

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

METOKSİFENİL PİPERAZİN HALKASI İÇEREN BAZI NORFLOKSAZİN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTIMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ

Arif MERMER

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

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih :20.05.2014
Tezin Savunma Tarihi :16.06.2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ

Trabzon 2014

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalında

Arif MERMER tarafından hazırlanan

**METOKSİFENİL PİPERAZİN HALKASI İÇEREN BAZI NORFLOKSAZİN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

**başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 20 / 05 / 2014 gün ve 1554 sayılı
kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.**

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Şule BAHÇECİ

Üye : Prof. Dr. Neslihan 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. Neslihan DEMİRBAŞ'a şükranlarımı sunarım. Yüksek Lisans eğitimim boyunca ilgisini ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım hocam Yard. 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.

Laboratuar çalışmalarım da benden her türlü desteğini ve ilgisini esirgemeyen arkadaşlarım Serpil DEMİRCİ, Serap BAŞOĞLU Meltem MENTEŞE ve Nuray CİVELEK'e destekleri ve yardımları için teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca her türlü desteğini esirgemediğim anneme ve babama şükranlarımı sunarım.

Arif MERMER
Trabzon 2014

TEZ BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Metoksifenil Piperazin Halkası İçeren Bazı Norfloksazin Türevlerinin Sentezi ve Antimikrobiale Aktivitelerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ’ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri/örnekleri kendim topladığımı, deneyleri ilgili laboratuarlarda yaptığımı başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 14/05/2014

Arif MERMER

İÇİNDEKİLER

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
1.1.1. Penisilinler.....	2
1.1.2. Karbapenemler	4
1.1.3. Sefalosporinler	5
1.1.4. Oksosefemler.....	6
1.1.5. Dejenere Penisilinler.	6
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR	25
2.1. Etil [4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]asetat (70).....	25
2.2. [4-(2-Metoksifenil)piperazin-1-il]asetohidrazid (71).....	26
2.3. {[4-(2-Metoksifenil)piperazin-1-il]asetil}- <i>N</i> -fenilhidrazinkarbotiyoamid (72)....	27
2.4. <i>N</i> -etil-2- {[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]asetil}hidrazinkarbotioamid (73).....	28
2.5. <i>N</i> -benzil-2- {[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]asetil}hidrazin karboksamid (74)	28
2.6. 5- {[4-(2-Metoksifenil)piperazin-1-il]metil} -4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiol (75).	29
2.7. 5- {[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil} -4-etil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tion (76) ..	30
2.8. 4-Benzil-5- {[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil} -2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (77)	31
2.9. {[4-(2-Metoksifenil)piperazin-1-il]metil} -1,3,4-oksadiazol-2-tiol (78)	32

2.10.	1-Etil-6-floro-7-{4-[(3-{[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (79)	33
2.11.	1-Etil-6-floro-7-(4-{[5-{[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-2-tiokso-1,3,4-oksadiazol-3(2 <i>H</i>)-il]metil}piperazin-1-il)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (80).....	34
2.12.	1-Etil-7-{4-[(4-etil-3-{[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (81)	35
2.13.	Antimikrobiale aktivite çalışmaları.....	36
2.13.1.	Misel Gelişiminin İnhibishon Deneyi	36
3.	TARTIşMA.....	40
4.	SONUÇLAR	44
5.	ÖNERİLER	45
6.	KAYNAKLAR.....	46
7.	EKLER.....	54

ÖZGEÇMİş

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

METOKSİ FENİL PİPERAZİN HALKASI İÇEREN BAZI NORFLOKSAZİN
TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN İ
NCELENMESİ

Arif MERMER

Karadeniz Teknik Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ

2014, 53 Sayfa, 24 Ek Sayfa

2-[4-(2-Metoksifenil)piperazin-1-il]asetohidrazid bileşiği (71), 4-(2-metoksifenil)piperazin'in sırasıyla etil bromoasetat ve hidrazin hidrat ile etkileştirilmesinden elde edilmiştir. Bunun da sırasıyla fenilizotiyosyanat, etilizotiyosyanat ve benzilizosyanat ile reaksiyonundan karşılık gelen karbo(tiyo)amid türevleri olan, sırasıyla, {[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]asetil}-*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid (72), *N*-etil-2- {[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]asetil}hidrazinkarbotiyoamid (73) ve *N*-benzil-2- {[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]asetil}hidrazin karboksamid (74) bileşikleri elde edilmiştir. 71 Nolu hidrazidin ayrıca bazik ortamda karbondisülfür ile reaksiyonu da karşılık gelen 1,3,4-oksadiazol türevi olan {[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-1,3,4-oksadiazol-2-tiol (78) bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır. 72-74 nolu karbo(tiyo)amid türevlerinin bazik muamelesi ise, yan zincirin molekül içi halka kapanması ile sonuçlanmış ve sırasıyla, 5- {[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-4-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (75), 5- {[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (76) ve 4-benzil-5- {[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on (77) bileşiklerini vermiştir. 75, 76 Ve 78 nolu bileşiklerin formaldehit varlığında norfloksazin muamelesi, karşılık gelen Mannich bazlarının (79-81) 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: 4-(2-Metoksifenil)piperazin, 4*H*-1,2,4-triazol, 1,3,4-oksadiazol, norfloksazin, Mannich reaksiyonu, antimikrobiyal aktivite.

Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF SOME NORFLOXACIN DERIVATES CONTAINING METHOXY
PHENYL PIPERAZINE RING AND INVESTIGATION OF THEIR ANTIMICROBIAL
ACTIVITIES

Arif MERMER

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ
2014, 51 Pages, 24 Appendix Pages

2-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazine-1-yl]acetohydrazide (71) was obtained from the reaction of 4-(2-methoxyphenyl)piperazine ethyl bromoacetate and hydrazine hydrate, respectively. The treatment of compound 71 with phenylisothiocyanate, ethylisothiocyanate and benzylisothiocyanate produced the corresponding carbo(thio)amides, {[4-(2-methoxyphenyl)piperazine-1-yl]acetyl}-*N*-phenylhydrazinecarbothioamide (72), *N*-ethyl-2- {[4-(2-methoxyphenyl)piperazine-1-yl]acetyl}hydrazinecarbothioamide (73) and *N*-benzyl-2- {[4-(2-methoxyphenyl)piperazine-1-yl]acetyl}hydrazinecarboxamide (74), respectively. Moreover, the reaction of hydrazide, 71 with carbondisulfide in basic media gave {[4-(2-methoxyphenyl)piperazine-1-yl]methyl}-1,3,4-oxadiazol-2-thiol (78). The basic treatment of carbothioamides (72-74) resulted in the intramolecular cyclisation of side chain and produced 5- {[4-(2-methoxyphenyl)piperazine-1-yl]methyl}-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol (75), 5- {[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol (76) ve 4-benzyl-5- {[4-(2-methoxyphenyl)piperazine-1-yl]methyl}-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one (77) compounds. The synthesis of Mannich basis (79-81) was performed from the reaction of compounds 75, 76 and 78 with norfloxacin in the presence of formaldehyde. The structures of the newly synthesized compounds were confirmed on the basis of spectroscopic techniques. Antimicrobial activities of these compounds were investigated by Prof. Dr. Şengül Alpay Karaoğlu (Recep Tayyip Erdoğan University, Department of Biology).

Key Words : 4-(2-Methoxyphenyl)piperazine, 4*H*-1,2,4-triazole, 1,3,4-oxadiazole, norfloxacin, Mannich reaction, antimicrobial activity.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	70-81 Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (stok çözelti 20.000 µg/mL).....	37
Tablo 2.	Formüller tablosu.....	38

SEMBOLLER DİZİNİ

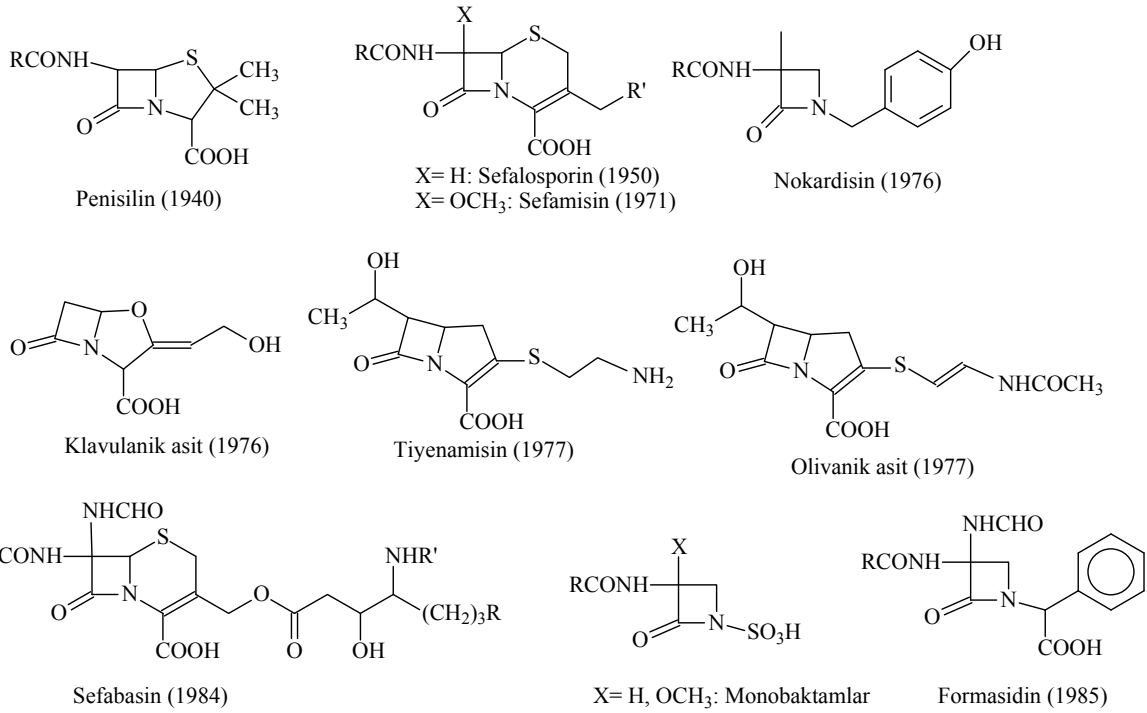
brs	: Broad (geniş) singlet
s	: Singlet
d	: Dublet
t	: Triplet
q	: Kuartet
m	: Multiplet
THF	: Tetrahidrofuran
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DMSO-d ₆	: Dötero dimetil sülfoksit
FT-IR	: Infrared Spektrometresi (Fourier Transform Infrared Spectrometry)
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C NMR	: Karbon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

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Yeni ve etkili antibiyotiklerin sentezi konusunda son yıllarda oldukça önemli ilerlemeler kaydedilmekle birlikte bakterilerin neden olduğu alt solunum yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığı giderek artmaktadır. Bu enfeksiyonlar arasında zatürre, en çok ölüme yol açan enfeksiyon olarak ilk sıralarda yer almaktadır. Yatarak tedavi oranı, ülkelere ve yaşa göre değişiklik göstermektedir. 75 yaş ve üstü için hastanede yatarak tedavi görme oranı 1000 de 11.6 iken 35-45 yaş arası için bu oran 1000 de 0.54 olarak bildirilmiştir. Ölüm oranı ise, hastalığın ciddiyetine göre değişmekle birlikte genellikle tüm solunum yolu enfeksiyonlarının %25 kadardır. Epidemiyolojik çalışmalar bu oranın giderek arttığını göstermektedir. Hastalığın başlangıcında tedaviye acilen başlama gerekliliği ve önceden kazanılmış hastalıkların tedavisindeki zorluklardan dolayı, ilk tedavi basit olmalıdır. Ancak bu güne dek, bütün solunum yolu enfeksiyonlarında kullanılabilir kadar geniş spektruma sahip bileşik sınıfı elde edilememiştir ve çoğu enfeksiyon kombinatoryal tedaviyi gerektirmektedir [1].

Penisilinin ilk keşfinden sonra β -laktam antibiyotikleri, antibakteriyel ilaçların en önemli sınıflarından biri haline gelmiştir. Bu grup antibiyotikler, 1929 yılında Fleming'in *Penicillium notatum*'un antibakteriyel etkisini gözlemesi ve 1940 lı yıllarda Florey (Oxford) grubunun *Penicillium notatum* kültüründen kristalize penisilini üretmeleri ile kliniğe girmiştir. Günümüze kadar gerek fungus gerekse bakteri kültürlerinden sekonder metabolit olarak çeşitli β -laktam türevi antibiyotikler izole edilmiştir ve bu gün için β -laktam yapısı taşıyan çok sayıda antibiyotik çeşitli bakteriyel enfeksiyonlara karşı kullanılmaktadır. Bu bileşikler benzerleri ile birlikte buldukları yıllara göre aşağıda verilmiştir [2].

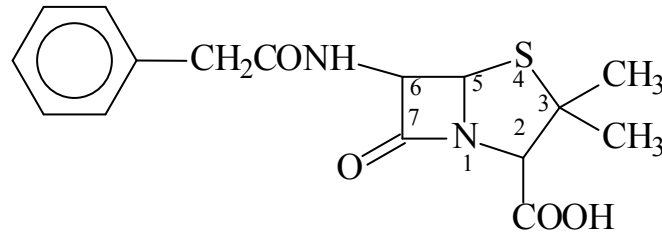


Çeşitli mikroorganizma fermentasyon ortamından izolasyonla elde edilen bütün bu doğal bileşikler dikkate alındığında hepsinde ortak yapı β -laktam olduğu 1-azasiklobütan (1-azetid) temel yapısı taşıdıkları görülmektedir [2].

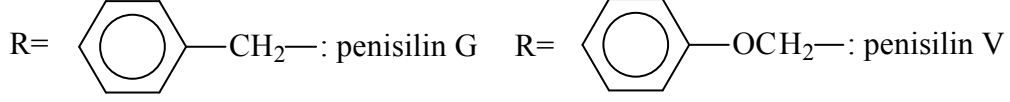
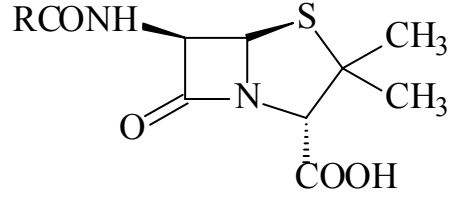
β -Laktam antibiyotikleri genel olarak penisilinler, sefalosporinler ve dejenere penisilinler olmak üzere üç grupta incelenmektedir [2].

1.1.1. Penisilinler

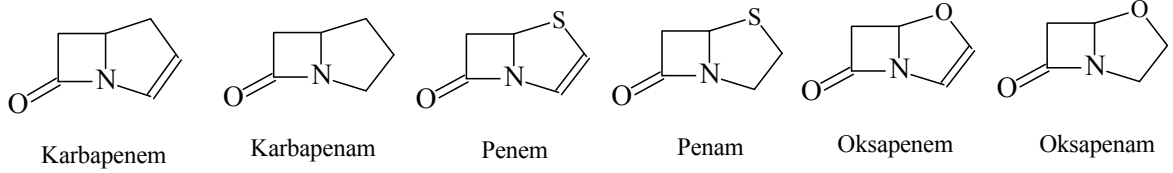
Penisilinler grubunun ilk örneği benzil penisilindir.



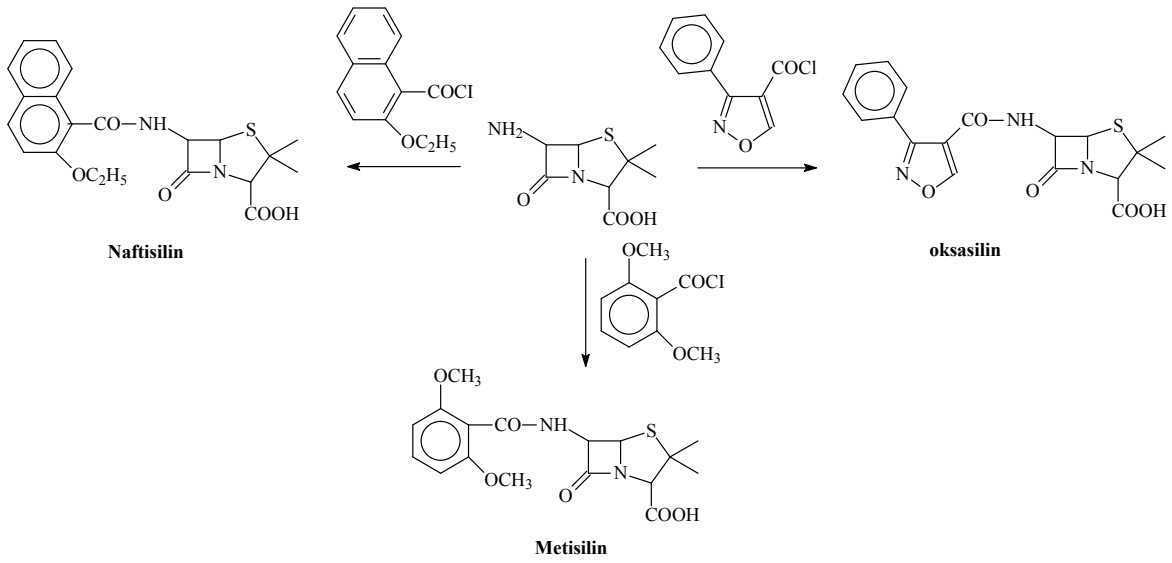
benzil grubu yerine çeşitli alkil(veya aril) gruplarının girmesi ile çok sayıda penisilin elde edilmiştir. Bunlar içinde en çok kullanılan penisilin G ve Penisilin V dir.



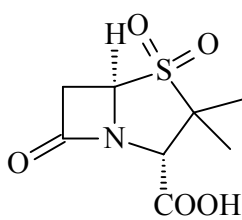
Bunların enjekte edilebilir şekilde kullanılabilmeleri için Na^+ veya K^+ tuzlarına dönüştürülürler. Benzil penisilinde ana yapı 6-amino-3,3-dimetil-4-tiyazabisiklo[3,2,0]heptan-2-karboksilli asit olup 6-aminopenisillanik asit (6-APA) olarak adlandırılır. Bu nedenle halka sistemine penisilan-6-amin'in ilk heceleri birleştirilerek penam denir. Penisilinlerdeki halka sistemleri şöyledir:



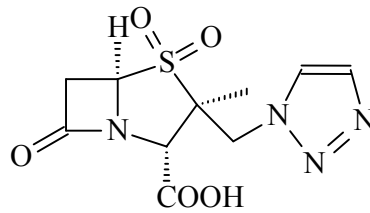
6-APA'nın 6 konumundaki asimetric merkezin konfigürasyonu R dir. Dolayısıyla 6 nolu konumdaki konfigürasyon R olmalıdır. 6-APA'nın amin grubu üzerinden çok sayıda türevi hazırlanabilmektedir. Penisilin nötr ortamda uzun süre kararlıdır. Asit ve bazlardan çok etkilenir ve hızla hidroliz olur. Ancak bazı penisilin ilaçlarında yan grubun sterik etkisi β -laktam halkasını hidrolize karşı korumaktadır. Örneğin metisilin, oksasilin ve naftisilin, ilgili asit klorürlerin NaHCO_3 veya TEA varlığında 6-apa ile reaksiyonundan elde edilmektedir ve hidrolize karşı nisbeten daha dayanıklı penisilin türevleri olma özelliği taşımaktadırlar (Denklemler 1) [2].



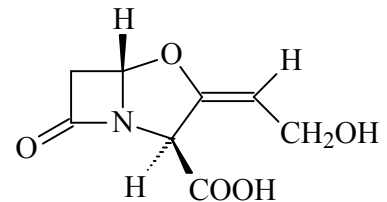
β -laktam antibiyotikleri biyolojik aktivitelerini, transpeptidazların serin bazını açılındirmek ve böylece peptidoglikanların çapraz bağlanmalarına engel olmak suretiyle gösterirler [3, 4]. Bakteriler ise ya genetik mutasyon ile ya da dirençli genleri diğer bakterilerden temin ederek direnç geliştirmektedir [5]. β -laktam antibiyotiklerine karşı direncin ana sebebi bakterinin salgıladığı β -laktamaz enzimleridir ki bu enzimler β -laktam halkasını hidroliz ederek onları etkisiz hale getirmektedir [6]. β -laktamazların bu zararlı etkisinden kurtulmanın ve ilacın etkinliğini devam ettirmenin yollarından biri, ilacın hidrolize karşı dayanıklı türevlerinin hazırlanmasıdır [7]. Bir diğer yaklaşım, klavulanik asit, sulbaktam, tazobaktam gibi β -laktamazları inhibe eden anti β -laktamazlar kullanmaktır [5].



Sulbaktam



Tazobaktam

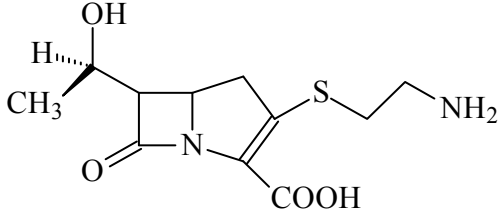


Klavulanik asit

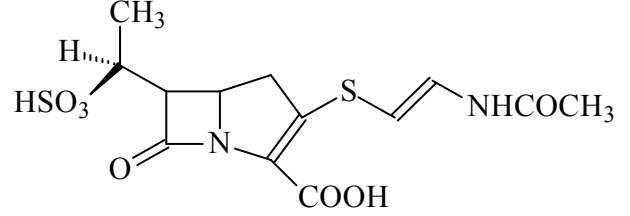
1.1.2. Karbapenemler

Yeni jenerasyon penisilinler olan karbapenemler ilk kez tiyenamisin'in keşfi ile tedaviye girmiş, zamanla imipenem gibi çok sayıda karbapenem türevi sentez edilip kullanılmaya başlanmıştır [8-17]. Bu grup bileşiklerden *Streptomyces cattleya*'dan elde

edilen tiyenamisin oldukça iyi antibakteriyel etkiye sahip olmakla birlikte insanda bulunan dehidropeptidaz enzimine karşı oldukça dayanıksızdır. *Streptomyces olivaceus*'tan elde edilen olivanik asit ise penisilaz ve β -laktamaz inhibitörü olarak etki göstermektedir [2].

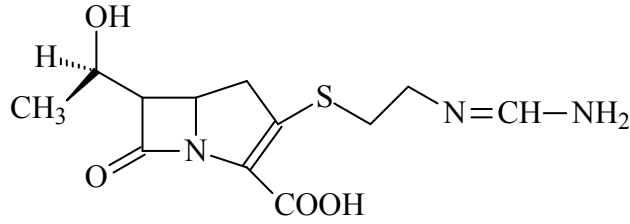


Tiyenamisin



Olivanik asit

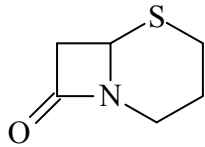
İmipenem geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. β -laktamaza karşı daha dayanıklıdır. Ancak dehidropeptidaza karşı daha dayanıksız olup bir dehidropeptidaz enzim inhibitörü ile kombinasyonu yapılarak kullanılmaktadır [2].



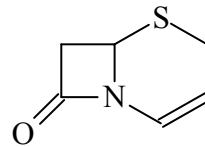
imipenem

1.1.3. Sefalosporinler

Sefalosporinler β -laktam ve 1,3-tiyazol halkalarının kaynaşması ile oluşmuş 5-tiya-1-azabisiklo[4,2,0]oktan bisiklik temel yapısı taşırlar. Bu yapı, 2 ve 3 nolu konumlar arasında çift bağ içermektedir ve bu nedenle 5-tiya-1-azabisiklo[4,2,0]okta-2-en olarak adlandırılırlar. Penisilinlerde olduğu gibi, sefalosporinlerin 5. konumdaki kükürt atomu biyoizosterleriyle yer değiştirdiğinde karbasefem ve oksasefemler elde edilmektedir [2].

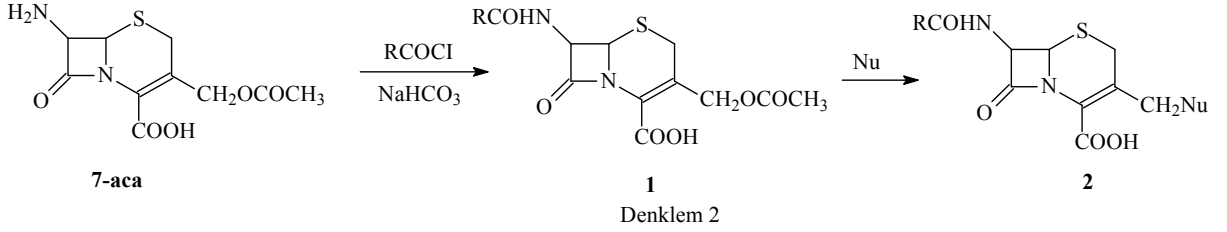


X= CH₂: Karbasefem
X= S: sefam
X= O: Oksasefem

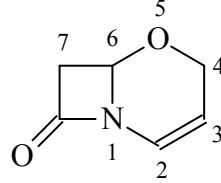


X= CH₂: Karbasefem
X= S: sefam
X= O: Oksasefem

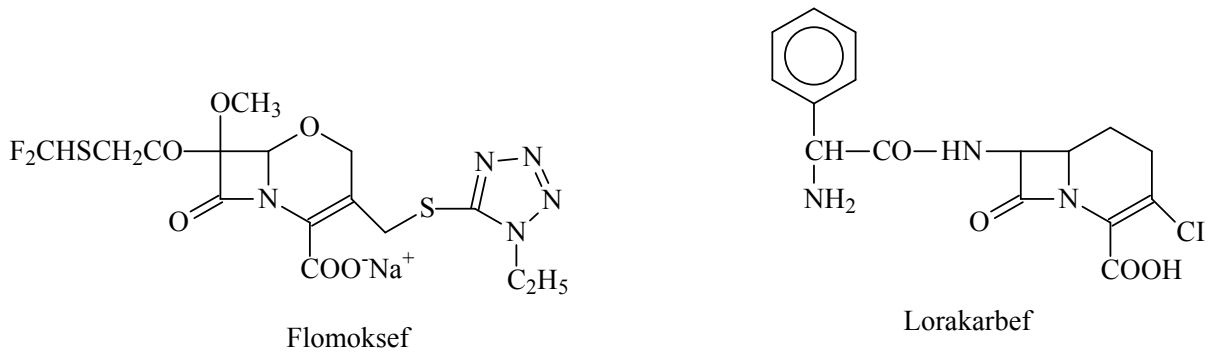
Eğer iki ve 3 nolu konumlar arasında bir çift bağ varsa bileşikler karbasefem, sefem ve oksosefem olarak adlandırılmaktadır. Sefalosporin türevlerinin sentezi için 7-aca'nın önce çeşitli asit klorürler ile NaHCO_3 veya tributilamin gibi zayıf bazlar varlığında reaksiyona sokulması ile 7-açilamino türevleri hazırlanır. Sonra piridin ve 5-metil-2-merkaptotiyadiazol gibi nükleofillerle reaksiyona sokularak 3 nolu konumdaki asetoksi grubu bir nükleofil ile substitue edilerek ilgili gruplar moleküle sokulur (Denklem 2) [2].



1.1.4. Oksosefemler



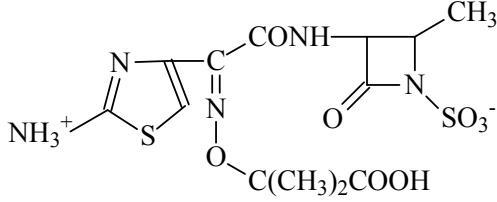
7 Nolu konuma metoksi grubunun sokulması, bileşiği β -laktamaza karşı daha dayanıklı hale getirmektedir. Bu grup bileşiklere örnek flomoksefidir. Lorakarbef ise karbasefem grubu sefalosporinlerin bir örneğini oluşturmaktadır.



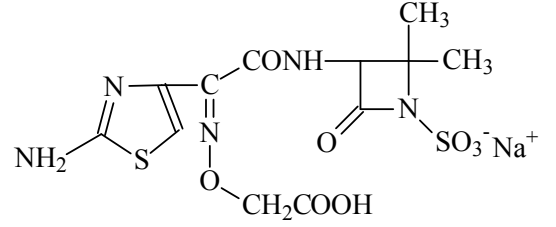
1.1.5. Dejenere Penisilinler

Antibakteriyel etki için temel β -laktam antibiyotik molekülünde mutlaka bisiklik halka sistemi olması şart değildir. Örneğin aztreonam, sadece β -laktam halkası taşıyan oldukça yüksek antibakteriyel etkili bileşiktir. Monobaktamlar (1-azasiklobutanonlar) da

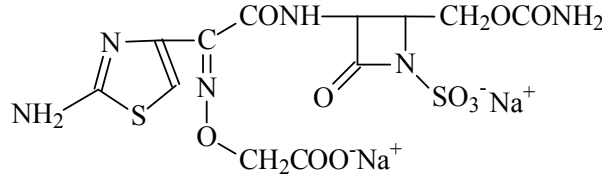
dejenere penisilinler grubuna dahil antibiyotiklerdir. Penisilin ve sefalosporinlerde olduğu gibi 3. konumda bulunan amin grubunun çeşitli asitlerle açılması sağlanmıştır. Aztreonam, tigemonam ve karumonam bu grup bileşiklere verilebilecek örneklerdir.



Aztreonam



Tigemonam

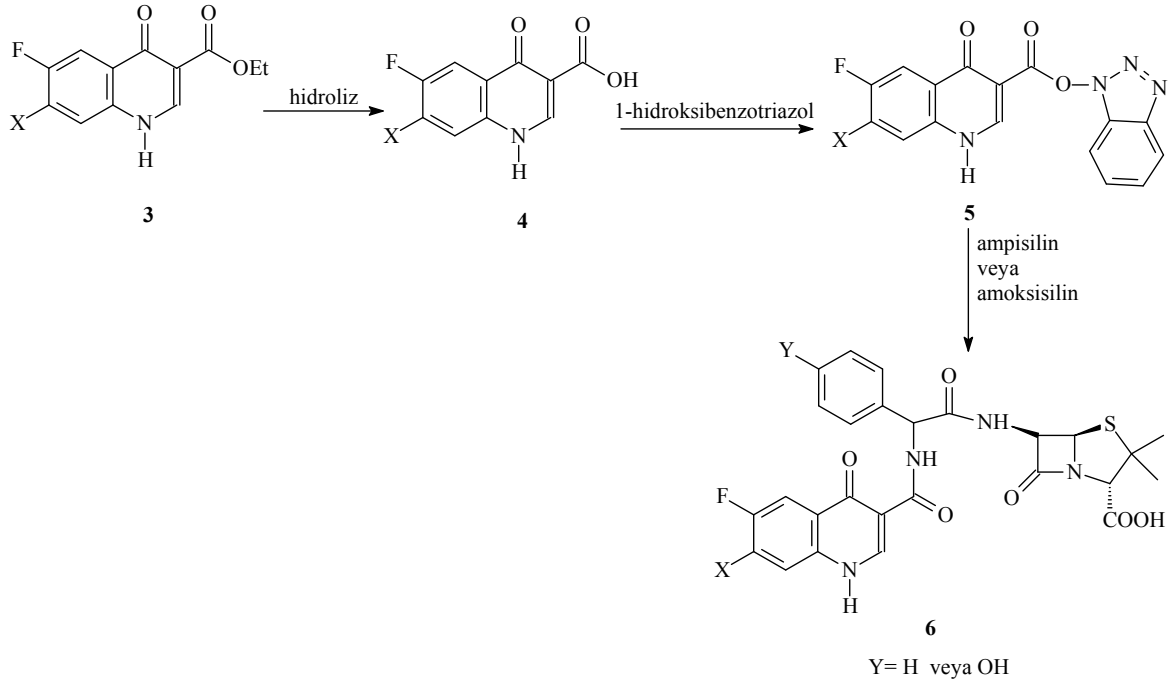


Karumonam

β -laktamlara karşı direnç gelişimi zamana, yaşa ve coğrafik bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Örneğin ABD’de yapılan bir araştırma, penisilinlere karşı *S. pneumoniae* suşlarının geliştirdiği direnç %25 olarak belirlenmiştir ve bu oranın bu yüzyılın sonunda % 40-50’ye yükselmesi beklenmektedir [18]. İspanya, Macaristan ve Güney Afrika’da ise penisiline karşı *S. pneumoniae*’ in geliştirdiği direnç çoktan bu sınırlara ulaşmış ve hatta geçmiş durumdadır [19-22]. İngiltere ise direncin nisbeten daha düşük olduğu bir ülkedir ve 1994 yılında bu oran %2.5 olarak bildirilmiştir. Ancak, penisilin direncine rağmen penisilinlerin klinik tedavide başarısız olduklarını söylemek mümkün değildir.

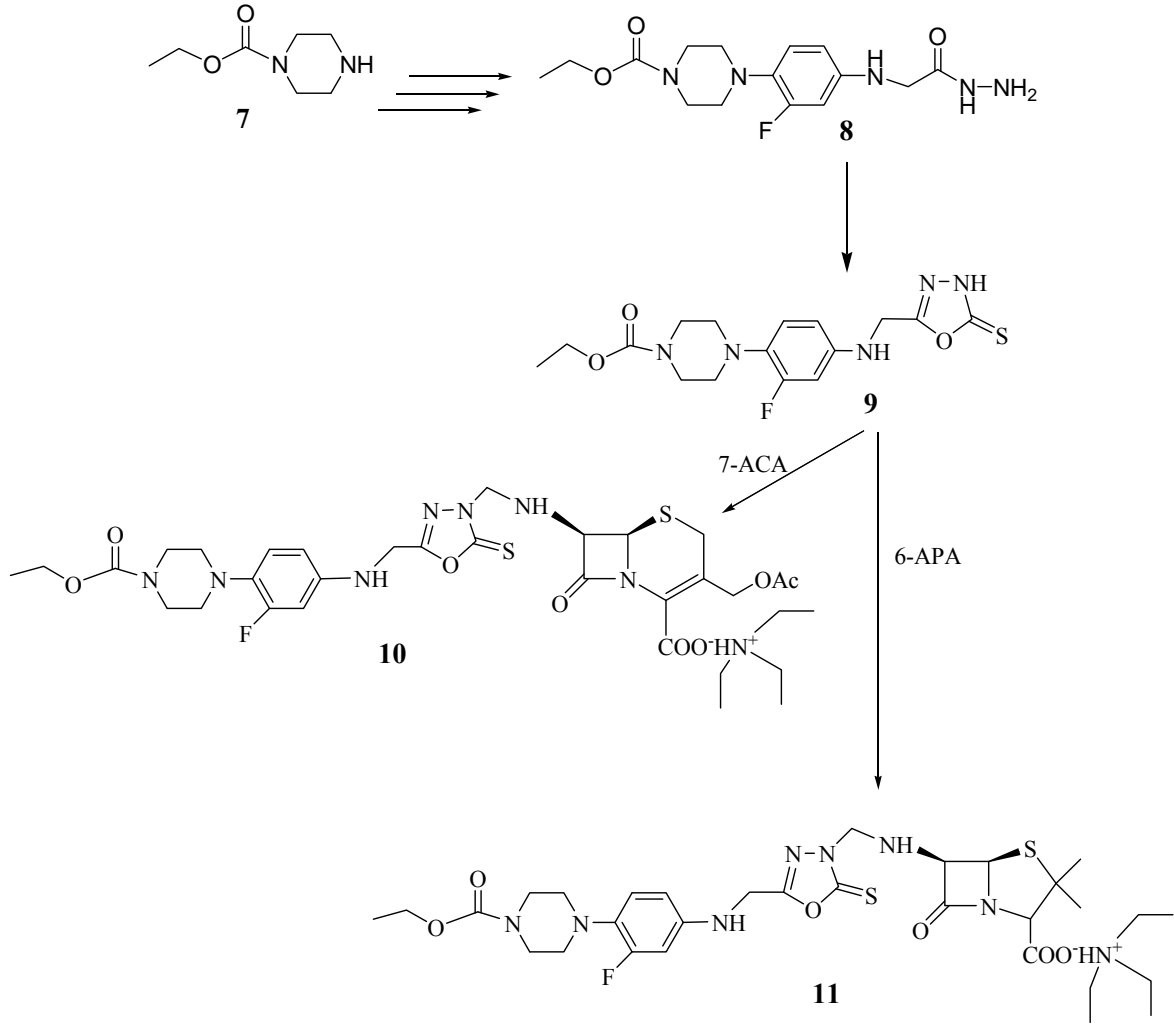
Bazı yarı sentetik penisilin türevleri de sentezlenmiştir. Bunlar arasında kinolonil-penisilin türevleri ilk kez 1981 yılında Toatsu ve arkadaşları tarafından elde edilmiştir [23]. Bunu izleyen çalışmalarda, 6-floro-7-heterosiklo [24], 6,7-dihidroksi-kinolonil [25], 6-üredokinolonil [26], 6-florokinolonil [27, 28], ve 6,7,8-trihalokinolonil [29] gruplarının penisilin alfa amino grubuna entegre edilmesi ile kemoterapi alanında başarılı sonuçlar elde edildi.

Tsou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kinolonil-penisilinler denklem 4 ile gösterilen yol üzerinden elde etmişlerdir [30].

