

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**FLOROKİNOLON-TRİAZOL HİBRİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Nuray CİVELEK

**OCAK 2015
TRABZON**

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

FLOROKİNOLON-TRİAZOL HİBRİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Kimyager Nuray CİVELEK

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

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih :23.12.2014
Tezin Savunma Tarihi :13.01.2015

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ

Trabzon 2015

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalında

Nuray CİVELEK tarafından hazırlanan

**FLOROKİNOLON-TRİAZOL HİBRİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

**başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 23/12/2014 gün ve 1582 sayılı
kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.**

Jüri Üyeleri:

Başkan : Prof. Dr. Şule BAHÇECİ

Üye : Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ

Üye :Doç. Dr. Olcay BEKİRCAN

Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

113Z181 nolu TÜBİTAK projesi tarafından desteklenen bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

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

Çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocam Yrd. Doç. Dr. Hacer BAYRAK 'a, maddelerimizin biyolojik aktivite çalışmalarını yapan Prof. Dr. Şengül Alpay KARAOĞLU' na deneysel çalışmalarda birlikte çalıştığım arkadaşım Yıldız UYGUN 'a teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarımda benden her türlü desteğini ve ilgisini esirgemeyen değerli grup arkadaşlarım Serap BAŞOĞLU, Meltem MENTEŞE, Arif MERMER, Yrd. Doç. Dr. Şule CEYLAN'na, destekleri ve yardımları için teşekkür ederim.

Bütün tez çalışmalarım boyunca bana sabreden, beni cesaretlendiren ve manevi desteğini esirgemedi gösteren canım anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürü bir borç bilirim.

Nuray CİVELEK
Trabzon 2015

TEZ BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum Florokinolon-Triazol Hibrit Bileşiklerinin Sentezi ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi' başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ'ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri kendim topladığımı, deneyleri ilgili laboratuarlarda yaptığımı başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 13/01/2015

Nuray CİVELEK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
TEZ BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	VII
SUMMARY	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
SEMBOLLER DİZİNİ	X
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş	1
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR VE BULGULAR.....	25
2.1. 4-(2-Floro-4-nitrofenil)morfolin (105)	25
2.2. 3-Floro-4-morfolinobenzenamin (106).....	26
2.3. Etil 2-(3-Floro-4-morfolinofenilamino) asetat (107).....	26
2.4. 2-(3-Floro-4-(morfolinofenilamino) asetohidrazid (108)	26
2.5. 2-{{(3-Floro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]asetil}-N-benzilhidrazinkarbotiyoamid (109).....	27
2.6. N-Etil-2-{{(3-floro-4-morfolin-4-il-fenil)amino]asetil}hidrazinkarbotioamid (110).....	28
2.7. 2-{{(3-floro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]asetil}-N-fenilhidrazinkarbotiyoamid (111).....	28
2.8. 2-{{(3-Floro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]asetil}-N-fenilhidrazinkarboksamid (112).....	29
2.9. 4-Benzil-5-{{(3-floro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]metil}-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (113).....	30
2.10. 4-Etil-5-{{(3-floro-4-morfolin-4-il-fenil)amino]metil}-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (114)	31
2.11. 5-{{(3-Floro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]metil}-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (115)	32
2.12. 5-{{(3-Floro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]metil}-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4- triazol-3-on (116).....	33

2.13.	1-Etil-6-floro-7-{4-[(3-[(3-floro-4-morfolinfenil)amino]metil}-5-okso-4-benzil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (117)	34
2.14.	1-Etil-6-floro-7-{4-[(3-[(3-floro-4-morfolinfenil)amino]metil}-4-fenil-5-tiokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (118)	35
2.15.	1-Siklopropil-6-floro-7-{4-[(3-[(3-floro-4-morfolinfenil)amino]metil}-4-fenil-5-tiokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (119)	36
2.16.	1-Etil-6-floro-7-{4-[(3-[(3-floro-4-morfolinfenil)amino]metil}-5-okso-4-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (120)	37
2.17.	1-Siklopropil-6-floro-7-{4-[(3-[(3-floro-4-morfolinfenil)amino]metil}-5-okso-4-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (121).....	38
2.18.	Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	40
2.18.1.	Misel Gelişiminin İnhibisyon Deneyi.....	40
3.	TARTIŞMA.....	44
4.	SONUÇLAR.....	48
5.	ÖNERİLER.....	49
6.	KAYNAKLAR	50
7.	EKLER	57
ÖZGEÇMİŞ		

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

FLOROKİNOLON-TRİAZOL HİBRİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Nuray CİVELEK

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ
2015, 56 Sayfa, 26 Ek Sayfa

Bu çalışmada öncelikle, morfolinden başlanmak suretiyle 4-(2-floro-4-nitrofenil)morfolin elde edilmiş bunun da sırasıyla hidrazin hidrat, etil bromoasetat ve hidrazin hidrat ile muamelesinden yine literatürde bilinen bileşik olan 2-(3-floro-4-(morfolinofenilamino)asetohidrazid elde edilmiştir. Hidrazidin fenil izosyanat ve çeşitli izotiyosyanatlar ile muamelesi ise, karşılık gelen karboksamid ve karbotiyoamidlerin oluşumu ile sonuçlanmıştır. 1,2,4-Triazol türevlerinin sentezi ise, uygun karboksamid ve karbotiyoamidlerin bazik ortamda molekül içi halka kapanmasına uğratılması yolu ile gerçekleştirilmiştir. Son adımda bu bileşiklerinin formaldehit varlığında norfloksazin veya siprofloksazin ile Mannich reaksiyonu, birer florokinolon-triazol hibridi olarak düşünülebilen biyoaktif bileşiklerin oluşumuna yol açmıştır. Elde edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler kullanılarak aydınlatılmış, antimikrobiyal özellikleri, Prof. Dr. Şengül Alpay Karaoğlu (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Biyoloji Bölümü) tarafından incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Morfolin, 1,2,4-triazol, norfloksazin, siprofloksazin, Mannich reaksiyonu, antimikrobiyal aktivite.

Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF FLUOROQUINOLONE-TRIAZOLE HYBRID COMPOUNDS AND
INVESTIGATION OF THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITIES

Nuray CİVELEK

Karadeniz Technical University

The Graduate School of Natural and Applied Sciences

Chemistry Graduate Program

Supervisor: Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ

2015, 56 Pages, 26 Appendix Pages

In the present study, first of all, 4-(2-fluoro-4-nitrophenyl)morpholine was obtained by the way reported earlier previously by us, then, this compound was converted to 2-(3-fluoro-4-(morpholinophenylamino)acetohydrazide by the treatment with hydrazine hydrate, ethyl bromoacetate and hydrazine hydrate, respectively. The treatment of the hydrazide with phenyl isocyanate and several isothiocyanates afforded the corresponding carboxamide and carbothioamides. The treatment of these intermediates with NaOH produced the corresponding 1,2,4-triazole derivatives. In the last step, the treatment of triazoles with norfloxacin or ciprofloxacin in the presence of formaldehyde resulted in the formation of bioactive compounds which can be accepted as fluoroquinolone-triazole hybrids. The structures of the obtained compounds were confirmed on the basis of spectroscopic methods. The antimicrobial activities were screened by Şengül Alpay Karaoğlu (Recep Tayyip Erdoğan University Department of Biology).

Key Words: Morpholin, 1,2,4-triazole, norfloxacin, ciprofloxacin, Mannich reaction, antimicrobial activity.

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 109-121 Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (stok çözelti 20.000µg/mL)	41
Tablo 2. Formüller tablosu.....	42

SEMBOLLER DİZİNİ

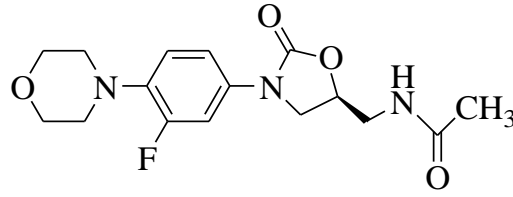
brs	: Broad (geniş) singlet
d	: Dublet
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DMSO-d ₆	: Döterodimetilsülfoksit
e.n	: Erime noktası
EI (MS)	: Kütle Spektrometresi (Electrospray Ionization Spectrometry)
FT-IR	: Infrared Spektrometresi (Fourier Transform Infrared Spectrometry)
Hz	: Hertz
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
J	: Jiromanyetik sabit
m	: Multiplet
mL	: Mililitre
s	: Singlet
t	: Triplet
THF	: Tetrahidrofuran
°C	: Santigrat derece
δ	: Kimyasal kayma (ppm)
ν	: Dalga sayısı (cm ⁻¹)
[M] ⁺	: Moleküler iyon
¹³ C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
TEA	: Trietilamin
DMF	: Dimetilformamid

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

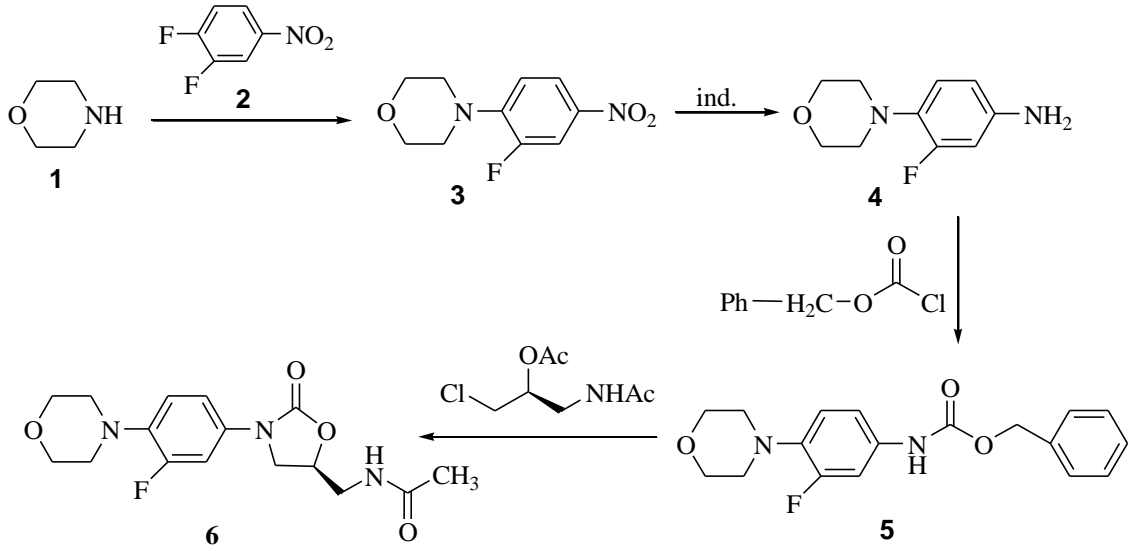
Mikrobiyal enfeksiyonların kontrolü ve tedavisi amacıyla, bugüne kadar değişik stratejiler geliştirilmiş ve yeni tedavi yöntemleri uygulanmış olmakla birlikte, patojenik mikroorganizmaların geliştirdiği antimikrobiyal direnç, toplum sağlığı açısından bütün dünyada önemli ve gittikçe büyüyen bir sorun olmaya devam etmektedir. Çünkü, dirençli patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar tedaviye cevap vermeyerek ölüm ile sonuçlanabilen uzun süreli hastalıklara neden olmaktadır ve bu durum, mevcutlara göre daha etkili olan yeni antimikrobiyal bileşiklerin sentezinin bir zorunluluk haline getirmiştir [1-6]. Bu nedenle, yeni hibrit bileşiklerin sentezi, medisinal kimyanın önemli bir çalışma alanı haline gelmiştir [7]. Tamamen yeni bileşiklerin sentezi yanında, iki veya daha fazla farmakofor grubu tek bir molekülde içeren bileşiklerin sentezi, bu alanda en çok başvurulan yöntemlerden birini oluşturmaktadır ve her biri farklı etki mekanizmasına sahip farmakoforları içeren bileşiklerin enfeksiyon tedavisinde daha etkili bir şekilde kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu sinerjik kombinasyonun daha geniş etki spektrumu, daha yavaş direnç gelişimi, daha düşük yan etki ve daha düşük kullanım dozu gibi bazı üstünlüklerinin bulunduğu inanılmaktadır [8-13].

Morfolin halkası, antimikrobiyal aktivite gösteren çok sayıda bileşiğin yapısında yer alan önemli bir farmakofor gruptur. Bu heterohalkayı içeren ilaçlardan biri olan Linezolid, FDA (Food and Drug Administration) tarafından 2000 yılında onaylanmıştır ve pnömoni, tekrarlayan bakteremiler, yumuşak doku enfeksiyonları ve vankomisin dirençli enfeksiyonlar tedavileri dahil olmak üzere tedavi amaçlı kullanılmaktadır [14-30]. Ayrıca, Nocardia ve Mycobacterium türlerinin neden olduğu ve aralarında merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının da yer aldığı çok sayıda enfeksiyonun tedavisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır [31, 32].



Linezolid

Linezolid sentezi için birden fazla yöntem geliştirilmiştir ki bunların biri, morfolinin 3,4-difloronitrobenzen ile muamelesini ve ardından nitro grubunun indirgenmesini izleyen çeşitli substitusyon ve halkalanma reaksiyonlarını içermektedir [33] (Denklem 4).

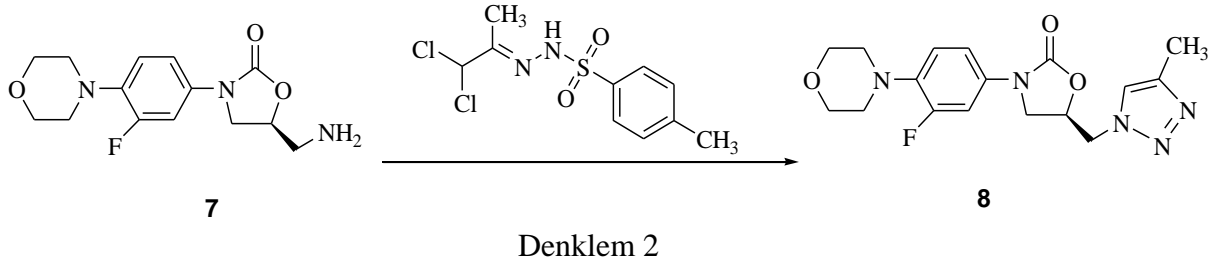


Denklem 1

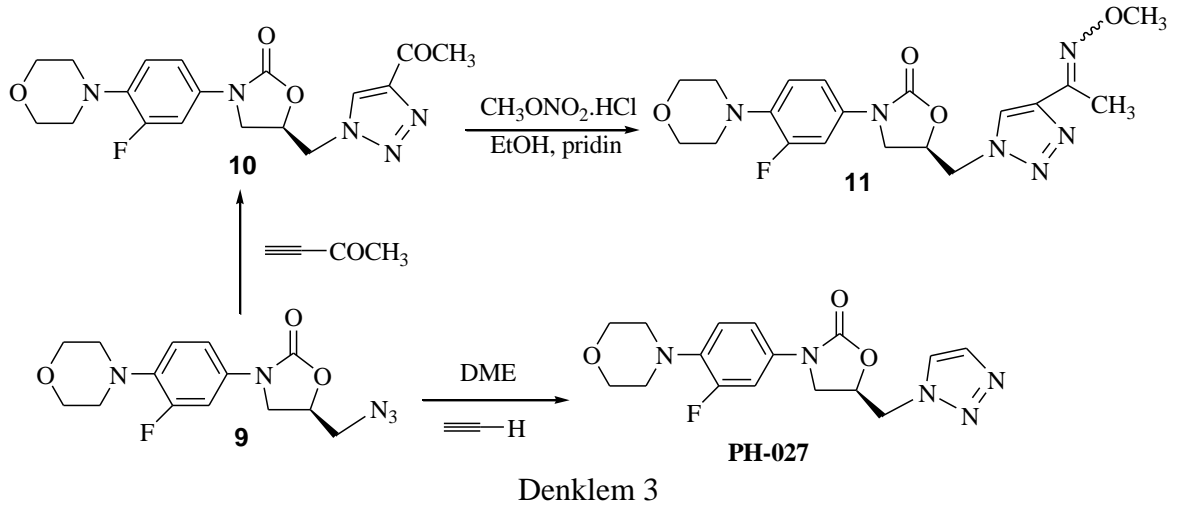
Aromatik halkadaki nitro gruplarının indirgenmesi organik kimyanın önemli sentez reaksiyonlarından biridir. Substitue anilin bileşikleri; farmasötikler, boya ve zirai ilaç endüstrilerinde ileri reaksiyonlar için önemli başlangıç bileşiklerini oluşturmaktadır [34].

Linezolid yapısında temel strüktür olarak birbirlerine bağlı morfolin, florofenilen ve oksazolidinon halkalarını içermektedir. Bu bileşiklerin değişik heterohalkaları içeren türevlerinin de antimikrobiyal özellik gösterdiği literatürlerde bildirilmiştir [23, 35].

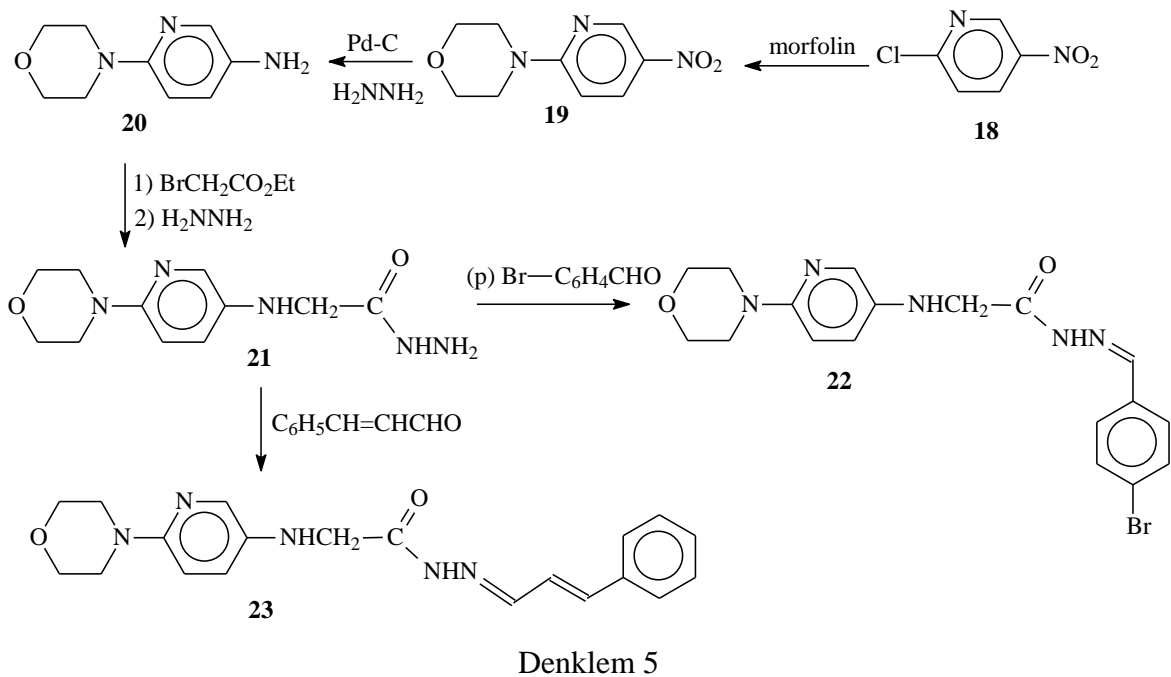
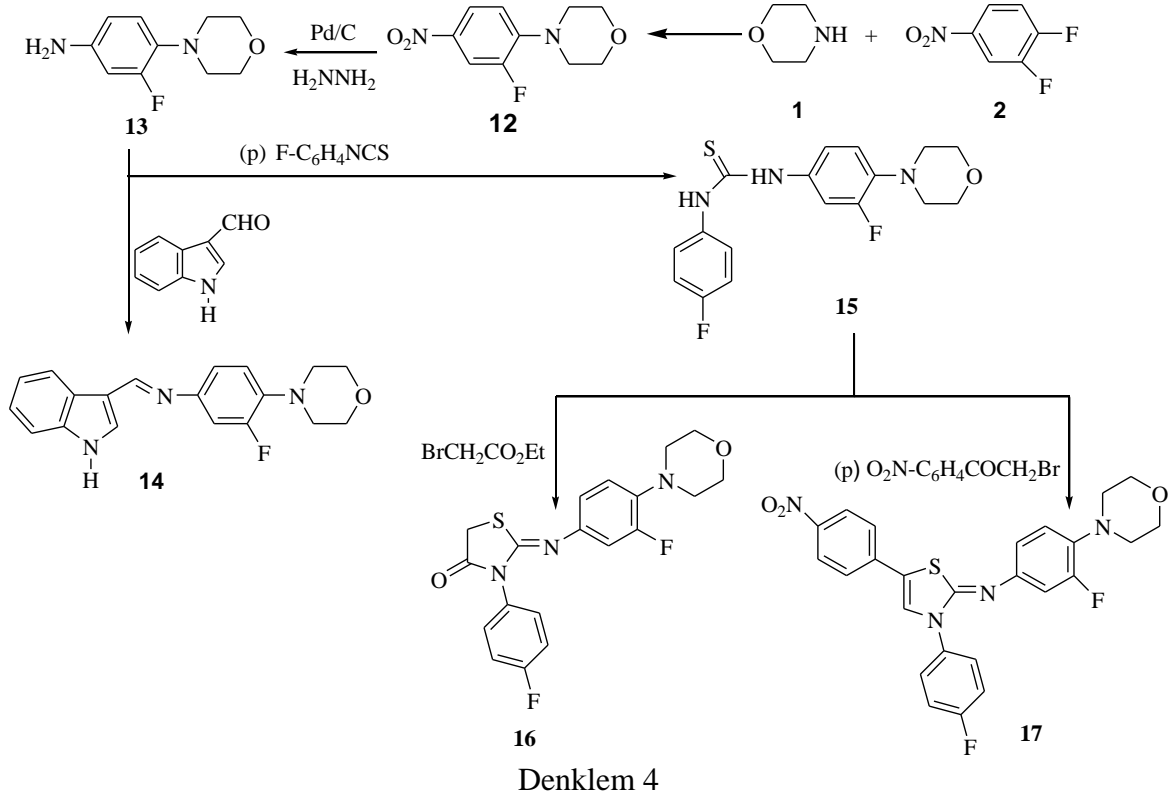
Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada linezolid molekülündeki asetamit grubu yerine 1,2,3-triazol halkası eklenmesiyle antibakteriyel aktivite arttırılmıştır [36] (Denklem 2).



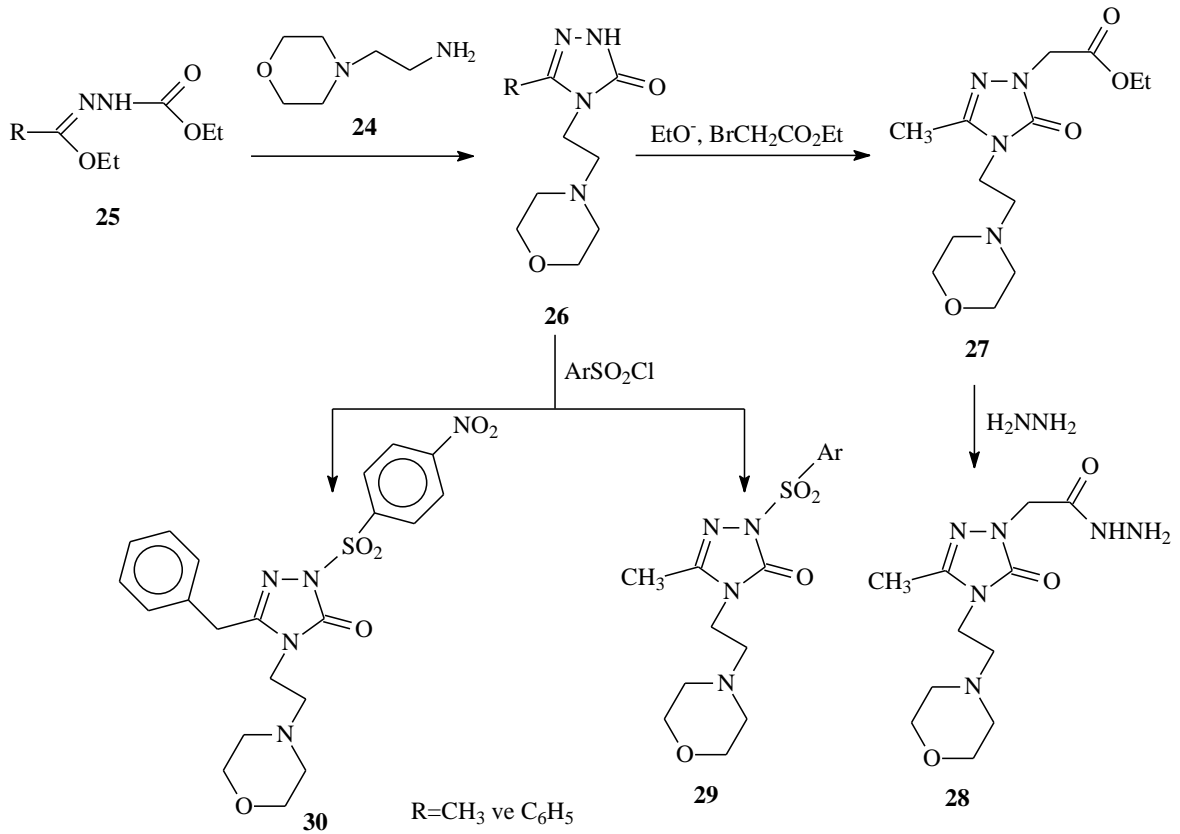
Bir diğ er ç alışmada ise azid grubu ö nce 4-asetiltriaazol grubuna, metoksiimino grubu bağlanarak elde edilen bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Elde edilen sonuç lar, 5-substitue triazol bileşiklerinde aktivitenin PH-027 bileşiğine g ö re daha az olduğ unu g ö stermiştir ki bu durum, sterik etkilere dayandırılmaktadır [37] (Denklem 3).



Morfolin halkası, NH protonunun substitusyonu üzerinden çeşitli reaksiyonlar için uygun bir başlangıç bileşiği olma özelliği taşımaktadır. Morfolin azotu üzerinde çeşitli substitusyon reaksiyonları ile antimikrobiyal, antiürez ve/veya antilipaz aktivite g ö steren ç ok sayıda bileşik, bizim grubumuz tarafından morfolinden başlanarak sentezlenmiştir (Denklem 4 ve Denklem 5) [26, 30].

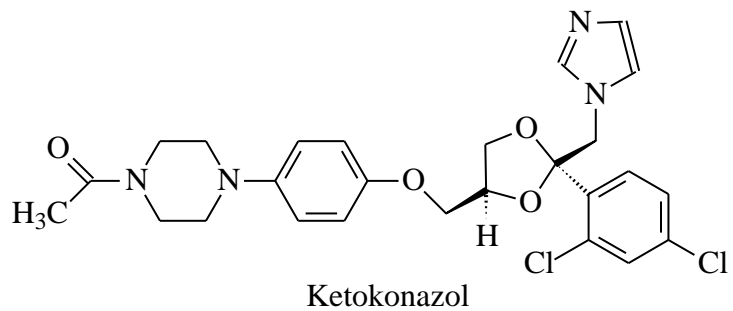
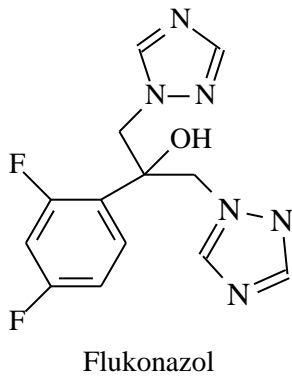


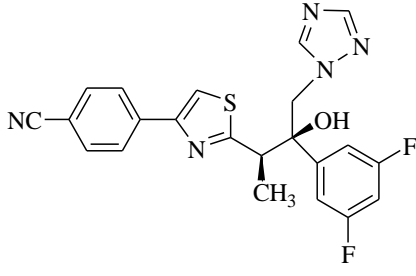
Yine bir morfolin türevi olan morfolin-2-etanamin (24)'in başlangıç bileşiği olarak kullanılmak suretiyle antimikrobiyal aktiviteye sahip bileşikler grubumuz tarafından sentezlenmiştir (Denklem 6) [27].



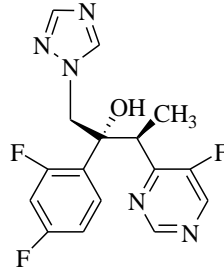
Denklem 6

Yeni ilaç dizaynı çalışmaları için uygun ara ürün olma özelliğine sahip bir diğer heterohalka, azol halkasıdır. Azol halkası, aynı zamanda ticari olarak kullanılmakta olan çok sayıda ilacın yapısında da yer almaktadır ki bu türden ilaçlara en iyi örnekler arasında antifungal ilaçlar olan konazollerdir [38].

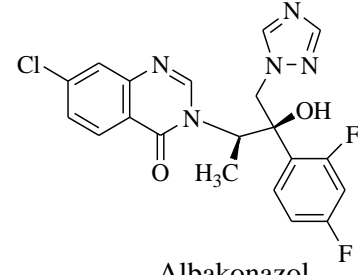




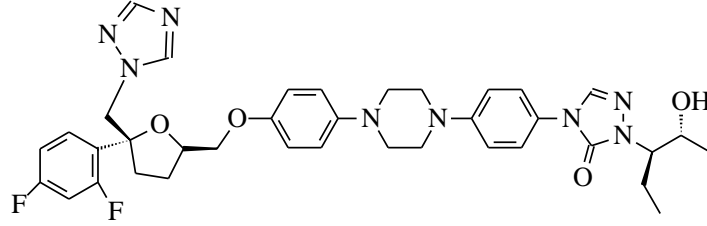
Ravukonazol



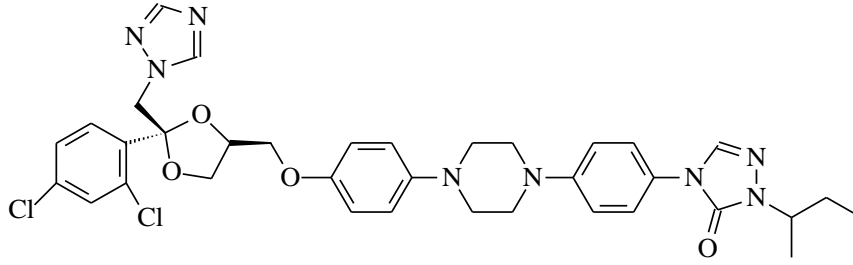
Vorikonazol



Albakonazol

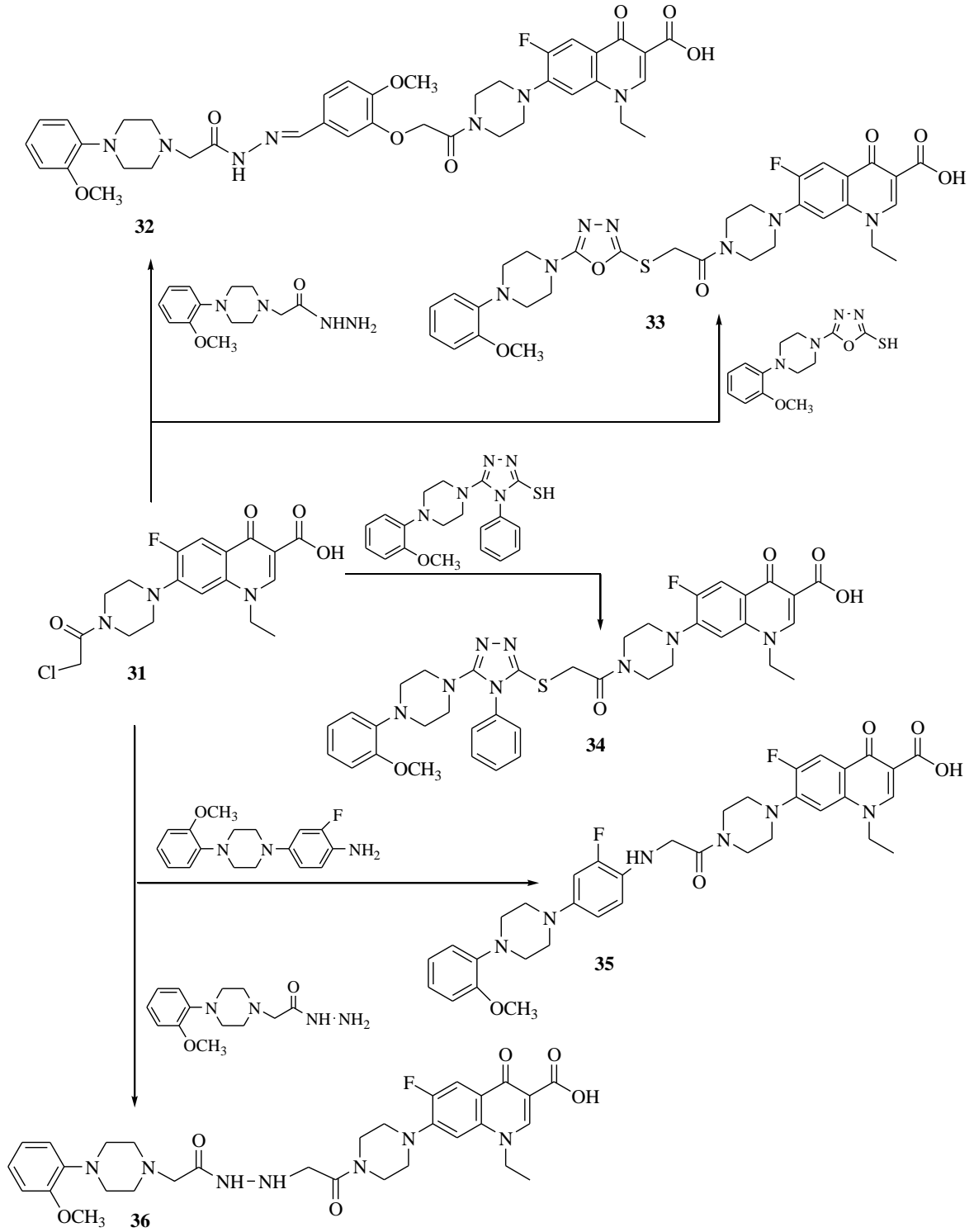


Posakonazol

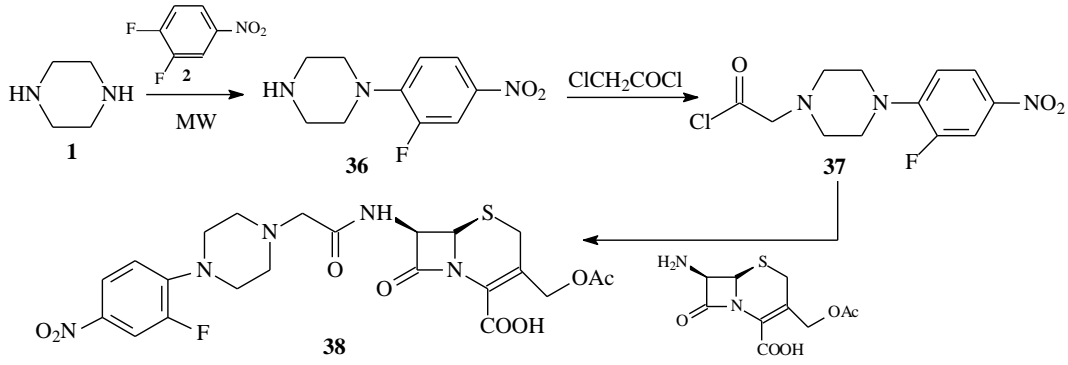


Itrakonazol

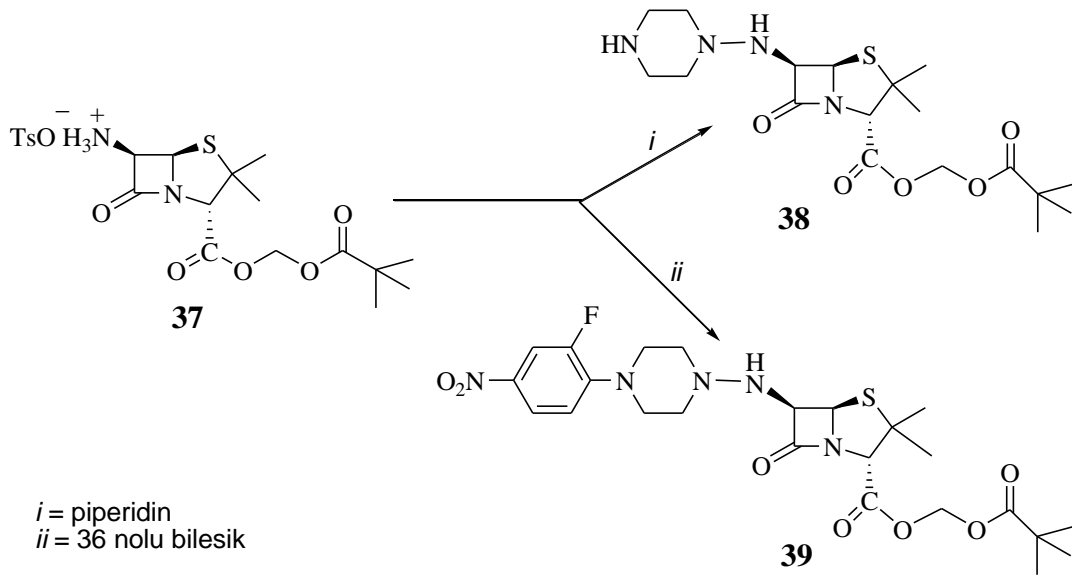
Azol bileşiklerinde asidik hidrojenin koparılması üzerinden yürüyen substitusyon ve halkalanma reaksiyonları ile biyolojik aktivite gösteren çok sayıda bileşik grubumuz tarafından sentezlenmiştir [39-47]. Bunlar arasında penisilin, sefalosporin, norfloksazin gibi önemli farmakofor grupları da içeren triazol, oksadiazol, piperazin türevleri biyolojik aktivite bakımından önemli bileşiklerdir (Denklem 7, 8, 9) [1, 14, 48].



Denklem 7



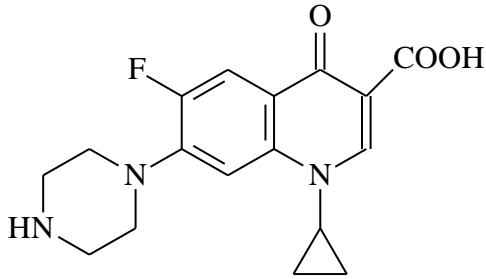
Denklem 8



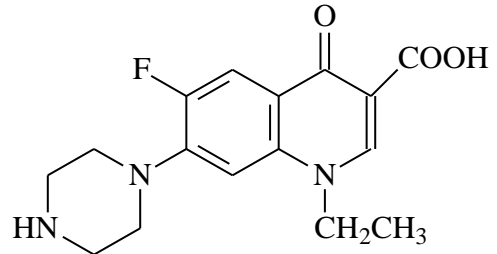
Denklem 9

Kinolonlar, oldukça yüksek derecelerde biyolojik aktiflikleri, hızlı bakterisidal etkileri ve nisbeten düşük direnç eğilimleri nedeniyle bir diğer biyoaktif bileşik sınıfını oluşturmaktadır. Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan kinolon sınıfı antibakteriyel ilaçların ana dezavantajı, Gram pozitif bakterilere ve metisilin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) karşı sınırlı bir aktivite sergilemeleri ve bazı yan etkiler göstermeleridir. Bu nedenle biyolojik özellikleri iyileştirilmiş yeni florokinolon türevlerinin sentezi, medisin kimyanın uğraş alanlarından biri haline gelmiştir [49]. Kinolon antibiyotikleri, *N*-1'de çeşitli substituentler içeren bisiklik bir yapı taşımaktadır. Bu yapıda ; 3. pozisyonda bir karboksil, 4. pozisyonda bir keto, 6. pozisyonda bir flor atomu 7. pozisyonda azot içeren bir heterohalka yer almaktadır. Kinolonların antibakteriyel etkileri, bu pozisyondaki heterohalkanın, bakteri DNA giraz ve

topoizomeraz enzimleri ile etkileşmesinden ileri geldiği bilinmektedir [50]. Florokinolon sınıfı antibakteriyel bileşikler içinde norfloksazin ve siprofloksazin üzerinde en çok çalışılan ve en fazla türevi hazırlanan iki bileşiktir [51].

