

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

AZOL HALKALARI İÇEREN YENİ HETEROSİKLIK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

DOKTORA TEZİ

Yük. Kimyager Meltem MENTEŞE

HAZİRAN 2016

TRABZON



KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

AZOL HALKALARI İÇEREN YENİ HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Meltem MENTEŞE

Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsünde

"DOKTOR (KİMYA)"

Unvanı Verilmesi İçin Kabul Edilen Tezdir.

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 12 / 05 / 2016

Tezin Savunma Tarihi : 02 / 06 / 2016

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ

İkinci Danışman : Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ

Trabzon 2016

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Kimya Anabilim Dalında
Meltem MENTEŞE Tarafından Hazırlanan**

AZOL HALKALARI İÇEREN YENİ HETEROSİKLIK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

başlıklı bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulunun 17 /05/2016 gün ve 1653 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından yapılan sınavda
DOKTORA TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan : Prof. Dr. Nüket ÖCAL SUNGUROĞLU

Üye : Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ

Üye : Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ

Üye : Prof. Dr. Sema AYAZ

Üye : Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN

Prof. Dr. Sadettin KORKMAZ

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

111T427 nolu TÜBİTAK ve 8663 nolu BAP projeleri tarafından desteklenen bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir ve Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalında “Doktora Tezi” olarak hazırlanmıştır.

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 ve bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ikinci danışman hocam Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ'a şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Kimya bölümündeki değerli hocalarım Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN'a, maddelerimizin biyolojik aktivite çalışmalarını yapan Prof. Dr. Şengül Alpay KARAOĞLU'na, Doç. Dr. Sedar Ülker'e ve Yrd. Doç. Dr. Fatih Şaban BERİŞ'e teşekkür ederim.

Deneysel çalışmalarda bana yardımcı olan değerli grup arkadaşlarım, Doç. Dr. Hacer Bayrak, Yrd. Doç. Dr. Serpil Demirci, Dr. Serap Başoğlu Özdemir, Yıldız Uygun, Arif Mermer, Havva Özkan ve Nuray Civelek'e destekleri ve yardımları için teşekkür ederim.

Çalışmalarım boyunca maddi ve manevi her türlü desteğini esirgemediğim sevgili eşim Emre'ye, canım oğlum Enes Faruk'a ve her zaman yanımda olan sevgili aileme şükranlarımı sunar teşekkür ederim.

Meltem MENTEŞE
Trabzon 2016

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Doktora Tezi olarak sunduğum “Azol Halkaları İçeren Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ ve ikinci danışmanım Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ’ın sorumluluğunda tamamladığımı, verileri kendim topladığımı, deneyleri ilgili laboratuvarlarda yaptığımı başka kaynaklardan aldığım bilgileri metinde ve kaynakçada eksiksiz olarak gsterdığımı, çalışma sürecinde bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

02/06/2016

Meltem MENTEŞE

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
ÖZET	X
SUMMARY	XI
TABLolar DİZİNİ.....	XII
KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ	XIII
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş.....	1
1.1.1. Kinolon Gurubu Antibiyotikler	4
1.2. Yapılan Çalışmalar	19
1.2.1. Norfloksasinden Başlanarak Yapılan Sentezler	19
1.2.2. Siprofloksasinden Başlanarak Yapılan Sentezler	26
2.2.3. N-Fenilpiperazinden Başlanarak Yapılan Sentezler.....	30
2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR	33
2.1. Norfloksazin'den Başlanarak Yapılan Sentezler	33
2.1.1. 1-Etil-6-floro-7-(4-(2-floro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik Asit (62)	33
2.1.2. 7-[4-(4-Amino-2-florofenil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asit (63)	34
2.1.3. 7-[4-(4-[(Benzilamino)karbonotiyoil]amino)-2-florofenil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asit (64)	37
2.1.4. 7-[4-(4-[(Benzilamino)karbonil]amino)-2-florofenil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asit (65)	38
2.1.5. 1-Etil-7-[4-(4-[(etilamino)karbonotiyoil]amino)-2-florofenil)piperazin-1-il]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asit (66).....	39
2.1.6. 1-Etil-6-floro-7-{4-[2-floro-4-({[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]karbonotiyoil} amino)fenil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asit (67).....	41
2.1.7. 7-[4-(4-{{3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden}amino)-2-florofenil]piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asit (68).....	42

2.1.8.	7-[4-(4-{{3-Etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden}amino})-2-florofenil]piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (69).....	43
2.1.9.	7-[4-(4-{{3-Benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3 <i>H</i>)-iliden}amino})-2-florofenil]piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (70)	44
2.1.10.	7-[4-(4-{{3-Etil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3 <i>H</i>)-iliden}amino})-2-florofenil] piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (71).....	45
2.1.11.	7-(4-{{4-[(Kloroasetil)amino]-2-florofenil}piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (72)	47
2.1.12.	7-(4-{{4-[(2-Etoksi-2-oksoetil)amino]-2-florofenil}piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik Asid (73).....	48
2.1.13.	1-Etil-6-floro-7-(4-{{2-floro-4-[(2-hidrazino-2-oksoetil)amino]fenil}piperazin-1-il)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (74).....	49
2.1.14.	1-Etil-6-floro-7-[4-(2-floro-4-{{5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il}metil]amino)fenil]piperazin-1-il]-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (75).....	50
2.1.15.	7-(4-{{4-[(2-{{2-[(Benzilamino)karbonotiyoil]hidrazino}-2-oksoetil)amino]-2-florofenil}piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (76)	51
2.1.16.	1-Etil-7-(4-{{4-[(2-{{2-[(etilamino)karbonotioil]hidrazino}-2-oksoetil)amino]-2-florofenil}piperazin-1-il)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (77).....	52
2.1.17.	7-{{4-[[4-{{2-[[2-(Anilinokarbonil)hidrazino]-2-oksoetil}amino)-2-florofenil]piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (78).....	53
2.1.18.	7-[4-(4-{{4-Benzil-5-merkpto-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il}metil]amino})-2-florofenil]piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (79)	54
2.1.19.	1-Etil-7-[4-(4-{{4-etil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il}metil]amino})-2-florofenil]piperazin-1-il]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (80).....	55
2.1.20.	1-Etil-6-floro-7-[4-(2-floro-4-{{5-okso-4-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il}metil]amino)fenil]piperazin-1-il]-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (81).....	56
2.1.21.	7-{{4-[[4-{{5-(Benzilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il}metil}amino)-2-florofenil]piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (82).....	58
2.1.22.	7-[4-(2-Etoksi-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (83)	59

2.1.23.	7-[4-(2-Hidrazino-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (84)	60
2.1.24.	1-Etil-6-floro-4-okso-7-{4-[(5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil] piperazin-1-il}-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (85)	60
2.1.25.	7-[4-(2-{2-[(Benzilamino)karbonotiyoil]hidrazino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (86)	61
2.1.26.	1-Etil-7-[4-(2-{2-[(Etilamino)karbonotiyoil]hidrazino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (87).....	62
2.1.27.	7-(4-{2-[2-(Anilinokarbonil)hidrazino]-2-oksoetil} piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (88).....	63
2.1.28.	7-{4-[(4-benzil-5-merkapt-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (89).....	64
2.1.29.	7-{4-[(4-Etil-5-merkapt-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (90).....	65
2.1.30.	1-Etil-6-floro-4-okso-7-{4-[(4-fenil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (91)	67
2.2.	Siprofloksazin'den Başlanarak Yapılan Sentezler	68
2.2.1.	7-[4-(2-Etoksi-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (92).....	68
2.2.2.	7-[4-(2-Hidrazino-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (93)	69
2.2.3.	1-Siklopropil-6-floro-4-okso-7-{4-[(5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil] piperazin-1-il}-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (94).....	70
2.2.4.	1-Siklopropil-6-floro-4-okso-7-[4-({4-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il}metil)piperazin-1-il]-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (95)	71
2.2.5.	1-Siklopropil-7-[4-(2-{2-[(metilamino)karbonotiyoil]hidrazino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (96).....	72
2.2.6.	7-[4-(2-{2-[(Benzilamino)karbonotiyoil]hidrazino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (97)....	73
2.2.7.	1-Siklopropil-7-[4-(2-{2-[(etilamino)karbonotiyoil]hidrazino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (98).....	74
2.2.8.	7-{4-[(4-Metil-5-merkapt-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (99).....	75
2.2.9.	7-{4-[(4-Fenil-5-merkapt-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (100).....	76
2.2.10.	7-{4-[(4-Etil-5-merkapt-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (101).....	77

2.2.11.	7-(4-{[4-Metil-1-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]metil}piperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (102)	78
2.2.12.	7-(4-{[4-fenil-1-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]metil}piperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (103)	79
2.2.13.	7-(4-{[4-Etil-1-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il]metil}piperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (104)	80
2.2.14.	7-[4-(2-Floro-4-nitrofenil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik Asit (105)	81
2.2.15	7-[4-(4-Amino-2-florofenil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asit (106)	82
2.2.16.	7-(4-{4-[(2-Etoksi-2-oksoetil)amino]-2-florofenil}piperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik Asid (107).....	83
2.2.17.	1-Siklopropil-6-floro-7-(4-{2-floro-4-[(2-hidrazino-2-oksoetil)amino]fenil}piperazin-1-il)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (108)	84
2.2.18.	7-(4-{4-[(2-{2-[(Benzilamino)karbonotiyoil]hidrazino}-2-oksoetil)amino]-2-florofenil}piperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (109)	85
2.2.19.	1-Siklopropil-6-floro-7-[4-(2-floro-4-{[(5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]amino}fenil)piperazin-1-il]-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (110)	86
2.3.	1-(4-Nitrofenil)piperazin'den Başlanarak Yapılan Sentezler.....	87
2.3.1.	Etil [4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]asetat (111).....	87
2.3.2.	[4-(4-Nitrofenil)piperazin-1-il]asetohidrazid (112).....	88
2.3.3.	5-{[4-(4-Nitrofenil)piperazin-1-il]metil}-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (113).....	89
2.3.4.	<i>N</i> -benzil-2-{[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]asetil}hidrazinkarbotiyoamid (114)	89
2.3.5	<i>N</i> -Etil-2-{[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]asetil}hidrazinkarbotiyoamid (115)....	90
2.3.6.	4-Benzil-5-{[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]metil}-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol (116)	91
2.3.7.	5-{[4-(4-Nitrofenil)piperazin-1-il]metil}-4-etil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiyol (117)	92
2.3.8.	1-Siklopropil-6-floro-7-{4-[(3-{[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]metil}-4-benzil-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 (118)	92
2.3.9.	1-Etil-6-floro-7-{4-[(3-{[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]metil}-4-benzil-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 (119)	94

2.4.	Antimikrobiale Aktivite	95
2.4.1.	Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu	95
2.4.1.1.	Misel Gelişiminin İnhibishon Deneyi	95
2.4.1.2.	Minimal İnhibisyon Yöntemi (MİK).....	96
3.	TARTIŞMA.....	104
3.2.	Biyolojik Aktivite Sonuçları	184
3.2.1.	Antimikrobiale Aktivite Sonuçları	118
4.	SONUÇLAR	120
5.	ÖNERİLER	122
6.	KAYNAKLAR.....	123
7.	EKLER	134
	ÖZGEÇMİŞ	

Doktora Tezi

ÖZET

AZOL HALKALARI İÇEREN YENİ HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ

Meltem MENTEŞE

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ
İkinci Danışman Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ
2016, 133 Sayfa, 123 Sayfa Ek

Halen klinik kullanımda 2. kuşak florokinolon türevi ilaçlar olan Norfloksazin ve Siprofloksazinin çeşitli heterohalkalarla kombinasyonlarını içeren yeni hibrit bileşiklerin sentezini içeren bu tez çalışmasında ilk olarak Norfloksazin ve Siprofloksazin 3,4-difloronitrobenzen ile kondenzasyona uğratılmış, ardından nitro grupları indirgenerek karşılık gelen aminler (63, 106) elde edilmiştir. 63 ve 106 nolu aminlerin çeşitli izo(tiy)syanatlarla etkileştirilmesi, karşılık gelen karbo(tiy)amidlerin oluşumu (64-67, 109) ile sonuçlanmıştır. Bu ara ürünlerin (64 ve 66) sırasıyla etilbromoasetat ve 2-bromo-1-(4-klorofenil)etanon ile ayrı ayrı kondenzasyonları karşılık gelen 1,3-tiyazol türevlerini (68-71) vermiştir. 1,3,4-oksadiazol (75, 110), 1,2,4-triazol (79, 80 ve 81) ve 1,3,4-tiyadiazol (82) türevleri, 63 ve 106 nolu ara ürünlerden başlanarak çeşitli adımlar üzerinden elde edilmiştir. Yine 85, 94 nolu 1,3,4-oksadiazoller ve 89-91, 99-101 nolu 1,2,4-triazoller Norfloksazin ve Siprofloksazin'nin etil bromoasetat ile muamele edilmesi üzerinden ve çeşitli adımlardan geçilerek sentezlenmiş, ardından *N*-fenil piperazin ile muamele edilerek karşılık gelen Mannich bazlarına (102-104) dönüştürülmüştür. Çalışmanın son kısmında ise 1-(4-nitrofenil)piperazinden yola çıkılmış ve etil bromoasetat ile muamele edilerek karşılık gelen estere dönüştürülmesi üzerinden çeşitli adımlardan geçilerek karşılık gelen 1,2,4-triazol (116 ve 117)'ler elde edilmiş, bunların da Siprofloksazin ve Norfloksazin ile kondenzasyonu sonucu 118, 119 nolu Mannich bazlarının oluşumuna yol açmıştır. Bu çalışmada klasik ısıtma veya karıştırma yöntemleri yanında mikrodalga ışınlandırma tekniği de kullanılarak daha ekonomik ve daha çevreci alternatif bir yol oluşturulmuştur. Sentezlenen bütün yeni bileşiklerin yapıları spektroskopik teknikler kullanılarak aydınlatılmış ve biyolojik aktiviteleri incelenerek bir çoğunun iyi derecelerde aktivite gösterdikleri bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Norfloksazin, Siprofloksazin, 1,2,4-triazol, 1,3,4-oksadiazol, 1,3-tiyazol, 1,3-tiyazolidin, Mikrodalga ışınlandırma, Hibrit bileşik

PhD. Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS HAVING AZOLE RINGS

Meltem MENTEŞE

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisors: Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ
Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ
2016, 133 Pages, 123 Appendix Pages

In this study, the synthesis of new hybrid compounds containing some combinations of Norfloxacin and Ciprofloxacin with several heterocyclic units was performed. For this purpose, Norfloxacin and Siprofloxacin were condensed with 3,4-difluoronitrobenzen, and the nitro group of the obtained nitro compounds were reduced to amine (63, 106). The treatment of 63 and 106 with several iso(thio)cyanates produced the corresponding carbo(thio)amides (64-67, 109). The condensation of the intermediates (64 and 66) with ethyl bromoacetate and 2-bromo-1-(4-chlorophenyl)ethanone yielded 1,3-thiazole derivatives (68-71). The synthesis of 1,3,4-oxadiazoles (75, 110), 1,2,4-triazoles (79, 80 ve 81) and 1,3,4-thiadiazole (82) was carried out starting from 63 and 106 via several steps. 1,3,4-oxadiazoles (85, 94) and 1,2,4-triazoles (89-91, 99-101) was obtained starting from Norfloxacin and Ciprofloxacin via several steps and then, were converted to Mannich bases (102-104) by the treatment with *N*-phenyl piperazine. In the last part of the study, the ester obtained from the condensation of 1-(4-nitrophenyl)piperazine with ethyl bromoacetate was converted to 1,2,4-triazole (116, 117) derivatives via several steps. The treatment of 116 and 117 with Norfloxacin and Ciprofloxacin afforded Mannich bases (118, 119). Microwave irradiation was used beside conventional methods. The structures of newly synthesized compounds were elucidated by spectroscopic techniques, and antimicrobial activities were investigated.

Key Words: Norfloxacin, Ciprofloxacin, 1,2,4-triazole, 1,3,4-oxadiazoles, 1,3-thiazole, 1,3-thiazolidin, Microwave irradiation, Hybrid molecule

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 63 Bileşiğinin 2. yöntem farklı sıcaklık ve güçte mikrodalgaya maruz kalması sonucu elde edilen % verimler	35
Tablo 2. 63 Bileşiğinin 3. yöntem farklı sıcaklık ve güçte mikrodalgaya maruz kalması sonucu elde edilen % verimler	35
Tablo 3. 63 Bileşiğinin 4. yöntem farklı sıcaklık ve güçte mikrodalgaya maruz kalması sonucu elde edilen % verimler	36
Tablo 4. Sentezlenen yeni bileşiklerin formülleri.....	97
Tablo 5. Sentezlenen 62-91, 105-110, 118-119 numaralı bileşiklerin antimikrobiale aktivite sonuçları	102
Tablo 6. Sentezlenen 92-104, 111-117 numaralı bileşiklerin antimikrobiale aktivite sonuçları	103
Tablo 7. 69 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri	109
Tablo 8. 68 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri.....	110
Tablo 9. 70 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri.....	112
Tablo 10. 71 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri.....	113

KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

ATR	: Attenuated Total Reflectance
bs	: Broad singlet (geniş tekli yarıлма)
d	: Dublet (ikili yarıлма)
D ₂ O	: Dötero dimetil sülfoksit
DMF	: Dimetil formamid
DMSO	: Dimetil sülfoksit
DMSO-d ₆	: Dötero dimetil sülfoksit
E.n	: Erime noktası
FT-IR	: Infrared Spektrometresi (Fourier Transform Infrared Spectrometry)
HMBC-2D	: Heteronuclear Multiple Bond Correlation
Hz	: Hertz
m	: Multiplet (çoklu yarıлма)
MD	: Mikrodalga
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
mL	: Mililitre
MS(ESI)	: Kütle Spektrometresi (Electrospray Ionization Spectrometry)
q	: Quartet (dörtlü yarıлма)
s	: Singlet (tekli yarıлма)
t	: Triplet (üçlü yarıлма)
THF	: Tetrahidrofuran
TLC	: İnce tabaka kromatografisi
TMS	: Tetrametilsilan
W	: Watt
ν	: Dalga sayısı (cm ⁻¹)
δ	: Kimyasal kayma (ppm)
J	: Jiromanyetik sabit
°C	: Santigrat derece
[M] ⁺	: Moleküler iyon
¹³ C NMR	: Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

İnsanlarda hastalık yapan mikroorganizmalarla mücadele yüzlerce yıl öncesine dayanmaktadır. 19. yüzyılda Erlich, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde insan organizmasını etkilemeden veya ona zarar vermeden mikroorganizmaları öldürebileceği veya üremesini durdurabileceğini ifade etmiştir. 1867 yılında fenolün antiseptik olarak kullanılmasından bugüne kemoterapötik ilaçların tedaviye girişi hızlı bir gelişim göstermiştir [1]. 1935 yılında Domogk'un ilk oral antibiyotik olan Sulfamidochrysoidin'i antimikrobiyal tedavide kullanmasıyla antibiyotikler gelişme safhasına geçmiştir. Penisilin, ilk kez Alexander Fleming tarafından 1929 yılında *Penicillium notatum*'dan tesadüfen elde edilmiş, Howard Walter Florey ve Ernst Boris Chain'nin de çalışmalarıyla 1941 yılında antibakteriyel tedavide yer almaya başlamıştır. Penisilin kullanıma başlanılmasından sonraki kırk yıl içinde 20 yeni antibiyotik sınıfı keşfedilmiştir [2]. Günümüzde en fazla kullanılan ilaç grubunu antibiyotikler oluşturmaktadır. Mikrobik hastalıkların tedavisinde önemli bir yere sahip olan antibiyotikler, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan ve bakteri, mantar, parazit gibi mikroorganizmaların çoğalmasını durdurarak veya onları öldürerek etkili olan ilaç sınıfı olarak tanımlanmaktadır. Uygun kullanıldığında hayat kurtarıcı olan bu bileşikler yanlış ve gereksiz kullanımı ciddi sorunlara neden olmaktadır [3].

Antibiyotik direnci, yaşadığımız dönemin dünya genelinde en önemli sağlık tehditlerinin başında gelmektedir ve yeni antibiyotiklerin araştırma ve geliştirilmesinde de çeşitli nedenlerle bir azalma söz konusudur. Aşırı ve gereksiz antibiyotik tüketimi yeni direnç mekanizmalarının ortaya çıkmasına zemin oluşturmaktadır ve bu durum tedaviyi güçleştirirken, maliyetin ve en önemlisi ölüm oranlarının artmasına neden olmaktadır [4]. Bilim insanları, antibakteriyel direnç gelişimi nedeniyle, yakın bir gelecekte basit enfeksiyonların bile ölüm ile sonuçlanacağı, ameliyatlara ve organ nakilleri ise yapılamayacak duruma gelineceğinden endişe duymaktadır. Örneğin, *Mycobacterium tuberculosis*'in neden olduğu enfeksiyonlar sonucu dünyada her yıl yaklaşık üç milyon ölüm meydana gelmekte ve ölüm oranı bakımından AIDS den sonra ikinci sırada yer almaktadır [5]. Ülkemiz Avrupa ülkeleri arasında antibiyotik tüketiminde ilk sırada yer

almaktadır. Diğer ülkelere oranla tüketicinin 2-3 kat daha fazla olduğu ülkemizde bu oran her geçen gün artmakta ve milyarlarca dolar ilaç harcamalarına gitmektedir. Son yirmi yılda yeni bir antibiyotiğin geliştirilmediği ve yeni birisinin keşfi için ortalama geçen sürenin 10-12 yıl olduğu gerçeği göz önüne alındığında yeni potansiyel ilaç adayları bileşiklerin sentezi ve biyolojik özelliklerinin incelenmesi günümüzün önemli bir çalışma sahası olmaktadır. Tasarlanmış biyolojik özellikteki bileşiklerin sentezi ve geliştirilmesi zaman alıcı ve pahalıdır. Ayrıca yeni ilacın kullanıma girdikten sonra direnç gelişmesi olasılığı nedeniyle yapılan araştırmanın geri dönmeme gibi riskleri de bulunmaktadır [6]. Buna rağmen ilaca dayalı tedavi yaklaşımları hala en çok uygulanan yöntemleri oluşturmaktadır.

Her geçen gün yeni hastalıkların ortaya çıkması ve tedavide kullanılan ilaçların etkinliğinin azalması veya tamamen ortadan kalkmasından dolayı terapötik etkileri yüksek olan heterosiklik bileşiklerin önemi gittikçe artmaktadır. Her 10000 heterosiklik bileşikten bir tanesinin ilaç etken maddesi olabilme gerçeği göz önünde bulundurulduğunda bu türden bileşiklerin sentezi daha bir önem taşımaktadır [7].

İlaç direnci “kabusu”nun üstesinden gelebilmek amacıyla geliştirilen “kombinasyon tedavi” veya “kombinatoryal tedavi”, birbirinden farklı etki mekanizmalarına sahip ve bakteride farklı biyokimyasal hedefleri olan iki veya daha çok antibiyotiğin karışımından oluşan ilaçların kullanılmasını içermektedir. Daha yakın zamanlarda ise, “hibrit molekül” veya “moleküler hibridizasyon” kavramı ortaya çıkmıştır. Bu moleküllerde iki veya daha fazla farmakofor grup aynı molekül içinde birbirine kovalent bağlarla bağlı bir şekilde yer almaktadır ve böylece bu farmakoforların farklı hedefler ile etkileşeceğine inanılmaktadır. Bu çoklu hedef stratejisi, çeşitli biyoaktif “hibrit molekül”lerin dizayn ve sentezi ile sonuçlanmıştır. Bugün için, etkinliği ve güvenilirliği ispatlanmış ilaçlardan ve genel anlamda etkili farmakolojik gruplardan yola çıkılarak hibrit bileşiklerin sentezi, yeni ilaç analoglarının keşfinde önemli bir çalışma alanını oluşturmaktadır [8-12].

Yeni analog ilaçların sentezinde sıklıkla kullanılan ilaç sınıflarından biri de kinolon grubu antibiyotiklerdir [13].

Fazla miktarda kullanımını gerektiren birçok reaksiyonda çözücünün niteliği anahtar bir rol taşımaktadır. Çünkü çoğu organik çözücü toksik özelliklere sahiptir ve kullanımlarının mümkün olabildiğince minimize edilmesi veya çevreci alternatifleri ile değiştirilmesi gerekmektedir. Çok basamaklı reaksiyonlarda zararlı çözücülerin yanısıra, pahalı ve toksik reaktiflerin kullanılması ve istenmeyen yan ürünlerin oluşumu, sentetik

organik kimyanın çözülmeyi bekleyen önemli sorunlarından birini oluşturmaktadır. Son yıllarda organik kimyanın sentez alanında, teknolojik ve ekonomik koşulların kombine edilmesi, yeni ürünlerin oluşumuna yol açan yeni katalizörlerin ve çevre dostu çözücülerin kullanılması ile önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Son zamanlarda su; toksik, patlayıcı veya korosif olmaması ucuz ve çevre dostu olması gibi özelliklerinden dolayı tercih edilir hale gelmektedir. Ayrıca sulu ortamda gerçekleşen reaksiyonlar özel bir reaktivite ve selektiviteye sahiptir ve oluşan ürün(ler)'den kolaylıkla uzaklaştırılabilmektedir. Bu nedenle sulu ortamda gerçekleşen sentetik açıdan önemli reaksiyonların araştırılması, bilimsel çevrelerin önemle üzerinde durduğu bir çalışma alanı haline gelmiştir [14, 15].

Tek kap çok bileşenli reaksiyonlar üç veya daha fazla bileşenin tek bir operasyon ile, başka bir deyişle tek kap içinde birleştirildiği reaksiyonlar olarak kabul edilmektedir [16]. Çok bileşenli tek kap reaksiyonlar özellikleri iyileştirilmiş biyoaktif bileşiklerin sentezine olanak tanıdığı için organik kimya, medisinal kimya ve kombinatorial kimya araştırmalarının önemli bir ilgi alanı haline gelmiştir. Tek kap çok bileşenli reaksiyonlar geleneksel tip sentezlerle karşılaştırıldıklarında, esnek, ekonomik, zaman ve enerji tasarruflu ve yüksek verimli olmaları gibi bazı üstünlükleri bildirilmiştir [15, 17, 18]. Yeni ilaç geliştirme çalışmalarında kombinatorial kimyanın başarılı sonuçlar vermesi, heterosiklik tek kap çok bileşenli yöntemler ve çevre dostu tekniklerin geliştirilmesine büyük ölçüde bağlıdır [18]. Sheldon'un dediği gibi, en iyi çözücü kullanılmayan çözücüdür. Eğer çözücü çok gerekli ise su, çevre dostu olması bakımından en tercih edilir çözücü durumundadır. Bugün için, çok bileşenli bir reaksiyonu, stokiometrik oranlarda kullanılan toksik katalizörler, toksik çözücü içeren ortamlar olmaksızın ve/veya pahalı saflaştırma teknikleri kullanılmaksızın katalitik bir "tek basamaklı" reaksiyon ile gerçekleştirmek "*sanatı*", modern organik kimyanın olduğu kadar "*yeşil kimya*"nın da önemli hedeflerinden biri haline gelmiştir [19].

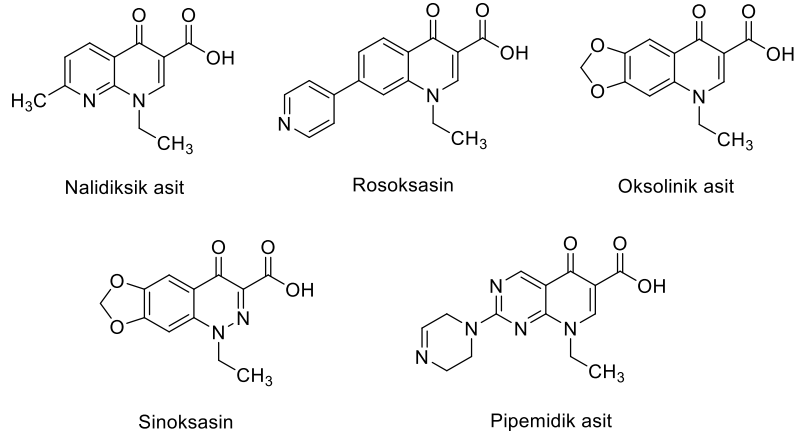
Üç bileşenli tek kap reaksiyonlardan biri olan Mannich reaksiyonları, en az bir aktif hidrojen içeren ketonlar, nitroalkanlar, β -ketoesterler, β -syanoasitler gibi çeşitli yapılara sahip bileşiklerin bir aldehit (genellikle formaldehit) ve bir amin ile kondenzasyonunu içermektedir ve ilaç adayı moleküllerin sentezine yol açan önemli bir reaksiyondur. Mannich bazlarının yapılarında yer alan *N*-alkil grubunun, fizyolojik pH değerlerinde molekülün lipofilik özelliğini artırdığı ve böylece bio-membranlardan geçişini kolaylaştırdığı kabul edilmektedir [20-22].

Sentezlerde mikrodalga enerji destekli tekniklerin, çevre dostu oluşları, reaksiyon sürelerini geleneksel yöntemlere göre çok daha kısa oluşu, reaksiyon verimlerinin daha yüksek oluşu ve ürünlerin kolay izolasyonu gibi üstünlükleri bilinmektedir. Bunlara ilaveten, çoğu zaman kaynama noktası yüksek ve toksik çözücülerin kullanımını gerektirmemesi, bu yöntemlerin avantajlarından bir diğerini oluşturmaktadır [23-27].

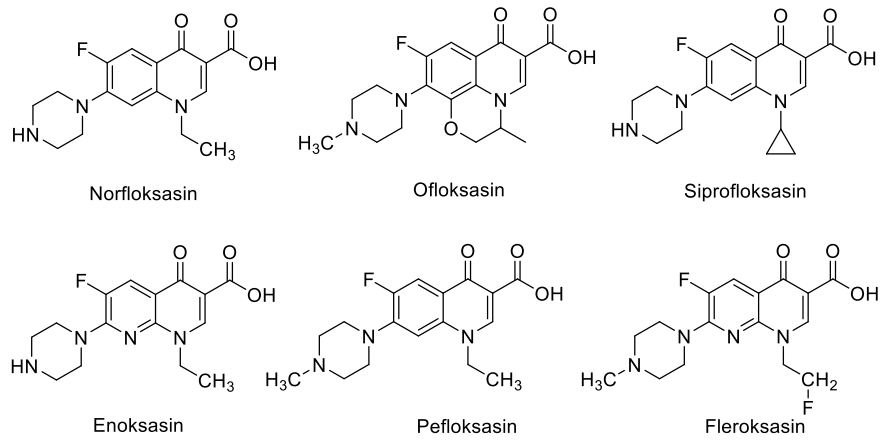
Mikrodalga ışılandırma yönteminin, tek kap çok bileşenli reaksiyon tekniği ile kombine kullanılmasının, bilimsel ve yeşil kimya açısından özel bir önemi bulunmaktadır. Bu durum reaksiyon süresini ve kullanılan enerjiyi bir hayli azaltmakta ve farmasötik açıdan önemli ve geniş bir kimyasal yapı çeşitliliği ve etki spektrumuna sahip yeni bileşiklerin geliştirilmesi için ekonomik bir yol sağlamaktadır [28, 29].

1.1.1. Kinolon Grubu Antibiyotikler

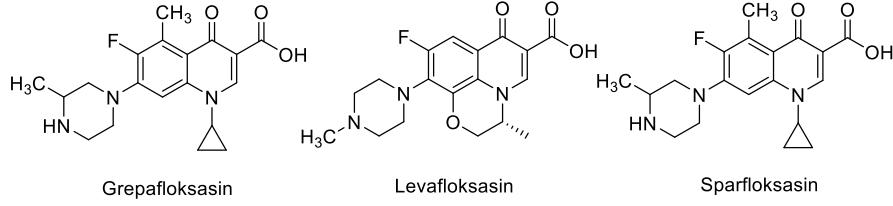
Son yıllarda mevcut kemoterapötiklerin birçoğuna karşı direnç gelişmiş olması, sentetik organik ve medisinal kimyacıları yeni ilaçların keşfi çalışmalarına yönlendirmiştir. Önemleri her geçen gün artan Gram (-) ve Gram (+) bakterilerin dirençli mutantlarına geniş spektrumda etkili olan kinolonlar bu dönemde sentezlenmiş ve klinik kullanıma girmiştir. En geniş antibiyotik sınıflarından biri olan kinolonların sentetik olmaları birçok türevinin sentezlenmesine de olanak sağlamıştır. İlk kinolon türevi olan nalidiksit asitin 1962 yılında klinik tedaviye girmesiyle kinolon grubu antibiyotiklerin devri başlamıştır. Bu grup antibiyotiklerin ilk üyesi olan nalidiksik asitin dar etki spektrumu, yan etkilerinin fazla olması ve dokularda yeterli düzeye ulaşamaması gibi nedenlerden dolayı kullanımı sınırlı kalmıştır. Nalidiksit asit (1962), Oksolinik asit (1972), Pipemidik asit (1977), Rosoksasin (1981) ve Sinoksasin (1977) 1. kuşak kinolonlardır. Bu kuşak kinolonlar sadece *Enterobacteriaceae* ailesine karşı etkili dar bir spektrumda antibakteriyel aktivite sahip ve ancak Gram (+) bakterilere karşı etkisiz ve sadece üriner sistem antiseptikleri olarak kullanılıyorlardı [30, 31].



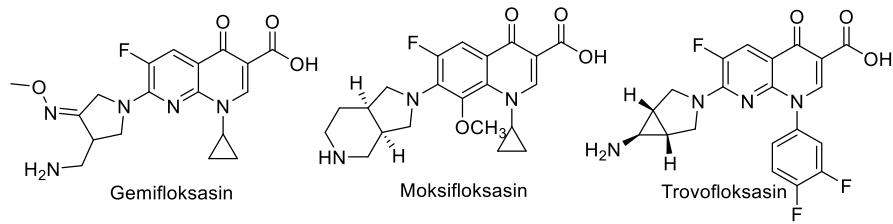
İlk nesil kinolonların başarısı daha güçlü ve geniş spektrumlu yeni seri antibiyotiklerin sentezine yol açmıştır. Florokinolonlar olarak da bilinen 2. jenerasyon kinolonlar, 6. konumda bir flor atomu ve 7. konumda piperazinil halkası içeren 1,8 naftridin ana iskeleti taşımaktadır. İlk florokinolon antibiyotiği, 1980 yılında nalidiksik asidin modifikasyonu ile japonlar tarafından geliştirilen, geniş bir yelpazede Gram (+) ve Gram negatif bakterilere karşı etkinliği artırılmış norfloksazindir. 1987 yılında Bayer tarafından siprofloksazin piyasaya sürülmüş ve böylece 2. jenerasyon kinolonlar üzerinde çalışmalar hızlanmıştır. Bu bileşiklerde antibakteriyel aktivite artmış ve etki spektrumunda genişlemiştir. İlerleyen yıllarda sırasıyla enoksasin, pefloksasin ve fleroksasin 2. kuşak kinolonlar olarak sentezlenmiştir. Bu yeni kinolonlarda 6. pozisyonunda yer alan flor atomu, bileşiğin Gram (-) mikroorganizmalara karşı etkinliğini artırırken, ilacın hücre içine girişini de kolaylaştırmaktadır [32-34].



3. Kuşak kinolonlar olan levofloksasin, sparfloksasin ve grepafloksasin özellikle *Streptococcus pneumoniae* karşı etkilidirler ve solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde de etkilidir. Ancak bu 3. jenerasyon florokinolonlardan sadece levofloksasin kullanım alanı bulmuş diğerleri yan etkilerinden dolayı kullanılmamaktadır. Bu sınıf antibiyotikler piperazin grubundaki değişiklik ile streptokoksit aktivite kazanmıştır [35-39].

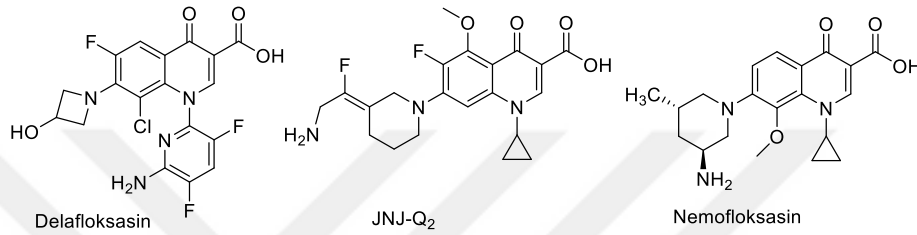


İlerleyen dönemlerde, 4. kuşak kinolonları olarak tanımlanan trovofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin, sitafloksasin gibi Gram (+) bakterilere karşı etkinliği artırılmış florokinolonlar geliştirilmiştir. Bu kuşak florokinolonların diğer kuşaklardan en belirgin farklılığı *Bacteroides fragilis* gibi anaeroblara karşı etkinliğidir. Ayrıca serum yarı ömürlerinin yüksek olmasından dolayı günde tek doz kullanılabilirler. Moksifloksasin ülkemizde halen kullanımda olan tek 4. kuşak florokinolondur. Bu kuşaktaki diğer bileşikler yan etkilerinden dolayı kullanımdan kaldırılmıştır. Gemifloksasin üzerine klinik çalışmalar ise halen devam etmektedir. Yeni bir çalışma bu bileşiğin in vitro ve in vivo meme kanserine karşı anti-metastatik aktivitelere sahip olduğunu göstermiştir [40-44].



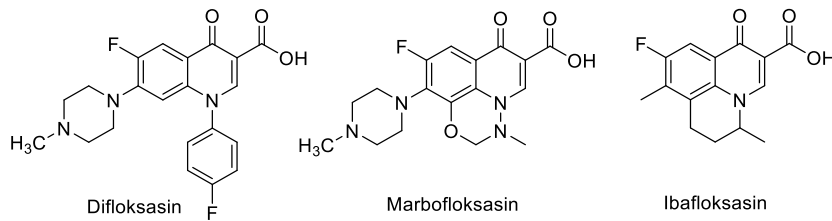
Mevcut kemoterapötiklere karşı gelişen direnç ve özellikle 3. ve 4. kuşak florokinolon türevi antibiyotiklerin birçoğunun yan etkilerinden dolayı kullanımdan kaldırılması nedeniyle son zamanlarda yüksek aktiviteye sahip yeni ilaç adayları bileşiklerin sentezine olan ilgi artmıştır. İyonik bir florokinolon türevi antibiyotik olan delafloksasin bu kapsamda sentezlenmiş ve Gram (+) bir bakteri olan *metisilin dirençli Staphylococcus*

aureus (MRSA) 'ya karşı diğer kinolon türevlerinden daha etkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu bileşiğin dipolar iyon formunda olması hücre içi enfeksiyonlarda dahil olmak üzere asidik ortamlarda *Staphylococcus aureus*'u yok etmek için bir avantajdır. Rib-X ilaç firmasının son açıklamasında faz II çalışmasının 2012 yılında bittiği ve faz III aşamasına geçildiği bildirilmiştir. Yakın zamanda geliştirilen ve MRSA'ya karşı etkili olan diğer bir kinolon türevi antibiyotik JNJ-Q2'nin ise halen klinik çalışmaları devam etmektedir [45-48].



Nemonoksasin, 6 konumunda flor atomu içermeyen klinik inceleme aşamasında olan kinolon türevi yeni bir antibiyotiktir. Bu bileşik flor atomu içermemesine rağmen yüksek aktivitesinden dolayı bilim insanlarının dikkatini çekmiştir [49, 50].

Yukarda bahsettiğimiz ilaçların dışında sarafloksasin, difloksasin, orbifloksasin, marbofloksasin ve ibafloksasin gibi veterinerlik alanında kullanılan florokinolon türevi antibiyotikler de mevcuttur [51-55].



Geniş bir spektrumda bakterisid etkiye sahip florokinolonlar oral yolla verildikten sonra hızla absorplanırlar ve 1-2 saat içinde plazmada tedavi için gerekli doruk düzeye ulaşırlar. Tüm vücut sıvılarına ve dokularına hatta kemik ve kıkırdak dokusunda da yüksek seviyelere ulaşırlar. Menenjit halinde beyin omurilik sıvısına da yeterli geçişleri vardır. Kinolonlar konsantrasyona bağımlı olarak etki gösterir ve bakteride DNA sentezini bozarak tesir ederler. Kinolonların bakteri hücreindeki temel hedefi DNA-giraz (topoizomeraz II) enzimidir. DNA molekülünün boyunu küçültme ve hücre içine sıdırma

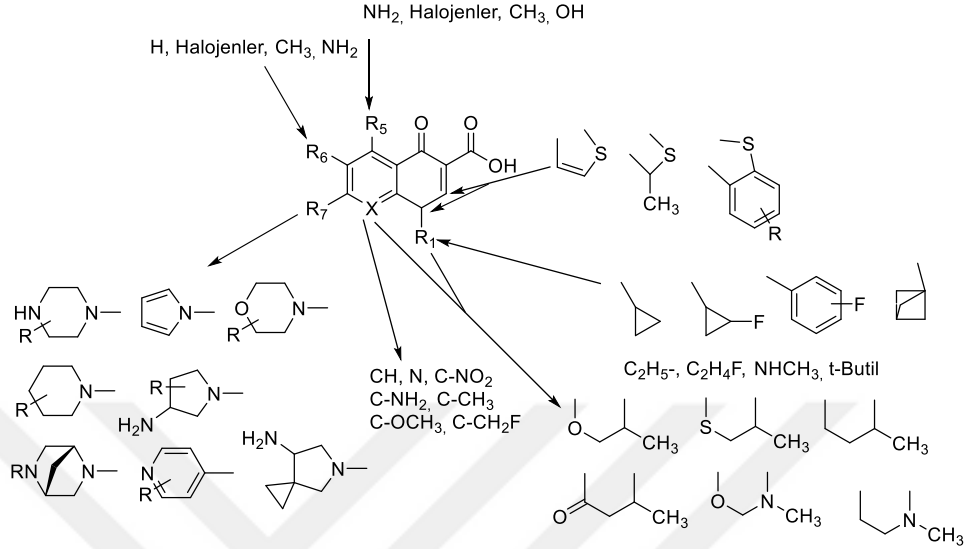
fonksiyonu olan DNA giraz, iki A alt birimi ve iki B alt biriminden oluşur. Kinolonlar bu enzimin A kısmına bağlanarak inhibe ederler. Bunun sonucunda bakteriler bölünme yeteneklerini kaybeder, bölünemeyen bakteriler anormal şekilde uzayarak ölürlür. Ayrıca topoizomeraz-II enziminin inhibe edilmesi bakterinin yaşama direncini de azaltır. İnsanlarda da benzer enzim vardır ancak florokinolonların bu etkinliği, bakteri DNA giraz üzerindeki etkinliğine oranla çok düşüktür. Kinolonlar öldürücü etkinliği seçici olarak bakterilerde yapar, insan hücrelerinde belirgin bir toksik etkileri yoktur [56-62].

Günümüze kadar önemli kemoterapötik maddeler olan 10.000'den fazla kinolon türevi bileşik sentezlenmiş ve çok az bir kısmı klinik kullanıma girmiştir. Florokinolon türevlerinin halka yapısındaki değişiklikler kinolonların etkinliğini, yan etkilerinde ve farmakokinetik özelliklerinde değişikliklere neden olmaktadır [63, 64]. Bu tür antibiyotiklerin antibakteriyel aktivite ve uygun farmakokinetik özelliklere sahip olmaları için bazı yan gruplara sahip olması gerekmektedir. Özellikle ana iskelet bisiklik yapıda olmalıdır. Antibakteriyel aktivite için temel kinolon çekirdeğinin 3 konumunda karboksilat, 4 konumunda karbonil grubu ve 1 konumundaki serbest proton, alkil grubu ile substitüe edilmelidir. 1 konumundaki substitusyonla aktivite artar ve özellikle etil ve propil gruplarında aktivite yüksektir. Ayrıca, 3. ve 4. konumdaki gruplar birbiri ile hidrojen bağı yapabilmelidir [65].

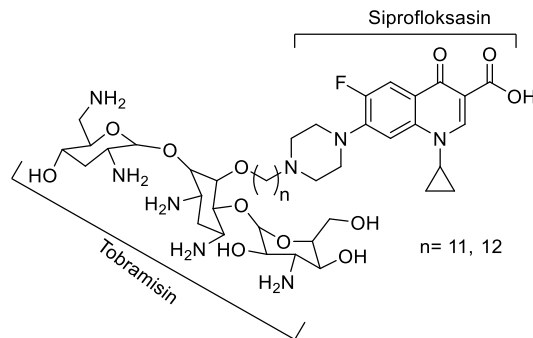
Florokinolonlar direk DNA sentezini inhibe ederler ve bu özellik klinik kullanım açısından antibiyotiklerde önemlidir. Bu yüzden enzime bağlanma noktaları olan 2. ve 5. konumda substitusyon olmamalıdır. 6. konumdaki flor atomunun varlığı ise DNA-giraz (topoizomerazlar) inhibisyonunu ve hücreye geçişi artırmak içindir. Antibakteriyel aktiviteyi artırmak için önemli olan durumlardan biride 7. konumdaki gruplardır. Özellikle in vivo aktivite için bazik gruplar tercih edilir. Yapılan çalışmalarda 7. konumda özellikle piperazin halkası ile aktivite artmıştır. Bu piperazin halkasına farklı substitusyonlar ilacın absorpsiyonunu ve yarılanma ömrünü uzatır. Tüm kinolon türevi antibiyotiklerin 7. konumunda azot atomu içeren halkalı bir yapının olması dikkat çekicidir. Kinolon ana iskeletinde yapılacak modifikasyonlar yan etkisi daha az ve daha iyi aktivitelere sahip türev bileşiklerin sentezlenmesine olanak sağlayacaktır [62, 66, 67].

Tedavisi güç enfeksiyonların tedavisinde etkili, ilaç etkileşimleri düşük, yan etkileri daha az ve tolere edilebilirliği yüksek yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi amacıyla yapılan çalışmalarda, kinolon çekirdeği içeren yeni hibrit bileşiklerin sentezinin ilk sıralarda yer

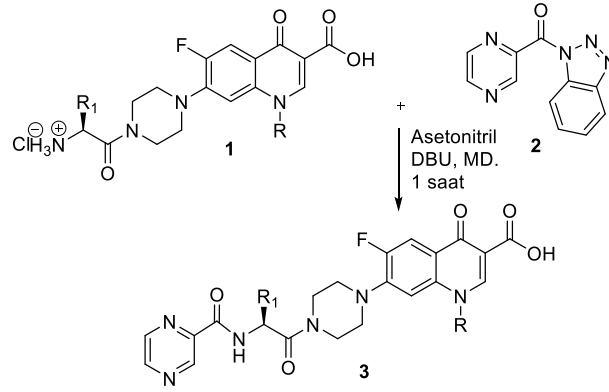
aldığı görülmektedir [63]. Antimikrobiyel kinolonların yapısal modifikasyonlarında karşılaşılan en yaygın değişiklikler aşağıdaki verilmiştir.



2016 yılının hemen başında Gorityala ve arkadaşları tarafından bildirilen bir çalışmada bir tobramisin-siprofloksazin kombinasyonu ile elde edilen hibrit bileşik çoklu ilaç dirençli *Pseudomonas aeruginosa* karşı etkili bir florokinolon türevi olarak sentez edilmiştir [68].

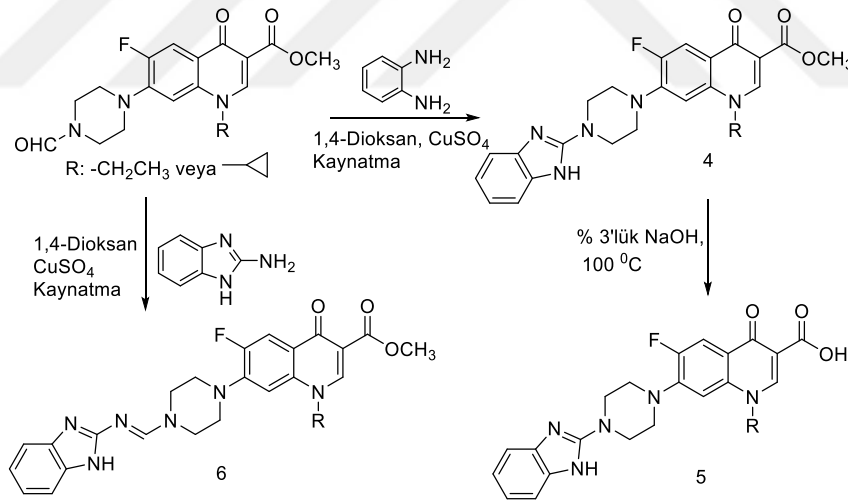


2016 yılında Panda ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir başka çalışma da ise amino asit bağlayıcıları içeren bir seri norfloksazin-pirazin ve siprofloksazin-pirazin konjugatları sentezlenmiş ve bu bileşiklerin ana ilaçlara benzer antimikrobiyal özelliklere sahip oldukları bildirilmiştir [69] (Denklem 1).



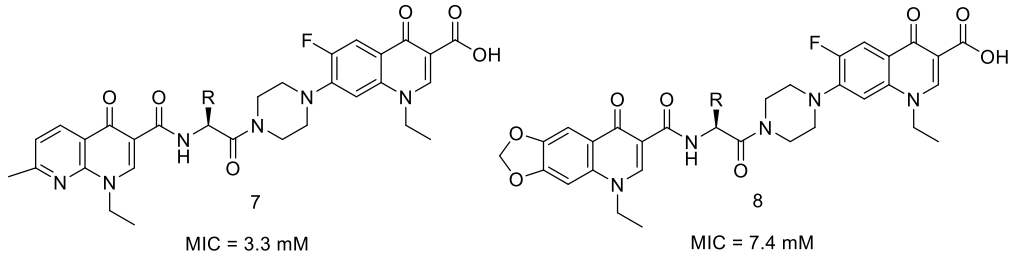
Denklem 1

Benzimidazol halkası içeren norfloksazin ve siprofloksazin hibrit bileşiklerinin sentezi ve antimikrobiyal özelliklerinin incelenmesine yönelik bir çalışmada 2016 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Burada bildirilen bazı bileşiklerin Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı klinafloksasin, siprofloksazin ve norfloksazin'den daha etkili olduğu rapor edilmiştir [70] (Denklem 2).

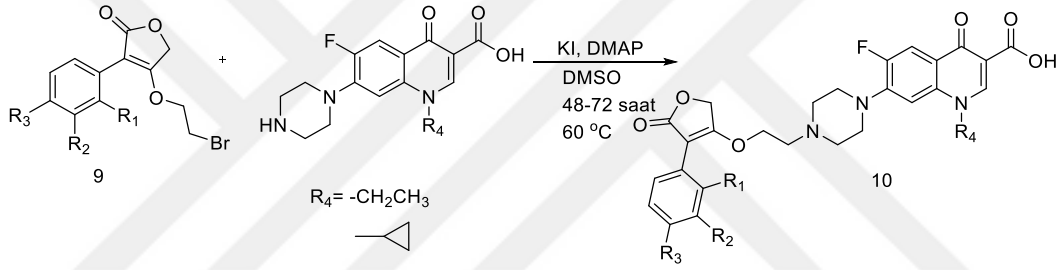


Denklem 2

Panda ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise amino asitlerin köprü olarak kullanıldığı kinolon-florokinolon kombinasyonunu içeren bazı hibrit bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin ana ilaçlarına yakın antibakteriyel aktivite gösterdikleri bildirilmiştir [71].

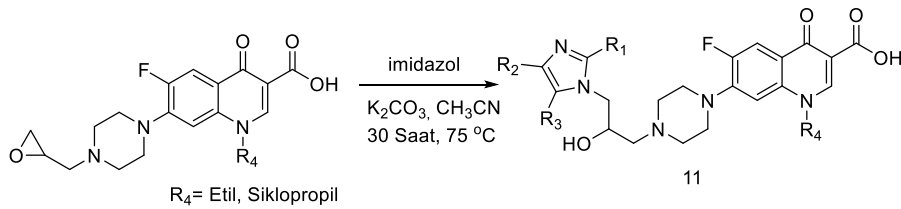


3-Arilylfuran-2(5H)-one-florokinolon hibrit bileşikleri antimikrobiyal ajan olarak sentezlendiği bir çalışmada bileşiklerin bir çoğunun bazı dirençli Gram (+) ve Gram (-) bakterilere siprofloksazin'den daha etkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca R₁ pozisyonunda flor atomu ve R₄ konumunda ise siklopropil grubu taşıyan bileşiğin IC₅₀= 1.15 ± 0.07 µM değeriyle DNA giraz inhibitör özelliği olduğu tespit edilmiştir [72] (Denklem 3).



Denklem 3

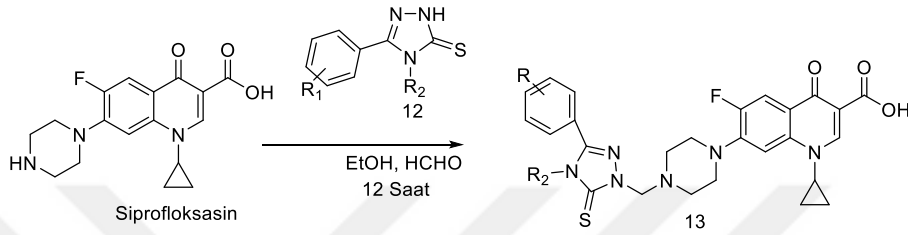
2015 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir başka çalışmada ise imidazol halkası içeren bazı norfloksazin ve siprofloksazin hibrit molekülleri sentezlenmiş ve yapılan antimikrobiyal testler sonucu bazı bileşikler anti-MRSA aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir [73] (Denklem 4).



Denklem 4

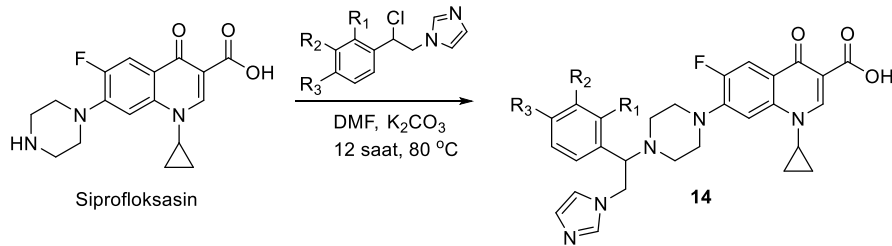
Plech ve çalışma grubunun rapor ettiği çalışmada 1,2,4-triazol-siprofloksazin hibrit bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı

antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin iyi derecede antimikrobiyal aktivite gösterirken herhangi bir toksik etkilerinin olmaması nedeniyle, bu moleküllerin yeni kemoterapötik bileşik sentezine öncülük edebilecekleri bildirilmiştir [74]. Bu bileşikler üzerinde yapılan SAR çalışmaları R_1 grubunun antimikrobiyal aktiviteden direk sorumlu olduğu ve mutlaka fenil yapısının bulunması gerektiğini, R_2 grubunun ise aktivitede ikinci derece etken olduğu ve fenil halkasının vazgeçilmez olmadığı belirlenmiştir (Denklem 5).



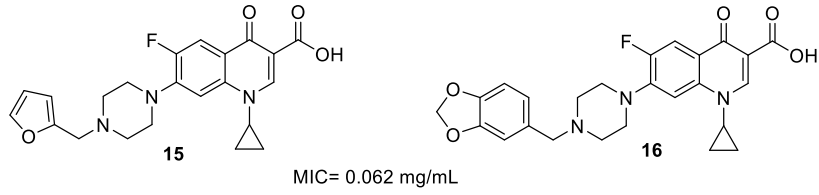
Denklem 5

Mikonazol çekirdeği içeren bazı siprofloksazin hibrit molekülleri 2015 yılında Gu, X. ve çalışma grubu rapor etmiştir. Bu çalışmada sentezlenen 1-siklopropil-7-[4-[1-(2,4-diflorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etil]piperazin-1-il]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (MIC=0.25 $\mu\text{g/mL}$) *Bacillus subtilis*'a karşı standart ilaç olan siprofloksazin'den (MIC= 2 $\mu\text{g/mL}$) daha etkili olduğu bildirilmiştir [75] (Denklem 6).

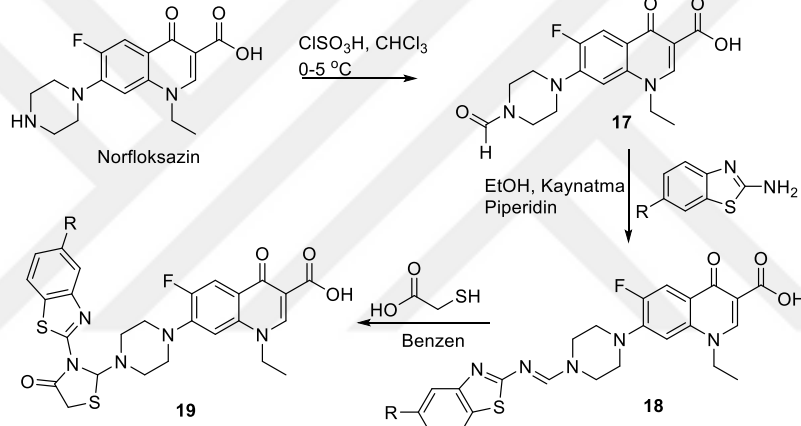


Denklem 6

2014 yılında Dixit ve çalışma grubu tarafından yayınlanan bir çalışmada norfloksazin ana iskeleti içeren bazı bileşikler sentezlenmiş ve antibakteriyel aktiviteleri (*E. coli K12* ve *S. aureus RN4220*) incelenmiştir. Aşağıda molekül formülü verilen bileşikler *Staphylococcus aureus*'a karşı norfloksazinden (MIC= 0.78 $\mu\text{g/mL}$) daha iyi aktivite gösterdiği bulunmuştur [76].

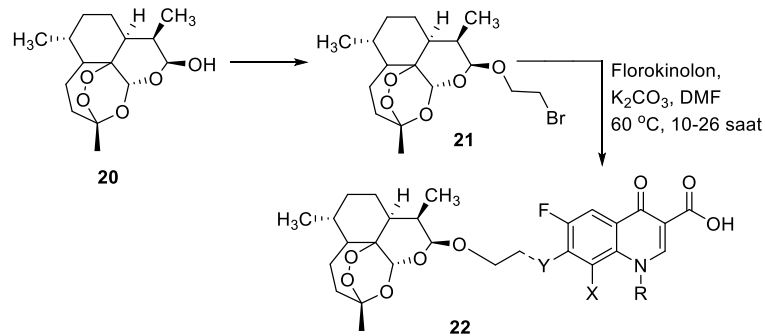


Aynı yıl yapılan bir başka çalışmada ise Patel ve arkadaşları etkili farmakofor gruplar olan benzotiyazol ve tiyazolidinon halkası içeren norfloksazin ve siprofloksazin hibrit molekülleri sentezlenmiş ve tiyazolidinon halkasının C-1 konumunda florokinolon iskeleti içeren yapıların antibakteriyel aktivite yönünden daha etkili olduğu tespit edilmiş [77] (Denklem 7).



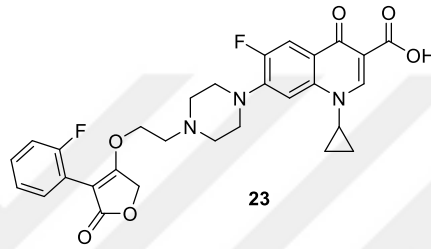
Denklem 7

Tüberküloz son yıllarda dünya genelinde bir sağlık problemidir. *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı çok düşük dozlarda dahi etkili (MIC = 0.0625 $\mu\text{g/mL}$) bir seri dihidroartemisin-florokinolon hibrit molekülleri 2014 yılında rapor edilmiştir [78] (Denklem 8).

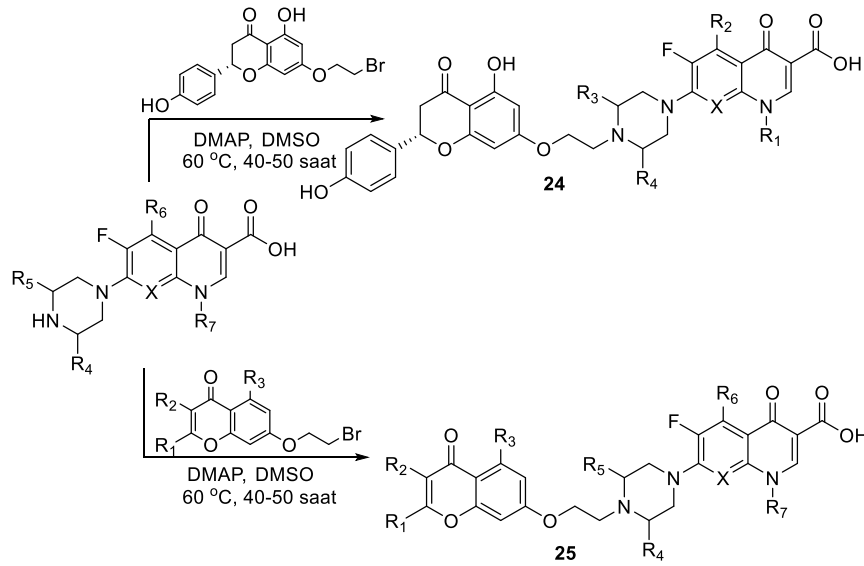


Denklem 8

Wang ve çalışma arkadaşları tarafından rapor edilen bir çalışmada 3-arilfuran-2(5H)-on halkası içeren norfloksazin ve siprofloksazin hibrit molekülleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin ilaçlara dirençli bazı Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı oldukça etkili oldukları bildirilmiştir. Aşağıda formülü verilen hibrit bileşiğin MIC₅₀= 0.11 µg/mL değeriyle çoklu ilaç dirençli *Escherichia coli*'ye karşı siprofloksazin'den 51 kat daha etkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu hibrit antibiyotiğin sırasıyla MIC₅₀ = 0.09µg/mL ve 0.19 µ/mL değerleriyle *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus*'a karşıda klinik kullanımdaki antibiyotikten daha etkili olduğu ifade edilmiştir [79].

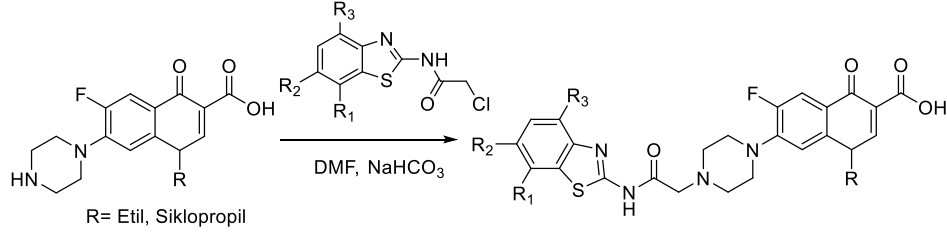


Bakteri topoizomeraz inhibitörü model alınarak geliştirilen florokinolon-flavonoit hibrit bileşiklerinin ilaçlara dirençli mikroorganizmalara karşı çok iyi derecede antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları yakın zamanda yapılan bir çalışmada Xiao ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir [80] (Denklem 9).



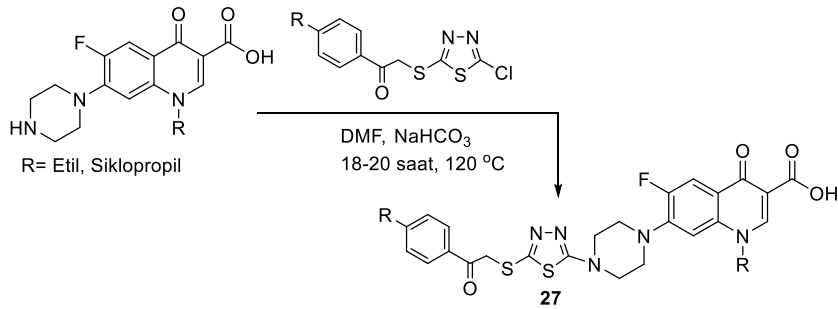
Denklem 9

2013 yılında Prabodh Chander Sharma çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada benzotiyazol halkası içeren norfloksazin ve siprofloksazin türevleri sentezlenmiş, antibakteriyel ve antihelmintik özellikleri incelenmiştir. Bileşiklerden bazılarının iyi derecede aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir [81] (Denklem 10).



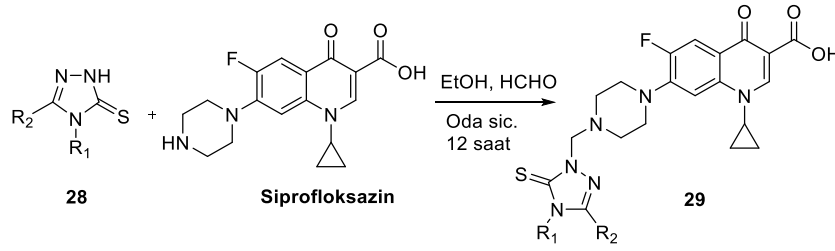
Denklem 10

Agrawal ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada ise 1,3,4-tiyadiazol halkası içeren bir seri florokinolon hibrit bileşikleri antimikrobiyal ve antitüberküloz ajan olarak sentezlenmiştir. Bu çalışmada R grubu olarak Cl, Br, NO₂ gibi elektron çekici grupların varlığının antitüberküloz aktiviteyi artırdığı ve bazı bileşiklerin siprofloksazin, norfloksazin, izoniazid, rifampisin gibi standartlardan daha etkili olduğu bildirilmiştir [82] (Denklem 11).

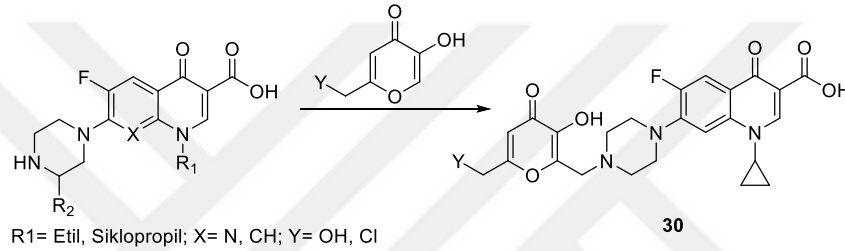


Denklem 11

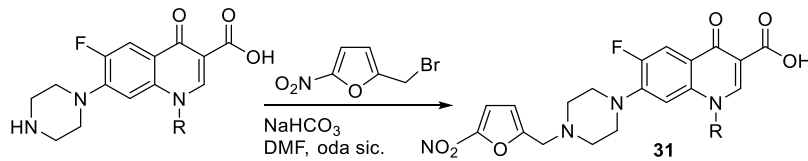
Yeni aktif hibrit bileşiklerin sentezinde kullanılan önemli farmakofor gruplardan biride 1,2,4-triazol halkasıdır [83]. Literatürde kayıtlı bir çalışmada 1,2,4-triazol-siprofloksazin hibrit bileşiklerinin dirençli bakterilere karşı etkili olduğu olduğu bir seri bileşik sentezlenmiştir [84] (Denklem 12).



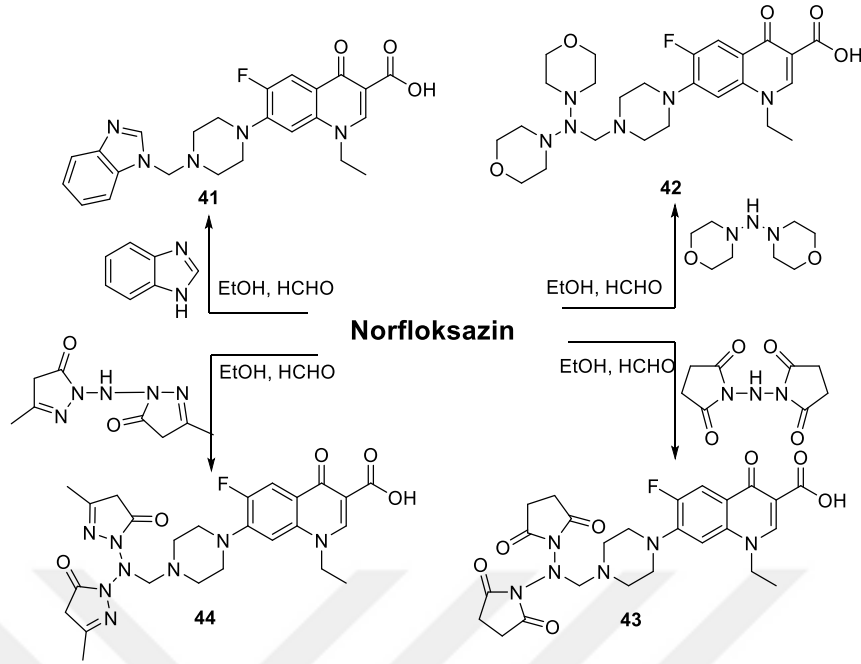
7-Piperazinil kinolonların kojik asit ve klorokojik asitle Mannich reaksiyonu sonucu kinolon türevi yeni antibakteriyel bileşikler elde edilmiştir [85] (Denklem 13).



Ranbezolid, Eperzolidin 5-nitrofuran analogu olan bir antibakteriyel bileşiktir [86]. Oksazolidinon türevi bileşiklerde metilen köprülü nitrofuran yapısının antimikrobiyal aktivitede etkili olmasından yola çıkılarak bir seri metilen köprülü 5-nitrofuran 7-piperazinilflorokinolon türevi yeni antimikrobiyal ajanlar sentezlenmiştir [87] (Denklem 14).

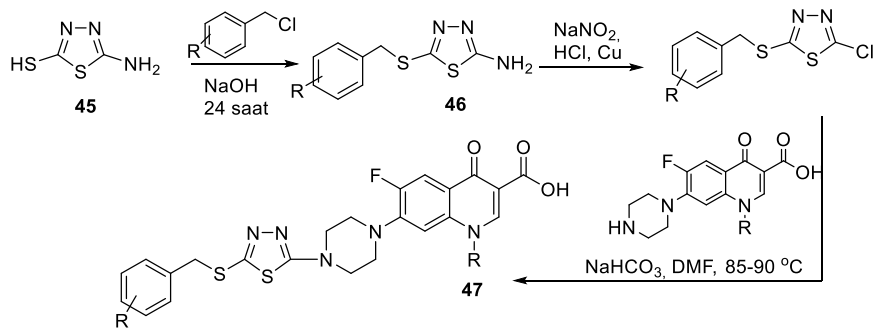


Gamal El-Din A. ve çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada ise norfloksazin yapısı içeren Mannich bazları sentezlenmiş ve iyi derecede antibakteriyel aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Bu Mannich bazlarından bazılarının *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı norfloksazin'den daha etkili olduğu belirtilmiştir [88] (Denklem 15).



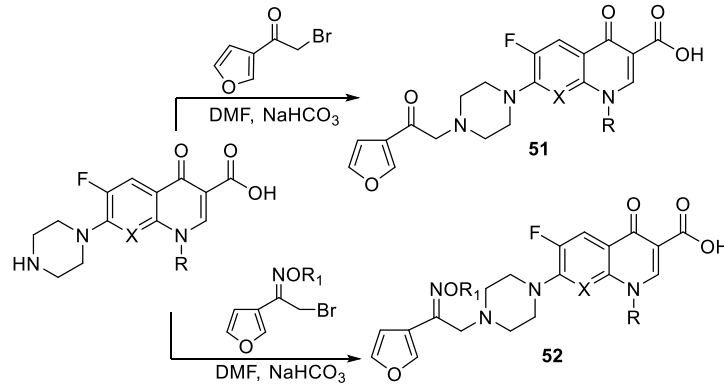
Denklem 15

Potansiyel biyoaktif hibrit bileşiklerin sentezinde kullanılan diğer bir önemli heterosiklik halka tiyadiazol halkasıdır [89]. Literatürde rapor edilen bazı çalışmalarda florokinolon yapısının 7. konumunda yer alan piperazin halkasına bağlı tiyadiazol halkası içeren türev bileşikler sentezlenmiş ve antibakteriyel özellikleri incelenmiştir. Bu bileşiklerin Gram (+) ve Gram (-) mikroorganizmalara karşı etkili oldukları belirtilmiştir [90, 91] (Denklem 16).



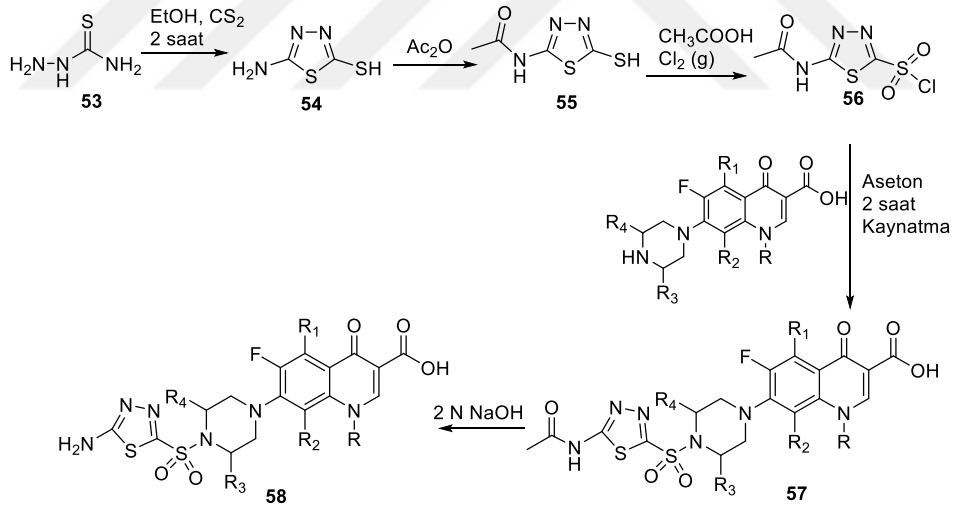
Denklem 16

Alireza Foroumadi ve arkadaşlarının bildirdiği bir çalışmada ise 7. konumunda furan halkası içeren florokinolon türevleri sentezlenmiş ve antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir [92] (Denklem 17)



Denklem 17

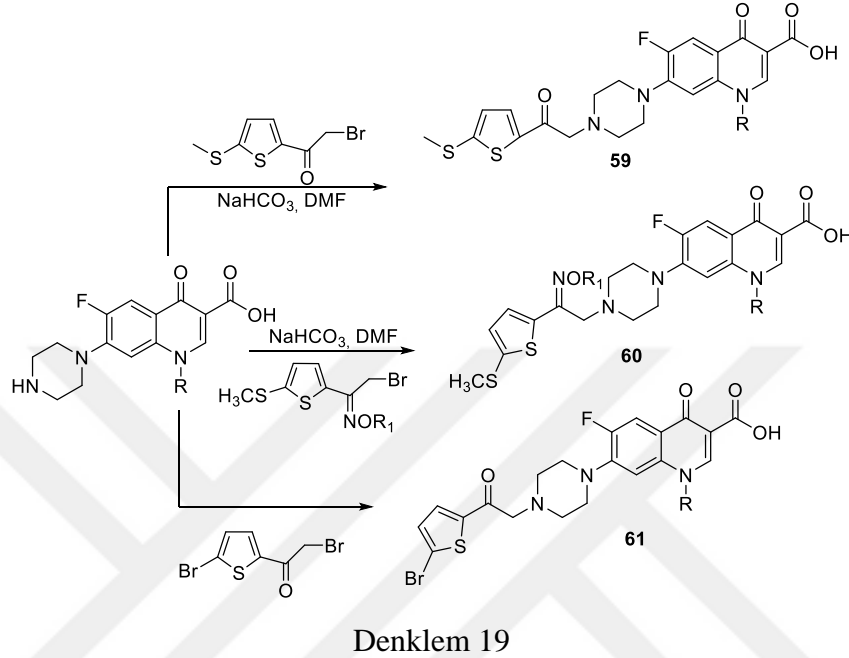
Yapılan bir başka çalışmada ise 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonil grubu içeren bir seri florokinolon türevi bileşik sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyel ve antitüberküloz aktiviteleri incelenmiştir. Bu çalışmada kullanılan florokinolon türevleri içinde norfloksazin ve siprofloksazin yapısı içeren bileşiklerin daha iyi antitüberküloz aktivite gösterdikleri bildirilmiştir [93] (Denklem 18).



Denklem 18

Florokinolon bisiklik halkasının 1, 5, 6, 7 ve 8. konumları kimyasal çeşitlilik için ana konumlardır ve bu pozisyonlardaki değişiklikler ile birçok aktif bileşik sentezlenmiştir [94]. Ancak, sentetik çalışmalar daha çok 7. pozisyona odaklanmıştır. Çünkü bu sistemlerin aktivitesi ve kinetik profili C-7 konumdan kontrol edilebilir. Bu konumdaki değişiklikler geniş bir spektrumda etkili, daha iyi farmakokinetik ve iyi tolere edilebilen potansiyel yeni antimikrobiyal kinolon türevlerinin sentezine olanak sağlamaktadır [95-

97]. Bu kapsamda yapılan çalışmalarda N-substitüe piperazinilkinolon türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı aktiviteleri incelenmiştir [98, 99] (Denklem 19).



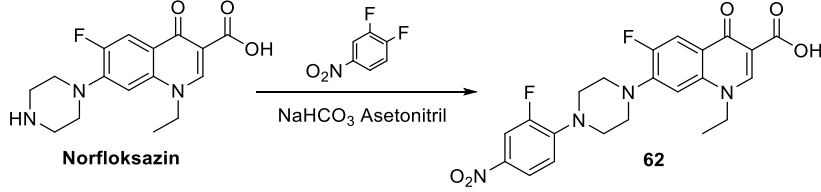
Yukarıdaki literatür özetinde de açık bir şekilde görüldüğü gibi florokinolon türevlerinin 7. konumunda farklı heterosiklik yapıların bulunması antibakteriyel aktivitenin değişmesine neden olmaktadır. Rapor edilen birçok çalışma bu konuma eklenen yeni heterohalkaların aktivitenin artmasına ve hatta dirençli türlere karşıda etkili sonuçların elde edilmesine yol açtığını göstermektedir [100-104]. Bu bilgiler ışığında tez çalışmamızda norfloksazin ve siprofloksazinden yola çıkılarak farklı farmakofor gruplar içeren bazı hibrit bileşiklerin sentezi amaçlanmıştır.

1.2. Yapılan Çalışmalar

1.2.1. Norfloksazinden Başlanarak Yapılan Sentezler

Heterosiklik bir yapıya özellikle azin veya azol halkasına flor atomu veya triflorometil grubunun bağlanmasının medisinal veya agrokimyasal öneme sahip bileşiklerin oluşumuna yol açacağı bildirilmiştir [105]. Buna dayanılarak, ilk adımda norfloksazinin

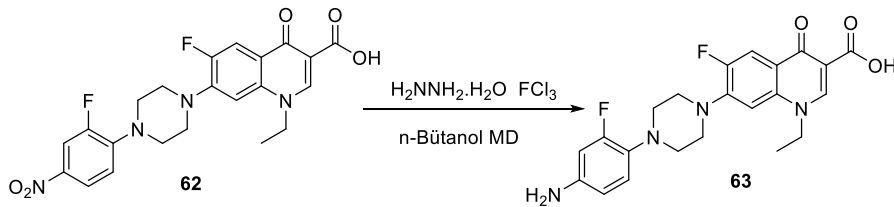
3,4-difloronitrobenzen ile kondenzasyonu sonucu karşılık gelen nitro bileşiği olan 7-[4-(2-floro-4-nitrofenil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (**62**) elde edilmiştir (Denklem 20).



Denklem 20

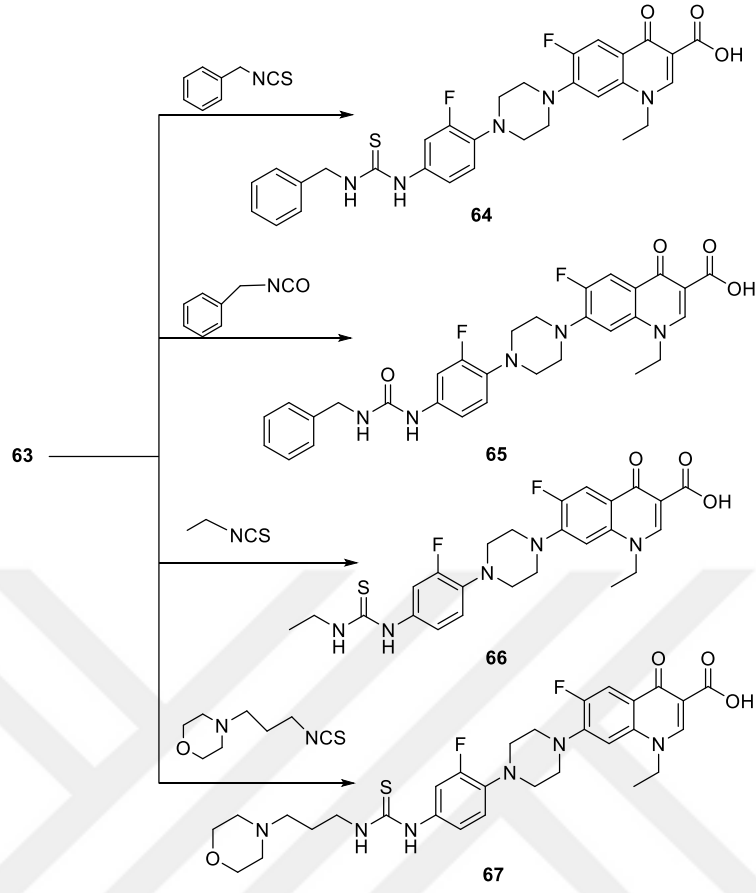
Bu sentez için iki yöntem kullanılmıştır. Birinci yöntemde her iki başlangıç bileşiği asetonitril içinde sodyum bikarbonat varlığında 5 saat reflux edilmiş [106]; ikinci yöntemde ise yine aynı başlangıç bileşikler mikrodalga sentez cihazında 200 W enerji ile 4 dakika ışınlandırılmıştır [107]. Bilindiği üzere, pahalı ve zararlı çözücülerin ve toksik katalizörlerin kullanımını gerektirmeyen, daha ekonomik ve daha çevre dostu yeni yöntemlerin geliştirilmesi, son yıllarda sentetik organik kimyanın üzerinde en çok çalışılan alanlarında biri haline gelmiştir. Bu yöntemler, tek kap çok bileşenli reaksiyonlar ve mikrodalga destekli reaksiyonlar gibi çeşitli tekniklerin bir kombinasyonunu içermektedir.

Daha ileri hibridizasyona yol açabilecek önemli bir ara ürün olan 63 nolu aminin sentezi için, 62 nolu bileşiğin nitro grubunun indirgenmesi gerekmektedir. Bunun amaçla literatürde bildirilen değişik indirgeme reaksiyonları denenmiş [108-112] ve en uygun yöntem olarak FeCl₃ katalizörlüğünde hidrazin ile MD ışına altında uygulanan yöntem kullanılarak karşılık gelen **63** bileşiği elde edilmiştir (Denklem 21).

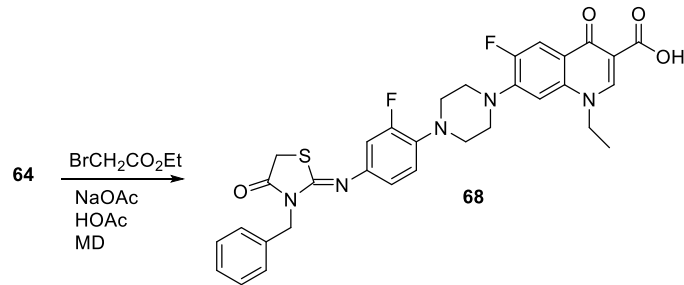


Denklem 21

Halka kapama reaksiyonları için uygun bir diğer sınıf ara ürünler olan karbonotioilamino ve karbonilamino türevleri (64, 65, 66 ve 67) nin sentezi için 63 nolu amin etanollü ortamda karşılık gelen alkilizo(tiyo)yanat ile muamele (Denklem 22).

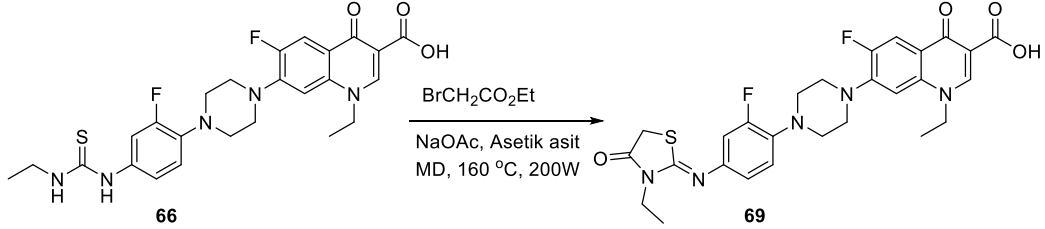


Bu çalışmada florofenilen norfloksazin iskeletine 4-okso-1,3-tiyazolidin halkasını ilave etmek amacıyla, **64** nolu ara ürünün etil bromoasetat ile sodyum asetat içeren asetik asit içinde monomod mikrodalga reaktörde muamelesi, karşılık gelen 4-okso-1,3-tiyazolidin (**68**) bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 23).

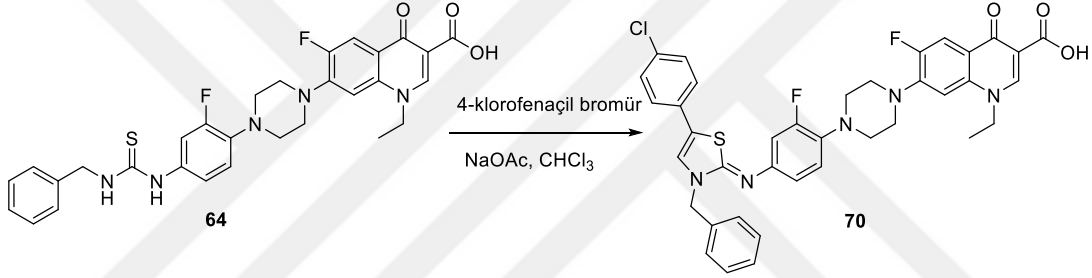


Çalışmanın devamında, florofenilen norfloksazin iskeletinin substitue 1,3-tiyazol halkası ile entegrasyonu hedeflenmiş, bu amaçla da 64 ve 68 nolu karbotiyamidler

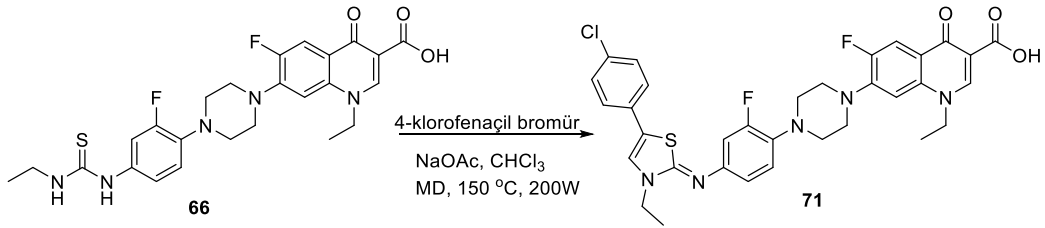
mikrodalga reaktörde, 2-bromo-1-(4-klorofenil)etanon ile ve/veya etil bromoasetat ile sodyum asetat içeren kloroform veya glasiyel asetik asit içinde muamele edilerek karşılık gelen 1,3-tiyazol (**69**, **71**) ve 1,3-tiyazolidinon (**70**) hibritlerine dönüştürülmüştür (Denklem 24, Denklem 25, Denklem 26).



Denklem 24

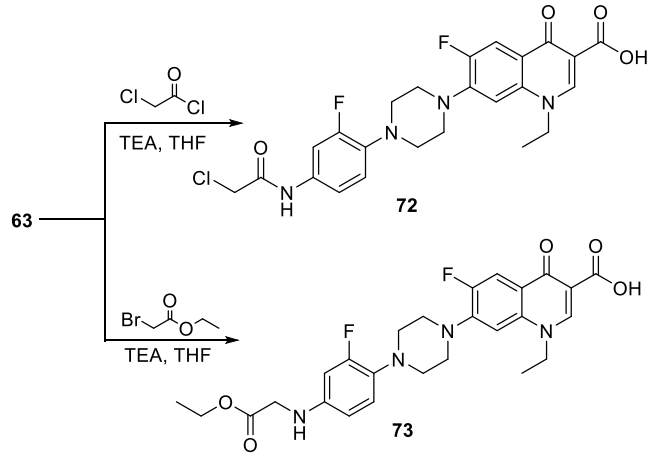


Denklem 25

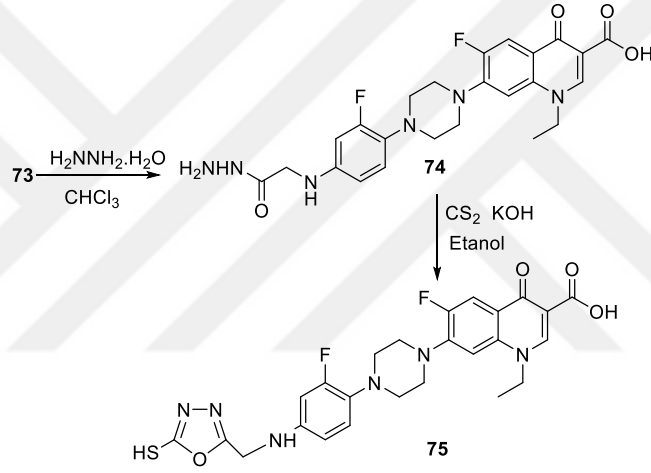


Denklem 26

72 ve 73 nolu ara ürünler, daha ileri hibridizasyon reaksiyonlarında kullanılmak üzere sentez edilmiş, ardından 73 nolu ester, karşılık gelen hidrazide (74) dönüştürülmüştür (Denklem 24). Bunun da bazik ortamda karbon disülfür ile halka kapanmasına uğratılması sonucu 1-etil-6-floro-7-[4-(2-floro-4-[(5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil] amino}fenil)piperazin-1-il]-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asid (75) yeni hibrit bileşik olarak elde edilmiştir (Denklem 27, Denklem 28).

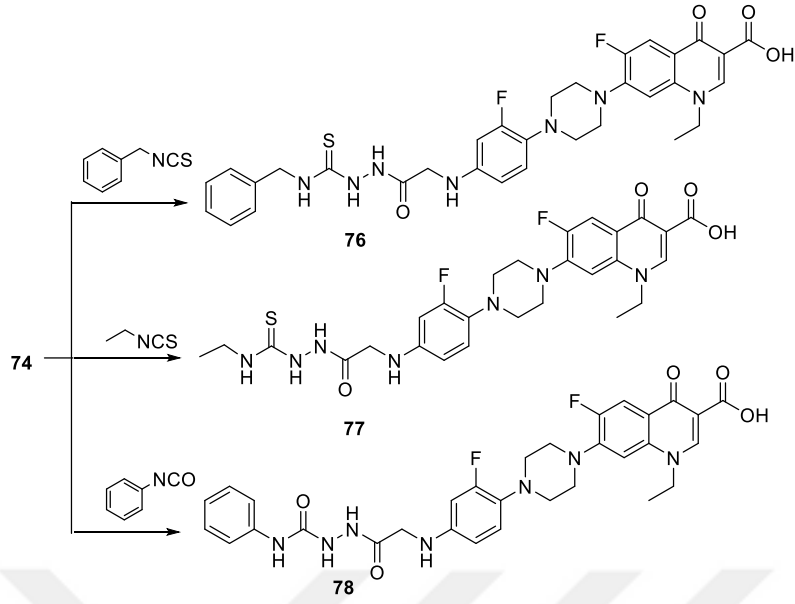


Denklem 27



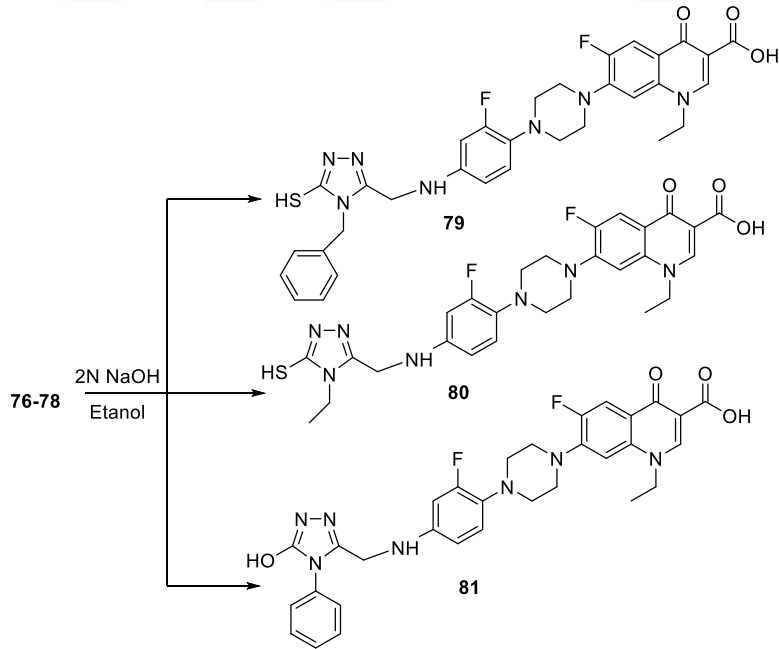
Denklem 28

Çalışmanın bu bölümünde diğer bir sınıf önemli ara ürünler olan karbotiyamidlerin (76-78) sentezi gerçekleştirilmiş, bunun için de 74 nolu hidrazidin sırasıyla benzilzotiyosyanat, etilzotiyosyanat ve fenilzotiyosyanat ile geleneksel yöntem ile ve mikrodalga ışınlandırma yoluyla reaksiyonlarına başvurulmuştur (Denklem 29).



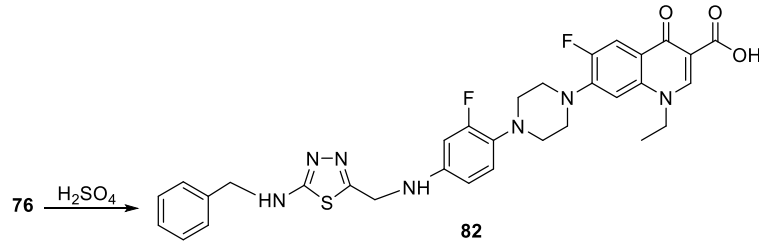
Denklem 29

Norfoksazin-florofenilen-triazol hibritlerinin sentezi amacıyla ise, 76-78 nolu karbotiyoamidler NaOH ile muamele edilmek suretiyle geleneksel ve mikrodalga ışımayla halka kapanmasına uğratılmıştır (Denklem 30).



Denklem 30

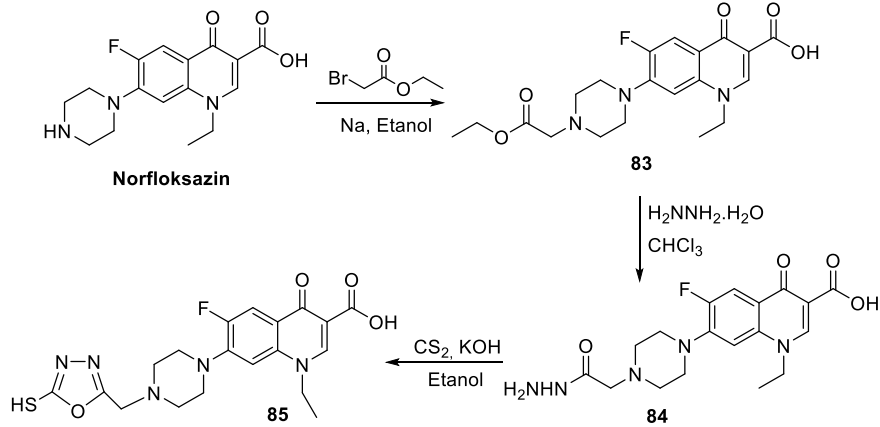
76 Nolu karbotiyoamid'in asidik muamelesi ise, bir tiyadiazol türevi olan 82 nolu bileşiğin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 31).



Denklem 31

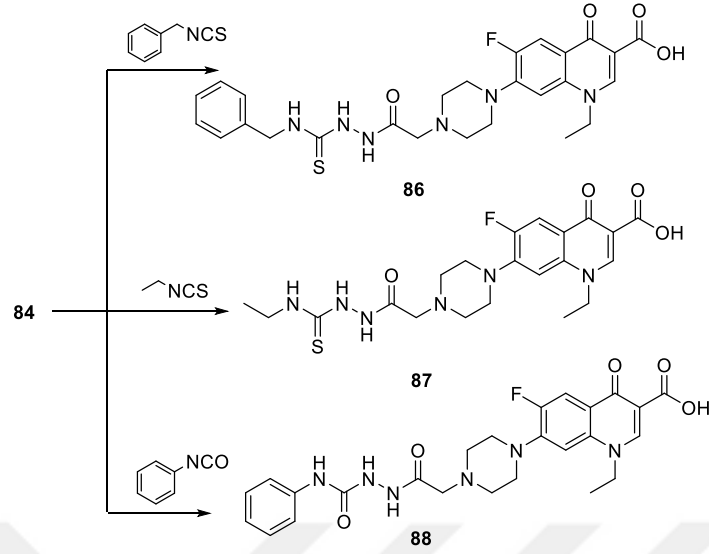
Çalışmanın bu bölümünde, norfloksazin molekülünün florofenilen grubu olmaksızın hibridizasyona uğratılması planlanmış, bu amaçla da norfloksazin öncelikle etil bromoasetat ile etkileştirilerek ester (83), ardından hidrazide dönüştürülmüştür (Denklem 32). Bunun da karbon disülfür ile kondenzasyonu, bir oksadiazol-norfloksazin hibridi olan 1-etil-6-floro-7-{4-[(5-merkпто-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]piperazin-1-il}-4-oksso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asid (85) oluşumuna yol açmıştır (Denklem 32).

83 Nolu bileşik kaynak 113'de farklı bir yöntem ile elde edilmiştir. Bizim daha önceki çalışmalarımızda uyguladığımız ve metalik sodyum varlığında etanol içinde kaynatmayı içeren yöntem ise, çok daha yüksek bir verim ile (% 98) **83** nolu bileşiğin oluşumuna yol açmıştır.

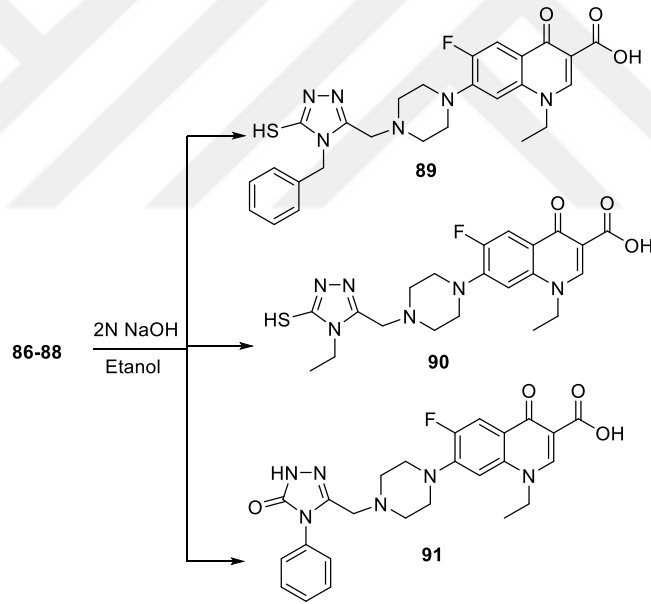


Denklem 32

89-91 Nolu norfloksazin-triazol hibritlerinin sentezi amacıyla, 84 nolu hidrazid öncelikle karşılık gelen karbotiyoamidlere ardından da bazik ortamda geleneksel ve mikrodalga ışıma yöntemleri kullanılarak halka kapanması ile triazollere dönüştürülmüştür (Denklem 33, Denklem 34).



Denklem 33

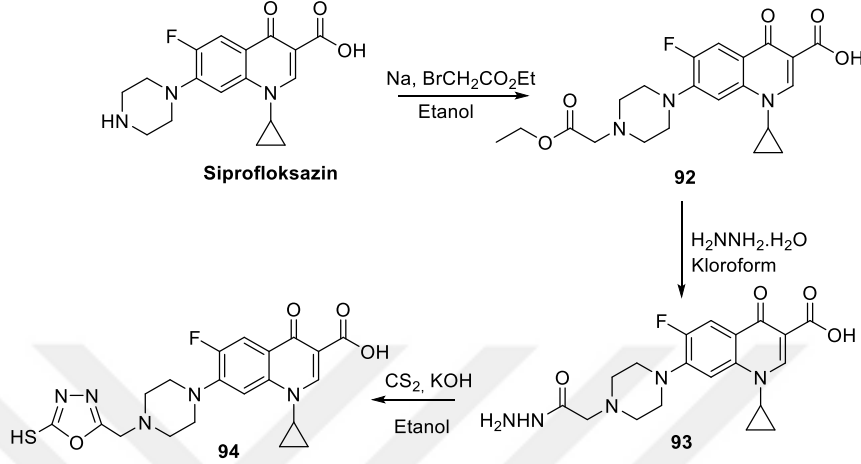


Denklem 34

1.2.2. Siprofloksazinden Başlanarak Yapılan Sentezler

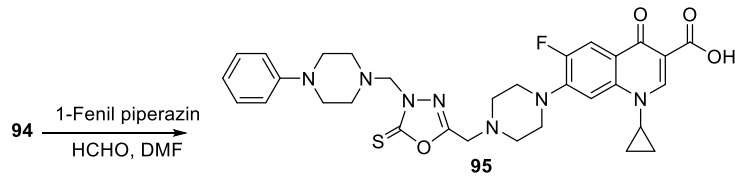
Çalışmanın bu bölümünde, norfloksazin yerine, florokinolon sınıfı bir diğer antibiyotik olan siprofloksazin kullanılması ile yeni hibrit bileşik sentezi hedeflenmiştir. Bu amaçla da ilk olarak siprofloksazin, susuz etanol içerisinde metalik sodyum varlığında

etil bromoasetat ile muamele edilmiştir. 94 nolu siprofloksazin-oksadiazol hibridinin sentezi ise, karşılıklı gelen hidrazidin (93) oluşumu üzerinden gerçekleştirilmiştir (Denklem 35).



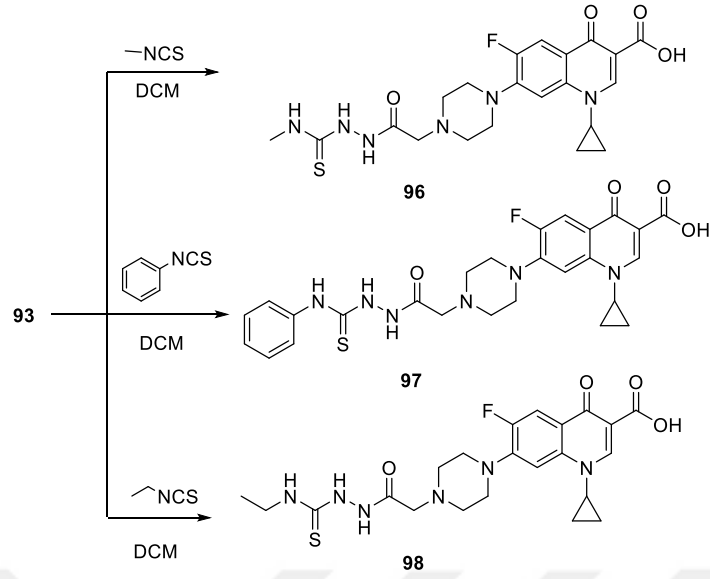
Denklem 35

94 Nolu bileşiğin fenilpiperazin ile kombinasyonunu sağlamak amacıyla, bu bileşik formaldehit varlığında ile fenilpiperazin ile oda sıcaklığında muamele edilmiştir (Denklem 36).

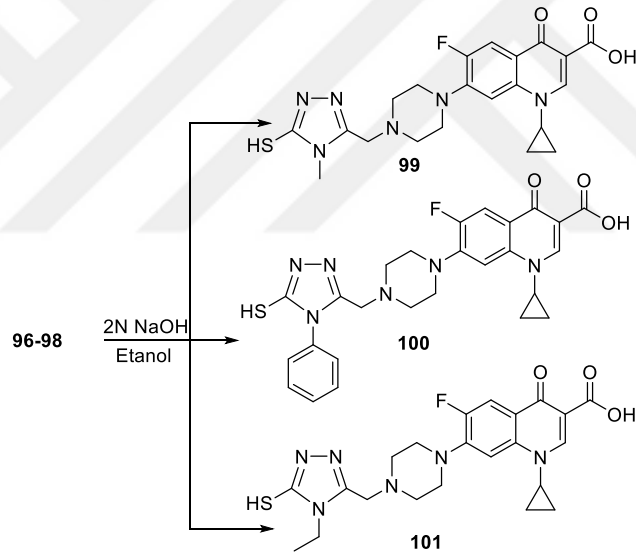


Denklem 36

99-101 nolu siprofloksazin-triazol hibritlerinin sentezi, 93 nolu hidrazidden başlanarak ve 96-98 nolu karbotiyoamidlerin oluşumu üzerinde gerçekleştirilmiştir (Denklem 37, Denklem 38).

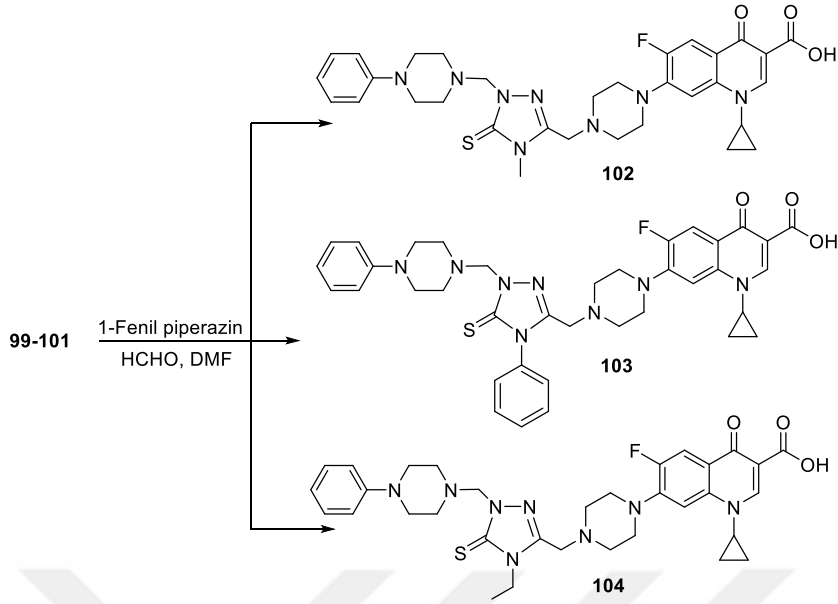


Denklem 37



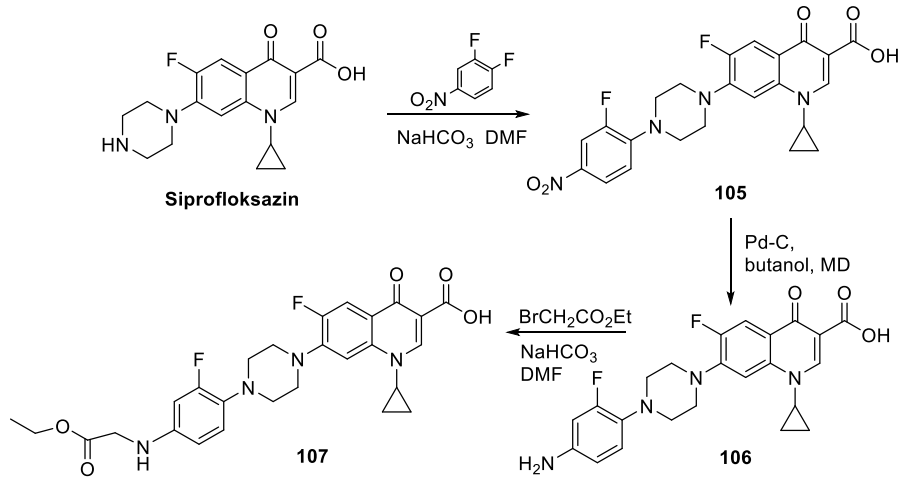
Denklem 38

102-104 nolu bileşiklerin yapılarında florokinolon ve triazol halkalarına ilaveten biyoaktiviteyi artırıcı grup olarak fenilpiperazin halkası da yer almaktadır. Bu bileşiklerin sentezi amacıyla da, 99-101 nolu triazol bileşikleri, formaldehit varlığında fenilpiperazin ile muamele edilmiştir (Denklem 39).



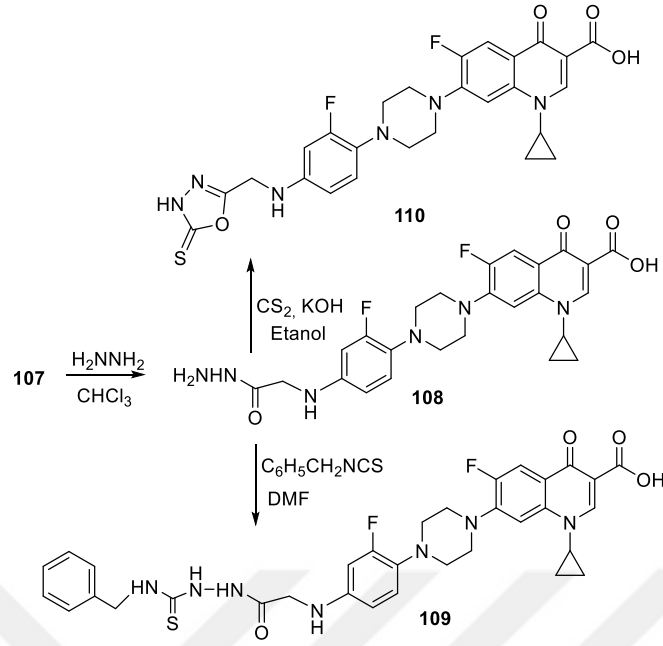
Denklem 39

Çalışmanın bu bölümünde, siprofloksazin-florofenilen-azol hibritlerinin sentezi planlanmış, bu amaçla da ilk olarak siprofloksazin 3,4-difloronitrobenzen ile etkileştirilmiş ardından nitro grubu indirgenmiştir. Elde edilen amin'in (106) sırasıyla etil bromoasetat ve hidrazin hidrat ile etkileştirilmesi ise, beklenildiği üzere hidrazid (108) oluşumuna yol açmıştır (Denklem 40).



Denklem 40

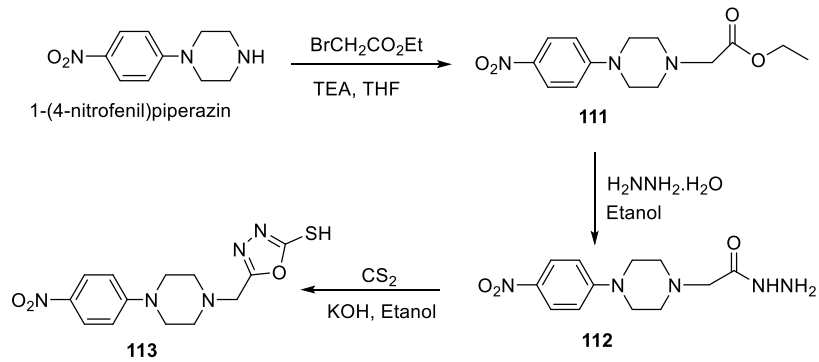
Siprofloksazin birimi içeren 1,3,4-oksadiazol bileşiğinin (110) bileşiğinin sentezi, 108 nolu amin'in karbon disülfür ile siklokondenzasyonu sonucu gerçekleştirilmiştir (Denklem 41).



Denklem 41

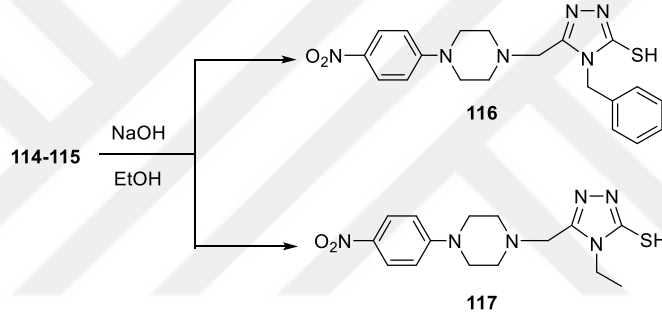
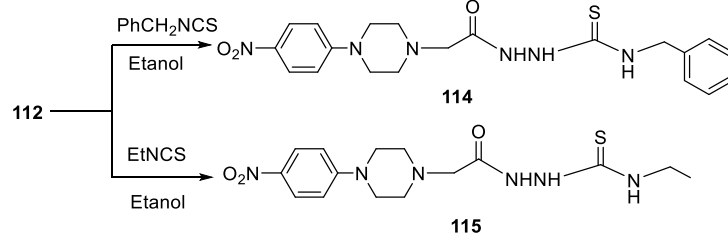
1.2.3. 1-(4-Nitrofenil)piperazinden Başlanarak Yapılan Sentezler

Çalışmanın bu bölümünde ise başlangıç bileşiği olarak 1-(4-nitrofenil)piperazin kullanılmıştır. Bu bağlamda ilk olarak nitrofenilpiperazin, oda sıcaklığında etil bromoasetat ile tetrahidrofuran içinde trietilamin varlığında muamele edilmek suretiyle **111** nolu estere dönüştürülmüştür. Bunun da hidrazin hidrat ile etkileştirilmesi, karşılık gelen hidrazidin oluşumuna yol açmıştır (Denklem 42). Piperazin iskeletinin bir diğer heterohalka olan 1,3,4-oksadiazol halkası ile entegrasyonunu sağlamak amacıyla, **112** nolu hidrazid, bazik ortamda karbondisülfür ile halka kapanmasına uğratılmıştır (Denklem 42).

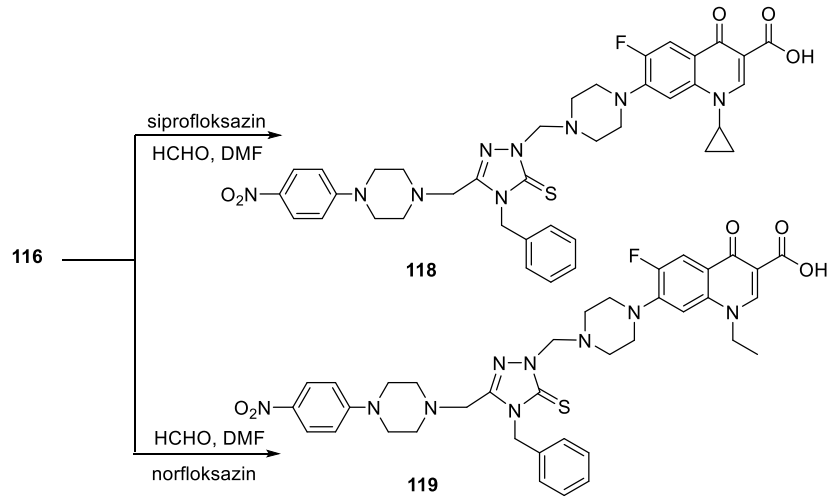


Denklem 42

114 ve 115 nolu karbotiyoamidler, 112 nolu hidrazidin sırasıyla benzilizotiyosiyanat, ve etil izotiyosiyanat ile reaksiyonları sonucu elde edilmiş, ardından, bazik ortamda halka kapanmasına uğratarak karşılık gelen triazollere (116, 117) dönüştürülmüştür (Denklem 43, Denklem 44).



Çalışmanın son bölümünde, 116 nolu triazol bileşiğinin N-1 pozisyonunda aminoalkilasyonu amacıyla bu bileşik, formaldehit varlığında sırasıyla sirpfloksazin ve norfloksazin ile oda sıcaklığında muamele edilmiş ve sırasıyla 118 ve 119 nolu bileşikler elde edilmiştir (Denklem 45).



Denklem 45

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE BULGULAR

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

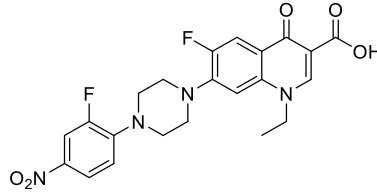
Gerçekleştirilen tüm deneysel çalışmalar KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklere ait antimikrobiale özelliklerinin incelenmesi ise Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Biyoloji Bölümü'nde, Prof. Dr. Şengül Alpay Karaoğlu, Doç. Dr. Serdar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

2.1. Norfloksazin'den Başlanarak Yapılan Sentezler

2.1.1. 1-Etil-6-floro-7-(4-(2-floro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik Asit (62)

Yöntem 1: Norfloksazin (10 mmol), NaHCO₃ (30 mmol) ve 3,4-difloronitrobenzen (50 mmol)'den oluşan karışımının asetonitrildeki çözeltisi geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Karışımın suya dökülmesi ile çöken sarı katı süzüldü ve dimetil sulfoksit ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 314 °C, Verim: % 86.

Yöntem 2: Norfloksazin (10 mmol), NaHCO₃ (30 mmol) ve 3,4-difloronitrobenzen (50 mmol) karışımının asetonitrildeki çözeltisi kapalı sistemde basınç kontrollü 100 °C de 200 W mikrodalga enerji ile 4 dakika ışılandırıldı. Nihai karışımın su üzerine dökülmesi ile çöken sarı katı süzüldü ve dimetil sulfoksit ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 314 °C, Verim: % 90.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3051 (ar-H), 2986 (alifatik CH), 1729 (C=O), 1615 (C=O), 1474 ve 1336 (NO_2), 1238 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.43 (t, 3H, CH_3 , $J=6.0$ Hz), 3.56 (s, 8H, 4 CH_2), 4.61 (q, 2H, N- CH_2 , $J=6.0$ Hz), 7.26 (bs, 2H, ar-H), 7.93-8.10 (m, 3H, ar-H), 8.97 (s, 1H, kinolon =CH).

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

EI MS m/z (%): 481.42 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 10), 460.39 ($[\text{M}+2]^+$, 30), 459.45 ($[\text{M}+1]^+$, 100) 441.43 (20), 213.17 (31), 153.85 (53), 148.97 (56), 118.93 (81), 105.98 (84).

Elementel Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ için

Hesaplanan (%) : C, 57.64; H, 4.40; N, 12.22.

Bulunan (%) : C, 57.79; H, 4.42; N, 12.03.

2.1.2. 7-[4-(4-Amino-2-florofenil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asit (63)

Yöntem 1: 62 Bileşiği (2.1 mmol)'nin 1-butanoldeki çözeltisi yağ banyosunda 80 °C sıcaklığa kadar ısıtılarak çözüldü. Pd/C (0.05 g) ilave edilip sıcaklık 120 °C 'ye çıkarıldı ve 15 dakika boyunca hidrazin hidrat (11.4 mmol) damla damla ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 20 saat kaynatıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlendi). Sıcak karışım selit üzerinden süzülde. Ele geçen turuncu katı, sıcak DMF ile yıkandı. Su ilavesi ile elde edilen turuncu çökelek N,N-dimetilformamid/su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 257 °C.

Yöntem 2: 62 Bileşiği (2.1 mmol)'nin 1-butanoldeki çözeltisine Pd/C (0.05 g) ve hidrazinhidrat (11.4 mmol) ilave edilip mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde basınç kontrollü olarak mikrodalga ışına uygulandı. Karışım sıcak halde selit üzerinden süzülde ve selit üzerinde kalan turuncu katı sıcak DMF ile yıkandı. Su ilavesi ile elde edilen

turuncu çökelek N,N-dimetilformamid/su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 257 °C.

Tablo 1. 63 bileşiğinin 2. Yöntem farklı sıcaklık ve güçte mikrodalgaya maruz kalması sonucu elde edilen % verimler

Süre (dak.)	Sıcaklık	Güç (Watt)	Verim (%)
20	150 °C	100	30
20	150 °C	150	32
20	150 °C	200	38
20	150 °C	250	33
20	150 °C	300	8
20	150 °C	200	38
30	150 °C	200	39
40	150 °C	200	42
50	150 °C	200	50
60	150 °C	200	48

Yöntem 3: 62 Bileşiği (21 mmol) ve alümina (5 g) bir havanda iyice ezilerek homojenize edildi ve üzerine hidrazin hidrat (30 mmol) ve FeCl₃ (49 mmol) ilave edilip iyice karıştırıldı. Kapalı sistem basınç kontrollü monomod mikrodalga cihazında ve ayrıca ev tipi mikrodalga fırında ışınladı. Alümina aseton ile yıkandı ve aseton fazı düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Elde edilen turuncu çökelek N,N-dimetilformamid:su (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 257 °C.

Tablo 2. 63 bileşiğinin 3. yöntem farklı sıcaklık ve güçte mikrodalgaya maruz kalması sonucu elde edilen % verimler.

Cihaz	Süre (dak.)	Sıcaklık (°C)	Güç (Watt)	Verim (%)
Monomod-CEM	15	120	30	15
Ev tipi	15	-	300	20

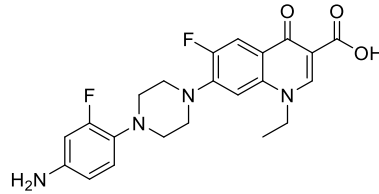
Yöntem 4: 62 Bileşiği (2.1 mmol)'nin bütanoldeki çözeltisine hidrazin hidrat (3.1 mmol) ve FeCl₃ (4.9 mmol) ilave edilip iyice karıştırıldıktan sonra kapalı sistem basınç kontrollü monomod mikrodalga sentez cihazında ışınlandırıldı. Ele geçen katı süzüldü ve

aseton ile yıkandı. Elde edilen turuncu çökelek N,N-dimetilformamid/Su (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 257 °C.

Tablo 3. 63 bileşiğinin 4. Yöntem farklı sıcaklık ve güçte mikrodalgaya maruz kalması sonucu elde edilen % verimler

Süre (dak.)	Sıcaklık (°C)	Güç (Watt)	Verim (%)
5	160	100	60
5	160	150	63
5	160	200	68
5	160	250	70
5	160	300	50
5	160	250	70
10	160	250	73
15	160	250	82
20	160	250	85
25	160	250	86
30	160	250	88
35	160	250	90
40	160	250	80

Yöntem 5: 62 Bileşiği (2.1 mmol)'nin bütanoldeki çözeltisine FeCl₃ (4.9 mmol) ilave edilip yağ banyosunda geri soğutucu altında ısıtıldı. Hidrazin hidrat (3 mmol) damla damla ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 20 saat kaynatıldı. Oluşan katı süzüldü ve aseton ile yıkandı. Elde edilen turuncu çökelek N,N-dimetilformamid/Su (1/1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 257 °C, Verim: % 76



IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3434-3332 (NH₂ + OH), 3051 (aromatik-CH), 2967 (alifatik-CH), 1698, 1627 (C=O), 1255 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.43 (t, 3H, CH_3 , $J= 8.0$ Hz), 3.04 (s, 4H, 2 CH_2), 3.43 (s, 4H, 2 CH_2), 4.59 (q, 2H, CH_2 , $J=8.0$ Hz), 5.03 (s, 2H, NH_2), 6.32-6.40 (m, 2H, ar-H), 6.85 (t, 1H ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.22 (d, 1H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.90 (d, 1H, ar-H, $J=12.0$ Hz), 8.94 (s, 1H, kinolon =CH), 15.30 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 14.33 (CH_3), 49.05 (CH_2), 49.80 (CH_2), 49.84 (CH_2) 51.00 (2 CH_2), arC: [101.70 ve 101.93 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 105.94 ve 105.99 (d, CH, $J= 4.0$ Hz), 107.05 (C), 109.57 (CH), 110.99 ve 111.22 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 119.26 ve 119.34 (d, C, $J= 8.0$ Hz), 120.87 ve 120.91 (d, CH, $J= 4.0$ Hz), 128.62 ve 128.72 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 137.15 (C), 145.45 ve 145.55 (d, C $J= 10.0$ Hz), 145.66 ve 145.77 (d, C, $J= 11.0$ Hz), 148.41 (CH), 151.65 ve 154.13 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz) 155.16 ve 157.57 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 241.0$ Hz)], 166.09 (C=O), 176.10 ve 176.12 (d, C=O, $J= 2.0$ Hz).

EI MS m/z (%): 430.00 ($[\text{M}+2]^+$, 25), 428.99 ($[\text{M}]^+$, 100), 244.94 (43), 221.99 (35).

Elementel Analiz: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ için

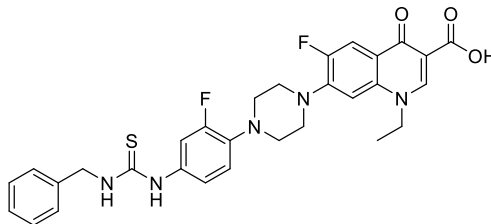
Hesaplanan (%): C, 61.68; H, 5.18; N, 13.08.

Bulunan (%): C, 61.66; H, 5.42; N, 13.35.

2.1.3. 7-[4-(4-[(Benzilamino)karbonotioil]amino)-2-florofenil]piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asit (64)

Yöntem 1: 63 Nolu bileşiğin (1.3 mmol) mutlak etanoldeki çözeltisine benzilzotiyosiyanat (2.6 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 40 saat kaynatıldı. Karışımın soğutulması ile çöken beyaz katı süzüldü ve etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 198-200°C, Verim: % 84.

Yöntem 2: 63 Nolu bileşiğin (1.3 mmol) mutlak etanoldeki çözeltisine benzilzotiyosiyanat (2.6 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında geri soğutucu altında 78 °C 200 W enerji ile 60 dakika ışınlandırıldı. Karışımın soğutulması ile çöken beyaz katı süzüldü ve etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 198-200°C, Verim: % 95.



IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3248 (NH + OH), 3186 (NH), 3045 (ar-CH), 2949 (alifatik-CH), 1731 ve 1615 (C=O), 1245 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.46 (t, 3H, CH_3 , $J= 8.0$ Hz), 3.22 (d, 4H, 2CH_2 , $J= 4.0$ Hz), 3.50 (d, 4H, 2CH_2 , $J= 4.0$ Hz), 4.61 (q, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 4.75 (d, 1H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 7.06-7.13 (m, 2H, ar-H), 7.27-7.47 (m, 7H, ar-H), 7.95 (d, 1H, ar-H, $J= 12.0$ Hz), 8.07 (s, 1H, NH), 8.93 (s, 1H, kinolon =CH), 9.47 (s, 1H, NH), 15.23 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 14.38 (CH_3), 47.15 (CH_2), 49.05 (CH_2), 49.57 (CH_2), 49.62 (CH_2), 50.09 (2CH_2), arC: [106.13 (CH), 107.08 (C), 111.02 ve 111.24 (d, CH, $J=22.0$ Hz), 119.22 ve 119.40 (d, CH, $J= 18.0$ Hz), 119.48 (C), 120.19 (CH), 126.84 (CH), 126.94 (CH), 127.29 (2CH), 127.39 (2CH), 134.24 (C), 135.98 ve 136.07 (d, C, $J= 9.0$ Hz), 137.12 (C), 138.92 (C), 145.32 ve 145.42 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 148.46 (CH), 151.66 ve 154.14 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz), 153.04 ve 155.46 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 242.0$ Hz)], 166.06 (C=O), 176.12 (C=O), 180.73 (C=S).

LC MS m/z (%): 609.81 (100), 578.20 ($[\text{M}+1]^+$, 55), 517.17 (75), 101.00 (70).

Elementel Analiz : $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ için

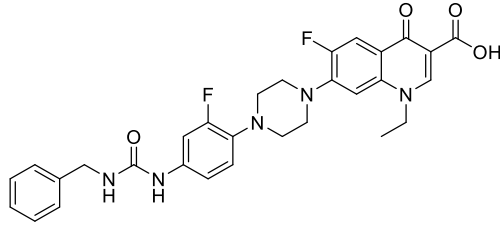
Hesaplanan (%) : C, 62.38; H, 5.06; N, 12.12.

Bulunan (%) : C, 62.06; H, 5.25; N, 12.53.

2.1.4. 7-[4-(4-[(Benzilamino)karbonil]amino)-2-florofenil]piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asit (65)

Yöntem 1: 63 Nolu bileşiğin (1.3 mmol) mutlak alkoldeki çözeltisine benzilizosiyanat (2.6 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 48 saat kaynatıldı. Karışımın soğutulması ile çöken sarı renkli katı süzüldü ve etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 319-320 °C, Verim: % 82

Yöntem 2: 63 Nolu bileşiğin (1.3 mmol) mutlak alkoldeki çözeltisine benzilizosiyanat (2.6 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında geri soğutucu altında açık sistemde 78 °C 200 W enerji ile 60 dakika ışınlandırıldı. Karışımın soğutulması ile çöken sarı renkli katı süzüldü ve etil asetat ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 319-320 °C, Verim: % 95.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3325 (NH + OH), 3292 (NH), 3047 (ar-CH), 2956 (alifatik-CH), 1730 (C=O), 1616 (C=O), 1245 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.40 (t, 3H, CH_3 , $J = 6.0$ Hz), 3.11 (s, 4H, 2 CH_2), 3.55 (s, 4H, 2 CH_2), 4.22 (d, 2H, CH_2 , $J = 4.0$ Hz), 4.60 (q, 2H, CH_2 , $J = 6.0$ Hz), 6.33 (s, H, NH), 6.99 (s, 2H, ar-H), 7.24-7.29 (m, 6H, ar-H), 7.44 (d, H, kinolin-CH, $J = 15.2$ Hz), 7.87 (d, H, kinolin-CH, $J = 13.4$ Hz), 8.63 (s, H, NH) 8.93 (s, H, kinolon =CH) .

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 14.36 (CH_3), 42.70 (CH_2), 49.05 (CH_2), 49.68 (2 CH_2), 50.39 (2 CH_2), arC: [105.95 ve 106.09 (d, CH, $J = 14.0$ Hz), 106.20 (CH), 107.08 (C), 111.03 ve 111.26 (d, C, $J = 23.0$ Hz), 113.53 (CH), 119.37 ve 119.45 (d, C, $J = 8.0$ Hz), 119.69 ve 119.73 (d, CH, $J = 4.0$ Hz), 126.68 (CH), 127.07 (2CH), 128.26 (2CH), 133.09 ve 133.19 (d, C, $J = 9.0$ Hz), 136.22 ve 136.33 (d, C, $J = 11.0$ Hz), 137.15 (C), 140.26 (C), 145.38 ve 145.48 (d, C, $J = 10.0$ Hz), 148.49 (CH), 151.67 ve 154.15 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz), 153.75 ve 156.16 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 241.0$ Hz)], 155.11 (C=O), 166.08 (C=O), 176.12 (C=O).

LC MS m/z (%): 561.16 ($[\text{M}]^+$, 62), 517.20 (61), 497.04 (75), 492.28 (85), 473.24 (100).

Elementel Analiz : $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ için

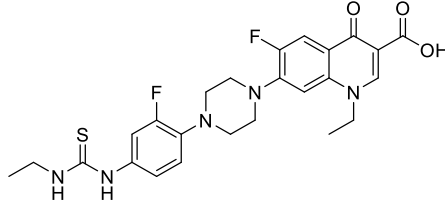
Hesaplanan (%) : C, 64.16; H, 5.21; N, 12.47.

Bulunan (%) : C, 64.26; H, 5.25; N, 12.53.

2.1.5. 1-Etil-7-[4-(4-[(etilamino)karbonotioil]amino)-2-florofenil]piperazin-1-il]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asit (66)

Yöntem 1: 63 Nolu bileşiğin (1.3 mmol) mutlak alkoldeki çözeltisine etilizotiyosyanat (2.6 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 65 saat kaynatıldı. Karışımın soğutulması ile çöken turuncu-sarı renkli katı süzüldü ve dimetil sulfoksit ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 241-242°C, Verim: % 91

Yöntem 2: 63 Nolu bileşiğin (1.3 mmol) mutlak alkoldeki çözeltisine etil izotiyosyanat (2.6 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında geri soğutucu altında açık sistemde 78 °C 200 W enerji ile 50 dakika ışınılandırıldı. Karışımın soğutulması ile çöken turuncu-sarı renkli katı süzüldü ve dimetil sulfoksit ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 241-242°C, Verim: % 98



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3352 (NH + OH), 3149 (NH), 2985 (alifatik-CH), 1713 (C=O), 1626 (C=O), 1263 (C=S), 1248 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.09 (t, 3H, CH_3 , $J= 7.0$ Hz), 1.42 (s, 3H, CH_3), 3.19 (s, 4H, 2CH_2), 3.36 (s, 2H, $\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$) 3.45 (s, 4H, 2CH_2), 4.61 (s, 2H, CH_2), 7.04 (s, 2H, alifatik-CH), 7.32-7.38 (m, 2H, ar-H+ NH), 7.75 (s, 1H, ar-H), 7.92 (d, 1H, ar-H, $J= 14.0$ Hz), 8.95 (s, 1H, kinolon =CH), 9.41 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 14.14 (CH_3), 14.38 (CH_3), 38.65- 40.10 (DMSO- $d_6 + \text{CH}_2$), 49.05 (CH_2), 50.09 (CH_2), arC: [106.09 (CH), 107.07 (C), 111.00 ve 111.22 (d, CH, $J= 22.0$ Hz), 119.17 (CH), 119.38 ve 119.45 (d, C, $J= 7.0$ Hz), 134.38 (C), 135.78 ve 136.67 (d, C, $J= 9.0$ Hz), 137.10 (C), 145.31 ve 145.41 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 148.43 (CH), 151.64 ve 154.12 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 248.1$ Hz), 153.05 ve 155.47 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 242.0$ Hz)], 166.07 (C=O), 176.09 (C=O), 179.97 (C=S).

EI MS m/z (%): 538.10 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 30), 516.12 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 389.16 (46), 102.10 (57).

Elementel Analiz : $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ için

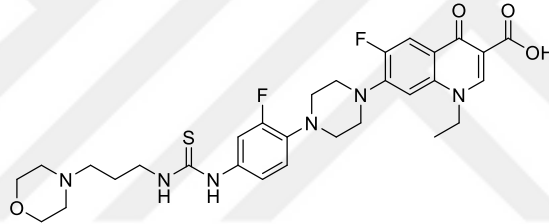
Hesaplanan (%) : C, 58.24; H, 5.28; N, 13.58.

Bulunan (%) : C, 58.52; H, 5.21; N, 13.79.

2.1.6. 1-Etil-6-floro-7-{{4-[2-floro-4-{{(3-morfolin-4-ilpropil)amino}karbonotioil} amino}fenil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (67)

Yöntem 1: 63 Nolu bileşiğin (1.3 mmol) mutlak alkoldeki çözeltisine 3-(morfolin-4-ilpropil)izotiyosiyanat (2.6 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 80 saat kaynatıldı. Karışımın soğutulması ile çöken sarı renkli katı süzüldü ve dimetil sulfoksit ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 216-217°C, Verim: % 70

Yöntem 2: 63 Nolu bileşiğin (1.3 mmol) mutlak alkoldeki çözeltisine 3-(morfolin-4-ilpropil) izotiyosiyanat (2.6 mmol) ilave edildi ve karışım karışım monomod mikrodalga sentez cihazında geri soğutucu altında açık sistemde 78 °C, 200 W enerji ile 50 dakika ışınlandırıldı. Karışımın soğutulması ile çöken sarı renkli katı süzüldü ve dimetil sulfoksit ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 216-217°C, Verim: % 90



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3342 (NH), 3169 (NH), 3048 (ar-CH), 2936 (alifatik-CH), 1727 (C=O), 1614 (C=O), 1246 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.43 (t, 3H, CH_3 $J = 8.0$ Hz), 1.72 (bs, 2H, CH_2), 2.33 (bs, 4H, 2 CH_2), 3.21 (s, 2H, CH_2), 3.34 (s, 2H, CH_2), 3.49-3.52 (m, 12H, 6 CH_2), 4.62(q, 2H, CH_2 $J = 8.0$ Hz), 7.07-7.11 (m, 1H, ar-H), 7.27 (s, 1H, CH), 7.36 (d, 1H, ar-H $J = 12.0$ Hz), 7.80 (bs, 1H, NH), 7.96 (d, 1H, ar-H, $J = 16.0$ Hz), 8.04-8.09 (m, 1H, ar-H), 8.98 (s, 1H, kinolon =CH) 9.53 (bs, 1H, NH), 15.36 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 14.38 (CH_3), 24.92 (CH_2), 42.43 (CH_2), 48.87 (CH_2), 49.05 (CH_2), 49.57 (CH_2), 49.61 (CH_2), 50.08 (CH_2), 53.08 (2 CH_2), 55.78 (CH_2), 65.81 (2 CH_2) arC: [106.09 (CH), 107.06(C), 111.00 ve 111.23 (d, CH, $J = 23.0$ Hz), 118.09 (CH), 119.28 ve 119.38 (d, CH, $J = 10.0$ Hz), 119.46 (C), 121.24 (CH), 135.85 ve 135.93 (d, C $J = 8.0$ Hz), 137.10 (C), 139.63 ve 139.71 (d, C, $J = 8.0$ Hz), 145.32 ve 145.42 (d, C $J = 10.0$ Hz), 148.46 (CH), 151.54 ve 154.02 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz), 153.09 ve 155.52 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 243.0$ Hz)], 166.06 (C=O), 176.08 (C=O) 180.13 (C=S).

LC MS m/z (%): 617.24 ($[M+3]^+$, 10), 616.24 ($[M+2]^+$, 36), 615.24 ($[M+1]^+$, 100).

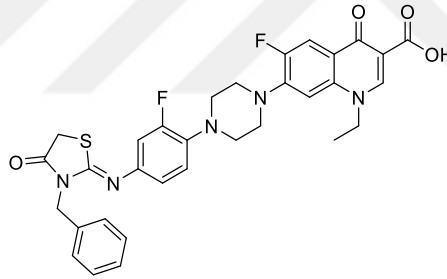
Elementel Analiz : $C_{30}H_{36}F_2N_6O_4S$ için

Hesaplanan (%) : C, 58.62; H, 5.90; N, 13.67.

Bulunan (%) : C, 58.52; H, 5.71; N, 13.79.

2.1.7. 7-[4-(4-{[3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]amino}-2-florofenil) piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (68)

64 Bileşiği'nin (10 mmol) glasiyal asetik asit içindeki çözeltisine kuru sodyum asetat (30 mmol) ilave edilip 5 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Etil bromoasetat (10 mmol) ilave edilip reaksiyon karışımı monomod mikrodalga sentez cihazında geri soğutucu altında açık sistemde 150 °C 200 watt da 1saat 15 dakika ışınlandırıldı. Kahverengi reaksiyon karışımı su üzerine döküldü. Çöken beyaz katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 159-160 °C Verim: % 75



FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3060 (ar-H), 2942 (alifatik-CH), 1720 (C=O), 1624 (C=O), 1612 (C=O), 1247 (C-O).

1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.45 (t, 3H, CH_3 , $J= 8.0$ Hz), 3.21 (s, 4H, $2CH_2$), 3.47 (s, 4H, $2CH_2$), 4.13 (s, 2H, CH_2), 4.62 (q, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 4.91 (s, 2H, CH_2), 6.72-6.81 (m, 2H, ar-H), 7.12 (t, 1H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.26-7.37 (m, 6H, ar-H), 7.96 (d, 1H, ar-H, $J= 12.0$ Hz), 8.97 (s, 1H, kinolon =CH), 15.40 (bs, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 14.37 (CH_3), 32.54 (CH_2), 45.37 (CH_2), 49.05 (CH_2), 49.58 ($2CH_2$), 50.12 ($2CH_2$), arC: [106.13 (CH), 107.09 (C), 109.23 ve 109.45 (d, CH, $J= 22.0$ Hz), 111.06 ve 111.28 (d, CH, $J= 22.0$ Hz), 116.99 (CH), 119.41 (C), 120.02 (CH), 127.42 (CH), 128.10 ($2CH$), 128.97 ($2CH$), 135.91 (C), 136.00 ve 136.08 (d, C, $J= 8.0$ Hz), 137.16 (C), 142.87 ve 142.96 (d, C, $J= 9.0$ Hz), 145.38 ve 145.48 (d, C, $J= 10.0$ Hz),

148.52 (CH), 151.68 ve 154.16 (d, C-F, $J_{C-F} = 248.0$ Hz) 153.82 ve 156.26 (d, C-F, $J_{C-F} = 244.0$ Hz)], 155.55 (C=N), 166.07 (C=O), 171.91 (C=O), 176.14 (C=O).

