

**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI YENİ KİNOLON TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager İmane AZAFAD

**TEMMUZ 2021
TRABZON**



KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI YENİ KİNOLON TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

İmane AZAFAD

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

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 01 / 07 / 2021

Tezin Savunma Tarihi : 09 / 07 / 2021

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Ahmet DEMİRBAŞ

Trabzon 2021

ÖNSÖZ

217Z085 no'lu TÜBİTAK projesi tarafından desteklenen bu tez çalışması Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir

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

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım aynı zamanda manevi desteklerini de eksik etmeyen hocalarım, Prof. Dr. Neslihan DEMİRBAŞ ve Prof. Dr. Hacer BAYRAK'a, maddelerimizin biyolojik aktivite çalışmalarını gerçekleştiren Arş. Gör. İnci DURUKAN'a teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında her türlü yardım ve desteklerinden ötürü değerli arkadaşlarım, Ebru TAFLAN, Aslıhan AYVAZ'a teşekkür ederim.

Yaşam boyu attığım her adımda sonsuz destekleri ile ve çalışmalarımın her evresinde kilometrelerce uzaktan dahi yanımda olmayı başarabilen ömrümün en güzel hediyesi olan sevgili aileme teşekkür ederim.

Ayrıca hayatımın ve çalışmalarımın sırasında sonsuz yardım ve desteğini esirgemeyip fedakârlık gösteren kıymetli abim Moad AZAFAD'a teşekkür ederim.

İmane AZAFAD

Trabzon 2021

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “Bazı Yeni Kinolon Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Antimikrobial Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ’ın sorumluluğunda tamamladığımı, içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, ayrıca tez yazım kurallarına göre hazırlanan bu çalışmada kullanılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ediyorum. 09/07/2021

İmane AZAFAD

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	III
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
ÖZET	VII
SUMMARY	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XIII
KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ	XIV
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Giriş.....	1
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR VE BULGULAR	33
2.1. Yapılan Çalışmalar.....	33
2.2. Bulgular.....	35
2.2.1. Dietil {[(3-bromofenil)amino]metilen}malonat Genel Sentez Yöntemi (112).....	36
2.2.2. Etil 7-bromo-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat Genel Sentez Yöntemi (113).....	36
2.2.3. 114a,b No'lu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri	37
2.2.3.1. Etil-7-bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (114a)	37
2.2.3.2. Etil-7-bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (114b)	37
2.2.4. 115a,b No'lu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri	38
2.2.4.1. 7-Bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (115a)	38
2.2.4.2. 7-Bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (115b).....	39
2.2.5. 116a-f Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri	39
2.2.5.1. 2-[(7-Bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]- <i>N</i> -etilhidrazin karbotiyoamid (116a).....	40
2.2.5.2. 2-[(7-Bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]- <i>N</i> -fenilhidrazin karbotiyoamid (116b)	41
2.2.5.3. <i>N</i> -Benzil-2-[(7-bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3 il) karbonil]hidrazin karbotiyoamid (116c).....	41
2.2.5.4. 2-[(7-Bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]- <i>N</i> -etilhidrazinkarbotiyoamid (116d).....	42
2.2.5.5. 2-[(7-Bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]- <i>N</i> -fenilhidrazin karbotiamid (116e)	43

2.2.5.6.	<i>N</i> -Benzil-2-[(7-bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il) karbonil] hidrazinkarbotiyoamid (116f)	43
2.2.6.	117a-f Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri	44
2.2.6.1.	7-Bromo-1-etil- <i>N'</i> -[3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (117a)	44
2.2.6.2.	7-Bromo-1-etil-4-okso- <i>N'</i> -[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (117b)	45
2.2.6.3.	<i>N'</i> -[3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-7-bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3 karbohidrazid (117c).....	46
2.2.6.4.	7-Bromo- <i>N'</i> -(3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-1-metil-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (117d)	46
2.2.6.5.	7-Bromo-1-metil-4-okso- <i>N'</i> -(4-okso-3-fenil-1,3-tiazolidin-2-iliden)-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (117e)	47
2.2.6.6.	<i>N'</i> -(3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-7-bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (117f)	47
2.3.	Antimikrobiyal Aktivite Testleri.....	48
3.	TARTIŞMA VE SONUÇ	49
3.1.	Sentez	49
3.2.	Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları.....	55
4.	ÖNERİLER.....	57
5.	KAYNAKLAR	58
6.	EKLER.....	67
ÖZGEÇMİŞ		

Yüksek Lisans Tezi

ÖZET

BAZI YENİ KİNOLON TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE ANTİMİKROBİYAL
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

İmane AZAFAD

Karadeniz Teknik Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Danışman: Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ
2021, 66 Sayfa, 32 Sayfa Ek

Bu çalışmada, yapılarında biyolojik aktiviteleri bilinen kinolon ve tiyazolidinon halkalarını içeren hibrit bileşiklerin sentezi planlanmıştır. Bu amaçla ilk olarak *m*-bromoanilin'in önce dietil(etoksimetilen)malonat ve ardından difenileter ile reaksiyonu sonucu kinolon temel iskeleti sentezlenmiş, ardından *N*-1 konumunda alkillendirilmiştir. Kinolon halkasının tiyazolidinon halkası ile kombinasyonunu sağlamak amacıyla, elde edilen *N*-1 alkillenmiş bileşikler, hidrazin hidrat ile muamele edilerek karşılık gelen hidrazitlere dönüştürülmüştür. Hidrazitlerin çeşitli izotiyosiyonatlar ile reaksiyonundan karşılık gelen karbotiyoamidler sentezlenmiş, bunların da etil bromoasetat varlığında halka kapanmasına uğratılması ile kinolon-tiyazolidinon hibrit bileşikleri elde edilmiştir. Çalışmada geleneksel ısıtma, mikrodalga ısılandırma ve ultrasonik (US) ısılandırma metodları kullanılmıştır. Sentezleri gerçekleştirilen bütün yeni bileşiklerin yapıları FT-IR, NMR, Kütle spektroskopik teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Antibakteriyel özellikleri KTÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Ali Osman Kılıç ve ekibi tarafından incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kinolon, Tiyazolidinon, Mikrodalga, Ultrason, antimikrobiyal aktivite.

Master Thesis

SUMMARY

SYNTHESIS OF SOME NEW QUINOLONE HYBRID COMPOUNDS AND EVALUATION OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITIES

İmane AZAFAD

Karadeniz Technical University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Chemistry Graduate Program
Supervisor: Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ
2021, 66 Pages, 32 Pages Appendix

In this study, the synthesis of a series of new antibacterial compounds containing quinolone and thiazolidinone units together has been planned. For this purpose, the basic skeleton of the quinolone has been synthesized from the cyclization reaction of m-bromoaniline with diethyl(ethoxymethylene)malonate and diphenylether, respectively. To combine the quinolone ring with the thiazolidinone ring, the obtained quinolone has been converted to the *N*-alkylated derivatives followed by the conversion to the corresponding hydrazides by the treatment with hydrazine hydrate. The treatment of the hydrazides with several isothiocyanates has afforded the corresponding carbothioamides, which has been converted to the corresponding quinolone-thiazolidinone hybrid compounds via the cyclization with ethyl bromoacetate. In the present study, besides conventional heating, microwave and ultrasonic irradiation methods have also been used as energy sources.

The structures of all the new synthesized compounds have been illuminated utilizing FT-IR, NMR, and mass spectroscopic techniques. Their antibacterial properties have been evaluated in KTU Faculty of Medicine, Department of Microbiology, by Prof. Dr. Ali Osman Kılıç and his team.

Keywords: Quinolone ring, thiazole ring, microwave, ultrasonic irradiation, antimicrobial activity.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1.	Kinolonların yapı-aktivite ilişkileri (SAR). Kinolonların antibakteriyel aktivitesi, farklı pozisyonlardaki farklı grupların modifikasyonları ile geliştirilir. Kutucuklar içindeki grupların rengi, aktivitelerin türüyle ilişkilidir	11
Şekil 2.	1,2,4-Triazol-kinolon hibritlerinin kimyasal yapıları	17
Şekil 3.	1,2,4-Triazol-3(thi)on-kinolon hibritlerinin kimyasal yapıları	18
Şekil 4.	Bazı tiazol substitüe kinolon hidroksamik asit türevleri	19
Şekil 5.	Bazı tobramisin–moksifloksasin hibritleri	20
Şekil 6.	Norfloksazin karbonilamino, tiyokarbonilamino, 1,2,4-triazol, 1,3-tiyazol, 21	
Şekil 7.	Plech ve grubu tarafından, Mannich reaksiyonunu kullanılarak sentezlenen bazı 1,2,4-triazol-siprofloksasin hibritleri.....	21
Şekil 8.	Mikroorganizmalarda demiri bağlayan ve taşıyan bazı yapay moleküller kateolat-siproflaksazin konjugatları ve bazı siprofloksasin türevleri	22
Şekil 9.	Schrodinger Maestro programı kapsamında topoizomera II DNA giraz enzimi (PDB ID: 2XCT) ile ligand etkileşimini için birleşen hacimlili gruplar taşıyan bazı florokinolar	24
Şekil 10.	Mevcut kullanımda olan bazı florlanmamış kinolon antibiyotikleri.....	28
Şekil 11.	Antikanser olarak kullanılan ilk kinolon türevi	32

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Kinolon antibiyotik jenerasyonlarının gelişimine genel bakış. Kinolon antibiyotiklerinin, farklı grupların çekirdek yapının farklı konumlarına eklenmesiyle daha geniş aktivite spektrumu elde etmek için kuşaktan kuşağa gelişimi.	5
---	---



KISALTMALAR VE SEMBOLLER DİZİNİ

APT	: Karbon Türünü Belirten Spektrum
bs	: Broad singlet (geniş tekli yarıлма)
d	: Dublet
q	: Kuartet
D ₂ O	: Dötero dimetil sülfoksit
DMF	: N,N-Dimetil Formamit
DMSO-d ₆	: Dötero Dimetil Sülfoksit
e.n	: Erime noktası
FT-IR	: Furier Transfer-Infrared Spektroskopisi
Hz	: Hertz
<i>J</i>	: Jiromanyetik sabit
µg	: Mikrogram
mmol	: Milimol
m	: Multiplet
mL	: Mililitre
s	: Singlet (tekli yarıлма)
°C	: Santigrat derece
¹ H NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans
¹³ C NMR	: Karbon-13 Nükleer Manyetik Rezonans
DEEMM	: Dietiletoksimetelen malonat
K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat
EBA	: Etil bromoasetat
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
MW	: Mikrodalga
US	: Ultrasonik
QTOF/Lc-MS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi (dört kutuplu uçuş süresi LC/MS)
HCl	: Hidroklorik asit
H ₂ SO ₄	: Sülfürik asit
THF	: Tetrahidrofuran

ACN	: Asetonitril
TEA	: Trietilamin
DIEA	: N,N-Diizopropiletilamin
Boc ₂ O	: Di- <i>tert</i> -butil dikarbonat
FQ	: Florokinolon
SAR	: (Structure Activity Relationship) Yapı aktivite ilişkisi
AMD	: Antimikrobiyal direnç
BSI	: İnsan kan dolaşım enfeksiyonlarının
MIC	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
MRSA	: metisiline dirençli Staphylococcus aureus
NF	: Nekrotizan fasit
AML	: Akut miyelojenöz lösemi

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Antimikrobiyal direnç (AMD); bakteriler, parazitler, virüsler ve mantarların neden olduğu sürekli artan enfeksiyon yelpazesinin etkili bir şekilde önlenmesini ve tedavisini tehdit eden küresel bir olgudur. Antimikrobiyal direnç; bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler zamanla değiştiğinde ve artık ilaçlara yanıt vermediğinde enfeksiyonların tedavisini zorlaştırarak hastalığın yayılmasını, hastalık ve ölüm riskini ciddi şekilde artırdığında ortaya çıkmaktadır. Antibiyotiklerin azalan etkinliği, toplumlara potansiyel olarak büyük sağlık sorunları ve ekonomik maliyetler yüklemektedir. Çeşitli çalışmalar, antibiyotiğe dirençli enfeksiyonların, antibiyotiğe duyarlı enfeksiyonlara kıyasla hastalık ve ölüm miktarı artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, ilaçlar etkisiz hale gelmekte ve enfeksiyonlar vücutta devam ederek başkalarına yayılma riskini artırmaktadır. Antimikrobiyaller (antibiyotikler, antiviraller, antifungaller ve antiparazitikler) insanlarda, hayvanlarda ve bitkilerde enfeksiyonları önlemek ve tedavi etmek için kullanılan ilaçlardır. Antimikrobiyal direnç geliştiren mikroorganizmalar bazen "süperböcekler" olarak adlandırılırlar. Dolayısıyla, antimikrobiyal direnç (AMD), modern tıbbın sağladığı ilerlemeleri tehlikeye atan, son derece önemli küresel bir halk sağlığı sorunudur. İngiltere tarafından yaptırılan bir rapor, 2050'ye kadar her yıl 10 milyon insanın antimikrobiyal dirençli enfeksiyonlar nedeniyle yaşamını kaybedeceğini öngörmektedir [1-4].

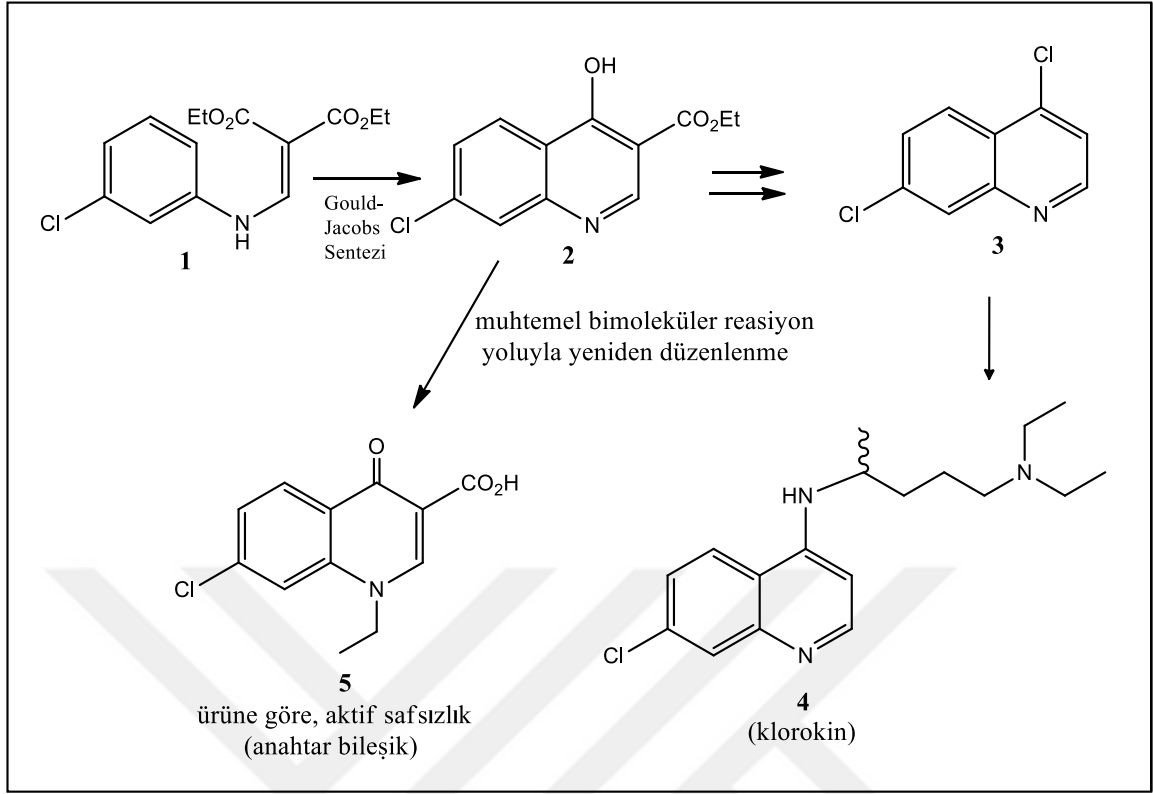
İnsanlarda, *Koli Basili (E coli)*, organizma üzerinde ona zarar vermeksizin yaşayan, (kommensal) veya hastalık yaratan, bir başka ifade ile hastalık sebebi olan (patojenik) bir organizma olabilir. *Koli Basili* toplumda ve hastanelerde başlayan çeşitli enfeksiyonların ortak bir sebebi olup, insan kan dolaşım enfeksiyonlarının (BSI) en yaygınıdır. Kan dolaşımı enfeksiyonları (BSI), dünya çapında önemli bir ölüm sebebi olup sağlık hizmeti giderlerinin en başında gelir. ABD'de kan zehirlenmesi (sepsis) ölümünün onuncu önde gelen nedenidir [5]. *E. coli* kaynaklı enfeksiyonlarda, hem üçüncü/ dördüncü/ beşinci kuşak sefalosporinler ve kinolonlar gibi kritik öneme sahip antimikrobiyallere direnç hem de çoklu ilaç direnci (MDR) küresel olarak tanınmaktadır [1,6,7]. *E. coli* enfeksiyonlarında üçüncü/ dördüncü/ beşinci kuşak sefalosporinlere ve çoklu ilaç direnci (MDR), invazif (bir mikroorganizmanın bir konağa girme, orada

gelişebilme ve konağın vücudunda yayılarak üreme yeteneği) müdahale derinliği, dolayısı ile enfeksiyonların tedavisini karmaşıklıştırabilir ve son çare olarak kullanılan antimikrobiyal bir sınıf olan karbapenemlere güvenilmesine yol açabilir. Kinolon-dirençli *E. coli* enfeksiyonları da, karmaşık idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisini daha da zor hale getirebilir [1].

Dünya çapında enfeksiyonların kontrol ve tedavisindeki zorlukların başlıca nedeni, dirençli bakterilerin yayılmasının önemli ölçüde artmasıdır. Enfeksiyon hastalıklarındaki önü alınamaz bu artış, sentetik kimyacıları yeni antibakteriyel ajanlar tasarlama ve geliştirme çabaları ile bu sorunu çözme yolunda araştırmalara teşvik etmiştir [8, 9]. Öncelikle hafif üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan norfloksazinin keşfini takiben, bu tür ilaçlar dünyada en sık reçete edilen antibakteriyel ajanlar arasında sınıflandırılmıştır [10, 11]. Bu sentetik antimikrobiyal ajanlar, bakteriyel topoizomerez II ve topoizomerez IV'ü [16-19] hedefleyerek gram negatif ve gram pozitif bakteriyel enfeksiyonlara [10, 12-15] karşı geniş spektrumlu aktiviteye sahiptirler, bu da DNA replikasyonu ve transkripsiyonuna önemli bir katkı sağlar. Gram pozitif bakterilerde, topoizomerez II, Gram negatif bakterilerde ise topoizomerez IV hücrel bir hedef olarak tanımlanmıştır [20, 21].

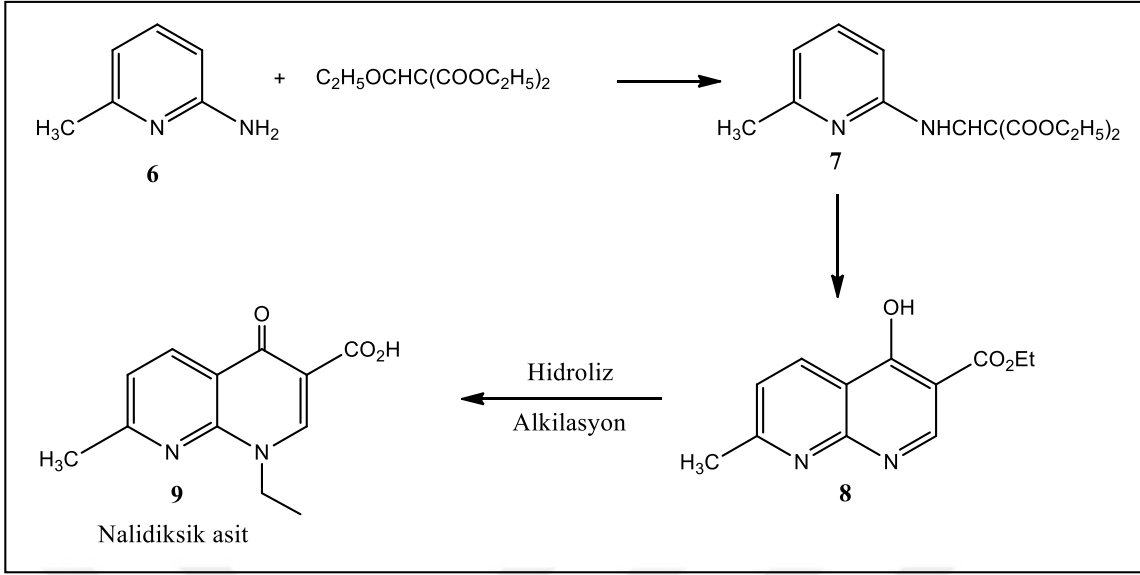
Birçok çalışma giraz ve/veya topoizomerez IV'teki mutasyonların ilaç-enzim bağlanmasını azalttığını ve kinolon direncinin altında yatan bir neden olduğunu göstermiştir [22-25]. Bu nedenle, kinolon direncinin üstesinden gelmek için yeni kinolonların geliştirilmesi vazgeçilmez olarak düşünülmelidir.

İlk antimikrobiyal kinolon, bundan yaklaşık 60 yıl önce, bir antimalaryal bileşik olan klorokin serisinin kimyasal üretiminde bir safsızlık olarak keşfedildi (Denklem 1). Anti-Gram negatif antibakteriyel aktivite göstermesine rağmen potensi (maksimum etkisinin % 50'ini oluşturması için gerekli doz veya konsantrasyonu) ve antimikrobiyal spektrumu tedavide kullanılabilecek kadar bir etkiye sahip değildi. Ancak bu öncülük üzerine bina edilerek, daha sonra nalidiksik asit ticarileştirildi. Nalidiksik asit bugün piyasada bulunmakta olup birinci jenerasyon olarak sınıflandırılan kinolonları temsil etmektedir. [26-28].



Denklem 1: Gould-Jacobs sentez yoluyla antimalaryal klorokin (4) sentezi ve Sterling naftiridon programı için bir öncü yapı görevi gören anahtar bileşik (5) "aktif safsızlık" oluşumunu gösteren reaksiyon şeması.

Yıllar boyunca, daha güçlü ajanlar elde etmek için antibakteriyel aktiviteleri için çeşitli yapısal modifikasyonlara sahip kinolon analoglarının taranmasına yönelik çok sayıda araştırma yapılmış, benzeri araştırmalar günümüzde de kesintisiz devam etmektedir. İlk keşifleri 1960'ların başından bu yana, hem toplum kaynaklı hem de ciddi hastane kaynaklı enfeksiyonları tedavi etmek için anahtar tedaviler olarak artan bir önem kazanmışlardır [29]. İlk kinolon antibiyotiği, genellikle, 1962'de Sterling-Winthrop Araştırma Enstitüsü'nde hazırlanan bir dizi 1-alkil-1,8-naftiridin kapsamında rapor edilen nalidiksik asit olarak kabul edilir (Denklem 2) [30].



Denklem 2: İlk kinolon antibiyotiği, 1962'de Sterling-Winthrop Araştırma Enstitüsü'nde hazırlanan bir dizi 1-alkil-1,8-naftiridin kapsamında rapor edilen nalidiksik asit sentez şeması

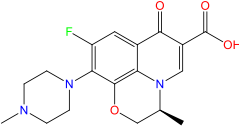
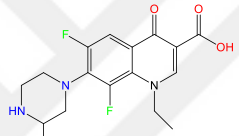
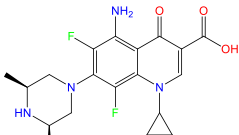
Birinci jenerasyon kinolon aktivitesi, *Pseudomonas* türleri hariç, sadece Gram negatif organizmalarla sınırlıydı [31]. Nalidiksik asidin klinik olarak kullanılmasından kısa bir süre sonra, bir dizi organizmada hızlı direnç gelişimine neden olduğu, etkinliğini azalttığı [32] ve gelişmiş özelliklere sahip analogları keşfetmek için araştırmalara yol açtığı bulunmuştur.

İlk ikinci jenerasyon kinolon, flumequine, R6 pozisyonuna bir flor (F) atomu eklenen bir anahtar modifikasyonun aktivite spektrumunu önemli ölçüde iyileştirebileceğinin keşfini örnekledi [33]. Dördüncü kuşaktan en yeni bileşikler haricinde hemen hemen tüm kinolon antibiyotikleri florokinolonlar olarak belirlendiğinden, bu değişiklik kinolon aktivitesini dramatik bir şekilde arttırdı.

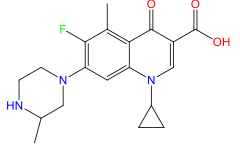
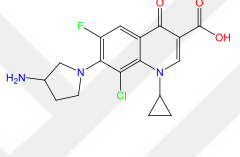
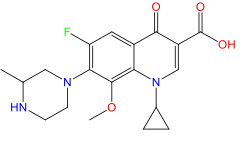
Tablo 1. Kinolon antibiyotik jenerasyonlarının gelişimine genel bakış. Kinolon antibiyotiklerinin, farklı grupların çekirdek yapının farklı konumlarına eklenmesiyle daha geniş aktivite spektrumu elde etmek için kuşaktan kuşağa gelişimi

Jen era syo n	İsim	Yapı	Antimikrobiyal spektrum	Modifikasyonlar	Yorum
1	Nalidiksik asit		Gram negatif organizmalar (<i>Pseudomonas</i> türleri hariç)	X8 konumunda N = naftiridon	Kinolon sınıfında keşfedilen ilk molekül.
2a	Enoksasin		Tüm Gram negatif patojenler ve bazı atipik patojenler (<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ve <i>Chlamydia pneumoniae</i>)	(1) C7 konumuna piperazin ve (2) C6 konumuna - F'un eklenmesi	(1) Gram negatif organizmalar a karşı aktiviteyi iyileştirir (dışarı akış mekanizması nı inhibe eder)
	Norfloksasin			(1) C7 konumuna piperazin (2) C6 konumuna -F X8 konumunda CH = (kinolon) eklenmesi	(1) Biyoyararlan ımı iyileştirir, Gram-negatif organizmalar a karşı aktivitedeki yan etkileri iyileştirir (dışarı akış mekanizması nı inhibe eder)
	Siprofloksasin			(1) C7 konumuna piperazin, (2) C6 konumuna -F ve (3) N1 konumuna siklopropil eklenmesi	(1) anti- Gram-negatif aktiviteyi iyileştirir (2) Gücü artırır

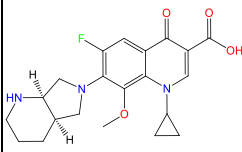
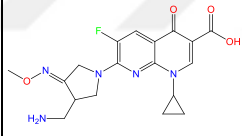
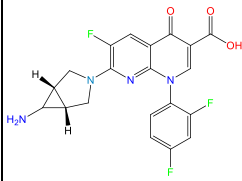
Tablo 1' in devamı

2b	Ofloksasin (S-izomer = Levofloksasin)		Tüm Gram negatif patojenler, bazı Gram pozitif bakteriler (<i>Streptococcus pneumoniae</i> hariç <i>Staphylococcus aureus</i> dahil) ve bazı atipik organizmalar	(1) C7 konumuna N-metilpiperazi-1-il ve (2) C8 pozisyonunda -OCH ₂ eklenmesi	(1) anti-Gram-pozitif aktiviteyi artırır (2) anti-Gram-pozitif aktiviteyi, doku penetrasyonu nu, yarılanma ömrünü artırır (3) S-izomer 4 kat daha aktiftir
	Lomefloksasin			(1) C7 konumuna 3-metil piperazin-1-il ve (2) C8 konumuna -F eklenmesi	(1) anti-Gram-pozitif aktiviteyi artırır (2) anti-Gram-pozitif aktiviteyi, doku penetrasyonu nu ve yarılanma ömrünü artırır
3	Sparfloksasin		İkinci nesil ilaçların aktivitesini korur ve genişletilmiş Gram-pozitif kapsama (penisiline duyarlı ve penisiline dirençli <i>S. pneumoniae</i>) ve atipik patojene karşı geliştirilmiş aktiviteye sahiptir.	(1) C7 konumuna (3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il, (2) C6 ve C8 konumlarına -F, (3) C5 konumuna -NH ₂ ve (4) N1 konumuna siklopropil halkası eklenmesi	(1) anti-Gram-pozitif aktiviteyi artırır (2) anti-Gram-pozitif aktiviteyi, doku penetrasyonu nu, yarılanma ömrünü artırır (3) Gram pozitif patojenlere karşı aktiviteyi iyileştirir (4) İlacın gücünü artırır

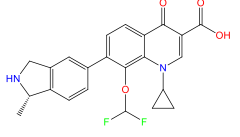
Tablo 1' in devamı

Grepafloksasin		(1) C7 konumuna 3-Metilpiperazin-1-il, (2) C5 konumuna -CH ₃ ve (3) N1 konumuna siklopropil halkası eklenmesi	(1) anti-Gram-pozitif aktiviteyi iyileştirir (2) Siprofloksasine kıyasla anti-Gram-pozitif aktiviteyi iyileştirir (3) İlacın gücünü artırır
Klinafloksasin		(1) C7 konumuna 3-aminopiperidin-1-il grubu, (2) -C8 konumunda -Cl ve (3) N1 konumuna da siklopropil halka eklenmesi.	(1) anti-Gram-pozitif aktiviteyi iyileştirir ve fiziksel dezavantajların üstesinden gelir (2) anti-Gram-pozitif aktiviteyi, doku penetrasyonunu, ve yarılanma ömrünü iyileştirir (3) İlacın gücünü artırır
Gatifloksasin		(1) C7 konumuna 3-Metilpiperazin-1-il grubu, (2) C8 konumuna -OCH ₃ grubu ve (3) N1'e de siklopropil halkası ilavesi	(1) anti-Gram-pozitif aktiviteyi iyileştirir (2) anti-Gram-pozitif aktiviteyi, ilacın doku içine girişini, yarılanma ömrü iyileştirir (3) İlacın gücünü artırır

Tablo 1' in devamı

4	Moksifloksasin		Üçüncü nesil ilaçların tüm aktivitelerini ve ekstra olarak anaerobik aktiviteyi kapsar	(1) C7 konumuna 2,8-Diazabisiklo [4.3.0] nonan-8-il grubu, (2) C8 konumunda-OCH ₃ ve (3) N1'e siklopropil halkası ilavesi	(1) anti-Gram-pozitif aktiviteyi iyileştirir ancak suda düşük çözünürlük ve oral biyoyararlanı ma neden olabilir. (2) anti-Gram-pozitif aktiviteyi, doku penetrasyonu nu, ve ilacın yarılanma ömrü iyileştirir (3) İlacın gücünü artırır
	Gemifloksasin			(1) C7 konumuna 4-aminometil-3-metoksimin-pirolidin-1-il grubu ve (2) N1 konumuna siklopropil halkası bağlanması	(1) anti-Gram-pozitif aktiviteyi geliştirir ve tek başına pirolidin grubuna kıyasla fiziksel dezavantajlar ın üstesinden gelir (2) İlacın gücünü artırır
	Trovafloksasin			(1) C7 konumuna 6-amino-(1R,5S)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-1-il grubu ve (2) N1 pozisyonuna da 2,4-diflorofenil grubu eklenmesi	(1) Anti-Gram-pozitif aktiviteyi geliştirin (2) Anaeroblara karşı gücü ve aktiviteyi geliştirir

Tablo 1' in devamı

	Garenoksasin			(1) C7 konumuna (S)-1-metilizoindolin-5-il grubu ve (2) N1 konumuna siklopropil grubu (3) C8 konumuna ise diflorometil eter grubu eklenmesi	(1) anti-Gram-pozitif aktiviteyi önemli ölçüde iyileştirir (lipofilit ve yarılanma ömrü) (2) İlacın gücünü artırır (3) anti-Gram-pozitif aktiviteyi iyileştirir
--	--------------	---	--	---	---

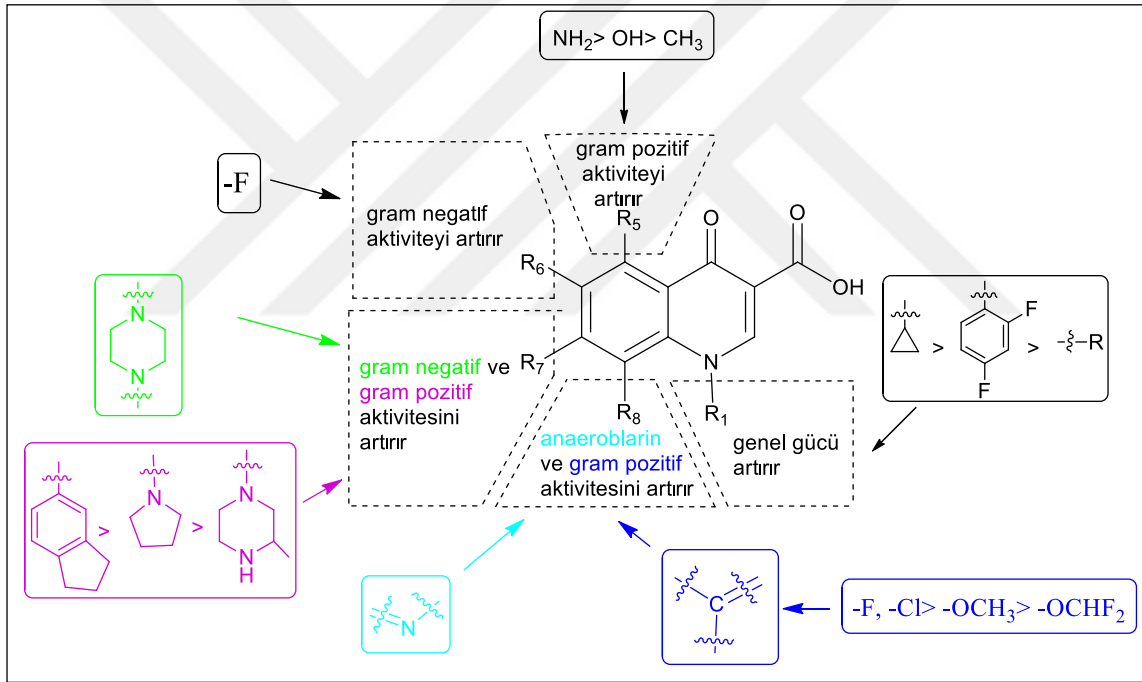
İkinci kuşaktan diğer florokinolonlar arasında, *Pseudomonas* türleri dâhil tüm Gram negatif organizmaları inhibe edebilen enoksasin, norfloksasin ve siprofloksasin bulunur [34]. Flor substitüentine ek olarak, bu ilaçlar ayrıca R7 pozisyonuna bir piperazin halkası ve R1 pozisyonuna bir siklopropil grubu ilave edilerek modifiye edildiler. R7 piperazin halkası Gram-negatif potensi iyileştirirken [35], siklopropil grubunun bileşiklerin genel aktivitesini iyileştirdiği bulunmuştur [26]. Bu kombinasyon, siprofloksasini ikinci neslin ilk bileşikleri arasında en aktif bileşik haline ve bugün de *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı kullanılan ilk seçenek haline getirmiştir [36]. İkinci neslin daha sonraki gelişimi, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae*'e de dahil bazı Gram pozitif bakterilere ve bazı atipik organizmalara (*Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*) karşı aktiviteye sahip analogların eldesini sağlamıştır [37]. Ofloksasinde olduğu gibi R7 konumunda alkilenmiş bir piperazin grubunun varlığı, Gram pozitif organizmaları inhibe etmeye yardımcı olan ilk modifikasyonları sağlamıştır [38]. İkinci jenerasyonun daha sonraki örneklerinde R8 konumuna -OCH₃ grubunun eklenmesi de Gram pozitif aktivitenin iyileştirilmesine katkıda bulunmuştur. [26]. Bu ikinci gruptaki (2b) tüm bileşikler arasında, ofloksasin, tüm yeni substitüentleri bir arada içerdiği için ikinci jenerasyonun en güçlü antibiyotiği olarak kabul edilir ve şu anda klinik tedavi için kullanılmaktadır. Ofloksasin, kiral bir moleküldür ve L-izomeri, levofloksasin olarak bilinen tek aktif bileşiktir. Ofloksasine kıyasla 4 kat daha yüksek aktiviteye sahip olduğu ve bazı suşların tedavisinde siprofloksasinden daha aktif olduğu ileri sürülmüştür [39,40].

Fleroksasin sentezi ile kinolonlar üçüncü nesillerine girdi. Bu neslin gelişmeleri, R7 pozisyonuna alkillenmiş piperazin ve pirolidinil gruplarının ve R5 pozisyonuna $-NH_2$, $-OH$ ve $-CH_3$ gruplarının farmakoforlar olarak ilavesini içerir. R1 pozisyonundaki siklopropil grubu ve R8 pozisyonundaki $-OCH_3$ grubu, ikinci jenerasyona göre değişmeden tutulmuştur. Üçüncü nesile ayrıca, R8 konumunda kloro grubu (Cl) gibi yeni sbsitüentler ekledi; bunun ilacın anti-Gram-pozitif aktivitesini iyileştirdiği görüldü [26]. Bu pozisyondaki tüm modifikasyonlar arasında, 8-metoksikinolonun aktivite ve spektrum açısından diğer bileşikleri geride bıraktığı gösterilmiştir. İyileşme en iyi şekilde grepafloksasin ve gatifloksasin karşılaştırılarak örneklenebilir; gatifloksasinin (8-MeO) MIC_{90} 'ı, grepafloksasin (8-H) ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde iyileşmiştir. Bu modifikasyonlar, penisiline duyarlı ve penisiline dirençli *S. pneumoniae* dahil üçüncü neslin Gram pozitif aktivitesini genişletirken, atipik bakterilere karşı aktivite de artmıştır. İkinci nesildeki bir piperazin grubu Gram negatif aktiviteyi artırırken, bu grubun alkillenmiş formu florokinolon bileşiklerinin Gram pozitif aktivitesine eklenmiştir. Bu pozisyondaki bir pirolidinil grubu, alkillenmiş piperazin grubu ile aynı gelişmeyi göstermiştir [28]. Grubun R5 pozisyonunda manipüle edilmesinin Gram-pozitif organizmalara karşı aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir [39,42]. Bu pozisyonda substitüsyonun aracılık ettiği antibakteriyel potens gelişiminin $-CH_3$, $-OH$, $-NH_2$ düzeninde sırasıyla arttığı bulunmuştur [43]. Bu üçüncü nesilde sunulan tüm modifikasyonlar (pozisyon R8, R5 ve R7), Gram-pozitif bakterilere karşı aktiviteyi geliştirmek için tasarlanmıştır. Bu modifikasyonlar arasında, R7'deki manipülasyon genellikle en etkili olanıdır. Bu bileşiklerin MIC_{90} 'ı karşılaştırılarak gözlemlenebilir. Klinafloksasinin, R7'de metillenmiş bir pirolidinil grubu ve C8'de klor ile üçüncü nesil ilaçlar arasında en güçlü potansiyele sahip olduğu bulunmuştur. Klinafloksasinin MIC_{90} değeri bu gruptaki en düşük seviyededir. Siprofloksasin ve sparfloksasin yapıları arasında benzerlikler vardır, ancak R5'e $-NH_2$ eklenmesi ve piperazin grubunun alkilasyonu, sparfloksasinin potensini siprofloksasinden daha iyi hale getirmiştir. Bu durum, $-CH_3$ substitüentli grepafloksasin bileşiğinde de benzerdir.

Dördüncü nesil bileşiklerin aktivite spektrumu, anaerobik organizmalara karşı aktivite katkısı ile üçüncü jenerasyonun tüm kriterlerini içerir [37]. R8 pozisyonunda azot atomunun mevcudiyeti anaeroblara karşı geliştirilmiş aktiviteden sorumludur [44], N-1 pozisyonundaki 2,4-diflorofenil grubu ise ilacın genel potensini (maksimum etkisinin % 50'ini oluşturması için gerekli doz) iyileştirir [38]. Bu değişiklik moksifloksasin,

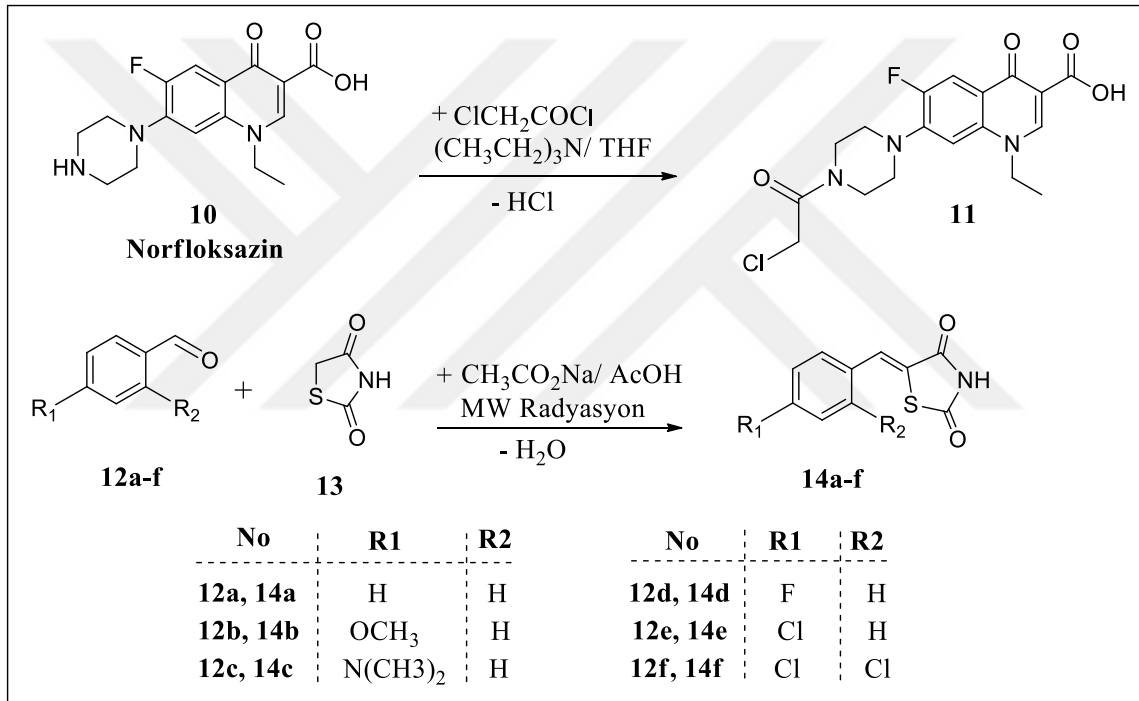
gemifloksasin ve trovafloksasin yapılarında görülebilir (Tablo 1). Diğer modifikasyonlar, Gram pozitif aktiviteyi iyileştiren azabisiklik grubu, R7 pozisyonunda büyük bir yan zincirin taşıyan pirolidin grubunun ve R8 pozisyonunda bir diflorometil eter grubunun eklenmesidir [26]. Moksifloksasin ve gatifloksasin arasındaki potens ve yapıyı karşılaştırarak gösterildiği gibi, R7 pozisyonundaki azabisiklik grubu Gram pozitif bakterilere karşı en yüksek potensi üretmiştir. Bu iki bileşik, başka türlü benzer bir yapıya sahiptir ve yalnızca R7 konumunda farklılık gösterir. Moksifloksasindeki azabisiklik grup, gatifloksasine kıyasla Gram pozitif potensi önemli ölçüde geliştirmiştir.

Yukarıda tartışıldığı gibi, kinolonların yapı-aktivite ilişkisinin ardışık nesiller boyunca gelişimi Şekil 1'deki gibi özetlenebilir [45].

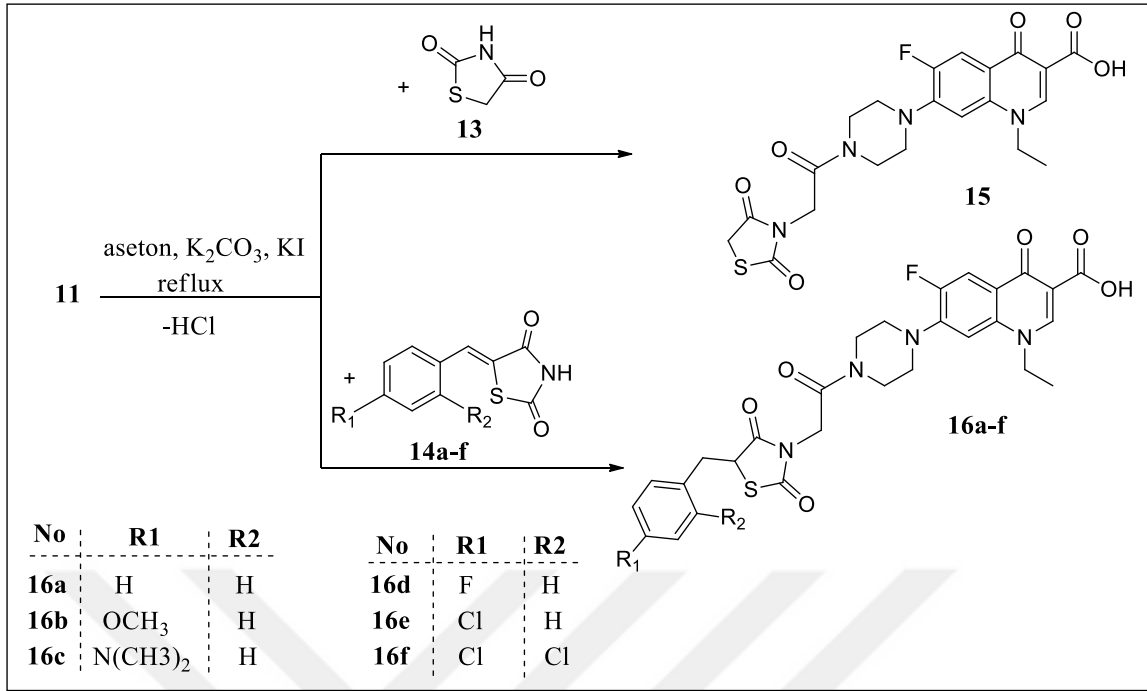


Şekil 1 Kinolonların yapı-aktivite ilişkileri (SAR). Kinolonların antibakteriyel aktivitesi, farklı pozisyonlardaki farklı grupların modifikasyonları ile geliştirilir. Kutucuklar içindeki grupların rengi, aktivitelerin türüyle ilişkilidir

Yeni antimikrobiyal ajanlar geliştirme kapsamında, kinolonlarla ilgili sentetik çalışmalar ilk keşiflerinden günümüze değin kesintisiz bir şekilde gelişerek devam etmektedir. Araniciu ve araştırma gurubu 2019 yılında yayınladıkları bir makalede, norfloksasinin antimikrobiyal aktivitesini iyileştirmek için bir dizi hibrid norfloksasin-tiyazolidindion molekülü (Denklem 3,4) sentezleyip elde ettikleri bileşikler doğrudan antimikrobiyal aktiviteleri ve anti-biyofilm özellikleri açısından taradılar. Elde edilen bileşikler, Gram negatif suşlara karşı ümit verici doğrudan aktivite ve Gram pozitif suşlara karşı anti-biyofilm aktivite gösterdiler [46].



Denklem 3: Başlangıç bileşikler norfloksasin türevi, 7-(4-(2-kloroasetil)piperazin-1-il)-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (11) ve (Z)-5-benzilidentiyazolidin-2,4-dion türevleri 14a-f'nin sentez şeması.