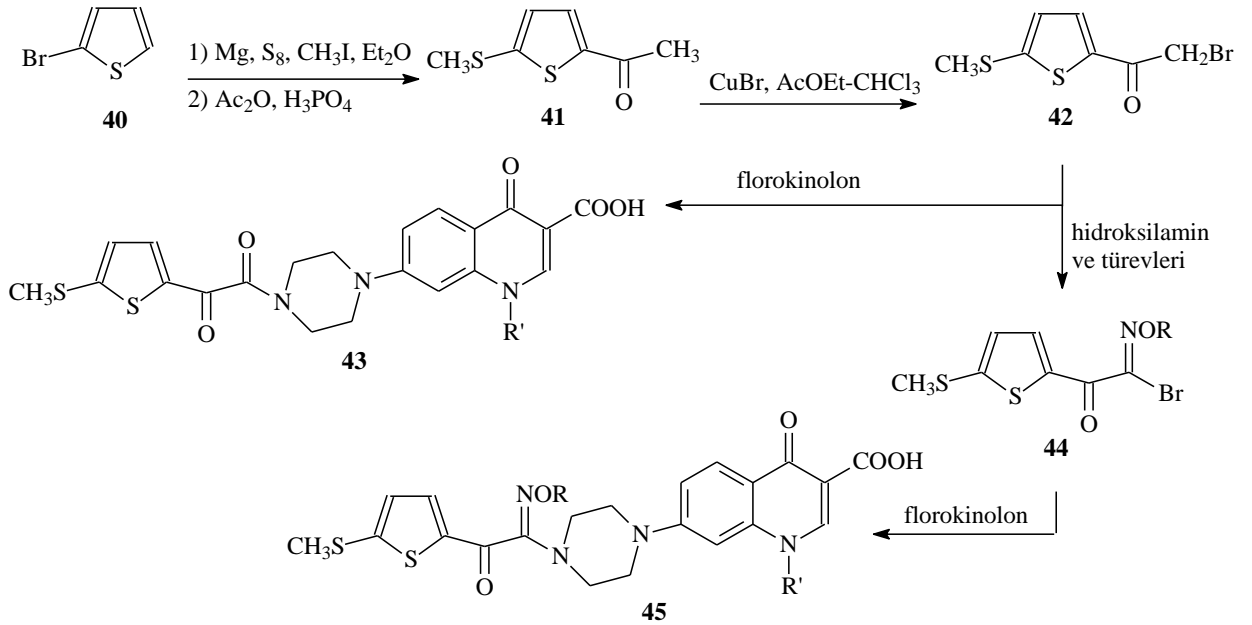


Siprofloksazin



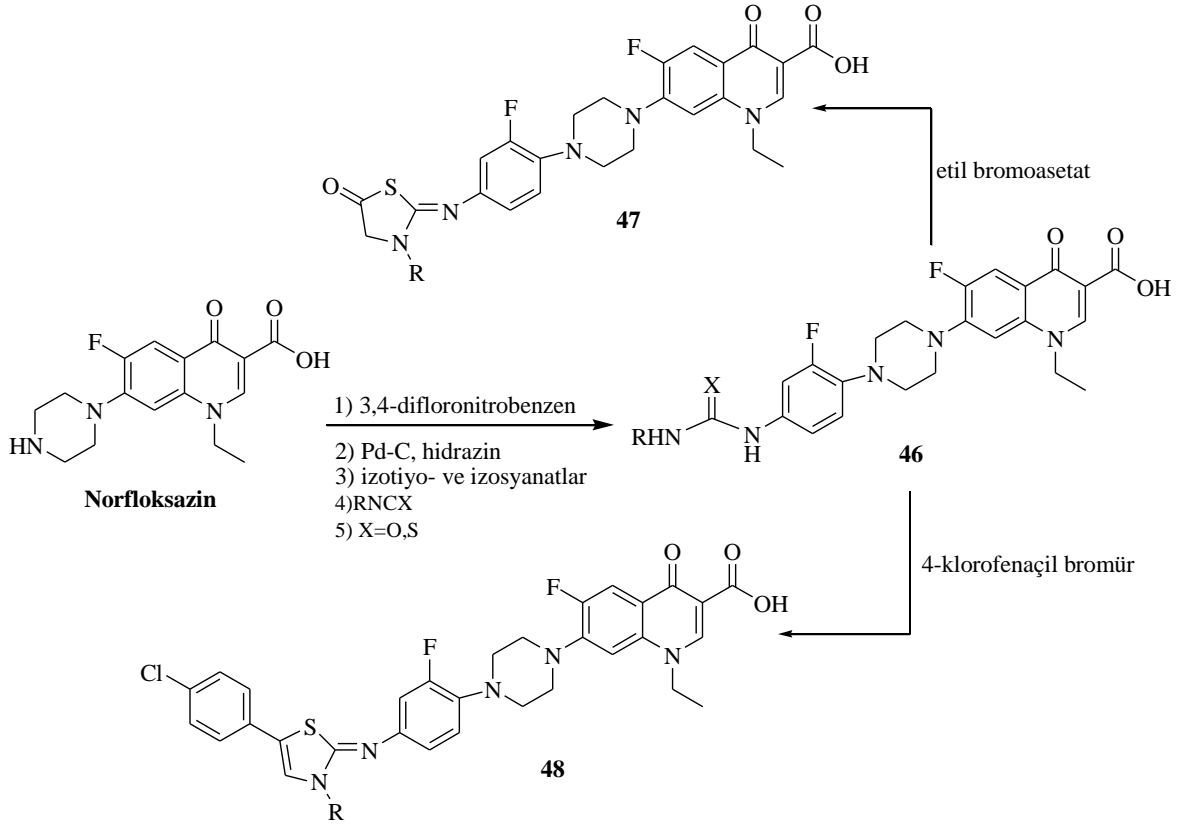
Norfloksazin

Bugüne kadar florokinolonların çeşitli türevleri antibakteriyel aktivite gösteren bileşikler olarak sentez edilmiştir. Bunlar arasında piperazin halkasına bağlı bromotiyofen-2-il substituenti içeren florokinolonlar, Foroumadi ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Denklem 11) [50, 51].



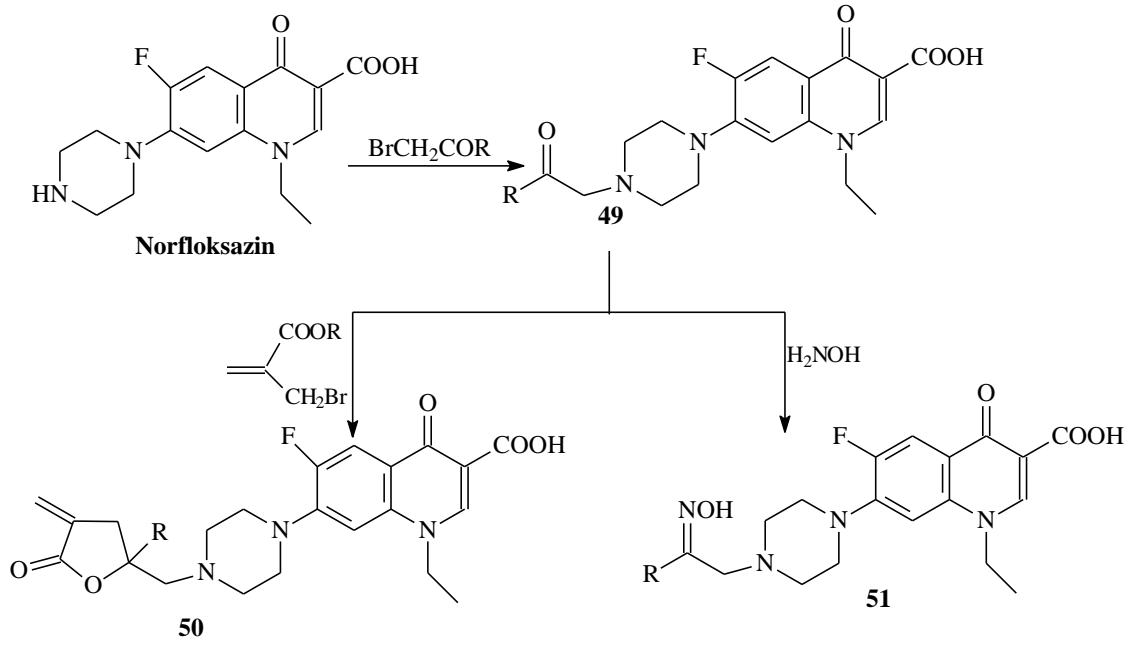
Denklem 10

Bizim grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada ise, norfloksazin molekülündeki piperazin halkasının 4 nolu azotu üzerinde substitüsyon reaksiyonları ile antibakteriyel, antilipaz ve/veya antiürez bileşikler elde edilmiştir (Denklem 11) [48].



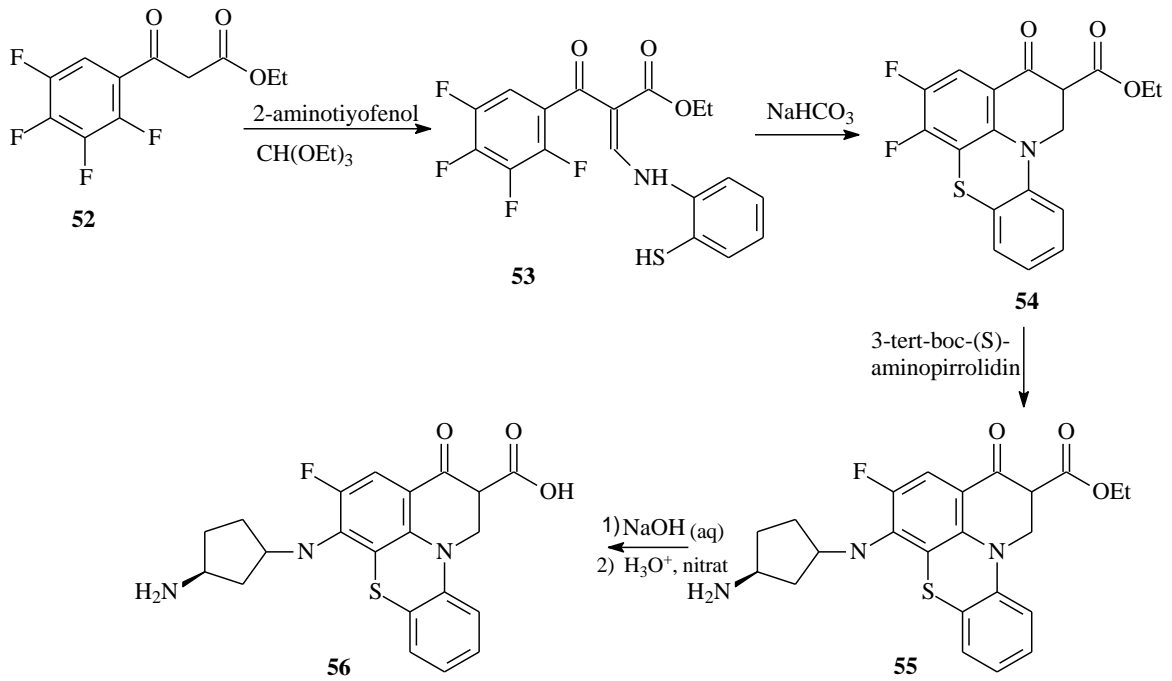
Denklem 11

Norfloksazin türevlerinin gösterdiği bir diğer biyolojik aktivite, antitümör aktivitedir. Fang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada norfloksazinin antitümör aktivite gösteren türevlerini elde etmiştir (Denklem 12) [52].



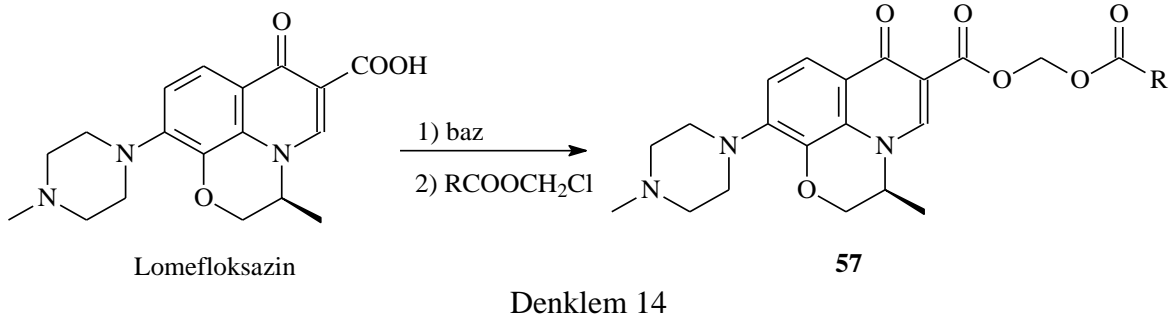
Denklem 12

Kang ve grubunun yaptığı bir diğer çalışmada, antitümör aktivite gösteren florokinolonlar, Denklem 13’de gösterilen yol üzerinden elde edilmiştir [53].

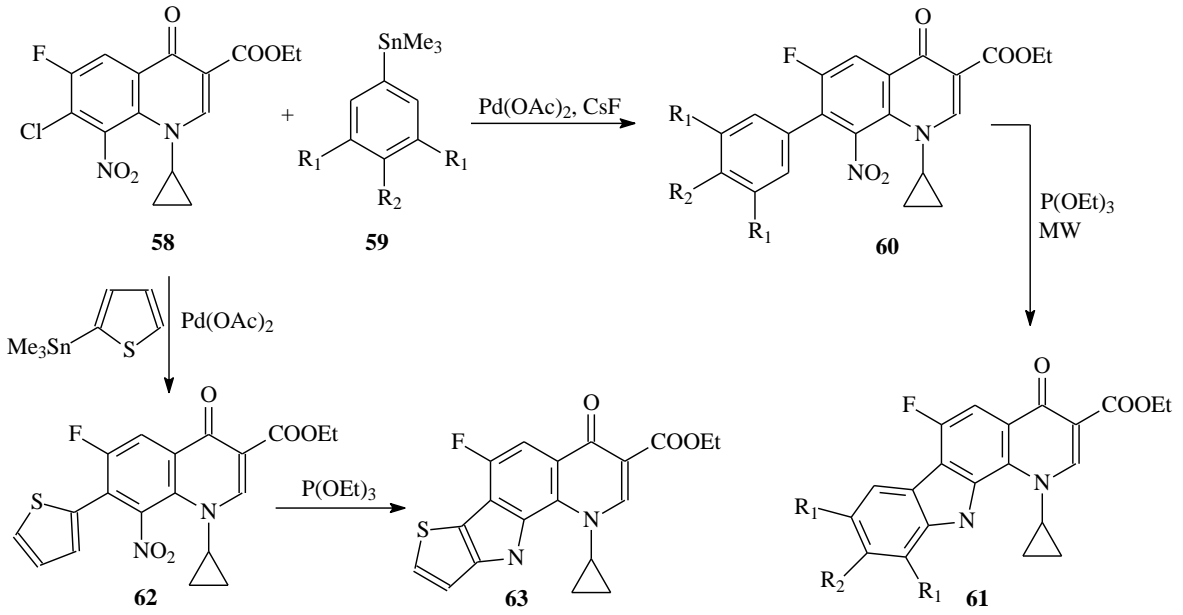


Denklem 13

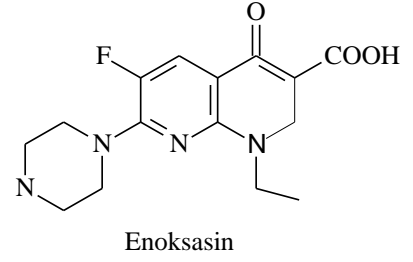
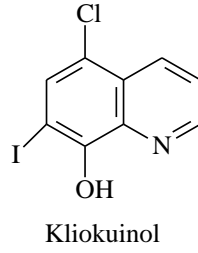
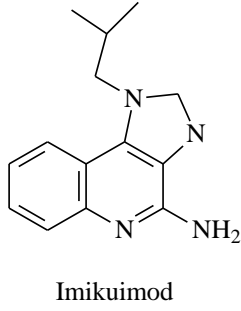
Korolyov ve arkadaşları ise, florokinolon grubu bir diğer antibakteriyel bileşik olan lomefloksazin antitümör türevini Denklem 14 uyarınca elde etmişlerdir [54].



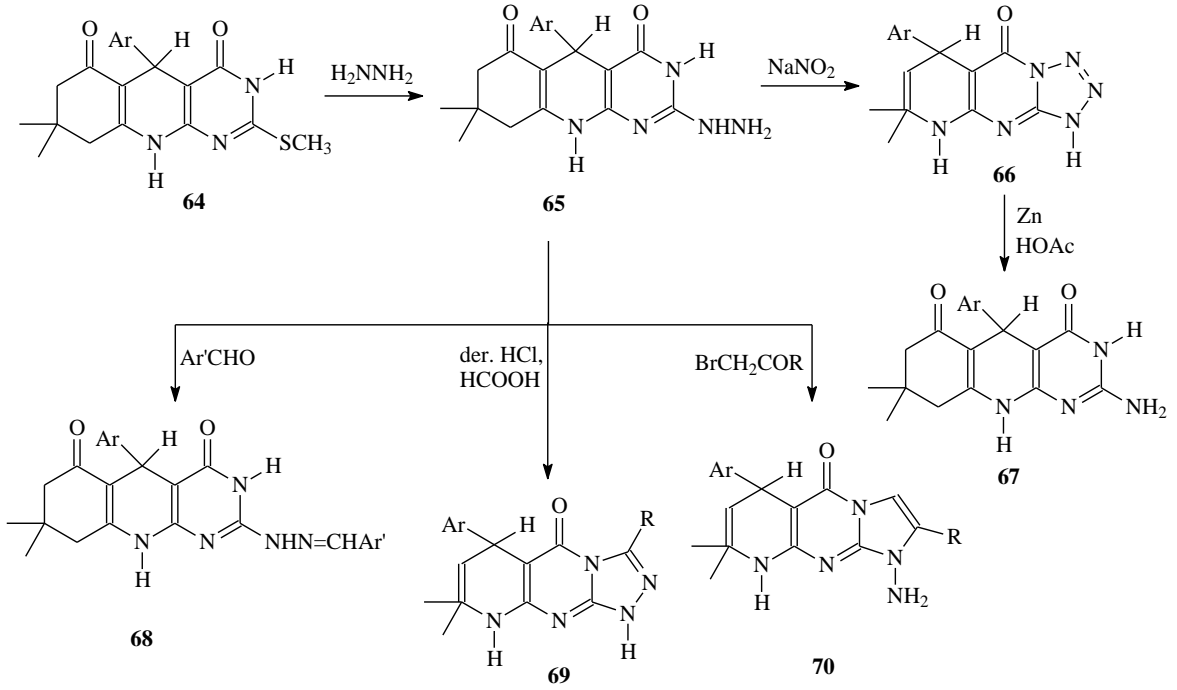
Al-Trawneh ve arkadaşları ise, tetrasiklik yapıda florokinolon türevlerini, hem antitümör ve hem de antimikrobial aktiviteye sahip bileşikler olarak sentez etmişlerdir (Denklem 15) [55].



Kinolonlar gibi kinolinler de, biyolojik aktivitelerinden dolayı, medisinal kimyacıların üzerinde en çok çalıştıkları bileşik sınıflarından bir diğerini oluşturmaktadır [56-66]. Yapılarından kinolin halkasına ilaveten pirimidin halkası da içeren Imikuimod, kliokuinol ve enoksasin adlı bileşikler, antiviral, antifungal ve antibakteriyel ilaçlar olarak kullanılmaktadır ki aminopirimidinler de antikanser, antibakteriyel ve antimalaryal gibi çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren bileşikler olarak literatürde yer almaktadır [18,67].

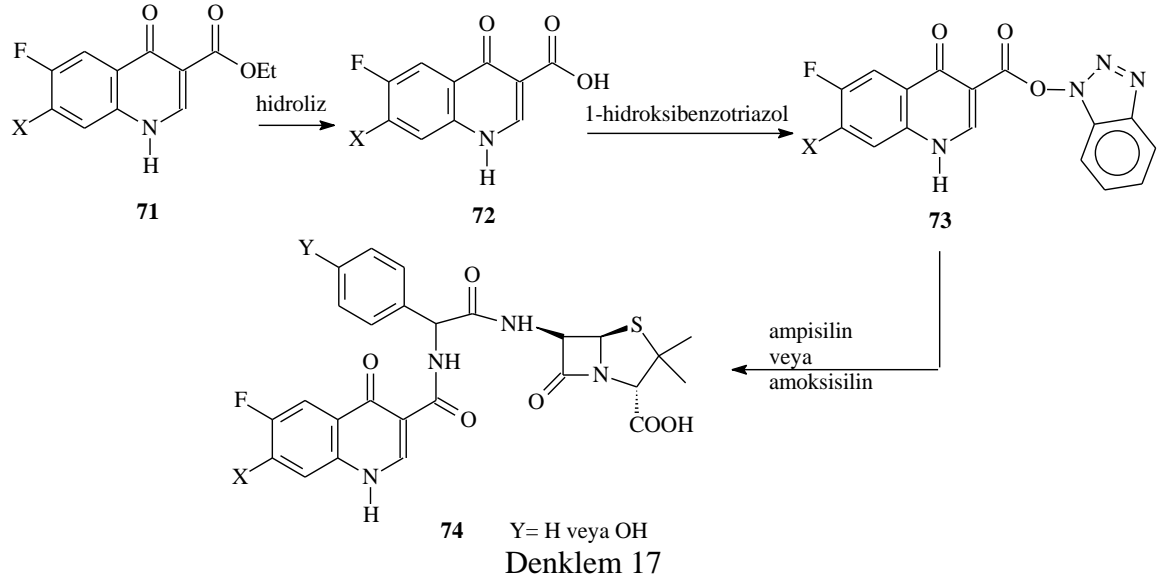


Antitümör özelliğe sahip bazı pirimidokinolinler, Abbas ve grubu tarafından elde edilmiştir (Denklem 16) [18].

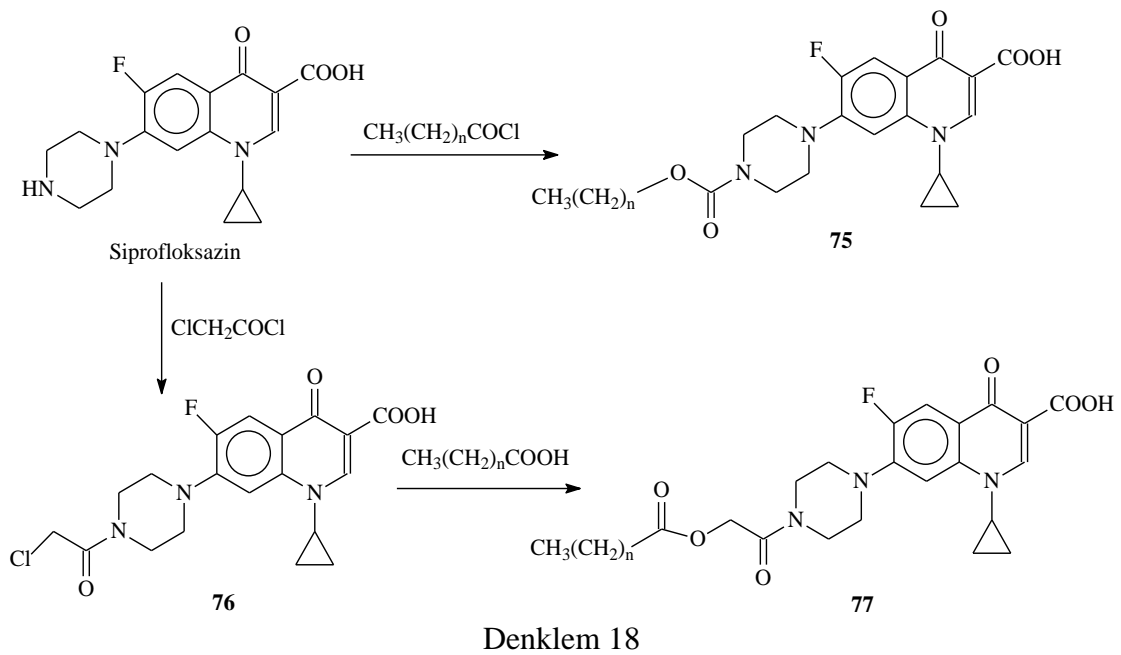


Denklem 16

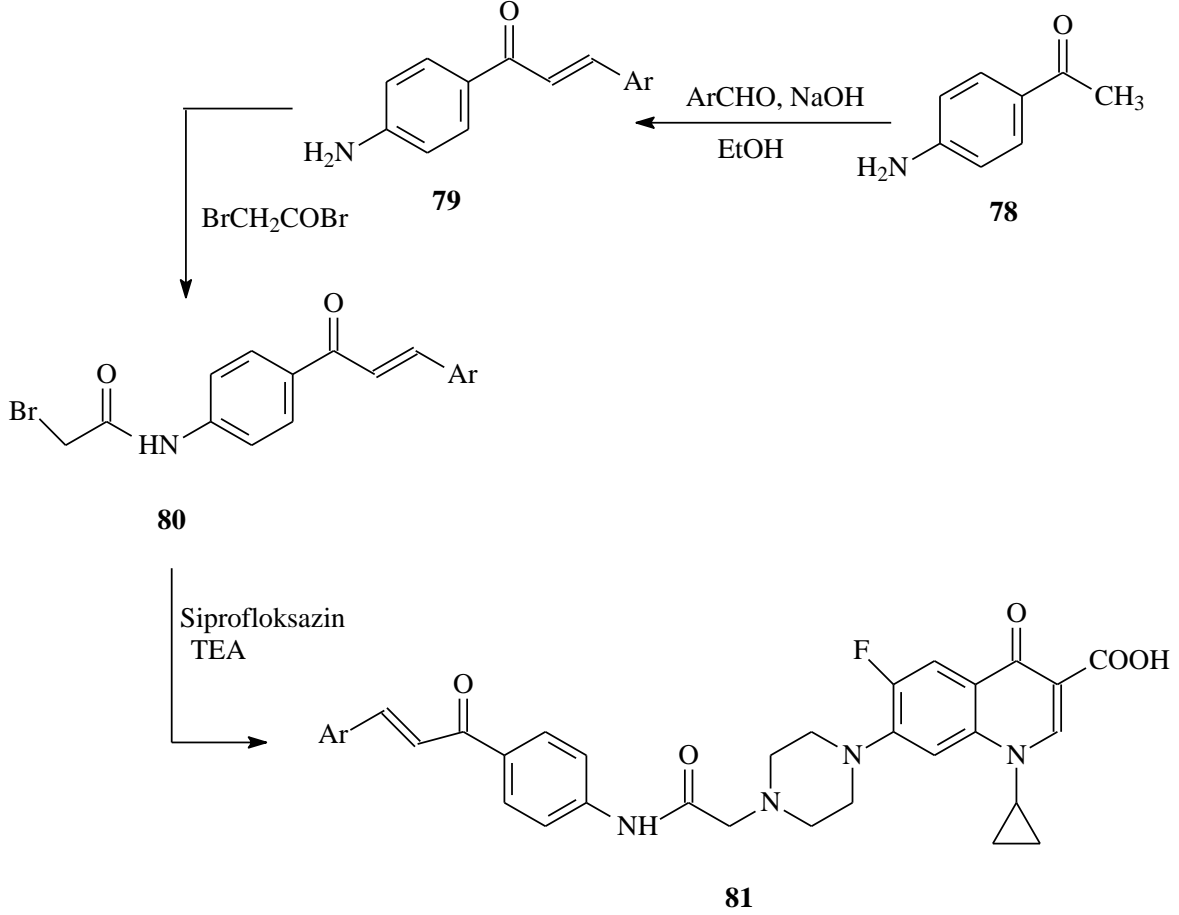
İlaç hibritleşmesinin güzel bir örneği olarak bazı kinolonil-penisilinler, Tsou grubu tarafından elde edilmiştir (Denklem 17) [68].



Halen ticari olarak kullanımda bulunan florokinolon sınıfı antibiyotik olan siprofloksazinin çeşitli kanser hücrelerine karşı antiproliferatif (proliferatif: kanser hücrelerinin çoğalması) ve antiapoptotik (apoptotik etki: sağlıklı hücrelerin ölümü) etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Ofloksazin, levofloksazin ve fleroksazin gibi diğer bazı florokinolon antibiyotikleri de “transitional cell bladder carcinoma (genellikle üriner sistemde ortaya çıkan kanser türü)’a karşı etkili oldukları da bilinmektedir [69]. Azéma ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, siprofloksazinin bazı 4-substitue piperazin-1-il türevleri antitümör bileşikler olarak elde edilmiştir (Denklem 18) [69].

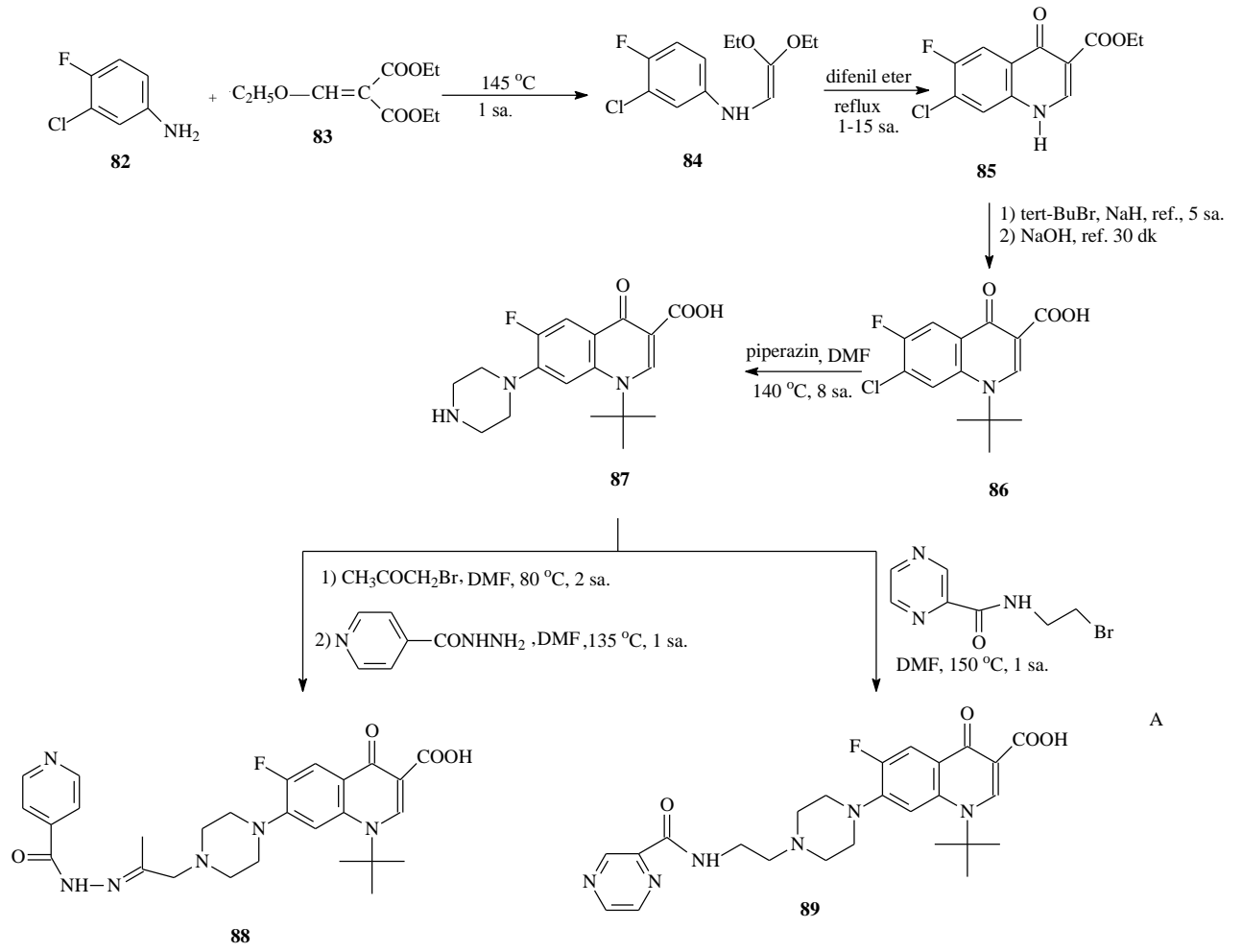


Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada, siprofloksazinin kalkon hibritleri antitumor ve antimikrobiyal aktivitelere sahip bileşikler olarak bildirilmiştir (Denklem 19) [70].

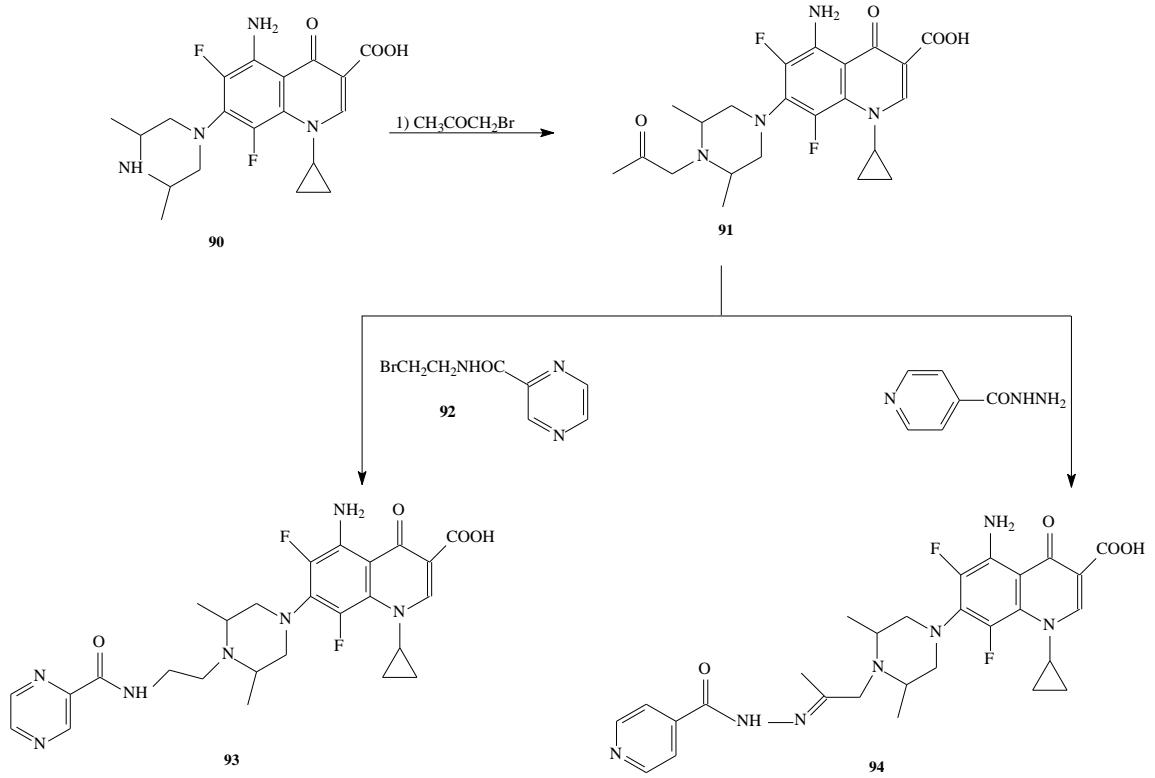


Denklem 19

Florokinolonlar ile tüberküloz tedavisi için de ümit verici sonuçlar elde edilmektedir. Örneğin, levofloksazin ve ofloksazin, tüberküloz tedavisinin primer ilaçları p-aminosalisilik asit, sikloserin ve etiyamid ile kombine edilmek suretiyle multi drug resistant micobacterium tuberculosis tedavisinde kullanılmaktadır [71]. Shindikar ve Viswanathan, yaptıkları bir çalışmada, antitüberküloz florokinolonları, 3-kloro-4-floroanilin'den başlayarak elde etmişlerdir (Denklem 20, Denklem 21) [71].

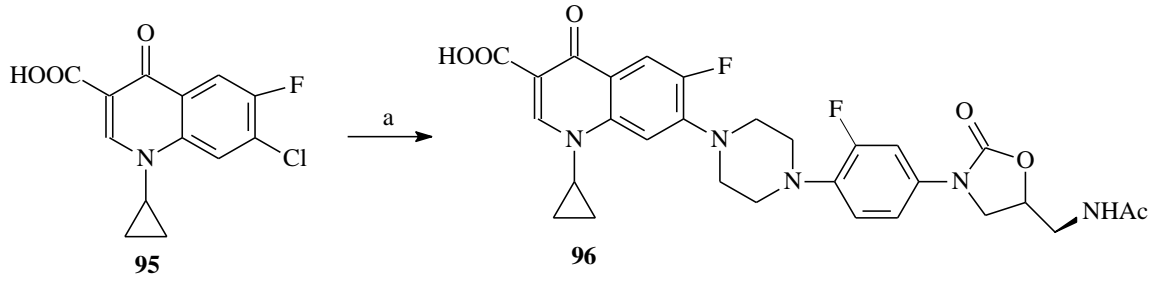


Denklem 20

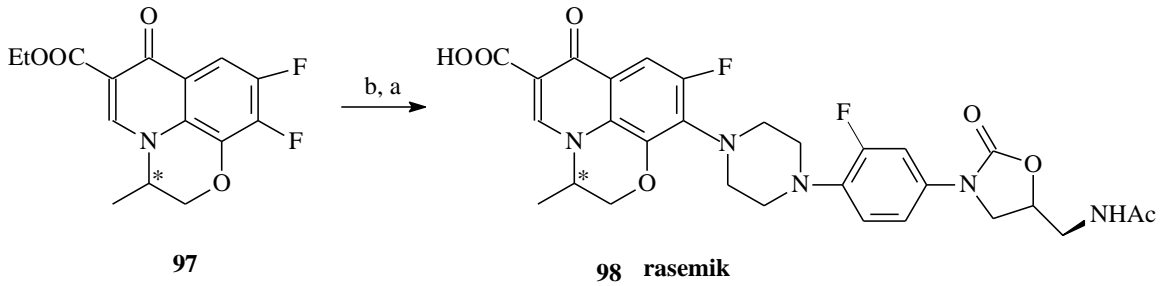


Denklem 21

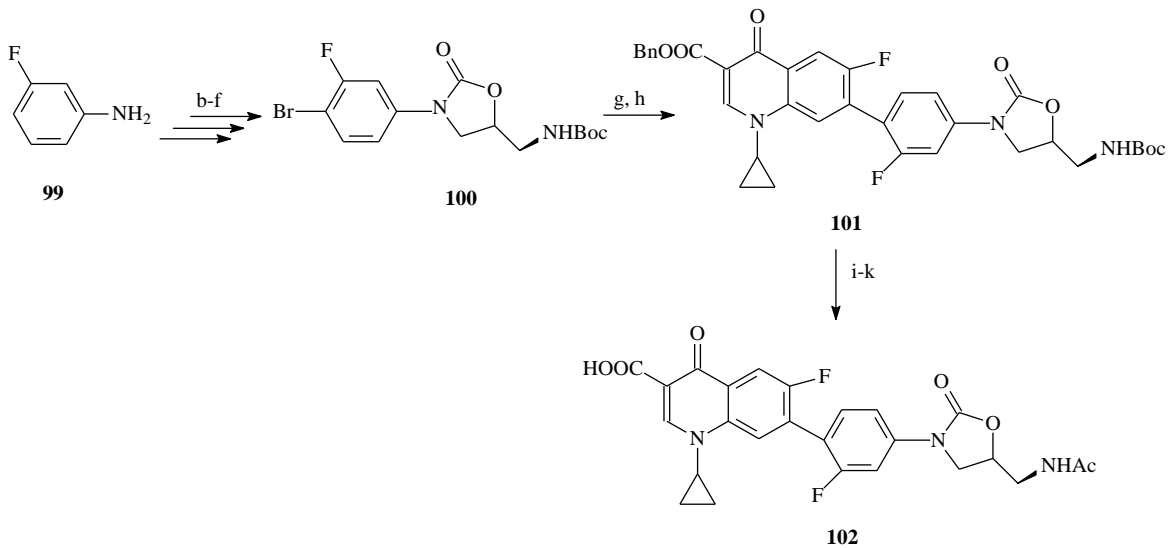
Oksazolidinonlar sentetik antibakteriyel bileşiklerin yeni bir sınıfını oluşturmaktadır. Bakteri protein sentez inhibitörü olarak bilinen bu sınıf antibakteriyellerin en bilineni, bilindiği üzere linezolidir (Zyvox) ki bu ilaç gram pozitif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak, bu ilacın etkisi gram pozitif bakteriler ile sınırlıdır. Yine bilindiği üzere giraz inhibitörü olarak bilinen florokinolonlar, gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. İkiisi Gordeev ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada florokinolonları oksazolidinonlar ile hibritleştirilmişler ve antimikrobiyal aktivite bakımından başarılı sonuçlar elde etmişlerdir (Denklem 22, Denklem 23) [72].



a: 5-(S)-asetamidometil-3-[3-floro-(4-piperazine-1-il)-fenil]oksazolidinon ve N-metilmorfolin, DMF, 110 °C
b: HCl-AcOH (aq)



Denklem 22

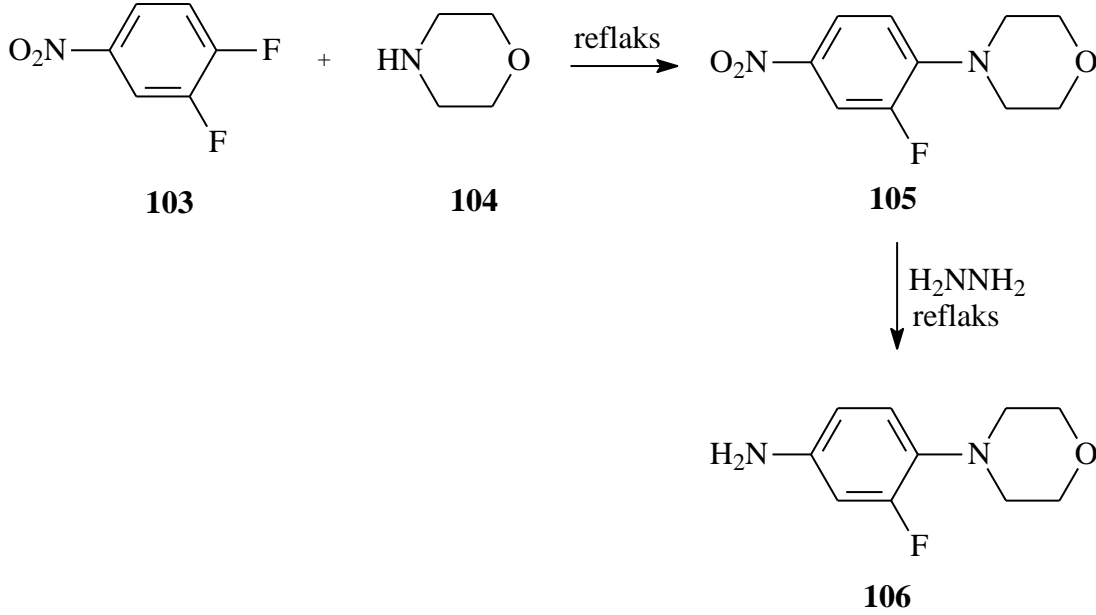


b: i. BuOCOCl, K₂CO₃, DCM, su; c: 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoin; DCM, su
d: t-C₅H₁₁OLi, THF, (S)-3-chloro-1,2-propandiol, t-BuOK, THF; e: 3-NO₂C₆H₄SO₂Cl, TEA, DCM; (f) 29% NH₄OH, MeCN, MeOH,
f: di-t-butylcarbonate; g: EtMgBr, TMEDA, THF, BuLi, hexan, B(OMe)₃, HCl; h: Pd(PPh₃)₂Cl₂, aq K₂HPO₄, 1,2-dimethoxyethane;
i: TFA, DCM; j: Ac₂O, piridin; k: 10% Pd/C, H₂, EtOH.