LC MS m/z (%): 640.12 ($[M+Na]^+$, 19), 618.14 ($[M+1]^+$, 100), 389.17 (35), 212.08 (10).

Elementel Analiz : C₃₂H₂₉F₂N₅O₄S için

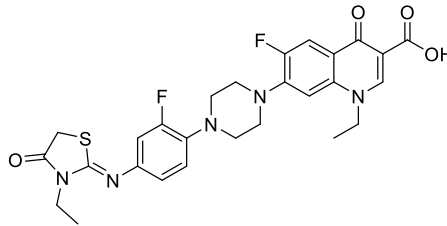
Hesaplanan (%) : C, 62.23; H, 4.73; N, 11.34.

Bulunan (%) : C, 62.21; H, 4.74; N, 11.37.

2.1.8. 7-[4-(4-{[3-Etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]amino}-2-florofenil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (69)

Yöntem 1: 66 Nolu ara ürünün (10 mmol) glasiyal asetik asitteki çözeltisine kuru sodyum asetat (30 mmol) ilave edilip 15 dakika geri soğutucu altında kaynatıldı. Ardından etil bromoasetat (15 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 60 saat daha kaynatıldı. Bu sürenin sonunda karışımın su üzerine dökülmesi ile çöken sarı katı süzülerek alındı ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 260-261°C Verim: % 77

Yöntem 2: 66 Nolu ara ürünün (1 mmol) glasiyal asetik asitteki çözeltisine kuru sodyum asetat (3 mmol) ilave edilip 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından etil bromoasetat (15 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde basınç kontrollü 160 °C de 200 watt enerji ile 1 saat ışınlandırıldı. Karışımın su üzerine dökülmesi ile çöken katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 260-261°C Verim: % 95



FT IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3053 (ar-CH), 2981 (alifatik-CH), 1728 (C=O), 1625 (C=O), 1249 (C-O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm: 1.17 (t, 3H, CH₃, $J = 8.0$ Hz), 1.42 (t, 3H, CH₃, $J = 8.0$ Hz), 3.20 (s, 4H, 2CH₂), 3.46 (s, 4H, 2CH₂), 3.75 (q, 2H, CH₂, $J = 8.0$ Hz), 4.04 (s, 2H,

CH₂), 4.60 (q, 2H, CH₂, *J*= 8.0 Hz), 6.75-6.84 (m, 1H, ar-H), 7.10-7.29 (m, 3H, ar-H), 7.96 (d, 1H, ar-H, *J*= 12.0 Hz), 8.98 (s, 1H, kinolon =CH), 15.38 (COOH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.23 (CH₃), 14.38 (CH₃), 32.55 (CH₂), 37.39 (CH₂), 49.05 (CH₂), 49.59 (CH₂), 49.63 (CH₂), 50.13 (2CH₂), arC: [106.12 (CH), 107.08 (C), 109.28 ve 109.49 (d, CH *J*= 21.0 Hz), 111.04 ve 111.27 (d, CH, *J*= 23.0 Hz), 117.06 (CH), 119.39 ve 119.47 (d, C, *J*= 8.0 Hz), 119.95 (CH), 135.81 ve 135.89 (d, C, *J*= 8.0 Hz), 137.15(C), 143.21 ve 143.30 (d, C, *J*= 9.0 Hz), 145.33 ve 145.43 (d, C, *J*= 10.0 Hz), 148.49 (CH), 151.66 ve 154.14 (d, C-F, *J*_{C-F} = 248.0 Hz), 153.82 ve 156.26 (d, C-F, *J*_{C-F} = 244.0 Hz)], 155.45 (C=N), 166.06 (C=O), 171.62 (C=O), 176.14 (C=O).

LC MS *m/z* (%): 578.09 ([M+Na]⁺, 20), 556.11 ([M+1]⁺, 65), 389.16 (100), 242.24 (25), 212.07 (30), 102.10 (72).

Elementel Analiz : C₂₇H₂₇F₂N₅O₄S için

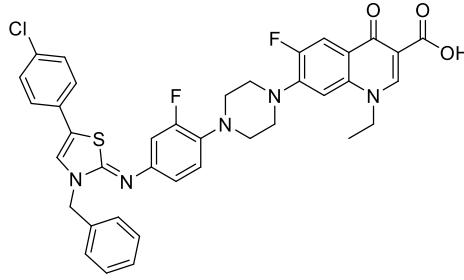
Hesaplanan (%) : C, 58.37; H, 4.90; N, 12.61.

Bulunan (%) : C, 58.35; H, 4.93; N, 12.63.

2.1.9. 7-[4-(4-[[3-Benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]amino]-2-florofenil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (70)

Yöntem 1: 64 Bileşiğinin (10 mmol) kloroformdaki çözeltisine kuru sodyum asetat (30 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 15 dakika kaynatıldı. Ardından, 4-kloro fenasil bromür (10 mmol) ilave edilip 40 saat daha kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı süzüldü ve su ile yıkandı. Elde edilen açık kahve renkli ham ürün asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 226-227°C Verim: % 93

Yöntem 2: 64 Bileşiğinin (1 mmol) glasiyal asetik asit içindeki çözeltisine kuru sodyum asetat (30 mmol) ilave edilip 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 2-bromo-1-(4-klorofenil)etanon (1 mmol) ilave edilip kapalı sistem mikrodalga sentez cihazı içinde 150 °C 200 watt enerji ile 1 saat ışınlandırıldı. Reaksiyon karışımı su üzerine döküldü ve oluşan katı süzülerek alındıktan sonra asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 226-227 °C Verim: % 95



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3098 (ar-CH), 2980 (alifatik-CH), 1713 (C=O), 1625 (C=O), 1245 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.43 (s, 3H, CH_3), 3.20 (s, 4H, 2 CH_2), 3.48 (s, 4H, 2 CH_2), 4.60 (s, 2H, CH_2), 5.04 (s, 2H, CH_2), 6.37 (s, 1H, CH), 6.77-7.48 (m, 12H, ar-H), 7.94 (d, 1H, ar-H, $J = 12.0$ Hz), 8.94 (s, 1H, kinolon =CH), 15.34 (bs, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 15.09 (CH_3), 48.43 (CH_2), 49.67 (CH_2), 50.39 (2 CH_2), 51.01 (2 CH_2), 51.71 (CH_2), 98.06 (CH), arC: [106.79 (CH), 109.68 ve 109.89 (d, CH, $J = 21.0$ Hz), 111.78 ve 112.00 (d, CH, $J = 22.0$ Hz), 117.47 (CH), 120.38 (C), 120.95 (CH), 127.14 (2CH), 127.76 (CH), 129.12 (2CH), 129.39 (2CH), 130.42 (C), 131.16 (2CH), 134.69 (2C), 135.29 (d, C, $J = 9.0$ Hz), 137.77 (C), 139.21 (C), 145.97 (C), 146.99 (C), 147.07 (C), 149.17 (CH), 152.35 ve 154.82 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 247.0$ Hz) 154.99 ve 157.44 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 245.0$ Hz)], 159.82 (C=N), 166.86 (C=O), 176.75 (C=O).

LC MS m/z (%): 712.16 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 609.78 (20), 242.27 (13), 100.99 (13).

Elementel Analiz : $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ için

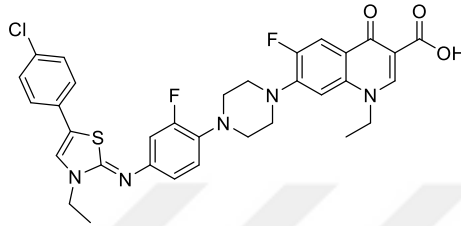
Hesaplanan (%) : C,64.08;H, 4.53; N, 9.83.

Bulunan (%) : C,64.38; H, 4.38; N, 9.62.

2.1.10. 7-[4-(4-([3-Etil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3H)-iliden]amino)-2-florofenil) piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asid (71)

Yöntem 1: 66 Nolu ara ürünün (10 mmol) kloroformdaki çözeltisine kuru sodyum asetat (30 mmol) ilave edilip geri soğutucu altında 15 dakika kaynatıldı. Ardından 4-kloro fenasil bromür (10 mmol) ilave edilip 58 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı su ile yıkandı ve asetonla kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 280-281°C Verim: % 70

Yöntem 2: 66 Nolu ara ürünün (1 mmol) glasiyal asetik asit içindeki çözeltisine kuru sodyum asetat (3 mmol) ilave edilip 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından 2-bromo-1-(4-klorofenil)etanon (1 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 150 °C 200 watt enerji ile 1 saat ışınılandırıldı. Karışımı su üzerine dökülmesi ile çöken katı süzldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 280-281°C Verim: % 90.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3044 (ar-CH), 2921 (alifatik-CH), 1731 (C=O), 1614 (C=O), 1245 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.10 (t, 3H, CH_3 , $J= 4.0$ Hz), 1.44 (t, 3H, CH_3 , $J= 8.0$ Hz), 3.20 (s, 4H, 2CH_2), 3.49 (s, 4H, 2CH_2), 3.77 (q, 2H, CH_2 , $J= 4.0$ Hz), 4.62 (q, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 6.27 (s, 1H, CH), 6.70-6.86 (m, 1H, ar-H), 7.11 (t, 1H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.28 (d, 1H, ar-H, $J= 4.0$ Hz), 7.51-7.59 (m, 4H, ar-H), 7.96 (d, 1H, ar-H, $J= 12.0$ Hz), 8.97 (s, 1H, kinolon =CH), 15.38 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 13.11 (CH_3), 14.39 (CH_3), 30.66 (CH), 38.84 (CH_2), 49.06 (CH_2), 49.65 (CH_2), 49.70 (CH_2), 50.29 (2CH_2), arC: [106.17 (CH), 107.07 (C), 109.06 ve 109.27 (d, CH, $J= 21.0$ Hz), 111.05 ve 111.28 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 116.85 (CH), 119.40 ve 119.48 (d, C, $J= 8.0$ Hz), 120.21 (CH), 128.86 (2 CH), 129.94 (C), 130.62 (2CH), 134.03 (2C), 134.41 (C), 137.16 (C), 138.35 (C), 145.39 ve 145.49 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 148.54 (CH), 151.69 ve 154.17 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz) 154.30 (C)], 156.74 (C=N), 166.10 (C=O), 176.16 (C=O).

LC MS m/z (%): 650.17 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 325.50 (25), 153.18 (17).

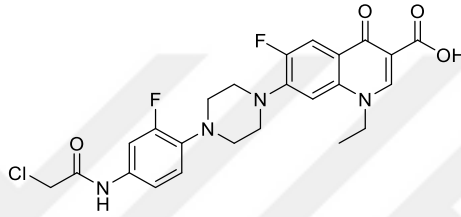
Elementel Analiz : $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ için

Hesaplanan (%) : C, 60.96; H, 4.65; N, 10.77.

Bulunan (%) : C, 60.98; H, 4.63; N, 10.78.

2.1.11. 7-(4-{4-[(Kloroasetil)amino]-2-florofenil}piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (72)

63 Nolu aminin (10 mmol)'nin tetrahidrofurandaki çözeltisi trietilamin (30 mmol) varlığında 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma kloroasetilklorür (15 mmol) ilave edilip 30 dakika buz banyosunda; 3 saatte oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu sürenin sonunda, ortamda bulunan katı süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen beyaz renkli katı asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 208-209°C Verim: % 95



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3244 (NH), 3049 (ar-CH), 2979 (alifatik-CH), 1727 (C=O), 1657 (C=O), 1615 (C=O), 1246 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.43 (t, 3H, CH_3 , $J = 8.0$ Hz), 3.18 (s, 4H, 2CH_2), 3.47 (s, 4H, 2CH_2), 4.28 (s, 2H, CH_2), 4.61 (q, 2H, CH_2 , $J = 8.0$ Hz), 6.41-7.60 (m, 4H, ar-H), 7.92 (dd, 1H, ar-H, $J = 12.0$ Hz), 8.96 (s, 1H, kinolon =CH), 10.21 (bs, 1H, NH), 15.37 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 14.85 (CH_3), 45.38 (CH_2), 43.90 (CH_2), 49.57 (2CH_2), 50.11 (CH_2), 50.61 (2CH_2), arC: [106.62 (CH), 106.66 (C), 107.57 (CH), 111.53 ve 111.76 (d, CH, $J = 23.0$ Hz), 115.94 (CH), 119.89 (C), 120.08 (CH), 134.24 ve 134.34 (d, C, $J = 10.0$ Hz), 135.91 (C), 137.66 (C), 145.84 ve 145.94 (d, C, $J = 10.0$ Hz), 148.98 (CH), 152.17 ve 154.65 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz) 153.19 ve 156.11 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 242.0$ Hz)], 165.01 (C=O), 166.58 (C=O), 176.65 (C=O).

LC MS m/z (%): 507.13 ($[\text{M}+3]^+$, 36), 506.13 ($[\text{M}+2]^+$, 27), 505.13 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 102.12 (75).

Elementel Analiz : $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}_4$ için

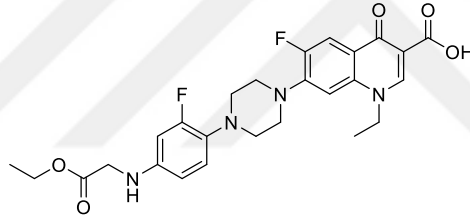
Hesaplanan (%) : C, 57.09; H, 4.59; N, 11.10.

Bulunan (%) : C, 57.08; H, 4.58; N, 11.09.

2.1.12. 7-(4-{4-[(2-Etoksi-2-oksoetil)amino]-2-florofenil}piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asid (73)

Yöntem 1: 63 Bileşiği (10 mmol)'nin DMF'deki çözeltisi, sodyum bikarbonat (10 mmol) varlığında 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından etil bromoasetat (15 mmol) ilave edilip 24 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışımına su ilave edilmesi ile çöken sarı renkli katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 178-180°C Verim: % 90

Yöntem 2: 63 Bileşiği (1 mmol) tetrahidrofurandaki çözeltisi trietilamin (3 mmol) varlığında 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından etil bromoasetat (1.5 mmol) ilave edilip monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 110 °C'de 200 watt enerji ile 1 saat ışınlandırıldı. Ortamda bulunan katı süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen sarı renkli katı asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 178-180°C Verim: % 82



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3387 (NH), 3049 (ar-CH), 2978 (alifatik-CH), 1715 (C=O), 1618 (C=O), 1250, 1215 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.20 (t, 3H, CH_3 , $J= 8.0$ Hz), 1.43 (t, 3H, CH_3 , $J= 8.0$ Hz), 3.06 (s, 4H, 2CH_2), 3.43 (s, 4H, 2CH_2), 3.87 (d, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 4.12 (q, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 4.61 (q, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 6.00 (t, 1H, NH, $J= 8.0$ Hz), 6.32-6.34 (m, 1H, ar-H), 6.61- 6.45 (m, 1H, ar-H), 6.93 (t, 1H ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.25 (d, 1H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.94 (d, 1H, ar-H, $J= 12.0$ Hz), 8.97 (s, 1H, kinolon =CH), 15.36 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 14.59 (CH_3), 14.84 (CH_3), 45.38 (CH_2), 49.56 (CH_2), 50.33 (2CH_2), 51.41 (2CH_2), 60.75 (O- CH_2), arC: [100.84 ve 101.09 (d, CH, $J= 25.0$ Hz), 106.84 (CH), 107.58 (C), 108.24 (CH), 111.54 ve 111.77 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 119.84 (C), 121.39 (CH), 129.71 (C), 137.69 (C), 145.79 (C), 146.07 (C), 149.00 (CH), 152.20 ve 154.68 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz) 155.68 ve 158.10 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 242.0$ Hz)], 166.58 (C=O), 171.64 (C=O), 176.67 (C=O).

LC MS m/z (%): 515.19 ($[M+1]^+$, 100), 497.19 (20).

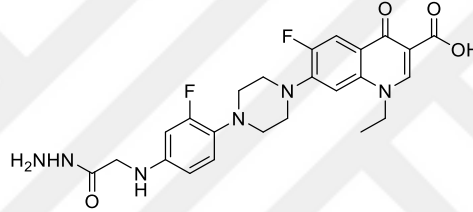
Elementel Analiz : $C_{26}H_{28}F_2N_4O_5$ için

Hesaplanan (%) : C, 60.69; H, 5.49; N, 10.89.

Bulunan (%) : C, 60.66; H, 5.51; N, 11.89.

2.1.13. 1-Etil-6-floro-7-(4-{2-floro-4-[(2-hidrazino-2-oksoetil)amino]fenil}piperazin-1-il)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asit (74)

73 Bileşiği (10 mmol) 30 mL hidrazinhidrat: kloroform (1:1) karışımında 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çöken katı, süzöldü ve DMSO: Su (1:10) dan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.N. 240-242°C Verim: % 80



FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3393 (NH), 3289, 3195 (NH_2), 2984 (alifatik-CH), 1615 (C=O), 1229 (C-O).

1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.43 (s, 3H, CH_3), 3.06 (s, 4H, $2CH_2$), 3.44 (s, 4H, $2CH_2 + H_2O$), 3.59 (s, 2H, CH_2), 4.25 (s, 2H, CH_2), 4.62 (s, 2H, NH_2), 5.93 (s, 1H, NH), 6.31-6.42 (m, 2H, ar-H), 6.93 (s, 1H ar-H), 7.25 (s, 1H, ar-H), 7.94 (d, 1H, ar-H, $J= 12.0$ Hz), 8.97 (s, 1H, kinolon =CH), 9.11 (s, 1H, NH), 15.38 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 14.84 (CH_3), 45.89 (CH_2), 49.56 (CH_2), 50.29 (CH_2), 51.44 ($2CH_2$), arC: [100.90 ve 101.14 (d, CH, $J= 24.0$ Hz), 106.59 (CH), 107.58 (C), 108.41 (CH), 111.54 ve 111.77 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 119.84 ve 119.92 (d, C, $J= 8.0$ Hz), 121.36 ve 121.39 (d, CH, $J= 3.0$ Hz), 129.65 and 129.75 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 137.68 (C), 145.91 ve 146.01 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 145.97 ve 146.07 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 149.01 (CH), 152.20 and 155.68 (d, C-F, $J_{C-F} = 348.0$ Hz) 158.08 (C)], 166.58 (C=O), 169.70 (C=O), 176.67 (C=O).

LC MS m/z (%): 501.09 ($[M+1]^+$, 65), 457.06 (30), 429.13 (100), 288.08 (25).

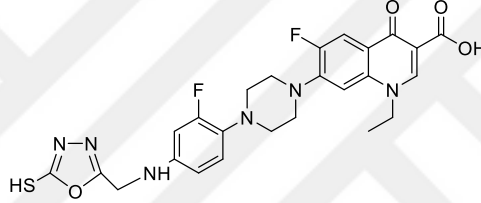
Elementel Analiz : $C_{24}H_{26}F_2N_6O_4$ için

Hesaplanan (%) : C, 57.59; H, 5.24; N, 16.79.

Bulunan (%) : C, 57.58; H, 5.26; N, 16.78.

2.1.14. 1-Etil-6-floro-7-[4-(2-floro-4-[(5-tiokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]amino}fenil)piperazin-1-il]-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (75)

74 Bileşinin (10 mmol) 20 ml etanoldeki çözeltisine potasyum hidroksit (10 mmol) 10 ml suda çözülerek ilave edildi. Ardından karbondisülfür (20 mmol) ilave edilip reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulup asetik asit ile pH'nın 6 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve DMSO:su (1:10) dan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n.: 205-206°C, Verim: % 77



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3318 (NH), 3047 (ar-CH), 2947 (alifatik-CH), 1731 (C=O), 1615 (C=O), 1251 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.42 (t, 3H, CH_3 , $J = 8.0$ Hz), 3.06 (s, 4H, 2CH_2), 3.41 (s, 6H, $3\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 4.60 (d, 2H, CH_2 , $J = 8.0$ Hz), 6.34- 6.41 (m, 2H, ar-H), 6.84-6.88 (m, 1H, ar-H), 7.24 (d, 1H, ar-H, $J = 8.0$ Hz), 7.93 (d, 1H, ar-H, $J = 12.0$ Hz), 8.96 (s, 1H, kinolon =CH), 10.01 (s, 1H, NH), 12.45 (s, 1H, NH), 15.38 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.82 (CH_3), 49.58 (CH_2), 50.28 (CH_2), 50.33 (2CH_2), 51.44 (2CH_2), arC: [102.63 ve 102.86 (d, CH, $J = 23.0$ Hz), 106.55 (CH), 107.56 (C), 110.52 (CH), 111.53 ve 111.76 (d, CH, $J = 23.0$ Hz), 119.80 ve 119.88 (d, C, $J = 8.0$ Hz), 121.37 ve 121.42 (d, CH, $J = 5.0$ Hz), 129.67 (C), 137.69 (C), 145.97 ve 146.07 (d, C, $J = 10.0$ Hz), 148.96 (CH), 152.19 ve 154.67 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz), 155.58 ve 157.99 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 241.0$ Hz)], 163.42 (C=N), 166.61 (C=O), 168.37 (C=S), 176.66 (C=O).

LC MS m/z (%): 544.17 ($[\text{M}+2]^+$, 30), 543.17 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 539.20 (51), 527.21 (26).

Elementel Analiz : $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ için

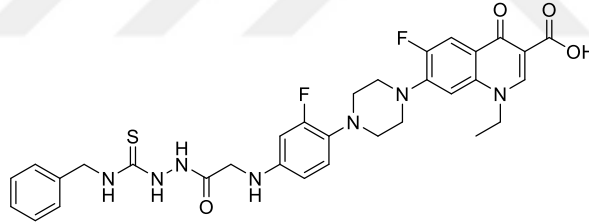
Hesaplanan (%) : C, 55.34; H, 4.46; N, 15.49.

Bulunan (%) : C, 55.31; H, 4.49; N, 15.46.

2.1.15. 7-(4-{4-[(2-{2-[(Benzilamino)karbonotioil]hidrazino}-2-oksoetil)amino]-2-florofenil}piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (76)

Yöntem 1: 74 Bileşiğinin (10 mmol) susuz diklorometan içindeki çözeltisine benzil izotiyosiyanat (20 mmol)'ın susuz diklorometan içindeki çözeltisi damla damla ilave edilip reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Çöken beyaz katı süzülde ve dimetil sulfoksit: Su (1:10) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n.: 210-211°C Verim: % 90.

Yöntem 2: 74 Bileşiğinin etanoldeki çözeltisine benzil izotiyosiyanat (10 mmol) ilave edilip reaksiyon karışımı monomod mikrodalga sentez cihazında geri soğutucu altında açık sistemde 78 °C'de 200 W enerji ile 60 dakika ışınlandırıldı. Çöken beyaz katı süzülde ve dimetil sulfoksit:su (1:10) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n.: 210-211°C Verim: % 95.



IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3369, 3226, 3151 (NH), 3044 (ar-CH), 2914 (alifatik-CH), 1710 (C=O), 1686 (C=S), 1625 (C=O), 1247 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.46 (s, 3H, CH_3), 3.08 (s, 4H, 2CH_2), 3.47 (s, 4H, 2CH_2), 3.75 (s, 2H, CH_2), 4.60 (q, 2H, CH_2 , $J = 4.0$ Hz), 4.75 (s, 2H, CH_2), 5.76 (s, 1H, NH), 6.38-6.49 (m, 2H, ar-H), 6.91 (t, 1H, CH, $J = 8.0$ Hz), 7.24-7.29 (m, 6H, ar-H), 7.94 (d, 1H, ar-H, $J = 16.0$ Hz), 8.27 (s, 1H, NH), 8.93 (s, 1H, kinolon =CH), 9.29 (s, 1H, NH), 9.86 (s, 1H, NH), 15.25 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 14.75 (CH_3), 46.00 (CH_2), 47.36 (CH_2), 49.53 (CH_2), 50.38 (CH_2), 50.43 (CH_2), 51.48 (2CH_2), arC: [101.25 ve 101.49 (d, CH, $J = 24.0$ Hz), 106.42 (CH), 107.78 (C), 108.68 (CH), 111.60 ve 111.83 (d, CH $J = 23.0$ Hz), 119.90 ve 119.97 (d, C, $J = 7.0$ Hz), 121.56 (CH), 127.10 (CH), 127.52 (CH), 128.50 (CH), 128.97

(2CH), 129.37 (d, C, $J = 9.5$ Hz), 137.85 (C), 139.66 (C), 145.86 ve 145.97 (d, C, $J = 11.0$ Hz), 145.93 ve 146.03 (d, C, $J = 10.0$ Hz), 148.82 (CH), 152.21 ve 154.69 (d, C-F, $J_{C-F} = 248.0$ Hz), 155.85 ve 158.26 (d, C, $J_{C-F} = 241.0$ Hz)], 166.44 (2C=O), 176.72 (C=O), 183.11 (C=S).

LC MS m/z (%): 672.25 ($[M+Na]^+$, 10), 651.26 ($[M+2]^+$, 30), 650.26 ($[M+1]^+$, 100).

Elementel Analiz : C₃₂H₃₃F₂N₇O₄S için

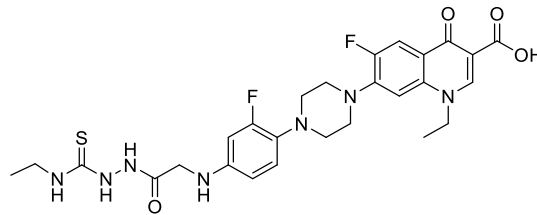
Hesaplanan (%) : C, 58.57; H, 4.92; N, 15.42.

Bulunan (%) : C, 58.55; H, 4.90; N, 15.45.

2.1.16. 1-Etil-7-(4-{4-[(2-{2-[(etilamino)karbonotioil]hidrazino}-2-oksoetil amino]-2-florofenil]piperazin-1-il)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (77)

Yöntem 1: 74 Bileşiğinin (10 mmol) susuz diklorometan içindeki çözeltisine etil izotiyosiyanat (20 mmol)'ın susuz diklorometan'daki çözeltisi damla damla ilave edilip reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Oluşan beyaz katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 210-211°C, Verim: % 95.

Yöntem 3: 74 Bileşiğinin (10 mmol) etanoldeki çözeltisine etil izotiyosiyanat (10 mmol) ilave edilip reaksiyon karışımı geri soğutucu altında monomod mikrodalga sentez cihazında açık sistemde 78 °C'de 200 W enerji ile 50 dakika ışınlandı. Karışımın soğutulması ile çöken beyaz katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 210-211°C, Verim: % 95.



FT IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3376, 3316, 3166 (NH), 3063 (ar-CH), 2974 (alifatik-CH), 1722 (C=O), 1659 (C=S), 1628 (C=O), 1253 (C-O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm: 1.05 (t, 3H, CH₃, $J = 8.0$ Hz), 1.43 (t, 3H, CH₃, $J = 8.0$ Hz), 3.06 (s, 4H, 2CH₂), 3.45 (s, 6H, 3CH₂+ H₂O), 3.65 (q, 2H, CH₂, $J = 14.0$ Hz), 4.61 (q, 2H, CH₂, $J = 8.0$ Hz), 5.90 (s, 1H, NH), 6.34-6.48 (m, 2H, ar-H), 6.93 (t, 1H ar-H, $J = 8.0$ Hz).

Hz), 7.24 (d, 1H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.84 (s, 1H, NH), 7.93 (d, 1H, ar-H, $J= 16.0$ Hz), 8.97 (s, 1H, kinolon =CH), 9.22 (s, 1H, NH), 9.86 (s, 1H, NH), 15.36 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 14.84 (CH₃), 14.90 (CH₃), 38.88 (CH₂), 45.65 (CH₂), 45.90 (CH₂), 49.55 (CH₂), 50.34 (CH₂), 51.44 (2CH₂) arC: [101.03 ve 101.27 (CH), 106.59 (CH), 107.58 (C), 108.49 (CH), 111.53 ve 111.76 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 119.83 ve 119.91 (d, C, $J= 8.0$ Hz), 121.34 (CH), 129.70 ve 129.80 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 137.67 (C), 145.83 (C), 145.95 ve 146.05 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 148.98 (CH), 152.19 ve 154.67 (d, C-F, $J_{C-F} = 248.0$ Hz), 155.71 ve 158.12 (d, C-F, $J_{C-F} = 241.0$ Hz)], 166.57 (C=O), 169.70 (C=O), 170.22 (C=S), 176.66 (C=O).

LC MS m/z (%): 589.20 ([M+2]⁺, 30), 588.20 ([M+1]⁺, 100), 501.19 (41), 429.16 (20).

Elementel Analiz : C₂₇H₃₁F₂N₇O₄S için

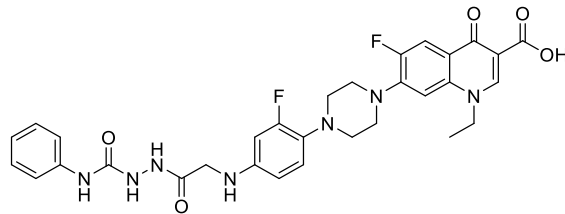
Hesaplanan (%) : C, 55.18; H, 5.32; N, 16.68.

Bulunan (%) : C, 55.18; H, 5.33; N, 16.67.

2.1.17. 7-{4-[4-({2-[2-(Anilinokarbonil)hidrazino]-2-oksoetil}amino)-2-florofenil] piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (78)

Yöntem 1: 74 Bileşiğinin (10 mmol) susuz DMF içindeki çözeltisine fenilizosiyanat (20 mmol)'ın susuz DMF içindeki çözeltisi damla damla ilave edilip reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Çöken beyaz katı süzüldü ve dimetil sulfoksit: su (1:10) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 225-226 °C, Verim: % 98.

Yöntem 2: 74 Bileşiğinin (10 mmol) etanoldeki çözeltisine fenil izosiyanat (10 mmol) ilave edilip reaksiyon karışımı monomod mikrodalga sentez cihazında geri soğutucu altında açık sistemde 78 °C'de 200W enerji ile 60 dakika ışınlandırıldı. Çöken beyaz katı süzüldü ve dimetil sulfoksit: su (1:10) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 225-226 °C, Verim: % 95.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3242, 3298, 3223 (NH), 3095 (ar-CH), 2972 (alifatik-CH), 1724 (C=O), 1668 (C=O), 1626 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.43 (t, 3H, CH_3 , $J= 4.0$ Hz), 3.07 (s, 4H, 2CH_2), 3.45 (s, 4H, 2CH_2), 3.74 (s, 2H, CH_2), 4.61 (d, 2H, CH_2 , $J= 4.0$ Hz), 5.97 (s, 1H, NH), 6.38-6.49 (m, 1H, ar-H), 6.95 (d, 2H, ar-H, $J= 4.0$ Hz), 7.25 (t, 3H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.48-7.50 (m, 3H, ar-H), 7.93-8.14 (m, 2H, ar-H+ NH), 8.85 (s, 1H, NH), 8.95 (s, 1H, kinolon =CH), 9.82 (s, 1H, NH), 15.36 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 14.84 (CH_3), 45.75 (CH_2), 49.56 (CH_2), 50.30 (CH_2), 50.34 (CH_2), 51.44 (2CH_2), arC: [101.04 ve 101.28 (d, CH, $J= 24.0$ Hz), 106.58 (CH), 107.59 (C), 108.50 (CH), 111.54 ve 111.77 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 118.87 (2CH), 119.84 ve 119.91 (d, C, $J= 7.0$ Hz), 121.38 (CH), 122.34 ve 122.35 (CH), 129.06 (3CH), 129.72 ve 129.82 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 137.69 (C), 140.05 ve 140.19 (d, C, $J= 14.0$ Hz), 145.91 ve 146.01 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 145.97 ve 146.07 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 148.99 (CH), 152.20 ve 154.68 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz), 155.71 ve 158.11 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 240.0$ Hz)], 156.50 (C=O), 166.58 (C=O), 170.60 (C=O), 176.65 (C=O).

LC MS m/z (%): 658.20 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 10), 642.23 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 10), 622.25 ($[\text{M}+3]^+$, 7), 621.25 ($[\text{M}+2]^+$, 37), 620.25 ($[\text{M}+1]^+$, 100).

Elementel Analiz : $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ için

Hesaplanan (%) : C, 58.57; H, 4.92; N, 15.42.

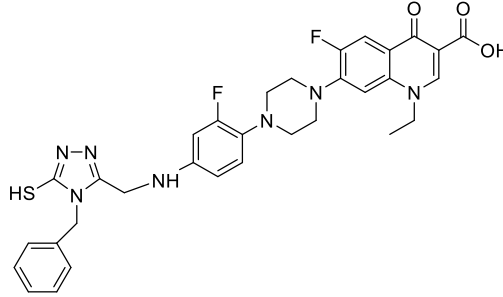
Bulunan (%) : C, 58.59; H, 4.92; N, 15.44.

2.18. 7-[4-(4-[(4-Benzil-5-merkpto-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]amino)-2-florofenil]piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (79)

Yöntem 1: 14 Nolu norfloksazin türevi karbotioilhidrazin (10 mmol) bileşiği etanoldeki çözeltisine 2N 25 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 30 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulup % 37'lik HCl ile pH 7 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 301-302°C, Verim: % 75.

Yöntem 2: 14 Nolu norfloksazin türevi karbotioilhidrazin (10 mmol) bileşiği etanoldeki çözeltisine 2N 25 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 120 °C'de, 200 W enerji ile 30 dakika ışınlandırıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulup % 37'lik HCl ile pH 7 yapılması ile

çöken beyaz katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 301-302°C, Verim: % 80.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3360 (OH), 3049 (ar-CH), 2924(alifatik-CH), 2842 (SH), 1708, 1626 (C=O), 1514 (C=N), 1250 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.45 (s, 3H, CH_3), 3.10 (s, 4H, 2CH_2), 3.48 (s, 4H, $2\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 4.18 (s, 2H, CH_2), 4.61 (s, 2H, CH_2), 5.34 (s, 2H, CH_2), 6.32-6.39 (m, 2H, ar-H), 6.92 (s, 1H, ar-H), 7.30 (s, 6H, ar-H), 7.93 (d, 1H, ar-H, $J = 13.0$ Hz), 8.92 (s, 1H, kinolon =CH), 13.70 (s, 1H, SH), COOH gözlenmedi.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.37 (CH_3), 38.63 (CH_2), 45.67 (CH_2), 49.09 (CH_2), 49.60 (2CH_2), 51.02 (2 CH_2), arC: [100.55 ve 100.79 (d, CH, $J = 24.0$ Hz), 106.11 (CH), 107.12 (C), 108.14 (CH), 111.06 ve 111.29 (d, CH, $J = 23.0$ Hz) 119.38 (C), 119.46 (C), 121.03 (CH), 127.11 (2CH), 127.72 (CH), 128.59 (2CH), 135.61 (C), 137.20 (C), 145.36 (C), 145.46 (C), 148.47 (CH), 150.10 (C), 154.16 (C), 155.02 (C-3), 167.88 (C-5),], 166.08 (C=O), 176.17 (C=O).

LC MS m/z (%): 632.65 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 541.17 (57), 398.47 (35), 220.27 (10).

Elementel Analiz : $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ için

Hesaplanan (%) : C, 60.84; H, 4.95; N, 15.52.

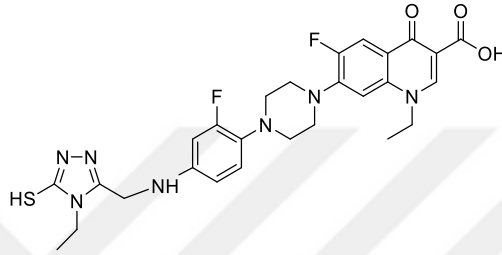
Bulunan (%) : C, 60.88; H, 4.93; N, 15.54.

2.1.19. 1-Etil-7-[4-(4-[[4-etil-5-tiokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil] amino]-2-florofenil)piperazin-1-il]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (80)

Yöntem 1: 77 Nolu ara ürünün (10 mmol) etanoldeki çözeltisine 2N 25 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 30 saat kaynatıldı. Reaksiyon

karışımının oda sıcaklığına soğutulup % 37 lik HCl ile pH 7 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 300-301°C, Verim: % 88.

Yöntem 2: 77 Nolu ara ürünün (1 mmol) bileşiği etanoldeki çözeltisine 2N 2.5 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 120 °C'de, 200 W enerji ile 25 dakika ışınlandırıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulup % 37 lik HCl ile pH 7 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 301-302°C, Verim: % 90.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3366 (NH), 1623 (C=O), 1519 (C=N), 1224 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.05 (t, 3H, CH_3), 1.39 (s, 3H, CH_3), 3.05 (s, 4H, 2 CH_2), 3.44 (s, 4H, 2 CH_2 + H_2O), 3.98 (s, 2H, CH_2), 4.30 (s, 2H, CH_2), 4.49 (s, 2H, N- CH_2), 6.29-7.16 (m, 6H, 4ar-H + 2NH), 7.88 (d, 1H, ar-H, $J= 12.0$ Hz), 8.77 (s, 1H, kinolon =CH), SH ve COOH gözlenmedi.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): MNR çözücülerindeki düşük çözünürlüğünden dolayı alınamadı.

LCMS m/z (%): 592.18 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 4), 572.20 ($[\text{M}+3]^+$, 8), 571.20 ($[\text{M}+2]^+$, 30), 570.19 ($[\text{M}+1]^+$, 100).

Elementel Analiz : $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ için

Hesaplanan (%) : C, 56.93; H, 5.13; N, 17.21.

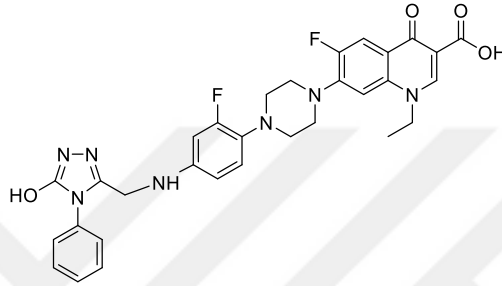
Bulunan (%) : C, 56.97; H, 5.15; N, 17.24.

2.1.20. 1-Etil-6-floro-7-[4-(2-floro-4-[(5-okso-4-fenil-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]amino}fenil)piperazin-1-il]-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (81)

Yöntem 1: 78 Nolu norfloksazin türevi anilinokarbonilhidrazin türevinin (10 mmol) etanoldeki çözeltisine 2N 25 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 40 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulup % 37 lik HCl

ile pH 7 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 305-307°C, Verim: % 57.

Yöntem 2: 78 Nolu bileşiğin (1 mmol) etanoldeki çözeltisine 2N 2.5 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 120 °C'de 200W enerji ile 35 dakika ışınılandırıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulup % 37 lik HCl ile pH 7 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 305-307°C, Verim: % 75.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3363 (NH), 3049 (ar-H), 2920 (alifatik-H), 1715 (C=O), 1626 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.42 (s, 3H, CH_3), 3.08 (s, 4H, 2CH_2), 3.43 (s, 4H, 2CH_2), 3.70 (s, 2H, CH_2), 4.59 (s, 2H, CH_2), 6.45-6.49 (m, 1H, ar-H), 6.97 (s, 2H, ar-H), 7.25 (s, 4H, ar-H), 7.50-7.52 (m, 2H, ar-H), 7.95 (d, 1H, ar-H, $J= 12.0$ Hz), 8.75 (s, 1H, kinolon =CH), 12.01 (s, 1H, NH), 15.30 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.84 (CH_3), 45.75 (CH_2), 49.56 (CH_2), 50.30 (CH_2), 50.34 (CH_2), 51.44 (2CH_2), arC: [101.04 and 101.28 (d, CH, $J= 24.0$ Hz), 106.58 (CH), 107.59 (C), 108.50 (CH), 111.54 and 111.77(d, CH, $J= 23.0$ Hz), 118.87 (2CH), 119.84 and 119.91 (d, C, $J= 7.0$ Hz), 122.34 (CH), 122.35 (CH), 129.72 (2CH), 129.82 (C), 137.69 (C), 140.05 (C), 140.19 (C), 145.91 (C), 145.97 (C), 148.99 (CH), 152.20 and 154.68 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz), 155.71 and 158.11 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 240.0$ Hz) 156.50 (C-3), 175.30 (C-5)], 166.58 (C=O), 176.65 (C=O).

LC MS m/z (%): 623.86 ($[\text{M}-1+\text{Na}]$, 72), 601.95 ($[\text{M}]^+$, 35), 530.06 (58), 508.78 (60), 451.03 (60), 428.91 (100).

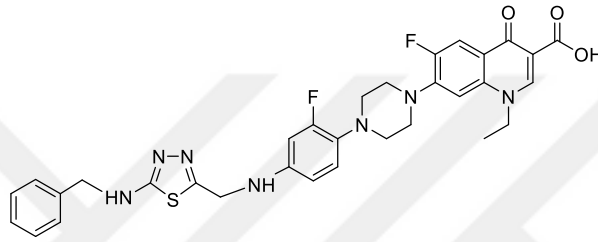
Elementel Analiz : $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_4$ için

Hesaplanan (%) : C, 61.89; H, 4.86; N, 16.30.

Bulunan (%) : C, 61.85; H, 4.85; N, 16.34.

2.1.21. 7-{4-[4-({[5-(Benzilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il]metil}amino)-2-florofenil] piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (82)

Yuvarlak dipli bir balon içinde buz banyosuna yerleştirilmiş 76 nolu karbotioilhidrazin (10 mmol) üzerine 2 mL derişik H₂SO₄ damla damla ilave edilip buz banyosunda 30 dakika, oda sıcaklığında da 2 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buzlu suya döküldü ve amonyak ile pH 7'ye ayarlandı. Çöken beyaz katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 260-261°C, Verim: % 50.



FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3350 (OH), 3201 (NH), 3047 (ar-C-H), 1706 (C=O), 1625 (C=O), 1250 (C-O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.42 (s, 3H, CH₃), 3.06 (s, 4H, 2CH₂), 3.43 (s, 6H, 3CH₂+ H₂O), 4.38 (s, 2H, CH₂), 4.60 (s, 2H, N-CH₂), 6.37-6.49 (m, 2H, ar-H), 6.92-7.51 (m, 9H, ar-H+ 2NH), 7.90 (d, 1H, ar H, *J*= 12.0 Hz), 8.95 (s, 1H, kinolon =CH), 15.37 (s, 1H, OH).

¹³CNMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 14.84 (CH₃), 43.05 (CH₂), 48.41 (CH₂), 49.56 (CH₂), 50.31 (2CH₂), 51.34 (2CH₂), arC: [101.16 ve 101.40 (d, CH, *J*= 24.0 Hz), 106.54 (CH), 107.58 (C), 108.78 (CH), 111.51 ve 111.74 (d, CH, *J*= 23.0 Hz) 119.89 (C), 121.41 (CH), 126.13 (CH), 127.27 (CH), 127.55 (CH), 128.42 (CH), 129.80 (CH), 130.07 (C), 137.66 (2C), 145.21 ve 145.31 (d, C, *J*= 10.0 Hz), 145.94 ve 146.04 (d, C, *J*= 10.0 Hz), 148.93 (CH), 152.17 ve 154.65 (d, C-F, *J*_{C-F}= 248.0 Hz), 155.59 ve 158.00(d, C-F, *J*_{C-F}= 241.0 Hz) 159.67 (C-2), 169.22 (C-5)], 166.57 (C=O), 176.63 (C=O).

LC MS *m/z* (%): 632.23 ([M+1]⁺, 30), 542.18 (100), 429.25 (40).

Elementel Analiz : C₃₂H₃₁F₂N₇O₃S için

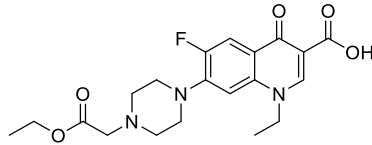
Hesaplanan (%) : C, 60.84; H, 4.95; N, 15.52.

Bulunan (%) : C, 60.85; H, 4.97; N, 15.50.

2.1.22. 7-[4-(2-Etoksi-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (83)

Yöntem 1: Norfloksazin (10 mmol)'in susuz etanoldeki çözeltisine metalik sodyumun (10 mmol) susuz etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve karışım 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Dıştan buzlu su ile soğutulan karışımına etil bromoasetat (15 mmol) damla damla ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı 10 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çöken tuz süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 231°C, Verim: % 98.

Yöntem 2: Norfloksazin (1 mmol)'in susuz etanoldeki çözeltisine metalik sodyumun (1 mmol) susuz etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 78 °C'de 200 W enerji ile 10 dakika ışınlandırıldı. Dıştan buzlu su ile soğutulan karışımına etil bromoasetat (1.5 mmol) damla damla ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı kapalı sistem mikrodalga sentez cihazında 110 °C 200 watt enerji ile 1 saat ışınlandırıldı. Ortamda bulunan katı süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen sarı renkli katı asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 231-232°C, Verim: % 95.

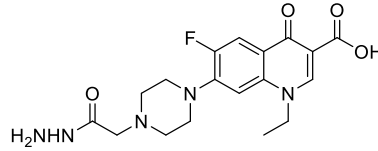


FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3055 (ar-CH), 2960 (alifatik-CH), 1735 (C=O), 1625 (C=O), 1614 (C=O), 1254 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.41 (t, 3H, CH_3 , $J= 8.0$ Hz), 1.62 (t, 3H, CH_3 , $J= 8.0$ Hz), 2.70 (s, 4H, $2\text{CH}_2 + \text{DMSO}$), 2.94 (s, 4H, 2CH_2), 3.53 (s, 2H, $\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 4.31 (q, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 4.79 (q, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 7.39 (d, 1H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 8.12 (d, 1H, ar-H, $J=12.0$ Hz), 9.16 (s, 1H, kinolon =CH), 9.10 (s, 1H, NH), 15.49 (s, 1H, COOH).

2.1.23. 7-[4-(2-Hidrazino-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (84)

83 Bileşiği (10 mmol)'nin 30 mL hidrazinhidrat: kloroform (1:1) karışımındaki çözeltilisi 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu sürenin sonunda çöken beyaz katı madde süzöldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 254-256°C, Verim: % 78 [113].



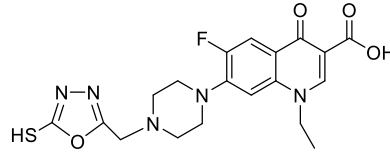
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3403(NH), 3307 ve 3210 (NH_2), 3058 (ar-CH), 2943 (alifatik-CH), 1706 (C=O), 1685 (C=O), 1626 (C=O), 1267 (C-O).

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 1.42 (t, 3H, CH_3 , $J = 8.0$ Hz), 2.67 (s, 4H, 2CH_2), 3.02 (s, 2H, CH_2), 3.36 (s, 4H, $2\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 4.25 (bs, 2H, NH_2), 4.59 (q, 2H, CH_2 , $J = 8.0$ Hz), 7.16 (d, 1H, ar-H, $J = 4.0$ Hz), 7.90 (d, 1H, ar-H, $J = 12.0$ Hz), 8.95 (s, 1H, kinolon =CH), 8.99 (s, 1H, NH), 15.35 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 14.80 (CH_3), 49.52 (CH_2), 49.84 (CH_2), 49.89 (CH_2), 52.83 (CH_2), 60.03 (CH_2), 60.97 (CH_2), arC: [106.18 ve 106.22 (d, CH, $J = 4.0$ Hz), 107.53 (C), 111.55 ve 111.71 (d, CH, $J = 16.0$ Hz), 119.59 ve 119.66 (d, C, $J = 7.0$ Hz), 137.68 (C), 145.87 ve 145.97 (d, C, $J = 10.0$ Hz), 148.94 (CH), 152.08 ve 154.56 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz)], 166.58 (C=O), 168.56 (C=O), 176.63 (C=O).

2.1.24. 1-Etil-6-floro-4-okso-7-{4-[(5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil] piperazin-1-il}-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (85)

84 Bileşiğinin (10 mmol) 20 ml etanoldeki çözeltilisine potasyum hidroksit (10 mmol)'in 10 mL sudaki çözeltilisi ilave edildi. Ardından karbon disülfür (20 mmol) ilave edilip reaksiyon karışımı gerisoğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulup asetik asit ile pH'nın 6 yapılması ile çöken beyaz katı süzöldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n.199-200°C, Verim: % 81.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3198 (NH), 3036 (ar-CH), 2931 (alifatik-CH), 1694 (C=O), 1626 (C=O), 1256 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.41 (s, 3H, CH_3), 3.16 (s, 4H, 2CH_2), 3.41-3.44 (m, 4H, 2CH_2), 3.65 (s, 2H, CH_2), 4.60 (s, 2H, CH_2), 7.20 (s, 1H, ar-H), 7.92 (d, 1H, ar-H, $J=12.0$ Hz), 8.96 (s, 1H, kinolon =CH), 9.23 (s, 1H, NH), 15.30 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.90 (CH_3), 47.98 (CH_2), 49.56 (CH_2), 50.28 (CH_2), 52.02 (CH_2), 52.19 (2CH_2), 60.98 (CH_2), arC: [106.50 ve 106.60 (d, CH, $J=10.0$ Hz), 107.62 (C), 111.57 ve 111.69 (d, CH, $J=12.0$ Hz), 120.16 (C), 137.62 (C), 144.88 ve 144.98 (d, C, $J=10.0$ Hz), 149.07 (CH), 151.94 ve 154.42 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}=248.0$ Hz)], 165.62 (C=N), 166.50 (C=O), 168.48 (C=S), 176.66 (C=O).

LC MS m/z (%): 433.30 ($[\text{M}]^+$, 25), 432.36 ($[\text{M}-1]^+$, 100), 414.28 (85), 406.27 (20), 320.18 (17).

Elementel Analiz : $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_4$ Siçin

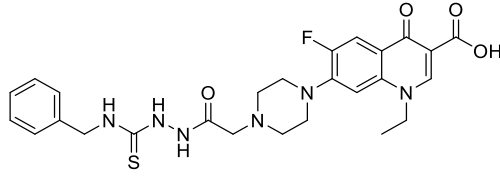
Hesaplanan (%) : C, 52.65; H, 4.65; N, 16.16.

Bulunan (%) : C, 52.61; H, 4.69; N, 16.12.

2.1.25. 7-[4-(2-{2-[(Benzilamino)karbonotiyoil]hidrazino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (86)

Yöntem 1: 84 Bileşiğinin (10 mmol) susuz diklorometan'daki çözeltisine benzil izotiyosiyanat (20 mmol)'ın susuz diklorometan'daki çözeltisi damla damla ilave edilip reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Çöken beyaz katı süzüldü ve DMSO: su (1:10) dan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 210-211°C, Verim: % 90.

Yöntem 2: 84 Bileşiğinin (10 mmol) etanoldeki çözeltisine benzil izotiyosiyanat (10 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında geri soğutucu altında 78 °C'de, 200 W enerji ile 60 dakika açık sistemde ışınlandırıldı. Karışımının soğutulması ile çöken katı süzüldü ve dimetil sulfoksit:su (1:10) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 210-211°C, Verim: % 97



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3306 (NH), 3256 (NH), 3205 (NH), 3032 (ar-CH), 2942 (alifatik-CH), 1705 (C=O), 1690 (C=O), 1627 (C=O), 1265 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.41 (t, 3H, CH_3 , $J = 8.0$ Hz), 2.70 (s, 4H, 2CH_2), 3.14 (s, 2H, CH_2), 3.35-3.41 (m, 4H, $2\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 4.58 (q, 2H, CH_2 , $J = 8.0$ Hz), 4.73 (d, 2H, CH_2 , $J = 4.0$ Hz), 7.14-7.35 (m, 6H, ar-H), 7.89 (d, 1H ar-H, $J = 12.3$ Hz), 8.41 (bs, 1H, NH), 8.94 (s, 1H, kinolon =CH), 9.35 (bs, 1H, NH), 9.81 (bs, 1H, NH), 15.38 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 14.79 (CH_3), 47.18 (CH_2), 49.53 (CH_2), 49.82 (CH_2), 52.29 (CH_2), 52.85 (CH_2), 56.50 (CH_2), 60.03 (CH_2), arC: [106.13 (d, CH, $J = 3.0$ Hz), 107.52 (C), 111.64 (d, CH, $J = 23.5$ Hz), 119.59 (d, C, $J = 8.0$ Hz), 127.48 (CH), 127.78 (CH), 127.83 (CH), 128.51 (CH), 128.72 (CH), 137.63 (d, C, $J = 9.8$ Hz), 139.70 (C), 145.89 (d, C, $J = 10.0$ Hz), 148.91 (CH), 153.30 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz)], 166.80 (C=O), 171.87 (C=O), 176.59 (C=O), 176.61 (C=S).

LC MS m/z (%): 613.22 (60), 541.19 ($[\text{M}+1]^+$, 10), 523.18 (100), 102.12 (12).

Elementel Analiz : $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$ için

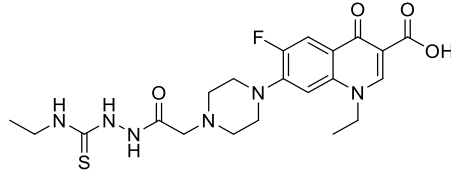
Hesaplanan (%) : C, 57.76; H, 5.41; N, 15.55.

Bulunan (%) : C, 57.75; H, 5.42; N, 15.55.

2.1.26. 1-Etil-7-[4-(2-{2-[(Etilamino)karbonotiyoil]hidrazino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (87)

Yöntem 1: 84 Bileşiğinin (10 mmol) susuz diklorometan'daki çözeltisine etilizotiyosiyanat (20 mmol) susuz diklorometan'daki çözeltisi damla damla ilave edilip reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Çöken beyaz katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 208-209 °C, Verim: % 95.

Yöntem 2: 84 Bileşiğinin (10 mmol) etanoldeki çözeltisine etil izotiyosiyanat (10 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında geri soğutucu altında 78 °C'de, 200W enerji ile 50 dakika açık sistemde ışınlandırıldı. Karışımın soğutulması ile çöken beyaz katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 208-209 °C, Verim: % 94.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3402 (NH), 3279 (NH), 3139 (NH), 3051 (ar-CH), 2984 (alifatik-CH), 1703 (C=O), 1625 (C=O), 1250 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.07 (t, 3H, CH_3 , $J= 4.0$ Hz), 1.42 (t, 3H, CH_3 , $J= 8.0$ Hz), 2.71 (s, 4H, 2CH_2), 3.13 (s, 2H, CH_2), 3.38 (s, 4H, $2\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 3.45 (q, 2H, $\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 4.58 (q, 2H, CH_2 , $J= 4.0$ Hz), 7.15 (d, 1H, ar-H, $J= 4.0$ Hz), 7.88 (d, 1H, ar-H, $J= 12.0$ Hz), 8.94 (s, 1H, kinolon =CH), 9.14 (bs, 1H, NH), 9.69 (bs, 1H, NH), 9.98 (s, 1H, NH), 15.36 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 14.79 (CH_3), 14.92 (CH_3), 38.91 (CH_2), 49.52 (CH_2), 49.79 (CH_2), 49.83 (CH_2), 50.01 (CH_2), 59.91 (CH_2), arC: [106.19 (d, CH, $J= 9.7$ Hz), 107.52 (C), 111.62 (d, CH, $J= 23.2$ Hz), 119.58 (d, C, $J= 7.0$ Hz), 137.67 (C), 145.89 (d, C, $J= 10.3$ Hz), 148.90 (CH), 153.30 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz)], 165.21 (C=O), 166.58 (C=O), 176.60 (C=O), 182.04 (C=S).

LC MS m/z (%): 885.36 (100), 479.17 ($[\text{M}+1]^+$, 20), 454.17 (40), 432.19 (79), 414.18 (35).

Elementel Analiz : $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$ için

Hesaplanan (%) : C, 52.71; H, 5.69; N, 17.56.

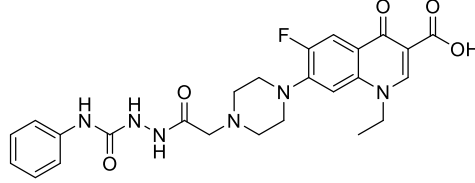
Bulunan (%) : C, 52.74; H, 5.65; N, 17.54.

2.1.27. 7-(4-{2-[2-(Anilinokarbonil)hidrazino]-2-oksoetil}piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (88)

Yöntem 1: 84 Bileşiğinin (10 mmol) susuz diklorometan'daki çözeltisine fenilizosiyanat (20 mmol)'ın susuz diklorometan'daki çözeltisi damla damla ilave edilip reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Çöken beyaz katı süzüldü ve dimetil sulfoksit: su (1:10) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 233-234 °C, Verim: % 98.

Yöntem 2: 84 Bileşiğinin (10 mmol) etanoldeki çözeltisine fenil izosiyanat (10 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında geri soğutucu altında 78 °C'de 200W enerji ile 60 dakika açık sistemde ışınlandı. Çöken beyaz katı süzüldü ve

dimetil sulfoksit: su (1:10) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 233-234 °C, Verim: % 95.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3296 (NH), 3220 (NH), 3137 (NH), 2940 (alifatik-CH), 1668 (C=O), 1629 (C=O), 1258 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.42 (t, 3H, CH_3 , $J= 8.0$ Hz), 2.74 (s, 4H, 2CH_2), 3.15 (s, 2H, CH_2), 3.39 (s, 4H, $2\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 4.59 (q, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 6.95- 7.50 (m, 5H, ar-H), 7.88-8.05 (m, 2H ar-H), 8.79 (s, 2H, 2NH), 8.94 (s, 1H, kinolon =CH), 9.14 (s, 1H, NH), 9.64 (s, 1H, NH), 15.39 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 14.81 (CH_3), 49.52 (CH_2), 49.81 (CH_2), 49.85 (CH_2), 52.78 (2CH_2), 59.99 (CH_2), arC: [106.13 (CH), 107.52 (C), 111.63 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 118.82 (CH), 118.93 (CH), 119.59 (d, C, $J= 8.0$ Hz), 122.32 (d, CH, $J= 4.0$ Hz), 129.07 (2CH), 137.68 (C), 140.06 (C), 145.90 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 148.89 (CH), 152.07 ve 155.71 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}= 364.0$ Hz)], 156.49 (C=O), 166.60 (C=O), 169.56 (C=O), 176.58 (C=O).

LC MS m/z (%): 511.19 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 381.28 (18), 102.12 (10).

Elementel Analiz : $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_5$ için

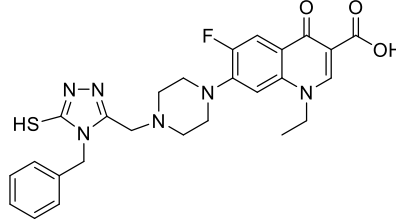
Hesaplanan (%) : C, 58.82; H, 5.33; N, 16.46.

Bulunan (%) : C, 58.80; H, 5.32; N, 16.43.

2.1.28. 7-{4-[(4-benzil-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (89)

Yöntem 1: 86 Nolu karbonotiyoilhidrazin türevinin (10 mmol) etanoldeki çözeltisine 2N 25 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 15 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulup % 37'lik HCl ile pH'ı 7 ye yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve asetonadan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 255-257 °C, Verim: % 91.

Yöntem 2: 86 Nolu karbonotiyoilhidrazin türevinin (1 mmol) etanoldeki çözeltisine 2N 2.5 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 120 °C'de 200 W enerji ile 20 dakika ışınlandırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulup % 37'lik HCl ile pH'ı 7 ye yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 255-257 °C, Verim: % 90.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3242 (OH), 3065 (ar CH), 2823 (SH), 1716, 1629 (2C=O)

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.42 (s, 3H, CH_3), 3.07 (s, 6H, 3CH_2), 3.50 (s, 4H, 2CH_2), 4.52 (s, 2H, N- CH_2), 5.36 (s, 2H, CH_2), 7.06 (s, 1H, ar-H), 7.26-7.35 (m, 5H, ar-H), 7.87 (d, 1H, ar H, $J= 12.0$ Hz), 8.95 (s, 1H, kinolon =CH), 13.88 (s, 1H, SH), 15.35 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.76 (CH_3), 46.75 (CH_2), 49.55 (2CH_2), 52.19 (2CH_2), 52.29 (2CH_2), arC: [106.24 (CH), 107.55 (C), 111.52 ve 111.74 (d, CH, $J= 22.0$ Hz) 119.71 ve 119.79 (d, C, $J= 8.0$ Hz), 127.43 (2CH), 127.82 (CH), 128.93 (2CH), 136.67 (C), 137.59 (C), 145.71 ve 145.81 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 148.96 (CH), 149.51 (C), 152.04 ve 154.52 (d, C, $J_{C-F}= 248.0$ Hz)], 166.57 (C=O), 168.73 (C-SH), 176.62 (C=O).

LC-MS m/z (%): 545.16 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 22), 525.18 ($[\text{M}+3]^+$, 10), 524.18 ($[\text{M}+2]^+$, 32), 523.18 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 381.28 (10), 102.12 (15).

Elementel Analiz : $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}$ için

Hesaplanan (%) : C, 59.76; H, 5.21; N, 16.08.

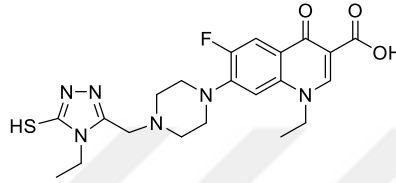
Bulunan (%) : C, 59.79; H, 5.22; N, 16.04.

2.1.29. 7-{4-[(4-Etil-5-merkpto-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (90)

Yöntem 1: 87 Nolu ara ürünün (10 mmol) etanoldeki çözeltisine 2N 25 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve karışım 18 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulup % 37'lik HCl ile pH'ının 7 yapılması ile çöken

beyaz katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 305-306 °C, Verim: % 80.

Yöntem 2: 87 Nolu karbonotioilhidrazin türevinin (1 mmol) etanoldeki çözeltisine 2N 2.5 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 120 °C'de 200 W enerji ile 20 dakika ışınlandırıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulup % 37'lik HCl ile pH'ı 7 ye yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 255-257 °C, Verim: % 92.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3450 (OH), 3052 (ar CH), 2824 (SH), 1727, 1629 (2C=O), 1257.

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.32 (s, 3H, CH_3), 1.42 (s, 3H, CH_3), 2.66 (s, 2H, CH_2), 2.75 (s, 2H, CH_2), 3.19 (s, 2H, CH_2), 3.69 (s, 4H, 2 CH_2), 4.07 (s, 2H, CH_2), 4.58 (s, 2H, N- CH_2), 7.18 (s, 1H, ar-H), 7.90 (d, 1H, ar H, $J= 3.0$ Hz), 8.93 (s, 1H, kinolon =CH), 13.88 (s, 1H, SH), 15.35 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 13.80 (CH_3), 14.82 (CH_3), 45.58 (CH_2), 49.52 (CH_2), 49.90 (CH_2), 49.94 (CH_2), 52.19 (2 CH_2), 52.12 (CH_2), 52.51 (CH_2), 59.39 (CH_2), arC: [106.30 ve 106.52 (d, CH, $J= 22.0$ Hz), 107.60 (C), 111.50 ve 111.72 (CH) (d, CH, $J= 22.0$ Hz), 119.62 ve 119.69 (d, C, $J= 87.0$ Hz), 137.64 ve 137.68 (d, C, $J= 4.0$ Hz), 145.77 ve 145.88 (d, C, $J= 11.0$ Hz), 148.93 ve 148.96 (d, CH, $J= 3.0$ Hz), 149.32 (C), 152.13 ve 154.57 (d, C, $J_{\text{C-F}}= 244.0$ Hz)], 166.55 (C=O), 171.88 (C-SH), 176.61 (C=O).

LC MS m/z (%): 483.31 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 30), 461.34 ($[\text{M}+1]^+$, 15), 400.34 (100), 378.31 (30), 153.00 (30).

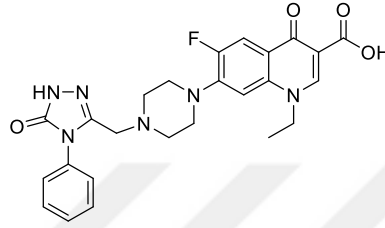
Elementel Analiz : $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}$ için

Hesaplanan (%) : C, 54.77; H, 5.47; N, 18.25.

Bulunan (%) : C, 54.89; H, 5.51; N, 18.07.

2.1.30. 1-Etil-6-floro-4-okso-7-{4-[(4-fenil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (91)

88 Bileşiği (10 mmol) etanolde çözüldü ve üzerine 25 mL 2N NaOH ilave edilip 15 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulup % 37'lik HCl ile pH'nın 7 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 315-317 °C, Verim: % 85.



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3273 (OH), 3181 (NH), 3058 (ar-CH), 1715 (C=O), 1625 (C=O), 1250 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.39 (t, 3H, CH_3 , $J= 8.0$ Hz), 3.18 (s, 6H, 3CH_2), 3.38 (s, 4H, 2CH_2), 4.54 (q, 2H, N- CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 7.10 (d, 1H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.43-7.52 (m, 5H, ar-H), 7.89 (d, 1H, ar H, $J= 16.0$ Hz), 8.92 (s, 1H, kinolon =CH), 11.89 (s, 1H, NH), COOH gözlenmedi.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 15.12 (CH_3), 49.66 (CH_2), 50.14 (2CH_2), 52.40 (2CH_2), 53.05 (CH_2), arC: [106.58 (CH), 107.54 (C), 112.09 (CH) 119.85 (C), 127.84 (2CH), 128.97 (CH), 129.73 (2CH), 134.14 (C), 137.83 (C), 144.56 (C), 149.23 (CH), 152.53 ve 154.87 (d, C, $J_{\text{C-F}}= 248.0$ Hz)], 164.86 (C=O), 167.10 (C=O), 176.74 (C=O).

LC MS m/z (%): 508.53 ($[\text{M}]^+$, 100), 432.44 (56), 275.35 (73), 191.24 (25).

Elementel Analiz : $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_3\text{S}$ için

Hesaplanan (%) : C, 59.04; H, 4.95; N, 16.52.

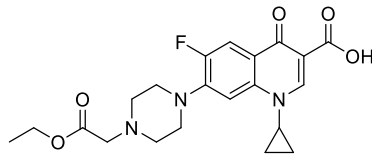
Bulunan (%) : C, 59.08; H, 4.93; N, 16.56.

2.2. Siprofloksazin'den Başlanarak Yapılan Sentezler

2.2.1. 7-[4-(2-Etoksi-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (92)

Yöntem 1: Siprofloksazin (10 mmol)'in susuz etanoldeki çözeltisine metalik sodyumun (10 mmol) susuz etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve karışım 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Dıştan buzlu su ile soğutulan karışımına etil bromoasetat (15 mmol) damla damla ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı 10 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Çöken tuz süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 189-190 °C, Verim: % 95.

Yöntem 2: Siprofloksazin (10 mmol)'in susuz etanoldeki çözeltisine metalik sodyumun (10 mmol) susuz etanoldeki çözeltisi ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 78 °C'de 200 W da 10 dakika ışınıldı. Dıştan buzlu su ile soğutulan karışımına etil bromoasetat (15 mmol) damla damla ilave edildikten sonra reaksiyon karışımı 110 °C'de 200 watt enerji ile 1 saat daha ışınıldırıldı. Ortamda bulunan katı süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 189-190 °C, Verim: % 95.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3051 (ar-H), 2975 (alifatik-CH), 1739(C=O), 1725 (C=O), 1628 (C=O), 1200 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.08 (d, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 1.17-1.26 (m, 5H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_3$), 2.72 (s, 4H, 2CH_2), 3.23-3.30 (m, 6H, 3CH_2), 3.65-3.67 (m, 1H, CH), 4.06-4.16 (m, 2H, OCH_2), 7.42 (d, 1H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.70 (d, 1H, ar-H, $J= 12.0$ Hz), 8.47 (s, 1H, kinolon =CH), 15.10 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 7.99 (2CH_2), 14.59 (CH_3), 36.25 (CH), 49.80 (CH_2), 49.35 (CH_2), 51.98 (2CH_2), 58.62 (CH_2), 60.35 (CH_2), arC: [106.70 ve 106.74 (d, CH, $J=$

4.0 Hz), 107.20 (C), 111.15 ve 111.38 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 118.90 ve 118.98 (d, C, $J= 8.0$ Hz), 139.52 (C), 145.50 ve 145.60 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 148.23 (CH), 152.14 ve 154.62 (d, C-F, $J_{C-F}= 248.0$ Hz)], 166.30 (C=O), 170.31 (C=O), 176.64 ve 176.66 (d, C=O, $J= 2.0$ Hz).

LC-MS m/z (%): 418.40 ($[M+ 1]^+$, 40), 390.40 (20), 284.49 (100), 223.17 (85) .

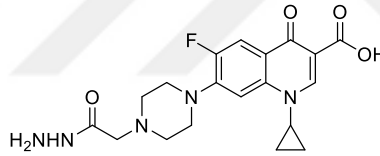
Elementel Analiz : $C_{21}H_{24}FN_3O_5$ için

Hesaplanan (%) : C, 60.42; H, 5.80; N, 10.07.

Bulunan (%) : C, 60.41; H, 5.80; N, 10.08.

2.2.2. 7-[4-(2-Hidrazino-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (93)

92 Bileşiği (10 mmol)'nin 30 mL hidrazinhidrat: kloroform (1:1) karışımındaki çözeltisi 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu sürenin sonunda çöken beyaz katı madde süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 246-247 °C, Verim: % 87.



FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3428 (NH), 3269-3184 (NH_2), 2945 (alifatik-CH), 1609(C=O), 1569 (C=O), 1628 (C=O), 1248 (C-O).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.19 (s, 2H, CH_2), 1.35 (t, 2H, CH_2 , $J= 4.0$ Hz), 1.91-1.96 (m, 4H, 2 CH_2), 3.37-3.89 (m, 6H, 3 CH_2 + H_2O), 4.19 (s, 1H, CH), 4.49 (s, 2H, NH_2), 7.62 (d, 1H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.90 (d, 1H, ar-H, $J= 12.0$ Hz), 8.65 (s, 1H, kinolon =CH), 10.92 (s, 1H, NH), 15.10 (s, 1H, COOH).

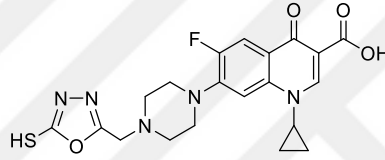
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 7.99 (2 CH_2), 35.38 (CH), 49.93 (CH_2), 49.98 (CH_2), 52.06 (2 CH_2), 58.67 (CH_2), 60.34 (CH_2), arC: [106.37 ve 106.40 (d, CH, $J= 3.0$ Hz), 110.04 (C), 111.41 ve 111.64 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 120.85 ve 120.92 (d, C, $J= 7.0$ Hz), 138.67 (C), 144.57 ve 144.67 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 146.45 (CH), 151.81 ve 154.27 (d, C-F, $J_{C-F}= 246.0$ Hz)], 164.05 (C=O), 170.32 (C=O), 174.17 ve 174.20 (d, C=O, $J= 3.0$ Hz).

LC-MS m/z (%): 444.55 ($[M+K+2]^+$, 100), 404.51 ($[M+1]^+$, 20).

Elementel Analiz : C₁₉H₂₂FN₅O₄ için
 Hesaplanan (%) : C, 56.57; H, 5.50; N, 17.36.
 Bulunan (%) : C, 56.55; H, 5.51; N, 17.38.

2.2.3. 1-Siklopropil-6-floro-4-okso-7-{4-[(5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil] piperazin-1-il}-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (94)

93 Bileşiğinin (10 mmol) 20 ml etanoldeki çözeltisine potasyum hidroksit (10 mmol) 10 ml suda çözülerek ilave edildi. Ardından karbon disülfür (20 mmol) ilave edilip reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulup asetik asit ile pH'nın 5-6 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. E.n. 256-257 °C, Verim: % 78.



FT-IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3405 (NH), 3052 (ar-H), 2851 (alifatik-CH), 1710 (C=O), 1624 (C=O), 1261 (C-O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.15 (s, 2H, CH₂), 1.30 (s, 2H, CH₂), 2.70 (s, 4H, 2CH₂), 3.06-3.50 (m, 5H, 2CH₂+ CH + H₂O), 3.76 (s, 2H, CH₂), 7.51 (s, 1H, ar-H), 7.81 (d, 1H, ar-H, *J*= 12.0 Hz), 8.60 (s, 1H, kinolon =CH), 9.04 (bs, 1H, NH), 15.17 (bs, 1H, COOH).

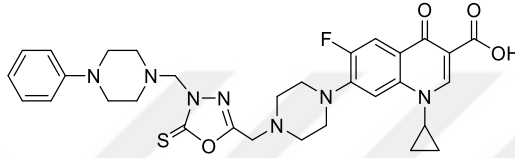
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 7.55 (2CH₂), 35.81 (CH), 49.24 (CH₂), 51.62 (CH₂), 52.10 (2CH₂), 58.09 (CH₂), arC: [106.25 ve 106.36 (d, CH, *J*= 11.0 Hz), 106.39 ve 106.71 (d, C, *J*= 32.0 Hz), 110.71 ve 110.94 (d, CH, *J*= 23.0 Hz), 118.52 ve 118.60 (d, C, *J*= 8.0 Hz), 139.05 (C), 144.92 ve 145.02 (d, C, *J*= 10.0 Hz), 147.77 (CH), 151.68 ve 154.16 (d, C-F, *J*_{C-F}= 248.0 Hz), 160.61 (C=N), 165.81 (C=O), 176.20 (C=O), 178.08 (C=S).

LC-MS *m/z* (%): 515.50 (40), 463.41 (35), 446.47([M +1]⁺, 100), 412.45 (40).

Elementel Analiz : C₂₁H₂₁FN₄O₄S için
 Hesaplanan (%) : C, 56.75; H, 4.76; N, 12.61.
 Bulunan (%) : C, 56.75; H, 5.75; N, 17.62.

2.2.4. 1-Siklopropil-6-floro-4-okso-7-[4-({4-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il}metil)piperazin-1-il]-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (95)

Fenilpiperazin(20 mmol)'in DMF içindeki çözeltisine formaldehit (% 37, 1.55 mL) ilave edilerek oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldı. Karışım içerisine 94 (10 mmol) bileşiği ilave edildi ve oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda buzlu su üzerine döküldü ve bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı madde süzülerek alındı ve bol su ile yıkandı. Dietil eter ile yıkanarak saflaştırıldı. E.n. 283 °C (bozunma), Verim: % 70.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3067 (ar-H), 2943 (alifatik-CH), 1723 (C=O), 1626 (C=O), 1258 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.14 (s, 2H, CH_2), 1.28 (s, 2H, CH_2), 2.72-2.83 (s, 8H, 8 CH_2), 3.10-3.31 (m, 8H, 4 CH_2 + H_2O), 3.79 (s, 3H, CH_2 +CH), 5.01 (s, 2H, CH_2), 6.73 (s, 1H, ar-H), 6.88 (d, 1H, ar-H, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (s, 2H, ar-H), 7.54 (s, 1H, ar-H), 7.86 (d, 1H, ar-H, $J = 16.0$ Hz), 8.62 (s, 1H, kinolon =CH), 15.16 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.02 (2 CH_2), 36.31 (CH), 49.69 (2 CH_2), 49.72 (2 CH_2), 49.99 (2 CH_2), 51.54 (CH_2), 52.10 (2 CH_2), 69.98 (CH_2), arC: [107.00 (CH), 107.18 (C), 111.26 ve 111.49 (d, CH, $J = 23.0$ Hz), 116.07 (2CH), 119.09 ve 119.17 (d, C, $J = 8.0$ Hz), 119.44 (CH), 129.33 (2CH), 139.53 (C), 145.44 ve 145.54 (d, C, $J = 10.0$ Hz), 148.42 (CH), 151.35 (C), 152.21 ve 154.69 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz)], 166.36 (C=O), 176.77 (C=O), 178.03 (C=S).

LC-MS m/z (%): 662.23 (40), 638.73 (100), 623.75 ($[\text{M} + 3]^+$, 60), 590.19 (30), 576.27 (30).

Elementel Analiz : $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{FN}_7\text{O}_4\text{S}$ için

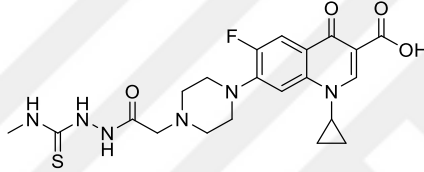
Hesaplanan (%) : C, 60.08; H, 5.53; N, 15.82.

Bulunan (%) : C, 60.07; H, 5.55; N, 15.82.

2.2.5. 1-Siklopropil-7-[4-(2-{2-[(metilamino)karbonotiyoil]hidrazino}-2-oksoetil) piperazin-1-il]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (96)

Yöntem 1: 93 Bileşiğinin (10 mmol) susuz diklorometan'daki çözeltisine metilizotiyosiyanat (20 mmol) susuz DMF'deki çözeltisi damla damla ilave edilip reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Su ilavesi ile çöken beyaz katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 208 °C, Verim: % 90.

Yöntem 2: 93 Bileşiğinin (1 mmol) etanoldeki çözeltisine metil izotiyosiyanat (1 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında geri soğutucu altında açık sistemde 78 °C'de 200W enerji ile 50 dakika ışınlandırıldı. Çöken beyaz katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 208 °C, Verim: % 95.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3627 (NH), 3278 (NH), 3052 (ar-H), 2953 (alifatik-CH), 1704 (C=O), 1627(C=O), 1264 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.16 (s, 2H, CH_2), 1.30 (s, 1H, CH_2), 2.77-2.86 (m, 7H, $2\text{CH}_2+\text{CH}_3$), 3.19-3.36 (m, 6H, $3\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 3.81 (s, 1H, CH), 7.52 (d, 1H, ar-H, $J= 4.0$ Hz), 7.85 (d, 2H, ar-H + NH, $J= 12.0$ Hz), 8.62 (s, 1H, kinolon =CH), 9.19 (s, 1H, NH), 9.76 (s, 1H, NH), 15.17 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.01 (2CH_2), 31.34 (CH_3), 36.31 (CH), 49.80 (2CH_2), 52.75 (3CH_2), arC: [106.74 (CH), 107.15 (C), 111.28 ve 111.51 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 118.96 139.61 (C), 145.50 (C), 148.39 (CH), 152.16 ve 154.64 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz)], 166.36 (C=O, C=S), 176.76 (C=O).

LC-MS m/z (%): 499.14 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 10), 479.16 ($[\text{M}+3]^+$, 10), 478.16 ($[\text{M}+2]^+$, 72), 477.17 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 459.15 (10), 444.19 (10).

Elementel Analiz : $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$ için

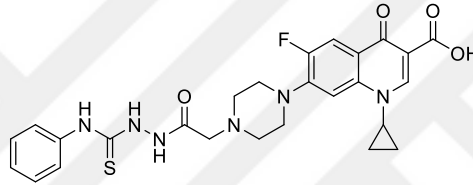
Hesaplanan (%) : C, 52.93; H, 5.29; N, 17.64.

Bulunan (%) : C, 52.94; H, 5.30; N, 17.63.

2.2.6. 7-[4-(2-{2-[(Benzilamino)karbonotiyoil]hidrazino}-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (97)

Yöntem 1: 93 Bileşiğinin (10 mmol) susuz diklorometan'daki çözeltisine benzilzotiyosiyanat (20 mmol)'ın susuz diklorometan'daki çözeltisi damla damla ilave edilip reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Su ilavesi ile çöken beyaz katı süzüldü ve Etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 206 °C, Verim: % 75.

Yöntem 2: 93 Bileşiğinin (1 mmol) etanoldeki çözeltisine fenil izotiyosiyanat (1 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında geri soğutucu altında açık sistemde 78 °C'de 200 W enerji ile 60 dakika ışılandırıldı. Çöken beyaz katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 206 °C, Verim: % 94.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3211 (NH), 3103 (NH), 2941 (alifatik-CH), 1718 (C=O), 1627(C=O), 1262 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.16-1.30 (m, 4H, 2CH₂), 2.78 (s, 4H, 2CH₂), 3.22-3.38 (m, 6H, 3CH₂ + H₂O), 3.80 (s, 1H, CH), 7.13 (s, 1H, ar-H), 7.29-7.54 (m, 5H, ar-H), 7.86 (d, 1H, ar-H, J = 16.0 Hz), 8.63 (s, 1H, kinolon =CH), 9.59-9.95 (m, 3H, 3NH), 15.18 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.03 (2CH₂), 36.29 (CH), 49.61 (2CH₂), 52.81 (2CH₂), 59.86 (CH₂), arC: [106.67 (CH), 107.14 (C), 111.22 ve 111.45 (d, CH, J = 23.0 Hz), 118.89 ve 118.96 (d, C, J = 7.0 Hz), 125.18 (2CH), 128.60 (3CH), 139.55 (2C), 145.45 ve 145.55 (d, C, J = 10.0 Hz), 148.29 (CH), 152.15 ve 154.63 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}$ = 248.0 Hz)], 166.35 (2C=O), 176.68 (C=O), 181.38 (C=S).

LC-MS m/z (%): 561.17 ([M+Na]⁺, 10), 541.19 ([M+3]⁺, 23), 540.19 ([M+2]⁺, 69), 539.20 ([M+1]⁺, 100).

Elementel Analiz : C₂₆H₂₇FN₆O₄S için

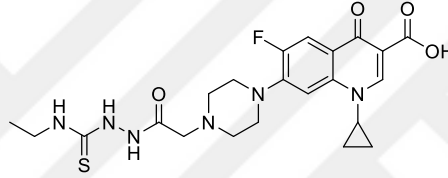
Hesaplanan (%) : C, 57.98; H, 5.05; N, 15.60.

Bulunan (%) : C, 57.97; H, 5.05; N, 15.62.

2.2.7. 1-Siklopropil-7-[4-(2-[2-(etilamino)karbonotiyoil]hidrazino)-2-oksoetil]piperazin-1-il]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (98)

Yöntem 1: 93 Bileşiğinin (10 mmol) susuz diklorometan'daki çözeltisine etilizotiyosiyanat (20 mmol) susuz DMF'deki çözeltisi damla damla ilave edilip reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Su ilavesi ile çöken beyaz katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 224-225 °C, Verim: % 93.

Yöntem 2: 93 Bileşiğinin (10 mmol) etanoldeki çözeltisine etilizotiyosiyanat (10 mmol) ilave edildi ve geri soğutucu altında 78 °C, 200W enerji ile 50 dakika mikrodalga açık sistemde ışınıldı. Çöken beyaz katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 224-225 °C, Verim: % 98.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3472 (NH), 3159 (NH), 3075 (ar-H), 2970 (alifatik-CH), 1723 (C=O), 1666 (C=O), 1629(C=O), 1259 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.05 (s, 3H, CH_3), 1.16 (s, 2H, CH_2), 1.29 (s, 1H, CH_2), 2.70 (s, 4H, 2CH_2), 3.19 (s, 2H, CH_2), 3.43 (s, 4H, 2CH_2), 3.79 (s, 1H, CH), 7.50 (s, 1H, ar-H), 7.80-7.83 (m, 2H, ar-H + NH), 8.60 (s, 1H, kinolon =CH), 9.10 (s, 1H, NH), 9.67 (s, 1H, NH), 15.15 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.01 (2CH_2), 14.93 (CH_3), 36.29 (CH), 38.92 (CH_2), 49.73 (2CH_2), 52.79 (2CH_2), 59.91 (CH_2), arC: [106.63 (CH), 107.12 (C), 111.21 ve 111.44 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 118.85 ve 118.92 (d, C, $J= 7.0$ Hz), 139.58 (C), 145.52 ve 145.62 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 148.32 (CH), 152.15 ve 154.64 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 249.0$ Hz)], 166.33 (C=O, C=S), 176.69 (C=O).

LC-MS m/z (%): 513.03 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 48), 493.35 ($[\text{M}+3]^+$, 17), 492.09 ($[\text{M}+2]^+$, 38), 491.25 ($[\text{M}+1]^+$, 25), 445.33 (90), 413.13 (100), 333.04 (95).

Elementel Analiz : $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_6\text{O}_4\text{S}$ için

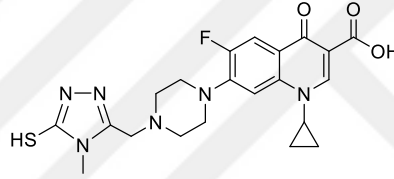
Hesaplanan (%) : C, 53.87; H, 5.55; N, 17.13.

Bulunan (%) : C, 53.84; H, 5.54; N, 17.13.

2.2.8. 7-{4-[(4-Metil-5-merkpto-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (99)

Yöntem 1: 96 Nolu siprofloksazin türevi karbotiyoilhidrazin (10 mmol) bileşiği etanoldeki çözeltisine 2N 25 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 9 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulup % 37'lik HCl ile pH 6 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 315 °C (bozunma), Verim: % 94.

Yöntem 2: 96 Nolu karbotiyoilhidrazin (10 mmol) bileşiğinin etanoldeki çözeltisine 2N 25 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 120 °C'de 200 W enerji ile 20 dakika ışınladı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulup % 37 lik HCl ile pH 6 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 315 °C (bozunma), Verim: % 90.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3095 (ar-H), 2937 (alifatik-CH), 1716 (C=O), 1627 (C=O), 1254 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.14-1.29 (m, 4H, 2CH₂), 2.71 (s, 3H, 2CH₃), 3.33-3.59 (m, 6H, 3CH₂), 3.74 (s, 4H, 2CH₂), 3.98-4.09 (m, 1H, CH), 7.50 (d, 1H, ar-H, $J=2.0$ Hz), 7.77-7.86 (m, 1H, ar-H), 8.57 (s, 1H, kinolon =CH), 13.66 (s, 1H, SH), 15.05 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.00 (2CH₂), 30.69 (CH₃), 36.28 (CH), 49.55 (CH₂), 51.83 (CH₂), 52.03 (CH₂), 52.29 (2CH₂), arC: [106.87 (CH), 107.14 (C), 111.19 ve 111.41 (d, CH, $J=22.0$ Hz), 119.04 ve 119.11 (d, C, $J=7.0$ Hz), 139.48 (C), 145.30 (C), 148.30 (CH), 149.53 (C=N), 152.13 ve 154.61 (d, C-F, $J_{C-F}=248.0$ Hz)], 166.26 (C=O), 167.91 (C-S), 176.67 (C=O).

LC-MS m/z (%): 481.15 ([M+Na]⁺, 10), 461.16 ([M+3]⁺, 12), 460.16 ([M+2]⁺, 42), 459.16 ([M+1]⁺, 100), 441.15 (10).

Elementel Analiz : C₂₁H₂₃FN₆O₃S için

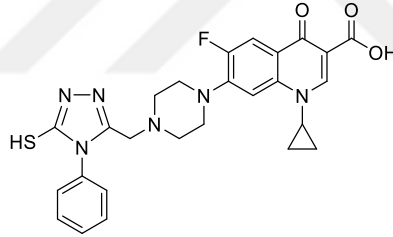
Hesaplanan (%) : C, 55.01; H, 5.06; N, 18.33.

Bulunan (%) : C, 55.02; H, 5.06; N, 18.33.

2.2.9. 7-{4-[(4-Fenil-5-merkpto-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (100)

Yöntem 1: 97 Nolu siprofloksazin türevi karbotiyoilhidrazin (10 mmol) bileşiği etanoldeki çözeltisine 2N 25 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulup % 37 lik HCl ile pH 6 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 282°C (bozunma), Verim: % 94.

Yöntem 2: 97 Nolu karbotiyoilhidrazin (1 mmol) bileşiği etanoldeki çözeltisine 2N 25 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 120 °C'de 200 W enerji ile 20 dakika ışınlandırıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulup % 37 lik HCl ile pH 6 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 282°C (bozunma), Verim: % 90.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3031 (ar-H), 2952 (alifatik-CH), 1720 (C=O), 1630(C=O), 1254 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.15-1.29 (m, 4H, 2CH₂), 2.48 (s, 4H, 2CH₂+DMSO), 3.13 (s, 4H, 2CH₂), 3.43 (s, 2H, CH₂), 3.78 (s, 1H, CH), 7.19-7.28 (m, 1H, ar-H), 7.37-7.54 (m, 5H, ar-H), 7.84 (d, 1H, ar-H, $J= 16.0$ Hz), 8.62 (s, 1H, kinolon =CH), 13.86 (s, 1H, SH), 15.17 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 7.99 (2CH₂), 36.28 (CH), 49.66 (CH₂), 51.88 (2CH₂), 51.99 (2CH₂), arC: [106. 76 (CH), 107.16 (C), 111.25 ve 111.48 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 118.23 (CH), 118.98 (C), 121. 81 (CH), 129. 06 (CH), 129.66 (CH), 129.84 (CH), 134.45 (C), 140.58 (C), 145.34 ve 145.44 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 148.41 (CH), 149.52 (C), 152.12 ve 154.60 (d, C-F, $J_{C-F}= 248.0$ Hz)], 166.36 (C=O), 168.68 (C-S), 176.78 (C=O).

LC-MS m/z (%): 559.13 ($[M+K]^+$, 10), 543.15 ($[M+Na]^+$, 10), 523.17 ($[M+3]^+$, 10), 522.17 ($[M+2]^+$, 36), 521.17 ($[M+1]^+$, 100).

Elementel Analiz : $C_{26}H_{25}FN_6O_3S$ için

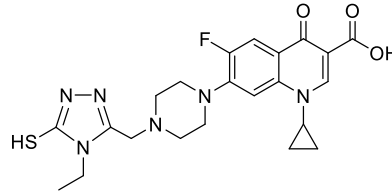
Hesaplanan (%) : C, 59.99; H, 4.84; N, 16.14.

Bulunan (%) : C, 59.97; H, 4.85; N, 16.13.

2.2.10. 7-{4-[(4-Etil-5-merkpto-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil]piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (101)

Yöntem 1: 98 Nolu siprofloksazin türevi karbotiyoilhidrazin (10 mmol) bileşiği etanoldeki çözeltisine 2N 25 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulup % 37 lik HCl ile pH 7 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 320 °C (Bozunma), Verim: % 95.

Yöntem 2: 98 Nolu siprofloksazin türevi karbotiyoilhidrazin (10 mmol) bileşiği etanoldeki çözeltisine 2N 25 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve mikrodalga kapalı sistem 120 °C 200 W enerji ile 20 dakika ışınladı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulup % 37 lik HCl ile pH 7 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 320 °C (Bozunma), Verim: % 93.



FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3194 (NH), 3095 (ar-H), 2938 (alifatik-CH), 1719 (C=O), 1630 (C=O), 1253 (C-O).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.15 (s, 2H, CH_2), 1.30 (s, 5H, $CH_2 + CH_3$), 2.64 (s, 4H, 2 CH_2), 3.30 (s, 4H, 2 $CH_2 + H_2O$), 3.66 (s, 2H, CH_2), 3.77 (s, 1H, CH), 4.04 (s, 2H, CH_2), 7.52 (s, 1H, ar-H), 7.82 (d, 1H, ar-H, $J = 12.0$ Hz), 8.60 (s, 1H, kinolon =CH), 13.61 (s, 1H, SH), 15.12 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.00 (2 CH_2), 13.80 (CH_3), 36.29 (CH), 39.21-40.59 ($CH_2 + DMSO$), 49.77 (CH_2), 52.01 (CH_2), 52.13 (CH_2), 52.47 (2 CH_2), arC: [106.85 (CH),

107.15 (C), 111.19 ve 111.41 (d, CH, $J = 22.0$ Hz), 119.02 ve 119.10 (d, C, $J = 8.0$ Hz), 139.53 (C), 145.40 ve 145.51 (d, C, $J = 11.0$ Hz), 148.33 (CH), 149.29 (C), 152.17 ve 154.64 (d, C-F, $J_{C-F} = 247.0$ Hz)], 166.30 (C=O), 167.36 (C-S), 176.71 (C=O).

LC-MS m/z (%): 495.03 ($[M+Na]^+$, 100), 474.10 ($[M+2]^+$, 15), 473.12 ($[M+1]^+$, 70), 445.19 (35), 413 (30).

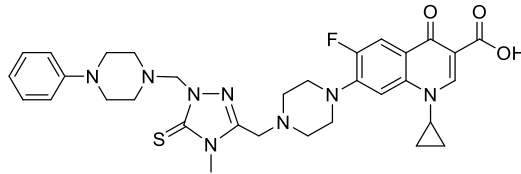
Elementel Analiz : C₂₂H₂₅FN₆O₃S için

Hesaplanan (%) : C, 55.92; H, 5.33; N, 17.78.

Bulunan (%) : C, 55.92; H, 5.36; N, 18.76.

2.2.11. 7-(4-{[4-Metil-1-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}piperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (102)

Fenilpiperazin (20 mmol)'in DMF içindeki çözeltisine formaldehit (%37, 1.55 mL) ilave edilerek oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldı. Karışım içerisine 99 (10 mmol) bileşiği ilave edildi ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda buzlu su üzerine döküldü ve bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı madde süzülerek alındı ve bol su ile yıkandı. Etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 87, E.n. 288°C bozunma.



FT-IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3103 (OH), 3015 (ar-H), 2930 (alifatik-CH), 1721 (C=O), 1628 (C=O), 1262 (C-O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.14-1.27 (m, 4H, 2CH₂), 2.48-2.79 (m, 8H, 2CH₂+DMSO), 3.09-3.29 (m, 8H, 4CH₂+H₂O), 3.57-3.72 (m, 6H, CH+CH₂+CH₃), 5.07 (s, 2H, CH₂), 6.72-6.87 (m, 3H, ar-H), 7.15 (s, 1H, ar-H), 7.52 (s, 1H, ar-H), 7.85 (s, 1H, ar-H), 8.61 (s, 1H, kinolon =CH), 15.15 (s, 1H, COOH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.00 (2CH₂), 30.83 (CH₃), 36.30 (CH), 48.66 (2CH₂), 49.81 (2CH₂), 50.25 (2CH₂), 51.97 (CH₂), 52.41 (2CH₂), 68.79 (CH₂), arC: [106.96 (CH), 107.17 (C), 111.24 ve 111.47 (d, CH, $J = 23.0$ Hz), 115.97 (2CH), 119.11 ve 119.18 (d, C,

$J= 7.0$ Hz), 119.30 (CH), 129.32 (2CH), 139.57 (C), 145.49 ve 145.59 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 148.41 (CH), 148.47 (C), 151.36 (C=N), 152.22 ve 154.70 (d, C-F, $J_{C-F} = 248.0$ Hz)], 166.36 (C=O), 169.01 (C=S), 176.79 (C=O).

LC-MS m/z (%): 633.20 ($[M+1]^+$, 15), 513.15 (30), 480.95 (100), 459.11 (85), 445.11 (35), 332.97 (31).

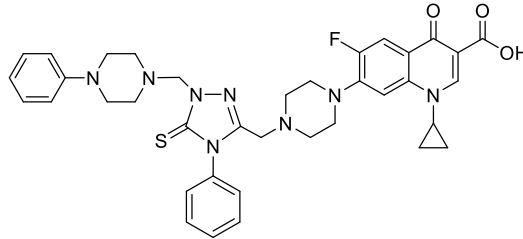
Elementel Analiz : $C_{32}H_{37}FN_8O_3S$ için

Hesaplanan (%) : C, 60.74; H, 5.89; N, 17.71.

Bulunan (%) : C, 60.72; H, 5.90; N, 17.72.

2.2.12. 7-(4-{[4-fenil-1-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il]metil}piperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (103)

Fenilpiperazin (20 mmol)'in DMF içindeki çözeltisine formaldehit (%37, 1.55 mL) ilave edilerek oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldı. Karışım içerisine 100 (10 mmol) bileşiği ilave edildi ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda buzlu su üzerine döküldü ve bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı madde süzülerek alındı ve bol su ile yıkandı. Dietil eter ile yıkanarak saflaştırıldı. E.n. 183°C (bozunma), Verim: % 85.



FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3054 (ar-H), 2940 (alifatik-CH), 1725 (C=O), 1627 (C=O), 1236 (C-O).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.17 (d, 2H, CH_2 , $J= 4.0$ Hz), 1.31 (d, 2H, CH_2 , $J= 4.0$ Hz), 2.51 (s, 4H, $2CH_2$ +DMSO), 2.95 (s, 4H, $2CH_2$), 3.17 (s, 8H, $4CH_2$ + H_2O), 3.53 (s, 2H, CH_2), 3.79 (s, 1H, CH), 5.18 (s, 2H, CH_2), 6.77 (t, 1H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 6.92 (d, 2H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.20 (t, 2H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.48-7.60 (m, 6H, ar-H), 7.89 (d, 1H, ar-H, $J= 12.0$ Hz), 8.65 (s, 1H, kinolon =CH), 15.02 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.01 ($2CH_2$), 36.21 (CH), 48.90 ($2CH_2$), 49.75 ($2CH_2$), 50.51 ($2CH_2$), 51.83 (CH_2), 52.11 ($2CH_2$), 69.23 (CH_2), arC: [106. 65 (CH),

107.50 (C), 111.34 ve 111.57 (d, CH, $J = 23.0$ Hz), 116.05 (2CH), 119.11 ve 119.18 (d, C, $J = 7.0$ Hz), 119.34 (CH), 128.77 (2CH), 129.32 (2CH), 129.43 (2CH), 129.76 (CH), 135.08 (C), 139.66 (C), 145.31 ve 145.41 (d, C, $J = 10.0$ Hz), 148.25 (CH), 151.52 ve 154.00 (d, C-F, $J_{C-F} = 248.0$ Hz), 152.15 (C), 158.18 (C)], 166.20 (C=O), 170.07 (C=S), 176.84 (C=O).

LC-MS m/z (%): 695.09 ($[M+1]^+$, 12), 622.09 (30), 543.01 (100), 521.03 (65).

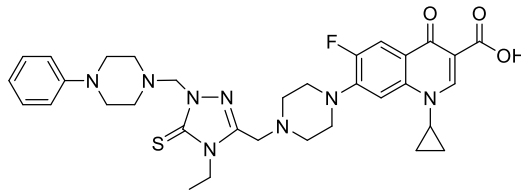
Elementel Analiz : $C_{37}H_{39}FN_8O_3S$ için

Hesaplanan (%) : C, 63.96; H, 5.66; N, 16.13.

Bulunan (%) : C, 63.95; H, 5.67; N, 16.12.

2.2.13. 7-(4-{{4-Etil-1-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-il}metil}piperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (104)

Fenilpiperazin (20 mmol)'in DMF içindeki çözeltisine formaldehit (% 37, 1.55 mL) ilave edilerek oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldı. Karışım içerisine 101 (10 mmol) bileşiği ilave edildi ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda buzlu su üzerine döküldü ve bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı madde süzülerek alındı ve bol su ile yıkandı. Kloroform: petrol eteri (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 265°C (bozunma), Verim: % 88.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 2944 (alifatik-CH), 1725 (C=O), 1628 (C=O), 1258 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.19 (s, 2H, CH_2), 1.37-1.45 (m, 5H, CH_2+CH_3), 2.59 (d, 4H, 2 CH_2), 2.75 (s, 4H, 2 CH_2), 2.97 (s, 4H, 2 CH_2), 3.54 (s, 4H, 2 CH_2), 3.66 (s, 1H, CH), 3.83 (s, 2H, CH_2), 4.22 (q, 2H, CH_2 , $J = 8.0$ Hz), 5.18 (s, 2H, CH_2), 6.83-6.91 (m, 3H, ar-H), 7.23-7.44 (m, 3H, ar-H), 7.95 (d, 1H, ar-H, $J = 12.0$ Hz), 8.71 (s, 1H, kinolon =CH), 14.95 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.23 (2 CH_2), 13.60 (CH_3), 35.32 (CH), 40.32 (CH_2), 49.29 (CH_2), 49.63 (CH_2), 49.67 (CH_2), 50.50 (2 CH_2), 52.76 (2 CH_2), 52.79 (2 CH_2), 69.06

(CH₂), arC: [104.95 (CH), 108.16 (C), 112.33 ve 112.56 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 116.23 (2CH), 119.99 ve 120.05 (d, C, $J= 6.0$ Hz), 129.16 (2CH), 139.04 (C), 145.48 ve 145.58 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 146.97 (C), 147.46 (CH), 151.21 (C=N), 152.38 ve 154.88 (d, C-F, $J_{C-F} = 250.0$ Hz)], 166.86 (C=O), 169.13 (C=S), 177.05 (C=O).

LC-MS m/z (%): 647.06 ([M+1]⁺, 10), 527.15 (27), 464.95 (100), 472.90 (85), 445.18 (38), 333.04 (39).

Elementel Analiz : C₃₃H₃₉FN₈O₃S için

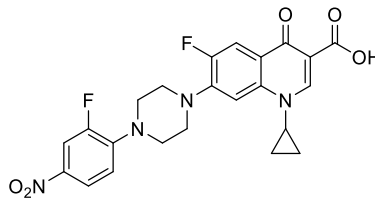
Hesaplanan (%) : C, 61.28; H, 6.08; N, 17.32.

Bulunan (%) : C, 61.29; H, 6.07; N, 17.32.

2.2.14. 7-[4-(2-Floro-4-nitrofenil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik Asit (105)

Yöntem 1: Siprofloksazin (1) (10 mmol), NaHCO₃ (30 mmol) ve 3,4-difloronitrobenzen (50 mmol)'den oluşan karışımının dimetilsülfoksitteki çözeltisi geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Karışımın suya dökülmesi ile çöken sarı katı süzüldü ve dimetil sülfoksit ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 287-288 °C, Verim: % 88.

Yöntem 2: Siprofloksazin (1 mmol), NaHCO₃ (3 mmol) ve 3,4-difloronitrobenzen (5 mmol) karışımının dimetil sülfoksitteki çözeltisi monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde basınç kontrollü 200 W mikrodalga enerji ile 4 dakika ışınlandırıldı. Nihai karışımın su üzerine dökülmesi ile çöken sarı katı süzüldü ve dimetil sülfoksit ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 314 °C, Verim: % 92.



FT-IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3125 (OH), 3064 (ar-H), 2917 (alifatik-CH), 1722 (C=O), 1626 (C=O), 1237 (C-O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.19 (t, 2H, CH₂, $J= 4.0$ Hz), 1.31 (d, 2H, CH₂, $J= 4.0$ Hz), 3.24 (t, 4H, 2CH₂, $J= 4.0$ Hz), 3.32 (s, 4H, 2CH₂), 3.84 (t, 1H, CH, $J= 4.0$ Hz), 7.27-

7.65 (m, 2H, ar-H), 7.88-7.97 (m, 2H, ar-H), 8.05-8.09 (m, 1H, ar-H), 8.67 (d, 1H, ar-H, $J=8.0$ Hz), 8.64 (s, 1H, kinolon =CH), COOH gözlenmedi.

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.05 (2CH₂), 36.35 (CH), 49.32 (2CH₂), 49.52 (2CH₂), arC: [106.37 (CH), 107.23 (C), 114.45 ve 114.46 (d, CH, $J=1.0$ Hz), 114.67 ve 114.68 (d, CH, $J=1.0$ Hz), 118.61 (C), 118.89 ve 119.09 (d, CH, $J=20.0$ Hz), 121.94 ve 121.98 (d, C, $J=4.0$ Hz), 122.03 ve 122.07 (d, CH, $J=4.0$ Hz), 139.64 (C), 140.61 (C), 144.45 (C), 148.19 (CH), 148.33 ve 150.83 (d, C-F, $J_{C-F}=250.0$ Hz), 153.03 ve 155.45 (d, C-F, $J_{C-F}=242.0$ Hz)], 166.34 (C=O), 176.82 (C=O).

LC-MS m/z (%): 493.35 ([M+ Na]⁺, 15), 472.18 ([M+2]⁺, 25), 471.18 ([M+1]⁺, 100).

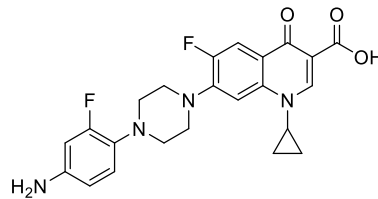
Elementel Analiz : C₂₃H₂₀F₂N₄O₅ için

Hesaplanan (%) : C, 58.72; H, 4.29; N, 11.91.

Bulunan (%) : C, 58.72; H, 4.27; N, 11.93.

2.2.15. 7-[4-(4-Amino-2-florofenil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asit (106)

105 Bileşiği (2.1 mmol)'nin 1-butanoldeki çözeltisine Pd/C (0.05 g) ve hidrazinhidrat (11.4 mmol) ilave edilip monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde basınç kontrollü olarak 150 °C de 200 Watt enerji ile 20 dakika ışınlandırıldı. Karışım sıcak halde selit üzerinden süzüldü ve selit üzerinde kalan turuncu katı sıcak DMF ile yıkandı. Süzüntüye su ilavesi ile elde edilen turuncu çökelek N,N-dimetilformamid/su (1:10) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 266-268 °C, Verim % 55.



FT-IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3440-3340 (NH₂), 3059 (ar-H), 2958 (alifatik-CH), 1697(C=O), 1626 (C=O), 1257 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.17 (d, 2H, CH₂, $J=4.0$ Hz), 1.31 (d, 2H, CH₂, $J=4.0$ Hz), 3.04 (s, 4H, 2CH₂), 3.43 (s, 4H, 2CH₂), 3.82 (s, 1H, CH), 5.02 (s, 2H, NH₂), 6.03-6.37

(m, 2H, ar-H), 6.84 (t, 1H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.60 (d, 1H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 8.64 (s, 1H, kinolon =CH), 15.15 (bs, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.03 (2CH₂), 36.34 (CH), 50.26 (2CH₂), 51.46 (2CH₂), arC: [102.14 ve 102.37 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 107.01 (CH), 107.19 (C), 110.00 (CH), 111.29 ve 111.52 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 119.50 (C), 121.41 (CH), 129.03 ve 129.13 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 139.64 (C), 145.61 (C), 146.31 (C), 148.44 (CH), 152.01 ve 154.49 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}= 248.0$ Hz)], 166.39 (C=O), 176.30 (C=O).

LC-MS m/z (%): 463.35 ([M+ Na]⁺, 100), 375.31 (30), 360.48 (60).

Elementel Analiz : C₂₃H₂₂F₂N₄O₃ için

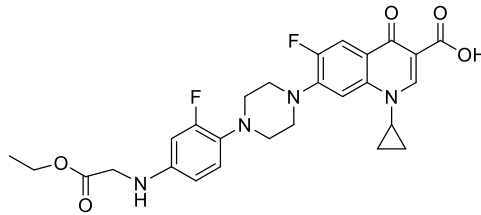
Hesaplanan (%) : C, 62.72; H, 5.03; N, 12.72.

Bulunan (%) : C, 62.75; H, 5.02; N, 12.73.

2.2.16. 7-(4-{4-[(2-Etoksi-2-oksoetil)amino]-2-florofenil}piperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik Asid (107)

Yöntem 1: 106 Bileşiği (10 mmol)'nin DMF'deki çözeltisi, sodyum bikarbonat (10 mmol) varlığında 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından etil bromoasetat (15 mmol) ilave edilip 24 saat daha oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışımına su ilave edilmesi ile çöken sarı renkli katı süzüldü ve asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 170-172 °C, Verim: % 97

Yöntem 2: 106 Bileşiği (10 mmol) tetrahidrofurandaki çözeltisi trietilamin (30 mmol) varlığında 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Ardından etil bromoasetat (15 mmol) ilave edilip monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde basınç kontrollü olarak 110 °C 200 watt enerji ile 1 saat ışınılandırıldı. Ortamda bulunan katı süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen sarı renkli katı asetondan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 170-172 °C, Verim: % 98.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3390 (NH), 3054 (ar-H), 1735(C=O), 1713 (C=O), 1618 (C=O), 1250 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.18-1.22(m, 5H, CH_2+CH_3), 1.33 (d, 2H, CH_2 , $J= 4.0$ Hz), 3.22 (s, 4H, 2CH_2), 3.40 (s, 5H, $2\text{CH}_2+ \text{CH}$), 3.90-4.14 (m, 4H, 2CH_2), 6.01 (s, 1H, ar-H), 6.31-6.45 (m, 1H, ar-H),6.93 (s, 1H, ar-H), 7.50-7.62 (m, 2H, ar-H), 8.66 (s, 1H, kinolon =CH), 8.79 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.04 (2CH_2), 14.58 (CH_3), 36.34 (CH), 45.37 (CH_2), 45.51 (CH_2), 50.19 (CH_2), 50.23 (CH_2), 60.39 (CH_2), arC: [100.84 ve 101.08 (d, CH, $J= 24.0$ Hz), 106.85 ve 107.02 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 107.95 ve 108.24 (d, C, $J= 29.0$ Hz), 111.29 ve 111.52 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 119.12 ve 119.20 (d, C, $J= 8.0$ Hz), 121.38 ve 121.42 (d, CH, $J= 4.0$ Hz), 129.67 ve 129.77 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 138.51 (C), 139.64 (C), 145.19 ve 145.62 (d, C, $J=43.0$ Hz), 145.69 ve 145.71 (d, C, $J= 2.0$ Hz), 148.41 (CH), 152.29 ve 154.77 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}= 248.0$ Hz), 155.69 ve 158.10 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}= 241.0$ Hz)], 166.41 (C=O), 171.64 (C=O), 176.81 (C=O).

LC-MS m/z (%): 549.42 ($[\text{M}+ \text{Na}]^+$, 20), 528.40 ($[\text{M}+2]^+$, 45), 527.52 ($[\text{M}+1]^+$, 95), 527.39 ($[\text{M}+1]^+$, 100).

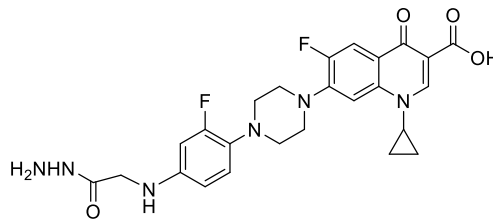
Elementel Analiz : $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ için

Hesaplanan (%) : C, 61.59; H, 5.36; N, 10.64.

Bulunan (%) : C, 61.58; H, 5.36; N, 10.63.

2.2.17. 1-Siklopropil-6-floro-7-(4-{2-floro-4-[(2-hidrazino-2-oksoetil)amino]fenil} piperazin-1-il)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asit (108)

107 Bileşiği (10 mmol) 30 mL hidrazinhidrat: kloroform (1:1) karışımında 24 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çöken katı, süzüldü ve DMSO: Su (1:10) dan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 230-232°C Verim: % 80.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3390, 3324, 3271, 3182 (NH + NH₂), 3019 (ar-H), 2939 (alifatik-H), 1615(C=O), 1475 (C-N).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.04-1.07 (m, 2H, CH₂), 1.19-1.34 (m, 2H, CH₂), 3.07 (s, 4H, 2CH₂), 3.40-3.41 (s, 4H, 2CH₂+ H₂O), 3.59 (d, 2H, CH₂, *J*= 8.0 Hz), 3.84 (s, 1H, CH), 4.25 (s, 2H, NH₂), 5.93 (s, 1H, NH), 6.31-6.42 (m, 2H, ar-H+ NH), 6.93 (t, 1H, ar-H, *J*= 8.0 Hz), 7.62 (d, 1H, NH, *J*= 8.0 Hz), 7.92 (d, 1H, ar-H, *J*=16.0 Hz), 8.67 (s, 1H, kinolon =CH), 9.11 (s, 1H, NH), 15.20 (s, 1H, COOH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.04 (2CH₂), 36.36 (CH), 45.89 (CH₂), 50.20 (CH₂), 50.25 (CH₂), 51.40 (2CH₂), arC: [100.89 ve 101.13 (d, CH, *J*= 24.0 Hz), 107.04 ve 107.07 (d, CH, *J*= 3.0 Hz), 107.22 (C), 108.44 (CH), 111.31 ve 111.55 (d, CH, *J*= 24.0 Hz), 119.15 ve 119.22 (d, C, *J*= 7.0 Hz), 121.40 ve 121.44 (d, CH, *J*= 4.0 Hz), 129.72 (C), 139.67 (C), 145.64 ve 145.74 (d, C, *J*=10.0 Hz), 145.92 ve 146.03 (d, C, *J*= 11.0 Hz), 148.47 (CH), 152.31 ve 154.79 (d, C-F, *J*_{C-F}= 248.0 Hz), 155.69 ve 158.10 (d, C-F, *J*_{C-F}= 241.0 Hz)], 166.44 (C=O), 169.72 (C=O), 176.86 (C=O).

LC-MS *m/z* (%): 535.18 ([M+ Na]⁺, 15), 515.20 ([M+3]⁺, 30), 514.20 ([M+2]⁺, 85), 513.22 ([M+1]⁺, 100).

Elementel Analiz : C₂₅H₂₆F₂N₆O₄ için

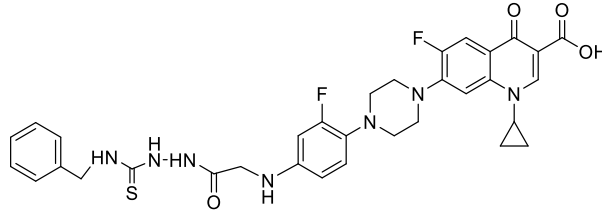
Hesaplanan (%) : C, 58.59; H, 5.11; N, 16.40.

Bulunan (%) : C, 58.58; H, 5.11; N, 16.41.

2.2.18. 7-(4-{4-[(2-{2-[(Benzilamino)karbonotioil]hidrazino}-2-oksoetil)amino]-2-florofenil}piperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (109)

Yöntem 1: 108 Bileşiğinin (10 mmol) susuz DMF içindeki çözeltisine benzil izotiyosiyanat (20 mmol)'ın susuz DMF içindeki çözeltisi damla damla ilave edilip reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Su ilavesi ile çöken beyaz katı süzüldü ve etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. E.n. 158-159 °C, Verim: % 96.

Yöntem 2: 108 Bileşiğinin (10 mmol) etanoldeki çözeltisine benzil izotiyosiyanat (10 mmol) ilave edildi ve geri soğutucu altında 78 °C, 200 W enerji ile 60 dakika mikrodalga açık sistemde ışınladı. Çöken beyaz katı süzüldü ve etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. E.n. 158-159 °C, Verim: % 98.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3374, 3235, 3135 (NH), 3065 (ar-H), 2977 (alifatik-H), 1717 (C=O), 1692(C=O), 1250 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.19 (s, 2H, CH_2), 1.34 (s, 2H, CH_2), 3.07 (s, 4H, 2 CH_2), 3.45 (s, 4H, 2 CH_2), 3.76 (s, 2H, CH_2), 3.76 (s, 1H, CH), 4.72 (s, 4H, 2 CH_2), 5.93 (s, 1H, NH), 6.36-6.49 (m, 2H, ar-H), 6.90 (s, 1H, ar-H), 7.23-7.31 (m, 5H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.63 (s, 1H, ar-H), 7.92 (d, 1H, ar-H, $J=12.0$ Hz), 8.54 (d, 1H, NH, $J= 56.0$ Hz), 8.67 (s, 1H, kinolon =CH), 9.41-10.02 (m, 2H, 2NH), 15.22 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.06 (2 CH_2), 36.37 (CH), 45.71(CH_2), 47.10 (CH_2), 47.42 (2 CH_2), 50.26 (2 CH_2), 51.41 (2 CH_2), arC: [107.05 (CH), 107.23 (C), 108.49 (CH), 111.55 (CH), 119.22 (C), 121.32 (CH), 127.04 (CH), 127.41 (CH), 127.73 (2CH), 128.43 (2CH), 128.50 (C), 139.53 (C), 139.66 (C), 145.73 (C), 145.89 ve 146.01 (d, C, $J= 12.0$ Hz), 148.44 (CH), 152.31 ve 154.79 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}= 248.0$ Hz), 153.44 ve 155.72 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}= 228.0$ Hz)], 166.41 (2C=O), 175.91 (C=O), 176.82 (C=O).

LC-MS m/z (%): 684.21 ($[\text{M}+ \text{Na}]^+$, 15), 663.23 ($[\text{M}+2]^+$, 30), 662.23 ($[\text{M}+1]^+$, 100).

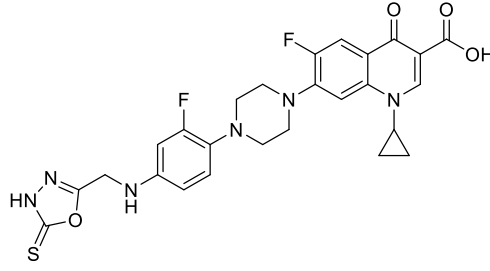
Elementel Analiz : $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ için

Hesaplanan (%) : C, 59.90; H, 5.03; N, 14.82.

Bulunan (%) : C, 59.91; H, 5.01; N, 14.81.

2.2.19. 1-Siklopropil-6-floro-7-[4-(2-floro-4-[(5-tiyokso-4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]amino)fenil]piperazin-1-il]-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli Asid (110)

108 Bileşiğinin (10 mmol) 20 ml etanoldeki çözeltisine potasyum hidroksit (10 mmol) 10 ml suda çözülerek ilave edildi. Ardından karbon disülfür (20 mmol) ilave edilip reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulup asetik asit ile pH'nın 6 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. E.n. 210-211°C, Verim: % 70



FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3321 (NH), 3063 (ar-CH), 1707 (C=O), 1625 (C=O), 1254 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.20 (d, 2H, CH_2 , $J= 4.0$ Hz), 1.35 (d, 2H, CH_2 , $J= 4.0$ Hz) 3.13 (s, 4H, $2\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 3.49 (s, 4H, 2CH_2), 4.49 (s, 1H, CH), 3.92 (d, 2H, CH_2 , $J= 344.0$ Hz) 5.73 (bs, 1H, NH), 6.36- 6.56 (m, 2H, ar-H), 6.94-6.96 (m, 1H, ar-H), 7.62-7.63 (m, 1H, ar-H), 7.92 (d, 1H, ar-H, $J= 12.0$ Hz), 8.67 (s, 1H, kinolon =CH), 9.85-10.02 (m, 1H, NH), 15.05 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.04(2CH_2), 25.87 (CH_2), 36.29 (CH), 50.34 (2CH_2), 50.46 (2CH_2), arC: [101.30 ve 101.40 (d, CH, $J= 10.0$ Hz), 106.93 (CH), 107.48 (C), 108.72 (CH), 110.31 (CH), 111.36 ve 111.59 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 119. 36 (C), 121.67 (C), 139.73 (C), 145.61 (C), 145.71 (C), 148.31 (CH), 152.35 (2C), 154.65 (C)], 166.26 (C=O), 176.87 (C=S), 176.90 (C=O).

LC MS m/z (%): 557.20 ($[\text{M}+3]^+$, 9), 556.20 ($[\text{M}+2]^+$, 29), 555.19 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 554.27 ($[\text{M}]^+$, 10), 513.24 (32), 471.18 (21).

Elementel Analiz : $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ için

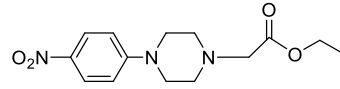
Hesaplanan (%) : C, 56.31; H, 4.36; N, 15.15.

Bulunan (%) : C, 56.30; H, 4.37; N, 15.16.

2.3. 1-(4-Nitrofenil)piperazin'den Başlanarak Yapılan Sentezler

2.3.1. Etil [4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]asetat (111)

4-Nitrofenilpiperazinin (10 mmol)'nin tetrahidrofuran'daki çözeltisi trietilamin (30 mmol) varlığında 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma buz banyosunda damla damla etil bromoasetat (15 mmol) ilave edilip 30 dakika karıştırıldı. 2 saat da oda sıcaklığında karıştırılan reaksiyon karışımında bulunan katılar süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen sarı renkli katı etilasetatdan kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 115-116 °C, Verim: % 99.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 2980 (alifatik-CH), 1741 (C=O), 1207 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.24 (t, 3H, CH_3 , $J= 8.0$ Hz), 2.69 (s, 4H, 2CH_2), 3.50 (s, 4H, 2CH_2), 4.14 (q, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 7.06 (d, 2H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 8.09 (d, 2H, ar-H, $J=8.0$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.70 (CH_3), 46.90 (2CH_2), 52.00 (2CH_2), 58.64 (CH_2), 60.48 (CH_2), arC: [113.20 (CH), 113.24 (CH), 126.28 (CH), 126.30 (CH), 137.44 (C), 155.29 (C)], 170.41 (C=O).

LC-MS m/z (%): 316.12 ($[\text{M}+ \text{Na}]^+$, 6), 188.16 (100), 86.09 (7).

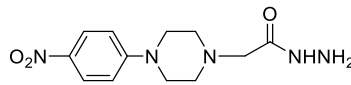
Elementel Analiz : $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ için

Hesaplanan (%) : C, 57.33; H, 6.53; N, 14.33.

Bulunan (%) : C, 57.34; H, 6.52; N, 14.33.

2.3.2. [4-(4-Nitrofenil)piperazin-1-il]asetohidrazid (112)

111 Bileşiği (10 mmol)'nin etanoldeki çözeltisine hidrazin hidrat (25 mmol) ilave edildi ve karışımı geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen ürün etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 163-164 °C, Verim: % 75.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3328, 3248 (NH, NH_2), 3006 (ar-H), 1631 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.58-2.63 (m, 4H, $2\text{CH}_2+\text{DMSO}$), 3.06 (s, 2H, CH_2), 3.55 (s, 4H, 2CH_2), 4.32 (s, 2H, NH_2), 7.09 (s, 2H, ar-H), 8.11 (s, 2H, ar-H), 9.06 (s, 1H, NH).

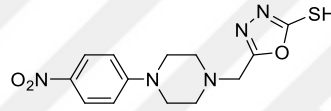
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 46.88 (2CH_2), 52.89 (2CH_2), 60.16 (CH_2), arC: [113.22 (2CH), 126.36 (2CH), 137.39 (C), 155.31 (C)], 168.65 (C=O).

LC-MS m/z (%): 303.11 ($[\text{M}+1+ \text{Na}]^+$, 15), 302.11 ($[\text{M}+ \text{Na}]^+$, 100), 278.14 ($[\text{M}-1]$, 7).

Elementel Analiz : C₁₂H₁₇N₅O₃ için
 Hesaplanan (%) : C, 51.60; H, 6.14; N, 25.08.
 Bulunan (%) : C, 51.61; H, 6.13; N, 25.08.

2.3.3. 5-{{[4-(4-Nitrofenil)piperazin-1-il]metil}-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (113)}

112 Bileşiminin (10 mmol) 20 ml etanoldeki çözeltisine potasyum hidroksit (10 mmol) 10 ml suda çözülerek ilave edildi. Ardından karbon disülfür (20 mmol) ilave edilip reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulup asetik asit ile pH'nın 6 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n.: 184-186°C, Verim: % 86.46.



FT-IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3373 (NH), 2970 (alifatik-H).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.58-2.71 (m, 4H, 2CH₂), 3.44-3.48 (m, 4H, 2CH₂), 7.00 (d, 2H, ar-H, *J*= 4.0 Hz), 8.02 (d, 2H, ar-H, *J*= 4.0 Hz) SH gözlenmedi.

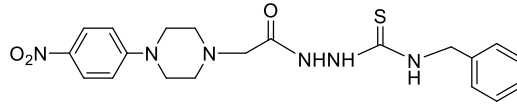
¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 46.40 (CH₂), 46.65 (CH₂), 51.46 (CH₂), 51.85 (CH₂), 58.37 (CH₂), arC: [113.10 (CH), 113.16 (CH), 126.14 (2CH), 137.40 (C), 155.05 (C)], 161.05 (C=N), 178.51 (C=S).

LC-MS *m/z* (%): 322.24 ([M+1]⁺, 10), 294.34 (100), 266.18 (40), 220.26 (35).

Elementel Analiz : C₁₃H₁₅N₅O₃S için
 Hesaplanan (%) : C, 48.59; H, 4.70; N, 21.79.
 Bulunan (%) : C, 48.59; H, 4.70; N, 21.78.

2.3.4. *N*-benzil-2-{{[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]asetil}hidrazinkarbotiyamid (114)}

112 Bileşiminin etanoldeki çözeltisine benzilizotiyosiyanat (10 mmol) ilave edilip reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Karışımın soğutulması ile çöken beyaz katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 209-210 °C, Verim: % 58.9.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3285, 3268, 3231, 3119 (NH), 1743 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.64 (s, 4H, 2CH₂), 3.15 (s, 2H, CH₂), 3.38 (s, 2H, CH₂ + su), 3.70 (s, 4H, 2CH₂), 7.02 (d, 2H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.06-7.43 (m, 5H, ar-H), 8.05 (d, 2H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 9.59 (bs, 2H, 2NH), 9.94 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 46.73(2CH₂), 51.88 (CH₂), 52.72 (2CH₂), 59.99 (CH₂), arC: [113.10 (4CH), 126.19 (4CH), 128.62 (CH), 137.28 (C), 139.58 (2C)], 155.15 (C=O), 181.34 (C=S).

LC-MS m/z (%): 430.16 ([M+2]⁺, 24), 429.16 ([M+1]⁺, 94), 280.13 (67), 220.10 (100), 91.05 (27).

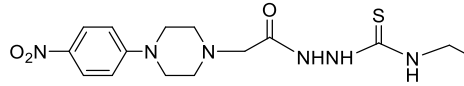
Elementel Analiz : C₂₀H₂₄N₆O₃S için

Hesaplanan (%) : C, 56.06; H, 5.65; N, 19.61.

Bulunan (%) : C, 56.05; H, 5.67; N, 19.61.

2.3.5 N-etil-2-[[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]asetil]hidrazinkarbotiyoamid (115)

112 Bileşiğinin etanoldeki çözeltisine etilizotiyosiyanat (10 mmol) ilave edilip reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Karışımın soğutulması ile çöken beyaz katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 124-125 °C, Verim: % 75.19.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3286, 3228, 3202, 3120 (NH), 1743 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.19 (t, 3H, CH₃, $J= 8.0$ Hz), 2.63-2.65 (m, 4H, 2CH₂), 3.29 (s, 2H, CH₂), 3.45-3.49 (m, 4H, 2CH₂), 4.09 (q, 2H, CH₂, $J= 8.0$ Hz), 7.01-7.04 (m, 2H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.85 (bs, 1H, NH), 8.03-8.08 (m, 2H, ar-H), 9.12 (bs, 1H, NH), 9.68 (bs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.58 (CH₃), 46.79(2CH₂), 51.87 (2CH₂), 58.54 (CH₂), 60.36 (CH₂), arC: [113.08 (CH), 113.11 (CH), 126.16 (2CH), 137.32 (C)], 155.16 (C=O), 170.30 (C=S).

LC-MS m/z (%): 389.14 ([M+ Na]⁺, 4), 368.16 ([M+2]⁺, 18), 367.16 ([M+1]⁺, 100).

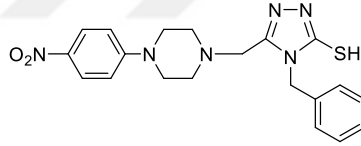
Elementel Analiz : C₁₅H₂₂N₆O₃S için

Hesaplanan (%) : C, 49.17; H, 6.05; N, 22.93.

Bulunan (%) : C, 49.14; H, 6.08; N, 22.96.

2.3.6. 4-Benzil-5-[[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (116)

114 Nolu karbotiyoilhidrazin (10 mmol) bileşiği etanoldeki çözeltisine 2N 25 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulup % 37'lik HCl ile pH 7 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 218-220 °C, Verim: % 86.45.



FT-IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3113 (NH), 3035 (ar-H), 2924 (alifatik-H), 2821 (SH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.04-1.07 (m, 4H, 2CH₂), 2.50-3.46 (m, 6H, 3CH₂ + su), 5.34 (s, 2H, CH₂), 6.94-6.97 (m, 2H, ar-H), 6.98-7.57 (m, 5H, ar-H), 8.03 (d, 2H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 13.88 (bs, 1H, SH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 46.37 (CH₂), 46.67 (CH₂), 46.77 (CH₂), 51.88 (CH₂), 52.06 (CH₂), 52.24 (CH₂), arC: [113.09 (CH), 113.14 (CH), 126.14 (CH), 127.37 (CH), 127.79 (CH), 128.75 (CH), 128.85 (CH), 129.40 (CH), 129.65 (CH), 134.50 (C), 136.69 (C), 149.57 (2C)], 155.05 (C=N), 181.34 (C=S).

LC-MS m/z (%): 433.13 ([M+ Na]⁺, 10), 412.16 ([M+2]⁺, 22), 411.15 ([M+1]⁺, 100), 397.14 (17).

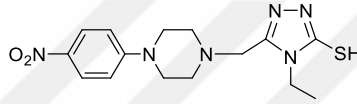
Elementel Analiz : C₂₀H₂₂N₆O₂S için

Hesaplanan (%) : C, 58.52; H, 5.40; N, 20.47.

Bulunan (%) : C, 58.57; H, 5.43; N, 20.49.

2.3.7. 5-{{4-(4-Nitrofenil)piperazin-1-il}metil}-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tiyol (117)

115 Nolu karbotiyoilhidrazin (10 mmol) bileşigi etanoldeki çözeltisine 2N 25 mL sodyum hidroksit ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 10 saat kaynatıldı. Reaksiyon karışımının oda sıcaklığına soğutulup % 37'lik HCl ile pH 7 yapılması ile çöken beyaz katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 215-216 °C, Verim: % 70.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3088 (ar-H), 2940 (alifatik-H), 2830 (SH).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.27 (t, 3H, CH_3 , $J= 8.0$ Hz), 2.48-3.54 (m, 2H, CH_2 + DMSO), 2.63 (d, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 3.12 (s, 2H, CH_2), 3.43-3.46 (m, 2H, CH_2 + su), 3.62 (s, 2H, CH_2), 4.02 (q, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 6.99 (d, 2H, ar-H, $J= 12.0$ Hz), 8.02 (d, 2H, ar-H, $J= 12.0$ Hz), 13.60 (bs, 1H, SH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 13.75 (CH_3), 46.65 (CH_2), 46.73 (CH_2), 51.89 (CH_2), 52.07 (CH_2), 58.68 (CH_2), arC: [113.09 (CH), 113.19 (CH), 126.14 (CH), 126.16 (CH), 137.29 (C), 149.26 (C)], 155.11 (C=N), 171.78 (C=S).

LC-MS m/z (%): 389.43 ($[\text{M}+ \text{K}+2]^+$, 100), 375.47 ($[\text{M}+ \text{Na}+4]^+$, 85), 347.36 ($[\text{M}-1]^+$, 100).

Elementel Analiz : $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ için

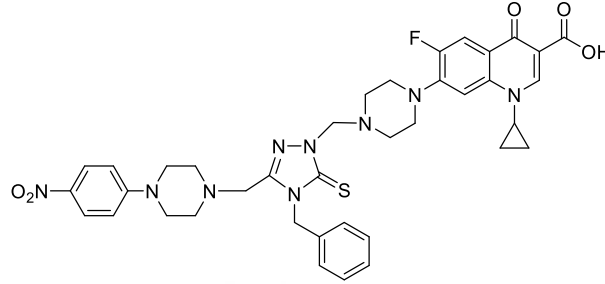
Hesaplanan (%) : C, 51.71; H, 5.79; N, 24.12.

Bulunan (%) : C, 51.75; H, 5.82; N, 24.10.

2.3.8. 1-Siklopropil-6-floro-7-{{4-{{3-{{4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il}metil}-4-benzil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil}piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik Asit (118)

Siprofloksazin (20 mmol)'in DMF içindeki çözeltisine formaldehit (% 37, 1.55 mL) ilave edilerek oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldı. Karışım içerisine 117 (10 mmol)

bileşiği ilave edildi ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda buzlu su üzerine döküldü ve bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı madde süzülerek alındı ve bol su ile yıkandı. Etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 225-226 °C (bozunma), Verim: % 97.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3086 (ar-H), 2919 (alifatik-CH), 1732 (C=O), 1668(C=O), 1495 ve 1322 (NO_2), 1256 (C-O).

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 1.16 (d, 2H, CH_2 , $J=8.0$ Hz), 1.34 (d, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz) 2.47 (s, 4H, 2CH_2), 2.98 (s, 4H, 2CH_2), 3.16 (s, 4H, 2CH_2), 3.38 (s, 4H, 2CH_2), 3.55 (s, 2H, CH_2), 3.81 (s, 1H, CH), 5.20 (s, 2H, CH_2), 5.43 (s, 2H, CH_2), 6.92 (d, 2H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.30 (s, 5H, ar-H), 7.55 (d, 1H, ar-H, $J= 4.0$ Hz), 7.88 (d, 1H, ar-H, $J= 12.0$ Hz), 8.01 (d, 2H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 8.66 (s, 1H, kinolon =CH), 15.01 (s, 1H, COOH).

^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 8.04 (2CH_2), 36.24 (CH), 46.57 (2CH_2), 47.97 (2CH_2), 49.99 (2CH_2), 50.26 (2CH_2), 52.13 (2CH_2), 69.22 (CH_2), arC: [106. 84 (CH), 107.52 (C), 111.39 ve 111.62 (d, CH, $J= 23.0$ Hz), 113.17 (2CH), 119.22 (C), 126.01 (2CH), 127.35 (2CH), 127.87 (2CH), 128.87 (CH), 136.48 (C), 137.77(C), 139.68 (C), 145.64 ve 145.84 (d, C, $J= 10.0$ Hz), 148.29 (CH), 148.49 (C), 149.46 (C), 152.53 ve 155.01 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}= 248.0$ Hz)], 166.20 (C=O), 170.47 (C=S), 176.87 (C=O).

LC-MS m/z (%): 776.31 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 10), 754.33 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 701.53 (30).

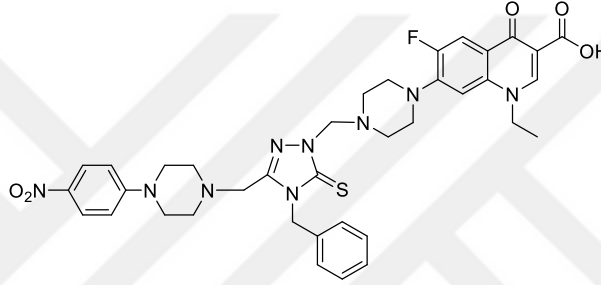
Elementel Analiz : $\text{C}_{38}\text{H}_{40}\text{FN}_9\text{O}_5\text{S}$ için

Hesaplanan (%) : C, 60.54; H, 5.35; N, 16.72.

Bulunan (%) : C, 60.58; H, 5.37; N, 16.69.

2.3.9. 1-Etil-6-floro-7-{4-[(3-{[4-(4-nitrofenil)piperazin-1-il]metil}-4-benzil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik Asit (119)

Norfloksazin (20 mmol)'in DMF içindeki çözeltisine formaldehit (% 37, 1.55 mL) ilave edilerek oda sıcaklığında 10 dakika karıştırıldı. Karışım içerisine 117 (10 mmol) bileşiği ilave edildi ve oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Bu sürenin sonunda buzlu su üzerine döküldü ve bir gece soğukta bekletildi. Oluşan katı madde süzülerek alındı ve bol su ile yıkandı. Etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n. 216 °C (bozunma), Verim: % 98.



FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3060 (ar-H), 2953 (alifatik-CH), 1716 (C=O), 1630(C=O), 1447 ve 1332 (NO_2), 1248 (C-O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.43 (t, 3H, CH_3 , $J= 4.0$ Hz) 2.44 (s, 4H, 2CH_2), 2.95 (s, 4H, 2CH_2), 3.21-3.24 (m, 4H, $2\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 3.37 (s, 4H, 2CH_2), 3.54 (s, 2H, CH_2), 4.58 (s, 2H, CH_2), 5.20 (s, 2H, CH_2), 5.42 (s, 2H, CH_2), 6.92 (d, 2H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 7.16-7.33 (m, 5H, ar-H), 7.91 (d, 1H, ar-H, $J= 12.0$ Hz), 8.01 (d, 2H, ar-H, $J= 8.0$ Hz), 8.91 (s, 1H, kinolon =CH), 15.24 (s, 1H, COOH).

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

LC-MS m/z (%): 764.29 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 10), 744.31 ($[\text{M}+3]^+$, 15), 743.31 ($[\text{M}+2]^+$, 45), 742.30 ($[\text{M}+1]^+$, 100), 701.50 (14).

Elementel Analiz : $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{FN}_9\text{O}_5\text{S}$ için

Hesaplanan (%) : C, 59.91; H, 5.43; N, 16.99.

Bulunan (%) : C, 59.94; H, 5.47; N, 17.03

2.4. Antimikrobiale Aktivite

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

2.4.1. Agar Kuyucuk Difüzyon Metodu

Kimyasalların antimikrobiyal aktivitelerinin ölçülmesinde agar kuyucuk difüzyon metodu kullanıldı [113,114]. Test edilecek bakterilerin bir gecelik kültürlerinden Mueller Hinton sıvı besiyeri içinde (MHB) (Difco, Detroit, MI), yaklaşık olarak 10⁶ cfu/mL (koloni oluşturan birim= colony forming unit) olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı. Önceden hazırlanmış MH agar besiyeri üzerine ekimleri yapıldı. Mayalar için maya ekstreli sıvı besiyeri (YE) (Difco, Detroit, MI) kullanılarak 10⁷ cfu/mL olacak şekilde dilüsyonları hazırlandı ve önceden hazırlanmış Poteto Dextrose agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) besiyerlerine ekildi. Ekimleri tamamlanan besiyerleri üzerinde, steril cam boru yardımıyla 2 cm aralıklarda, 5 mm çapında kuyucuklar açıldı. Her bir kuyucuğa kimyasal stok çözeltilerden 500 µg/50 mL olacak şekilde damlatıldı. Bakteri ihtiva eden petripler 24 saat, maya ihtiva eden petripler 48 saat 35 °C'de inkübe edildiler. İnkübasyondan sonra bir cetvel yardımıyla üremenin engellendiği zon çapları ölçüldü. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin (10µg), mayalar için flukonazol (5µg) ve standart çözücü kontrolü olarak DMSO kullanıldı.