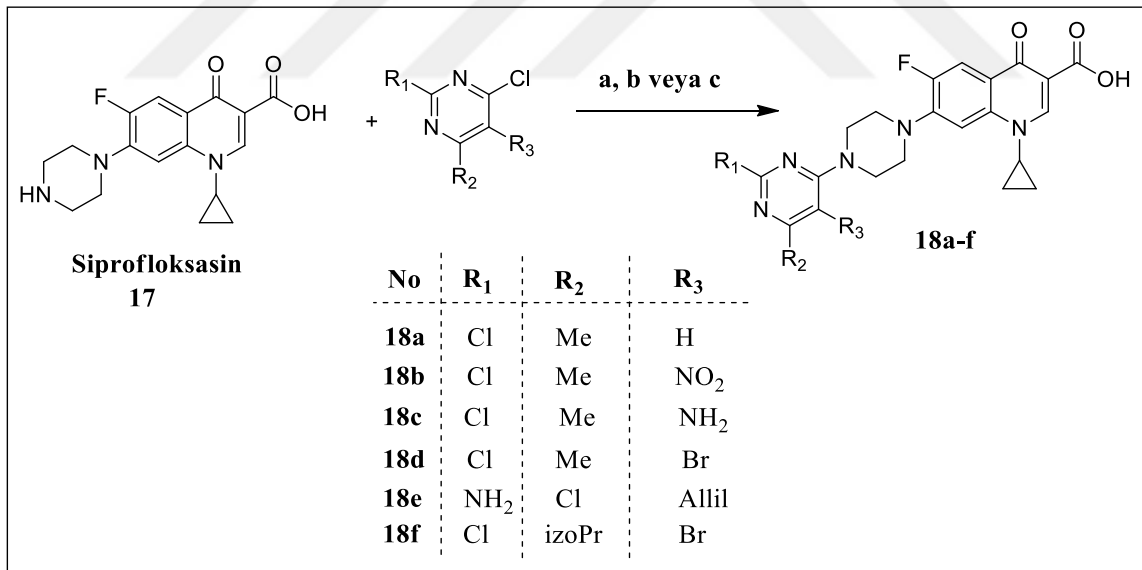
Denklem 4: Hedef bileşikler norfloksazin türevleri 15 ve 16a-f bileşiklerinin sentez şeması.

Mikrodalga destekli organik sentezler, ilaç keşfine artan ilgiyi çeken yeşil kimya ilkelerine uygundur. Mükemmel kimyasal/termal kararlılık ve iyi çözme kabiliyetine yardımcı olan bu reaksiyonlar, azaltılmış reaksiyon süreleri, işlemin basitliği, iyileştirilmiş verimler, düşük kirlilik ve çevre dostu yöntemler olarak önemli avantajlar sağlarlar [47-49].

Klasik sentez yöntemlerinden yağ banyosu veya manyetik karıştırıcılarda sıcak yüzeyler üzerinde yüksek sıcaklıklarda direkt ısıtma ile gerçekleştirilen reaksiyonlar, organik bileşiklerin hazırlanmasında kullanılan en yaygın yöntemlerdendir [50]. Bu sentez yöntemleri zaman alıcıdır ve reaksiyon kabı üzerinde sıcak bir yüzeyin oluşturulması genellikle reaktantların ve hatta reaksiyon ortamında oluşan ürünün de zamanla bozunmasına neden olabileceğinden bu nedenle verimlerin düşük olması kaçınılmazdır. Bu sorunlar ve kimya endüstrilerinin yapması gereken öncelik kısa süreli ve yüksek verimli reaksiyonlar, mikrodalga enerjisinin kullanılmasıyla sonuçlanmıştır. Mikrodalga sentez yönteminde, mikrodalga ışınlar reaksiyon kabının duvarlarından geçerek reaktantlar, direkt ısıtılan çözücü ve daha sonra elektromanyetik radyasyonun kimyasal bir reaksiyonda ısıya dönüştürülmesi ve seçici absorpsiyonla, reaksiyonun

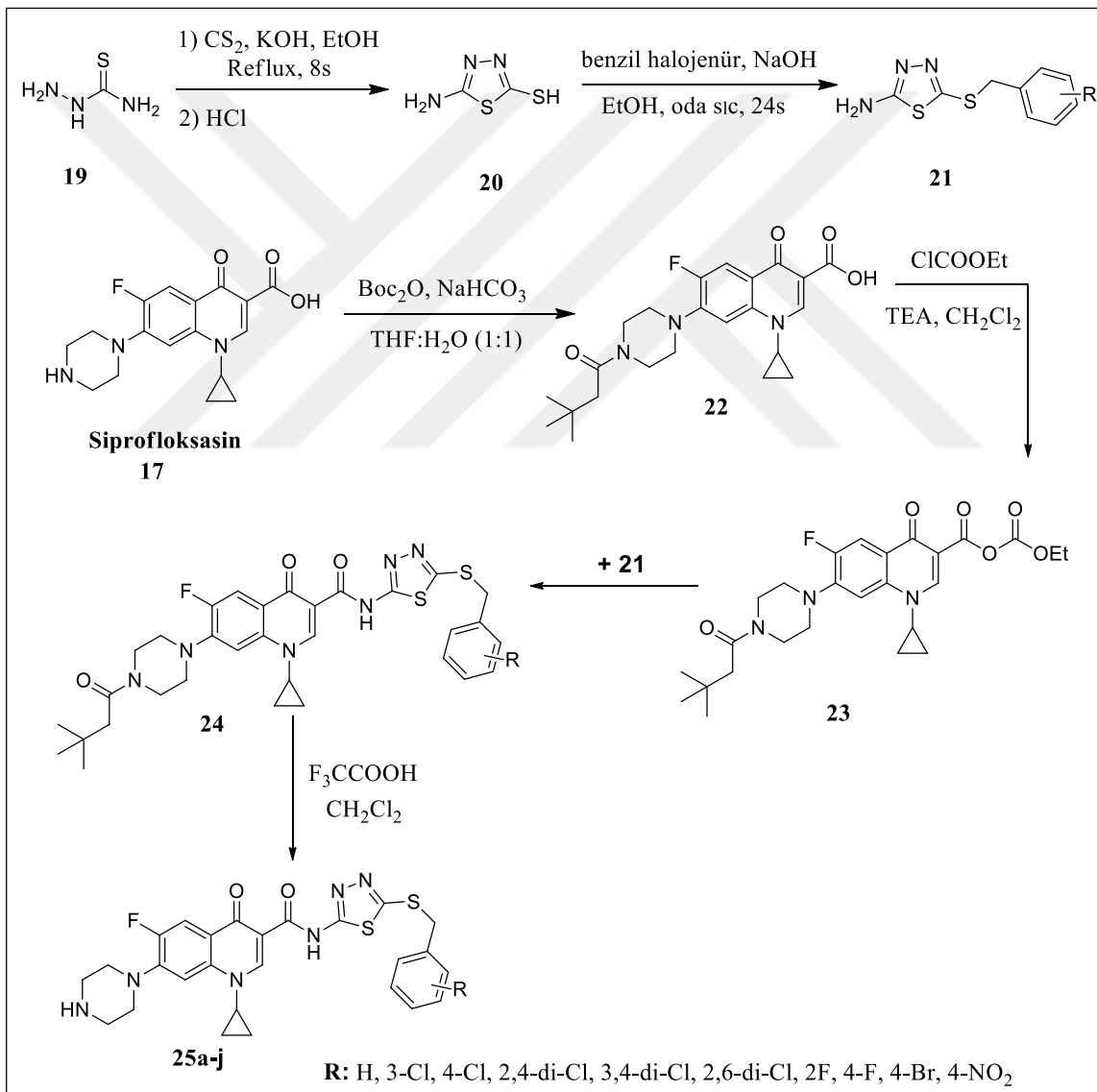
hızlanmasına neden olur. Bu stratejide, reaktantlardaki homojen bir sıcaklık artışı, yan ürünlerin veya ürünün bozunmasının azalması ile sonuçlanır [51,52]

Eshghi ve araştırma gurubu 2019 yılında antibakteriyel aktivite çalışmaları kapsamında yayınladıkları bir makalede, pirimidil N-siprofloksasinleri, çeşitli pirimidin grupları ve siprofloksasinin piperazin halkası NH hidrojen atomu ile nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu yolu ile sentezlediler (Denklem 5). Bu bileşiklerin sentezi için, önce oda sıcaklığında karıştırma, sonra mikrodalga ışınlama ve son olarak geleneksel ısıtma olmak üzere üç farklı strateji kullandılar. Bununla birlikte, birinci reaksiyonun iyi bir verimle gerçekleşmesine rağmen uygulaması, yukarıdaki problemler ve yüksek verimlilik, kısa reaksiyon süresi ve basit çalışma prosedürü dâhil olmak üzere mikrodalga ışınlamasının avantajları yanında çok sınırlı kaldığını ortaya koymuştur. Ayrıca, yeni sentezledikleri ürünlerin Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktivitelerini de araştırdılar ve iki bileşiğin, referans ilaca kıyasla Gram negatif bakterilere karşı daha güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiği sonucuna vardılar [53].



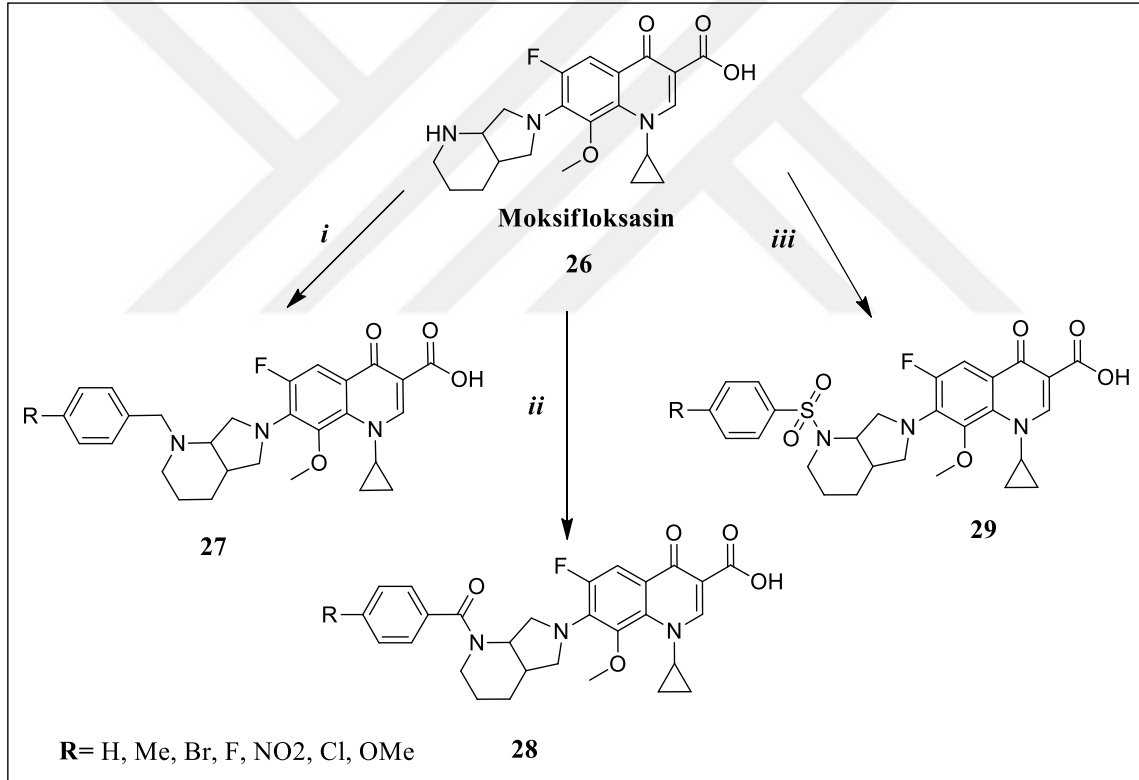
Denklem 5. Yeni pirimidil N-siprofloksasin türevlerinin sentezi (18a-f), Reaktifler ve reaksiyon şartları: **(a)** DMF, K₂CO₃, oda sıc., 4–8 s, **(b)** DMF, K₂CO₃, MW, 700 W (130°C), 15–45 dk., **(c)** DMF, K₂CO₃, 130°C, 30–75 dk.

Emami ve araştırma gurubu 2020 yılında, florokinolonların antibakteriyel aktivitesi için temel yapı kinolon-3-karboksilik asit iskeletine sahip siprofloksasin molekülündeki C-3 karboksilik asit fonksiyonel gurubunun modifikasyonunu içeren bir makale yayınladılar. Araştırmalarında, yeni sentezlenen bu bileşikler, N-(5-(benziltiyo)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-karboksamid kısmı içeren bir dizi C-3 modifiye siprofloksasin türeği, yeni antikanser ajanlar olarak sentezlendiler (Denklem 6). Bileşiklerin çoğunun, bazı kanser hücrelerine karşı önemli bir aktivite gösterdiğini bildirdiler [54].



Denklem 6. Siprofloksasin-tiyadiazol hibritleri olarak 25a-j bileşiklerinin sentez şeması

Mevcut bilinen FQ türevlerinin modifikasyonu yaygın olarak kullanılan bir yeni ilaç keşfi yaklaşımıdır. Yapılan çalışmalar, FQ'ların lipofilikliğindeki atışın aktivitelerini iyileştirebileceğini göstermektedir. Dahası, benzensülfonil birimi içeren FQ'lar yakın zamanlarda yeni bir FQ sınıfı olarak bildirilmiştir. Bu bağlamda Küçüküzöl ve arkadaşları bazı yeni FQ türevlerini potansiyel antitüberküler- antibakteriyel bileşikler olarak tasarlanmış ve sentezlenmeye hedeflemişlerdir. Bu amaçla bazı arilalkil, aroil ve arilsülfonil grupları moksifloksazin molekülünün sekonder amin grubuna bazik ortamda 50°C de 24 saat ısıtma yoluyla substitue edilmiştir (Denklem 7). Sentezlenen bileşiklerin olası etki modu, enzimatik çalışmalar ve yerleştirme hesaplamaları yoluyla da incelenmiştir [55].



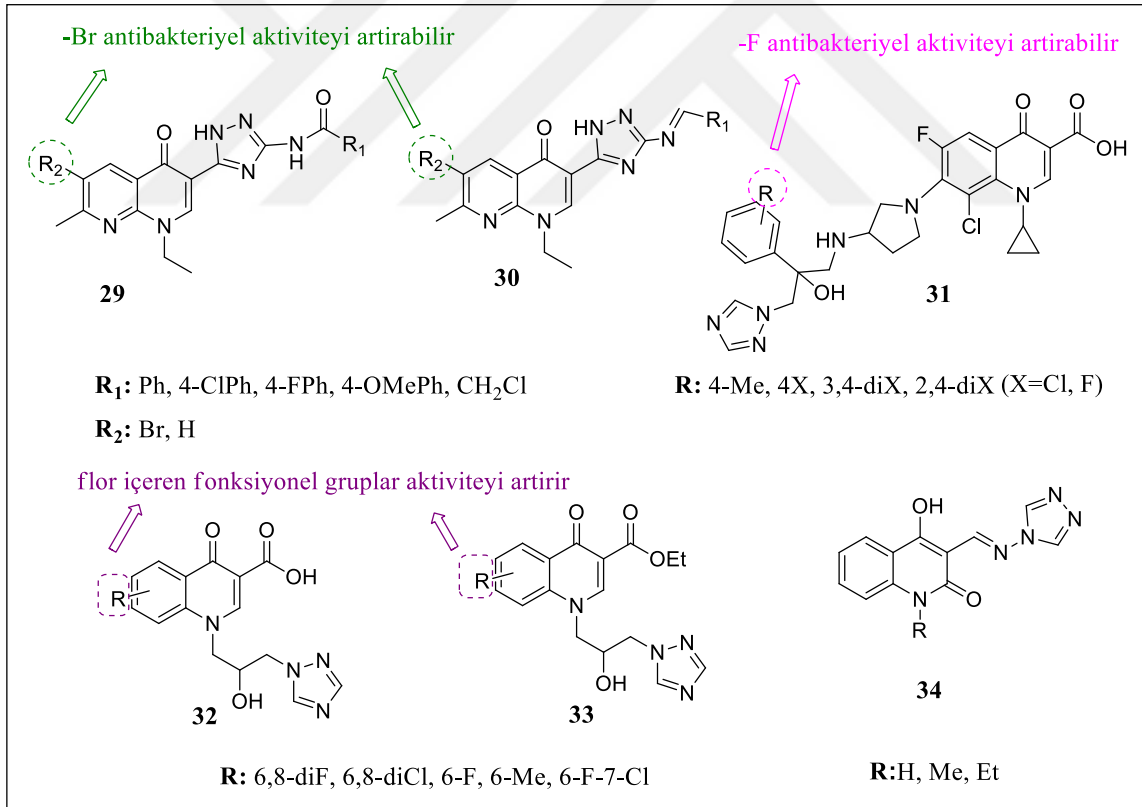
Denklem 7. Hedef FQ türevlerin sentezi. *i.* Sübstitüe benzil klorür, 5N NaOH, THF. *ii.* Sübstitüe benzoyl klorür, K₂CO₃, DMF. *iii.* Sübstitüe benzensülfonil klorür, TEA, ACN.

Hibrit moleküller, iki veya daha fazla farklı biyolojik aktiviteye sahip farmakofor grup içeren ve ikili etki mekanizmasına sahip moleküller olarak tanımlanmaktadır. Bu tür bileşikler ilaç çapraz direncinin üstesinden gelme kapasitesine ve geniş biyolojik

spektruma sahip, toksisitesi nispeten daha düşük ve etkinliği daha yüksek ilaçlar olarak bilinmektedir.

1,2,4-Triazol amid izosteri olarak hareket edebilen, ester, karboksilik asit ve diğer heterosikler birçok ilaın ortak farmakoforunu oluşturmaktadır. 1,2,4-Triazol türevleri, antitüberküler, antifungal, antitümör ve antibakteriyel aktiviteler gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir. Bu geniş aktivite yelpazesinin, 1,2,4-triazol biriminin çeşitli non-kovalent etkileşimlerle ana bileşiğin çözünürlüğünü ve biyomoleküler hedeflerle bağlanma yeteneğini artırmasından ileri geldiği kabul edilmektedir. Bu nedenle 1,2,4-triazol türevleri, yeni ilaçların geliştirilmesinde ilgi çekici bir rol oynamaktadır.

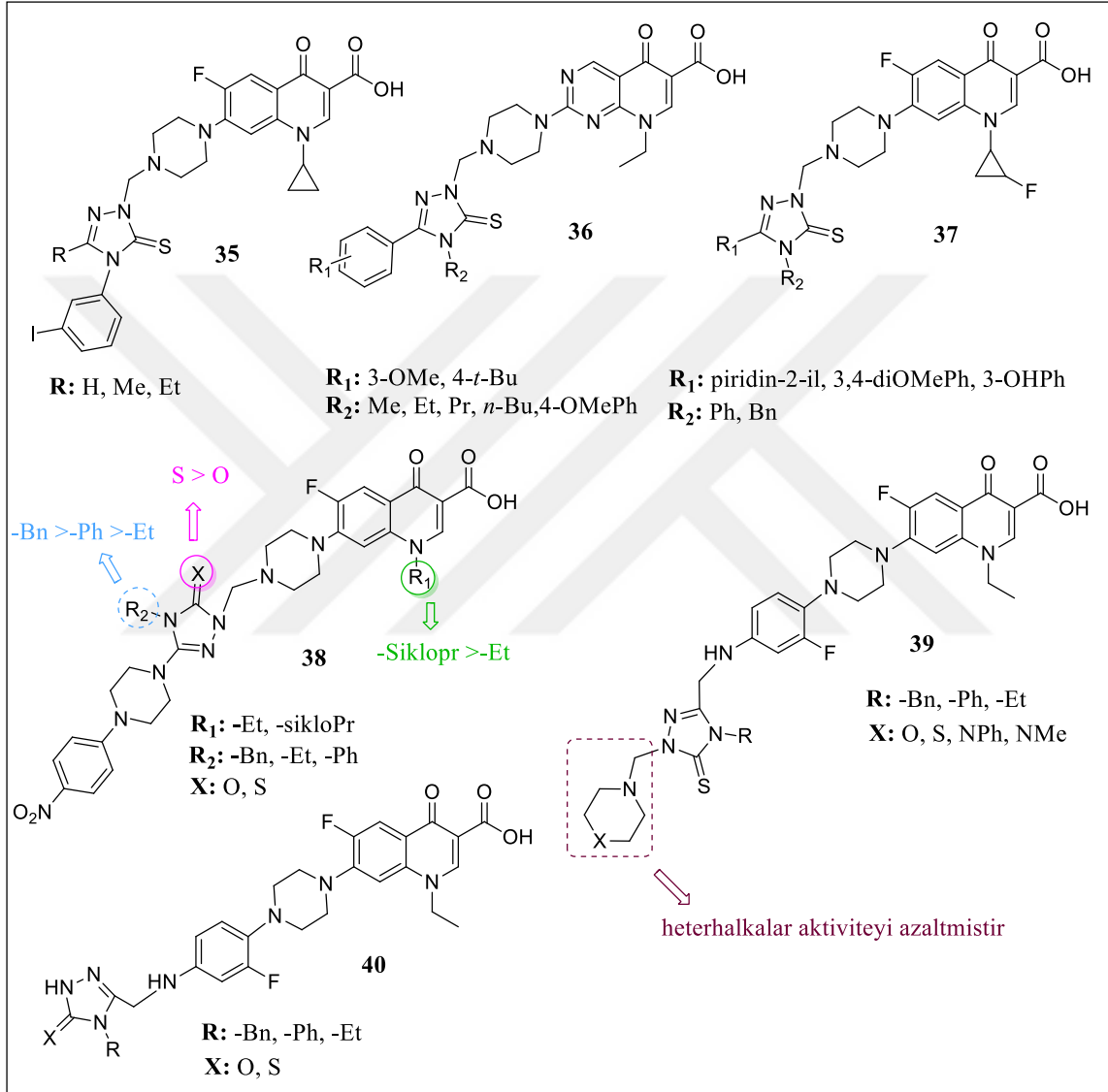
Aşağıda formülleri verilen triazol-naftiridon hibritlerinin, nalidiksik aside karşı dirençli bakteriler olan *B. subtilis* ve *A. actinomycetemcomitans*'a karşı seçimli bir aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



Şekil 2. 1,2,4-Triazol-kinolon hibritlerinin kimyasal yapıları

1,2,4-Triazol-3-ition-siprofloksasin hibridleri (Şekil 4), ilaca duyarlı ve ilaca dirençli Gram-negatif ve Gram-pozitif patojenlerden oluşan bir panele karşı

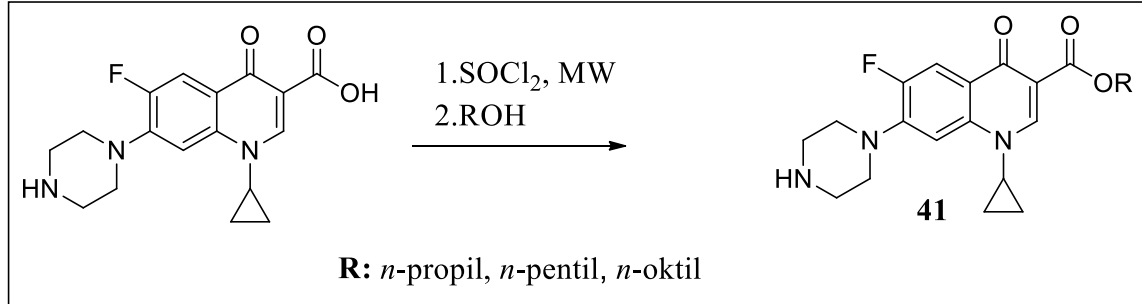
antibakteriyel aktiviteleri açısından test edilmiş ve bir çoğunun (MIC: < 1 µg/mL), hem Gram pozitif hem de Gram negatif organizmalara ve test edilen MRSA suşuna karşı ana siprofloksasinden (MIC: 0.09-5.88 µg/mL) daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir [56].



Şekil 3. 1,2,4-Triazol-3(thi)on-kinolon hibritlerinin kimyasal yapıları

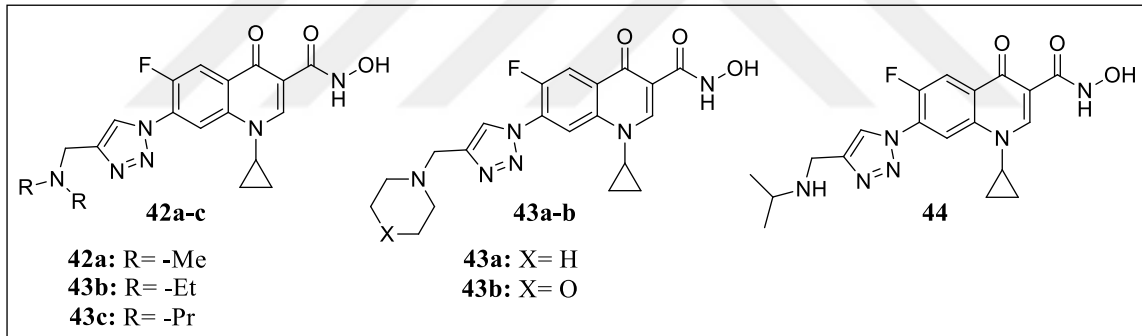
Bir diğer çalışmada siprofloksazinin ester türevleri sentezlenmiş ve antibakteriyel aktiviteleri incelenmiştir. Bunlar içinde *n*-propil, *n*-pentil ve *n*-oktil türevlerinin ilacın doku içine girişini artırdığı ve nekrotizan fasit (NF) (genellikle et yiyen hastalık olarak bilinen (NF), vücudun yumuşak dokusunun parçalarının ölümüyle sonuçlanan bir

enfeksiyondur)’e neden olan penicillin-dirençli *Escherichia coli*’e karşı etkili olduğu bildirilmiştir [57, 58].



Denklem 8: Siprofloksazin ester türevlerinin sentez şeması.

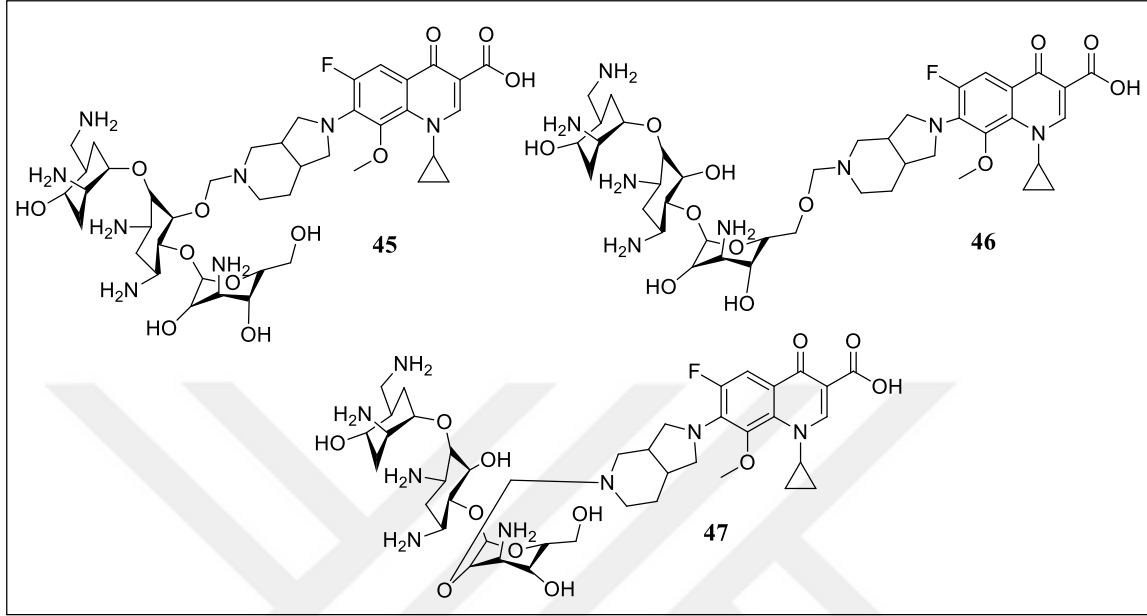
Rajulu ve arkadaşları bazı triazol-kinolon-hidroksamik asit türevlerini *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumonia*)’e karşı etkili bileşikler olarak elde ettiler [59].



Şekil 4. Bazı triazol substitüe kinolon hidroksamik asit türevleri

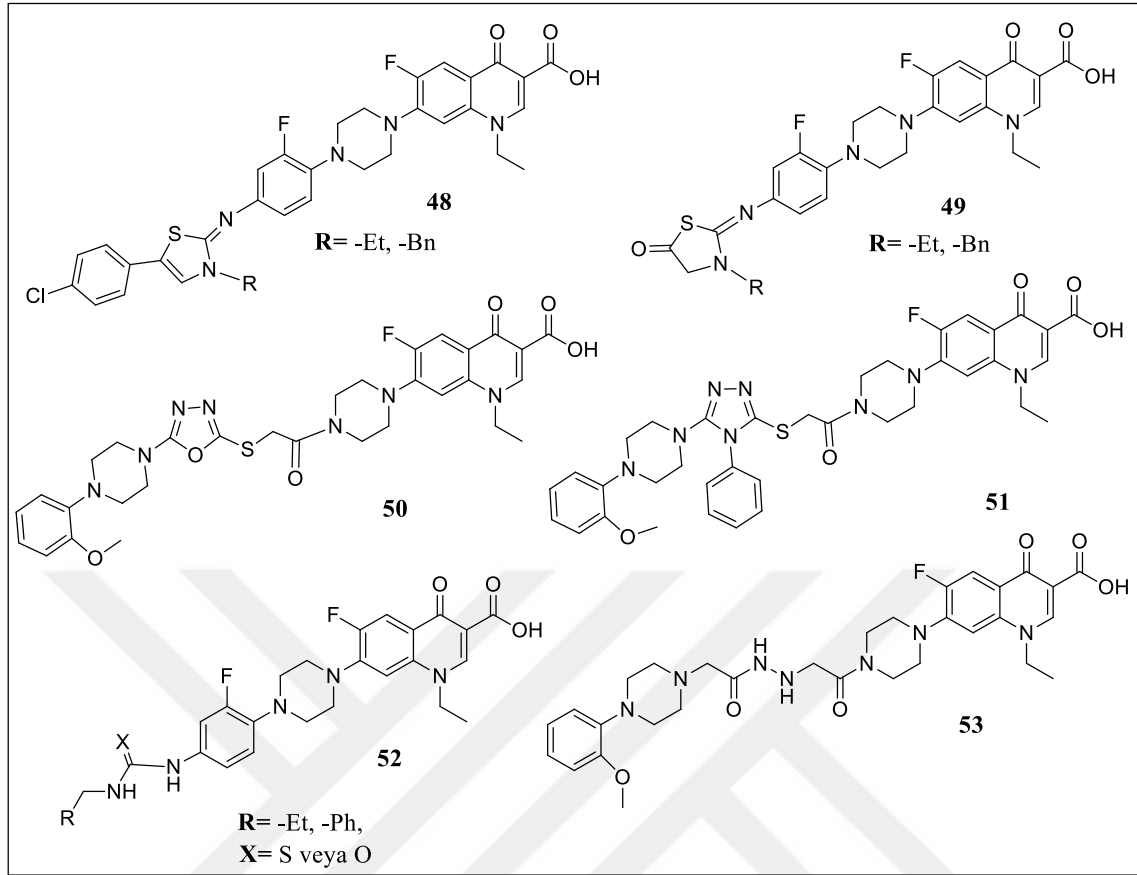
Dirençle mücadeleyi hedefleyen ve ilaç-ilaç konjugasyonunu içeren bir diğer çalışmada tobramisin–moksifloksasin hibritleri Gorityala ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir (Şekil 5). Hibritler, tobramisine bağlantı bakımından farklılık gösterir. Tobramisin, hibrit 1’de C-5, hibrit 2’de, C-2” ve hibrit 3’de C-6” pozisyonunlarından C12-zinciri vasıtası ile moksifloksasin molekülüne bağlıdır. Bunlar içinde özellikle 45 nolu hibrit, *P. aeruginosa*’ye karşı etkili bulunmuştur. Ayrıca, bu bileşik Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilere karşı minimum inhibisyon konsantrasyonu (MIC) belirlemek için antibakteriyel aktivite açısından test edilmişlerdir. Bunlar arasında, 45 nolu hibritin, *Staphylococcus aureus* ve metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*’a (MRSA) karşı

yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği ve iyi minimum inhibisyon konsantrasyonuna (MIC = 1 µg/mL) sahip olduğu bulunmuştur [60].



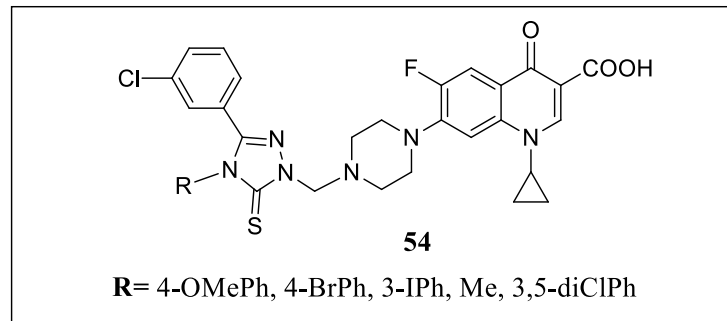
Şekil 5. Bazı tobramisin–moksifloksasin hibritleri

Bizim grubumuz tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışmada, bazı yeni norfloksazin hibritleri sentezlenip antibakteriyel aktiviteleri incelenmiş, bunlar arasında bazılarının iyi derecelerde aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin yapılarına bakıldığında norfloksazinin 7. konumunda yer alan piperazin halkasının *N*-4 konumuna, karbonilamino, karbonotiyoilamino türevleri, 1,3-tiyazolidinon, 1,3-tiyazol, 1,3,4-oksazoldiazol, 1,2,4-triazol ve diğer bazı hacimli gruplar ile substitüe edildiği görülmektedir [61].



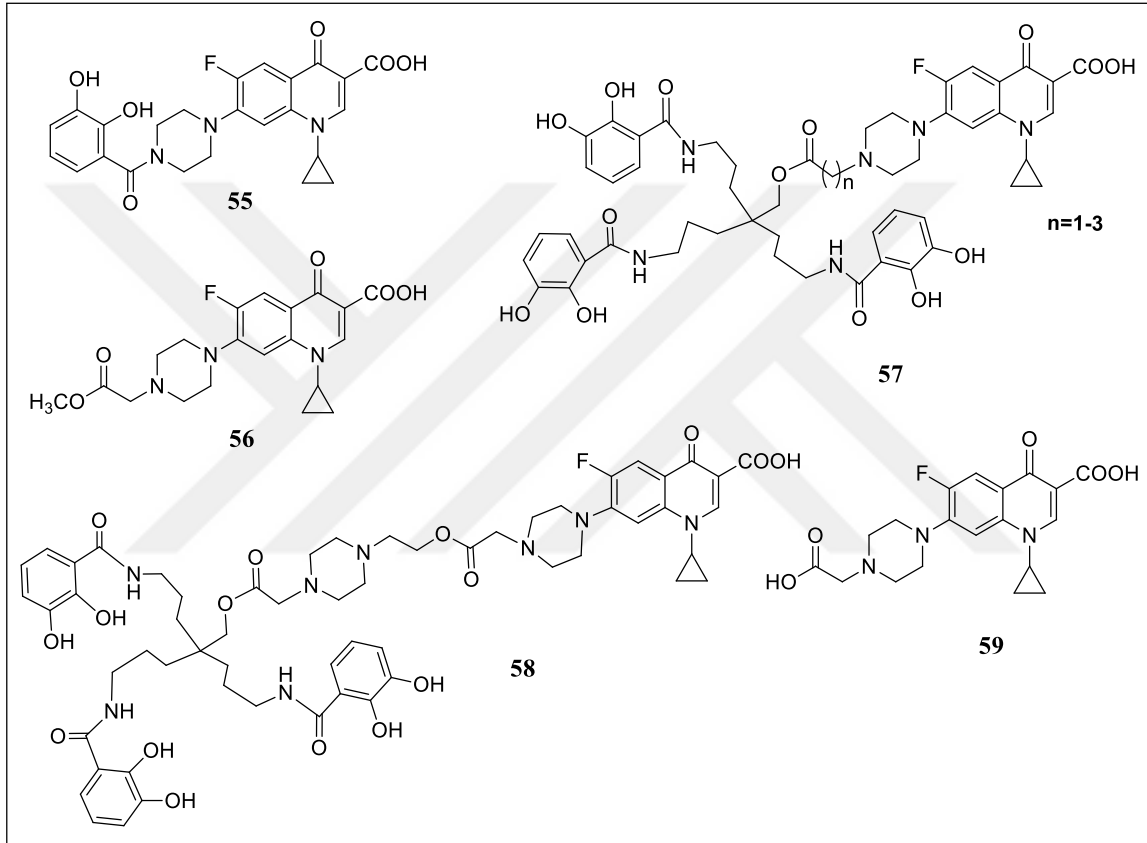
Şekil 6. Norfloksazin karbonilamino, tiyokarbonilamino, 1,2,4-triazol, 1,3-tiyazol, 1,3,4-oksazoldiazol, ve 1,3-tiyazolidinon türevleri

Plech ve araştırma grubu ise siprofloksasin ve 1,2,4-triazol-5-tiyon türevleri içeren bir dizi yeni hibrit bileşiği, Mannich reaksiyonunu kullanılarak sentezlediler (Şekil 7) tüm bu bileşiklerin içinde 1,2,4-triazol halkası üzerinde disubstitüe fenil grubu içeren analogların oldukça iyi aktivite gösterdiği bildirilmiştir [62].



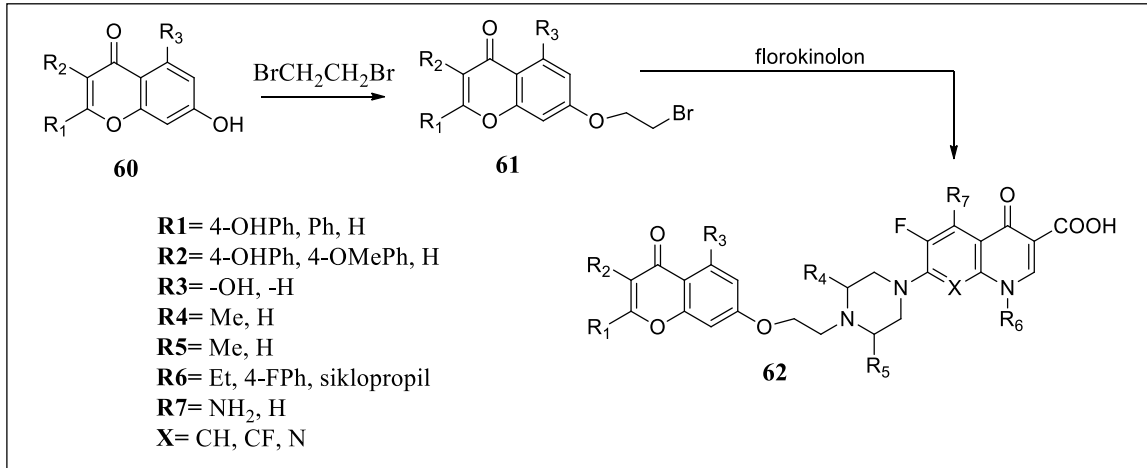
Şekil 7. Plech ve grubu tarafından, Mannich reaksiyonunu kullanılarak sentezlenen bazı 1,2,4-triazol-siprofloksasin hibritleri

Çoklu ilaç direnci (MDR) gelişen enfeksiyonlarının *Pseudomonas aeruginosa*, tedavisi için yararlı siprofloksazin hibritleri, katekolat-siprofloksazin konjugatları Fardeau ve grubu tarafından sentezlenmiştir. Konjugatların, kültür ortamındaki demir konsantrasyonuna ve bunun sonucunda bakteriyel demir alımına bağlı olarak *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı orta düzeyde antibakteriyel aktivite gösterdikleri bildirilmiştir [63].



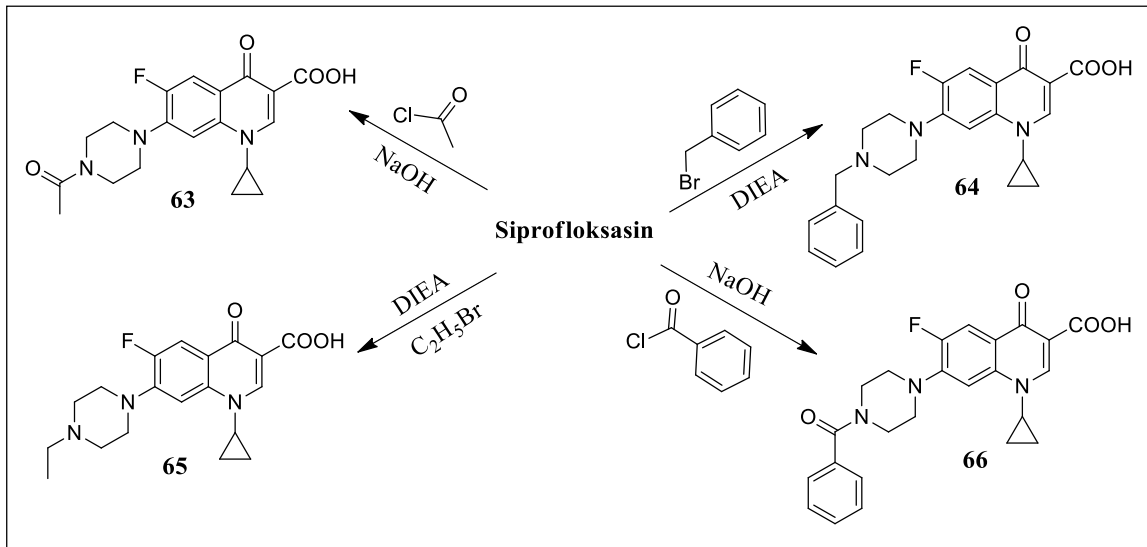
Şekil 8. Mikroorganizmalarda demiri bağlayan ve taşıyan bazı yapay moleküller katekolat-siprofloksazin konjugatları ve bazı siprofloksazin türevleri

Çok hedefli bir bakteriyel topoizomera inhibitörü oluşturmak için rasyonel olarak tasarlanmış bir farmakofor modelinin rehberlik ettiği başka bir çalışma Xiao ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu çalışma, flavonoid-florokinolon konjugatlarının sentezini ve bunların dirençli bakteri suşlarına karşı antimikrobiyal aktivite araştırmasını içermektedir. Elde edilen sonuçlar, bazı flavonoidler-floksazin hibritleri için mükemmel antibakteriyel aktivite ortaya koyduğunu göstermektedir [64].



Denklem 9. Antibiyotik dirençli mikroorganizmalara karşı güçlü antibiyotikler olarak sentezlenen yeni florokinolon-flavonoid hibritlerin sentez şeması.

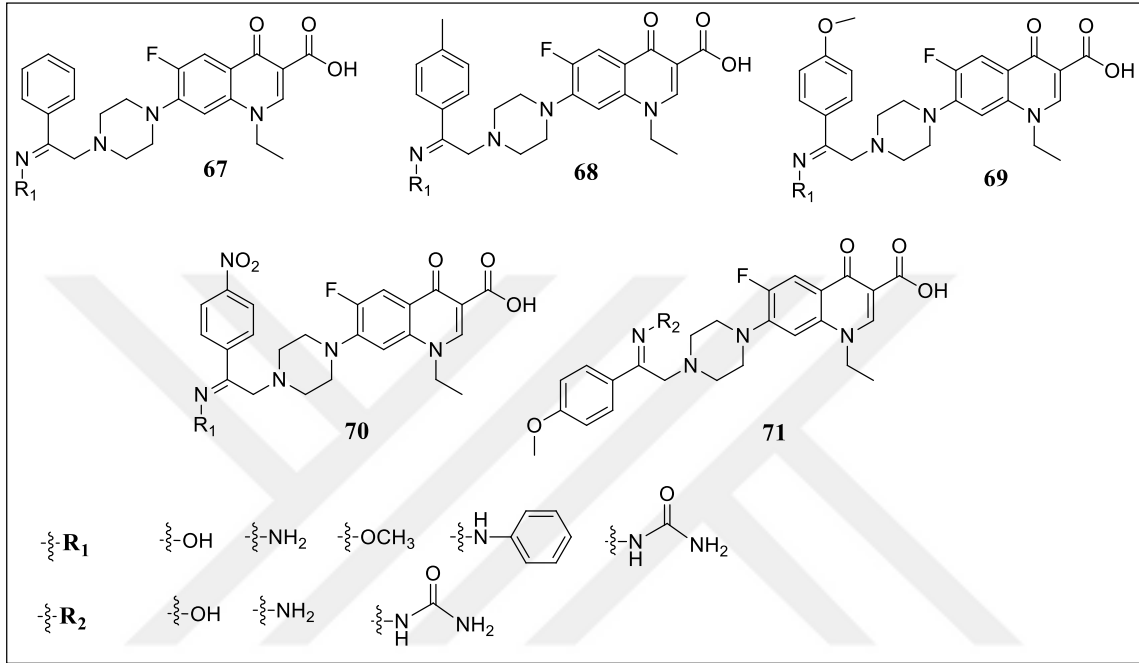
Marquez ve arkadaşları ise, asetil, benzoil, etil ve benzil gibi lipofilik grupların florokinolonların piperazin halkasının sekonder amin grubuna substitusyonunun etkisini incelemiş, ana siprofloksasine kıyasla elde edilen türevlerin farmakolojik profilinde belirgin modifikasyonlar gözlendiği bildirilmiştir [65].



Denklem 10. Siprofloksasinin piperezin halkasının N-4 den asetil, benzoil, etil ve benzil türevlerin sentez şeması.

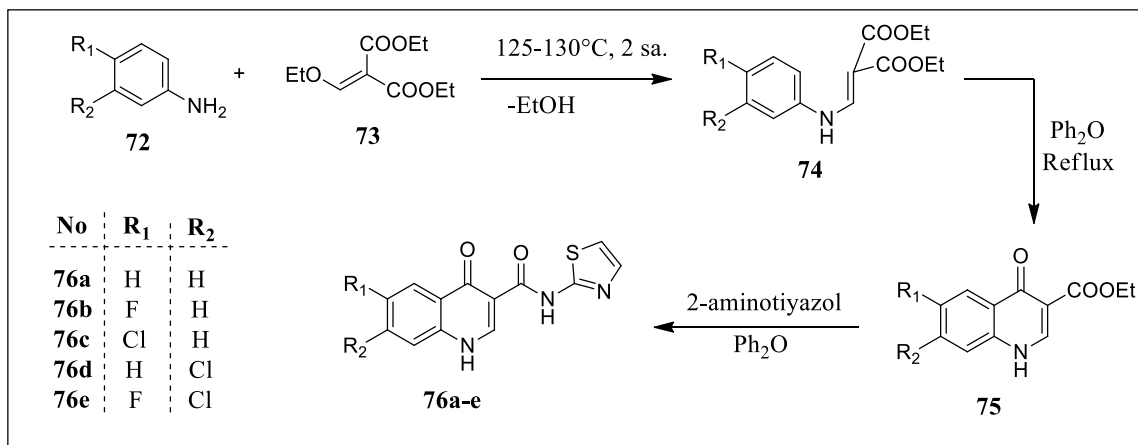
Daha sonra Patel ve arkadaşları, Schrodinger'in Maestro programını kullanarak yerleştirme çalışmaları yapmak suretiyle topoizomerez II DNA giraz enzimi (PDB ID:

2XCT) ile ligand etkileşimini tespit etmek amacıyla artan hacimliliğe sahip substitüentleri florokinolonların piperazin halkasına bağladılar (Şekil 9). Docking çalışmaları, giraz enzimi aktif bölgesinde bu bileşiklerle ilgili ligand yerleşiminin olacağını göstermiştir [66].



