [56].



Triazolotiyadiazol halkası aracılığıyla dimerleşmiş florokinolonlar, antitümör bileşikler olarak Hu ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Denklem 10) [57].

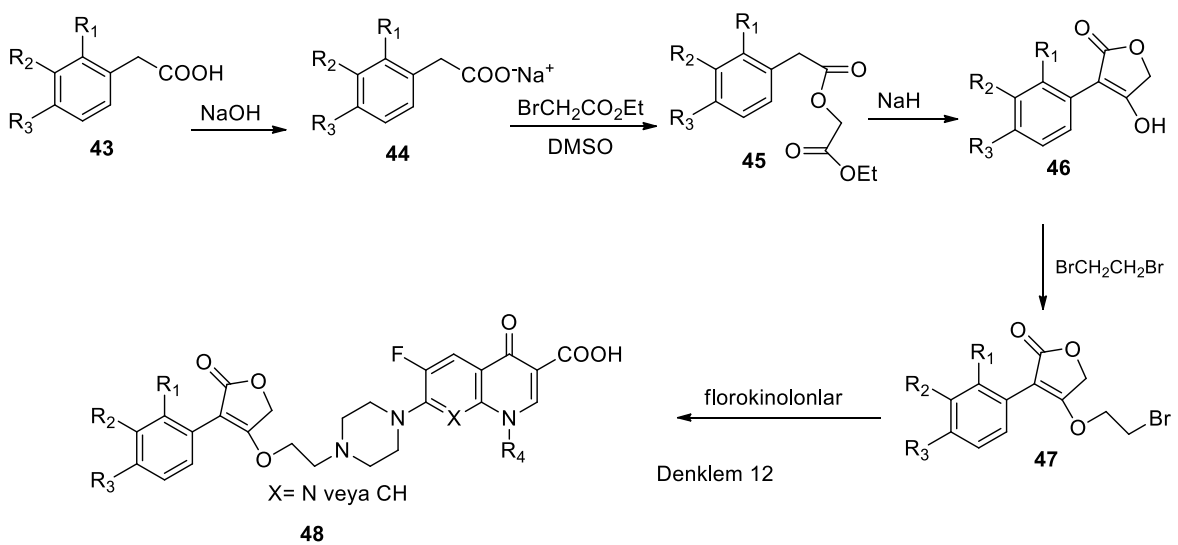


Aggarwal ve grubu ise, triazol halkasını nalidiksik asidin C-3 konumuna substitüe ederek yeni antibakteriyel bileşikler elde etmiştir (Denklem 11) [58].



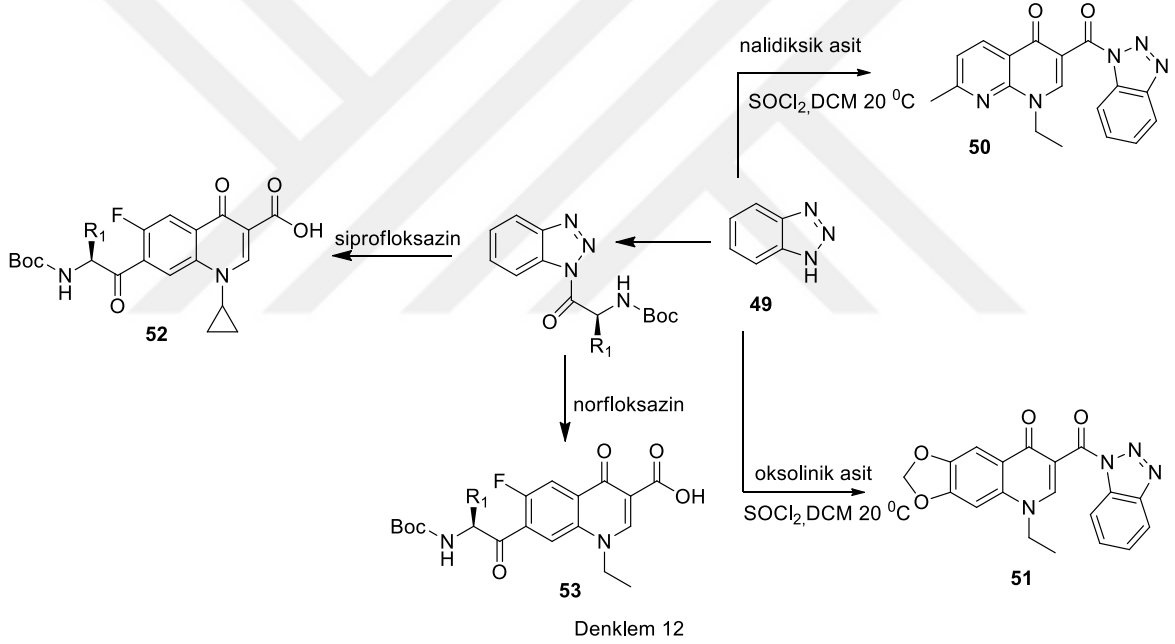
Denklem 11

Florokinolonların C-7 konumunda arilfuranlarla hibridizasyonunu içeren bir diğer çalışmada Wang ve grubu tarafından bildirilmiştir (Denklem 12) [59].

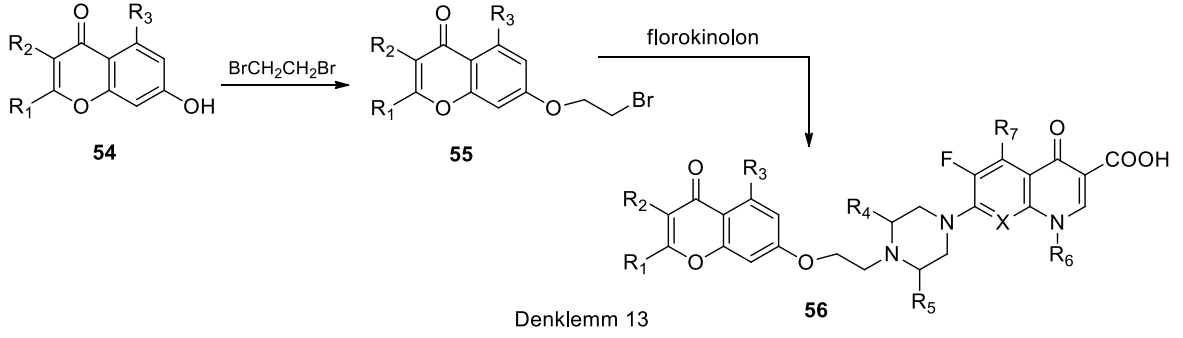


Denklem 12

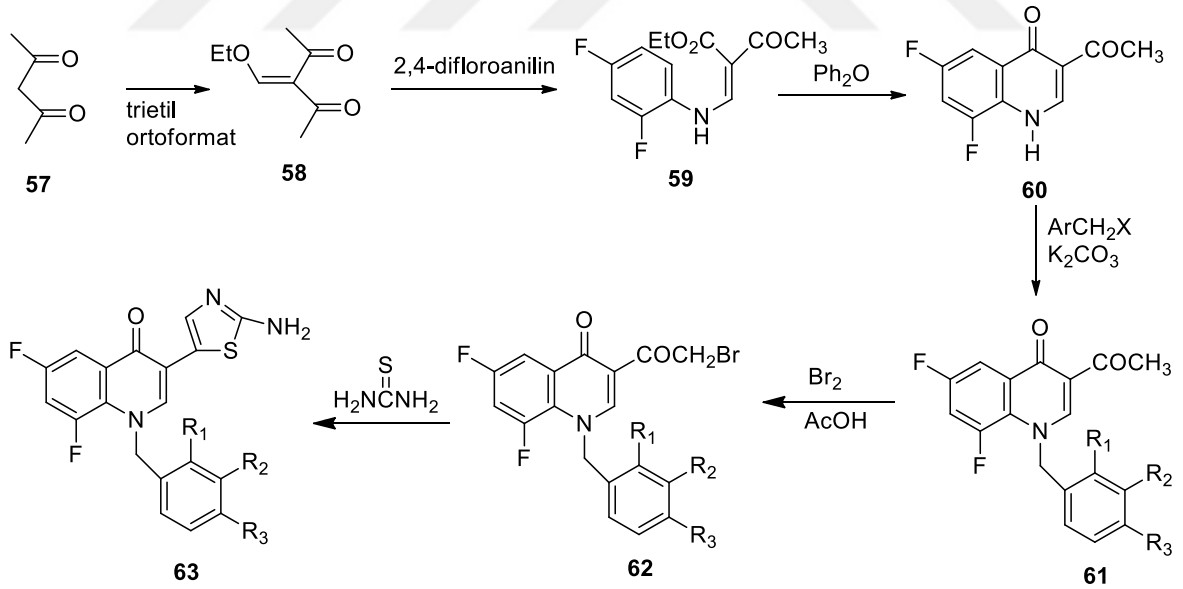
Hücre içine nüfus edebilen antibakteriyellerin hücre içi patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde daha etkili olacağı ve ayrıca amino asit birimlerinin memelilerin dokularına girişlerinin kolay olması nedeniyle de *in vivo* ortamda ilaç taşıyıcı olarak kullanılabilirler kabul edilmektedir. Kinolon asitlerinden ve amino asit esterlerinden oluşan ön ilaçlar, ana ilaçlardan daha fazla lipofildir, bu nedenle, *in vivo* olarak daha etkili olacakları ve terapötik etkilerinin daha iyi olacağı kabul edilmektedir [60]. Buna dayanarak Panda ve grubu, kinolonların C-3 konumunda benzotriazol halkası içeren bileşiklere ilaveten (Denklem 12) C-7 konumunda piperazin halkasına bağlı aminoasit birimi içeren bileşikleri yeni antibakteriyeller olarak sentez etmişlerdir [60].



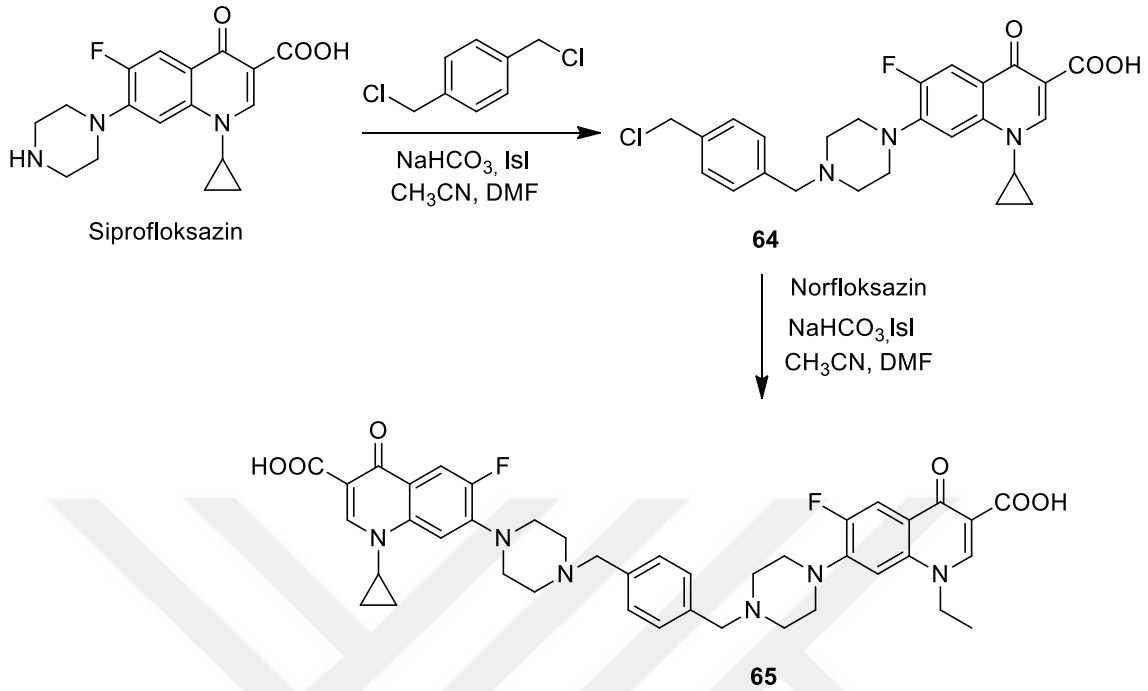
Fenolik bileşikler olan flavonoidler meyve, sebze ve diğer birçok bitkide yaygın olarak bulunan kanser, kardiyovasküler sistem hastalıkları ve nörolojik bozukluklar gibi birçok patolojik bozukluğun önlenmesi için yararlı bileşiklerdir. Bu nedenle bu bileşikler medisinal ve biyolojik araştırmaların merkezinde yer alan bileşik sınıflarından bir diğerini oluşturmaktadır. Bu bağlamda Xiao ve grubu, dirençli mikroorganizmalardan kaynaklanan enfeksiyonların tedavisinde kullanılacak yeni antibakteriyel bileşikler olarak yeni florokinolon-flavonoid hibritleri sentez etmişlerdir [61] (Denklem 13).



Yeni ilaç geliştirme çalışmalarının önemli bir diğer yapısal birimini 2-aminotiyazolil grubu oluşturmaktadır. Şimdiye kadar 2-aminotiyazol birimi içeren çok sayıda ilaç geliştirilmiş ve çeşitli hastalıkların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır [43]. Cheng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya bakıldığında, sentezlenen bileşiklerin genel yaklaşımın aksine, kinolon halkasının *N*-1 konumunda hacimli bir grup, 3. konumunda ise karboksil grubu yerine aminotiyazol halkası yer aldığı görülmektedir (Denklem 14).

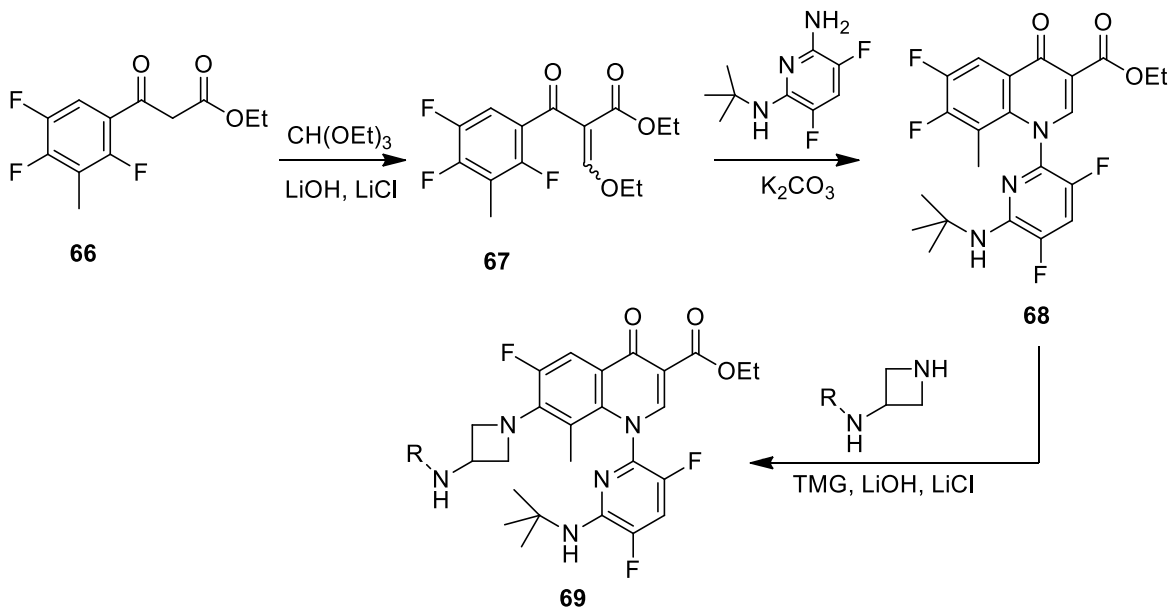


Kerns ve grubu siprofloksazin, norfloksazin ve pipemidik asit moleküllerini yapılarında yer alan piperazin halkasından bir seri terminal dihalo bağlayıcılarla dimerleştirmek suretiyle yeni antibakteriyel bileşikler elde etmişlerdir (Denklem 15) [62].



Denklem 15

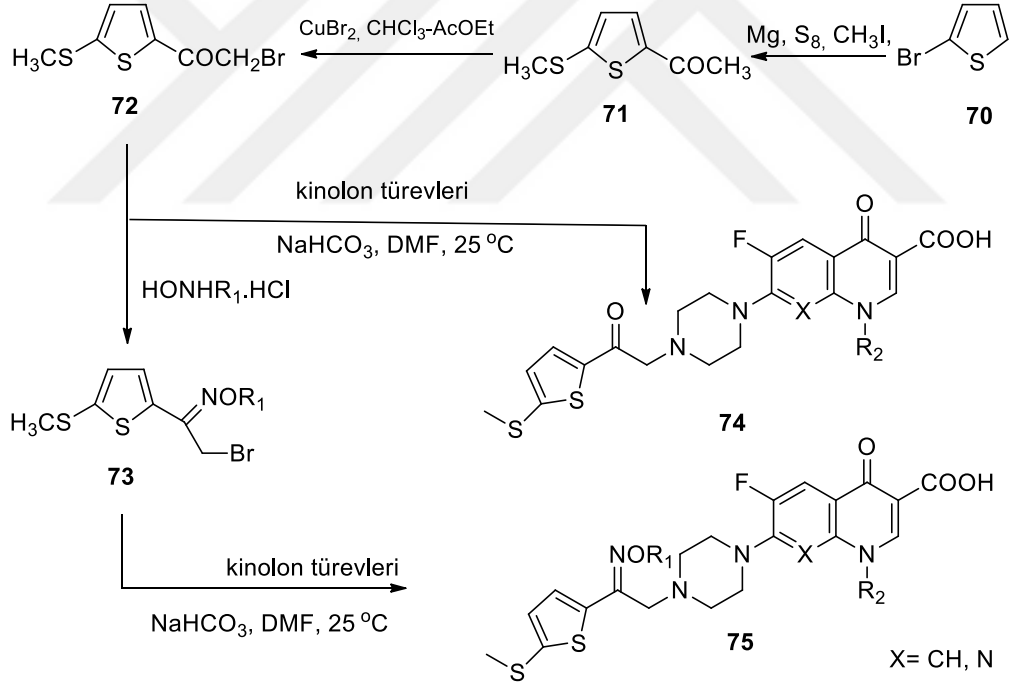
İtoh ve arkadaşları ise, florokinolonlar üzerine yaptıkları bir çalışmada, oral yoldan aktif antibakteriyel bileşikler olarak, *N*-1 konumunda hacimli bir grup, *C*-7'de ise nispeten küçük bir grup olan aminoasetidin grubu içeren bileşikler elde etmişlerdir (Denklem 16) [63].



Denklem 16

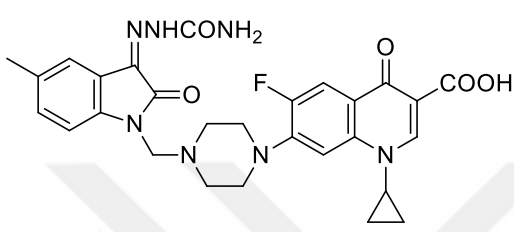
Itoh ve arkadaşlarının bu çalışmalarından elde ettikleri sonuçlara göre, kinolon iskeletinin *N*-1 konumuna amino grubunun girmesi bileşiğin fototoksitesini azaltmakta, C-8 konumuna halojen atomu girmesi ise artırmaktadır. C-7 Konumunda aminoazetidin grubunun bulunması, aminopirrolidin grubunun bulunmasına göre antibakteriyel aktiviteyi artırmaktadır. Ayrıca aminoazetidin halkasına bağlı metil veya etil substituentinin bulunması bileşiğin farmakokinetik özelliklerini iyileştirmekte, fakat Gram (-) bakterilere karşı aktivitesini azaltmaktadır. Bu nedenle alkilaminoazetidinlerde alkil grubunun ne uzunlukta olması gerektiği açık değildir. C-8 de metil gurubunun bulunması ise sitotoksik özelliği azaltmaktadır [63].

Florokinolonların heterosiklik türevleri içinde, tiyofen halkası içeren türevleri Foroumadi ve grubu tarafından bildirilmiştir (Denklem 17) [64].



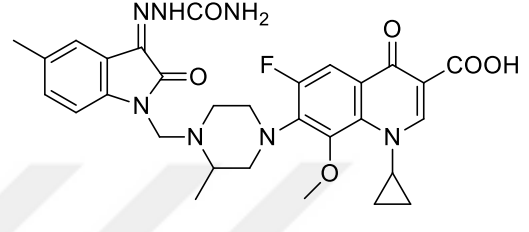
İzatin, çok sayıda organizmadan izole edilebilen ve çeşitli biyolojik aktivitelerinden dolayı medisinal kimya alanında ilgi çeken önemli bir endojen bileşiktir [65]. Diğer biyolojik aktiviteleri yanında izatin türevlerinin DNA giraz aktivitesi de bildirilmiştir. Uygun kimyasal yapısı ve stabilitesi, yapısına yeni farmakofor grupların ilave edilmesine olanak sağlamakta olup, yeni ilaç geliştirme çalışmalarında medisinal kimyacılar için

ilham kaynağı haline gelmiştir. Ayrıca, SAR çalışmaları, izatin türevlerinde 5-halojenasyonu, *N*-alkilasyonu, *N*-mannich bazı, 3-tiyosemikarbazon oluşumunun çeşitli bakteri, fungus ve virüslere karşı inhibisyon aktivitesini artıracaklarını göstermektedir [65]. Bu bağlamda kinolon-izatin hibritleri antimikrobiyal bileşikler olarak Xu ve grubu tarafından bildirilmiştir [65].



siprofloksazin metilen izatin hibridi

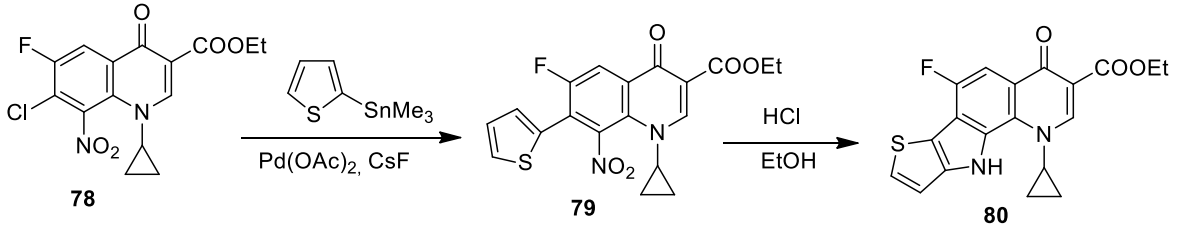
76



gatifloksazin metilen izatin hibridi

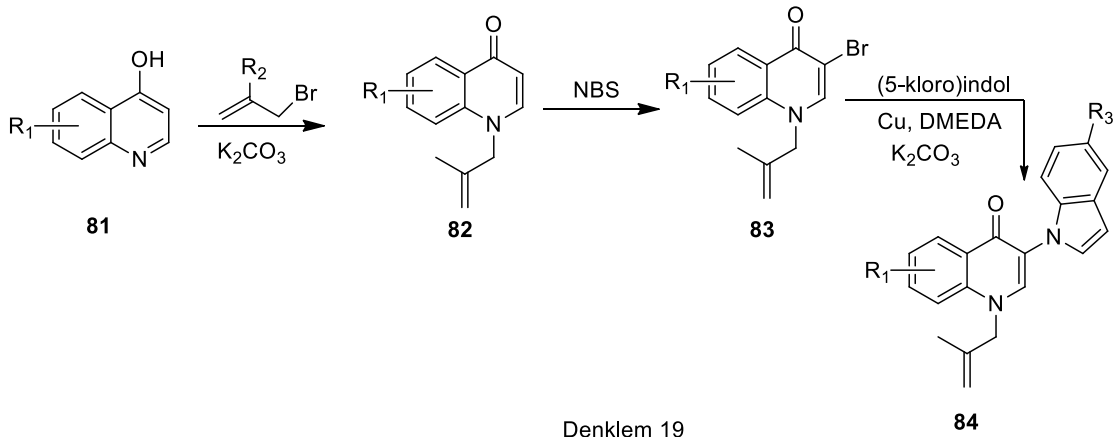
77

İndol kaynaşmış ve tiyepirrol kaynaşmış kinolonlar Al-Trawneh tarafından antibakteriyel ve antikanser bileşikler olarak bildirilmiştir (denklem 18) [66].

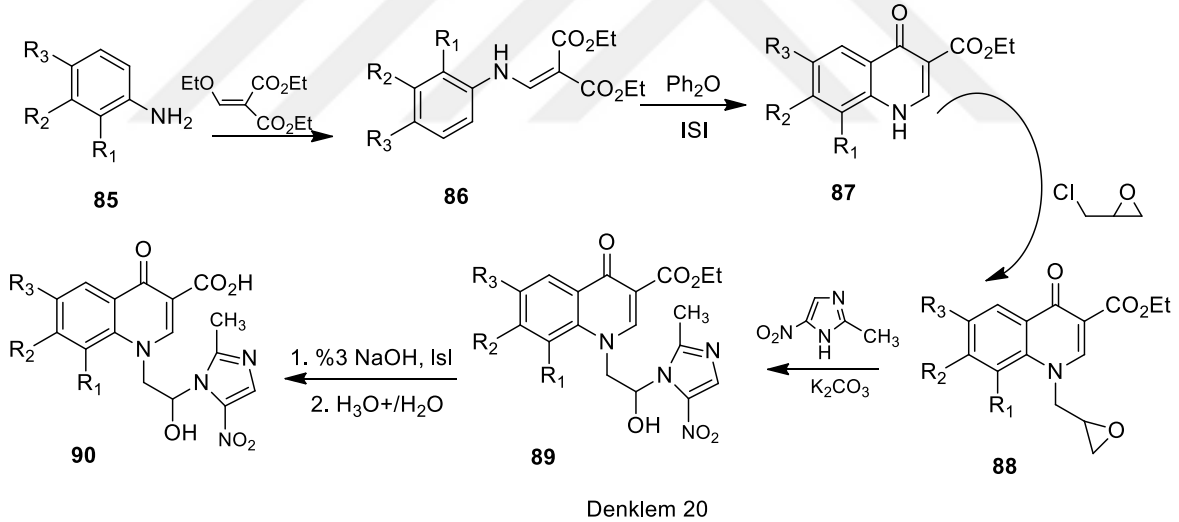


Denklem 18

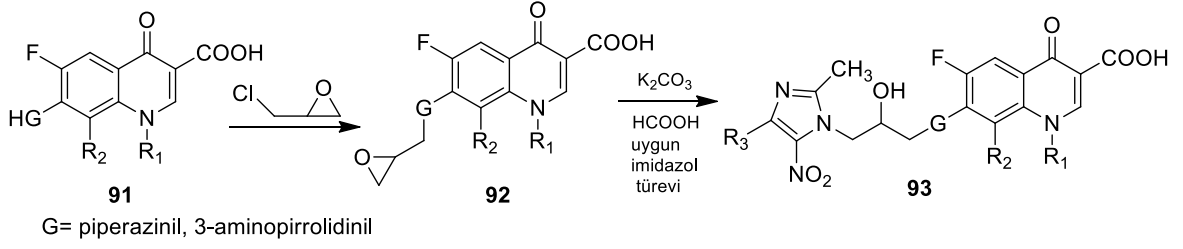
Vandekerckhove ve arkadaşları ise, C-3 de indol substitue kinolonları antiplasmodial bileşikler olarak bildirmiştir (Denklem 19) [3].



İlaç-ilaç konjugasyonunu içeren çalışmalar kapsamında, kinolonların *N*-1 konumunda, bir diğer antibakteriyel ilaç olan metronidazol ile hibridizasyonunu içeren bir çalışma, Cui ve grubu tarafından bildirilmiştir (Denklem 20) [1].

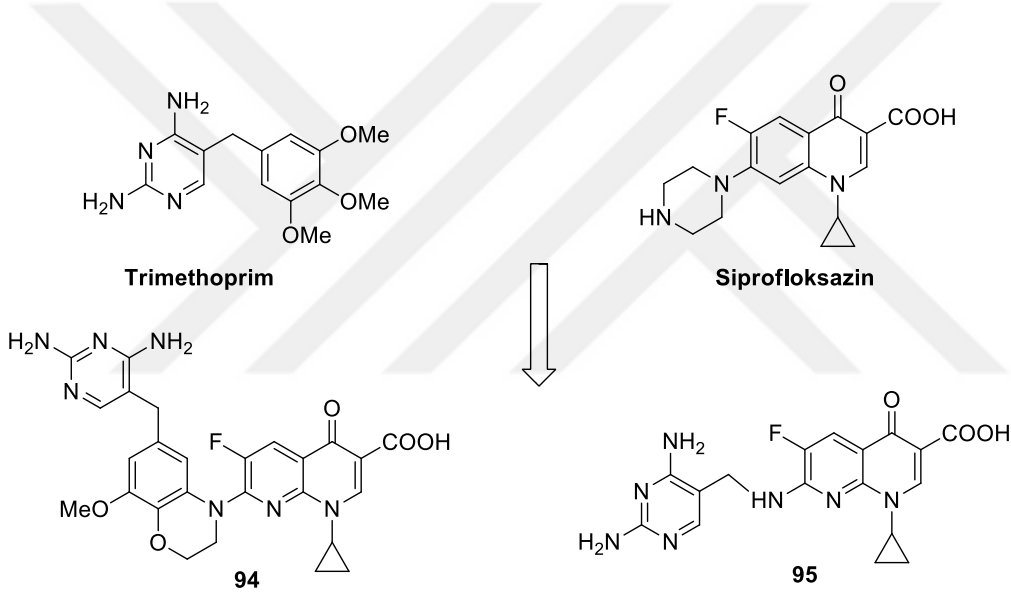


Bir diğer araştırma grubu, Zheng ve arkadaşları ise, metronidazol birimini florokinolonların *C*-7 konumuna substitue etmişlerdir (Denklem 21) [10].



Denklem 21

İlaç-ilaç konjugasyonunun bir diğer örneği, Karoli ve grubu tarafından trimethopirim-siprofloksazin entegrasyonunu içeren çalışma ile bildirilmiştir (Denklem 22) [67].



Denklem 22

1,3,4-Oksadiazol halkası, amidlerin ve esterlerin bioizosterleri olması ve ilacın lipofilitasını artırması, farmakokinetik özelliklerini iyileştirmesi ve hücre membranlarından geçişini kolaylaştırması nedeniyle, üzerinde çok çalışılan bir diğer farmakofor halkadır [68].

Bu bağlamda, antimikrobal [69], antitüberküler [70], antidepresan [71], antioksidan [72], antiinflamator [73], antikanser [74, 75] ve hipoglisemik [76] etkiye sahip çok sayıda oksadiazol türevi literatürde yer almaktadır. Bütün bu veriler, kinolon halkası ile oksadiazol halkasının birlikte yer aldığı moleküllerin, biyolojik aktiviteyi iyileştirme potansiyeli taşıdığı anlamına gelmektedir. Kinolonların C-5 konumuna 1,3,4-oksadiazol-5-

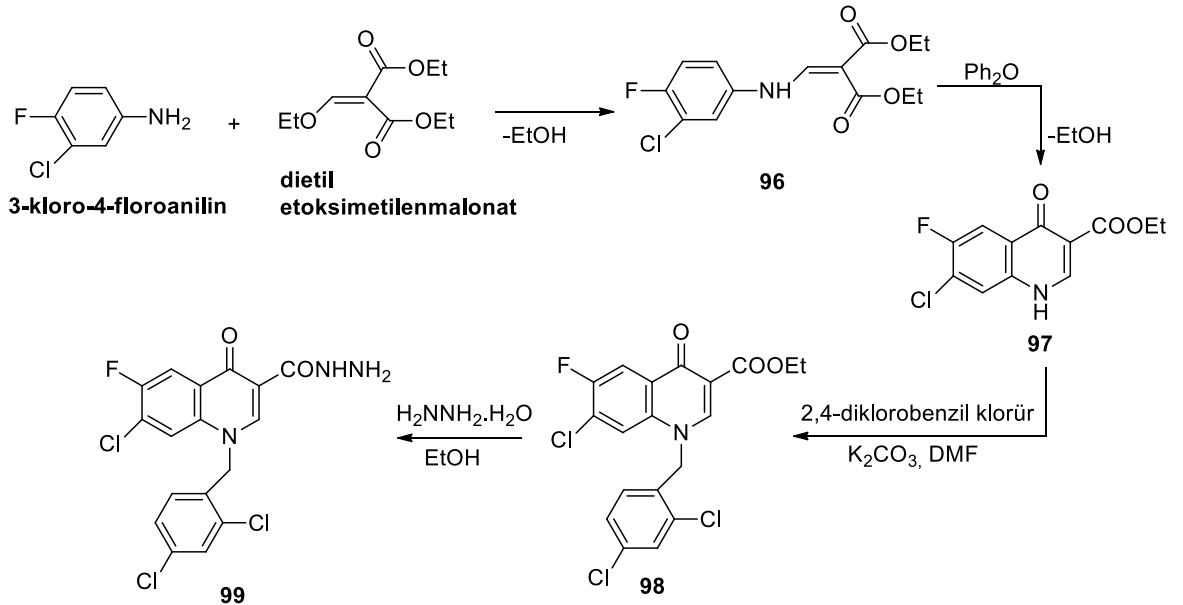
tion veya 4-amino-1,2,4-triazol-5-tion halkalarının substitue edilmesi ile oluşan bileşiklerin, Gram (+) bakterilere karşı 3. kuşak kinolon ilacı olan levofloksazin kadar ve hatta ondan daha iyi derecede aktivite gösterdiği bilinmektedir [2].

Yukarıda sunulan bütün bu teorik bilgilerden hareketle yüksek lisans tez çalışmamda sentezini tasarladığımız bileşiklerin eldesinde klasik sentez yöntemleri yanında mikrodalga destekli sentez yönteminini de kullanmayı amaç edindik. Günümüzde, mikrodalga (MW) destekli reaksiyonlar modern organik kimyanın önemli sentez yöntemlerinin biri haline gelmiştir. Mikrodalga sentez cihazları bugün için, reaksiyon süreleri bakımından büyük kolaylıklar sağlamakta olup birçok laboratuvarın önemli bir ekipmanı haline gelmiştir. Sentezlerde mikrodalga enerji kullanımı, reaksiyon sürelerini dramatik bir biçimde kısaltması, reaksiyon verimlerinde önemli ölçüde artış sağlaması ve reaksiyon sonunda ürün(ler)in kolay izolasyonu yanında çoğu kez çözücüsüz ortamlarda çalışma imkânı sağlamakta olup, geleneksel yöntemlere göre çok daha temiz bir sentez imkânı oluşturmaktadır [77, 78]. Geleneksel ya da termal yöntemlerle gerçekleştirilen çoğu organik reaksiyon, toksik organik çözücü varlığında uzun reaksiyon süreleri ve yüksek sıcaklık gerektirmektedir. Mikrodalga destekli reaksiyonlar, diğer avantajları yanında reaksiyon sürelerini saatler ve hatta günlerden dakikalara ve hatta saniyelere kısaltarak çok daha yeşil çevre dostu yöntemlere olanak sağlamaktadır [79]. Bu teknik, dipolar polarizasyon ve iyonik iletkenlik temeline dayanmaktadır. Dipolar polarizasyon, polar moleküllerin dipolleri sayesinde ortaya çıkmaktadır.

Teknik, dipolar polarizasyon ve iyonik iletkenlik nedeniyle işe yarar. Dipolar polarizasyon polar moleküllerinin dipolleri vasıtasıyla çalışır. MW ışılandırma ile bu dipoller uygulanan alan ile hizalanmaya başlar. İyonik iletim, çözeltideki iyonların mikrodalgaları soğurarak kendilerinin salınmasına ve komşu moleküller ile çarpışmasına neden olan bir süreçtir. Bu süreçlerin her ikisi de sistemin ısınmasına neden olan kinetik sürtünmeye birlikte, çarpışma oranını da arttırarak reaksiyonları hızlandırmaktadır [80].

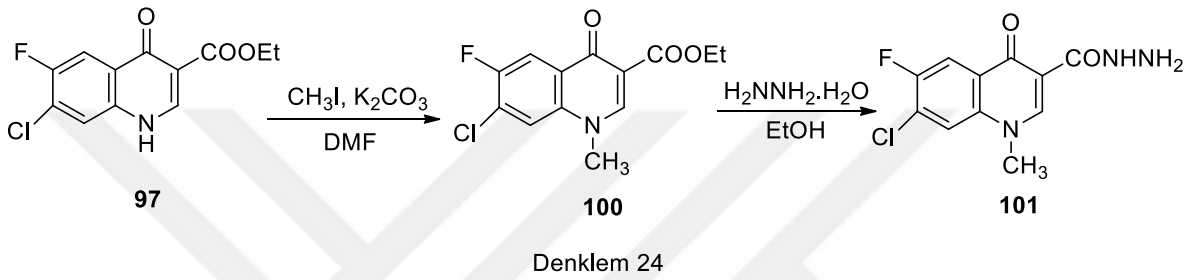
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

Bu çalışmada, florokinolon sınıfı antibakteriyel bileşiklerin yeni türevlerinin tasarım ve eldesi hedeflenmiştir. Bunun için öncelikle 3-kloro-4-floroanilin ve dietil etoksümetilenmalonat arasındaki kondenzasyon sonucu elde edilen dietil{[(3-kloro-4-florofenil)amino]metiliden}propandioat (**96**) nolu ürün, fenoksibenzen varlığında ısıtılarak etil-7-kloro-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (**97**) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 23). Denklemde **96** ve **97** numara ile gösterilen bileşikler literatürde kayıtlı bileşikler olup hemen hemen kantitatif verimle elde edilebilmektedirler [81,82]. **97** Nolu bileşik, 2. kuşak florokinolonların büyük bir çoğunluğunun başlangıç bileşiği durumundadır. Bu bileşik gerek *N*-1 ve gerekse *C*-7 konumunda farklı substitüsyonlar ile çok sayıda biyoaktif molekülün sentezine olanak sağlayacak yapıya sahiptir. **97** Nolu bileşiğin potasyum karbonat varlığında 2,4-diklorobenzil klorür ile *N*-1 alkilasyonu, etil-7-kloro-1-(2,4-diklorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (**98**) oluşumuna yol açmıştır. Florokinolon iskeletinin *C*-3 konumuna bir diğer biyoaktif grup olan triazol halkasını entegre edebilmek amacıyla, **98** nolu bileşik etanol içerisinde hidrazin hidrat ile karşılık gelen hidrazide (**99**) dönüştürülmüştür (Denklem 23).

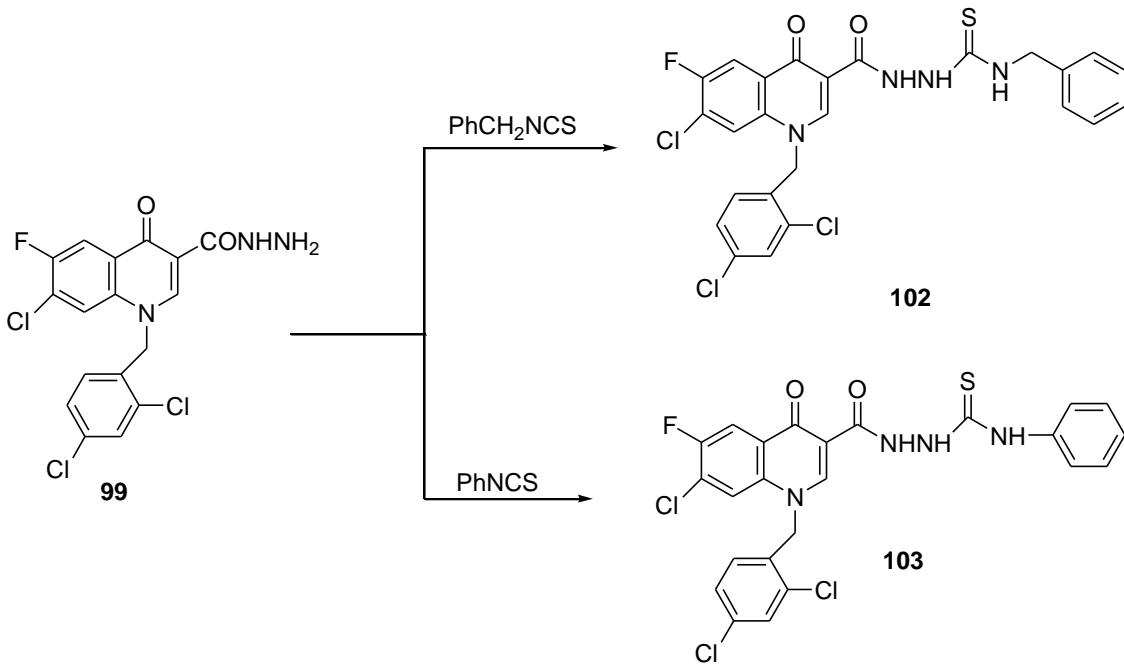


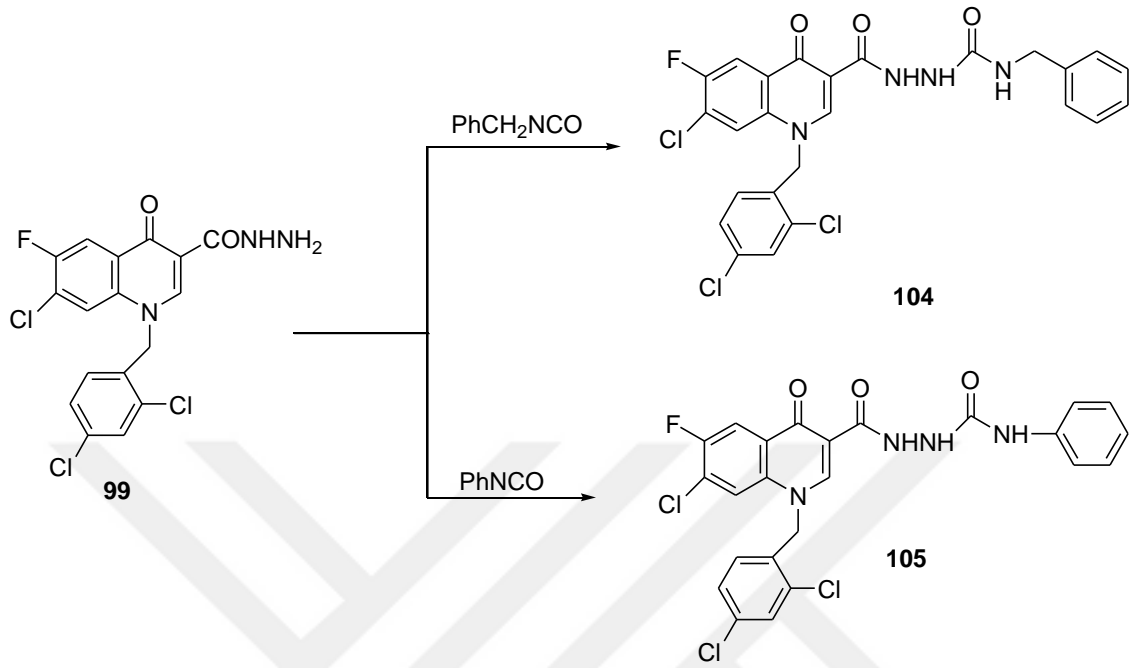
Denklem 23

97 Nolu bileşik, etil-7-kloro-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat'ın metil iyodür ile reaksiyonu 100 nolu *N*-metil türevi (etil-7-kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat) oluşumu ile sonuçlanmıştır [56]. 100 Nolu *N*-metil-4-kinolonun hidrazin hidrat ile muamelesi, karşılık gelen hidrazid, 7-kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidraziti (101) vermiştir (Denklem 24).

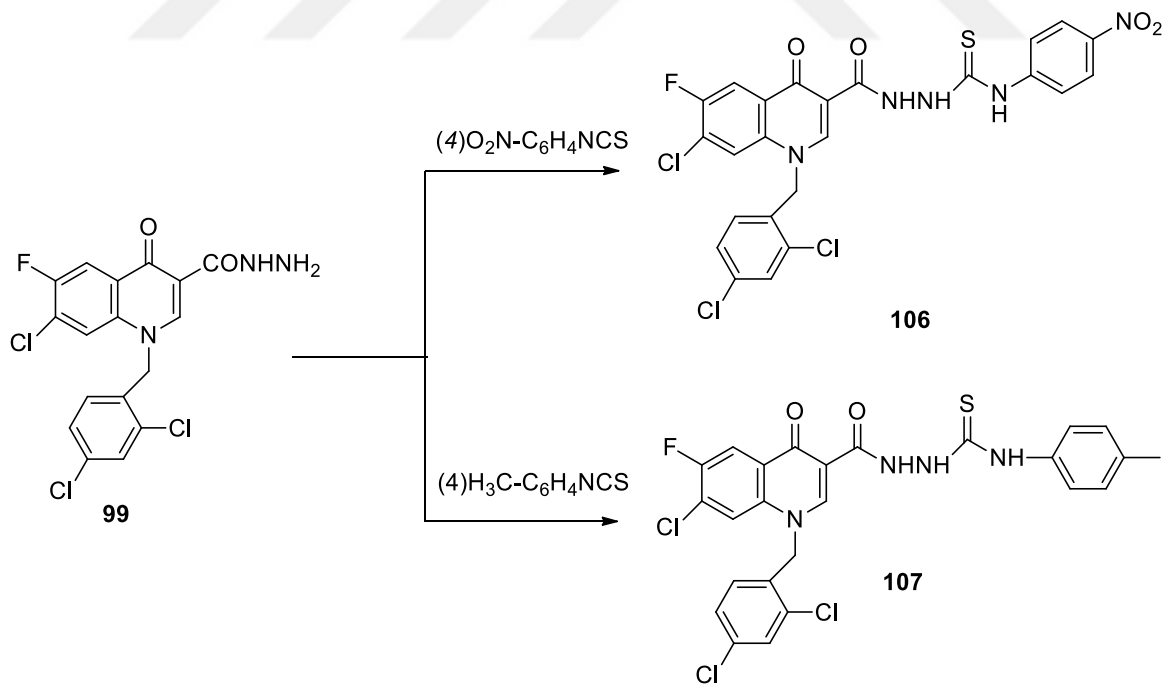


1,2,4-Triazol(ti)on türevlerinin sentezinde gerekli ara ürünler olan karbotiyoamid ve karboksamidlerin sentezi için, 99 nolu hidrazid, sırasıyla benzilzotiyosyanat, fenilzotiyosyanat, benzilzotiyosyanat, fenilzotiyosyanat, 4-nitrofenilzotiyosyanat, 4-metilfenilzotiyosyanat, ile muamele edilmiştir. (Denklem 25, Denklem 26, Denklem 27).



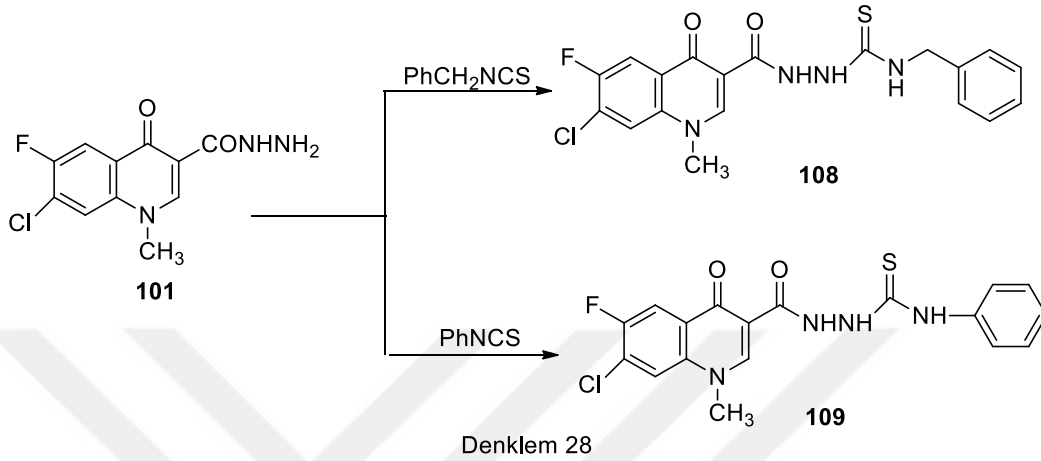


Denklem 26

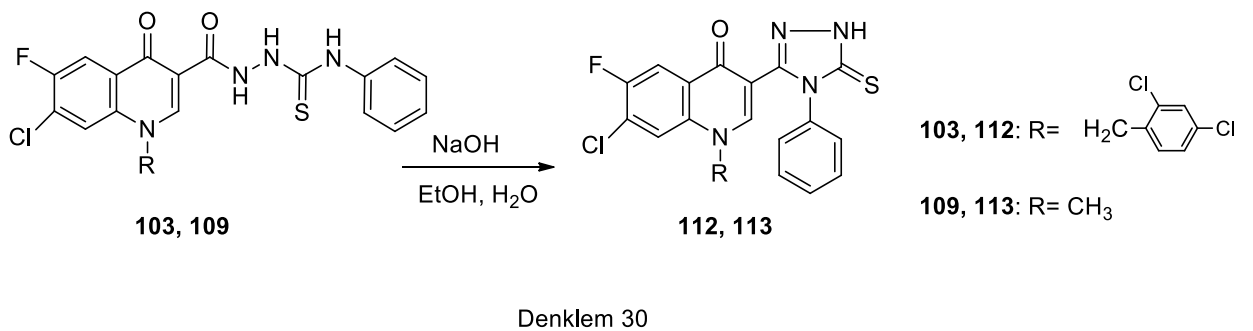
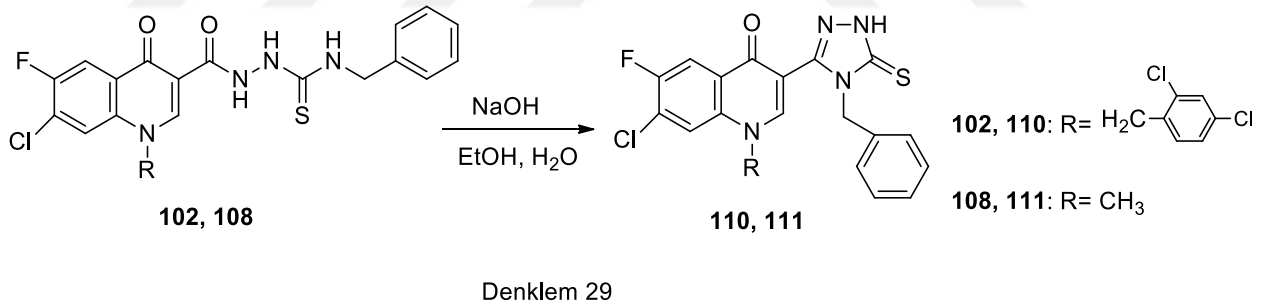


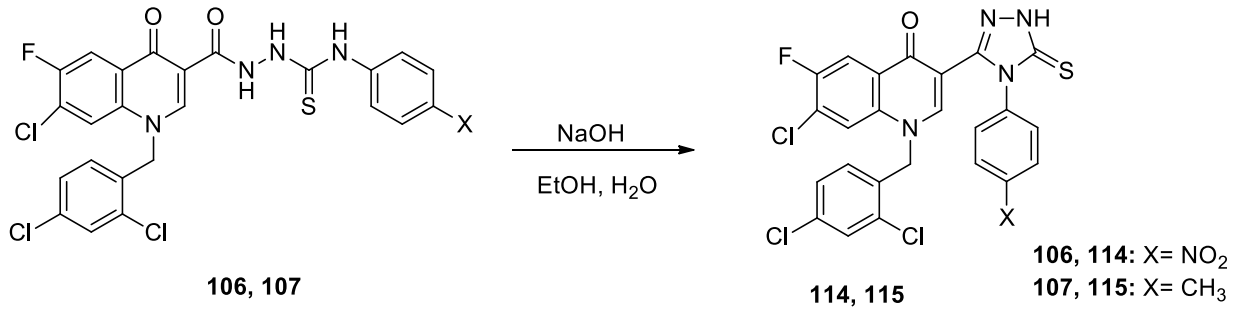
Denklem 27

Hidrazit 99'a benzer şekilde, 101 nolu hidrazitin ayrı ayrı benzil ve fenilzotiyosyanat ile reaksiyonu, karşılık gelen karbotiyamidlerin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 28).



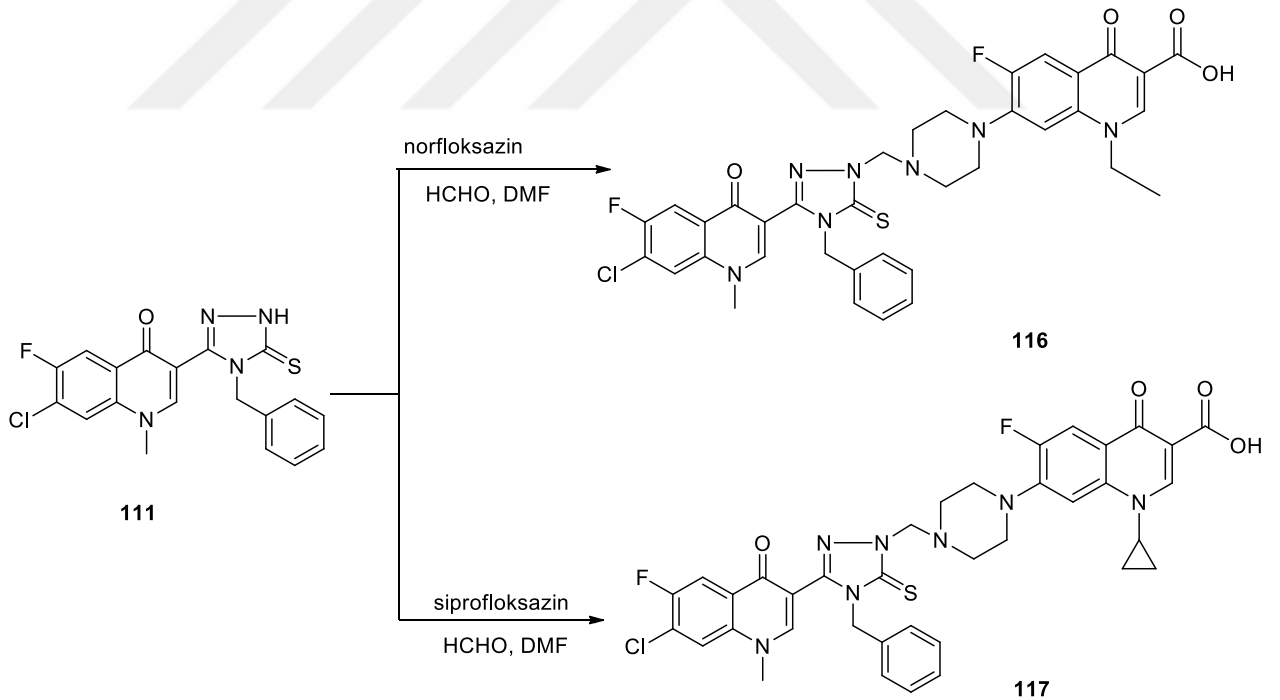
C-3 konumunda 1,2,4-triazol halkası içeren 4-kinolon türevlerini elde etmek amacıyla 102-109 nolu ara ürünler bazik ortamda molekül içi halka kapanmasına uğratılmıştır (Denklem 29, Denklem 30, Denklem 31).