2.4.1.1. Misel Gelişiminin İnhibishon Deneyi

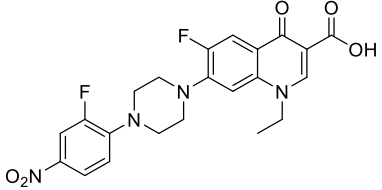
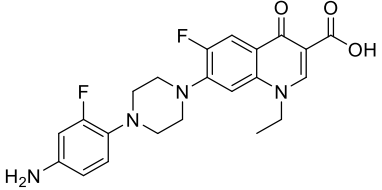
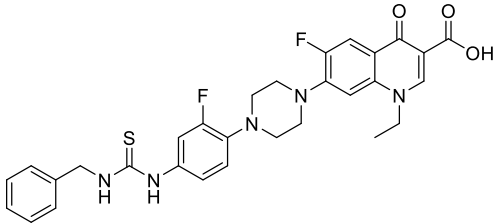
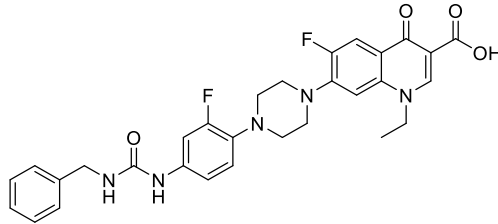
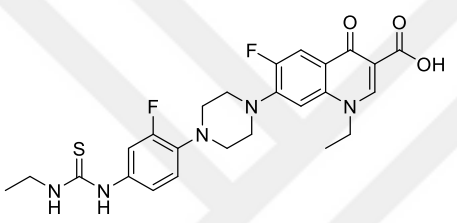
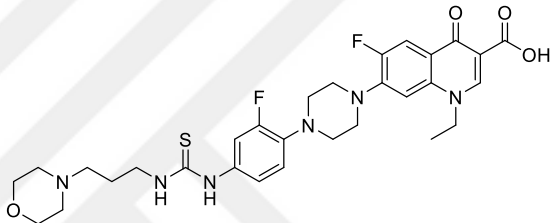
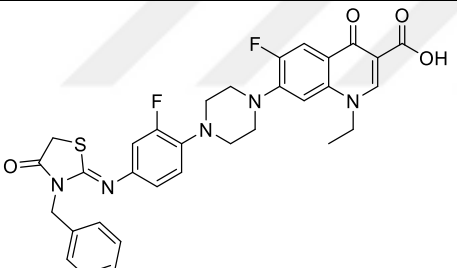
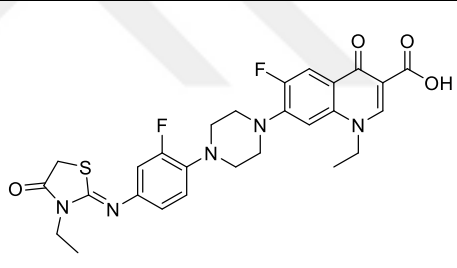
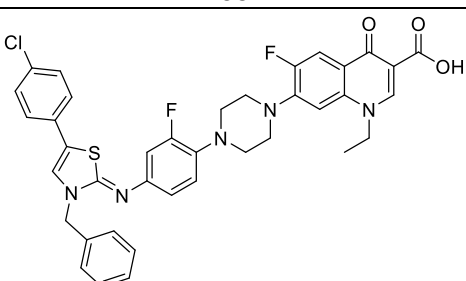
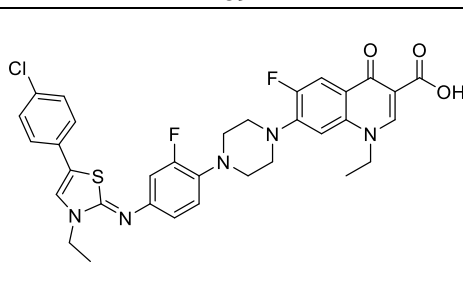
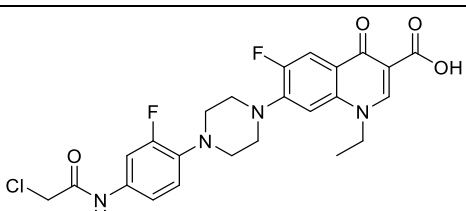
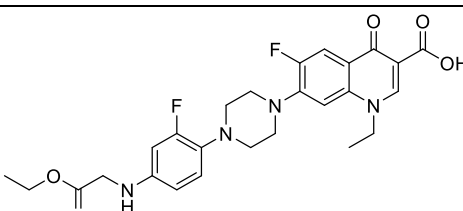
Misel gelişimi inhibisyon testi için, Patates dekstroza agar (PDA) besiyerinde bir hafta 30°C'de üretilmiş *Aspergillus niger* RSKK 4017 Suşu kullanıldı. PDA besiyeri hazırlanıp

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 [114,115]. 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.

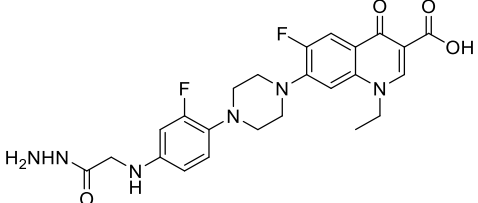
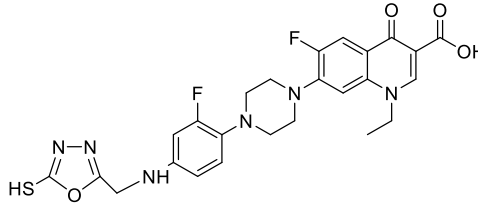
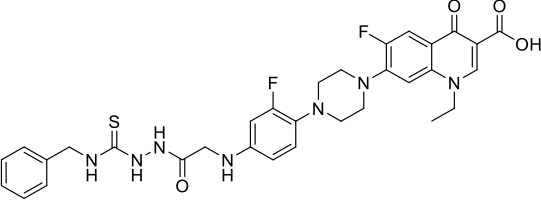
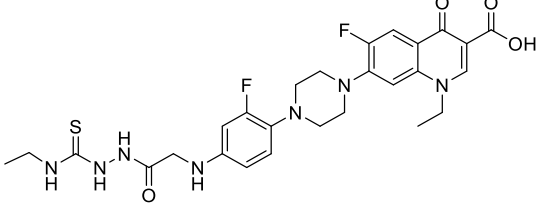
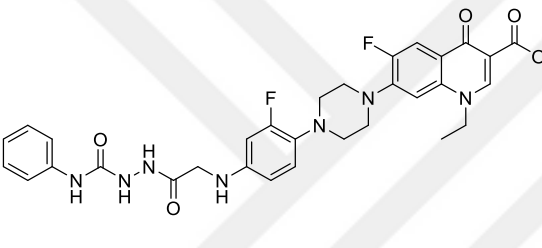
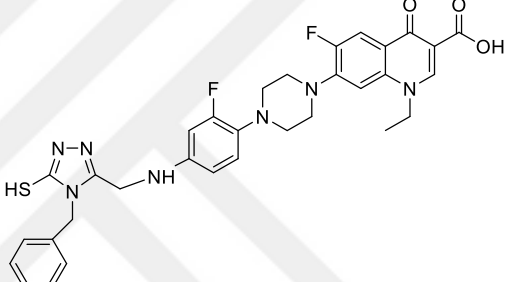
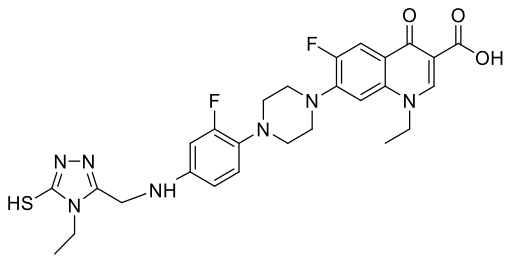
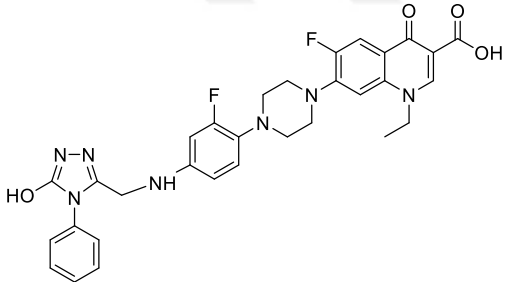
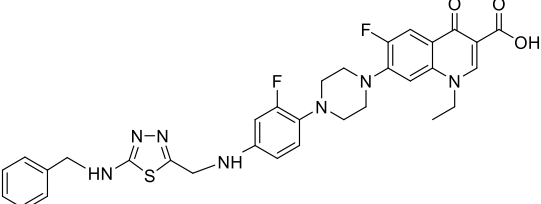
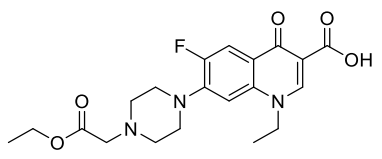
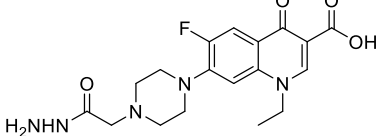
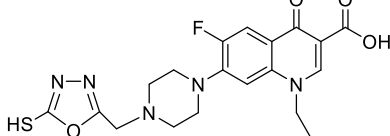
2.4.1.2. Minimal İnhibisyon Yöntemi (MİK)

Antimikrobiyal aktivite belirlenmesinde minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) belirleme yöntemi kullanıldı. Bu amaçla kullanılan besiyerleri; bakteriler için Mueller-Hinton agar (MHA) ve sıvı (MHB) (H.7.3) (Difco, Detroit, MI), maya mantarları için Yeast Nitrogen Base sıvı (YNBB, pH 7.0) (Difco, Detroit, MI) ve Patates dekstroz agar (PDA) (Difco, Detroit, MI) kullanıldı. Test için kullanılan bakteriler MHA, mayalar ise PDA besiyerlerinde bir gecelik taze kültürleri hazırlandı. NCCLS standartlarının belirlediği yönteme göre minimal inhibisyon konsantrasyon testi uygulandı [116,117]. MİK değeri, mikrodilüsyon kuyucuklarındaki mikroorganizmanın üremesi tamamen engellenmiş ve çıplak gözle belirlenebilen en düşük antimikrobik madde konsantrasyonu µg/mL cinsinden belirlendi. Standard kontrol ilaç olarak bakteriler için Ampisilin, mayalar için flukonazol ve standart çözücü kontrolü olarak da dimetil sulfoksit (DMSO) kullanıldı (Tablo 5-6).

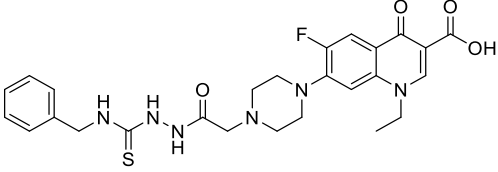
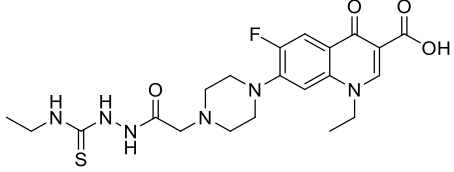
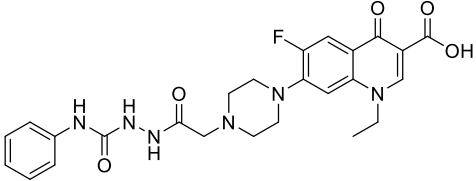
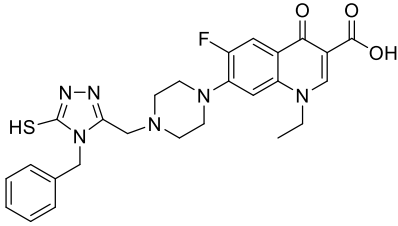
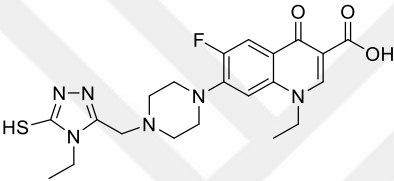
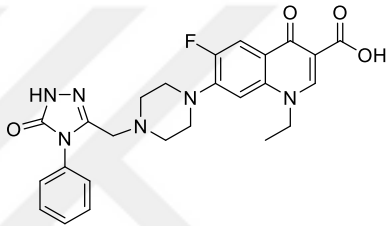
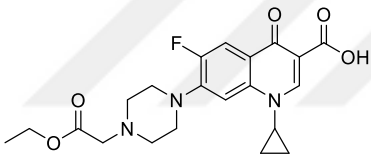
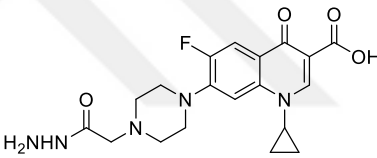
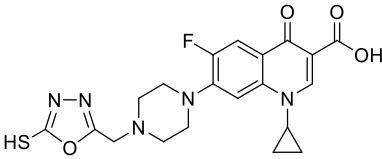
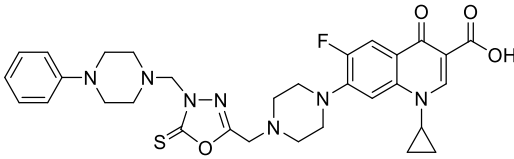
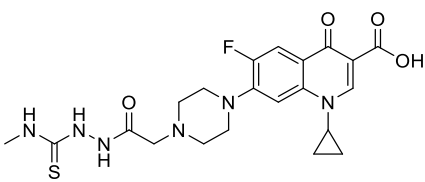
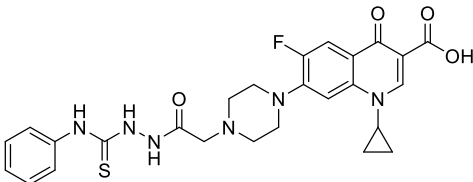
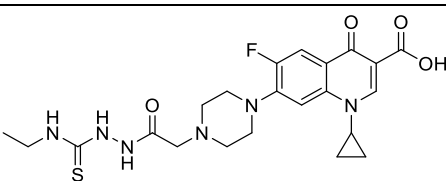
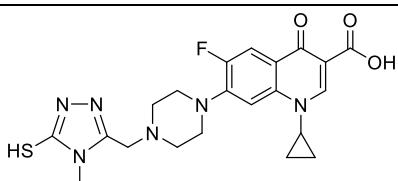
Tablo 4. Sentezlenen yeni bileşiklerin formülleri

	
62	63
	
64	65
	
66	67
	
68	69
	
70	71
	
72	73

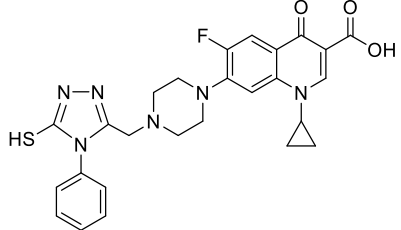
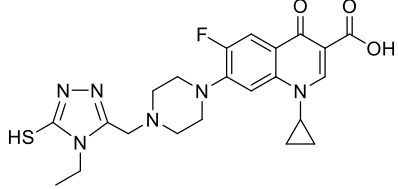
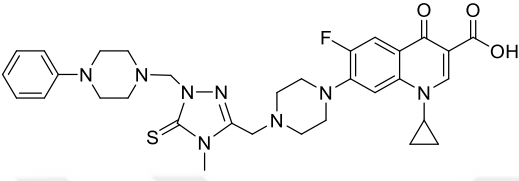
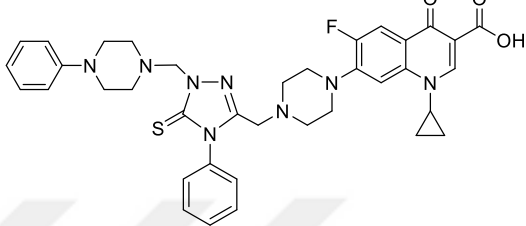
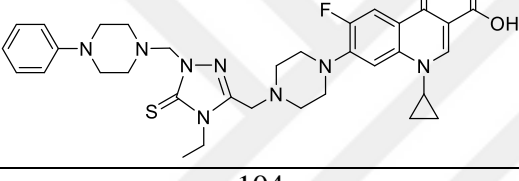
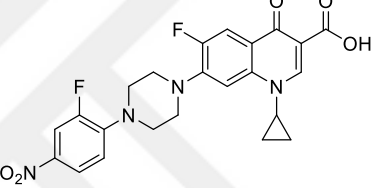
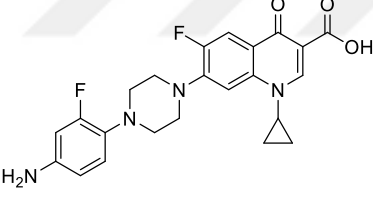
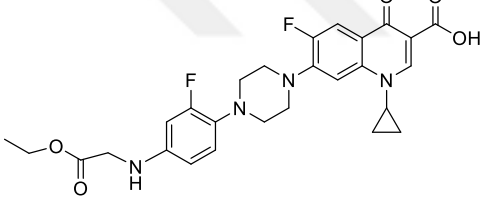
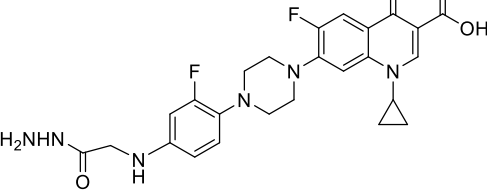
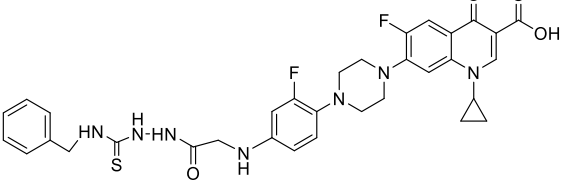
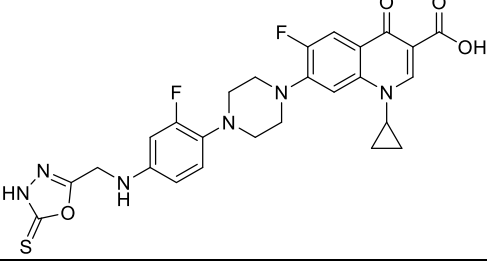
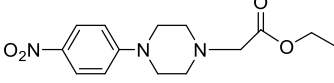
Tablo 4'ün devamı

	
74	75
	
76	77
	
78	79
	
80	81
	
82	83
	
84	85

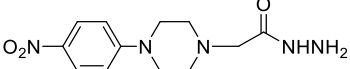
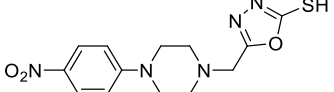
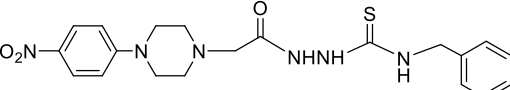
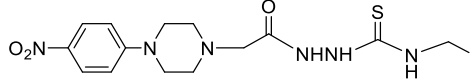
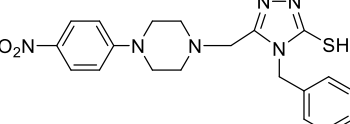
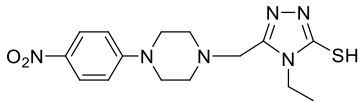
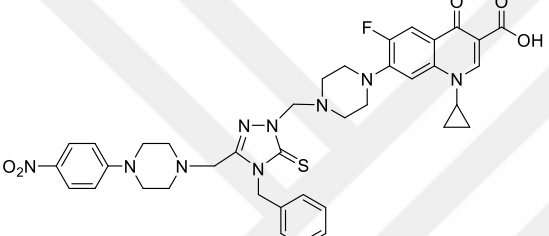
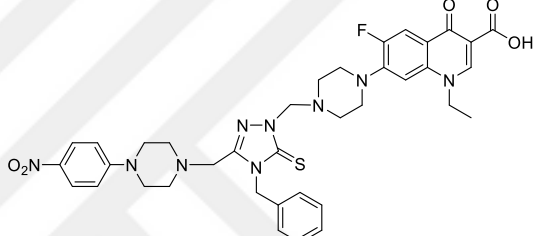
Tablo 4'ün devamı

	
86	87
	
88	89
	
90	91
	
92	93
	
94	95
	
96	97
	
98	99

Tablo 4'ün devamı

	
100	101
	
102	103
	
104	105
	
106	107
	
108	109
	
110	111

Tablo 4'ün devamı

	
112	113
	
114	115
	
116	117
	
118	119

Tablo 5. Sentezlenen 62-91, 105-110, 118-119 numaralı bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları

	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyonları								
	Ec	Yp	Pa	Sa	Ef	Bc	Ms	Ca	Sc
62	31.5	31.5	-	-	-	-	-	-	-
63	<1.9	<1.9	7.81	<1.9	<1.9	<1.9	1.95	-	-
64	<1.9	<1.9	31.5	<1.9	<1.9	<1.9	0.97	-	-
65	250	-	-	500	500	500	-	500	250
66	500	-	-	-	-	-	-	250	250
67	3.4	62.5	500	15.6	31.25	125	-	-	-
68	15.6	62.5	-	125	125	125	62.5	250	250
69	125	-	-	250	250	250	-	250	250
70	-	-	-	-	250	-	-	250	250
71	-	-	-	-	-	1000	-	-	-
72	7.8	15.6	15.6	<3.4	3.4	3.4	15.6	500	250
73	<3.9	<3.9	-	<3.9	<3.9	<3.9	250	-	-
74	3.9	125	-	3.9	125	3.9	7.8	500	-
75	1,02	1,02	32,5	0,51	0,51	0,51	0,51	6/4	15/4
76	-	-	-	-	500	-	-	500	-
77	3,9	31,3	-	1,9	3,9	1,9	250	125	125
78	1,9	500	-	15,6	125	15,6	-	125	125
79	3,9	3,9	125	3,9	3,9	15,6	15,6	-	-
80	0,49	15,6	-	3,9	15,6	7,8	125	-	-
81	0,97	7,8	62,5	0,97	3,9	7,8	500	125	62,5
82	3,9	3,9	500	125	7,8	7,8	31,3	500	-
83	3,9	15,6	15,6	<3,9	<3,9	<3,9	0,97	500	-
84	3,9	15,6	15,6	<3,9	<3,9	<3,9	0,97	500	-
85	12>8	28>8	15>8	0,49	0,98	0,98	0,49	7	7
86	1,9	1,9	-	3,9	3,9	3,9	15,6	500	-
87	<3,9	3,9	3,9	<3,9	<3,9	<3,9	0,48	500	-
88	7,8	31,3	-	7,8	7,8	62,5	0,97	500	-
89	<0,24	0,98	31,3	3,9	15,6	7,8	15,6	31,3	62,5
90	0,98	<0,24	0,98	0,49	0,98	0,98	0,49	-	10/-
91	0,49	1,95	31,3	1,9	3,9	3,9	7,8	-	-
105	<3,9	<3,9	15,6	31,3	31,3	15,6	7,8	500	500
106	31,3	31,3	15,6	31,3	31,3	31,3	3,9	-	-
107	500	-	-	31,3	31,3	31,3	-	-	-
108	7,8125	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	-
109	0,97	500	-	31,3	15,6	1,95	-	15,6	3,9
110	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	<3,9	-
118	<0.03	<0.03	0.06	0.122	0.122	<0.03	<0.03	-	-
119	0.03	0.06	0.488	0.244	0.488	0.976	0.244	-	-
Sip.	<0.03	<0.03	<0.03	0.122	0.122	0.06	0.03	-	-
Norf.	<0.041	<0.041	<0.041	<0.041	<0.041	<0.041	<0.041	41.5	20.3
Amp.	10	18	>128	35	10	15			
Strep.							4		
Flu								<8	<8

Ec: *Escherichia coli* ATCC 25922, Yp: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911, Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 43288, Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Ef: *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, Bc: *Bacillus cereus* 702 Roma, Ms: *M. smegmatis* ATCC607, Ca: *Candida albicans* ATCC 60193, Sc: *Saccharomyces cerevisiae* RSKK 251, Amp.: Ampicillin, Strep.: Streptomycin, Flu.: Fluconazole, (—): aktivite yok

Tablo 6. Sentezlenen 92-104, 111-117 numaralı bileşiklerin antimikrobiale aktivite sonuçları

	Mikroorganizmalar ve Minimal İnhibisyon Konsantrasyonları							
	Ec	Pa	Pv	Yp	Bs	Sa	Bc	Sp
92	3,9	7,8125	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
93	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
94	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
95	3,9	7,8125	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
96	3,9	7,8125	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	7,8125
97	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
98	3,9	7,8125	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
99	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
100	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
101	3,9	7,8125	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
102	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
103	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
104	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9	3,9
111	250	250	250	250	250	250	250	250
112	250	250	250	250	250	250	250	250
113	250	250	125	250	250	250	250	250
114	250	500	250	500	250	250	250	250
115	250	250	250	250	250	125	250	250
116	250	62,5	31,25	15,625	62,5	125	62,5	31,25
117	250	250	250	250	250	250	250	250

Bs: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, Sp: *Streptococcus pyogenes*, Bc: *Bacillus cereus* 702 Roma, Ec: *Escherichia coli* ATCC 25922 ve 35218, Pa: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, Pv: *Proteus vulgaris* ATCC 13315, Yp: *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911

3. TARTIŞMA

Bu doktora çalışmasında, halen klinik kullanımda birer ilaç olan Norfloksazin ve Siprofloksazin'in ile 1-(4-nitrofenil)piperazin'in florofenilen, 1,2,4-triazol, 1,3-tiyazol, 1,3-tiyazolidinon, 1,3,4-oksadiazol ve 1,3,4-tiyadiazol gibi ayrı ayrı biyolojik aktiviteleri bilinen farmakofor gruplar ile çeşitli kombinasyonlarını tek bir moleküler yapıda içeren yeni hibrit bileşiklerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu kapsamda, norfloksazin ve siprofloksazin çekirdeği içeren nitro bileşikleri olan 62 ve 105 nolu bileşiklerin sentezi, norfloksazin ve siprofloksazin'in 3,4-difloronitrobenzen ile nükleofilik aromatik substitüsyon reaksiyonu sonucu, geleneksel ısıtma veya mikrodalga ışınlandırma yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bu iki yöntemde ısıtma veya ışınlandırma, DMSO veya asetonitril içinde yapılmıştır. Mikrodalga ışınlandırmanın kullanıldığı yöntemde reaksiyon verimlerinde az da olsa bir artış göze çarpmaktadır. Geleneksel yöntemde % 84-86 olan verimlerin mikrodalga destekli yöntemde % 90-92'ye yükseldiği görülmektedir. Ancak, 2. yöntemin en önemli avantajı reaksiyon süresi üzerinde gözlenmiştir. geleneksel yöntemde reaksiyon beş saatte tamamlanırken mikrodalga ışınlandırmanın kullanıldığı yöntemde bu süre dört dakikaya inmiştir. 62 ve 105 Nolu bileşiklerin oluşumuna ilişkin kanıtlardan birini, bu bileşiklerin FT IR ve ¹H NMR spektrumlarında NH grubundan ileri gelen herhangi bir sinyalin bulunmayışı oluşturmaktadır. Buna ek olarak, bileşiğin NMR spektrumunda aromatik bölgedeki kalabalıklaşma, aromatik substitüsyonu desteklemektedir. Moleküldeki nitro grubuna ait absorpsiyon bantları FT IR spektrumunda 1475 ve 1335 cm⁻¹'de kaydedilmiştir. Bileşiklerin EI-MS spektrumunda ise, [M+Na], [M+2] ve [M+1] iyon piklerine ait sinyaller, ilgili m/z değerlerinde izlenmektedir.

62 ve 105 Nolu bileşiklerin nitro grubunun indirgenmesi amacıyla 63 nolu aminin oluşumuna yol açan reaksiyon model reaksiyon olarak seçilmiştir. Geleneksel ve mikrodalga destekli yöntemlerin deneysel parametrelerinin karşılaştırılması amacıyla indirgenme hem geleneksel ısıtma ve hem de mikrodalga ışınlandırma şartlarında denenmiştir. İlk olarak 62 nolu bileşik Pd-C katalizörlüğünde hidrazin hidrat ile yağ banyosu üzerinde 1-butanol içinde reflux edilmiş, 20 saatlik bir reaksiyon süresi sonunda % 42'lik verim ile istenen ürüne ulaşılmıştır. Reaksiyon süreleri her defasında ince tabaka

kromatografisi ile belirlenmiştir. 2. Yöntemde aynı reaksiyon karışımı mikrodalga reaktörde kapalı sistemde ışılandırılmıştır. Bu yöntemde sıcaklık 150 °C'de sabit tutularak reaksiyon süresi ve mikrodalga enerji gücü değiştirilmek suretiyle çeşitli denemeler yapılmış ve en yüksek verimle (% 50) sonuçlanan optimum şartlar, 150 °C'de 50 dakika ve 200 W olarak belirlenmiştir. 3. Yöntemde ise, katalizör olarak FeCl₃ + AlCl₃ karışımı kullanılmış ve 62 nolu bileşik, hidrazin hidrat ve katalizörler karışımının butanoldeki çözeltisinden oluşan reaksiyon karışımı hem monomod mikrodalga reaktörde ve hem de ev tipi mikrodalga fırında ışılandırılmış, ancak verimi % 15-20'lerde kalmıştır. 4. ve 5. Yöntemlerde katalizör olarak sadece FeCl₃'ün kullanılması ile karışım sırasıyla monomod sentez cihazında ışılandırılmış veya yağ banyosu üzerinde kaynatılmıştır. Mikrodalga ışılandırma için de, reaksiyon süresi ve mikrodalga enerjinin değiştirildiği çeşitli denemeler yapılmıştır (Tablo 3). Elde edilen sonuçlar, bu indirgenme için 160 °C'de 250 W enerji ile 35 dakika ışılandırmanın en yüksek verimle sonuçlanan (% 90) yöntem olduğunu göstermektedir. Aynı reaksiyon karışımının yağ banyosu üzerinde muamelesi ise 20 saatlik bir ısıtma sonucunda % 70 lik verimle ürün (63) oluşumuna yol açmıştır. 106 Nolu aminin sentezi için ise, öncelikle 63 nolu bileşikte olduğu gibi FeCl₃ katalizörlüğünde indirgenme denenmiş, ancak başarılı sonuçlar elde edilememiştir. 105 Nolu bileşiğin nitro grubunun indirgenmesi, 1-butanol içinde Pd/C katalizörlüğünde hidrazinhidrat ile MD enerji altında ışılandırma yöntemi başarıyla uygulanmıştır. Bu indirgenme için optimum şartlar, 150 °C, 200 W ve 20 dakika olarak belirlenmiştir. Bu indirgenme reaksiyonları için mikrodalga enerji kullanımının hem reaksiyon verimi ve hem de süresi üzerine kolaylaştırıcı etkisi açıkça görülmektedir. Bileşiklerde nitro grubunun indirgenmiş olduğu, FT IR spektrumlarında amino grubundan ileri gelen sinyallerin, 62 bileşiği için 3434-3332 cm⁻¹, 105 bileşiği için 3440-3340 cm⁻¹'de gözlenmesinden anlaşılmaktadır. Ayrıca 62 ve 105 bileşikleri yapı ile uyumlu ¹H NMR, ¹³C NMR ve MS spektrumları vermiştir.

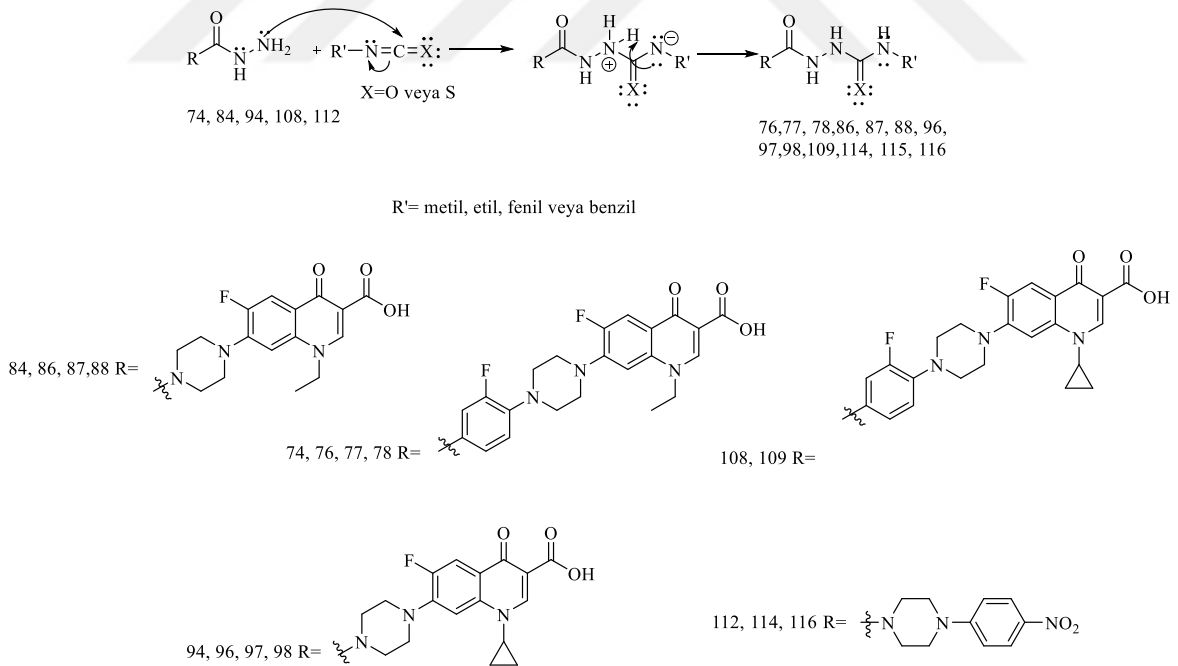
Daha sonraki adımlarda ara ürünler olarak kullanılacak bileşikler olan yapılarında norfloksazin ve siprofloksazin iskeleti içeren 73, 83, 92, 107 ve 111 nolu esterlerin elde edilişleri için, oda sıcaklığında trietilamin veya NaHCO₃ gibi bir baz varlığında karıştırma, kaynatma veya mikrodalga ışılandırma tekniklerini içeren farklı muamele yöntemleri denenmiştir. Bu yöntemler içinde oda sıcaklığında veya geri soğutucu altında kaynatma ile gerçekleştirilen reaksiyonun daha yüksek verimlerle sonuçlandığı, ancak 24 saat olan reaksiyon süresinin, bir saatlik mikrodalga ışılandırma yöntemine göre oldukça uzun olduğu görülmektedir. 1-(4-nitrofenil)piperazin, 63 ve 106 nolu ara ürünlerden farklı

olarak, norfloksazin ve siprofloksazinin'in etil bromoasetat ile reaksiyonları metalik sodyum varlığında gerçekleşmiştir. Bileşikler yapıları ile uyumlu IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve EI MS spektrumları vermiştir.

74, 84, 93, 108 ve 111 Nolu hidrazidlerinde elde edilmesi amacıyla, reaksiyon karışımının geri soğutucu altında kaynatması veya oda sıcaklığında karıştırılması teknikleri denenmiştir. Bu iki yöntem içinde daha yüksek verimle ürün oluşumuna yol açan yöntemin, 74, 84, 93 ve 108 nolu hidrazidler için oda sıcaklığında karıştırma, 112 nolu hidrazid için ise geri soğutucu altında kaynatma tekniği olduğu anlaşılmıştır.

Norfloksazin ve siprofloksazinden türeyen 64-67 nolu karbono(tiy)ilamino bileşikler ile 76-78, 86-88, 96-98, 109, 114 ve 115 nolu karbono(tiy)ilhidrazino bileşiklerin sentezi için karşılık gelen ara ürünlerin uygun izotiyosyanatlar ile muamelesi yolu izlenmiş ve bu amaçla da kaynatma, oda sıcaklığında karıştırma ve mikrodalga ışınlandırma teknikleri denenmiştir.

Hidrazid azotunun izo(tiy)osyanat karbonuna nükleofilik katılmasını içeren reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü Denklem 46 ile verilmiştir.



Denklem 46

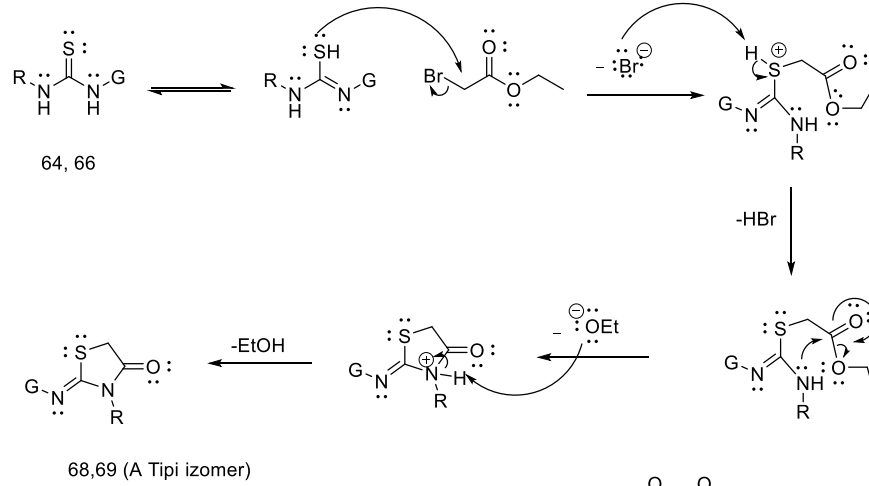
67-67 Nolu bileşiklerin sentezine bakıldığında, 50-60 dakikalık mikrodalga ışınlandırma yönteminin 40-80 saatlik oda sıcaklığında karıştırma yöntemine göre, gerek reaksiyon süresi ve gerekse verimi açısından çok daha avantajlı olduğu görülmektedir. 2.

Yöntemde 200 W'lık mikrodalga enerji, mikrodalga reaktörde açık sistemde uygulanmıştır. Kapalı sistemde uygulandığında ise bozunma sonucu istenen ürün elde edilememiştir. 76-78 Nolu bileşiklerin sentezi için de, başlangıç bileşiklerinin birbiri ile muamelesi amacıyla kaynatma, oda sıcaklığında karıştırma ve mikrodalga ışınlendirme teknikleri kullanılmış ve beklenildiği üzere 3. yöntemin, hem reaksiyon süresi ve hem de verimi açısından en uygun teknik olduğu görülmüştür. Bu üç yöntem için farklı çözücüler de denenmiş ve oda sıcaklığındaki reaksiyon için uygun çözücünün diklorometan, mikrodalga ışınlandırması için ise etanol olduğu görülmüştür. Bu da gösteriyor ki, ışınlendirme tekniği, klorlu organik çözücüler içermemesi bakımından daha çevreci olma özelliği de taşımaktadır. Aynı durum, diğer karbonotiyoilhidrazino (96-98, 109) bileşiklerinin sentezinde de gözlenmektedir.

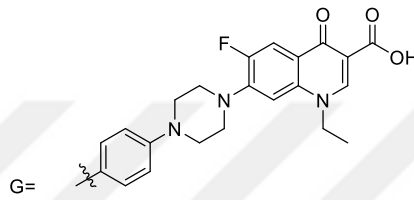
114 ve 115 Nolu karbono(tiyo)ilhidrazino bileşikleri ise, karşılık gelen hidrazidlerin alkil veya aril izotiyosyanatlar ile kaynatılması sonucu elde edilmiştir. Bileşikler yapıları ile uyumlu IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve EI MS spektrumları vermiştir.

1,3-Tiyazollerin sentezinde çeşitli yöntemler geliştirilmiş olmakla birlikte en çok başvurulanlardan biri olan tiyoamid yapısı taşıyan bileşiklerin α -halokarbonil bileşikleri ile reaksiyonunu içeren Hantzsch sentezidir [120]. Bu tez çalışmasında norfloksazin çekirdeği içeren 1,3-tiyazol türevleri olan 69 ve 71 nolu bileşiklerin sentezi amacıyla başlangıç bileşiklerinin birbiri ile muamelesi için geri soğutucu altında kaynatma ve mikrodalga enerji ile ışınlendirme olmak üzere iki farklı teknik kullanılmıştır. İkinci yöntemin birinciye göre gerek reaksiyon süresi ve gerekse verim açısından daha üstün olduğu görülmektedir. Bileşikler yapıları ile uyumlu FT IR, ¹H NMR, ¹³C NMR ve EI MS spektrumları vermiştir.

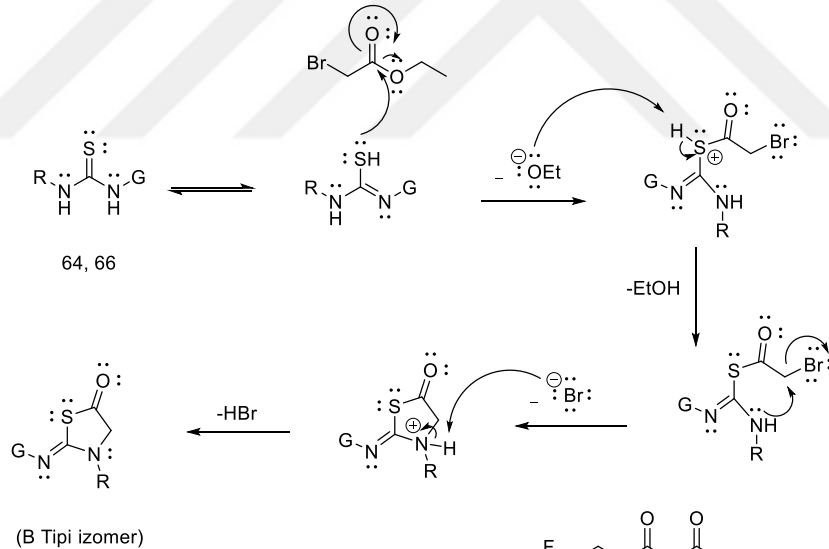
Denklem 47 ve 48'de görüldüğü üzere (tiyo)üre ya da karbo(tiyo)amid yapısındaki bileşiklerin etil bromoasetat ile reaksiyonlarına bakıldığında, iki izomerin oluşma ihtimalinin varlığı görülmektedir ve her iki tip izomer de literatürde bildirilmiştir [11, 16, 38, 44, 51, 118-124] (Denklem 47, Denklem 48).



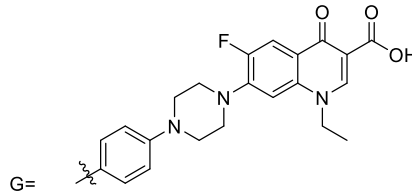
R= Benzil, Etil



Denklem 47



R= Benzil, Etil



Denklem 48

69 Nolu 1,3-tiyazol türevi olan 7-[4-(4-{[3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]amino}-2-florofenil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asid bileşiminin HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) spektrumu,

A tipi izomer ile uyumludur. HMBC spektrumu incelendiğinde tiyazol C5 protonlarının 3.17 ppm'de rezonans olduğunu ve C2 ve C4 karbonları ile üç bağ üzerinden etkileştiğini görmekteyiz. Bu tespiti desteklemek amacıyla, ACD-Lab. programı kullanılarak teorik NMR spektrumu elde edilmiş ve bulunan kimyasal kayma değerleri ile karşılaştırılmıştır (Tablo 7). Tablo 7'de görüldüğü üzere, 69 nolu bileşiğin ^{13}C NMR verileri, A izomeri için elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri ile uyumludur.

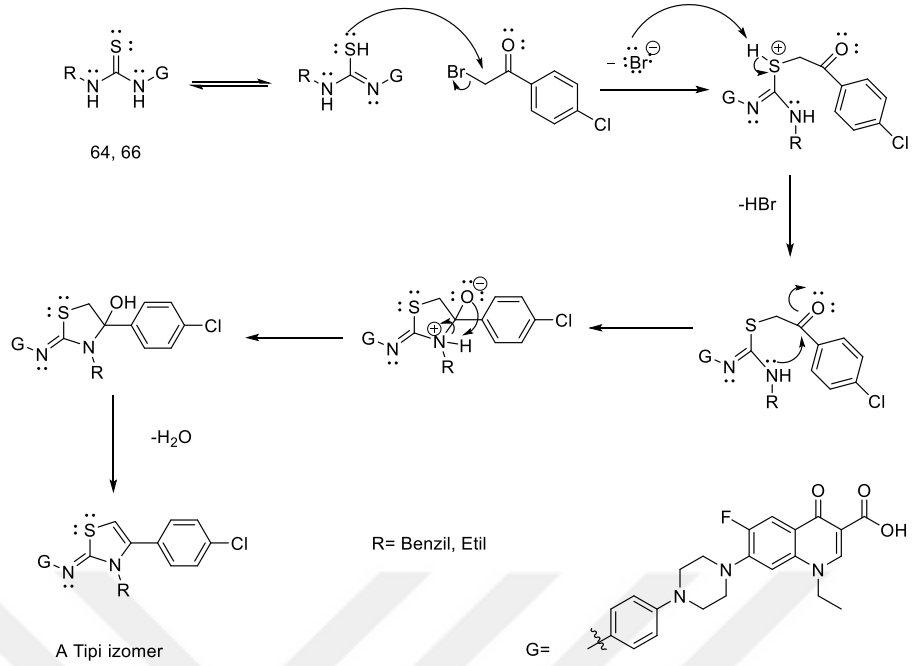
Tablo 7. 69 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri

A tipi izomer	
B tipi izomer	
69 için Bulunan: CH ₂ : 32.55, C=O: 171.62	

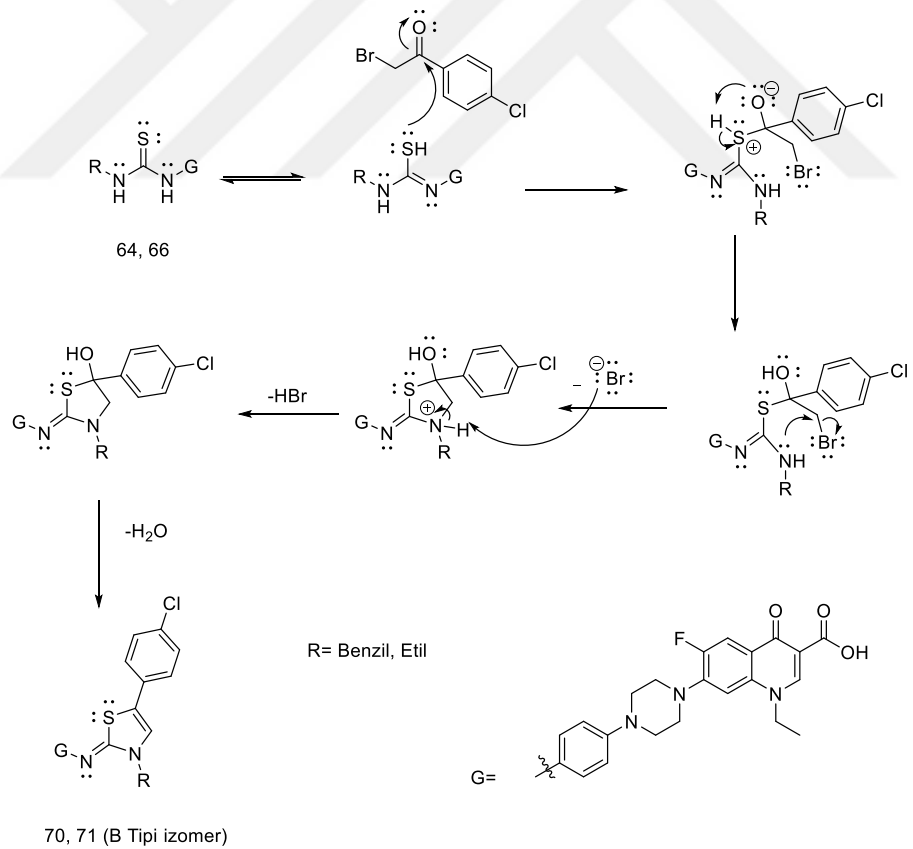
Yine 64 nolu tiyöre türevinin halkalanması ile elde edilen 68 nolu 1,3-tiyazolidinon türevi için teorik olarak elde edilen ^1H NMR verileri, bulunan değerler ile karşılaştırıldığında (Tablo 8), 68 bileşiğinin A tipi izomer yapısı taşıdığı söylenebilir.

Tablo 8. 68 Nolu bileşiğe ait olası A ve B izomerleri için ACD-Lab kullanılarak elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri.

A tipi izomer	
B tipi izomer	
68 için Bulunan: CH ₂ : 32.54, C=O: 171.91	



Denklem 49



Denklem 50

Denklem 49 ve 50, 70 ile gösterilen ve (tiyo)üre veya karbotiyoamid yan zincirinin 1,3-tiyazol halkasına dönüşümünü gösteren reaksiyonda, A ve B ile gösterilen iki izomer

ürün oluşma ihtimalinin bulunduğu görülmektedir ve literatürde her iki tip ürün oluşumu da bildirilmiştir [11, 16, 38, 44, 51, 117-120] (Denklem 49, Denklem 50).

64 Nolu 1,3-tiyazol türevi olan 7-[4-(4-{[3-benzil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]amino}-2-florofenil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asid bileşiğinin HMBC spektrumu, B tipi izomer ile uyumludur. Bu tespiti desteklemek amacıyla, ACD-Lab. programı kullanılarak teorik NMR spektrumu elde edilmiş ve bulunan kimyasal kayma değerleri ile karşılaştırılmıştır (Tablo 9). Tablo 9’de görüldüğü üzere, 70 nolu bileşiğin ¹³C NMR verileri, B izomeri için elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri ile uyumludur.

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

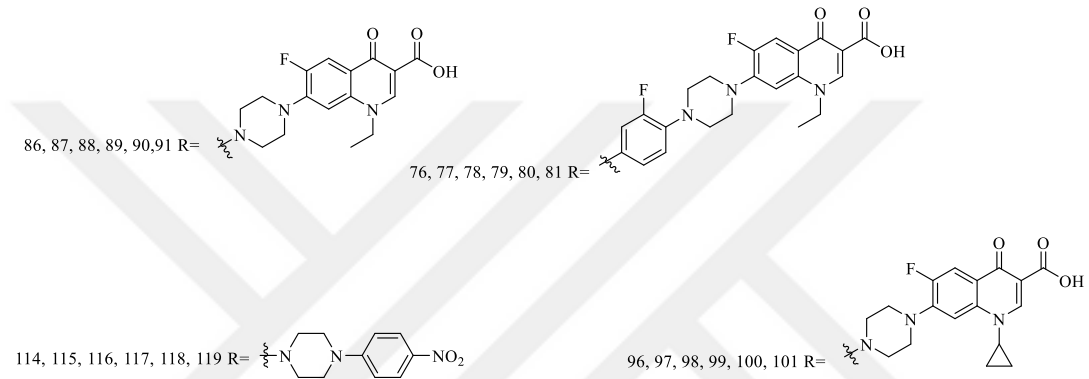
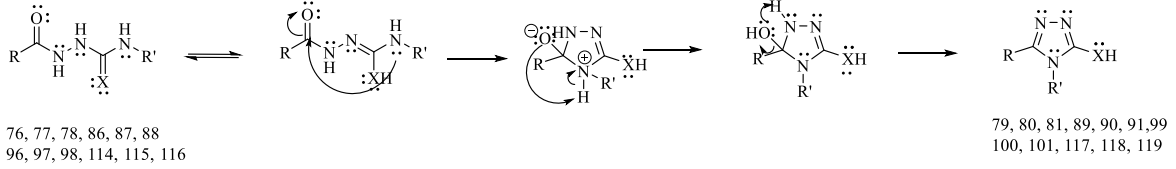
A tipi izomer	
B tipi izomer	
	70 için Bulunan: CH: 120.38, =C: 159.82

66 Nolu 1,3-tiyazol türevi olan 7-[4-(4-{[3-etil-5-(4-klorofenil)-1,3-tiyazol-2(3*H*)-iliden]amino}-2-florofenil) piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asid bileşiğinin HMBC spektrumu alınamamış ancak yapıyı aydınlatmak amacıyla, ACD-Lab. programı kullanılarak teorik NMR spektrumu elde edilmiş ve bulunan kimyasal kayma değerleri ile karşılaştırılmıştır (Tablo 10). Tablo 10’da görüldüğü üzere, 71 nolu bileşiğin ^{13}C NMR verileri, B izomeri için elde edilen teorik kimyasal kayma değerleri ile uyumludur.

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

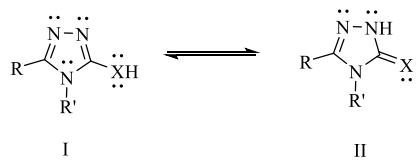
A tipi izomer	
B tipi izomer	
71 için Bulunan: CH: 116,85 =C: 156.74	

79-81, 89-91, 99-101, 116 ve 117 Nolu 1,2,4-triazol bileşikleri, karşılık gelen karbonotiyoilhidrazino türevlerinin baz varlığında molekül içi halka kapanması ile elde edilmiştir (Denklem 51).



Denklem 51

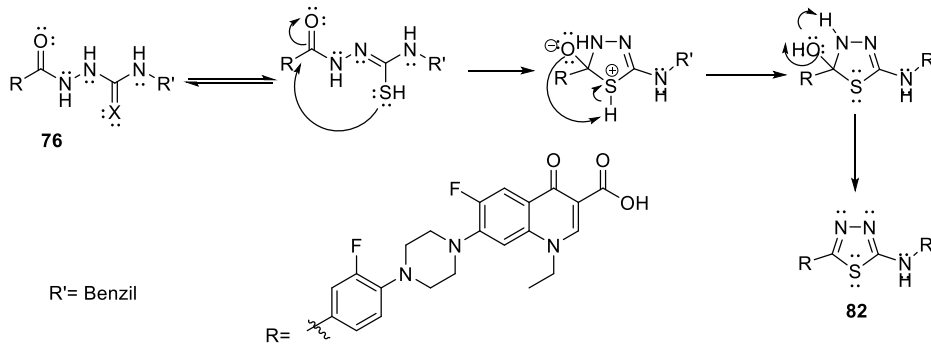
Bu halkalanma reaksiyonları da etanol-su karışımı içinde geri soğutucu altında kaynatma veya mikrodalga ışınlendirme şeklinde uygulanmıştır. Önceki yöntemlerde olduğu gibi, bu halka kapanmasında da geleneksel yöntemde 9-45 saat olan reaksiyon süreleri, mikrodalga ışınlendirme ile 20 dakikaya düşmüştür. Merkapto ya da hidroksi-1,2,4-triazol bileşiklerinde aşağıda gösterildiği şekilde bir tautomerik dengenin ortaya çıktığı bilinmektedir [122, 123].



X= kükürt olduğu zaman denge daha çok I formu lehine iken X=oksijen olduğunda dengenin daha çok II formu lehine kaydığı, spektroskopik veriler ve literatür bilgilerinden anlaşılmaktadır. Bu projede sentezlenen 79, 80, 89, 90, 99, 100, 101, 116 ve 117 nolu bileşikleri için de baskın tautomerik formun, I ile gösterilen merkapto formu olduğu, FT IR

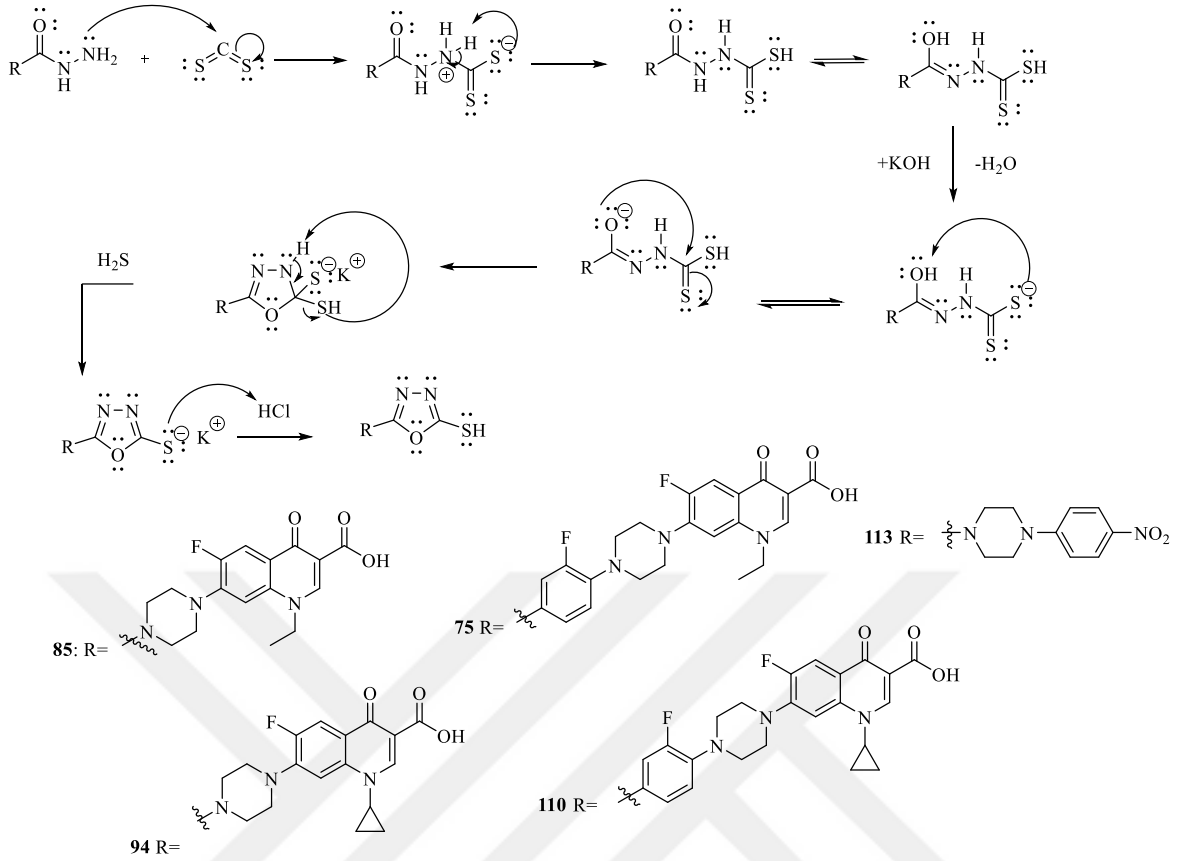
ve ^1H NMR verileri ile anlaşılmaktadır. Bu bileşiklerin (79, 80, 89, 90, 99, 100, 101, 116 ve 117) FT IR spektrumlarında S-H bağının geriliminden ileri gelen sinyal $2823\text{-}2381\text{ cm}^{-1}$ 'de görülürken SH protonu, ^1H NMR spektrumlarında $13.80\text{-}13.88\text{ ppm}$ 'de D_2O değişebilir pikler halinde rezonans olmaktadır. 81, 88, 91 nolu okso-1,2,4-triazol bileşiklerinin okso formunun sonucu olarak NH geriliminden ileri gelen sinyal, FT IR spektrumlarında $3035\text{-}3363\text{ cm}^{-1}$ 'de kaydedilmiştir. Okso formunun NH protonu, ^1H NMR spektrumlarında ise $7.16\text{-}12.01\text{ ppm}$ aralığında rezonans olmuştur. Bu veriler literatür bilgileri ile uyumludur. Merkaptotriazolde merkaptotriazol grubunun ^1H NMR spektrumlarında NH protonuna göre daha düşük alanda yaklaşık $13\text{-}14\text{ ppm}$ 'de ortaya çıkarken tiyokso formuna ait NH protonunun daha çok $8\text{-}12\text{ ppm}$ arasında rezonans olduğu literatür verilerinden anlaşılmaktadır [120- 122, 123].

Karbonotiyoilhidrazino bileşiklerinin asidik ortamda molekül içi halkalanmaları ile yan zincirin 1,3,4-tiyadiazol halkasına dönüşümü ile sonuçlanarak 82 nolu bileşiğin oluşumuna yol açmıştır. 5-Merkapto-1,2,4-triazol oluşumu ile aynı ara ürünü (karbonotiyoilhidrazino bileşiği) kullanan son iki reaksiyonda, 1,2,4-triazol oluşumu, karbonotiyoilhidrazin NH'nin karbonil karbonuna nükleofilik saldırısı ile başlarken, asidik ortamda 1,3,4-tiyadiazol oluşumuna yol açan reaksiyonun, SH grubunun nükleofilik saldırısı ile başladığı görülmektedir (Denklem 52).



Denklem 52

75, 85, 94, 110 ve 113 Nolu hidrazidlerin KOH varlığında etanol içinde karbondisülfür ile geri soğutucu altında kaynatılması, ayrıntılı yürüyüşü Denklem 53 ile gösterildiği şekilde, 1,3,4-oksadiazol türevlerinin oluşumu ile sonuçlanmıştır.



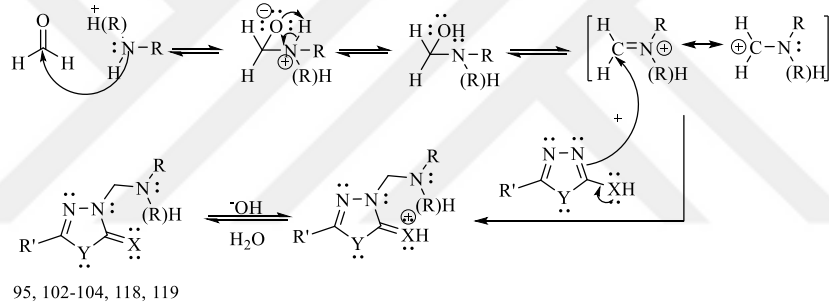
Denklem 53

Merkapto-1,2,4-triazol türevlerinde olduğu gibi, merkapto-1,3,4-oksadiazol türevlerinde de I ve II ile gösterilen tipte bir tautomerik dengenin ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu çalışmada elde edilen 31, 32, 108 ve 119 nolu 1,3,4-oksadiazol bileşikleri içinde sadece 110 nolu bileşiği için baskın formun merkapto formu olduğu, diğerlerinin baskın tautomerik form olarak tiyokso formunu tercih ettiği spektroskopik verilerden anlaşılmaktadır.

Tek basamakta gerçekleşen üç bileşenli bir reaksiyon olan Mannich reaksiyonu, farklı fonksiyonel grupları tek bir moleküler yapıda içeren organik moleküllerin tek basamakta sentezine yol açması bakımından, ilaç tasarım çalışmalarında sıklıkla başvurulan yöntemlerden biri haline gelmiştir. Mannich reaksiyonunda yer alan üç bileşenden birini enolize olamayan bir karbonil bileşiği, diğerini enolize olabilen bir karbonil bileşiği ve üçüncü bileşeni de bir primer veya sekonder amin oluşturmaktadır ve bu reaksiyonlar sonucu alkil(aril)aminometillendirilmiş ürünler elde edilmektedir [124-127]. Bu reaksiyonlarda, enolize olabilen karbonil bileşeni yerine aktif hidrojen içeren herhangi bir bileşik de kullanılabilir. Örneğin, literatürde bildirilen çalışmalarda,

aktif hidrojen bileşeni olarak 1,2,4-triazol türevleri, amin bileşeni olarak da metil piperazin veya morfolin kullanmak suretiyle çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren Mannich bazları elde edilmiştir. Bu ürünlerde aynı zamanda birer Schiff bazı yapısını varlığı da dikkati çekmektedir [121-123].

Bu çalışmada elde edilen 6 adet Mannich bazı (95, 102-104, 118 ve 119), 94 nolu 1,3,4-oksadiazol'ün ya da 1,2,4-triazoller'in (99, 100, 101 ve 117) norfloksazin veya siprofloksazin ile HCHO varlığında oda sıcaklığında muamelesi sonucu elde edilmiştir. Mannich bazlarının FT IR ve NMR spektrumlarında, SH ya da NH protonunun varlığını gösteren herhangi bir pik bulunmazken kullanılan aminden ileri gelen sinyaller, NMR spektrumlarında ilgili kimyasal kayma değerlerinde kaydedilmiştir. Bu bileşikler ayrıca, yapıları ile uyumlu EI-MS spektrumları ile elementel analiz sonuçları vermiştir (Denklem 54).



Denklem 54

Bu çalışmada sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları FT IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR MS spektroskopik yöntemleri ile elementel analiz tekniği kullanılarak aydınlatılmış, biyolojik aktiviteleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Biyoloji bölümünde, Prof. Dr. Şengül Alpay Karaoğlu, Doç. Dr. Serdar Ülker ve Yrd.Doç.Dr. Fatih Şaban Beriş tarafından incelenmiştir. Projenin ilgili kalemindeki bütçenin kısıtlı olması nedeniyle, literatürde bilinen bileşikler olan 83 ve 84 nolu bileşiklere elementel analiz aldırılmamıştır. Ancak, diğer bütün bileşiklerde olduğu gibi, erime noktaları, NMR verileri ve ince tabaka kromatografisi ile yapılan kontroller, bu bileşiklerin de biyolojik aktivite çalışmaları için yeterli saflıkta olduklarını göstermektedir.

3.2. Biyolojik Aktivite Sonuçları

3.2.1. Antimikrobiale Aktivite Sonuçları

Bu çalışma kapsamında sentezlenen 58 yeni bileşiğin antimikrobiale aktivite sonuçları Tablo 5-6'da sunulmuştur. Antimikrobiale aktivite çalışmalarından elde edilen sonuçlar, sentezlenen yeni bileşiklerin büyük bir çoğunluğunun test mikroorganizmalarına karşı çok iyi derecelerde aktivite sergilediklerini göstermektedir. Norfloksazin, Siprofloksazin ve 4-nitrofenilpiperazin olmak üzere üç ayrı ana bileşik sınıfı olarak sentezlenen yeni bileşiklerin antimikrobiale aktivite sonuçları kendi içlerinde değerlendirilmiştir.

Norfloksazinden başlanarak elde edilen 62 nitro bileşiği, test mikroorganizmalarında sadece *Escherichia coli* (Ec, E. coli 'nin çevresel sularda varlığı dışkı kirlenmesinin bir belirtisidir) ve *Yersinia pseudotuberculosis* (Yp, Gram (-) bakteri)'e karşı iyi derecelerde aktivite gösterirken 62 nolu bileşikten elde edilen amin (63) test mikroorganizmalarının hepsine karşı aktivite göstermiştir. 63'ün Çeşitli izo(tiyos)yanatlar ile muamelesinden elde edilen 64-67 nolu bileşikler de test mikroorganizmalarına karşı iyi derecelerde aktivite sergilemiştir. Bunlar içinde özellikle, norfloksazinden türeyen bir benzilkarbonotiyoilamino bileşiği olan 64 nolu bileşik için elde edilen mik değerleri, bu bileşiğin standart ilaç olarak kullanılan ampisilinden bile çok daha iyi derecelerde antimikrobiale aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, 64 ve 66'nın halkalanma reaksiyonları ile elde edilen 68-71 nolu bileşikler içinde 68-70'in, 64-67'den farklı olarak, maya mantarları olan *Candida albicans* (Ca) ve *Saccharomyces cerevisiae* (Sc)'ye karşı standart ilaç olan flukonazol kadar bir aktiviteye sahip oldukları, sırasıyla 8 ve 7 µg/mL lik mik değerlerinden anlaşılmaktadır. Yine bu bileşikleri içinde (68-71), norfloksazin iskeletinde birer 1,3-tiyazol halkası içeren bileşikler olan 69 ve 71 nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin oldukça seçimli olduğu görülmektedir. 69 Nolu bileşik, *Enterococcus faecalis* (Ef, gram-(+) kok)'a karşı ampisilinden daha iyi derecede antibakteriyel aktivite gösterirken maya mantarları, Ca ve Sc'ye karşı antifungal aktivite sergilemiştir. 71 Nolu ürünün ise, 6 µg/mL lik mik değerli ile, test mikroorganizmalarında sadece *Bacillus cereus* (Bc, Gram (+) bakteri)'e karşı ampisilinden daha iyi derecede aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Yine 62 nolu bileşikten hareketle elde edilen 72-82 nolu bileşiklerin, test bakterilerine karşı iyi derecelerde aktivite gösterdikleri, hatta

bunlardan bazılarının aktivitelerinin standart ilaçlar olan ampisilin ve streptomisinden çok daha iyi olduğu Tablo 5'deki verilerden anlaşılmaktadır.

73-91 Nolu bileşikler içinde maya mantarları olan Ca ve Sc'ye karşı aktivite, 7-125 µg/mL arasında değişen mik değerleri ile sadece 75,78, 81, 85, 89 ve 90, nolu bileşikler için gözlenmiştir. Burada özellikle vurgulanması gereken önemli bir diğer sonuç, norfloksazin iskeleti taşıyan bileşikler içinde 64, 75, 76, 77 ve 83-88 bileşiklerinin, 0.49-0.97 µg/mL'lik mik değerleri ile *Mycobacterium smegmatis* (Ms, hızlı büyüyen bir tüberküloz etmeni)'e karşı sergiledikleri mükemmel inhibisyon etkisidir. Bu durumun, günümüzde giderek büyüyen bir sağlık problemi haline gelen tüberkülozun kemoterapisi için yeni bir alternatif oluşturma ihtimalinin bulunduğu görülmektedir.

Siprofloksazinden başlanarak elde edilen 92-104 bileşiklerinin, test mikroorganizmalarından Yp haricindekilere karşı çok yüksek aktivite gösterdiği, Yp'ye karşı ise standart ilaca göre yüksek aktiviteye sahip oldukları anlaşılmıştır. Ayrıca 94 ve 100 bileşiklerinin *Proteus vulgaris* (Pv)'ye karşı çok iyi derecede aktiviteler göstermektedir. Aktivitenin büyüklüğünün saptanması için çalışmalar halen sürmektedir. Siprofloksazinin nitro bileşiği (105) ise test mikroorganizmalarından yalnızca Ec ve Yp'ye karşı yüksek seçici bir aktivite gösterirken nitro grubunun indirgenmesi ile elde edilen bileşik (106)'da bu aktivitenin kaybolduğu görülmektedir. Elde edilen aminin esterizasyonu üzerinden elde edilen hidrazit bileşiğinde aktivitenin bütün test mikroorganizmalarına karşı dikkat çekici bir şekilde arttığı görülmektedir. Bu artış 1,3,4-oksadiazol türevi bileşik olan (110)'da Ec yi de kapsayacak şekilde devam ederken; karbotioamid bileşiği olan 109 da ani bir şekilde düştüğü görülmektedir.

111-117 Nolu 1-4-nitrofenil piperazin türevi bileşikler test mikroorganizmalarına karşı düşük derecelerde aktivite gösterirken, 116 bileşiğinin norfloksazin ve Siprofloksazin ile hibridizasyonu sonucu elde edilen sırasıyla 118 ve 119 nolu bileşikler, maya mantarları olan Ca ve Sc haricindekilere karşı <0,03-0,97 µg/mL'lik mik değerleri ile mükemmel aktiviteler sergiledikleri açıkça görülmektedir.

4. SONUÇLAR

Üç ana bölümden oluşan bu tez çalışmasının birinci bölümünde başlangıç bileşiği olarak Norfloksazin kullanılmış ve öncelikle 3,4-difloronitrobenzen ile reaksiyona sokularak 1-etil-6-floro-7-(4-(2-floro-4-nitrofenil)piperazin-1-il)-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (62) bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşiğin nitro grubunun FeCl₃ katalizörlü indirgeme reaksiyonunu sonucunda bu tez çalışması için önemli bir ara ürün olan 7-[4-(4-amino-2-florofenil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (63) elde edilmiştir. 63'ün çeşitli izo(tiy)siyanatlarla etkileştirilmesi 64-67 nolu karbono(tiy)ilamino bileşiklerinin oluşumu ile sonuçlanmıştır. 64 ve 66 bileşiklerinin sırasıyla etil bromoasetat ve 4-kloro fenasil bromür ile ayrı ayrı kondenzasyonları birer tiyazolidinon halkası içeren 68 ve 69'un, birer tiyazol halka sistemi içeren 70 ve 71'in oluşumu ile sonuçlanmıştır. Bu bölümün önemli ara ürünlerinden olan 7-[4-(4-amino-2-florofenil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (63)'ün etil bromoasetat ile muamele edilerek karşılık gelen estere dönüştürülmesi üzerinden ve çeşitli adımlardan geçilerek karşılık gelen 1,3,4-oksadiazol (75), 1,2,4-triazol (79, 80 ve 81) ve 1,3,4-tiyadiazol (82) türevleri, muhtemel biyoaktif bileşikler olarak elde edilmiştir. Ayrıca Norfloksazin'in etil bromoasetat ve hidrazin hidrat ile muamelesinden karşılık gelen ester (83) ve hidrazid (84) elde edilmiştir. Hidrazidin karbon disülfür ile halkalanma reaksiyonu ve çeşitli iso(tio)siyanatlar ile muamelesinin ardından halka kapanmasına uğratılması ile elde edilen oksadiazol (85) ve triazol bileşikleri (89, 90 ve 91)'in oluşumu ile sonuçlanmıştır.

Çalışmanın ikinci bölümünde Sipprofloksazin etil bromoasetat ile etkileştirilerek 7-[4-(2-etoksi-2-oksoetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (92)'e ve elde edilen esterin hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu karşılık gelen hidrazitine (93) dönüştürülmüştür. 93'ün karbon disülfürle halkalanma reaksiyonu sonucu 1,3,4-oksadizal çekirdeği içeren hibrit molekül (94) sentezlenmiştir. Yine hidrazit bileşiğinin çeşitli izo(tiy)siyanatlar ile muamelesinin ardından bazik ortam halka kapamasına uğratılması sonucu 1,2,4-triazol bileşikleri (99, 100 ve 101) oluşturulmuş ve bunların N-fenilpiperazin ile Mannich reaksiyonu sonucu (102, 103 ve 104) elde edilmiştir. Sipprofloksazin'in 3,4-difloronitrobenzen ile nükleofilik aromatik süstitüsyon reaksiyonu ile (105) bileşiği elde edilmiş ve bu bileşiğin Pd/C katalizörlüğünde hidrazin hidrat ile

indirgenmesi (106) bileşiğinin oluşumu ile sonuçlanmıştır. Elde edilen amin bileşiğinin etil bromoasetat ile esterleştirilmesi ile 107, esterin hidrazin hidrat ile reaksiyonu sonucu ise 7-(4-{4-[(2-{2-[(benzilamino)karbonotiyoil]hidrazino}-2-oksoetil)amino]-2-florofenil}piperazin-1-il)-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asid (108) sentezlenmiştir. 108'in benzilzotiyosiyanat ile kondenzasyonu karşılık gelen karbonotiyoilhidrazino türevi (109), karbon disülfür ile halkalanması ile 1,3,4 oksadiazol türevi (110) elde edildi.

Çalışmanın üçüncü ve son kısmında ise nitrofenil piperazinden yola çıkılmış ve sırasıyla etil bromoasetat ve hidrazin hidrat ile muamelesinden karşılık gelen ester (111) ve hidrazid (112) elde edilmiştir. Hidrazidin benzilzotiyosiyanat ve etilzotiyosiyanat ile muamelesinin ardından halka kapanmasına uğratılması ile elde edilen triazol bileşiklerinden (116)'nın formaldehit varlığında sırasıyla Siprofloksazin ve Norfloksazin ile oda sıcaklığında etkileştirilmesi, karşılık gelen florokinolon türevlerinin (118, 119) oluşumu ile sonuçlanmıştır.

Sentezlenen 56'sı orijinal toplam 58 bileşiğin yapıları IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, ve kütle spektroskopisi ile aydınlatılmış ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Yeni sentezlenen bileşiklerin çoğu değişen mik değerleri ile test mikroorganizmalarının hepsine veya birkaçına karşı aktivite sergilemiştir. Hatta içlerinden bazılarının aktivitelerinin standart ilaçlar olan ampisilin, streptomisin veya flukonazol'den daha iyi olduğu mik değerlerinden anlaşılmaktadır.

Bu doktora çalışması 111T427 nolu TÜBİTAK projesi ve 8663 nolu KTÜ Bap projesi tarafından desteklenmiştir.

Bu doktora çalışması kapsamında sentezleri gerçekleştirilen bileşiklerin bir kısmı SCI indeksinde taranan kendi alanında etkili bir dergide yayınlanmıştır. Henüz yayınlanmamış bileşikler ise 3 farklı makale haline sunulacaktır.

5. ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında farklı biyoaktif yapılar içeren Norfloksazin ve Siprofloksazin hibrit bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Buradan elde edilen sonuçlar gelecekte potansiyel antibiyotik türevlerinin sentezine ışık tutacaktır. Ayrıca bu çalışmada kullanılan farmakofor grupların etkinliği göz önünde bulundurulduğunda farklı klinik kullanımı olan ilaçların türevlendirilmesinde de kullanılarak yeni aktif bileşikler sentezlenebilir.

Bir diğer açıdan bakıldığında sentezlenen moleküllerin $-NH_2$, $-SH$, $-NH-$ gibi aktif gruplar içerdiğini ve bunların farklı reaktifler ile etkileştirilerek başka hibrit bileşiklerde dönüştürülmek suretiyle biyoaktif moleküller elde etmede kullanılacak reaksiyonlar için uygun ara ürünler olma özelliği taşıdığı açıkça görülmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Kiper, T., Yeni Bazı Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatılması ve Biyolojik Aktiviteleri Üzerinde Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2007.
2. Tanır, G. ve Göl, N., Antibiyotik direnci, Klinik Dergisi, 12, 2 (1999) 47-54.
3. Yolal, M., Eperzolid Benzeri Bazı Bileşiklerin Sentezi ve Antimikrobiyal Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2011.
4. Gülhan, B., Özekinci, T. ve Atmaca, S., Escherichia coli suşlarında on yıl (1996-2006) ara ile antibiyotiklere direnç, Ankem Derg., 20, 4 (2006) 226-228.
5. Metwally, K. A., Abdel-aziz, L. M., Lashine-el, S. M., Hussein, M. I. ve Badawy, R. H., Hydrazones of 2-aryl-4-carboxylic acide hydrazides: synthesis and preliminary evaluation as antimicrobial agents, Bioorganic Medicinal Chemistry, 14, 24 (2006) 8675-8682.
6. Çınar, Ş., Akılcı İlaç Kullanımı ve Farkındalık Sempozyumu, Kasım 2014, İstanbul, 8-9.
7. Mentşe, E., Yeni Bir Yöntem Kullanılarak Benzimidazol Bileşiklerinin Mikrodalga Işıma İle Sentezlenmesi ve Bu Bileşiklerin Bazı Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2012.
8. Antonello, A., Tarozzi, A., Morroni, F., Cavalli, A., Rosini, M., Hrelia, P., Bolognesi, M. L. ve Melchiorre, C. Multitarget-directed drug design strategy: a novel molecule designed to block epidermal growth factor receptor (EGFR) and to exert proapoptotic effects, Journal of Medicinal Chemistry, 49, 23 (2006) 6642-6645.
9. Panda, S. S., Liaqat, S., Girgis, A. S., Samir, A., Hall, C. D. ve Katritzky, A. R., Novel antibacterial active quinolone-fluoroquinolone conjugates and 2D-QSAR studies, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 25, 18 (2015) 3816-3821.
10. Antonello, A., Hrelia, P., Leonardi, A., Marucci, G., Rosini, M., Tarozzi, A., Tumiatti, V. ve Melchiorre, C., Design, synthesis, and biological evaluation of prazosin-related derivatives as multipotent compounds, Journal of Medicinal Chemistry, 48, 1 (2003) 28-31.
11. Tang, L., Zhao, L., Hong, L., Yang, F., Sheng, R., Chen, J., Shi, Y., Zhou, N. ve Hua, Y. Design and synthesis of novel 3-substituted-indole derivatives as selective H3 receptor antagonists and potent free radical scavengers, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 21 (2013) 5936-5944.

12. Viegas-Junior, C., Danuello, A., Bolzani, V. S., Barreiro, E. J. ve Fraga, F. A. M., Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes, Curr. Med. Chem., 14 (2007) 1829-1852.
13. Foroumadi, A., Emami, S., Hassanzadeh, A., Rajaei, M., Sokhanvar, K., Moshafib M. H. ve Shafieea, A., Synthesis and antibacterial activity of N-(5-benzylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl) and N-(5-benzylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)piperazinylquinolone derivatives, Bioorg. Med. Chem Lett., 15 (2005) 4488-4492.
14. Azizi, N., Hasani, M., Khajeh, M. ve Edrisi, A straightforward and sustainable one-pot, four-component synthesis of rhodanine derivatives, Tetrahedron Letters, 56, 10 (2015) 1189-1192.
15. Majumder, S., Borah, P. ve Bhuyan, P. J., An efficient and regioselective one-pot multi-component synthesis of pyrimido[4,5-d]pyrimidine derivatives in water, Tetrahedron Letters, 55, 6 (2014) 1168–1170.
16. Shaabani, A., Sepahvand, H. ve Nejad, M. K. “A re-engineering approach: synthesis of pyrazolo[1,2-a]pyrazoles and pyrano[2,3-c]pyrazoles via an isocyanide-based four-component reaction under solvent-free conditions, Tetrahedron Letters, in press, (2016). <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.02.051>.
17. Yamuna, E., Zeller, M. ve Prasad, K. J. R., InCl₃-catalyzed four-component reaction: a novel synthesis of N-carbazolyl, dihydropyridines, Tetrahedron Letters, 52 (2011) 6805-6808.
18. Dongare, S. B., Chavan, H. V., Bhale, P. S., Mule, Y. B., Kotmale, A. S. ve Bandgar, B., A catalyst- and solvent-free multicomponent synthesis of 7-azagramine analogues via a Mannich type reaction, Chinese Chemical Letters, 27 (2016) 99-103.
19. Ranu, B. C., Hajra, A. ve Jana, U., Indium(III) chloride-catalyzed one-pot synthesis of dihydropyrimidinones by a three-component coupling of 1,3-dicarbonyl compounds, aldehydes, and urea: an improved procedure for the Biginelli Reaction, The Journal of Organic Chemistry, 65,19 (2000) 6270-6272.
20. Rezaei, Z., Khabnadideh, S., Pakshir, K., Hossaini, Z., Amiri, F. ve Assadpour, E., Design, synthesis, and antifungal activity of triazole and benzotriazole derivatives, Eur. J. Med. Chem. 44, 11 (2009) 3064-3067.
21. Ahsan, M. J., Samy, J. G., Khalilullah, H., Nomani, M. S., Saraswat, P., Gaur, R. ve Singh, A. Molecular properties prediction and synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole analogues as potent antimicrobial and antitubercular agents. Bioorg. Med. Chem. Lett., 21 (2011) 7246-7250.
22. Johnson, M. ve Bundgaard, H., Pro-drugs as drug delivery systems. XXIV. N-Mannich bases as bioreversible lipophilic transport forms for ephedrine, phenethylamine and other amines. Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed., 10 (1982) 111-115.

23. Genovese, S., Fiorito, S., Specchiulli, M. C., Taddeo, V. A. ve Epifano, F., Microwave-assisted synthesis of xanthenes promoted by ytterbium triflates, Tetrahedron Letters, 56 (2015) 847-850.
24. Fiorito, S., Genovese, S., Taddeo, V. A. ve Epifano, F., Microwave-assisted synthesis of coumarin-3-carboxylic acids under ytterbium triflate catalysis, Tetrahedron Letters, 56 (2015) 2434-2436.
25. Rao, K. P., Basak, A. K., Deb, P. K., Sharma, S. ve Reddy, L. K., Microwave assisted palladium-catalyzed synthesis of phthalazinones and pyridopyridazinones, Tetrahedron Letters, 54 (2013) 3694-3696.
26. Bakhtiari, G., Moradi, S. ve Soltanali, S., A novel method for the synthesis of coumarin laser dyes derived from 3-(1H-benzimidazol-2-yl) coumarin-2-one under microwave irradiation, Arabian Journal of Chemistry, 7 (2014) 972-975.
27. Sivakumar, K. K., Rajasekaran, A., Senthilkumar, P. ve Wattamwar, P. P., Conventional and microwave assisted synthesis of pyrazolone Mannich bases possessing anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic effect and antimicrobial properties, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 24 (2014) 2940-2944.
28. Tala, S. R., Schnell, S. M. ve Haskell-Luevano, C., Microwave-assisted solid-phase synthesis of side-chain to side-chain lactam-bridge cyclic peptides, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 25, 24 (2015) 5708-5711.
29. Mathew, V., Keshavayya, J., Vaidya, V. P. ve Giles, D., Studies on synthesis and pharmacological activities of 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and their dihydro analogues, European Journal of Medicinal Chemistry, 42, 6 (2007) 823-840.
30. Leshner, G. Y., Foelich, E. J., Garnett, M. D., Bayley, J. H. ve Brundage, P. R., 1,8-Naphthyridine derivatives, a new class of chemotherapeutic agents, Journal of Medicinal Chemistry, 5 (1962) 259-279.
31. Blondeau, J. M., A review of the comparative in vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new respiratory quinolones, J. Antimicrob. Chemother., 43 (1999).
32. 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.
33. 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.
34. Owens R. C. ve Ambrose, P. G., Clinical use of the fluoroquinolones, Med. Clin. North. Am., 84 (2000) 1447-1450.

35. Brighty, K. ve Gootz, T. Chemistry and Mechanism of action of the quinolone antibacterial, In: *The Quinolones*, Third Edition, Academic Press, Vincent Andriole, 33-97, 2000.
36. 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.
37. 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) 656-662.
38. 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) 617-622.
39. 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) 1645-1656.
40. Chen, T. C., Hsu, Y. L., Tsai, Y. C., Chang, Y. W., Kuo, P. L. ve Chen, Y. H., Gemifloxacin inhibits migration and invasion and induces mesenchymal-epithelial transition in human breast adenocarcinoma cells, *J. Mol. Med.*, 92 (2014) 53-64.
41. Zhanel, G. G., Ennis, K., Vercaigne, L., Walkty, A., Gin, A. S., Embil, J., Smith, H. ve Hoban, D. J., A critical review of the fluoroquinolones focus on respiratory tract infections, *Drugs*, 62 (2002) 13- 19.
42. Catherine, M. O. ve Gary, M., Quinolones: A Comprehensive Review, *American Family Physician*, 65 , 3 (2002) 455-465.
43. Abramowicz, M. E., Gatifloxacin and moxifloxacin: two new fluoroquinolones, *Med. Lett. Drugs Ther.*, 42 (2000) 15-17.
44. Burka, J. M., Bower, K. S., Vanroekel, R. C., Stutzman, R. D., Kuzmowych, C. P. ve Howard, R. S., The effect of fourth-generation fluoroquinolones gatifloxacin and moxifloxacin on epithelial healing following photorefractive keratectomy, *Am. J. Ophthalmol.*, 140 ,1 (2005) 83-87.
45. Lemaire, S., Tulkens, P. M. ve Van Bambeke, F., Contrasting effects of acidic pH on the extracellular and intracellular activities of the anti-gram-positive fluoroquinolones moxifloxacin and delafloxacin against *staphylococcus aureus*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 55 (2011) 649-658.

46. Morell, E. A. ve Balkin, D. M., Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a pervasive pathogen highlights the need for new antimicrobial development, Yale J. Biol. Med., 83, 4 (2010) 223-233.
47. Farrell, D. J., Liverman, L. C., Biedenbach, D. J. ve Jones, R. N., JNJ-Q2, a new fluoroquinolone with potent in vitro activity against *Staphylococcus aureus*, including methicillin- and fluoroquinolone-resistant strains, Antimicrob. Agents Chemother., 55 (2011) 3631–3634.
48. Brian, J. M., Wenping, H., Karen M. A., Barbara D. F., Mark J. M., Lynch A. S. ve Bush, K., In vitro antibacterial activities of JNJ-Q2, a new broad-spectrum fluoroquinolone, Antimicrob. Agents Chemother., 54, 5 (2010) 1955-1964.
49. Guo, B., Wu, X., Zhang, Y., Shi, Y., Yu, J., Cao, G. ve Zhang, J., Safety and clinical pharmacokinetics of nemonoxacin, a novel non-fluorinated quinolone, in healthy Chinese volunteers following single and multiple oral doses, Clinical Drug Investigation, 32 (2012) 475-486.
50. Poole, R. M., Nemonoxacin: first global approval, Drugs, 74, 12 (2014) 1445-1453.
51. Chidiac, C. ve Mouton, Y., Quinolones in the treatment of lower respiratory tract infections caused by intracellular pathogens, Infection, 19, 7 (1991) 365-371.
52. Gingerich, W. H., Stehly, G. R., Clark, K. J. ve Hayton, W. L., Crop grouping: a proposal for public aquaculture, Vet. Hum. Toxicol., 40, 2 (1998) 24-31.
53. Ganiere, J. P., Medaille, C. ve Etoré, F., In vitro antimicrobial activity of orbifloxacin against *Staphylococcus intermedius* isolates from canine skin and ear infections, Research in Veterinary Science, 77 (2004) 67-71.
54. Rougier, S., Borell, D., Pheulpin, S., Woehrlé, F. ve Boisramé, B., A comparative study of two antimicrobial/anti-inflammatory formulations in the treatment of canine otitis externa. Vet. Dermatol., 16, 5 (2005) 299–307.
55. Horspool, L. J., Van Laar, P., Bos, R. ve Mawhinney, I., Treatment of canine pyoderma with ibafloxacin and marbofloxacin--fluoroquinolones with different pharmacokinetic profiles, J. Vet. Pharmacol. Ther., 27, 3 (2004) 147–153.
56. Hooper, D. C., Quinolone mode of action, Drugs, 49 (1995) 10-18.
57. Hooper D. C., Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones, Clin. Infect. Dis., 32 (2001) 9-14.
58. Jung, M. E., Yang, E. C., Vu, B. T., Kiankarimi, M., Spyrou, M. ve Kaunitz, J., Glycosylation of fFluoroquinolones through direct and oxygenated polymethylene linkages as a sugar-mediated active transport system for antimicrobials, Journal of Medicinal Chemistry, 42 (1999) 3899-3909.
59. Kayaalp, O., Tıbbi Farmakoloji, Cilt 1, Feryal Matbaacılık, Ankara, 1991.

60. Dollery, C., *Therapeutic Drugs*, Vol 2, Churchill Livingstone Edinburg, 1991.
61. Baştopçu, A., Toplum Kökenli ve Hastane Kökenli İnfeksiyonlardan Elde Edilen Gram Negatif Bakterilerin Kinolon Grubu Antibiyotiklere Direncinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 2008.
62. Foroumadi, A., Oboudiat, M., Emami, S., Karimollah, A., Saghaee, L., Moshafid, M. H. ve Shafiee, A., Synthesis and antibacterial activity of N-[2-[5-(methylthio)thiophen-2-yl]-2-oxoethyl] and N-[2-[5-(methylthio)thiophen-2-yl]-2-(oxymino)ethyl] piperazinylquinolone derivatives, *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 14 (2006) 3421-3427.
63. Von Bambeke, F. V., Michot J. M., von Eldere, J. V. ve Tulkens, P. M., Quinolones in 2005: an update, *Clin Microbiol Infect.*, 11, 4 (2005) 256-280.
64. Ulusoy, S., 1986'dan 2010'a kinolonlar, *ANKEM Derg.*, 24(Ek 2) (2010) 96-100.
65. Domagala, J. M., Structure-activity and structure-side effect relationship of the quinolone antibacterials, *J. Antimicrob. Chemother.*, 33 (1994) 685-
66. Bryskier, A. ve Chantot, J. F., Classification and structure-activity relationship of fluoroquinolones, *Drugs*, 49, 2 (1995) 16-28.
67. Andriole, V. T., The future of the quinolones, *Drugs*, 45, 3 (1993) 1-7.
68. Gorityala, B. K., Guchhait, G., Fernando, D. M., Deo, S., McKenna, S. A., Zhanel, G. G., Kumar, A. ve Schweizer, F., Adjuvants based on hybrid antibiotics overcome resistance in pseudomonas aeruginosa and enhance fluoroquinolone efficacy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55 (2016) 555-559.
69. Panda, S. S., Detistov, O. S., Girgis, A. S., Mohapatra, P. P., Samir, A. ve Katritzky, A. R., Synthesis and molecular modeling of antimicrobial active fluoroquinolone–pyrazine conjugates with amino acid linkers, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26 (2016) 2198–2205.
70. Zhang, L., Addla, D., Ponmani, J., Wang, A., Xie, D., Wang, Y., Zhang, S., Geng, R., Cai, Shuo Li, G. ve Zhou, C., Discovery of membrane active benzimidazole quinolones-based topoisomerase inhibitors as potential DNA-binding antimicrobial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 111 (2016) 160-182.
71. Panda, S. S., Liaqat, S., Girgis, A. S., Samir, A., Hall, C. D. ve Katritzky, A. R., Novel antibacterial active quinolone–fluoroquinolone conjugates and 2D-QSAR studies, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25 (2015) 3816-3821.
72. Wang, X., Wei, W., Wang, P., Tang, Y., Deng, R., Li, B., Zhou, S., Zhang, J., Zhang, L., Xiao, Z., Ouyang, H. ve Zhu, H., Novel 3-arylfuran-2(5H)-one-fluoroquinolone hybrid: Design, synthesis and evaluation as antibacterial agent, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 22 (2014) 3620-3628.

73. Zhang, L., Kumar, K. V., Rasheed, S., Geng R. ve Zhou, C., Design, Synthesis, and Antimicrobial Evaluation of Novel Quinolone Imidazoles and Interactions with MRSA DNA, Chem. Biol. Drug. Des., 86 (2015) 648–655.
74. Plech, T., Kapron, B., Paneth, A., Kosikowska, U., Malm, A., Strzelczy, A., Staczek, P., Swiatek, L., Rajtar, B. ve Polz-Dacewicz, M., Search for factors affecting antibacterial activity and toxicity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids, European Journal of Medicinal Chemistry, 97 (2015) 94-103.
75. Gu, X., Liu, H., Jia, Q., Li, J. ve Liu, Y., Design and synthesis of novel miconazole-based ciprofloxacin hybrids as potential antimicrobial agents, Monatsh. Chem., 146 (2015) 713-720.
76. Dixit, S. K., Yadav, N., Kumar, S., Good, L. ve Awasthi, S. K., Synthesis and antibacterial activity of novel fluoroquinolone analogs, Med. Chem. Res., 23 (2014) 5237-5249.
77. Patel, R. V. ve Park, S. W., Discovery of the highly potent fluoroquinolone-based benzothiazolyl-4-thiazolidinone as antibacterials, Chem. Biol. Drug. Des., 84 (2014) 123-129.
78. Zhou, F., Lei, H., Fan, L., Jiang, L., Liu, J., Peng, X., Xu, X., Chen, L., Zhou, C., Zou, Y., Liu, C., He, Z. ve Yang, D., Design, synthesis, and biological evaluation of dihydroartemisinin–fluoroquinolone conjugates as a novel type of potential antitubercular agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 24 (2014) 1912-1917.
79. Wang, X., Wei, W., Wang, P., Tang, Y., Deng, R., Li, B., Zhou, S., Zhang, J., Zhang, L., Xiao, Z., Ouyang, H. ve Zhu, H., Novel 3-arylfuran-2(5H)-one-fluoroquinolone hybrid: design, synthesis and evaluation as antibacterial agent, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 22 (2014) 3620-628.
80. Xiao, Z., Wang, X., Wang, P., Zhou, Y., Zhang, J., Zhang, L., Zhou, J., Zhou, S., Ouyang, H., Lin, X., Mustapa, M., Reyinbaike, A. ve Zhu, H., Design, synthesis, and evaluation of novel fluoroquinolone-flavonoid hybrids as potent antibiotics against drug-resistant microorganisms, European Journal of Medicinal Chemistry, 80 (2014) 92-100.
81. Sharma, P. C., Kumar, R., Chaudhary, M., Sharma, A. ve Rajak, H., Synthesis and biological evaluation of novel benzothiazole clubbed fluoroquinolone derivatives, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 28, 1 (2013) 1-10.
82. Kapil, M. A. ve Gokul S. T., Synthesis and antibacterial, antimycobacterial and docking studies of novel N-piperazinyl fluoroquinolones, Med. Chem. Res., 22 (2013) 818-831.
83. Raafat, M. S., The chemistry of mercapto- and thione- substituted 1,2,4-triazoles and their utility in heterocyclic synthesis, ARKIVOC, (ix) (2006) 59-112.

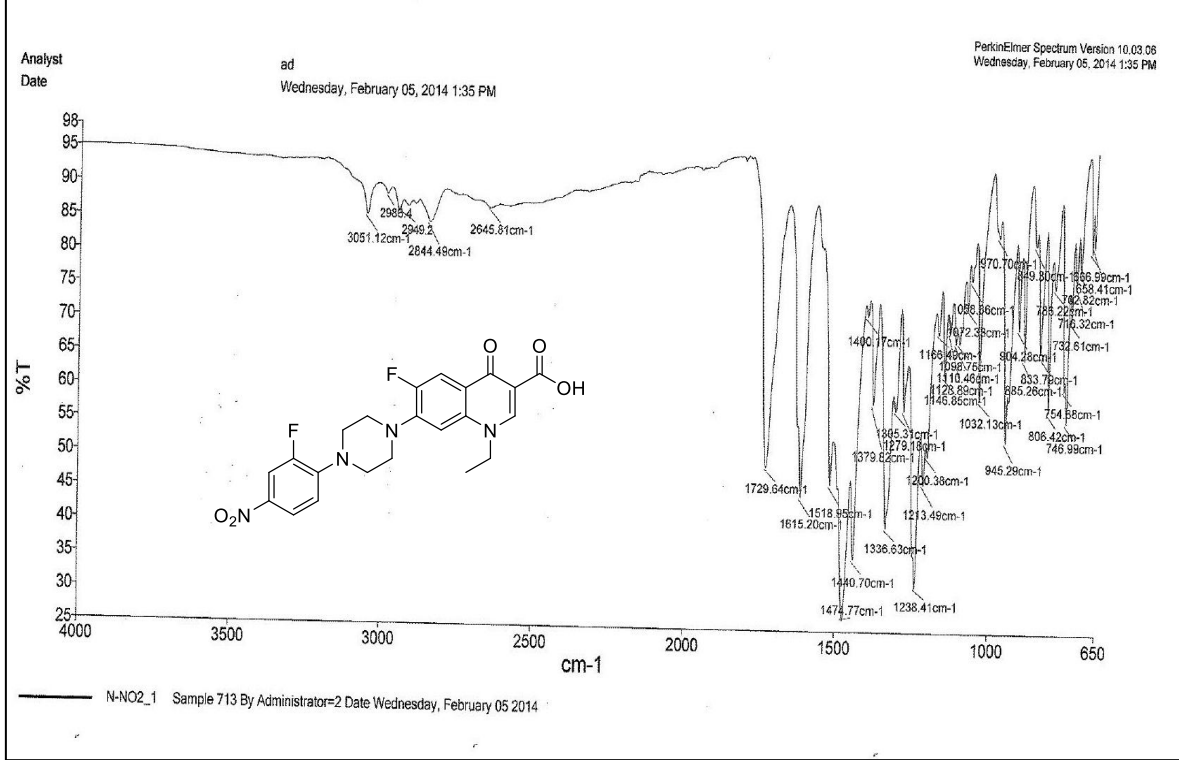
84. Plech, T., Wujec, M., Kosikowska, U., Malm, A., Rajtar, B. ve Polz-Dacewicz, M., Synthesis and in vitro activity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria, European Journal of Medicinal Chemistry, 60 (2013) 128-134.
85. Emami, S., Ghafouri, E., Faramarzi, M. A., Samadi, N., Irannejad, H. ve Foroumadi, A., Mannich bases of 7-piperazinylquinolones and kojic acid derivatives: Synthesis, in vitro antibacterial activity and in silico study, European Journal of Medicinal Chemistry, 68 (2013) 185-191.
86. Krishna, S., Naruganahalli, R. K., Shirumalla, V. B., Gupta, J. G., Das, B. ve Ray, A., Ranbezolid, a novel oxazolidinone antibacterial: In vivo characterisation of monoamine oxidase inhibitory potential in conscious rats, European Journal of Pharmacology, 545 (2006) 167-172.
87. Emami, S., Shahrokhirad, N., Foroumadi, A., Faramarzi, M. A., Samadi, N. ve Soltani-Ghofrani, N., 7-Piperazinylquinolones with methylene-bridged nitrofurans scaffold as new antibacterial agents, Med. Chem. Res., 22 (2013) 5940-5947.
88. Abuo-Rahma, G. A. A., Sarhan, H. A. ve Gad, G. F. M., Design, synthesis, antibacterial activity and physicochemical parameters of novel N-4-piperazinyl derivatives of norfloxacin, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 17 (2009) 3879-3886.
89. Singh, A. K., Mishra G. ve Jyoti, K., Review on biological activities of 1,3,4-thiadiazole derivatives, Journal of Applied Pharmaceutical Science, 1, 5 (2011) 44-49.
90. Foroumadi, A., Firoozpour, L., Emami, S., Mansouri, S., Ebrahimabadi, A. H., Asadipour, A., Amini, M., Saeid-Adeli, N. ve Shafiee, A., Synthesis and antibacterial activity of N-[5-(chlorobenzylthio)-1,3,4-thiadiazol-2-yl] piperazinyl quinolone derivatives, Arch. Pharm. Res., 30, 2 (2007) 138-145.
91. Foroumadi, A., Emami, S., Hassanzadeh, A., Rajaei, M., Sokhanvar, K., Moshafib, M. H. ve Shafiee, A., Synthesis and antibacterial activity of N-(5-benzylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl) and N-(5-benzylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)piperazinyl quinolone derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15 (2005) 4488-4492.
92. Foroumadi, A., Mohammadhosseini, N., Emami, S., Letafat, B., Faramarzi, M. A., Samadi, N. ve Shafiee, B., Synthesis and antibacterial activity of new 7-piperazinylquinolones containing a functionalized 2-(furan-3-yl)ethyl moiety, Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 340 (2007) 47-52.
93. Talath, S. ve Gadad, A. K., Synthesis, antibacterial and antitubercular activities of some 7-[4-(5-amino-[1,3,4]thiadiazole-2-sulfonyl)-piperazin-1-yl] fluoroquinolonic derivatives, European Journal of Medicinal Chemistry, 41 (2006) 918-924.
94. Domagala, J. M., Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials, J. Antimicrob. Chemother., 33 (1994) 685-706.

95. Sarro, A. D. ve Sarro, G. D., Adverse reactions to fluoroquinolones. an overview on mechanistic aspects, Curr. Med. Chem., 8 (2001) 371-384.
96. Gootz, T. D. ve Bright, K. E., Fluoroquinolone antibacterials: SAR mechanism of action, resistance, and clinical aspects, Med. Res. Rev., 16 (1996) 433-486.
97. Tillotson, G. S., Quinolones: structure-activity relationships and future predictions, J. Med. Microbiol., 44 (1996) 320-324.
98. Foroumadi, A., Oboudiat, M., Emami, S., Karimollah, A., Saghaee, L., Moshafid, M. H. ve Shafieea, A., Synthesis and antibacterial activity of N-[2-[5-(methylthio)thiophen-2-yl]-2-oxoethyl] and N-[2-[5-(methylthio)thiophen-2-yl]-2-(oxymino)ethyl]piperazinylquinolone derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 14 (2006) 3421-3427.
99. Foroumadi, A., Emami, S., Mehni, M., Moshafi 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, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 15 (2005) 4536-4539.
100. Sharma, P. C., Jain, A., Yar, M. S., Pahwa, R., Singh, J. ve Goel, S., Synthesis and antibacterial evaluation of novelanalogs of fluoroquinolones annulated with 6-substituted-2-aminobenzothiazoles, Arabian Journal of Chemistry, 8 (2015) 671-677.
101. Andersson, M. I. ve MacGowan, A. P., Development of the quinolones, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 51, (2003) 1-11.
102. Sharma, P. C., Jain, A., Jain, S., Pahwa, R. ve Yar, M. S., Ciprofloxacin: review on developments in synthetic, analytical, and medicinal aspects, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 25, 4 (2010) 577-589.
103. Emami, S., Shafiee, A. ve Foroumadi, A., Quinolones: Recent structural and clinical developments, Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 3 (2005) 123-136.
104. Wentland, M. P., Bailey, D. M., Cornett, J. B., Dobson, R. A., Powles, R. G., ve Wagner, R. B., Novel amino-substituted 3-quinolinecarboxylic acid antibacterial agents: synthesis and structure-activity relationships, Journal of Medicinal Chemistry, 27, 9 (1984) 1103-1108.
105. Kaur, K., Kumar, V. ve Gupta, G. K., Trifluoromethylpyrazoles as anti-inflammatory and antibacterial agents: A review, Journal of Fluorine Chemistry, 178 (2015) 306-326.
106. Basoglu, S., Yolal, M., Demirbas, A., Bektas, H., Abbasoglu, R. ve Demirbas, N., Synthesis of linezolid like molecules and evaluation of their antimicrobial activities, Turkish Journal of Chemistry, 36 (2012) 37-53.

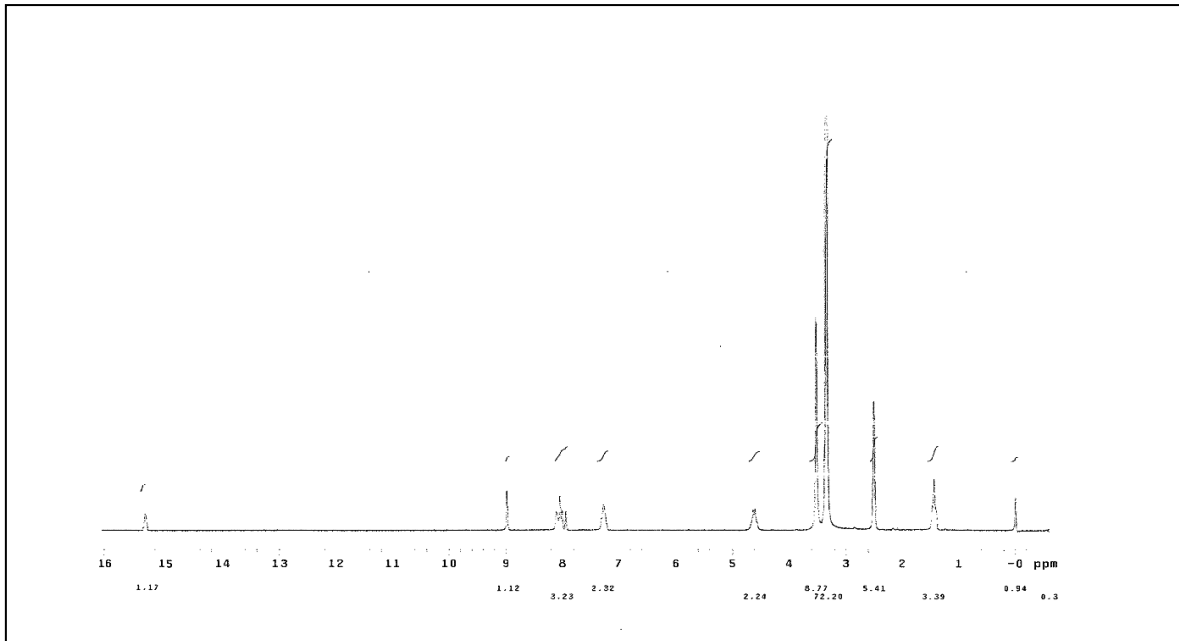
107. Yolal Mentese, M., Bayrak, H., Uygun, Y., Mermer, A., Ulker, S., Alpay Karaoglu, S. ve Demirbas, N., Microwave assisted synthesis of some hybrid molecules derived from norfloxacin and investigation of their biological activities, European journal of Medicinal Chemistry, 67 (2013) 230-242.
108. Vass, A., Duda's, J., To'tha J. ve Varmab, R., S., Solvent-free reduction of aromatic nitro compounds with alumina-supported hydrazine under microwave irradiation, Tetrahedron Letters, 42 (2001) 5347-5349.
109. Quinn, J. F., Bryant, C. E., Golden, K. C. ve Gregg, B. T., Rapid reduction of heteroaromatic nitro groups using catalytic transfer hydrogenation with microwave heating, Tetrahedron Letters, 51 (2010) 786-789.
110. Kamal, A., Reddy, K. S., Prasad, B. R., Babu, A. H. ve Ramana A. V., Microwave enhanced reduction of nitro and azidoarenes to N-arylformamides employing Zn-HCOONH₄: synthesis of 4(3H)-quinazolinones and pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazepines, Tetrahedron Letters, 45 (2004) 6517-6521.
111. Gemma, S., Kukreja, G., Tripaldi, B., Altarelli, M., Bernetti, M., Franceschini, S., Savini, L., Campiani, G., Fattorusso, C. ve Butini, S., Microwave-assisted synthesis of 4-quinolyhydrazines followed by nickel boride reduction: a convenient approach to 4-aminoquinolines and derivatives, Tetrahedron Letters, 49 (2008) 2074-2077.
112. Yolal, M., Basoglu, S., Bektas, H., Demirci, S., Alpay-Karaoglu, S. ve Demirbas, A., Synthesis of eperezolid-like molecules and evaluation of their antimicrobial activities, Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 38 (2012) 539-549.
113. Zsoldos-Mady V., Sohar, P., Kovacs, J., Pinter, I. ve Szakacs, Z., New Carbohydrate Derivatives of Norfloxacin, Journal of Carbohydrate Chemistry, 24 (2005) 19-39.
114. Perez, C., Pauli, M. ve Bazerque, P., An antibiotic assay by the well agar method, Acta Biologia et Medicine Experimentalis, 15 (1990) 13-115.
115. Ahmad, I., Mehmood, Z. ve Mohammed, F., Screening of some Indian medicinal plants for their antimicrobial properties, Journal of Ethnopharmacology, 62 (1998) 183-193.
116. Isaaccson, D. M., Plantt, T. B. ve O'Leary, W. M., Practical Handbook of Microbiology, CRC press. Inc., Boca Raton, Florida, 1989.
117. Berdy, J., Bushell, M. E. ve Grafe U., Bioactive methabolites from microorganisms, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1989.
118. Menteşe, E., Karaali, N., Yılmaz, F., Ülker, S. ve Kahveci, B., Microwave-assisted synthesis and biological evaluation of some benzimidazole derivatives containing a 1,2,4-triazol ring, Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 346 (2013) 556-561.

119. Özyanik, M., Demirci, S., Bektas, H., Demirbaş, N., Demirbaş, A. ve Alpay Karaoğlu, S., Preparation and antimicrobial activity evaluation of some quinoline derivatives containing an azole nucleus, Turkish Journal of Chemistry, 36 (2012) 233- 246.
120. Amin, M. K., Abdel Rahman, D. E. ve Al-Eryani, Y. A., Synthesis and preliminary evaluation of some substituted coumarins as anticonvulsant agents, Bioorg. Med. Chem., 16 (2008) 5377-5388.
121. Egan, R. S. ve Tadanier, J., Intermediats in the Hantzsch triazole synthesis, J. Org. Chem., 33 (1968) 4422-4426.
122. Demirbaş, N., Karaoglu-Alpay, S., Demirbaş, A. ve Sancak, K., Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole and 1-(4-Phenyl-5-Thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazole derivatives, European journal of Medicinal Chemistry, 39 (2004) 793-804.
123. Hubschwerlen, C., Specklin, J. L., Sigwalt, C., Schroeder, S. ve Locher, H. H., Design, synthesis and biological evaluation of oxazolidinone–quinolone hybrids, Bioorganic Medicinal Chemistry, 11 (2003) 2313-2319.
124. Jo, Y. W., Im, W. B., Rhee, J. K., Shim, M. J., Kimb, W. B. ve Choia, E. J., Synthesis and antibacterial activity of oxazolidinones containing pyridine substituted with heteroaromatic ring, Bioorganic Medicinal Chemistry, 12 (2004) 5909-5915.
125. Weidner-Wells, M. A., Broggs, C. M., Foleno, B. D., Melton, J., Bush, K., Goldshmidt, R. M. ve Hlasta, D., Novelpiperidinyloxyoxazolidinone antibacterial agents. Diversification of the N-substituent, Bioorganic Medicinal Chemistry, 10 (2002) 2345-2351.
126. Çapan, G., Ulusoy, N., Ergenc, N. ve Kiraz, M., New 6-phenylimidazo[2,1-b]thiazole derivatives: synthesis and antifungal activity, Monatshefte für Chemie, 130 (1999) 1399-1407.
127. Holla, B. S., Mahalinga, M., Karthikeyan, M. S., Poojary, B., Akberali, P. M. ve Kumari, N. S., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles, European journal of Medicinal Chemistry, 40 (2005) 1173-1178.

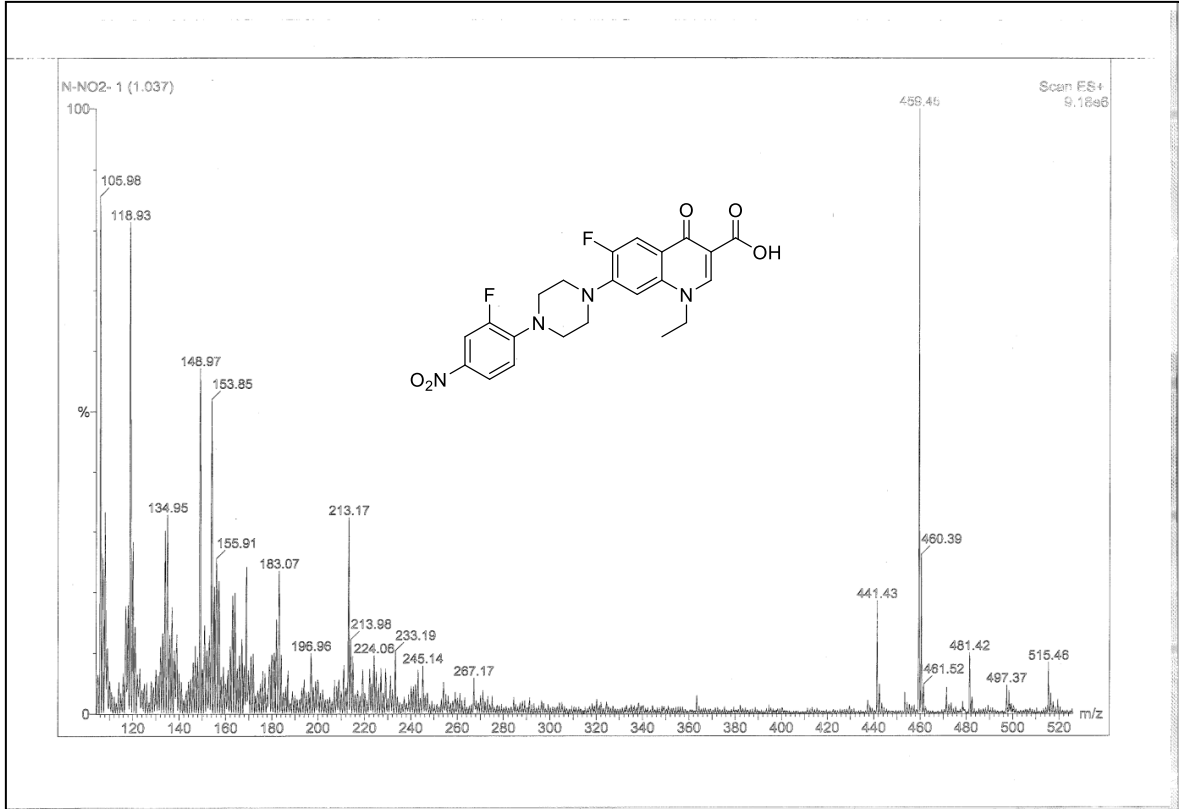
7. EKLER



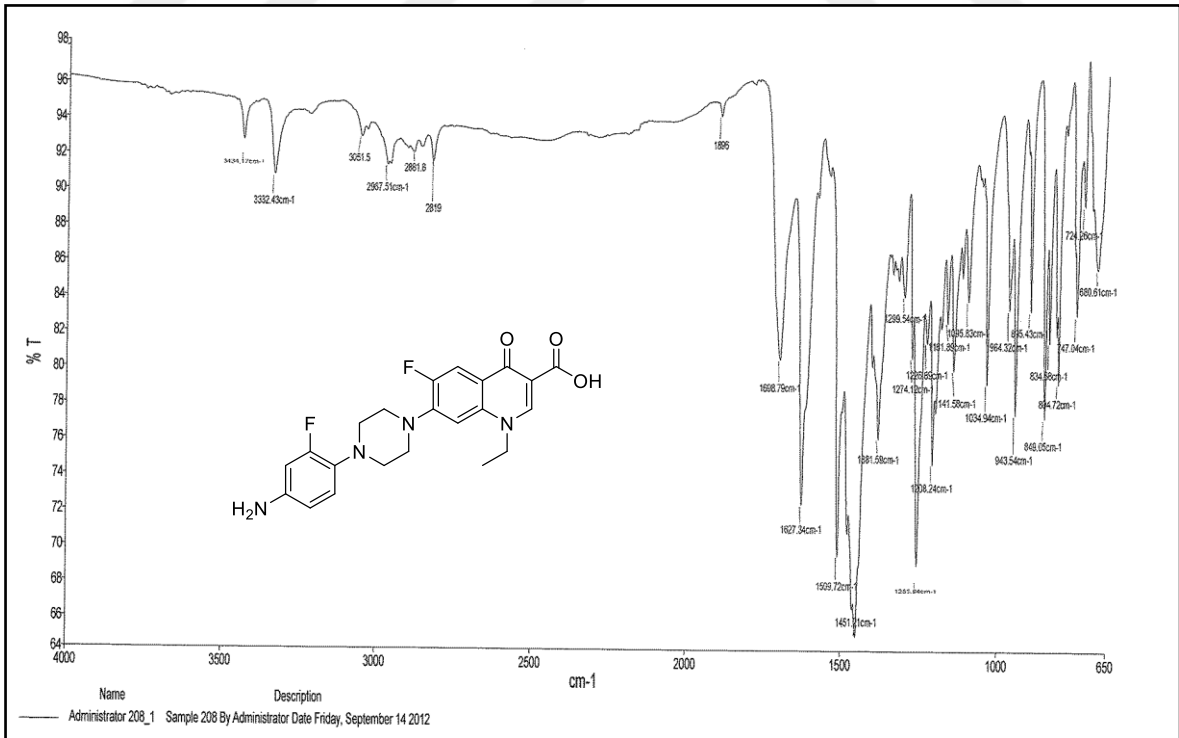
Ek Şekil 1. 62 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)

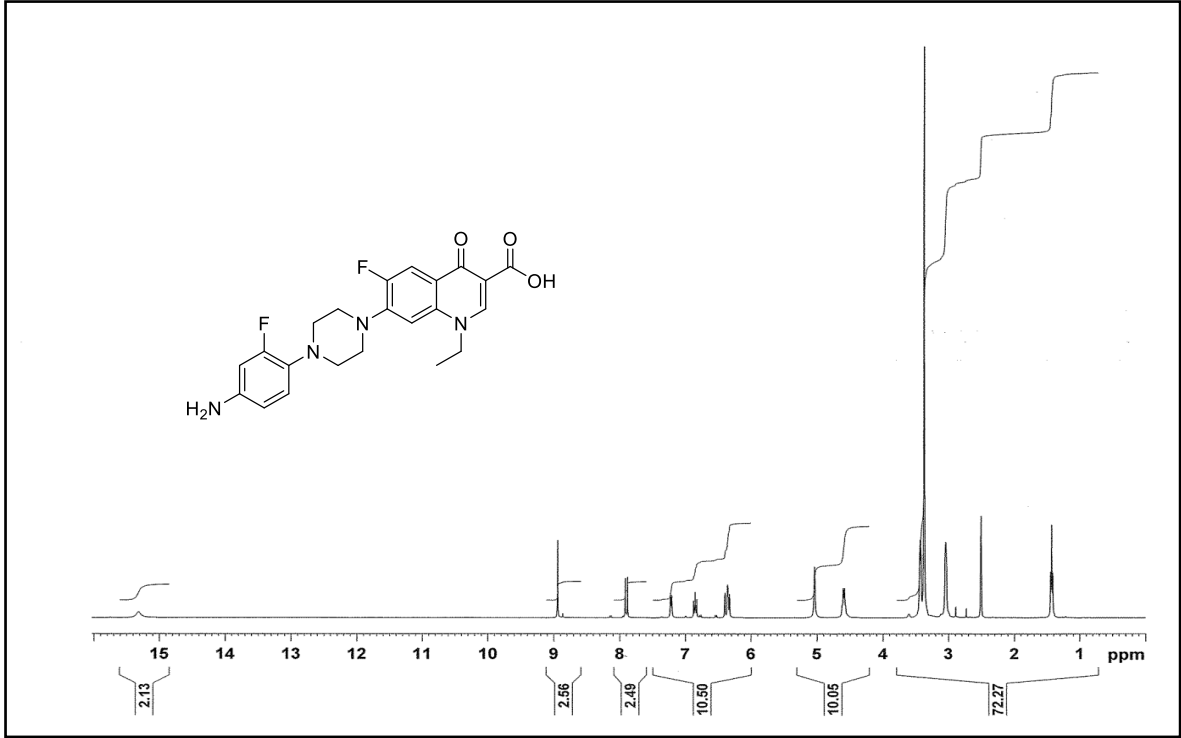


Ek Şekil 2. 79 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (200 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

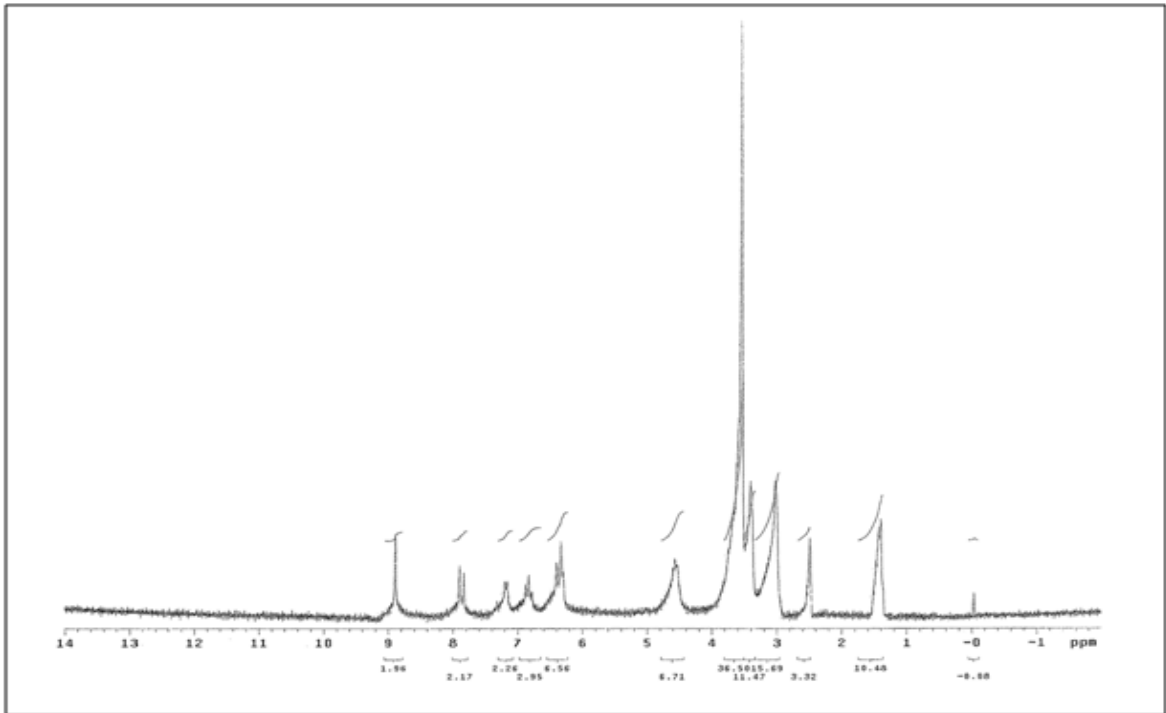


Ek Şekil 3. 62 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

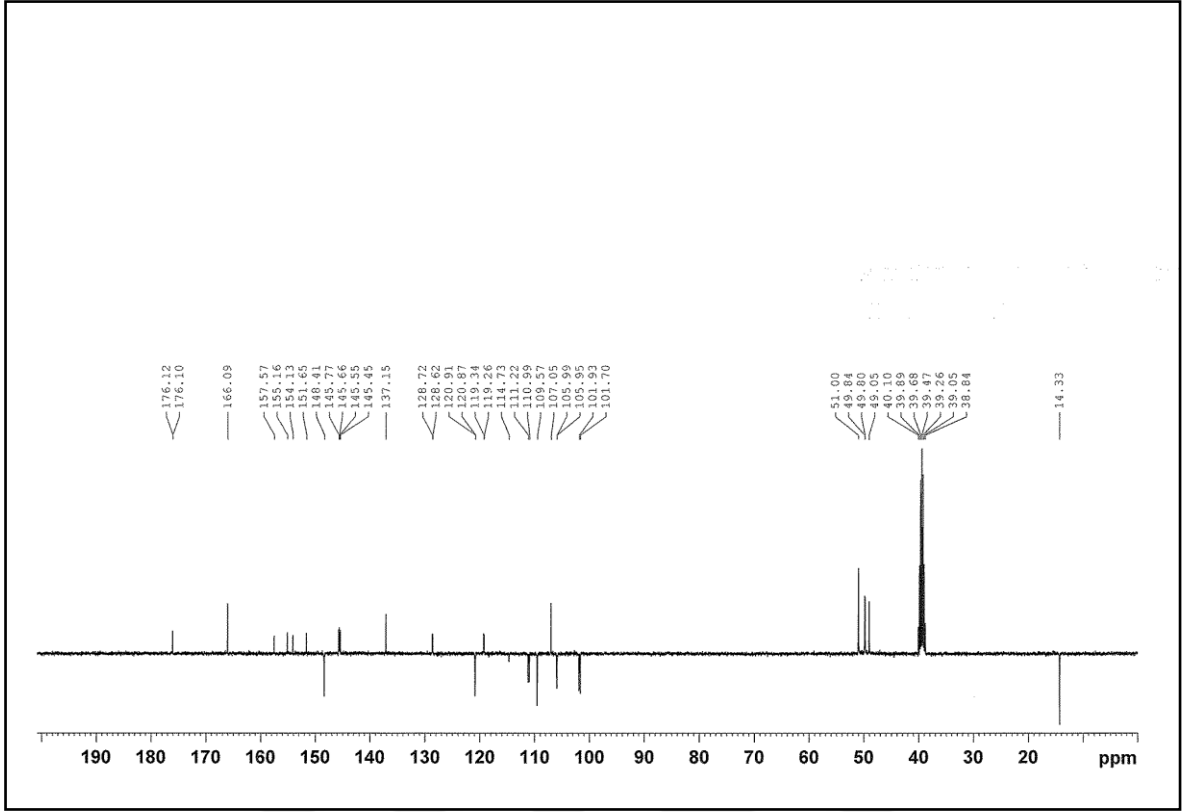
Ek Şekil 4. 63 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



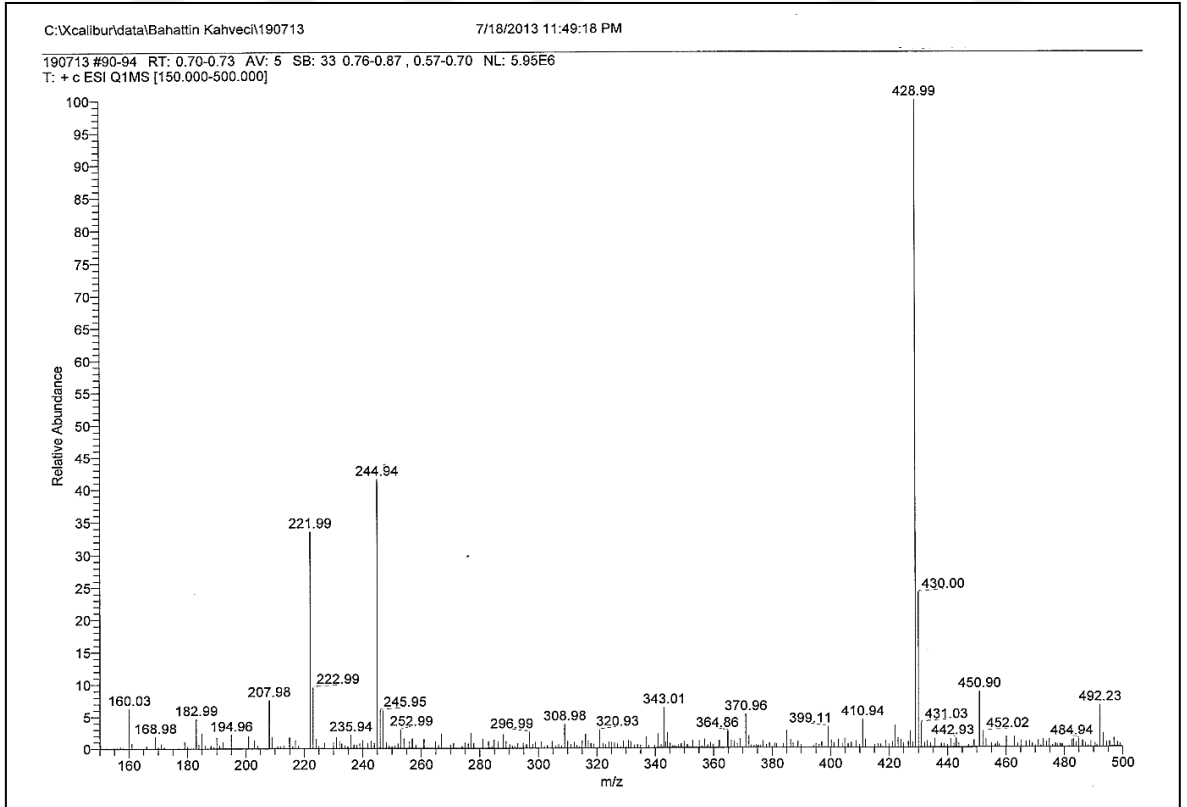
Ek Şekil 5. 63 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



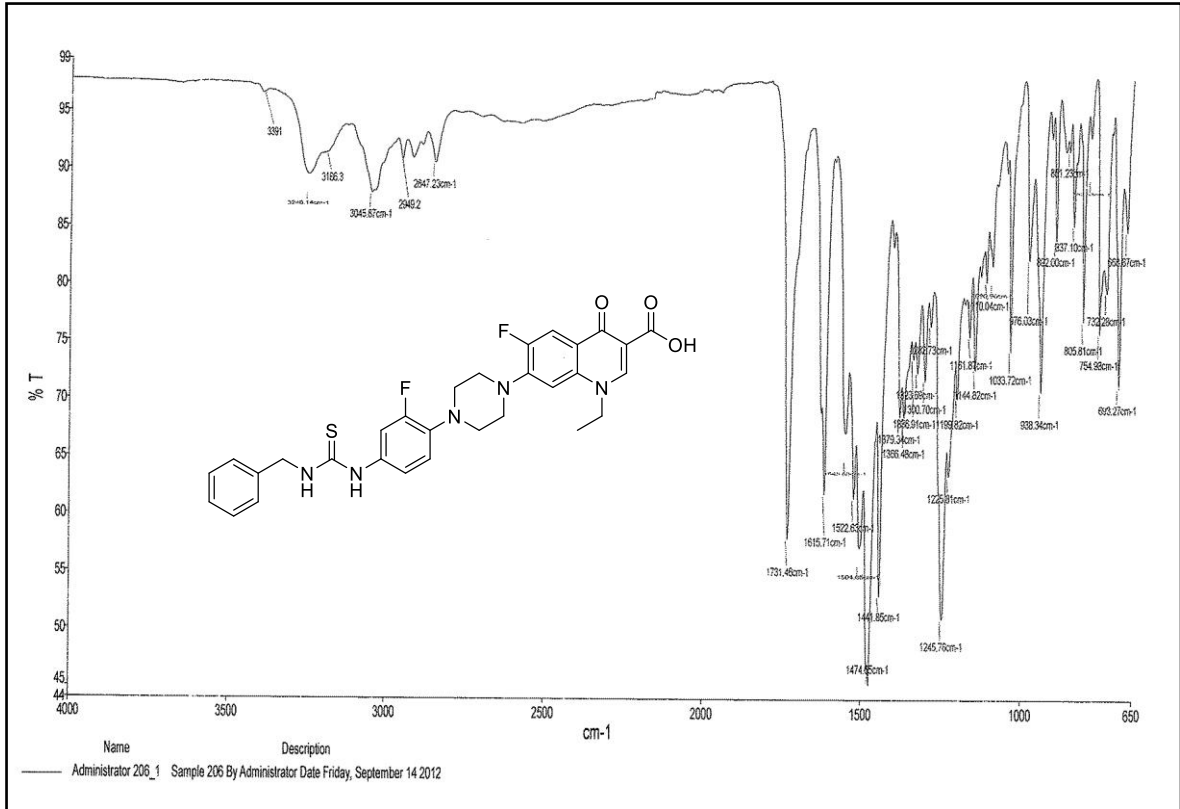
Ek Şekil 6. 63 Nolu Bileşiğin ^1H NMR (D_2O) Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



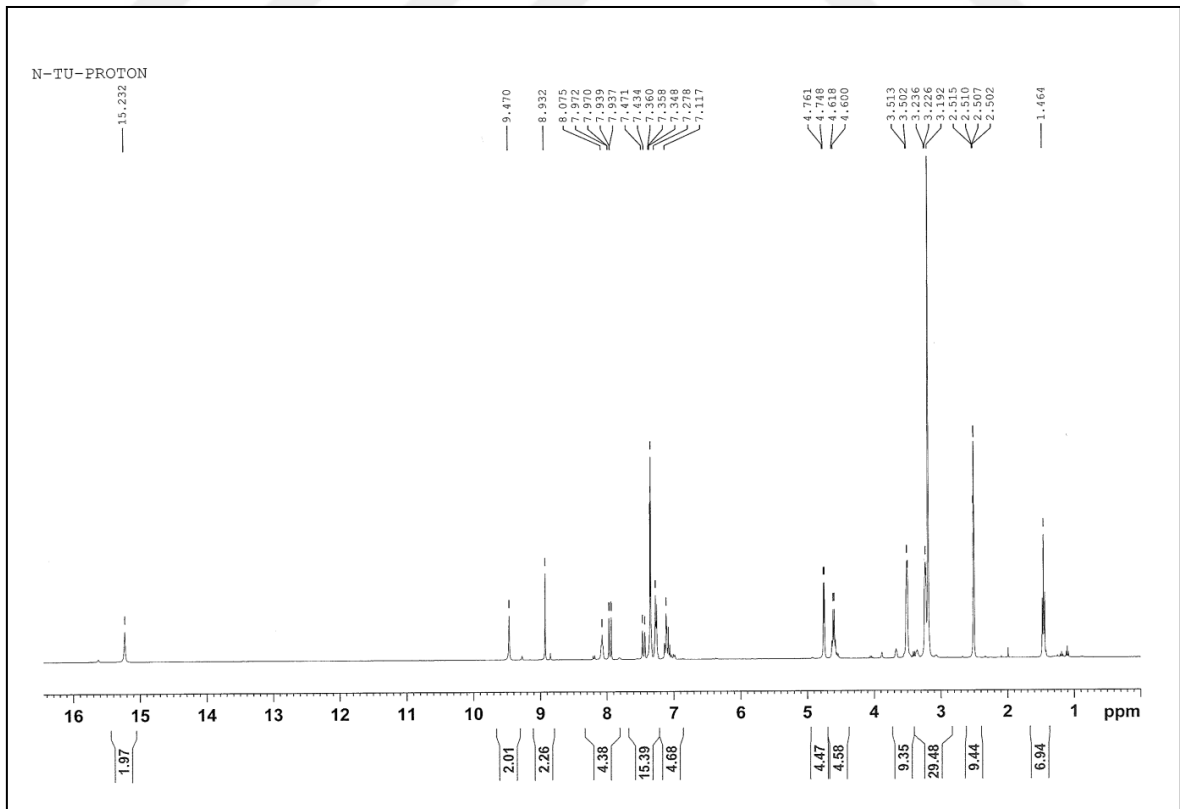
Ek Şekil 7. 63 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



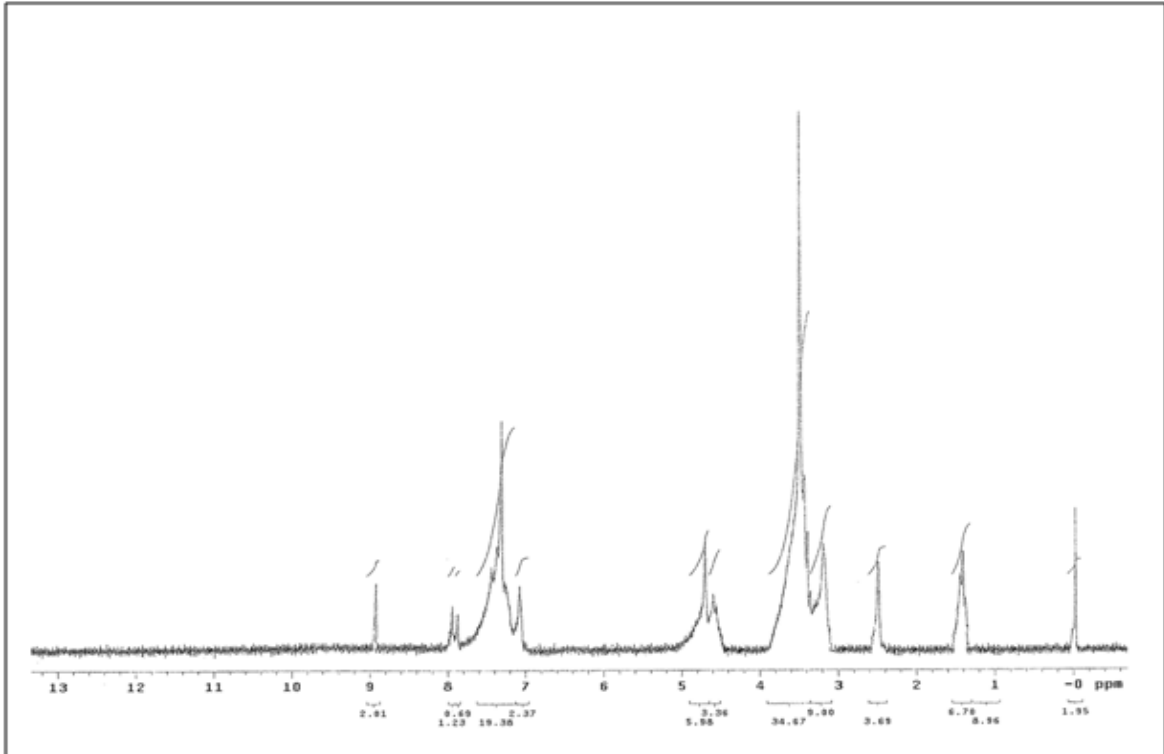
Ek Şekil 8. 63 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



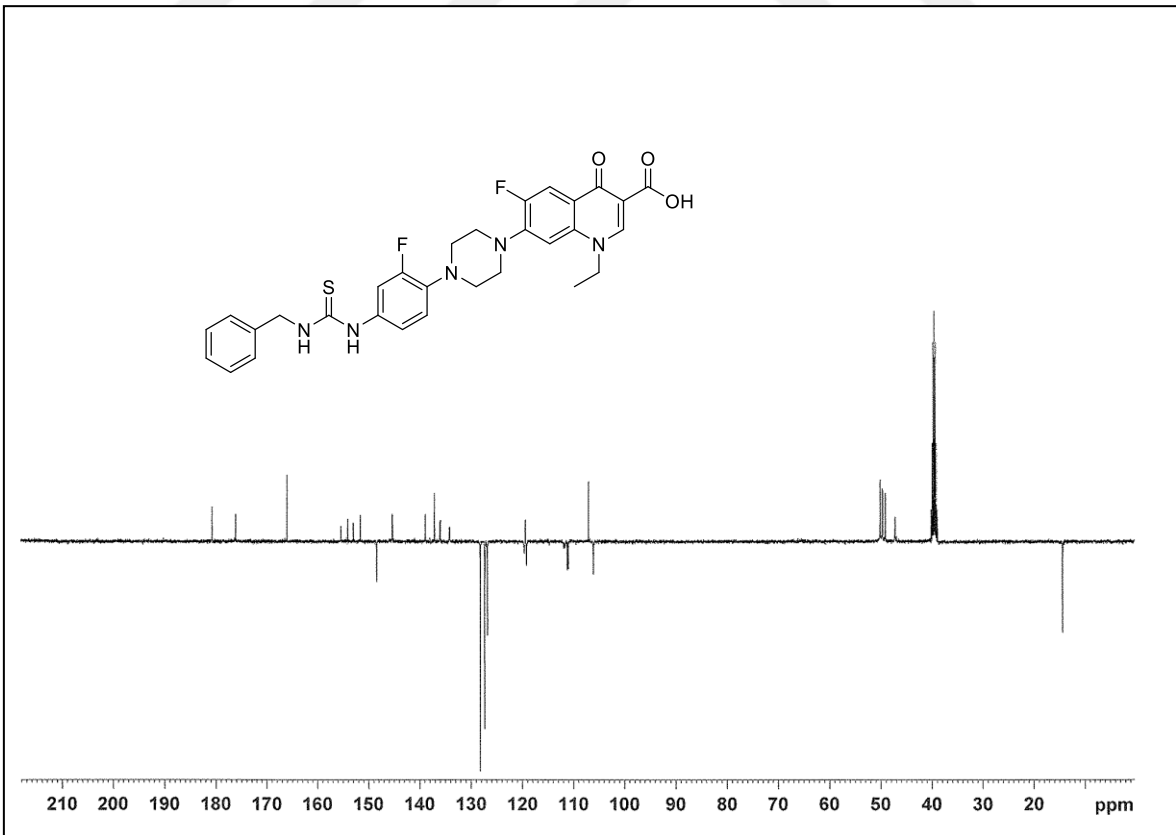
Ek Şekil 9. 64 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



