



**Yeşil Kimya Teknikleri ve Moleküler Docking Yöntemleri ile
Yeni Florokinolon Hibrit Moleküllerin Sentezi, DNA giraz,
Topoizomeraz IV İnhibisyonu ve Antibakteriyel
Aktivitelerinin Araştırılması**

Program Kodu: 1001

Proje No: 217ZO85

Proje Yürütücüsü:
Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ

Araştırmacılar:

Prof. Dr. Ali Osman Kılıç
Doç. Dr. Özlem FAİZ
Dr. Öğr. Üyesi Necla KULABAŞ

Danışman(lar):

Doç. Dr. Atilla AKDEMİR

Ocak 2021
Trabzon



ÖNSÖZ

217Z085 Nolu TÜBİTAK projesi tarafından desteklenen “Yeşil Kimya Teknikleri ve Moleküler Docking Yöntemleri ile Yeni Florokinolon Hibrit Moleküllerin Sentezi, DNA giraz, Topoizomeraz IV İnhibisyonu ve Antibakteriyel Aktivitelerinin Araştırılması” başlıklı bu projenin sentez çalışmaları, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir, Antibakteriyel aktivite çalışmaları Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ali Osman Kılıç ve ekibi tarafından incelenmiş, enzim inhibisyon çalışmaları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Kimya Bölümü Öğretim Üyesi Doç. Dr. Özlem Faiz tarafından yapılmıştır. İn silico çalışmalar ise, Bezmialem Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Doç Dr. Atilla Akdemir danışmanlığında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Dr. Necla Kulabaş tarafından gerçekleştirilmiştir.

Bu proje ile doktora yüksek lisans öğrencileri Aslıhan Ayvaz ve İmane Azafad'ın yüksek lisans tezleri tamamlanmış, tezler savunma aşamasına gelmiştir. Bu projeden çıkan sonuçlar ile, uluslararası saygın kendi alanlarında saygın dergilerde yayın yapılması çalışmaları devam etmektedir.

Bu projenin gerçekleştirilmesi için bize her türlü destek ve kolaylığı sağlayan TÜBİTAK yönetici ve çalışanlarına, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Bezmialem Üniversitesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi yöneticilerine sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Prof. Dr. Ahmet DEMİRBAŞ



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTELERİ.....	xii
ŞEKİL LİSTELERİ.....	xiii
ÖZET.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Literatür Özeti.....	1
1.2. Yapılan Çalışmalar.....	9
1.2.1. Moleküler Modelleme Çalışmaları.....	9
1.2.2. Sentez Çalışmaları.....	9
2. GEREÇ, YÖNTEM, DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	23
2.2. Sentez Çalışmaları.....	23
2.2.1. FQ1, FQ2, Q1, Q2, FQ11, FQ13 ve FQ14; Bileşiklerinin sentezi.....	23
2.2.1.1. A, B ve C Nolu Ara Ürünler.....	24
2.2.1.2. (FQ1), (Q1) ve (Q2) Bileşikleri.....	24
2.2.1.3. 7-Kloro-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (FQ2).....	24
2.2.2. FQ1, Q1 ve Q2 Bileşiklerinin <i>N</i> -alkilasyonu.....	24
2.2.2.1. Bilinen <i>N</i> -alkillendirilmiş ara ürünler (FQ11a, FQ11b, FQ14, Q11a, Q11b, Q12a).....	25
2.2.2.2. Etil 7-kloro-1-(2,4-diflorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (FQ11c).....	26
2.2.2.3. 7-Kloro-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (FQ14).....	26
2.2.2.4. Etil 1-(2,4-diflorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (Q12c) ..	27
2.2.3. 1-(2-Florofenil)Piperazinden Başlanarak Yapılan Sentezler.....	27
2.2.3.1. Etil [4-(2-florofenil)piperazin-1-il]asetat (2).....	27
2.2.3.2. 2-[4-(2-Florofenil)piperazin-1-il]asetohidrazid (3).....	28
2.2.3.3. 4a-e Nolu Hidrazin Karbo(tiyo)amidlerin Genel Sentez Yöntemi.....	29
2.2.3.3.1. Bilinen <i>N</i> -Alkil-2-{2-[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]asetil}hidrazinkarbotiyoamid'ler (4a, 4b, 4c).....	29
2.2.3.3.2. <i>N</i> -(4-Florofenil)-2-{[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]asetil}hidrazinkarbotiyoamid (4d).....	30
2.2.3.3.3. <i>N</i> -Benzil-2-{[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]asetil}hidrazinkarboksamid (4e).....	39

2.2.3.4.	11a-e Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi	31
2.2.3.4.1.	4-Benzil-5-[[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]metil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiol (11a).....	31
2.2.3.4.2.	5-[[4-(2-Florofenil)piperazin-1-il]metil]-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiol (11b)	32
2.2.3.4.3.	4-(4-Florofenil)-5-[[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]metil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiol (11d).....	32
2.2.3.4.4.	4-Benzil-3-[[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]metil]-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (11e)	33
2.2.4.	4-Benzilpiperidinden Başlanarak Yapılan Sentezler.....	33
2.2.4.1.	Etil (4-benzilpiperidin-1-il)asetat (6)	33
2.2.4.2.	2-(4-Benzilpiperidin-1-il)asetohidrazit (7).....	34
2.2.4.3.	8a-d Tipi hidrazin karbo(tiyo)amidlerin genel elde edilmiş yöntemi.	35
2.2.4.3.1.	<i>N</i> -Benzil-2-[2-(4-benzilpiperidin-1-il)asetil]hidrazinkarbotiyoamid (8a)	35
2.2.4.3.2.	2-[[4-Benzilpiperidin-1-il)asetil]- <i>N</i> -fenilhidrazinkarbotiyoamid (8b)	36
2.2.4.3.3.	2-[[4-Benzilpiperidin-1-il)asetil]- <i>N</i> -etilhidrazinkarbotiyoamid (8c)	36
2.2.4.3.4.	2-[[4-Benzilpiperidin-1-il)asetil]- <i>N</i> -fenilhidrazinkarboksamid (8d)	37
2.2.4.4.	12a-d Nolu 4-alkil-5-[[4-benzilpiperidin-1-il)metil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazole-3-(ti)ol bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi	37
2.2.4.4.1.	4-Benzil-5-[[4-benzilpiperidin-1-il)metil]-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiol (12a).....	38
2.2.4.4.2.	5-[[4-Benzilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiol (12b).....	38
2.2.4.4.3.	5-[[4-Benzilpiperidin-1-il)metil]-4-etil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-tiol (12c)	39
2.2.4.4.4.	5-[[4-Benzilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (12d)	39
2.2.5.	1-(2-Kloro-4-nitrofenil)-4-metilpiperazin (10).....	40
2.2.6.	15A-C Tipi Etil Alkilimidat Hidroklorürlerin Genel Elde Edilmiş Yöntemi.....	40
2.2.6.1.	Etil asetimidat hidroklorür (15a)	40
2.2.6.2.	Etil benzimidat hidroklorür (15b)	40
2.2.6.3.	Etil 2-(4-klorofenil)asetimidat hidroklorür (15c).....	40
2.2.7.	16A-C Bileşiklerinin Genel Elde Edilmiş Yöntemi	40
2.2.7.1.	Etil 2-(1-etoksietiliden)hidrazinkarboksilat (16a).....	40
2.2.7.2.	Etil 2-(etoksi(fenil)metilen)hidrazinkarboksilat (16b)	40
2.2.7.3.	Etil 2-(2-(4-klorofenil)-1-etoksietiliden)hidrazinkarboksilat (16c).....	40
2.2.8.	17a-c Tipi 4-Amino-3-Alkil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on Bileşiklerinin Genel Elde Edilmiş Yöntemi.....	40
2.2.8.1.	4-Amino-3-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (17a).....	41
2.2.8.2.	4-Amino-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (17b).....	41
2.2.8.3.	4-Amino-3-(4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (17c).....	41
2.2.9.	18, 19 ve 20 Tipi 4-(etilidenamino)-3-alkil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on'ların	

Genel Sentez Yöntemi.....	41
2.2.9.1. Bilinen 4-Alkilidenamino-5-alkil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on bileşikleri (18a, 18b, 18c, 18l, 19d).....	42
2.2.9.2. 5-Metil-4-[(2,4,6-trihidroksifenil)metilen]amino}-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (18e).....	43
2.2.9.3. 4-[(3-Bromo-4-florofenil)metilen]amino}-5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (18f).....	43
2.2.9.4. 4-[(2-Kloro-6-florofenil)metilen]amino}-5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (18g).....	44
2.2.9.5. 4-[(4-Bromofenil)metilen]amino}-5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (18h)	45
2.2.9.6. 4-[(3-Florofenil)metilen]amino}-5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (18i) ...	46
2.2.9.7. 3-Fenil-4-[(3-bromo-4-florofenil-3-ilmtilen)amino]-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (19f).....	46
2.2.9.8. 3-Fenil-4-[(4-bromofenil-3-ilmtilen)amino]-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (19h)	46
2.2.9.9. 3-(4-Klorobenzil)-4-[(2-hidroksibenziliden)amino]-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (20a).....	46
2.2.9.10. 3-(4-Klorobenzil)-4-[(piridin-2-ilmtilen)amino]-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (20b) ..	47
2.2.9.11. 3-(4-Klorobenzil)-4-[(piridin-3-ilmtilen)amino]-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (20c) ..	47
2.2.9.12. 3-(4-Klorobenzil)-4-[(piridin-4-ilmtilen)amino]-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (20d) ..	48
2.2.9.13. 4-[(3-Bromo-4-florobenziliden)amino]-3-(4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (20f).....	48
2.2.9.14. 4-[(2-Kloro-6-florobenziliden)amino]-3-(4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (20g).....	49
2.2.9.15. 4-(4-Bromobenzilidenamino)-5-(4-klorobenzil)-2 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3(4 <i>H</i>)-on (20h).....	50
2.2.9.16. 3-(4-Klorobenzil)-4-[(3-florobenziliden)amino]-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (20i)....	50
2.2.10. (21Ac), (22Aa-c), (23Aa-c) Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi	51
2.2.10.1. 4-Amino-2-(2,4-diklorobenzil)-5-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (21Ac) ..	51
2.2.10.2. 4-Amino-1-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (22Aa).....	52
2.2.10.3. 4-Amino-1-etil-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (22Ab).....	52
2.2.10.4. 4-Amino-1-(2,4-diklorobenzil)-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (22Ac).....	52
2.2.10.5. 4-Amino-5-(4-klorobenzil)-2-metil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (23Aa)	53
2.2.10.6. 4-Amino-3-(4-klorobenzil)-1-ethyl-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (23Ab).....	53
2.2.10.7. 4-Amino-5-(4-klorobenzil)-2-(2,4-diklorobenzil)-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on (23Ac).....	54

2.2.11.	21c, 22a, 22c Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi.....	54
2.2.11.1.	1-(2,4-Diklorobenzil)-3-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (21c).....	55
2.2.11.2.	1-Metil-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (22a)	55
2.2.11.3.	1-(2,4-Diklorobenzil)-3-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (22c).....	55
2.2.12.	22b, 23b ve 23c Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi.....	56
2.2.12.1.	1-Etil-5-fenil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (22b)	56
2.2.12.2.	3-(4-Klorobenzil)-1-etil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (23b).....	56
2.2.12.3.	3-(4-Klorobenzil)-1-(2,4-diklorobenzil)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-5(4 <i>H</i>)-on (23c).....	57
2.2.13.	24a-v Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi.....	57
2.2.13.1.	7-{4-[(4-Benzil-3-{[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]metil}-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilli asit (24a).....	57
2.2.13.2.	1-Siklopropil-6-floro-7-{4-[(3-{[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]metil}-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilli asit (24b).....	58
2.2.13.3.	1-Siklopropil-6-floro-7-{4-[(4-(4-florofenil)-3-{[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil}-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24c).....	59
2.2.13.4.	7-[4-({3-[(4-Benzilpiperidin-1-il)metil]-4-etil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il}metil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24d).....	60
2.2.13.5.	7-[4-({3-[(4-Benzilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il}metil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24e).....	60
2.2.13.6.	7-[4-({3-[(4-Benzilpiperidin-1-il)metil]-4-etil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il}metil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24f)	61
2.2.13.7.	7-[4-({3-[(4-Benzilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il}metil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24g)	62
2.2.13.8.	1-Siklopropil-6-floro-7-{4-[(3-metil-5-okso-4-{[piridin-2-ilmetilen]amino}-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24h)	62
2.2.13.9.	7-{4-[(4-{(3-Bromo-4-florofenil)metilen]amino}-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24i).....	63

2.2.13.10.	7-{4-[(4-[(2-Kloro-6-florofenil)metilen]amino)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24j).....	64
2.2.13.11.	7-{4-[(4-[(2-Kloro-6-florofenil)metilen]amino)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24k).....	6
2.2.13.12.	7-{4-[(4-[(4-Bromofenil)metilen]amino)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil] piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilli asit (24l).....	65
2.2.13.13.	7-{4-[(4-[(4-Bromofenil)metilen]amino)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24m).....	66
2.2.13.14.	1-Siklopropil-6-floro-7-{4-[(4-[(3-florofenil)metilen]amino)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24n).....	67
2.2.13.15.	1-Etil-6-floro-7-{4-[(4-[(3-florofenil)metilen]amino)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24o).....	67
2.2.13.16.	7-{4-[(4-(2-Hidroksibenzilidinamino)-3-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24p).....	68
2.2.13.17.	1-Etil-6-floro-4-okso-7-{4-[(3-fenil-4-(piridin-3-ilmetilenamino)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24r).....	69
2.2.13.18.	7-{4-[(4-[(3-Bromo-4-florobenzilidin)amino]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24s).....	70
2.2.13.19.	7-{4-[(4-[(3-Bromo-4-florobenzilidin)amino]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24t).....	70
2.2.13.20.	7-{4-[(4-[(2-Kloro-6-florobenzilidin)amino]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24u).....	71
2.2.13.21.	7-{4-[(4-[(4-Bromobenzilidin)amino]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24v).....	72

2.2.14.	7-[4-(2-Kloroasetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilli asit (25).....	72
2.2.15.	7-[4-(2-Kloroasetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3- karboksilli asit (26).....	72
2.2.16.	27a,b Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri.....	73
2.2.16.1.	Literatürde Bilinen 27a, 27b Bileşikleri.....	73
2.2.17.	28a,b Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri.....	73
2.2.17.1.	7-Bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (28a)	74
2.2.17.2.	7-Bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (28b)	74
2.2.18.	29a-c Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri.....	75
2.2.18.1.	1-Etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (29a).....	75
2.2.18.2.	6-Floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (29b).....	75
2.2.18.3.	1-(2,4-Diflorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (29c)	76
2.2.19.	30a-f Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri.....	76
2.2.19.1.	Bilinen <i>N</i> -alkil-2-[(7-kloro-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil] hidrazinkarbotiyoamidler.....	76
2.2.19.2.	2-[(7-Kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]- <i>N</i> -etil hidrazin karbotiyoamid (30e)	78
2.2.20.	31a-f Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri.....	78
2.2.20.1.	<i>N</i> -Benzil-2-[(7-bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]hidrazin karbotiyoamid (31a).....	79
2.2.20.2.	2-[(7-Bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]- <i>N</i> -etilhidrazin karbotiyoamid (31b).....	79
2.2.20.3.	2-[(7-Bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]- <i>N</i> -fenilhidrazin karbotiyoamid (31c)	80
2.2.20.4.	<i>N</i> -Benzil-2-[(7-bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]hidrazin karbotiyoamid (31d).....	80
2.2.20.5.	2-[(7-Bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]- <i>N</i> -etilhidrazin karbotiyoamid (31e).....	81
2.2.20.6.	2-[(7-Bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]- <i>N</i> - fenilhidrazinkarbo tiyoamid (31f).....	81
2.2.21.	32a-h Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri.....	82
2.2.21.1.	<i>N</i> -Benzil-2-[(1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]hidrazinkarbo tiyoamid (32a).....	82
2.2.21.2.	<i>N</i> -Etil-2-[(1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]hidrazinkarbo tiyoamid (32b).....	83

2.2.21.3.	2-[(1-Etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]- <i>N</i> -fenilhidrazinkarbo tyoamid (32c)	84
2.2.21.4.	<i>N</i> -Benzil-2-[(6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3- il)karbonil]hidrazinkarbo tiyoamid (32d)	84
2.2.21.5.	<i>N</i> -Etil-2-[(7-floro-4-metil-1-okso-1,4-dihidronaftalin-2-il)karbonil]hidrazinkarbo tiyoamid (32e)	85
2.2.21.6.	2-[(6-Floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]- <i>N</i> -fenilhidrazin karbotiyoamid (32f).....	86
2.2.21.7.	2-[[1-(2,4-Diflorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il]karbonil]- <i>N</i> -etil hidrazinkarbotiyoamid (32g)	86
2.2.21.8.	2-[[1-(2,4-Diflorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il]karbonil]- <i>N</i> -fenil hidrazinkarboksiamid (32h).....	87
2.2.22.	33a-f Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri.....	87
2.2.22.1.	<i>N</i> '-(3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-7-kloro-1-etil-6-floro-4-okso-1,4- dihidrokinolin-3-karbohidrazid (33a).....	88
2.2.22.2.	7-Kloro-1-etil- <i>N</i> '-(3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-6-floro-4-okso-1,4- dihidrokinolin-3-karbohidrazit (33b).....	88
2.2.22.3.	7-Kloro-1-etil-6-floro-4-okso- <i>N</i> '-(5-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-1,4- dihidrokinolin-3-karbohidrazit (33c).....	89
2.2.22.4.	<i>N</i> '-(3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-7-kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4- dihidrokinolin-3-karbohidrazit (33d)	89
2.2.22.5.	7-Kloro- <i>N</i> '-(3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-6-floro-1-metil-4-okso-1,4- dihidrokinolin-3-karbohidrazid (33e).....	90
2.2.22.6.	7-Kloro-6-floro-1-metil-4-okso- <i>N</i> '-(4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-1,4- dihidrokinolin-3-karbohidrazid (33f).....	90
2.2.23.	34a-f Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri.....	91
2.2.23.1.	<i>N</i> '-[3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-7-bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (34a).....	91
2.2.23.2.	7-Bromo-1-etil- <i>N</i> '-[3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (34b)	92
2.2.23.3.	7-Bromo-1-etil-4-okso- <i>N</i> '-[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (34c).....	92
2.2.23.4.	<i>N</i> '-(3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-7-bromo-1-metil-4-okso-1,4- dihidro kinolin-3-karbohidrazid (34d).....	93
2.2.23.5.	7-Bromo- <i>N</i> '-(3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-1-metil-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (34e)	93

2.2.23.6.	7-Bromo-1-metil-4-okso- <i>N'</i> -(4-okso-3-fenil-1,3-tiazolidin-2-iliden]-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (34f)	94
2.2.24.	35a-h Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri.....	94
2.2.24.1.	<i>N'</i> -[3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (35a)	95
2.2.24.2.	1-Etil- <i>N'</i> -[3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (35b).....	95
2.2.24.3.	1-Etil-6-floro-4-okso- <i>N'</i> -[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-ilidin]-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (35c).....	96
2.2.24.4.	<i>N'</i> -[3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-ilidin]-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (35d)	97
2.2.24.5.	<i>N'</i> -[3-Etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (35e)	97
2.2.24.6.	6-Floro-1-metil-4-okso- <i>N'</i> -[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (35f)	98
2.2.24.7.	1-(2,4-Diflorobenzil)- <i>N'</i> -[3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (35g)	98
2.2.24.8.	1-(2,4-Diflorobenzil)-6-floro-4-okso- <i>N'</i> -[4-okso-3-fenil-1,3-oksazolidin-2-iliden]-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (35h).....	99
2.2.25.	Gerçekleşmeyen Reaksiyonlar.....	99
2.2.25.1.	10 Nolu nitro bileşiğinin indirgenmesi denemeleri.....	101
2.2.25.2.	FQ12 ve FQ15 Kodlu Bileşiklerin Sentezi Çalışmaları.....	103
2.2.25.3.	Kinolon halkasının C-7 Konumunda Heterohalka Hibridizasyonunun amaçlayan reaksiyonlar	105
2.2.25.3.1.	Katalizör Kullanılmayan Denemeler.....	109
2.2.25.3.2.	Katalizör ve Ligand Kullanılarak Yapılan Denemeler.....	111
2.2.25.4.	Kinolon Halkasının <i>N</i> -1 Konumunda Heterohalka Hibridizasyonunun amaçlayan reaksiyonlar: <i>N</i> -1'deki Mannich Reaksiyonları.....	113
2.2.25.5.	2.2.25.5. 25 ve 26 Nolu Bileşikler ile Yapılıp Beklenen Ürünü Vermeyen Reaksiyonlar.....	115
2.2.25.5.1.	16a Bileşiği ile reaksiyon.....	115
2.2.25.5.2.	20c Bileşiği ile reaksiyon	116
2.2.25.5.3.	17c Bileşiği ile reaksiyon.....	117
2.2.25.5.4.	17a Bileşiği ile reaksiyon.....	117
2.2.25.5.5.	İzoniazid ile reaksiyon.....	118
2.2.25.5.6.	11b Bileşiği ile reaksiyon.....	119

2.3.	Biyolojik Aktivite Çalışmaları	119
2.3.1.	Antimikrobiyal Aktivite Testleri	119
2.3.1.1.	Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemi ile Belirlenmesi.....	119
2.3.1.2.	Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Belirlenmesi.....	120
2.3.2.	Enzim İnhibisyon Çalışmaları	120
2.3.2.1	DNA Giraz İnhibisyonu	120
2.3.2.2.	Topoizomerez IV İnhibisyonu	121
2.4.	Moleküler Modelleme Çalışmaları.....	121
2.4.1.	Proteinlerin 3D Kristal Yapılarının Elde Edilmesi ve Docking İçin Hazırlanması.....	121
2.4.2.	Referans Molekül ve Decoy Molekül Veribankasının Oluşturulması	123
2.4.3.	Sanal Tarama Yönteminin Oluşturulması ve Validasyonu.....	124
2.4.4.	3D Sanal Molekül Veribankasının Oluşturulması.....	125
3.	BULGULAR VE TARTIŞMA.....	126
3.1.	Sentez.....	126
3.2.	Biyolojik Aktivite Çalışmaları	140
3.2.1.	Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları.....	140
3.2.2.	DNA giraz ve DNA topoizomerez IV İnhibisyon Çalışmaları	146
3.3.	Docking Çalışmaları.....	147
3.3.1.	Validasyon Çalışmaları	147
3.3.2.	Sanal Tarama Çalışmaları	148
3.3.2.1.	E. coli DNA Giraz	148
3.3.2.2.	E. coli DNA Topoizomerez IV	151
3.3.2.3.	S. aureus DNA Giraz	153
3.3.2.4.	S. aureus Topoizomerez IV	155
4.	SONUÇ.....	157
5.	ÖNERİLER.....	158
	KAYNAKLAR	159
	EKLER.....	177

TABLO LİSTELERİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 24a-v Bileşiklerinin substituentleri	17
Tablo 2. FQ11a, FQ11b, FQ14, Q11a, Q11b, Q12a Kodlu bileşikler.....	26
Tablo 3. 4a, 4b ve 4c Bileşikleri.....	29
Tablo 4. 18a, 18b, 18c, 18l, 19d Nolu bileşikler.....	42
Tablo 5. RCSB protein veribankasında mevcut <i>E. coli</i> DNA Giraz kristal yapıları.....	392
Tablo 6. RCSB protein veribankasında mevcut <i>E. coli</i> DNA Topoizomeraz IV kristal yapıları.....	393
Tablo 7. RCSB protein veribankasında mevcut <i>S. aureus</i> DNA Giraz kristal yapıları.....	394
Tablo 8. RCSB protein veribankasında mevcut <i>S. aureus</i> DNA Topoizomeraz IV kristal yapıları.....	396
Tablo 9. Docking çalışmalarında kullanılan hedef protein yapıları.....	121
Tablo 10. DNA Giraz ve DNA Topoizomeraz IV kristal yapılarına ait ligandların fizikokimyasal özellikleri.....	396
Tablo 11. Referans ligandların fizikokimyasal özellikleri.....	397
Tablo 12. Sanal kombinatoriyel kimya teknikleri ile tasarlanan moleküllerin belirlenen iskeletlere göre dağılımı.....	397
Tablo 13. FQ1, Q1 ve Q2 Bileşiklerinin geleneksel ve MW destekli sentezleri için fiziksel veriler.....	126
Tablo 14. FQ1, Q1 ve Q2 Bileşiklerinin <i>N</i> -alkilasyonunda kullanılan üç yöntem için fiziksel veriler.....	126
Tablo 15. 3, 7, 27a,b; 28a,b; 29a-c Nolu hidrazidlerin sentezi için fiziksel veriler.....	128
Tablo 16. Karbo(tiyo)amidlerin elde edilmesinde kullanılan üç yöntemin reaksiyon verimi ve süresi bakımından karşılaştırılması.....	129
Tablo 17. 11a-e ve 12a-d Nolu 1,2,4-triazollerin sentezi için uygulanan üç yöntemin reaksiyon verimi ve süresi bakımından karşılaştırılması.....	131
Tablo 18. 18-20 Tipi 5-Alkil-4-arilmetilenamino-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on bileşiklerinin sentezinde uygulanan üç yöntem için fiziksel veriler.....	132
Tablo 19. 21-23 Tipi 4-Amino-2,5-dialkil-2,4-dihidro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-on bileşiklerinin sentezinde uygulanan üç yöntem için fiziksel veriler.....	133
Tablo 20. 33-35 Nolu Bileşiklerin sentezinde kullanılan üç yöntemin reaksiyon verimi ve süresi bakımından karşılaştırılması.....	135
Tablo 21. 24f, 24g, 24k, 24m, 24o, 24p, 24r, 24t, 24v Nolu Norfloksazin-Triazol Hibrit	



	Bileşiklerinin Minimum İnhibisyon konsantrasyon değerleri.....	141
Tablo 22.	24a, 24b, 24c, 24d, 24h, 24i, 24j, 24l, 24n, 24s Nolu Siprofloksazin-Triazol Hibrit Bileşiklerinin Minimum İnhibisyon konsantrasyon değerleri.....	142

ŞEKİL LİSTELERİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Bazı kinolon ilaçlarının formülleri	3
Şekil 2. Literatürde bildirilmiş bazı çalışmalarda sentezlenen kinolonların yapılar ..	4
Şekil 3. C-3 konumunda karboksil grubu içermeyen antibakteriyel kinolonların yapıları.....	4
Şekil 4. Bazı biyoaktif kinolon türevleri.....	6
Şekil 5. Grubumuz tarafından sentezlenen kinolon-triazol hibrit bileşikleri.....	7
Şekil 6. Başoğlu-Özdemir tarafından sentezlenen florofenil-triazol-kinolon hibrit bileşikleri.....	11
Şekil 7. 21a, 22a-c ve 23a-c Nolu bileşiklerin yapıları	14
Şekil 8. Bu çalışmada kullanılan kinolon temel halkaları.	16
Şekil 9. Tip 1 ve Tip 2 olarak formüle edilen bileşiklerin genel yapıları.....	105
Şekil 10. Ullman reaksiyonunda kullanılan bazı ligandların yapıları	106
Şekil 11. 1,2,4-Triazol-5-on(tion) türevlerinde ortaya çıkan tautomerik denge	107
Şekil 12. 1,2,4-Triazol-5-on(tion) bileşiklerinden elde edilen rezonans ile kararlı anyon.....	108
Şekil 13. Her bir hedef enzim için seçilen kristal yapıların bağlanma bölgesinde yer alan ligand ile yapmış olduğu etkileşimler.....	122
Şekil 14. 33-35 Nolu bileşikler için A ve B tipi izomerik yapılar.	138
Şekil 15. Agar kuyucuk difüzyon metodu	143
Şekil 16. C-3 Konumunda triazolotiyadiazol ile birleştirilmiş florokinolon dimerleri .	144
Şekil 17. C-3 Konumunda triazol veya triazolotiyadiazol substitute nalidiksik asit.....	144
Şekil 18. C-3 konumunda aminotiyazol substitue florokinolonlar	144
Şekil 19. C-3'de Homoaromatik halka içeren florokinolon türevleri.....	145
Şekil 20. 1,2,3-Triazol esteri florokinolonlar	145
Şekil 21. Ro-23-9424 Kodlu florokinolon-sefalosporin hibrit bileşiğinin yapısı	145
Şekil 22. Madde-DNA giraz ve topoizomeras IV etkileşimi	146
Şekil 23. <i>E. coli</i> DNA Giraz (2Y3P). Kristal yapısına ait referans ve decoy moleküllerin enrichment grafiği.	424
Şekil 24. <i>E. coli</i> DNA Topo IV-b (1S16). kristal yapısına ait referans ve decoy moleküllerin enrichment grafiği	424
Şekil 25. <i>S.aureus</i> DNA giraz (5IWI). Kristal yapısına ait referans ve decoy moleküllerin enrichment grafiği	425
Şekil 26. <i>S.aureus</i> Topo IV (4URL). Kristal yapısına ait referans ve decoy	

moleküllerin enrichment grafiği	425
Şekil 27. Docking çalışmaları sonucuna göre M380B'nin (pembe) E. coli DNA Giraz_A aktif bölgesiyle kurduğu bağlanma ilişkileri gösterilmiştir	149
Şekil 28. Aktif bölgenin şekli beyaz ağ ile belirtilirken, hidrojen bağları kırmızı kesik çizgilerle gösterilmiştir	150
Şekil 29. Aktif bölgenin şekli beyaz ağ ile belirtilirken, hidrojen bağları kırmızı kesik çizgilerle ve π -H etkileşimleri sarı kesik çizgilerle gösterilmiştir	152
Şekil 30. Aktif bölgenin şekli beyaz ağ ile belirtilirken, hidrojen bağları kırmızı kesik çizgilerle ve π -H etkileşimleri sarı kesik çizgilerle gösterilmiştir	154
Şekil 31. Docking çalışmaları sonucuna göre M136 (turuncu) ile S. aureus DNA Topo IV parE aktif bölgesiyle kurduğu bağlanma ilişkileri gösterilmiştir	155



ÖZET

Yeşil Kimya Teknikleri ve Moleküler Docking Yöntemleri ile Yeni Florokinolon Hibrit Moleküllerin Sentezi, DNA giraz, Topoizomeraz IV İnhibisyonu ve Antibakteriyel Aktivitelerinin Araştırılması

DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimleri antibakteriyel ilaçların hedef proteinleri arasında bulunmaktadır ve ruhsatlı antibiyotiklerin önemli bir kısmı bu enzimler üzerinde etki göstermektedir.

Bu projede öncelikle, literatür verilerinden ve grubumuzun daha önceki çalışmalarından elde ettikleri sonuçlara (yapı-aktivite ilişkileri, SAR) dayanılarak DNA giraz ve topoizomeraz IV inhibisyonu göstermesi öngörülen ve florokinolon-heterohalka hibrit bileşikleri (5483 adet molekül) içeren sanal veribankası oluşturulmuştur. Daha sonra bu veribankasından ön çalışmalarımızda geliştirdiğimiz ve valide ettiğimiz sanal tarama yöntemleri ile *E. coli* veya *S. aureus* DNA giraz veya DNA topoizomeraz IV enzimlerini inhibe etme potansiyeline sahip olan eşsiz 75 bileşik sentez için önerilmiştir. Sentezlenen bütün bileşikler enzim inhibisyonu ve antimikrobial aktivite deneylerinde test edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin bazılarının giraz ve topoizomeraz IV inhibisyonu göstermemesine karşılık bilinen antibakteriyel ilaçlar olan norfloksazin, siprofloksazin kadar veya onlara yakın derecede antibakteriyel aktivite göstermesi, bunların florokinolon antibiyotiklerinden farklı bir mekanizma üzerinden etki ettiklerini göstermektedir ki bu durum özellikle ilaç direnci probleminin üstesinden gelme çalışmalarına katkı sağlama potansiyeli göstermektedir.

Sentez çalışmalarında geleneksel ısıtma veya karıştırma yöntemlerine ilaveten mikrodalga veya ultrasonik ışınlandırma tekniklerinin de denenmiş ve geleneksel yöntemlere üstünlük sağlayan sonuçların elde edilmiş olması, bu çalışmayı yeşil kimya tekniklerinin geliştirilmesi açısından da değerli kılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Florokinolon, 1,2,4-triazol, 1,3-tiyazolidin-5-on, mikrodalga, ultrasound, moleküler hibridizasyon, docking, DNA giraz, topoizomeraz IV, antibakteriyel aktivite.



ABSTRACT

Synthesis of New Fluoroquinolone Hybrid Molecules with Green Chemistry Techniques and Molecular Docking Methods, Investigation of DNA Gyrase, Topoisomerase IV Inhibition and Antibacterial Activities

DNA gyrase and topoisomerase IV enzymes are among the target proteins of antibacterial drugs, and most of the licensed antibiotics act on these enzymes.

In this project, *in silico* inhibition potentials of fluoroquinolone-heterocycle hybrid compounds (5483 molecules) designed based on the literature data and the results obtained by our group (structure-activity relationships, SAR) against *E. coli* or *S. aureus* DNA gyrase or DNA topoisomerase IV enzymes were investigated. The unique 75 molecules that have the potential to inhibit the related target enzymes have been proposed for synthesis.

All compounds synthesized were tested in enzyme inhibition and antimicrobial activity assays. Although all the newly synthesized compounds did not show inhibition of gyrase and topoisomerase IV, some of the new hybrid compounds displayed as or similar activity as the known drugs norfloxacin and ciprofloxacin, indicating that these compounds act through a different mechanisms of action.

The fact that microwave or ultrasonic irradiation techniques have been tried in addition to traditional heating or mixing methods in synthesis studies and obtained results that are superior to traditional methods make this study valuable for the development of green chemistry techniques.

Key words: Fluoroquinolone, 1,2,4-triazol, 1,3-thiazolidin-5-one, microwave, ultrasound, molecular hybridization, docking, DNA gyrase, topoisomerase IV, antibacterial activity.

GİRİŞ

1.1. Literatür Özeti

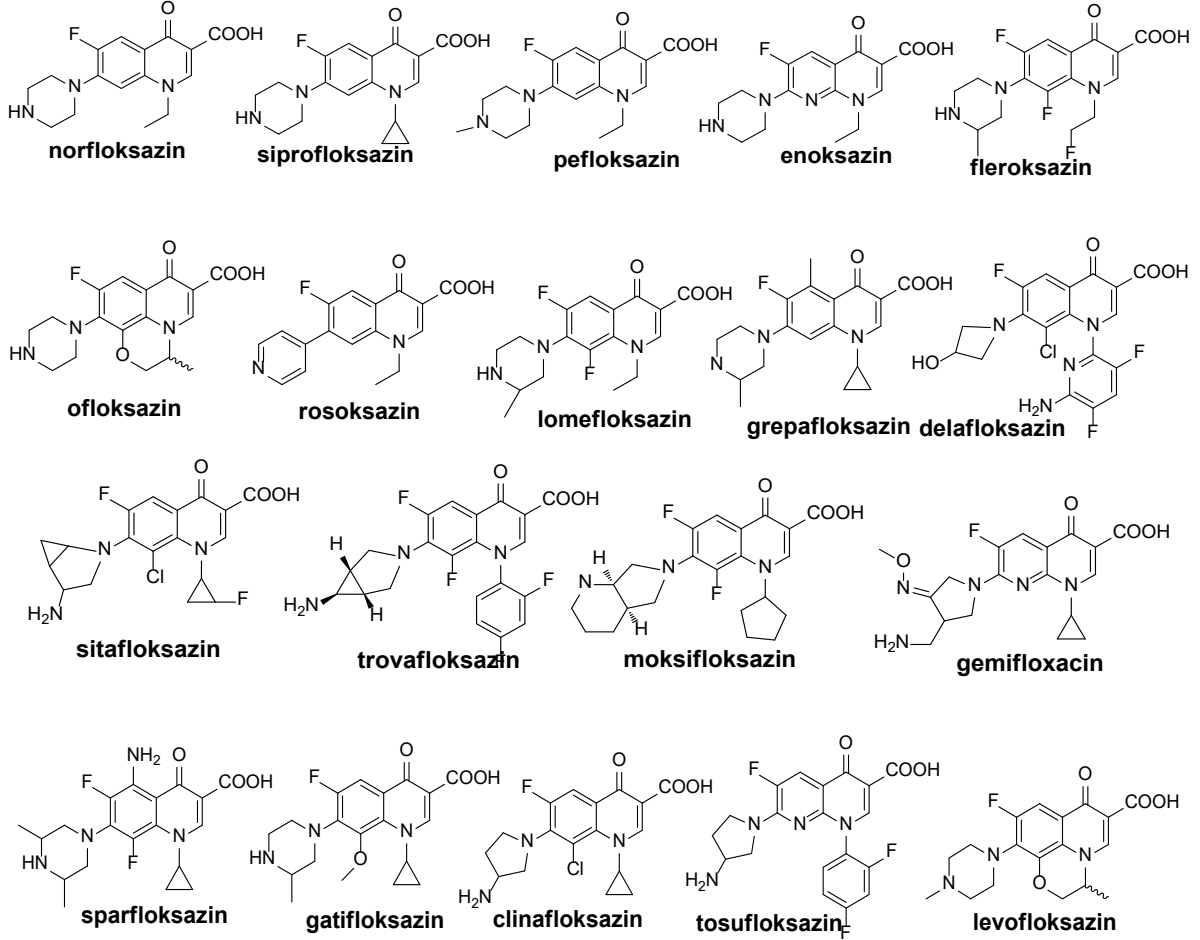
Antibiyotikler uzun zamandır, yaklaşık 1930'lerden beri bilinmektedir ve bu süreç içerisinde çeşitli antibiyotik sınıfları geliştirilerek, mikrobiyal enfeksiyonlara karşı kullanılmış ve ilaçla tedavi alanında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir (Xiao vd, 2014). Ancak, son yıllarda, mevcut antibiyotiklere karşı dirençli bakterilerin ortaya çıkışı, olağanüstü bir sağlık tehdidi olarak bütün dünyayı etkiler hale gelmiştir (Cui vd, 2014; Tomašić vd, 2016). Literatür verileri, bugün için, her birinin etki mekanizmaları farklı ve gerek tek başına ve gerekse diğer ilaçlarla kombine kullanılan çok sayıda antibiyotiğin varlığına ve yine çeşitli faz aşamalarında incelenmekte olan çok sayıda bileşiğin varlığına rağmen, dirençli bakteriyel enfeksiyonların dünyada her yıl yüz binlerce ölüme ve milyonlarca dolar sağlık harcamalarına yol açtığını göstermektedir ki bu da yeni antibakteriyel bileşiklerin keşfine olan acil ihtiyacı gözler önüne sermektedir (Minbiole vd, 2016; Yang vd, 2017; Kawai vd, 2017; Yana vd, 2017; Alagumuthu vd, 2017). Dahası, HIV enfekte hastalar veya kanser terapisi gören hastalar gibi bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde dirençli enfeksiyonlar tedavi edilememektedir (Wang vd, 2014). Dünya Sağlık Örgütü 2009 yılında yaptığı bir açıklamada “antibiyotik dirençliliğinin insan sağlığını tehdit eden en büyük üç tehlikeden biri” olduğunu ifade ederek, her geçen gün hızla artan antibiyotik dirençli enfeksiyonların tedavisi için yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinin önemini vurgulamıştır. İlaç direncinin üstesinden gelebilmek amacıyla geliştirilen stratejilerden biri olan “moleküler hibridizasyon”, sentetik organik kimya-medisinal kimya terminolojisine henüz yeni girmiş bir terimdir. Bakterilerin mevcut antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesini önlemeyi amaçlayan moleküler hibridizasyon çalışmaları, daha önceden bilinen biyoaktif molekülerin veya ilaçların farmakofor birimlerini tek bir moleküler yapı içinde birleştirerek yeni hibrit biyoaktif bileşikler elde etmeyi amaçlamaktadır (Jeankumar vd, 2013). Bu yeni dizayn ile edilen moleküllerde, ana bileşiklerin istenen özellikleri korunurken direnç gelişimine karşı daha düşük eğilim ve daha az yan etki gibi iyileştirilmiş özellikler beklenmektedir. Bu yöntem, yeni ilaç adayı bileşiklerin dizaynı ve sentezi çalışmalarında son yıllarda en çok başvurulan yöntemlerden biri haline gelmiştir (War vd, 2017; Cui vd, 2014, Tomašić vd, 2016).

Sentetik antibakteriyel ilaçların önemli bir sınıfını oluşturan kinolonlar, genellikle iyi tolere edilebilen, güvenlik profili yüksek, iyi farmakokinetik özelliklere sahip, geniş spektrumlu bileşikler olarak bilinmektedir (Cui vd, 2014). 1960-70' lerde 1. kuşak kinolonların ilk kez keşfinin ardından bugüne kadar 4 kuşak kinolon sınıfı geliştirilmiş ve bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılarak milyonlarca insanın hayatını kurtarmıştır. Bu ilaçların, bakterilerin GNA-giraz ve topoizomeraz II ve IV enzimlerini inhibe etmek ve dolayısıyla bakterinin DNA replikasyonuna engel olarak bakterinin ölümüne yol açmak suretiyle etki gösterdikleri bilinmektedir (Foroumadi vd, 2005; Foroumadi vd, 2006; Wang vd, 2014; Itoh vd, 2014). Ancak, diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, florokinolonların da klinik anlamda sık ve aşırı doz kullanımı bakteriyel direnç gelişimi ile sonuçlanmıştır. Yapı-aktivite çalışmaları, florokinolonların N-1 substituentinin, topo-DNA kompleksi içinde ParC heliksinin korunması için önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, florokinolonlarda N-1 pozisyonunun modifikasyonu, kinolonlara karşı direnç gelişiminin üstesinden gelmeye yönelik stratejilerden biri haline gelmiştir. Etil, siklopropil ve çeşitli heterohalkalar gibi çok sayıda değişik grup bu pozisyona bağlanmak suretiyle klinik anlamda oldukça etkin kinolon ilaçları elde edilmiştir (Cui vd, 2014; Itoh vd, 2014; Kamal vd, 2005; Dixit vd, 2012).

Birinci Kuşak kinolonların ilk üyesi nalidiksik asit'in (1962) etki spektrumunun dar ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle kullanımı sınırlı kalmıştır. Norfloksazin, siprofloksazin, ofloksazin gibi 2. kuşak kinolonların (florokinolonlar, FQs)'ın 1. kuşak kinolonlara göre etki spektrumları daha geniştir. 1 ve 2. kuşak daha çok üriner sistem enfeksiyonlarında etkindir. Levofloksazin, sparfloksazin ve grepafloksazin gibi 3. kuşak kinolonlar üriner sisteme ilaveten solunum yolu enfeksiyonlarına da etkilidir ve solunum yolu kinolonları veya yeni kinolonlar olarak bilinmektedirler. Trovafloksazin, gemifloksazin, gatifloksazin klinafloksazin moksifloksazin gibi 4. kuşak kinolonların diğerlerine göre en önemli farkı anaerobik bakterilere de etkili olmaları, yarılanma ömürlerinin uzun oluşu ve günde tek doz kullanımlarının yeterli olmasıdır. Ancak, *P. aureus*'a karşı etkileri genellikle 2. kuşak kinolonlardan daha düşüktür (Aggarwal vd, 2011^a; Aggarwal vd, 2011^b; Panda vd, 2015; Gordeev vd, 2003; El-Din vd, 2009).

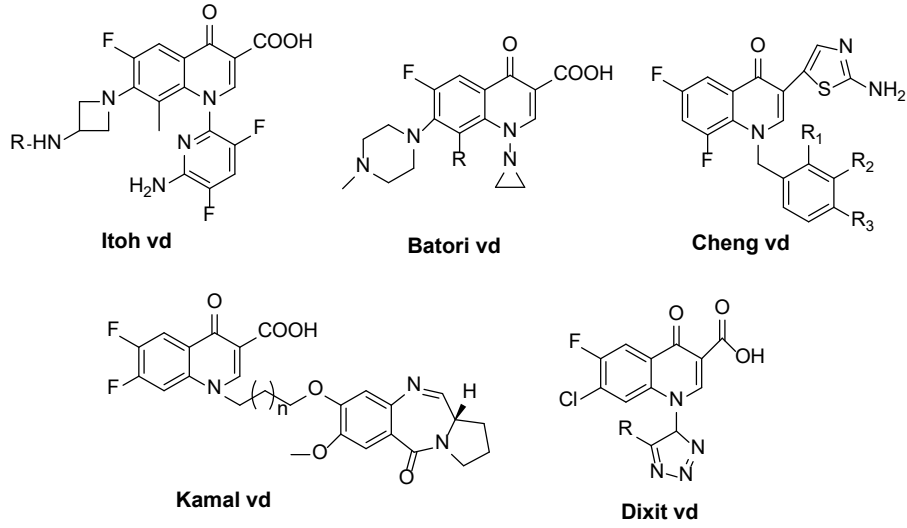
Kinolon antibiyotikleri üzerine yapılan SAR çalışmaları ile N-1 pozisyonunda yer alacak substituent her ne kadar etil veya siklopropil gibi nispeten küçük bir grup olarak optimize edilmiş ise de, florokinolon ilaçları olan trovafloksazin ve tosufloksazin moleküllerinin N-1 konumunda nispeten hacimli gruplar olan 2,4-diflorofenil grubunun yer aldığı görülmektedir. Yine florokinolon antibiyotiklerinden delafloksazin N-1 konumunda 6-amino-3,5-difloropiridin-2-il grubu içerirken levofloksazin molekülünde, florokinolon iskeletine 1,2-kaynaşmış oksazino grubu mevcuttur. Ayrıca literatürde bildirilen antibakteriyel

florokinolon türevlerinde de *N*-1 konumunda hacimli grupların bulunduğu bileşikler bildirilmiştir (Şekil 1) (Cui vd, 2014; Itoh vd, 2014; Kamal vd, 2015; Dixit vd, 2012).



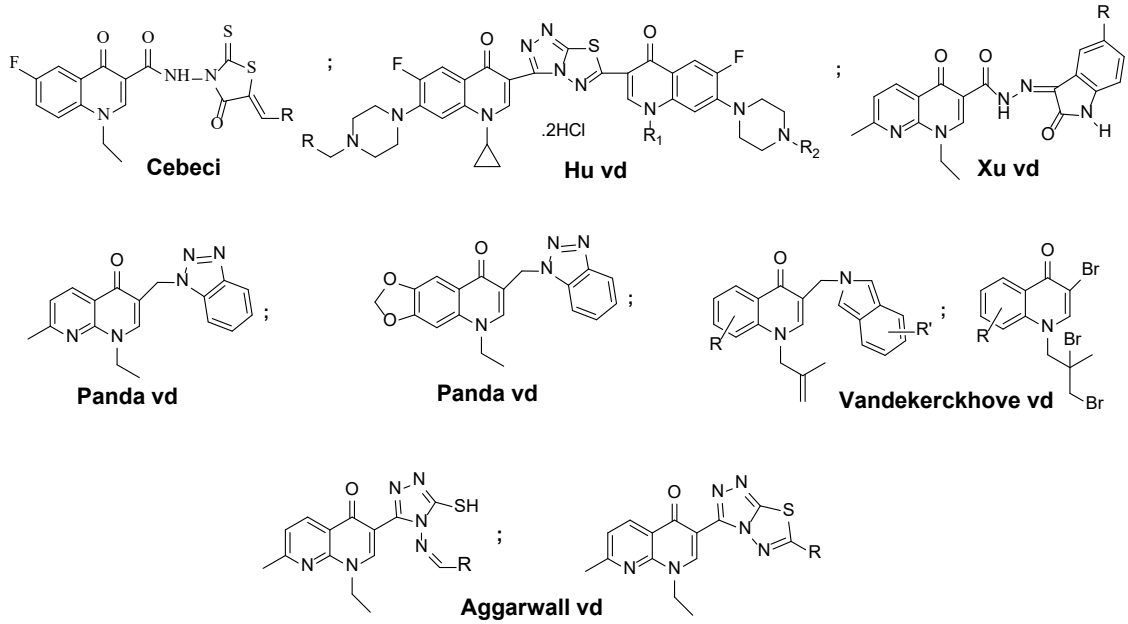
Şekil 1. Bazı kinolon ilaçlarının formülleri.

Florokinolon antibiyotiklerindeki genel eğilimin aksine *N*-1 konumunda hacimli substituentler veya aziridin halkası içeren biyoaktif florokinolonlar çeşitli araştırma grupları tarafından bildirilmiştir (Şekil 2) (Itoh vd, 2015; Batori vd, 1996; Cheng vd, 2016; Kamal vd, 2005; Dixit vd, 2012).



Şekil 2. Literatürde bildirilmiş bazı çalışmalarda sentezlenen kinolonların yapıları.

Kinolonlarda C-3 karboksil ve C-4 keto gruplarının, DNA bazları ile H bağı oluşumu üzerinden etkileşimleri için gerekli gruplar olduğu bildirilmiş olmakla birlikte (Foroumadi vd, 2005; Carta vd, 2007; Patel vd, 2009), literatürde, karboksil grubunun diğer substituentler veya heterohalkalar ile yer değiştirdiği çok sayıda biyoaktif bileşik bildirilmiştir (Panda vd, 2015; Hu vd, 2010; Cui vd, 2014; Itoh vd, 2015; Kamal vd, 2005, Cebeci, 2017; Aggarwal 2011).



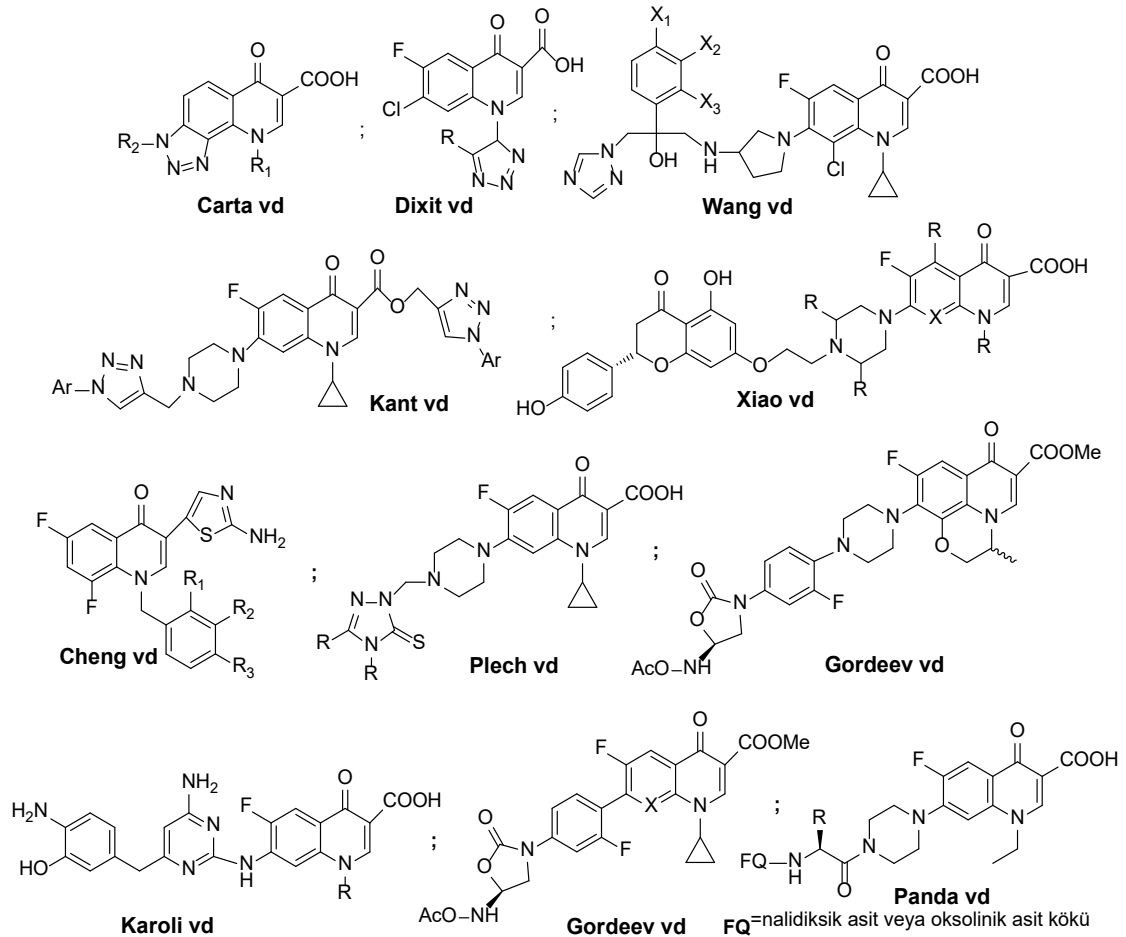
Şekil 3. C-3 konumunda karboksil grubu içermeyen antibakteriyel kinolonların yapıları.

Kinolonlarda C-3 karboksil ve C-4 keto gruplarının, DNA bazları ile H bağı oluşumu üzerinden etkileşimleri için gerekli gruplar olduğu bildirilmiş olmakla birlikte (Foroumadi vd, 2005; Carta vd, 2007; Patel vd, 2009), literatürde, karboksil grubunun diğer substituentler veya heterohalkalar ile yer değiştirdiği çok sayıda biyoaktif bileşik bildirilmiştir (Şekil 3) (Panda vd, 2015; Hu vd, 2010; Cui vd, 2014; Itoh vd, 2015; Kamal vd, 2005). Bunlar arasında, florokinolon-rodanin hibritleri çok yakın zamanlarda bizim grubumuz tarafından sentezlenmiş ve elde edilen bileşiklerin çok iyi derecelerde antimikrobial aktivite gösterdiği saptanmıştır ki bu durum (antimikrobial aktivitenin kaybolmayışı), büyük olasılıkla C-3 konumunda H bağı oluşturacak CONH grubunun korunmasının sonucudur (Uygun Cebeci, 2017). Kinolonlarda C-3 konumundaki karboksil grubunun çeşitli heterohalkalar ile yer değiştirdiği antimikrobial bileşikler Hu, Xu, Panda, Vandekerckhove ve Aggarwal tarafından bildirilmiştir (Hu vd, 2010; Xu vd, 2017; Vandekerckhove vd, 2014; Panda vd, 2015, Aggarwal vd, 2011^a; Aggarwal vd, 2011^b).

Antibakteriyel florokinolon bileşiklerinde C-5 ve C-6'daki gruplar, amino ve flor olarak optimize edilmiştir. C-7 Pozisyonundaki substituent ise formüle edilmesi en zor olduğu kadar modifikasyona en açık gruptur ve bu konumda yer alan substituentin aktiviteyi kuvvetle etkilediği ve büyük bir çoğunlukla da ana bileşiklere kıyasla aktiviteyi artırdığı kabul edilmektedir (Kant vd, 2016). Yapılan çalışmalar, kinolon antibiyotiklerinde, C-7 konumunda büyük hacimli grupların yer alması, ilacın bakteri membranından geçişini üzerine herhangi bir olumsuz etki yapmazken ilacın etki gücünü bir hayli modifiye ettiğini ve hatta çoğu zaman ana bileşiklere kıyasla artırdığını göstermektedir (Kant vd, 2016; Wang vd, 2012).

Bu durum son yıllarda araştırmacıları, yeni florokinolon hibritlerinin dizayn ve sentezine yönlendirmiş ve antibakteriyel kinolonların diğer farmakofor gruplar veya ilaç fragmentleri ile kombinasyonunu içeren çok sayıda ve yeni medikal hibritler ortaya çıkmıştır ki, bu bileşiklerde ya difonksiyonel etki veya ilaç sinerjizmi ya da ana bileşiklerde tamamen farklı yeni bir etki mekanizması gözlenmektedir ve bu da ilaç direnci probleminin üstesinden gelebilmeye yönelik çalışmalara büyük bir katkı yapmaktadır (Kant vd, 2016; Wang vd, 2012). En çok karşılaşılan kinolon hibritleri, C-7 pozisyonunda 1,2,4-triazol (Plech vd, 2015; Plech vd, 2013; Mentese vd, 2013; Mentese vd, 2016; Mermer vd, 2016), karboksamid (Sultana vd, 2011); poli(2-oksazolin) ve polietilen glikol (Schmidt vd, 2015), aminoglikozid (Pokrovskaya vd, 2009), makrolidler (Škugor vd, 2010), oksazolidinonlar (Gordeev vd, 2003), nitrofuran ve nitroimidazol (Foroumadi vd, 2003), 1,3,4-tiyadiazol (Foroumadi vd, 2006; Foroumadi vd, 2005), izatin (Feng vd, 2011), bromotiyofen (Foroumadi vd, 2005), açıl grupları (Rabbani vd, 2011; Cormier vd, 2012; Ji vd, 2015), ve diğer substituentlerdir (Wang vd, 2012; Cianchetta vd, 2004; McPherson vd, 2012).

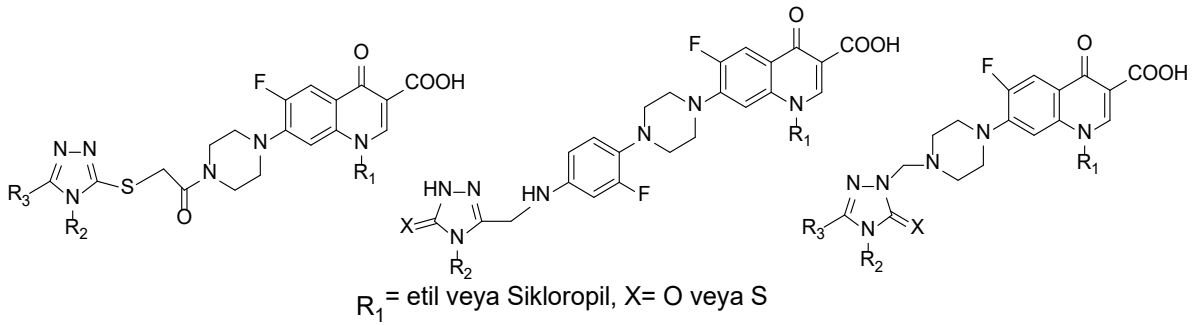
Bilindiği üzere 1,2,4-triazol halkası, çok iyi bilinen bir farmakofor gruptur ve yeni potansiyel biyoaktif bileşiklerin sentezine yol açan önemli bir lider molekül olarak ele alınmaktadır (Shukla vd, 2017; Othman vd, 2014; Breunig vd, 2016; Nikalje vd, 2015). Antibakteriyel (Li vd, 2015), antiinflamator (El-Din vd, 2014), anti-tuberküler (Naidu vd, 2016) anti-HIV (Küçükgül vd, 2007) ve antiproliferatif (Kulabas vd, 2016) aktiviteye sahip çok sayıda bileşik literatürde bildirilmiştir. Literatürde yer alan ve florokinolon-triazol kombinasyonunu içeren çalışmalar arasında Wang ve grubu, klinafloksazin molekülünü, 7. pozisyonda yer alan aminopirrolidin biriminden türevlendirerek triazol içeren yeni antibakteriyel ve antifungal ürünler sentezlemiştir (Wang vd, 2012). Cheng ve arkadaşları, bildirdikleri çalışmada, florokinolon iskeletinin N-1 pozisyonuna, substituebenzil grubu, C-3 pozisyonuna ise ise 2-amino-1,3-tiyazol halkası substitue ederek yeni ilaç adayı antibakteriyel bileşikler elde etmişlerdir (Cheng vd, 2016). Hem 3 ve hem de 7 pozisyonlarından aynı anda 1,2,3-triazol halkaları ile fonksiyonlandırılmış siprofloksazin türevleri, Kant ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Kant vd, 2016).



Şekil 4. Bazı biyoaktif kinolon türevleri.

Carta ve grubu kinolon iskeletini 7-8 konumlarında 1,2,3-triazol halkası ile kaynaştırmak suretiyle, Dixit ve grubu ise florokinolon halkasına *N*-1'de triazol ile substitue etmek suretiyle yeni hibrit antibakteriyel bileşikler elde etmişlerdir (Carta vd, 2011; Dixit vd, 2012). Bilinen kinolon ilaçlarının C-7 de modifikasyon ile elde edilen yeni bazı analogları aşağıda yazar isimleri ile birlikte verilmiştir (Şekil 4) (Xiao vd, 2014; Plech vd, 2013; Plech vd, 2015; Panda vd, 2015; Karoli vd, 2012; Gordeev vd, 2003).

Florokinolon-triazol konjugasyonunu bağlamında yaptığımız iki çalışmada norfloksazin ve siprofloksazin iskeleti sabit tutularak moleküller C-7 konumunda yer alan piperazin ucunda uzatılmak suretiyle yeni antibakteriyel bileşikler elde edilmiştir (Mentese vd, 2013; Mentese vd, 2017; Basoglu-Ozdemir vd, 2017; Mermer vd, 2016).



Şekil 5. Grubumuz tarafından sentezlenen kinolon-triazol hibrit bileşikleri.

Bütün bu literatür verileri, kinolon antibiyotiklerinin yapıları her ne kadar SAR çalışmaları ile optimize edilmiş ise de, bu sınıf antibakteriyel bileşiklerde aktivite için gerekli yapısal birimlerin tahmin edilmesinin ne denli güç olduğunu gözler önüne sermektedir. Yine bu alanda yapılan yoğun çalışmalara rağmen, bakterilerin her defasında “direnç savaşını kazanması”, sentez ve in vitro biyolojik aktivite çalışmaları tamamlanmış her 10000 bileşikten sadece birinin ilaca dönüşebildiği, bu dönüşümün de uzun yıllar aldığı (10-15 yıl) göz önünde bulundurulduğunda, yeni antibakteriyel bileşiklerin dizayn ve sentezinin ne denli hız kesilmeden sürdürülmesi gerektiği daha iyi anlaşılmaktadır.

Sentezlerde mikrodalga ve/veya ultrasonik tekniklerin kullanılması, reaksiyon süresi, verim, enerji tasarrufu sağlaması, daha temiz ve kolay izole edilebilir ürünler vermesi gibi, geleneksel yöntemlere göre birçok üstünlük sağlamaktadır. Her iki yöntemin de kendilerine özgü avantajları olduğu kabul edilmektedir. Mikrodalga her ne kadar hızlı ve uygun bir enerji sağlasa da özellikle monomod sentez cihazlarında az miktarlar ile çalışmak gerekmekte ve makul miktarda ürün elde edebilmek için tekrarlanan denemeler yapılma ihtiyacı doğmaktadır. Öte yandan ultrasonik ışınlandırma tekniği (sonikasyon), reaktanların kuvvetli fiziksel karıştırmasını sağlasa da, sentez için gerekli termal enerji sağlayamamaktadır.

Mikrodalga tekniğinin geleneksel yöntemlere olan en önemli üstünlüklerinden bir diğeri, reaktanlar polar olduğu sürece katı fazda reaksiyonların gerçekleşebilmesidir ki bu da zehirli organik çözücüleri elimine ederek daha çevreci bir yöntem sağlamaktadır (Sivakumar vd, 2014; Rodrigues-Santos ve Echevarria, 2011; Desai vd, 2013; Guerra ve Gude, 2014).

Çevre bakımından zararsız yöntemler arasında mikrodalga (MW) destekli reaksiyonlar, geleneksel yöntemler ile karşılaştırıldıklarında, çözücü ve katalizör gerektirmeyen karakterleri, minimum atık oluşumu, daha kısa reaksiyon süreleri, daha yüksek reaksiyon verimleri, daha saf ürün oluşumu, zahmetsiz work-up işlemleri gibi üstünlüklerinden dolayı önem kazanmıştır (Gu, 2012; Konkala ve Dubey, 2017; War vd, 2017; Henary vd, 2020; Mermer vd, 2019; Mermer vd, 2018; Demirci vd, 2018; Mentese vd, 2013; Katritzky vd, 2006; Liu vd, 2020; Rathi vd, 2015). Kontrolü kolay ve güçlü bir enerji kaynağı olarak MW, reaksiyonları hızlandırarak önemli ürünlerin oluşumuna yol açan etkin prosedürlerin keşfine yardımcı olmaktadır (Lidström vd, 2001; Jagani vd, 2012; Desai vd, 2017). Mikrodalga enerjinin gücüne dayanan bu yeni yöntemlerde verim artışı ve reaksiyon sürelerinin azalması yanında incelenen reaksiyonların seçiciliği de artmakta ve enerji tüketimi azalmaktadır (Gu, 2012; Konkala ve Dubey, 2017). Mikrodalga destekli teknikler organik sentezler için aynı zamanda daha iyi huylu ve çevresel olarak sürdürülebilir bir yaklaşım sağlamaktadır (Pagadala vd, 2014).

Yararlı kimyasal ürünlerin üretimi için yeni ve yeşil protokollerin geliştirilmesi bağlamında, sonikasyon uygulaması basitliği, etkinliği ve iyi huylu olması nedeniyle bir diğer alışılmadık enerji kaynağı olarak önemli ilgi görmektedir. Bu yeşil teknik, saf ürünlerin daha iyi verimlerle daha kısa reaksiyon sürelerinde oluşumuna yol açan hem homojen ve hem de heterojen reaksiyonlarda kullanılabilir (Ammar vd, 2015). Ultrason (US), reaksiyon ortamında spesifik kaviteasyon sağlamakta, bu da kabarcıkların içinde yüksek sıcaklık ve basıncı indüklemekte ve sıvıdaki kütle transferini ve türbülanslı akışı artırmaktadır. Bütün bunlar, organik reaksiyonların geleneksel ısıtmaya göre daha kısa reaksiyon sürelerinde gerçekleşmesini sağlamaktadır (Bretanha vd, 2011; Duarte vd, 2010; Machado vd, 2010; Mamaghani vd, 2011; Dabholkar vd, 2010).

Ultrasonik ışınlamanın etkisi, kimyasal veya mekanik etkilerinden veya her ikisinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca frekanslı mekanik bir akustik dalga olarak, reaksiyon ortamında kaviteasyon ve ikincil etkilerle yüksek enerji sağlamaktadır (Khan vd, 2016; Khan vd, 2018).

Ultrason yoğunluğunun en önemli mekanizması olan kaviteasyon, sıvı içinde buhar kabarcığı oluşumunu içeren bir fenomen olarak kabul edilmiştir (Ammar vd, 2015). Ultrasonik enerji yoğunluğunun ve etkin kaviteasyon miktarının kontrolü ve seçimi, verimli bir şekilde uygulanması için en önemli noktalardır. Kaviteasyon aktivitesi, etkili kaviteasyon miktarı ile

belirlenmektedir. Enerji yoğunluğunun ise kabarcıkların ortalama davranışına bağlı olduğu bildirilmiştir (Kikatu vd, 2008; Ashokkumar, 2011; Duan vd, 2015).

1.2. Yapılan Çalışmalar

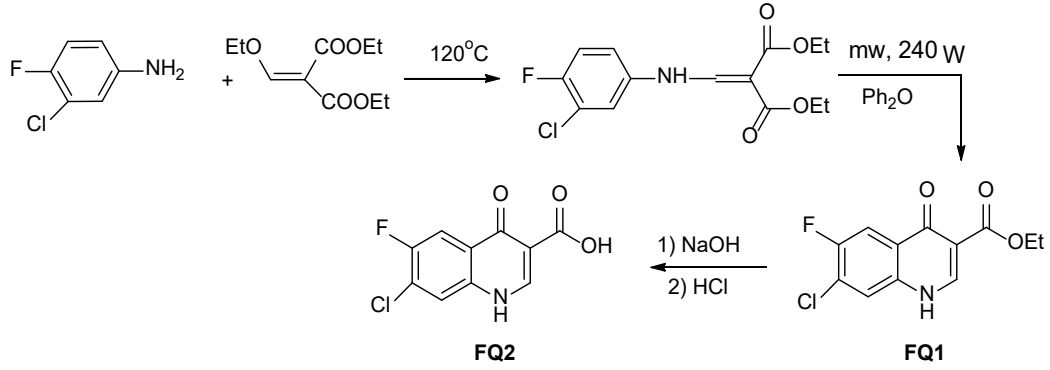
1.2.1. Moleküler Modelleme Çalışmaları

Moleküler modelleme çalışmaları Dr. Öğr. Üyesi Necla Kulabaş tarafından Bezmialem Vakıf Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Doç. Dr. Atilla Akdemir'in sorumlu olduğu Bilgisayar-destekli ilaç keşif laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Projemizde gerçekleştirilen çalışmalarımızda *E. coli* ve *S. aureus* DNA giraz ve DNA topoizomeraz IV enzimleri (toplam 4 adet) için mevcut olan kristal yapılarının moleküler modelleme çalışmaları için uygunluğu değerlendirilmiştir ve her bir hedef enzim için bir kristal yapı seçilmiş, docking çalışmalarına hazır hale getirilmiştir. Validasyon çalışmalarında kullanılmak üzere, RCSB Protein Veri Bankası (www.rcsb.org), ChEMBL (www.ebi.ac.uk) ve DrugBank (www.drugbank.ca) veri bankalarında yapılan taramalar sonucu *E. coli* DNA giraz, *E. coli* Topoizomeraz IV (Topo IV), *S. aureus* DNA giraz ve *S. aureus* DNA Topo IV hedef enzimlerine karşı inhibitörler tespit edilerek, referans moleküller ve Zinc Veri Bankasından decoy moleküllere (ilgili hedef enzimlere bağlanmasını öngörmediğimiz rastgele moleküller) ait veri bankası oluşturulmuştur. Docking çalışmaları için kullanılacak hesaplama fonksiyonu (scoring function: ChemScore, GoldScore, ChemPLP ve ASP) yapılan validasyon çalışmalarına göre ASP hesaplama fonksiyonu olarak belirlenmiştir. Daha sonra Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) ekibi tarafından tasarlanan iskelet ve fonksiyonel gruplar kullanılarak sanal kombinatoriyal yöntemlerle, sanal molekül veri bankası oluşturulmuş ve docking çalışmalarında kullanılmak üzere hazır hale getirilmiştir. Her bir hedef enzime karşı dock edilen moleküllerin analiz sonuçlarına göre 5'i benzer olmak üzere toplam 80 adet molekül (75 adet eşsiz molekül) sentez için önerilmiştir.

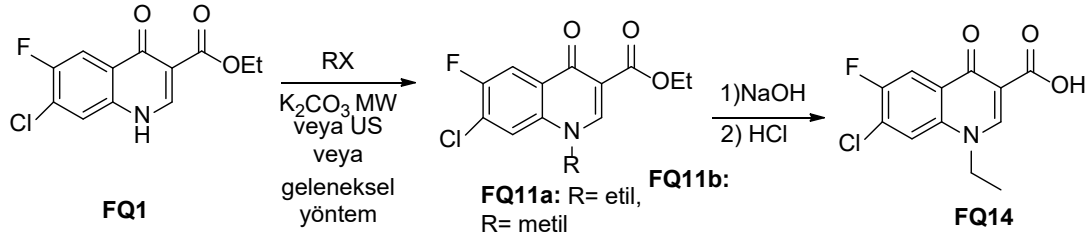
1.2.2. Sentez Çalışmaları

Bu projede ilk olarak kinolon temel iskeletini oluşturan bileşik olan etil 7-kloro-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (**FQ1**) ve onun da hidrolizinden 7-kloro-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asid (**FQ2**) bileşikleri öncelikle literatürde bildirilen yöntemin (Kidwai vd, 1998) uygulanması ile sentezlenmiştir. Literatürde 3 saat olan reaksiyon süresi kısaltmak ve/veya reaksiyon verimini yükseltmek amacıyla aynı karışım mikrodalga destekli olarak da muamele edilmiş ve beklenen iyileşme sağlanarak hem reaksiyon süresi 5 dakikaya indirilmiş ve hem de verim %65 den %70'e yükseltilmiştir (Denklemler 1).



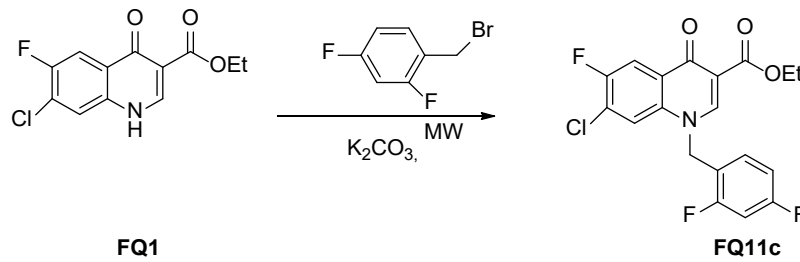
Denklem 1. FQ1 ve FQ2 Bileşiklerinin sentezi.

Bu çalışmada ara ürün olarak kullanılacak olan **FQ11c** (proje başvuru formunda **FQ13** olarak numaralandırılmıştır) ve **FQ14** bileşikleri, uzun yıllardır bilinmektedir ve florokinolon grubu antibiyotiklerin sentezinde ara ürün olarak kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda hem literatürde bildirilen geleneksel yöntem (Kidwai vd, 1998) uygulanmış, hem de aynı reaksiyon mikrodalga destekli olacak şekilde gerçekleştirilerek florokinolon temel iskeletinin *N*-1 alkilasyonu için çok daha etkin bir yol oluşturulmuştur (Denklem 2).



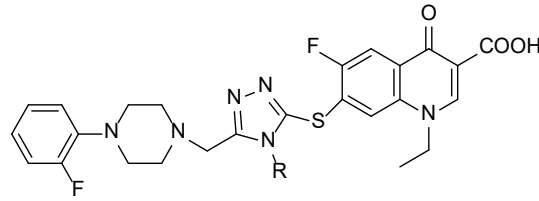
Denklem 2. FQ11a-b ve FQ14 Bileşiklerinin sentezi.

FQ11c (FQ13) Bileşiği ilk defa bu projede, denklem 2 de gösterilen reaksiyonda bromoetan yerine 2,4-diflorobenzil bromür kullanılması ile elde edilmiştir (Denklem 3).

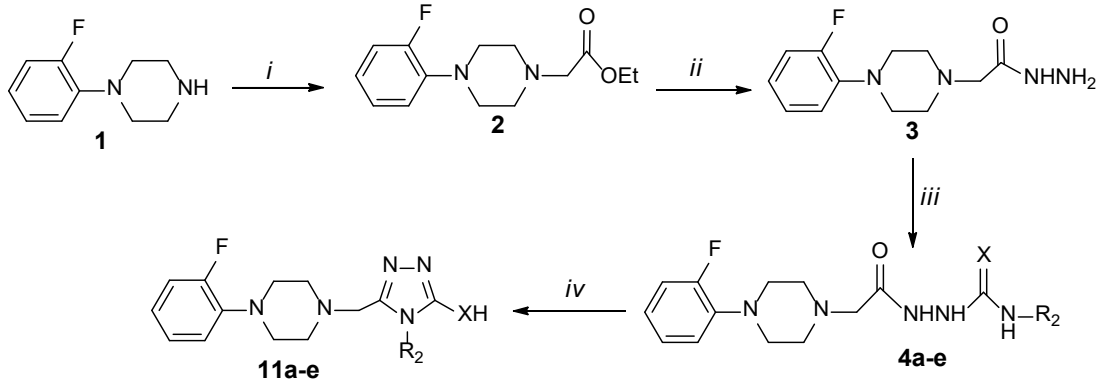


Denklem 3. FQ11c Bileşiğinin sentezi.

Proje önerisinde belirtilen **11a-e** bileşiklerinin sentezi için 1-(4-florofenil)piperazin bileşiğine ihtiyaç bulunmaktadır. Ancak, bu bileşiği daha önceki çalışmalarımızda yurt dışı kaynaklı olarak temin edebildiğimiz halde, projenin kabulünden sonra gerekli kimyasalları satın alma aşamasında 1-(4-florofenil)piperazin bileşiğinin “yurt dışından ithali yasak bileşikler” arasına girdiğini öğrendik. Bu nedenle, onun yerine izomeri olan 1-(2-florofenil)piperazin başlangıç bileşiği olarak kullanılmıştır (Denklem 4). Bunlar içinde **11a-c** bileşikler daha önce bizim grubumuz tarafımızdan sentezlenip **FQ14** bileşiği ile 7. konumda entegre edilerek yeni kinolon hibritleri olarak yayınlanmıştır (Şekil 6) (Başoğlu-Özdemir, 2016).



Şekil 6. Başoğlu-Özdemir tarafından sentezlenen florofenil-triazol-kinolon hibrit bileşikler.



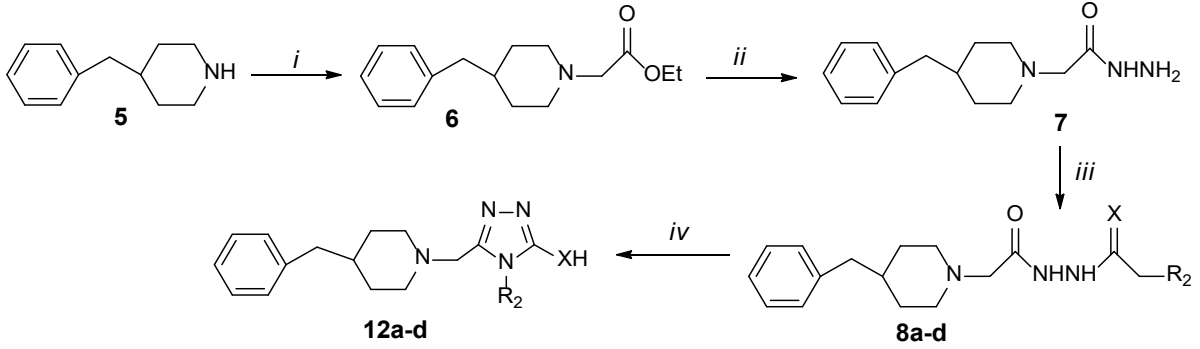
i: BrCH₂CO₂Et, NaOEt; *ii:* H₂NNH₂; *iii:* R₂NCX; *iv:* NaOH

11a: R₂= benzil; X=S; **11b:** R₂= fenil, X= S; **11c:** R₂= etil, X= S; **11d:** R₂= 4-florofenil, X= S; **11e:** R₂= benzil, X= O.

Denklem 4. **11a-e** Nolu bileşiklerin sentezi.

Bu çalışmada ise, **11a-e** bileşiklerini **FQ2** ve/veya **FQ15** ve **FQ16** bileşikleri ile birleştirerek kaynak Başoğlu-Özdemir, 2016'da bildirilenlerden farklı yeni ürünler elde etmek amaçlanmıştır. Çünkü **11a-d** bileşiklerinin **FQ15** ve **FQ16** bileşiklerine 7. konumdan bağlı olduğu ürünler bilinmemektedir. Ayrıca, **FQ2** bileşiğine 7. konumdan bağlandıktan sonra elde edilen ürünün N-1 konumundan başka halkalarla substitue edilmesi ile de yeni ürünler ortaya çıkabilmektedir.

12a-d Bileşikleri ise, Denklem 5 ile gösterilen reaksiyonda 1-(2-florofenil)piperazin yerine 4-benzilpiperidin (**5**) kullanılması ile elde edilmiştir (Denklem 6). **11a-e** Bileşiklerinin sentezinde olduğu gibi **12a-d** bileşiklerinin sentezi için de geleneksel, mikrodalga ve sonikasyon olmak üzere üç farklı enerji kaynağı kullanılmıştır. Bu üç yöntem içinde sonikasyon yöntemi daha çok oda sıcaklığında gerçekleşen **2** ve **6** nolu esterlerin sentezinde daha iyi verimlere neden olurken MW yöntemi, **3**, **4**, **11a-e**, **7**, **8a-d** ve **12a-d** nolu bileşiklerin yüksek sıcaklık gerektiren sentezleri için daha etkin bir yol sağlamıştır.

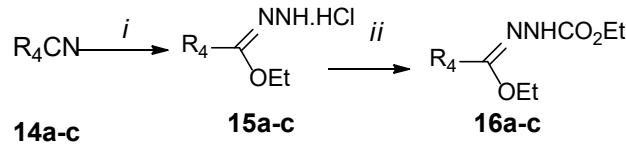


i: BrCH₂CO₂Et, NaOEt; *ii*: H₂NNH₂; *iii*: R₂NCX; *iv*: NaOH

8a, 12a: R₂= benzil; X=S; **8b, 12b**: R₂= fenil, X= S; **8c, 12c**: R₂= etil, X= S; **8d, 12d**: R₂= fenil; X=O;

Denklem 5. 12a-d Bileşiklerinin sentezi.

15a-c Bileşikleri olan etil imidat hidroklorürlerin sentezi için, literatürde bildirilen yöntem uyarınca (Milcent ve Redeuilh, 1979) karşılık gelen nitriller olan asetonitril, benzonitril ve 4-klorofenilasetonitril bileşikleri, susuz ortamda gaz HCl varlığında etanol ile soğukta muamele edilmiştir. Bunların da yine soğukta etil karbazat ile reaksiyonu, **16a-c** bileşikleri olan etil 2-(1-etoksiakilden)hidrazinkarboksilat'ların oluşumuna yol açmıştır (Denklem 6).



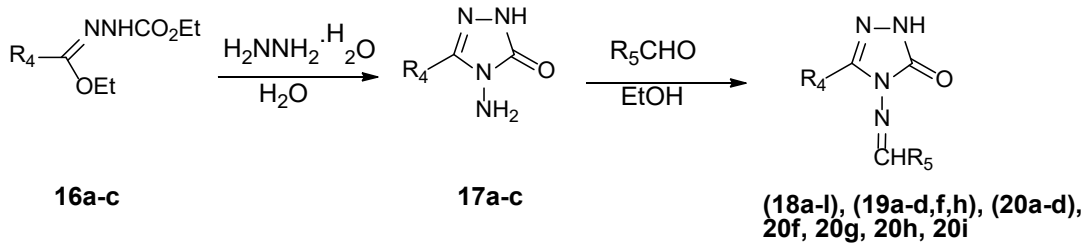
i: EtOH, HCl, 0-5°C; *ii*: H₂NNHCOOEt, 0-5°C

14a, 15a: R₄= metil; **14b, 15b**: R₄= fenil; **14c, 15c**: R₄= 4-klorobenzil

Denklem 6. 15a-c ve **16a-c** Bileşiklerinin sentezi.

17a-c Bileşikleri olan 4-amino-3-alkil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on'ların sentezi için ise, literatürde bildirilen yöntem (İkizler vd, 1991; İkizler vd, 1994) yanında mikrodalga ve ultrasound destekli yöntemler uygulanarak mevcut yöntem gerek reaksiyon süresi ve

gerekse verim açısından iyileştirilmiştir. Literatürde bildirilen geleneksel yöntemde **16a-c** bileşikleri sulu ortamda hidrazin hidrat ile kaynama sıcaklığında muamele edilmiştir. Sonikasyon yönteminde de aynı reaksiyon karışımı ultrasonik banyoda muamele edilirken mikrodalga destekli yöntemde **16a-c** bileşikleri hidrazin hidrat ile kapalı sistemde ve çözücüsüz olarak muamele edilmiştir. Elde edilen sonuçlar, bu üç yöntem içinde en etki yöntemin mikrodalga destekli yöntem olduğunu göstermektedir. Aminotriazollerin (**17a-c**) çeşitli aldehitler ile muamelesi ise, karşılık gelen Schiff bazlarının oluşumu ile sonuçlanmıştır (**18-20** tipi ürünler) (Denklem 7). Bazıları literatürde bilinen (**18a-d**, **18i**, **19a-d**), diğerleri ise ilk defa bu çalışmada sentezlenen **18-20** bileşiklerinin elde edilmesi için de geleneksel, mikrodalga destekli ve sonikasyon olmak üzere üç farklı yöntem kullanılmış, böylece literatürde bildirilen geleneksel yöntemle ilaveten iki farklı yöntem daha geliştirilerek reaksiyon verimi ve süresi açısından iyileşme sağlanmıştır.



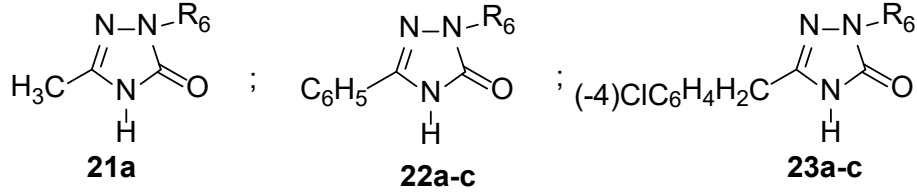
16a, 17a: R₄= metil; **16b, 17b:** R₄= fenil; **16c, 17c:** R₄= 4-klorobenzil

18: R₄= metil; **19:** R₄= fenil; **20:** R₄= 4-klorobenzil

a: R₅=2-hidroksifenil; **b:** R₅=piridin-2-il; **c:** R₅=piridin-3-il; **d:** R₅=piridin-4-il; **e:** R₅=2,4,6-trihidroksifenil; **f:** R₅=3-bromo-4-florofenil; **g:** R₅=2-floro-6-klorofenil; **h:** R₅= 4-bromofenil; **i:** R₅= 3-florofenil; **l:** R₅= metil

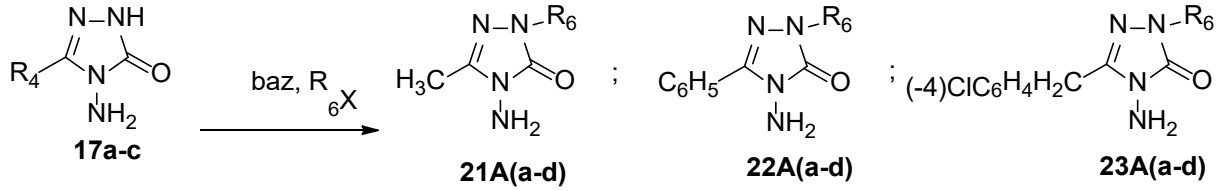
Denklem 7. 17a-c Nolu aminotriazollerin ve **18-20** nolu Schiff bazlarının sentezi.

(21c), (22-a-c), (23a-c) Nolu deaminolandırılmış ürünlerin (Şekil 7) sentezi için öncelikle **17a-c** bileşiklerinin *N*-1 alkilasyonu gerekmektedir ki bu da, **17a-c** nolu aminotriazollerin bazik ortamda karşılık gelen alkil halojenürler ile muamelesi sonucu gerçekleştirilmiştir (Denklem 8). **17a-c** Bileşiklerinin alkil halojenürler yerine asetik anhidrid ile muamelesi, karışık ürün oluşumuna yol açtığı ve bu da istenen ürünün veriminin düşmesine neden olduğu için ve ayrıca proje hedeflerine ulaşmak için bu bileşiklerin varlığının vazgeçilmez olmaması nedeniyle, R₆= asetil olan **21d**, **22d** ve **23d** bileşikleri sentezlenmemiştir. Benzer durum **21a,b** bileşikleri için de söz konusudur.



21-23; R₆: a=metil; b= etil; c= 2,4-diklorobenzil

Şekil 7. 21a, 22a-c ve 23a-c Nolu bileşiklerin yapıları.

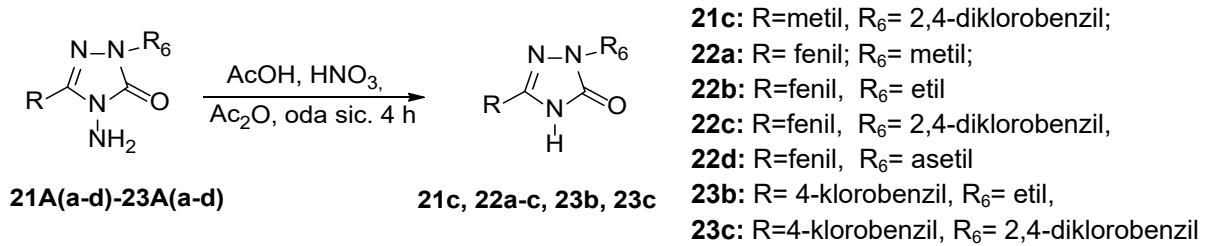


17a: R₄=metil; **17b:** R₄= fenil; **17c:** R₄= 4-klorobenzil

21A-23A; R₆: a=metil; b= etil; c= 2,4-diklorobenzil

Denklem 8. 17a-c Bileşiklerinin N-1 alkilasyonu.

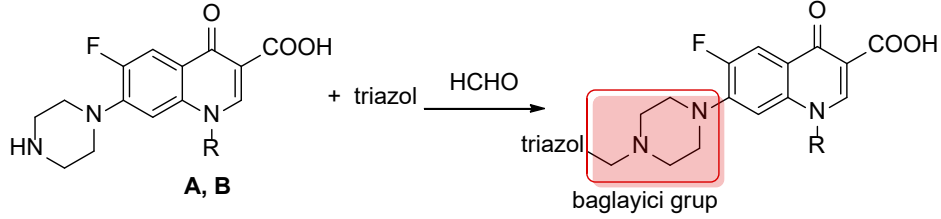
Aminotriazolollerin [**21Ad**, **22A(a-d)** ve **23A(a-d)**] deaminaasyonları Denklem 9 ile gösterilmiştir. Sentezlenen bu bileşikler içinde **22d** bileşiği literatürde bildirilen yöntemle (Becker vd, 1970) göre elde edildiği için deneysel bölümde yöntem verilmemiştir.



Denklem 9. 21c, 22a-c, 23b, 23c Bileşiklerinin sentezi.

Kinolon halkasının 1. ve 7. konumlarında gerçekleştirilmesi planlanmış olan reaksiyonlar sırasında, önceden öngörülemeden güçlükler ile karşılaşmış olması, B planları ve B planlarında da bulunmayan ama literatür verilerine dayanılarak denenen yeni yöntemlerin istenen sonucu vermemesi üzerine, 03.07.2019 tarihinde Tubitak'dan proje kapsamında değişiklik önerisinde bulunulmuş ve değişiklik önerisi talebimiz, Tubitak'ın 11/09/2019 tarih ve 75 sayılı toplantısında görüşülüp kabul edilmiştir. Buna göre, bu projede kinolon halkasına 7. konumda kondense edilmesinde güçlükler ile karşılaşılan aminlerin kinolon halkası ile entegrasyonu piperazin halkası aracılığı ile sağlanmış, bu bağlamda 21

adet yeni triazol-kinolon hibridinin sentezleri gerçekleştirilmiş olup antimikrobal aktiviteleri incelenmiştir (Denklem 10).

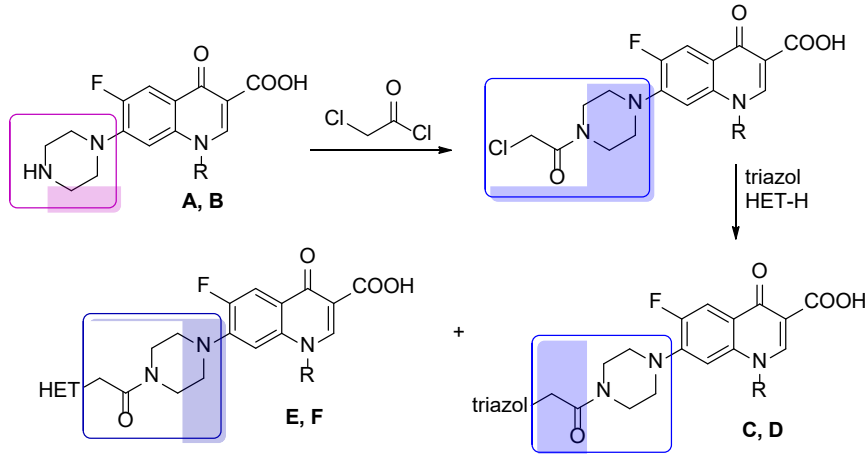


R= etil veya siklopropil
 triazol= proje başvuru dosyasında belirtilen ve 1. dönem bizim sentezlediğimiz bileşikler

Denklem 10. Değişiklik önerisi ile ortaya çıkan yeni hibrit bileşiklerin genel formülleri.