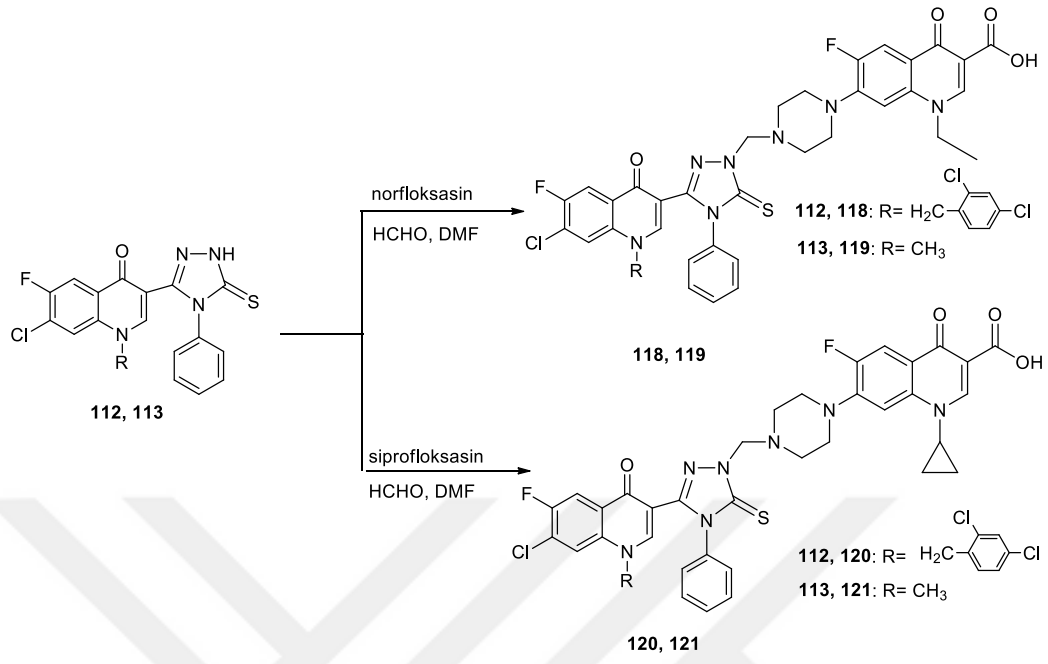


Denklem 31

Çalışmanın son bölümünde ise 111, 112 ve 113, nolu triazol bileşiklerinin N-1 pozisyonunda aminoalkilasyonu amacıyla bu bileşikler, formaldehit varlığında sırasıyla norfloksazin ve siprofloksazin ile oda sıcaklığında muamele edilmiş ve sırasıyla 116, 117, 118, 119, 120 ve 121 nolu bileşikler elde edilmiştir (Denklem 32, Denklem 33).



Denklem 32



3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

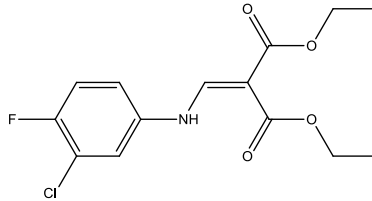
Bu tez çalışmasında sentezlenmiş olan bütün bileşiklerin erime noktaları Stuart-SMT10 cihazında saptanmıştır. IR spektrumları KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Spektroskopi Laboratuvarında Perkin-Elmer 1600 serisi FT-IR spektrometresinde alınmıştır. ¹H ve ¹³C NMR spektrumları Giresun Üniversitesinde Bruker-AVANCE III 400 MHz NMR Spektrometresinde kaydedilmiştir. Kütle pektrumları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesinde Quattro LC-MS cihazında alınmıştır. Sentetik çalışmalarda kullanılan kimyasallar (çözücü ve reaktifler) Sigma-Aldrich firmasından, yerli ve yurt dışı kaynaklardan sağlanmıştır.

Tüm deneysel aşamalar KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Lisansüstü Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1. 3-Kloro-4-floroanilin'den Çıkılarak Yapılan Sentezler

3.1.1. Dietil 2-[(3-kloro-4-florofenilamino)metilen]malonat (96)

3-Kloro-4-floroanilin (1.0×10^{-2} mol) ve dietil etoksümetilen malonat ($1,1 \times 10^{-2}$ mmol) karışımı yağ banyosu üzerinde 150 °C'de 2 saat ısıtıldı. Reaksiyon sonunda oda sıcaklığına kadar soğutulan karışımın vakum altında kuruluğa kadar buharlaştırılması ile oluşan katı *n*-hekzan ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 56-58 °C, Verim: % 91 [84].

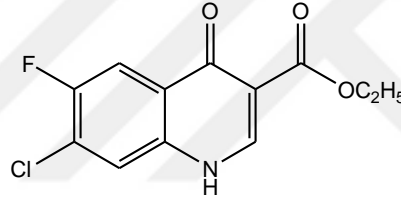


FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3077 (Ar-CH), 2909 (Alifatik-CH), 1717 (C=O), 1216 (C-O).

3.1.2. Etil 7-klor o-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolon-3 -karboksilat (97)

Yöntem 1. 96 No'lu bileşik (1.0×10^{-2} mol) 10 mL difenil eter ile geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Elde edilen ham ürün üzerine etil asetat ilave edilip çöktürüldü. Çöken katı ürün süzüldü ve daha ileri saflaştırılmaksızın reaksiyona sokuldu. E.n: >300 °C, Verim: % 63 [85].

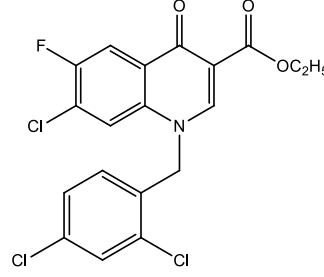
Yöntem 2: 96 No'lu bileşik (1.0×10^{-2} mol) 10 mL difenil eter içindeki karışımı monomod mikrodalga sentez reaktöründe kapalı sistemde basınç kontrolü ile 225 °C de 240 W enerji ile 5 dakika ışınladı. Elde edilen ham ürün üzerine etil asetat ilave edilip çöktürüldü. Çöken katı ürün süzüldü ve daha ileri saflaştırılmaksızın reaksiyona sokuldu. E.n: >300 °C, Verim: %70.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3102 (N-H), 2908 (Alifatik-CH), 1690 (C=O), 1170 (C-O).

3.1.3. Etil 1-(2,4-diklorobenzil)-7-kloro-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolon-3 karboksilat (98)

97 No'lu florokinolon bileşiğinin (1.0×10^{-2} mol) susuz DMF'deki çözeltisine K_2CO_3 (2.0×10^{-2} mol) ve 2,4-diklorobenzil klorür (3.0×10^{-2} mol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 120 °C'de 10 saat ısıtıldı. Soğuyan karışımın su ile muamele edilip süzülerek tuz uzaklaştırıldı. Elde edilen katı, etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: $243-244$ °C, Verim: %72.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3059 (Ar-CH), 2982 (Alifatik-CH), 1677 (C=O), 1228 (C-O).

$^1\text{H-NM}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.28 (t, 3H, CH_3 , $J=8.0$ Hz), 4.23 (q, 2H, OCH_2 , $J=8.0$ Hz), 5.72 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [6.90 (d, 1H, CH, $J=8.0$ Hz), 7.35 (d, 1H, CH, $J=8.0$ Hz), 7.77 (s, 1H, CH), 7.87 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, CH, $J=8.0$ Hz)], 8.83 (s, 1H, Kinolon-CH).

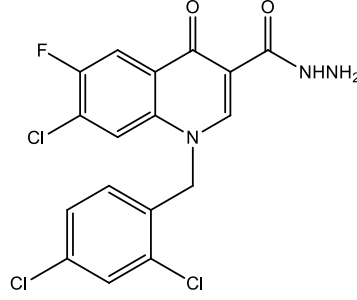
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.70 (CH_3), 53.92 (OCH_2), 60.50 (NCH_2), Ar-C: [111.08 (C), 113.10 ve 113.33 (d, CH, $J=23.0$ Hz), 128.41 (2CH), 129.45 (CH), 129.82 (CH), 132.54 (C), 133.35 (2C), 133.80 (C), 136.74 (C), 150.94 (ester C=O), 153.71 ve 156.20 (C, $J_{\text{CF}}=242.0$ Hz)], 120.55 (kinolon-C2), 125.90 (kinolon-C3), 164.48 (kinolon C4).

EI MS m/z (%): 450.00 [$\text{M}-1+\text{Na}$] $^+$, 49), 430.00 ([$\text{M}+2$] $^+$, 43), 428.00 ([M] $^+$, 45), 226.00 (68), 213.00 (100).

3.1.4. 1-(2,4-Diklorobenzil)-7-kloro-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolon-3-karbohidrazit (99)

Yöntem 1. 98 Bileşiğinin (1.0×10^{-2} mol) etanoldeki çözeltisi hidrazin hidrat (1.0×10^{-2} mol) varlığında geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Karışım soğutulduktan sonra çöken katı ürün süzüldü ve dimetil sulfoksit ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 219-220 °C, verim: %58

Yöntem 2. 98 Nolu bileşiğin (1.0×10^{-2} mol) etanoldeki çözeltisi hidrazin hidrat (1.0×10^{-2} mol) varlığında monomod mikrodalga sentez reaktöründe kapalı sistemde basınç kontrolü ile 225°C de 150 W mikrodalga enerji ile 30 dakika ışılandırıldı. Elde edilen ham ürün üzerine etil asetat ilave edilip çöktürüldü. Elde edilen katı ürün dimetil sulfoksit ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 219-220 °C, verim: %78.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3255 (NH+NH₂), 3050 (Ar-CH), 2909 (Alifatik-CH), 1657 ve 1679 (2C=O).

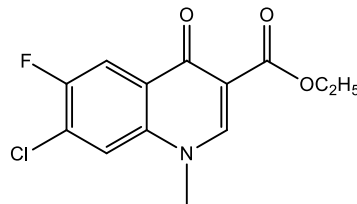
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 4.23 (d, 2H, NH₂, $J=4.0$ Hz), 5.71 (s, 2H, CH₂), 5.82 (s, 1H, NH), Ar-H: [6.91 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.75 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J=8.0$ Hz)], 8.82 (s, 1H, Kinolon-CH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 53.91 (CH₂), Ar-C: [(118,17 (CH), 120.67 (CH), 124.02 (C), 127.92 (C), 128.47 (CH), 129.43 (CH), 129.82 (CH), 133.15 (C), 133.33 (C), 133.67 (C), 136.80 (C), 153.74 ve 156.20 (d, $J=246.0$ Hz, C), 116.76 ve 116.81 (Kinolon-C3, d, $J=5.0$ Hz)), 147.50 (Kinolon-C2), 164.38 (C=O), 174.85 (Kinolon-C4).

EI MS m/z (%): 454.00 ([M+1+K]⁺, 33), 452.00 ([M-1+K]⁺, 78), 430.00 [M-1+H₂O], 100), 416.00 ([M+2]⁺, 18), 414.00 ([M]⁺, 16).

3.1.5. Etil-7-kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolon-3-karboksilat (100)

97 Nolu bileşik (1.0×10^{-2} mol), K₂CO₃ (1.0×10^{-2} mol), iyodometan (30 mmol)'dan oluşan reaksiyon karışımı susuz DMF içerisinde geri soğutucu altında 120°C'de 10 saat karıştırıldı. Çözücüsünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen viskoz sıvı oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Soğuyan karışıma su ilave edilip kloroform ile ekstrakte edildi. Ekstraksiyon çözücüsünün vakum altında uzaklaştırılması ile ele geçen katı etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 221-222°C, verim: %84, [84].



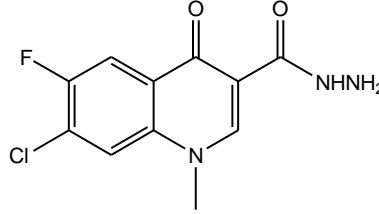
FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3048 (Ar-CH), 2983 (Alifatik-CH), 1694 (2C=O), 1170 (C-O).

EI MS m/z (%): 307.85 ($[\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 33), 305.81 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100) 285.80 ($[\text{M}+2]^+$, 7), 283.91 ($[\text{M}]^+$, 18).

3.1.6. 7-Kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolon-3-karbohidrazit (101)

Yöntem 1. 100 Nolu bileşik (1.0×10^{-2} mol), hidrazin hidrat (1.0×10^{-2} mol) varlığında mutlak etanol içerisinde ile geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Karışımın soğutulması ile oluşan katı süzüldü ve etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 237-238°C, Verim: %70.

Yöntem 2. 100 Nolu bileşik (1.0×10^{-2} mol), hidrazin hidrat (2.5×10^{-2} mol) varlığında etanol içinde monomod mikrodalga sentez reaktöründe kapalı sistemde basınç kontrolü ile 225°C de 150 W mikrodalga enerji ile 30 dakika ışlandırıldı. Karışımın soğutulması ile oluşan katı süzüldü ve etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 237-238°C, Verim: %77.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3313(NH), 3249(NH₂), 3024 (Ar-CH), 2922 (Alifatik-CH), 1606 ve 1650 (2C=O).

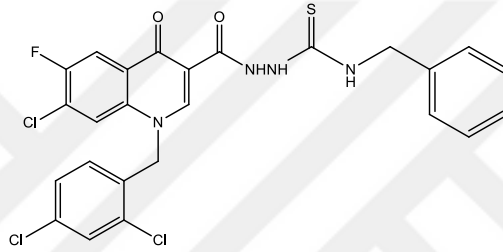
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 3.90 (s, 3H, CH₃), Ar-H:[8.95 (s, 1H), 8.82 (s, 1 H)], 8.05 (s, 3H, NH+NH₂), 10.46 (s, 1H, Kinolon-CH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 41.71 (CH₃), Ar-C: [112.22-112.76 (q, CH, $J=54.0$ Hz), 120.82 ve 121.00 (d, CH, $J=18.0$ Hz), 125.75 (C), 128.72 (C), 137.40 (C), 153.74 ve 156.17 (d, C-F, $J=243.0$ Hz)], 109.94 (Kinolon-C3), 150.94 (Kinolon-C2), 164.67 (C=O), 171.97 (Kinolon-C4).

EI MS m/z (%): 305.81 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100), 283.91 ($[\text{M}]^+$, 15).

3.1.7. N-Benzil -2-[[7-kloro -1-(2,4-diklorobenzil)- 6-floro -4-okso-1,4 dihidrokinolin -3-il]karbonil }hidrazinkarbotiyoamid (102)

99 Nolu hidrazid (1.0×10^{-2} mol)'in susuz etanoldeki çözeltisine benzil izotiyosiyonat (2.0×10^{-2} mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutulup döner buharlaştırıcıda düşük basınç altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Elde edilen katı dimetil sulfoksit (DMSO) çözücüsü ile ard arda birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda kurutulduktan sonra 102 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 164-165°C, Verim: %76.



FTIR (ν_{\max} , m^{-1}): 3233 (3NH), 3052 (Ar-CH), 2918 (Alifatik-CH), 1605 (2C=O), 1227 (C=S).

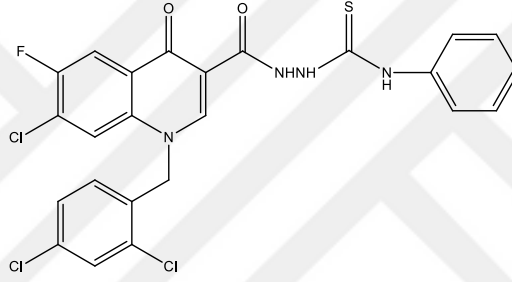
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.23 (s, 2H, CH_2), 4.73 (d, 2H, CH_2 , $J = 4.0$ Hz), Ar-H: [6.85-6.91 (m, 2H), 7.31 (d, 6H, $J = 4.0$ Hz), 7.79 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.05- 8.09 (m, 1H)], 8.22 (s, 1H, Kinolon-CH), 8.84 (s, 1H, NH), 9.03 (s, 1H, NH), 9.48 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 47.31 (NHCH_2), 53.93 (NCH_2), Ar-C: [113.12 ve 113.34 (d, CH, $J_{\text{CF}} = 24.0$ Hz), 120.56 (CH), 125.91 (C), 127.58 (2CH), 127.73 (CH), 129.08 (C), 129.46 (2CH), 129.84 (CH), 129.95 (2CH), 132.43 (C), 133.36 (C), 133.81 (C), 136.83 (C), 139.67 (C)], 150.97 ve 156.21 (d, C, $J = 524.0$ Hz)], 111.11 (Kinolon-C3), 153.91 (Kinolon-C2), 164.49, (Kinolon-C4), 172.07 (C=O), 174.48 (C=S).

EI MS m/z (%): 586.97 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 7), 564.99 ($[\text{M}+1]^+$, 11), 530.97 ($[\text{M}]^+-\text{Cl}$, 57), 491.00 ($[\text{M}-2\text{Cl}-\text{F}]^+$, 100).

3.1.8. 2-[[7-Kloro-1-(2,4-diklorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il] karbonil]-N-fenilhidrazinkarbotiyoamid (103)

99 Nolu bileşiğin (1.0×10^{-2} mol) susuz etanoldeki çözeltisi fenil izotiyosiyonat (2.0×10^{-2} mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutulup döner buharlaştırıcıda düşük basınç altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Elde edilen katı dimetil sulfoksit (DMSO) çözücüsü ile ard arda birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda kurutulduktan sonra 103 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 136-137°C, Verim: % 93.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3112, 3189 (3NH), 3051(Ar-CH), 2918 (Alifatik-CH), 1677 (2C=O), 1219 (C=S).

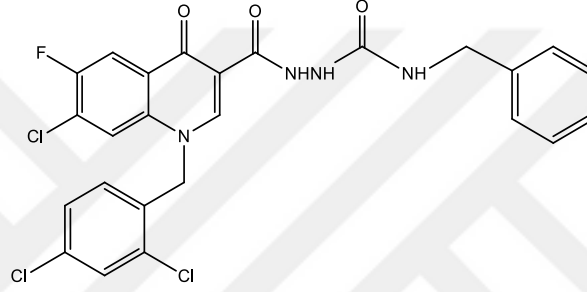
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.72 (s, 2H, CH₂), Ar-H: [6.91 (d, 2H, $J=4.0$ Hz), 7.14 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.54 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, $J=8.0$ Hz)], 8.25 (s, 1H, Kinolon-CH), 8.82 (s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H, NH), 9.86 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 53.94 (NCH₂), Ar-C: [113.11 ve 113.34 (d, CH, $J=19.0$ Hz), 120.52 (CH), 125.93 ve 126.13 (d, C, $J=20$ Hz), 128.42 (2CH), 128.73 (CH), 129.11 (C), 129.51 (2CH), 129.67 (CH), 129.83 (2CH), 132.47 (C), 133.37 (C), 133.86 (C), 136.72 (C), 139.62 (C), 153.76 ve 156.22 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}=246.0$ Hz)], 111.08 (Kinolon-C3), 150.94 (Kinolon-C2), 164.49 (C=O), 172.11 (C=S), 174.40 (Kinolon-C4).

EI MS m/z (%): 498.00 ($[\text{M}]^+-\text{Cl-F}$, 6), 468.00 ($[\text{M}]^+-3\text{Cl-F+K}$, 12), 450.00 ($[\text{M}]^+-3\text{Cl-F+Na}$, 56), 428.00 ($[\text{M}]^+-3\text{Cl-F}$, 47), 382.00 ($[\text{M}]^+-\text{NH}_3-\text{F}$, 17), 213.00 (100).

3.1.9. N- Benzil -2--[7-kloro-1-(2,4-diklorobenzil)-6- floro-4 -okso-1,4 - dihidrokinolin -3-il] karbonil }hidrazinkarboksamid (104)

99 Nolu hidrazid (1.0×10^{-2} mol)'in susuz etanoldeki çözeltisi benzil izosiyonat (2.0×10^{-2} mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutulup döner buharlaştırıcıda düşük basınç altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Elde edilen katı dimetil sulfoksit (DMSO) çözücüsü ile ard arda birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda kurutulduktan sonra 104 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 188-189°C, Verim: %88.



FTIR (v_{\max} , cm^{-1}): 3285 (3NH) 3063 (Ar-CH), 2909 (Alifatik-CH), 1655 (3C=O).

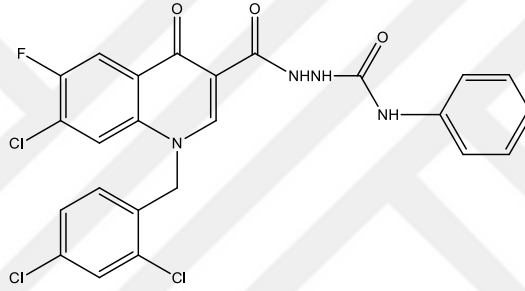
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.72 (s, 2H, CH_2), 5.85 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [6.92 (d, 3H, $J= 8.0$ Hz), 7.77 (s, 4H), 8.03 (d, 1H, $J= 8.0$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J= 12.0$ Hz), 8.83 (s, 1H)], 9.00 (s, 1H, kinolon-CH)], 10.79 (s, 1H, NH), 11.01 (s, 1H, NH), 11.29 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 43.13 (d, NHCH_2 , $J=10.0$ Hz), 53.93 (NCH_2), Ar-C: [113.10 ve 113.34 (d, CH, $J= 24.0$ Hz), 120.55 (CH), 125.92 (C), 126.12 ve 129.13 (d, C, $J=301.0$ Hz), 128.52 (2CH), 128.61 (CH), 129.47 (2CH), 129.72 (CH), 129.83 (CH), 132.53 (C), 133.37 (C), 133.82 (C), 136.76 (C), 141.05 (C), 153.75 ve 159.25 (d, $\underline{\text{C}}\text{-F}$, $J_{\text{C-F}}= 550.0$ Hz)], 110.61 (Kinolon-C3), 150.97 (Kinolon-C2) 164.49 (C=O), 172.07 (C=O), 174.41 (Kinolon-C4).

EI MS m/z (%): 585.44 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 5), 585.44 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 12), 546.87 ($[\text{M}-1]^+$, 10), 529.09 ($[\text{M}]^+\text{-O-NH}$, 71), 492.97 ($[\text{M}+3]^+\text{-F-Cl}$, 100).

3.1.10. 2-{[7-Kloro-1-(2,4-diklorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il] karbonil} -N-fenilhidrazinkarboksamid (105)

99 Nolu hidrazid (1.0×10^{-2} mol)'in etanoldeki çözeltisine fenil izosiyonat (2.0×10^{-2} mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutulup döner buharlaştırıcıda düşük basınç altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Elde edilen katı dimetil sulfoksit (DMSO) çözücüsü ile ard arda birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda kurutulduktan sonra 105 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 209-210°C, Verim: %69.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3223 (3NH), 3056 (Ar-CH), 2987 (Alifatik-CH), 1660 ve 1677 (3C=O).

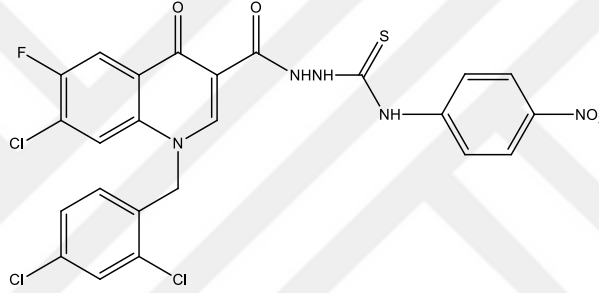
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.72 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [6.8 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 7.78 (s, 2H), 7.88 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 8.20 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 8.84 (s, 1H)], 9.00 (s, 1H, Kinolon CH) 10.72 (s, 3H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 53.93 (CH_2), Ar-C: [113.11 ve 113.34 (d, CH, $J=23.0$ Hz), 120.55 (2CH), 126.11 (C), 128.42 (CH), 129.07 (CH), 129.14 (C), 129.49 (2CH), 129.72 (CH), 129.83 (CH), 132.53 (C), 133.37 (C), 133.83 (C), 136.77 (C), 140.62 (C), 150.95 (CH), 154.99 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}=246.0$ Hz)], 111.12 (Kinolon-C3), 150.95 (Kinolon-C2), 163.32 (C=O), 164.49 (C=O), 172.08 (Kinolon-C4).

EI MS m/z (%): 449.66 ($[\text{M}-2]^++\text{H}_2\text{O}$), 100), 427.82 ($[\text{M}+2]^+-\text{F}$, 13).

3.1.11. 2-[[7-Kloro-1-(2,4-diklorobenzil)-6-floro- 4-okso- 1,4-dihidrokinolin-3-il] karbonil]- N- (4 -nitrofenil)hidrazinkarboksamid (106)

99 Nolu hidrazid (1.0×10^{-2} mol)'in etanoldeki çözeltisi 4-nitrofenil izotiyosiyonat (2.0×10^{-2} mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutulup döner buharlaştırıcıda düşük basınç altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Elde edilen katı dimetil sulfoksit (DMSO) çözücüsü ile ard arda birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda kurutulduktan sonra 106 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 171- 172°C, Verim: % 80.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3344 (3NH), 3077 (Ar-CH), 2919 (Alifatik-CH), 1713 (2C=O), 1225 (C=S), 1473 ve 1383 (NO_2).

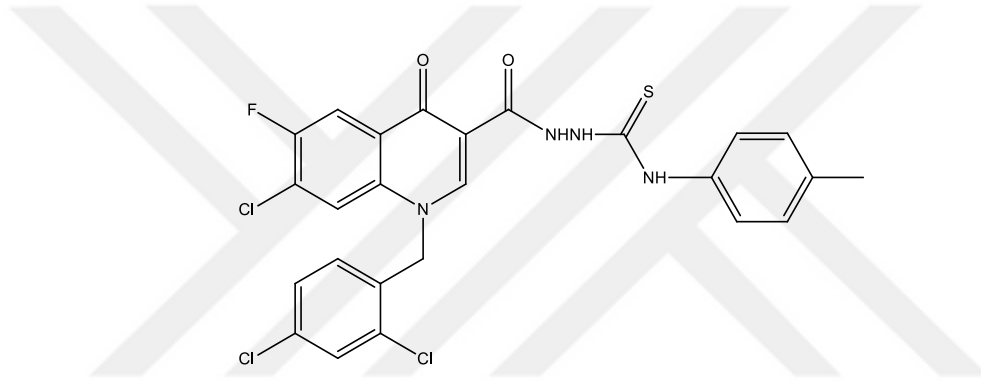
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.84 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [6.60 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.35 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.89 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz), 8.24 (q, 4H, $J = 8.0$ Hz)], 8.84 (s, 1H, Kinolon CH) 10.59 (s, 1H, NH), 11.03 (s, 1H, NH), 11.64 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 53.93 (CH_2), Ar-C: [112.84 ve 113.34 (d, CH, $J = 50.0$ Hz), 126.61 (CH), 125.13 (2C), 126.10 (C), 126.84 (CH), 128.42 (2CH), 129.09 (C), 129.49 (2CH), 129.64 (CH), 129.83 (2CH), 132.43 (C), 133.97 (C), 136.85 (C), 143.44 (C), 156.42 ve 153.95 (d, $\underline{\text{C}}\text{-F}$, $J_{\text{C-F}} = 246.0$ Hz)], 111.12 (Kinolon-C3), 150.94 (Kinolon-C2), 163.36 (C=O), 164.49 (C=S), 174.42 (Kinolon-C4).

EI MS m/z (%): 619.27 ($[\text{M}+1+\text{Na}]^+$, 6), 492.99 ($[\text{M}-1]^+-2\text{Cl-F-O}$, 100), 427.96 ($[\text{M}-2]^+-3\text{Cl-F-O-S}$, 28).

3.1.12. 2-{[7-Kloro-1-(2,4-diklorobenzil)-6-floro-4 -okso- 1,4- dihidrokinolin-3-il] karbonil }- N- (4-metilfenil)hidrazinkarboksamid (107)

99 Nolu hidrazid (1.0×10^{-2} mol)'in etanoldeki çözeltisine 4-metilfenil izotiyosiyonat (2.0×10^{-2} mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutulup döner buharlaştırıcıda düşük basınç altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Elde edilen katı dimetil sulfoksit (DMSO) çözücüsü ile ard arda birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı. Vakumda kurutulduktan sonra 107 bileşiği olarak tanımlandı. E.n: 166-167°C, Verim: % 91.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3106, 3180, 3218 (3NH), 3044 (Ar-CH), 2919 (Alifatik-CH), 1677 (2C=O), 1219 (C=S).

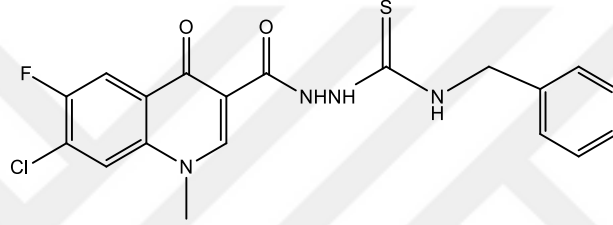
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.27 (s, 3H, CH_3), 5.72 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [6.90 (d, 1H, $J= 8.0$ Hz), 7.14 (d, 4H, $J= 2.0$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J= 8.0$ Hz), 7.78 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, $J= 2.0$ Hz), 8.09 (d, 1H, $J= 4.0$ Hz)], 8.83 (Kinolon-CH), 10.95 (s, 3H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 20.93 (CH_3), 53.92 (N CH_2), Ar-C: [113.12 ve 113.34 (CH, $J_{\text{CF}}= 22.0$ Hz), 120.55 (CH), 125.90 (C), 126.10 (C), 128.42 (3CH), 129.15 (C), 129.49 (C), 129.64 (2CH), 129.83 (2CH), 132.54 (C), 133.37 (C), 133.82 (C), 136.77 (C), 156.22 ve 153.75 (d, $\underline{\text{C-F}}$, $J_{\text{C-F}}= 246.0$ Hz)], 111.13 (Kinolon-C3), 150.94 (Kinolon-C2), 164.49 (C=O), 172.06 (C=S), 174.60 (Kinolon-C4).

EI MS m/z (%): 586.84 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 6), 565.00 ($[\text{M}+2]^+$, 13), 531.19 ($[\text{M}]^+-\text{CH}_3-\text{F}$, 45), 492.00 ($[\text{M}-2]^+-2\text{Cl}$, 100).

3.1.13. N-Benzil-2 -[(7-kloro-6- floro-1-metil-4- okso-1,4- dihidrokinolin- 3-il)karbonil] hidrazinkarbotiyoamid (108)

101 Nolu hidrazid (1.0×10^{-2} mol)'in etanoldeki çözeltisine benzil izotiyosiyonat (2.0×10^{-2} mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutulup döner buharlaştırıcıda düşük basınç altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Elde edilen katı dimetil sulfoksit (DMSO) çözücüsü ile ard arda birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 251-252 °C, Verim: % 73



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3229 (N-H), 3028 (Ar-CH), 2942 (Alifatik-CH), 1664 (C=O), 1263 (C=S).

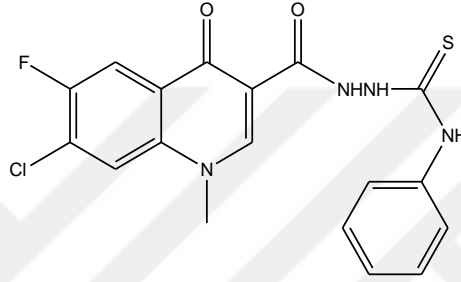
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.04 (s, 3H, CH_3), 4.73 (d, 2H, CH_2 , $J = 4.0$ Hz), Ar-H: [7.22 (s, 1H), 7.31 (d, 4H, $J = 4.0$), 8.16 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz)], 8.90 (s, kinolon CH), 9.61 (s, 1H, NH), 11.17 (s, 1H, NH), 12.25 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 42.15 (CH_3), 47.30 (CH_2), Ar-C: [112.36 ve 112.58 (d, CH, $J_{\text{CF}} = 22.0$ Hz), 121.23 (CH), 126.37 ve 126.57 (d, C, $J = 20.0$ Hz), 127.10 (CH), 127.41 ve 127.47 (d, C, $J = 6.0$ Hz), (127.56 (2CH), 128.56 (2CH), 137.39 (C), 139.70 (C), 153.84 ve 156.30 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 246.0$ Hz)], 110.51 (Kinolon-C3), 149.92 (Kinolon-C2), 163.81 (C=O), 174.22 (C=S), 177.04 (Kinolon-C4).

EI MS m/z (%): 440.84 ($[\text{M}-2+\text{K}]^+$, 57), 305.81 ($[\text{M}+3]^+-2\text{O}-\text{S}-\text{F}-\text{Cl}$, 100), 273.90 (41).

3.1.14. 2-[(7-Kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]-N-fenilhidrazinkarbotiyoamid (109)

101 Nolu hidrazid (1.0×10^{-2} mol)'in etanoldeki çözeltisine fenil izotiyosiyonat (2.0×10^{-2} mol) ilave edilerek karışım geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımı soğutulup döner buharlaştırıcıda düşük basınç altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Elde edilen katı dimetil sulfoksit (DMSO) çözücüsü ile ard arda birkaç defa kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 287-289°C, Verim: % 69.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3280 (N-H), 3051 (Ar-CH), 1647 (C=O), 1243 (C=S).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.04 (s, 3H, CH_3), Ar-H: [7.13 (t, 1H, $J=4.0$ Hz), 7.33 (t, 2H, $J=4.0$), 7.55 (s, 2H), 8.11 (d, 1H, $J=2.0$ Hz), 8.16 (d, 1H, $J=8.0$ Hz)], 8.86 (s, 1H, Kinolon-CH), 9.87 (s, 3H, NH).

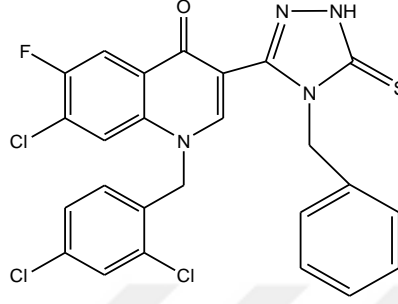
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 42.18 (CH_3), Ar-C: [112.31 ve 112.53 (d, CH, $J=22.0$ Hz), 120.74 (CH), 121.13 (2CH), 124.96 (CH), 126.34 ve 126.54 (d, C, $J_{\text{CF}}=20.0$ Hz), , 127.31 ve 127.37 (d, C, $J=6.0$ Hz), 128.71 (CH), 132.98 (CH), 137.31 (C), 139.70 (C), 153.81 ve 156.27 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}=246.0$ Hz)], 109.85 (Kinolon-C3), 149.73 (Kinolon-C2), 164.64 (C=O), 171.83 (C=S), 174.04 (Kinolon-C4).

EI MS m/z (%): 443.07 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 10), 426.76 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 31), 305.73 ($[\text{M}+3]^+$ -F-Cl-O-S, 100), 132.97 (48).

3.1.15. 1-(2,4-Diklorobenzil)-3-(4-benzil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-7-kloro-6-florokinolin-4(1H)-on (110)

102 Nolu bileşik (1.0×10^{-2} mol), %2'lik 100 mL NaOH çözeltisi içerisinde geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım buz banyosu içerisinde seyreltik hidroklorik asit (HCl) çözeltisi ile nötrleştirildi. Bu işlemler sonunda

ortamda çöken katı süzüldü. Elde edilen katı dimetil sülfoksit (DMSO) çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: >300°C (boz.), Verim: % 65.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3045 (Ar-CH), 2920 (Alifatik-CH), 1708 (C=O), 1619 (C=N), 1217 (C=S).

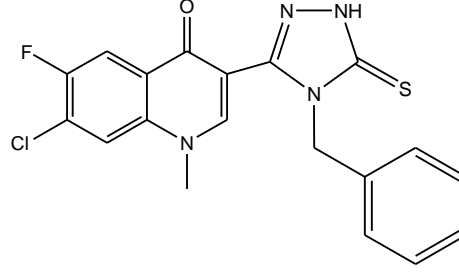
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.89 (s, 4H, CH_2), Ar-H: [6.96 (d, 2H, $J= 8.0$ Hz), 7.18 (s, 1H), 7.33 (s, 3H), 7.79 (s, 3H), 8.13 (s, 1H)], 8.26 (s, H, Kinolon CH), 9.14 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 54.70 (CH_2), 56.80 (CH_2) Ar-C: [112.62 ve 112.85 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 121.42 (2CH), 126.83 (C), 127.56 (CH), 127.83 (C), 128.38 (CH), 128.92 (CH), 129.79 (2CH), 129.86 (2CH), 132.16 (C), 133.46 (C), 134.02 (C), 136.38 (C), 137.28 (C), 154.19 ve 156.67 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}= 246.0$ Hz)], 109.55, (Kinolon-C3), 148.41 (Triazol C₃), 151.31 (Kinolon-C2), 165.86 (Triazol-C5), 177.24 (Kinolon-C4).

EI MS m/z (%): 412.99 (64), 381.00 (87), 353.07 (100).

3.1.16. 3-(4- Benzil-5- tiyokso- 4,5-dihidro-1H-1,2,4 -triazol-3- il)-7-kloro-6-floro-1-metilkinolin-4(1H)-on (111)

108 Nolu bileşik (1.0×10^{-2} mol), %2'lik 100 mL NaOH çözeltisi içerisinde geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım buz banyosu içerisinde seyreltik hidroklorik asit (HCl) çözeltisi ile nötrleştirildi. Bu işlemler sonunda ortamda çöken katı süzüldü. Elde edilen katı dimetil sülfoksit (DMSO) çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: >300 (Bozunma sıcaklığı) °C, Verim: % 70.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3048 (Ar-CH), 2921 (Alifatik-CH), 1661 (C=O), 1256 (C=S)

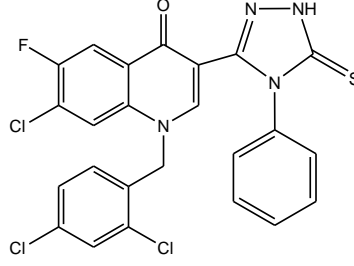
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.55 (m, 5H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_3$), Ar-H: [6.96 (t, 1H, $J = 4.0$ Hz), 7.26 (t, 1H, $J = 4.0$), 7.47 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.71-7.78 (m, 2H), 8.84 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz)], 7.84-7.87 (m, 1H) kinolon-CH, 10.59 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 42.46 (CH_3), 49.07 (CH_2), Ar-C: [110.24 (C), 110.93 ve 111.16 (d, CH, $J = 23.0$ Hz), 120.93 (CH), 121.01 (CH), 121.83 (CH), 122.07 (CH), 122.32 (CH), 126.08 (C), 129.10 (C), 135.85 (C), 140.11 (C), 158.42 ve 160.85 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 243.0$ Hz)], 110.61 (Kinolon-C3), 147.68 (Kinolon-C2), 164.05 (Triazol-C5), 174.58 (Kinolon-C4).

EI MS m/z (%): 422.88 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 100), 403.00 ($[\text{M} + 2]^+$, 10), 400.76 ($[\text{M}]^+$, 23), 352.87 ($[\text{M} - 2]^+ - \text{F} - \text{CH}_3$, 33), 273.91 (27).

3.1.17. 1-(2,4-Diklorobenzil)-3-(4-benzil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)-7-kloro-6-florokinolin-4(1H)-on (112)

103 Nolu bileşik (1.0×10^{-2} mol), %2'lik 100 mL NaOH çözeltisi içerisinde geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım buz banyosu içerisinde seyreltik hidroklorik asit (HCl) çözeltisi ile nötralleştirildi. Bu işlemler sonunda ortamda çöken katı süzüldü. Elde edilen katı dimetil sülfoksit (DMSO) çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 166-167°C, Verim: %91.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3127 (N-H), 3044 (Ar-CH), 2919 (Alifatik-CH), 1709 (C=O), 1217 (C=S).

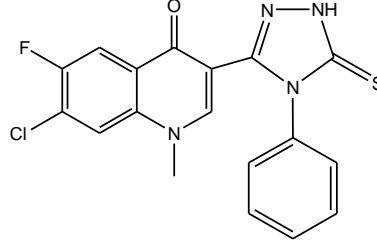
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.90 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [6.94 (d, 1H, $J= 8.0$ Hz), 7.35 (t, 4H, $J= 8.0$ Hz), 7.79 (s, 3H), 8.14 (s, 1H), 8.14 (s, 1H)], 8.26 (d, 1H, kinolon-CH, $J= 8.0$ Hz), 9.16 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 54.78 (CH_2), Ar-C: [112.63 ve 112.85 (d, CH, $J= 22.0$ Hz), 121.49 (CH), 126.72 (C), 127.76 (C), 127.96 (C), 128.26 (CH), 128.38 (2CH), 129.09 (CH), 129.51 (CH), 129.78 (CH), 129.86 (2CH), 132.11 (C), 133.44 (C), 134.03 (C), 137.31 (C), 154.26 ve 156.74 (d, $\underline{\text{C}}\text{-F}$, $J_{\text{C-F}}= 246.0$ Hz)], 109.03 (Kinolon-C3), 147.83 (Triazol-C5), 151.37 (Kinolon-C2), 165.77 (Triazol-C5), 177.37 (Kinolon-C4).

EI MS m/z (%): 531.92 ($[\text{M}]^+$, 15), 449.88 ($[\text{M}+1]^+-2\text{Cl-O}$, 100), 381.07 (61), 273.76 (63), 196.76 (89).

3.1.18. 7-Kloro-6-floro-1-metil-3-(4- fenil-5-tiyokso -4,5-dihidro- 1H-1,2,4-triazol -3 -il)kinolin-4(1H)-on (113)

109 Nolu bileşiğin (1.0×10^{-2} mol), %2'lik 100 mL NaOH çözeltisi içerisinde geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım buz banyosu içerisinde seyreltik hidroklorik asit (HCl) çözeltisi ile nötrleştirildi. Bu işlemler sonunda ortamda çöken katı süzüldü. Elde edilen katı dimetil sülfoksit (DMSO) çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: $>300^\circ\text{C}$ (boz.), Verim: %72.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3064(Ar-CH), 2921 (Alifatik-CH), 1711 (C=O), 1589 (C=N), 1266 (C=S)

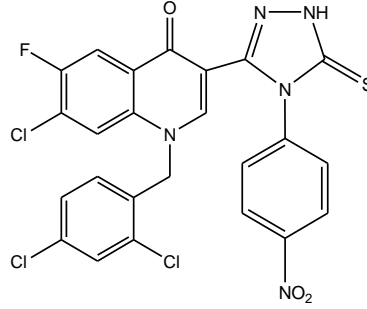
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.88 (s, 3H, CH_3), Ar-H: [7.35 (s, 5H), 7.82 (d, 1H, $J= 8.0$), 8.04 (d, 1H, $J= 8.0$ Hz)], 8.52 (s, 1H, kinolon-CH), 14.12 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 41.56 (N CH_3), Ar-C: [111.91 ve 112.13 (d, CH, $J= 22.0$ Hz), 120.89 (CH), 125.96 (C), 125.96 ve 126.16 (d, C, $J= 20.0$ Hz), 126.16 (C), 128.21 (2CH), 128.99 (2CH), 129.21 (CH), 134.83 (C), 153.42 ve 155.88 (d, C, $J_{\text{C-F}}= 246.0$ Hz)], 107.31, (Kinolon-C3), 137.82 (Triazol-C3), 148.16 (Kinolon-C2), 168.53 (Triazol-C5), 172.52 (Kinolon-C4).

EI MS m/z (%): 424.84 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 40), 422.81 ($[\text{M}-2+\text{K}]^+$, 100), 385.08 ($[\text{M}]^+$, 8), 353.15 ($[\text{M}-1]^+$ -F-O, 61), 273.98 (36), 196.83 (51).

3.1.19. 1-(2,4-Diklorobenzil)-7-kloro-6-floro-3-(4-(4-nitrofenil)-5-tiyokso- 4,5-dihidro -1H- 1,2,4-triazol -3-il)kinolin-4 (1H)-on (114)

106 Nolu bileşimin (1.0×10^{-2} mol), %2'lik 100 mL NaOH çözeltisi içerisinde geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım buz banyosu içerisinde seyreltik hidroklorik asit (HCl) çözeltisi ile nötrleştirildi. Bu işlemler sonunda ortamda çöken katı süzüldü. Elde edilen katı dimetil sülfoksit (DMSO) çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 186-188°C, Verim: %64.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3347(N-H), 3046 (Ar-CH), 2956 (Alifatik-CH), 1709 (C=O), 1590, 1324 ve 1472 (NO_2), 1222 (C=S)

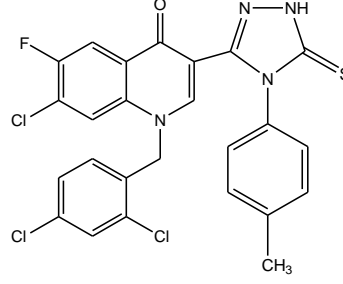
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 5.81 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [7.34 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.02 (s, 4H), 8.25 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 9.17 (s, 1H)], 8.87 (s, 1H, Kinolon-CH), 12.46 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 53.96 (N CH_2), Ar-C: [112.62 ve 112.85 (d, CH, $J = 23.0$ Hz), 125.12 (2CH), 125.94 (CH), 126.26 (C), 126.45 (C), 126.83 (CH), 127.88 (C), 128.44 (2CH), 129.86 (2CH), 132.09 (C), 132.47 (2C), 133.42 (C), 137.30 (C), 154.31 ve 157.76 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 246.0$ Hz)], 109.01 (Kinolon-C3), 148.79 (Triazol-C3), 151.31 (Kinolon-C2), 167.85 (Triazol-C5), 177.61 (Kinolon-C4).

EI MS m/z (%): 598.96 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 9), 577.47 ($[\text{M}+1]^+$, 9), 449.80 ($[\text{M}+3]^+ - 2\text{Cl} - 2\text{O} - \text{NO}_2$, 44), 273.97 (100).

3.1.20. 1-(2,4-Diklorobenzil)-7-kloro-6-floro-3-(4-(4-nitrofenil)-5-tiyokso- 4,5-dihidro -1H- 1,2,4-triazol-3- il) kinolin-4(1H)-on (115)

107 Nolu bileşimin (1.0×10^{-2} mol), %2'lik 100 mL NaOH çözeltisi içerisinde geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım buz banyosu içerisinde seyreltik hidroklorik asit (HCl) çözeltisi ile nötrleştirildi. Bu işlemler sonunda ortamda çöken katı süzüldü. Elde edilen katı dimetil sülfoksit (DMSO) çözücüsü ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: $>300^\circ\text{C}$, Verim: %63.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3045 (Ar-CH), 2919 (Alifatik-CH), 1708 (C=O), 1591 (C=N), 1219 (C=S)

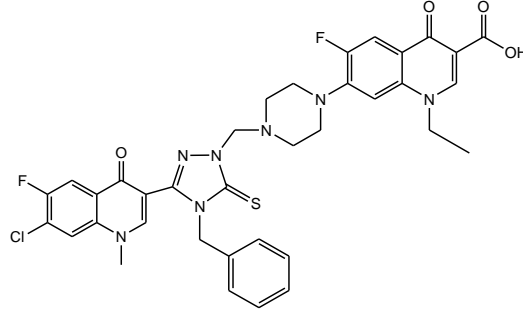
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.27 (s, 3H, CH_3), 5.82 (d, 2H, CH_2), Ar-H: [6.69 (d, 1H, $J= 8.0$ Hz), 6.90 (s, 1H), 7.18 (d, 1H, $J= 8.0$ Hz), 7.36 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.92 (d, 1H, $J= 4.0$ Hz) 8.07 (d, 1H, $J= 5.0$ Hz), 8.19 (d, 1H, $J= 2.0$ Hz)], 8.50 (s, 1H, Kinolon-CH), 9.00 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 21.13 (NCH_3), 54.34 (NCH_2), Ar-C: [112.65 ve 112.87 (d, CH, $J= 22.0$ Hz), 121.01 (CH), 126.91 (C), 127.13 (C), 127.78 (C), 127.97 (CH), 128.38 (2CH), 129.53 (CH), 129.70 (CH), 129.86 (2CH), 132.37 (2C), 133.46 (C), 133.96 (C), 137.18 (C), 153.90 ve 156.37 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}= 246.0$ Hz)], 108.60 (Kinolon-C3), 147.75 (Triazol C_3), 150.91 (Kinolon-C2), 166.13 (Triazol (C=S), 176.69 (Kinolon-C4).

EI MS m/z (%): 571.51 ($[\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 25), 543.65 ($[\text{M}-2]^+-\text{F}$, 29), 529.09 ($[\text{M}-2]^+-\text{F}$, 62), 492.83 ($[\text{M}+1]^+-2\text{O-S}$, 100), 459.43 ($[\text{M}+2]^+-2\text{O-Cl-S}$, 56).

3.1.21. 7-(4-((4-Benzil-3-(7-kloro -6 -floro -1-metil -4- okso-1,4-dihidrokinolin -3-il)-5-tiyokso-4,5-dihidro- 1,2,4 -triazol-1-il)metil)piperazin-1-il)- 1-etil-6-floro- 4-okso-1,4-dihidrokinolon-3- karboksilik asit (116)

111 Nolu bileşiğin (1.0×10^{-2} mol), norfloksasin (1.0×10^{-2} mol), formaldehit (5.0×10^{-2} mol)'den oluşan karışımın susuz *N,N*-dimetilformamid'deki (DMF) çözeltisi, İndium(III) klorür katalizörlüğünde ortam sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Karışımın üzerine reaksiyon sırasında oluşan tuzun uzaklaştırılması suretiyle su ilave edildi. Oluşan katı süzüldü ve dimetilsülfoksit ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 200-202°C, Verim: %69.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3404 (OH), 3054 (Ar-CH), 2918 (Alifatik-CH), 1722 (C=O), 1259 (C=S).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.42 (s, 3H, CH_3), 2.73, 2.84 ve 3.04 (s, 8H, CH_2), 3.88 (s, 3H, CH_3), 4.08 (d, 2H, CH_2 , $J=4.0$ Hz), 4.58 (s, 2H, CH_2), 5.27 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [7.18 (s, 1H), 7.18 (s, 5H), 7.72-8.04 (m, 3H)], 8.54 (s, 1H, Kinolon-CH), 8.94 (s, 1H, Kinolon-CH'), 15.34 (s, 1H, OH).

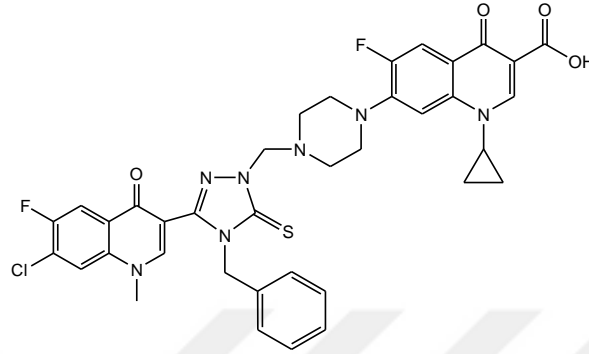
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.81 (NCH_3), 36.25 (NCH_3), 49.55 (2CH_2), 49.93 (2CH_2), 50.26 (3CH_2), Ar-C: [106.46 (CH), 111.49 ve 111.72 (d, CH, $J=23.0$ Hz), 111.89 ve 112.11 (d, CH, $J=22.0$ Hz), 119.76 (C), 120.93 (CH), 126.03 (C), 126.23 (C), 128.27 (2CH), 129.08 (2CH), 129.42 (CH), 135.26 (C), 137.59 (C), 145.86 ve 145.96 (d, C, $J=10.0$ Hz), 147.10 (C), 152.06 ve 153.45 (d, $\underline{\text{C}}\text{-F}$, $J_{\text{C-F}}=139.0$ Hz), 154.54 ve 155.91 (d, $\underline{\text{C}}\text{-F}$, $J_{\text{C-F}}=137.0$ Hz)], 106.77 (Kinolon-C3), 107.52 (Kinolon- C3'), 148.15 (Kinolon- C2'), 153.87 (Triazol-C3), 162.77 (Kinolon-C2), 166.06 (C=O), 166.59 (Triazol-C5), 172.47 (Kinolon-C4), 176.57 (Kinolon- C4').

EI MS m/z (%): 772.41 ($[\text{M}+1+\text{K}]^+$, 59), 758.26 ($[\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 60), 649.48 ($[\text{M}+2]^+-2\text{F-Cl-CH}_3$, 100), 605.44 ($[\text{M}+2]^+-2\text{F-Cl-O-S-CH}_3$, 76).

3.1.22. 7-(4-((4-Benzil-3-(7-kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolon-3-karboksilik asit (117)

111 Nolu bileşiğin (1.0×10^{-2} mol), siprofloksasin (1.0×10^{-2} mol), formaldehit (5.0×10^{-2} mol)'den oluşan karışımın susuz *N,N*-dimetilformamid'deki çözeltisi, İndium(III) klorür katalizörlüğünde ortam sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Karışımın üzerine reaksiyon

sırasında oluşan tuzun uzaklaştırılması suretiyle su ilave edildi. Oluşan katı süzüldü ve dimetilsülfoksit ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 198-200°C, Verim: %67.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3421 (OH), 3052 (Ar-CH), 2920 (Alifatik-CH), 1721 (C=O), 1256 (C=S)

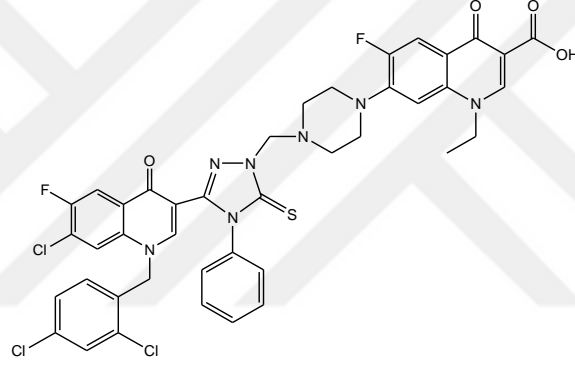
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.18 (s, 2H, CH_2), 2.73 (s, 2H, CH_2), 2.89 (s, 2H, CH_2), 3.05 (s, 2H, CH_2), 3.35 (s, 5H, $\text{CH}_2+\text{CH}_3+\text{H}_2\text{O}$), 3.89 (s, 2H, CH_2), 4.09 (d, 1H, CH, $J= 5.0$ Hz), 5.28 (s, 2H, CH_2), 5.55 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [7.01 (s, 1H, CH), 7.38 (s, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.54 (s, 1H)], 7.82 (s, 1H, Kinolon-CH), 8.65 (s, 1H, Kinolon-CH'), 15.20 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.06 (2CH_2), 31.23 (CH), 36.25 (NCH_3), 49.88 (2CH_2), 50.51 (2CH_2), 51.51 (CH_2), 69.29 (CH_2), Ar-C: [106.97 (CH), 111.27 ve 111.49 (d, CH, $J= 22.0$ Hz), 111.89 ve 112.15 (d, CH, $J=26.0$ Hz), 119.04 (C), 120.95 (CH), 126.04 (C), 126.24 (C), 127.44 (CH), 128.27 (2CH), 129.09 (2CH), 135.26 (C), 137.79 (C), 139.58 (C), 147.11 (C), 153.24 ve 153.67 (d, $\underline{\text{C}}\text{-F}$, $J_{\text{C-F}}=143.0$ Hz), 155.96 ve 156.88 (d, $\underline{\text{C}}\text{-F}$, $J_{\text{C-F}}= 92.0$)], 106.78 (Kinolon-C3), 107.19 (Kinolon-C3'), 148.15 (Kinolon-C2'), 154.67 (Triazol-C3), 162.77 (Kinolon-C2), 166.06 (C=O), 166.41 (Triazol-C5), 172.47 (Kinolon-C4), 176.79 (Kinolon-C4').