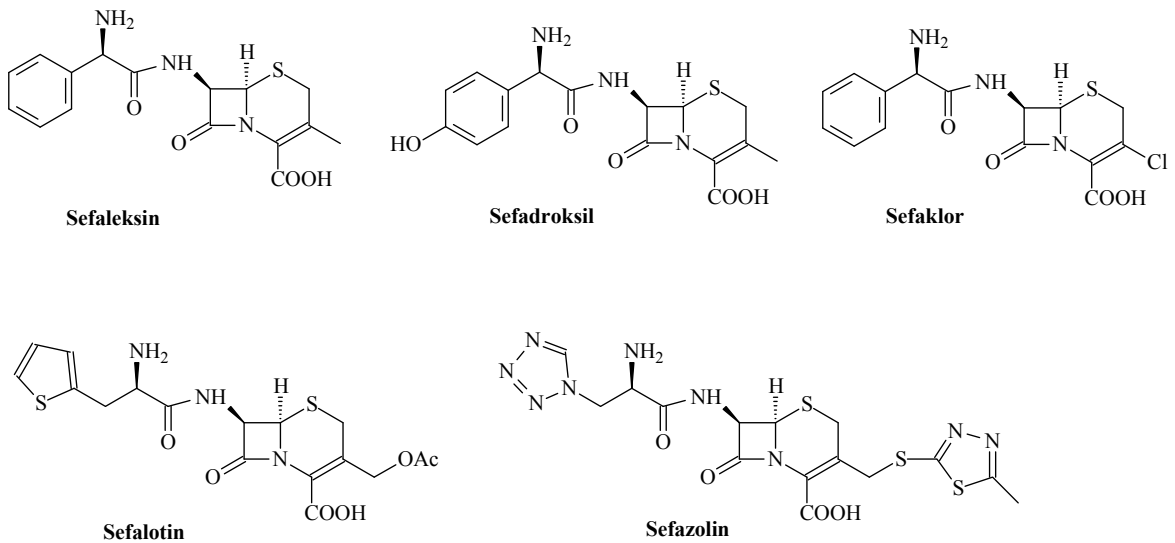


Denklem 4

Yakın zamanlarda yapılan ve yayına kabul edilen bir çalışmada ise bazı β -laktam türevleri, antimikrobal bileşikler olarak etil piperazin-1-karboksilattan başlanarak sentez edilmiştir (Denklem 5) [31].

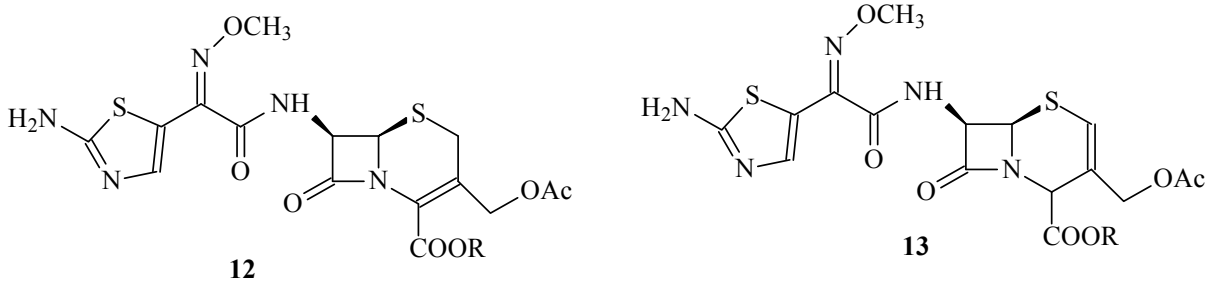


β -laktam antibiyotikleri içinde yarı sentetik sefalosporinler, terapötik bakımdan kullanışlı ve ticari olarak da uygun özelliklere sahiptirler [32].

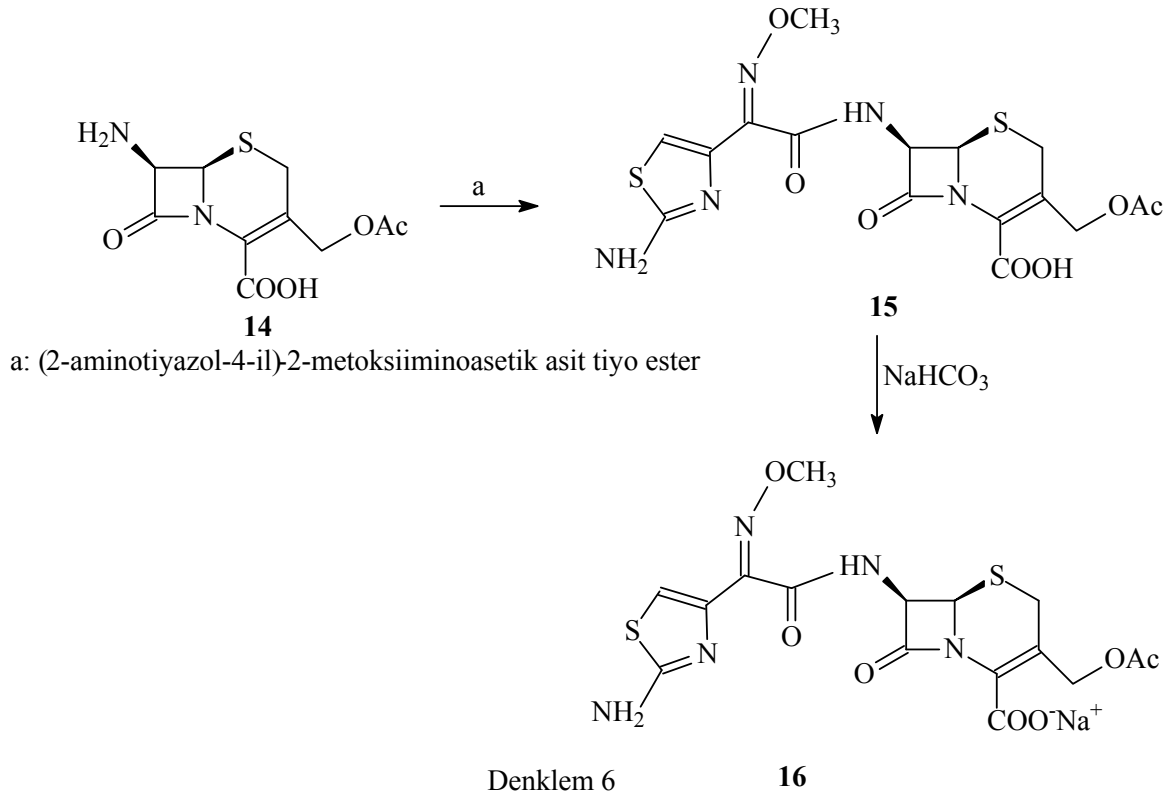


Genellikle kimyasal yollardan, ya 7-amino-3-diasetoksi sefalosporanik (7-ADCA) dan ya da 7-amino sefalosporanik asitten başlanarak üretilmektedirler.

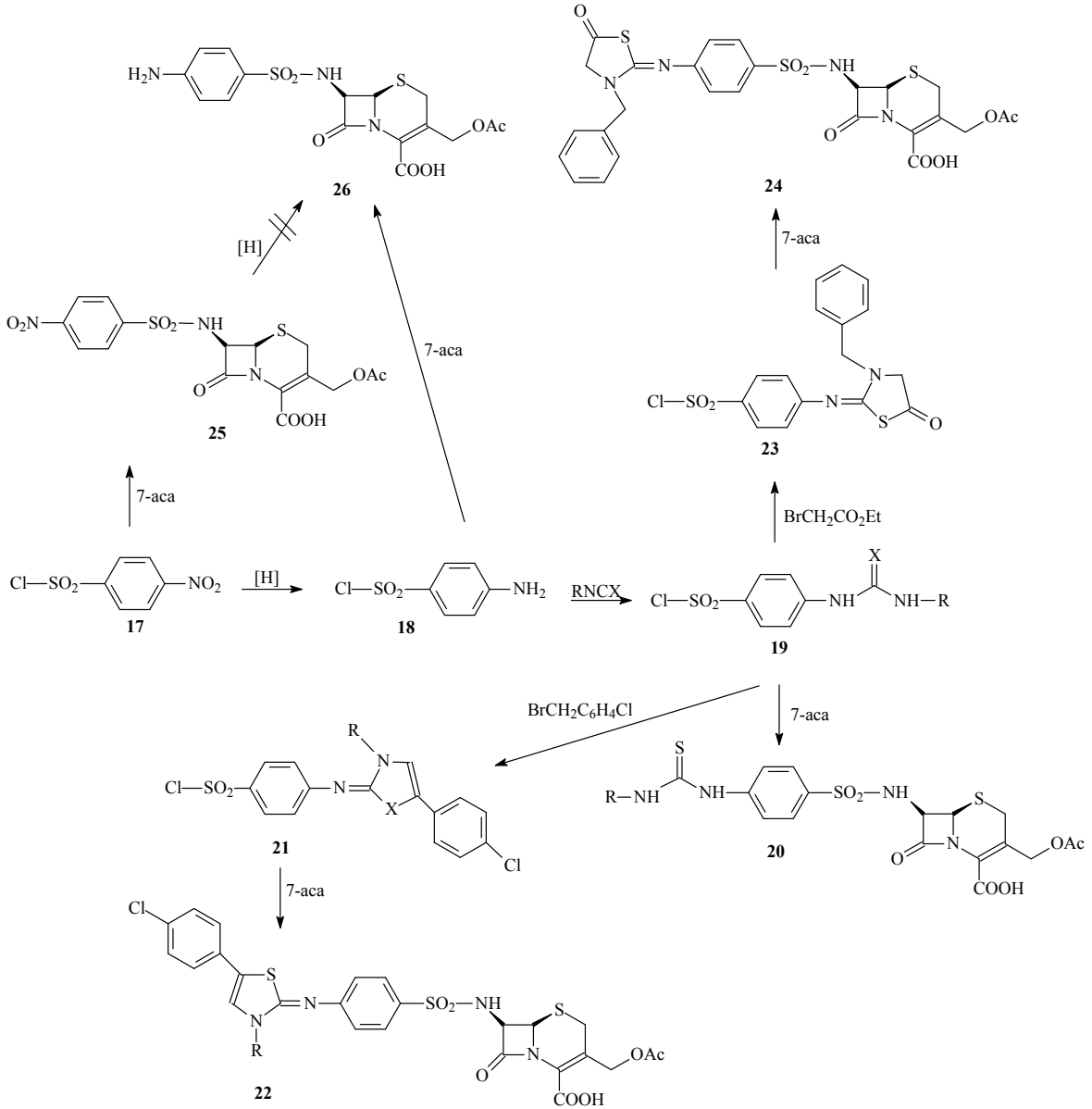
İley ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 1,3-tiyazol halkası içeren sefalosporin türevlerini antibakteriyel bileşikler olarak elde etmişlerdir [33].



Yine 1,3-tiyazol halkası içeren sefalosporinler sefatoksim türevi olarak Rodriguez ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Denklem 6) [34].

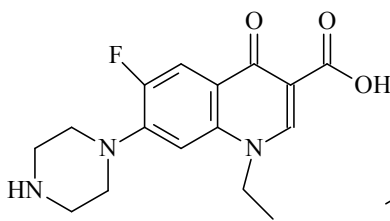


Yakın zamanlarda bizim grubumuz tarafından yapılan bir çalışmada ise sefalosporin türevi antibakteriyel bileşikler 7-aminosefalosporanik asit (7-aca)'dan başlanarak sentez edilmiştir (Denklem 7) [35].

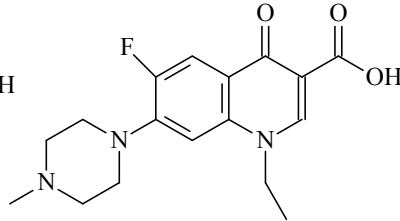


Bugün için yarı sentetik β -laktam antibiyotiklerinin sentezi genellikle kompleks reaksiyonlar, -30°C gibi ekstrem şartlar ve organo-klorlu çözücüler gerektirmekte ve bu reaksiyon şartları da çevreciler tarafından eleştiri almaktadır [36, 37]. Bu nedenle de β -laktam antibiyotiklerinin enzimatik sentezi endüstri ve akademik çevrelerce kabul görmekte ve yeşil kimya açısından da bir alternatif oluşturmaktadır [38]. Ancak, düşük verim ve seçicilik enzimatik yöntemin endüstriyel uygulaması için bir engel oluşturmaktadır [36]. β -Laktam antibiyotiklerinin sentezinde enzimatik yöntem için iki alternatif bulunmaktadır bunlar termodinamik kontrollü ve kinetik kontrollü sentezlerdir ve daha çok ikincisi tercih edilmektedir [36, 39].

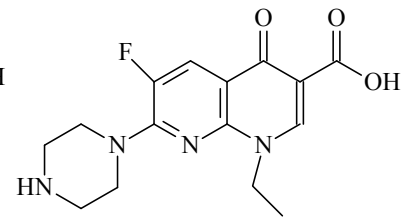
İlk kez 1962 yılında nalidiksik asidin Leshar tarafından keşfi ve üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılmaya başlamasının ardından çok sayıda türevi elde edilmiş ve Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara karşı kullanılmaya başlanmıştır. Ancak bu grup ilaçların yoğun kullanımı bakteriyel direnç ile sonuçlanmıştır [40, 41]. 1980 lerde flor atomu içeren kinolonlar muhtemel alternatif olarak sentez edilmiştir. Bu 2. jenerasyon kinolonlar nalidiksik aside göre daha kuvvetli ve daha geniş spektrumlu bileşiklerdir ve oral yoldan daha iyi özelliklere sahip oldukları bildirilmektedir [41]. Bunlar arasında norfloksazin, [42], pefloksazin [43], enoksazin [44], ofloksazin [45] ve siprofloksazin [46] gibi florokinolon türevleri daha geniş etki spektrumu ve daha iyi antibakteriyel aktivite göstermişlerdir. Giraz inhibitörleri olarak bilinen bu bileşikler bakteri DNA-giraz enzimine karşı özel bir inhibisyon etkisi göstermek suretiyle etki ederler [47].



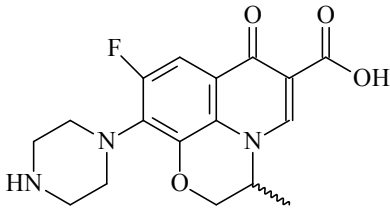
Norfloksazin



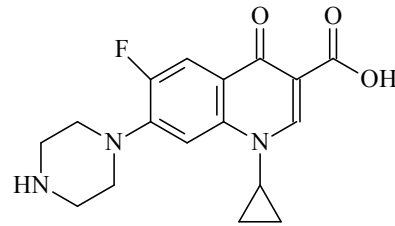
Pefloksazin



Enoksazin

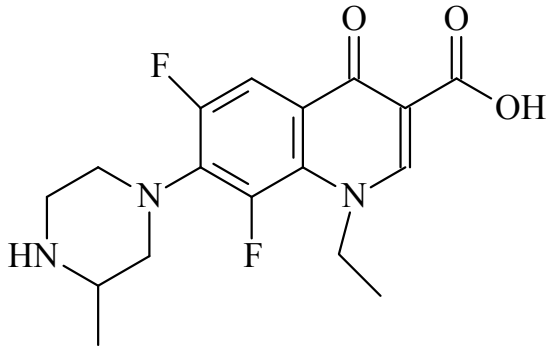


Ofloksazin

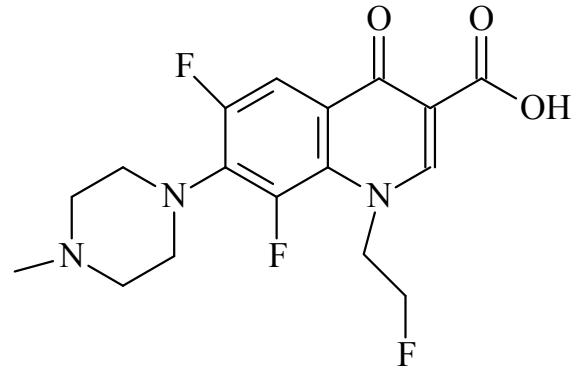


siprofloksazin

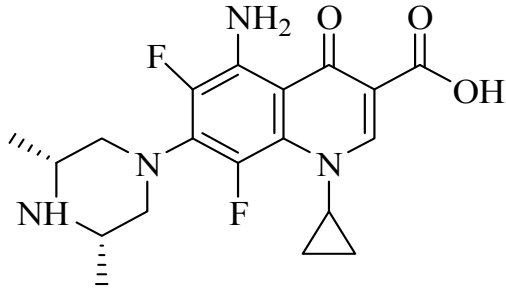
Yakın zamanlarda daha da geliştirilmiş özelliklere sahip 3. jenerasyon florokinolonlar geliştirilmiştir [41]. Örneğin Lomefloksazin [48] ve fleroksazin [49] günlük bir doz yetecek kadar daha uzun yarılanma ömrüne sahipken sparfloksazin [50] ve tosufloksazin [51] gram pozitif bakterilere karşı da etkilidir.



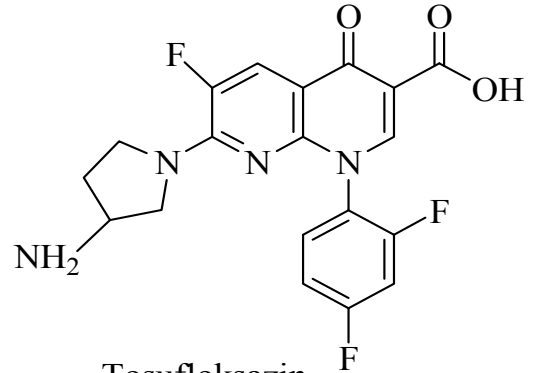
Lomefloxazin



Fleroksazin



Sparfloxazin

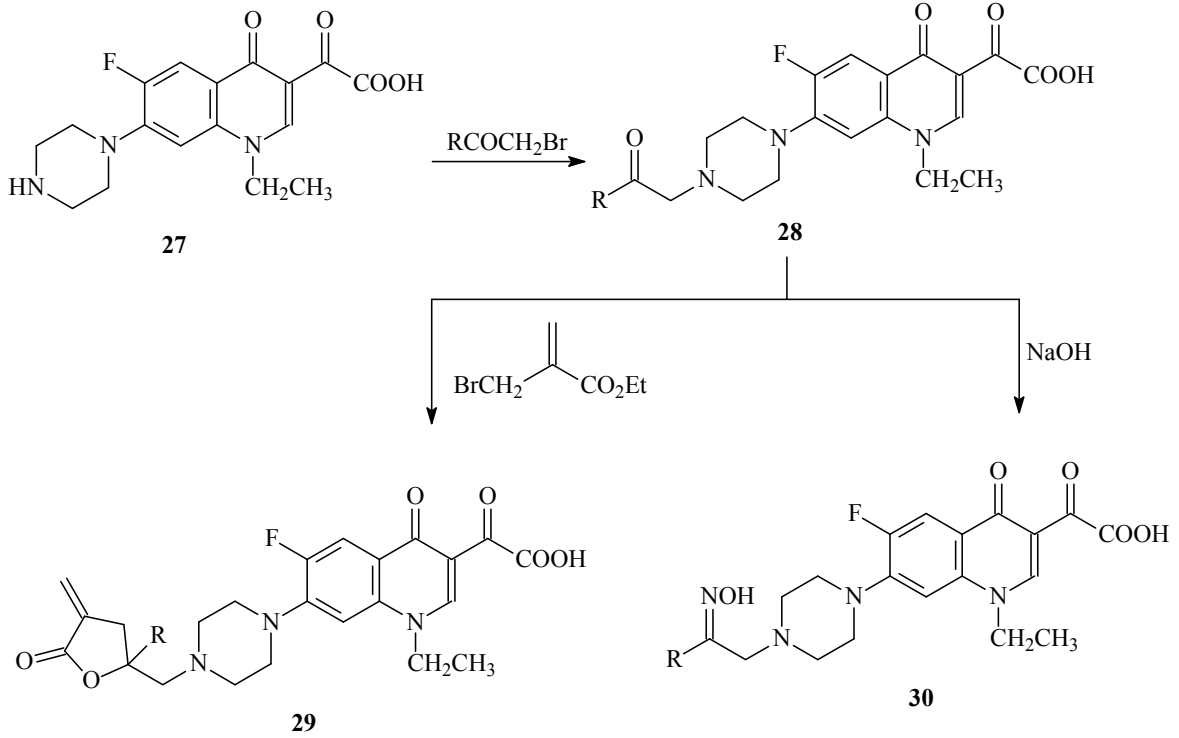


Tosufloxazin

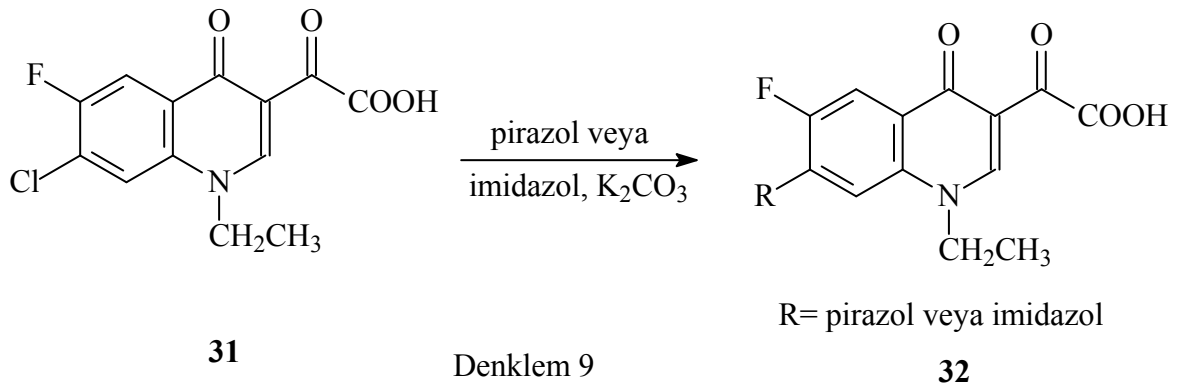
Florokinolonların antibakteriyel aktivitesi sadece bisiklik heteroaromatik farmakofordan değil aynı zamanda çevresel substituentler ve onların uzaysal ilişkilerinden ileri gelmektedir. Bu substituentler antibakteriyel aktivite üzerine etkilerini, ya bakteri hücresi içine ilacın girişini ve dolayısıyla bakteri enzimlerine karşı afinitiyi artırarak ya da farmakokinetik özelliklerini değiştirerek göstermektedir [52-54].

Yapı-aktivite çalışmaları (SAR), kinolonlarda molekülün üst kısım substituentleri olarak kabul edilen C-3 karboksil ve C-4 keto gruplarının DNA bazları ile hidrojen bağı üzerinden etkileşimi için gerekli gruplar olduğunu göstermiştir. N-1 ve C-8 ve gibi kinolonların alt kısım substituentleri ise self assosyasyonu kolaylaştıracak şekilde nisbeten küçük ve lipofilik gruplardır [52-54]. C-5 ve C-6 daki gruplar ise, amino ve flor olarak optimize edilmektedir. C-7 pozisyonundaki substituent ise formüle edilmesi en zor olduğu kadar modifikasyona en açık gruptur. Üzerinde en çok çalışılan gruplar substitue piperazin ve onun 4-substitue türevleridir [55]. Örneğin Fang ve arkadaşları tarafından yapılan bir

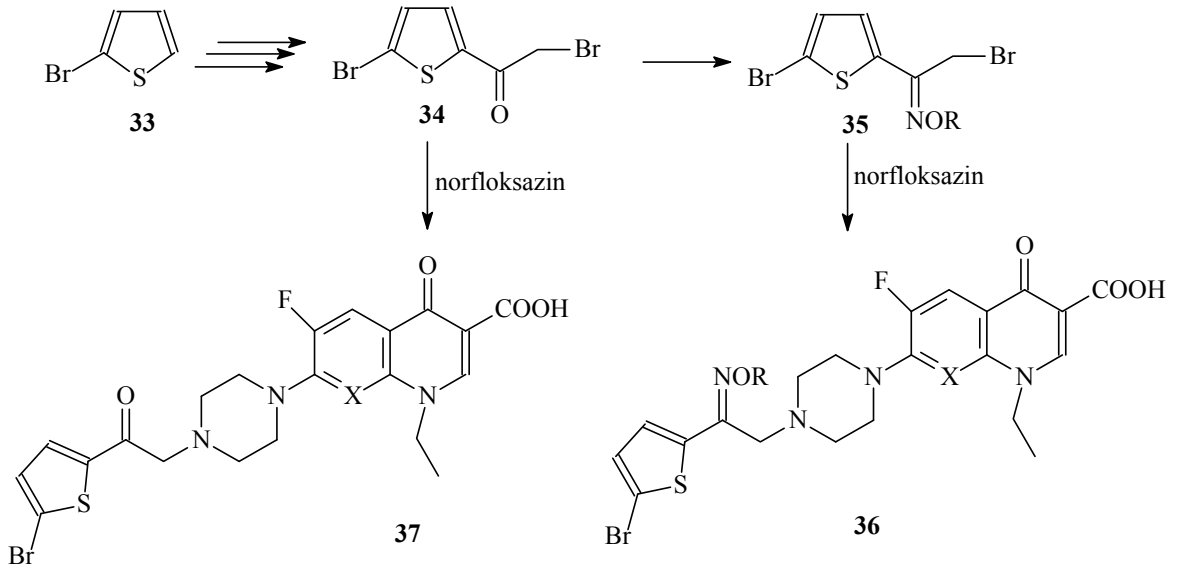
çalışmada, norfloksazin molekülünde yer alan piperazin halkasının N-4 pozisyonunun çeşitli substitusyonları ile yeni antibakteriyel bileşikler elde edilmiştir (Denklem 8) [40].



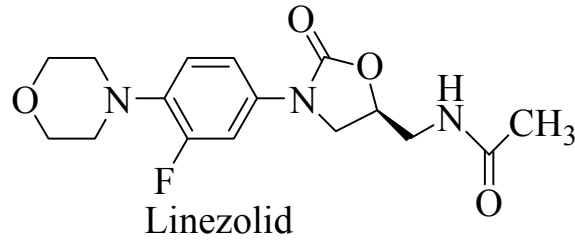
Piperazin yerine pirazol veya imidazol içeren florokinol türevleri de literatürde bildirilmiştir (Denklem 9) [56].



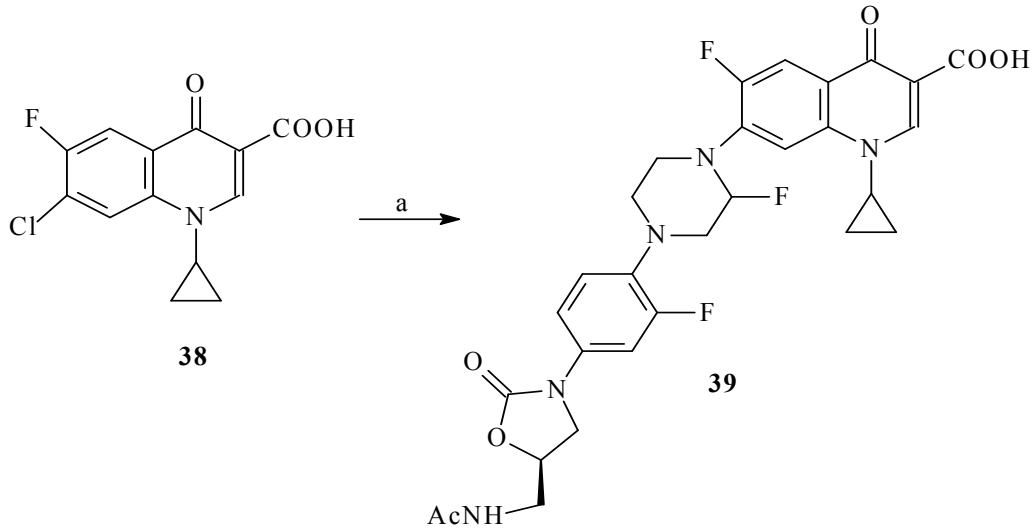
Tiyofen halkası içeren florokinolonlar ise Foroumadi ve arkadaşları tarafından elde edilmiştir (Denklem 10) [57].



Oksazolidinonlar bakteri protein sentez inhibitörü olan tek antibakteriyel bileşik sınıfını oluşturmaktadır. Bu sınıfın ilk ilacı olan Zyvox (linezolid), gram-positive enfeksiyonların tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır [58-60].



Birinci jenerasyon oksazolidinonların aktivitesi genellikle gram-pozitif bakteriler ile sınırlıdır. Gram negatif bakterilere de etkili geniş spektrumlu oksazolidinonlar elde etmek amacıyla Gordeev ve arkadaşları oksazolidinonları kinolonlar ile hibritleştirerek yeni antimikrobiyal bileşikler elde etmişlerdir (Denklem 11) [60].

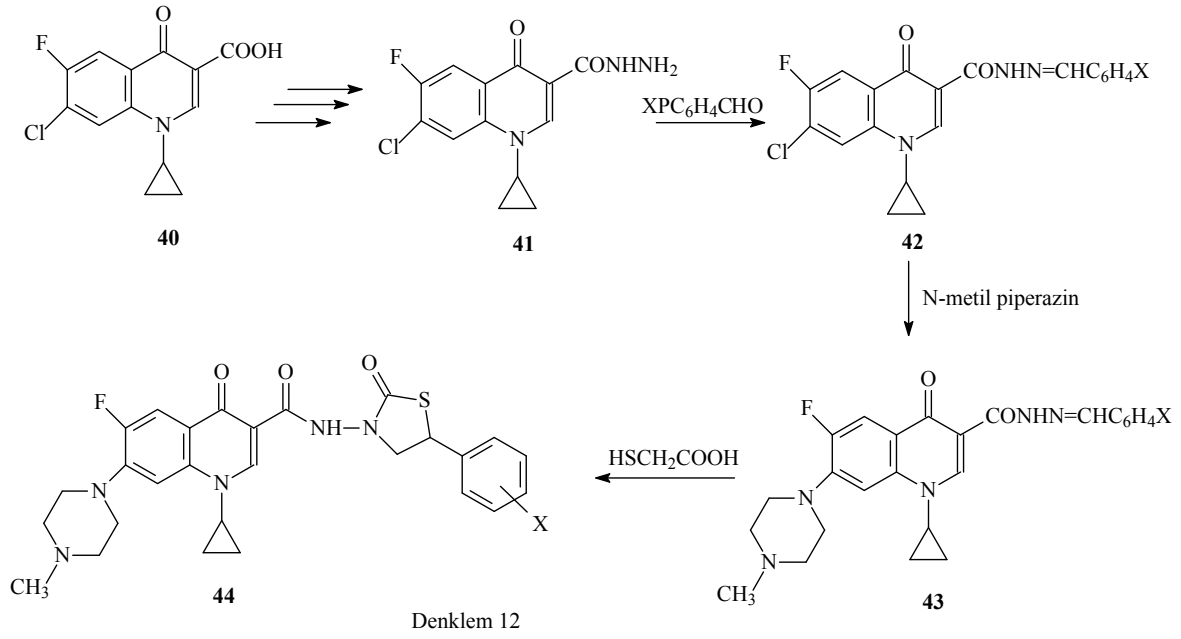


a: 5-(S)-asetamidometil-3-[3-floro-(4-piperazin-1-il)-fenil]oksazolidinon, N-metilmorfolin

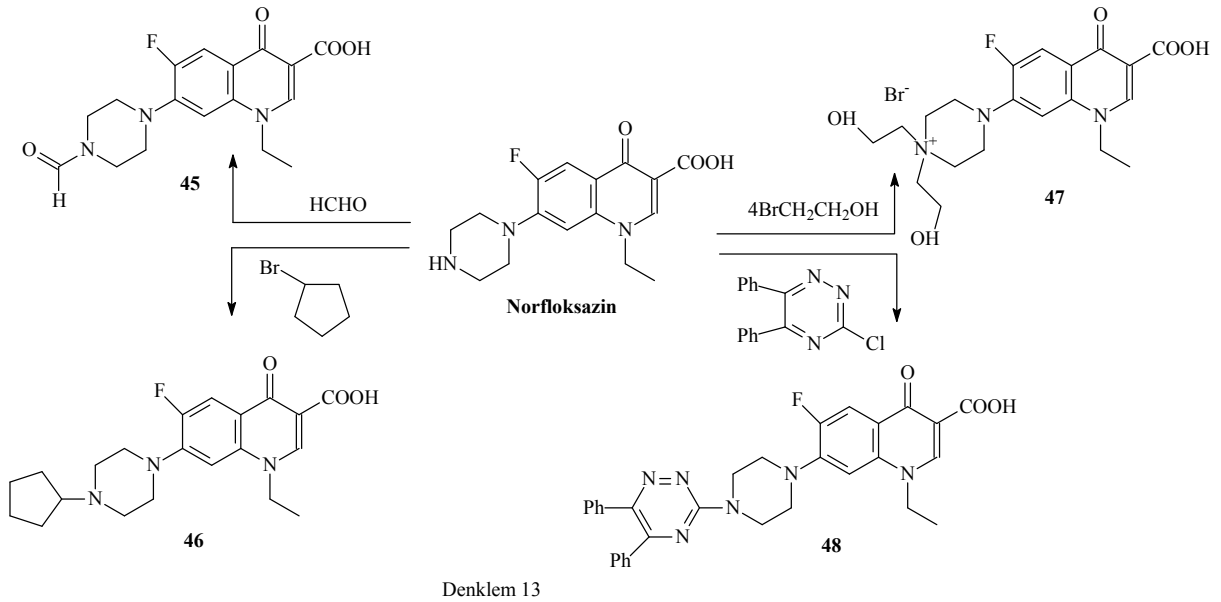
Denklem 11

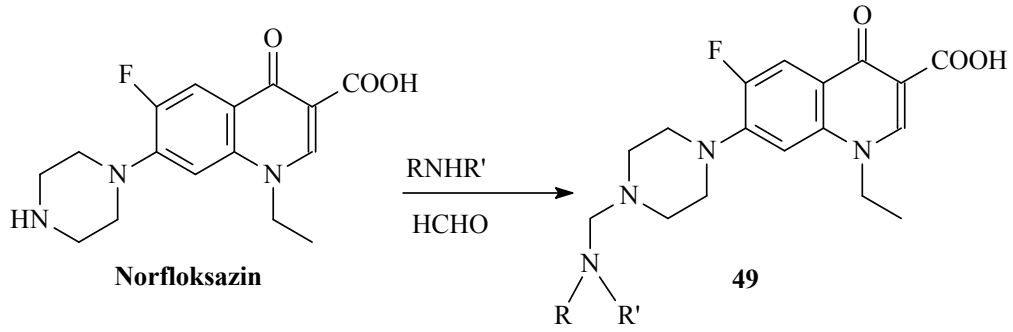
Oksazolidinonları aktivitelerinin Gram-pozitif bakteriler ile sınırlı olması, onların gram-negatif prokaryotların RNA stoplasmalarına erişimlerinin sınırlı olmasına atfedilmektedir. Oksazolidinonların aksine kinolonlar gram-negatif microorganizmaların hücre içine penetrasyonlarının iyi olduğu bilinmektedir [60].

Piperazin halkası dışında kinolonların karboksil grubu da daha ileri hibridizasyon için uygun molekül parçası olma özelliği taşımaktadır. Örneğin Patel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada siprofloksazin'in karboksil grubunun yer aldığı çeşitli substitüsyonlar üzerinden yeni florokinolonlar sentezlendiği ve antimikrobial aktivite açısından iyi sonuçlar elde edildiği görülmektedir (Denklem 12) [61].



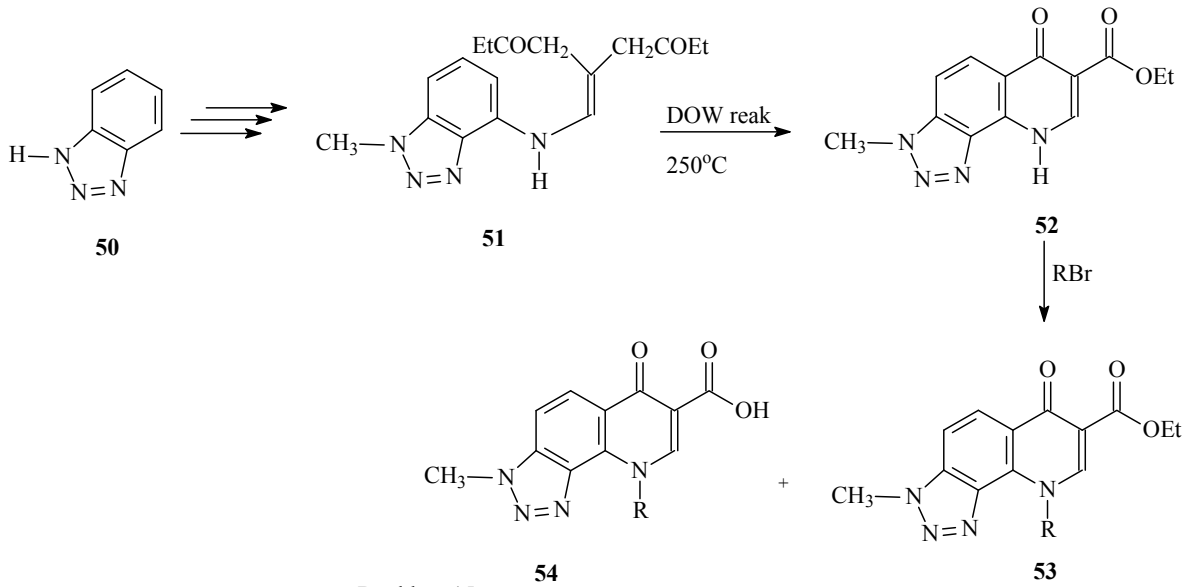
Piperazin halkasının verdiği aromatik, alifatik veya açıl substitusyonlar yanında Mannich reaksiyonu üzerinden de florokinolonların daha ileri hibritleşmeye uğratıldıkları ve yeni biyoaktif bileşikler elde edildiği çalışmalar literatürde mevcuttur (Denklem 13 ve Denklem 14) [62, 63].