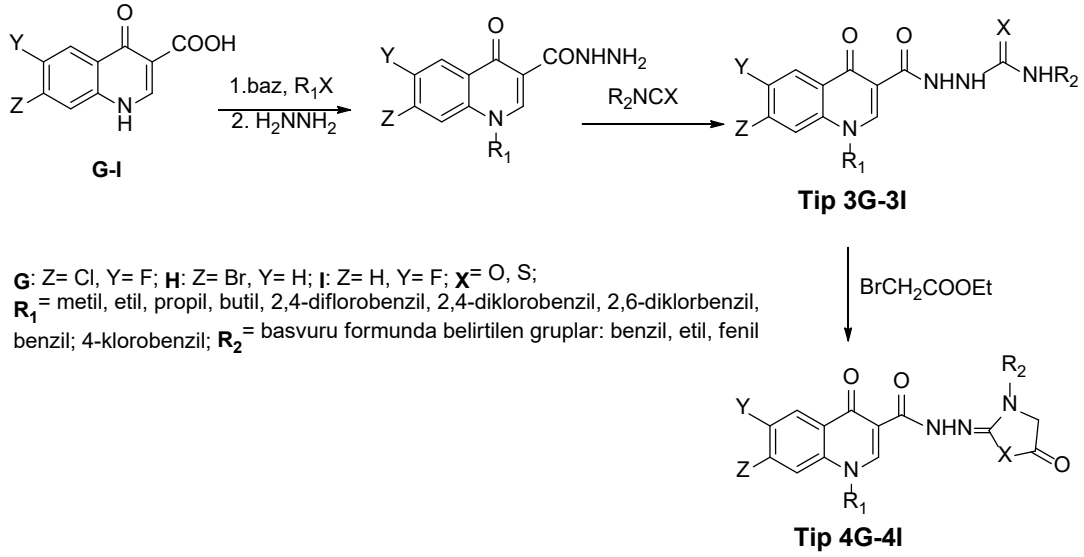
Değişiklik önerisi ile ortaya çıkan sanal veri bankasında yer alan her bir bileşik için de moleküler modelleme çalışmaları yapıp DNA giraz ve topoizomeraz IV inhibisyonu potansiyelleri in silico olarak ortaya konulmuştur.

Değişiklik önerisinde HET olarak simgelenen gruplara karşılık gelen aminlerin ise, kloroetanoil klorür aracılığı ile A ve B bileşiklerine bağlanması planlanmıştır (Denklem 11).



A, C, E: R= etil; B, D, F: R= siklopropil
 Triazol: proje başvuru dosyasında belirtilen, bizim sentezlediğimiz moleküller.
 HET-H: proje başvuru dosyasında belirtilen ve ticari olarak temin edilen aminler.

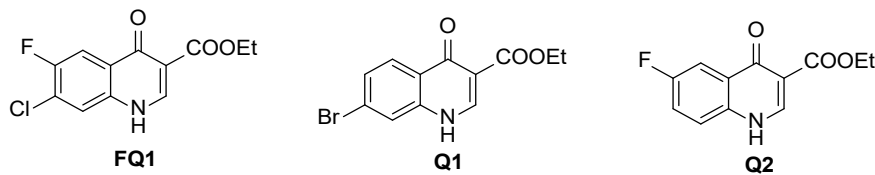
Denklem 11. Değişiklik önerisi ile kabul edilen yeni hibrit bileşiklerin genel formülleri.



Denklem 12. Değişiklik önerisi ile kabul edilen **Tip 3** ve **Tip 4** kodlu bileşiklerin genel formülleri.

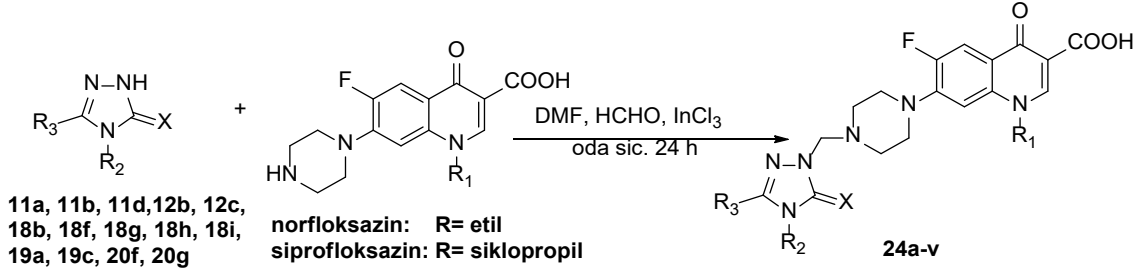
Birbirleri ile doğrudan kondenzasyona uğrayamayan grupların ya da bileşiklerin bağlayıcı bir grup aracılığı ile kombinasyonu, yeni ilaç geliştirme çalışmalarında sıklıkla başvurulan bir strateji haline gelmiştir (Abuo-Rahma vd, 2018; Zhang vd, 2015; Xu vd, 2018; Panda vd, 2015; Panda vd, 2016; Khan vd, 2012; Kerns vd, 2003; Ross vd, 2015; Hubschwerlen vd, 2003; Zhang vd, 2016; Hu, vd, 2017; Karoli vd, 2012).

Değişiklik önerisi ile elde edilen sanal veri bankasını genişletmek ve daha çok sayıda biyoaktif bileşiğe ulaşabilmek amacıyla bu çalışmada seçilen temel kinolon halkası olan **FQ1** bileşiğine ilaveten **Q1** ve **Q2** bileşiklerinin de temel kinolon türevi olarak kullanılması kabul edilmiştir (Şekil 8, Denklem 12). Bu bileşikler için, öncelikle in silico çalışmalarda aktif bulunan bileşiklerin sentezine öncelik verilmiş olmakla birlikte deneysel şartlardaki uygunluk dikkate alınmıştır. Çünkü bu projedeki teorik çalışmalar, sanal veri bankasında yer alan formüllerin DNA giraz ve Topoizomeraz IV enzimleri ile dock yapıp yapmadıkları üzerinedir. Halbu ki, sentezi planlanan bileşiklerin hibrit yapıda olmaları nedeniyle (triazol-kinolon hibridi) DNA giraz ve Topoizomeraz IV inhibisyonundan farklı mekanizma veya ikili mekanizma üzerinden antimikrobal aktivite gösterme olasılığı bulunmaktadır.



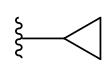
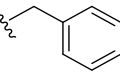
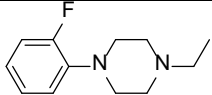
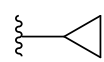
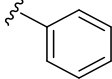
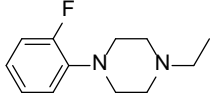
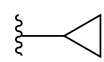
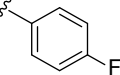
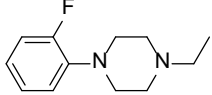
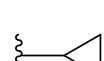

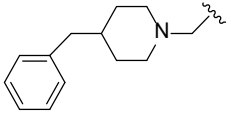
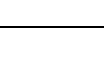
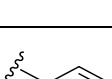
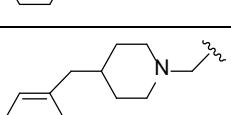


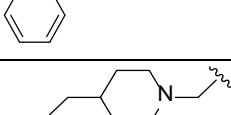

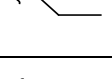
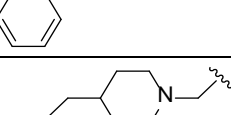
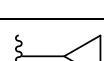
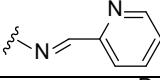

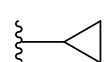
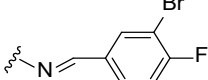

Şekil 8. Bu çalışmada kullanılan kinolon temel halkaları.


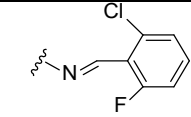


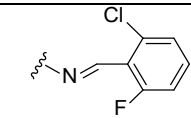


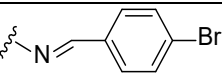


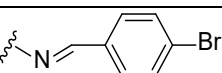


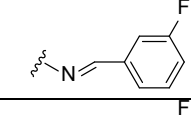


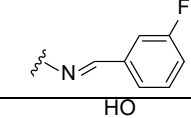


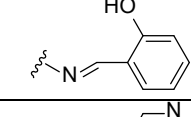


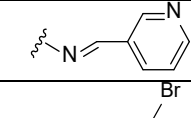


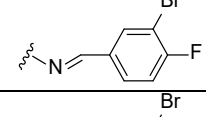
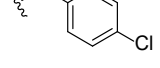

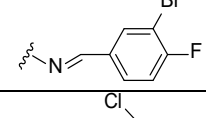
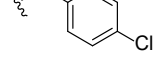

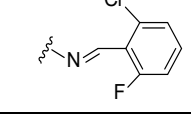
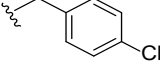

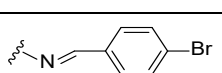
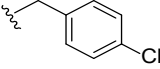
Genel formülleri Denklem 13 ile verilen yeni triazol-kinolon hibritleri elde etmek amacıyla, bu çalışmada sentezlenen merkpto- ve okso-triazoller, norfloksazin veya siprofloksazinin ile formaldehit varlığında muamele edilmiştir (Denklem 13). **24a-v** Nolu bileşiklere ait X, R₁, R₂ ve R₃ grupları Tablo 1 ile verilmiştir.



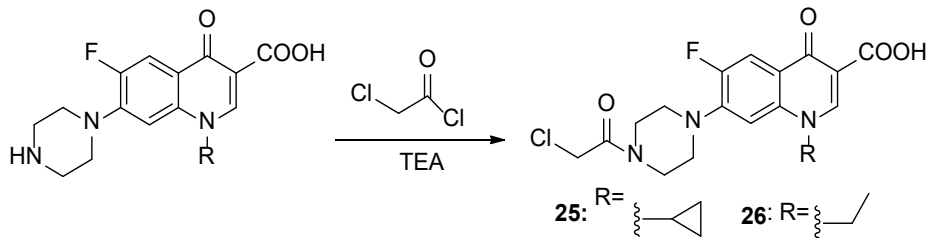
Denklem 13. **24a-v** Nolu yeni triazol-kinolon hibrit bileşiklerinin sentezi.

Tablo 1. **24a-v** Bileşiklerinin substituentleri.

Bileşik No	X	R ₁	R ₂	R ₃
24a	S			
24b	S			
24c	S			
24d	S			
24e	S			
24f	S			
24g	S			
24h	O			
24i	O			

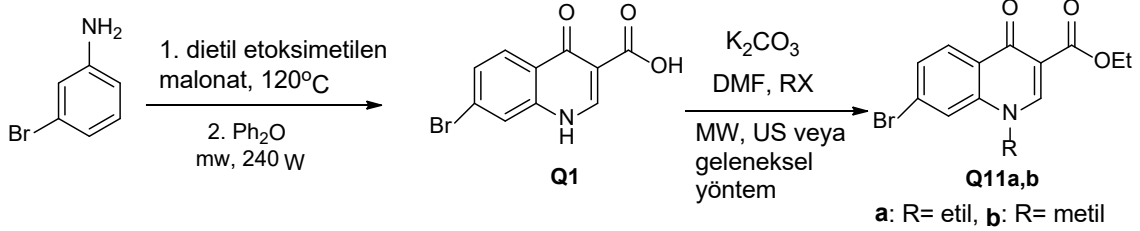
24j	O			
24k	O			
24l	O			
24m	O			
24n	O			
24o	O			
24p	O			
24r	O			
24s	O			
24t	O			
24u	O			
24v	O			

25 ve 26 Nolu bileşikler literatürde bilinen bileşikler olmakla birlikte (Parwe vd, 2014; Mentese vd, 2013) bu çalışmada sentezlenen triazoller ve ayrıca ticari olarak temin edilen aminlerle hibritleştirilmek amacıyla sentez edilmiştir (Denklem 14).

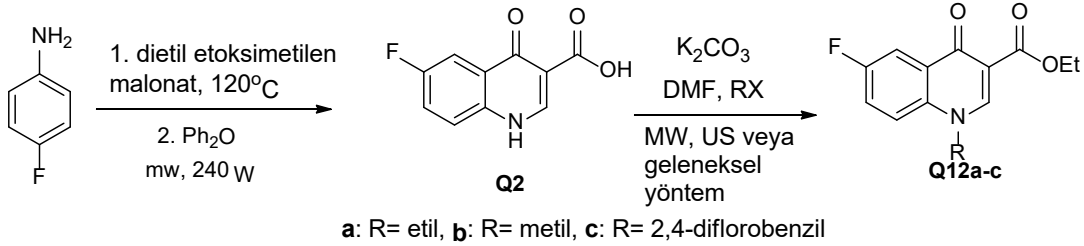


Denklem 14. 25 ve 26 Nolu kinolon türevlerinin sentezi.

Değişiklik önerisiyle kabul edilen **Tip3G-3L** ve **Tip4G-4L** bileşiklerinin sentezi için gerekli olan **Q11a,b** ve **Q12a-c** bileşiklerinin sentezi, Denklem 1 ile gösterilen reaksiyonda 3-kloro-4-floroanilin yerine sırasıyla 3-bromoanilin ve 4-floroanilin kullanılması ile gerçekleştirilmiştir (Denklem 15, Denklem 16).

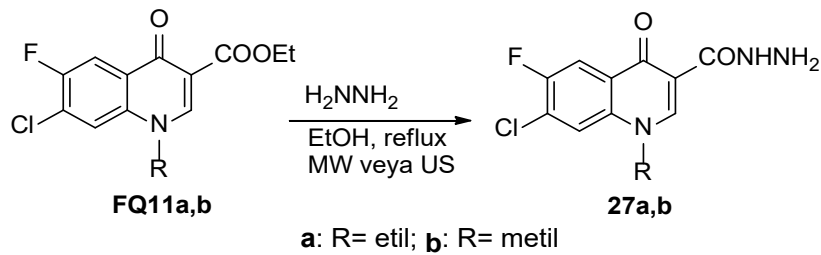


Denklem 15. Q1 ve Q11a,b Bileşiklerinin sentezi.

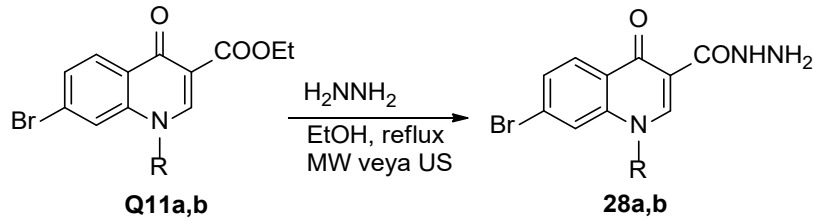


Denklem 16. Q2 ve Q12a-c Bileşiklerinin sentezi.

Tip 3 ve **Tip 4** Kodlu bileşiklerin sentezi için öncelikle **FQ11a,b**, **Q11a,b** ve **Q12a-c** kodlu esterler karşılık gelen hidrazidlere dönüştürülmüştür. Bu amaçla bu bileşimler ayrı ayrı olmak üzere hidrazin hidrat ile muamele edilmiştir (Denklem 17-19). **FQ11**, **Q11** ve **Q12** kodlu bileşiklerin C-3 konumunda bir ester grubunun varlığı, bir nükleofilik aromatik substitusyon üzerinden daha ileri halka kapanmalarına, dolayısıyla da heterosiklik grup konjugasyonuna olanak sağlamaktadır.

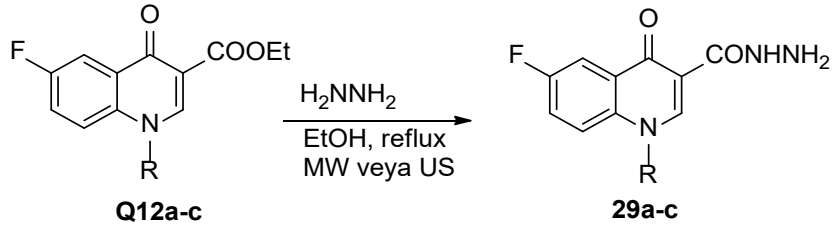


Denkem 17. 27a,b Nolu hidrazidlerin sentezi.



a: R= etil; **b:** R= metil

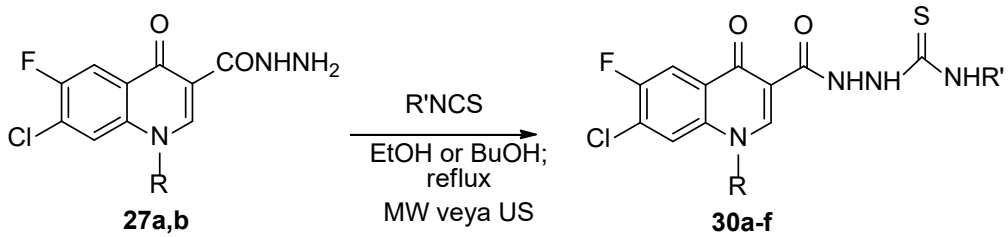
Denkem 18. 28a,b Nolu hidrazidlerin sentezi.



a: R= etil; **b:** R= metil; **c:** R= 2,4-diflorobenzil

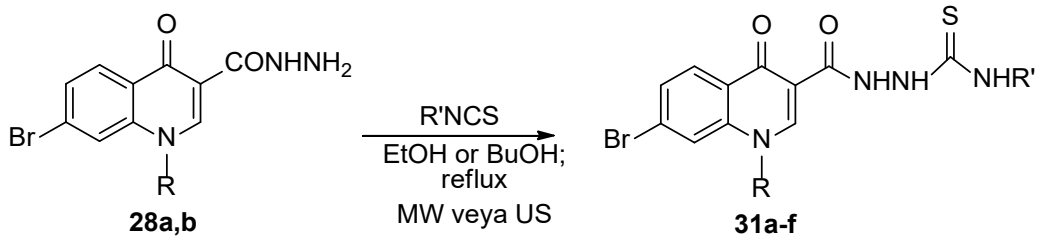
Denkem 19. 29a-c Nolu hidrazidlerin sentezi.

27-29 Nolu hidrazidlerin uygun alkil izo(tiyo)syanatlar ile etkileştirilmesi, Tip3G-3L olarak bildirilen ürünler olan karbotiyoamidler ve karboksamidlerin oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denkem 20-22).



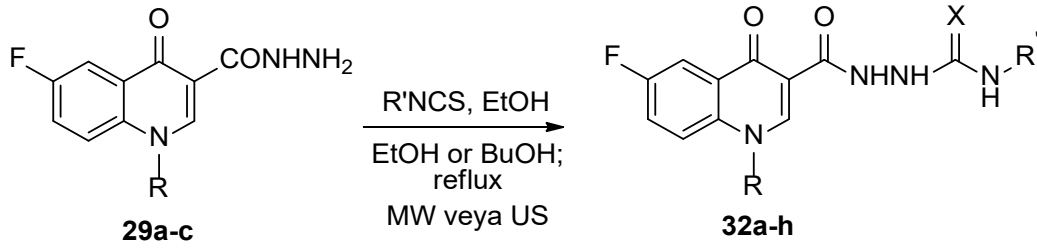
30a: R= etil, R'= benzil; **30b:** R= etil, R'= etil; **30c:** R= etil, R'= fenil
30d: R= metil, R'= benzil; **30e:** R= metil, R'= etil; **30f:** R= metil, R'= fenil

Denkem 20. 30a-f Nolu karbotiyoamidlerin sentezi.



31a: R= etil, R'= benzil; **31b:** R= etil, R'= etil; **31c:** R= etil, R'= fenil
31d: R= metil, R'= benzil; **31e:** R= metil, R'= etil; **31f:** R= metil, R'= fenil

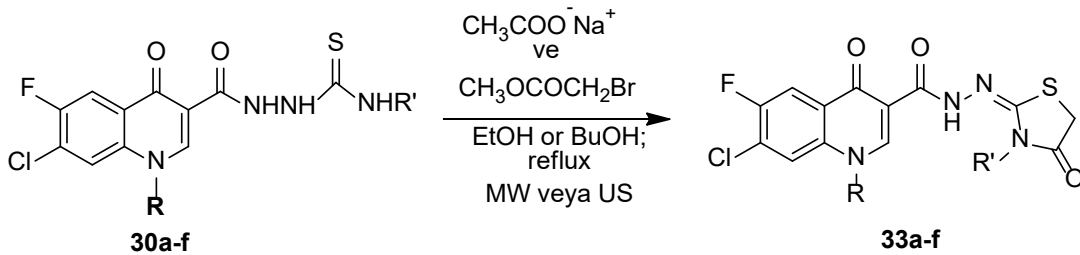
Denkem 21. 31a-f Nolu karbotiyoamidlerin sentezi.



32a: R= etil, R'= benzil; **32b:** R= etil, R'= etil; **32c:** R= etil, R'= fenil
32d: R= metil, R'= benzil; **32e:** R= metil, R'= etil; **32f:** R= metil, R'= fenil
32g: R= 2,4-diflorobenzil, R'= etil; **32h:** R= 2,4-diflorobenzil, R'= fenil
32a-g: X= S, **32h:** X=O

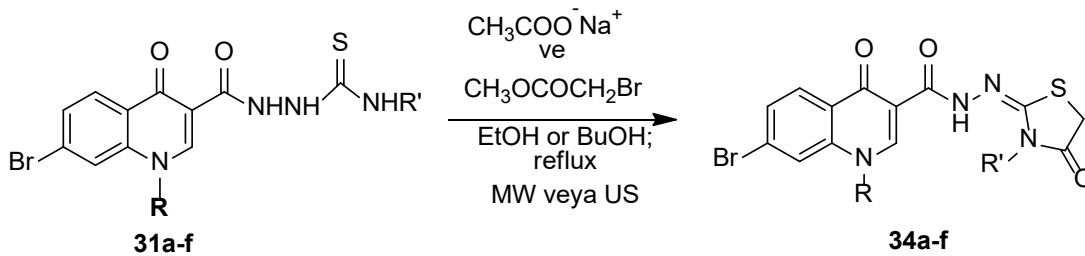
Denklem 22. 32a-h Nolu karbo(tiyo)amidlerin sentezi.

Tip4G-4L Bileşiklerinin sentezi amacıyla, **30-32** nolu ara ürünler etil bromoasetat ile halka kapanmasına uğrattılmıştır (Denklem 23-25).



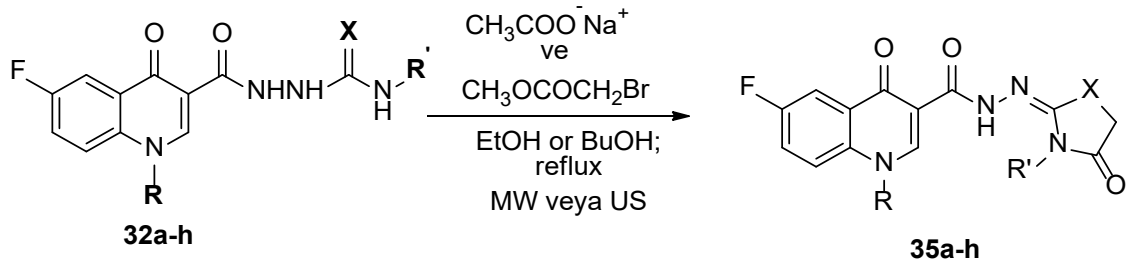
33a: R= etil, R'= benzil; **33b:** R= etil, R'= etil; **33c:** R= etil, R'= fenil
33d: R= metil, R'= benzil; **33e:** R= metil, R'= etil; **33f:** R= metil, R'= fenil

Denklem 23. 33a-f Nolu 4-okso-1,3-tiyazolidinlerin sentezi.



34a: R= etil, R'= benzil; **34b:** R= etil, R'= etil; **34c:** R= etil, R'= fenil
34d: R= metil, R'= benzil; **34e:** R= metil, R'= etil; **34f:** R= metil, R'= fenil

Denklem 24. 34a-f Nolu 4-okso-1,3-tiyazolidinlerin sentezi.



35a: R= etil, R'= benzil; **35b:** R= etil, R'= etil; **35c:** R= etil, R'= fenil
35d: R= metil, R'= benzil; **35e:** R= metil, R'= etil; **35f:** R= metil, R'= fenil
35g: R= 2,4-diflorobenzil, R'= etil; **35h:** R= 2,4-diflorobenzil, R'= fenil X=O

Denklem 25. 35a-f Nolu 4-okso-1,3-tiyazolidinlerin sentezi.

2. GEREÇ, YÖNTEM, DENEYSEL ÇALIŞMALAR

2.1. Genel

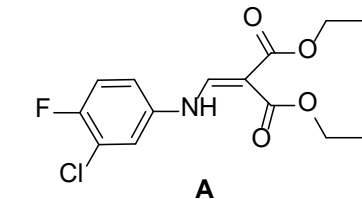
Bu çalışmada kullanılan bütün reaktif ve çözücüler Merck, Fluka veya Sigma-Aldrich firmalarından temin edilmiş ve daha ileri saflaştırılmaksızın kullanılmıştır. Sentezlenen yeni bileşiklerin erime noktalarına kapiler tüpler içinde Büchi B-540 erime noktası cihazında bakılmıştır. Reaksiyonların yürüyüşü silica gel 60 F254 aluminium sheets üzerinde ince tabaka kromatografisi ile UV ışık kullanılarak izlenmiştir. FT IR spektrumları Perkin Elmer 1600 series FT-IR spektrometresinde (ATR) halinde alınmıştır. ¹H NMR ve ¹³C NMR (APT halinde) spektrumları DMSO-*d*₆ içinde BRUKER AVENE II 400 MHz NMR Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi ve Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde alınmıştır. Kütle spektrumları Thermo TSQ Quantum Access Max cihazında alınmıştır (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)nde ve Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi (Q-TOF, Atatürk Üniversitesi)nde alınmıştır. NMR spektrumlarının yorumlanmasında teorik ACD-NMR Lab verilerinden de yararlanılmıştır. Bileşiklerin adlandırılması için ACD-Lab. Chem Sketch programı kullanılmıştır. Mikrodalga sentez cihazı olarak CEM- Discovery SP monomod sentez cihazı ve Ultrasonik ışınlandırma için Bandelin Sonorex Super RK102H ultrasonik banyo kullanılmıştır.

2.2. Sentez Çalışmaları

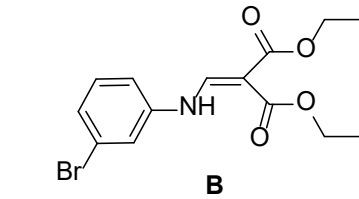
2.2.1. FQ1, FQ2, Q1, Q2, FQ11, FQ13 ve FQ14; Bileşiklerinin sentezi

Bunun için öncelikle **A**, **B** ve **C** nolu ara ürünler literatürde bildirilen yöntemle sentezlenmiştir. Bu ara ürünler yine literatürde bildirilen yöntemle göre **FQ1**, **Q1** ve **Q2** kodlu bileşiklere dönüştürülmüştür.

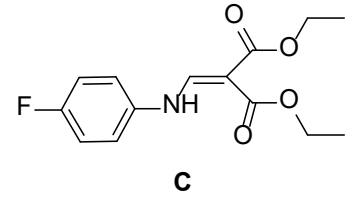
2.2.1.1. A, B ve C Nolu ara ürünler



Kidwai vd, 1998, E.n: 57-58°C

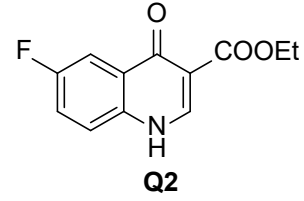
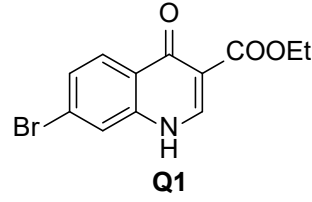
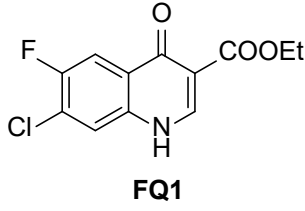


Simeone vd, 2019, E.n: 71-73°C



Srivastava vd, 2013, E.n: 73-75°C

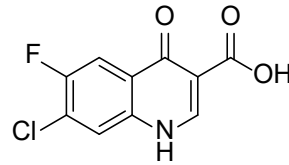
2.2.1.2. (FQ1), (Q1) ve (Q2) Bileşikleri



Yöntem 1. (Kidwai vd, 1998; Simeone vd, 2019; Srivastava vd, 2013) **A**, **B** veya **C** Kodlu bileşik (10 mmol) 10 mL difenil eter ile geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Elde edilen ham ürün üzerine etil asetat ilave edilip çöktürüldü. Çöken katı ürün süzüldü ve daha ileri saflaştırılmadan reaksiyona sokuldu. **FQ1**: E.n: >300 °C, Verim: %65; **Q1**: E.n: >300°C; verim: % çok düşük ve **Q2**: E.n: >300 °C, verim: %50.

Yöntem 2. **A**, **B** veya **C** No'lu bileşik (10 mmol) 10 mL difenil eter içindeki karışımı monomod mikrodalga sentez reaktöründe kapalı sistemde basınç kontrolü ile 225 °C de 240 W enerji ile 5 dakika ışınlandırdı. Elde edilen ham ürün üzerine etil asetat ilave edilip çöktürüldü. Çöken katı ürün süzüldü ve daha ileri saflaştırılmaksızın reaksiyona sokuldu. **FQ1**: E.n: >300 °C, Verim: %70, **Q1**: E.n: >300 °C, verim: %74 ve **Q2**: E.n: >300 °C, verim: %50.

2.2.1.3. 7-Kloro-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (FQ2) (Kidwai vd, 1998)



E.n: 264-265°C, Verim: %90.

2.2.2. FQ1, Q1 ve Q2 Bileşiklerinin N-alkilasyonu

Yöntem 1. (Kidwai vd, 1998) **FQ1**, **Q1** veya **Q2** Kodlu bileşiğin (10 mmol) susuz DMF'deki çözeltisine K₂CO₃ (20 mmol) ve bromoetan, 2,4-diflorobenzil klorür veya iodometan (30 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 120 °C'de 10 saat ısıtıldı. Soğuyan karışımın su ile muamele edilip süzülerek tuz uzaklaştırıldı. Elde edilen katı, uygun bir çözücü ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 2. **FQ1** veya **Q2** Kodlu bileşiğin (1 mmol) susuz DMF'deki çözeltisine K₂CO₃ (2 mmol) ve bromoetan, 2,4-diflorobenzil klorür veya iodometan (3 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında 150°C, 200W'de 15 dakika ışınlandırdı

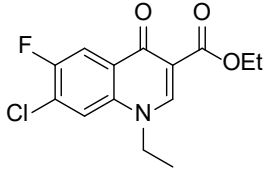
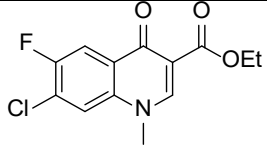
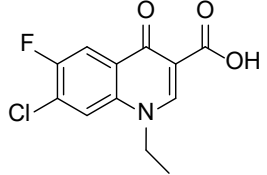
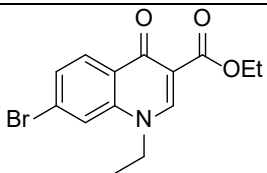
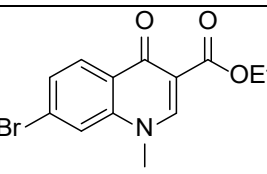
Soğuyan karışımın su ile muamele edilip süzülerek tuz uzaklaştırıldı. Elde edilen katı, uygun bir çözücü ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 3. Q2 Kod'lu bileşiğin (10 mmol) susuz DMF'de çözülüp üzerine K₂CO₃ (20 mmol) ve 2,4-diflorobenzil klorür, iyodometan veya bromoetan (30 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında ultrasonik banyoya yerleştirildi ve 80°C, 40 kHz'de 29 saat ışınılandırıldı. Reaksiyon sonunda çöken katı ürün süzülerek alındı ve Aseton ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.2.1. Bilinen *N*-alkillendirilmiş ara ürünler (FQ11a, FQ11b, FQ14, Q11a, Q11b, Q12a)

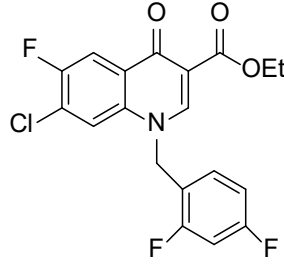
Literatürde bilinen **FQ11a, FQ11b, FQ14, Q11a, Q11b, Q12a** kodlu bileşikler Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. FQ11a, FQ11b, FQ14, Q11a, Q11b, Q12a Kodlu bileşikler.

Bil. No.	Yapı	Kaynak	E.n (°C)	Verim (%)		
				Yönt. 1	Yönt. 2	Yönt. 3
FQ11a		Kidwai vd, 1998	135-136	90	98	96
FQ11b		Dixit vd, 2012	221-223	55	75	84
FQ14		Kidwai vd, 1998	278-280	86	-	-
Q11a		Choy vd, 2010	146-148	73	-	-
Q11b		Wityak vd, 1998	184-186	87	-	-

Q12a		Srivastava vd, 2013	172-174	86	89	91
-------------	---	------------------------	---------	----	----	----

2.2.2.2. Etil 7-kloro-1-(2,4-diflorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (FQ11c)



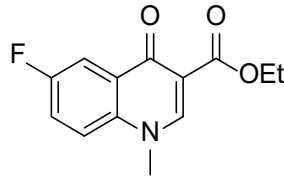
DMSO ile kristallendirildi. E.n: 226-228°C, Verim: %75 (yöntem 1), %79 (yöntem 2).

FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1724 (C=O), 1135 (C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.28 (s, 3H, CH₃), 4.24 (d, 2H, J = 8.0 Hz, CH₂), 5.74 (s, 2H, CH₂), Ar-H: [7.09-7.34 (m, 3H), 8.06 (s, 2H)], 8.88 (s, 1H, Kinolon CH).

EI MS m/z (%): 419.96 ([M+1+Na]⁺, 34), 418.00 ([M-1+Na]⁺, 100).

2.2.2.3. Etil 6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (Q12b)



Elde edilen katı ürün, metanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 50 (yöntem 1), %70 (yöntem 2), % 94 (yöntem 3), E.n: 215-216°C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1667 (C=O), 1239 (C-O).

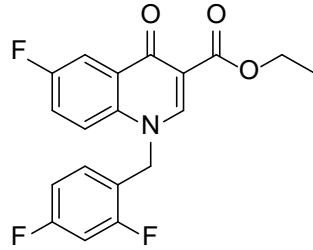
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.29 (3H, t, J = 8.0 Hz, CH₃), 3.94 (3H, s, CH₃), 4.23 (2H, q, J = 8.0 Hz, CH₂), arH: [7.70-7.75 (1H, m, CH), 7.83-7.89 (2H, m, CH)], 8.70 (1H, s, kinolon-C2).

$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm):14.79 (CH₃), 41.59 (CH₂), 60.21 (CH₃), 109.40 (C), arC: [110.96 ve 111.19 (CH, d, $J_{\text{C-F}}$ = 23.0 Hz), 120.92 ve 121.00 (CH, d, $J_{\text{C-F}}$ = 8.0 Hz), 121.18 ve

121.42 (CH, d, J_{C-F} = 24.0 Hz), 130.11 ve 130.18 (C, d, J_{C-F} = 7.0 Hz), 137.08 (C), 158.62 ve 161.05 (C-F, d, J_{C-F} = 243.0 Hz)], 150.50 (kinolon-C2), 164.96 (C=O), 172.47 (C=O).

Q-TOFMS: [$C_{13}H_{12}FNO_3$: 249.24], 250.08 ([M+H]⁺), 251.08 ([M+2]⁺).

2.2.2.4. Etil 1-(2,4-diflorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilat (Q12c)



Elde edilen katı ürün, metanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 78 (yöntem 1), %85 (yöntem 2), %92 (yöntem 3), E.n: 201-202 °C

FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 1673 (C=O), 1264 (C-O).

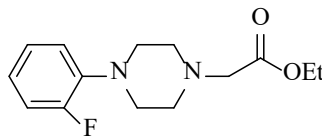
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.29 (3H, t, J = 6.0 Hz, CH₃), 4.25 (2H, q, J = 8.0 Hz, CH₂), 5.74 (2H, s, CH₂), ArH: [7.06 (1H, t, J = 10.0 Hz, CH), 7.26 (1H, q, J = 8.0 Hz, CH), 7.36 (1H, t, J = 10.0 Hz, CH), 7.63-7.67 (1H, m, CH), 7.75 (1H, q, J = 4.0 Hz, CH), 7.91 (1H, t, J = 6.0 Hz, CH)], 8.92 (1H, s, kinolon-C2).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 14.76 (CH₃), 50.86 (CH₂), 60.41 (CH₂), 110.20 (C), ArC: [105.02 (CH, t, J_{C-F} = 26.0 Hz), 111.40 ve 111.63 (CH, d, J_{C-F} = 23.0 Hz), 112.36 ve 112.54 (CH, d, J_{C-F} = 18.0 Hz), 119.40 ve 119.58 (C, d, J_{C-F} = 18.0 Hz), 120.80 ve 120.88 (CH, d, J_{C-F} = 8.0 Hz), 121.37 ve 121.62 (CH, d, J_{C-F} = 25.0 Hz), 130.47 (C), 130.64 (CH), 136.10 (C), 158.52 ve 160.95 (C-F, d, J_{C-F} = 243.0 Hz), 159.28 ve 161.75 (C-F, d, J_{C-F} = 247.0 Hz), 161.34 ve 163.80 (C-F, d, J_{C-F} = 246.0 Hz)], 150.74 (kinolon-C2), 164.86 (C=O), 172.54 (C=O).

Q-TOFMS: [$C_{19}H_{14}F_3NO_3$: 361.31], 362.10 ([M+H]⁺), 363.10 ([M+2]⁺).

2.2.3. 1-(2-Florofenil)Piperazinden Başlanarak Yapılan Sentezler

2.2.3.1. Etil [4-(2-florofenil)piperazin-1-il]asetat (2) (Basoglu-Özdemir 2016)

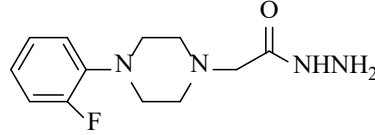


Yöntem 1. 1-(2-Florofenil)piperazin (10 mmol) ve trietilamin (15 mmol)'ın THF içindeki çözeltisinden oluşan karışıma buz banyosu içinde karıştırarak etil bromoasetat (10 mmol) damla damla ilave edildi. Damlatma bittikten sonra sıcaklık oda sıcaklığına yükseltildi ve karışım oda sıcaklığında 24 karıştırıldı (reaksiyonun yürüyüşü TLC ile izlendi). Çözücünün evapore edilerek uzaklaştırılmasının ardından renksiz bir sıvı ürün elde edildi. Verim: % 83.

Yöntem 2. 1-(2-Florofenil)piperazin (10 mmol) ve trietilamin (15 mmol)' den oluşan karışıma buz banyosu içinde karıştırarak etil bromoasetat (10 mmol) damla damla ilave edildi. Damlatma bittikten sonra karışım mikrodalga sentez cihazına alındı ve 50°C, 50 W'da 15 dakika ışınlandırıldı (reaksiyonun yürüyüşü TLC ile izlendi). Elde edilen sıvı karışım evapore edilerek reaktiflerin fazlası uzaklaştırıldı ve renksiz bir sıvı ürün elde edildi. Verim: %62.

Yöntem 3. 1-(2-Florofenil)piperazin (10 mmol) ve trietilamin (15 mmol)'ın THF içindeki çözeltisinden oluşan karışıma buz banyosu içinde karıştırarak etil bromoasetat (10 mmol) damla damla ilave edildi. Damlatma bittikten sonra karışım ultrasonik banyoya alındı ve 20°C de 40 Hz'de 6 saat ışınlandırıldı (reaksiyonun yürüyüşü TLC ile izlendi). Çözücünün evapore edilerek uzaklaştırılmasının ardından renksiz bir sıvı ürün elde edildi. Verim: % 96.

2.2.3.2. 2-[4-(2-Florofenil)piperazin-1-il]asetohidrazid (3) (Basoglu-Özdemir, 2016)



Yöntem 1. 2 Nolu esterin (10 mmol) etanoldeki çözeltisi hidrazin hidrat (25 mmol) varlığında geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı (reaksiyonun yürüyüşü TLC ile izlendi). Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen beyaz katı etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 90-91°C. Verim: % 81.

Yöntem 3. 2 Nolu ester (10 mmol) ve hidrazin hidrat (25 mmol) dan oluşan reaksiyon karışımı monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 100°C, 100W'da 10 dakika ışınlandırıldı (reaksiyonun yürüyüşü TLC ile izlendi). Elde edilen beyaz katı etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 97. E.n: 90-91°C.

Yöntem 2. 2 Nolu esterin (10 mmol) etanoldeki çözeltisi hidrazin hidrat (25 mmol) varlığında ultrasonik banyoda 80°C'de 40 Hz'de 3 saat ışınlandırıldı (reaksiyonun yürüyüşü TLC ile izlendi). Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen beyaz katı etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 90-91°C. Verim: % 76.

2.2.3.3. 4a-e Nolu Hidrazin Karbo(tiyo)amidlerin Genel Sentez Yöntemi

Yöntem 1. 3 Nolu hidrazid (10 mmol) uygun izo(tiyo)yanat (10 mmol) varlığında monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 150°C, 100W'da 10 dakika

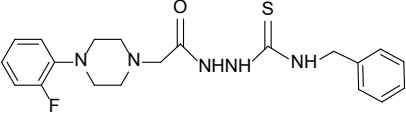
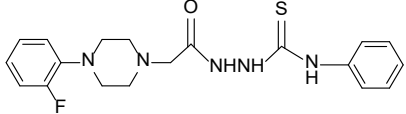
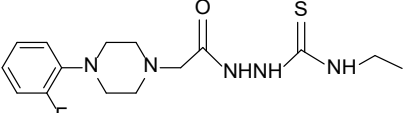
ışınlandırıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlendi). Elde edilen katı dimetil sulfoksitten kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 2. 3 Nolu hidrazidin (10 mmol) etanoldeki çözeltisi uygun izo(tiyo)syanat (10 mmol) varlığında ultrasonik banyoda 60°C 40 kHz'de 35 dakika ışınlandırıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlendi). Çözücünün düşük basınçta buharlaştırılması ile ele geçen katı dimetil sulfoksitten kristallendirilerek saflaştırıldı.

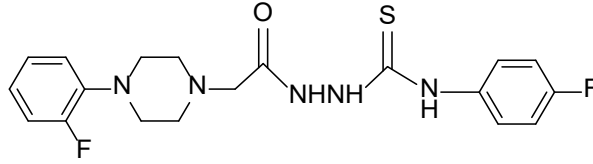
2.2.3.3.1. Bilinen *N*-Alkil-2-{2-[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]asetil}hidrazinkarbo- tiyoamid'ler (4a, 4b, 4c)

Literatürde bilinen bu bileşikler Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. 4a, 4b ve 4c Bileşikleri.

Bil. No.	Yapı	Kaynak	E.n (°C)	Verim (%)		
				Yönt. 1	Yönt. 2	Yönt. 3
4a		Basoglu-Özdemir, 2016	198-200	-	95	88
4b		Basoglu-Özdemir, 2016	182-184	-	90	84
4c		Basoglu-Özdemir, 2016	196-198	-	93	82

2.2.3.3.2. *N*-(4-Florofenil)-2-{[4-(2-florofenil)piperazin-1il]asetil}hidrazinkarbo tiyoamid (4d)



E.n: 184-186 °C, Verim: % 89 (yöntem 1), %77 (yöntem 2).

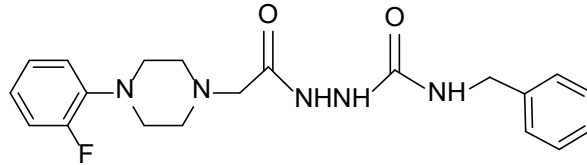
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1704 (C=O), 1225 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.76 (bs, 4H, 2CH₂), 3.09 (bs, 4H, 2CH₂), 3.24 (bs, 2H, CH₂), Ar-H: [6.96-7.10 (m, 6H), 7.14-7.53 (m, 2H)], 9.65 (bs, 2H, NH), 9.97 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 39.99 (DMSO + CH₂), 49.92 (2CH₂), 53.17 (2CH₂), ar-C: [115.39 ve 115.16 (d, CH, $J_{\text{C-F}}$ = 23 Hz), 116.32 ve 116.02 (d, CH, $J_{\text{C-F}}$ = 30 Hz), 118.82 (CH), 122.88 (2CH), 122.95 (CH), 125.33 (2CH), 135.91 ve 138.16 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}$ = 225 Hz), 135.88 (C), 154.19 ve 156.19 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}$ = 200 Hz), 156.03 ve 156.61 (d, C, $J_{\text{C-F}}$ = 58 Hz), 162.13 (C=O), 181.71 (C=S)].

LC MS/MS m/z (%): 406.46 ([M+1]⁺, 100), 428.06 ([M+Na]⁺, 22).

2.2.3.3.3. N-Benzil-2-[[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]asetil]hidrazinkarboksamid (4e)



Ele geçen ürün etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 184-185 °C, Verim: % 95 (yöntem 1), %81 (yöntem 2).

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3175 (NH), 1664 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.68 (s, 4H, CH₂), 3.05 ve 3.11 (s, 6H, CH₂), 3.38 (s, 2H, CH₂, H₂O), Ar-H: [6.94-7.13 (m, 5H), 7.26 (t, 2H, J = 8.0 Hz)], 8.04 (s, 1H, NH), 8.76 (s, 1H, NH), 9.61 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 50.42 (CH₂), 53.21 (4CH₂), 60.18 (CH₂) ar-C: [116,29 (CH), 116.50 (CH), 118.8 (CH), 119.68 (CH), 121.32 (CH), 122.69 ve 122.77 (d, CH, $J_{\text{C-F}}$ = 8.0 Hz), 125.29 ve 125.32 (d, CH, $J_{\text{C-F}}$ = 3.0 Hz), 129.15 (2CH), 140.10 (C), 140.38 (C), 154.20 ve 156.62 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}$ = 242.0 Hz), 155.73 (C=O), 169.63 (C=O)].

LC MS/MS m/z (%): 372.00 ([M+1]⁺- O, 100).

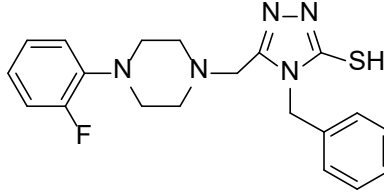
2.2.3.4. 11a-e Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi

Yöntem 1. Uygun hidrazinkarbo(tiyo)amid bileşiğinin (10 mmol) etanoldeki çözeltisi %2'lik NaOH (100 mL) ile geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı (süre TLC ile belirlendi). Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutulan karışımın seyreltik HCl ile nötralleştirilmesi ile çöken beyaz katı süzüldü, su ile yıkandı ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 2. Uygun hidrazinkarbo(tiyo)amid bileşiği (1 mmol) %2'lik NaOH (10 mL) ile monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 100°C, 150 W'da 10 dakika ışınlandırıldı (süre TLC ile belirlendi). Oda sıcaklığına soğutulan karışımın seyreltik HCl ile nötralleştirilmesi sonucu ele geçen beyaz katı su ile muamele edilip süzüldü ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 3. Uygun hidrazinkarbo(tiyo)amid bileşiğinin (10 mmol) etanoldeki çözeltisi %2'lik NaOH (100 mL) ile ultrasonik banyoda 80°C ve 40 Hz'de 2 saat ışınlandırıldı (süre TLC ile belirlendi). Karışımın seyreltik HCl ile nötralleştirilmesi sonucu çöken beyaz katı süzüldü, su ile yıkandı ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.3.4.1. 4-Benzil-5-[[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (11a)



E.n: 170-172 °C, Verim: % 85 (yöntem 1), % 96 (yöntem 2), %87 (yöntem 3).

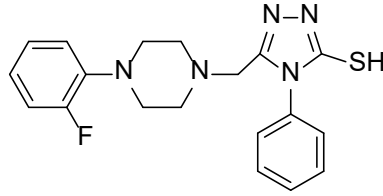
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3191 (NH), 2817 (SH), 1592 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.44 (s, 4H, 2CH₂+DMSO), 2.76 (s, 4H, CH₂), 3.47 (s, 2H, CH₂), 5.34 (s, 2H, CH₂), Ar-H: [6.92 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.08 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.27 (t, 3H, J = 12.0 Hz), 7.34 (t, 2H, J = 16.0 Hz), 13.86 (s, 1H, SH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 46.75 (CH₂), 50.05 (CH₂), 52.45 (2CH₂), 52.64 (2CH₂), ar-C: [116.27 ve 116.47 (d, CH, $J_{\text{C-F}}$ = 20.0 Hz), 119.60 (CH), 122.79 ve 122.87 (d, CH, $J_{\text{C-F}}$ = 8.0 Hz), 125.27 ve 125.30 (d, CH, $J_{\text{C-F}}$ = 3.0 Hz), 127.42 (2CH), 127.80 (CH), 128.89 (2CH), 136.64 (C), 140.12 ve 140.21 (d, C, $J_{\text{C-F}}$ = 9.0 Hz), 154.15 ve 156.58 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}$ = 243.0 Hz)], 149.62 (triazol-C5), 168.66 (triazol-C3).

LC MS/MS m/z (%): 406.02 ([M+Na]⁺, 24), 384.04 ([M+1]⁺, 100).

2.2.3.4.2. 5-[[4-(2-Florofenil)piperazin-1-il]metil]-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (11b)



E.n: 170-172 °C, Verim: % 85 (yöntem 1), % 94 (yöntem 2), %88 (yöntem 3).

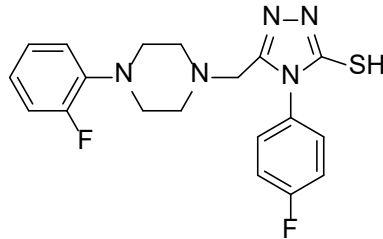
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3033 (NH), 2815 (SH), 1592 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.39 (s, 4H, 2CH₂), 2.81 (s, 4H, 2CH₂), 3.38 (s, 2H, CH₂), Ar-H: [6.93-6.96 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H), 7.45-7.47 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 3H), 13.90 (s, 1H, SH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 50.34 (2CH₂), 52.04 (CH₂), 52.43 (2CH₂), ar-C: [116.25 ve 116.45 (d, CH, $J_{\text{C-F}}$ = 20 Hz), 119.61 (CH), 122.81 (CH), 125.22 (CH), 128.71 (CH), 129.37 (2CH), 129.61 ve 129.84 (d, 2CH, $J_{\text{C-F}}$ = 23 Hz), 134.52 (C), 140.15 (C), 154.10 ve 156.63 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}$ = 253 Hz)], 149.62 (triazol-C3), 168.69 (triazol-C5).

LC MS/MS m/z (%): 392.09 ([M+Na]⁺, 60), 369.97 ([M]⁺, 100).

2.2.3.4.3. 4-(4-Florofenil)-5-[[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (11d)



E.n: 194-195 °C, Verim: % 88 (yöntem 1), % 98 (yöntem 2), %91 (yöntem 3).

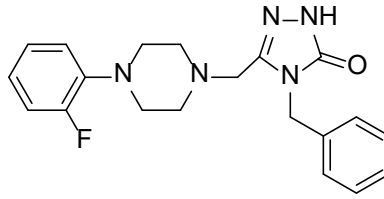
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 2820 (SH), 1584 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.42 (s, 4H, 2CH₂+DMSO), 2.84 (s, 4H, 2CH₂), 3.43 (s, 2H, CH₂), Ar-H: [6.94-6.98 (m, 4H), 7.52-7.56 (m, 4H)], 13.88 (s, 1H, SH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 50.31 (2CH₂), 52.02 (CH₂), 52.41 (2CH₂), ar-C: [116.25 ve 116.45 (d, 2CH, $J_{\text{C-F}}$ = 20 Hz), 119.61 (CH), 122.76 (CH), 125.22 (CH), 125.25 (CH), 131.14 (2CH), 130.77 (C), 140.12 (C), 156.52 ve 154.10 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}$ = 242 Hz), 163.73 ve 161.28 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}$ = 245 Hz)], 168.84 (triazol-C3).

LC MS/MS m/z (%): 388.10 ([M+1]⁺, 100), 409.94 ([M-1+Na]⁺, 16).

2.2.3.4.4. 4-Benzil-3-[[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]metil]-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (11e)



E.n: 228-229 °C, Verim: % 76 (yöntem 1), % 95 (yöntem 2), % 82 (yöntem 3).

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3288 (NH), 1658 (C=O), 1552 (C=N).

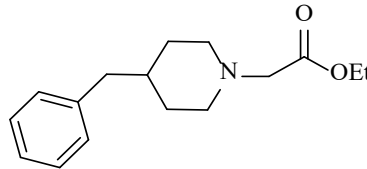
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.45 (bs, 4H, 2CH₂+DMSO), 2.81 (bs, 4H, 2CH₂), 3.32 (s, 2H, CH₂), 4.89 (s, 2H, CH₂), Ar-H: [6.91-6.97 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 4H), 7.32-7.36 (m, 2H), 11.78 (s, 1H, NH)].

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 43.08 (CH₂), 44.21 (CH₂), 50.14 (2CH₂), 52.69 (2CH₂), 53.41 (CH₂), ar-C: [116.25 ve 116.46 (d, CH, $J_{\text{C-F}}$ = 21 Hz), 122.84 (CH), 125.28 (CH), 127.46 (2CH), 127.51 (CH), 127.11 (CH), 128.52 (2CH), 137.68 (C), 141.02 (C), 155.98 ve 154.16 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}$ = 300 Hz)], 156.59 (triazol-C3), 159.31 (triazol-C5)].

LC MS/MS m/z (%): 390.13 ([M+Na]⁺, 46), 368.01 ([M+1]⁺, 100).

2.2.4. 4-Benzilpiperidinden Başlanarak Yapılan Sentezler

2.2.4.1. Etil (4-benzilpiperidin-1-il)asetat (6)



Yöntem 1. 0°C ye Soğutulan 4-benzilpiperidin (**5**) (10 mmol) ve trietilamin (15 mmol)'in THF içindeki çözeltisine etil bromoasetat (10 mmol) damla damla ve karıştırılarak ilave edildi. Sıcaklık oda sıcaklığına yükseltildikten sonra karışım 24 saat daha karıştırıldı. Çöken tuz süzülerek uzaklaştırıldı. Çözücünün evapore edilmesi ile renksiz bir sıvı elde edildi. Verim: %73.

Yöntem 2. 0°C ye Soğutulan 4-benzilpiperidin (**5**) (10 mmol) ve trietilamin (15 mmol) karışımına etil bromoasetat (10 mmol) damla damla ve karıştırılarak ilave edildi. Damlatma bittikten sonra karışım mikrodalga sentez cihazına alındı ve 50°C, 50 W da kapalı sistemde ışınlandırıldı. Reaktiflerin fazlası evapore edildikten sonra renksiz bir sıvı elde edildi. Verim: %66.

Yöntem 3. 0°C ye Soğutulan 4-benzilpiperidin (**5**) (10 mmol) ve trietilamin (15 mmol)'in THF içindeki çözeltisine etil bromoasetat (10 mmol) damla damla ve karıştırılarak ilave edildi. Damlatma bittikten sonra karışım ultrasonik banyoya alındı ve 20°C de 40 Hz'de 7 saat

ışınlandırıldı (reaksiyonun yürüyüşü TLC ile izlendi). Çözücünün evapore edilerek uzaklaştırılmasının ardından renksiz bir ürün elde edildi. Verim: % 75.

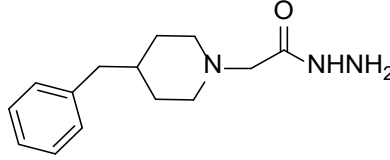
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1749 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.15-1.23 (m, 5H, CH_3+CH_2), 1.41-1.51 (m, 3H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 2.06 (t, 2H, CH_2 , $J= 12.0$ Hz), 2.48 (d, 2H, CH_2+DMSO , $J= 8.0$ Hz), 2.78 (d, 2H, CH_2 , $J= 10.8$ Hz), 3.14 (s, 2H, CH_2), 4.06 (q, 2H, CH_2 , $J= 7.2$ Hz), 7.13-7.18 (m, 3H, ArH), 7.26 (t, 2H, ArH, $J= 8.0$ Hz).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.56 (CH_3), 32.07 (CH_2), 37.38 (CH), 42.81 (CH_2), 53.04 (2CH_2), 59.46 (2CH_2), 60.15 (CH_2), arC: [126.17 (CH), 128.57 (2CH), 129.40 (2CH), 140.77 (C)], 168.97 (C=O).

LC MS/MS m/z (%): 261.93 ($[\text{M}]^+$, 100), 284.05 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 11).

2.2.4.2. 2-(4-Benzilpiperidin-1-il)asetohidrazit (7)



Yöntem 1. 6 Nolu esterin (10 mmol) etanoldeki çözeltisine hidrazin hidrat (25 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen katı ürün etil asetat:dietil eter (1:3) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: %92.

Yöntem 2. 6 Nolu ester (10 mmol) ve hidrazin hidrat (25 mmol)'dan oluşan reaksiyon karışımı monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 100°C , 100W'da 10 dakika ışınlandırıldı (reaksiyonun yürüyüşü TLC ile izlendi). Elde edilen beyaz katı etil asetat:dietil eter (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 99, E.n: $61-63^\circ\text{C}$.

Yöntem 3. 6 Nolu esterin (10 mmol) etanoldeki çözeltisi hidrazin hidrat (25 mmol) varlığında ultrasonik banyoda 80°C 'de 40 kHz'de 3 saat ışınlandırıldı (reaksiyonun yürüyüşü TLC ile izlendi). Çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen beyaz katı etil asetat:dietil eter (1:3) ile kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim: % 95.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3335 ve 3265 (NH_2), 3221 (NH), 1644 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.21-1.26 (m, 2H, CH_2), 1.42-1.50 (m, 1H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 1.94 (t, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 2.47 (d, 2H, CH_2+DMSO , $J= 5.4$ Hz), 2.75 (d, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 2.87 (s, 2H, CH_2), 4.04 (brs, 2H, NH_2), 7.13-7.18 (m, 3H, ArH), 7.26 (t, 2H, ArH, $J= 8.0$ Hz), 8.81 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 32.06 (2CH₂), 37.38 (CH), 42.84 (2CH₂), 60.85 (2CH₂), arC: [126.17 (CH), 128.57 (2CH), 129.40 (2CH), 140.77 (C)], 168.97 (C=O).

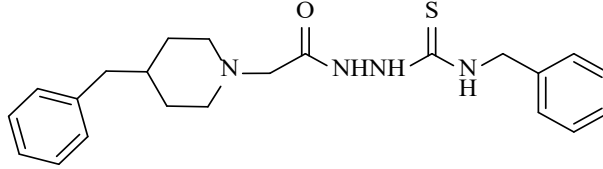
LC MS/MS m/z (%): 248.06 ([M]⁺, 100), 270.12 ([M+Na]⁺, 11).

2.2.4.3. 8a-d Tipi hidrazin karbo(tiyo)amidlerin genel elde edilış yöntemi

Yöntem 1. 7 Nolu hidrazit bileşğinin (10 mmol) diklorometan içindeki çözeltilisine uygun alkil(aril)izo(tiyo)syanat (20 mmol) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Çöken katı süzöldü ve DMSO:su (1:1) ile kristallendirildi.

Yöntem 3. 7 Nolu hidrazidin (10 mmol) etanoldeki çözeltilisi uygun izo(tiyo)syanat (10 mmol) varlığında ultrasonik banyoda 20°C, 40 Hz'de 35 dakika ışınlandırıldı (reaksiyon süresi TLC ile belirlendi). Çözöcünün düşük basınçta buharlaştırılması ile ele geöen katı DMSO:su (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.4.3.1. *N*-Benzil-2-[2-(4-benzilpiperidin-1-il)asetil]hidrazinkarbotiyoamid (8a)



Verim: %89 (yöntem 1), %87 (yöntem 2), E.n: 181-183°C.

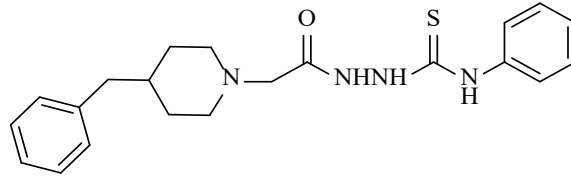
FT IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3231 (3NH), 1662 (C=O), 1223 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.25 (d, 2H, CH₂, J = 8.8 Hz), 1.48 (s, 1H, CH), 1.51 (s, 2H, CH₂), 1.95-2.00 (m, 2H, CH₂), 2.82 (d, 2H, CH₂, J = 9.6 Hz), 2.98 (s, 2H, CH₂), 3.36 (s, 2H, CH₂), 4.71 (d, 2H, CH₂, J =5.6 Hz), 7.14-7.23 (m, 3H, ArH), 7.28 (t, 7H, ArH, J = 8.0 Hz), 8.32 (s, 1H, NH), 9.28 (s, 1H, NH), 9.74 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 31.93 (CH₂), 37.32 (CH), 42.81 (2CH₂), 47.09 (CH₂), 47.17 (CH₂), 53.91 (CH₂), 60.76 (CH₂), arC: [126.20 (CH), 127.03 (2CH), 127.08 (CH), 127.47 (2CH), 128.51 (CH), 128.59 (CH), 129.44 (2CH), 139.70 (C), 140.78 (C)], 169.59 (C=O), 182.54 (C=S).

LC MS/MS m/z (%): 397.09 ([M+1]⁺, 100).

2.2.4.3.2. 2-[(4-Benzilpiperidin-1-il)asetil]-*N*-fenilhidrazinkarbotiyoamid (8b)



Verim: % 90 (yöntem 1), %91 (yöntem 2), E.n: 155-156°C.

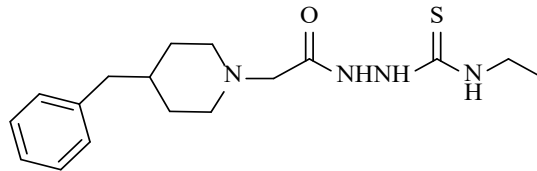
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3314 (NH), 3281 (NH), 3217 (NH), 1663 (C=O), 1241 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.31 (t, 2H, CH_2 , $J = 10.8$ Hz), 1.52 (s, 1H, CH), 1.55 (s, 2H, CH_2), 2.07 (t, 2H, CH_2 , $J = 11.2$ Hz), 2.47 (s, 2H, CH_2 +DMSO), 2.93 (d, 2H, CH_2 , $J = 12.0$ Hz), 3.12 (s, 2H, CH_2), 7.15-7.20 (m, 4H, ArH), 7.26-7.30 (m, 2H, ArH), 7.31-7.35 (m, 2H, ArH), 7.45 (s, 2H, ArH), 9.57 (brs, 2H, NH), 9.90 (brs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 31.68 (CH_2), 37.10 (CH), 42.71 (CH_2), 53.88 (2CH_2), 60.40 (2CH_2), arC: [117.27 (2CH), 121.49 (2CH), 126.24 (2CH), 128.61 (2CH), 129.45 (2CH), 139.63 (C), 140.70 (C)], 156.18 (C=O), 180.98 (C=S).

LC MS/MS m/z (%): 383.06 ($[\text{M}+1]^+$, 100).

2.2.4.3.3. 2-[(4-Benzilpiperidin-1-il)asetil]-N-etilhidrazinkarbotiyoamid (8c)



Verim: %75 (yöntem 1), % 75 (yöntem 2), E.n: 151-152°C.

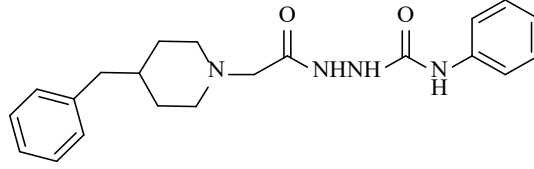
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3235 (3NH), 1668 (C=O), 1230 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.05 (brs, 3H, CH_3), 1.26 (s, 2H, CH_2), 1.49 (s, 1H, CH), 1.51 (s, 2H, CH_2), 1.98 (s, 2H, CH_2), 2.83 (d, 2H, CH_2 , $J=8.0$ Hz), 2.98 (s, 2H, CH_2), 3.44 (s, 4H, 2CH_2), 7.16 (m, 3H, ArH), 7.27 (s, 2H, ArH), 7.78 (s, 1H, NH), 9.09 (s, 2H, 2NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.92 (CH_3), 31.92 (CH_2), 37.32 (CH_2), 38.89 (CH), 42.81 (CH_2), 53.92 (CH_2), 60.72 (CH_2), arC: [126.20 (2CH), 128.59 (CH), 129.43 (2CH), 140.77 (C)], 169.51 (C=O), 181.65 (C=S).

LC MS/MS m/z (%): 335.09 ($[\text{M}+1]^+$, 100).

2.2.4.3.4. 2-[(4-Benzilpiperidin-1-il)asetil]-N-fenilhidrazinkarboksamid (8d)



Verim: %88 (yöntem 1), %84 (yöntem 2), E.n: 218-220°C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3287 (NH), 3214 (2NH), 1722 (C=O), 1666 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.25-1.30 (m, 2H, CH_2), 1.46-1.53 (m, 3H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 1.98 (t, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 2.87 (d, 2H, CH_2 , $J=10.8$ Hz), 2.98 (s, 2H, CH_2), 3.36 (s, 2H, $\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 6.93-6.96 (m, 1H, ArH), 7.17 (t, 3H, ArH, $J= 8.0$ Hz), 7.23-7.29 (m, 4H, ArH), 7.42 (d, 2H, ArH, $J= 8.0$ Hz), 7.99 (s, 1H, NH), 8.71 (brs, 1H, NH), 9.44 (brs, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 32.01 (2 CH_2), 37.40 (CH), 42.85 (2 CH_2), 53.88 (2 CH_2), arC: [118.77 (CH), 122.29 (CH), 126.22 (CH), 128.60 (2CH), 129.14 (CH), 129.26 (2CH), 129.47 (2CH), 140.09 (C), 140.80 (C)], 155.68 (2C=O).

LC MS/MS m/z (%): 367.10 ($[\text{M}+1]^+$, 100).

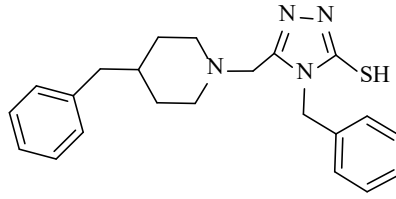
2.2.4.4. 12a-d Nolu 4-alkil-5-[(4-benzilpiperidin-1-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-(ti)ol bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi

Yöntem 1. Uygun hidrazinkarbo(tiyo)amid (**8a-d**) (10 mmol) bileşiğinin etanoldeki çözeltisine 100 mL %2 lik NaOH çözeltisi ilave edildi ve karışım 8 saat geri soğutucu altında kaynatıldı (reaksiyon yürüyüşü TLC ile izlendi). Soğutulan karışım seyreltik HCl ile nötralleştirildi. Çöken katı süzüldü ve DMSO: su (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 2. Uygun hidrazinkarbo(tiyo)amid bileşiği (1 mmol) %2'lik NaOH (10 mL) ile monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 100°C, 150 W'da 17 dakika ışınlandırıldı (süre TLC ile belirlendi). Oda sıcaklığına soğutulan karışımın seyreltik HCl ile nötralleştirilmesi sonucu elde edilen beyaz katı su ile muamele edilip süzüldü ve DMSO: su (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 3. Uygun hidrazinkarbo(tiyo)amid bileşiğinin (**8a-d**) (10 mmol) etanoldeki çözeltisi %2'lik NaOH (100 mL) ile ultrasonik banyoda 80°C ve 40 Hz'de 3 saat ışınlandırıldı (süre TLC ile belirlendi). Karışımın seyreltik HCl ile nötralleştirilmesi sonucu çöken beyaz katı süzüldü, su ile yıkandı ve DMSO: su (1:1) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.4.4.1. 4-Benzil-5-[(4-benzilpiperidin-1-il)metil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (12a)



Verim: %60 (yöntem 1), %77 (yöntem 2), %63 (yöntem 3), E.n: 173-175°C.

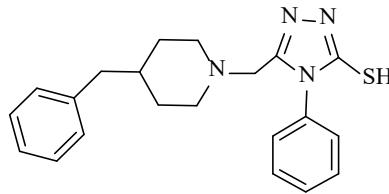
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 2927 (SH), 1496 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.87 (brs, 2H, CH_2), 1.37 (brs, 3H, CH_2+CH), 1.83 (s, 2H, CH_2), 2.38 (s, 2H, CH_2+DMSO), 3.31 (s, 2H, CH_2), 3.40 (s, 2H, CH_2), 5.31 (s, 2H, CH_2), 7.10 (s, 2H, ArH), 7.16 (s, 2H, ArH), 7.24 (s, 6H, ArH), 13.84 (s, 1H, SH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 31.62 (CH_2), 37.24 (CH), 42.75 (2CH_2), 46.15 (CH_2), 46.71 (CH_2), 52.93 (CH_2), 53.26 (CH_2), arC: [126.18 (CH), 127.42 (2CH), 127.55 (CH), 127.80 (2CH), 128.58 (CH), 128.85 (2CH), 129.37 (CH), 136.61 (C), 140.68 (C)], 149.88 (triazol C-3), 168.55 (triazol C-5).

LC MS/MS m/z (%): 379.20 ($[\text{M}+1]^+$, 100).

2.2.4.4.2. 5-[(4-Benzilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (12b)



Verim: %82 (yöntem 1), %93 (yöntem 2), %86 (yöntem 3), E.n: 180-181°C.

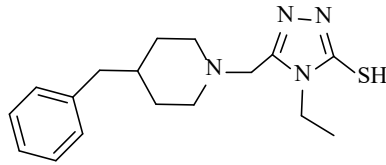
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 2920 (SH), 1495 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.92 (d, 2H, CH_2 , $J=7.6$ Hz), 1.36 (s, 3H, $\text{CH}+\text{CH}_2$), 1.83 (s, 2H, CH_2), 2.39 (s, 2H, CH_2+DMSO), 3.28 (s, 2H, CH_2), 3.48 (s, 2H, CH_2), 7.09 (s, 3H, ArH), 7.23 (s, 2H, ArH), 7.34 (s, 2H, ArH), 7.47 (s, 3H, ArH), 13.88 (brs, 1H, SH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 31.68 (CH_2), 37.11 (CH), 42.58 (2CH_2), 52.10 (CH_2), 52.94 (2CH_2), arC: [118.24 (CH), 121.83 (2CH), 126.20 (CH), 128.57 (CH), 128.68 (CH), 129.09 (CH), 129.37 (CH), 129.61 (CH), 129.86 (CH), 140.63 (C), 148.73 (C)], 166.85 (triazol C-3), 168.58 (triazol C-5).

LC MS/MS m/z (%): 365.12 ($[\text{M}+1]^+$, 100).

2.2.4.4.3. 5-[(4-Benzilpiperidin-1-il)metil]-4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol (12c)



Verim: %67 (yöntem 1), %78 (yöntem 2), %68 (yöntem 3), E.n: 138-140°C.

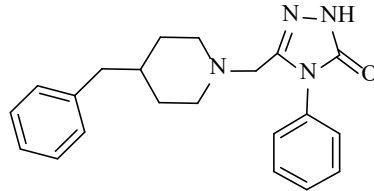
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 2913 (SH), 1499 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.13 (d, 2H, CH_2 , $J= 10.8$ Hz), 1.26 (s, 3H, CH_3), 1.50 (s, 1H, CH), 1.53 (s, 2H, CH_2), 1.90-1.95 (m, 2H, CH_2), 2.73 (d, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 3.47 (s, 4H, 2 CH_2), 3.99 (d, 2H, CH_2 , $J= 8.0$ Hz), 7.12 (d, 3H, ArH, $J= 6.0$ Hz), 7.24 (d, 2H, ArH, $J= 6.8$ Hz), 13.50 (s, 1H, SH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 13.65 (CH_3), 32.08 (CH_2), 37.48 (CH), 42.69 (2 CH_2), 52.77 (2 CH_2), 53.47 (2 CH_2), arC: [126.19 (CH), 128.57 (2CH), 129.38 (2CH), 140.71 (C)], 149.78 (triazol C-3), 167.25 (triazol C-5).

LC MS/MS m/z (%): 317.17 ($[\text{M}+1]^+$, 100).

2.2.4.4.4. 5-[(4-Benzilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (12d)



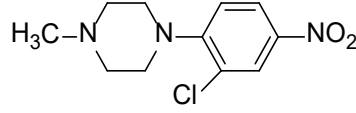
Verim: %70 (yöntem 1), %86 (yöntem 2), % 72 (yöntem 3), E.n: 162-163°C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3293 (NH), 1500 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.90-0.98 (m, 2H, CH_2), 1.40 (s, 2H, CH_2), 1.43 (s, 1H, CH), 1.83 (t, 2H, CH_2 , $J= 11.2$ Hz), 2.41 (d, CH_2 , $J= 6.8$ Hz), 2.57 (d, CH_2 +DMSO, $J= 11.2$ Hz), 3.21 (s, 2H, CH_2), 7.10-7.17 (m, 3H, ArH), 7.25 (t, 2H, ArH, $J= 7.2$ Hz), 7.40-7.51 (m, 5H, ArH), 11.80 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 32.07 (2 CH_2), 37.54 (CH), 42.73 (2 CH_2), 53.03 (CH_2), 53.24 (CH_2), arC: [126.19 (2CH), 127.48 (2CH), 128.58 (2CH), 129.32 (2CH), 129.40 (2CH), 133.95 (C), 140.77 (C)], 144.84 (triazol C-3), 154.85 (triazol C-5).

2.2.5. 1-(2-Kloro-4-nitrofenil)-4-metilpiperazin (10)



Metil-piperazin (10 mmol), 3,4-dikloronitrobenzen (10 mmol) ve K₂CO₃ (20 mmol)'ın asetonitril içinde çözeltilisinden oluşan reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 7 saat kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile elde edilen ham ürün üzerine su ilave edilip soğukta 24 saat bekletildi. Çöken katı süzülerek alındı ve etanol ile kristallendirildi. E.n: 39-41°C Verim: %82.

FTIR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3104 (aromatik-CH), 2947 (alifatik-CH), 1334-1583 (NO₂).

2.2.6. 15A-C Tipi Etil Alkilimidat Hidroklorürler

2.2.6.1. Etil asetimidat hidroklorür (15a): verim: %78, en: : 98°C (boz), (kaynak: Beilstein's handbuch en: 99°C (boz)).

2.2.6.2. Etil benzimidat hidroklorür (15b): verim: % 63; en: 125 °C (boz), (kaynak: Yüksek, H., 1992: en: 124 °C (boz)).

2.2.6.3. Etil 2-(4-klorofenil)asetimidat hidroklorür (15c): verim: %86, en: 84 °C (boz), (kaynak: İkişler A.A. ve Yüksek H, 1993: en: 88 °C (boz)).

2.2.7. 16A-C Nolu etil 2-(etoksialkiliden)hidrazinkarboksilat Bileşikleri

2.2.7.1. Etil 2-(1-etoksietiliden)hidrazinkarboksilat (16a): verim: %57, en: 68°C, (kaynak: Pesson vd, 1962: en: 68°C).

2.2.7.2. Etil 2-(etoksi(fenil)metilen)hidrazinkarboksilat (16b): verim: %68, en: 81°C, (kaynak: Pesson vd, 1962: en: 80°C).

2.2.7.3. Etil 2-(2-(4-klorofenil)-1-etoksietiliden)hidrazinkarboksilat (16c): verim: %64, en: 93°C, (kaynak: İkişler vd, 1994: en: 92°C).

2.2.8. 17a-c Tipi 4-Amino-3-alkil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on Bileşiklerinin Genel Elde Ediliş Yöntemi

Yöntem 1. Hidrazin hidrat (25 mmol)'ın sudaki %3 lük çözeltilisine uygun **15** bileşiği (10 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 7 saat kaynatıldı. Karışımın soğutulması ile çöken katı süzülerek alındı ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 2. Hidrazin hidrat (25 mmol) ve uygun **15** bileşiğinden (10 mmol) oluşan reaksiyon karışımı monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 100°C 150 W'de 5 dakika ışınlandırıldı. Karışımın soğutulması ile elde edilen katı etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 3. Hidrazin hidrat (25 mmol)'ın sudaki %3 lük çözeltisine uygun **15** bileşiği (10 mmol) ilave edildi ve karışım ultrasonik banyoda 80°C, 40 Hz'de 4 saat ışınlandırıldı. Karışımın soğutulması ile çöken katı süzülerek alındı ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.8.1. 4-Amino-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (17a): verim: %68 (yöntem 1), %97 (yöntem 2), %68 (yöntem 3), en: 227°C, (kaynak: İkizler, A.A., 1975: en: 227°C).

2.2.8.2. 4-Amino-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (17b): verim: % 56 (yöntem 1), %94 (yöntem 2), %63 (yöntem 3), en: 236°C, (kaynak: İkizler, A.A., 1975: en: 236°C).

2.2.8.3. 4-Amino-3-(4-klorobenzil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (17c): verim: %64 (yöntem 1), %95 (yöntem 2), %72 (yöntem 3), en: 182°C, (kaynak: Yüksek, H. 1992: en: 181 °C).

2.2.9. 18, 19 ve 20 Tipi 4-(Etilidenamino)-3-alkil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on'ların Genel Sentez Yöntemi

Yöntem 1. Uygun aminotriazol (**16a-c**)'ün (10 mmol) etanoldeki çözeltisine karşılık gelen aldehit (11 mmol) ilave edildi ve karışım 1-2 damla H₂SO₄ varlığında 3-4 saat kaynatıldı (reaksiyon yürüyüşü TLC ile izlendi). Karışımın soğukta bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.

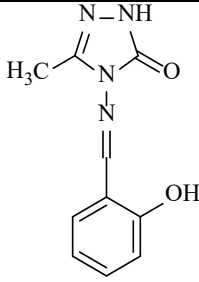
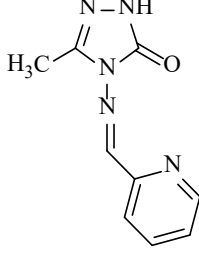
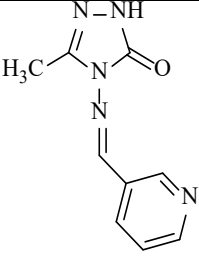
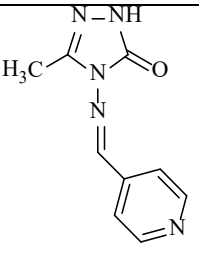
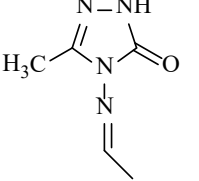
Yöntem 2. Uygun aminotriazol (**16a-c**) (10 mmol) ve aldehit (11 mmol)'den oluşan reaksiyon karışımı 1-2 damla H₂SO₄ varlığında monomod mikrodalga sentez cihazında 125°C, 150 W'da 30 dakika ışınlandırıldı (reaksiyon yürüyüşü TLC ile izlendi). Elde edilen katı etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.

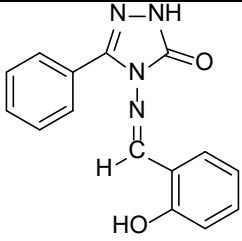
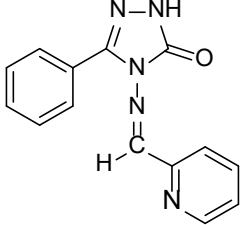
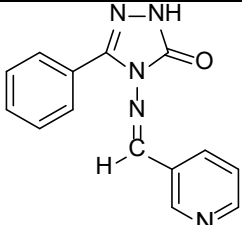
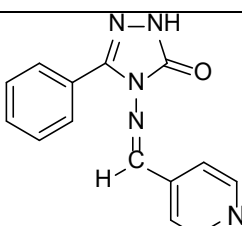
Yöntem 3. Uygun aminotriazol (**16a-c**)'ün (10 mmol) etanoldeki çözeltisine karşılık gelen aldehit (11 mmol) ilave edildi ve karışım 1-2 damla H₂SO₄ varlığında ultrasonik banyoda 80°C 40 kHz'de 90 dakika ışınlandırıldı (reaksiyon yürüyüşü TLC ile izlendi). Karışımın soğukta bekletilmesi ile çöken katı süzüldü ve etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.9.1. Bilinen 4-Alkilidenamino-5-alkil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşikleri (18a, 18b, 18c, 18l, 19d)

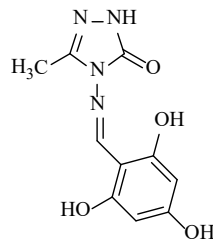
Literatürde bilinen bu bileşikler Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. 18a, 18b, 18c, 18l, 19d Nolu bileşikler.

Bil. No.	Yapı	Kaynak	E.n (°C)	Verim (%)		
				Yönt. 1	Yönt. 2	Yönt. 3
18a		Fandaklı vd, 2012	249-250	75	91	84
18b		Ikizler vd, 1997	196-198	71	93	79
18c		Ikizler vd, 1997	222-223	85	93	78
18d		Ikizler vd, 1997	216-217	82	97	86
18l		Ikizler vd, 1997	110-111	45	57	52

19a		Ikizler vd, 1997	229-230	77	98	92
19b		Ikizler vd, 1997	181-182	65	89	77
19c		Ikizler vd, 1997	205-207	62	94	71
19d		Ikizler vd, 1997	243-244	78	89	87

2.2.9.2. 5-Metil-4-[[[(2,4,6-trihidroksifenil)metilen]amino]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (18e)



DMSO: Etanol: (2:1) ile kristallendirildi. Verim: %77 (yöntem 1), %88 (yöntem 2), % 83 (yöntem 3), E.n: 280-282°C.

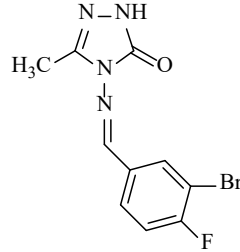
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3439 (OH), 1706 (C=O), 1600 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.18 (s, 3H, CH_3), 5.86 (s, 2H, ArH), 9.69 (s, 1H, N=CH), 10.09 (s, 1H, OH), 10.61 (s, 2H, 2OH), 11.73 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.52 (CH_3), arC: [95.30 (2CH), 99.02 (C), 161.04 (2C), 163.72 (C)], 143.60 (triazol C-3), 151.57 (triazol C-5), 155.75 (N=CH).

LC MS/MS m/z (%): 273.06 ($[M+Na]^+$, 100), 250.93 ($[M]^+$, 28).

2.2.9.3. 4-[[3-Bromo-4-florofenil]metilen]amino]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (18f)



Verim: %79 (yöntem 1), %93 (yöntem 2), %71 (yöntem 3), E.n: 260-261°C.

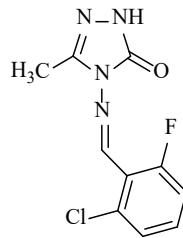
FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3182 (NH), 1693 (C=O), 1595 (C=N).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.21 (s, 3H, CH_3), 7.38 (t, 1H, ArH, $J = 8.0$ Hz), 7.69-8.03 (m, 2H, ArH), 9.62 (s, 1H, N=CH), 11.76 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.46 (CH_3), arC: [109.25 ve 109.47 (d, C, $J_{C-F} = 22.0$ Hz), 117.81 ve 118.01 (d, CH, $J_{C-F} = 19.0$ Hz), 129.60 ve 129.68 (d, CH, $J_{C-F} = 8.0$ Hz), 132.26 ve 132.29 (d, C, $J_{C-F} = 3.0$ Hz), 132.55 (CH), 158.96 ve 161.44 (d, C, $J_{C-F} = 246.0$ Hz)], 144.64 (triazol C-3), 150.90 (CH), 151.50 (triazol C-5).

LC MS/MS m/z (%): 381.09 (100), 355.15 (88), 299.03 ($[M+2]^+$, 31), 297.07 ($[M]^+$, 14).

2.2.9.4. 4-[[2-Kloro-6-florofenil]metilen]amino]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (18g)



E.n: 243-244°C. Verim: %76 (yöntem 1), %79 (yöntem 2), %74 (yöntem 3),

FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3155 (NH), 1710 (C=O), 1599 (C=N).

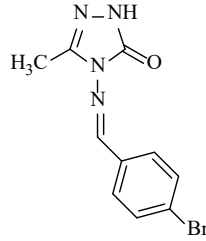
1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.20 (s, 3H, CH_3), 7.29-7.52 (m, 3H, ArH), 10.01 (s, 1H, N=CH), 11.88 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.39 (CH_3), arC: [116.07 ve 116.29 (d, CH, $J_{C-F} = 22.0$ Hz), 120.26 ve 120.38 (d, C, $J_{C-F} = 12.0$ Hz), 128.80 ve 126.83 (d, CH, $J_{C-F} = 3.0$ Hz), 133.18

ve 133.28 (d, CH, J_{C-F} = 10.0 Hz), 134.67 ve 134.71 (d, C, J_{C-F} = 4.0 Hz), 159.67 ve 162.24 (d, C, J_{C-F} = 257.0 Hz)], 144.70 (triazol C-3), 147.20 (CH), 151.50 (triazol C-5).

LC MS/MS m/z (%): 278.94 ($[M+1+Na]^+$, 28), 276.91 (100), 254.85 ($[M]^+$, 22).

2.2.9.5. 4-[[4-Bromofenil]metilen]amino]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (18h)



Verim: %65 (yöntem 1), %68 (yöntem 2), % 63 (yöntem 3), E.n: 210-211°C.

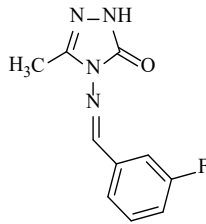
FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3203 (NH), 1694 (C=O), 1591 (C=N).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.22 (s, 3H, CH₃), 7.63 (d, 2H, ArH, J = 8.0 Hz), 7.70 (d, 2H, ArH, J = 8.0 Hz), 9.67 (s, 1H, N=CH), 11.79 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.49 (CH₃), arC: [125.22 (C), 129.89 (2CH), 132.49 (2CH), 133.23 (C)], 144.63 (triazol C-3), 151.59 (triazol C-5), 152.59 (CH).

LC MS/MS m/z (%): 381.23 (100), 282.93 ($[M+2]^+$, 33).

2.2.9.6. 4-[[3-Florofenil]metilen]amino]-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (18i)



E.n: 223-224°C. Verim: %68 (yöntem 1), %79 (yöntem 2), % 73 (yöntem 3).

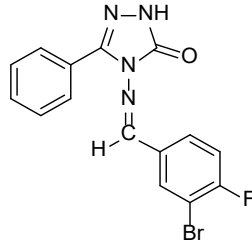
FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3174 (NH), 1698 (C=O), 1576 (C=N).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.23 (s, 3H, CH₃+DMSO), 7.30 (d, 1H, ArH, J = 8.0 Hz), 7.48 (d, 1H, ArH, J = 8.0 Hz), 7.59 (d, 2H, ArH, J = 8.0 Hz), 9.70 (s, 1H, N=CH), 11.80 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.52 (CH₃), arC: [113.65 ve 113.88 (d, CH, J_{C-F} = 23.0 Hz), 118.39 ve 118.57 (d, CH, J_{C-F} = 18.0 Hz), 124.62 ve 124.64 (d, CH, J_{C-F} = 2.0 Hz), 131.34 ve 131.42 (d, CH, J_{C-F} = 8.0 Hz), 136.48 ve 136.56 (d, C, J_{C-F} = 8.0 Hz), 161.57 ve 164.00 (d, C, J_{C-F} = 243.0 Hz)], 144.68 (triazol C-3), 151.56 (triazol C-5), 152.08 (CH).

LC MS/MS m/z (%): 262.07 (100), 220.90 ($[M]^+$, 50).

2.2.9.7. 3-Fenil-4-[(3-bromo-4-florofenil-3-ilmetilen)amino]-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (19f)

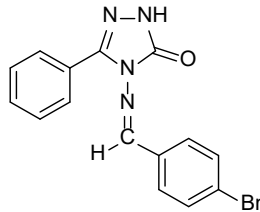


En: 225-226°C, Verim: %90 (yöntem 1).

FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3159 (NH), 1705 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm: 7.54 (t, 4H, Ar-H, $J = 8.0$ Hz), 7.87 (t, 3H, Ar-H, $J = 8.0$ Hz), 8.14 (t, 1H, Ar-H, $J = 8.0$ Hz), 9.68 (s, 1H, Alifatik-CH), 12.44 (s, 1H, NH).

2.2.9.8. 3-Fenil-4-[(4-bromofenil-3-ilmetilen)amino]-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (19h)

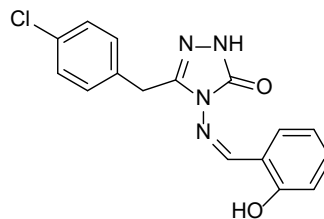


En: 239-240°C, Verim: %85 (yöntem 1).

FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3148 (NH), 3052 (Ar-CH), 1677 (C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm: 7.53 (t, 3H, Ar-H, $J = 8.0$ Hz), 7.70-7.75 (m, 4H, Ar-H), 7.88 (t, 2H, Ar-H, $J = 8.0$ Hz), 9.67 (s, 1H, Alifatik-CH), 12.43 (s, 1H, NH).

2.2.9.9. 3-(4-Klorobenzil)-4-[(2-hidroksibenziliden)amino]-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (20a)



E.n: 234-236 °C, Verim: % 75 (yöntem 1), %91 (yöntem 2), %93 (yöntem 3).

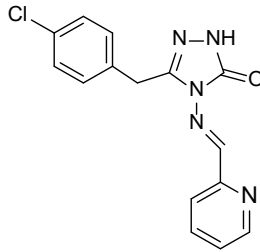
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3193 (NH), 1708 (C=O), 1590 (C=N).

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.03 (2H, s, CH_2), 6.87-6.92 (3H, m, arH), 7.32-7.34 (4H, m, arH), 7.71 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, arH), 9.89 (1H, s, CH), 10.20 (1H, s, OH), 11.94 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.88 (CH₂), ar-C: [116,85 (CH), 119,95 (C), 119.96 (CH), 126.70 (2CH), 128.82 (2CH), 131.09 (CH), 131.83 (C), 133.84 (CH), 135.21(C), 157.97 (C)], 146.22 (triazol C-3), 151,26 (CH), 151.70 (triazol C-5).

LC MS/MS m/z (%): [C₁₆H₁₃ClN₄O₂: 328.75], 179.03 (100).

2.2.9.10. 3-(4-Klorobenzil)-4-[(piridin-2-ilmetilen)amino]-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (20b)



E.n: 240-242 °C, Verim: % 70 (yöntem 1), %93 (yöntem 2), %88 (yöntem 3).

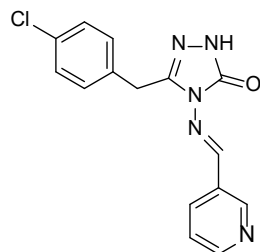
FT IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3172 (NH), 1709 (C=O), 1587 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.07 (2H, s, CH₂), 7.35 (3H, s, arH), 7.47-7.50 (1H, m, arH), 7.90-7.99 (3H, m, arH), 8.65 (1H, d J = 8.0 Hz, arH), 9.70 (1H, s, CH), 12.04 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.75 (CH₂), ar-C: [120.71 (CH), 125.99 (CH), 128.84 (2CH), 131.22 (CH), 131.89 (C), 135.10 (C), 137.61(CH), 152.88 (C), 153.41 (CH)], 146.37 (triazol C-3), 150.32 (CH), 151.54 (triazol C-5).

LC MS/MS m/z (%): [C₁₅H₁₂ClN₅O: 313.74], 314.00 ([M+1]⁺, 44), 335.98 ([M+Na]⁺, 100).

2.2.9.11. 3-(4-Klorobenzil)-4-[(piridin-3-ilmetilen)amino]-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (20c)



E.n: 218-220 °C, Verim: % 73 (yöntem 1), %99 (yöntem 2), %72 (yöntem 3).

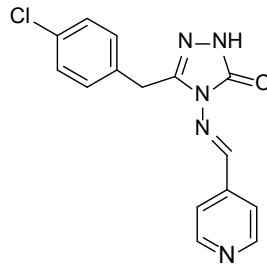
FT IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3173 (NH), 1712 (C=O), 1588 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.06 (2H, s, CH₂), ArH: [7.34 (4H, s, 4CH), 7.50 (1H, t, J = 8.0 Hz, CH), 8.17 (1H, d, J = 8.0 Hz, CH), 8.66 (1H, t, J = 8.0 Hz, CH), 8.91 (1H, s, CH)], 9.75 (1H, s, CH), 12.02 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.78 (CH_2), ar-C: [124.53 (CH), 128.83 (2CH), 129.91(C), 131,16 (2CH), 131.87 (C), 134.59 (CH), 135.16 (C), 151.22 (CH), 152.35 (CH)], 146.34 (triazol C-3), 149.73 (CH), 151.55 (triazol C-5).