Denklem 23

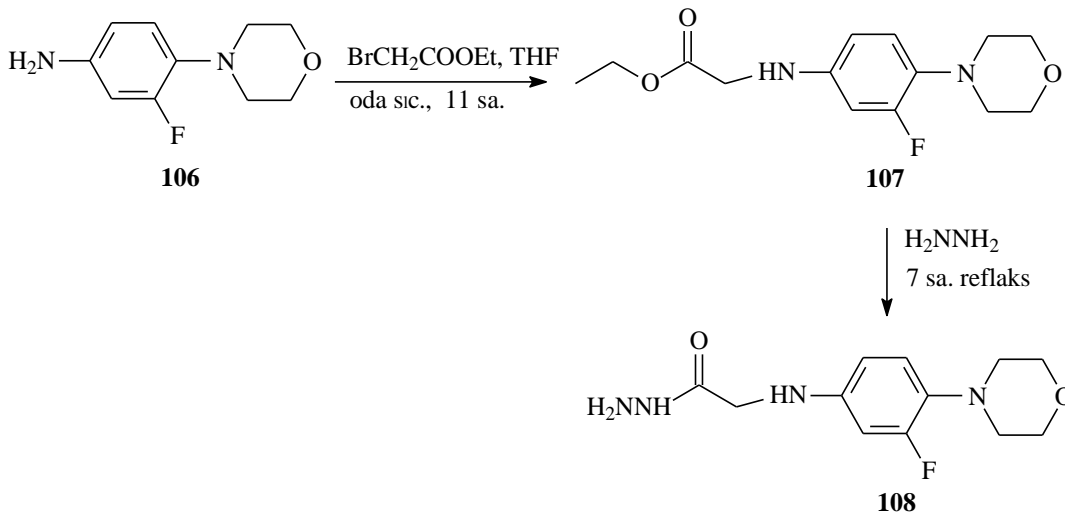
Şimdiki çalışmada ise, linezolid molekülünün bir parçası olan florofenilen morfolin-1-il grubunu, yine biyolojik aktivitesi bilinen triazol köprüsü yardımı ile florokinolon iskeleti ile hibritleştirmek ve böylece etki spektrumu daha geniş, direnç eğilimi daha az

antimikrobiyal bileşikler elde etmek amaçlanmıştır. Bu amaçla da ilk olarak morfolin'in 3,4-difloronitrobenzen ile literatürde bildirilen yönteme göre muamelesi sonucu 105 nolu nitro bileşiği elde edilmiş, ardından yine literatürde bildirilen yönteme göre karşılık gelen amin bileşiğine (106) dönüştürülmüştür (Denklem 24) [26].



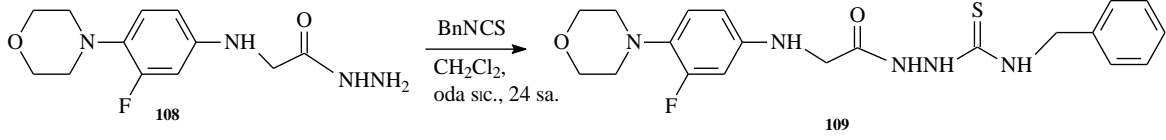
Denklem 24

107 ve 108 nolu ester ve hidrazidler ise yine bizim bildirdiğimiz yönteme göre sentez edilmiştir (Denklem 26) [26].

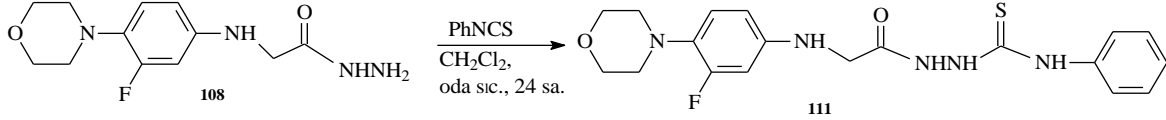
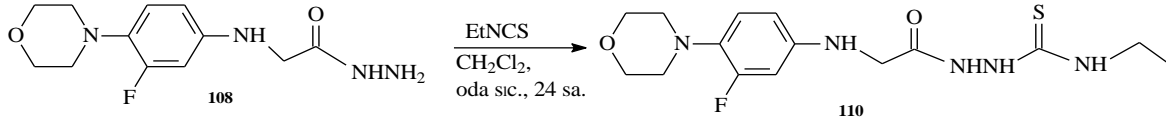


Denklem 26

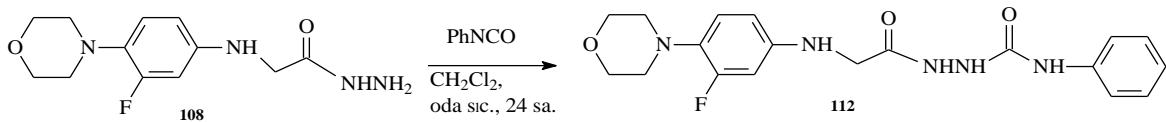
Çalışmanın orijinal olan ilk kısmında ise, 108 noluhidrazid, önemli bir ara ürün olan 2-[[[(3-floro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]asetil}-*N*-benzilhidrazinkarbotiyoamid(109) bileşiğine dönüştürülmüştür (Denklem 27).



Denklem 27 ile gösterilen reaksiyonda benzil izotiyosyanat yerine sırasıyla etil izotiyosyanat ve fenil izotiyosyanat kullanılması, karşılık gelen karbotiyoamid bileşikleri olan 110 ve 111 nolu bileşikler elde edilmiştir (Denklem 28, Denklem 29).

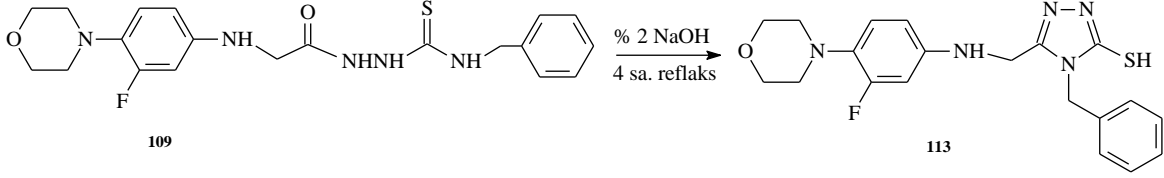


Bu çalışmada sentezlenen tek karboksamid türevi olan 112 nolu bileşik ise, 108'in fenil izosyanat ile etkileştirilmesi sonucu elde edilmiştir (Denklem 30).



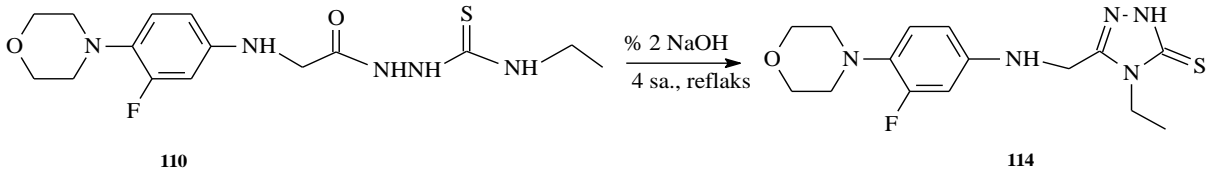
Çalışmanın ikinci aşamasında, triazol türevleri sentezlenmiştir. Bu bağlamda ilk olarak 109 nolu ara ürünün etanoldeki çözeltisi %2'lik NaOH çözeltisi ile 4 saat geri

soğutucu altında kaynatılması, 113 nolu triazol türevinin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 31).

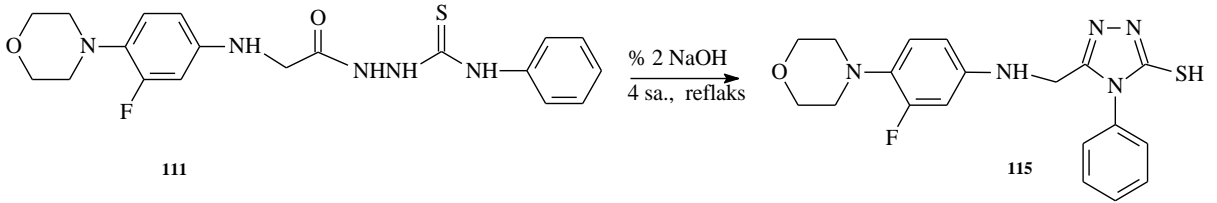


Denklem 31

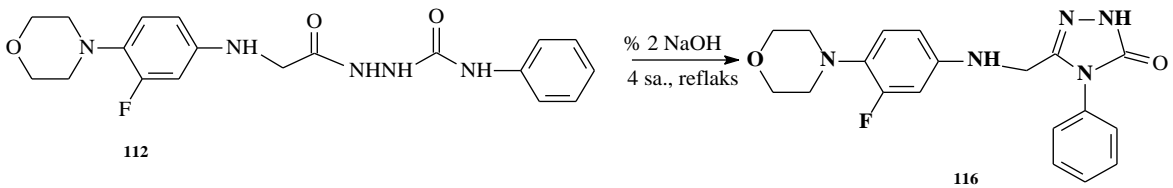
114-116 nolu triazol bileşikleri ise, sırasıyla 110 ve 111 nolu ara ürünlerin %2'lik NaOH ile muamelesi sonucu elde edilmiştir (Denklem 32, Denklem 33 ve Denklem 34).



Denklem 32

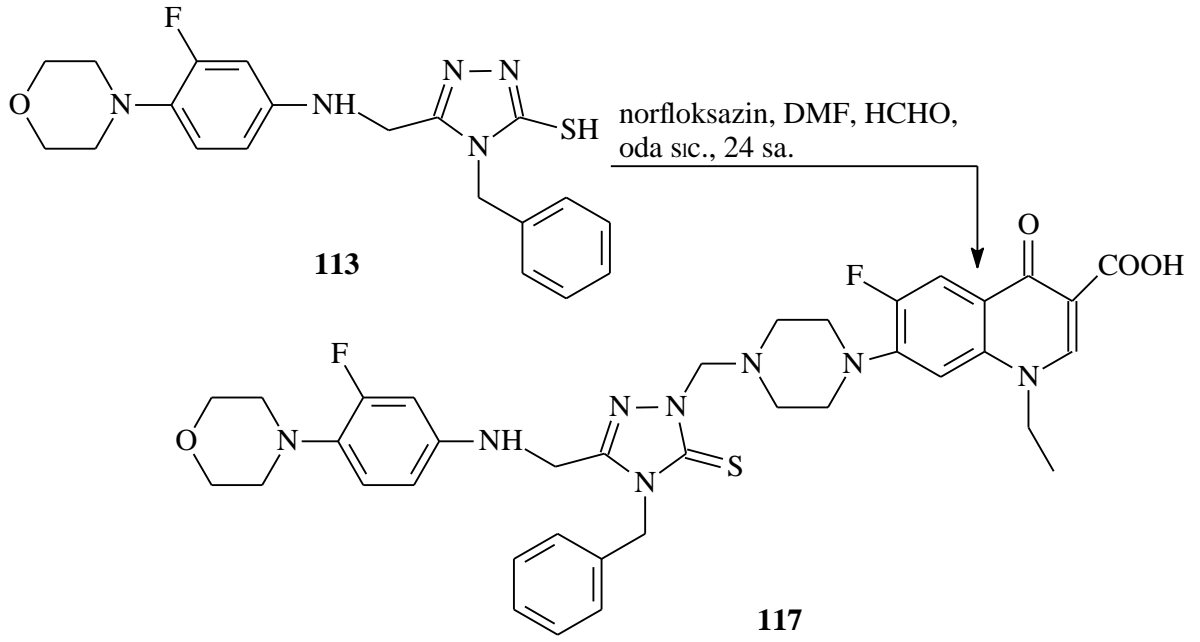


Denklem 33



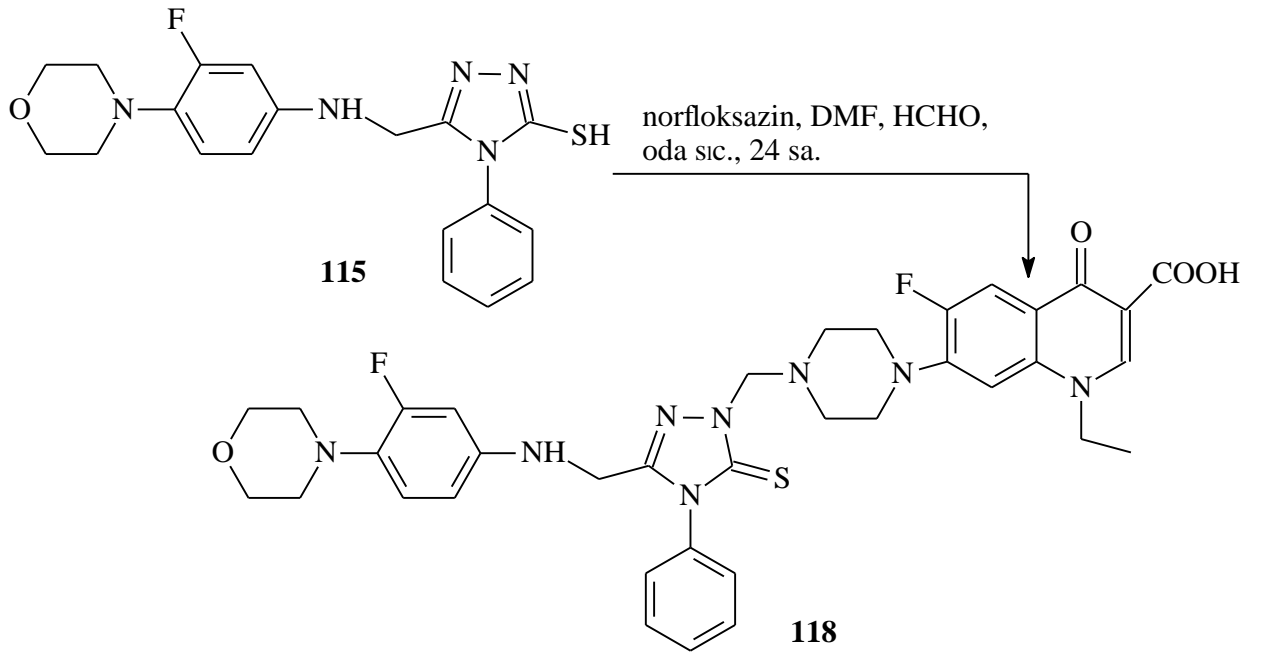
Denklem 34

Çalışmanın son aşamasında ise, florofenilmorfolin ve triazol halkalarını tek bir yapıda bulunduran ve aktif birer SH ya da NH grubu içeren 113-116 nolu bileşiklerin Mannich reaksiyonu yardımı ile florokinolon sınıfı antibiyotikler olan norfloksazin ve siprofloksazin ile hibritleşmeleri sağlanmıştır. Bu amaçla da ilk olarak 113 nolu triazol bileşiği norfloksazin ile formaldehit varlığında muamele edilmiş ve karşılık gelen hibrit molekül olan 117 nolu bileşik elde edilmiştir (Denklem 35).



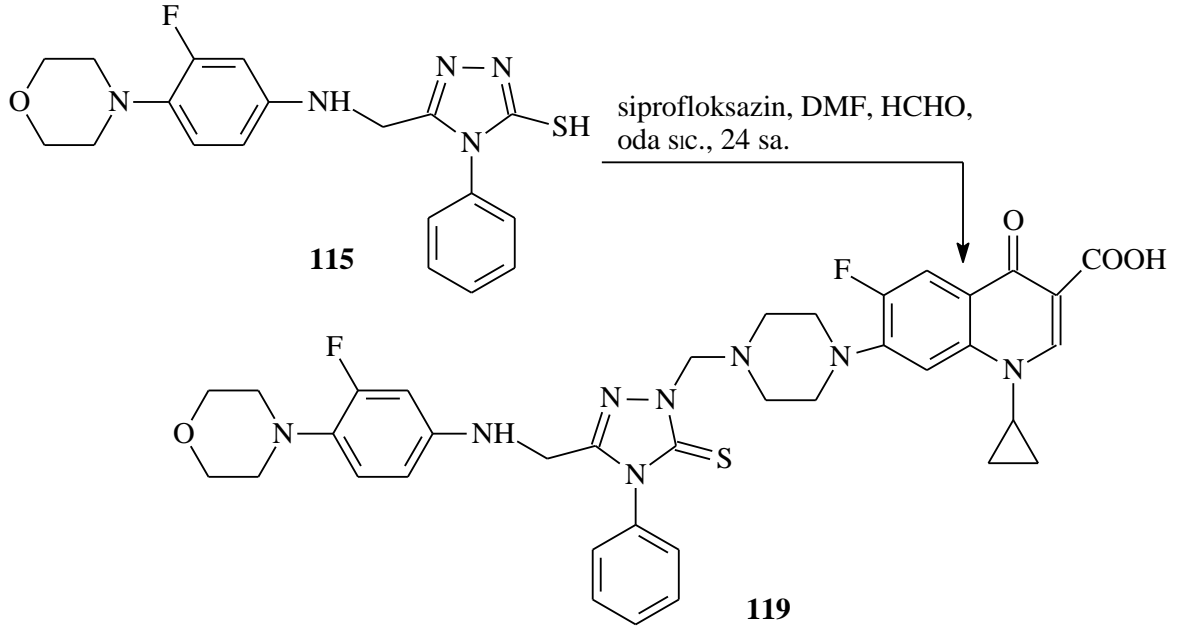
Denklem 35

115 Nolu bileşiğin de ayrı ayrı olmak üzere norfloksazin ve siprofloksazin ile formaldehit varlığında muamelesi sırasıyla 118 ve 119 nolu hibrit moleküllerin oluşuna yol açmıştır (Denklem 36).



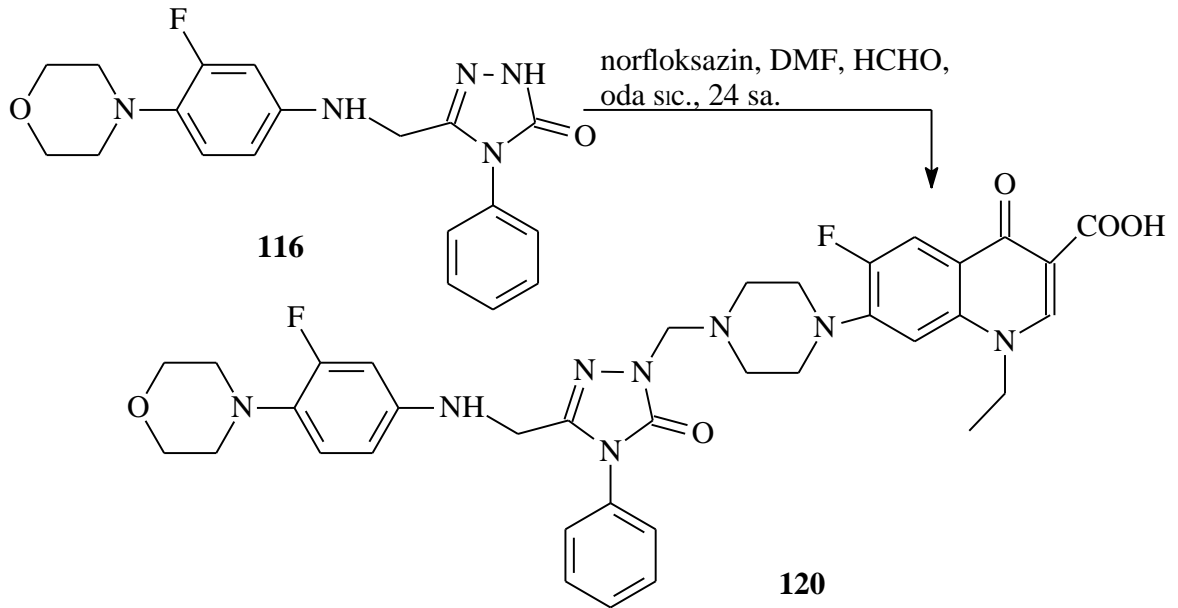
Denklem 36

Aynı reaksiyon şartlarında norfloksazin yerine siprofloksazin kullanılması ise, 119 nolu bileşiğin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 37).

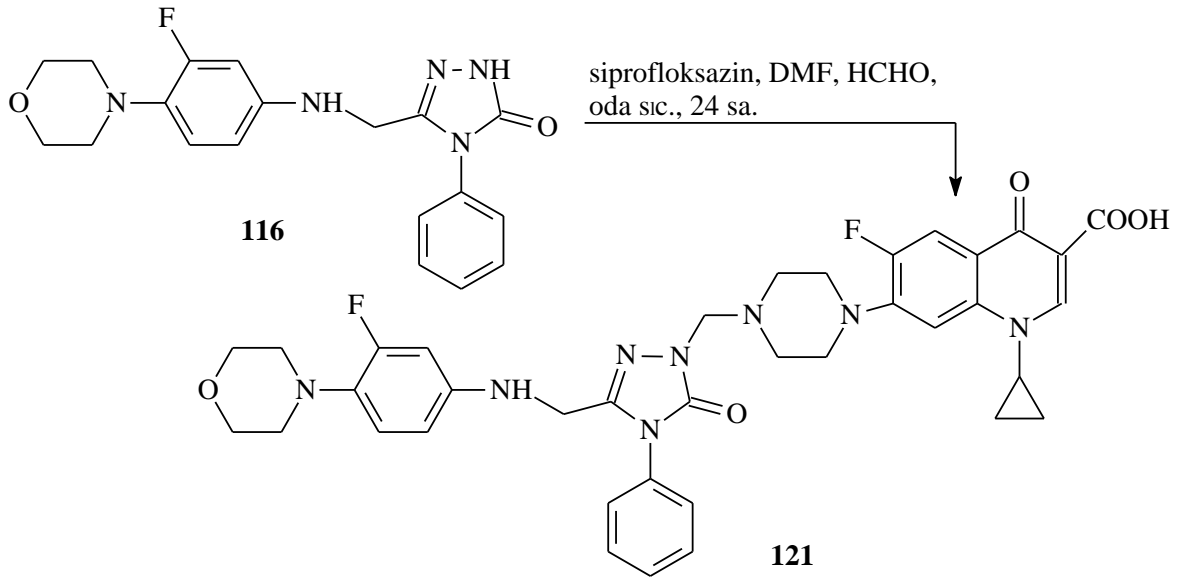


Denklem 37

Norfloksazin veya siprofloksazin iskeleti taşıyan diğer iki hibrit bileşik, 120 ve 121, 116'dan başlanarak elde edilmiştir (Denklem 38, Denklem 39).



Denklem 38



Denklem 39

2.YAPILAN ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

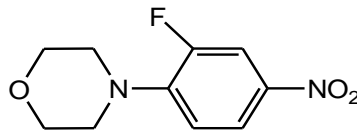
Çalışmalar sırasında kullanılan kimyasal malzemeler Fluka, Merck ve Aldrich firmalarından sağlanmış, çözücüler ise yerli ve yurt dışı kaynaklardan temin edilmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen tüm bileşiklerin erime noktaları Büchi B-540 erime noktası tayin cihazında tayin edilmiştir. İnfrared spektrumları Perkin-Elmer 1600 serisi FT-IR spektrometresinde alınmıştır. ¹H ve ¹³C NMR spektrumları Giresun Üniversitesi'nde Varian-Mercury 400 MHz spektrometresinde kaydedilmiştir. İnternal referans olarak tetrametil silan kullanılmak üzere kimyasal kayma değerleri ppm olarak verilmiş, etkileşme sabitleri Hz olarak hesaplanmıştır. Kütle spektrumları Karadeniz Teknik Üniversitesi Kimya Bölümünde Quattro LC-MS cihazında alınmıştır. Reaksiyonların yürüyüşü ince tabaka kromografisi (İTK) ile “silica gel 60 F254 aluminum sheets” ve mobil faz olarak da etil asetat-dietil eter kullanılarak kontrol edilmiş, spotların tesbiti UV ışık altında yapılmıştır. Gerçekleştirilen tüm deneysel çalışmalar KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

Sentezlenen bileşiklere ait antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesi ise Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nde, Prof. Dr. Şengül Alpay Karaoğlu tarafından gerçekleştirilmiştir.

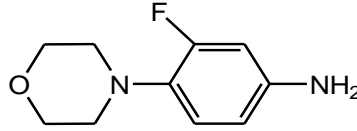
2.1. 4-(2-Floro-4-nitrofenil)morfolin (105)

Yuvarlak dipli bir balon içinde 3,4-difloronitrobenzen bileşiği (0.01 mol) üzerine morfolin (0.1mol) ilave edilerek reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 8 saat karıştırılarak kaynatıldı. Bu süre sonunda reaksiyon karışımına buzlu su ilave edildi. Çöken katı madde süzülerek alındı ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.20 g % 97, e.n. 111 °C [26].



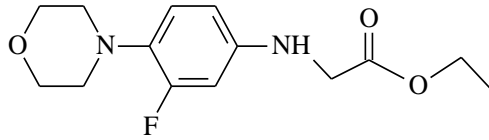
2.2. 3-Floro-4-morfolinobenzenamin (106)

Çift boyunlu bir balon içindeki 105 nolu bileşiğin (2.26 g, 0.01 mol) mutlak butanoldeki çözeltisine Pd/C (0.001 mol) katalizörü ilave edildi ve reaksiyon karışımı yağ banyosu üzerinde 120°C ye ısıtıldı. Balon içeriği kaynamaya başladıktan sonra hidrazin hidrat (2.42 mL, 0.01 mol) ilavesi yapıldı ve reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 6 saat kaynatıldı (Reaksiyon süresi İTK ile belirlendi). Pd/C katalizör süzülerek ortamdan uzaklaştırıldı. Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırılması ile çöken beyaz katı, süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.66 g, % 85, e.n. 119 °C [26].



2.3. Etil 2-(3-Floro-4-morfolinofenilamino)asetat (107)

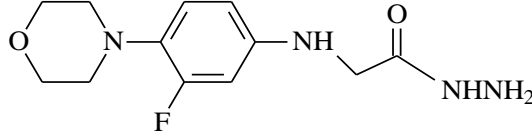
Ekivalent miktarda trietilamin (1.40 mL, 0.01 mol) içeren 0°C'ye soğutulmuş 106 nolu aminin (1.96 g, 0.01 mol) THF içindeki çözeltisine etil bromoasetat (1.13 mL, 0.01 mol) damla damla ilave edildi. Damlatma tamamlandıktan sonra sıcaklık oda sıcaklığına yükseltildi ve karışım bu sıcaklıkta 11 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda çöken trietilamonyum tuzu süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen yağimsı ürün üzerine *n*-bütilasetat: eter (1:2) karışımı ilave edilip soğukta bekletildi. Ele geçen katı ürün etil asetat: petrol eteri (1:2) karışımdan kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.94 g, % 69, e.n. 85°C [26].



2.4. 2-(3-Floro-4-(morfolinofenilamino)asetohidrazid (108)

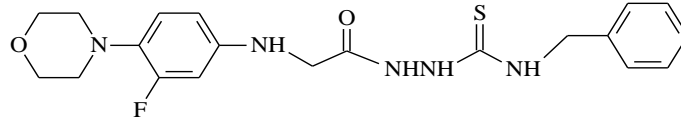
Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 107 nolu bileşiğin (2.82 g, 0.01 mol) mutlak etanol içindeki çözeltisine hidrazin hidrat (1.23 mL, 0.025 mol) ilave edilerek reaksiyon geri soğutucu altında 7 saat kaynatıldı. Karışımın bir gece buzlukta bekletilmesi ile çöken

beyaz katı süzülerek alındı ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 1.87 g, % 70, e.n. 181-182°C [26].



2.5. 2-[[[(3-Floro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]asetil]-N-benzilhidrazinkarbotiyamid (109)

Yuvarlak dipli balon içindeki 108 nolu bileşiğin (2.68 g, 0.01 mol) mutlak diklorometan içindeki çözeltisine benzil izotiyosiyanat (1.74 mL, 0.02 mol) damla damla ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda çöken katı madde süzülerek alındı ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3,87 g % 93, e.n. 172-173°C.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3263 (2NH), 3188 (2NH), 1667 (C=O), 1220 (C=S), 697 (monosubstitue aromatik halka)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.99 (4H, s, 2CH₂), 3.37 (2H,s,CH₂), 3.77 (4H,s,2CH₂), 4.74 (2H,d, $J=4.0$ Hz, CH₂), 6.98-7.27 (2H,m,arH), 7.29-7.42 (6H, m, arH), 8.18 (2H, s, 2NH), 9.59 (2H,s, 2NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 47.92 (CH₂), 50.04 (CH₂), 51.41 (2CH₂), 66.92 (2CH₂), arC: [112.82 (CH), 119.57 (CH), 120.49 (CH), 127.60 (CH), 128 (2CH), 129.00 (2CH), 134.56 ve 137.04 (C, d, $J_{\text{C-F}}=11.0$ Hz), 139.72 (C), 153.32 (2C)], 156.57 (C=O), 181.48 (C=S).

EI MS m/z (%): 253.17 (100), 346.27 (73), 131.35 (53), 131.72 (37), 368.36 (30), 255.04 (29), 239.09 (23), 459.39 (18).

IR Spekturumu, Ek Şekil 1

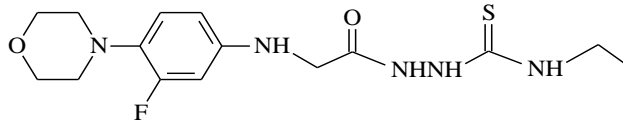
^1H NMR Spekturum, Ek Şekil 2

^{13}C NMR Spekturumu (APT), Ek Şekil 3

EI MS m/z (%), Ek Şekil 4

2.6. *N*-Etil-2-[[*(3*-floro-4-morfolin-4-il-fenil)amino]asetil]hidrazinkarbotiyoamid (110)

Yuvarlak dipli balon içindeki 108 nolu bileşiğin (2.68 g, 0.01 mol) mutlak diklorometan içindeki çözeltisine etilizotiyosiyanat (1.74 mL, 0.02 mol) damla damla ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda çöken katı madde süzülerek alındı ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.84 g, % 80, e.n. 175-176°C.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3151 (4NH), 1251 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.07 (3H, t, $J=9.6$ Hz, CH_3), 2.95 (4H, d, $J=6.0$ Hz, 2 CH_2), 3.43 (4H, m, 2 CH_2), 3.73 (4H, d, $J=6.0$ Hz, 2 CH_2), 6.95-7.05 (2H, m, arH), 7.30-7.31 (1H, d, $J=4.0$ Hz, arH), 9.15 (2H, brs, 2NH), 9.39 (2H, brs, 2NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.89 (CH_3), 51.41 (3 CH_2), 66.90 (3 CH_2), arC: [120.22 (2CH), 121.80 (CH), 136.92 (C), 138.60 (C), 153.32 (C)], 156.54 (C=O), 180.70 (C=S).

EI MS m/z (%): 116.98 (100), 277.17 (31), 279.25 (25), 228.05 (21), 237.11 (15), 378.36 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 12).

IR Spekturumu, Ek Şekil 5

^1H NMR Spekturum, Ek Şekil 6

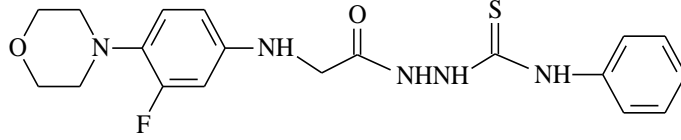
^{13}C NMR Spekturumu(APT), Ek Şekil 7

EI MS m/z (%), Ek Şekil 8

2.7. 2-[[*(3*-floro-4-morfolin-4-il-fenil)amino]asetil]-*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid (111)

Yuvarlak dipli balon içindeki 108 nolu bileşiğin (2.68 g, 0.01 mol) mutlak diklorometan içindeki çözeltisine fenil izotiyosiyanat (2.39 mL, 0.02 mol) damla damla ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda çöken katı

madde süzülerek alındı ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.66 g , % 91, e.n. 148-149°C.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3138 (2NH), 3086 (2NH), 1715 (C=O), 1253 (C=S), 693 (monosubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.97 (4H, s, 2CH₂), 3.35 (2H, s, CH₂), 3.74 (4H, s, 2CH₂), 6.99 (1H, t, $J = 12.0\text{Hz}$, arH), 7.10-7.15 (2H, m, arH), 7.30-7.47 (5H, m, ar H), 9.77 (4H, d, $J = 8.0$ Hz, 4NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 51.40 (2CH₂), 66.91 (3CH₂), arC: [112.67 (CH), 112.99 (CH), 119.314 (CH), 120.75 (CH), 124.40 (CH), 124.75 (CH), 125.25 (CH), 129.19 (CH), 134.97 (C) 137.23 ve 137.11 (C, d, $J_{\text{C-F}} = 12.0$ Hz), 140.08 (C), 153.19 (C)], 156.19 (C=O), 180.25 (C=S).

EI MS m/z (%): 360.42 (100), 360.61 (78), 309.61 (21), 533.43 (17).

IR Spekturumu, Ek Şekil 9

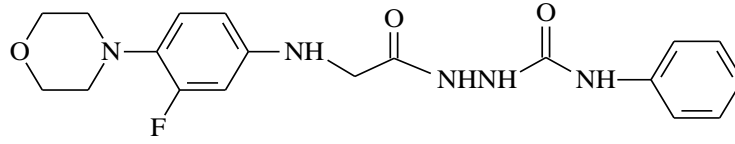
^1H NMR Spekturumu, Ek Şekil 10

^{13}C NMR Spekturumu(APT), Ek Şekil 11

EI MS m/z (%), Ek Şekil 12

2.8. 2-[[[3-(4-fluorophenyl)morpholin-4-yl]amino]asetil]-N- fenilhidrazin karboksamid (112)

Yuvarlak dipli balon içindeki 108 nolu bileşiğin (2.68 g, 0.01 mol) mutlak diklorometan içindeki çözeltisine fenil izosiyanat (2.16 mL, 0.02 mol) damla damla ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda çöken katı madde süzülerek alındı ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.56 g, % 92, e.n. 190-191°C.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3329 (2NH), 3291(2NH), 1713 (C=O), 1670 (C=O), 693 (monosubstitue aromatik halka).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.85 (2H, s, CH_2), 2.94 (2H, s, CH_2), 3.37 (4H, t, $J=4.0$ Hz, 2CH_2), 4.45 (2H, s, CH_2), 6.98-7.28 (2H, m, arH), 7.29-7.33 (3H, m, arH), 7.44-7.49 (3H, m, arH), 8.68 (4H, d, $J=12.0$ Hz, 4NH).

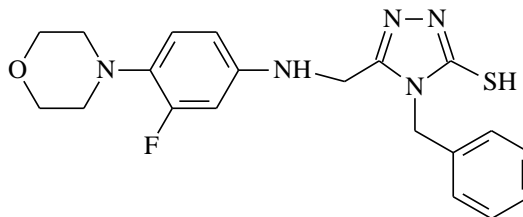
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 45.47 (CH_2), 51.38 (CH_2), 51.40 (CH_2), 60.56 (CH_2), 66.70 (CH_2), arC: [107.21 (CH), 114.71 (CH), 118.64 (CH), 119.82 (CH), 119.86 (CH), 122.37 (CH), 122.76 (CH), 129.24 (CH), 135.59 (C), 139.96 ve 139.65 (C, d, $J_{\text{C-F}}=31.0$ Hz,) 145.62 (C), 152.95 (C)], 155.71 (C=O), 170.67 (C=O).

EI MS m/z (%): 320.24 (100), 196.17 (53), 388.38 ($[\text{M}+1]^+$, 48), 410.28 (43), 385.31 (41), 208.18 (37), 276.19 (21).

IR Spekturumu,	Ek Şekil 13
^1H NMR Spekturum,	Ek Şekil 14
^{13}C NMR Spekturumu(APT),	Ek Şekil 15
EI MS m/z (%),	Ek Şekil 16

2.9. 4-Benzil-5-[[3-floro-4-morfolin-4-ilfenil]amino]metil}-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (113)

Yuvarlak dipli bir balon içindeki 109 nolu bileşiğe (4.03 g, 0.01 mol) % 2'lik NaOH (100 mL) çözeltisi ilave edilerek 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda oda sıcaklığına soğutulan karışımın %37'lik HCl ile pH 4 olacak şekilde asitlendirilmesi ile çöken katı süzüldü ve etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.88 g, % 72, e.n. 128-129°C.



FT-IR(ν_{\max} , cm^{-1}): 31087(NH), 3034 (Aromatik CH), 2823 (SH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.82 (2H, s, CH_2), 2.90 (2H, s, CH_2), 3.69 (4H, s, 2CH_2), 4.29 (2H, s, CH_2), 5.31 (2H, s, CH_2), 6.80 (1H, s, arH), 7.27 (1H, s, arH), 7.28 (1H, s, arH), 7.30-7.34 (5H, m, arH), 8.24 (1H, s, NH), 13.79 (1H, s, SH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 50.03 (CH_2), 51.43 (CH_2), 51.96 (2CH_2), 66.79 (2CH_2), arC: [101.08 ve 101.32 ($\text{CH}, d, J=24.0$ Hz), 107.13 ve 106.88 ($\text{CH}, d, J=25.0$ Hz), 108.50 (CH), 118.62 ve 118.27 ($\text{CH}, d, J=35.0$ Hz), 128.53 (CH), 128.58 (CH), 129.09 (CH), 129.21 (CH), 133.32 (C), 145.01 ve 144.90 (C, $d, J_{C-F}=11.0$ Hz), 153.05 (C), 155.40 (C)], 157.81 (triazol C-3), 168.65 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): 360.66 (100), 360.41 (88), 368.23 (50), 438.37 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 47), 418.31 ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 31), 401.39 ($[\text{M}+1]^+$, 25).

IR Spekturumu, Ek Şekil 17

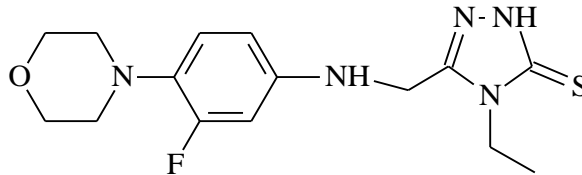
^1H NMR Spekturum, Ek Şekil 18

^{13}C NMR Spekturumu(APT), Ek Şekil 19

EI MS m/z (%), Ek Şekil 20

2.10. 4-Etil-5-[[[3-floro-4-morfolin-4-il-fenil)amino]metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (114)

Yuvarlak dipli bir balon içindeki 110 nolu bileşiğe (3.55 g, 0.01 mol) % 2'lik NaOH çözeltisi (100 mL) ilave edilerek 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda karışım oda sıcaklığına soğutulup % 37'lik HCl ile pH 4 olacak şekilde asitlendirildi. Elde edilen katı madde süzüldü ve etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.29 g, % 68, e.n. 198-199°C.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3404 (NH), 3347 (NH), 3016 (Aromatik CH), 1251 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.09 (3H, t, $J=9.2$ Hz, CH_3), 2.96 (4H,d, $J=5.6$ Hz, 2 CH_2), 3.45 (4H, brs, 2 CH_2), 3.73 (4H, d, $J=6.0$ Hz, 2 CH_2), 7.01 (2H, m, arH), 7.29-7.35 (1H, m, arH), 7.76 (1H, brs, NH), 9.44 (1H, brs, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.91 (CH_3), 51.44 (3 CH_2), 66.93 (3 CH_2), arC: [120.22 (CH), 121.20 (CH), 134.88 (CH), 136.90 (2C), 154.80 (C)], 156.57 (triazol C-3), 180.73 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): 360.44 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100), 284.21 (34), 361.45 (26), 323.21 (25), 353.40 (15).