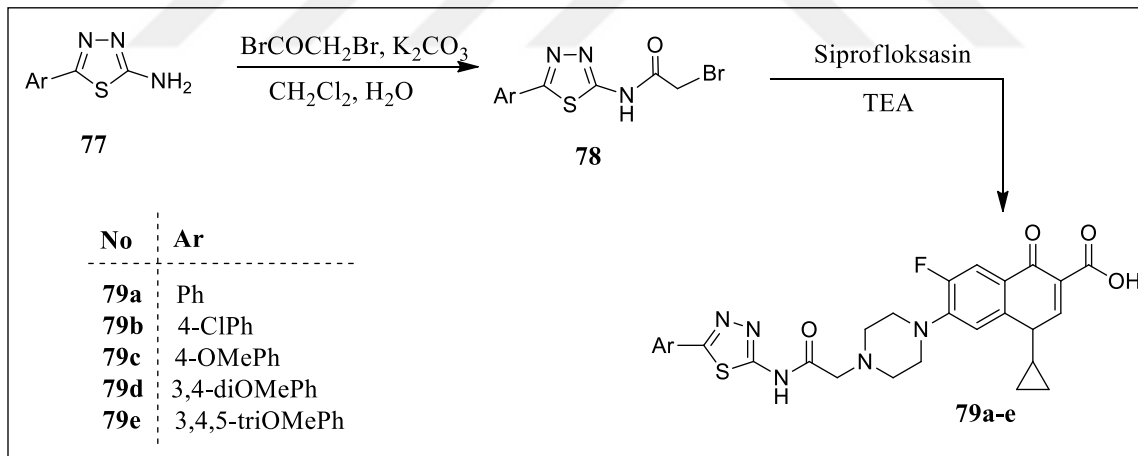
Şekil 9. Schrodinger Maestro programı kapsamında topoizomeraz II DNA giraz enzimi (PDB ID: 2XCT) ile ligand etkileşimini için birleşen hacimlili gruplar taşıyan bazı florokinolar

Azot (N) ve kükürt (S) içeren heterosiklik bileşikler sergiledikleri biyolojik aktivitelerden dolayı sıklıkla incelenen bileşikler haline gelmiştir. Bunlar arasında tiyazoller, medisinal kimyada önemli bir sınıfı oluşturmaktadır. Literatür verileri, özellikle 2-aminotiyazol birimi içeren bileşiklerin antibakterial, antifungal, antituberculosis, antiinflammatör gibi geniş bir skalada biyolojik aktivite sergilediğini göstermektedir. Bu özelliklerinden dolayı farmakolojik açıdan önemli hibrit bileşiklerin yapılarında da yer almaktadırlar. Bu bağlamda Srivastava ve arkadaşları C-3 konumunda bir aminotiyazol birimi içeren kinolon türevlerinin sentezini gerçekleştirip, biyolojik aktivitelerini araştırmışlardır. Ancak beklenenin aksine norfloksazin ve siprofloksazin ile karşılaştırıldığında iyi derecede aktivite sonuçları elde edilemediği bildirilmiştir [67].

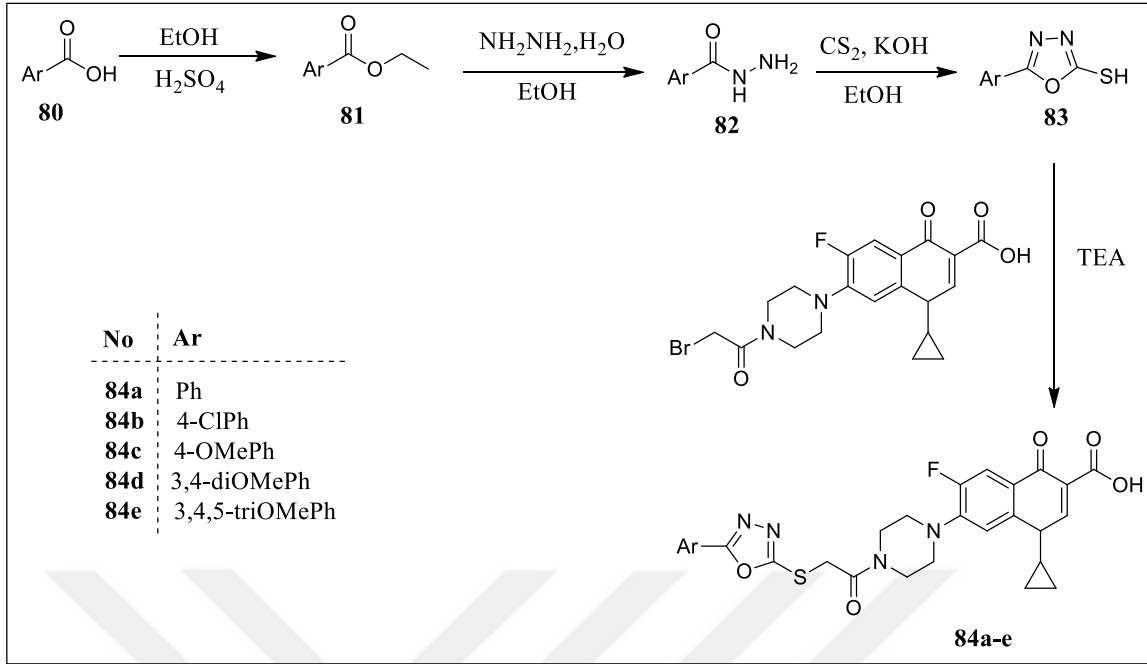


Denklem 11. Kinolon-tiyazol türevlerinin sentez şeması

Abdelhafez ve grubu ise, siprofloksazinin yeni hibritlerini elde etmek amacıyla, yapıda yer alan piperazinin sekonder amin grubuna aminotiyadiazol ve oksadiazol halkası substitue etmek suretiyle hem Gram pozitif ve hem de Gram negatif bakterilere karşı etkili antibakteriyel bileşikler sentezlemiştir [68].



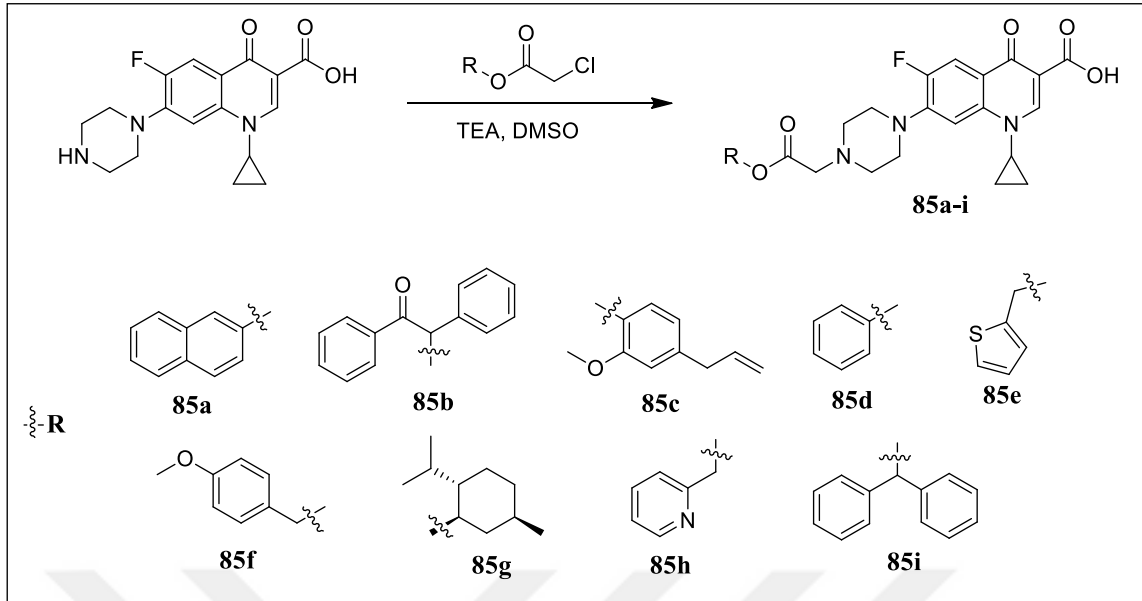
Denklem 12. Siprofloksazinin aminotiyadiazol hibritlerinin sentez şeması



Denklem 13. Siprofloksazinin oksadiazol hibritlerinin sentez şeması

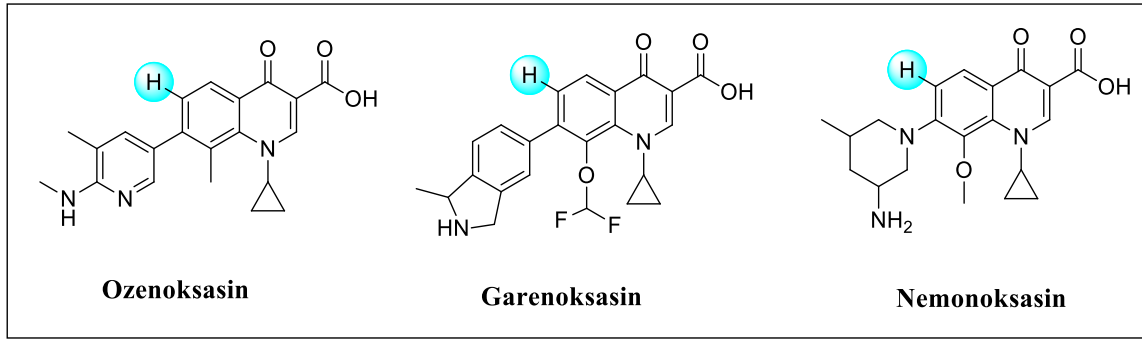
Florokinolonların C7 pozisyonundaki substituentlerin doğası, bu ajanların antibakteriyel güçleri, spektral özellikleri, çözünürlükleri, farmakokinetikleri, biyoyararlanımları, güvenliği ve tercih edilen hedefi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Florokinolonların yük, lipofiliklik ve moleküler kütle gibi fizikokimyasal özellikleri de, bakteri hücrelerine nüfuz etmelerinde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, karboksimetil grubunun siprofloksazinin piperazin halkasının N-4 konumuna sokulmasının antimikrobial aktiviteyi artırabileceği bildirilmiştir.

Mostafavi ve grubu yaptıkları bir çalışmada çeşitli N-4-karboksimetil siprofloksazin esterlerin sentezini bildirmişlerdir. Esterleşme amacıyla antibakteriyel ve antikanser aktivite gösteren çeşitli aromatik, heteroaromatik ve monoterpen alkollerini kullanılmıştır. Antimikrobiyal ve antikanser aktivite testleri, bu bileşiklerin özellikle MRSA ve *Staphylococcus epidermidis*'e karşı iyi aktiviteler göstermiştir. Tüm bu bileşikler Gram pozitif bakterilere karşı Gram negatif bakterilere göre daha yüksek aktivite göstermiştir. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerde lipofilitenin tek başına antibakteriyel potansiyelde önemli bir rol oynamadığı bildirilmektedir. Tüm bu bileşiklerin sitotoksik aktivitesi, K562 hücre serisine karşı değerlendirilmiş ve aktivitelerinin, ana siprofloksasinden daha yüksek olduğu belirlenmiştir [69].



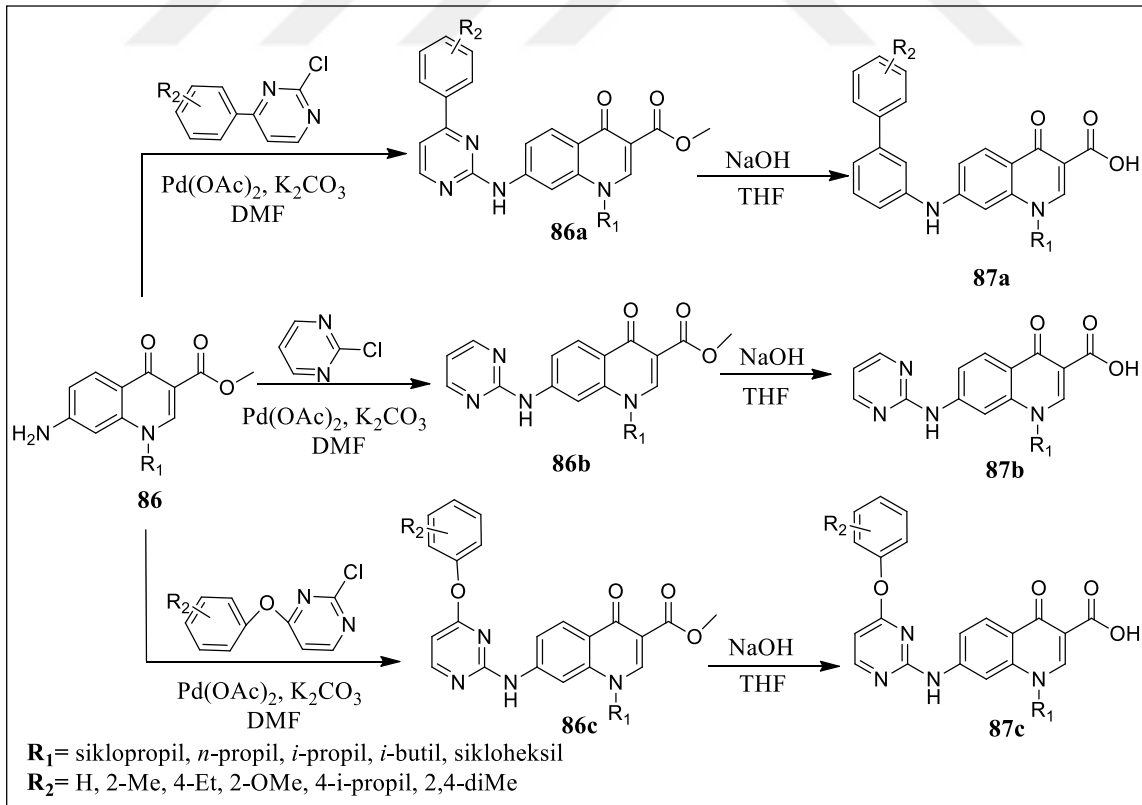
Denklem 14. Antibakteriyel ve antikanser aktivite gösteren siprofloksazin esterlerinin sentez şeması

Pozisyon 6'daki flor atomu, bir kinolonu florokinolona dönüştürür, intrabakteriyel penetrasyonu ve topoizomerez II seviyesinde inhibisyonu geliştirerek, ilacın Gram-negatif bakterilere karşı spektrumu genişlemesini sağlamaktadır [70]. C-6 pozisyonundaki -F grubu, yüksek antibakteriyel potens için gereklidir. Ancak, ozinoksazin, garenoksasin ve nemonoksasin ile örneklenen C-6 florlanmamış kinolonlardan bazıları, birçok ülkede florokinolonlara dirençli bakteriler dâhil olmak üzere Gram pozitif ve Gram negatif patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için hâlihazırda kullanılmaktadır. Bu nedenle C-6 florlanmamış kinolonlar son yıllarda büyük ilgi görmüştür. Antibiyotik direncinin küresel yaygınlığı giderek daha da önem kazanan bir gerçektir ozinoksazin ve nemonoksazin, bakterilere karşı genişletilmiş bir spektrum, güçlü antibakteriyel etkinlik ve daha az direnç eğilimi ile önemli tedavi seçeneklerindendir. Dahası, florlanmamış oldukları için, florlanmış muadillerine göre daha az güvenlik endişesi taşırlardır [71-76].



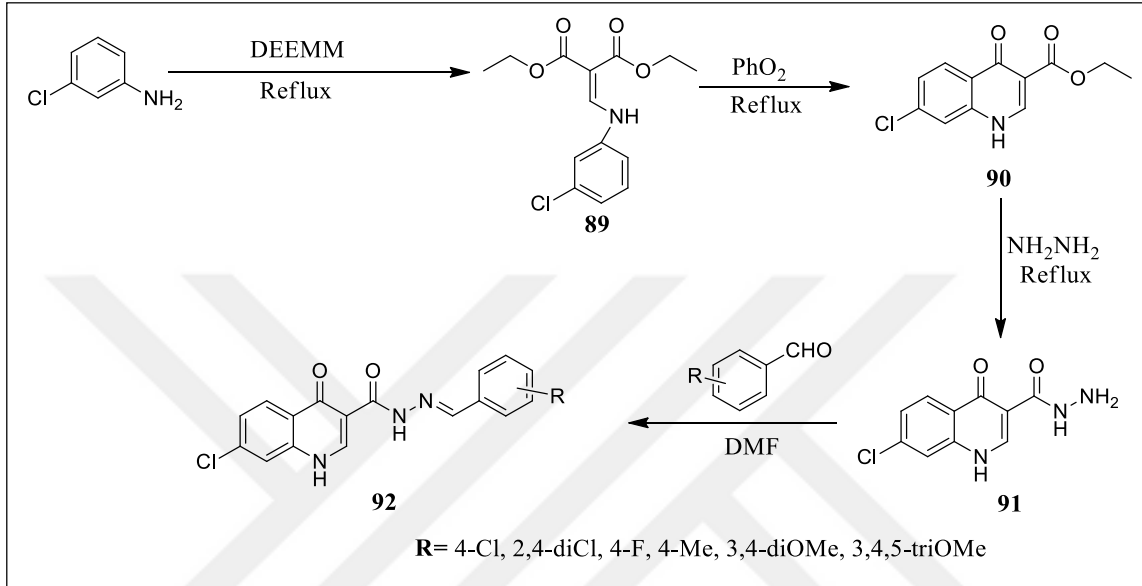
Şekil 10. Mevcut kullanımda olan bazı florlanmamış kinolon antibiyotikleri

Songa ve arkadaşları, kinolon-enzim etkileşimlerinin anlaşılmasına dayalı olarak, çoklu ilaç direnci ve kardiyotoksisite ile mücadele etmek amacıyla bir dizi kinolon-aminopirimidin hibritleri tasarlamış ve sentezlemiştir. Kinolon halkası üzerinde tipik C-6 flor atomu olmamasına rağmen, bu hibritlerin çoğu, 0.38-1.5 µg/mL arasında MIC değerleri ile metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*'a (MRSA) karşı güçlü aktivite sergilemiştir [77].



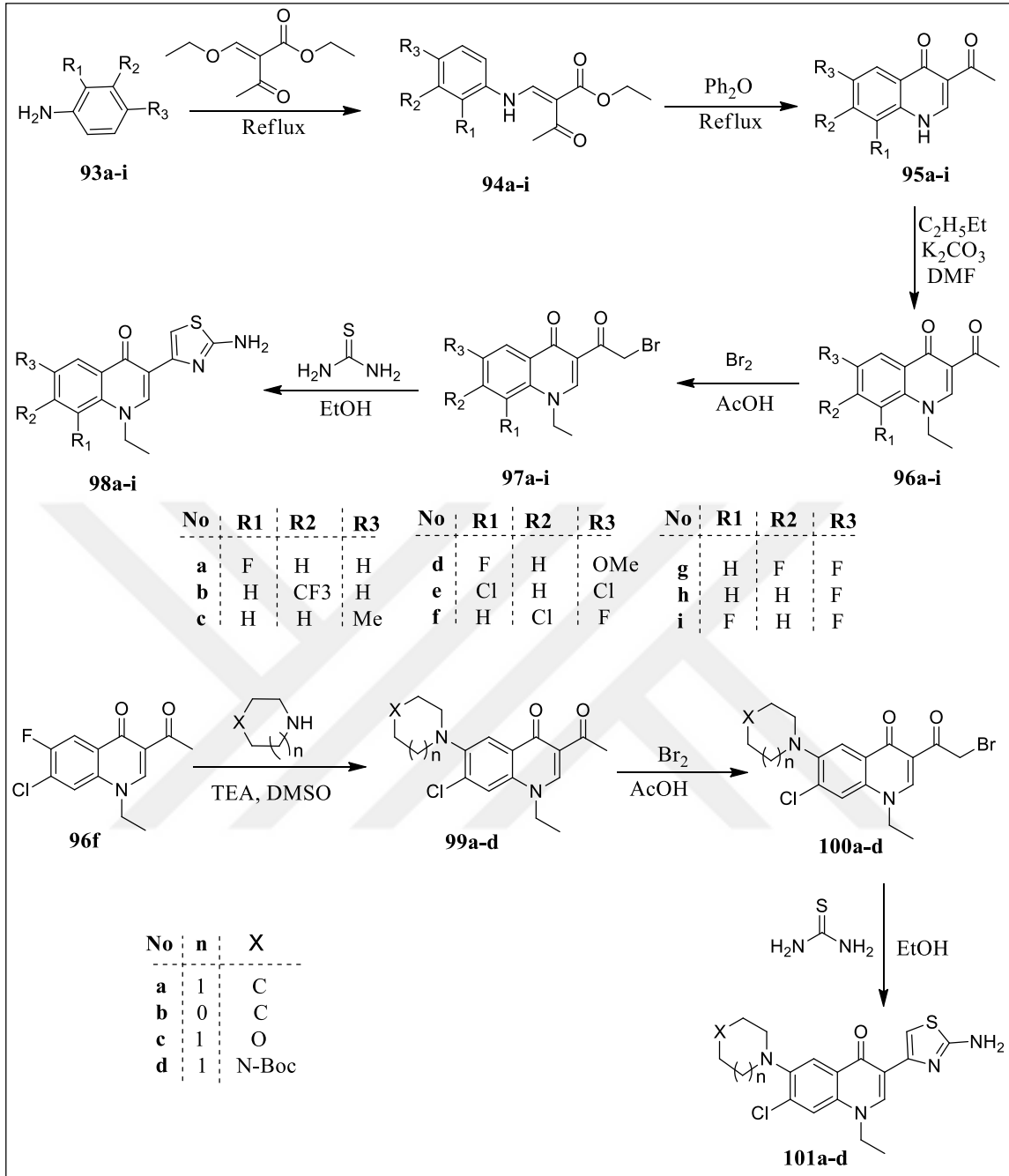
Denklem 14. Kinolon-aminopirimidin türevlerinin sentez şeması

Hidrazitler ve hidrazonlar, kapsamlı bir şekilde incelenen ve bir çoğu biyoaktif bileşikler olan bir azotlu bileşikler sınıfıdır [78]. İyi derecede antibakteriyel ve antifungal aktivite gösteren yeni kinolon-hidrazon hibritleri, A. Abdelrahman ve çalışma grubu tarafından sentezlenmiştir [78].



Denklem 15. Kinolon-hidrazon türevlerinin sentezi

Bir diğer araştırmada ise Sheng-Feng ve arkadaşları, kinolon direncinin üstesinden gelmek amacıyla, kinolon antibakteriyel ajanların analogları olarak bir dizi yeni 3-aminotiyazolkinolon tasarlanmış ve sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerinlerden ara ürünler ve hedef bileşiklerin çoğu hem Gram negatif ve hem de Gram pozitif bakterilere karşı *in vitro* biyolojik aktivite göstermişlerdir.

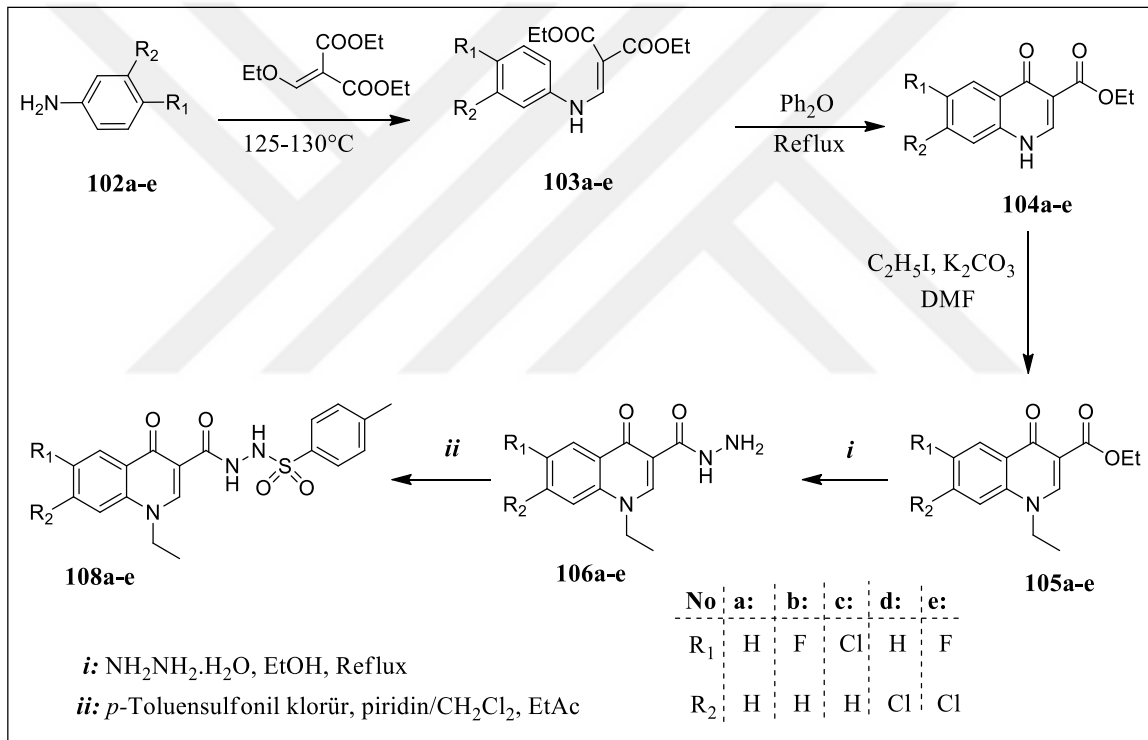


Denklem 16. Antibakteriyel ajan analogları olarak bazı 3-aminotiazolkinolonların sentez şeması

Bu çalışmada sentezlenen 3-aminotiazolkinolonlar arasında, 3-(2-aminotiazol-4-il)-7-kloro-6-(pirolidin-1-il) kinolon (101b), güçlü antibakteriyel aktivite, hepatosit hücrelerine karşı düşük sitotoksiste, DNA giraz için güçlü inhibitör potens sergilemiştir. Ayrıca çoklu ilaca dirençli suşlar dahil olmak üzere geniş bir antimikrobiyal spektrum

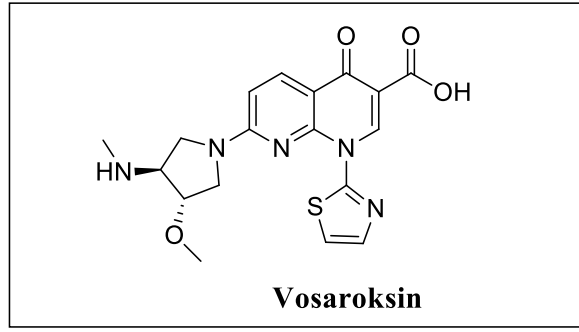
göstermiştir. Bu aktif molekül aynı zamanda bakteri direncini norfloksasine göre daha yavaş indüklemektedir [79].

Hidrazin ve sülfonamid grubuları ile substitue edilmiş yeni bir seri kinolon türevleri Srivastava ve çalışma grubu tarafından bildirilmiştir. Sentezlenen tüm bileşiklerin, Gram negatif, (*E. Coli*, *S. typhi* ve *P. aeruginosa*) ve Gram pozitif (*Staphylococcus aureus*) suşlarına karşı iyi derecede antibakteriyel aktivite sergilediği gözlenmiştir. Tüm bu sentezlenen bileşiklerinin minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) değerlerini referans olarak pazarlanan norfloksasin ve siprofloksasinden daha yüksek veya eşdeğer antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir. [80].



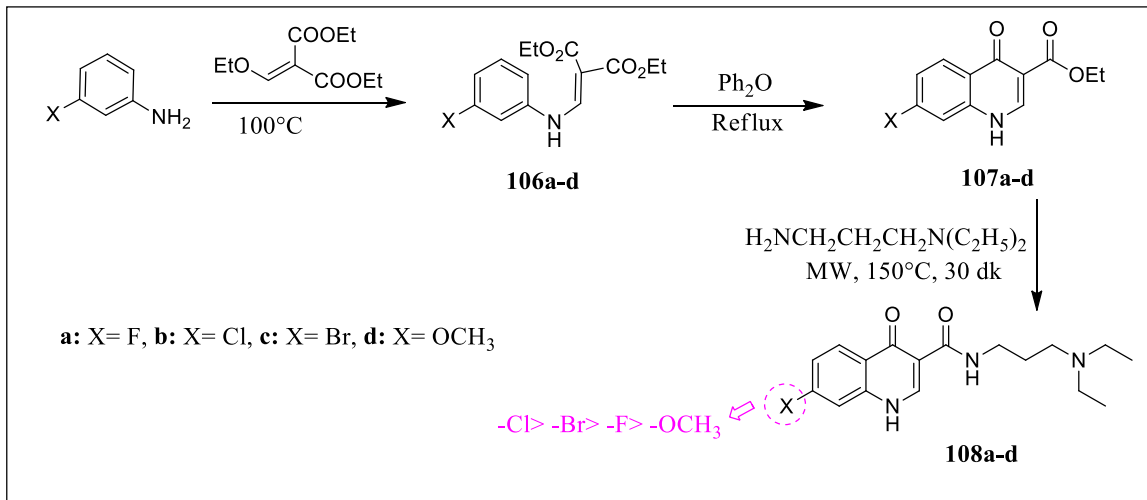
Denklem 17. Kinolon-karbohidrazid ve sülfonamid türevlerinin sentez şeması

Kinolonlar, tipik antibakteriyel aktivitelerinin yanı sıra, anti-kanser, anti-HIV ve anti-tüberküloz gibi biyolojik aktiviteler de sergilerler [81- 83]. Bir 8-azakinolon olan vosaroksin, akut miyelojenöz lösemi (AML) ve yumurtalık kanseri tedavisinde kullanılan ilk antikanser kinolon türevidir [84, 85].



Şekil 11. Antikanser olarak kullanılan ilk kinolon türeği

Bu bağlamda kinolon türevlerinin farmakokinetik özelliklerini geliştirmek ve antitümör potansiyellerini arttırmak amacıyla, Zeyan Zhang ve arkadaşları tarafından N1'de bir alkil substituenti ve C-3'te esnek bir alkil amino yan zinciri taşıyan bir dizi 4-kinolon-3-karboksamid türeği mikrodalga destekli sentez yöntemi kullanılarak sentezlendi. Bu çalışmada test edilen bileşiklerin çoğu insan tümör hücre dizilerine karşı güçlü antiproliferatif potensler gösterdiği bildirilmiştir. Sonuçlar, N1 pozisyonundaki 3-fenilpropil substituentinin, en güçlü çoğalma önleyici maddelere yol açan uygun farmakofor ve alkilamino yan zincir parçasının optimal uzunluğunun üç metilen birimi olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca kinolonun C-7 pozisyonundaki substitüentin antiproliferatif aktiviteler üzerindeki etkisi ve antiproliferatif potenslerinin $\text{Cl} > \text{Br} > \text{F} > \text{OCH}_3$ eğilimini takip ettiğini gösterdi [86].

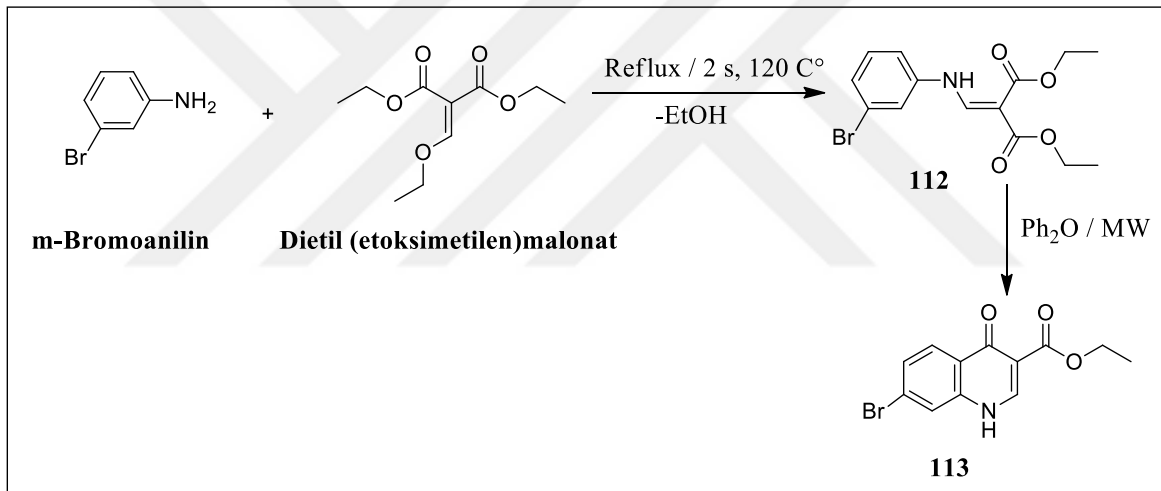


Denklem 18. Antitümör ajanlar olarak C-3'te esnek bir alkil amino yan zinciri taşıyan bir dizi 4-kinolon-3-karboksamid türevlerinin sentez şeması

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR VE BULGULAR:

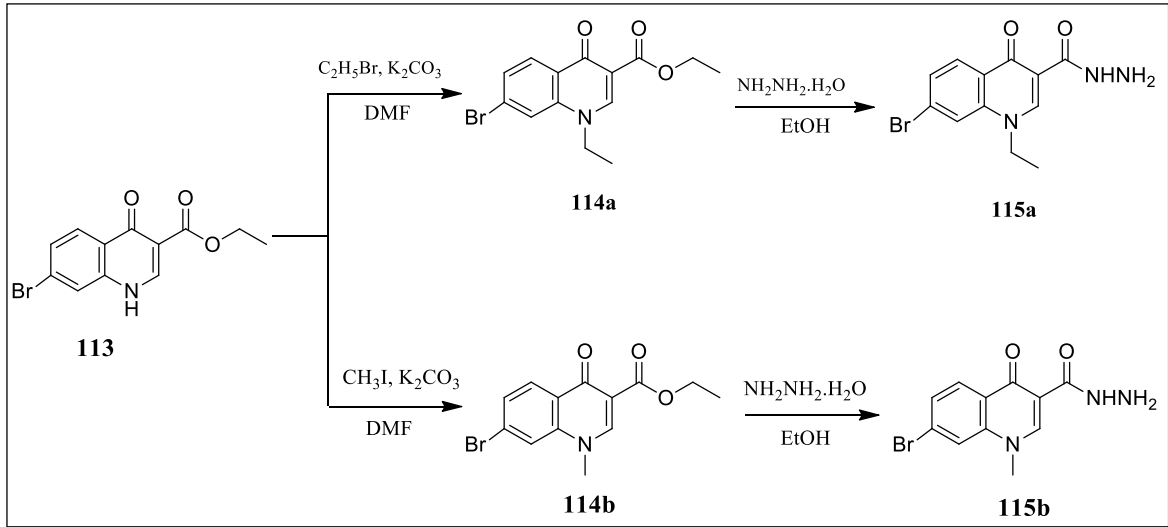
2.1. Yapılan Çalışmalar

Bu çalışmada, biyoaktif özelliği olan kinolon ve tiyazol yapıları içeren heterosiklik moleküllerin kombinasyonu ile bir seri yeni antibakteriyel bileşiklerin sentezi hedeflenmiştir. Bunun için, ilk olarak m-bromoanilin ve dietil etoksimetilenmalonatın kondenzasyonun sonucu oluşan dietil {[(3-bromofenil) amino] metilen} malonat (**112**) nolu ara ürün, difenileter varlığında siklizasyona uğrayarak etil 7-bromo-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (**113**) bileşiği sentezlenmiştir (Denklem 19) [87].



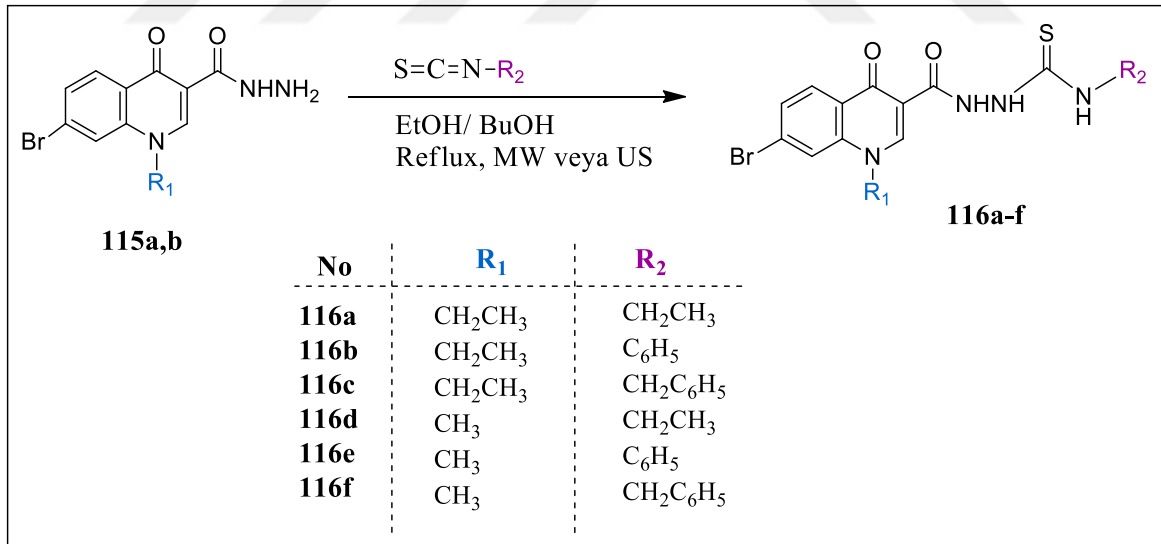
Denklem 19. Etil 7-bromo-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat bileşiğin sentez şeması

113 Nolu bileşiğin molekül yapısının biyoaktif formu olan keto formunda kalmasını sağlamak amacıyla N-1 ucundan potasyum karbonat varlığında sırası ile iyodometan ve bromoetanla alkillendirme reaksiyonu sonucu etil 7-bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (**114a**) ve etil 7-bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (**114b**) bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Takiben, bir diğer biyoaktif halka sistemi olan 4-tiyazolidon halkasını bu moleküllere süstitüe edebilmek amacıyla, **114a** ve **114b** nolu bileşikler ayrı ayrı etanol içerisinde hidrazin hidrat ile muamele edilerek nükleofilik açıl substitusyon tepkimesi üzerinden hidrazid türevleri 7-bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-carbohidrazid (**115a**) ve 7-bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-carbohidrazid (**115b**) bileşiklerine dönüştürülmüştür (Denklem 20).



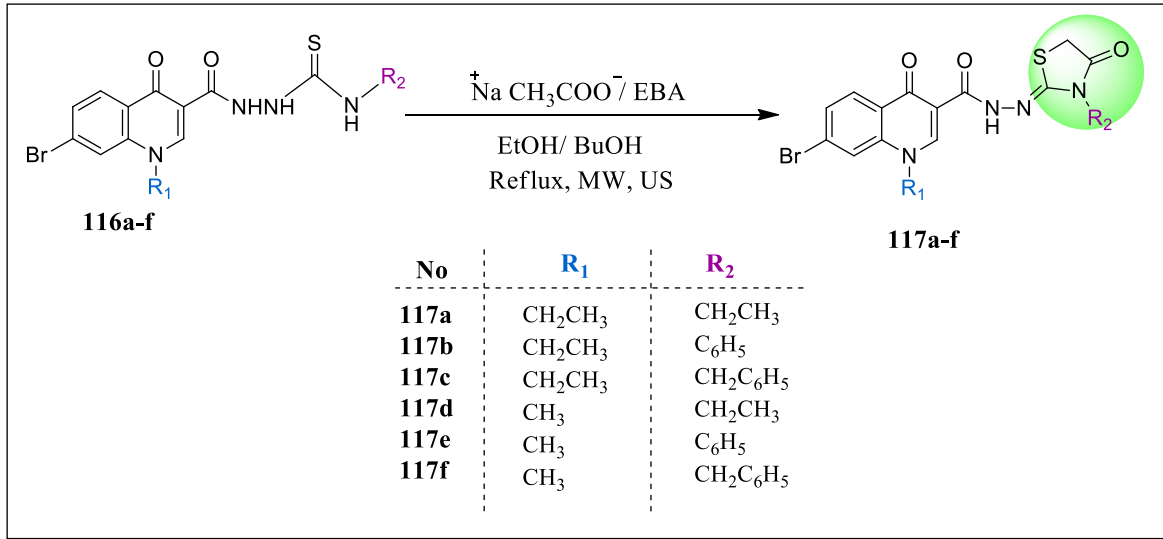
Denklem 20. 114a,b ve 115a,b No'lu bileşiklerin sentez şeması

115a,b No'lu hidrazid türevlerinin ayrı ayrı sırasıyla etilizotiyosyanat, fenilizotiyosyanat ve benzilizotiyosyanat ile reaksiyonu **116a-f** nolu karbotiyamidlerin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem21).



Denklem 21. **116a-f** No'lu karbotiyamidlerin sentez şeması

Bu sentezlerden elde edilen **116a-f** nolu karbotiyamid bileşikleri molekül içi halkalanma reaksiyonu C-3 konumunda 4-tiazolidinon halkası içeren 4-kinolon hibritleri **117a-f**'nin oluşumuna yol açmıştır (Denklem22).



Denklem 22. **117a-f** No'lu kinolon-tiyazol hibritlerin sentez şeması

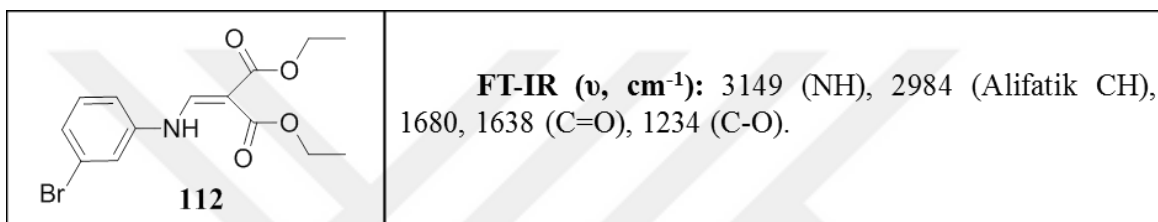
2.2. Bulgular

Bu çalışmada sentezlenen tüm bileşikler için kullanılan reaktif ve çözücüler, Sigma-Aldrich, Fluka, Alfa Aesar ve Merck gibi yurt dışı firmalar ve yerli kaynaklardan temin edilmiştir. Sentezlerde, mikrodalga sentez cihazı olarak CEM-Discovery SP monomod sentez cihazı ve ultrasonik sentezlerde ise Bandelin Sonoreks marka ultrasonik banyo kullanılmıştır. Reaksiyon süreleri silica gel 60 F254 aluminium sheets ince tabaka kromatografisi üzerinde tatbik ederek UV ışık altında saptanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, Stuart marka SMP10 ve BÜCHI marka B-540 model erime noktası cihazlarında tayin edilmiştir. IR spektrumları KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Spektroskopi Laboratuvarında Perkin-Elmer 1600 serisi FT-IR spektrometre cihazında alınmıştır. ¹H ve ¹³C NMR spektrumları DMSO-*d*₆ çöçüsünde, BRUKER AVENE II 400 MHz NMR cihazında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde alınmıştır. Kütle spektrumları ise, Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Agilent QTOF/LC-MS cihazında alınmıştır. Bileşiklerin adlandırılması ve yorumlanmasında ACD-Lab. Chem Sketch ve Chem Draw programlarından yararlanılmıştır. Gerçekleştirilen tüm deneysel çalışmalar KTÜ Fen Fakültesi Kimya Bölümü Organik Kimya Lisansüstü Araştırma Laboratuvarında tamamlanmıştır.

2.2.1. Dietil {[3-bromofenil]amino}metilen}malonat Genel Sentez Yöntemi (112)

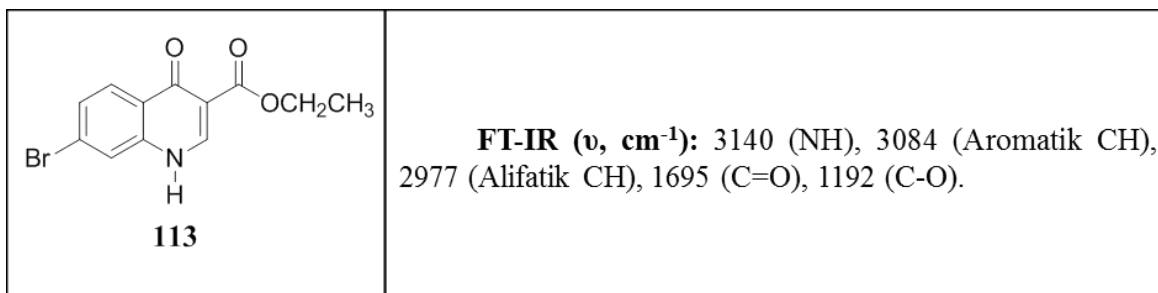
m-Bromoanilin (10 mmol) ve dietil etoksimetilen malonat (11 mmol) karışımı geri soğutucu altında yağ banyosunda 150°C'de 2 saat ısıtıldı. Reaksiyon süresinin sonunda balon yağ banyosundan çıkartılıp oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Takiben balondaki sıvı reaksiyon karışımı üzerine *n*-hegzan ilave edilerek katılaşması sağlandı. Bu hale ile bir süre buzdolabında bekletildikten sonra cam kruzeden süzüldü. Ele geçen katı made *n*-hegzan ile yıkanarak vakum altında kurutuldu. Ham verim %89, e.n: 71-73°C



2.2.2. Etil 7-bromo-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat Genel Sentez Yöntemi (113)

Yöntem 1. 112 No'lu bileşik (10 mmol) 10 mL difenil eter içinde geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Meydana gelen ham ürün üzerine etil asetat ilave edilip çöktürüldü. Çöken katı ürün süzüldü ve daha ileri saflaştırılmadan reaksiyona sokuldu e.n: >300°C; ham verim: %20 (kaynak [87] e.n: > 250 verim: %71)

Yöntem 2. 112 No'lu bileşik (10 mmol)'in 10 mL difenil eter içindeki karışımı monomod mikrodalga sentez reaktöründe basınç kontrolü kapalı sistemde 185°C'de 250 W enerji ile 20 dakika ısıtıldı. Uluşan reaksiyon karışımı üzerine etil asetat ilave edilip ham ürün çöktürüldü. Çöken katı ürün süzülüp, etil asetat ile yıkanıp vakum altında kurutuldu, e.n: >300 °C, ham verim: %74.



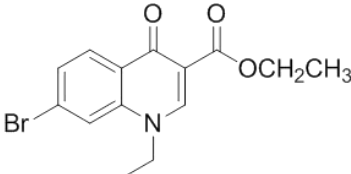
2.2.3. 114a,b No'lu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri

Yöntem 1: Ayrı ayrı reaksiyon balonlarındaki 113 nolu bileşiğin (10 mmol) susuz DMF'deki çözeltilerine K_2CO_3 (20 mmol) ve balonlardan birisine iometan diğerine ise bromoetan (30 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımları geri soğutucu altında $150^\circ C$ 'de 12 saat kaynatıldı. Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutulan reaksiyon karışımlarına su ilave edilip ürünün katılaşması sağlandı. Elde edilen katı süzülüp metanol'ile kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldı.

Yöntem 2: Ayrı ayrı reaksiyon balonlarındaki 113 nolu bileşiğin (10 mmol) susuz DMF'deki çözeltilerine K_2CO_3 (20 mmol) ve balonlardan birisine iometan diğerine ise bromoetan (30 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımları 35 kHz, $80^\circ C$ 'de 10 saat ultrasonik banyoda reaksiyona sokuldu. Bu süre sonunda elde edilen katı süzülüp metanol'ile kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldı.

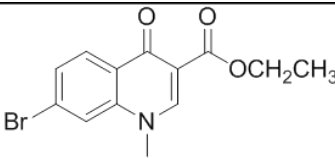
2.2.3.1. Etil-7-bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (114a)

Ham verim: % 73(1.Yöntem), %87 (2.Yöntem), e.n: $146-148^\circ C$ (kaynak ([88] verim: %69)

 114a	FT-IR (ν, cm^{-1}): 3069 (Aromatik CH), 2984 (Alifatik CH), 1675 (C=O), 1207 (C-O).
--	---

2.2.3.2. Etil-7-bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (114b)

Ham verim: % 87 (1.Yöntem), %92 (2.Yöntem) e.n: $184-186^\circ C$ (kaynak [89] verim: %58)

 114b	FT-IR (ν, cm⁻¹): 3066 (Aromatik CH), 2988 (Alifatik CH), 1673 (C=O), 1230 (C-O).
--	--

2.2.4. 115a,b No'lu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri

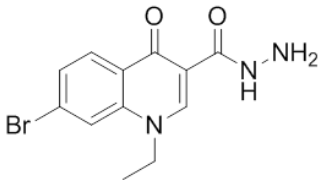
Yöntem 1. 114a,b no'lu bileşiklerinin (10 mmol) etanol içerisindeki çözeltilerine $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (50 mmol) ilave edilip 13/20 saat reflux yapıldı (süreler TLC ile belirlendi). Bu süreler sonunda çözücüler evapore edildi, balonlara eter edelerek reaksiyon ürünleri çöktürüldü, ele geçen katılar süzülüp uygun çözücülerden kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldılar.

Yöntem 2. 114a,b no'lu bileşiklerinin (10 mmol) etanol içerisindeki çözeltisine $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (50 mmol) ilave edilip mikrodalga sentez cihazında 100°C'de 80W'ta 60/80 dk ısılandırıldı, ele geçen katılar süzülüp uygun çözücülerden kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldılar.

Yöntem 3. 114a,b no'lu bileşiklerinin (10 mmol) etanol içerisindeki çözeltisine $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (50 mmol) ilave edilip 12/14 saat ultrasonik banyoda reaksiyona sokuldu. Reaksiyon süreleri sonunda çözücüler evapore edildi, ele geçen katılar uygun çözücülerden kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldılar.