LC MS/MS m/z (%): [$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}$: 313.74], 178.98 (100), 314.01 ($[\text{M}+1]^+$, 63), 315.83 ($[\text{M}+2]^+$, 22).

2.2.9.12. 3-(4-Klorobenzil)-4-[(piridin-4-ilmetilen)amino]-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (20d)



E.n: 249-250 °C, Verim: %75 (yöntem 1), %98 (yöntem 2), %92 (yöntem 3).

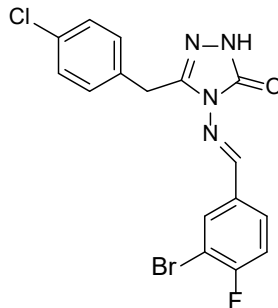
FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3200.20 (NH), 1722.42 (C=O), 1585.53 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.07 (2H, s, CH_2), 7.35 (4H, s, arH), 7.72 (2H, d, J = 8.0 Hz, arH), 8.69 (2H, d, J = 8.0 Hz, arH), 9.73 (1H, s, CH), 12.06 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.75 (CH_2), ar-C: [121.80 (2CH), 128.86 (2CH), 131,20 (2CH), 131.91 (C), 135.07 (C), 141.11 (C), 150.94 (2CH)], 146.38 (triazol C-3), 151.18 (CH), 151.45 (triazol C-5).

LC MS/MS m/z (%): [$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}$: 313.74], 179.05 (100), 314.08 ($[\text{M}+1]^+$, 96), 315.97 ($[\text{M}+2]^+$, 35).

2.2.9.13. 4-[(3-Bromo-4-florobenziliden)amino]-3-(4-klorobenzil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (20f)



E.n: 244-245 °C, Verim: %70 (yöntem 1), %88 (yöntem 2), %86 (yöntem 3).

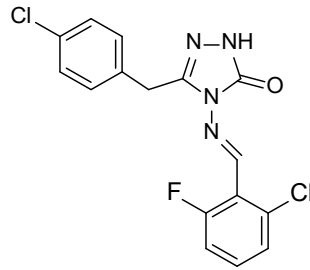
FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3170 (NH), 1701 (C=O), 1586 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.05 (2H, s, CH_2), ArH: [7.33 (3H, d, $J= 4.0$ Hz, 3CH), 7.45 (2H, t, $J= 8.0$ Hz, 2CH), 7.79-7.83 (1H, m, CH), 8.04 (1H, d, $J= 8.0$ Hz, CH)], 9.64 (1H, s, CH), 12.0 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.97 (CH_2), ar-C: [109.30 ve 109.51 (C, d, $J_{\text{C-F}}= 21.0$ Hz), 117.69 ve 117.92 (CH, d, $J_{\text{C-F}}= 23.0$ Hz), 128.80 (2CH), 129.70 ve 129.79 (CH, d, $J_{\text{C-F}}= 9.0$ Hz), 131.13 (2CH), 131.87 (C), 132.24 ve 132.28 (C, d, $J_{\text{C-F}}= 4.0$ Hz), 132.76 (C), 135.16 (C), 159.03 ve 161.52 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}= 200.0$ Hz)], 146.28 (triazol-C3), 151.05 (CH), 151.51 (triazol-C5).

LC MS/MS m/z (%): [$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrClFN}_4\text{O}$: 409.64], 262.04 (100), 353.24 (15), 381.10 (15).

2.2.9.14. 4-[(2-Kloro-6-florobenziliden)amino]-3-(4-klorobenzil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (20g)



E.n: 185-186 °C, Verim: %75 (yöntem 1), %85 (yöntem 2), %86 (yöntem 3).

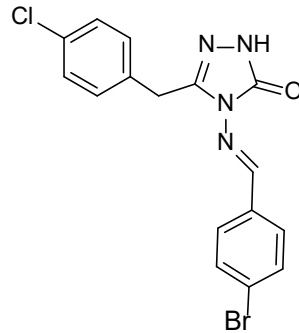
FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3177 (NH), 1705 (C=O), 1598 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.98 (2H, s, CH_2), 7.28 (2H, d $J= 12$ Hz, arH), 7.34 (2H, d, $J= 8.0$ Hz, arH), 7.39 (1H, d $J= 8.0$ Hz, arH), 7.44 (1H, d $J= 8.0$ Hz, arH), 7.51-7.54 (1H, m, arH), 10.04 (1H, s, CH), 12.08 (1H, bs, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.61 (CH_2), ar-C: [116.27 ve 116.38 (d, CH, $J_{\text{C-F}}= 22.0$ Hz), 120.10 ve 120.22 (d, C, $J_{\text{C-F}}= 12.0$ Hz), 126.89 ve 126.93 (d, 2CH, $J_{\text{C-F}}= 4.0$ Hz), 128.79 (CH), 131.05 (2CH), 131.89 ($\underline{\text{C}}\text{-Cl}$), 133.40 ve 133.50 (d, CH, $J_{\text{C-F}}= 10.0$ Hz), 134.74 ve 134.78 (d, $\underline{\text{C}}\text{-Cl}$, $J_{\text{C-F}}= 4.0$ Hz), 134.95 (C), 159.70 ve 162.27 (d, $\underline{\text{C}}\text{-F}$, $J= 257.0$ Hz)], 146.27 (C), 147.61 (CH), 151.51 (C=O).

LC MS/MS m/z (%): [$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{FN}_4\text{O}$: 365.19], 365.07 ($[\text{M}]^+$, 34), 387.05 ($[\text{M}-1+\text{Na}]^+$, 100).

2.2.9.15. 4-(4-Bromobenzilidenamino)-5-(4-klorobenzil)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (20h)



E.n: 210-212 °C, Verim: %70 (yöntem 1), %97 (yöntem 2), %93 (yöntem 3).

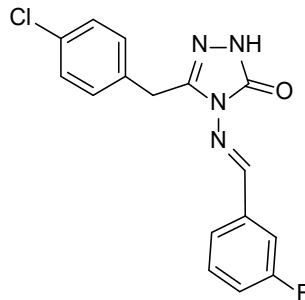
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3171 (NH), 1705 (C=O), 1588 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.07 (s, 2H, CH₂), 7.36 (q, 4H, J = 8.0 Hz, arH), 7.73 (q, 4H, J = 8.0 Hz, arH), 9.68 (s, 1H, CH), 12.04 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.83 (CH₂), ar-C: [125.44 (C), 128.87 (CH), 130.02 (CH), 131.24 (CH), 131.90 (C), 132.53 (CH), 133.22 (C), 135.18 (C)], 146.37 (triazol C-5), 151.60 (triazol C-3), 152.69 (CH).

LC MS/MS m/z (%): [C₁₆H₁₂BrClN₄O: 391.65], 179.03 (100).

2.2.9.16. 3-(4-Klorobenzil)-4-((3-florobenziliden)amino)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (20i)



E.n: 204-205 °C, Verim: %71 (yöntem 1), %96 (yöntem 2), %82 (yöntem 3).

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3172.63 (NH), 1702.68 (C=O), 1573 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.06 (2H, s, CH₂), 7.34 (4H, s, arH), 7.49-7.54 (2H, m, arH), 7.60 (2H, m, arH), 9.69 (1H, s, CH), 12.01 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.77 (CH₂), ar-C: [113,82 ve 114,04 (d, CH, $J_{\text{C-F}}$ = 22.0 Hz), 118.56 ve 118.77 (d, CH, $J_{\text{C-F}}$ = 21.0 Hz), 124.76 ve 124.78 (d, CH, $J_{\text{C-F}}$ = 2.0 Hz), 128.81 (2CH), 131.14 (2CH), 131.49 ve 131.58 (d, CH, $J_{\text{C-F}}$ = 9.0 Hz), 131.85 (C), 135.19 (C), 136.41

ve 136.49 (d, C, J_{C-F} = 8.0 Hz), 161.60 ve 164.03 (d, C-F, J = 243.0 Hz)], 146.34 (triazol-C5), 151,55 (triazol-C3), 152.31 ve 152.33 (d, CH, J = 2.0 Hz).

LC MS/MS m/z (%): [C₁₆H₁₂ClFN₄O: 330.74], 262.18 (100), 353.17 ([M+Na]⁺, 45).

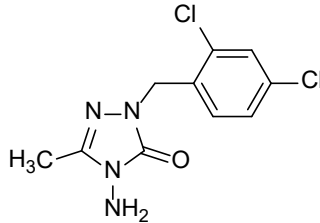
2.2.10. (21Ac), (22Aa-c), (23Aa-c) Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi

Yöntem 1. Uygun 4-amino-1,2,4-triazol bileşiğinin (10 mmol) *N,N*-dimetilformamid (10 mL) içerisindeki çözeltisine K₂CO₃ (30 mmol) ilave edilip yağ banyosunda geri soğutucu altında nemden korunarak 2 saat kaynatıldı. Soğutulan karışıma karşılık gelen alkil halojenür (15 mmol) ilave edilerek 22 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması sonucu elde edilen katı maddeye saf su ilave edilip süzüldü ve uygun bir çözücünden kristallendirildi.

Yöntem 2. Uygun 4-amino-1,2,4-triazol bileşiğinin (1 mmol) *N,N*-dimetilformamid (1 mL) içerisindeki çözeltisine K₂CO₃ (3 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 100°C, 100 W'da 5 dakika ışınlandırıldı. Karışıma karşılık gelen alkil halojenür (1.5 mmol) ilave edilerek 15 dakika daha ışınlandırıldı. Karışıma saf su ilave edilip süzüldü ve uygun bir çözücünden kristallendirildi.

Yöntem 3. Uygun 4-amino-1,2,4-triazol bileşiğinin (10 mmol) *N,N*-dimetilformamid (10 mL) içerisindeki çözeltisine K₂CO₃ (30 mmol) ilave edildi ve karışım ultrasonik banyoda 80°C, 40 kHz'de 30 dakika ışınlandırıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma karşılık gelen alkil halojenür (15 mmol) ilave edilerek 4 saat daha ışınlandırıldı. Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması sonucu elde edilen katı maddeye saf su ilave edilip süzüldü ve uygun bir çözücünden kristallendirildi.

2.2.10.1. 4-Amino-2-(2,4-diklorobenzil)-5-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (21Ac)



E.n: 191-192 °C, Verim %77 (yöntem 1), %93 (yöntem 2), %89 (yöntem 3); etanolden kristallendirildi.

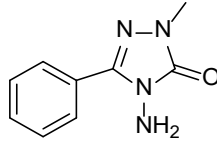
FT-IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3334-3204 (NH₂), 1689 (C=O), 1562 (C=N).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.48 (3H, s, CH₃), 5.04 (2H, s, CH₂), 5.54 (2H, s, NH₂), 7.28 (1H, d, J = 8 Hz, arH), 7.42-7.47 (1H, s, arH), 7.65-7.96 (1H, s, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.17 (CH_3), 45.86 (CH_2), arC: [127.98 (CH), 129.34 (CH), 131.57 (CH), 133.52-133.54 ($d_{\text{C-Cl}}$, $J=2.0$ Hz, 2C), 133.94 (C)], 146.08 (triazol C-3), 153.33 (triazol C-5).

LC MS/MS m/z (%): 360.17 (100), 313.97 ($[\text{M}+2+\text{K}]^+$, 46), 295.00 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 98), 268.18 (76).

2.2.10.2. 4-Amino-1-metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (22Aa)



E.n: 195-196 °C, Verim %42 (yöntem 1), %76 (yöntem 2), %62 (yöntem 3); etanolden kristallendirildi.

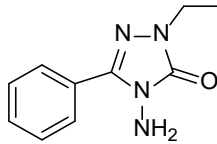
FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3323-3208 (NH_2), 1695 ($\text{C}=\text{O}$), 1545 ($\text{C}=\text{N}$).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.41 (3H, s, CH_3), 5.50 (2H, s, NH_2), 7.49 (3H, t, $J=4.0$ Hz, arH), 7.98-8.0 (2H, m, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 32.92 (CH_3), arC: [127.18 (C), 127.93 (2CH), 128.81 (2CH), 130.29 (CH)], 144.66 (triazol C-3), 153.88 (triazol C-5).

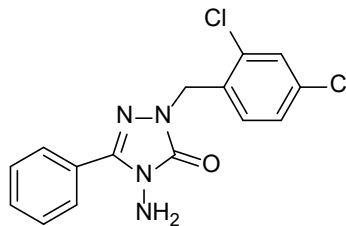
LC MS/MS m/z (%): 291.15 (47), 245.08 (75), 213.02 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

2.2.10.3. 4-Amino-1-etil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (22Ab) (Milcent ve Redeuilh, 1980)



E.n: 132-134 °C, Verim %73 (yöntem 1), %92 (yöntem 2), %88 (yöntem 3).

2.2.10.4. 4-Amino-1-(2,4-diklorobenzil)-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (22Ac)



E.n: 210-213 °C, Verim %80 (yöntem 1), %88 (yöntem 2), %84 (yöntem 3); etanol:su ile kristallendirildi.

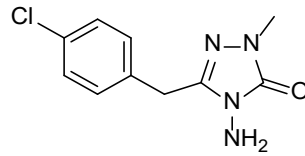
FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3334-3205 (NH_2), 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 1590 ($\text{C}=\text{N}$).

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 5.04 (2H, s, CH_2), 5.54 (2H, s, NH_2), 7.27 (2H, d, $J=8.0$ Hz, arH), 7.34 (2H, d, $J=8.0$ Hz, arH).

^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 46.33 (CH_2), arC: [126.94 (C), 128.03 (CH), 128.06 (2CH), 128.78 (2CH), 129.37 (CH), 130.47 (CH), 131.56 (CH), 133.57, 133.61 ve 133.63 (C)], 145.64 (triazol C-3), 153.82 (triazol C-5).

LC MS/MS m/z (%): 408.19 (57), 389.01 (85), 360.24 ($[\text{M}+3+\text{Na}]^+$, 100), 356.95 (81), 335.04 (51).

2.2.10.5. 4-Amino-5-(4-klorobenzil)-2-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (23Aa)



E.n: 139-140°C, Verim %93 (yöntem 1), %92 (yöntem 2), %94 (yöntem 3); etil asetat ile kristallendirildi.

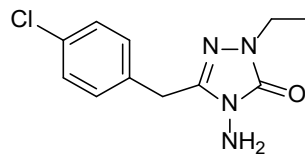
FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3422 ve 3247 (NH_2), 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 1491 ($\text{C}=\text{N}$).

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 3.24 (3H, s, CH_3), 3.85 (2H, s, CH_2), 5.25 (2H, s, NH_2), 7.27 (2H, d, $J=8.0$ Hz, arH), 7.34 (2H, d, $J=8.0$ Hz, arH).

^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 30.13 (CH_2), 32.58 (CH_3), arC: [128.76 (2CH), 131.14 (2CH), 131.76 (C), 135.39 (C)], 146.55 (triazol C-3), 153.42 (triazol C-5).

LC MS/MS m/z (%): 402.38 (50), 360.24 (62), 323.07 (100), 313.90 (57), 301.09 (71), 277.01 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 35), 261.04 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 41).

2.2.10.6. 4-Amino-3-(4-klorobenzil)-1-ethyl-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (23Ab)



E.n: 121-122°C, Verim %57 (yöntem 1), %91 (yöntem 2), %75 (yöntem 3); etanolden kristallendirildi.

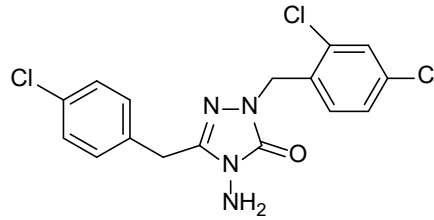
FT-IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3307-3210 (NH_2), 1706 ($\text{C}=\text{O}$), 1568 ($\text{C}=\text{N}$).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.16 (3H, t, $J=16.0$ Hz, CH_3), 3.66 (2H, q, $J=8.0$ Hz, CH_2), 3.88 (2H, s, CH_2), 5.27 (2H, s, NH_2), 7.29 (2H, d, $J=8.0$ Hz, arH), 7.37 (2H, d, $J=8.0$ Hz, arH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.36 (CH_3), 30.20 (CH_2), 40.22 (CH_3), arC: [128.83 (2CH), 131.11 (2CH), 131.77 (C), 135.54 (C)], 146.62 (triazol C-3), 152.97 (triazol C-5).

LC MS/MS m/z (%): 375.22 (100), 360.17 (62), 307.11 (48), 277.01 ($[\text{M}+2+\text{Na}]^+44$), 275.05 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 49).

2.2.10.7. 4-Amino-5-(4-klorobenzil)-2-(2,4-diklorobenzil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on (23Ac)



E.n: 124-125 °C, %77 (yöntem 1), %86 (yöntem 2), %81 (yöntem 3); etanolden kristallendirildi.

FT-IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3312 ve 3280 (NH_2), 1713 ($\text{C}=\text{O}$), 1590 ($\text{C}=\text{N}$).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.87 (2H, s, CH_2), 4.90 (2H, s, CH_2), 5.32 (2H, s, NH_2), 7.14 (1H, s, arH), 7.17 (1H, s, arH), 7.26 (2H, d, $J=8.0$ Hz, arH), 7.34 (2H, d, $J=8.0$ Hz, arH), 7.41 (1H, dd, $J=8.0$ Hz, arH).

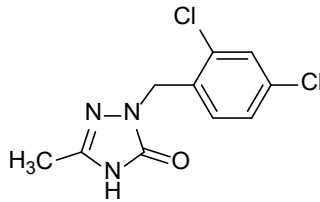
^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.15 (CH_2), 46.11 (CH_2), arC: [127.94 (CH), 128.80 (2CH), 129.34 (2CH), 133.02 (2CH), 133.30 (CH), 133.50 (C), 133.80 (C), 135.33 (C)], 147.66 (triazol C-3), 153.43 (triazol C-5).

LC MS/MS m/z (%): 406.86 ($[\text{M}+1+\text{Na}]^+$, 42), 383.20 ($[\text{M}+1]^+$, 25), 314.11 (57), 216.87 (100).

2.2.11. 21c, 22a, 22c Nolu Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemi

Uygun aminotriazol'ün (10 mmol) glasiyal asetik asitteki çözeltisine HNO_3 (10 mmol)-asetik anhidrit karışımı (10 mmol) ilave edildi ve karışım oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Karışımın üzerine saf su ilavesi ile çöken beyaz katı süzüldü ve metanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.11.1. 1-(2,4-Diklorobenzil)-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (21c)



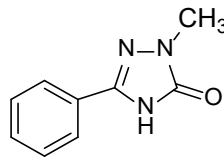
Verim: %77, e.n.: 198-200 °C

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1686 (C=O), 1597 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.06 (3H, s, CH_3), 4.84 (2H, s, CH_2), 7.20 (1H, d, $J=8.0$ Hz, arH), 7.43 (1H, d, $J=8.0$ Hz, arH), 7.64 (1H, s, arH), 11.54 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 12.45 (CH_3), 44.92 (CH_2), arC: [128.02 (CH), 129.30 (CH), 131.43 (CH), 133.40 (C-Cl), 133.45 (C-Cl), 134.21 (C)], 143.89 (C), 154.67 (C=O).

2.2.11.2. 1-Metil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (22a)



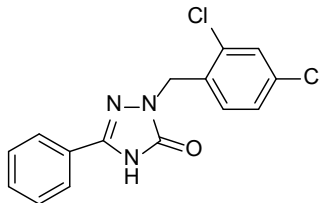
Verim %71, e.n.: 215-216°C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1680 (C=O), 1562 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.36 (s, $\text{CH}_3+\text{H}_2\text{O}$), 7.46-7.52 (3H, m, arH), 7.77-7.80 (2H, m, arH), 12.24 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 31.97 (CH_3), arC: [125.16 (2CH), 127.11 (C), 129.45 (2CH), 130.43 (CH)], 143.72 (C), 154.88 (C=O).

2.2.11.3. 1-(2,4-Diklorobenzil)-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (22c)



Verim %82, e.n.: 235-236°C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1683 (C=O), 1591 (C=N).

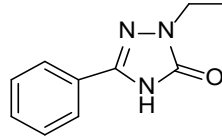
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.01 (2H, s, CH_2), 7.28 (1H, d, $J= 8.0$ Hz, arH), 7.43-7.48 (4H, m, arH), 7.67 (1H, d, $J= 2.0$ Hz, arH), 7.76-7.78 (2H, m, arH), 12.44 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 45.42 (CH_2), arC: [125.36 (2CH), 126.88 (C), 128.13 (2CH), 129.37 (CH), 129.47 (CH), 130.71 (CH), 131.36 (CH), 133.47 (C-Cl), 133.51 (C-Cl), 133.95 (C)], 144.79 (C), 154.87 (C=O).

2.2.12. 22b, 23b ve 23c Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi

Uygun amino triazolün (10 mmol) 1N HCl (20 mL)'deki karışımı 15 dakika ısıtılarak çözünmesi sağlandı. Buz banyosu içine yerleştirilen çözeltiliye NaNO_2 (10 mmol)'in sudaki çözeltisi damla damla ilave edilip 30 dakika daha karıştırıldı. Elde edilen karışım NaOH çözeltisi ile nötrleştirildi ve soğukta 1 gece bekletildi. Çöken katı süzüldü ve etanol:su (1:1) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.12.1. 1-Etil-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (22b)



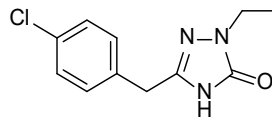
Verim: %68, e.n.: 195-196 °C.

FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 1679 (C=O), 1557 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.25 (t, 3H, CH_3 , $J= 16.0$ Hz), 3.74 (q, 2H, CH_2 , $J= 4.0$ Hz), 7.46-7.50 (m, 3H, arH), 7.78-7.80 (m, 2H, arH), 12.21(s, 1H, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.49 (CH_3), 39.33-40.58 (CH_2 + DMSO), ar-C: [125.18 (CH), 127.18 (C), 129.43 (CH), 130.40 (CH)], 143.82 (C), 154.40 (C=O).

2.2.12.2. 3-(4-Klorobenzil)-1-etil-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (23b)



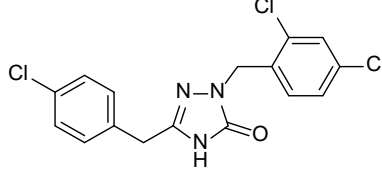
Verim: %63, e.n.:145-147°C.

FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 1671 (C=O), 1586 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.16 (3H, t, $J=16.0$ Hz, CH_3), 3.60 (2H, q, $J=8.0$ Hz, CH_2), 3.77 (2H, s, CH_2), 7.28 (2H, d, $J=8.0$ Hz, arH), 7.40 (2H, d, $J=8.0$ Hz, arH), 11.49 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.47 (CH₃), 32.13 (CH₂), 39.12 (CH₂), arC: [128.97 (2CH), 131.01 (2CH), 131.99 (C), 135.53 (C)], 144.86 (triazol C-3), 154.25 (triazol C-5).

2.2.12.3. 3-(4-Klorobenzil)-1-(2,4-diklorobenzil)-1H-1,2,4-triazol-5(4H)-on (23c)



Verim %86, e.n.:140-142°C.

FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 1690 (C=O), 1588 (C=N).

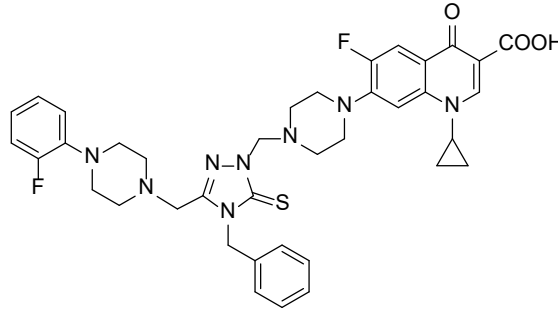
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 3.78 (2H, s, CH₂), 4.87 (2H, s, CH₂), 7.27 (3H, d, J = 12.0 Hz, arH), 7.40 (2H, d, J = 8.0 Hz, arH), 7.65 (2H, d, J = 4.0 Hz, arH), 11.72 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 32.11 (CH₂), 45.11 (CH₂), arC: [128.05 (CH), 128.83 (CH), 128.99 (2CH), 130.99 (2CH), 131.29 (CH), 132.18 (C), 133.43 (C), 134.11 (C), 135.32 (C)], 145.93 (triazol C-3), 154.73 (triazol C-5).

2.2.13. 24a-v Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi

Uygun triazol bileşiği (10 mmol)'nin DMF içerisindeki çözeltisine karşılık gelen florokinolon (norfloksazin veya siprofloksazin, 10 mmol) ilave edildi ve karışım formaldehit (50 mmol) ve InCl_3 varlığında oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışıma su ilavesi ile çöken beyaz katı süzülerek alındı ve dimetilsülfoksit ya da dimetil formamid:su (1:3) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.13.1. 7-{4-[(4-Benzil-3-{4-(2-florofenil)piperazin-1-il]metil}-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilli asit (24a)



Verim: %67, E.n: 129-130°C.

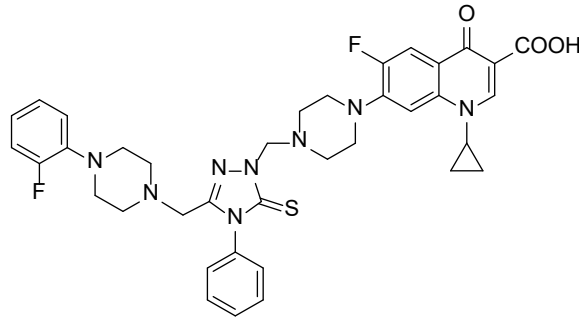
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3457 (OH), 1724 ve 1626 (C=O), 1257 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.15 (2H, s, CH_2), 1.31 (2H, d, $J= 4.0$ Hz, CH_2), 2.46-2.54 (m, 4CH_2 + DMSO), 2.72 (4H, s, CH_2), 2.96 (4H, s, CH_2), 3.54 (2H, s, CH_2), 3.81 (1H, s, CH), 5.20 (2H, s, CH_2), 5.40 (2H, s, CH_2), 6.87-6.96 (2H, m, arH), 7.25-7.27 (3H, m, arH), 7.33 (2H, d, $J= 4.0$ Hz, arH), 7.55 (1H, d, $J= 8.0$ Hz, arH), 7.87 (1H, d, $J= 12.0$ Hz, arH), 8.65 (1H, s, kinolon CH), 15.20 (1H, s, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.06 (2CH_2), 36.32 (CH), 47.89 (CH_2), 47.89 (CH_2), 50.13 (4CH_2), 52.28 (2CH_2), 52.67 (2CH_2), 69.02 (CH_2), arC: [106.99 (CH), 107.18 (C), 111.31 ve 111.55 (d, CH, $J_{\text{C-F}}= 24.0$ Hz), 116.26 ve 116.46 (d, $\underline{\text{CH}}$, $J_{\text{C-F}}= 20.0$ Hz), 119.55 (CH), 122.28 (CH), 125.29 (CH), 127.30 (CH), 127.42 (CH), 127.82 (CH), 128.92 (2CH), 136.51 (C), 139.59 (C), 140.06 ve 140.13 (d, C, $J_{\text{C-F}}=7.0$), 145.45 ve 145.54 (d, $\underline{\text{C-N}}$, $J_{\text{C-F}}= 9.0$ Hz), 148.64 (C), 149.61 (triazol C-3), 152.17 ve 154.66 (d, $\underline{\text{C-F}}$, $J_{\text{C-F}}= 249.0$ Hz), 154.13 ve 156.56 (d, $\underline{\text{C-F}}$, $J_{\text{C-F}}= 43.0$ Hz), 169.85 (triazol C-5)], 148.45 (kinolon CH), 166.40 (C=O), 176.80 (C=O).

LC MS/MS m/z (%): 688.75 (100), 727.56 ($[\text{M}]^+$, 18), 728.33 ($[\text{M}+2]^+$, 25), 745.28 ($[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 19), 749.13 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 41), 765.03 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 52).

2.2.13.2. 1-Siklopropil-6-floro-7-{4-[(3-{[4-(2-florofenil)piperazin-1-il]metil}-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24b)



Verim: %65, E.n: 240-242 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1728 ve 1629 (C=O), 1228 (C=S).

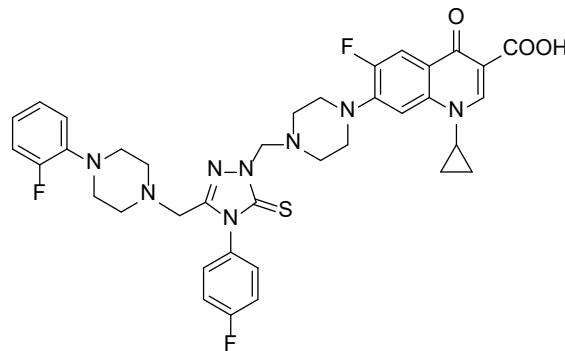
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.17 (2H, s, CH_2), 1.33 (2H, d, $J= 4.0$ Hz, CH_2), 2.40 (4H, s, 2CH_2), 2.79 (4H, s, CH_2), 3.01 (4H, s, CH_2), 3.35-3.41 (m, 2CH_2 + H_2O), 3.48 (2H, s, CH_2), 3.82 (1H, brs, CH), 5.21 (2H, s, CH_2), 6.93 (2H, brs, arH), 7.06 (2H, brs, arH), 7.46-7.57 (6H, m, arH), 7.88 (1H, d, $J= 16.0$ Hz, arH), 8.65 (1H, d, $J= 4.0$ Hz, CH), 15.20 (1H, s, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.08 (2CH_2), 36.33 (CH), 49.89 (2CH_2), 50.07 (2CH_2), 50.33 (2CH_2), 51.88 (CH_2), 52.47 (2CH_2), 68.94 (CH_2), arC: [107.02 (CH), 107.18 (C), 111.30 ve 111.53 (d, $\underline{\text{CH}}$, $J_{\text{C-F}}= 23.0$ Hz), 116.26 ve 116.46 (d, $\underline{\text{CH}}$, $J_{\text{C-F}}= 20.0$ Hz), 119.09

(C), 119.59 (CH), 121.02 (C), 122.86 (CH), 125.226 (CH), 128.75 (2CH), 129.45 (2CH), 129.82 (CH), 134.96 (C), 139.60 ve 140.09 (d, $\underline{C-N}$, J_{C-F} = 49.0 Hz), 145.49 (C), 148.47 (triazol C-3), 152.20 ve 154.68 (d, C-F, J_{C-F} = 268.0 Hz), 154.07 ve 156.50 (d, $\underline{C-F}$, J_{C-F} = 243.0 Hz), 169.76 (triazol C-5)], 148.46 (kinolon CH), 166.41 (C=O), 176.81 (C=O).

LC MS/MS m/z (%): 688.96 (100), 714.79 ($[M+2]^+$, 14), 730.33 ($[M+H_2O]^+$, 29), 733.06 ($[M+Na]^+$, 51), 749.09 ($[M+K]^+$, 50).

2.2.13.3. 1-Siklopropil-6-floro-7-{4-[(4-(4-florofenil)-3-[[4-(4-florofenil)piperazin-1-il]metil]metil]-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24c)



Verim: %69, E.n: 225-227 °C.

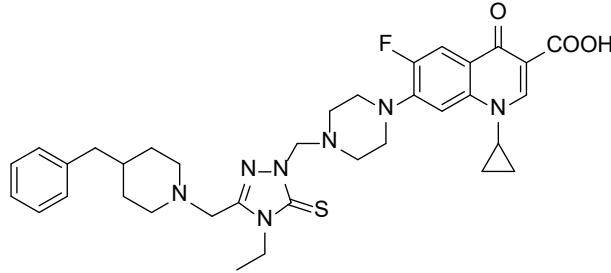
FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 1724 ve 1626 (C=O), 1225 (C=S).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.17 (2H, s, CH_2), 1.32 (2H, d, J = 8.0 Hz, CH_2), 2.41 (4H, s, 2 CH_2), 2.54 (2H, s, CH_2 +DMSO), 2.81 (4H, s, CH_2), 3.00 (4H, s, CH_2), 3.42 (2H, s, CH_2), 3.48 (2H, s, CH_2), 3.82 (1H, s, CH), 5.20 (2H, s, CH_2), 6.93 (2H, brs, arH), 7.11 (2H, brs, arH), 7.41 (2H, brs, arH), 7.58 (3H, brs, arH), 7.88 (1H, d, J = 16.0 Hz, arH), 8.66 (1H, s, kinolon CH), 15.21 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.05 (2 CH_2), 36.29 (CH), 48.31 (CH_2), 49.85 (2 CH_2), 50.01 (2 CH_2), 50.32 (CH_2), 51.83 (CH_2), 52.00 (CH_2), 52.43 (2 CH_2), arC: [106.95 (CH), 111.31 ve 111.54 (d, CH, J_{C-F} = 23.0 Hz), 116.25 ve 116.46 (d, 2CH, J_{C-F} = 21.0 Hz), 119.09 (C), 119.59 (CH), 122.91 (CH), 125.28 (2CH), 130.71 ve 130.73 (d, $\underline{C-N}$, J_{C-F} = 20.0 Hz), 131.09 (CH), 131.18 (CH), 139.56 (C-N), 145.46 ve 145.96 (d, C, J_{C-F} = 10.0 Hz.), 148.54 (C), 152.18 ve 154.67 (d, $\underline{C-F}$, J_{C-F} = 249.0 Hz), 154.05 ve 156.48 (d, C-F, J_{C-F} = 243.0 Hz), 161.36 ve 163.81 (d, C-F, J_{C-F} = 245.0 Hz)], 107.00 (kinolon C), 148.52 (kinolon CH), 149.75 (triazol C-3), 166.42 (C=O), 169.87 (triazol C-5), 176.76 (C=O).

LC MS/MS m/z (%): 689.08 (100), 730.53 ($[M]^+$, 47), 732.00 ($[M+2]^+$, 27).

2.2.13.4. 7-[4-({3-[(4-Benzilpiperidin-1-il)metil]-4-etil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24d)



Verim: %65, E.n: 204-206 °C.

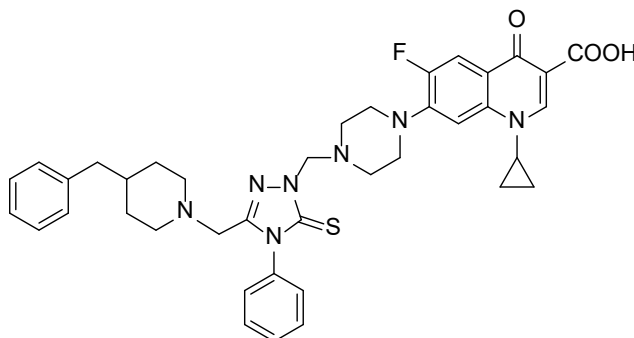
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3671 (OH), 1727 (2C=O), 1443 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.41 (4H, brs, 2CH₂), 1.29 (5H, t, J = 6 Hz, CH₃+CH₂), 1.47 (3H, d, J = 12 Hz, CH+CH₂), 1.94 (2H, t, J = 11.2 Hz, CH₂), 2.44 (2H, d, J = 6.4 Hz, CH₂), 2.75 (2H, d, J = 11.2 Hz, CH₂), 2.86 (4H, brs, 2CH₂), 3.34 (s, 2CH₂+H₂O), 3.55 (2H, s, CH₂), 3.79 (1H, brs, CH), 4.05 (2H, d, J = 6.8 Hz, CH₂), 5.09 (2H, s, CH₂), 7.11-7.15 (3H, m, arH), 7.23-7.26 (2H, m, arH), 7.53 (1H, d, J = 7.2 Hz, arH), 7.87 (1H, d, J = 13.2 Hz, arH), 8.65 (1H, s, kinolon CH), 15.20 (1H, brs, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.05 (2CH₂), 13.45 (CH₃), 32.08 (CH₂), 36.30 (CH), 37.50 (CH), 42.64 (CH₂), 49.83 (2CH₂), 49.95 (2CH₂), 52.54 (2CH₂), 53.51 (2CH₂), 68.39 (2CH₂), 107.18 (C), arC: [107.04 (CH), 111.30 (CH), 118.98 (C), 126.22 (CH), 128.59 (2CH), 129.40 (2CH), 139.58 ve 140.71 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}$ = 113.0 Hz), 140.71 (C), 145.48 (C), 154.64 (C)], 148.47 (kinolon CH), 148.74 (triazol C-3), 166.42 (triazol C-5), 168.31 (C=O), 176.81 (C=O).

LC MS/MS m/z (%): 683.35 ([M+1+Na]⁺, 25), 666.76 (61), 569.88 (57), 553.99 (100).

2.2.13.5. 7-[4-({3-[(4-Benzilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilli asit (24e)



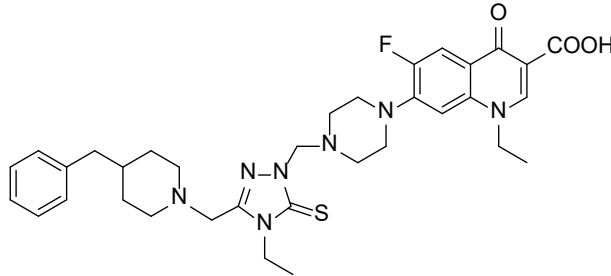
Verim: %65, E.n: 192-193 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3500 (OH), 1724 (2C=O), 1497 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.87-0.93 (2H, m, CH_2), 1.16 (2H, s, CH_2), 1.32 (5H, brs, $\text{CH} + 2\text{CH}_2$), 1.85 (2H, t, $J = 10.4$ Hz, CH_2), 2.37 (2H, brs, CH_2), 2.97 (4H, brs, 2CH_2), 3.35 (s, $4\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 3.81 (1H, brs, CH), 5.19 (2H, s, CH_2), 7.07-7.25 (5H, m, arH), 7.44-7.55 (6H, m, arH), 7.89 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, arH), 8.66 (1H, s, kinolon CH), 15.22 (1H, brs, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.09 (2CH_2), 31.94 (CH_2), 36.34 (CH), 37.36 (CH), 42.63 (CH_2), 49.89 (CH_2), 49.98 (2CH_2), 52.18 (2CH_2), 53.05 (2CH_2), 68.83 (2CH_2), 107.20 (C), arC: [107.05 (CH), 111.31 ve 111.54 (d, CH, $J_{\text{C-F}} = 23.0$ Hz), 126.19 (2CH), 128.55 (2CH), 128.68 (2CH), 129.37 (2CH), 129.74 (2CH), 134.95 (2C), 139.59 (C), 140.68 (C), 148.82 (C), 149.99 ve 152.19 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 220.0$ Hz), 148.48 (kinolon CH), 166.42 (triazol C-3), 169.59 (triazol C-5), 176.82 (2C=O).

2.2.13.6. 7-[4-((3-[(4-Benzilpiperidin-1-il)metil]-4-etil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil) piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24f)



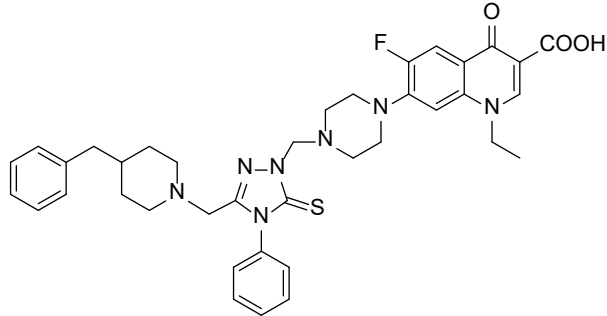
Verim: %55, E.n: 231-233°C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3423 (OH), 1701 ve 1719 2(C=O), 1479 (C=N). ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.11 (2H, t, $J = 12.0$ Hz, CH_2), 1.29 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 1.38-1.45 (6H, m, $\text{CH}_3 + \text{CH}_2 + \text{CH}$), 1.93 (2H, t, $J = 10.8$ Hz, CH_2), 2.44 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_2), 2.74 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 2.84 (4H, brs, 2CH_2), 3.34 (s, $2\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 3.55 (2H, s, CH_2), 4.04 (2H, q, $J = 6.8$ Hz, CH_2), 4.57 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, CH_2), 5.09 (2H, s, CH_2), 7.11-7.17 (4H, m, arH), 7.23-7.26 (2H, m, arH), 7.89 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, arH), 8.95 (1H, s, kinolon CH), 15.36 (1H, brs, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): Herhangi bir NMR çözücüsünde ^{13}C NMR spektrumu almaya yetecek kadar çözünmediği için alınamadı.

LC MS/MS m/z (%): 666.68 (100), 649.79 ($[\text{M}+2]^+$, 26), 647.27 ($[\text{M}]^+$, 42).

2.2.13.7. 7-[4-({3-[(4-Benzilpiperidin-1-il)metil]-4-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il}metil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24g)



Verim: %55, E.n: 212-214 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3401 (OH), 1722 (C=O) 1468 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.91 (3H, t, $J= 12.0$ Hz, CH_3), 1.33-1.43 (7H, m, $3\text{CH}_2+\text{CH}$), 1.85 (2H, t, $J= 12.0$ Hz, CH_2), 2.37 (2H, d, $J= 8.0$ Hz, CH_2), 2.96 (4H, brs, 2CH_2), 3.35 (s, $3\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 4.60 (2H, d, $J= 8.0$ Hz, CH_2), 5.19 (2H, s, CH_2), 7.07-7.25 (5H, m, arH), 7.45 (2H, t, $J= 4.0$ Hz, arH), 7.53 (4H, d, $J= 4.0$ Hz, arH), 7.92 (1H, d, $J= 12.0$ Hz, arH), 8.97 (1H, s, kinolon CH), 15.37 (1H, s, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.86 (CH_3), 31.92 (2CH_2), 37.35 (CH), 42.62 (CH_2), 49.54 (2CH_2), 49.95 (2CH_2), 50.04 (2CH_2), 52.16 (CH_2), 53.03 (CH_2), 68.82 (CH_2), 107.53 (C), arC: [106.46 (CH), 111.56 ve 111.79 (d, CH, $J_{\text{C-F}}= 23.0$ Hz), 119.63 ve 119.71 (d, C, $J= 8.0$ Hz), 126.18 (2CH), 128.54 (2CH), 128.66 (2CH), 129.36 (2CH), 129.74 (2CH), 134.91 (C), 137.64 (C), 140.67 (C), 145.73 ve 145.83 (d, C, $J_{\text{C-F}}= 10.0$ Hz), 152.04 ve 154.52 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}= 248.0$ Hz)], 148.80 (triazol C-3), 149.02 (kinolon CH), 166.60 (triazol C-5), 169.58 (C=O), 176.64 (C=O).

LC MS/MS m/z (%): 762.82 (100), 697.09 ($[\text{M}+2]^+$, 13).

2.2.13.8. 1-Siklopropil-6-floro-7-{4-[(3-metil-5-okso-4-[[piridin-2-ilmetilen]amino]-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24h)



Verim: %60, E.n: 245-246 °C.

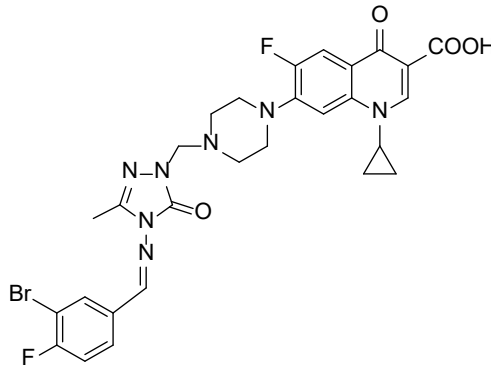
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3500 (OH), 1702 (2C=O), 1451 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.16 (2H, s, CH_2), 1.30 (2H, d, $J = 6.4$ Hz, CH_2), 2.35 (3H, s, CH_3), 2.84 (4H, s, 2CH_2), 3.34 (s, $2\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 3.81 (1H, brs, CH), 4.67 (2H, s, CH_2), 7.53-7.56 (2H, m, arH), 7.85-8.07 (3H, m, arH), 8.64 (1H, s, kinolon CH), 8.70 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, arH), 9.76 (1H, s, N=CH), 15.20 (1H, s, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.03 (2CH_2), 11.46 (CH_3), 36.32 (CH), 49.65 (CH_2), 49.80 (2CH_2), 66.11 (2CH_2), 107.15 (C), arC: [107.03 (CH), 111.28 ve 111.51 (d, CH, $J_{\text{C-F}} = 23.0$ Hz), 119.11 (C), 121.00 (CH), 126.13 (CH), 137.69 (CH), 139.62 (C), 143.75 (C), 145.54 ve 145.64 (d, C, $J_{\text{C-F}} = 10.0$ Hz), 150.65 ve 152.78 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 213.0$ Hz), 150.43 (CH)], 148.48 (kinolon CH), 153.84 (N=CH), 154.71 (triazol C-3), 166.43 (triazol C-5), 176.83 ($2\text{C}=\text{O}$).

LC MS/MS m/z (%): 647.00 (100), 568.74 (93), 547.11 ($[\text{M}+1]^+$, 55).

2.2.13.9. 7-{4-[(4-[(3-Bromo-4-florofenil)metilen]amino}-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24i)



Verim: %68, E.n: 250-252 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1715 ($2\text{C}=\text{O}$), 1702 ($\text{C}=\text{O}$), 1479 (C=N).

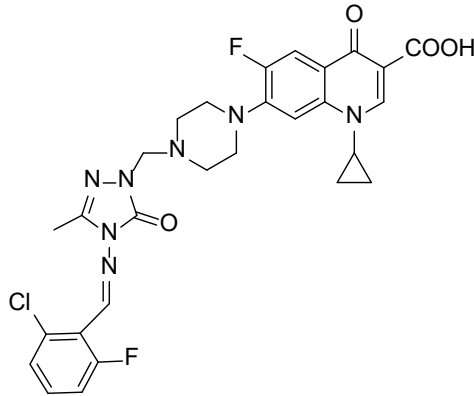
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.16 (2H, s, CH_2), 1.31 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_2), 2.33 (3H, s, CH_3), 2.83 (4H, s, 2CH_2), 3.33 (s, $2\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 3.81 (1H, brs, CH), 4.66 (2H, s, CH_2), 7.50-7.56 (2H, m, arH), 7.83-8.18 (2H, m, arH), 8.19 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, arH), 8.63 (1H, s, kinolon CH), 9.71 (1H, s, N=CH), 15.18 (1H, s, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.03 (2CH_2), 11.47 (CH_3), 36.30 (CH), 49.67 (3CH_2), 66.12 (2CH_2), 107.17 (C), arC: [106.98 (CH), 109.40 (C), 111.24 ve 111.49 (d, CH, $J_{\text{C-F}} = 25.0$ Hz), 117.82 ve 118.05 (d, CH, $J_{\text{C-F}} = 23.0$ Hz), 119.03 (C), 129.89 ve 129.97 (d, CH, $J_{\text{C-F}} = 9.0$ Hz)].

Hz), 132.21 (C), 132.86 (CH), 139.58 (2C), 143.72 ve 145.60 (d, C-F, J_{C-F} = 188.0 Hz), 150.58 ve 154.67 (d, C-F, J_{C-F} = 409.0 Hz], 148.41 (kinolon CH), 151.86 (N=CH), 159.16 (triazol C-3), 166.37 (triazol C-5), 176.79 (2C=O).

LC MS/MS m/z (%): 681.88 ($[M+1+K]^+$, 31), 664.31 ($[M+Na]^+$, 73), 642.12 ($[M+1]^+$, 53), 619.51 (100).

2.2.13.10. 7-{4-[(4-[(2-Kloro-6-florofenil)metilen]amino)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24j)



Verim: %62, E.n: 259-260 °C.

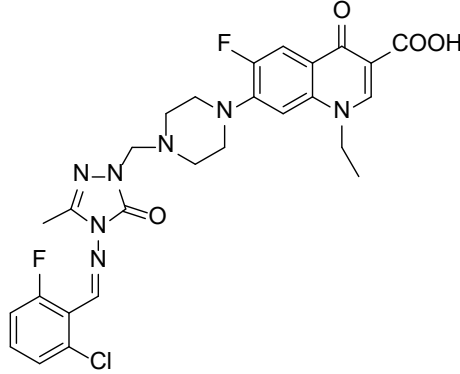
FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3400 (OH), 1702 2(C=O), 1448 (C=N).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.16 (2H, s, CH_2), 1.30 (2H, d, J = 5.6 Hz, CH_2), 2.27 (3H, s, CH_3), 2.84 (4H, s, 2 CH_2), 3.34 (4H, s, 2 CH_2 + H_2O), 3.81 (1H, brs, CH), 4.66 (2H, s, CH_2), 7.39 (1H, d, J = 9.6 Hz, arH), 7.47-7.58 (3H, m, arH), 7.86 (1H, d, J = 13.2 Hz, arH), 8.63 (1H, s, kinolon CH), 10.06 (1H, s, N=CH), 15.20 (1H, s, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.03 (2 CH_2), 11.39 (CH_3), 36.30 (CH), 49.65 (2 CH_2), 49.78 (2 CH_2), 66.14 (CH_2), 107.15 (C), arC: [106.99 (CH), 111.26 ve 111.48 (d, CH, J_{C-F} = 22.0 Hz), 116.24 ve 116.46 (d, CH, J_{C-F} = 22.0 Hz), 118.89 ve 120.24 (d, C, J_{C-F} = 135.0 Hz), 126.98 (CH), 133.53 ve 133.63 (d, CH, J_{C-F} = 10.0 Hz), 134.80 ve 134.84 (d, C, J_{C-F} = 4.0 Hz), 139.59 (C), 143.69 (C), 145.49 ve 145.59 (d, C, J_{C-F} = 10.0 Hz), 150.66 ve 152.19 (d, C-F, J_{C-F} =153.0 Hz), 154.67 ve 159.73 (d, C-F, J_{C-F} = 506.0 Hz)], 147.82 (kinolon CH), 148.42 (N=CH), 162.33 (triazol C-3), 166.39 (triazol C-5), 176.79 (2C=O).

LC MS/MS m/z (%): 598.21 ($[M+1]^+$, 43), 560.90 (61), 553.90 (100), 502.77 (79).

2.2.13.11. 7-{4-[(4-[(2-Kloro-6-florofenil)metilen]amino)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24k)



Verim: %60, E.n: 247-249 °C.

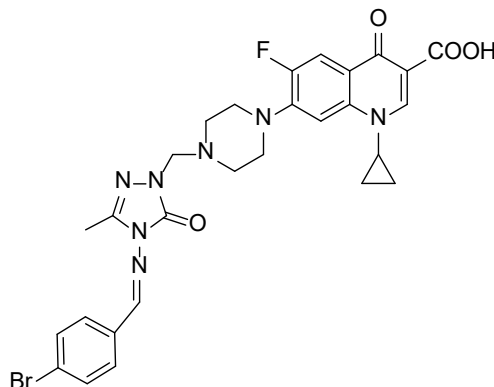
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3448 (OH), 1731 ve 1698 2(C=O), 1484 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.40 (3H, t, J = 6.8 Hz, CH_3), 2.27 (3H, s, CH_3), 2.83 (4H, s, 2 CH_2), 3.34 (s, 2 CH_2 + H_2O), 4.58 (2H, d, J = 6.8 Hz, CH_2), 4.66 (2H, s, CH_2), 7.17 (1H, d, J = 6.8 Hz, arH), 7.41-7.61 (3H, m, arH), 7.90 (1H, d, J = 13.2 Hz, arH), 8.94 (1H, s, kinolon CH), 10.06 (1H, s, N=CH), 15.35 (1H, s, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 11.38 (CH_3), 14.79 (CH_3), 49.52 (2 CH_2), 49.69 (2 CH_2), 49.86 (CH_2), 66.14 (CH_2), 107.50 (C), arC: [106.48 (CH), 111.74 (CH), 116.25 ve 116.46 (d, CH, $J_{\text{C-F}}$ = 21.0 Hz), 120.12 (C), 126.99 (CH), 133.63 (CH), 134.84 (C), 137.61 (C), 143.68 (C), 145.81 ve 145.91 (d, C, $J_{\text{C-F}}$ = 10.0 Hz), 150.57 ve 152.07 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}$ =150.0 Hz), 154.53 ve 158.83 (d, C-F, $J_{\text{C-F}}$ = 430.0 Hz)], 147.84 (kinolon CH), 149.00 (N=CH), 159.73 (triazol C-3), 162.30 (triazol C-5), 166.59 (C=O), 176.59 (C=O).

LC MS/MS m/z (%): 620.14 (100), 609.06 ($[\text{M}+1]^+$, 23).

2.2.13.12. 7-{4-[(4-[(4-Bromofenil)metilen]amino)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil] piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilli asit (24l)



Verim: %58, E.n: 245-246 °C.

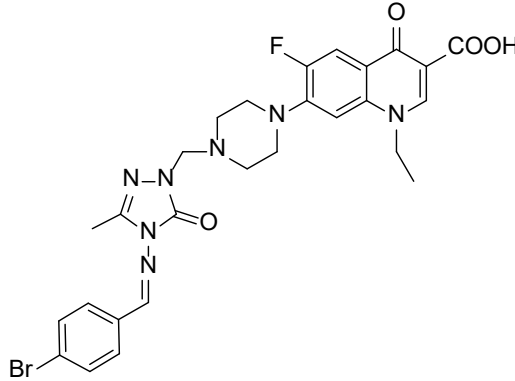
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3404 (OH), 1728 ve 1706 2(C=O), 1478 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.16 (2H, brs, CH_2), 1.30 (2H, brs, CH_2), 2.32 (3H, s, CH_3), 2.73 (2H, s, CH_2), 2.84 (4H, s, 2CH_2), 3.34 (s, $\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 3.82 (1H, brs, CH), 4.66 (2H, brs, CH_2), 7.55-7.79 (6H, m, arH), 8.65 (1H, brs, kinolon CH), 9.72 (1H, s, N=CH), 15.20 (1H, brs, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): Herhangi bir NMR çözücüsünde ^{13}C NMR spektrumu almaya yetecek kadar çözünmediği için alınamadı.

LC MS/MS m/z (%): 687.25 (100), 664.08 ($[\text{M}+\text{K}+2]^+$, 43), 621.80 (85).

2.2.13.13. 7-{4-[(4-[(4-Bromofenil)metilen]amino)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24m)



Verim: %68, E.n: 267-268 °C.

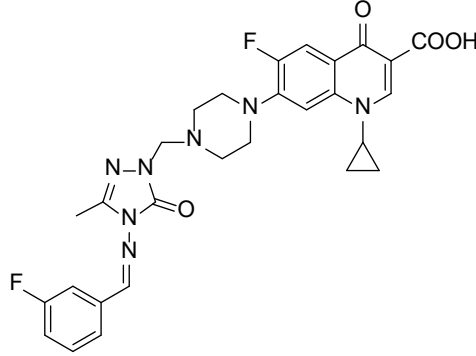
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3431 (OH), 1728 ve 1706 2(C=O), 1478 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.40 (3H, s, CH_3), 2.32 (3H, s, CH_3), 2.73 (2H, s, CH_2), 2.82 (2H, s, CH_2), 2.89 (2H, s, CH_2), 3.34 (s, $2\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 3.81 (1H, brs, CH), 4.59-4.66 (2H, m, CH_2), 7.19 (1H, brs, arH), 7.73-7.95 (5H, m, arH), 8.95 (1H, s, kinolon CH), 15.36 (1H, brs, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): Herhangi bir NMR çözücüsünde ^{13}C NMR spektrumu almaya yetecek kadar çözünmediği için alınamadı.

LC MS/MS m/z (%): 646.93 ($[\text{M}+\text{Na}+1]^+$, 51), 612.98 ($[\text{M}+1]^+$, 86), 567.06 (100).

2.2.13.14. 1-Siklopropil-6-floro-7-{4-[(4-[(3-florofenil)metilen]amino)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilli asit (24n)



Verim: %62, E.n: 254-256 °C.

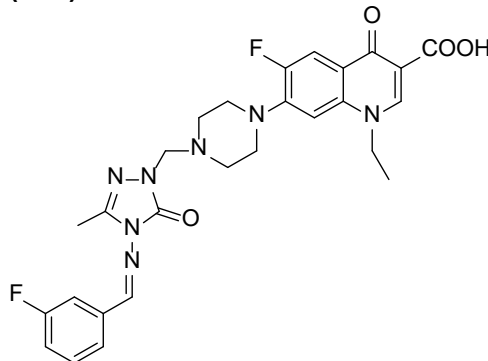
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3421 (OH), 1710 2(C=O), 1448 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.16 (2H, s, CH_2), 1.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 2.33 (3H, s, CH_3), 2.54 (4H, s, $2\text{CH}_2 + \text{DMSO}$), 2.84 (4H, s, 2CH_2), 3.80 (1H, brs, CH), 4.66 (2H, s, CH_2), 7.38 (1H, t, $J = 8.0$ Hz, arH), 7.54 (2H, t, $J = 8.4$ Hz, arH), 7.67 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, arH), 7.84 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, arH), 8.62 (1H, s, kinolon CH), 9.74 (1H, s, N=CH), 15.17 (1H, brs, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.02 (2CH_2), 11.44 (CH_3), 36.28 (CH), 49.67 (2CH_2), 49.79 (2CH_2), 66.11 (CH_2), 107.16 (C), arC: [106.96 (CH), 111.23 ve 111.46 (d, CH, $J_{\text{C-F}} = 23.0$ Hz), 113.90 ve 114.12 (d, CH, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz), 118.70 ve 118.92 (d, CH, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz), 124.86 (CH), 131.57 ve 131.65 (d, CH, $J_{\text{C-F}} = 8.0$ Hz), 136.32 ve 136.40 (d, C, $J_{\text{C-F}} = 8.0$ Hz), 139.56 (C), 143.72 (C), 145.49 ve 145.59 (d, C, $J_{\text{C-F}} = 10.0$ Hz), 150.62 ve 152.18 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 156.0$ Hz), 161.63 ve 164.06 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 243.0$ Hz)], 148.37 (kinolon CH), 152.94 (N=CH), 154.66 (triazol C-3), 166.36 (triazol C-5), 176.76 ($2\text{C}=\text{O}$).

LC MS/MS m/z (%): 566.95 ($[\text{M}+3]^+$, 51), 515.95 (63), 501.12 (47), 473.04 (100).

2.2.13.15. 1-Etil-6-floro-7-{4-[(4-[(3-florofenil)metilen]amino)-3-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]piperazin-1-il}-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24o)



Verim: %62, E.n: 264-265 °C.

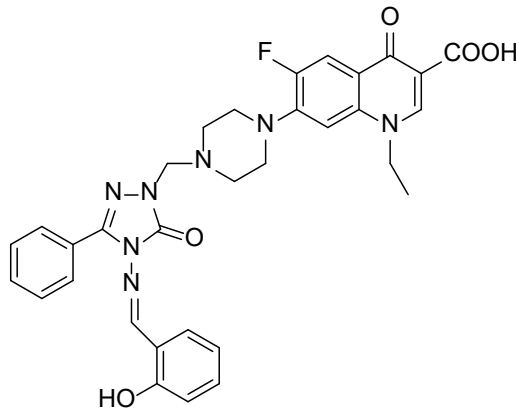
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1713 (C=O), 1661 (C=O), 1481 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.40 (3H, brs, CH_3), 2.33 (3H, s, CH_3), 2.73 (4H, s, 2CH_2), 2.82 (2H, s, CH_2), 2.89 (2H, s, CH_2), 4.59 (2H, brs, CH_2), 4.66 (2H, s, CH_2), 7.17 (1H, brs, arH), 7.39 (1H, brs, arH), 7.56 (1H, brs, arH), 7.69 (1H, brs, arH), 7.89-7.95 (2H, m, arH), 8.95 (1H, s, kinolon CH), 9.75 (1H, s, N=CH), 15.39 (1H, s, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): Herhangi bir NMR çözücüsünde ^{13}C NMR spektrumu almaya yetecek kadar çözünmediği için alınamadı.

LC MS/MS m/z (%): 574.04 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 57), 553.18 ($[\text{M}+2]^+$, 73), 473.38 (100).

2.2.13.16. 7-{4-[(4-(2-Hidroksibenzilidinamino)-3-fenil-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil] piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24p)



Verim: %62, E.n: 138-140 °C.

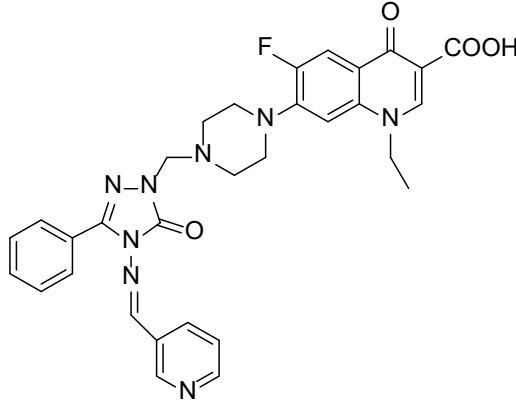
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1703 ve 1624 3(C=O), 1256 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.39 (3H, t, $J= 12.0$ Hz, CH_3), 2.55 (s, $2\text{CH}_2+\text{DMSO}$), 2.90 (4H, s, 2CH_2), 4.58 (2H, d, $J= 4.0$ Hz, CH_2), 4.82 (2H, s, CH_2), 6.89-6.98 (2H, m, arH), 7.16 (1H, d, $J= 8.0$ Hz, arH), 7.37 (1H, t, $J= 16.0$ Hz, arH), 7.53 (3H, t, $J= 12.0$ Hz, arH), 7.73 (1H, d, $J= 8.0$ Hz, arH), 7.86-7.91 (3H, m, arH), 8.93 (1H, s, kinolon-CH), 9.90 (1H, s, CH), 10.37 (1H, s, ar-OH), 15.33 (1H, s, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.78(CH_3), 49.72 (4CH_2), 66.60 (2CH_2), arC: [106.43 (CH), 107.49 (C), 111.50 ve 111.73 (d, CH, $J_{\text{C-F}}= 23.0$ Hz), 116.98 (CH), 119.72 (C), 120.08 (CH), 126.71 (C), 126.88 (CH), 128.45 (CH), 128.65 (CH), 129.03 (CH), 130.55 (CH), 130.79 (CH), 133.77 (CH), 137.60 (C), 143.81 (C), 145.79 ve 145.88 (d, C, $J_{\text{C-F}}= 9.0$ Hz), 151.01 (triazol C-5), 152.04 ve 154.53 (d, $\underline{\text{C}}\text{-F}$, $J_{\text{C-F}}=249.0$ Hz), 158.21 ($\underline{\text{C}}\text{-OH}$) 158.31 (triazol C-3), 176.60 (C)], 148.96 (kinolon-CH) 154.37 (N=CH), 166.60 (C=O).

LC MS/MS m/z (%): 611.75 ($[M]^+$, 40), 619.03 (100) 628.34 ($[M+H_2O]^+$, 36), 634.15 ($[M+Na]^+$, 58), 651.23 ($[M+K]^+$, 55).

2.2.13.17. 1-Etil-6-floro-4-okso-7-{4-[(3-fenil-4-(piperidin-3-ilmetilenamino)-5-tiyokso-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24r)



Verim: %58, E.n: 159-161 °C.

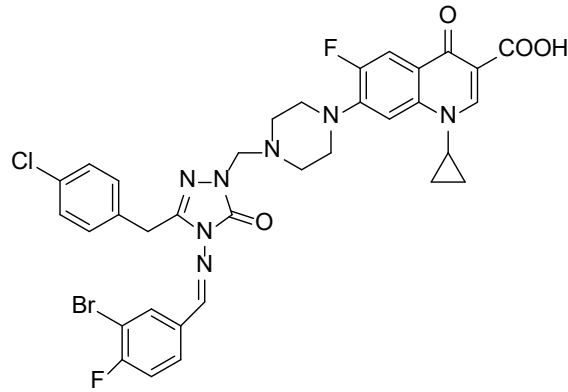
FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3458 (OH), 1704 ve 1625 3(C=O), 1256 (C=S).

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.38 (3H, t, J = 12.0 Hz, CH_3), 2.55 (4H, s, $2CH_2$ +DMSO), 3.35 (4H, s, $2CH_2$), 4.58 (2H, d, J = 8.0 Hz, CH_2), 4.83 (2H, s, CH_2), 7.55 (4H, q, J = 4.0 Hz, arH), 7.86-7.83 (3H, m, arH), 8.21 (1H, d, J = 8.0 Hz, arH), 8.72 (1H, d, J = 4.0 Hz, arH), 8.94 (1H, s, CH), 8.98 (1H, s, kinolon CH), 9.79 (1H, s, CH), 15.35 (1H, s, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.79 (CH_3), 49.72 ($4CH_2$), 66.67 ($2CH_2$), arC: [106.48 (CH), 107.50 (C), 111.50 ve 111.74 (d, CH, J_{C-F} = 24.0 Hz), 119.73 (C), 126.46 (C), 124.74 (CH), 128.52 (CH), 128.73 ($2CH$), 129.10 (CH), 129.72 (C), 130.91 (CH), 134.81 (CH), 137.60 (C), 143.79 ($C-N$), 145.80 (triazol C-5), 145.90 (triazol C-3), 150.84 ve 152.06 (d, $C-F$, J_{C-F} = 122.0 Hz), 152.74 (CH), 154.51 ($CH-N$)], 149.00 (kinolon CH), 150.01 (CH), 166.59 (C=O), 176.61 (C=O).

LC MS/MS m/z (%): 527.72 (100), 598.98 ($[M+2]^+$, 23), 619.58 ($[M+Na]^+$, 36).

2.2.13.18. 7-{4-[(4-[(3-Bromo-4-florobenzilidin)amino]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24s)



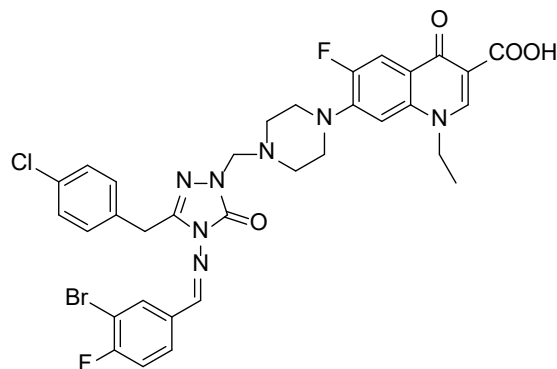
Verim: %85, e.n.: 237-238 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 2944 (alifatik CH), 1732 (C=O), 1546 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.11 (2H, s, CH_2), 1.28 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, CH_2), 2.83 (4H, s, 2CH_2), 3.34 (s, $2\text{CH}_2 + \text{H}_2\text{O}$), 4.13 (2H, s, CH_2), 4.69 (2H, s, CH_2), 7.34 (3H, s, arH), 7.48-7.65 (3H, m, arH), 7.88 (2H, q, $J = 4.0$ Hz, arH), 8.11 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, arH), 8.65 (1H, s, CH), 9.67 (1H, s, kinolon CH), 15.21 (s, 1H, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 8.04 (2CH_2), 30.70 (CH_2), 36.29 (CH), 49.59 (2CH_2), 49.79 (2CH_2), 66.26 (CH_2), 107.21 (C), arC: [107.07 (CH), 109.62 (C), 111.32 ve 11.55 (d, CH, $J_{\text{C-F}} = 23.0$ Hz), 115.365 (C), 117.86 ve 118.08 (d, CH, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz), 119.04 ve 119.11 (d, C, $J_{\text{C-F}} = 7.0$ Hz), 128.86 (2CH), 129.93 (CH), 131.17 (2CH), 131.94 (C), 132.97 (2CH), 135.07 (C), 139.60 (C), 145.23 ve 145.44 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 21.0$ Hz), 146.37 (triazol C-5), 150.61 (triazol C-3), 152.21 ve 154.70 (d, C-F, $J_{\text{C-F}} = 249.0$ Hz)], 148.49 (kinolon CH), 151.78 (CH), 166.42 (C=O), 176.83 (C=O).

2.2.13.19. 7-{4-[(4-[(3-Bromo-4-florobenzilidin)amino]-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24t)



Verim: %95, e.n.: 253-254 °C.

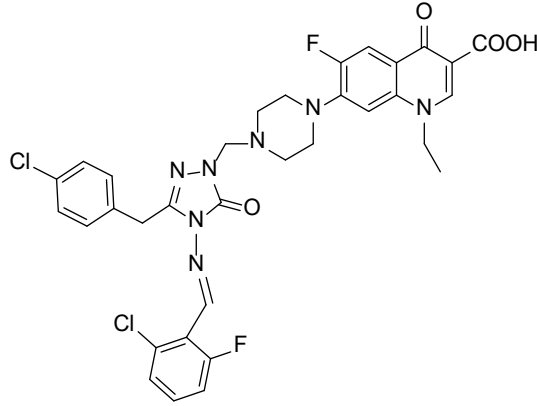
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1726 (C=O), 1543 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.36 (3H, t, CH_3), 2.83 (4H, s, 2CH_2), 3.35 (s, $2\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 4.11 (2H, d, $J=16.0$ Hz, CH_2), 4.57 (2H, s, CH_2), 4.71 (2H, s, CH_2), 7.15 (1H, d, $J=8.0$ Hz, arH), 7.30-7.39 (4H, m, arH), 7.48-7.53 (1H, m, arH), 7.88 (2H, d, $J=12.0$ Hz, arH), 8.09 (1H, d, $J=8.0$ Hz, arH), 8.93 (1H, s, CH), 8.94 (1H, s, CH), 9.66 (1H, s, kinolon CH), 15.35 (1H, s, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): Herhangi bir NMR çözücüsünde ^{13}C NMR spektrumu almaya yetecek kadar çözünmediği için alınamadı.

LC MS/MS m/z (%): 689.06 (100), 733.09 ($[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 74), 752.41 ($[\text{M}]^+$, 71), 777.05 ($[\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 84).

2.2.13.20. 7-{4-[(4-((2-Kloro-6-florobenzilidin)amino)-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il}-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24u)



Verim: %85, e.n.: 257-258 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1701 (C=O), 1523 (C=N).

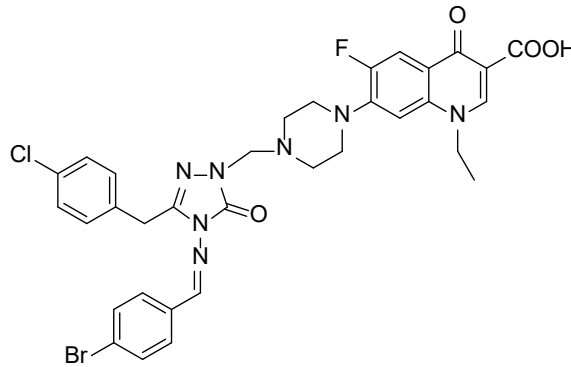
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.35 (3H, t, $J=6.8$ Hz, CH_3), 2.82 (4H, s, 2CH_2), 3.36 (4H, s, $2\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 4.04 (2H, s, CH_2), 4.57 (2H, d, $J=4.0$ Hz, CH_2), 4.70 (2H, s, CH_2), 7.16 (1H, d, $J=8.0$ Hz, arH), 7.30 (4H, s, arH), 7.35-7.41 (4H, m, arH), 7.47 (1H, d, $J=8.0$ Hz, arH), 7.55-7.60 (1H, m, arH), 7.89 (1H, d, $J=12.0$ Hz, arH), 8.94 (1H, s, CH), 10.07 (1H, s, kinolon CH), 15.36 (1H, s, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.74 (CH_3), 30.48 (CH_2), 30.62 (CH_2), 30.48(CH_2), 30.62 (CH_2), 49.84 (CH_2), 49.88 (CH_2), 66.31 (CH_2), 107.54 (C), arC: [106.46 (CH), 111.52 ve 111.75 (d, CH, $J_{\text{C-F}}=23.0$ Hz), 116.27 ve 116.48 (d, CH, $J_{\text{C-F}}=21.0$ Hz), 119.58 ve 119.65 (d, C, $J_{\text{C-F}}=7.0$ Hz), 119.89 ve 120.01 (d, C, $J_{\text{C-F}}=12.0$ Hz), 126.98 (CH), 128.81 (2CH), 131.01 (2CH), 131.96 (C), 133.66 ve 133.76 (d, CH, $J_{\text{C-F}}=10.0$ Hz), 134.82 (C), 137.59 (C), 145.09

(C), 145.67 ve 145.78 (d, C, J_{C-F} = 11.0 Hz), 150.59 (triazol C-5), 152.02 (triazol C-3), 154.50 (C-F), 159.75 ve 162.33 (d, C-F, J_{C-F} = 258.0 Hz)], 148.97 (kinolon CH), 148.13 (CH), 166.60 (C, C=O), 176.60 (C).

LC MS/MS m/z (%): 696.04 ($[M]^+$, 44), 714.03 ($[M+H_2O]^+$, 85), 731.60 (100).

2.2.13.21. 7-[4-[(4-(4-Bromobenzilidin)amino)-3-(4-klorobenzil)-5-okso-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (24v)



Verim: %95, e.n.: 255-256 °C.

FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 1703 (C=O), 1587 (C=N).

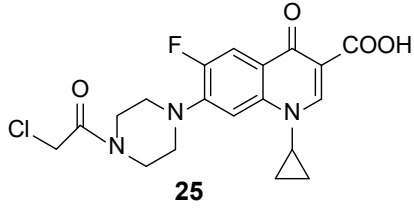
1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH₃), 2.81 (4H, s, 2CH₂), 3.35 (4H, s, 2CH₂+H₂O), 4.10 (2H, s, CH₂), 4.56 (2H, d, J = 4.0 Hz, CH₂), 4.69 (2H, s, CH₂), 7.15 (1H, d, J = 8.0 Hz, arH), 7.30-7.36 (4H, m, arH), 7.73 (4H, q, J = 8.0 Hz, arH), 7.89 (1H, d, J = 12.0 Hz, arH), 8.93 (1H, s, CH), 9.67 (1H, s, kinolon CH), 15.31 (1H, s, OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.75 (CH₃), 30.67 (CH₂), 49.48 (CH₂), 49.62 (2CH₂), 49.88 (2CH₂), 66.27 (CH₂), 107.55 (C), arC: [106.46 (CH), 111.54 ve 111.77 (d, CH, J_{C-F} = 23.0 Hz), 119.70 (C), 125.63 (C), 128.86 (2CH), 130.10 (2CH), 131.15 (2CH), 131.96 (C), 132.58 (2CH), 133.01 (C), 133.21 (C), 135.01 (C), 137.60 (C), 145.16 (triazol C-5), 145.81 (triazol C-3), 150.66 ve 152.05 (d, C-F, J_{C-F} = 139.0 Hz)], 148.99 (kinolon CH), 153.25 (CH), 166.61 (C=O), 176.62 (C=O).

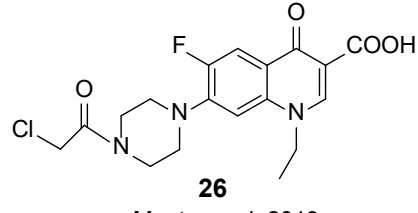
LC MS/MS m/z (%): 689.13 (100), 705.09 ($[M+1-H_2O]^+$, 55), 723.71 ($[M+1]^+$, 30).

2.2.14. 7-[4-(2-Kloroasetil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilli asit (25)

2.2.15. 7-[4-(2-Kloroasetil)piperazin-1-il]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilli asit (26)



Parwe vd, 2014
Verim : %65, E.n: 242-244 °C



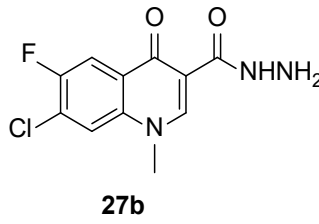
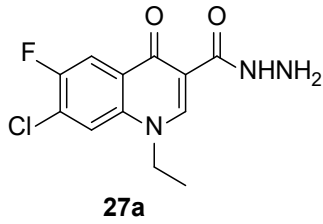
Mentese vd, 2013
Verim : %85, E.n: 249-250 °C.

2.2.16. 27a,b Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri

Yöntem 1. FQ11a,b Nolu bileşikler (10 mmol), hidrazin hidrat (50 mmol) varlığında mutlak etanol içerisinde ile geri soğutucu altında 12-14 saat kaynatıldı. Karışımın soğutulması ile oluşan katılar süzüldü ve dimetil sulfoksitten kristallendirildiler.

Yöntem 2. FQ11a,b Nolu bileşikler (10 mmol), hidrazin hidrat (50 mmol) varlığında etanol içinde monomod mikrodalga sentez reaktöründe kapalı sistemde basınç kontrolü ile 225°C de 150 W mikrodalga enerji ile 30 dakika ışınılandırıldı. Karışımın soğutulması ile oluşan ürün süzüldü ve dimetil sulfoksitten kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.16.1. Literatürde Bilinen 27a, 27b Bileşikleri



27a (Mermer, 2018): E.n: 263-264 °C, Verim: %53 (yöntem 1), %79 (yöntem 2), %88 (yöntem 3).

27b (Şen, 2019): E.n: 237-238 °C, Verim: %70 (yöntem 1), %77 (yöntem 2), %86 (yöntem 3).

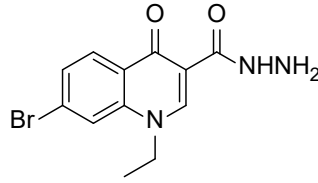
2.2.17. 28a,b Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri

Yöntem 1. Q11a,b no'lu bileşiklerinin (10 mmol) etanol içerisindeki çözeltisine NH₂NH₂.H₂O (50 mmol) ilave edilip 13-20 saat reflux yapıldı (Süre TLC ile belirlendi). Süre sonunda aşırı etanol evapore edildi ve eterle çöktürüldü, süzüldü ve uygun çözümlerden kristallendirilerek saflaştırıldılar.

Yöntem 2. Q11a,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 cihazında 100°C 'de 80W'ta 60-80 dk ışınlandırıldı, süzüldü ve uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırıldılar.

Yöntem 3. Q11a-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 ışınlandırıldı. Süre sonunda aşırı etanol evapore edildi ve uygun çözücülerden kristallendirilerek saflaştırıldılar.

2.2.17.1. 7-Bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (28a)



Etanol' de kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: $264-265^\circ\text{C}$, Verim: % 59 (1.Yöntem), % 37 (2.Yöntem), % 51 (3.Yöntem).

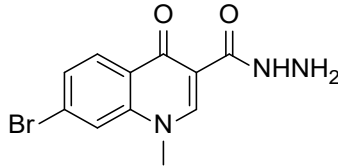
FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3309-3278 (NH_2), 3184 (NH), 1651 ($\text{C}=\text{O}$).

^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 ($[\text{M}+2]^+$).

2.2.17.2. 7-Bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (28b)



$\text{DMSO}:\text{H}_2\text{O}$ (1:2) karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: $278-279^\circ\text{C}$, Verim: % 73 (1.Yöntem), % 30 (2. Yöntem), % 37 (3.Yöntem).

FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3314-3234 (NH_2), 3185 (NH), 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).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 41.74 (CH₃), 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 (C=O), 175.05 (C=O).

Q-TOFMS: [C₁₁H₁₀BrN₃O₂: 296.12], 296.00 ([M]⁺), 297.99 ([M+H]⁺).

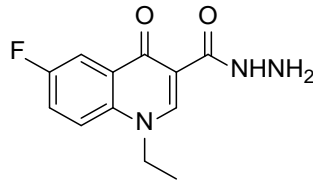
2.2.18. 29a-c Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri

Yöntem 1. Q12a-c no'lu bileşikler (10 mmol) etanolde çözüldü ve üzerine hidrazin hidrat (50 mmol) ilave edilmesi ile oluşan karışım geri soğutucu altında 12-21 saat arasında kaynatıldı. Çözücünün düşük basınç altında uzaklaştırılmasının ardından elde edilen katı etanol ile kristallenerek saflaştırıldı

Yöntem 2. Q12a-c no'lu bileşikler (10 mmol) etanolde çözüldü ve üzerine hidrazin hidrat (50 mmol) ilave edilmesi ile oluşan karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 225 °C, 150 Watt'da 30 dakika ışınlandırıldı (Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi). Çözücünün dönel buharlaştırıcıda buharlaştırılması sonucu elde edilen katı madde etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

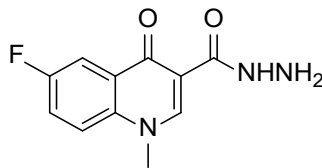
Yöntem 3. Q12a-c no'lu bileşikler (10 mmol) etanol içerisinde çözülmesinin ardından üzerine hidrazin hidrat (50 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında ultrasonik banyoya yerleştirildi ve 80°C, 35 kHz'de 14 saat ışınlandırıldı. Reaksiyon sonunda çöken katı ürün süzülerek alındı ve etanol ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.18.1. 1-Etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (29a) (Srivastava vd, 2013)



Verim: % 74 (yöntem 1), %82 (yöntem 2), %80 (yöntem 3), E.n: 214-216°C.

2.2.18.2. 6-Floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (29b)



Verim: % 67 (yöntem 1), %80 (yöntem 2), % 76 (yöntem 3), E.n: 267-268 °C.

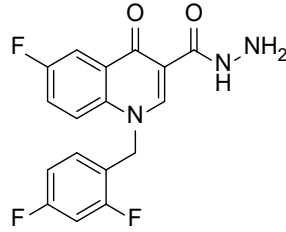
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3324-3245 (NH_2), 1659 ($\text{C}=\text{O}$).

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 4.05 (3H, s, CH_3), 4.60 (2H, s, NH_2), arH: [7.78-7.95 (1H, m, CH), 7.96-8.00 (2H, m, CH)], 8.88 (1H, s, kinolon-C2), 10.59 (1H, s, NH).

^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 41.92 (CH_3), 110.25 (C), arC: [110.62 ve 110.85 (CH, d, $J_{\text{C-F}} = 23.0$ Hz), 121.17 ve 121.25 (CH, d, $J_{\text{C-F}} = 8.0$ Hz), 121.72 ve 121.97 (CH, d, $J_{\text{C-F}} = 25.0$ Hz), 128.83 (C), 137.12 (C), 158.58 ve 161.01 (C-F, d, $J_{\text{C-F}} = 243.0$ Hz)], 148.78 (kinolon-C2), 164.13 ($\text{C}=\text{O}$), 174.66 ($\text{C}=\text{O}$).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{FN}_3\text{O}_2$: 235.21], 236.08 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 237.08 ($[\text{M}+2]^+$).

2.2.18.3. 1-(2,4-Diflorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (29c)



DMF ile kristallenerek saflaştırıldı.

Verim: % 80 (yöntem 1), %86 (yöntem 2), % 81 (yöntem 3), E.n: 270-271 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3336-3238 (NH_2), 1655 ($\text{C}=\text{O}$), 1266 (C-N).

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 4.67 (2H, s, CH_2), 5.85 (2H, s, NH_2 , D_2O değişimi), ArH: [7.05 (1H, q, $J = 8.0$ Hz, CH), 7.23-737 (2H, m, 2CH), 7.71 (1H, q, $J = 8.0$ Hz, CH), 7.87 (1H, q, $J = 4.0$ Hz, CH), 8.01 (1H, q, $J = 4.0$ Hz, CH)], 9.08 (1H, s, kinolon-C2), 10.55 (1H, s, NH, D_2O değişimi).

^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 51.16 (CH_2), 110.86 (C), ArC: [105.06 (CH, t, $J_{\text{C-F}} = 26.0$ Hz), 111.09 ve 111.32 (CH, d, $J_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz), 112.38 ve 112.59 (CH, d, $J_{\text{C-F}} = 21.0$ Hz), 119.43 ve 119.57 (C, d, $J_{\text{C-F}} = 14.0$ Hz), 121.00 ve 121.08 (CH, d, $J_{\text{C-F}} = 8.0$ Hz), 121.93 ve 122.18 (CH, d, $J_{\text{C-F}} = 25.0$ Hz), 129.17 ve 129.24 (C, d, $J_{\text{C-F}} = 7.0$ Hz), 130.79 (CH), 136.20 (C), 158.48 ve 160.92 (C-F, d, $J_{\text{C-F}} = 244.0$ Hz), 159.49 ve 161.97 (C-F, d, $J_{\text{C-F}} = 247.0$ Hz), 161.39 ve 163.72 (C-F, d, $J_{\text{C-F}} = 233.0$ Hz)], 149.05 (kinolon-C2), 163.85 ($\text{C}=\text{O}$), 174.87 ($\text{C}=\text{O}$).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: 346.30], 348.09 ($[\text{M}+2]^+$), 349.09 ($[\text{M}+3]^+$).

2.2.19. 30a-f Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri

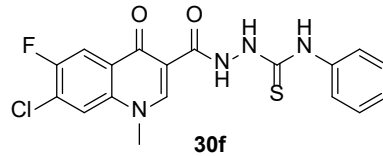
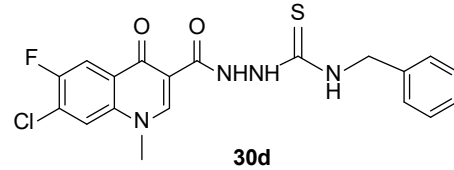
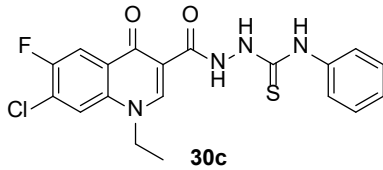
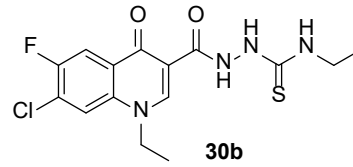
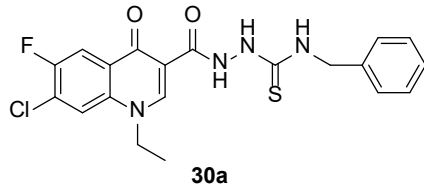
Yöntem 1. 27a,b No'lu hidrazid bileşiklerinin (10 mmol) etanol içerisindeki çözeltisine karşılık gelen izo(tiyo)siyanat bileşikleri (15 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu

altında 3-6 saat kaynatıldı.(Reaksiyon süresi İTK ile belirlendi). Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması sonucu elde edilen katı maddeler uygun bir çözücünden kristallendirilerek saflaştırıldılar.

Yöntem 2. 27a,b No'lu hidrazid bileşiklerinin (10 mmol) etanol (10 mL) içerisindeki çözeltilisine karşılık gelen izo(tiy)siyanatlar (15 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 100 °C, 100 Watt'da 20-25 dakika ışınlandırıldı (Reaksiyon süresi İTK ile belirlendi), Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması sonucu elde edilen katı maddeler uygun bir çözücünden kristallendirilerek saflaştırıldılar.

Yöntem 3. 27a-b Nolu hidrazid bileşiklerinin (10 mmol) etanol içerisinde çözülmesinin ardından üzerine karşılık gelen izo(tiy)siyanat bileşikleri (15 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında ultrasonik banyoya yerleştirildi ve 80°C, 35 kHz'de 8 saat ışınlandırıldı. Reaksiyon sonunda çöken katı ürünler süzülerek alındı ve uygun bir çözücünden kristallendirilerek saflaştırıldılar.

2.2.19.1. Bilinen *N*-alkil-2-[(7-kloro-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]hidrazin karbotiyoamid'ler



30a: (Şen, 2019); E.n: 232-233 °C, Verim: %95 (Yöntem 1), %96 (Yöntem 2), %90 (yöntem 3).

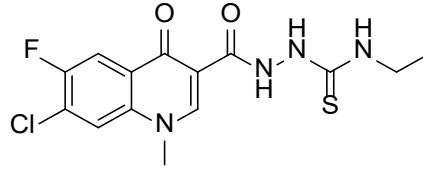
30b: (Mermer, 2018); E.n: 248-249 °C, Verim: %88 (Yöntem 1) %92 (Yöntem 2), %90 (yöntem 3).

(30c): (Mermer, 2018); E.n: 242-243 °C, Verim: %92 (Yöntem 1), %97 (Yöntem 2), %90 (yöntem 3).

(30d): (Şen, 2019); E.n: 257-258 °C, Verim: % 60 (Yöntem 1), % 82 (yöntem 2), % 84 (yöntem 3).

(30f): (Şen, 2019); E.n: 294-295 °C, Verim: %85 (Yöntem 1), %91 (Yöntem 2), %92 (yöntem 3).

2.2.19.2. 2-[(7-Kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]-N-etil hidrazin karbotiyoamid (30e)



DMSO:H₂O karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 262-263 °C, Verim: % 70 (Yöntem 1), %86 (Yöntem 2), %88 (yöntem 3).

FTIR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3336 ve 3283 (NH), 1664 (C=O), 1542 (C=N), 1262 (C=S).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.06 (3H, t, *J*=6.0 Hz, CH₃), 3.35-3.48 (2H, m, CH₂), 4.06 (3H, s, CH₃), arH: [8.12-8.24 (2H, m, CH)], 8.91 (1H, s, kinolon-CH), 8.05 (1H, s, NH), 9.50 (1H, s, NH), 11.24 (1H, s, NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 14.89 (CH₃), 39.02 (CH₂), 42.16 (CH₃), 118.51 (C), arC: [112.42 ve 112.64 (CH, d, *J*_{C-F}=22.0 Hz), 121.30 (CH), 126.56 (C), 127.53 (C), 137.46 (C), 153.86 ve 156.32 (C-F, d, *J*_{C-F}=246.0 Hz)], 149.98 (kinolon-CH), 166.58 (C=O), 174.26 (C=S), 181.63 (C=O).

Q-TOFMS: [C₁₄H₁₄ClFN₄O₂S:356.80], 357.05 ([M+H]⁺), 359.05 ([M+3]⁺).

2.2.20. 31a-f Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri

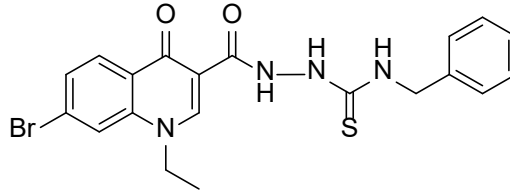
Yöntem 1. 28a,b no'lu bileşiklerinin (10 mmol) etanol içerisindeki çözeltisine karşılık gelen izotiosiyanatlar (15 mmol) ilave edildi ve geri soğutucu altında 10-28 saat reflax yapıldı (TLC ile belirlendi süre). Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması sonucu elde edilen katı maddeler uygun bir çözücünden kristallendirilerek saflaştırıldılar.

Yöntem 2. 28a,b No'lu bileşiklerinin (10 mmol) etanol içerisindeki çözeltisine karşılık gelen izotiosiyanatlar (15 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 100-200°C, 100-200Watt'da 40-60 dakika ışınlandırıldı (Reaksiyon süresi İTK ile belirlendi), Çözücünün düşük basınç altında buharlaştırılması sonucu elde edilen katı maddeler uygun bir çözücünden kristallendirilerek saflaştırıldılar.

Yöntem 3. 28a,b No'lu bileşiklerinin (10 mmol) etanol içerisinde çözülmesinin ardından üzerine karşılık gelen izotiosiyanat bileşikleri (15 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu

altında ultrasonik banyoya yerleştirildi ve 80°C, 40 Hz'de 12-16 saat ışınlandı. Reaksiyon sonunda çöken katı ürünler süzülerek alındı ve uygun bir çözücünden kristallendirilerek saflaştırıldılar.

2.2.20.1. *N*-Benzil-2-[(7-bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]hidrazin karbotiyoamid (31a)



DMF:H₂O karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 250-251°C, Verim: %80 (Yöntem 1), %32 (Yöntem 2), %94 (Yöntem 3).

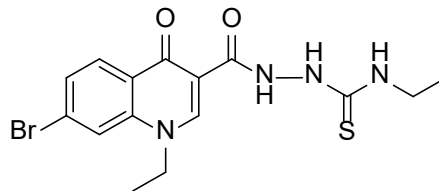
FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3270 (NH), 1680 (C=O), 1215 (C=S).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.36 (3H, t, *J*=8.0 Hz, CH₃), 4.56 (2H, q, *J*=8.0 Hz, CH₂), 4.71 (2H, d, *J*=8.0 Hz, CH₂), 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).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 15.06 (CH₃), 47.24 (CH₂), 48.83 (CH₂), 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:[C₂₀H₁₉BrN₄O₂S:459.36], 459.04 ([M]⁺), 461.04 ([M+2]⁺), 462.05 ([M+3]⁺).

2.2.20.2. 2-[(7-Bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]-*N*-etilhidrazin karbotiyoamid (31b)



DMSO:H₂O karışımından kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 257-258 °C, Verim: %90 (Yöntem 1), %37 (Yöntem 2), %52 (Yöntem 3).

FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3298 (NH), 1686 (C=O), 1217 (C=S).

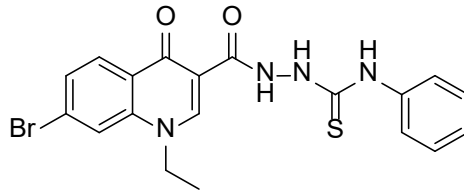
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.03 (3H, t, *J*=8.0 Hz, CH₃), 1.34 (3H, t, *J*=8.0 Hz, CH₃), 3.39-3.46 (2H, m, CH₂), 4.52 (2H, q, *J*=8.0 Hz, CH₂), arH: [7.69 (1H, d, *J*=8.0 Hz, CH), 8.16

(1H, s, CH), 8.23 (1H, d, $J=8.0$ 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-*d*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]⁺).

2.2.20.3. 2-[(7-Bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]-*N*-fenilhidrazin karbotiyoamid (31c)



DMSO:H₂O karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 276-277°C, Verim: %85 (Yöntem 1), %38 (Yöntem 2), %81 (Yöntem 3).

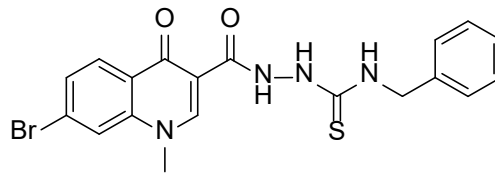
FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3282 (NH), 1646 (C=O), 1245 (C=S).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.37 (3H, t, $J=6.0$ Hz, CH₃), 4.56 (2H, q, $J=8.0$ Hz, CH₂), arH: [7.13 (1H, t, $J=8.0$ Hz, CH), 7.32 (2H, t, $J=8.0$ Hz, 2CH), 7.52 (1H, s, CH), 7.74 (1H, d, $J=8.0$ Hz, CH), 8.20 (1H, s, CH), 8.29 (1H, d, $J=8.0$ 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-*d*₆, δ ppm): 15.03 (CH₃), 48.89 (CH₂), 114.74 (C), arC: [120.48 (2CH), 124.59 (CH), 126.52 (C), 127.89 (C-Br), 128.37 (CH), 128.77 (CH), 128.95 ve 129.00 (2CH, d, $J=5.0$ Hz, CH), 129.55 (CH), 139.70 (C), 140.05 (C)], 148.92 (kinolon-CH), 162.46 (C=O), 174.97 (C=S), 176.28 (C=O).

Q-TOFMS:[C₁₉H₁₇BrN₄O₂S:445.33], 447.03 ([M+2]⁺).

2.2.20.4. *N*-Benzil-2-[(7-bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil] hidrazinkarbotiyoamid (31d)



DMSO:H₂O karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 271-273 °C, Verim: %82 (Yöntem 1), %33 (Yöntem 2), %65 (Yöntem 3).

FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3277 (NH), 1656 (C=O), 1226 (C=S).

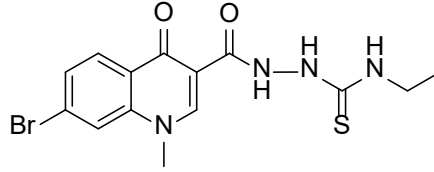
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.03 (3H, s, CH₃), 4.71 (2H, s, CH₂), arH: [7.22-7.29 (5H, m, CH), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz, CH), 8.10 (1H, s, CH), 8.25 (1H, t, J =4.0 Hz, CH)], 8.64 (1H, s, NH), 8.91 (kinolon-CH), 9.59 (1H, s, NH), 11.24 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_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]⁺).

2.2.20.5. 2-[(7-Bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]-*N*-etil hidrazinkarbotiyoamid (31e)

DMSO:H₂O karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: 255-256°C, Verim: %88 (Yöntem 1), %36 (Yöntem 2), %52 (Yöntem 3).



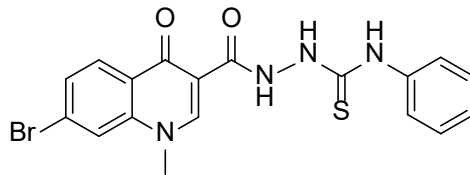
FT IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3297 (NH), 1668 (C=O), 1219 (C=S).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.08 (3H, s, CH₃), 3.48 (2H, s, CH₂), 3.99 (3H, s, CH₃), 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 (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.91 (CH₂), 39.07 (CH₃), 41.74 (CH₃), 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:[C₁₄H₁₅BrN₄O₂S:383.26], 382.97 ([M-1]⁺), 383.97 ([M]⁺), 384.97 ([M+H]⁺).

2.2.20.6. 2-[(7-Bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]-*N*-fenilhidrazin karbotiyoamid (31f)



DMSO:H₂O karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. E.n: >300°C, Verim: %56 (Yöntem 1), %27 (Yöntem 2), %75 (Yöntem 3).

FT IR (ν_{max} , cm⁻¹):3263 (NH), 1639 (C=O), 1221 (C=S).

¹H NMR (DMSO-*d*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-*d*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]⁺).

2.2.21. 32a-h Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri

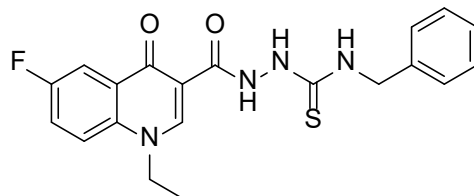
Yöntem 1. 29a-c No'lu hidrazid bileşiği (10 mmol) etanol içerisinde çözülmesinin ardından üzerine karşılık gelen izo(tiyosiyanat) bileşiği (15 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 12-24 saat karıştırılarak kaynatıldı (Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi). Çözücünün dönel buharlaştırıcıda buharlaştırılması sonucu elde edilen katı madde DMF ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 2. 29a-c No'lu hidrazid bileşiği (10 mmol) etanol içerisinde çözülmesinin ardından üzerine karşılık gelen izo(tiyosiyanat) bileşiği (15 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 150 °C, 150 Watt'da 60 dakika ışınlandırıldı (Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi). Çözücünün dönel buharlaştırıcıda buharlaştırılması sonucu elde edilen katı madde DMF ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 3. 29a-c Nolu hidrazid bileşiği (10 mmol) etanol içerisinde çözülmesinin ardından üzerine karşılık gelen izo(tiyosiyanat) bileşiği (15 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında ultrasonik banyoya yerleştirildi ve 80°C, 40 kHz'de 8 saat ışınlandırıldı. Reaksiyon sonunda çöken katı ürün süzülerek alındı ve DMF ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 4. 29a-c No'lu hidrazid bileşiği (10 mmol) bütanol içerisinde çözülmesinin ardından üzerine karşılık gelen izo(tiyosiyanat) bileşiği (15 mmol) ilave edildi ve karışım geri soğutucu altında 42 saat karıştırılarak kaynatıldı (Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi). Çözücünün dönel buharlaştırıcıda buharlaştırılması sonucu elde edilen katı madde DMF ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.21.1. N-Benzil-2-[(1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]hidrazin karbotiyoamid (32a)



Verim: %86 (yöntem 1), %87 (yöntem 2), %72 (yöntem 3), %66 (yöntem 4), E.n: 237-238°C.

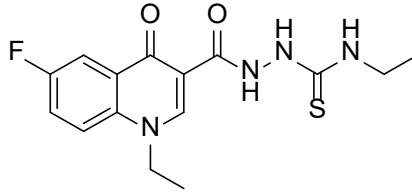
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3273, 3182 (NH), 1664 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.38 (3H, t, $J= 8.0$ Hz, CH_3), 4.58 (2H, q, $J= 8.0$ Hz, CH_2), 4.72 (2H, d, $J= 4.0$ Hz, CH_2), arH: [7.22 (1H, s, CH), 7.30 (4H, s, CH), 7.78-7.83 (1H, m, CH), 8.02-8.09 (2H, m, CH)], 8.63 (1H, s, NH), 8.96 (1H, s, kinolon-C2), 9.58 (1H, s, NH), 11.27 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 15.12 (CH_3), 47.25 (CH_2), 49.16 (CH_2), 117.44 (C) arC: [111.33 (CH), 121.29 (CH), 122.41 (CH), 124.12 (C), 127.56 (2CH), 127.91 (CH), 128.57 (2CH), 129.26 (C), 135.87 (C), 153.53 ve 155.93 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}= 240.0$ Hz, C)], 145.01 (kinolon-C2), 161.03 (C=O), 170.31 (C=S), 176.36 (C=O).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$: 398.45], 399.12 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 400.13 ($[\text{M}+2]^+$).

2.2.21.2. *N*-Etil-2-[(1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]hidrazinkarbo tiyoamid (32b)



Verim: %44 (yöntem 1), %76 (yöntem 2), %60 (yöntem 3), %69 (yöntem 4), E.n: 231-232 °C.

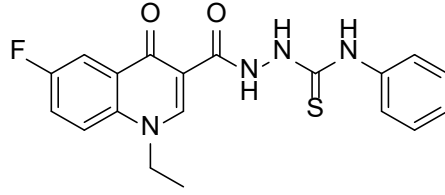
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3282 (NH), 1679 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.06 (3H, t, $J= 8.0$ Hz, CH_3), 1.39 (3H, t, $J= 8.0$ Hz, CH_3), 3.46 (2H, q, $J= 8.0$ Hz, $\text{CH}_2+\text{H}_2\text{O}$), 4.58 (2H, q, $J= 8.0$ Hz, CH_2), arH: [7.82 (1H, q, $J= 8.0$ Hz, CH), 8.04-8.09 (2H, m, CH)], 8.02 (1H, s, NH), 8.94 (1H, s, kinolon-C2), 9.48 (1H, s, NH), 11.30 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.91 (CH_3), 15.11 (CH_3), 39.01 (CH_2), 49.18 (CH_2), 110.45 (C), arC: [111.10 ve 111.32 (CH, d, $J_{\text{C-F}}= 22.0$ Hz), 121.20 ve 121.28 (CH, d, $J_{\text{C-F}}= 8.0$ Hz), 122.15 ve 122.40 (CH, d, $J_{\text{C-F}}= 25.0$ Hz), 129.26 (C), 135.88 (C), 158.60 ve 161.03 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}= 243.0$ Hz)], 148.39 (kinolon-C2), 162.08 (C=O), 174.68 (C=S), 177.21 (C=O).

Q-TOFMS : [$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$: 336.38], 337.11 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 338.11 ($[\text{M}+2]^+$).

2.2.21.3. 2-[(1-Etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]-*N*-fenilhidrazinkarbo tiyoamid (32c)



Verim: %50 (yöntem 1), %75 (yöntem 2), %60 (yöntem 3), %63 (yöntem 4), E.n: 301-302 °C.

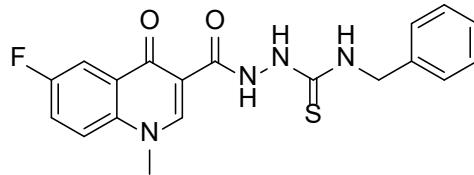
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3281 (NH), 1650 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.40 (3H, t, $J=8.0$ Hz, CH_3), 4.59 (2H, q, $J=8.0$ Hz, CH_2), arH: [7.13 (1H, t, $J=8.0$ Hz, CH), 7.33 (2H, t, $J=8.0$ Hz, 2CH), 7.52 (2H, s, 2CH), 7.82 (1H, q, $J=8.0$ Hz, CH), 8.04-8.09 (2H, m, 2CH)], 8.96 (1H, s, kinolon-C2), 9.86 (1H, s, NH), 11.36 (1H, s, NH), 12.54 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 15.08 (CH_3), 49.22 (CH_2), 114.87 (C), ArC: [111.11 (2CH), 111.34 (2CH), 121.20 ve 121.28 (CH, d, $J_{\text{C-F}}=8.0$ Hz), 122.12 (CH), 122.37 (CH), 128.69 (CH), 129.24 ve 129.31 (C, d, $J_{\text{C-F}}=7.0$ Hz), 135.89 (C), 139.72 (C), 158.60 ve 161.04 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}=243.0$ Hz)], 148.28 (kinolon-C2), 160.97 (C=O), 170.91 (C=S), 174.57 (C=O).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$: 384.42], 385.11 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 386.11 ($[\text{M}+2]^+$).

2.2.21.4. *N*-Benzil-2-[(6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil] hidrazinkarbotiyoamid (32d)



Verim: %85 (yöntem 1), %86 (yöntem 2), %71 (yöntem 3), %67 (yöntem 4), E.n: 245-247 °C.

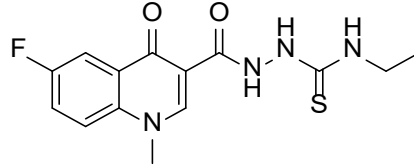
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3233, 3287 (NH), 1665 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.07 (3H, s, CH_3), 4.72 (2H, d, $J=4.0$ Hz, CH_2), arH: [7.29 (5H, s, CH), 7.80-7.85 (1H, m, CH), 7.96-8.03 (2H, m, CH)], 8.63 (1H, s, NH), 8.94 (1H, s, kinolon-C2), 9.57 (1H, s, NH), 11.27 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 41.98 (CH_3), 47.24 (CH_2), 114.20 (C), arC: [111.00 (CH), 121.37 (CH), 122.24 (CH), 126.91 (C), 127.10 (CH), 127.53 (2CH), 128.57 (2CH), 128.92 (C), 137.16 (C), 158.75 ve 161.19 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}=244.0$ Hz)], , 149.40 (kinolon-C2), 167.59 (C=O), 174.77 (C=S), 176.72 (C=O).

Q-TOFMS: [C₁₉H₁₇FN₄O₂S:384.42], 385.11 ([M+H]⁺), 386.11 ([M+2]⁺).

2.2.21.5. N-Etil-2-[(7-floro-4-metil-1-okso-1,4-dihidronaftalin-2-il)karbonil]hidrazin karbotiyoamid (32e)



Verim: %79 (yöntem 1), %88 (yöntem 2), %65 (yöntem 3), %62 (yöntem 4), E.n: 254-255°C.

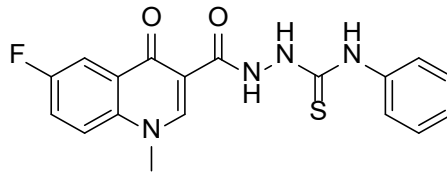
FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3306 (NH), 1680 (C=O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.07 (3H, s, CH₃), 3.47 (2H, s, CH₂), 4.04 (3H, s, CH₃), ArH: [7.78 (1H, s, CH), 7.93 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, 2CH)], 8.05 (1H, s, NH, D₂O değişimi), 8.84 (1H, s, kinolon-C2), 9.49 (1H, s, NH, D₂O değişimi), 11.33 (1H, s, NH, D₂O değişimi).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 14.87 (CH₃), 39.03 (CH₂), 41.96 (CH₃), 110.0 (C), ArC: [110.66 ve 110.88 (CH, d, *J*_{C-F} = 22.0 Hz), 121.19 ve 121.28 (CH, d, *J*_{C-F} = 9.0 Hz), 121.89 ve 122.14 (CH, d, *J*_{C-F} = 25.0 Hz), 128.71 (C), 137.01 (C), 158.68 ve 161.12 (C-F, d, *J*_{C-F} = 244.0 Hz)], 149.24 (kinolon-C2), 167.56 (C=O), 174.63 (C=S), 181.19 (C=O).

Q-TOFMS: [C₁₄H₁₅FN₄O₂S: 322.36], 323.09 ([M+H]⁺).

2.2.21.6. 2-[(6-Floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il)karbonil]-N-fenilhidrazin karbotiyoamid (32f)



Verim: %75 (yöntem 1), %81 (yöntem 2), %62 (yöntem 3), %60 (yöntem 4), E.n: >300°C.

FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3216 (NH), 1666 (C=O).

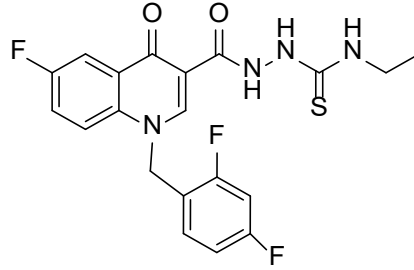
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 4.08 (3H, s, CH₃), arH: [7.13 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, CH), 7.33 (2H, t, *J* = 8.0 Hz, 2CH), 7.52 (2H, s, 2CH), 7.81-7.86 (1H, m, CH), 7.96-8.05 (2H, m, 2CH)], 8.93 (1H, s, kinolon-C2), 9.87 (1H, s, NH), 11.33 (1H, s, NH), 12.58 (1H, s, NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 42.03 (CH₃), 119.25 (C), arC: [110.79 (CH), 111.02 (CH), 115.38 (CH), 121.46 (2CH), 121.97 (CH), 122.22 (CH), 124.06 (CH), 133.84 (C), 137.18 (C),

139.72 (C), 158.76 ve 161.20 (C-F, d, J_{C-F} = 244.0 Hz)], 149.30 (kinolon-C2), 164.68 (C=O), 171.23 (C=S), 174.69 (C=O).

Q-TOFMS: [C₁₈H₁₅FN₄O₂S: 370.40], 371.09 ([M+H]⁺), 372.09 ([M+2]⁺).

2.2.21.7. 2-[[1-(2,4-Diflorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il]karbonil]-N-etil hidrazinkarbotiyoamid (32g)



Verim: %85 (yöntem 1), %88 (yöntem 2), %70 (yöntem 3), %65 (yöntem 4), E.n: 265-266 °C.

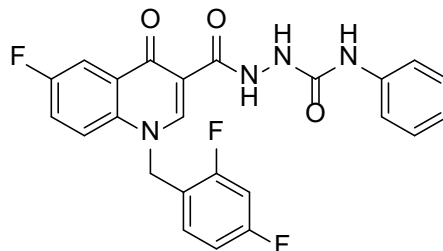
FT IR (ν_{max} , cm⁻¹): 3399 (NH), 1677 (C=O).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.07 (3H, t, J = 8.0 Hz, CH₃), 3.45 (2H, q, J = 8.0 Hz, CH₂), 5.87 (2H, s, CH₂), ArH: [7.08 (1H, t, J = 8.0 Hz, CH), 7.23-7.38 (2H, m, 2CH), 7.72-7.77 (1H, m, CH), 7.88-7.95 (1H, m, CH), 8.05 (1H, q, J = 4.0 Hz, CH)], 7.95 (1H, s, NH, D₂O değişimi), 9.10 (1H, s, kinolon-C2), 9.52 (1H, s, NH, D₂O değişimi), 11.31 (1H, s, NH, D₂O değişimi).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 14.89 (CH₃), 39.04 (CH₂), 51.22 (CH₂), 110.75 (C), ArC: [105.11 (CH, t, J_{C-F} = 26.0 Hz), 111.23 (CH), 112.62 (CH), 119.32 ve 119.50 (C, d, J_{C-F} = 18.0 Hz), 121.25 (CH), 122.18 ve 122.42 (CH, d, J_{C-F} = 24.0 Hz), 129.24 (C), 130.77 (CH), 136.24 (C), 155.24 ve 157.50 (C-F, d, J_{C-F} = 226.0 Hz), 159.52 ve 162.00 (C-F, d, J_{C-F} = 248.0 Hz), 161.32 ve 163.91 (C-F, d, J_{C-F} = 259.0 Hz)], 149.59 (kinolon-C2), 158.62 (C=O), 161.09 (C=S), 174.91 (C=O).

Q-TOFMS: [C₂₀H₁₇F₃N₄O₂S: 434.43], 435.11 ([M+H]⁺), 436.11 ([M+2]⁺).

2.2.21.8. 2-[[1-(2,4-Diflorobenzil)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-il]karbonil]-N-fenilhidrazinkarboksamid (32h)



Verim: %45 (yöntem 1), %70 (yöntem 2), %60 (yöntem 3), %56 (yöntem 4), E.n: 252-254 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3239 (NH), 1748 (C=O).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 5.84 (2H, s, CH_2), ArH: [7.05 (2H, t, $J= 10.0$ Hz, 2CH), 7.23-7.36 (4H, m, 4CH), 7.71 (2H, t, $J= 8.0$ Hz, 2CH), 7.87 (2H, t, $J= 6.0$ Hz), 8.00 (1H, d, $J= 8.0$ Hz)], 9.07 (1H, s, kinolon-C2), 10.54 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 51.15 (CH_2), 110.88 (C), ArC: [105.05 (CH, t, $J_{\text{C-F}}= 26.0$ Hz), 111.09 (CH), 111.32 (CH), 112, 37 (CH), 112.59 (CH), 119 (39 (C), 121.07 (2CH), 121.92 (CH), 122.17 (2CH), 129.18 ve 129.25 (C, d, $J_{\text{C-F}}= 7.0$ Hz), 130.90 (CH), 132.76 (C), 136.21 (C), 154.11 ve 156.53 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}= 242.0$ Hz), 159.50 ve 161.97 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}= 247.0$ Hz), 160.93 ve 163.56 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}= 263.0$ Hz)], 149.02 (kinolon-C2), 158.49 (C=O), 163.84 (C=O), 174.84 (C=O).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: 466.41], 467.13 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 468.13 ($[\text{M}+2]^+$).

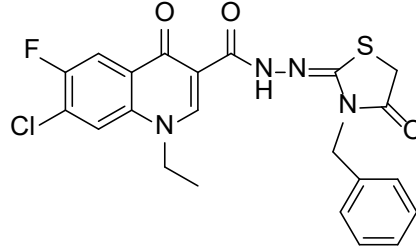
2.2.22. 33a-f Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri

Yöntem 1. 30a-f no'lu bileşikleri (10 mmol) mutlak etanolde çözüldü. Üzerine etil bromoasetat (10 mmol) ve kuru Sodyum Asetat (50 mmol) ilave edildi ve karışımı geri soğutucu altında 24 saat karıştırılarak kaynatıldı. Karışım buzlu suya döküldü ve oluşan katı ürünler süzülerek alındı ve DMSO:H₂O (1:2) ile kristallendirilerek saflaştırıldılar.

Yöntem 2. . 30a-f no'lu bileşikleri (10 mmol) mutlak etanolde çözüldü. Üzerine etil bromoasetat (10 mmol) ve kuru Sodyum Asetat (50 mmol) ilave edildi. ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 220°C, 240 Watt'da 90 dakika ışınlandırıldı (Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi). Karışım buzlu suya döküldü ve oluşan katı ürün süzülerek alındı ve DMSO:H₂O (1:2) ile kristallendirilerek saflaştırıldılar.

Yöntem 3. 30a-f no'lu bileşikleri (10 mmol) mutlak etanolde çözüldü. Üzerine etil bromoasetat (10 mmol) ve kuru Sodyum Asetat (50 mmol) ilave edildi ve ve karışım geri soğutucu altında ultrasonik banyoya yerleştirildi ve 80°C, 35 kHz'de 12 saat ışınlandırıldı. Reaksiyon sonunda çöken katı ürün süzülerek alındı ve DMSO:H₂O (1:2) ile kristallendirilerek saflaştırıldılar.

2.2.22.1. *N'*-(3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-7-kloro-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (33a)



E.n.: 288-289 °C, Verim: %65 (yöntem 1), %75 (yöntem 2), %82 (yöntem 3).

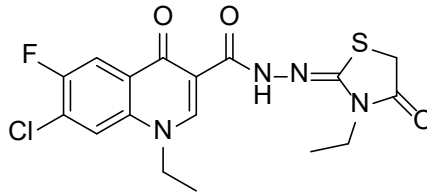
FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1721, 1674, 1615 (C=O), 1537 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.38 (3H, t, $J=8,0$ Hz, CH_3), 4.24 (2H, s, CH_2), 4.58 (2H, q, $J=8,0$ Hz, CH_2), 4.88 (2H, s, CH_2), arH: [7.27-7.43 (5H, m, 5CH), 8.20 (1H, d, $J_{\text{C-F}}=12,0$ Hz, CH), 8.35 (1H, d, $J_{\text{C-F}}=8,0$ Hz, CH)], 8.96 (1H, s, kinolon-CH), 12.41 (1H, s, NH, D_2O değişimi).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 15.08 (CH_3), 33.73 (CH_2), 45.90 (CH_2), 49.46 (CH_2), 110.87 (C), arC: [112.73 ve 112.95 (CH, d, $J_{\text{C-F}}=22,0$ Hz), 120.94 (CH), 126.77 ve 126.97 (C, d, $J_{\text{C-F}}=20,0$ Hz), 127.56 ve 127.63 (C, d, $J_{\text{C-F}}=7,0$ Hz), 128.03 (CH), 128.45 (2CH), 128.88 (2CH), 136.24 (C), 136.32 (C), 153.76 ve 156.23 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}=247,0$ Hz)], 148.90 (kinolon-CH), 151.66 (C=N), 160.49 (C=O), 171.36 (C=O), 174.59 (C=O).

LC MS/MS m/z (%): [$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}_3\text{S}$: 472.92], 494.69 ($[\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 100), 496.93 ($[\text{M}+1+\text{Na}]^+$, 43).

2.2.22.2. 7-Kloro-1-etil-*N'*-(3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazit (33b)



E.n.: 286-287 °C, Verim: %69 (yöntem 1), %78 (yöntem 2), %83 (yöntem 3).

FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1714, 1674, 1611 (C=O), 1597 (C=N).

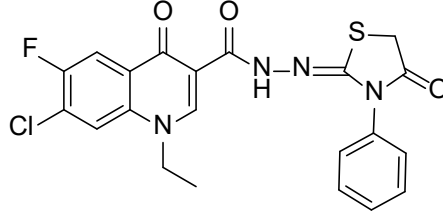
^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.17 (3H, t, $J=6,0$ Hz, CH_3), 1.39 (3H, t, $J=6$ Hz, CH_3), 3.73 (2H, q, $J=8,0$ Hz, CH_2), 4.14 (2H, s, CH_2), 4.60 (2H, q, $J=8,0$ Hz, CH_2), arH: [8.22 (1H, d, $J=12,0$ Hz, CH), 8.36 (1H, d, $J=8,0$ Hz, CH)], 8.96 (1H, s, kinolon-CH), 12.39 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 12.68 (CH_3), 15.11 (CH_3), 33.70 (CH_2), 37.96 (CH_2), 49.46 (CH_2), 110.97 (C), arC: [112.76 (CH), 120.97 (CH), 126.78 (C), 131.25 (C), 136.28 (C),

154.82 ve 157.64 (C-F, d, J_{C-F} = 282.0 Hz)], 148.88 (kinolon-CH), 152.11 (C=N), 160.50 (C=O), 171.15 (C=O), 174.65 (C=O).

LC MS/MS m/z (%): [C₁₇H₁₆ClFN₄O₃S: 410.85], 410.81 ([M]⁺, 25), 432.79 ([M+1+Na], 100).

2.2.22.3. 7-Kloro-1-etil-6-floro-4-okso-N'-(5-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazit (33c)



E.n.: >300 °C, Verim: %91 (yöntem 1), %89 (yöntem 2), %92 (yöntem 3).

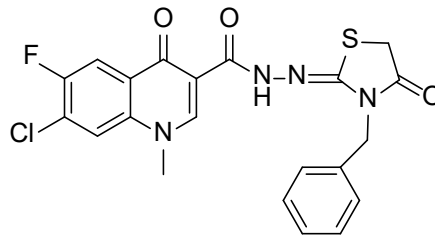
FTIR (ν_{max} , cm⁻¹): 1721, 1677, 1614 (C=O), 1535 (C=N).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.36 (3H, t, J =6.0 Hz, CH₃), 4.28 (2H, s, CH₂), 4.57 (2H, d, J =4.0 Hz, CH₂), arH: [7.35-7.56 (5H, m, 5CH), 8.22 (1H, d, J =8.0 Hz, CH), 8.35 (1H, d, J =4.0 Hz, CH)], 8.88 (1H, s, kinolon-CH), 12.42 (1H, s, NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 15.10 (CH₃), 30.49 (CH₂), 33.84 (CH₂), 110.92 (C), arC: [121.14 (CH), 126.82 (C), 127.10 (C), 127.57 (C), 128.94 (CH), 129.20 (CH), 129.65 (2CH), 129.84 (2CH), 135.44 (C), 156.38 ve 159.07 (C-F, d, J_{C-F} =269.0 Hz)], 148.81 (kinolon-CH), 153.75 (C=N), 160.48 (C=O), 171.38 (C=O), 174.73 (C=O).

Q-TOFMS: [C₂₁H₁₆ClFN₄O₃S: 458.89], 459.06 ([M+H]⁺), 461.06 ([M+3]⁺).

2.2.22.4. N'-(3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-7-kloro-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazit (33d)



E.n: 261-262 °C, Verim: %90 (yöntem 1), %80 (yöntem 2), % 84 (yöntem 3).

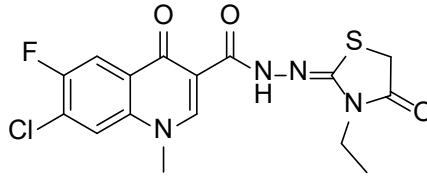
FTIR (ν_{max} , cm⁻¹): 3230 (NH), 1714, 1666, 1611 (C=O), 1541 (C=N).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 4.05 (3H, d, J =4.0 Hz, CH₃), 4.24 ve 4.88 (2H, s, CH₂), 4.71 (2H, d, J =8.0 Hz, CH₂), arH: [7.29-7.42 (5H, m, 5CH), 8.16-8.24 (2H, m, 2CH)], 8.94 (1H, s, kinolon-CH), 12.42 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 42.14 (CH₃), 45.90 (CH₂), 47.27 (CH₂), 110.49 (C), arC: [112.43 ve 112.66 (CH, d, $J_{\text{C-F}}$ = 23.0 Hz), 121.32 (CH), 126.37 ve 126.57 (C, d, $J_{\text{C-F}}$ = 20.0 Hz), 127.10 (CH), 127.48 (C), 127.54 (CH), 128.02 (CH), 128.38 ve 128.57 (CH, d, $J_{\text{C-F}}$ = 19.0 Hz), 128.89 (CH), 136.32 (C), 137.48 (C), 153.87 ve 156.34 (C-F, d, J =247,0 Hz)], 149.98 (kinolon-CH), 151.69 (C=N), 160.57 (C=O), 171.39 (C=O), 174.28 (C=O).

Q-TOFMS: [C₂₁H₁₆ClFN₄O₃S:458.89], 459.06 ([M+H]⁺), 461.06 ([M+3]⁺).

2.2.22.5. 7-Kloro-*N'*-(3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (33e)



E.n: >300 °C, Verim: %85 (yöntem 1), %86 (yöntem 2), %91 (yöntem 3).

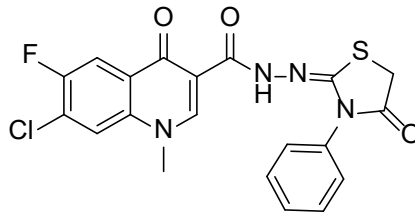
FTIR (ν_{max} , cm⁻¹): 3289 (NH), 1705, 1668, 1614 (C=O), 1525 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.05 (3H, t, J =6.0 Hz, CH₃), 2.54 (2H, s, CH₂+DMSO), 3.44 (3H, s, CH₃+H₂O), 4.06 (2H, s, CH₂), arH: [8.22 (2H, q, J =8.0 Hz, 2CH)], 8.92 (kinolon-CH), 12.42 (1H, s, NH, D₂O değişimi).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 14.87 (CH₃), 24.73 (CH₂), 39.01 (CH₂), 42.15 (CH₃), arC: [122.44 ve 122.66 (CH, d, $J_{\text{C-F}}$ = 22.0 Hz), 121.30 (CH), 127.55 (C), 137.49 (C), 145.58 (C), 148.41 (C), 153.88 ve 156.33 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}$ =245.0 Hz)], 149.99 (kinolon-CH), 155.05 (C=N), 162.96 (C=O), 174.28 (C=O), 177.17 (C=O).

Q-TOFMS: [C₁₆H₁₄ClFN₄O₃S:396.82], 397.05 ([M+H]⁺), 399.05 ([M+3]⁺).

2.2.22.6. 7-Kloro-6-floro-1-metil-4-okso-*N'*-(4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden)-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (33f)



E.n: >300 °C, Verim: %85 (yöntem 1), %82 (yöntem 2), % 91 (yöntem 3).

FTIR (ν_{max} , cm⁻¹): 1722, 1676, 1617 (C=O), 1531 (C=N).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.54 (2H, s, CH₂+DMSO), 4.06 (CH₃), arH: [6.87 (2H, d, *J*=8.0 Hz, 2CH), 7.12 (1H, t, *J*=8.0 Hz, CH), 7.35 (2H, t, *J*=8.0 Hz, 2CH), 8.22 (2H, q, *J*=8.0 Hz, 2CH)], 8.95 (1H, s, kinolon-CH), 11.66 (1H, s, NH, D₂O değişimi).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 30.49 (CH₂), 42.37 (CH₃), 109.38 (C), arC: [116.40 (CH), 121.13 (2CH), 121.46 (CH), 124.83 (CH), 127.62 (C), 129.82 (2CH), 131.42 (C), 137.66 (C), 148.16 (C), 158.19 ve 160.94 (C-F, d, *J*_{C-F}=275.0 Hz)], 151.56 (kinolon-CH), 152.54 (C=N), 163.49 (C=O), 168.95 (C=O), 174.42 (C=O).

Q-TOFMS: [C₂₀H₁₄ClFN₄O₃S: 444.86], 445.05 ([M+H]⁺), 447.05 ([M+3]⁺).

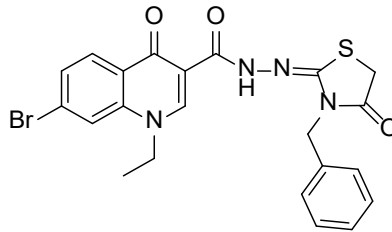
2.2.23. 31a-f Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri

Yöntem 1. 31a-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 kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 2. 31a-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 ışınlandırıldı. Buzlu suya döküldü, süzüldü ve uygun çözücüde kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 3. 31a-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 ışınlandırıldı. Buzlu suya döküldü, süzüldü ve DMSO:H₂O (1:2) ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.23.1. N'-[3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-7-bromo-1-etil-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (34a)



E.n: >300 °C, Verim: %72 (Yöntem 1), %13 (Yöntem 2), %40 (Yöntem 3).

FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 1703, 1675, 1619 (C=O), 1597 (C=N).

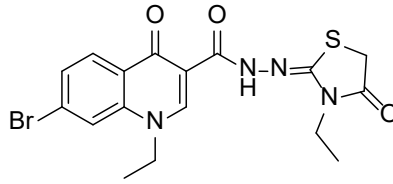
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.38 (3H, t, *J*= 8.0 Hz, CH₃), 4.24 (2H, s, CH₂), 4.57 (2H, q, *J*= 8.0 Hz, CH₂), 4.88 (2H, s, CH₂), arH: [7.29-7.36 (3H, m, 3CH), 7.42 (2H, d, *J*=8.0 Hz,

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, D₂O değişimi).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 15.02 (CH₃), 33.69 (CH₂), 45.90 (CH₂), 49.07 (CH₂), 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: [C₂₂H₁₉BrN₄O₃S: 499.38], 499.04 ([M]⁺).

2.2.23.2. 7-Bromo-1-etil-*N'*-[3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (34b)



E.n: >300 °C, Verim: %82 (Yöntem 1), %24 (Yöntem 2), %77 (Yöntem 3).

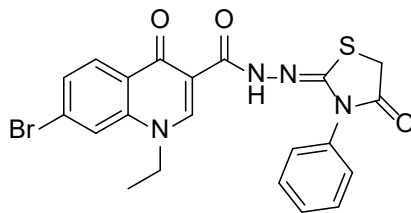
FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3290 (NH), 1708, 1673, 1622 (C=O), 1599 (C=N).

¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 1.17 (3H, t, $J=8.0$ Hz, CH₃), 1.38 (3H, t, $J=6.0$ Hz, CH₃), 3.72 (2H, q, $J=8.0$ Hz, CH₂), 4.14 (2H, s, CH₂), 4.58 (2H, q, $J=8.0$ Hz, CH₂), 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)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 12.67 (CH₃), 15.04 (CH₃), 33.67 (CH₂), 37.95 (CH₂), 49.05 (CH₂), 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:[C₁₇H₁₇BrN₄O₃S: 437.31], 439.02 ([M+2]⁺).

2.2.23.3. 7-Bromo-1-etil-4-okso-*N'*-[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (34c)



E.n: >300 °C, Verim: % 58 (Yöntem 3).

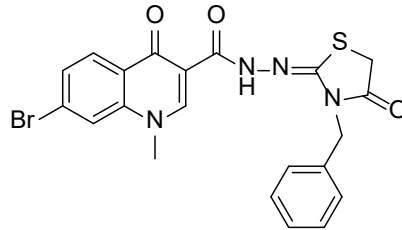
FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 1751, 1714, 1677 (C=O), 1598 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.39 (3H, t, J = 6.0 Hz, CH_3), 4.15 (2H, q, J = 16.0 Hz, CH_2), 4.56 (2H, d, J = 8.0 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 ($[\text{M}]^+$).

2.2.23.4. *N'*-(3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-7-bromo-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (34d)



E.n: $>300^\circ\text{C}$, Verim: %67 (Yöntem 1), %25 (Yöntem 2), %79 (Yöntem 3).

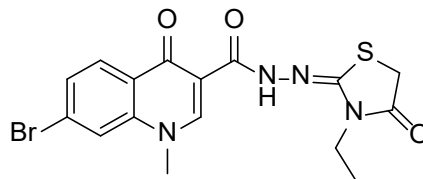
FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3225 (NH), 1707, 1656, 1627 (C=O), 1600 (C=N).

^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, d, J =8.0 Hz, 2CH), 7.76 (1H, d, J =8.0 Hz, CH), 8.14 (1H, s, CH), 8.28 (1H, d, J =12.0 Hz, CH)], 8.93 (1H, s, kinolon-CH), 12.53 (1H, s, NH, D_2O değişimi).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 33.68 (CH_2), 41.80 (CH_3), 47.27 (CH_2), 126.22 (C), 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 ($[\text{M}+2]^+$).

2.2.23.5. 7-Bromo-*N'*-(3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-1-metil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (34e)



E.n: $>300^\circ\text{C}$, Verim: %54 (Yöntem 1), %22 (Yöntem 2), %59 (Yöntem 3).

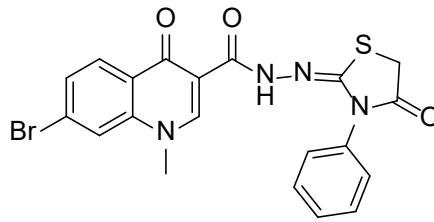
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1707, 1671, 1624 (C=O), 1600 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.18 (3H, t, $J=6.0$ 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 ($[\text{M}+2]^+$).

2.2.23.6. 7-Bromo-1-metil-4-okso-*N'*-(4-okso-3-fenil-1,3-tiazolidin-2-iliden)-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (34f)



E.n: >300 °C, Verim: %78. (Yöntem 1), %21 (Yöntem 2), %78 (Yöntem 3).

FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1743, 1716, 1676 (C=O), 1600 (C=N).

^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 (C), 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 ($[\text{M}+2]^+$).

2.2.24. 35a-h Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemleri

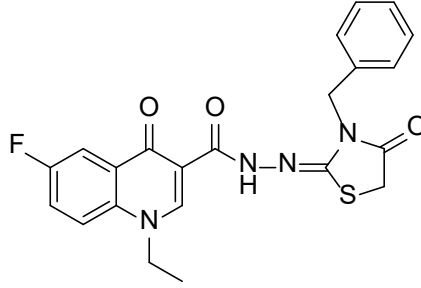
Yöntem 1. Uygun **32a-h** no'lu bileşik (10 mmol) mutlak etanolde çözüldü. Üzerine etil bromoasetat (10 mmol) ve kuru Sodyum Asetat (50 mmol) ilave edildi ve Karışımı geri soğutucu altında 24 saat karıştırılarak kaynatıldı. Karışım buzlu suya döküldü ve oluşan katı ürün süzülerek alındı, DMSO ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 2. Uygun **32a-h** no'lu bileşik (10 mmol) mutlak etanolde çözüldü. Üzerine etil bromoasetat (10 mmol) ve kuru Sodyum Asetat (50 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında kapalı sistemde 200°C , 200 Watt'da 80 dakika ışınlandırıldı

(Reaksiyonun yürüyüşü İTK ile izlendi). Karışım buzlu suya döküldü ve oluşan katı ürün süzülerek alındı, DMF ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

Yöntem 3. Uygun **32a-h** no'lu bileşik (10 mmol) mutlak etanolde çözüldü. Üzerine etil bromoasetat (10 mmol) ve kuru Sodyum Asetat (50 mmol) ilave edildi ve ve karışım geri soğutucu altında ultrasonik banyoya yerleştirildi ve 80°C, 40 kHz'de 12 saat ışınlandırıldı. Reaksiyon sonunda çöken katı ürün süzülerek alındı ve DMF ile kristallendirilerek saflaştırıldı.

2.2.24.1. *N'*-[3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-1-etil-6-floro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (**35a**)



Verim: %70 (yöntem 1), %78 (yöntem 2), %82 (yöntem 3), e.n.:>300 °C.

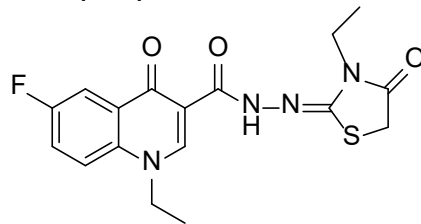
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3116 (NH), 1716 (C=O), 1536 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.40 (3H, s, CH_3), 4.21 (2H, s, CH_2), 4.52 (2H, s, CH_2), 4.89 (2H, s, CH_2), ArH: [7.37 (5H, s, CH), 7.71 (1H, s, CH), 7.98 (2H, s, 2CH)], 8.89 (1H, s, kinolon-C2), 12.41 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 15.07 (CH_3), 33.70 (CH_2), 45.91 (CH_2), 49.41 (CH_2), 110.44 (C), ArC: [111.08 (CH), 111.31 (CH), 121.25 ve 121.33 (CH, d, $J_{\text{C-F}} = 9.0$ Hz), 128.03 (CH), 128.45 (2CH), 128.88 (2CH), 129.01 (C), 135.93 (C), 136.35 (C), 158.21 ve 161.06 (C-F, d, $J_{\text{C-F}} = 285.0$ Hz)], 148.30 (kinolon-C2), 151.55 (C=N), 160.80 (C=O), 171.37 (C=O), 175.01 (C=O).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$: 438.47], 439.12 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 440.12 ($[\text{M}+2]^+$).

2.2.24.2. 1-Etil-*N'*-[3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-6-floro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (**35b**)



Verim: %85 (yöntem 1), %86 (yöntem 2), %97 (yöntem 3), E.n.: 297-299 °C.

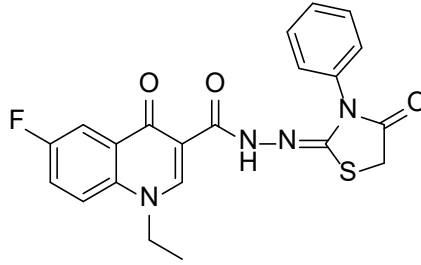
FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3283 (NH), 1707 (C=O), 1541 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.18 (3H, t, J = 8.0 Hz, CH_3), 1.41 (3H, t, J = 8.0 Hz, CH_3), 3.74 (2H, q, J = 8.0 Hz, CH_2), 4.14 (2H, s, CH_2), 4.60 (2H, q, J = 8.0 Hz, CH_2), ArH: [7.79 (1H, q, J = 8.0 Hz, CH), 8.02-8.09 (2H, m, 2CH)], 8.95 (1H, s, kinolon-C2), 12.50 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 12.67 (CH_3), 15.07 (CH_3), 33.67 (CH_2), 37.94 (CH_2), 49.37 (CH_2), 110.49 (C), ArC: [111.05 ve 111.28 (CH, d, $J_{\text{C-F}}$ = 23.0 Hz), 121.19 ve 121.27 (CH, d, $J_{\text{C-F}}$ = 8.0 Hz), 122.15 ve 122.39 (CH, d, $J_{\text{C-F}}$ = 24.0 Hz), 128.91 ve 128.98 (C, d, $J_{\text{C-F}}$ = 7.0 Hz), 135.88 (C), 151.80 ve 158.58 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}$ = 678.0 Hz)], 148.18 (kinolon-C2), 160.75 (C=N), 161.01 (C=O), 171.12 (C=O), 174.99 (C=O).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$: 376.41], 377.10 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2.2.24.3. 1-Etil-6-floro-4-okso- N' -[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-ilidin]-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (35c)



Verim: %80 (yöntem 1), %88 (yöntem 2), %91 (yöntem 3), E.n: 295-296 °C.

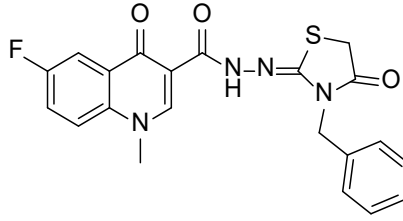
FT IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3251 (NH), 1738 (C=O), 1560 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.40 (3H, t, J = 8.0 Hz, CH_3), 2.54 (2H, s, CH_2 +DMSO), 4.58 (2H, q, J = 8.0 Hz, CH_2), arH: [7.13 (1H, t, J = 8.0 Hz, CH), 7.33 (2H, t, J = 8.0 Hz, 2CH), 7.53 (2H, s, 2CH), 7.78- 7.83 (1H, m, CH), 8.06 (2H, q, J = 4.0 Hz, 2CH)], (8.95 (1H, s, kinolon-C2), 9.85 (1H, s, NH, D_2O değişimi).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 15.08 (CH_3), 40.89 (CH_2), 49.23 (CH_2), 100.05 (C), ArC: [111.13 (2CH), 111.35 (2CH), 121.27 (2CH), 122.12 (CH), 122.37 (CH), 125.71 (C), 129.25 ve 129.32 (C, d, $J_{\text{C-F}}$ = 7.0 Hz), 135.91 (C), 158.61 ve 161.05 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}$ = 244.0 Hz)], 139.72 (C=N), 148.30 (kinolon-C2), 165.72 (C=O), 170.44 (C=O), 174.63 (C=O).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$: 424.44], 425.10 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2.2.24.4. N'-[3-Benzil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-ilidin]-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (35d)



Verim: %75 (yöntem 1), %83 (yöntem 2), %88 (yöntem 3), E.n: 261-262°C.

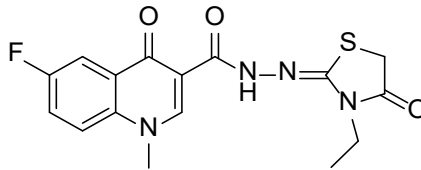
FTIR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1720 (C=O), 1528 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.09 (3H, s, CH₃), 4.24 (2H, s, CH₂), 4.89 (2H, s, CH₂), ArH: [7.29-7.43 (5H, m, 5CH), 7.83 (1H, s, CH), 7.95-8.05 (2H, m, 2CH)], 8.94 (1H, s, kinolon-C2), 12.54 (1H, s, NH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 33.71 (CH₂), 42.23 (CH₃), 45.90 (CH₂), 110.07 (C), ArC: [110.99 (CH), 121.51 (CH), 128.02 (CH), 128.39 (2CH), 128.89 (2CH), 133.82 (C), 136.35 (C), 137.11 (CH), 137.19 (C), 163.49 ve 166.30 (C-F, d, $J_{\text{C-F}} = 281.0$ Hz)], 149.35 (kinolon-C2), 151.47 (C=N), 160.85 (C=O), 171.38 (C=O), 175.10 (C=O).

Q-TOFMS: [C₂₁H₁₇FN₄O₃S: 424.45], 425.10 ([M+H]⁺), 426.10 ([M+2]⁺).

2.2.24.5. N'-[3-Etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-6-floro-1-metil-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karbohidrazid (35e)



Verim: %85 (yöntem 1), %90 (yöntem 2), %96 (yöntem 3), E.n: >300 °C.

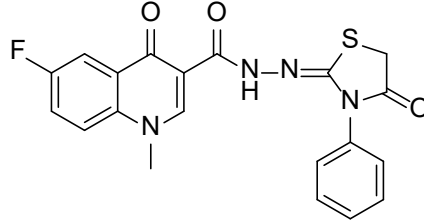
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1700 (C=O), 1502 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.18 (3H, t, $J = 8.0$ Hz, CH₃), 3.73 (2H, q, $J = 8.0$ Hz, CH₂), 4.10 (3H, s, CH₃), 4.14 (2H, s, CH₂), ArH: [7.82-7.87 (1H, m, CH), 7.98-8.06 (2H, m, 2CH)], 8.94 (1H, s, kinolon-C2), 12.54 (1H, s, NH, D₂O değişimi).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 12.71 (CH₃), 33.70 (CH₂), 37.95 (CH₂), 42.22 (CH₃), 110.12 (C), ArC: [110.77 ve 111.00 (CH, d, $J_{\text{C-F}} = 23.0$ Hz), 121.44 ve 121.53 (CH, d, $J_{\text{C-F}} = 8.0$ Hz), 122.32 (CH), 128.51 ve 128.58 (C, d, $J_{\text{C-F}} = 7.0$ Hz), 137.20 (C), 158.76 ve 161.21 (C-F, d, $J_{\text{C-F}} = 244.0$ Hz)], 149.29 (kinolon-C2), 151.75 (C=N), 160.84 (C=O), 171.15 (C=O), 175.13 (C=O).

Q-TOFMS: [C₁₆H₁₅FN₄O₃S: 362.37], 363.09 ([M+H]⁺), 364.09 ([M+2]⁺).

2.2.24.6. 6-Floro-1-metil-4-okso-*N'*-[4-okso-3-fenil-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (35f)



Verim: %80 (yöntem 1), %85 (yöntem 2), %92 (yöntem 3), e.n:>300 °C.

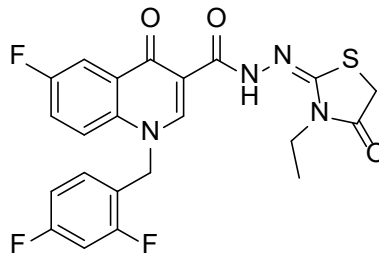
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 1746 (C=O), 1542 (C=N).

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 4.07 (3H, s, CH_3), 4.12-4.28 (2H, m, CH_2), ArH: [6.88 (2H, d, $J=8.0$ Hz, 2CH), 7.12 (1H, t, $J=8.0$ Hz, CH), 7.33-7.40 (2H, m, CH), 7.82-7.87 (1H, m, CH), 7.98-8.04 (2H, m, 2CH)], 8.94 (1H, s, kinolon-C2), 11.76 (1H, s, NH, D_2O değişimi).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 30.50 (CH_2), 42.21 (CH_3), 108.94 (C), ArC: [110.82 ve 111.04 (CH, d, $J_{\text{C-F}}=22.0$ Hz), 121.14 (2CH), 121.51 ve 121.60 (CH, d, $J_{\text{C-F}}=9.0$ Hz), 122.14 ve 122.39 (CH, d, $J_{\text{C-F}}=25.0$ Hz), 124.82 (CH), 128.88 (C), 129.82 (2CH), 137.31 (C), 148.81 (C), 158.87 ve 161.31 (C-F, d, $J_{\text{C-F}}=244.0$ Hz)], 150.19 (kinolon-C2), 152.59 (C=N), 163.75 (C=O), 168.98 (C=O), 174.87 (C=O).

Q-TOFMS: [$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_3\text{S}$: 410.42], 411.09 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 412.08 ($[\text{M}+2]^+$).

2.2.24.7. 1-(2,4-Diflorobenzil)-*N'*-[3-etil-4-okso-1,3-tiyazolidin-2-iliden]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (35g)



Verim: %88 (yöntem 1), %89 (yöntem 2), %93 (yöntem 3), E.n: 285-286°C.

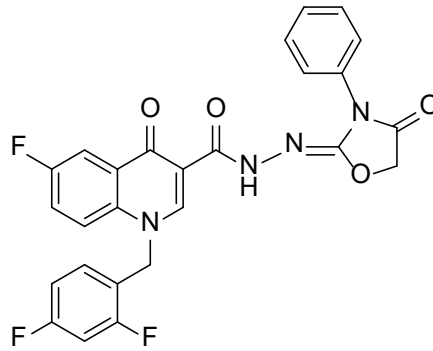
FT IR (ν_{\max} , cm^{-1}): 3121 (NH), 1698 (C=O), 1537 (C=N).

^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), 4.15 (2H, s, CH_2), 5.89 (2H, s, CH_2), ArH: [7.04-7.09 (1H, m, CH), 7.27-7.39 (2H, m, 2CH), 7.73-7.78 (1H, m, CH), 7.91 (1H, q, $J=8.0$ Hz, CH), 8.07 (1H, t, $J=6.0$ Hz, CH)], 9.13 (1H, s, kinolon-C2), 12.44 (1H, s, NH).

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 12.66 (CH₃), 33.72 (CH₂), 37.97 (CH₂), 51.43 (CH₂), 110.77 (C), ArC: [105.07 (CH), 111.23 (CH), 111.45 (CH), 112.20 (C), 112.40 (CH), 121.30 (CH), 128.94 (C), 130.94 (CH), 136.25 (C), 157.03 ve 159.40 (C-F, d, *J*_{C-F}= 237.0 Hz), 158.65 ve 161.09 (C-F, d, *J*_{C-F}= 244.0 Hz), 162.01 ve 164.16 (C-F, d, *J*_{C-F}= 215.0 Hz)], 149.51 (kinolon-C2), 152.09 (C=N), 160.60 (C=O), 171.14 (C=O), 175.36 (C=O).

Q-TOFMS: [C₂₂H₁₇F₃N₄O₃S:474.45], 475.10 ([M+H]⁺).

2.2.24.8. 1-(2,4-Diflorobenzil)-6-floro-4-okso-*N'*-[4-okso-3-fenil-1,3-oksazolidin-2-iliden]-1,4-dihidrokinolin-3-karbohidrazid (35h)



Verim: %75 (yöntem 1), %78 (yöntem 2), % 80 (yöntem 3), E.n: 232-233 °C.

FT IR (ν_{\max} , cm⁻¹): 3246 (NH), 1655 (C=O), 1557 (C=N).

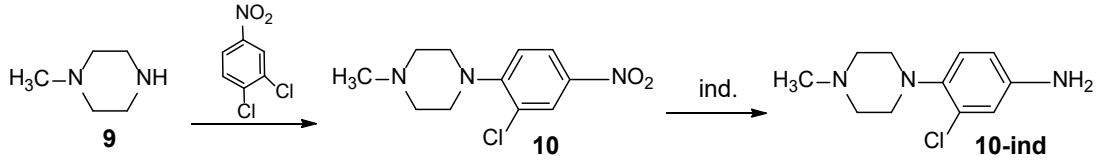
¹H NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 4.64 (CH₂), 5.84 (CH₂), ArH: [6.96-7.47 (6H, m, 6CH), 7.73 (2H, d, *J* = 4.0 Hz), 7.87 (2H, d, *J* = 4.0 Hz), 8.00 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)], 9.07 (1H, s, kinolon-C2), 10.54 (1H, s, NH)

¹³C NMR (DMSO-*d*₆, δ ppm): 51.26 (CH₂), 60.83 (CH₂), 110.52 (C), ArC: [105.07 (CH, t, *J*_{C-F}= 25.0 Hz), 111.21 ve 111.44 (CH, d, *J*_{C-F}= 23.0 Hz), 112.39 (CH), 118.80 (2CH), 119.32 ve 119.49 (C, d, *J*_{C-F}= 17.0 Hz), 121.16 (CH), 122.36 (2CH), 129.17 (2CH), 129.33 (C), 130.90 (CH), 136.25 (C), 140.08 (C), 159.38 ve 161.65 (C-F, d, *J*_{C-F}= 227.0 Hz), 161.07 ve 163.44 (C-F, d, *J*_{C-F}= 237.0 Hz), 161.29 ve 163.76 (C-F, d, *J*_{C-F}= 247.0 Hz)], 149.64 (kinolon-C2), 158.63 (C=N), 163.88 (C=O), 170.86 (C=O), 174.95 (C=O).

Q-TOFMS: [C₂₆H₁₇F₃N₄O₄: 506.43].

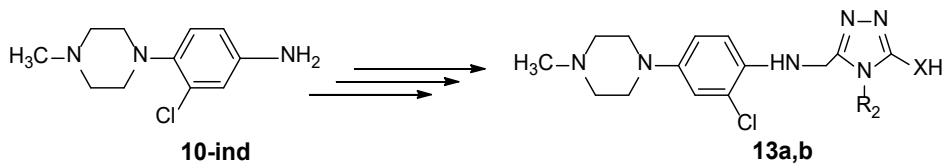
2.2.25. Gerçekleşmeyen Reaksiyonlar

Bu projede sentezi planlanan **13a,b** bileşiklerinin elde edilmesi için öncelikle metil piperazin (**9**) bileşiğinin 3,4-dikloronitrobenzen ile muamele edilip **10** nolu nitro bileşiğine dönüştürülmesi, ardından nitro grubunun amine (**10-ind**) indirgenmesi gerekmektedir (Denkleme 26).



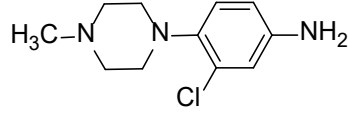
Denklem 26. 10 Nolu Bileşiğin sentezi ve nitro grubunun indirgenmesi.

Bu reaksiyonda **10** nolu nitro bileşiğinin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleşmiştir. Nitro grubunun indirgenmesi ile amin elde edilmesi, daha önce birçok çalışmamızda denenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Yolal-Mentese vd, 2013; Yolal vd, 2012; Mentese vd, 2016; Özdemir vd, 2013). Ancak bazen, özellikle elde edilecek aminin kararsız olduğu durumlarda indirgeme başarılı olmamıştır (Demirci vd, 2014; Basoglu vd, 2013) ki benzer bir durum, **10-ind** nolu aminin elde edilmesinde de karşımıza çıkmıştır. Bu proje çalışmalarında **10** nolu nitro bileşiğini amine indirmek için Pd-C, Pt-C, Ni-C gibi katalizörler yanında hidrojen kaynağı olarak hidrazin hidrat kullanılmış, butanol içinde ayrı ayrı olmak üzere geleneksel ısıtma, mikrodalga ışınlandırma ve sonikasyon teknikleri ile ürün elde edilmeye çalışılmıştır. Katalitik hidrojenasyondan istenen sonuç alınamaması üzerine NaBH₄ ile ve yine ayrı ayrı olmak üzere geleneksel, mikrodalga ışınlandırma ve sonikasyon teknikleri ile indirgenme ürünü (**10-ind**) elde edilmeye çalışılmış, ancak her defasında reaksiyon büyük oranda bozunma ile sonuçlanarak istenen ürünün %2-4 gibi çok düşük verimlerle oluşumuna yol açmıştır. Bunlara ilaveten, SnCl₂-EtOH, Zn-H₂NNH₂, Zn-HCl gibi indirgenlerin kullanılması (Kazemi vd, 2019; Dong vd, 2017) ve yine her defasında sıcaklık, çözücü, zaman gibi parametrelerin değiştirilmesi ile çok sayıda deneme yapılmış olmasına rağmen, makul verimle ürün elde edilememiştir. Daha önceki çalışmalarımızdan elde ettiğimiz tecrübeler (Demirci vd, 2014; Basoglu vd, 2013, Yolal-Mentese vd, 2013; Yolal vd, 2012; Mentese vd, 2016; Özdemir vd, 2013), bu durumun büyük olasılıkla oluşacak aminin (**10-ind**) kararlılığının düşük oluşu ve reaksiyon şartlarında bozunmasından kaynaklandığını göstermektedir. Oda sıcaklığında veya azot atmosferinde çalışıldığında ise, herhangi bir indirgenme meydana gelmemiş ve başlangıç bileşiği (**10**) değişmeden kalmıştır. **10-ind** Nolu ürünün ancak dört adımda karşılık gelen **13a,b** nolu triazollere dönüşebileceği göz önüne alındığında (Denklem 27) bu reaksiyonun preparatif anlamda uygun olmadığı açıkça görülmektedir. Bu nedenle **13a,b** bileşiklerinin sentezlenmemesine karar verilmiştir.



Denklem 27. 13a,b Bileşiklerinin yapıları.

2.2.25.1. 10 Nolu nitro bileşiğinin indirgenmesi denemeleri



Deneme 1. 10 No'lu bileşiğin (10 mmol) *n*-bütanol içindeki çözeltisi hidrazinhidrat (50 mmol) varlığında ve Pd/C (1 mmol) katalizörlüğünde 120°C'de 18 saat ısıtıldı. Karışım celite üzerinden süzülerek katalizör uzaklaştırıldı. Süzüntünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen yağlı ürün üzerine *n*-bütil asetat ilave edilerek soğukta 24 saat bekletildi. Elde edilen ham ürün etanol-etil asetat (1:4) ile kristallendirildi. E.n: 266-267°C, Verim: %3.

Deneme 2. 10 No'lu bileşik (10 mmol), hidrazinhidrat (50 mmol) ve Pd/C (1 mmol)'ın *n*-butanol içindeki çözeltisinden oluşan reaksiyon karışımı monomod mikrodalga sentez reaktöründe kapalı sistemde basınç kontrolü ile 150 °C de 150 W enerji ile 1.30 saat ışınlandırıldı. Karışım Celite'den süzülerek katalizör uzaklaştırıldı. Elde edilen yağlı ürün üzerine *n*-bütil asetat ilave edilerek soğukta 24 saat bekletildi. Elde edilen ham ürün etanol-etil asetat (1:4) ile kristallendirildi. E.n: 266-267°C, Verim: %2.

Deneme 3. Deneme 2'deki karışım, reaksiyon süresi 2 saat, 2,5 saat olacak şekilde ışınlandırıldı. Katalizörün süzülüp uzaklaştırılmasının ardından tanımlanamayan reçinemsî ürünler elde edildi.

Deneme 4. Deneme 2'deki karışım sıcaklık ve mikrodalga enerji artırılarak sırasıyla 200°C, 200W, 250°C 250 W'da reaksiyona sokuldu. Karışım Celite'den süzülerek katalizör uzaklaştırıldı. Tanımlanamayan reçinemsî ürünler ele geçti.

Deneme 5. 10 No'lu bileşik (10 mmol), hidrazinhidrat (50 mmol) ve Pd/C (1 mmol)'ın *n*-butanol içindeki çözeltisinden oluşan reaksiyon karışımı ultrasonic banyoda 80 °C, 40 Hz ile 10 saat ışınlandırıldı. Karışım Celite'den süzülerek katalizör uzaklaştırıldı. Elde edilen yağlı ürün üzerine *n*-bütil asetat ilave edilerek soğukta 24 saat bekletildi. Elde edilen ham ürün etanol-etil asetat (1:4) ile kristallendirildi. E.n: 266-267°C, Verim: %4

Deneme 6. 10 No'lu bileşik (10 mmol) ve NaBH₄ (10 mmol)'ün mutlak etanol içerisindeki çözeltisinden oluşan reaksiyon karışımı nemden korunarak geri soğutucu altında 18 saat kaynatıldı. Karışım celite üzerinden süzüldü ve süzüntü düşük basınç altında kuruluğa kadar buharlaştırıldı. Elde edilen yağlımsî ürün üzerine su ilave edilip soğuk ortamda 24 saat bekletildi. Ele geçen ham ürün etanol-etil asetat (1:4) ile kristallendirildi. E.n: 266-267°C, Verim: %2.

Deneme 7. (Dong vd, 2017'de bildirilen yöntem) 10 No'lu bileşik (10 mmol) DMF'de çözüldü ve Zn tozu (20 mmol)'ün hidrazin hidrat (50 mmol) içindeki süspansiyonu ilave edildi.

Karışım azot atmosferinde oda sıcaklığında 40 saat karıştırıldı. Zn tozu süzülüp uzaklaştırıldı. Süzüntü buzlu suya döküldü. Çöken katı süzülüp alındı. Elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiği olduğu anlaşıldı. Katalizörün süzülüp uzaklaştırılmasının ardından

Deneme 8. Deneme 7'deki karışım azot atmosferinde 100°C sıcaklıkta 10 saat ısıtıldı. Katalizörün süzülüp uzaklaştırılmasının ardından elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiği olduğu anlaşıldı.

Deneme 9. 10 Nolu (10 mmol) bileşiğin THF deki çözeltisine SnCl₂·2H₂O (30 mmol) ve bir damla derişik HCl ilave edildi ve karışım 12 saat reflux edildi. Ardından, SnCl₂·2H₂O (20 mmol) ve Na₂CO₃ (50 mmol) ilave edilip 20 saat reflux edildi. Ham karışım diklorometan ile ekstrate edildi. Organik fazın evapore edilmesinin ardından elde edilen bileşiğin başlangıç bileşiği olduğu anlaşıldı.

Deneme 10. Polietilenglikol35000 (PEG35K) Katalizörün Hazırlanışı (Yadav vd, 2011)

PEG35k Kodlu polimer (10 mmol) ve palladyum asetat bileşiği (5 mmol)'nin sudaki çözeltisi 90°C 2 saat ısıtıldı. Bu süre içerisinde karışımın rengi turuncudan kahverengine, kahverengiden de siyah renkli bir çözeltiliye dönüşerek Pd(0) metalinin oluştuğu gözlemlendi. Karışım soğutuldu ve üzerine saf su (10 mL) ilave edildi. Çöken siyah katı süzüldü, dieterler (20 mL) ile yıkandı ve kurutuldu.

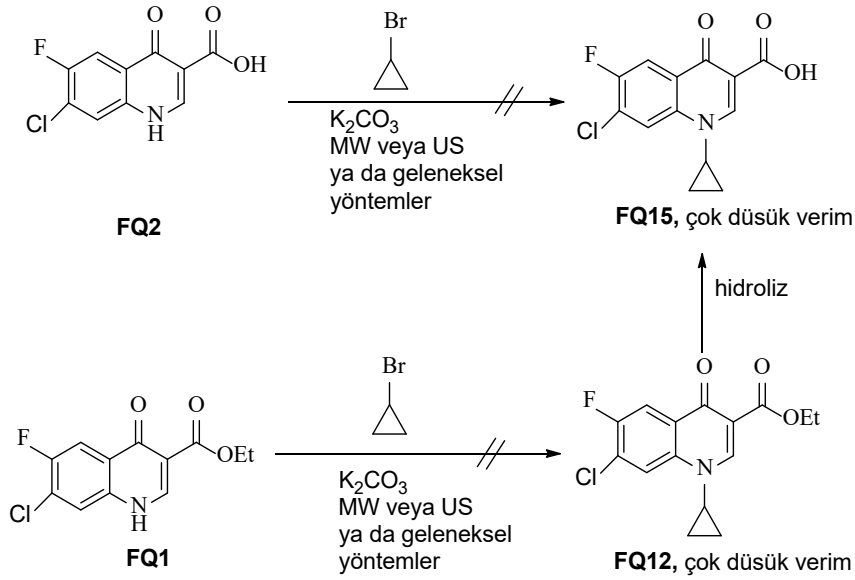
Ayrı bir balon içinde 10 No'lu bileşik (10 mmol), yeni hazırlanmış PEG35-Pd nanopartikülleri (1 mmol) ve Hidrazinhidrat (50 mmol)'den oluşan reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 90 °C de 1.30 saat ısıtıldı. Karışım Celite üzerinden süzüldü. Elde edilen süzüntünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen katı madde etanol-etil asetat (1:4) ile kristallendirildi. E.n: 266-267°C, Verim: %2.

Deneme 11. 10 No'lu bileşiğin (10 mmol) *n*-bütanol içindeki çözeltisi hidrazinhidrat (50 mmol) varlığında ve Pd/C (1 mmol) katalizörlüğünde oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Karışım celite üzerinden süzülerek katalizör uzaklaştırıldı. Süzüntünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen yağlı ürün üzerine *n*-bütil asetat ilave edilerek soğukta 24 saat bekletildi. Elde edilen ham ürün etanol ile kristallendirildi. Elde edilen ürünün **10** nolu nitro bileşiği olduğu anlaşıldı.

Deneme 12. 10 No'lu bileşiğin (10 mmol) *n*-bütanol içindeki çözeltisi hidrazinhidrat (50 mmol) varlığında ve Pd/C (1 mmol) katalizörlüğünde azot atmosferinde 60°C'de 20 saat ısıtıldı. Karışım celite üzerinden süzülerek katalizör uzaklaştırıldı. Süzüntünün düşük basınç altında buharlaştırılması ile ele geçen yağlı ürün üzerine *n*-bütil asetat ilave edilerek soğukta 24 saat bekletildi. Elde edilen ham ürün etanol ile kristallendirildi. Elde edilen ürünün **10** nolu nitro bileşiği olduğu anlaşıldı.

2.2.25.2. FQ12 ve FQ15 Kodlu Bileşiklerin Sentezi Çalışmaları

FQ11a-c ve **FQ14**'ün Sentezinde uygulanan yöntem ile **FQ12** veya **FQ15**'in elde edilmesi ancak çok düşük verimlerle mümkün olmuştur. Mikrodalg enerji yerine sonikasyon ve geleneksel ısıtma yöntemleri kullanılarak da çok sayıda deneme yapılmış, ancak **FQ12** ve **FQ15** in sentezi mümkün olmamıştır. Muhtemelen yüksek ısı ve bazik ortam, bir sekonder alkil halojenür olan bromosiklopropanda eliminasyona yol açarak kinolon halkası ile kondenzasyona engel olmaktadır (Denklem 28).



Denklem 28. FQ12 ve FQ15 in sentezi için uygulanan yöntemler.

Denklem 28 ile gösterilen reaksiyonda eliminasyonu minimize etmek ve ürün verimini artırmak amacıyla düşük sıcaklıklarda çalışılmış, ancak düşük sıcaklık herhangi bir ürün oluşumuna yol açmamıştır. Bu nedenle **FQ15** bileşiğinin ticari olarak temin edilmesinin madde ve zaman sarfiyatı açısından daha uygun olacağı düşünülmüştür. **FQ11c (FQ13)** 'ün hidroliz ürünü olan **FQ16** ise, reaksiyonlar sırasında ihtiyaç duyulmadığı için sentezlenmemiştir.

Yöntem 1. FQ2'in (10 mmol) susuz DMF'deki çözeltisine K_2CO_3 (10 mmol) ilave edildi ve karışım 75°C de 1,5 saat ısıtıldı. Ardından oda sıcaklığına kadar soğutulup üzerine bromo siklopropan (10 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 100°C de derecede 12 saat geri soğutucu altında ısıtıldı (süre TLC ile kontrol edildi). DMF evapore edildi ve oluşan katı madde su ile yıkandıktan sonra kloroform ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO_4 üzerinden kurutulduktan sonra çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Elde edilen maddenin başlangıç maddesi olduğu anlaşıldı.

Yöntem 2. Yöntem 1'deki karışıma K_2CO_3 yerine Et_3N , $NaOH$ (10 mmol) ilave edildi ve karışım $75^\circ C$ de 1,5 saat ısıtıldı. Ardından oda sıcaklığına kadar soğutulup üzerine bromo siklopropan (10 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı $100^\circ C$ de derecede 12 saat geri soğutucu altında ısıtıldı (süre TLC ile kontrol edildi). DMF evapore edildi ve oluşan katı madde su ile yıkandıktan sonra kloroform ile ekstrakte edildi. Organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Elde edilen maddenin başlangıç maddesi olduğu anlaşıldı.

Yöntem 3. Yöntem 1'deki karışıma K_2CO_3 yerine Metalik sodyum (10 mmol) ilave edildi ve karışım $75^\circ C$ de 1,5 saat ısıtıldı. Ardından oda sıcaklığına kadar soğutulup üzerine bromo siklopropan (10 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı $100^\circ C$ de derecede 12 saat geri soğutucu altında ısıtıldı (süre TLC ile kontrol edildi). DMF evapore edildi ve oluşan katı madde su ile yıkandıktan sonra kloroform ile ekstrakte edildi. Organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutulduktan sonra çözücü düşük basınç altında buharlaştırıldı. Elde edilen maddenin başlangıç maddesi olduğu anlaşıldı.

Yöntem 4. FQ2 (10 mmol)'in susuz DMF'deki çözeltisine K_2CO_3 (20 mmol) ilave edildi reaksiyon $120^\circ C$ de 2 saat karıştırıldı. Sonrasında reaksiyon karışımı oda sıcaklığına kadar soğutulup üzerine bromo siklopropan (30 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı $120^\circ C$ de derecede 5 saat geri soğutucu altında ısıtıldı (süre TLC ile kontrol edildi). Reaksiyon esnasında katılaşma görüldü. Sürenin sonunda su ilavesi yapılarak oluşan tuz uzaklaştırıldı, DMF evapore edildi oluşan katı madde su ile yıkandıktan sonra kloroform ile ekstrakte edildi. Organik fazlar $MgSO_4$ üzerinden kurutulduktan sonra düşük basınç altında buharlaştırıldı. Oluşan katı maddenin başlangıç maddesi olduğu anlaşıldı.

Yöntem 5. FQ2 (10 mmol)'in susuz DMF'deki çözeltisine K_2CO_3 (2 mmol) ve bromosiklopropan (3 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında $150^\circ C$, 200W'de 15 dakika ışınlandırıldı. Soğuyan karışımın su ile muamele edilip süzülerek tuz uzaklaştırıldı. DMF evapore edildi oluşan katı madde su ile yıkandı. Başlangıç bileşiği olduğu anlaşıldı.

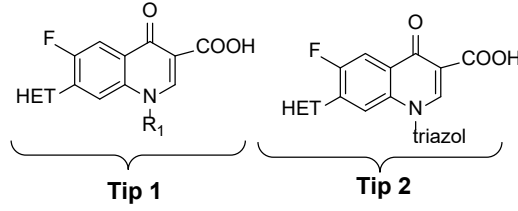
Yöntem 6. FQ2 (10 mmol)'in susuz DMF'deki çözeltisine K_2CO_3 (2 mmol) ve bromosiklopropan (3 mmol) ilave edildi ve karışım monomod mikrodalga sentez cihazında $150^\circ C$, 200W'de 15 dakika ışınlandırıldı. Soğuyan karışımın su ile muamele edilip süzülerek tuz uzaklaştırıldı. DMF evapore edildi oluşan katı madde su ile yıkandıktan sonra etil asetat ile 2 kez ekstrakte edildi. Organik faz $MgSO_4$ üzerinden kurutulduktan sonra düşük basınç altında buharlaştırıldı. Oluşan katı maddenin başlangıç maddesi olduğu anlaşıldı.

Yöntem 7. FQ2 (10 mmol)'in susuz DMF'deki çözeltisine K_2CO_3 (2 mmol) ve bromosiklopropan (5 mmol) ilave edildi ve karışım ultrasonik banyoda $20^\circ C$ 'de 10 saat

ışınlandırıldı. Su ilavesi ile çöken katı süzülüp DMSO ile kristallendirildi. FT-IR spektrumuna göre başlangıç bileşiği olduğu anlaşıldı.

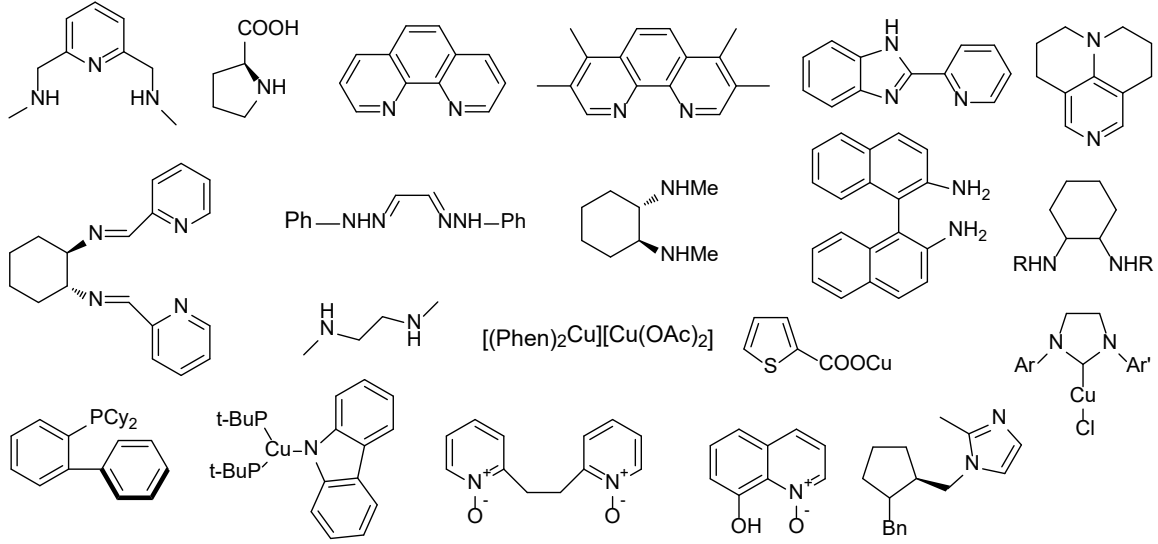
2.2.25.3. Kinolonhalkasının C-7 Konumunda Heterohalka Hibridizasyonunu amaçlayan reaksiyonlar

Proje önerisi başvuru formunda Tip 1 ve Tip 2 ile gösterilen bileşiklerin elde edilmesi için ticari olarak temin edilen veya bizim sentezlediğimiz aminlerin öncelikle temel kinolon halkasının 7. konumunda yer alan klor atomu ile substitusyonu gerekmektedir (Şekil 9).



Şekil 9. Tip 1 ve Tip 2 olarak formüle edilen bileşiklerin genel yapıları.

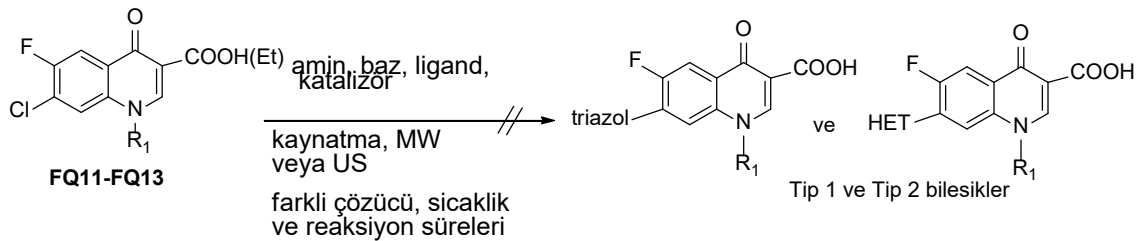
Tip 1 ve Tip 2 kodlu bileşiklerin oluşumuna yol açan reaksiyon, bir nükleofilik aromatik substitusyon reaksiyonu olan ve aril halojenürlerin aminlerle bir baz, katalizör ve ligand varlığında kondenzasyonunu içeren Ullmann tipi bir reaksiyondur ve baz olarak genellikle K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4 , Ce_2CO_3 , Et_3N vs, katalizör olarak CuI , $CuBr$, $CuCl$, Cu_2O , CsF , $LiOH+LiCl$, $BF_3.Et_2O$, $Cu(CH_3COO)_2$, $(NH_4)_{42}[(Mo_{72}Mo_{60}O_{372})-Mo_{-VI}-O-\sqrt{(CH_3COO)_{(30)}(H_2O)}]_{72}$, $Nano-Fe_3O_4@ZrO_2-SO_3H$, TiO_2 , MgO , Al_2O_3 ve ZnO nanopartiküller, vs ve ligand olarak da *N,N'*-dimetiletilediamin, *L*-prolin, *N,N*-dimetilglisin, *N,N'*-dimetilpropilenüre, tetrametil guanidin, 1,8-diazabisiklo[5,4,0]undek-7-en kullanılmaktadır. Ullmann reaksiyonlarında kullanılan diğer bazı ligandların formülleri Şekil 10'da verilmiştir.



Şekil 10. Ullman reaksiyonunda kullanılan bazı ligandların yapıları.

(Finet vd, 2002; Garner vd, 2018; Lefèvre vd, 2012; Rupanwal vd, 2017; Li vd, 2018; Itoh vd, 2015; Levya vd, 2010; Lari vd, 2017; Nakhaei vd, 2018a; Nakhaei vd, 2018b; Mirzaie vd, 2016; Lippur vd, 2012; Karaca-Gençer vd, 2017).

Bu çalışmada, gerek sentez yoluyla elde edilen ve gerekse satın alma yoluyla temin edilen aminler kinolonlar ile baz, katalizör ve bir ligand varlığında veya ligand olmaksızın ayrı ayrı olmak üzere termal ısıtma, mikrodalga ışınlandırma ya da sonikasyon tekniklerinin uygulanması ile reaksiyona sokulmuş, bu bağlamda substratın yapısı, sıcaklık, MW'nin watt'ı ultrasoundun frekansı gibi fiziksel parametrelerin değiştirilmesi ile çok sayıda deneme yapılmıştır. Ancak, farklı reaksiyon şartlarına rağmen verimlerin oldukça düşük olduğu görülmüştür (Denklem 29).

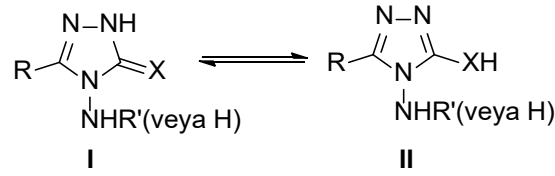


Denklem 29. Tip 1 ve Tip 2 Kodlu bileşiklerin sentezi için uygulanan yöntemler.

Ullman reaksiyonu için şimdiye kadar bildirilen çok sayıdaki literatür incelendiğinde görülmektedir ki, bu tip kondenzasyonlar aril iyodürler ve kısmen de aril bromürler kullanıldığında tatmin edici verimlere ulaşılabilen, aril klorürler varlığında ise genellikle

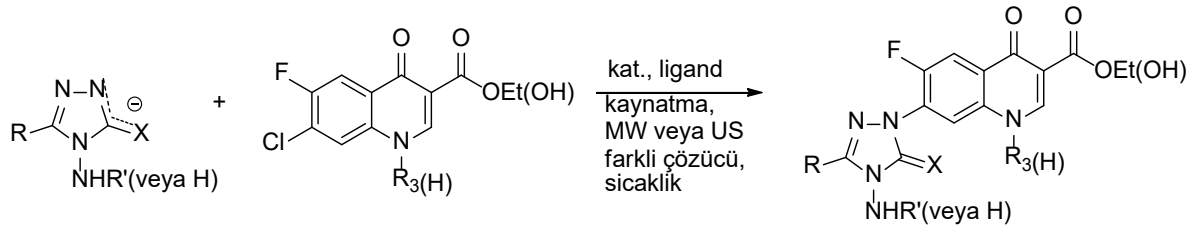
düşük verimlerle sonuçlanmaktadır (Beletskaya ve Cheprakov, 2004; Lin ve Sun, 2013; Monnier ve Taillefer, 2008; Roy vd, 2018).

Bu çalışmada sentezlenen 1,2,4-triazol türevlerinin aşağıda I ve II ile gösterilen tautomerik denge oluşturdukları bilinmektedir (İkizler vd, 1972; İkizler vd, 1974; Milcent vd, 1979; Milcent vd, 1980). Önceki çalışmalarımız, X=O olduğu zaman, bileşiğin hemen tamamen I formunu tercih ettiğini, X=S olduğunda ise daha çok II formunda bulunduğunu göstermiştir. II ile gösterilen tautomerin aromatik karakter taşıdığı ve bunun da N-1'in nükleofilik gücünü azalttığı görülmektedir (Şekil 11). Bu da nötral halde bileşiğin nükleofilik bir substitusyon vermesini güçleştirmektedir. **Tip 1** ve **Tip 2** kodlu bileşiklerinin elde edilememesinin olası nedenlerinden biri budur.



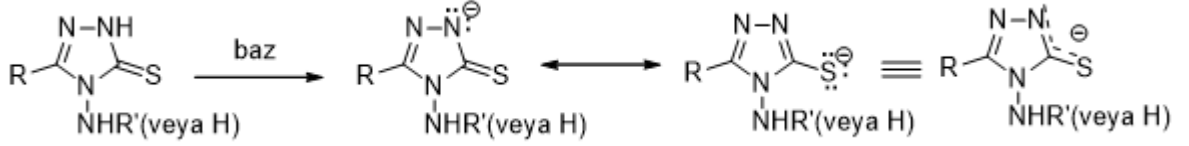
Şekil 11. 1,2,4-Triazol-5-on(tion) türevlerinde ortaya çıkan tautomerik denge.

Daha önceki çalışmalarımızda, nükleofilin triazol tuzu olduğu nükleofilik alifatik substitusyon üzerinden yürüyen çok sayıda N- ve S- substitusyonu bulunmaktadır (Basoglu Ozdemir vd, 2017; ^aBayrak vd, 2009; ^bBayrak vd, 2009; Ceylan vd, 2013; Ceylan vd, 2014; Demirbas vd, 2002; Demirbas vd, 2004; Demirbaş ve Uğurluoğlu, 2004). Şimdiki çalışmada da triazollerin tuzuna dönüştürülmesi üzerinden kondenzasyona uğratılabileceği düşünülmüştür (Denklem 30).



Denklem 30. Triazol-kinolon kombinasyonu amacıyla uygulanan yöntemler.

Bu bileşiklerde N-1'in nükleofilliğini arttırmak amacıyla baz ile muamele edildiğinde ortaya çıkan anyon ise rezonansla kararlılık kazanmakta bu da yine nükleofilik bir substitusyonu güçleştirmektedir.



Şekil 12. 1,2,4-Triazol-5-on(tion) bileşiklerinden elde edilen rezonans ile kararlı anyon.

Ancak Denklem 30 ile gösterilen reaksiyonlarda, rezonans ile kararlı hale gelerek (Şekil 12) nükleofilik gücü azalan triazol tuzunun klor ile aromatik substitusyonu oldukça zor gerçekleşmekte ve oldukça düşük bir verimle ürün oluşumuna yol açmaktadır.

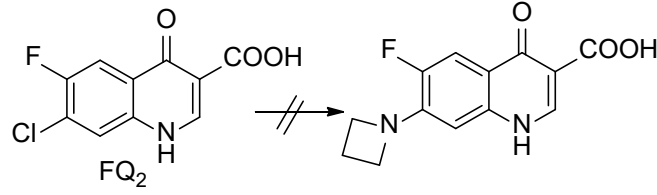
Literatürde bildirilen çalışmalar incelendiğinde de görülüyor ki, kinolon ilaçlarının yeni türevlerinin sentezi üzerine yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğu, 7-konumunda yeni bir nükleofilik substitusyondan daha çok, bilinen bir kinolon ilacına yeni farmakofor grupların ilave edilmesini içermektedir (Asadipour vd, 2018; Dileep vd, 2018; Gordeev vd, 2003; Wang vd, 2012; Wang vd, 2014; Hu vd, 2017; Hu vd, 2010; Hu vd, 2012; Cui vd, 2014; Itoh vd, 2015; Kamal vd, 2005; Cebeci vd, 2017; Foroumadi vd, 2003; Foroumadi vd, 2005a; Foroumadi vd, 2005b, Foroumadi vd, 2006; Feng vd, 2011; Mentese, vd 2013; Mentese vd, 2016; Mentese vd, 2017; Mermer vd, 2018; Demirci vd, 2018; Abuo-Rahma vd, 2018; Zhang vd, 2015; Xu vd, 2019; Panda vd, 2015; Panda vd, 2016; Khan vd, 2012; Kerns vd, 2003; Ross vd, 2015; Hubschwerlen vd, 2003; Zhang vd, 2016...).

Bu projede sentezlenen ve başlangıç bileşikleri ile karışık halde bulunan ürünler ile ilgili tek sorun verim düşüklüğü değildir. Gerek başlangıç bileşikleri (kinolonlar ve triazoller) ve gerekse oluşan ürünler (kinolon-triazol hibritleri), bilinen organik çözücülerde hemen hemen hiç çözünmemektedir. Bu da ne kristalizasyon ve ne de kromatografik yöntemler ile ayırma ve saflaştırma işlemini neredeyse imkânsız hale getirmektedir.

Proje önerisinde bildirilen yöntemlere ilaveten B planlarında bildirilen yöntemler ve ayrıca B planlarında da bulunmayan, değişik bazların ve katalizörlerin kullanımını içeren yöntemler denenerek (Deneysel kısımda ayrıntılı açıklanmıştır) hedef bileşiklere ulaşılmaya çalışılmış, ancak başarılı sonuçlar elde edilememiştir.

Literatürde bildirilen çalışmalar gösteriyor ki, Ullman reaksiyonlarında gerekli ligand o kadar spesifiktir ki, aynı seri madde içinde substratın yapısındaki küçük değişiklikler bile farklı bir ligand kullanmayı gerektirmektedir (Finet vd, 2002; Garnier vd, 2018; Lefèvre vd, 2012; Li vd, 2018; Itoh vd, 2015; Levya vd, 2010; Lari vd, 2017; Nakhaei vd, 2018^a; Nakhaei vd, 2018^b; Mirzaie vd, 2016; Zhang vd, 2005; Casitas ve Ribas, vd 2013; Sambigiagio vd, 2019; Lippur vd, 2012; Gençer vd, 2017). Ligandların fiyatları göz önünde bulundurulduğunda ise, bu çalışmanın bu proje bütçesi ile tamamlanamayacağı açıkça görülmektedir.

2.2.25.3.1. Katalizör Kullanılmayan Denemeler



Denklemler 31

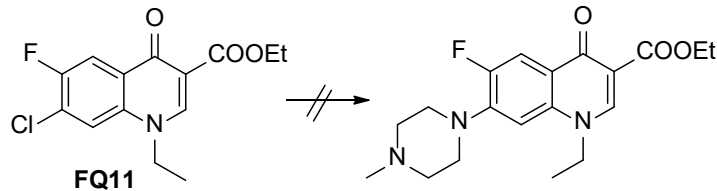
1. (Denklemler 31) Azetidin (11 mmol), K_2CO_3 (30 mmol) ve **FQ2** (10 mmol) karışımı DMF içinde monomod mikrodalga sentez reaktöründe kapalı sistemde $125^\circ C$, 150 watt, 1 saat ışınlandırıldı. Karışıma su ilave edilip seyreltik HCl ile nötrleştirildi. Çöken katı süzüldü. Spektral veriler kinolon bileşiğinin değişmediğini gösteriyor.

2. Denklemler 31 ile gösterilen reaksiyon için daha sonraki beş demenin her birinde, süre yarım saatlik dilimler şeklinde artırılıp reaksiyon gidişi TLC ile kontrol edildi. Toplam süre 3,5 saate kadar çıkarıldı. Ama istenen ürün elde edilemedi.

3. Denklemler 31 deki reaksiyon için MW ışımanın gücü artırıldı. 250 W enerji ile de istenen ürün elde edilemedi.

4. Denklemler 31 ile gösterilen reaksiyonda azetidin yerine, ayrı ayrı olmak üzere fenil piperazin, aminopiperazin, çözücüsüz ortamda aşırı metil piperazin, çözücüsüz ortamda aşırı aminometil piperazin ve sentezlediğimiz triazololler kullanıldı. İstene ürünler izole edilemedi.

5. (Denklemler 32) **FQ14** yerine, çözünürlüğü daha iyi olan esteri **FQ11** (10 mmol), metil piperazin (50 mmol), K_2CO_3 karışımı monomod mikrodalga sentez reaktöründe kapalı sistemde $125^\circ C$, sırasıyla 150 W'da 1, 2, 3 ve 3,5 saat; 200 W'da 1, 2, 3 ve 3,5 saat ve 250 watt'da 1, 2, 3 ve 3,5 saat (ayrı ayrı denemelerde) ışınlandırıldı. Karışıma su ilave edilip nötrleştirildi. Ele geçen katı süzüldü. Elde edilen ürünün reaksiyon vermemiş kinolon olduğu anlaşıldı.

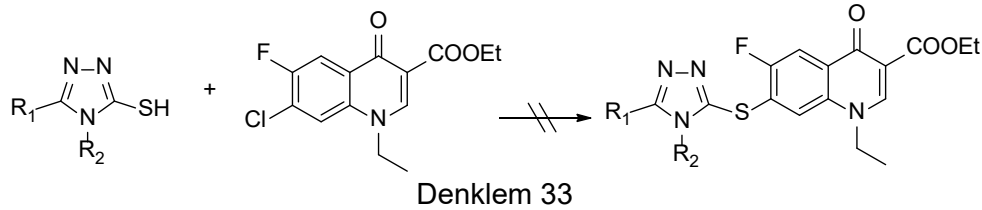


Denklemler 32

6. Aynı karışım (Denklemler 32) geleneksel yöntemde yağ banyosu üzerinde $120^\circ C$ 'de 12 saat ısıtıldı. DMF evapore edilip su ilavesi ile çöken katı süzüldü. DMSO ile kristallendirildi. Elde edilen ürünün reaksiyon vermemiş kinolon olduğu anlaşıldı.