EI MS m/z (%): 782.65 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 18), 515.43 (67), 477.07 (93), 327.09 (100).

3.1.23. 7-(4-((3-(1-(2,4-Diklorobenzil)-7 kloro-6 floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin -3 -il)-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil)piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolon -3- karboksilik asit (118)

112 Nolu bileşiğin (1.0×10^{-2} mol), norfloksasin (1.0×10^{-2} mol), formaldehit (5.0×10^{-2} mol)'den oluşan karışımın susuz *N,N*-dimetilformamid'deki çözeltisi, Indium(III) klorür katalizörlüğünde ortam sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Karışımın üzerine reaksiyon sırasında oluşan tuzun uzaklaştırılması suretiyle su ilave edildi. Oluşan katı süzüldü ve dimetilsülfoksit ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: $> 300^{\circ}\text{C}$, Verim: % 57



FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3046 (Ar-CH), 2922 (Alifatik-CH), 1652, 1708 (C=O), 1215 (C=S)

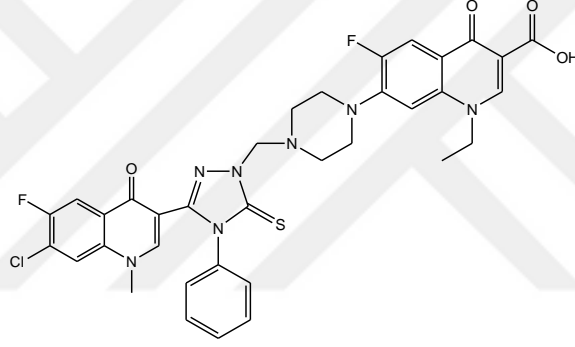
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.33 (d, 3H, CH_3 , $J = 8.0$ Hz), 2.74 (s, 4H, CH_2), 2.90 (s, 5H, CH_2), 4.60 (s, 1H, CH_2), 5.27 (s, 2H, CH_2), 5.62 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [5.90 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.35 (d, 4H, $J = 4.0$ Hz), 7.79 (s, 2H), 7.96 (s, 2H)], , 8.27 (d, 1H, Kinolon-CH, $J = 8.0$ Hz), 9.13 (s, 1H, Kinolon-CH'), 14,61 (s, 1H, OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): NMR çözücülerindeki düşük çözünürlüğünden dolayı ^{13}C NMR spektrumu alınamamıştır.

EI MS m/z (%): 704.90 ($[\text{M}]^+ - \text{OH} - 2\text{F} - \text{S} - 3\text{O} - \text{Cl}$, 22), 380.92 (78), 273.93 (89), 184.85 (100).

3.1.24. 7-(4-((3-(7-Kloro-6-floro-1- metil-4- okso-1,4- dihidrokinolin- 3-il)-4-fenil -5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4- triazol-1-il)metil) piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso- 1,4-dihidrokinolon-3- karboksilik asit (119)

113 Nolu bileşiğin (1.0×10^{-2} mol), norfloksasin (1.0×10^{-2} mol), formaldehit (5.0×10^{-2} mol)'den oluşan karışımın susuz *N,N*-dimetilformamid'deki çözeltisi, İndium(III) klorür katalizöründe ortam sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Karışımın üzerine reaksiyon sırasında oluşan tuzun uzaklaştırılması suretiyle su ilave edildi. Oluşan katı süzüldü ve dimetilsülfoksit ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: $>200-202^{\circ}\text{C}$, Verim: %60.



FTIR (ν_{max} , cm^{-1}): 3427 (OH), 3054 (Ar-CH), 2919 (Alifatik-CH), 1721 (C=O), 1596 (C=N), 1236 (C=S)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.43 (t, 3H, CH_3 , $J= 8.0$ Hz), 2.74 (s, 4H, CH_2), 2.90 (s, 4H, CH_2), 3.38 (s, 3H, $\text{CH}_3+\text{H}_2\text{O}$), 3.89 (s, 2H, CH_2), 5.27 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [7.20 (d, 1H, CH, $J= 8.0$ Hz), 7.82 (d, 2H, CH, $J= 8.0$ Hz), 7.90 (s, 1H, CH), 7.93 (s, 1H, CH), 8.06 (d, 2H, CH, $J= 4.0$ Hz), 8.52 (s, 1H, CH)], 7.96 (s, 1H, kinolon-CH), 8.94 (s, 1H, kinolon-CH'), 15.32 (s, 1H, OH).

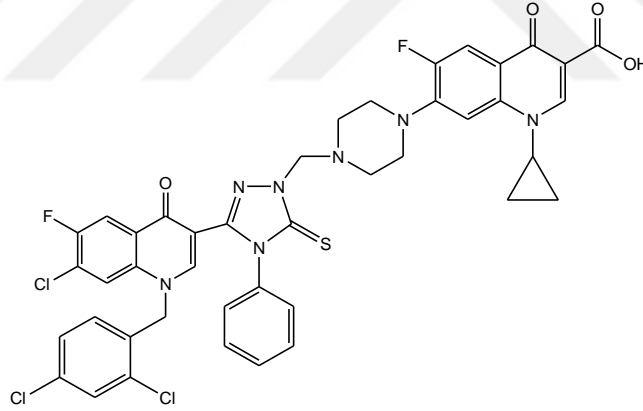
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.81 (NCH_3), 36.25 (NCH_3), 49.55 (2CH_2), 49.99 (2CH_2), 50.27 (2CH_2), Ar-C: [111.54 ve 111.90 (d, CH, $J=36.0$ Hz), 112.13 ve 112.29 (CH, $J= 16.0$ Hz), 119.75 (C), 120.96(CH), 126.04 (C), 126.24 (C), 126.42 (C), 128.27 (2 CH), 129.08 (2CH), 129.42 (CH), 135.26 (C), 137.64 (C), 137.81 (C), 148.14 (CH), 152.10 ve 153.47 (d, $\underline{\text{C}}\text{-F}$, $J_{\text{C-F}}= 137.0$ Hz), 154.58 ve 155.92 (d, $\underline{\text{C}}\text{-F}$, $J_{\text{C-F}}=134.0$ Hz)], 106.78 (Kinolon-C3), 107.55 (Kinolon-C3'), 151.21 (Kinolon-C2'), 154.25 (Triazol-C3),

162.78 (Kinolon-C2), 166.06 (C=O), 166.58 (Triazol-C5), 172.48 (Kinolon-C4), 176.64 (Kinolon-C4').

EI MS m/z (%): 759.37 ([M+2+K]⁺, 8), 465.24 (98), 427.09 (100).

3.1.25. 7-(4-((3-(1-(2,4-Diklorobenzil)-7 -kloro- 6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinoli n-3-il)-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro- 1,2,4-triazol -1-il)metil)piperazin-1-il)-1-sikloprop il-6- floro-4 -okso-1, 4-dihidrokinolon- 3-karboksilik asit (120)

112 Nolu bileşiğin (1.0×10^{-2} mol), siprofloksasin (1.0×10^{-2} mol), formaldehit (5.0×10^{-2} mol)'den oluşan karışımın susuz *N,N*-dimetilformamid'deki çözeltisi, İndium(III) klorür katalizörlüğünde ortam sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Karışımın üzerine reaksiyon sırasında oluşan tuzun uzaklaştırılması suretiyle su ilave edildi. Oluşan katı süzüldü ve dimetilsülfoksit ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: > 300°C (boz.), Verim: % 51.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3046 (Ar-CH), 2922 (Alifatik-CH), 1652, 1708 (C=O), 1215 (C=S).

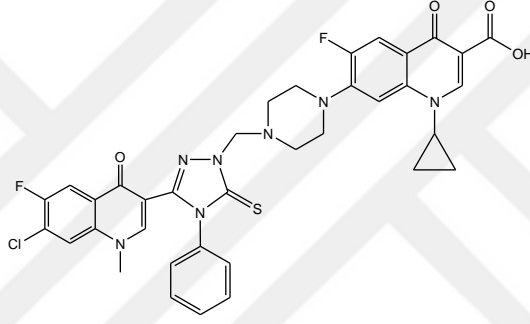
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.18 (s, 2H, CH₂), 1.24 (s, 2H, CH₂), 2.74 (s, 4H, CH₂), 2.90 (s, 4H, CH₂), 3.05 (s, 1H, CH), 5.90 (s, 4H, CH₂), Ar-H: [6.96 (s, 2H), 7.35 (t, 5H, 24.0 Hz), 7.79 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, *J*=4.0 Hz), 8.27 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz)], 9.16 (s, 1H), 14,58 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): NMR çözücülerindeki düşük çözünürlüğünden dolayı ¹³C NMR spektrumu alınamamıştır.

EI MS m/z (%): 413.11 (41), 380.99 (97), 305.69 (100).

3.1.26. 7-(4-((3-(7-Kloro-6-floro-1- metil -4-okso 1,4-dihidrokinolin- 3-il)-4-fenil -5-tiyokso-4,5-dihidro- 1,2,4-triazol -1-il)metil)piperazin-1-il)-1-siklopropil -6-floro -4-okso -1,4-dihidrokinolon-3 -karboksilik asit (121)

113 Nolu bileşiğin (1.0×10^{-2} mol), norfloksasin (1.0×10^{-2} mol), formaldehit (5.0×10^{-2} mol)'den oluşan karışımın susuz *N,N*-dimetilformamid'deki çözeltisi, İndium(III) klorür katalizörlüğünde ortam sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Karışımın üzerine reaksiyon sırasında oluşan tuzun uzaklaştırılması suretiyle su ilave edildi. Oluşan katı süzüldü ve dimetilsülfoksit ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 231-233°C, Verism: %63.



FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3422 (OH), 3051 (Ar-CH), 2920 (Alifatik-CH), 1721 (C=O), 1256 (C=S)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.16 (s, 2H, CH_2), 1.31-1.32 (d, 2H, CH_2 , $J = 8.0$ Hz), 2.74 (s, 4H, CH_2), 2.90 (s, 4H, CH_2), 3.82 (s, 1H, CH), 3.86 (s, 3H, CH_3), 5.25 (s, 2H, CH_2), 5.34 (s, 2H, CH_2), Ar-H: [7.01 (s, 3H), 7.57 (d, 1H, CH, $J = 8.0$ Hz), 7.87-7.96 (t, 3H, $J = 8.0$ Hz), 8.11 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz)], 15.21 (s, 1H, OH), 8.66 (s, 1H, Kinolon-CH), 8.41 (s, 1H, Kinolon-CH').

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.04 (2CH_2), 31.25 (CH), 36.25 (NCH_3), 48.43(d, 2CH_2 , $J = 13.0$ Hz), 50.03 (d, 2CH_2 , $J = 27.0$ Hz), 69.33 (CH_2), Ar-C: [107.01 (CH), 111.42 (CH, $J = 22.0$ Hz), 112.32 (CH, $J = 20.0$ Hz), 119.08 (C), 121.04 (CH), 126.26 (C), 126.46 (C), 127.45 (2CH), 127.96 (CH), 128.89 (2CH), 136.22 (C), 137.82 (C), 139.61 (C), 143.84 (C), 152.19 ve 154.67 (d, $\underline{\text{C}}\text{-F}$, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz), 153.70 ve 156.16 (d, $\underline{\text{C}}\text{-F}$, $J_{\text{C-F}} = 240.0$ Hz)], 106.94 (Kinolon-C3), 107.21 (Kinolon-C3'), 147.64 (Triazol-C3), 148.45 (Kinolon-C2'), 162.80 (Kinolon-C2), 166.42 (C=O), 169.17 (Triazol-C5), 173.03 (Kinolon-C4), 176.83 (Kinolon-C4').

EI MS m/z (%): 772.95 ([M+3+K]⁺, 8), 756.71 ([M+3+Na]⁺, 6), 733.19 ([M+3]⁺, 6), 439.20 (100).

3.2. Biyolojik Aktivite

3.2.1. Antioksidan Aktivitelerinin Belirlenmesi

98-121 Nolu bileşiklerinin antioksidan kapasitelerinin (AC, $\mu\text{mol TE/g}$) belirlenmesi için DPPH, FRAP ve CUPRAC yöntemleri kullanıldı. Bileşikler için yapılan antioksidan aktivite çalışmaları Yüksek Kimyager Yakup Şirin tarafından Karadeniz Teknik Üniversitesi Kimya Bölümü biyokimya araştırma laboratuvarında yapılmıştır. Antioksidan kapasiteleri belirlenen bileşiklerden Bileşikler arasından 117 ($3916,96 \pm 17,65 \mu\text{mol TE/g}$), 109 ($3154,01 \pm 8,83 \mu\text{mol TE/g}$) ve 106 ($3143,75 \pm 5,94 \mu\text{mol TE/g}$) FRAP için en iyi sonuçları verdiği tablo-1'de görülmektedir. En iyi CUPRAC sonuçlarını gösteren bileşikler ise; 117 ($4255,75 \pm 16,98 \mu\text{mol TE/g}$), 109 ($4191,72 \pm 6,67 \mu\text{mol TE/g}$) ve 106 ($3687,99 \pm 2,78 \mu\text{mol TE/g}$) nolu bileşiklerdir. DPPH yönteminde standart madde olarak Trolox kullanıldı ve sonuçlar SC50 değeri olarak verildi. Bu metoda göre, sırasıyla 109, 117, 106 ve 115 nolu bileşikler IC50 değerlerini vermişlerdir. En düşük antioksidan aktiviteleri gösteren bileşikler ise; FRAP için, 104 ($264,10 \pm 10,16 \mu\text{mol TE/g}$), 111 ($463,12 \pm 5,24 \mu\text{mol TE/g}$), 112 ($481,25 \pm 16,12 \mu\text{mol TE/g}$) ve 103 ($487,63 \pm 9,53 \mu\text{mol TE/g}$), CUPRAC için, 103 ($978,23 \pm 10,99 \mu\text{mol TE/g}$), 104 ($571,68 \pm 11,32 \mu\text{mol TE/g}$), 105 ($973,74 \pm 13,24 \mu\text{mol TE/g}$), DPPH için, 104 ($50,61 \pm 4,12 \mu\text{mol TE/g}$) şeklindedir. Bunların dışında 102, 110 ve 114 nolu bileşiklerin ise antioksidan aktivite sergilemedikleri gözlemlenmiştir.

Tablo 1. 98-121 Bileşiklerinin antioksidan aktivite sonuçları

ÖRNEK NO.	DPPH mg/ml IC50	FRAP µM FeSO4.7H2O/g	CUPRAC µmol Trolox/g
98	2,45±0,02	1008,12±5,63	1487,54±16,32
99	2,96±0,03	1025,36±4,48	1475,47±15,12
102	-	-	-
103	17,99 ± 0,03	487,63 ± 9,53	978,23± 10,99
104	50,61 ±4,12	264,10± 10,16	571,68± 11,32
105	33,74 ±6,18	667,45± 8,41	973,74± 13,24
106	0,31±0,01	3143,75±5,94	3687,99±2,78
107	1,61±0,01	2675,86±3,41	3474,96±12,64
108	4,27±0,08	1251,47±14,52	1342,33±14,14
109	0,22±0,01	3154,01±8,83	4191,72±6,67
110	-	-	-
111	-	463,12±5,24	-
112	19,75 ± 1,24	481,25 ± 16,12	1172,47± 12,32
113	2,01±0,02	2221,13±5,12	2661,64±9,54
114	-	-	-
115	0,63±0,01	2555,23±9,45	3133,06±6,11
116	17,11 ± 0,03	2687,45 ± 12,65	2784,42± 11,66
117	0,25 ± 0,02	3916,96 ± 17,65	4255,75 ± 16,98
118	2,63±0,04	1205,78±4,11	1384,85±12,25
119	17,61 ± 0,05	2287,56 ± 13,87	2478,23± 10,99
120	2,78±0,03	1186,47±10,26	1247,36±11,36
121	-	712,76 ± 5,32	-
Trolox	0,04±0,00	-	-

3.2.2. Asetilkolinesteraz Aktivitelerinin Belirlenmesi

Medisinal kimyacılar için diğerk önemli çalışma alanı Antikolinesteraz aktiviteye sahip yeni yapıların dizayn ve sentezidir. Asetilkolinesteraz, asetiltiyokolinin tiyokolin ile asetata dönüşümünü katalizlemekte kullanılmaktadır. AChE aktivitesini belirlemek için, tiyokolinin DTNB ile reaksiyonundan oluşan 5-tiyo -2- nitrobenzoik asitin verdiği sarı rengin yoğunluğu, spektrofotometrede 412 nm'de ölçülmektedir [93]. 98-121 Nolu bileşiklerin antikolinesteraz aktivite çalışmaları KTÜ Kimya Bölümü biyokimya araştırma laboratuvarında Yük. Kim. Yakup Şirin tarafından yapılmıştır. Bu inhibisyon çalışmaları sırasında Donepezil standart olarak kullanılmış ve sonuçlar IC50 değeri olarak verilmiştir (Tablo 2). Veriler değerlendirildiğinde görülüyor ki hiçbir örnek Donepezil kadar iyi inhibisyon sergilememiştir. Ancak 106 (1,03±0,02 mg/ml) ve 116 (0,18±0,02 mg/ml) nolu bileşikler tüm bileşikler arasından IC50 değerleri ile en iyi inhibisyonları vermiştir.

3.2.3. Anti Üreaz Aktivitelerinin Belirlenmesi

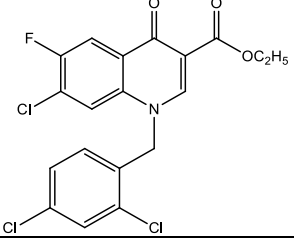
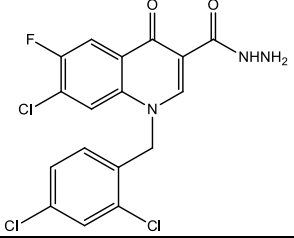
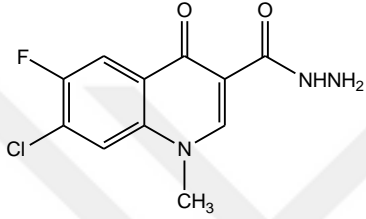
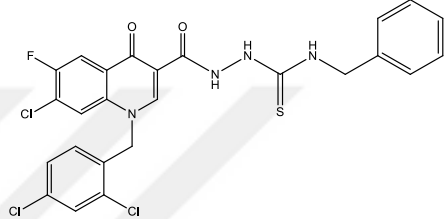
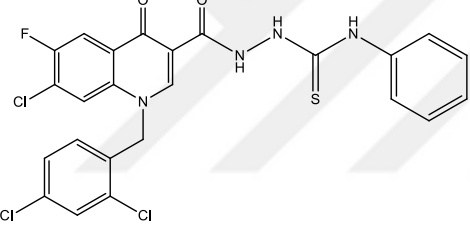
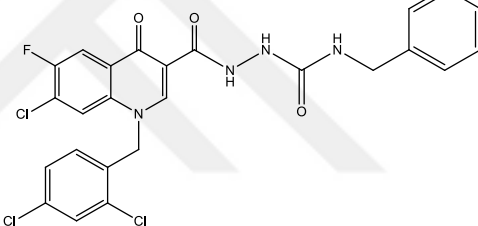
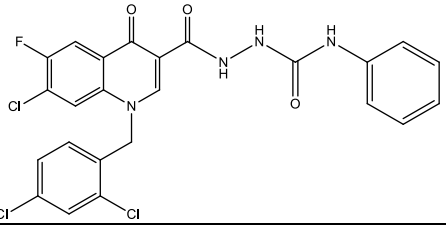
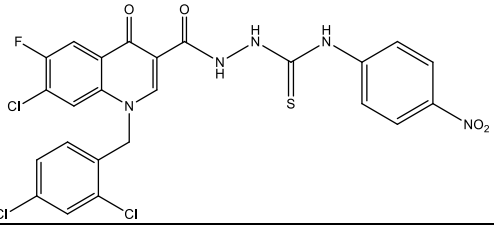
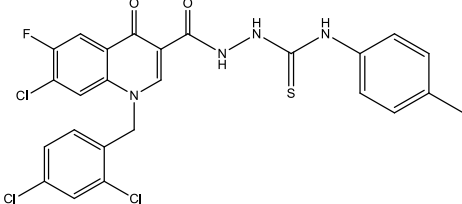
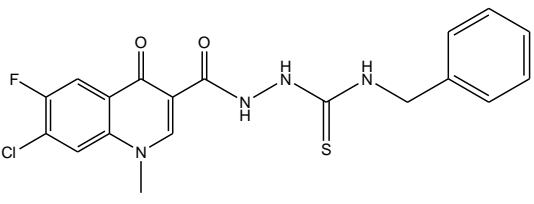
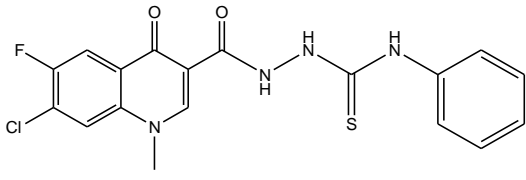
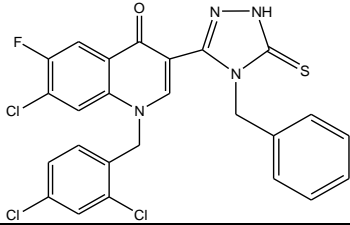
Üreaz enzim inhibisyonu ,ürenin spektrofotometrik olarak hidrolizi sonucu ortaya amonyağın ölçülmesi esasına dayanmaktadır [91]. Üreazın, üre ile enzimatik reaksiyonu sonucu oluşan NH₃ sodyum hipokloritli ortamda ve sodyum nitroprosit eşliğinde fenol ile tepkimeye girerek mavi renkli bir çözelti oluşturmaktadır. Oluşan renk spektrofotometrik olarak 625 nm'de ölçülmektedir.

Standart inhibitör olarak Tiyoüre kullanılmıştır. Örneklerin tamamı 35 °C'de 120 rpm'de 15 dakika inkübe edildikten sonra karışım küvete alınarak 625 nm'de köre karşı absorbans okundu . Açığa çıkan amonyağın miktarı önceden hazırlanan kalibrasyon grafiğı yardımıyla belirlendi [92]. Sonuçlar incelendiğinde 106 (1,03±0,02 mg/ml) ve 116 (0,18±0,02 mg/ml) nolu bileşikler tüm bileşikler arasından IC50 değerleri ile en iyi inhibisyonları vermiştir.

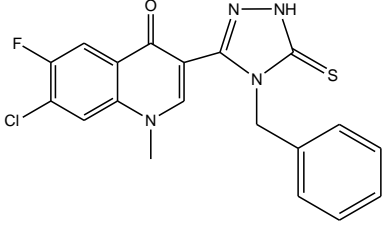
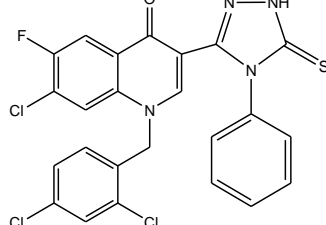
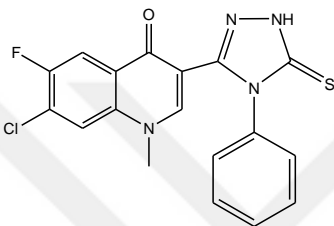
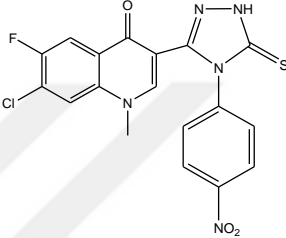
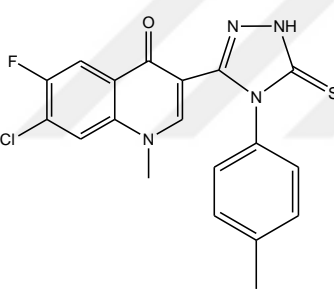
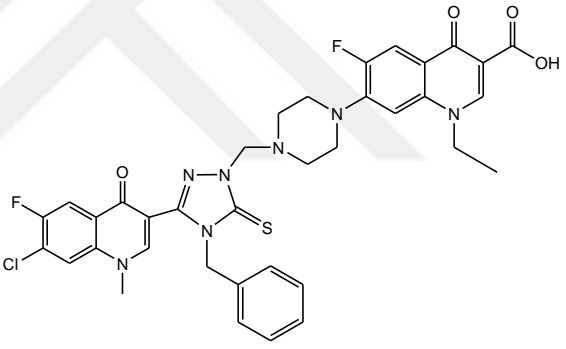
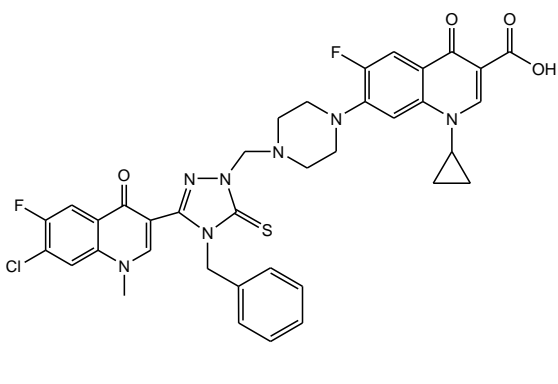
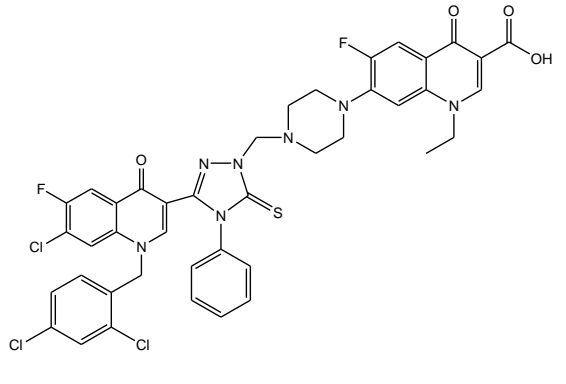
Tablo 2. 98-121 nolu bileşiklerin antiürez ve asetilkolinesteraz aktivite aktivite sonuçları

BİLEŞİK NO.	Ürez IC₅₀ mg/ml	EeAChE IC₅₀ mg/ml
98	45,52±0,05	-
99	-	-
102	-	-
103	-	14,69±2,01
104	-	-
105	24,24±03,35	-
106	0,71±0,04	1,03±0,02
107	0,77±0,03	9,61±0,09
108	9,19±0,03	23,14±0,05
109	0,23±0,01	-
110	33,57±4,13	-
111	-	-
112	-	16,61±3,04
113	3,71±0,07	-
114	-	50,61±6,67
115	4,25±0,05	4,97±0,18
116	0,62±0,03	0,18±0,02
117	0,17±0,00	3,64±0,03
118	-	-
119	8,42±0,05	10,68±1,21
120	7,16±0,06	-
121	-	-
Tiyöre	12,01±0,01	-
Donepezil	-	0,03±0,00

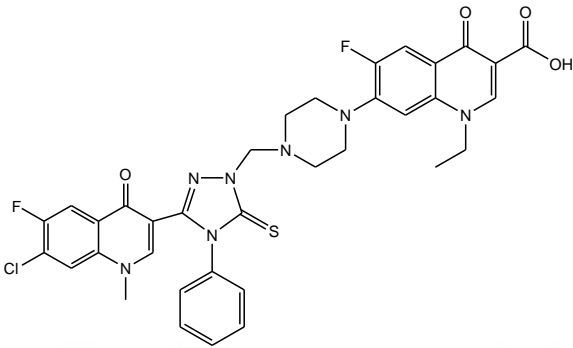
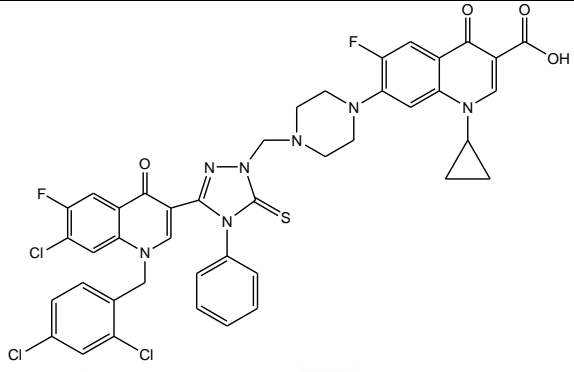
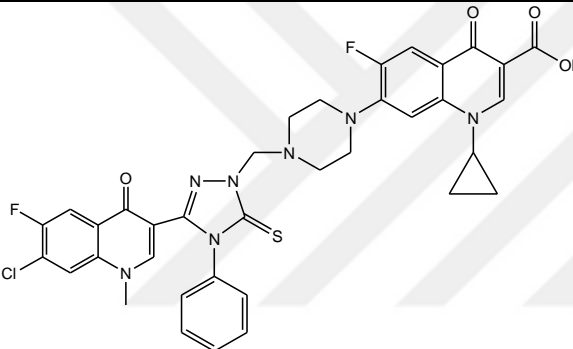
Tablo-3. Sentezlenen yeni bileşiklerin formülleri

 <p style="text-align: center;">98</p>	 <p style="text-align: center;">99</p>
 <p style="text-align: center;">101</p>	 <p style="text-align: center;">102</p>
 <p style="text-align: center;">103</p>	 <p style="text-align: center;">104</p>
 <p style="text-align: center;">105</p>	 <p style="text-align: center;">106</p>
 <p style="text-align: center;">107</p>	 <p style="text-align: center;">108</p>
 <p style="text-align: center;">109</p>	 <p style="text-align: center;">110</p>

Tablo-3'ün devamı

	
111	112
	
113	114
	
115	116
	
117	118

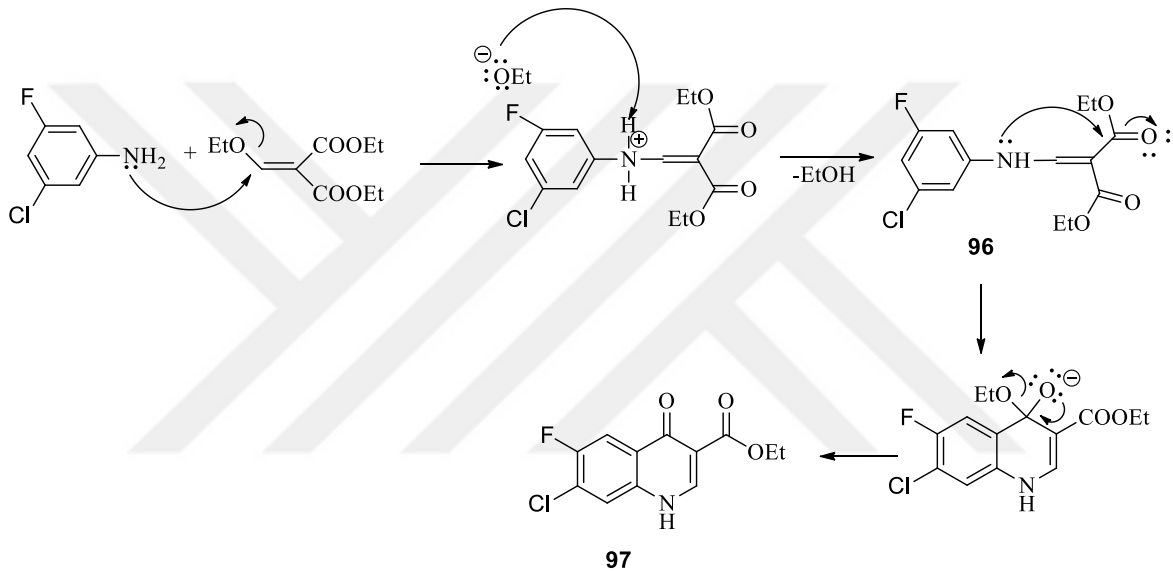
Tablo-3'ün devamı

 <p>119</p>	 <p>120</p>
 <p>121</p>	

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

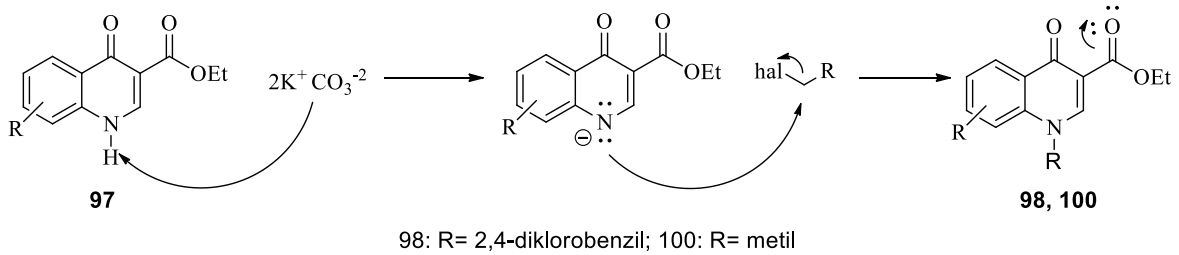
4.1. Sentez

Çalışmanın ilk kısmında 3-kloro-4-floroanilin ve dietil etoksümetilenmalonat arasındaki reaksiyon sonucu elde edilen ara ürünün (96) difenil eter içinde halka kapanmasına uğratılması sonucu kinolon temel iskeleti (97) elde edilmiştir (Denklem 34).



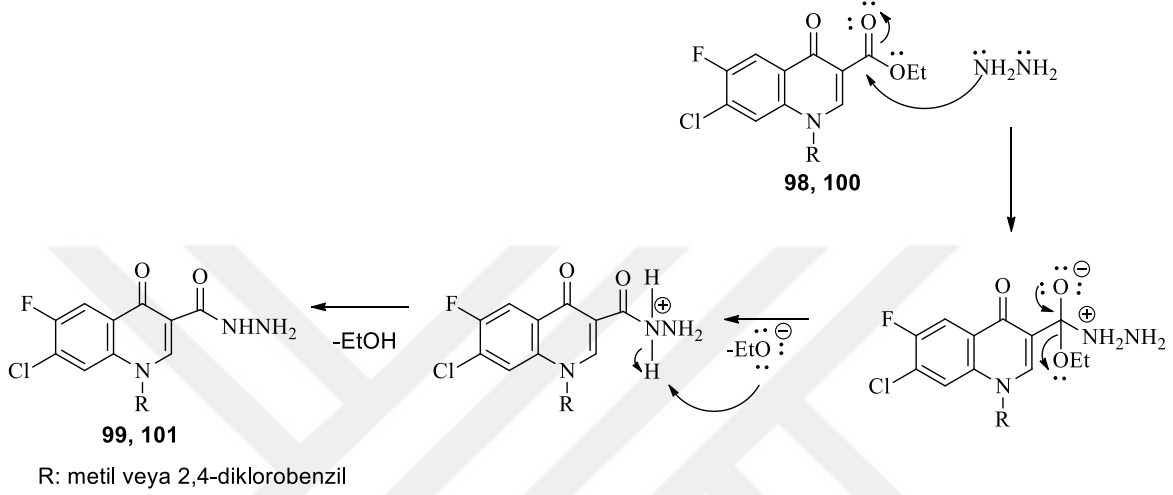
Denklem 34

Bu bileşik literatürde bilinmektedir [84]. 97 Nolu bileşikte *N*-1 konumunun alkilasyonu için DMF içinde sırasıyla 2,4-diklorobenzil klorür ve iyodometan kullanılmak suretiyle 98 ve 100 nolu esterler elde edilmiştir (Denklem 35).



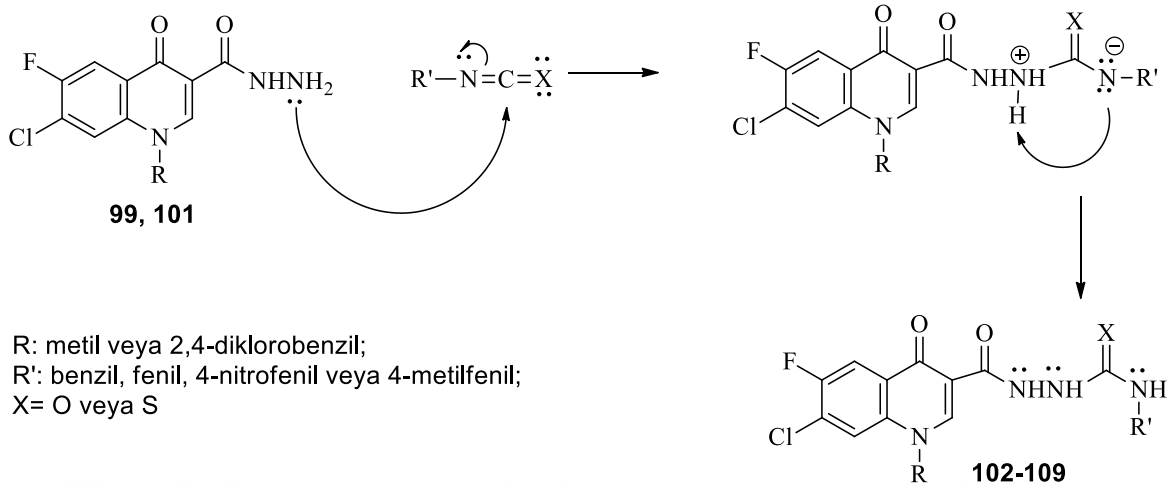
Denklem 35

Bu esterlerin hidrazin hidrat ile nükleofilik açıl substitüsyon ile gerçekleşen reaksiyonu sonucu 99 ve 101 nolu hidrazidler elde edilmiş, yapıları spektroskopik tekniklerle aydınlatılmıştır (Denklem 36).



98 ve 100 nolu esterlerin 99 ve 101 nolu hidrazidlere dönüşümü ile bileşiklerin NMR spektrumlarında ester grubunda ileri gelen piklerin kaybolduğu, onun yerine hidrazid fonksiyonunda ileri gelen sinyallerin ilgili kimyasal kayma değerlerinde ortaya çıktığı görülmektedir. IR spektrumlarında 3255 cm^{-1} (99 nolu bileşik için) veya 3313 ve 3249 cm^{-1} (101 nolu bileşik için) görülen sinyaller NHNH_2 gruplarına atfedilmiştir. Ayrıca bu bileşikler yapıları ile uyumlu mass fragmentasyonu vermiştir.

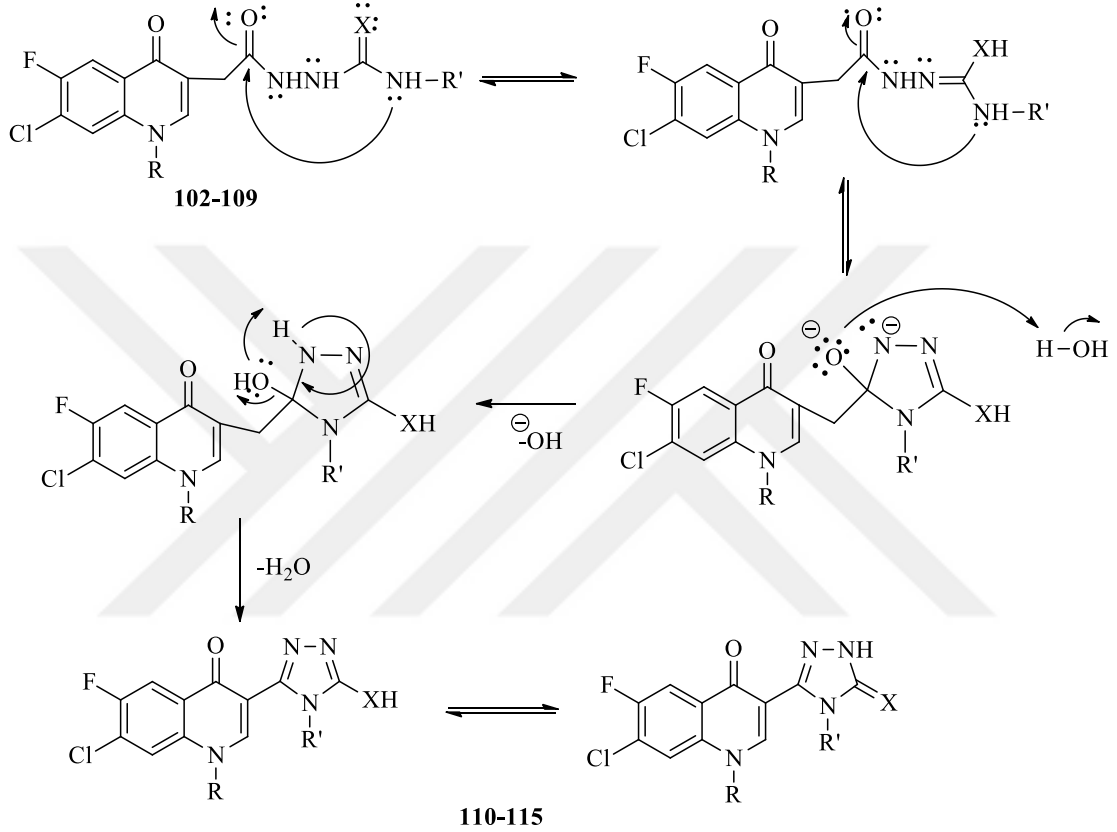
99 ve 101 Nolu bileşiklerde, amin grubunun çeşitli izotiyosyanatlar ve izosyanatlara nükleofilik katılması ise karşılık gelen karbotiyoamid ve karboksamidlerin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 38).



Denklem 38

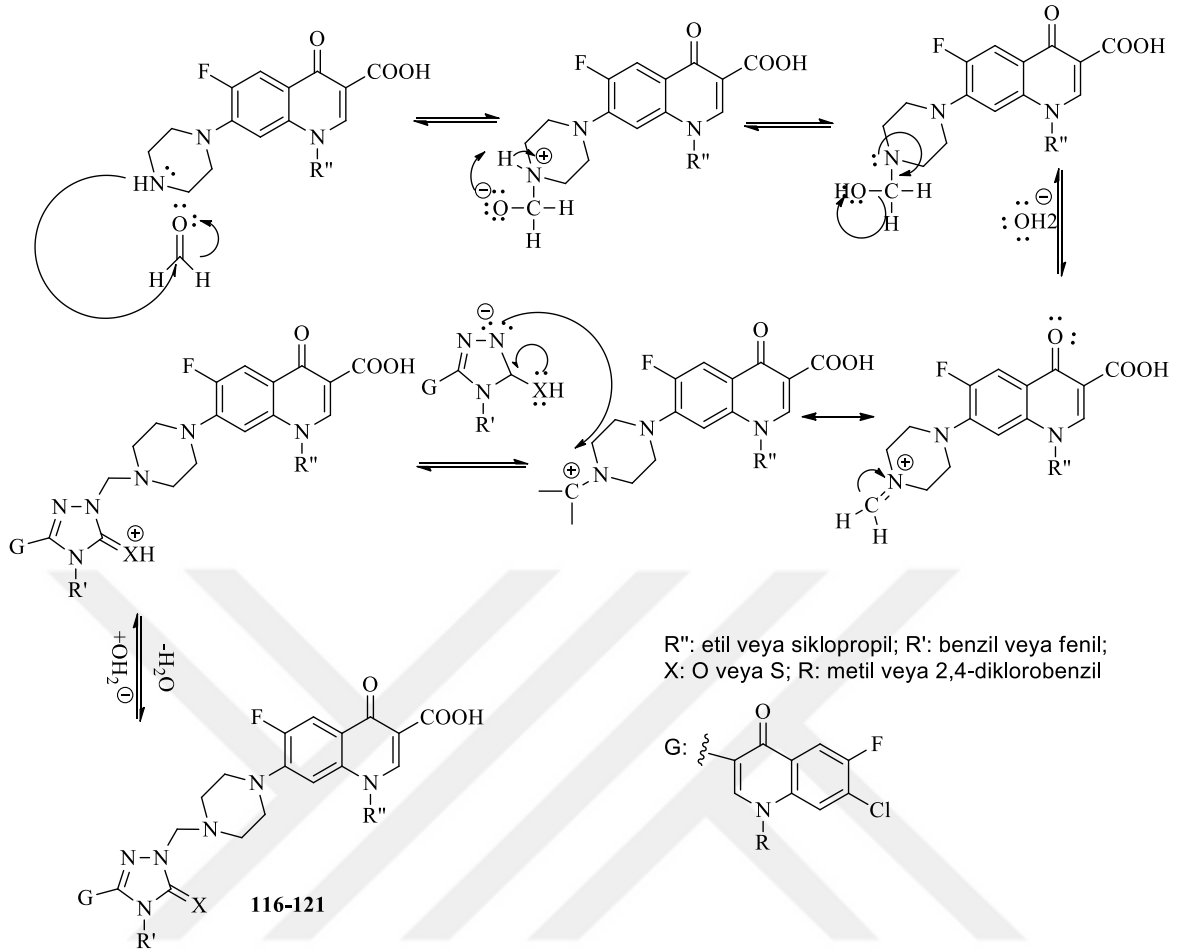
102-109 Nolu karbotiyo- ve karboksamidlere ait FT-IR ve ^1H NMR spektrumlarında hidrazin- NH_2 grubundan ileri gelen pikler kaybolmuştur. Bu bileşiklerin ^1H ve hem de ^{13}C NMR spektrumlarında, kullanılan izo(tiyo)siyanattan kaynaklanan ilave sinyaller, uygun ppm değerlerinde kaydedilmiştir. Ayrıca yapıları ile uyumlu mass fragmentasyonu vermişlerdir.

102-109 Nolu bileşiklerin bazik ortamda intramoleküler siklizasyonu, mekanizması Denklem 39’da verilen bir reaksiyon ile 110-115 nolu 1,2,4-triazollerin oluşumuna yol açmıştır. Bu bileşikler de yapıları ile uyumlu spektroskopik veriler sergilemiştir.



Denklem 39

Florofenil piperazin-triazol-florokinolon hibridi olan 116-121 nolu bileşikler, 110-115 nolu triazollerin 2. jenerasyon kinolon antibiyotikleri olan norfloksazin veya siprofloksazin ile formaldehit varlığında kondenzasyonu ile sentezlenmiştir. Bir Mannich reaksiyonu olan bu reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü Denklem 40 ile verilmiştir.



Denklem 40

Sentezlenen yeni hibrit bileşikler, FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve MS gibi yöntemler kullanılarak karakterize edilmiştir. 116-121 Nolu bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları moleküle yeni bağlanan norfoksazin veya siprofloksazin iskeletinden ileri gelen ilave sinyaller içermektedir. Bu bileşiklerin MS spektrumlarında ise $([\text{M}+2+\text{K}]^+$, $([\text{M}+\text{K}]^+$ veya $([\text{M}+1+\text{K}]^+$ pikleri bulunmaktadır.

5. ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen heterosiklik moleküllerin her biri farklı biyolojik aktivite gösterme potansiyeli taşımaktadır. Özellikle triazol ve kinolon halkalarının farmakolojideki yeri ve önemi dolayısıyla, farklı biyolojik aktivitelerinin incelenmesine de imkan sunar. Elde edilen bileşiklerin $-NH_2$, $-SH$, $-NH$ gibi aktif gruplar içermeleri bakımından, farklı biyolojik aktivite gösterebilmek suretiyle farklı tür reaktifler ile gerçekleştirilecek reaksiyonlar için uygun ara ürün olma özelliği taşımaktadır.

Florokinolon halkasının kinolon grubu antibiyotiklerin yapısında yer alan önemli bir farmokofor olduğu düşünüldüğünde, bu bileşiklerin türevleri olan bileşiklerin de antimikrobial özelliğe sahip olma potansiyelinin yüksek olduğu öngörülmektedir.

Bu çalışma sentezlenecek yeni hibrit moleküllerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi açısından uygun özellik göstermektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Cui, SF., Peng, LP., Zhang HZ., Rasheed, S., Kumar, KV. ve Zhou, CH. 2014. “ Novel hybrids of metronidazole and quinolones: Synthesis, bioactive evaluation, cytotoxicity, preliminary antimicrobial mechanism and effect of metal ions on their transportation by human serum albumin”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 86, 318-334.
2. Zhang, GF., Zhang, S., Pan, B., Liu, X. ve Feng, LS. 2018 . “4-Quinolone derivatives and their activities against Gram positive pathogens”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 710-723.
3. Vandekerckhove , S., Desmet, T., Tran, HG., Kock, C., Smith, PJ. 2014. “ Chibale, K. ve D’hooghe, M., Synthesis of halogenated 4-quinolones and evaluation of their antiplasmodial activity”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24, 1214–1217.
4. Meng, G., Chang-Ji, Z., Ming-Xia, S., Yan, W., Liang-Peng, S., Yin-Jing, L., Yi, L. ve Hu-Ri, P. 2013 . “Synthesis and biological evaluation of rhodanine derivatives bearing a quinoline moiety as potent antimicrobial agents ”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23, 4358–4361.
5. Ceylan, S. 2016. “Synthesis and biological evaluation of new Mannich and Schiff bases containing 1,2,4 -triazole and 1,3,4 -oxadiazole nucleus ”, *Medicinal Chemistry Research*, 25, 1958-1970.
6. Ceylan , S., Bayrak, H., Basoglu, OS., Uygun , Y., Mermer , A ., Demirbas , N. ve Ulker, S. 2016. “ Microwave- assisted and conventional synthesis of novel antimicrobial 1,2,4 -triazole derivatives containing nalidixic acid skeleton”, *Heterocyclic Communication* , 22 229 -237 .
7. Ungoren, SH., Albayrak, S., Ahmet, G., Yurtseven , L . ve Yurttas , N. 2015. “ A new method for the preparation of 5-acylidene and 5-iminosubstituted rhodanine derivatives and their antioxidant and antimicrobial activities”, *Tetrahedron* , 71 , 4312 -4323 .
8. Chauhan , K., Sharma , M ., Saxena, J., Vardan, S., Trivedi, P., Srivastava, K., Puri , SK ., Saxena , JK ., Chaturvedi, V. ve Chauhan, PMS. 2013. “Synthesis and biological evaluation of a new class of 4-aminoquinoline-rhodanine hybrid as potent anti- infective agents”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 62, 693-704.

9. Patel, BA ., Ashby, CR ., Hardej , JD . ve Talele, T.T . 2013 . “The synthesis and SAR study of phenylalanine-derived (Z)-5 -arylmethylidenerhodanines as anti- methicillin- resistant Staphylococcus aureus (MRSA) compounds”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23, 5523-5527 .
10. Li , C ., Liu , JC ., Li , Y., Gou, C., Zhang, ML ., Liu, HY ., Li, XZ., Zheng, C. ve Piao, H. 2015. “Synthesis and antimicrobial evaluation of 5-aryl-1,2,4-triazole-3-thione derivatives containing a rhodamine moiety”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25 , 3052 -3056 .
11. Panda , SS ., Detistov, OS., Girgis, AS., Mohapatra, PP., Samir, A. ve Katritzky, AR. 2016. “Synthesis and molecular modeling of antimicrobial active fluoroquinolone-pyrazine conjugates with amino acid linkers ”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26 , 2198 -2205 .
12. Basoglu Ozdemir S., Demirbas , N., Uygun Cebeci , Y., Bayrak , H., Mermer , A., Ceylan, S. ve Demirbas , A. 2017 “Synthesis and Antimicrobial Activities of Hybrid Heterocyclic Molecules Based on 1-(4- Fluorophenyl) piperazine Skeleton”, *Letters in Drug Design & Discovery* , 14, 1014-1034.
13. Kant , R., Singh , V., Nath , G ., Awasthi , SK. ve Agarwal, A. 2016. “ Design, synthesis and biological evaluation of ciprofloxacin tethered bis-1,2,3-triazole conjugates as potent antibacterial agents”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 218-228.
14. Aher, NG., Pore, VS., Mishra, NN., Kumar, A., Shukla, PK.,Sharma, A. ve Bhat, MK. 2009. “Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19, 759- 763.
15. Lebouvier, N., Pagniez, F., Duflos, M., Pape, PL., Le Bauta, G., Young, MN. ve Le Borgnea, M. 2007. “Synthesis and antifungal activities of new fluconazole analogues with azaheterocycle moiety”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 3686-3689.
16. Borate, H.B., Maujan, S.R., Sawargave, S.P., Chandavarkar, M.A., Vaiude, SR., Joshi, VA., Wakharkara, RD., Iyer, R., Kelkar, RG., Chavan, SP. ve Kunte, SS. 2010. “Fluconazole analogues containing 2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one or 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-one moieties, a novel class of anti-Candida agents”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 722-725.
17. Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Alpay-Karaoglu, S. 2010. “Cyclization of some carbothioamide derivatives containing antipyrine and triazole moieties and investigation of their antimicrobial activities”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 4726-4732.

18. Bektas, H., Karaali, N., Sahin, D., Demirbas, A., Alpay-Karaoglu, S. ve Demirbas, N. 2010. "Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 1,2,4-Triazole Derivatives", *Molecules*, 4, 2427-2438.
19. Polak, A. 1999. "The past, present and future of antimycotic combination therapy", *Mycoses*, 42, 355-370.
20. Panda, SS., Liaqat, S., Girgis, SA., Samir, A., Hall, CD. ve Katritzky, RA. 1999. Novel antibacterial active quinolone-fluoroquinolone conjugates and 2D-QSAR studies", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25, 3816-3821.
21. Basoglu, S., Yolal, M., Demirbas, A., Bektas, H., Abbasoglu, R. ve Demirbas, N. 2012. "Synthesis of linezolid-like molecules and evaluation of their antimicrobial activities", *Turkish Journal of Chemistry*, 36, 37-53.
22. Mentese-Yolal, M., Bayrak, H., Uygun, Y., Mermer, A., Ulker, S., Alpay-Karaoglu, S. ve Demirbas, N. 2013. "Microwave assisted synthesis of some hybrid molecules derived from norfloxacin and investigation of their biological activities", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 67, 230-242.
23. Ceylan, S., Bektas, H., Bayrak, H., Demirbas, N., Alpay-Karaoglu, S. ve Ulker, S. 2013. "Syntheses and biological activities of new hybrid molecules containing different heterocyclic moieties", *Archiv der Pharmazie Chemical Life Science*, 346,10, 743-756.
24. Sharma, PC., Jain, A., Jain, S. 2009. "Fluoroquinolone Antibacterials: A Review On Chemistry, Microbiology and Therapeutic Prospects", *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 66,6, 587-604.
25. Plech, T., Wujec, M., Kosikowska, U., Malmb, A., Rajtar , B. ve Polz-Dacewicz, M. 2013. "Synthesis and in vitro activity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 60, 128-134.
26. Foroumadi, A., Oboudiat, M., Emami, S., Karimollah, A., Saghaee, L., Moshafi, MH. ve Shafiee, A. 2006. "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]piperazinyl quinolone derivatives", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 3421-3427.
27. Gao, LZ., Xie, YS., Li, T., Huang, WL., Hua, GQ. 2015. "Synthesis and antibacterial activity of novel [1,2,4]triazolo[3,4-h][1,8]naphthyridine-7-carboxylic acid derivatives", *Chinese Chemical Letters*, 26, 149-151.