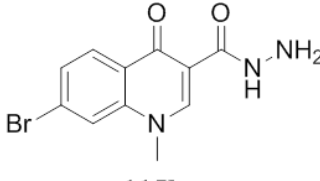
2.2.4.1. 7-Bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (115a)

Etanol'de kristallendirilerek saflaştırıldı. Ham verim: % 59 (1.Yöntem), % 37 (2.Yöntem), % 51 (3.Yöntem), e.n: 264-265 °C.

 115a	FT-IR (ν, cm^{-1}): 3309, 3278 (NH_2), 3184 (NH), 3035 (aromatik CH), 2966 (alifatik CH), 1651 ($\text{C}=\text{O}$). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.36 (3H, s, CH_3), 4.54 (2H, s, CH_2), 5.56 (2H, brs, NH_2), arH: [7.71 (1H, d, $J=8.0$ Hz, CH), 8.18 (1H, s, CH), 8.25 (1H, d, $J=8.0$ Hz, CH)], 8.88 (1H, s, kinolon-CH), 10.68 (1H, s, NH). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 14.98 (CH_3), 48.75 (CH_2), 111.58 (C), arC: [120.25 (CH), 126.47 (C), 127.59 (C-Br), 128.60 ve 128.86 (2CH, d, $J=26.0$ Hz), 139.99 (C)], 148.29 (kinolon-CH), 163.89 ($\text{C}=\text{O}$), 174.98 ($\text{C}=\text{O}$). Q-TOFMS: [$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 310.14], 310.01 ($[\text{M}]^+$), 312.01 ($[\text{M}+2]^+$).
--	---

2.2.4.2. 7-Bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (115b)

DMSO:H₂O (1:3) karışımından kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldı. Ham verim: % 73 (1.Yöntem), % 30 (2.Yöntem), % 37 (3.Yöntem), E.n: 278-279°C.

 115b	FT-IR (ν, cm^{-1}): 3314-3234 (NH_2), 3185 (NH), 3033 (aromatik CH), 2928 (alifatik CH), 1651 ($\text{C}=\text{O}$). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 4.01 (3H, s, CH_3), 4.60 (2H, s, NH_2), arH: [7.70 (1H, d, $J=8.0$ Hz, CH), 8.06 (1H, s, CH), 8.22 (1H, d, $J=8.0$ Hz, CH)], 8.84 (1H, s, kinolon-CH), 10.57 (1H, s, NH). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 41.74 (CH_3), 111.21 (C), arC: [120.69 (CH), 126.15 (C), 127.34 (C-Br), 128.50 ve 128.64 (2CH, d, $J=14.0$ Hz), 141.21 (C)], 149.36 (kinolon-CH), 164.00 ($\text{C}=\text{O}$), 175.05 ($\text{C}=\text{O}$). Q-TOFMS: [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 296.12], 296.00 ($[\text{M}]^+$), 297.99 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
--	---

2.2.5. 116a-f Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri

Yöntem 1. 115a,b no'lu bileşiklerinin (10 mmol) etanol içerisindeki çözeltisine karşılık gelen izotiosiyanatlar (15 mmol) ilave edildi ve geri soğutucu altında 10/28 saat

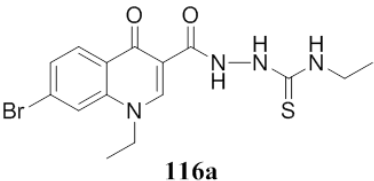
reflux yapıldı (reaksiyon süreleri İTK ile belirlendi). Çözücülerin düşük basınç altında buharlaştırılması sonucu elde edilen katı maddeler uygun bir çözücünden kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldılar.

Yöntem 2. 115a,b No'lu bileşiklerinin (10 mmol) etanol içerisindeki çözeltisine karşılık gelen izotiyosiyanatlar (15 mmol) ilave edilerek karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 100/200°C, 100/200Watt'da 40/60 dakika ışınlandırıldı (reaksiyon süreleri İTK ile belirlendi). Reaksiyon karışımları oda sıcaklığına soğutulup çözücülerin düşük basınç altında buharlaştırılması sonucu elde edilen katı maddeler uygun bir çözücülerden kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldılar.

Yöntem 3. 115a,b No'lu bileşiklerin (10 mmol) etanol içerisinde çözeltilerinin üzerine karşılık gelen izotiyosiyanat bileşikleri (15 mmol) ilave edildi. Reaksiyon karışımları geri soğutucu altında ultrasonik banyoya yerleştirildi ve 80°C, 40 Hz'de 12/16 saat ışınlandırıldı. Reaksiyon sonunda çöken katı ürünler süzülerek alındı ve uygun çözücülerden kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldılar.

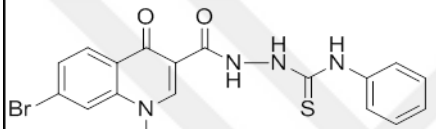
2.2.5.1. 2-[(7-Bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]-N-etilhidrazin karbotiyoamid (116a)

DMSO:H₂O (1:3) karışımından kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldı. Ham verim: %90 (1.Yöntem), %37 (2.Yöntem), %52 (3.Yöntem), e.n: 257-258 °C.

 116a	FT-IR (ν, cm⁻¹): 3299, 3175 (3NH), 3027 (aromatik CH), 2930 (alifatik CH), 1686 (C=O), 1217 (C=S). ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, δ ppm): 1.03 (3H, t, <i>J</i>= 8.0 Hz, CH₃), 1.34 (3H, t, <i>J</i>= 8.0 Hz, CH₃), 3.39-3.46 (2H, m, CH₂), 4.52 (2H, q, <i>J</i>= 8.0 Hz, CH₂), arH: [7.69 (1H, d, <i>J</i>= 8.0 Hz, CH), 8.16 (1H, s, CH), 8.23 (1H, d, <i>J</i>= 8.0 Hz, CH)], 8.02 (1H, s, NH, D₂O değişimi), 8.87 (1H, s, kinolon-CH), 9.45 (1H, s, NH, D₂O değişimi), 11.28 (1H, s, NH, D₂O değişimi). ¹³C NMR (DMSO-<i>d</i>₆, δ ppm): 15.09 (CH₃), 15.25 (CH₃), 39.23 (CH₂), 49.06 (CH₂), 111.66 (C), arC: [120.65 (CH), 126.71 (C), 128.09 (C-Br), 129.17 (2CH), 140.20 (C)], 149.16 (kinolon-CH), 160.65 (C=O), 175.23 (C=S), 181.32 (C=O). Q-TOFMS: [C₁₅H₁₇BrN₄O₂S:397.29], 399.03 ([M+2]⁺).
--	--

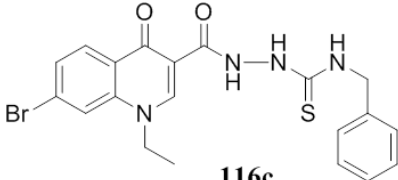
2.2.5.2 2-[(7-Bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]-N-fenilhidrazin karbotiyoamid (116b)

DMSO:H₂O (1:3) karışımında kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldı Ham verim: %85 (1.Yöntem), %38 (2.Yöntem), %81 (3.Yöntem), e.n: 276-277°C.

 116b	FT-IR (ν, cm⁻¹): 3282, 3148 (3NH), 3086 (aromatik CH), 2918 (alifatik CH), 1646 (C=O), 1245 (C=S), 707 ve 756 (monosubstitüe -C₆H₅). ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, δ ppm): 1.37 (3H, t, <i>J</i>=6.0 Hz, CH₃), 4.56 (2H, q, <i>J</i>=8.0 Hz, CH₂), arH: [7.13 (1H, t, <i>J</i>=8.0 Hz, CH), 7.32 (2H, t, <i>J</i>=8.0 Hz, 2CH), 7.52 (1H, s, CH), 7.74 (1H, d, <i>J</i>=8.0 Hz, CH), 8.20 (1H, s, CH), 8.29 (1H, d, <i>J</i>=8.0 Hz, CH), 8.93 (1H, s, CH)], 9.86 (kinolon-CH), 10.65 (1H, s, NH), 11.32 (1H, s, NH), 12.50 (1H, s, NH). ¹³C NMR (DMSO-<i>d</i>₆, δ ppm): 15.03 (CH₃), 48.76 (CH₂), 111.60 (kinolon C₃), arC: [120.49 (CH), 126.53 (C), 127.62 (C-Br), 127.90 (C), 128.66 (2CH), 128.91 (CH), 128.96 (CH), 129.01 (CH), 139.71 (C), 148.36 (2CH)], 140.06 (C=O), 148.93 (kinolon-CH), 163.88 (C=S), 175.02 (C=O). Q-TOFMS:[C₁₉H₁₇BrN₄O₂S:445.33], 447.03 ([M+2]⁺).
--	--

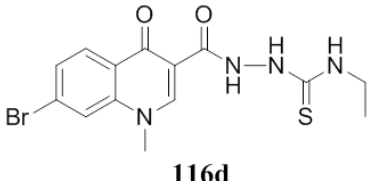
2.2.5.3. N-Benzil-2-[(7-bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3 il)karbonil]hidrazin karbotiyoamid (116c)

DMF:H₂O (1:3) karışımında kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldı Ham verim: %80 (1.Yöntem), %32 (2.Yöntem), %94 (3.Yöntem), e.n: 250-251°C.

 116c	FT-IR (ν, cm^{-1}): 3270, 3108 (3NH), 3057 (aromatik CH), 2980 (alifatik CH), 1680 (C=O), 1215 (C=S), 688 ve 752 (monosubstitüe-C_6H_5). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.36 (3H, t, J= 8.0 Hz, CH_3), 4.56 (2H, q, J= 8.0 Hz, CH_2), 4.71 (2H, d, J= 8.0 Hz, CH_2), arH: [7.29 (5H, s, 5CH), 7.74 (1H, d, J= 8.0 Hz, CH), 8.21 (1H, s, CH), 8.27 (1H, d, J= 8.0 Hz, CH)], 8.65 (1H, s, NH), 8.93 (kinolon-CH), 9.60 (1H, s, NH), 11.23 (1H, s, NH). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 15.06 (CH_3), 47.24 (CH_2), 48.83 (CH_2), 120.31 (C), arC: [120.48 (CH), 125.26 (CH), 126.54 (C), 127.09 (CH), 127.55 (2CH), 127.92 (C-Br), 128.56 (2CH), 129.04 (CH), 139.77 (C), 140.03 (C)], 149.03 (kinolon-CH), 162.34 (C=O), 169.91 (C=S), 175.09 (C=O). Q-TOFMS:[$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$:459.36], 459.04 ($[\text{M}]^+$), 461.04 ($[\text{M}+2]^+$), 462.05 ($[\text{M}+3]^+$).
--	---

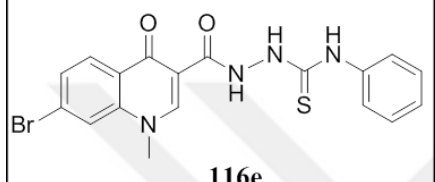
2.2.5.4. 2-[(7-Bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]-N-etil hidrazinkarbotiyoamid (116d)

DMSO:H₂O (1:3) karışımında kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldı. Ham verim: %88 (1.Yöntem), %36 (2.Yöntem), %52 (3.Yöntem), e.n: 255-256°C.

 116d	FT-IR (ν, cm^{-1}): 3297 (3NH), 3066 (aromatik CH), 2975 (alifatik CH), 1669 (C=O), 1219 (C=S). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.08 (3H, s, CH_3), 3.48 (2H, s, CH_2), 3.99 (3H, s, CH_3), arH:[7.67-8.01 (4H, m, 3CH+1NH)], 8.80 (1H, s, kinolon-CH), 9.46 (1H, s, NH), 11.26 (1H, s, NH). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 14.91 (CH_3), 39.07 (CH_2), 41.74 (CH_3), 110.97 (C), arC: [120.68 (CH), 125.99 (C), 127.61 (C-Br), 128.39 (CH), 128.91 (CH), 141.01 (C)], 149.87 (kinolon-CH), 160.85 (C=O), 174.98 (C=S), 181.10 (C=O). Q-TOFMS:[$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$:383.26], 382.97 ($[\text{M}-1]^+$), 383.97 ($[\text{M}]^+$), 384.97 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
--	--

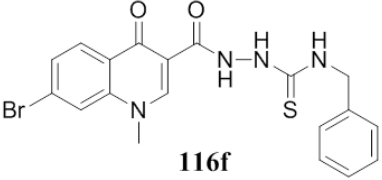
2.2.5.5. 2-[(7-Bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]-N-fenilhidrazin karbotiamid (116e)

DMSO:H₂O (1:3) karışımında kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldı. Ham verim: %56 (1.Yöntem), %27 (2.Yöntem), %75 (3.Yöntem), e.n: >300°C.

 116e	FT-IR (ν, cm⁻¹): 3263 (NH), 3062 (aromatik CH), 1639 (C=O), 1221 (C=S), 709 ve 768 (monosubstitüe -C₆H₅). ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, δ ppm): 4.04 (3H, s, CH₃), arH: [7.12-8.28 (8H, m, 8CH)], 8.90 (1H, s, kinolon-CH), 9.87 (1H, s, NH), 11.30 (1H, s, NH), 12.52 (1H, s, NH). ¹³C NMR (DMSO-<i>d</i>₆, δ ppm): 41.85 (CH₃), 126.19 (C), ArC: [120.90 (2CH), 123.04 (CH), 127.62 (C-Br), 128.57 (2CH), 129.02 (2CH), 129.71 (C), 132.33 (CH), 139.72 (C), 141.29 (C)], 149.93 (kinolon-CH), 167.19 (C=O), 175.05 (C=S), 187.18 (C=O). Q-TOFMS: [C₁₈H₁₅BrN₄O₂S: 431.30], 431.01 ([M]⁺), 434.01 ([M+3]⁺).
--	---

2.2.5.6. N-Benzil-2-[(7-bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]hidrazinkarbotiyoamid (116f)

DMSO:H₂O (1:3) karışımında kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldı. Ham verim: %82 (1.Yöntem), %33 (2.Yöntem), %65 (3.Yöntem), e.n: 271-273 °C.

 116f	FT-IR (ν, cm^{-1}): 3277 (NH), 3040 (aromatik CH), 2930 (alifatik CH), 1656 (C=O), 1226 (C=S), 691 ve 762 (monosubstitüe -C₆H₅). ¹H NMR (DMSO-<i>d</i>₆, δ ppm): 4.03 (3H, s, CH₃), 4.71 (2H, s, CH₂), arH: [7.22-7.29 (5H, m, CH), 7.74 (1H, d, <i>J</i>= 8.0 Hz, CH), 8.10 (1H, s, CH), 8.25 (1H, t, <i>J</i>=4.0 Hz, CH)], 8.64 (1H, s, NH), 8.91 (kinolon-CH), 9.59 (1H, s, NH), 11.24 (1H, s, NH). ¹³C NMR (DMSO-<i>d</i>₆, δ ppm): 41.80 (CH₃), 47.25 (CH₂), 111.10 (C), arC: [120.89 (CH), 126.17 (C), 127.10 (CH), 127.53 (2CH), 127.65 (C-Br), 128.56 (3CH), 129.04 (CH), 139.77 (C), 141.23 (C)], 150.02 (kinolon-CH), 162.03 (C=O), 168.83 (C=S), 175.12 (C=O). Q-TOFMS: [C₁₉H₁₇BrN₄O₂S:445.33], 445.03 ([M]⁺).
--	---

2.2.6. 117a-f Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri

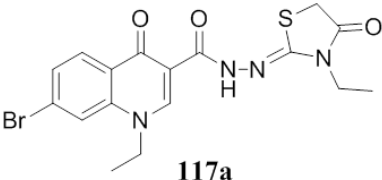
Yöntem 1. 116a-f no'lu bileşiklerin (10 mmol) etanol-bütanol içerisindeki çözeltisine etilbromoasetat (10-15 mmol) ve sodyum asetat (50 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 12-50 saat kaynatıldı (TLC ile belirlendi süre). Buzlu suya döküldü, süzüldü ve uygun çözücüde kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldılar.

Yöntem 2. 116a-f no'lu bileşiklerin (10 mmol) etanol-bütanol içerisindeki çözeltisine etilbromoasetat (15-20 mmol) ve sodyum asetat (30-50 mmol) ilave edildi ve mikrodalga cihazında 160-250°C' de 200-250W' ta 2 saat ısınlandırıldı. Buzlu suya döküldü, süzüldü ve uygun çözücüde kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldılar.

Yöntem 3. 116a-f no'lu bileşiklerinin (10 mmol) etanol-bütanol içerisindeki çözeltisine etilbromoasetat (15-20 mmol) ve sodyum asetat (30-50 mmol) ilave edildi ve Ultrasonik banyoda 80°C'de 40 kHz'de 11-20 saat ısınlandırıldı. Buzlu suya döküldü, süzüldü ve DMSO:H₂O (1:3) ile kristallendirilmek suretiyle saflaştırıldılar.

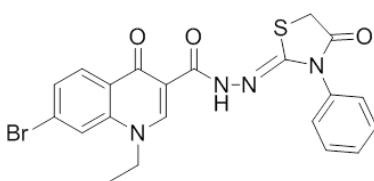
2.2.6.1. 7-Bromo-1-etil-*N'*-[3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (117a)

Ham verim: %82 (1.Yöntem), %24 (2.Yöntem), %77 (3.Yöntem), e.n: >300 °C.

 117a	FT-IR (ν, cm^{-1}): 3290 (NH), 3035 (aromatik CH), 2978 (alifatik CH), 1708, 1673, 1622 (C=O), 1599 (C=N). ^1H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 1.17 (3H, t, J= 8.0 Hz, CH_3), 1.38 (3H, t, J= 6.0 Hz, CH_3), 3.72 (2H, q, J= 8.0 Hz, CH_2), 4.14 (2H, s, CH_2), 4.58 (2H, q, J= 8.0 Hz, CH_2), arH: [7.75 (1H, m, CH), 8.23 (1H, s, CH), 8.30 (1H, d, J= 8.0 Hz, CH)], 8.93 (1H, s, kinolon-CH), 12.50 (1H, s, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 12.67 (CH_3), 15.04 (CH_3), 33.67 (CH_2), 37.95 (CH_2), 49.05 (CH_2), 111.47 (C), arC: [120.54 (CH), 127.94 (C), 128.95 (CH), 129.04 (CH), 132.82 (C-Br), 140.06 (C)], 148.91 (kinolon-CH), 157.84 (C=N), 160.65 (C=O), 171.38 (C=O), 175.47 (C=O). Q-TOFMS: [$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}$: 437.31], 439.02 ($[\text{M}+2]^+$).
--	--

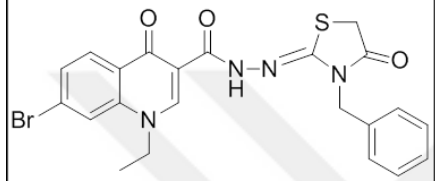
2.2.6.2. 7-Bromo-1-etil-4-okso-*N'*-[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (117b)

Ham verim % 58 (3.Yöntem), e.n: >300 °C.

 117b	FT-IR (ν, cm^{-1}): 3056 (aromatik CH), 2984 (alifatik CH), 1751, 1714, 1677 (C=O), 1598 (C=N), 694 ve 766 (monosubstitüe-C_6H_5). ^1H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 1.39 (3H, t, J= 6.0 Hz, CH_3), 4.15 (2H, m, CH_2), 4.56 (2H, q, J= 6.0 Hz, CH_2), arH: [6.88 (2H, d, J= 8.0 Hz, 2CH), 7.12 (1H, t, J= 8.0 Hz, CH), 7.35 (2H, t, J= 6.0 Hz, 2CH), 7.77 (1H, d, J= 8.0 Hz, CH), 8.23 (1H, s, CH), 8.29 (1H, d, J= 8.0 Hz, CH)], 8.95 (1H, s, kinolon-CH), 11.75 (1H, s, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 14.95 (CH_3), 30.50 (CH_2), 49.12 (CH_2), 110.23 (C), arC: [120.65 (CH), 121.13 (2CH), 124.83 (CH), 126.58 (C), 128.11 (C-Br), 128.94 (CH), 129.28 (CH), 129.83 (2CH), 140.18 (C), 148.17 (C)], 149.90 (kinolon-CH), 152.63 (C=N), 163.55 (C=O), 168.97 (C=O), 175.21 (C=O). Q-TOFMS: [$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}$: 485.35], 485.02 ($[\text{M}]^+$), 487.03 ($[\text{M}+2]^+$).
--	--

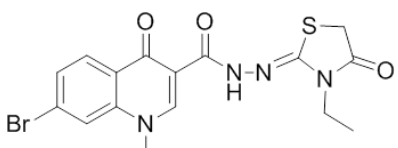
2.2.6.3. *N'*-[3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-7-bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3 karbohidrazid (117c)

Ham verim: %72 (1.Yöntem), %13 (2.Yöntem), %40 (3.Yöntem), e.n: >300 °C.

 117c	FT-IR (ν, cm^{-1}): 3032 (aromatik CH), 2981 (alifatik CH), 1703, 1675, 1619 (C=O), 1597 (C=N), 701 ve 755 (monosubstitüe-C_6H_5). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.38 (3H, t, J= 8.0 Hz, CH_3), 4.24 (2H, s, CH_2), 4.57 (2H, q, J= 8.0 Hz, CH_2), 4.88 (2H, s, CH_2), arH: [7.29-7.36 (3H, m, 3CH), 7.42 (2H, d, J= 8.0 Hz, 2CH), 7.75 (1H, d, J=12.0 Hz, CH), 8.23 (1H, s, CH), 8.30 (1H, d, J=8.0 Hz, CH)], 8.94 (1H, s, kinolon-CH), 12.51 (1H, s, NH, D_2O değişimi). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 15.02 (CH_3), 33.69 (CH_2), 45.90 (CH_2), 49.07 (CH_2), 111.39 (C), arC: [120.55 (CH), 126.25 (C), 127.95 (C-Br), 128.03 (CH), 128.43 (2CH), 128.88 (2CH), 128.94 (CH), 129.05 (CH), 136.33 (C), 140.06 (C)], 148.97 (kinolon-CH), 151.70 (C=N), 160.67 (C=O), 171.38 (C=O), 177.23 (C=O). Q-TOFMS: [$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}$: 499.38], 499.04 ($[\text{M}]^+$).
--	--

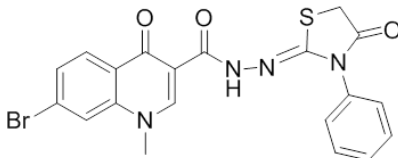
2.2.6.4. 7-Bromo-*N'*-(3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-1-metil-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (117d)

Ham verim: %54 (1.Yöntem), %22 (2.Yöntem), %59 (3.Yöntem), e.n: >300 °C.

 117d	FT IR (ν, cm^{-1}): 3046 (aromatik CH), 2970 (alifatik CH), 1707, 1671, 1624 (C=O), 1600 (C=N). ^1H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 1.18 (3H, t, J= 8.0 Hz, CH_3), 3.73 (2H, q, J= 8.0 Hz, CH_2), 4.06 (3H, s, CH_3), 4.14 (2H, s, CH_2), arH: [7.76 (1H, d, J= 8.0 Hz, CH), 8.14 (1H, s, CH), 8.29 (1H, d, J= 8.0 Hz, CH)], 8.92 (1H, s, kinolon-CH), 12.51 (1H, s, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 12.70 (CH_3), 33.68 (CH_2), 37.96 (CH_2), 42.04 (CH_3), 111.07 (C), arC: [120.97 (CH), 125.92 (C), 127.69 (C-Br), 128.58 (CH), 129.07 (CH), 141.29 (C)], 149.95 (kinolon-CH), 160.72 (C=N), 168.16 (C=O), 171.15 (C=O), 175.53 (C=O). Q-TOFMS: [$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}$: 423.28], 425.01 ($[\text{M}+2]^+$).
--	---

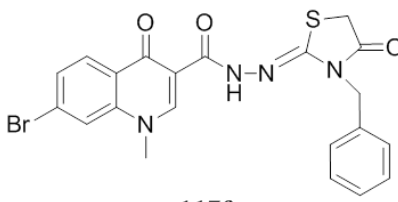
2.2.6.5. 7-Bromo-1-metil-4-okso-*N'*-(4-okso-3-fenil-1,3-tiazolidin-2-iliden)-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (117e)

Ham verim: %78. (1.Yöntem), %21 (2.Yöntem), %78 (3.Yöntem), e.n: >300 °C.

 117e	FT-IR (ν, cm^{-1}): 3060 (aromatik CH), 2920 (alifatik CH), 1743, 1716, 1676 (C=O), 1600 (C=N), 691 ve 753 (monosubstitüe-C_6H_5). ^1H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 4.03 (3H, s, CH_3), 4.28 (2H, s, CH_2), arH: [7.38-7.56 (5H, m, 5CH), 7.74 (1H, d, J= 8.0 Hz, CH), 8.12 (1H, s, CH), 8.29 (1H, d, J= 8.0 Hz, CH)], 8.83 (1H, s, kinolon-CH), 12.52 (1H, s, NH, D_2O değişimi). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 30.50 (CH_2), 42.04 (CH_3), 109.89 (kinolon C_3), arC: [121.06 (CH), 121.13 (2CH), 124.82 (CH), 126.24 (C), 127.84 (C-Br), 128.57 (CH), 129.29 (CH), 129.82 (2CH), 141.43 (C), 148.18 (C)], 150.93 (kinolon-CH), 152.57 (C=N), 163.63 (C=O), 168.97 (C=O), 175.28 (C=O). Q-TOFMS: [$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}$: 471.32], 473.01 ($[\text{M}+2]^+$).
--	--

2.2.6.6. *N'*-(3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-7-bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (117f)

Ham verim: %67 (1.Yöntem), %25 (2.Yöntem), %79 (3.Yöntem), e.n: >300 °C.

 117f	FT-IR (ν, cm^{-1}): 3225 (NH), 3036 (aromatik CH), 2917 (alifatik CH), 1707, 1656, 1627 (C=O), 1600 (C=N), 692 ve 733 (monosubstitüe-C_6H_5). ^1H NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 4.06 (3H, s, CH_3), 4.24 (2H, s, CH_2), 4.88 (2H, s, CH_2), arH: [7.28-7.36 (3H, m, 3CH), 7.41 (2H, m, 2CH), 7.76 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, CH), 8.14 (1H, s, CH), 8.28 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, CH)], 8.93 (1H, s, kinolon-CH), 12.53 (1H, s, NH). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, δ ppm): 33.68 (CH_2), 41.80 (CH_3), 47.27 (CH_2), 126.22 (kinolon C_3), arC: [120.91 (CH), 127.55 (2CH), 127.64 (C), 128.38 (CH), 128.56 (2CH), 128.89 (CH), 129.05 (CH), 136.34 (C-Br), 139.74 (C), 141.29 (C)], 150.05 (kinolon-CH), 151.68 (C=N), 160.73 (C=O), 171.38 (C=O), 175.15 (C=O). Q-TOFMS: [$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S}$: 485.35], 485.98 ($[\text{M}]^+$), 487.03 ($[\text{M}+2]^+$).
--	--

2.3. Antimikrobiyal Aktivite Testleri

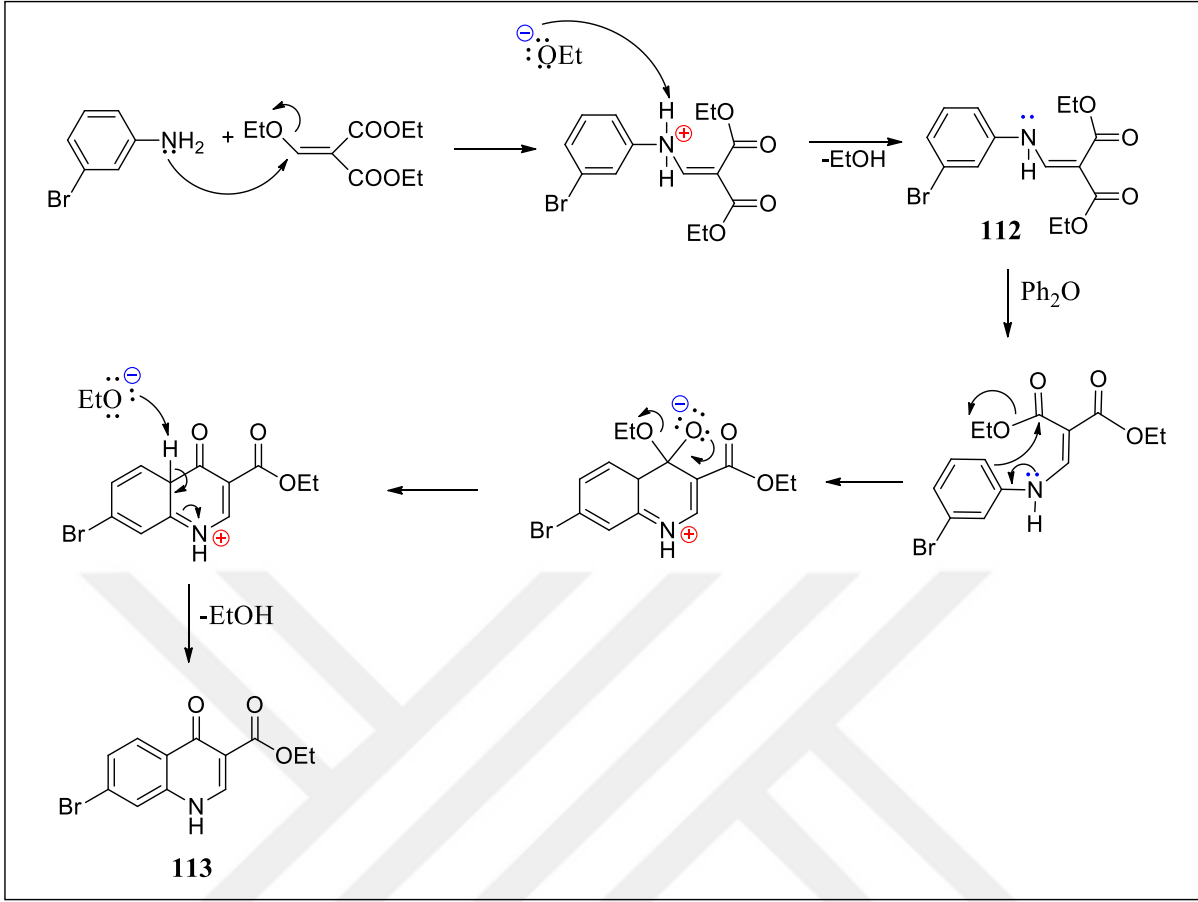
Sentezlenen maddelerin antimikrobiyal aktiviteleri agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile test edildi. Değerlendirilen maddeler, 5 mg / mL'lik bir konsantrasyonda DMSO içerisinde çözüldü. Bu yöntemde serum fizyolojik içinde 0.5 McFarland olarak ayarlanmış bakteri süspansiyonları steril eküvyon çubuk yardımıyla Mueller Hilton Agar (Merck, Almanya) ve Brain Heart Infusion agar (Merck, Almanya) besiyerine homojen şekilde yayılmış. Sonra, Besiyerleri üzerine 4-6 mm çapında kuyucuklar açıldı. Kuyucukların birisine Negatif kontrol olarak maddelerin çözücü (DMSO), diğer bir kuyucuğa pozitif kontrol olarak *E. faecalis* ATCC 33186 ve *M. smegmatis* ATCC 607 için siprofloksasin, *S. aureus* ATCC 25923 için ampisilin, *C. albicans* ATCC 10231 için Amfoterisin B ve kalan bakterileri için gentamisin eklendi. Kalan kuyucuklara ise test maddelerinin hazırlanan çözeltilerinden 50 μL ilave edildi. *Mycobacterium smegmatis* ve *Candida albicans* bakterileri içeren plakalar 18-24 saat, diğer bakterileri içeren plakalar ise 18-24 saat 37 $^\circ\text{C}$ 'de inkübe edildi ve kuyucukların çevresinde oluşan inhibisyon zonları inkübasyondan sonra ölçülerek değerlendirildi. Deneyler en az iki kere tekrarlanmıştır.

3. TARTIŞMA VE SONUÇ

3.1.Sentez

Tez çalışmalarımda, geleneksel ısıtma, mikrodalga ve ultrasonik sentez yöntemleri kullanılarak bu üç tekniğin özellikle reaksiyon süreleri ve verimler yönünden kıyaslanması yapılmıştır. Bu üç yöntemi karşılaştırıldığında, genel olarak daha yüksek reaksiyon verimlerine ultrasonik sentez yöntemiyle ulaşılmıştır. Reaksiyon süreleri açısından ise, MW ışınlandırma uygulaması ile klasik yöntemde 10-50 saat arasında olan reaksiyon süreleri 20-60 dakika aralığına kısaldığı gözükmemektedir. Ultrasonik destekli yöntemde de ise reaksiyon sürelerinin klasik göre azalarak, 12-20 saat arasına düştüğü görülmektedir. Klasik ve US yöntemler arasında verim bakımından büyük fark olmamakla birlikte, zaman bakımından ise US yöntemin daha üstün olduğu gözükmemektedir. Mikrodalga destekli sentez yöntemleri, genelde azaltılmış reaksiyon süreleri, işlemin basitliği, iyileştirilmiş verimler, düşük kirlilik ve çevre dostu yöntemler olarak kaynaklarda bildirilmelerine rağmen [47-49] bazı kaynaklarda bunun istisnalarına da rastalmaktadır [90]. Bizim çalışmalarımızda da mikrodalga sentez yöntemi için optimum şartları (sıcaklık, watt ve reaksiyon süresi) belirlemek amacıyla yapılan tüm çalışmalarda klasik ve US sentez yöntemlerinden elde edilen verimlerin üzerine çıkılamamıştır.

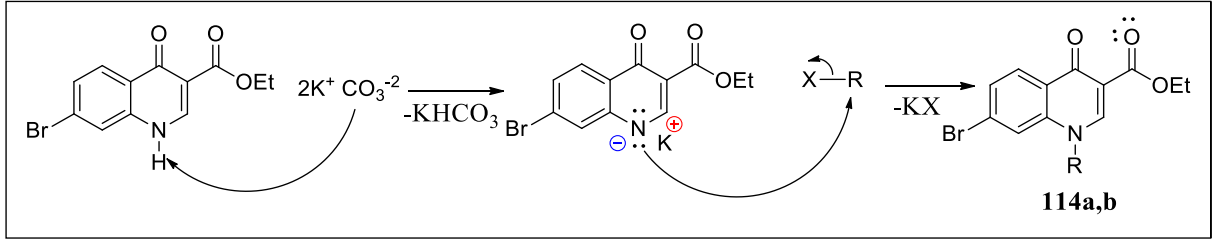
Çalışmanın ilk kısmında m-bromoanilin ve dietil etoksimetilenmalonat arasındaki reaksiyon sonucu elde edilen ara ürünün (112), difenil eter içinde molekül içi halkalanma reaksiyonu ile kinolon halkası (113) elde edilmiştir (Denklem 23).



Denklem 23. Bileşik 113'ün sentez mekanizması

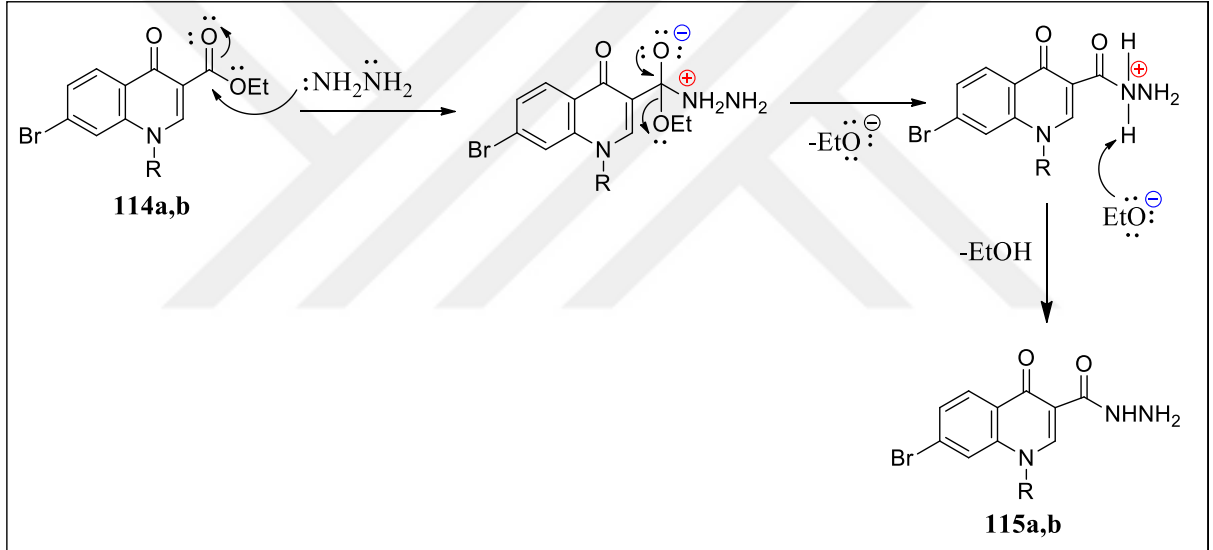
Bileşik 113 literatürde bilinmektedir ve *m*-bromoanilinden başlanarak geleneksel yöntem ile sentezlenmiştir [87]. Bu çalışmada 113 nolu bileşik mikrodalga sentez yöntemi ile elde edilmiştir ve literatürde bildirilen klasik sentez tekniğine göre daha kısa sürede reaksiyon tamamlanmıştır.

Bileşik 113, daha sonra *N*-1 konumundan alkilenderilmek üzere kuru DMF içinde sırasıyla bromoetan ve iyodometan ile yer değiştirme tepkimesine uğratarak 114a,b nolu esterler elde edilmiştir.



Denklem 24. Bileşik 113'ün N-1'dan alkillendirme reaksiyon mekanizması

Takiben 114a,b nolu esterler hidrazin hidrat ile nükleofilik açıl substitüsyon reaksiyon mekanizması üzerinden sırasıyla 115a,b nolu hidrazit türevlerine dönüştürüldüler. Elde edilen hidrazitlerin yapıları spektroskopik teknikler kullanılarak kanıtlandı.

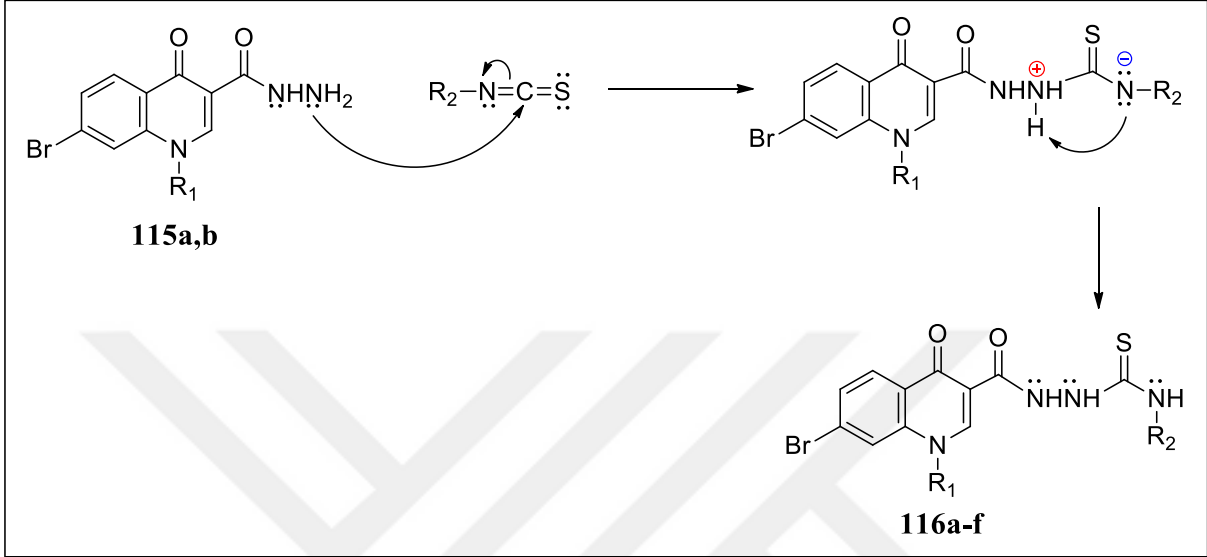


Denklem 25. 115a,b Bileşiklerinin hidrazit türevlerine dönüşüm mekanizması

Sentezlenen bileşiklerin FT-IR spektrumları incelendiğinde, 115a için 3309, 3278 ve 3184 cm^{-1} , 115b için ise 3314, 3234 ve 3185 cm^{-1} de görülen sinyaller NHNH_2 gruplarına atfedilmiştir. Bu spektrel veriler esterlerin hidrazit türevlerine dönüştüğünü kanıttır. İlgili bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında ise NH protonları sırasıyla 10.68 ppm ve 10.57 ppm, NH_2 protonları ise 5.56 ppm ve 4.60 ppm değerlerinde rezonans olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerinin Q-TOFMS spektrumlarındaki moleküller iyon ve brom 81 izotopundan kaynaklanan $[\text{M}+2]^+$ piklerinin varlığı molekül formülleriyle uyumlu olduğu görülmektedir.

Tiazolon türevleri 117a-f'nin sentezinde gerekli ara ürünler olan karbotiyoamidleri oluşturmak üzere 115a,b nolu hidrazitler $-\text{NH}_2$ ucundan sırasıyla etil, fenil ve

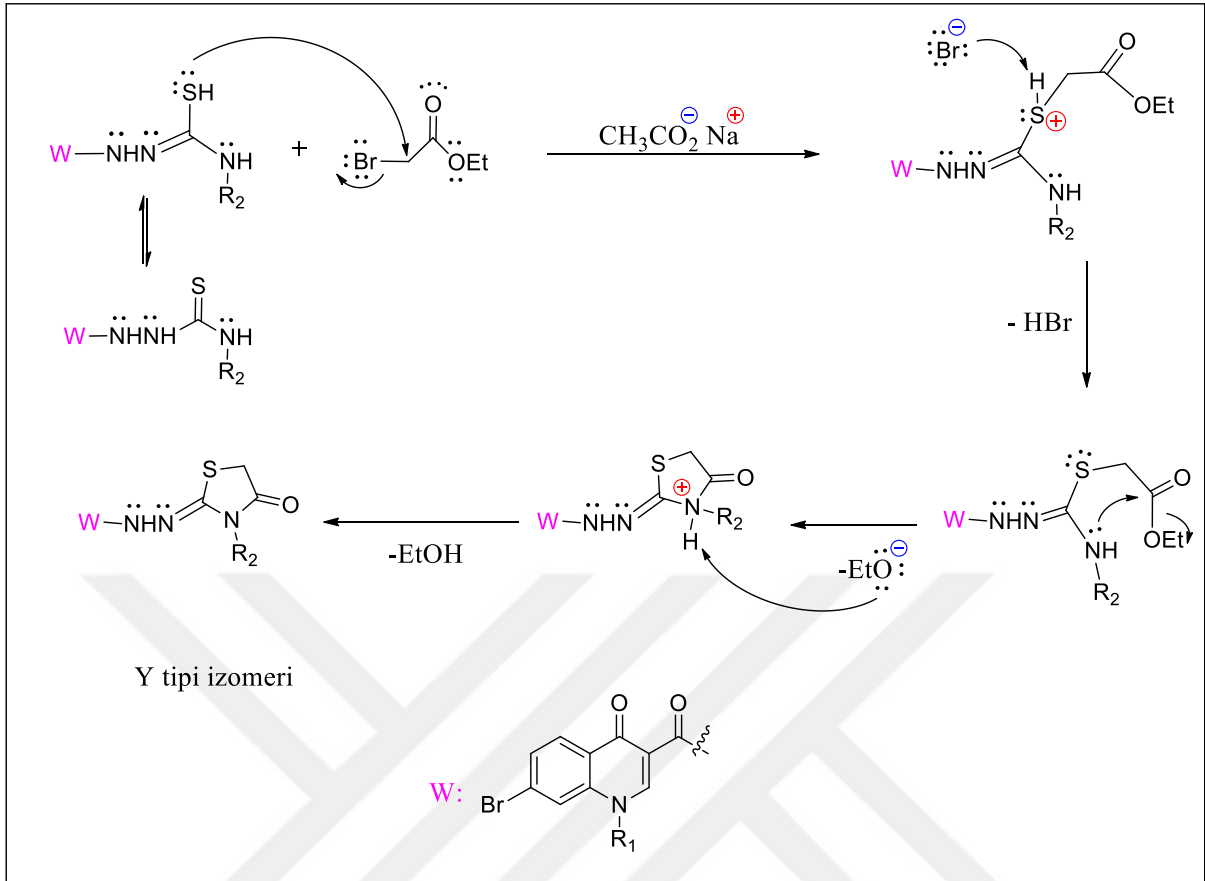
benzilizotiyosyanatlar ile nükleofilik katılma reaksiyon uğatıldılar. Bu reaksiyonların sonucu 116a-f nolu karbotiyoamiler oluşturulmuştur. Reaksiyonun ayrıntılı mekanizması aşağıda denklem 26 ile verilmiştir.



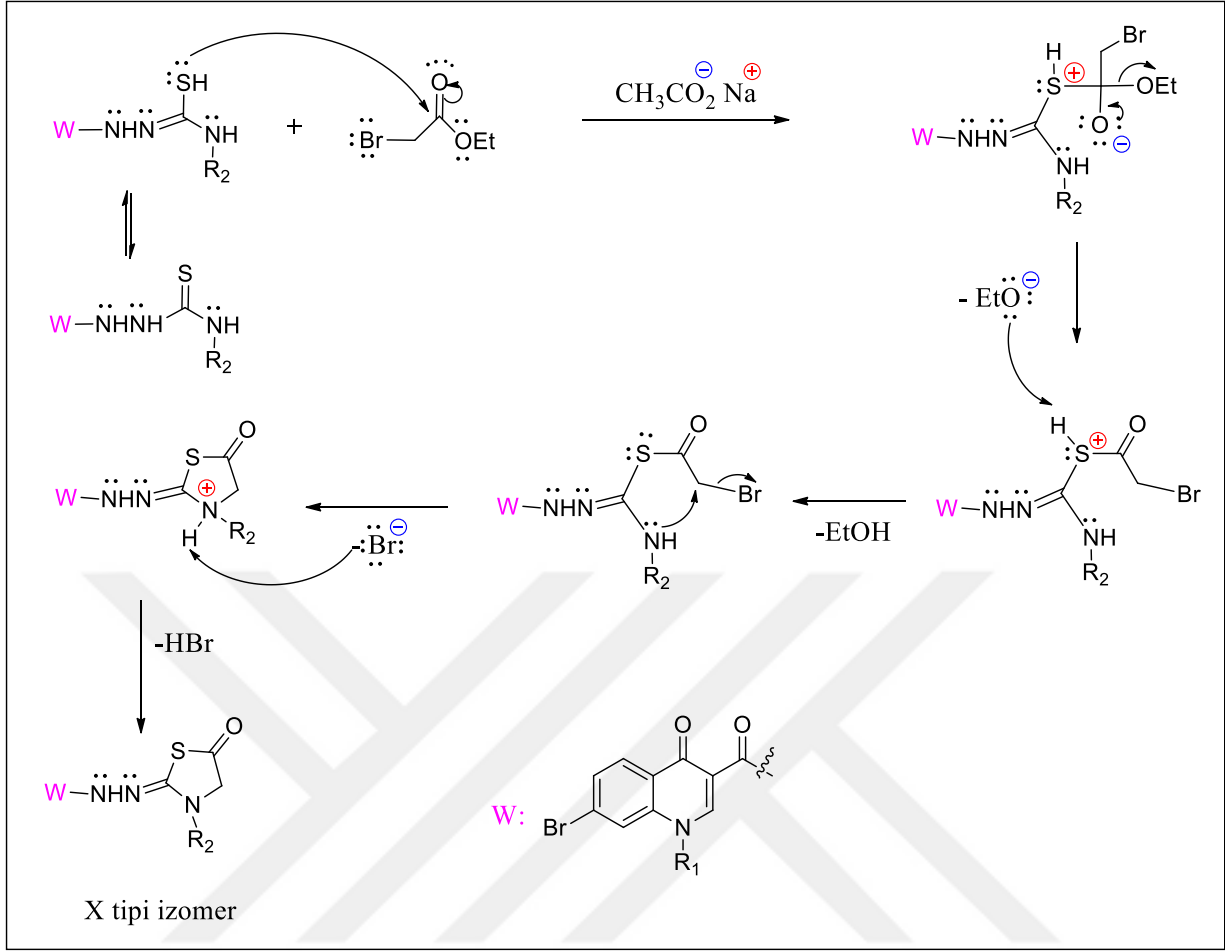
Denklem 26. 116a-f Nolu karbotiyoamidlerin reaksiyon mekanizması

116a-f Nolu karbotiyoamid bileşiklerinin FT-IR ve ¹H NMR spektrumlarında başlangıç bileşikleri hidrazitlere ait NH₂ sinyalleri kaybolmuş ayrıca etil, fenil ve benzilizotiyosyanatlardan kaynaklanan ¹H NMR verileri ilgili ppm değerlerinde gözlenmiştir. ¹³C NMR spektrumlarında uygun ppm değerlerinde gözlemlenen C=S pikleri sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapılarını desteklemektedir. Ayrıca yapıları ile uyumlu mass fragmentasyonları da ilgili bileşiklerin spektrumlerinde gözlenmiştir.