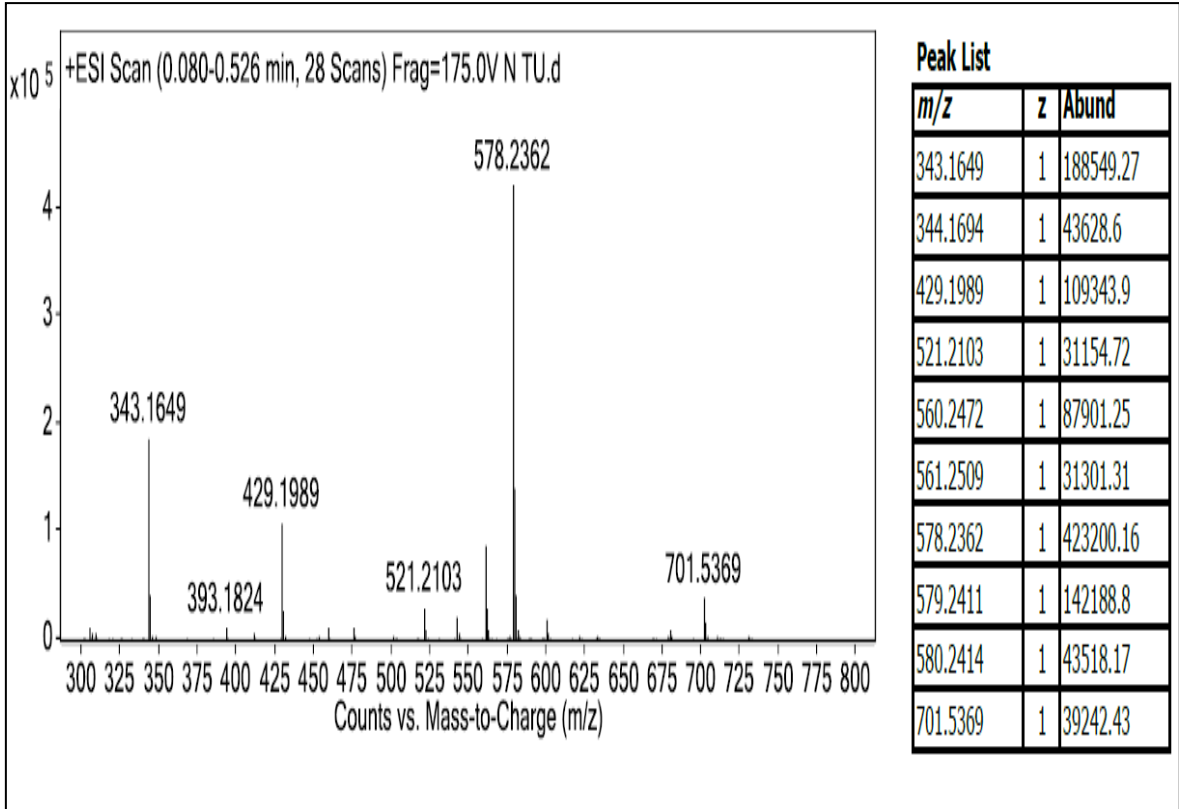
Ek Şekil 10. 64 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



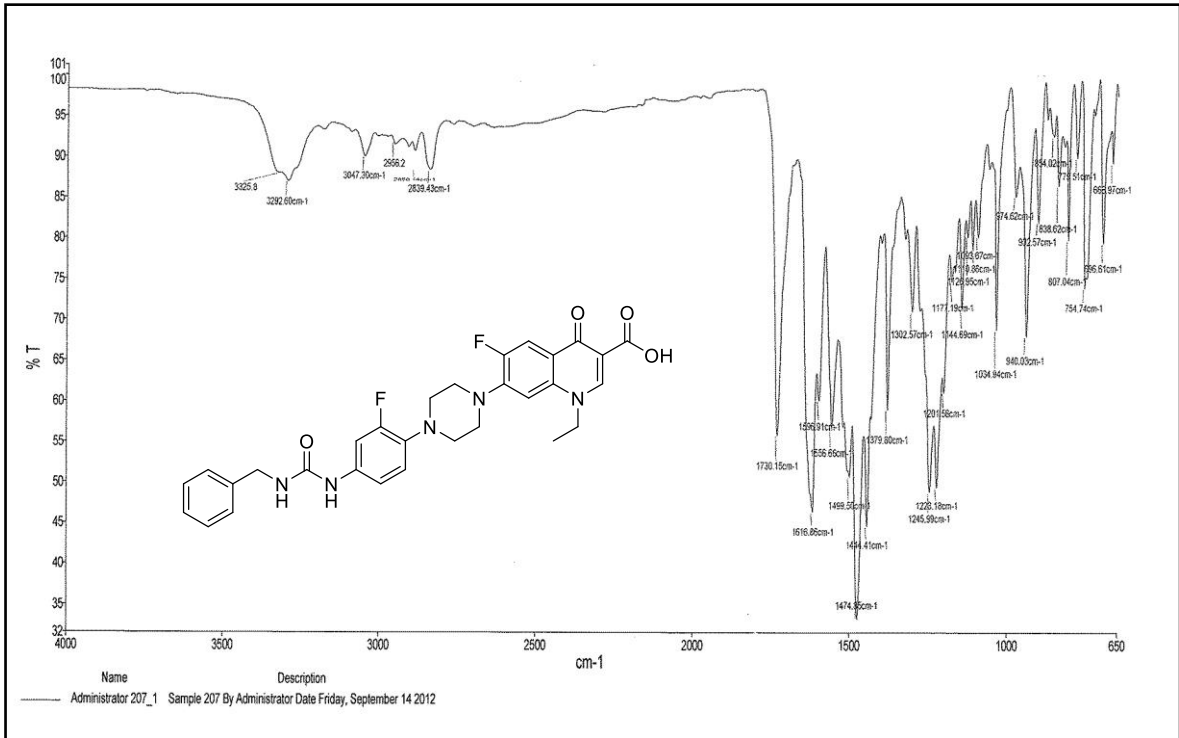
Ek Şekil 11. 64 Nolu Bileşiğin ^1H NMR (D_2O) Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

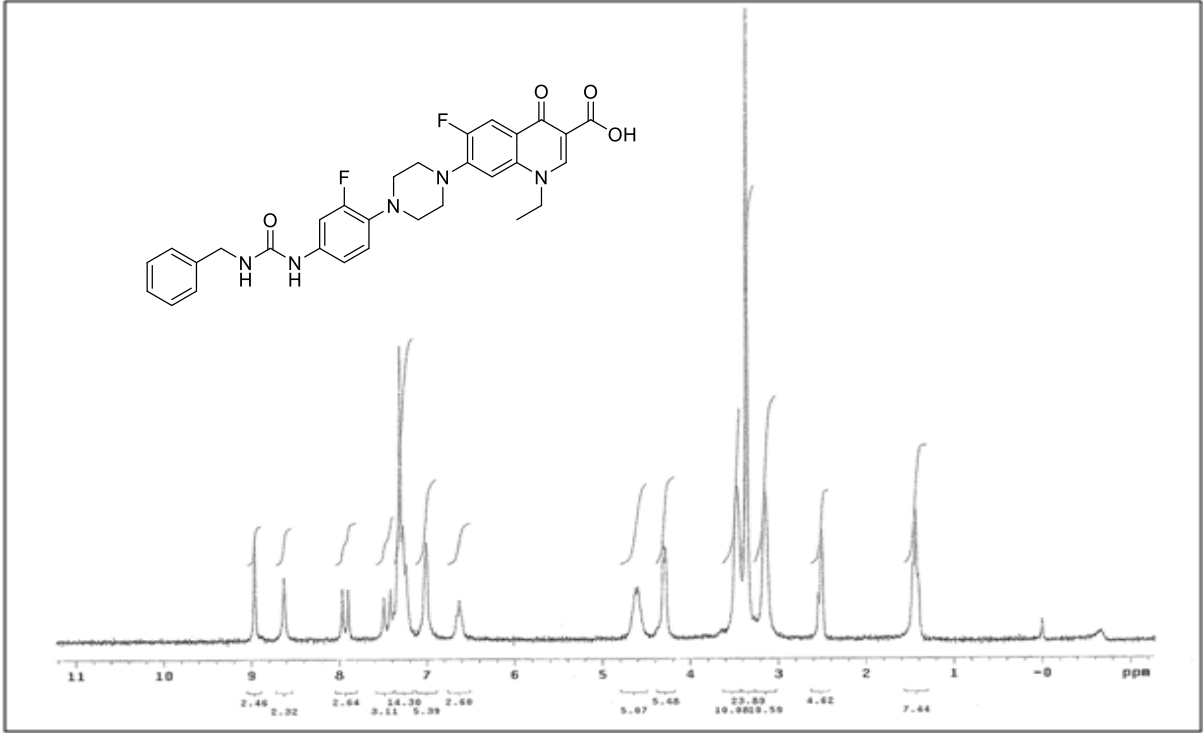


Ek Şekil 12. 64 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

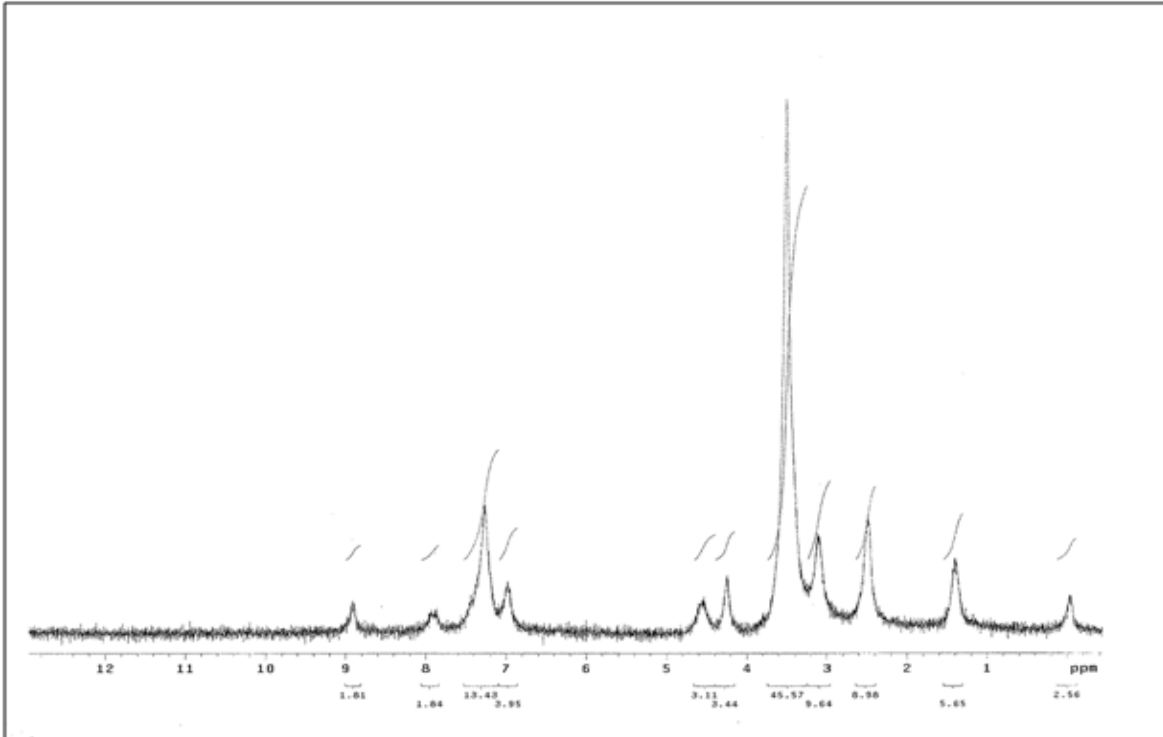


Ek Şekil 13. 64 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

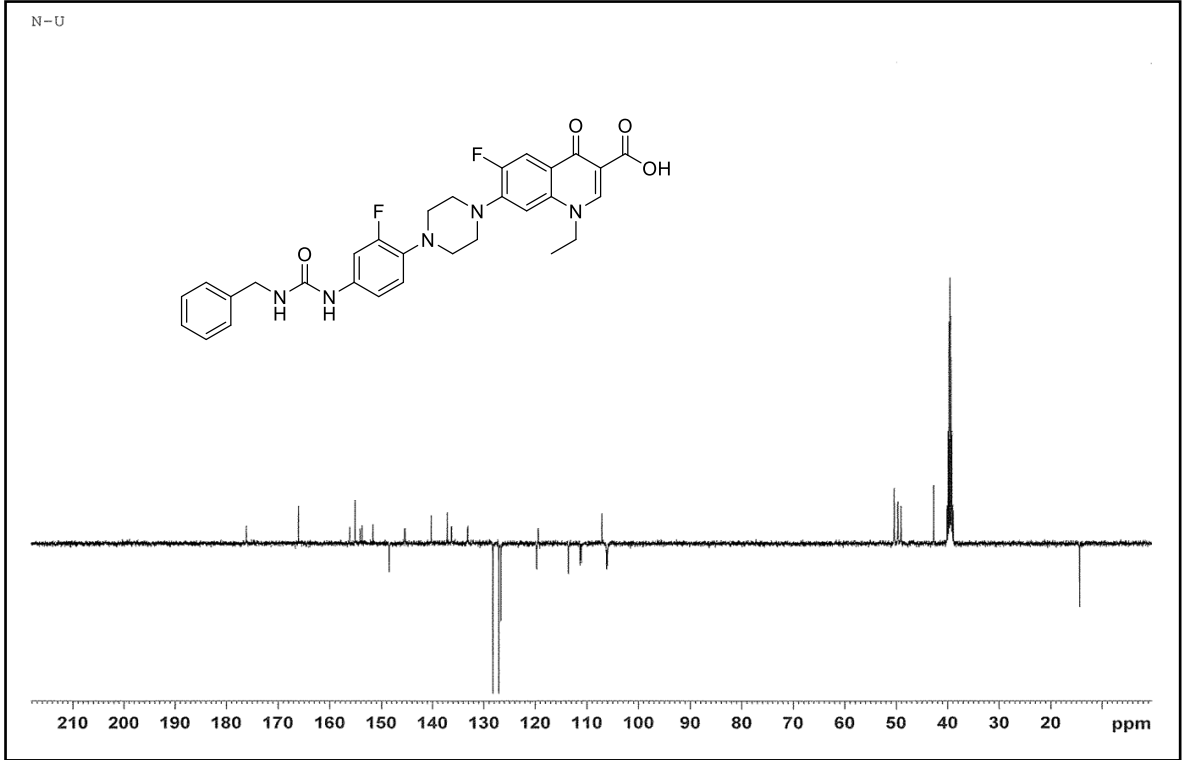
Ek Şekil 14. 65 Nolu Bileşiğin FT IR Spektromu (ν_{\max} , cm^{-1})



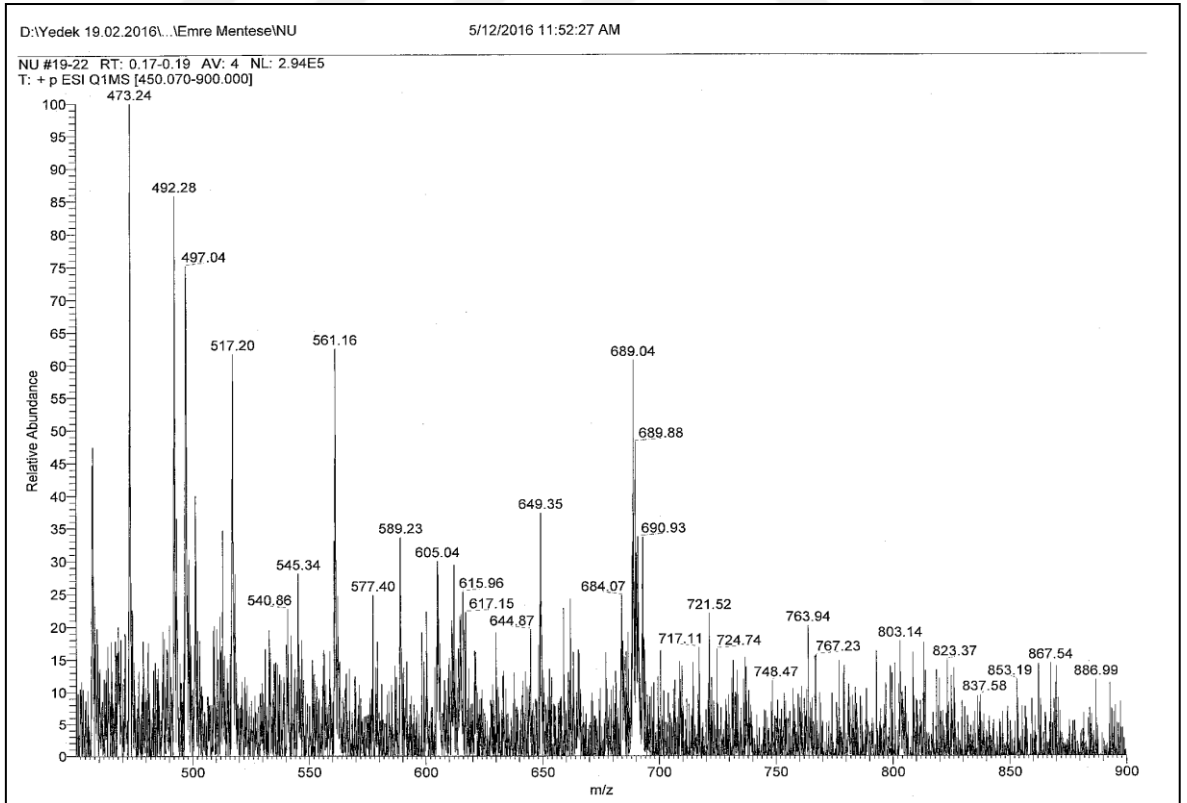
Ek Şekil 15. 65 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



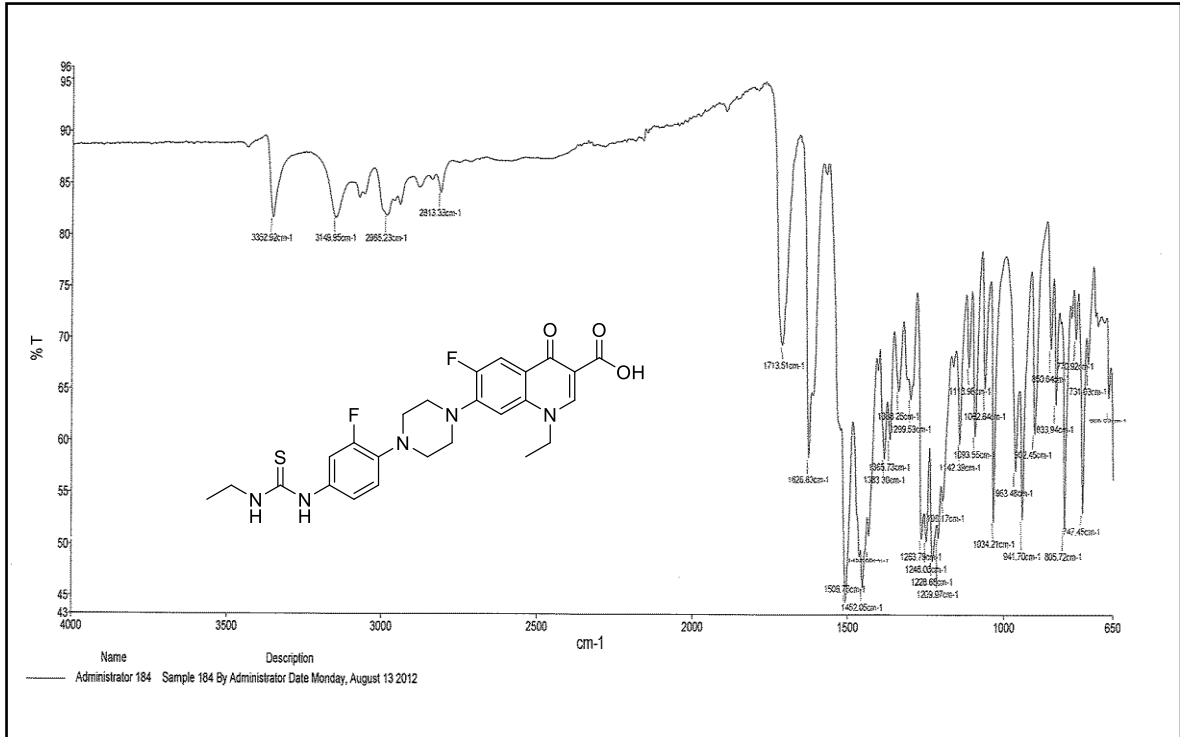
Ek Şekil 16. 65 Nolu Bileşiğin ¹H NMR (D₂O) Spektrumu (200 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



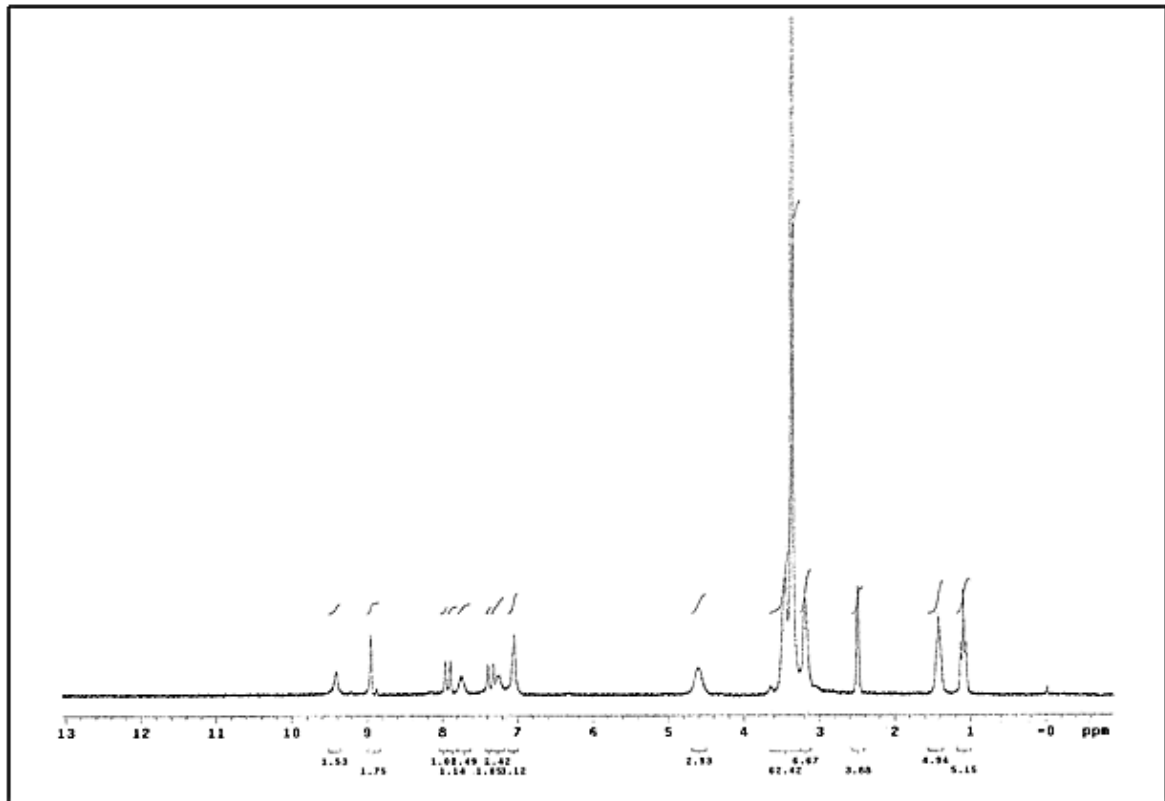
Ek Şekil 17. 65 Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



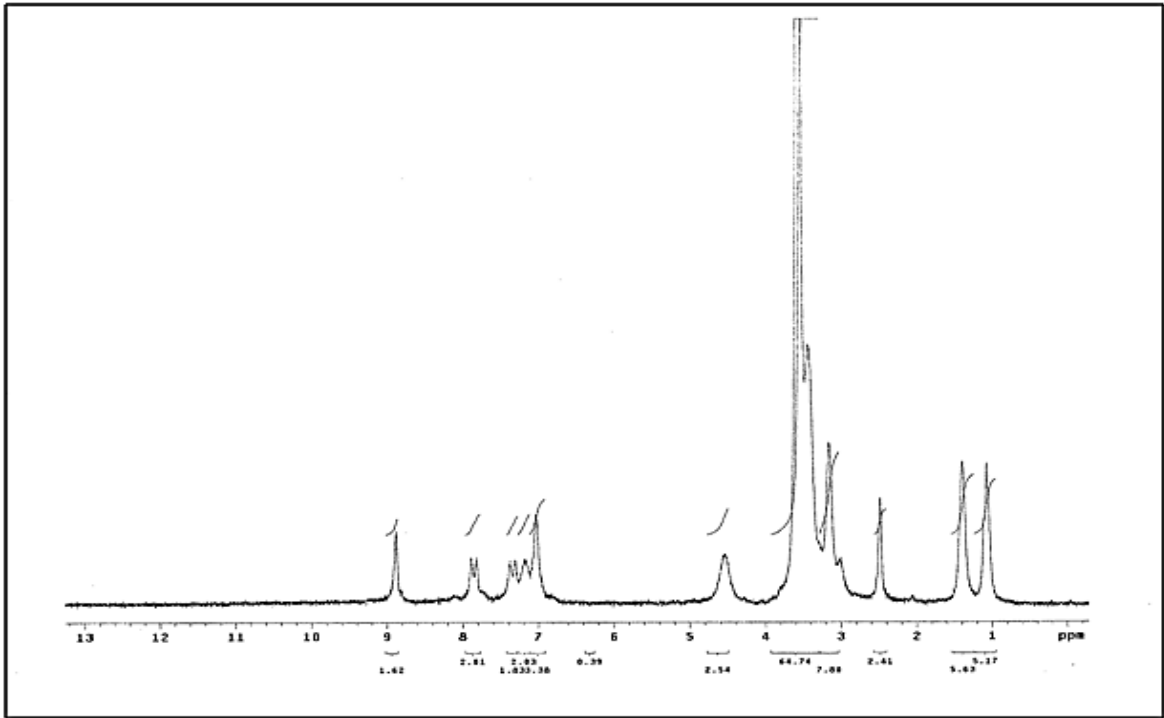
Ek Şekil 18. 65 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



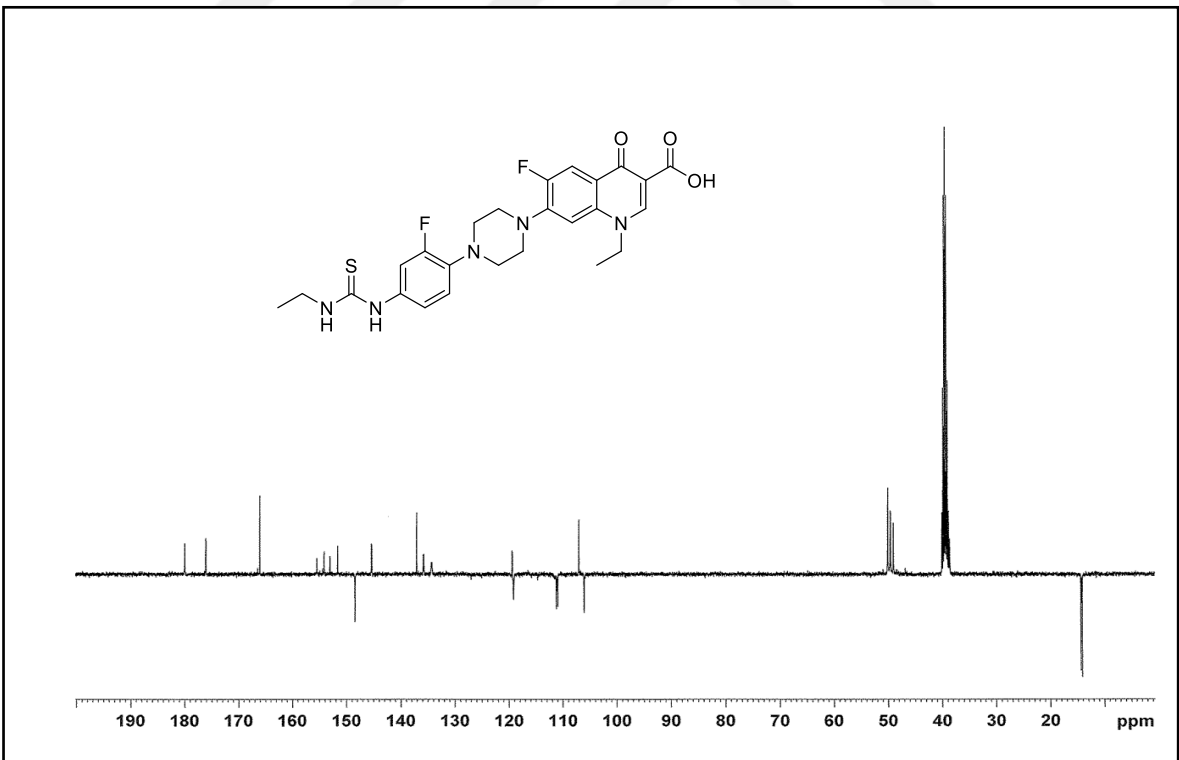
Ek Şekil 19. 66 Nolu Bileşimin FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



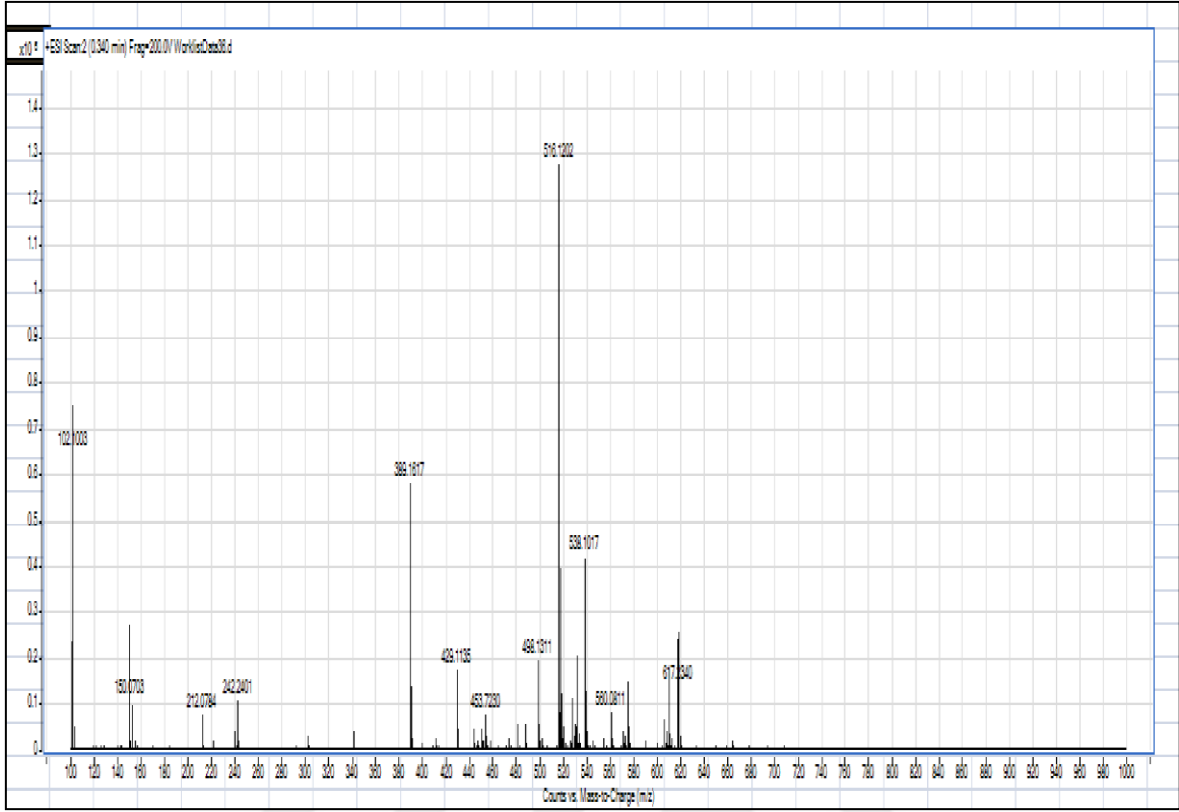
Ek Şekil 20. 66 Nolu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



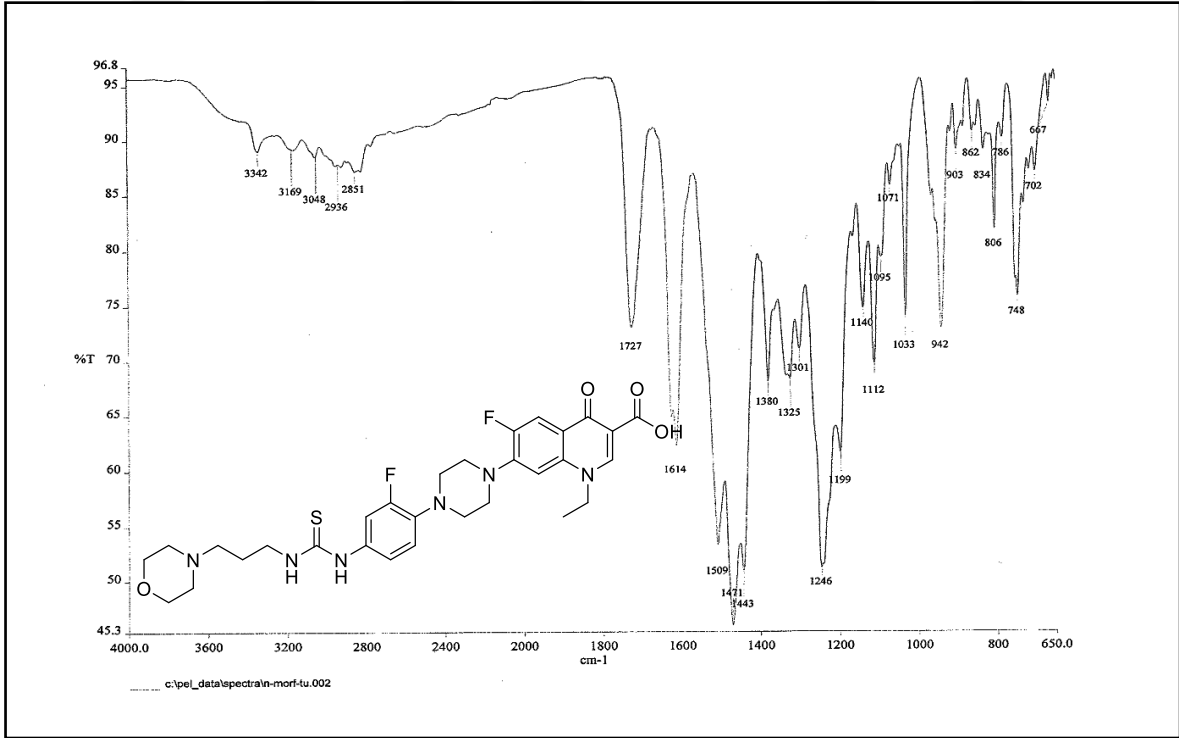
Ek Şekil 21. 66 Nolu Bileşiğin ^1H NMR (D_2O) Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



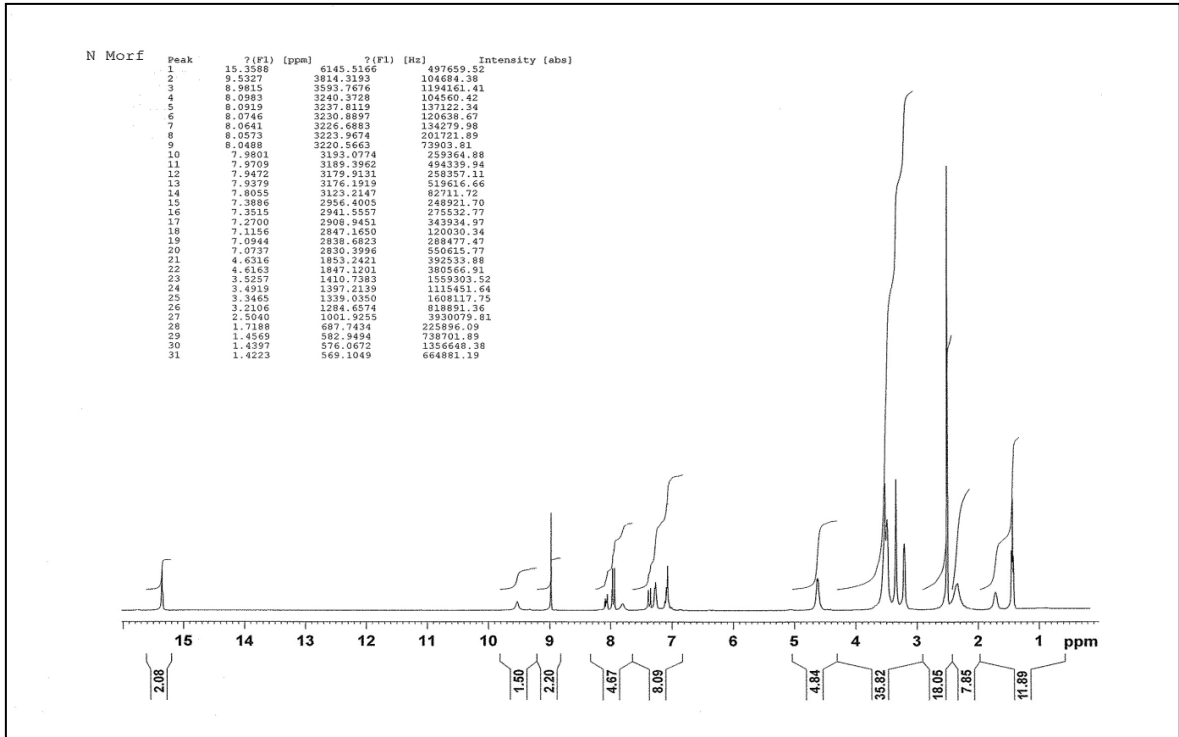
Ek Şekil 22. 66 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



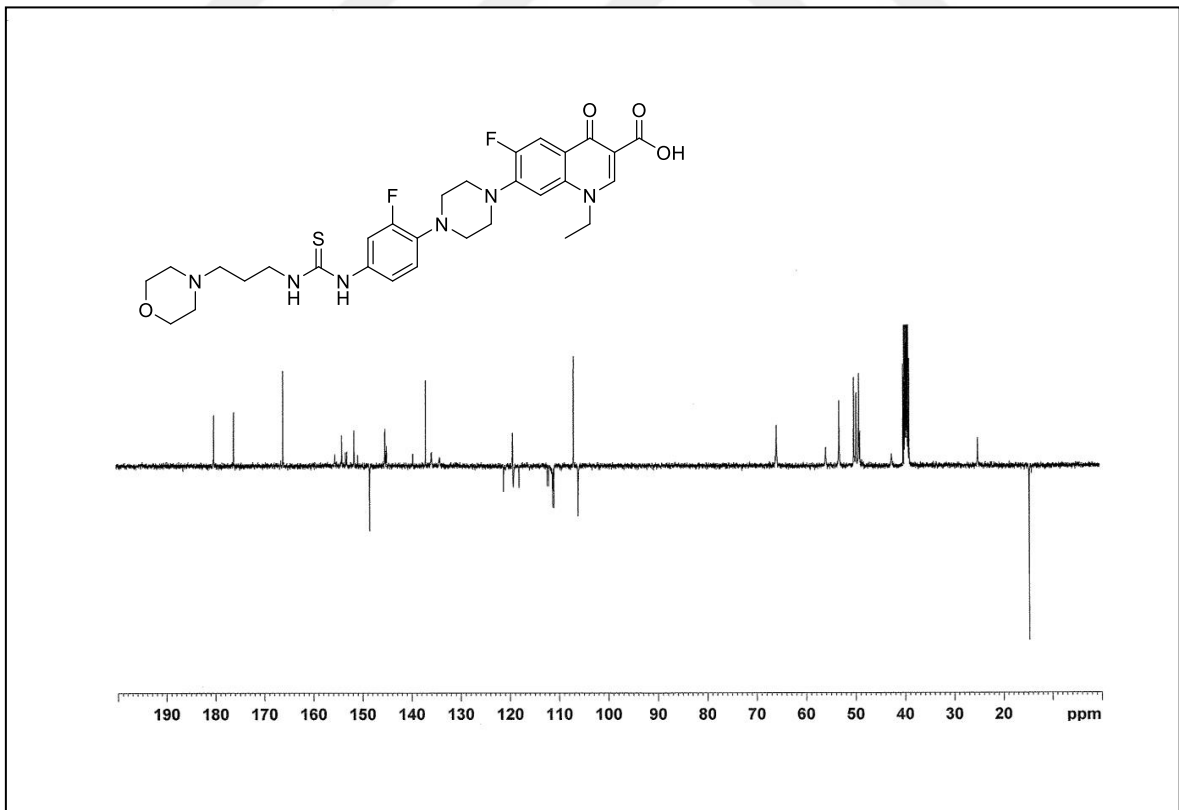
Ek Şekil 23. 66 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



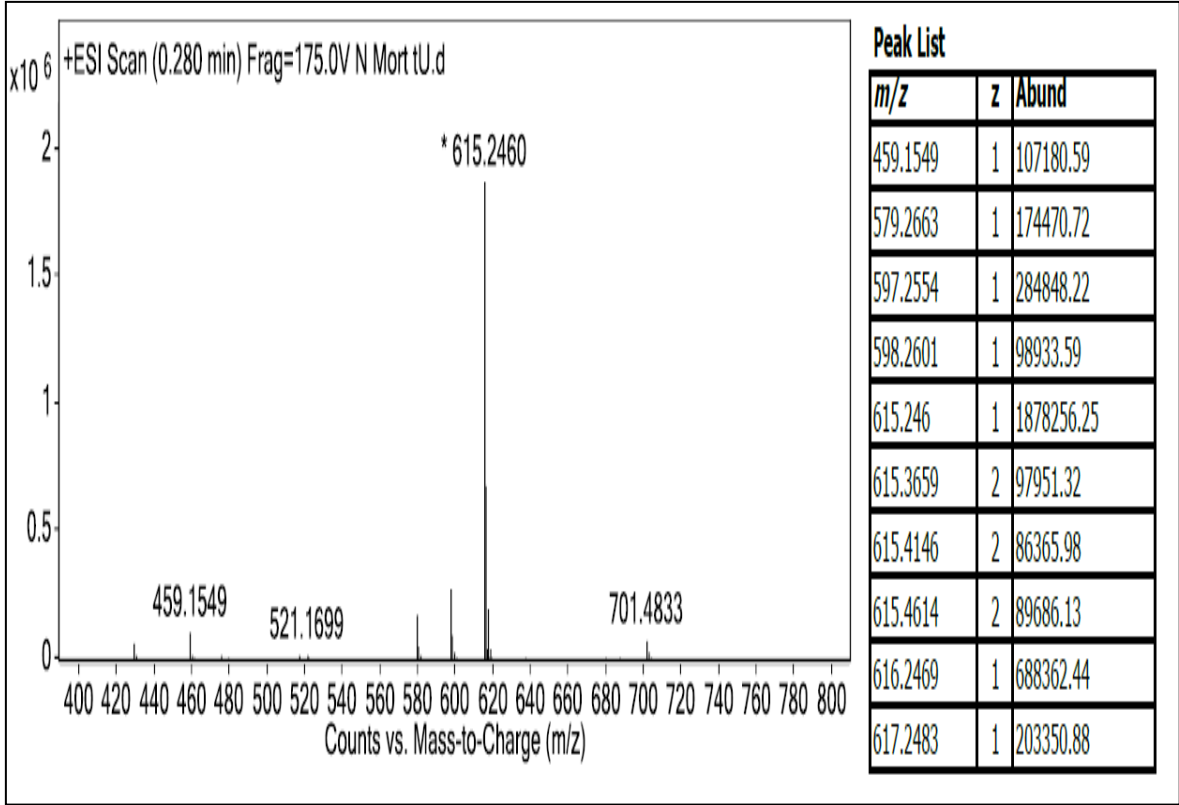
Ek Şekil 24. 67 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



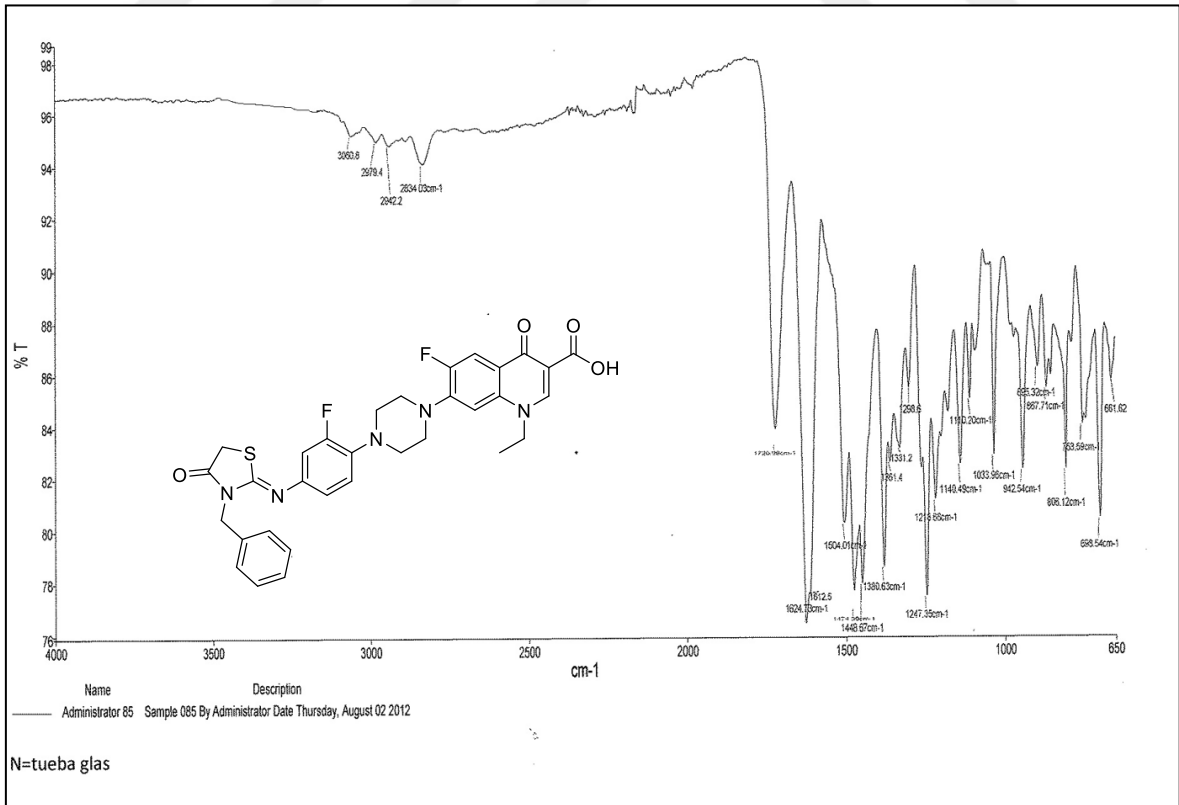
Ek Şekil 25. 67 Nolu Bileşimin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

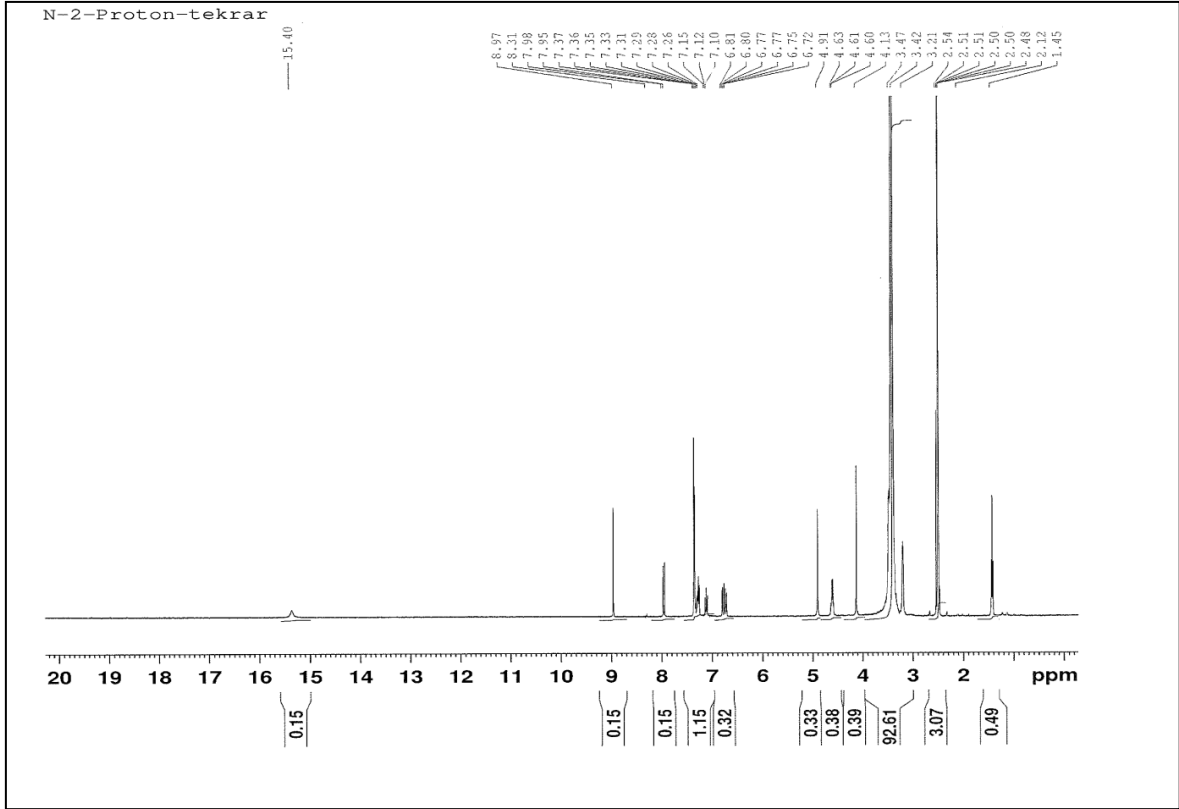


Ek Şekil 26. 67 Nolu Bileşimin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

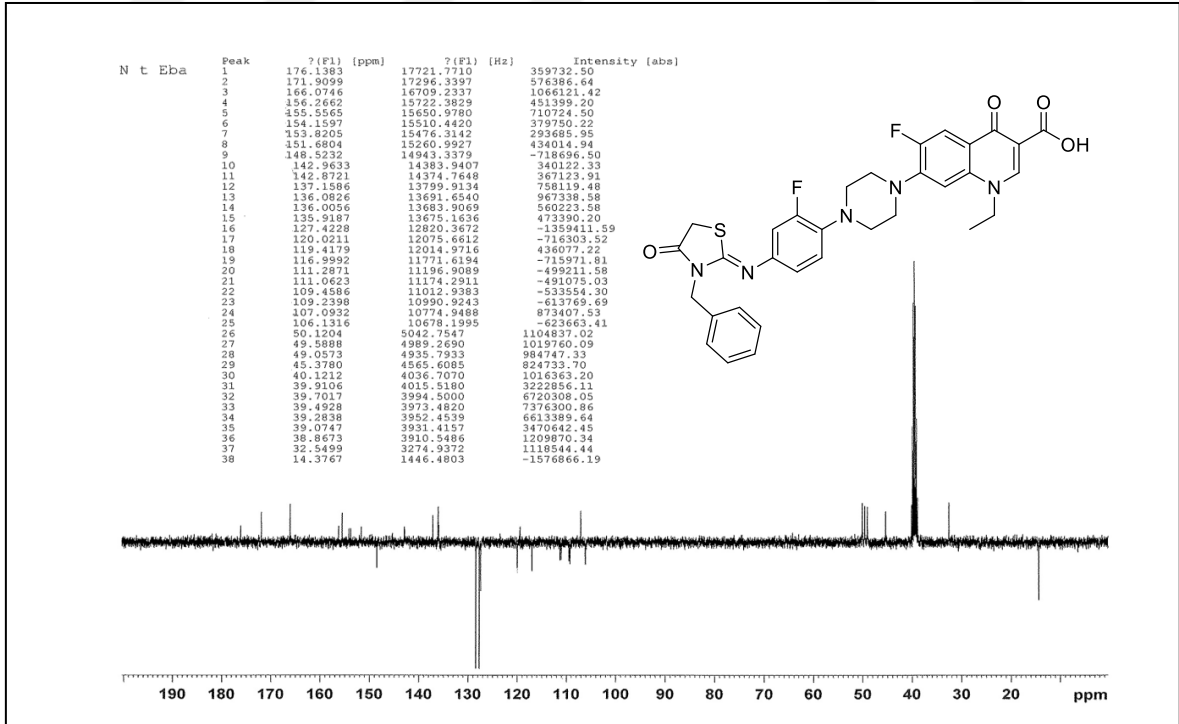


Ek Şekil 27. 67 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

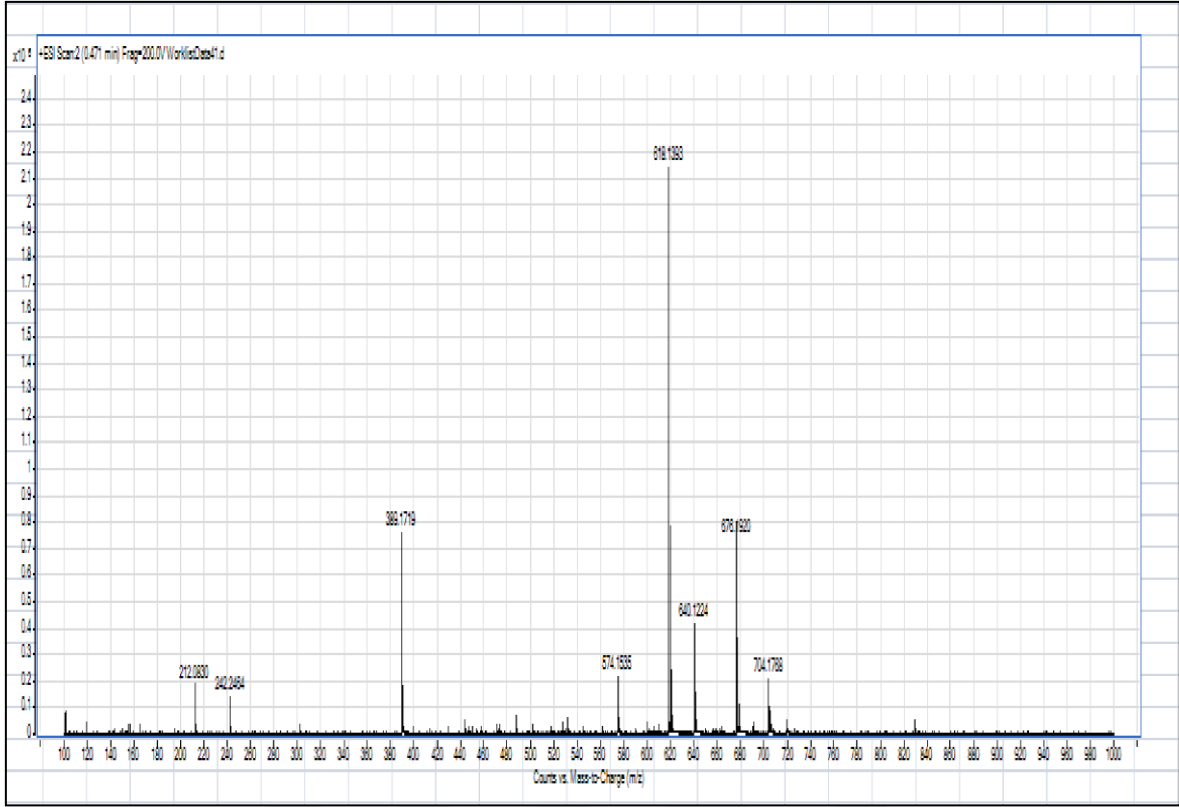
Ek Şekil 28. 68 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



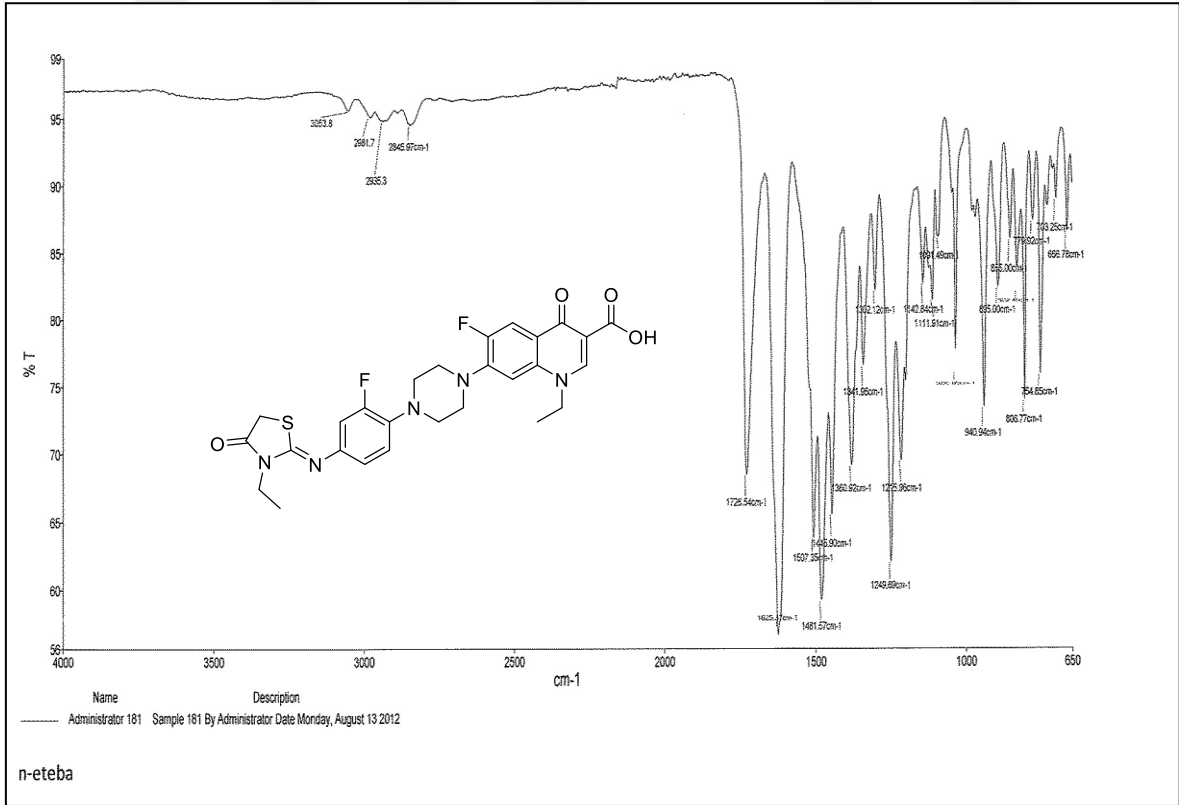
Ek Şekil 29. 68 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



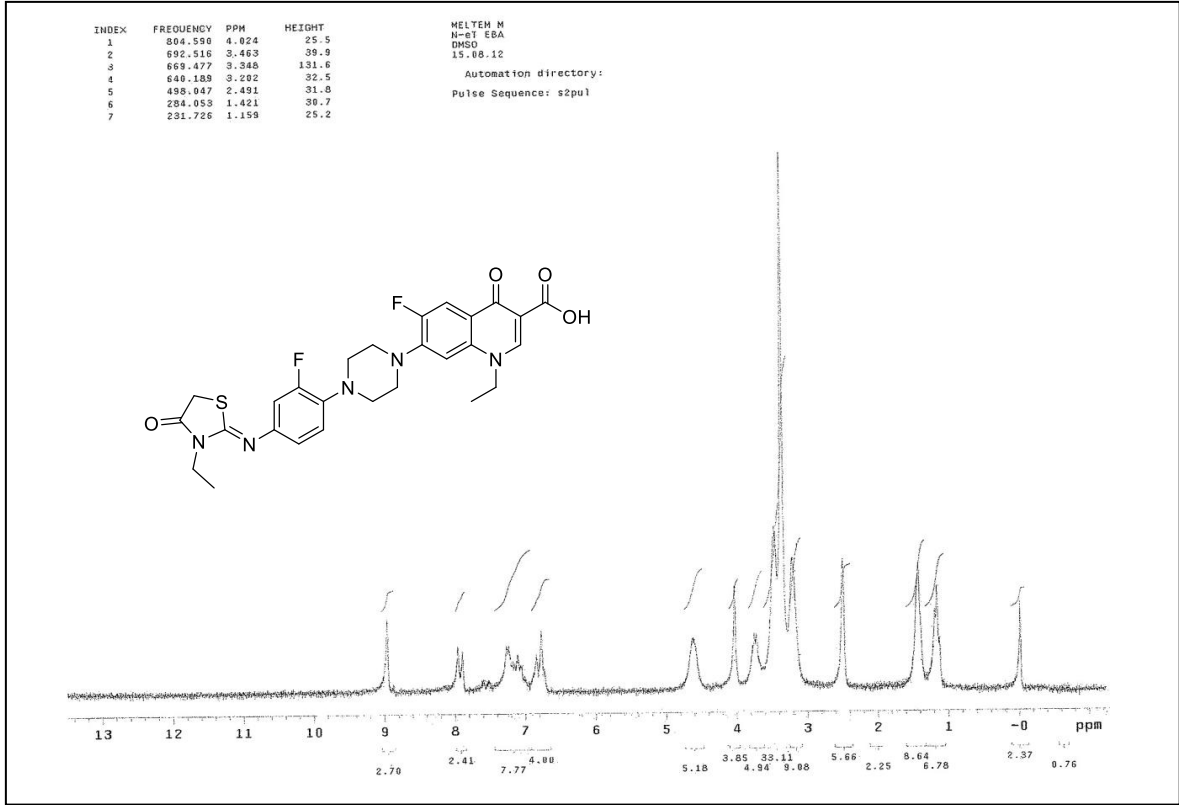
Ek Şekil 30. 68 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



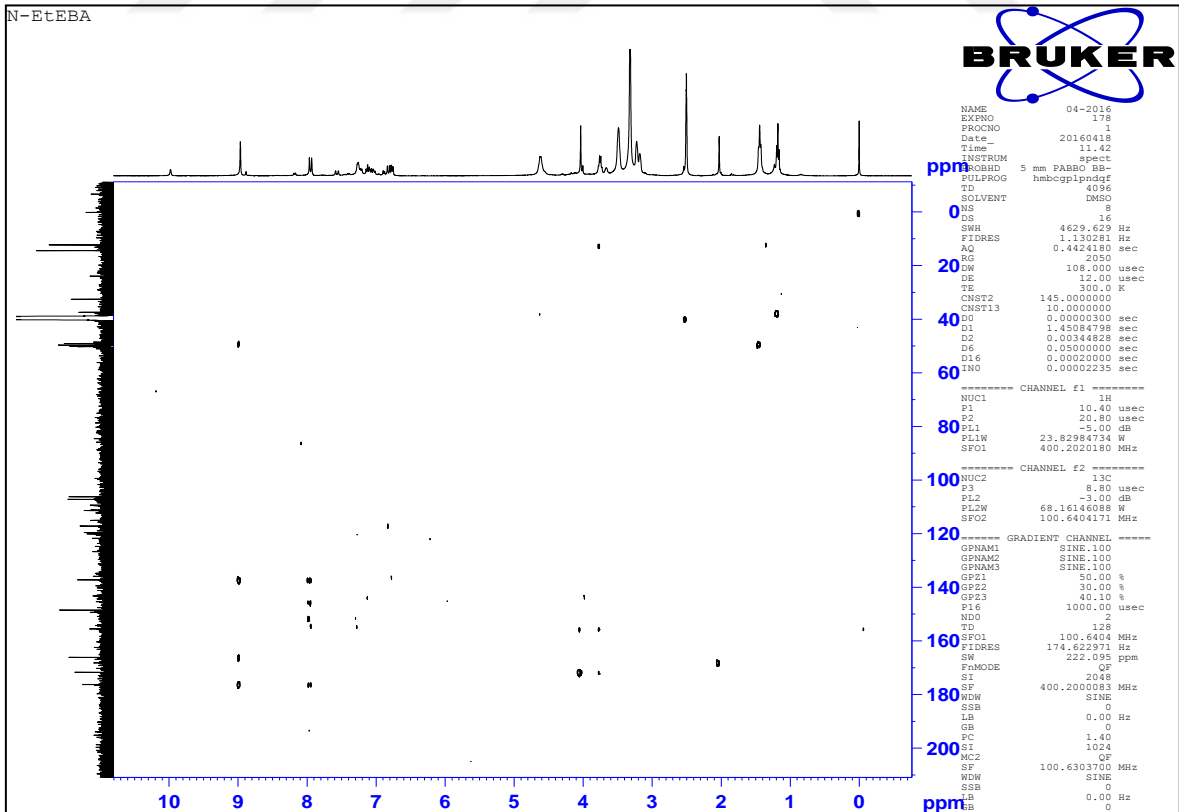
Ek Şekil 31. 68 Nolu Bileşimin Kütle Spektrumu



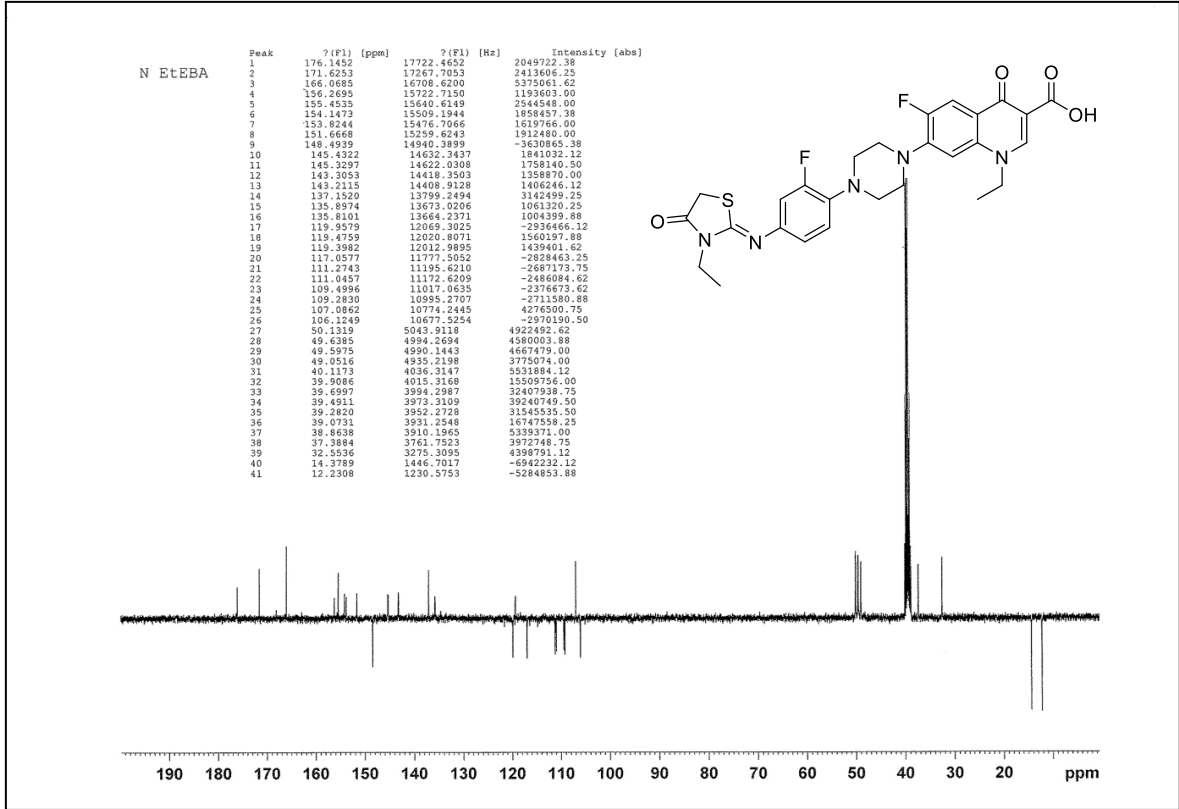
Ek Şekil 32. 69 Nolu Bileşimin FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



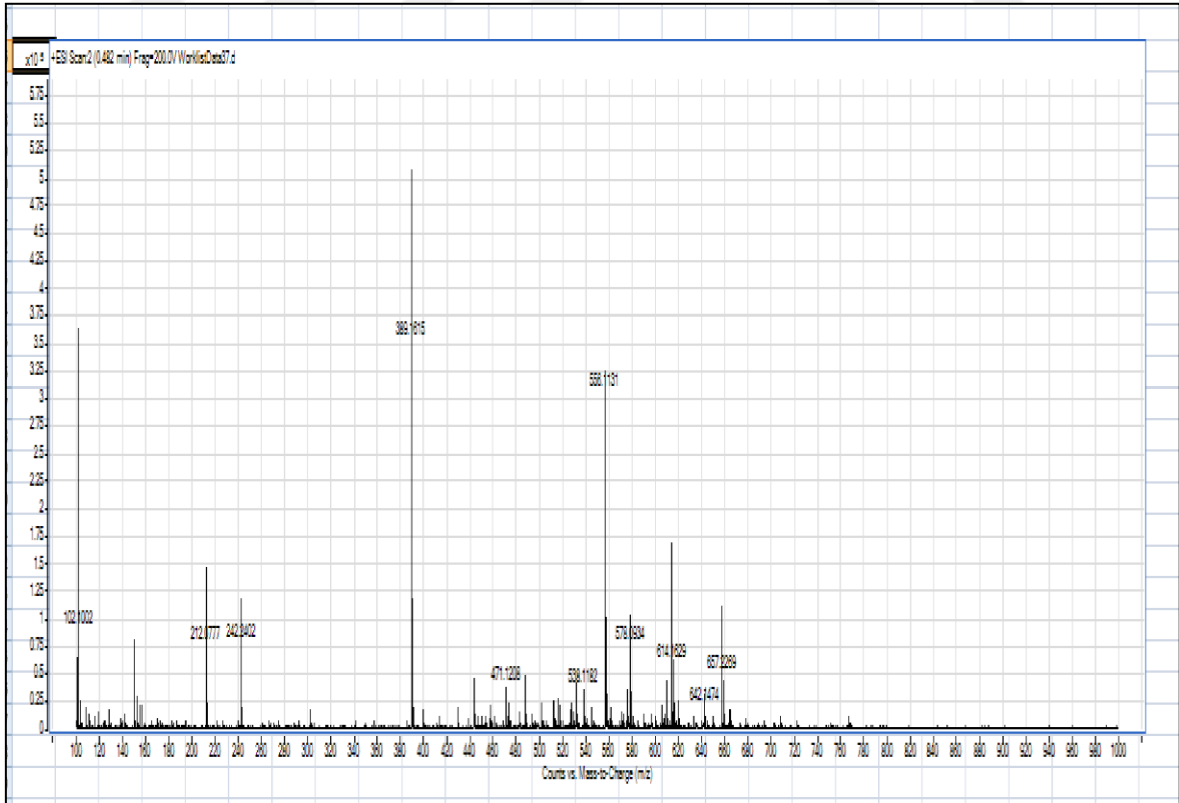
Ek Şekil 33. 69 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (200 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



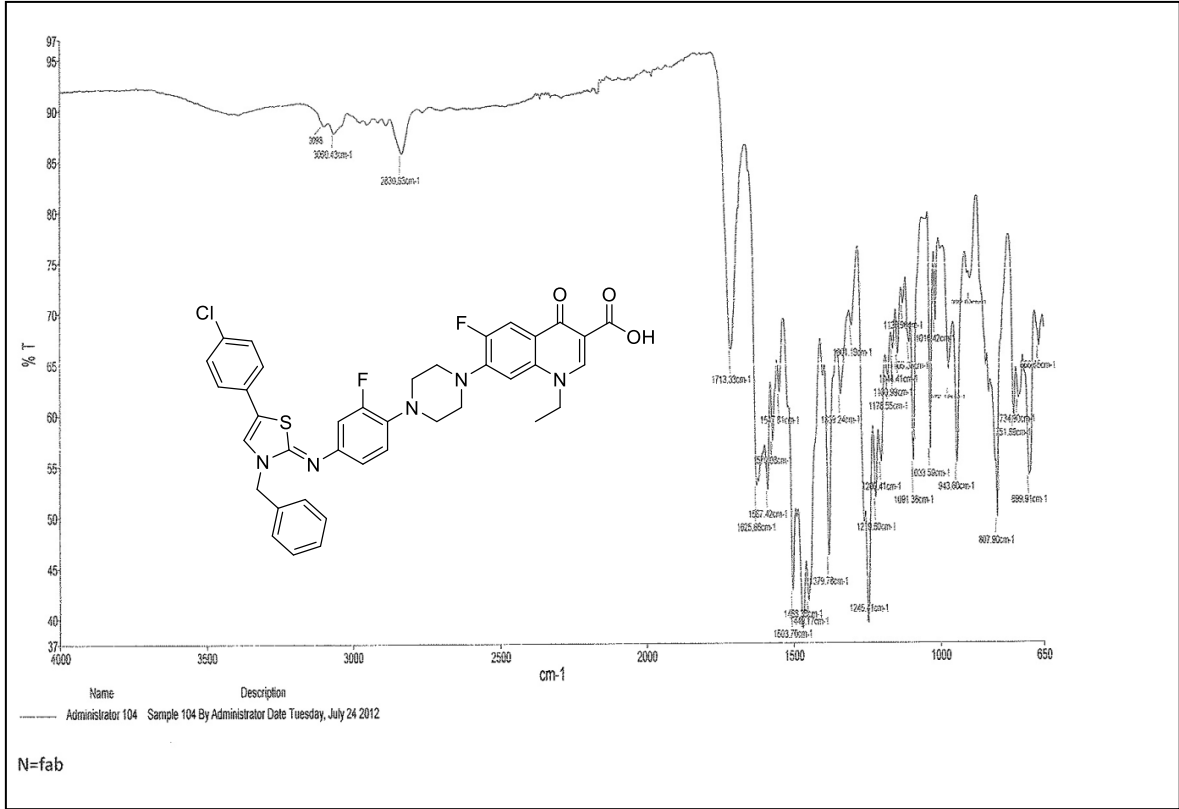
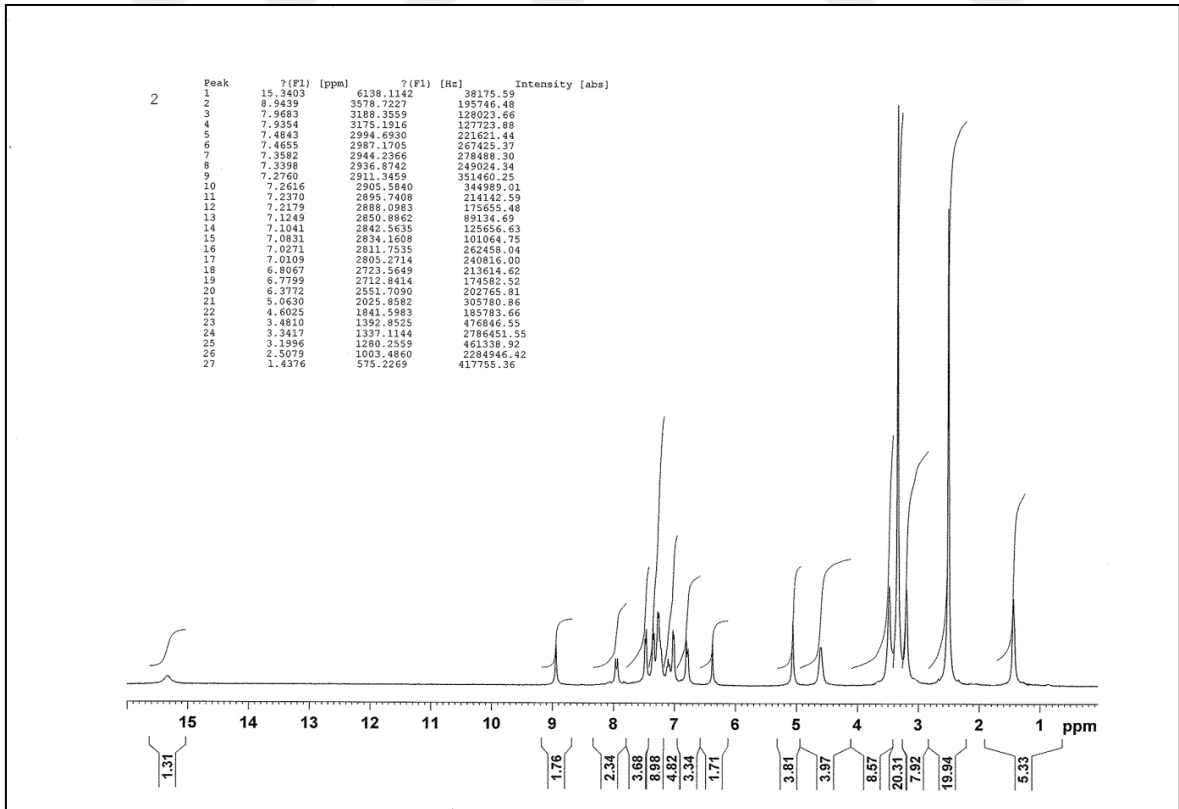
Ek Şekil 34. 69 Nolu Bileşiğin HMBC-2D Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

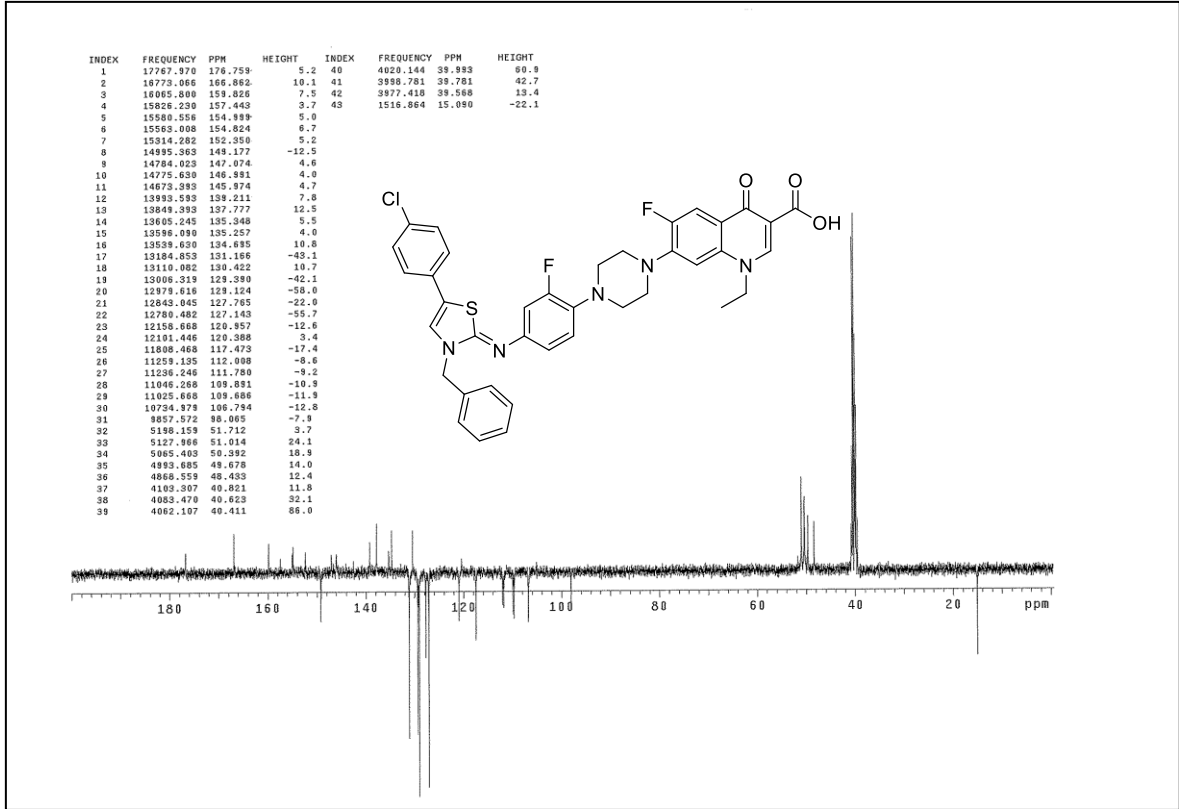


Ek Şekil 35. 69 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

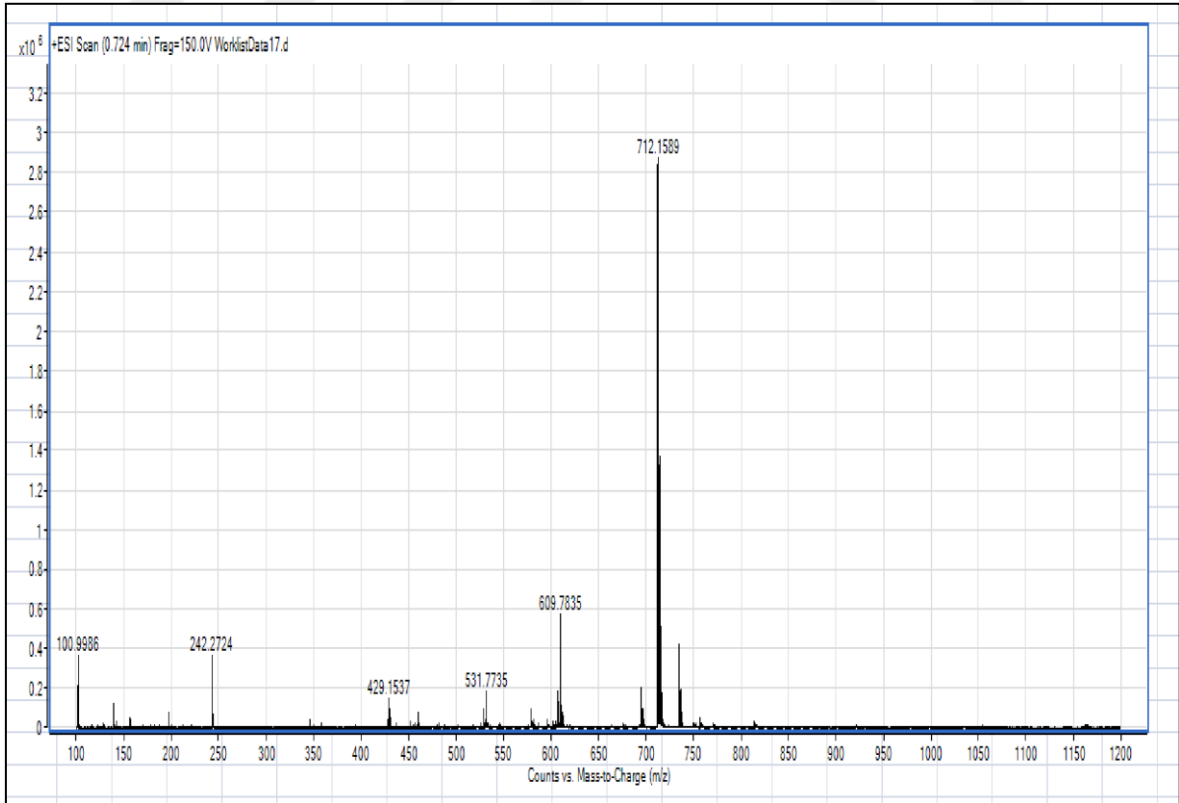


Ek Şekil 36. 69 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

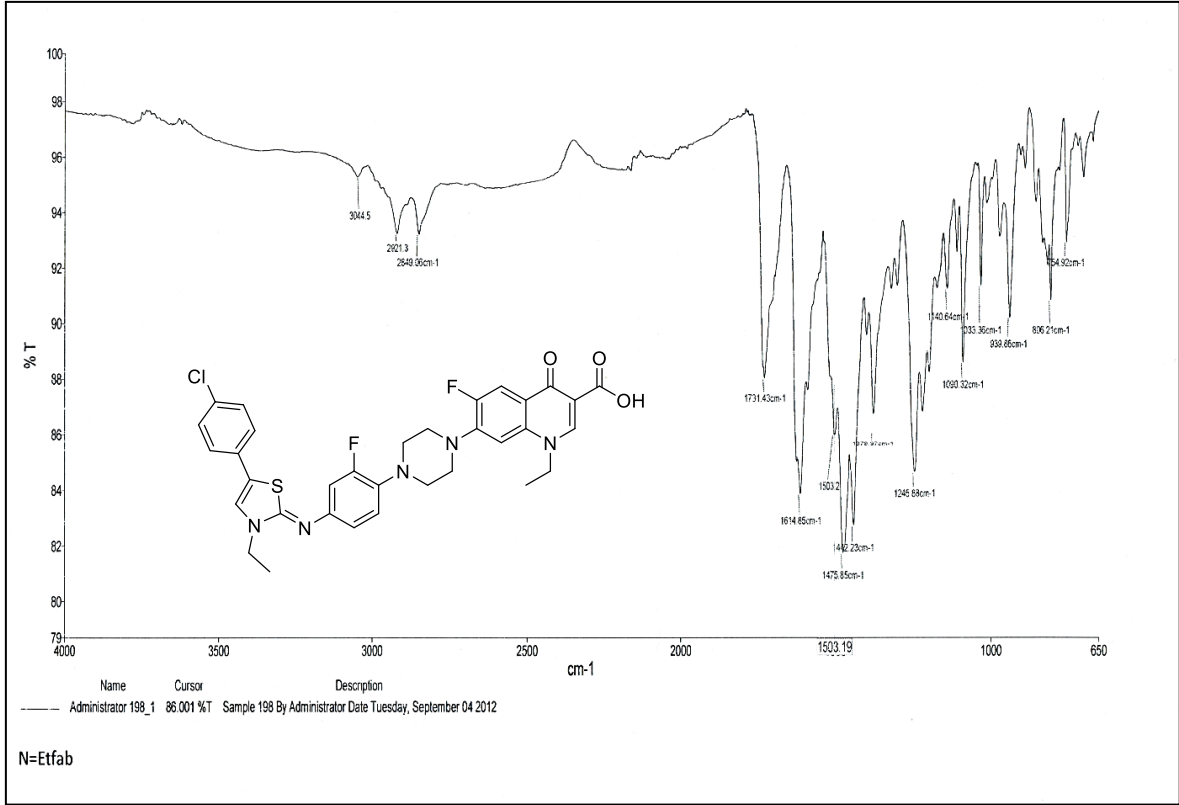
Ek Şekil 37. 70 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})Ek Şekil 38. 70 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



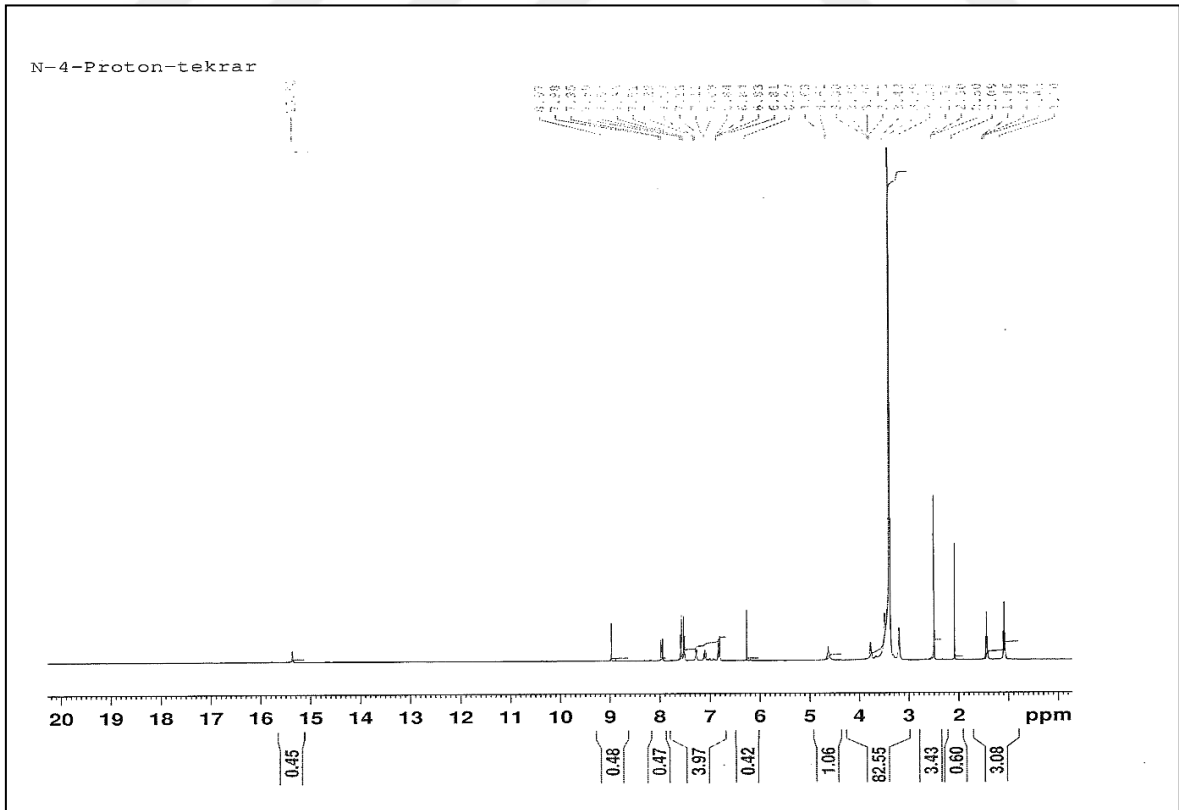
Ek Şekil 39. 70 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



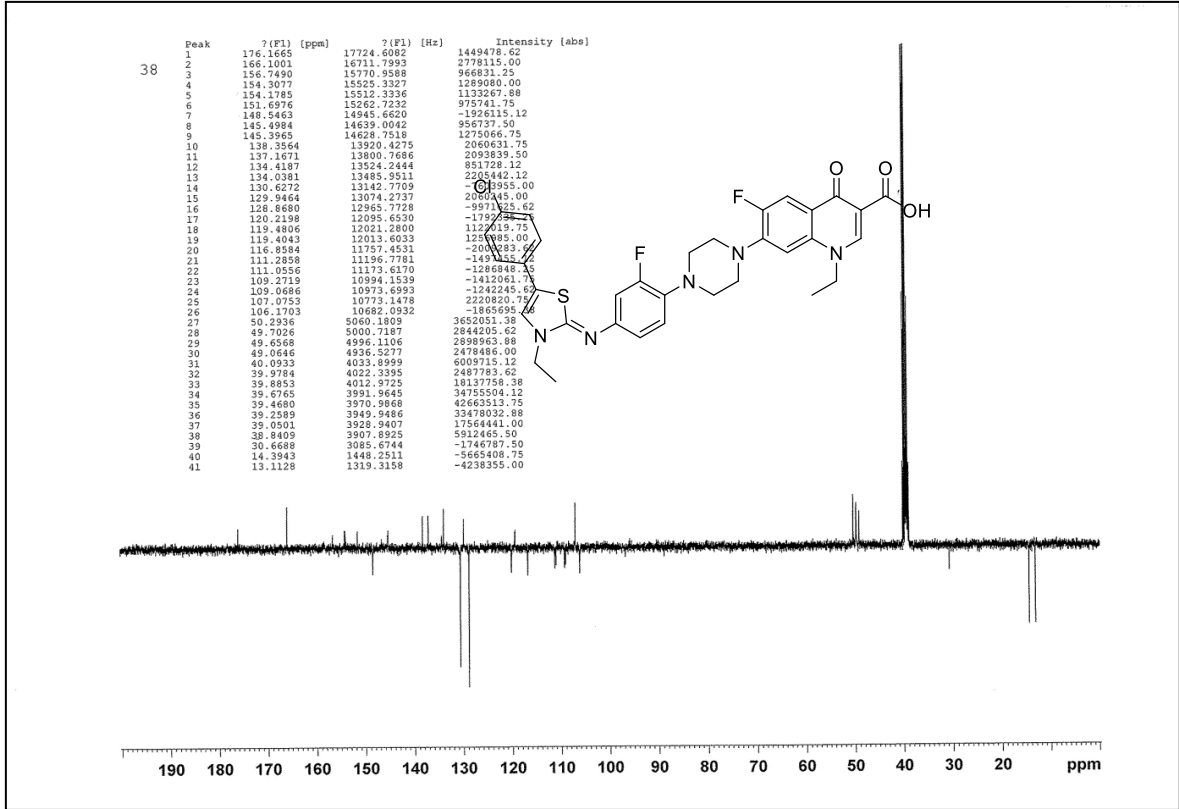
Ek Şekil 40. 70 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



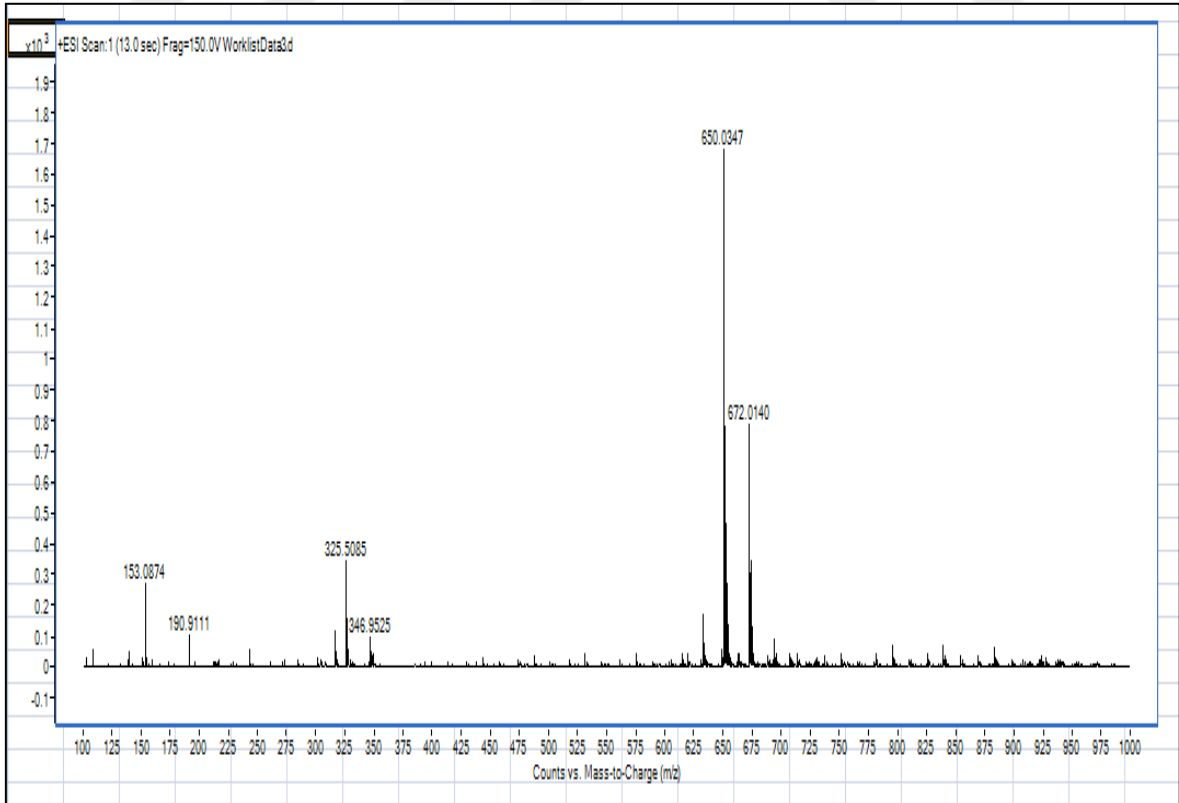
Ek Şekil 41. 71 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v_{\max} , cm^{-1})



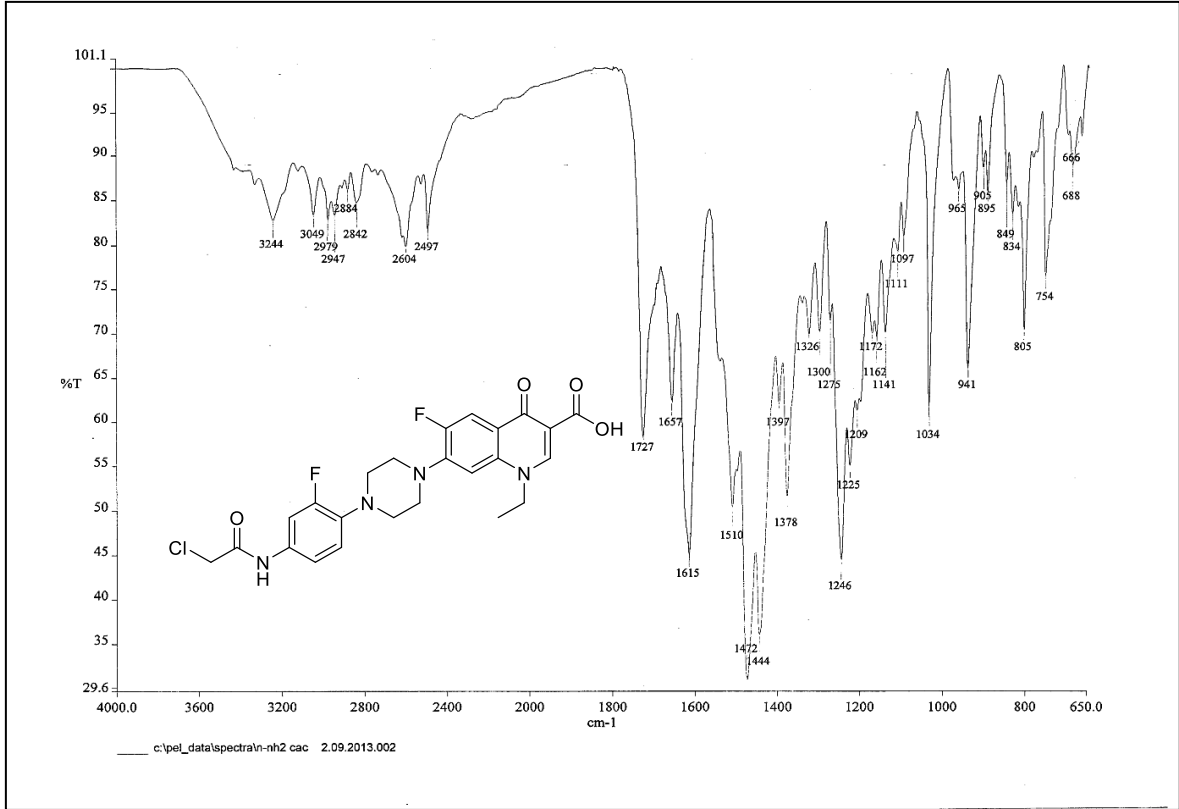
Ek Şekil 42. 71 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



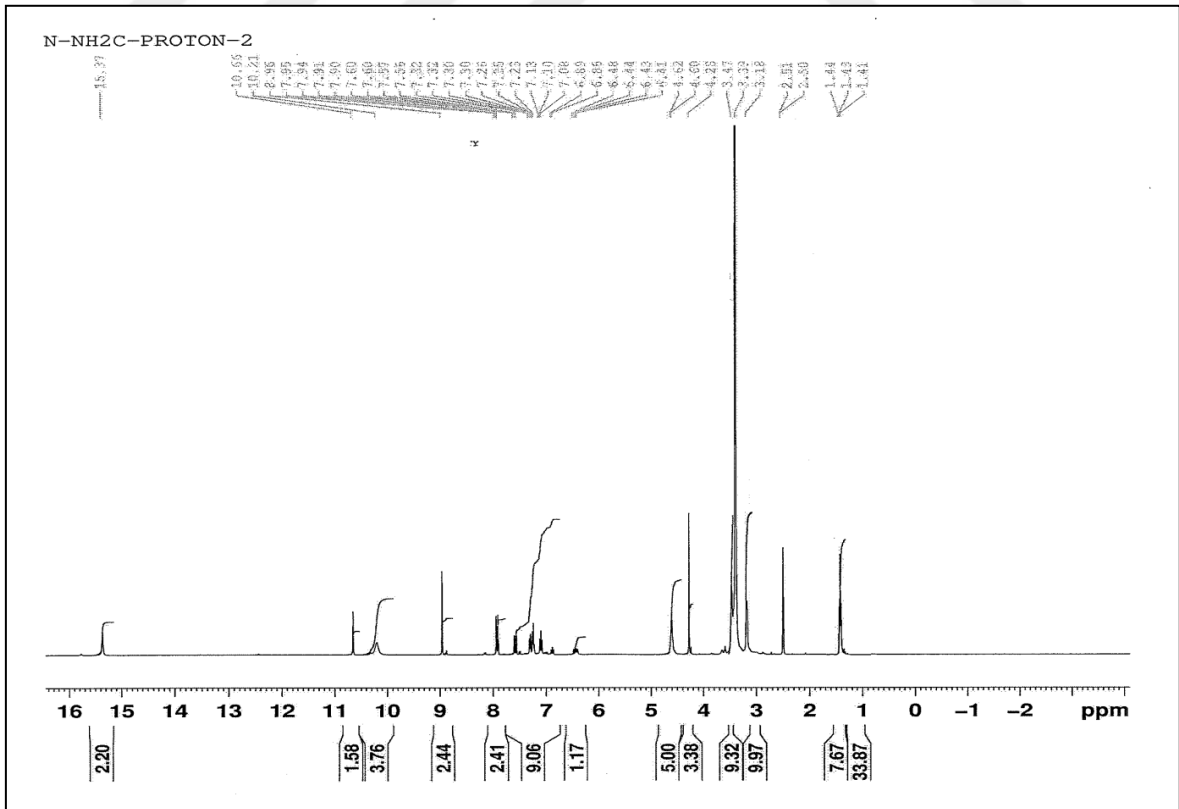
Ek Şekil 43. 71 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



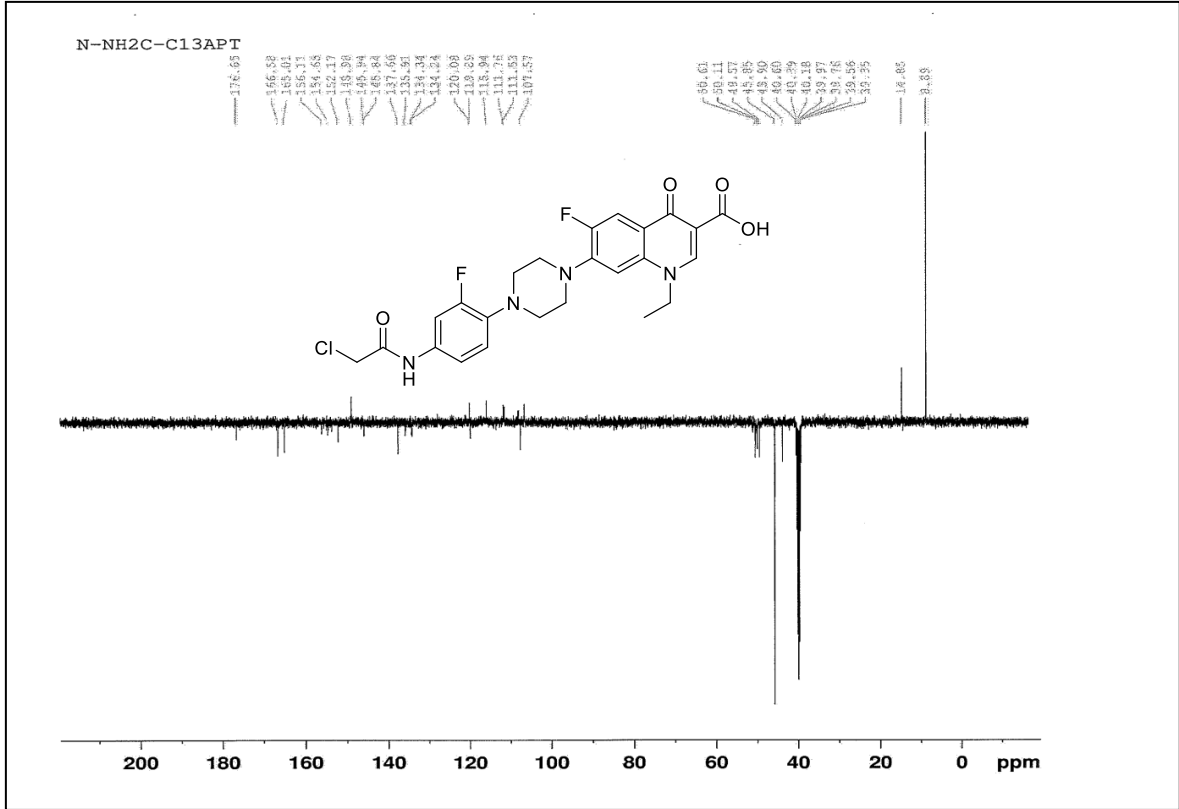
Ek Şekil 44. 71 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



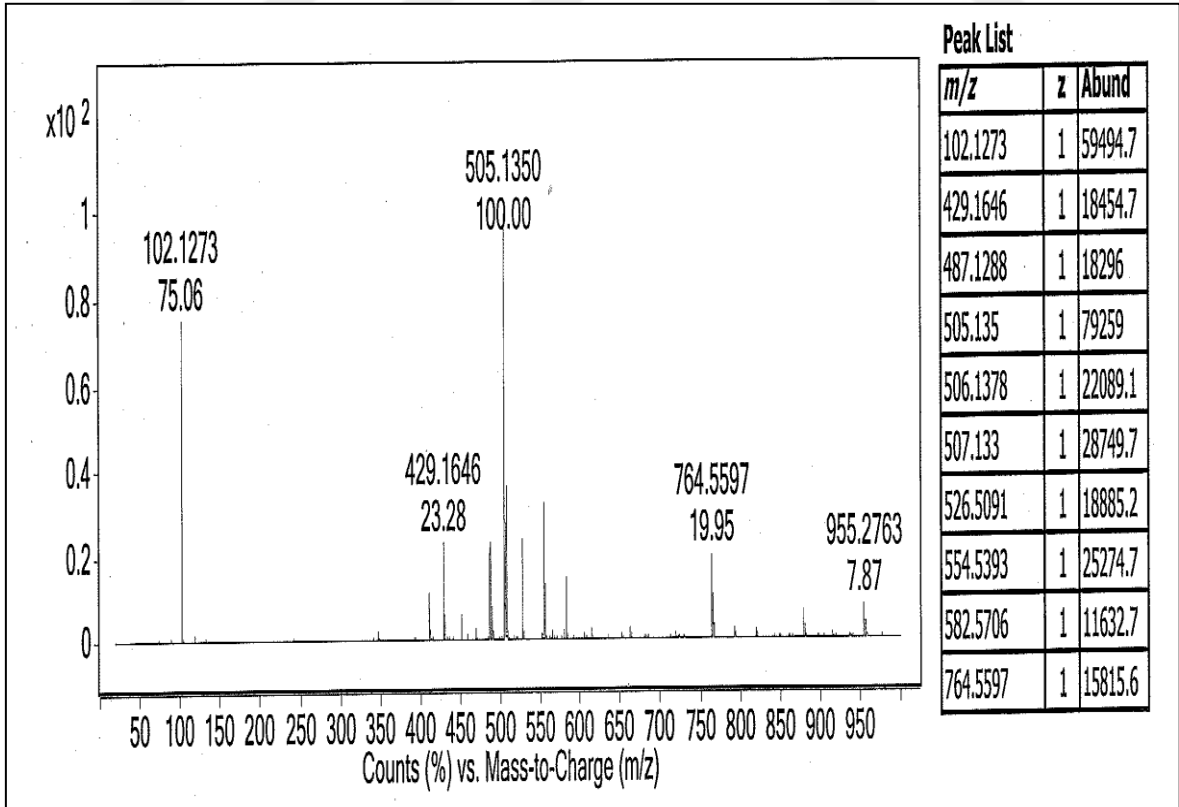
Ek Şekil 45. 72 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v_{max}, cm⁻¹)



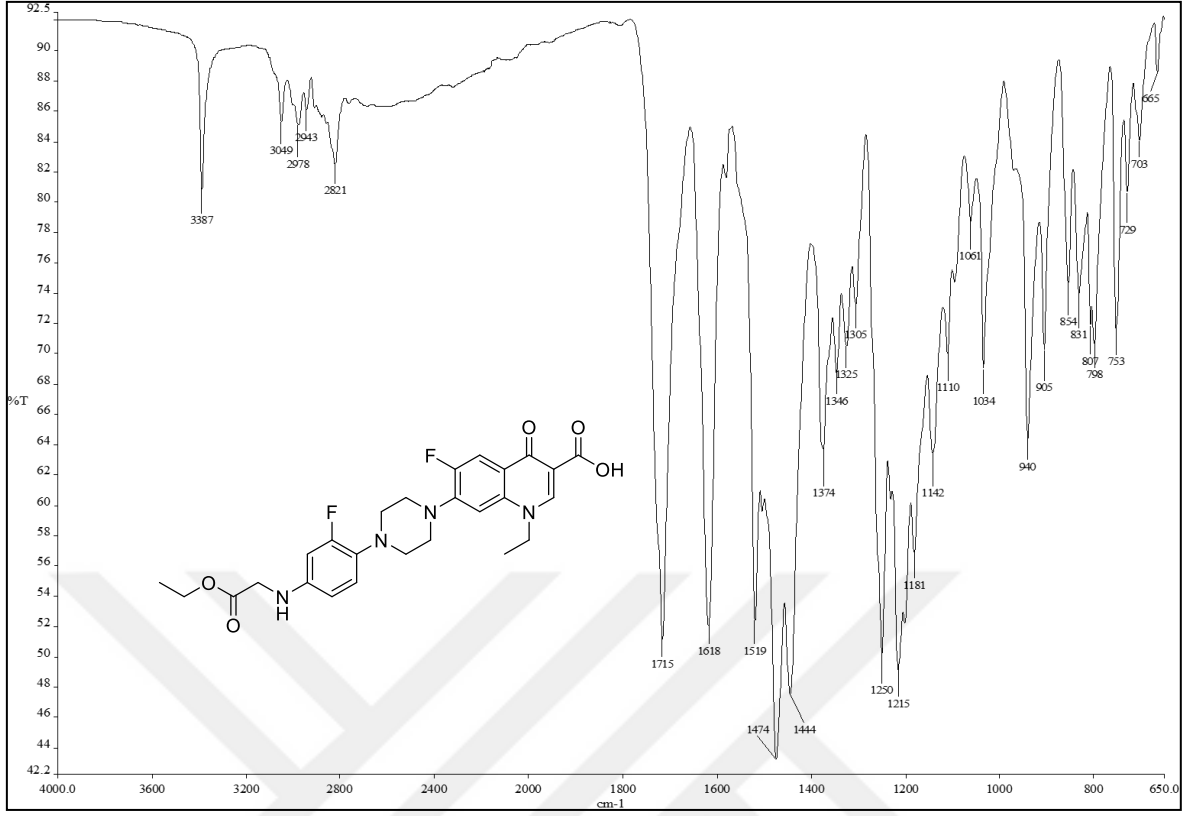
Ek Şekil 46. 72 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



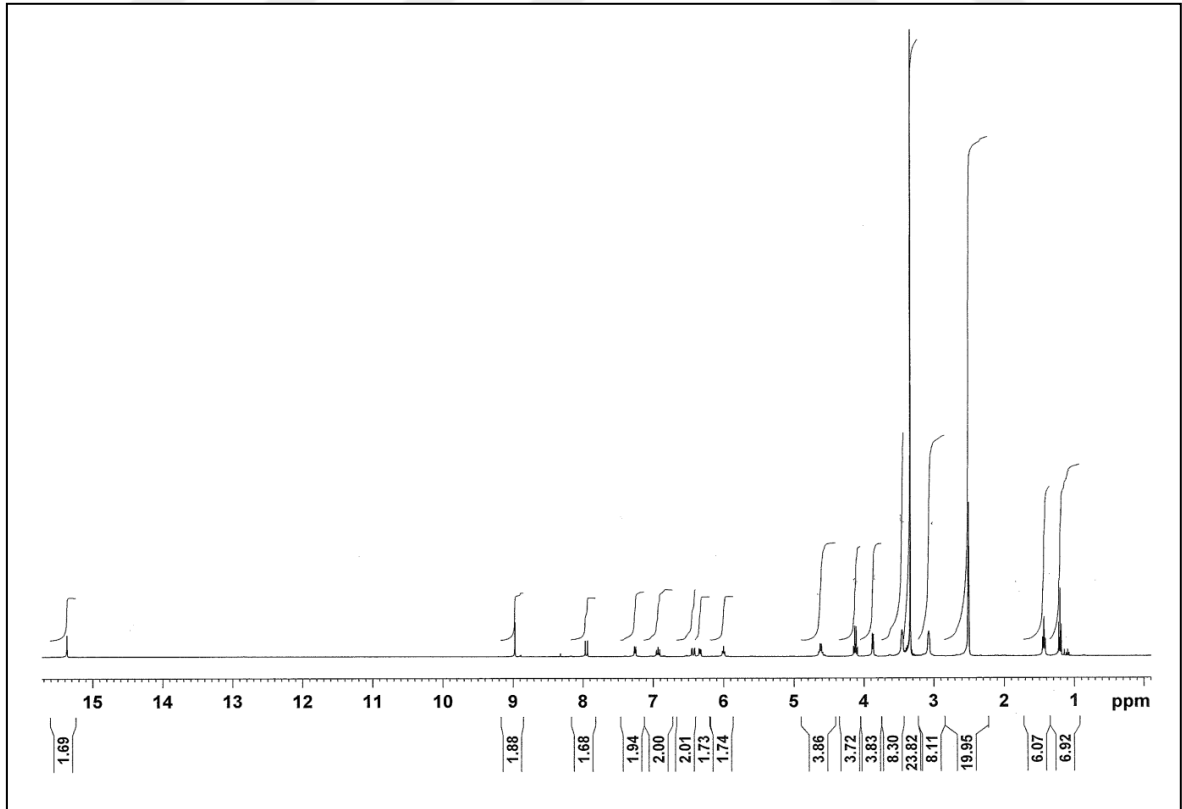
Ek Şekil 47. 72 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



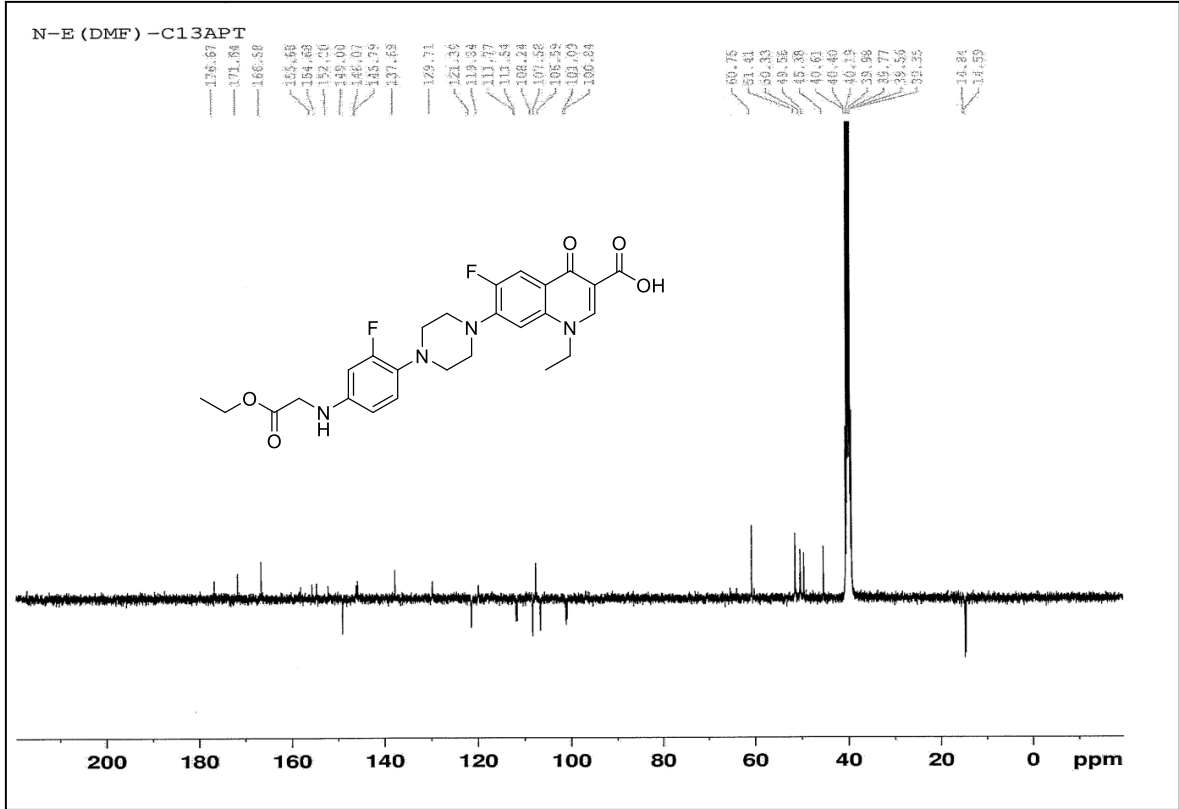
Ek Şekil 48. 72 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



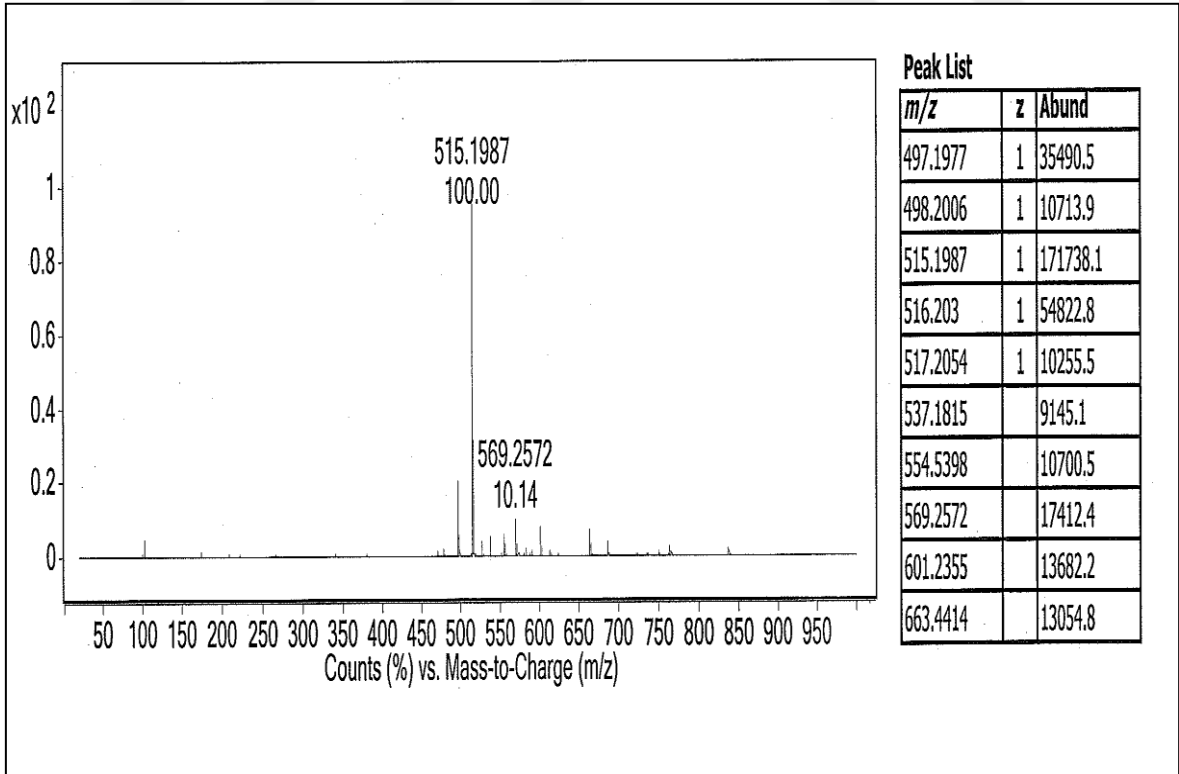
Ek Şekil 49. 73 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



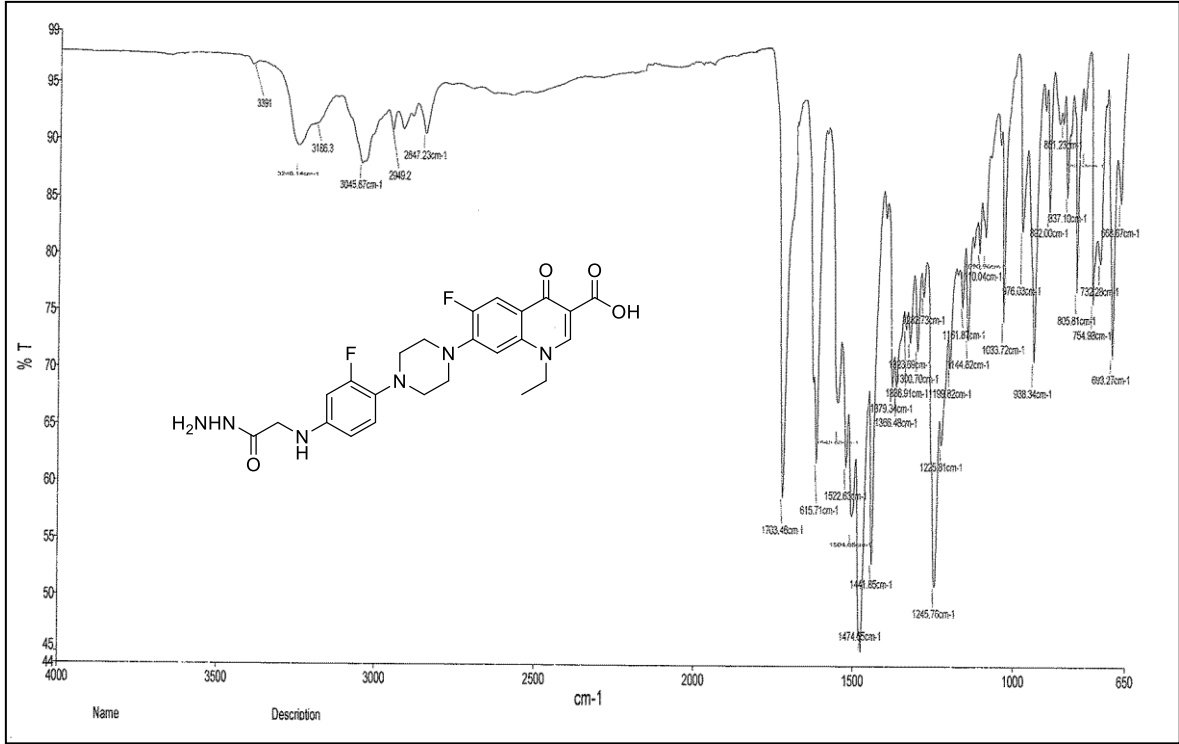
Ek Şekil 50. 73 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



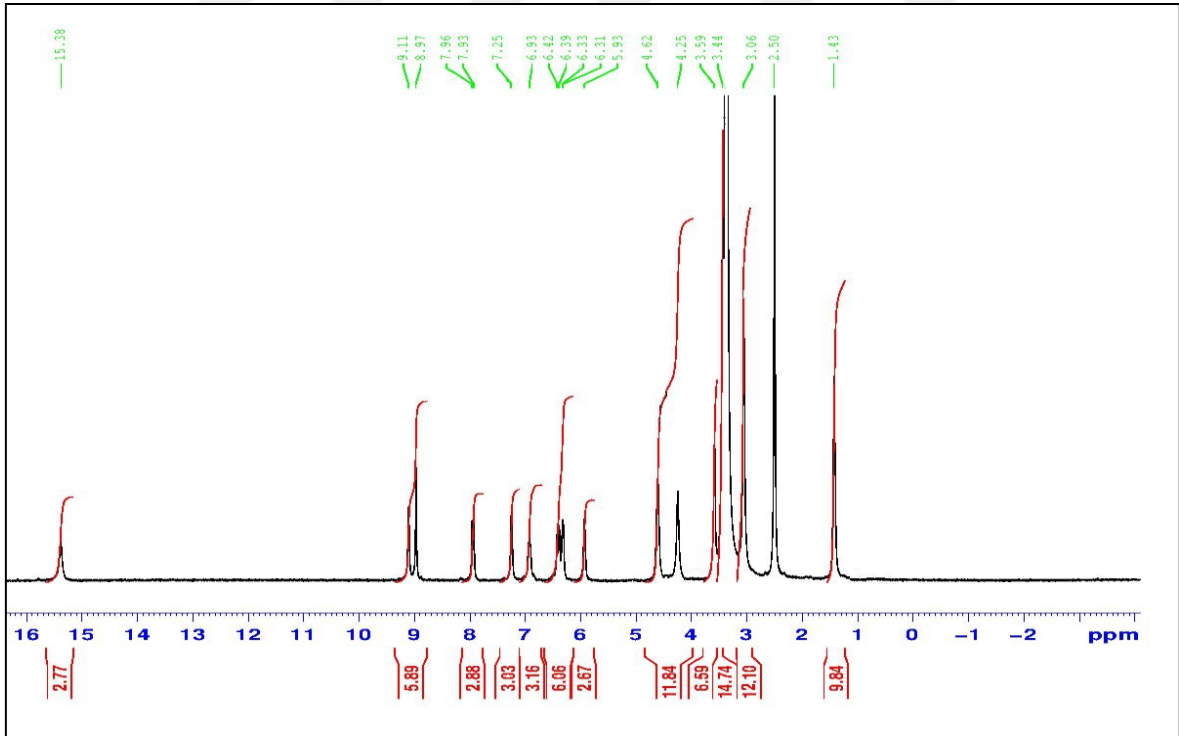
Ek Şekil 51. 73 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



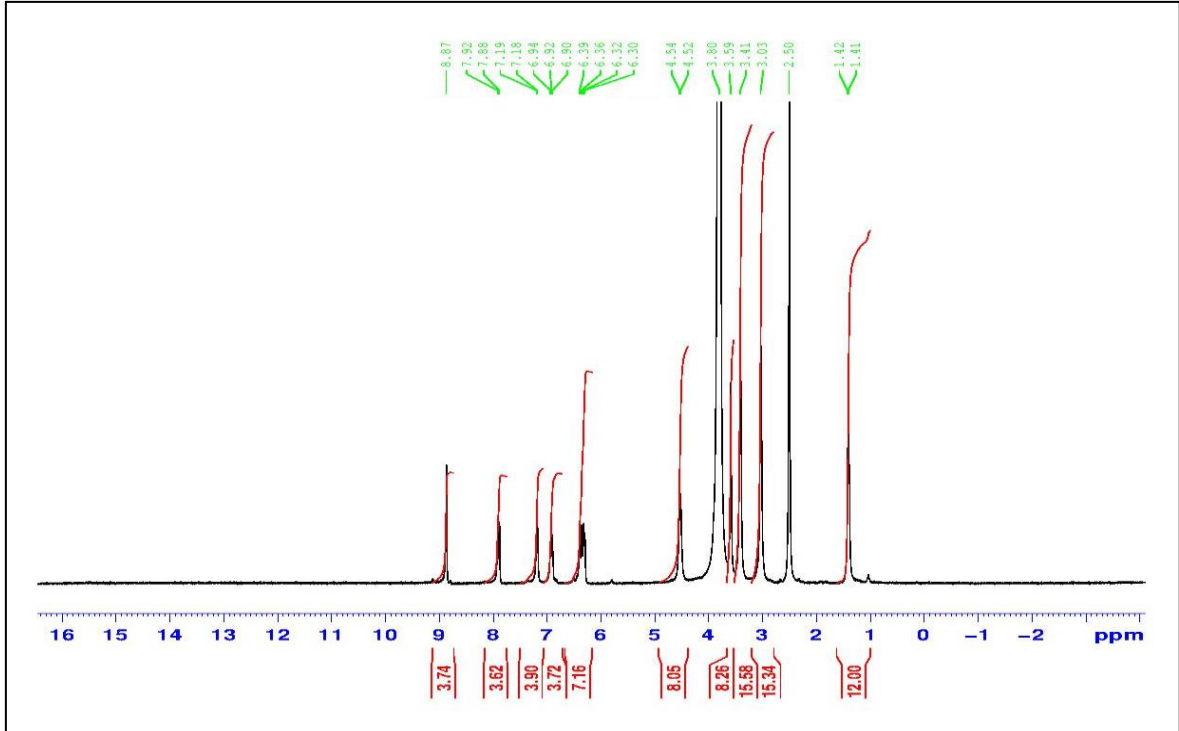
Ek Şekil 52. 73 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



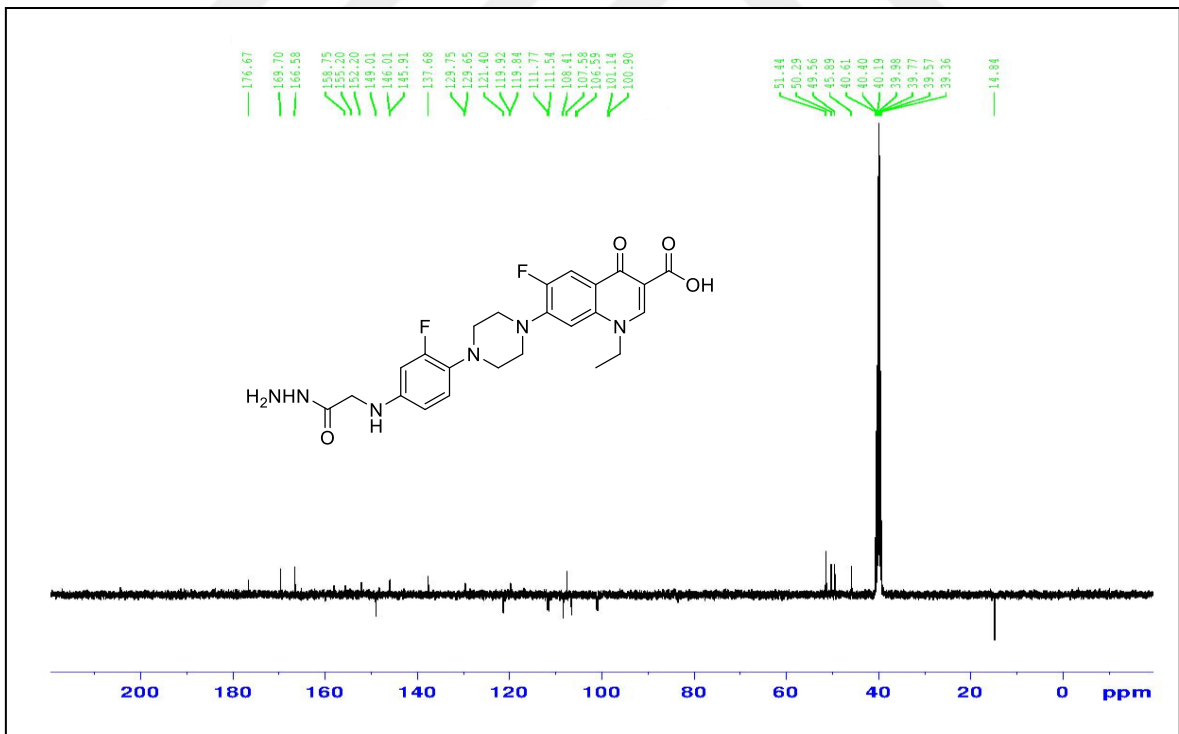
Ek Şekil 53. 74 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



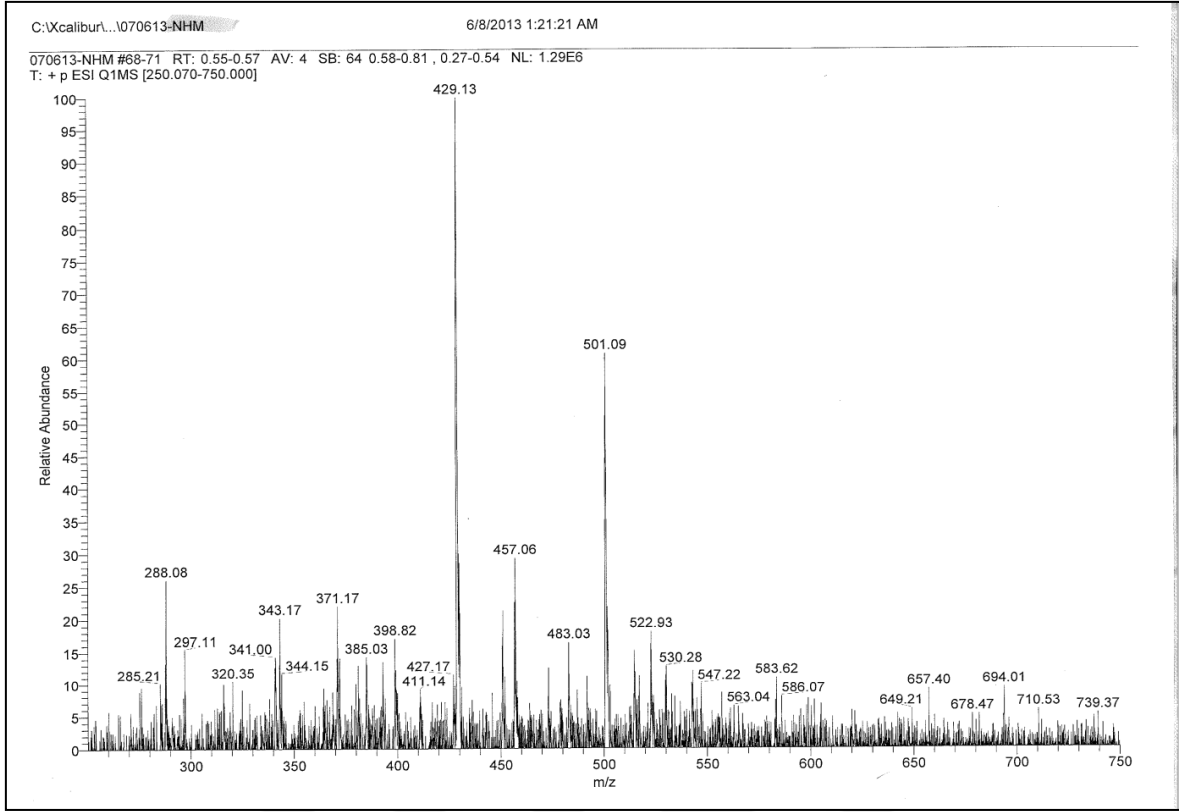
Ek Şekil 54. 74 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



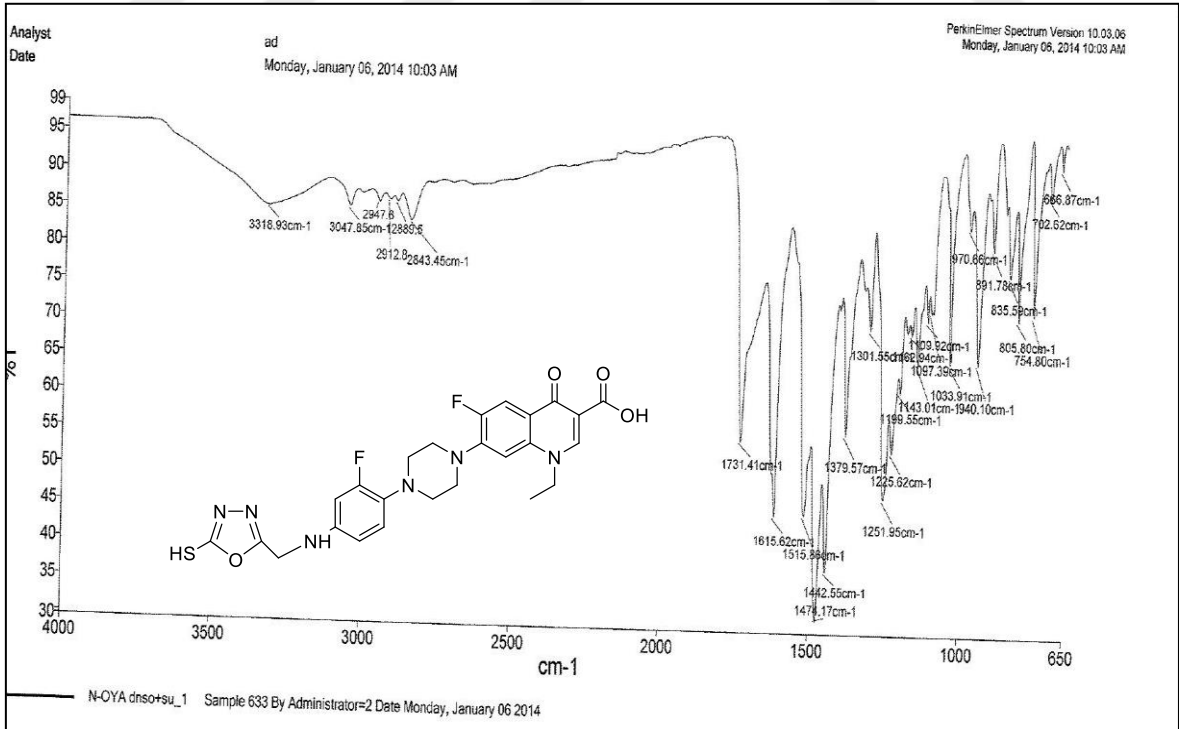
Ek Şekil 55. 74 Nolu Bileşiğin ^1H NMR (D_2O) Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