28. Nieto, MJ., Pierini, AB., Singh, N., McCurdy, CR., Manzo, RH. ve Mazzieri, MR. 2012. "SAR analysis of new dual targeting fluoroquinolones. Implications of the benzenesulfonyl group", *Medicinal Chemistry*, 8, 349–360.
29. Takiff, H. ve Guerrero, E. 2011. "Current prospects for the fluoroquinolones as first-line tuberculosis therapy", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55,12, 5421–5429.
30. Gootz, TD. ve Brighty, KE. 1996. "Fluoroquinolone antibacterials: SAR, mechanism of action, resistance and clinical aspects", *Medicinal Research Review*, 16, 433-486.
31. Emami, S., Shafiee, A. ve Foroumadi, A. 2006. "Structural features of new quinolones and relationship to antibacterial activity against Gram-positive bacteria", *Mini Review in Medicinal Chemistry*, 6, 375-386.
32. Shen, LL., Mitscher, LA., Sharma, PN., O'Donnell, TJ., Chu, DWT. 1989. "Cooper, CS., Rosen, T. ve Pernet, AG., Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials: a cooperative drug-DNA binding model", *Biochemistry*, 28, 3886-3894.
33. Wang, Y., Damu, GLV., Lv, JS., Geng, RX., Yang, DC. ve Zhou, CH. 2012. "Design, synthesis and evaluation of clinafloxacin triazole hybrids as a new type of antibacterial and antifungal agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 5363–5366.
34. Foroumadi, A., Mansouri, S., Kiani, Z. ve Rahmani, A. 2003. "Synthesis and in vitro antibacterial evaluation of N-[5-(5-nitro-2-thienyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl] piperazinyl quinolones", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38, 851-854.
35. Foroumadi, A., Soltani, F., Moshafi, MH., Ashraf-Askari, R. 2003. "Synthesis and in vitro antibacterial activity of some N-(5-aryl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)piperazinyl quinolone derivatives", *IL Farmaco*, 58, 1023-1028.
36. Foroumadi, A., Ashraf-Askari, R., Moshafi, MH., Emami, S. ve Zeynali, A. 2003. "Synthesis and in vitro antibacterial activity of N-[5-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl]piperazinyl quinolone derivatives", *Pharmazie*, 58, 432-433.
37. Foroumadi, A., Mansouri, S., Emami, S., Mirzaei, J., Sorkhi, M. 2006. "Saeid-Adeli, N. ve Shafiee, A., Synthesis and antibacterial activity of nitroaryl thiadiazolelevofloxacin hybrids", *Archiv Pharmazie Chemical Life Science*, 339, 621-624.
38. Foroumadi, A., Emami, S., Hassanzadeh, A., Rajaei, M., Sokhanvar, K., Moshafi, MH. ve Shafiee, A. 2005. "Synthesis and antibacterial activity of N-(5-benzylthio-

- 1,3,4-thiadiazol-2-yl) and N-(5-benzylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)piperazinyl quinolone derivatives”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 4488-4492.
39. Feng, LS., Liu, ML., Zhang, S., Chai, Y., Wang, B., Zhang, YB., Lv, K., Guan, Y., Guo, HY. ve Xiao, ChL. 2011. “Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of 8-OCH₃ ciprofloxacin methylene and ethylene isatin derivatives”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 341-348.
 40. Foroumadi, A., Emami, S., Mehni, M., Moshafi, MH. ve Shafiee, A. 2005. “Synthesis and antibacterial activity of N-[2-(5-bromothiophen-2-yl)-2-oxoethyl] and N-[(2-5-bromothiophen-2-yl)-2-oximinoethyl]derivatives of piperazinyl quinolones”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 4536-4539.
 41. Rabbani, MG., Islam, MR., Ahmad, M. ve Hossion, AML. 2011. “Synthesis of some NH Derivatives of ciprofloxacin as antibacterial and antifungal agents”, *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 6, 8-13.
 42. Faidallah, HM., Girgis, AS., Tiwari, AD., Honkanadavar, HH., Thomas, SJ., Samir, A., Kalmouch, A., Alamry, KA., Khan, KA., Ibrahim, TS., EL-Mahmoudy, AMM., Asiri, AM. ve Panda, SS. 2018. “Synthesis, antibacterial properties and 2D-QSAR studies of quinolone-triazole conjugates”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 1524-1534.
 43. Cheng, Y., Avula, SR., Gao, WW., Addla, D., Tangadanchu, VKR., Zhang, L., Lin, JM. ve Zhou, CH. 2016. “Multi-targeting exploration of new 2-aminothiazolyl quinolones: Synthesis, antimicrobial evaluation, interaction with DNA, combination with topoisomerase IV and penetrability into cells”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 935-945.
 44. Cormier, R., Burda, WN., Harrington, L., Edlinger, J., Kodigepalli, KM., Thomas, J., Kapolka, R., Roma, G., Anderson, BE., Turos, E. ve Shaw, L.N 2012. “Studies on the antimicrobial properties of N-acylated ciprofloxacin”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 6513-6520.
 45. McPherson, JC., Runner, R., Buxton, TB., Hartmann, JF., Farcasiu, D., Berczki, I., Roth, E., Tollas, S., Ostorházi, E., Rozgonyi, F., Herczegh, P. 2012. “Synthesis of osteotropic hydroxybisphosphonate derivatives of fluoroquinolone antibacterials”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 615-618.
 46. Wang, S., Jia, XD., Liu, ML., Lu, Y. ve Guo, HY. 2012. “Synthesis, antimycobacterial and antibacterial activity of ciprofloxacin derivatives containing a N-substituted benzyl moiety”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 18, 5971-5975.

47. Dheer, D., Singh, V. ve Shankar, R. 2017. "Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments", *Bioorganic Chemistry*, 71, 30-54.
48. Li, YD., Mao, WT., Fan, ZJ., Li, JJ ., Fang, Z., Ji, XT., Hua, XW., Zong, GN., Li, FY., Liu, CL. 2013. "Synthesis and biological evaluation of novel 1,2,4-triazole containing 1,2,3-thiadiazole derivatives", *Chinese Chemical Letters*, 24, 1134-1136.
49. Basoglu, S., Demirbas, A., Ulker, S., Alpay-Karaoglu, S. ve Demirbas, N. 2013. "Design, synthesis and biological activities of some 7-aminocephalosporanic acid derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 69, 622-631.
50. Mermer, A., Demirci, S., Basoglu Ozdemir, S., Demirbas, A., Ulker, S., Ayaz, FA., Aksakal, F. ve Demirbas, N. 2017. "Conventional and microwave irradiated synthesis, biological activity evaluation and molecular docking studies of highly substituted piperazine-azole hybrids", *Chinese Chemical Letters.*, 28, 995–1005.
51. Plech, T., Kapron, B., Paneth, A., Kosikowska, U., Malm, A., Strzelczyk, A., Stańczek, P., Swiątek, Ł., Rajtar, B. 2015. "Search for factors affecting antibacterial activity and toxicity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 94–103.
52. Althagafi, II., Shaaban, MR. 2017. "Microwave assisted regioselective synthesis of novel pyrazoles and pyrazolopyridazines via fluorine containing building blocks", *Journal of Molecular Structure*, 1142, 122-129.
53. Ozdemir, SB., Cebeci, YU., Bayrak, H., Mermer, A., Ceylan, S., Demirbas, A., Karaoglu, SA. ve Demirbas, N. 2017. "Synthesis and antimicrobial activity of new piperazine-based heterocyclic compounds", *Heterocyclic Communications*, 23,1, 43–54.
54. Mentese M. Demirci S. Başoğlu Ozdemir S. Demirbas A. Ulker S. and Demirbas N. 2016. "Microwave Assisted Synthesis and Antimicrobial Activity Evaluation of New Heterofunctionalized Norfloxacin Derivatives", *Letters in Drug Design & Discovery*, 13, 1076-1090.
55. Carta, A., Palomba, M., Briguglio, I., Corona, P., Piras, S., Jabes, D., Gugliera, P., Molicotti, P. ve Zanetti, S. 2011 "Synthesis and anti-mycobacterial activities of triazoloquinolones", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46,1, 320-326.
56. Dixit, SK., Mishra, N., Sharma, M., Singh, S., Agarwal, A., Awasthi, SK., Bhasin, VK. 2012. "Synthesis and in vitro antiplasmodial activities of fluoroquinolone analogs", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 51, 52-59.

57. Althagafi, II. ve Shaaban, MR. 2017. "Microwave assisted regioselective synthesis of novel pyrazoles and pyrazolopyridazines via fluorine containing building blocks", *Journal of Molecular Structure*, 1142, 122-129.
58. Aggarwal, N., Kumar, R., Dureja, P. ve Khuran, JM. 2011. "Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR analysis of novel nalidixic acid based 1,2,4-triazole derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 4089-4099.
59. Wang, XD., Wei, W., Wangb, PF., Tang, YT., Deng, RC., Li, B., Zhou, SS., Zhang, JW., Zhang, L., Xiao, ZP., Ouyang, H. ve Zhu, HL. 2014. "Novel 3-arylfuran-2(5H)-one-fluoroquinolone hybrid: Design, synthesis and evaluation as antibacterial agent", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22, 3620-3628.
60. Panda, SS., Liaqat, S., Girgis, AS., Samir, A., Hall, DC. ve Katritzky, AR. 2015. "Novel antibacterial active quinolone-fluoroquinolone conjugates and 2D-QSAR studies", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25, 3816-3821.
61. Xiao, XP., Wang, XD., Wang, PF., Zhou, Y., Zhang, JW., Zhang, L., Zhou, J., Zhou, SS., Ouyang, H., Lin, XY., Mustapa, M., Reyinbaike, A. ve Zhu, HL. 2014. "Design, synthesis, and evaluation of novel fluoroquinolone-flavonoid hybrids as potent antibiotics against drug-resistant microorganisms", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 80, 92-100.
62. Kerns, RJ., Rybak MJ, Kaatz GW, Vaka F, Cha R, Gruz RG, Diwadkar VU, Ward TD. 2003. "Piperazinyl-linked fluoroquinolone dimers possessing potent antibacterial activity against Dru-resistant strains of staphylococcus aureus", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13, 1745-1749.
63. Itoh, K., Kuramoto, Y., Amano, H., Kazamori, D. ve Yazaki, A. 2015. "Discovery of WQ-3810: Design, synthesis, and evaluation of 7-(3-alkylaminoazetid-1-yl)fluoroquinolones as orally active antibacterial agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 103, 354-360.
64. Foroumadi, A., Oboudiat, M., Emami, S., Karimollah, A., Saghaee, L., Moshafid, MH. ve Shafieea, A. 2006. "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* 14,10, 3421-3427.
65. Xu, Z., Zhang, S., Gao, C., Fan, J., Zhao, F., Lv, ZS. ve Fenga, LS. 2017. "Isatin hybrids and their anti-tuberculosis activity", *Chinese Chemical Letters*, 28,2, 159-167.

66. Al-Trawneh, SA., Zahra, JA., Kamal, MR., El-Abadelah, MM., Zani, F., Incerti, M., Cavazzoni, A., Alfieri, RR., Petronini, PG., Vicini, P. 2010. "Synthesis and biological evaluation of tetracyclic fluoroquinolones as antibacterial and anticancer agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*", 18, 5873–5884.
67. Karoli, T., Mamidyala, SK., Zuegg, J., Fry, SR., Tee, EHL., Bradford, TA., Madala, PK., Huang, JX., Ramu, S., Butler, MS. ve Cooper, MA. 2012. "Structure aided design of chimeric antibiotics", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 2428–2433.
68. Gu, W., Jin, XY., Li, DD., Wang, SF., Tao, XB. ve Chen, H. 2017, "Design, synthesis and in vitro anticancer activity of novel quinoline and oxadiazole derivatives of ursolic acid", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27,17, 4128–4132.
69. Ningaiah, S., Bhadraiah, UK., Doddaramappa, SD., Keshavamurthy, S., Javarasetty, C. 2014. "Novel pyrazole integrated 1,3,4-oxadiazoles: Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24, 245–248.
70. Karabanovich, G., Zemanová, J., Smutný, T., Székely, R., Šarkan, M., Centárová, I., Vocat, A., Pávková, I., Čonka, P., Němeček, J., Stolaříková, J., Vejsová, M., Vávrová, K., Klimešová, V., Hrabálek, A., Pávek, P., Cole, ST., Mikušová, K., ve Roh, J. 2016. "Development of 3,5-Dinitrobenzylsulfanyl-1,3,4-oxadiazoles and Thiadiazoles as Selective Antitubercular Agents Active Against Replicating and Nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis*", *Journal of Medicinal Chemistry* 59, 2362–2380.
71. Tantray, MA., Khan, I., Hamid, H., Alam, MS., Dhulap, A. ve Kalam, A. 2016. "Synthesis of benzimidazole-based 1,3,4-oxadiazole-1,2,3-triazole conjugates as glycogen synthase kinase-3 beta inhibitors with antidepressant activity in in vivo models", *RSC ADVANCES*, 6,49, 43345-43355.
72. Mihailovic, N., Markovic, V., Matic, IZ., Stanisavljevic, NS., Jovanovic, ZS., Trifunovic, S. ve Joksovic, L. 2017. "Synthesis and antioxidant activity of 1,3,4-oxadiazoles and their diacylhydrazine precursors derived from phenolic acids", *RSC ADVANCES*, 7,14, 8550-8560.
73. Iyer, VB., Gurupadayya, B., Koganti, VS., Inturi, B. ve Chandan, RS. 2017. "Design, synthesis and biological evaluation of 1,3,4-oxadiazoles as promising anti-inflammatory agents", *Medicinal Chemistry Research*, 26,1, 190-204.

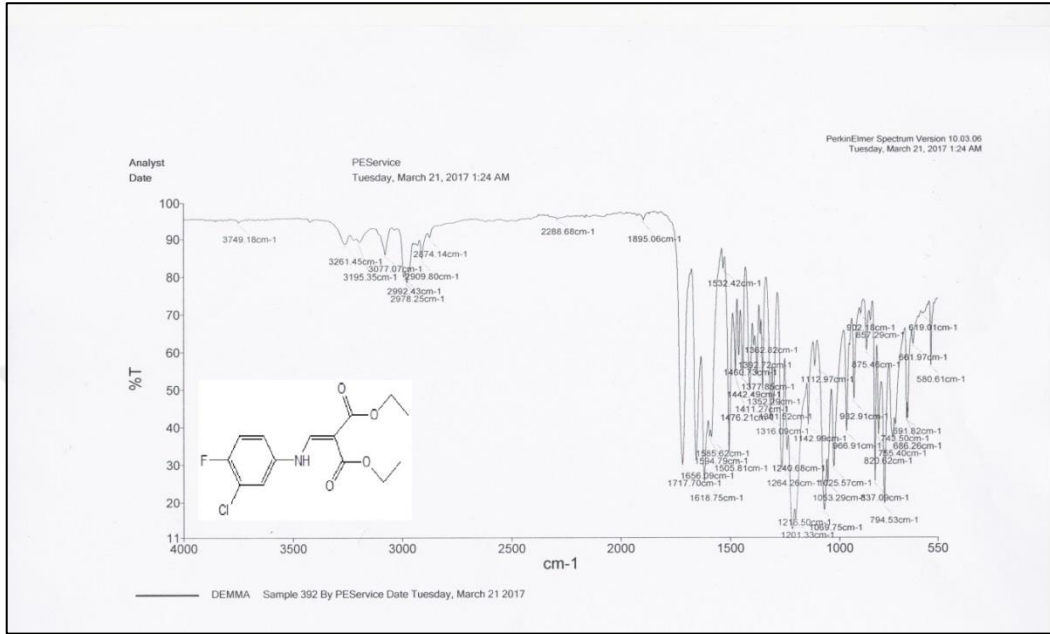
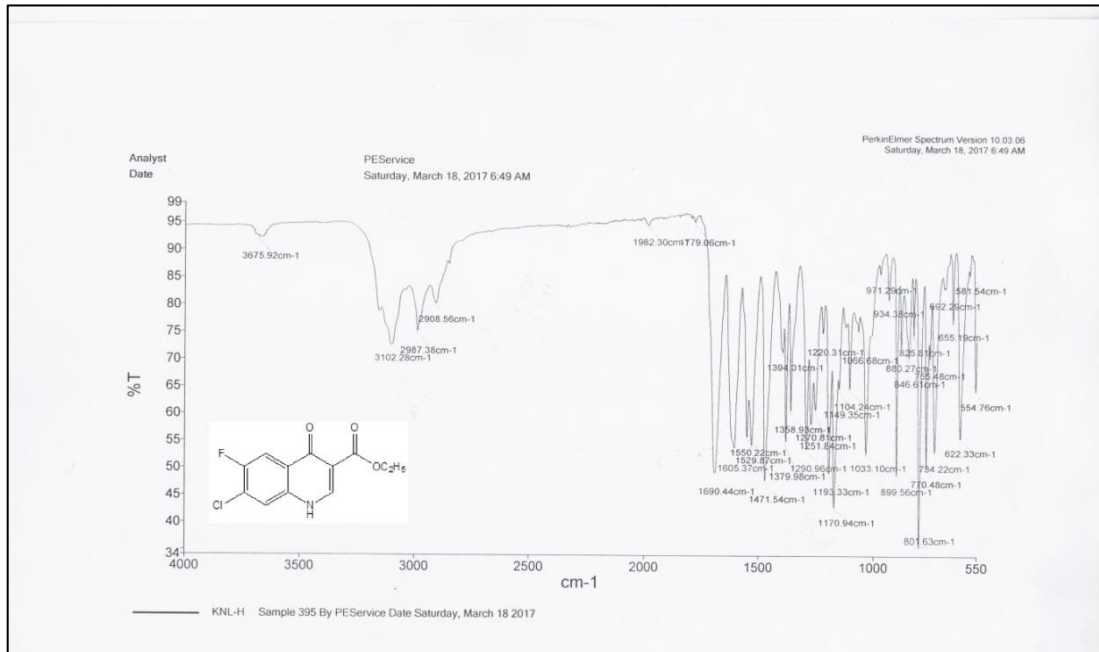
74. Sun, J., Ren, SZ., Lu, XY., Li, JJ., Shen, FQ., Xu, C. ve Zhu, HL. 2017. "Discovery of a series of 1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione derivatives containing piperazine skeleton as potential FAK inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25,9, 2593-2600.
75. Slawinski, J., Szafranski, K., Pogorzelska, A., Zolnowska, B., Kawiak, A., Macur, K., Belka, M. Ve Baczek, T. 2017. "Novel 2-benzylthio-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzenesulfonamides with anticancer activity: Synthesis, QSAR study, and metabolic stability", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 132, 236-248.
76. Iqbal, AKM., Khan, AY., Kalashetti, MB., Belavagi, NS., Gong, YD. Ve Khazi, IAM. 2012. "Synthesis, hypoglycemic and hypolipidemic activities of novel thiazolidinedione derivatives containing thiazole/triazole/oxadiazole ring", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 53, 308-315.
77. Abas, S., Moens, U. ve Escolano, C. 2017. "Facile microwave-assisted synthesis of thioformamides from isocyanides and carbon disulfide", *Tetrahedron Letters*, 58, 2768–2770.
78. Sharma, P., Reddy, TS., Kumar, NP., Senwar, KR., Bhargava, SK. ve Shankaraiah, N. 2017. "Conventional and microwave-assisted synthesis of new 1H-benzimidazole-thiazolidinedione derivatives: A potential anticancer scaffold", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 138, 234-245.
79. Calisir, U. ve Cicek, B. 2017. "Comparison of classic and microwave-assisted synthesis of benzo-thio crown ethers, and investigation of their ion pair extractions", *Journal of Molecular Structure*, 1148, 505-511.
80. Guino-o, MA., Bustrom, B., Tigaa, RA. ve de Bettencourt-Dias, A., 2017. "Microwave-assisted synthesis of ternary lanthanide (2-thenoyltrifluoroacetone) (3) (triphenylphosphine oxide) (2) complexes", *Inorganica Chimica Acta*, 464, 23-30.
81. Kamal, A., Satyanarayana, M., Devaiah, V., Rohini, V., Yadav, JS., Mullick, B. ve Nagaraja, V. 2006. "Synthesis and Biological Evaluation of Coumarin Linked Fluoroquinolones, Phthalimides and Naphthalimides as Potential DNA Gyrase Inhibitors", *Letters in Drug Design & Discovery*, 3, 494-502.

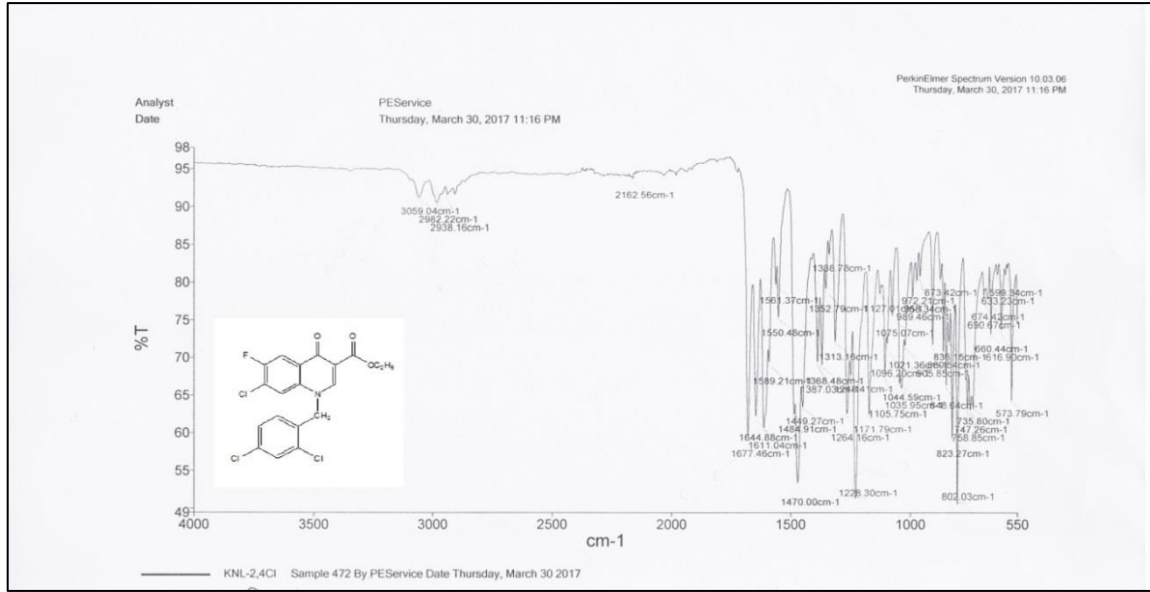
82. Cui, SF., Peng, LP., Zhang, HZ., Rasheed, S., Kumar, KV. ve Zhou, CH. 2014. "Novel hybrids of metronidazole and quinolones: Synthesis, bioactive evaluation, cytotoxicity, preliminary antimicrobial mechanism and effect of metal ions on their transportation by human serum albumin", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 86, 318-334.
83. Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, AA., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, DD., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C., Tozkoparan, B. 2004. *Farmasötik Kimya*, (2. Baskı), Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları.
84. Dixit, S.K., Mishra, N., Sharma, M., Singh, S., Agarwal, A., Awasthi, S.K., Bhasin, V.K. 2012. "Synthesis and in vitro antiplasmodial activities of fluoroquinolone analogs", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 51, 52-59.
85. Dixit, Sandeep K., Yadav, N., Kumar, S., Good, L., Awasthi, Satish K. 2014. "Synthesis and antibacterial activity of novel fluoroquinolone analogs", *Medicinal Chemistry Research*, 23, 5237-5249.
86. Isaacs, DM. ve Platt, TB., In; O'Leary, WM. 1989. "Eds, Practical Handbook of Microbiology". CRC press. Inc., Boca Raton, Florida, 1989.
87. Mentşe, M., Beriş, F. Ş., Demirbaş, N. 2017, "Ciprofloxacin Hybrids as Potential Antimicrobial Agents", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 54, 2996-3007.
88. Uygun Cebeci, Y., Basoglu Ozdemir, S., Ceylan, S., Bayrak, H., Demirbas, A., Alpay-Karaoglu, S., Demirbas, N. 2017. "Microwave-Assisted Synthesis of Some Hybrid Molecules Derived from Morpholine and Investigation of Their Antimicrobial Activities", *ChemistrySelect*, 2, 11402 –11407.
89. Demirci, S., Mermer, A., Ak, G., Aksakal, F., Colak, N., Demirbas, A., Ayaz, F. A., Demirbas, N. 2017. "Conventional and Microwave-assisted Total Synthesis, Antioxidant Capacity, Biological Activity, and Molecular Docking Studies of New Hybrid Compounds", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 54, 1785-1805.
90. Basoglu Ozdemir, s., Demirbas, N., Demirbas, A., Colak, N., ve Ayaz, FA. 2018. "Design, Microwave-Assisted and Conventional Synthesis of New Hybrid Compounds Derived From 1-(4-Fluorophenyl)piperazine and Screening for Their Biological Activities", *ChemistrySelect*, 3, 2144 – 2151.

91. Weatherburn, M. W., Phenol-hypochlorite reaction for determination of ammonia, *Anal. Chem.*, 39 (1967) 971–974.
92. Weatherburn, M.W., 1967. Phenol-Hypochlorite reaction for determination of ammonia, *Analytical Chemistry*, 39, 971-974.
93. Ellman, G.L., Courtney, K:D;; Andres, V., Featherstone, R.M.,1961. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity, *Biochemical Pharmacology*, 7: 88-95.

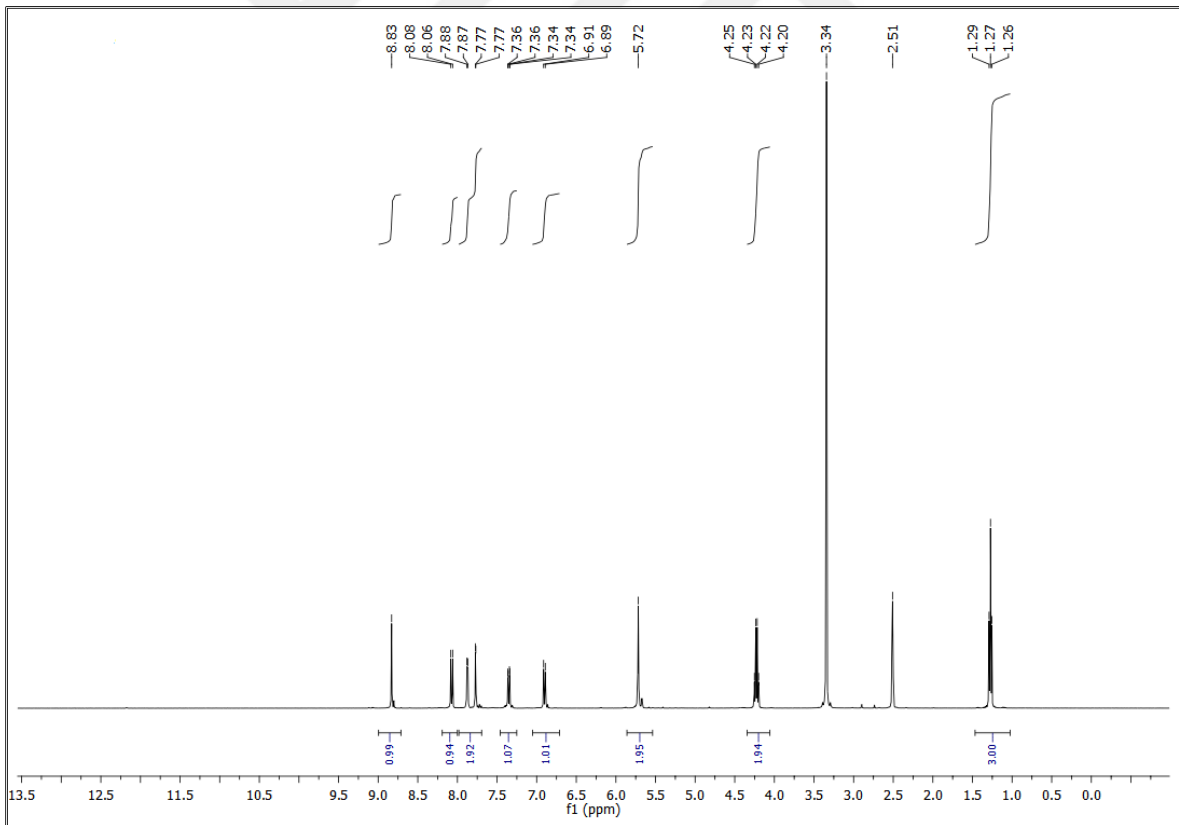


7. EKLER

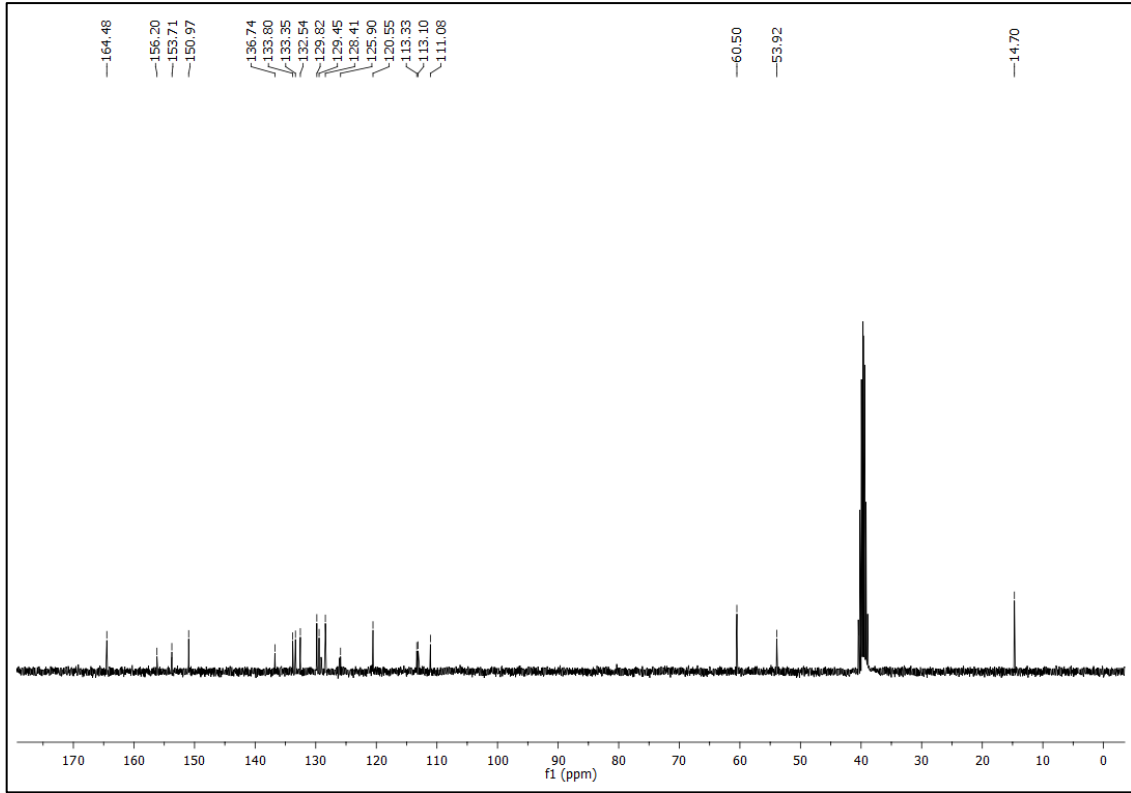
Ek Şekil 1. 96 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)Ek Şekil 2. 97 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



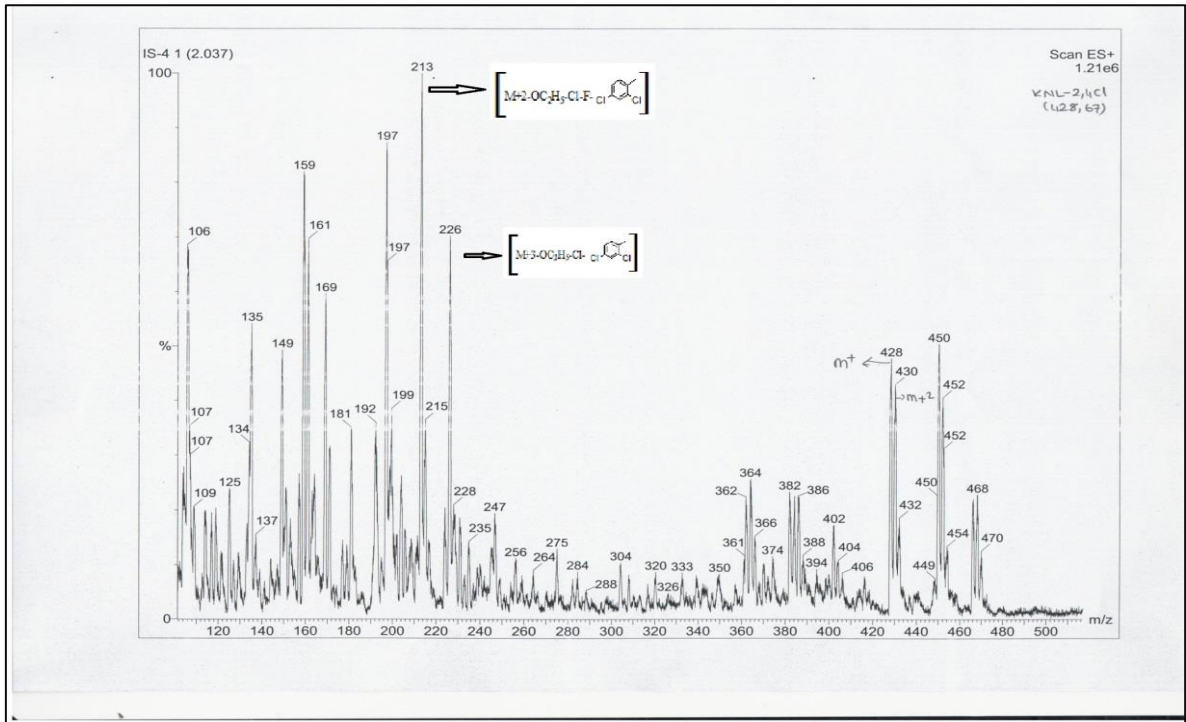
Ek Şekil 3. 98 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



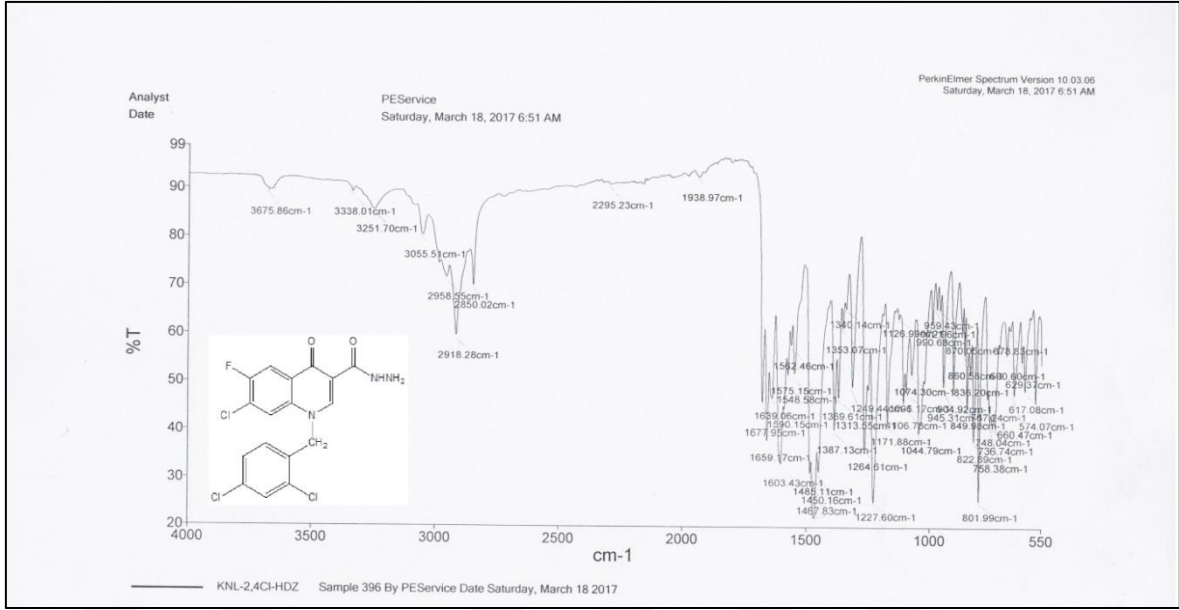
Ek Şekil 4. 98 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



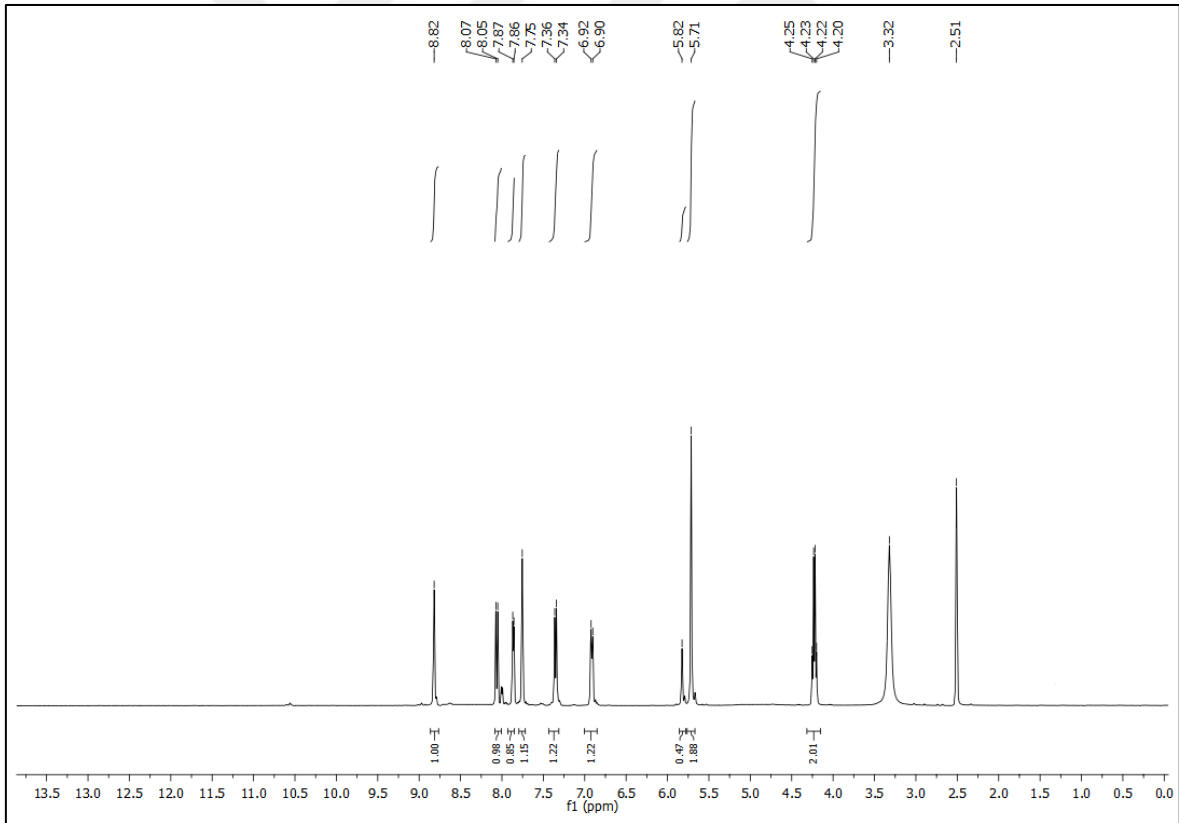
Ek Şekil 5. 98 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



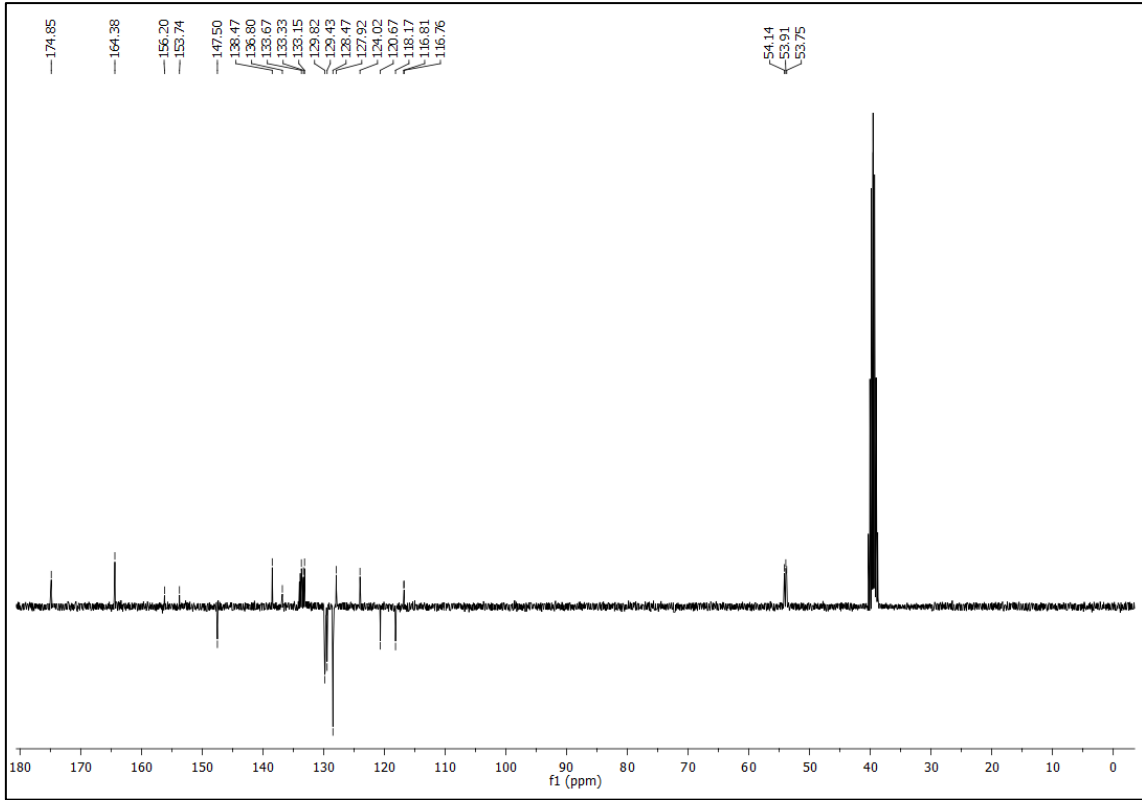
Ek Şekil 6. 98 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



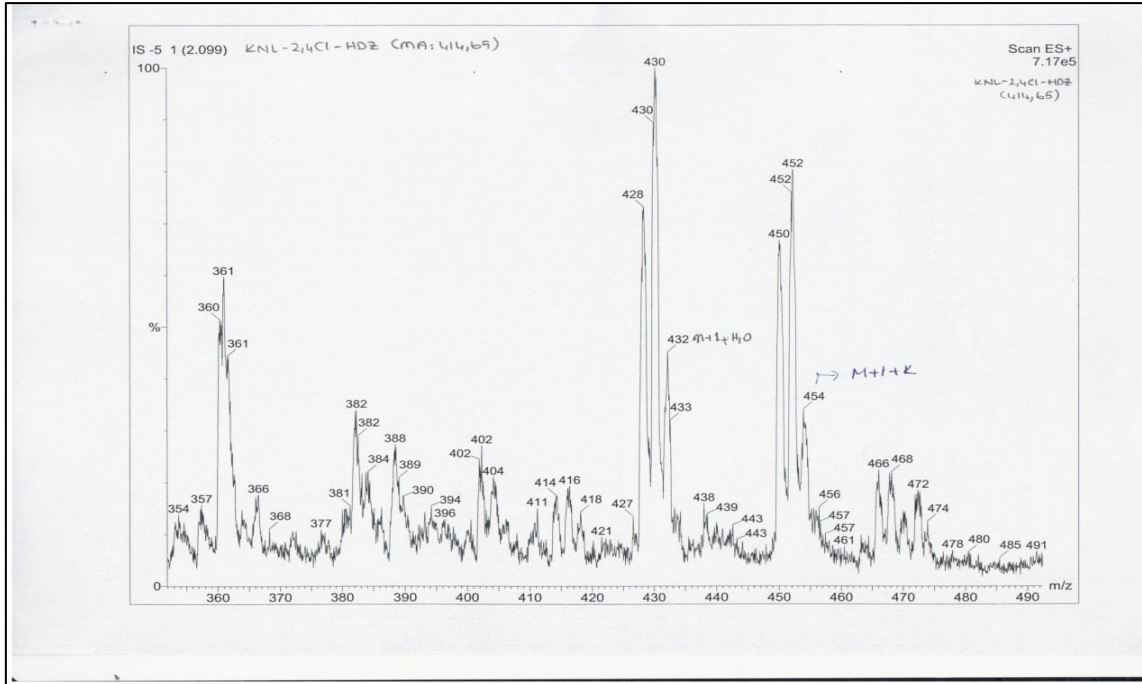
Ek Şekil 7. 99 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v_{max} , cm⁻¹)



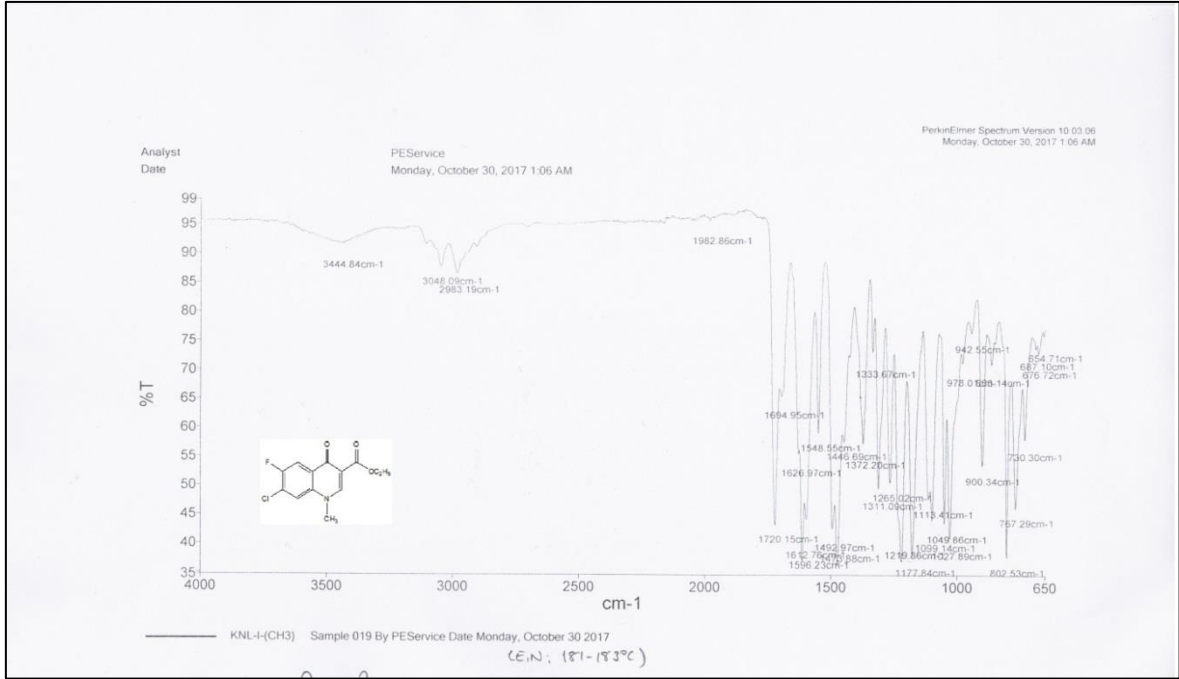
Ek Şekil 8. 99 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



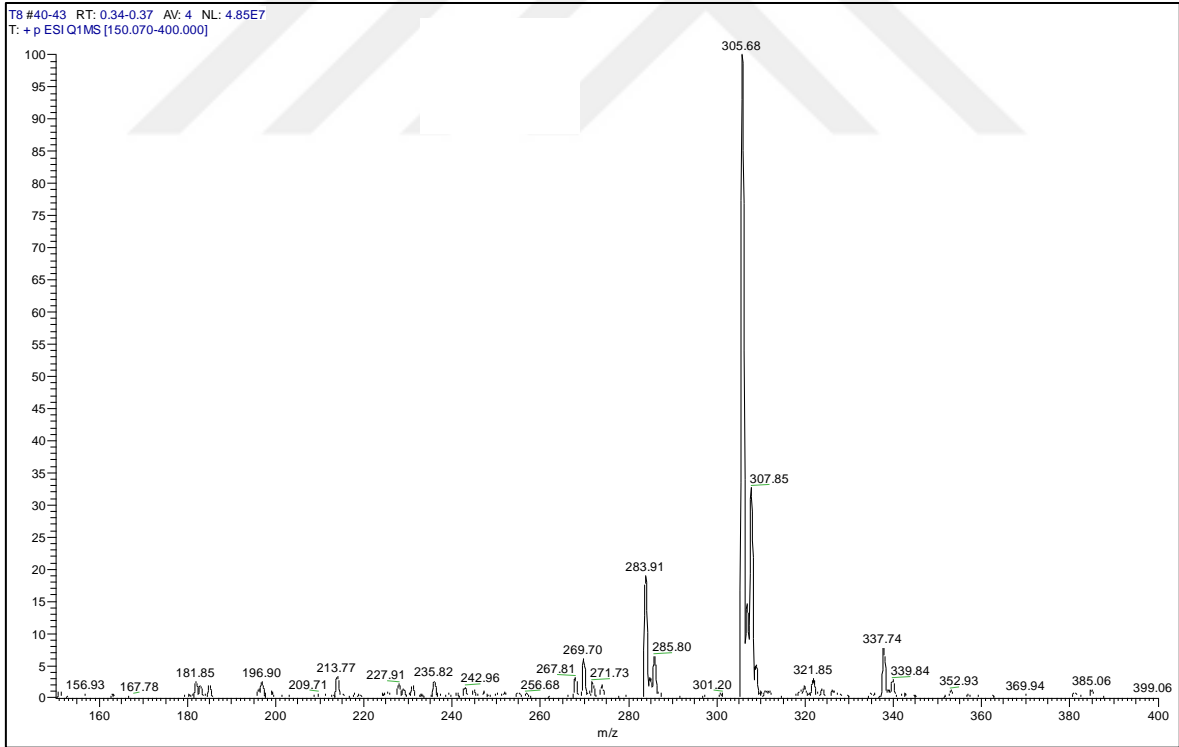
Ek Şekil 9. 99 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



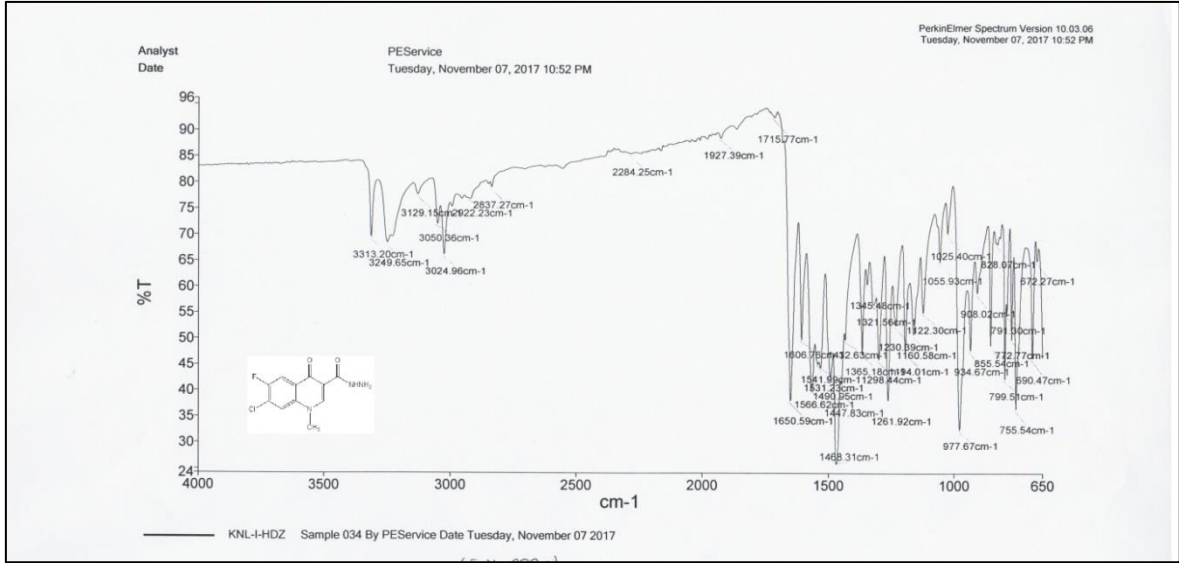
Ek Şekil 10. 99 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



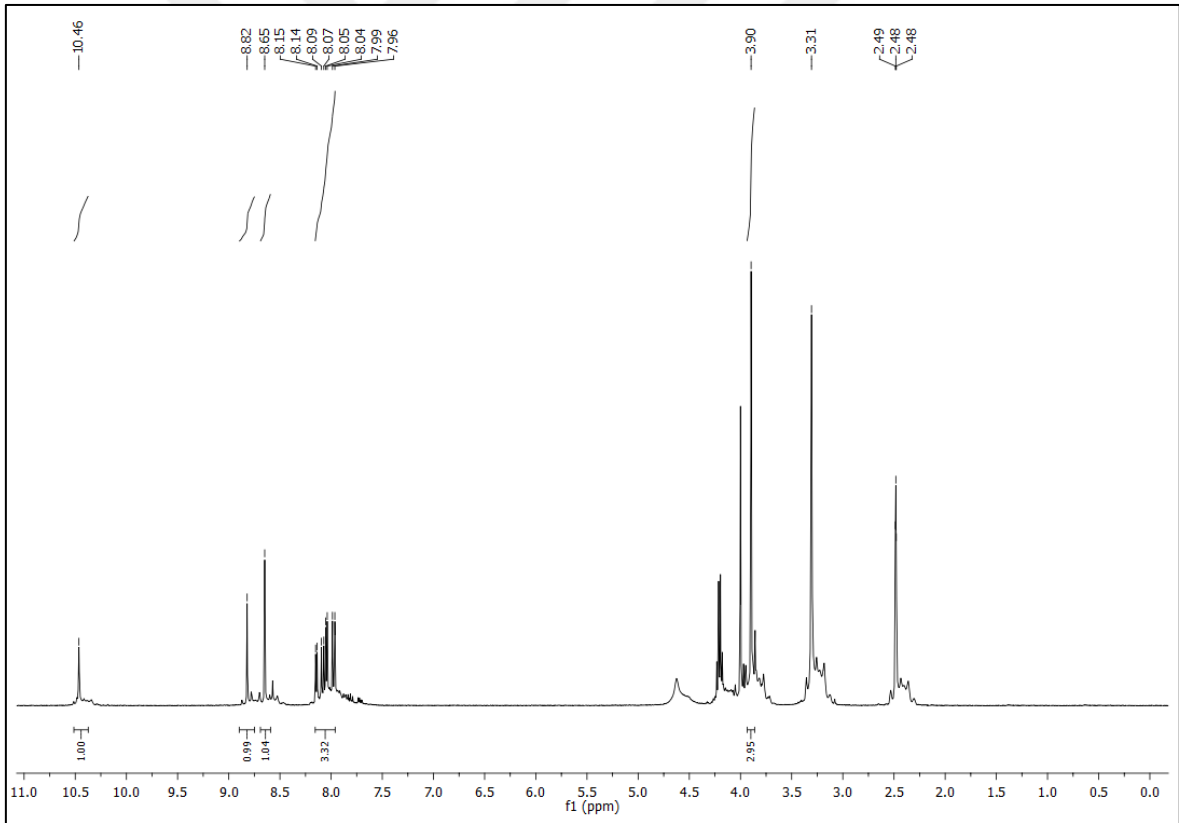
Ek Şekil 11. 100 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v_{\max} , cm⁻¹)