7. Geleneksel yöntemde çözücü olarak DMF yerine sırasıyla DMSO, asetonitril, kuru piridin (ayrı ayrı denemelerde) kullanıldı. Aynı denemeler aminlerin, sıcaklığın ve reaksiyon sürelerinin değiştirilmesi ile birçok defa tekrarlandı. Elde edilen ürünün reaksiyon vermemiş kinolon olduğu anlaşıldı.

8. **FQ11** (veya **FQ14**), başvuru formunda bildirilen aminler (ayrı ayrı denemelerde) ve K_2CO_3 karışımı DMF veya DMSO içinde (başka çözücülerde çözünmüyor) geleneksel ısıtma yerine ultrasonik banyoya yerleştirilip 40 Hz, $80^\circ C$ 'de 3 saat, 4 saat, 5 saat (ayrı ayrı denemelerde) ışınlandırıldı. Elde edilen katı DMSO ile kristallendirildi. Elde edilen ürünün reaksiyona girmeyen kinolon olduğu anlaşıldı.



9. (Denklem 33) **FQ11** veya **FQ14** (10 mmol), merkaptotriazol (ayrı denemelerde) (10 mmol) ve K_2CO_3 (8 gram)'ın DMF içindeki karışımları monomod mikrodalga sentez reaktöründe kapalı sistemde, $80^\circ C$ (15 dk); $100^\circ C$ (15 dk) ve $125^\circ C$ (15 dk) olmak üzere 150 watt (ayrı denemelerde) ışınlandırıldı. Süre sonunda su ilave edildi ve süzüldü. DMSO ile kristallendirildi.

10. Merkaptotriazol (10 mmol) kuru DMF içinde NaH (10 mmol) ile 30 dakika muamele edilerek Na tuzu hazırlandı. Üzerine FQ1 (10 mmol) ilave edildi ve ayrı ayrı denemeler halinde:

a) $150^\circ C$ 'de, 200 W'da kapalı sistemde MW ile ışınlandırıldı. Su ilavesi ile çöken katı süzülüp DMSO ile kristallendirildi. Elde edilen ürünün reaksiyon vermemiş kinolon olduğu anlaşıldı.

b) Yağ banyosu üzerinde 120-140 derecede ayrı ayrı olmak üzere 10 saat, 15 saat, 25 saat. ısıtıldı. Su ilavesi ile çöken katı süzülüp DMSO ile kristallendirildi. Elde edilen ürünün reaksiyon vermemiş kinolon olduğu anlaşıldı.

c) Karışım ultrasonik banyoda 40 Hz, $80^\circ C$ 'de 10 saat ışınlandırıldı. Su ilavesi ile çöken katı süzülüp DMSO ile kristallendirildi. Elde edilen ürünün reaksiyon vermemiş kinolon olduğu anlaşıldı.

2.2.25.3.2. Katalizör ve Ligand Kullanılarak Yapılan Denemeler

1. **FQ11** (veya **FQ14**) (10 mmol), CuBr (%10 mmol, katalizör), DMPU (*N,N*-dimetilpropilenüre, 10 mmol), Dicyclohexano-18-crown-6 (% 10 mmol, faz transfer katalizörü, çözünürlüğü artırmak için) karışımı DMF içine alınıp yarım saat karıştırıldı. Aynı bir balonda triazol'un (10 mmol) DMF deki çözeltisi NaH (10 mmol) ile 30 dakika karıştırıldı. Aynı ayrı denemeler olarak:

a. İki balon içeriği birleştirildi ve ele geçen karışım 60-70°C'de 14 saat ısıtıldı yeşilimsi renkte madde oluştu. Su ilavesi ile çöken katı süzüldü ve DMSO ile kristallendirildi.

b. Aynı karışım 140°C'de 20 saat ısıtıldı. Su ilavesi ile çöken katı süzülüp DMSO ile kristallendirildi.

c. 200°C, 250W'da 3.5 saat ışınlandırıldı. Su ilavesi ile çöken katı süzülüp DMSO ile kristallendirildi.

d. 80°C'de 40Hz ile 10 saat süreyle sonikasyona uğratıldı. Su ilavesi ile çöken katı süzülüp DMSO ile kristallendirildi.

Her bir denemeden elde edilen ürünün reaksiyon vermemiş kinolon olduğu anlaşıldı.

2. Yukarıda **11** ile anlatılan denemede ligand olarak DMPU yerine ayrı ayrı olmak üzere 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinon ve 1-metil-2-pirrolidon kullanıldı ve karışım, yine ayrı ayrı olmak üzere geleneksel ısıtma, MW ve US ışınlandırma yöntemleri ile muamele edildi (a-d yöntemleri). Su ilavesi ile çöken katı süzülüp DMSO ile kristallendirildi. Elde edilen ürünün reaksiyon vermemiş kinolon olduğu anlaşıldı.

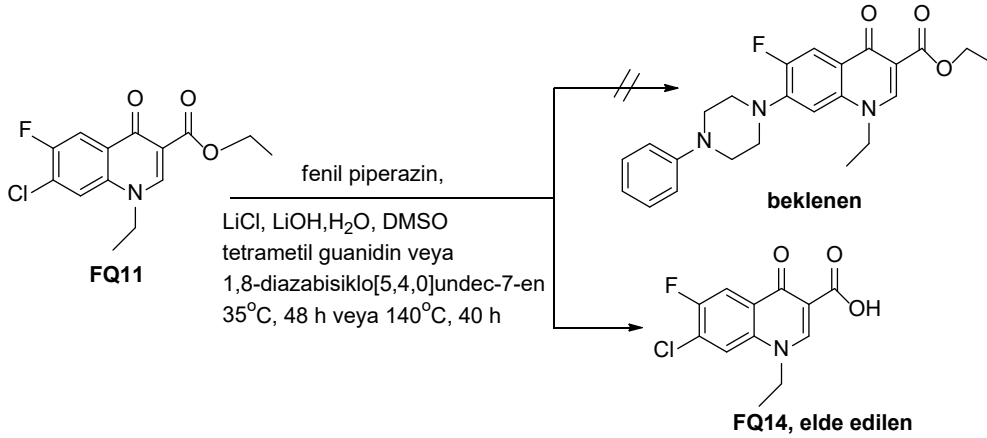
3. Katalizör olarak ayrı ayrı olmak üzere CuBr yerine

a) CuCl,

b) Cu₂O kullanıldı. Reaksiyon karışımı yukarıda sözü edilen her üç teknik (geleneksel ve diğerleri) ile ayrı ayrı olmak üzere muamele edildi.

Elde edilen ürünün reaksiyon vermemiş başlangıç bileşikleri karışımı olduğu anlaşıldı.

4. FQ11 (10 mmol) DMSO içindeki çözeltisine LiCl (30 mmol), LiOH.H₂O (30 mmol), tetrametil guanidin (20 mmol) ve fenil piperazin (15 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 35°C'de 48 saat karıştırıldı. Çöken katı üzerine su ilave edildi ve ortam nötrleştirildi. Çöken katı süzüldü ve DMF:H₂O (1:3) ile kristallendirildi (Denklemler 32).

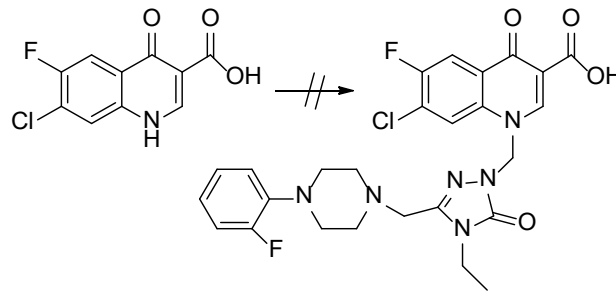


5. (Denklem 32) **FQ11** (10 mmol) DMSO içine alınıp üzerine LiOH.H₂O (100 mmol), 1,8-diazabisisiklo[5,4,0]undec-7-en (40 mmol) ve fenil piperazin (50 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 60 derecede 7 saat ısıtıldı. Reaksiyon esnasında katılaşma görüldü. Sürenin sonunda su ilavesi yapıldı ve seyreltik HCl nötralleştirildi. Çöken süzüldü hiçbir organik çözücüde çözünmediği için sıcak DMF ile ve ardından su ile yıkanıp kurutuldu. Elde edilen ürünün FQ11'in hidrolizi ile FQ14 olduğu anlaşıldı.

6. (Denklem 32) **FQ11** (10 mmol) DMSO içinde çözeltisine LiCl (30 mmol), LiOH.H₂O (30 mmol), tetrametil guanidin (20 mmol) ve fenil piperazin (15 mmol) ilave edildi ve reaksiyon karışımı 140 derecede 40 saat ısıtıldı. Su ilavesi ile çöken katı süzüldü ve DMSO ile kristallendirildi. Elde edilen ürünün FQ11'in hidrolizi ile FQ14 olduğu anlaşıldı.

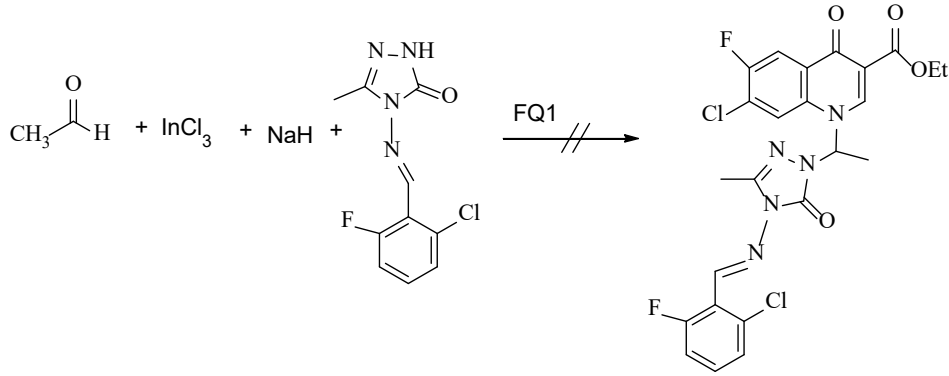
2.2.25.4. Kinolon Halkasının N-1 Konumunda Heterohalka Hibridizasyonunun amaçlayan reaksiyonlar: N-1'deki Mannich Reaksiyonları

1. I) (Denklem 33) **FQ2** (10 mmol) DMF içindeki çözeltisine triazol (10 mmol), formaldehit (50 mmol) ve InCl₃ (%10 mmol) ilave edildi ve balon içeriği oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Süre sonunda karışıma su ilave edildi ve çöken katı süzülüp DMSO ile kristallendirildi.



II) Deneme 1'deki reaksiyonda **FQ2** yerine **FQ1** kullanıldı. FQ1'in DMF içindeki çözeltisine triazol (10 mmol), formaldehit (50 mmol) ve InCl_3 (%10 mmol) ilave edildi ve balon içeriği oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Süre sonunda karışıma su ilave edildi ve çöken katı süzülüp DMSO ile kristallendirildi.

2. I) (Denklem 34) Triazol (10 mmol), asetaldehit (30 mmol) InCl_3 (%10 mmol) DMF'deki çözeltisi 15 dakika karıştırıldı, üzerine **FQ1** ilave edildi ve 1 saat daha karıştırıldı. Su ilavesi ile çöken katı süzülüp DMSO ile kristallendirildi.



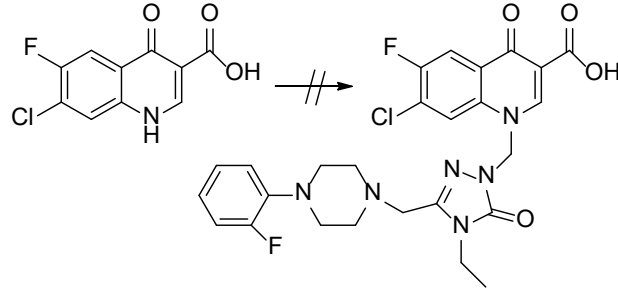
Denklem 34

II) (Denklem 34) **FQ1** (10 mmol), asetaldehit (30 mmol) InCl_3 (%10 mmol) DMF'deki çözeltisine dicyclohexano-18-crown-6 (%10 mmol) ilave edilip 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Ayrı bir balonda triazol (10 mmol) DMF'de çözüldü ve üzerine NaH (10 mmol) ilave edilip 30 dakika karıştırıldı. Her iki balon içeriği birleştirildi ve karışım 70-80°C aralığında bir saat ısıtıldı. Su ilavesi ile çöken katı süzülüp DMSO ile kristallendirildi.

3. (Denklem 34) **b**'deki reaksiyon karışımı hazırlanıp oda sıcaklığında 40 saat karıştırıldı. DMF evapore edildi. Balona su ilave edilip katı madde süzüldü ve DMSO ile kristallendirildi.

4. Bu denemede, triazol'un yapısının reaksiyon gidişi üzerine etkisi olup olmadığını saptamak amacıyla **3**'de bildirilen karışımdaki triazol değiştirilip piridin-2-iletillen)amino türevi ve ayrıca 2-hidroksifenilmetilenamino türevi kullanıldı. Karışım 70-80°C aralığında bir saat ısıtıldı. Su ilavesi ile çöken katı süzülüp DMSO ile kristallendirildi.

5. (Denklem 35) FQ2 (10 mmol) ve formaldehit (30 mmol) DMF'deki çözeltisine 2 damla HCl ilave edildi ve karışım 130-140°C'de 30 dakika ısıtıldı. Üzerine triazol (10 mmol) ilave edildi ve karışım 140°C'de 22 saat ısıtıldı. Su ilavesi ile çöken katı süzüldü ve DMSO ile kristallendirildi.



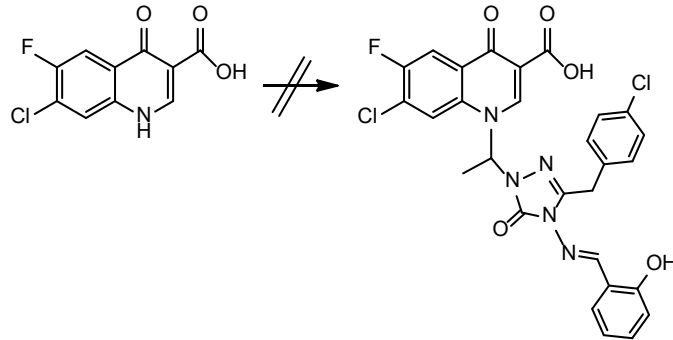
Denklem 35

6. (Denklem 35) Bu denemede triazol (10 mmol) ve formaldehit (30 mmol) DMF'deki çözeltilisine 2 damla HCl ilave edildi ve karışım 130-140°C'de 30 dakika ısıtıldı. Üzerine FQ2 (10 mmol) ilave edildi ve karışım 140°C'de 22 saat ısıtıldı. Su ilavesi ile çöken katı süzüldü ve DMSO ile kristallendirildi.

7. (Denklem 36) Asetaldehit (50 mmol) kuru DMF içerisinde InCl_3 (%10 mmol) ile 1 saat karıştırıldı. Karışıma **FQ2** (10 mmol) ilave edildi 1 saat daha karıştırıldı. Aynı bir balonda NaH kullanılarak hazırlanan triazol sodiyum tuzu (10 mmol) önceki karışıma ilave edildi son karışım:

I. Oda sıcaklığında 48 saat karıştırıldı. Su ilavesi ile çöken katı süzüldü ve DMSO ile kristallendirildi.

II. Nemden korunarak geri soğutucu altında 38 saat kaynatıldı. Su ilavesi ile çöken katı süzüldü ve DMSO ile kristallendirildi.



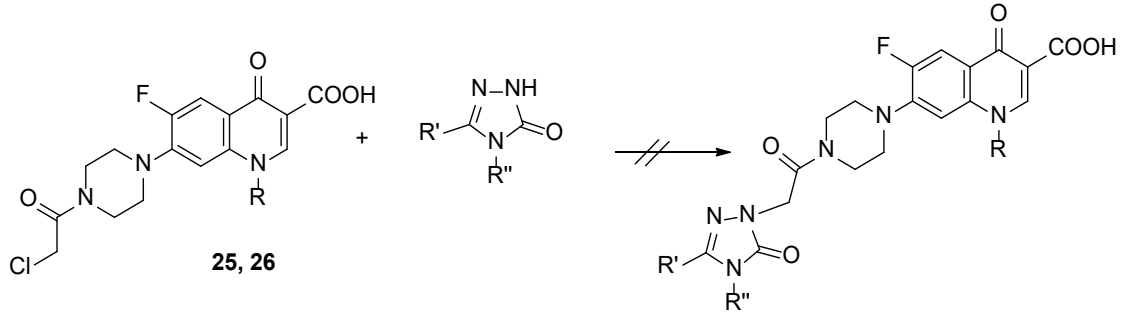
Denklem 36

Tüm bu denemelerden elde edilen karışımın çok az miktarda ürün içeren başlangıç bileşikleri karışımı olduğu anlaşılmaktadır. Ancak gerek ürün ve gerekse başlangıç bileşiklerinin organik çözücülerde çözünürlüklerinin çok düşük olması nedeniyle etkili bir ayırma ve saflaştırma işlemi başarısız oldu.

Yukarıda açıklanan bütün bu nedenlerle: Proje başvuru formunda Tip 1 ve Tip 2 ile gösterilen ürünleri veren reaksiyonların Denklem 5, Denklem 6'da gösterildiği şekilde (bağlayıcı grup aracılığı ile kondenzasyon) değiştirilmesi; Tip 3 ve Tip 4'de gösterilen ürünleri veren reaksiyonların Denklem 7 ile gösterilen şekilde (bağlayıcı grup aracılığı ile kondenzasyon) değiştirilmesi; ayrıca, proje kapsamını genişletmek amacıyla Denklem 8 ile gösterilen reaksiyonun projeye dahil edilmesi talep edilmiş ve mevcut şartlar dahilinde projenin en iyi şekilde yürütülüp başarıya ulaşabilmesi için talebimiz TÜBİTAK tarafından kabul edilmiştir.

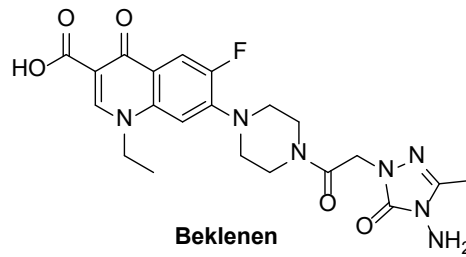
2.2.25.5. 25 ve 26 Nolu Bileşikler ile Yapılıp Beklenen Ürünü Vermeyen Reaksiyonlar

25 ve 26 Nolu bileşiklerin triazollerle kondenzasyonunu sağlamak amacıyla reaksiyon şartlarının ve enerji kaynaklarının (geleneksel ısıtma mikrodalga ışınlandırma ve sonikasyon yöntemleri) değiştirilmesi ile çok sayıda deneme yapılmış olmasına rağmen, Denklem 29 ile gösterilen reaksiyonda olduğu gibi, bu denemelerden de istenen ürünler elde edilememiştir (Denklem 37). Bu durum muhtemelen Şekil 11'de gösterilen, triazollerin rezonans kararlılıklarının nükleofilik güçlerini azalmasından ileri gelmektedir. Triazol yerine amin kullanılması, sonucu değiştirmemiş, hedeflenen bileşikler elde edilememiştir.



Denklem 37. Triazollerin 25 ve 26 nolu kinolonlar ile muamelesi.

2.2.25.5.1. 16a Bileşiği ile reaksiyon



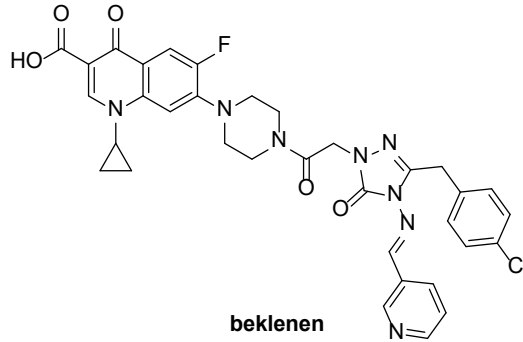
1. **16a** Bileşiğinin (10 mmol) DMF içerisindeki çözeltisine K₂CO₃ (11.4 mmol) ilave edildi ve karışım 110°C'de 1 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulduktan sonra

üzerine **25** nolu bileşik (10 mmol) ilave edildi ve karışım 150°C' de 10 saat kaynatıldı. Süre sonunda DMF evapore edilip üzerine saf su ilave edildi. Karışımın soğukta bekletilmesi ile çöken katı süzüldü. Sırasıyla Etanol, saf su ve DMF ile yıkanıp sıcak halde süzüldü (E.n:>300°C). Başlangıç bileşiği elde edildi.

2. Aynı karışım mikrodalga sentez cihazında, 200W 200°C'de ayrı ayrı olmak üzere sırasıyla 30, 45, 60, 90, 120 dakika ışınlandırıldı. Süre sonunda DMF evapore edilip üzerine saf su ilave edildi. Karışımın soğukta bekletilmesi ile çöken katı süzüldü. Sırasıyla Etanol, saf su ve DMF ile yıkanıp sıcak halde süzüldü (E.n:>300°C). Başlangıç bileşiği elde edildi.

Bu reaksiyonda **16a** bileşiğinin primer amin grubundan da reaksiyon vereceği düşünülebilir. Ancak ortamda ilave edilen potasyum karbonat, N-1 grubunda bir deprotonasyon ile karşılık gelen anyonun ve dolayısıyla primer amin grubundan daha güçlü bir nükleofilin oluşmasına yol açmaktadır.

2.2.25.5.2. 20c Bileşiği ile reaksiyon

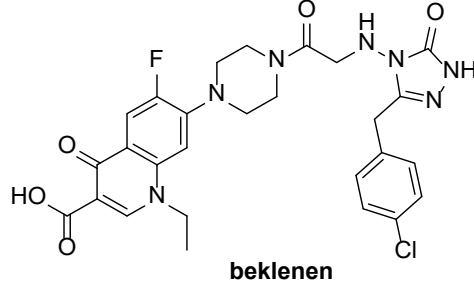


1. Metalik Na (10 mmol) susuz etanolde (15 mL) çözülmesiyle elde edilen sodyum etoksit çözeltilisine **20c** nolu Schiff bazı (10 mmol) ilave edildi ve 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışıma **26** nolu bileşik (10 mmol) ilave edildi ve 1 saat oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra 10 saat reflux edildi. Karışımın soğutulması ile çöken katı süzüldü, su ile yıkandı. **SONUÇ:** elde edilen katının 20c, süzüntüye geçen kısmın 25 nolu bileşik olduğu anlaşıldı.

2. **20c** Nolu Schiff baz (10 mmol), **26** nolu bileşik (10 mmol) ve NaOH (50 mmol)' in DMSO içerisindeki çözeltilisinden oluşan reaksiyon karışımı mikrodalga sentez cihazında 70°C' de, 100W, 1.30 saat ışınlandırıldı. Süre sonunda karışımın nötrleştirilmesi ile çöken katı süzüldü. Sıcak etanolde yıkandı. Elde edilen ürünün başlangıç bileşiklerini içeren karışım olduğu anlaşıldı.

3. **20c** Nolu bileşik (10 mmol), **26** nolu bileşik (10 mmol) ve NaOH (50 mmol)' in DMSO içerisindeki çözeltisinden oluşan reaksiyon karışımı 80°C' de yağ banyosunda 72 saat kaynatıldı. Karışımın nötrleştirilmesi ile elde edilen katının başlangıç bileşikleri olduğu anlaşıldı.

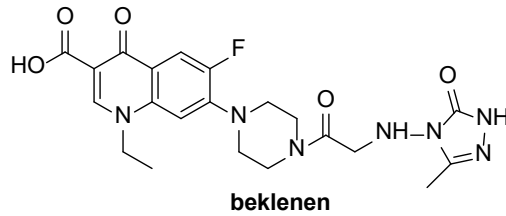
2.2.25.5.3. 17c Bileşiği ile reaksiyon



1. **17c** Bileşiği (10 mmol), **25** nolu bileşik (10 mmol) ve TEA (20 mmol)' in DMSO içerisindeki çözeltisi yağ banyosu üzerinde 80°C' de 66 saat kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra seyreltik HCl ile nötrleştirildi. Oluşan katı süzüldü, su ile yıkandı ve DMSO:H₂O karışımında kristallendirildi. Elde edilen ürünün 17c bileşiği olduğu anlaşıldı.

2. **17c** Bileşiği (10 mmol), **25** nolu bileşik (10 mmol) ve TEA (20 mmol)' in DMSO içerisindeki çözeltisinden oluşan karışım ultrasonik banyoda 35 kHz frekansta 80°C' de 6.30 saat ışılandırıldı. Karışım oda sıcaklığına soğutulduktan sonra seyreltik HCl ile nötrleştirildi. Oluşan katı süzüldü, su ile yıkandı ve DMSO:H₂O karışımında kristallendirildi. Elde edilen ürünün 17c bileşiği olduğu anlaşıldı.

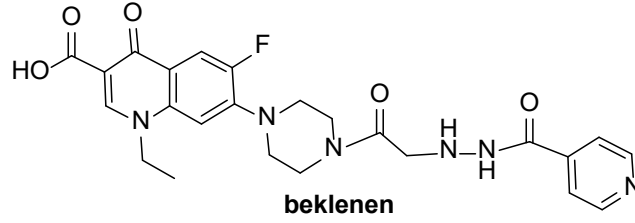
2.2.25.5.4. 17a Bileşiği ile reaksiyon



1. **17a** Bileşiği (10 mmol), **25** nolu bileşik (10 mmol) ve TEA (20 mmol)'in etanoldeki çözeltisinden oluşan reaksiyon karışımı geri soğutucu altında 40 saat kaynatıldı. Süre sonunda karışım evaporatörde deriştirildi. Üzerine saf su ilave edilip nötrleştirilmesinin ardından elde edilen katı süzüldü ve 17c bileşiği olduğu anlaşıldı.

2. **17a** Bileşiği (10 mmol), **25** nolu bileşik (10 mmol) ve TEA (20 mmol)'den oluşan reaksiyon karışımı mikrodalga sentez cihazında ayrı ayrı olmak üzere 100 W, 150W, 200W'da 30-120 dakika arasında değişen reaksiyon sürelerinde ışınlandırıldı. Üzerine saf su ilave edilip nötrleştirilmesinin ardından elde edilen katı süzüldü ve **17c** bileşiği olduğu anlaşıldı.

2.2.25.4.5. İzoniazid ile reaksiyon



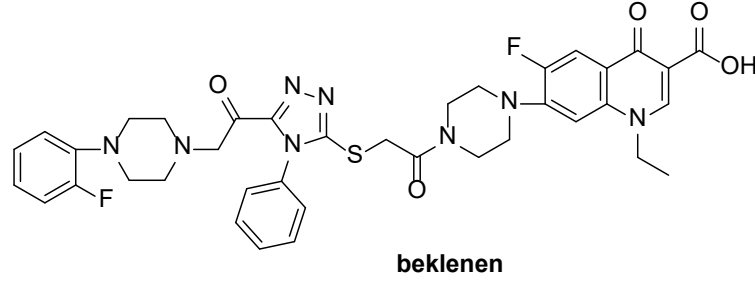
1. İzoniazid (10 mmol), **26** nolu bileşik (10 mmol) ve NaOH (50 mmol)' in DMSO içerisindeki çözeltisinden oluşan reaksiyon karışımı yağ banyosu üzerinde 80°C' de 96 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına soğutulmasının ardından seyreltik HCl ile nötrleştirildi. Çözücünün uzaklaştırılmasının ardından etil asetat ile yıkandı, etanolden kristallendirildi. Elde edilenin başlangıç bileşiklerinin karışımı olduğu anlaşıldı.

2. İzoniazid (10 mmol), **26** nolu bileşik (10 mmol) ve NaOH (50 mmol)' in DMSO içerisindeki çözeltisinden oluşan reaksiyon karışımı ultrasonik banyoda 35 kHz frekansta 5.30 saat ışınlandırıldı. Sıcaklık 15 dakikalık aralıklarla 30°C'den 80°C' ye yavaş yavaş yükseltilecek şekilde ışınlandırıldı. Karışıma saf su ilave edilip seyreltik HCl ile nötrleştirildi. Çözücünün uzaklaştırılması ile elde edilen katı, sırasıyla etil asetat ve etanolden kristallendirildi. Başlangıç bileşikleri elde edildi.

3. İzoniazid (10 mmol), **26** nolu bileşik (10 mmol) ve NaOH (50 mmol)' in DMSO içerisindeki çözeltisinden oluşan reaksiyon karışımı mikrodalga sentez cihazında 125 °C, 200W'da sırasıyla 30, 60, 90 dakika ışınlandırıldı. Karışımın nötrleştirilmesinin ardından çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı ayrı ayrı olmak üzere etil asetat ve etanolden kristallendirilerek saflandırıldı ve başlangıç bileşikleri olduğu anlaşıldı.

4. İzoniazid (10 mmol), DMF (4 ml), TEA (20 mmol) ve KI (1 mmol) karışımı azot gazı altında oda sıcaklığında karıştırıldı. Karışıma **26** nolu bileşik ilave edildi yağ banyosu üzerinde 125°C' de 5 gün kaynatıldı. DMF düşük basınç altında uzaklaştırıldı ve karışımın üzerine saf su ilave edildi. Çöken katı süzülüp etanolden kristallendirildi. Elde edilenin başlangıç bileşikleri olduğu anlaşıldı.

2.2.25.5.6. 11b Bileşiği ile reaksiyon



11b Bileşiği (10 mmol), **25** nolu bileşik (10 mmol) ve NaOH (50 mmol)' ın DMSO içerisindeki çözeltisinden oluşan reaksiyon karışımı yağ banyosu üzerinde 80°C' de 120 saat ısıtıldı. Sıcaklık 130°C'ye çıkartılıp 120 saat daha ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım nötralleştirilip su ilave edildi ve bir gece soğukta bekletildi. Herhangi bir çökelme olmaması üzerine çözücü uzaklaştırıldı. Elde edilen katı etanolden kristallendirildi. Elde edilen ürünün 11b bileşiği olduğu anlaşıldı.

2.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

2.3.1. Antimikrobiyal Aktivite Testleri

2.3.1.1. Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemi ile Belirlenmesi

Sentezlenen maddelerin antimikrobiyal aktivitelerinin değerlendirilmesi için agar kuyucuk difüzyon metodu kullanıldı (Baulori vd, 2016; Clin. Lab. Stand. Inst. 2012). Test edilen maddeler 5 mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde DMSO içinde çözüldü. Serum fizyolojik içerisinde 0.5 McFarland olarak ayarlanan bakteri süspansiyonları steril eküvyon çubuk yardımıyla Mueller Hilton Agar (Merck, Almanya) ve Brain Heart Infusion agar (Merck, Almanya) besiyerine homojen şekilde yayıldı.

Besiyerleri üzerine 4-6 mm çapında kuyucuklar açıldı. Bir kuyucuğa negatif kontrol olarak çözücü olan DMSO, diğer bir kuyucuğa pozitif kontrol olarak *Enterococcus faecalis* ATCC 33186 ve *Mycobacterium smegmatis* ATCC 607 için siprofloksasin, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 için ampisilin, *Candida albicans* ATCC 10231 için Amfoterisin B ve diğer bakteriler için gentamisin ilave edildi. Diğer kuyucuklara ise sentezlenen maddelerden 50 µL koyuldu. Plaklar 37 °C'de *M. smegmatis* ve *C. albicans* için 48-72 saat, diğer bakteriler için 18-24 saat inkübe edildi ve inkübasyon sonrası oluşan inhibisyon zonları ölçüldü. Çalışmada kullanılan standart bakteri türleri; *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC, 10145, *Bacillus cereus* ATCC 14579, *Enterococcus faecalis* ATCC 33186, *Yersinia pseudotuberculosis* ATCC 911 ve

Mycobacterium smegmatis ATCC 607, *Candida albicans* ATCC 10231'dir. Deneyler en az iki tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

2.3.1.2. Sentezlenen Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi ile Belirlenmesi

Agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile mikroorganizmalara karşı zon çapı oluşturan maddelerin Minimum inhibisyon konsantrasyon (MIK) değerleri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlendi. Mikropleyitin her kuyucuğuna ilk olarak 100 µL Katyon ilaveli Muller Hilton Broth (BD Difco, ABD) ve *M. smegmatis* için Brain Heart Broth (Lab M, ABD) besiyerinden konuldu. Sentezlenen maddelerden mikropleyitin ilk kuyucuğa 100 µl ilave edildi ve dilüsyonlar yapılarak 25-0,024 µg/mL konsantrasyonlarda test edildi. Bakteri süspansiyonu kuyucukta son konsantrasyonu 5 x 10⁵ CFU/mL olacak şekilde inoküle edildi. Maddesiz bir üreme kontrol ve bakteri inokülasyonu yapılmayan sterilite kuyucuğu hazırlandı. Pleytler 37 °C'de *M. smegmatis* ve *C. albicans* için 48-72 saat, diğer bakteriler için 16-20 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda üreme olmayan en düşük konsantrasyon MIK değeri olarak belirlendi (Gür, 2016, Woods vd 2003). Deneyler en az üç tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

2.3.2. Enzim İnhibisyon Çalışmaları

2.3.2.1. DNA Giraz İnhibisyonu

Bu çalışmada pBR322 DNA'sı DNA giraz için substrat olarak kullanıldı. Reaksiyon tamponu bileşimi 25 C'de pH 7.5'de 35 mM Tris-HCl; 24 mM KCl; 4 mM MgCl₂; 2 mM DTT; 1.75 mM ATP; 5 mM spermidine; 0.1 mg/mL BSA; 6.5% Glycerol içerdi. 4µL reaksiyon tamponu, 2 enzim ve 2 µL yeni sentezlenen bileşik (DMSO stokları) karıştırılacak (polistiren platlerde), reaksiyon hacmi üç kez destile edilmiş su ile 18 µL'ye tamamlandı ve 37 °C'de 10 dakika inkübe edildi. Bu ilk inkübasyon sonunda reaksiyon karışımına 2 µL (200 ng) pBR322 DNA'sı ilave edilip ve 37 °C'de bir 10 dakika daha inkübe edildi. Reaksiyon karışımının son hacmi 20 µL ve enzim konsantrasyonu 0.5 U/ µL olarak ayarlandı (Priyanka vd, 2017; Şöhretoğlu vd, 2020). İnkübasyon işlemlerinin sonunda örnekler %1'lik agaroz gel elektroforezine yüklendi ve yürütüldü. Elektroforez sonrası agaroz jel 0.5 µg/ml etidyum bromür içeren sulu çözeltide 15 dakika bekletildi ve görüntüleme cihazı ile fotoğraflandı (Bio-Rad Gel Documentation System).

2.3.2.2. Topoizomeraz IV İnhibisyonu

Bu çalışmada pBR322 DNA'sı topoizomeraz IV için substrat olarak kullanıldı. pH 7.5'de 50 mM Tris-HCL (pH 7.5), 5 mM MgCl₂, 5 mM DTT, 1 mM ATP, 100 mM potasyum glutamat, and 1 mg/ml bovin serum albumin içeren reaksiyon tamponuna 1 U topoizomeraz IV, 200 ng pBR322 plasmid DNA ve 2 µl yeni sentezlenen bileşik (DMSO stokları) eklenerek hazırlanan reaksiyon karışımının nihai hacmi 30 µl'ye ayarlandı (Werner vd, 2015). Bu karışım 37 °C'de 20 dakika inkübe edildi. İnkübasyon işlemlerinin sonunda örnekler %1'lik agaroz gel elektroforezine yüklendi ve yürütüldü. Elektroforez sonrası agaroz jel 0.5 µg/ml etidyum bromür içeren sulu çözeltide 15 dakika bekletildi ve görüntüleme cihazı ile fotoğraflandı (Bio-Rad Gel Documentation System).

2.4. Moleküler Modelleme Çalışmaları

2.4.1. Proteinlerin 3D Kristal Yapılarının Elde Edilmesi ve Docking İçin Hazırlanması

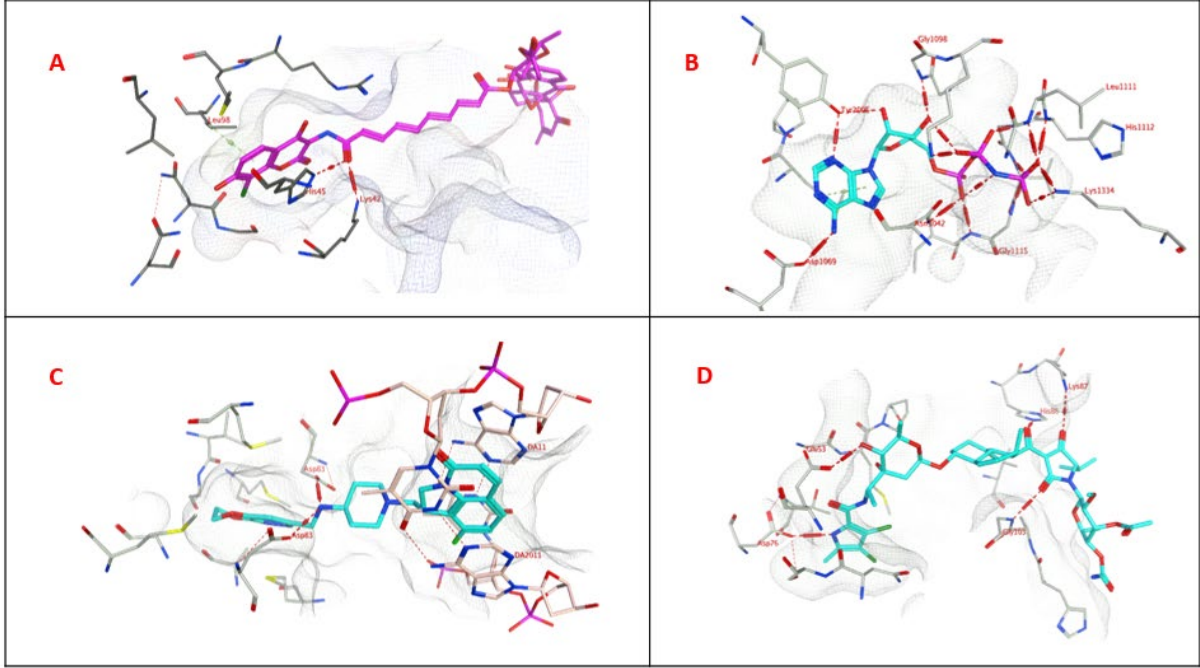
RCSB Protein Veri Bankasından (www.pdb.org) yapılan taramalar sonucu *E. coli* DNA giraz (24 adet; çözünürlük aralığı: 1,5 – 3,1 Å), *E. coli* Topo IV (4 adet; çözünürlük aralığı: 1,7– 3,0 Å), *S. aureus* DNA giraz (26 adet; çözünürlük aralığı: 1,2 – 3,1 Å) ve *S. aureus* DNA Topo IV (3 adet; çözünürlük aralığı: 2,3 – 2,94 Å) enzimlerinin kristal yapılarına ulaşılmış ve bu yapıların bazılarının kokristalize inhibitörlere sahip oldukları tespit edilmiştir (EK 2, Tablo 5-8). Hem *E. coli* ve hem de *S. aureus* için DNA giraz gyr A ve Topo IV gyr A enzimlerinin genel amino asit dizilimleri incelendiğinde minimum % 48 benzerliğe sahip oldukları, giraz gyr B ve topo IV gyr B için aynı çalışma yapıldığında ise minimum %42 benzerliğe sahip oldukları tespit edilmiştir. Protein veri bankasında tespit edilen çok sayıdaki kristal yapı arasından, en yüksek çözünürlüğe sahip, bağlanma bölgesinde eksik amino asitleri veya mütasyonları olmayan ve aktif bölgede inhibitör bulunduran kristal yapılar, docking çalışmalarında kullanılmak üzere seçilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Docking çalışmalarında kullanılan hedef protein yapıları.

Protein	PDB kodu	Çözünürlük	Mütasyon	Ligand
<i>E. coli</i> DNA Giraz	2Y3P	2.62 Å	yok	SIMOCYCLINONE D8 pdb kodu: SM8
<i>E. coli</i> DNA Topoizomeraz	1S16	2.1 Å	yok	[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-aminopürin-9-il)-3,4-dihidroksi-oksolan-2-il]metoksi-hidroksi-

<i>IV</i>				fosforil]oksi-hidroksi- fosforil]amino]fosfonik asit pdb kodu: ANP
<i>S.aureus DNA Giraz</i>	5IWI	1.98 Å	yok	(1 <i>R</i>)-1-[(4-[[[(6,7- dihidro[1,4]dioksino[2,3- c]piridazin-3- il)metil]amino}piperidin-1-il)metil]- 9-floro-1,2-dihidro-4 <i>H</i> -pirolo[3,2,1- ij]kinolin-4-on pdb kodu: 6EJ
<i>S.aureus DNA Topoizomeraz IV</i>	4URL	2.29 Å	yok	(1 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-5-[[[(5 <i>S</i>)-1- (3- <i>O</i> -asetil-4- <i>O</i> -karbamoil-6- deoksi-2- <i>O</i> -metil-alfa- <i>L</i> - talopiranozil)-4-hidroksi-2-okso-5- (propan-2-il)-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirol- 3-il]karbonil]-6-metil-4-metiliden- 1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,8 <i>a</i> - oktahidronaftalen-1-il 2,6- dideoksi-3- <i>C</i> -[(1 <i>S</i>)-1-[[[(3,4- dikloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirol-2- il)karbonil]amino}etil]-beta- <i>D</i> -ribo- hekzopiranozit pdb kodu: XAM

Her bir hedef enzim için seçilen kristal yapıların bağlanma bölgesinde yer alan ligand ile yapmış olduğu etkileşimler Şekil 13'de verilmiştir.



Şekil 13. Aktif bölgenin şekli beyaz ağ ile belirtilirken, hidrojen bağları kırmızı kesik çizgilerle ve π -H etkileşimleri sarı kesik çizgilerle gösterilmiştir. A) *E. coli* DNA giraz enziminin (2Y3P) kristal yapısında yer alan inhibitörün (pembe), bağlanma bölgesi ile olan etkileşimleri, B) *E. coli* DNA topoizomerez IV enziminin (1S16) kristal yapısında yer alan inhibitörün (mavi), bağlanma bölgesi ile olan etkileşimleri, C) *S. aureus* DNA giraz enziminin (5IWI) kristal yapısında yer alan inhibitörün (mavi), bağlanma bölgesi ile olan etkileşimleri, D) *S. aureus* DNA topoizomerez IV enziminin (4URL) kristal yapısında yer alan inhibitörün (mavi), bağlanma bölgesi ile olan etkileşimleri.

Seçilen enzimlerin kristal yapısında, enzim ile ligand bağlanma ilişkilerinde rol oynamadığı tespit edilen su molekülleri ve kristallenme sırasında yapıya girmiş diğer iyon ve benzeri bileşikler yapıdan çıkarılmış ve ardından MOE bilgisayar programı ile enzimin üç boyutlu yapısına Protonate 3D yöntemiyle hidrojenler eklenmiştir (Labute, 2008). Proteinler AMBER12:EHT kuvvet alanında (force field) minimize edilmiştir.

2.4.2. Referans Molekül ve Decoy Molekül Veribankasının Oluşturulması

RCSB Protein Veribankasından (www.pdb.org) yapılan taramalar sonucu, DNA Giraz ve DNA Topoizomerez IV (Topo IV) ko-kristal yapılarının bağlanma bölgelerinden elde edilen inhibitörlerin MOE bilgisayar programı kullanılarak EK 2, Tablo 10'da verilen fizikokimyasal özellikleri hesaplanmıştır. Validasyon çalışmasında kullanılacak referans ligandların bir bölümü RCSB Protein Veribankasından (www.rcsb.org) yapılan taramalar sonucu *E. coli*

DNA giraz, *E. coli* Topo IV, *S. aureus* DNA giraz ve *S. aureus* DNA Topo IV enzimlerinin kristal yapılarından temin edilirken; bir bölümü de ChEMBL (www.ebi.ac.uk) ve DrugBank (www.drugbank.ca) veritabanlarında hedef enzimlere karşı yapılan taramalar sonucunda elde edilmiştir (siprofloksazin, moksifloksazin norfloksazin gibi bilinen aktif inhibitörler de dahil olmak üzere; sırasıyla 18 ve 5 adet). Seçilen referans ligandların üç boyutlu kristal yapılarına MOE bilgisayar programı (v2016.0802, Chemical Computing Group Inc. Montreal, Kanada) kullanılarak eksik hidrojenler eklenmiş ve MMFF94x kuvvet alanında minimize edilmiştir. Validasyon çalışmalarında kullanılan referans ligandların yapıları ve hesaplanan fizikokimyasal özellikleri (molekülün yük durumu, moleküler ağırlık, hidrojen bağ donör sayısı, hidrojen bağ akseptör sayısı, TPSA, LogP ve dönebilen tekli bağ sayısı) EK 2, Tablo 11’de verilmiştir.

Validasyon çalışmaları için EK 2, Tablo 10 ve 11’de sunulan veriler kullanılarak benzer fizikokimyasal özelliklere sahip (2-15 adet H-acceptor; 1-11 adet H-donor; 2-12 adet dönebilen bağ sayısı; 64.09-269.29 aralığında TPSA; (-1)-(+1) yük değeri) ve molekül ağırlığı 295-500 g/mol arasında olan, ancak DNA giraz ve Topo IV enzimlerine bağlanmasını öngörmediğimiz moleküller rastgele Zinc Veritabanından indirilmiştir (“decoy” ligandlar; toplam 332 adet). Elde edilen moleküllere MOE bilgisayar programı (v2016.0802, Chemical Computing Group Inc. Montreal, Kanada) kullanılarak enerji minimizasyonu uygulanmıştır (MMFF94x forcefield; steepest-descent yöntemi).

2.4.3. Sanal Tarama Yönteminin Oluşturulması ve Validasyonu

Hem referans (bağlandığı bilinen ligandlar) hem de decoy ligandlar (bağlanmadığını varsaydığımız ve referanslar ile benzer fizikokimyasal özelliklere sahip olan moleküller) önceden belirlediğimiz DNA giraz ve Topo IV kristal yapılarına GOLD programını (v5.6.3, The Cambridge Crystallographic Data Centre, Cambridge, BK) kullanarak GoldScore, ChemScore, ChemPLP ve ASP hesaplama fonksiyonları ile dock edilmiştir. Her molekül (referans ve decoy) için 25 docking yapılmıştır ve en yüksek skor gösteren poz kaydedilmiştir. Daha sonra pozlar yüksek skordan düşük skore sıralanmıştır. Sıralanmış sonuçların en yüksek skor gösteren pozların referans ligandlara ait olması incelenmiştir. Ayrıca, referans ligandın hem kristal yapıda hem de docking sonucunda elde edilen pozun yüksek benzerlik göstermesi incelenmiştir. Referans ligandların pozları decoy molekülün pozlarına göre daha yüksek skor göstermesi ve referans ligandın pozlarının kristal yapıdaki pozlarla benzerlik göstermesi hesaplama fonksiyonu seçiminde önemli kriter olarak belirlenmiştir.



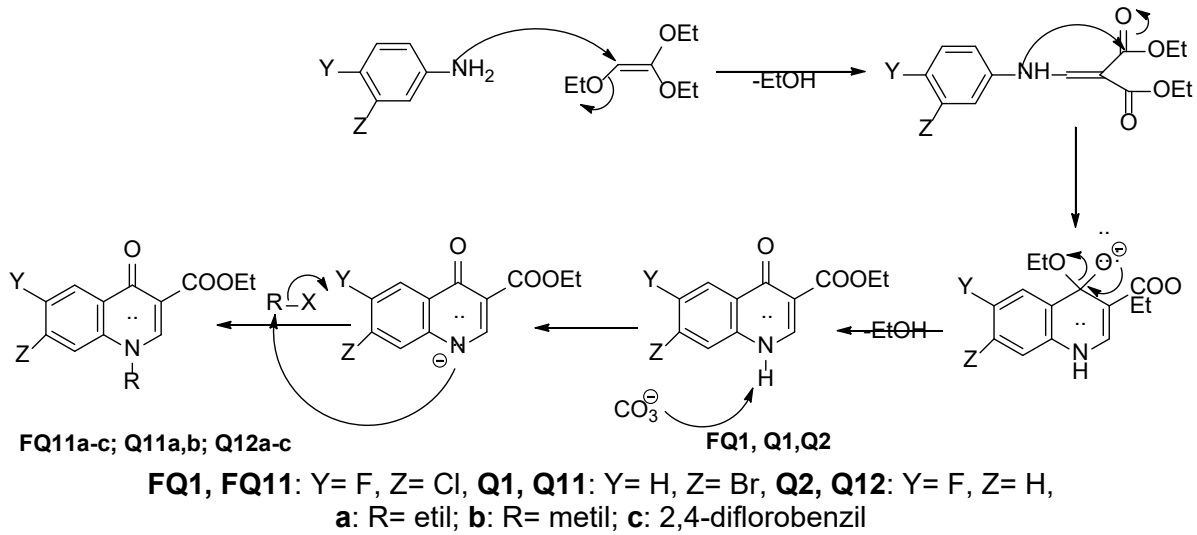
2.4.4. 3D Sanal Molekül Veribankasının Oluşturulması

Proje de hedef enzimlere karşı bağlanma yatkınlıklarının incelenmesi için KTÜ ekibi tarafından önerilen türevler, optik izomer (R/S) ve geometrik izomer (E/Z) durumları göz önüne alınarak (toplam: 46 iskelet; 5483 molekül; (Tablo 12) MOE bilgisayar programı (v2018.0101, Chemical Computing Group, Inc., Montreal, Kanada) ile üç-boyutlu (3D) hazırlanmıştır. Fizyolojik pH değerlerinde önemli miktarda (> %20) oluşması öngörülen protomerler docking çalışmaları için hazırlanmıştır. Elde edilen moleküllere enerji minimizasyonu uygulanmıştır (MMFF94x forcefield; steepest-descent yöntemi). Kombinatorial yöntemlerle hazırlanan ve docking için kullanılan tüm moleküllerin iskelet ve substitüent yapıları EK 3'de verilmiştir.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Sentez.

Bu çalışmada sentezi planlanan hibrit bileşiklerin kinolon kısmını oluşturan **FQ1**, **Q1** ve **Q2** bileşikleri ile bunların *N*-alkillendirilmiş türevleri olan **FQ11a-c**; **Q11a,b** ve **Q12a-c** nolu bileşikler, sırasıyla 3-kloro-4-floroanilin, 3-bromoanilin ve 4-floroanilinden başlanarak sentez edilmiştir (Denklem 38).



Denklem 38. **FQ11a,b; Q11a,b** ve **Q12a-c** Bileşiklerini veren reaksiyonun ayrıntılı yürüyüşü.

FQ1, **Q1** ve **Q2** kodlu bileşiklere ait geleneksel sentez yöntemi daha önceden bildirilmiş olmakla birlikte mikrodalga destekli yöntem bu çalışmada geliştirilmiştir. MW ışınlandırması **FQ1** bileşiği için verimde %5'lik yükselmeye yol açarken geleneksel yöntemde ancak çok düşük verimle elde edilebilen **Q1** bileşiğinin veriminde dramatik bir yükselmeye yol açmıştır (Tablo 13). **Q2** bileşiği için ise her yöntemde verim açısından bir fark ortaya çıkmamıştır. Mikrodalga desteğinin reaksiyon süresi üzerine de olumlu etki yaptığı, süreyi 3 saatten 5 dakikaya indirdiği görülmektedir.

Tablo 13. **FQ1**, **Q1** ve **Q2** Bileşiklerinin geleneksel ve MW destekli sentezleri için fiziksel veriler.

Bil. no	E.n.	Geleneksel Yöntem		MW Destekli Yöntem		
		Süre (h)	Verim (%)	Süre (dk)	Verim (%)	MW enerji (W)
FQ1	>300	3	65	5	70	240
Q1	>300	3	Düşük	5	74	240
Q2	>300	3	50	5	50	240

FQ11a,b; Q11a,b ve **Q12a** bileşikleri bilinmektedir. Ancak bu çalışmada bu bileşiklerin sentezi için literatürde bildirilenden farklı olarak mikrodalga ve ultrasonik ışınlandırma yöntemleri de uygulanmıştır. Son iki yöntemin reaksiyon verimini artırma yanında özellikle MW ışınlandırması yönteminin reaksiyon süresini dramatik şekilde düşürdüğü görülmüştür (Tablo 14).

Tablo 14. **FQ1, Q1 ve Q2** Bileşiklerinin *N*-alkilasyonunda kullanılan üç yöntem için fiziksel veriler.

Bil. No.	Geleneksel Yönt.		MW Destekli Yöntem			US Destekli Yöntem		
	Süre (h)	Verim (%)	Süre (dk)	Verim (%)	MW (W)	Süre (h)	Verim (%)	US (KHz)
FQ11a	10	90	15	98	200	29	96	40
FQ11b	10	55	15	75	200	29	84	40
FQ11c	10	75	15	79	200	29	-	40
Q11a	10	73	15	-	200	29	-	40
Q11b	10	87	15	-	200	29	-	40
Q12a	10	86	15	89	200	29	91	40
Q12b	10	50	15	70	200	29	94	40
Q12c	10	78	15	85	200	29	92	40

Q12a ve **Q11b** bileşikleri literatürde bilindikleri ve geleneksel yöntemle de yüksek sayılabilecek birer verimle elde edildikleri için sadece geleneksel yöntem kullanılmıştır. **FQ11c** bileşiği için de US destekli yöntem uygulanmamıştır. Çünkü US destekli yöntemde reaksiyon verimlerinde diğer iki yönteme göre bir artış görülmekle birlikte (**FQ11a** hariç) reaksiyon süresi geleneksel yöntemin bile neredeyse üç katına çıkmıştır. Süre olarak ele alındığında diğer iki yönteme üstünlük sağlamadığı açıkça görülmektedir. Buna karşılık MW destekli yöntem hem reaksiyon süresi ve hem de verim bakımından geleneksel yönteme belirgin bir üstünlük sağlamaktadır. Süre, 10 saatten 15 dakikaya inmiştir.

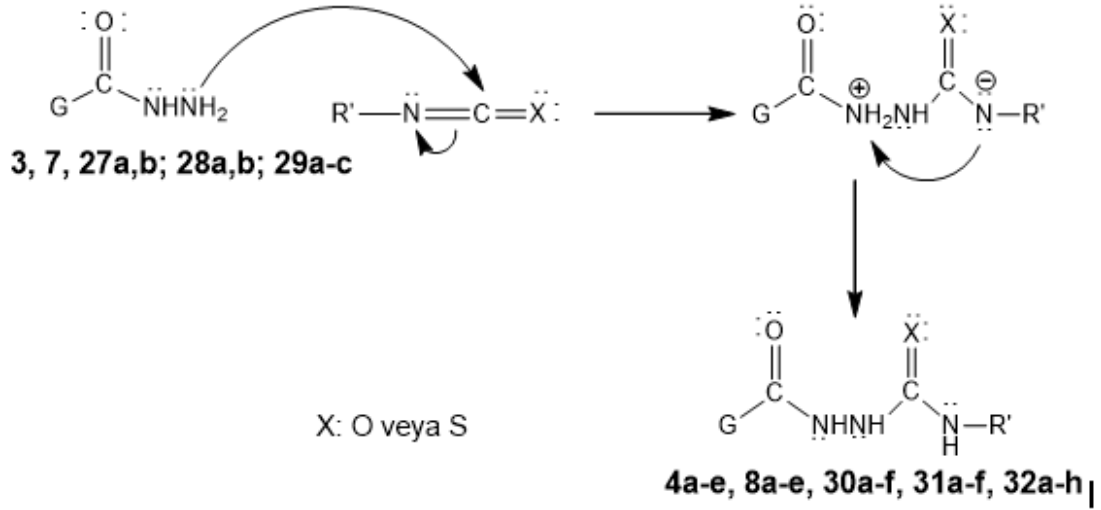
2, 6, FQ11a,b; Q11a,b; Q12a-c nolu esterlerin karşılık gelen hidrazidlere (sırasıyla **3, 7, 27a,b; 28a,b; 29a-c**) dönüşümü bir nükleofilik açıl substitusyon üzerinden yürümektedir. Bu hidrazidleştirme reaksiyonları için de geleneksel, mikrodalga ve US ışınlandırma olmak üzere üç farklı yöntem kullanılmış, bu üç yöntem, reaksiyon verimleri ve süreleri bakımından karşılaştırılmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. 3, 7, 27a,b; 28a,b; 29a-c Nolu hidrazidlerin sentezi için fiziksel veriler.

Bil. No.	Geleneksel yöntem		MW yöntemi		US yöntemi (h)	
	Verim (%)	Süre (h)	Verim (%)	Süre (dk)	Verim (%)	Süre
3	81	8	97	10	76	3
7	92	12	99	10	95	3
27a	53	12	-	-	-	-
27b	70	14	77	30	-	-
28a	59	20	37	80	51	12
28b	75	13	30	60	37	14
29a	74	20	82	30	80	11
29b	67	21	80	30	81	14
29c	80	19	86	30	81	3

3 ve **7** Nolu hidrazidlerin sentezinde MW destekli yöntemin kullanılmasının reaksiyon verimini artırması yanında reaksiyon süresini 8-12 saatten 10 dakikaya düşürmüştür. US destekli yöntem de reaksiyon süresinde azımsanmayacak derecede azalmaya neden olmuştur. Benzer şekilde MW yönteminin **27b**, **29a**, **29b**, **29c** bileşiklerinin sentezinde kullanılması verimin yükselmesi yanında kullanılması reaksiyon süresini 13-20 saatten 30 dakikaya düşürmüştür. US destekli yöntemin ise, veriminde artış sağlamakla birlikte reaksiyon süresinde önemli bir düşüğe neden olmadığı görülmektedir. Bu projede sentezlenen hidrazidler içinde 28a ve 28b bileşiklerinin durumu daha ilginç görülmektedir. MW destekli yöntem, bu bileşiklerin reaksiyon sürelerinde önemli ölçüde kısaltmaya neden olmakla birlikte, gerek MW ve gerekse US destekli yöntem ürün verimlerinde ciddi derecelerde düşüğe neden olmuştur. Bu durum muhtemelen başlangıç bileşiklerinin ya da oluşan ürünlerin yüksek enerjili ortamda kolay bozunmasından ileri gelmektedir.

3, **7**, **27a,b**; **28a,b**; **29a-c** Nolu hidrazidlerin karşılık gelen karbo(tiyo)amidlere (**4a-e**, **8a-e**, **30a-f**, **31a-f**, **32a-h**) dönüşümünü içeren reaksiyon, hidrazid grubunun izo(tiyo)yanat grubuna nükleofilik katılmasını içermektedir (Denklemler 39).



Denklem 39. Karbo(tiyo)amid oluşum mekanizması.

Tablo 16. Karbo(tiyo)amidlerin elde edilışinde kullanılan üç yöntemin reaksiyon verimi ve süresi bakımından karşılaştırılması.

Bil. No.	Geleneksel Yönt.		MW Destekli Yöntem			US Destekli Yöntem		
	Süre (h)	Verim (%)	Süre (dk)	Verim (%)	MW (W)	Süre (h)	Verim (%)	US (KHz)
4a	-	-	10	95	100	35 dk	88	40
4b	-	-	10	90	100	35 dk	85	40
4c	-	-	10	93	100	35 dk	82	40
4d	-	-	10	89	100	35 dk	77	40
4e	-	-	10	95	100	35 dk	81	40
8a	24	89	-	-	-	35 dk	87	40
8b	24	90	-	-	-	35 dk	91	40
8c	24	75	-	-	-	35 dk	75	40
8d	24	88	-	-	-	35 dk	84	40
30a	4	95	25	96	100	-	-	-
30b	3	92	20	90	100	-	-	-
30c	5	92	25	97	100	8	90	35
30d	4	60	25	82	100	8	84	35
30e	3	70	20	86	100	8	88	35
30f	6	85	20	91	100	8	92	35

31a	12	80	50	32	100	12	94	40
31b	10	90	40	37	100	12	52	40
31c	28	85	60	38	200	14	81	40
31d	12	82	40	33	150	13	65	40
31e	10	88	40	36	100	12	52	40
31f	20	56	40	27	200	16	75	40
32a	12	87	60	72	150	8	66	40
32b	12	76	60	60	150	8	69	40
32c	20	50	60	75	150	8	60	40
32d	15	85	60	86	150	8	71	40
32e	16	79	60	88	150	8	65	40
32f	20	75	60	81	150	8	62	40
32g	24	85	60	88	150	8	70	40
32h	24	45	60	70	150	8	60	40

4a-e Nolu ara ürünlerin sentezi için MW ve US destekli yöntemler kullanılmıştır. Tablo 16' daki veriler, MW destekli yöntemin gerek %89-95 arasından değişen verimler ve gerekse 10 dakikalık reaksiyon süreleri ile daha uygun bir yöntem olduğunu göstermektedir.

8a-d Nolu karbotiyoamidlerin sentezi için ise geleneksel yöntem yanında US destekli yöntem kullanılmıştır. Bu ürünler için her iki yöntem arasında reaksiyon verimleri bakımından önemli farklar ortaya çıkmamakla birlikte US destekli yöntemin uygulanması ile reaksiyon süresinde neredeyse 48 kat azalma gözlenmiştir.

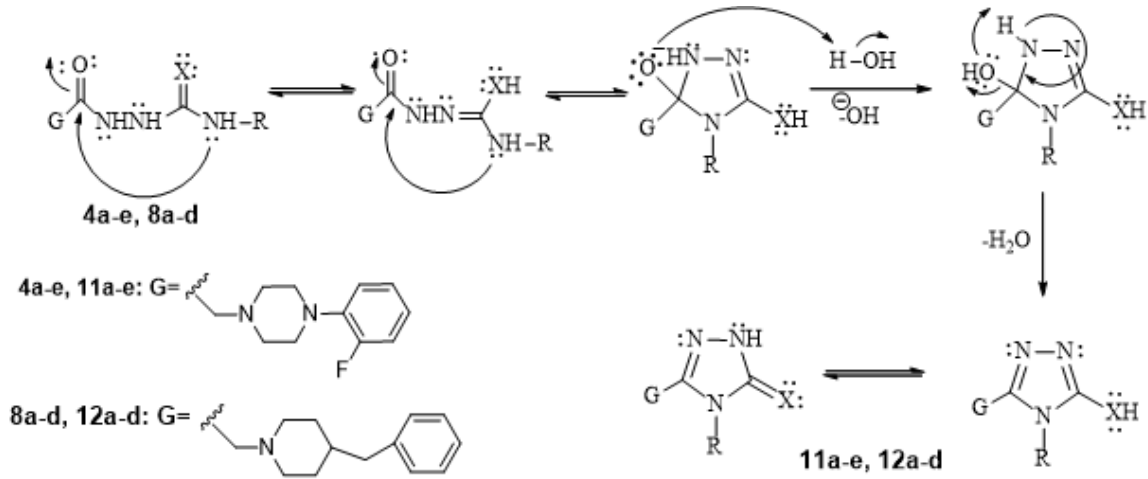
30a,30b Nolu karbotiyoamidler geleneksel ve MW destekli yöntemle elde edilirken **30c-f** nolu bileşiklerin sentezi için her üç yöntem de kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar verim ve reaksiyon süreleri bakımından birbirleri ile karşılaştırıldığında görülüyor ki, MW ve US destekli yöntemlerin her ikisi de verimlerde iyileşme sağlamakla birlikte sadece MW destekli yöntem, reaksiyon sürelerinde hatırı sayılır derecede kısaltmaya neden olmuştur.

Bu çalışmada sentezleri gerçekleştirilen karbotiyoamidler içinde **31a-h** nolu bileşiklerin her üç yöntemdeki verimleri ilginç görülmektedir. MW ışınlandırması bu bileşiklerin oluşumunda da beklenildiği üzere reaksiyon süresini kısaltmakla birlikte, diğer bileşiklerden farklı olarak reaksiyon verimlerinde keskin bir düşüşe neden olmuştur (başlangıç bileşikleri olan **28a,b**'nin sentezinde de benzer bir durum gözlenmektedir). Bu durum muhtemelen bu ara ürünlerin nispeten daha düşük stabilitelerinden ve mikrodalganın sağladığı yüksek enerjili ortamda kolay bozunmalarından kaynaklanmaktadır. Bu seri için US desteğinin etkisinin verimleri azaltacak veya artıracak yönde doğrusal olmadığı

görülmektedir. **31a** ve **31f** bileşikleri için verimlerde artış sağlarken, **31b-e** nolu bileşiklerinin verimlerinde düşüşe neden olmuştur. MW ve Us destekli reaksiyonlar süre bakımından da karşılaştırıldığında ise **31c** nolu bileşiğin oluşum süresini yarıya düşürdüğü, **31f** nolu bileşikte de kısaltmaya neden olduğu görülmektedir.

32a-32h Bileşiklerinin sentezi için de gerek reaksiyon süresi ve gerekse verimi (**32b** hariç) açısından en uygun yöntemin MW destekli yöntem olduğu Tablo 16'daki verilerden anlaşılmaktadır.

4a-e ve **8a-d** Nolu ara ürünlerin bazik ortamda molekül içi halka kapanmasına uğratılmaları, karşılık gelen 1,2,4-triazol türevlerinin (**11a-e**, **12a-d**) oluşumu ile sonuçlanmıştır (Denklem 40).



Denklem 40. **11a-e** ve **12a-d** Nolu triazollerin oluşum mekanizması.

Bu bileşiklerin sentezi için de üç farklı yöntem uygulanmış, verim ve reaksiyon süreleri bakımından elde edilen sonuçlar Tablo 17'de karşılaştırılmıştır.

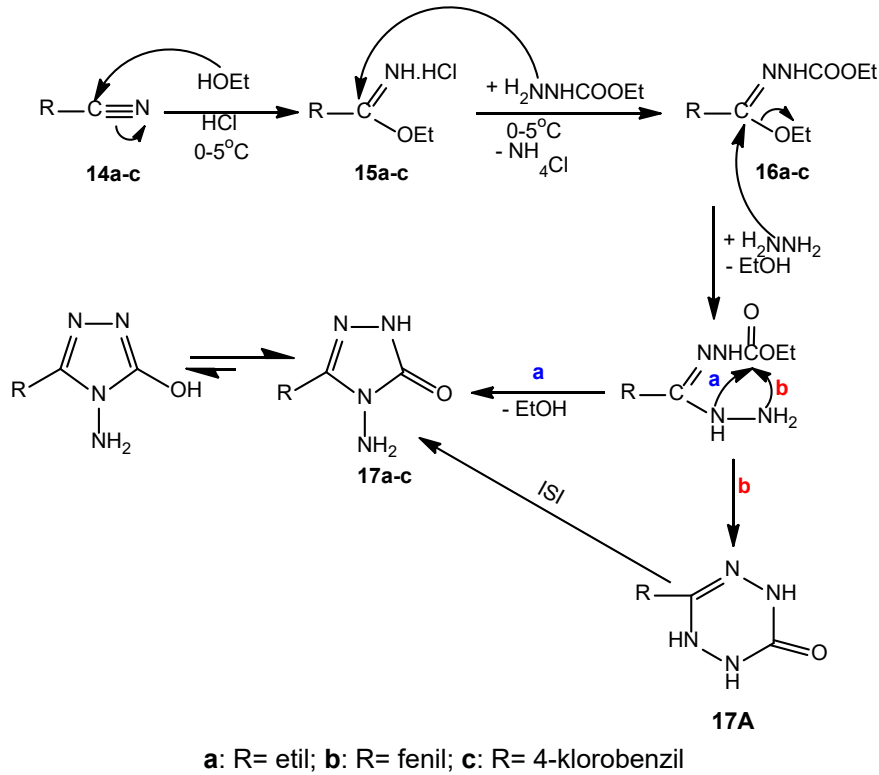
Tablo 17. **11a-e** ve **12a-d** Nolu 1,2,4-triazollerin sentezi için uygulanan üç yöntemin reaksiyon verimi ve süresi bakımından karşılaştırılması.

Bil. No.	Geleneksel Yönt.		MW Destekli Yöntem			US Destekli Yöntem		
	Süre (h)	Verim (%)	Süre (dk)	Verim (%)	MW (W)	Süre (h)	Verim (%)	US (KHz)
11a	4	85	10	96	150	2	87	40
11b	4	85	10	94	150	2	88	40
11d	4	88	10	98	150	2	91	40

11e	4	76	10	95	150	2	82	40
12a	8	60	17	77	150	3	63	40
12b	8	82	17	93	150	3	86	40
12c	8	67	17	78	150	3	68	40
12d	8	70	17	86	150	3	72	40

Tablo 17’de görüldüğü üzere, US destekli yöntem ile, gerek reaksiyon süresi ve gerekse verimler bakımından geleneksel yöntemle göre iyileşme sağlanmış olmakla birlikte, MW destekli yöntem, beklenen ürünlerin oluşumunu, çok daha kısa reaksiyon sürelerinde ve daha yüksek verimle sağlamıştır.

17a-c Tipi 1,2,4-triazol-5(4*H*)-on’ların sentezi karşılık gelen nitrillerden (**14a-c**) başlamaktadır (Denklem 41).



Denklem 41. **17a-c** Tipi 1,2,4-triazol-5(4*H*)-on’ların sentezi.

Bu amaçla asetonitril, benzonitril veya 4-klorofenilasetonitril, etanol ve gaz HCl ve ardından etil karbazat ile soğukta muamele edilerek karşılık gelen hidrazonlara (**15a-c**) dönüştürülmüştür. Bu ara ürünlerinde hidrazin hidrat ile muamelesi 4-amino-3-alkil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-on (**17a-c**) bileşiklerini vermiştir. Ayrıca bu reaksiyonda **17A** ile gösterilen altılı halkaların oluşma olasılığı bulunduğu da bilinmektedir. Ancak bu tip bileşiklerin kararsız

oldukları, ısıtılmakla **17** tipi bileşiklere dönüştükleri bilinmektedir. Bu çalışmada elde edilen bileşiklerin yapı aydınlatma çalışmaları **17** tipi yapıyı desteklemektedir.

Literatürde bildirilen bu yöntem geleneksel ısıtmayı içermektedir. Bu çalışmada geleneksel ısıtma yanında mikrodalga ve ultrasonik ışınlandırma yöntemleri de kullanılmış, reaksiyonların yürüyüşü İTK ile izlenmiştir. Geleneksel yöntemde 7 saat olan reaksiyon süresi ultrasonik ışınlandırmada 4 saate düşerken mikrodalga ışınlandırmada reaksiyon 5 dakikada tamamlanmıştır. US ortamındaki reaksiyonun süresinin MW destekli yöntemde göre daha uzun olmasına rağmen, ürün verimlerinin US destekli yöntemde daha yüksek olduğu deneysel çalışmalardan görülmektedir.

17a-c Bileşiklerinin uygun aldehitler ile asidik ortamda etkileştirilmesi, karşılık gelen Schiff bazlarının (**18**, **19** ve **20**) oluşumu ile sonuçlanmıştır. Tablo 18'deki veriler, bu bileşiklerin sentezi için uygulanan üç yöntem içinde MW destekli yöntemin hem reaksiyon verimleri bakımından ve hem de süre bakımından diğer iki yöntemle üstünlük sağladığını açıkça göstermektedir. Bu sentezde MW destekli yöntemin bir diğer avantajı, çözücü gerektirmemesidir ki bu durum özellikle sürdürülebilir yeşil çevre bakımından büyük önem taşımaktadır.

Tablo 18. 18-20 Tipi 5-Alkil-4-arilmetilenamino-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-on bileşiklerinin sentezinde uygulanan üç yöntem için fiziksel veriler.

Bil. No.	Geleneksel Yönt.		MW Destekli Yöntem			US Destekli Yöntem		
	Süre (h)	Verim (%)	Süre (dk)	Verim (%)	MW (W)	Süre (dk)	Verim (%)	US (KHz)
18a	3	75	30	91	150	90	84	40
18b	3	71	30	93	150	90	79	40
18c	3	85	30	93	150	90	78	40
18d	3	82	30	97	150	90	86	40
18e	3	77	30	88	150	90	83	40
18f	3	79	30	93	150	90	71	40
18g	3	77	30	79	150	90	74	40
18h	3	65	30	68	150	90	63	40
18i	3	68	30	79	150	90	73	40
18l	3	45	30	57	150	90	52	40
19a	4	77	30	98	150	90	92	40
19b	4	65	30	89	150	90	77	40

19c	4	62	30	94	150	90	71	40
19d	4	78	30	89	150	90	87	40
19f	4	90	30	-	150	90	-	40
19h	4	85	30	-	150	90	-	40
20a	3	75	30	91	150	90	93	40
20b	3	70	30	93	150	90	88	40
20c	3	73	30	99	150	90	72	40
20d	3	75	30	98	150	90	92	40
20f	3	70	30	88	150	90	86	40
20g	3	75	30	85	150	90	86	40
20h	3	70	30	97	150	90	93	40
20i	3	71	30	96	150	90	82	40

Tablo 19'daki veriler, **21-23** nolu bileşiklerin oluşumuna yol açan **17a-c** bileşiklerinin *N*-1 konumunda alkilendirme reaksiyonlarında da MW ışınlandırması, diğer iki yöntemle göre reaksiyon verimlerinde artış sağlamıştır. Ayrıca, geleneksel yöntemde 22 saat, US destekli yöntemde 4 saat olan reaksiyon süresini 5 dakikaya indirerek keskin bir düşüşe neden olmuştur.

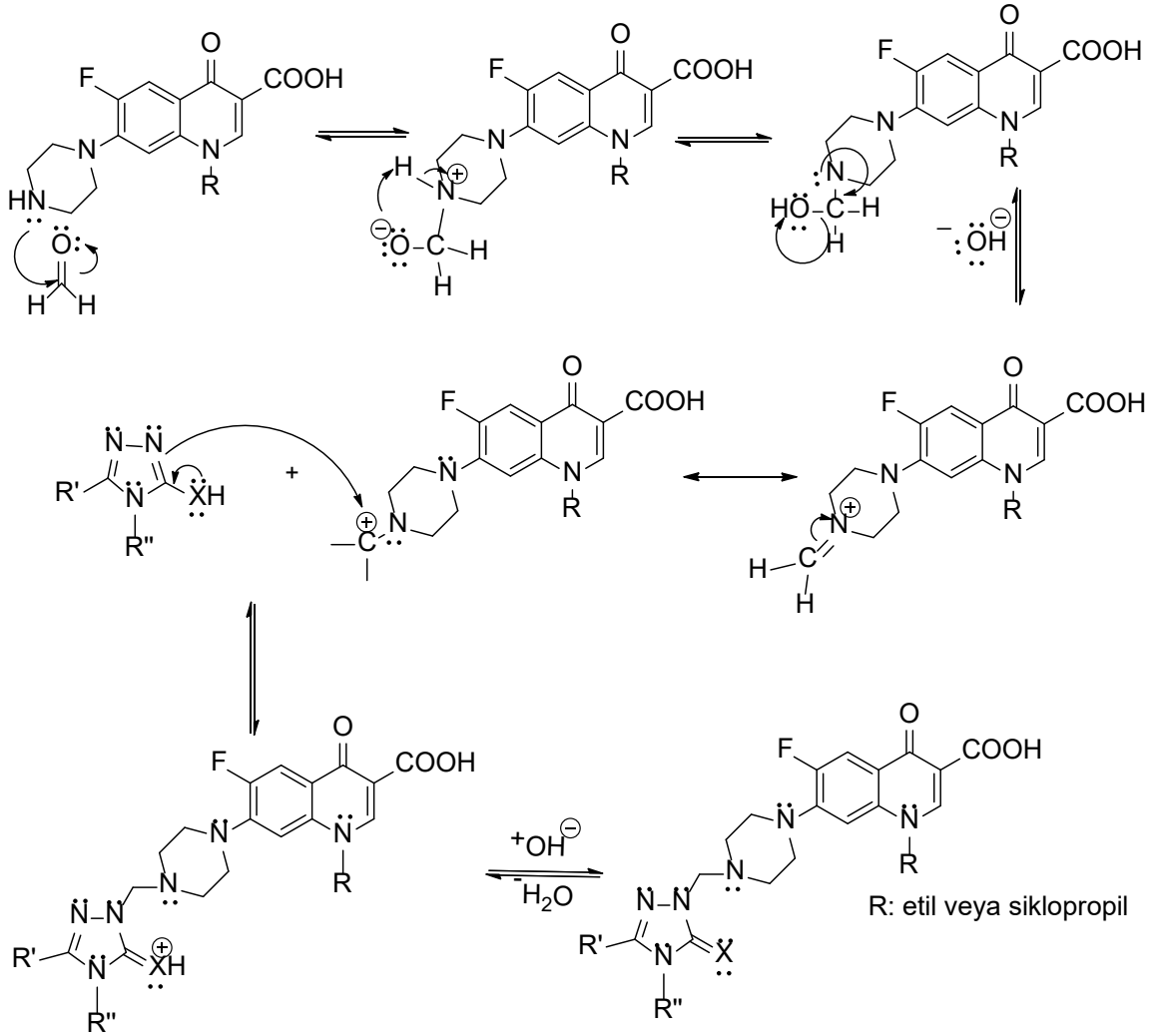
Tablo 19. 21-23 Tipi 4-Amino-2,5-dialkil-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on bileşiklerinin sentezinde uygulanan üç yöntem için fiziksel veriler.

Bil. No.	Geleneksel Yönt.		MW Destekli Yöntem			US Destekli Yöntem		
	Süre (h)	Verim (%)	Süre (dk)	Verim (%)	MW (W)	Süre (dk)	Verim (%)	US (KHz)
21Ac	22	77	5	93	100	4	89	40
22Aa	22	42	5	76	100	4	62	40
22Ab	22	73	5	92	100	4	88	40
22Ac	22	80	5	88	100	4	84	40
23Aa	22	93	5	92	100	4	94	40
23Ab	22	57	5	91	100	4	75	40
23Ac	22	77	5	86	100	4	81	40

24a-v Nolu kinolon-triazol hidrit bileşiklerinin sentezi için, bu projede sentezlenen triazololler norfloksazin veya siprofloksazin ile DMF içinde formaldehit varlığında muamele

edilmiştir. InCl_3 'ün katalizör olarak kullanıldığı bu Mannich reaksiyonu oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. Yüksek enerji gerektirmediği için MW ve US destekli teknikler kullanılmamıştır.

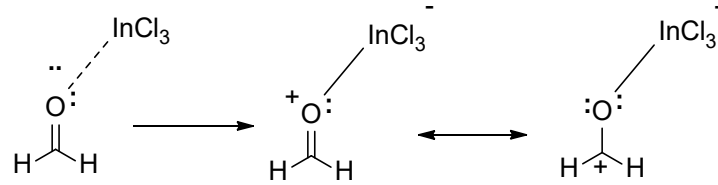
Tek basamakta gerçekleşen üç bileşenli bir reaksiyon olan Mannich reaksiyonu, farklı fonksiyonel grupları tek bir moleküler yapıda içeren organik moleküllerin tek basamakta sentezine yol açması bakımından, ilaç tasarım çalışmalarında sıklıkla başvurulan yöntemlerden biri haline gelmiştir.



Denklem 42. Mannich reaksiyonunun ayrıntılı yürüyüşü.

Mannich reaksiyonunda yer alan üç bileşenden birini enolize olamayan bir karbonil bileşiği, diğerini enolize olabilen bir karbonil bileşiği ve üçüncü bileşeni de bir primer veya sekonder amin oluşturmaktadır ve bu reaksiyonlar sonucu alkil(aril)aminometillendirilmiş ürünler elde edilmektedir (Jo vd, 2004; Weidner-Wells vd, 2002; Çapan vd, 1999; Holla vd, 2005). Bu reaksiyonlarda, enolize olabilen karbonil bileşeni yerine aktif hidrojen içeren

herhangi bir bileşik de kullanılabilir (Denklem 42). Grubumuz tarafından bildirilen çalışmalarda, aktif hidrojen bileşeni olarak 1,2,4-triazol türevlerinin kullanılması suretiyle çeşitli biyolojik aktiviteler gösteren Mannich bazları elde edilmiştir (Demirci vd, 2018; Basoglu-Özdemir vd, 2018; Mermer vd, 2019; Mermer vd, 2017). Bu reaksiyonda InCl_3 'ün katalitik etkisi muhtemelen formaldehitin karbonil oksijeni ile indiyum arasında oluşan koordine kovalent bağdan ileri gelmektedir (Denklem 43).



Denklem 43. InCl_3 'ün katalitik aktivitesi.

30-32 Nolu Karbotiyoamidlerin **33a-f**, **34a-f**, **35a-h** nolu 4-okso-1,3-tiya(oksa)zolidin'lere dönüşümü için de üç farklı enerji kaynağı kullanılmış ve her üç yöntem reaksiyon süreleri ve verimleri bakımından birbiri ile karşılaştırılmıştır.

Tablo 20. **33-35** Nolu Bileşiklerin sentezinde kullanılan üç yöntemin reaksiyon verimi ve süresi bakımından karşılaştırılması.

Bil. No.	Geleneksel Yönt.		MW Destekli Yöntem			US Destekli Yöntem		
	Süre (h)	Verim (%)	Süre (dk)	Verim (%)	MW (W)	Süre (h)	Verim (%)	US (KHz)
33a	24	65	90	75	240	12	82	40
33b	24	69	90	78	240	12	83	40
33c	24	91	90	89	240	12	92	40
33d	24	90	90	80	240	12	84	40
33e	24	85	90	86	240	12	91	40
33f	24	85	90	82	240	12	91	40
34a	30	72	120	13	250	17	40	40
34b	12	82	120	24	200	11	77	40
34c	50	58	120	-	250	20	-	40
34d	30	67	120	67	250	17	79	40
34e	12	54	120	54	200	14	59	40
34f	50	78	120	78	250	20	78	40

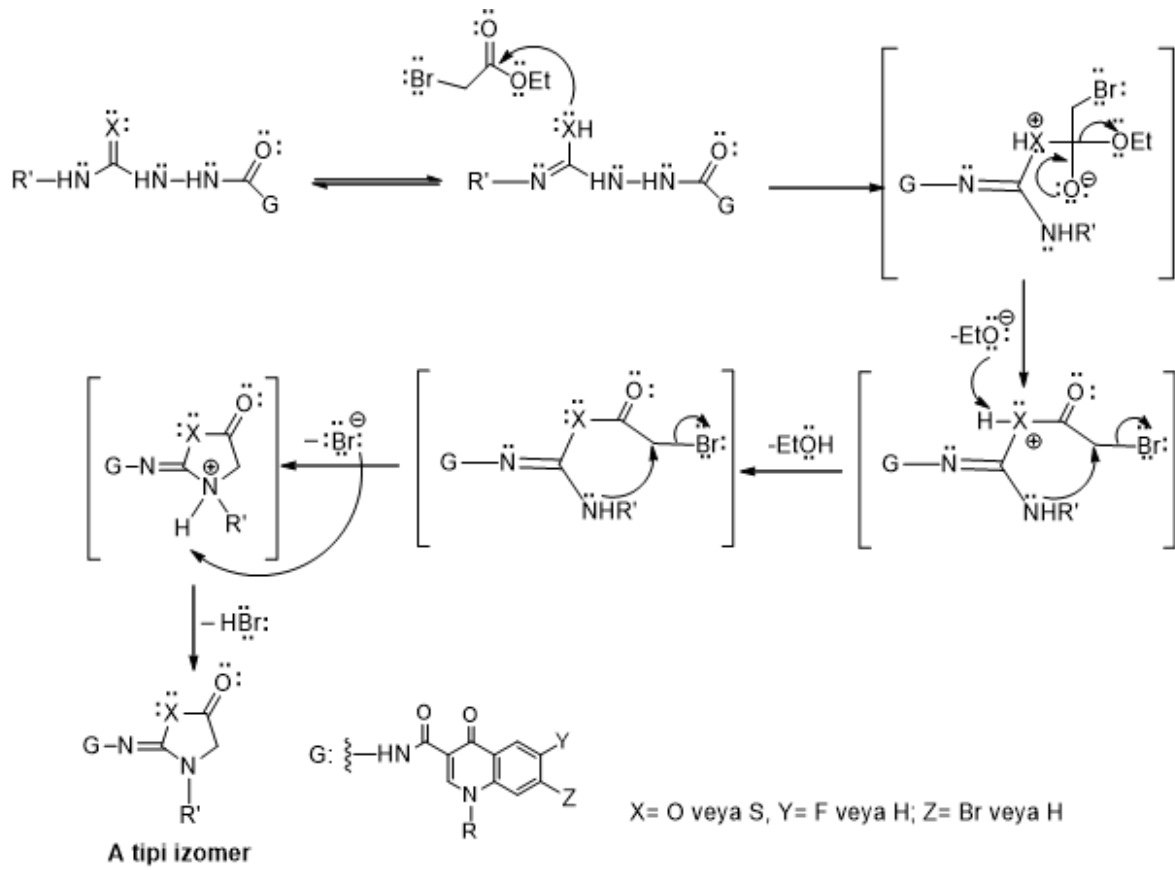
35a	24	70	80	78	200	12	82	40
35b	24	85	80	86	200	12	97	40
35c	24	80	80	88	200	12	91	40
35d	24	75	80	83	200	12	88	40
35e	24	85	80	90	200	12	96	40
35f	24	80	80	85	200	12	92	40
35g	24	88	80	89	200	12	93	40
35h	24	75	80	78	200	12	80	40

33a-f Bileşiklerinin sentezi amacıyla kullanılan her üç yöntem reaksiyon verimleri açısından karşılaştırıldığında aralarında büyük farklar görülmemekle birlikte US destekli yöntemin nispeten daha yüksek verimlerle ürün oluşumuna yol açtığı görülmektedir. Bununla birlikte MW destekli yöntemin, reaksiyon süresini 12 (US destekli yöntem)-24 (geleneksel yöntem) saatten 90 dakikaya düşürmekle diğer iki yöntemle büyük bir üstünlük sağladığı görülmektedir.

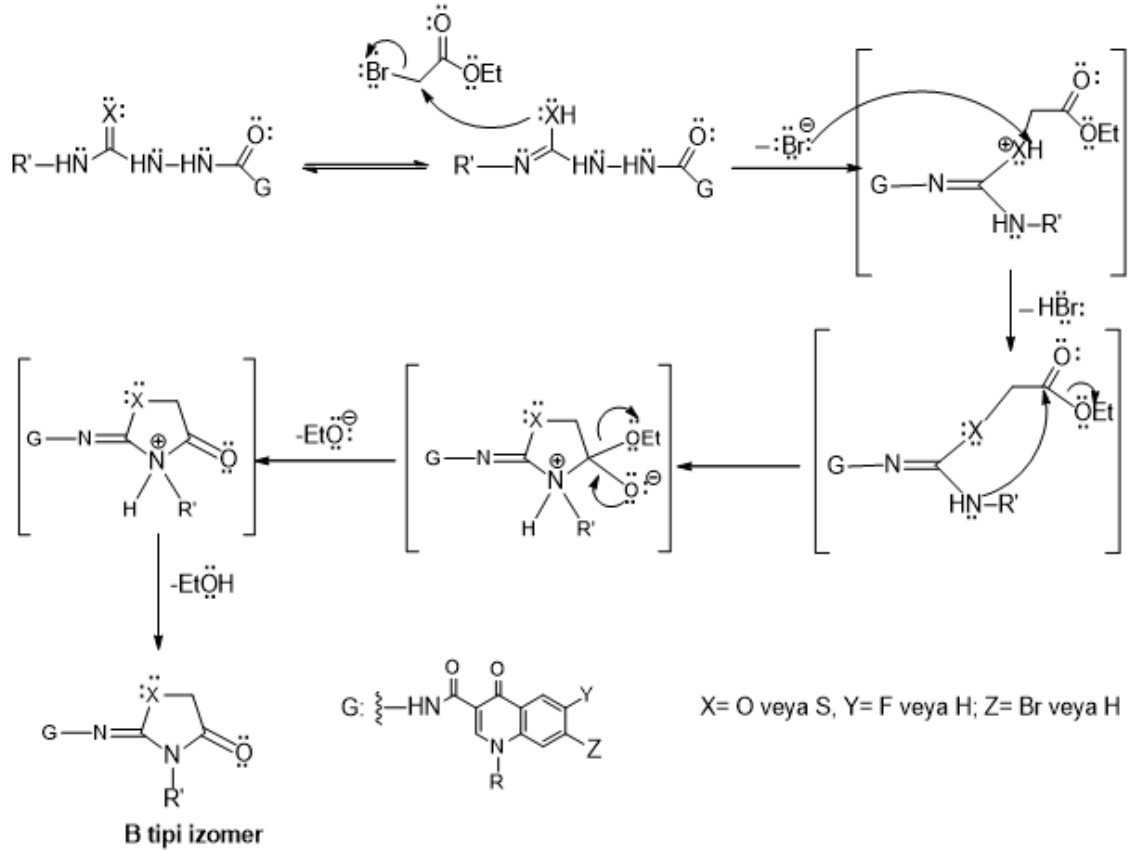
34a-f Nolu 7-bromokinolon türevlerinde ise, başlangıç bileşikleri olan **28a,b** ve **31a-f** bileşiklerinde olduğu gibi, MW ve US desteğinin reaksiyon süresini azaltmakla birlikte verimleri üzerine yükseltici bir etki yapmadığı, dahası **34a** ve **34b** bileşiklerinin verimlerinde düşüşe neden oldukları Tablo 20'deki verilerden anlaşılmaktadır. **34a-f** Bileşiklerini veren geleneksel ve US destekli yöntemlerin reaksiyon süreleri, kendi içlerinde bile değişkenlik göstermekte, geleneksel yöntem için 12-50 saat, US destekli yöntem için 11-20 saat arasında değişmektedir.

35a-h Bileşiklerinin sentezi için ise, MW destekli yöntemin gerek reaksiyon süresini geleneksel yöntemdeki 24 saatten 80 dakikaya indirerek ve hem de verimde az da olsa yükselme sağlayarak daha uygun bir prosedür sağlamıştır. US destekli yöntemde verimlerde daha belirgin bir yükselme görülmektedir. Reaksiyon süresi ise, geleneksel yöntemle göre yarı yarıya düşmüştür.

30-32 Tipi karbo(tiy)amidlerin 4(5)-okso-1,3-tiyazolidin'lere dönüşümü iki farklı mekanizma üzerinden yürüyebilmekte ve **A** veya **B** ile gösterilen izomerlerden birine dönüşebilmektedir (Denklem 44, Denklem 45).

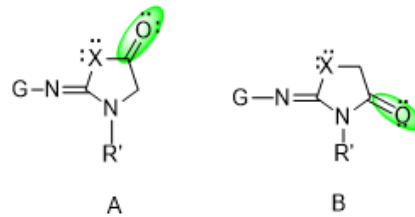


Denklem 44. 5-Okso-tiyazolidin-2-iliden türevlerinin (**A** tipi izomer) oluşum mekanizması.



Denklem 45. 4-Okso-tiyazolidin-2-iliden türevlerinin (**B** tipi izomer) oluşum mekanizması.

Gerek bizim önceki çalışmalarımız ve gerekse literatür verileri, tercih edilen ürünün daha çok B tipi izomer olduğunu göstermektedir (Hanna vd, 2012; George, 2012; Sharma vd, 2011; Hua vd, 2010; Wang vd, 2009; Bonde vd, 2004; Yolal vd, 2012; Basoglu vd, 2014; Demirci vd, 2013; Channar vd, 2017; Saeed vd, 2013). Ancak, daha az olmakla birlikte, A tipi izomerin oluşumunu içeren çalışmalar da literatürde bildirilmiştir (Metwally vd, 2004; Abdallah vd, 2017). Ayrıca, bizim grubumuz tarafından gerçekleştirilen önceki çalışmalarda, A tipi izomer oluşumu (Demirci vd, 2014; Basoglu vd, 2013; Ceylan vd, 2013) gözlenmiştir. A ve B tipi iki izomerik yapı arasındaki tek farkın, 1,3-tiyazolidin halkasının yapısında yer alan exosiklik karbonil grubunun konumundan ileri geldiği görülmektedir (Şekil 14).