117a-f Nolu bileşikler, 116a-f nolu karbotiyoamidlerin etil bromoasetat varlığında intramoleküler siklizasyon reaksiyon sonucu sentezlenmiştir (Denklem 27 ve Denklem 28.).



Denklem 27. 117a-f (Y tipi) bileşiklerin reaksiyon mekanizması



Denklem 28. 117a-f (X tipi) bileşiklerin reaksiyon mekanizması

Daha önce bizim grubumuz tarafından yapılan çalışmalarda, karbotiyoamidlerde W ve R' ile gösterilen gruplar değiştiğinde iki farklı reaksiyon mekanizması ile (nükleofilik alifatik substitusyon ve nükleofilik açıl substitusyon) oluşması muhtemel iki farklı izomerden, sadece birinin oluşumu ile ilerlediği görülmüştür. Ancak bizim grubumuz tarafından yapılan çalışmalarda, alkil gruplarının yapısının ve S atomun reaksiyonun yönünü nasıl belirlediğini açıklamaya yetecek veriler elde edilememiştir [91-94]. Bu konuda kaynaklarda da yeterli bilgiye rastlanmamıştır.

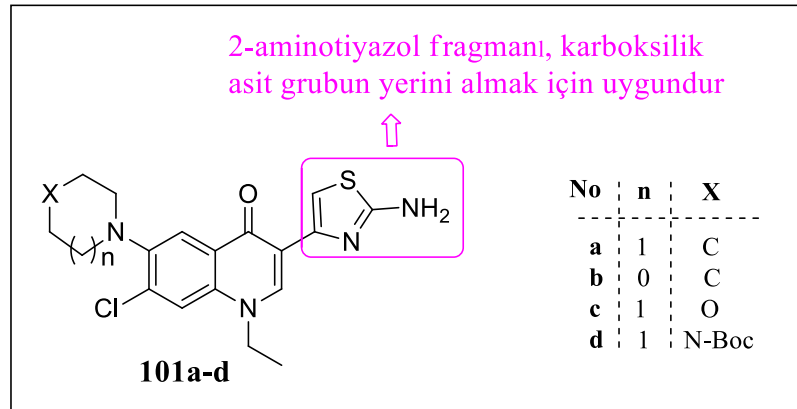
Bu çalışmada 117 nolu bileşiklerin hangi tip izomerik yapıya sahip olduğunu anlamak için, her bir bileşiğe ait olası X ve Y izomerleri için ayrı ayrı olmak üzere ChemDraw programı kullanılarak ^{13}C NMR verileri elde edilmiştir. Bu veriler, deneysel olarak elde edilen gerçek verilerle hiçbir zaman tam olarak uyuşmasa da, elde ettiğimiz bileşiğin hangi izomerik yapıda olduğu ile ilgili yaklaşık bilgiler vermektedir.

Teorik ChemDraw verileri, benzer şekilde tiyazolidinon halkasının ekzosiklik C=O grubu (X tipi izomerde C-5, Y tipi izomerde C-4) karbonun rezonans olduğu alanın her iki tip izomerik yapı için karakteristik olduğu göstermektedir. X tipi izomerde bu karbona ait sinyalin rezonans değeri 203.9 ppm olarak verirken Y tipi izomer için yaklaşık 167-170 ppm olarak verilmektedir. Bu karbon atomu için ^{13}C NMR sepektroskopisinden elde ettiğimiz verilerin Y tipi izomer ile uyumlu olduğu görülmektedir.

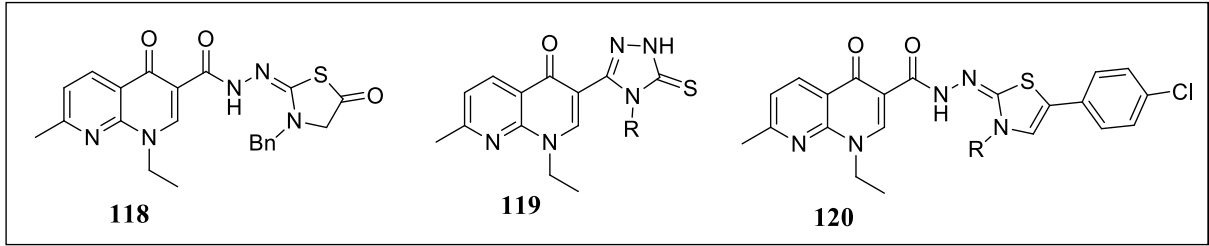
3.2. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

Sentezlenen yeni kinolon hibritlerin 5 mg/mL konsantrasyonda antimikrobiyal aktiviteleri değerlendirilmiş ve beklenen aktivitenin gözlenmediği tespit edilmiş. Çökme nedeniyle daha yüksek konsantrasyonlara ulaşılamamış. Bu durum, kaynaklardaki veriler ile bir tezat oluşturmaktadır.

Genel olarak 4-kinolonlar, antibakteriyel aktiviteleri için gerekli olan birkaç ortak fonksiyonel gruba sahiptir ve en sembolik örneklerden biri, aktif DNA-giraz bağlanma bölgesi olarak kabul edilen 4-okso-3-karboksilik asit kısmıdır. C-3 pozisyonundaki karboksilik asit grubunun modifikasyonu, genel olarak antibakteriyel aktivitede azalmaya yol açar. Ancak moleküler hibridizasyon ile son yıllarda, 4-kinolonlarda C-3 pozisyona çeşitli farmakoforlar ilave edilmiş, setezlenen bu bileşiklerden bazılarında Gram-negatif ve Gram-pozitif organizmalara karşı mükemmel etki spektrumu gözlenmiştir [70, 71, 96]. Aşağıda, kinolon halkasının, biyolojik olarak aktif hibritlerle sonuçlanan C3 pozisyonundaki diğer heterohalkalarla türevlendirildiği kaynaklarda karşılaşılan bazı örnekler verilmiştir.

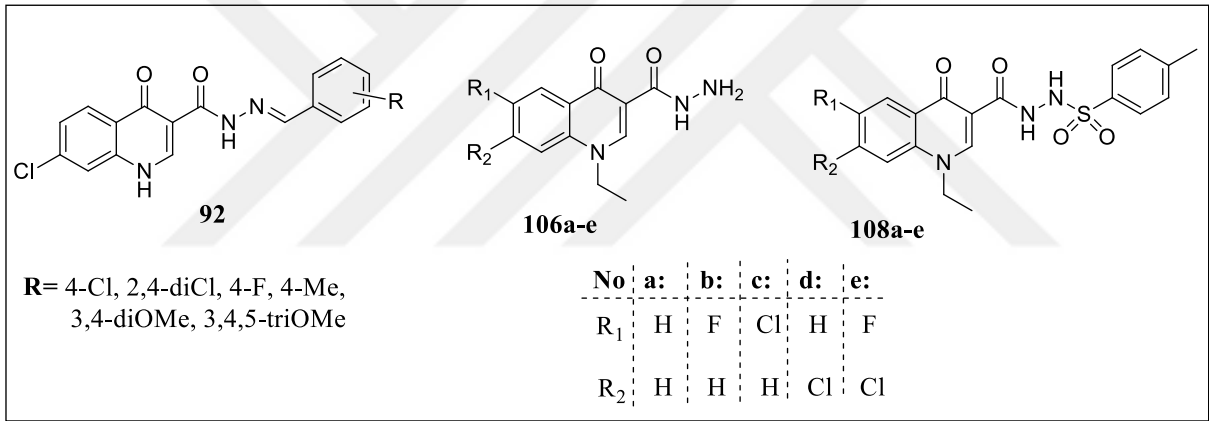


Şekil 12. C-3 Pozisyonunda 3-aminotiyazol ile hibritleştirilmiş antibakteriyel kinolonlar [79, 98].



Şekil 13. C-3 Pozisyonda triazol, tiyazol veya tiyazolidinon ile substitute edilmiş nalidiksik asit türevleri [97].

İyi derecede Gram negatif ve Gram pozitif suşlarına karşı antibakteriyel aktivite gösteren yeni C-3 substitute edilmiş kinolon hibritleri.



Şekil 14. C-3 Pozisyonda hidrazon, sülfonamid [80] ve karbonilhidrazon [78] substitute kinolonlar.

4. ÖNERİLER

Kinolon ve tiyazol heterohalkalarının farmakolojideki önemi ve yeri iyi bilinmesine ve aktif kullanılan birçok ilacın yapısında da mevcut olmasına rağmen, bu tez çalışmasında elde edilen kinolon temel iskeletinin C-3 pozisyonundaki tiazolidinon halkası ile hibridizasyonunu içeren türevler, beklenen antimikrobiyal aktiviteyi göstermemiştir. Gerek literatürde bildirilen veriler ve gerekse önceki çalışmalarımız göz önünde bulundurulduğunda, bu türevlerin antikolinesteraz, antioksidan, antikanser ve/veya başka farklı biyolojik aktivitelerin araştırılmasına imkân verecek özelliklere sahip oldukları görülmektedir. Ek olarak, tiazolidinon grubun dışında farklı grupların C-3 pozisyona süstitue edilerek yeni biyoaktif bileşiklerin elde edilebilme imkânı da mevcuttur, dolayısıyla çalışma bu yönde de yeni araştırmalara öncülük etme potansiyeline sahiptir.

5. KAYNAKLAR

1. World Health Organization, Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance, France, (2014).
2. Gandra, S., Barter, D. M. ve Laxminarayan, R., Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know?, Clin Microbiol Infect, 20 (2014) 973-980.
3. Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outterson, K., Patel, P., Cavaleri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., Grayson, M. L., Hansen, P., Singh, N., Theuretzbacher, U., Magrini, N. ve the WHO Pathogens Priority List Working Group, Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis, Lancet Infectious Diseases, 18 (2018) 318-327.
4. MacKinnon, M. C., Sargeant, J. M., Pearl, D. L., Reid-Smith, R. J., Carson, C. A., Parmley, E. J. ve McEwen, S. A., Evaluation of the health and healthcare system burden due to antimicrobial-resistant *Escherichia coli* infections in humans: a systematic review and meta-analysis, Antimicrobial Resistance and Infection Control, 9 (2020) 1-22.
5. Skogberg, K., Lyytikäinen, O., Ollgren, J., Nuorti, J. P. ve Ruutu, P., Population based burden of bloodstream infections in Finland, Clin Microbiol Infect, 18 (2012) 170–176.
6. World Health Organization (WHO), Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision, Switzerland, (2018).
7. Ramirez-Castillo, F. Y., Moreno-Flores, A. C., Avelar-Gonzalez, F. J., Marquez-Diaz, F., Harel, J. ve Guerrero-Barrera, A. L., An evaluation of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates in urinary tract infections from Aguascalientes, Mexico: cross-sectional study, Ann Clin Microbiol Antimicrob, 17 (2018) 1-13.
8. Aslam, B. Wang, W. Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H., Nisar, M. A., Alvi, M. F., Aslam, M. A., Qamar, M. U., Qamar, M. K. F. ve Baloch, Z., Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis, Infect Drug Resist, 11 (2018) 1645-1658.
9. McAdam, A. J., Hooper, D. C., DeMaria, A.; Limbago, B. M., O'Brien, T. F., ve McCaughey, B., Antibiotic resistance: how serious is the problem, and what can be done? Clin Chem, 58 (2012) 1182-1186.
10. Zaffiri, L., Gardner, J., ve Toledo-Pereyra, L. H., History of Antibiotics: From Fluoroquinolones to Daptomycin (Part 2), Journal of Investigative Surgery, 26 (2013) 167–179.

11. Gao, F., Wang, P., Yang, H., Miao, Q., Ma, L., ve Lu, G., Recent developments of quinolone-based derivatives and their activities against *Escherichia coli*, European Journal of Medicinal Chemistry, 157 (2018) 1223-1248.
12. Pham, T. D. M., Ziora, Z. M., ve Blaskovich, M. A. T., Quinolone antibiotics, Medchemcomm, 10 (2019) 1719-1739
13. Aldred, K. J., Kerns, R. J., ve Osheroff, N., Mechanism of Quinolone Action and Resistance, Biochemistry, 53 (2014) 1565-1574.
14. Andersson, M. I., ve MacGowan, A. P., Development of the quinolones, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 51 (2003) 1-11.
15. Naeem, A., Badshah, S. L., Muska, M., Ahmad, N. ve Khan, K., The Current Case of Quinolones: Synthetic Approaches and Antibacterial Activity, Molecules, 21 (2016) 1-19.
16. Drlica, K., Hiasa, H., Kerns, R., Malik, M., Mustaev, A. ve Zhao, X., Quinolones: action and resistance updated. Curr Top Med Chem, 9 (2009) 981–998.
17. Anderson, V.E. ve Osheroff, N., Type II topoisomerases as targets for quinolone antibacterials turning Dr. Jekyll into Mr. Hyde. Curr Pharm Des, 7 (2001) 337–53.
18. Wohlkonig, A., Chan, P. F., Fosberry, A. P., Homes, P., Huang, J., Kranz, M., Leydon, V. R., Miles, T. J., Pearson, N. D., Perera, R. L., Shillings, A. J., Gwynn, M. N. ve Bax, B. D., Structural basis of quinolone inhibition of type IIA topoisomerases and target-mediated resistance, Nat Struct Mol Biol, 17 (2010) 1152-1159.
19. Mitscher L. A., Bacterial, topoisomerase inhibitors: Quinolone and pyridone antibacterial agents, Chem. Rev., 105 (2005) 559-592.
20. Segatore, B., Setacci, D., Perilli, M., Franceschini, N., Marchetti, F. ve Amicosante, G., Bactericidal activity of levofloxacin and ciprofloxacin on clinical isolates of different phenotypes of *Pseudomonas aeruginosa*, Int J Antimicrob Agents, 13 (2000) 223-236.
21. Sriram, D., Yogeewari, P., Basha, J. S., Radha, D. R. ve Nagaraja, V., Synthesis and antimycobacterial evaluation of various 7-substituted ciprofloxacin derivatives, Bioorg. Med. Chem., 13 (2005) 5774-5778.
22. Aldred, K. J., McPherson, S. A., Wang, P. F., Kerns, R. J., Graves, D. E., Turnbough, C. L. ve Osheroff, N., Drug Interactions with *Bacillus anthracis* Topoisomerase IV: Biochemical Basis for Quinolone Action and Resistance, Biochemistry, 51 (2012) 370–381.
23. Aldred, K. J., McPherson, S. A., Turnbough, C. L., Kerns, R. J. ve Osheroff, N., Topoisomerase IV-quinolone interactions are mediated through a water-metal ion bridge: mechanistic basis of quinolone resistance, Nucleic Acids Res, 41 (2013) 4628–4639.

24. Anderson, V. E., Zaniwski, R. P., Kaczmarek, F. S., Gootz, T. D. ve Osheroff N., Action of quinolones against *Staphylococcus aureus* topoisomerase IV: basis for DNA cleavage enhancement, Biochemistry, 39 (2000) 2726–2732.
25. Barnard, F. M., ve Maxwell, A., Interaction between DNA gyrase and quinolones: effects of alanine mutations at GyrA subunit residues Ser⁸³ and Asp⁸⁷, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 45 (2001) 1994-2000.
26. Peterson L. R., Quinolone molecular structure-activity relationships: what we have learned about improving antimicrobial activity, Clin. Infect. Dis, 33 (2001) 180-186.
27. Mitscher, L. A., Bacterial Topoisomerase Inhibitors: Quinolone and Pyridone Antibacterial Agents, Chem. Rev., 105 (2005) 559-592.
28. Bisacchi, G. S., Origins of the Quinolone Class of Antibacterials: An Expanded “Discovery Story”, J. Med. Chem., 58 (2015) 4874-4882.
29. Liu, H. ve Mulholland, S. G., Appropriate antibiotic treatment of genitourinary infections in hospitalized patients, The American Journal of Medicine, 118 (2005) 14S–20S.
30. Leshner, G. Y., Froelich, E. J., Gruett, M. D., Bailey, J. H. ve Brundage, R. P., 1,8-Naphthyridine Derivatives. A New Class of Chemotherapeutic Agents, J. Med. Pharm. Chem., 5 (1962) 1063-1065.
31. Blondeau, J. M., Fluoroquinolones: Mechanism of action, classification, and development of resistance, Surv. Ophthalmol, 49 (2004) 73-78.
32. Gellert, M., Mizuuchi, K., Odea, M. H., Itoh, T. ve Tomizawa, J. I., Nalidixic-Acid Resistance - 2nd Genetic Character Involved in DNA Gyrase Activity, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 74 (1977) 4772-4776.
33. Sharma, P. C., Ankit, J. ve Sandeep, J., Fluoroquinolone Antibacterials: A Review on Chemistry, Microbiology and Therapeutic Prospects, Acta Pol. Pharm., 66 (2009) 587-604.
34. Patrick, G. L., An Introduction to Medicinal Chemistry, Fifth Edition, Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, (2003)
35. Vancaekenberghe, D. L. ve Pattyn, S. R., Invitro Activity of Ciprofloxacin Compared With Those of Other New Fluorinated Piperazinyl-Substituted Quinoline Derivatives, Antimicrob. Agents Chemother, 25 (1984) 518-521.
36. El Solh, A. A. ve Alhajhusain, A., Update on the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 64 (2009) 229-238.
37. Naber, K. ve Adam, D., Classification of fluoroquinolones, Int. J. Antimicrob. Agents, 10 (1998) 255-257.

38. Domagala, J. M., Structure-Activity and Structure-Side-Effect Relationships for the Quinolone Antibacterials, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 33 (1994) 685-706.
39. MacGowan, A. P., Wootton, M. ve Holt, H. A., The antibacterial efficacy of levofloxacin and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* assessed by combining antibiotic exposure and bacterial susceptibility, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 43 (1999) 345-349.
40. Fu, K. P., Lafredo, S. C., Foleno, B., Isaacson, D. M., Barrett, J. F., Tobia, A. J. ve Rosenthale, M. E., Invitro and Invivo Antibacterial Activities of Levofloxacin (L-Ofloxacin), An Optically-Active Ofloxacin, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 36 (1992) 860-866.
41. Bryskier, A., Novelties in the field of anti-infectives in 1998, Clinical Infectious Diseases, 29 (1999) 632-658.
42. Yoshida, T., Yamamoto, Y., Orita, H., Kakiuchi, M., Takahashi, Y., Itakura, M., Kado, N., Mitani, K., Yasuda, S., Kato, H. ve Itoh, Y., Studies on quinolone antibacterials IV. Structure-activity relationships of antibacterial activity and side effects for 5- or 8-substituted and 5,8-disubstituted-7-(3-amino-1-pyrrolidiny)-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 44 (1996) 1074-1085.
43. Van Bambeke, F., Michot, J. M., Van Eldere, J. ve Tulkens, P. M., Quinolones in 2005: an update, the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 11 (2005) 256-280.
44. Tillotson, G. S., Quinolones: Structure-activity relationships and future predictions, J. Med. Microbiol., 44 (1996) 320-324.
45. Pham, T. D. M., Ziora, Z. M. Ve Blaskovich, M. A. T., Quinolone antibiotics, Med. Chem. Commun., 10 (2019) 1719-1739.
46. Marc, G., Araniciu, C., Oniga, S. D., Vlase, L., Pîrnau, A., Nadas, G. C., Novac, C. S., Matei, I. A., Chifiriuc, M. C., Marutescu, L. ve Oniga, O., Design, Synthesis and Biological Evaluation of New Piperazin-4-yl-(acetyl-thiazolidine-2,4-dione) Norfloxacin Analogues as Antimicrobial Agents, Molecules, 24 (2019) 1-21.
47. Prasad, P., Kalola, A. G. ve Patel, M. P., Microwave assisted one-pot synthetic route to imidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives of imidazo/triazole clubbed pyrazole and their pharmacological screening, New J. Chem., 42 (2018) 12666–12676.
48. Kolita, S. Ve Bhuyan, P. J., An Efficient Synthesis of Pyrindo[3,2-c]coumarins under Microwave Irradiation in Solvent-Free Conditions, ChemistrySelect 3 (2018) 1411–1414.

49. Insuasty, D., Abonia, R., Insuasty, B., Quiroga, J., Laali, K. K., Nogueras, M. Ve Cobo, J., Microwave-Assisted Synthesis of Diversely Substituted Quinoline-Based Dihydropyridopyrimidine and Dihydropyrazolopyridine Hybrids, ACS Comb. Sci., 19 (2017) 555-563.
50. Tu, S., Jia, R., Jiang, B., Zhang, J., Zhang, Y., Yao, C. ve Ji, S., Kröhnke reaction in aqueous media: one-pot clean synthesis of 4'-aryl-2,2':6',2"-terpyridines, Tetrahedron, 63 (2007) 381-388.
51. Varma, R. S., Solvent-free accelerated organic syntheses using microwaves, Pure Appl. Chem., 73 (2001) 193-198.
52. Mavandadi, F. ve Pilotti, A., The impact of microwave-assisted organic synthesis in drug discovery, Drug Discovery Today, 11 (2006) 165-174.
53. Mokaber-Esfahani, M., Eshghi, H., Akbarzadeh, M., Gholizadeh, M., Mirzaie, Y., Hakimi, M. ve Lari, J., Synthesis and Antibacterial Evaluation of New Pyrimidyl N-Ciprofloxacin Derivatives, ChemistrySelect, 4 (2019) 8930-8933.
54. Ahadi, H., Shokrzadeh, M., Hosseini-khah, Z., Ghassemi barghi, N., Ghasemian, M., Emadi, E., Zargari, M., Razzaghi-Asl, N. ve Emami, S., Synthesis and biological assessment of ciprofloxacin-derived 1,3,4-thiadiazoles as anticancer agents, Bioorganic Chemistry, 105 (2020) 104383.
55. Türe, A., Kulabaşa, N., Dingiş, S. I., Birgül, K., Bozdeveci, A., Karaoğlu, S. A., Krishna, V. S., Sriram, D. ve Küçükgülzel, I., Design, synthesis and molecular modeling studies on novel moxifloxacin derivatives as potential antibacterial and antituberculosis agents, Bioorganic Chemistry, 88 (2019) 102965.
56. Zhang, J., Wang, S., Ba, Y. ve Xu, Z., 1,2,4-Triazole-quinoline/quinolone hybrids as potential anti-bacterial Agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 174 (2019) 1-8.
57. Bartzatt, R., Cirillo, S. L. G. ve Cirillo, J. D., Antibacterial Derivatives of Ciprofloxacin to Inhibit Growth of Necrotizing Fasciitis Associated Penicillin Resistant Escherichia coli, Journal of Pharmaceutics, (2013) ID 517638 1-7.
58. Suaifan, G. A. R. Y. ve Mohammed, A. A. M., Fluoroquinolones structural and medicinal developments (2013–2018): Where are we now?, Bioorg. Med. Chem., 27 (2019) 3005-3060.
59. Rajulu, G. G., Naik, H. S. B., Viswanadhan, A., Thiruvengadam, J., Rajesh, K., Ganesh, S., Jagadheshan, H. ve Kesavan, P. K., New Hydroxamic Acid Derivatives of Fluoroquinolones: Synthesis and Evaluation of Antibacterial and Anticancer Properties, Chem. Pharm. Bull., 62 (2014) 168-175.
60. Gorityala, B. K., Guchhait, G., Goswami, S., Fernando, D. M., Kumar, A., Zhanel, G. G. ve Schweizer, F., Hybrid Antibiotic Overcomes Resistance in *P. aeruginosa* by Enhancing Outer Membrane Penetration and Reducing Efflux, J. Med. Chem., 59 (2016) 8441-8455.

61. Mentese, M. Y, Bayrak, H., Uygun, Y., Mermer, A., Ulker, S., Karaoglu, S. A. ve Demirbas, N., Microwave assisted synthesis of some hybrid molecules derived from norfloxacin and investigation of their biological activities, Eur. J. Med. Chem., 67 (2013) 230–242.
62. 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, Eur. J. Med. Chem., 60 (2013)128-134.
63. Fardeau, S., Dassonville-Klimpt, A., Audic, N., Sasaki, A., Pillon, M., Baudrin, E., Mullie, C. ve Sonnet, P., Synthesis and antibacterial activity of catecholate-ciprofloxacin conjugates, Bioorg. Med. Chem., 22 (2014) 4049-4060.
64. Xiao, Z. P., Wang, X. D., Wang, P. F., Zhou, Y., Zhang, J. W., Zhang, L., Zhou, J., Zhou, S. S., Ouyang, H., Lin, X. Y., Mustapa, M., Reyinbaike, A. ve Zhu, H. L., Design, synthesis, and evaluation of novelfluoroquinolone-flavonoid hybrids as potent antibiotics against drug-resistantmicroorganisms. Eur. J. Med. Chem., 80 (2014) 92-100.
65. Marquez, B., Pourcelle, V., Vallet C. M., Mingeot-Leclercq, M. P., Tulkens, P. M., Marchand-Bruynaert, J. ve Bambeke, F. V., Pharmacological characterization of 7-(4-(piperazin-1-yl)) ciprofloxacin derivatives: antibacterial activity, cellular accumulation, susceptibility to efflux transporters, and intracellular activity, Pharm Res., 31 (2014) 1290-1301.
66. Patel, M. M. ve Pate, L. J., Design, Synthesis, Molecular Docking, and Antibacterial Evaluation of Some Novel Flouroquinolone Derivatives as Potent Antibacterial Agent, The Scientific World Journal, 2014 (2014) 1-10.
67. Srivastava, N., Kumar, A. ve Mehrotra, A., Synthesis and antibacterial studies on some new thiazole moiety based quinolone derivatives, Indian Journal of Chemistry, 58 (2019) 1413-1415.
68. Mohammed, H. H. H., Abbas, S. H., Abdelhafez, E. M. N., Berger, J., Mitarai, S., Arai, M. ve Abuo-Rahma, G. A. A., Synthesis, molecular docking, antimicrobial evaluation, and DNA cleavage assay of new thiadiazole/oxadiazole ciprofloxacin derivatives, Chemie - Chemical Monthly, 150 (2019) 1809–1824.
69. Shahbazi, A., Mostafavi, H., Zarrini, G. ve Mahdavi, M., Novel N-4-Piperazinyl Ciprofloxacin-Ester Hybrids: Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking Studies, Russian Journal of General Chemistry, 90 (2020) 1558–1565.
70. Muylaert, A. ve Maminl J. G., Quinolones et fluoroquinolones: des décennies de développement et d'utilisation. Le point sur les molécules vétérinaires Partie 1: le regard du bactériologiste, Ann. Méd. Vét.,157 (2013) 72-81.
71. Jiang, D., 4-Quinolone Derivatives and Their Activities Against Gram-negative Pathogens, Journal of Heterocyclic Chemistry, 55 (2018) 2003-2018.

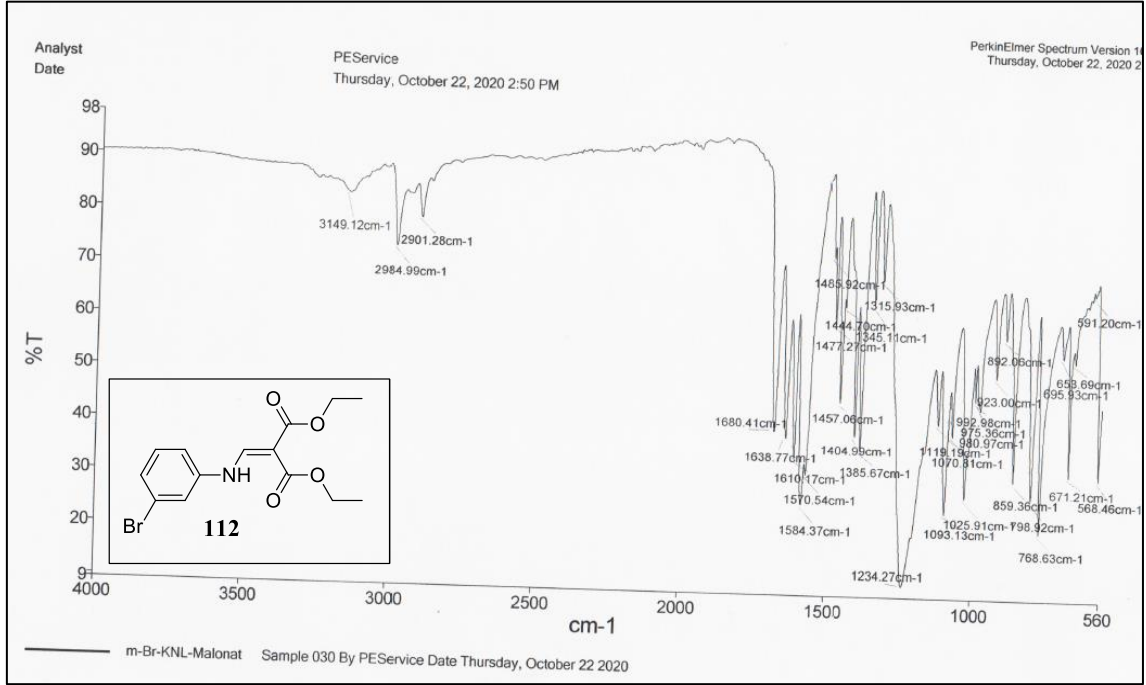
72. Wetzel, G., Lonneman, L. ve Wu, C., Polypharmacological drug actions of recently FDA approved antibiotics, European Journal of Medicinal Chemistry, 209 (2021) 112931.
73. Sellarès-Nadal, J., Burgos, J., Falcó, V. ve Almirante, B., Investigational and Experimental Drugs for Community-Acquired Pneumonia: the Current Evidence, Journal of Experimental Pharmacology, 12 (2020) 529–538.
74. Davino, G., D’Alvano, T. ve Esposito, S., The Use of Ozenoxacin in Pediatric Patients: Clinical Evidence, Efficacy and Safety, Frontiers in Pharmacology, 11 (2020) 559708
75. Zhao, B., Yu, X., Chen, R. ve Zheng, R., Efficacy and Safety of Nemonoxacin in Outpatients with Community-Acquired Pneumonia, Infection and Drug Resistance, 13 (2020) 2099–2104.
76. Santhosh, P. ve Thomas, M. H., Ozenoxacin: A novel topical antibiotic, Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 87 (2021) 131-134.
77. Song, R., Wang, Y., Wang, M., Gao, R., Yang, T., Yang, S., Yang, C. G., Jin, Y., Zou, S., Cai, J., Fan, R. ve He, Q., Design and synthesis of novel desfluoroquinolone-aminopyrimidine hybrids as potent anti-MRSA agents with low hERG activity, Bioorganic Chemistry, 103 (2020) 104176.
78. Abdelrahman, M. A., Salama, I., Gomaa, M. S., Elaasser, M. M., Abdel-Aziz, M. M. ve Soliman., D. H., Design, synthesis and 2D QSAR study of novel pyridine and quinolone hydrazone derivatives as potential antimicrobial and antitubercular Agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 138 (2017) 698-714.
79. Cui, S. F., Addla, D. ve Zhou C. H., Novel 3-Aminothiazolquinolones: Design, Synthesis, Bioactive Evaluation, SARs, and Preliminary Antibacterial Mechanism, J. Med. Chem., 59 (2016) 4488–4510.
80. Srivastava, N. ve Kumar, A., Synthesis and study of 1-ethyl-3-carbohydrazide and 3-[1-oxo-2-hydrazino-3-(p-toluenesulfon)]quinolone derivatives against bacterial infections, European Journal of Medicinal Chemistry, 67 (2013) 464-468.
81. Jassem, A. M., Dhumad, A. M., Almashal, F. A. ve Alshawi, J. M., Microwave assisted synthesis, molecular docking and anti-HIV activities of some drug-like quinolone derivatives, Medicinal Chemistry Research, 29 (2020) 1067–1076.
82. Madaan, A., Verma, R., Kumar, V., Singh, A. T., Jain, S. K. ve Jaggi, M., 1,8 Naphthyridine Derivatives: A Review of Multiple Biological Activities, Arch. Pharm. Chem. Life Sci., 348 (2015) 837–860.
83. Ginsburg, A., S., Grosset, J. H. ve Bishai, W. R., Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance, Lancet Infect, Dis 3 (2003) 432–42.

84. Jasek-gajda, E., Gajda, M., Jasińska, M., Litwin, J. A. ve LIS, J. G., TAK-733, a Selective MEK Inhibitor, Enhances Voreloxin-induced Apoptosis in Myeloid Leukemia Cells, ANTICANCER RESEARCH, 38 (2018) 6147-6156.
85. Abbas. J. A., ve Stuart, R. K., Vosaroxin: a novel antineoplastic quinolone, Expert Opin. Investig. Drugs, 21 (2012) 1223-1233.
86. Zhang, Z., Xiao, X., Su, T., Wu, J., Ren, J., Zhu, J., Zhang, X., Cao, R. ve Du, R., Synthesis, structure-activity relationships and preliminary mechanism of action of novel water-soluble 4-quinolone-3-carboxamides as antiproliferative agents, European Journal of Medicinal Chemistry, 140 (2017) 239-251.
87. Al-wabli, I. R., Motaleb, M. A., Kadi, A. A., Al-rashood, K. A. ve Zagahary, W. A., Labeling and biodistribution of ^{99m}Tc -7-bromo-1,4-dihydro-4-oxo-quinolin-3-carboxylic acid complex, J Radioanal Nucl Chem, 290 (2011) 507–513.
88. Choy, A. L., Eakin, A., Quiroga, O. ve Sherer, B., HETEROCYCLIC UREA DERIVATIVES AND METHODS OF USE THEREOF, World Intellectual Property Organization, (2010).
89. Harrington, P. E., Croghan, M. D., Fotsch, C., Frohn, M., Lanman, B. A., Pennington, L.D., Pickrell, A. J., Reed, A. B., Sham, K. K. C., Tasker, A., Arnett, H. A., Fiorino, M., Lee, M. R., McElvain, M., Morrison, H. G., Xu, H., Xu, Y., Zhang, X., Wong, M. Ve Cee, V. J., Optimization of a Potent, Orally Active S1P1 Agonist Containing a Quinolinone Core, ACS Med. Chem. Lett., 3 (2012) 74–78.
90. Singhal, S., Joseph, J. K., Jain, S. L. ve Sain, B., Synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones in the presence of water under solvent free conditions using conventional heating, microwave irradiation/ultrasound, Green Chemistry Letters and Reviews, 3 (2010) 23-26.
91. Bouzian, Y., Kandri Rodi. Y. ve Essassi, E., LES DERIVES DE LA QUINOLEINE SYNTHESSES, REACTIVITES ET PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES, Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry, 19 (2020) 1-42.
92. Demirci, S., Basoglu, S., Bozdereci, A. ve Demirbas, N., Preparation and antimicrobial activity evaluation of some new bi- and triheterocyclic azoles, Medicinal Chemistry Research, 22 (2013) 4930–4945.
93. Yolal, M., Basoglu, S., Bektas, H., Demirci, S., Karaoglu, S. A. ve Demirbas, A., Synthesis of eperezolid like molecules and evaluation of their antimicrobial activities, Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 38 (2012) 539–549.
94. 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.

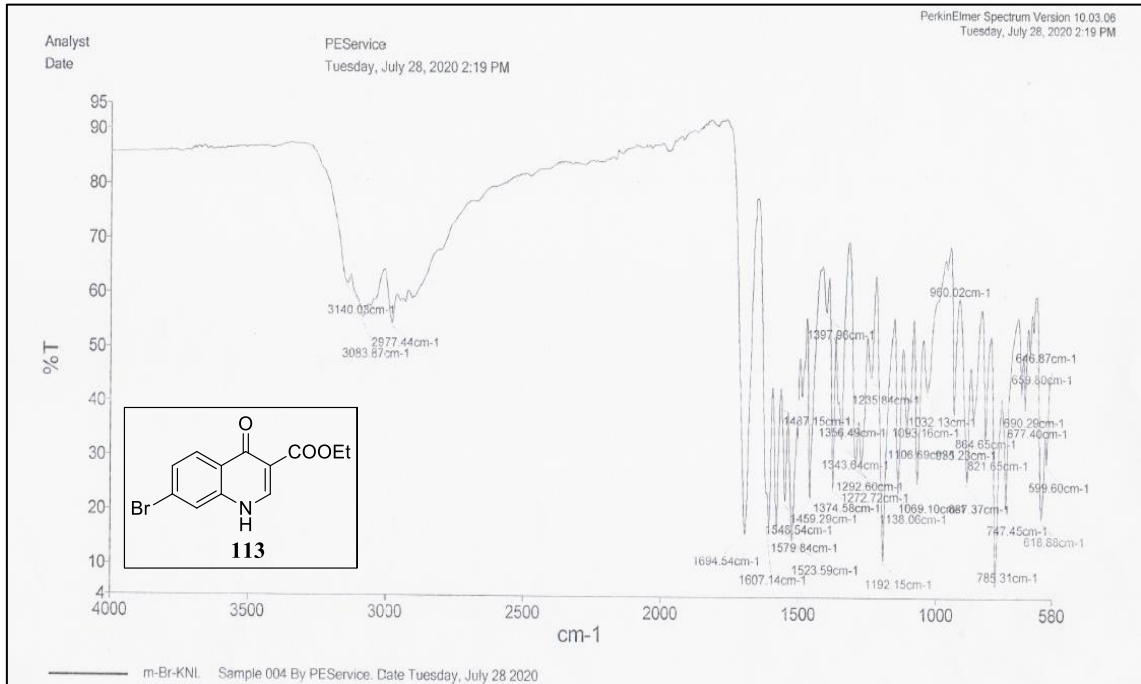
95. Demirci, S., 6-Amino Penisillanik Asitten Türeyen Bazı Hibrit Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, 2012.
96. Pintilie, L., Quinolones: Synthesis and Antibacterial Activity Antimicrobial Agents, (2012) 256-272.
97. Ceylan, S., Bayrak, H., Basoglu Ozdemir, S., Uygun, Y., Mermer, A., Demirbas, N. ve Ulker, S., Microwave-assisted and conventional synthesis of novel antimicrobial 1,2,4-triazole derivatives containing nalidixic acid skeleton, Heterocycl. Commun., 22 (2016) 229–237.
98. Gao, F., Wang, P., Yang, H., Miao, Q., Ma, L. ve Lu, G., Recent developments of quinolone-based derivatives and their activities against Escherichia coli, European Journal of Medicinal Chemistry, 157 (2018) 1223-1248.



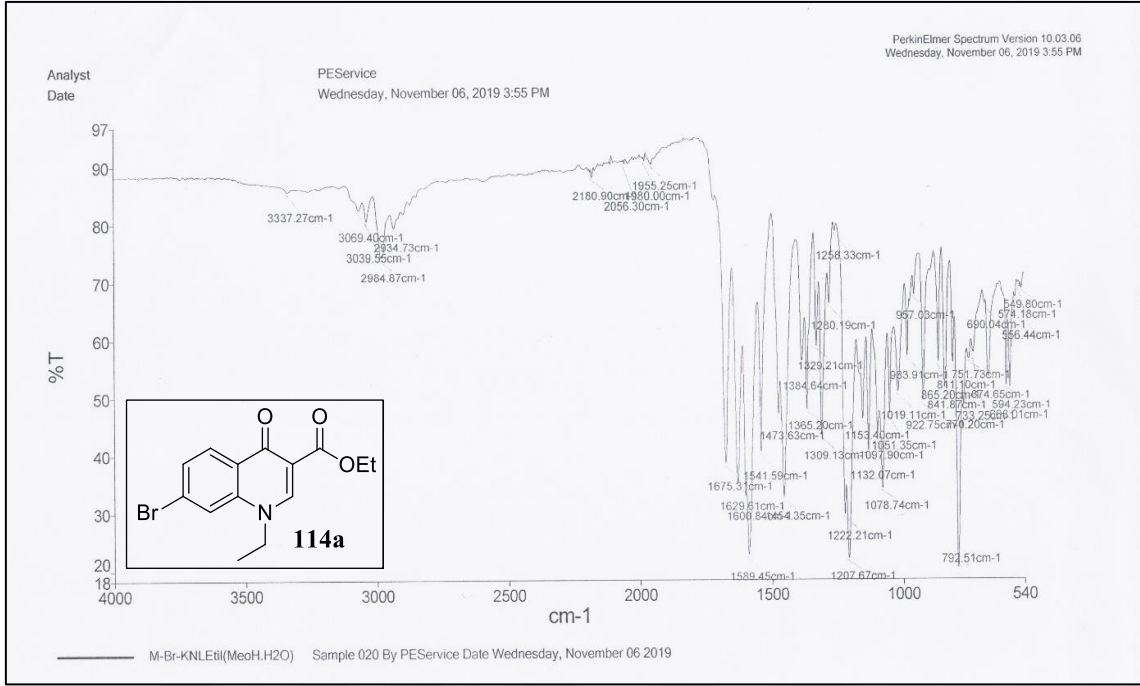
6. EKLER



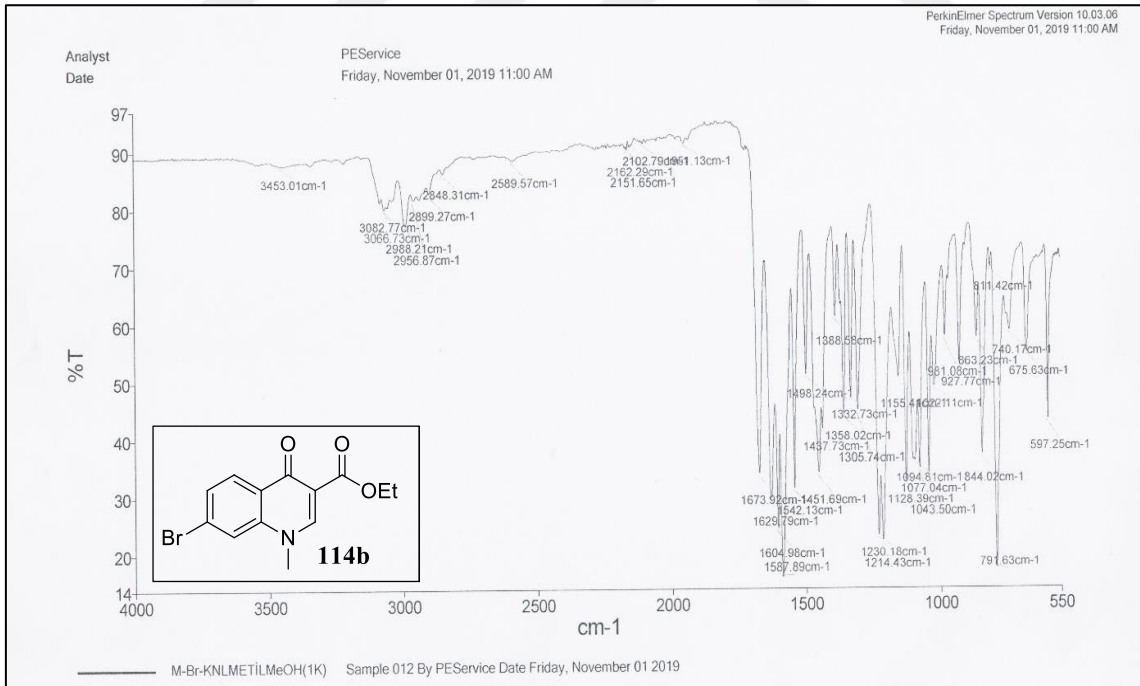
Ek Şekil 1. **112** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



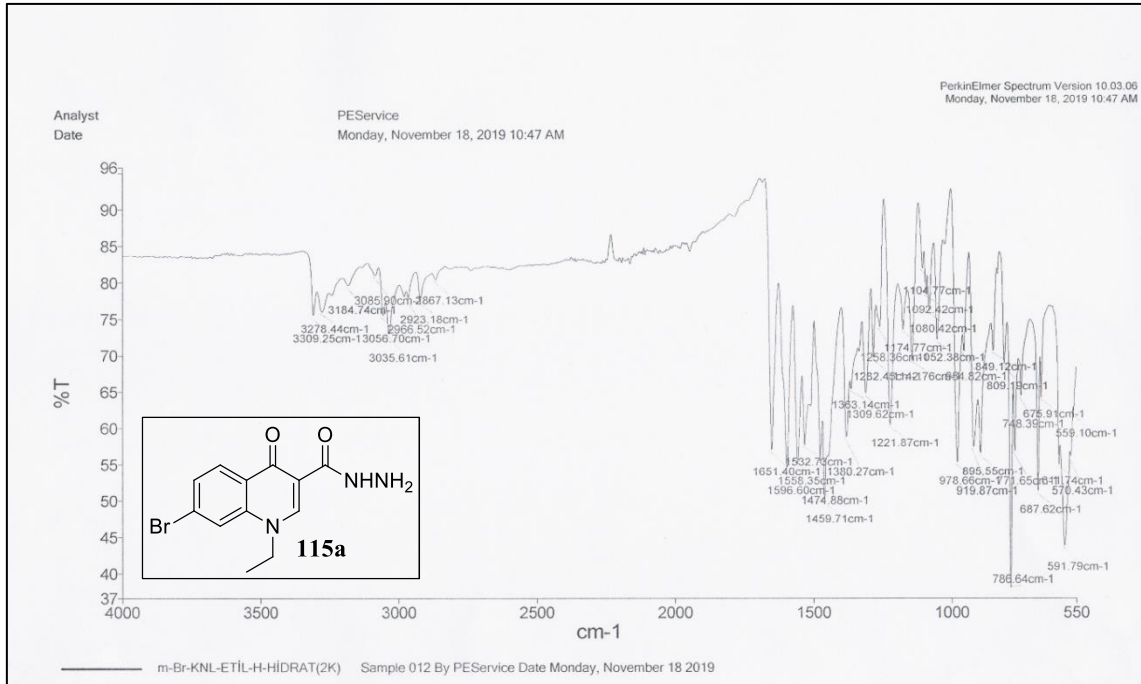
Ek Şekil 2. **113** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



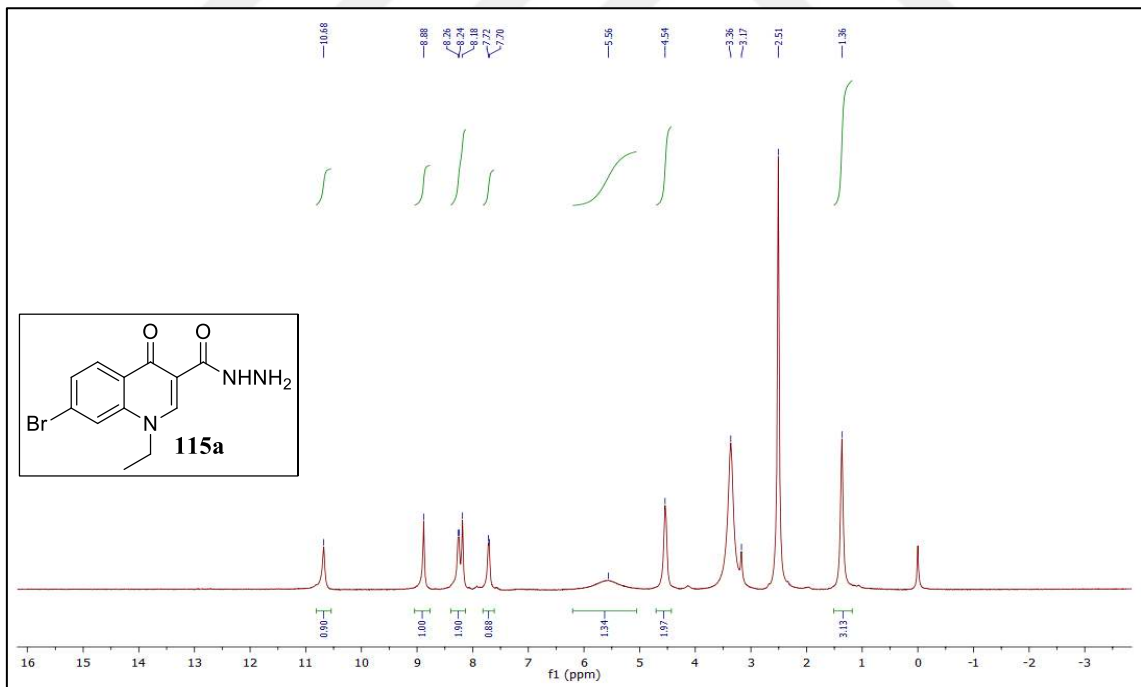
Ek Şekil 3. **114a** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