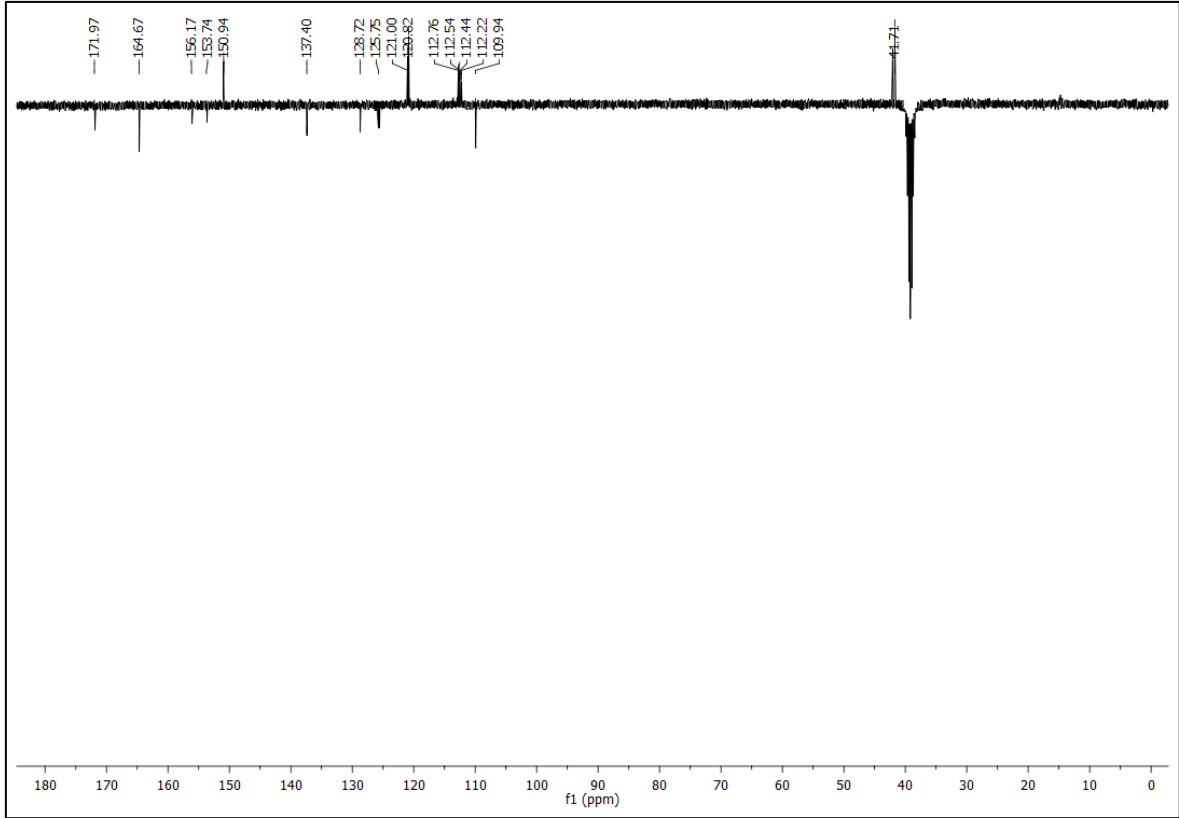
Ek Şekil 12. 100 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



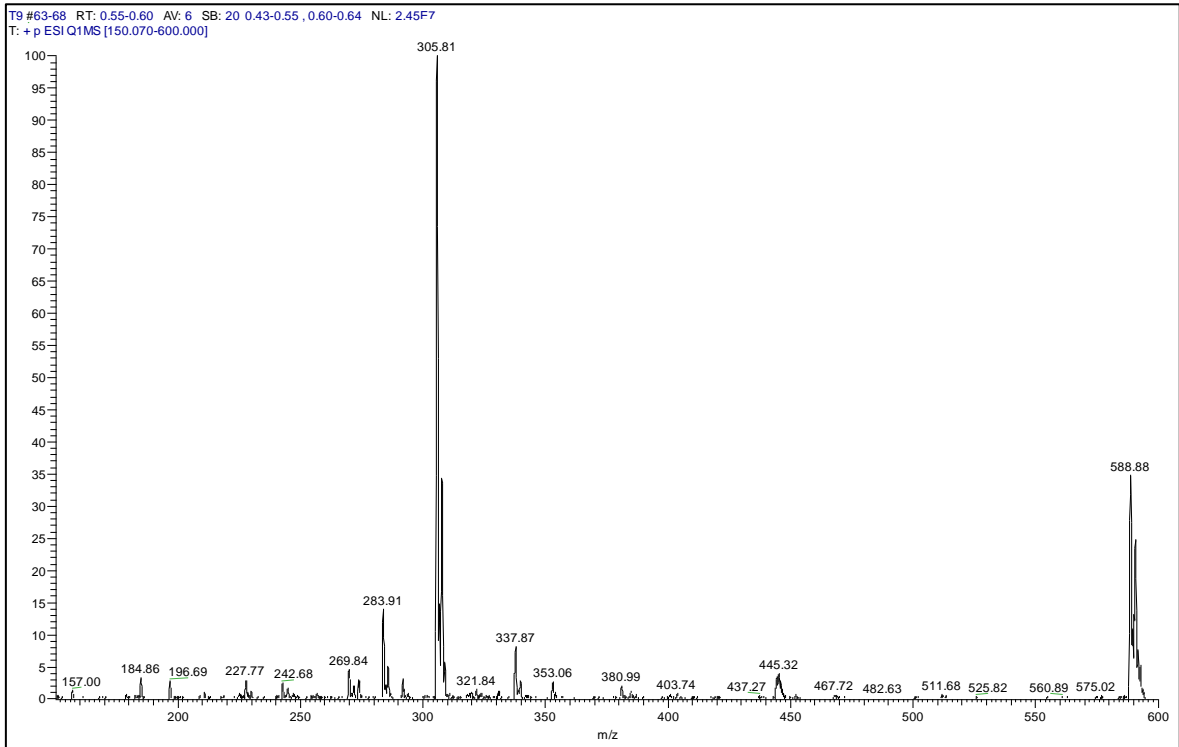
Ek Şekil 13. 101 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



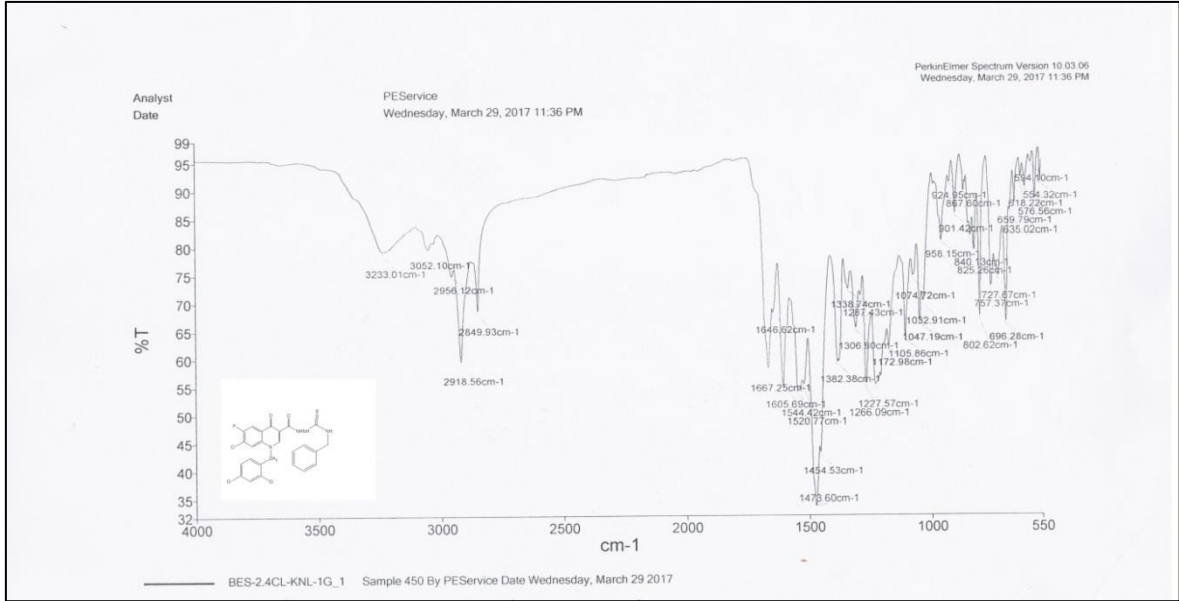
Ek Şekil 14. 101 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



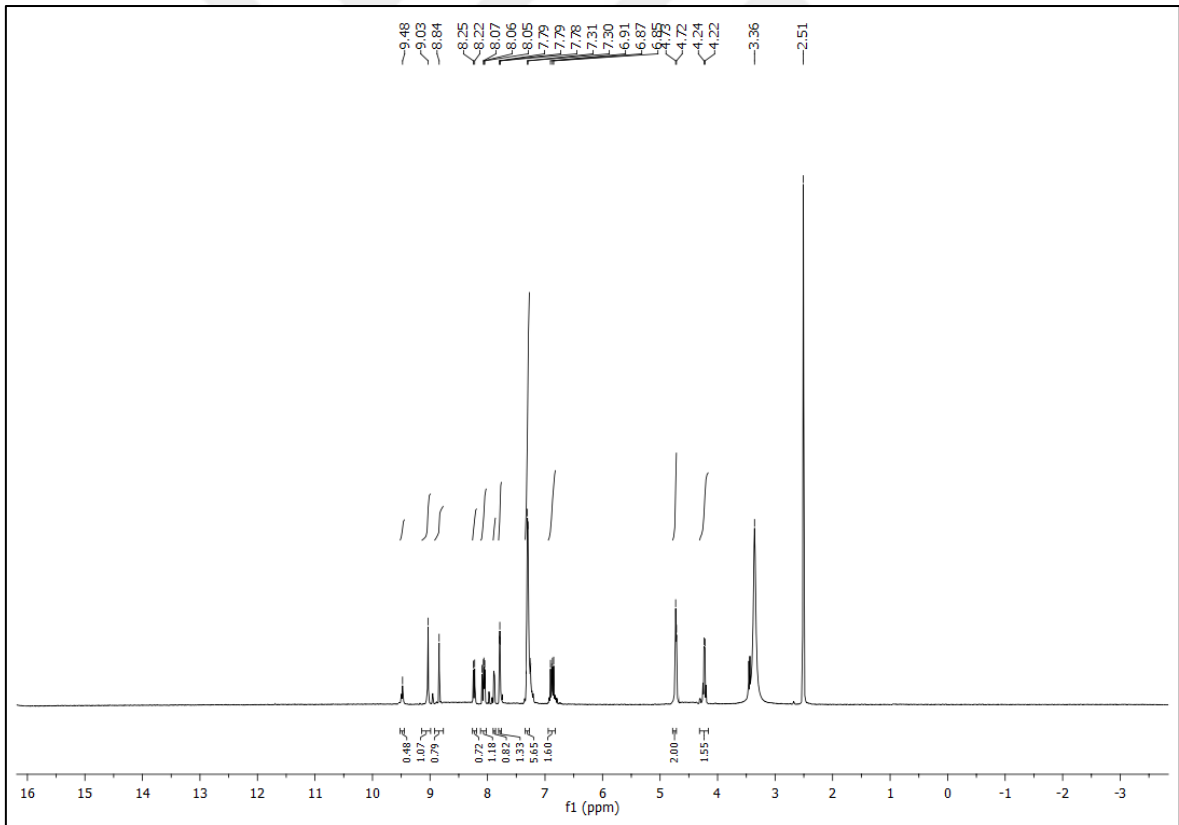
Ek Şekil 15. 101 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



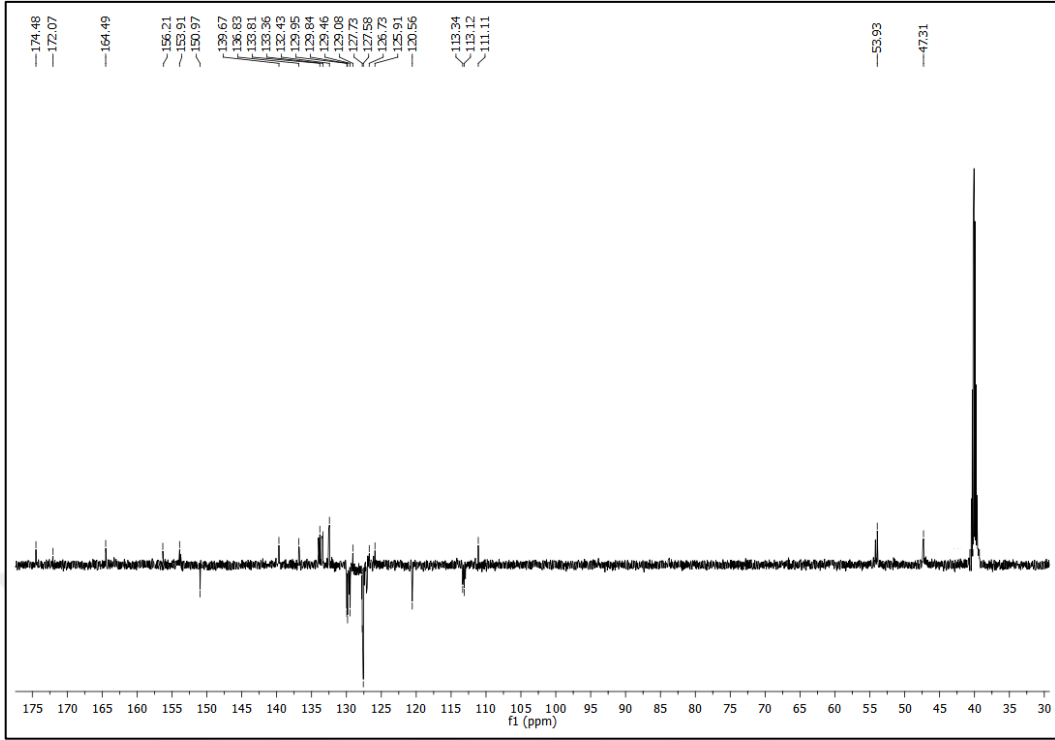
Ek Şekil 16. 101 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



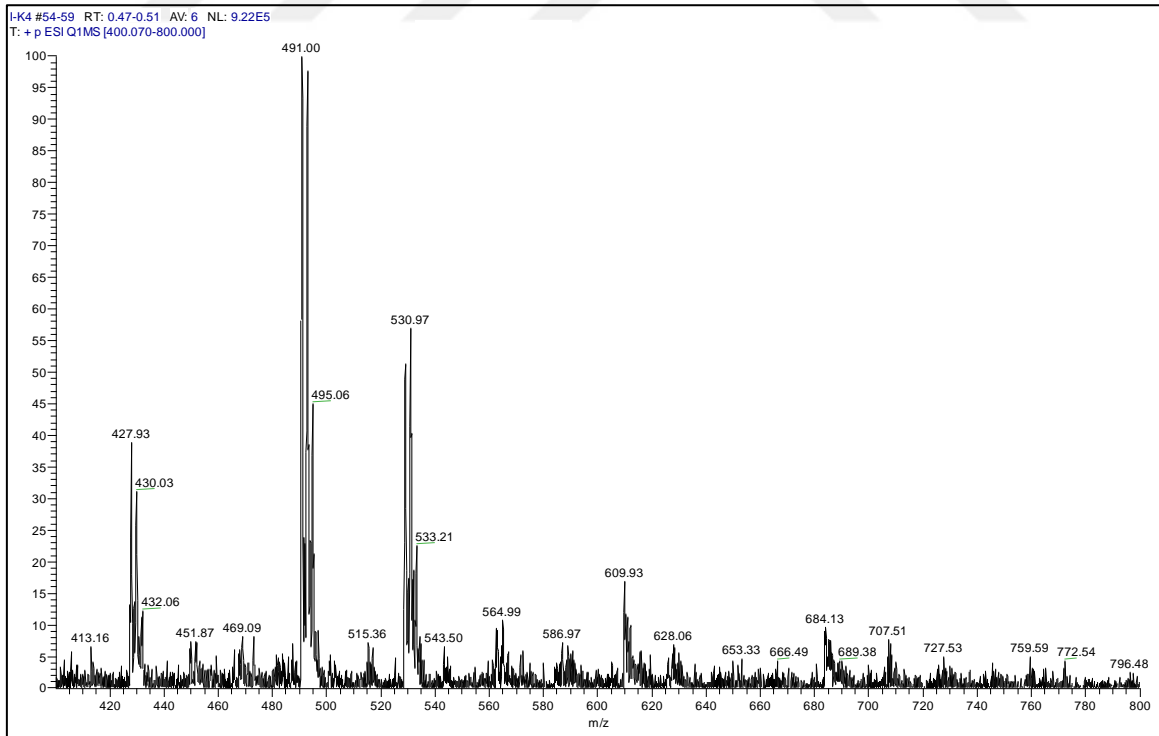
Ek Şekil 17. 102 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



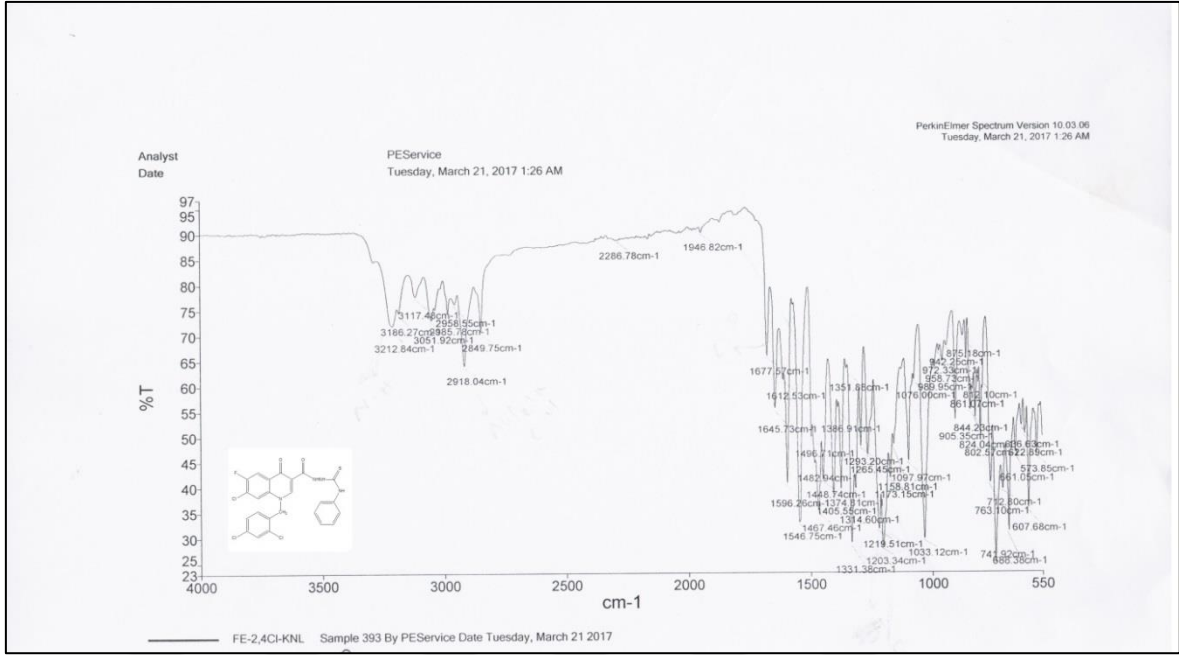
Ek Şekil 18. 102 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



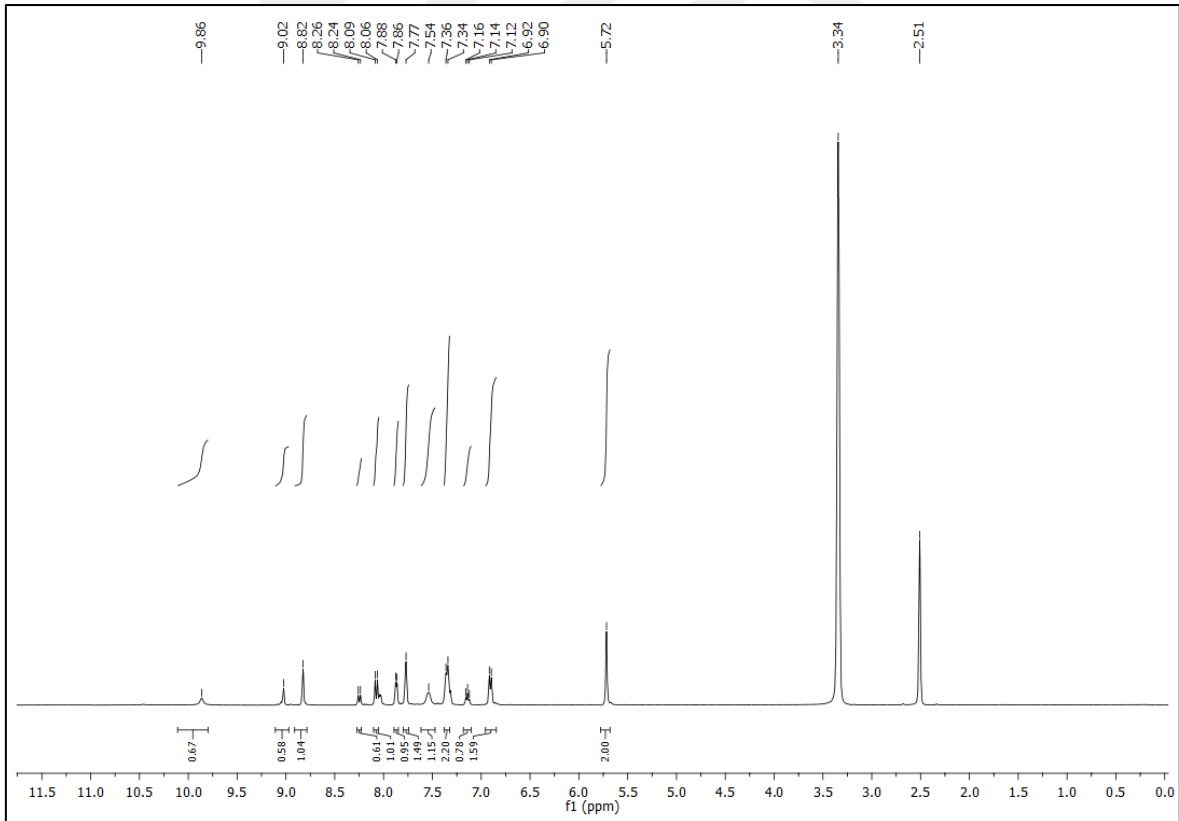
Ek Şekil 19. 102 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



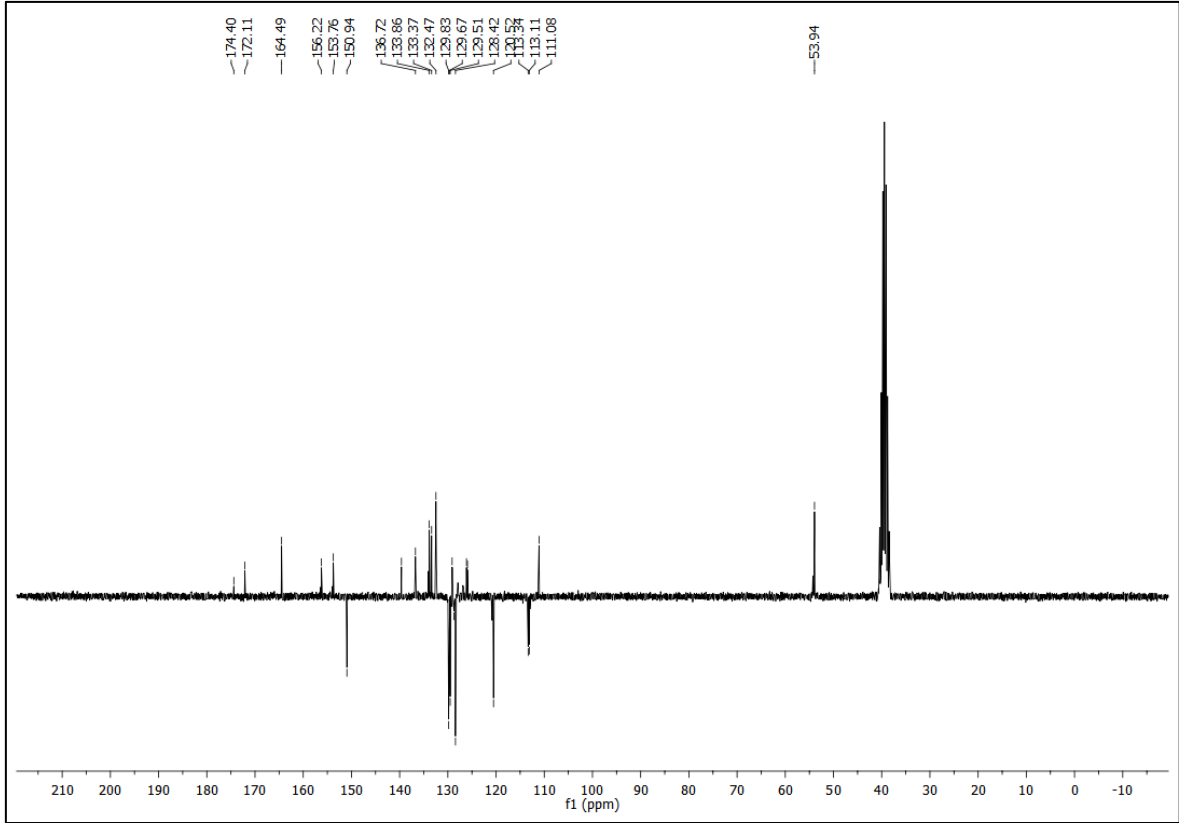
Ek Şekil 20. 102 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



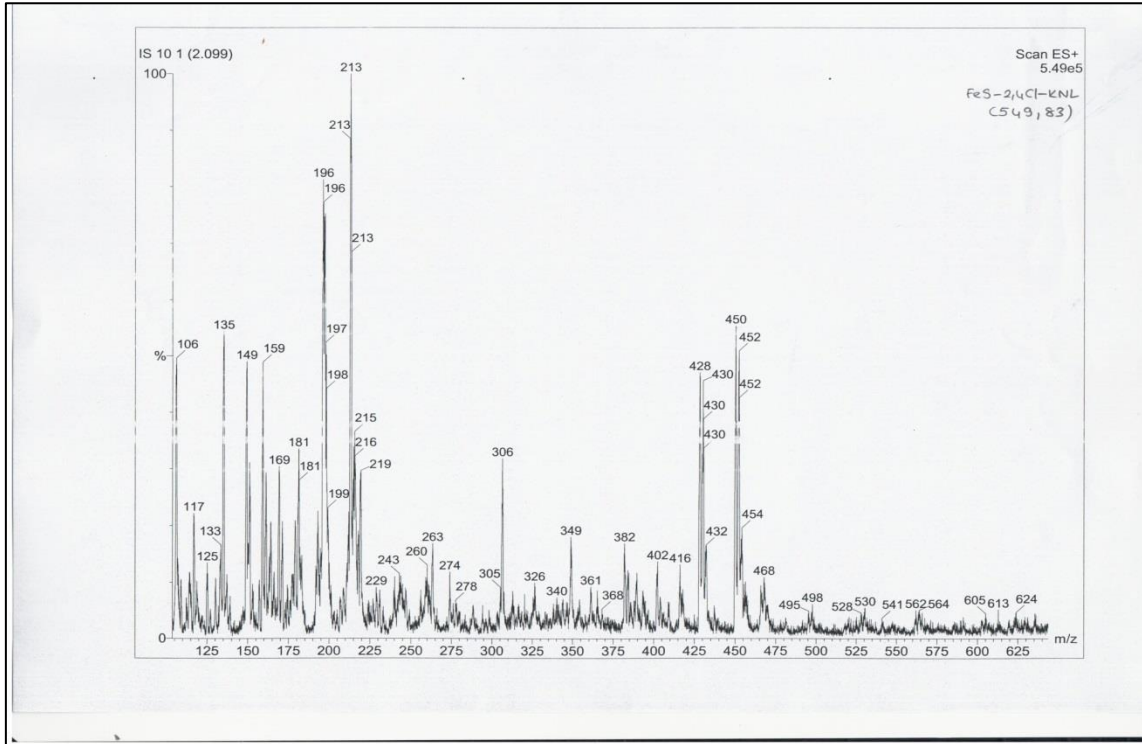
Ek Şekil 21. 103 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v_{\max} , cm^{-1})



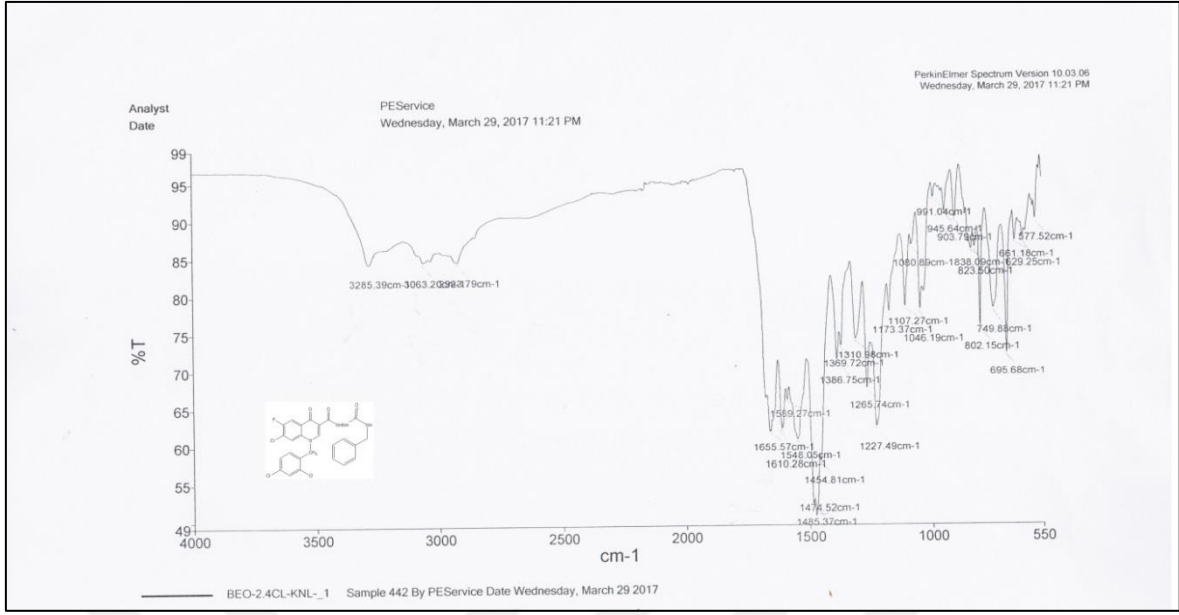
Ek Şekil 22. 103 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



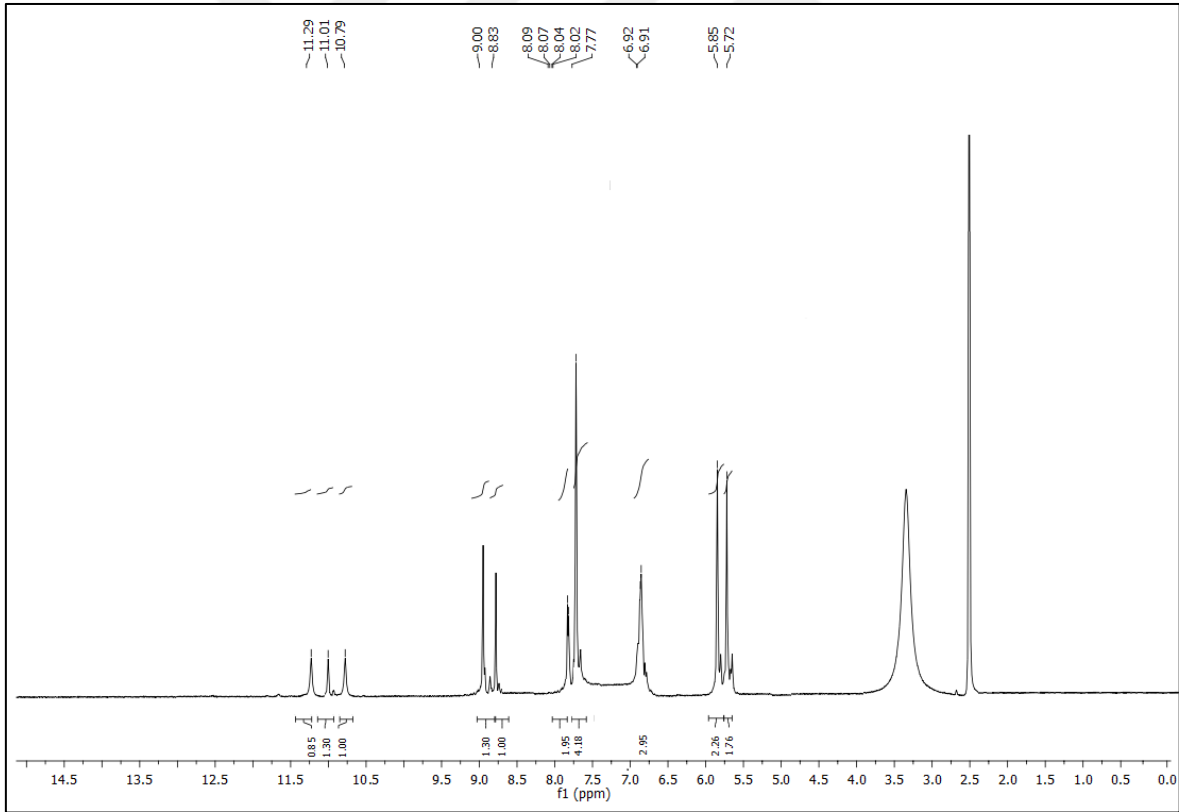
Ek Şekil 23. 103 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



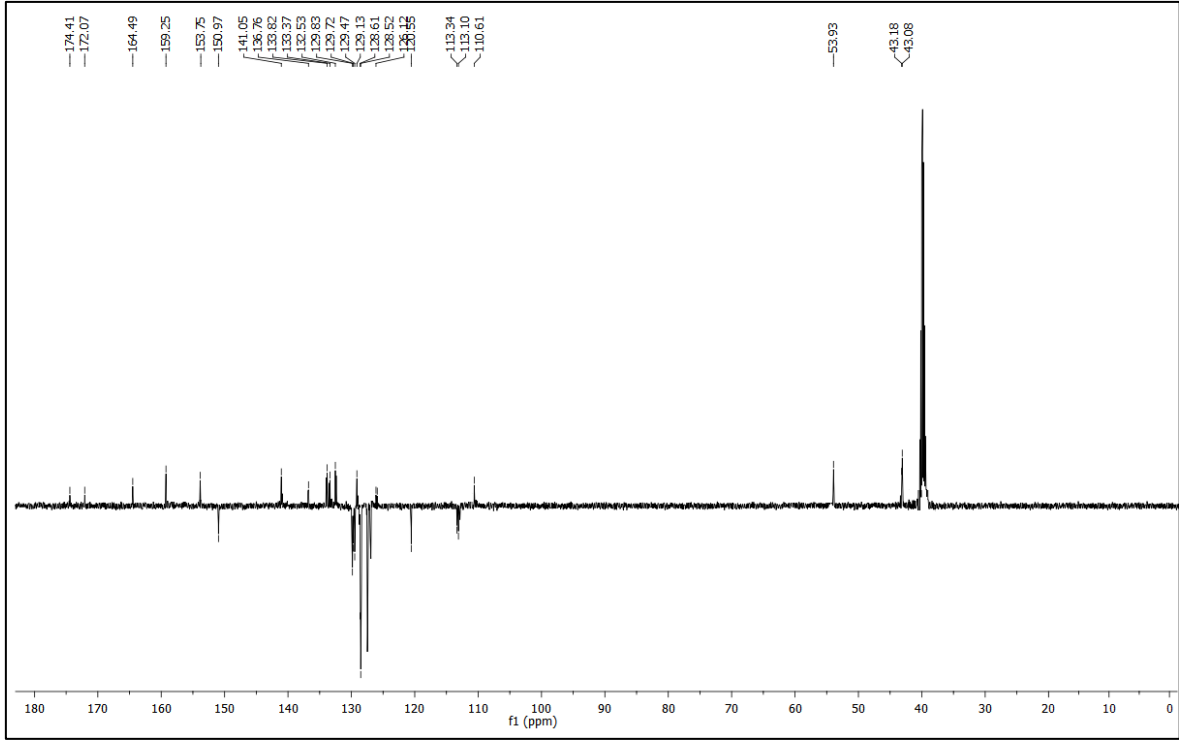
Ek Şekil 24. 103 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



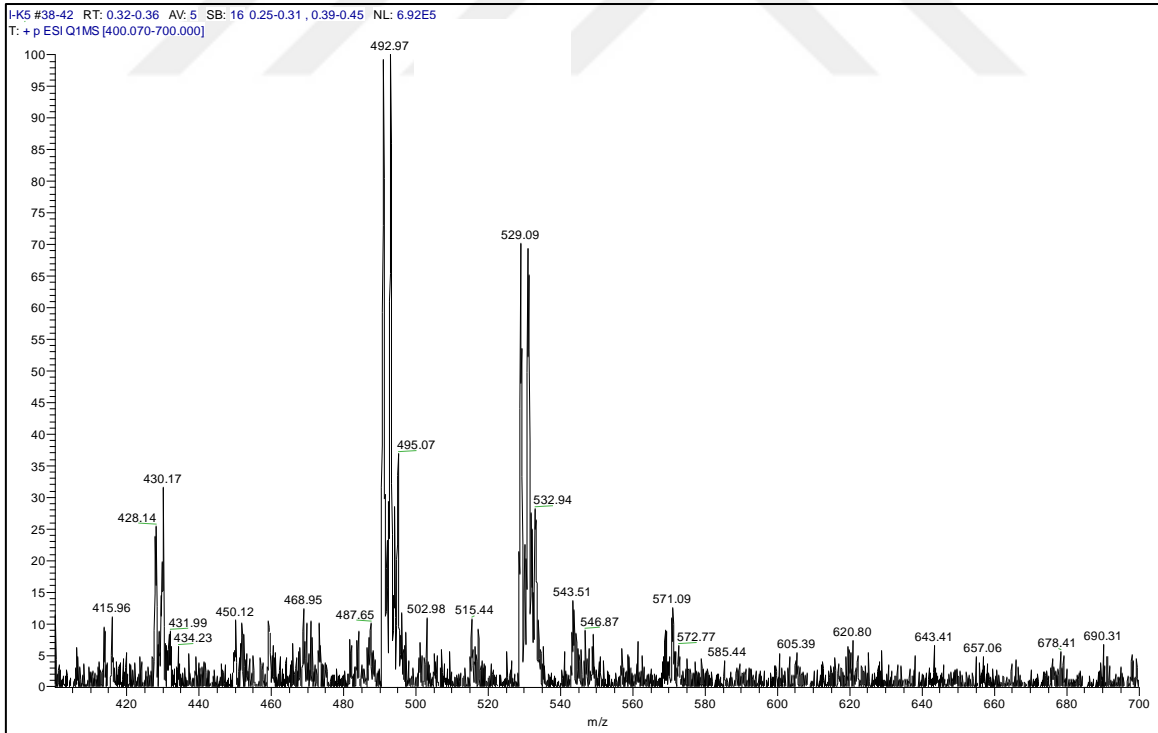
Ek Şekil 25. 104 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



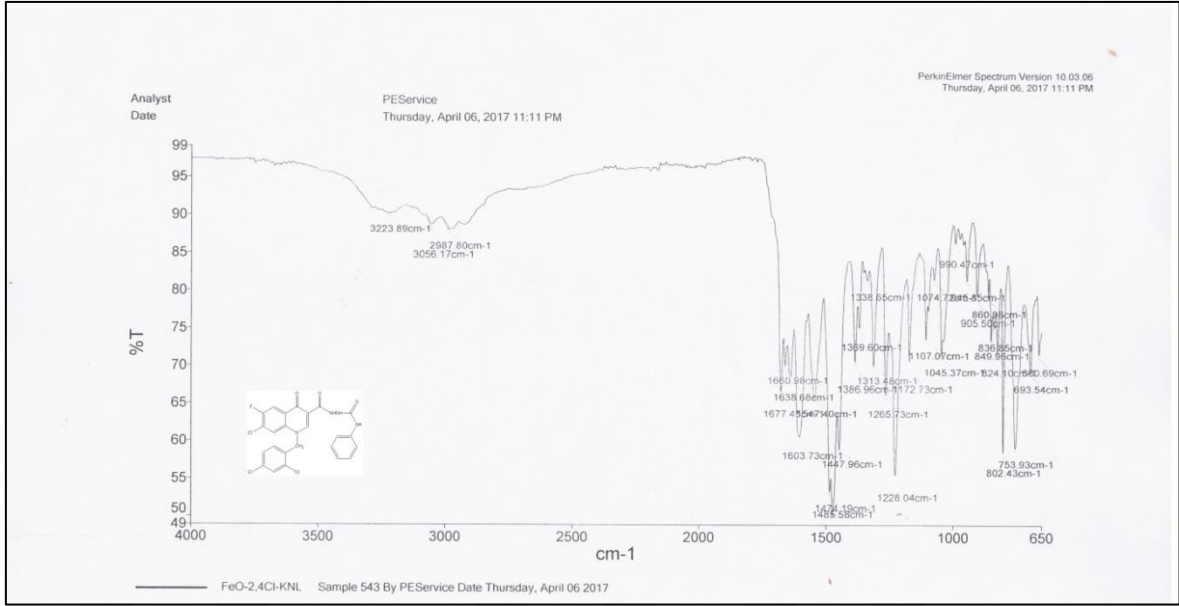
Ek Şekil 26. 104 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



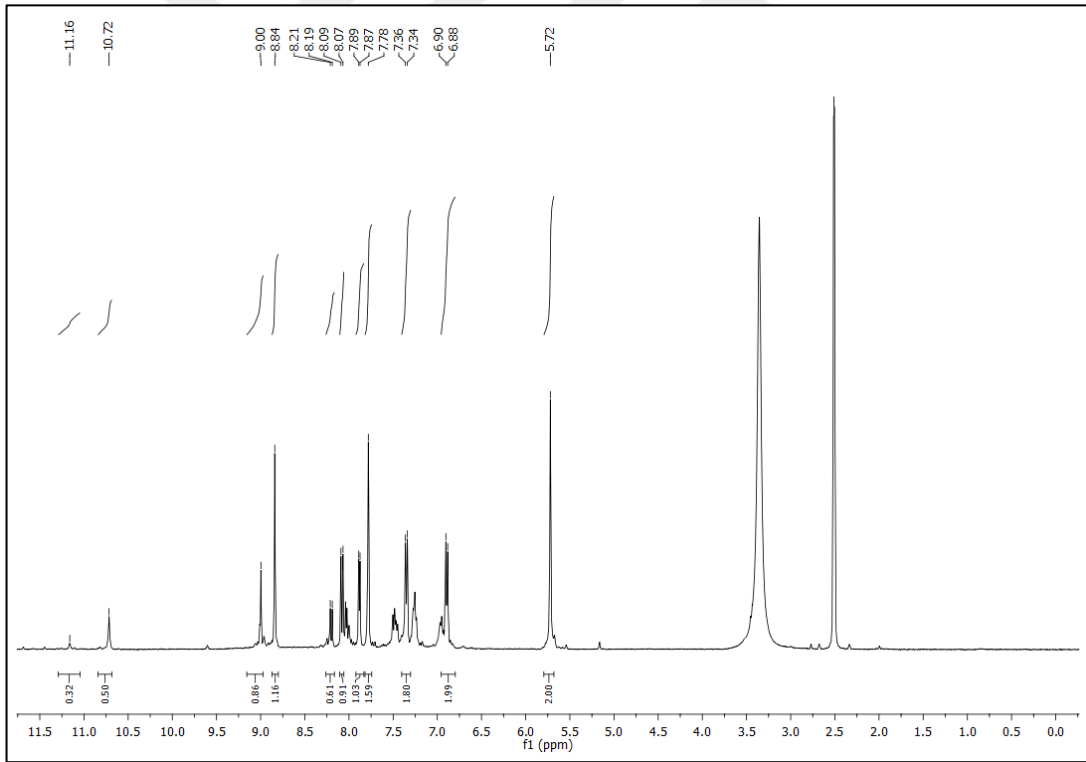
Ek Şekil 27. 104 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



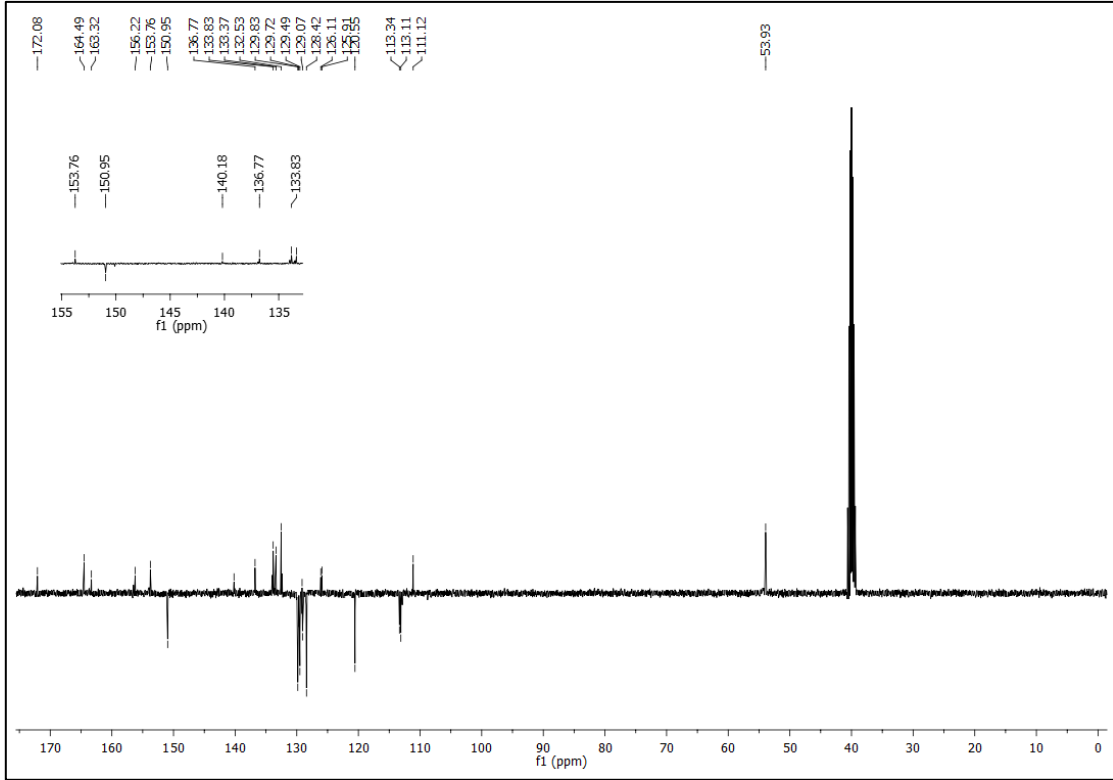
Ek Şekil 28. 104 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



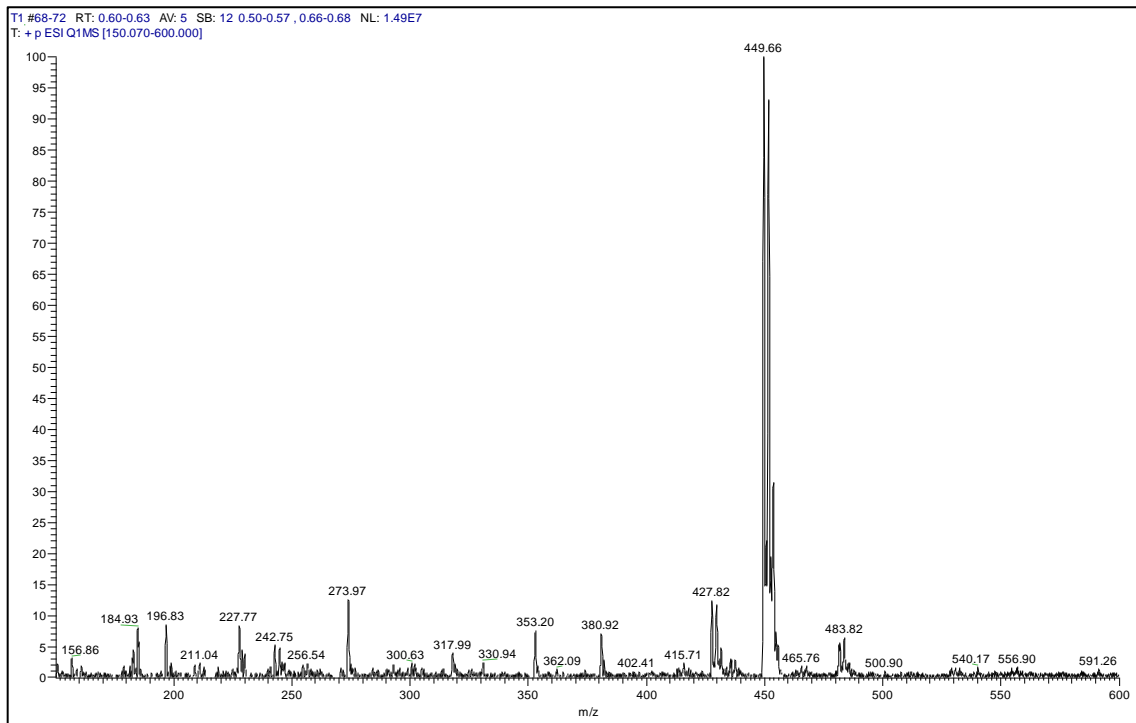
Ek Şekil 29. 105 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



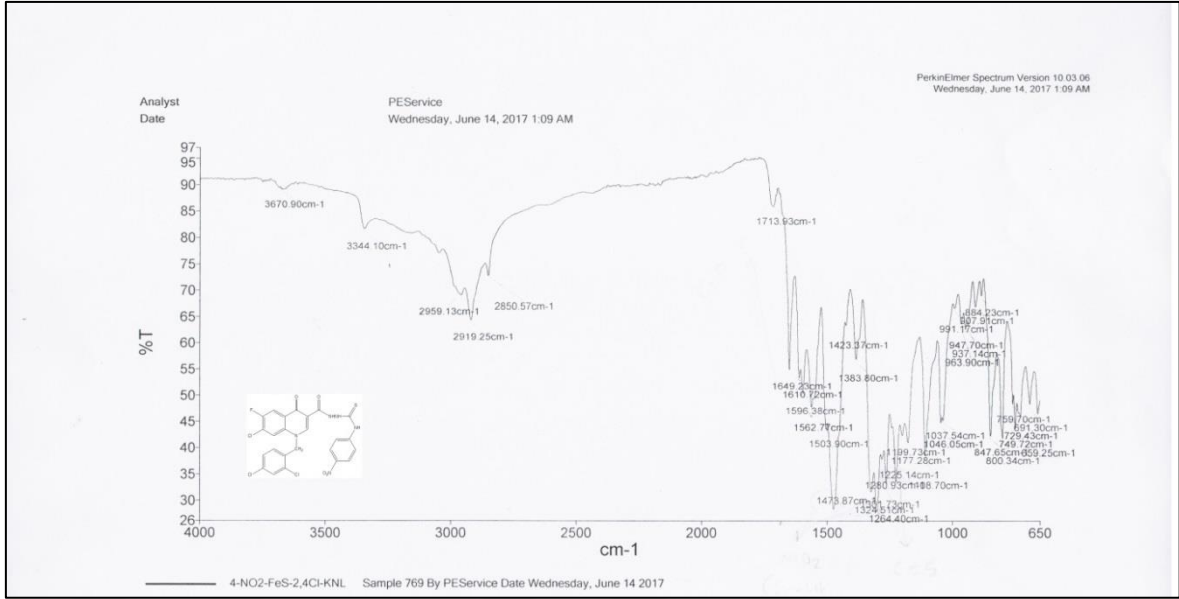
Ek Şekil 30. 105 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



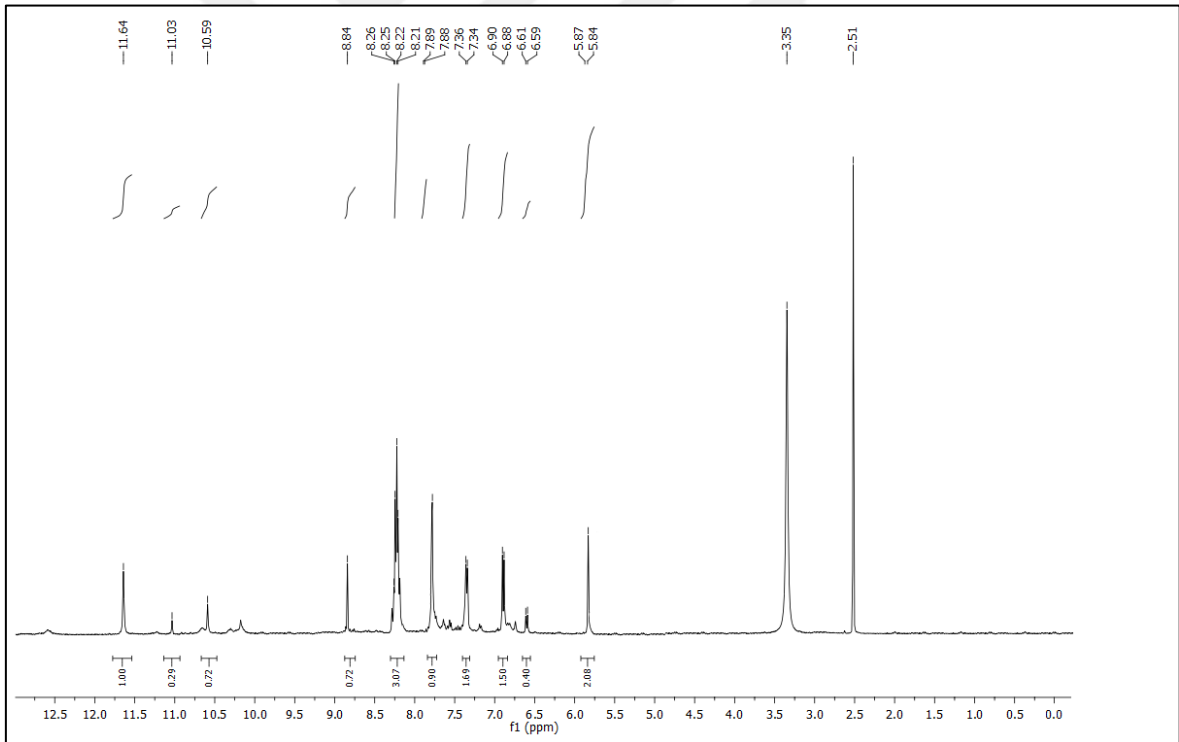
Ek Şekil 31. 105 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