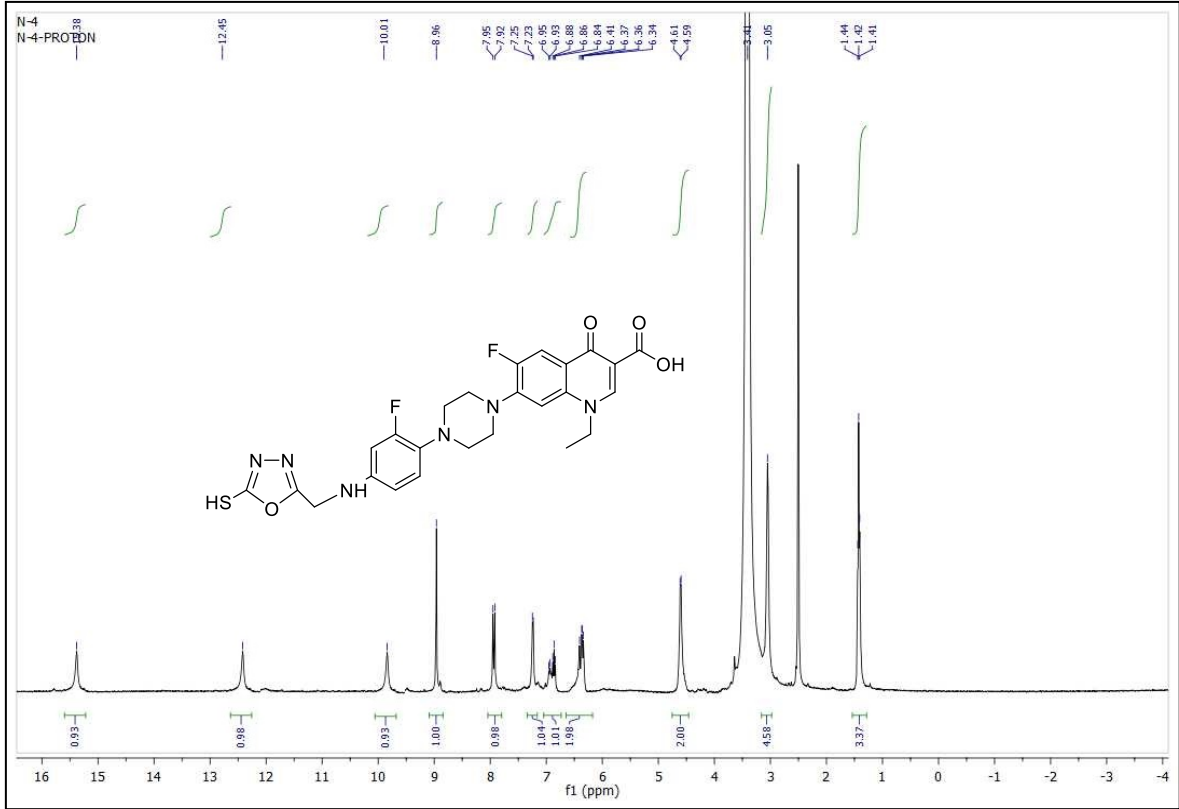


Ek Şekil 56. 74 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

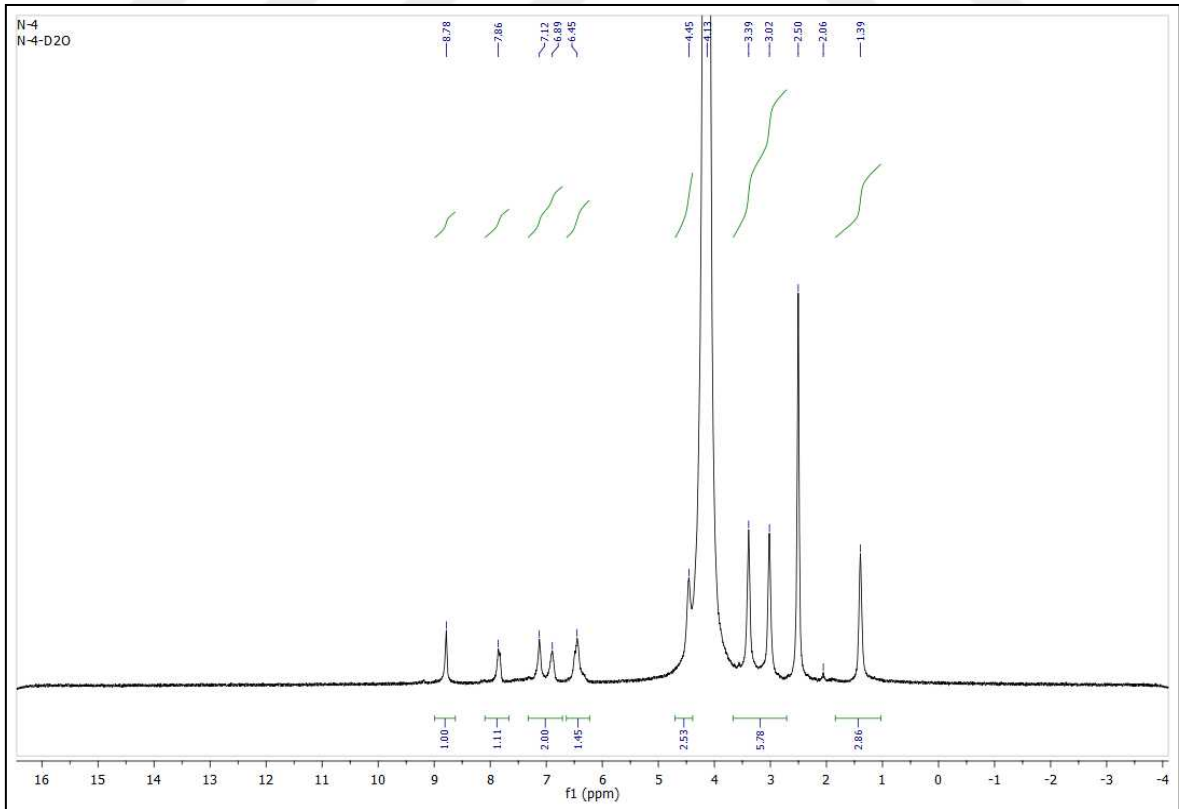


Ek Şekil 57. 74 Nolu Bileşğin Kütle spektrumu

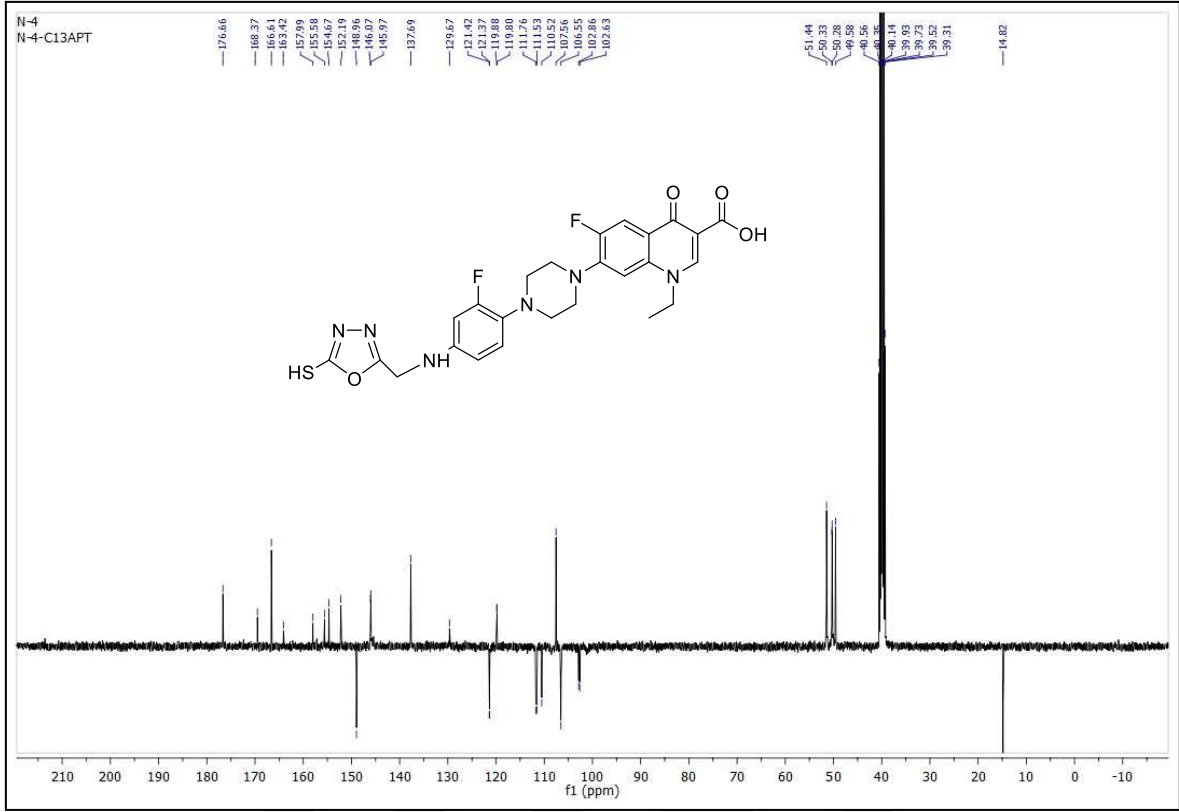
Ek Şekil 58. 75 Nolu Bileşğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



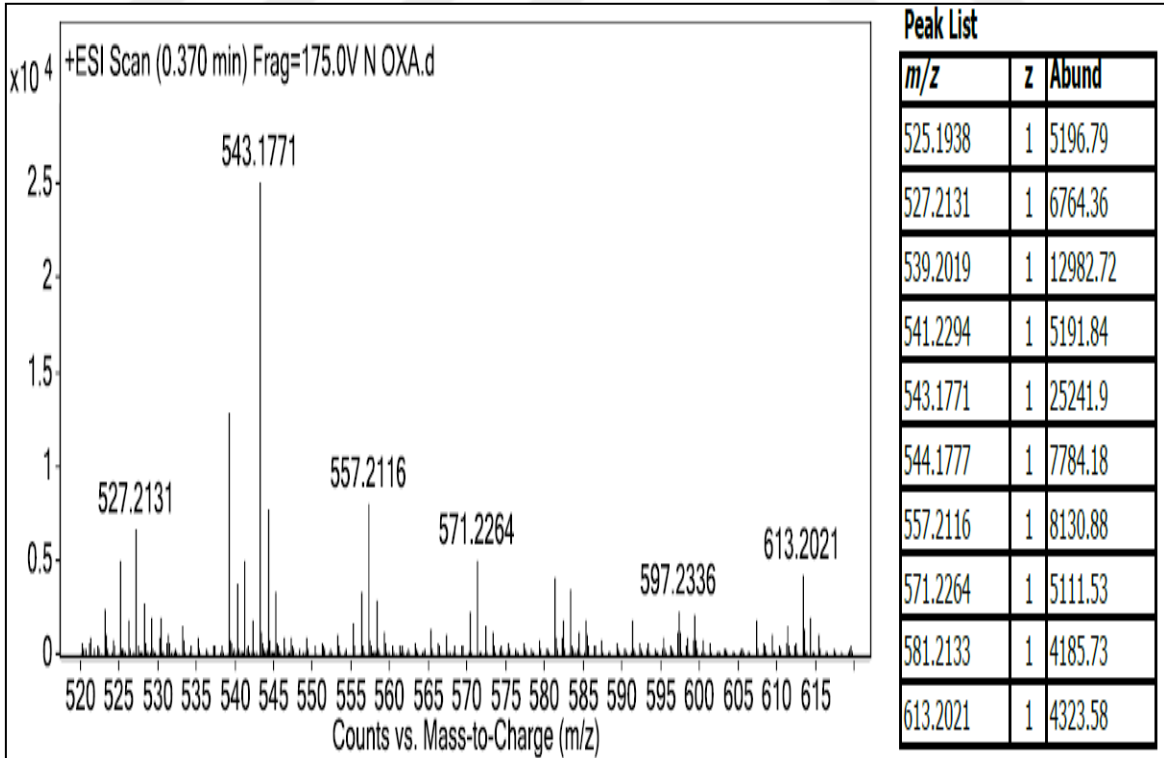
Ek Şekil 59. 75 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



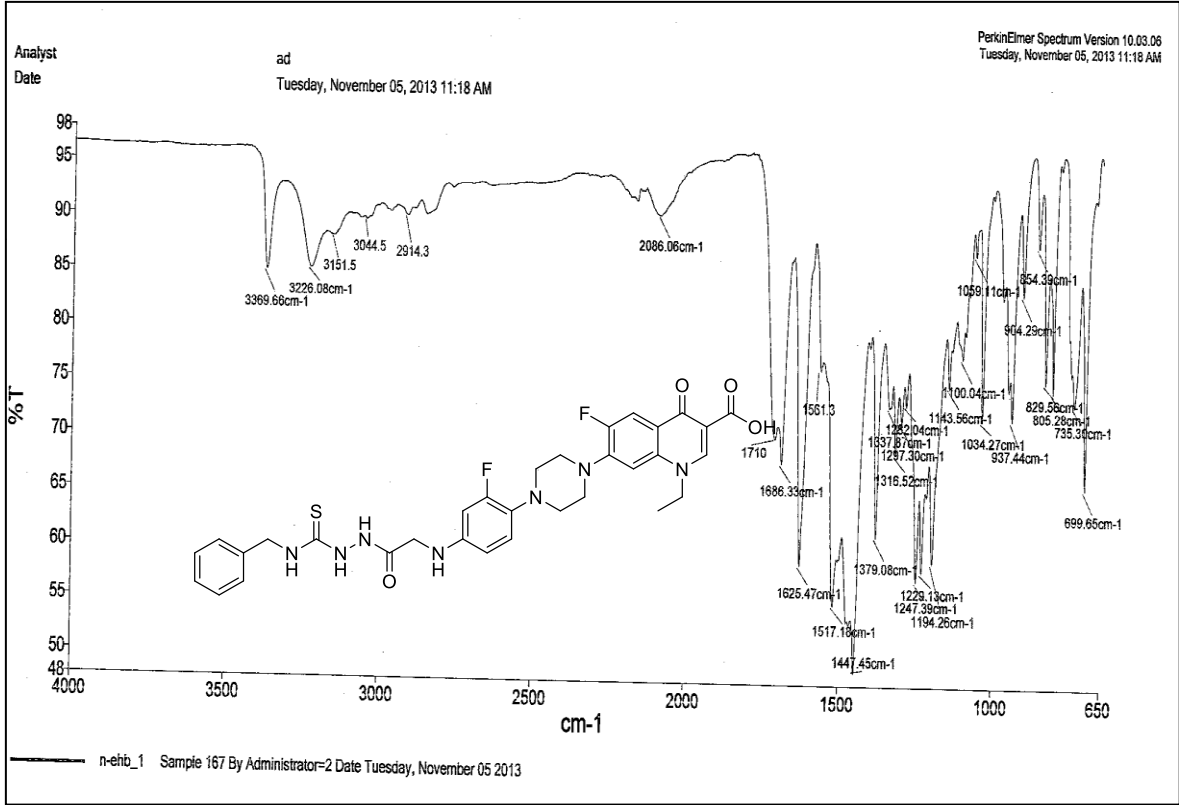
Ek Şekil 60. 75 Nolu Bileşiğin ¹H NMR (D₂O) Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



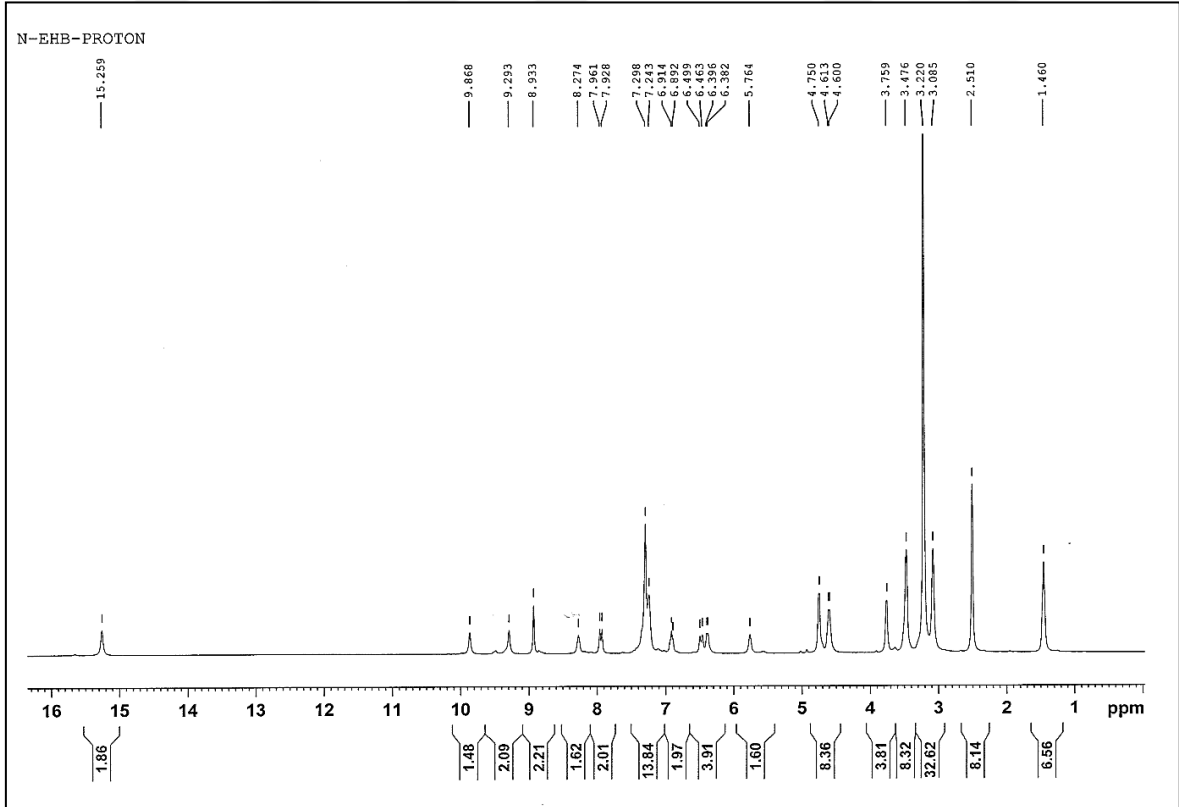
Ek Şekil 61. 75 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



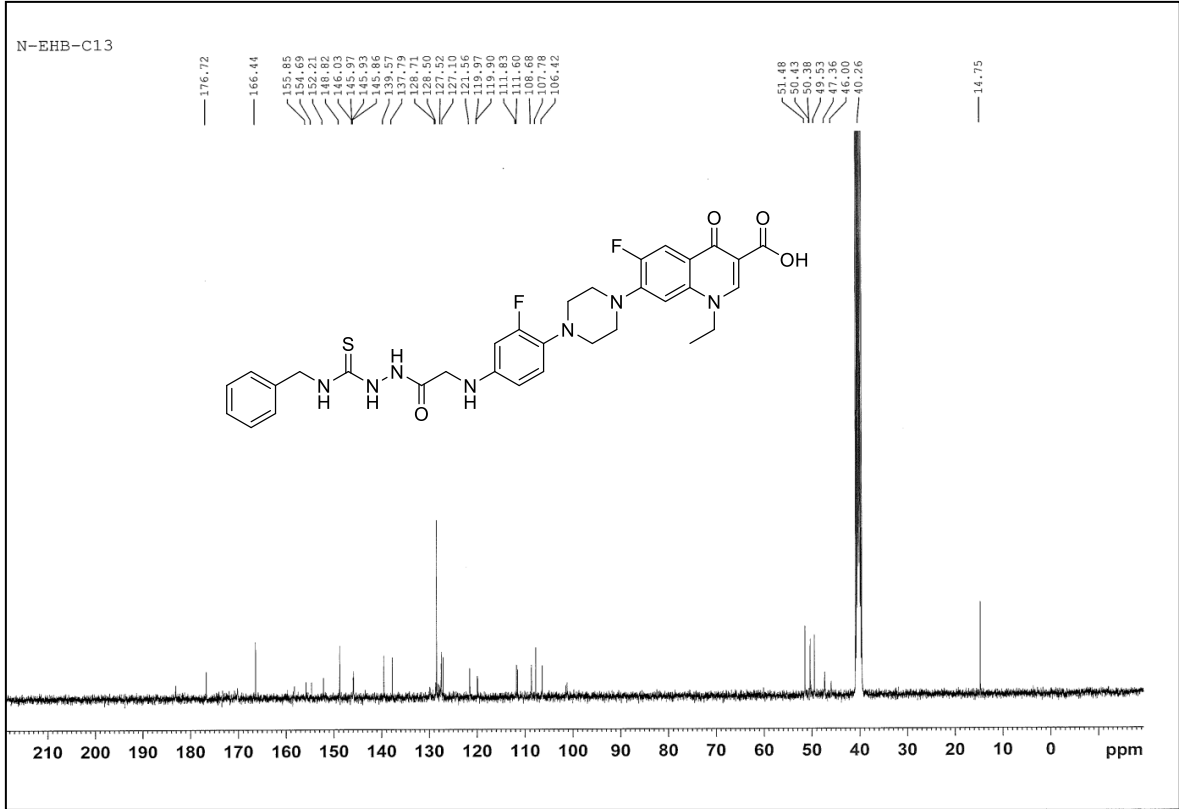
Ek Şekil 62. 75 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



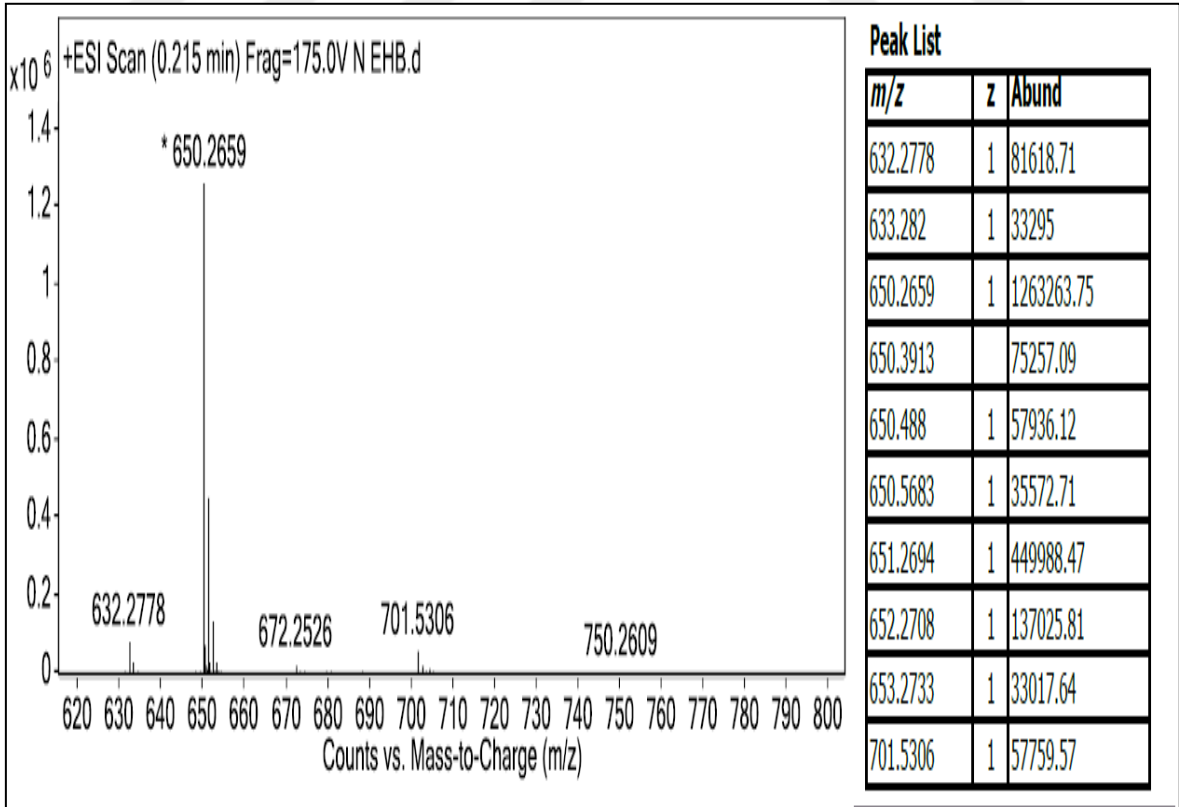
Ek Şekil 63. 76 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v_{\max} , cm^{-1})



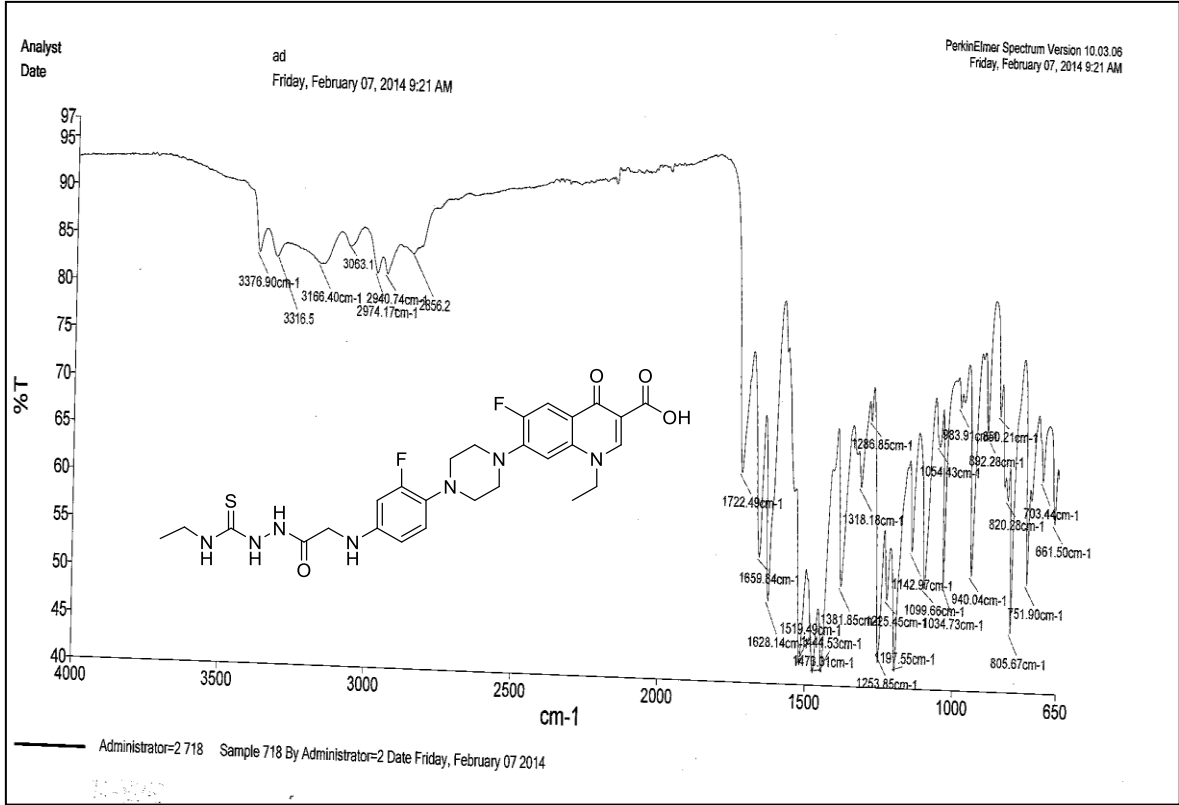
Ek Şekil 64. 76 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



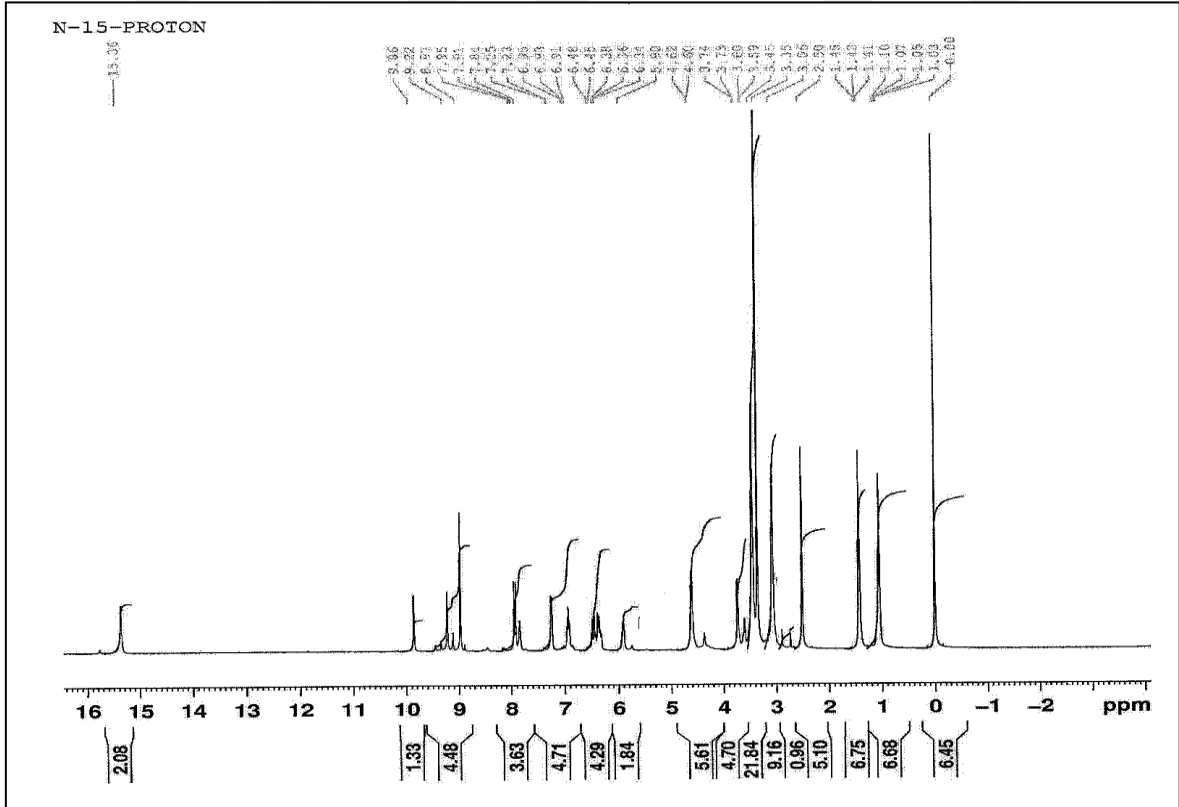
Ek Şekil 65. 76 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



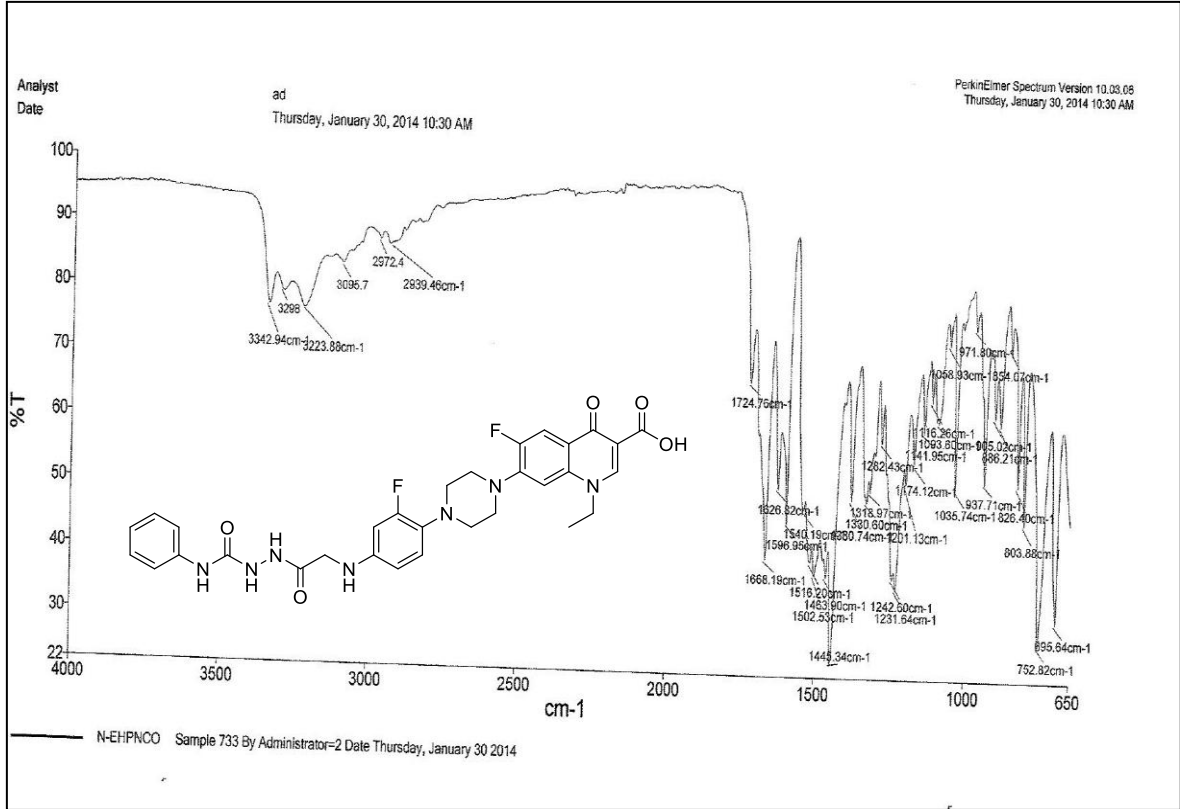
Ek Şekil 66. 76 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



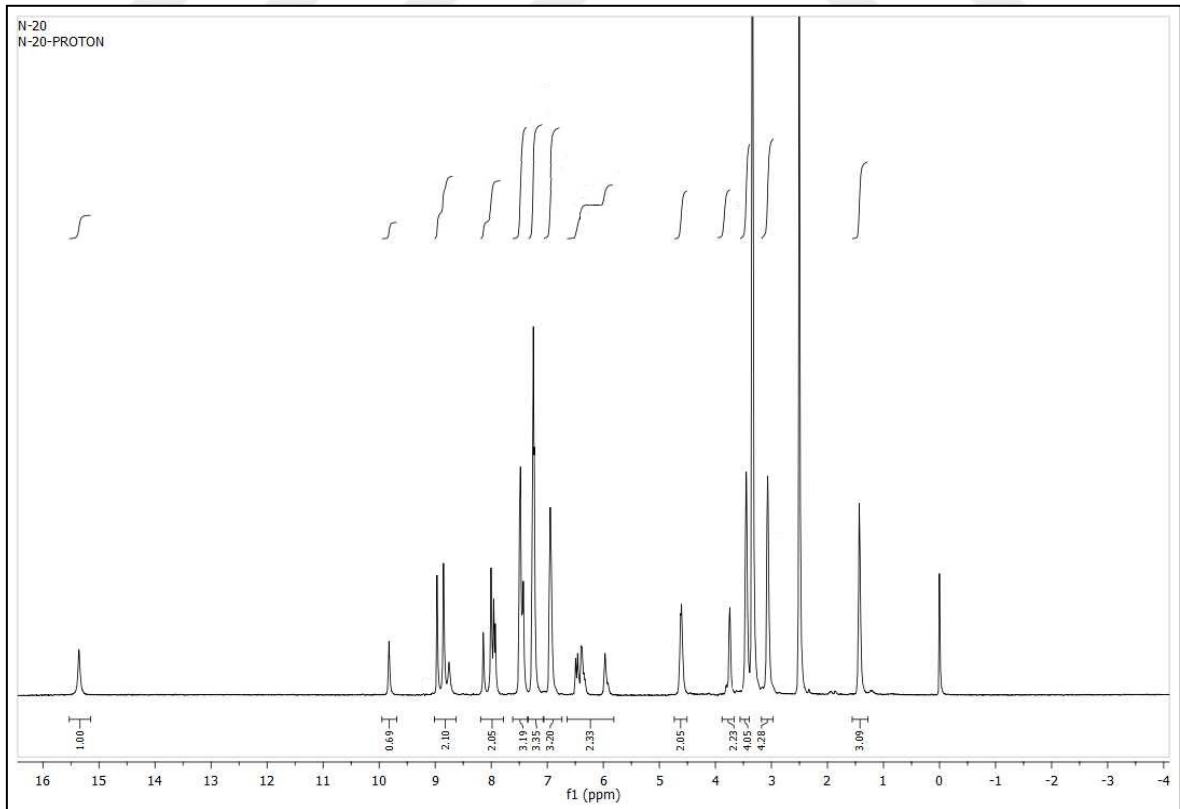
Ek Şekil 67. 77 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v_{\max} , cm⁻¹)



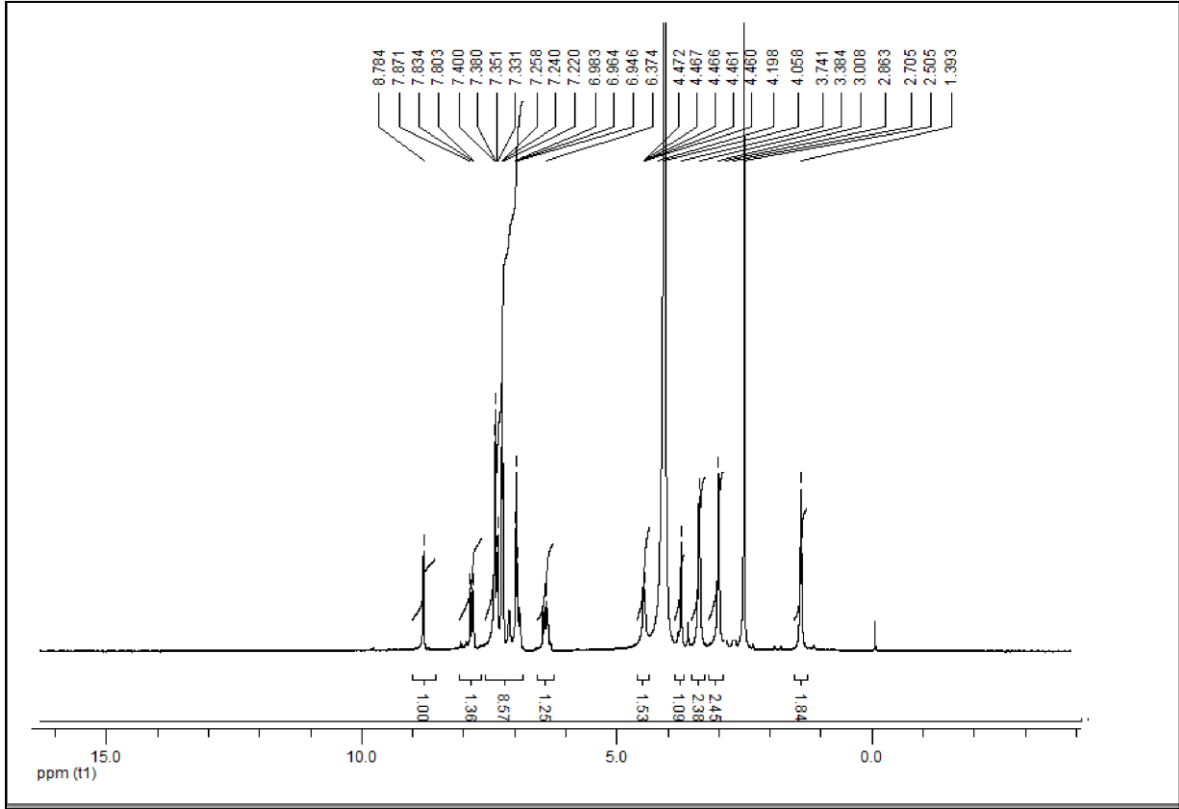
Ek Şekil 68. 77 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



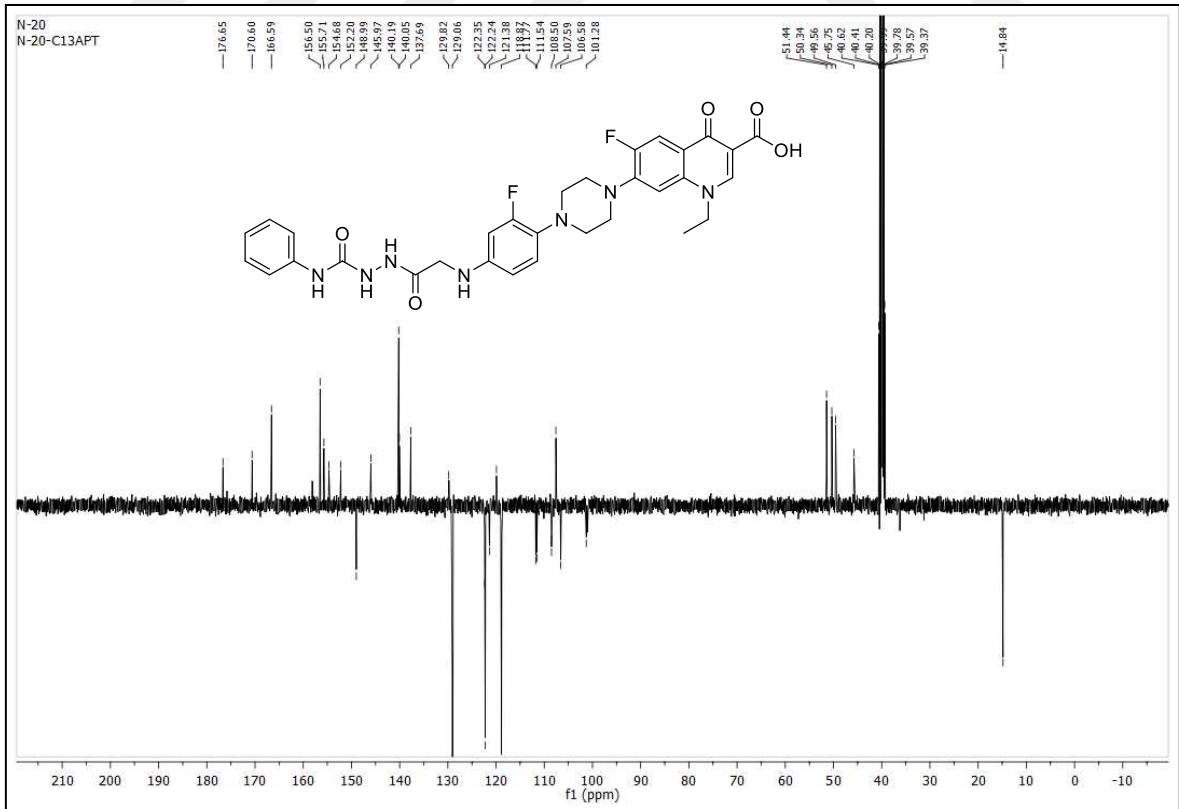
Ek Şekil 71. 78 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



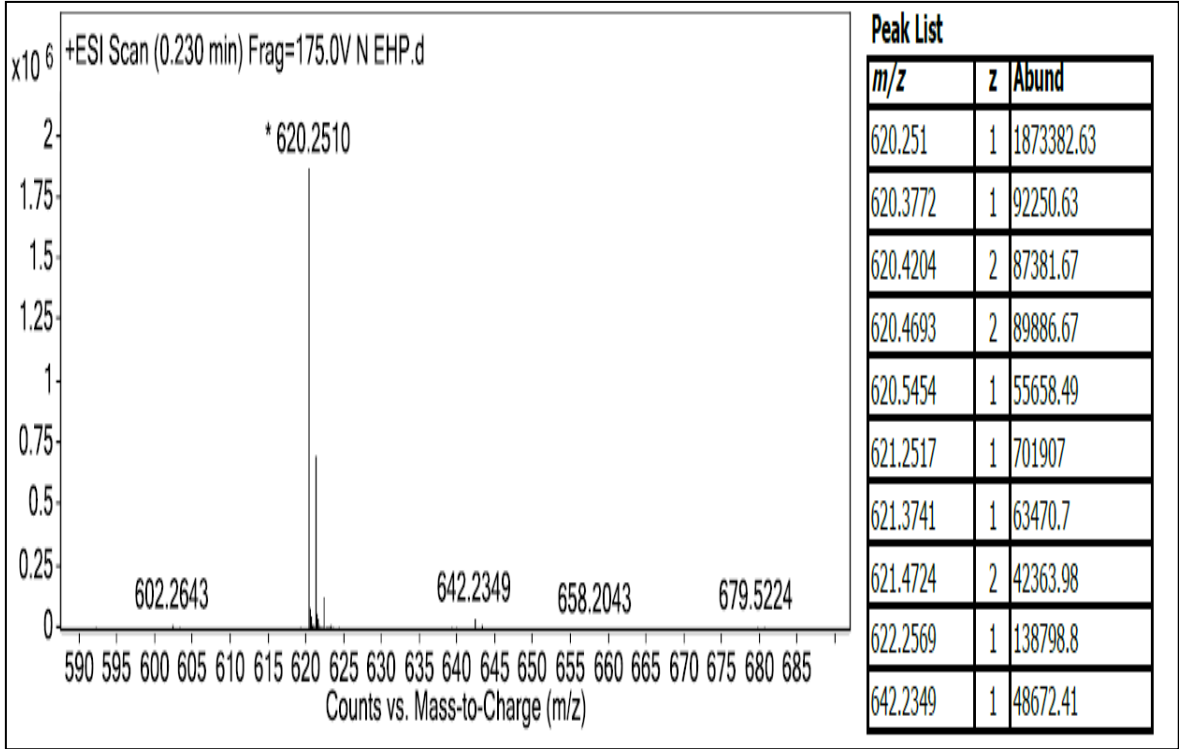
Ek Şekil 72. 78 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



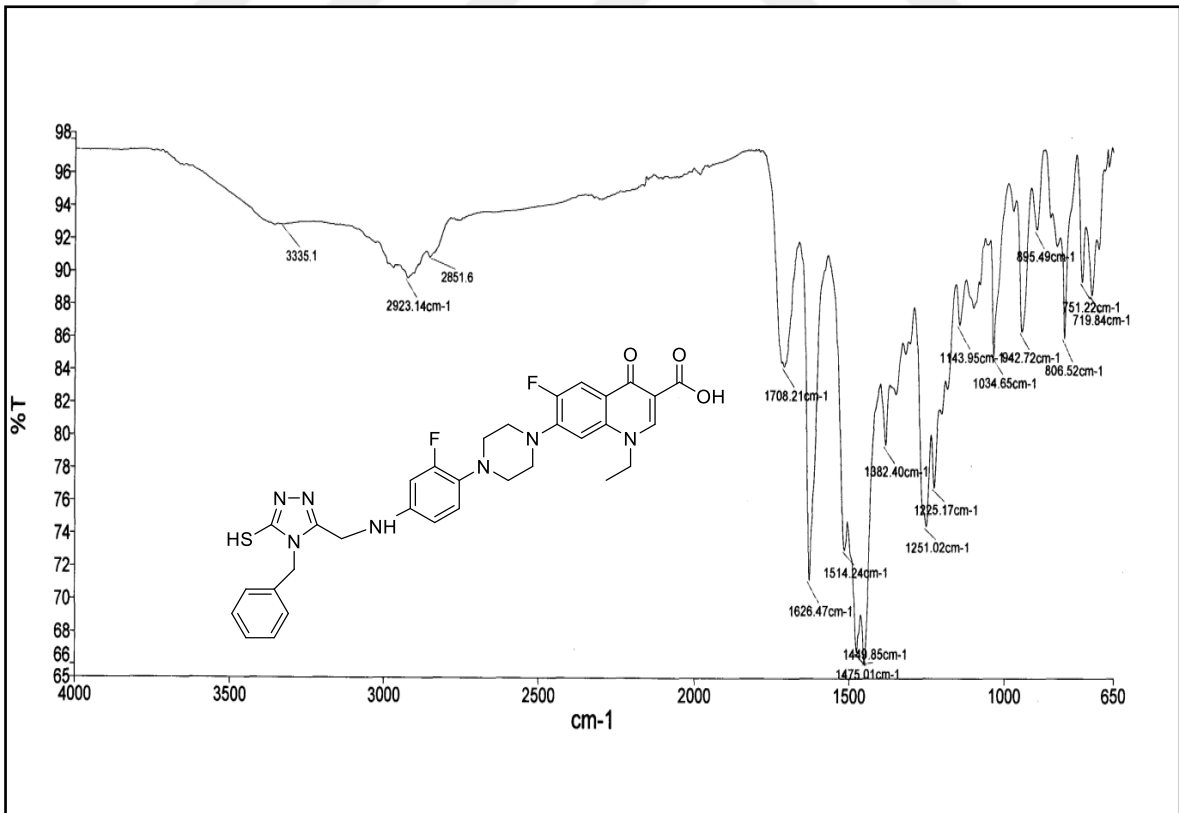
Ek Şekil 73. 78 Nolu Bileşiğin ^1H NMR (D_2O) Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

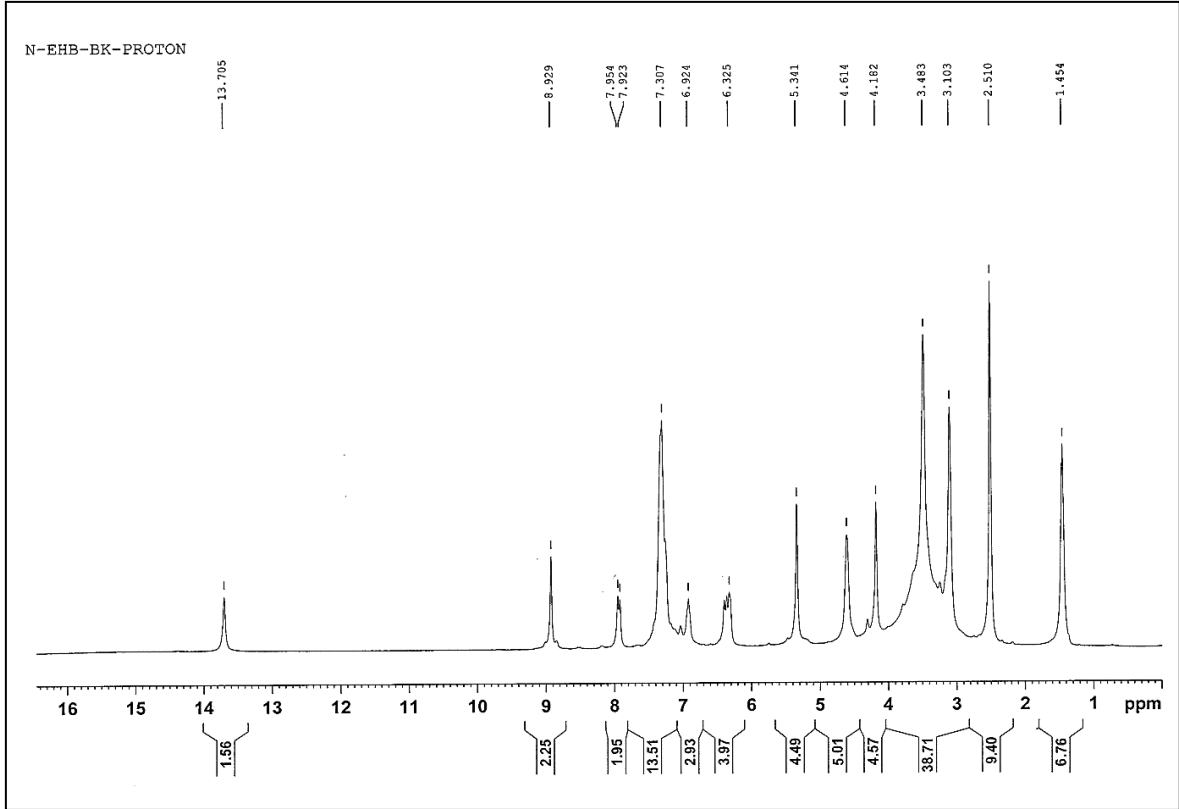


Ek Şekil 74. 78 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

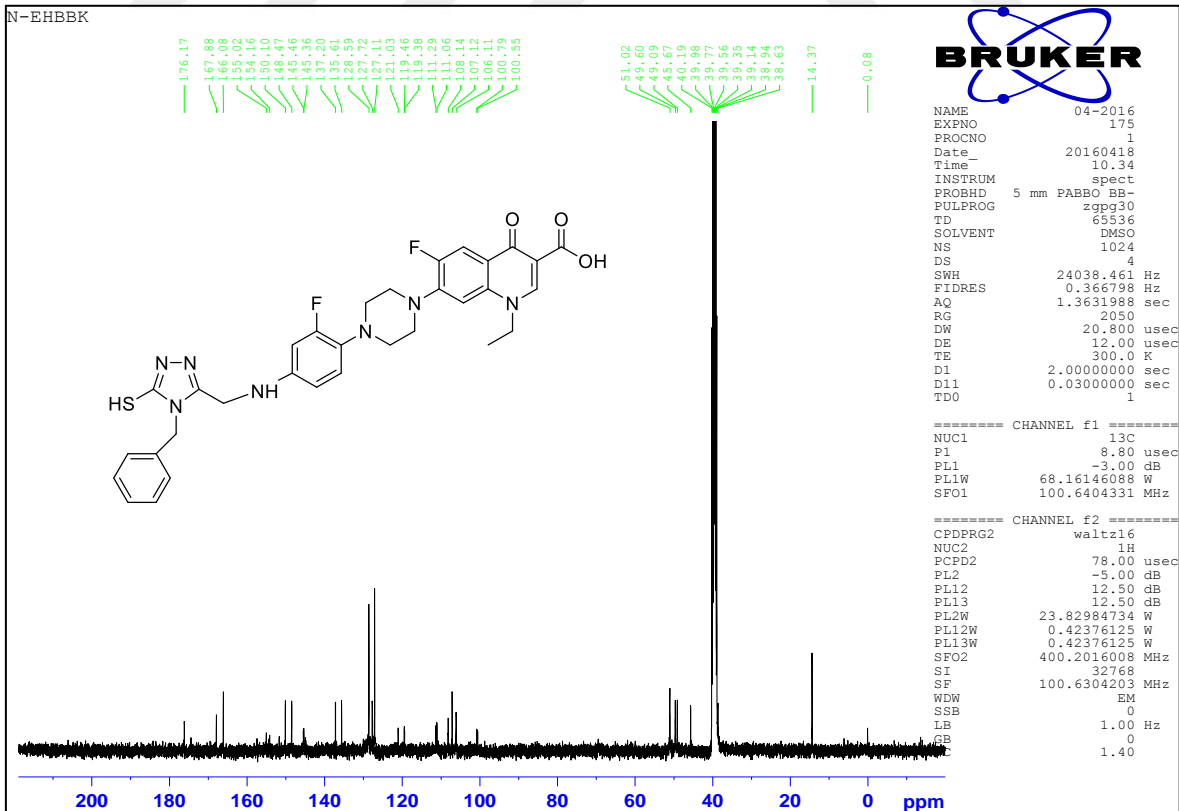


Ek Şekil 75. 78 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

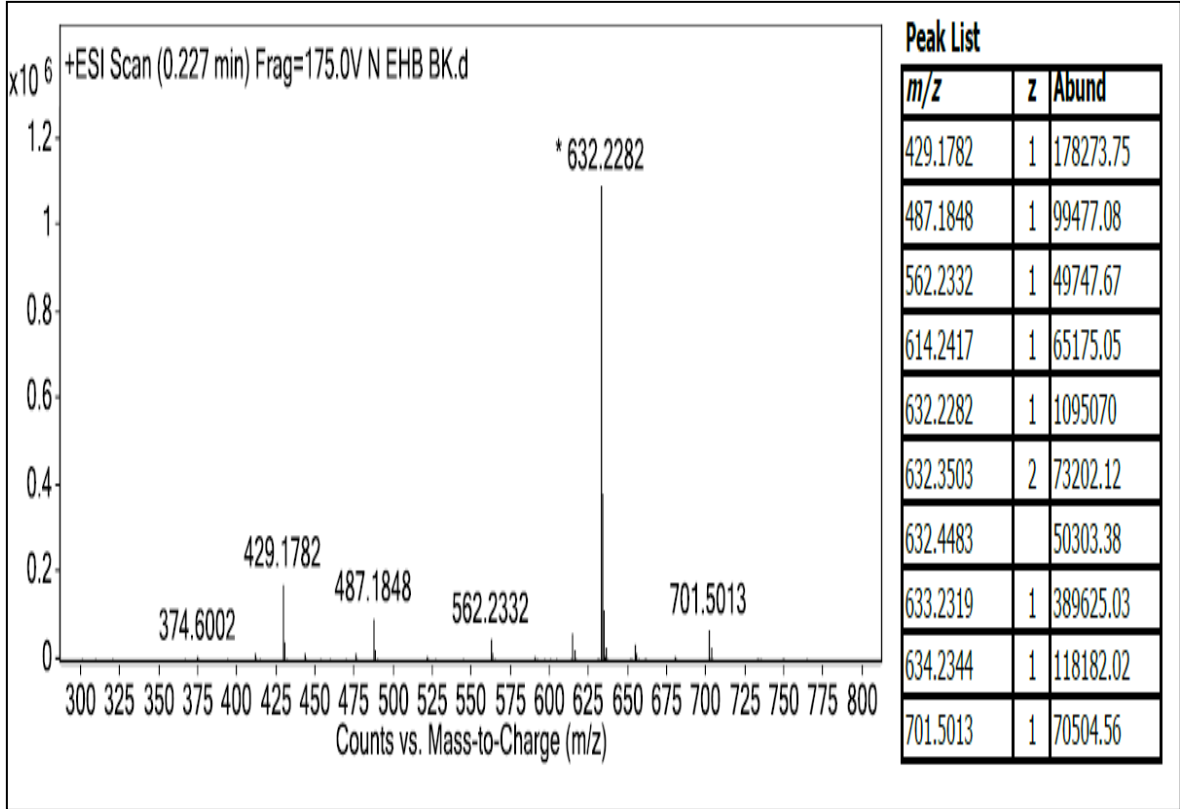
Ek Şekil 76. 79 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



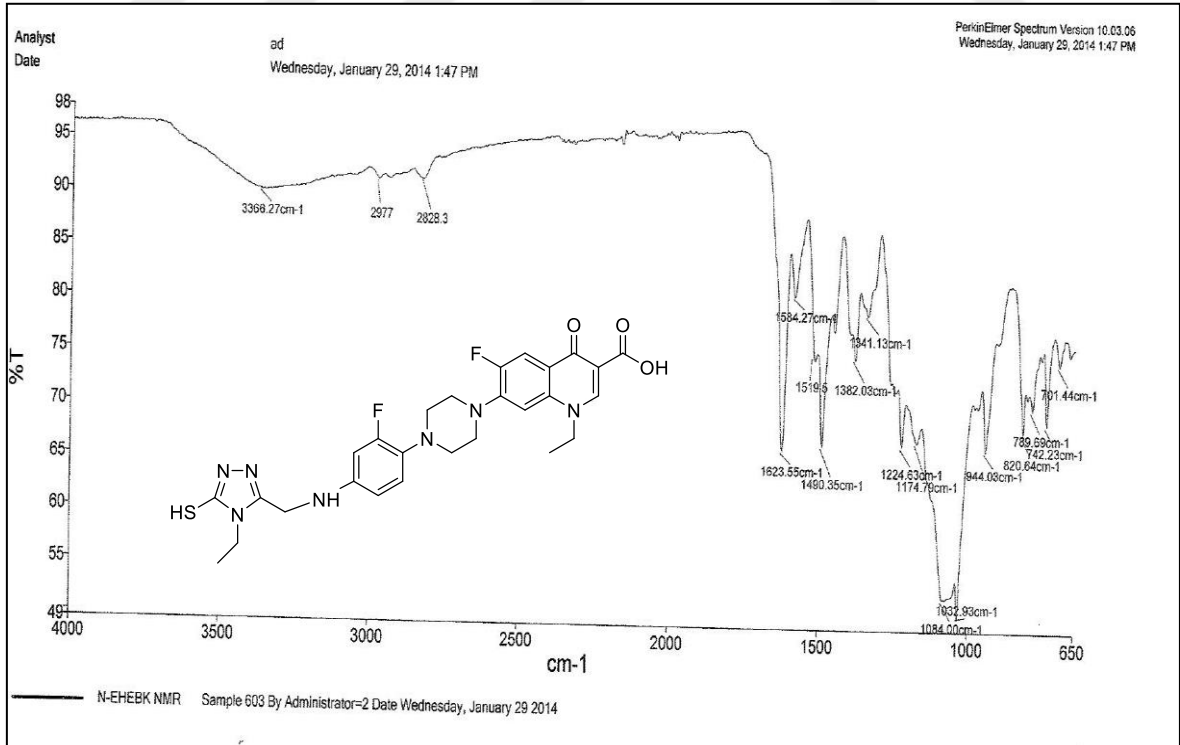
Ek Şekil 77. 79 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

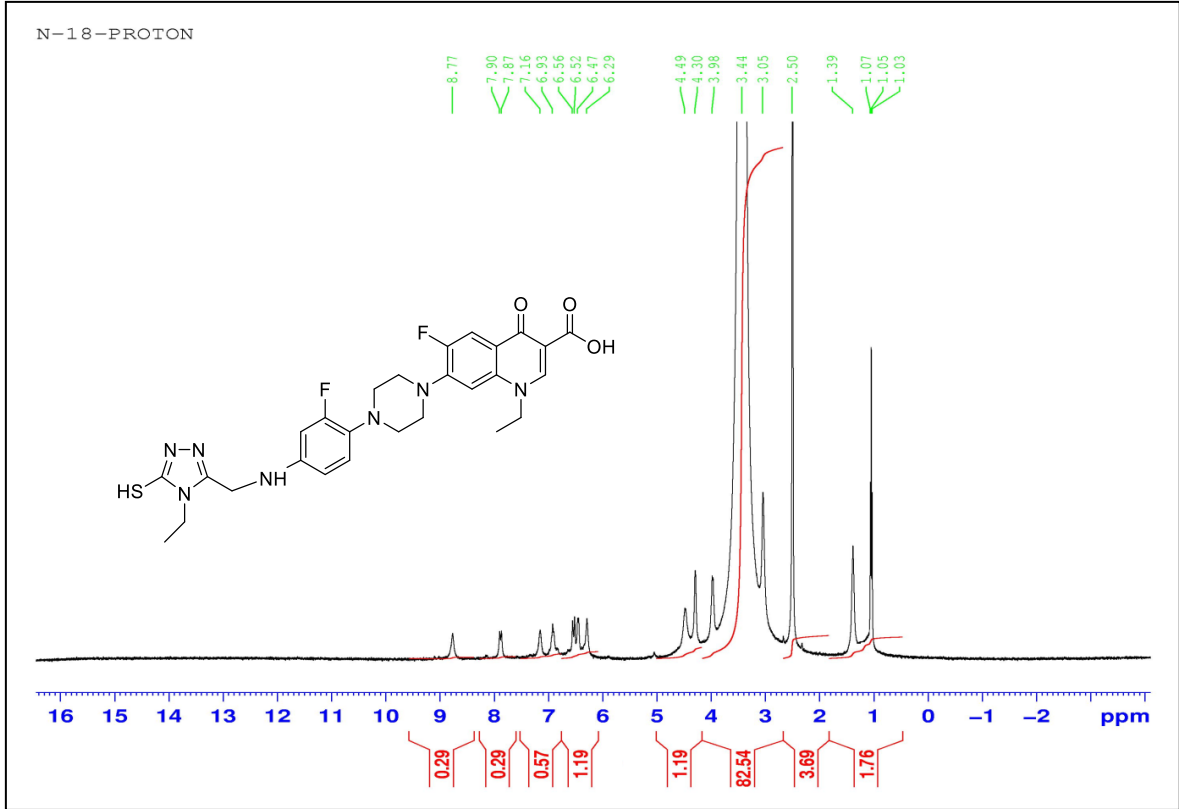


Ek Şekil 78. 79 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

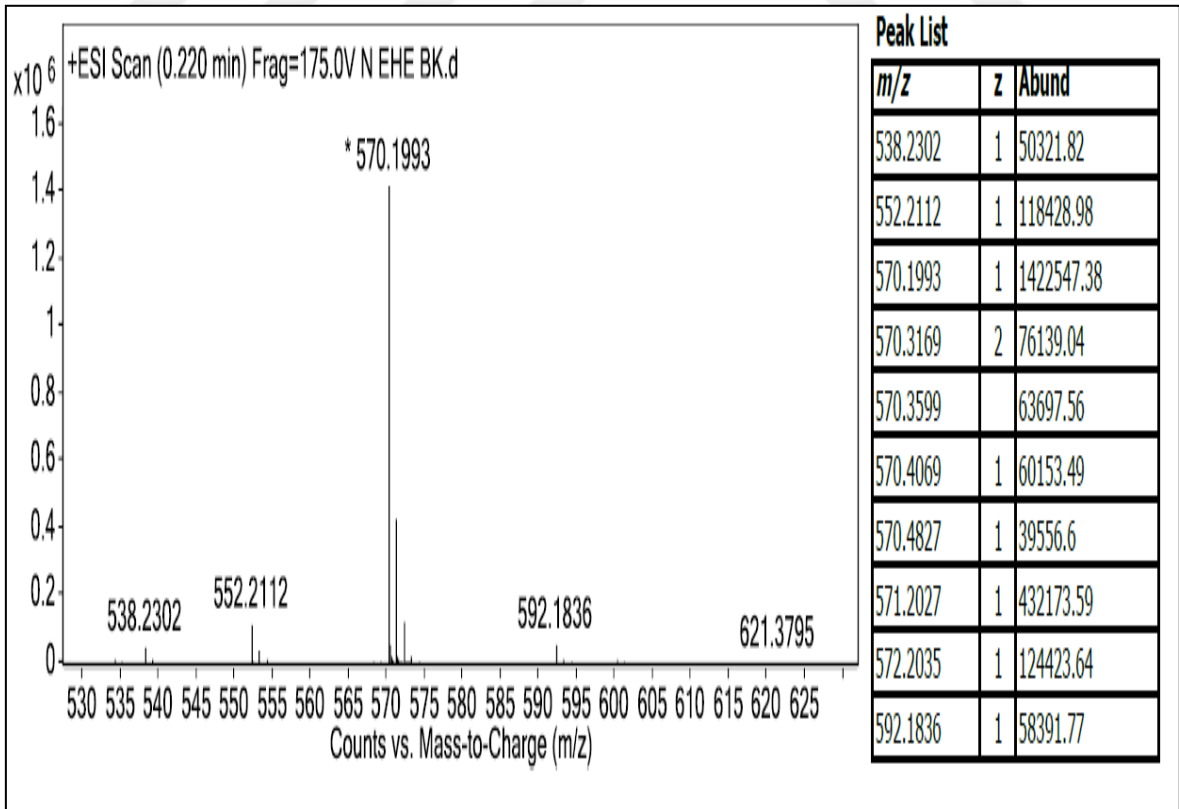


Ek Şekil 79. 79 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

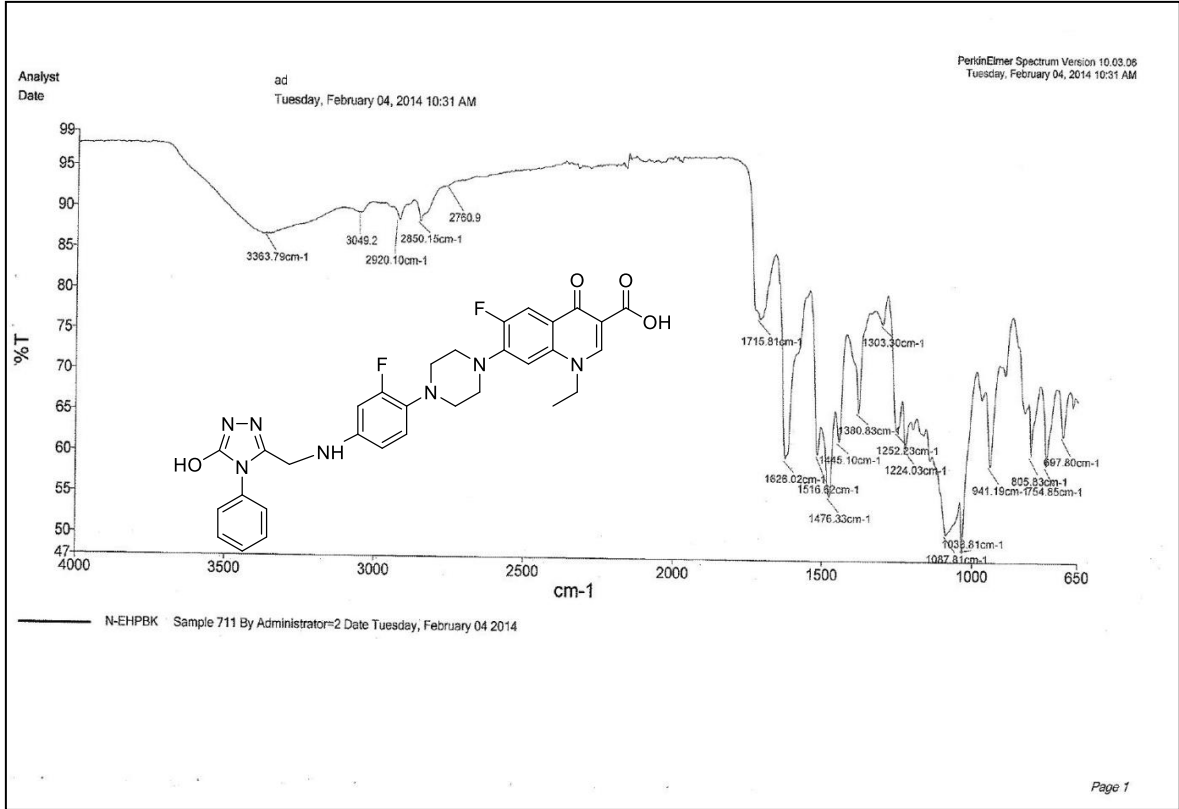
Ek Şekil 80. 80 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



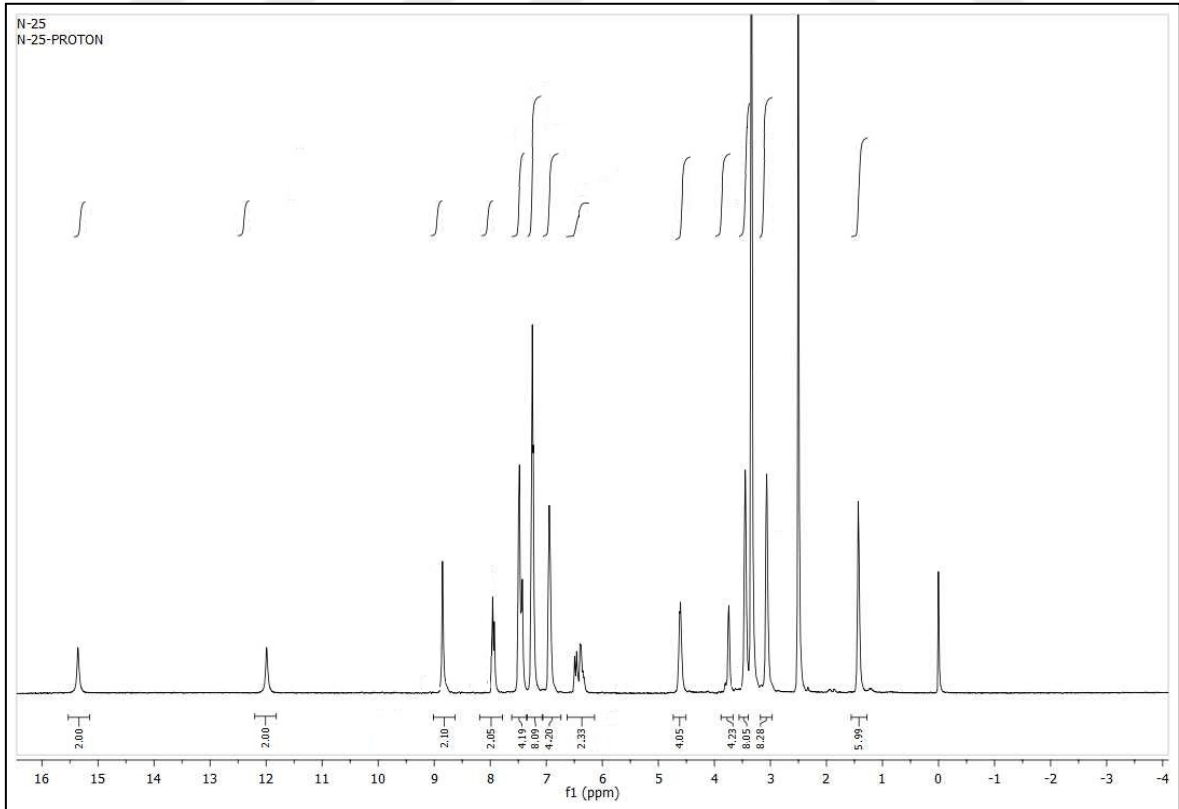
Ek Şekil 81. 80 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



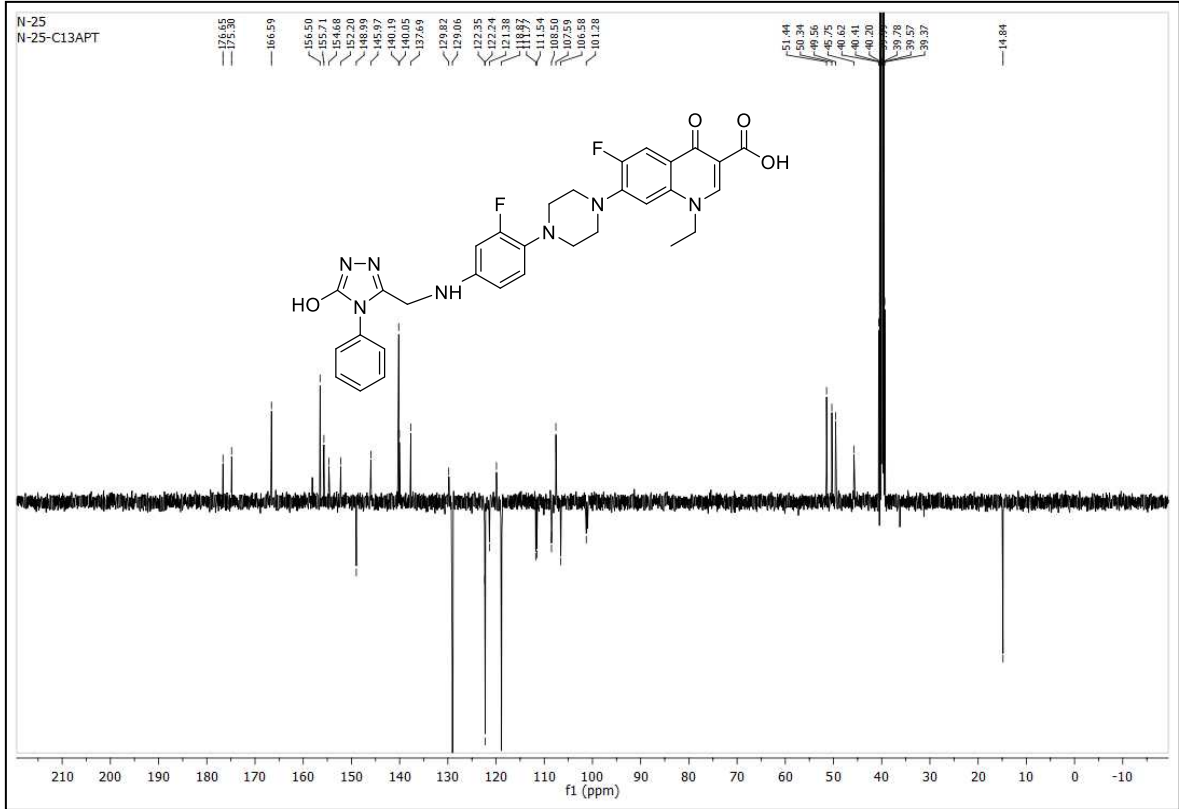
Ek Şekil 82. 80 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



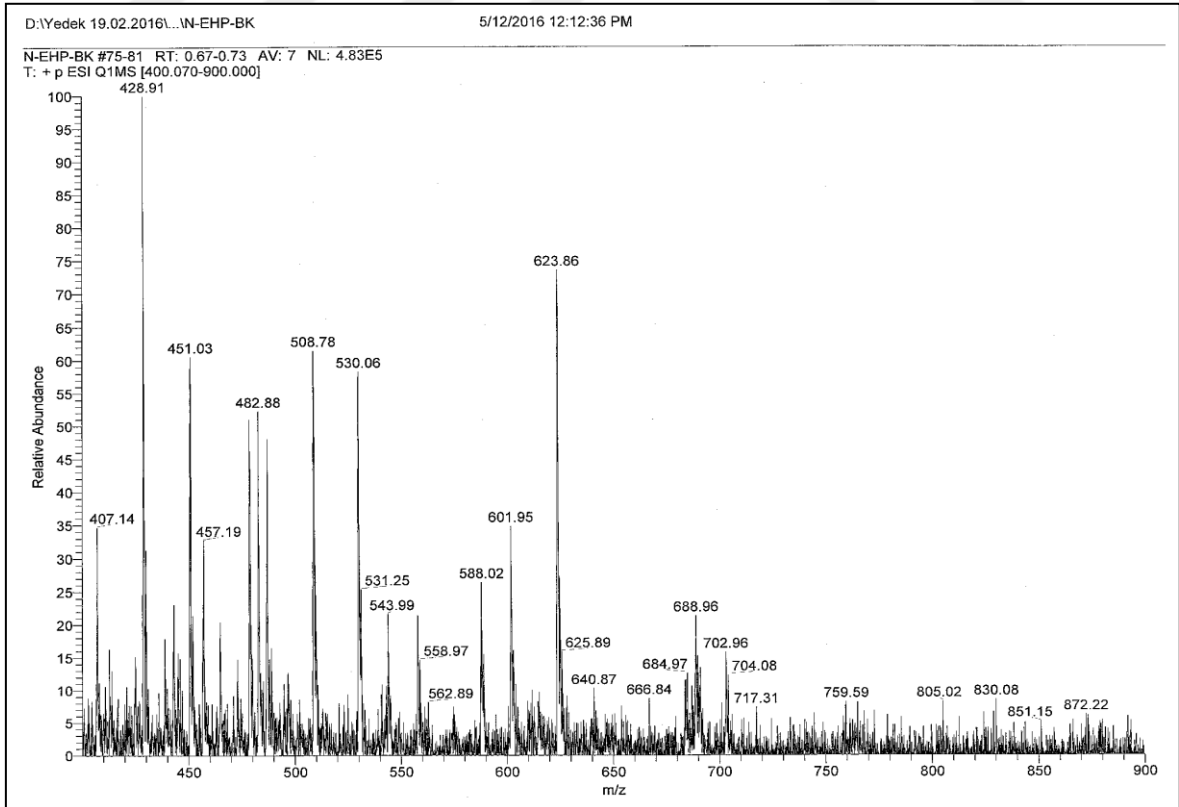
Ek Şekil 83. 81 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



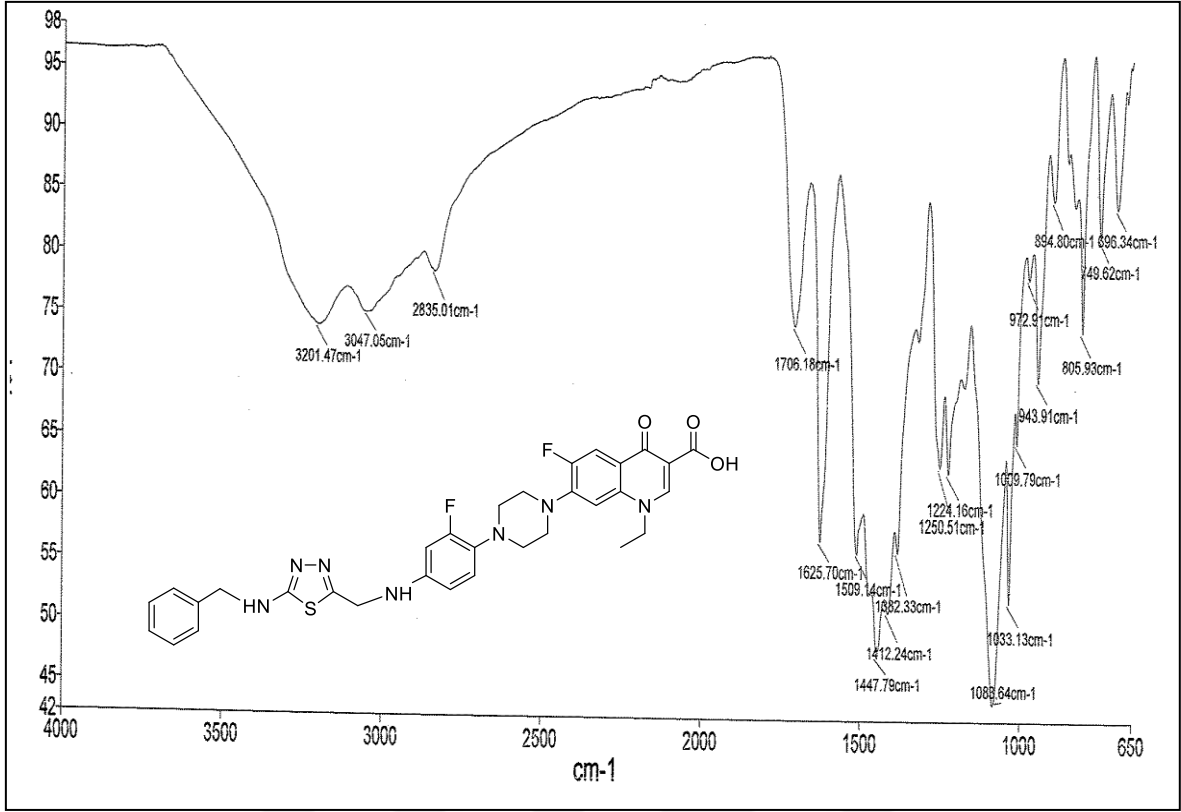
Ek Şekil 84. 81 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



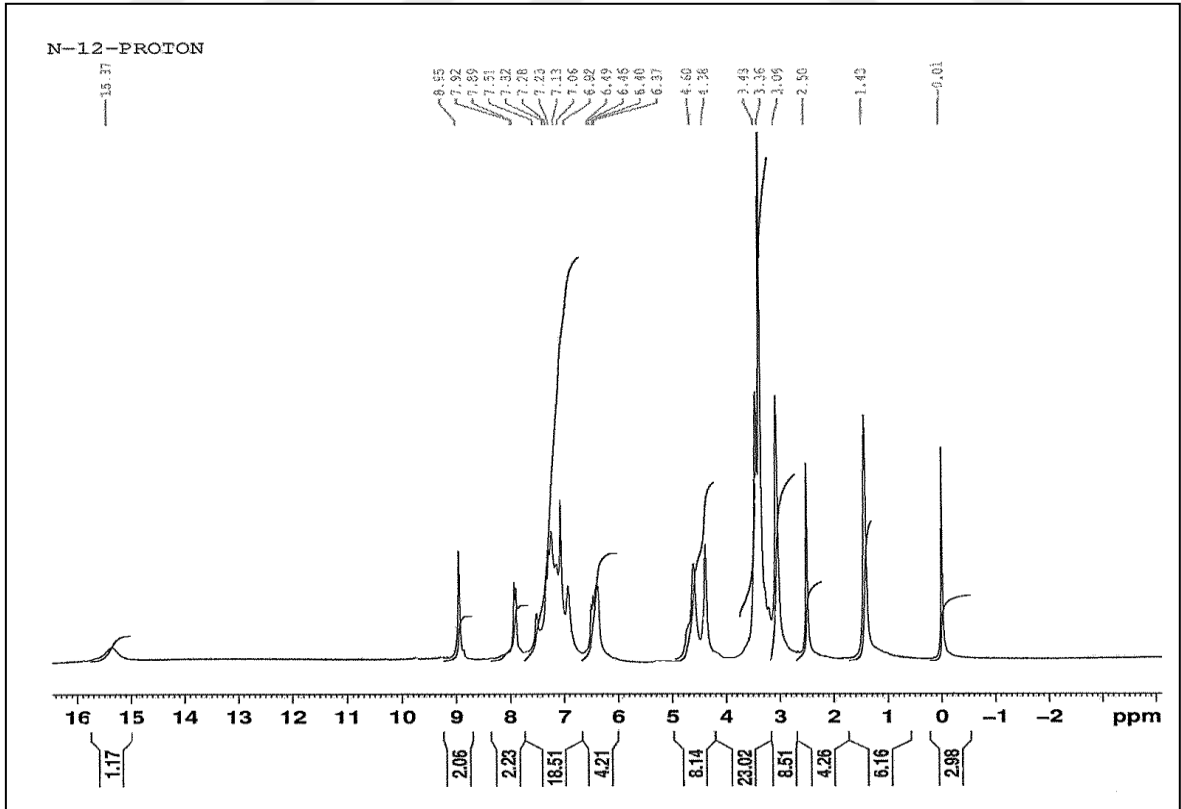
Ek Şekil 85. 81 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



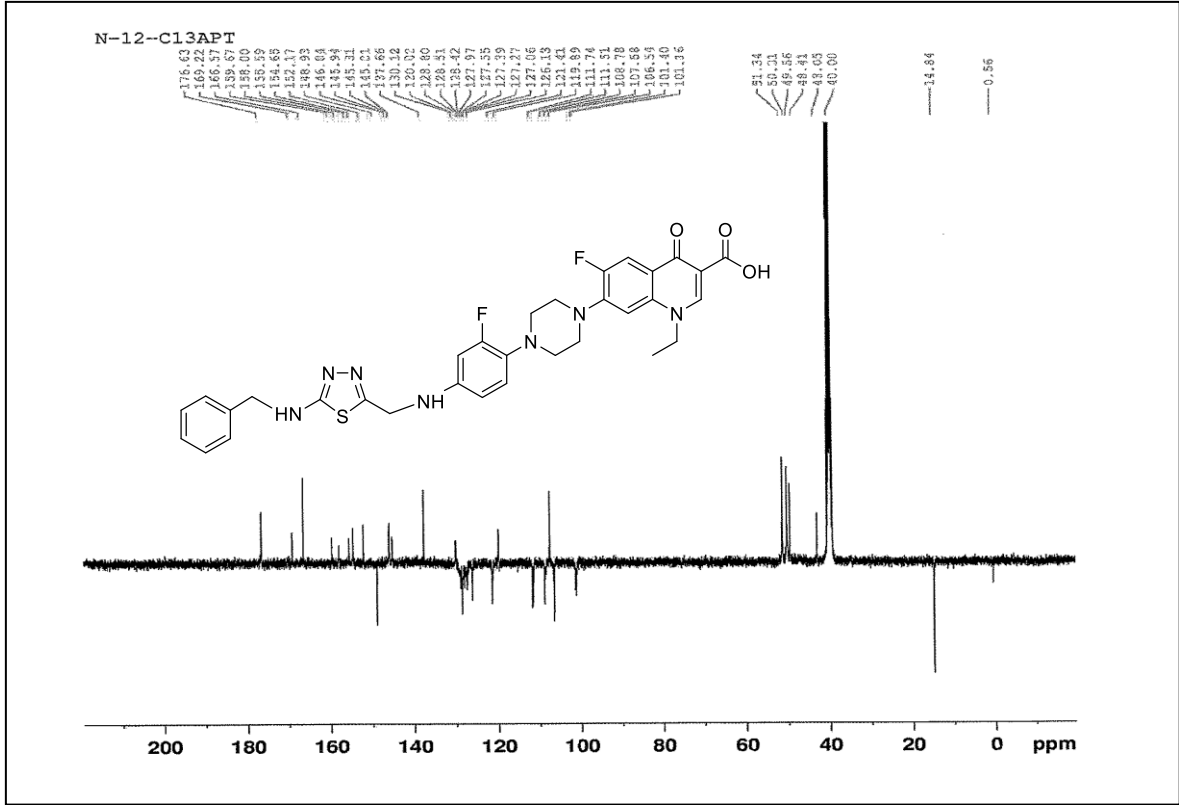
Ek Şekil 86. 81 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



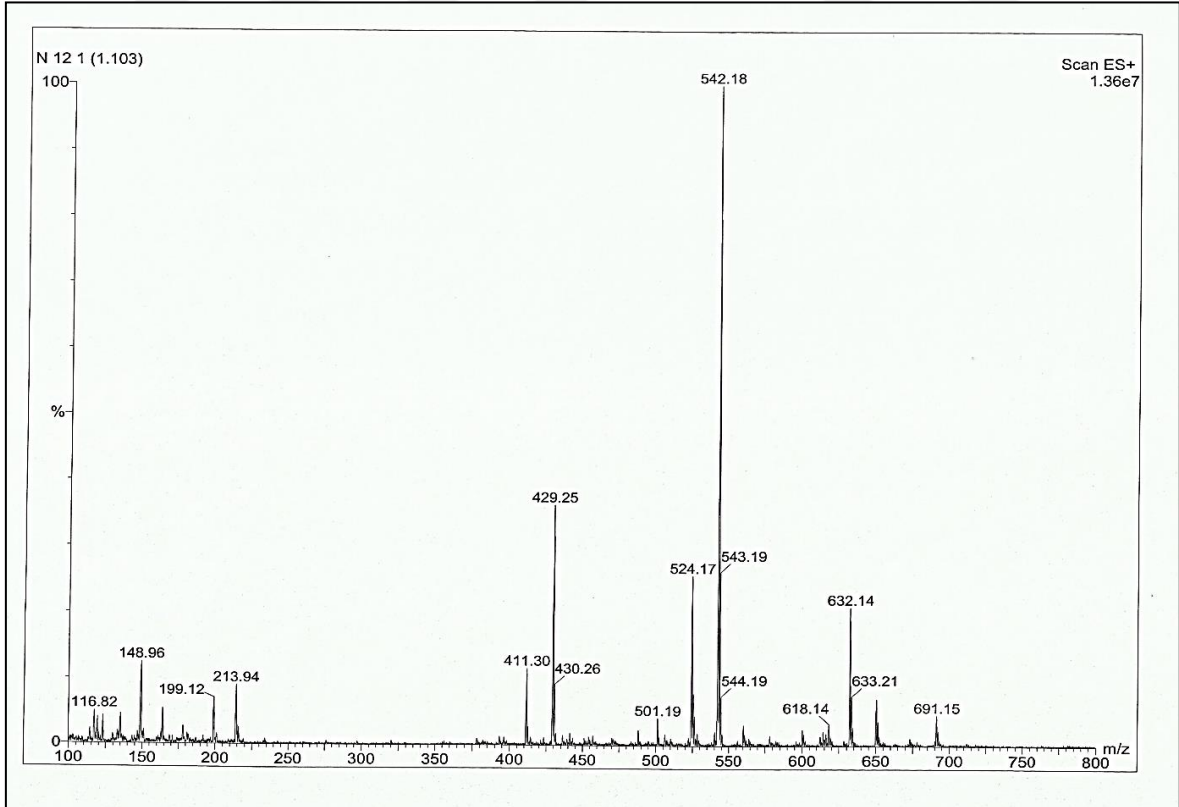
Ek Şekil 87. 82 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



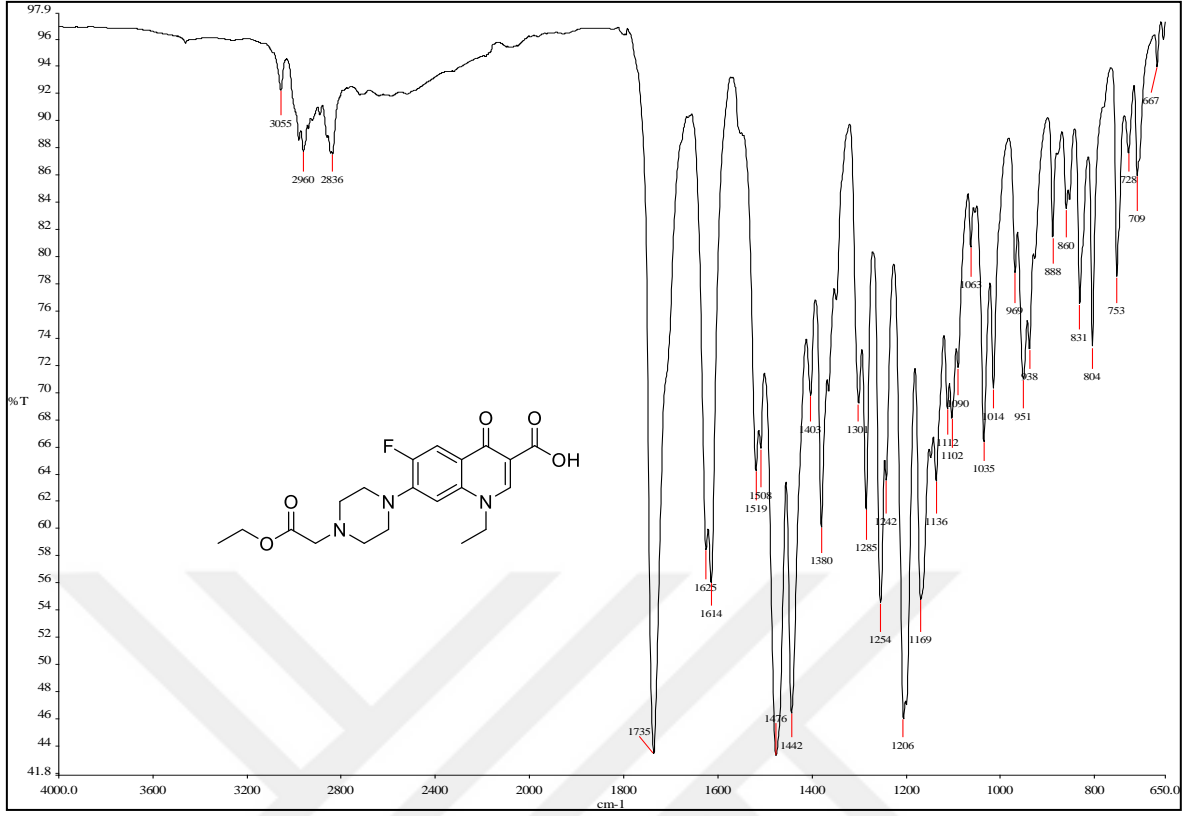
Ek Şekil 88. 82 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



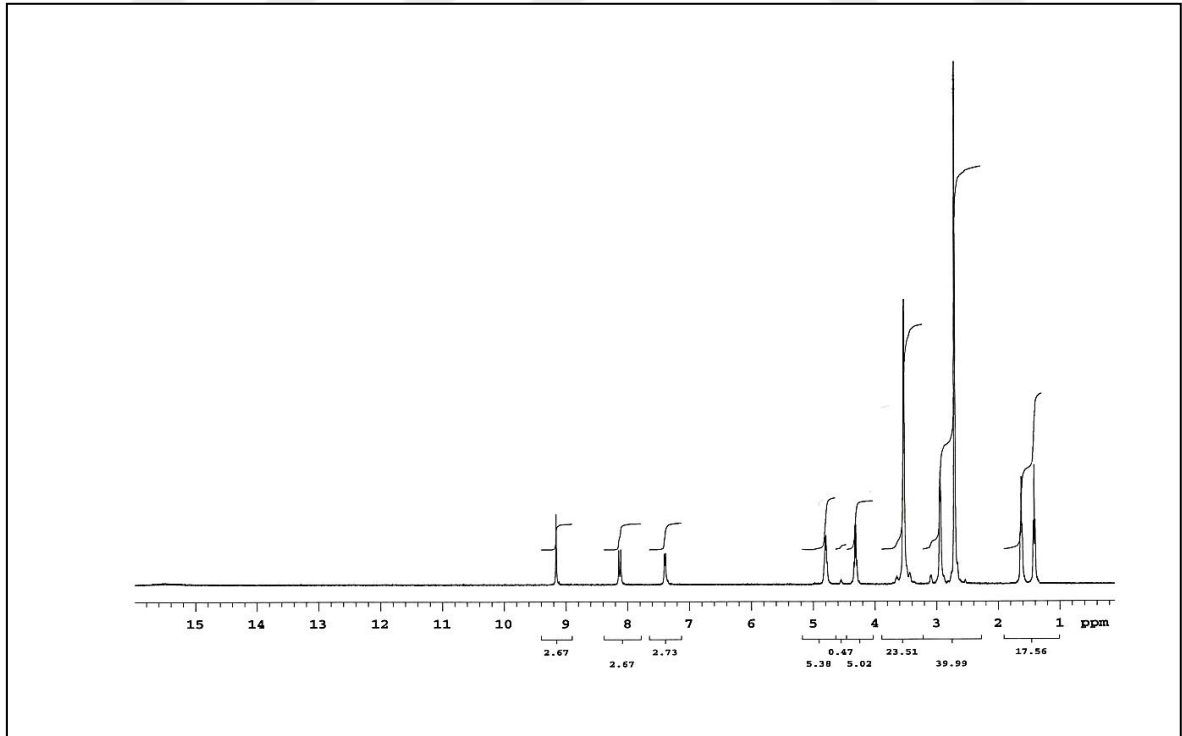
Ek Şekil 89. 82 Nolu Bileşğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



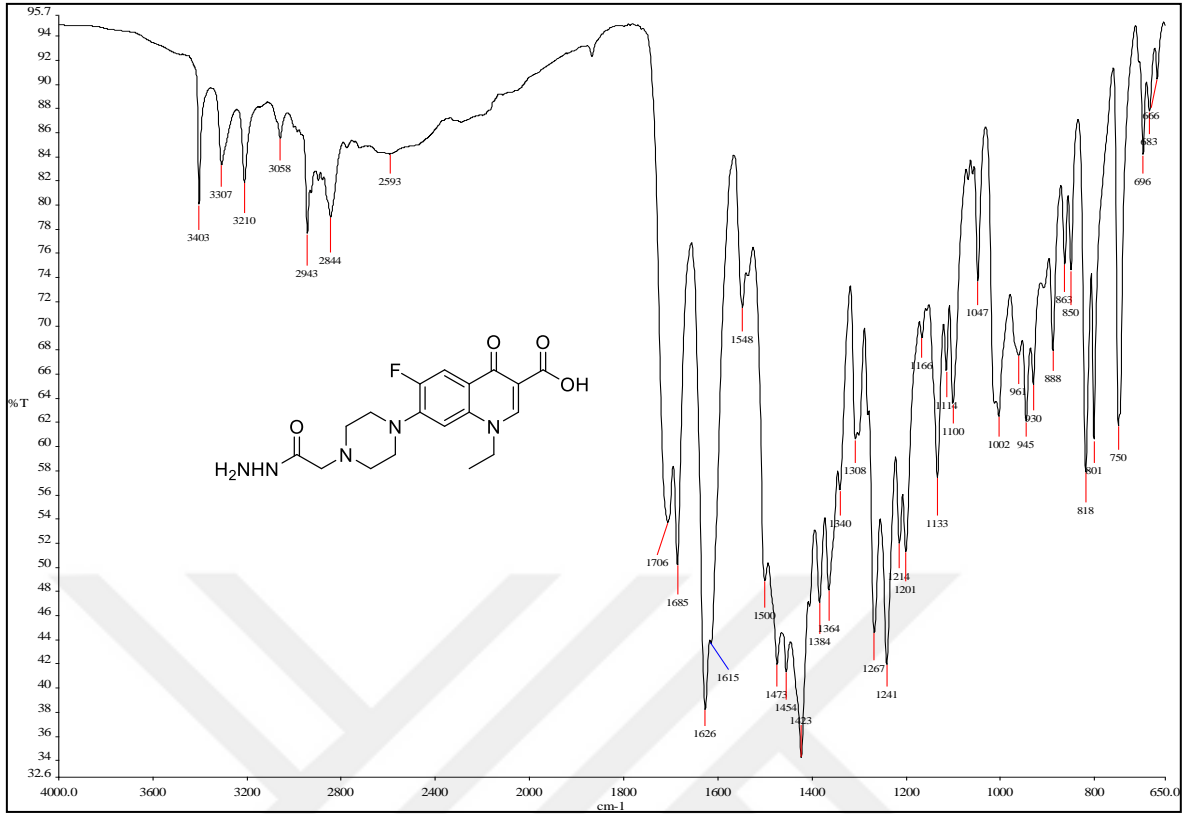
Ek Şekil 90. 82 Nolu Bileşğin Kütle Spektrumu



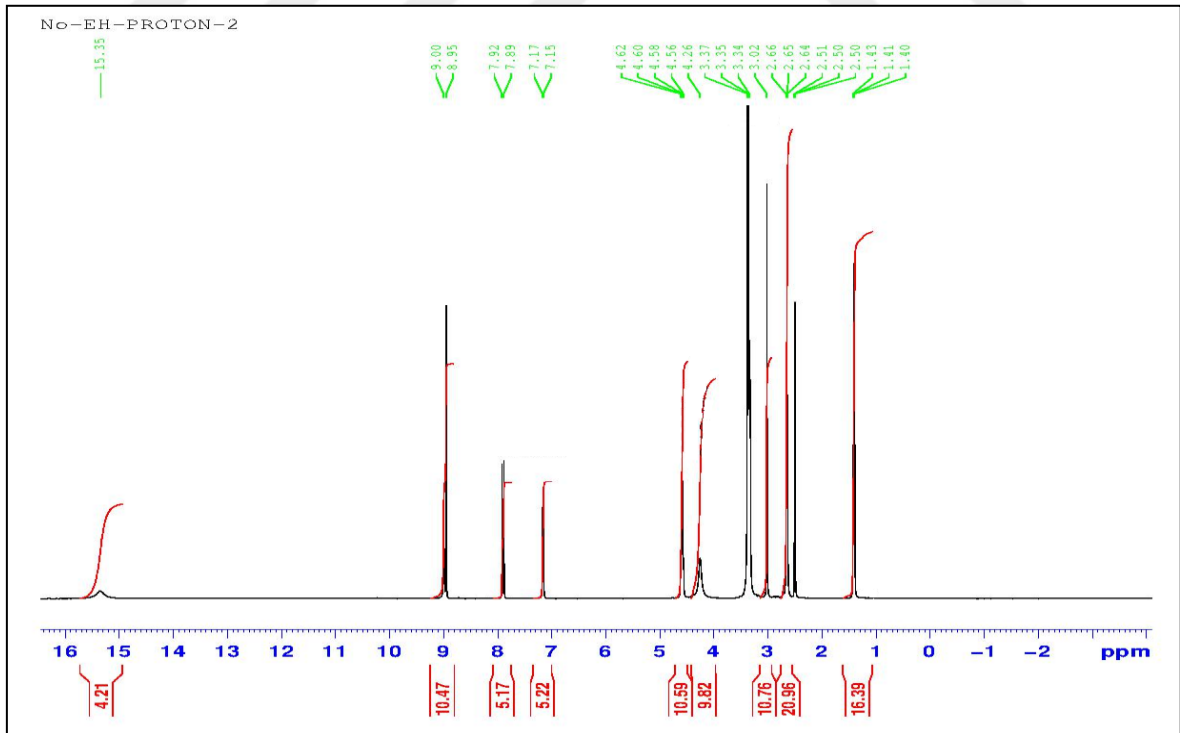
Ek Şekil 91. 83 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



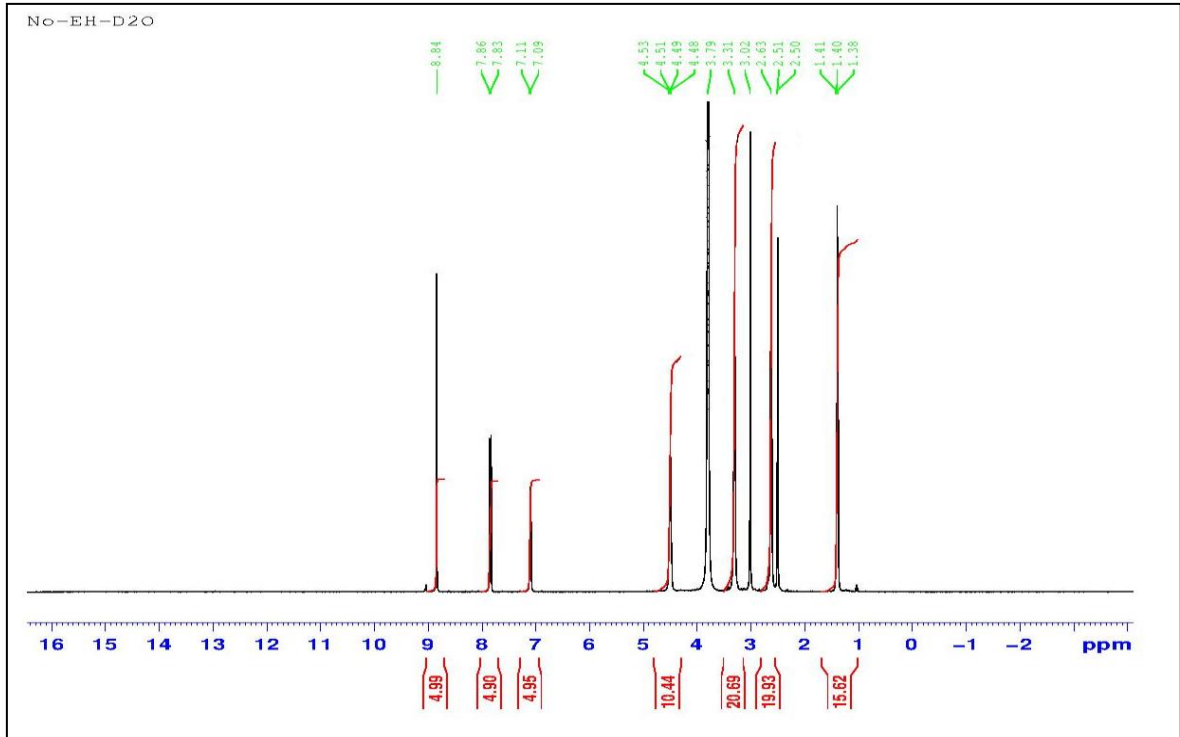
Ek Şekil 92. 83 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



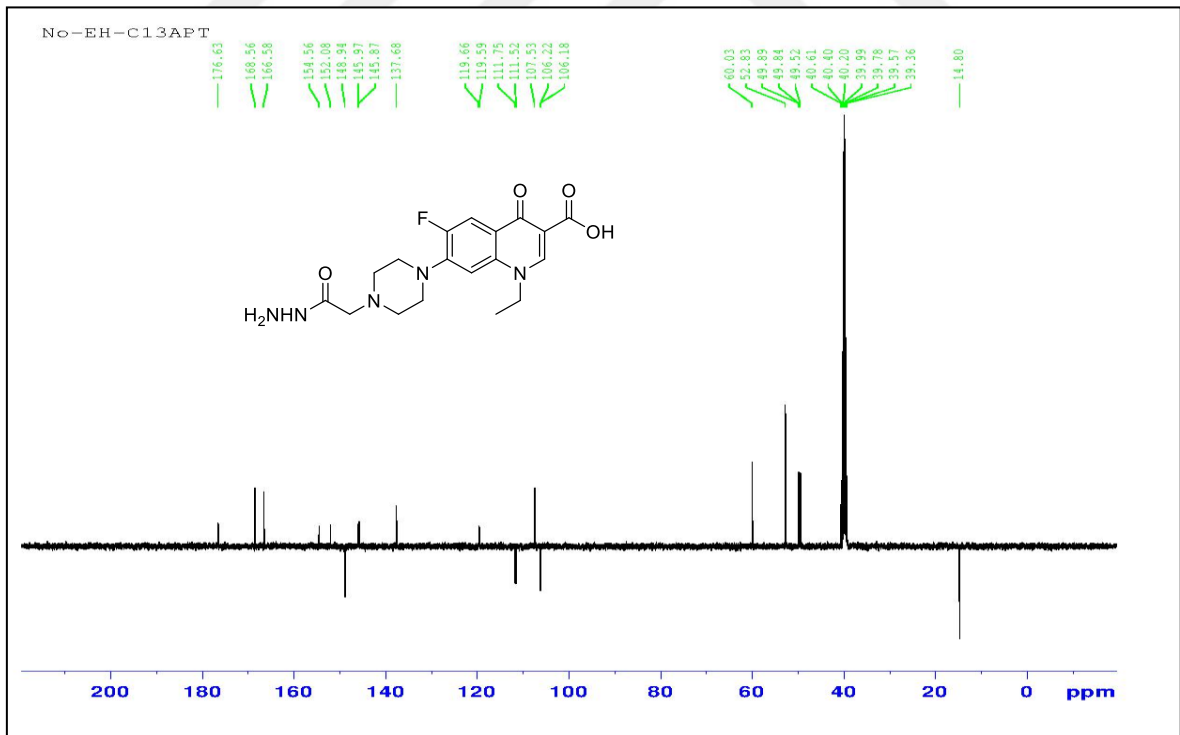
Ek Şekil 93. 84 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



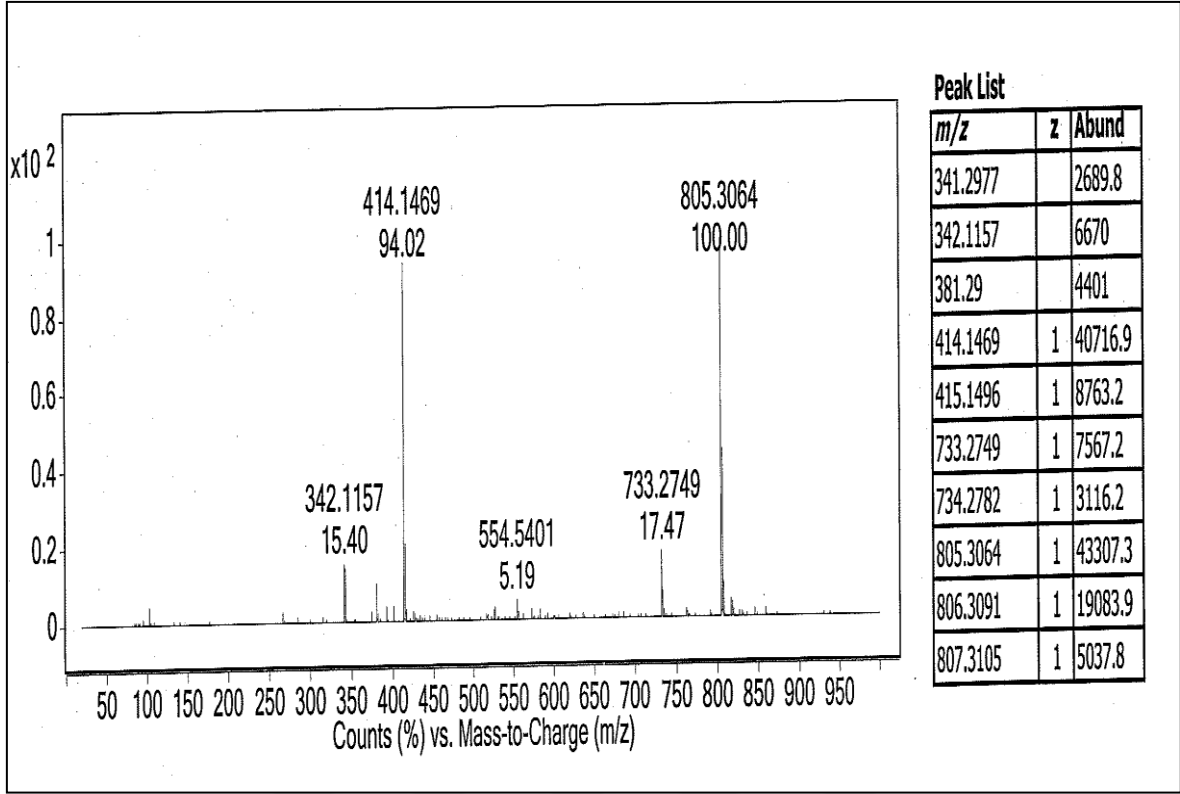
Ek Şekil 94. 84 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



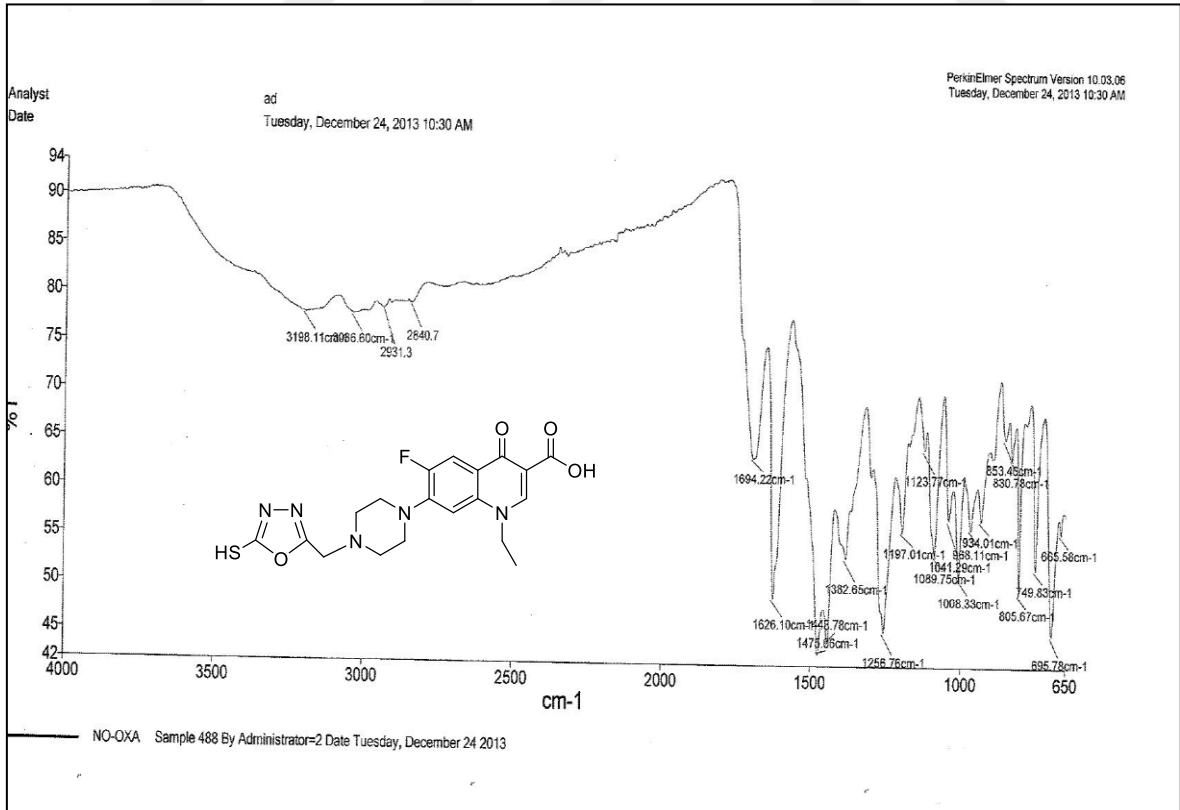
Ek Şekil 95. 84 Nolu Bileşiğin ^1H NMR (D_2O) Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

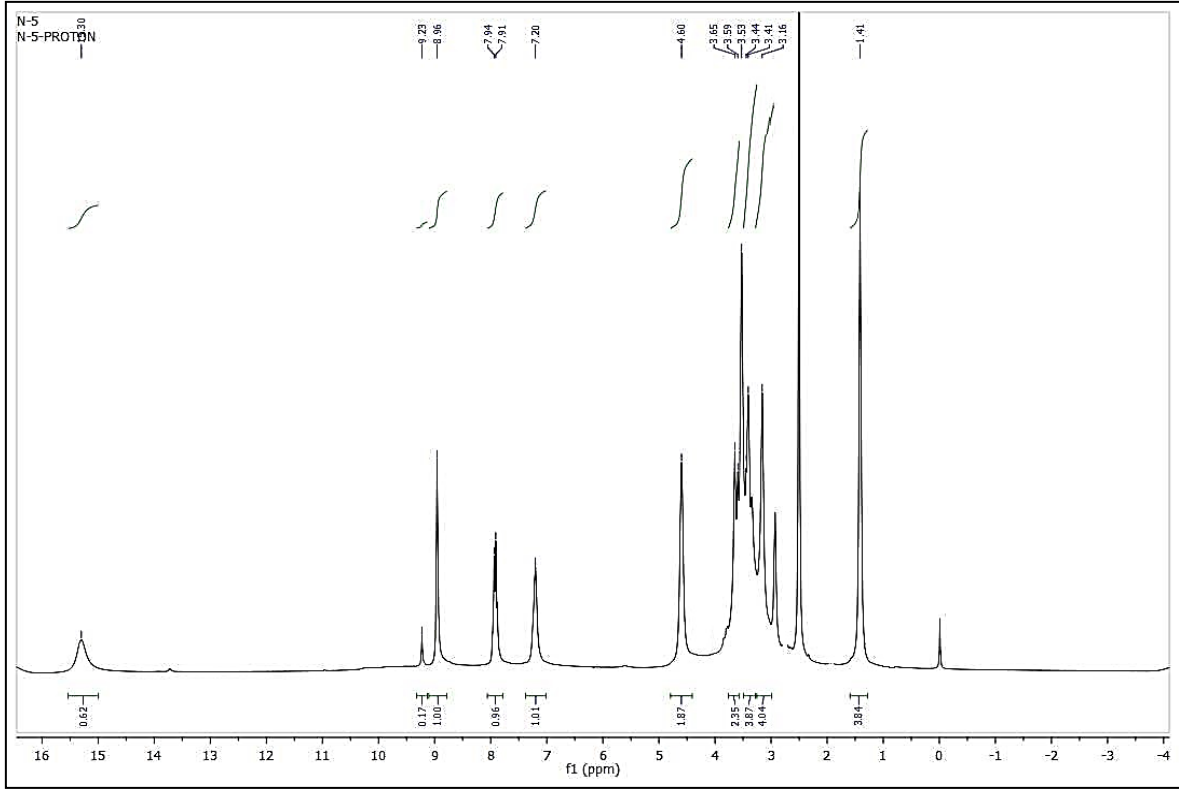


Ek Şekil 96. 84 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

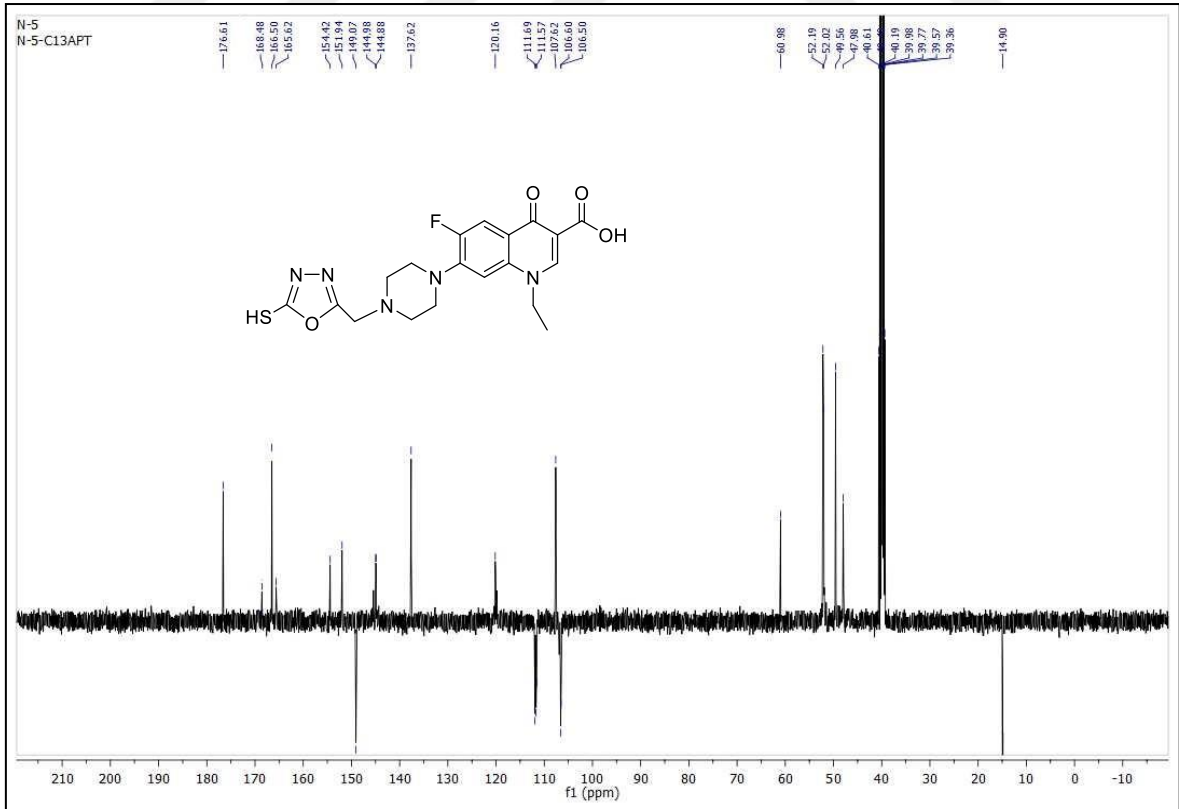


Ek Şekil 97. 84 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

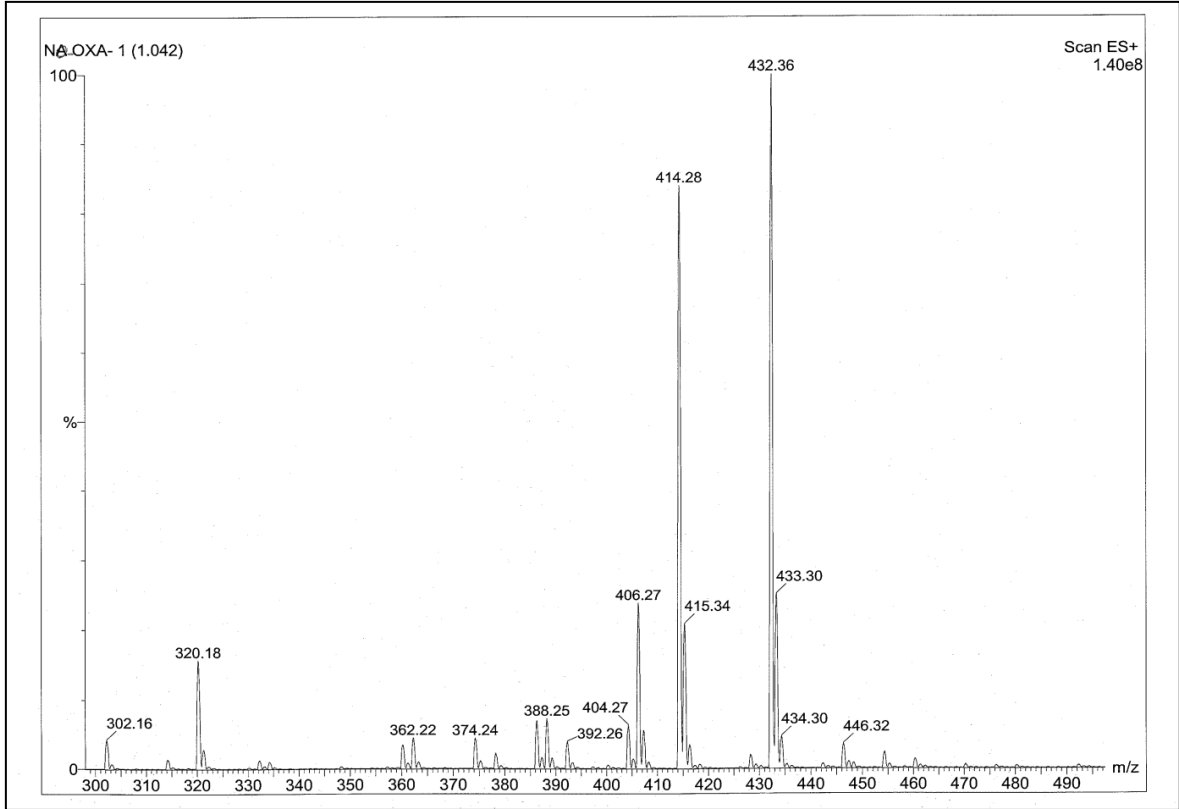
Ek Şekil 98. 85 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



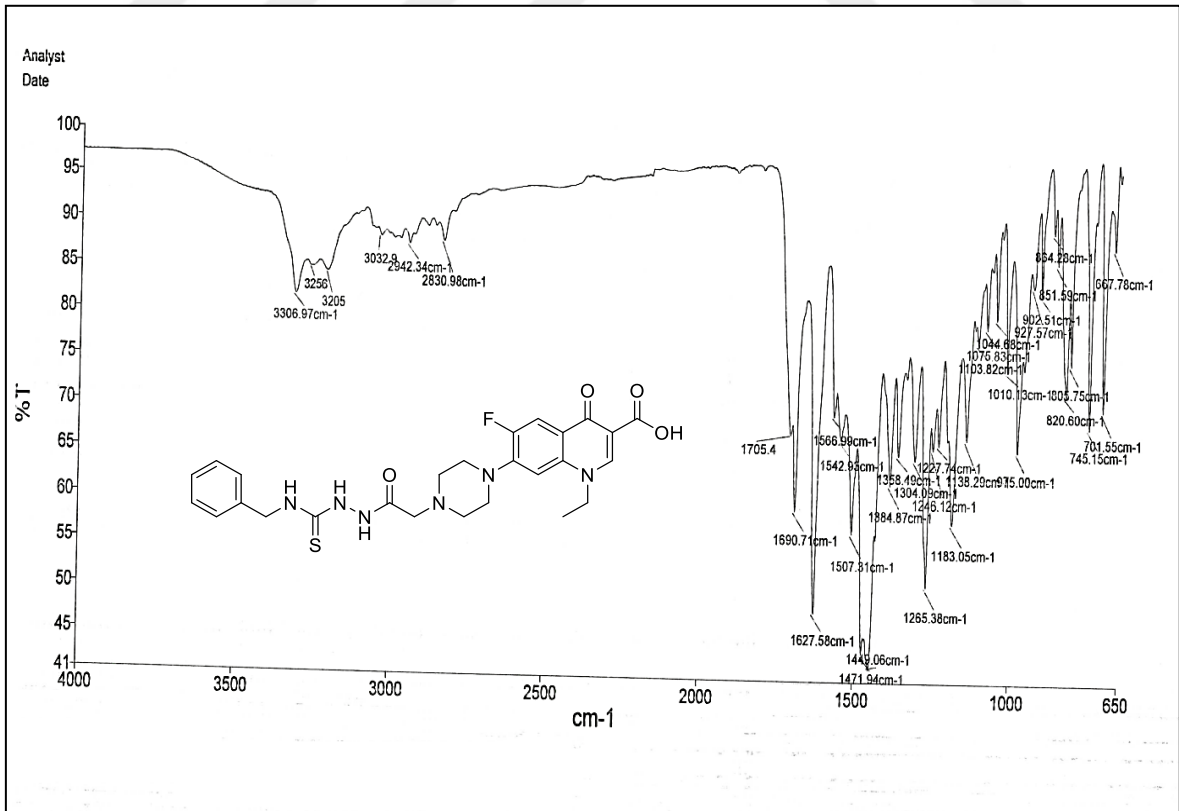
Ek Şekil 99. 85 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

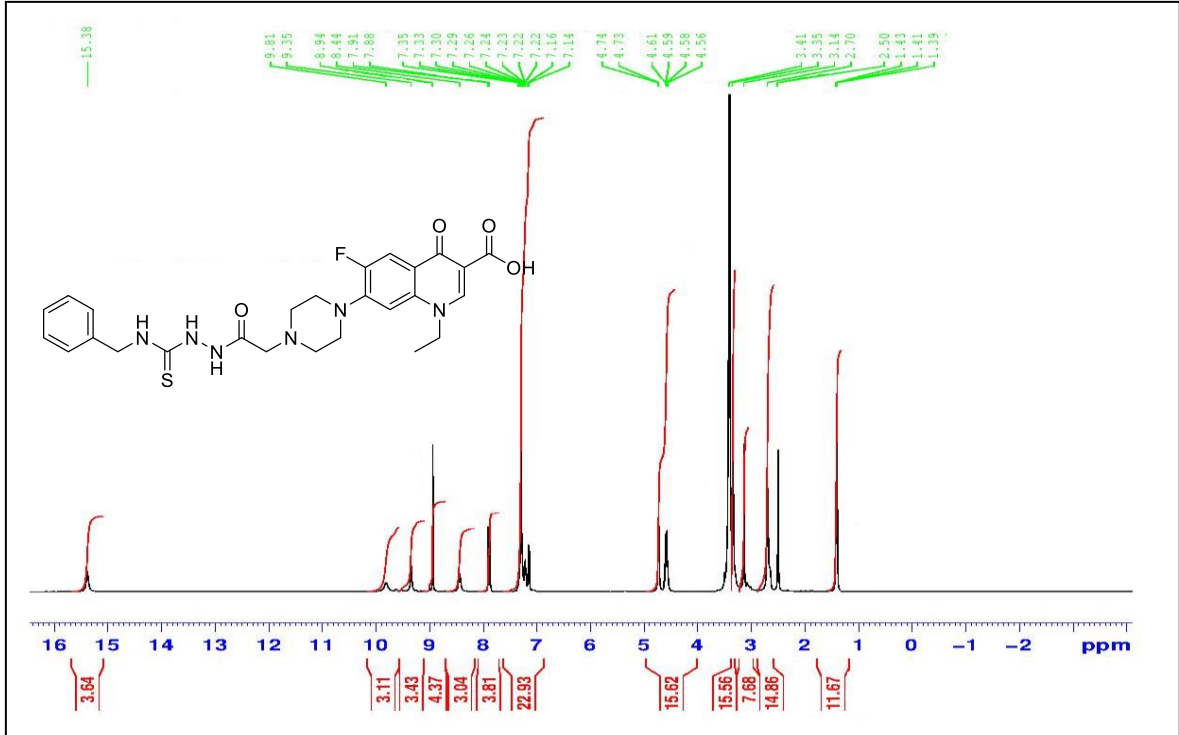


Ek Şekil 100. 85 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

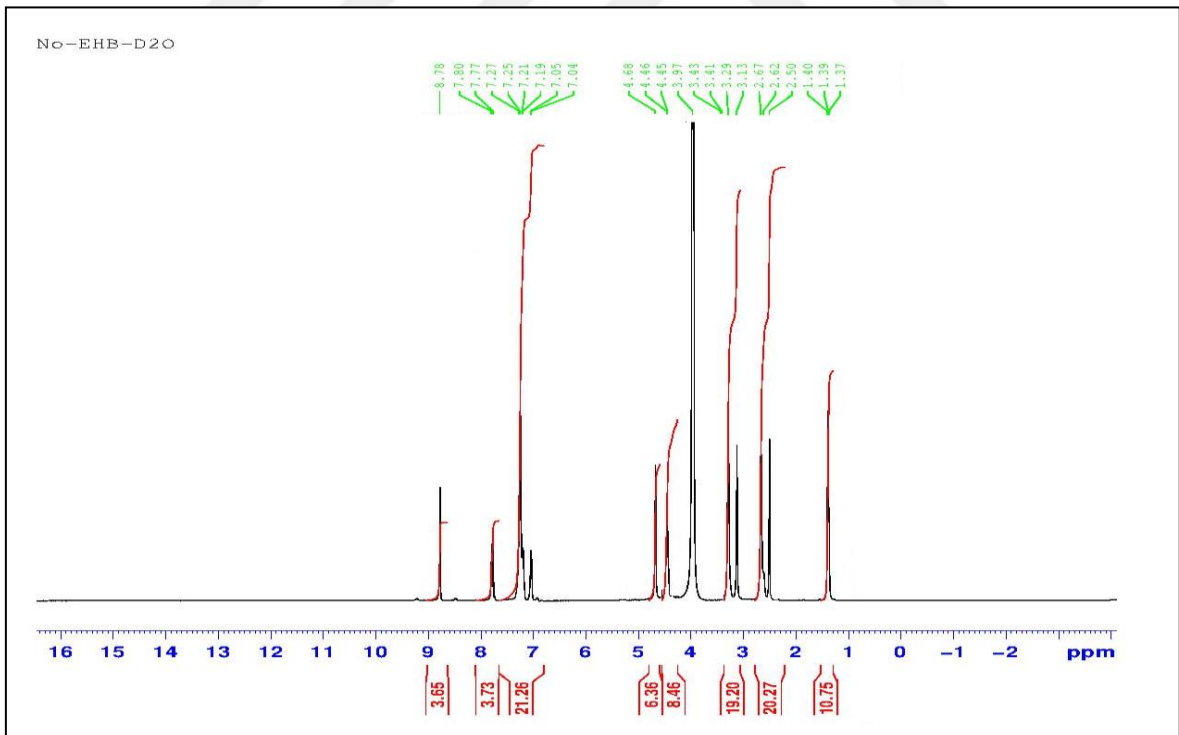


Ek Şekil 101. 85 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

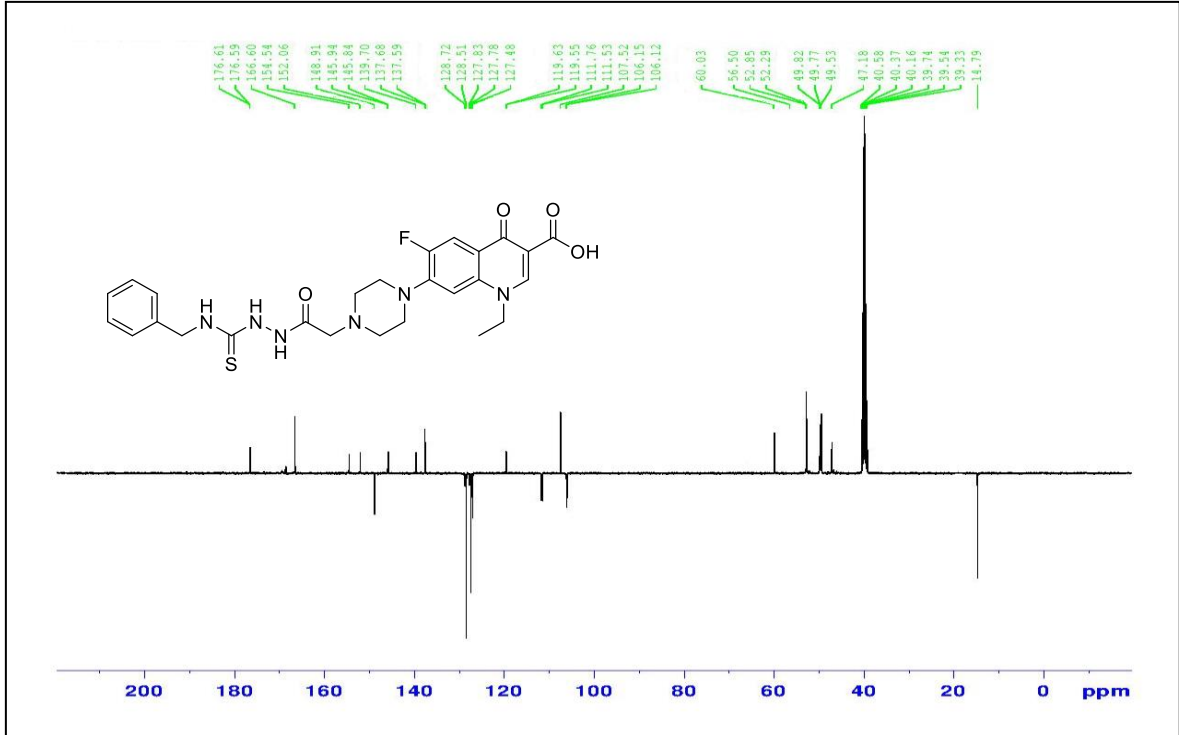
Ek Şekil 102. 86 Nolu Bileşiğin FT IR Spektromu (ν_{\max} , cm⁻¹)



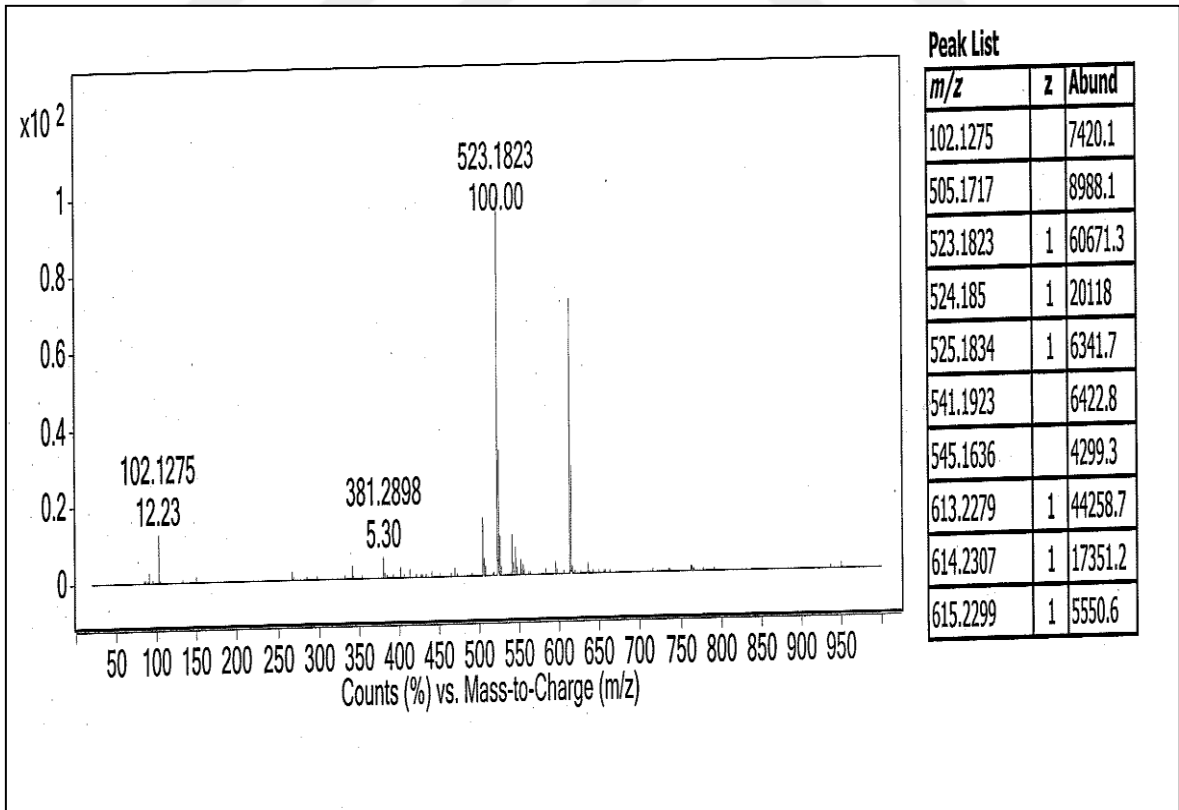
Ek Şekil 103. 86 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



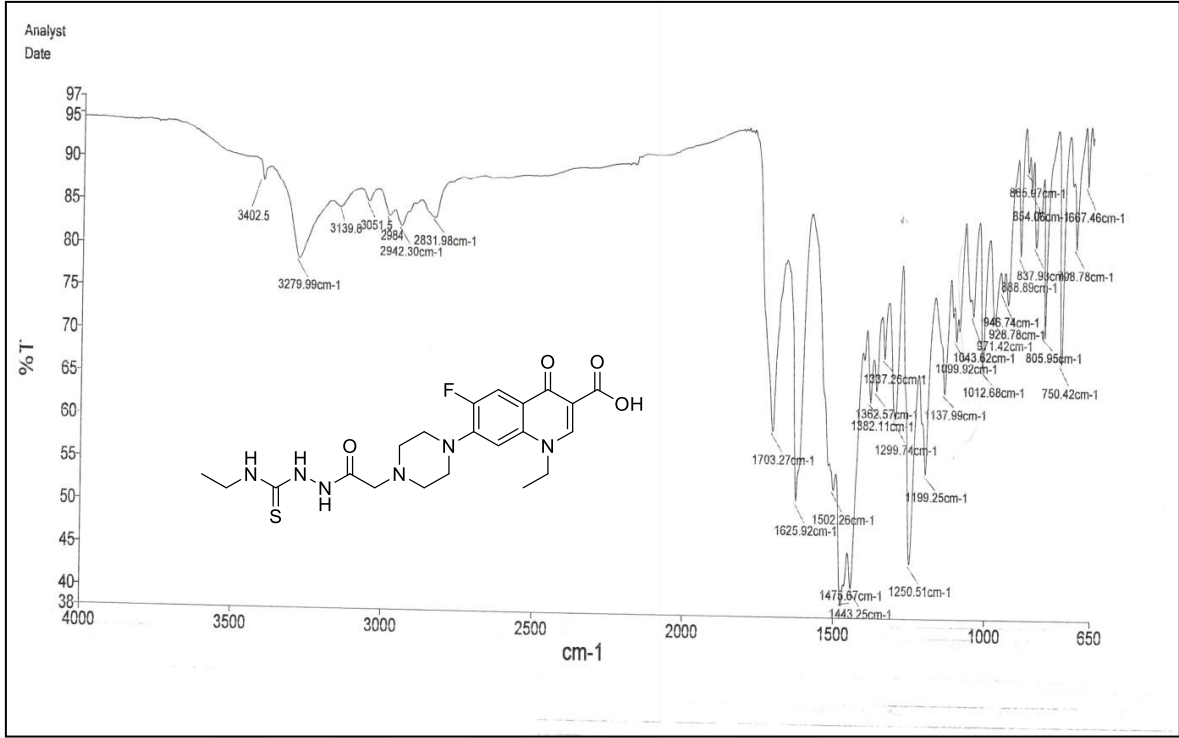
Ek Şekil 104. 86 Nolu Bileşiğin ^1H NMR (D_2O) Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