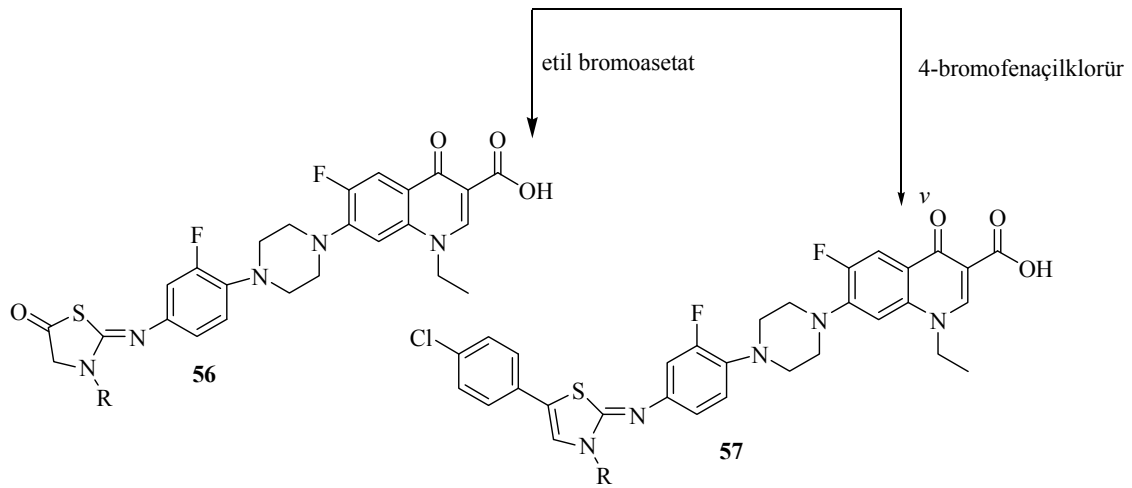
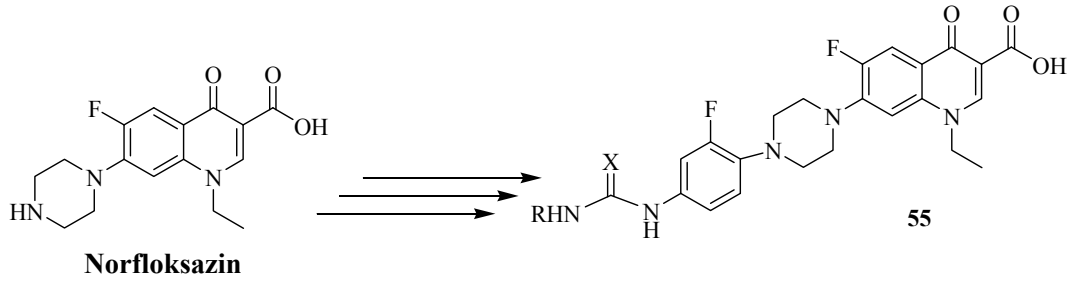
Denklem 14

Carta ve arkadaşları ise triazol kaynaşmış kinolon türevlerini antitüberküloz bileşikler olarak elde etmişlerdir (Denklem 15) [63].

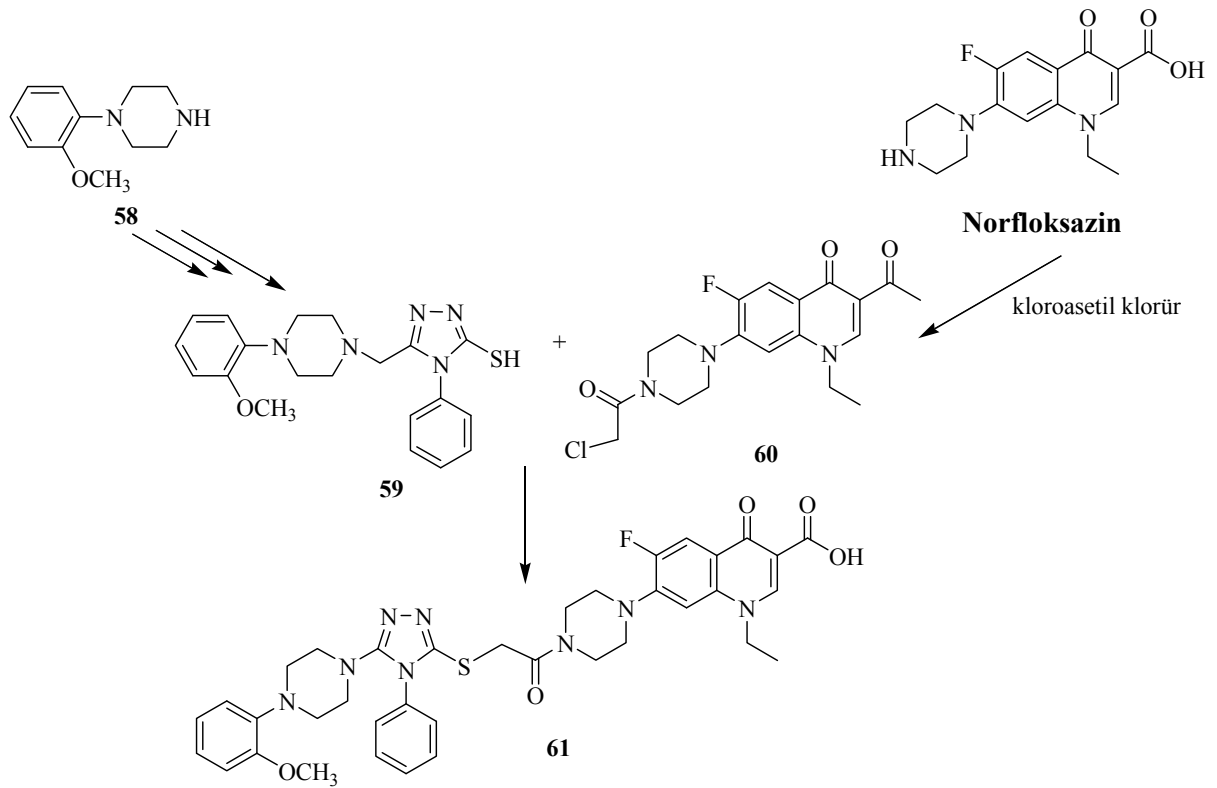


Denklem 15

Florokinolon halkası içeren hibrit moleküller yakın zamanlarda bizim grubumuz tarafından da sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktivite yanında antiürez ve/veya antilipaz özellikte bileşikler elde edilmiştir (Denklem 16) (Denklem 17) [64].

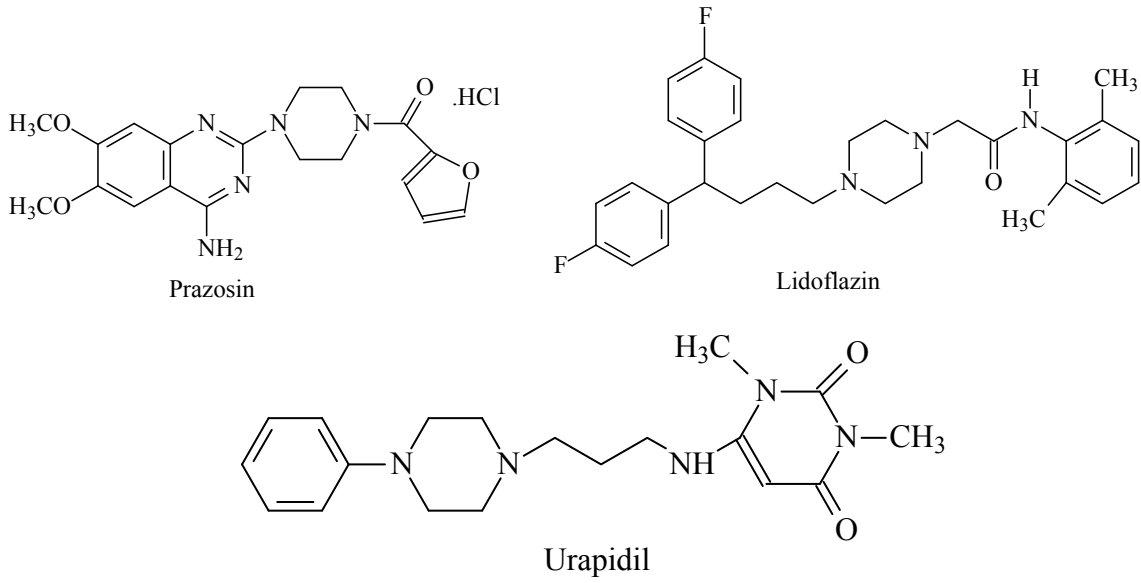


Denklem 16

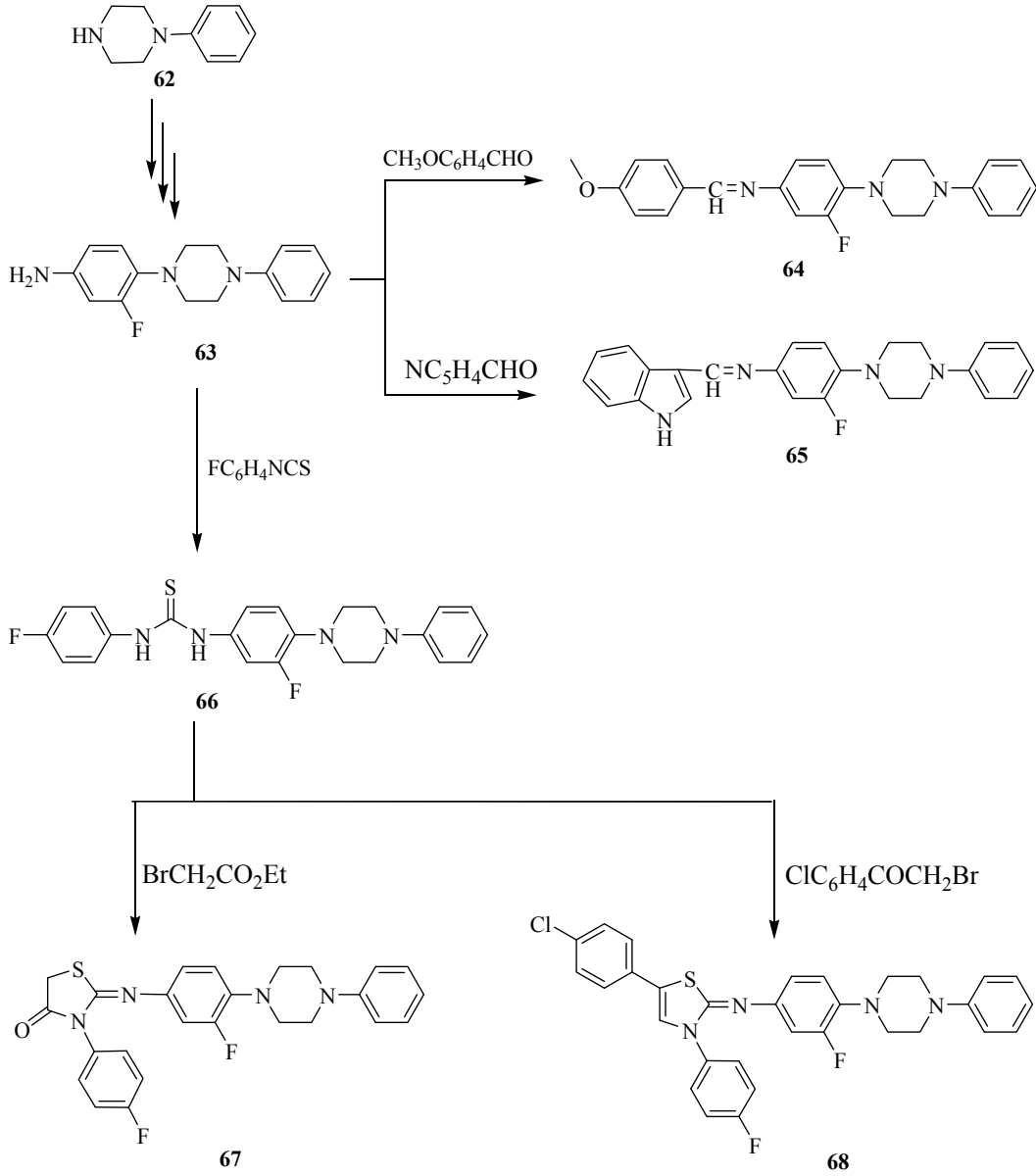


Denklem 17

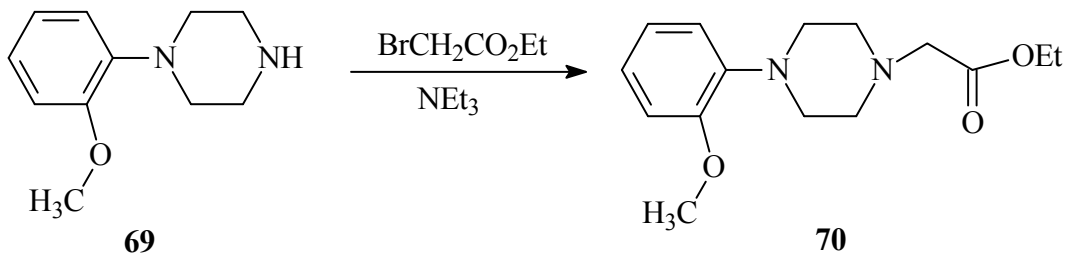
Substitue piperazinler çok sayıda ilacın yapısında yer alan, biyolojik aktiviteden sorumlu bir diğer bileşik sınıfını oluşturmaktadır. Örneğin bir HIV proteaz inhibitörü olan Crixivan, florokinolon sınıfı antibakteriyel olan Siprofloksazin, oksazolidinon sınıfı antibakteriyel olan eperezolid yapılarında birer piperazin halkası içermektedir [65-67]. Bu heterohalkayı içeren diğer ilaçlara verilebilecek örnekler arasında kardiyovaskuler sistem ilaçları olan Prazosin, Lidoflazine ve Urapidil sayılabilir [65, 68, 69].



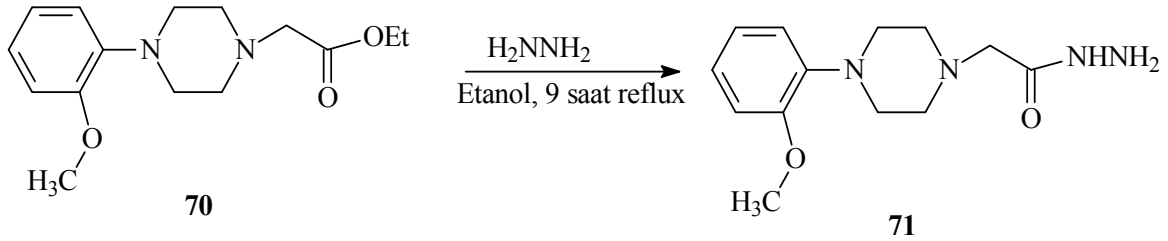
Antimikrobiyal özellikte çok sayıda piperazin türevi, bizim laboratuvarımızda sentez edilmiştir (Denklem 18) [65, 70].



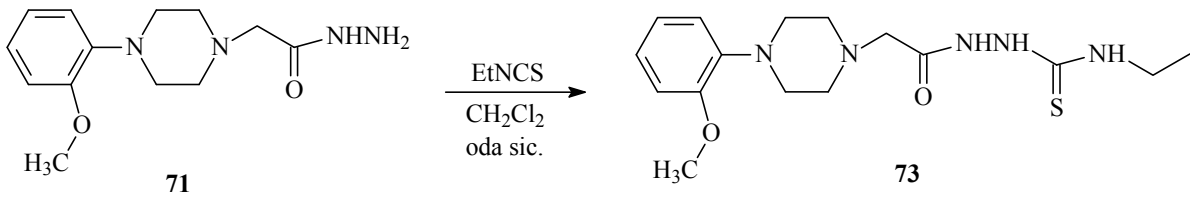
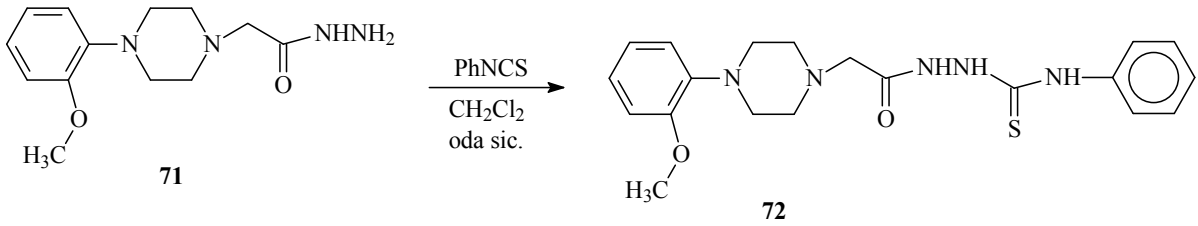
Şimdiki çalışmada ise, **70** nolu bileşik olan etil [4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]asetat, bu tez kapsamında bizim tarafımızdan 1-(2-metoksifenil)piperazin (**69**)'den başlanmak suretiyle sentez edilmiştir (Denklem 19) [64].

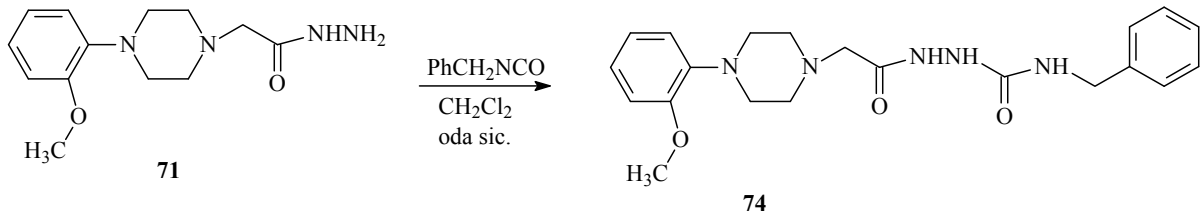


Yine bizim bildirdiğimiz **71** nolu hidrazid, 2-[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]asetohidrazid, **70**'in etanollü ortamda hidrazin hidrat ile reaksiyonundan elde edilmiştir (Denklem 20) [64].

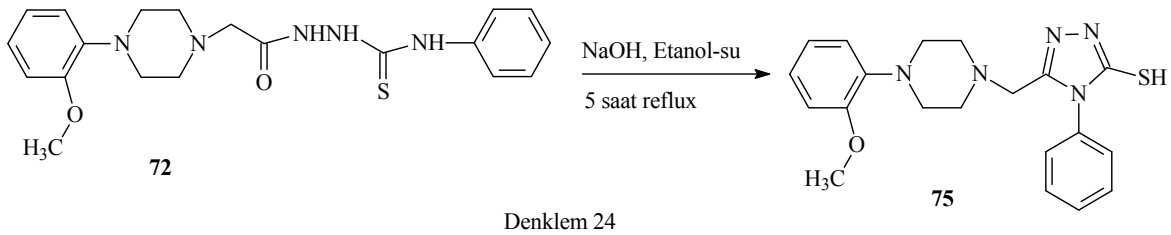


Çalışmanın bundan sonraki kısmında, **71** nolu hidrazidin çeşitli izotiyosyanatlar ve benzilzosyanat ile reaksiyonları incelenmiş ve karşılık gelen karbotiyoamid (**72**, **73**) ve karboksamid (**74**) ler, daha ileri halkalanma reaksiyonlarında ara ürünler olarak kullanılmak üzere elde edilmiştir (Denklem 21, 22 ve 23).

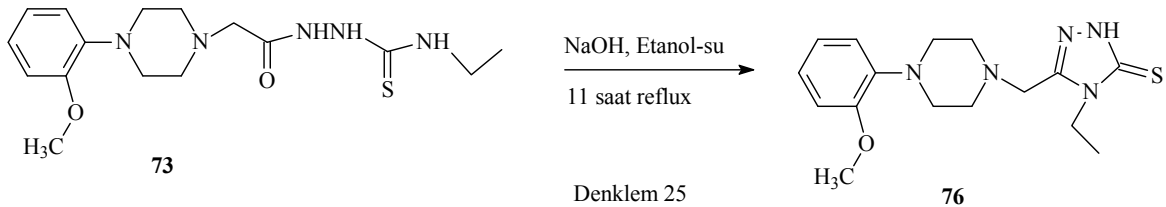




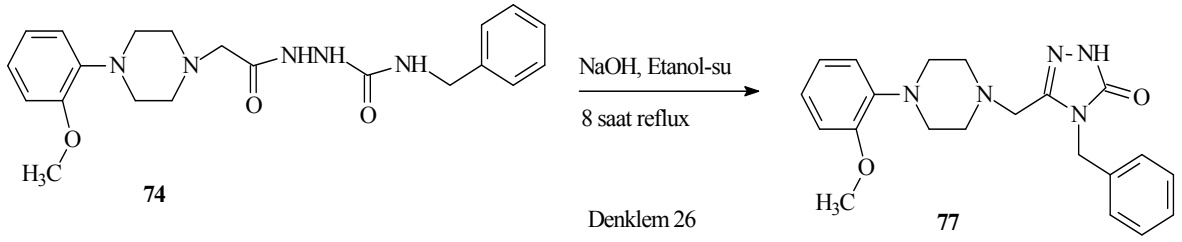
72-74 Nolu ara ürünlerin bazik ortamda molekül içi halka kapanmasına uğratılması, **75-77** nolu triazol türevlerinin oluşumu ile sonuçlanmıştır. *4H*-1,2,4-Triazol-3-tiol ve *3H*-1,2,4-triazol-3-on halkalarında SH veya NH grubunun çeşitli substitüsyonları üzerinden bu heterohalkaya farklı farmakofor grupların bağlandığı ve böylece yeni biyoaktif moleküllerin elde edildiği çok sayıda çalışma literatürde bildirilmiştir ki bunlardan bazıları bizim laboratuvarımızda çalışılmıştır [31, 35, 64, 65, 70-77]. Bu bağlamda ilk olarak **72** nolu karbotiyoamid'in etanol-su içindeki çözeltisi NaOH varlığında geri soğutucu altında 5 saat kaynatılmıştır ve 5-{[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-4-fenil-*4H*-1,2,4-triazol-3-tiol (**75**) bileşiği elde edilmiştir (Denklem 24).



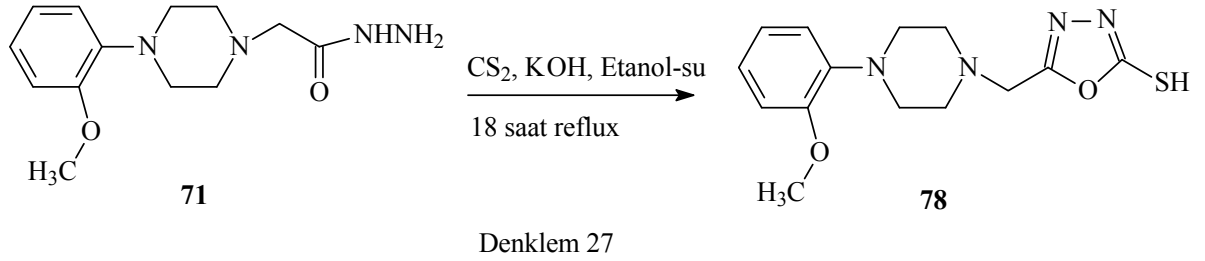
73 Nolu ara ürünün benzer şekilde halkalanmaya uğratılması ise karşılık gelen **76** nolu bileşik olan 5-{[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-4-etil-*4H*-1,2,4-triazol-3-tion elde edilmiştir (Denklem 25).



4-Benzil-5-{[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-2,4-dihidro-*3H*-1,2,4-triazol-3-on (**77**) bileşiğinin sentezi için ise **74** nolu karboksamid bazik ortamda halkalanmaya uğratılmıştır (Denklem 26).

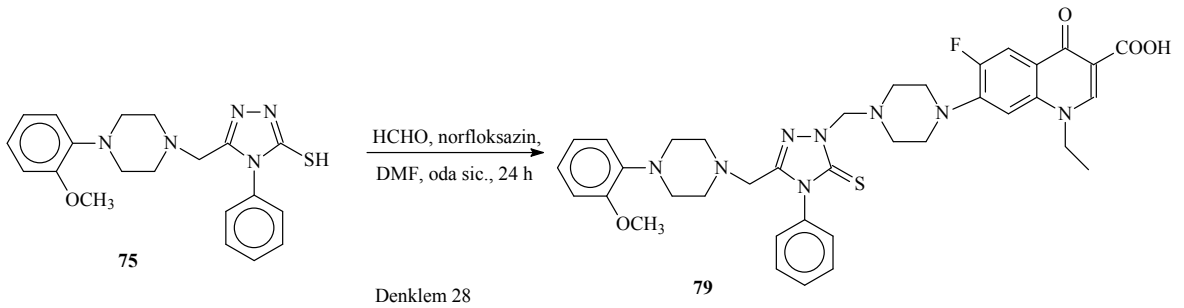


5-[[4-(2-Metoksifenil)piperazin-1-il]metil]-1,3,4-oksadiazol-2-tiol (**78**) bileşiği, **71** nolu hidrazidin etanollü ortamda CS₂ ile KOH varlığında muamelesinden elde edilmiştir (Denklem 27).

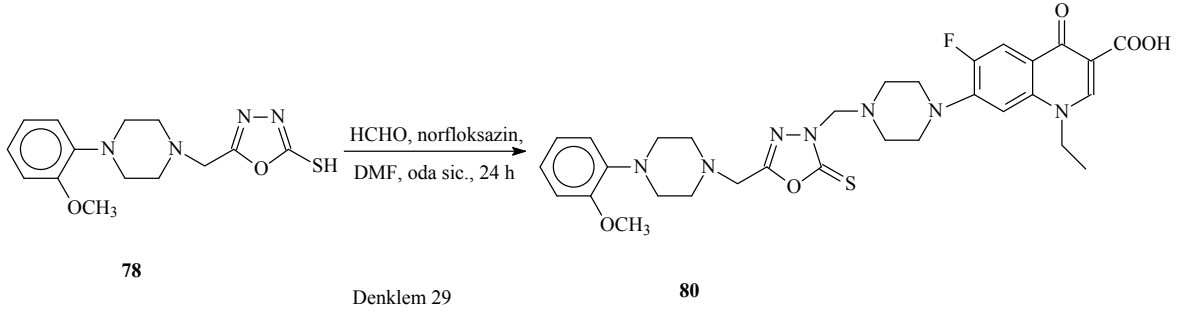


Çalışmanın bu kısmında, norfloksazin gibi biyolojik aktivitesi iyi bilinen ve halen bazı enfeksiyonların tedavisinde ilaç olarak kullanılmakta olan amin, Mannich reaksiyonu yardımı ile triazol ve oksadiazol türevlerine (**75-78**) bağlanmıştır.

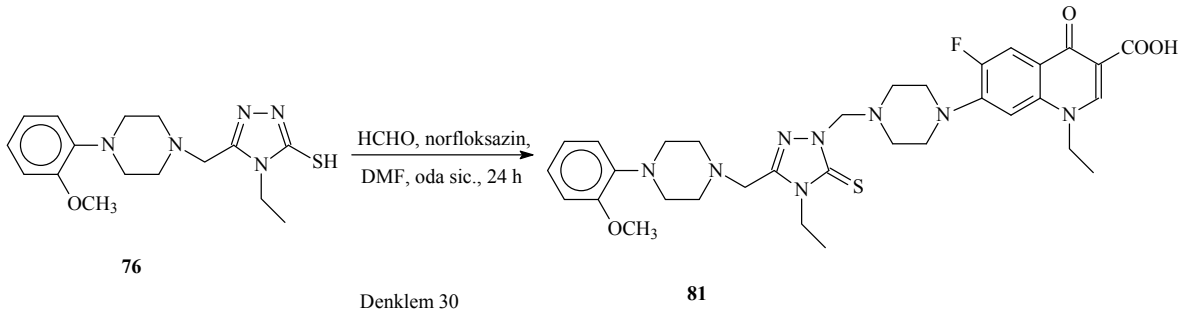
1-Etil-6-floro-7-{4-[(3-{4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-4-fenil-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (**79**) bileşiği, DMF li ortamdaki norfloksazinin **75** nolu triazol türevi ve formaldehit ile muamelesinden elde edilmiştir. (Denklem 28).



1-Etil-6-floro-7-(4-{5-[[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil]-2-tiokso-1,3,4-oksadiazol-3(2*H*-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (**80**) bileşiği, DMF li ortamdaki norfloksazinin **78** nolu oksadiazol türevi ve formaldehit ile muamelesinden elde edilmiştir. (Denklem 29).



1-Etil-7-{4-[(4-etil-3-{[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (**81**) bileşiği, DMF li ortamdaki norfloksazinin **76** nolu triazol türevi ile formaldehit varlığında muamelesinden elde edilmiştir. (Denklem 30).



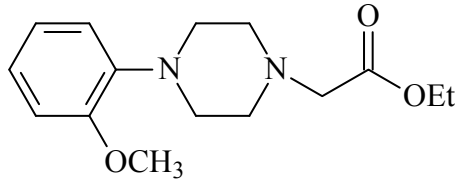
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

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. Etil [4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]asetat (70)



Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan 1-(2-metoksifenil)piperazin (10 mmol)'in tetrahydrofuran'daki çözeltisine etil bromoasetat (10 mmol)'ın tetrahydrofuran'daki çözeltisi damla damla ilave edildi ve elde edilen karışım oda sıcaklığında trietilamin varlığında (10 mmol) 18 saat karıştırıldı. Ayrılan tuz süzülerek uzaklaştırıldıktan sonra çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı ve elde edilen yağlı ürün etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 4.73 g, %99, e.n. 66-68°C.

FT-IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3063 (ar-CH), 1744 (C=O), 1196 (O-C).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.19 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.64 (s, 4H, 2 CH_2), 2.94 (s, 4H, 2 CH_2), 3.20 (s, 2H, CH_2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.10 (q, $J=7.0$ Hz, 2H, OCH_2), 6.87-6.91 (m, 4H, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.85 (CH_3), 50.67 (2 CH_2), 52.92 (2 CH_2), 55.95 (OCH_3), 59.20 (CH_2), 60.54 (OCH_2), arC: [112.48 (CH), 118.64 (CH), 121.48 (CH), 123.11 (CH), 141.85 (C), 152.63 (C- OCH_3)], 170.61 (C=O).

EI MS m/z (%): 106.01 (53), 149.97 (23), 151.90 (13), 205.13 (16), 279.34 ($[\text{M} + 1]^+$, 100), 280.29 ($[\text{M} + 2]^+$, 20), 301.29, ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 16), 365.45 (26).

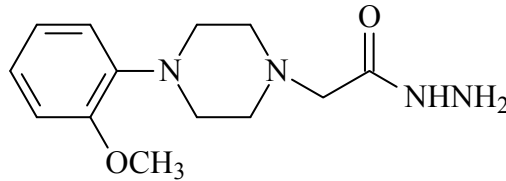
IR Spektrumu, Ek Şekil 1

^1H NMR Spektrumu, Ek Şekil 2

^{13}C NMR Spektrumu(APT), Ek Şekil 3

EI MS m/z (%): Ek Şekil 4

2.2. [4-(2-Metoksifenil)piperazin-1-il]asetohidrazid (71)



Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan **70** nolu bileşiğin (10 mmol) etanoldeki çözeltisine hidrazin hidrat (80 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 11 saat kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen yağlı ürün, dietil eter ilavesi ile katılaştı. Elde edilen katı madde süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.20 g, %77, e.n. 89-91°C.

FT-IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3307 ve 3229 (NH ve NH_2), 3037 (ar-CH), 1646 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.63 (s, 4H, 2 CH_2), 2.96 (s, 4H, 2 CH_2), 3.10 (s, 2H, NH_2), 3.38 (s, 2H, CH_2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 6.91 (d, 4H, arH, $J=7.5$ Hz), 10.04 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 50.76 (CH_2), 50.92 (CH_2), 53.69 (2 CH_2), 55.96 (OCH_3), 58.34 (CH_2), arC: [112.47 (CH), 118.65 (CH), 121.48 (CH), 123.18 (CH), 141.85 (C), 152.62 (C- OCH_3)], 171.48 (C=O).

EI MS m/z (%): 192.25 (46), 232.45 (39), 265.32 ($[M + 1]^+$, 100).

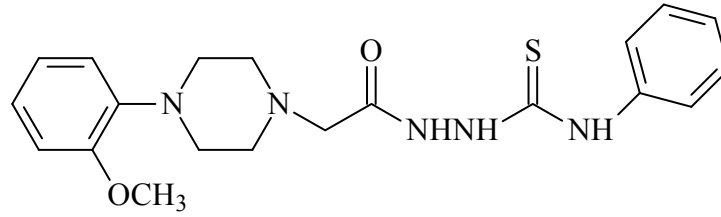
IR Spektrumu, Ek Şekil 5

^1H NMR Spektrumu, Ek Şekil 6

^{13}C NMR Spektrumu(APT), Ek Şekil 7

EI MS m/z (%): Ek Şekil 8

2.3. {[4-(2-Metoksifenil)piperazin-1-il]asetil}-*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid (72)



Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan **71** bileşiğinin (10 mmol) diklorometan içerisindeki çözeltisine fenilizotiyosiyanat (20 mmol) damlatma hunisiyle ilave edilerek karıştırıcıda oda sıcaklığında 21 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen katı ürün etilasetattan kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 4.12 g, % 91, e.n: 162-164 °C.

FT-IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3563 ve 3459 (3NH), 3161 (ar-CH), 1682 (C=O), 1244 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.50 (s, 4H, 2CH₂), 3.00 (s, 4H, 2CH₂), 3.16 (s, 2H, CH₂), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 6.88-6.93 (m, 4H, arH), 7.16 (s, 1H, NH), 7.34-7.43 (m, 5H, arH), 9.57 (brs, 2H, 2NH)

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 50.27 (2CH₂), 53.53 (2CH₂), 55.79 (OCH₃), 60.25 (CH₂), arC: [112.41 (CH), 114.36 (CH), 116.15 (CH), 118.41 (CH), 121.33 (CH), 122.90 (CH), 125.44 (CH), 128.62 (CH), 129.25 (CH), 139.56 (C), 141.63 (C), 152.44 (C-OCH₃)], 160.25 (C=O), 181.25 (C=S)

EI MS m/z (%): 189.95 (38), 204.98 (100), 206.03 (24), 399.31 ($[M]^+$, 94), 400.31 ($[M + 1]^+$, 41)

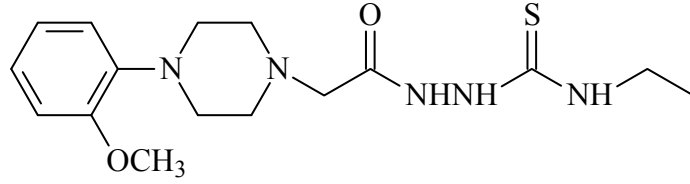
IR Spektrumu, Ek Şekil 9

^1H NMR Spektrumu, Ek Şekil 10

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

EI MS m/z (%): Ek Şekil 12

2.4. *N*-etil-2-{{4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]asetil}hidrazinkarbotioamid (73)



Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan **71** bileşğinin (10 mmol) diklorometan içerisindeki çözeltilisine etilizotiyosiyanat (20 mmol) damlatma hunisiyle ilave edilerek karıştırıcıda oda sıcaklığında 21 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen katı ürün etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.83 g, % 71, e.n: 180-182 °C.

FT-IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3202 (3NH), 3058 (ar-CH), 1672 (C=O), 1236 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH₃), 2.50 (s, 4H, 2CH₂), 2.63 (s, 4H, 2CH₂), 2.98 (s, 2H, CH₂), 3.27 (brs, 2H, CH₂ + H₂O), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.88 (d, $J=12.8$ Hz 4H, arH), 7.85 (s, 1H, NH), 9.14 (s, 1H, NH), 9.65 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.55 (CH₃), 38.9-40.62 (DMSO + CH₂), 50.45 (2CH₂), 53.52 (2CH₂), 55.79 (OCH₃), 60.26 (CH₂), arC: [112.42 (CH), 118.39 (CH), 121.32 (CH), 122.84 (CH), 141.68 (C), 152.44 (C-OCH₃)], 169.27 (C=S), 181.76 (C=O).

EI MS m/z (%): 205.16 (100), 265.35 (34), 307.30 (38), 352.33 ([M + 1]⁺, 88), 374.28 ([M + Na]⁺, 30), 390.31 ([M + K]⁺, 12).

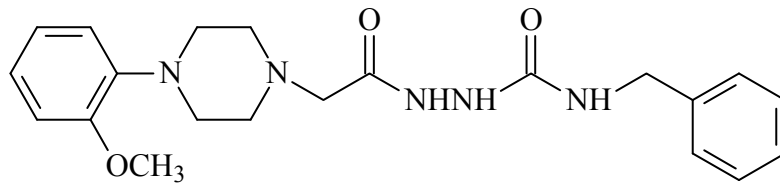
IR Spektrumu, Ek Şekil 13

^1H NMR Spektrumu, Ek Şekil 14

^{13}C NMR Spektrumu(APT), Ek Şekil 15

EI MS m/z (%): Ek Şekil 16

2.5. *N*-benzil-2-{{4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]asetil}hidrazin karboksamid (74)



Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan **71** bileşiğinin (10 mmol) diklorometan içerisindeki çözeltisine benzisosisyanat (20 mmol) damlatma hunisiyle ilave edilerek karıştırıcıda oda sıcaklığında 21 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen katı ürün etilasetattan kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.6 g, % 80, e.n: 170-171 °C.

FT-IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3186, 3253 ve 3285 (3NH), 3059 (ar-CH), 1658 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.62 (s, 4H, 2CH₂), 2.97 (s, 4H, 2CH₂), 3.06 (s, 2H, CH₂), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.24 (s, 2H, CH₂), 6.88-6.93 (m, 4H, arH), 7.22-7.78 (m, 6H, arH + NH), 7.87 (s, 1H, NH), 9.44 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 43.12 (2CH₂), 50.36 (CH₂), 53.50 (2CH₂), 55.79 (OCH₃), 60.35 (CH₂), arC: [112.44 (CH), 118.40 (CH), 121.32 (2CH), 122.81 (CH), 126.92 (2CH), 127.0 (CH), 128.52 (CH), 140.95 (C), 141.75 (C), 152.46 (C-OCH₃), 158.59 (C=O), 169.62 (C=O).