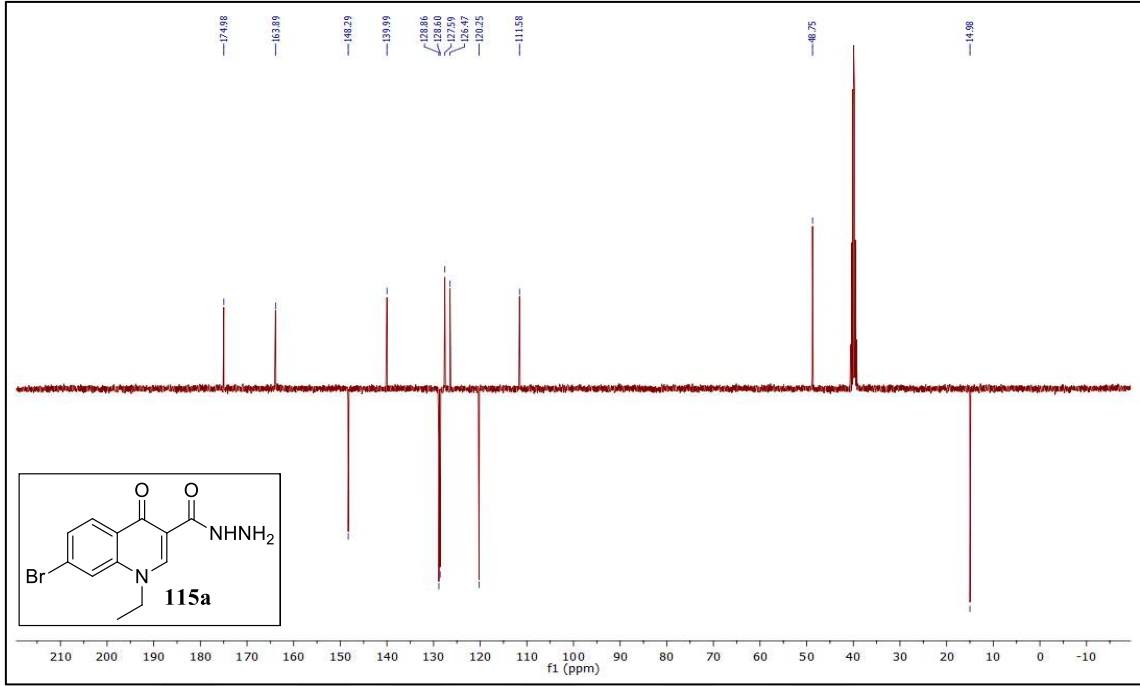
Ek Şekil 4. **114b** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



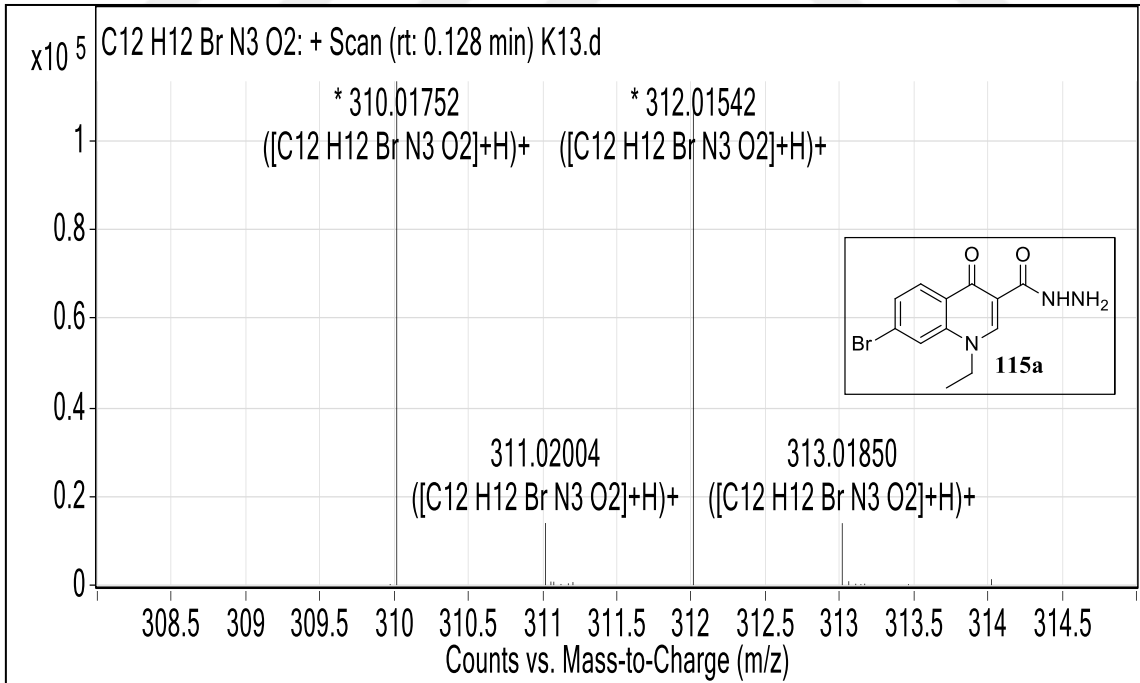
Ek Şekil 5. **115a** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm^{-1})



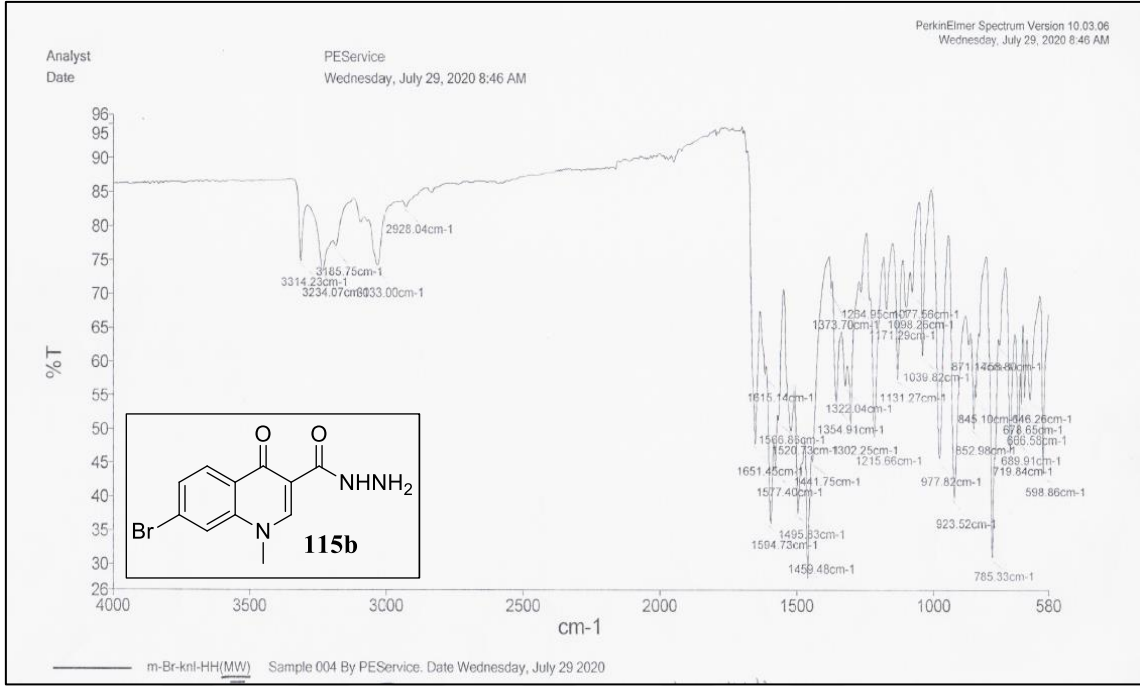
Ek Şekil 6. **115a** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



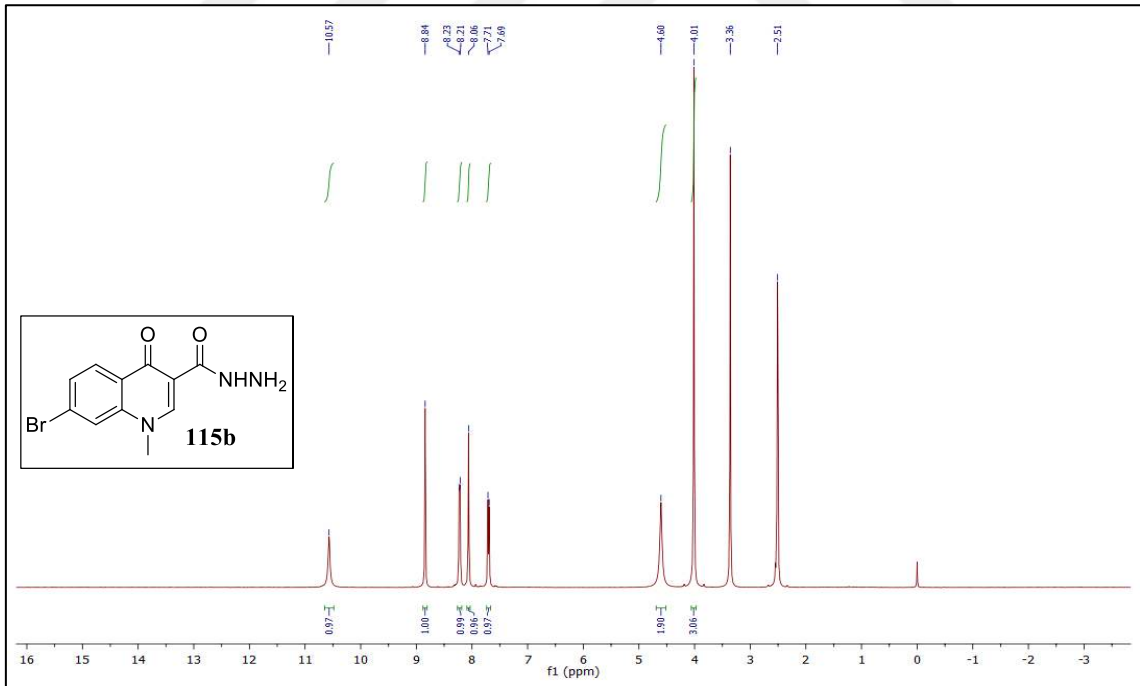
Ek Şekil 7. **115a** No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



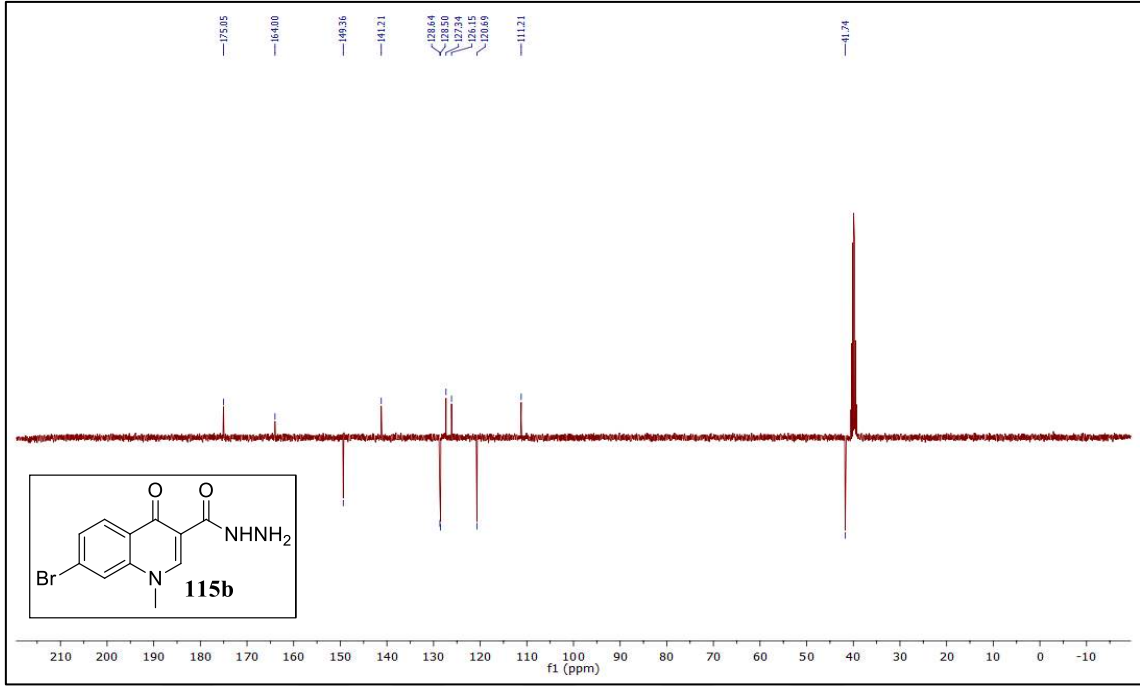
Ek Şekil 8. **115a** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



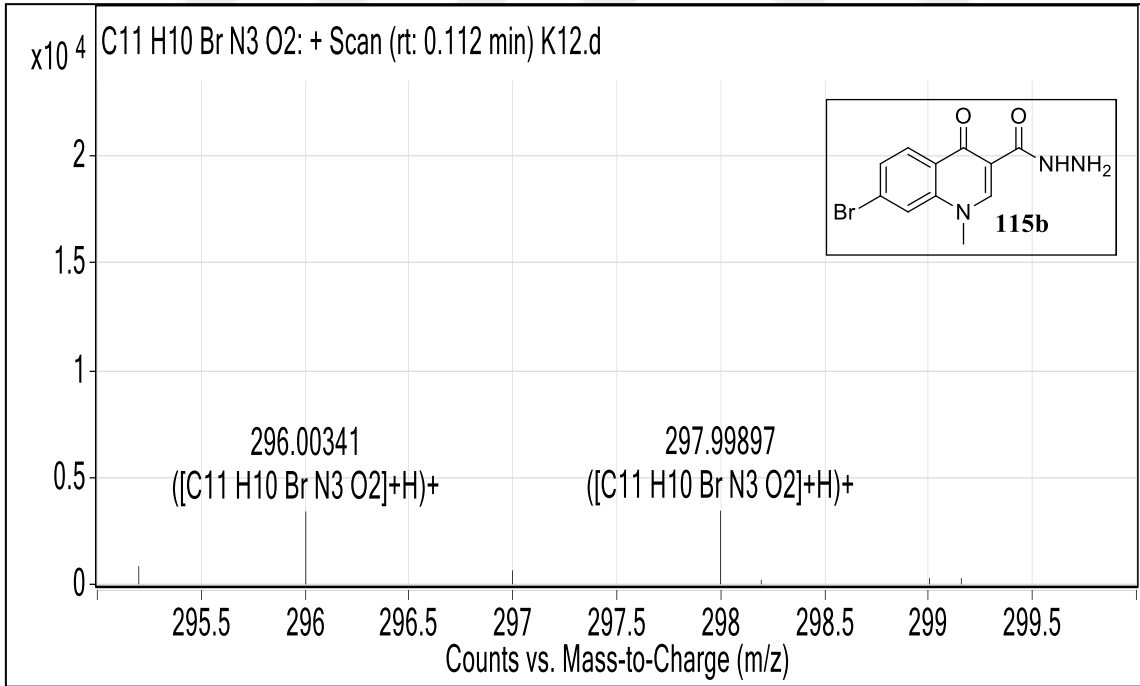
Ek Şekil 9. **115b** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm^{-1})



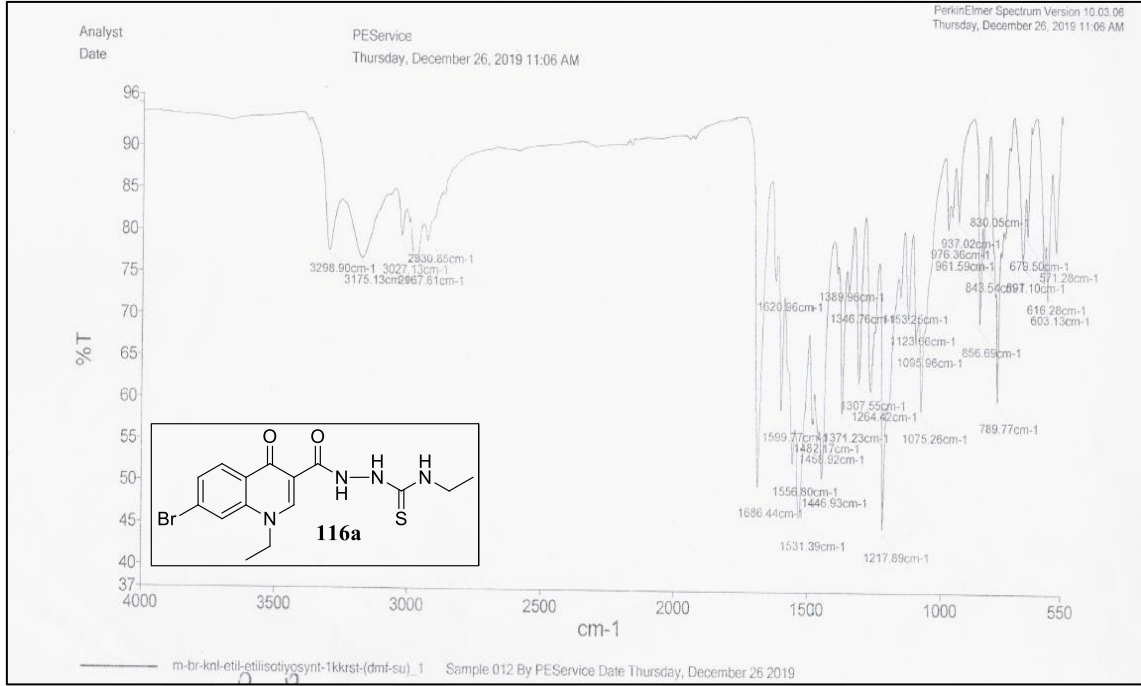
Ek Şekil 10. **115b** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



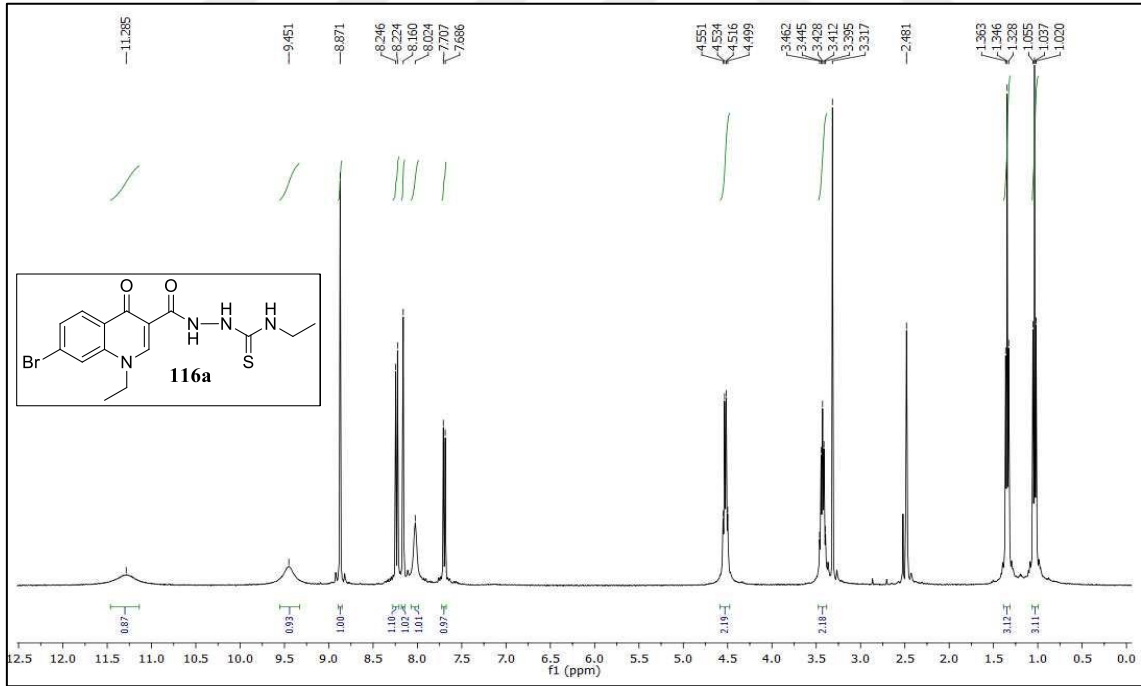
Ek Şekil 11. **115b** No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm)



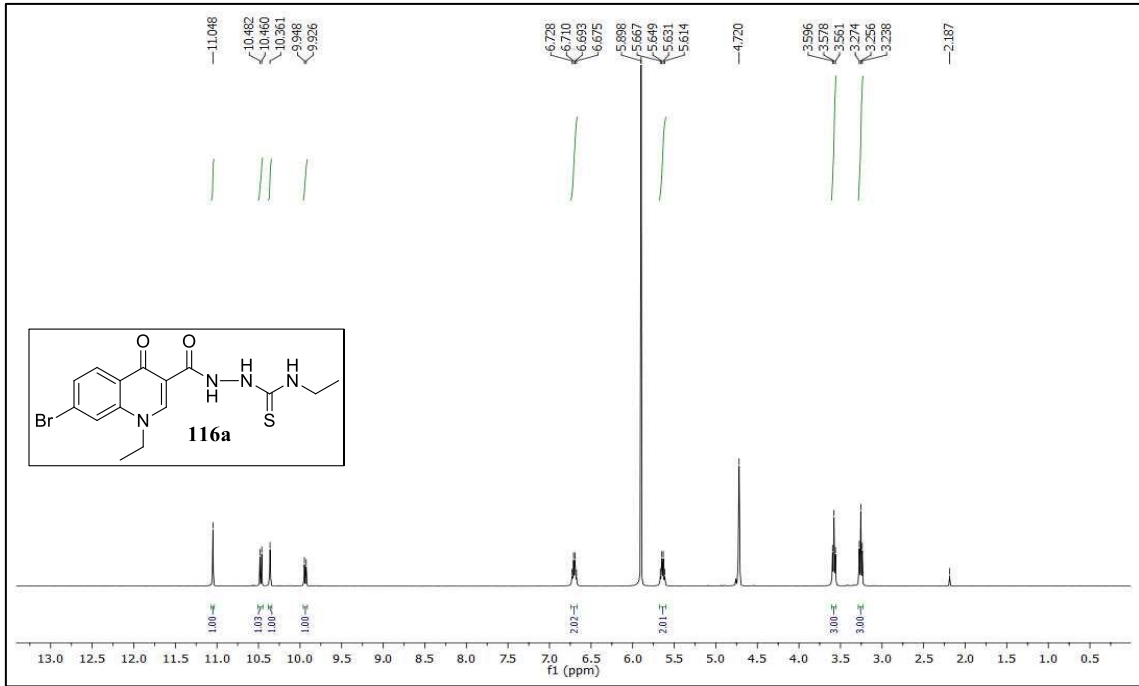
Ek Şekil 12. **115b** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



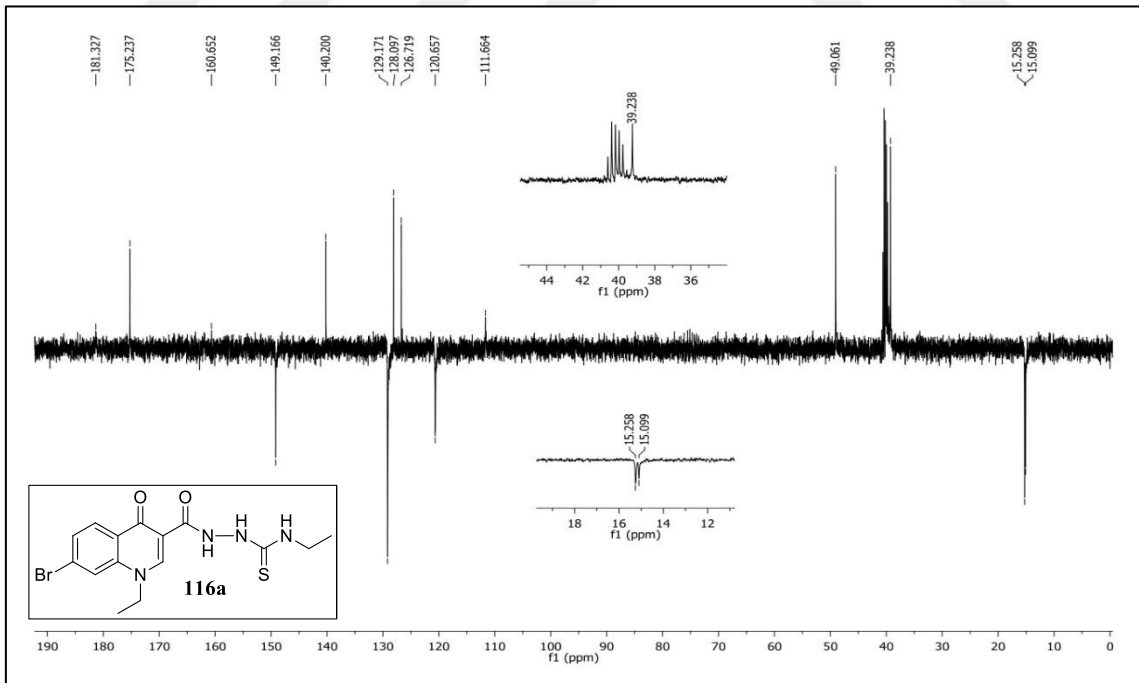
Ek Şekil 13. **116a** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm^{-1})



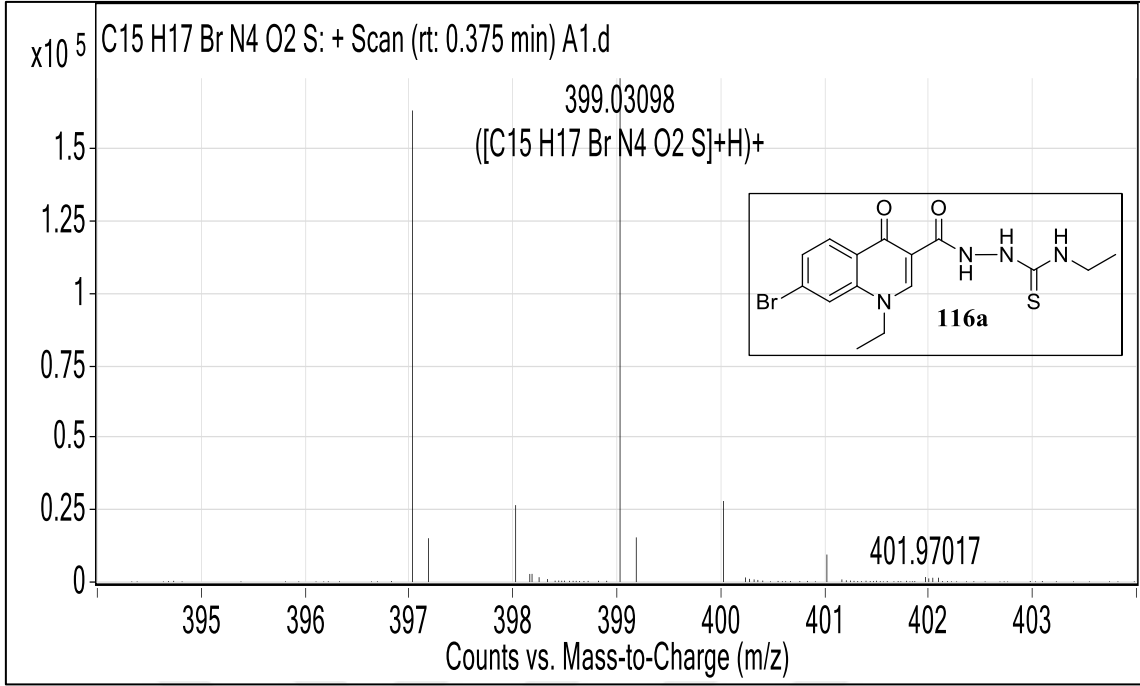
Ek Şekil 14. **116a** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



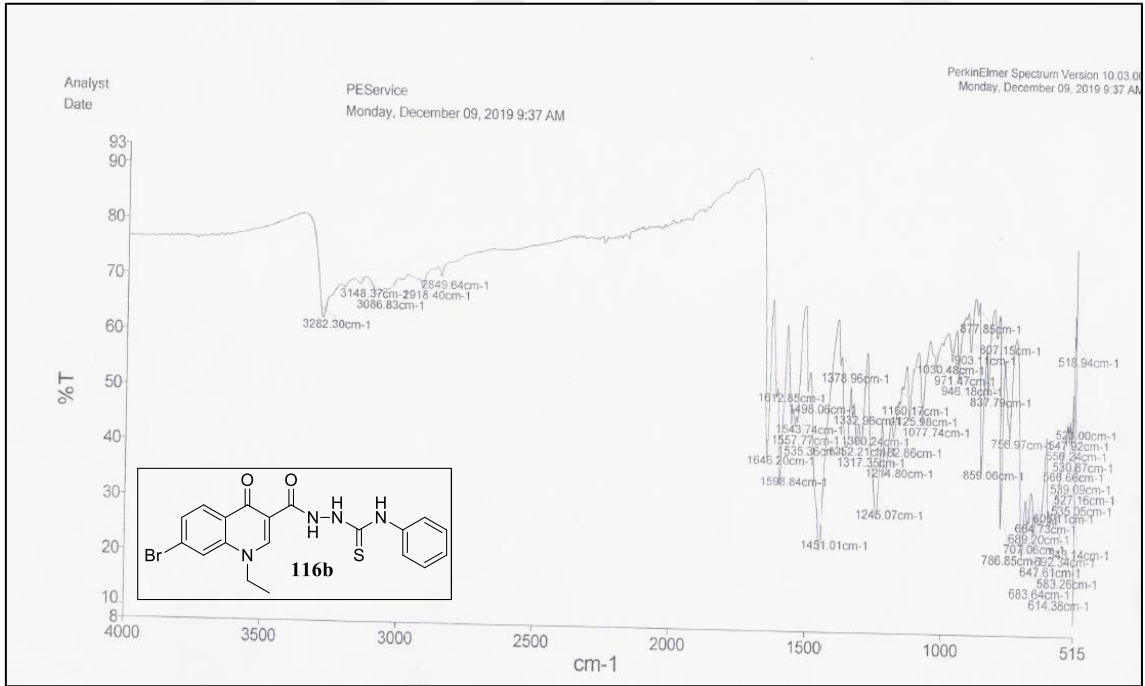
Ek Şekil 15. **116a** No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



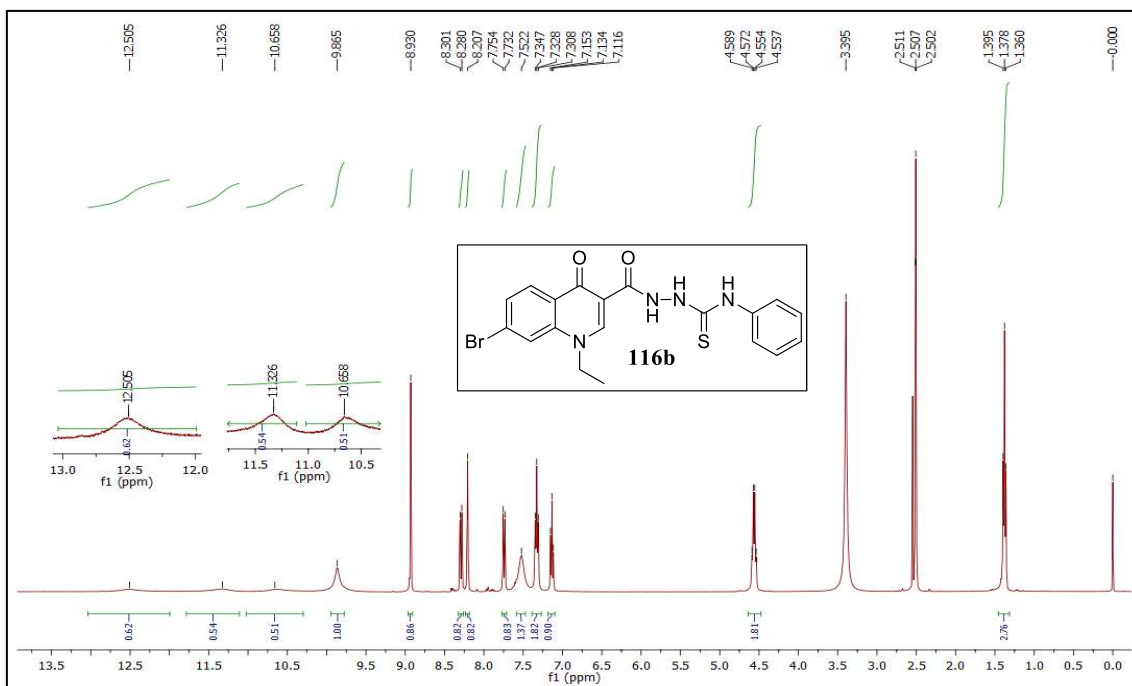
Ek Şekil 16. **116a** No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



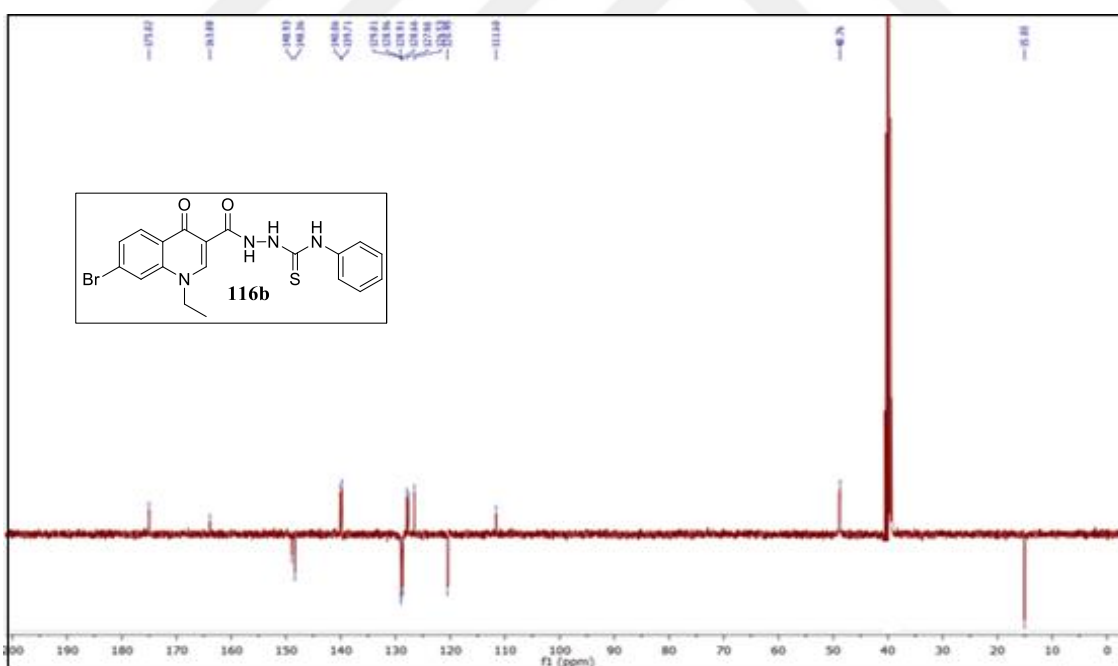
Ek Şekil 17. **116a** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



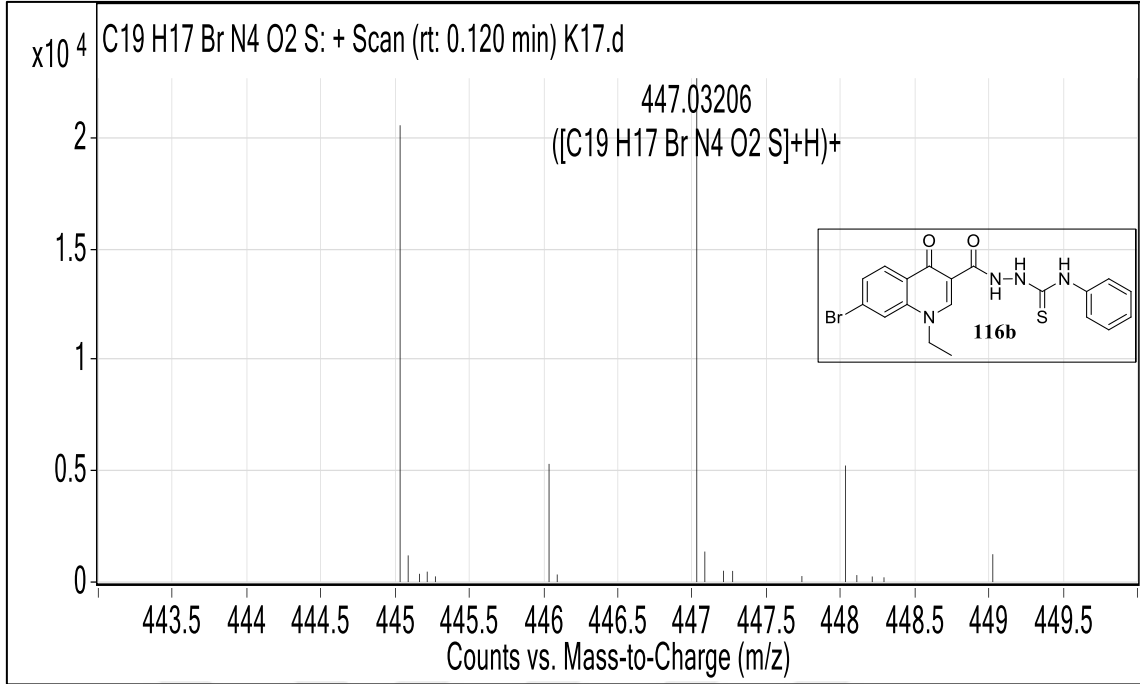
Ek Şekil 18. **116b** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm^{-1})



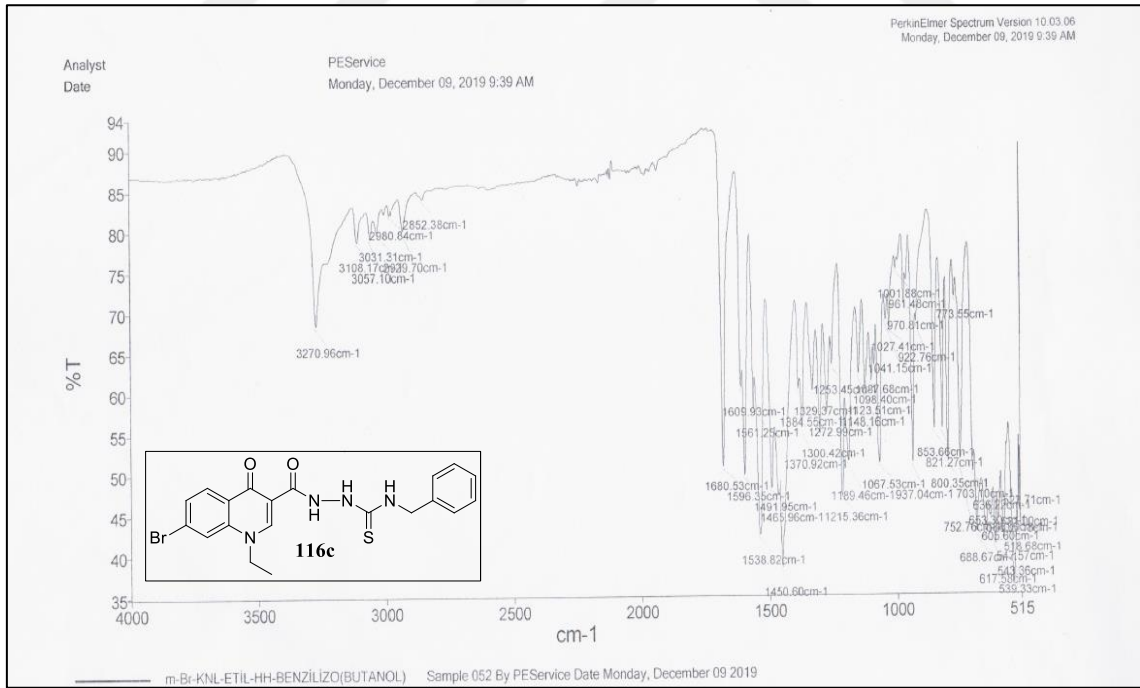
Ek Şekil 19. **116b** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



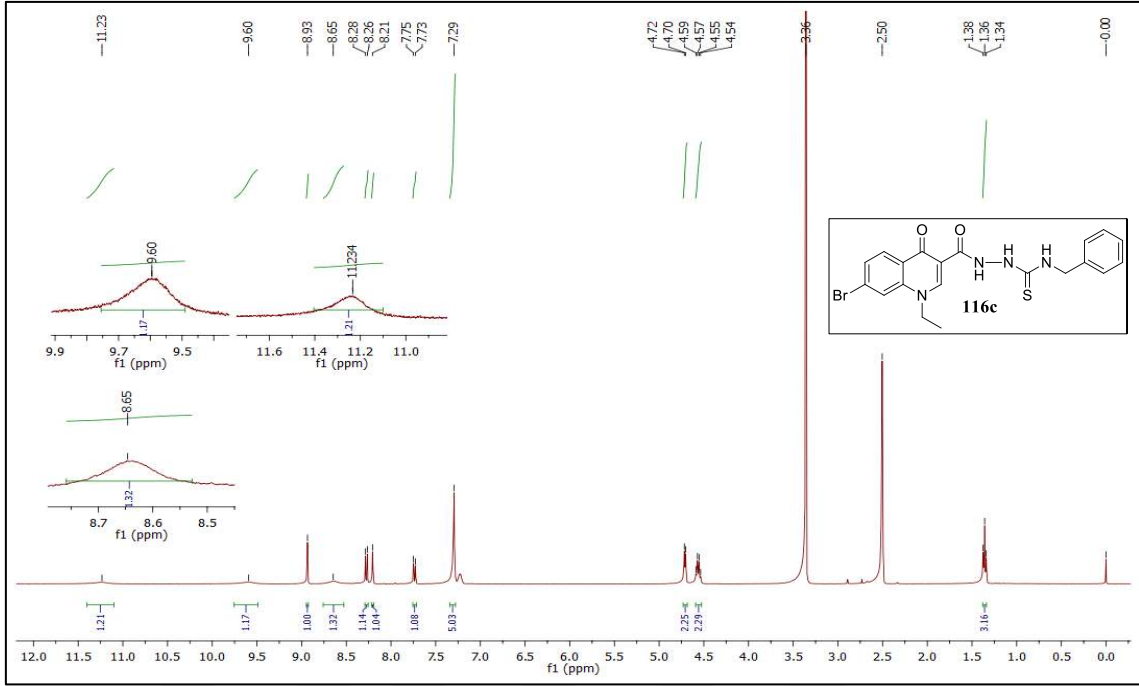
Ek Şekil 20. **116b** No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



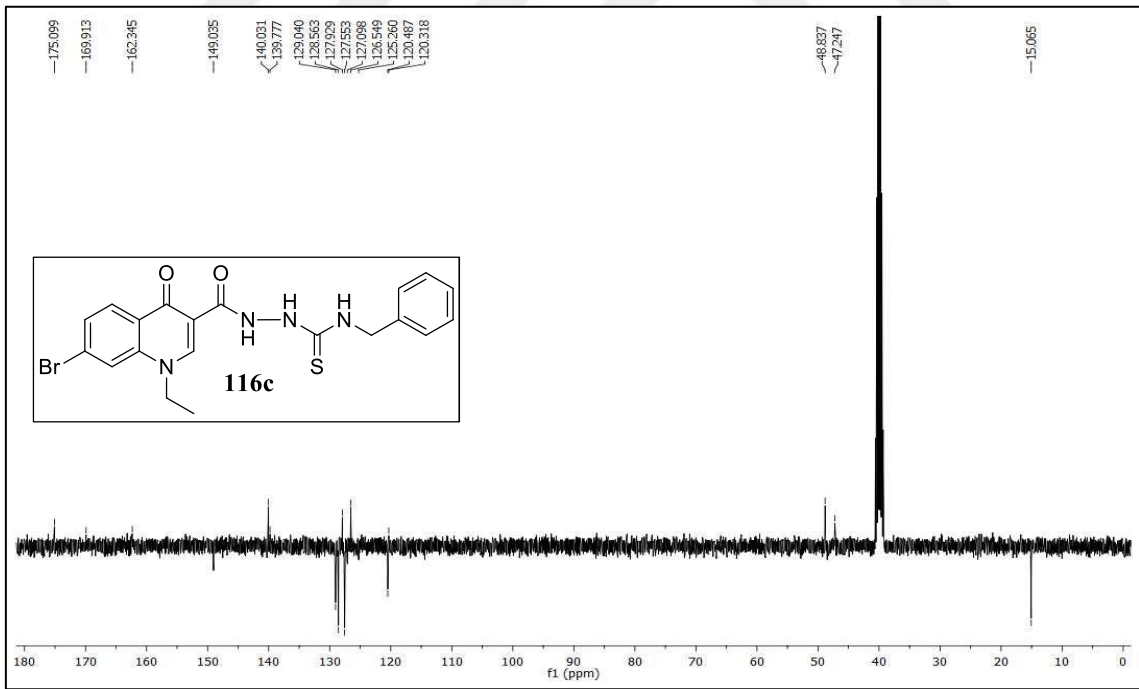
Ek Şekil 21. **116b** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



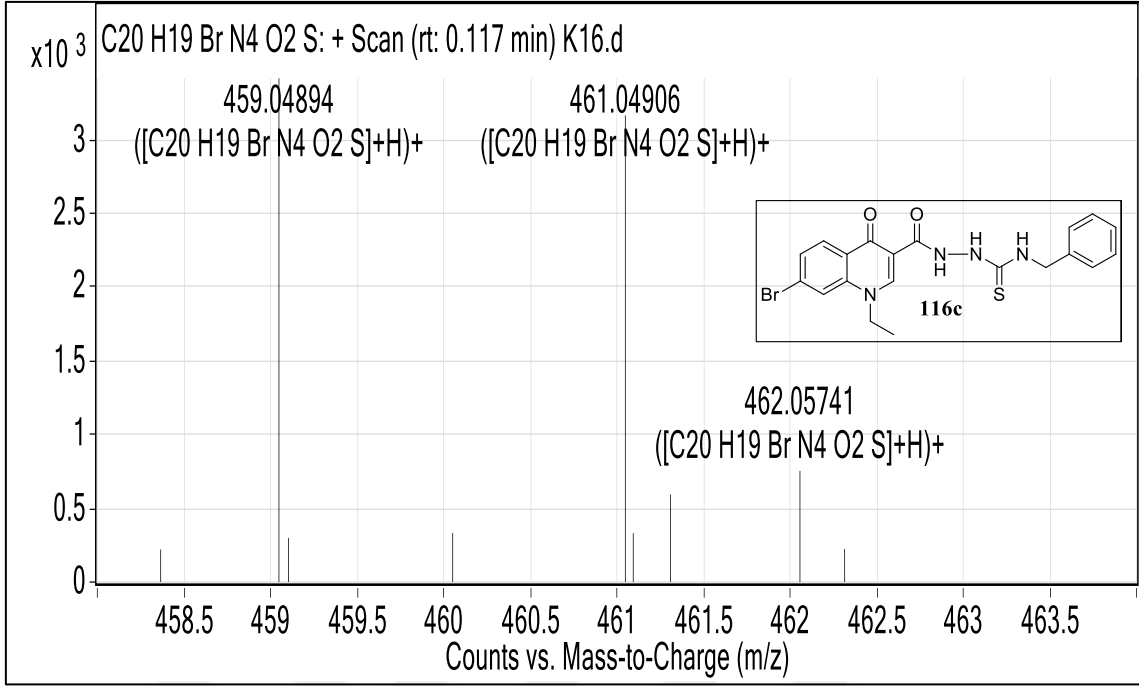
Ek Şekil 22. **116c** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