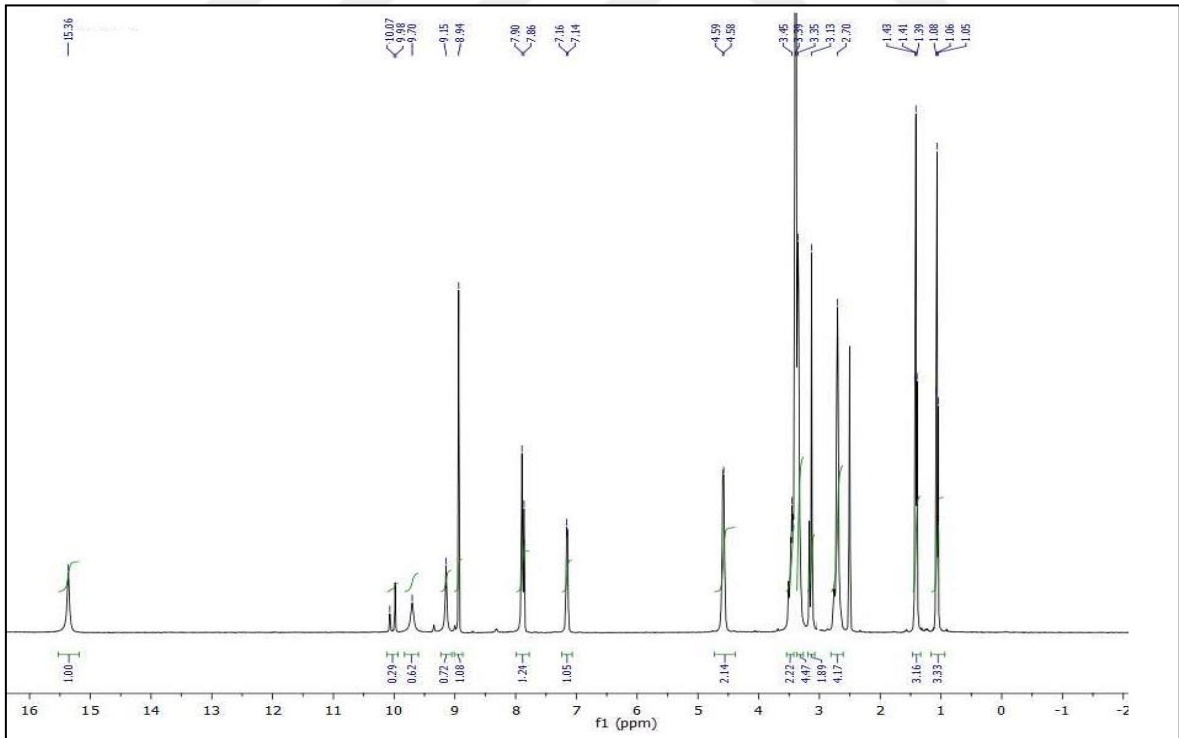
Ek Şekil 105. 86 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



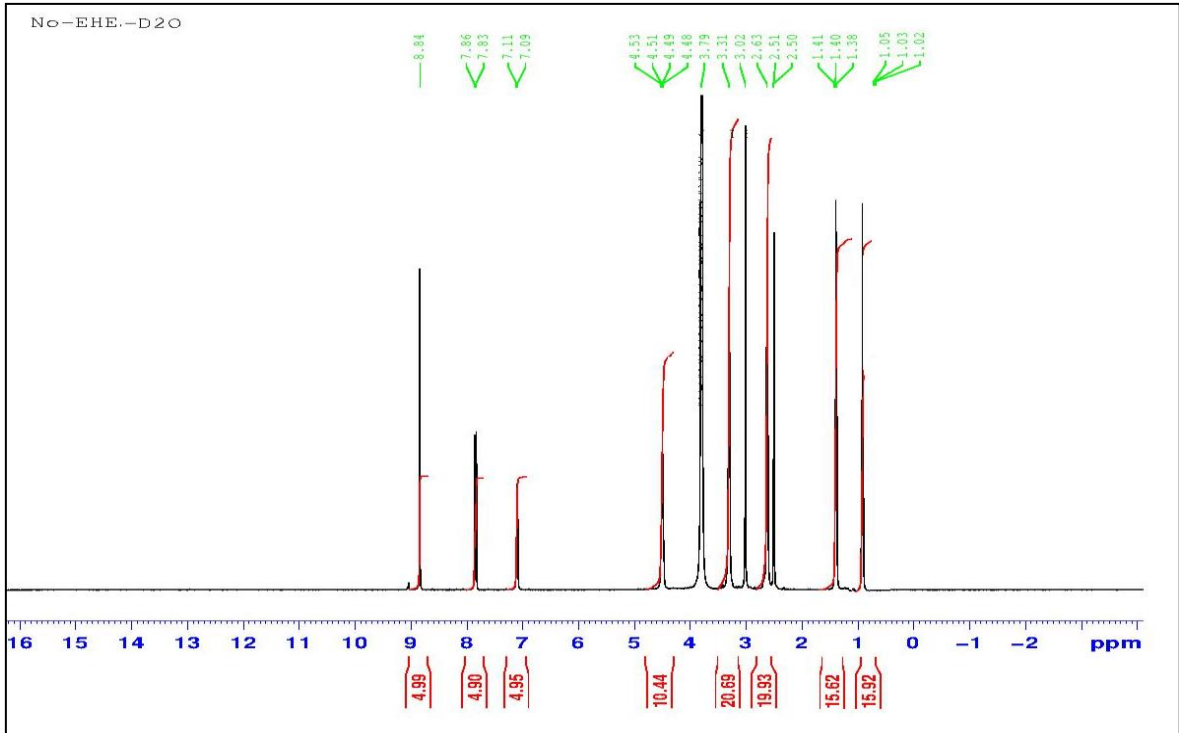
Ek Şekil 106. 86 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



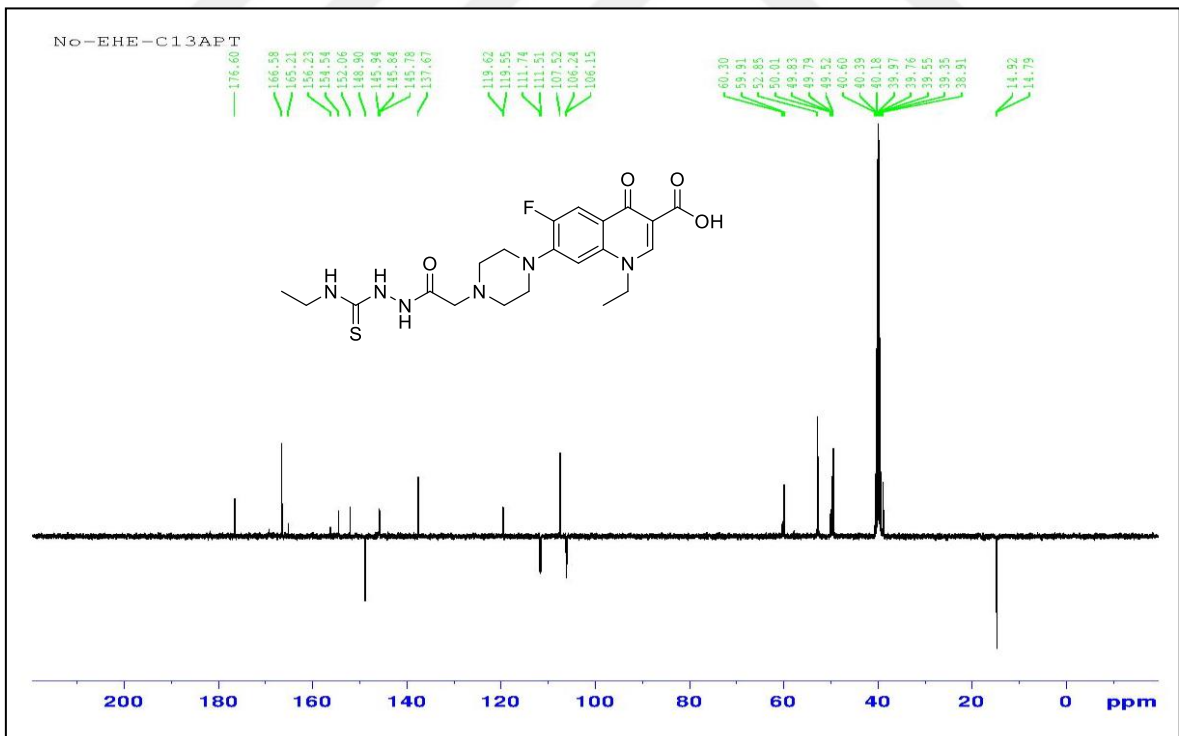
Ek Şekil 107. 87 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



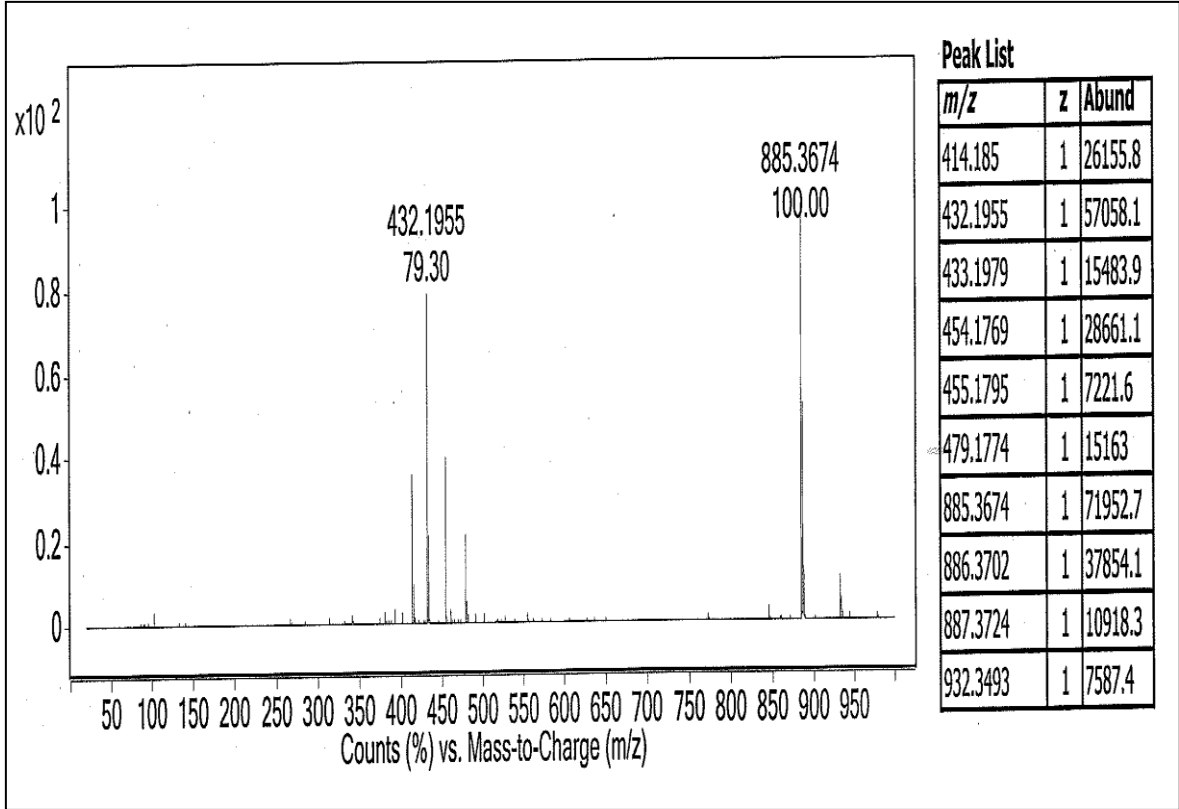
Ek Şekil 108. 87 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



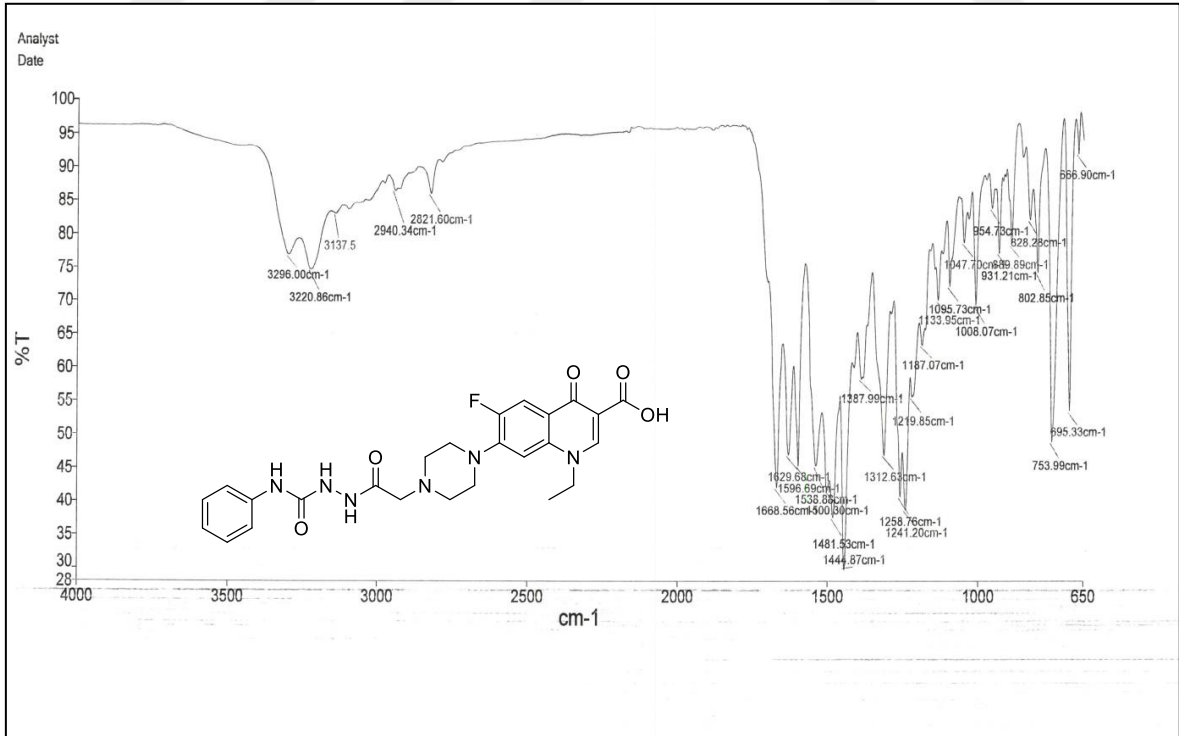
Ek Şekil 109. 87 Nolu Bileşiğin ^1H NMR (D_2O) Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

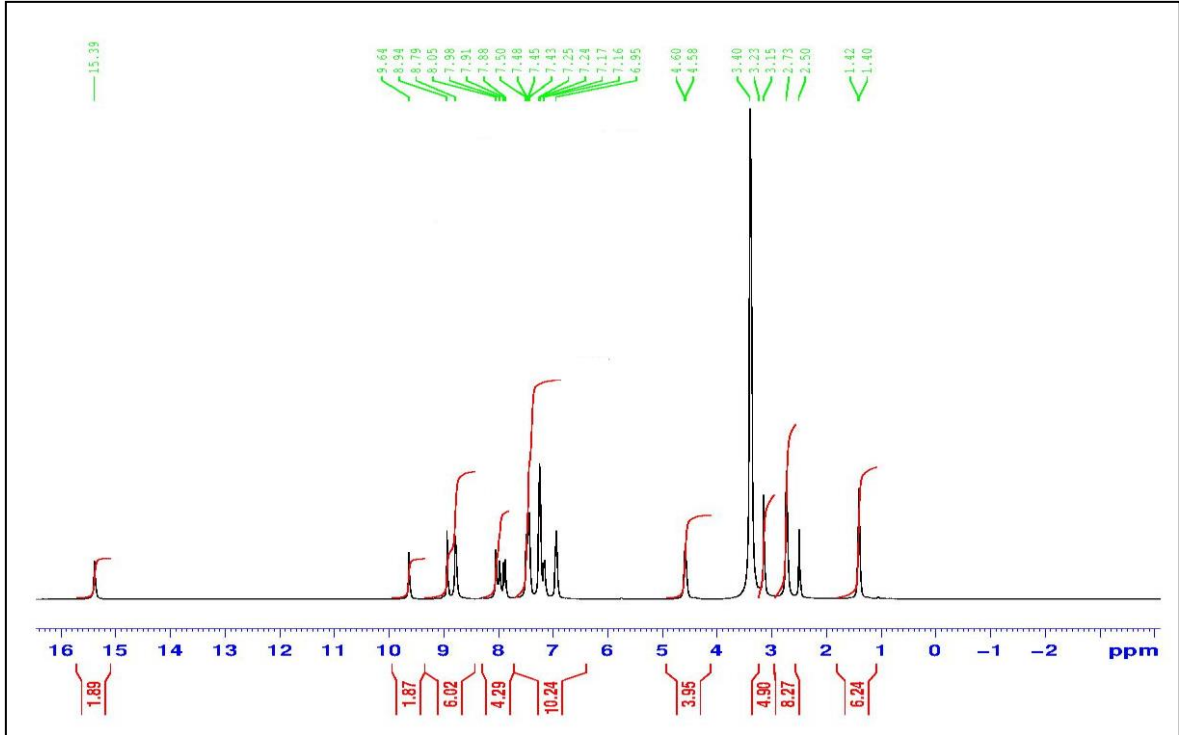


Ek Şekil 110. 87 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

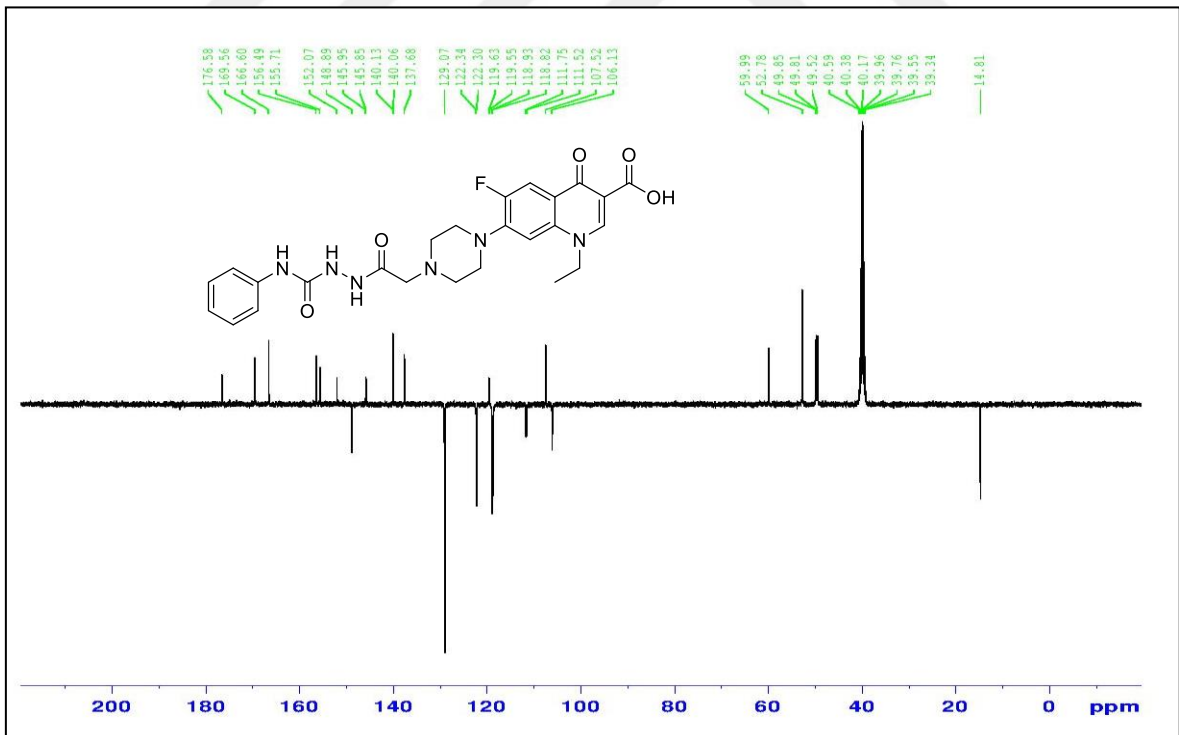


Ek Şekil 111. 87 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

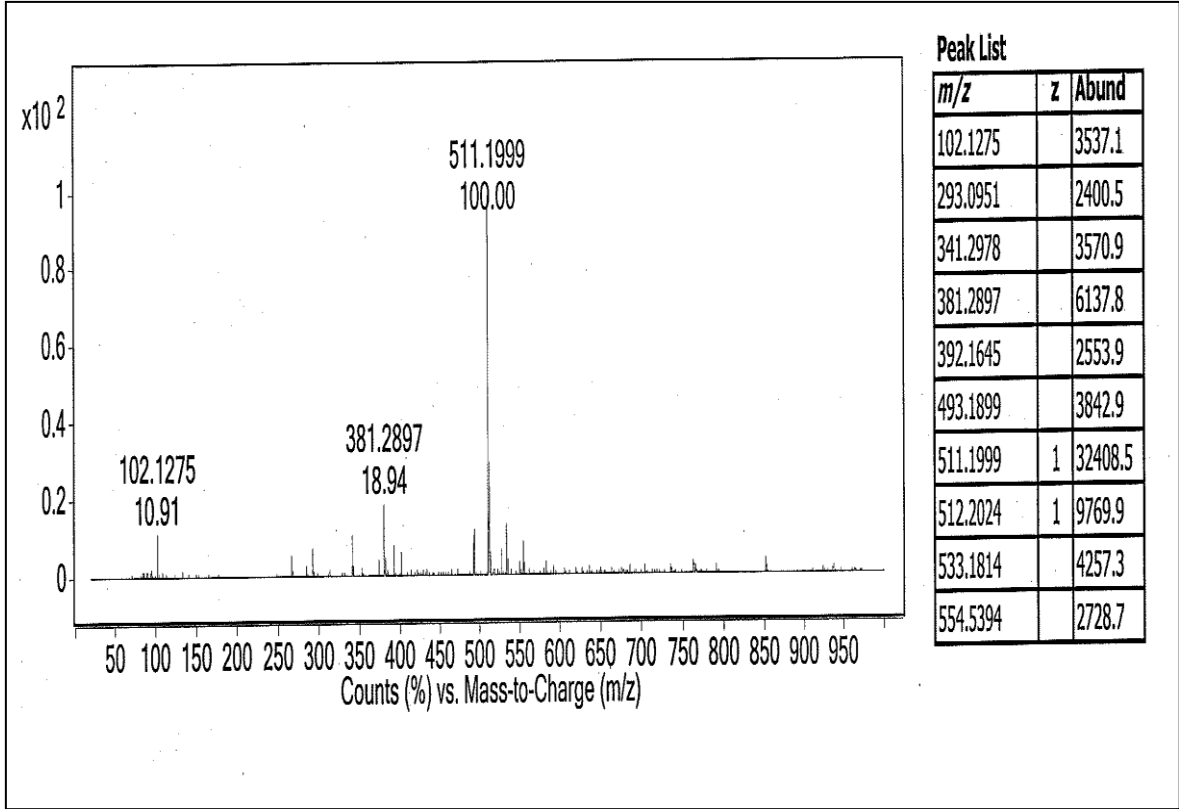
Ek Şekil 112. 88 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



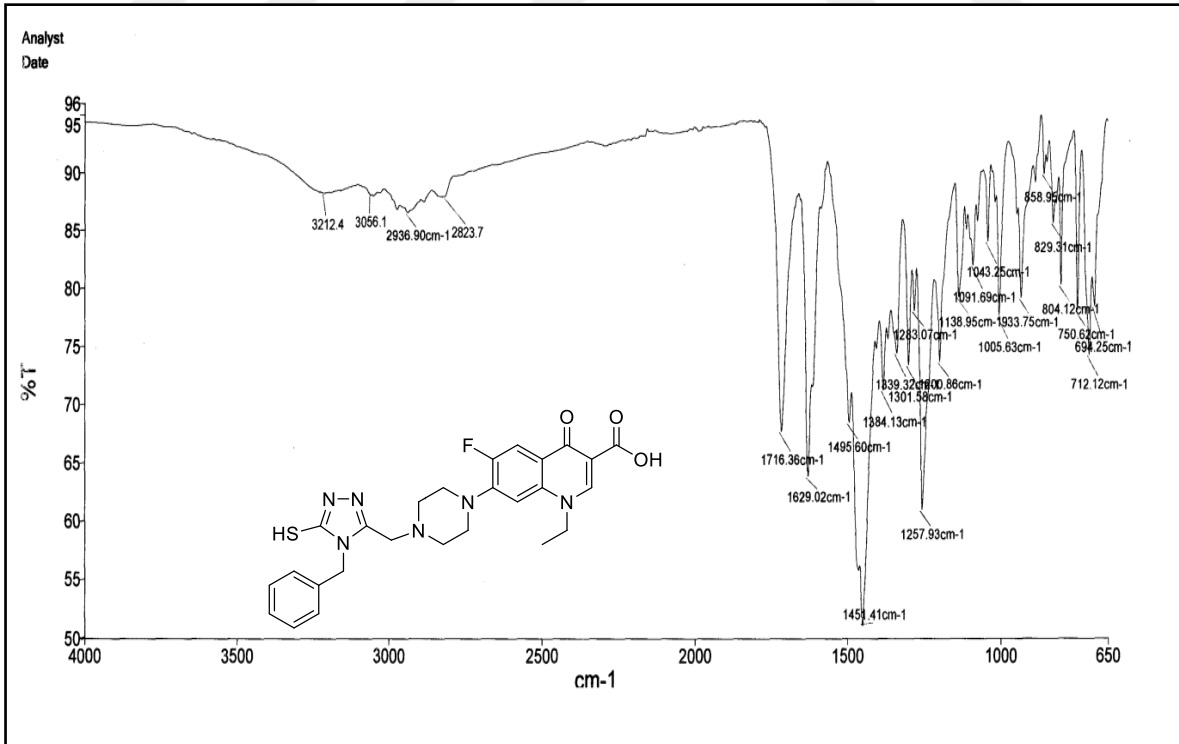
Ek Şekil 113. 88 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

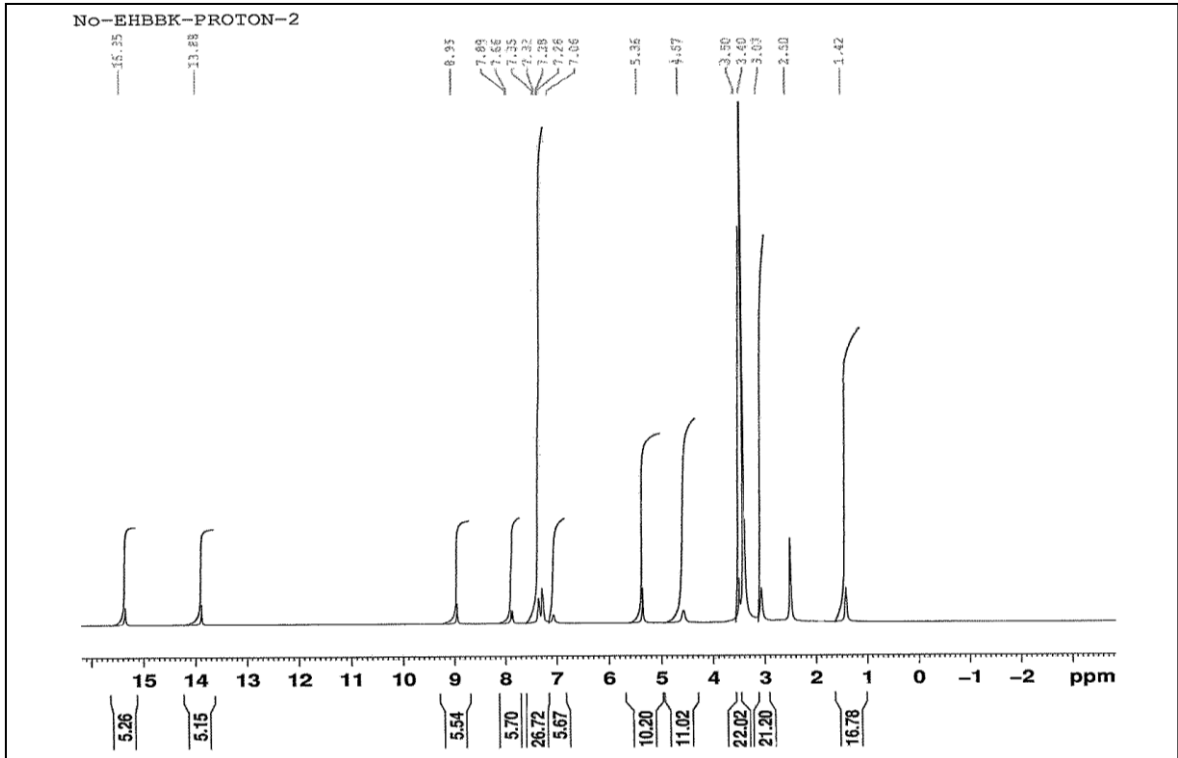


Ek Şekil 114. 88 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

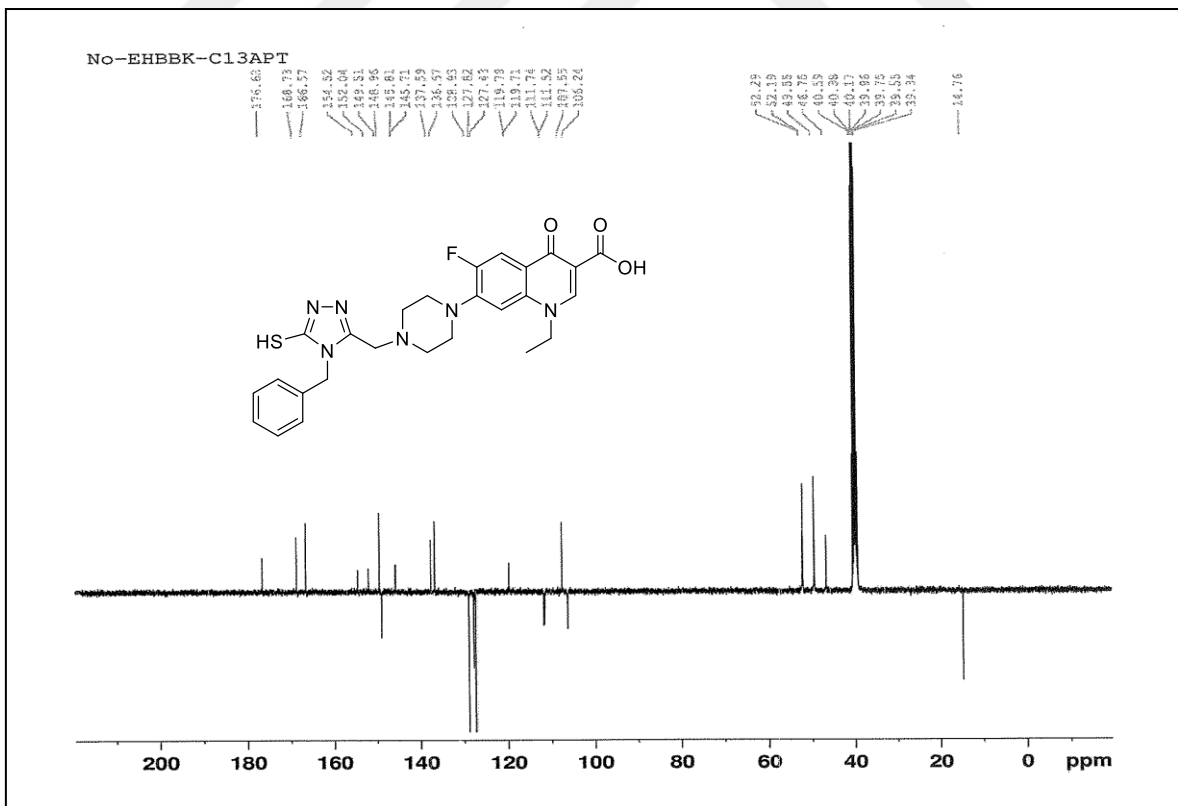


Ek Şekil 115. 88 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

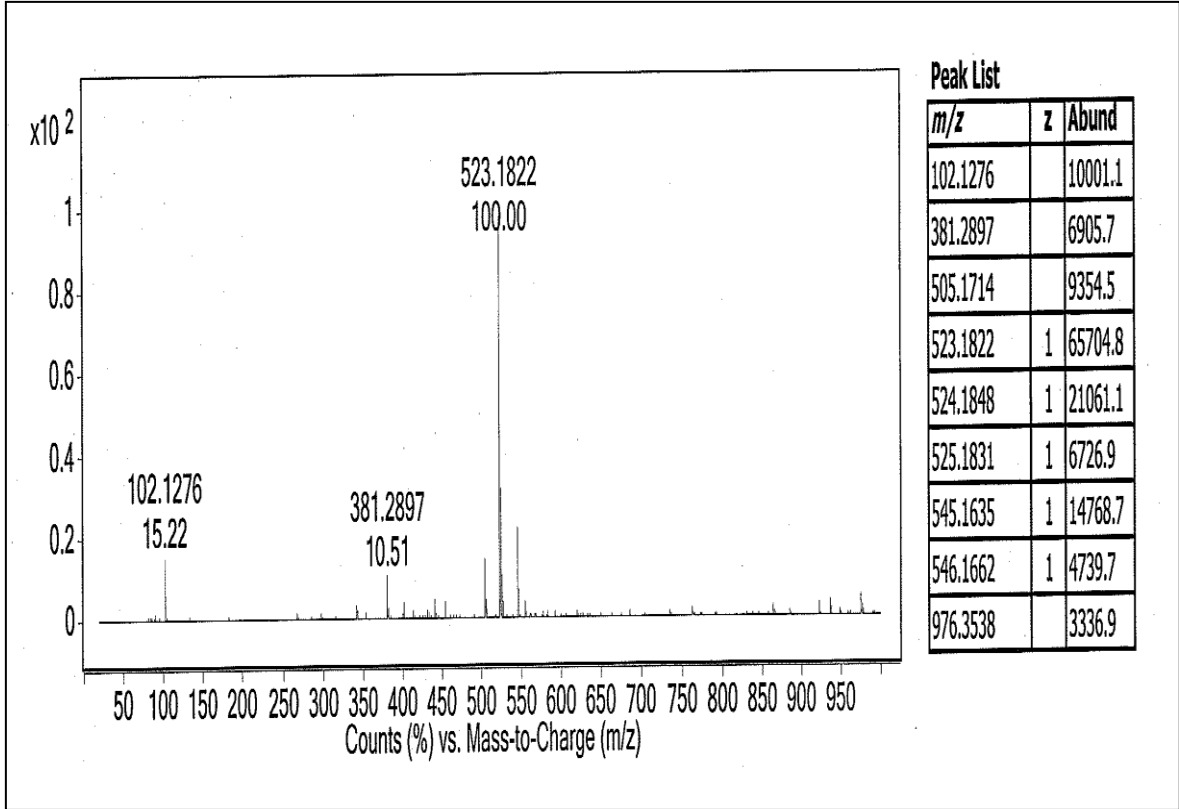
Ek Şekil 116. 89 Nolu Bileşiğin FT IR Spektromu (ν_{\max} , cm^{-1})



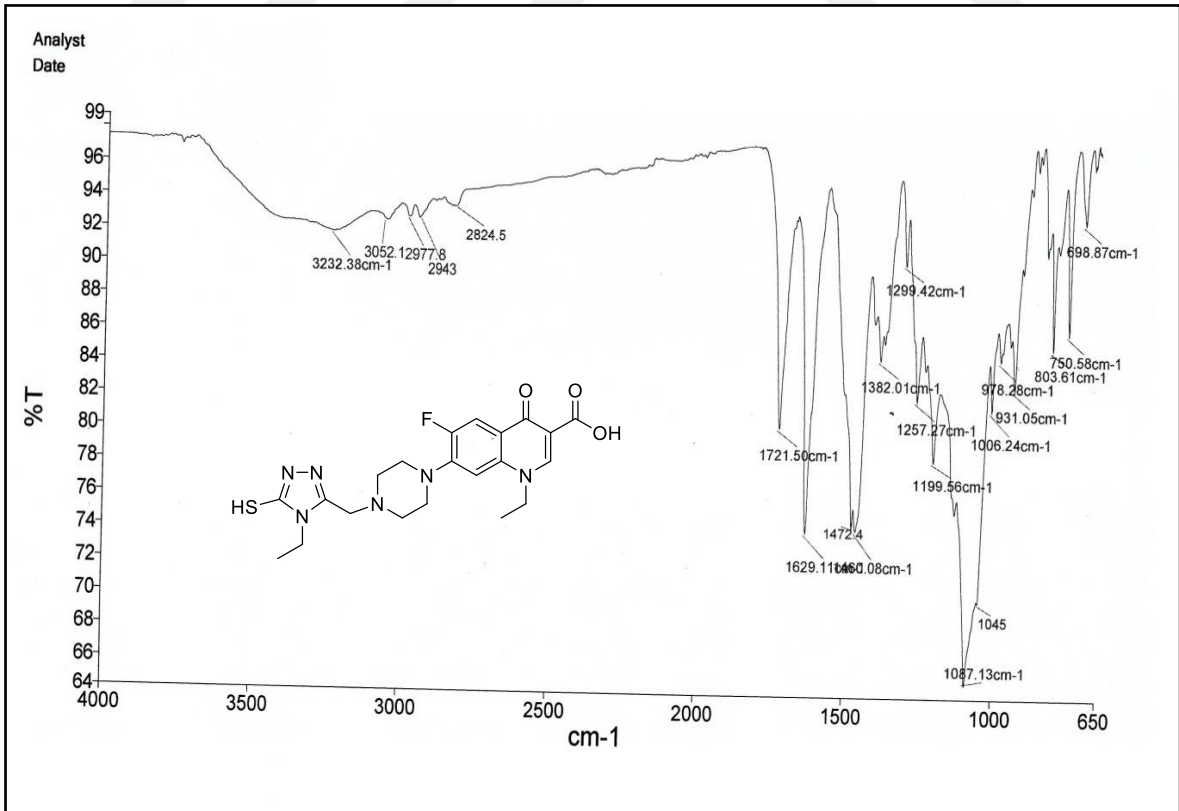
Ek Şekil 117. 89 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

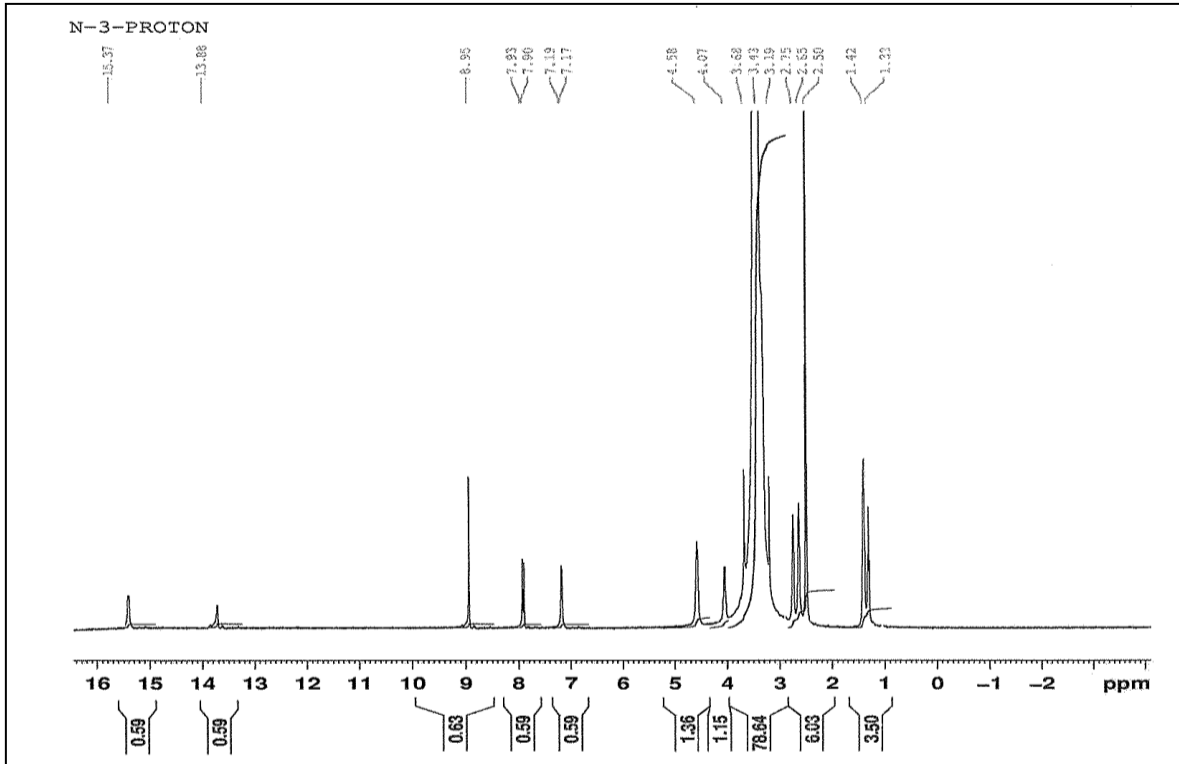


Ek Şekil 118. 89 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

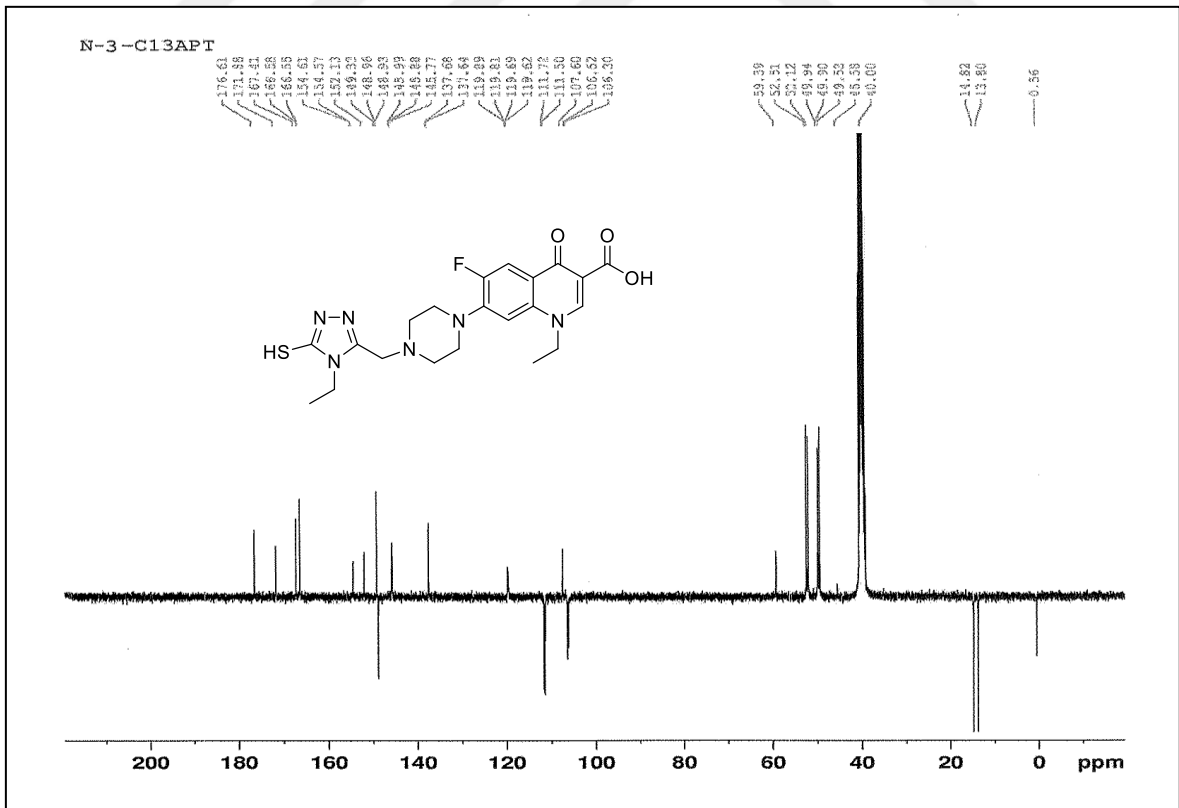


Ek Şekil 119. 89 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

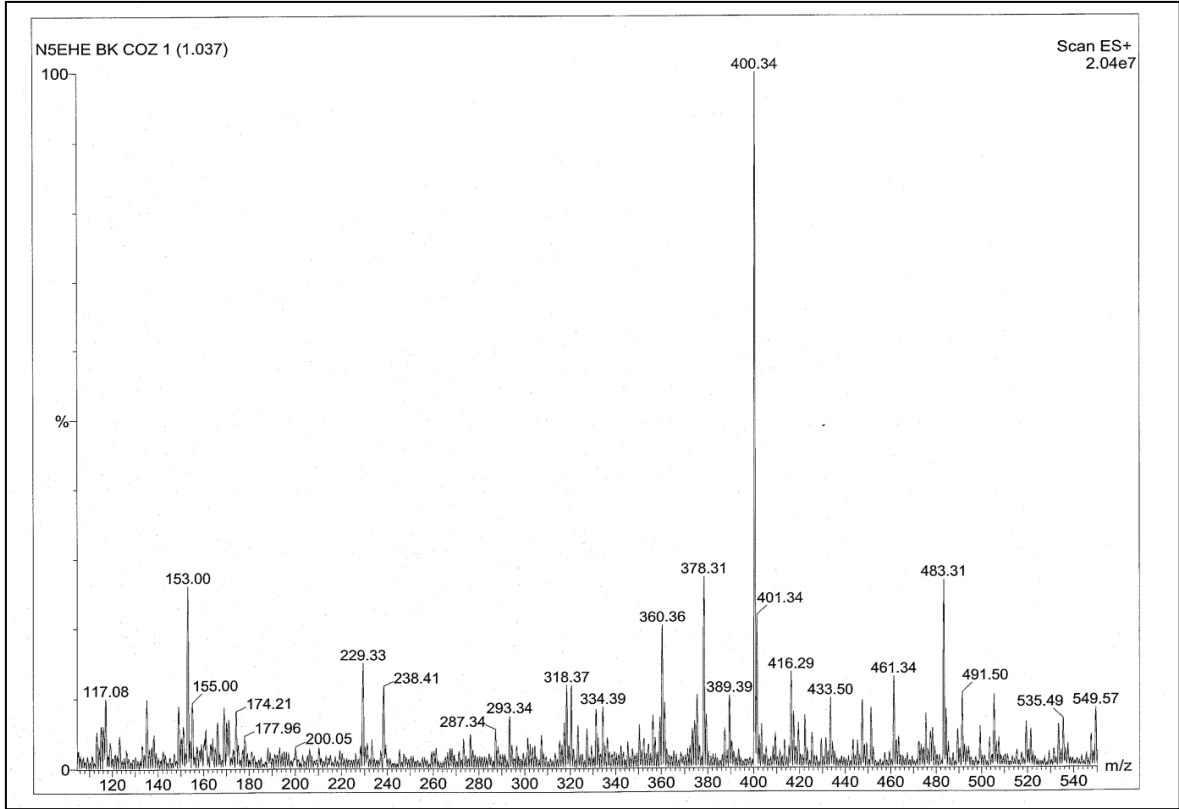
Ek Şekil 120. 90 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



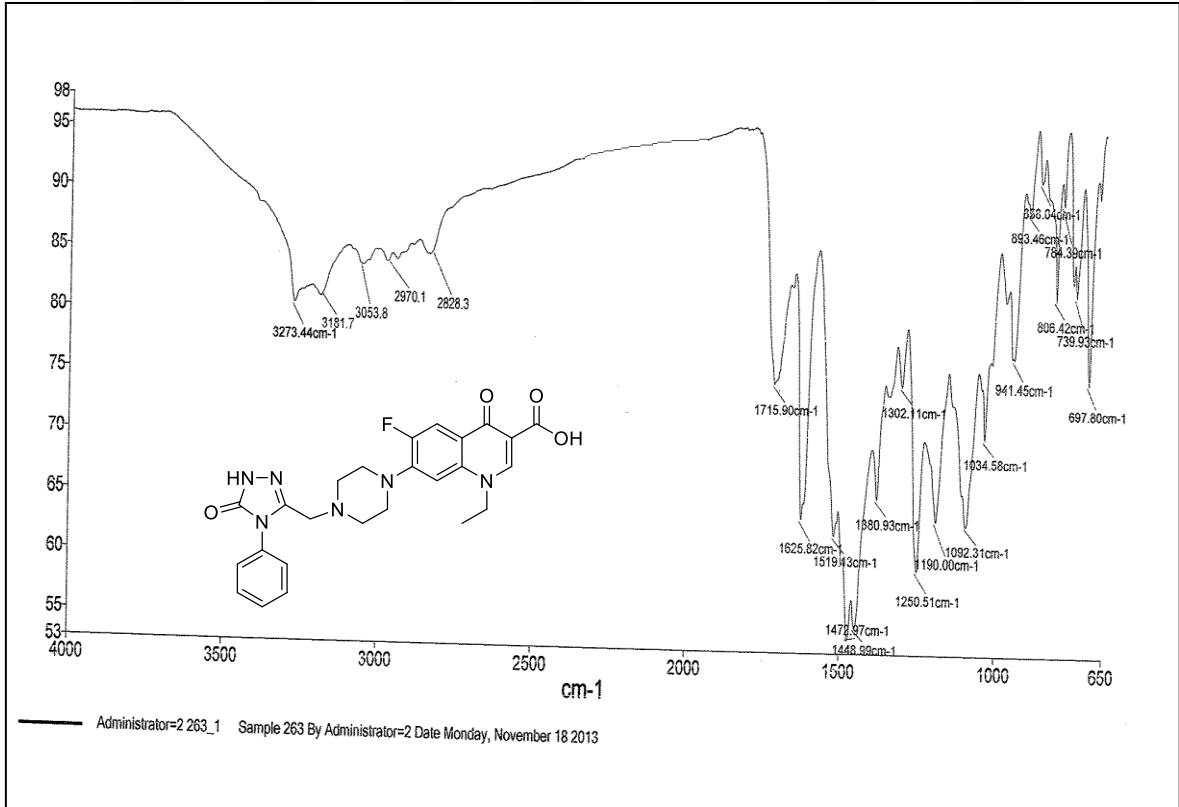
Ek Şekil 121. 90 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

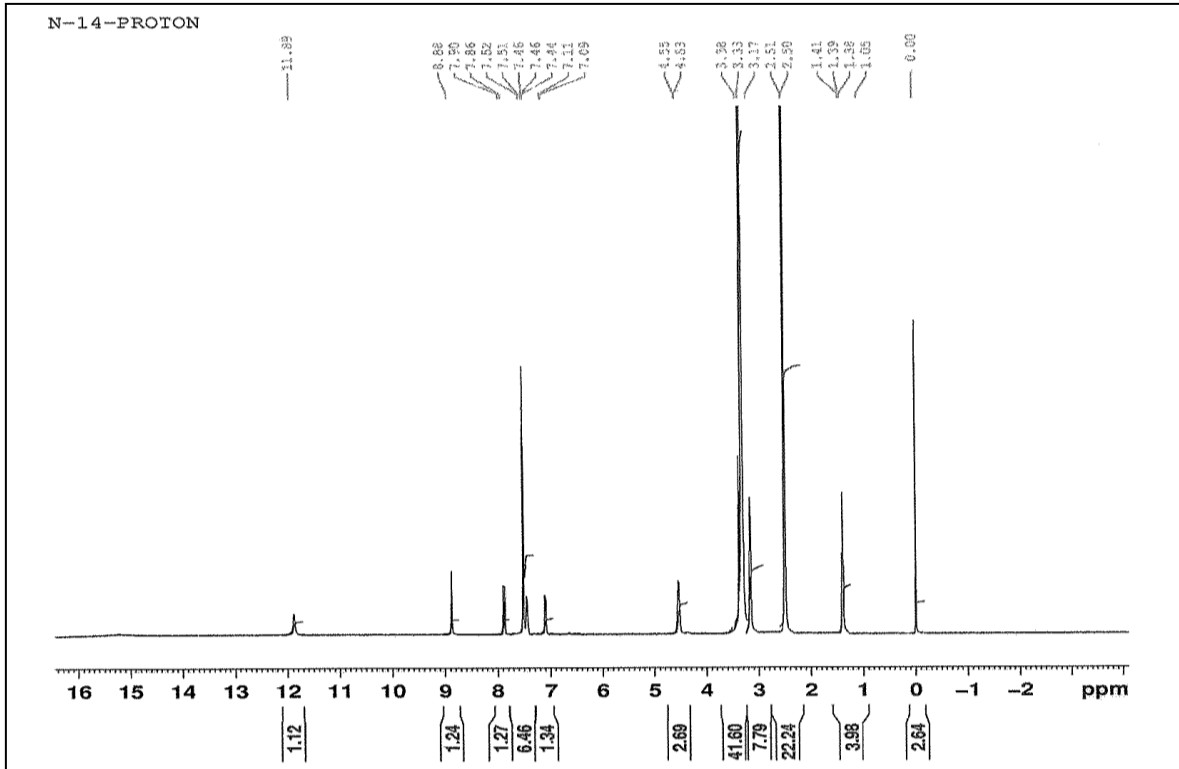


Ek Şekil 122. 90 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

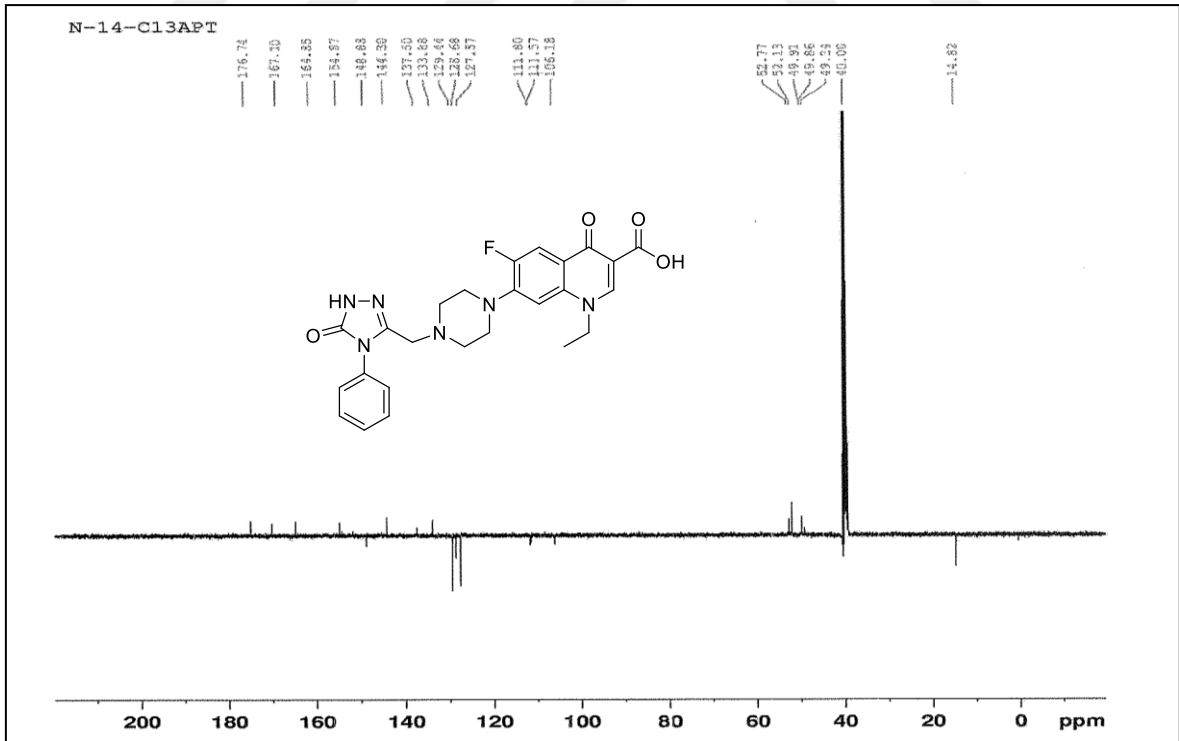


Ek Şekil 123. 90 Nolu Bileşiğin Kütle Spektromu

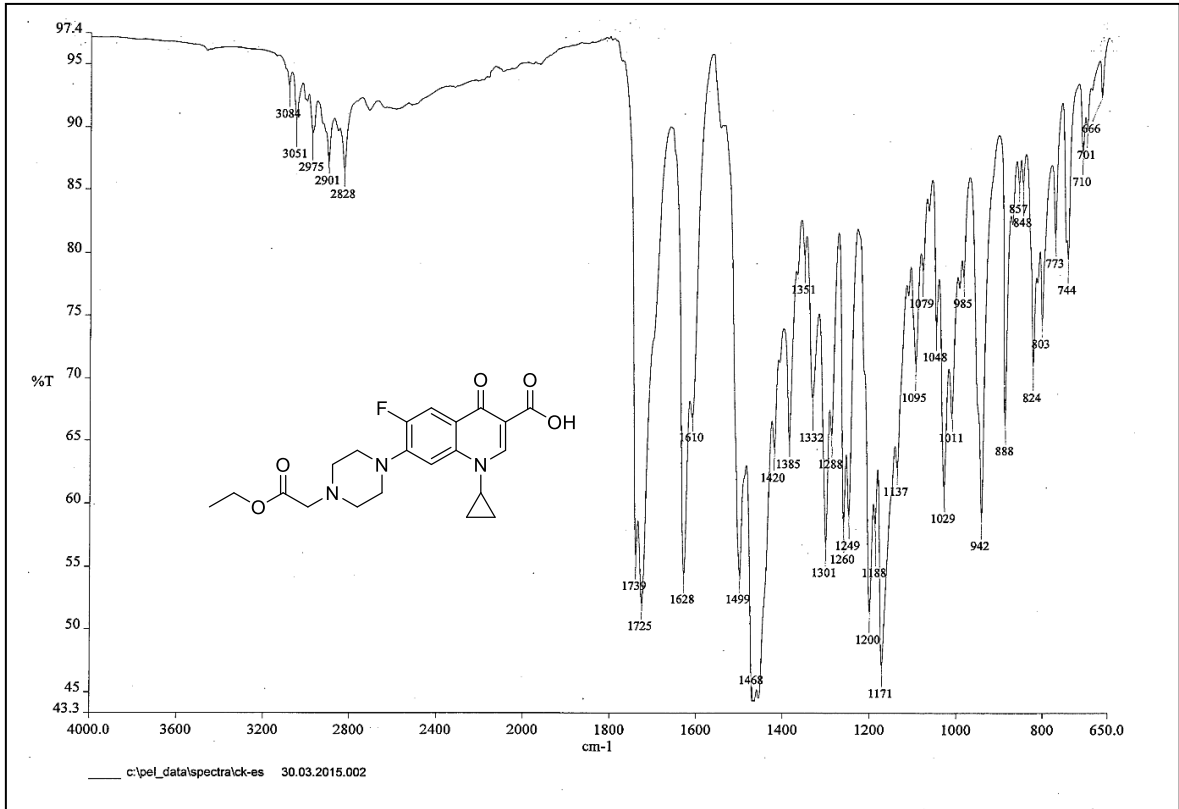
Ek Şekil 124. 91 Nolu Bileşiğin FT IR Spektromu (ν_{\max} , cm⁻¹)



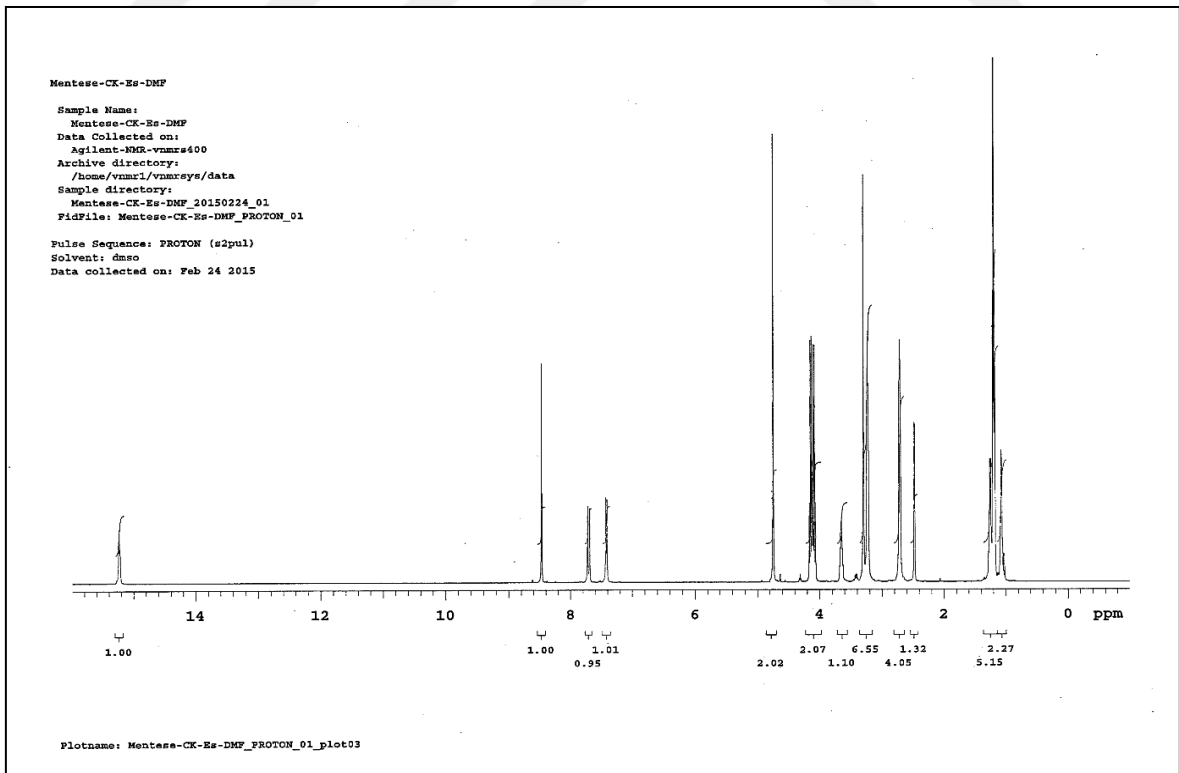
Ek Şekil 125. 91 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



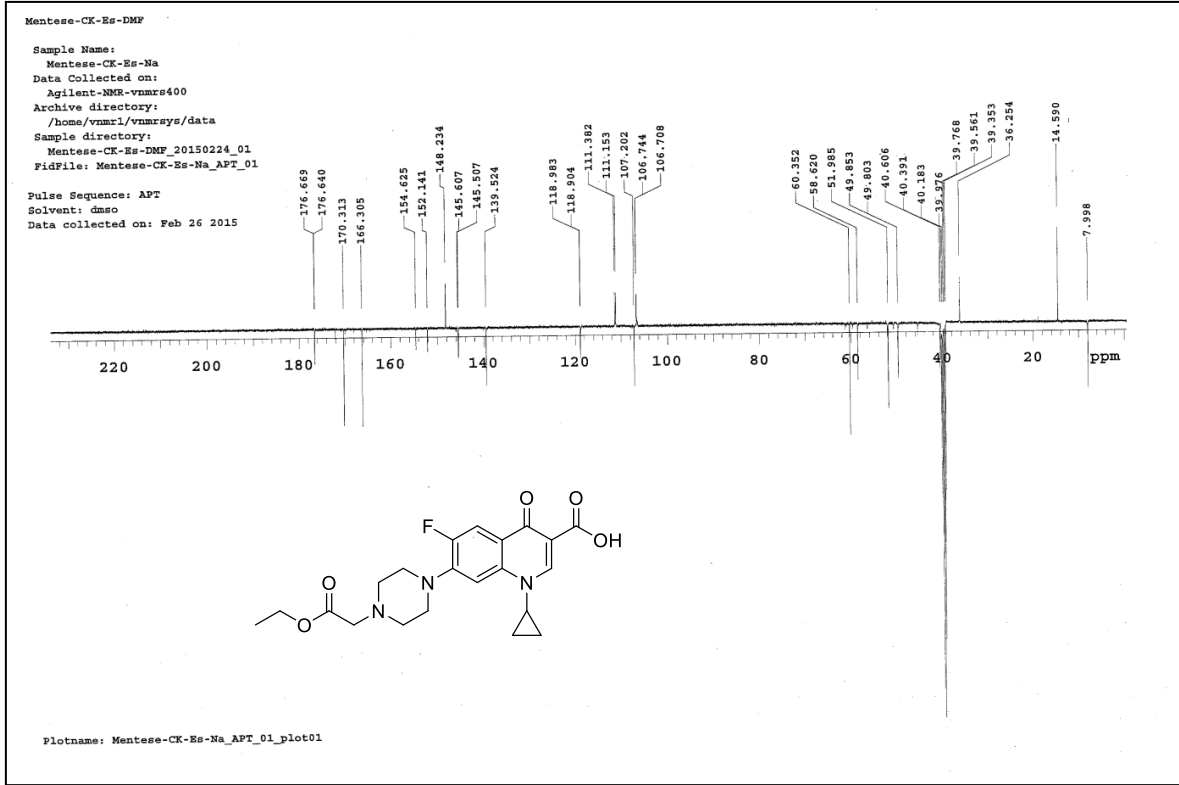
Ek Şekil 126. 91 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



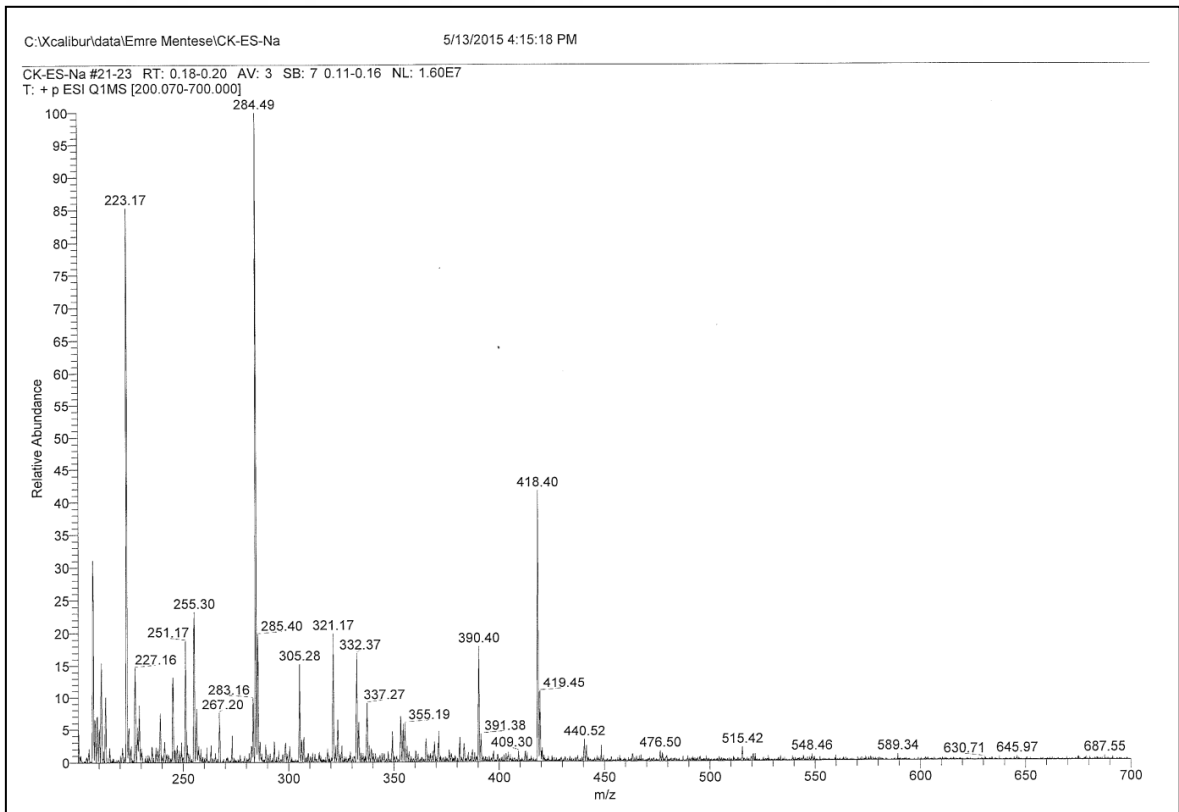
Ek Şekil 127. 92 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



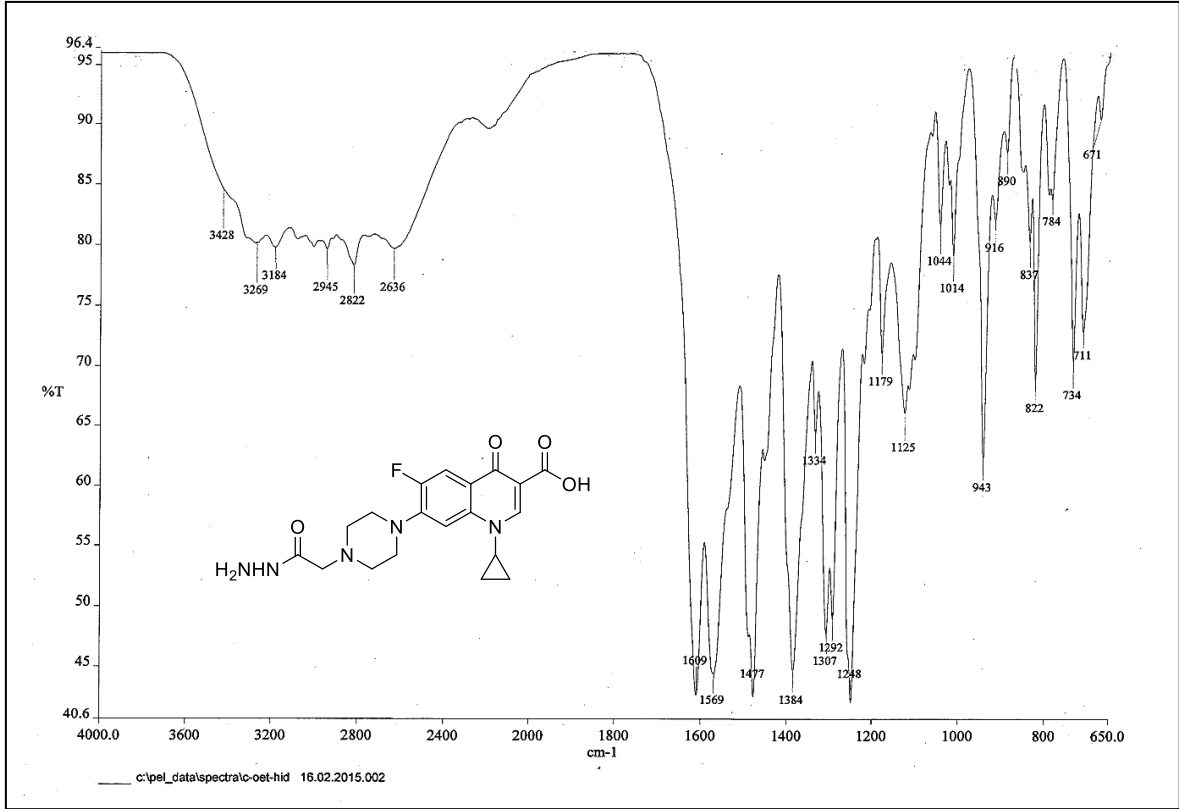
Ek Şekil 128. 92 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



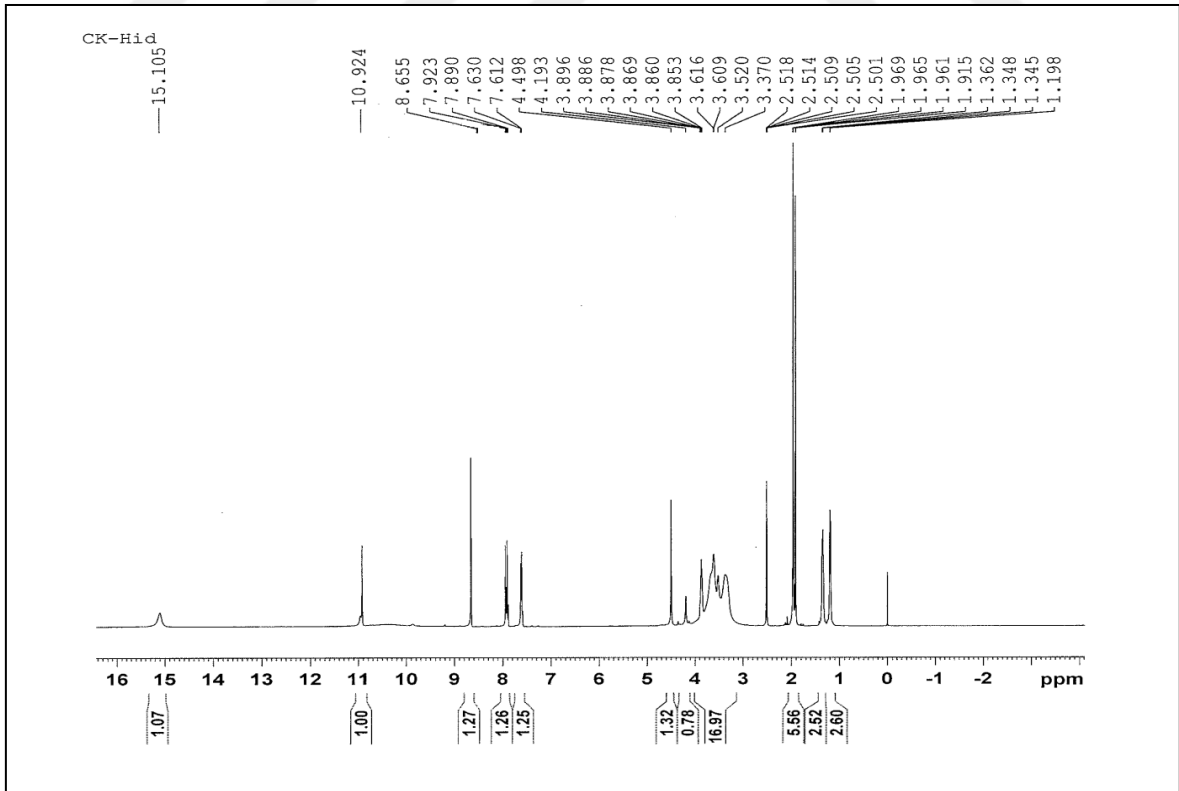
Ek Şekil 129. 92 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



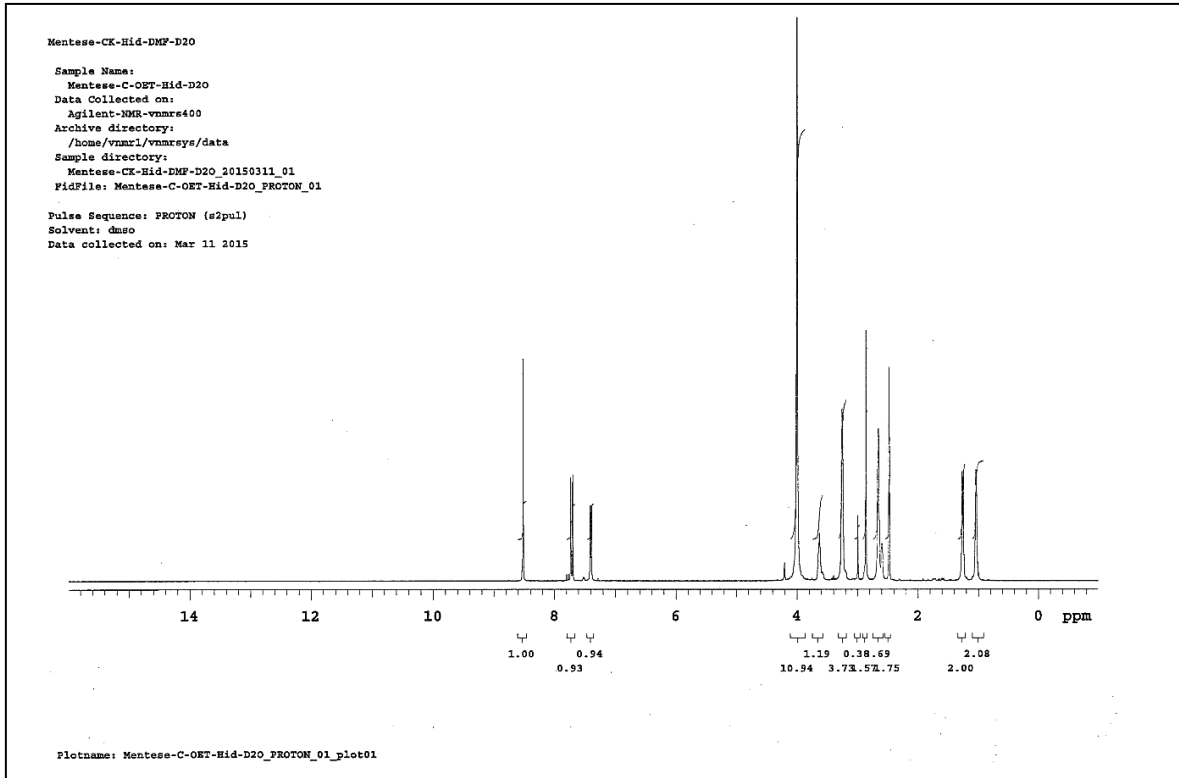
Ek Şekil 130. 92 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



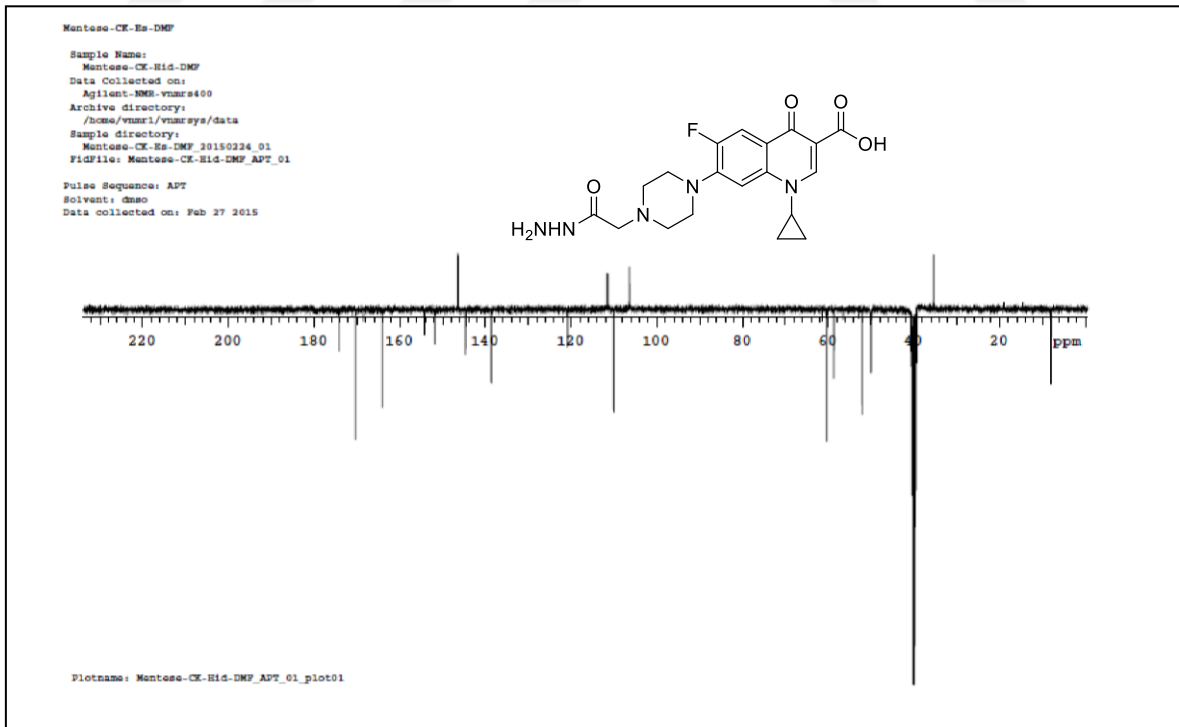
Ek Şekil 131. 93 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



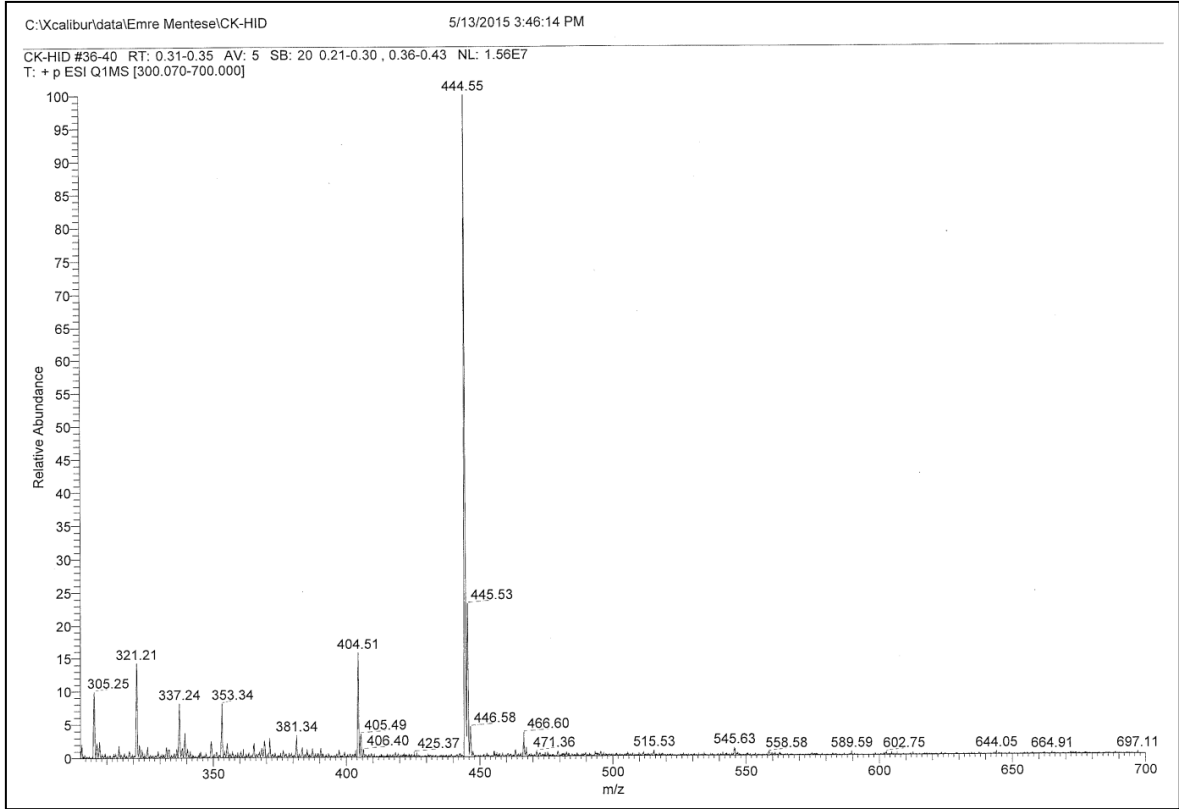
Ek Şekil 132. 93 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



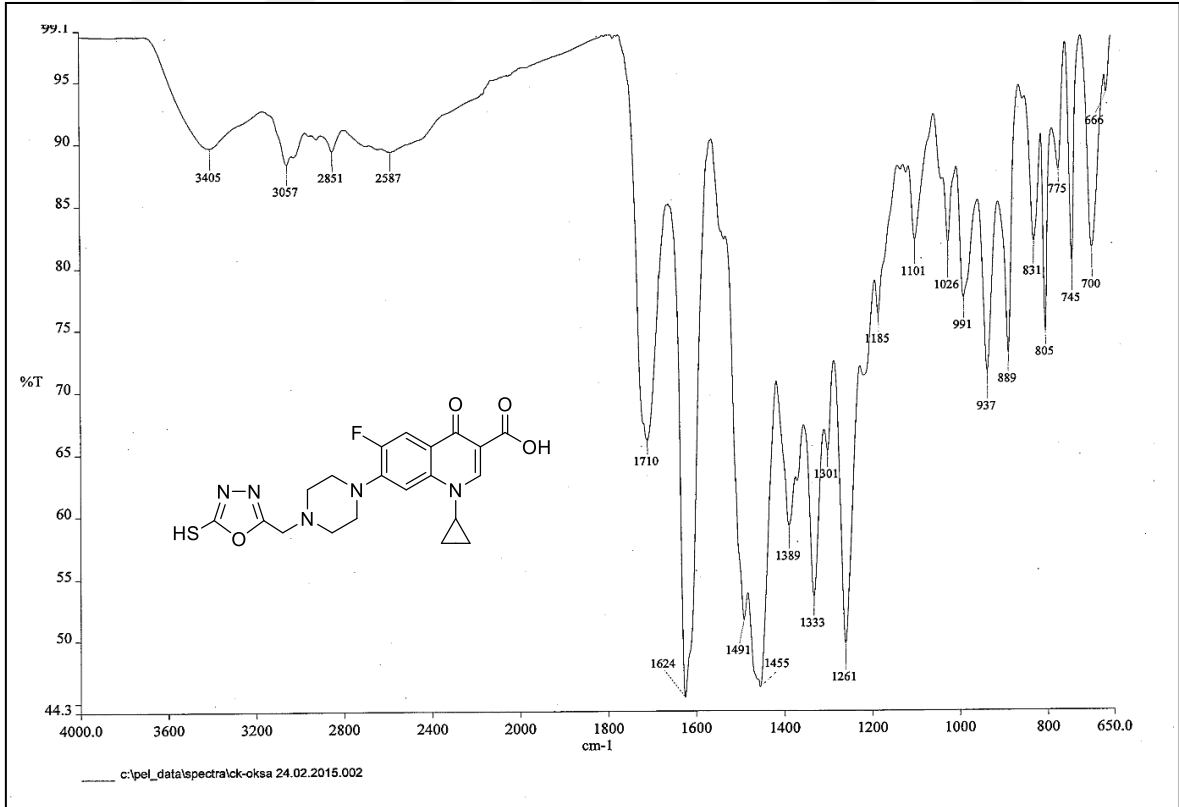
Ek Şekil 133. 93 Nolu Bileşiğin ^1H NMR (D_2O) Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

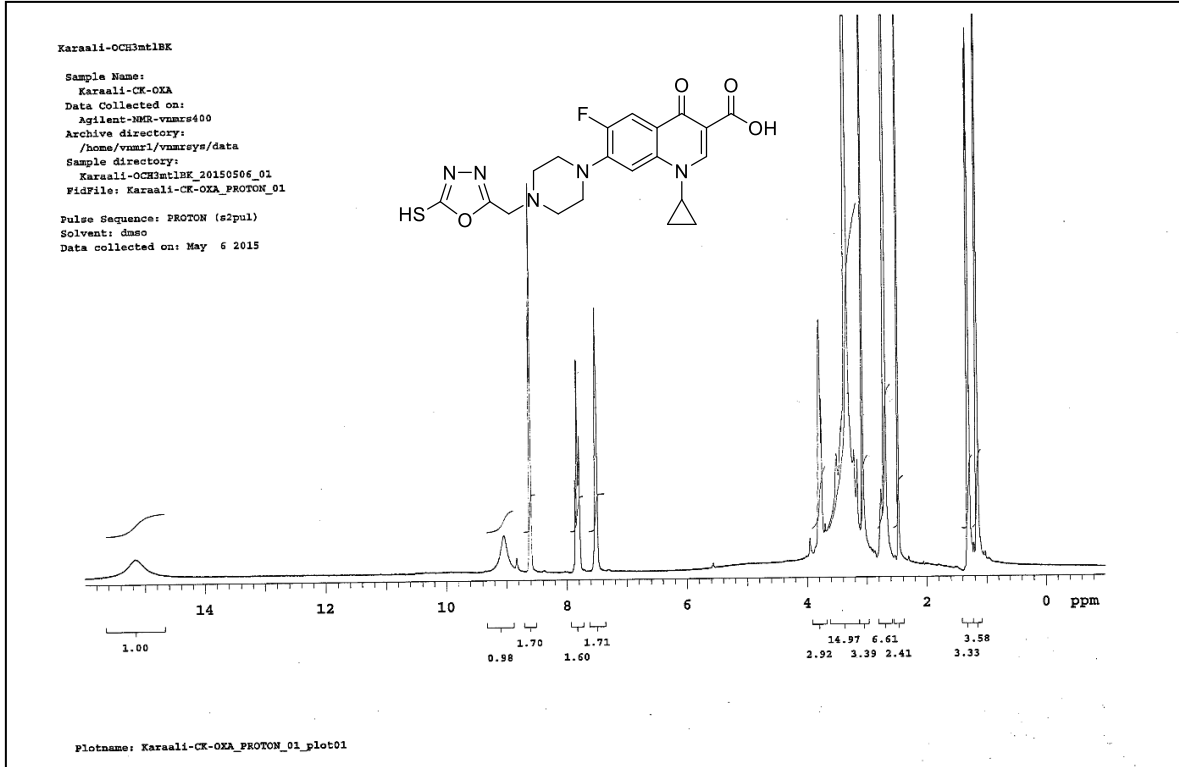


Ek Şekil 134. 93 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

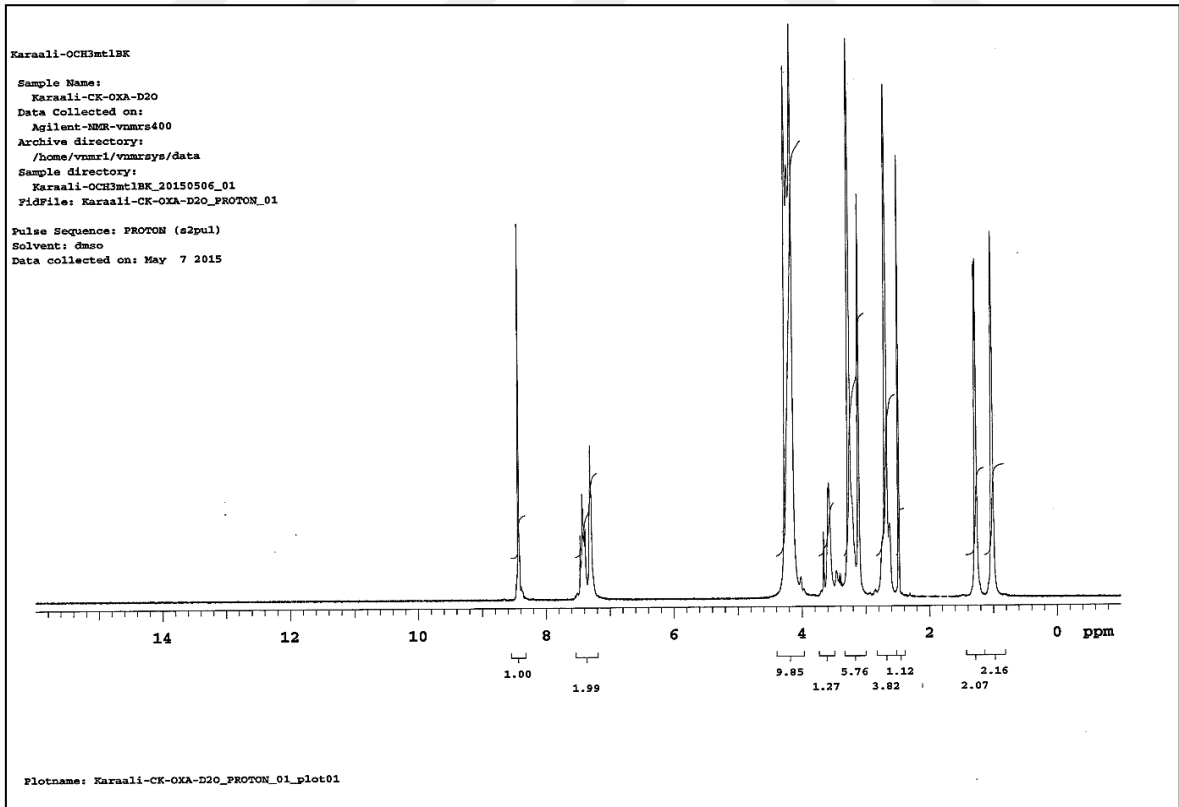


Ek Şekil 135. 93 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

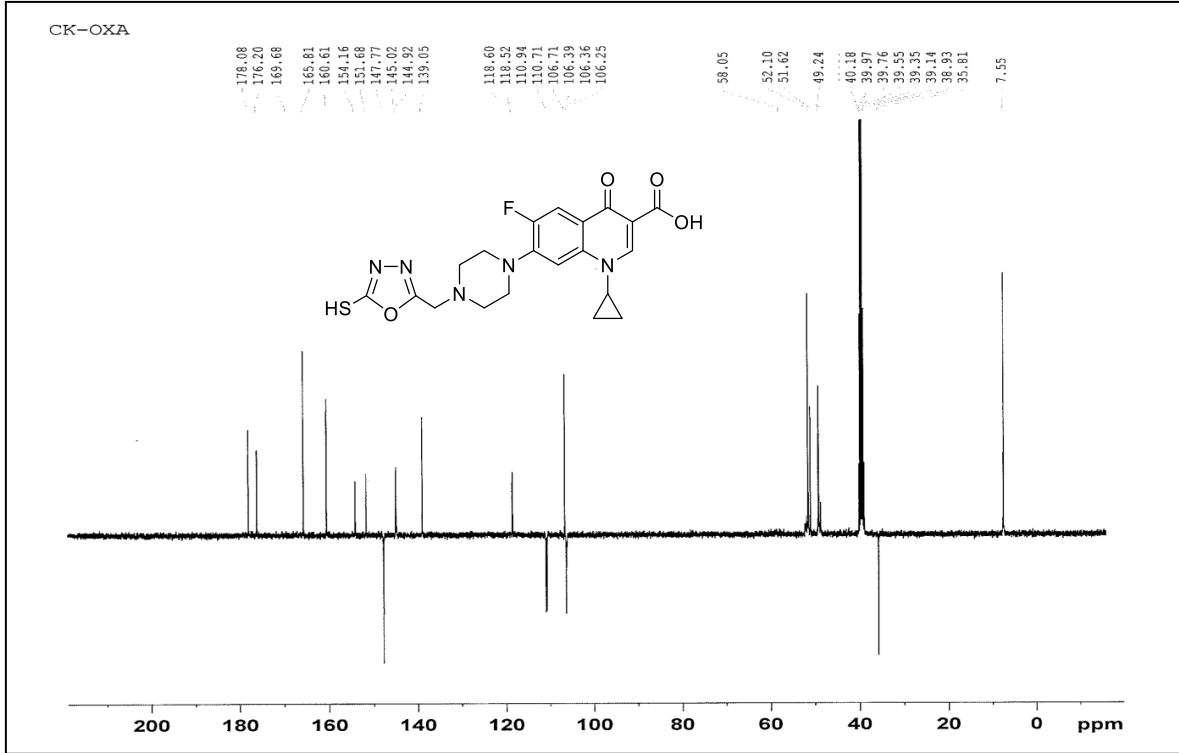
Ek Şekil 136. 94 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



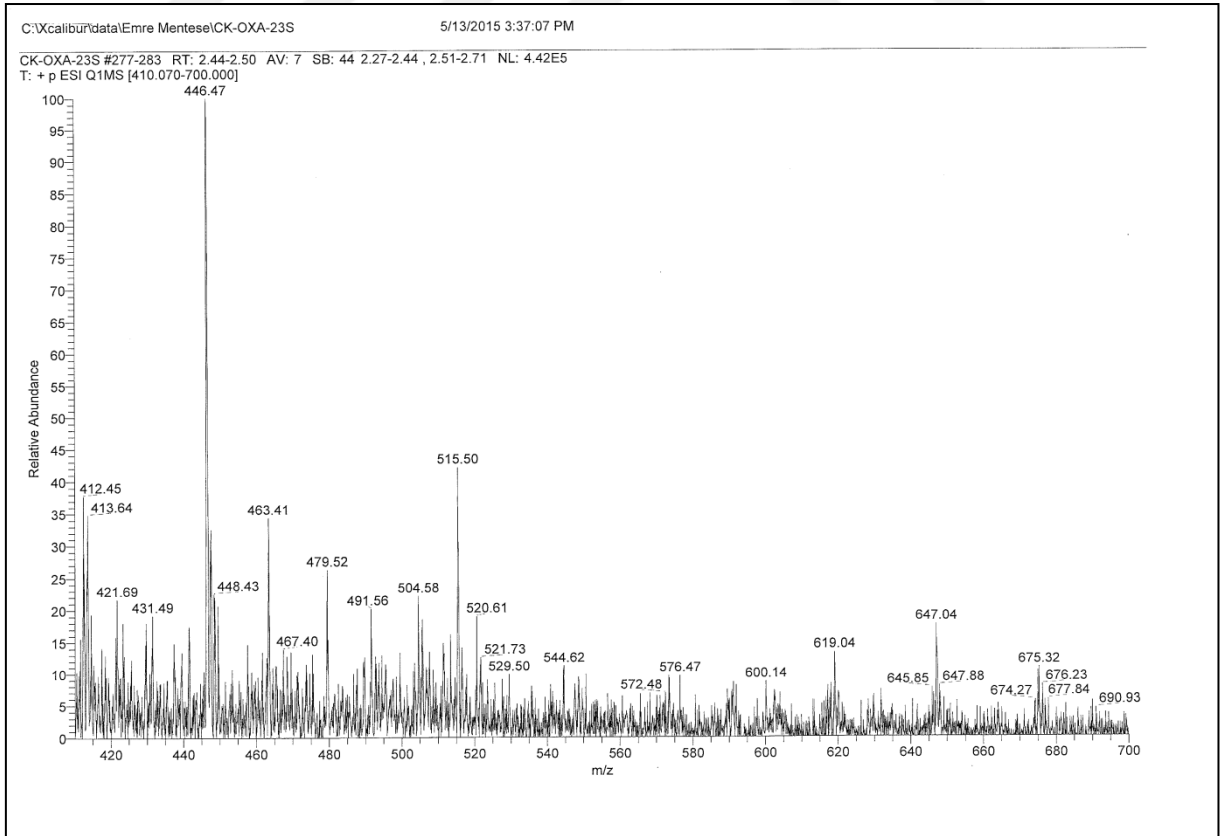
Ek Şekil 137. 94 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



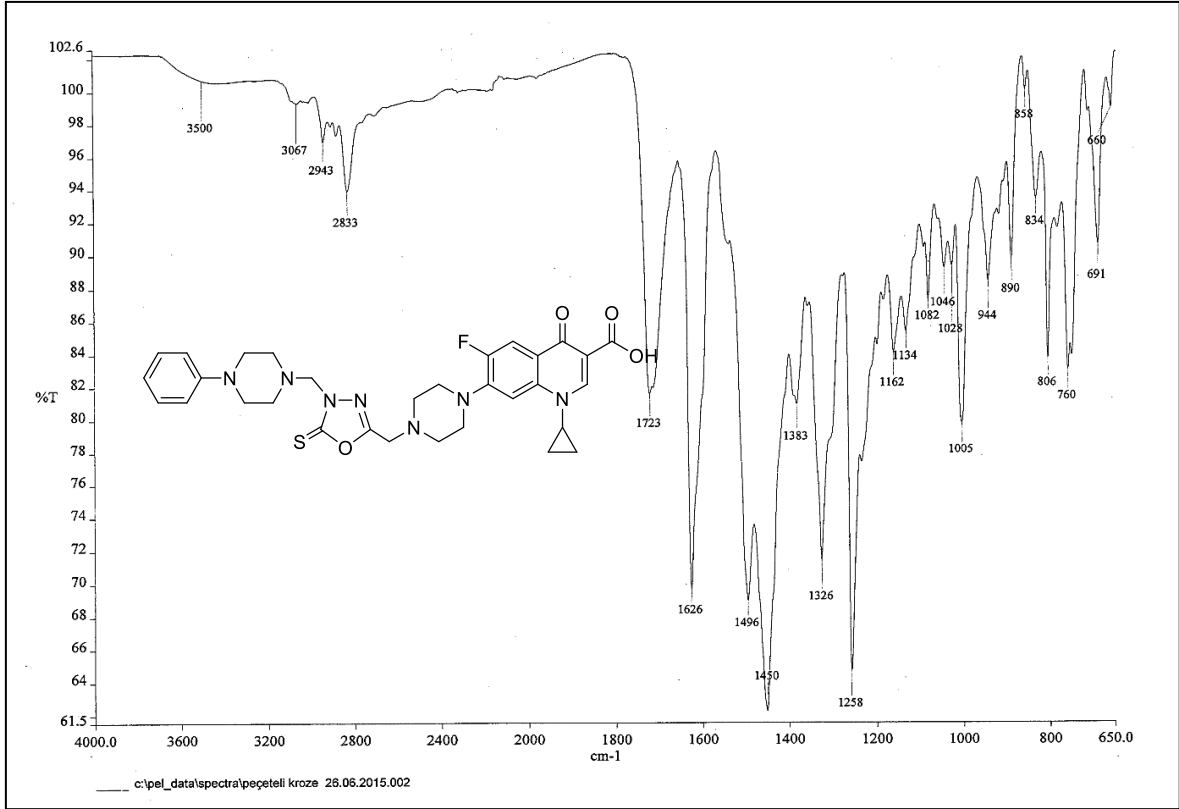
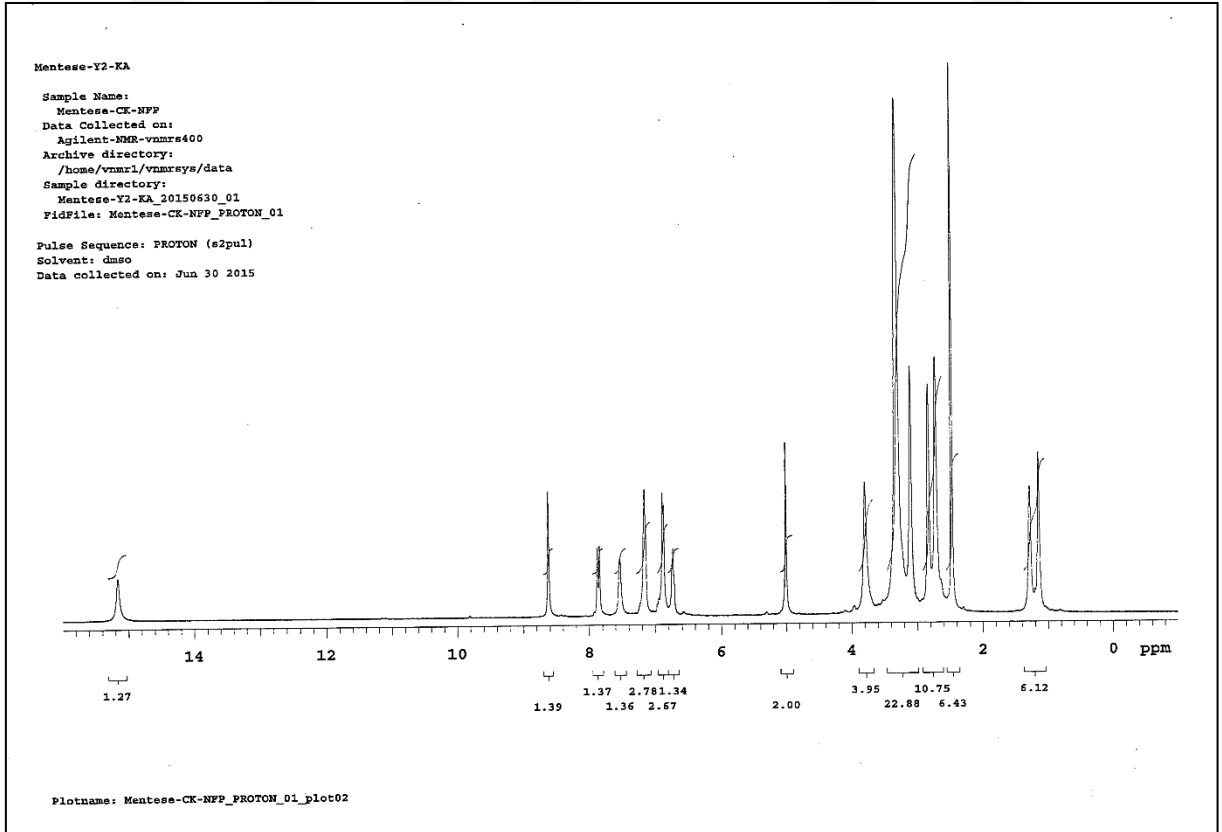
Ek Şekil 138. 94 Nolu Bileşiğin ^1H NMR (D_2O) Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

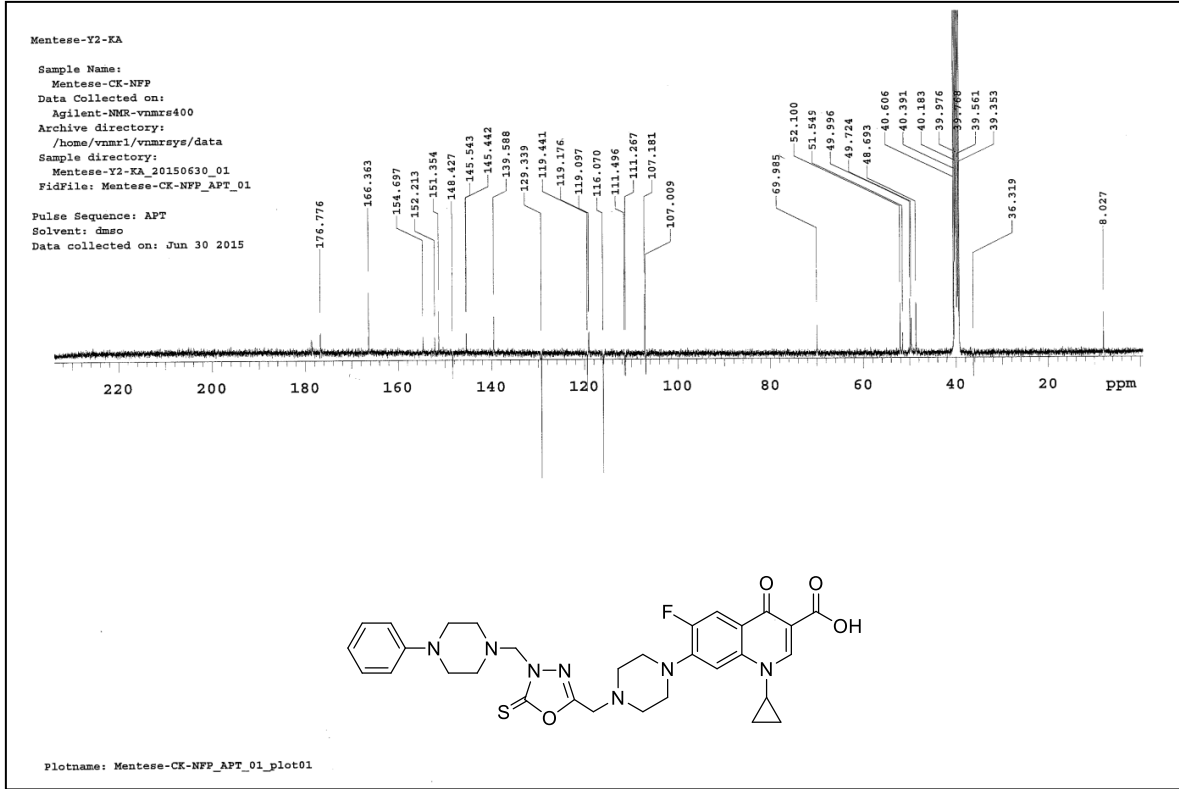


Ek Şekil 139. 94 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

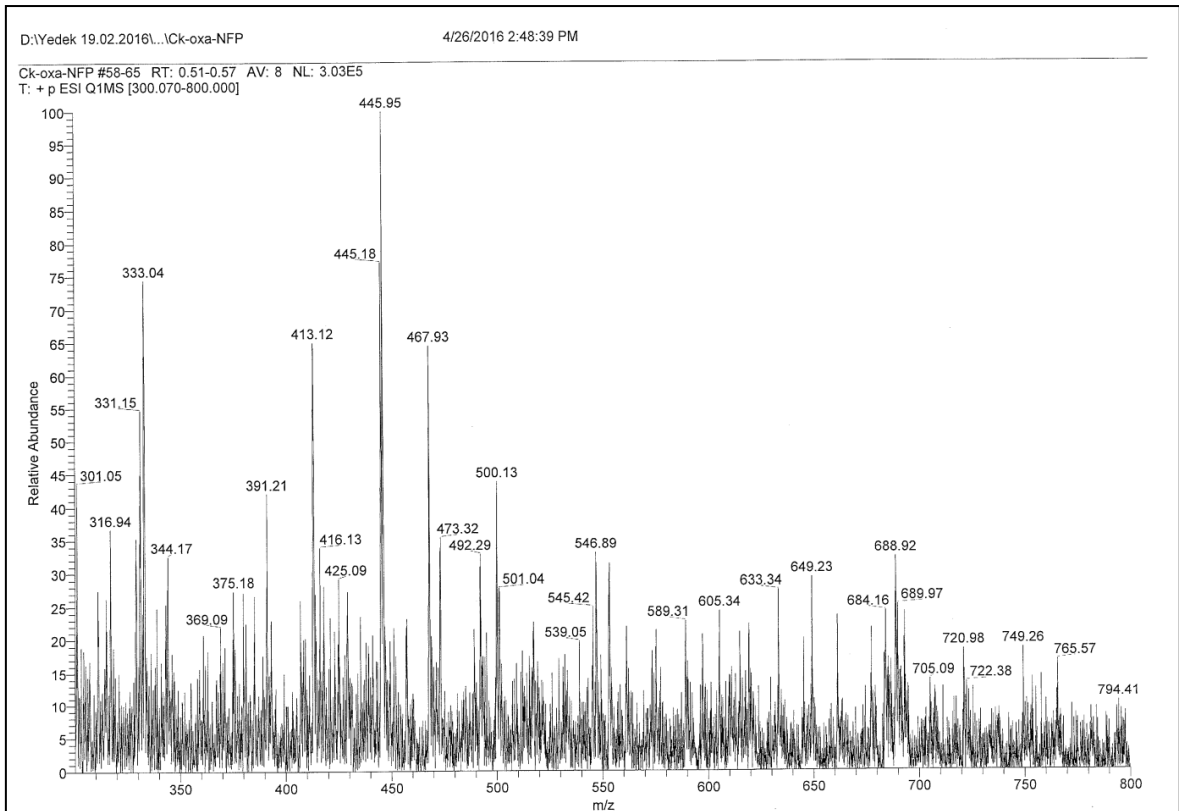


Ek Şekil 140. 94 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

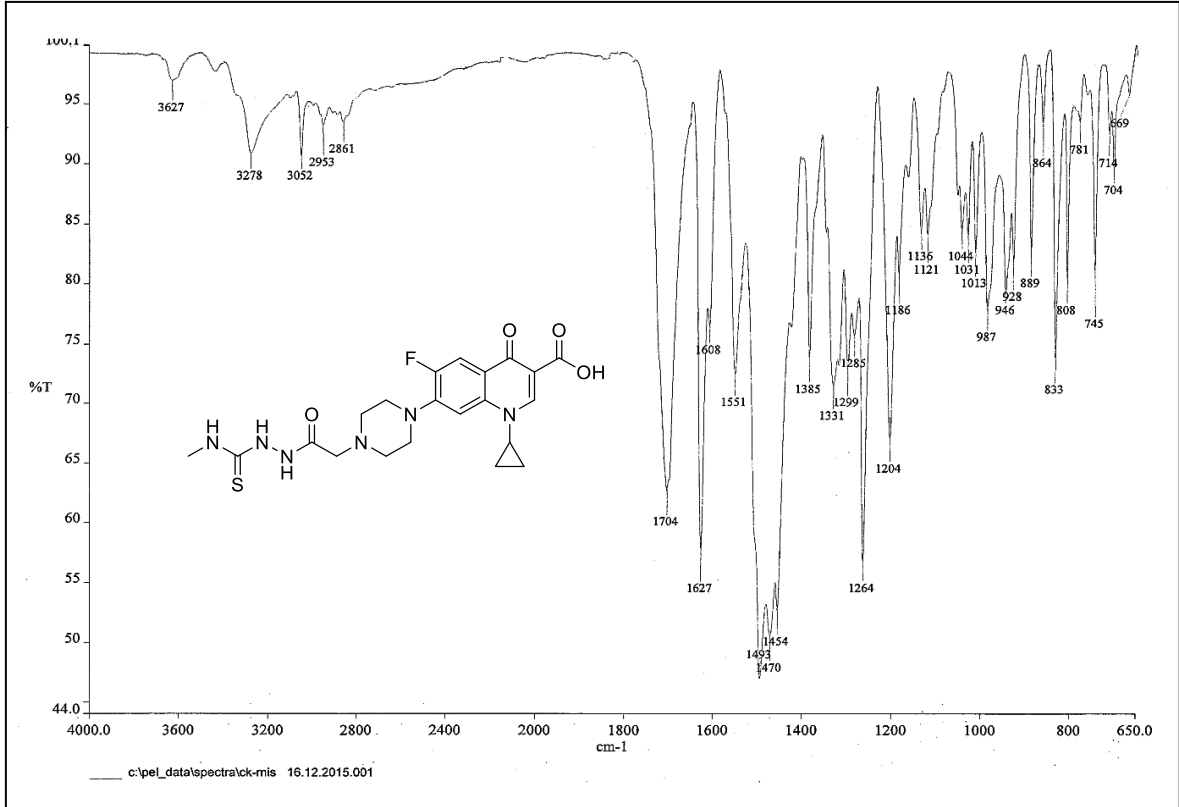
Ek Şekil 141. 95 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)Ek Şekil 142. 95 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



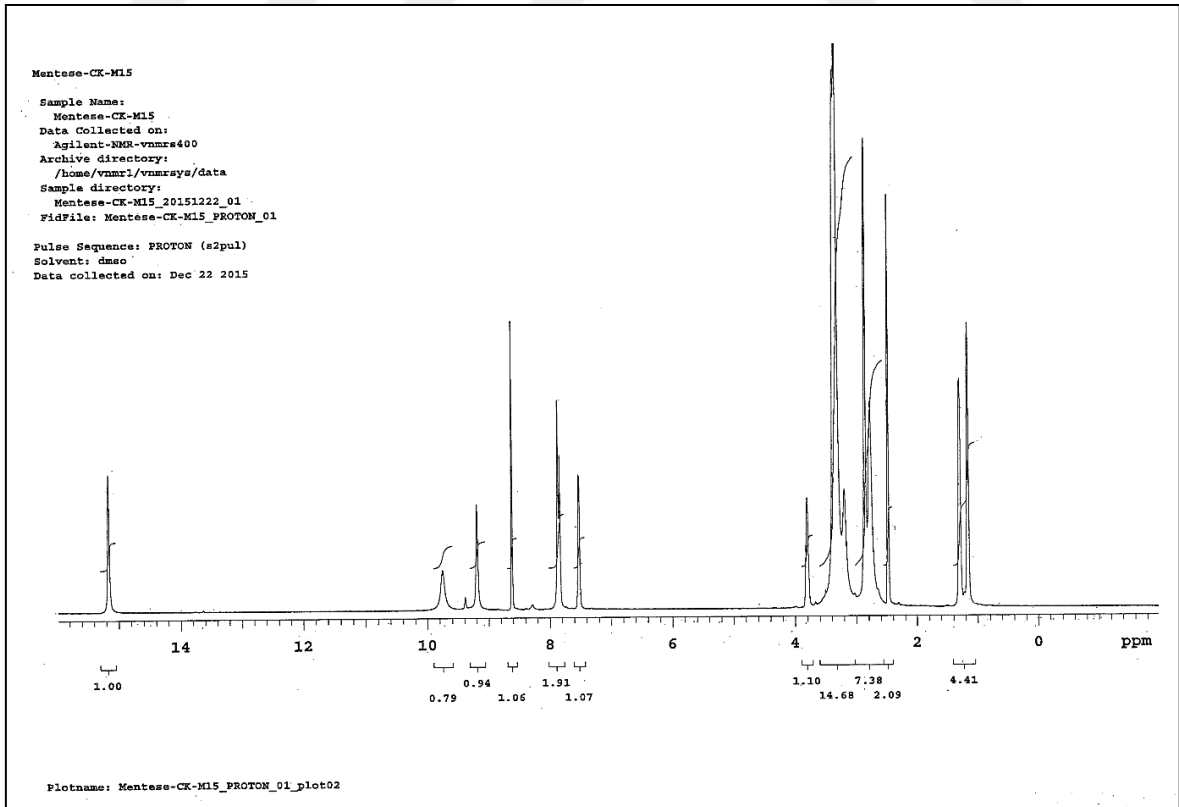
Ek Şekil 143. 95 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



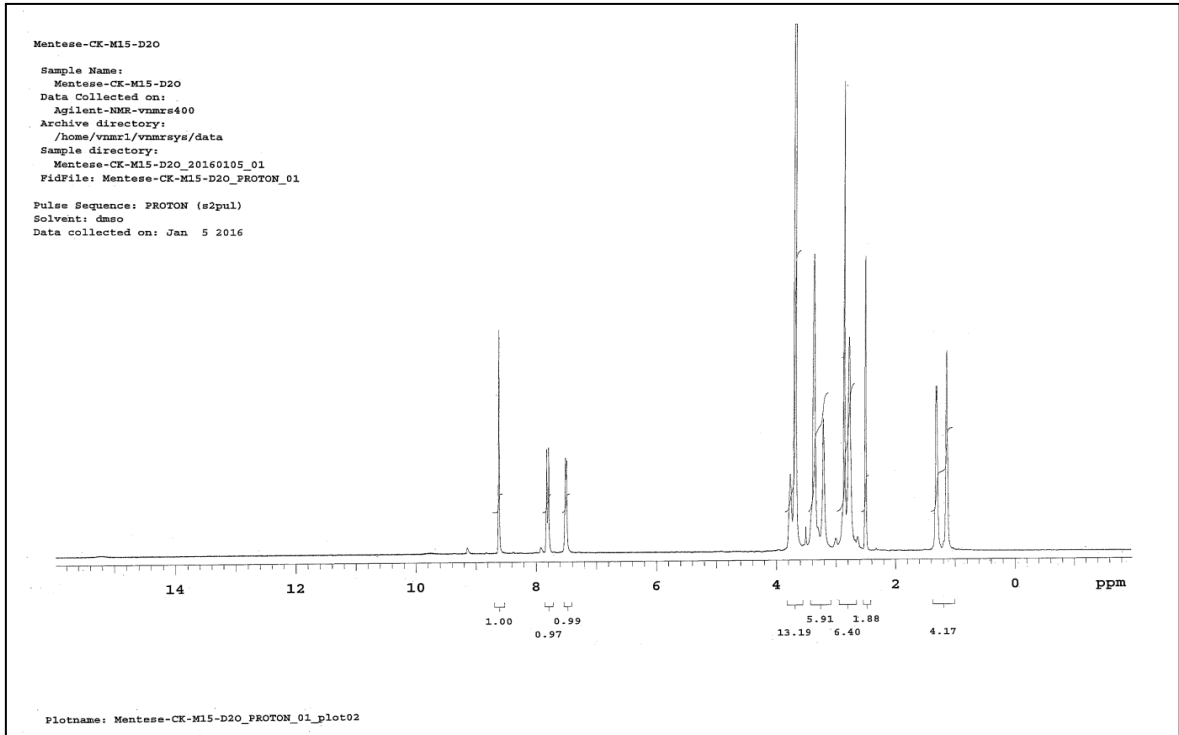
Ek Şekil 144. 95 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



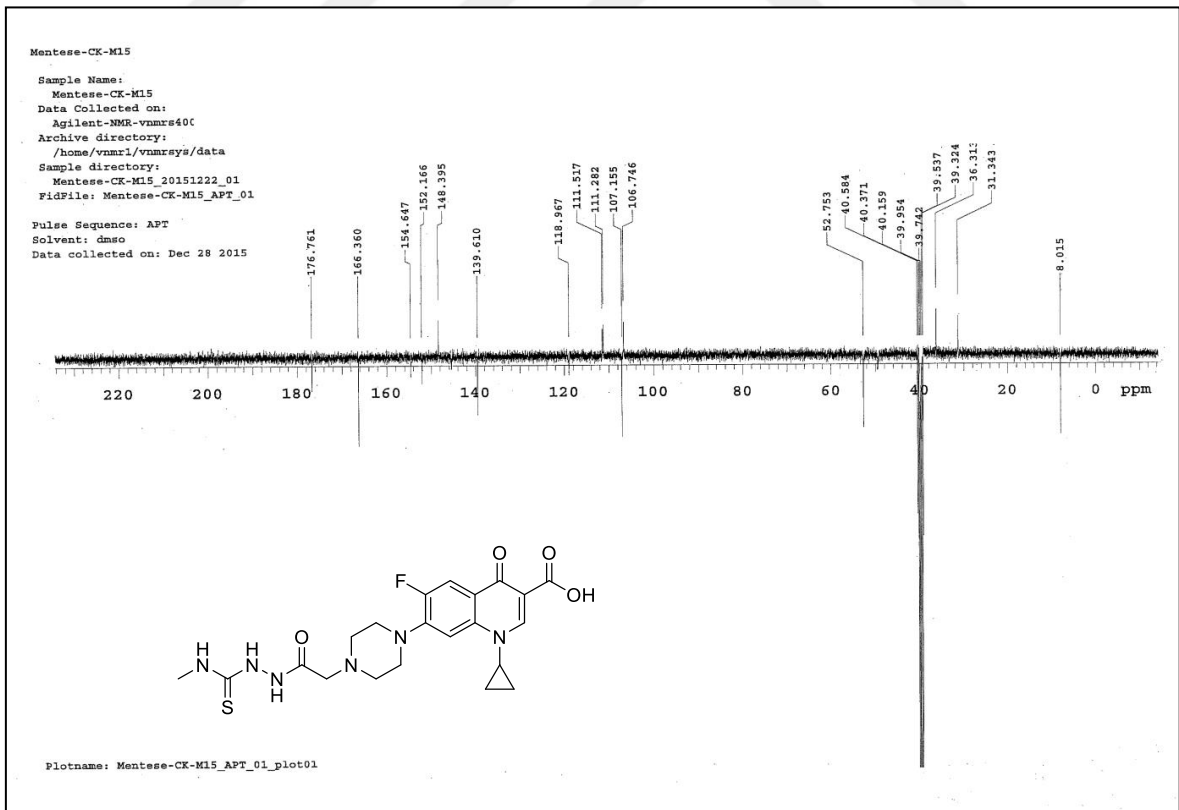
Ek Şekil 145. 96 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



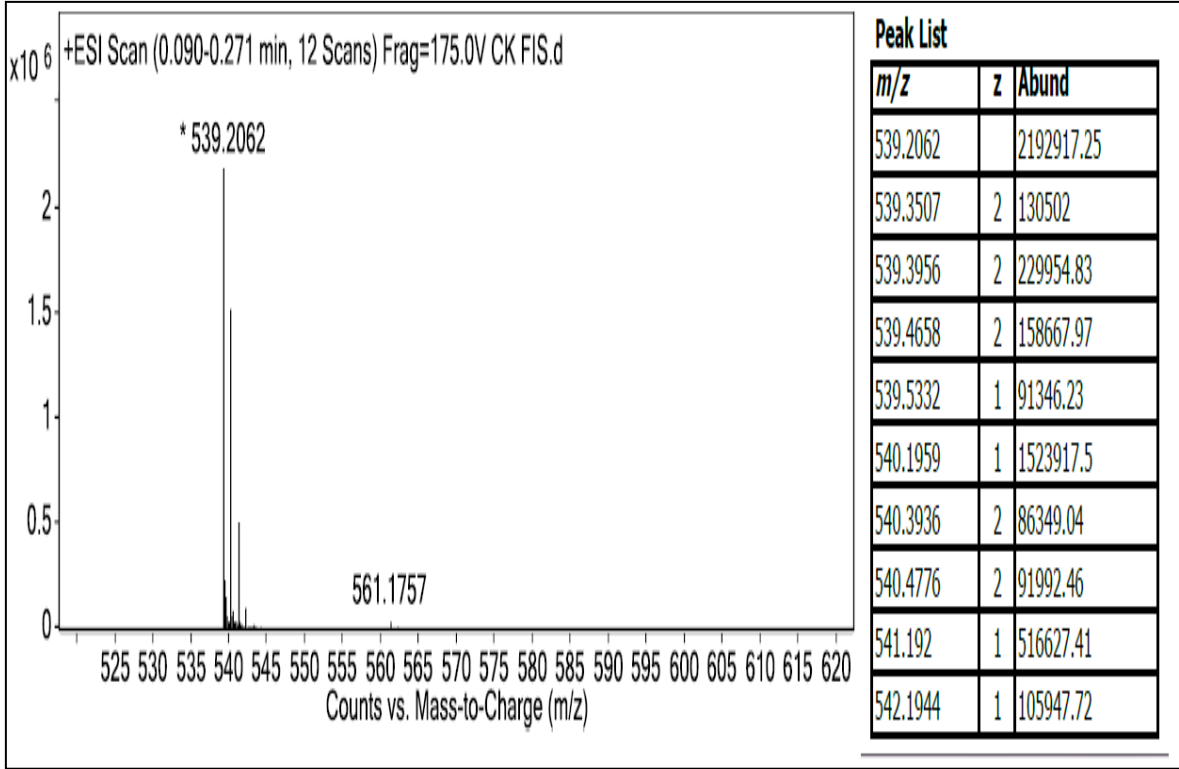
Ek Şekil 146. 96 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



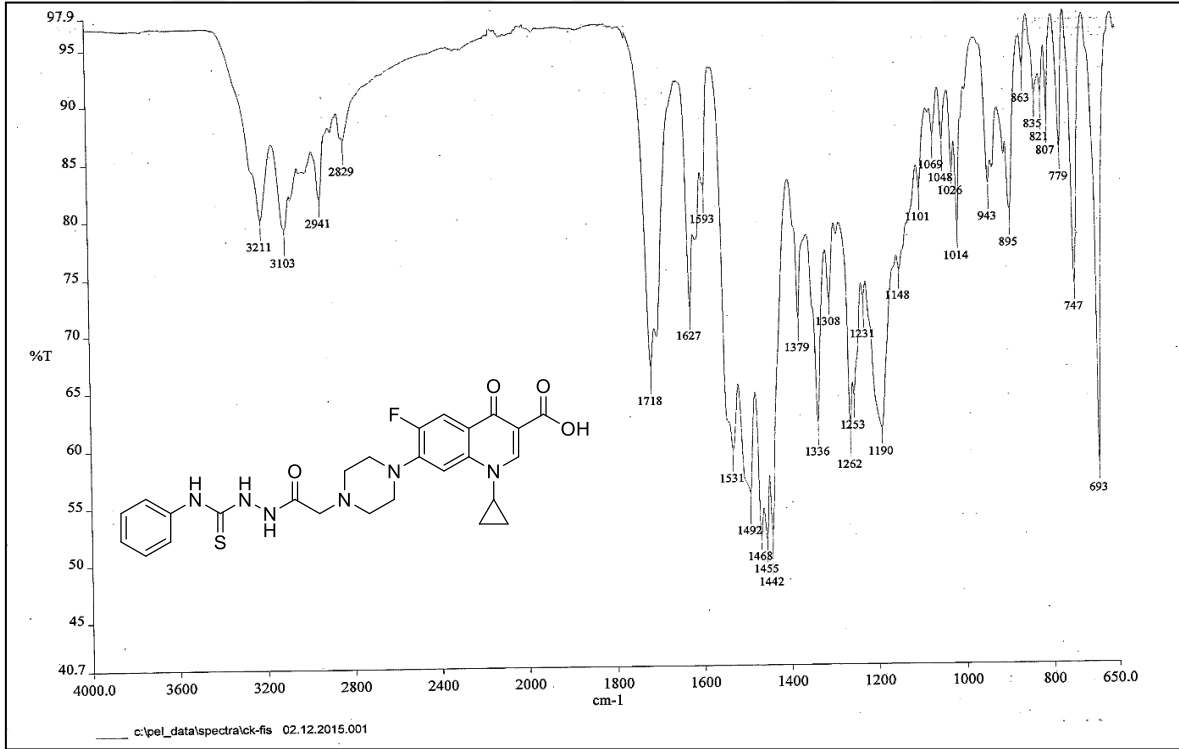
Ek Şekil 147. 96 Nolu Bileşiğin ^1H NMR (D_2O) Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

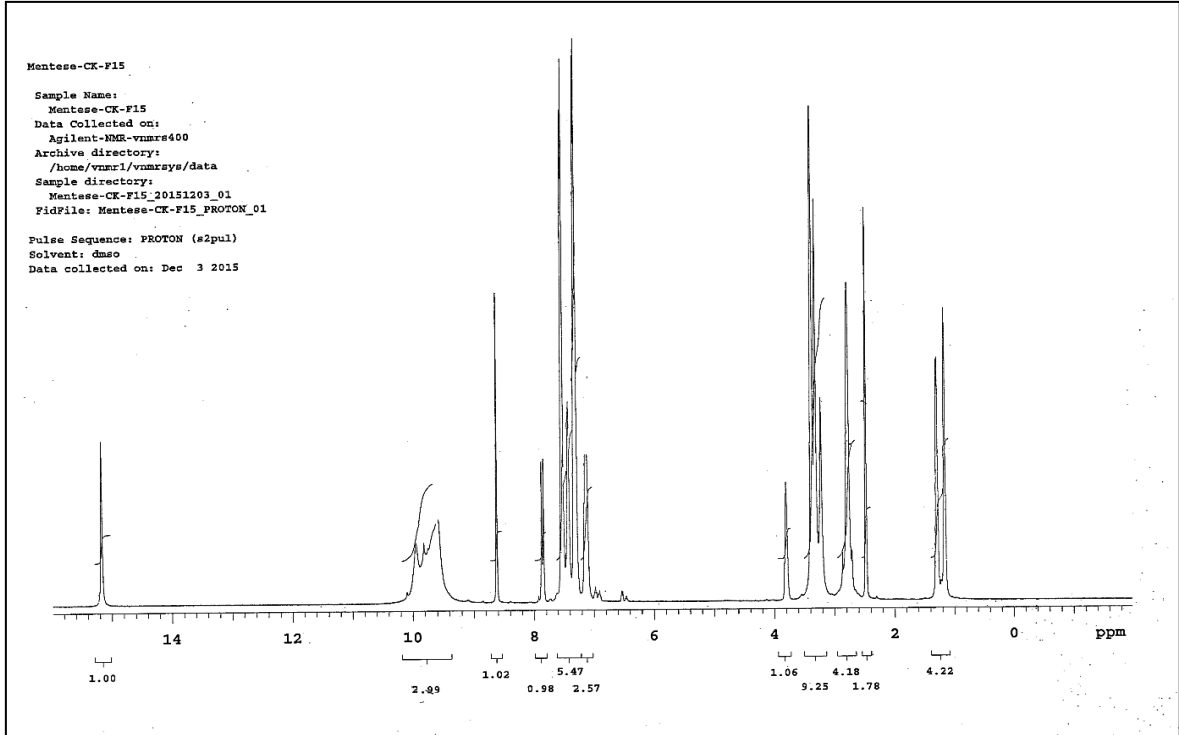


Ek Şekil 148. 96 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

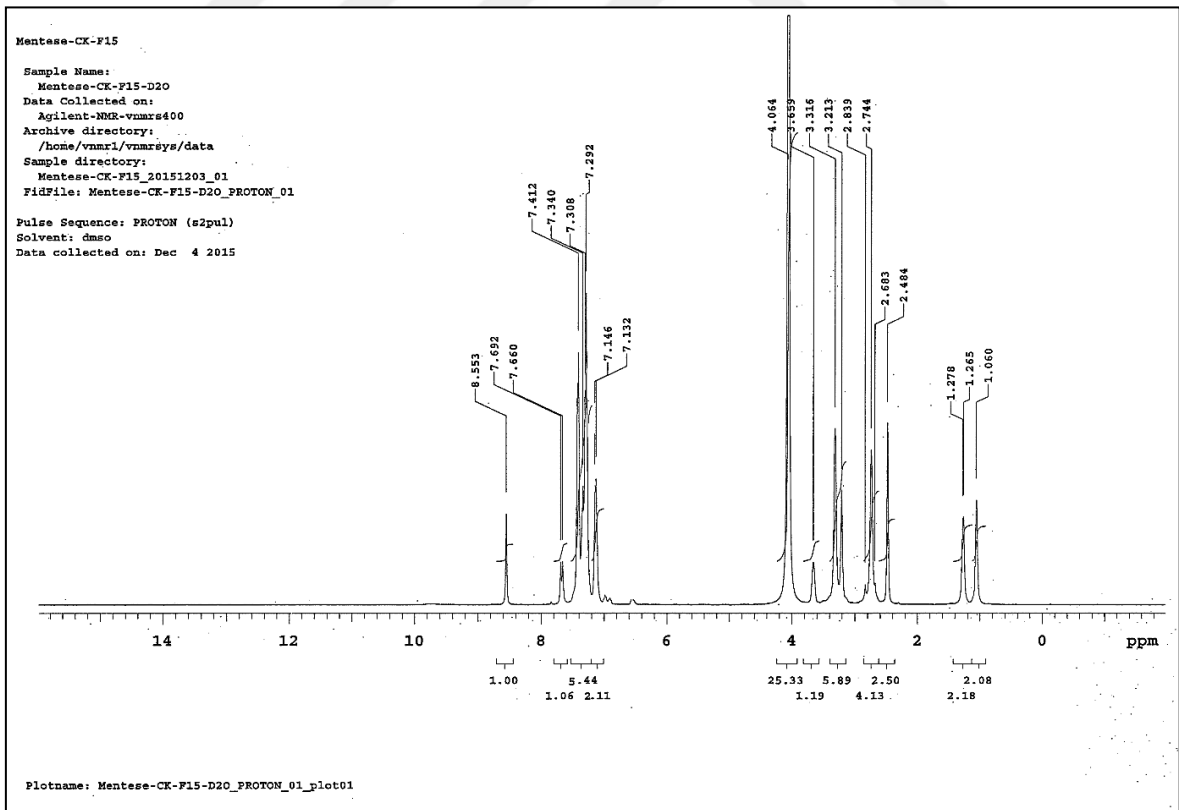


Ek Şekil 149. 96 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

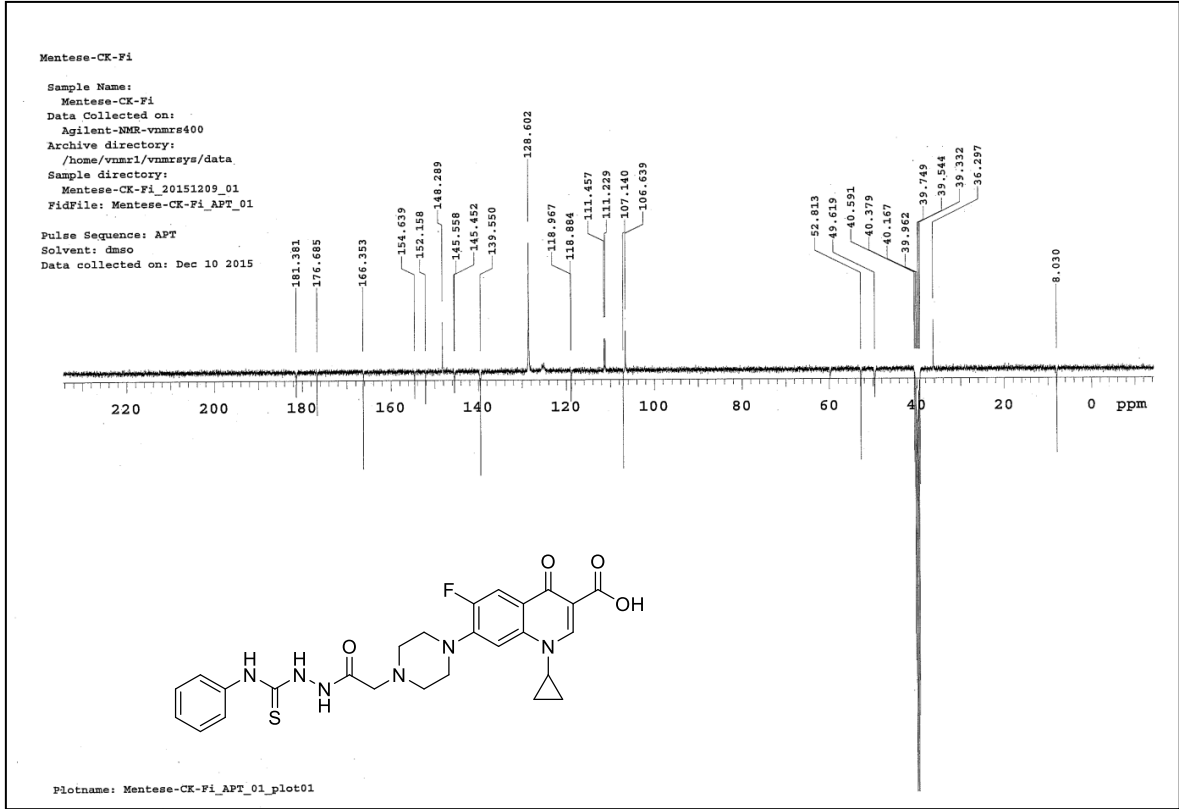
Ek Şekil 150. 96 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1})



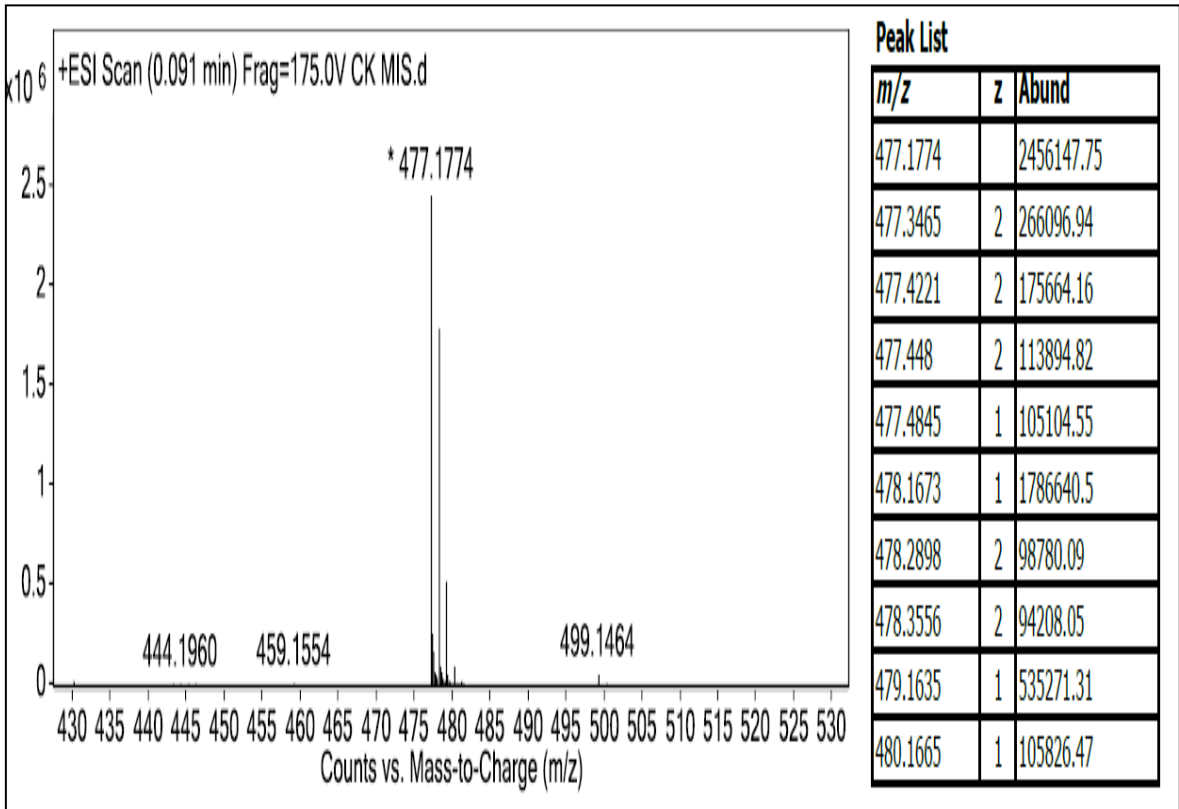
Ek Şekil 151. 96 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