EI MS m/z (%): 287.39 (28), 398.39 ([M + 1]⁺, 40), 420.41 ([M + Na]⁺, 100), 421.41 ([M + 1 + Na]⁺, 29).

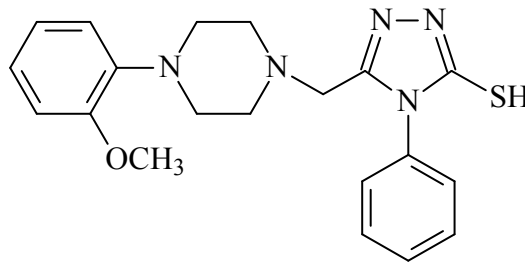
IR Spektrumu, Ek Şekil 17

^1H NMR Spektrumu, Ek Şekil 18

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

EI MS m/z (%): Ek Şekil 20

2.6. 5- $\{4-(2\text{-Metoksifenil})\text{piperazin-1-il}\}$ metil $\}-4\text{-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol}$ (**75**)



Yuvarlak dipli bir balon içinde bulunan **72** (10 mmol) bileşiğinin etanol-su (1:1) karışımındaki çözeltisi 2N NaOH (20 mmol) varlığında geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. (Reaksiyon süresi İTK ile belirlendi). Oda sıcaklığına soğutulan karışım, pH 4 olacak şekilde %37'lik HCl ile asitlendirildi. Çöken katı süzüldü, su ile yıkandı ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.43 g, % 85, e.n. 244-246 °C.

FT-IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3054 (ar-CH), 2829 (SH), 1593 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.37 (s, 2H, CH_2), 2.77 (s, 4H, 2CH_2), 3.40 (s, 4H, 2CH_2), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 6.80-6.93 (m, 4H, arH), 7.47 (brs, 5H, arH), 13.85 (s, 1H, SH, exch. D_2O).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 50.55 (2CH_2), 52.36 (CH_2), 52.92 (2CH_2), 55.98 (OCH_3), arC: [111.85 (CH), 117.86 (CH), 120.74 (CH), 122.39 (CH), 128.22 (2CH), 128.86 (2CH), 129.11 (CH), 134.00 (C), 140.98 (C), 149.23 (C- OCH_3)], 151.86 (triazol C-3), 168.14 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): 205.30 (79), 279.32 (37), 305.41 (62), 314.16 (70), 382.43 ($[\text{M} + 1]^+$, 100)

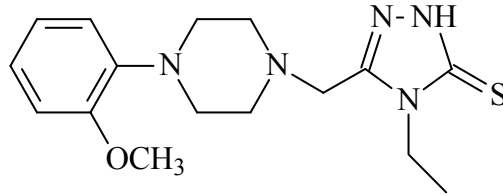
IR Spektrumu, Ek Şekil 21

^1H NMR Spektrumu, Ek Şekil 22

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

EI MS m/z (%): Ek Şekil 24

2.7. 5-{[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tion (76)



Yuvarlak dipli bir balon içindeki **73** nolu bileşiğin (10 mmol) etanol-su (1:1) içerisindeki çözeltisine 2N NaOH (20 mmol) ilave edilerek 13 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. (Reaksiyon süresi İTK ile belirlendi). Bu süre sonunda çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması sonucu kalan sulu kısım %37 lik HCl ile pH 4 olacak şekilde asitlendirildi. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.84 g, % 88, e.n: 249-250 °C.

FT-IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3186 (NH), 3058 (ar-CH), 2822 (SH), 1238 (C=S), 1582 (C=N).

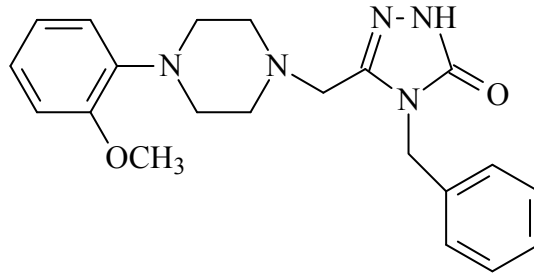
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.22 (t, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 2.50 (s, 4H, 2CH_2), 3.11 (brs, 2H, CH_2), 3.51-3.61 (brs, $2\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.15 (brs, 2H, CH_2), 6.89-7.03 (m, 4H, arH), 11.62 (brs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 13.98 (CH₃), 47.34 (CH), 47.62 (CH₂), 52.06 (CH), 52.23 (2CH₂), 55.91 (OCH₃), 60.35 (CH₂), arC: [111.52 (CH), 118.81 (CH), 121.32 (CH), 124.06 (CH), 137.31 (C), 145.48 (C-OCH₃)], 152.32 (triazol C-3), 167.39 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): 150.25 (20), 205.22 (100), 206.29 (20), 334.40 ([M+1]⁺, 62), 335.41 ([M+2]⁺, 18).

IR Spektrumu,	Ek Şekil 25
^1H NMR Spektrumu,	Ek Şekil 26
^{13}C NMR Spektrumu(APT),	Ek Şekil 27
EI MS m/z (%):	Ek Şekil 28

2.8. 4-Benzil-5-{{4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il}metil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (77)



Yuvarlak dipli bir balon içindeki **74** nolu bileşiğin (10 mmol) etanol içerisindeki çözeltisine %10 luk KOH (20 ml) ilave edilerek 9 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. (Reaksiyon süresi İTK ile belirlendi). Bu süre sonunda çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması sonucu kalan sulu kısım %37 lik HCl ile pH 4 olacak şekilde asitlendirildi. Elde edilen katı madde etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 2.86 g, % 80, >260 °C.

FT-IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3182 (NH), 1707 (C=O), 1592 (C=N).

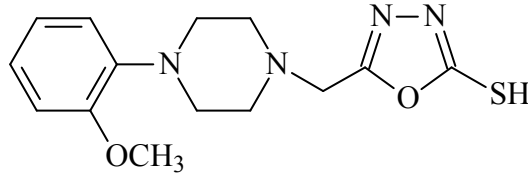
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.44 (s, 4H, 2CH₂), 2.78 (s, 4H, 2CH₂), 3.31-3.36 (s, 2H, H₂O + CH₂), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.89 (s, 2H, CH₂), 6.78-6.93 (m, 4H, arH), 7.24-7.36 (m, 5H, arH), 11.72 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 44.21 (2CH₂), 50.12 (CH₂), 53.01 (2CH₂), 53.58 (CH₂), 55.76 (OCH₃), arC: [112.37 (2CH), 118.35 (2CH), 121.28 (CH), 122.89 (CH), 127.55 (CH), 127.72 (CH), 128.0 (CH), 137.65 (C), 141.56 (C), 144.83 (C)], 152.43 (triazol C-3), 155.98 (triazol C-5).

EI MS m/z (%): 205.30 (30), 265.43 (30), 380.49 ($[M + 1]^+$, 100), 402.46 ($[M + Na]^+$, 40).

IR Spektrumu,	Ek Şekil 29
1H NMR Spektrumu,	Ek Şekil 30
^{13}C NMR Spektrumu(APT),	Ek Şekil 31
EI MS m/z (%):	Ek Şekil 32

2.9. {[4-(2-Metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-1,3,4-oksadiazol-2-tiol (78)



71 Nolu hidrazid (10 mmol)'in etanoldeki çözeltisine KOH (10 mmol)'in sudaki çözeltisi ilave edildi ve karışım CS_2 (0.19 mL, 10 mmol) varlığında geri soğutucu altında 7 saat kaynatıldı. (Reaksiyon süresi İTK ile belirlendi). Bu sürenin sonunda karışım, oda sıcaklığına soğutuldu ve %37 lik HCl ile pH 4 olacak şekilde asitlendirildi. Karışımın soğukta bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 3.09 g, % 89, e.n. 198-199 °C.

FT-IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3049 (ar-CH), 2832 (SH), 1455 (C=N).

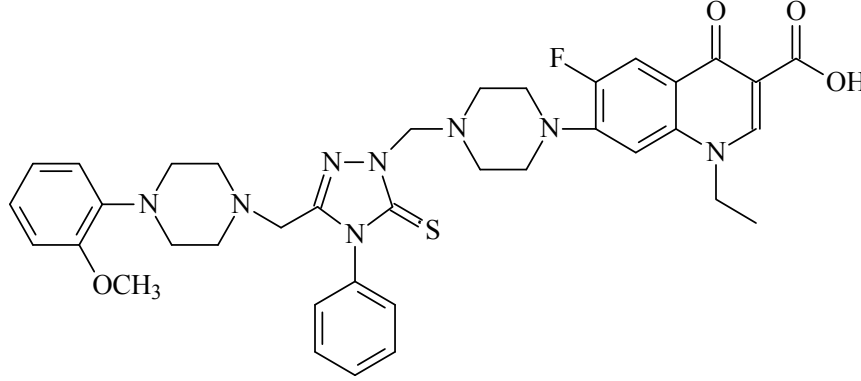
1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.63 (s, 4H, 2CH₂), 2.95 (s, 4H, 2CH₂), 3.75 (s, 5H, OCH₃ + CH₂), 6.86-6.91 (m, 4H, arH), -SH gözlenemedi.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 50.62 (2CH₂), 51.93 (CH₂), 52.92 (2CH₂), 55.91 (OCH₃), 55.98 (CH₂), arC: [112.39 (CH), 118.68 (CH), 121.44 (CH), 123.26 (CH), 141.59 (C), 152.63 (C-OCH₃)], 161.46 (oksadiazol C-5), 178.73 (oksadiazol C-2).

EI MS m/z (%): 205.22 (100), 281.38 (38), 307.36 ($[M + 1]^+$, 57), 327.41 ($[M - 2] + Na]^+$, 47).

IR Spektrumu,	Ek Şekil 33
1H NMR Spektrumu,	Ek Şekil 34
^{13}C NMR Spektrumu(APT),	Ek Şekil 35
EI MS m/z (%):	Ek Şekil 36

2.10. 1-Etil-6-floro-7-{4-[(3-{[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (79)



Yuvarlak dipli bir balon içerisindeki norfloksazin (10 mmol)'in DMF'deki çözeltisi %37 lik formaldehit (30 mmol) varlığında oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldıktan sonra **75** nolu triazol (10 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Balon içeriğinin buzlu suya dökülmesi ile elde edilen katı ürün etil asetatla kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 0.48 g, % 52, e.n: 227-229 °C.

FT-IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3060 (ar-CH), 1719 (2 C=O), 1551 (C=N), 1243 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.43 (s, 3H, CH₃), 2.40 (s, 2H, CH₂), 2.71-2.76 (m, 8H, 4CH₂), 3.10 (brs, 2H, CH₂), 3.36-3.45 (m, H₂O+ 3CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.57 (s, 2H, CH₂), 5.21 (s, 2H, CH₂), 6.77-6.88 (m, 4H, arH), 7.16 (s, 2H, arH), 7.50-7.56 (m, 5H, arH), 8.89 (s, 1H, CH), 15.23 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.40 (CH₃), 40.96 (CH₂), 50.16 (2CH₂), 50.25 (2CH₂), 51.08 (2CH₂), 51.99 (CH₂), 52.14 (2CH₂), 52.76 (OCH₃), 69.83 (CH₂), arC: [106.29 (CH), 111.49 (CH), 111.71 (CH), 118.49 (CH), 119.66 (C), 122.13 (CH), 124.28 (CH), 129.10 (CH), 129.54 (CH), 129.77 (CH), 129.83 (CH), 130.10 (CH), 134.52-134.96 (d, C, $J= 176.0$ Hz), 137.62 (C), 140.31 (C), 145.72-145.83 (d, C, $J= 44.0$ Hz), 148.50-148.93 (d, C, $J= 172.0$ Hz), 152.0-152.33 (d, C, $J= 132.0$ Hz)], 107.55 (C), 149.72 (CH), 166.53 (triazol C-5), 169.78 (triazol C-3), 176.57 (2C=O).

EI MS m/z (%): 701.26 (100), 711.43 ($[\text{M} - 1]^+$, 50), 713.25 ($[\text{M} + 1]^+$, 48), 735.22 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, 31), 751.54 ($[\text{M} + \text{K}]^+$, 32).

IR Spektrumu,

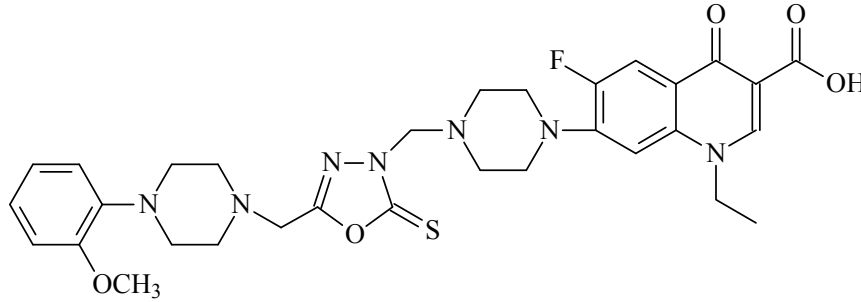
Ek Şekil 37

^1H NMR Spektrumu,

Ek Şekil 38

^{13}C NMR Spektrumu(APT),	Ek Şekil 39
EI MS m/z (%):	Ek Şekil 40

2.11. 1-Etil-6-floro-7-(4-{[5-{[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-2-tiokso-1,3,4-oksadiazol-3(2H)-il]metil}piperazin-1-il)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (80)



Yuvarlak dipli bir balon içerisindeki norfloksazin (10 mmol)'in DMF içerisindeki çözeltisine %37 lik formaldehit (30 mmol) ilave edilip oda sıcaklığında 15 dakika karıştırıldıktan sonra balona **78** nolu oksadiazol (10 mmol) ilave edildi ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Balon içeriğinin buzlu suya dökülmesi ile çöken katı süzülde, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 0.83 g, % 80, e.n: 209-210 °C.

FT-IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3046 (ar-CH), 1722 (C=O), 1673 (C=O), 1516 (C=N), 1242 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.40 (s, 3H, CH₃), 2.70 (brs, 2H, CH₂ + H₂O), 2.92 (s, 8H, 4CH₂), 3.33 (s, 6H, 3CH₂), 3.73 (brs, 5H, OCH₃ + CH₂), 4.54 (q, 2H, CH₂), 5.06 (s, 2H, CH₂), 6.84 (d, $J= 24.5$ Hz, 4H, arH), 7.11 (s, 1H, arH), 7.78 (s, 1H, arH), 8.88 (s, 1H, CH), 15.26 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.79 (CH₃), 49.49 (2CH₂), 49.83 (2CH₂), 51.04 (2CH₂), 51.76 (2CH₂), 52.73 (2CH₂), 55.72 (OCH₃), 69.93 (CH₂), arC: [106.37 (CH), 111.47-111.70 (d, CH, $J= 92.0$ Hz), 112.32 (CH), 118.44 (CH), 119.65 (C), 121.24 (CH), 122.96 (CH), 137.57 (C), 141.44 (C), 145.65-145.75 (d, C, $J= 40.0$ Hz), 151.99-152.45 (d, C, $J= 184.0$ Hz), 154.47 (C)], 107.53 (C), 148.85 (CH), 159.51 (oksadiazol C-5), 166.51 (C=O), 176.54 (C=O), 178.49 (oksadiazol C-2).

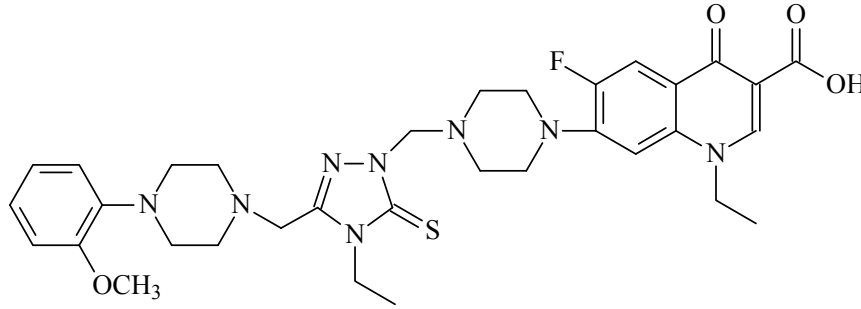
EI MS m/z (%): 663.40 (40), 675.46 ($[(M-1) + K]^+$, 98), 676.40 ($[M+K]^+$, 42), 685.62 (100), 686.50 (53).

IR Spektrumu, Ek Şekil 41

^1H NMR Spektrumu, Ek Şekil 42

^{13}C NMR Spektrumu(APT), Ek Şekil 43
EI MS m/z (%): Ek Şekil 44

2.12. 1-Etil-7-{4-[(4-etil-3-{4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il)metil}-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (81)



Norfloksazin (10 mmol)'in DMF içerisindeki çözeltisine %37 lik formaldehit (30 mmol) ilave edilip 15 dakika karıştırıldıktan sonra balona **76** nolu bileşik (10 mmol) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Balon içeriğinin buzlu suya dökülmesi ile çöken katı süzüldü, etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: 0.44 g, % 45, e.n: 143-145 °C.

FT-IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3088 (ar-CH), 1698 (C=O), 1516 (C=N), 1245 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.32-1.42 (t, $J=6.4$ Hz, 6H, 2CH₃), 2.58 (s, 4H, 2CH₂), 2.91 (s, 8H, 4CH₂), 3.31 (s, 4H, 2CH₂ + H₂O), 3.75 (s, 5H, OCH₃ + CH₂), 4.10 (d, $J=6.5$ Hz, 2H, CH₂), 4.56 (d, $J=6.5$ Hz, 2H, CH₂), 5.11 (s, 2H, CH₂), 6.85 (d, $J=12.6$ Hz, 4H, arH), 7.13 (s, 1H, arH), 7.84 (s, 1H, arH), 8.90 (s, 1H, CH), 15.27 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 13.52 (CH₃), 14.79 (CH₃), 39.38-40.64 (DMSO + CH₂), 49.49 (CH₂), 49.90 (2CH₂), 50.13 (2CH₂), 50.42 (2CH₂), 52.28 (2CH₂), 53.23 (CH₂), 55.75 (OCH₃), 68.54 (CH₂), arC: [106.32 (CH), 111.48 (CH), 112.35 (CH), 118.37 (CH), 119.58 (C), 121.25 (CH), 122.98 (CH), 137.57 (C), 141.40 (C), 145.68-145.78 (d, C, $J=40.0$ Hz), 148.40 (C), 151.99-152.40 (d, C, $J=164.0$ Hz)], 107.52 (C), 149.40 (CH), 154.47 (triazol C-3), 166.52(C=O), 168.45 (triazol C-5), 176.56 (C=O).

EI MS m/z (%): 653.23 (88), 653.48 (100), 665.29 ($[\text{M} + 1]^+$, 38), 66.42 ($[\text{M} + 2]^+$, 22), 727.31 ($[(\text{M} + 1) + \text{K}]^+$, 18)

IR Spektrumu, Ek Şekil 45

^1H NMR Spektrumu, Ek Şekil 46

¹³ C NMR Spektrumu(APT),	Ek Şekil 47
EI MS m/z (%):	Ek Şekil 48

2.13. Antimikrobiale Aktivite Çalışmaları

Materyal ve Metod

Çalışmada kullanılan ve aşağıda verilen tüm mikroorganizmalar Hıfzıssıhha Refik Saydam Enstitüsü'nden (Ankara) elde edildi. Bakteri olarak *Escherichia coli* ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus cereus* 709 Roma, *Mycobacterium smegmatis* ATCC607, maya olarak *Candida tropicalis* ATCC 13803 ve *Candida albicans* ATCC 60193 suşları kullanıldı. Kimyasallar 10 mg/ml konsantrasyonlarında DMSO'da çözüldü.

2.13.1. Misel Gelişiminin İnhibisyon Deneyi

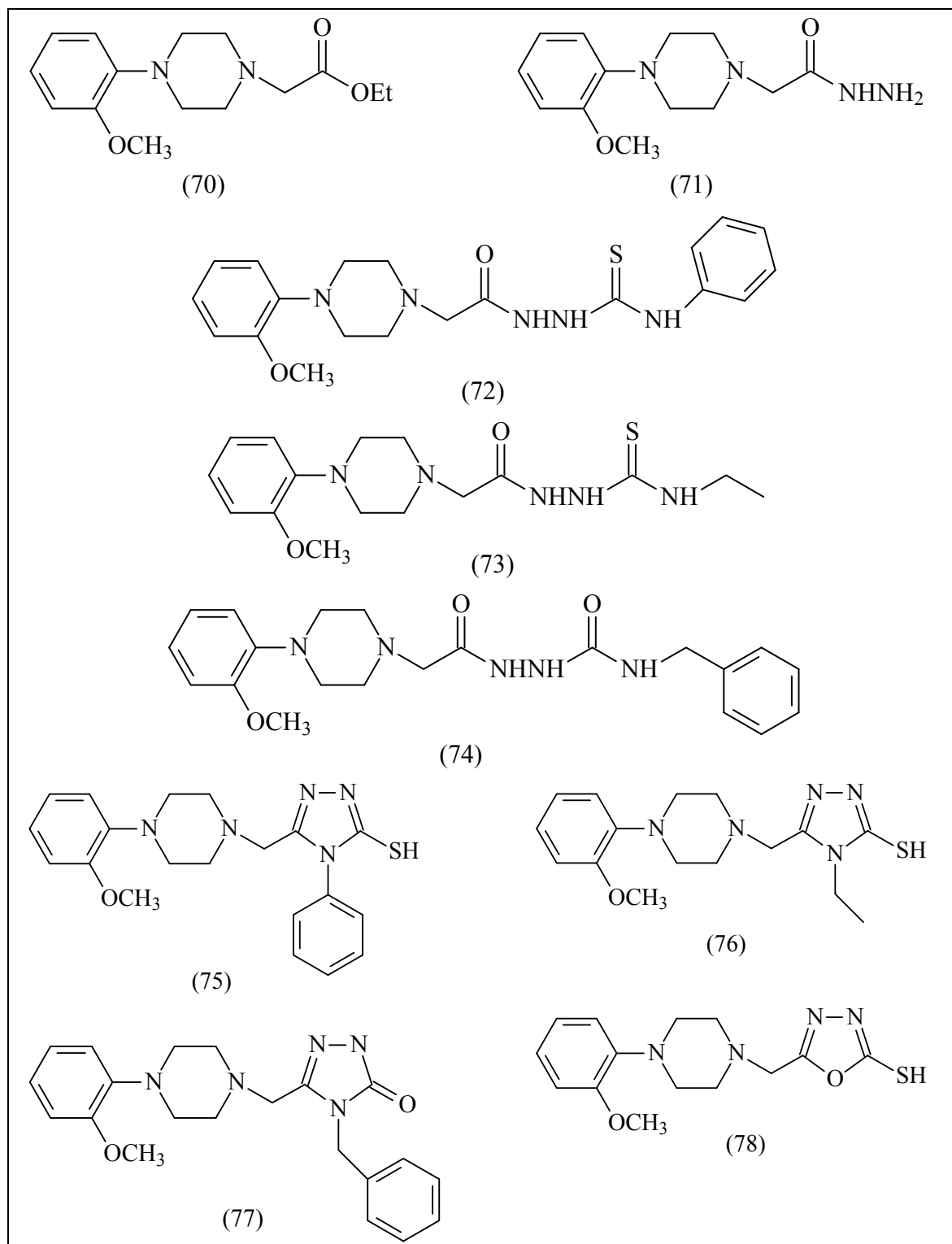
Misel gelişimi inhibisyon testi için, Patates dekstroz agar (PDA) besiyerinde bir hafta 30°C'de üretilmiş *Aspergillus niger* RSKK 4017 Suşu kullanıldı. PDA besiyeri hazırlanıp otoklav edildikten sonra 48 °C'ye soğutuldu ve 500 µg/ml miktarında madde miktarı içerecek şekilde 3 ml PDA ile karıştırılıp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

Tablo 1. 70-81 Nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (stok çözelti 20.000 µg/mL).

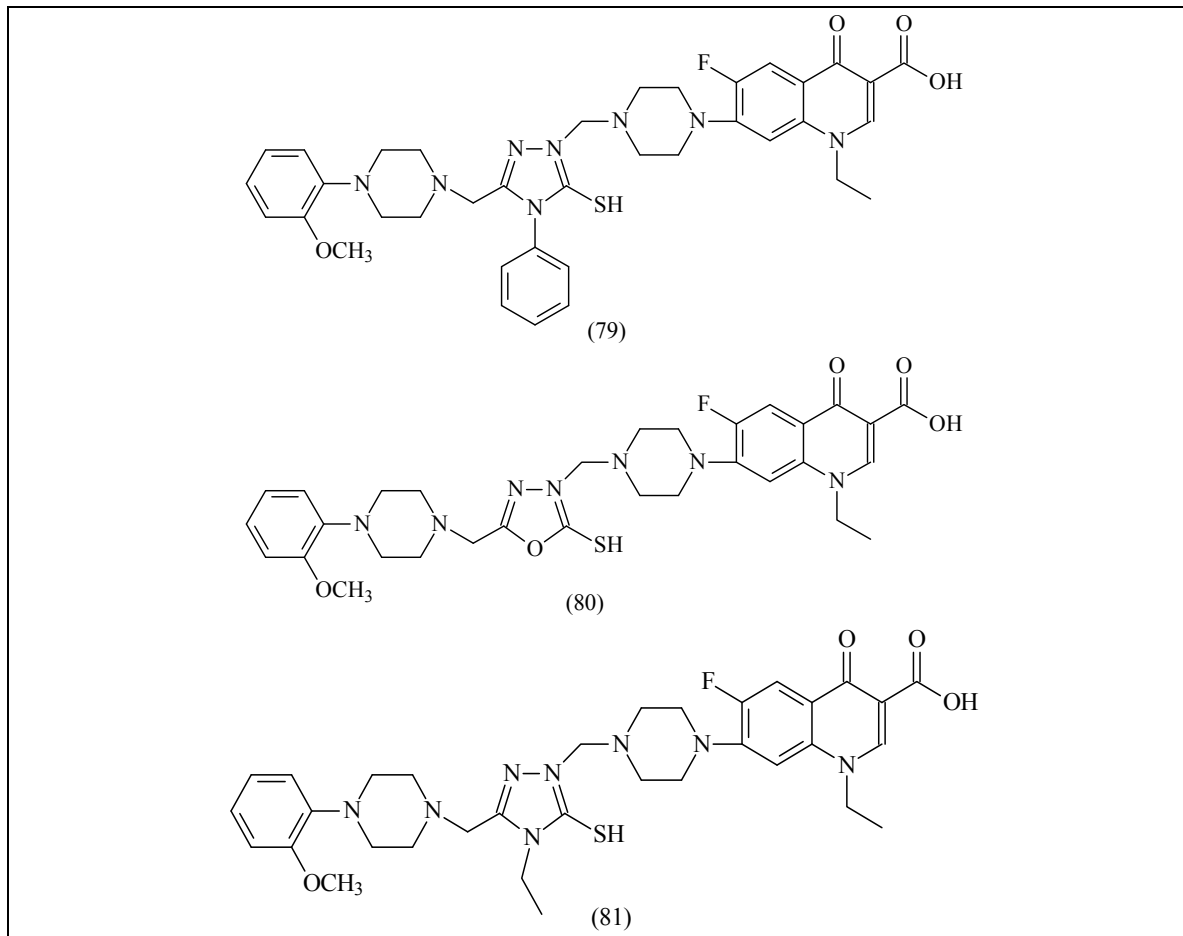
Bileşik No	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu (µg/mL)								
	Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Sc
70	-	-	-	-	-	-	-	-	-
71	-	-	-	-	-	-	-	-	-
72	-	-	-	-	-	-	-	-	-
73	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74	-	-	-	-	-	-	-	-	-
75	-	-	-	-	-	-	-	-	-
76	-	-	-	62,5	62,5	62,5	62,5	-	-
77	-	-	-	-	-	-	-	-	-
78	-	-	-	-	-	-	-	-	-
79	<0,22	<0,22	<0,22	<0,22	<0,22	<0,22	31,6	-	-
80	<0,22	<0,22	<0,22	<0,22	<0,22	<0,22	31,6		
81	<0,22	<0,22	<0,22	<0,22	<0,22	<0,22	31,6		
Amp.	10	18	>128	10	35	15			
Strep.							4		
Flu								<8	<8

Escherichia coli ATCC 35218, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus cereus* 709 Roma, *Mycobacterium smegmatis* ATCC607, maya olarak *Candida tropicalis* ATCC 13803 ve *Candida albicans* ATCC 60193

Tablo 2. Formüller Tablosu



Tablo 2'nin devamı

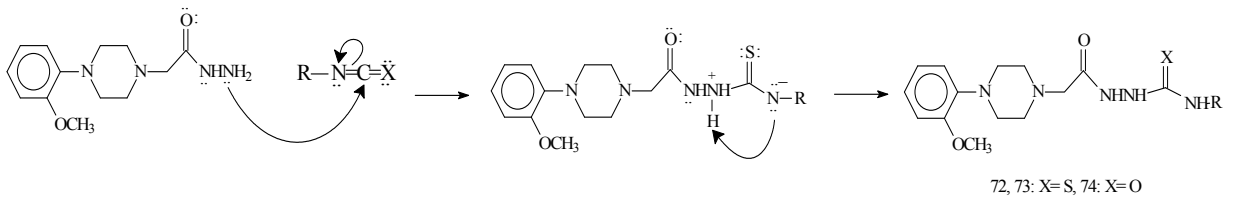


3. TARTIŞMA

Bu çalışmada etil [4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]asetat (70) bileşiği, daha sonraki adımlarda ara ürün olarak kullanılmak üzere, 4-(2-metoksifenil)piperazin'in trietilamin varlığında etil bromoasetat ile verdiği nükleofilik alifatik substitüsyon reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir. 70 Nolu bileşiğin FT-IR spektrumunda, başlangıç bileşiğinden farklı olarak 1744 cm^{-1} 'de karbonil piki gözlenmektedir. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarında ise, etoksikarbonilmetil grubundan ileri gelen ilave sinyaller, ilgili kimyasal kayma değerlerinde izlenmektedir. Bileşiğin EI-MS spektrumunda gözlenen $[\text{M}+1]$, $[\text{M}+2]$ ve $[\text{M}+\text{Na}]$ pikleri de kondenzasyonu desteklemektedir.

71 nolu hidrazidin sentezi için, 70'in hidrazin hidrat ile reaksiyonuna başvurulmuştur. 71 Nolu bileşiğin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarında, 70 den farklı olarak OCH_2CH_3 grubundan ileri gelen sinyallerin kaybolduğu, onun yerine ^1H NMR spektrumunda hidrazin fonksiyonundan ileri gelen ve D_2O ilavesi ile kaybolan piklerin 3.10 ppm ve 10.04 ppm'de ortaya çıktığı görülmektedir. İlâveten, bu bileşiğin FT-IR spektrumunda da NHNH_2 grubundan ileri gelen pikler, 3307 ve 3229 cm^{-1} 'de ortaya çıkmıştır.

71 Nolu bileşiğin ayrı ayrı olmak üzere etil- ve fenilizotiyosyanat ile ve ayrıca benzilzitosyanat ile reaksiyonu karşılık gelen karbotiyoamid (72, 73) ve karboksamid (74) türevlerinin oluşumu ile sonuçlanmıştır. NH_2 grubunun izo(tiyosyanat grubuna nükleofilik katılmasını içeren bu reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü aşağıda denklem 31 ile gösterilmiştir.

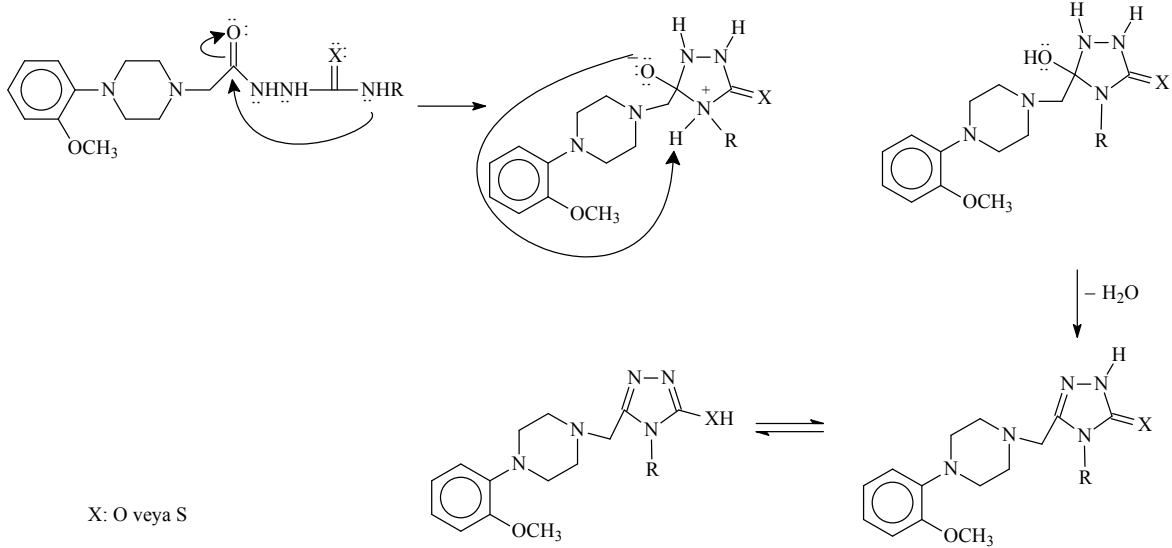


Denklem 31

72-74 bileşiklerinin FT-IR spektrumlarında NH gerilimleri 3186-3563 cm^{-1} de görülürken $-\text{C}=\text{S}$ sinyalleri 1236-1244 cm^{-1} aralığında ortaya çıkmıştır. Bu bileşiklerin yapısında yer alan üçer adet $-\text{NH}-$ protonu ^1H NMR spektrumlarında, 7.85-9.78 ppm aralığında rezonans olmuş, bunların NH sinyali olduğu D_2O ilavesi ile kanıtlanmıştır. 72,73 bileşiklerinin ^{13}C NMR spektrumlarında ise, başlangıç bileşiklerinden farklı olarak -

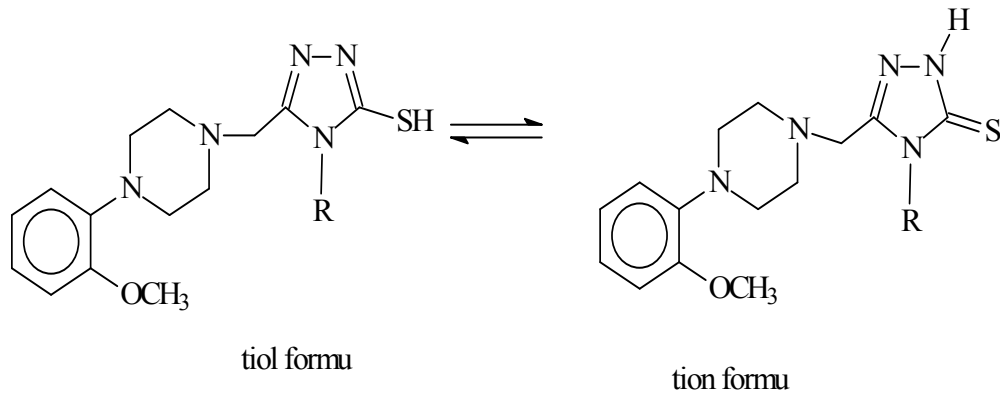
C=S sinyaline ait değerler 181.14 ve 181.76 ppm kimyasal kayma değerlerinde ortaya çıkmıştır.

72 ve 73 Nolu karbotiyoamidlerin NaOH ile muamelesi, yan zincirin 1,2,4-triazol halkasına dönüşümü ile sonuçlanarak 75 ve 76 nolu triazol türevleri elde edilmiştir.