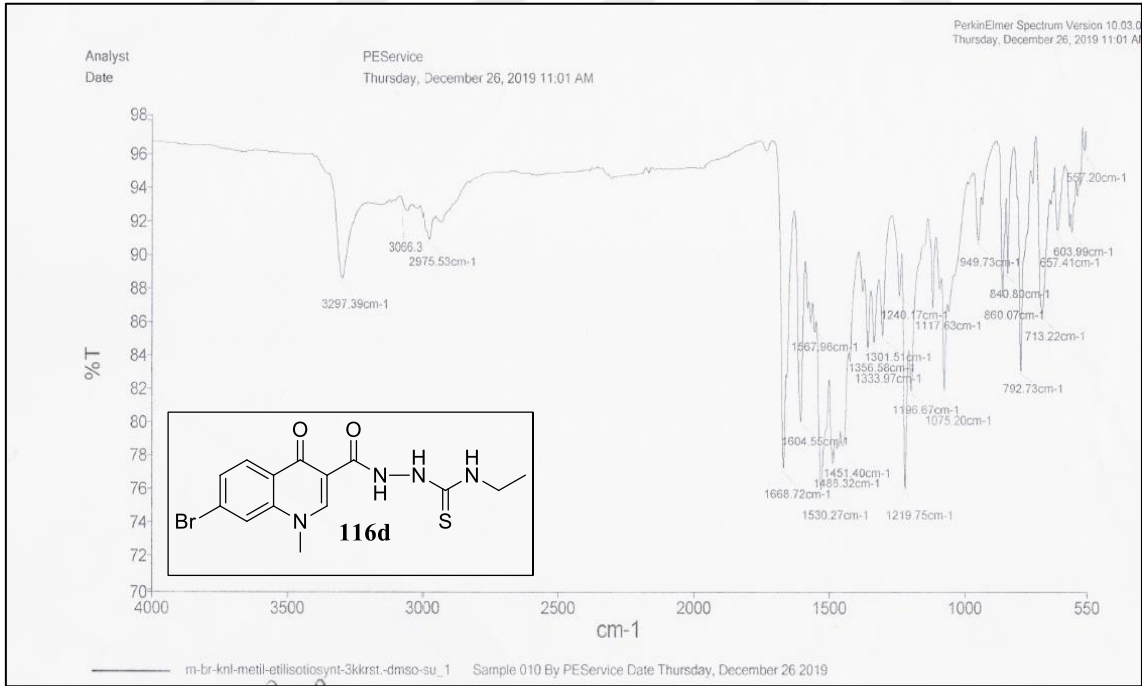
Ek Şekil 23. **116c** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



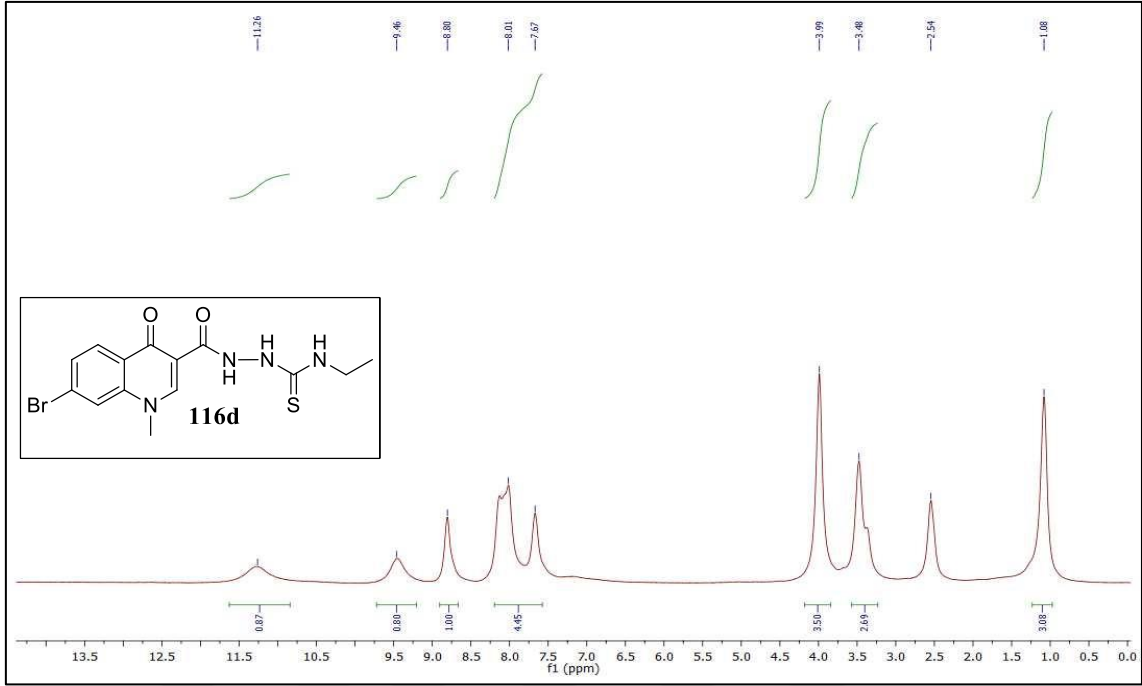
Ek Şekil 24. **116c** No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



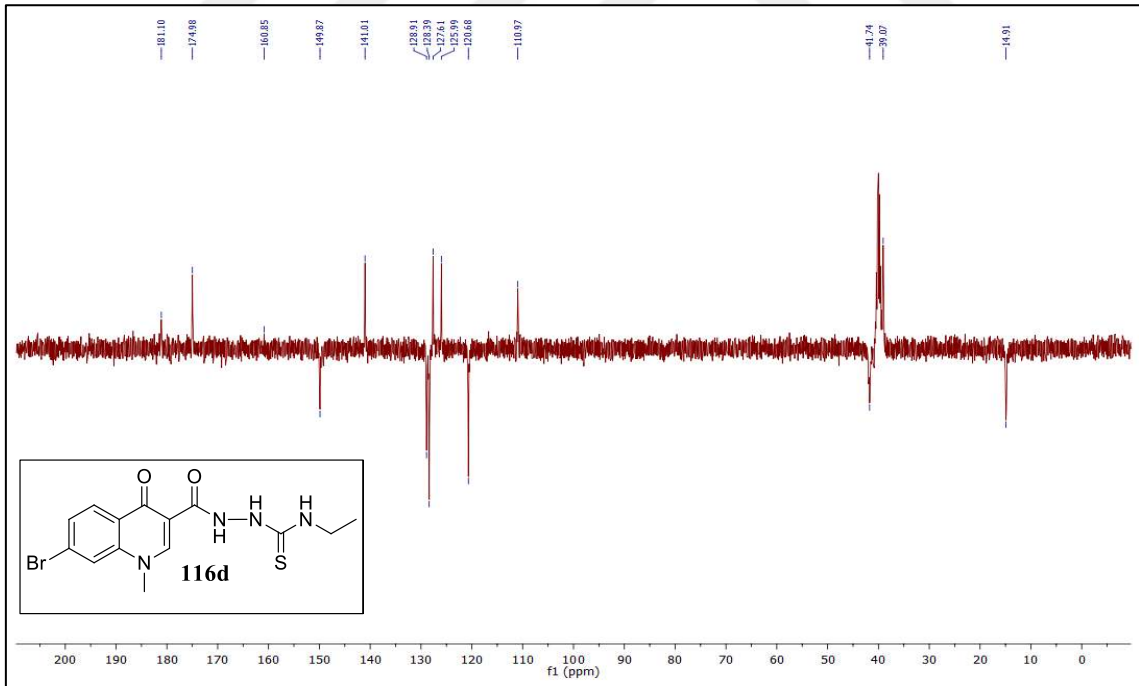
Ek Şekil 25. **116c** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



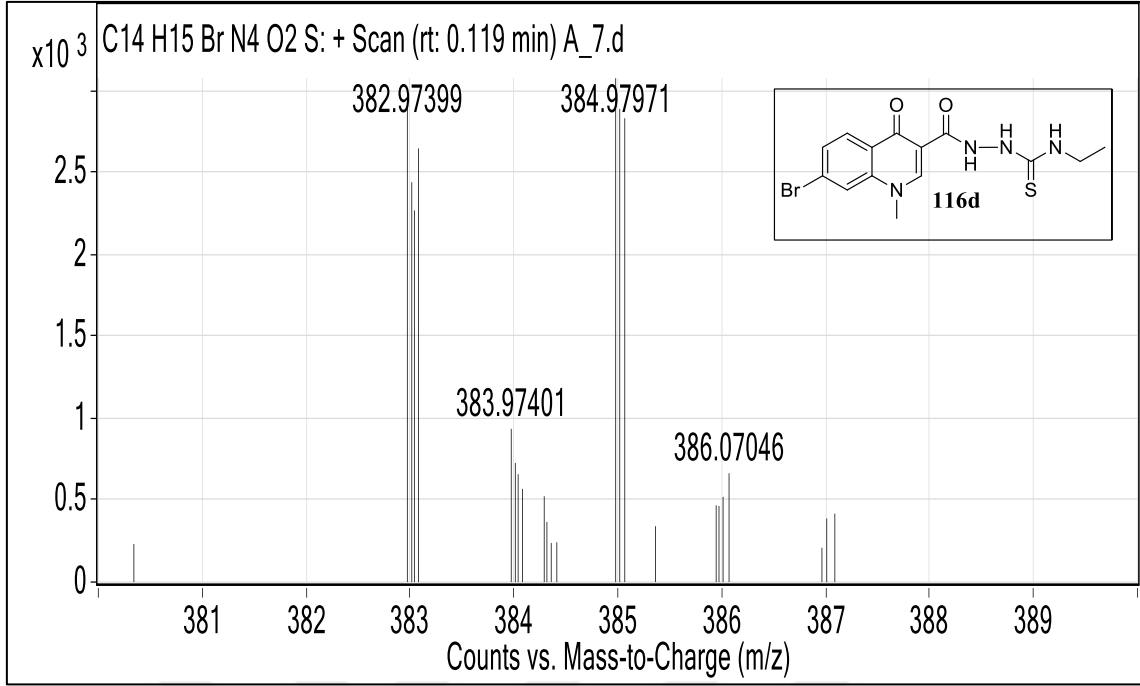
Ek Şekil 26. **116d** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



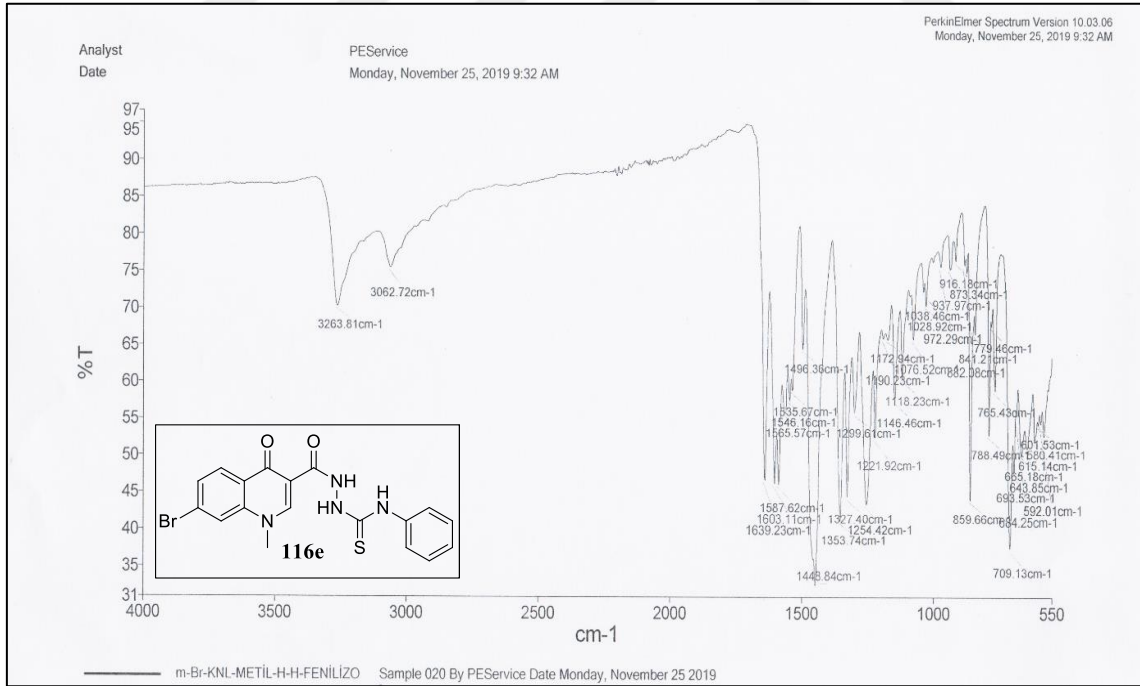
Ek Şekil 27. **116d** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



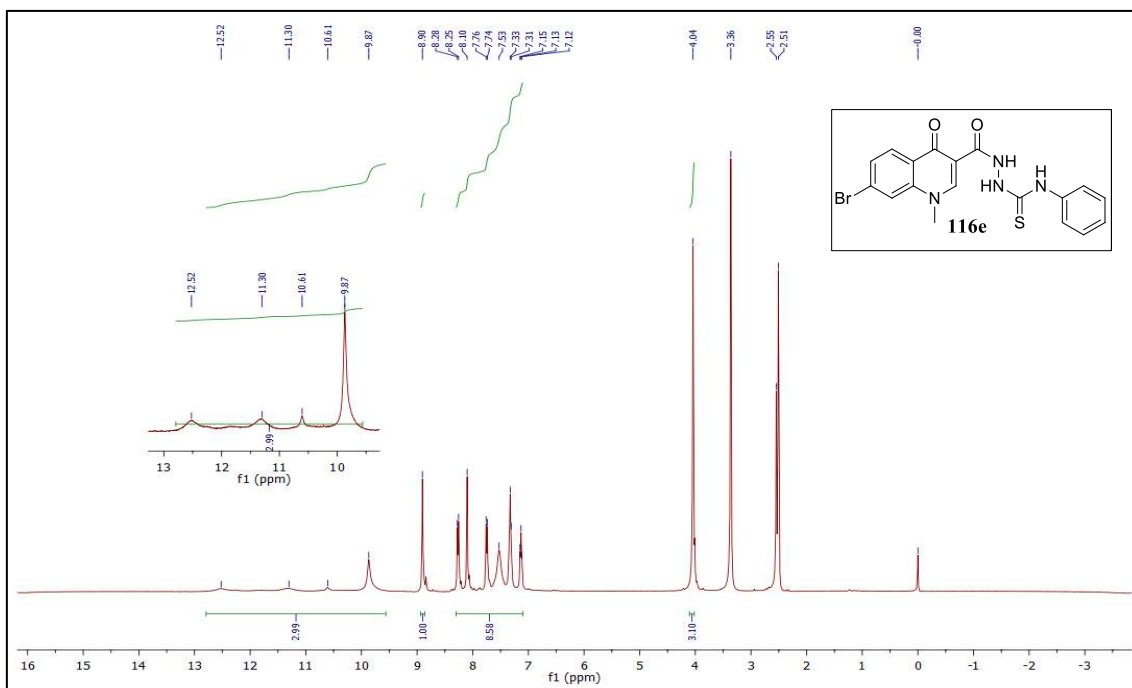
Ek Şekil 28. **116d** No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



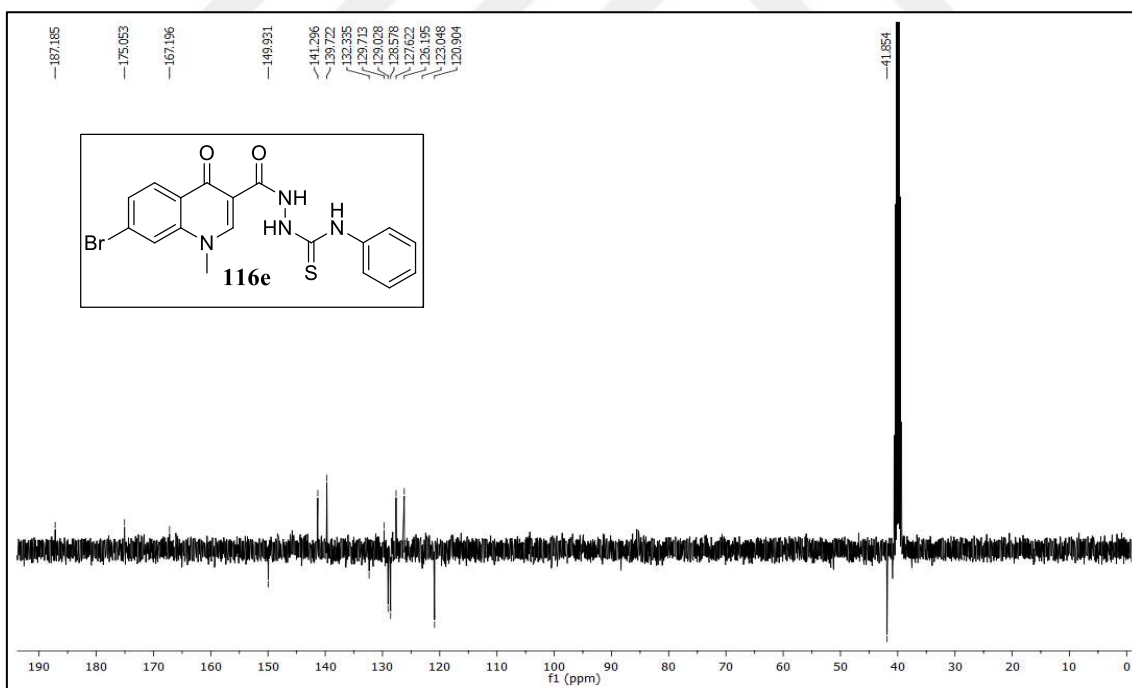
Ek Şekil 29. **116d** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



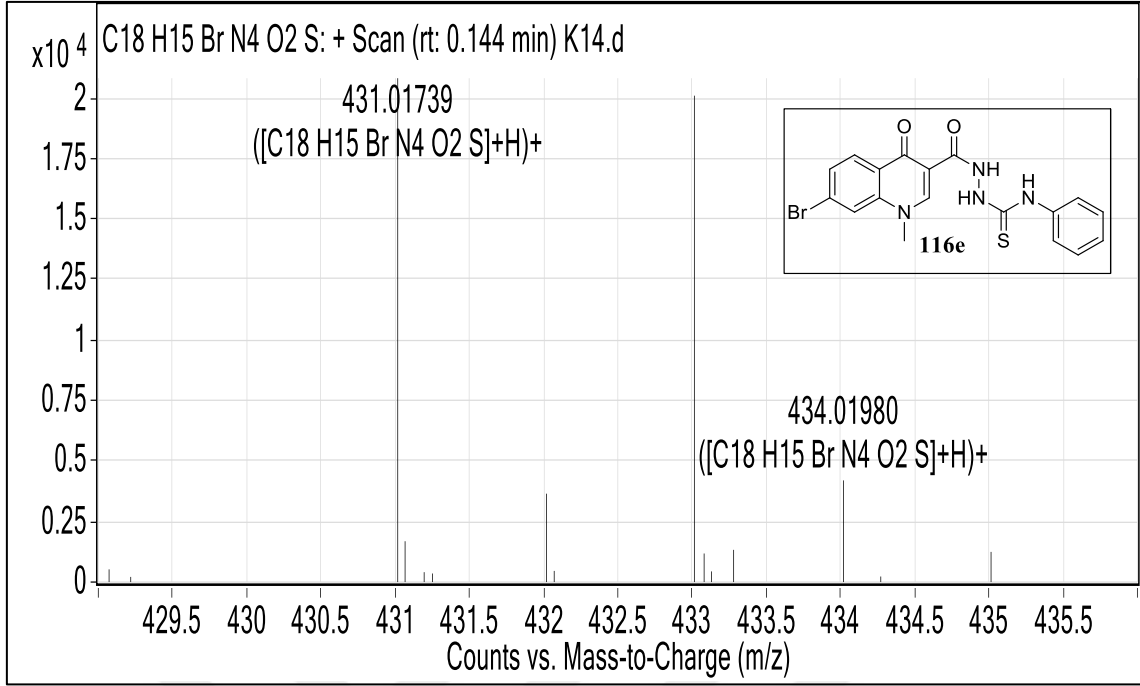
Ek Şekil 30. **116e** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



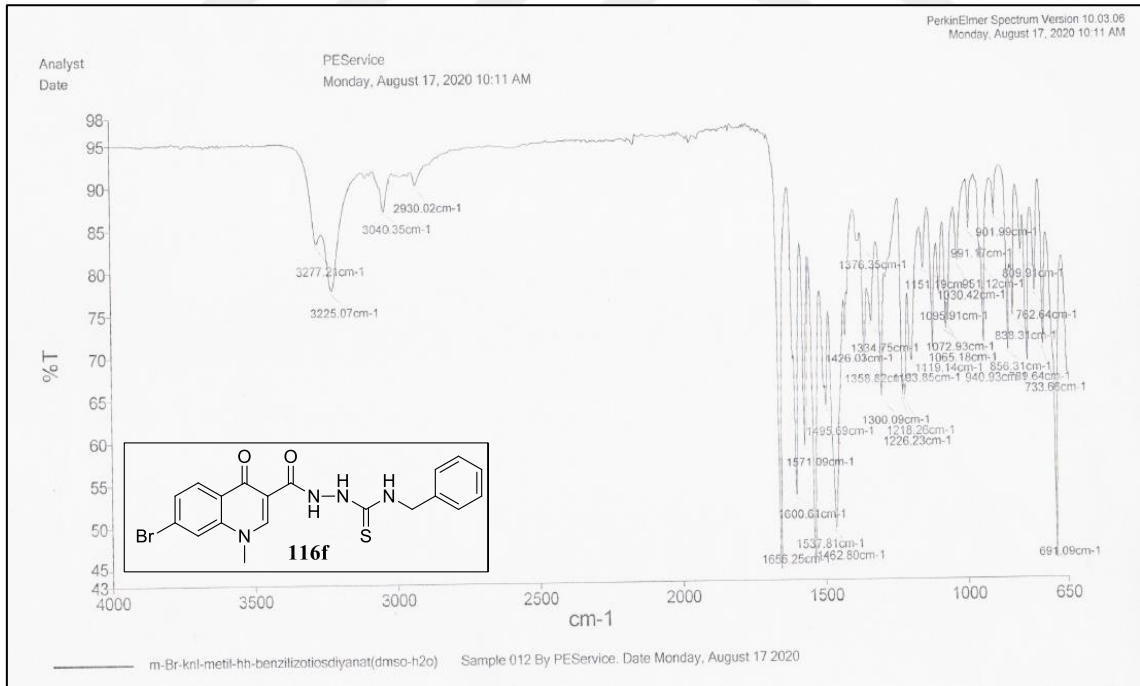
Ek Şekil 31. **116e** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



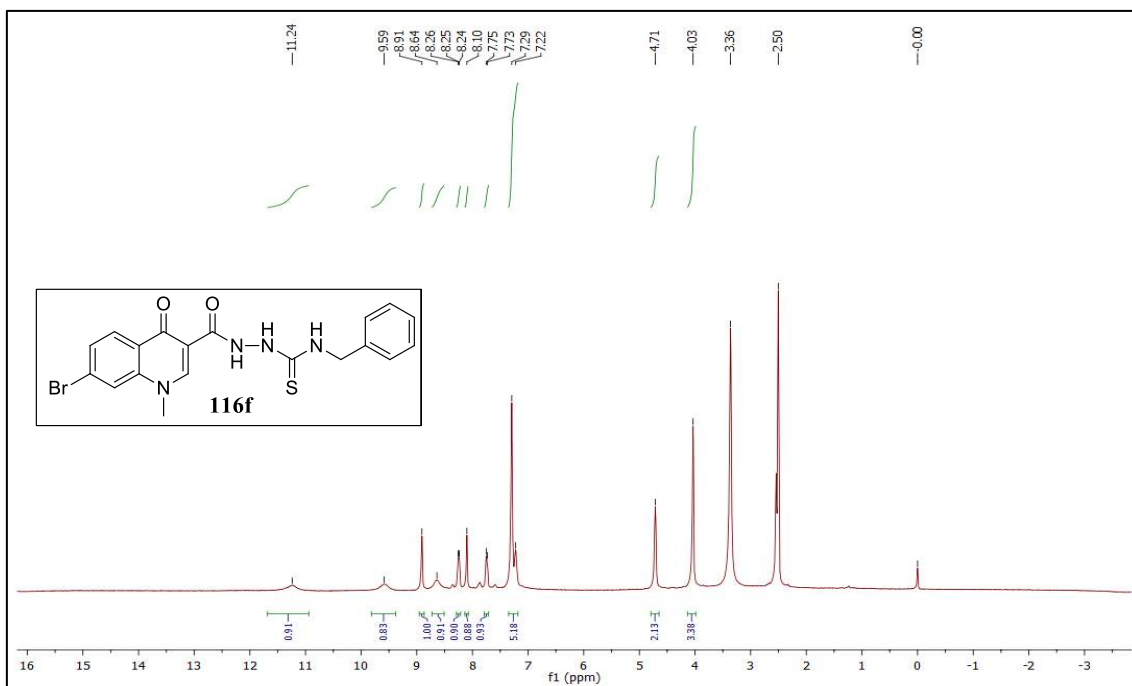
Ek Şekil 32. **116e** No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



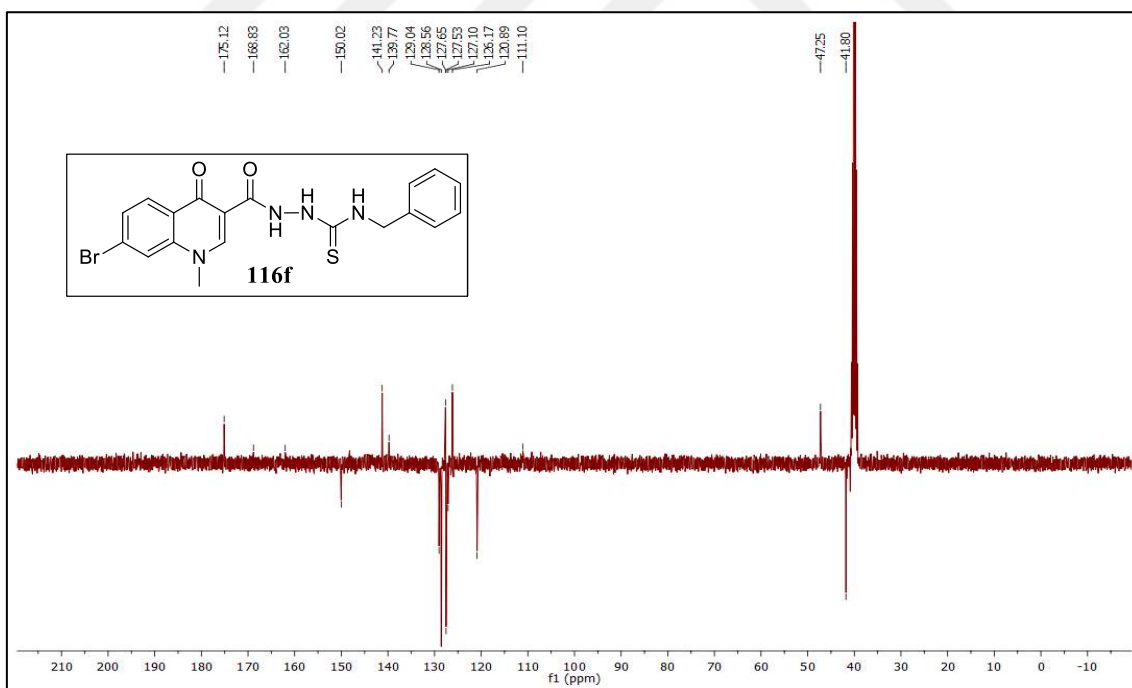
Ek Şekil 33. **116e** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



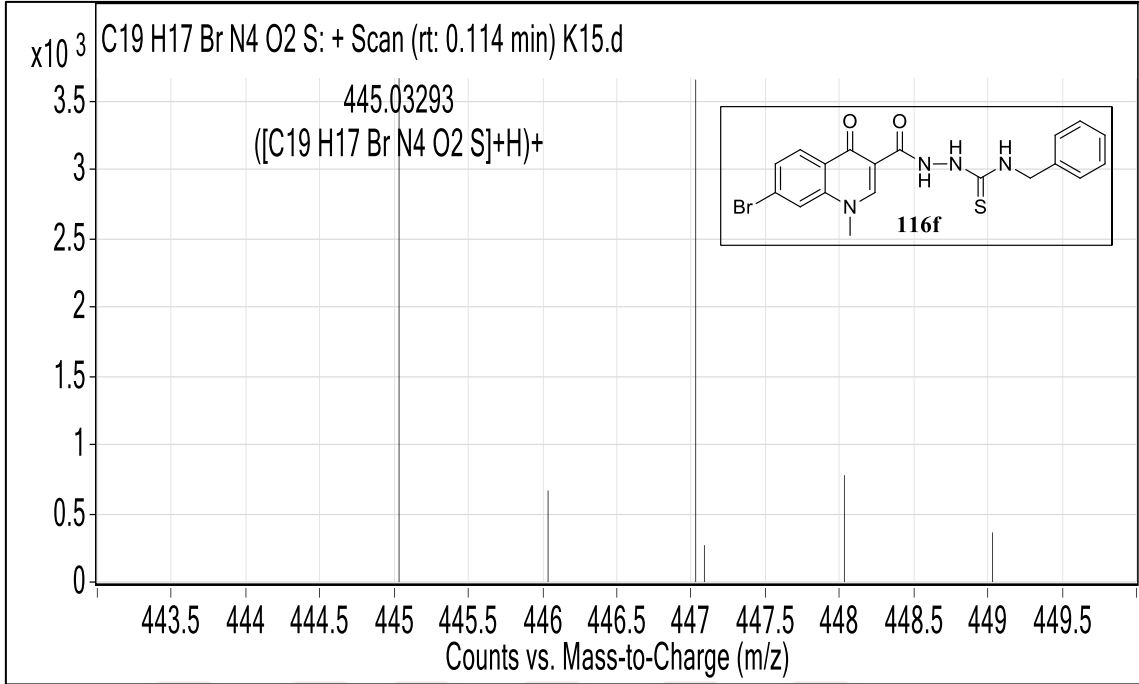
Ek Şekil 34. **116f** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm^{-1})



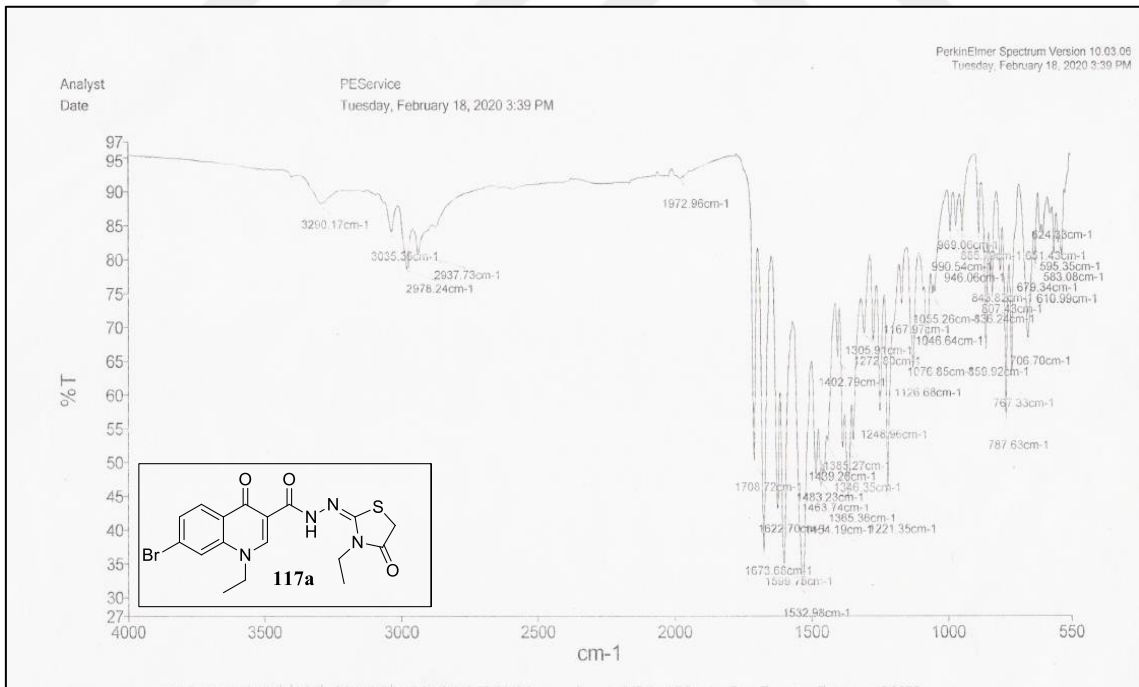
Ek Şekil 35. **116f** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



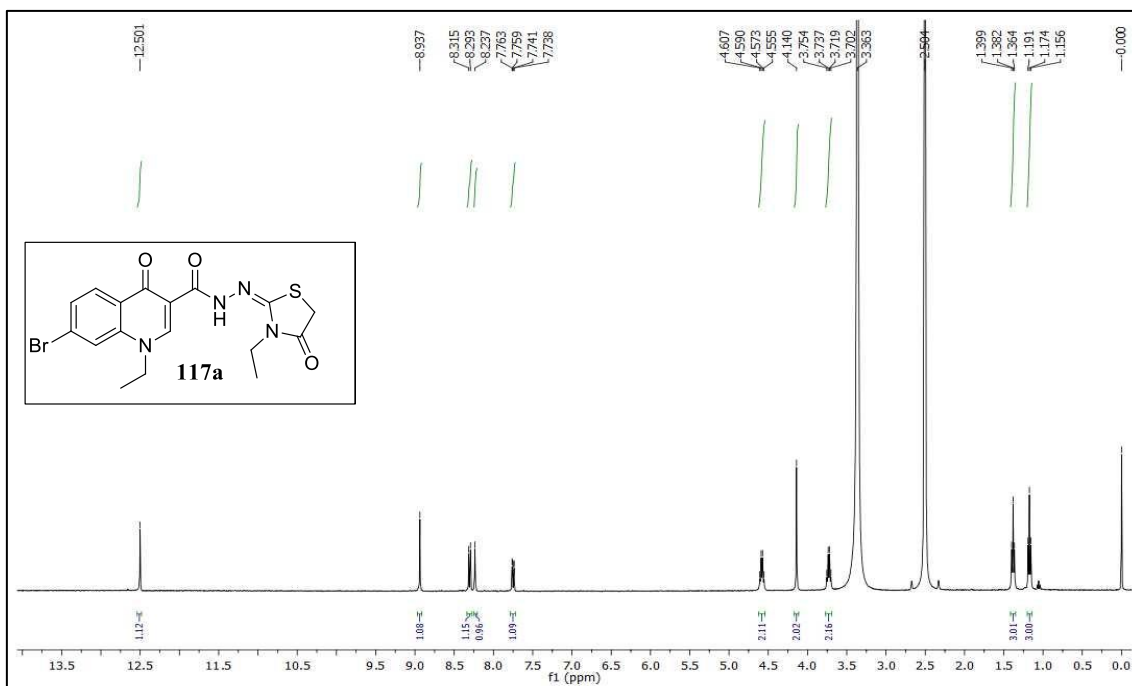
Ek Şekil 36. **116f** No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



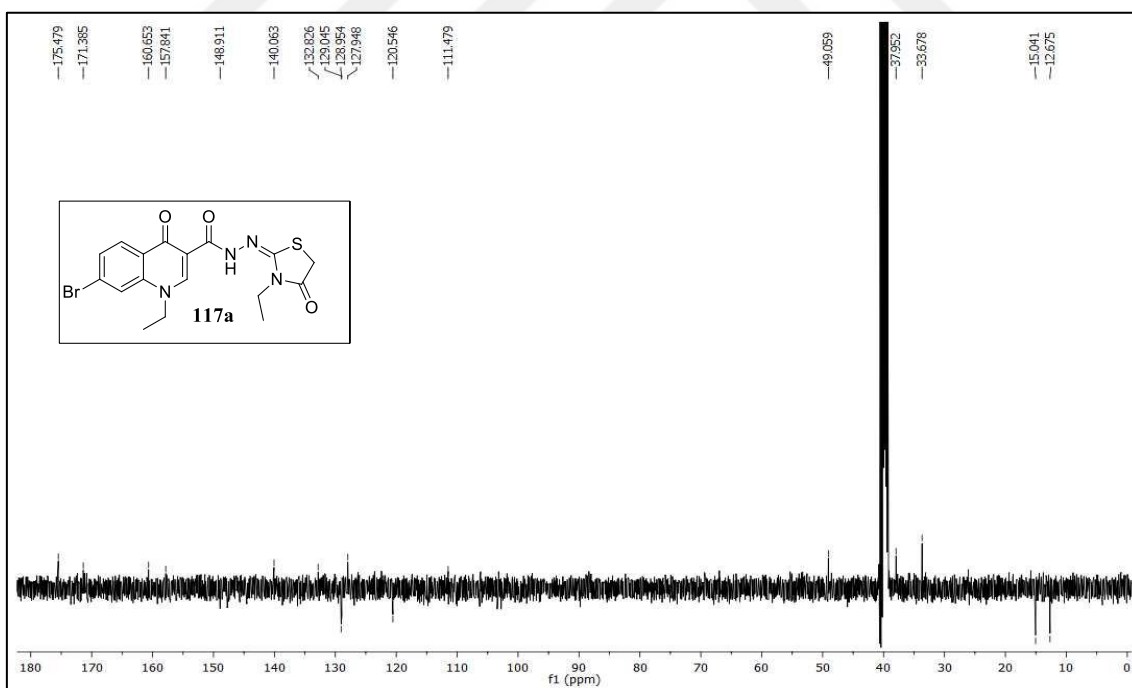
Ek Şekil 37. **116f** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



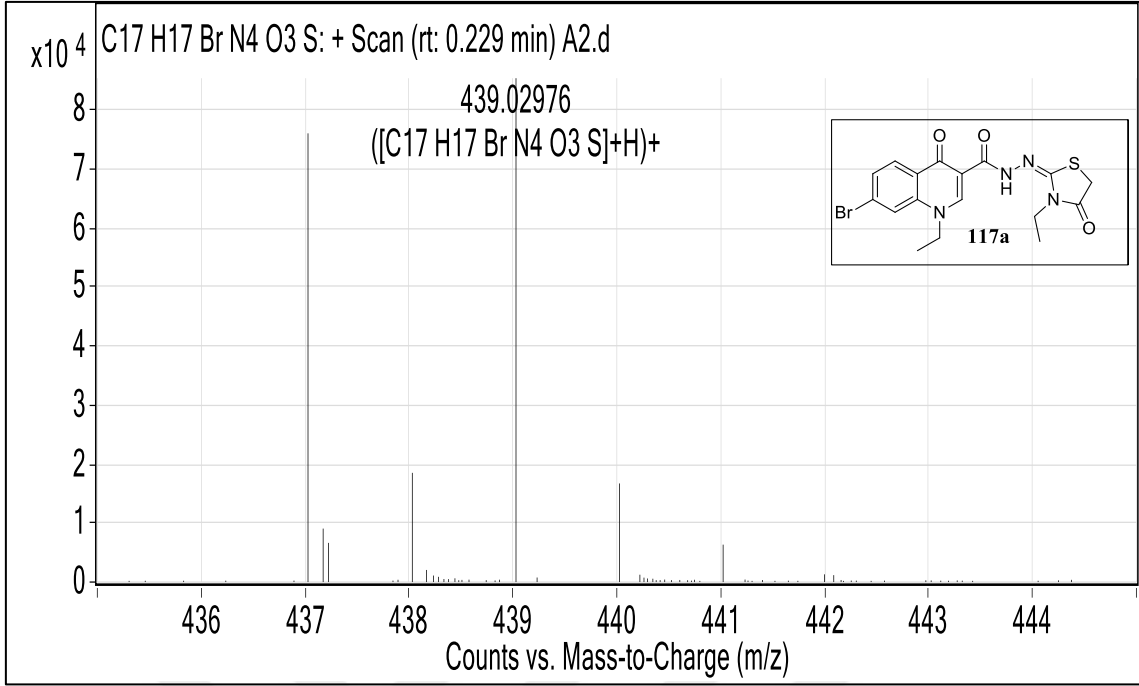
Ek Şekil 38. **117a** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



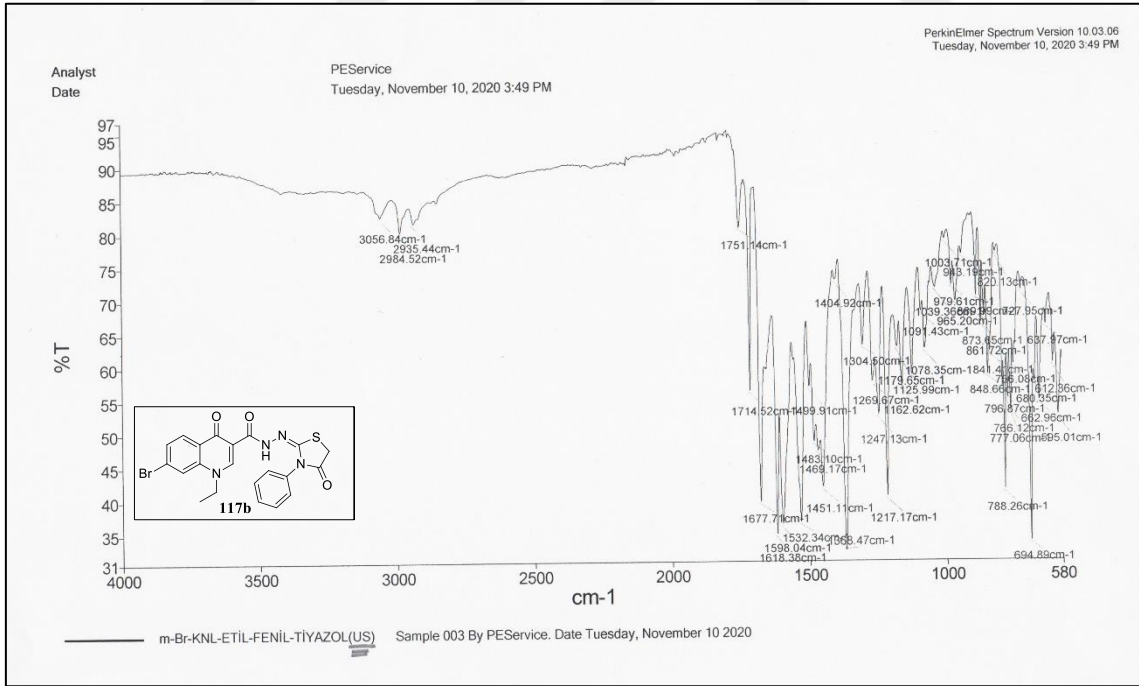
Ek Şekil 39. **117a** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



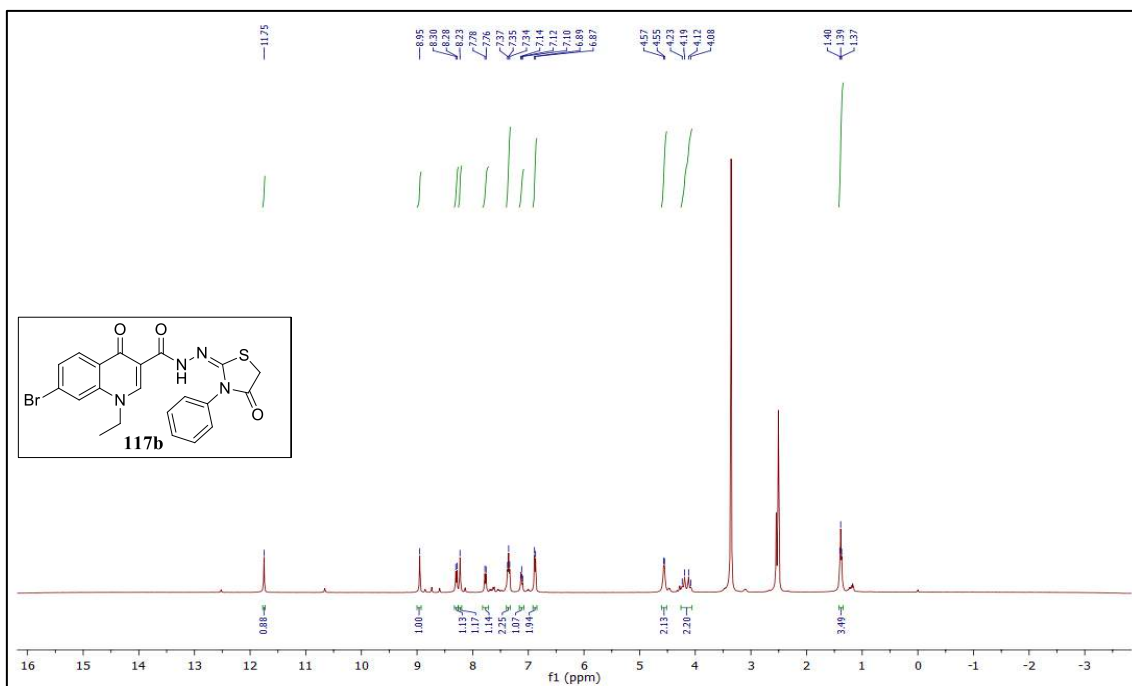
Ek Şekil 40. **117a** No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



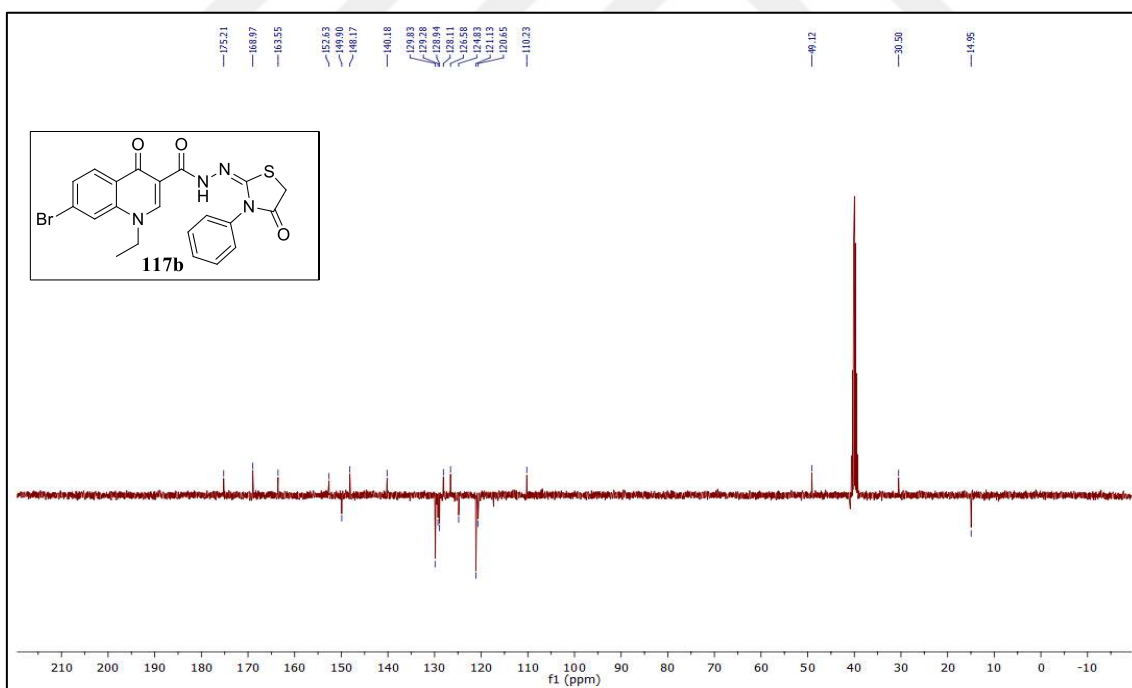
Ek Şekil 41. **117a** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