Şekil 14. 33-35 Nolu bileşikler için **A** ve **B** tipi izomerik yapılar.

A veya **B** tipi izomerlerden birinin oluşumunu destekleyen faktör veya faktörlerin neler olduğu ile ilgili herhangi bir bilgiye literatürde rastlanmadığı gibi, bizim çalışmalarımızdan da bunu açıklayacak yeterli bir bilgi elde edilememiştir.

Gerek önceki çalışmalarımızda (Yolal vd, 2012; Basoglu vd, 2014; Demirci vd, 2013; Demirci, 2014) ve gerekse bu projede sentezlenen tiyazolidinon türevlerinin **A** veya **B** tipi izomerik yapıdan hangisini tercih ettiği konusunu aydınlatmak amacıyla, bileşiklerin hem ChemDraw ve hem de ACD-Lab Chemskech programları kullanılarak tahmini ^{13}C NMR spektrum verileri elde edilmiştir. Bu bileşiklerin gerçek ^{13}C NMR verileri olmasa bile sinyallerin hangi karbon atomlarına ait olduğunun anlaşılması bakımından, yapıların aydınlatılmasına yardımcı olmaktadır.

ChemDraw veriler gösteriyor ki, tiyazolidinon halkasının yapısında yer alan karbonil grubu 5 nolu konumda yer aldığı zaman (**A** tipi izomer) bu karbonun 194.1 ppm değerinde rezonans olması beklenmektedir. Karbonil grubu 4-konumunda bulunduğu zaman ise (**B** tipi izomer) bu değer 171.8-172.1 ppm olarak değişmektedir. Yine **A** tipi izomerin yapısındaki CH_2 grubuna ait sinyal 65.5-70.8 ppm de izlenirken **B** tipi izomerde bu karbon 30.2-33.1 ppm de rezonans olmaktadır. **A** ve **B** tipi izomerlerin bu iki karbon dışında ($\text{C}=\text{O}$ ve CH_2) diğer karbonlarının ppm değerleri arasında önemli fark bulunmamaktadır. Bileşiklerin ACD-Lab Chemskech programı ile elde edilen sonuçlar da **A** tipi izomerlerde $\text{C}=\text{O}$ ve CH_2 gruplarının **B** tipi izomerlerde daha yüksek alana kaydığını göstermektedir. Bu projede sentezlenen 33-35 nolu bileşiklerin gerçek ^{13}C NMR (APT) spektrum verileri incelendiğinde, söz konusu karbonil grubunun 174.28-175.53 ppm arasında rezonans olduğu görülmektedir ki bu durum **B** tipi izomere karşılık gelmektedir. Yine ChemDraw ve Chemskech verilerinde görülen, tiyazol halkasının CH_2 grubuna ait veriler, **33-35** nolu bileşikler için **B** tipi izomer ile uyumlu olduğu görülmektedir. ACD-Lab Chemskech verilerine göre **A** tipi izomerlerde tiyazolidinon halkasında yer alan CH_2 karbonu ^{13}C NMR (APT) spektrumunda 52,18-53,84 ppm aralığında rezonans olurken, **B** tipi izomerde ise aynı karbon atomu için bu değer daha yukarı alana kaymakta ve 31.97-33.31 ppm aralığında rezonans olmaktadır. **A** Tipi izomerlerde, aynı halkada yer alan karbonil grubu için bulunan değer 203,37-203,94 ppm aralığında iken **B** tipi izomerde bu değer 167,60-170,48 ppm aralığında değişmektedir.

ChemDraw programı kullanılarak elde edilen verilerin de ACD-Lab Chemskech verileri ile uyumlu olduğu görülmektedir. Buna göre **A** tipi izomerde tiyazolidinon halkasının yapısında yer alan CH_2 grubu karbon atomunun rezonans değeri, **B** tipi izomere göre daha aşağı alana kaymaktadır. Bu değer **A** tipi izomerlerde 65,5-70,8 ppm iken **B** tipi izomerlerde 30,2-33,1 ppm aralığında gözlenmektedir. Benzer durum **A** ve **B** tipi izomerlerin tiyazolidinon

halkasının C=O grubunda da gözlenmektedir. **A** Tipi izomer için 194,1 ppm iken **B** tipi izomer için bu değer 171,8-172,9 ppm'dir.

Bu projede sentezlenen **33-35** nolu bileşiklerin gerçek ^{13}C NMR verileri incelendiğinde, söz konusu karbonil grubunun 174.28-175.53 ppm arasında rezonans olduğu görülmektedir. Tiyazolon halkasındaki CH_2 karbonuna ait sinyal ise 30,49-45,90 ppm aralığında gözlenmiştir. Dahası, **A** tipi izomere karşılık gelen 194-203 ppm aralığında ve ayrıca 52-71 ppm aralığında herhangi bir sinyal, 33-35 nolu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumlarında mevcut değildir. Bütün bu veriler, bu çalışmada sentezlenen **33-35** tipi tiyazolidinonların **B** tipi izomerler şeklinde oluştuğunu göstermektedir.

3.2. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

3.2.1. Antimikrobiale Aktivite Sonuçları

Antimikrobiale aktivite çalışmalarından elde edilen sonuçlar Tablo 21 ve Tablo 22'da sunulmuştur.

Tablo 21. 24f, 24g, 24k, 24m, 24o, 24p, 24r, 24t, 24v Nolu Norfloksazin-Triazol Hibrit Bileşiklerinin Minimum İnhibisyon konsantrasyon değerleri ($\mu\text{g}/\text{mL}$). *: test edilmedi.

Bileşik No.	<i>S.aureus</i>	<i>E.faecalis</i>	<i>B.cereus</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>Y.pseudotuber culosis</i>	<i>E.coli</i>	<i>M. smegmatis</i>
Norfloksazin	0,781	6,25	0,097	0,39	0,195	0,097	1,562
24f	*	*	0,781	1,562	1,562	0,195	*
24g	*	*	1,562	1,562	0,781	0,39	*
24k	*	*	0,781	1,562	0,781	0,195	*
24m	*	*	0,781	1,562	1,562	0,195	*
24o	*	*	0,781	1,562	0,781	0,195	*
24p	*	*	1,562	1,562	3,125	0,195	*
24r	*	*	0,781	1,562	0,781	0,195	*
24t	*	*	1,562	3,125	1,562	0,39	*
24v	*	*	0,781	3,125	1,562	0,39	*

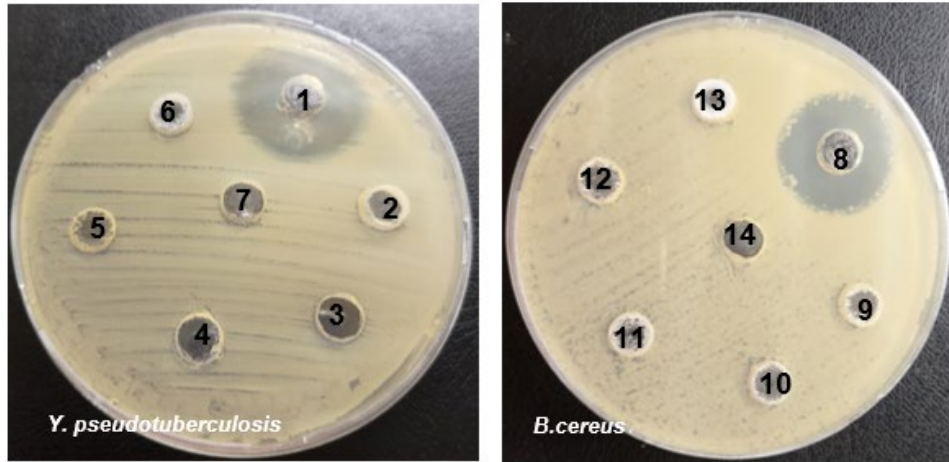
Tablo 22. 24a, 24b, 24c, 24d, 24h, 24i, 24j, 24l, 24n, 24s Nolu Siprofloksazin-Triazol Hibrit Bileşiklerinin Minimum İnhibisyon konsantrasyon değerleri ($\mu\text{g/mL}$); *: test edilmedi.

Bileşik No.	<i>S.aureus</i>	<i>E.faecalis</i>	<i>B.cereus</i>	<i>P.aeruginosa</i>	<i>Y.pseudotuberculosis</i>	<i>E.coli</i>	<i>M. smegmatis</i>
Siprofloksazin	0,39	3,125	0,195	0,195	0,195	0,024>	0,195
24a	0,781	3,125	0,39	0,39	0,195	0,024>	0,39
24b	1,562	3,125	0,39	0,39	0,195	0,024>	0,39
24c	0,781	3,125	0,39	0,39	0,195	0,024>	0,39
24d	0,39	*	0,195	0,39	0,195	0,048	0,39
24h	0,781	3,125	0,195	0,39	0,195	0,024>	0,39
24i	0,39	3,125	0,195	0,39	0,39	0,024>	0,39
24j	0,39	*	0,195	0,39	0,097	0,024>	0,39
24l	0,39	6,25	0,195	0,39	0,195	0,024>	0,39
24n	0,39	*	0,195	0,39	0,195	0,024>	0,39
24s	0,781	3,125	0,39	0,39	0,195	0,024>	0,39

Tablo 21’de görüldüğü üzere bu çalışmada sentezlenen **24f, 24g, 24k, 24m, 24o, 24p, 24r, 24t, 24v** nolu Norfloksazin-triazol hibrit bileşiklerin MİK değerleri; *B.cereus* 0,781-1,562 $\mu\text{g/mL}$, *P.aeruginosa* 1,562-3,125 $\mu\text{g/mL}$, *Y.pseudotuberculosis* 0,781-3,125 $\mu\text{g/mL}$, *E.coli* 0,195-0,39 $\mu\text{g/mL}$ ’dir. Norfloksazinin MİK değeri daha düşük olsa da sentezlenen bileşiklerin MİK değerleri norfloksazine yakındır ve bu da, bileşiklerin norfloksazine yakın antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Tablo 22’de verilen **24a, 24b, 24c, 24d, 24h, 24i, 24j, 24l, 24n, 24s** Nolu siprofloksazin-triazol hibritlerinin MİK değerleri; *S. aureus* 0,39-1,562 $\mu\text{g/mL}$, *E.faecalis* 3,125-6,25 $\mu\text{g/mL}$, *B.cereus* 0,39-1,562 $\mu\text{g/mL}$, *P.aeruginosa* 0,39 $\mu\text{g/mL}$, *Y.pseudotuberculosis* 0,097-0,39 $\mu\text{g/mL}$, *E.coli* 0,024>-0,048 $\mu\text{g/mL}$, *M. smegmatis* 0,39 $\mu\text{g/mL}$ ’dir. Bu sonuç, *S.aureus*, *E.faecalis*, *B.cereus*, *Y.pseudotuberculosis* ve *E.coli*’ye karşı sentezlenen bileşiklerin MİK değerlerinin siprofloksazin ile benzer olduğunu göstermektedir. Başka bir deyişle, **24a, 24b, 24c, 24d, 24h, 24i, 24j, 24l, 24n, 24s** Nolu bileşikler en az siprofloksazin kadar antimikrobiyal aktivite göstermektedir. Tablo 22’de gösterilen siprofloksazin hibrit bileşiklerinin norfloksazin hibritlerine göre daha düşük MİK değerlerine (daha yüksek antimikrobiyal aktiviteye) sahip olduğu belirlenmiştir. Ayrıca elde edilen MİK

sonuçları, siprofloksazin türevlerinin Gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal aktivitelerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir.

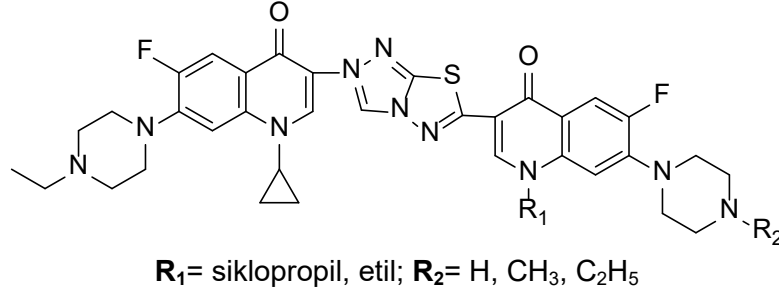
Enzim inhibisyonu çalışmaları, siprofloksazin-florokinolon hibrit bileşiklerinin (**24a-v**) DNA-giraz ve Topoizomeraz IV inhibisyonu sergilemediğini göstermektedir. Bu demektir ki, bu bileşikler bilinen kinolon ilaçlarından farklı bir mekanizma üzerinden etki göstermektedir. Bu durum özellikler ilaç direnci probleminin üstesinden gelmek bakımından önem taşımaktadır. **24a-v** hibrit bileşikleri ana bileşikler olan norfloksazin ve siprofloksazin'den daha iyi inhibisyon göstermemiştir. Ancak yeni hibritlerin norfloksazin ve siprofloksazinden farklı bir mekanizma üzerinden inhibisyon göstermesi, yeni bileşiklerin, florokinolonlara karşı dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için yeni ilaç adayları olabileceği anlamına gelmektedir.



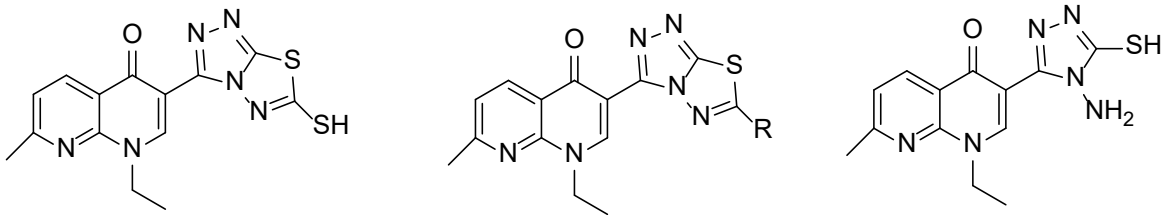
Şekil 15. Agar kuyucuk difüzyon metodu. 1,8; Pozitif Kontrol, 2; 32b, 3; 35a, 4; 35b, 5; 29b, 6; 30e, 7,14; Negatif Kontrol, 9; 31f, 10; 31e, 11; 31a, 12; 31c, 13; 31b.

Bu çalışmada norfloksazin ve siprofloksazin ana moleküllerinin C-3 konumunda hibridizasyona uğratılmasının, en azından test edilen konsantrasyonda tamamen inaktif bileşiklerin oluşumu ile sonuçlanmıştır. Literatür verilerine bakıldığında bu beklenmedik bir durumdur. Aslına bakılırsa kinolon grubu antibakteriyel ilaçların yeni analoglarının elde edilmesi üzerine yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğunun C-7 konumunda bir modifikasyonu içerdiği görülmektedir. C-3 Konumunda bir keto grubunun varlığı biyolojik aktivite için gerekli olmakla birlikte bu grubun diğer farmakofor gruplarla yer değiştirmesi ile biyolojik olarak aktif bileşiklerin elde edildiği çalışmalar bilinmektedir [43]. Bununla birlikte C-3 pozisyonundaki yapısal modifikasyonlar, diğer pozisyonlardan nispeten daha azdır (Demirbas ve Demirbas, 2020). Aşağıda, kinolon ilaçlarının C-3 konumunda diğer

heterohalkalar ile hibritleştiği veya bir heterohalka aracılığı ile dimerleştiği bileşiklere örnekler verilmiştir.

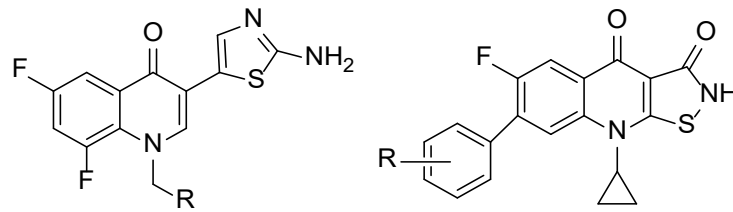


Şekil 16. C-3 Konumunda triazolotiyadiazol ile birleştirilmiş florokinolon dimerleri (Hu vd, 2010).



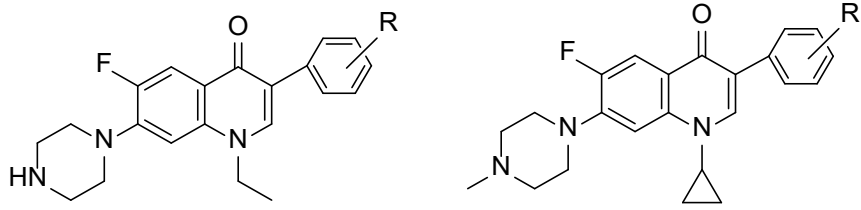
R= ethyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 3-nitrophenyl, 2,3-dichlorophenyl

Şekil 17. C-3 Konumunda triazol veya triazolotiyadiazol substitute nalidiksik asit türevleri (Aggarwal vd, 2011).



Şekil 18. C-3 konumunda aminotiyazol substitute florokinolonlar (Cheng vd, 2016) ve C-2,3-İzotiyazol kaynaşmış florokinolonlar (Hu vd, 2017).

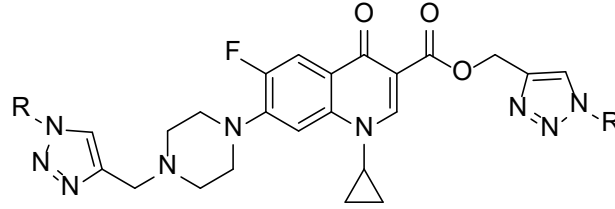
Güçlü topoizomeraz I inhibitörlerinin sentezi, C-3 konumunda homosiklik halka substitusyonu ile de başarılı olmuştur (Şekil 19) (Ge vd, 2017).



R= H, 4-F, 4-Cl, 4-OCH₃, 4-CN, 3-F, 3-Cl, 3-OCH₃

Şekil 19. C-3'de Homoaromatik halka içeren florokinolon türevleri.

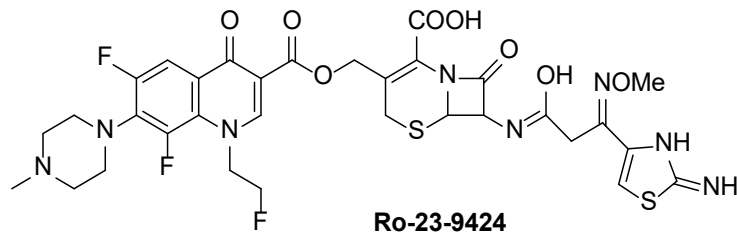
C-3 Konumunda karbonil ya da ester grubuna bağlı heterohalka içeren biyoaktif kinolon türevleri de bilinmektedir (Şekil 20).



**R= -C₆H₃F₂(2,4-); -C₆H₄Cl(4-); -C₆H₃FCI(3,4-); -C₆H₄Br(4-);
-C₆H₃ClF(2,4-); -C₆H₃ClMe(2,4-); -C₆H₃Cl₂(2,4-); -C₆H₄OCF₃(4-);
-C₆H₃Cl₂(2,3-); -C₆H₄NO₂(4-); -C₆H₄Cl(2-); -C₆H₄Cl(2-)**

Şekil 20. 1,2,3-Triazol esteri florokinolonlar (Sutera vd, 2017).

Ro239424 Kodlu C-3 esterinin ise hem florokinolon ve hem de sefalosporinlere dirençli bakterilere karşı muhtemelen farklı bir mekanizma üzerinden etkili olduğu bildirilmiştir (Şekil 21) (Hu vd, 2017).

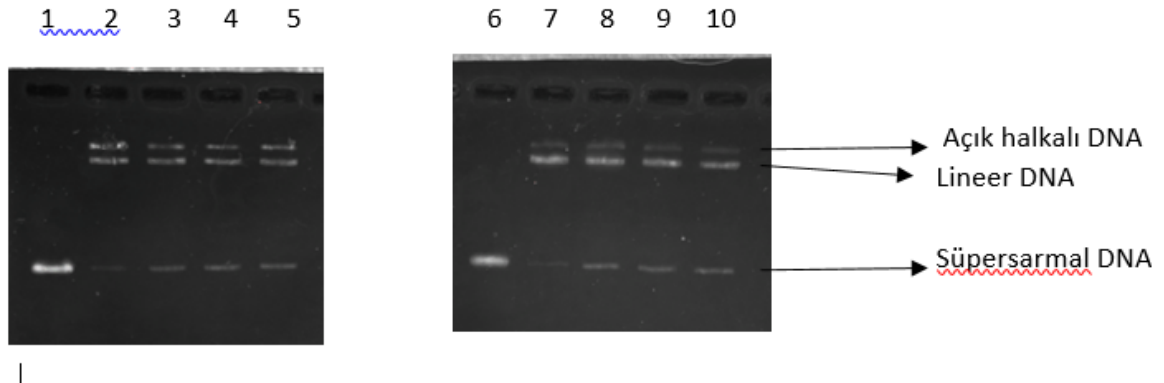


Şekil 21. Ro-23-9424 Kodlu florokinolon-sefalosporin hibrit bileşiğinin yapısı.

3.2.2. DNA Giraz ve DNA Topoizomeraz IV İnhibisyon Çalışmaları

Sentezlenen moleküllerin *E.coli* DNA giraz ve DNA topoizomeraz IV enzimlerini inhibe etme potansiyelleri agaroz gel elektroforezi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Öncelikle moleküllerin DMSO içinde 1 mM'lık stok çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan reaksiyon karışımında DMSO yüzdesinin %2 olması sağlandı. Bu DMSO konsantrasyonunda moleküllerin reaksiyon karışımındaki nihai konsantrasyonları azami 5 μ M olarak kullanıldı. Çalışılan konsantrasyonda sentezlenen moleküllerden **32g**, **35g** ve **32h** nolu bileşikler *E.coli* DNA giraz ve DNA topoizomeraz IV'ünü belirli bir miktarda inhibe ettiği belirlendi. Diğer bileşiklerde inhibisyon gözlenmedi. 1. ve 6. Lanelar Reaksiyon Tamponu içindeki 200 ng PBR322 plazmid DNA'nın enzimle ya da komplekslerle muamele edilmeden reaksiyon koşullarında bekletilmesi sonucunda agaroz jeldeki profili görülmektedir. Lane 2 plazmid DNA'nın DNA giraz ile reaksiyon koşullarında muamelesi ile oluşan profil, lane 7 ise DNA'nın yine reaksiyon koşullarında DNA topoizomeraz IV ile muamelesi, ile oluşan profili vermektedir (Şekil 22).

Lane 2 ve Lane 7 DNA giraz ve DNA topoizomeraz IV varlığında plazmid DNA'nın süpersarmal formunun lineer ve açık halkalı yapıya dönüştüğünü dolayısıyla enzimlerin aktif olduğunu göstermektedir. İnhibisyon durumunda süpersarmal formun şiddetinin artması gerekir. Yapılan denemelerde DNA giraz ve topoizomeraz IV için plazmid DNA'nın süpersarmal formunun şiddetinde artış meydana gelmiş ancak bu artış inhibitörün (**32g**, **35g**, **32h**) olmadığı reaksiyonlar (DNA giraz için Lane 2, DNA topoizomeraz IV için lane 7) ile karşılaştırıldığında süpersarmal oluşumu oldukça azdır. Oluşan bantların şiddeti incelendiğinde DNA giraz için her bir bileşiğin 5 μ M konsantrasyonunda **32g** varlığında %4,50, **35g** varlığında %7,02, **32h** varlığında ise %7,45 süpersarmal form oluşmuştur. DNA topoizomeraz IV için her bir bileşiğin 5 μ M konsantrasyonunda **32g** varlığında %5,62, **35g** varlığında ise %6,03, **32h** varlığında ise %6,12 süpersarmal DNA oluşmuştur.



Şekil 22. Madde-DNA giraz ve topoizomeraz IV etkileşimi.

Lane 1: Reaksiyon tamponu içinde 200 ng PBR322 plazmid dna

Lane 2: 200 ng PBR322 plazmid dna+ 1 U DNA giraz

Lane 3: 200 ng PBR322 plazmid dna + 1 U DNA giraz + 5µM **32g kodlu bileşik**

Lane 4: 200 ng PBR322 plazmid dna + 1 U DNA giraz + 5µM **35g kodlu bileşik**

Lane 5: 200 ng PBR322 plazmid dna + 1 U DNA giraz + 5µM **32h kodlu bileşik**

Lane 6: Reaksiyon tamponu içinde 200 ng PBR322 plazmid dna

Lane 7: 200 ng PBR322 plazmid dna + 1 U DNA topoizomeraz IV

Lane 8: 200 ng PBR322 plazmid dna + 1 U DNA topoizomeraz IV + 5µM **32g kodlu bileşik**

Lane 9: 200 ng PBR322 plazmid dna + 1 U DNA topoizomeraz IV + 5µM **35g kodlu bileşik**

Lane 5: 200 ng PBR322 plazmid dna + 1 U DNA topoizomeraz IV + 5µM **32h kodlu bileşik**

3.3. Docking Çalışmaları

3.3.1. Validasyon Çalışmaları

Uygun hesaplama fonksiyonu referans ligandlar için (bilinen aktif moleküllere) yüksek skor (ligand-protein bağlanma gücünü simgeleyen veri) ve doğru poz (poz: ligandın bağlanma bölgesindeki oryantasyonu ve kurduğu bağlanma ilişkileri; doğruluk: kristal yapıda tespit edilen poz ve docking çalışmaları ile öngörülen pozun benzerliği) ön görebilmektedir.

E. coli DNA giraz enzimi için seçilen 2Y3P kodlu kristal yapının validasyon çalışmalarında farklı hesaplama fonksiyonları (GoldScore, ASP, ChemPLP ve ChemScore) kullanılmasına rağmen hiçbir hesaplama fonksiyonu, referans ligandlara (toplam 18) ait pozların skorlarını decoy moleküllerin (toplam 332) pozlarının skorlarına göre daha yüksek bulamamıştır (EK 4, Şekil 23). Dolayısıyla, GOLD programı ve hesaplama fonksiyonu kullanarak referans ve decoy molekülleri ayıramamıştır.

E. coli DNA Topo IV enzimi için Tablo 5-8'de verilen 4 adet kristal yapıdan ATP bağlanma bölgesine sahip 1S16 sanal tarama çalışmaları için hazırlanmış, toplamda 337 ligand molekül (5 referans, 332 decoy ligand) kullanılarak yapılan doking çalışmaları sonucunda EK 4, Şekil 24'de verilen enrichment grafiği elde edilmiştir. Bu grafikten GoldScore, ASP, ChemPLP ve ChemScore skora yöntemlerinden ASP skora yöntemi ile yürütülen docking çalışması sonucunda referans ligandların %60'ına veri bankasının %54'ünde ulaşılrken diğer skora yöntemlerinde referans ligandların %60'ına ulaşma şansı veri bankasının %61 ve üzerine isabet etmektedir. Ayrıca ASP skora yöntemi ile edilen sonuçlara göre enzime ait ligand (pdb code: ANP) en yüksek bağlanmayı gösterdiği tespit edilmiştir.

S.aureus DNA giraz enzimi için Tablo 12'de verilen kristal yapılardan 5IWI sanal tarama çalışmaları için hazırlanmış, toplamda 350 ligand molekül (18 referans, 332 decoy

ligand) kullanılarak yapılan docking çalışmaları sonucunda EK 4, Şekil 25'de verilen enrichment grafiği elde edilmiştir. Bu grafikten GoldScore, ASP, ChemPLP ve ChemScore skorlama yöntemlerinden ASP skorlama yöntemi ile yürütülen docking çalışması sonucunda referans ligandların %50'sine veri bankasının %46,9'unda ulaşılırken diğer skorlama yöntemlerinde referans ligandların %50'sine ulaşma şansı veri bankasının %57,4 ve üzerine isabet etmektedir.

S.aureus DNA Topo IV enzimi için EK 4'te verilen 3 adet kristal yapıdan ATP bağlanma bölgesine sahip 4URL sanal tarama çalışmaları için hazırlanmış, toplamda 337 ligand molekül (5 referans, 332 decoy ligand) kullanılarak yapılan docking çalışmaları sonucunda EK 4, Şekil 26'da verilen enrichment grafiği elde edilmiştir. Bu grafikten GoldScore, ASP ve ChemScore skorlama yöntemlerinden ASP skorlama yöntemi ile yürütülen docking çalışması sonucunda referans ligandların %100'üne veri bankasının %42,43'unda ulaşılırken diğer skorlama yöntemlerinde bu oran %85,80 ve üzerine isabet etmektedir.

Yapılan validasyon çalışmaları sonucunda, *E. coli* DNA giraz enzimi haricinde diğer giraz ve Topo IV enzimleri için ASP hesaplama fonksiyonunun referans ligandlara genelde decoy moleküllerine göre daha yüksek skor hesapladığı ve pozların da kristal yapılarında görülen pozlara daha benzer olduğu tespit edilmiştir. *E. coli* DNA Giraz enzimi için hiçbir hesaplama fonksiyonu referanslara yüksek skor verememiştir. Yine de bu kristal yapı da sanal taramalarda ASP hesaplama fonksiyonu ile birlikte kullanılmasına karar verilmiştir.

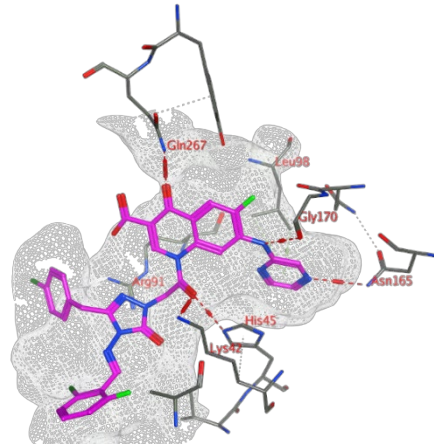
3.3.2. Sanal Tarama Çalışmaları

3.3.2.1. *E. coli* DNA Giraz

Docking çalışmaları sonuçlarının analizinde 10 adet molekülün enzim aktif bölgesine bağlanma olasılığının yüksek olduğu, 3 adet molekülün (M919, M1128, M1181) ise aktif bölge ile etkileşim gösterebileceği tespit edilmiş ve şekil açısından da uyumlu oldukları gözlenen bu moleküller **EK 5**'de verilmiştir.

Enzim aktif bölgesi pek çok hidrojen bağı etkileşimi gösteren M380B molekülü şekil açısından en iyi uyum gösteren moleküllerden biridir (Şekil 27). Kinolon halkasının 1.konumuna süstitüe karbonil grubu Lys42 ve His45 aminoasitleri ile H- bağı etkileşimi gösterirken, kinolon halkasının 4.konumunda yer alan karbonil grubu ise Gln267 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimi sergilemiştir. Bir başka hidrojen bağı etkileşimi ise kinolon halkasının 7.konumuna süstitüe olan amino grubu ve pirazin çekirdeği ile sırasıyla Gln170 ve Asn165 aminoasitleri arasında tespit edilmiştir. Bununla birlikte Arg91 aminoasiti ile kinolon halkasının 3.konumunda bulunan karboksilat grubu arasında olası elektrostatik

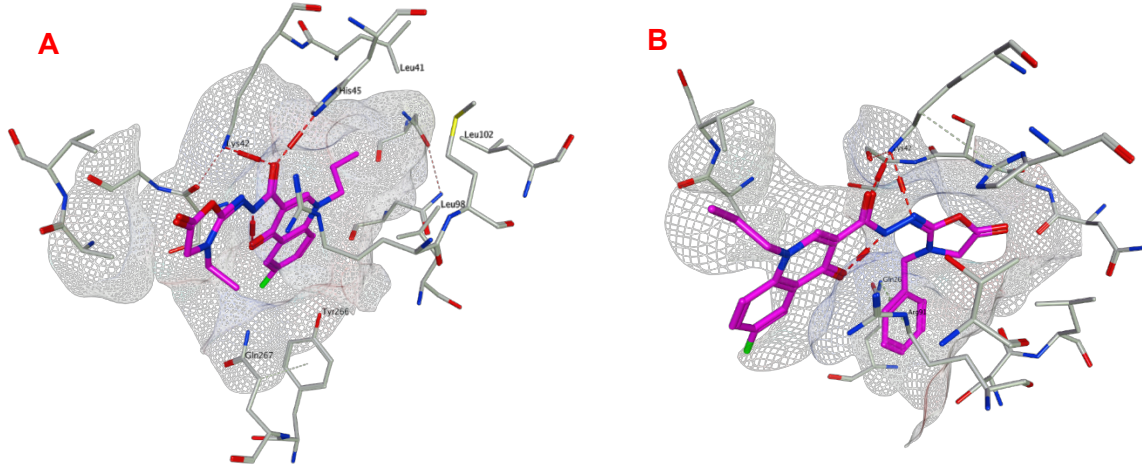
etkileşim için uygun mesafenin (3.5 Å) olduğu tespit edilmiştir. Son olarak kinolon halkasının 7.konumuna sübtitüe halde bulunan pirazin halkasının Leu98 aminoasitinin yan zinciri ile π -H etkileşimi gösterebileceği belirlenmiştir. Enzim bağlanma bölgesi ile benzer etkileşimler gösteren M411B molekülü için 1.konumdaki sübtitüe karbonil grubunun yanısıra yine aynı zincir üzerinde bulunan 1,2,4-triazol-3-on çekirdeğinin karbonil grubunun da His45 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimi tespit edilmiştir. M565 molekülünün bağlanma bölgesi ile olan etkileşimlerinde ise kinolon halkasının 3.konumunda bulunan semikarbazit iskeletinin karbonil grubu ile Arg91 aminoasiti arasın hidrojen bağı etkileşimi tespit edilmiştir. M330B ve M343B moleküllerinde kinolon halkasının 7.konumunda bulunan morfolin halkasının Arg91 aminoasiti ve kinolon halkasının 1.konumunda sübtitüe olan 1,2,4-triazol-3-on çekirdeğinin Gln267 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimi sergilemesi, morfolin ve 1,2,4-triazol-3-on halkalarının bu moleküllerin enzim aktif bölgesi ile olan bağlanma ilişkilerine katkıını açıkça göstermektedir.



Şekil 27. Docking çalışmaları sonucuna göre M380B'nin (pembe) *E. coli* DNA Giraz_A aktif bölgesiyle kurduğu bağlanma ilişkileri gösterilmiştir. Hidrojen bağları kırmızı kesik çizgilerle ve π -H etkileşimleri sarı kesik çizgilerle gösterilmiştir. Aktif bölgenin şekli beyaz ağ ile gösterilmiştir.

M1192 molekülünün enzim aktif bölgesi ile etkileşimleri incelendiğinde, kinolon halkasının 3.konumunda bulunan hidrazit iskeletinin karbonil grubu ile Lys42 aminoasitinin yan zinciri olan amino grubu ve His45 aminoasitinin yan zinciri olan imidazol halkasının NH grubu arasında hidrojen bağı etkileşimleri tespit edilmiştir (Şekil 28). Ayrıca kinolon halkasının His45 aminoasitinin imidazol halkası ile π -H etkileşimi yapabilecek mesafede konumlandığı gözlemlenmiştir. M1181 molekülünün enzim aktif bölgesi ile etkileşimleri incelendiğinde ise, kinolon halkasının 3.konumunda bulunan hidrazit iskeletinin karbonil grubu ile Gln267

aminoasiti arasında hidrojen bağı etkileşimi gözlemlenirken, yapıda yer alan 1,3-tiyazolidinon halkasının 5.konumunda bulunan okso (C=O) grubu ile Lys42 aminoasitinin yan zinciri olan amino grubu arasında da hidrojen bağı etkileşimleri tespit edilmiştir.



Şekil 28. Aktif bölgenin şekli beyaz ağı ile belirtilirken, hidrojen bağları kırmızı kesik çizgilerle gösterilmiştir. Docking çalışmaları sonucuna göre A) M1192'nin (pembe) *E. coli* DNA Giraz_A aktif bölgesiyle kurduğu bağlanma ilişkileri. B) M1194'ün (pembe) *E. coli* DNA Giraz_A aktif bölgesiyle kurduğu bağlanma ilişkileri.

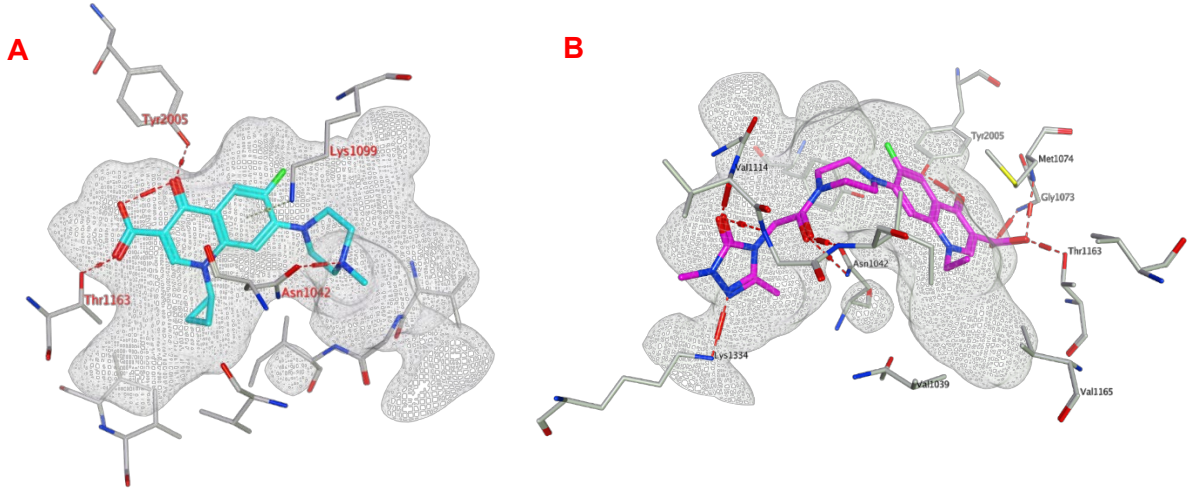
M1194 molekülünün enzim aktif bölgesi ile etkileşimleri incelendiğinde, kinolon halkasının 3.konumunda bulunan hidrazit iskeletinin karbonil grubu ile Lys42 aminoasitinin yan zinciri olan amino grubu arasında hidrojen bağı etkileşimi tespit edilmiştir (Şekil 28). Bununla birlikte bahsi geçen hidrazit grubunun N' azotu ile Lys42 aminoasiti arasında da benzer hidrojen bağı etkileşimi gözlemlenmiştir. Ayrıca kinolon halkasının Arg91 aminoasiti ile ve yapıda bulunan 1,3-oksazolidin-5-on halkasının 3.konumunda sübstitüe benzil grubunun, Gln267 aminoasiti ile π -H etkileşimi yapabilecek mesafede olmasının aktif bölgeyle etkileşimleri arttırdığı tespit edilmiştir. Sentezi önerilen bir diğer molekül M1128 olup, kinolon halkasının 3.konumunda bulunan semikarbazit iskeletinin karbonil grubu ile Lys42 aminoasitinin yan zinciri olan amino grubu ve His45 aminoasitinin yan zinciri olan imidazol halkasının NH grubu arasında hidrojen bağı etkileşimleri tespit edilmiştir. Ayrıca semikarbazit iskeletinin N⁴ konumunda bulunan fenil halkasının Ser171 aminoasiti ile π -H etkileşimi gösterebileceği belirlenmiştir.

Tasarlanan moleküllerden aktif bölge ile uyum göstermesi beklenen M919 molekülünün 3. konumunda bulunan karboksilli asit karbonilinin (C=O), Lys42 aminoasitinin yan zinciri olan amino grubu, Ser171 aminoasitinin yan zinciri olan hidroksil grubu ve Ser172 aminoasitleri ile hidrojen bağı etkileşimi sergilediği tespit edilmiştir. Bununla birlikte Lys42

aminoasiti ile bahsi geçen karboksilat grubu arasında iyonik etkileşimlerin varlığı söz konusudur. Kinolon halkasının 4.konumunda yer alan karbonil grubu Ser172 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimi gösterirken, kinolon halkasının 7. konumunda bulunan piperazin halkasının 4. konumunda yer alan karbonil grubu ile Arg91 aminoasiti (yan zincir) arasında hidrojen bağı etkileşimleri tespit edilmiştir.

3.3.2.2. *E. coli* DNA Topoizomeraz IV

Docking çalışmaları sonuçlarının analizinde 21 adet molekülün enzim aktif bölgesine bağlanma olasılığının yüksek olduğu, 3 adet molekülün (M792, M1010, M1015) ise aktif bölge ile etkileşim gösterebileceği tespit edilmiş ve şekil açısından da uyumlu oldukları gözlenen bu moleküller EK 6'da verilmiştir. Docking çalışmalarında M176 için enzim aktif bölgesiyle uyumlu bağlanma ilişkileri elde edilmiştir (Şekil 28). Thr1163 aminoasitinin hidroksil grubu (yan zincir) ile kinolon halkasının karboksilli asit karbonili (C=O) arasında ve Tyr2005 aminoasitinin fenol grubu (yan zincir) ile kinolon halkasının 4. konumunda yer alan okso grubu arasında hidrojen bağı etkileşimi tespit edilmiştir. Benzer hidrojen bağı etkileşimleri M136, M153, M172 ve M463 molekülleri için de tespit edilirken, M148 molekülünün bu bölgede Tyr1105 aminoasiti ve M511 molekülünün Gly1073 aminoasiti ile hidrojen bağı yapmak için uygun bir poz sergilediği gözlemlenmiştir. Ayrıca kinolon halkasının 7. konumunda yer alan, fizyolojik pH da protone olmasını öngördüğümüz piperazin halkasının *N*-metil azotu ile Asn1042 aminoasitinin karbonil gurubu arasında hidrojen bağı etkileşimi gözlenmektedir. Benzer şekilde 7.konumda fizyolojik pH da protone olabilen süstitüentler taşıyan M172, M173 ve M463 molekülleri sırasıyla Gly113, Ile1090 ve Ala1096 aminoasitleri ile hidrojen bağı etkileşimi sergilemiştir. Kinolon halkasının 1. konumunda 1,2,4-triazol-3-on çekirdeğinin varlığı, M463, M487, M488, M490, M499 ve M511 moleküllerinde olduğu gibi yapıya katılan okso grubunun Ser1043 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimi göstermesi şeklinde bağlanma ilişkilerine katkı sağlamıştır. Bir başka ilave hidrojen bağı etkileşimi, kinolon halkasının 7.konumunda 1,2,4-triazol-3-on çekirdeği taşıyan M136, M148 ve M153 molekülleri ile Lys1099 aminoasiti arasında gözlemlenmiştir. Kinolon halkasının 1.konumunda bulunun siklopropil grubu Val1039, Ile1116, Val1128, Thr1163 ve Val1165 amino asitlerinin yan zincirleri ile çevrelenen hidrofobik bölgede yer almaktadır ve bu durumun bağlanma bölgesi ile olan etkileşimleri arttıracığı beklenmektedir. Bununla birlikte düzlemsel yapıdaki kinolon halkasının Lys1099 aminoasitinin yan zinciri olan amin grubu ile π -katyon etkileşimi gösterdiği gözlemlenmiştir.



Şekil 29. Aktif bölgenin şekli beyaz ağ ile belirtilirken, hidrojen bağları kırmızı kesik çizgilerle ve π -H etkileşimleri sarı kesik çizgilerle gösterilmiştir. Docking çalışmaları sonucuna göre A) M176 (mavi) bileşiğinin *E. coli* DNA Topo IV parE aktif bölgesiyle kurduğu bağlanma ilişkileri. B) M1013 (pembe) bileşiğinin *E. coli* DNA Topo IV parE aktif bölgesiyle kurduğu bağlanma ilişkileri.

Docking çalışmalarında M1013 için de enzim aktif bölgesiyle uyumlu bağlanma ilişkileri elde edilmiştir (Şekil 29). Kinolon halkasının 4. konumunda yer alan okso grubunun Tyr2005 aminoasitinin fenol grubu (yan zincir) ile ve kinolon halkasının 3.konumunda bulunan karboksilat grubunun Gly1073 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimleri sergilediği tespit edilmiştir. Bununla birlikte Thr1163 aminoasitinin hidroksil grubu (yan zincir) ile kinolon halkasının karboksilli asit karbonili (C=O) arasında görülen hidrojen bağı etkileşimi, bahsi geçen karbonil grubu ile Met1074 aminoasiti arasında da tespit edilmiştir. M792 ve M1015 molekülleri için de aynı hidrojen bağı etkileşimleri tespit edilirken M1010 molekülünün sergilemiş olduğu poz, kinolon halkasının 3.konumunda bulunan karboksilat grubunun Ser1043 aminoasitinin hidroksil grubu (yan zincir) ile hidrojen bağı etkileşimlerine uygun mesafede olduğunu göstermektedir. Ayrıca M1010 molekülünde kinolon halkası ile Thr1163 aminoasiti arasında π -kasyon etkileşimleri olabileceği gözlemlenmiştir.

M1013 molekülünde kinolon halkasının 7. konumunda bulunan piperazin halkası üzerinde H-bağı alıcısı grupların süstitüsyonunun, bu bölgede hidrojen bağı etkileşimleri için uygun pozda olduğu tespit edilmiştir. Piperazin halkasının 4. konumunda yer alan karbonil grubu ile Asn1042 ve Ile1116 aminoasitleri arasında ve devamında yapıda bulunan 1,2,4-triazol halkasının 3. konumundaki okso grubu ile Val1114 ve Gly1115 aminoasitleri arasında hidrojen bağı etkileşimleri gözlemlenmiştir. M792 molekülünde ise piperazin halkasının 4. konumunda yer alan karbonil grubu ile Ile1116 aminoasiti arasında ve devamında yapıda

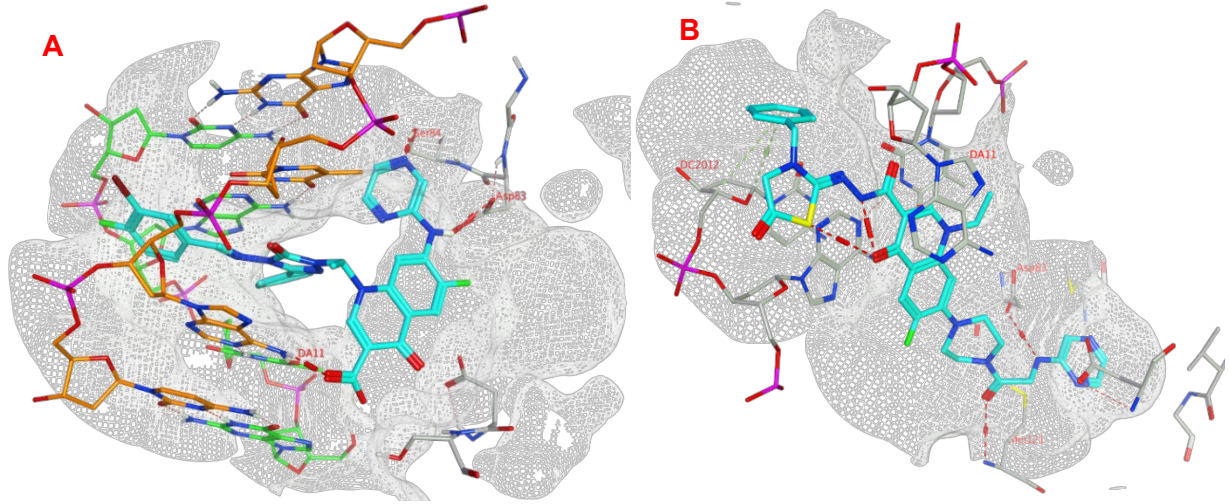
bulunan pirazin halkasının 4. konumundaki azot atomu ile Lys1334 aminoasitinin yan zinciri olan amino grubu arasında hidrojen bağı etkileşimleri gözlemlenmiştir. Ayrıca bahsi geçen pirazin halkası ile Glu1038 ve Gly1110 aminoasitleri arasında π -katyon etkileşimleri olabileceği tespit edilmiştir. M1010 molekülünün enzim aktif bölgesi ile olan etkileşimlerinde incelendiğinde, piperazin halkasının 4. konumunda yer alan karbonil grubu ile Lys1099 aminoasitinin yan zinciri olan amino grubu arasında ve devamında yapıda bulunan 1,2,4-triazol halkasının 3. konumundaki okso grubu ile Val1114 ve Gly1115 aminoasitleri arasında hidrojen bağı etkileşimleri gözlemlenmiştir. Ayrıca triazol halkasının 4.konumunda yer alan serbest amino grubunun Glu1038 aminoasiti ile 1.konumunda yer alan azot atomu ise Asn1042 aminoasiti ile hidrojen bağı yapabilecek mesafede konumlanmıştır. M1015 molekülünde M792 ve M1013 moleküllerine benzer şekilde, piperazin halkasının 4. konumunda yer alan karbonil grubu ile Ile1116 aminoasiti arasında hidrojen bağı etkileşimleri gözlemlenmiştir. Ayrıca yapıda bulunan 1,2,4-triazol halkasının 2. konumundaki asetil grubu (C=O) ile Lys1334 aminoasitinin yan zinciri olan amino grubu arasında da hidrojen bağı etkileşimi tespit edilmiştir.

M792, M1013 ve M1015 moleküllerinde kinolon halkasının 1.konumunda bulunan etil/siklopropil grubu Val1039, Ile1116, Val1128, Thr1163 ve Val1165 amino asitlerinin yan zincirleri ile çevrelenen hidrofobik bölgede yer almaktadır ve bu durumun bağlanma bölgesi ile olan etkileşimleri arttıracak beklenmektedir.

3.3.2.3. *S. aureus* DNA Giraz

Docking çalışmaları sonuçlarının analizinde 21 adet molekülün enzim aktif bölgesine bağlanma olasılığının yüksek olduğu tespit edilmiş ve şekil açısından da uyumlu oldukları gözlenen bu moleküller EK 7'de verilmiştir. Docking çalışmalarında M368A molekülü için enzim aktif bölgesiyle uyumlu bağlanma ilişkileri elde edilmiştir (Şekil 30). M368 molekülünde kinolon halkasının 7.konumunda bulunan amino grubunun Asp83 aminoasiti ile, beraberindeki pirazin çekirdeğinin ise Ser84 aminoasitinin yan zincirleri ile hidrojen bağı etkileşimi sergilediği gözlemlenmiştir. Benzer şekilde 7.konumda fizyolojik pH da protone olmasını öngördüğümüz 3-aminopirrolidin çekirdeği taşıyan M200, M474, M607, M610, M611, M613, M616 ve M617 moleküllerinin, Asp83 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimi sergilemesi bu konumda bulunan pozitif yükün bağlanma ilişkilerini arttıracakını düşündürmüştür. Molekülün bir başka H- bağı etkileşimi ise kinolon halkasının 3.konumunda bulunan karboksilli asit karbonili ile DA11 nükleotitinin pürin halkası üzerindeki amino grubu arasında tespit edilmiştir. Kinolon halkasının 1.konumunda bulunan sübstitüe 1,2,4-triazol-3-on çekirdeğinin, bağlanma bölgesinde DNA çift zincirli sarmalının arasına yerleştiği ve

böylece triazol halkası ile DT10 nükleotidinin pirimidin halkası arasında π - π etkileşimleri olduğu tespit edilmiştir. Buna ilaveten triazol halkasının 5.konumunda bulunan fenil halkası ile DT2010 nükleotidinin pirimidin halkası arasında da benzer etkileşimler tespit edilmiştir. Ancak M152, M154, M165 ve M200 moleküllerinde, düzlemsel yapıdaki kinolon halkasının, aktif bölgede yer alan DNA zincirinin DA11 ve DA2011 nükleotidlerinin arasına yerleşerek pürin halkaları ile π - π etkileşimleri oluşturabileceği gözlemlenmiştir.



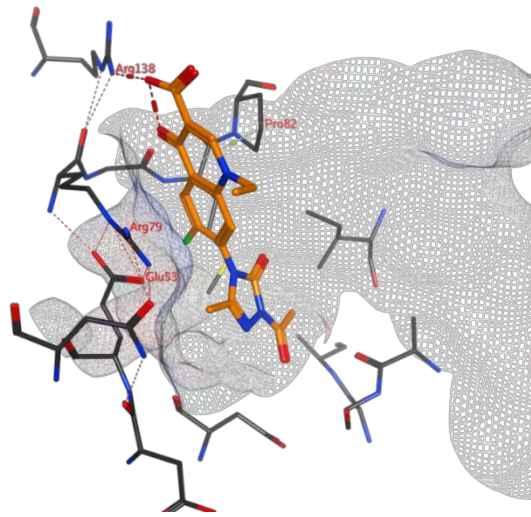
Şekil 30. Aktif bölgenin şekli beyaz ağ ile belirtilirken, hidrojen bağları kırmızı kesik çizgilerle ve π -H etkileşimleri sarı kesik çizgilerle gösterilmiştir. Docking çalışmaları sonucuna göre A) M368A'nın (mavi) *S. aureus* DNA Giraz_A aktif bölgesiyle kurduğu bağlanma ilişkileri. B) M2109'un (mavi) *S. aureus* DNA Giraz_A aktif bölgesiyle kurduğu bağlanma ilişkileri.

Docking çalışmalarında M2109 molekülü için de enzim aktif bölgesiyle uyumlu bağlanma ilişkileri elde edilmiştir (Şekil 30). M2109 molekülünde kinolon halkasının 7.konumunda bulunan piperazine bağlı karbonil grubunun Met121 aminoasiti ile, beraberindeki pirazin çekirdeğinin 2.konumundaki amino grubunun ise Asp83 aminoasitinin yan zinciri ile hidrojen bağı etkileşimi sergilediği gözlemlenmiştir. Tasarlanan moleküllerin ana iskeletini oluşturan düzlemsel yapıdaki kinolon halkasının, aktif bölgede yer alan DNA zincirinin DA11 ve DA2011 nükleotidlerinin arasına yerleşerek DA11 nükleotidinin pürin halkası ile π - π etkileşimleri sergilediği tespit edilmiştir. Benzer H-bağı etkileşimleri M2107 molekülü için de gözlemlenirken DNA zincirinin arasına yerleşen kinolin halkasının DA11 ve DA2011 nükleotidlerinin her ikisinin pürin halkaları ile π - π etkileşimleri sergilediği tespit edilmiştir. Bununla birlikte M2109 molekülü için kinolon halkasının 3.konumuna bağlı zincirde yer alan 1,3-tiyazolidin-5-on çekirdeğinin 3.konumundaki benzil sübstitüsü ile DC2012

nükleotidinin şeker grubu arasında π -H etkileşimleri gözlemlenmiş ancak benzil yerine fenil sübstitüsü taşıyan M2107 molekülünde bu etkileşimin ortadan kalktığı tespit edilmiştir. Bunun yerine M2107 molekülünde kinolon halkasının 1.konumunda bulunan etil sübstitüsü ile DT10 nükleotidinin pirimidin halkası arasında π -H etkileşimleri gözlemlenmiştir.

3.3.2.4. *S. aureus* Topoizomeraz IV

Docking çalışmaları sonuçlarının analizinde 22 adet molekülün enzim aktif bölgesine bağlanma olasılığının yüksek olduğu tespit edilmiş ve şekil açısından da uyumlu oldukları gözlenen bu moleküller EK 8'de verilmiştir. Docking çalışmalarında M136 için enzim aktif bölgesiyle uyumlu bağlanma ilişkileri elde edilmiştir (Şekil 31). Arg138 aminoasitinin $-NH_2$ grubu (yan zincir) ile kinolon halkasının karboksilat grubu arasında hidrojen bağı etkileşimi tespit edilmiş ve benzer etkileşim M44 ve M172 molekülleri için de gözlemlenmiştir. Düzlemsel yapıdaki kinolon halkası Pro82 aminoasiti ile π -H etkileşimleri gösterirken, Arg79 aminoasiti ile π -kasyon etkileşimleri gösterebilecek bir poz sergilemiştir. Kinolon halkasının 7.konumunda bulunan sübstitüe 1,2,4-triazol-3-on halkası Glu53 ve Gly103 aminoasitleri ile elektrostatik etkileşimler sergilemiştir. Proteinin bağlanma bölgesi ile benzer etkileşimler M146 ve M148 molekülleri için de tespit edilmiştir. Kinolon halkasının 1. konumunun etil veya siklopropil gibi küçük gruplarla sübstitüsü bağlanma bölgesi ile olan etkileşimler gözönüne alındığında tercih edilebilir bulunmuştur. Benzer şekilde kinolon halkasının 7.konumunda bulunan triazol halkasının küçük gruplarla sübstitüsü tercih edilebilir.



Şekil 31. Docking çalışmaları sonucuna göre M136 (turuncu) ile *S. aureus* DNA Topo IV parE aktif bölgesiyle kurduğu bağlanma ilişkileri gösterilmiştir. Hidrojen bağları

kırmızı kesik çizgilerle ve π -H etkileşimleri sarı kesik çizgilerle gösterilmiştir. Aktif bölgenin şekli beyaz ağ ile gösterilmiştir.

M895 ve M909 moleküllerinde kinolon halkasının 3.konumunda bulunan karboksilli asit karbonili (C=O) Thr168 aminoasiti (yan zincir) ile hidrojen bağı etkileşimi sergilerken; M907 ve M1017 moleküllerinde benzer etkileşimin karboksilat grubu ile uygun mesafede olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte M909 molekülünde karboksilat grubu ile Gly80 aminoasiti arasında da hidrojen bağı etkileşimi gözlemlenmiştir. M1017 molekülünde ise karboksilli asit karbonilinin (C=O), Arg79 ve Gly80 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimi sergilediği tespit edilmiştir.

Sentez için önerilen moleküller incelendiğinde, kinolon halkasının 7. konumunda bulunan piperazin halkası üzerinde H-bağı alıcısı grupların süstitüsyonunun, bu bölgede hidrojen bağı etkileşimleri için uygun pozda olduğu tespit edilmiştir. M895 ve M907 moleküllerinde piperazin halkasının 4. konumunda yer alan karbonil grubu ile Lys87 aminoasitin yan zinciri olan amino grubu arasında hidrojen bağı etkileşimi gözlemlenirken, benzer etkileşim M1017 molekülünde His86 aminoasitin yan zinciri olan imidazol halkasının NH grubu ile bahsi geçen karbonil grubu arasında tespit edilmiştir. M909 molekülü incelendiğinde ise piperazin halkasının 4. konumunda yer alan karbonil grubunun hem His86 (yan zincir) hem de Lys87 (yan zincir) aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimi sergilediği belirlenmiştir.

M895 ve M1017 moleküllerinde piperazin halkasının devamında yapıda bulunan 1,2,4-triazol-3-on halkasının 1. konumundaki azot atomu ile Lys87 aminoasiti (yan zincir) arasında hidrojen bağı etkileşimleri gözlemlenirken, benzer etkileşim M907 ve M909 moleküllerinde 1,2,4-triazol-3-on halkasının 3.konumunda bulunan okso (C=O) grubu ile Lys87 aminoasiti (yan zincir) arasında tespit edilmiştir. M1017 molekülünde bu hidrojen bağı etkileşimlerine ilave olarak 1,2,4-triazol-3-on halkasının 3.konumunda bulunan okso (C=O) grubu ile Gly103 aminoasiti arasında hidrojen bağı etkileşimi gözlemlenmiştir.

M909 molekülünde kinolon halkasının Met81 aminoasiti, 1,2,4-triazol-3-on halkasının 4.konumunda bulunan piridin halkasının Val99 aminoasiti ile π -katyon etkileşimleri sergileyebilecek mesafede olması bileşiğin enzim aktif bölge ile etkileşimlerine katkı sağlamaktadır. M1017 molekülünde ise 1,2,4-triazol-3-on halkasının His86 ve Lys87 aminoasitleri ile π -katyon etkileşimleri sergileyebilecek mesafede olduğu tespit edilmiştir.

4. SONUÇ

Bu projede 47'si literatürde bilinen, 106'sı yeni olmak üzere toplam 153 bileşik sentezlenmiş, florokinolon hibritlerinin antibakteriyel aktiviteleri ile enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. **32g**, **32h** ve **35g** Bileşikleri hariç, sentezlenen hiçbir bileşik DNA giraz ve Topoizomeraz IV aktivitesi göstermemekle birlikte, bazı triazol-florokinolon hibritleri antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bu durum, bu bileşiklerin özellikle florokinolonlara karşı dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi için ilaç adayı olabileceği veya en azından bu alanda daha ileri çalışmaların yapılabilmesi anlamına gelmektedir. Bu sonucun docking sonuçları ile uyuşmaması doğaldır. Çünkü docking çalışmaları DNA giraz ve Topoizomeraz IV enzimleri için yapılmıştır. Bu bileşikler ise muhtemelen florokinolon ilaçlarından farklı bir mekanizma üzerinden etki etmektedir.

Bu proje ile yeni ilaç geliştirme çalışmalarına antibakteriyel aktivite gösteren 21 adet yeni hibrit bileşik ile katkıda bulunulmuş olması yanında, sentez çalışmalarında geleneksel yöntemler yanında mikrodalga ve ultrasound destekli yöntemlerin ve ayrıca çözücüsüz ortamların kullanılması ile daha çevre dostu yöntemlerin geliştirilmesi çalışmalarına da katkı sağlamıştır.

In silico çalışmalarda grubumuz tarafından önerilen toplamda 5483 adet molekül, *E. coli* DNA giraz (2Y3P), *E. coli* Topo IV (1S16), *S. aureus* DNA giraz (5IWI) ve *S. aureus* DNA Topo IV (4URL) enzimlerinin ligand bağlanma bölgesine GOLD Suite programı ile dock edilmiştir. Docking simülasyonlarında ligand-protein bağlanma gücünü hesaplamak için ASP hesaplama fonksiyonu kullanılırken her ligand 25 kez dock edilmiş ve en yüksek skor (hesaplanan teorik ligand-protein bağlanma gücü) gösteren 3 poz (ligandın bağlanma bölgesindeki oryantasyon ve protein ile kurduğu bağlanma ilişkileri) analiz için kaydedilmiştir. Kaydedilen her pozun docking sonuçları, ligand ve proteinin bağlanma bölgesi (binding pocket) arasındaki uyumluluk (protein ile hidrojen bağları, elektrostatik etkileşimler, hidrofobik etkileşimler, ligand-protein şekil uyumluluğu) için incelenmiştir. Her dört hedef enzime karşı yapılan sanal tarama çalışmaları sonucunda 80 adet molekül seçilmiş olup, bu moleküllerden M136, M148, M172 ve M176, hem *E.coli* DNA Topoizomeraz IV hem de *S. aureus* DNA Topoizomeraz IV enzimine karşı iyi birer bağlanma pozu sergilerken M487 molekülü hem *E.coli* DNA giraz hem de *E.coli* DNA Topo IV enzimine karşı iyi birer bağlanma pozu sergilediğinden toplamda birbirinden farklı 75 adet molekül sentez için önerilmiştir.

In silico çalışmalar ile sentezi önerilen bileşikler içinde sadece **32h** ve **35g** nolu bileşiklerin sentezi gerçekleştirilebilmiş, diğerleri, sentez aşamalarında yaşanan problemler

nedeniyle elde edilememiştir. Bu da gösteriyor ki, her ne kadar ön hazırlıklar ve teorik çalışmalar yapılsa da bir bilimsel çalışmayı asıl yönlendiren, deneysel sonuçlar olmaktadır.

5. ÖNERİLER

Bu proje çalışması, sentezlenen yeni kinolon hibritlerinin antibakteriyel özelliklerinin, giraz ve topoizomeras inhibitörlerinin araştırılmasını ve bu alandaki moleküler docking çalışmalarını içerdiği için elde edilen bileşiklerin diğer biyolojik aktiviteleri incelenmemiştir. Gerek literatür verileri ve gerekse önceki çalışmalarımız, bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin antioksidan, anti kolin esteraz ve/veya diğer biyolojik aktivitelerden bir veya birkaçını içermeye olası olduğunu göstermektedir ve çalışma bu konuda ilerlemeye açık bir nitelik taşımaktadır. Ayrıca, sentezlenen bileşikler içinde yeni norfloksazin- veya siprofloksazin-triazol hibritleri olan **24a-v** nolu bileşiklerin, giraz veya topoizomeras IV inhibityonu göstermemekle birlikte siprofloksazin kadar veya ona yakın derecelerde antibakteriyel aktivite göstermeleri, bu bileşiklerin hangi mekanizma üzerinden etki ettikleri konusunun araştırılmasının, özellikle direnç gelişimini önlemek bakımından önem taşıdığını göstermektedir. Bu amaçla hem mikrobiyolojik yöntemler ve hem de *in silico* yöntemler kullanılabilir ve birbirileri ile uyumluluğu incelenebilir. Bu çalışmada sentezlenen ve norfloksazin ve siprofloksazinin C-7 türevleri olan **24a-v** bileşiklerinin yeni türevlerinin tasarlanması ile yeni biyoaktif bileşiklere ulaşılma olasılığı bulunmaktadır. Yine bu çalışmada sentezlenen ve kinolonların C-3 hibritleri olan bileşiklerin ise tiyazolidinonlar dışında başka heterohalkalar ile hibridizasyonunu içeren yeni türevleri sentezlenip biyolojik aktiviteleri incelenebilir.



KAYNAKLAR

Abdallah, M., Salem, M. M., Al-jahdaly, B. A., Awad, M. I., Helal, E., Fouda, A. S. (2017). "Corrosion Inhibition of Stainless Steel Type 316 L in 1.0 M HCl Solution Using 1,3-Thiazolidin-5-one Derivatives", *International Journal of Electrochemical Science*, 12, 4543-4562.

Abuo-Rahma, G., Abbas, S., Shoman, M., Samir, E., Abdel-Baky, R. (2018). "New N-4 piperazinyl derivatives of norfloxacin: design, synthesis, and correlation of calculated physicochemical parameters with antibacterial activity", *Turkish Journal of Chemistry*, 42, 1072–1085.

Aggarwal, N., Kumar, R., Dureja, P., Khurana, J. M. (2011). "Synthesis, antimicrobial evaluation and QSAR analysis of novel nalidixic acid based 1,2,4-triazol derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 4089-4099.

Ammar, H.B., Chtourou, M., Frikha, M.H., Trabelsi, M. (2015). "Green condensation reaction of aromatic aldehydes with active methylene compounds catalyzed by anion-exchange resin under ultrasound irradiation", *Ultrasonic Sonochemistry*, 22, 559-564.

Alagumuthu, M., Arumugam, S. (2017). "Molecular docking, discovery, synthesis, and pharmacological properties of new 6-substituted-2-(3-phenoxyphenyl)-4-phenyl quinoline derivatives; an approach to developing potent DNA gyrase inhibitors/antibacterial agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25, 1448–1455.

AL-Hazimi, H.M., Al-Alshaikh, M.A. (2010). "Microwave assisted synthesis of substituted furan-2-carboxaldehydes and their reactions", *Journal of Saudi Chemical Society*, 14, 373-382.

Arava, V. R., Umareddy, P. (2018). "Ciprofloxacin: A Two Step Process", *Der Pharma Chemica*, 10, 174-178.

Asadipour, A., Moshafi, M. H., Khosravani, L., Moghimi, S., Amou, E., Firoozpour, L., Ilbeigi, G., Beiki, K., Soleimani, E., Foroumadi, A. (2018). "N-substituted piperazinyl sarafloxacin derivatives: synthesis and in vitro antibacterial evaluation", *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26, 199–207.

Ashokkumar, M. (2011). "The characterization of acoustic cavitation bubbles—an overview", *Ultrasonic Sonochemistry*, 18, 864-872.

Balouiri, M., Sadiki, M., Ibsouda, S. K. (2016). "Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review", *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6, 71-79.

Basoglu Ozdemir, S., Demirbas, N., Demirbas, A., Ayaz, F. A., Çolak, N (2018). "Microwave assisted synthesis, antioxidant, and antimicrobial evaluation of piperazine-azole-



fluoroquinolone based 1,2,4-triazol derivatives”, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 55, 2744-2759.

Başoğlu, S., Demirbas, A., Ulker, S., Alpay-Karaoglu S., Demirbas, N. (2013). “Design, synthesis and biological activities of some 7-aminocephalosporanic acid derivatives”, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 69, 622-631.

Basoglu, S., Yolal, M., Demirbas, M., Bektas, H., Abbasoglu, R., Demirbas, N. (2012). “Synthesis of linezolid-like molecules and evaluation of their antimicrobial activities”, *Turkish Journal of Chemistry*, 36, 37–53.

Basoglu, S., Ulker, S., Alpay-Karaoglu, S., Demirbas, N. (2014). “Microwave-assisted synthesis of some hybrid molecules containing penicillanic acid or cephalosporanic acid moieties and investigation of their biological activities”, *Medicinal Chemistry Research*, 23, 3128-3143.

Batori, S., Timari, G., Koczka, I., Hermeecz, I. (1996). "Synthesis and biological evaluation of N-(1-aziridino)-6-fluoro-quinolone-3-carboxylic acids", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 6, 1507-1510.

Bayrak, H., Demirbas, A., Demirbas, N., Karaoglu, S. A. (2009). "Synthesis of some new 1,2,4-triazols starting from isonicotinic acid hydrazide and evaluation of their antimicrobial activities", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 4362–4366.

Bayrak, H., Demirbas, A., Karaoglu, S. A., Demirbas, N. (2009). "Synthesis of some new 1,2,4-triazols, their Mannich and Schiffbases and evaluation of their antimicrobial activities", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 1057-1066.

Beilstein's handbuch der Organische Chemie, (1920) 4. Auflage, Von Julius Springer, Berlin, 2, 182.

Becker, H., G. O., Geomar, G., Timpe, H. J. (1970). “Preparation and Reaction of 4-Hydroxy-1,2,4-Triazols, *Journal für Practische Chemie*, 312, 610-621.

Beletskaya, I.; Cheprakov, A. (2002). *Organopalladium Chemistry*, 2.

Bonde C. G., Gaikwad, N. J. (2004). “Synthesis and preliminary evaluation of some pyrazine containing thiazolines and thiazolidinones as antimicrobial agents”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12:2151–2161.

Bretanha, L.C., Teixeira, V.E., Ritter, M., Siqueira, G.M., Cunico, W., Pereira, C.M., Freitag, R.A. (2011). “Ultrasound-promoted synthesis of 3-trichloromethyl-5-alkyl (aryl)-1, 2, 4-oxadiazoles”, *Ultrasonic Sonochemistry*, 18, 704-707.

Breunig, S. L., Olson, M. E., Harki, D. A. (2016). "Rapid, microwave accelerated synthesis of [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]oxadiazoles from 4-acylamino-1,2,4-triazols", *Tetrahedron Letters*, 57, 4056–4060.

Carta, A., Palomba, M., Paglietti, G., Molicotti, P., Paglietti, B., Cannas, S. ve Zanetti, S. (2007). "[1,2,3]triazolo[4,5-h]quinolones. A new class of potent antitubercular agents against multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 4791–4794.

Carta, A., Palomba, M., Briguglio, I., Corona, P., Piras, S., Jabes, D., Gugliera, P., Molicotti, P., Zanetti, S. (2011). "Synthesis and anti-mycobacterial activities of triazoloquinolones", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 320-326.

Casitas, A.; Ribas, X. (2013). The role of organometallic copper(III) complexes in homogeneous catalysis, *Chemical Science*, 4, 2301-2318

Cebeci, U. Y. (2017) "Çeşitli heterosiklik halkalar içeren hibrit bileşiklerin sentezi, biyolojik aktivitelerinin araştırılması", *Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.*

Cebeci, U. Y., Demirbas, N., Basoglu-Ozdemir, S., Bayrak, H., Demirbas, A., Aksakal, F., Karaoglu A. S. (2018). "Structure Based Hybridization, Microwave Prompted Synthesis, and Biological Evaluation of Novel 4-(2-Fluoro-4-nitrophenyl)morpholine Derivatives", 14, 940-959.

Cebeci, Y. U. Ozdemir, S. B., Ceylan, S., Bayrak, H., Demirbas, A., Alpay-Karaoglu, S., Demirbas, N. (2017). "Microwave-Assisted Synthesis of Some Hybrid Molecules Derived from Morpholine and Investigation of Their Antimicrobial Activities", *ChemistrySelect* 2, 11402 –11407.

Ceylan, S., Bektas, H., Bayrak, H., Demirbas, N., Karaoglu, S. A., Ülker, S. (2013). "Syntheses and biological activities of new hybrid molecules containing different heterocyclic moieties", *Archiv der Pharmazie Chemical Life Science*, 346, 743–756.

Ceylan, S., Bayrak, H., Demirbas, A., Ülker, S., Karaoglu, S. A., Demirbas, N. (2014). "Synthesis of some new hybrid molecules containing severalazole moieties and investigation of their biological activities", *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 40, 314–329.

Channar, P. A., Saeed, A., Larik, F. A., Rafiq, M., Ashraf, Z., Jabeen, F., Fattah, T. A. (2017). "Synthesis, computational studies and enzyme inhibitory kinetics of substituted methyl[2-(4-dimethylamino-benzylidene)-hydrazono]-4-oxo-thiazolidin-5-ylidene] acetates as mushroom tyrosinase inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25, 5929-5938.

Cheng, Y., Avula, S. R., Gao, W. W., Addla, D., Tangadanchu, V. K. R., Zhang, L., Lin, J. M., Zhou, C. H. (2016). "Multi-targeting exploration of new 2-aminothiazolyl quinolones:

Synthesis, antimicrobial evaluation, interaction with DNA, combination with topoisomerase IV and penetrability into cells", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 935-945.

Choy A. L., (2010). "Preparation of 6(7)-[6-(ureido)-4-(thiazol-2-yl)pyridin-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline derivatives for the treatment of bacterial infections- From Patent Application in Canada, 2010142978.

Cianchetta, G., Mannhold, R., Cruciani, G., Baroni, M., Cecchetti, V. (2004). "Chemometric studies on the bactericidal activity of quinolones via an extended VolSurf approach", *Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 3193-3201.

Clinical and Laboratory Standards Institute (2012). *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically approved standards. Seventh Edition Document, CLSI document M07- A9 Wayne, PA/USA.*

Cormier, R., Burda, W. N., Harrington, L., Edlinger, J., Kodigepalli, K. M., Thomas, J., Kapolka, R., Roma, G., Anderson, B. E., Turos, E., Shaw, L. N. (2012). "Studies on the antimicrobial properties of N-acylated ciprofloxacin" *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 6513-6520.

Cui, S. F., Peng, L. P., Zhang, H. Z., Rasheed, S., Kumar, K. V., Zhou, C. H. (2014). "Novel hybrids of metronidazole and quinolones: Synthesis, bioactive evaluation, cytotoxicity, preliminary antimicrobial mechanism and effect of metal ions on their transportation by human serum albumin", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 86, 318-334.

Çapan, G., Ulusoy, N., Ergenc, N. ve Kiraz, M. (1999). "New 6-phenylimidazo[2,1-b]thiazole derivatives: synthesis and antifungal activity", *Monatshefte für Chemie*, 130, 1399-1407.

Dabholkar, V.V., Ansari, F.Y. (2010). "A Facile and Rapid Method for Preparation of Thiazine and Thiadiazine Derivatives by Sonication Technique", *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 185, 298-305.

Demirbas, N., Ugurluoglu, R., Demirbas, A. (2002). "Synthesis of 3-Alkyl(Aryl)-4-alkylidenamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones and 3-Alkyl-4-alkylamino-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-5-ones as Antitumor Agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 3717–3723.

Demirbas, N. ve Demirbas, A. (2020). "New Developments in the Quinolone Class of Antibacterial Drugs", *Frontiers in Natural Product Chemistry*, 6, Chapter 2, 43-94.

Demirbas, N., Karaoglu, S. A., Demirbas, A., Sancak, K. (2004). "Synthesis and antimicrobial activities of some new 1-(5-phenylamino-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazol and 1-(4-phenyl-5-thioxo-[1,2,4]triazol-3-yl)methyl-5-oxo-[1,2,4]triazol derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39, 793–804.



Demirbas, N., Ugurluoglu, R. (2004). "Synthesis of novel 4-alkylidene- and 4-alkylamino-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazol derivatives and investigation of their antitumor activities", Turkish Journal of Chemistry, 28, 559-571.

Demirci, S., Demirbas, A., Ulker, S., Alpay-Karaoglu, S., Demirbas, N. (2014). "Synthesis of Some Heterofunctionalized Penicillanic Acid Derivatives and Investigation of Their Biological Activities", Archiv Der Pharmazie Chemical Life Science, 347, 200–220.

Demirci, S., Demirbaş, N., Menteşe, M., Başoğlu-Özdemir, S., Karaoğlu, S. A. (2018). "Synthesis and antimicrobial activity evaluation of new norfloxacin-azole hybrids", Heterocycl. Commun., 317-325.

Demirci, S., Basoglu, S., Bozdereci, A., Demirbas, N. (2013). "Preparation and antimicrobial activity evaluation of some new bi- and triheterocyclic azoles", Medicinal Chemistry Research, 22, 4930–4945.

Demirci, S. (2014). "6-Amino Penisillanik Asitten Türeyen Bazı Hibrit Bileşiklerin Sentezi Ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi", Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.

Desai, N. C., Rajpara, K. M., Joshi, V. V. (2013). "Microwave induced synthesis of fluorobenzamides containing thiazole and thiazolidine as promising antimicrobial analogs", Journal of Fluorine Chemistry 145, 102–111.

Desai, N., Satodiya, H., Rajpara, K., Joshi, V., Vaghani, H. A. (2017). "Microwave-assisted facile synthesis of novel coumarin derivatives containing cyanopyridine and furan as antimicrobial agents", Journal of Saudi Chemical Society, 21, 153-162.

Dileep, K., Polepalli, S., Jain, N., Buddana, S. K., Prakasham, R. S., Murty, M. S. R. (2018). "Synthesis of novel tetrazole containing hybrid ciprofloxacin and pipemidic acid analogues and preliminary biological evaluation of their antibacterial and antiproliferative activity", Molecular Diversity, 83–93.

Dixit, S. K., Mishra, N., Sharma, M., Singh, S., Agarwal, A., Awasthi, S. K., Bhasin, V. K. (2012). "Synthesis and in vitro antiplasmodial activities of fluoroquinolone analogs", European Journal of Medicinal Chemistry, 51, 52-59.

Dong, J., Zhang, Q., Huang, G., Meng, Q., Li, S. (2017). "An Efficient Reduction of Nitro and Bromine Naphthalene Derivatives", Russian Journal of General Chemistry, 87, 837–841.

Duan, H., Wang, D., Li, Y. (2015). "Green chemistry for nanoparticle synthesis", Chemical Society Reviews, 44, 5778-5792.

Duarte, A., Cunico, W., Pereira, C.M., Flores, A.F., Freitag, R.A., Siqueira, G.M. (2010). "Ultrasound promoted synthesis of thioesters from 2-mercaptobenzoxa(thia)zoles", Ultrasonic Sonochemistry, 17, 281-283.



El-Din, A. G., Abuo-Rahma, A., Sarhan, H. A., Gad, G. M. F., (2009). "Design, synthesis, antibacterial activity and physicochemical parameters of novel N-4-piperazinyl derivatives of norfloxacin", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17, 3879–3886.

Fandakli, S., Basoglu, S., Bektas, H., Yolal, M., Demirbas, A., Karaoglu, S. A. (2012). "Reduction, Mannich reaction and antimicrobial activity evaluation of some new 1,2,4-triazol-3-one derivatives" *Turkish Journal of Chemistry*, 36, 567-582.

Feng, L. S., Liu, M. L., Zhang, S., Chai, Y., Wang, B., Zhang, Y. B., Lv, K., Guan, Y., Guo, H. Y., Xiao, C. L. (2011). "Synthesis and in vitro antimycobacterial activity of 8-OCH₃ ciprofloxacin methylene and ethylene isatin derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 341-348.

Finet, J. P., Fedorov, A. Y., Combes, S., Boyer, G. (2002). "Recent Advances in Ullmann Reaction: Copper(II) Diacetate Catalysed N-, O- and S-Arylation Involving Polycordinate Heteroatomic Derivatives", *Current Organic Chemistry*, 6, 597-626.

Foroumadi, A., Askari, R. A., Moshafi, M. H., Emami, S., Zeynali, A. (2003). "Synthesis and in vitro antibacterial activity of N-[5-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl]piperazinyl quinolone derivatives", *Pharmazie*, 58, 432-433.

Foroumadi, A., Emami, S., Hassanzadeh, A., Rajaei, M., Sokhanvar, K., Moshafi, M. H., Shafiee, A. (2005). "Synthesis and antibacterial activity of N-(5-benzylthio-1,3,4-thiadiazol-2-yl) and N-(5-benzylsulfonyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)piperazinyl quinolone derivatives", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 4488-4492.

Foroumadi, A., Emami, S., Mehni, M., Moshafi, M. H., Shafiee, A. (2005). "Synthesis and antibacterial activity of N-[2-(5-bromothiophen-2-yl)-2-oxoethyl] and N-[(2,5-bromothiophen-2-yl)-2-oximinoethyl] derivatives of piperazinyl quinolones", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 4536-4539.

Foroumadi, A., Mansouri, S., Emami, S., Mirzaei, J., Sorkhi, M., Saeid-Adeli, N., Shafiee, A. (2006). "Synthesis and Antibacterial Activity of Nitroaryl Thiadiazole-Levofloxacin Hybrids", *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 339, 621-624.

Garnier, T., Danel, M., Magné, V., Pujol, A., Bénéteau, V., Pale, P., Chassaing, S. (2018). "Copper(I)-USY as a Ligand-Free and Recyclable Catalyst for Ullmann-Type O-, N-, S-, and C-Arylation Reactions: Scope and Application to Total Synthesis", *Journal of Organic Chemistry*, 83, 6408–6422.

Ge, R., Zhao, Q., Xie, Z., Lu, L., Guo, Q., Li, Z., Zhao, L. (2016). "Synthesis and biological evaluation of 6-fluoro-3-phenyl-7- piperazinyl quinolone derivatives as potential topoisomerase I inhibitors", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 122, 465-474.



George, R. F. (2012). "Stereoselective synthesis and QSAR study of cytotoxic 2-(4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-2-cyano-*N*-arylacetamides", *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 47, 377-386.

Gordeev, M. F., Hackbarth, C., Barbachyn, M. R., Banitt, L. S., Gage, J. R., Luehr, G. W., Gomez, M., Trias, J., Morin, S. E., Zurenko, G. E., Parker, C. N., Evans, J. M., White, R. J., Patel, D. V. (2003). "Novel oxazolidinone–quinolone hybrid antimicrobials", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13, 4213-4216.

Gu, Y. (2012). "Multicomponent reactions in unconventional solvents: state of the art", *Green Chemistry*, 14, 2091-2128.

Guan, X.Y., Al-Misba'a, Z., Huang, K.W. (2015). "Efficient and selective α -bromination of carbonyl compounds with *N*-bromosuccinimide under microwave", *Arabic Journal of Chemistry*, 8, 892-896.

Guerra, E. M., Gude, V. G. (2014). "Synergistic effect of simultaneous microwave and ultrasound irradiations on transesterification of waste vegetable oil", *Fuel*, 137, 100–108.

Gür D. (2016). Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST: Uygulama, Yorum ve Uzman Kurallar. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, Cilt/Volume 46.

Henary, M., Kananda, C., Rotolo, L., Savino, B., Owens, E.A., Cravotto, G. (2020). "Benefits and applications of microwave-assisted synthesis of nitrogen containing heterocycles in medicinal chemistry", *RSC Advances*, 10, 14170-14197.

Holla, B. S., Mahalinga, M., Karthikeyan, M. S., Poojary, B., Akberali, P. M., Kumari, N. S. (2005). "Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazols", *European journal of Medicinal Chemistry*, 40, 1173-1178.

Hu, G. Q., Zhang, Z. Q., Xie, S. Q., Huang, W. L. (2010). "Synthesis and antitumor evaluation of C3/C3fluoroquinolone dimers (I): Tethered with a fused heterocyclic s-triazolo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole", *Chinese Chemical Letters*, 21, 661–663.

Hu, G., Wang, G., Duan, N., Wen, X., Cao, T., Xie, S., Huang, W. (2012). "Design, synthesis and antitumor activities of fluoroquinolone C-3 heterocycles (IV): s-triazol Schiff–Mannich bases derived from ofloxacin", *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2, 312–317.

Hu, Y. Q.; Zhang, S.; Xu, Z.; Lv, Z. S.; Liu, M. L.; Feng, L. S. (2017). "4-Quinolone hybrids and their antibacterial activities", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 141, 335-345.

Hua, C., Xiangguo, Y., Zhanbin, Q. (2010). "Synthesis and Anti-tumor Study of 3-Aryl-4-oxo-thiazolidin-2-carboxylic Acid Amides", *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 30, 611-616.

Hubschwerlen, C.; Specklin, J. L.; Sigwalt, C.; Schroeder, S.; Locher, H. H. (2003). "Design, Synthesis and Biological Evaluation of Oxazolidinone–Quinolone Hybrids, Morphochem AG, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel, Bioorg. Med. Chem., 11, 2313–2319.

Itoh, K., Kuramoto, Y., Amano, H., Kazamori, D., Yazaki, A. (2015). "Discovery of WQ-3810: Design, synthesis, and evaluation of 7-(3-alkylaminoazetid-1-yl)fluoro-quinolones as orally active antibacterial agents", European Journal of Medicinal Chemistry, 103, 354-360.

İkizler, A., A., İkizler, A., Yıldırım, N. (1991). "Synthesis of some benzylideneamino compounds", Monatshefte für Chemie, 122,557-563.

Ikizler, A. A., Ucar, F., Yüksek, H., Aytin, A., Yasa, I., Gezer, T. (1997). "Synthesis and antifungal activity of some new arylidenamino compounds", Acta Poloniae Pharmaceutica, 54, 135-140.

Ikizler, A. A., Yüksek, H. (1994) "Reaction of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones with 2,5-dimethoxytetrahydrofuran" Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 59, 731-735.

İkizler A. A., Yüksek H. (1993). "Acetylation of 4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Organic Preparations and Procedures International, 25, 99-102.

İkizler A. A., İkizler A., Yüksek H., Bahçesi Ş., Sancak K. (1994). "Synthesis of some tert-butoxyhydrazones and related 4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-ones", Turkish Journal of Chemistry, 18, 51-56.

İkizler A. A. (1975). "3-Substitue-4-amino- Δ^2 -1,2,4-triazolin-5-on'ların ester kabetoksihidrazonlardan elde edilmesi ve reaksiyonlarının incelenmesi", Doçentlik tezi, İstanbul üniversitesi Kimya fakültesi.

Jagani, C.L., Sojitra, N.A., Vanparia, S.F., Patel, T.S., Dixit, R.B., Dixit, B.C. (2012). "Microwave promoted synthesis and antimicrobial activity of 3-thiazole substituted 2-styryl-4 (3*H*)-quinazolinone derivatives", Journal of Saudi Chemical Society, 16, 363-369.

Ji, C., Miller, P. A., Miller, M. J. (2015). "Syntheses and Antibacterial Activity of N-Acylated Ciprofloxacin Derivatives Based on the Trimethyl Lock", ACS Medicinal Chemistry Letters, 6, 707-710.

Jo, Y. W., Im, W. B., Rhee, J. K., Shim, M. J., Kimb, W. B. ve Choia, E. J. (2004). "Synthesis and antibacterial activity of oxazolidinones containing pyridine substituted with heteroaromatic ring", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 12, 5909-5915.

Kamal, A., Devaiah, V., Reddv, K. L., Kumar, M. S. (2005). "Synthesis and biological activity of fluoroquinolone-pyrrolo [2,1-*c*][1,4] benzodiazepine conjugates", Bioorganic & Medicinal Chemistry, 13, 2021-2029.



Kant, R., Singh, V., Nath, G., Awasthi, S. K., Agarwal, A. (2016). "Design, synthesis and biological evaluation of ciprofloxacin tethered bis-1,2,3-triazol conjugates as potent antibacterial agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 124, 218-228.

Karaca-Gençer, H., Levent, S., Acar-Çevik, U., Özkay, Y., Ilgın, S. (2017). "New 1,4-dihydro[1,8]naphthyridine derivatives as DNA gyrase inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27, 1162–1168.

Karoli, T., Mamidyala, S. K., Zuegg, J., Fry, S. R., Tee, E. H. L., Bradford, T. A., Madala, P. K., Huang, J. X., Ramu, S., Butker, M. S., Cooper, M. A. (2012). "Structure aided design of chimeric antibiotics", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 2428-2433.

Katritzky, A.R., Angrish, P. (2006). "Efficient microwave assisted access to chiral O-(α -protected-aminoacyl) steroids", *Steroids*, 71, 660-669.

Kawai, T., Kazuhiko, I., Takaya, N., Yamaguchi, Y., Kishii, R., Kohno, Y., Kurasaki, H. (2017). "Sulfonamide-based non-alkyne LpxC inhibitors as Gram-negative antibacterial agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27, 1045–1049.

Kazemi, F., Ramdar, R., Davarpanah, J. (2019). "Aliphatic nitro compounds Chemistry: oximes–nitrones tunable production through directed tandem synthesis", *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 150, 2, 353-362.

Kerns, R. J., Rybak, M. J., Kaatz, G. W., Vaka, F., Cha, R., Grucz, R. G., Diwadkard, V. U. (2003). "Structural Features of Piperazinyl-Linked Ciprofloxacin Dimers Required for Activity Against Drug-Resistant Strains of *Staphylococcus aureus*", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13, 2109–2112.

Khan, M., Reddy C. N., Ravindra, G., Reddy, K. V., Dubey, P. K. (2012). "Development and validation of a stability indicating HPLC method for simultaneous determination of four novel fluoroquinolone dimers as potential antibacterial agents", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 59, 162– 166.

Khan, M.M., Khan, S., Iqbal, S., Yousuf, R. (2016). "Synthesis of functionalized dihydro-2-oxypyrrroles and tetrahydropyridines using 2, 6-pyridinedicarboxylic acid as an efficient and mild organocatalyst", *New Journal of Chemistry*, 40, 7504-7512.

Khan, M.M., Khan, S., Sahoo, S.C. (2018). "Efficient and Eco-Friendly One-Pot Synthesis of Functionalized Furan-2-one, Pyrrol-2-one, and Tetrahydropyridine Using Lemon Juice as a Biodegradable Catalyst", *ChemistrySelect*, 3, 1371-1380.

Kidwai, M., Misra, P., Kumar, R., Saxena, R. K., Gupta, R., Bradoo, S. (1998). "Microwave Assisted Synthesis and Antibacterial Activity of New Quinolone Derivatives", *Monatshefte für Chemie*, 129, 961-965.



Konkala, V.S., Dubey, P.K. (2017). "One-pot Synthesis of 3-phenyl-4-pyrazolylmethylene-isoxazol-(5 H)-ones Catalyzed by Sodium Benzoate in Aqueous Media under the Influence of Ultrasound Waves: A Green Chemistry Approach." *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 54, 2483-2492.

Kucukguzel, I., Tatar, E., Kucukguzel, S. G., Rollas, S., Clercq, E. D. (2008). "Synthesis of some novel thiourea derivatives obtained from 5-[(4-aminophenoxy)methyl]-4-alkyl/aryl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-thiones and evaluation as antiviral/anti-HIV and anti-tuberculosis agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 381-392.

Kulabas, N., Tatar, E., Ozakpinar, O. B., Ozsavcı, D., Pannecouque, C., De Clercq, E., Kucukguzel, I. (2016). "Synthesis and antiproliferative evaluation of novel 2-(4H-1,2,4-triazol-3-ylthio)acetamide derivatives as inducers of apoptosis in cancer cells", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 121, 58-70.

Labute, P. (2008). "Protonate3D: Assignment of Ionization States and Hydrogen Coordinates to Macromolecular Structures", *Proteins*, 75, 187–205.

Lari, J., Vahedi, H., Hakimi, M., Nakhaei, A., Rezaeifard, A. (2017). "Fast and Green Method to Synthesis of Quinolone Carboxylic Acid Derivatives Using Giant-Ball Nanoporous Isopolyoxomolybdate as Highly Efficient Recyclable Catalyst in Refluxing Water", *Journal Of The Mexican Chemical Society*, 61(1), 35-40.

Lefèvre, G., Franc, G., Tlili, A., Adamo, C., Taillefer, M., Ciofini, I., Jutan, A. (2012). "Contribution to the Mechanism of Copper-Catalyzed C–N and C–O Bond Formation", *Organometallics*, 31, 7694–7707.