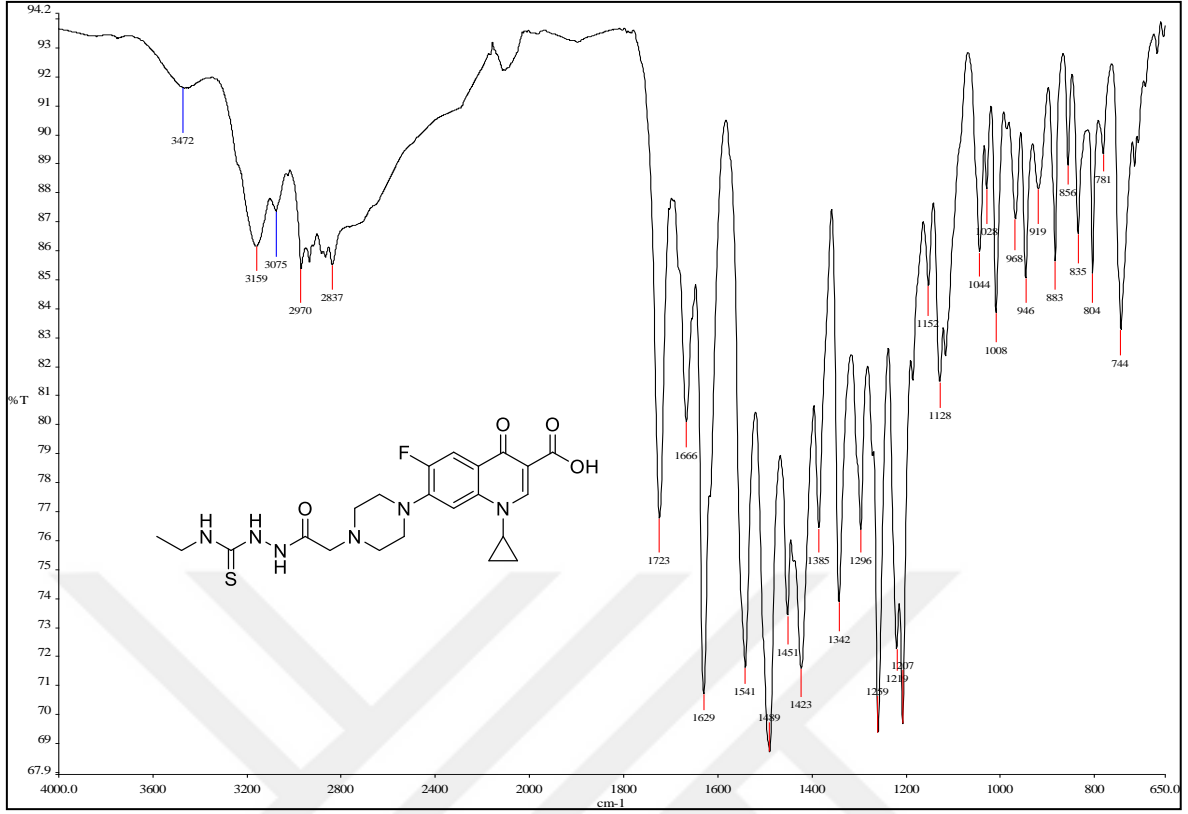
Ek Şekil 152. 96 Nolu Bileşiğin ^1H NMR (D_2O) Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



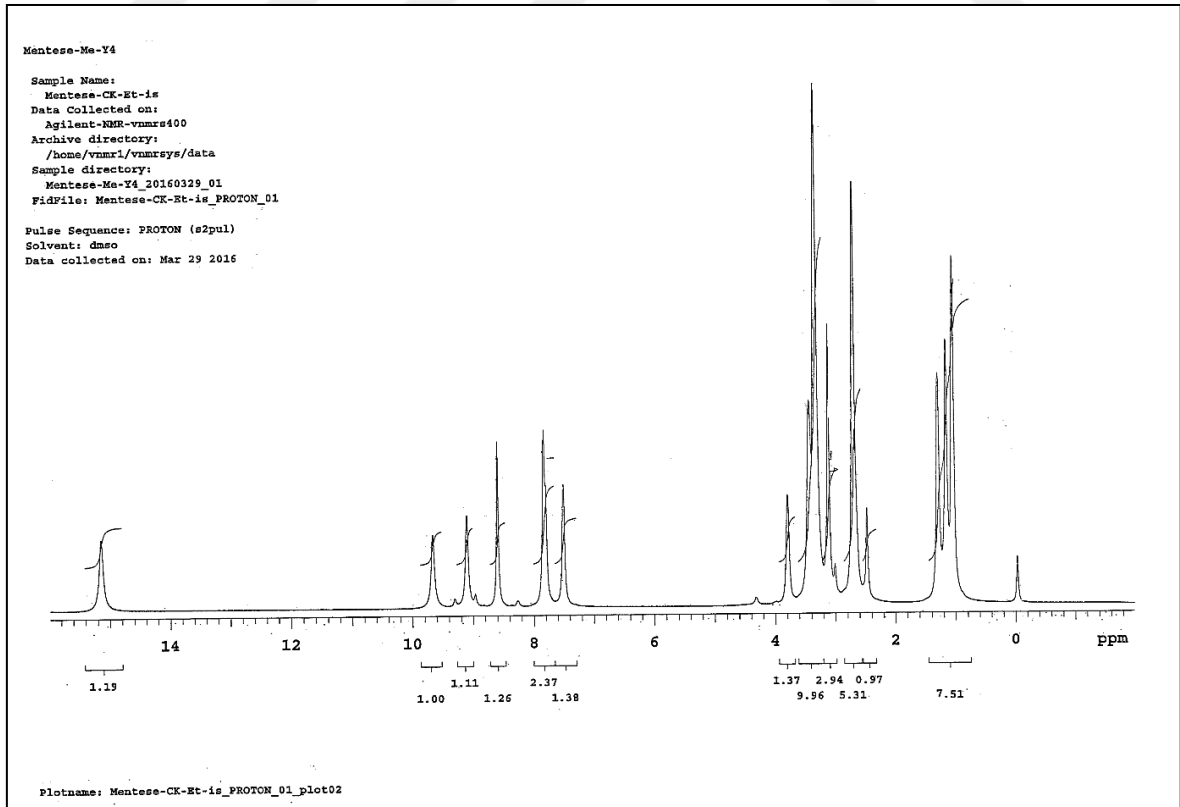
Ek Şekil 153. 96 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



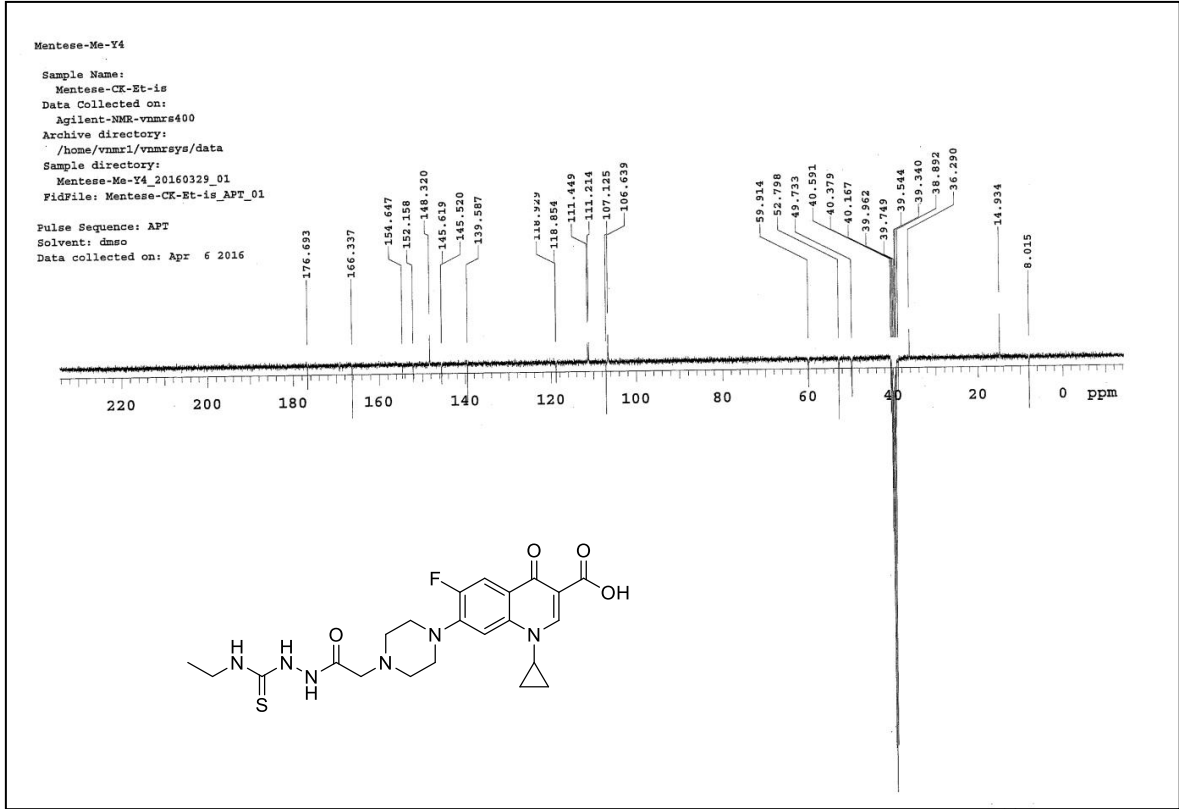
Ek Şekil 154. 96 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



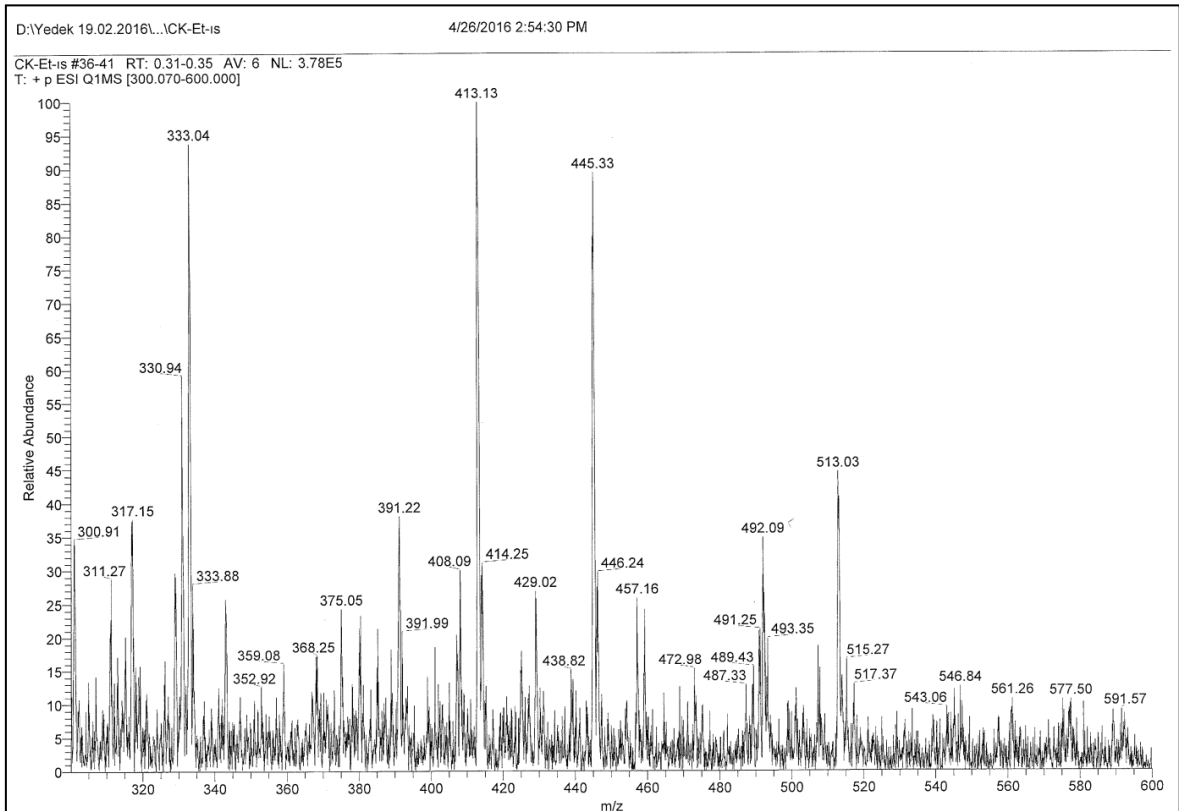
Ek Şekil 155. 98 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



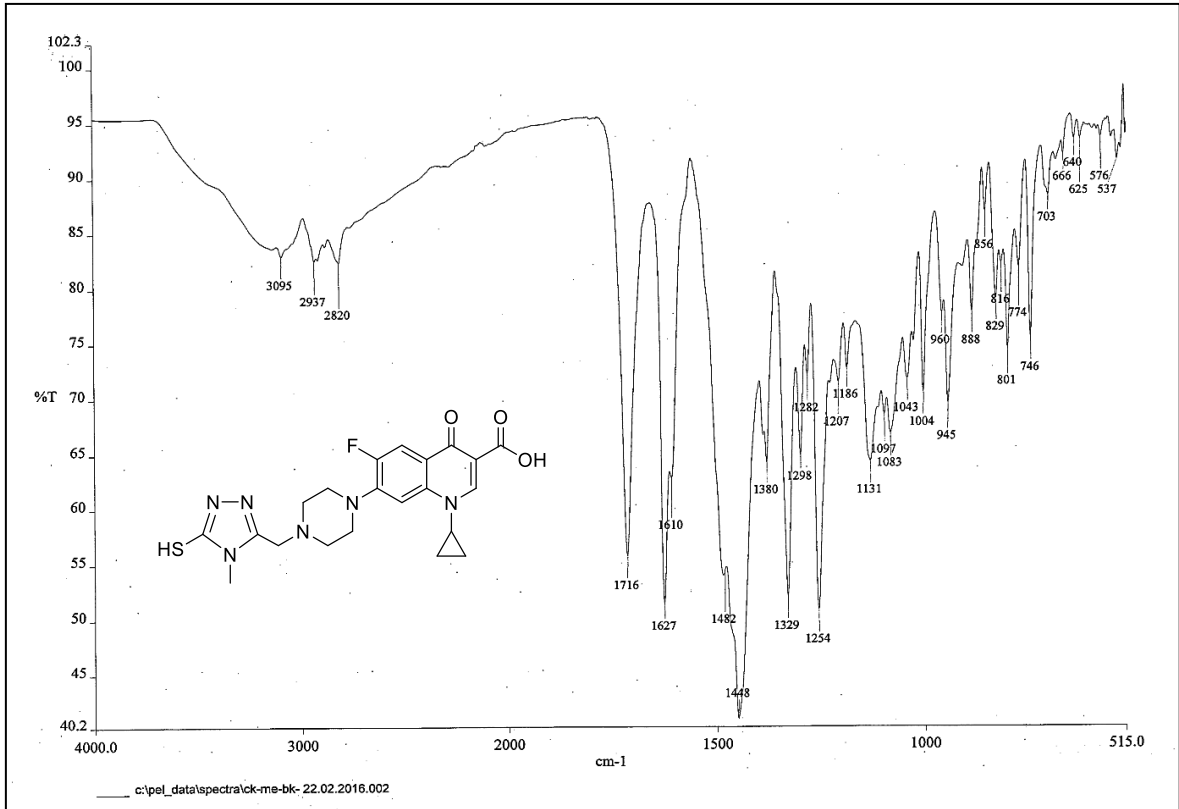
Ek Şekil 156. 98 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



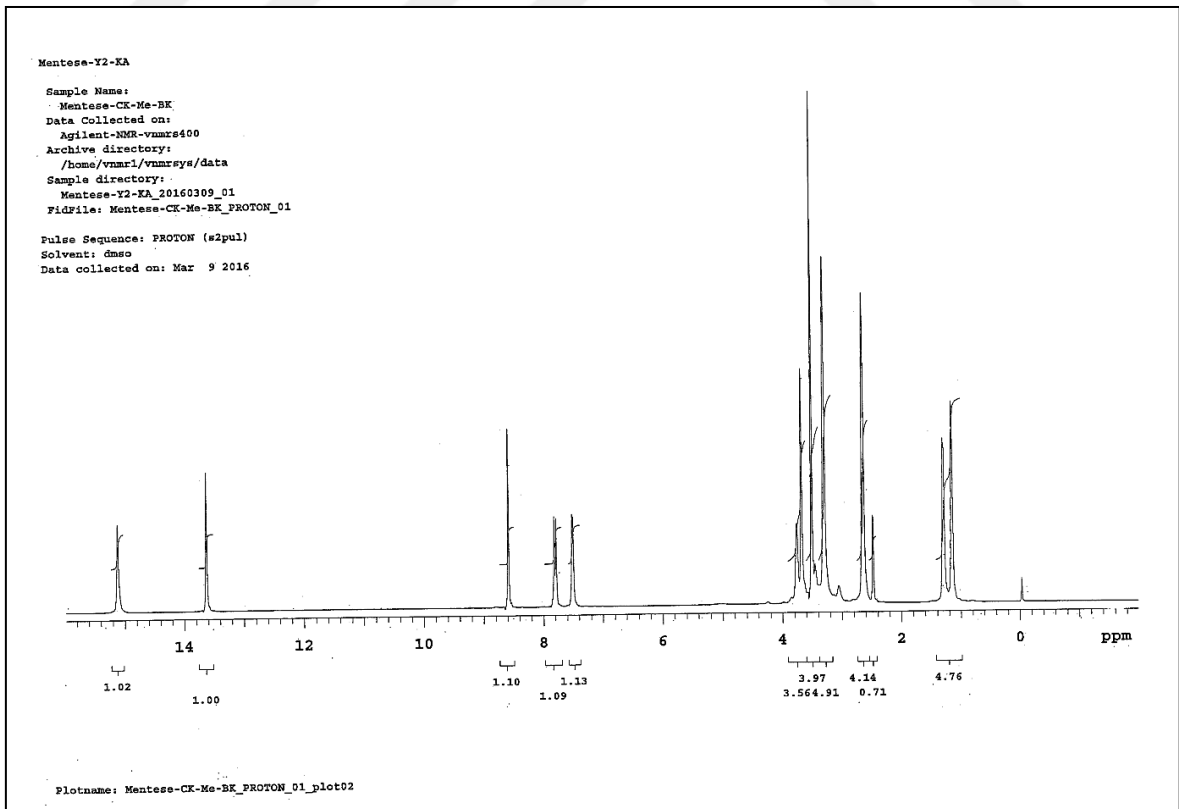
Ek Şekil 157. 98 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



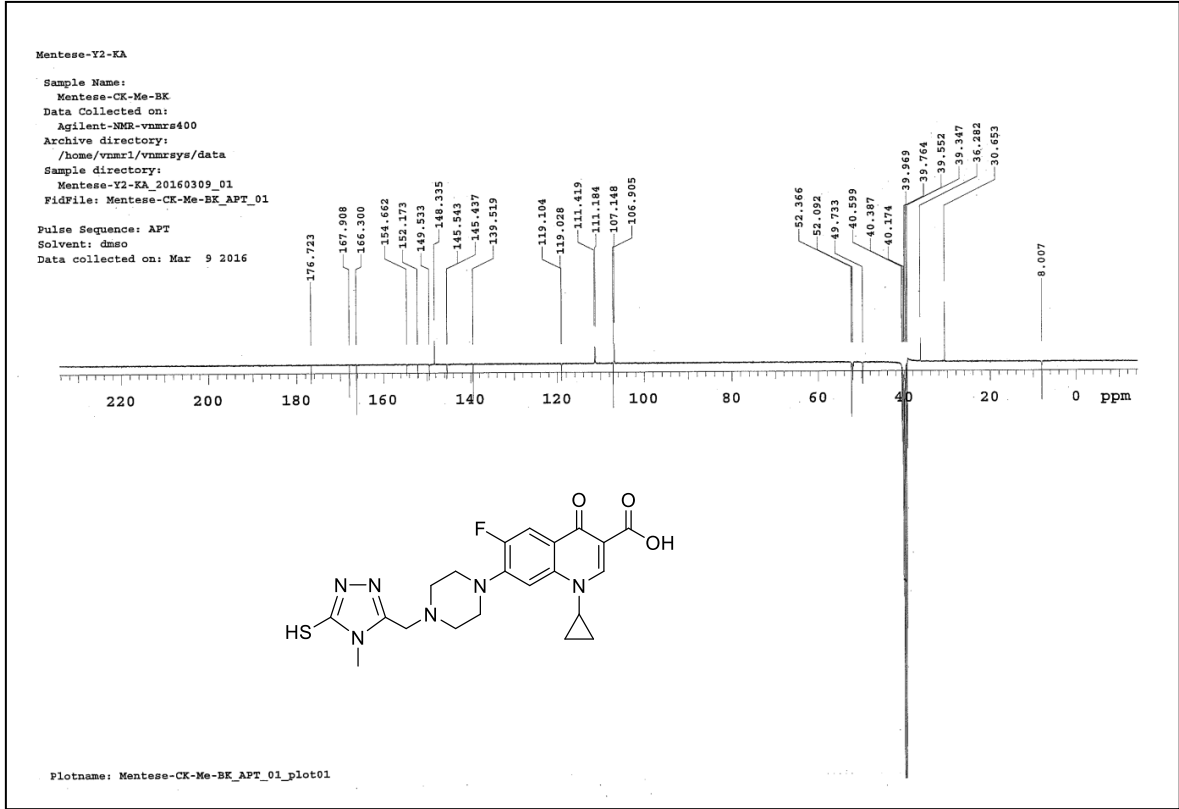
Ek Şekil 158. 98 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



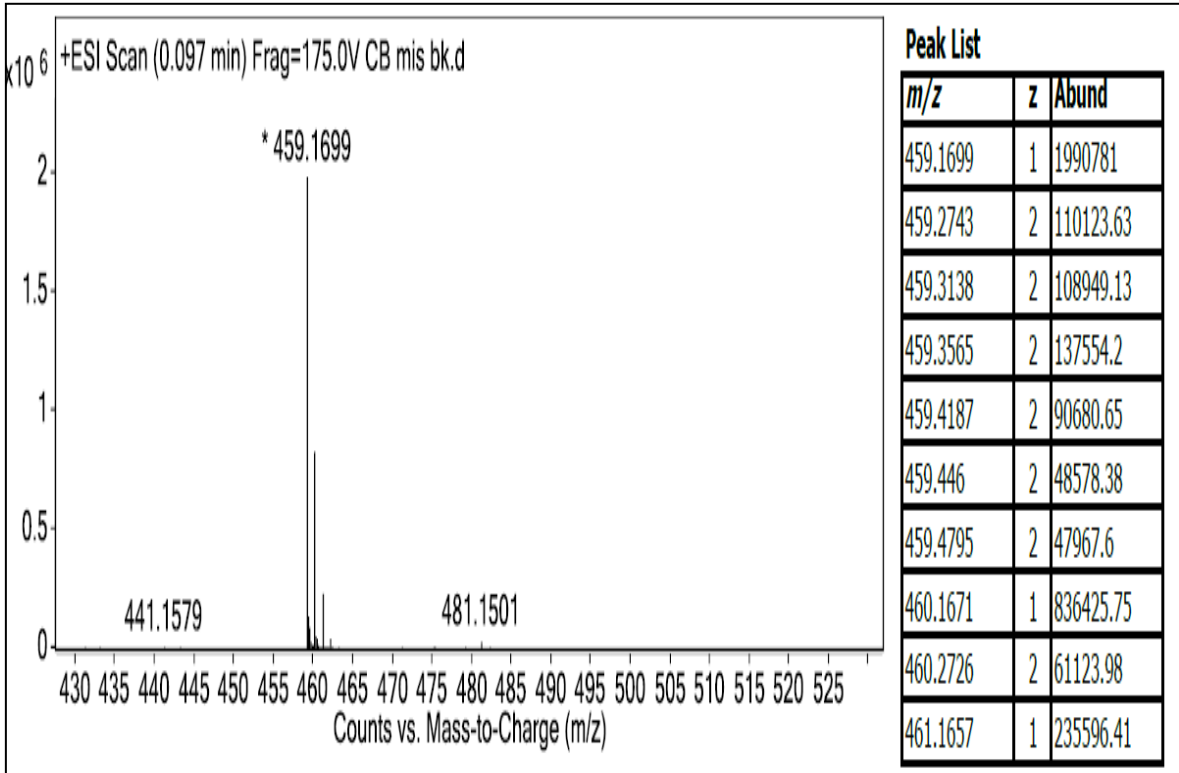
Ek Şekil 159. 99 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v_{max}, cm⁻¹)



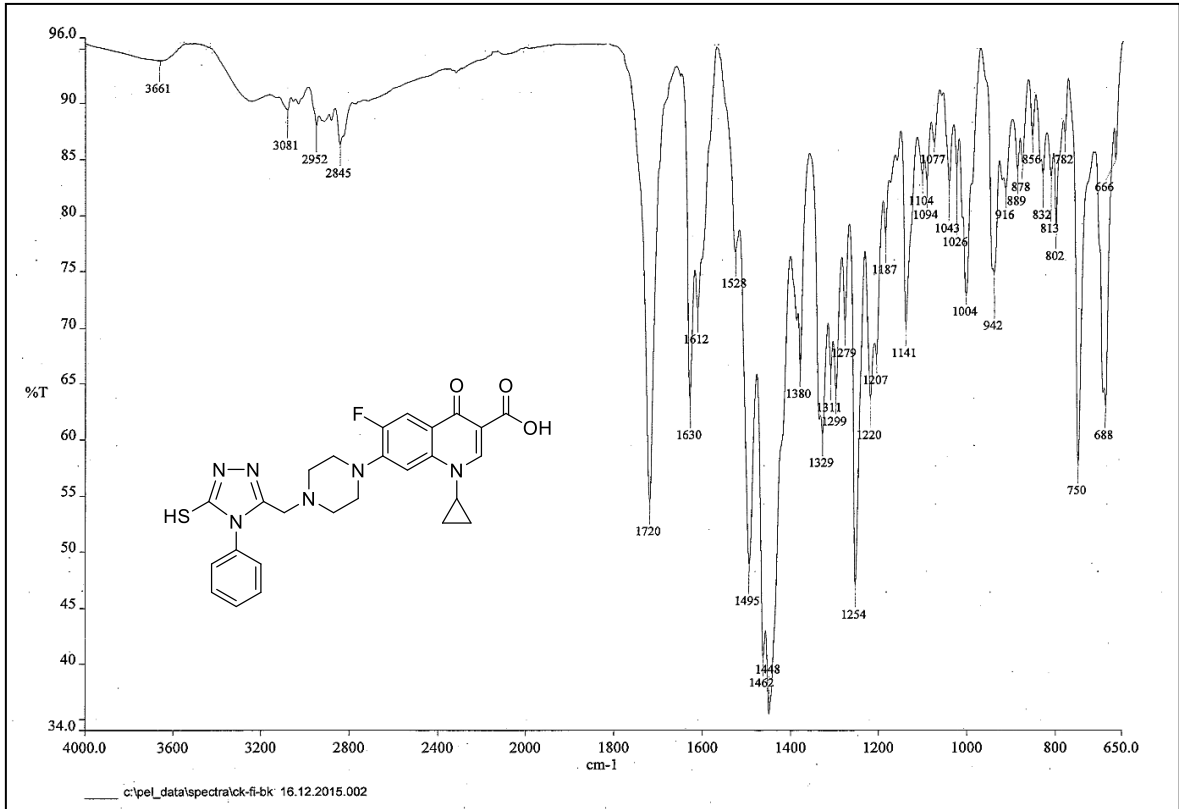
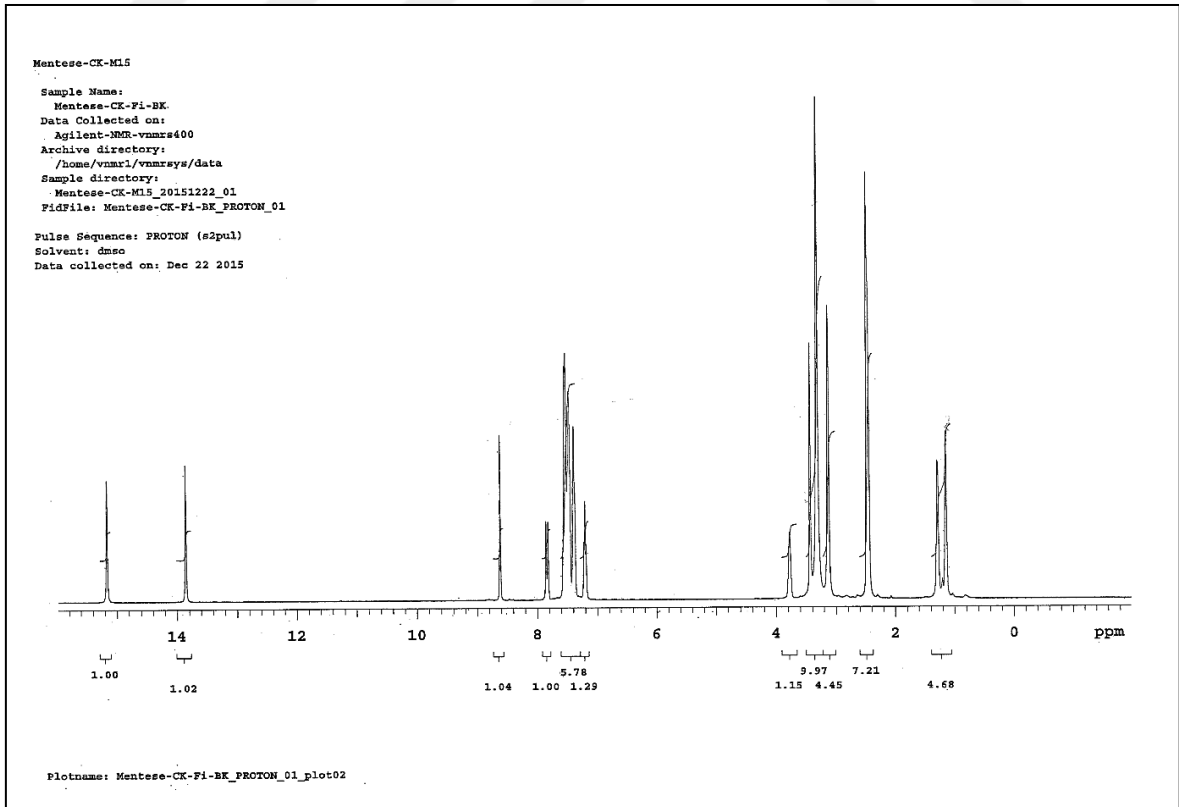
Ek Şekil 160. 99 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)

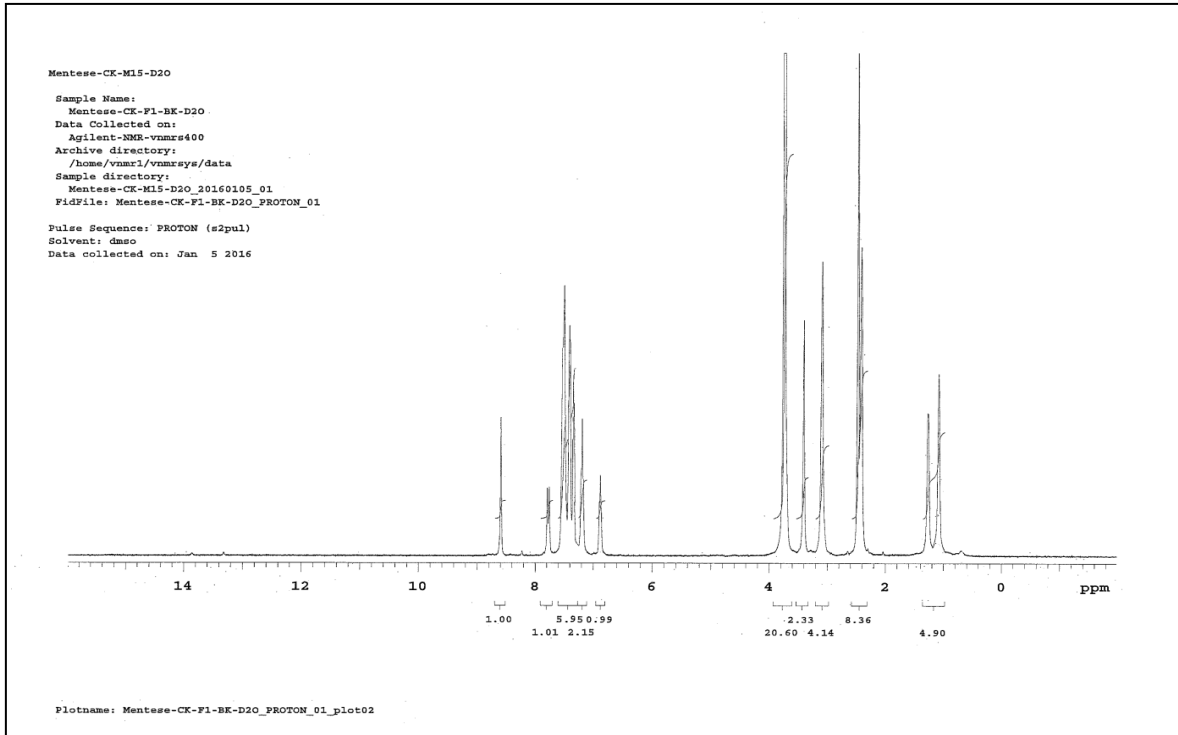


Ek Şekil 161. 99 Nolu Bileşiğın ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

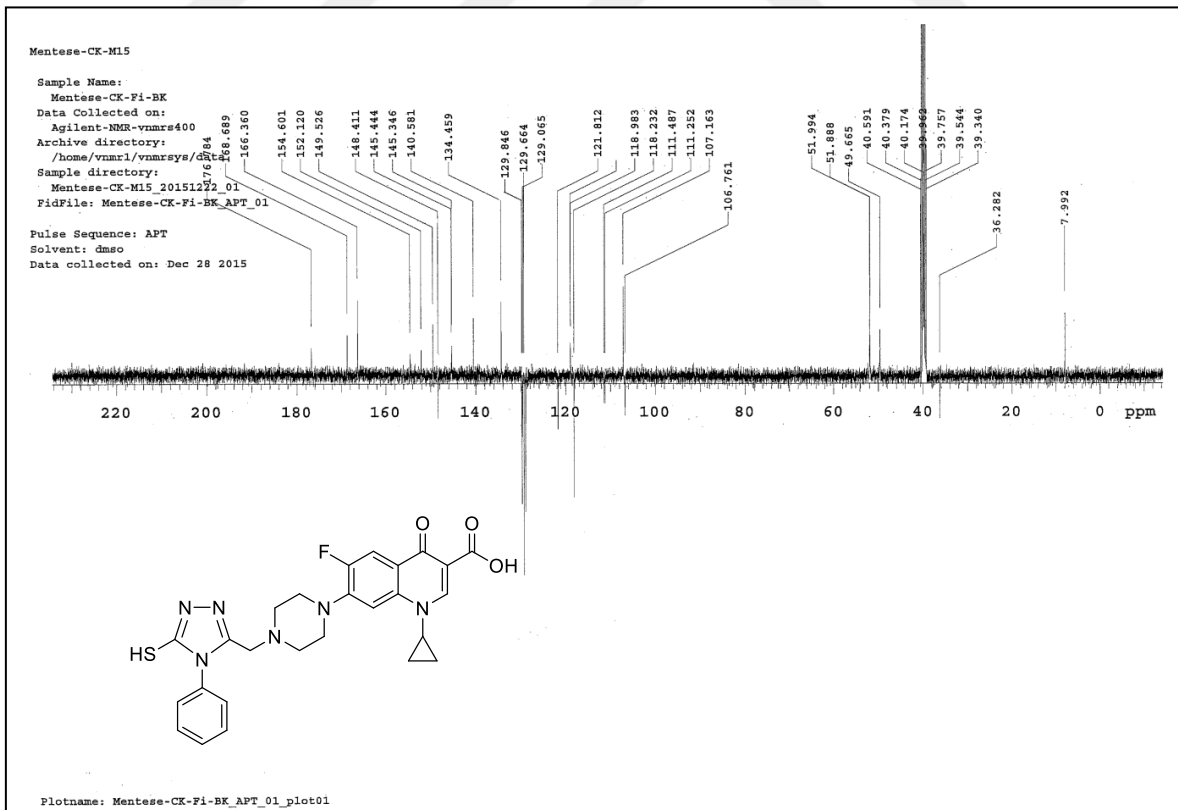


Ek Şekil 162. 99 Nolu Bileşiğın Kütle Spektrumu

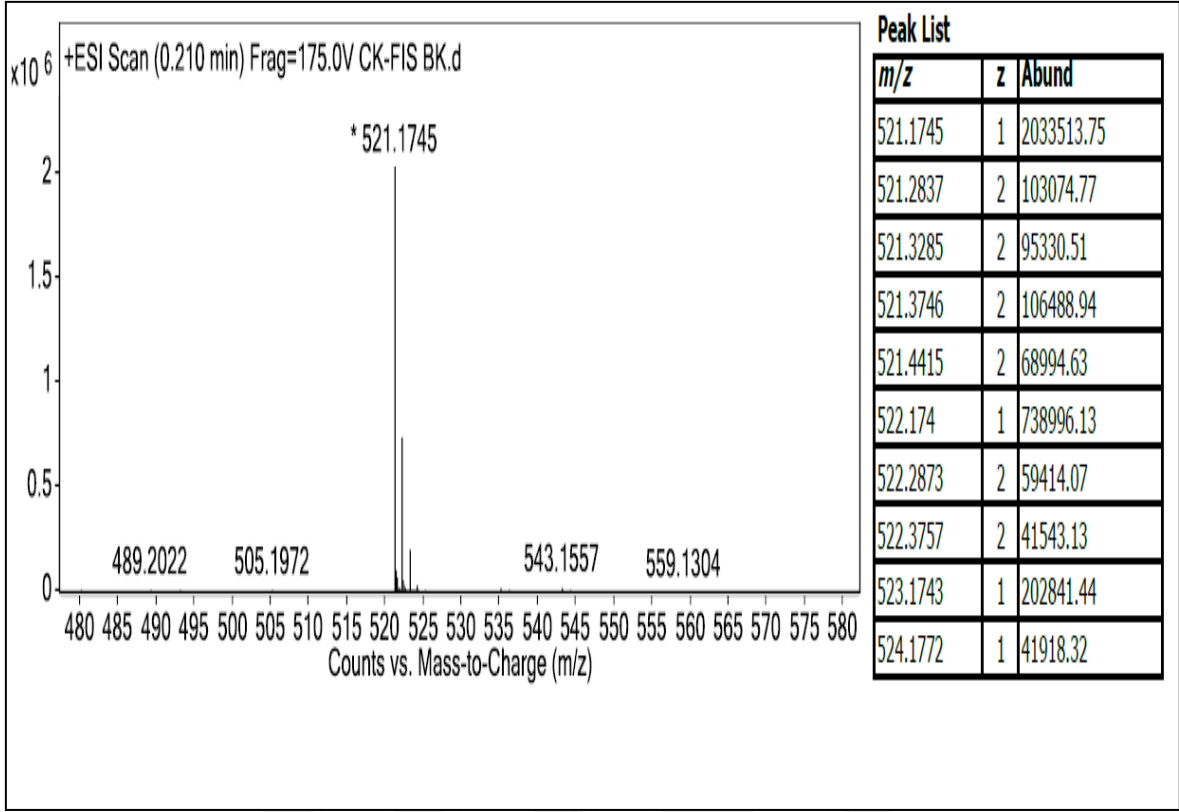
Ek Şekil 163. 100 Nolu Bileşğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)Ek Şekil 164. 100 Nolu Bileşğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



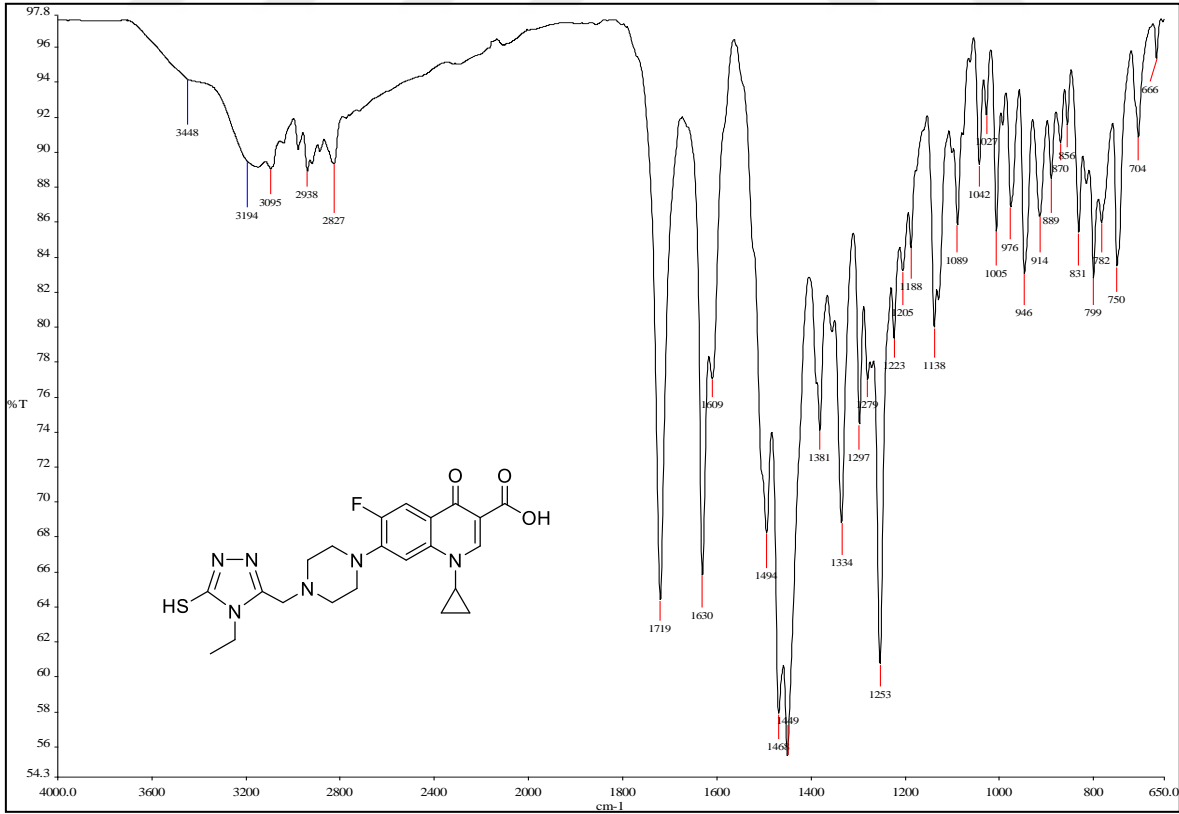
Ek Şekil 165. 100 Nolu Bileşiğin ^1H NMR (D_2O) Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

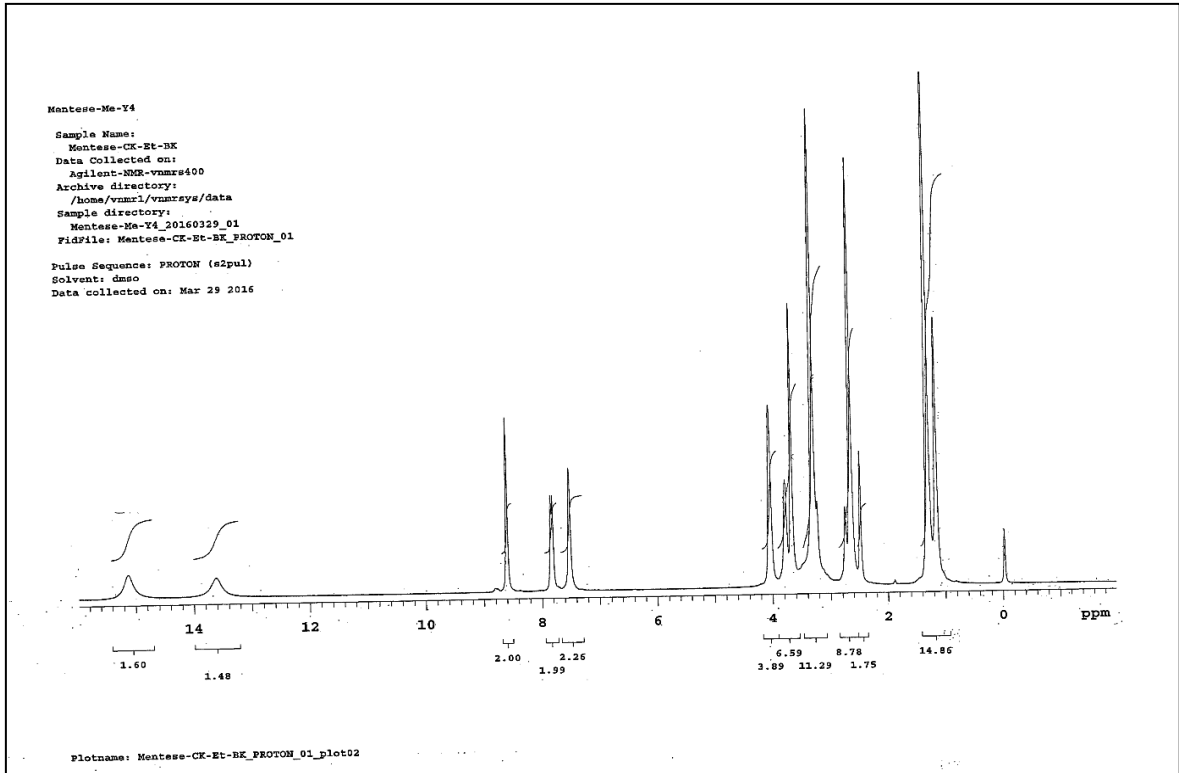


Ek Şekil 166. 100 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

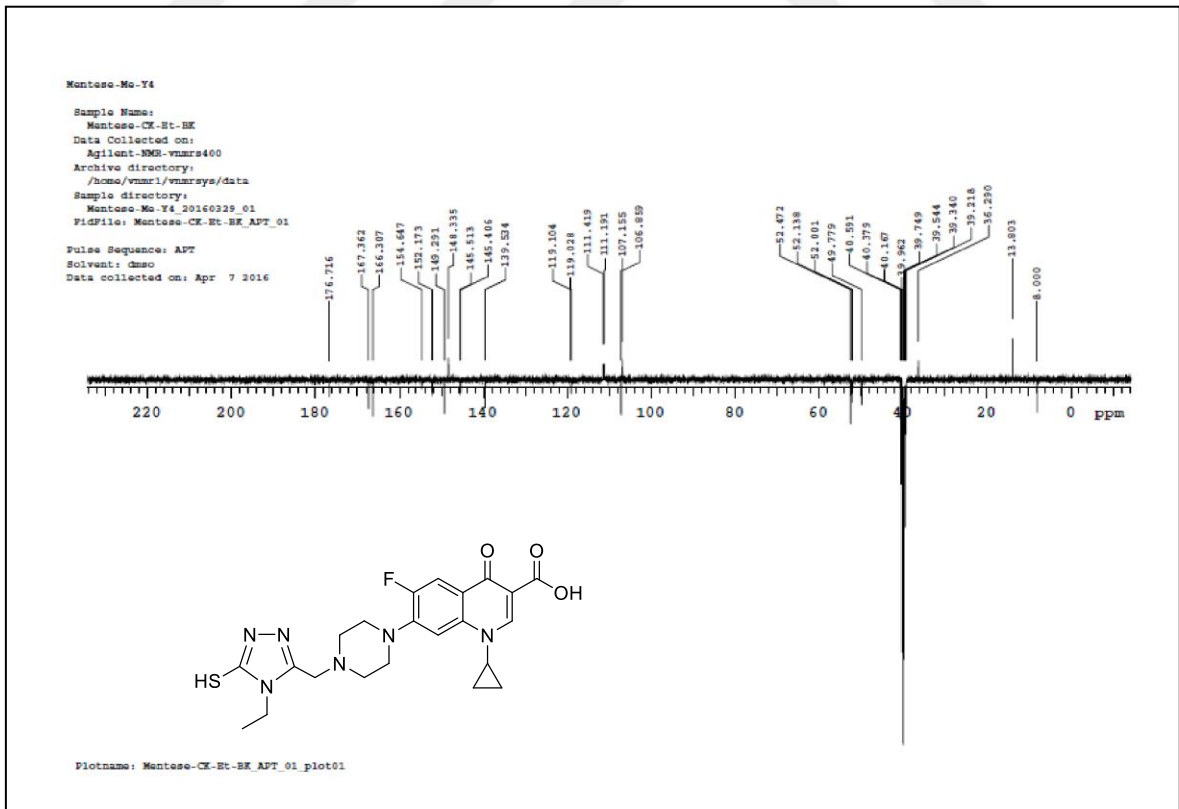


Ek Şekil 167. 100 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

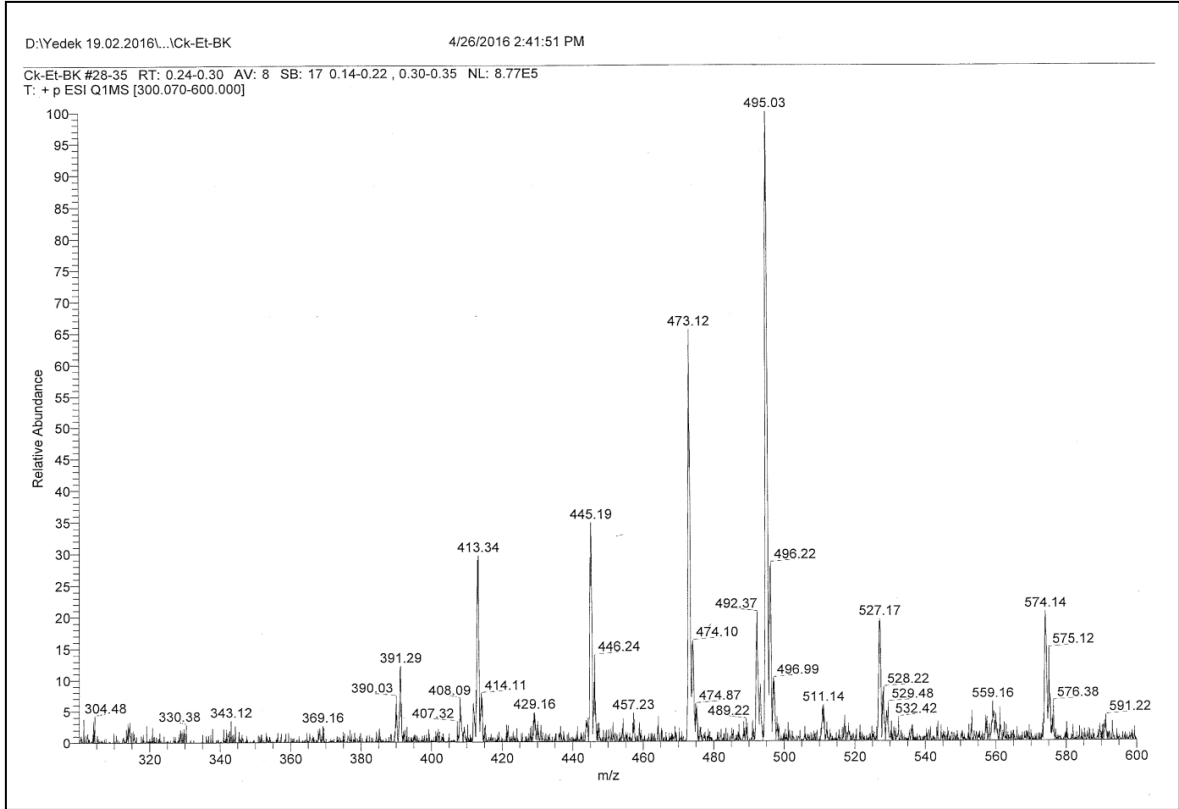
Ek Şekil 168. 101 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



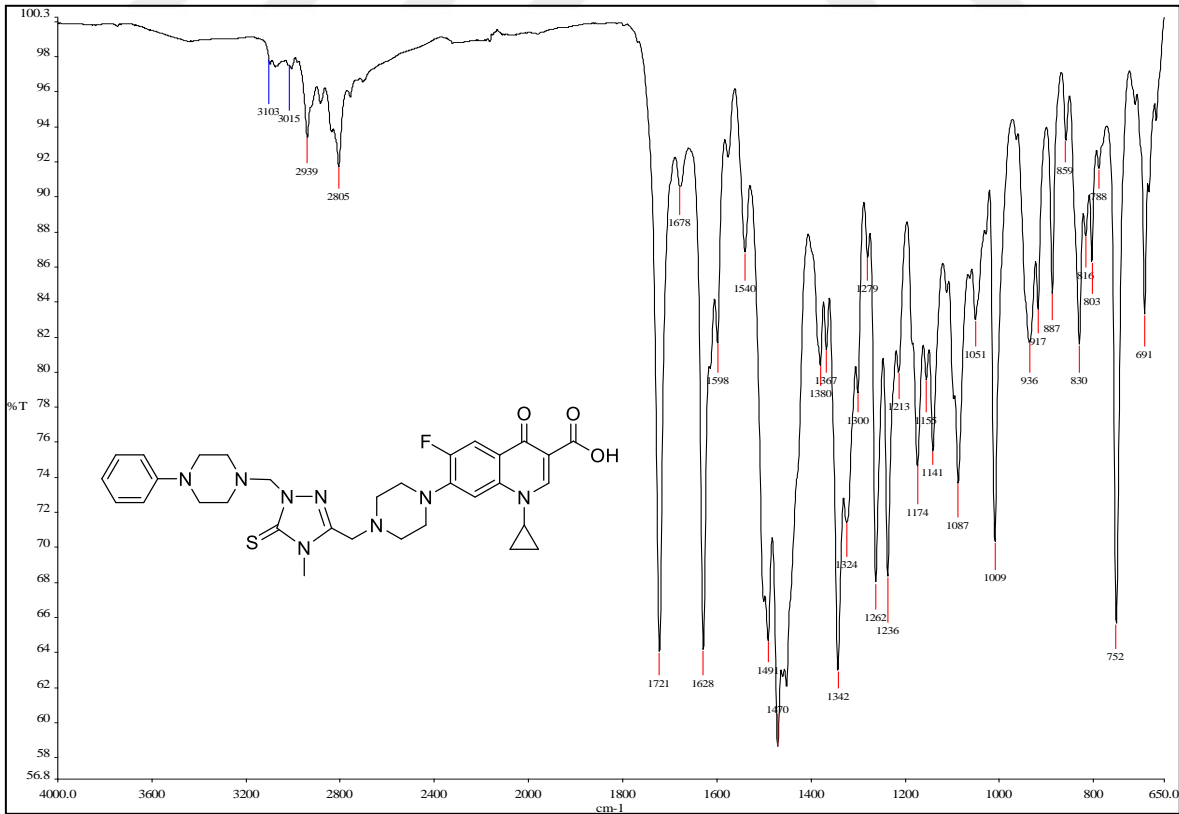
Ek Şekil 169. 101 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

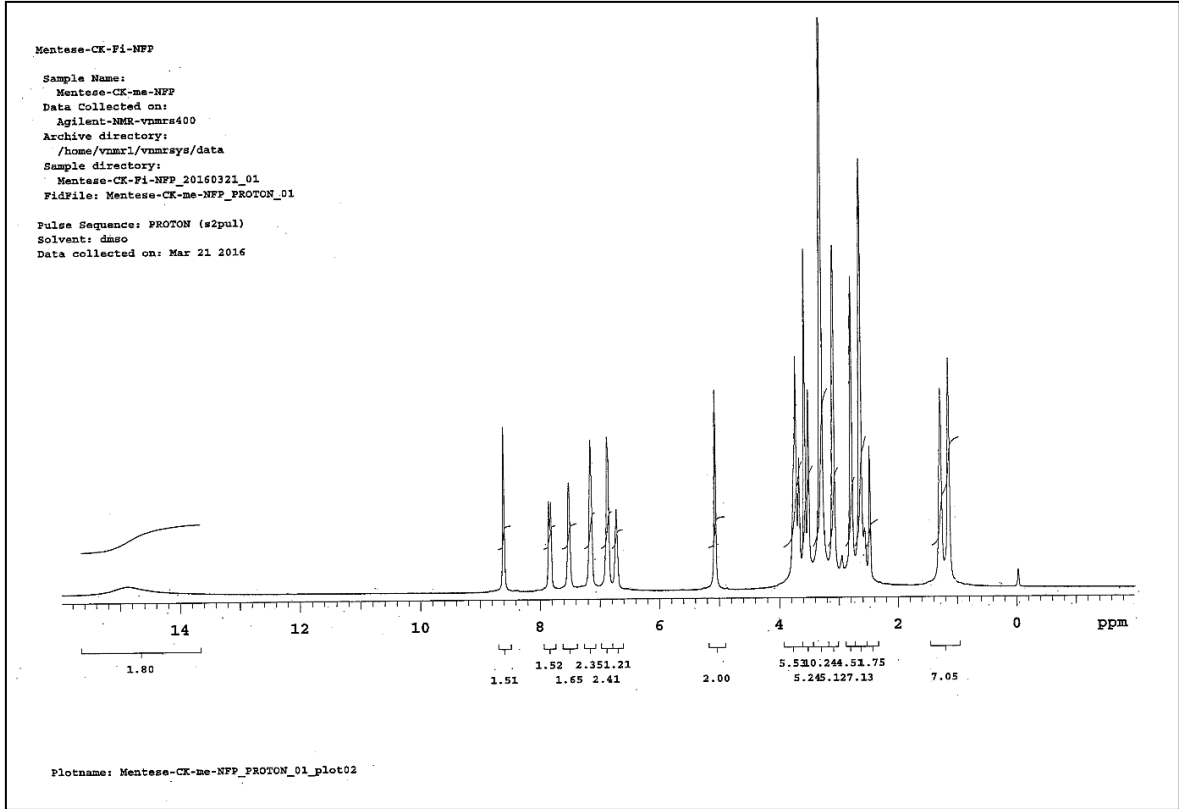


Ek Şekil 170. 101 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

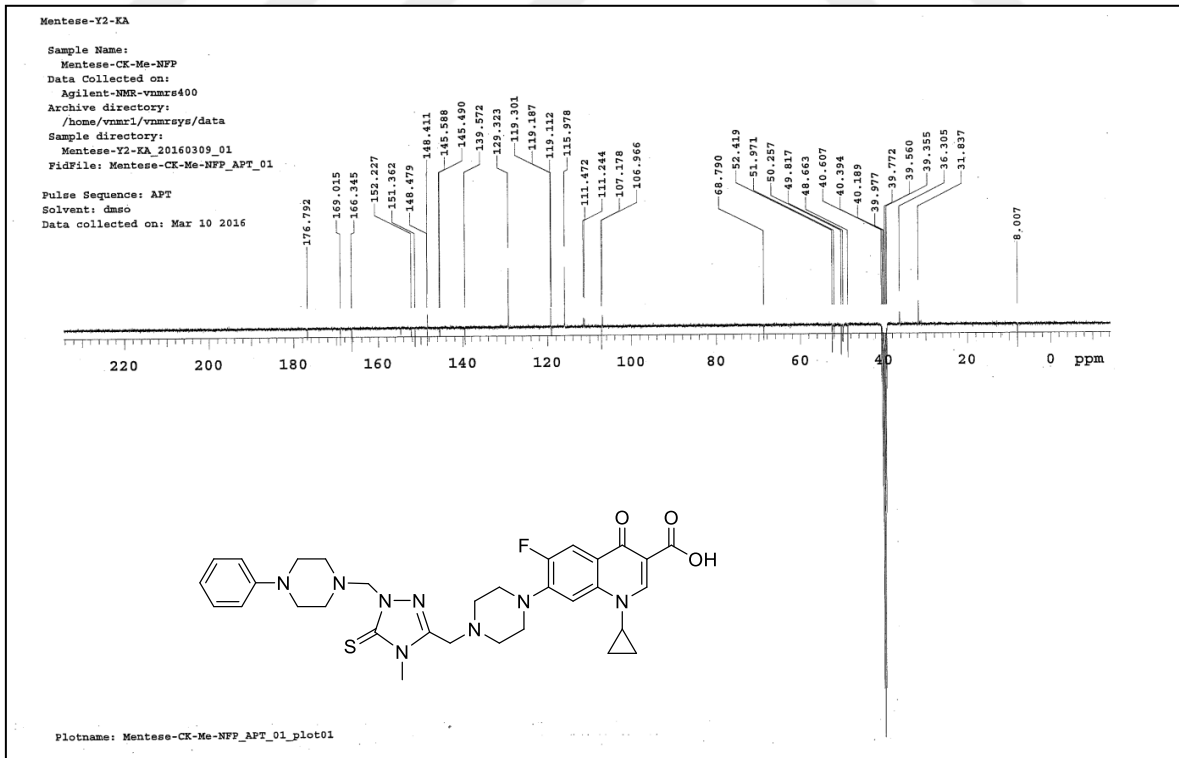


Ek Şekil 171. 101 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

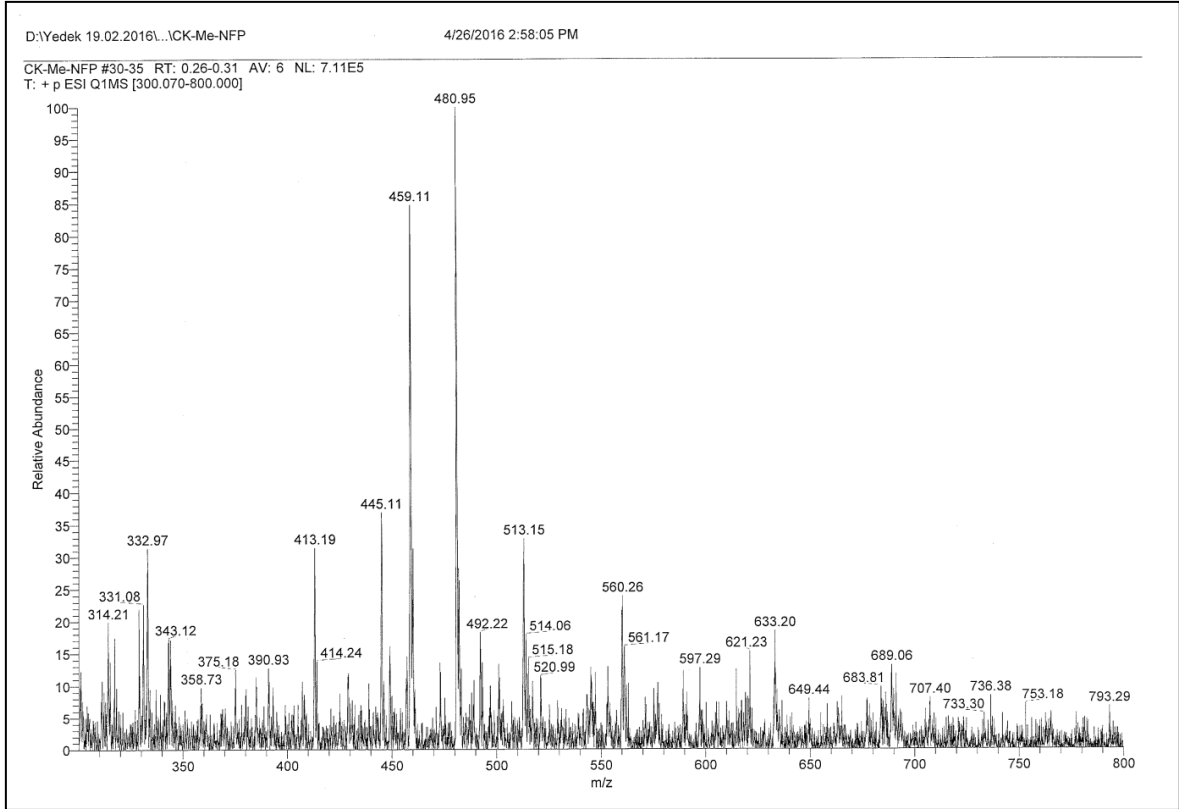
Ek Şekil 172. 102 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



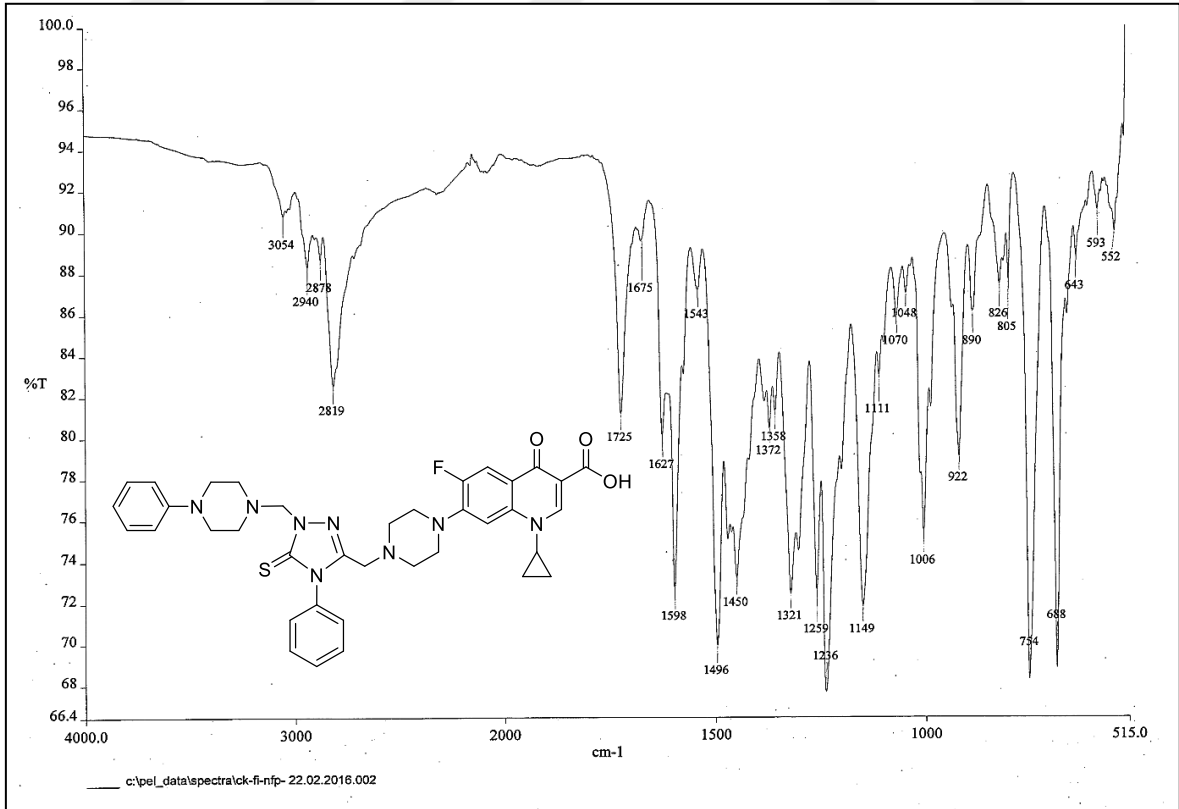
Ek Şekil 173. 102 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

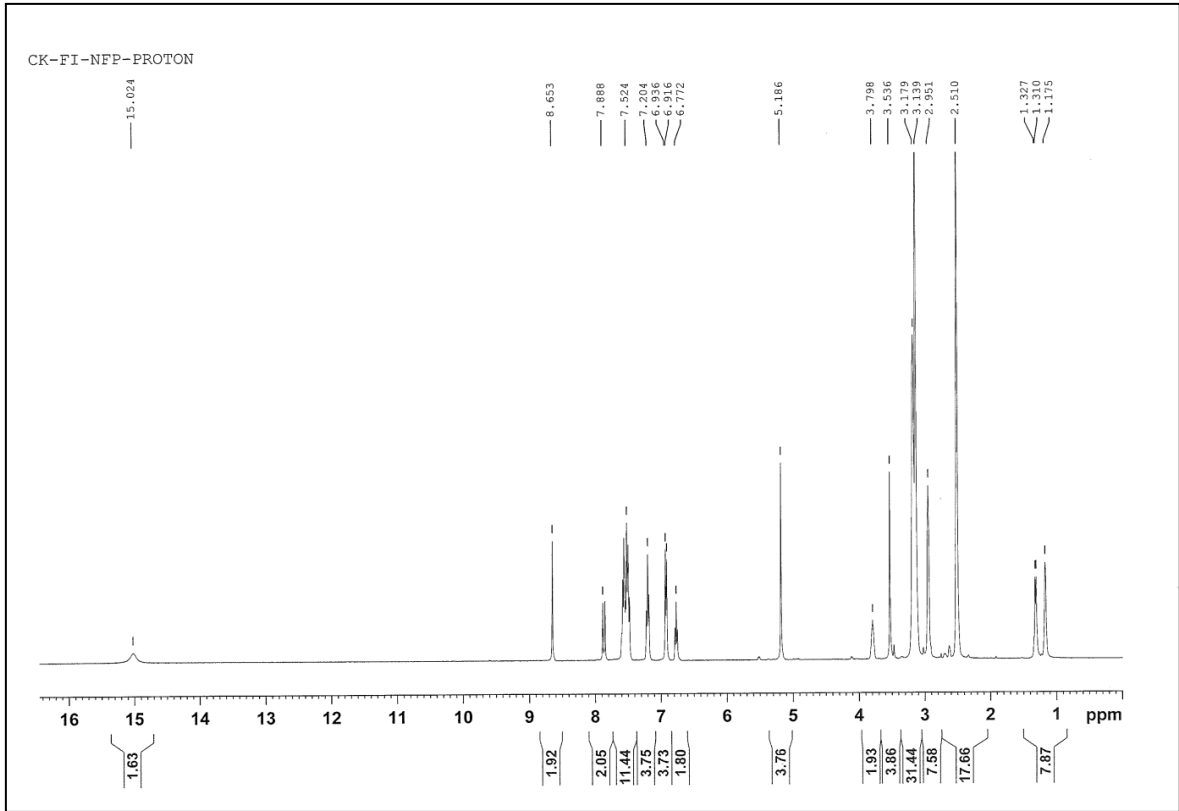


Ek Şekil 174. 102 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

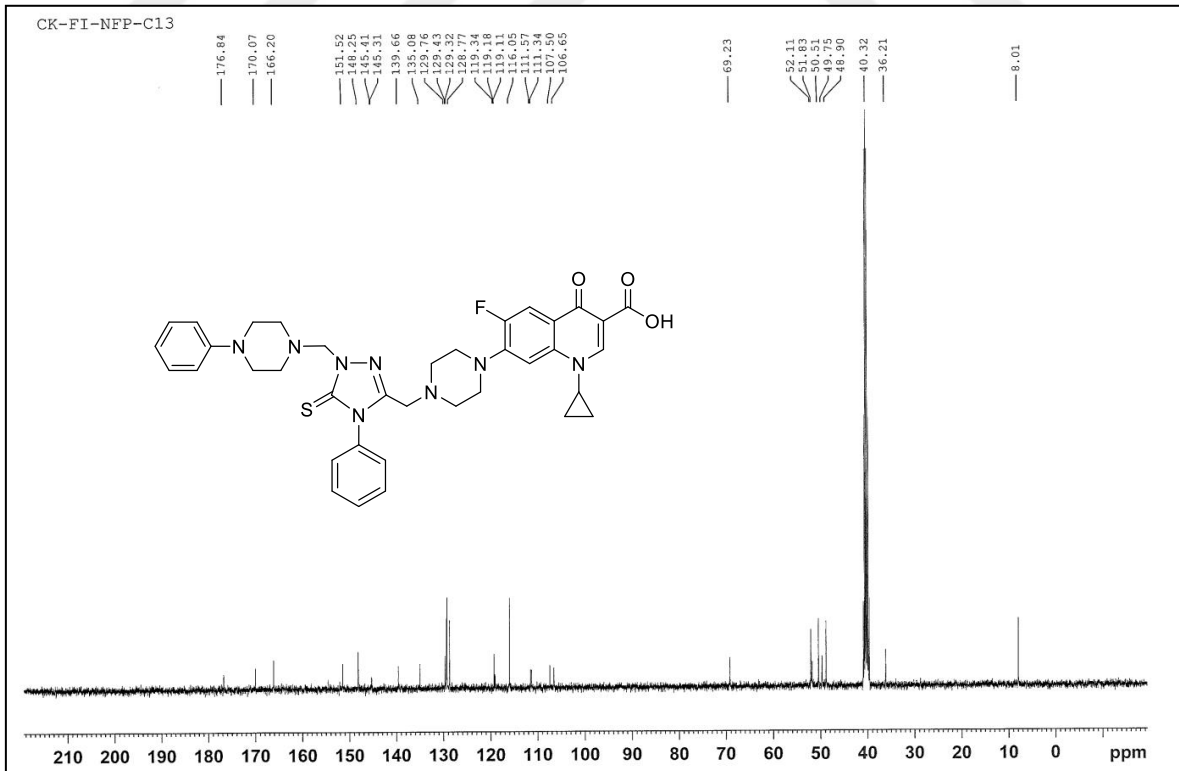


Ek Şekil 175. 102 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

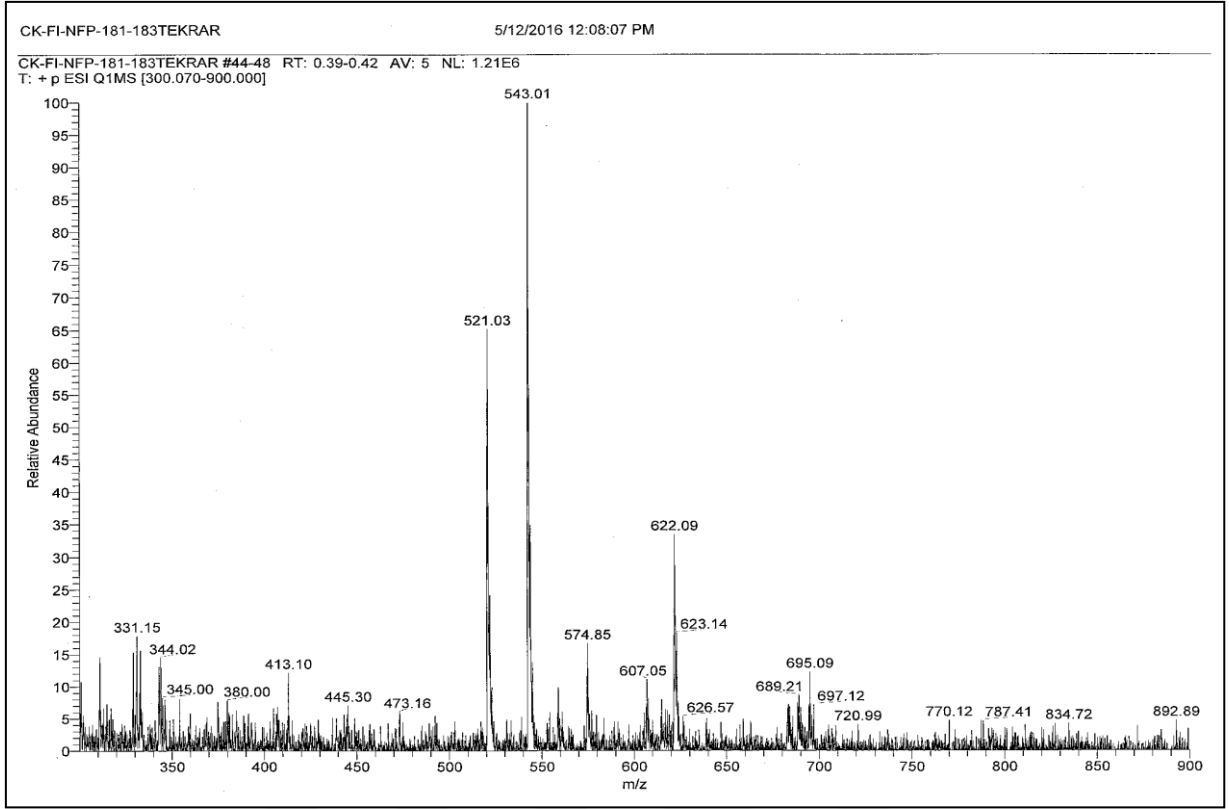
Ek Şekil 176. 103 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



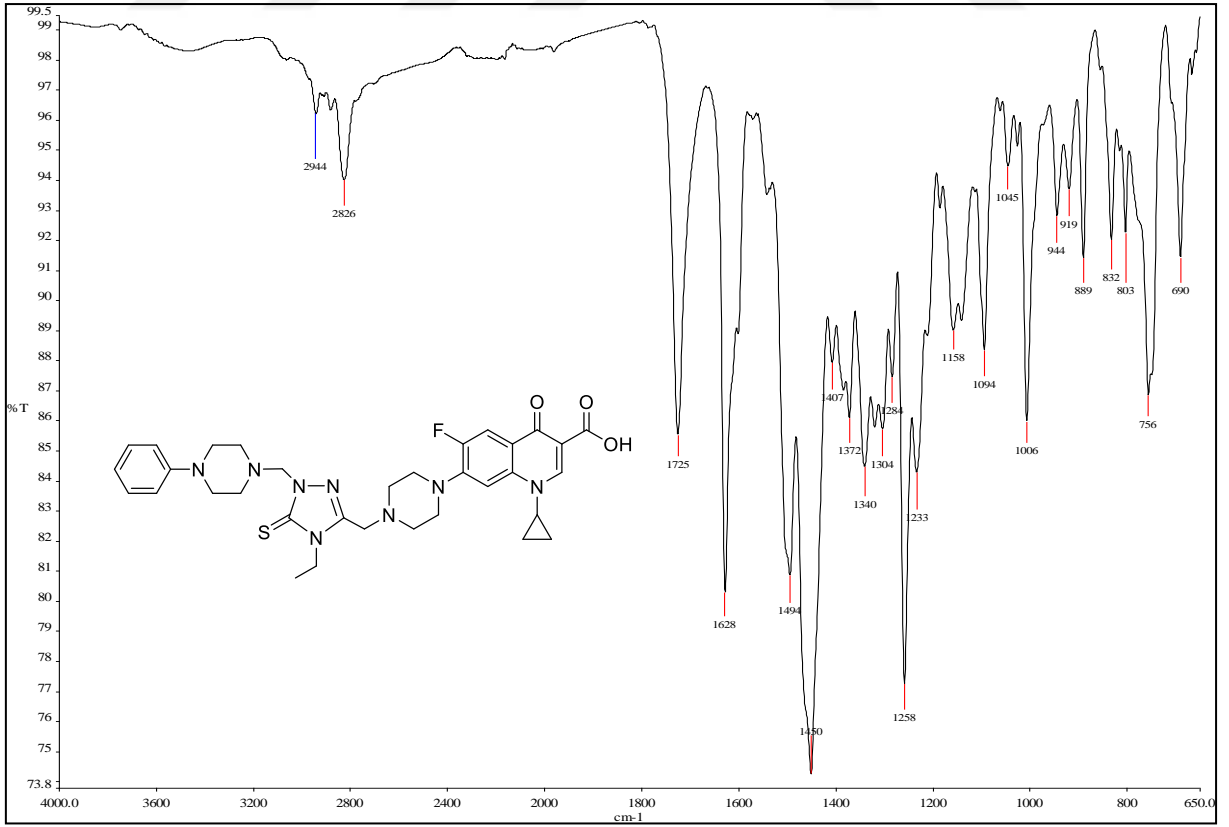
Ek Şekil 177. 103 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

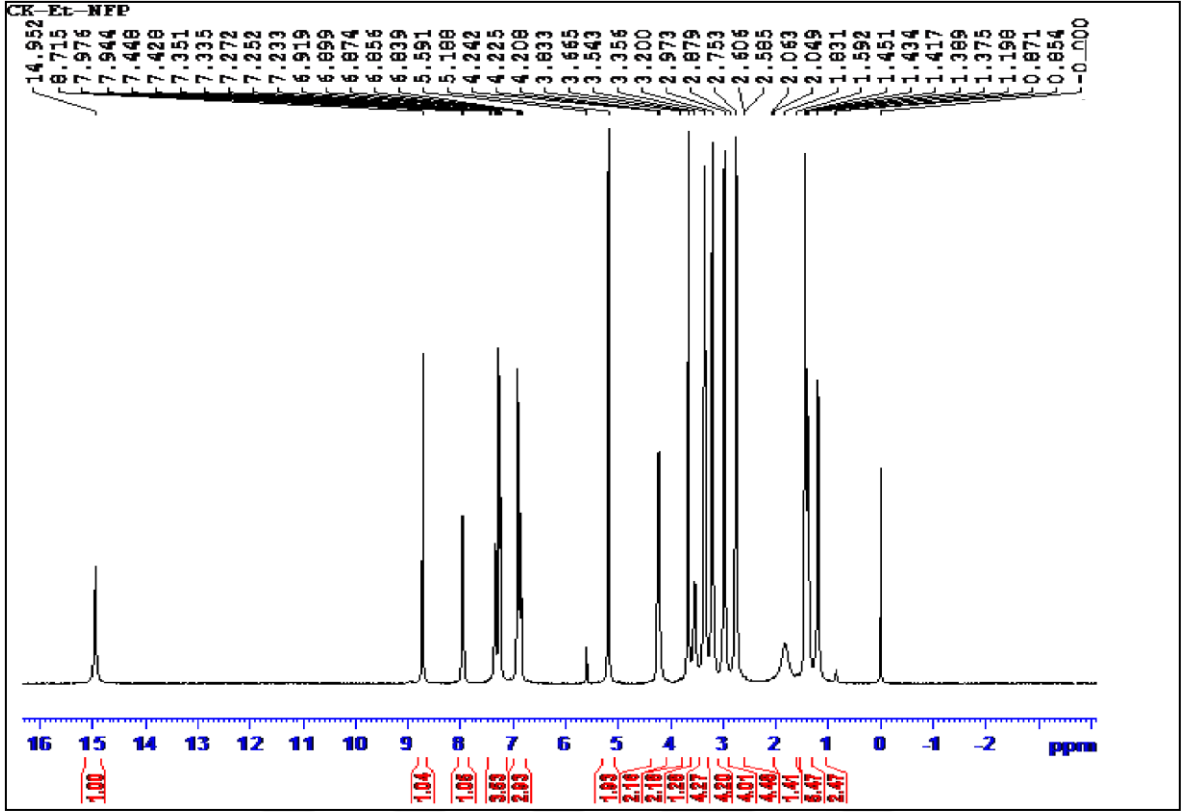


Ek Şekil 178. 103 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

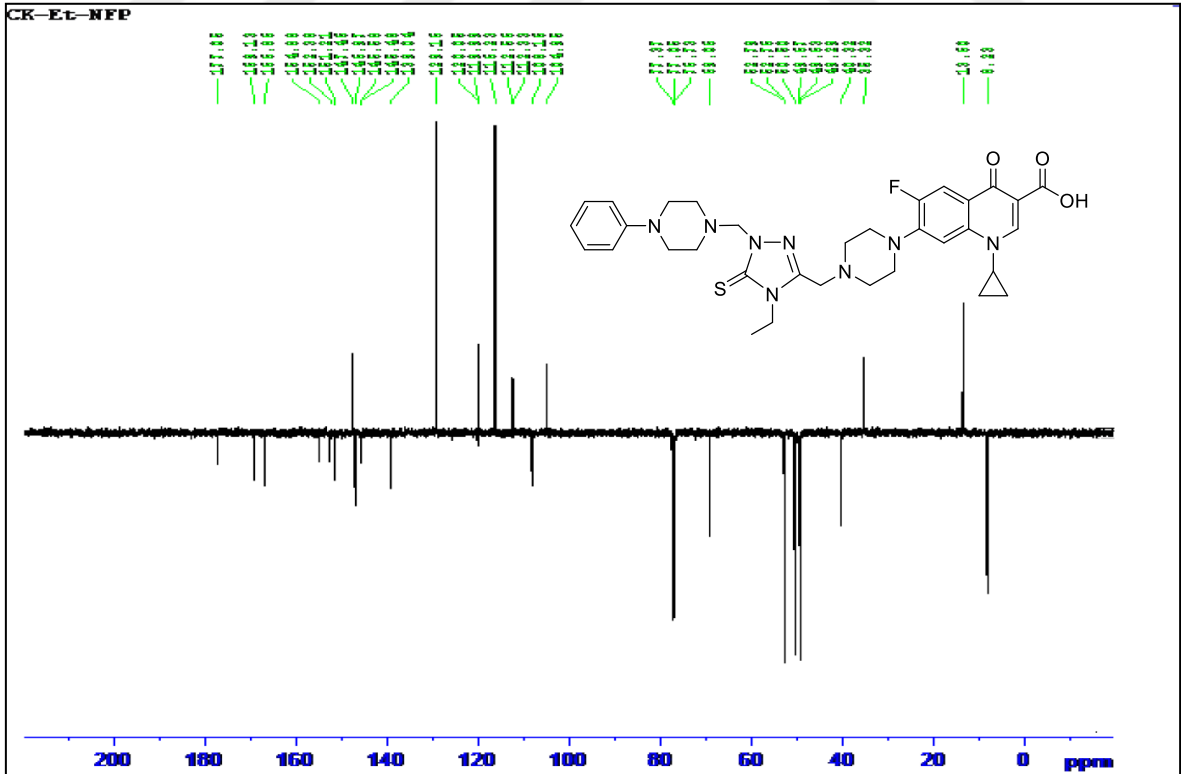


Ek Şekil 179. 103 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

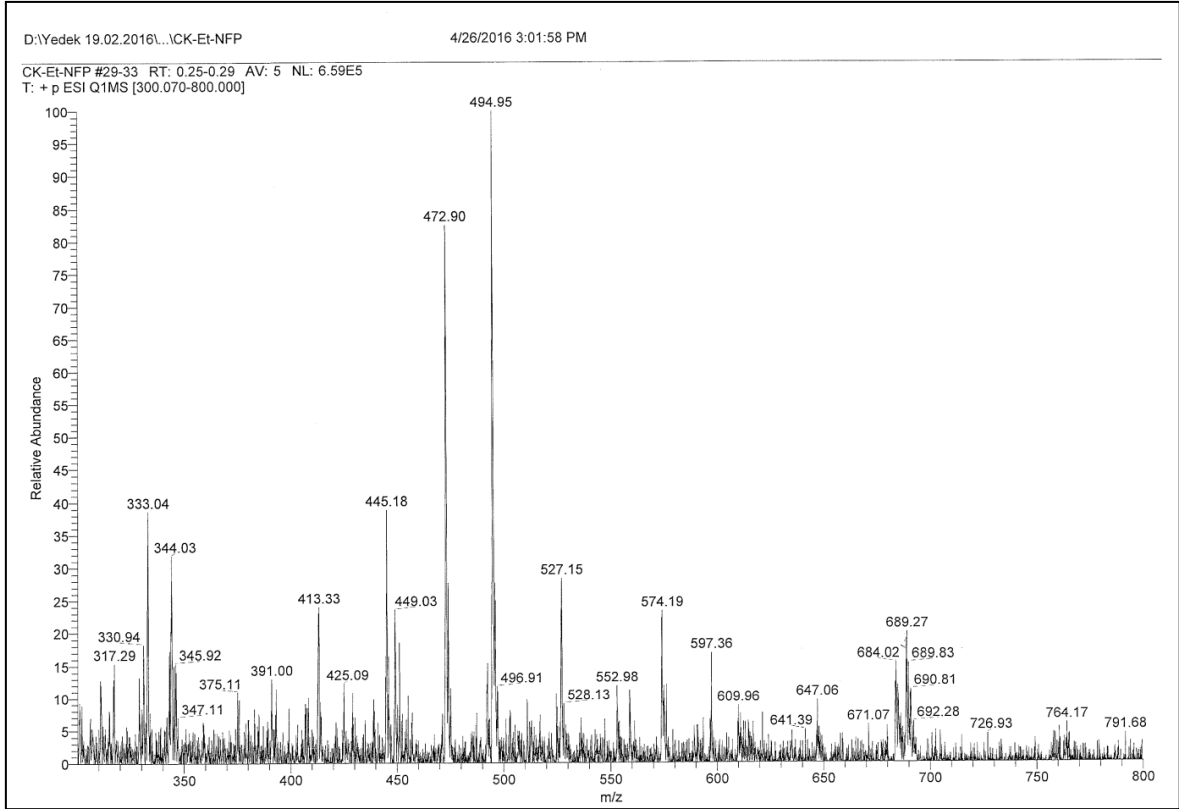
Ek Şekil 180. 104 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



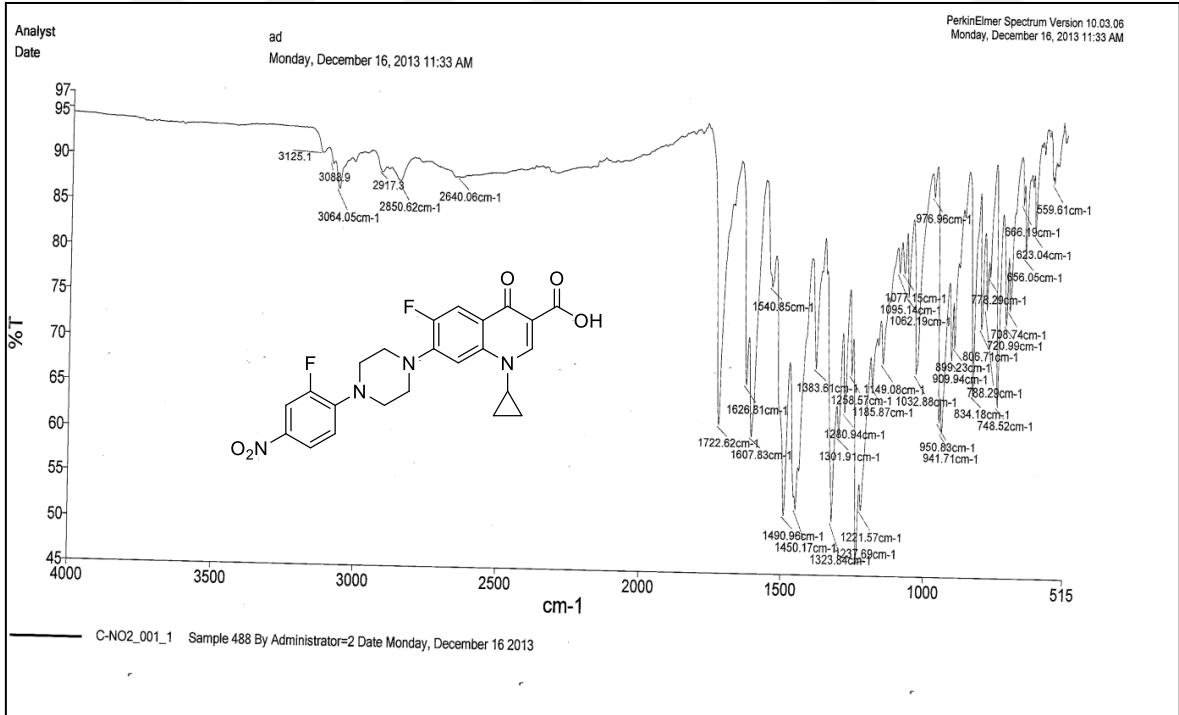
Ek Şekil 181. 104 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

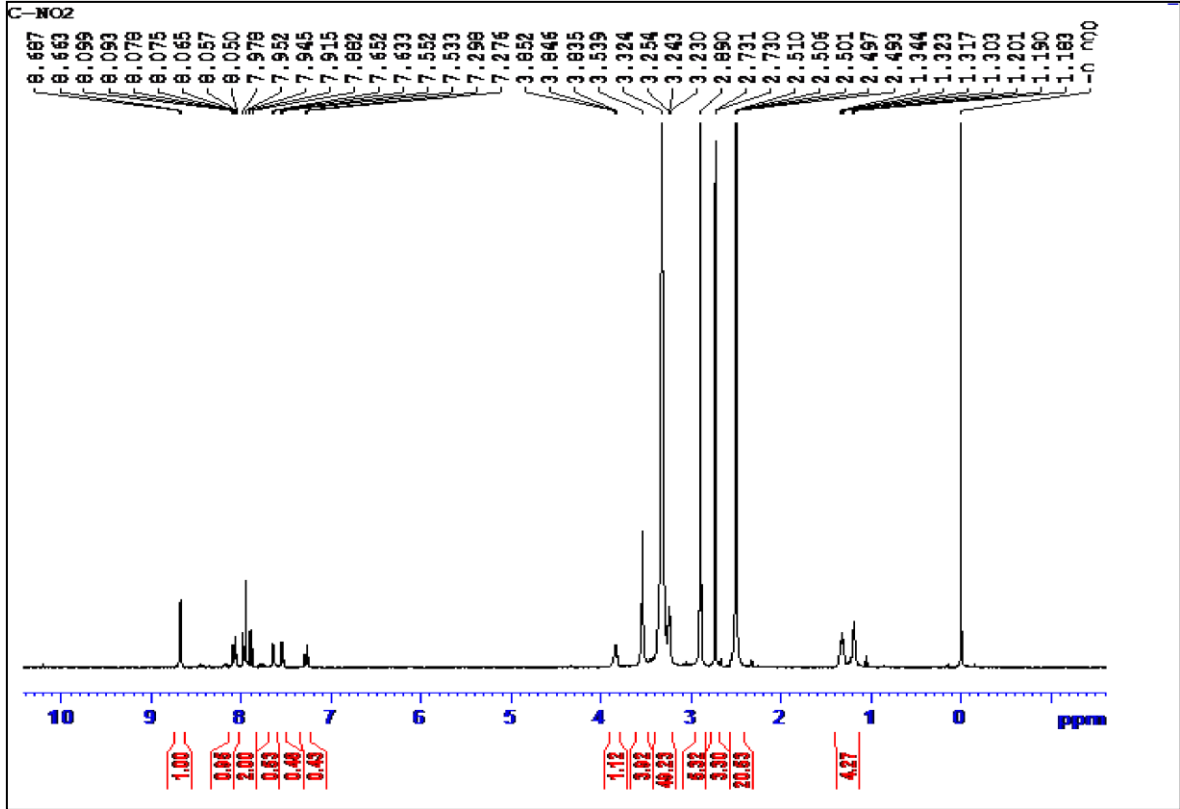


Ek Şekil 182. 104 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

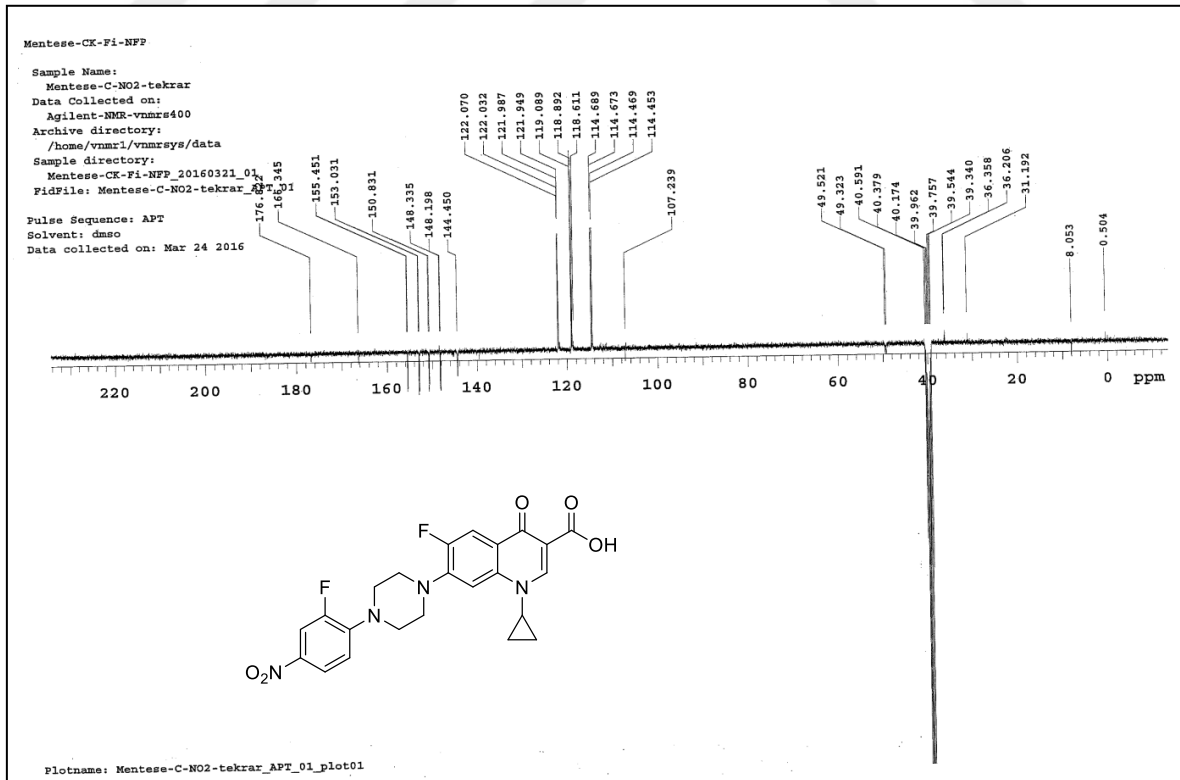


Ek Şekil 183. 104 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

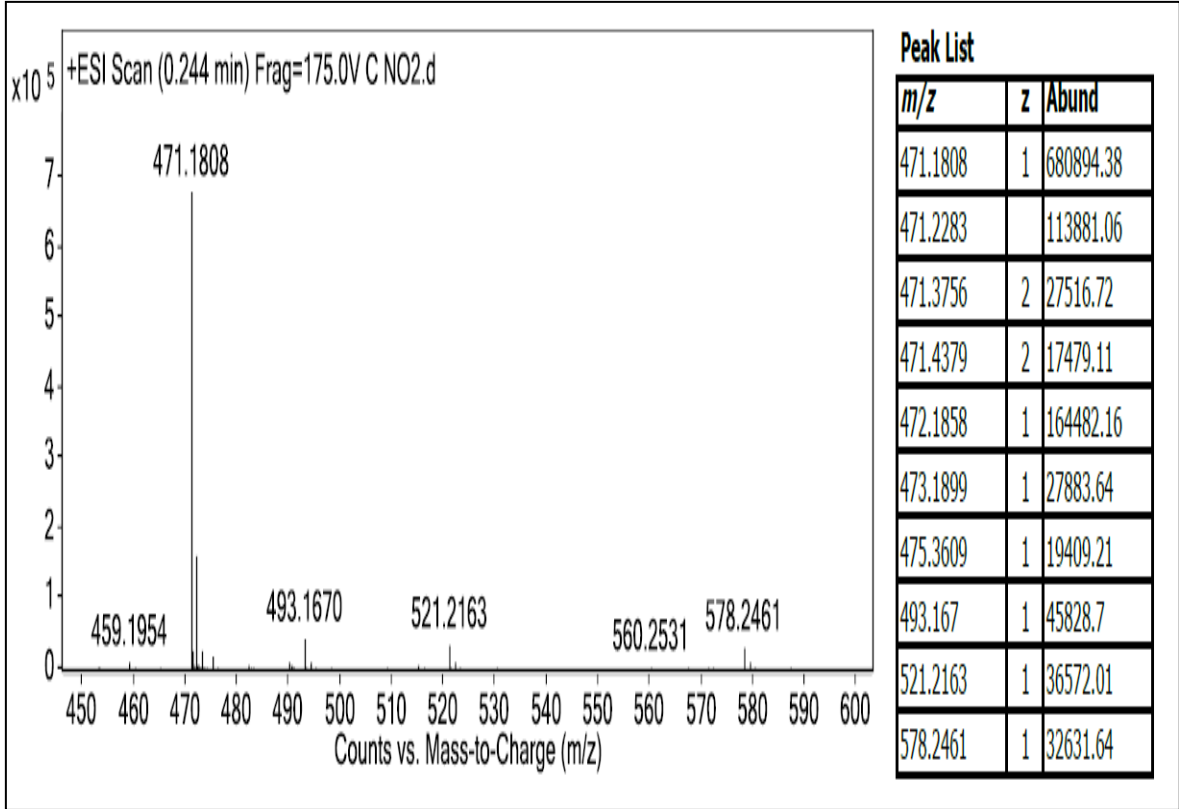
Ek Şekil 184. 105 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



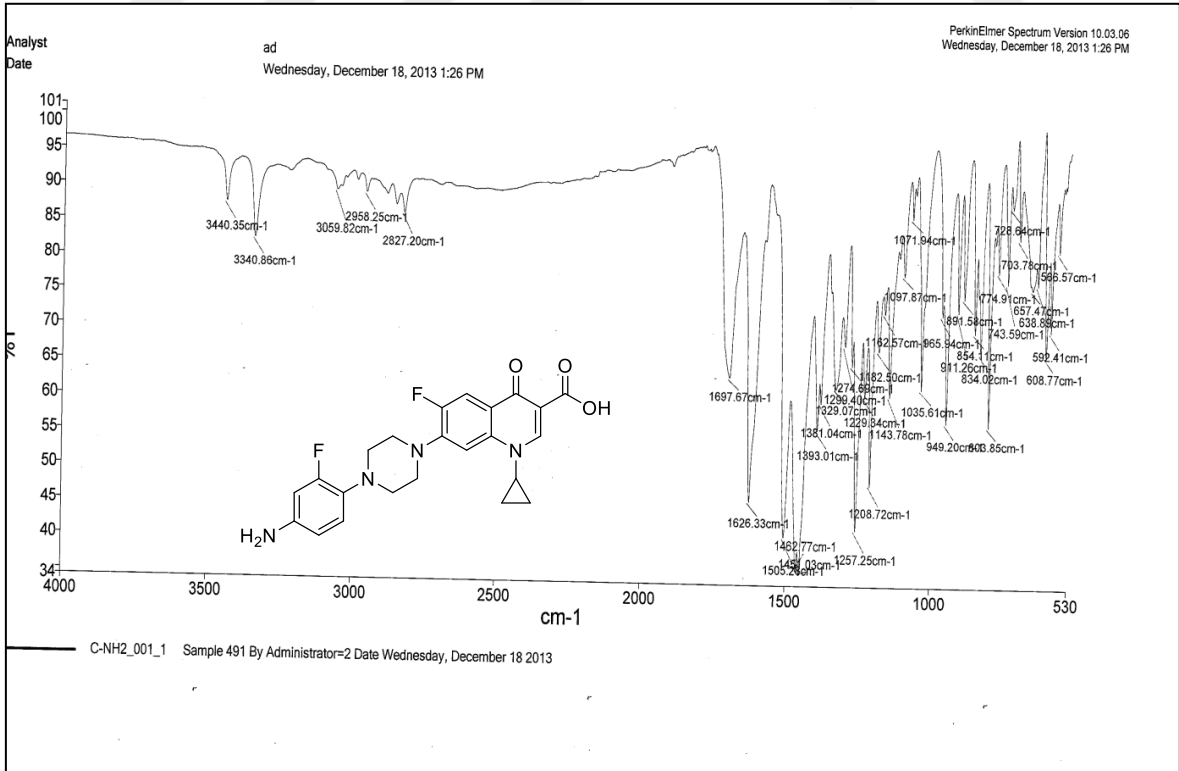
Ek Şekil 185. 105 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

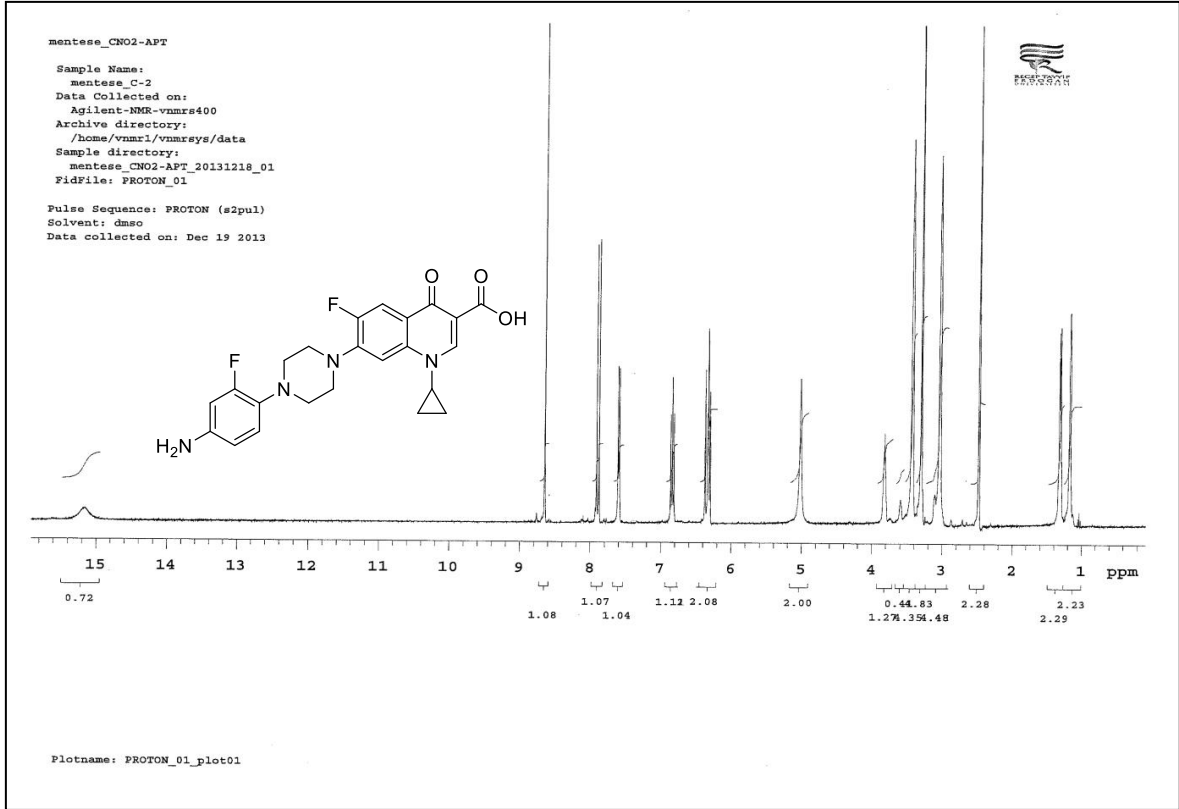


Ek Şekil 186. 105 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

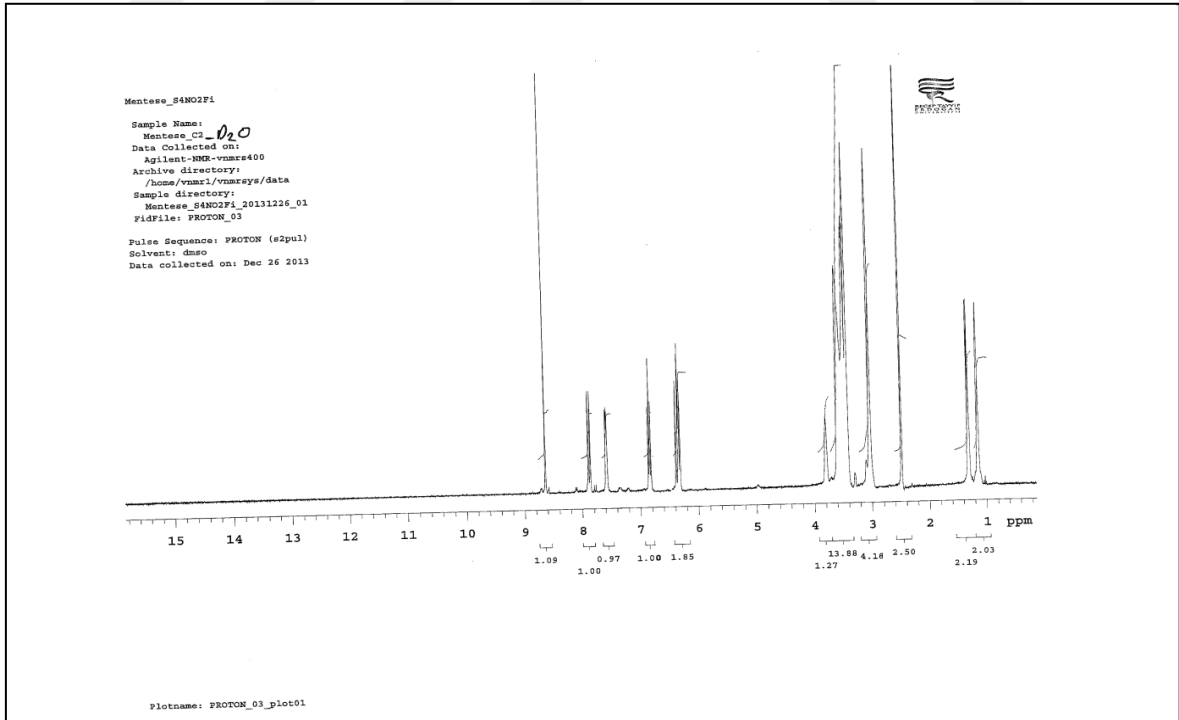


Ek Şekil 187. 105 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

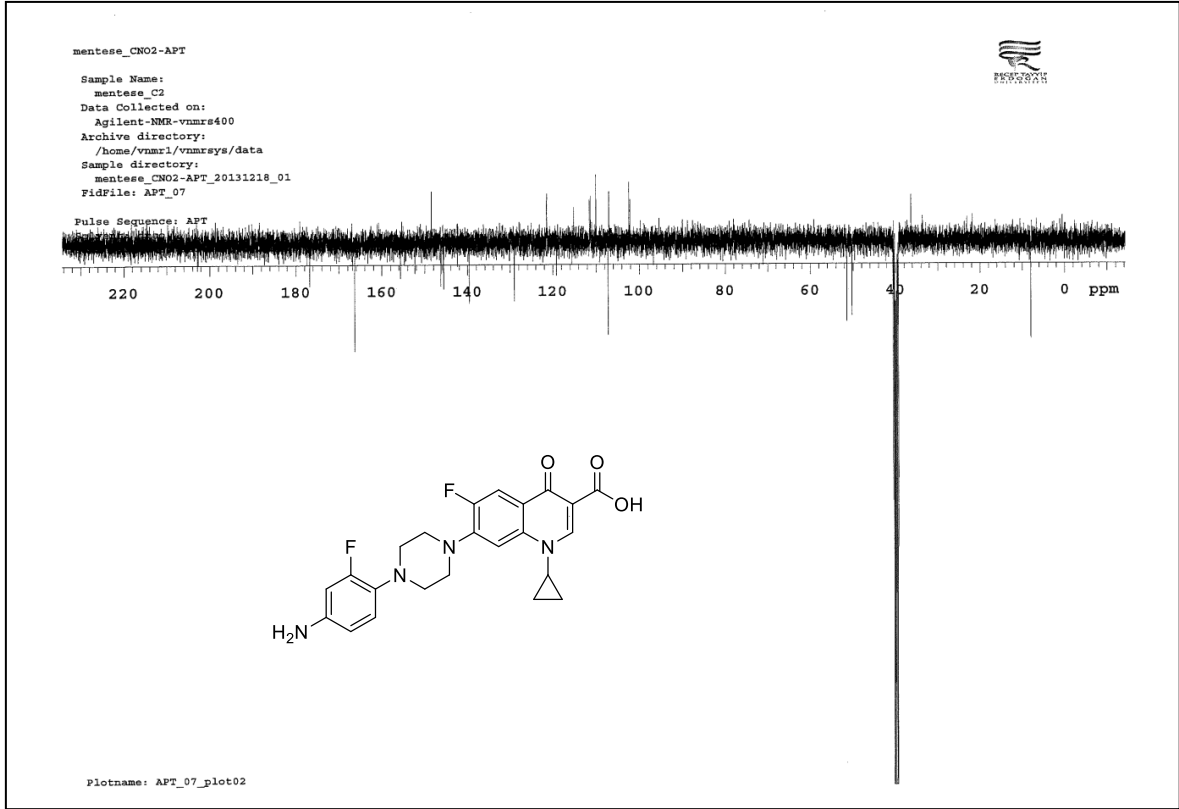
Ek Şekil 188. 106 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



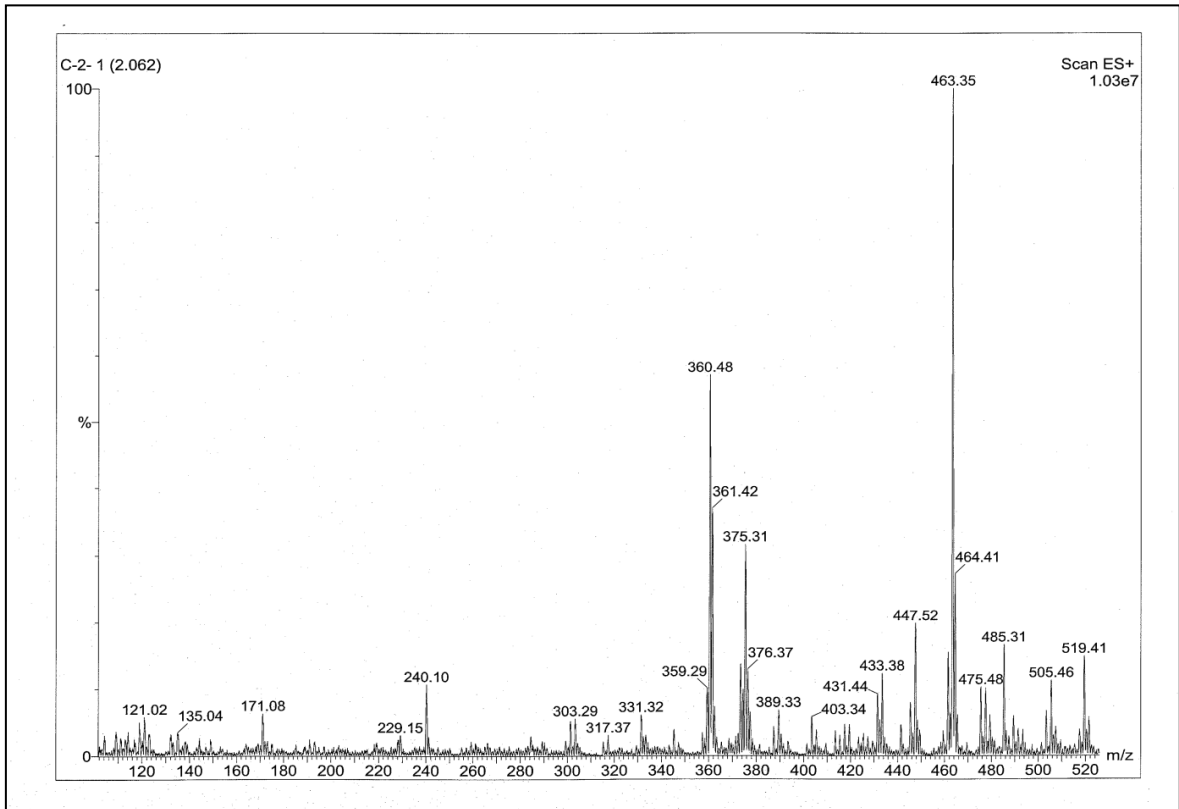
Ek Şekil 189. 106 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



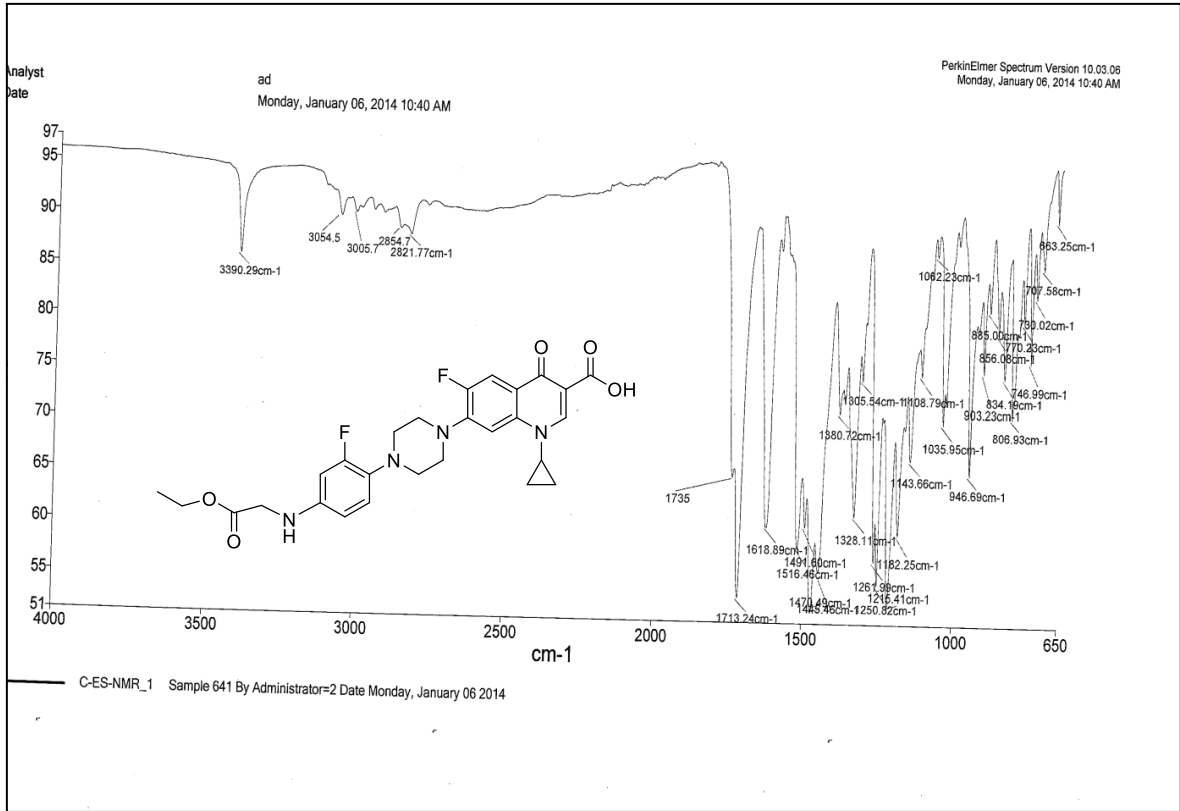
Ek Şekil 190. 106 Nolu Bileşiğin ^1H NMR (D_2O) Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



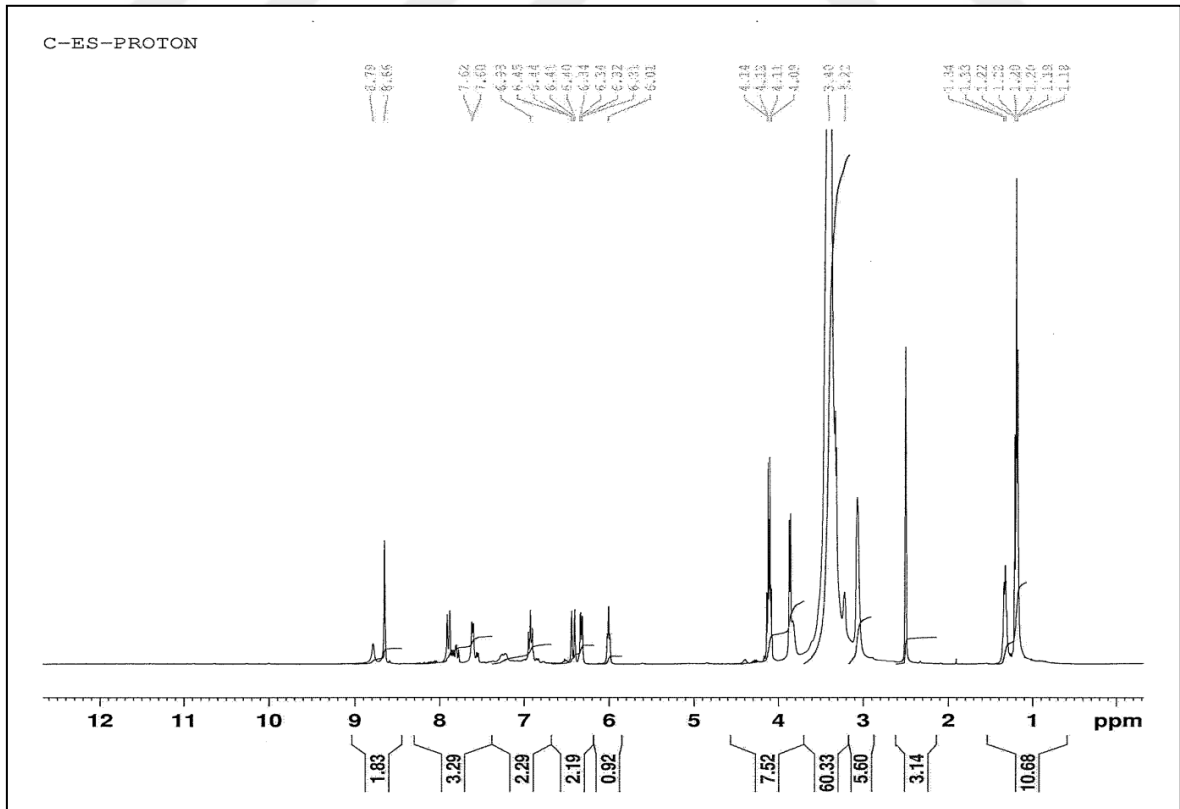
Ek Şekil 191. 106 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



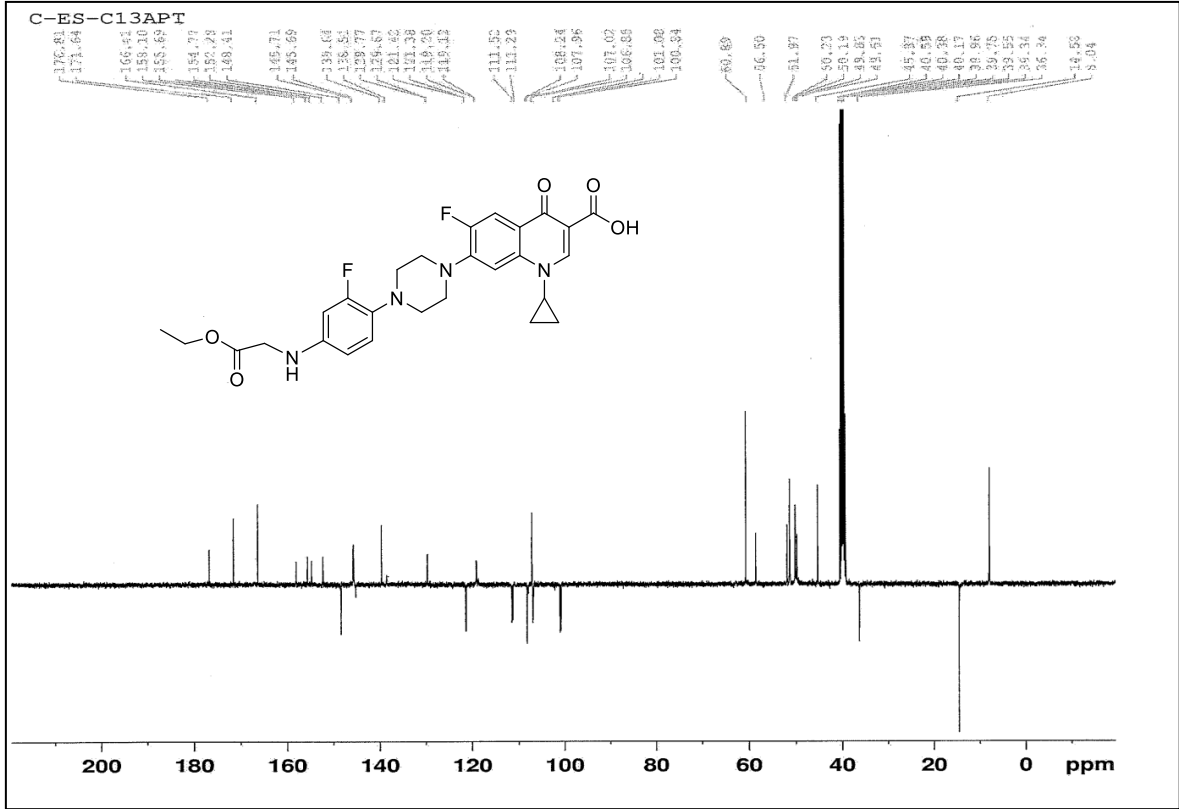
Ek Şekil 192. 106 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



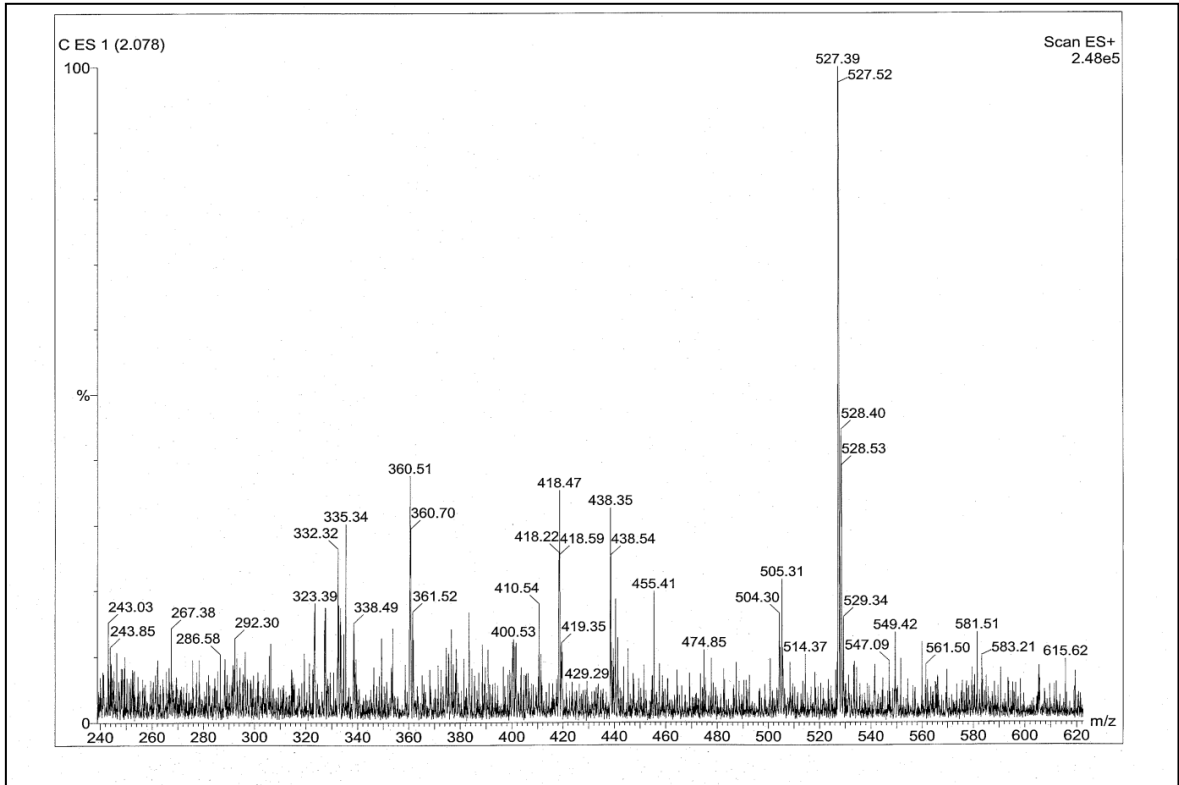
Ek Şekil 193. 107 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



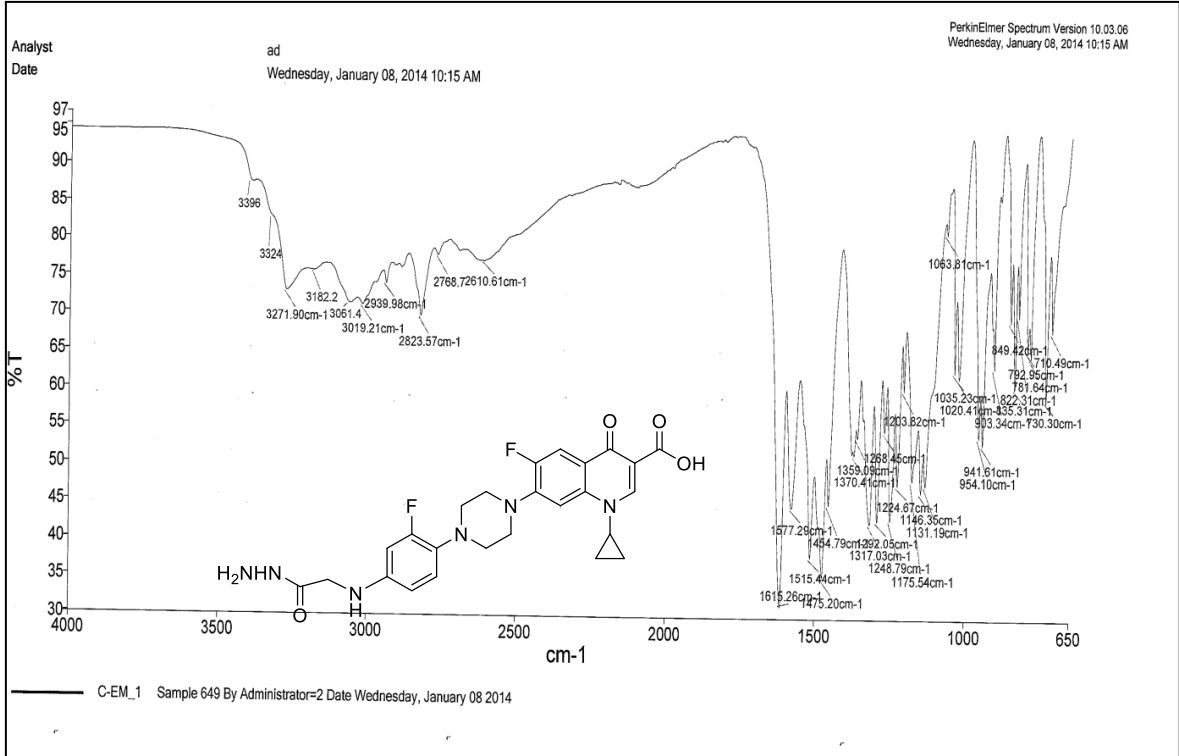
Ek Şekil 194. 107 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm)



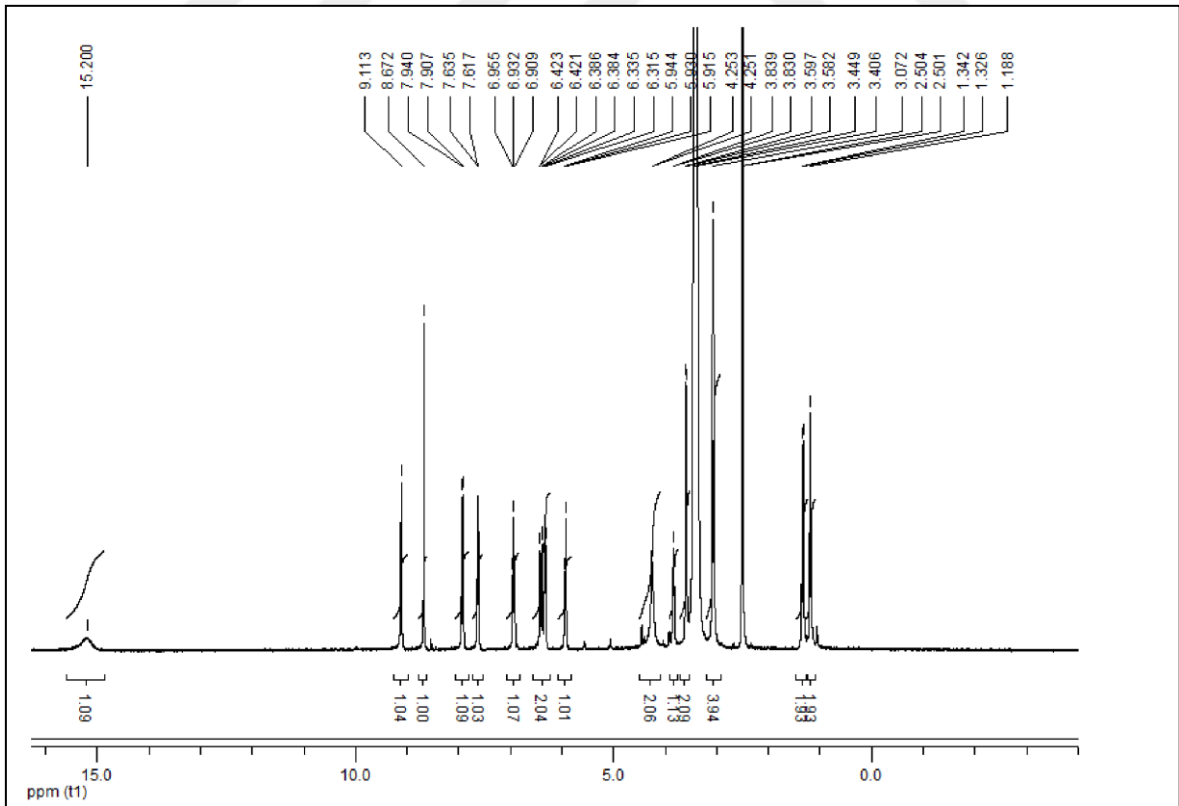
Ek Şekil 195. 107 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



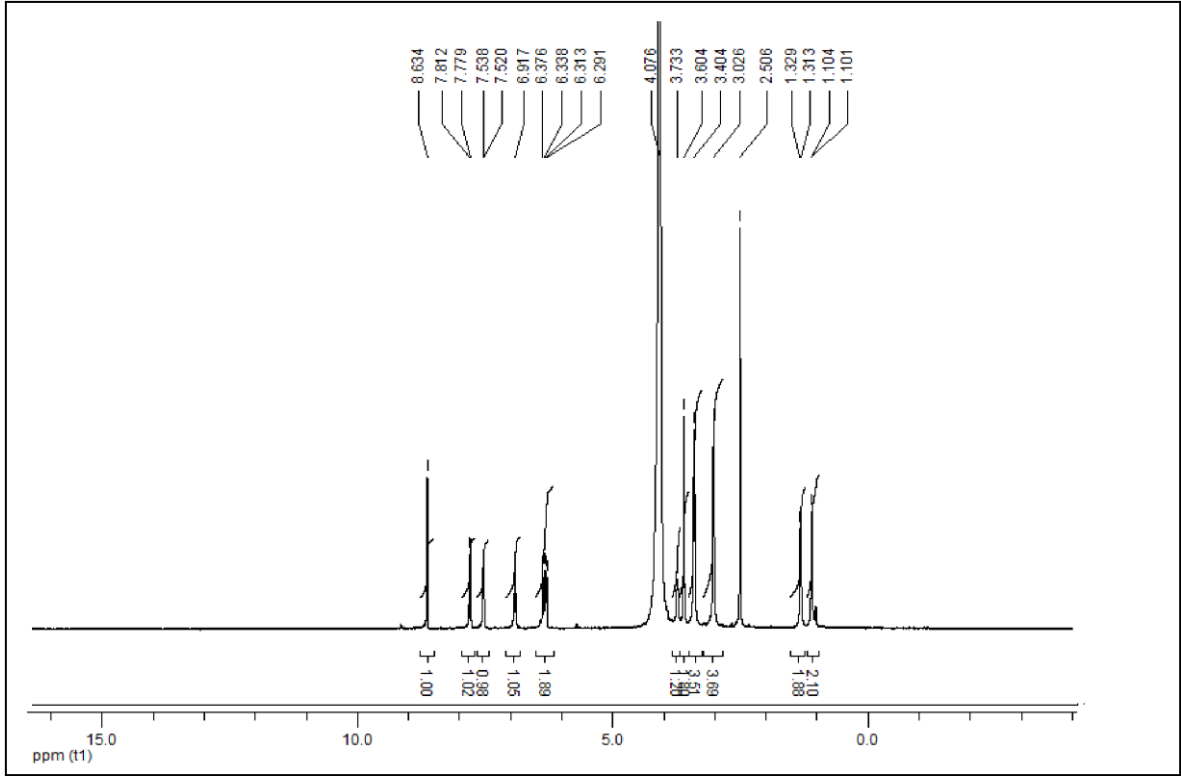
Ek Şekil 196. 107 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



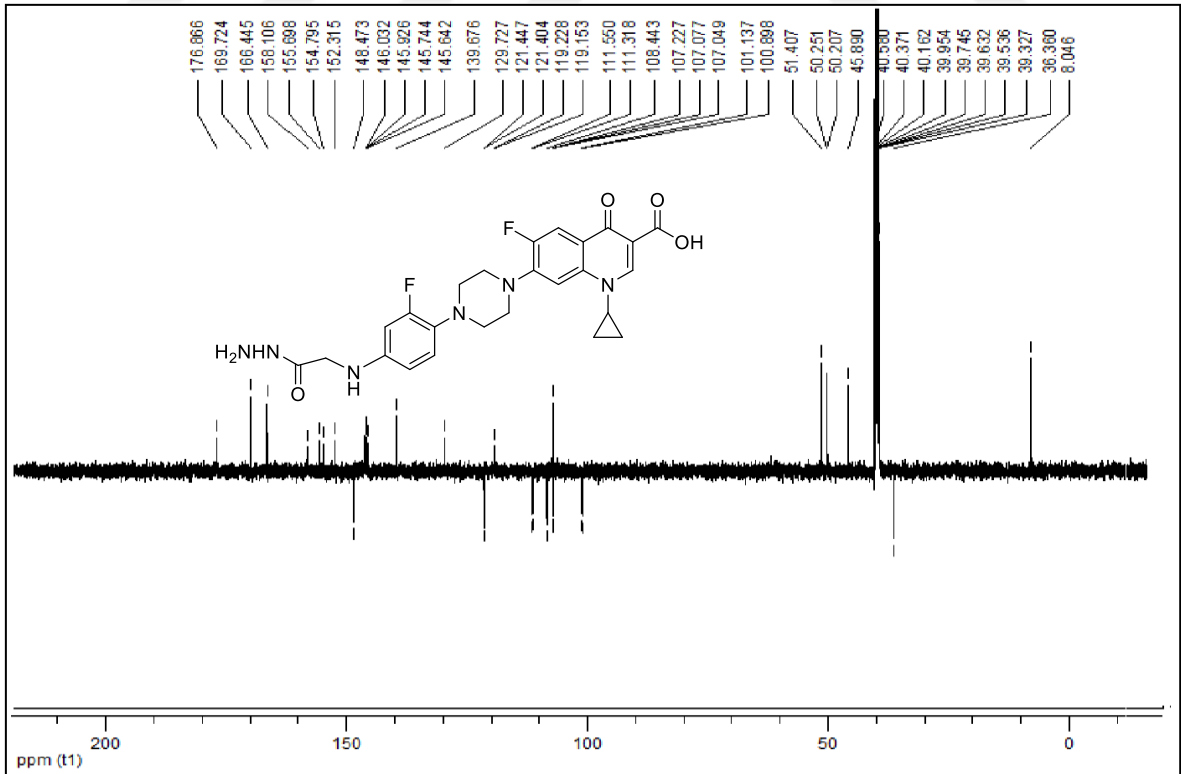
Ek Şekil 197. 192 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (v_{\max} , cm⁻¹)