IR Spekturumu, Ek Şekil 21

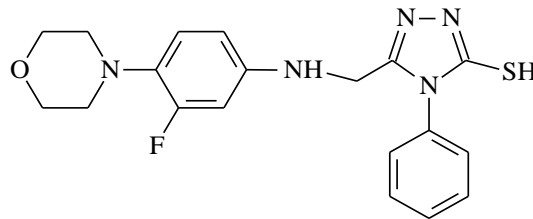
^1H NMR Spekturum, Ek Şekil 22

^{13}C NMR Spekturumu(APT), Ek Şekil 23

EI MS m/z (%), Ek Şekil 24

2.11. 5-[[3-Floro-4-morfolin-4-ilfenil]amino]metil]-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (115)

Yuvarlak dipli bir balon içindeki 111 nolu bileşiğe (4.03 g, 0.01 mol) %2'lik NaOH (100 mL) çözeltisi ilave edildi ve karışım 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda karışım oda sıcaklığına soğutulup %37'lik HCl ile pH 4 olacak şekilde asitlendirildi. Elde edilen katı madde süzüldü ve etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.34 g,% 60, e.n. 120-122°C.



FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3288 (NH), 3055 (Aromatik CH), 2854 (SH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.06 (4H, s, 2 CH_2), 3.76 (2H, s, CH_2), 4.03-4.10 (4H, m, 2 CH_2), 7.40-7.41 (2H, d, $J=4.0$ Hz, arH), 7.53-7.55 (3H, m, arH), 7.55-7.57 (3H, m, arH), 8.37 (1H, s, NH), 13.88 (1H, s, SH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 43.19 (CH_2), 50.47 (CH_2), 51.79 (CH_2), 63.67 (CH_2), 66.95 (CH_2), arC: [118.74 (CH), 121.72 (CH), 122.16 (2CH), 129.66 (CH), 130.18 (CH),

130.45 (2CH), 141.90 (C) 146.32 (C), 150.73 (C), 151.43 (C)], 161.79 (triazol C-3), 174.02 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): 239.21 (100), 160.07 (71), 237.21 (37), 149.05 (30), 107.26 (28), 279.32 (25), 133.16 (21), 403.52 ([M+H₂O]⁺, 10).

IR Spekturumu, Ek Şekil 25

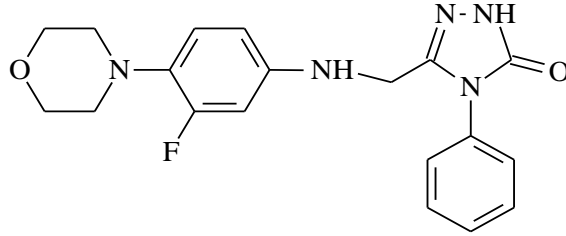
¹H NMR Spekturum, Ek Şekil 26

¹³C NMR Spekturumu(APT), Ek Şekil 27

EI MS m/z(%), Ek Şekil 28

2.12. 5-[[3-Floro-4-morfolin-4-ilfenil]amino]metil}-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (116)

Yuvarlak dipli bir balon içindeki 112 nolu bileşiğe (3.87 g, 0.01 mol) %2'lik NaOH çözeltisi (100 mL) ilave edilerek 4 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu sürenin sonunda karışım oda sıcaklığına soğutulup %37'lik HCl ile pH 4 olacak şekilde asitlendirildi. Elde edilen katı madde süzüldü ve etilasetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.25 g,% 61, e.n. 148-149°C.



FT-IR(ν_{\max} , cm⁻¹): 3328 (NH), 3289 (NH), 1645 (C=O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.09 (2H, s, CH₂), 2.93 (4H, t, *J*= 4.0 Hz, 2CH₂), 3.73 (4H, t, *J*=4.0 Hz, 2CH₂), 6.96-6.98 (3H, m, arH), 7.27-7.29 (2H, m, arH), 7.44-7.47 (3H, m, arH), 8.92(1H, s, NH), 8.99(1H, s, NH).

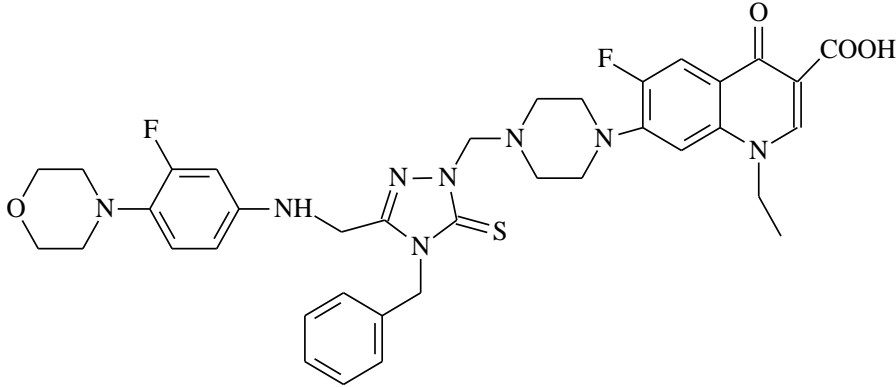
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 51.75 (CH₂), 60.85 (2CH₂), 66.96 (2CH₂), arC: [107.12 (CH), 107.46 (CH), 114.87 (CH), 118.91 (CH), 120.22 (CH), 122.58 (CH), 123.03 (CH), 129.47 (CH), 136.14 (C), 139.98 (C), 140.41 (C), 154.00 ve 153.29 (C, d, *J*_{C-F}=71.0 Hz)], 154.30 (triazol C-3), 157.22 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): 338.39 (100), 339.39 (21), 360.60 (12).

IR Spekturumu,	Ek Şekil 29
¹ H NMR Spekturum,	Ek Şekil 30
¹³ C NMR Spekturumu(APT)	Ek Şekil 31
EI MS m/z(%),	Ek Şekil 32

2.13. 1-Etil-6-floro-7-{4-[(3-[(3-floro-4-morfolinfenil)amino]metil]-5-okso-4-benzil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (117)

Norfloksazin (3.19 g, 0.01 mol) 'in DMF'deki çözeltisi %37'lik formaldehit (1.55 mL, 0.05 mol) varlığında 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 113 nolu triazol bileşiği (3.99 g, 0.01 mol) ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Balon içeriğinin buzla suya dökülmesiyle çöken katı süzüldü ve dimetilsülfoksit/su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 5.11 g, % 70, e.n. > 260.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3335 (OH), 3159 (NH), 3063 (Aromatik CH), 1709 (C=O), 1627 (C=O), 1253 (C=S).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.44 (3H, s, CH₃), 2.72(4H, s, 2CH₂), 2.90 (2H, s, CH₂), 3.23 (6H, s, 3CH₂), 3.37 (4H, s, 2CH₂), 3.74 (4H, s, 2CH₂), 4.73 (2H, s, CH₂), 4.74 (2H, s, CH₂), 6.90-6.94 (1H, m, arH), 6.98 (1H, s, arH), 7.01-7.18 (2H, m, arH), 7.20-7.90 (4H, m, arH), 7.94 (2H, s, arH), 8.93 (1H, s, CH), 9.46 (1H, s, NH), 15.26 (1H, s, OH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 14.81 (CH₃), 47.64 (2CH₂), 49.54 (CH₂), 50.00 (2CH₂), 50.03 (CH₂), 51.12 (2CH₂), 51.15 (CH₂), 66.65 (2CH₂), 66.72 (CH₂), arC: [106.39 (CH), 111.51 (CH), 119.30 (CH), 127.18 ve 127.33 (CH, d, *J*=15.0 Hz), 127.57 (2CH), 128.87 (2CH), 129.72 (2CH), 134.44 (C), 136.85 (2C), 137.68 (2C), 139.43 (C),

146.01 (C), 153.50 ve 154.52 (C, d, $J_{C-F}=15.0$ Hz)], 107.56 (C), 148.98 (kinolon CH), 156.15 (triazol C-3), 166.59 (triazol C-5), 176.63 (C=O), 181.25 (C=O).

EI MS m/z (%): 639.36 (100), 640.36 (37), 763.15 (34), 731.26 ($[M+1]^+$, 21), 715.32 (18), 651.29 (15), 687.38 (12).

IR Spekturumu, Ek Şekil 33

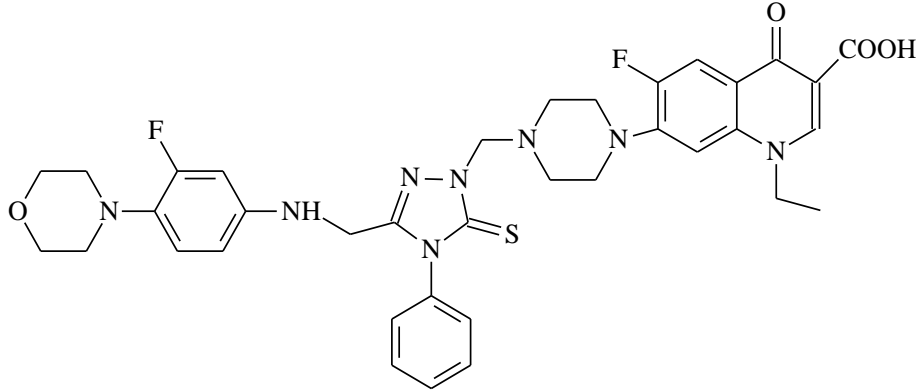
^1H NMR Spekturum, Ek Şekil 34

^{13}C NMR Spekturumu(APT), Ek Şekil 35

EI MS m/z(%), Ek Şekil 36

2.14. 1-Etil-6-floro-7-{4-[(3-[(3-floro-4-morfolinfenil)amino]metil]-4-fenil-5-tiokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (118)

Norfloksazin (3.19 g, 0.01mol)'in DMF'deki çözeltisi % 37'lik formaldehit (1.55 mL, 0.05 mol) varlığında oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldıktan sonar 115 nolu triazol bileşiği (3.85 g, 0,01 mol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Balon içeriğinin buzlu suya dökülmesiyle çöken katı süzüldü ve dimetilsülfoksit/su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 4,84 g, % 67 e.n. 121-122 °C.



FT-IR(ν_{\max} , cm^{-1}): 3275 (OH), 3060 (NH), 1708 (C=O) , 1656 (C=O), 1253 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.43 (3H, s, CH_3), 2.74 (4H, s, 2CH_2), 2.89-3.04 (6H, m, 3CH_2), 3.08-3.57 (6H, m, $3\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 3.73 (2H, s, CH_2), 4.15 (2H, s, CH_2), 4.57 (2H, s, CH_2), 6.95-7.45 (6H, m, arH), 7.54-7.90 (3H, m, arH), 7.95 (1H, s, arH), 8.62 (1H, s, CH), 9.78 (1H, s, NH), 15.28 (1H, s, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.79 (CH₃), 48.30 (2CH₂), 49.55 (CH₂), 49.97 (2CH₂), 51.14 (2CH₂), 51.38 (CH₂), 66.65 (2CH₂), 66.71 (CH₂), arC: [106.30 (CH), 111.48 ve 111.71 (CH, d, $J=23.0$ Hz), 114.65 (CH), 117.25 (CH), 118.49 ve 118.69 (CH, d, $J=20.0$ Hz), 119.72 (CH), 121.46 ve 121.88 (CH, d, $J=42.0$ Hz), 125.74 (CH), 128.51 (CH), 129.21 ve 129.40 (CH, d, $J=19.0$ Hz), 133.40 (C), 137.63 (2C), 139.77 (2C), 141.39 ve 141.66 (C, d, $J_{C-F}=47.0$ Hz), 145.97 (C), 152.12 ve 152.93 (C, d, $J_{C-F}=81.0$ Hz)], 107.55 (C), 148.86 (kinolon CH), 156.14 (triazol C-3), 166.57 (triazol C-5), 176.59 (C=O), 181.76 (C=O).

EI MS m/z (%): 386.38 (100), 364.34 (75), 346.39 (62), 276.40 (56), 632.33 (59), 717.26 ([M+1]⁺, 9).

IR Spekturumu, Ek Şekil 37

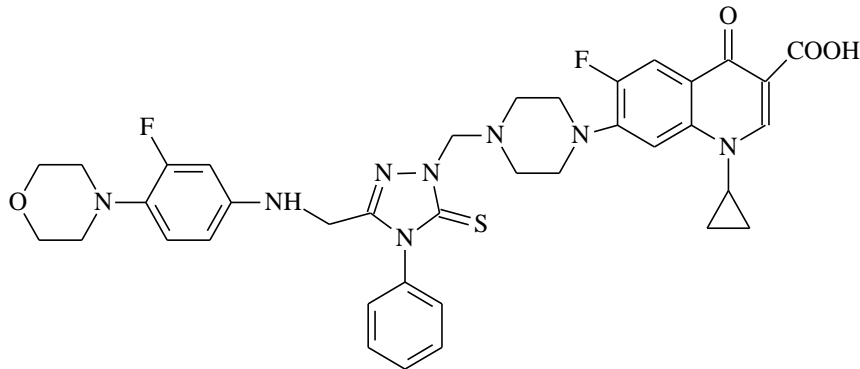
^1H NMR Spekturum, Ek Şekil 38

^{13}C NMR Spekturumu(APT), Ek Şekil 39

EI MS m/z(%), Ek Şekil 40

2.15. 1-Siklopropil-6-floro-7-{4-[(3-[(3-floro-4-morfolinfenil)amino]metil]-4-fenil-5-tio-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidro-kinolin-3-karboksilik asit (119)

Yuvarlak dipli bir bolan içerisinde siprofloksazin (3.31 g, 0.01 mol)'in DMF'deki çözeltisi % 37'lik formaldehit (1.55 mL, 0.05 mol) varlığında oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldı. Üzerine 115 nolu triazol (3.85 g, 0.01 mol) bileşik ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Balon içeriğinin buzlu suya dökülmesiyle çöken katı süzülüp kurutuldu ve dimetilsülfoksit/su (1:1) karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 4.45 g, % 63, e.n.126-128°C.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3262 (OH), 3063 (NH), 1719 (C=O), 1664 (C=O), 1254 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.20 (2H, d, $J=20.0$ Hz, CH_2), 1.32(2H, s, CH_2), 2.89 (2H, s, CH_2), 2.93-3.05 (4H, m, 2CH_2), 3.34 (10H, s, $5\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 3.74(4H, s, 2CH_2), 4.18 (1H, s, CH), 7.13-7.35 (4H, m, arH), 7.45-7.56 (5H, m, arH), 7.95 (1H, s, arH), 8.66 (1H, s, CH), 9.77 (1H, s, NH), 15.21 (1H, s, OH).

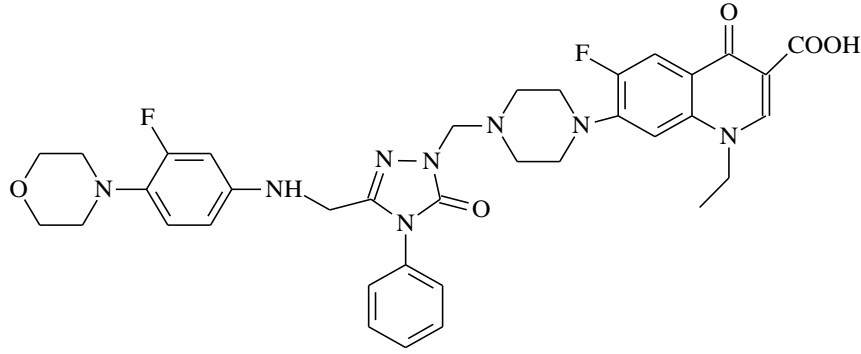
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.04 (2CH_2), 36.33 (CH), 49.95 (2CH_2), 51.15 (2CH_2), 51.39 (2CH_2), 51.41 (CH_2), 66.66 (2CH_2), 66.71 (CH_2), arC: [106.99 (CH), 111.28 ve 111.51 (CH, d, $J=23.0$ Hz), 112.41 ve 112.65 (CH, d, $J=24.0$ Hz), 117.25. (CH), 118.51 ve 118.71 (CH, d, $J=20.0$ Hz), 119.81 ve 119.85 (CH, d, $J=4.0$ Hz), 120.40 ve 120.43 (CH, d, $J=3.0$ Hz), 124.16 ve 124.96 (CH, d, $J=80.0$ Hz), 128.53 ve 128.90 (CH, d, $J=37.0$ Hz), 129.22 ve 129.41 (CH, d, $J=19.0$ Hz), 134.61 (C), 134.71 (C), 136.84 (2C), 139.67 ve 139.84 (C, d, $J_{C-F}=17.0$ Hz), 140.06 ve 141.66 (C, d, $J_{C-F}=60.0$ Hz), 145.69 (C), 153.34 ve 154.71 (C, d, $J_{C-F}=137.0$ Hz)], 107.23 (C), 148.45 (kinolon CH), 155.77 (triazol C-3), 166.39 (triazol C-5), 176.83 (C=O), 180.00 (C=O).

EI MS m/z (%): 332.33 (100), 398.31 (93), 288.32 (87), 376.40 (75), 644.32 (34), 729.32 ($[\text{M}+1]^+$, 9).

IR Spekturumu	Ek Şekil 41
^1H NMR Spekturum	Ek Şekil 42
^{13}C NMR Spekturumu(APT),	Ek Şekil 43
EI MS m/z (%),	Ek Şekil 44

2.16 1-Etil-6-floro-7-{4-[(3-[(3-floro-4-morfolinfenil)amino]metil}-5-okso-4-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbosilik asit (120)

Yuvarlak dipli bir bolan içerisine norfloksazin (3.19 g ,0.01 mol) DMF'deki çözeltisi % 37'lik formaldehit (1.55 mL, 0.05 mol) varlığında oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldıktan sonra 116 nolu triazol bileşiinden (3.69 g , 0.01 mol) ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Balon içeriğini buzlu suya dökülmesiyle çöken katı süzüldü, kurutuldu ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 5.25 g, % 75, e.n. 200-202°C.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3323 (OH), 3291 (NH), 3055 (Aromatik CH), 1726 (C=O), 1709 (C=O), 1646 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.43 (3H, t, $J=8.0$ Hz, CH_3), 2.72 (4H, d, $J=16.0$ Hz, 2 CH_2), 2.91 (4H, d, $J=16.0$ Hz, 2 CH_2), 3.08 (2H, s, CH_2), 3.34 (6H, s, 3 CH_2 + H_2O), 4.15 (4H, s, 2 CH_2), 4.58 (2H, s, CH_2), 6.97 (2H, s, arH), 6.99 (1H, s, arH), 7.27 (1H, d, $J=8.0$ Hz, arH), 7.29 (2H, s, arH), 7.44 (4H, d, $J=8.0$ Hz, arH), 8.66 (1H, s, CH), 8.95 (1H, s, NH), 15.35 (1H, s, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.79 (CH_3), 49.54 (CH_2), 50.04 (2 CH_2), 51.08 (2 CH_2), 51.38 (2C H_2), 51.41 (CH_2), 66.65 (2 CH_2), 66.71 (CH_2), arC: [107.02 (CH), 114.71 (CH), 119.85 (3CH), 122.28 (CH), 122.35 (CH), 129.23 (3CH), 134.61 (2C), 135.50 (C), 135.60 (C), 137.68 (C), 140.05 ve 140.15 (C, d, $J_{\text{C-F}}=10.0$ Hz), 145.65 (C), 152.94 ve 153.00 (C, d, $J_{\text{C-F}}=6.0$ Hz)], 107.27 (C), 148.51 (kinolon CH), 154.11 (triazol C-3), 156.52 (triazol C-5), 166.60 (C=O), 176.64 (C=O).

EI MS m/z (%): 302.26 (100), 320.24 (93), 276.27 (62), 233.27 (43), 631.3 (18), 701.38 ($[\text{M}+1]^+$, 12).

IR Spekturumu, Ek Şekil 45

^1H NMR Spekturumu, Ek Şekil 46

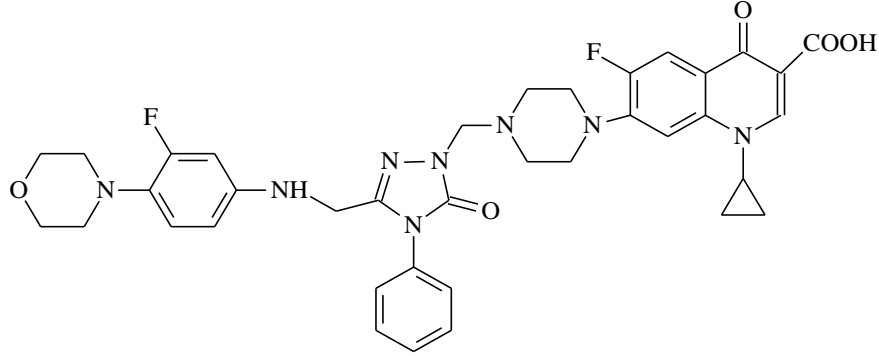
^{13}C NMR Spekturumu (APT), Ek Şekil 47

EI MS m/z (%), Ek Şekil 48

2.17. 1-Siklopropil-6-floro-7-{4-[(3-[(3-floro-4-morfolinfenil)amino]metil]-5-okso-4-fenil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (121)

Yuvarlak dipli bir bolan içerisinde siprofloksazin (3.31 g ,0.01 mol)'in DMF'deki çözeltisi %37 lik formaldehit (1.55 mL , 0.05 mol) varlığında oda sıcaklığında 15 dakika

kariştırıldıktan sonra 116 nolu triazol (3.69 g , 0.01 mol) bileşiğinden ilave edilerek 24 saat oda sıcaklığında kariştıldı. Bolan içeriğinin buzla suya dökülmesiyle çöken katı süzöldü, kurutuldu ve etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim:5.41 g, %76, e.n.185-187 °C.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3330 (OH), 3291(NH), 3055 (Aromatik CH), 1719 (C=O), 1647 (C=O), 1626 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.19 (2H, s, CH_2), 1.32 (2H, d, $J=4.0$ Hz, CH_2), 2.73(2H, s, CH_2), 2.93 (4H, s, 2CH_2), 3.73 (8H, s, $4\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 3.81 (7H, s, $3\text{CH}_2 + \text{CH}$), 6.94-6.98 (3H, m, arH), 7.05 (2H, d, $J=8.0$ Hz, arH), 7.27 (3H, t, $J=8.0$ Hz, arH), 7.44 (2H, d, $J=8.0$ Hz, arH), 7.90 (1H, s, NH), 8.66 (1H, s, CH), 15.12 (1H, brs, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.03 (2CH_2), 36.30 (CH), 49.91 (2CH_2), 51.08 (2CH_2), 51.39 (2CH_2), 51.41 (CH_2), 66.66 (2CH_2), 66.71 (CH_2), arC: [107.00 (CH), 114.66 (CH), 114.69 (CH), 119.80 (CH), 126.26 (2CH), 122.32 (2CH), 129.22 (2CH), 134.60 (2C), 135.63 (2C), 139.65 (C), 140.07 ve 140.17 (C, d, $J_{\text{C-F}}=10.0$ Hz), 145.80 (C), 152.94 ve 152.99 (C, d, $J_{\text{C-F}}=5.0$ Hz], 107.26 (C), 148.53 (kinolon CH), 154.11 (triazol C-3), 156.53 (triazol C-5), 166.41 (C=O), 176.84 (C=O).

EI MS m/z (%): 675.39 (100), 675.52 (87), 653.42 (75), 631.45 (68), 729.25 (59), 713.31 ($[\text{M}+1]^+$, 56), 730.19 ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 34), 735.47 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 28), 714.56 (18).

IR Spekturumu,	Ek Şekil 49
^1H NMR Spekturum,	Ek Şekil 50
^{13}C NMR Spekturumu(APT),	Ek Şekil 51
EI MS m/z (%),	Ek Şekil 52

2.18. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

- Materyal ve Metod

Çalışmada kullanılan ve aşağıda verilen tüm mikroorganizmalar Hıfzıssıhha Refik Saydam Enstitüsü'nden (Ankara) elde edildi. Bakteri olarak *Escherichiacoli* ATCC 35218, *Klebsiellapneumoniae* ATCC 13883, *Yersiniapseudotuberculosis* ATCC 911, *Enterobacteraerogenes* ATCC 13048, *Pseudomonasaeruginosa* ATCC 10145, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcusfaecalis* ATCC 29212, *Bacillus cereus* 709 Roma, *Mycobacteriumsmegmatis* ATCC607, maya olarak *Candidatropicalis* ATCC 13803 ve *Candidaalbicans* ATCC 60193 suşları kullanıldı. Kimyasallar 10 mg/ml konsantrasyonlarında DMSO'da çözüldü.

2.18.1. Misel Gelişiminin İnhibisyon Deneyi

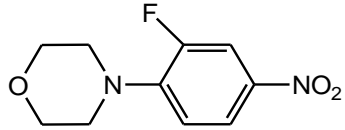
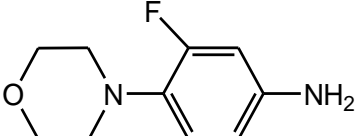
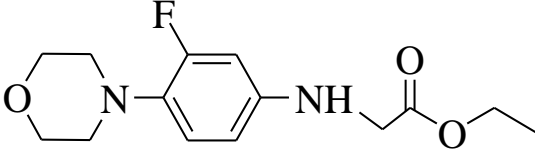
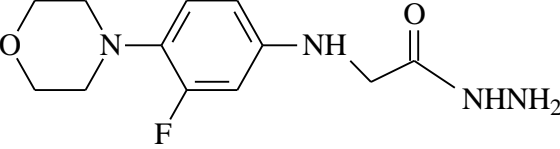
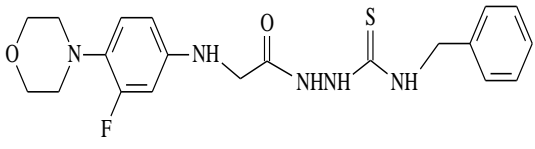
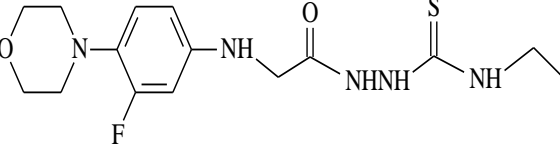
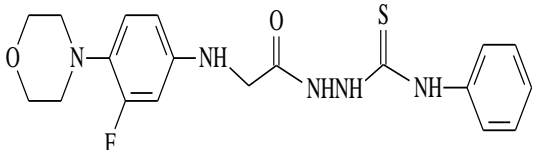
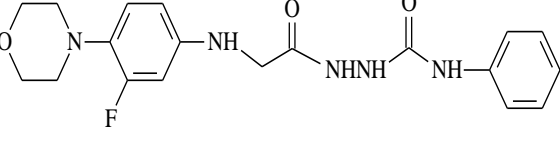
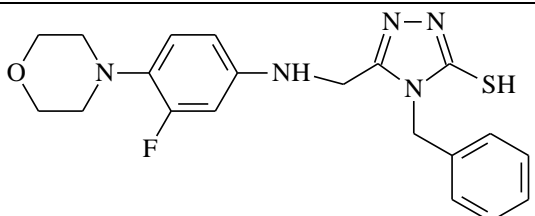
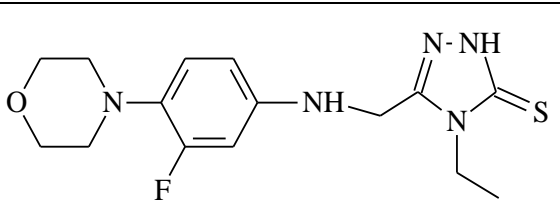
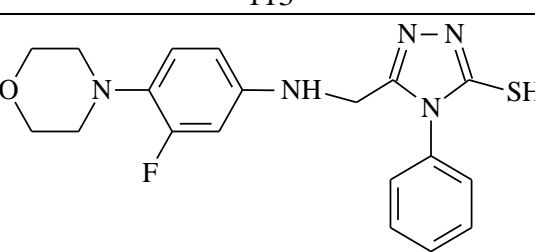
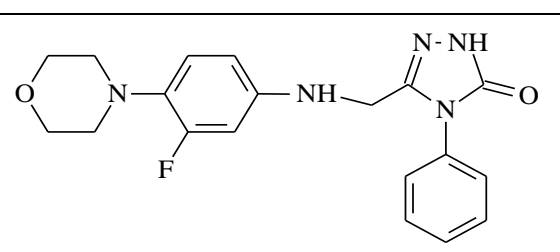
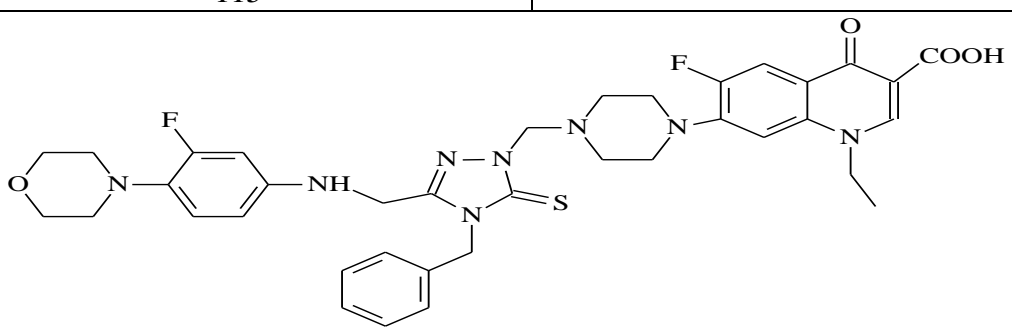
Misel gelişimi inhibisyon testi için, Patates dekstroz agar (PDA) besiyerinde bir hafta 30°C'de üretilmiş *Aspergillusniger* RSKK 4017 Suşu kullanıldı. PDA besiyeri hazırlanıp otoklav edildikten sonra 48 °C'ye soğutuldu ve 500 µg/ml miktarında madde miktarı içerecek şekilde 3 ml PDA ile karıştırılıp 3 mm çaplı petri kaplarına tevzi edildi [78, 79]. Besiyerleri donduktan sonra 5 mm çaplı silindir delici yardımıyla steril koşullarda petri ortasında agar blok kesildi. Her bir kimyasala aynı işlem yapıldı. Aynı delici yardımıyla bir haftalık *Aspergillusniger* kültüründe bloklar kesilerek önceden açılan kimyasal içerikli plakların içine yerleştirildi. Kültürler 5. günden itibaren 1 hafta süresince 30 °C de inkübasyon takip edildi. Plakta küf gelişiminin önlenim miktarının belirlenmesi ise, kimyasal madde ve çözücü içermeyen kontrol besiyeri ve yalnız çözücü içeren (DMSO) kontrol besiyerindeki küflerin gelişimi ile kıyaslayarak belirlendi (Tablo 1).

Tablo 1. 109-121 Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (stok çözelti 20.000 µg/mL).

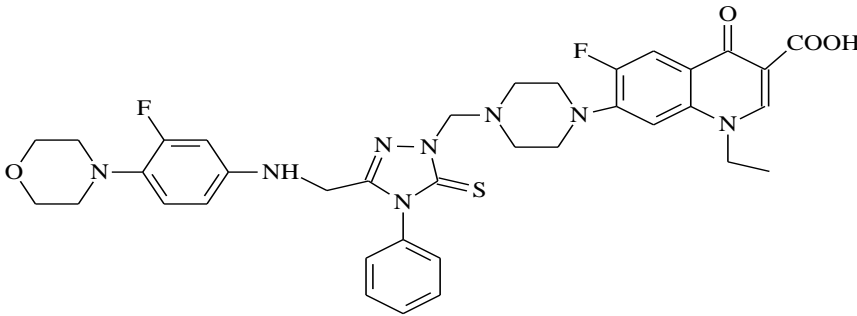
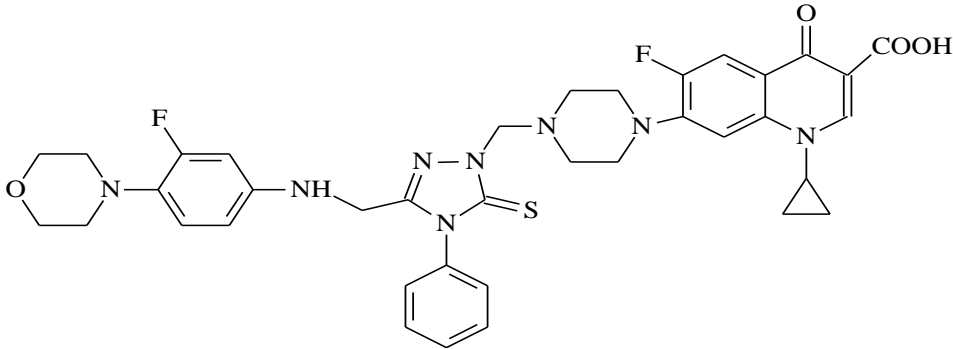
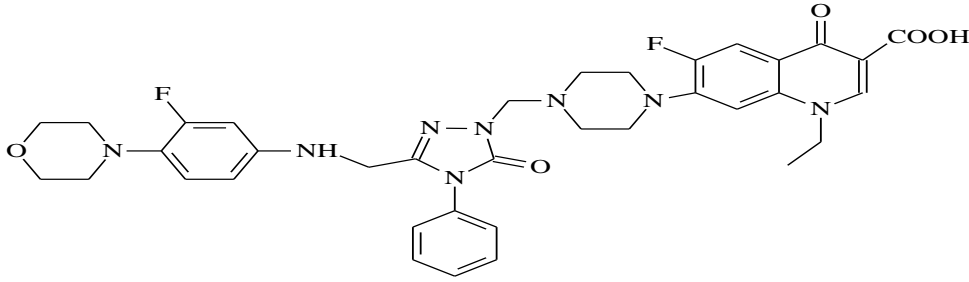
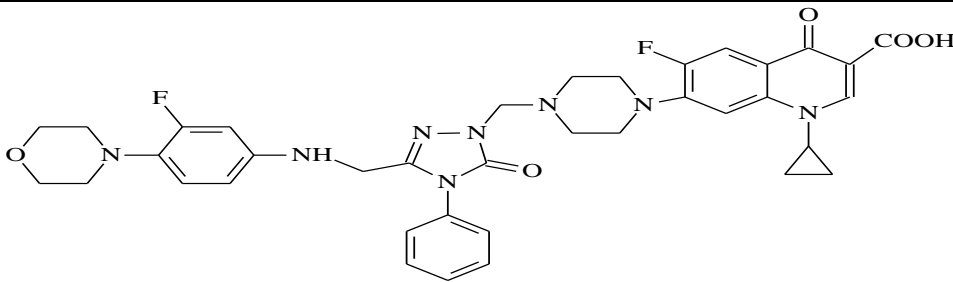
BileşikNo	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu (µg/mL)								
	Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Sc
109	-	-	-	250	-	-	31.25	-	-
110	-	-	-	-	-	-	62.5	-	-
111	-	-	-	-	-	-	62.5	-	-
112	-	-	-	-	-	-	-	-	-
113	-	-	-	-	-	-	-	-	-
114	-	-	-	500	-	-	125	500	250
115	-	-	-	125	-	-	31.25	-	-
116	-	-	-	-	-	-	-	-	-
117	<0,24	<0,24	0,24	0,98	0,98	0,98	-	500	-
118	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	-	125	500
119	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	-	125	-
120	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	-	-	-
121	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	<0,24	-	500	-
Amp.	10	18	>128	10	35	15			
Strep.							4		
Flu								<8	<8

Escherichiacoli ATCC 35218, *Klebsiellapneumoniae* ATCC 13883, *Yersiniapseudotuberculosis* ATCC 911, *Enterobacteraerogenes* ATCC 13048, *Pseudomonasaeruginosa* ATCC 10145, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus cereus* 709 Roma, *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607, maya olarak *Candida tropicalis* ATCC 13803 ve *Candida albicans* ATCC 60193

Tablo 2. Formüller tablosu

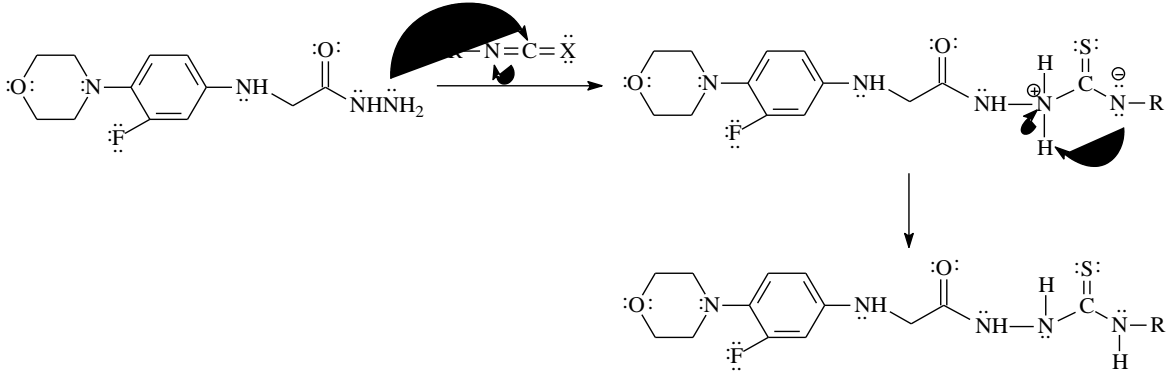
 <p style="text-align: center;">105</p>	 <p style="text-align: center;">106</p>
 <p style="text-align: center;">107</p>	 <p style="text-align: center;">108</p>
 <p style="text-align: center;">109</p>	 <p style="text-align: center;">110</p>
 <p style="text-align: center;">111</p>	 <p style="text-align: center;">112</p>
 <p style="text-align: center;">113</p>	 <p style="text-align: center;">114</p>
 <p style="text-align: center;">115</p>	 <p style="text-align: center;">116</p>
 <p style="text-align: right;">117</p>	

Tablo 2' nin devamı

	118
	119
	120
	121

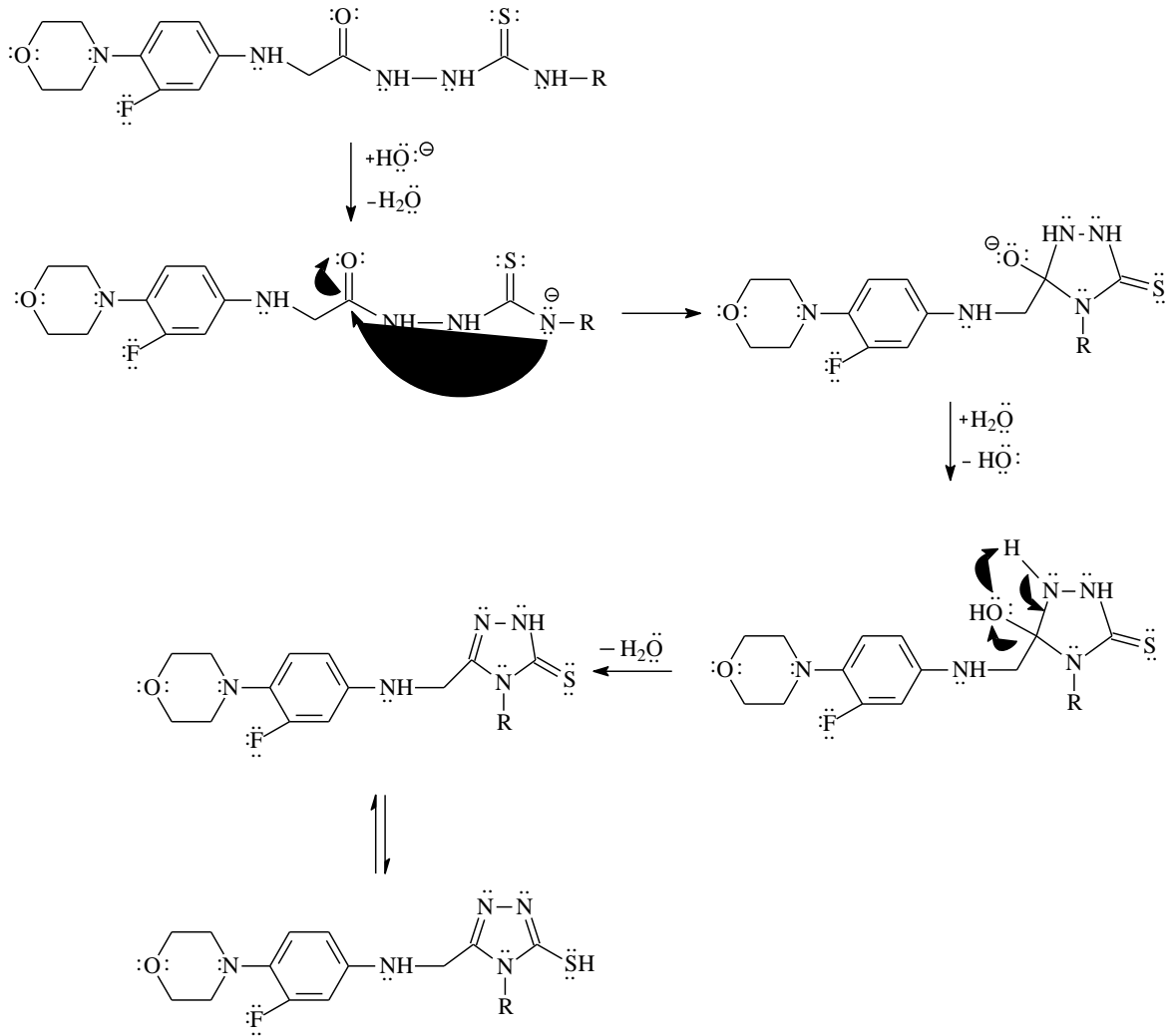
3. TARTIŞMA

Bu çalışmada ara ürün olarak kullanılan 105-108 nolu bileşikler literatürde bildirilen yönteme göre elde edilmiştir [26]. 109-111 nolu hidrazinkarbotiyoamidler ile 112 nolu hidrazinkarboksamid bileşiği, 108 nolu hidrazidin susuz diklorometan içinde uygun alkilizo(tiyo)syanatlar ile oda sıcaklığında etkileştirilmesinden elde edilmiştir. Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında amin grubundan ileri gelen herhangi bir pik bulunmazken dört adet NH grubuna karşılık gelen sinyaller, 8.16-9.78 ppm'de gözlenmiştir. Bunların NH protonlarına ait olduğu D_2O ilavesi ile kanıtlanmıştır. 109-111 nolu bileşiklere ait $\text{C}=\text{S}$ absorpsiyon bantları, FT-IR spektrumlarında sırasıyla 1220, 1251 ve 1253 cm^{-1} 'de gözlenmiştir. Bu ara ürünlerin kütle spektrumlarında kararlı birer moleküler iyon piki gözlenmemiştir. Amin grubunun izo(tiyo)syanat karbonuna nükleofilik katılmasını içeren bu reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü Denklem40 ile gösterilmiştir.