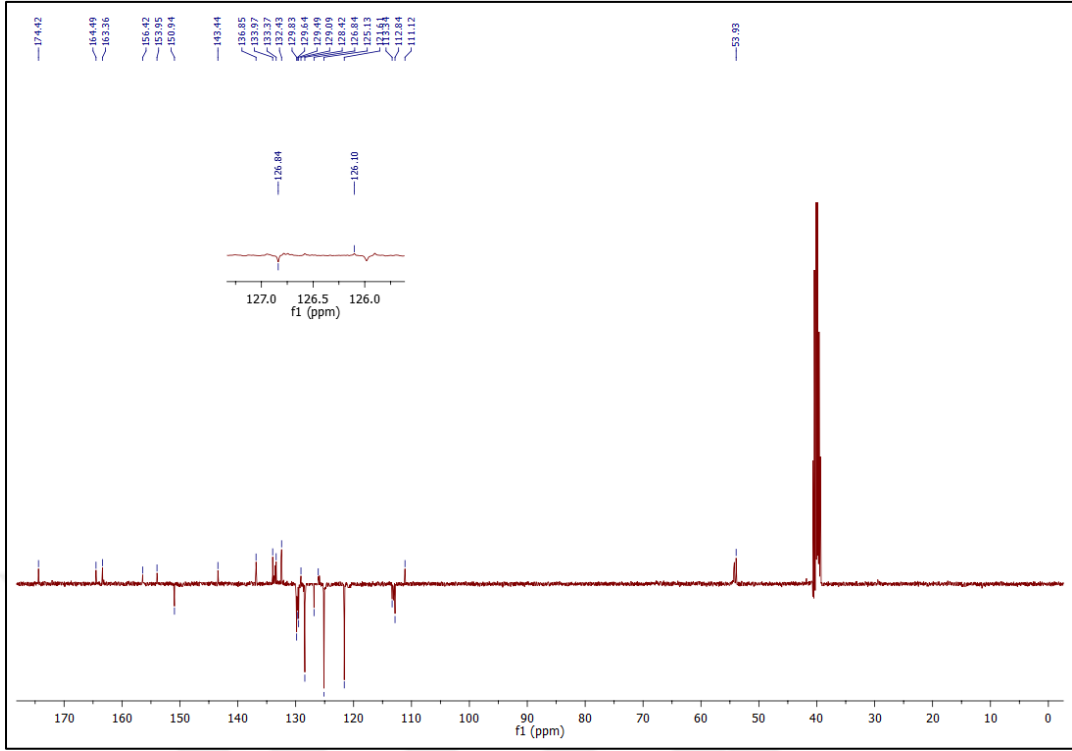
Ek Şekil 32. 105 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



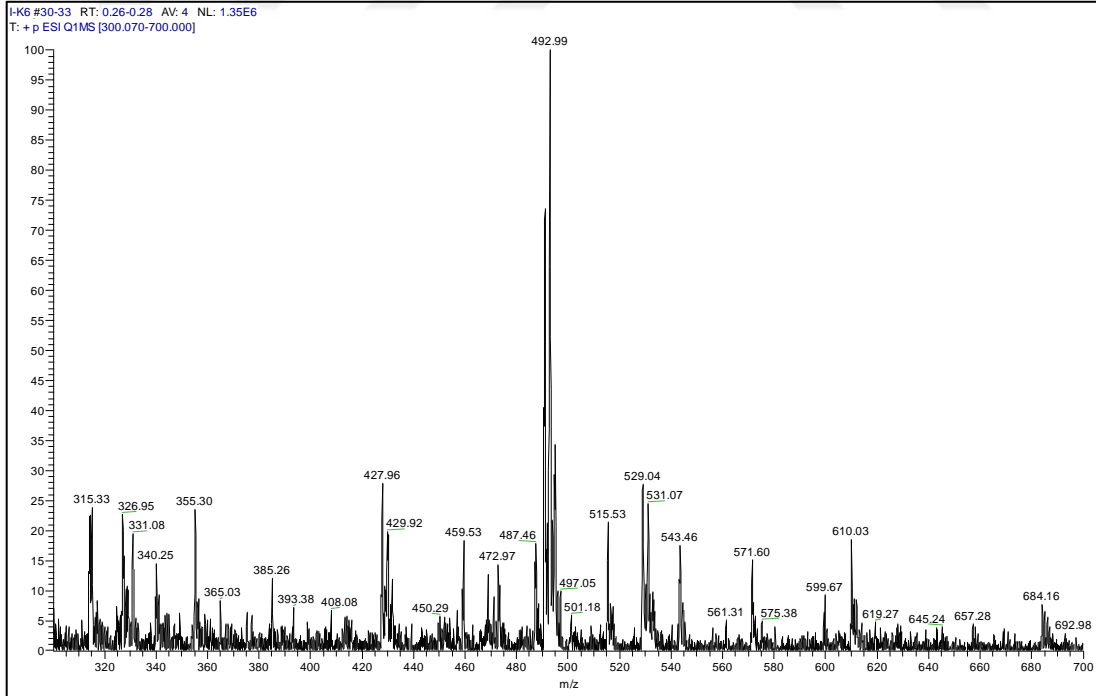
Ek Şekil 33. 106 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



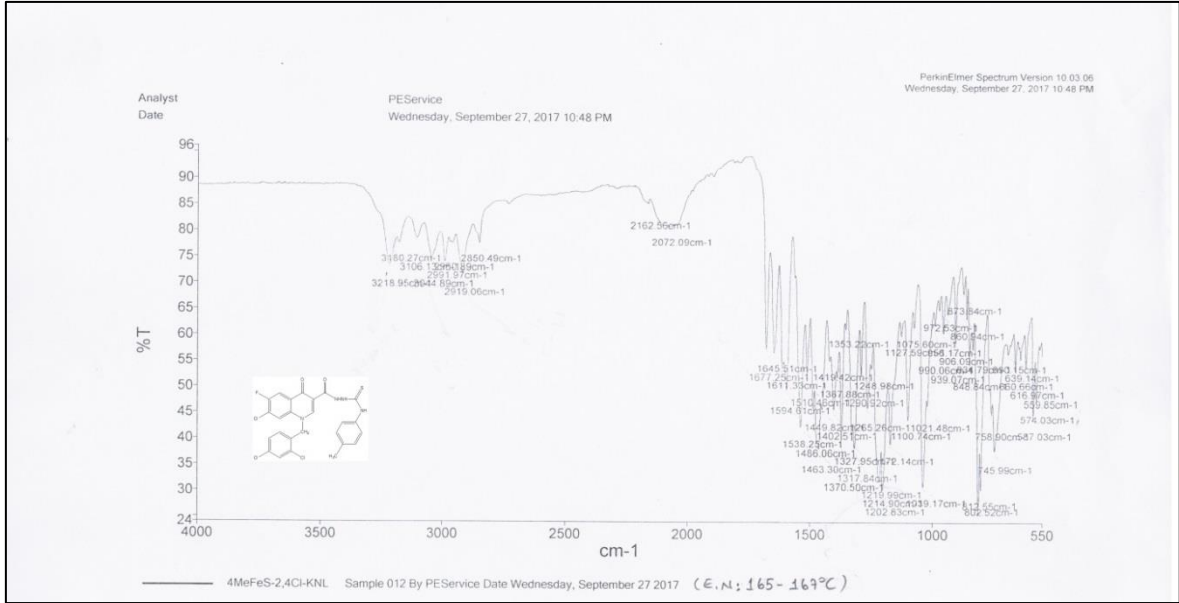
Ek Şekil 34. 106 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



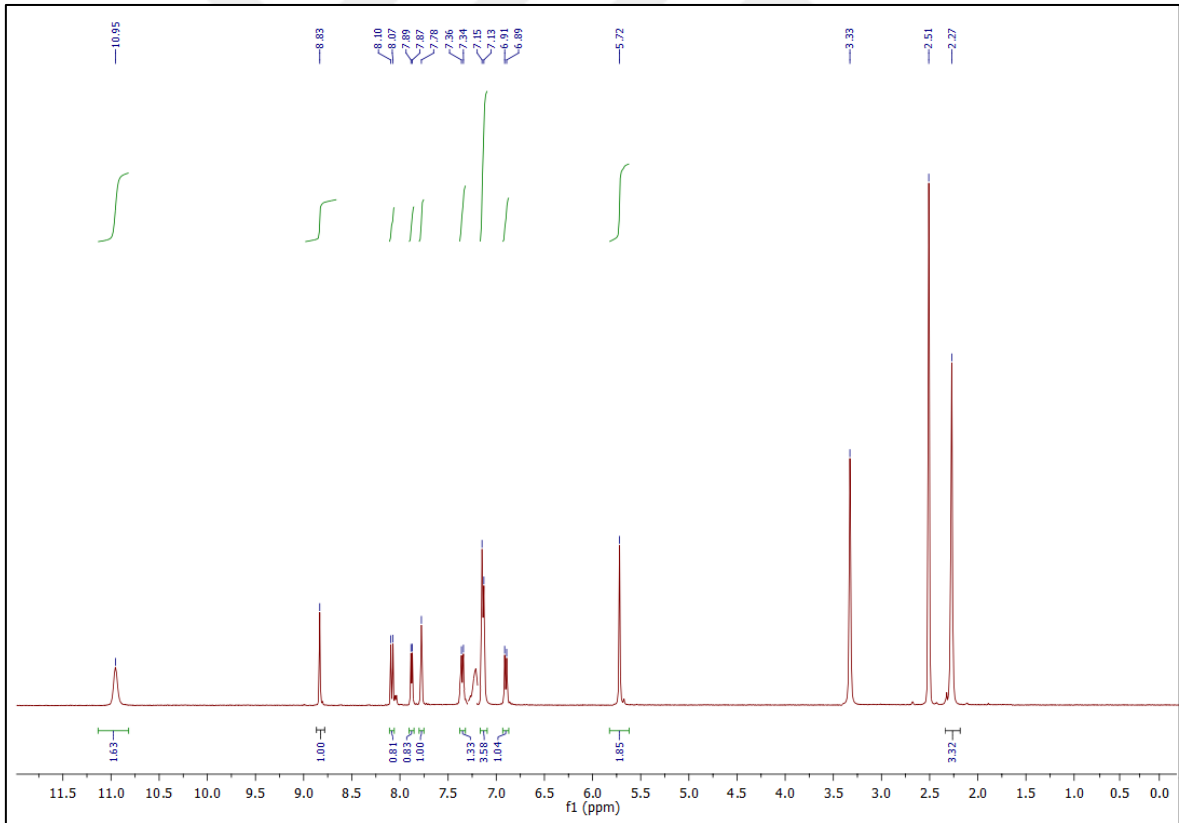
Ek Şekil 35. 106 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



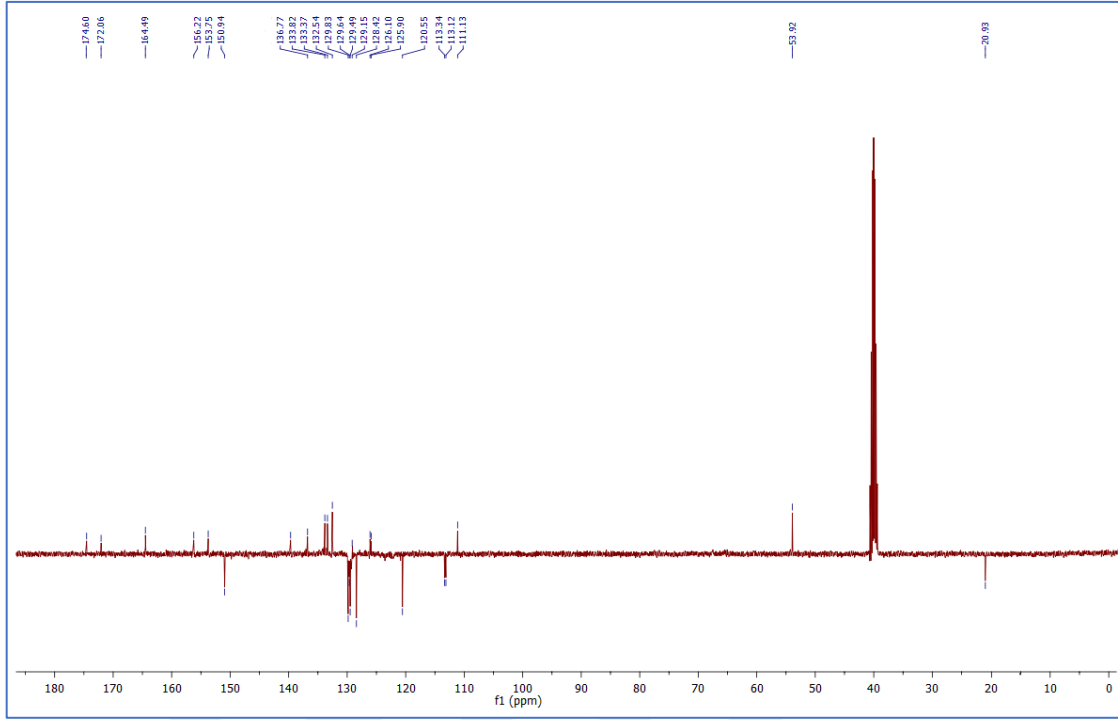
Ek Şekil 36. 106 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



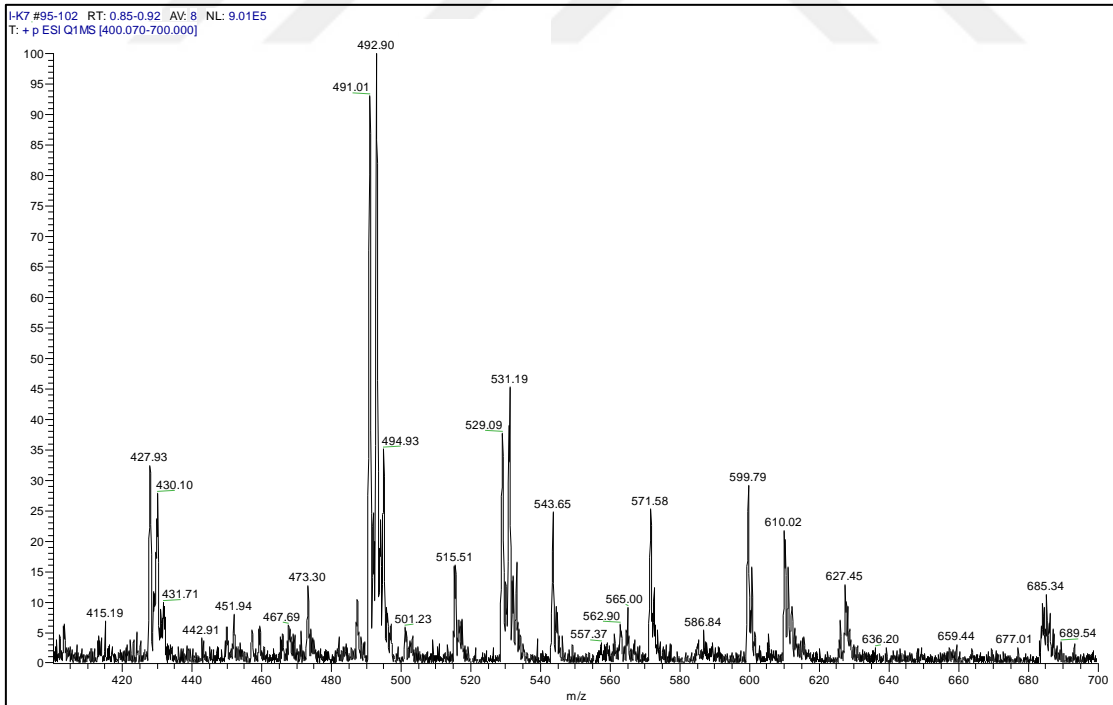
Ek Şekil 37. 107 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



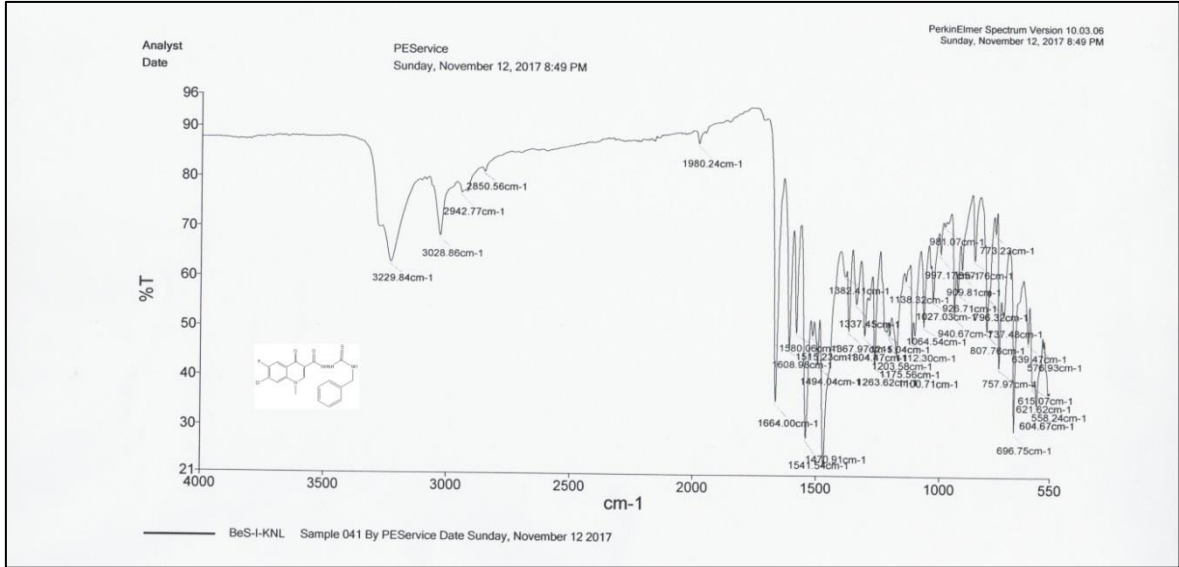
Ek Şekil 38. 107 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



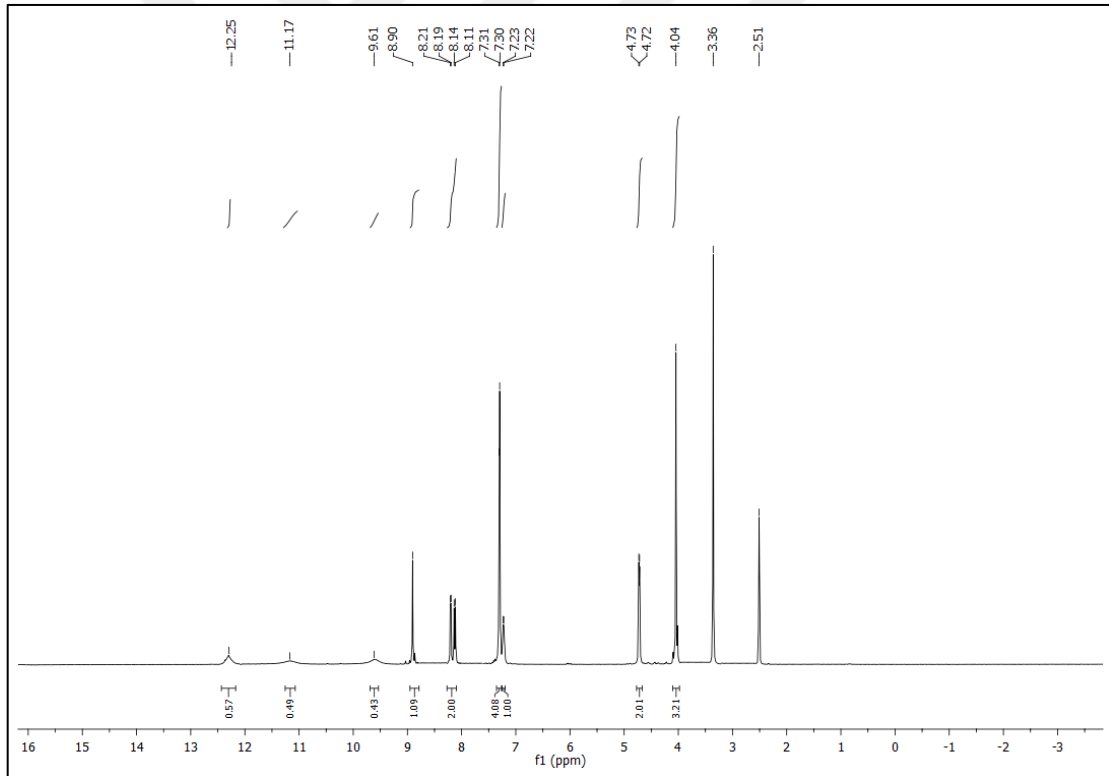
Ek Şekil 39. 107 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



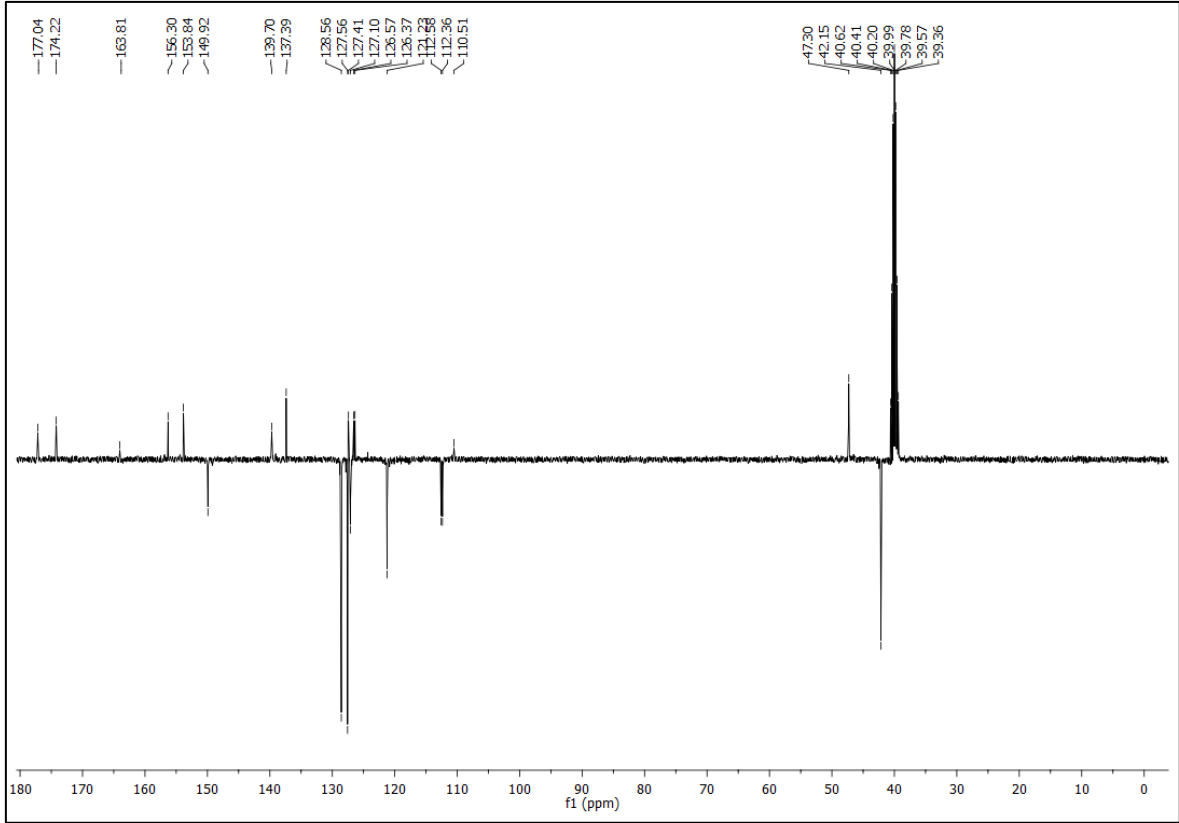
Ek Şekil 40. 107 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



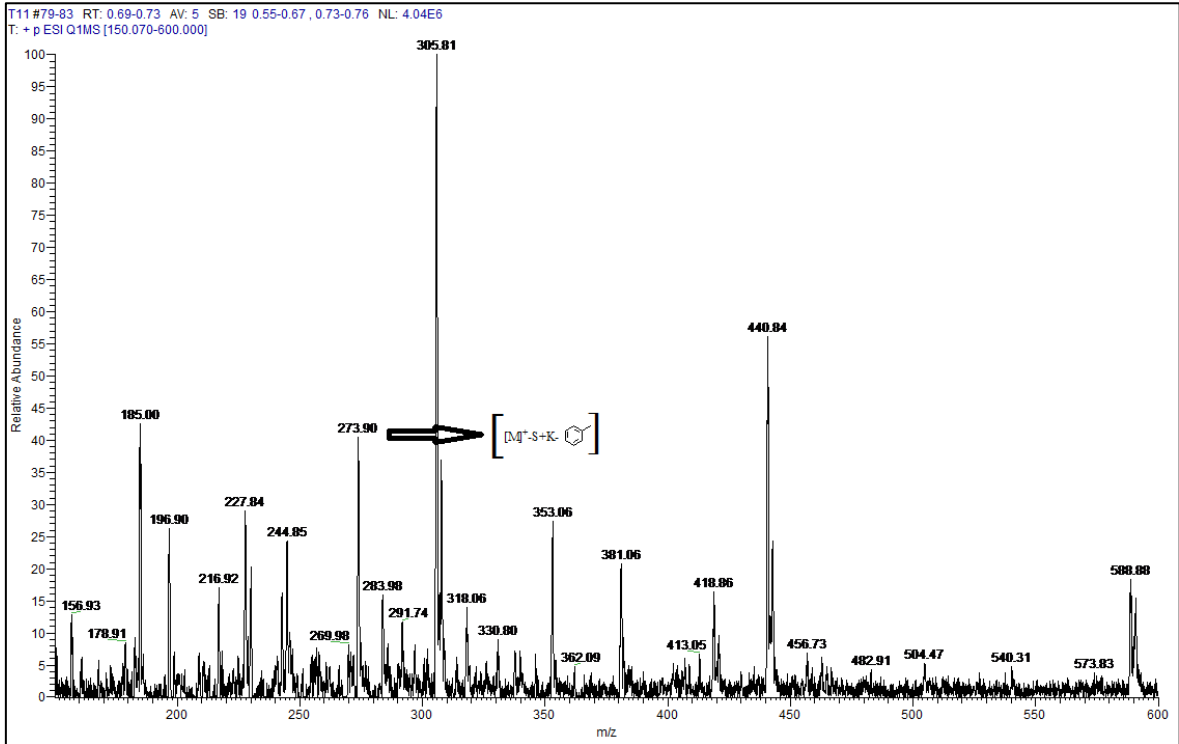
Ek Şekil 41. 108 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



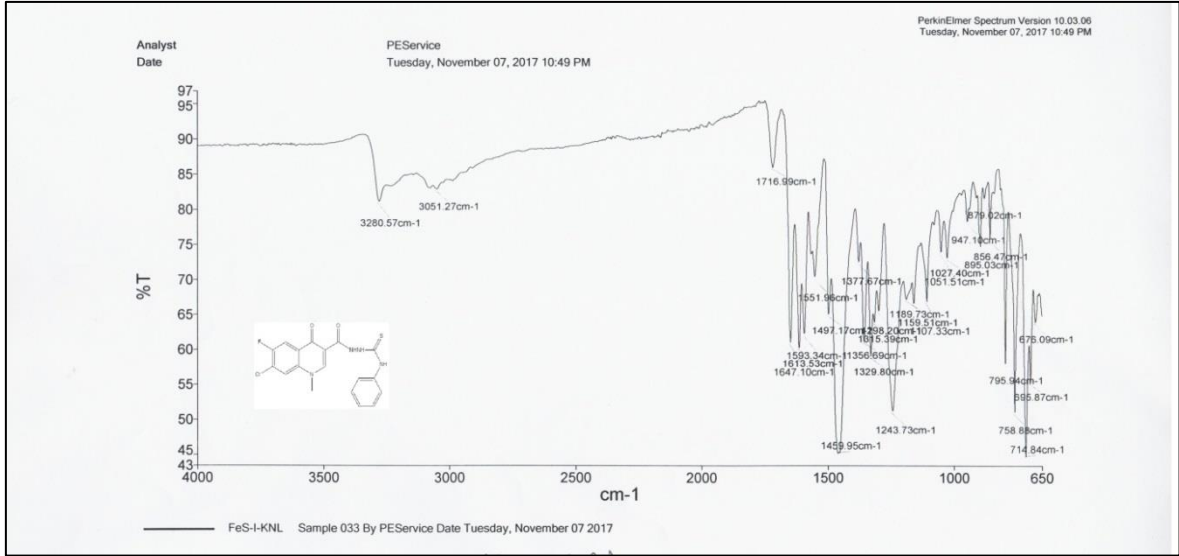
Ek Şekil 42. 108 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



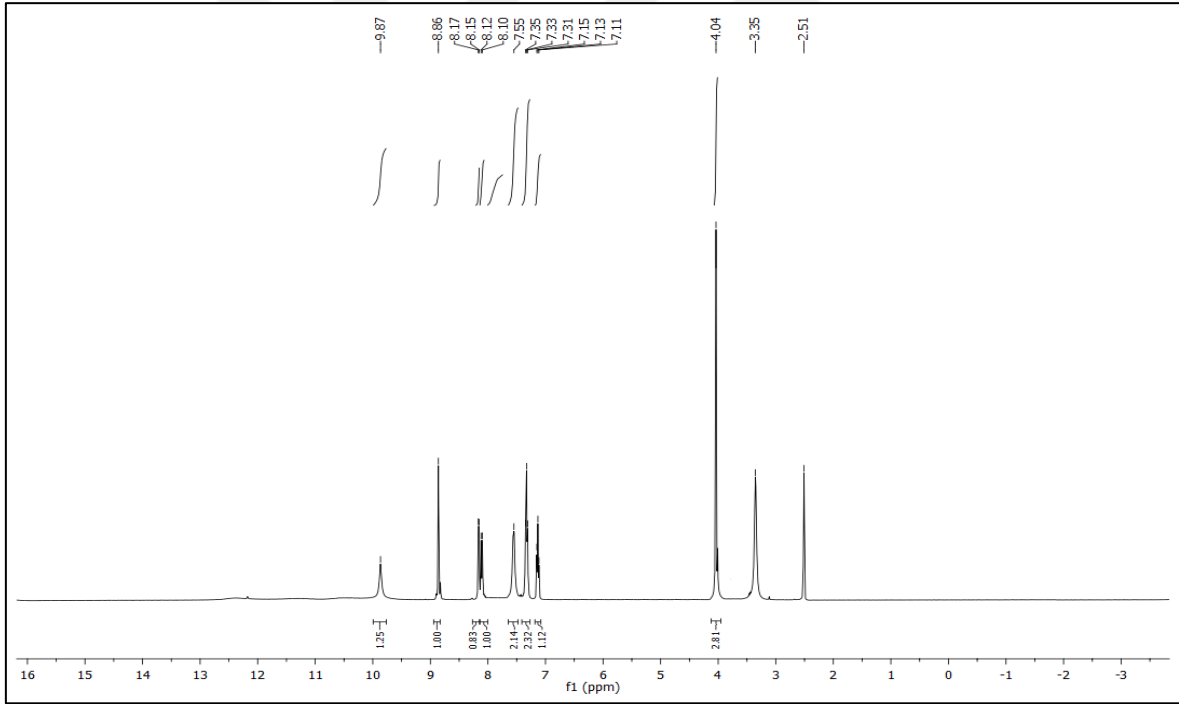
Ek Şekil 43. 108 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



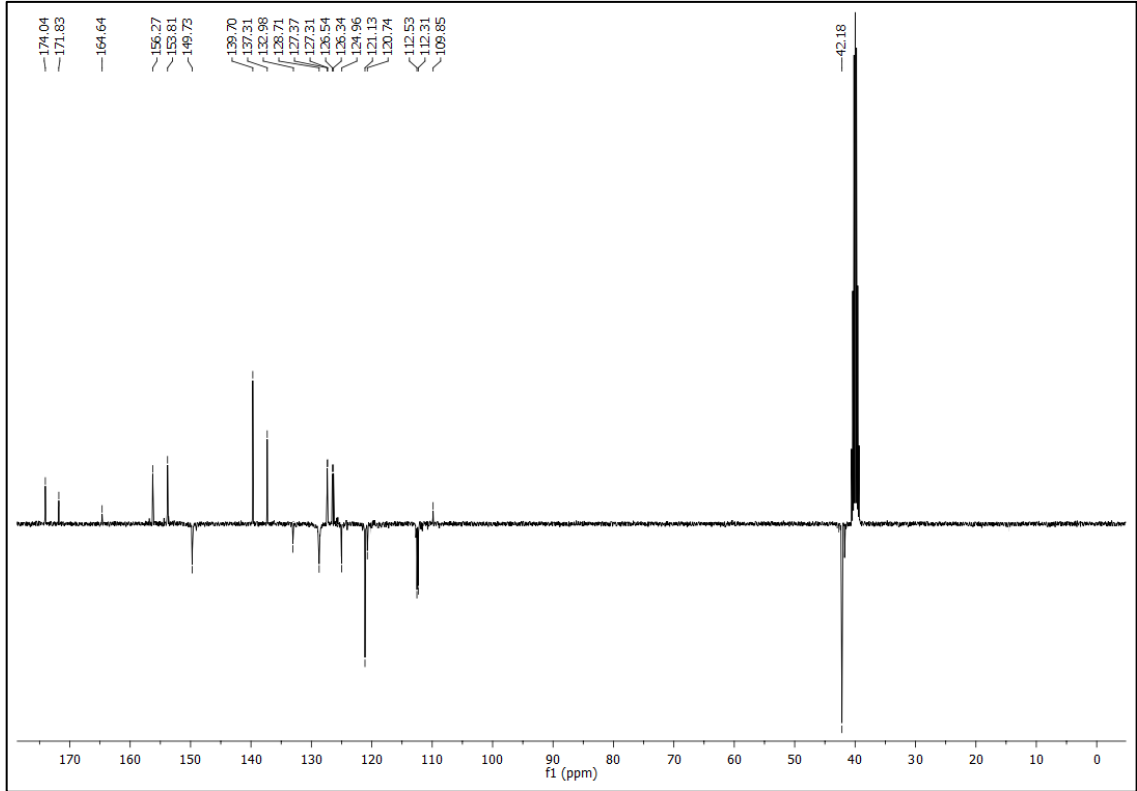
Ek Şekil 44. 108 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



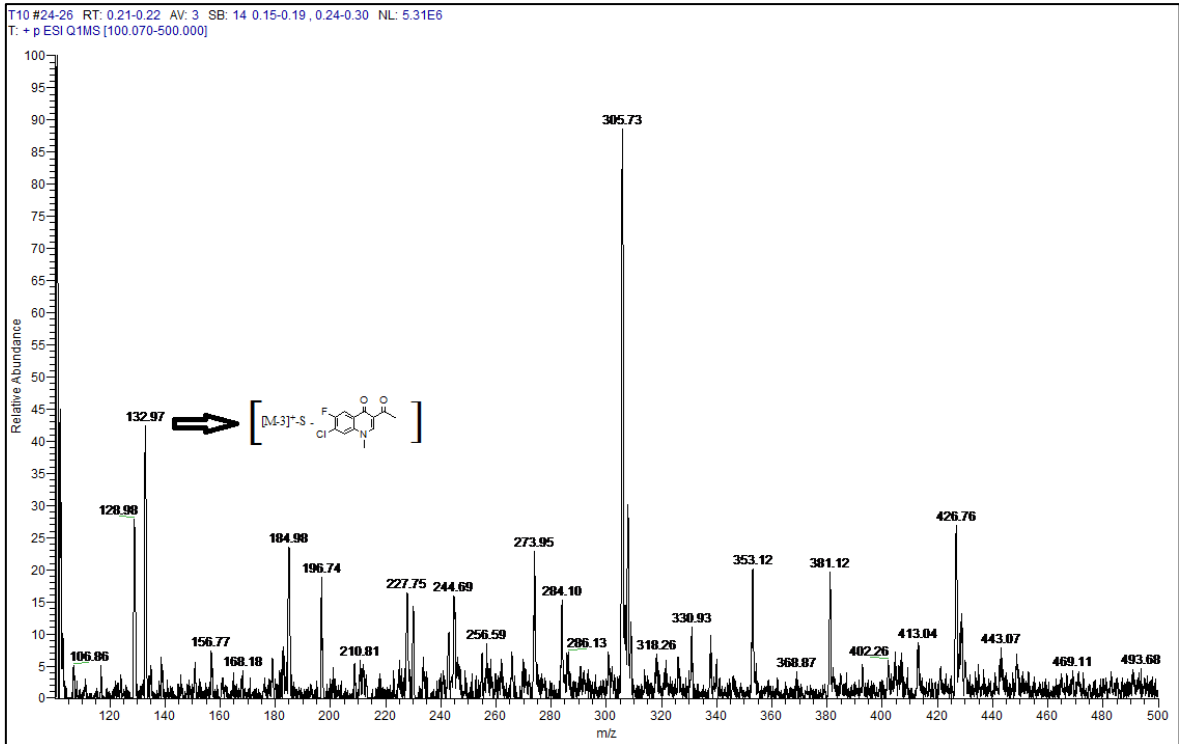
Ek Şekil 45. 109 Nolu Bileşiğın FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



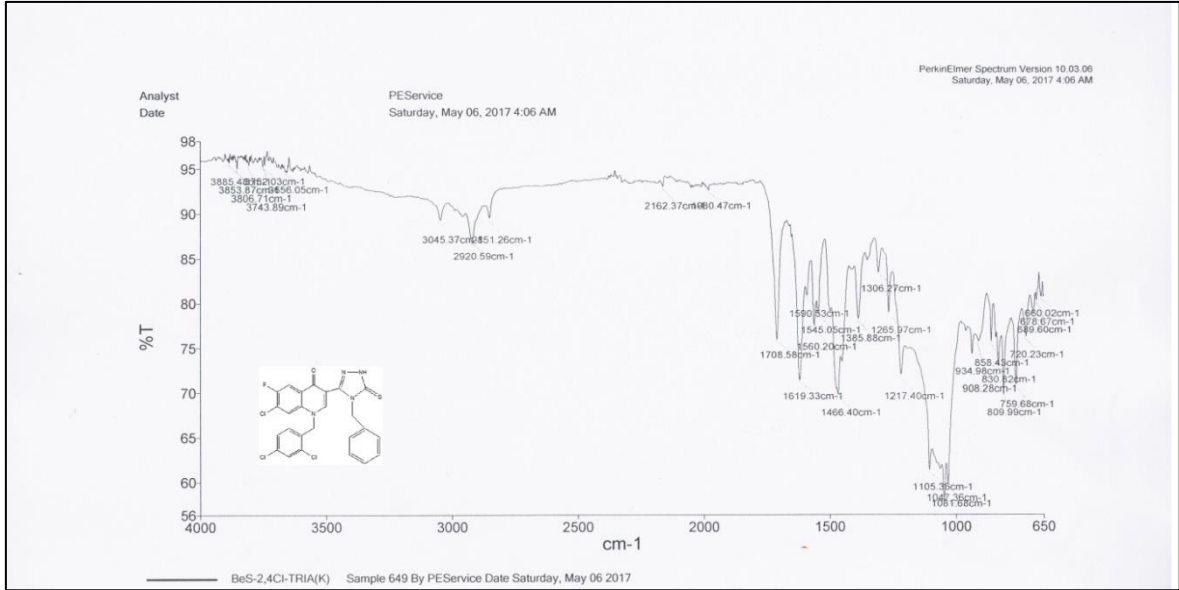
Ek Şekil 46. 109 Nolu Bileşiğın ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



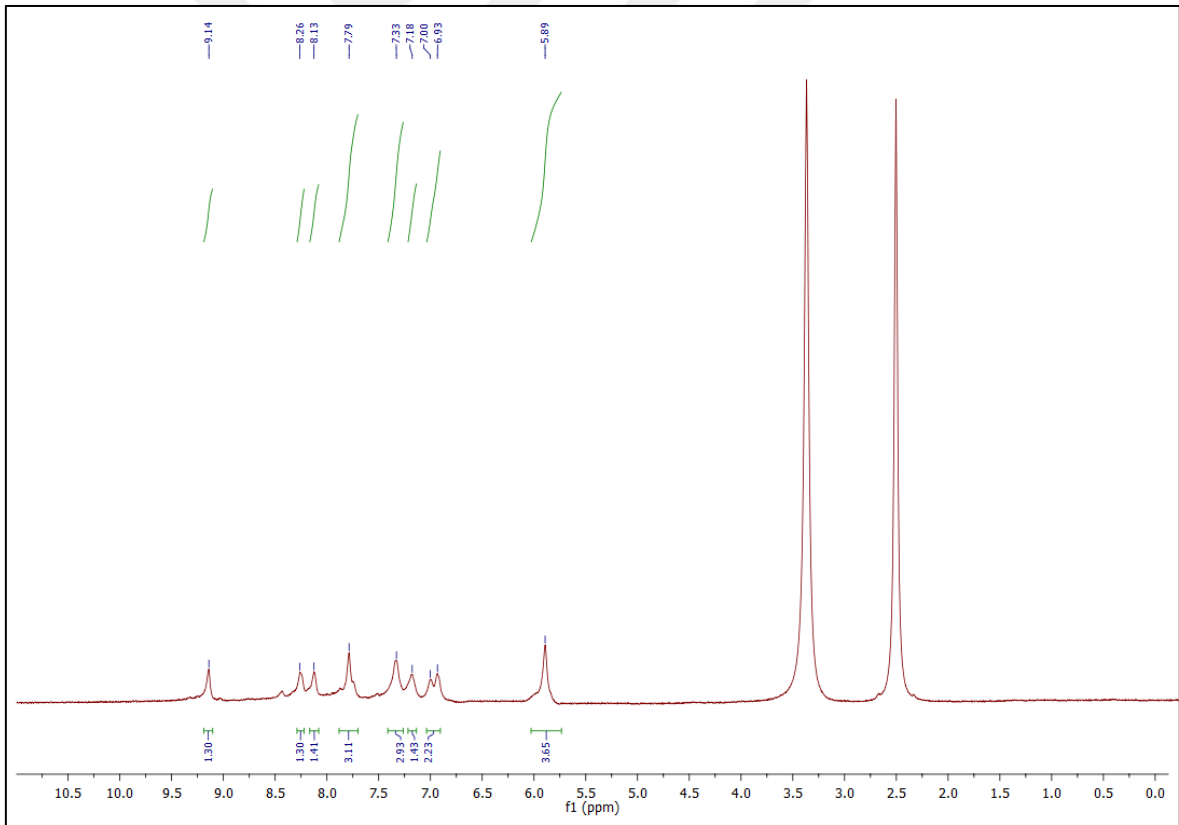
Ek Şekil 47. 109 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



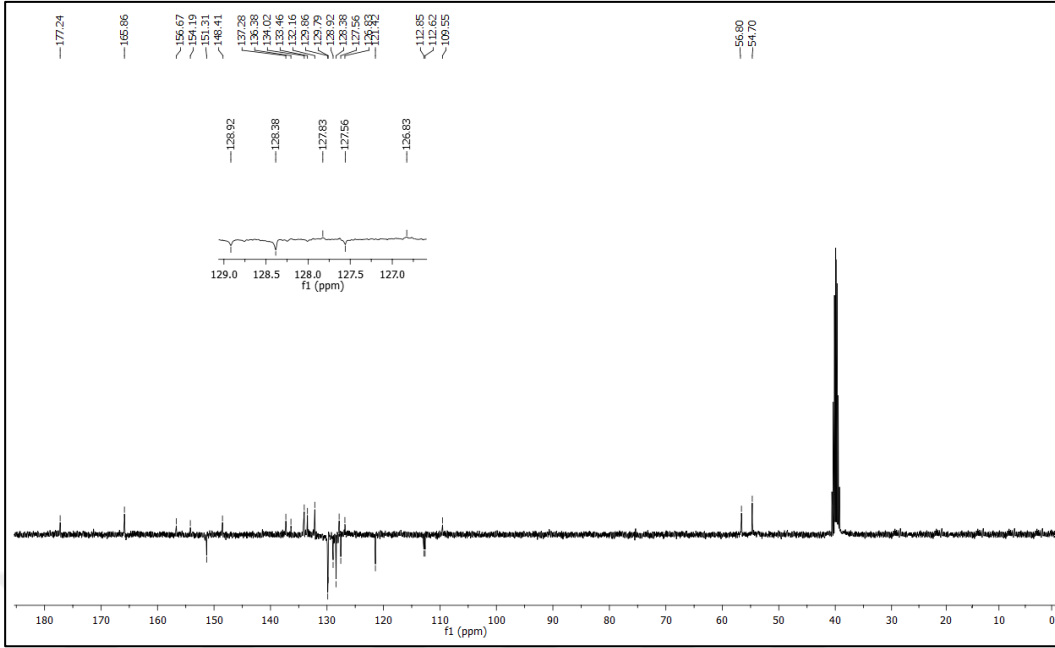
Ek Şekil 48. 109 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



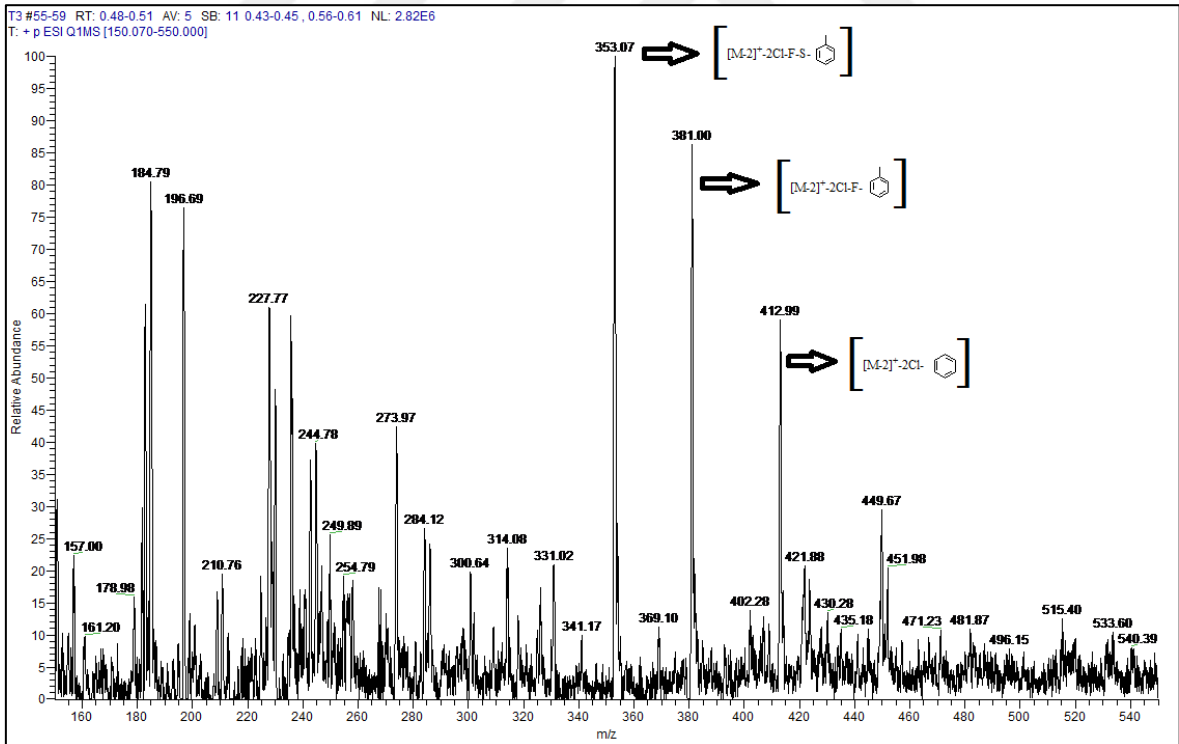
Ek Şekil 49. 110 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



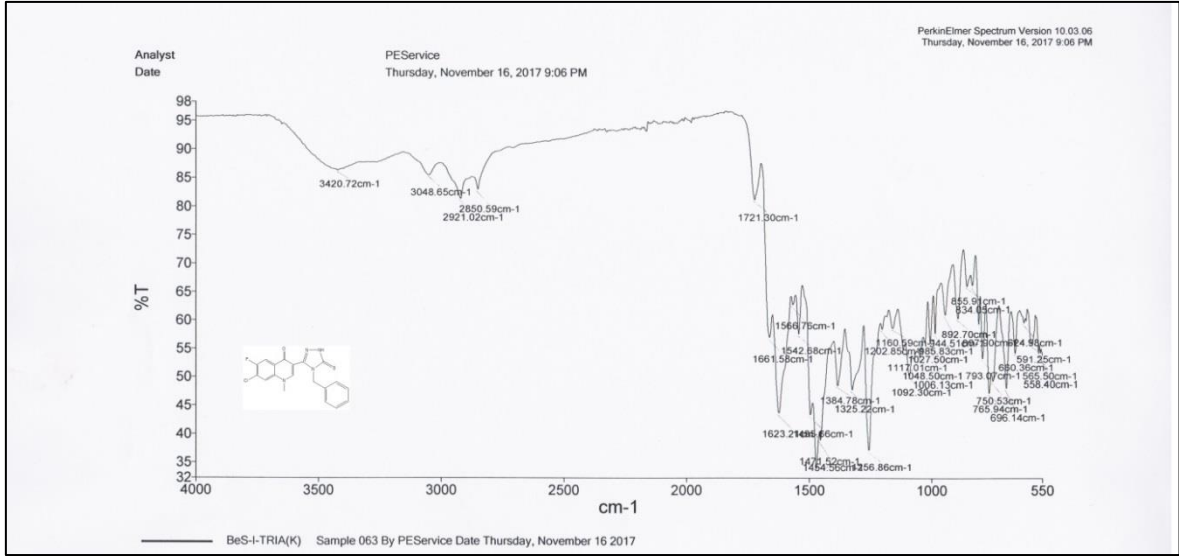
Ek Şekil 50. 110 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



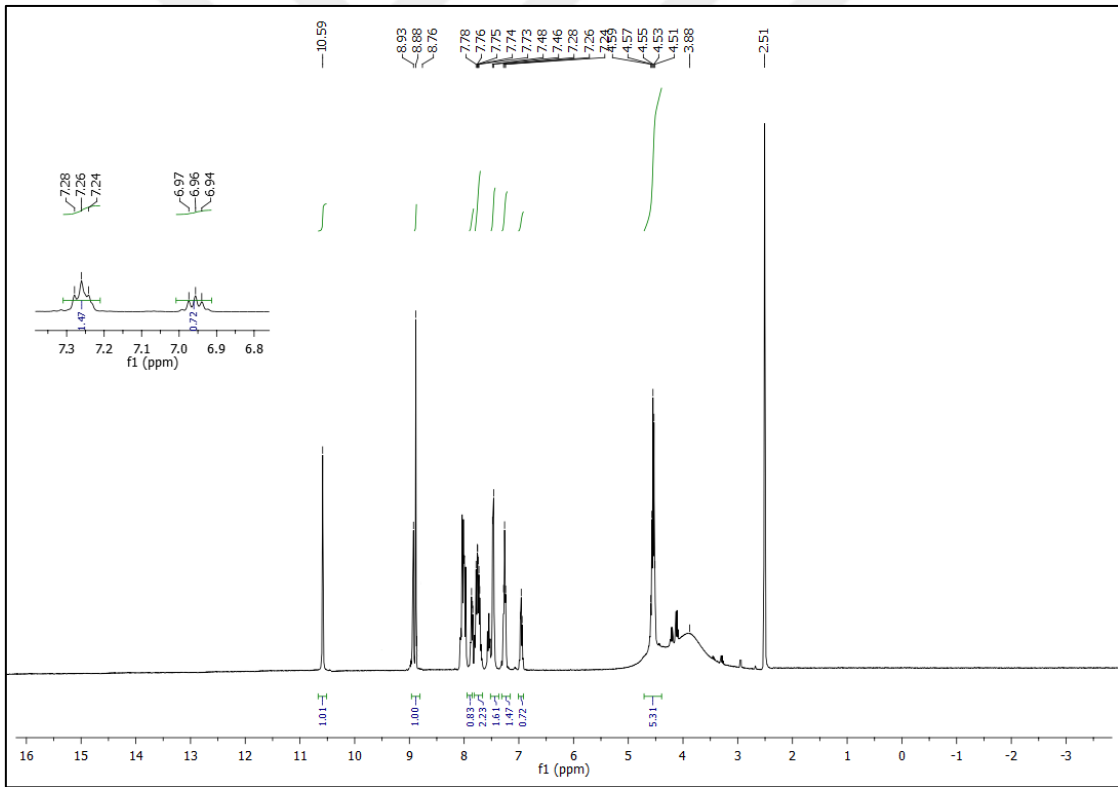
Ek Şekil 51. 110 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



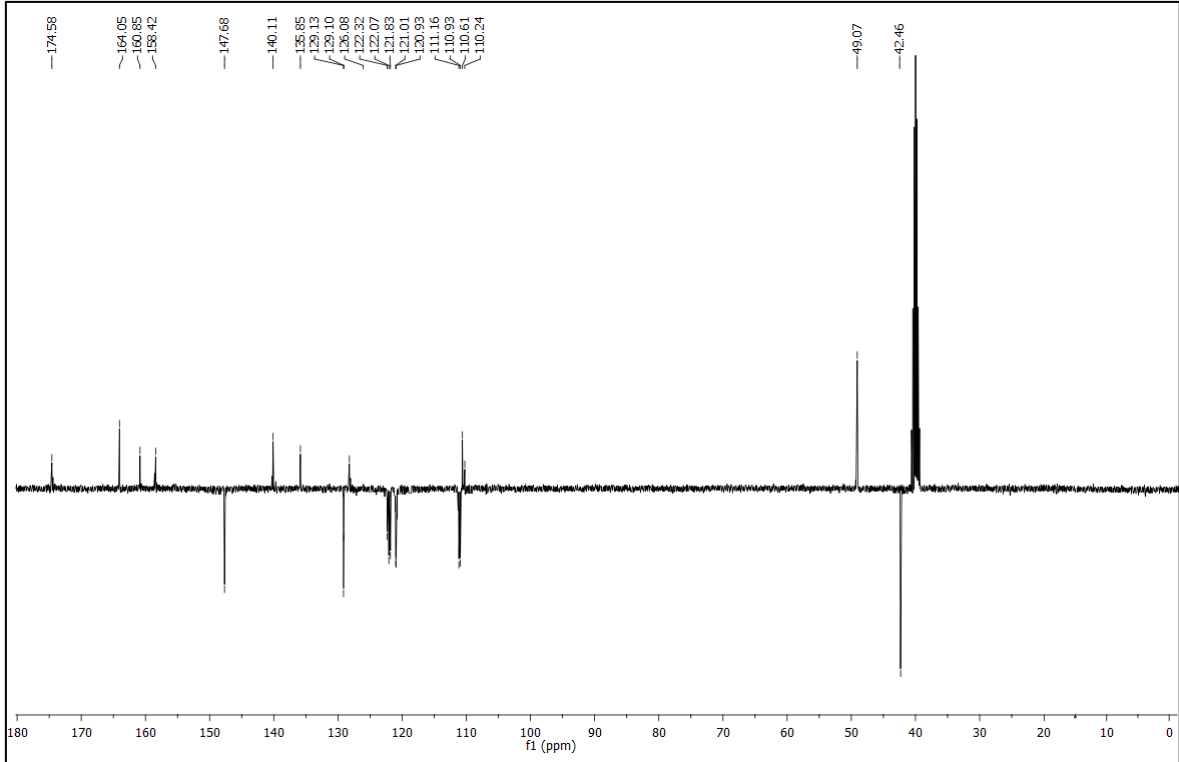
Ek Şekil 52. 110 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