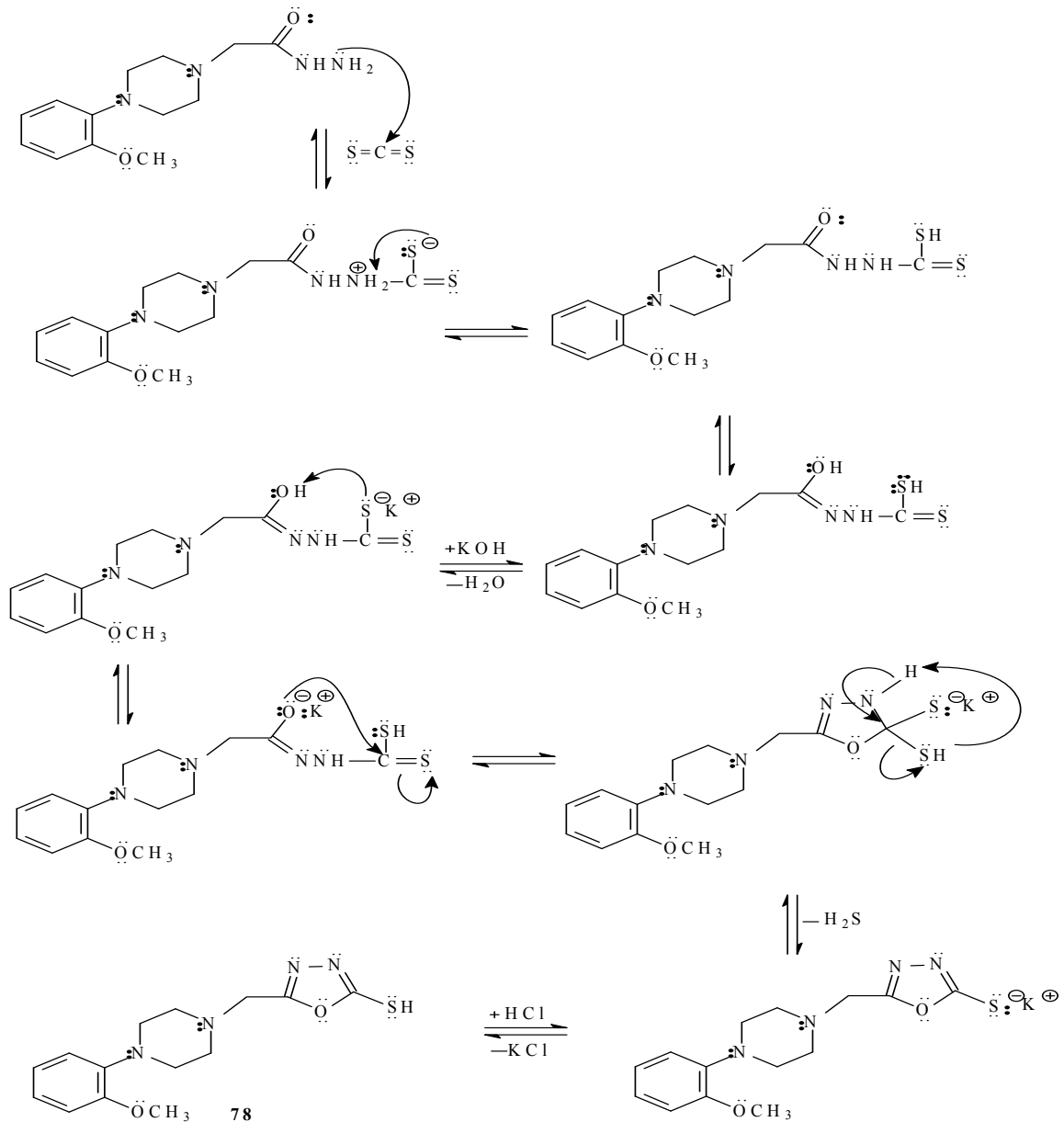
Denklem 32

75 Ve 76 nolu bileşiklerin FT-IR spektrumlarında, karbonil grubunun varlığını gösteren herhangi bir sinyalin bulunmadığı, onun yerine -SH grubundan gelen piklerin 2822 ve 2829 cm^{-1} ortaya çıktığı görülmektedir. 75 Nolu bileşik için -SH protonunun ^1H NMR spektrumunda 13.85 ppm de rezonans olduğu görülmüştür. 75 Nolu bileşikten farklı olarak 76 nolu bileşik için baskın tautomerik formun tiokso formu olduğu ^1H NMR spektrumunda 11.62 ppm de -NH- pikinin gözlenmesi ile anlaşılmaktadır. Bu tür bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında -SH grubu yaklaşık 13-14 ppm de ortaya çıkarken -NH protonunun daha çok 9-12 ppm de rezonans olduğu literatürde bildirilmiştir [31, 35,64,65,71-76].



1,2,4-Triazol-3-on türevleri ise neredeyse tamamen okso formu şeklinde bulunmaktadır ve 77 bileşiğinin NH protonu 11.72 ppm’de rezonans olmuştur.

Ayrıntılı yürüyüşü aşağıda denklem 33 ile verilen reaksiyon, 71 nolu hidrazidin bazik ortamda karbondisülfür ile reaksiyonun içermektedir ve bir 1,3,4-oksadiazol türevi olan 78 nolu bileşik elde edilmiş, yapısı ^1H NMR, ^{13}C NMR, FT-IR ve EI-MS spektroskopisi kullanılarak aydınlatılmıştır.

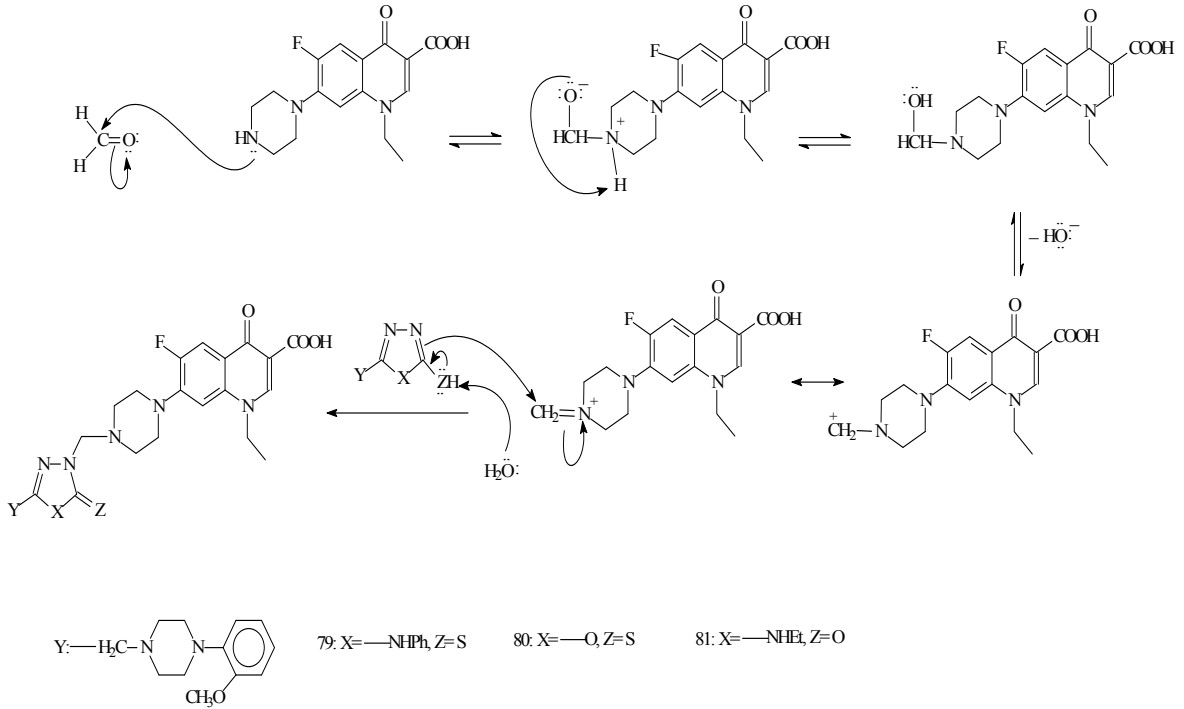


Denklem 33

75-78 Nolu bileşiklerin yapılarına bakıldığında, her birinin aktif birer SH veya NH grubu içeriyor olması nedeniyle, Mannich reaksiyonu için ara ürün olma özelliği taşıdıkları görülmektedir. (Tiyo)karbonil bileşiklerinin verdiği önemli reaksiyonlardan biri, yeni karbon-karbon bağlarının oluşumuna yol açan Mannich reaksiyonudur. Mannich reaksiyonu yardımı ile karbonil bileşiklerinin aminoalkillendirilmesi, medisinal kimyacıların sıklıkla başvurduğu yöntemlerden biri haline gelmiştir. Bu reaksiyonlarda başlangıç karbonil bileşiği, reaksiyonun devamında bir nükleofil olarak hareket eden reaktif ara ürünlere dönüşmektedir.

Mannich reaksiyonlarında, reaksiyonda yer alan iki karbonil bileşiğinden biri nükleofil olarak davranmakta, diğeri ise daha yüksek reaksiyon hızıyla amin bileşeni ile reaksiyon vererek bir imin bileşiğine dönüşmektedir. Reaksiyon bileşenlerinden her iki karbonil bileşiğinin de nükleofil olarak davranması durumunda veya her ikisinin de aynı reaksiyon hızıyla imin bileşiği oluşturması durumunda karışık ürünler oluşacaktır. Bunu önlemek amacıyla, Mannich reaksiyonlarda, bileşenlerden biri enolize olamayan bir karbonil bileşiği, diğeri, enolize olabilen bir karbonil bileşiği ve üçüncü bileşen olarak da bir primer veya sekonder amin kullanılmakta ve alkil(aril)aminometillendirilmiş ürünler elde edilmektedir [80-86]. Farklı fonksiyonel grupları tek bir moleküler yapıda içeren organik moleküllerin tek basamakta sentezine yol açan Mannich reaksiyonları, için ilaç dizaynı çalışmalarında da sıklıkla başvurulan yöntemlerden biri haline gelmiştir. Bu reaksiyonlarda, enolize olabilen karbonil bileşeni yerine aktif hidrojen içeren herhangi bir bileşik de kullanılabilir. Örneğin, yakın zamanlarda bildirilen çalışmalarda, aktif hidrojen bileşeni olarak 1,2,4-triazol türevlerini, amin bileşeni olarak da metil piperazin veya morfolin kullanmak suretiyle antibakteriyel, antiviral, antifungal, antimalaryal ve antikanser aktivitelere sahip çok sayıda Mannich bazı bildirilmiştir. Bu ürünlerde aynı zamanda birer Schiff bazı yapısının varlığı da dikkati çekmektedir (Denklem 34) [80-86].

Bu çalışmada, 75 ve 76 nolu triazol türevleri ile 78 nolu oksadiazol bileşiğinin formaldehit varlığında norfloksazin ile verdiği Mannich reaksiyonları incelenmiştir. Reaksiyonlar, her üç bileşenin DMF içindeki çözeltilerinin 24 saat oda sıcaklığında karıştırılması şeklinde uygulanmış ve % 45-80 verimle ürün oluşumu gözlenmiştir.



Denklem 34

Elde edilen her üç norfloksazin türevi (79-81) de yapıları ile uyumlu FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve EI-MS spektrumu vermiştir.

Bu çalışmada elde edilen 79-81 nolu norfloksazin türevlerinin, maya mantarları olan *Candida tropicalis* ve *Candida albicans* hariç, test mikroorganizmalarının hepsine karşı çok iyi derecelerde aktivite sergilediği Tablo 1’de görülmektedir. Hatta standart ilaç ampisilin ile karşılaştırıldıklarında 79-81 nolu bileşiklerin mik değerlerinin çok daha iyi olduğu görülmektedir. İlavete, 76 nolu bileşik, 5-{[4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]metil}-4-etil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol de test mikroorganizmalarından, *Staphylococcus aureus* *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus* ve *Mycobacterium smegmatis*’e karşı iyi derecede aktivite göstermiştir.

4. SONUÇLAR

Bu çalışmada ilk olarak, ethyl [4-(2-metoksifenil)piperazin-1-il]asetat bileşiği, 1-(2-metoksifenil)piperazin'den başlanarak sentez edilmiş, bir sonraki adımda karşılık gelen hidrazide dönüştürülmüştür. Hidrazid (71)'in çeşitli izo(tiyos)yanatlar ile etkileştirilmesi ise, daha ileri sentezler için önemli ara ürünler olan karbo(tiyos)amid (72-74)'lerin oluşumuna yol açmıştır. Ardından, çok sayıda biyoaktif bileşiğin ve ilacın yapısında yer alan önemli bir halka olan 1,2,4-triazol halkasını içeren 75-77 nolu bileşiklerin sentezi, 72-74 nolu ara ürünlerin bazik ortamda halka kapanmasına uğratılması ile gerçekleştirilmiştir. 71 Nolu hidrazidin bazik ortamda karbon disülfür ile muamelesi ise, 78 nolu bileşik olan 1,3,4-oksadiazol türevinin oluşumu ile sonuçlanmıştır.

Üç bileşenli bir reaksiyon olan Mannich reaksiyonu, aktif hidrojen içeren bileşiklerin aminoalkilasyonuna olanak sağlayan tek adımlık bir reaksiyondur. Mannich reaksiyon ile farklı farmakofor grupları tek yapıda içeren çok sayıda biyoaktif bileşik elde edilme imkanı bulunmaktadır. Bu çalışmada da, piperazin, triazol veya oksadiazol ve norfloksazin halkaları gibi biyolojik bakımdan önemli heterohalkaları tek bir molekülde içeren bileşikler elde edebilmek amacıyla Mannich reaksiyonuna başvurulmuştur. 75 Ve 76 nolu tirazol bileşikler ile 78 nolu oksadiazol bileşiği, ayrı ayrı olmak üzere, norfloksazin ile formaldehit varlığında muamele edilmiş ve 79-81 nolu norfloksazin türevleri elde edilmiştir.

Sentezlenen yeni bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve EI-MS teknikleri kullanılarak aydınlatılmış, antimikrobial aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşikler içinde 79-81 nolu Mannich bazları, patojenik olabilen maya mantarları olan *Candida tropicalis* ve *Candida albicans* hariç (Ca ve Sc) hariç, test mikroorganizmalarına karşı çok iyi derecelerde aktivite göstermiştir. İlaveten, 76 nolu triazol bileşiği ise, *Staphylococcus aureus* *Enterococcus faecalis*, *Bacillus cereus* ve *Mycobacterium smegmatis*'e (Sa, Ef, Bc, Ms) karşı 62.5 µg/mL'lik mik değeri ile aktif olduğu bulunmuştur.

5. ÖNERİLER

71 Nolu hidrazidin bu çalışmada kullanılanlardan farklı alkil(aril)izo(tiy)syanatlar ile etkileştirilmesi üzerinden farklı 1,2,4-triazol türevlerinin sentezlenebileceği ve bunların da, 6-aminopenisillanik asit, 7-aminosefalosporanik asit gibi biyolojik aktiviteden sorumlu farklı aminlerle kombinasyonu sonucu yeni bioaktif bileşiklerin elde edilebileceği görülmektedir. Mannich reaksiyonu dışında, 75-78 nolu bileşiklerin SH veya NH üzerinde alkilendirilmesi veya açillendirilmesi üzerinden de türevlendirilmeleri imkanı bulunmaktadır. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin antimikrobial aktiviteleri incelenmiştir. Ancak, literatür verileri ve bizim daha önce yaptığımız çalışmalar [35, 64, 65, 70] bu bileşiklerde antilipaz ve/veya antiürez aktivitenin de ortaya çıkabileceğini ortaya koymuştur ve çalışma bu bakımdan da incelemeye açık bir nitelik taşımaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Roger, G., Finch, A., Review of worldwide experience with sparfloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia and acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis International Journal of Antimicrobial Agents, 12 (1999) 5–17.
2. Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A., A., Çalış, Ü., Gökhan, N., Dalkara, S., Erdoğan, H., Erol, D., D., Ertan, M., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C. ve Tozkoparan, B., Farmasötik Kimya, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2004.
3. Waxman, D. J. ve Strominger, J. L., Sequence of active site peptides from the penicillin-sensitive D-alanine carboxypeptidase of *Bacillus subtilis*, J. Biol. Chem., 255 (1980) 3964–3976.
4. Frère, J. M., Nguyen-Disteche, M., Coyette J. ve Joris, B., Interaction with the penicillin binding proteins, in: M.I. Page (Ed.), *The Chemistry of b-Lactams*, Blackie Academic and Professional, NewYork, (1992)148–197.
5. Hakimelahi, G.H., Shia, K.-S., Xue, C., Hakimelahi, S., Moosavi-Movahedi, A.A. ve Saboury, A.A., Design, synthesis, and biological evaluation of a series of b-lactam-based prodrugs, Bioorg. Med. Chem., 10 (2002) 3489–3498.
6. Knowles, J.R., Penicillin resistance: the chemistry of b-lactamase inhibition, Acc. Chem. Res., 18 (1985) 97–104.
7. Hakimelahi, G.H., Moosavi-Movahedi, A.A., Tsay, S.-C., Tsai, F.-Y., Wright, J.D. ve Dudev, T., Design, synthesis, and SAR of novel carbapenem antibiotics with high stability to *Xanthomonas maltophilia* oxyiminocephalosporinase type II, J. Med. Chem., 43 (2000) 3632–3640.
8. Kahan, J.S, Kahan, F.M., Goegelman, R., Currie, S.A., Jackson, M. ve Stapley, E.O., Thienamycin, a new b-lactam antibiotic I. Discovery, taxonomy, isolation, and physical properties, J. Antibiot., 32 (1979) 1–12.
9. Albers-Schönberg, G., Arison, B.H., Hensens, O.D., Hirshfield, J., Hoogsteen, K. ve Kaczka, E.A., Structure and absolute configuration of thienamycin, J. Am. Chem. Soc., 100 (1978) 6491–6499.
10. Bodey, G.P., Weaver, S.S. ve LeBlanc, B.M., Thienamycin: new b-lactam antibiotic with potent broad-spectrum activity, Antimicrob. Agents Chemother., 15 (1979) 518–521.
11. Cama, L.D., Christensen, B.G. ve Guthikonda, R.N., 6-Amido-1-carba-2-penem-3-carboxylic acid. US Patent 4,218,459 (1980)
12. Kroop, H., Sundelof, J.G., Kahan, J.S., Kahan, F.M. ve Birnbaum, J., MK 0787 (*N*-formimidoyl thienamycin): evaluation of in vitro and in vivo activities, Antimicrob. Agents Chemother., 17 (1980) 993–1000.

13. Neu, H.C. ve Labthavikul, P., Comparative in vitro activity of *N*-formimidoyl thienamycin against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic species and its b-lactamase stability, Antimicrob. Agents Chemother., 21 (1982) 180–187.
14. Mitsuhashi, S., In vitro and in vivo antibacterial activity of imipenem against clinical isolates of bacteria, J. Antimicrob. Chemother., 12 (1983) 53–64.
15. Yoshimura, F. ve Nikaido, H., Diffusion of b-lactam antibiotics through the porin channels of *Escherichia coli* K-12, Antimicrob. Agents Chemother., 27 (1985) 84–92.
16. Raimondi, A., Traveras, A. ve Nikaido, H., Imipenem- and meropenem-resistant mutants of *Enterobacter cloacae* and *Proteus rettgeri* lack porins, Antimicrob. Agents Chemother., 35 (1991) 1174–1180.
17. Moosavi-Movahedi, A.A., Saboury, A.A., Osetrov, V., Khodarahmi, G.A. ve Shia, K.S., Carbapenem-based prodrugs. Design, synthesis, and biological valuation of Carbapenems Gholam Hossein Hakimelahi, Eur. J. Med. Chem., 40 (2005) 339–349.
18. Doern, G. V., Trends in antimicrobial susceptibility of bacterial pathogens of the respiratory tract. Am. J. Med., 99 (1995) 3S–7S.
19. Friedland, I. R. ve Klugman, K.P. Antibiotic-resistant pneumococcal disease in South African children. Am. J. Dis. Childhood, 146 (1992) 920–923.
20. Fenoll, A., Bourgon, M. C., Munoz, R., Vicioso, D. ve Casal, J. Serotype, distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain 1979–1989., Rev. Infect. Dis., 13 (1991) 56–60.
21. Marton, A., Gulyas, M., Munoz, R. ve Tomasz, A. Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary, J. Infect Dis., 163 (1991) 542–548.
22. Speller, D.C.E., Johnson, A.P., Cookson, B.D., Waight, P. ve George, R.C., PHLS surveillance of antibiotic resistance, England and Wales: emerging resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Emerg. Infect Dis., 2 (1996) 57–58.
23. Mitsui Toatsu Chemicals Inc., Japan patent 81 65, 893 (CA, 95:132877n, 1981).
24. Dainippon Pharmaceutical Co.Ltd., Japan Patent 81 05, 482 (CA, 95: 62188n, 1981).
25. Machida Y., Saito I., Sugiyama I., Negi S., Europe Patent 62, 328 (CA, 98: 125757g, 1982).
26. Haskell T.H. ve Hutt M.P., US Patent 4, 374, 138 (CA, 98: 215408y, 1983).
27. Yim C.B. Kim J.J., Yakhak. Hoechi 31 (2) (1987) 98–104 (CA, 108: 146991u, 1988).
28. Yim C.B., Kim J.J., Yakhak. Hoechi 31 (2) (1987) 92–97 (CA, 109: 54527q, 1988).

29. Quittschorr G., Teubner H. ve Guenter S., Europe Patent 496, 332 (CA, 118: 6796r, 1993).
30. 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.
31. Basoglu, S., Ulker, S., Alpay-Karaoglu, S. ve Demirbas, N., Microwave-assisted synthesis of some hybrid molecules containing penicillanic acid or cephalosporanic acid moieties, and investigation of their biological activities, Med. Chem. Res., 23 (2014) 3128–3143.
32. Illanes, A., Anjar'ı, M.S., Altamirano, C. ve Aguirre, C., Optimization of cephalexin synthesis with immobilized penicillin acylase in ethylene glycol medium at low temperatures, Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 30 (2004) 95–103.
33. Iley, J., Barroso, H., Moreira, R., Lopes, F. ve Calheiros, T., Acyloxymethyl as a Drug Protecting Group. Part 7: Tertiary Sulfonamidomethyl Ester Prodrugs of Benzylpenicillin: Chemical Hydrolysis and Anti-Bacterial Activity, Bioorg. Med. Chem., 8 (2000) 1629±1636.
34. Rodr'ıguez, J.C., Hern'andez, R., Gonz'alez, M., Lo'pez, M.A. ve Fini, A., A rapid procedure to prepare cefotaxime, Il Farmaco, 55 (2000) 393–396.
35. 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
36. Ribeiro, M.P.A., P'adua, T.F., Leite, O.D., Giordano, R.L.C. ve Giordano, R.C., Multivariate calibration methods applied to the monitoring of the enzymatic synthesis of ampicilin, Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 90 (2008) 169-177
37. Ospina, S., Barzana, E., Ramirez, O.T. ve Munguia, A.L., Enzyme Microb. Technol., 19 (1996) 462–469.
38. Bruggink, A. ve Roy, P.D., Synthesis of Beta-lactam Antibiotics (Chapter I), Kluwer Academic Publishers, Netherlands, 2001.
39. Giordano, R.C., Ribeiro, M.P.A. ve Giordano, R.L.C., Biotechnol. Adv., 24 (1) (2006) 27–41.
40. 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

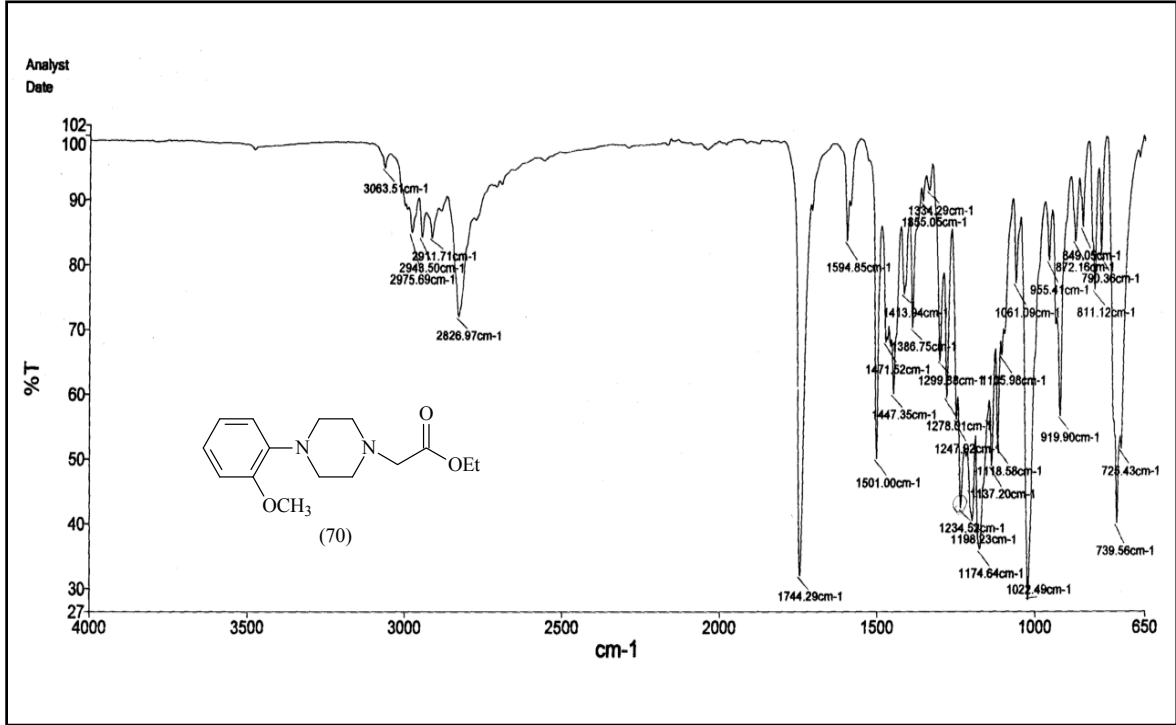
41. Jung, M.E., Yang, E.C., Vu, B.T., Kiankarimi, M., Spyrou, E. ve Kaunitz, J., Glycosylation of Fluoroquinolones through Direct and Oxygenated Polymethylene Linkages as a Sugar-Mediated Active Transport System for Antimicrobials, J. Med. Chem., 42 (1999) 3899-3909.
42. Koga, H., Itoh, A., Murayama, S., Suzue, S. ve Irikura, T., Structure-Activity Relationships of Antibacterial 6,7- and 7,8-Disubstituted 1-Alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids., J. Med.Chem., 23 (1980) 1358-1363.
43. Goueffon, Y., Montay, G., Roquet, F. ve Pesson, M., New Synthetic Antimicrobial Agents: 1,4-Dihydro-1-ethyl-6-fluoro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acid., C. R. SeancesAcad. Sci., 3 (1981) 292 37-40.
44. Matsumoto, J., Miyamoto, T., Minamida, A., Nishimura, Y., Egawa, H. ve Nishimura, H., Pyridonecarboxylic Acids as Antibacterial Agents. 2. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 1,6,7,-Trisubstituted 1,4-Dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic Acids, Including Enoxacin, a New Antibacterial Agent., J. Med. Chem., 27 (1984) 292-301.
45. Hayakawa, I., Hiramitsu, T. ve Tanaka, Y., Synthesis and Antibacterial Activities of Substituted 7-Oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido-[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic Acids., Chem. Pharm. Bull., 32 (1984) 4907-4913.
46. Grohe, K. ve Heitzer, H., Synthese von 4-Chinolon-3-carbonsauren, Liebigs Ann. Chem., 1 (1987) 29-37.
47. Cozarelli, N. R., DNA Gyrase and the Supercoiling of DNA, Science, 207 (1980) 953-960.
48. Chin, N. X., Novelli, A. ve Neu, H. C., In vitro activity of lomefloxacin (SC-47111; NY-198), a difluoroquinolone 3-carboxylic acid, compared with those of other quinolones. Antimicrob. Agents Chemother., 32 (1988) 656-62.
49. Wise, R., Andrews, J. M., Ashby, J. P. ve Matthews, R. S., In vitro activity of lomefloxacin, a new quinolone antimicrobial agent, in comparison with those of other agents. Antimicrob. Agents Chemother., 32 (1988) 617-22.
50. Miyamoto, T., Matsumoto, J., Chiba, K., Egawa, H., Shibamori, K., Minamida, A., Nishimura, Y., Okada, H., Katasoka, M., Fujita, M., Hirose, T. ve Nakano, J., Synthesis and structure-activity relationships of 5-substituted 6,8-difluoroquinolones, including sparfloxacin, a new quinolone antibacterial agent with improved potency. J. Med. Chem., 33 (1990) 1645-56.
51. Narita, H., Konishi, Y., Nitta, J., Kobayashi, Y., Watanabe, Y., Minami, S. ve Saikawa, I., Pyridonecarboxylic acids as antibacterial agents. II. Synthesis and structure-activity relationship of 1-(4-hydroxyphenyl)-6-substituted-4-pyridone-3-carboxylic acids. Yakugaku Zasshi, 106 (1986) 782-7.

52. Chu, D. T. W., Fernandes, P. B., Claiborne, A. K., Pihuleac, E., Nordeen, C. W., Maleczka, R. E. ve Pernet, A. G., Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Arylfluoroquinolone Antibacterial Agents., J. Med. Chem., 28 (1985) 1558-1564.
53. Chu, D. T. W., Fernandes, P. B. ve Pernet, A. G., Synthesis and Biological Activity of Benzothiazolo[3,2-*a*]quinolone Antibacterial Agents., J. Med. Chem., 29 (1986) 1531-1534.
54. Domagala, J. M., Heifetz, C. L., Hutt, M. P., Mich, T. F., Nichols, J. B., Solomon, M. ve Worth, D. F., 1-Substituted 7-[3-[(Ethylamino)methyl]-1-pyrrolidinyl]-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic Acids. New Quantitative Structure-Activity Relationships at N1 for the Quinolone Antibacterials., J. Med. Chem., 31 (1988) 991-1001.
55. 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.
56. Inoue Y., Kawahata Y., Iuchi K., Tsukamoto G., Uno T. ve Takamatsu M., Syntheses and Antibacterial Activities of 7-(Azole substituted)quinolones J. Med. Chem., 30 (1987) 2163-2169.
57. Foroumadi A., Emami S., Mehni M., Moshafic M. H. ve Shafieea A., Synthesis and antibacterial activity of N-[2-(5-bromothiophen-2-yl)-2-oxoethyl] and N-[(2-5-bromothiophen-2-yl)-2-oximinoethyl] derivatives of piperazinyl quinolones, Bioorg. Med. Chem. Letters, 15 (2005) 4536–4539
58. Clemett, D. ve Markham A., Drugs, 59 (2000) 815.
59. Fung, H. B., Kirschenbaum, H. L. ve Ojofeitimi, B. O., Clin. Ther., 23(2001) 356.
60. Gordeev, M. F., Hackbarth, C., Barbachyn, M. R., Banitt, L. S., Gage, J. R., Luehr, G. W., Gomez, M., Trias, J., Morin, S. E., Zurenko, G. E., Parker, C. N., Evans, J. M., Whitea, R. J. ve Patela, D. V., Novel Oxazolidinone–Quinolone Hybrid Antimicrobials, Bioorg. Med. Chem. Letters, 13 (2003) 4213–4216.
61. Patel1, H. N. B. ve Patel1, S. D., Synthesis And Antimicrobial Activity Of 2-Phenyl-3-{1-Cyclopropyl-6-Fluoro-7-[4-Methylpiperazin-1-Yl]-4-Quinolone} Carboxamido-3-Thiazolidin-4-Ones, Pharma. Chem. J., 43 (2009) 305-311.
62. El-Din, A. G., Abuo-Rahma, A., Sarhan, H. A. ve Gad, G. M. F., Design, synthesis, antibacterial activity and physicochemical parameters of novel N-4-piperazinyl derivatives of norfloxacin, Bioorg. Med. Chem., 17 (2009) 3879–3886.
63. Carta, A., Palomba, M., Paglietti, G., Molicotti, P., Paglietti, B., Cannas, S. ve Zanetti, S., [1,2,3]Triazolo[4,5-*h*]quinolones. A new class of potent antitubercular agents against multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis strains, Bioorg. Med. Chem. Letters, 17 (2007) 4791–4794.

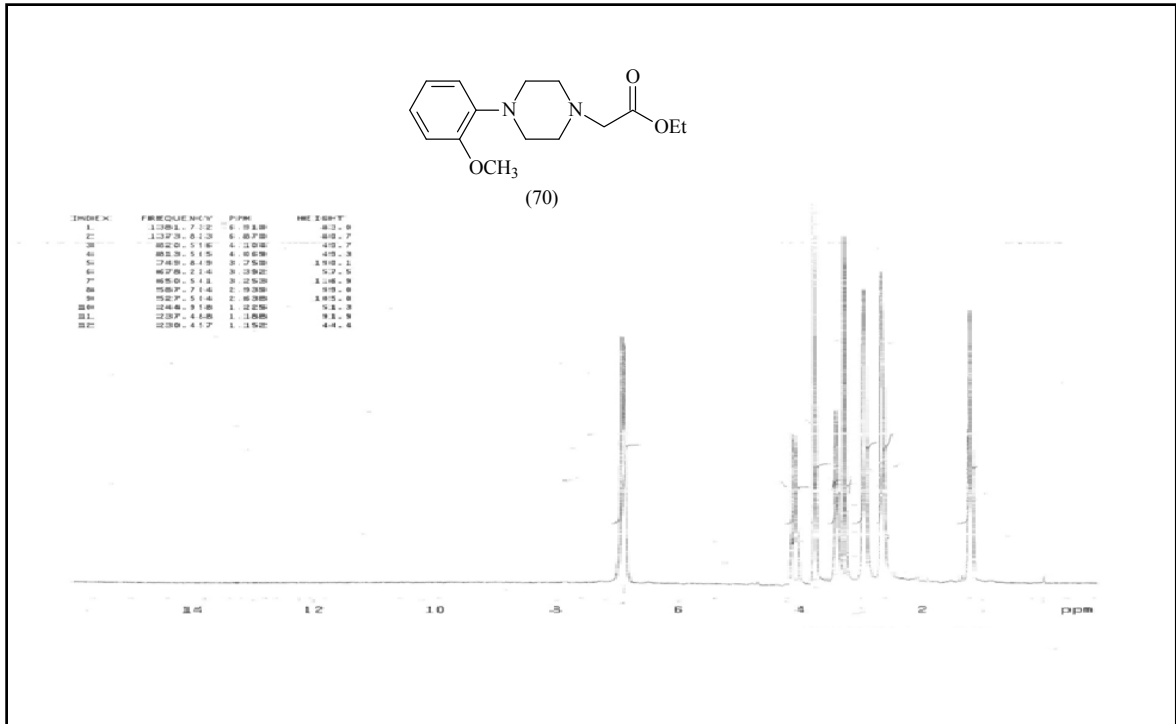
64. Yolal Mentese, M., Bayrak, H. Uygun, Y., Mermer, A., Ulker, S., Alpay Karaoglu, S. ve Demirbas, N.; Microwave assisted synthesis of some hybrid molecules derived from norfloxacin and investigation of their biological activities, Eur. J. Med. Chem., 67 (2013) 230-242.
65. Yolal, M., Basoglu, S., Bektas, H., Demirci, S., Alpay-Karaoglu, S. ve Demirbas, A.; Synthesis of Eperezolid_Like Molecules and Evaluation of Their Antimicrobial Activities1, Russian J. Bioorg. Chem., 38 (5) (2012) 539–549.
66. Chaudhary, P., Kumar, R., Verma, A. K., Singh, D., Yadav, V., Chhillar, A. K., Sharma, G. L. ve Chandra, R., Bioorg. Med. Chem., 14 (2006) 1819-1826.
67. Tomar, V., Bhattacharjee, G. ve Kumar, K. A., Bioorg. Med. Chem. Lett., 17 (2007) 5321-5324.
68. Karthikeyan, M. S., Prasad, D. J., Poojary, B., Bhat, K. S., Holla B. S. ve Kumari, N. S., Bioorg. Med. Chem., 14 (2006) 7482-7489.
69. Ridley, J. M., Dooley, P. C., Milnes, C. T., Witchel, H. J. ve Hancox, J. C., J. Mol. Cell. Cardiol., 36 (2004) 701-705.
70. Bektas, H., Ceylan, S., Demirbas, N., Alpay-Karaoglu, S. ve Sokmen, B. B., Antimicrobial and antiurease activities of newly synthesized morpholine derivatives containing an azole nucleus, Med. Chem. Res., 22 (2013) 3629–3639.
71. Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Alpay-Karaoglu, S., Cyclization Of Some Carbothioamide Derivatives Containing Antipyrine And Triazole Moieties And Investigation Of Their Antimicrobial Activities, Eur. J. Med. Chem., 45 (2010) 4726-4732
72. Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N. ve Alpay Karaoglu, S., 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.
73. 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.
74. Demirci, S., Demirbas, A., Ulker, S., Alpay-Karaoglu, S. ve Demirbas, N., Synthesis of Some Heterofunctionalized Penicillanic Acid Derivatives and Investigation of Their Biological Activities, Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 346 (2013) 200-220
75. Demirci, S., Basoglu, S., Bozdereci, A. ve Demirbas, N., Preparation and antimicrobial activity evaluation of some new bi- and triheterocyclic azoles, Med. Chem. Res., 22 (2013) 4930-4945.