Leyva, S., Hernández, H. (2010). "Synthesis of norfloxacin analogues catalyzed by Lewis and Brønsted acids: An alternative pathway", *Journal of Fluorine Chemistry*, 131, 982–988.

Li, Y., Peng, J., Chen, X., Mo, B., Li, X., Sun, P., Chen, C. (2018). "Copper-Catalyzed Synthesis of Multisubstituted Indoles through Tandem Ullmann-Type C–N Formation and Cross-dehydrogenative Coupling Reactions", *Journal of Organic Chemistry*, 83, 5288–5294.

Li, C., Liu, J. C., Li, Y. R., Gou, C., Zhang, M. L., Liu, H. Y., Li, X. Z., Zheng, C. J., Piao, H. R. (2015). "Synthesis and antimicrobial evaluation of 5-aryl-1,2,4-triazol-3-thione derivatives containing a rhodanine moiety", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25, 3052–3056.

Lidström, P., Tierney, J., Wathey, B., Westmana, J. (2001). "Microwave assisted organic synthesis—a review", *Tetrahedron*, 57, 9225-9283.

Lippur, K., Tiirik, T., Kudrjashova, M., Järving, I., Lopp, M., Kanger, T. (2012). "Amination of quinolones with morpholine derivatives", *Tetrahedron*, 68, 9550-9555.



Liu, Z.Q., You, P.S., Wu, C.H., Han, Y.H. (2020). "Microwave-promoted solvent-free synthesis of para-quinone methides (p-QMs) derivatives", *Journal of Saudi Chemical Society*, 24, 120-126.

Machado, P., Lima, G.R., Rotta, M., Bonacorso, H.G., Zanatta, N., Martins, M.A. (2011). "Efficient and highly regioselective synthesis of ethyl 1-(2,4-dichlorophenyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylates under ultrasound irradiation", *Ultrasonic Sonochemistry*, 18, 293-299.

Mamaghani, M., Loghmanifar, A., Taati, M.R. (2011). "An efficient one-pot synthesis of new 2-imino-1,3-thiazolidin-4-ones under ultrasonic conditions", *Ultrasonic Sonochemistry*, 18, 45-48.

Maurice, H. M., Francois, G. R. (2012). "Facile Synthesis and Quantitative Structure-activity relationship study of antitumor active 2-(4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)-3-oxo-propionitriles", *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 60, 1195-1206.

McPherson III, J. C., Runner, R., Buxton, T. B., Hartmann, J. F., Farcasiu, D., Bereczki, I., Roth, E., Tollas, S., Ostorhazi, E., Rozgonyi, F., Herczegh, P. (2012). "Synthesis of osteotropic hydroxybisphosphonate derivatives of fluoroquinolone antibacterials", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 615-618.

Mentese, M., Demirci, S., Ozdemir, S. B., Demirbas, A., Ulker, S., Demirbas, N. (2016). "Microwave Assisted Synthesis and Antimicrobial Activity Evaluation of New Heterofunctionalized Norfloxacin Derivatives", *Letters in Drug Design & Discovery*, 13, 1076-1090.

Menteşe, M., Beriş, F. Ş., Demirbaş, N. (2017). "Synthesis of Some New Ciprofloxacin Hybrids as Potential Antimicrobial Agents", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 54, 2996-3007.

Mermer, A., Demirci, S., Ozdemir, S. B., Demirbas, A., Ulker, S., Ayaz, F. A., Aksakal, F., Demirbas, N. (2017). "Conventional and microwave irradiated synthesis, biological activity evaluation and molecular docking studies of highly substituted piperazine-azole hybrids", *Chinese Chemical Letters*, 28, 995-1005.

Mermer, A., Demirbas, N., Sirin, Y., Uslu, H., Özdemir, Z., Demirbas, A. (2018). "Conventional and microwave prompted synthesis, antioxidant, anticholinesterase activity screening and molecular docking studies of new quinolone-triazol hybrids", *Bioorganic Chemistry*, 78, 236-248.

Mermer, A., Demirbas, N., Demirbas, A., Colak, N., Ayaz, F.A., Alagumuthu, M., Arumugam, S. (2018). "Synthesis, biological activity and structure activity relationship studies of novel conazole analogues via conventional, microwave and ultrasound mediated techniques", *Bioorganic Chemistry*, 81, 55-70.



Mermer, A., Faiz, O., Demirbas, A., Demirbas, N., Alagumuthu, M., Arumugam, S. (2019). "Piperazine-azole-fluoroquinolone hybrids: Conventional and microwave irradiated synthesis, biological activity screening and molecular docking studies", *Bioorganic Chemistry*, 85, 308-318.

Mermer, A., Demirbas, N., Cakmak, U., Colak, A., Demirbas, A., Alagumuthu, M., Arumugam, S. (2019). "Discovery of Novel Sulfonamide-Based 5-Arylidenerhodanines as Effective Carbonic Anhydrase (II) Inhibitors: Microwave-Assisted and Ultrasound-Assisted One-Pot Four-Component Synthesis, Molecular Docking, and Anti-CA II Screening Studies", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 56, 2460-2468.

Mermer, A. (2018). "Azol-Kinolon Konjügasyonu ve Rodaninler: Geleneksel, Mikrodalga ve Ultrasonik Işınlandırma Destekli Sentezleri, Biyolojik Potansiyellerinin Araştırılması", Doktora Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

Metwally, M. A., Fadda, A. A., Hassan, H. M., Afsah, E. (2004). "Synthesis of some new thiazolidin-5-one derivatives of pharmaceutical interest", *Phosphorus Sulfur And Silicon And The Related Elements*, 179, 2067-2079.

Milcent, R., Redeuilh, C. (1979). "Synthesis of 4-amino-3-aryl-1,2,4-triazol-5-ones" *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 16, 403-407.

Milcent, R., Redeuilh, C. (1980). "Research on a series of 1,2,4-triazols. II. Reactivity of 4-amino-3-aryl-1,2,4-triazol-5-ones", *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 17, 1691-1696.

Minbiole, K. P. C., Jennings, M. C., Ator, L. E., Black, J. W., Grenier, M. C., La Dowc, J. E., Caran, K. L., Seifert, K., Wuest, W. M. (2016). "From antimicrobial activity to mechanism of resistance: the multifaceted role of simple quaternary ammonium compounds in bacterial eradication", *Tetrahedron*, 72, 3559-3566.

Mirzaie, Y., Lari, J., Vahedi, H., Hakimi, M. (2016). "Conventional and Microwave-Assisted Synthesis of Quinolone Carboxylic Acid Derivatives", *Russian Journal of General Chemistry*, 86, 2865–2869.

Monnier, F., Taillefer, M. (2009). "Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-Type Coupling Reactions", *Angewandte Chemie International Edition*, 48, 6954-6971.

Naidu, K. M., Srinivasarao, S., Agnieszka, N., Ewa, A. K., Kumar, M. M. K., Sekhar, K. V. G. C. (2016). "Seeking potent anti-tubercular agents: Design, synthesis, antitubercular activity and docking study of various ((triazols/indole)-piperazin-1-yl/1,4-diazepan-1-yl)benzo[d]isoxazole derivatives", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26, 2245–2250.

^aNakhaei, A., Ramezani, S., Shams-Najafi, S. J., Farsinejad, S. (2018). "Nano-Fe₃O₄@ZrO₂-SO₃H as Highly Efficient Recyclable Catalyst for the Green Synthesis of Fluoroquinolones", *Letters in Organic Chemistry*, 15, 739-746.

^bNakhaei, A., Davoodnia, A., Yadegarian, S. (2018). "Application of ZrO_2-SO_3H as highly efficient recyclable nano-catalyst for the green synthesis of fluoroquinolones as potential antibacterial", Iranian Chemistry Communication, 6, 334-345.

Nikalje, A. P. G., Ghodke, M. S., Khan, F. A. K., Sangshetti, J. N. (2015). "CAN catalyzed one-pot synthesis and docking study of some novel substituted imidazole coupled 1,2,4-triazol-5-carboxylic acids as antifungal agents", Chinese Chemical Letters, 26, 108–112.

Othman, A. A., Kihel, M., Amara, S. (2019). "1,3,4-Oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazol derivatives as potential antibacterial agents", Arabian Journal of Chemistry, 12, 1660-1675.

Ozdemir, S. B., Demirbas, N., Cebeci, Y. U., Bayrak, H., Mermer, A., Ceylan, S., ve Demirbas, A. (2017). Synthesis and Antimicrobial Activities of Hybrid Heterocyclic Molecules Based on 1-(4-Fluorophenyl)piperazine Skeleton, Letters in Drug Design & Discovery, 14, 1014-1034.

Özdemir, S. B., (2016). "Synthesis of novel fluoroquinolone-triazol hybrid compounds as antimicrobial agents", Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry, 3, 515-534.

Özdemir, S.B., Cebeci, Y.U., Bayrak, H., Mermer, A., Ceylan, S., Demirbas, A., Karaoglu, S.A., Demirbas, N. (2013). "Synthesis and antimicrobial activity of new piperazine-based heterocyclic compounds", Heterocyclic Communications, 23, 43-54.

Pagadala, R., Maddila, S., Jonnalagadda, S.B. (2014). "Ultrasonic-mediated catalyst-free rapid protocol for the multicomponent synthesis of dihydroquinoline derivatives in aqueous media", Green Chemistry Letters Reviews, 7, 131-136.

Palaska, E., "Farmasötik Kimya", (2004). Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2. Baskı, Ankara.

Panda, S. S., Liaqat, S., Girgis, A. S., Samir, A., Hall, C. D., Katritzky, A. R. (2015). "Novel antibacterial active quinolone–fluoroquinolone conjugates and 2D-QSAR studies", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 25, 3816–3821.

Panda, S. S., Detistov, O. S., Girgis, A. S., Mohapatra, P. P., Samir, A., Katritzky, A. R. (2016). "Synthesis and molecular modeling of antimicrobial active fluoroquinolone–pyrazine conjugates with amino acid linkers", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 26, 2198–2205.

Parwe, S. P., Chaudhari, P. N., Mohite, K. K., Selukar, B. S., Nande, S. S., Garnaik, B. (2014). "Synthesis of ciprofloxacin-conjugated poly(L-lactic acid) polymer for nanofiber fabrication and antibacterial evaluation", International Journal of Nanomedicine, 9, 1463–1477.



Patel, H. N. B., Patel, S. D. (2009). "Synthesis And Antimicrobial Activity of 2-Phenyl-3-{1-Cyclopropyl-6-Fluoro-7-[4-Methylpiperazin-1-yl]-4-quinolone}carboxamido-3-thiazolidin-4-ones", *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 43, 305-311.

Patel, M. M., Patel, L. J. (2014). "Design, Synthesis, Molecular Docking, and Antibacterial Evaluation of Some Novel Fluoroquinolone Derivatives as Potent Antibacterial Agent", *Hindawi Publishing Corporation Scientific World Journal*, 1-10.

Pesson, M., Dupin, S. ve Antoine, M. (1962). "Emploie de l'hydrazinocarbonate d'ethyle pour la Synthese des Hydroxy-3 triazols-1,2,4", *Bulletin de la Société chimique de France*, 1364-1371.

Plech, T., Wujec, M., Kosikowska, U., Malmb, A., Rajtar, B., Polz-Dacewicz, M. (2013). "Synthesis and in vitro activity of 1,2,4-triazol-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 60, 128-134.

Plech, T., Kapron, B., Paneth, A., Kosikowska, U., Malm, A., Strzelczyk, A., Staczek, P., Swiatek, L., Rajtar, B., Polz-Dacewicz, M. (2015). "Search for factors affecting antibacterial activity and toxicity of 1,2,4-triazol-ciprofloxacin hybrids", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 94-103.

Pokrovskaya, V., Belakhov, V., Hainrichson, M., Yaron, S., Baasov, T. (2009). "Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Fluoroquinolone–Aminoglycoside Hybrid Antibiotics" *Journal of Medicinal Chemistry*, 52, 2243-2254.

Priyanka, Singh V., Ekta, Katiyar, D. (2017). "Synthesis, antimicrobial, cytotoxic and E. coli DNA gyrase inhibitory activities of coumarinyl amino alcohols", *Bioorganic Chemistry*, 71, 120-127.

Rabbani, M. G., Islam, M. R., Ahmad, M., Hossion, A. M. L. (2011). "Synthesis of some NH-Derivatives of ciprofloxacin as antibacterial and antifungal agents", *Bangladesh J. Pharmacol.*, 6, 8-13.

Rathi, A.K., Gawande, M.B., Zboril, R., Varma, R.S. (2015). "Microwave-assisted synthesis–Catalytic applications in aqueous media", *Coordination Chemistry Reviews*, 291, 68-94.

Rodrigues-Santos, C. E., Echevarria, A. (2011). "Convenient syntheses of pyrazolo[3,4-b]pyridin-6-ones using either microwave or ultrasound irradiation", *Tetrahedron Letters*, 52, 336–340.

Roman, G. (2015). "Mannich bases in medicinal chemistry and drug design", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 89, 743-816.

Ross, A. G., Benton, B. M., Chin, D., De Pascale, G., Fuller, J., Leeds, J. A., Reck, F., Richie, D. L., Vo, J., La Marche, M. J. (2015). "Synthesis of ciprofloxacin dimers for



evaluation of bacterial permeability in atypical chemical space”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25, 3468–3475.

Roy, S. R., Jadhavar, P. S., Seth, K., Sharma, K. K., Chakraborti, A. K. (2011). “Organocatalytic application of ionic liquids: [bmim][MeSO₄] as a recyclable organocatalyst in the multicomponent reaction for the preparation of dihydropyrimidinones and –thiones”, *SYNTHESIS*, 14, 2261–2267.

Rupanwal, R., Kulshrestha, A., Singh, N., Sahni, N., Khare, M. S. R., Pandey, J. (2017). “An overview of Ullmann Reaction, Its importance and applications in synthesis of Dibenzopyranones “, *International Journal of Scientific & Engineering Research*, 8, 1479-1496.

Saeed, A., Al-Masoudi, N. A., Latif, M. (2013). “Synthesis and Antiviral Activity of New Substituted Methyl [2-(arylmethylene-hydrazino)-4-oxo-thiazolidin-5-ylidene]acetates”, *Archiv Der Pharmazie*, 346, 618-625.

Schmidt, M., Harmuth, S., Barth, E. R., Wurm, E., Fobbe, R., Sickmann, A., Krumm, C., Tiller, J. C. (2015). "Conjugation of Ciprofloxacin with Poly(2-oxazoline)s and Polyethylene Glycol via End Groups", *Bioconjugate Chemistry*, 26, 1950-1962.

Sharma, V. P., Praveen, K., Sharma, M. (2011). “Synthesis of 3-[3-(Benzothiazol-2-yl)-4-oxo-thiazolidin-2-yl]chromones as Antifungal Agents”, *Asian of Chemistry*, 23, 4616-4620.

Shukla, R., Mohan, T. P., Vishalakshi, B., Chopra, D. (2017). "Synthesis, crystal structure and theoretical analysis of intermolecular interactions in two biologically active derivatives of 1,2,4-triazols", *Journal of Molecular Structure*, 1134, 426-434.

Simeone, X., Iorio, M. T., Siebert, D.C.B., Rehman, S., Schnürch, M., Mihovilovic, M. D., Ernst, M. (2019). “Defined concatenated $\alpha 6\alpha 1\beta 3\gamma 2$ GABAA receptor constructs reveal dual action of pyrazoloquinolinone allosteric modulators”, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 27, 3167–3178.

Sivakumar, K. K., Rajasekaran, A., Senthilkumar, P., Wattamwar, P. P. (2014). "Conventional and microwave assisted synthesis of pyrazolone Mannich bases possessing anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic effect and antimicrobial properties", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24, 2940–2944.

Srivastava, N., Kumar, A. (2013). “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, 464-468.

Škugor, M. M., Štimac, V., Palej, I., Lugaric´, Đ., Paljetak, H. C., Filic, D., Modric, M., Đilovic, I., Gembarovski, D., Mutak, S., Haber, V. E., Holmes, D. J., Ivezic-Schoenfeld, Z., Gembarovski, S. A. (2010). "Synthesis and biological activity of 4 "-O-acyl derivatives of 14-

and 15-membered macrolides linked to ω -quinolone-carboxylic unit", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 6547-6558.

Sultana, N., Arayne, M. S., Rizvi, S. B. S., Haroon, U. (2011). "Synthesis, characterization and biological evaluations of ciprofloxacin carboxamide analogues", *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 32, 483-488.

Sutera, V., Hoarau, G., Renesto, P., Caspar, Y., Maurin, M. (2017). "In vitro and in vivo evaluation of fluoroquinolone resistance associated with DNA gyrase mutations in *Francisella tularensis*, including in tularaemia patients with treatment failure", *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50, 377–383.

Şen, İ. (2019). "Potansiyel Antimikrobiyal Bileşikler Olarak Florokinolon ---Antibiyotiklerinin Yeni Analoglarının Sentezi", Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.

Şöhretoğlu, D., Barut, B., Sari, S., Özel, A., Arroel, R. (2020). "In vitro and in silico assessment of DNA interaction, topoisomerase I and II inhibition properties of chrysosplenin", *International Journal of Biological Macromolecules* 163, 1053-1059.

Tomašić, T., Mirt, M., Barancoková, M., Ilaš, J., Zidar, N., Tammela, P., Kikelj, D. (2016). "Design, synthesis and biological evaluation of 4,5-dibromo-*N*-(thiazol-2-yl)-1*H*-pyrrole-2-carboxamide derivatives as novel DNA gyrase inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 25, 338-349.

Wang, S., Jia, X. D., Liu, M. L., Lu, Y., Guo, H. Y. (2012). "Synthesis, antimycobacterial and antibacterial activity of ciprofloxacin derivatives containing a *N*-substituted benzyl moiety", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 5971-5975.

Wang, X. D., Wei, W., Wang, P. F., Tang, Y. T., Deng, R. C., Li, B., Zhou, S. S., Zhang, J. W., Zhang, L., Xiao, Z. P., Ouyang, H., Zhu, H. L. (2014). "Novel 3-arylfuran-2(5*H*)-one-fluoroquinolone hybrid: Design, synthesis and evaluation as antibacterial agent", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22, 3620–3628.

Wang, H. C., Li, R. S., Dong, H. S. (2009). "Synthesis of (2*e*,3*e*)-1-[1-(1-aryl-5-methyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)ethylidene]-2-(4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)hydrazines", *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 19, 99-100.

War, J. A., Srivastava, S. K., Srivastava, S. D. (2017). "Design, synthesis and DNA-binding study of some novel morpholine linked thiazolidinone derivatives", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 173, 270–278.

Wei, X. J., Abdiaj, I., Sambigiato, C., Li, C. F., Zysman-Colman, E., Alcazar, J., Noel, T. "Visible-Light-Promoted Iron-Catalyzed C(sp²)-C(sp³) Kumada Cross-Coupling in Flow", *Angewandte Chemie-International Edition*, 58, 13030-13034.



Weidner-Wells, M. A., Broggs, C. M., Foleno, B. D., Melton, J., Bush, K., Goldshmidt, R. M., Hlasta, D. (2002). "Novel piperidinyloxyoxazolidinone antibacterial agents. Diversification of the N-substituent", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 2345-2351.

Werner, M. M., Patel, B. A., Talele, T. T., Ashby, C. R., Li, Z., Zauhar, R. J. (2015). "Dual inhibition of *Staphylococcus aureus* DNA gyrase and topoisomerase IV activity by phenylalanine-derived(Z)-5-arylmethylidene rhodanines", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23, 6125-6137.

Wityak, J., Ewa, T. A. (1998). "Preparation of novel integrin receptor antagonists", From Patent Application in Canada, 9823608.

Woods, G.L., Brown-Elliott, B.A., Desmond, E.P., Hall, G. S., Heifets, L., Pfyffer, G. E., Ridderhof, J.C., Wallace, R.J., Warren, N. C., Witebsky, F.G. (2003). "Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes", Approved Standard. NCCLS Doc. M24-A, 18, 20–31.

Vandekerckhove, S., Desmet, T., Tran, H. G., de Kock, C., Smith, P. J., Chibale, K., D'hooghe, M. (2014). "Synthesis of halogenated 4-quinolones and evaluation of their antiplasmodial activity", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24, 1214–1217.

Vicini, P., Geronikaki, A., Anastasia, K., Incerti, M., Zani, F. (2006). "Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 3859-3864.

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., Zhu, H. L. (2014). "Design, synthesis, and evaluation of novel fluoroquinolone-flavonoid hybrids as potent antibiotics against drug-resistant microorganisms", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 80, 92-100.

Xu, Z., Zhao, S. J., Lv, Z. S., Gao, F., Wang, Y., Zhang, F., Bai, L., Deng, J. L. (2019). "Fluoroquinolone-isatin hybrids and their biological activities", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 162, 396-406.

Yadav, V., Gupta, S., Kumar, R., Singh, G., Lagarkha, R. (2011). "Polymeric PEG35k-Pd nano particles: Efficient and recyclable catalyst for reduction of nitro compounds", *Synthetic Communications*, 42, 213-222.

Yana, S., Songa, L., Luana, S., Xinc, Z., Duc, S., Shia, H., Yuana, S., Yanga, Y., Yin, J. (2017). "A hierarchical polymer brush coating with dual-function antibacterial capability", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 150, 250–260.

Yang, H., Wang, H. W., Zhu, T. W., Yu, L. M., Chen, J. W., Wang, L. X., Shi, L., Li, D., Gu, L. Q., Huang, Z. S., An, L. K. (2017). "Syntheses and antibacterial activity of soluble 9-bromo

substitutedindolizinoquinoline-5,12-dione derivatives", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 127, 166-173.

Yolal-Mentese, M., Bayrak, H., Uygun, Y., Mermer, A., Ulker, S., Alpay-Karaoglu, S., Demirbas, N. (2013). "Microwave assisted synthesis of some hybrid molecules derived from norfloxacin and investigation of their biological activities", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 67, 230-242.

Yolal, M., Basoglu, S., Bektas, H., Demirci, S., Alpay-Karaoglu, S., Demirbas, A. (2012). "Synthesis of EperezolidLike Molecules and Evaluation of Their Antimicrobial Activities", *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 38, 539–549.

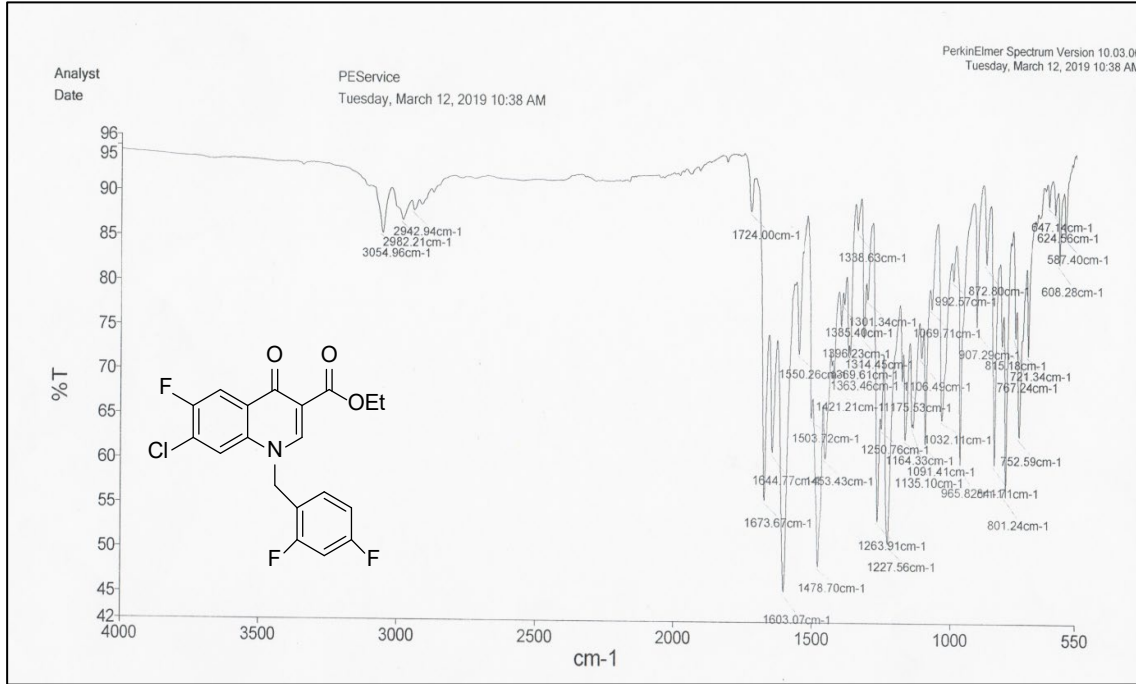
Yüksek, H. (1992). "3-Alkyl(aryl)-4-amino-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'ların Bazı reaksiyonlarının incelenmesi", Doktora tezi, KTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.

Zhang, L., Kumar, K. V., Geng, R. X., Zhou, C. H. (2015). "Design and biological evaluation of novel quinolone-based metronidazole derivatives as potent Cu²⁺ mediated DNA-targeting antibacterial agents", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25, 3699–3705.

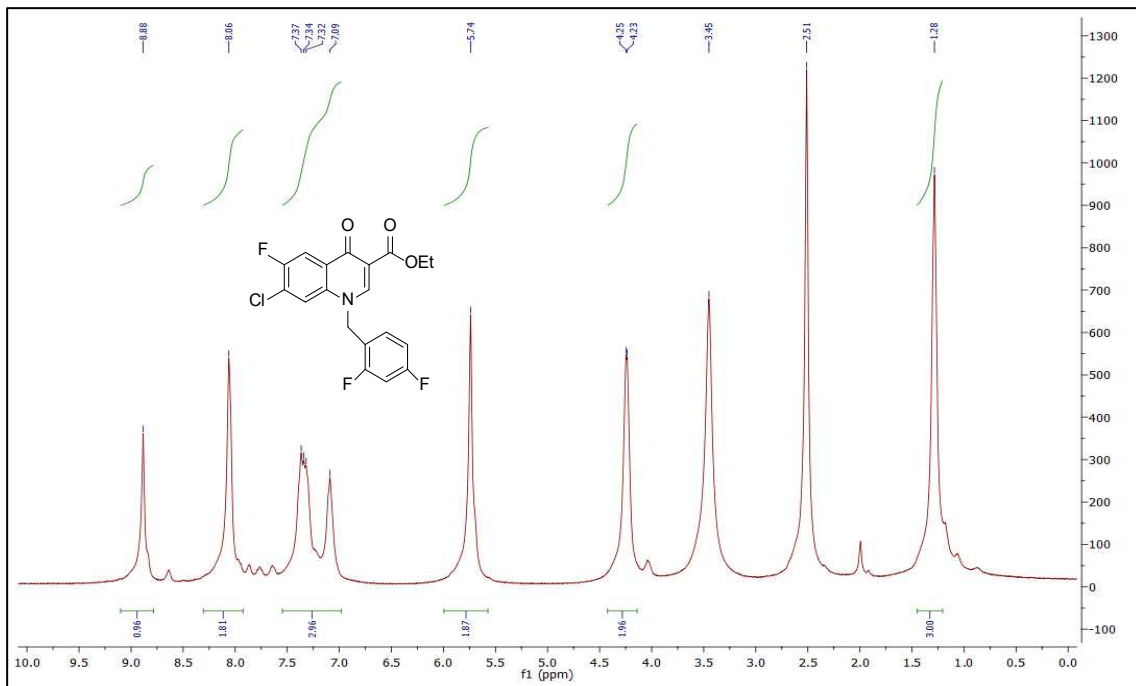
Zhang, L., Addla, D., Ponmani, J., Wang, A., Xie, D., Wang, Y. N., Zhang, S. L., Geng, R. X., Cai, G. X., Li, S., Zhou, C. H. (2016). "Discovery of membrane active benzimidazole quinolones-based topoisomerase inhibitors as potential DNA-binding antimicrobial agents", *European Journal of Medicinal Chemistry*, 111, 160-182.

EKLER

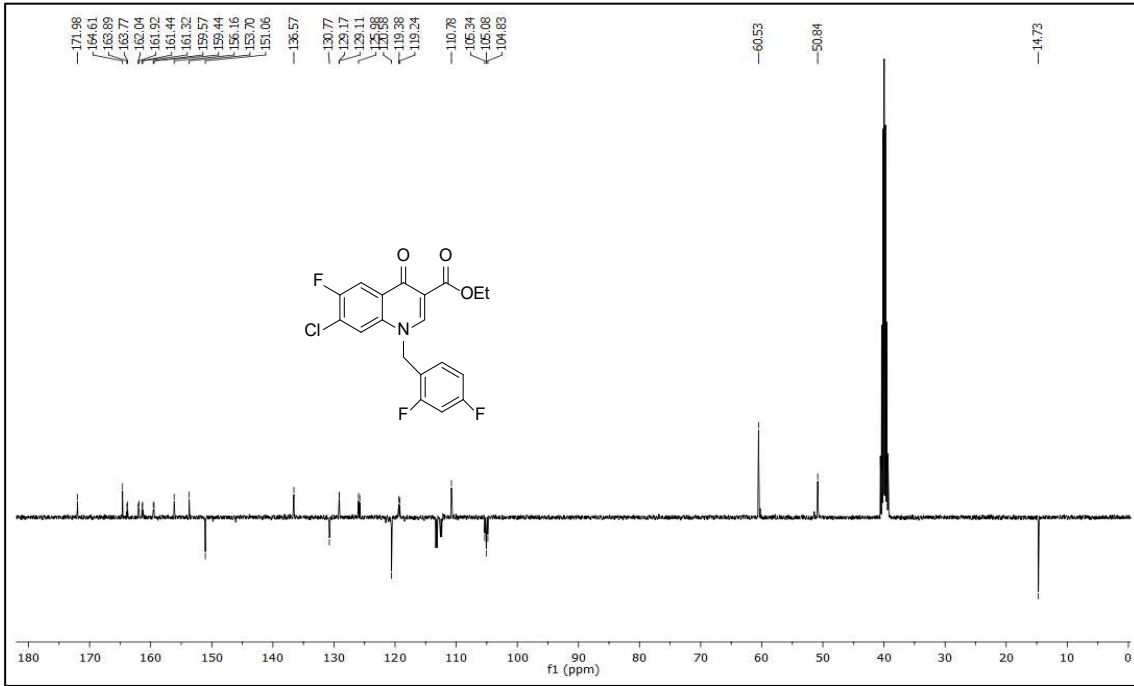
EK 1. Sentezlenen Yeni Bileşiklerin FT IR, ¹H NMR, ¹³C NMR Ve Kütle Spektrumları



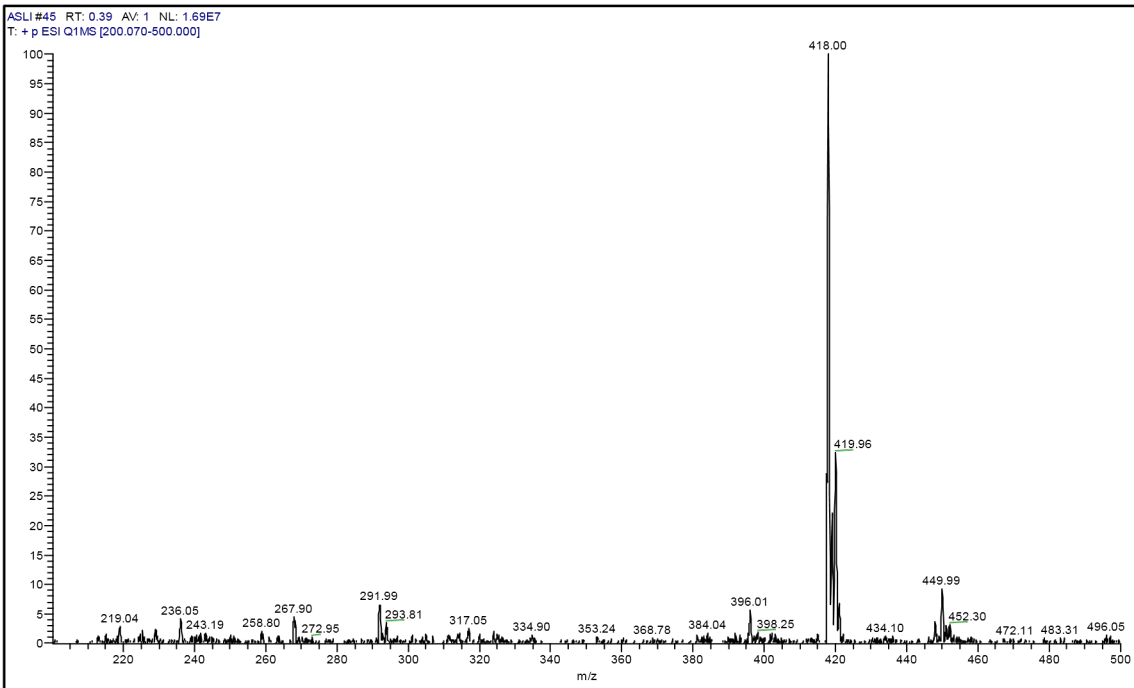
Ek Şekil 1. FQ13 No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



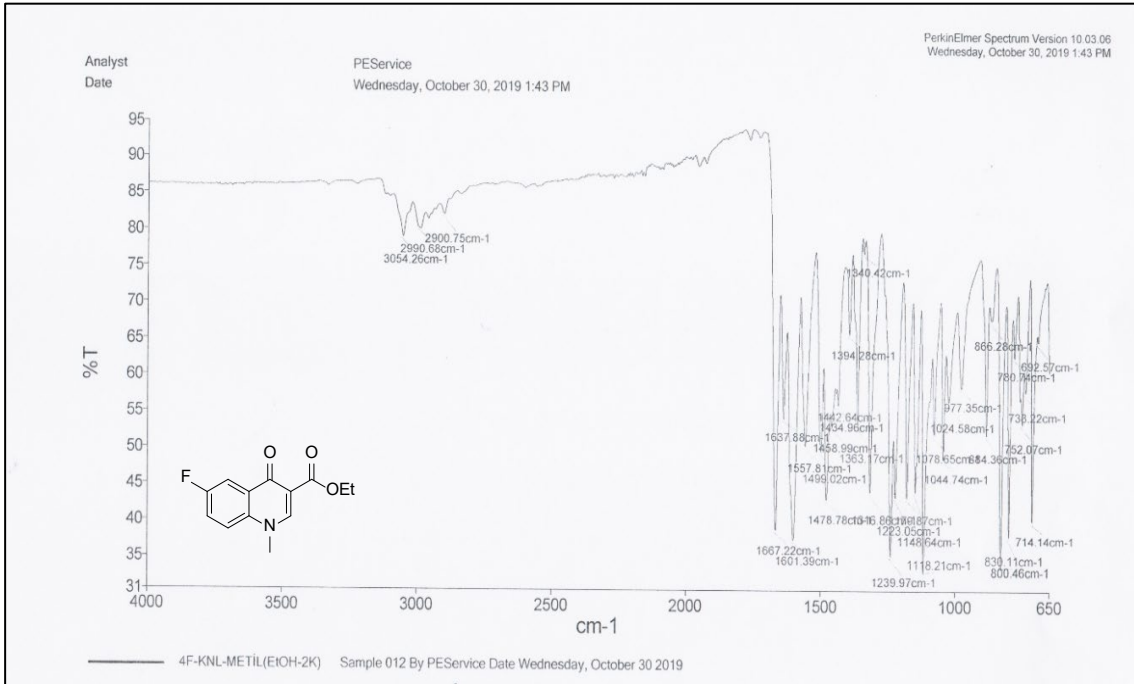
Ek Şekil 2. FQ13 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



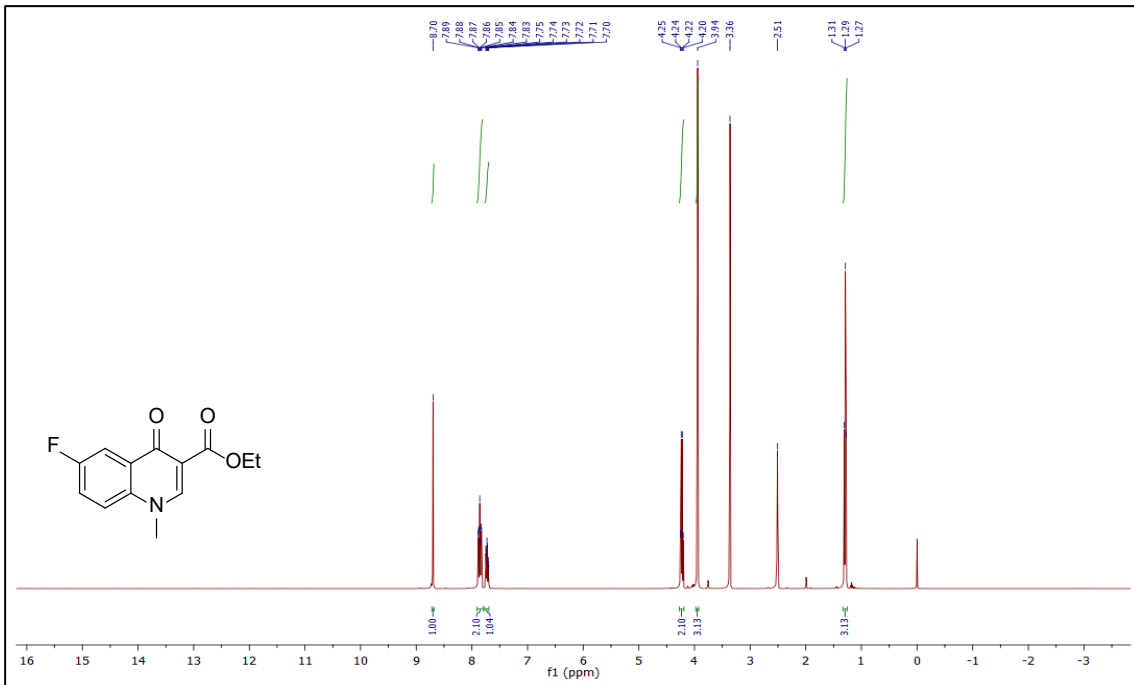
Ek Şekil 3. FQ13 No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



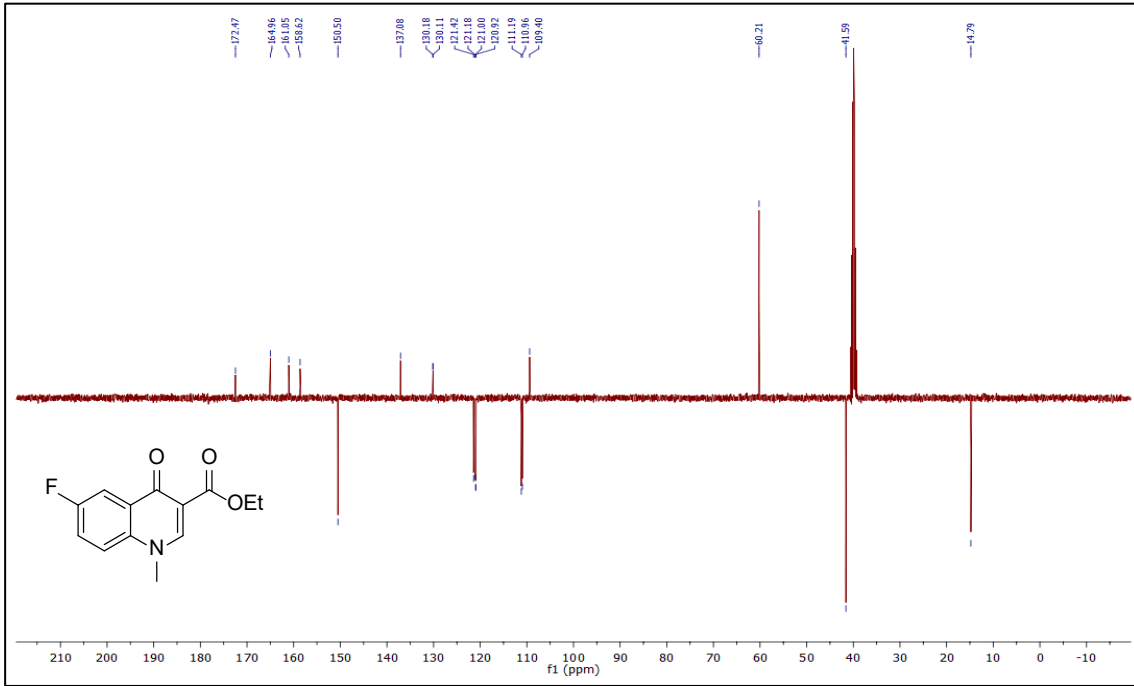
Ek Şekil 4. FQ13 No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



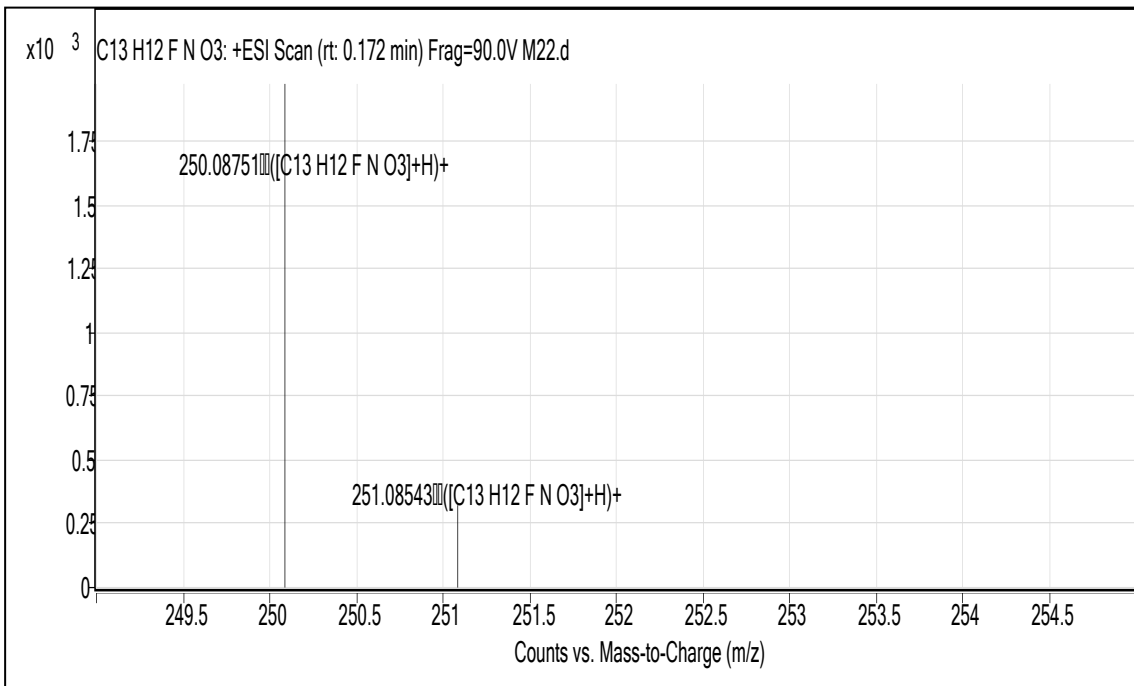
Ek Şekil 5. Q12b No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



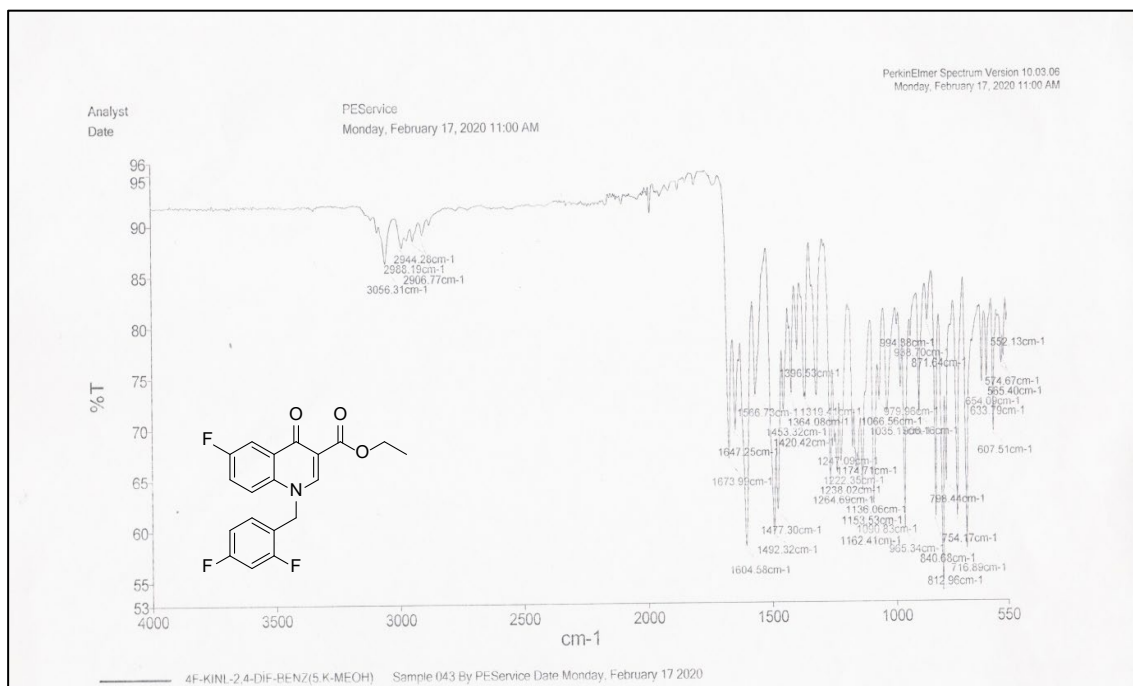
Ek Şekil 6. Q12b No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



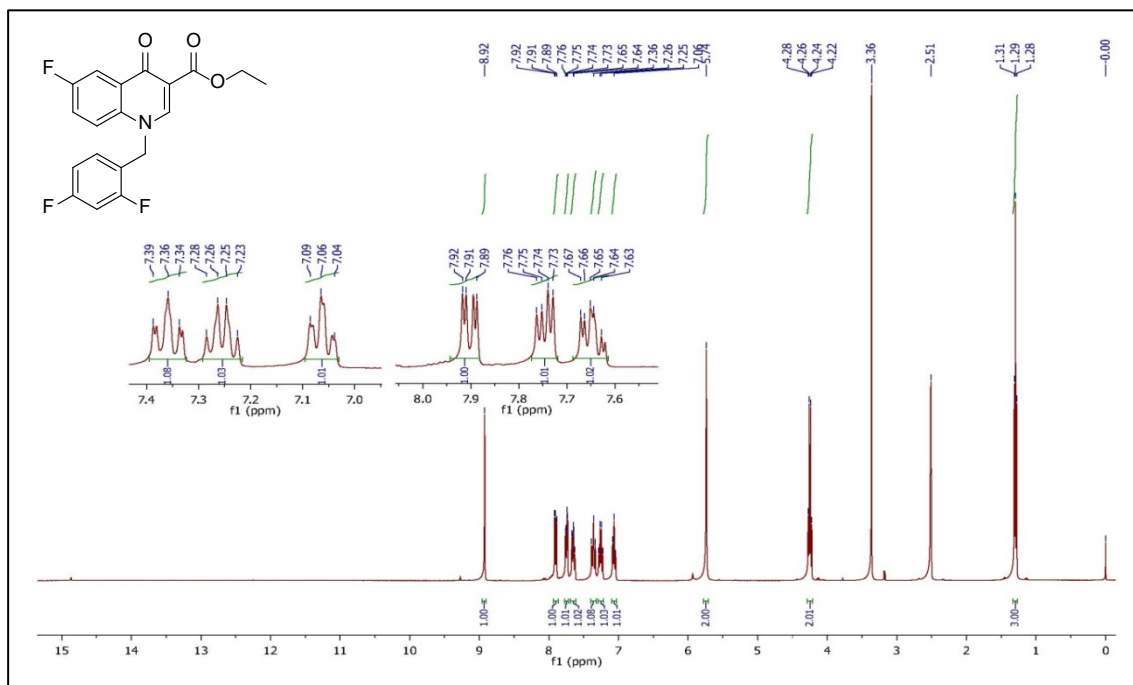
Ek Şekil 7. Q12b No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



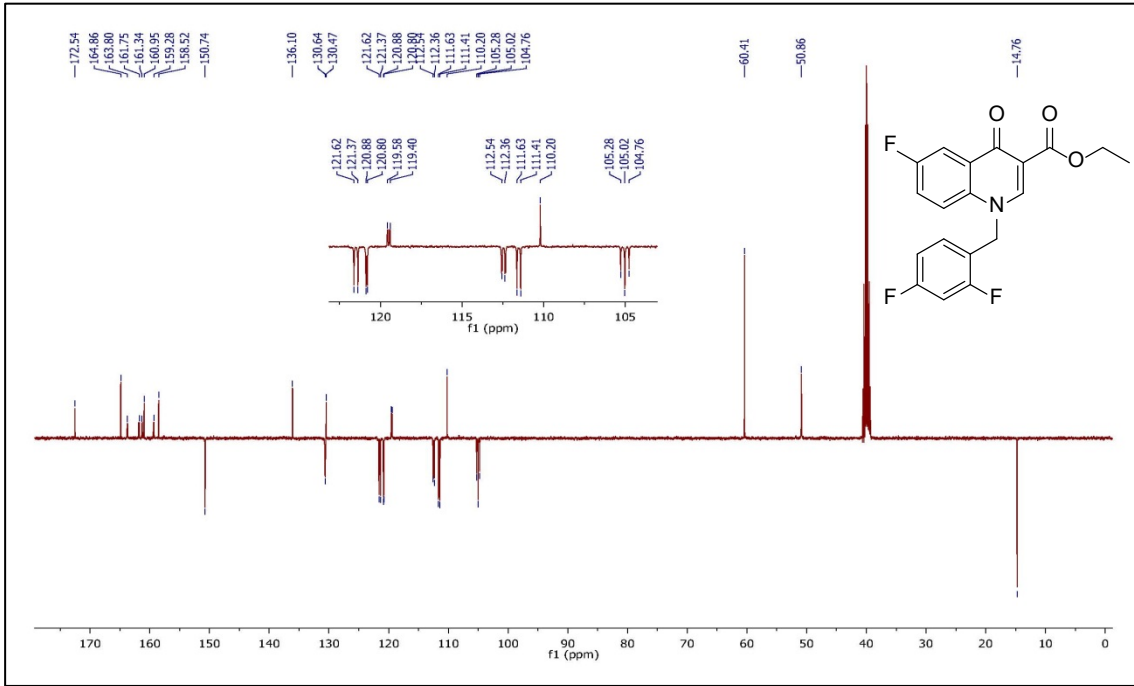
Ek Şekil 8. Q12b No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



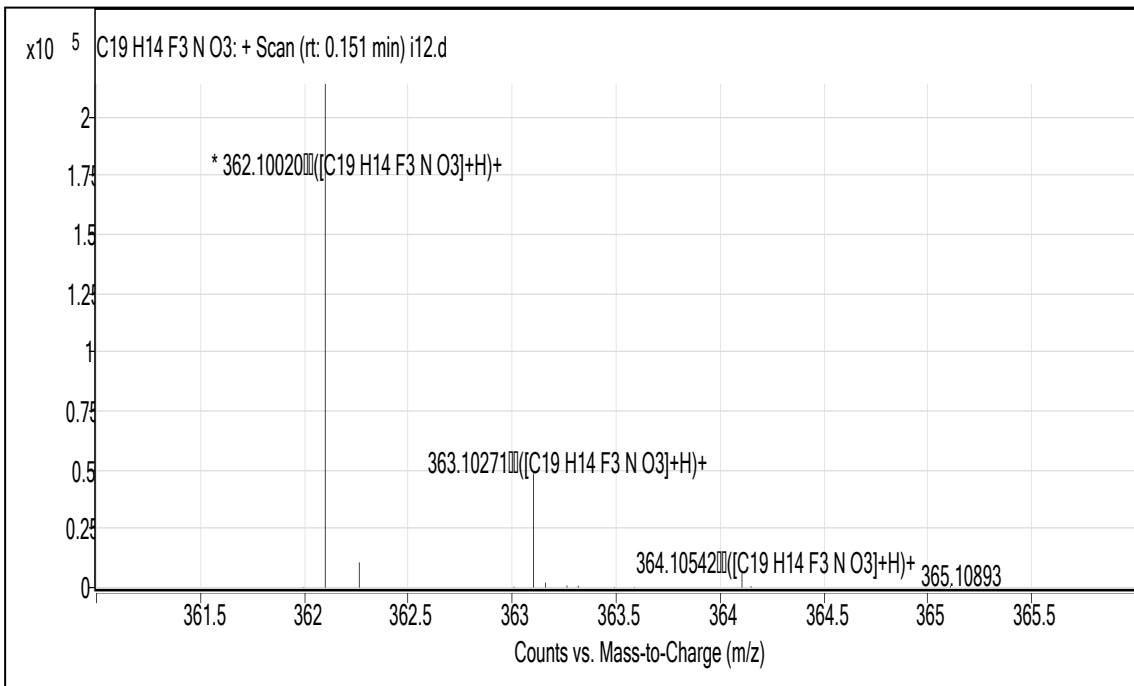
Ek Şekil 9. Q12c No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



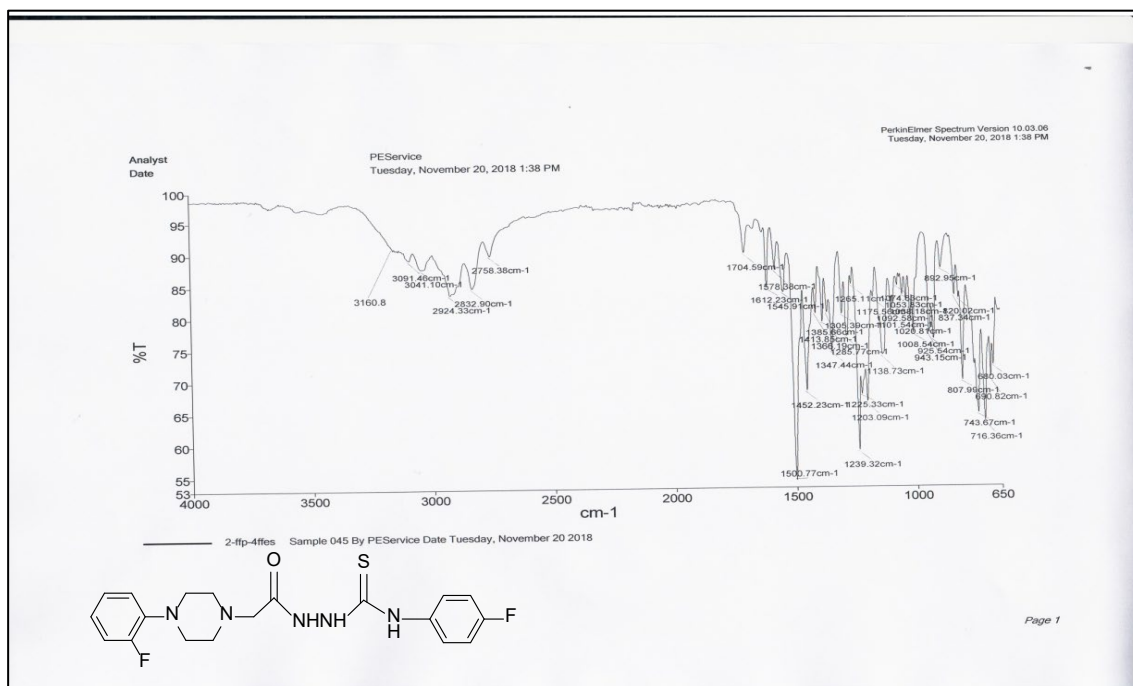
Ek Şekil 10. Q12c No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



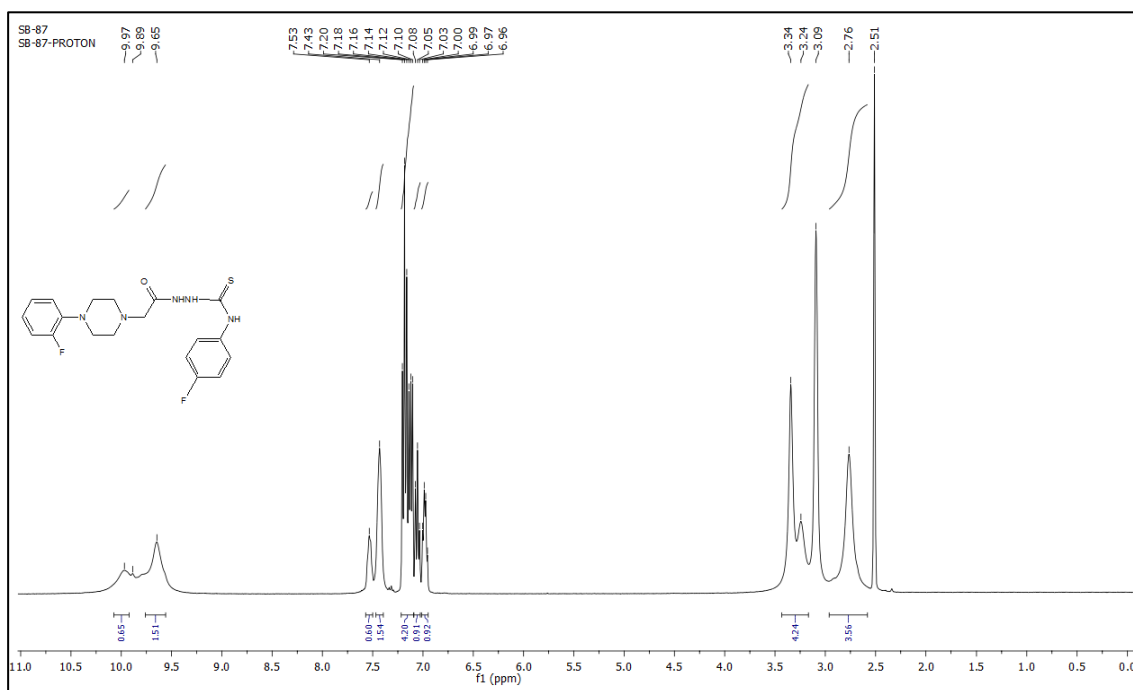
Ek Şekil 11. Q12c Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



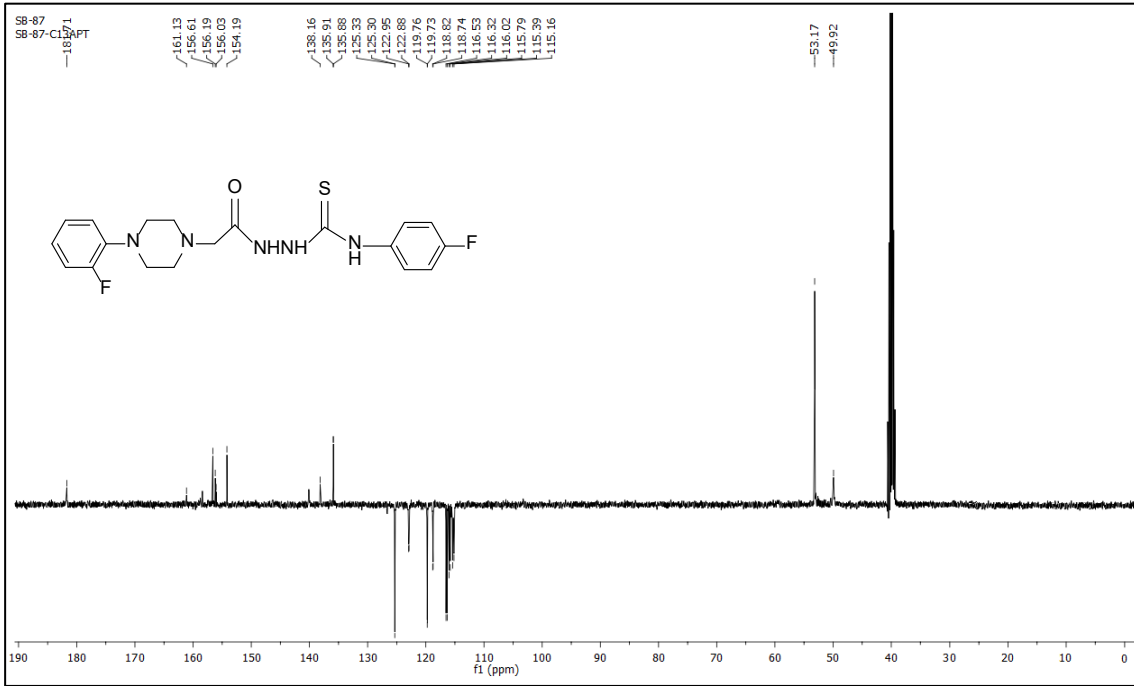
Ek Şekil 12. Q12c No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



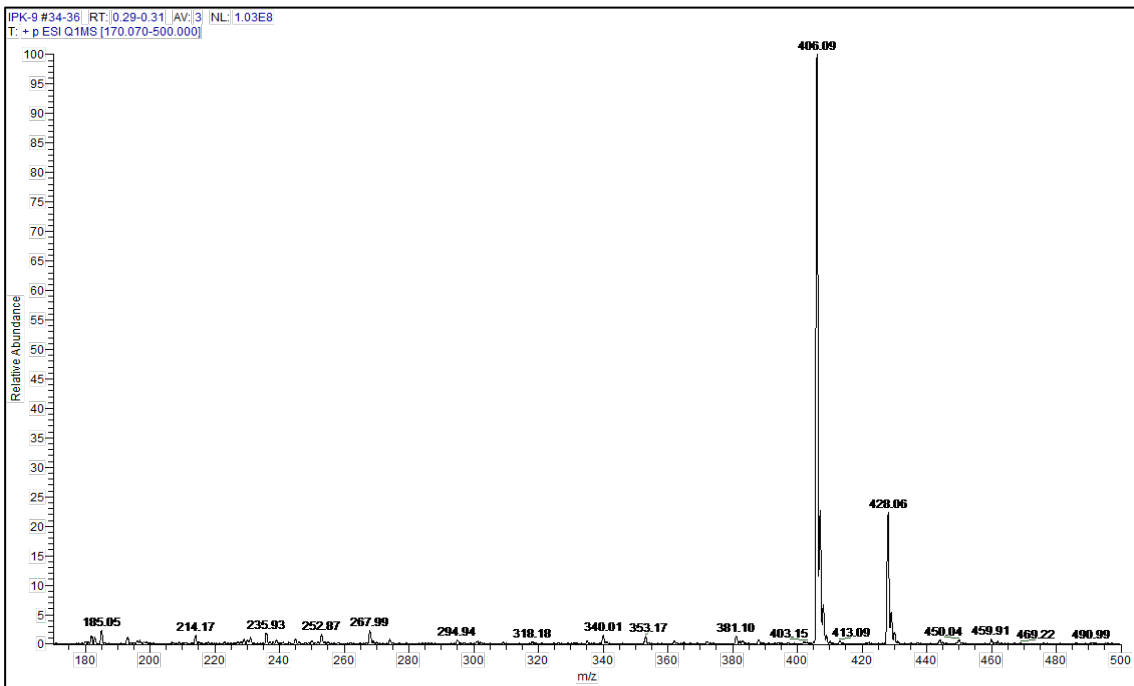
Ek Şekil 13. 4d No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



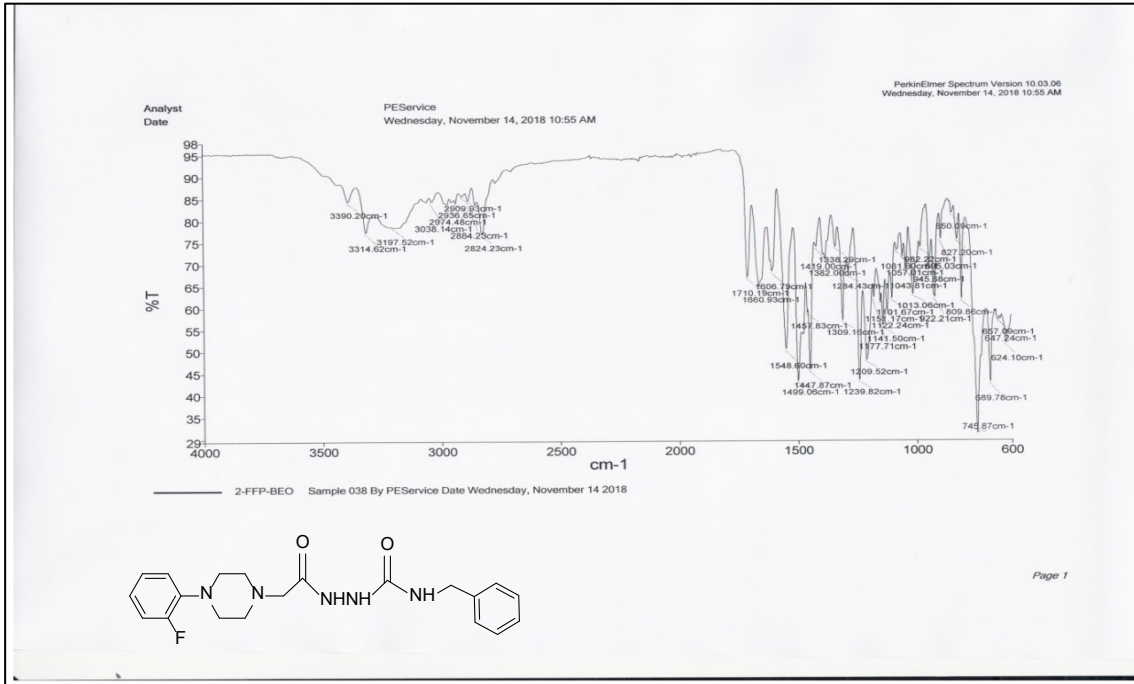
Ek Şekil 14. 4d No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



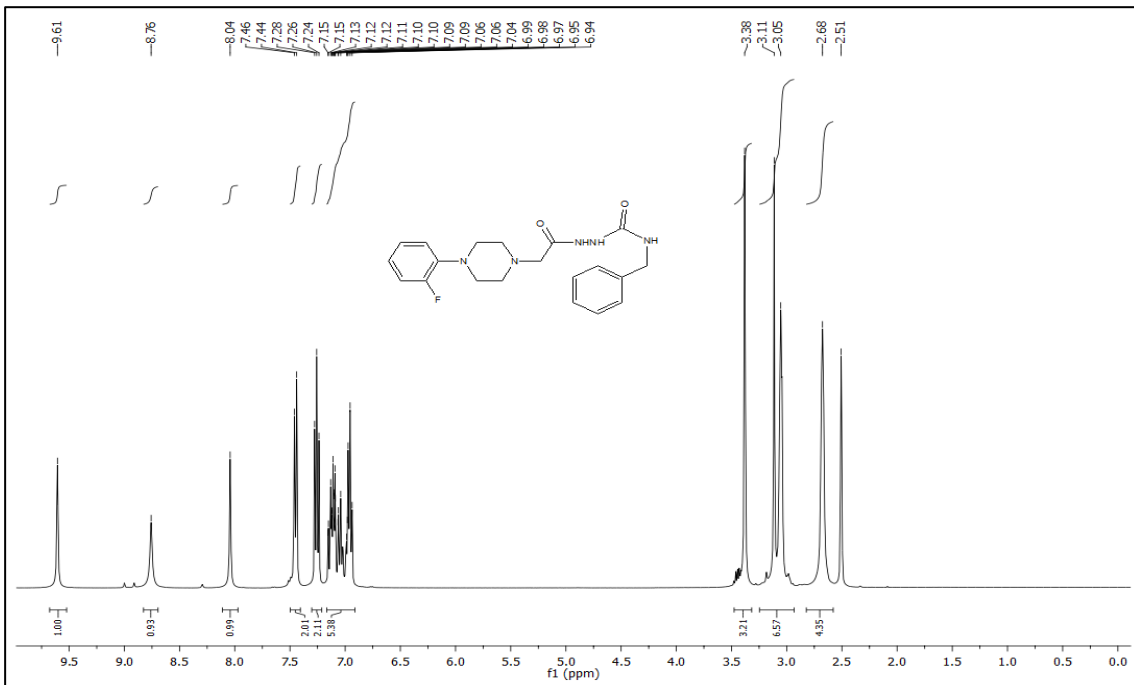
Ek Şekil 15. 4d No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



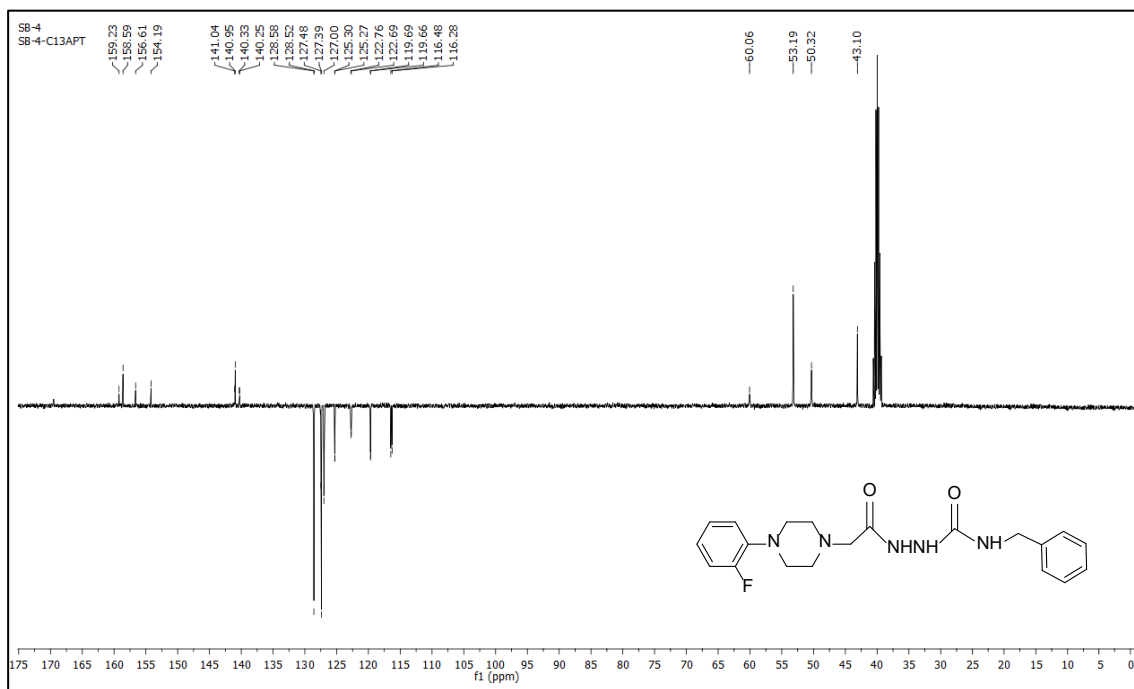
Ek Şekil 16. 4d No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



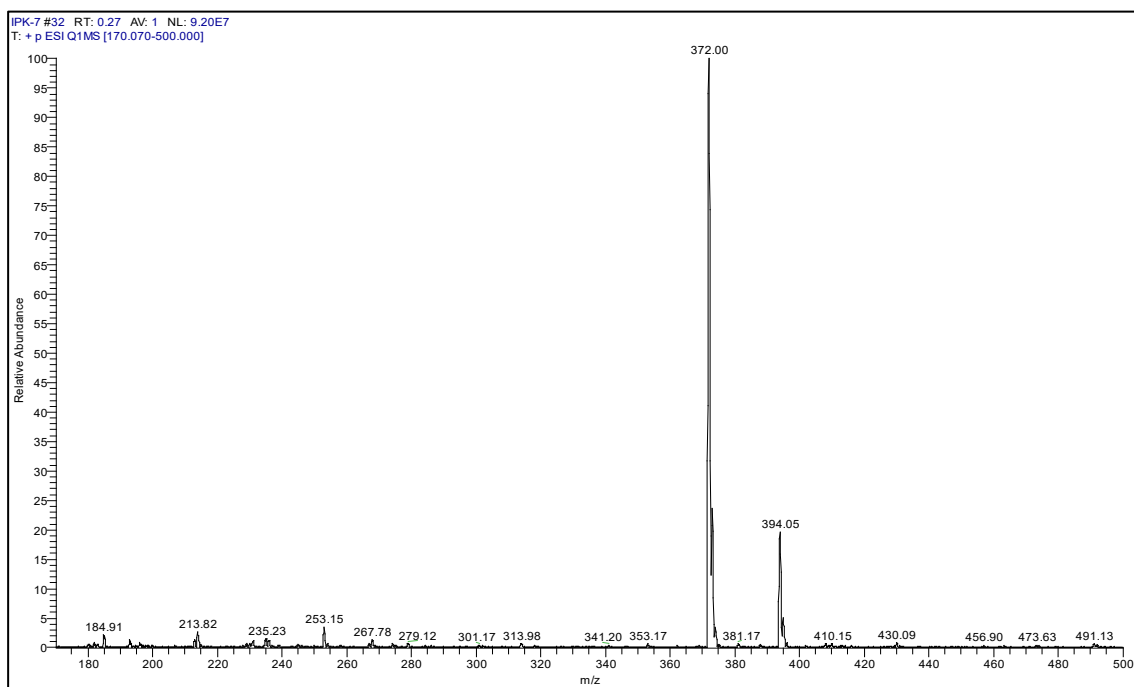
Ek Şekil 17. 4e No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



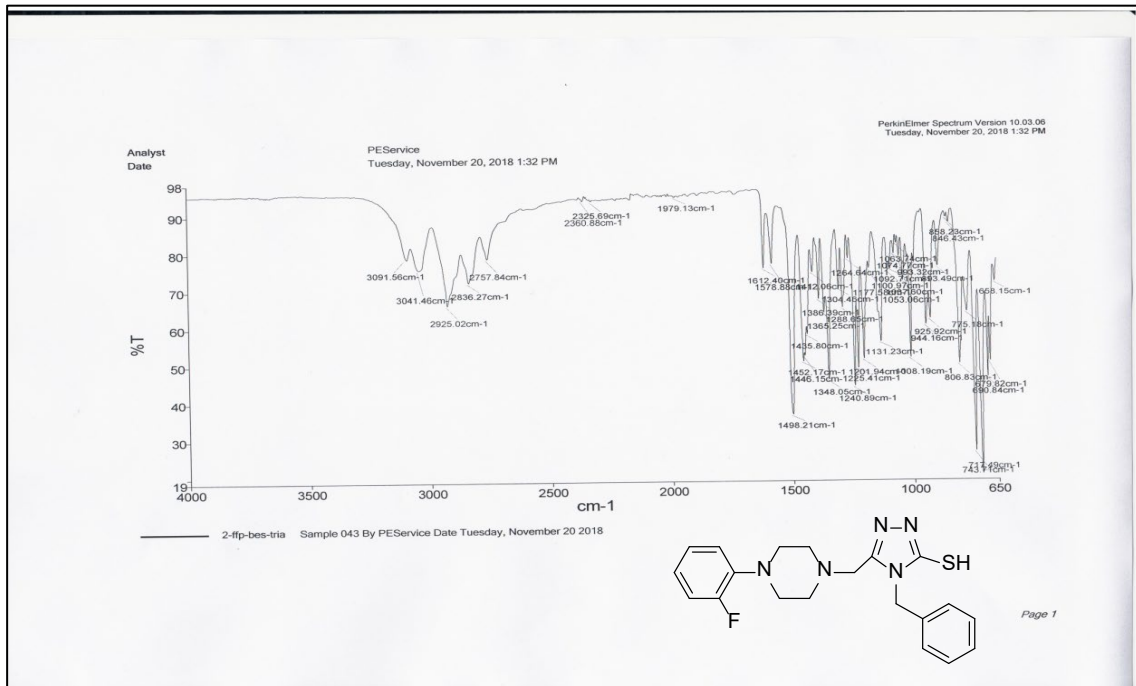
Ek Şekil 18. 4e No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



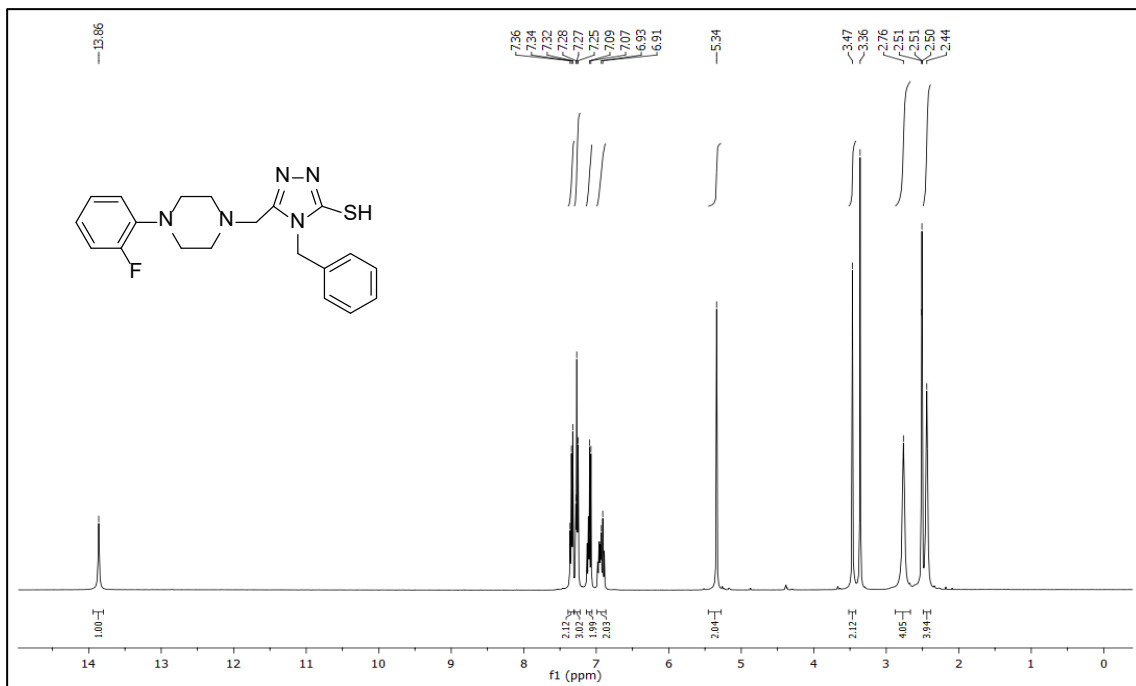
Ek Şekil 19. 4e No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



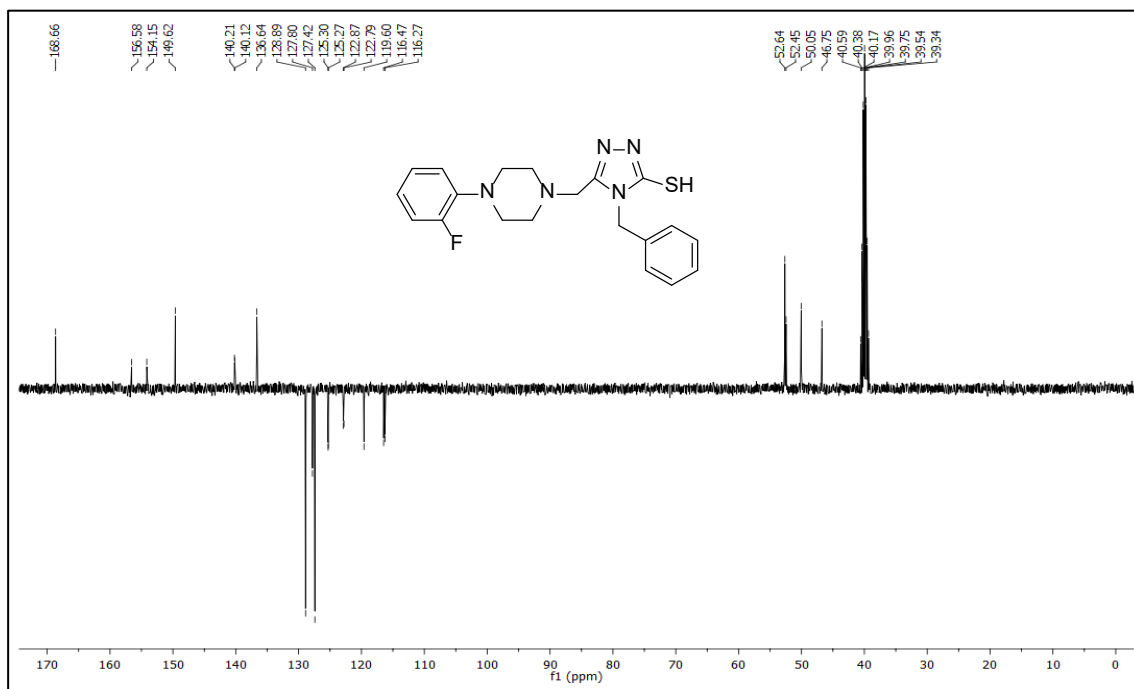
Ek Şekil 20. 4e No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



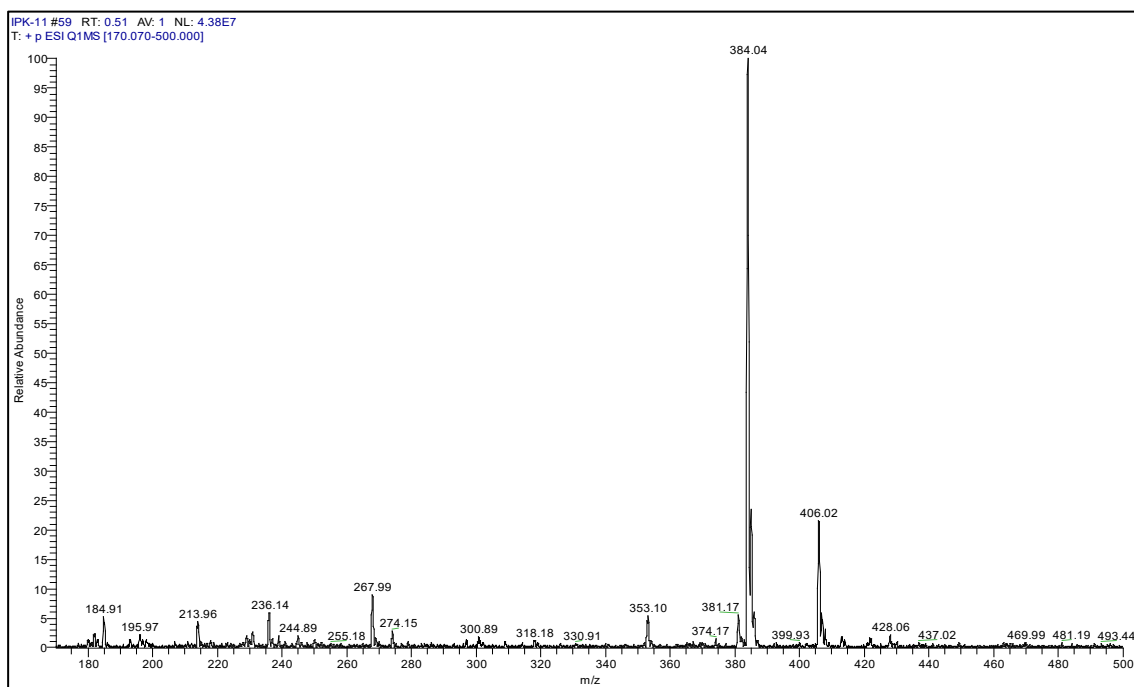
Ek Şekil 21. 11a No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



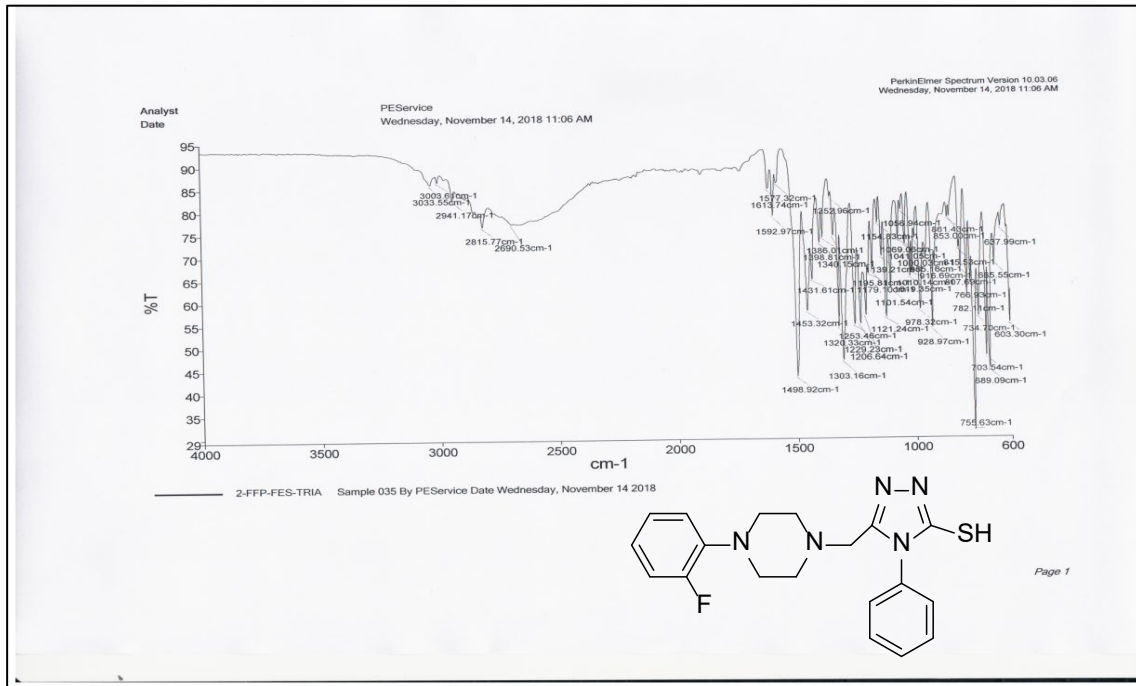
Ek Şekil 22. 11a No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



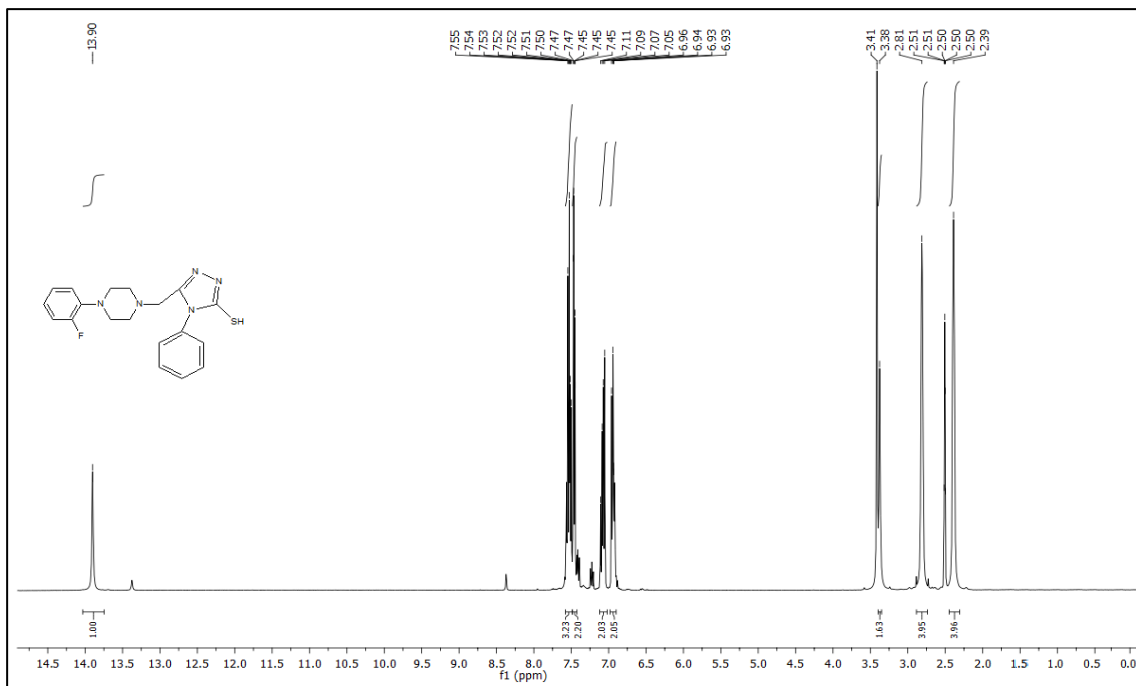
Ek Şekil 23. 11a No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



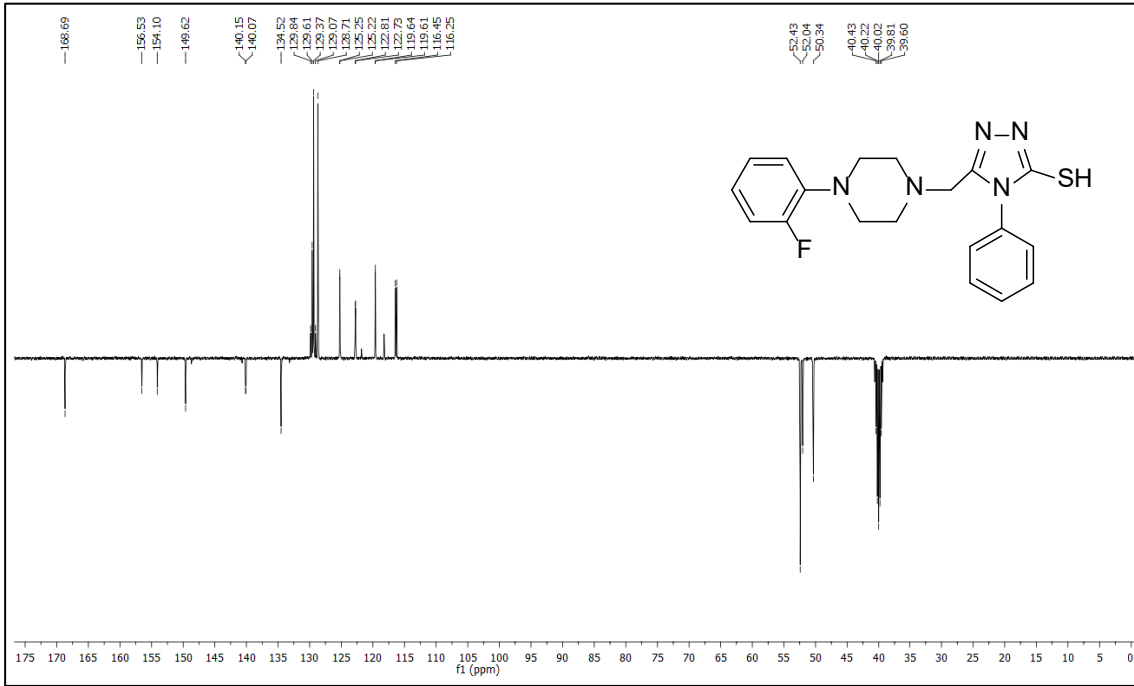
Ek Şekil 24. 11a No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



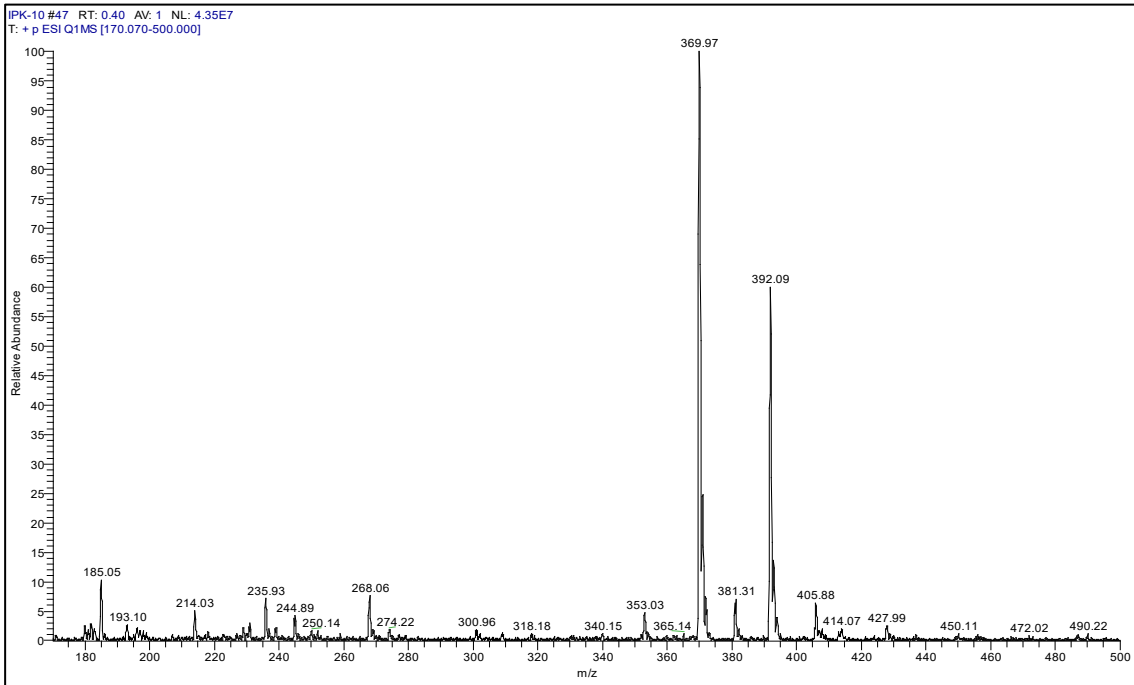
Ek Şekil 25. 11b No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