Denklem 40

109-112 nolu ara ürünlerin, ayrıntılı yürüyüşü Denklem 41 ile gösterilen bazik ortamda molekül içi halka kapanmasına uğraması, 1,2,4-triazol türevleri olan 113-116 nolu bileşiklerin oluşumu ile sonuçlanmıştır.

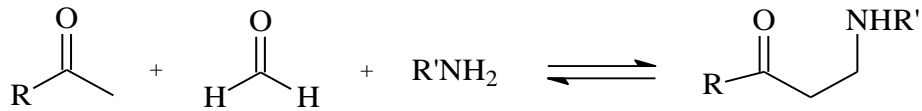


Denklem 41

Çalışmanın son adımında, 113, 115 ve 116 nolu triazol türevlerinin Mannich reaksiyonu yardımı ile florokinolon grubu antibiyotikler olan norfloksazin ve siprofloksazin ile hibritleşmeleri sağlanmıştır. Klasik bir Mannich reaksiyonu, en az bir aktif hidrojen içeren ve çeşitli yapıda bileşiklerin bir aldehit ve bir amin ile kondenzasyona uğradığı üç bileşenli bir reaksiyondur ve oluşan ürünler, aminoalkilasyon ürünleri yapısında oldukları için de genellikle Mannich bazı olarak adlandırılmaktadır. Aldehit bileşeni olarak formaldehit kullanıldığı zaman, oluşan ürün olarak başlangıç bileşiğinin aminometillendirilmiş türevleri elde edilmektedir. Mannich reaksiyonlarında amin bileşeni olarak amonyak ve primer aminler de kullanılmakla birlikte sekonder aminler en çok kullanılan amin reaktifleridir. Mannich reaksiyonlarında aldehit bileşeni olarak formaldehit kullanıldığı durumlarda, mannich bazlarının yapısal çeşitliliği, substratın yapısından ve kullanılan amin bileşeninin çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır. Yapısal farklılıklar göz

önünde bulundurulduğunda, substratın Mannich reaksiyonu için aktifleştirilmiş bir grup içermesinin gerekli olduğu görülmektedir. Ketonlarda karbonil grubu, fenollerde hidroksil grubu, alkinlerde terminal karbon-karbon üçlü bağı, heterosiklik bileşiklerde heteroatoma bağlı H, elektron çekici gruplar içeren alifatik karboksilli asit esterleri en bilinen Mannich substratlarıdır [75].

Substrat olarak karbonil bileşiklerinin kullanıldığı Mannich reaksiyonlarında karbonil bileşenlerinden biri nükleofil olarak hareket ederken diğeri daha yüksek reaksiyon hızıyla amin bileşeni ile reaksiyon vererek bir imin bileşiği oluşturmaktadır. Her iki karbonil bileşiğinin de nükleofil olarak davranması durumunda veya her ikisinin de aynı reaksiyon hızıyla imin bileşiğine dönüşmesi durumunda karışık ürünler ortaya çıkacağı açıktır (Denklem 42).



Denklem 42

Bu nedenle, bu reaksiyonlarda reaksiyon bileşenleri olarak enolize olamayan bir karbonil bileşiği, enolize olabilen bir karbonil bileşiği ve bir primer veya sekonder amin kullanılmakta ve aminometillendirilmiş ürünler elde edilmektedir [73-76].

Mannich bazları, deri, tekstiller, kağıt, sentetik polimerler, petrol endüstrisi, su, kozmetik, analitik reaktifler gibi çok çeşitli endüstriyel alanlarda uygulama alanı bulmuştur. Ancak, Mannich reaksiyonlarının en önemli uygulamaları, medisinal kimya alanındadır ve her yıl Mannich reaksiyonları üzerine hatırı sayılır sayıda yayın yapılmaktadır. Mannich bazları her şeyden önce, henüz keşfedilmemiş yeni biyoaktif bileşikler ortaya çıkarabilir. veya ilaçların aminometillendirilmesi ile polar fonksiyonel grupların moleküle sokulması mümkün olabilir ki bu da, başlangıç ilacını daha hidrofilik bir bileşik haline getirecektir. Bir ilacın aminometil grubu azotunun kuaternizasyonu ile amonyum tuzuna dönüşmesi, ilacı suda çözünür hale getirecektir. Ters olarak, Mannich reaksiyonunda uygun amin bileşenlerinin kullanılması ile bir ilacın lipofilik özellikleri da artırılabilir. Ayrıca, aminometillendirilmiş ilaçlar, kontrollü hidrolitik koşullarda deaminometilasyon veya deaminasyon aktif substratı oluşturmak suretiyle ön ilaç olarak da kullanılabilme imkanı bulunmaktadır [75].

Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda, triazollerin substrat olarak kullanıldığı Mannich bazları, biyoaktif bileşikler olarak bizim grubumuz tarafından elde edilmiştir [1,30,40-43, 48].

Bu çalışmada sentezlenen yeni bileşiklerin antimikrobial aktivite sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur. Yeni sentezlenen bileşikler içinde 109-111 ve 115 nolu ara ürünler test mikroorganizmalarından bir tüberküloz etmeni olan *Mycobacteriumsmegmatis* (Ms)'ye karşı orta derecede aktivite göstermiştir. Triazol türevlerinin norfloksazin veya siprofloksazin ile kondenzasyonu sonucu elde edilen 117-121 noluhibrit bileşikler ise, Ms ile maya mantarları olan *Candidaalbicans* (Ca) ve *Saccharomycescerevisiae*(Sc) hariç, test mikroorganizmalarına karşı 0.24-0.98 µg/mL'lik mik değerleri ile standart ilaç ampisilinden de çok daha iyi derecelerde aktivite sergilemiştir.

4. SONUÇLAR

Bu çalışmada üç adet 2-[[3-floro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]asetil]-*N*-alkilhidrazin karbotiyoamid 109-111 ve bir adet 2-[[3-floro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]asetil]-*N*-fenilhidrazinkarboksamid (112) bileşiği, morfolinden başlanmak suretiyle çeşitli basamaklar üzerinden elde edilmiş, ardından bazik ortamda molekül içi halka kapanmasına uğratarak 4-alkil-5-[[3-floro-4-morfolin-4-ilfenil)amino]metil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol(on) (113-117) türevlerine dönüştürülmüştür. 113, 115 ve 116 Nolu triazol türevlerinin ayrı ayrı olmak üzere norfloksazin ve siprofloksazin ile formaldehit varlığında oda sıcaklığında muamelesi ise, yapılarında farmakofor gruplar olarak morfolin, triazol ve florokinolon halkalarını içeren hibrit moleküllerin oluşumuna yol açmıştır.

Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları FT IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve Mass spektroskopik teknikleri kullanılarak aydınlatılmış, antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Yeni sentezlenen bileşiklerin dördü, test mikroorganizmalarından bir tüberküloz etmeni olan *Mycobacteriumsmegmatis* (Ms)'ye karşı orta derecede aktivite göstermiştir. Birer florokinolonhibridi olan beş bileşik ise test mikroorganizmalarının çoğuna karşı standart ilaç ampisilinden de çok daha iyi derecelerde aktivite sergilemiştir.

5. ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen bileşikler, her biri biyolojik aktivite gösteren farklı farmakofor grupları tek bir moleküler yapıda içeren ve kendileri de antimikrobial aktivite sergileyen hibrit bileşikler olma özelliği taşımaktadır. Bu hibrit bileşiklerin sentezi için kullanılan Mannich reaksiyonunda amin bileşenlerinin değiştirilmesi ile, etki güçleri, etki spektrumları geliştirilmiş ürünler elde edilebileceği görülmektedir. Ayrıca, moleküle hidrofil ya da hidrofob grupların sokulması ile elde edilecek yeni biyoaktif bileşiklerin, farmakokinetik özelliklerinde de iyileştirme sağlanması mümkün olabilecektir. Bu çalışmada elde edilen triazol türevlerinin Mannich reaksiyonu yardımı ile aminoalkillendirilmesi üzerinden çok sayıda değişik biyoaktif molekülün elde edilebilme potansiyelinin yüksek olduğu görülmektedir ve çalışma bu bakımdan genişlemeye açık bir nitelik taşımaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Yolal Mentese, M., Bayrak, H., Uygun, Y., Mermer, A., Ulker, S., Alpay Karaoglu, S. ve Demirbaş, N., Microwave assisted synthesis of some hybrid molecules derived from norfloxacin and investigation of their biological activities, Eur. J. Med. Chem., 67 (2013) 230-242.
2. Thomas, K.D., Adhikari, A.V. ve Shetty, N.S., Design, synthesis and antimicrobial activities of some new quinoline derivatives carrying 1,2,3-triazole moiety, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 3803-3810.
3. Desai, N.C., Shihora, P.N., Rajpara, K.M., Joshi, V.V., Vaghani, H.V., Satodiya, H.M. ve Dodiya, A.M., Synthesis, characterization, and antimicrobial evaluation of novel naphthalene-based 1,2,4-triazoles, Med. Chem. Res., 21(2012) 2981-2989.
4. Pokrovskaya, V., Belakhov, V., Hainrichson, M., Yaron, S. ve Baasov, T., Design, synthesis, and evaluation of novel fluoroquinolone-aminoglycoside hybrid antibiotics, J. Med. Chem., 52 (2009) 2243-2254.
5. Demirbas, A., Sahin, D., Demirbas, N. ve Alpay Karaoglu, S., Synthesis of some new 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 2896-2903.
6. Padmavathi, V., Sudhakar Reddy, G., Padmaja, A., Kondaiiah, P. ve Shazia, A., Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-Thiadiazoles and 1,2,4-triazoles, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 2106-2112.
7. Hassan, E., Al-Ashmawi, M. I. ve Abdel-Fattah, B., Pharmazie, 38 (1983) 833-835.
8. Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Alpay Karaoglu, S., Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 4726-4732.
9. Solomon, V. R., Hu, C. ve Lee, H., Bioorg. Med. Chem., 18 (2010) 1563-1572.
10. Hu, C., Solomon, V. R., Ulibarri, G. ve Lee, H., Bioorg. Med. Chem., 16 (2008) 7888-7893.
11. Hu, C., Solomon, V. R., Cano, P. ve Lee, H., Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 705-709.
12. Kouznetsov, V. V. ve Gomez Barrio, A., Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 3091-3113.
13. Adamec, J., Beckert, R., Weiss, D., Klimesova, V., Waisser, K., Mollmann, U., Kaustova, J. ve Buchta, V., Bioorg. Med. Chem., 15 (2007) 2898-2906.
14. Demirci, S., Demirbaş, A., Ulker, S., Alpay Karaoglu, S. ve Demirbaş, N., Synthesis of Some Heterofunctionalized Penicillanic Acid Derivatives and Investigation of Their Biological Activities, Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 347 (2014) 200-220.

15. Kleeman, A. ve Engel, J., *Pharmaceutical Substances*, fourth ed. Thieme, New York, NY, 2001, 1466-1467.
16. Kleeman, A. ve Engel, J., *Pharmaceutical Substances*, fourth ed. Thieme, New York, NY, 2001, 482-483.
17. Kleeman, A. ve Engel, J., *Pharmaceutical Substances*, fourth ed. Thieme, New York, NY, 2001, 1479-1480.
18. Abbas, H. A. S., Hafez, H. N. ve El-Gazzar, A. R. B. A., Synthesis, in vitro antimicrobial and invivo antitumor evaluation of novel pyrimidoquinolines and its nucleoside derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 46 (2011) 21-30.
19. Hussain, S.M., El-Reedy, A.M., Rezk, A.M.H. ve Sife El-Dien, K.H.A., Reactions with 2-mercaptopyrimidines. Synthesis of some new thiazolo[3,2-a]- and triazolo[4,3-a]pyrimidines, *J. Heterocycl. Chem.*, 24 (1987) 1605-1610.
20. Dixit, P. P., Patil, V. J., Nair, P. S., Jain, S., Sinha, N. ve Arora, S. K., Synthesis of 1-[3-(4-benzotriazol-1/2-yl-3-fluoro-phenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-3-substituted-thiourea derivatives as antituberculosis agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 41 (2006) 423-428.
21. Zheng, Q. Z., Cheng, K., Zhang, X. M., Liu, K., Jiao, Q. C. ve Zhu, H. L., Synthesis of some N-alkyl substituted urea derivatives as antibacterial and antifungal agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 45 (2010) 3207-3212.
22. Giera, R., Cantos Llopart, C., Amat, M., Bosch, J. ve Del Castillo, J., Huguet, C., New potential antibacterials a synthetic route to N-aryloxazolidinone/3-aryltetrahydroisoquinoline hybrids, *Bioorg. Med. Chem.*, 16 (2006) 529-531.
23. Das, B., Rudra, S., Yadav, A., Ray, A., Rao, A.V. S. R., Srinivas, A. S. S.V., Saini, S., Shukla, S., Pandya, M., Bhateja, P., Malhotra, S., Mathur, T., Arora, S. K., Rattan, A. ve Metha, A., Synthesis and SAR of novel oxazolidinones: discovery of ranbezolid, *Bioorg. Med. Chem.*, 15 (2005) 4261-4267.
24. Gage, J. G., Perrault, W. P., Poel, T. J. ve Thomas, R. C. Stereodivergent synthesis of sulfoxide-containing oxazolidinone antibiotics, *Tetrahedron Lett.*, 41 (2000) 4301-4305.
25. Cui, Y., Dang, Y., Yang, Y., Zhang, S. ve Ji, R., Eur. Syntheses and antibacterial activity of a series of 3-(pyridine-3-yl)-2-oxazolidinone, *J. Med. Chem.*, 40 (2005) 209-214.
26. Başoğlu, S., Yolal, M., Demirbaş, A., Bektaş, H., Abbasoğlu, R. ve Demirbaş, N., Synthesis of linezolid-like molecules and evaluation of their antimicrobial activities, *Turk J. Chem.*, 36 (2012) 37-53.

27. Şahin, D., Bayrak, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N. ve Alpay Karaoğlu, Ş., Design and synthesis of new 1,2,4-triazole derivatives containing morpholine moiety as antimicrobial agents, Turk. J. Chem., 36 (2012) 411–426.
28. Demirbaş, A., Şahin, D., Demirbaş, N. ve Alpay Karaoğlu, Ş., Synthesis of some new 1,3,4-thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-triazole derivatives and investigation of their antimicrobial activities, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 2896–2903.
29. Bayrak, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N. ve Alpay Karaoğlu, Ş., Synthesis of some new 1,2,4-triazoles starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 4362–4366.
30. Bektaş, H., Ceylan, Ş., Demirbaş, N., Alpay Karaoğlu, Ş. ve Bilgin Sökmen, B., Antimicrobial and antiurease activities of newly synthesized morpholine derivatives containing an azole nucleus, Med. Chem. Res., 22 (2013) 3629–3639.
31. Varshney, V., Mishra, N. N., Shukla, K. P. ve Sahu, P. D., Synthesis of nitroimidazole derived oxazolidinones as antibacterial agents, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 661–662.
32. Raparti, V., Chitre, T., Bothara, K., Kumar, V., Dangre, S., Khachane, C., Gore, S. ve Deshmane, B., Novel 4-(morpholin-4-yl)-N0-(arylidene)benzohydrazides: Synthesis, antimycobacterial activity and QSAR investigations, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 3954–3960.
33. Ji-Young Boyer, K., Choy, E. F., Huband, L. A., Pagano, D. M., J. P. ve Vara, J. V. N. P., Synthesis and structure–activity studies of novel homomorpholine oxazolidinone antibacterial agents, Bioorg. Med. Chem. Lett., 19 (2009) 550–55.
34. Adams, J. P. ve Paterson, J. R., Nitro and related compounds, J. Chem. Soc. Perkin Transactions., 1 (2000) 3695–3705.
35. Weidner Wells, A. M., Broggs, M. C., Foleno, D. B., Melton, J., Bush, K., Goldshmidt, M. R. ve Hlasta, D., Novel piperidinyloxyoxazolidinone antibacterial agents. Diversification of the N-Substituent, Bioorg. Med. Chem., 10 (2002) 2345–2351.
36. Phillips, O. A., Udo, E. E., Abdel Hamid, M. E. ve Reny V., Synthesis and antibacterial activity of novel 5-(4-methyl-1H-1,2,3-triazole)methyl oxazolidinones, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 3217–3227.
37. Phillips, O. A., Udo, E. E., Ali, A. A. M. ve AlHassawi, N., Synthesis and antibacterial activity of 5-substituted oxazolidinones, Bioorg. Med. Chem., 11 (2003) 35–41.
38. Nafsika, H., Georgopapadakou Antifungals: mechanism of action and resistance, established and novel drugs, Curr. Op. Microbiol., 1 (1998) 547–557.

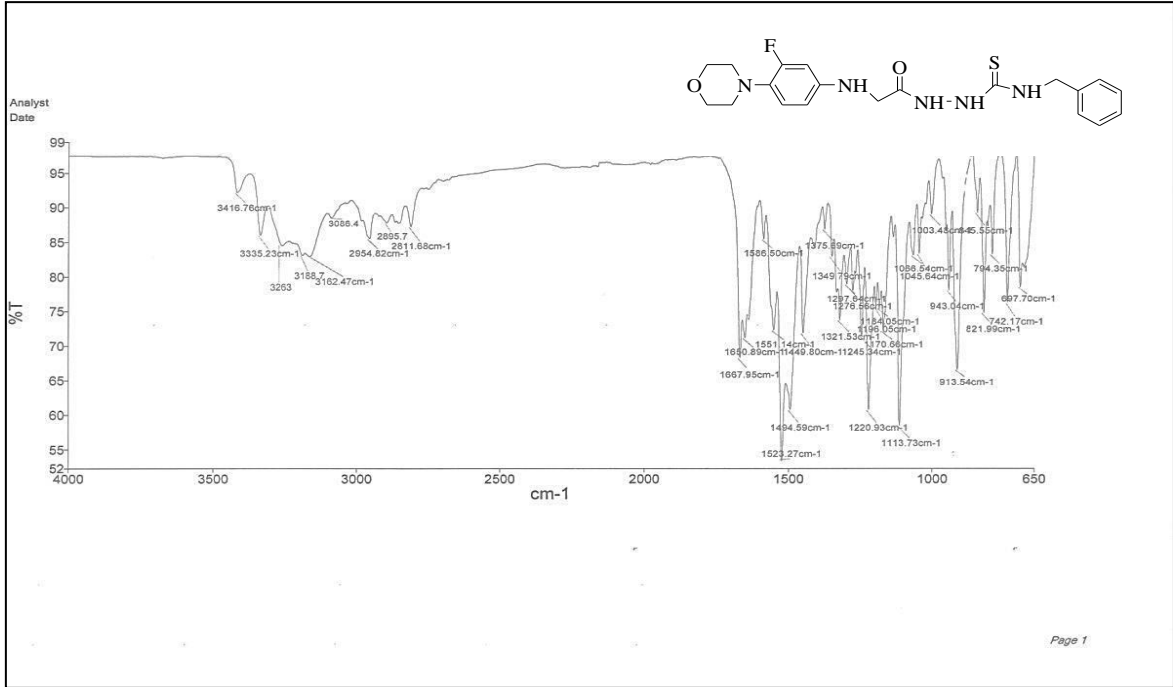
39. Ceylan, Ş., Bayrak, H., Demirbaş, A., Ülker, S., Alpay-Karaoglu, Ş. ve Demirbaş, N., Synthesis of some new hybrid molecules containing severalazole moieties and investigation of their biological activities, Russian J. Bioorg. Chem., 40 (2014) 341–356.
40. Demirci, S., Başoğlu, S., Bozderci, A. ve Demirbaş, N., Preparation and antimicrobial activity evaluation of some new and biheterocyclic azoles, Med. Chem. Res., 22 (2013) 4930–4945.
41. Bektaş, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N., Bayrak, H. ve Alpay Karaoğlu Ş., “Synthesis And Antimicrobial Activities of Some New Biheterocyclic Compounds Containing 1,2,4-Triazol-3-one And 1,3,4-Thiadiazole Moieties”, Turk. J.Chem.,34(2010) 517-527.
42. Bayrak, H., Demirbaş, A., Bektaş, H., Alpay Karaoğlu, S. ve Demirbaş, N., “Synthesis And Antimicrobial Activities of Some New 1,2,4-Triazol derivatives”, Turk. J. Chem.,34 (2010) 835-846.
43. Bektas, H., Karaali, N., Sahin, D., Demirbaş, A., Alpay Karaoglu, S. ve Demirbaş, N., “Synthesis And Antimicrobial Activities of Some New 1,2,4-Triazole Derivatives”, Molecules, 15(2010)2427-2438.
44. Bayrak, H., Demirbas, A., Alpay Karaoglu S.ve Demirbas, N., “Synthesis of Some New 1,2,4-Triazoles, Their Mannich And Schiff Bases And Evaluation of Their Antimicrobial Activities”,Eur. J. Med. Chem., 44(2009) 1057-1066.
45. Demirbas, A., Sahin, D., Demirbas N. ve Alpay Karaoglu, S., “Synthesis of Some New 1,3,4-Thiadiazol-2-ylmethyl-1,2,4-Triazole Derivatives and Investigation of Their Antimicrobial Activities”, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 2896-2903.
46. Demirbaş, N., Uğurluoğlu, R. ve Demirbaş, A., “Synthesis of 3-Alkyl(Aryl)-4-Alkylidenamino-4,5-Dihydro-1H-1,2,4-Triazol-5-ones and 3-Alkyl-4-Alkylamino-4,5-Dihydro-1H-1,2,4-Triazol-5-ones As Antitumor Agents”, Bioorg. Med. Chem.,10(2002) 3717-3723.
47. Demirbaş, N., Karaoglu Alpay, S., Demirbas, A.ve Sancak, K., “Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 1-(5-Phenylamino-[1,3,4]Thiadiazol-2-yl)Methyl-5-Oxo-[1,2,4]Triazole and 1-(4-Phenyl-5-Thioxo-[1,2,4]Triazol-3-Yl)Methyl-5-Oxo- [1,2,4]Triazole Derivatives”, Eur J. Med. Chem.,39(2004) 793-804.
48. Basoglu, S., Demirbas, A., Ulker, S.,Alpay Karaoglu, S.ve Demirbas, N., Design, synthesis and biological activities of some 7-aminocephalosporanic acid derivatives, Eur. J. Med. Chem., 69 (2013) 622-631.
49. Foroumadi, A., Emami, S., Hassanzadeh, A., Rajaei, M., Sokhanvar, K., Moshafib, M. H. ve Shafiee, A., Synthesis and antibacterial activity of N-(5-benzylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl) and N-(5-benzylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)piperazinylquinolone derivatives, Bioorg.Med.Chem Med Chem. Lett., 15 (20) (2005) 488-4492.

50. Foroumadi, A., Oboudiat, M., Emami, S., Karimollah, A., Saghaee, L., Sokhanvar, K., Moshafib, M. M. ve Shafiee, A., Synthesis and antibacterial activity of N-[2-[5-(methylthio)thiophen-2-yl]-2oxoethyl]and N-[2-[5-(methylthiol)thiophen-2 -yl]-2-(oxymino) ethyl]piperazinylquinolonederivatives, Bioorg.Med.Chem.,10 (15) (2006) 3421-3427.
51. Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A.A., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D., D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C. ve Tozkoparan, B., Farmasötik Kimya, Hacettepe Üniversitesini Yayınları, 2004.
52. Fang, K. C.,Chen, Y. L., Sheu, J. Y., Wang, T.C. ve Tzeng, C. C., Synthesis, Antibacterial and Cytotoxic Evaluation of Certain 7-Substituted Norfloxacin Derivatives, J. Med. Chem., 43 (2000)3809-3812.
53. Kang, D. H.,Kim, J. S.,Jung, M. J., Lee, E. S.,Jahng, Y. ve Kwona, Y. And New insightforfluoroquinophenoxazinederivatives as possibly new potent topoisomerase I inhibitor, Bioorg. Med. Chem.Letters., 18 (2008) 1520–1524.
54. Korolyov, A., Dorbes, S., Azéma, J., Guidetti, B., Danel, M., Lamoral, D. T., Gras, T., Dubois, J., Kiss, R., Martino, R. ve Martino, M. M., Novel lipophilic 7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acidderivatives as potential antitumor agents: Improved synthesis and invitroevaluation, Bioorg. Med. Chem., 18 (2010) 8537-8548.
55. Al-Trawneh, S. A., Zahra, J. A., Kamal, M. R., El-Abadelah, M. M., Zani, F., Incerti M., Cavazzoni A., Alfieri, R. R., Petronini, P. G. ve Vicini, P., Synthesis and biological evaluation of tetracyclicfluoroquinolones as antibacterial and anticancer agents, Bioorg. Med. Chem., 18 (2010) 5873–5884.
56. Balasubramanian, M., Keay, J.G., Katritzky, A.R., Rees, C.W. ve Scriven, E.F.V., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, vol. 5, Pergamon: Oxford, (Chapter 5.06)(1996) 245-300.
57. Mogilaiah, K., Chowdary, D.S. ve Rao, R.B., Synthesis and antibacterial activity of pyrazole and 1, 3, 4-oxadiazole derivatives of 2-phenyl-1, 8-naphthyridine, Indian J. Chem., 40 (2001) 43-46.
58. Chen, Y.L., Fang, K. C., Sheu, J.Y., Hsu, S.L. ve Tzeng, C.C., Synthesis and Antibacterial Evaluation of Certain Quinolone Derivatives, J. Med. Chem., 44 (2001) 2374-2377.
59. Larsen, R.D.,Corley, E.G., King, A.O., Carrol, J.D., Davis, P., Verhoeven, T.R., Reider, P.J., Labelle, M., Gauthier, J.Y., Xiang, Y.B. ve Zamboni, R.J., Practical Routeto a New Class of LTD4 Receptor Antagonists, J. Org. Chem., 61 (1996) 3398-3405.
60. Thomas, K.D., Adhikari, A. V., Chowdhury, I. H., Sumesh, E. ve Pal, N. K., New quinolin-4-yl-1,2,3-triazoles carryingamides, sulphonamides and amidopiperazines as potential antitubercular agents, Eur. J. Med. Chem., 46 (2011) 2503-2512.

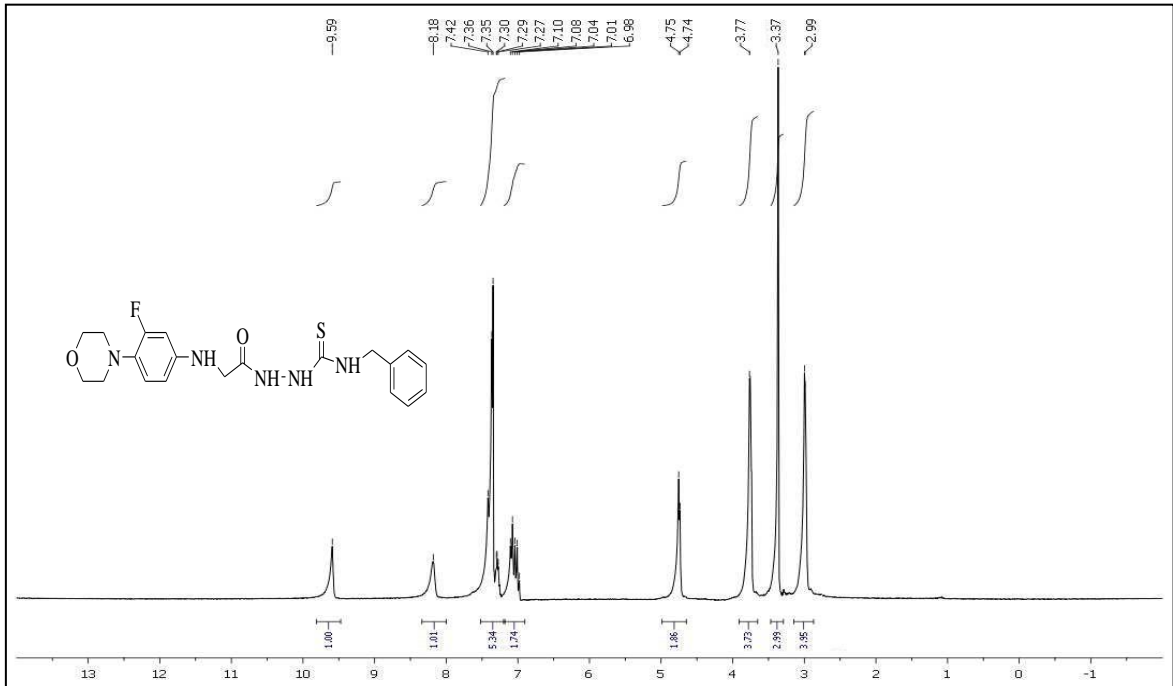
61. Ferrarini, P.L., Mori, C., Badawneh, M., Calderone, V., Greco, R., Manera, C., Martinelli, A., Nieri, P. ve Saccomanni, G., Synthesis and β -blocking activity of (R,S)-(E)-oximeethers of 2,3-dihydro-1,8-naphthyridine and 2,3-dihydrothiopyrano[2,3-b]pyridine: potential antihypertensive agents Part IX, Eur. J. Med. Chem., 35 (2000) 815-826.
62. Roma, G., Braccio, M.D., Grossi, G., Mattioli, F. ve Ghia, M., 1,8-Naphthyridines IV. 9-substituted N,N-dialkyl-5-(alkylamino or cycloalkylamino) [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,8]naphthyridine-6-carboxamides, new compounds with anti-aggressive and potent anti-inflammatory activities, Eur. J. Med. Chem., 35 (2000) 1021-1035.
63. Leshner, G.Y., Froelich, E.J., Gruett, M.D., Bailey, J.H. ve Brundage, R.P., 1,8-Naphthyridine Derivatives. A New Class of Chemotherapeutic Agents, J. Med. Pharm. Chem., 5 (1962) 1063-1065.
64. Desai, N.C. ve Dodiya, A. M, Synthesis characterization and antimicrobial screening of quinoline based quinazolinone-4-thiazolidinone heterocycles, Arab. J. Chem., 7 (2014) 906-913.
65. Vandekerckhove, S., Herreweghe, S.V., Willems, J., Danneels, B., Desmet, T., Kock C., Smith, P.J. ve Chibale K., Synthesis of functionalized 3-, 5-, 6- and 8-aminoquinolines via intermediate (3-pyrrolin-1-yl)- and (2-oxopyrrolidin-1-yl)quinolines and evaluation of their antiplasmodial and antifungal activity Eur. J. Med. Chem., DOI: 10.1016/j.mech.2014.12.020
66. Rajpara, K. M. ve Joshi, V.V., Synthesis and characterization of some new quinoline based derivatives endowed with broad spectrum antimicrobial potency, Bioorg. Med. Chem. Letters, 22 (2012) 6871-6875.
67. Hussain, S.M., El-Reedy, A.M., Rezk, A.M.H. ve Sife El-Dien, K.H.A., Reactions with 2-mercaptopyrimidines. Synthesis of some new thiazolo[3,2-a]- and triazolo[4,3-a]pyrimidines, J. Heterocycl. Chem., 24 (1987) 1605-1610.
68. Tsou, T. L., Tang, S. T., Wu, J. R., Hung, Y.W. ve Liu, Y.T., Synthesis and antipseudomonal activity of fluoroquinolonyl-penicillin derivatives, Eur. J. Med. Chem., 34 (1999) 255-259.
69. Joëlle, A., Guidetti, B., Dewelle, J., Dewelle Le Calve, B., Korolyov, T. M.A., Vaysse, J., Malet-Martino, M., Martino, R. ve Kiss, R., 7-((4-Substituted) piperazin-1-yl) derivatives of ciprofloxacin: Synthesis and invitro biological evaluation as potential antitumor agents, Bioorg. Med. Chem., 17 (2009) 5396-5407.
70. Abdel-Aziz, M., Park, S. E., El-Din, G. A., Abuo-Rahma, A., Sayed, M. A. ve Kwon, Y., Novel N4-Piperazinyl Ciprofloxacin Chalcone Hybrids Synthesis, Physicochemical Properties, Anticancer and Topoisomerase I and II Inhibitory Activity, Eur. J. Med. Chem., 69 (2013) 427-438.

71. Anand, V., Shindikar ve Viswanathan ,C. L.,Novel fluoroquinolones design, synthesis, and invivo activity in mice against Mycobacteriumtuberculosis H37Rv, Bioorg. Med. Chem. Lett., 15 (2005) 1803–1806.
72. Gordeev, M. F., Hackbarth, C., Barbachyn, M. R., Banitt, L. S., Gage, J. R., Luehr,G. W., Gomez, M., Trias J.,S. Morin, E., Zurenko, G. E., Parker, C. N., Evans,J. M., White, R. J. ve Patel, D. V. P., Novel Oxazolidinone–Quinolone Hybrid Antimicrobials, Bioorg. Med. Chem. Letters., 13 (2003) 4213–4216.
73. Roman, G., Mannichbases in medicinal chemistry and drug design, Mini-review, Eur.J. Med. Chem., 89 (2015) 743-816.
74. Salter, M. M., Kobayashi, J., Shimizu, Y. ve Kobayashi, S., Direct-Type Catalytic Three-Component Mannich Reactions Leading to an Efficient Synthesis of α,β -Diamino Acid Derivatives, Org. Lett., 8 (2006) 3533-3536.
75. Hatano, M., Maki, T., Moriyama, K., Arinobe, M. ve Ishihara, K., Pyridinium 1,1'-Binaphthyl-2,2'-disulfonates as Highly Effective Chiral Brønsted Acid-Base Combined Salt Catalysts for Enantioselective Mannich-Type Reaction, J. Am. Chem. Soc., 130 (2008) 16858-16860.
76. Eftekhari-Sis, B., Abdollahifar, A., Hashemi, M. M. ve Zirak, M., Stereoselective Synthesis of β -Amino Ketones via Direct Mannich-Type Reactions, Catalyzed with $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ under Solvent-Free Conditions, Eur. J. Org. Chem., (2006) 5152-5157.