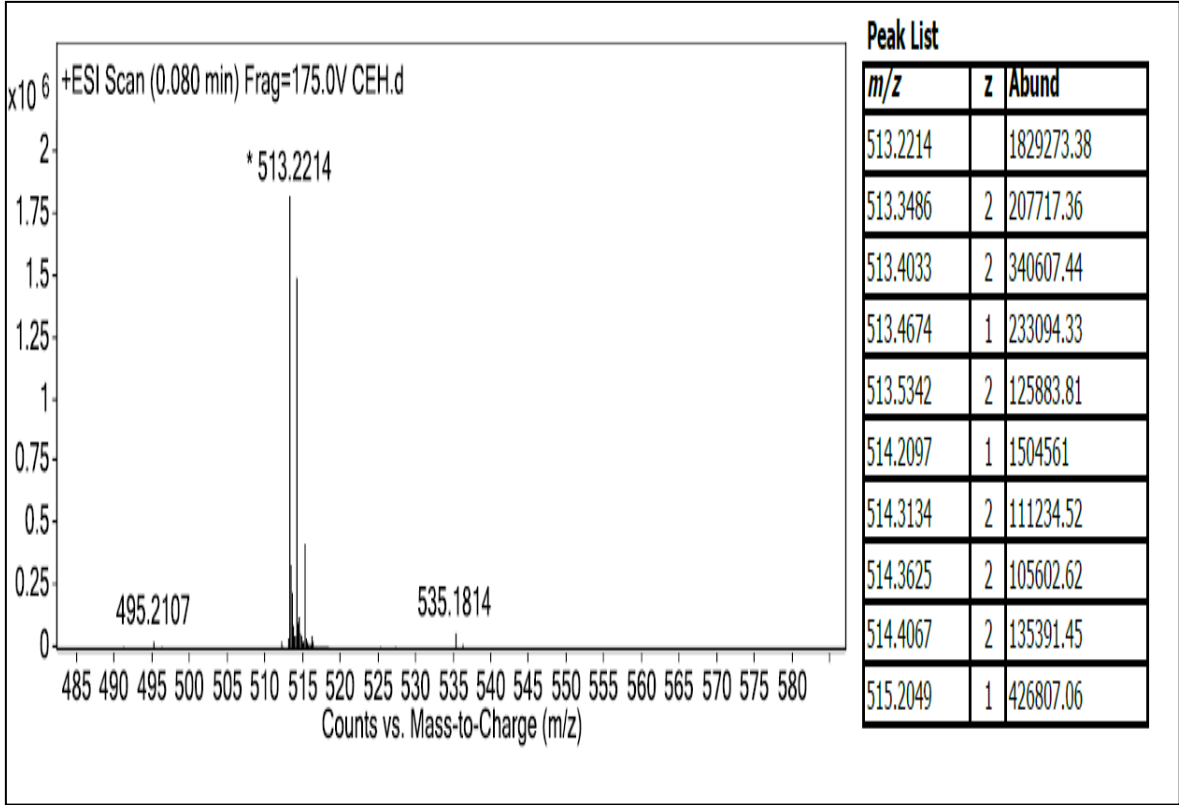
Ek Şekil 198. 108 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



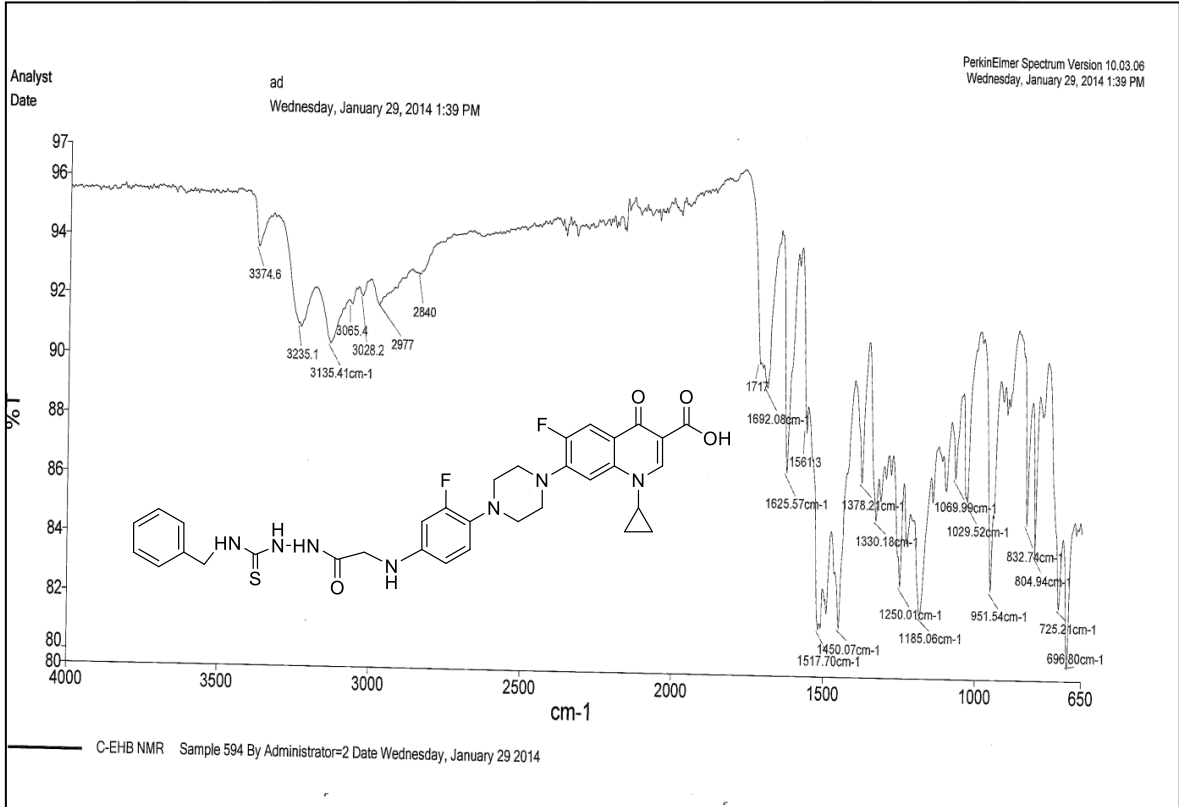
Ek Şekil 199. 108 Nolu Bileşiğin ¹H NMR (D₂O) Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

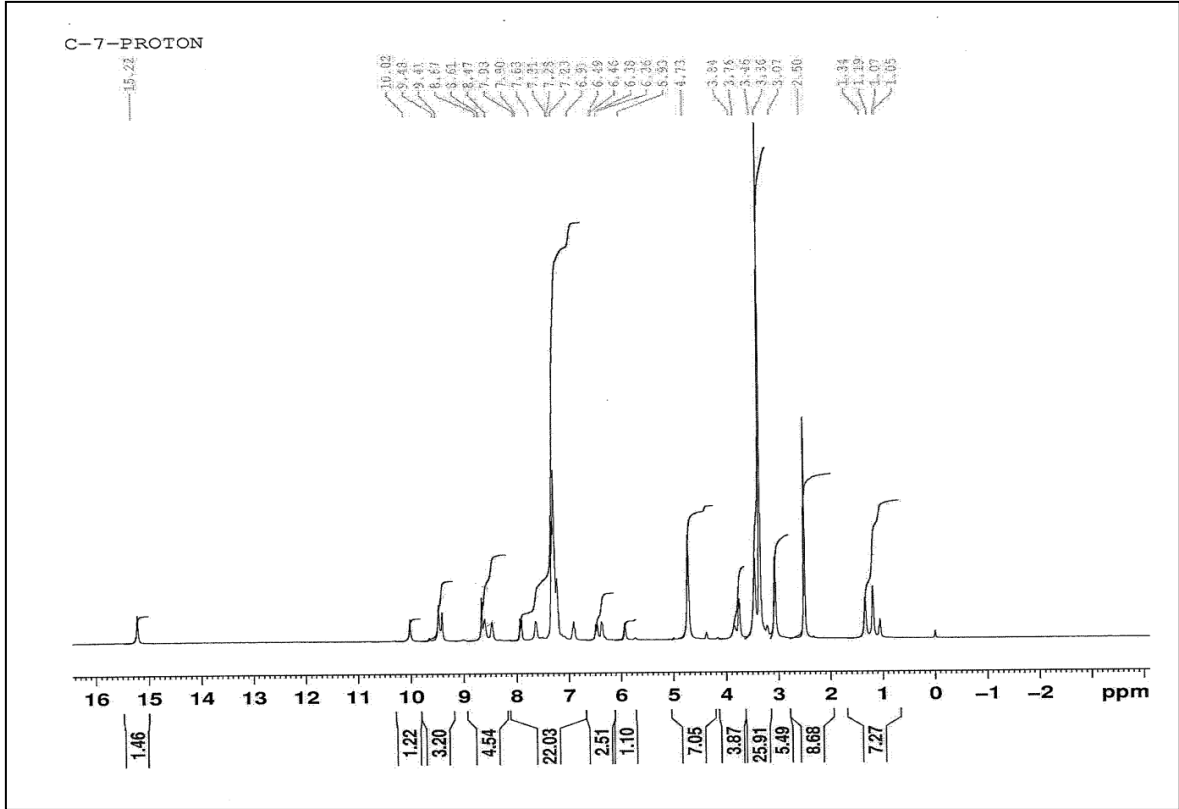


Ek Şekil 200. 108 Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)

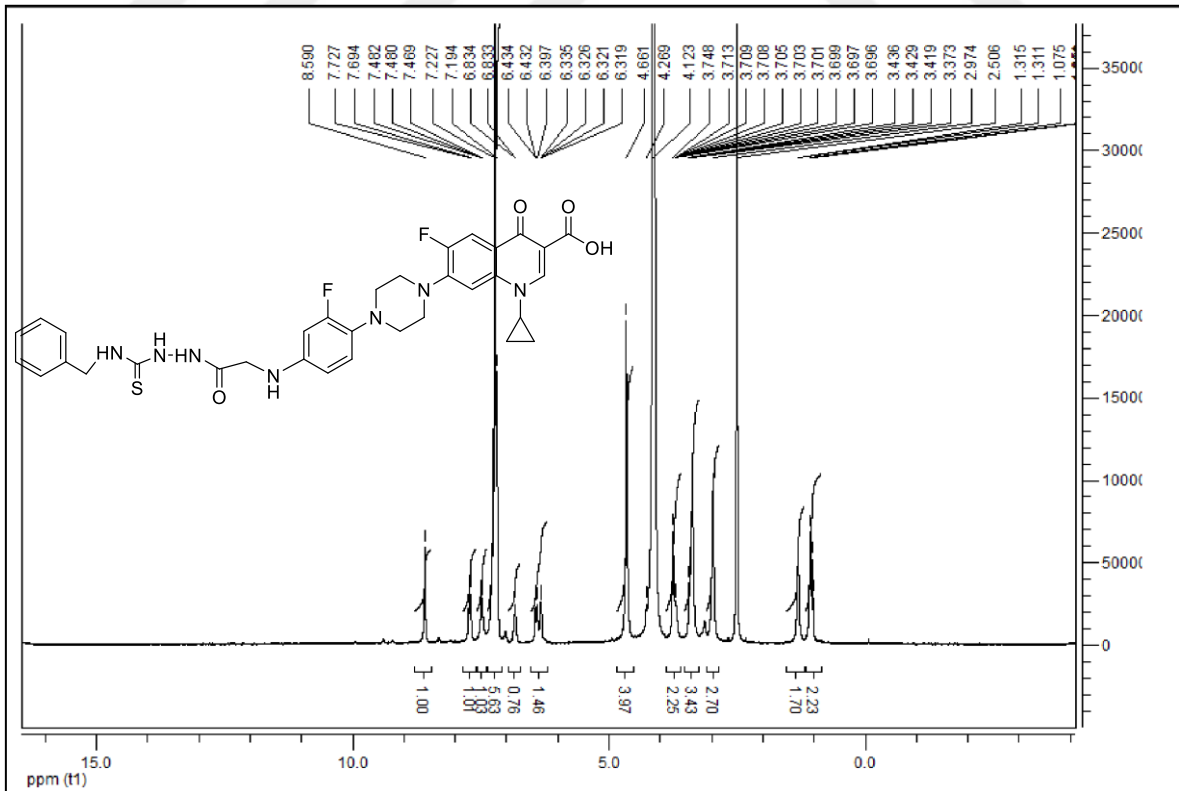


Ek Şekil 201. 108 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

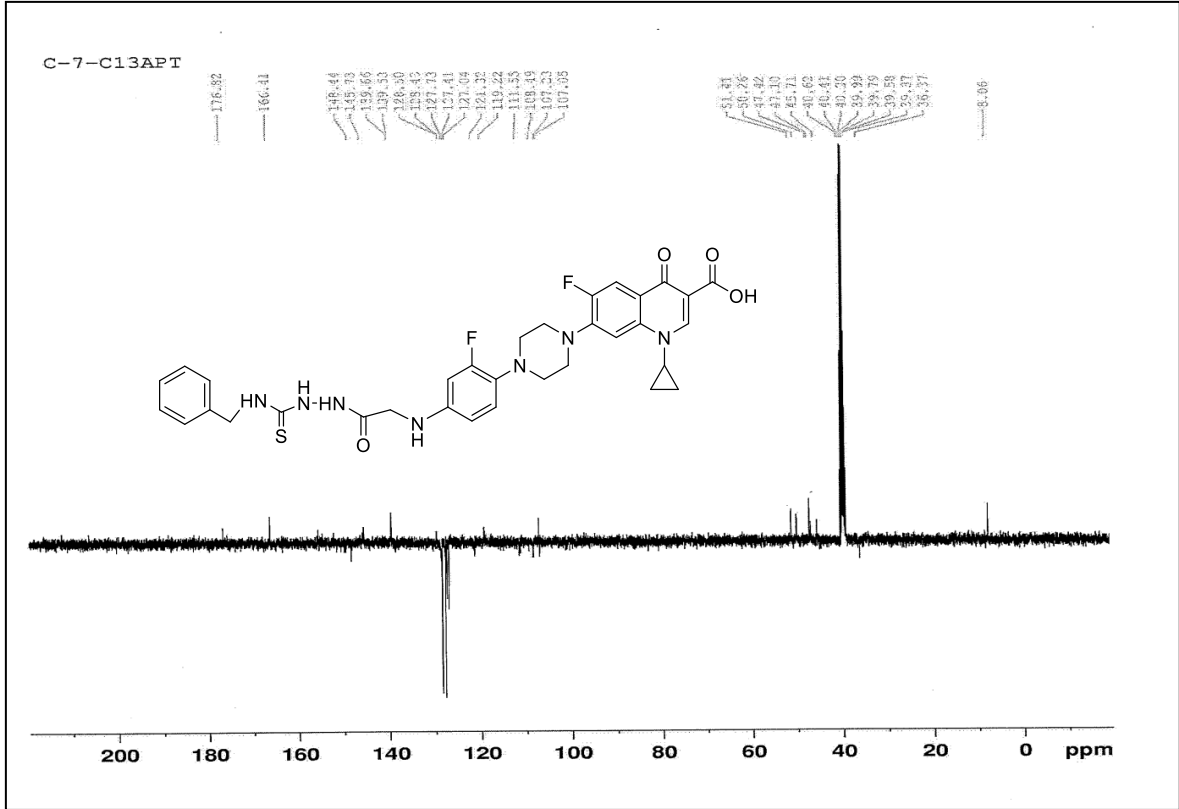
Ek Şekil 202. 109 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



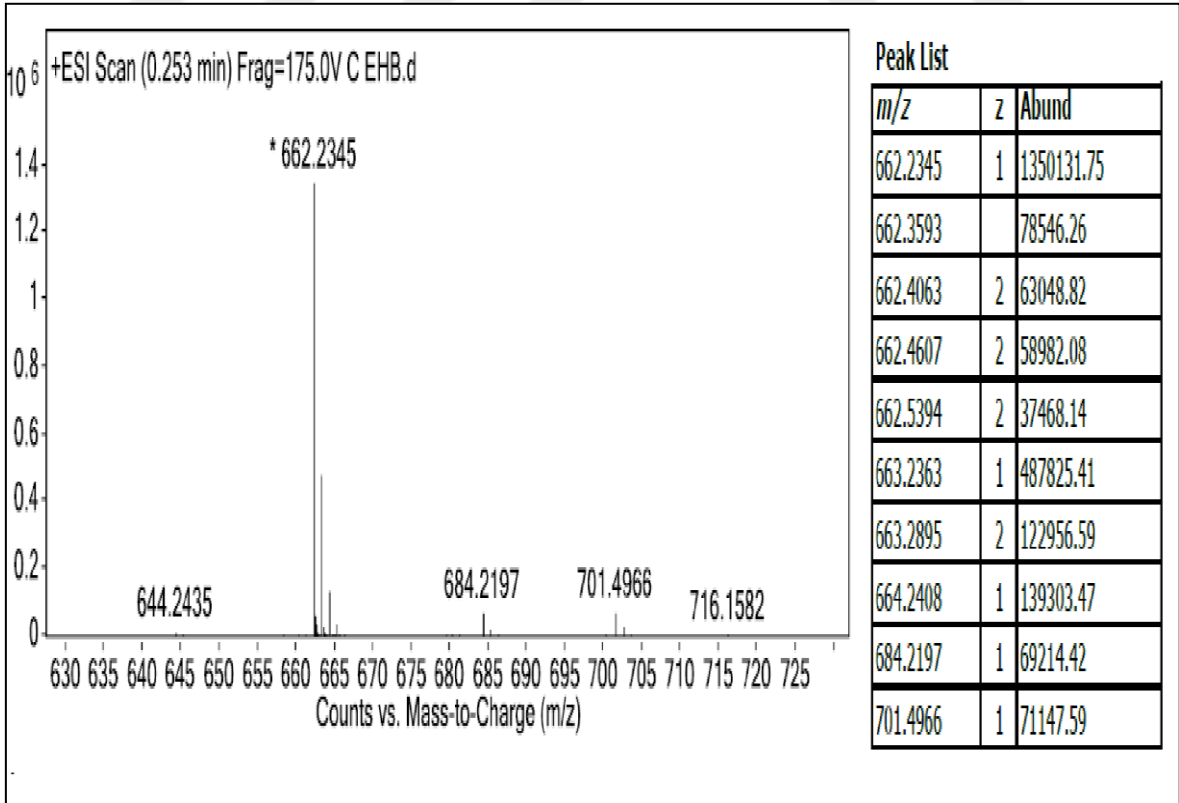
Ek Şekil 203. 109 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



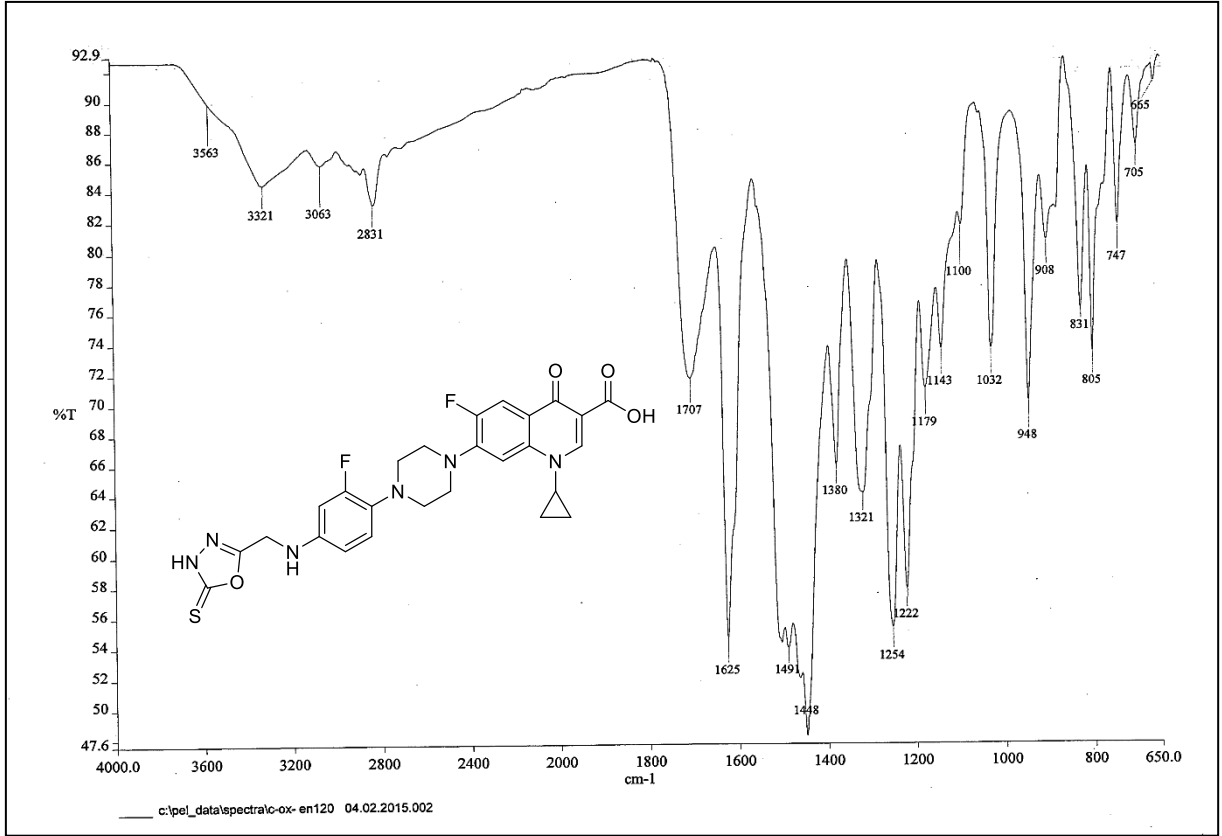
Ek Şekil 204. 109 Nolu Bileşiğin ^1H NMR (D_2O) Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



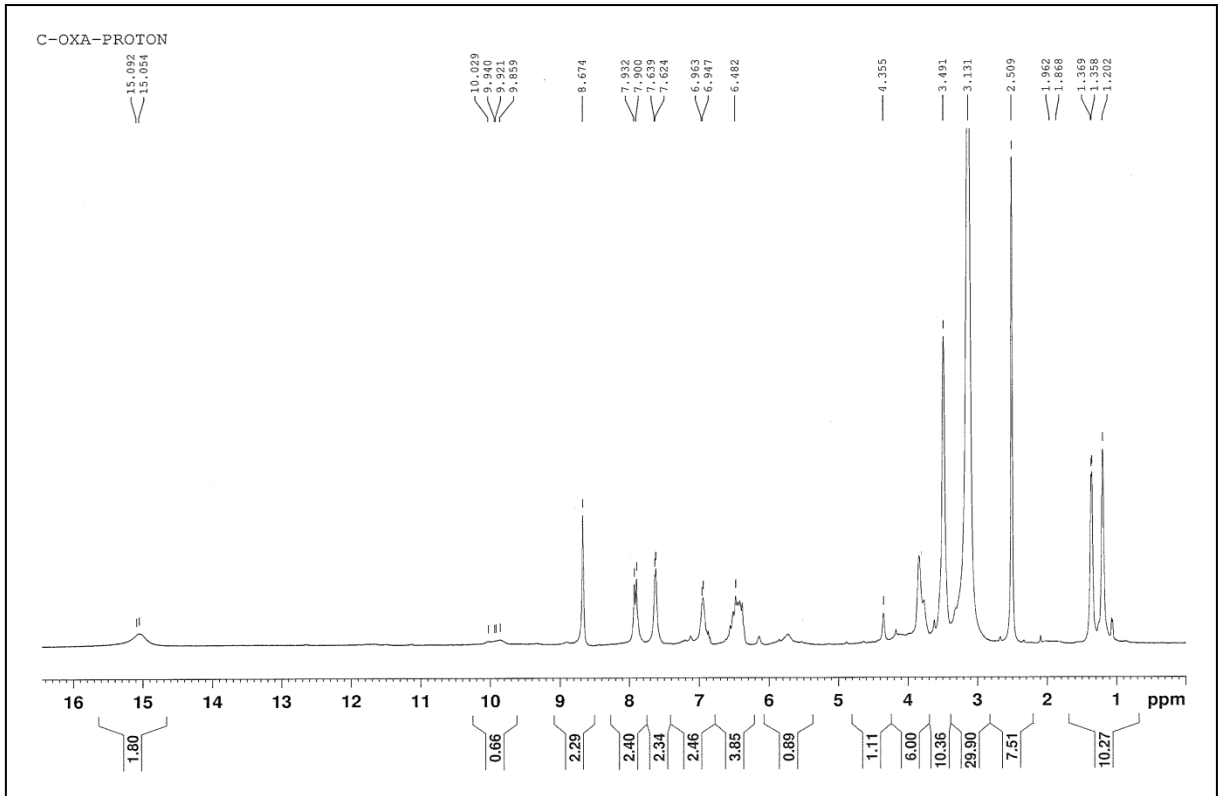
Ek Şekil 205. 109 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



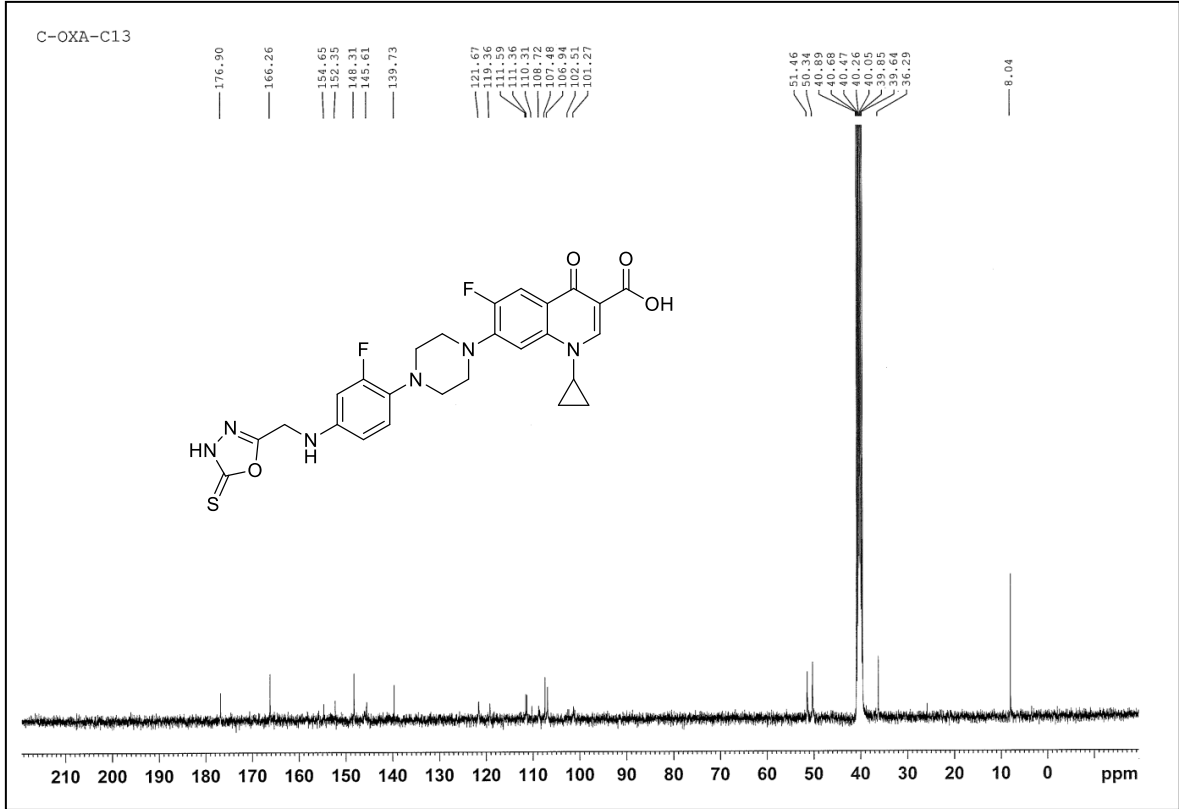
Ek Şekil 206. 109 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



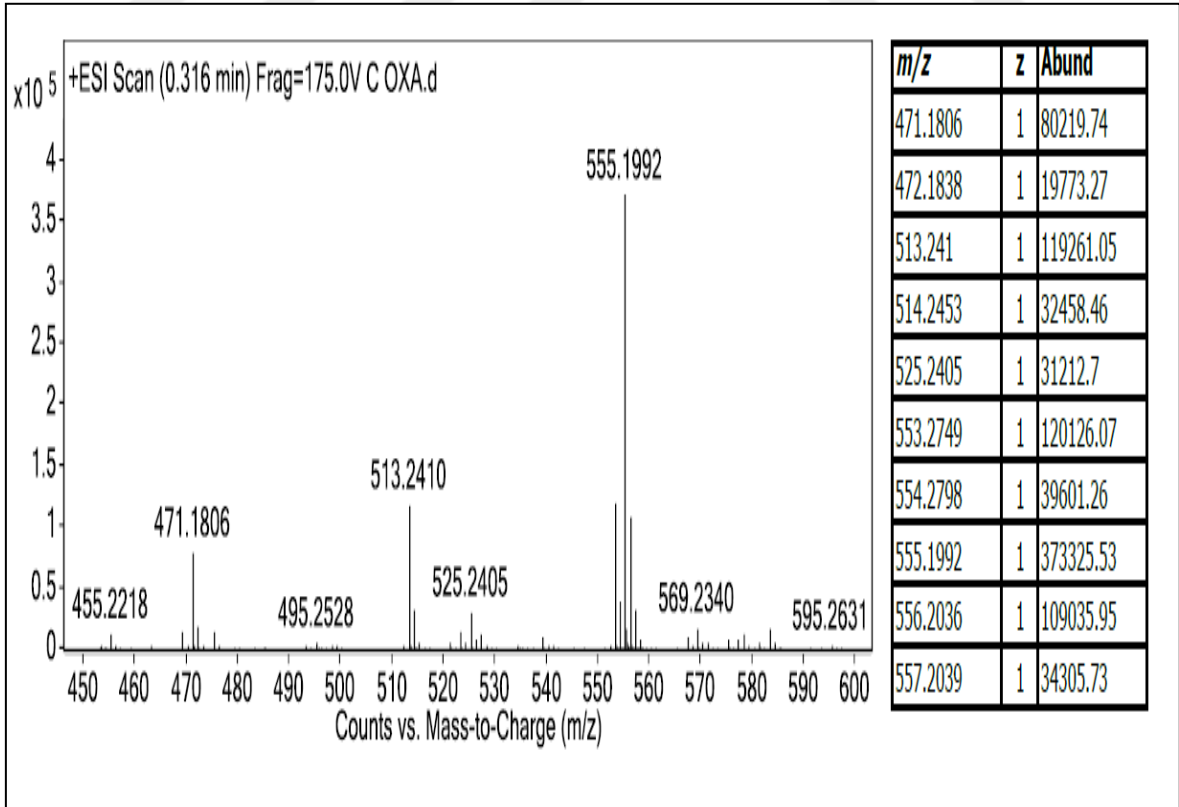
Ek Şekil 207. 110 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



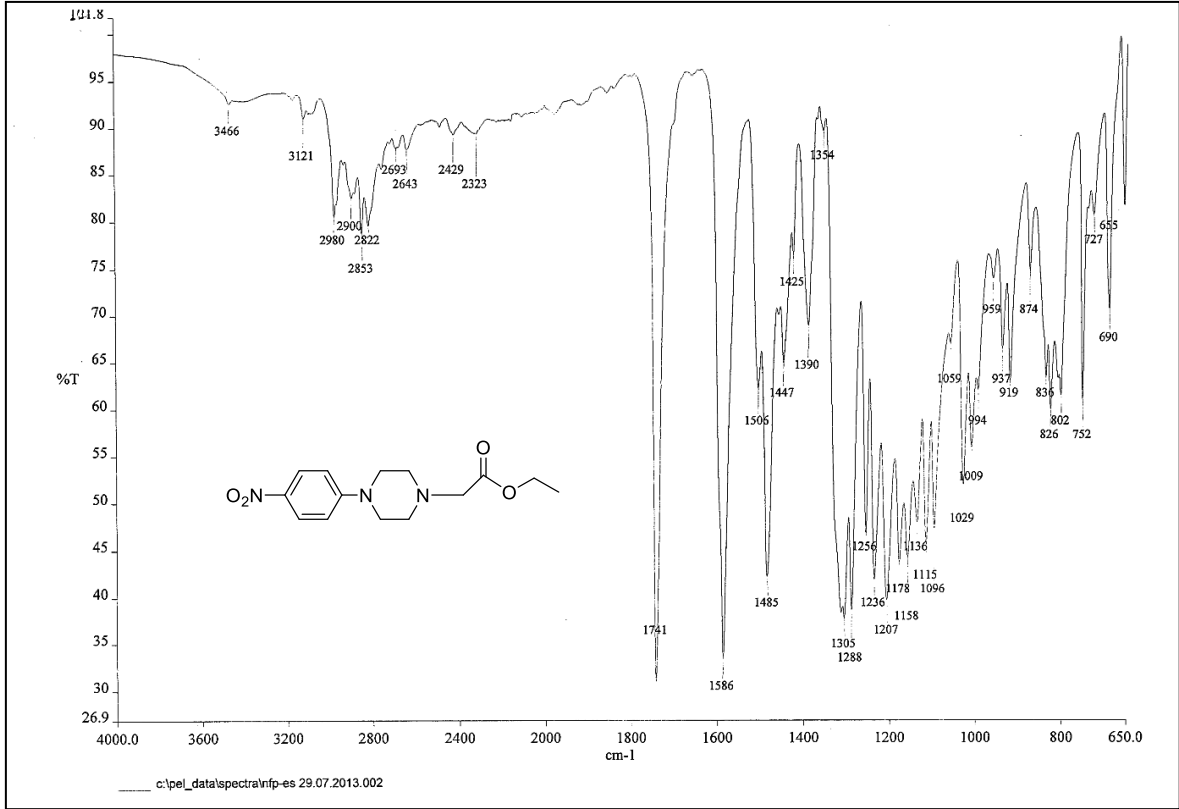
Ek Şekil 208. 110 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



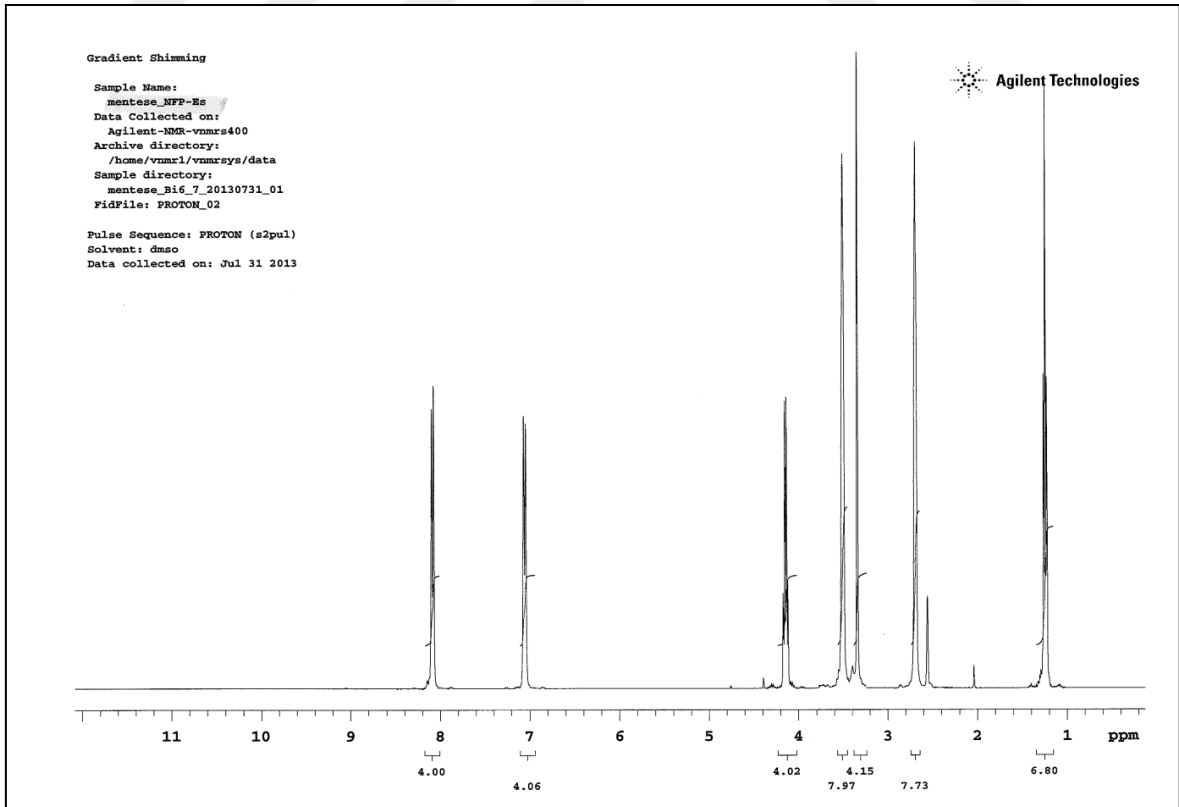
Ek Şekil 209. 110 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



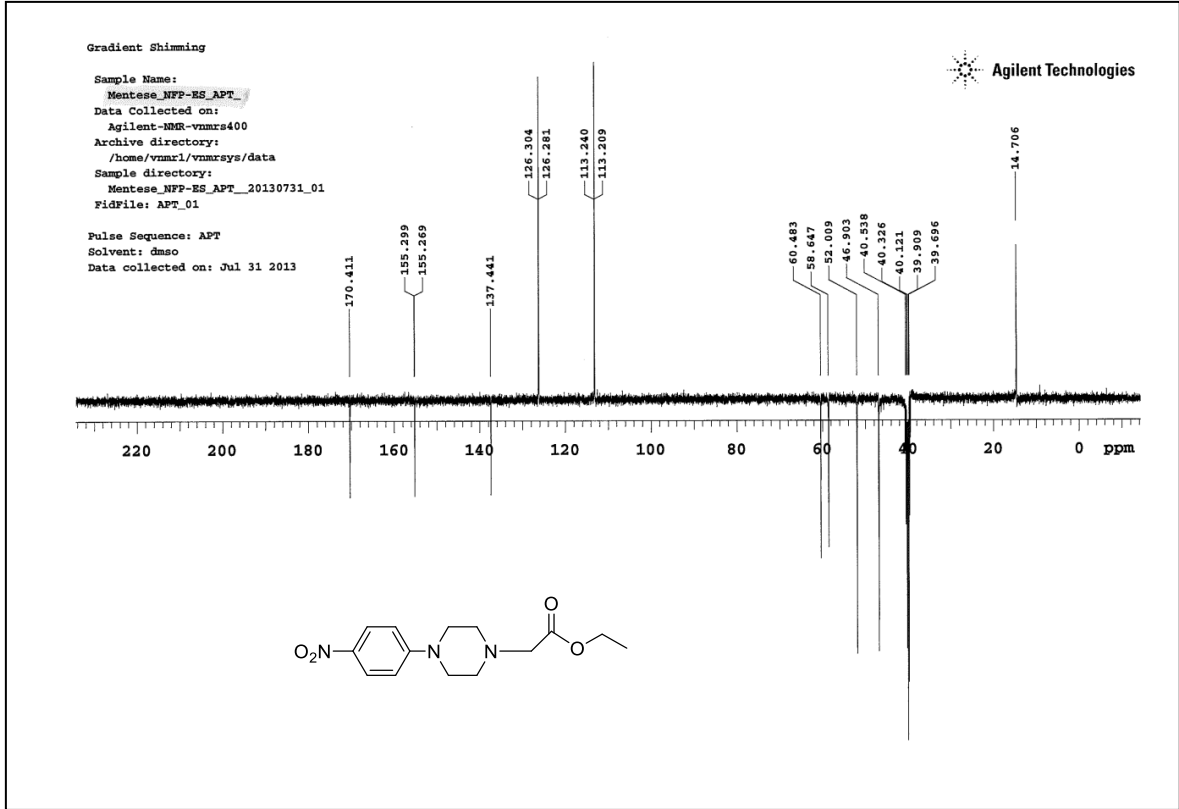
Ek Şekil 210. 110 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



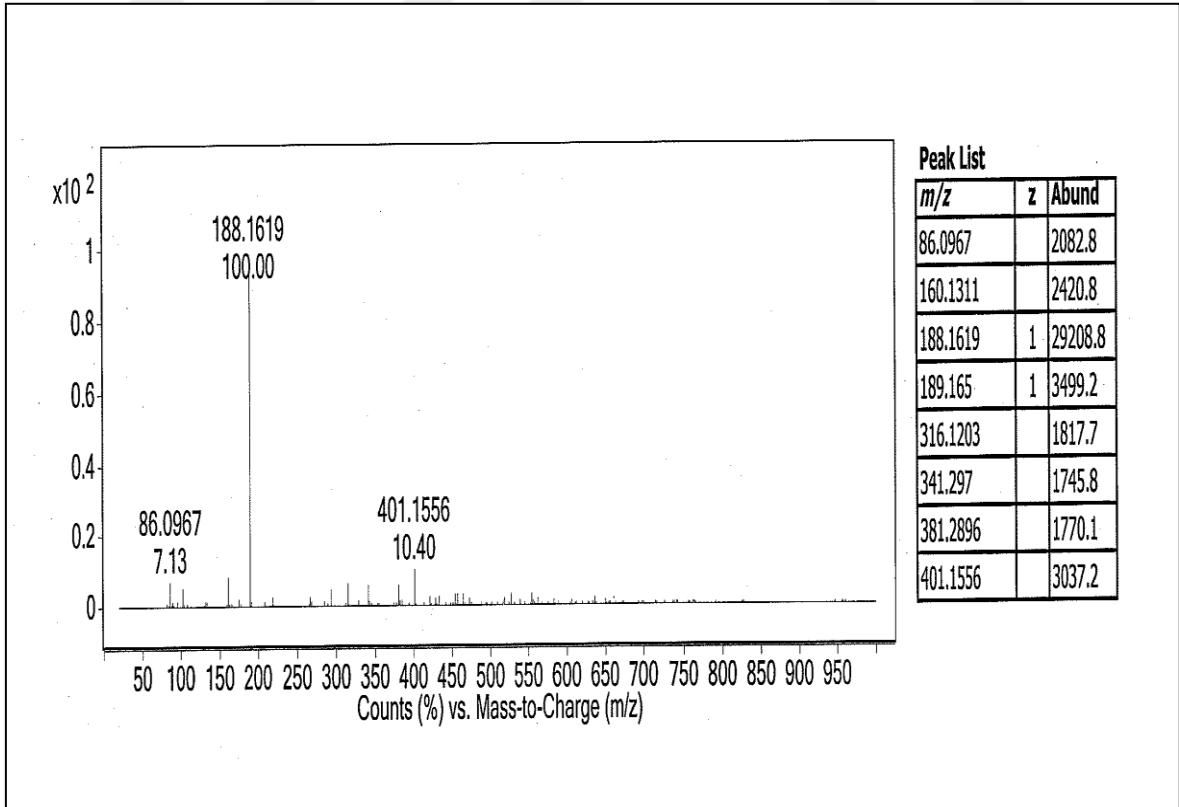
Ek Şekil 211. 111 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



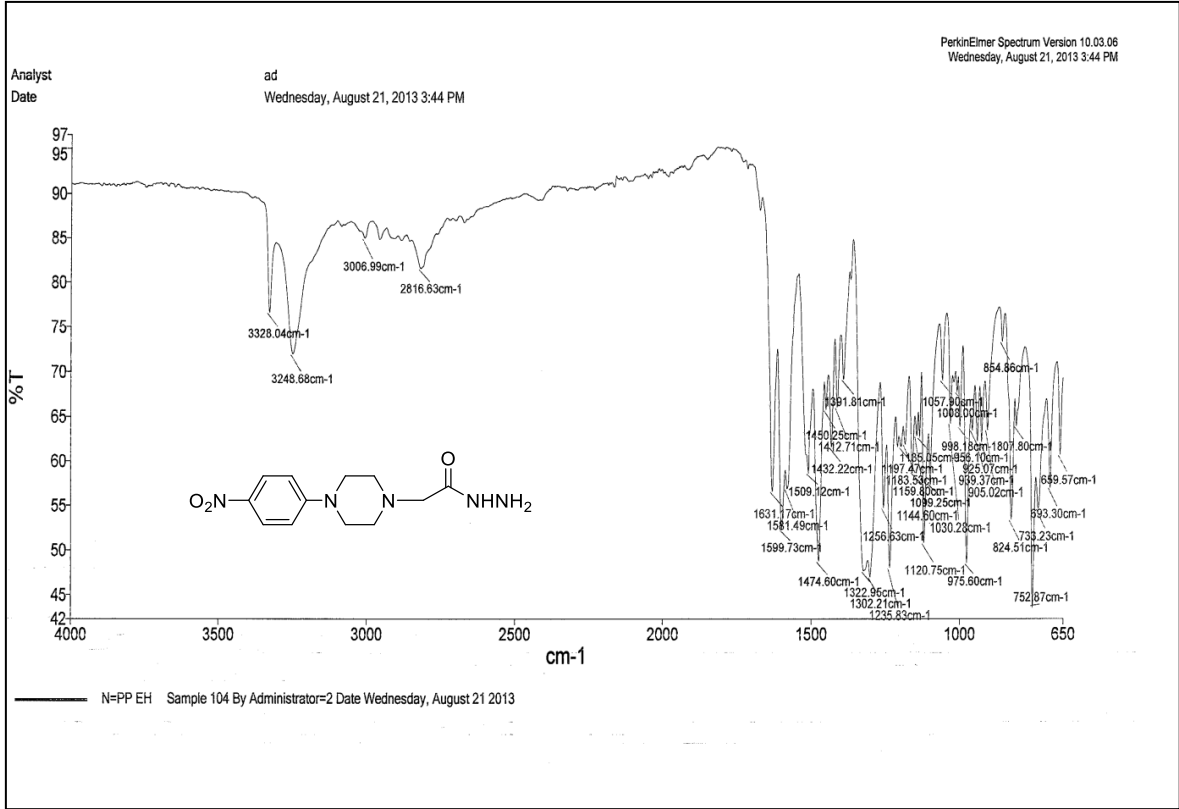
Ek Şekil 212. 111 Nolu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



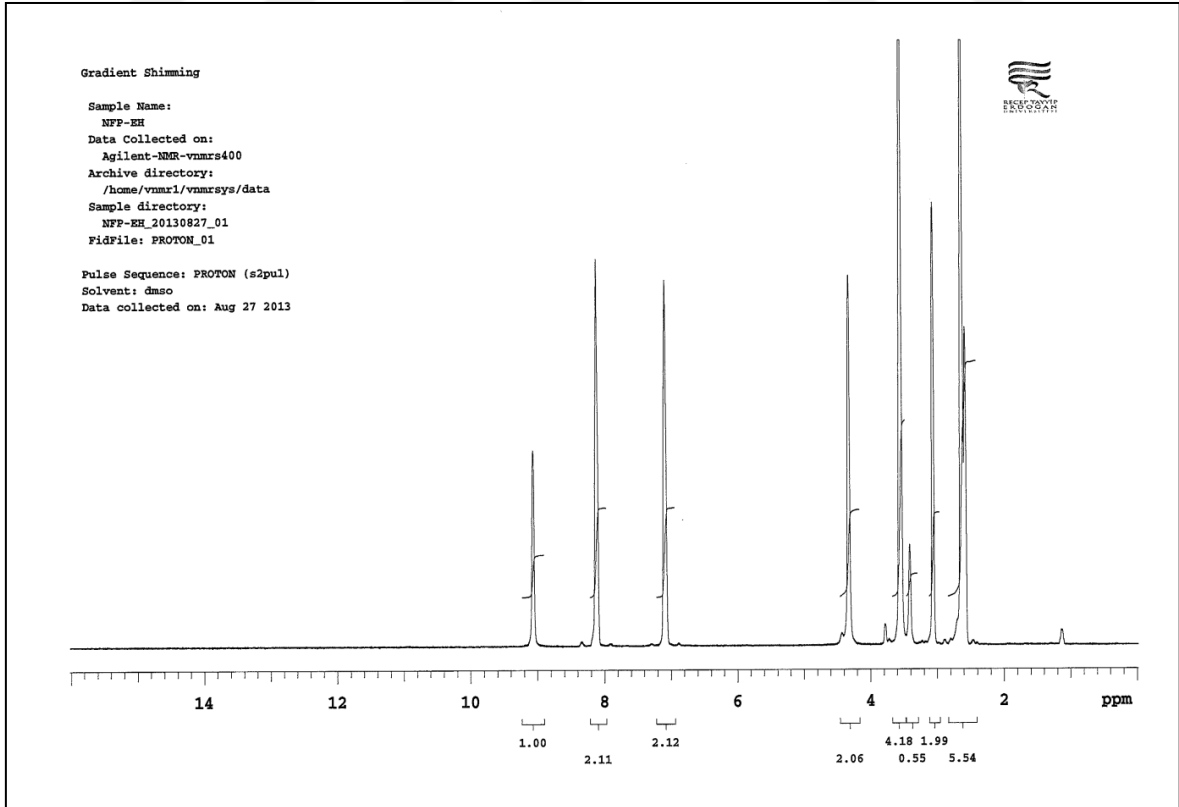
Ek Şekil 213. 111 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



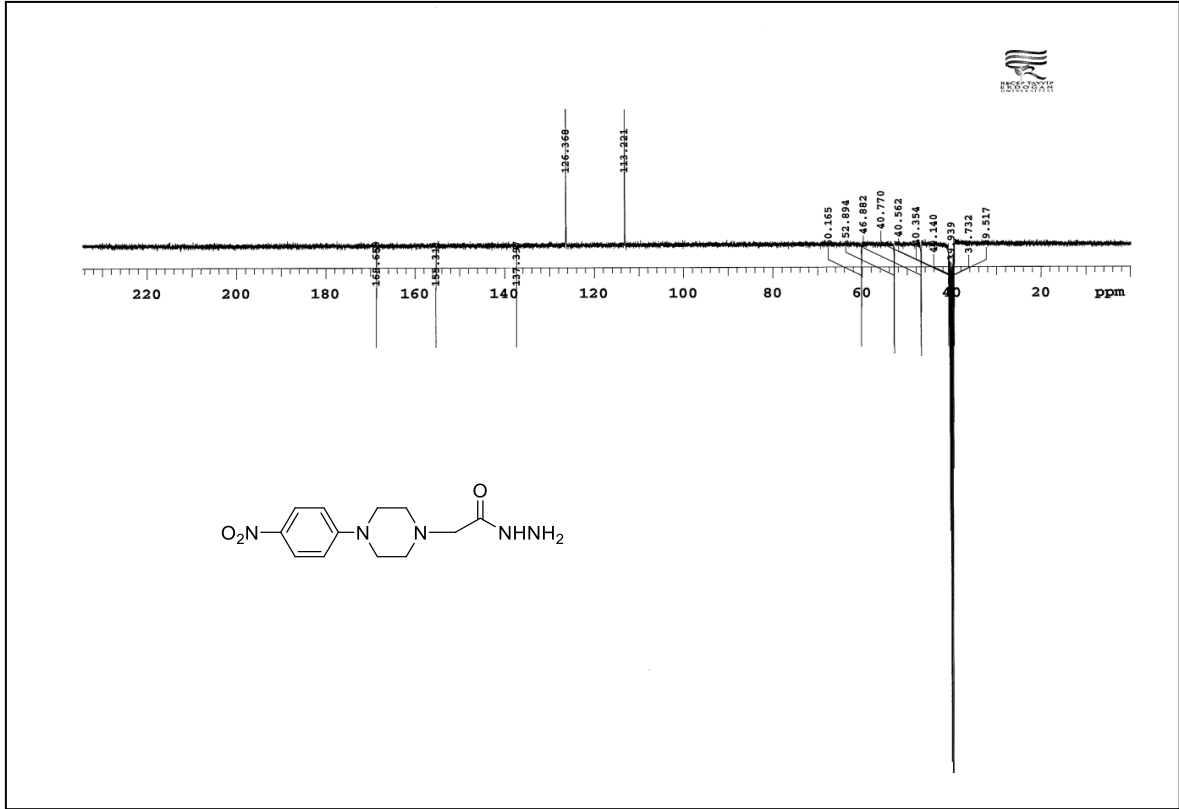
Ek Şekil 214. 111 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



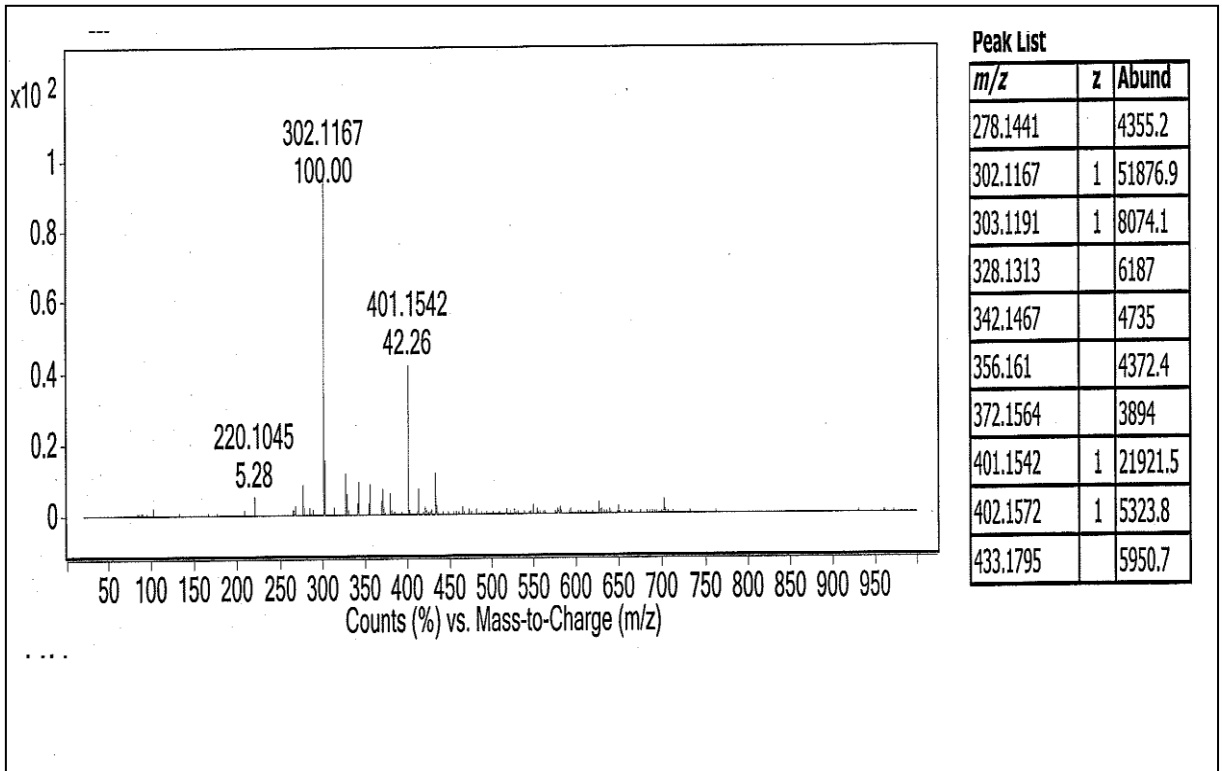
Ek Şekil 215. 112 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



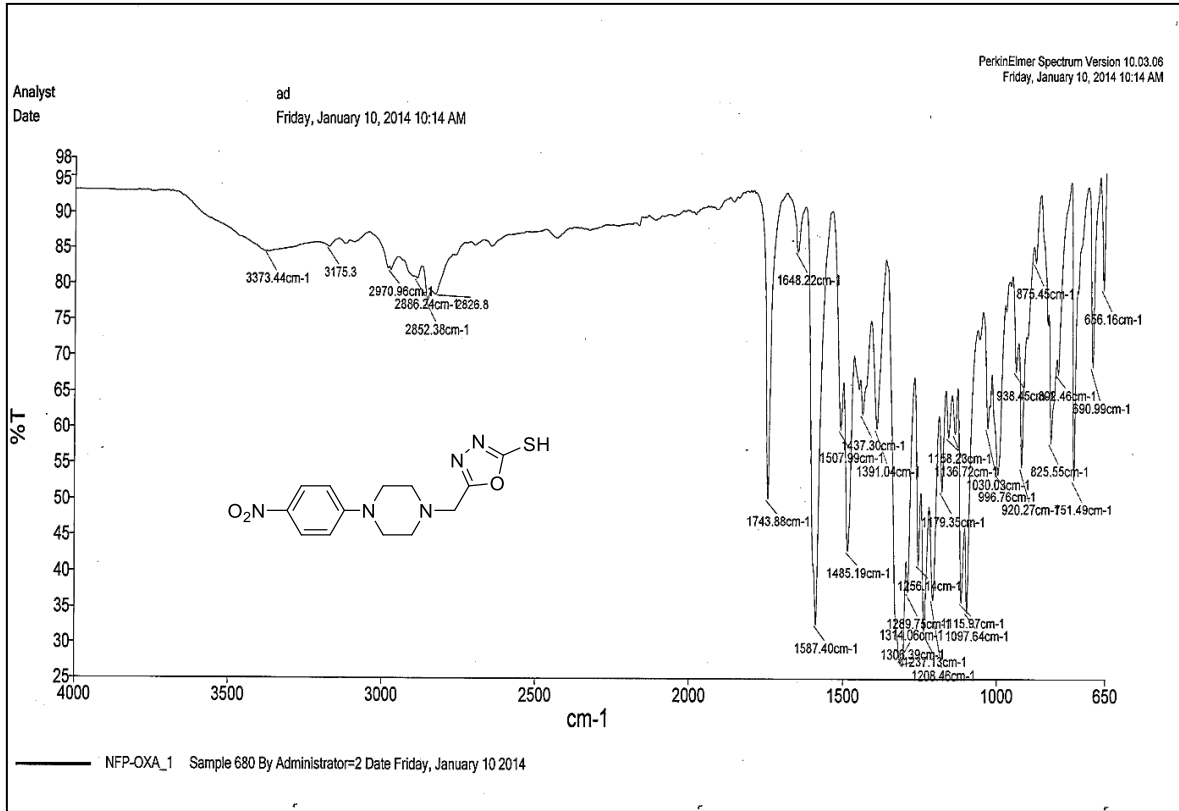
Ek Şekil 216. 112 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



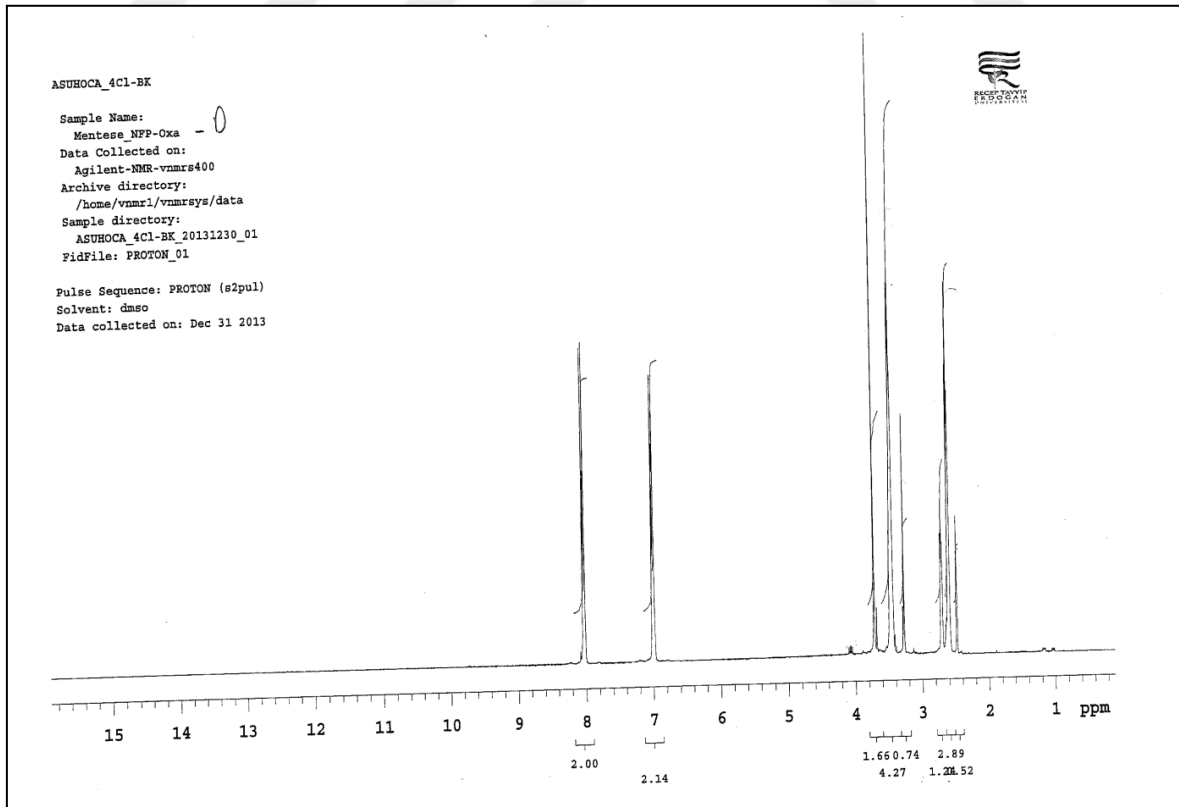
Ek Şekil 217. 112 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



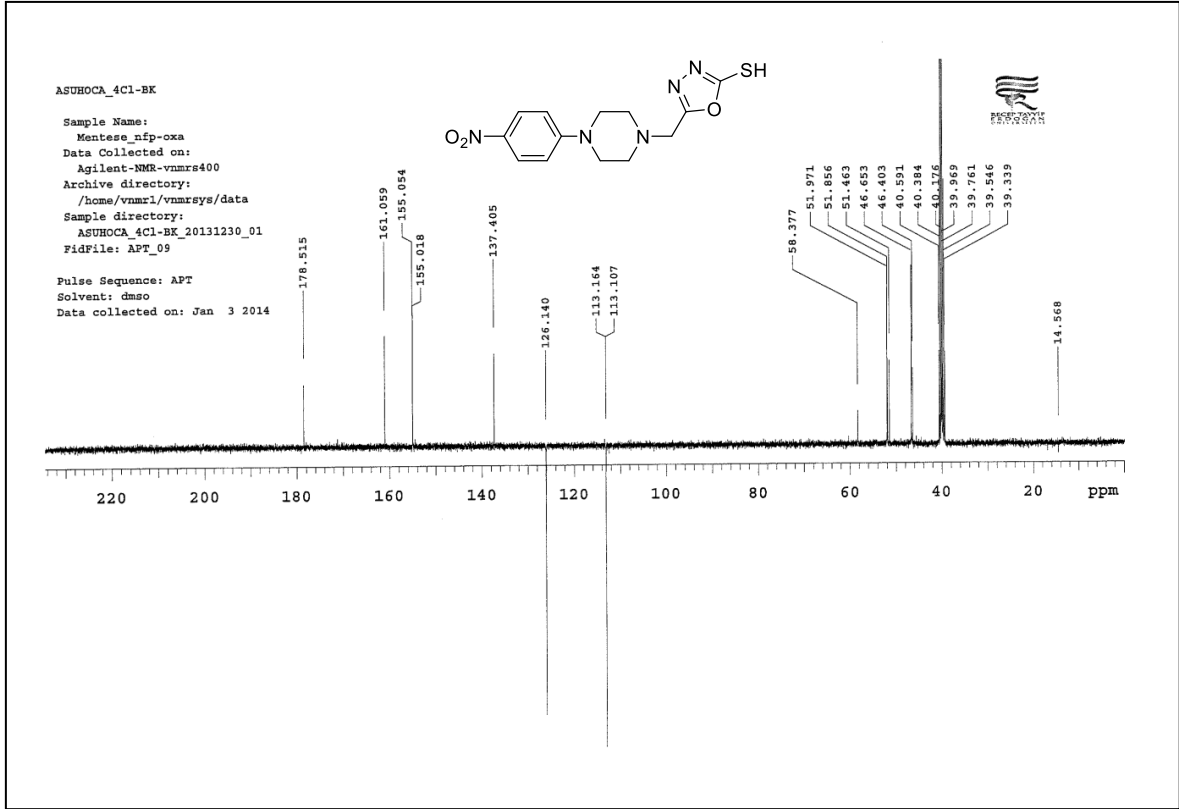
Ek Şekil 218. 112 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



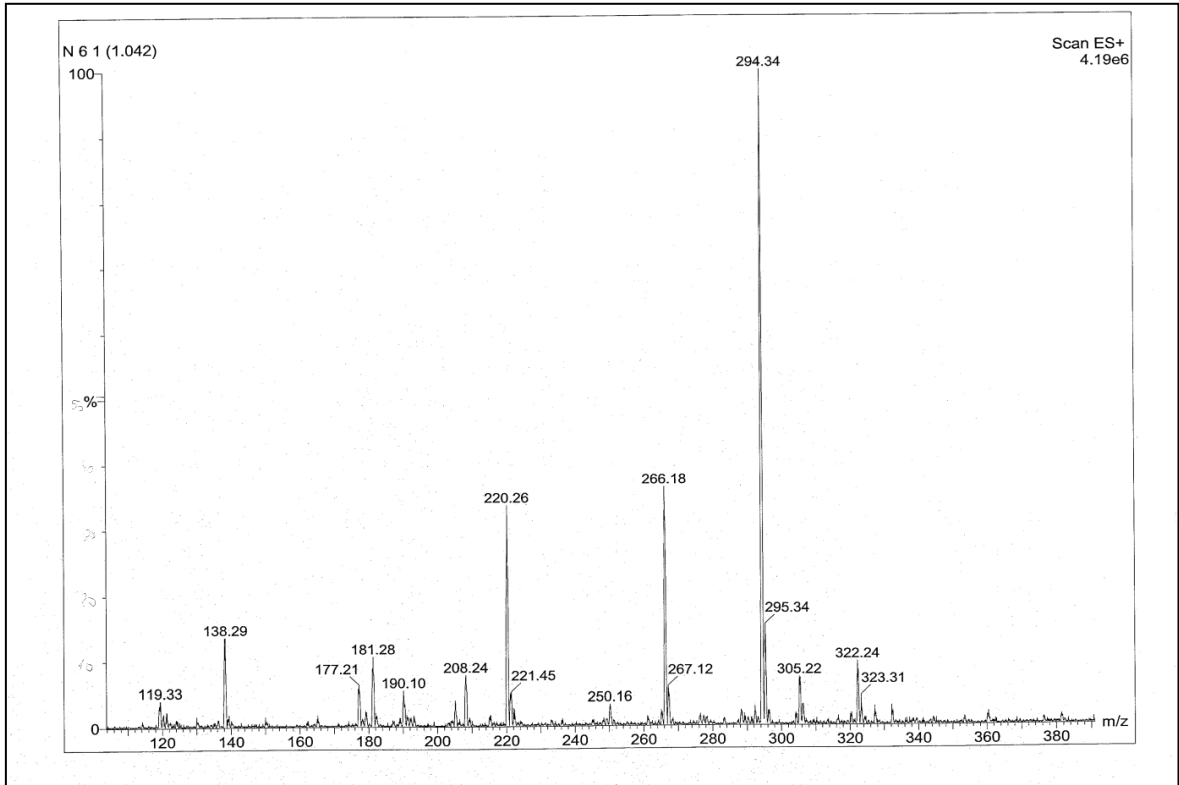
Ek Şekil 219. 113 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



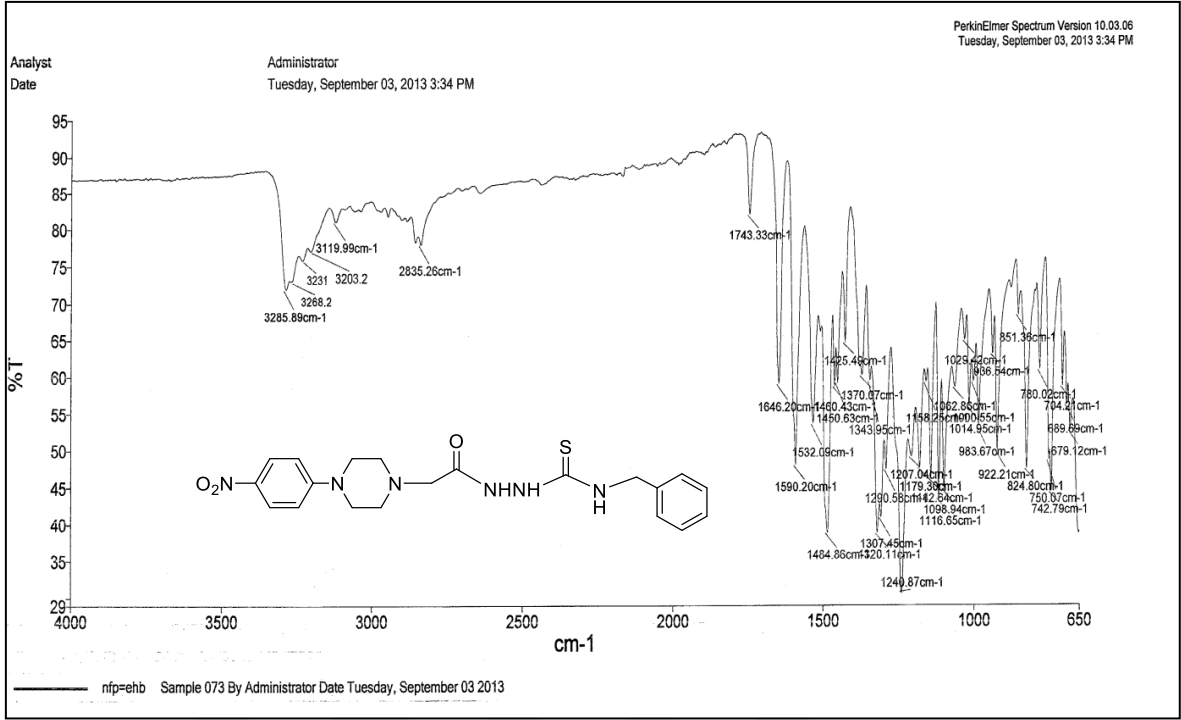
Ek Şekil 220. 113 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



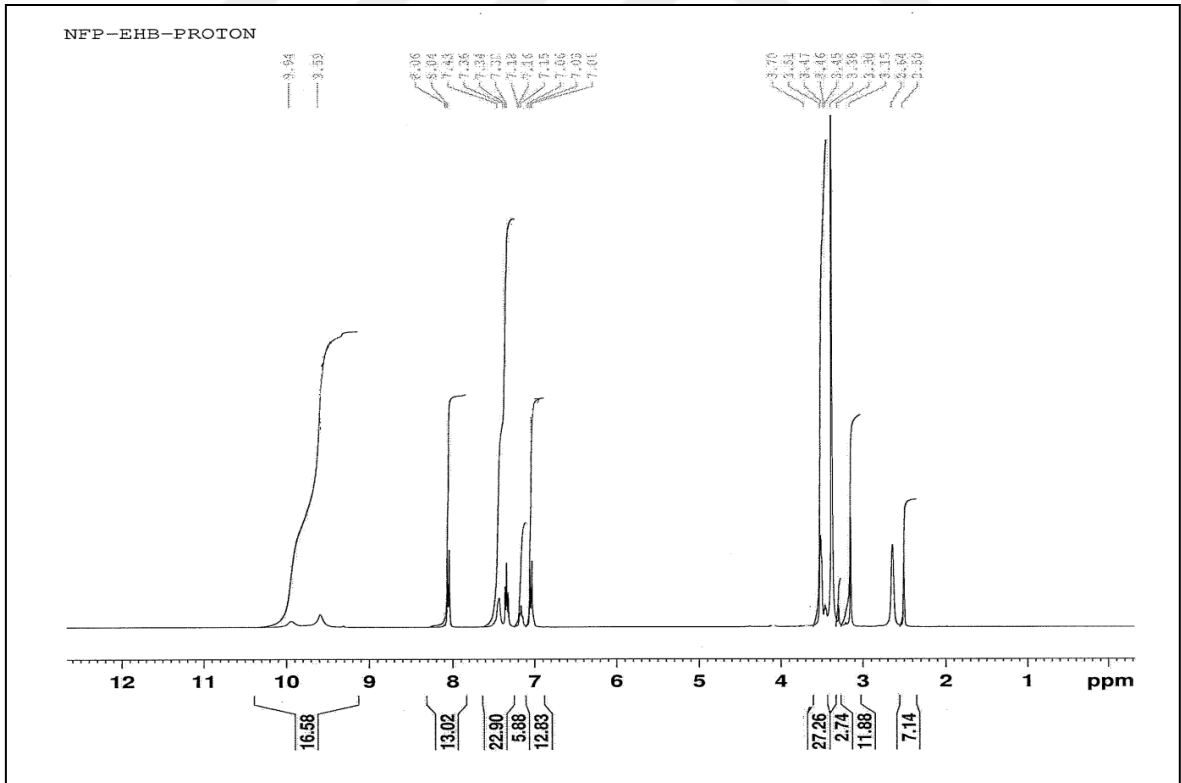
Ek Şekil 221. 114 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



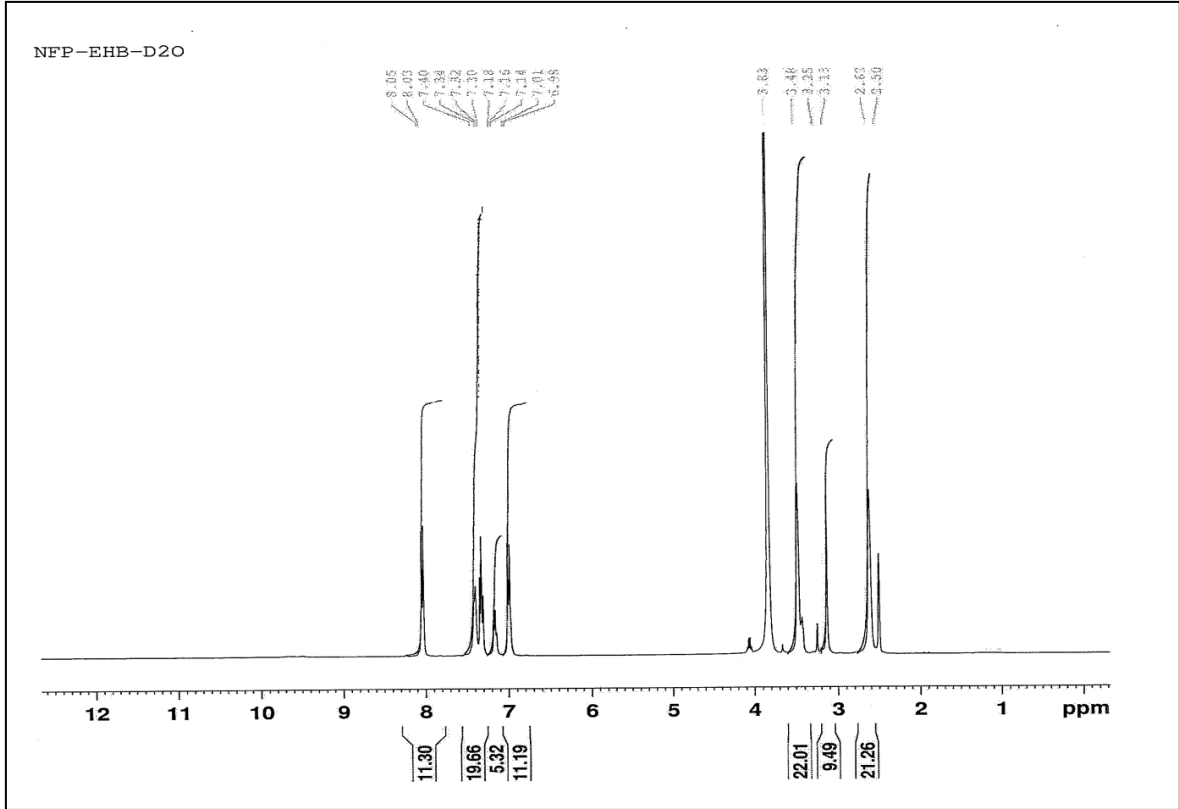
Ek Şekil 222. 113 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu



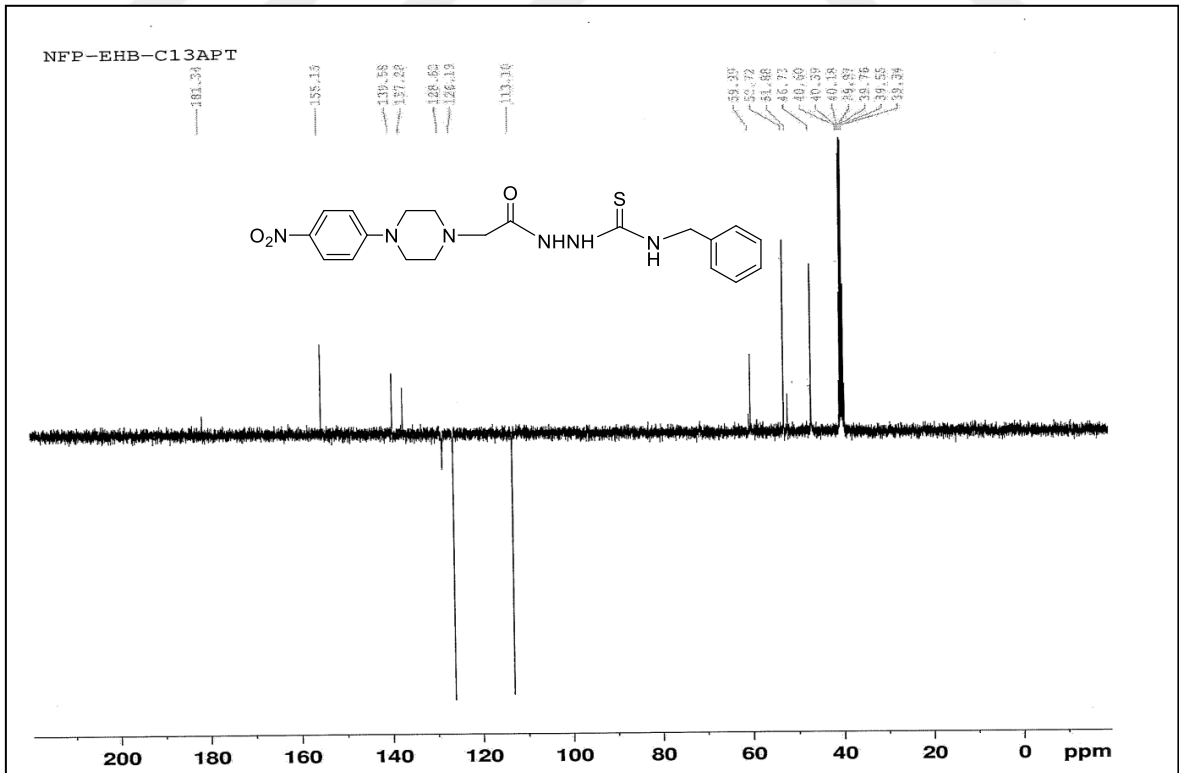
Ek Şekil 223. 114 Nolu Bileşğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



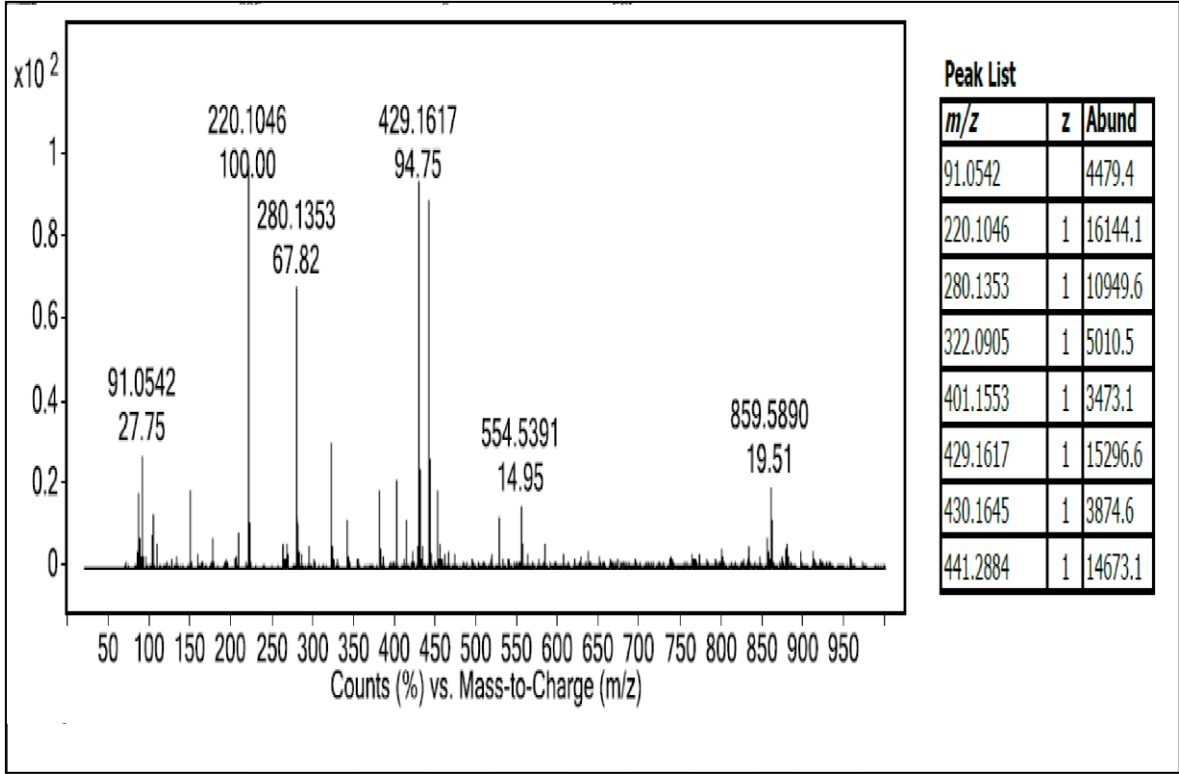
Ek Şekil 224. 114 Nolu Bileşğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



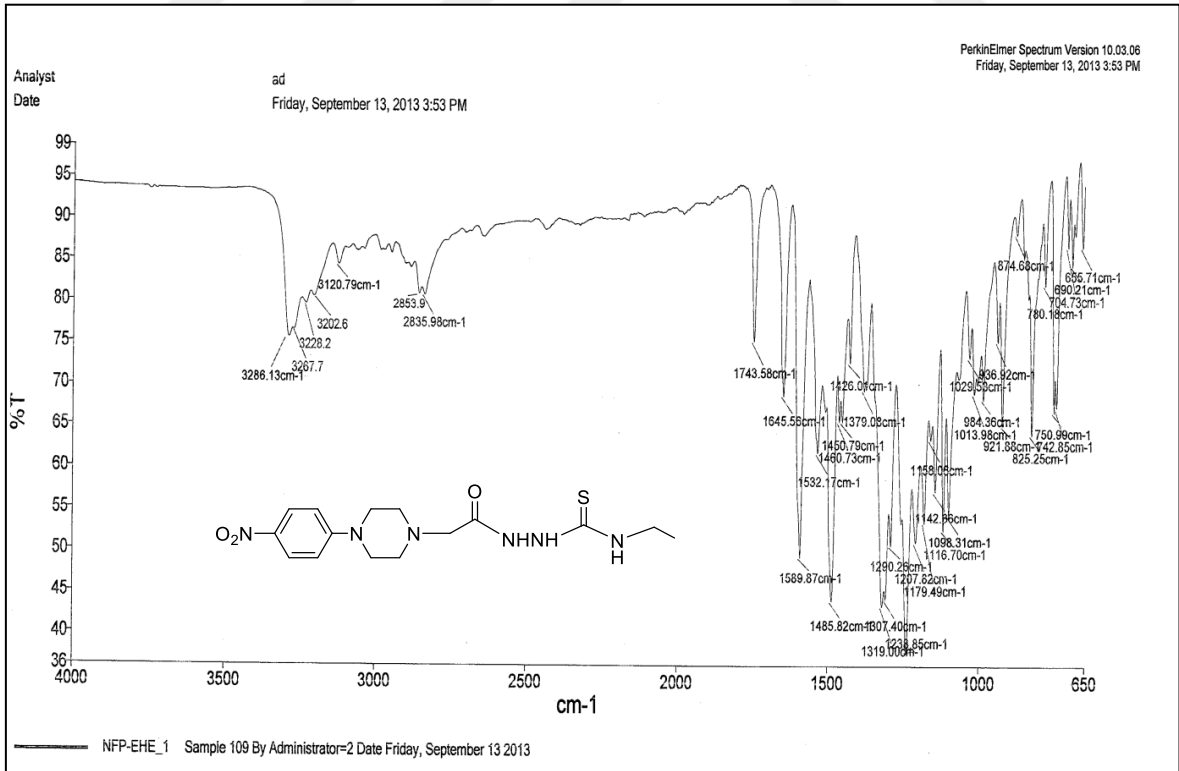
Ek Şekil 225. 114 Nolu Bileşiğin ^1H NMR (D_2O) Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

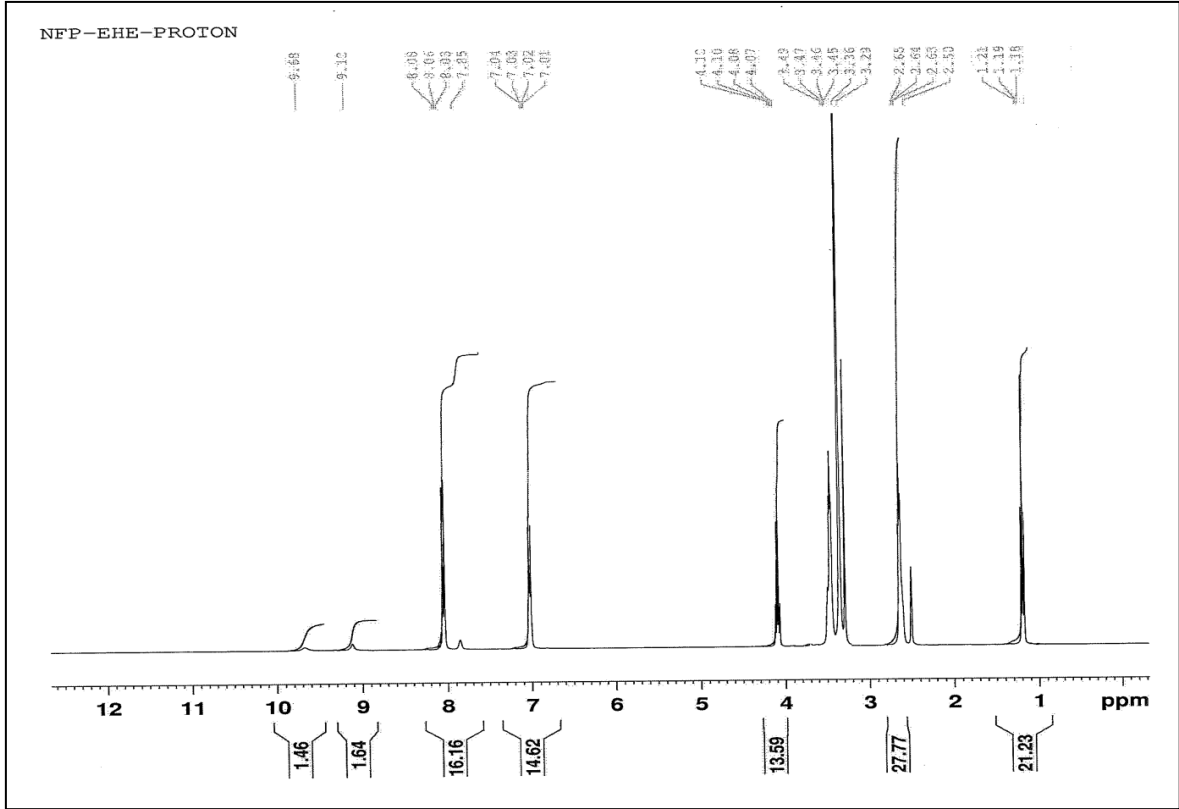


Ek Şekil 226. 114 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

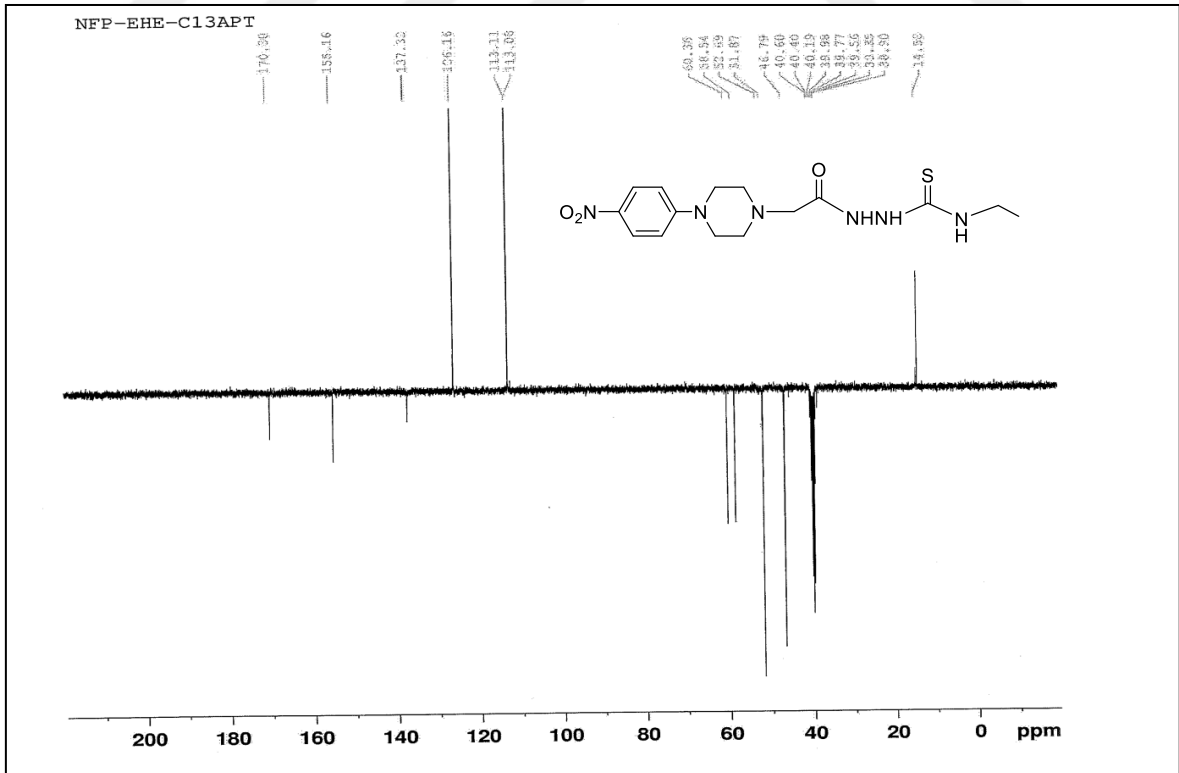


Ek Şekil 227. 114 Nolu Bileşimin Kütle Spektrumu

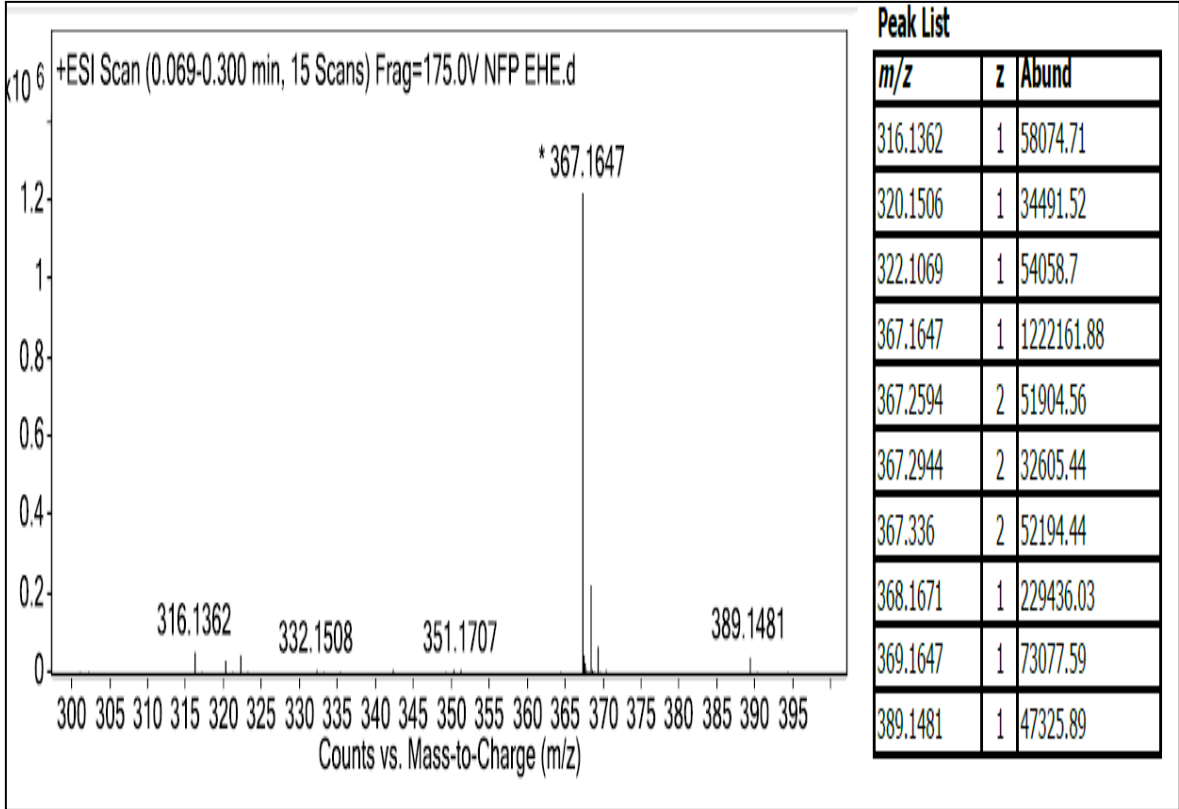
Ek Şekil 228. 115 Nolu Bileşimin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



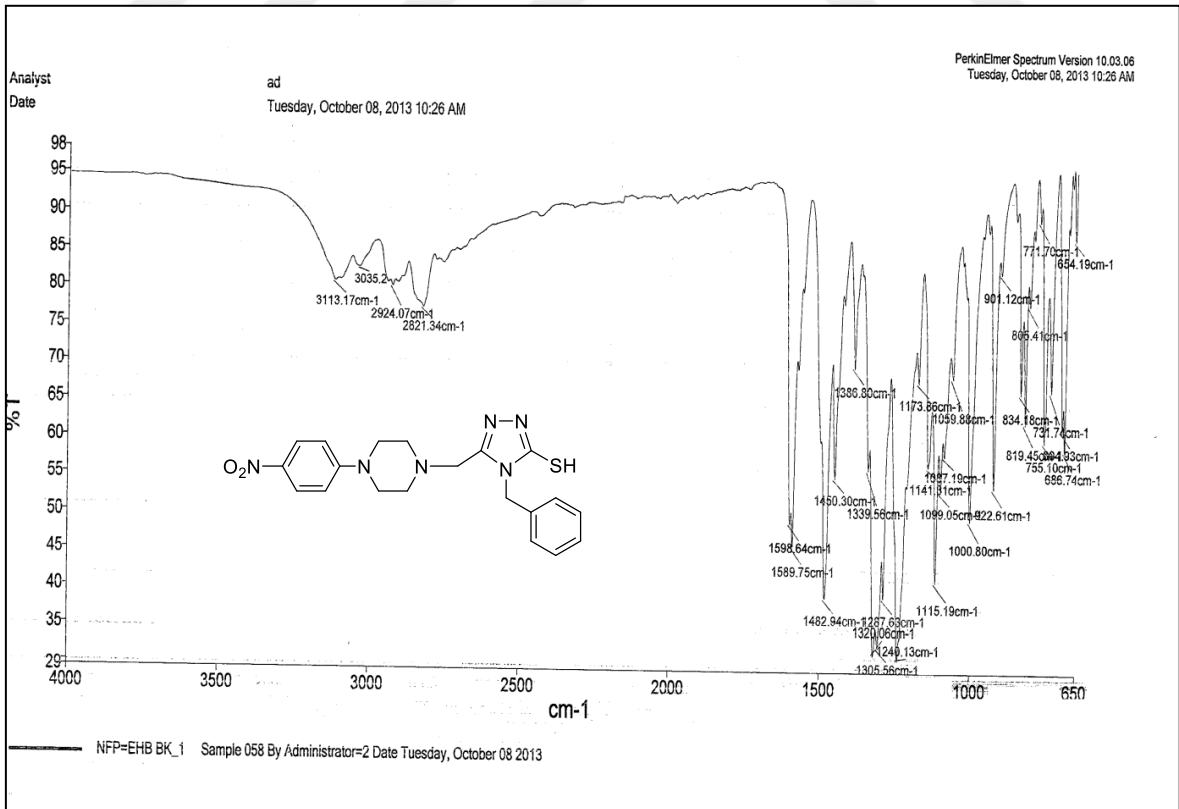
Ek Şekil 229. 115 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

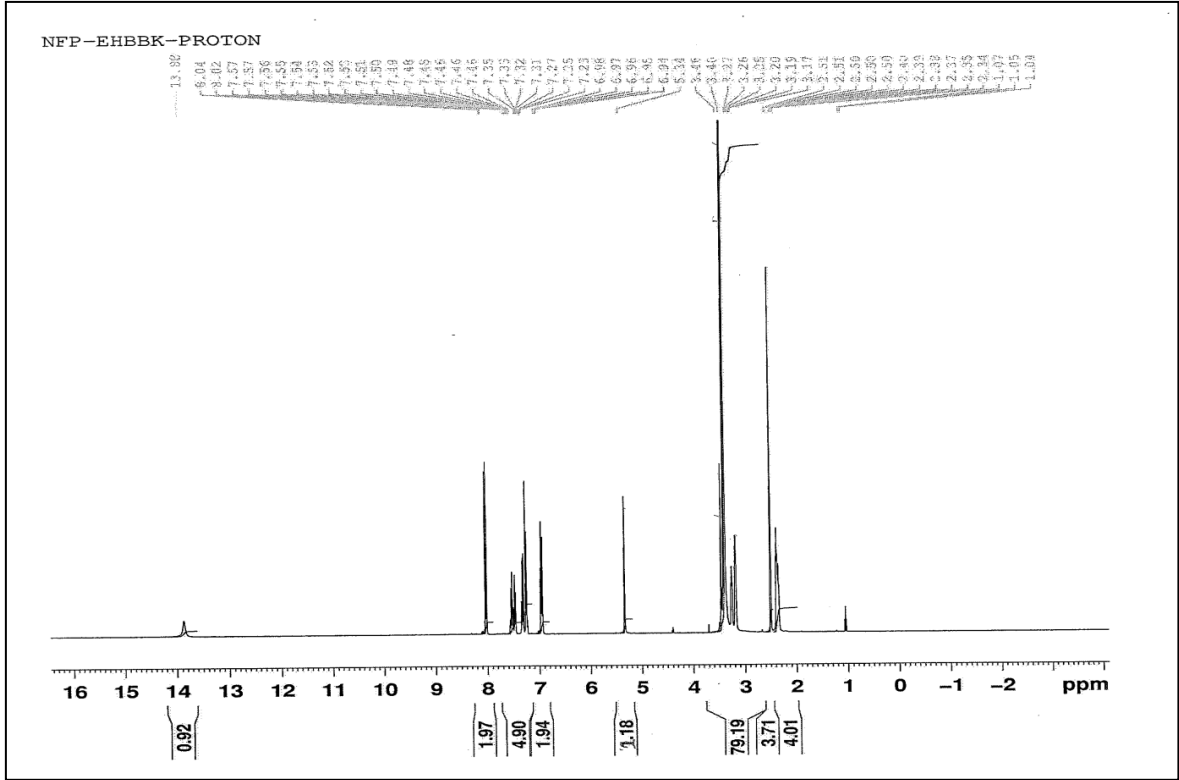


Ek Şekil 230. 115 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

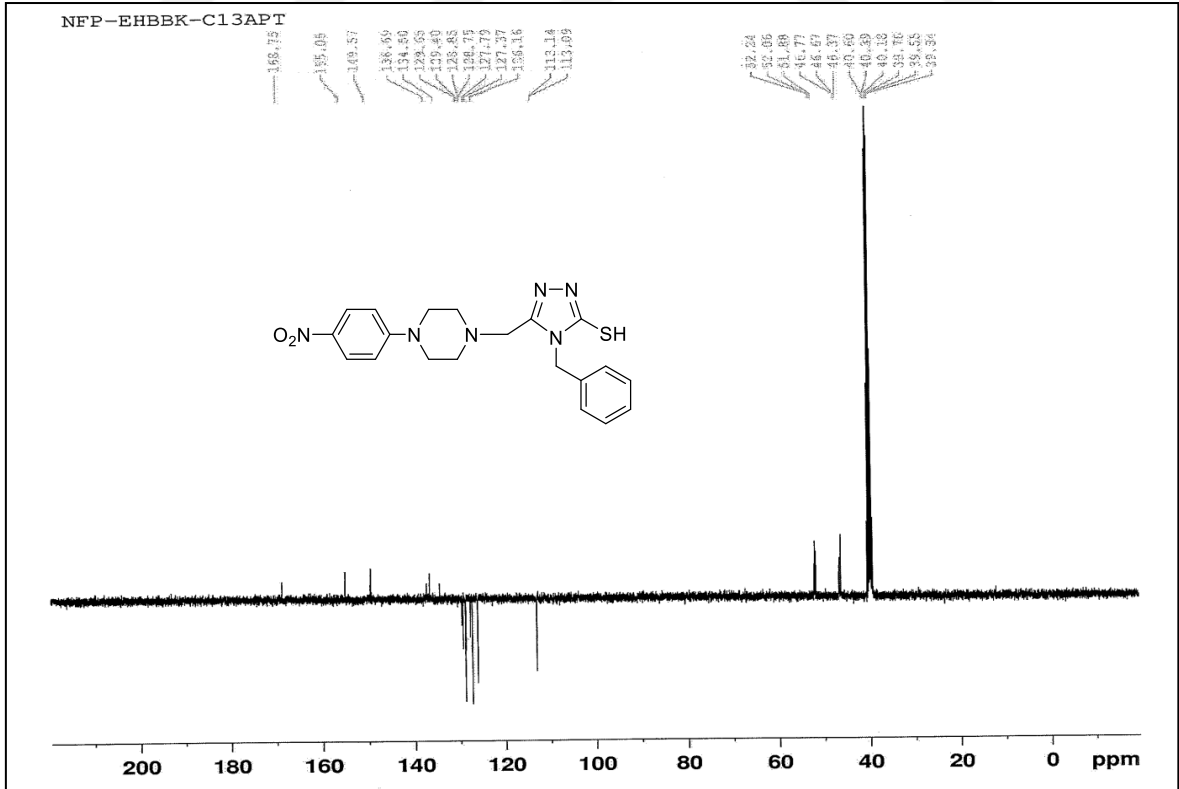


Ek Şekil 231. 115 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

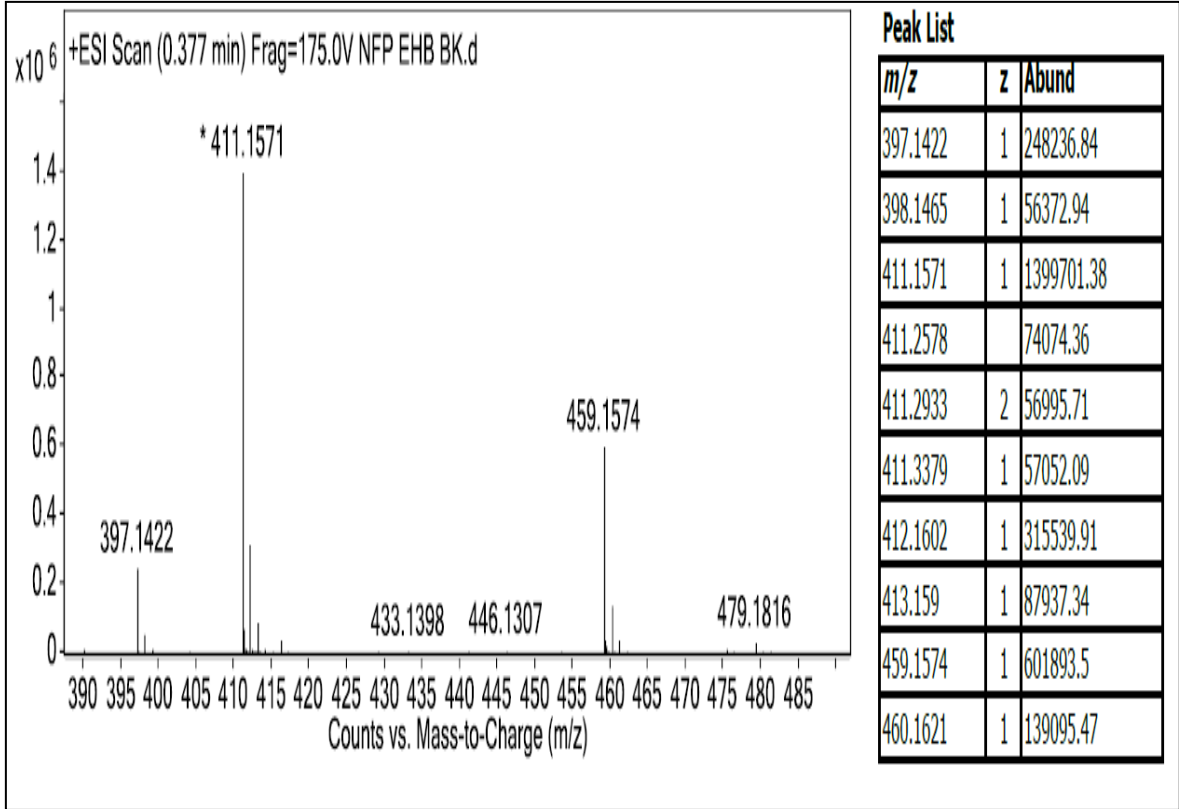
Ek Şekil 232. 116 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



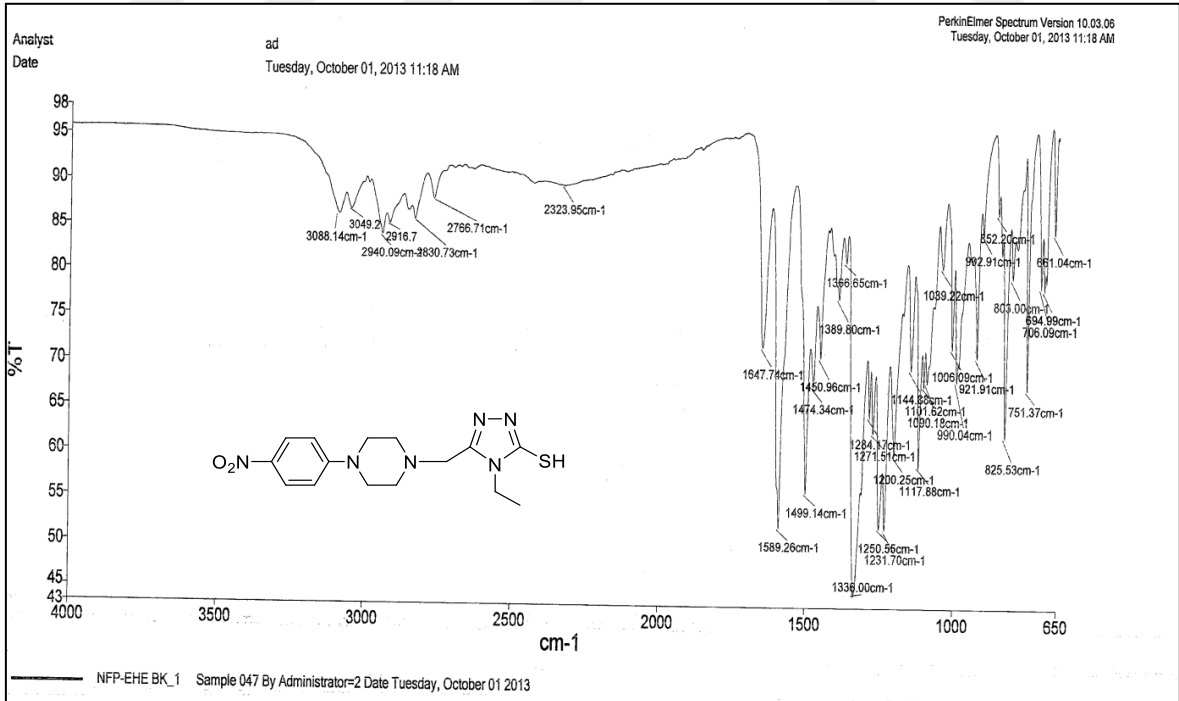
Ek Şekil 233. 116 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

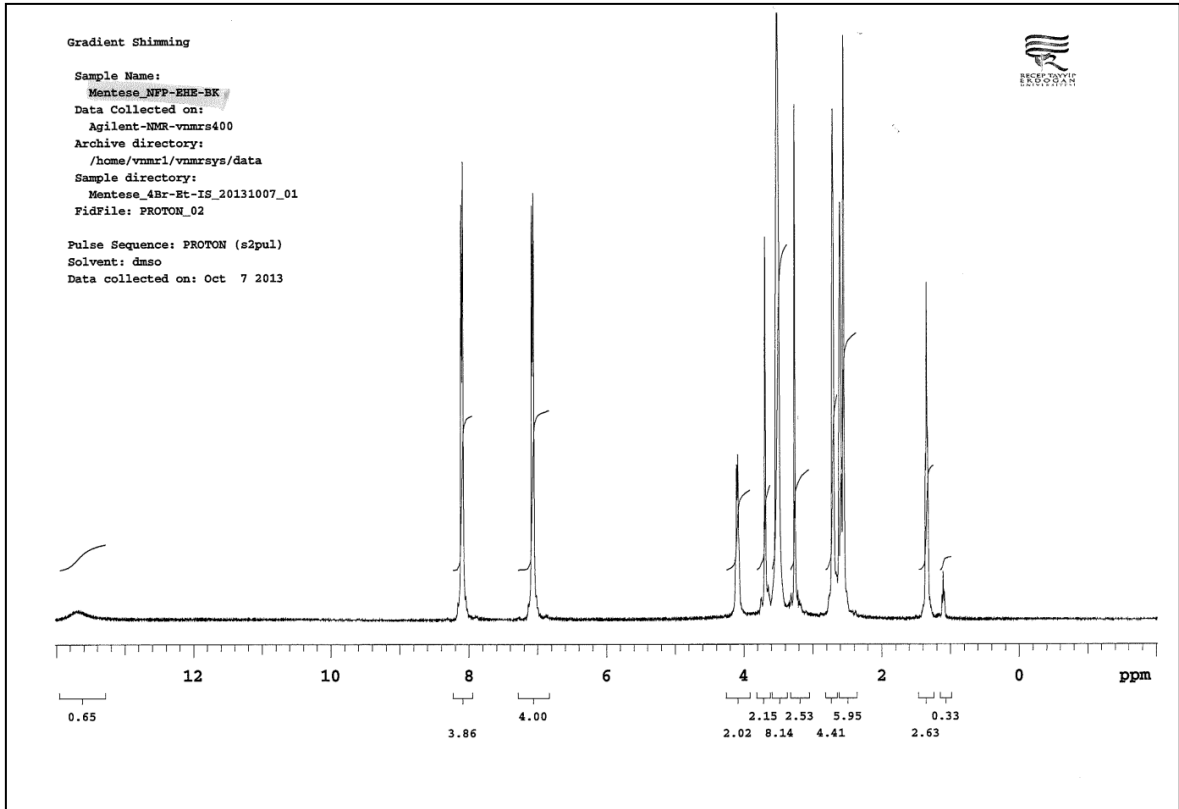


Ek Şekil 234. 116 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)

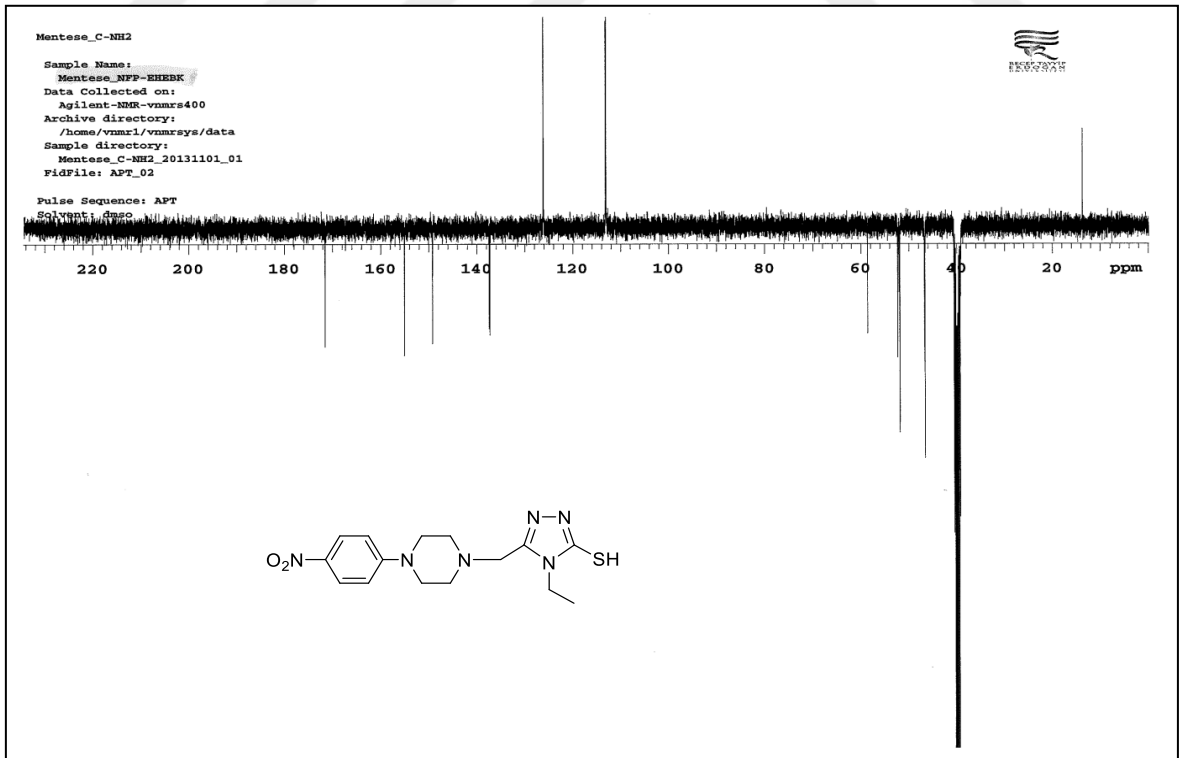


Ek Şekil 235. 116 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

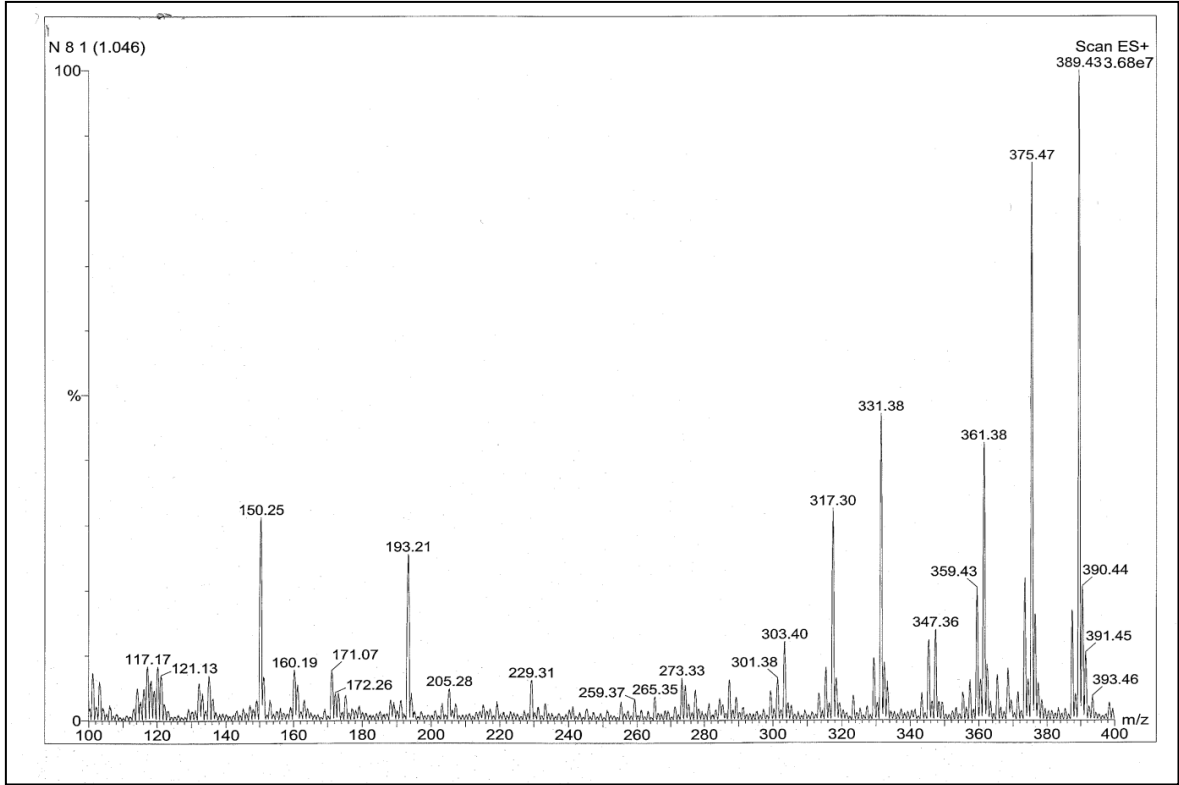
Ek Şekil 236. 117 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



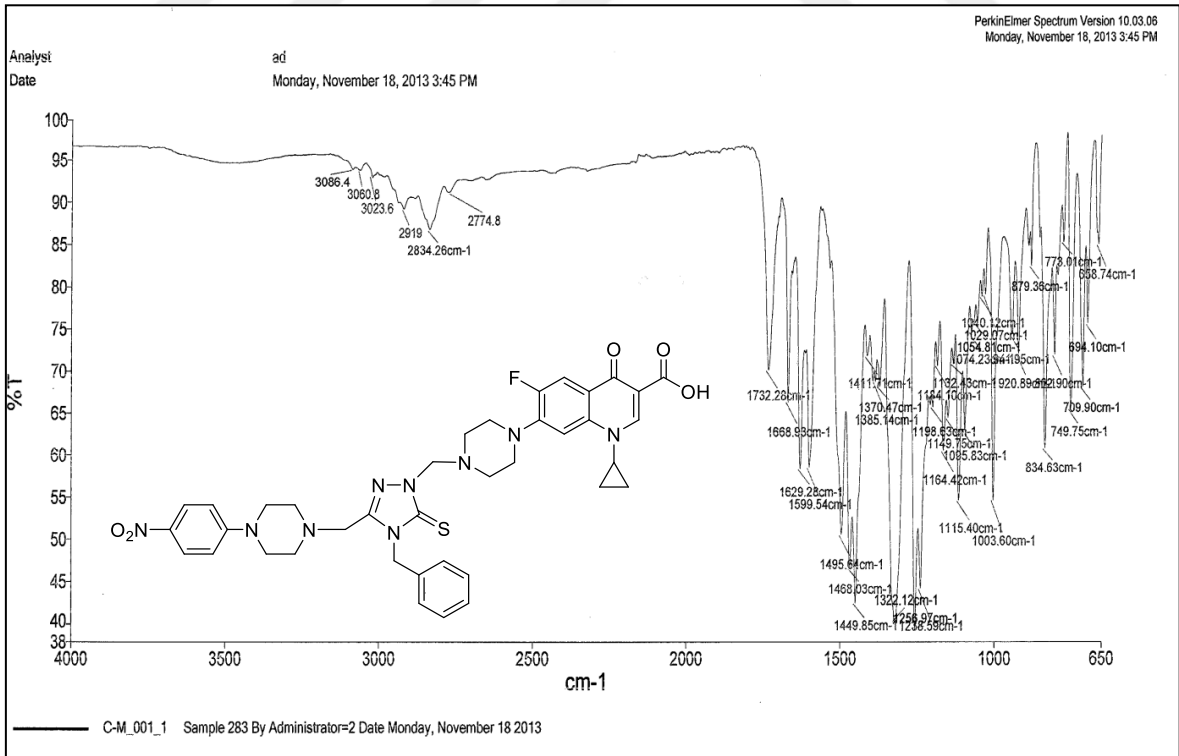
Ek Şekil 237. 117 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

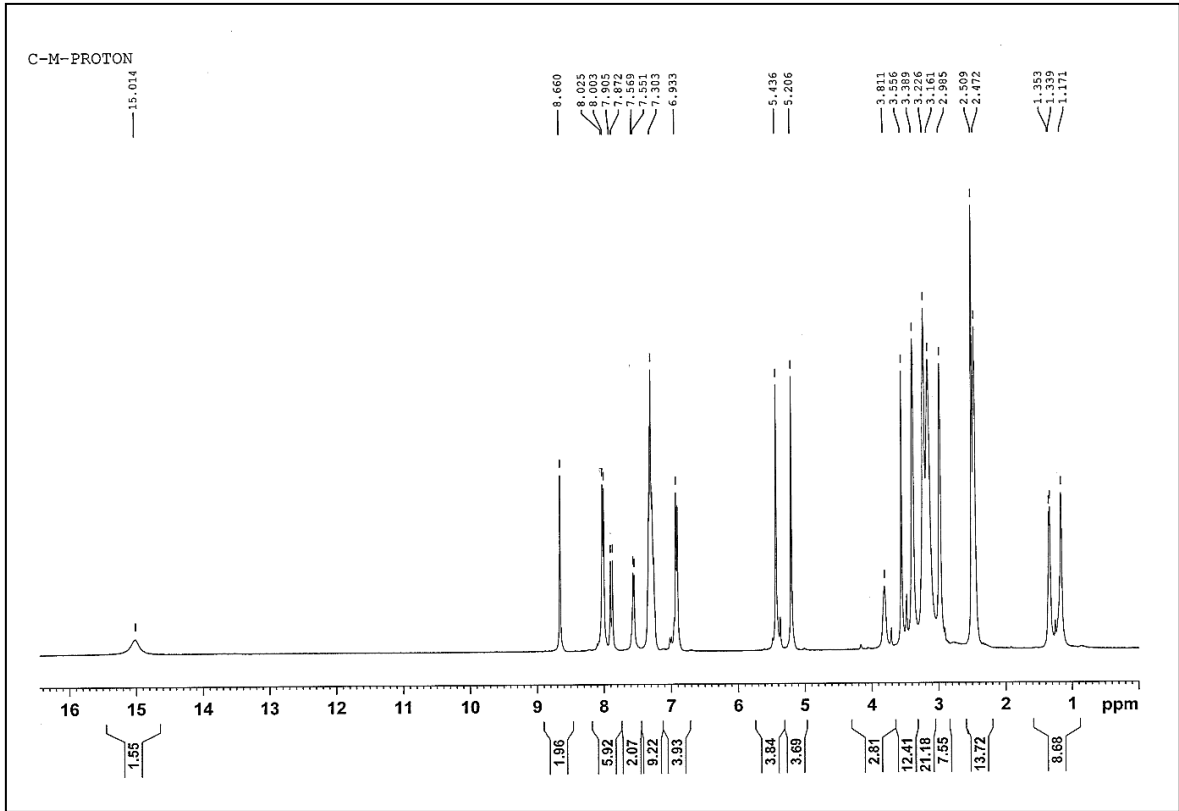


Ek Şekil 238. 117 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

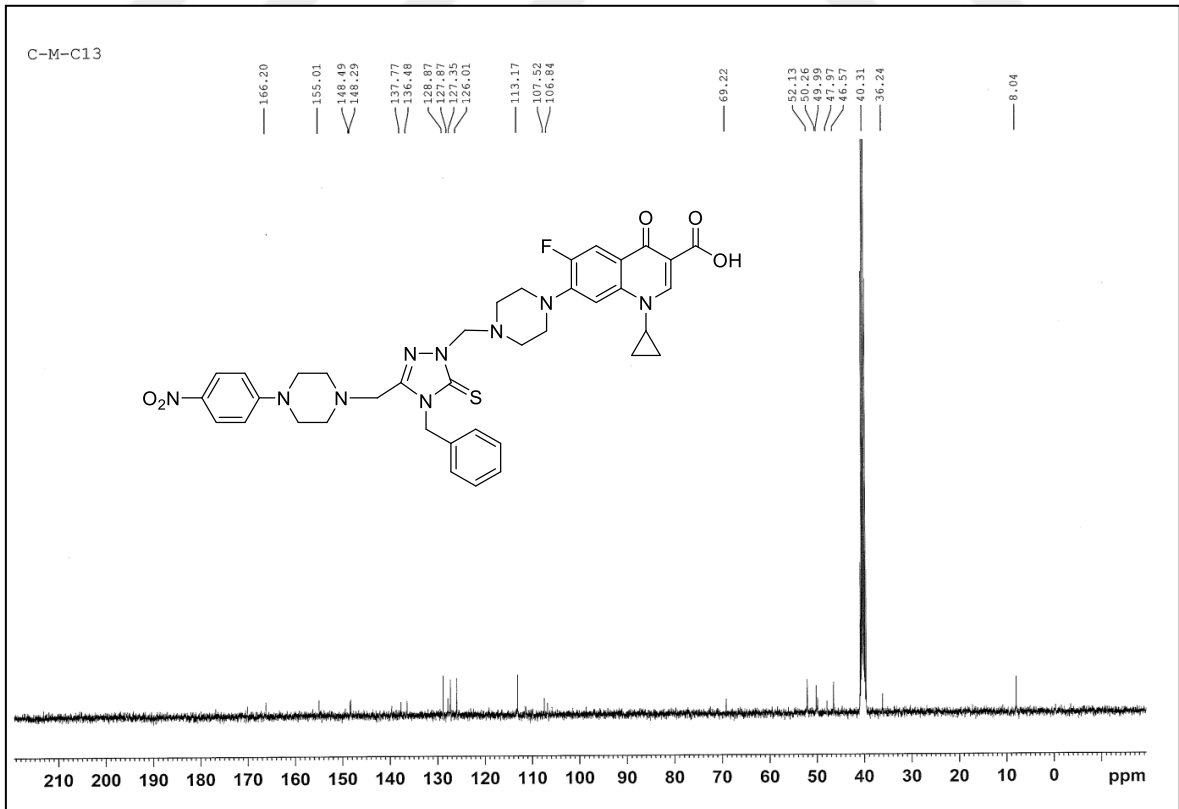


Ek Şekil 239. 117 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

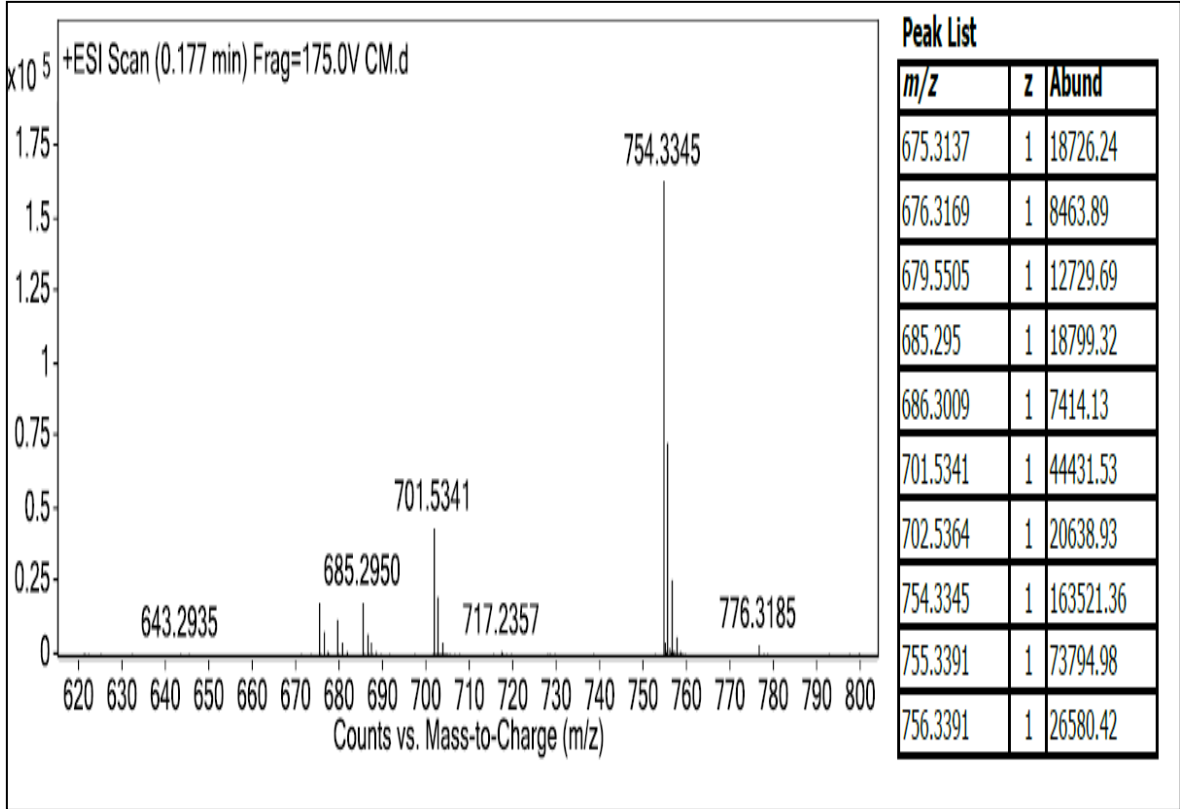
Ek Şekil 240. 118 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹)



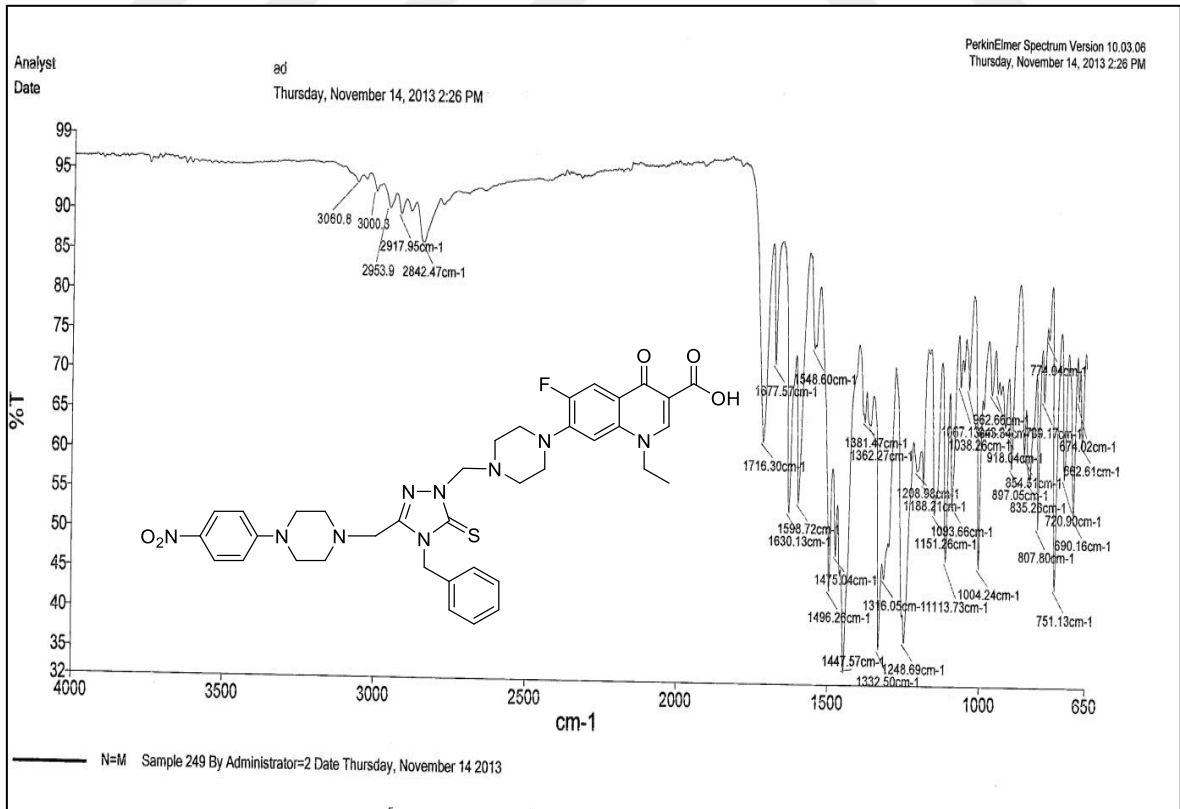
Ek Şekil 241. 118 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

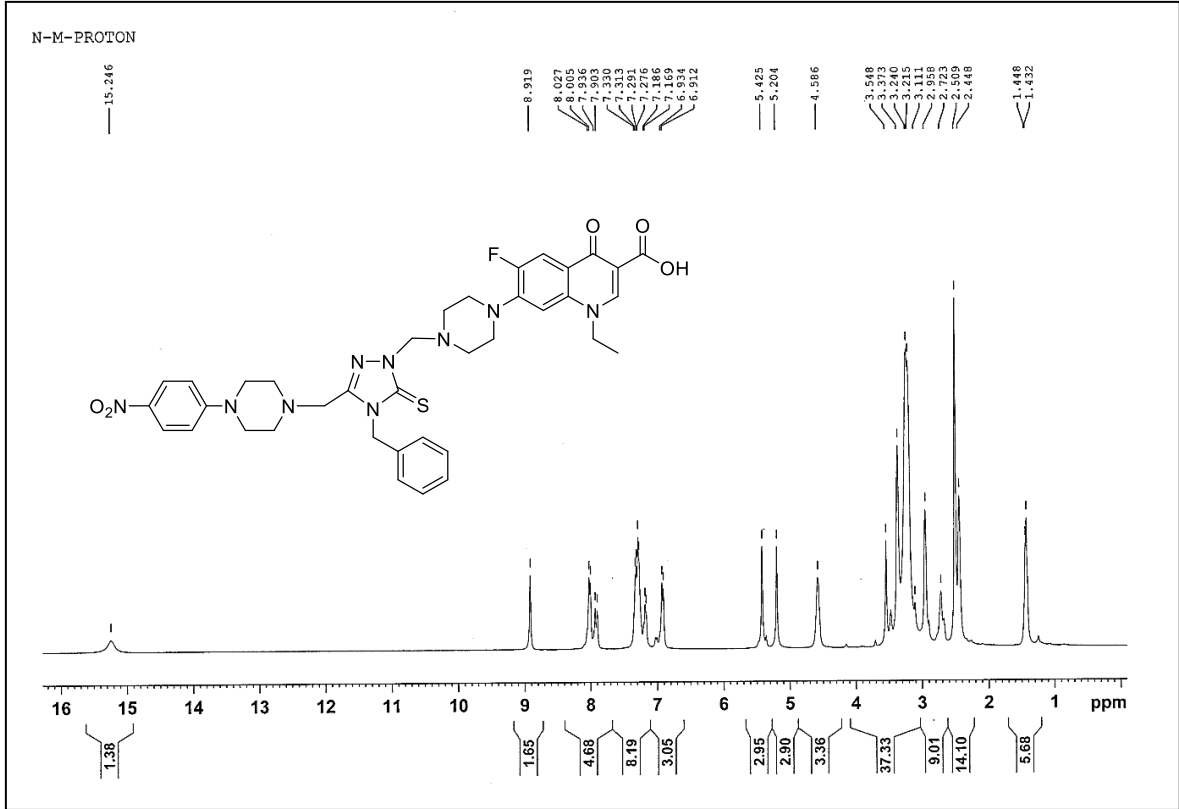


Ek Şekil 242. 118 Nolu Bileşiğin ^{13}C NMR Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)

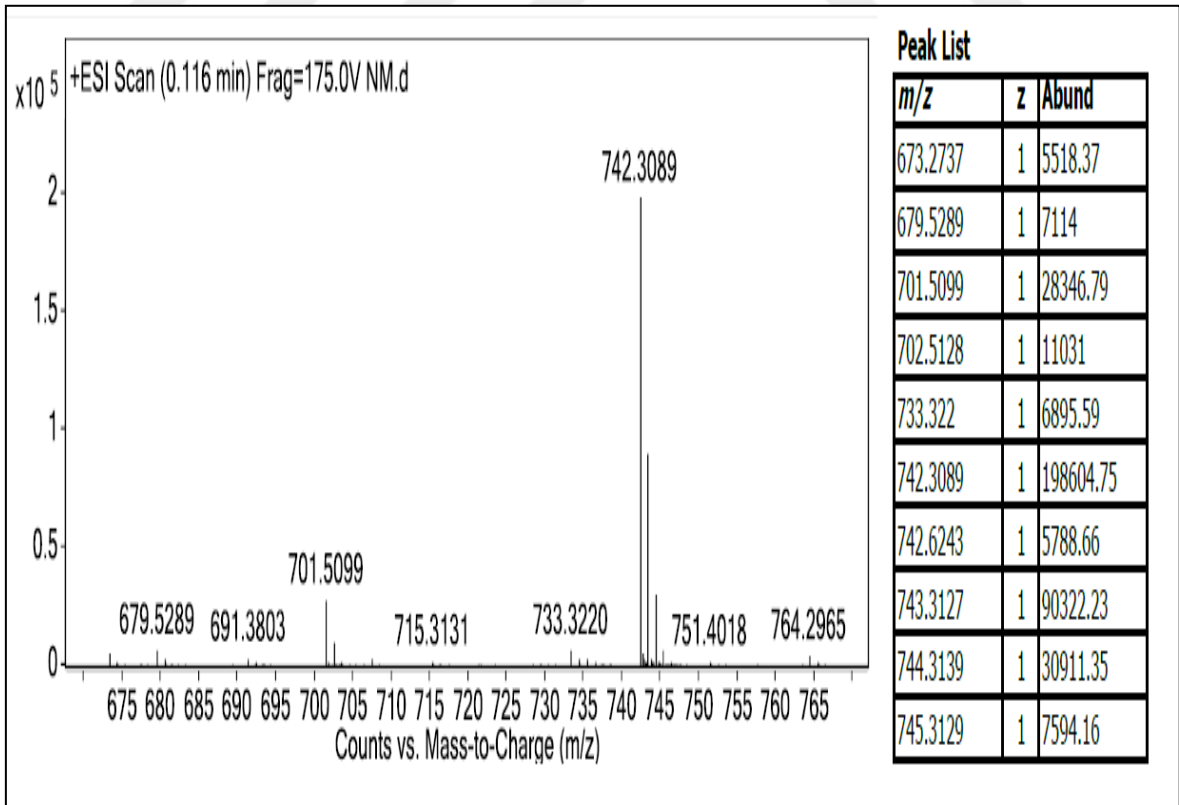


Ek Şekil 243. 118 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

Ek Şekil 244. 119 Nolu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1})



Ek Şekil 245. 119 Nolu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



Ek Şekil 346. 119 Nolu Bileşiğin Kütle Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

03.12.1985 yılında Malatya’da doğdu. İlköğrenimini Atatürk İlköğretim Okulun’da liseyi Malatya Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesinde tamamladı. 2009 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünden Kimyager unvanı ile mezun oldu. Aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsün’de Tezli Yüksek Lisans eğitimine başlayıp 2011 yılında eğitimini başarıyla tamamladı. 2011 yılında K.T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya alanında doktora öğrenimine başlayan Meltem MENTEŞE evli ve bir çocuk annesi olup, iyi derecede İngilizce bilmektedir.

1. Yolal Mentese, M., Bayrak, H., Uygun, Y., Mermer, A., Ulker, S., Alpay Karaoglu, S. ve Demirbas, N., Microwave assisted synthesis of some hybrid molecules derived from norfloxacin and investigation of their biological activities, European journal of Medicinal Chemistry, 67 (2013) 230-242.