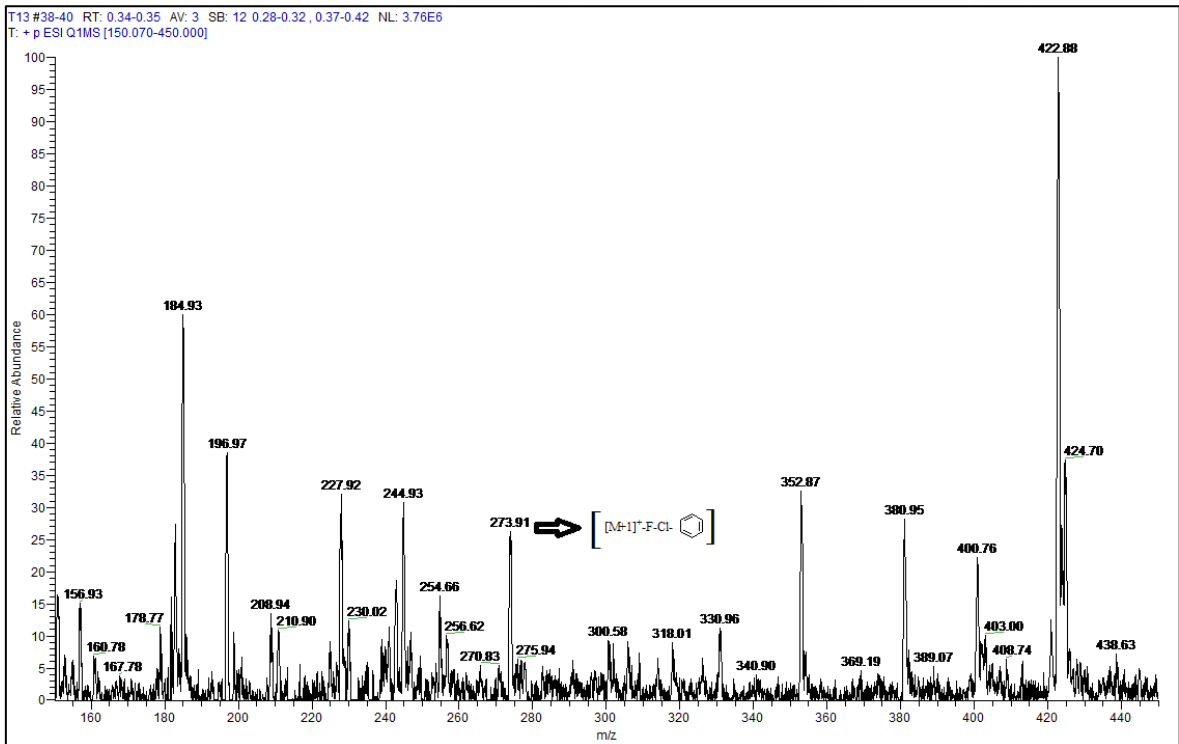
Ek Şekil 53. 111 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



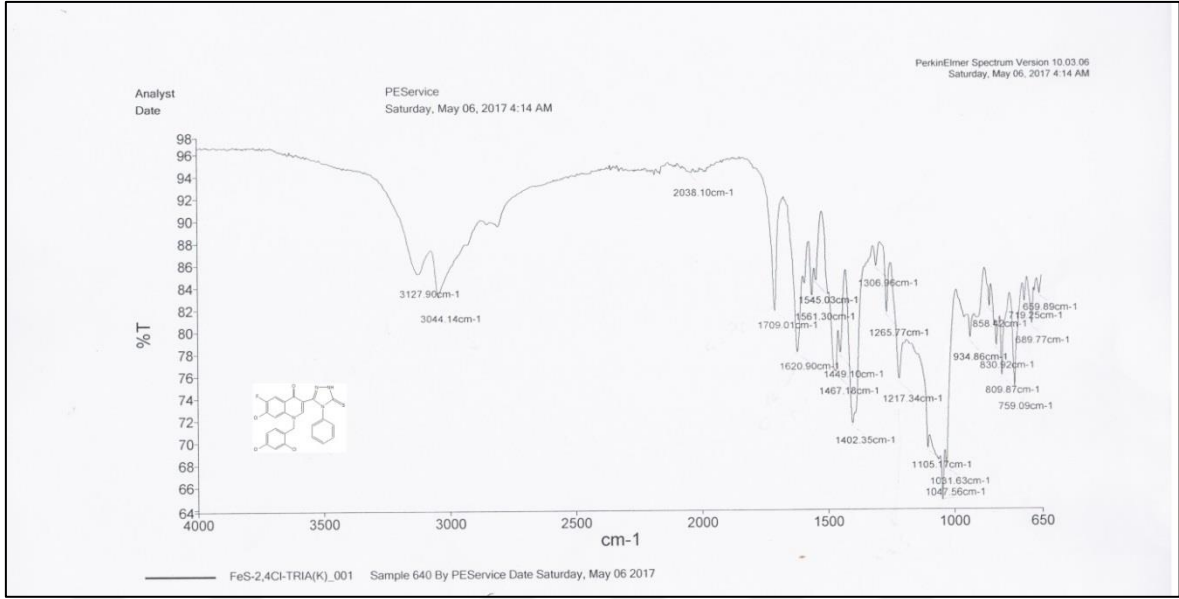
Ek Şekil 54. 111 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



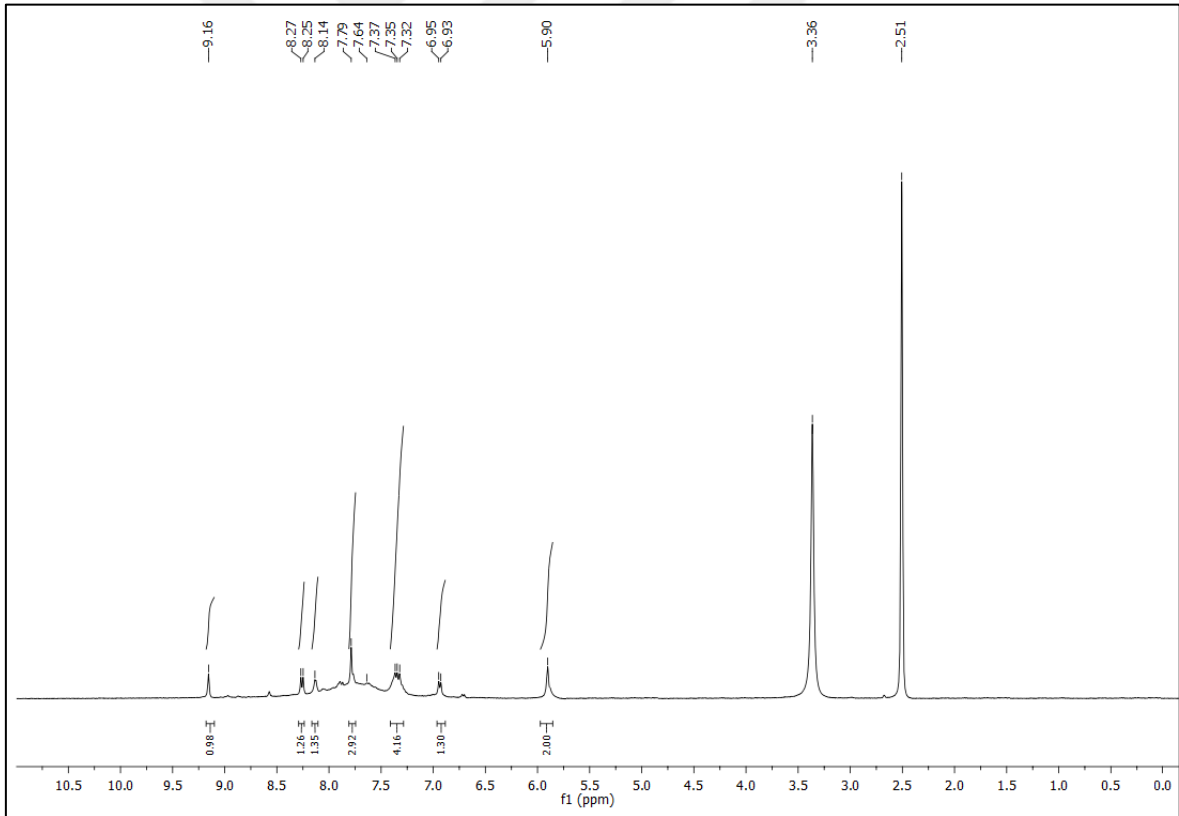
Ek Şekil 55. 111 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



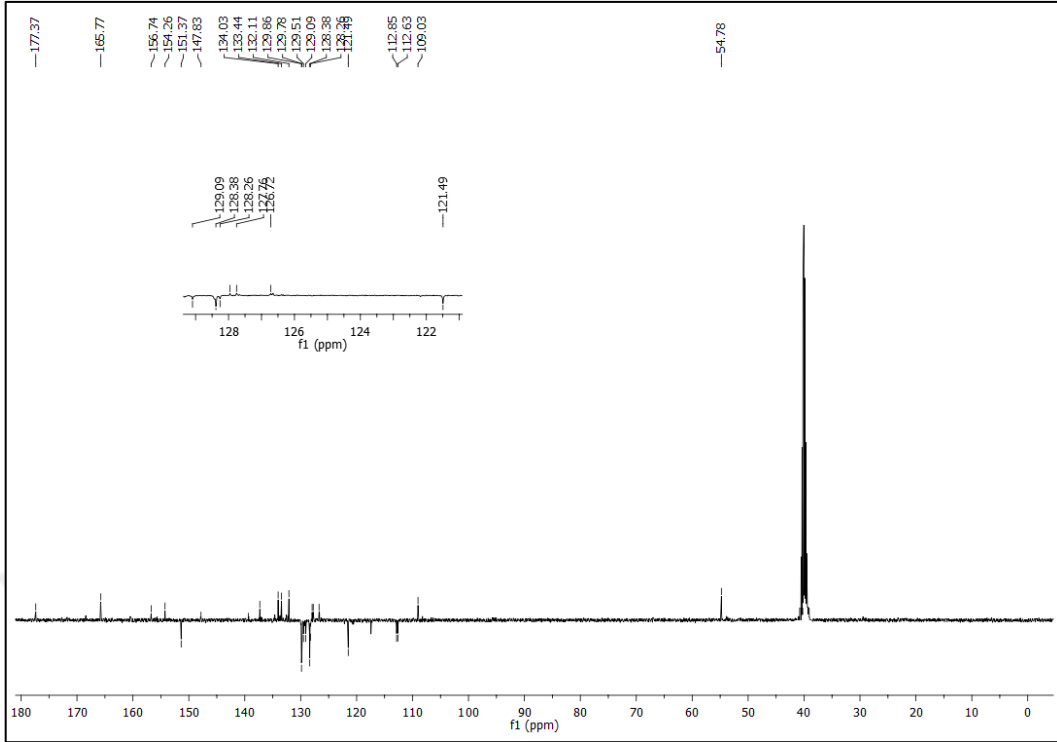
Ek Şekil 56. 111 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



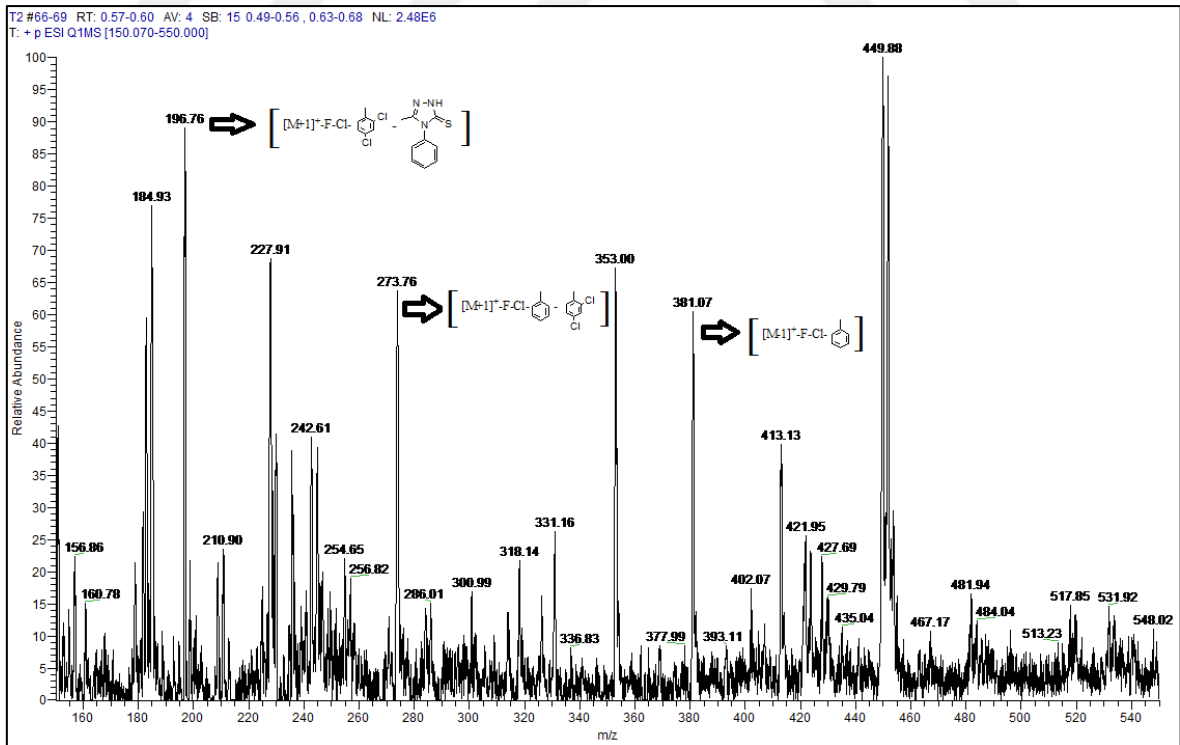
Ek Şekil 57. 112 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



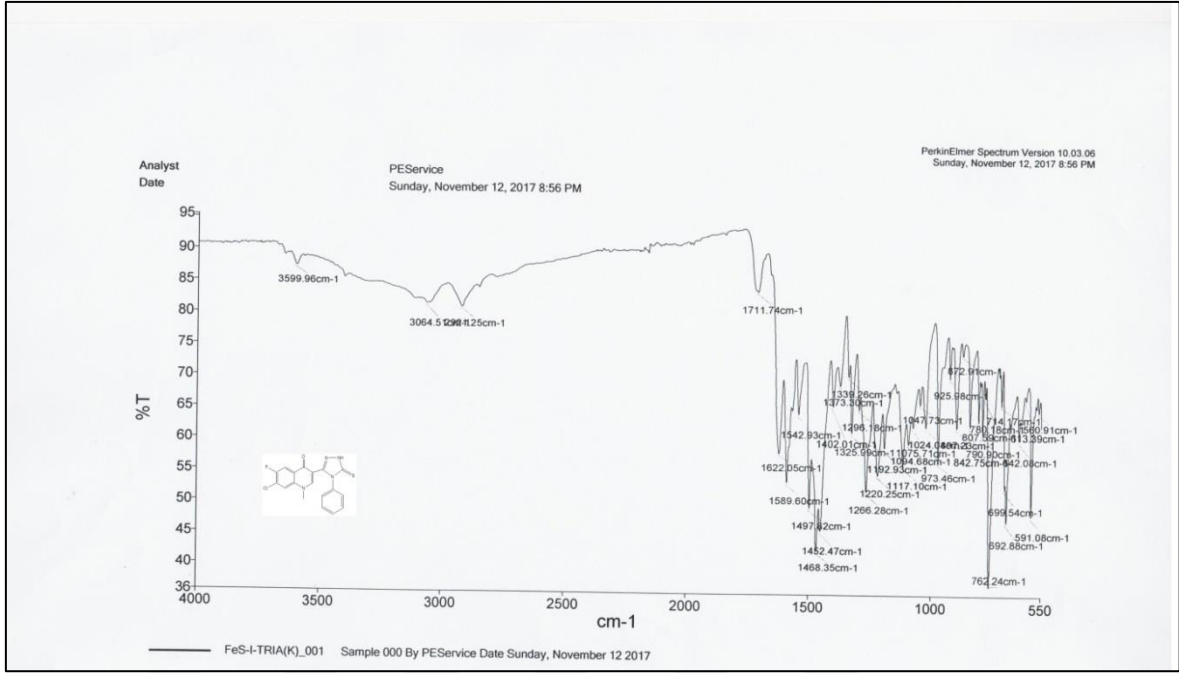
Ek Şekil 58. 112 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrum (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



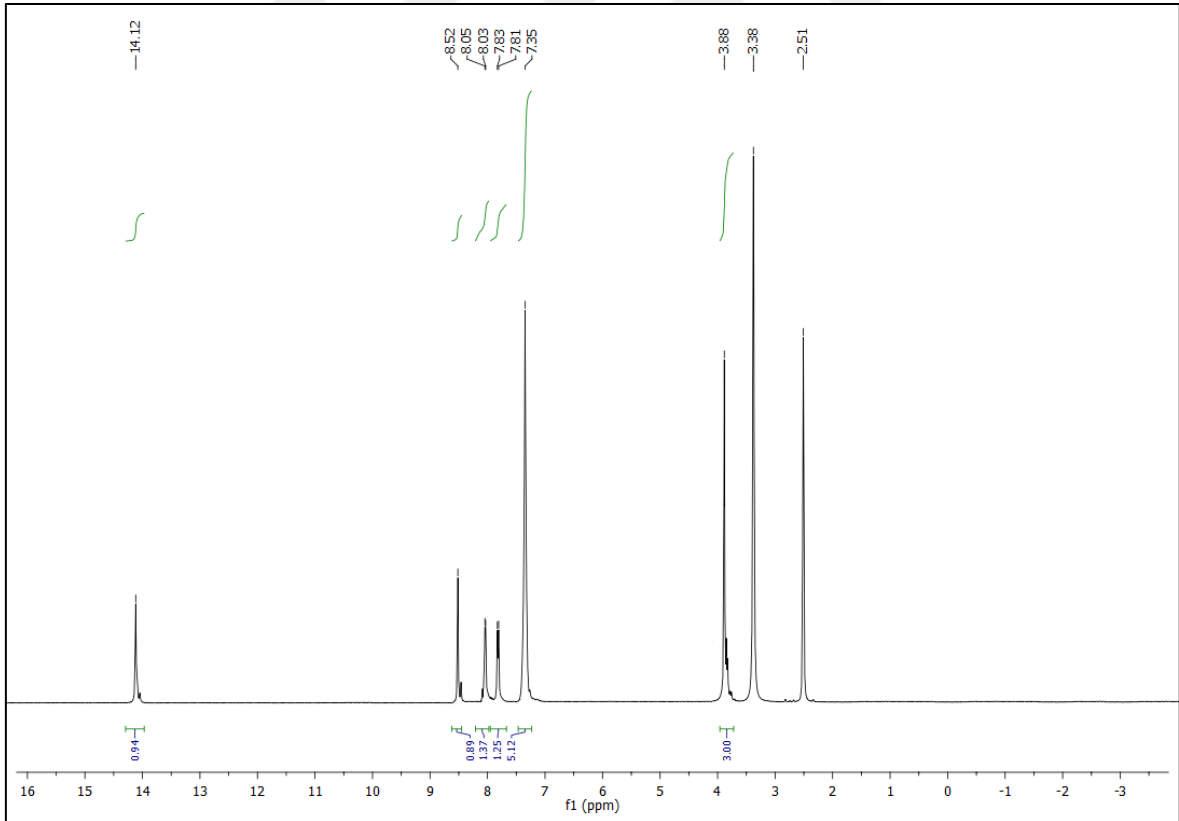
Ek Şekil 59. 112 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



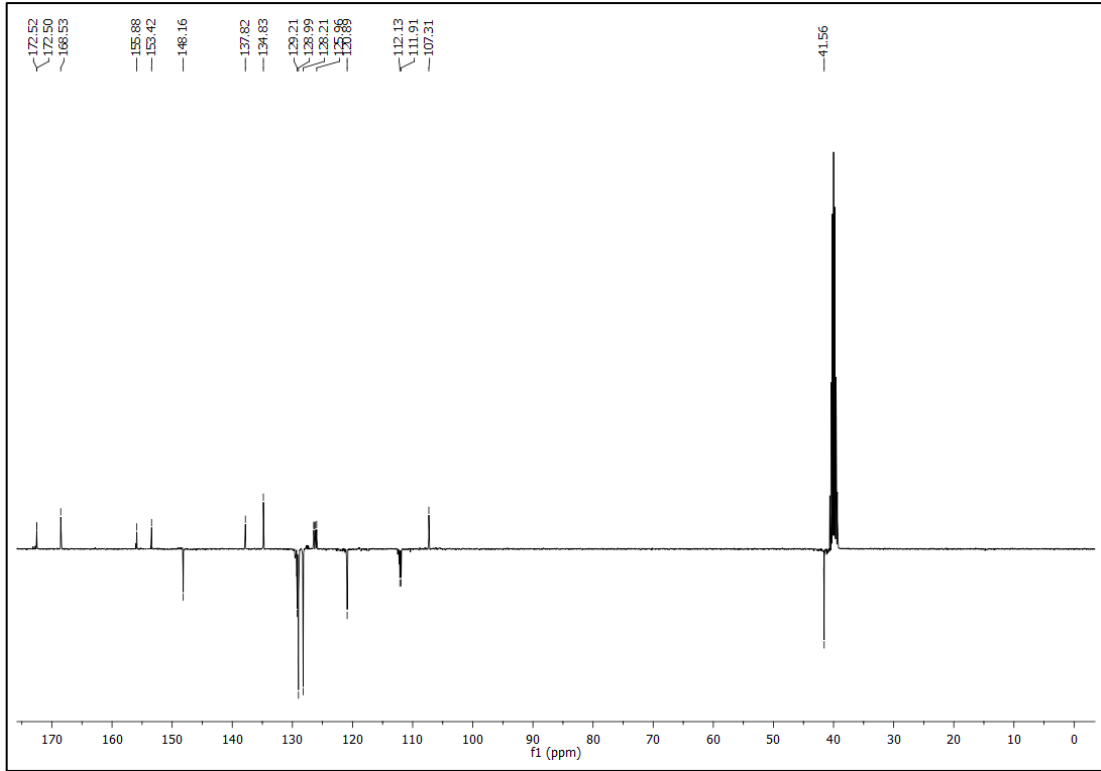
Ek Şekil 60. 112 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



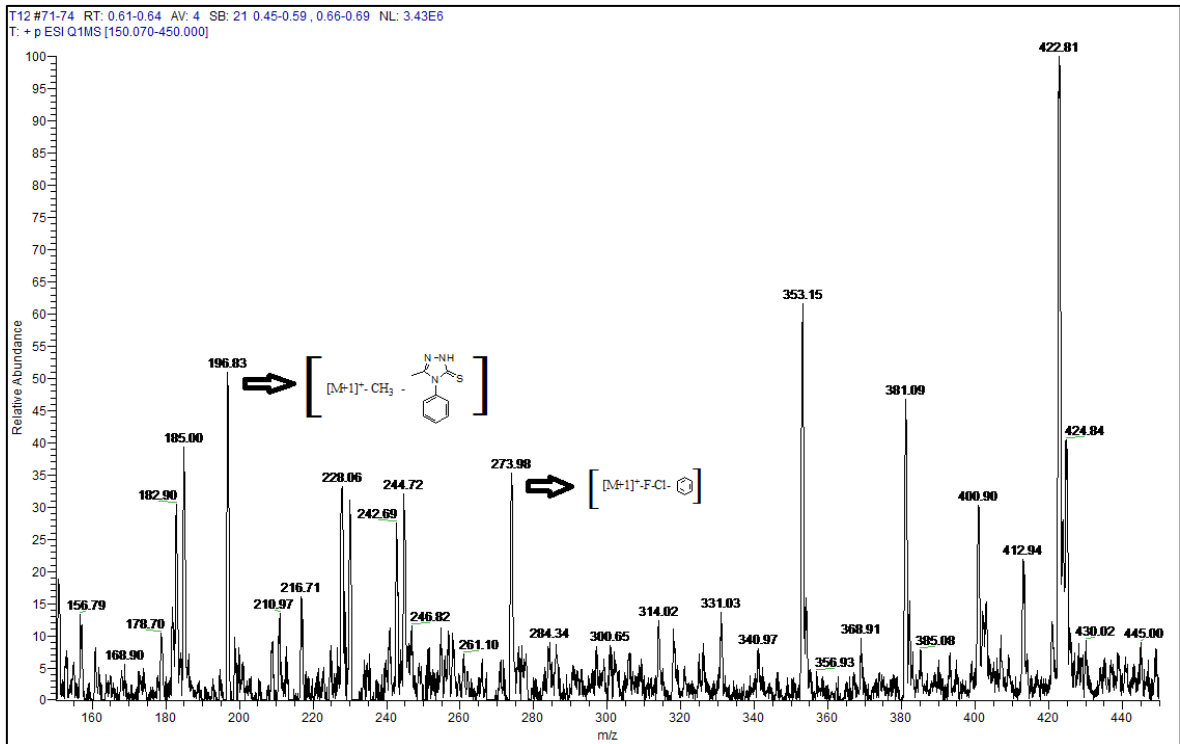
Ek Şekil 61. 113 Nolu Bileşimin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



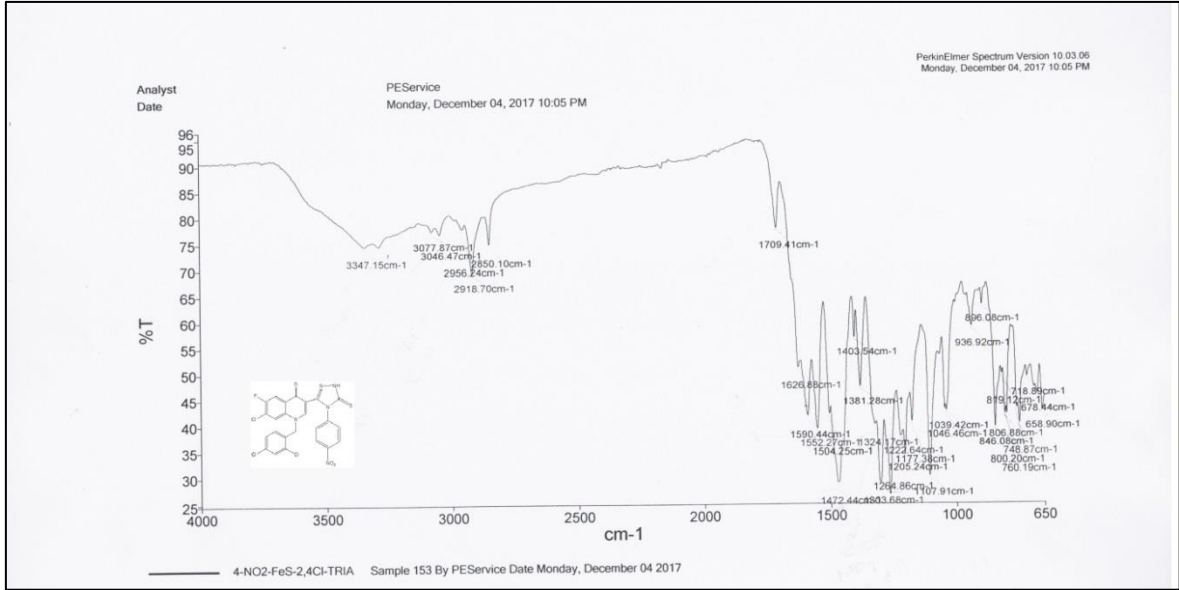
Ek Şekil 62. 113 Nolu Bileşimin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



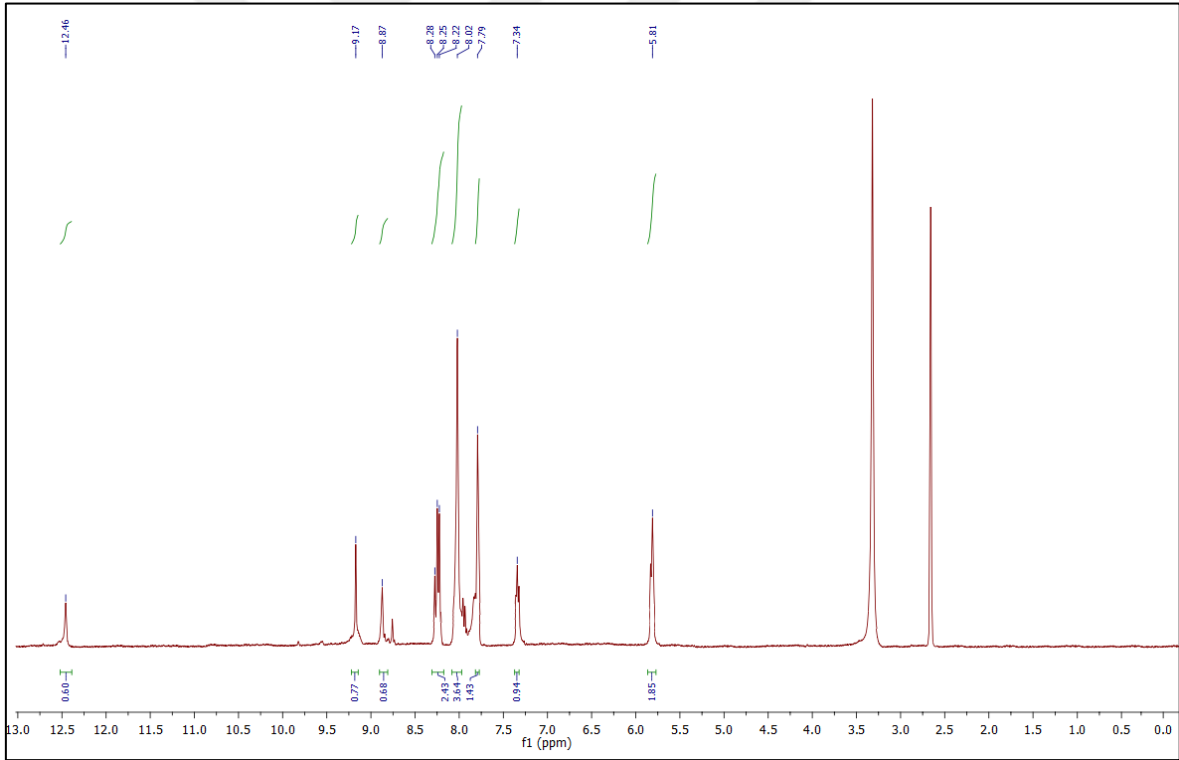
Ek Şekil 63. 113 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



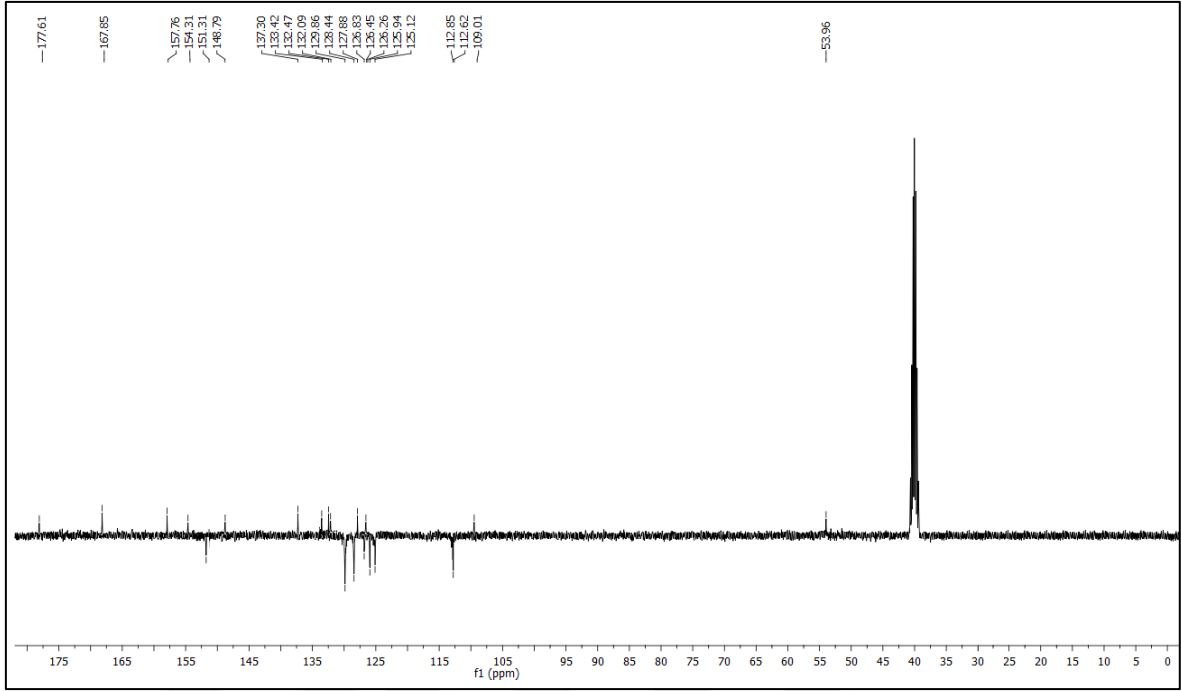
Ek Şekil 64. 113 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



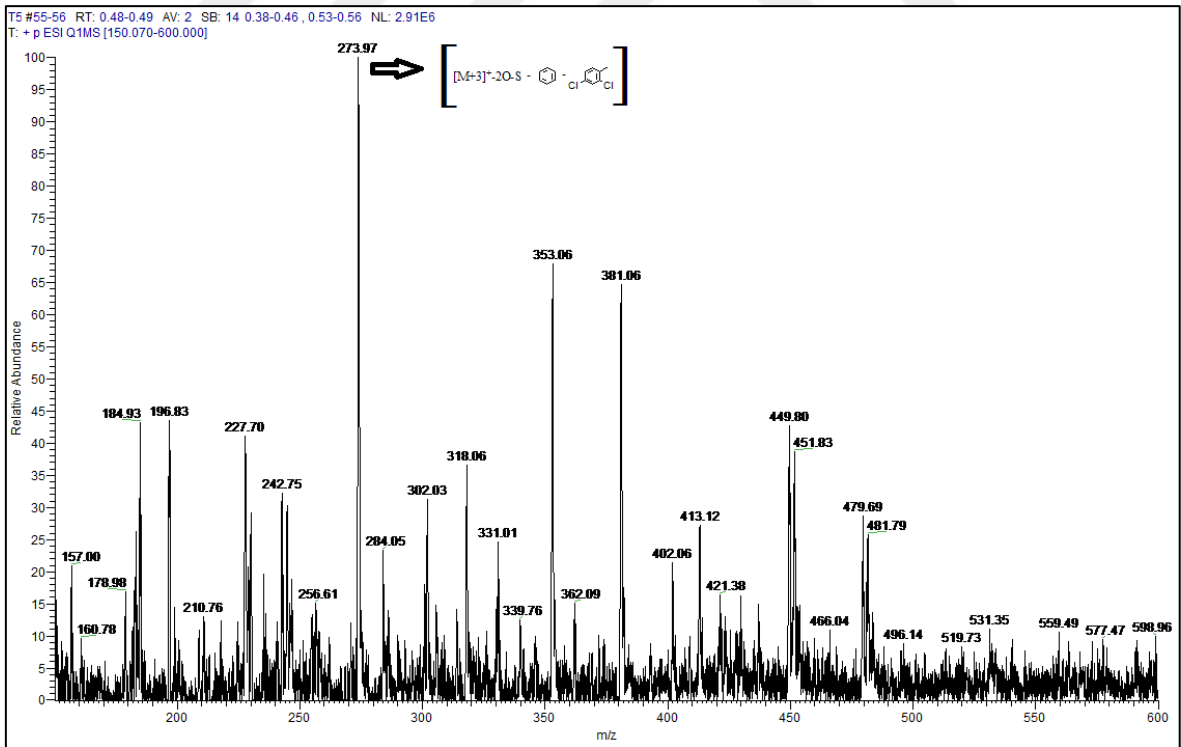
Ek Şekil 65. 114 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



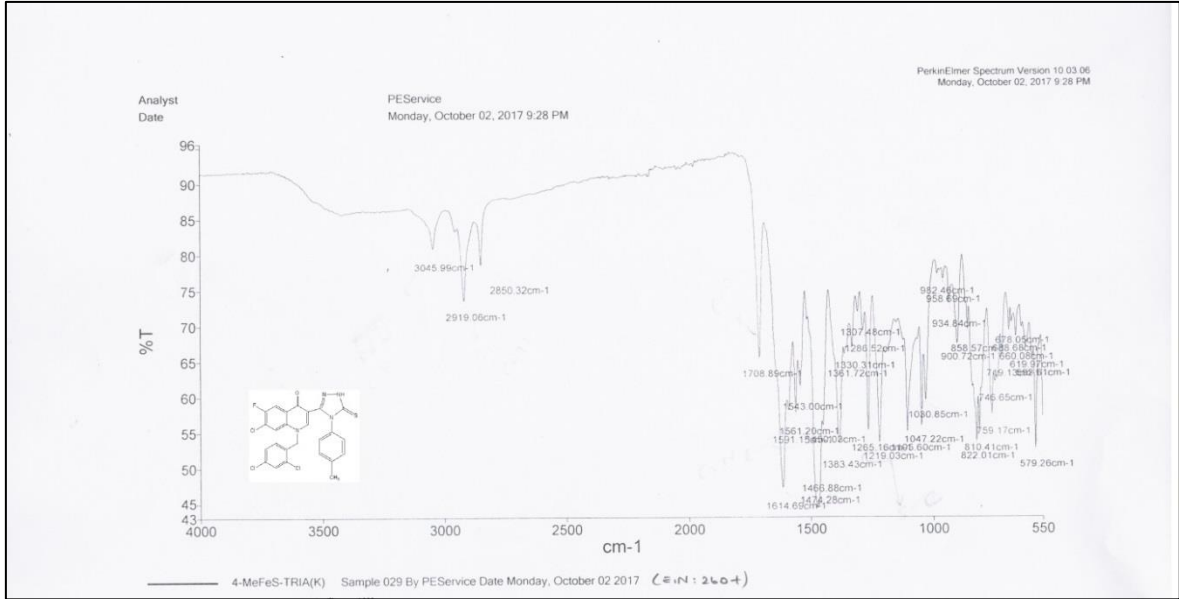
Ek Şekil 66. 114 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



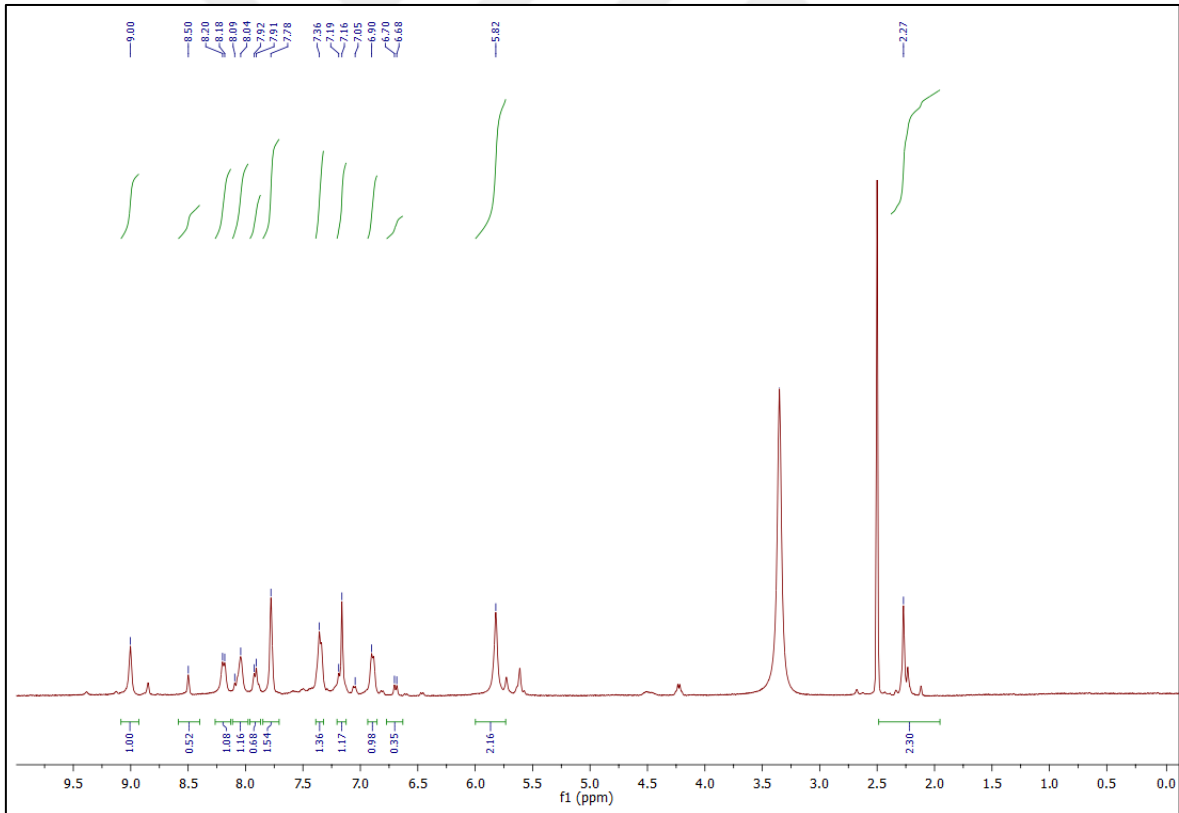
Ek Şekil 67. 114 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



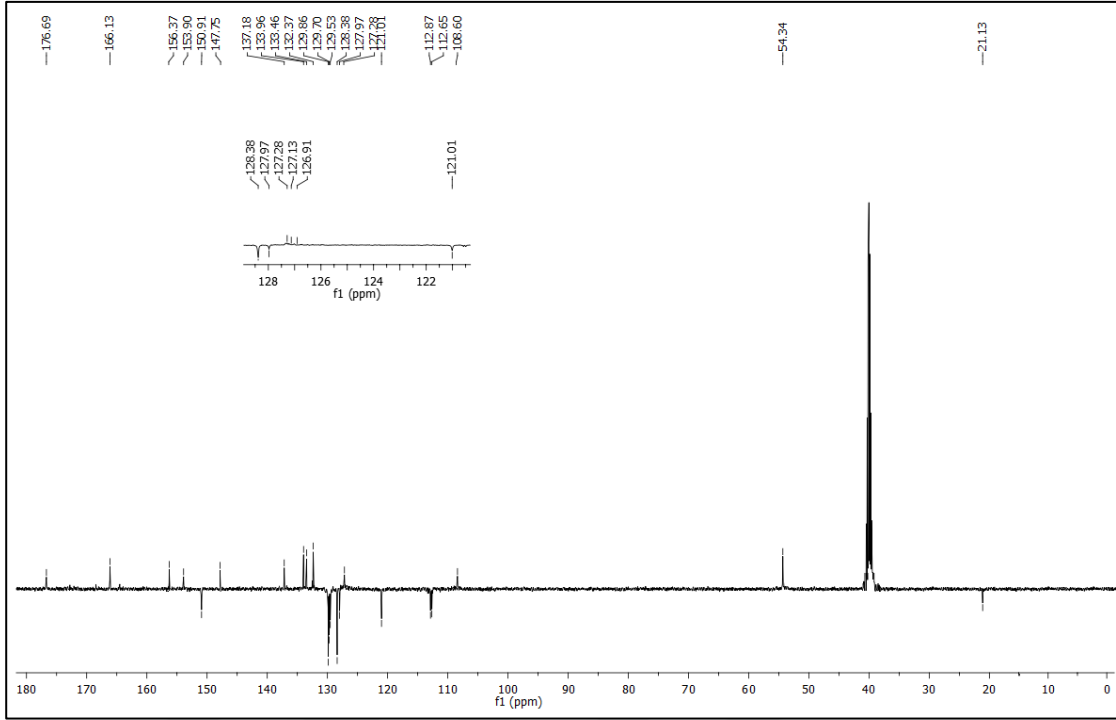
Ek Şekil 68. 114 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



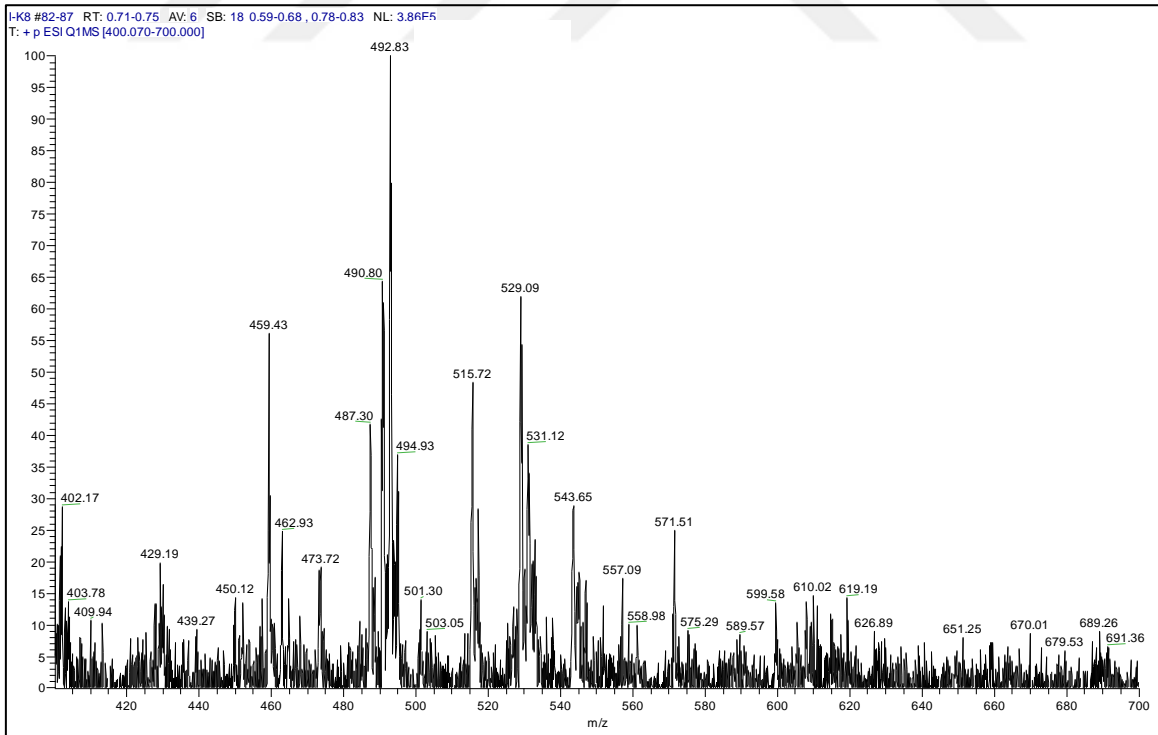
Ek Şekil 69. 115 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



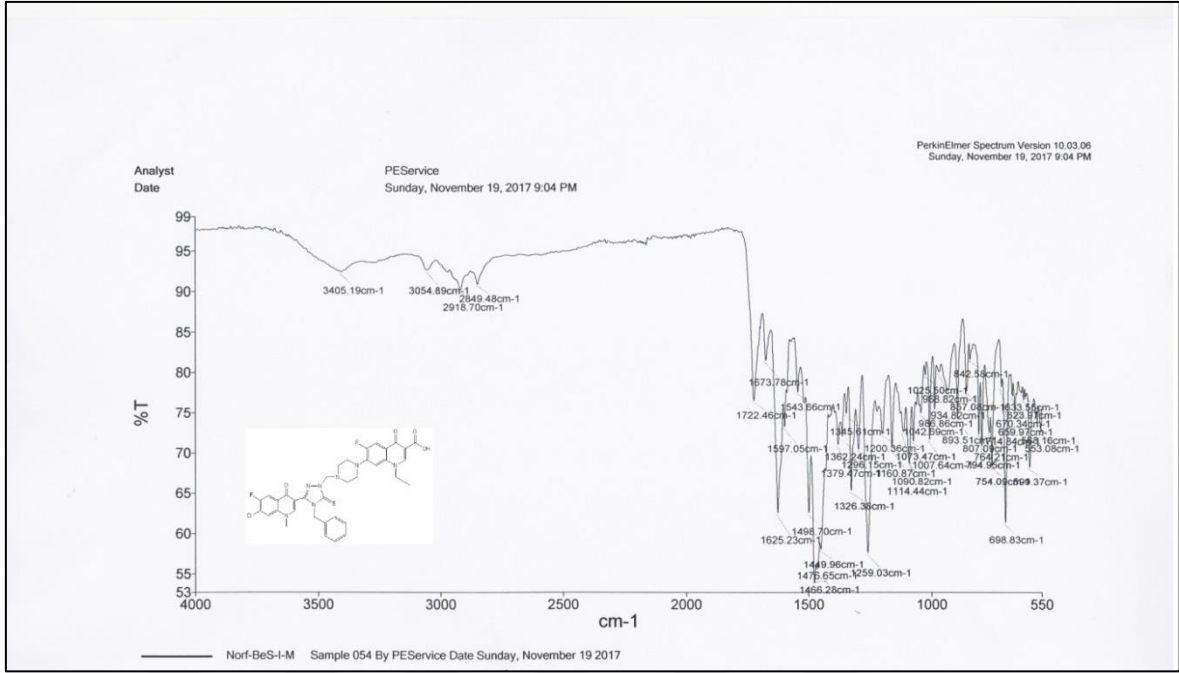
Ek Şekil 70. 115 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



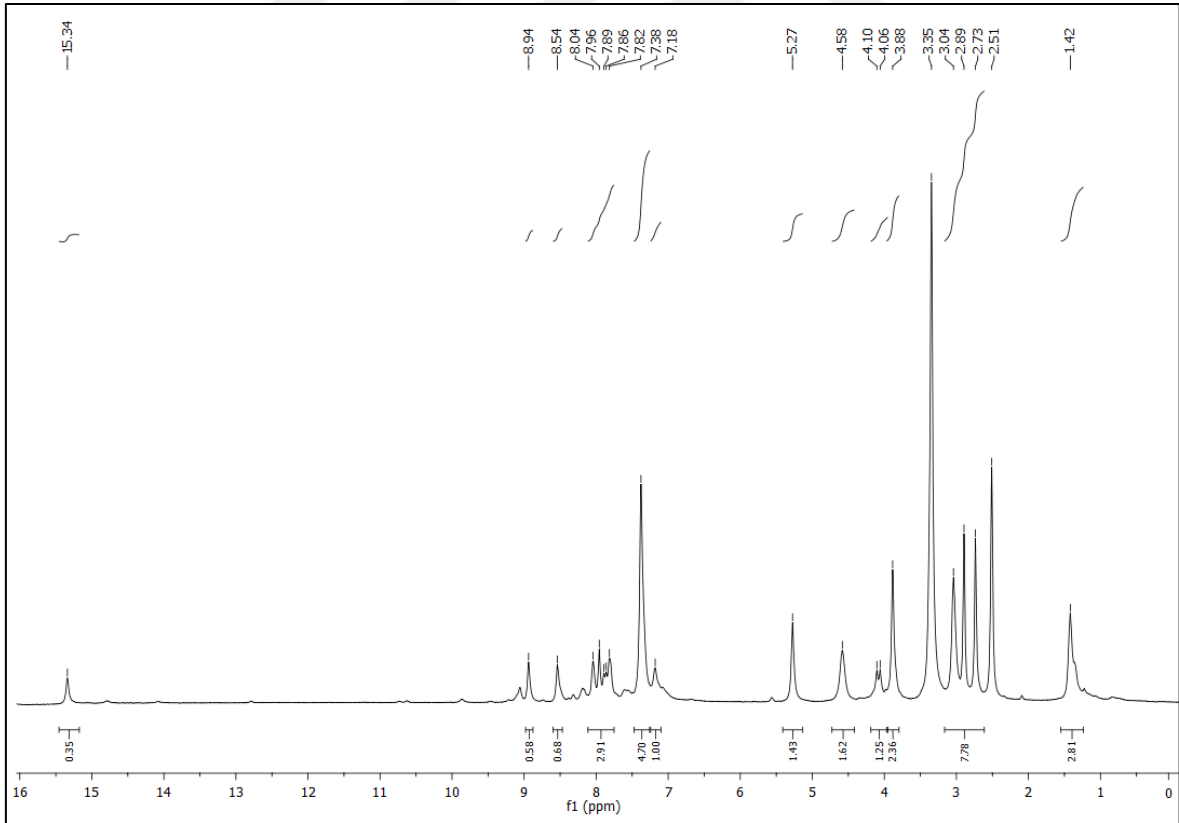
Ek Şekil 71. 115 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