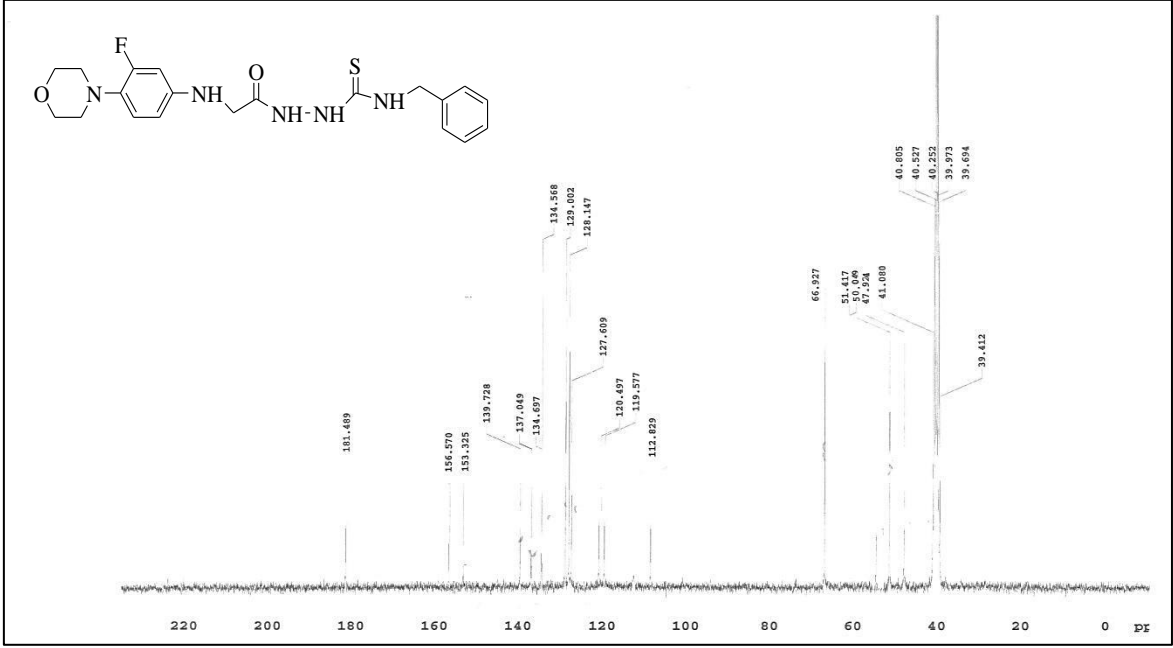
7. EKLER



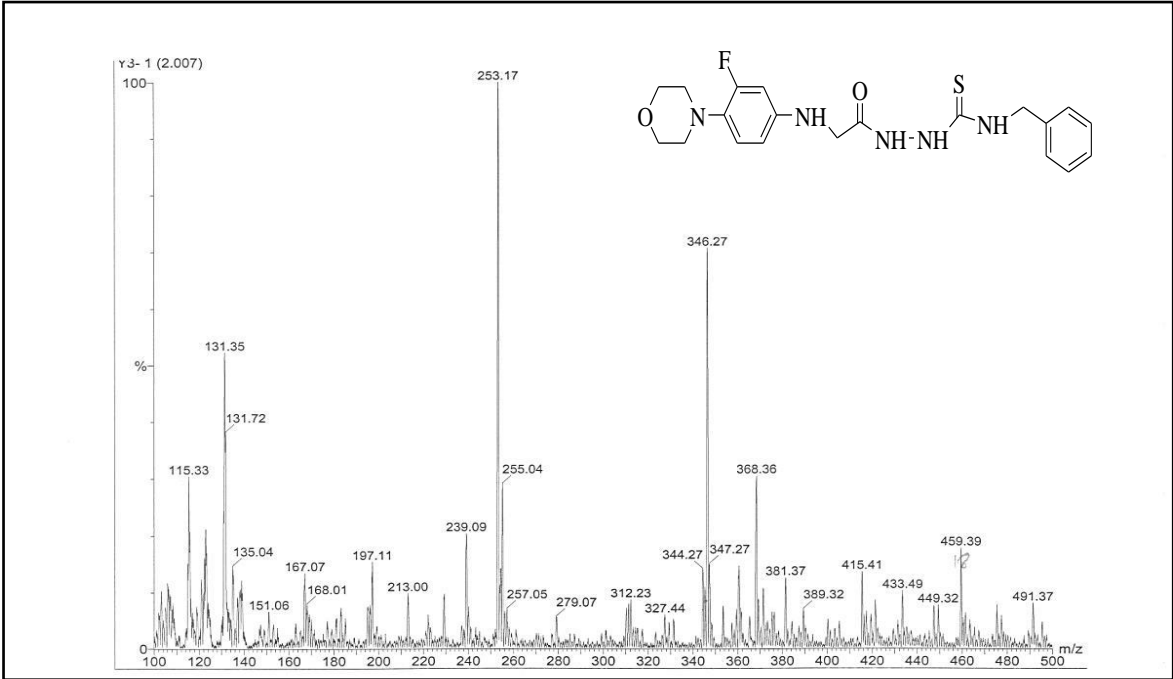
Ek Şekil 1. 109 Nolu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



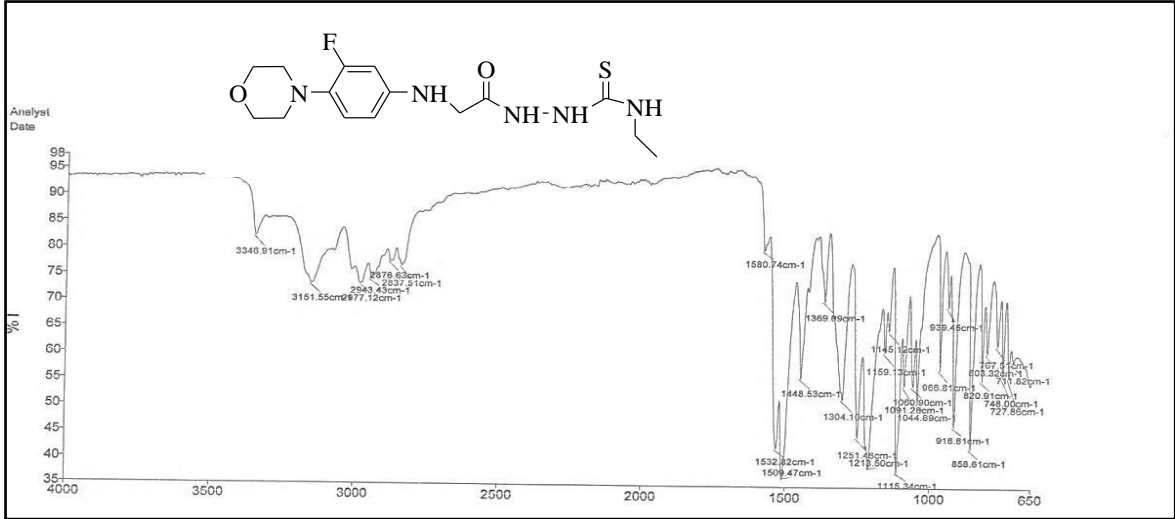
Ek Şekil 2. 109 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400) (DMSO-d₆, δ ppm)



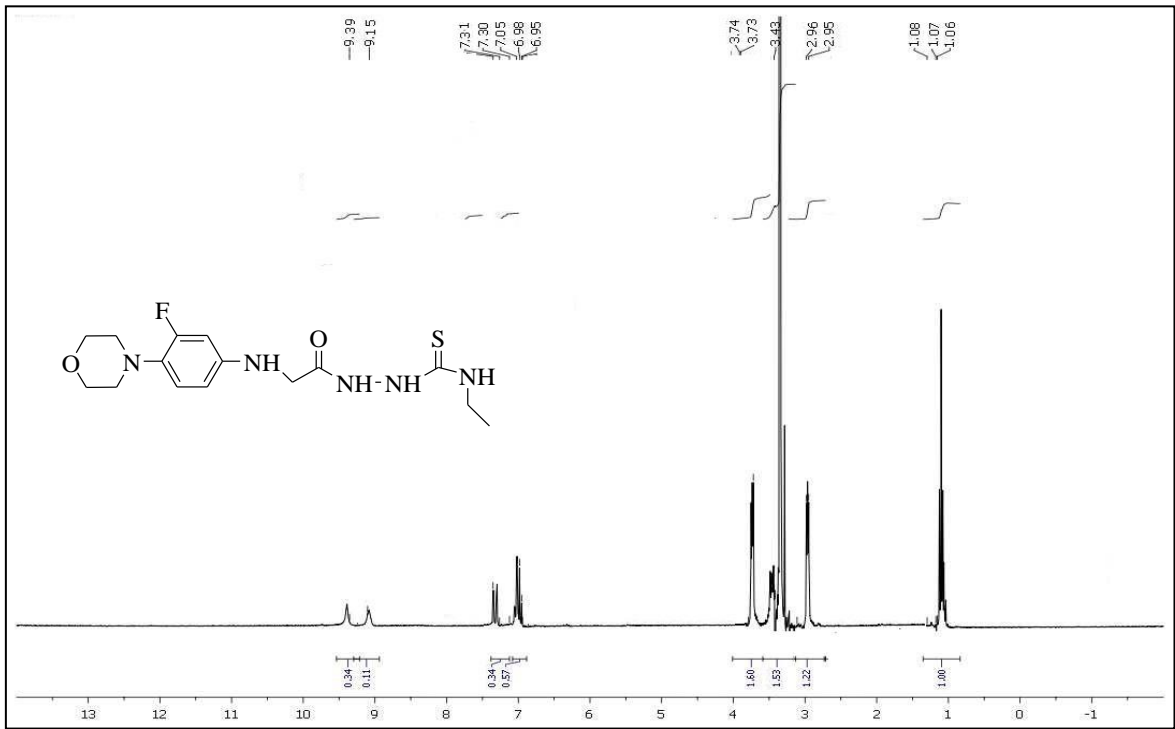
Ek Şekil 3 109 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spekturumu (100 Hz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



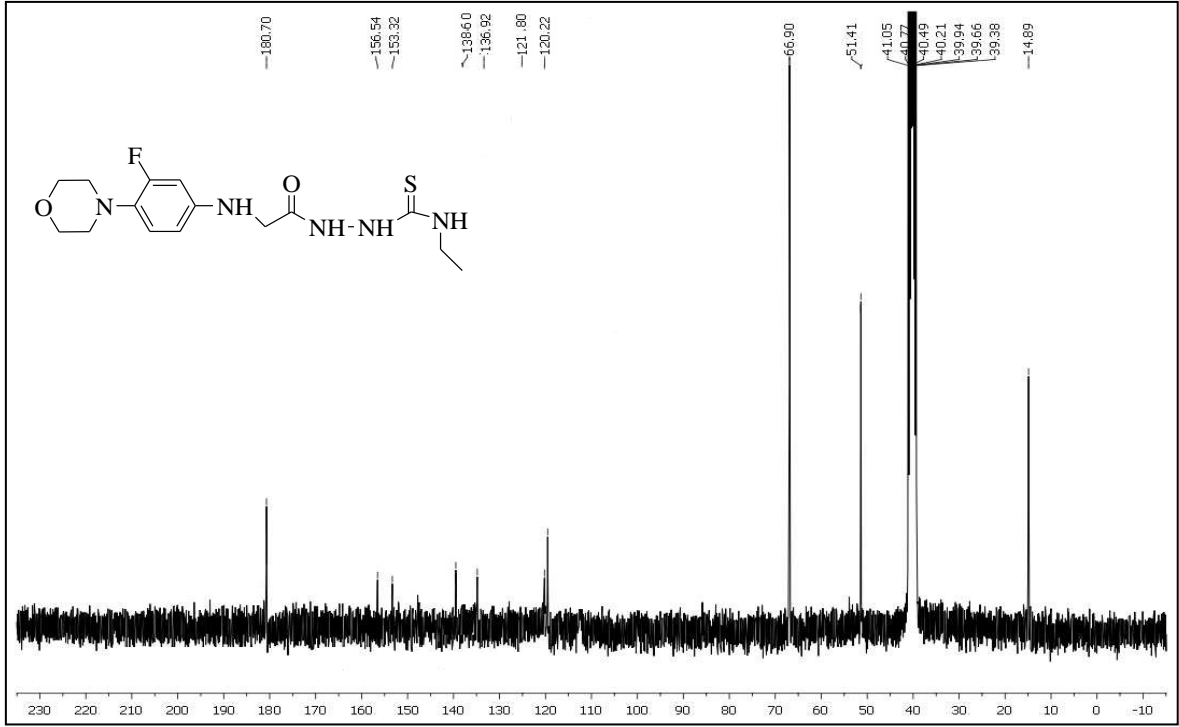
Ek Şekil 4. 109 Nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu



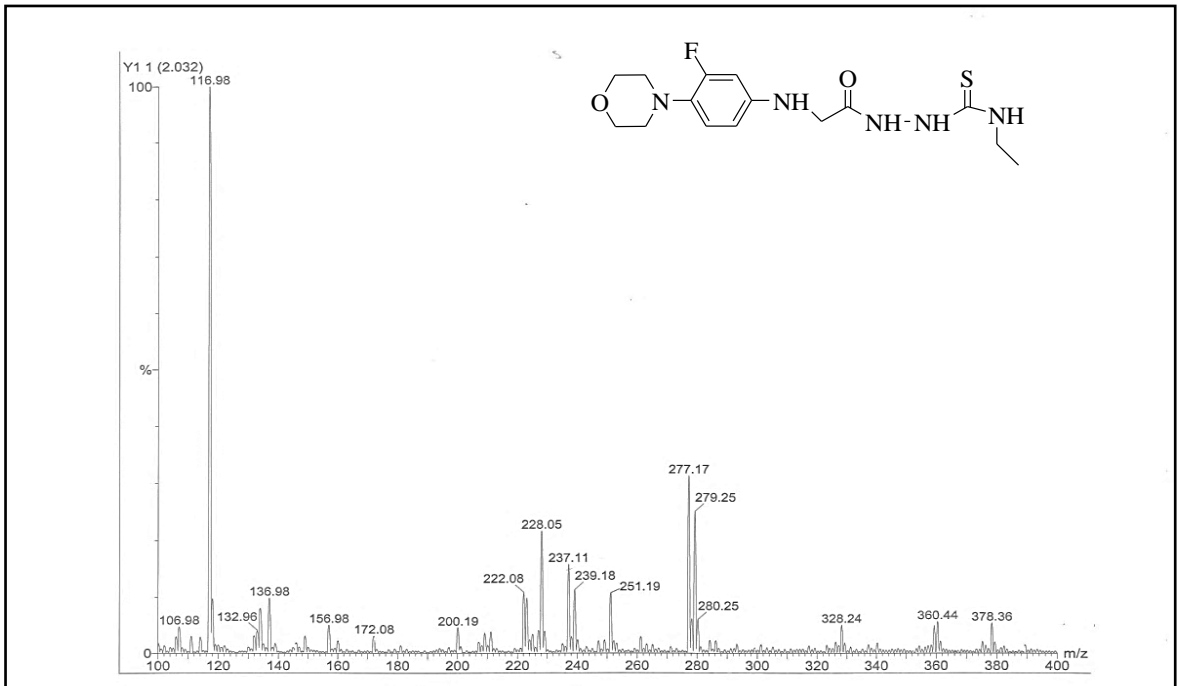
Ek Şekil 5. 110 Nolu Bileşiğin FT IR Spekturumu ($\nu_{\max}, \text{cm}^{-1}$)



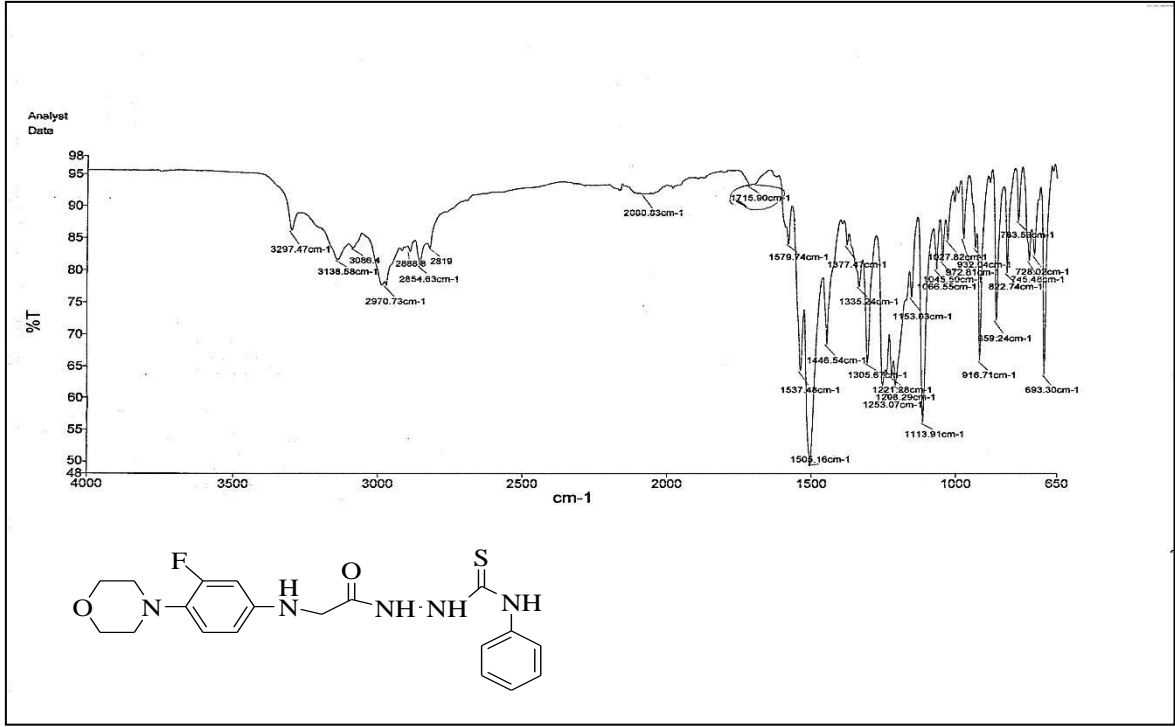
Ek Şekil 6. 110 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



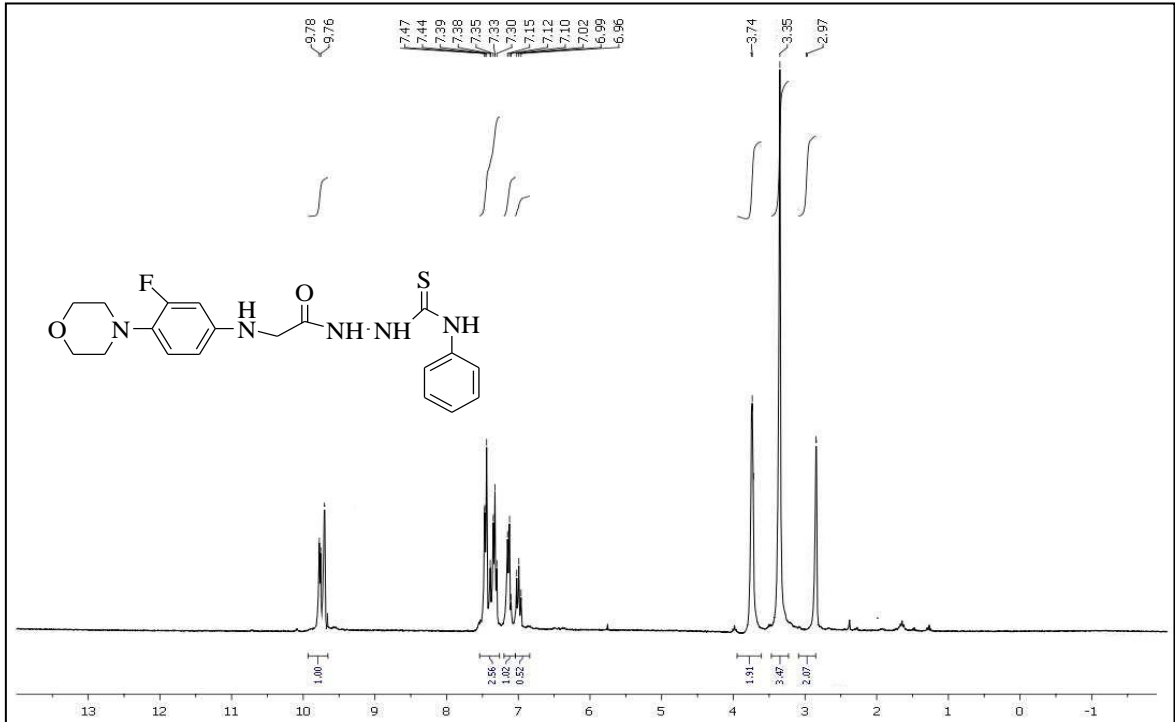
Ek Şekil 7. 110 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spekturumu (100 Hz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



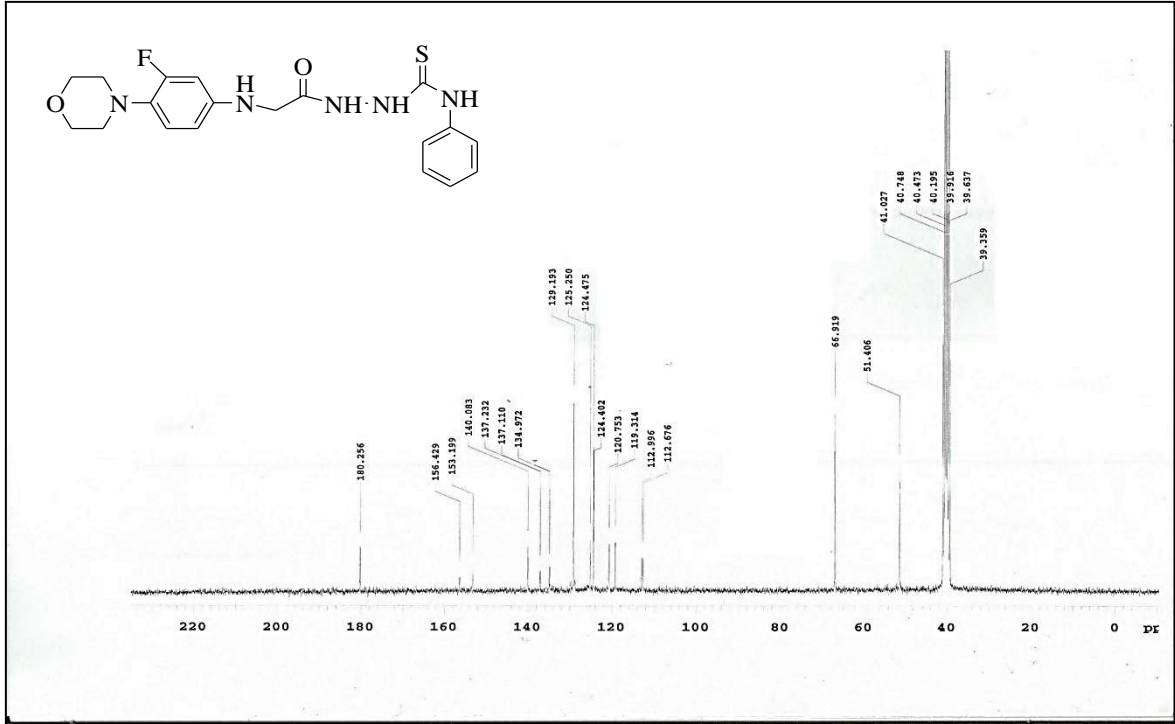
Ek Şekil 8. 110 Nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu



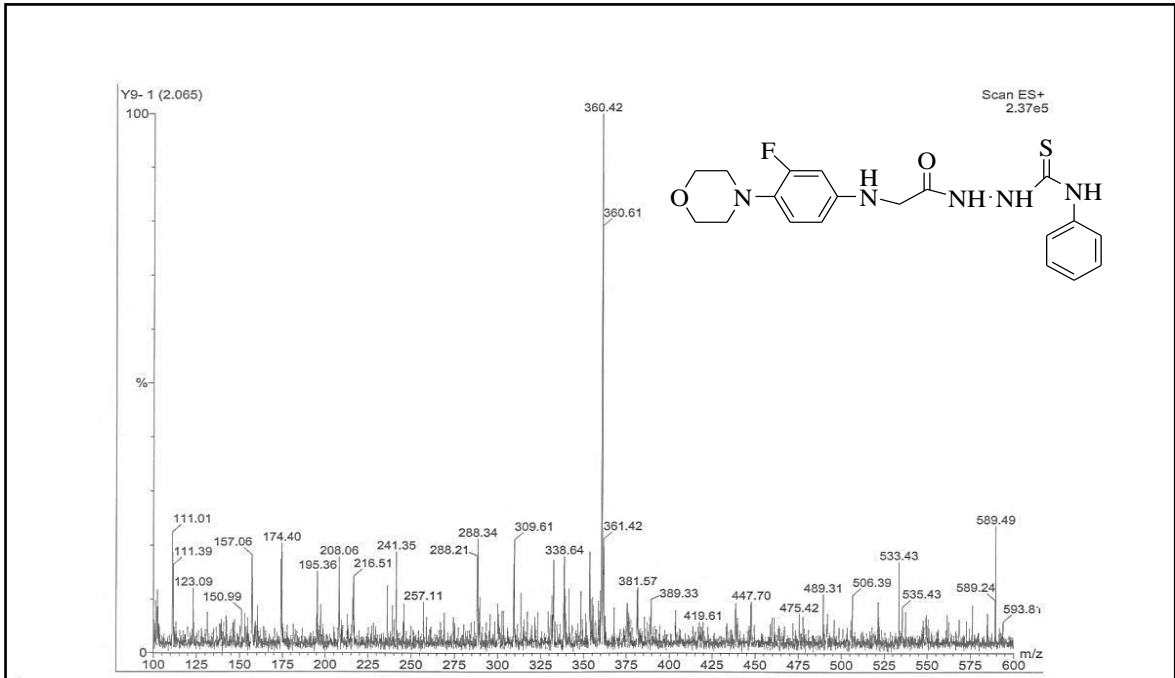
Ek Şekil 9. 111 Nolu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



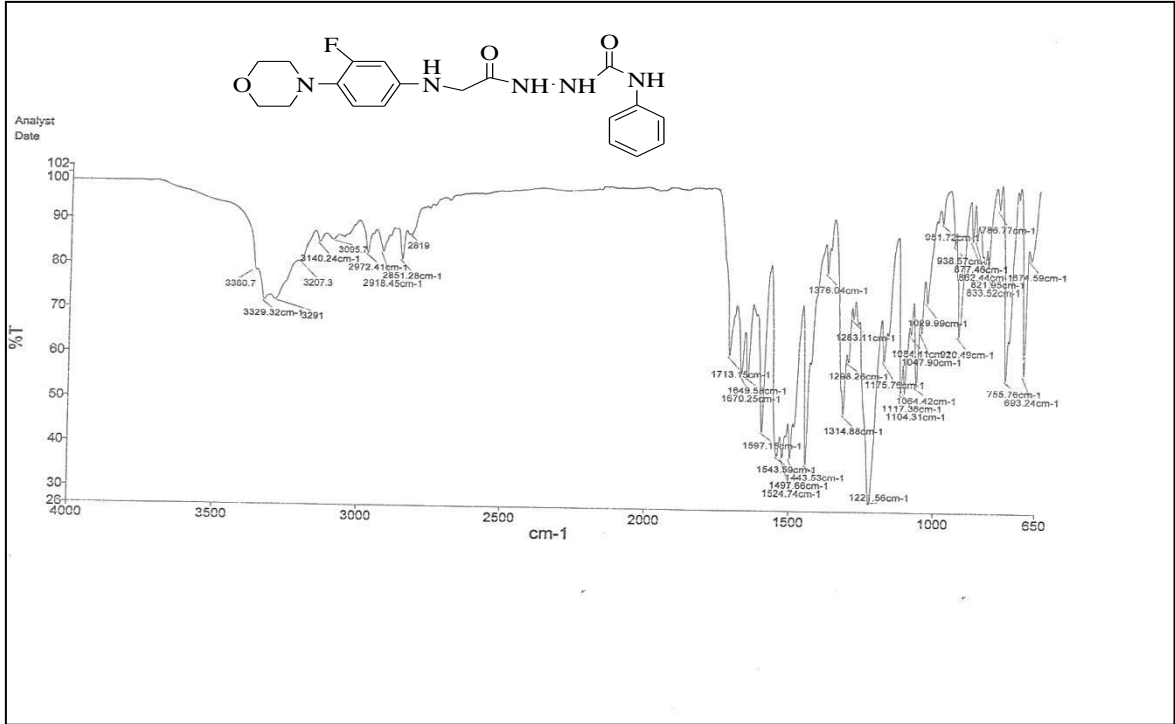
Ek Şekil 10. 111 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400) (DMSO-d₆, δ ppm)



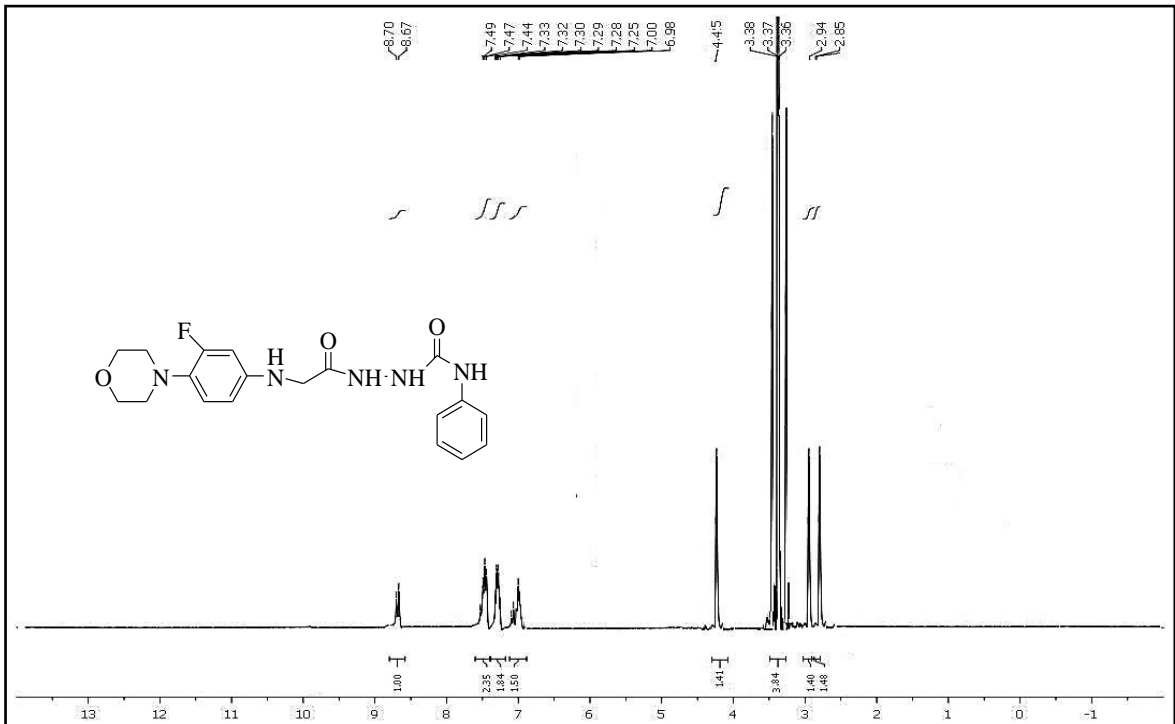
Ek Şekil 11. 111 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spekturumu (100 Hz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



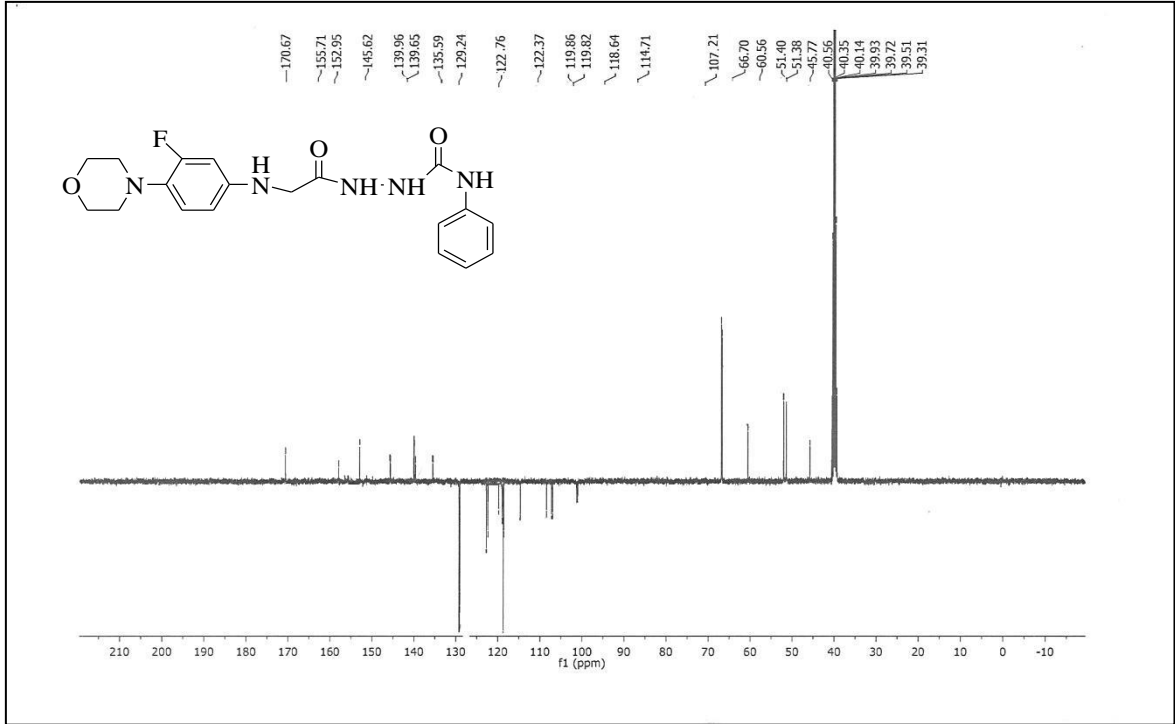
Ek Şekil 12. 111 Nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu



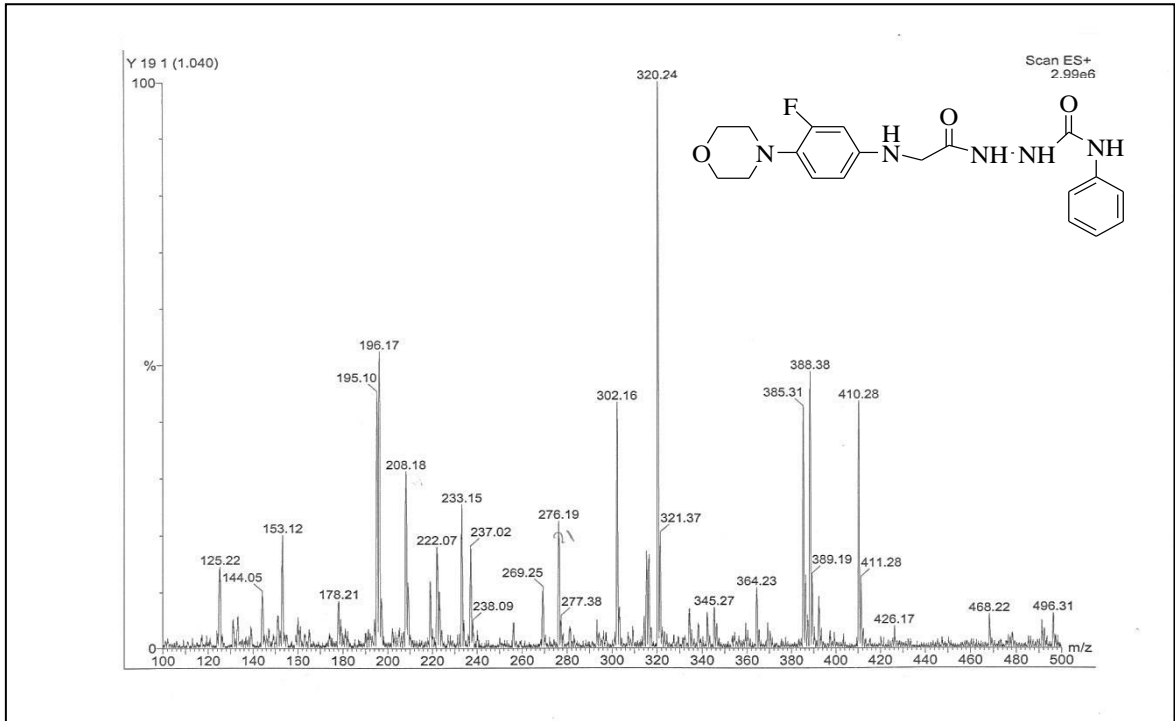
Ek Şekil 13. 112 Nolu Bileşiğin FT IR Spekturumu ($\nu_{\max}, \text{cm}^{-1}$)



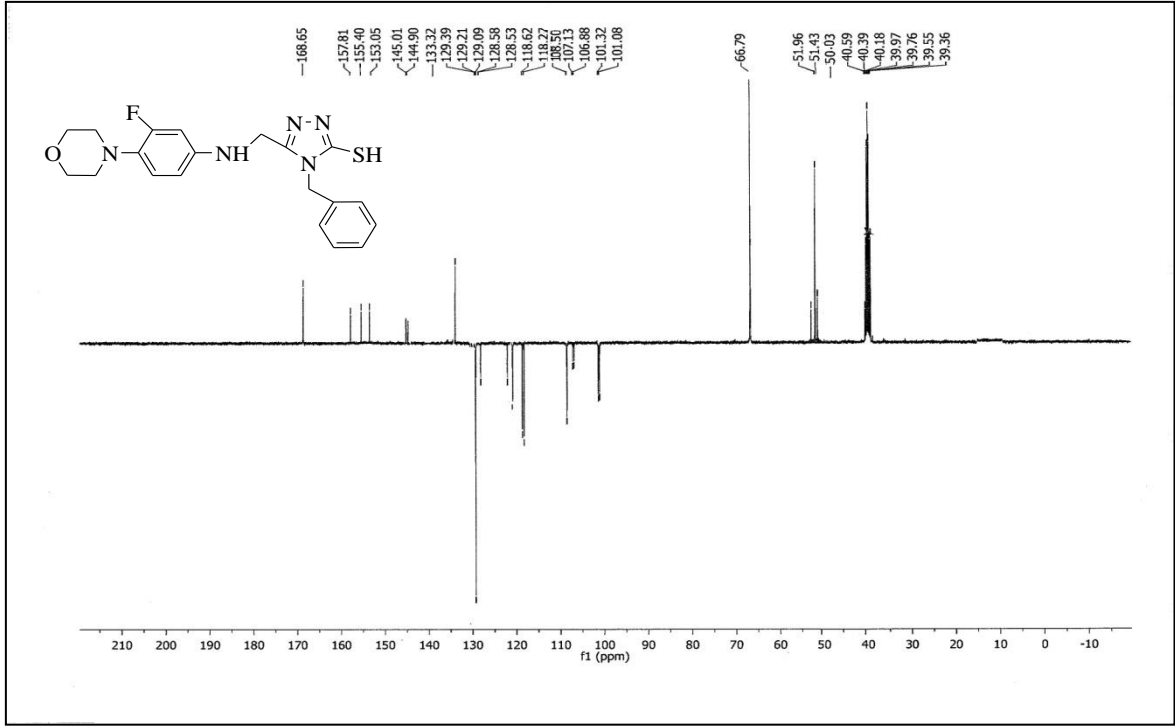
Ek Şekil 14. 112 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spekturumu (400) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



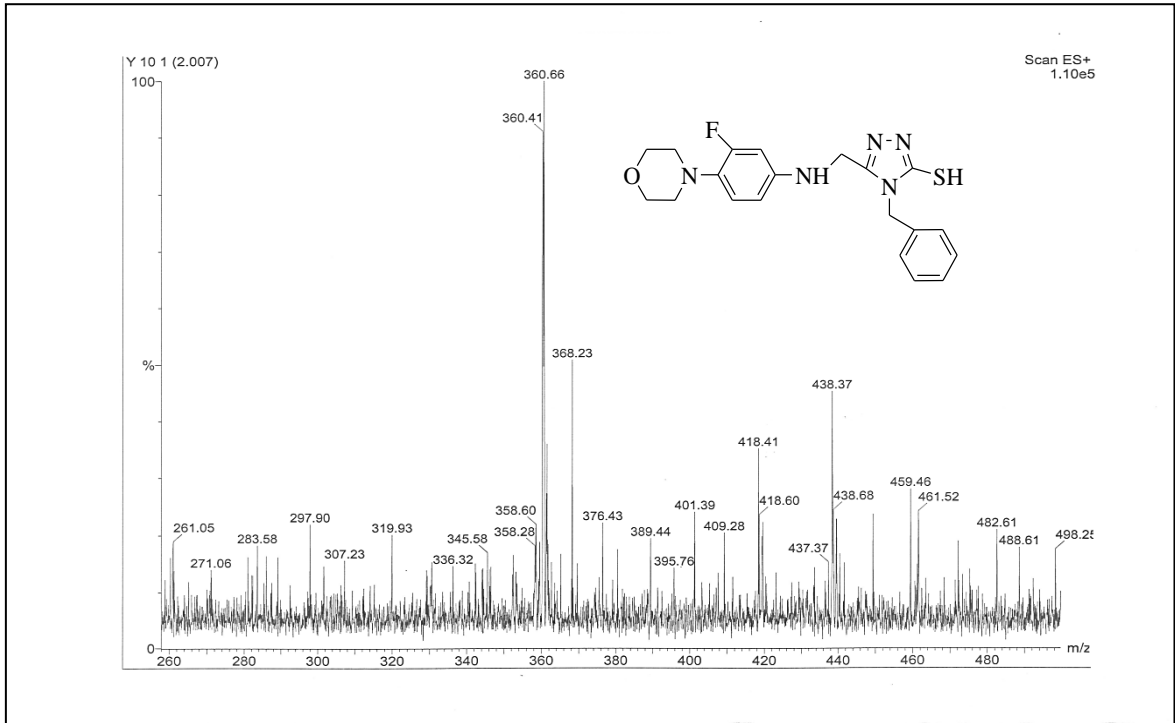
Ek Şekil 15. 112 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spekturumu (100 Hz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



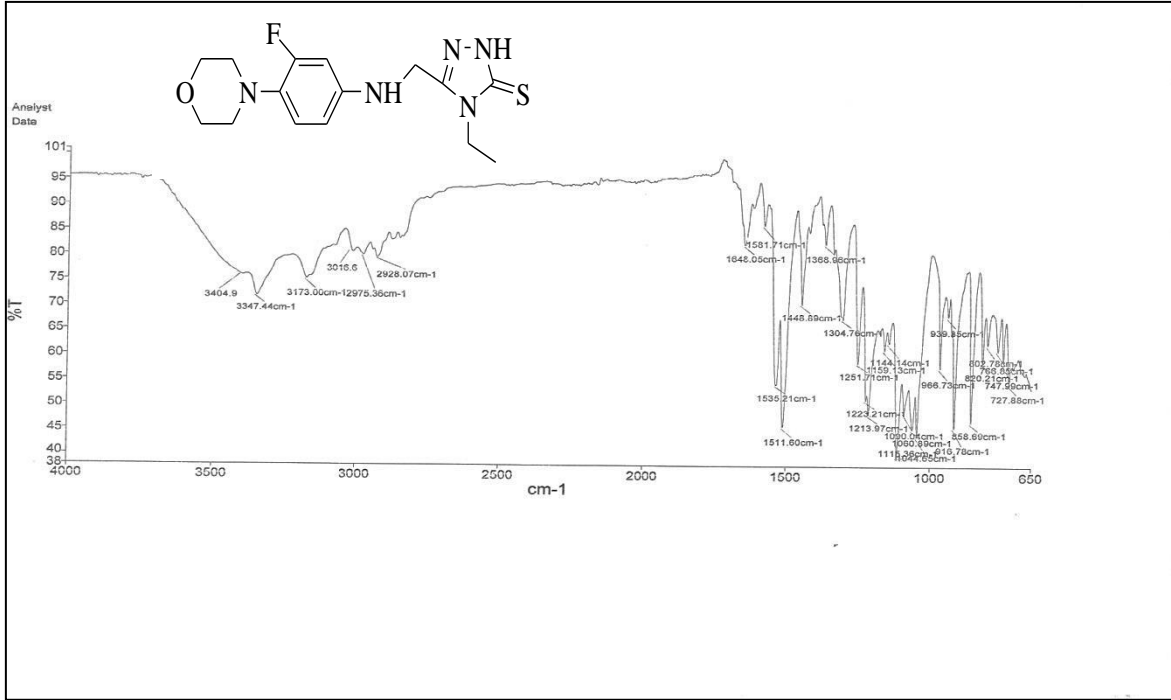
Ek Şekil 16. 112Nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu



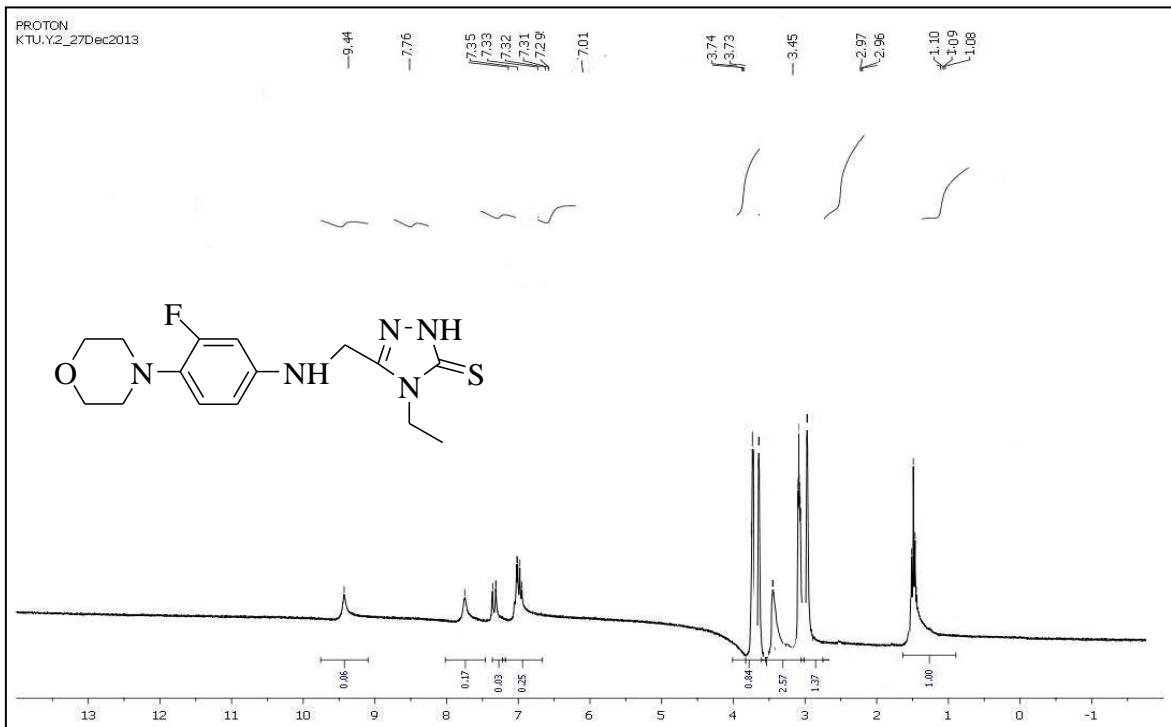
Ek Şekil 19. 113 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spekturumu (100 Hz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