76. Ceylan S., Bektas, H., Bayrak, H., Demirbas, N., Alpay-Karaoglu, S. ve Ülker, S., Syntheses and Biological Activities of New Hybrid Molecules Containing Different Heterocyclic Moieties, Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 346 (2013) 743-756
77. 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
78. Isaacson, D.M. ve Plantt, T.B., In; O'Leary, W.M. Eds, Pratical Handbook of Microbiology. CRC press. Inc., Boca Raton, Florida, 1989.
79. Berdy, J., In: Bushell, M.E. ve Grafe V.Ed., Bioactive Methabolites from Microorganisms, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1989.
80. Zeng, H., Li, H. ve Shao, H., One-pot three-component Mannich-type reactions using Sulfamic acid catalyst under ultrasound irradiation, Ultrasonics Sonochem., 16 (2009) 758-762.
81. Holla, B., S. Shivananda, M. K., Shenoy, M. S. ve Antony, G., Studies on arylfuran derivatives: Part VII. Synthesis and characterization of some Mannich bases carrying halophenylfuryl moieties as promising antibacterial agents, Il Farmaco., 53 (1998) 531-535.
82. Sujith, K. V., Rao, J. N., Shetty, P. ve Kalluraya, B., Regioselective reaction: Synthesis and pharmacological study of Mannich bases containing ibuprofen moiety, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 3697-3702.
83. Almajan, G. L., Barbuceanu, S. F., Almajan, E. R., Draghici, C. ve Saramet, G., Synthesis, characterization and antibacterial activity of some triazole Mannich bases caryying diphenylsulfone moieties, Eur. J. Med. Chem., 44 (2009) 3083-3089.
84. Holla, B. S., Rao, B. S., Shridhara, K. ve Akberali, P. M., Studies on arylfuran derivatives: Part XI. Synthesis, characterisation and biological studies on some Mannich bases carrying 2,4-dichlorophenylfurfural moiety, Il Farmaco., 55 (2000) 338-344.
85. Holla, B. S., Veerendra, B., Shivananda, M. K. ve Poojary, B., Synthesis characterization and anticancer activity studies on some Mannich bases derived from 1,2,4-triazoles, Eur. J. Med. Chem., 38 (2003) 759-767.
86. Ashok, M., Holla, B. S. ve Poojary, B., Convenient one pot synthesis and antimicrobial evaluation of some new Mannich bases carrying 4-methylthiobenzyl moiety, Eur. J. Med. Chem., 42 (2007) 1095-1101,

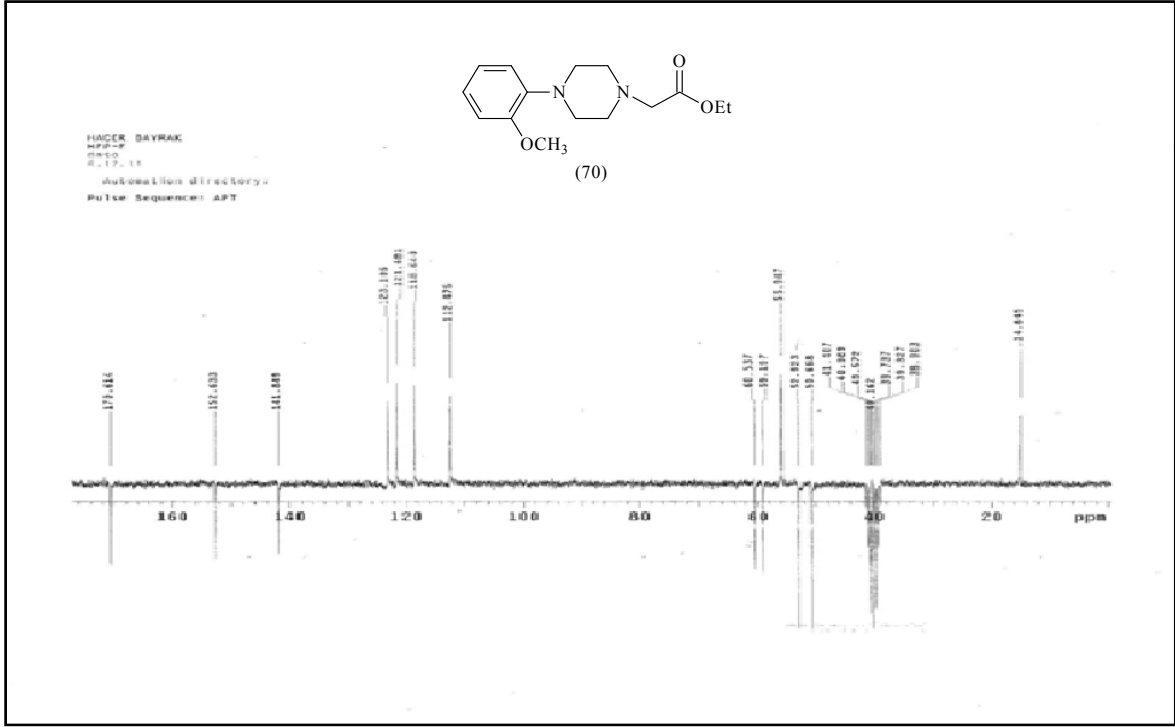
7. EKLER



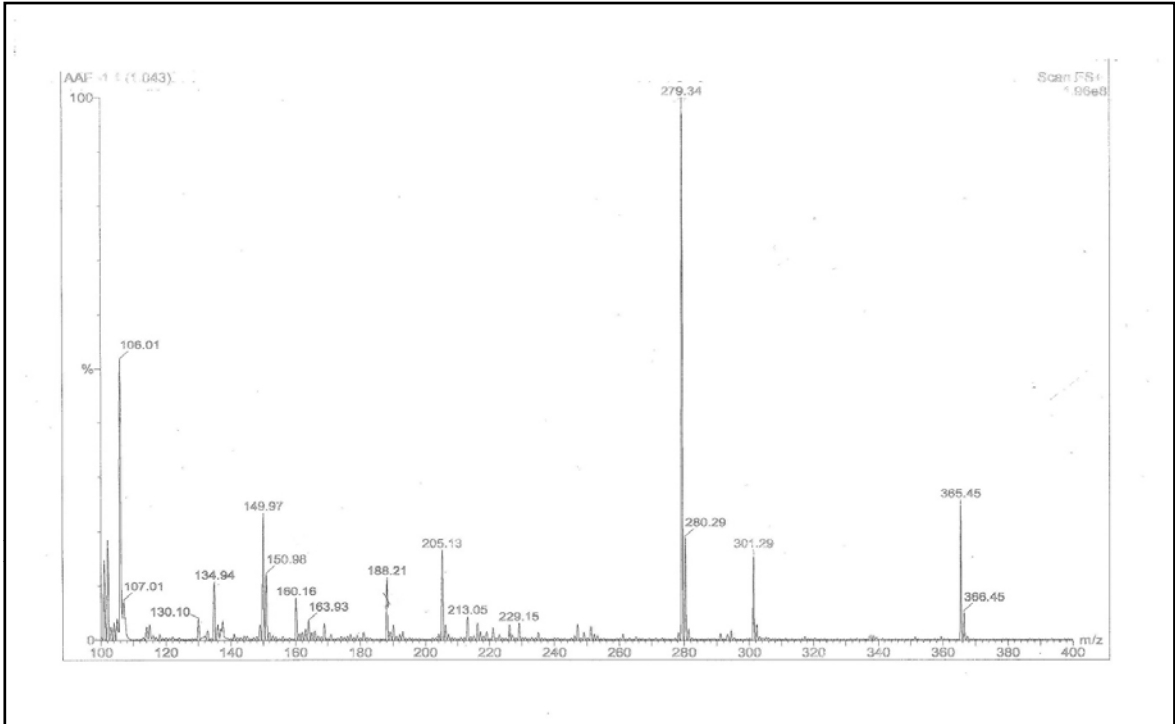
Ek Şekil 1. 70 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$)



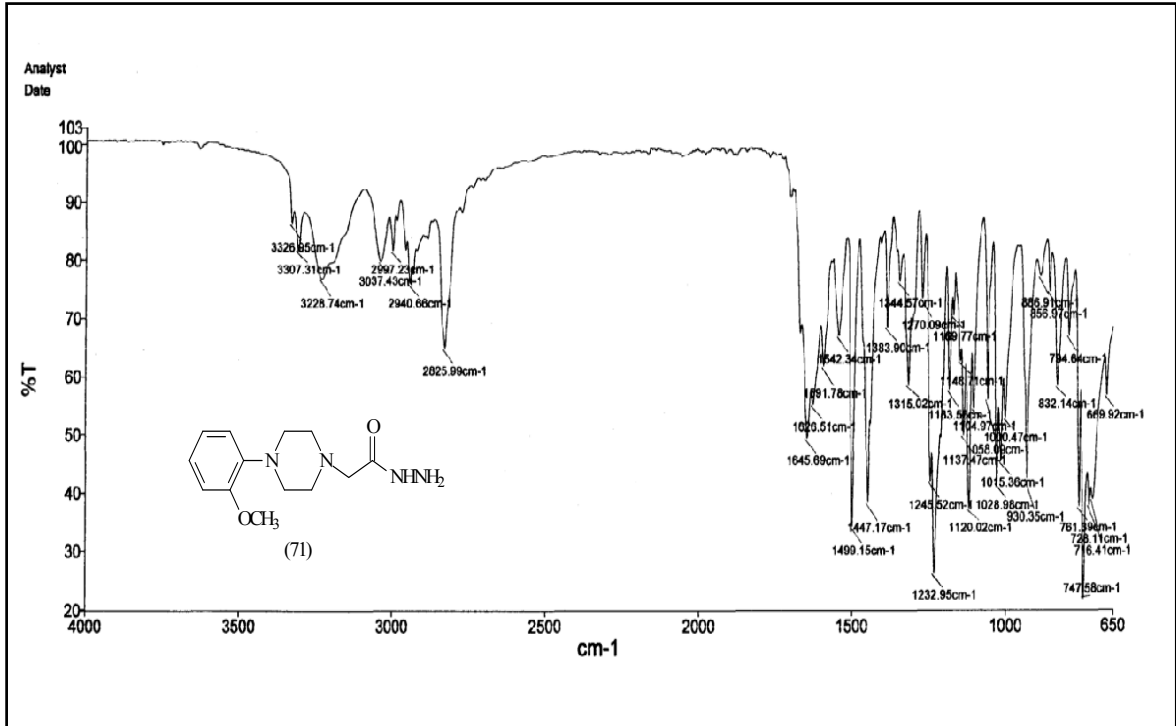
Ek Şekil 2. 70 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



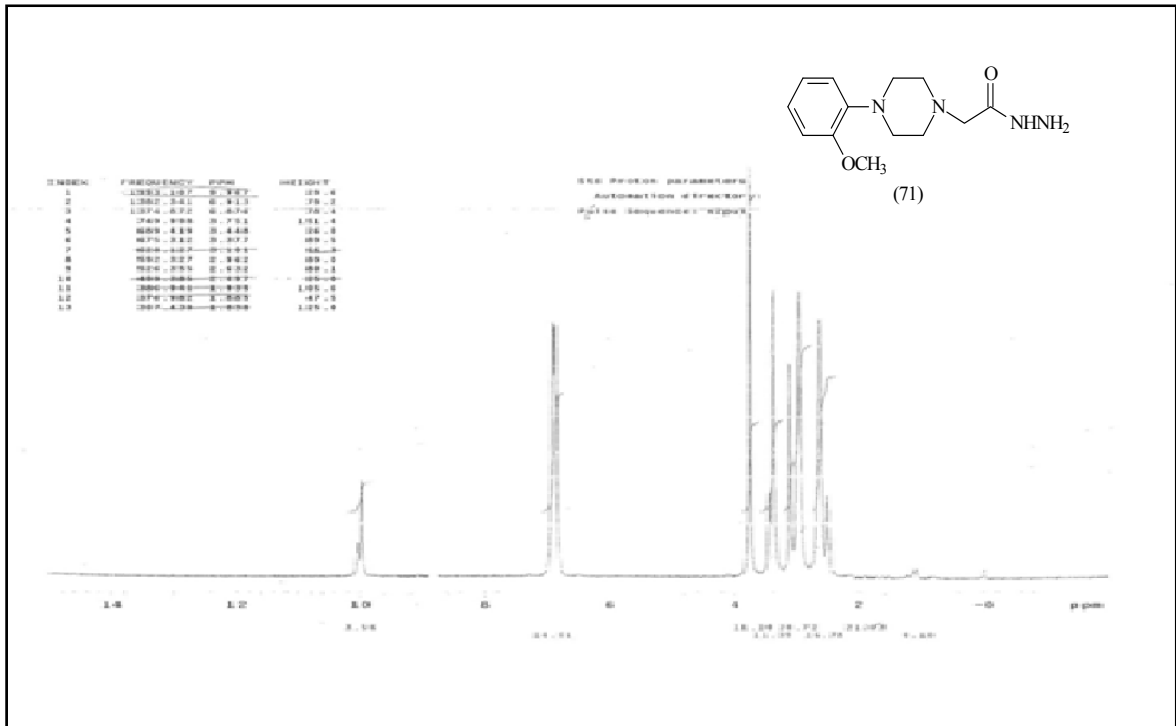
Ek Şekil 3. 70 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



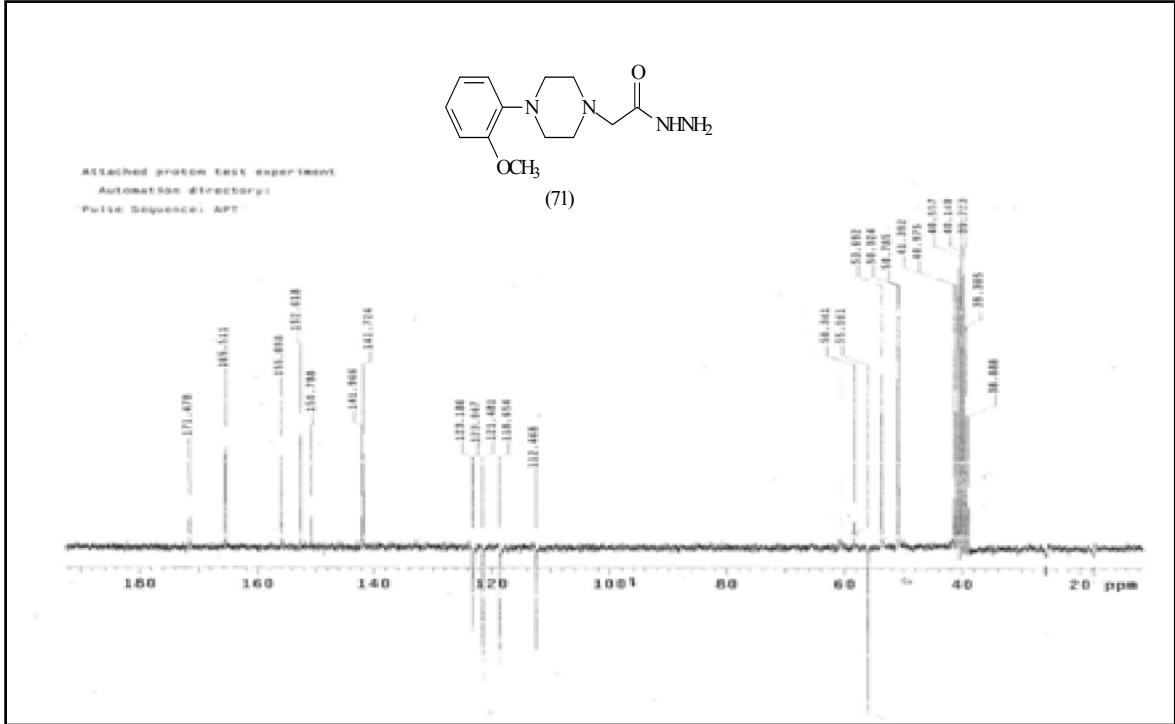
Ek Şekil 4. 70 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



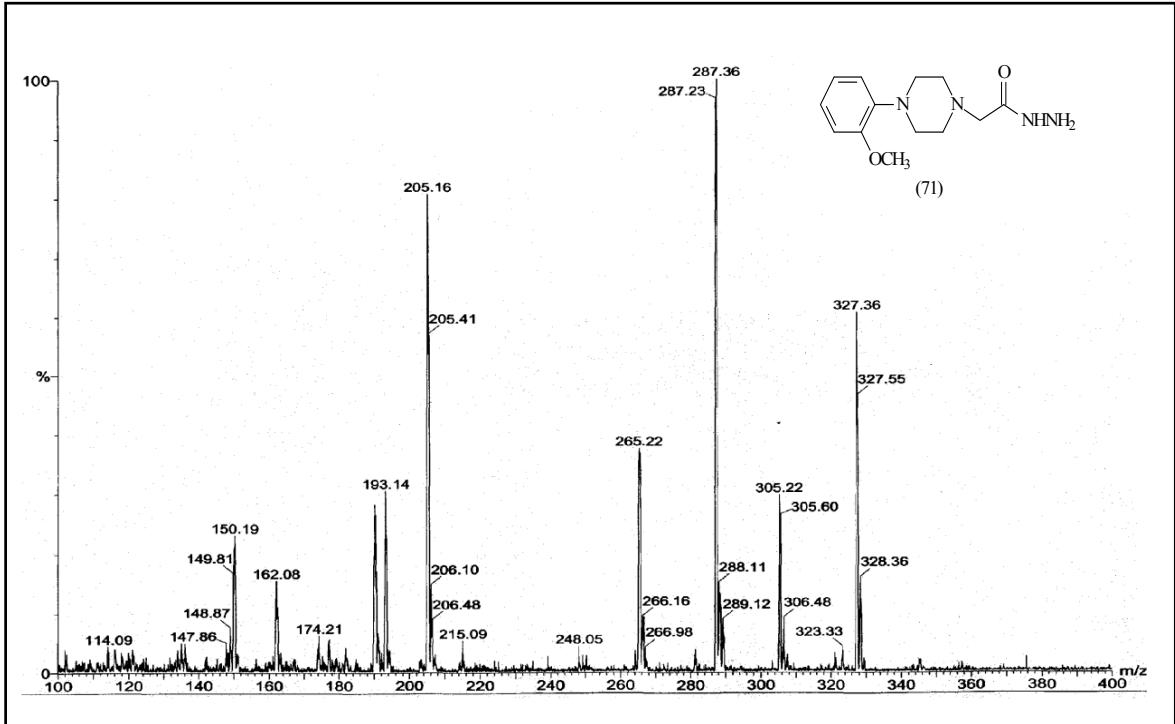
Ek Şekil 5. 71 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$)



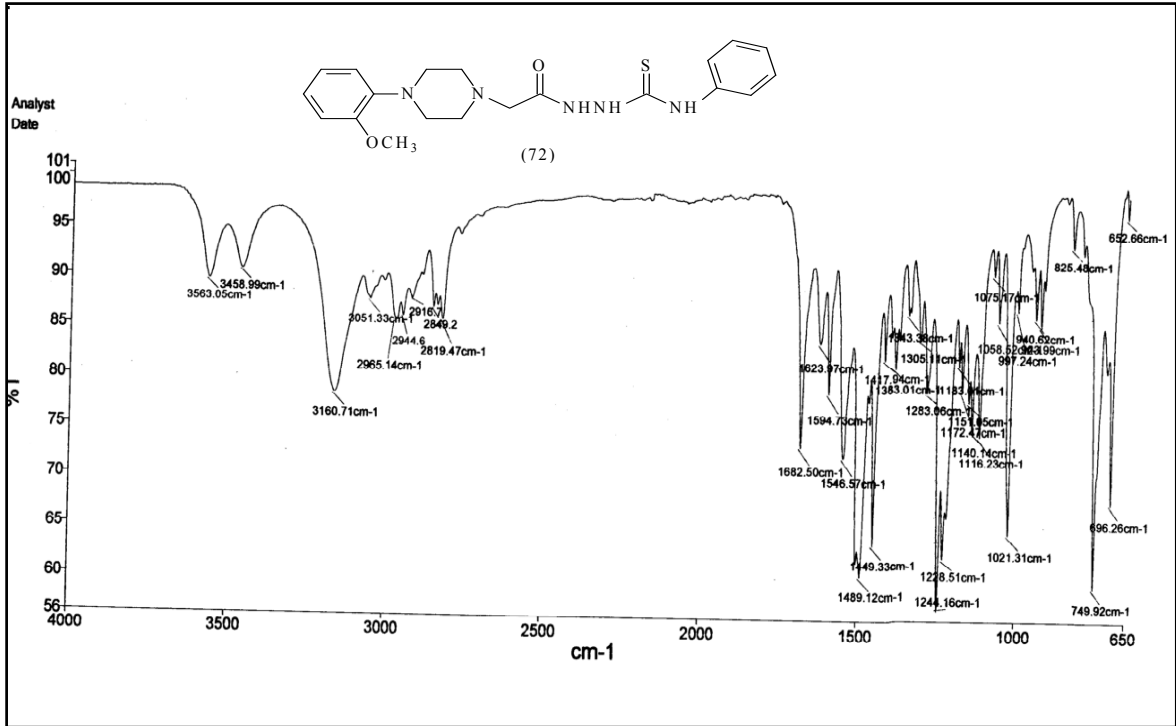
Ek Şekil 6. 71 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



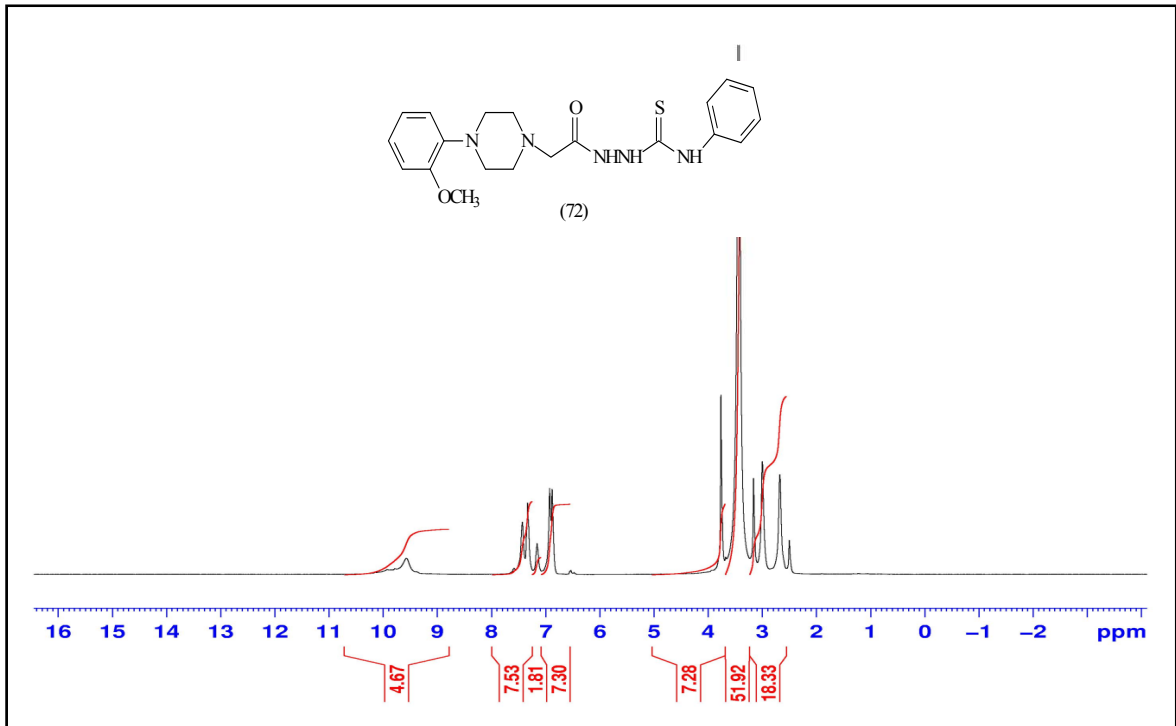
Ek Şekil 7. 71 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



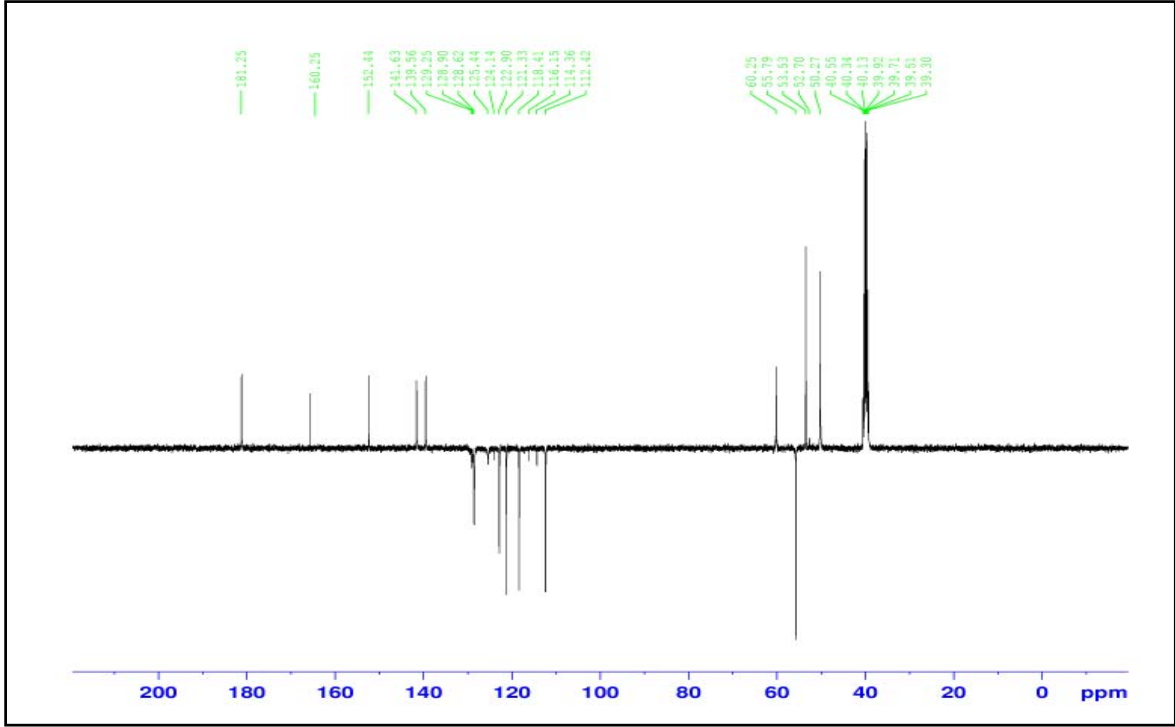
Ek Şekil 8. 71 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



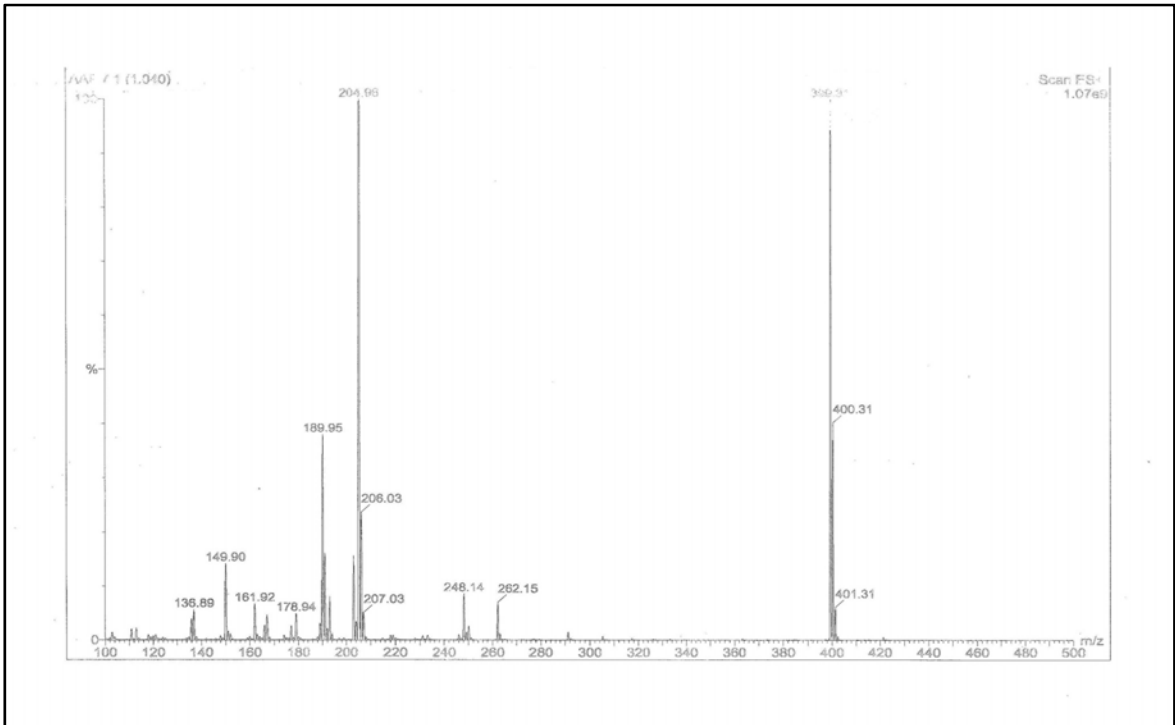
Ek Şekil 9. 72 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$)



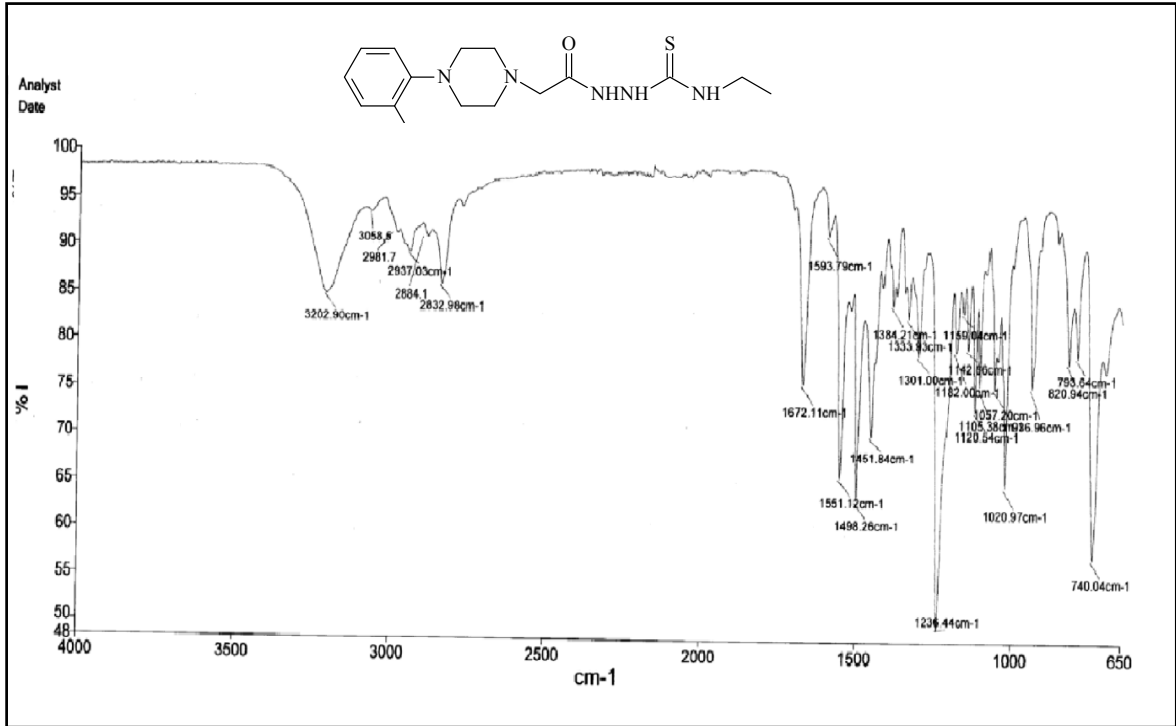
Ek Şekil 10. 72 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



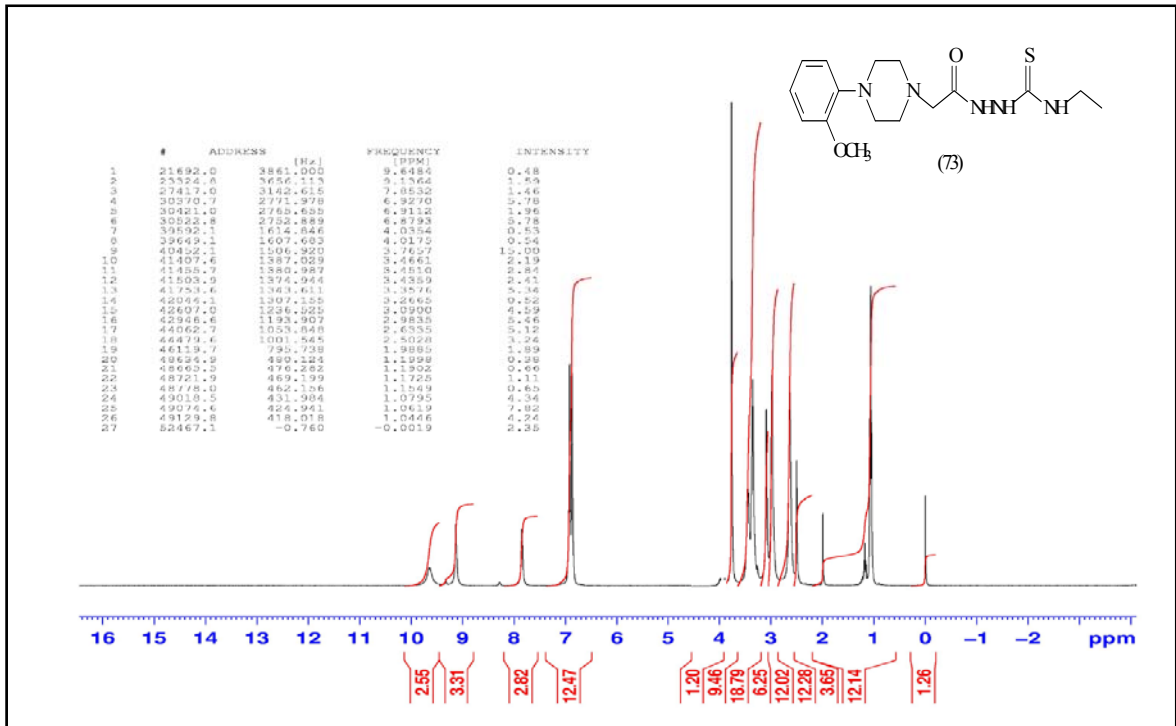
Ek Şekil 11. 72 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



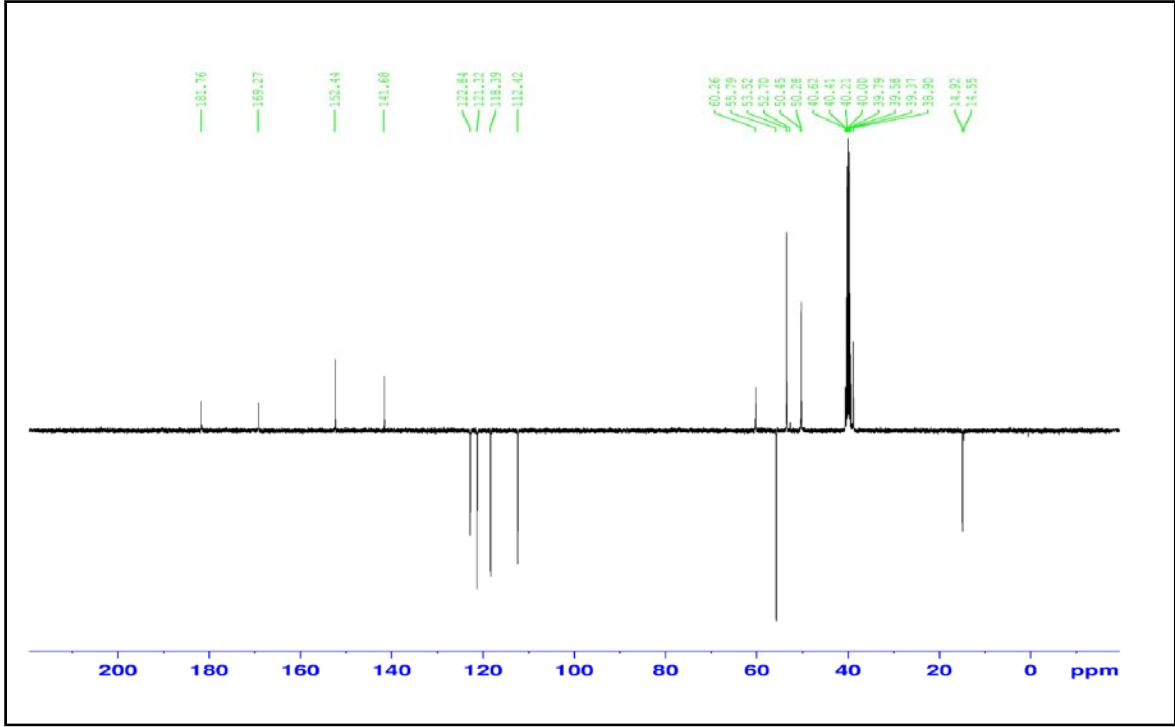
Ek Şekil 12. 72 Nolu bileşiğin Kütle Spektrumu



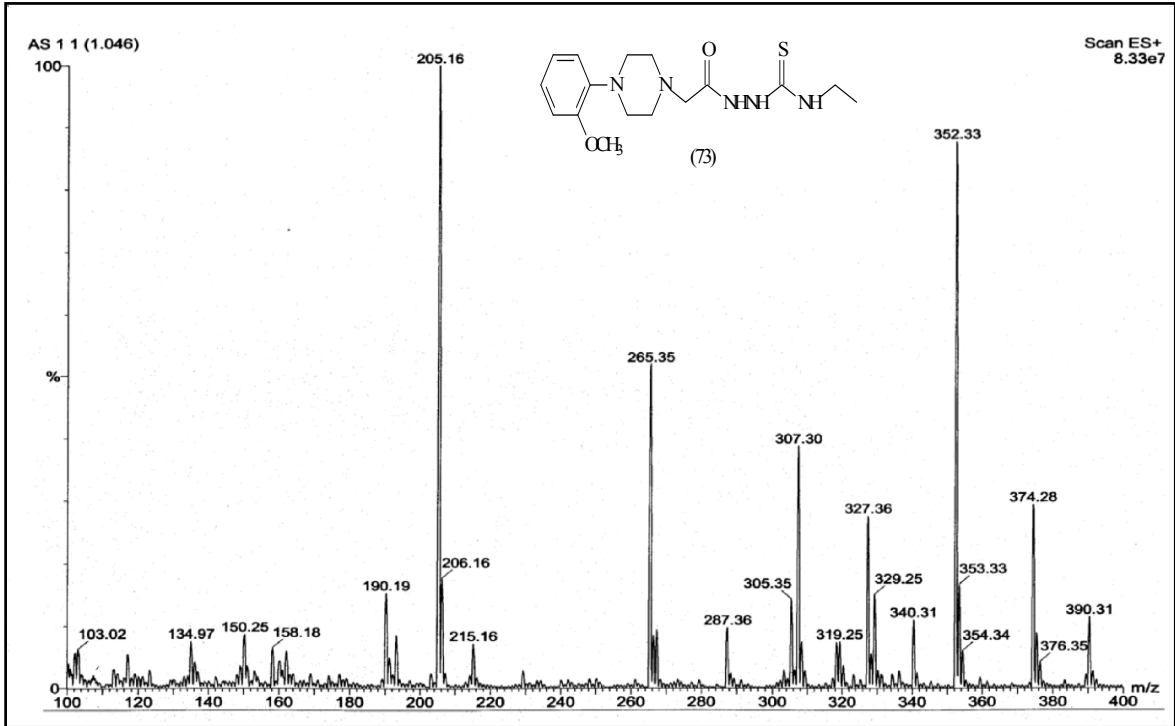
Ek Şekil 13. 73 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$)