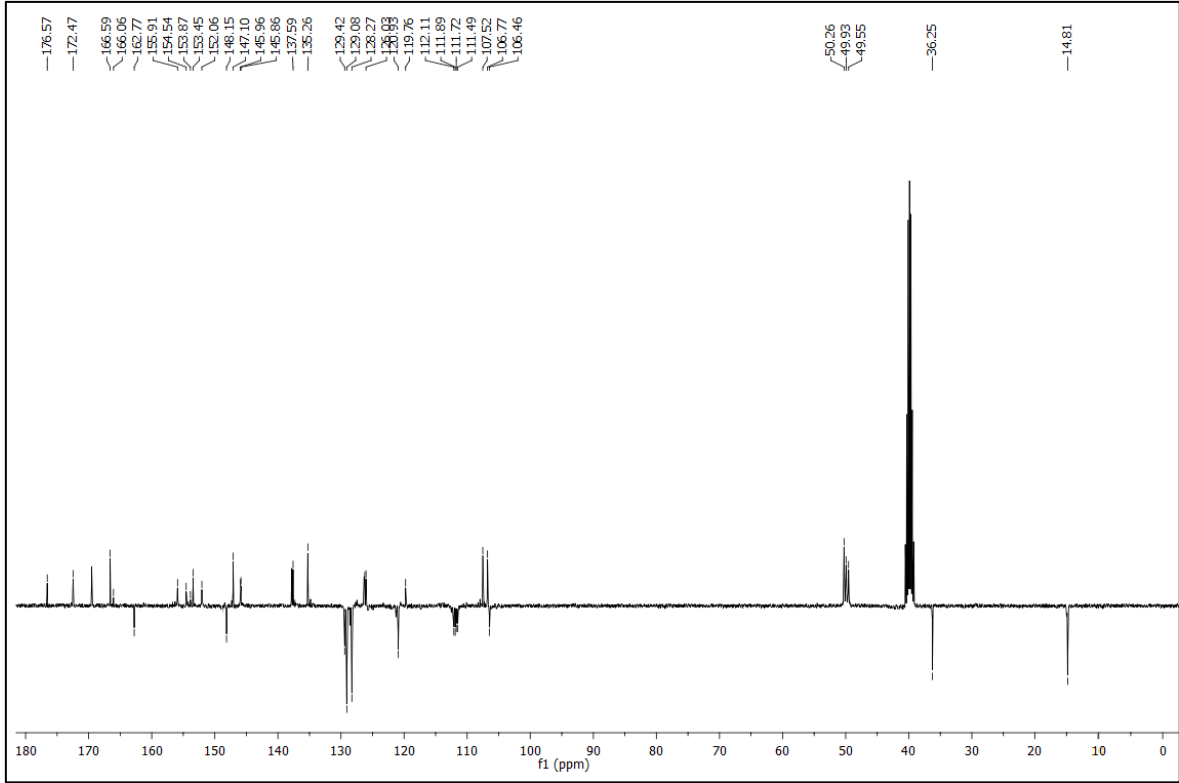
Ek Şekil 72. 115 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



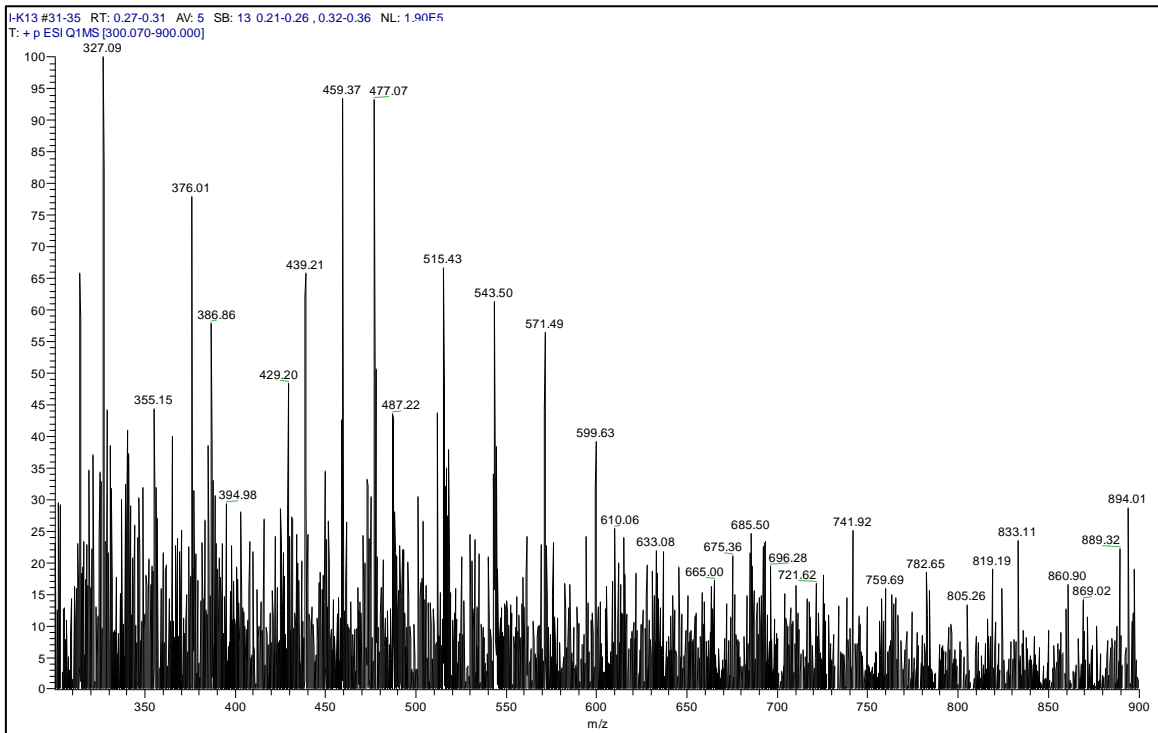
Ek Şekil 73. 116 Nolu Bileşimin FT IR Spektrumu (v_{\max} , cm⁻¹)



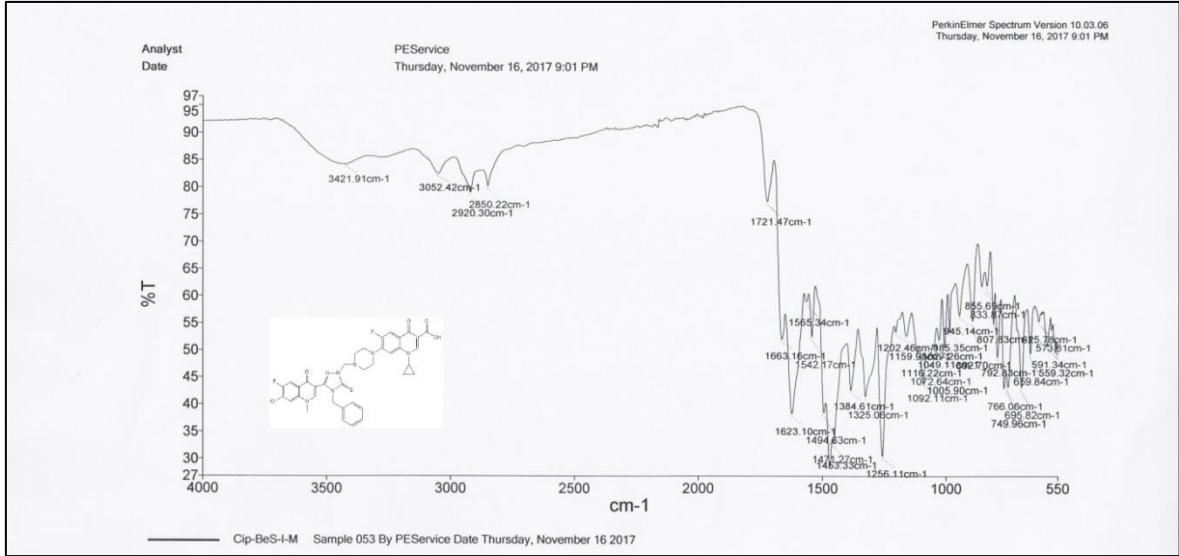
Ek Şekil 74. 116 Nolu Bileşimin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



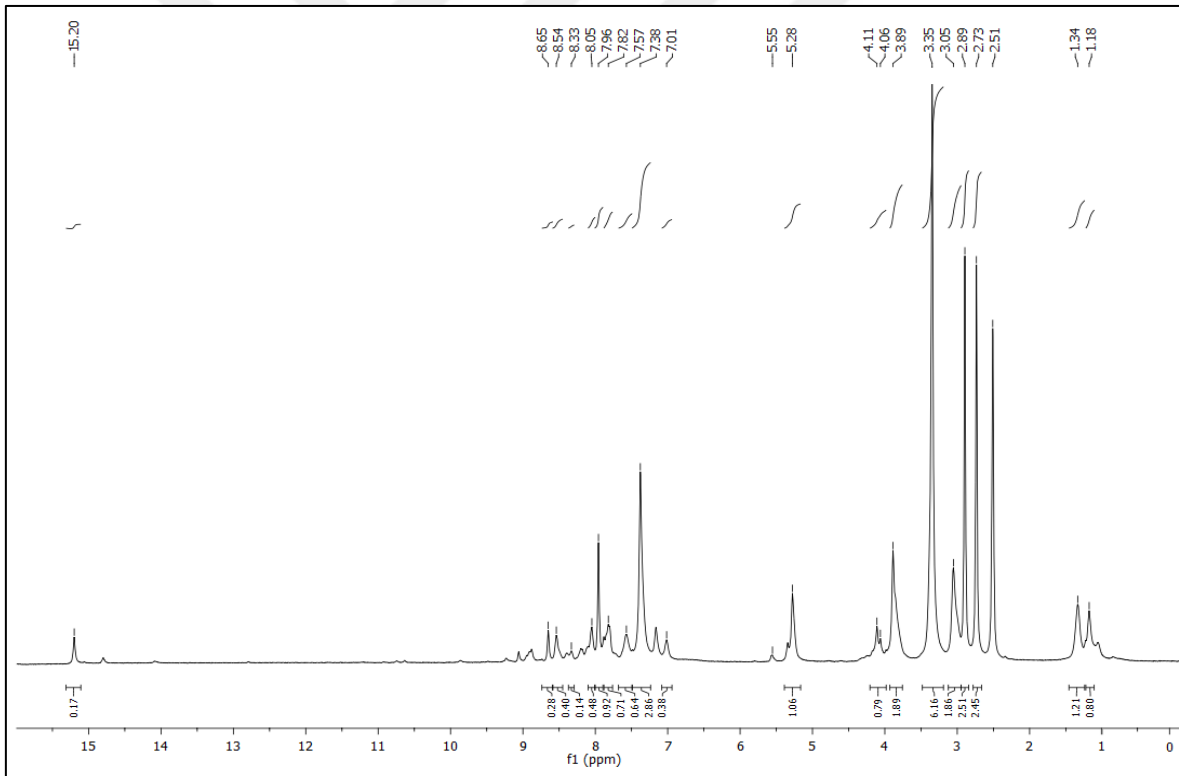
Ek Şekil 75. 116 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



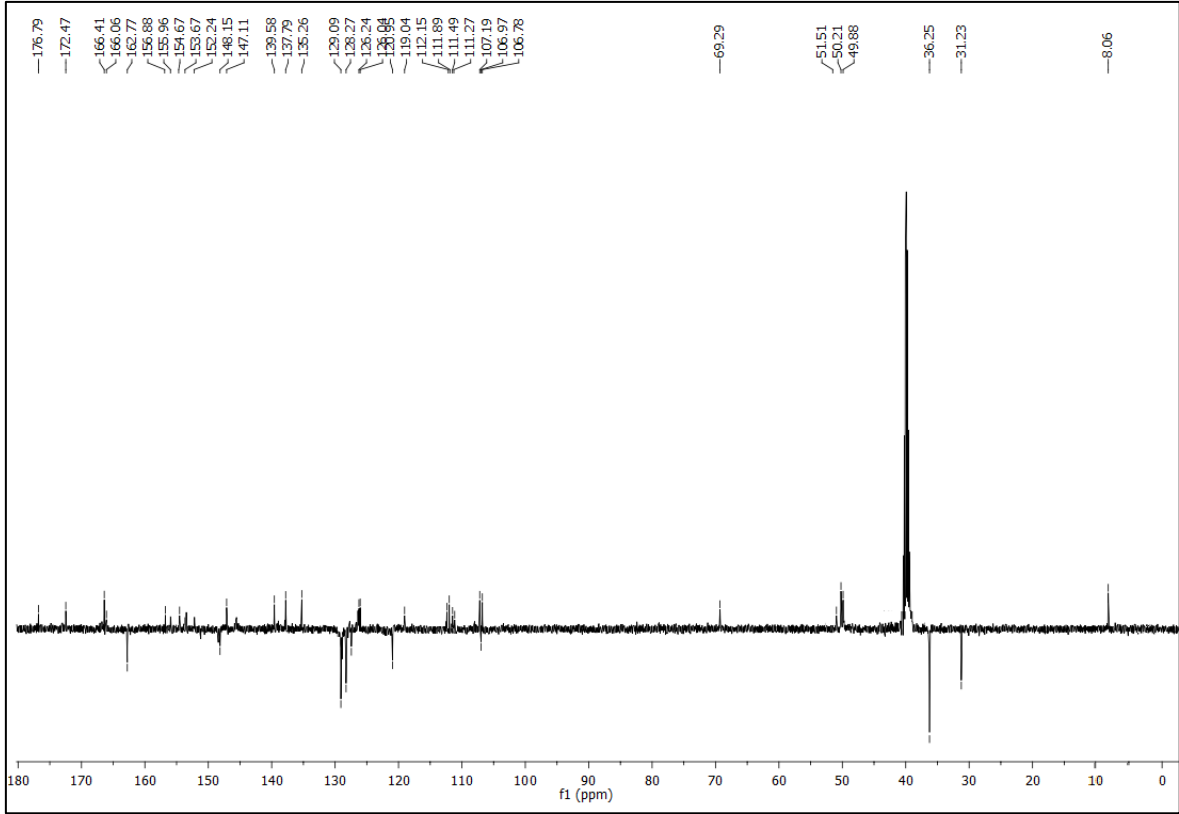
Ek Şekil 76. 116 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



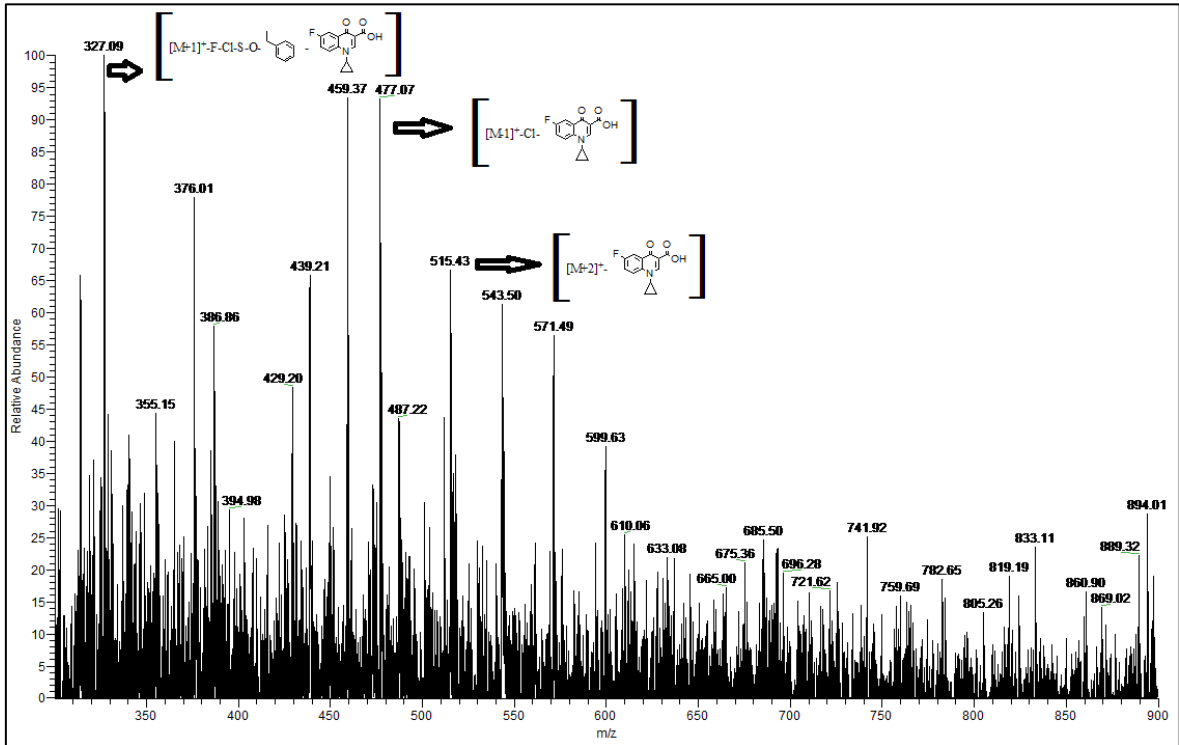
Ek Şekil 77. 117 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



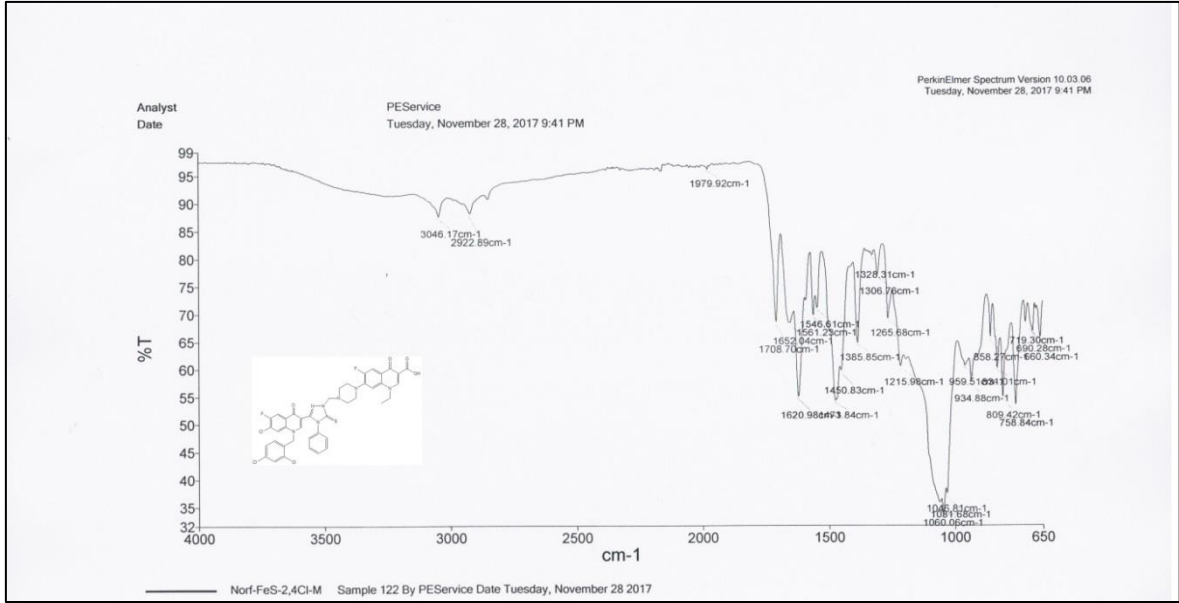
Ek Şekil 78. 117 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



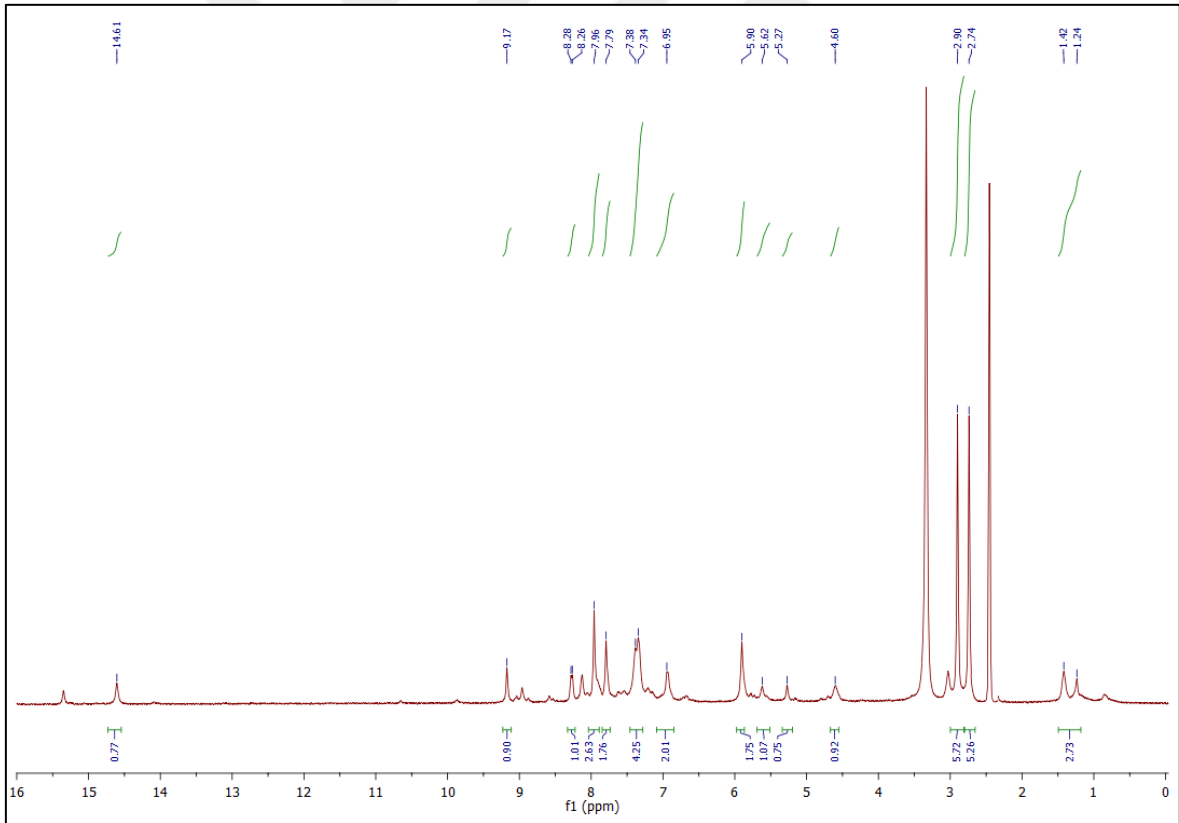
Ek Şekil 79. 117 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



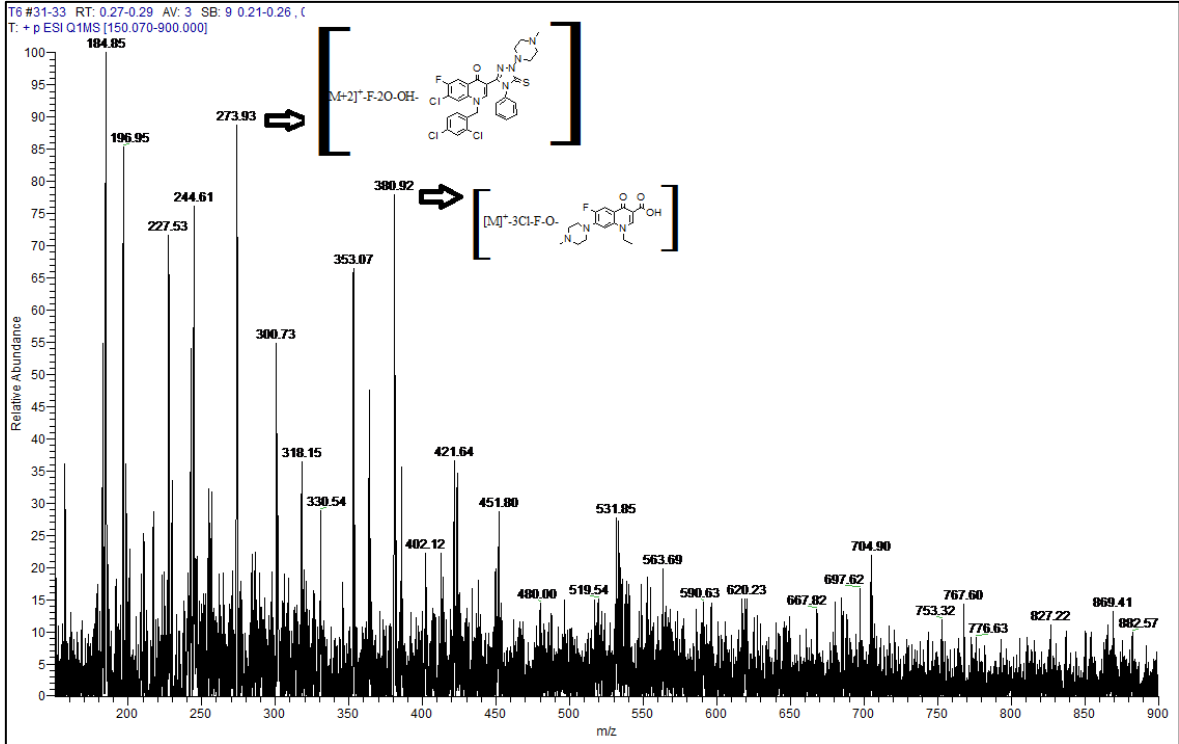
Ek Şekil 80. 117 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



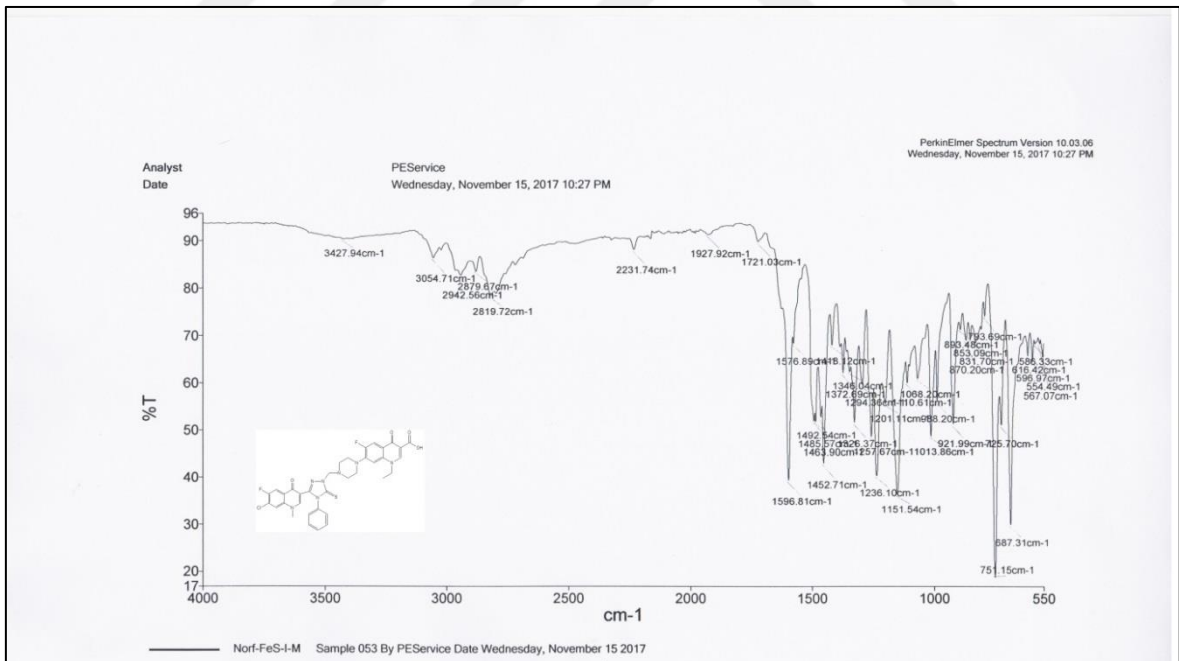
Ek Şekil 81. 118 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν_{max} , cm⁻¹)

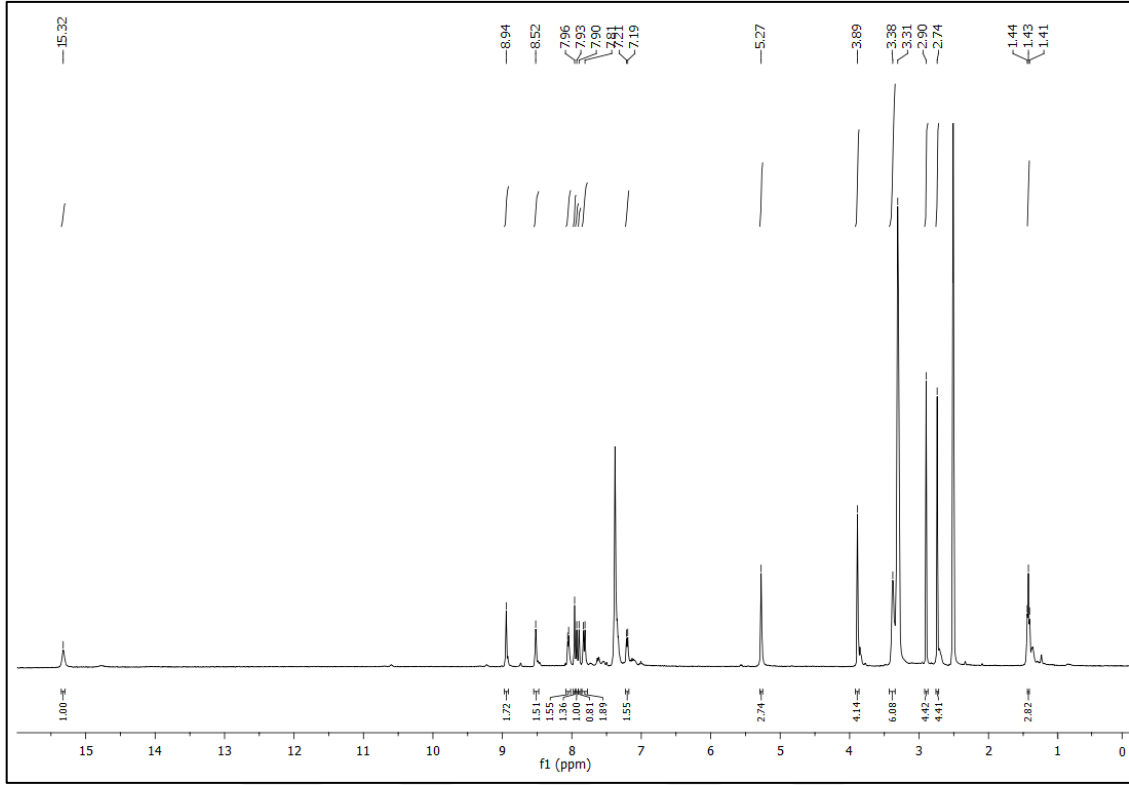


Ek Şekil 82. 118 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

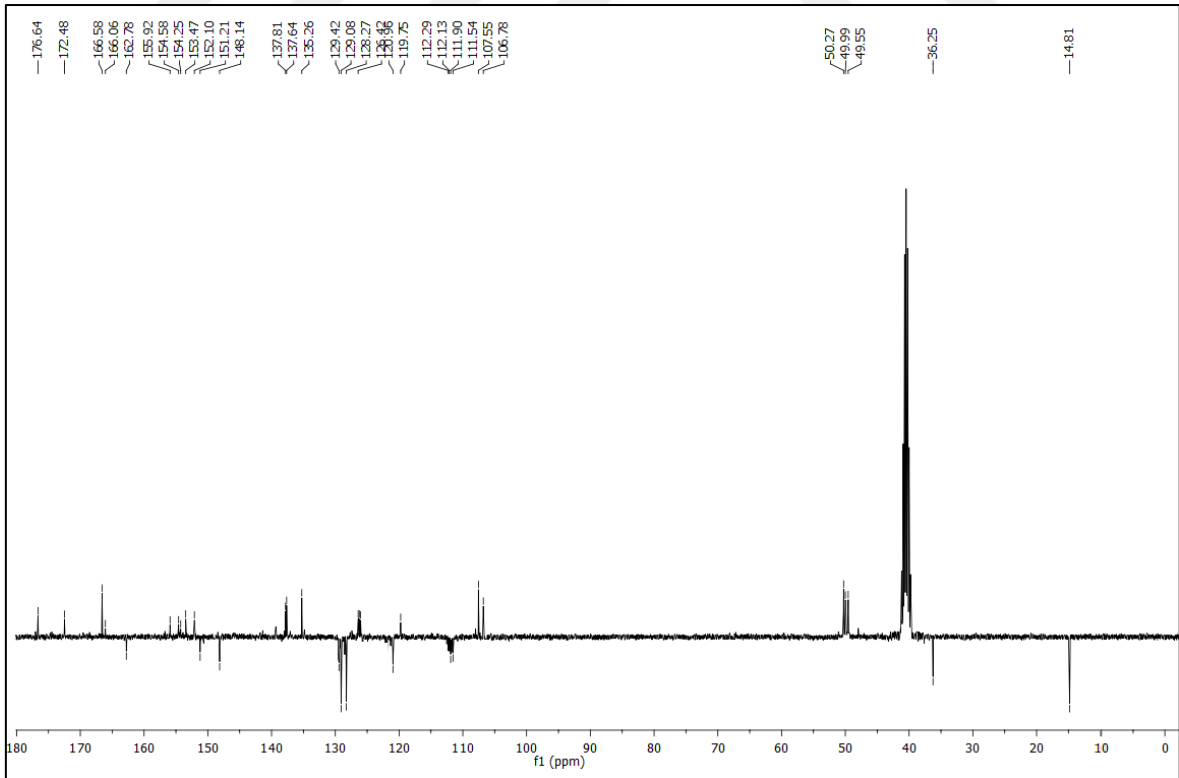


Ek Şekil 83. 118 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

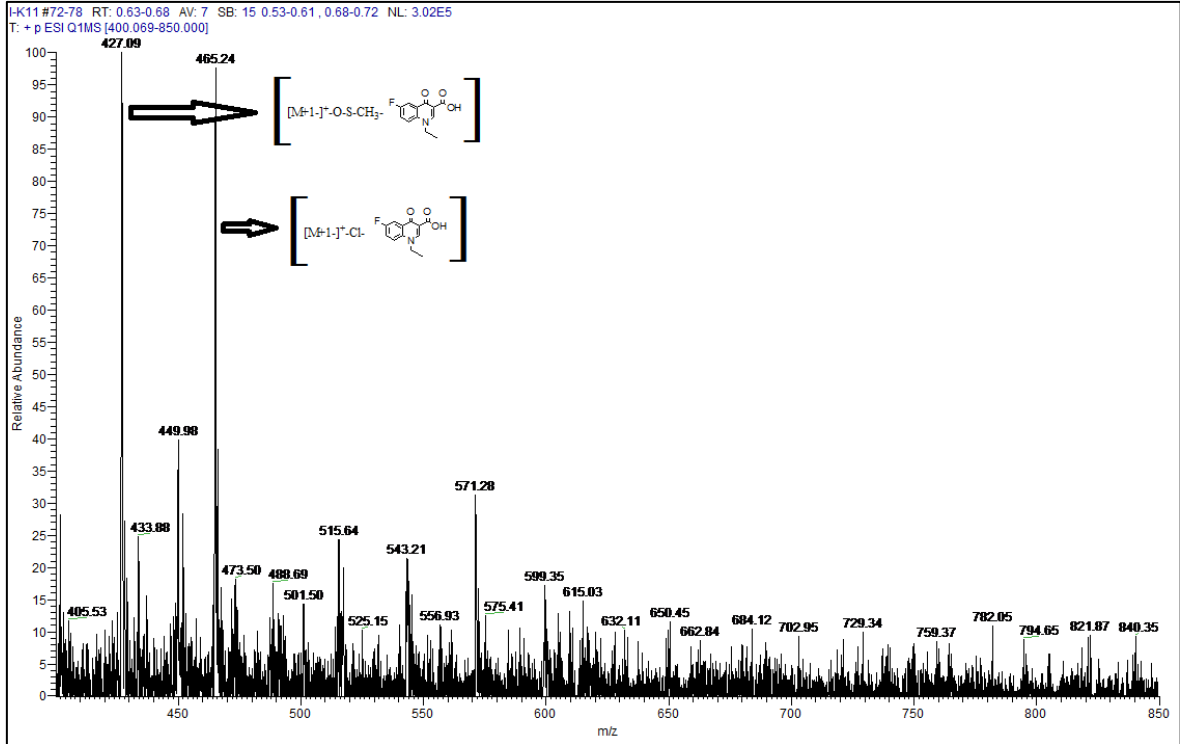
Ek Şekil 84. 119 Nolu Bileşiğin FT IR Spektromu (ν_{\max} , cm^{-1})



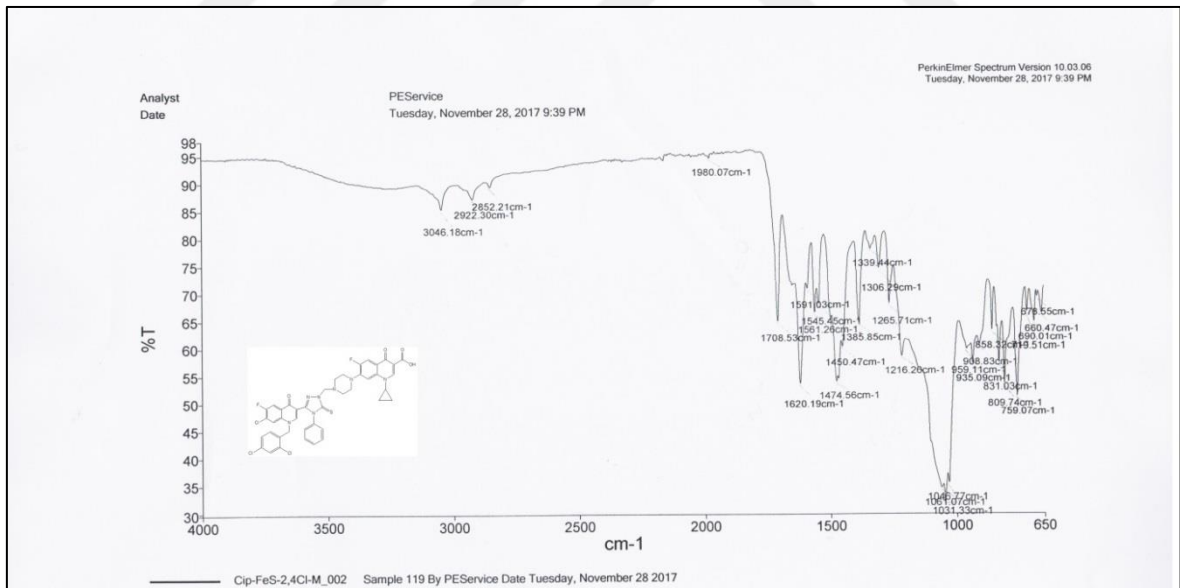
Ek Şekil 85. 119 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



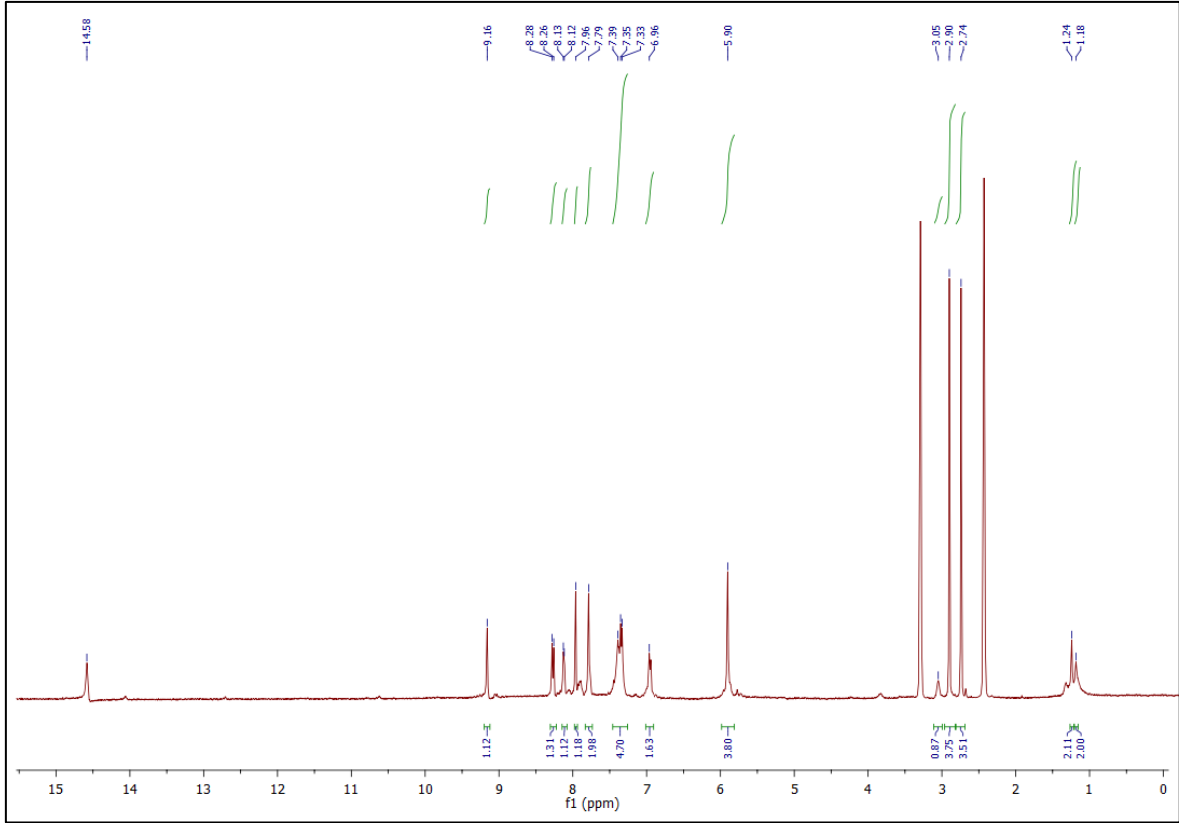
Ek Şekil 86. 119 Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



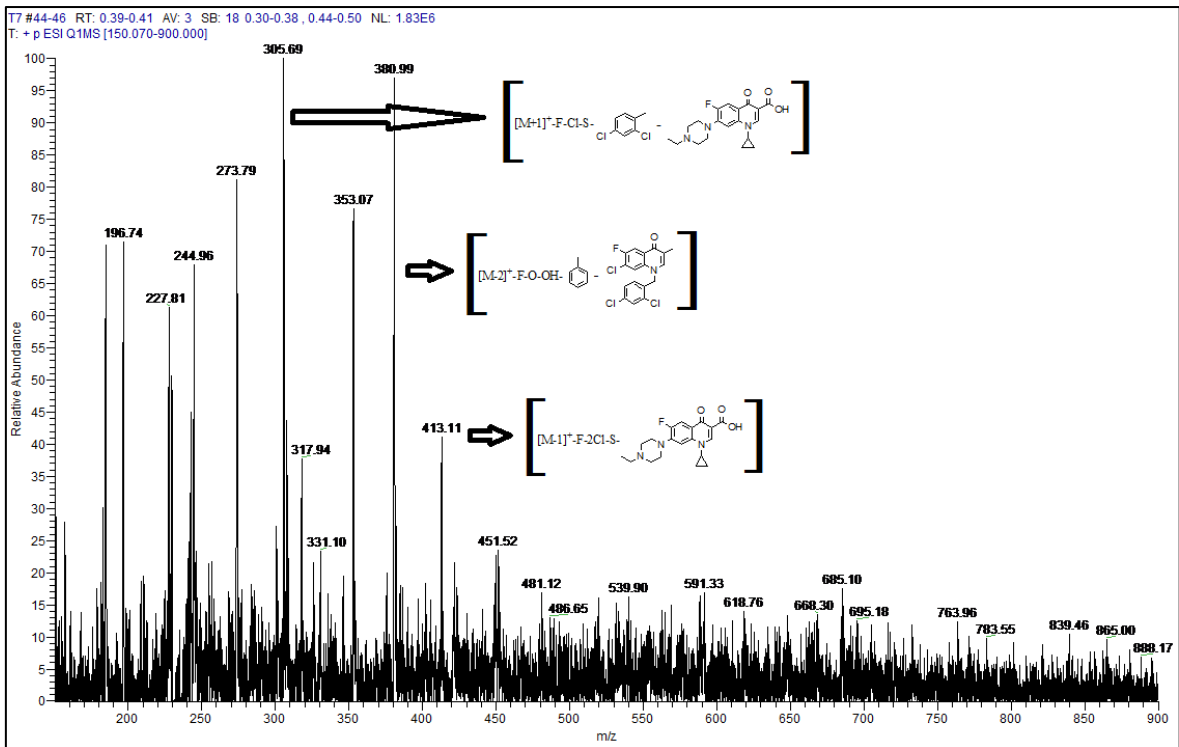
Ek Şekil 87. 119 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



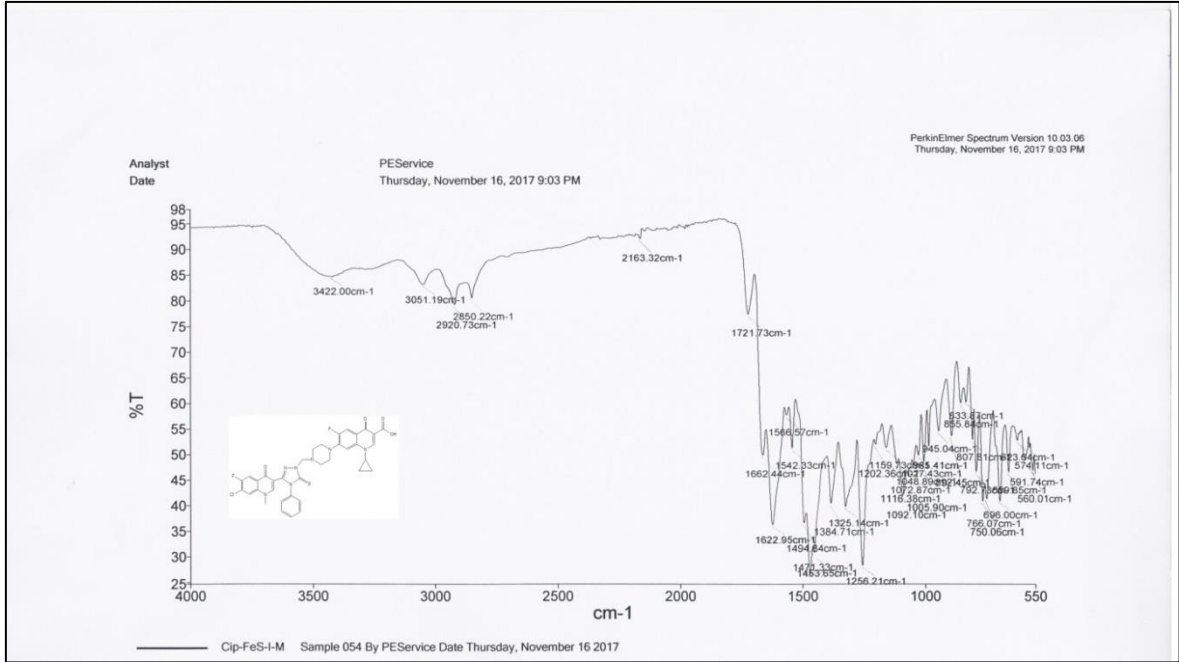
Ek Şekil 88. 120 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v_{max} , cm^{-1})



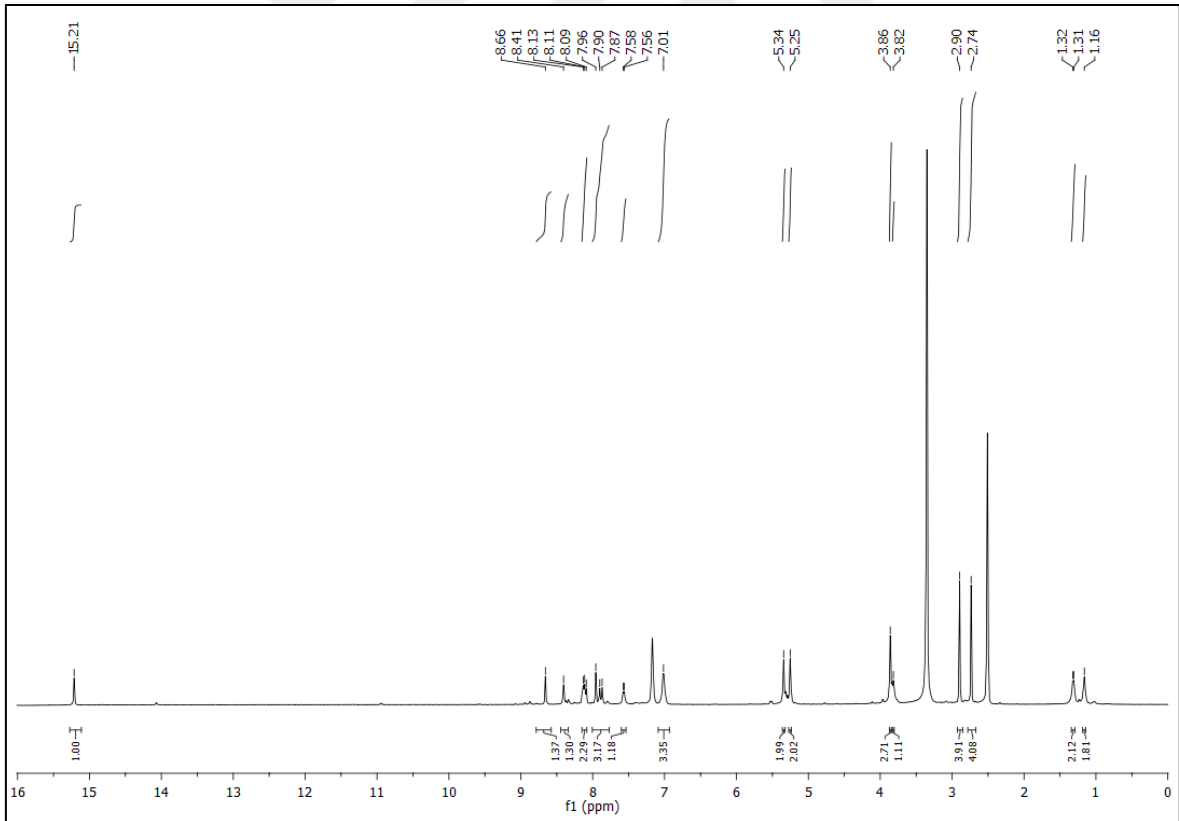
Ek Şekil 89. 120 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



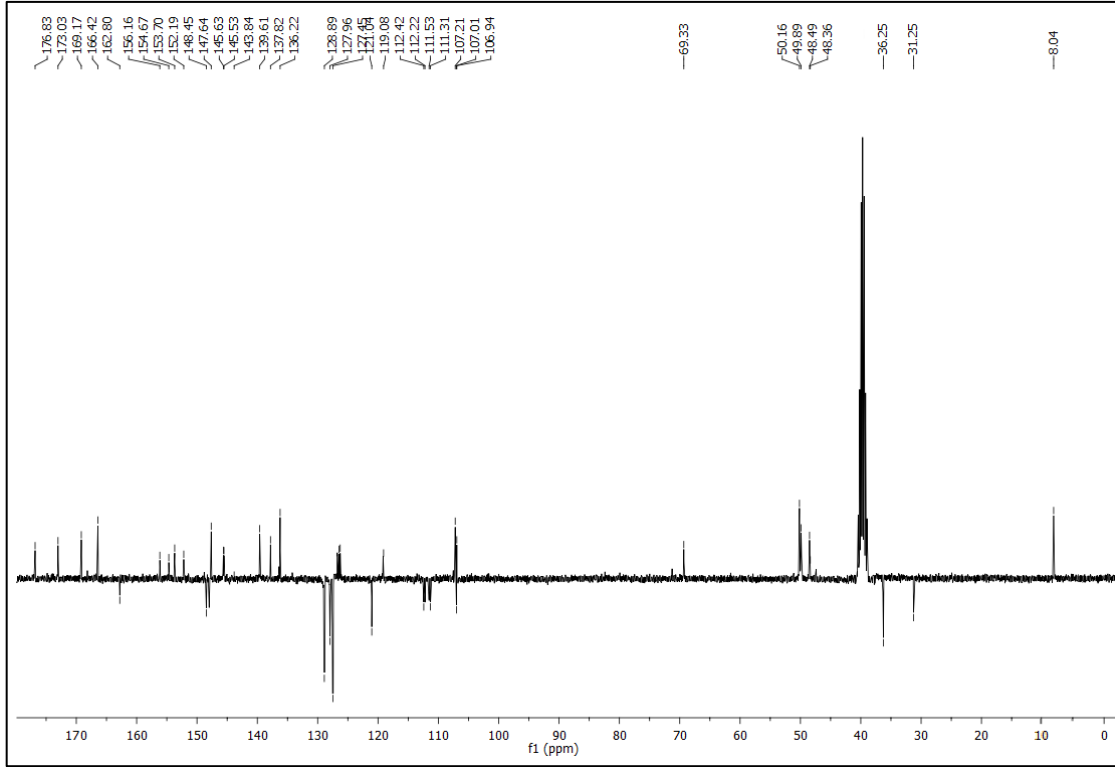
Ek Şekil 90. 120 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



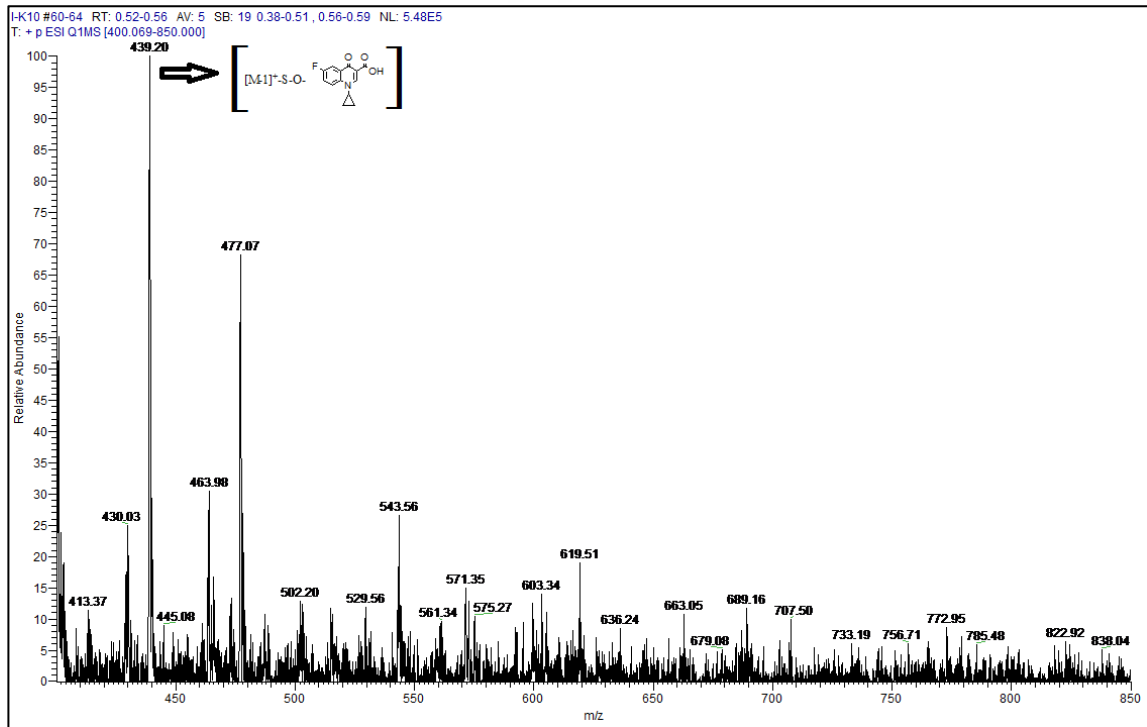
Ek Şekil 91. 121 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v_{\max} , cm⁻¹)



Ek Şekil 92. 121 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



Ek Şekil 93. 121 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



Ek Şekil 94. 121 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

21.02.1991 yılında İzmir’de doğdu. İlkokulu Ali Fehmi ARAS İlköğretim okulu, Ortaöğrenimini Ali Rıza EROĞLU İlköğretim okulu’nda, liseyi Bergama Lisesi’nde tamamladı. 2015 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde Kimyager unvanı ile mezun oldu. 2016 yılında K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya alanında Tezli Yüksek Lisans öğrenimine başlayan İrem ŞEN aynı zamanda Tehlikeli Madde Güvenlik Danışmanıdır.