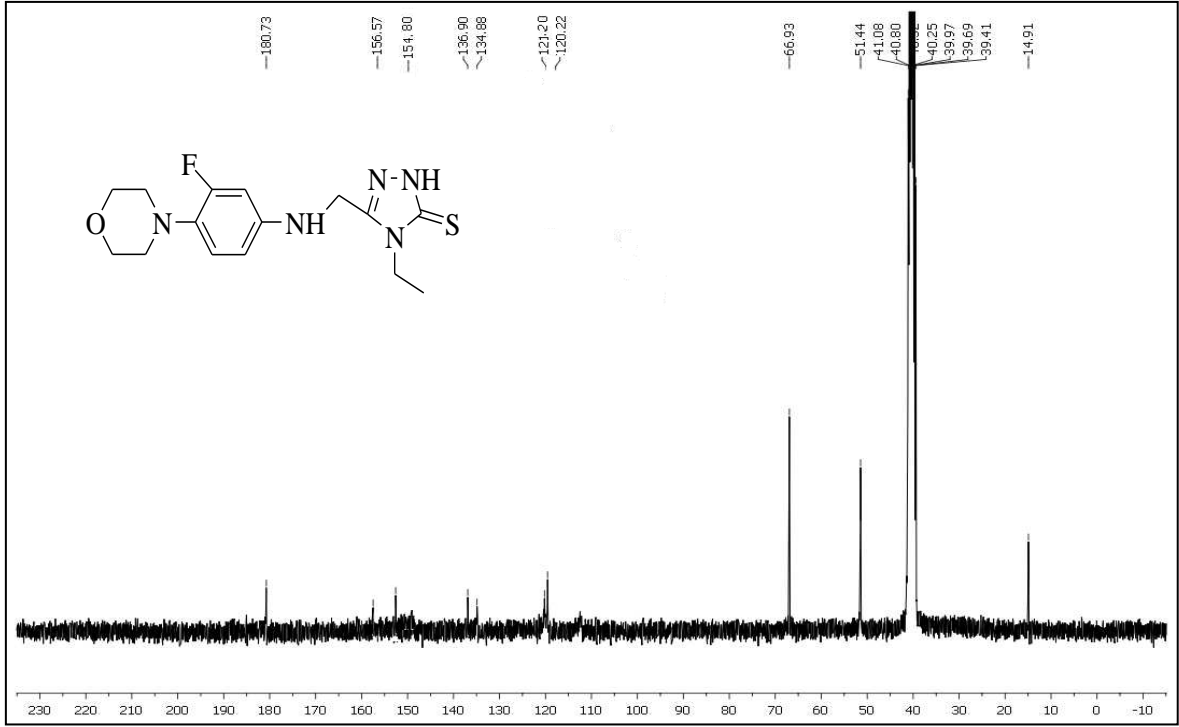
Ek Şekil 20. 113 Nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu



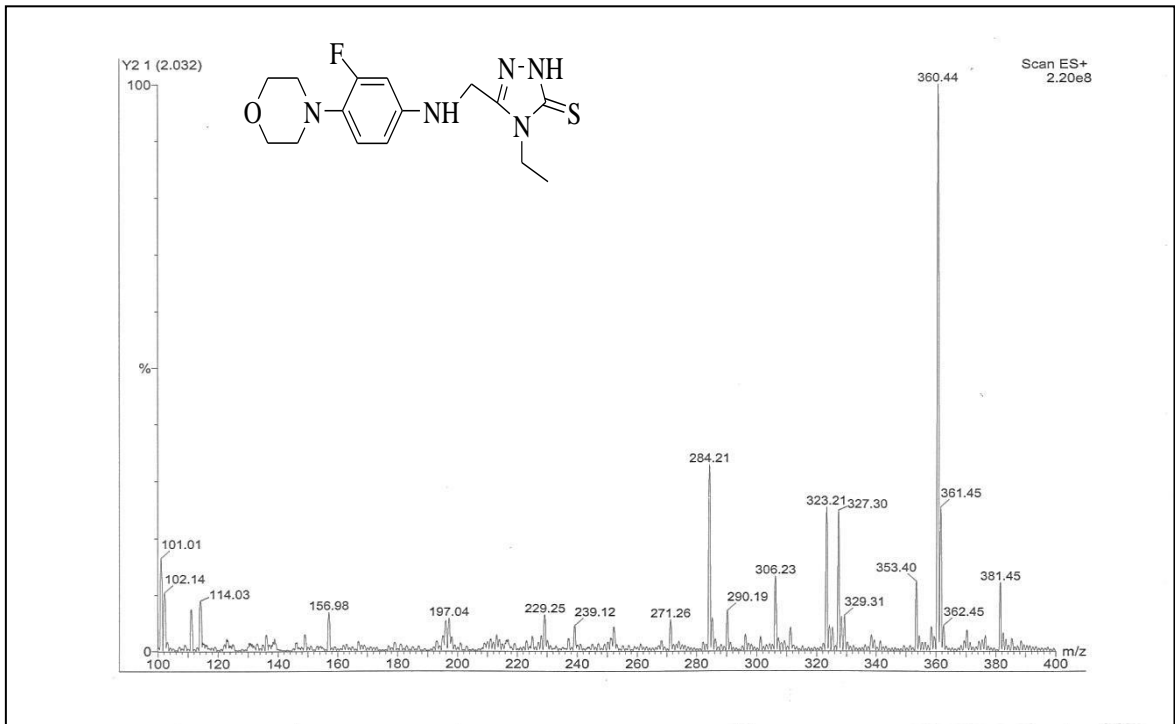
Ek Şekil 21. 114 Nolu Bileşiğin FT IR Spekturumu ($\nu_{\max}, \text{cm}^{-1}$)



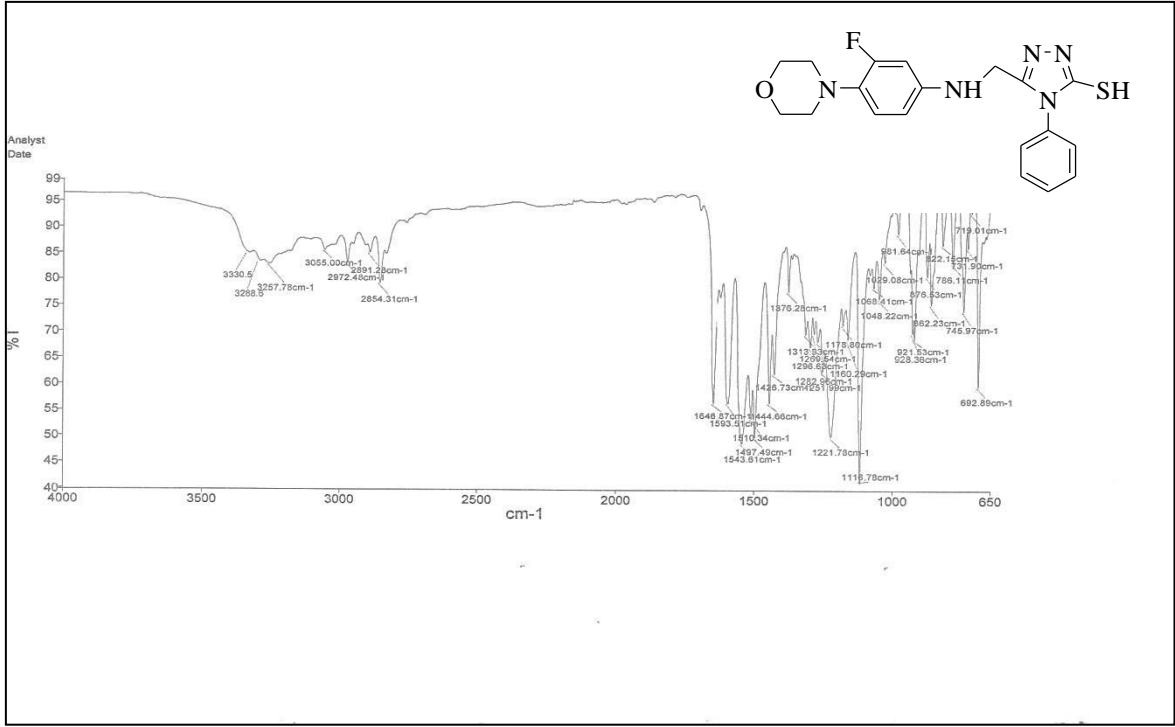
Ek Şekil 22 114 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



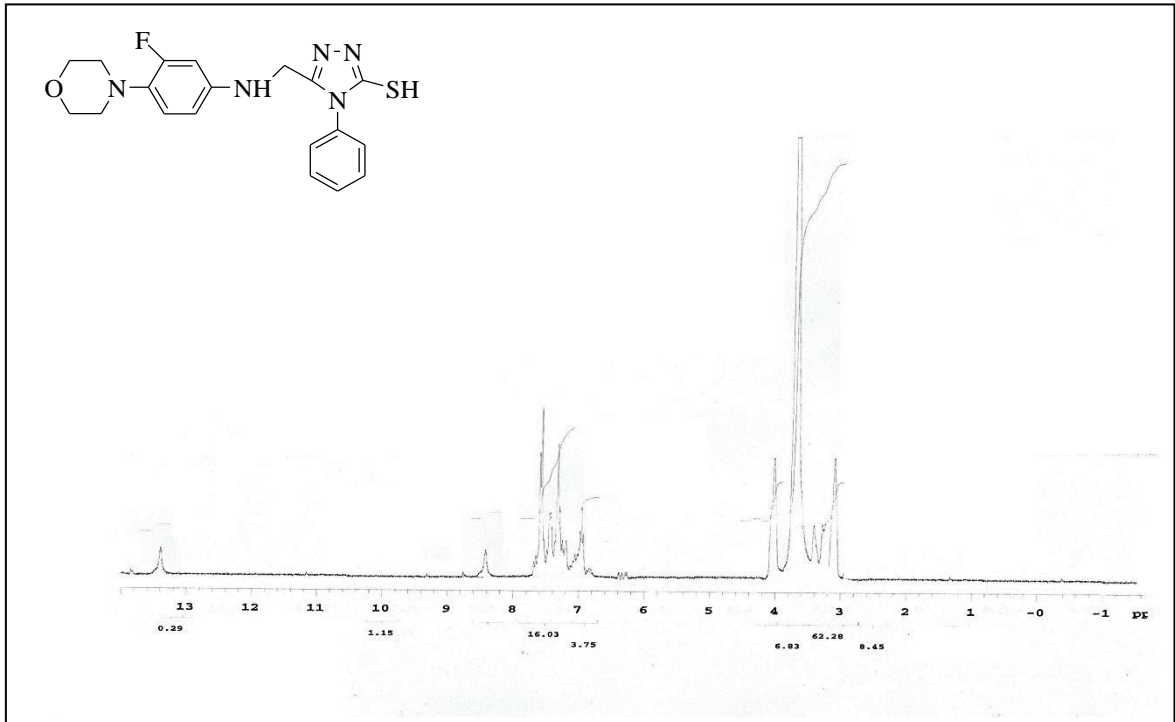
Ek Şekil 23. 114 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spekturumu (100 Hz)($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



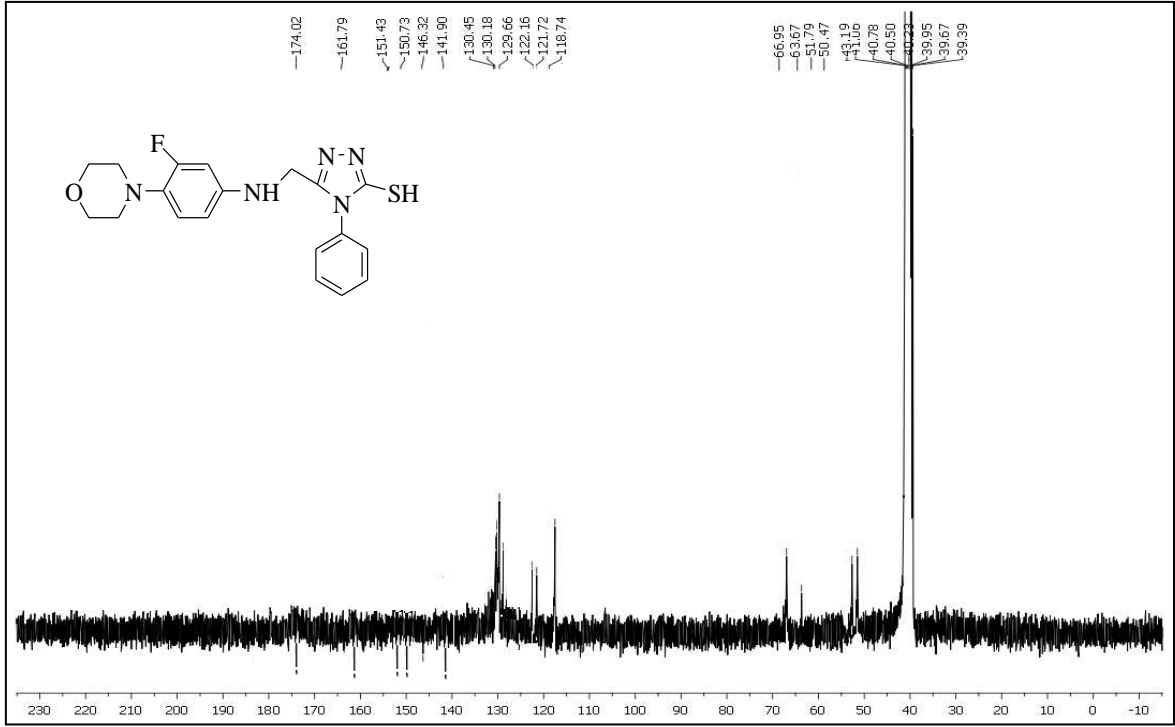
Ek Şekil 24. 114 Nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu



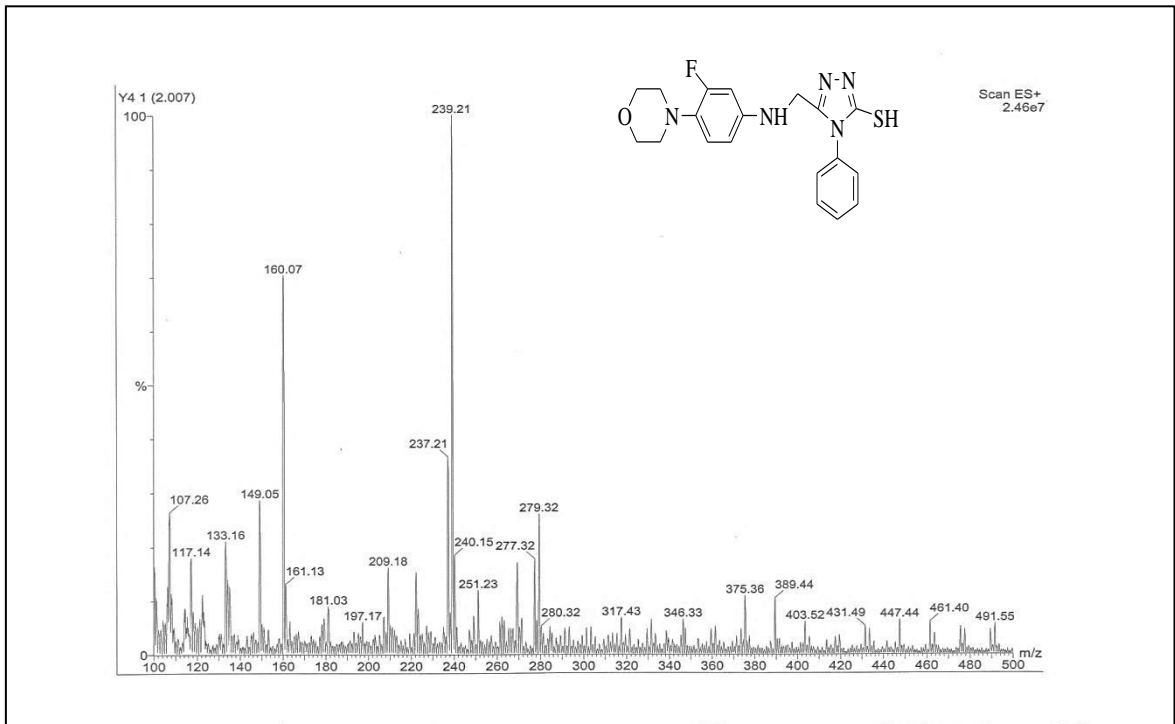
Ek Şekil 25. 115 Nolu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



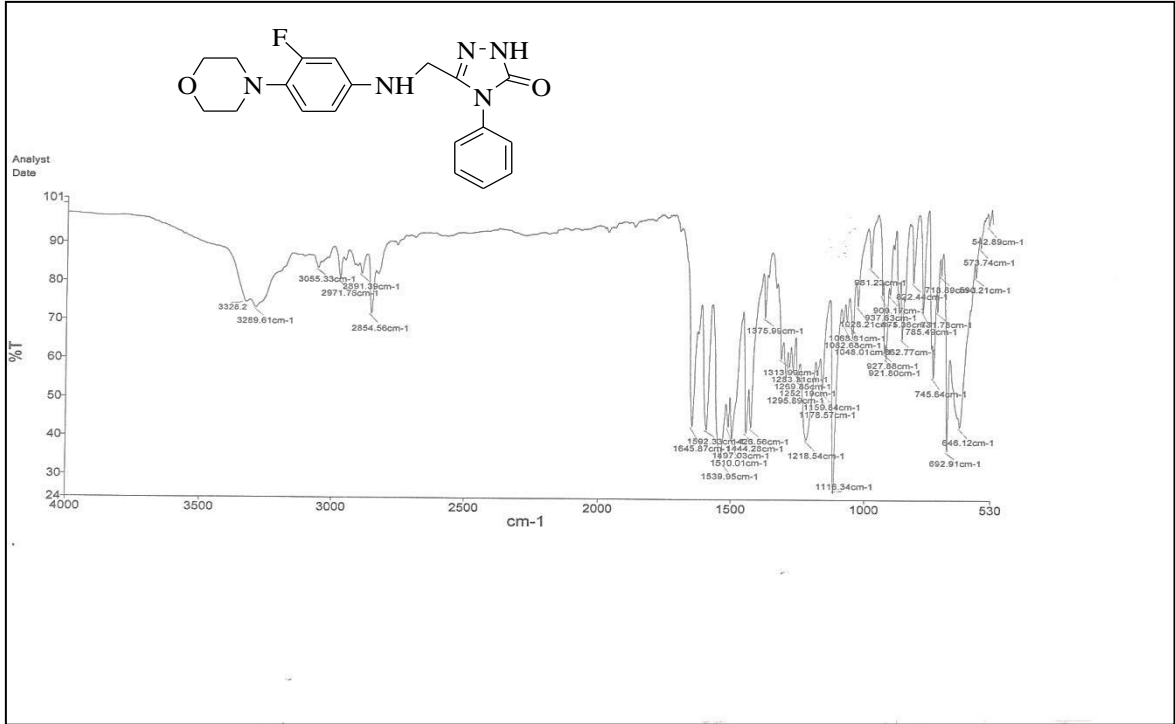
Ek Şekil 26.115 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu(400) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



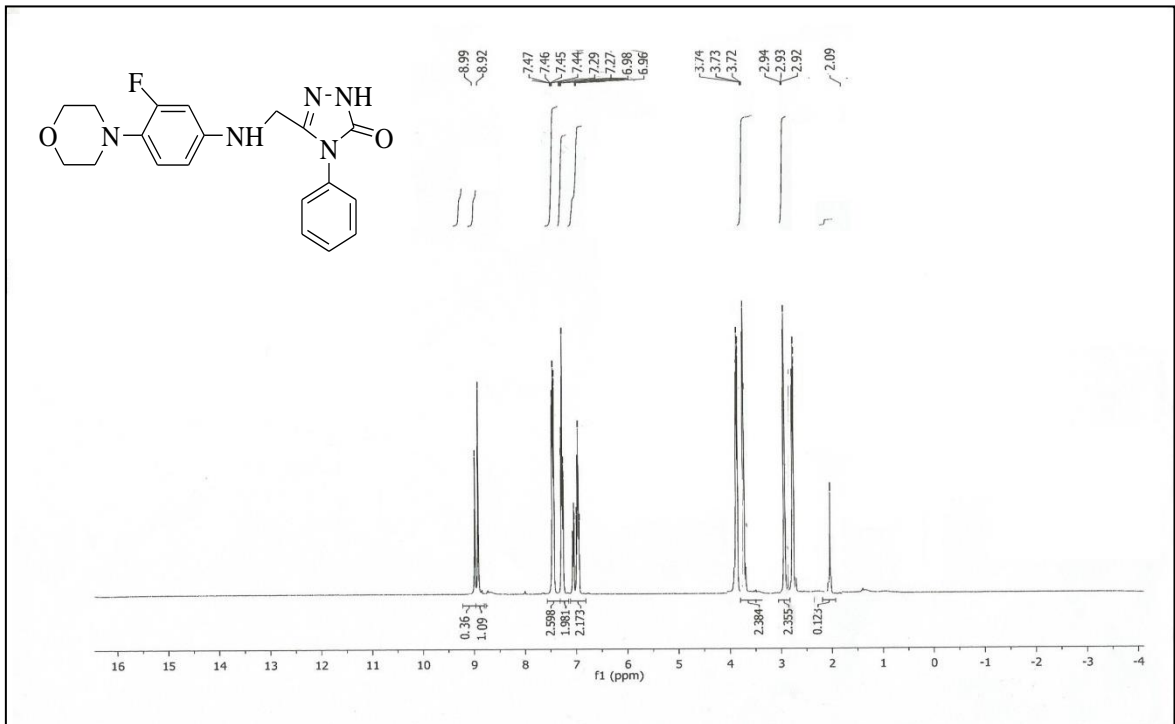
Ek Şekil 27. 115 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spekturumu (100 Hz)(DMSO- d_6 , δ ppm)



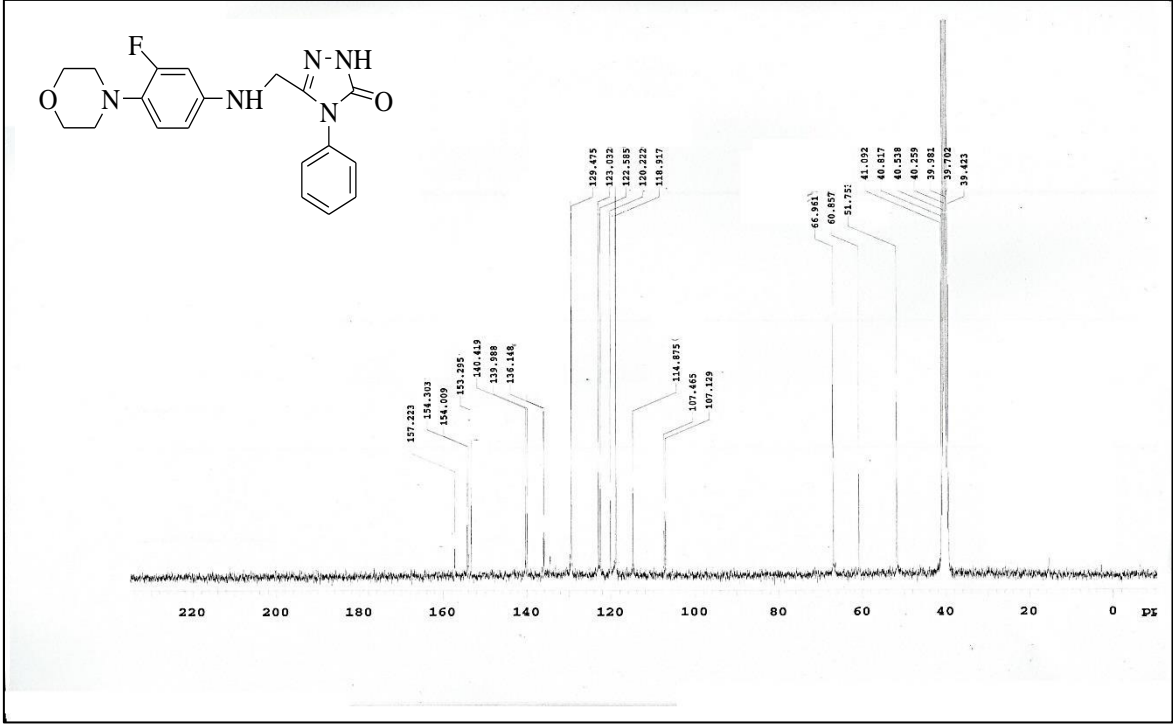
Ek Şekil 28. 115 Nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu



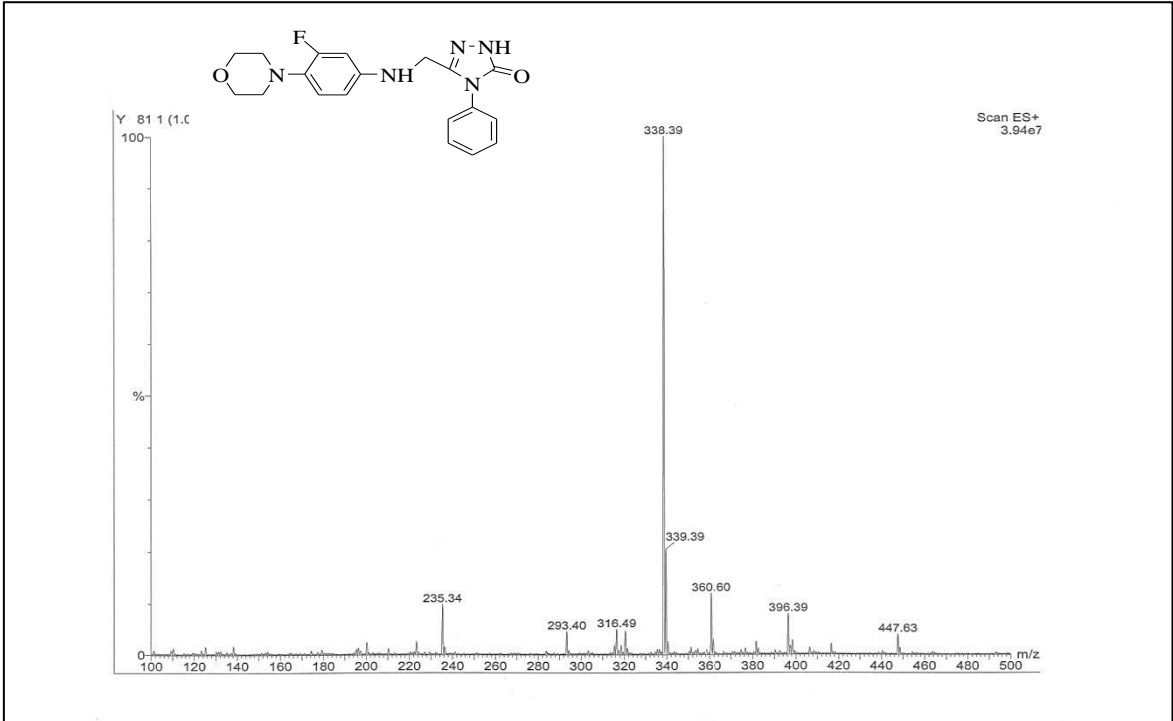
Ek Şekil 29. 116 Nolu Bileşiğin FT IR Spekturumu ($\nu_{\max}, \text{cm}^{-1}$)



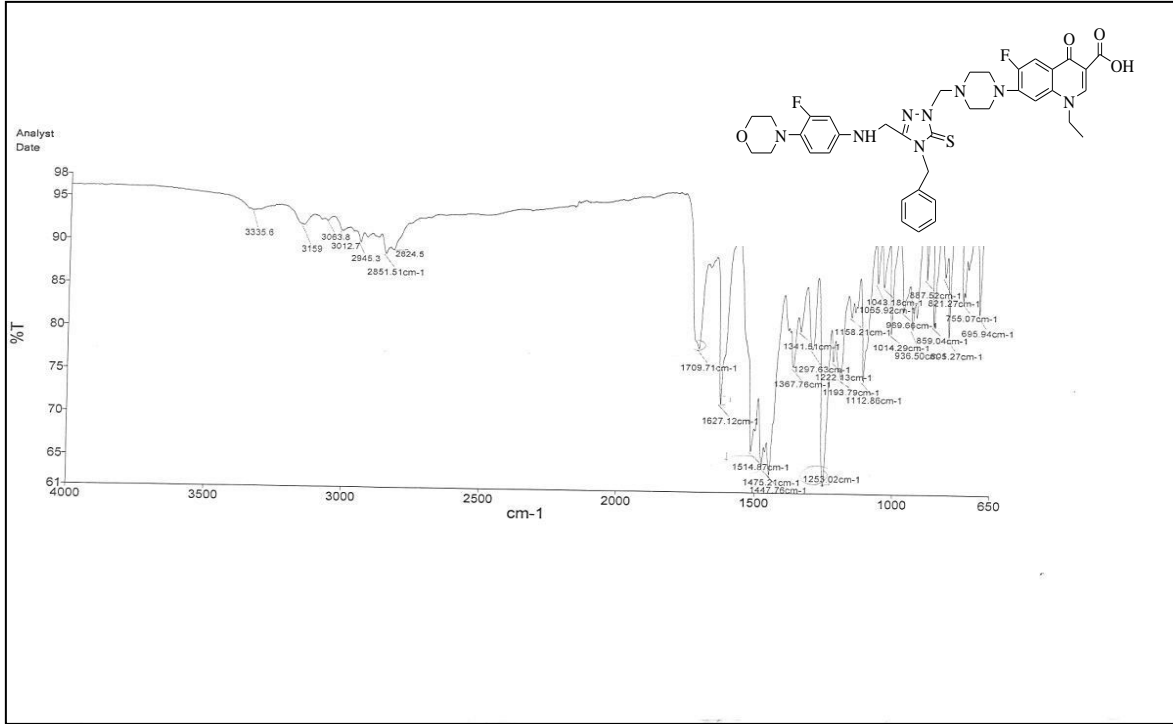
Ek Şekil 30. 116 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



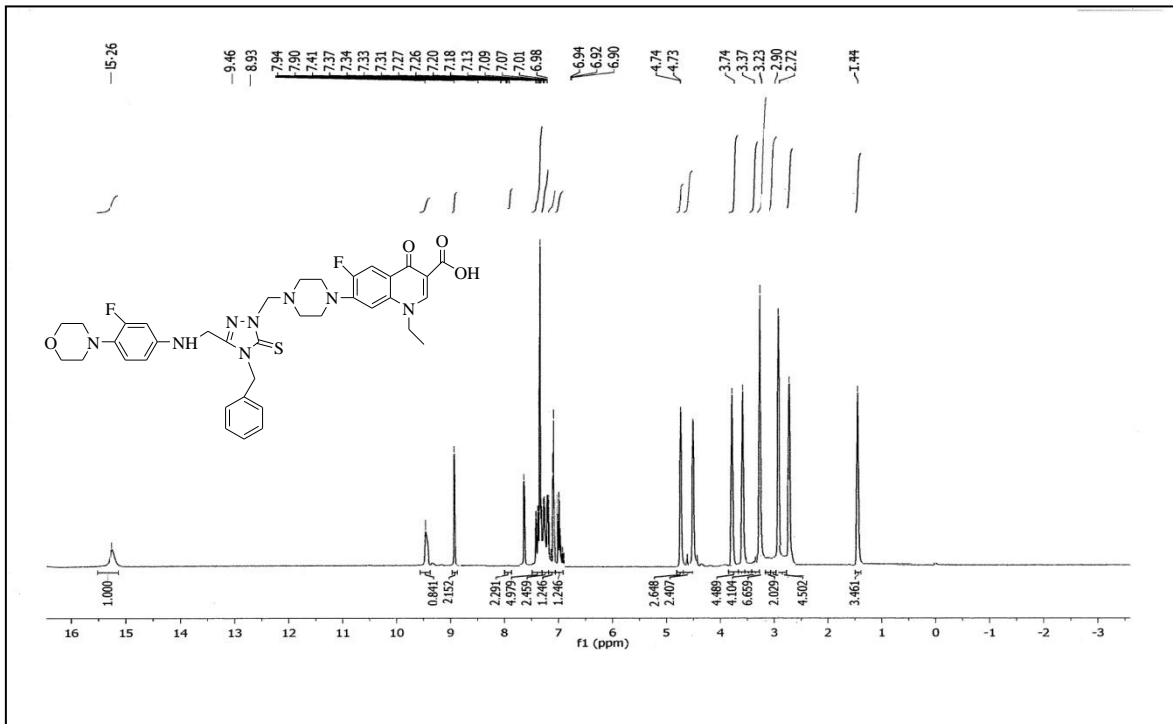
Ek Şekil 31. 116 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spekturumu (100 Hz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



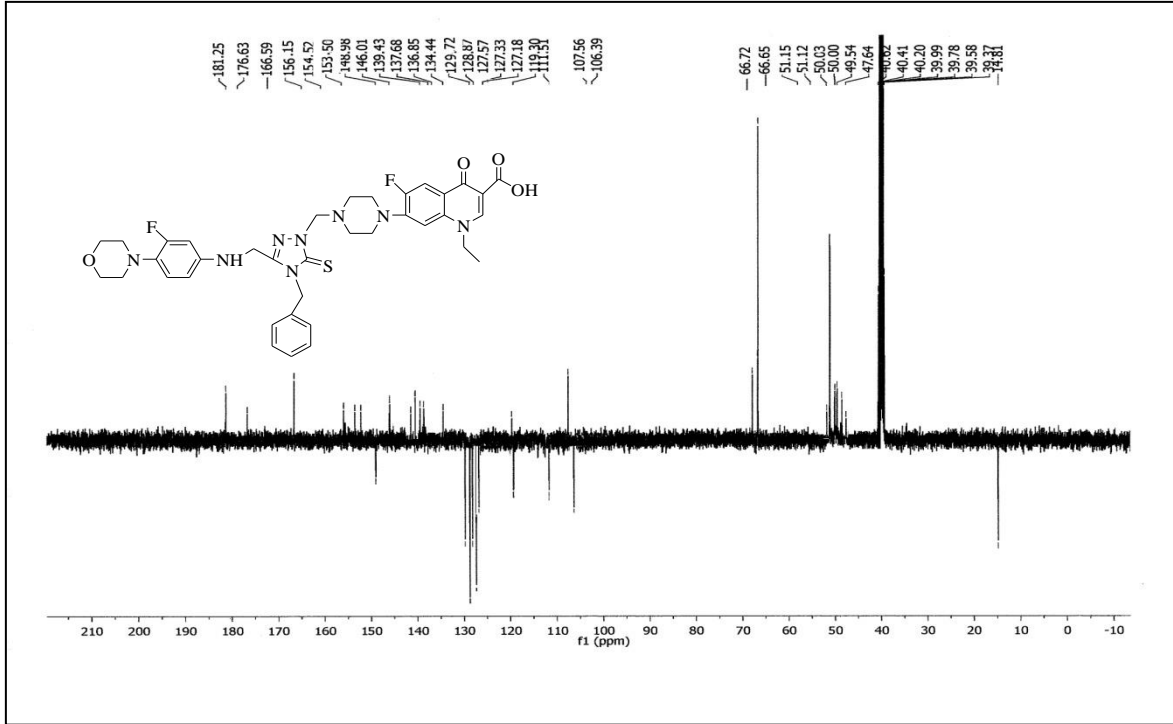
Ek Şekil 32. 116 Nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu



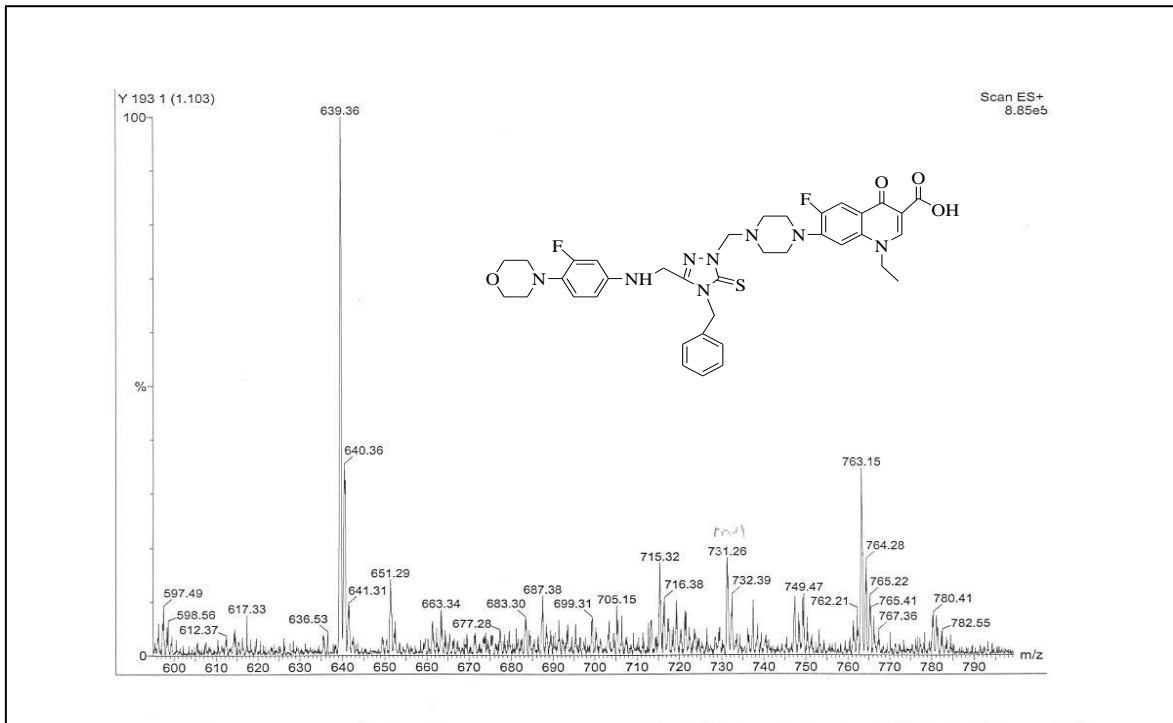
Ek Şekil 33. 117 Nolu Bileşiğin FT IR Spekturumu ($\nu_{\max}, \text{cm}^{-1}$)



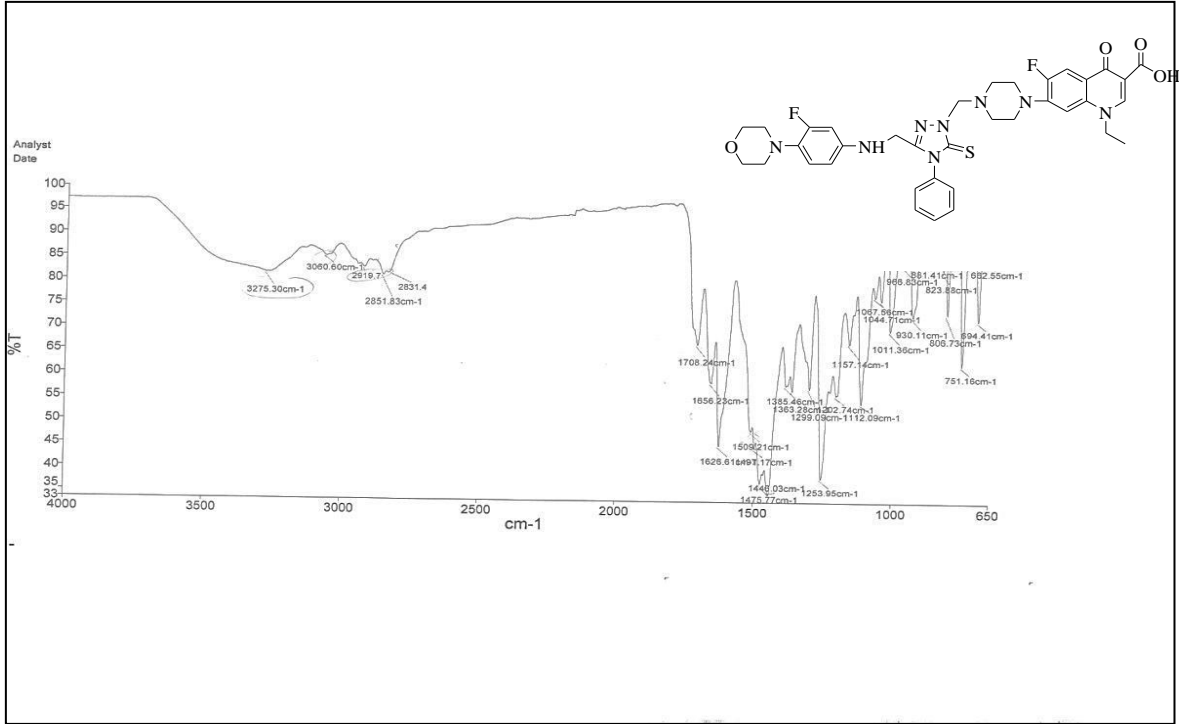
Ek Şekil 34. 117 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spekturumu (400) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