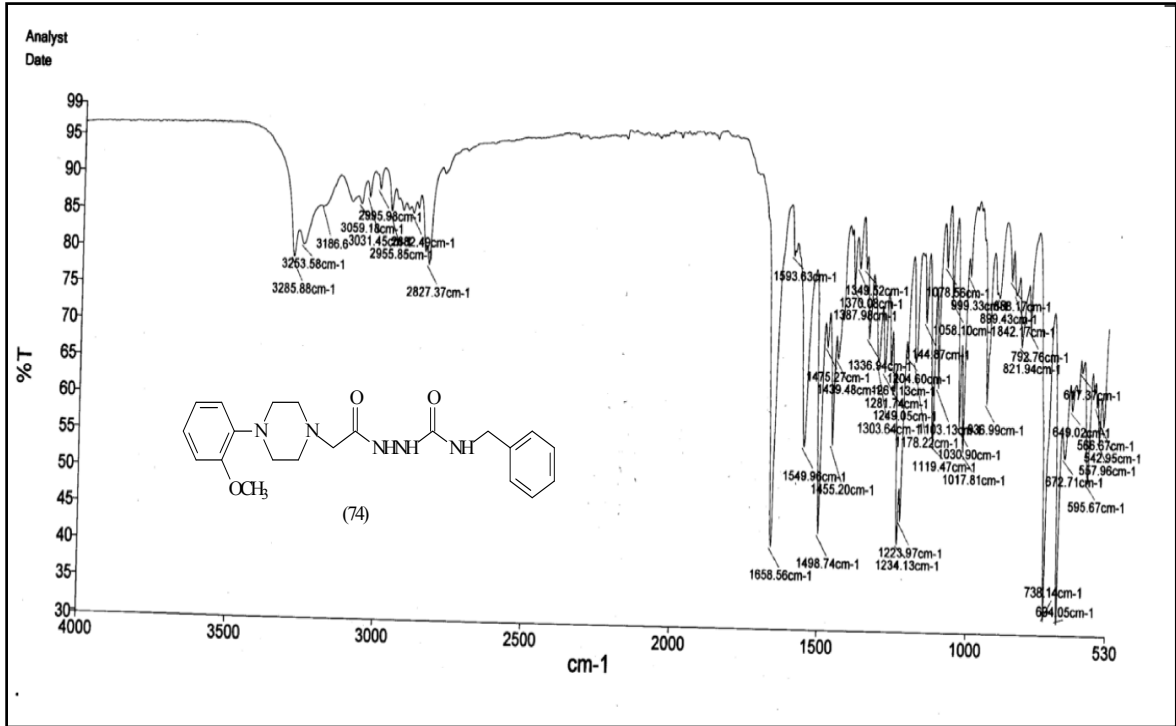
Ek Şekil 14. 73 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



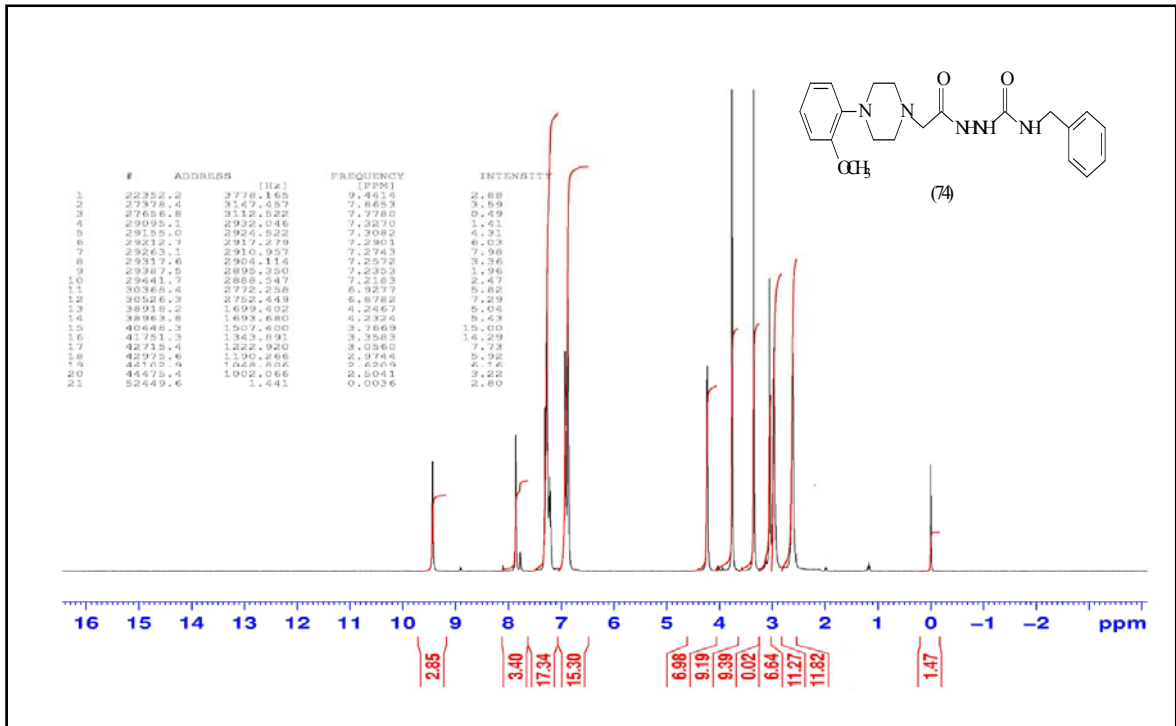
Ek Şekil 15. 73 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



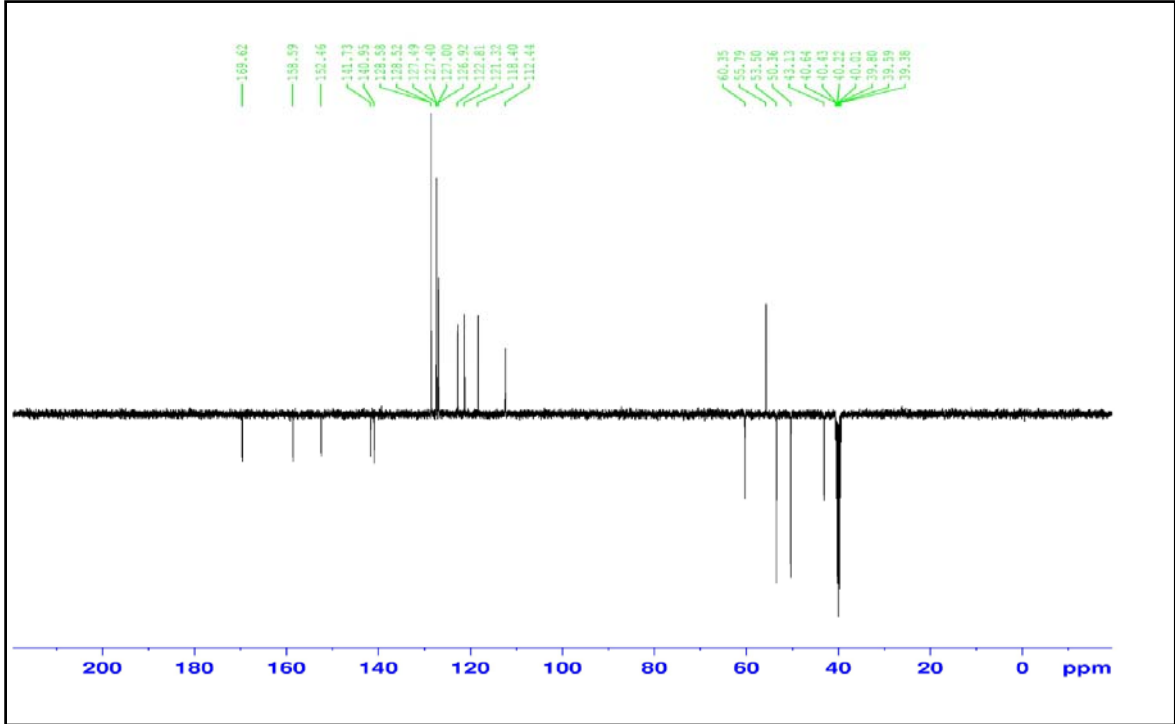
Ek Şekil 16. 73 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



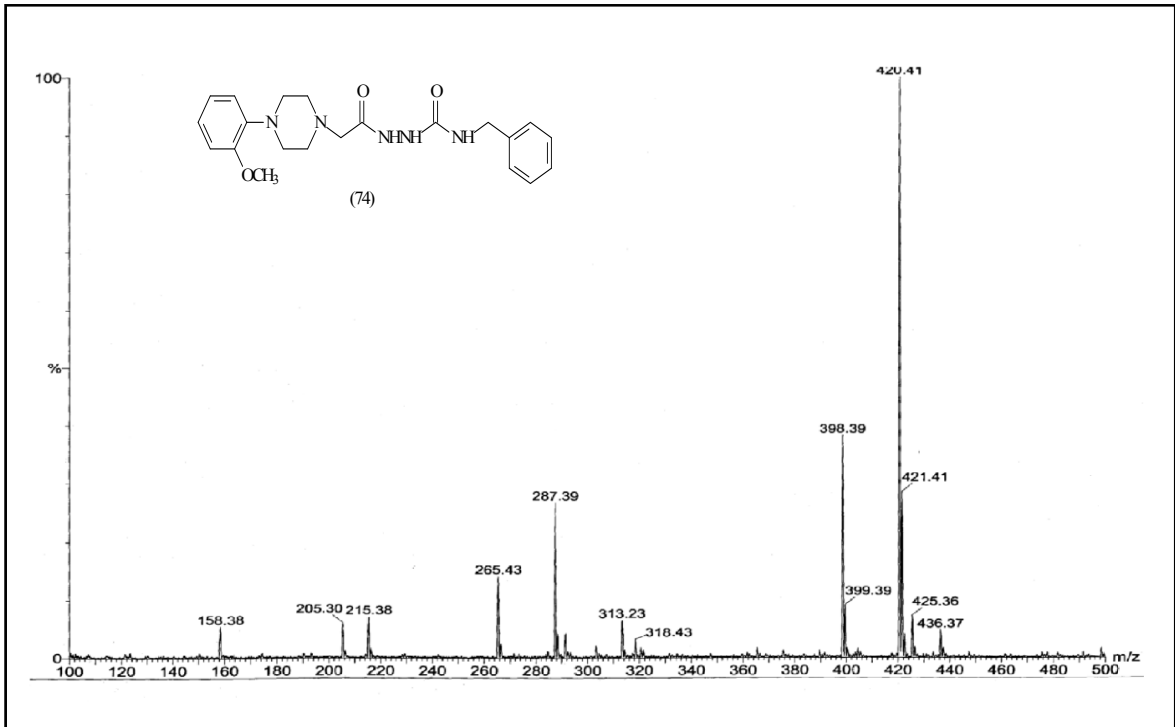
Ek Şekil 17. 74 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$)



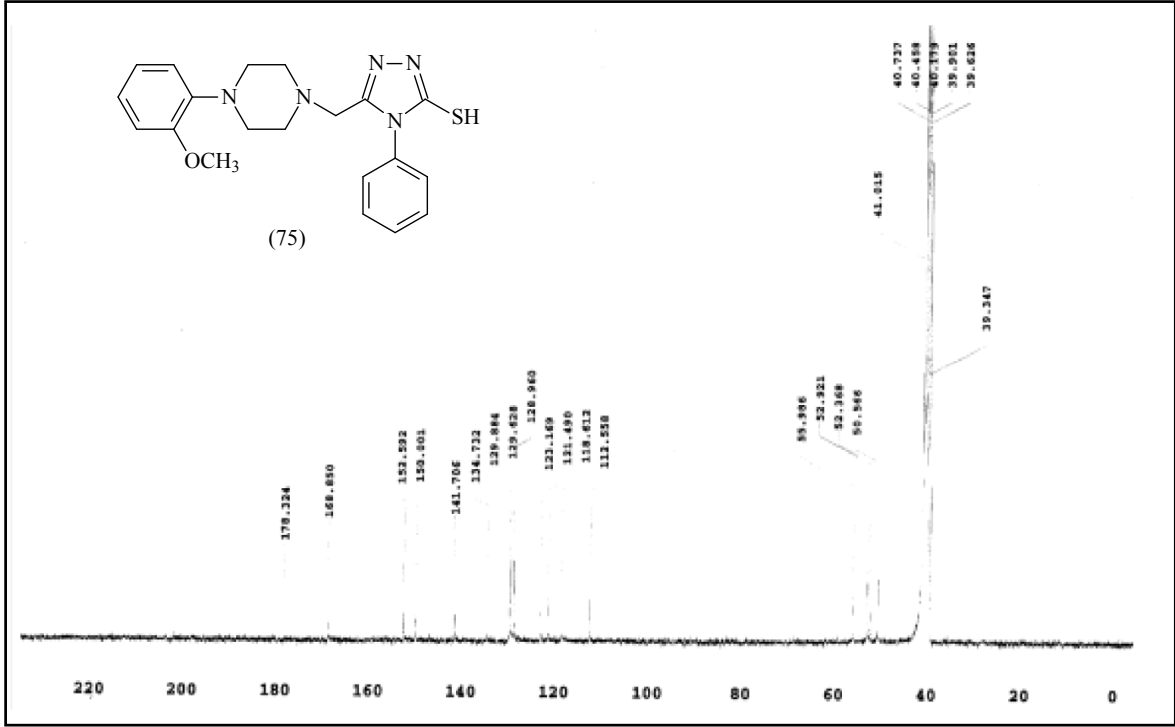
Ek Şekil 18. 74 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



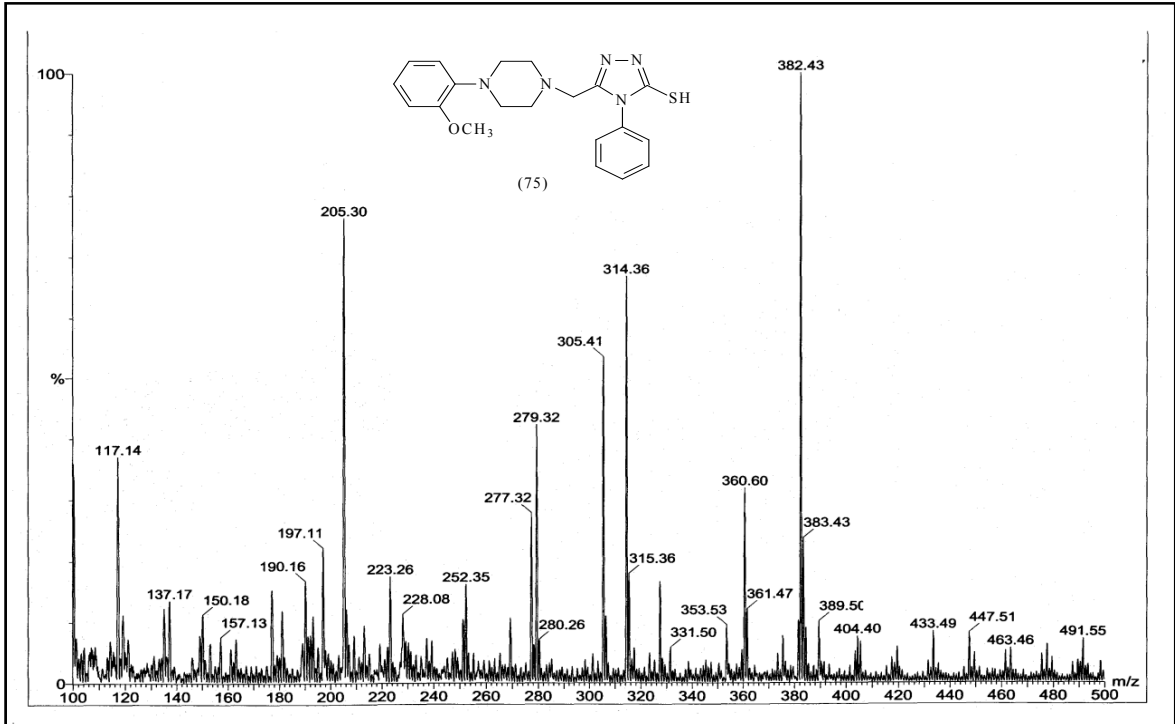
Ek Şekil 19. 74 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



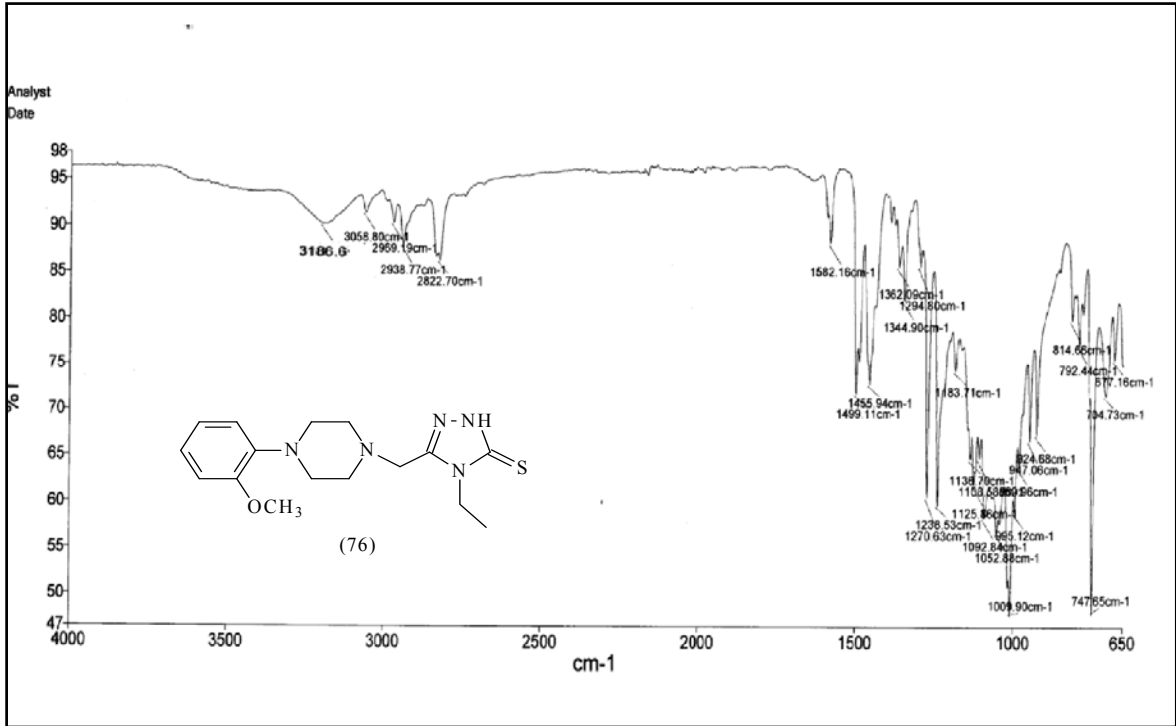
Ek Şekil 20. 74 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



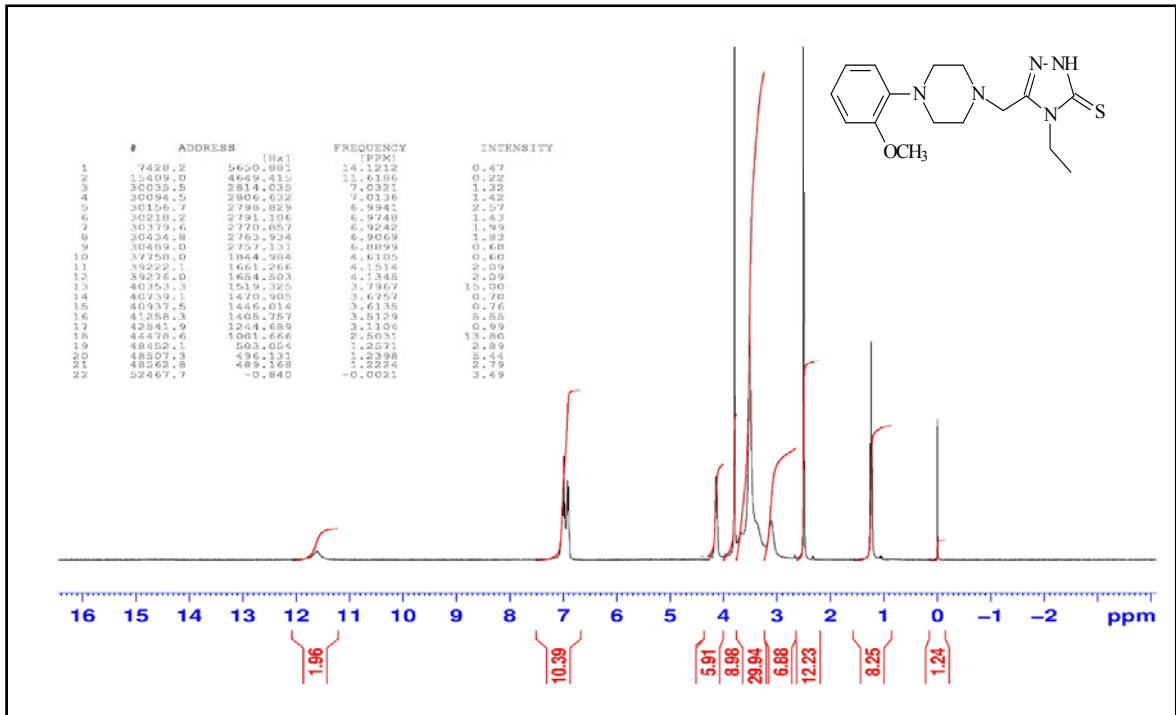
Ek Şekil 23. 75 Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (50 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



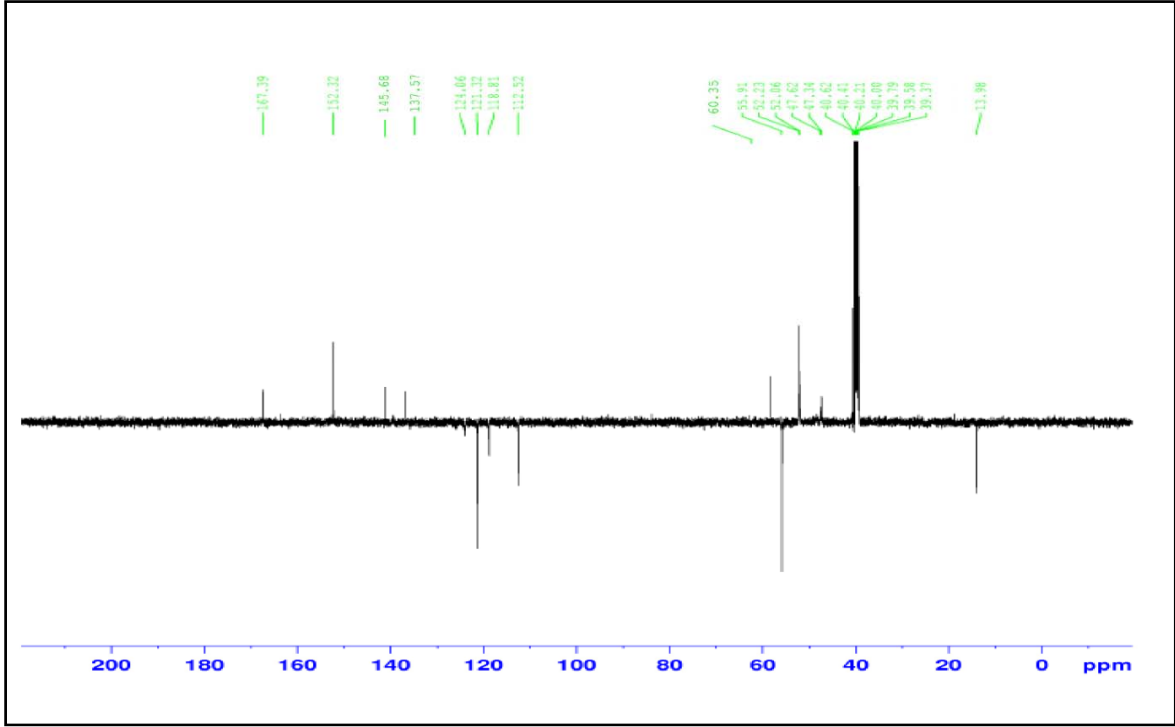
Ek Şekil 24. 75 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



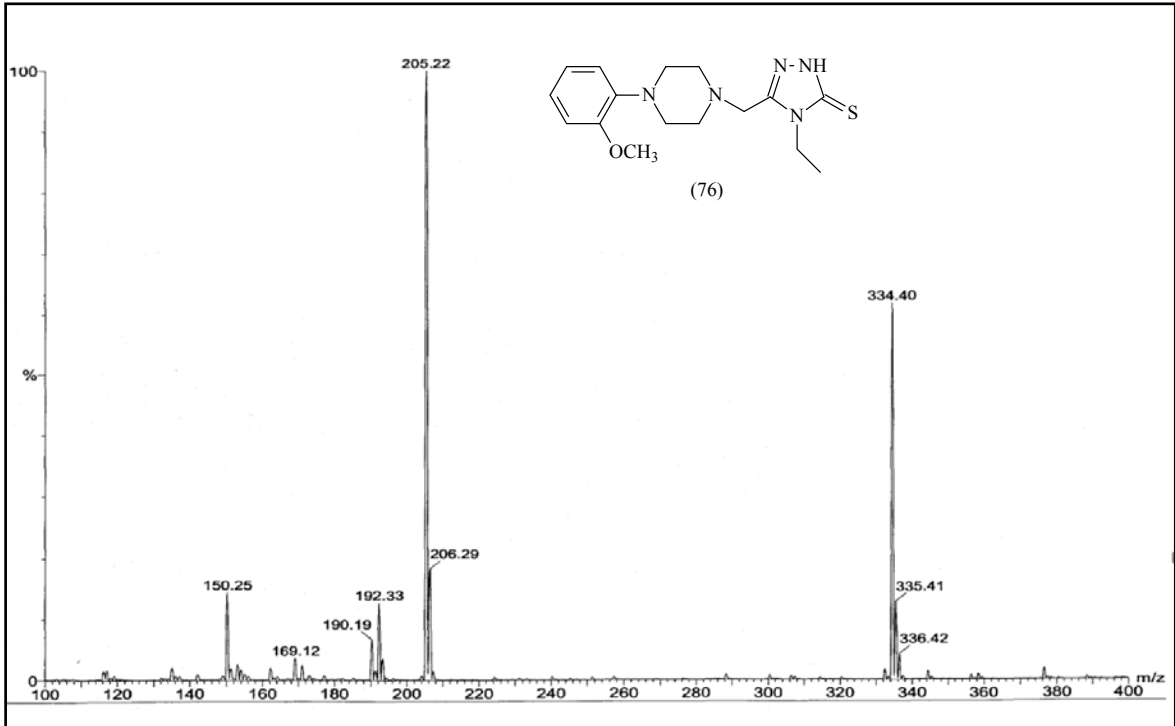
Ek Şekil 25. 76 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$)



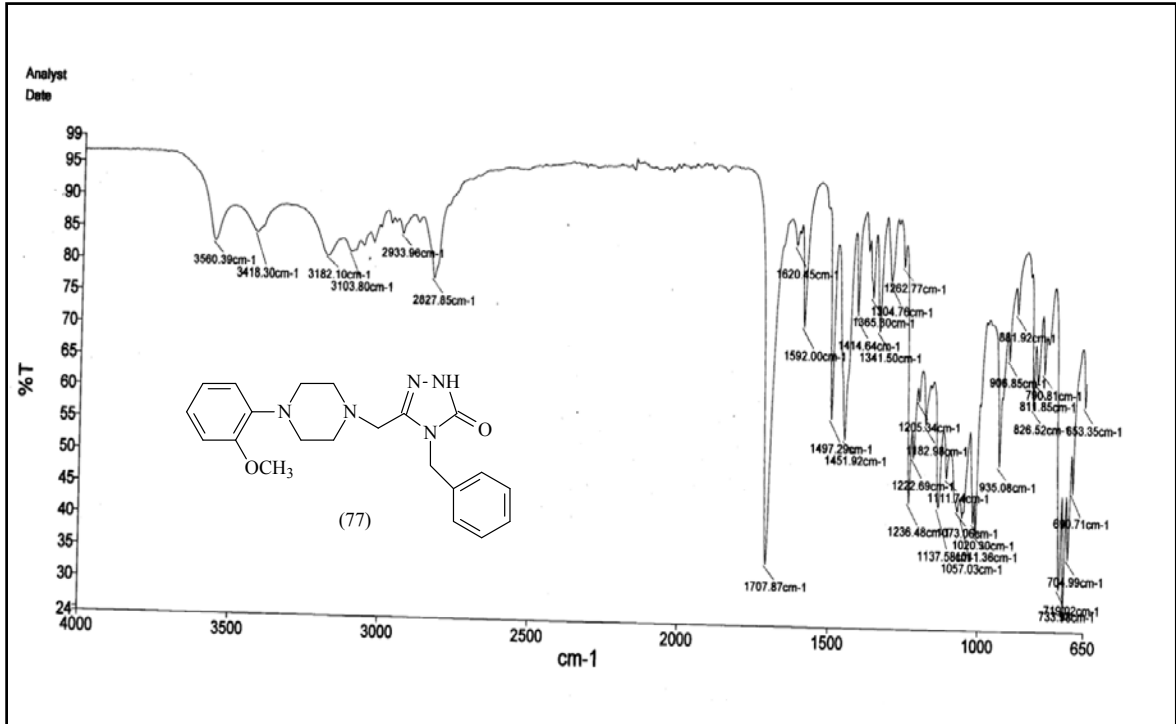
Ek Şekil 26. 76 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



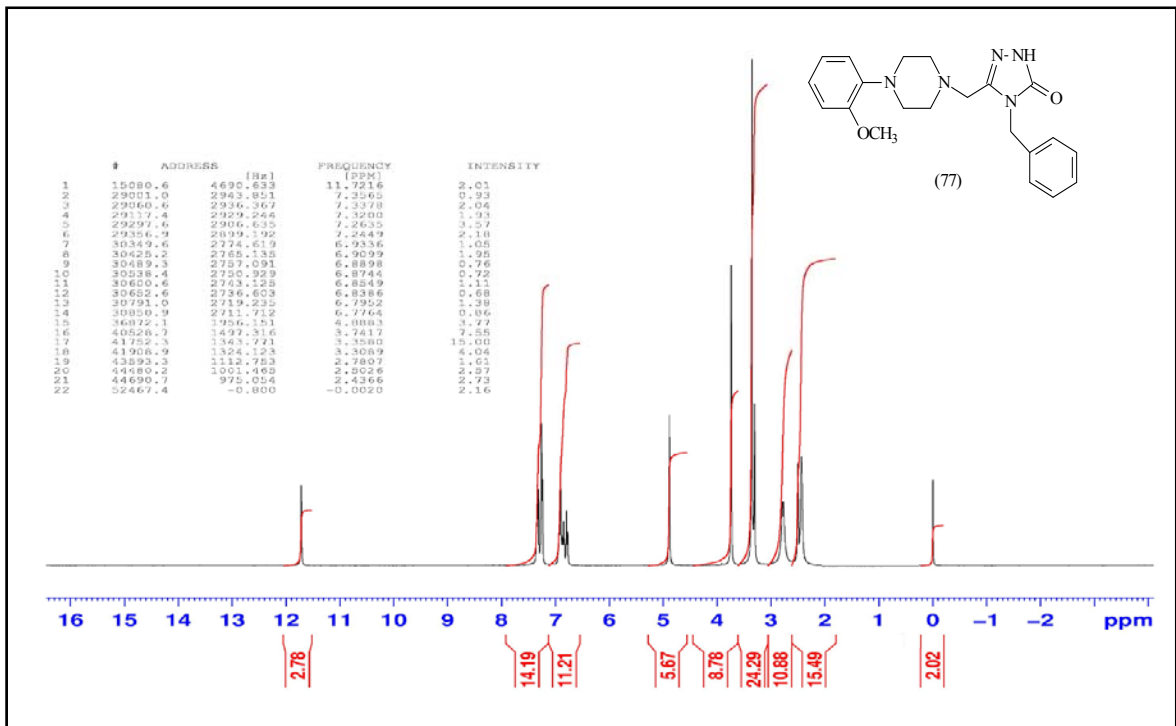
Ek Şekil 27. 76 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



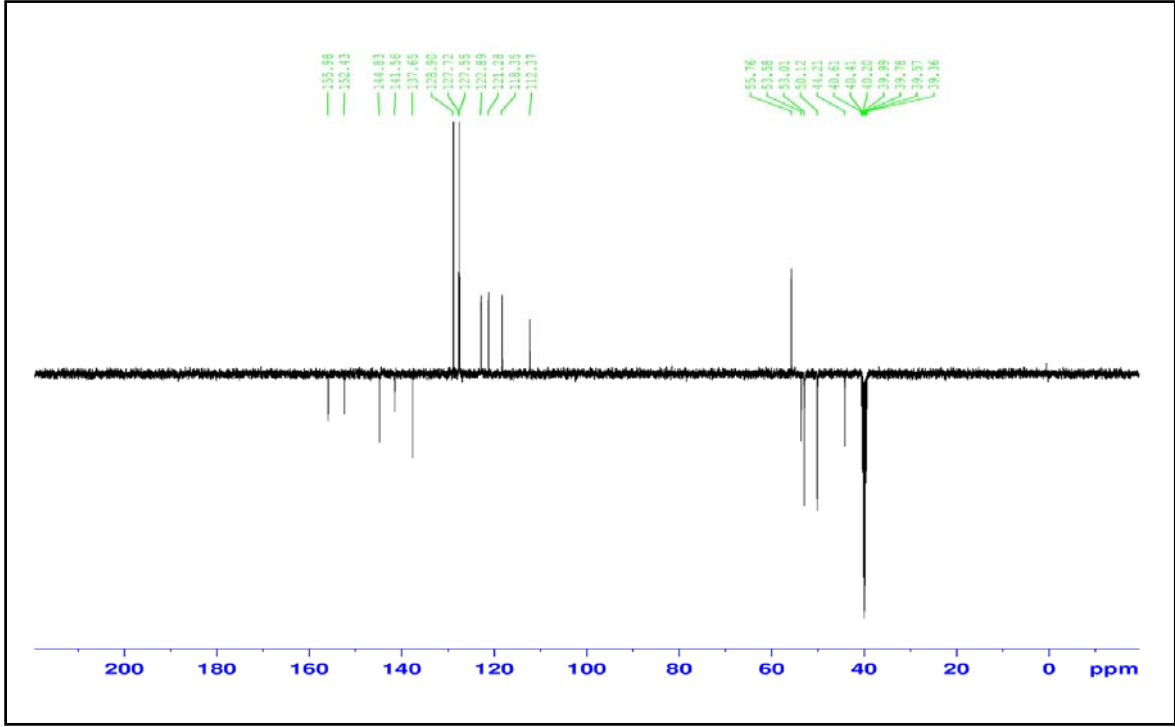
Ek Şekil 28. 76 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



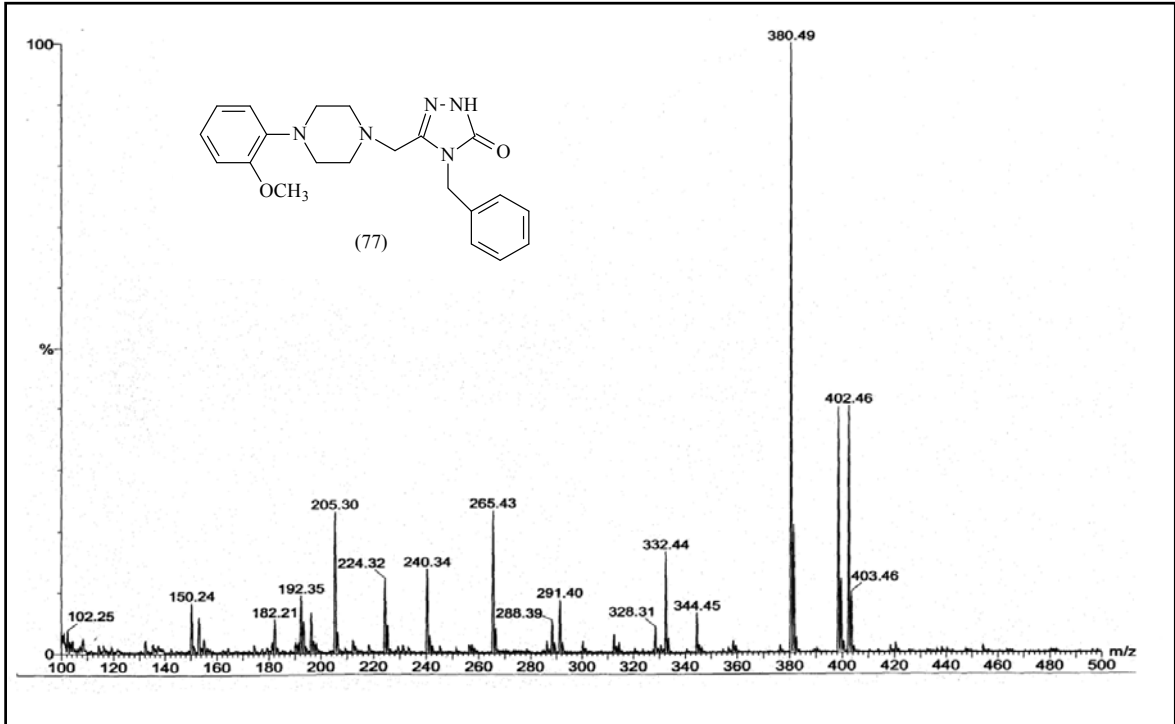
Ek Şekil 29. 77 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$)