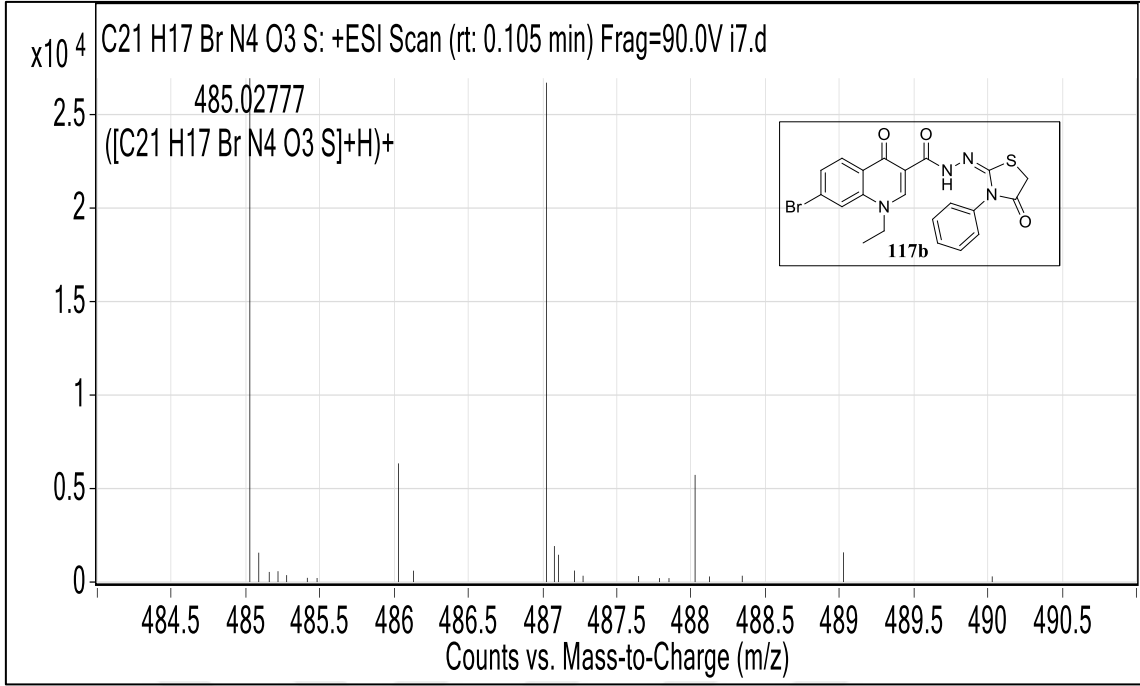
Ek Şekil 42. **117b** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



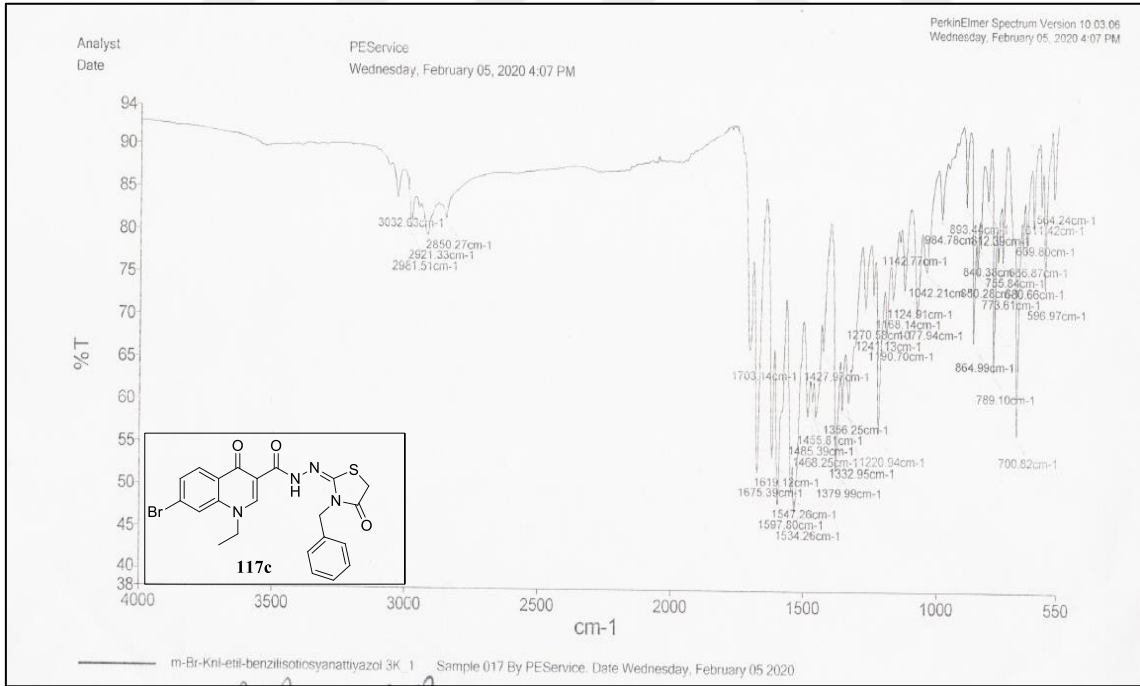
Ek Şekil 43. **117b** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



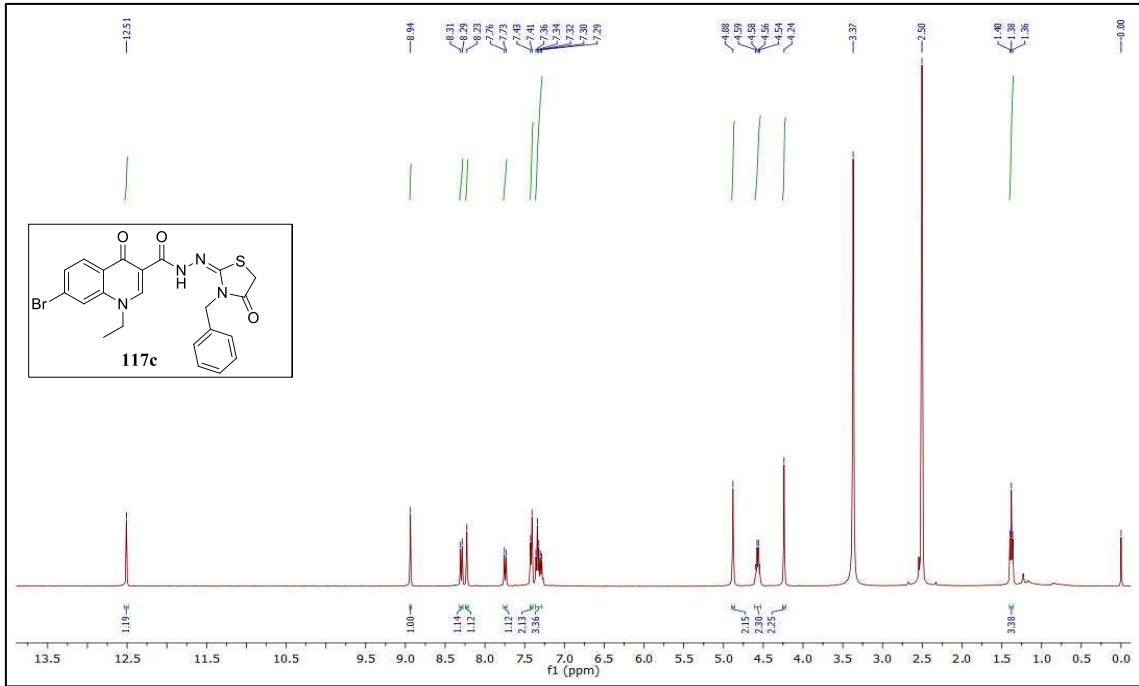
Ek Şekil 44. **117b** No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



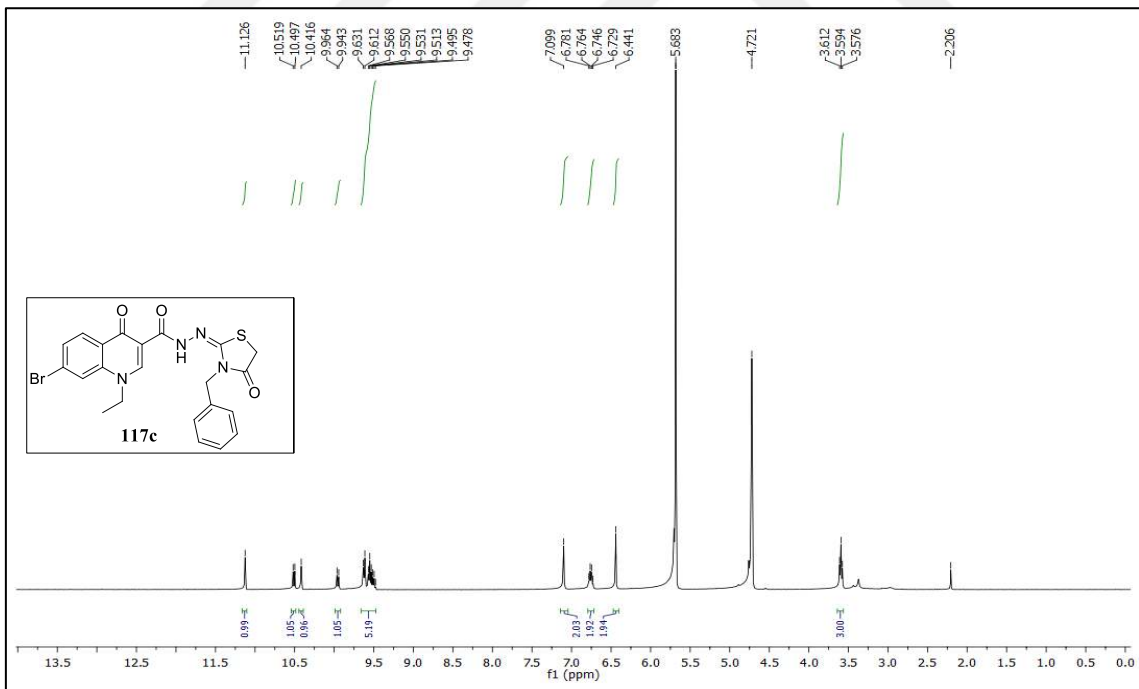
Ek Şekil 45. **117b** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



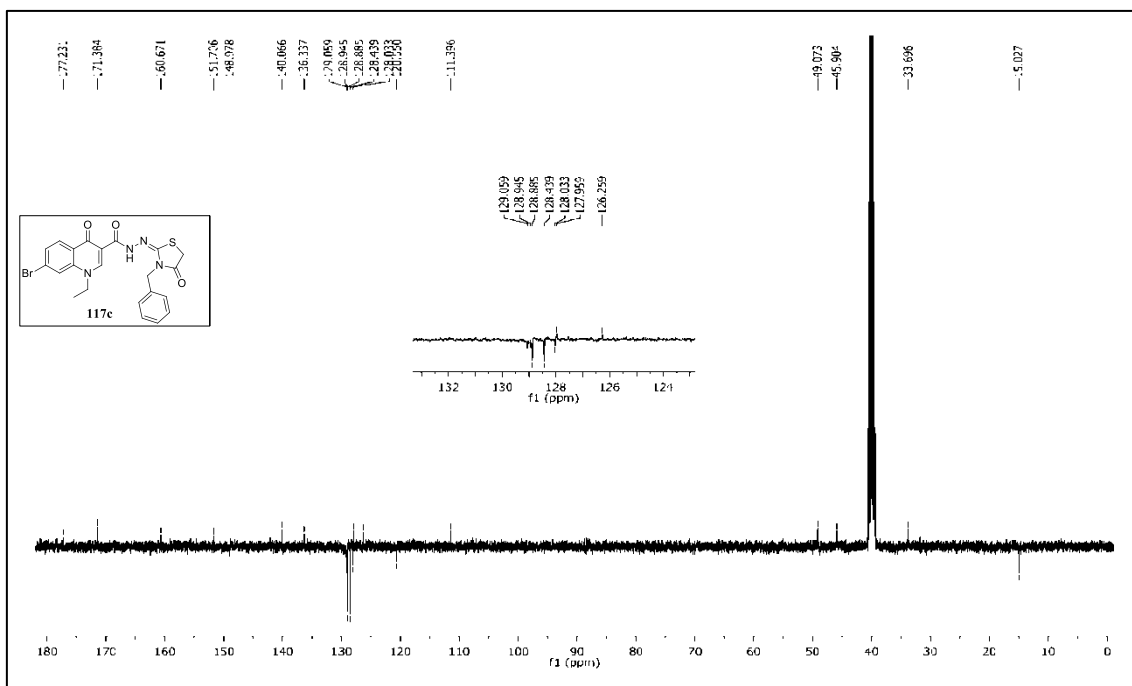
Ek Şekil 46. **117c** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



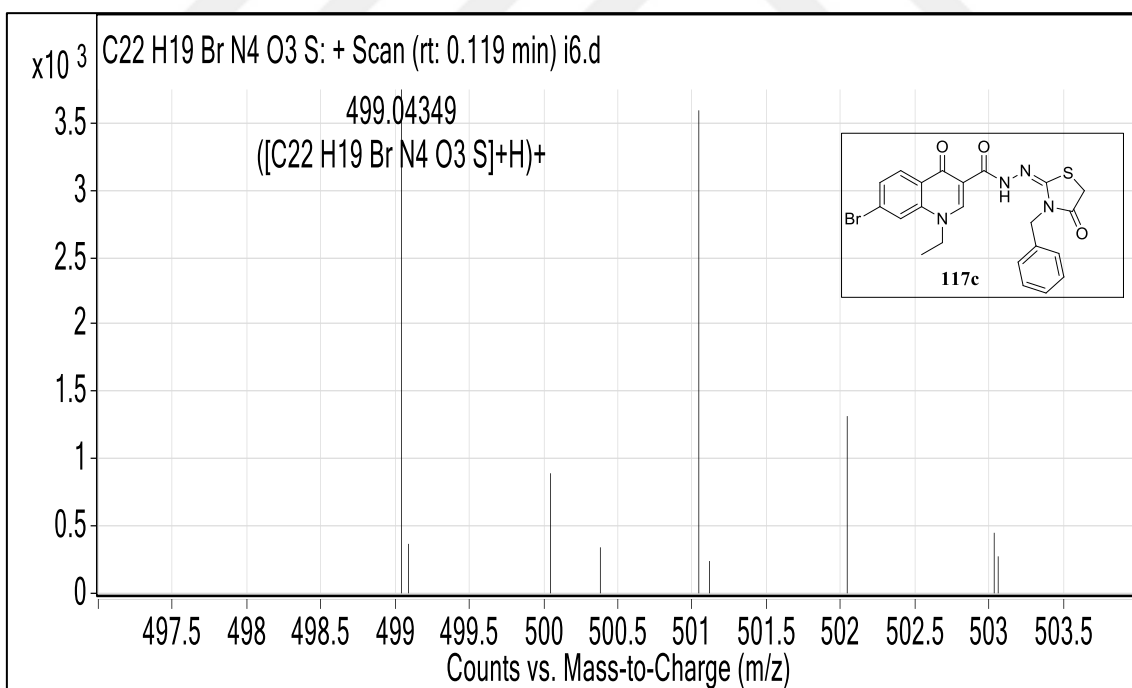
Ek Şekil 47. **117c** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



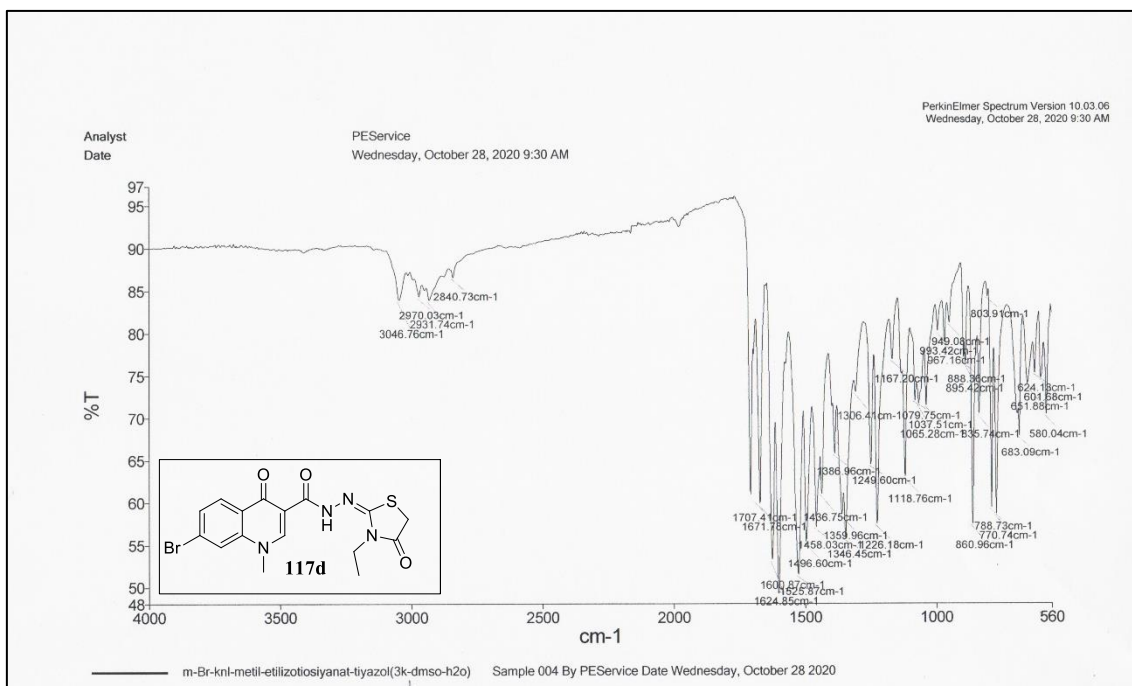
Ek Şekil 48. **117c** No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



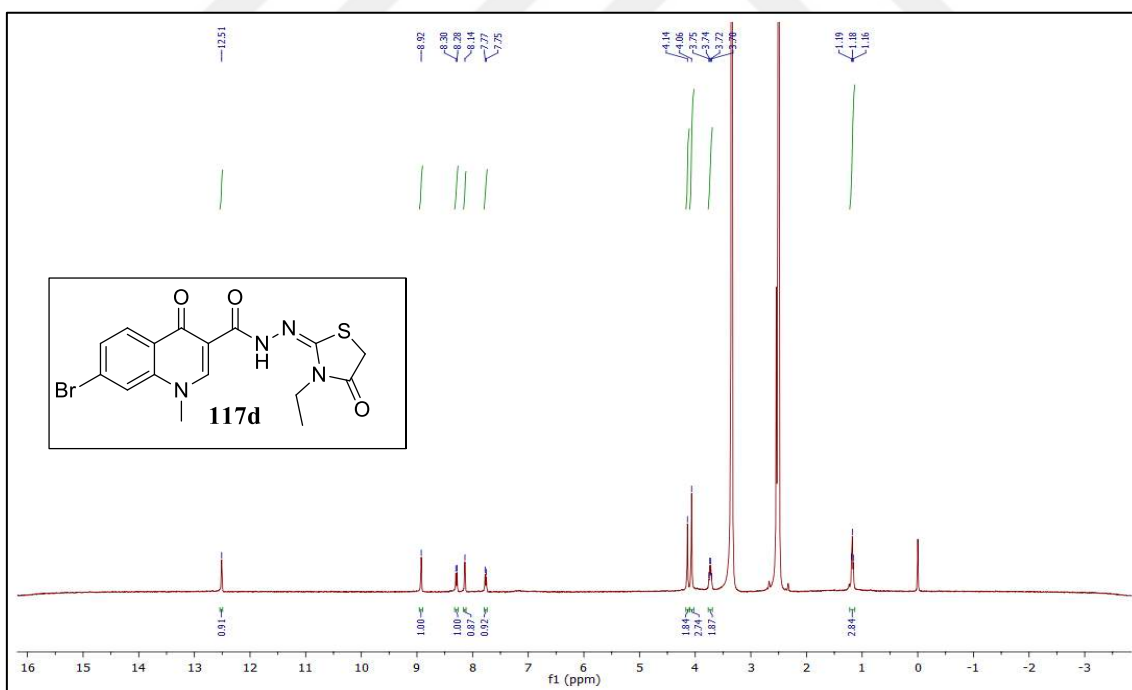
Ek Şekil 49. **117c** No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



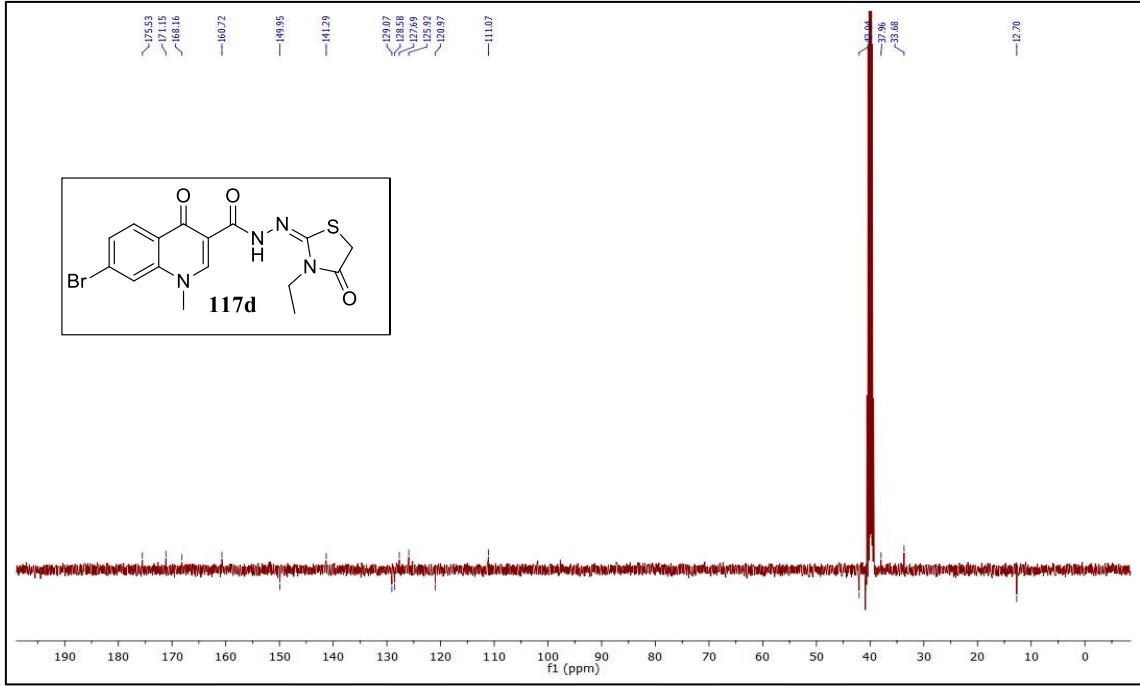
Ek Şekil 50. **117c** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



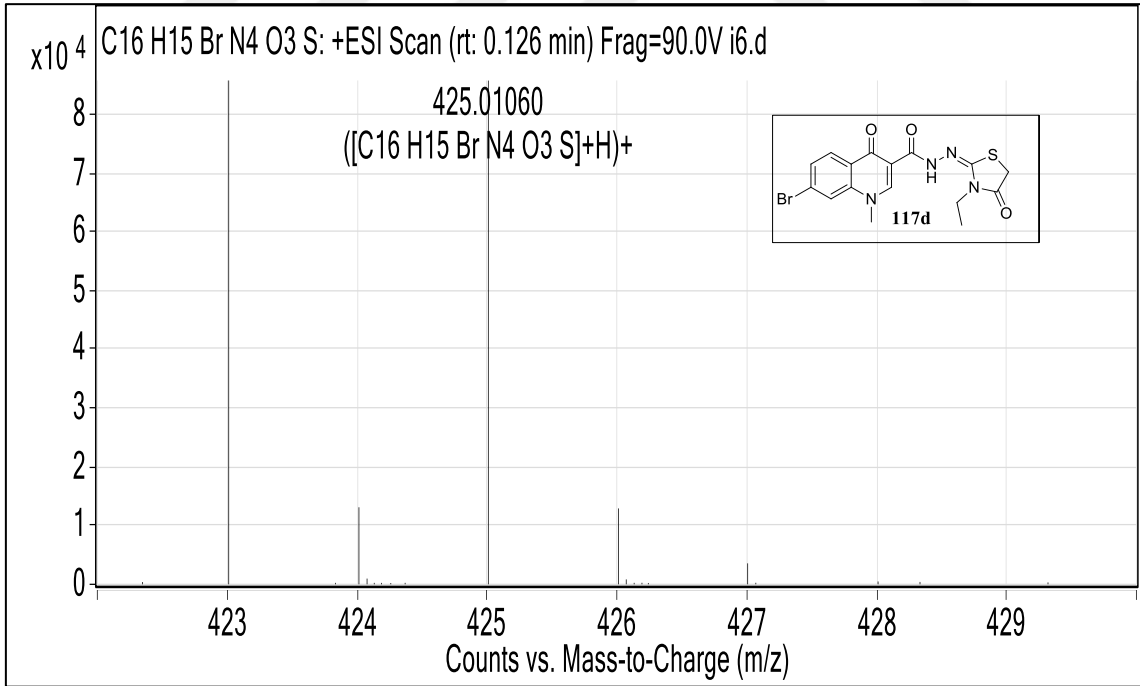
Ek Şekil 51. **117d** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm^{-1})



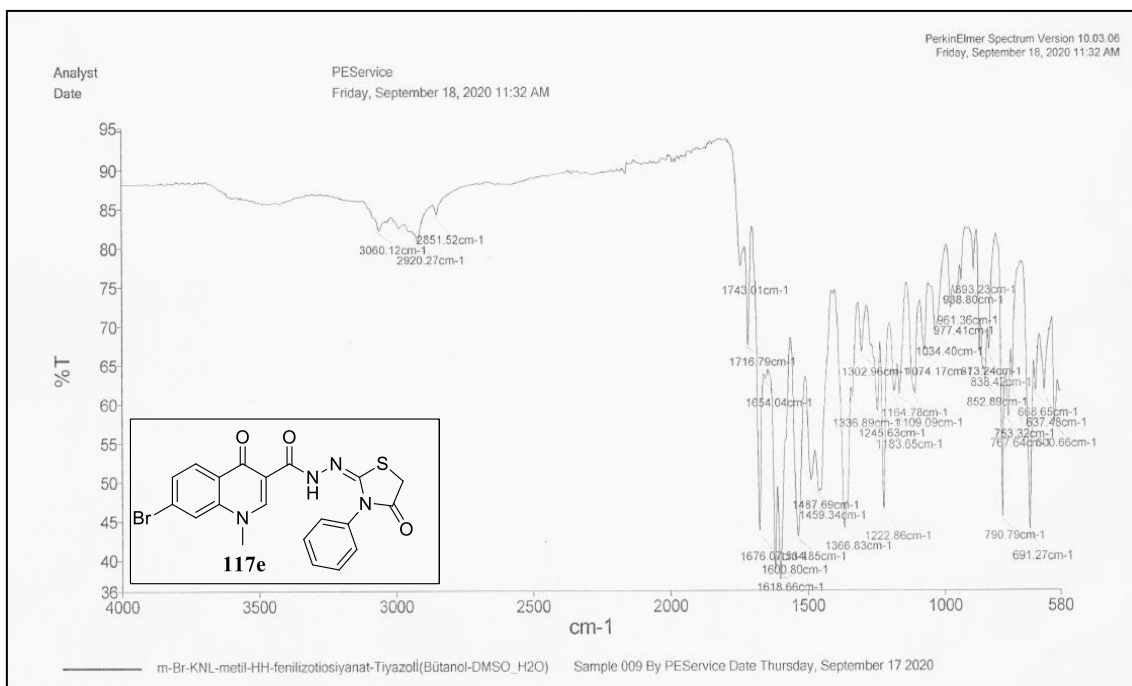
Ek Şekil 52. **117d** No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



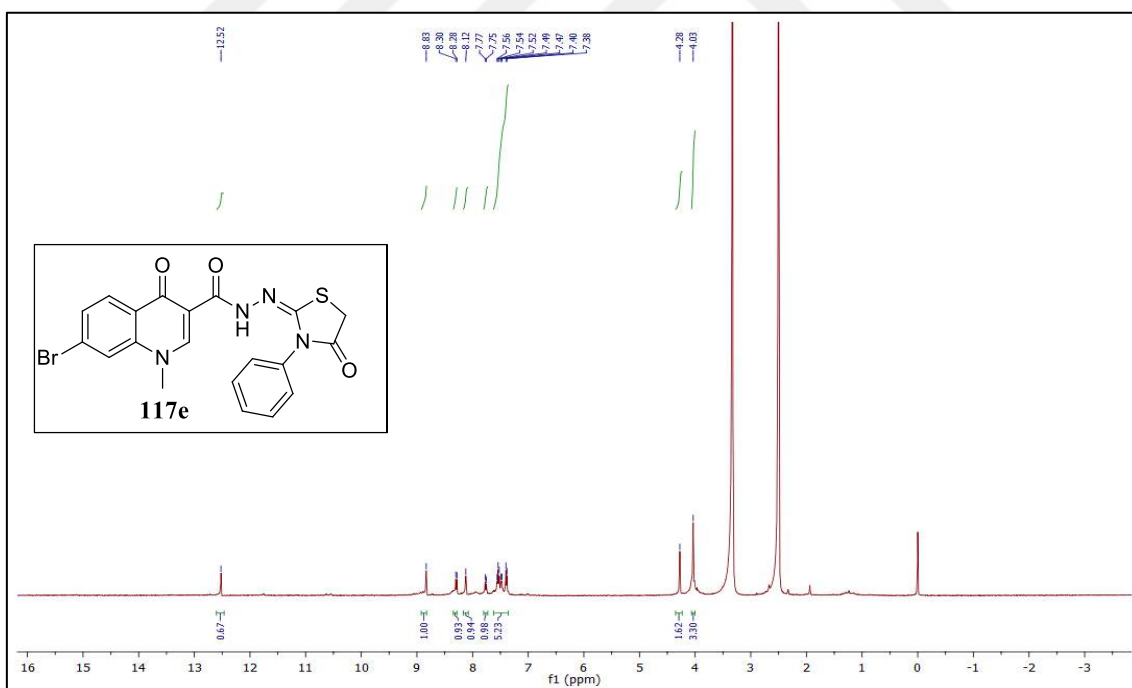
Ek Şekil 53. **117d** No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm)



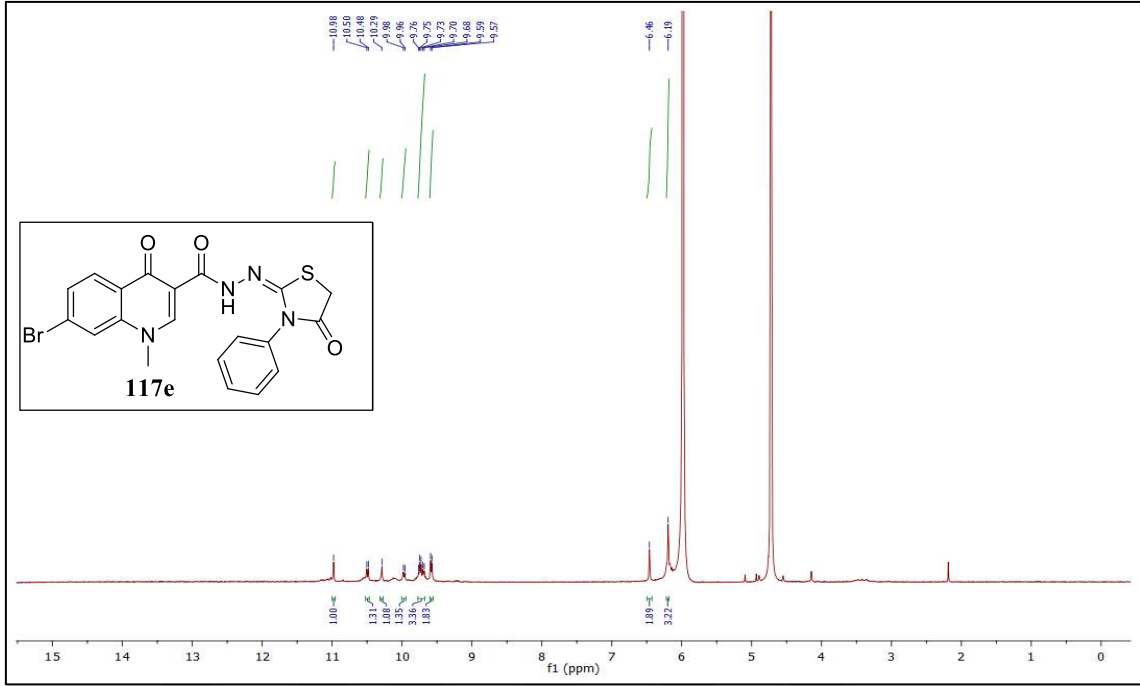
Ek Şekil 54. **117d** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



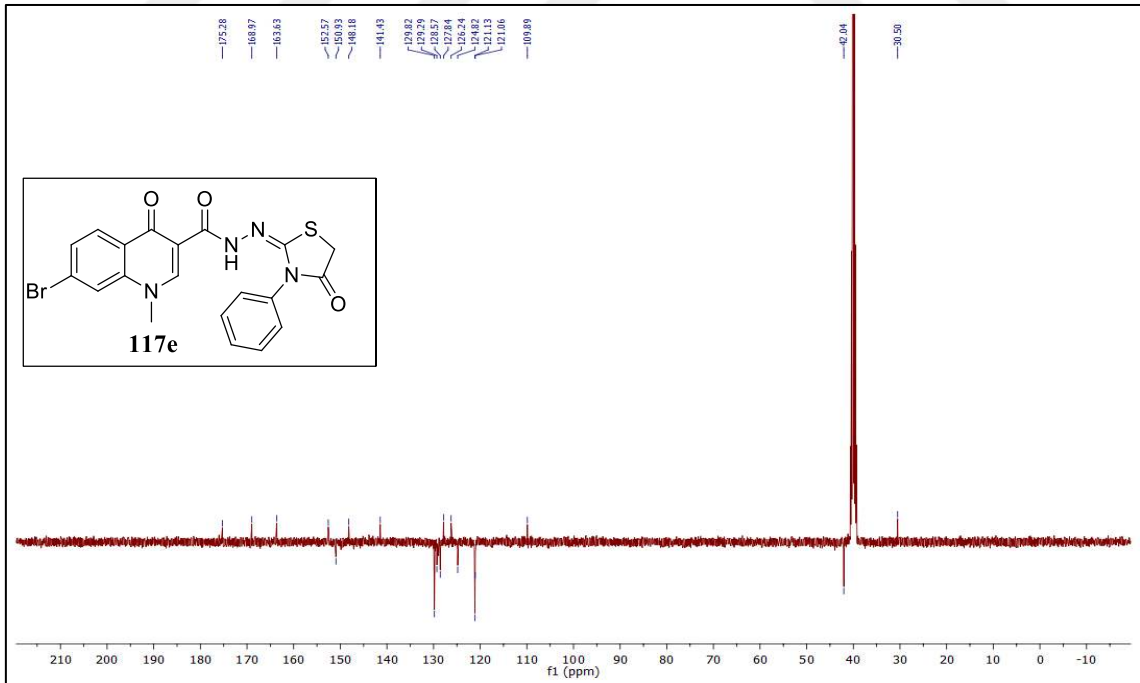
Ek Şekil 55. **117e** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



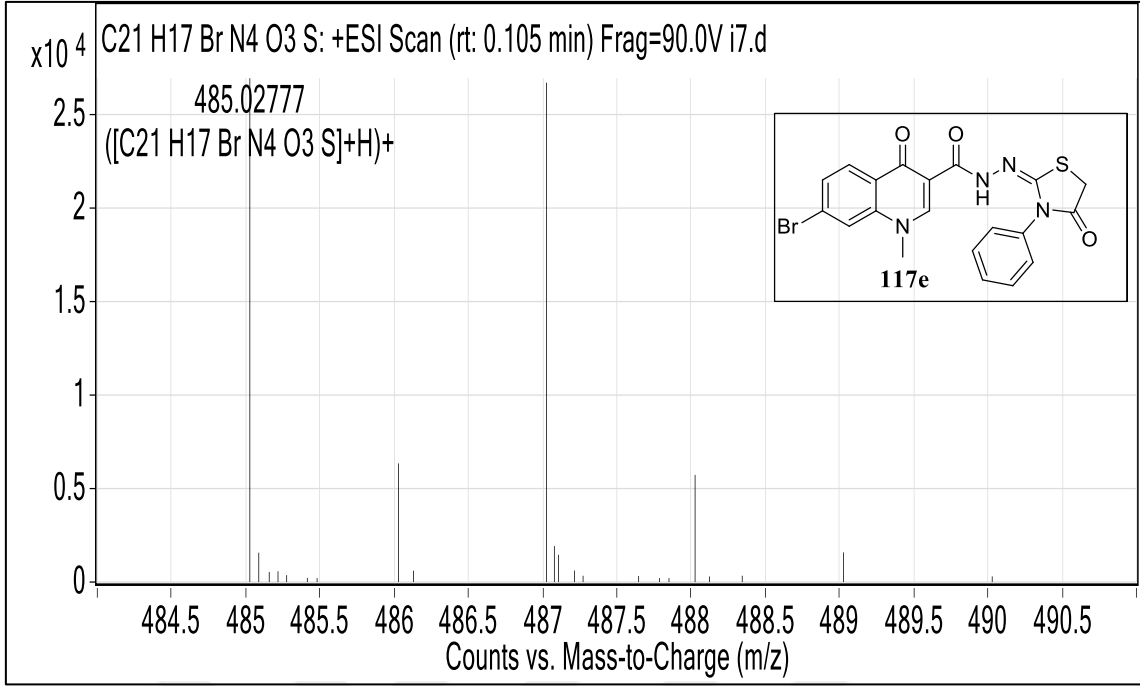
Ek Şekil 56. **117e** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



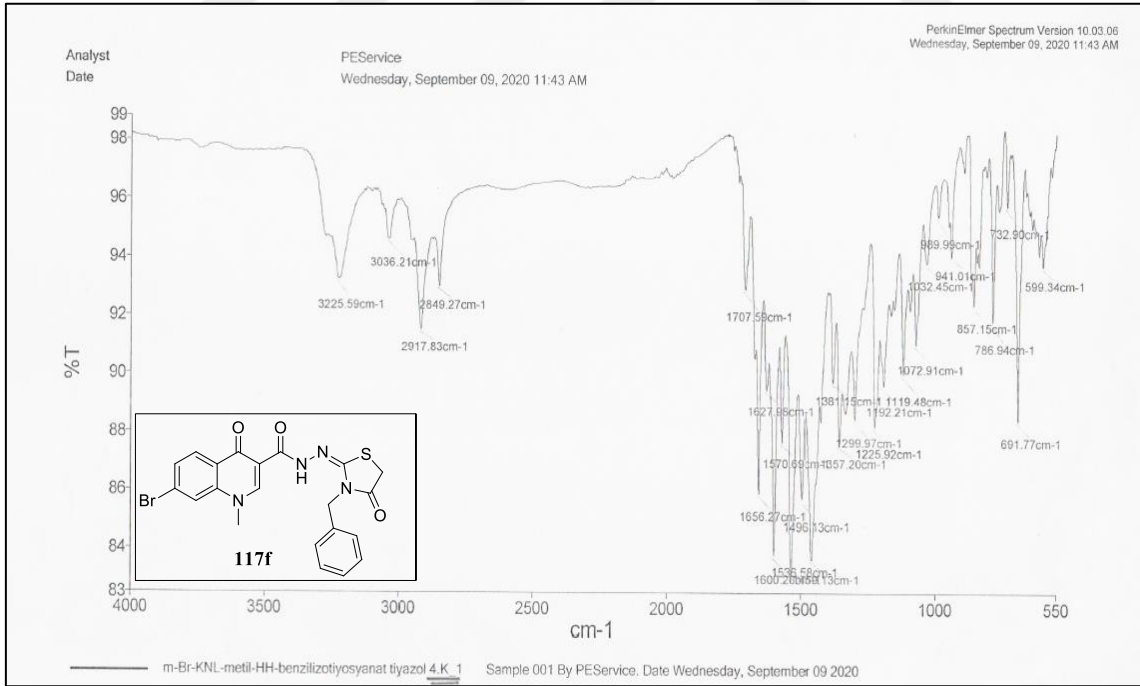
Ek Şekil 57. **117e** No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆ , δ ppm)



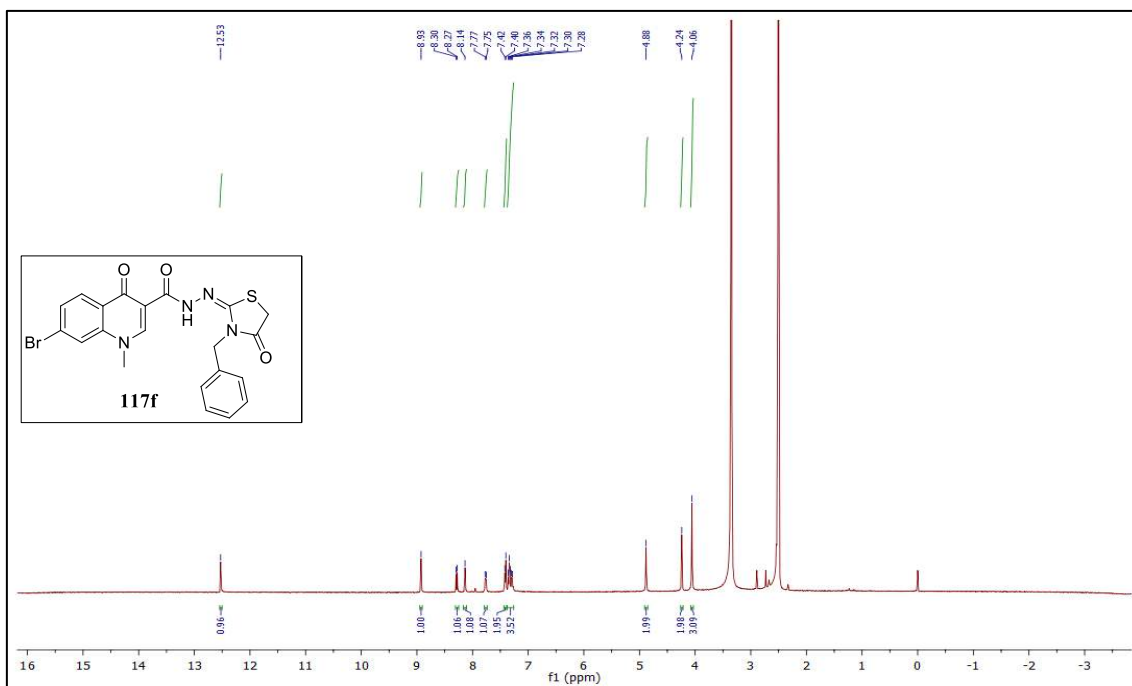
Ek Şekil 58. **117e** No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



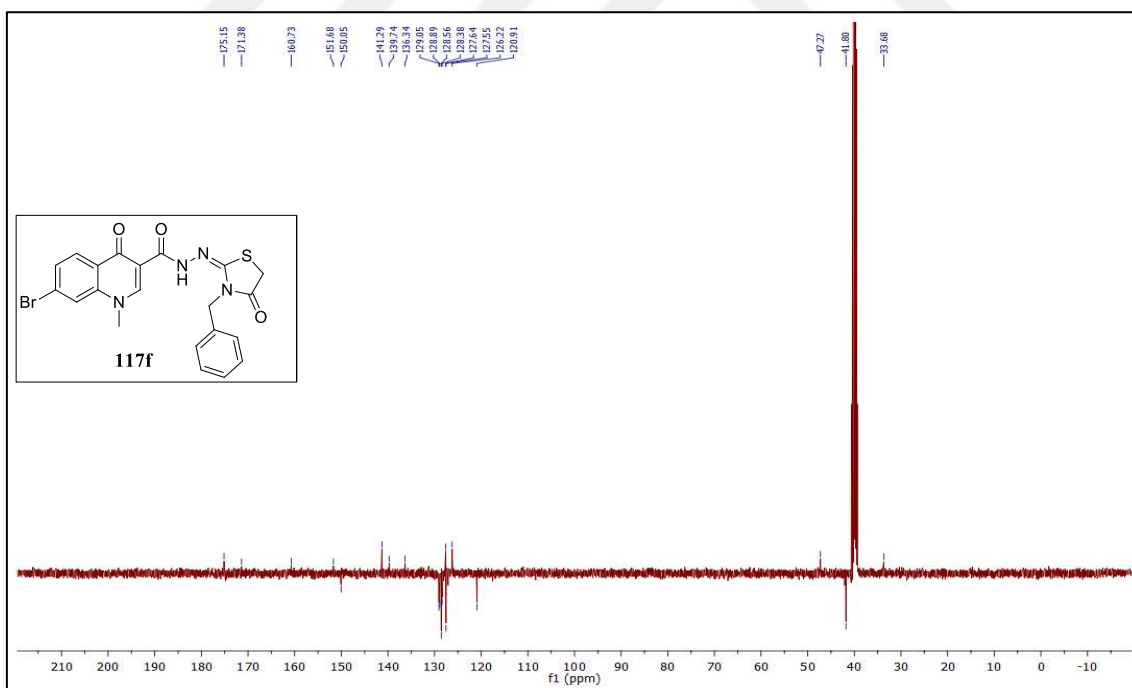
Ek Şekil 59. **117e** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu



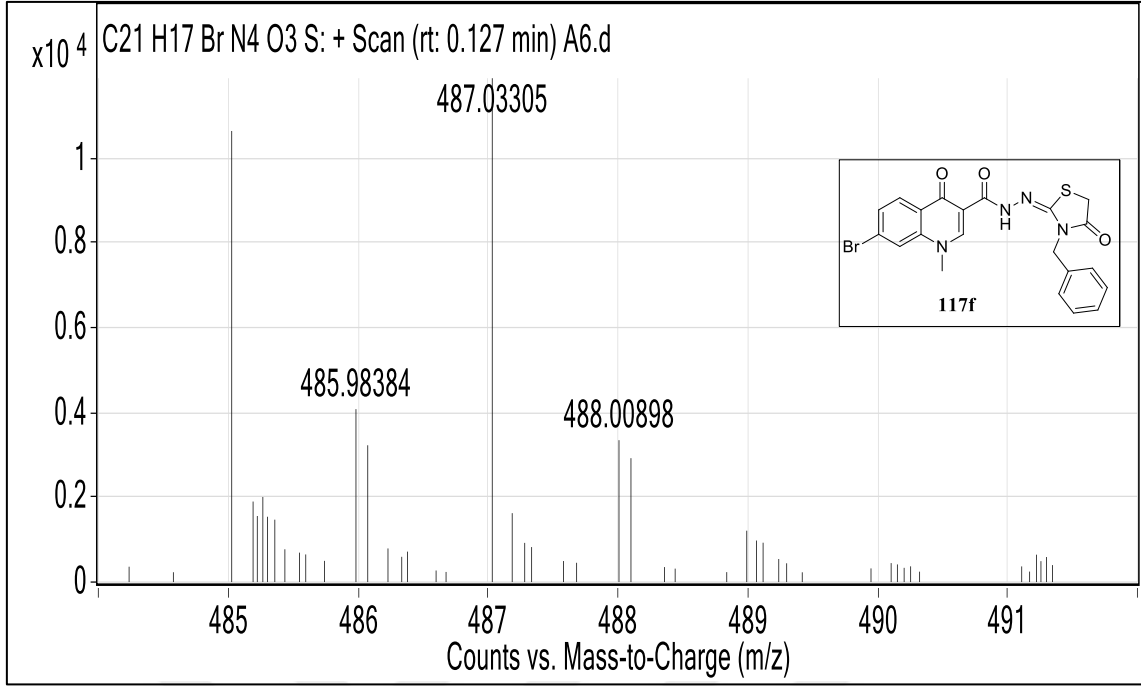
Ek Şekil 60. **117f** No'lu Bileşiğin FT-IR Spektrumu (ν , cm⁻¹)



Ek Şekil 61. **117f** No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



Ek Şekil 62. **117f** No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm)



Ek Şekil 63. **117f** No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Ibn Zohr Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünden mezun oldu. Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim dalı, Organik Kimya alanında yüksek lisans öğrenimine başlayan İmane AZAFAD orta derecede Arapça, Fransızca, İngilizce bilmektedir.