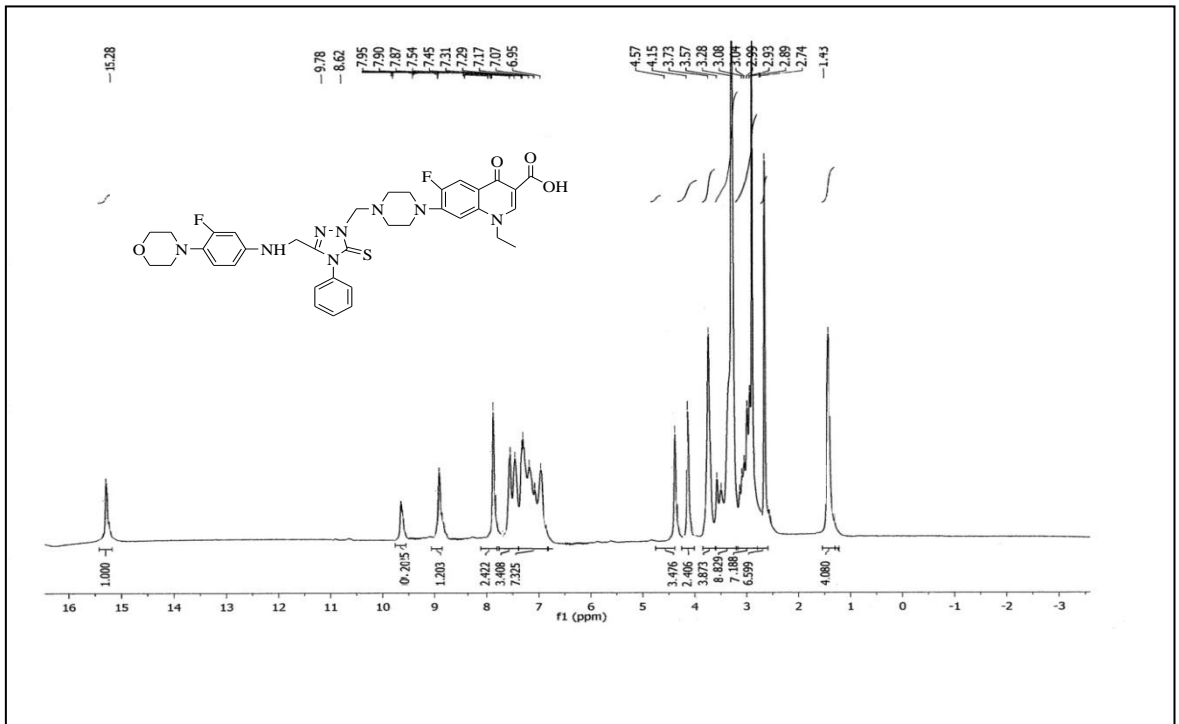
Ek Şekil 35. 117 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spekturumu (100 Hz) (DMSO- d_6 , δ ppm)



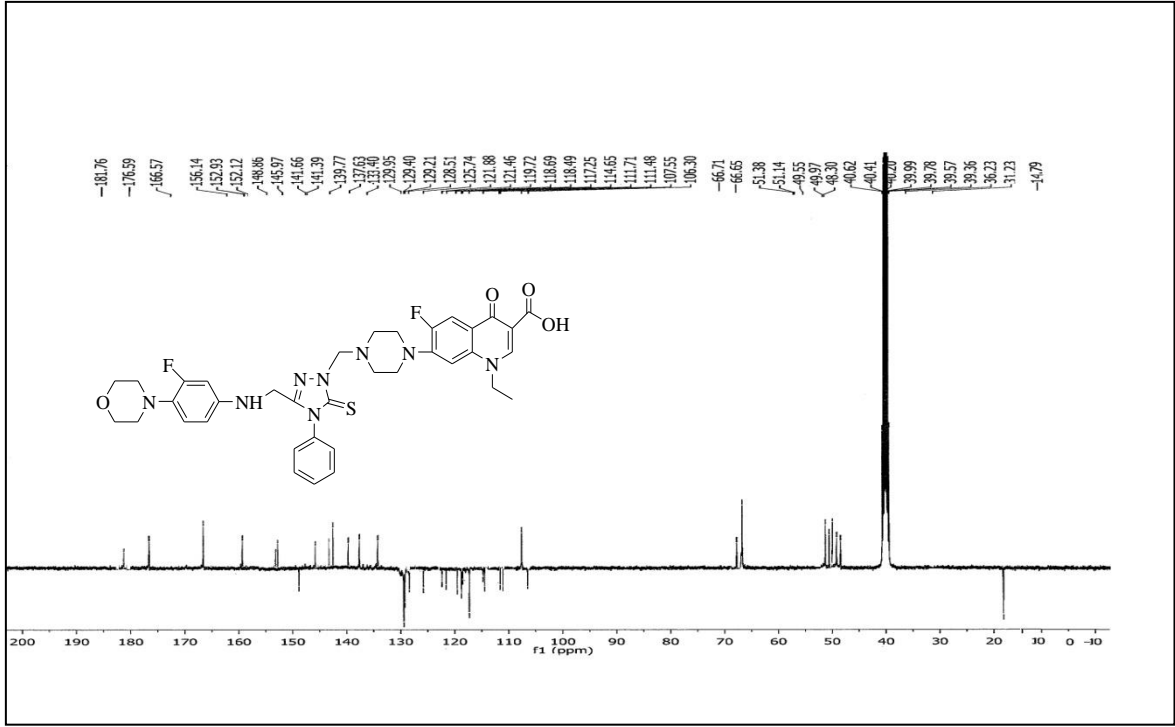
Ek Şekil 36. 117 Nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu



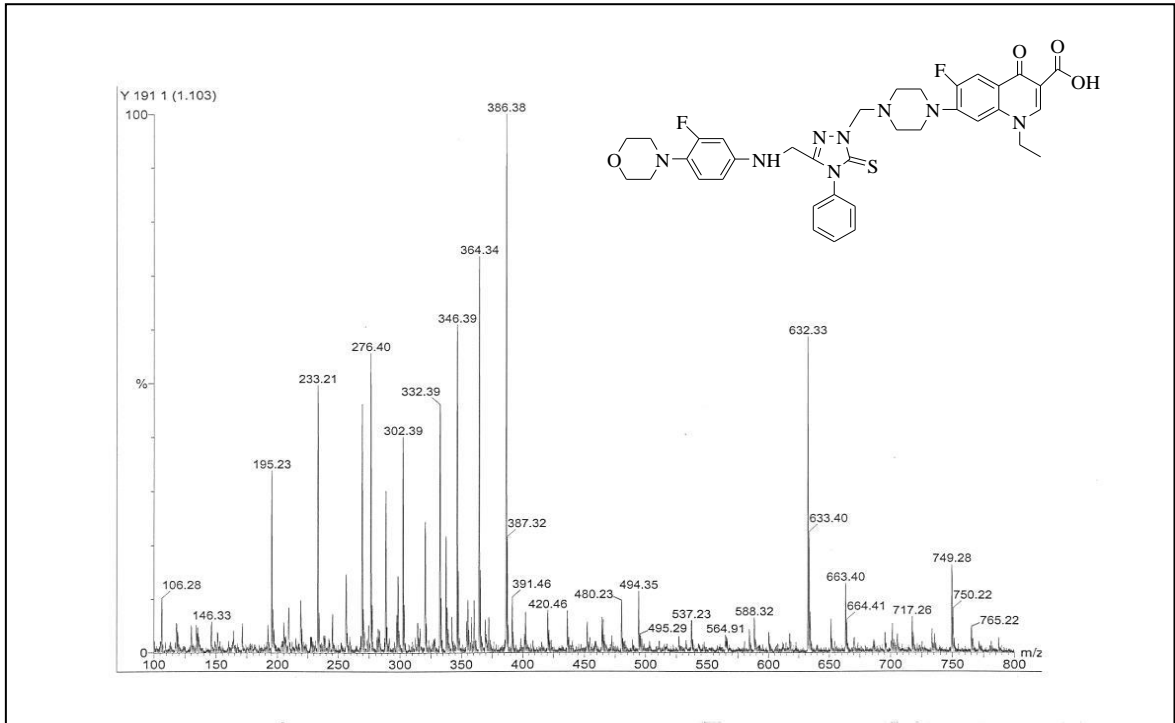
Ek Şekil 37. 118 Nolu Bileşiğin FT IR Spekturumu ($\nu_{\max}, \text{cm}^{-1}$)



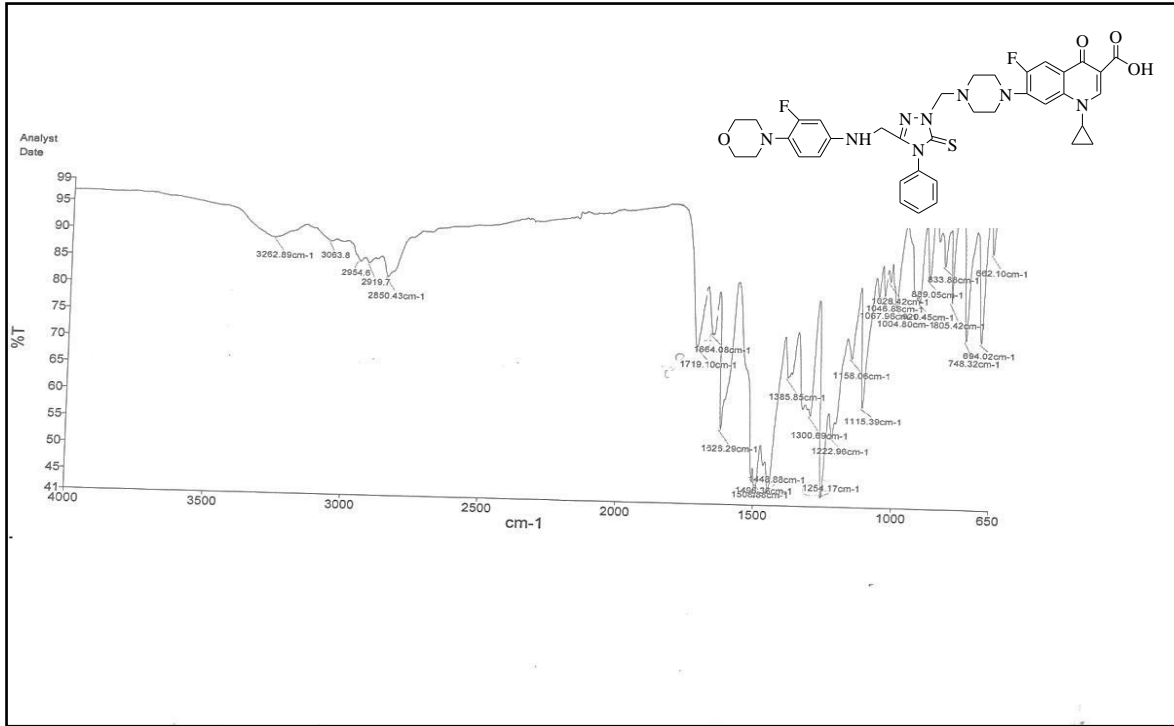
Ek Şekil 38.118 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spekturumu(400) (DMSO- d_6 , δ ppm)



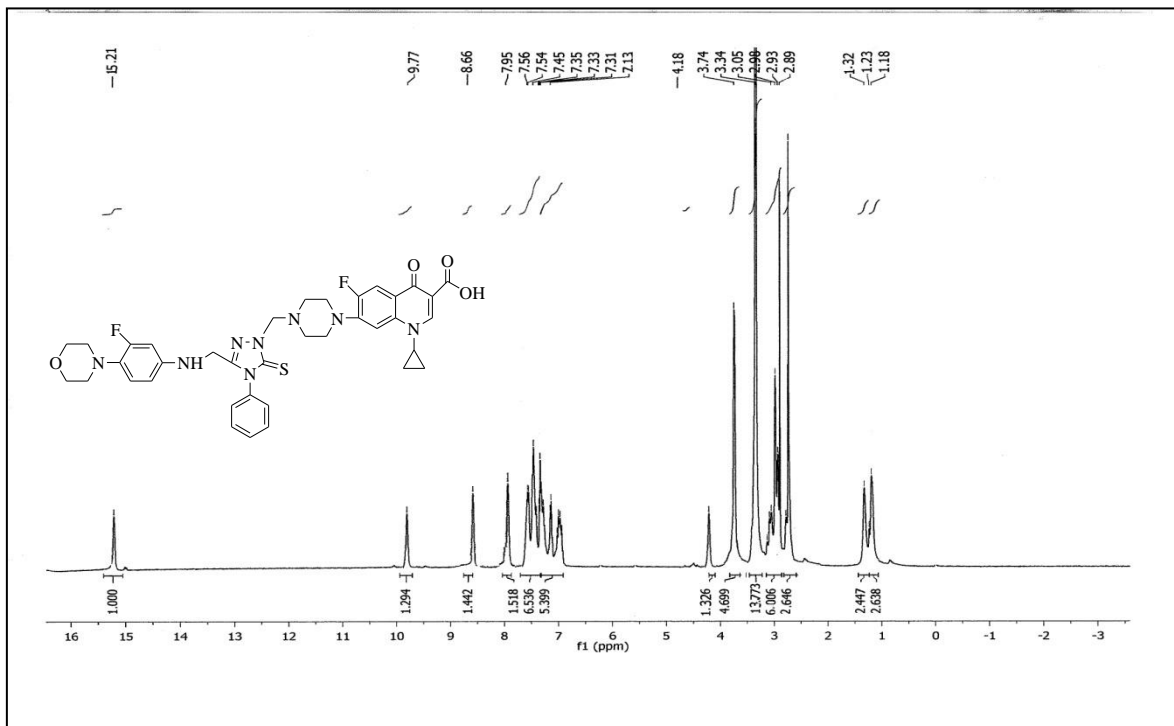
Ek Şekil 39. 118 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spekturumu (100 Hz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



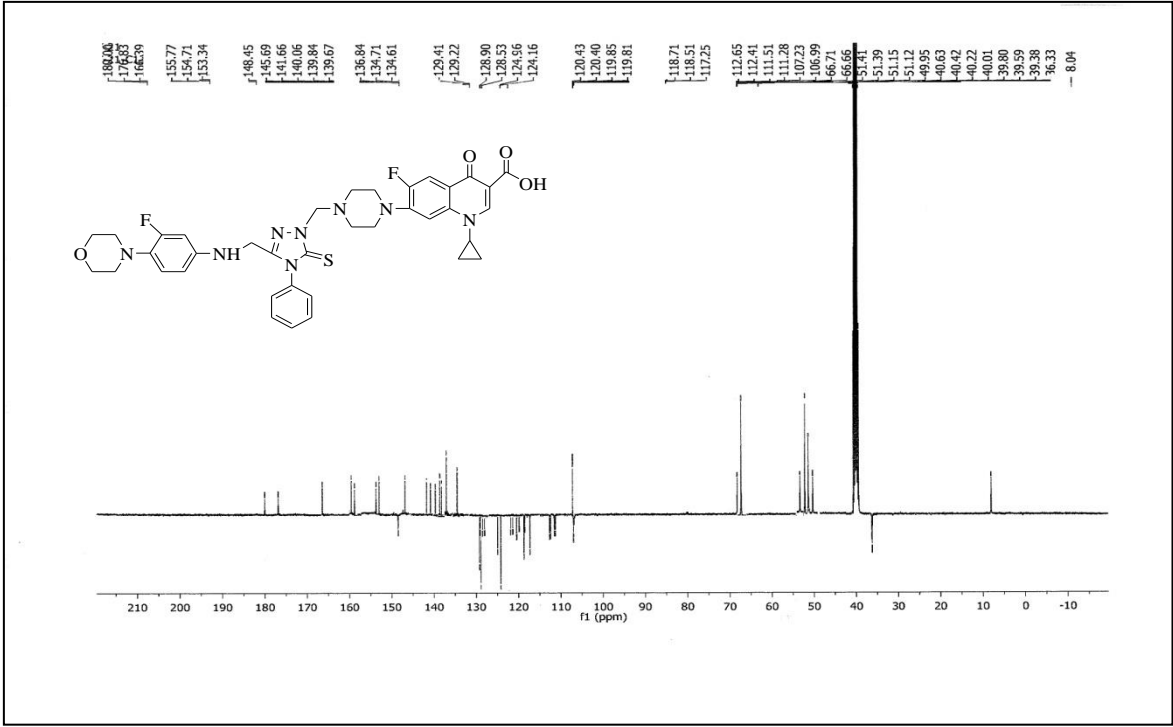
Ek Şekil 40. 118 Nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu



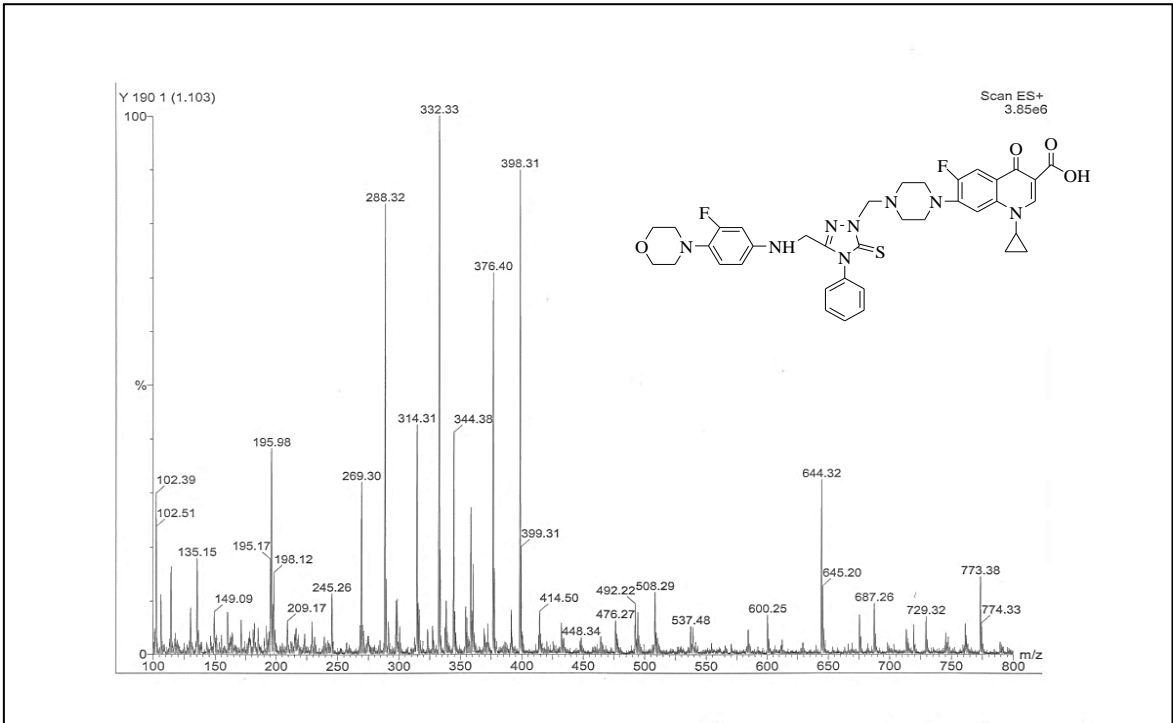
Ek Şekil 41. 119 Nolu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



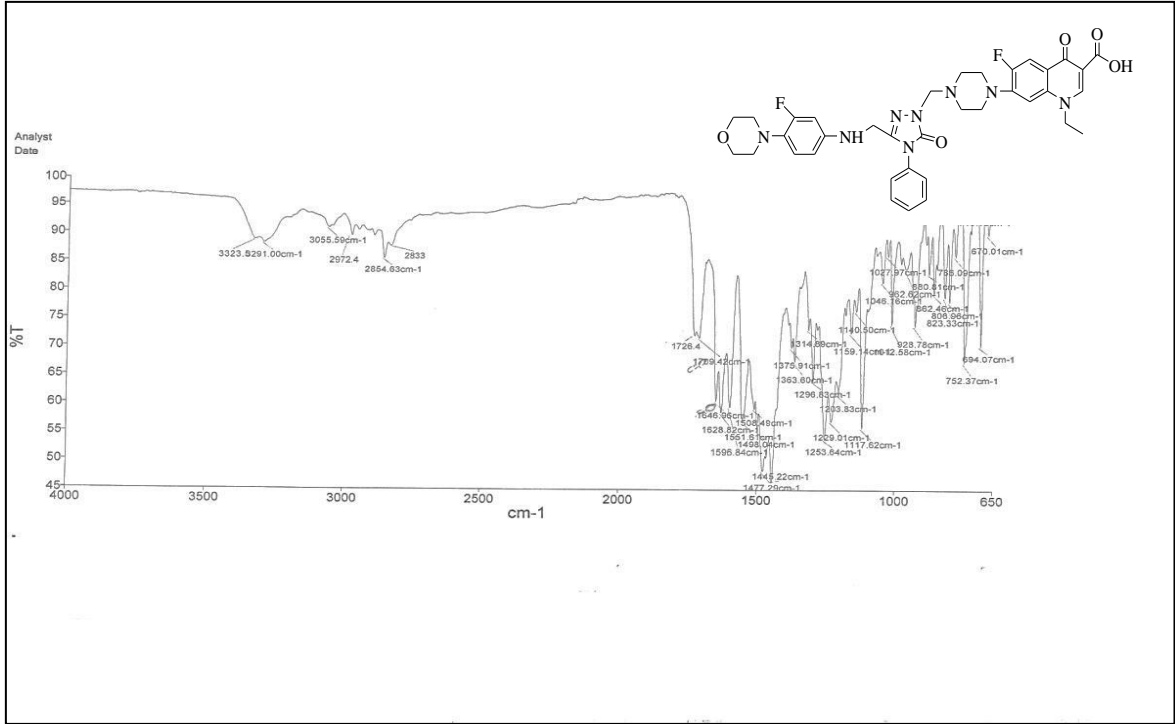
Ek Şekil 42. 119 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



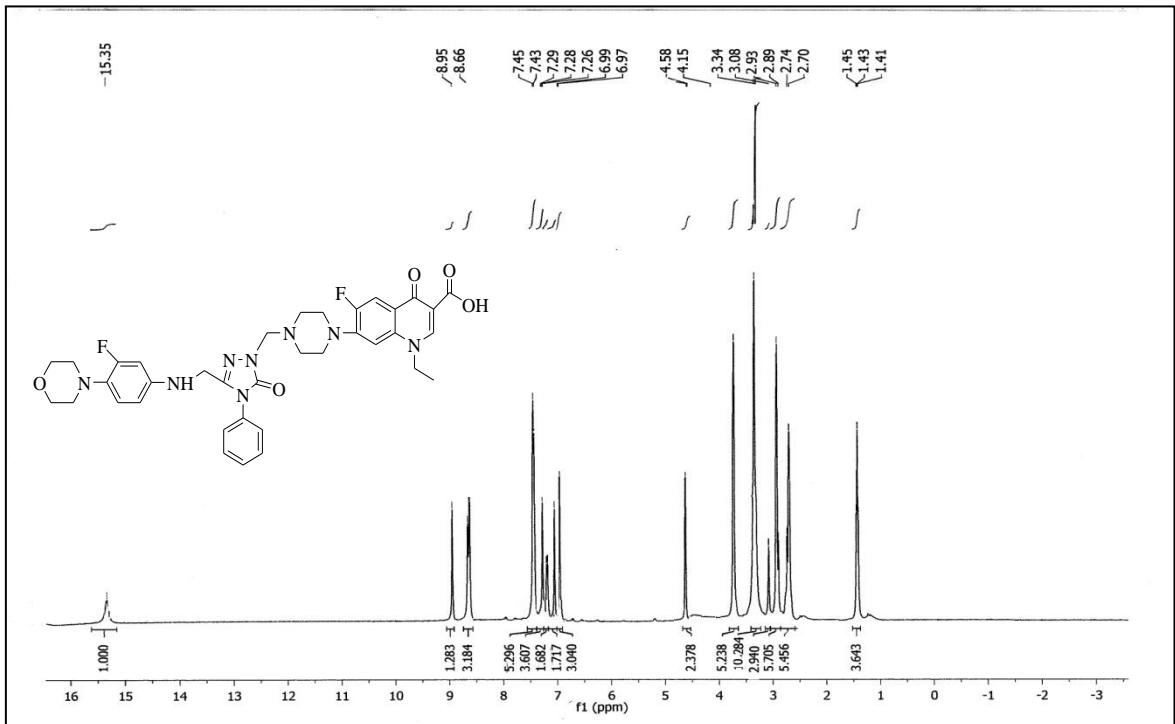
Ek Şekil 43. 119 Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spekturumu (100 Hz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



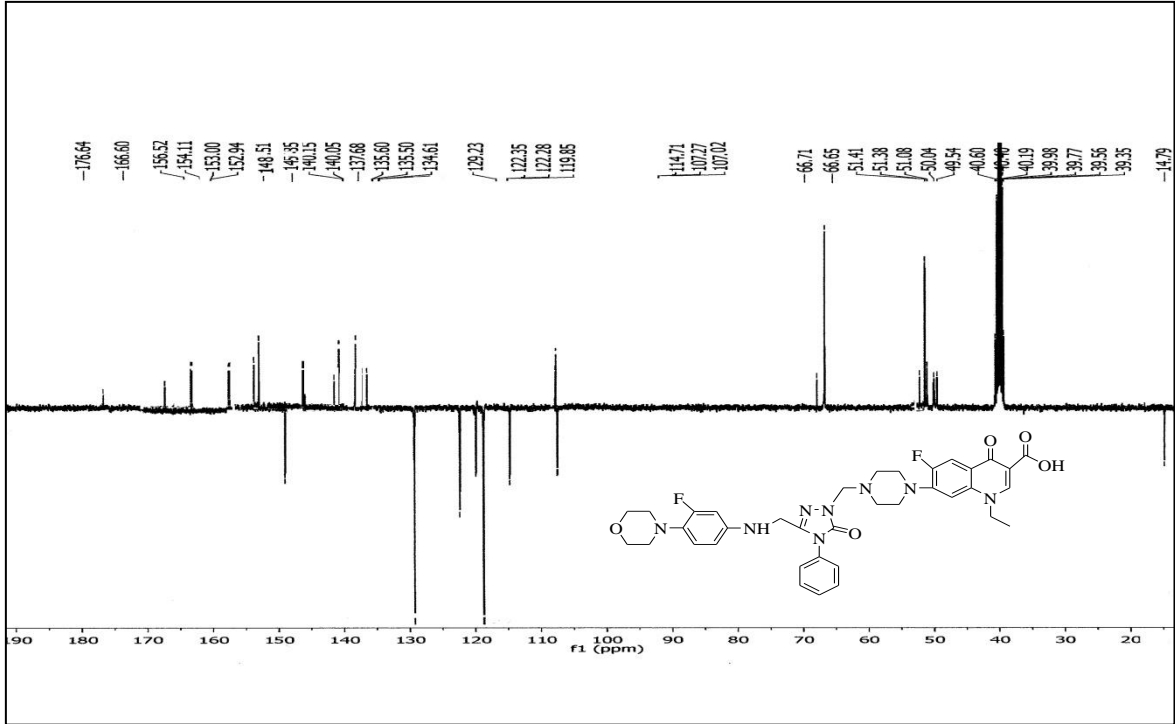
Ek Şekil 44. 119 Nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu



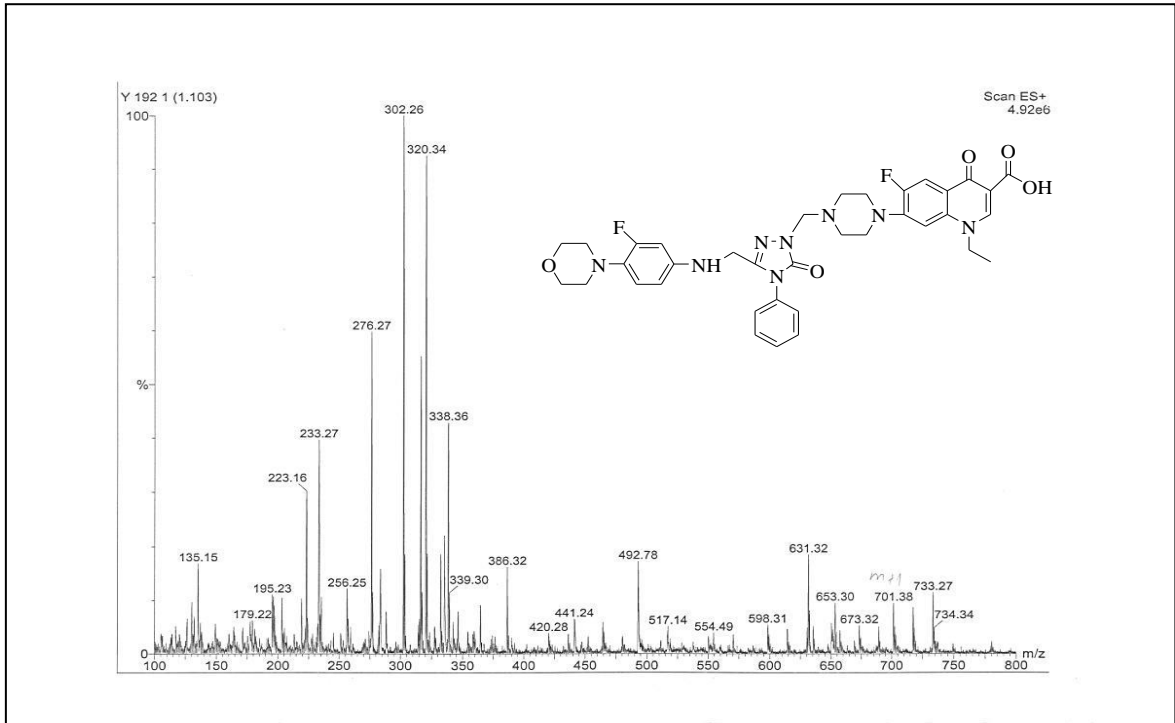
Ek Şekil 45.120 Nolu Bileşiğin FT IR Spekturumu ($\nu_{\max}, \text{cm}^{-1}$)



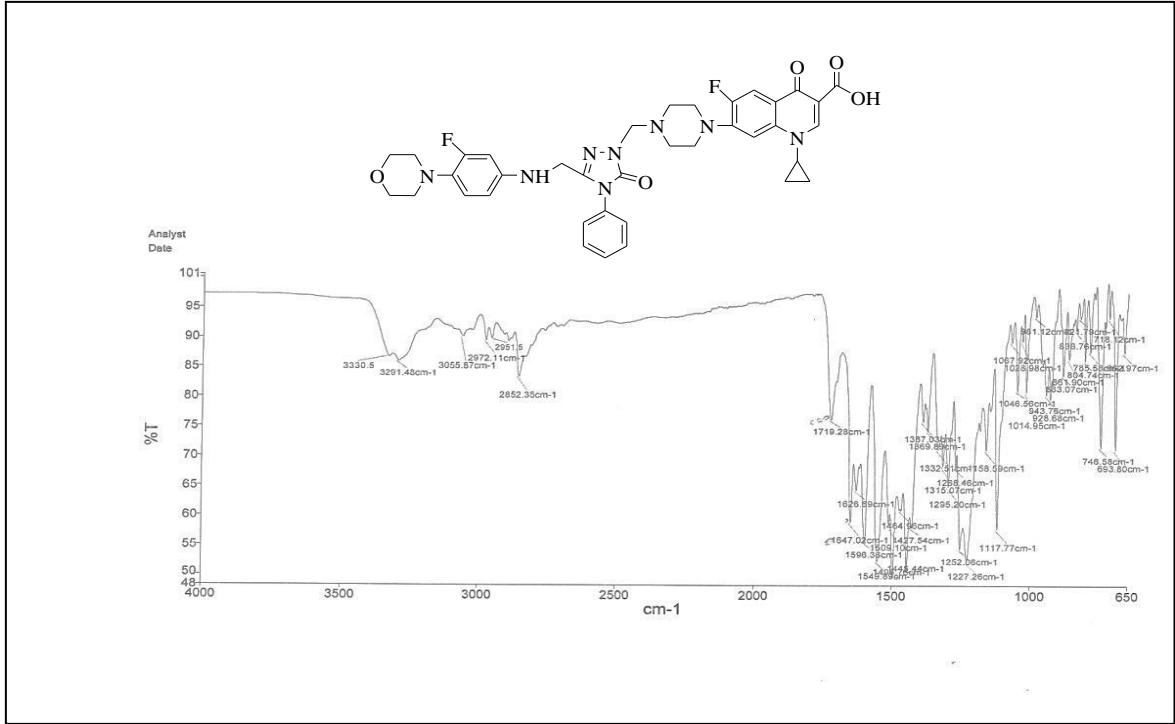
Ek Şekil 46. 120 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



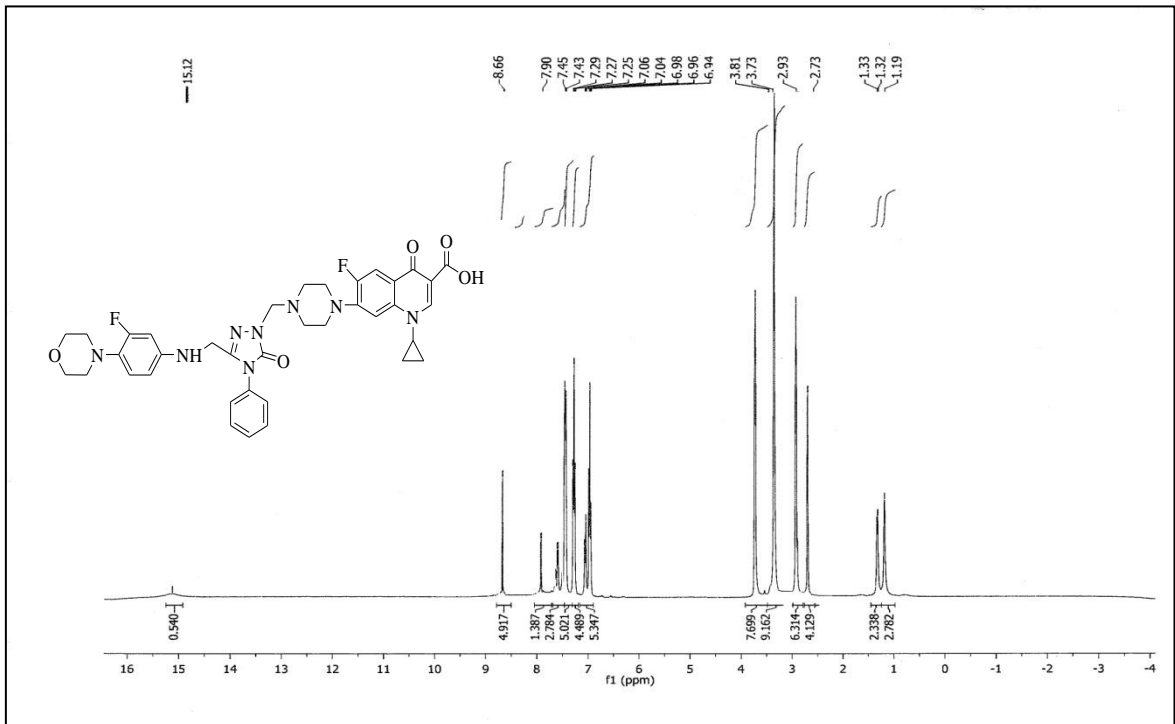
Ek Şekil 47. 120 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spekturumu (100 Hz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



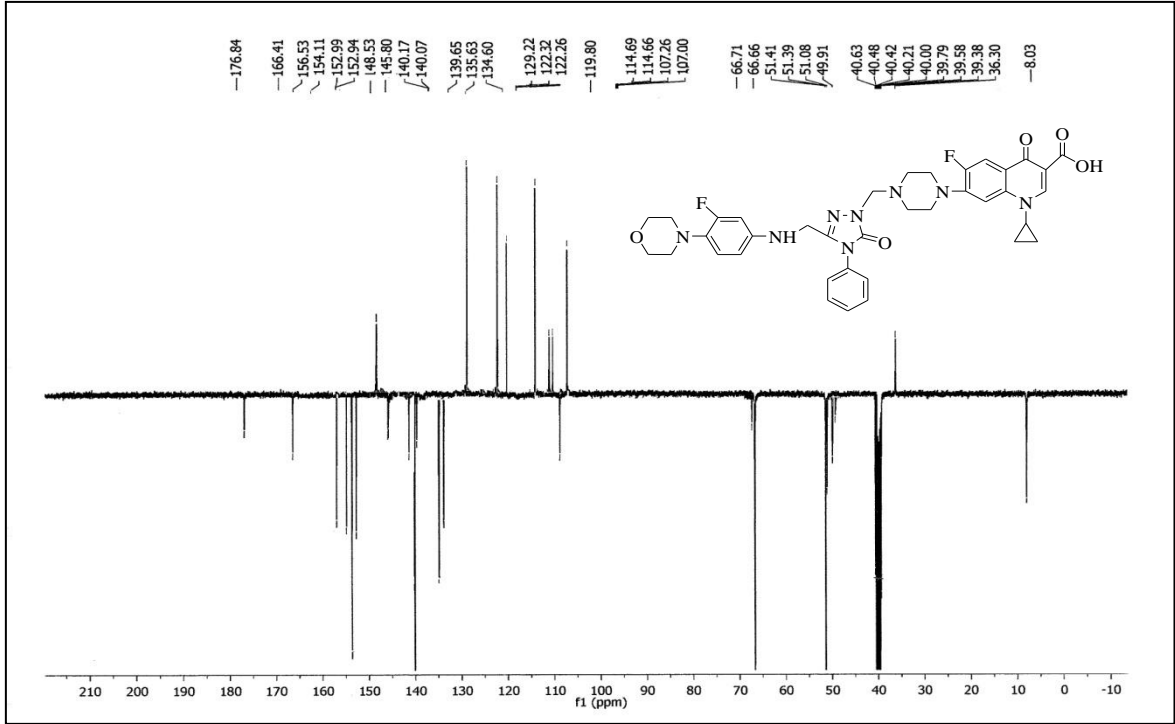
Ek Şekil 48.120 Nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu.



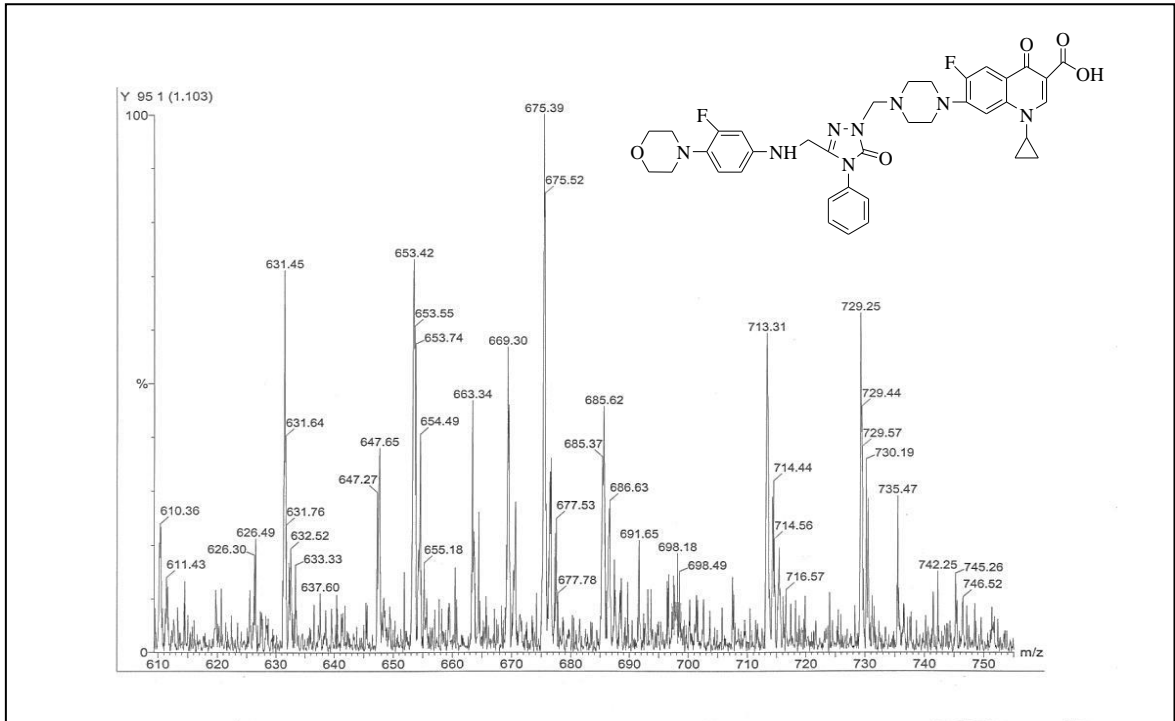
Ek Şekil 49. 121 Nolu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



Ek Şekil 50. 121 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400) (DMSO-d₆, δ ppm)



Ek Şekil 51. 121 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spekturumu (100 Hz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



Ek Şekil 52. 121 Nolu Bileşiğin Kütle Spekturumu

ÖZGEÇMİŞ

26.08.1988 yılında Trabzon da doğdu.İlk öğrenimini ve orta öğrenimini Çayırbağı Doğankaya İlköğretim Okulu'nda, liseyi Akçaabat Lisesi'nde tamamladı. 2010 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldu. 2011 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalında Tezli Yüksek Lisans eğitime başlayan Nuray CİVELEK, iyi derecede İngilizce bilmektedir.