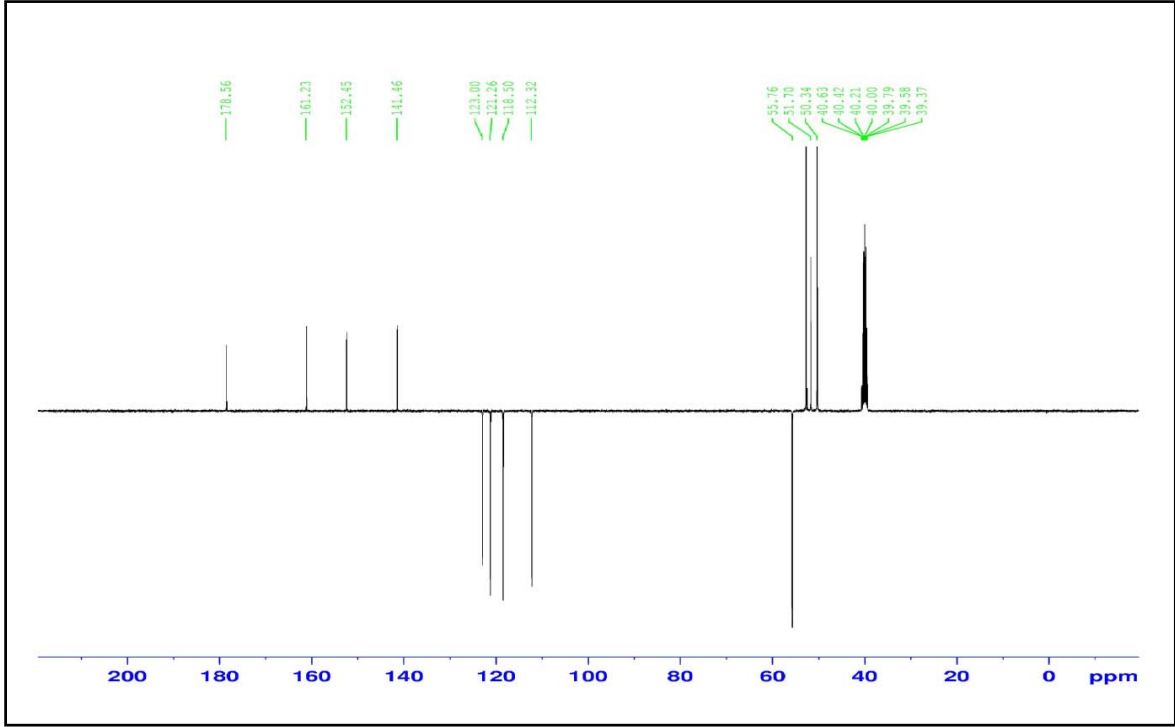
Ek Şekil 30. 77 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



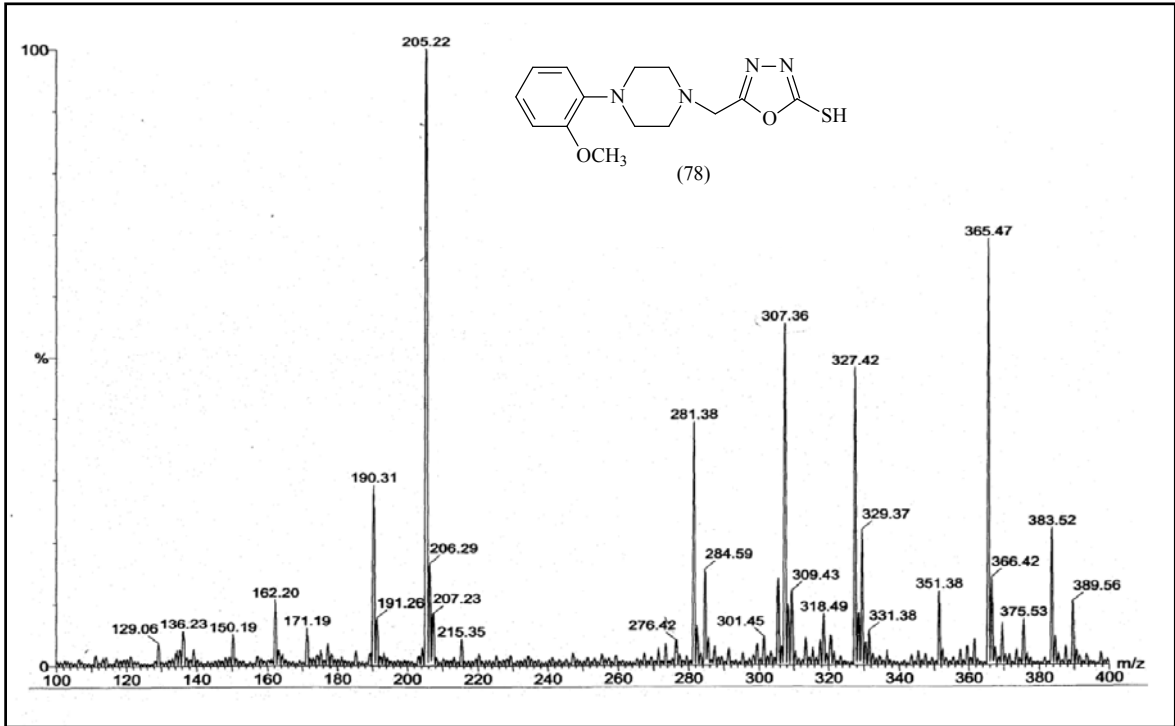
Ek Şekil 31. 77 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



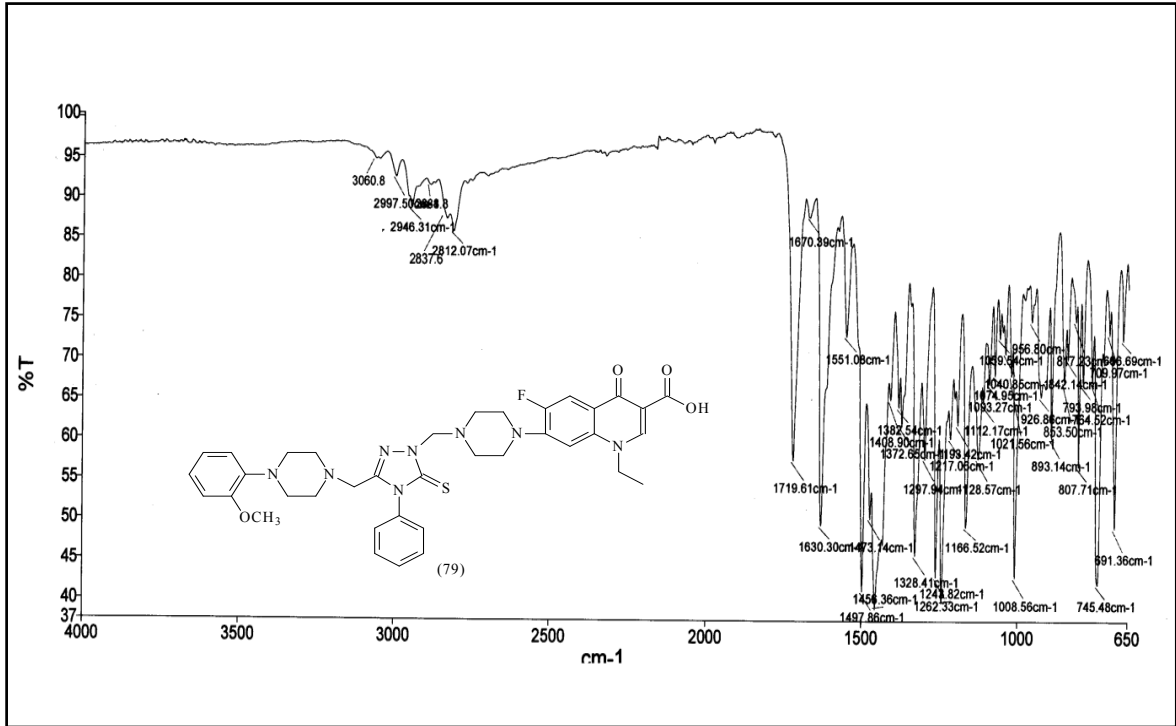
Ek Şekil 32. 77 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



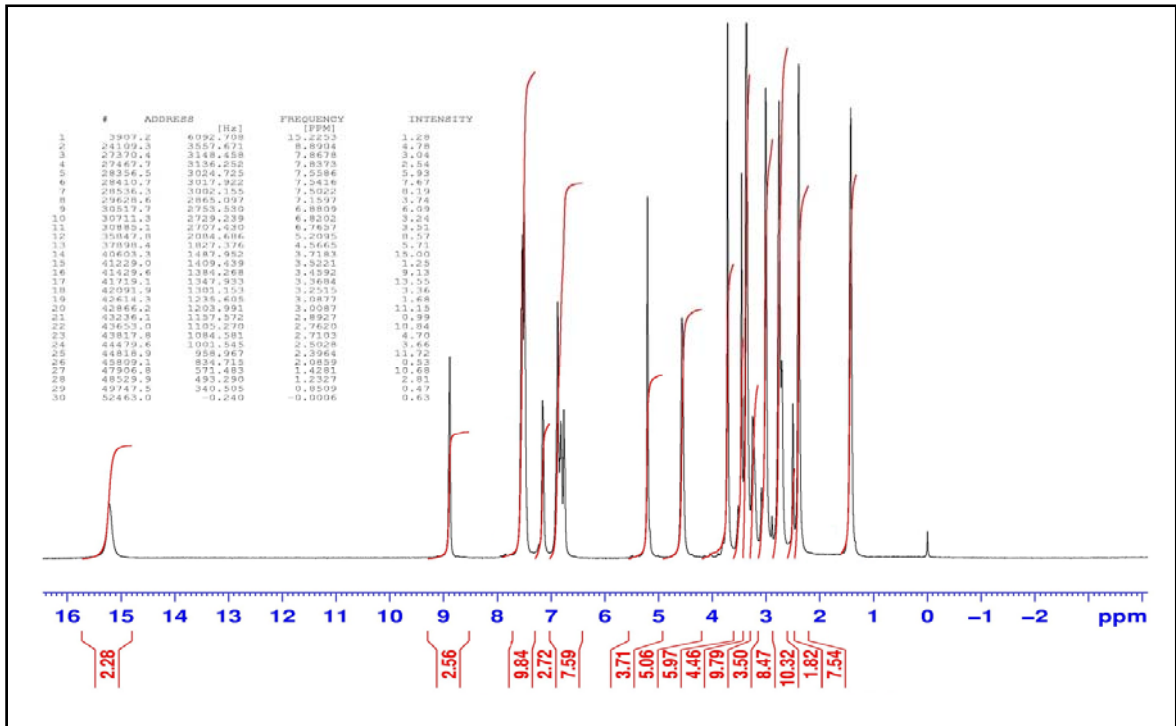
Ek Şekil 35. 78 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



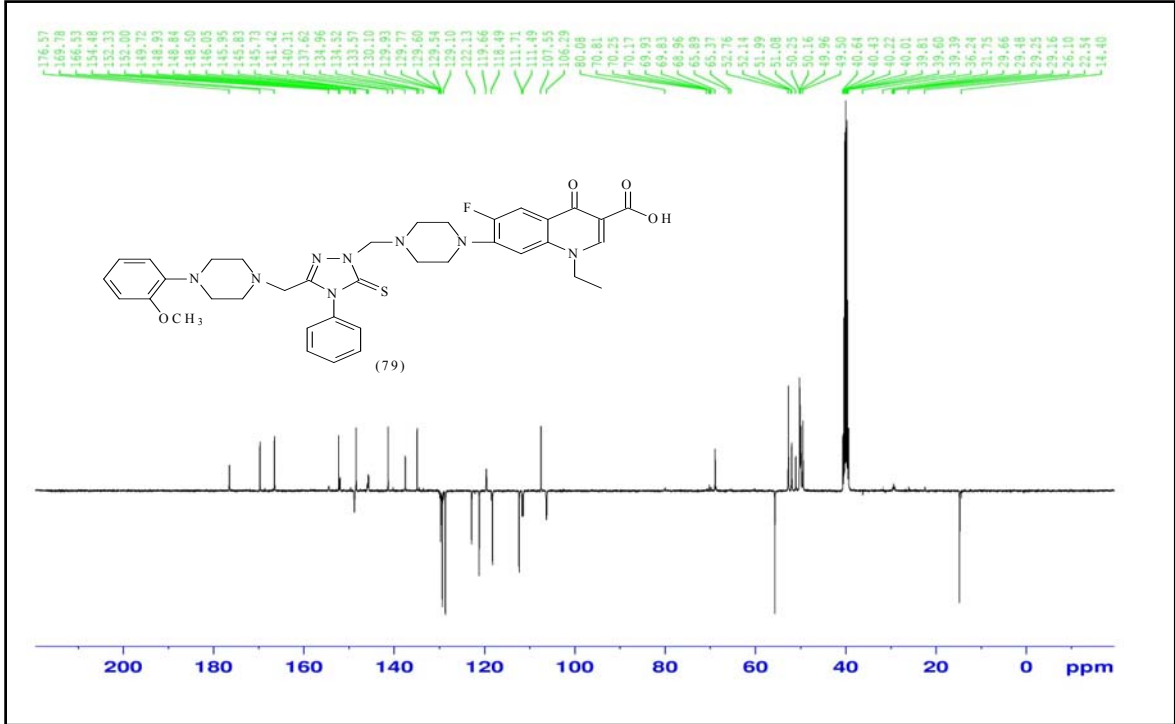
Ek Şekil 36. 78 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



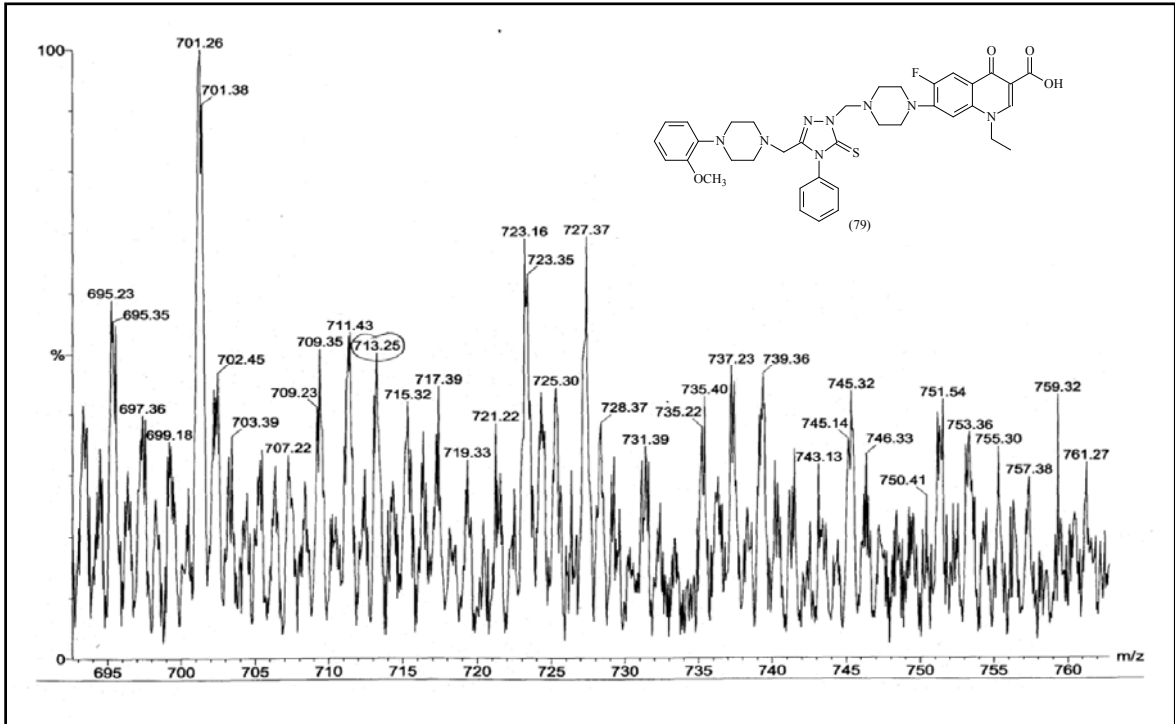
Ek Şekil 37. 79 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$)



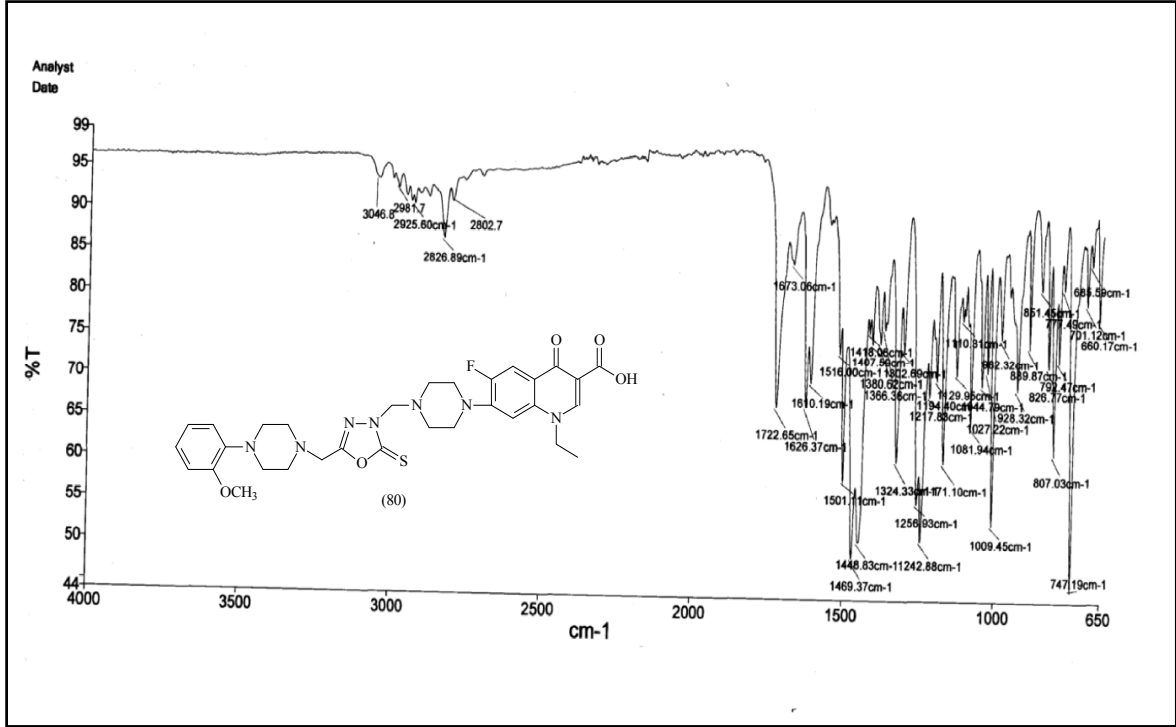
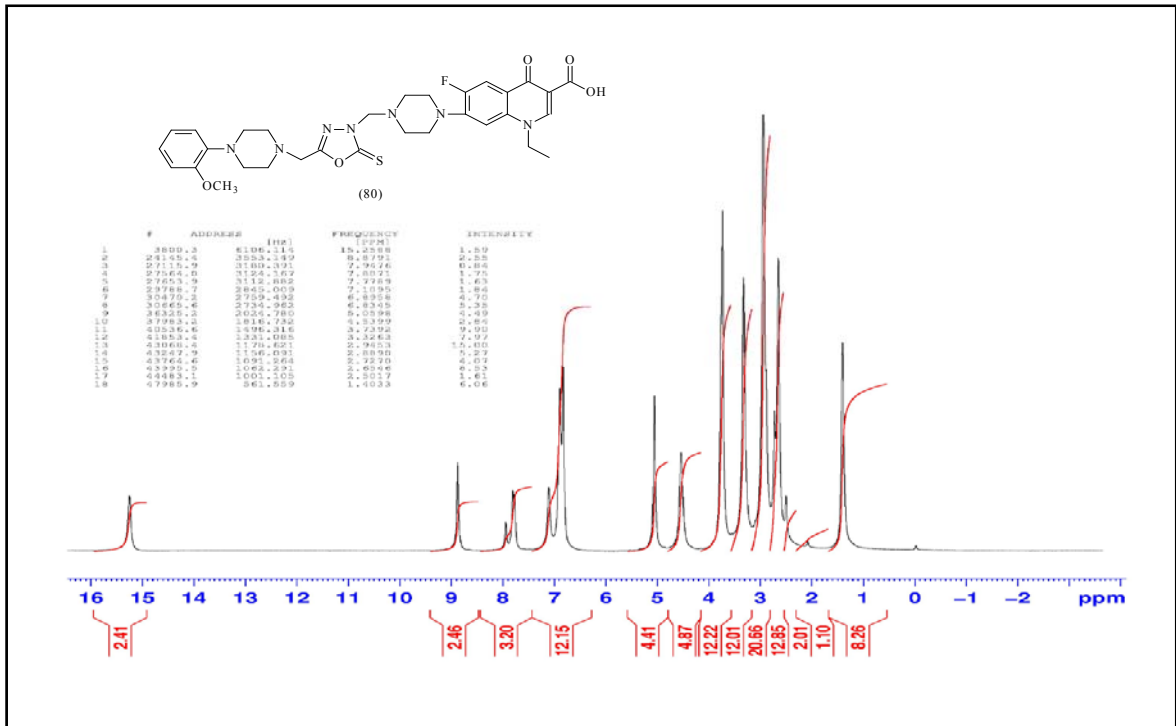
Ek Şekil 38. 79 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

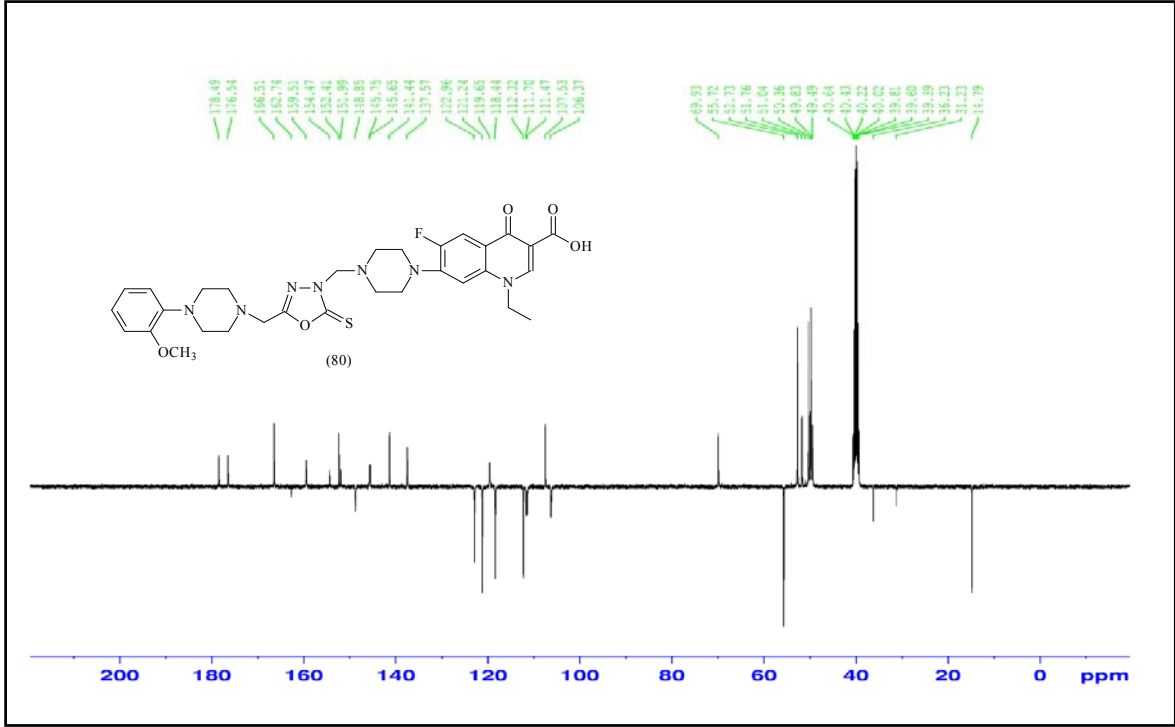


Ek Şekil 39. 79 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

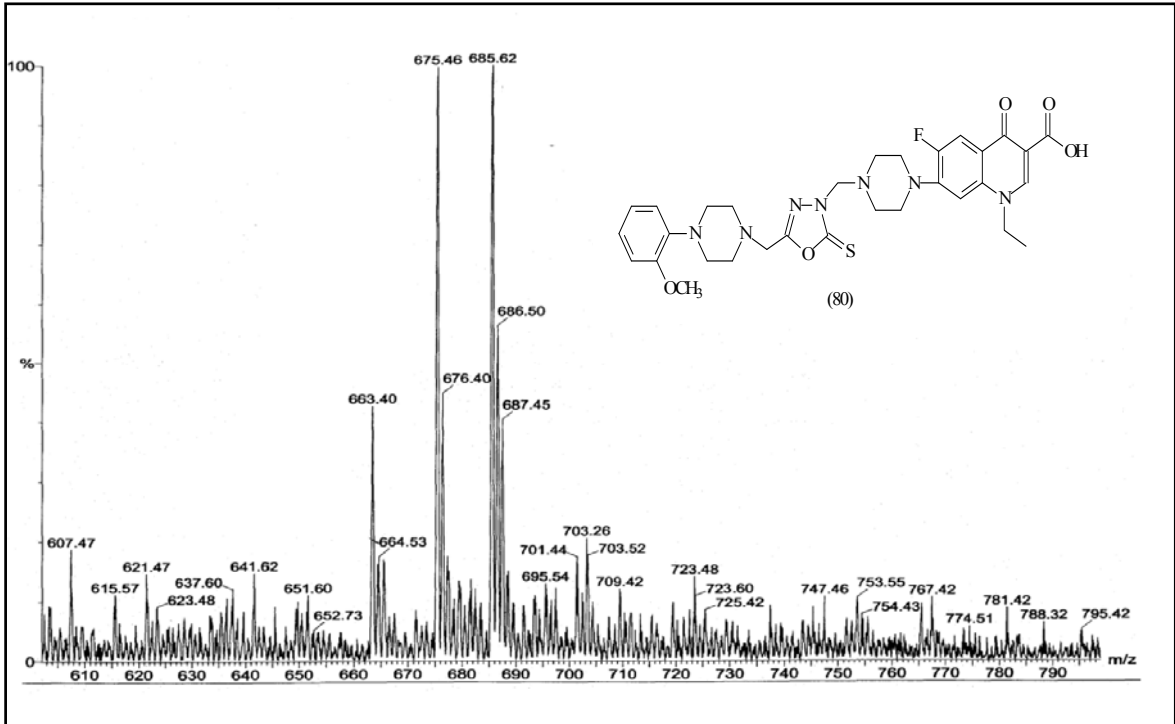


Ek Şekil 40. 79 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

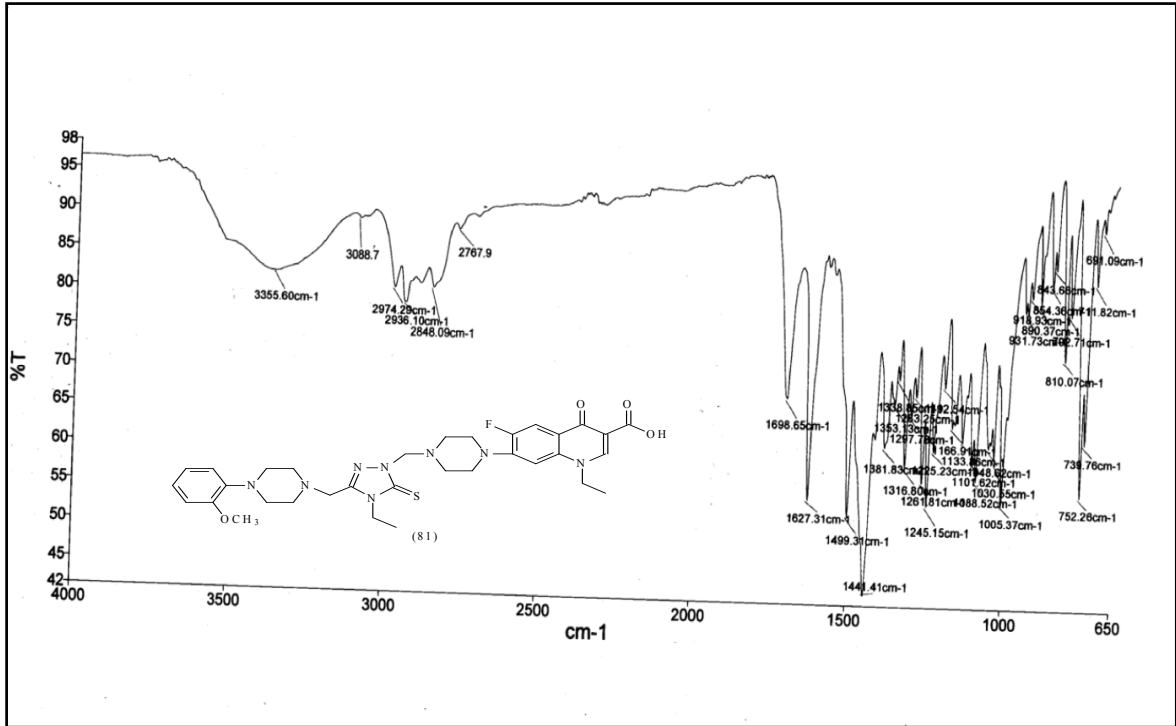
Ek Şekil 41. 80 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$)Ek Şekil 42. 80 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



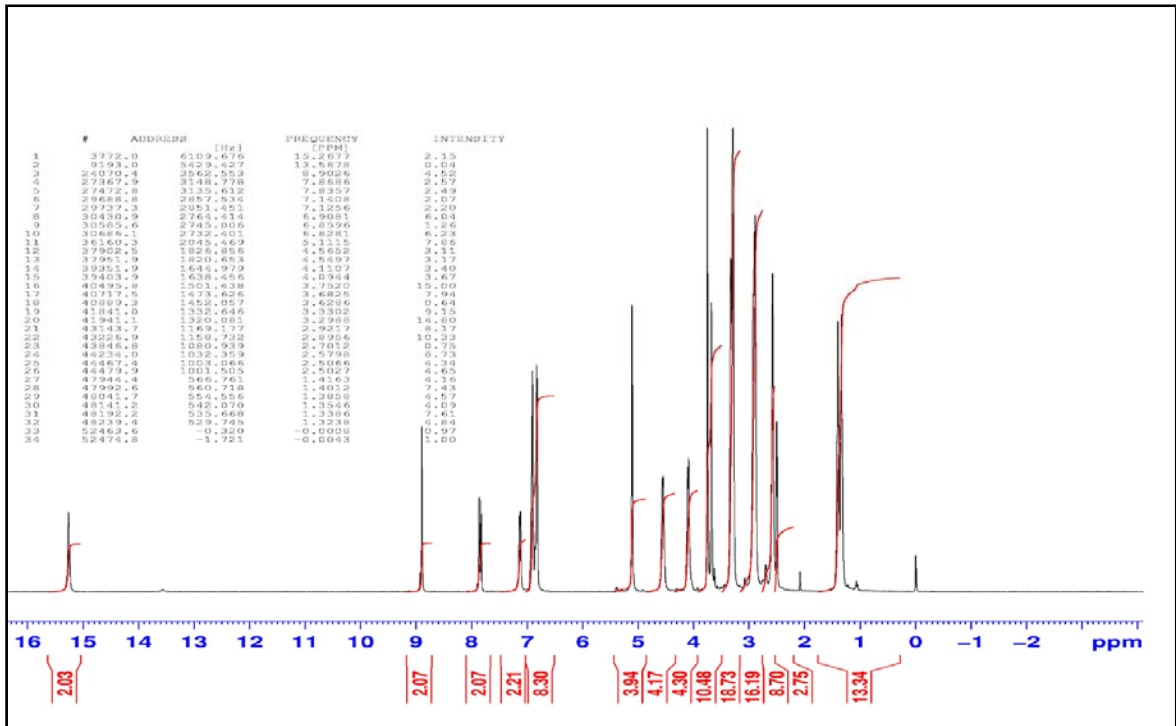
Ek Şekil 43. 80 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



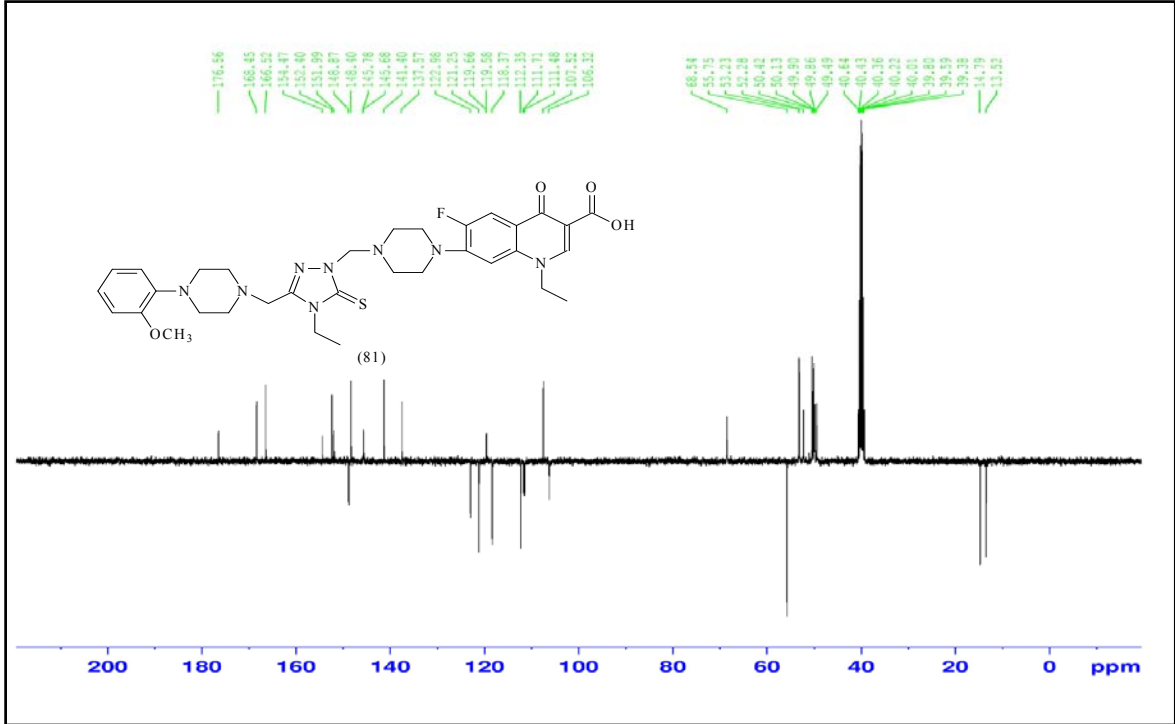
Ek Şekil 44. 80 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



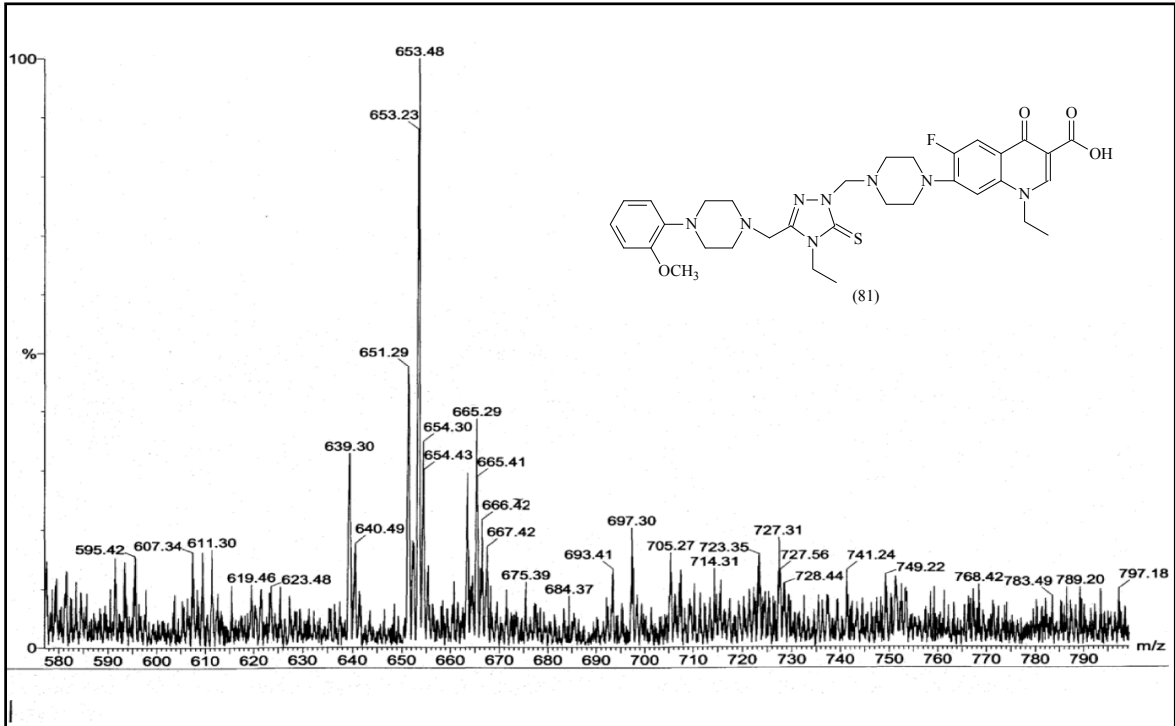
Ek Şekil 45. 81 Nolu Bileşiğin FT-IR Spektrumu ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$)



Ek Şekil 46. 81 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



Ek Şekil 47. 81 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



Ek Şekil 48. 81 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

18.12.1988 yılında Kırşehir de doğdu. İlk öğrenimini Akpınar İlköğretim Okulu'nda, orta öğrenimini Cengiz Topel İlköğretim Okulu'nda, liseyi Tevfik Sırrı Gür Süper Lisesi'nde tamamladı. 2012 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldu. Aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalında Tezli Yüksek Lisans eğitimine başlayan Arif MERMER, iyi derecede İngilizce bilmektedir.