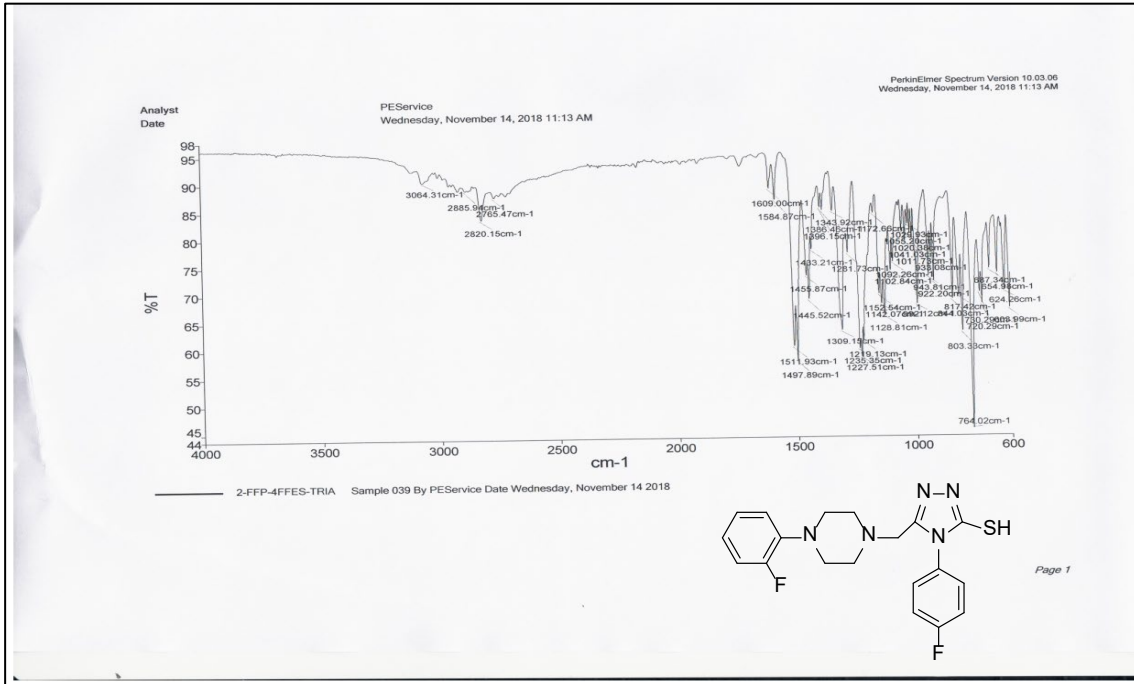
Ek Şekil 26. 11b No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



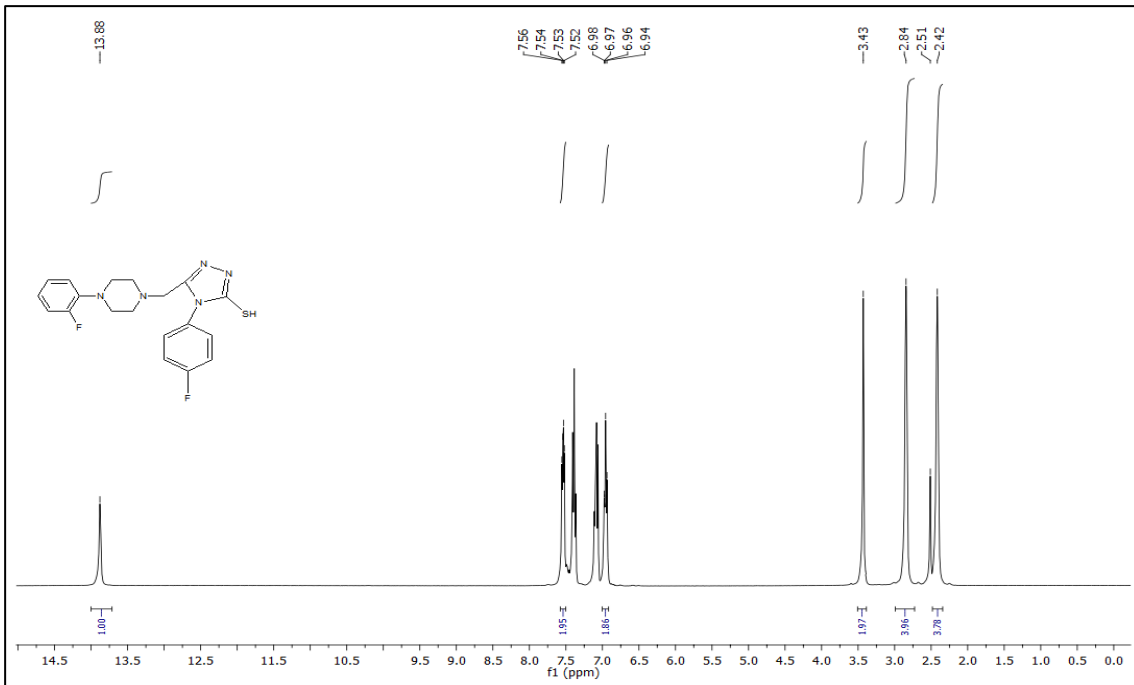
Ek Şekil 27. 11b No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



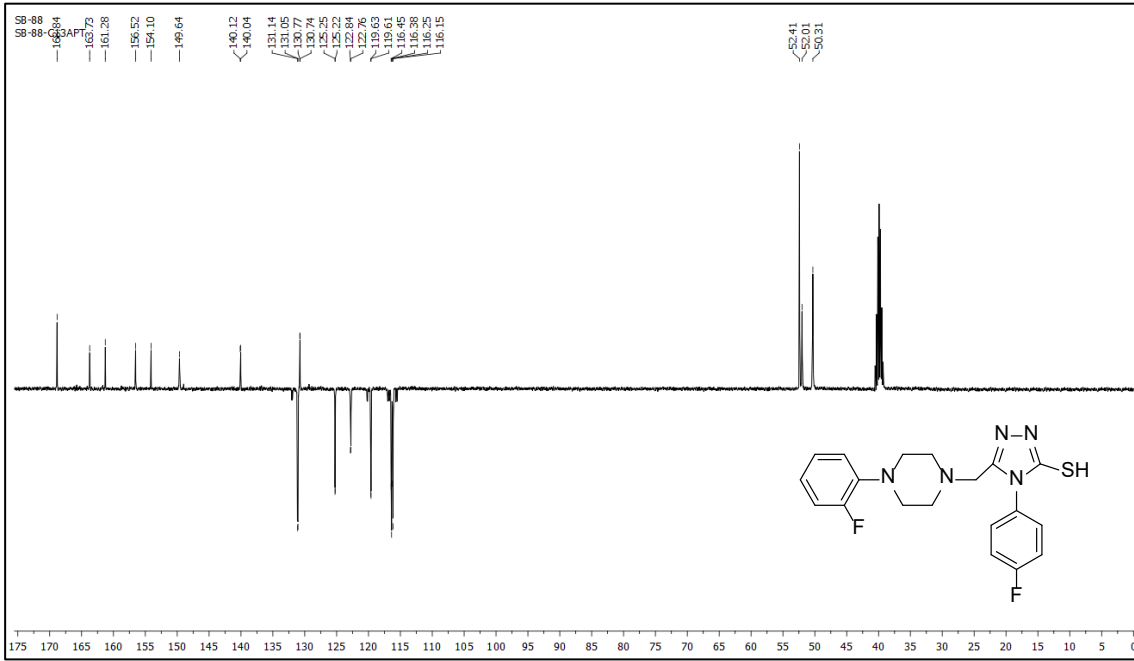
Ek Şekil 28. 11b No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



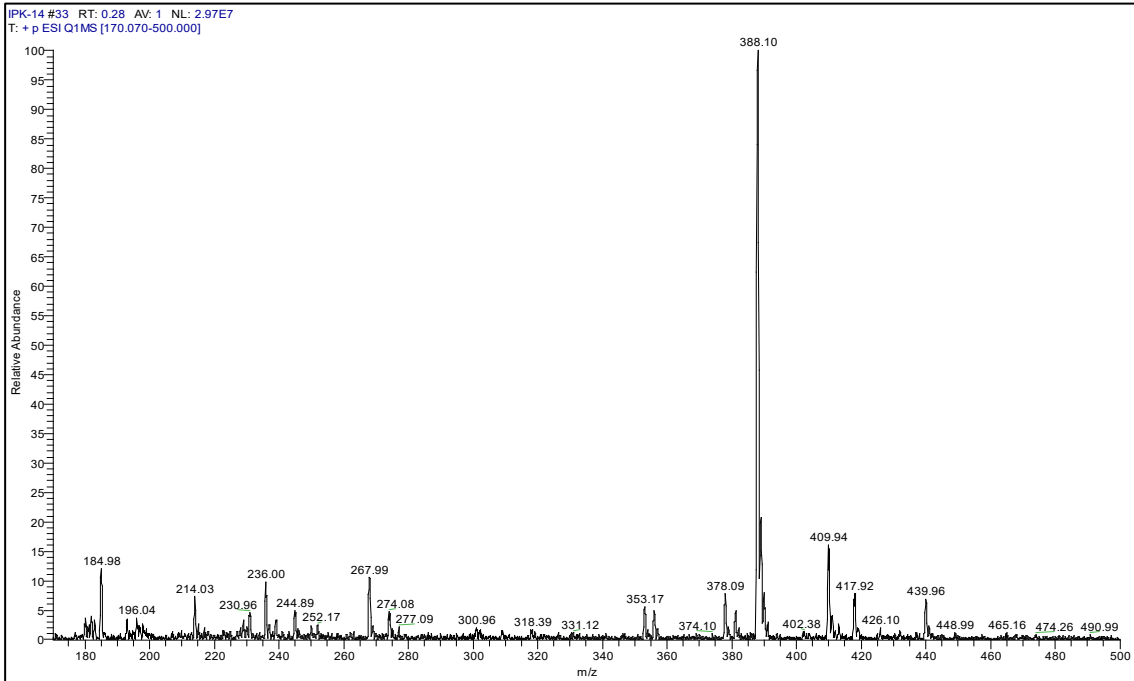
Ek Şekil 29. 11d No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



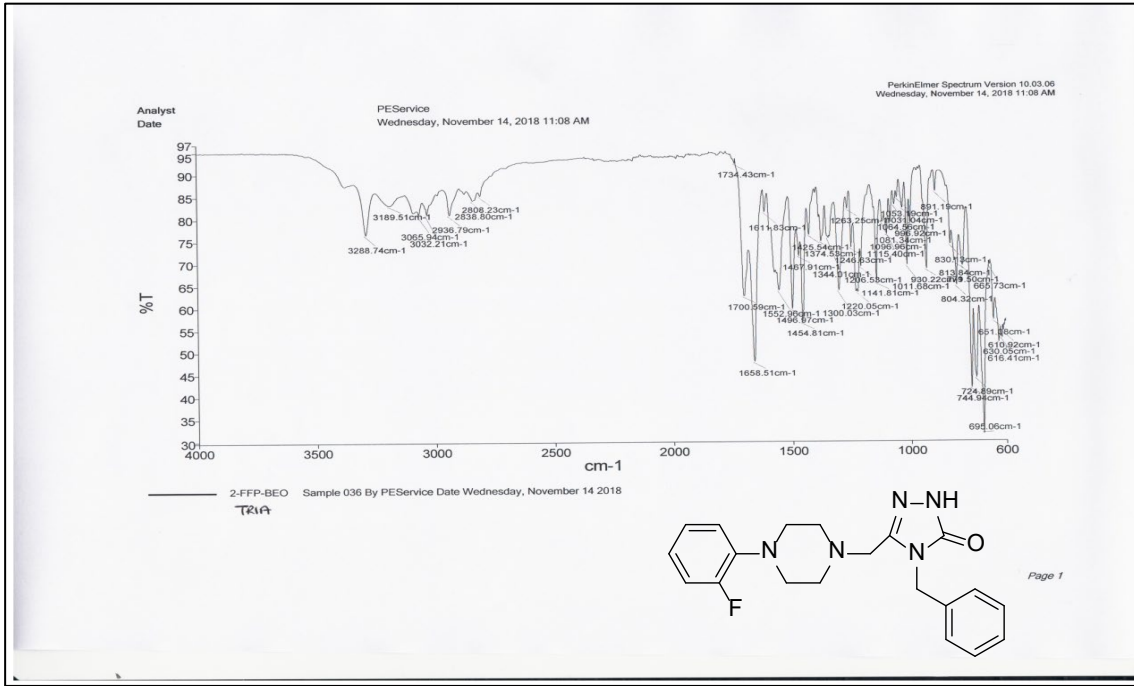
Ek Şekil 30. 11d No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



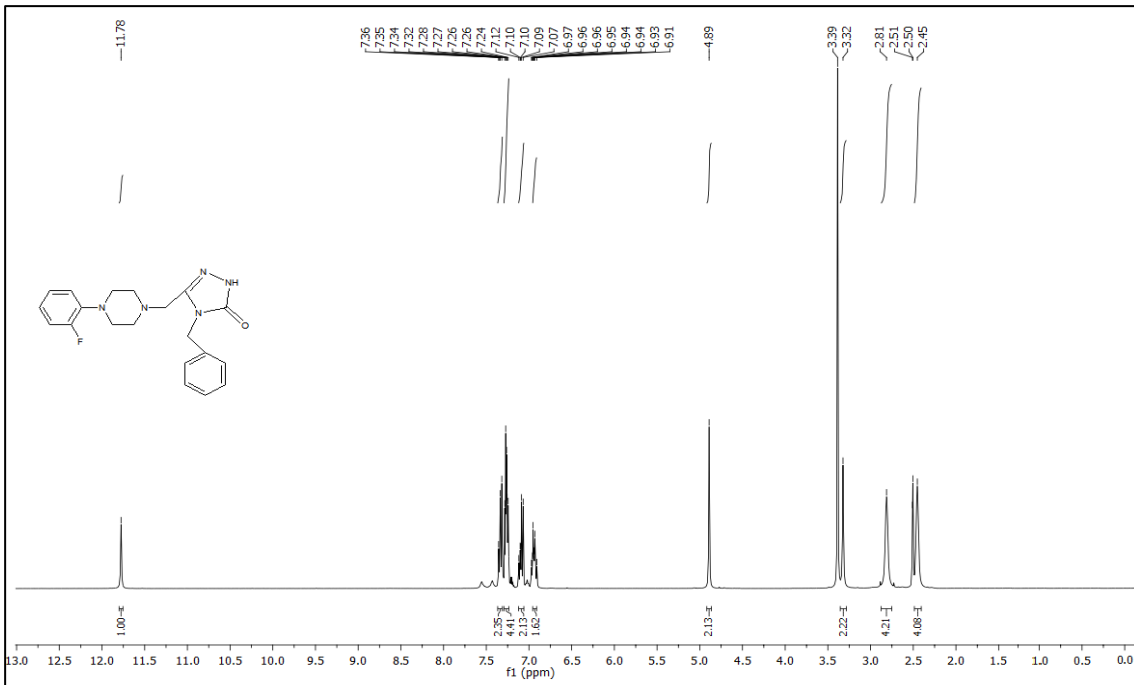
Ek Şekil 31. 11d No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



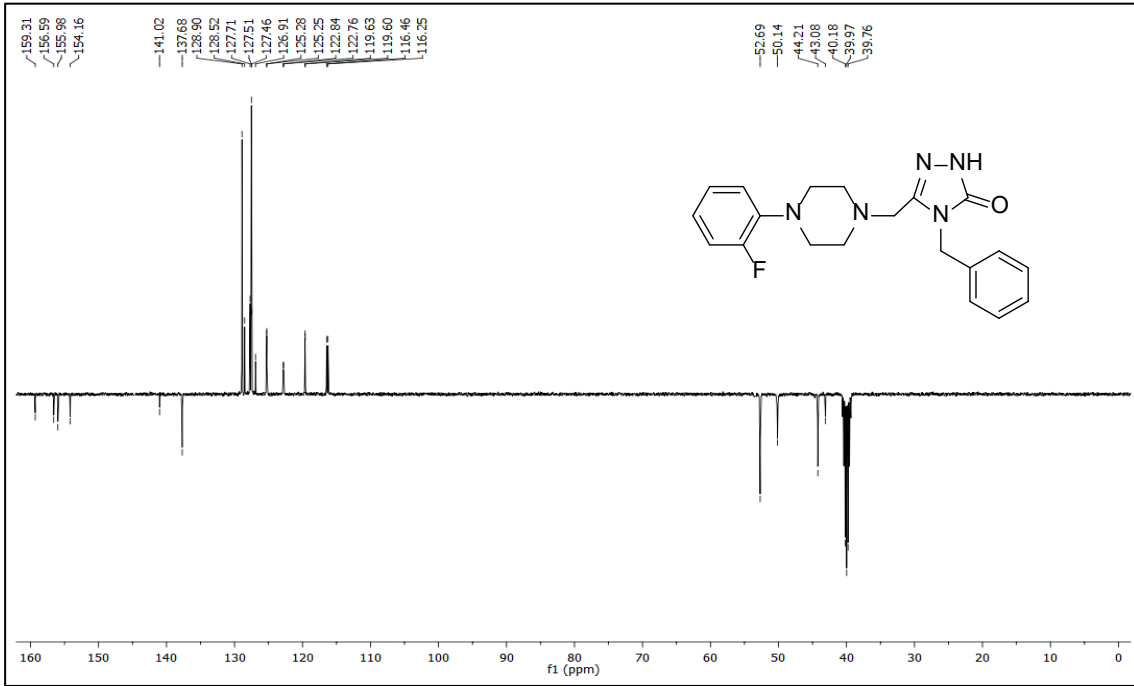
Ek Şekil 32. 11d No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



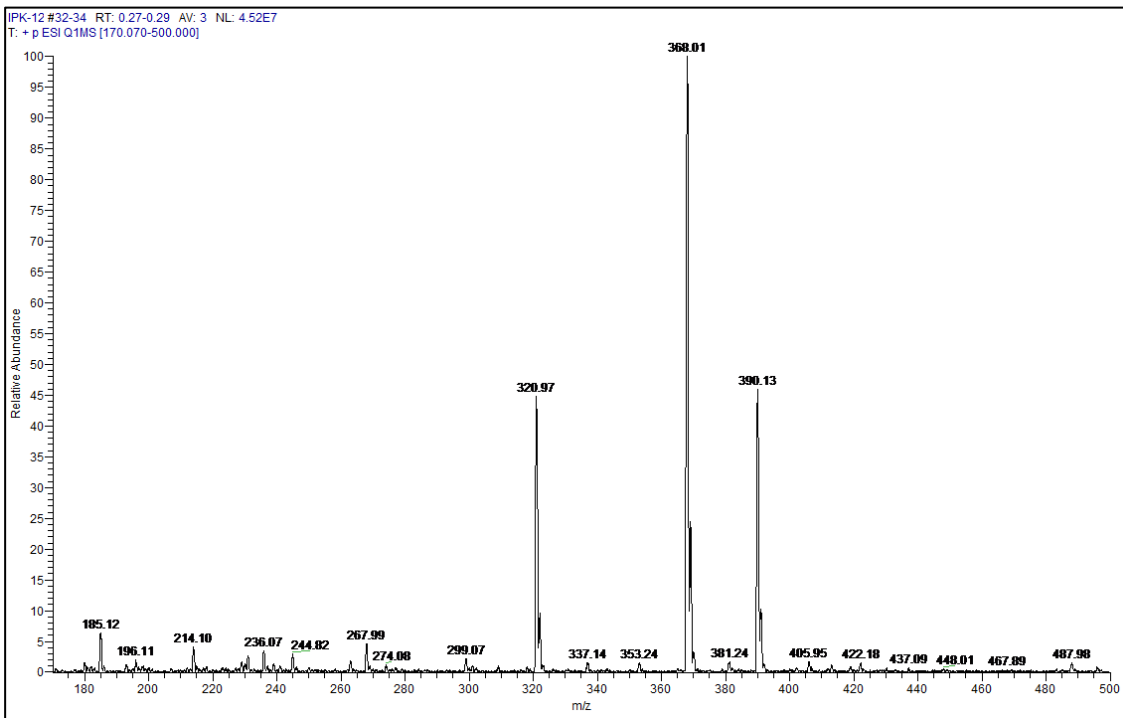
Ek Şekil 33. 11e No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



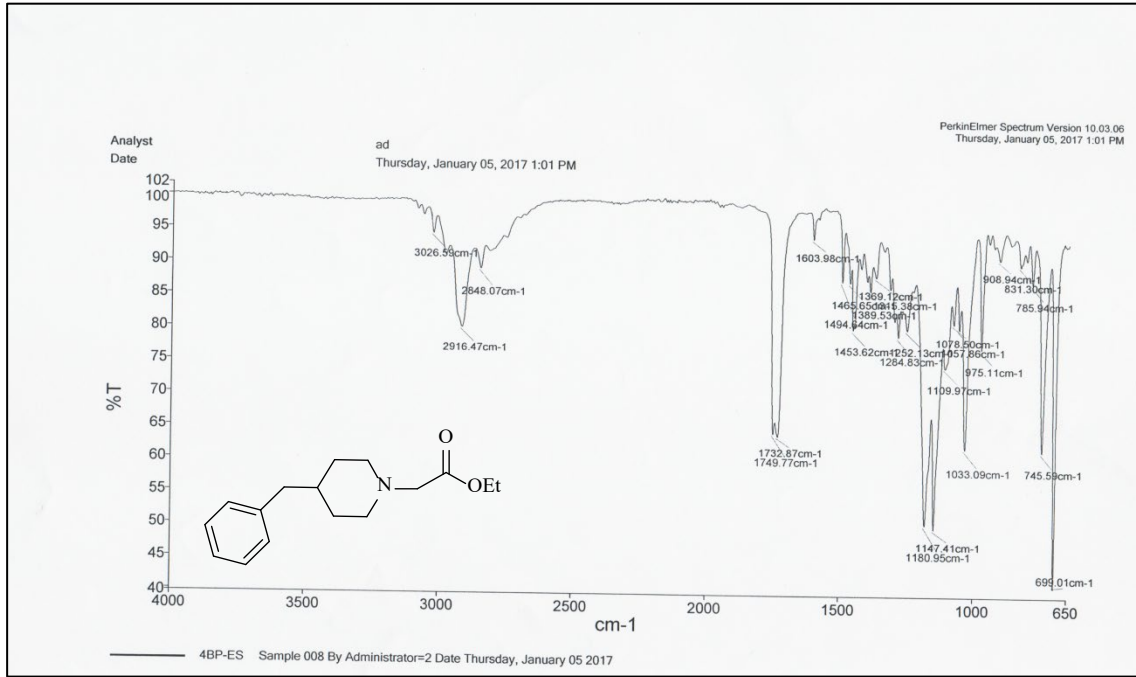
Ek Şekil 34. 11e No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



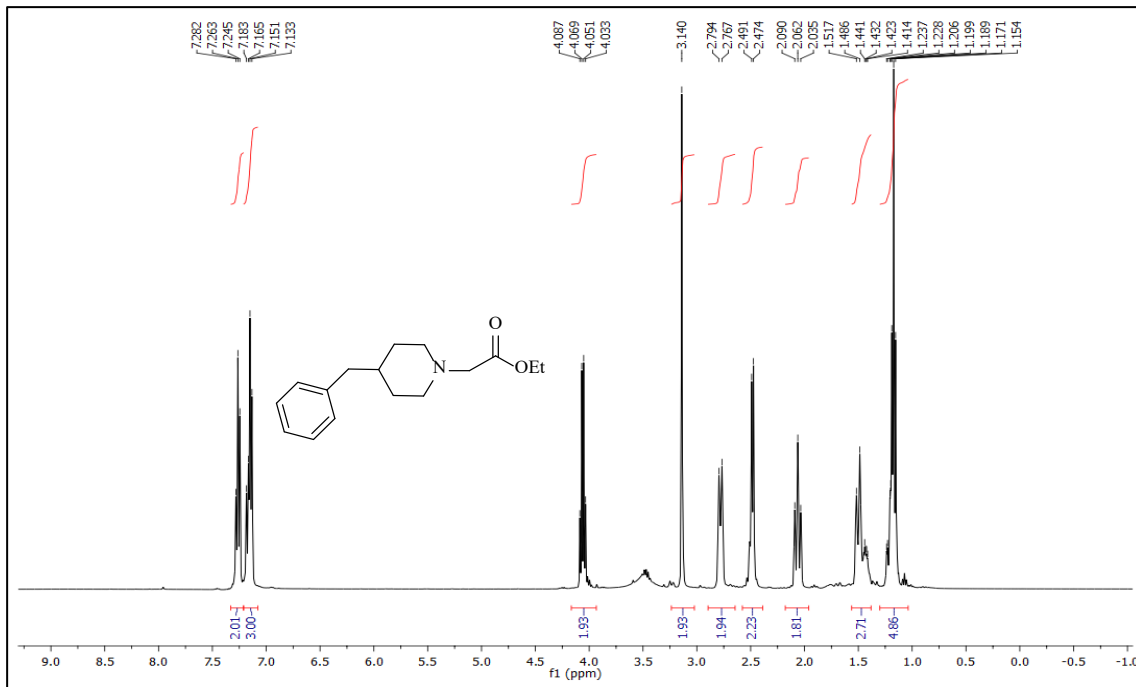
Ek Şekil 35. 11e No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm).



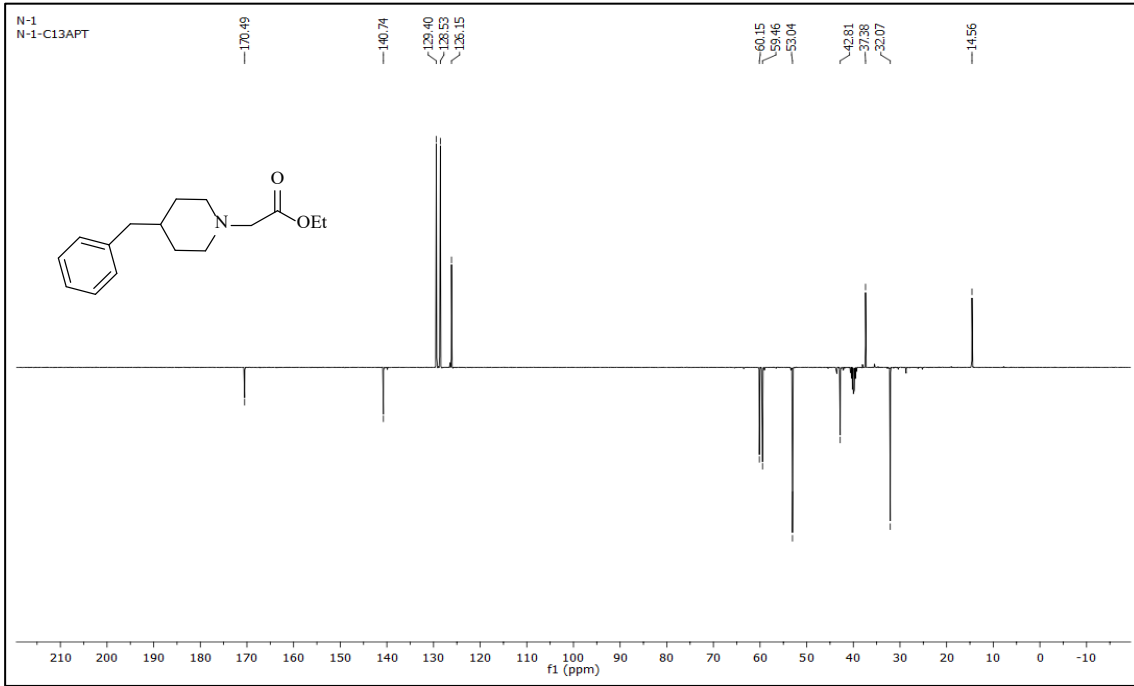
Ek Şekil 36. 11e No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



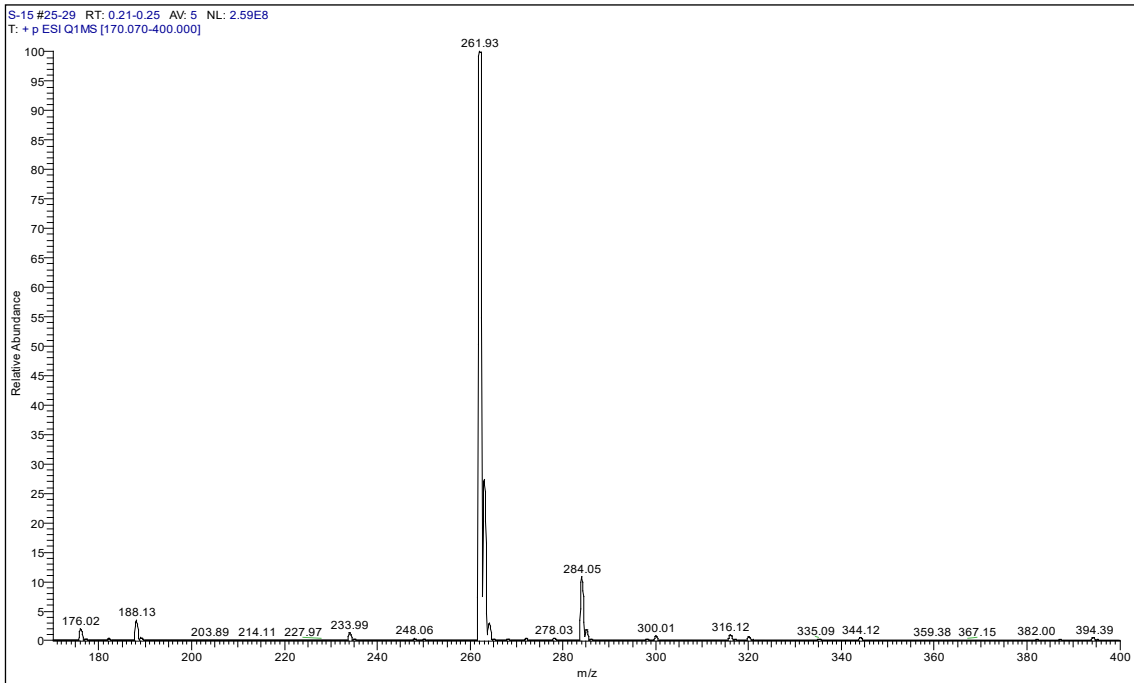
Ek Şekil 37. 6 No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



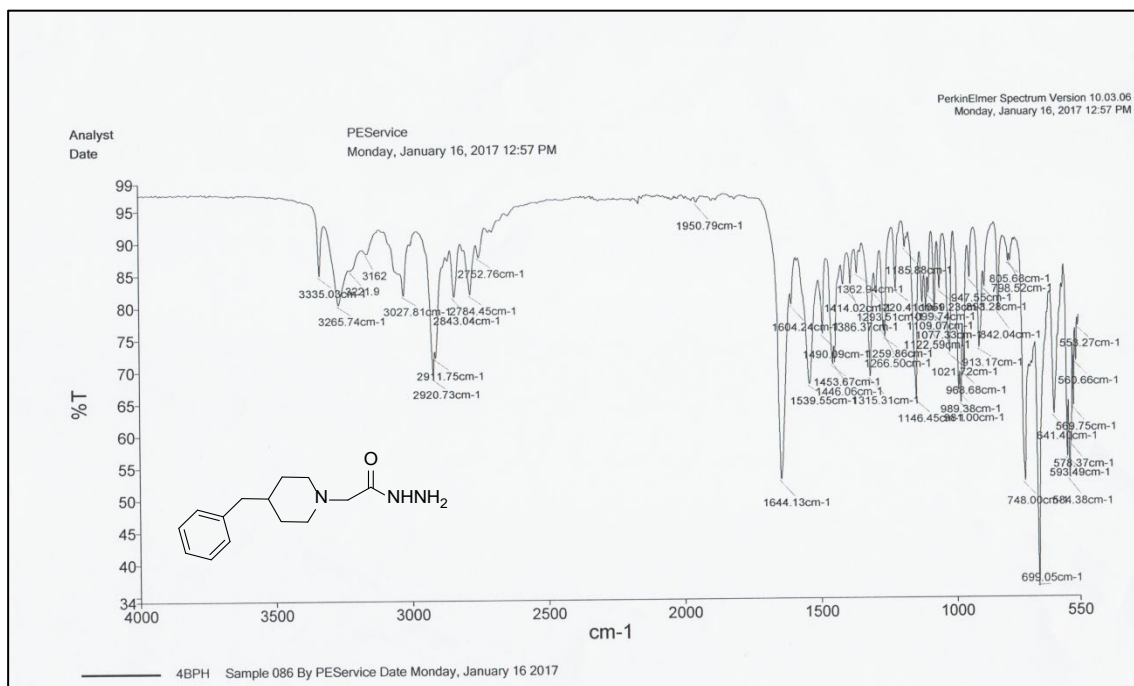
Ek Şekil 38. 6 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



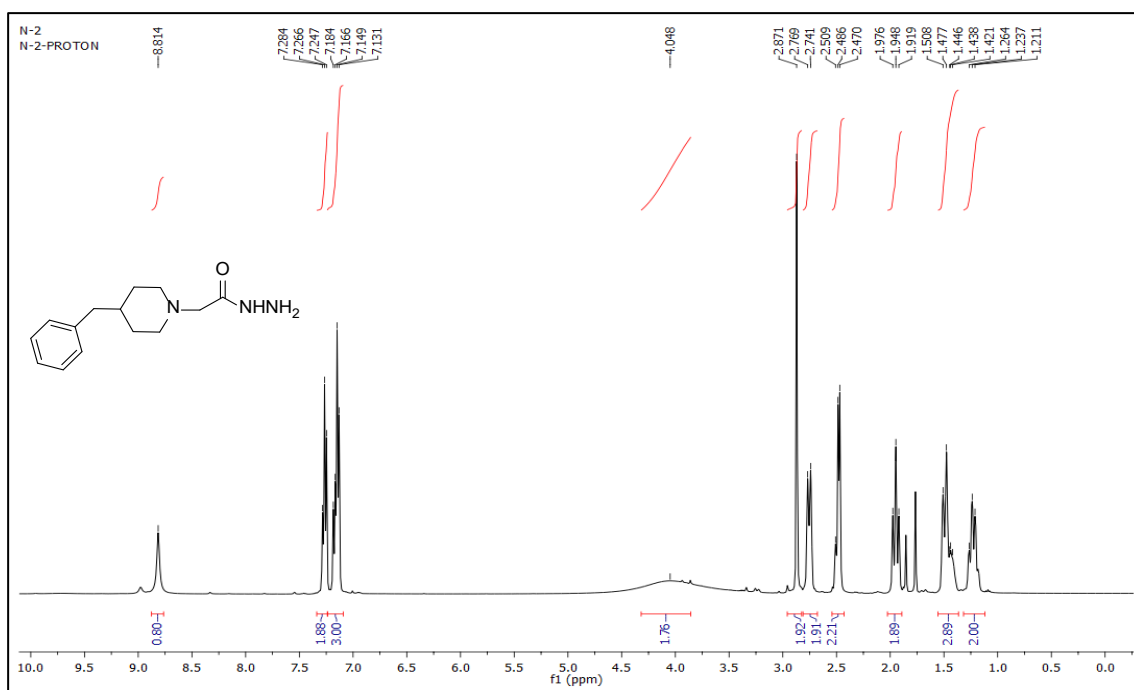
Ek Şekil 39. 6 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



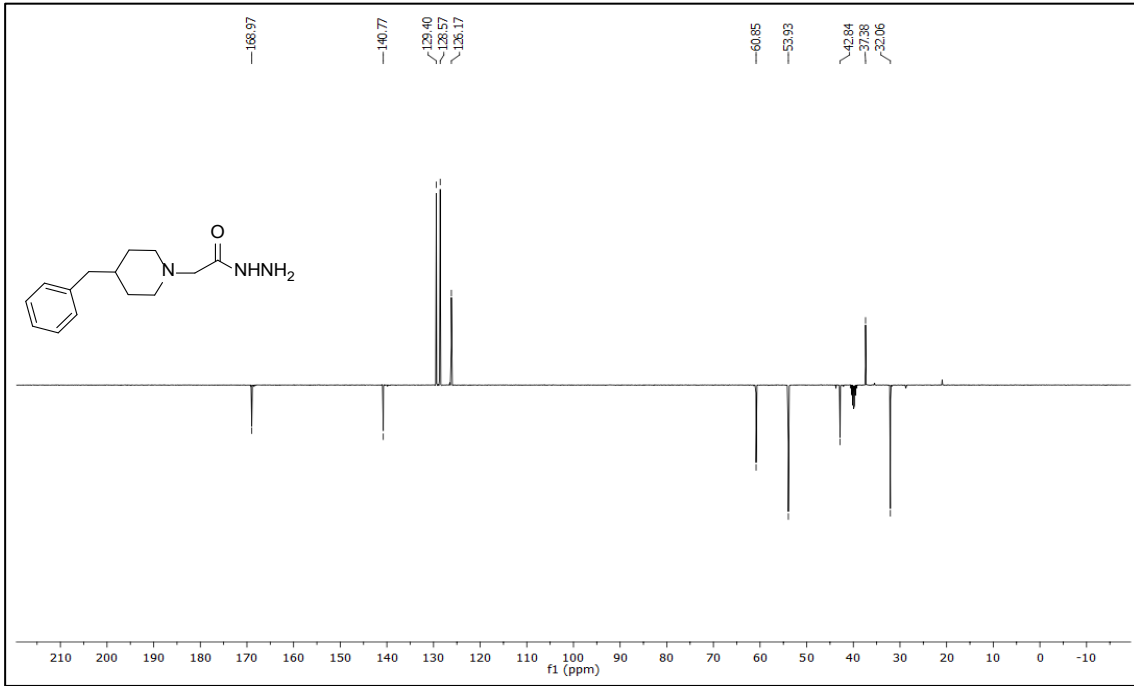
Ek Şekil 40. 6 No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



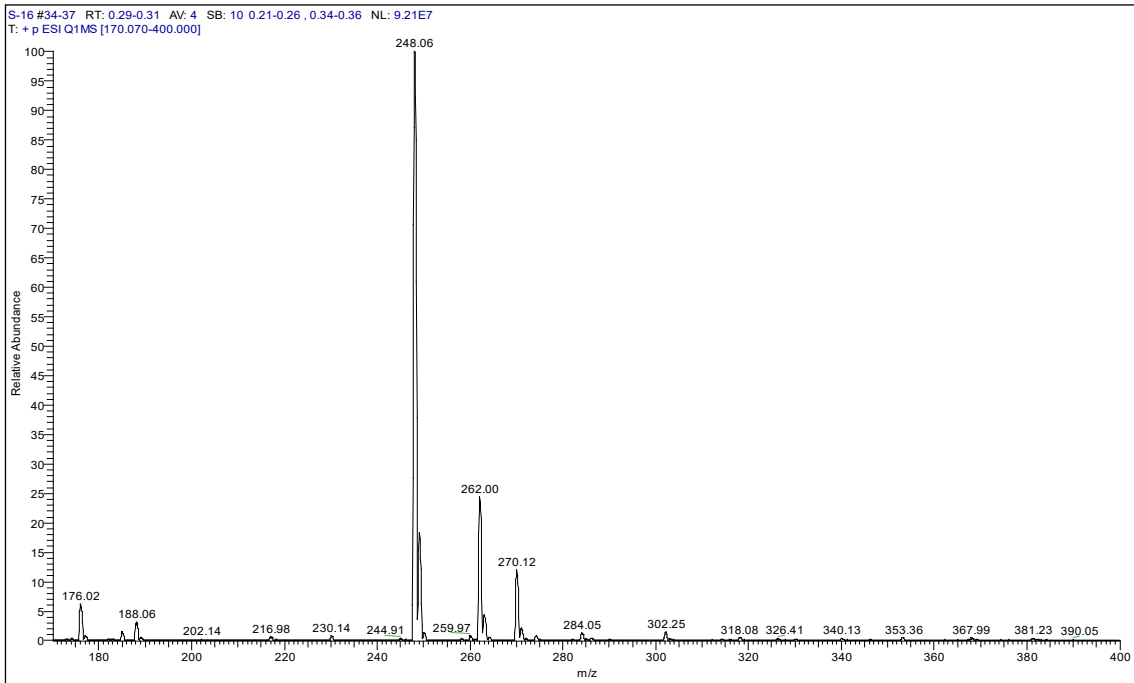
Ek Şekil 41. 7 No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



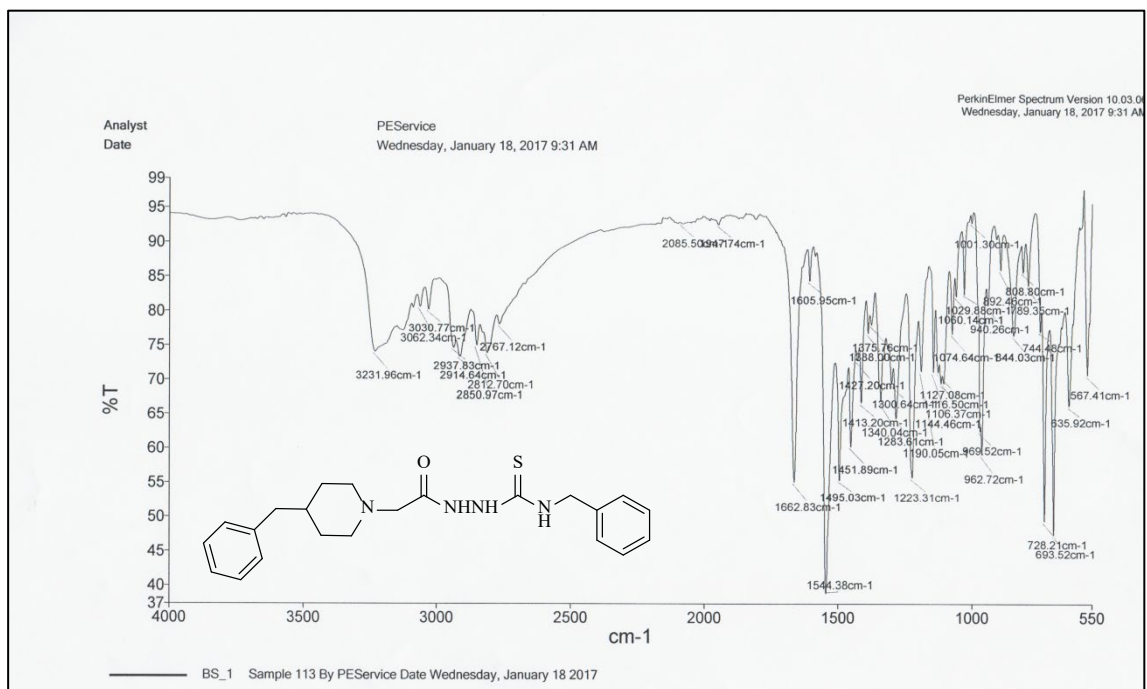
Ek Şekil 42. 7 No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



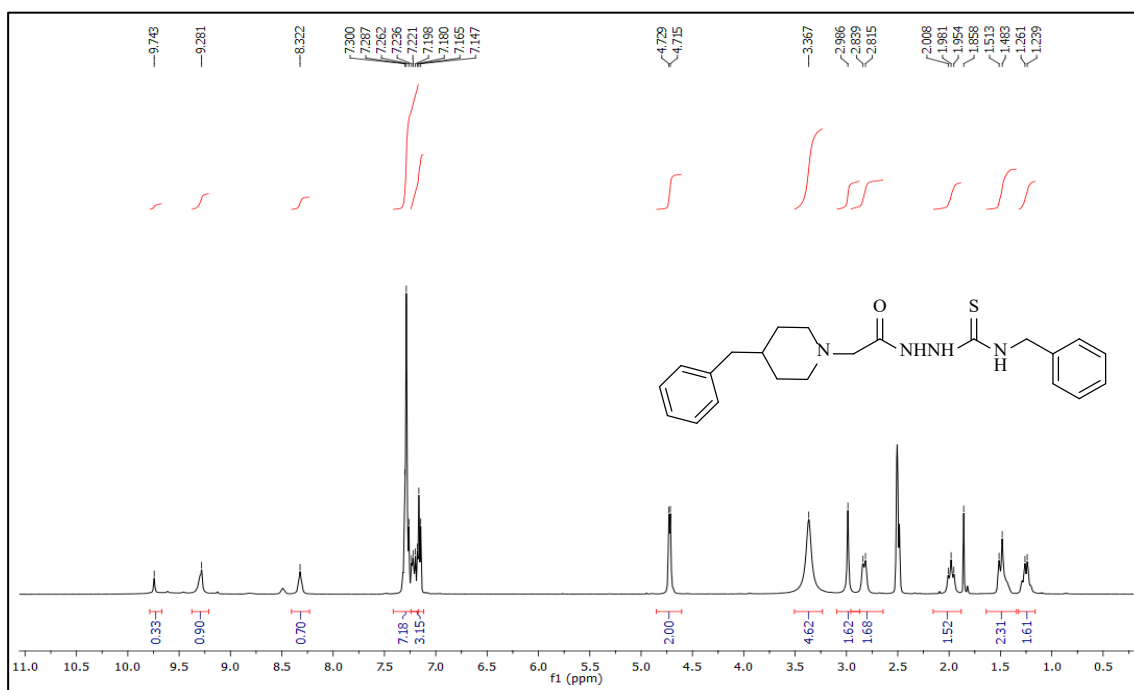
Ek Şekil 43. 7 No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



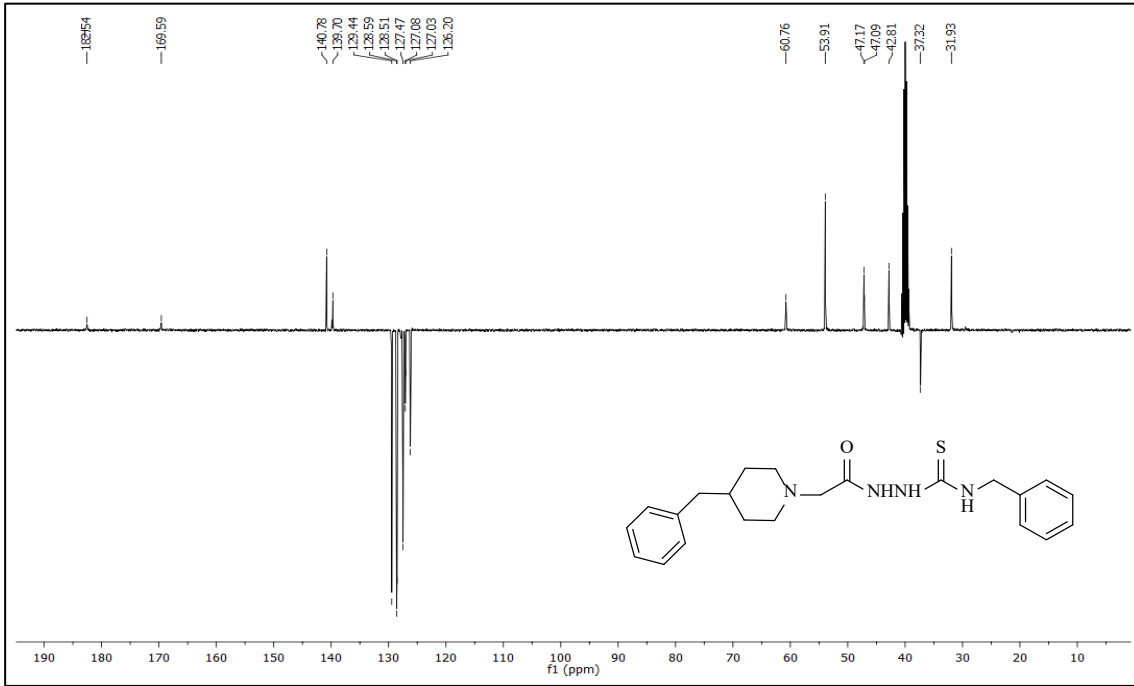
Ek Şekil 44. 7 No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



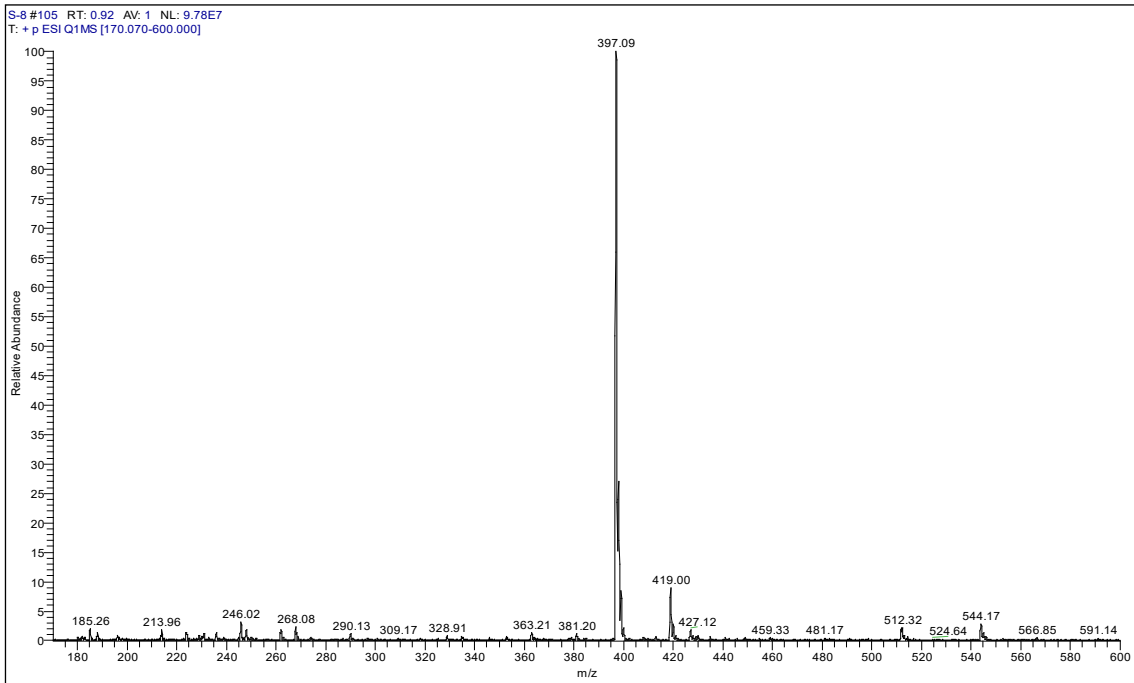
Ek Şekil 45. 8a No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



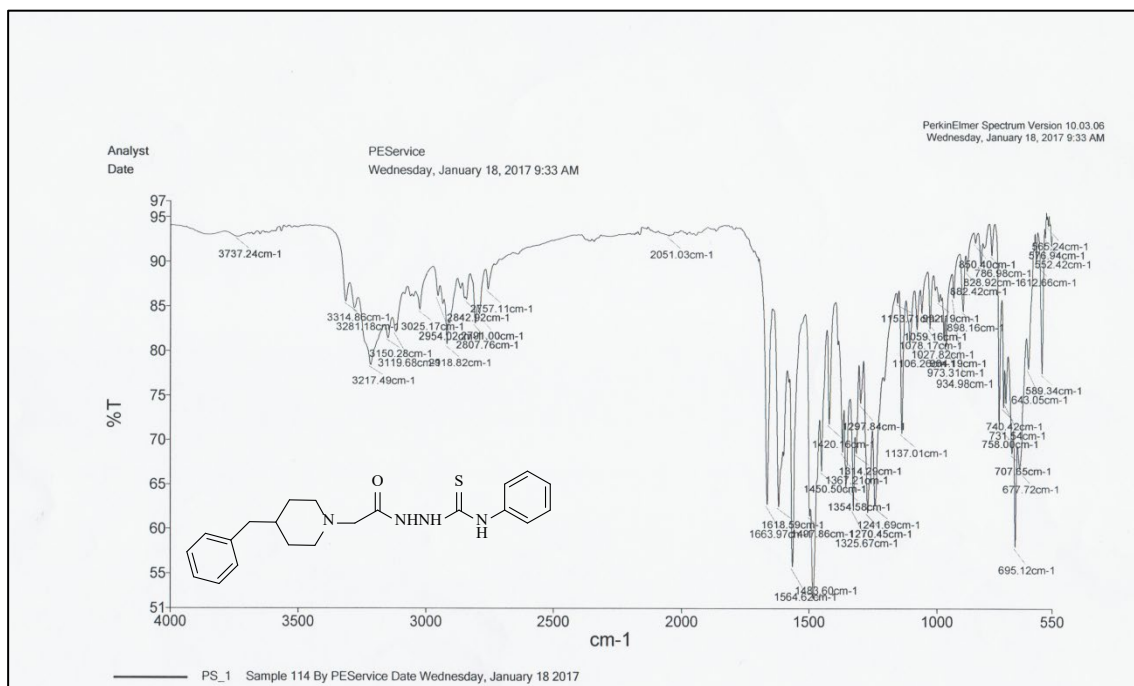
Ek Şekil 46. 8a No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



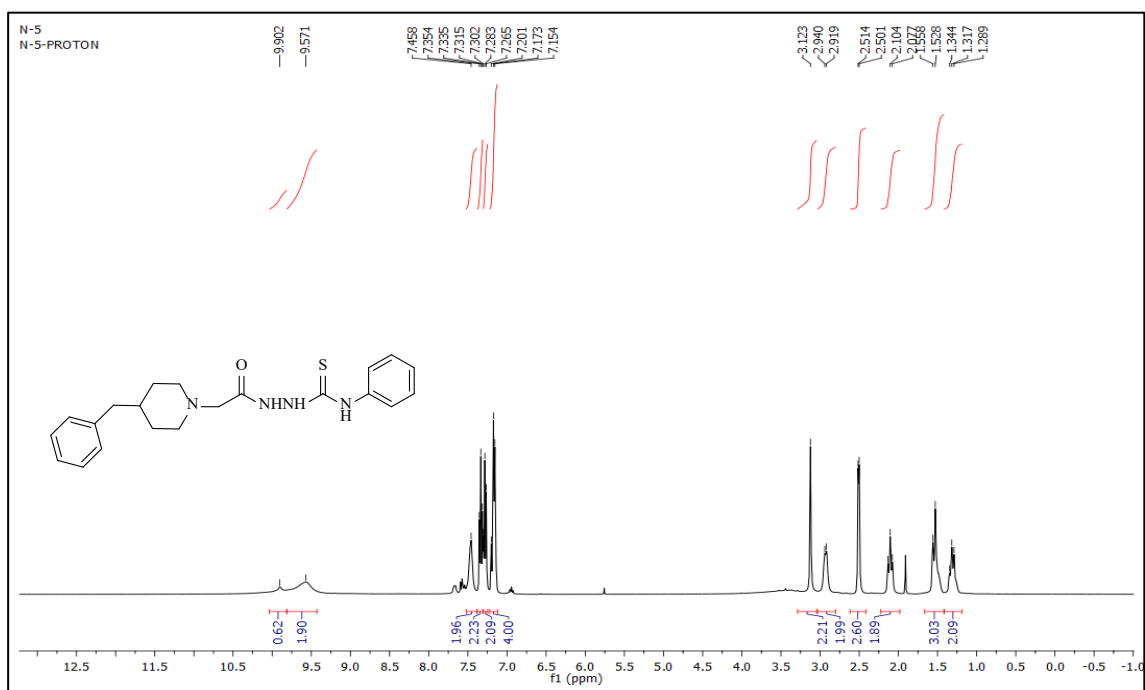
Ek Şekil 47. 8a No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



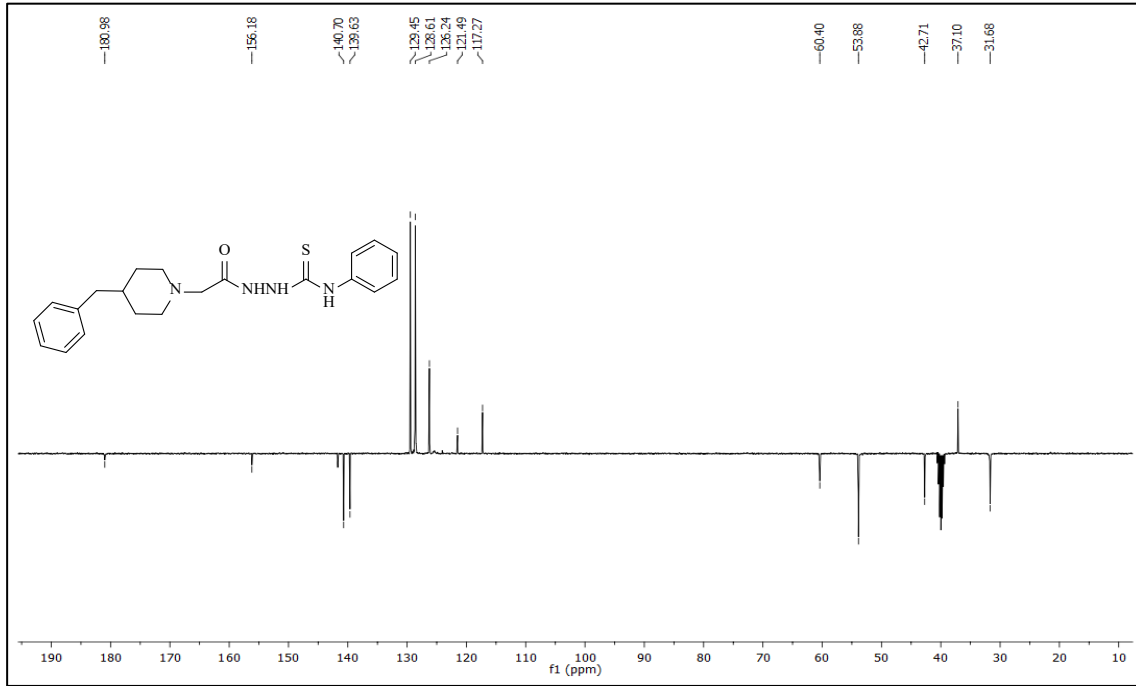
Ek Şekil 48. 8a No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



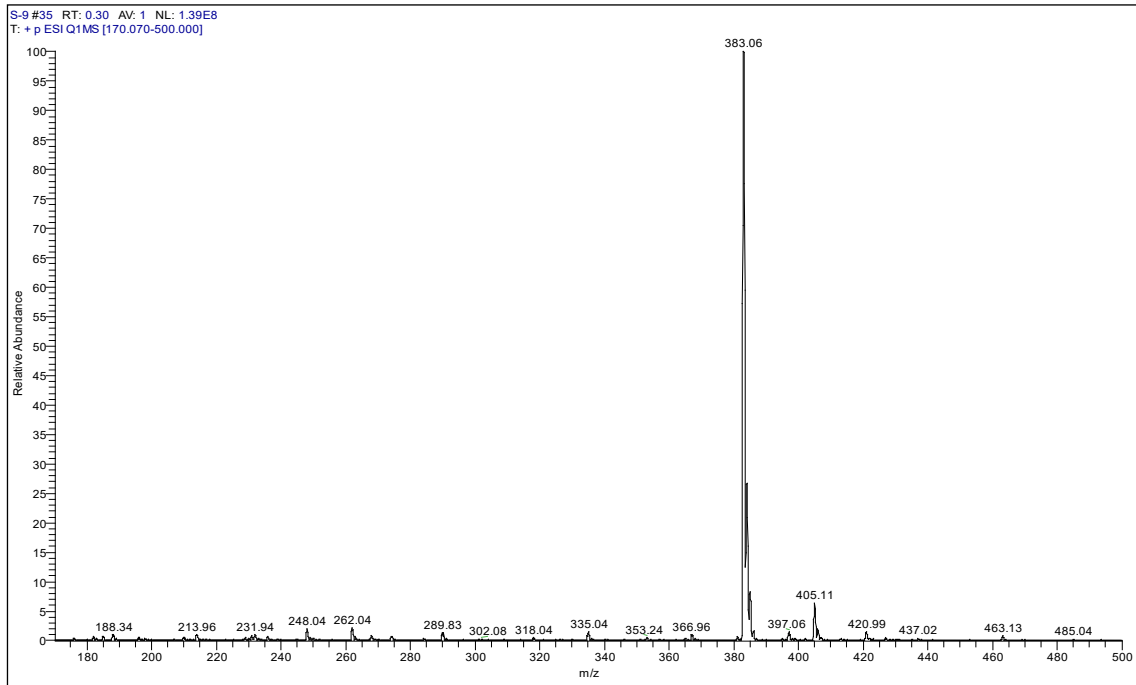
Ek Şekil 49. 8b No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



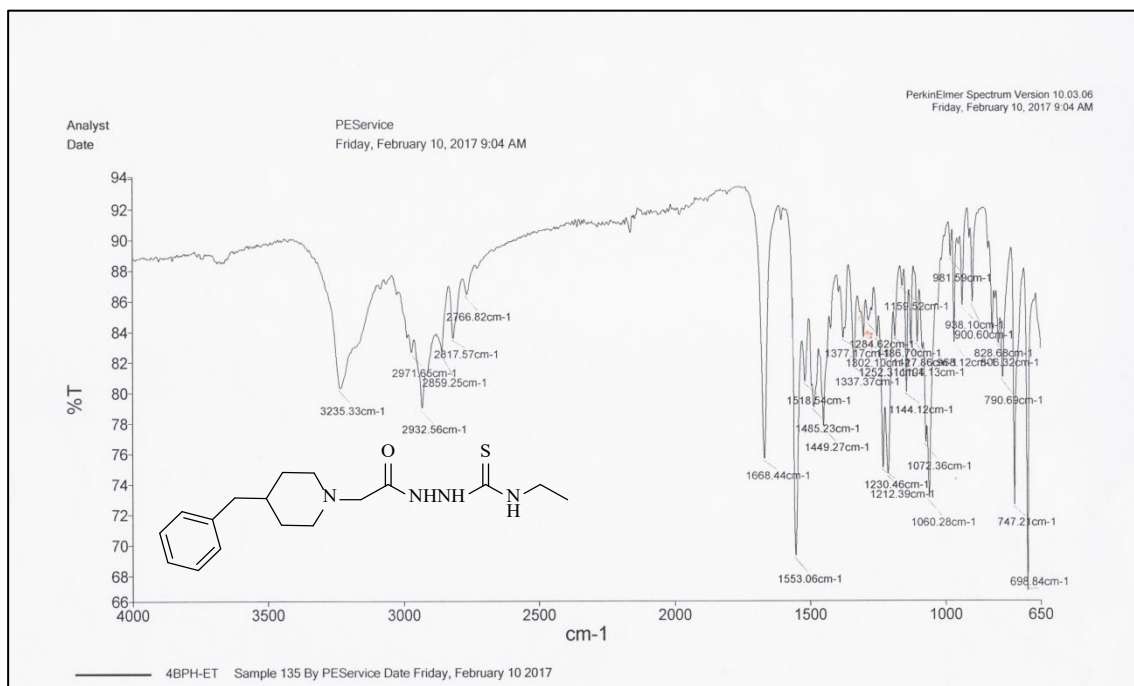
Ek Şekil 50. 8b No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



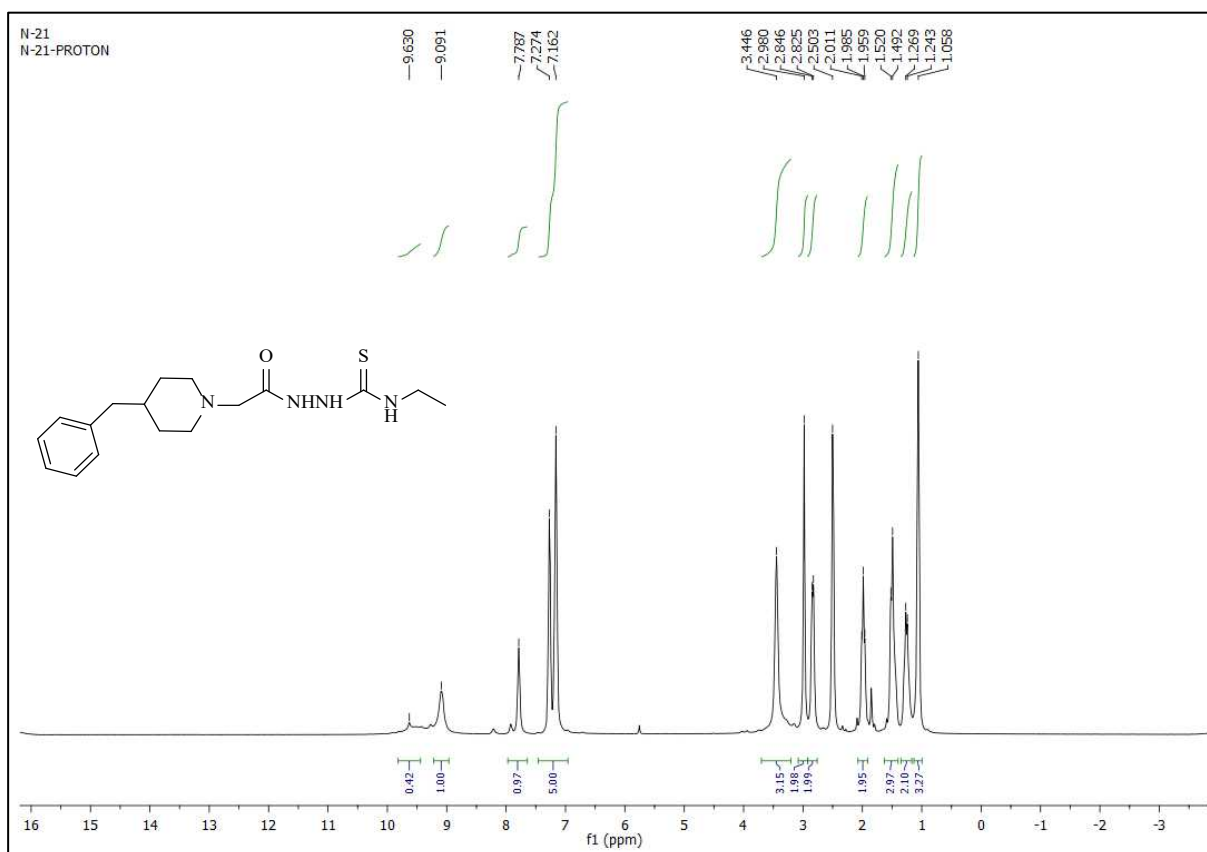
Ek Şekil 51. 8b No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



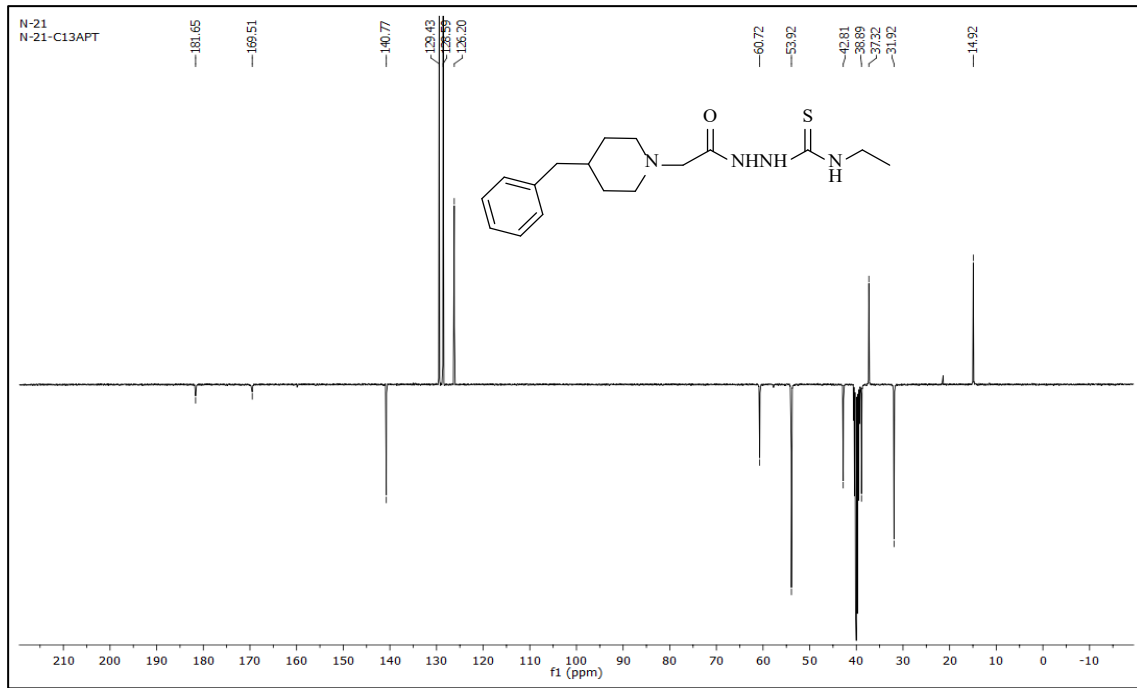
Ek Şekil 52. 8b No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



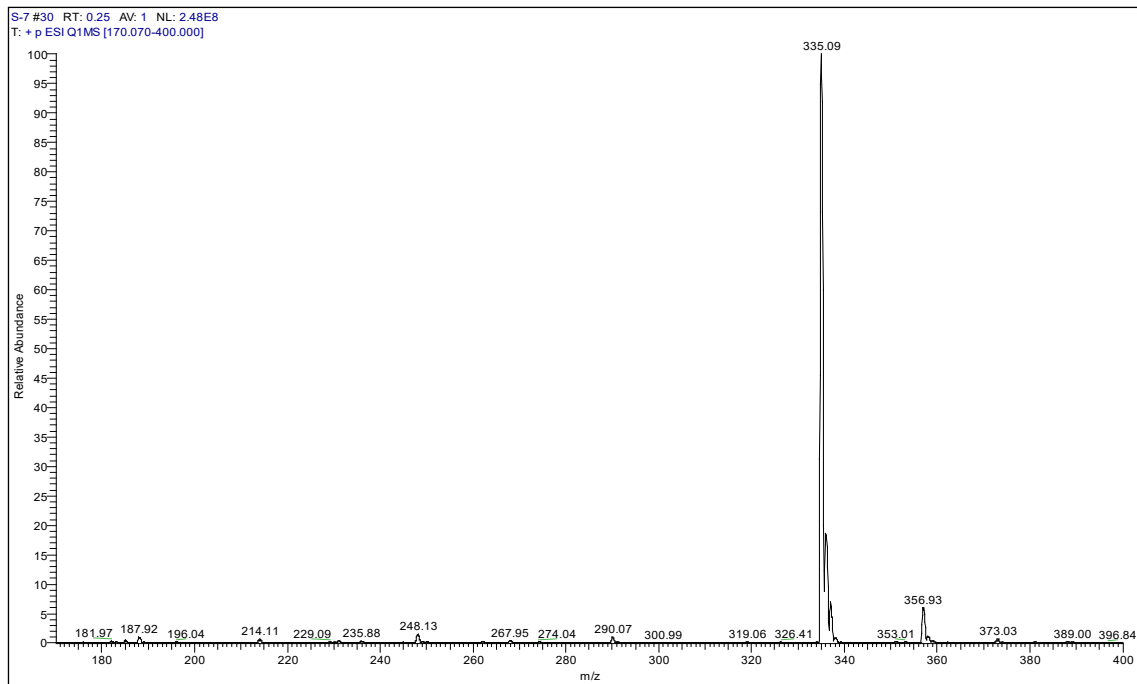
Ek Şekil 53. 8c No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



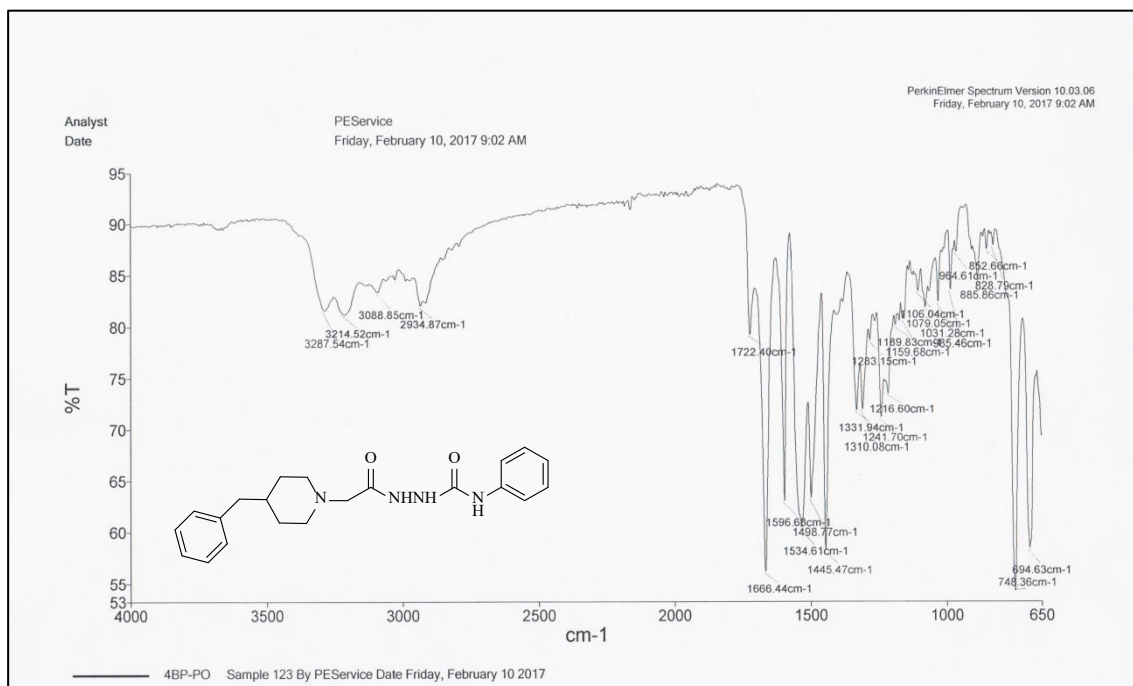
Ek Şekil 54. 8c No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



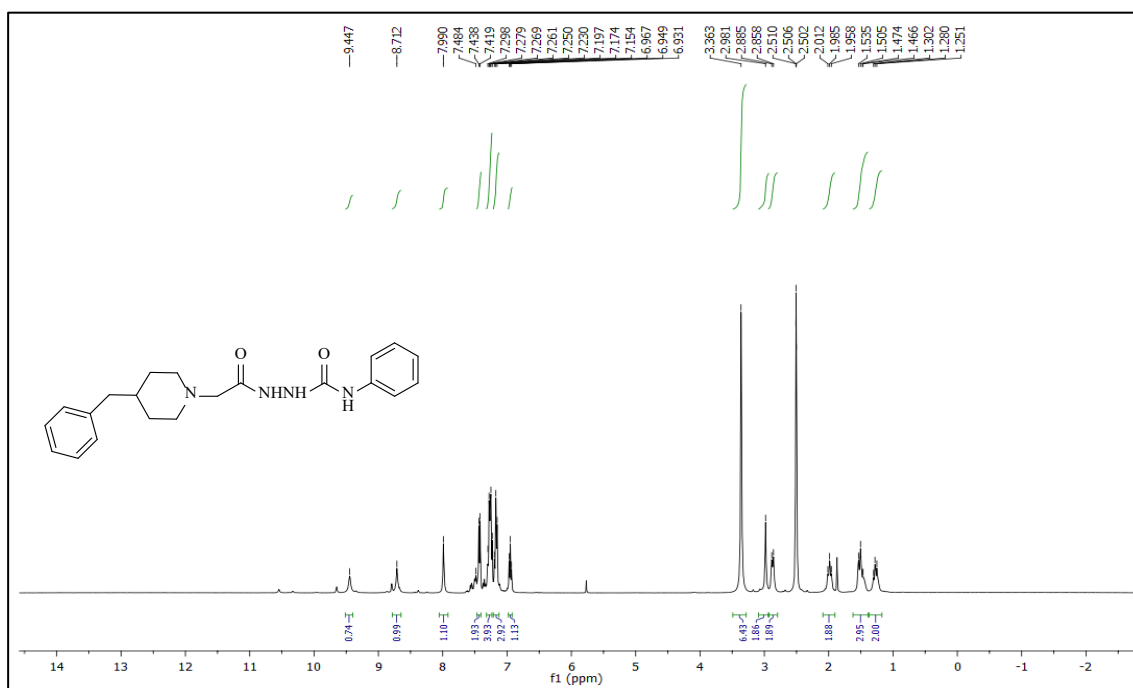
Ek Şekil 55. 8c No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



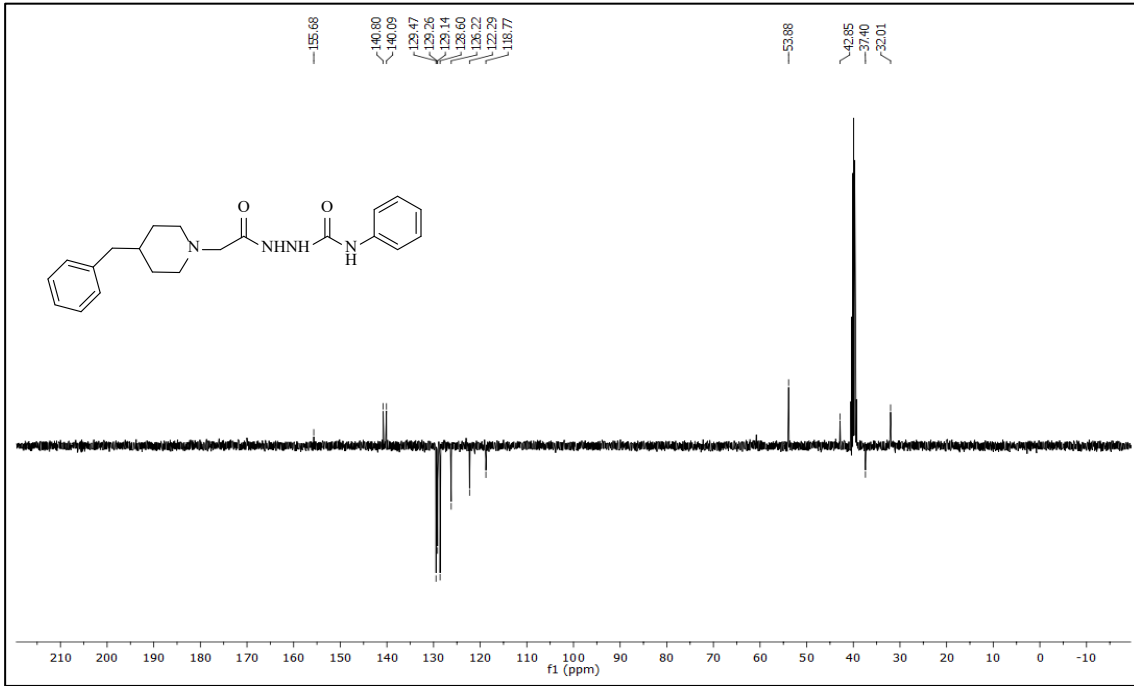
Ek Şekil 56. 8c No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



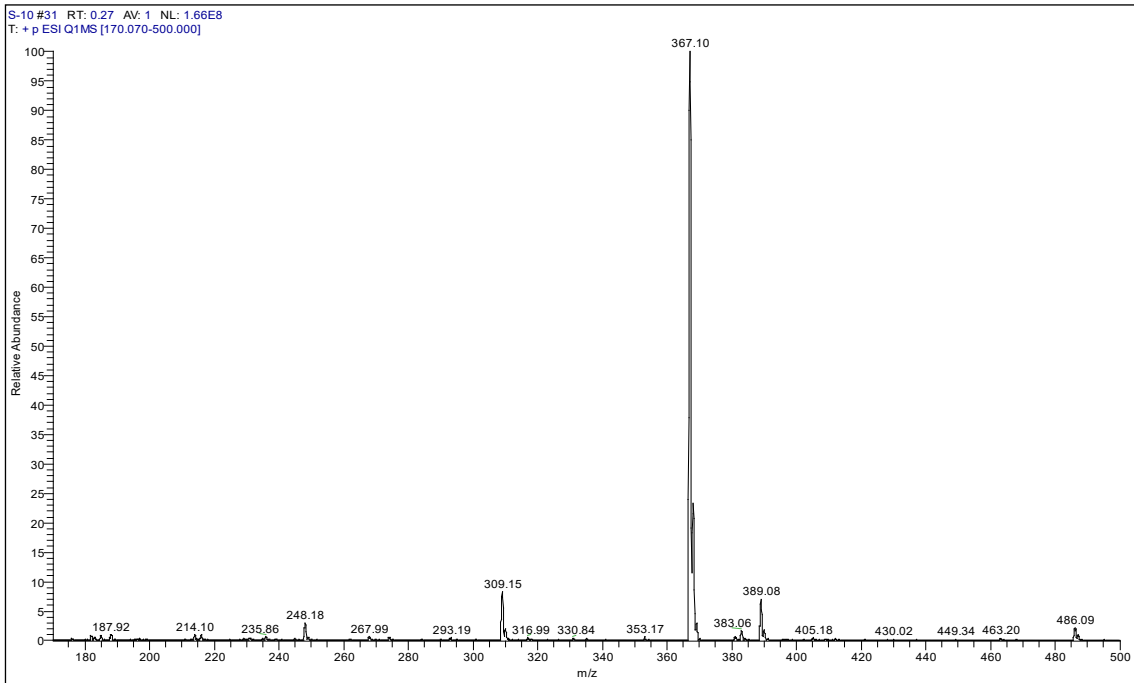
Ek Şekil 57. 8d No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



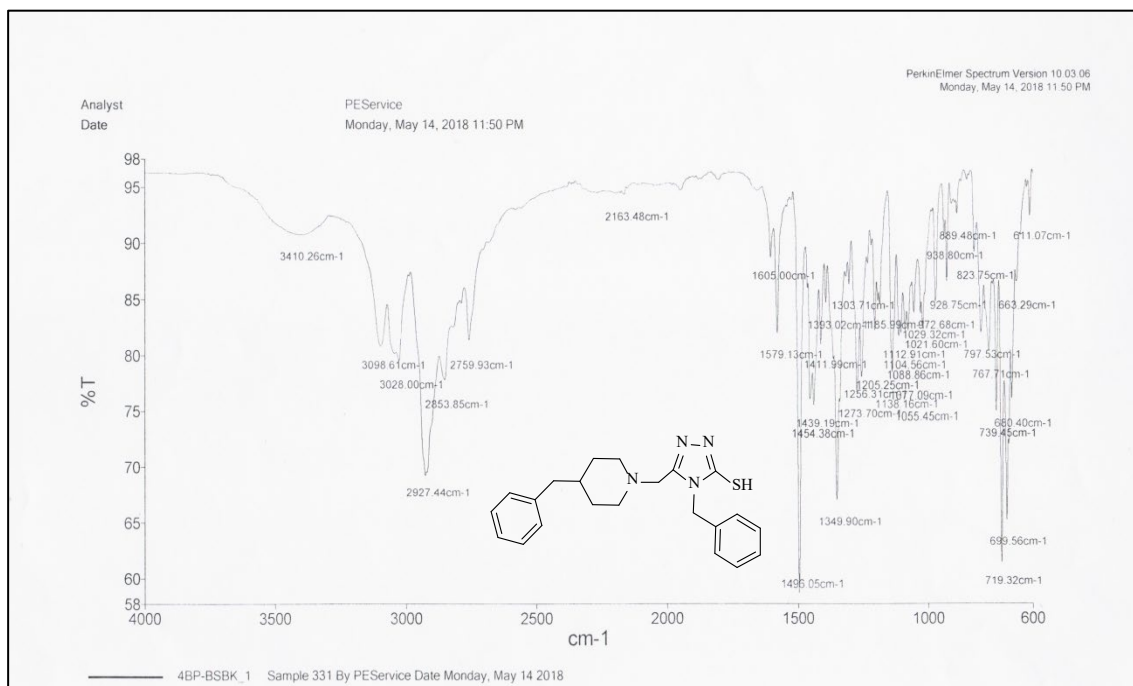
Ek Şekil 58. 8d No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



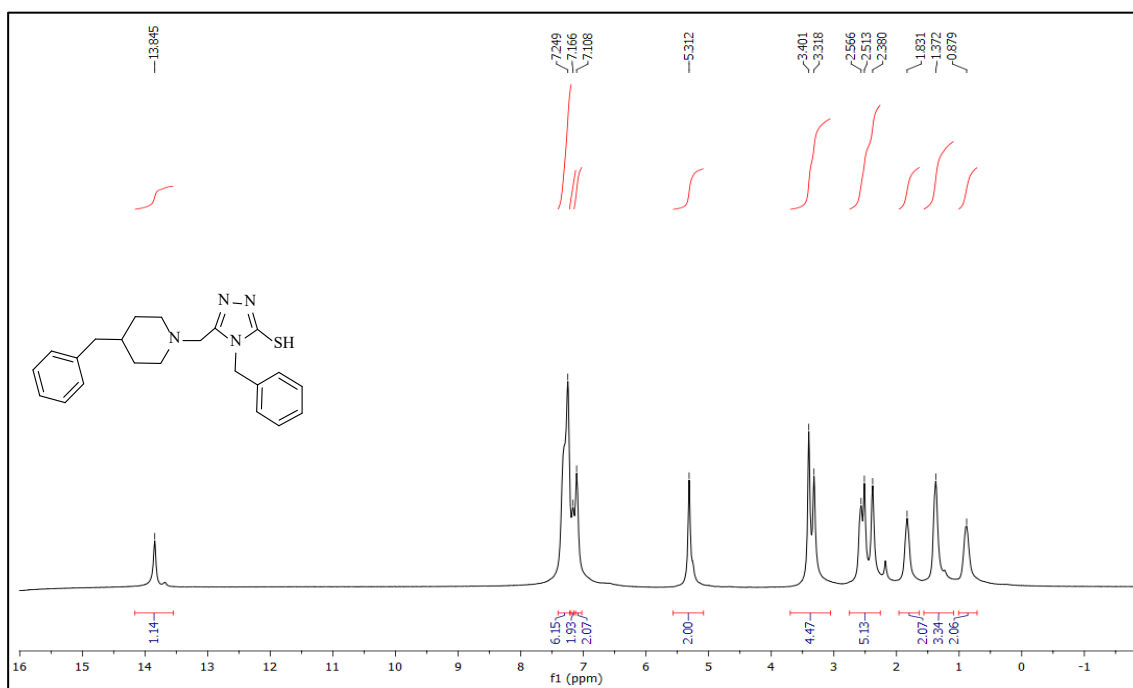
Ek Şekil 59. 8d No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



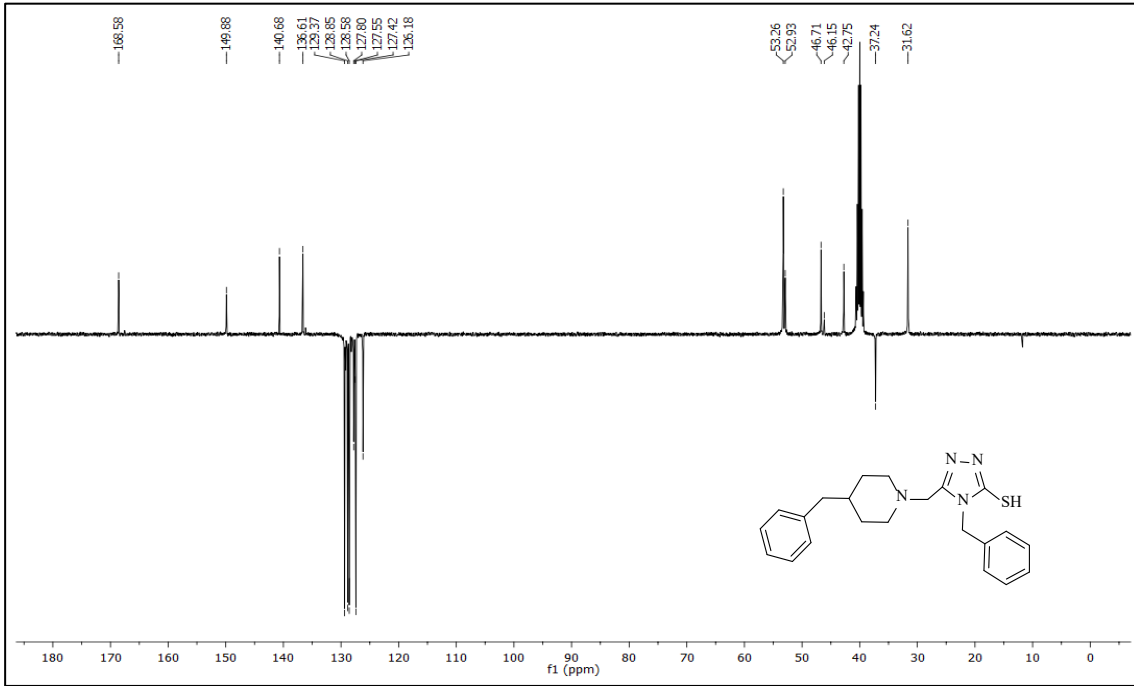
Ek Şekil 60. 8d No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



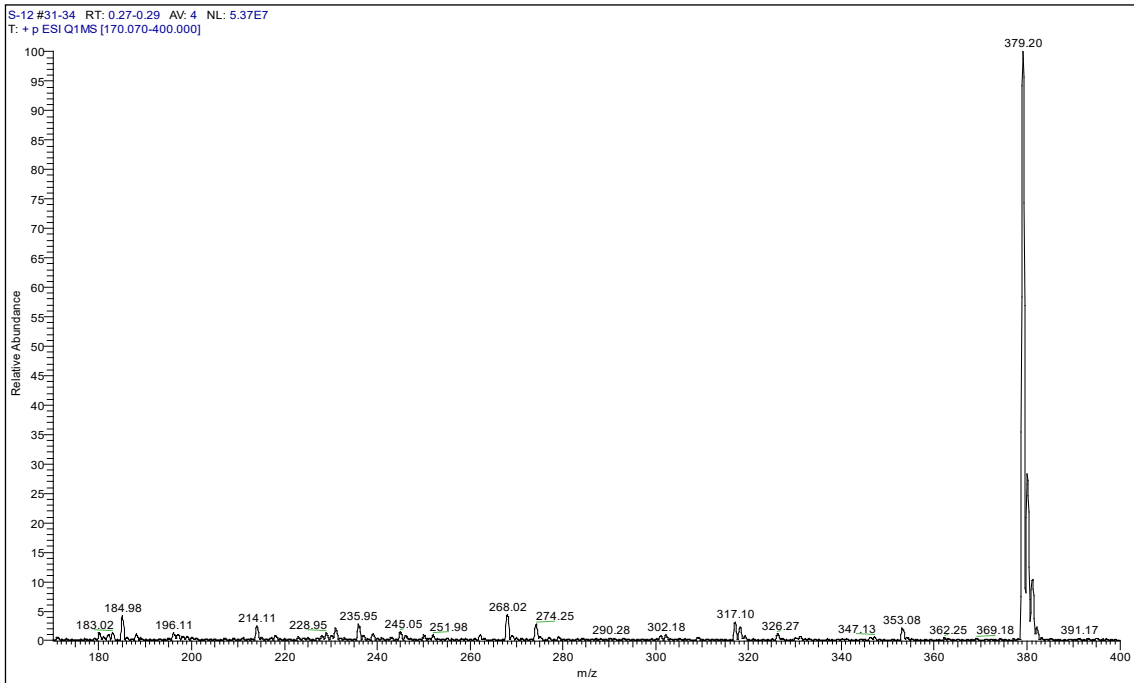
Ek Şekil 61. 12a No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



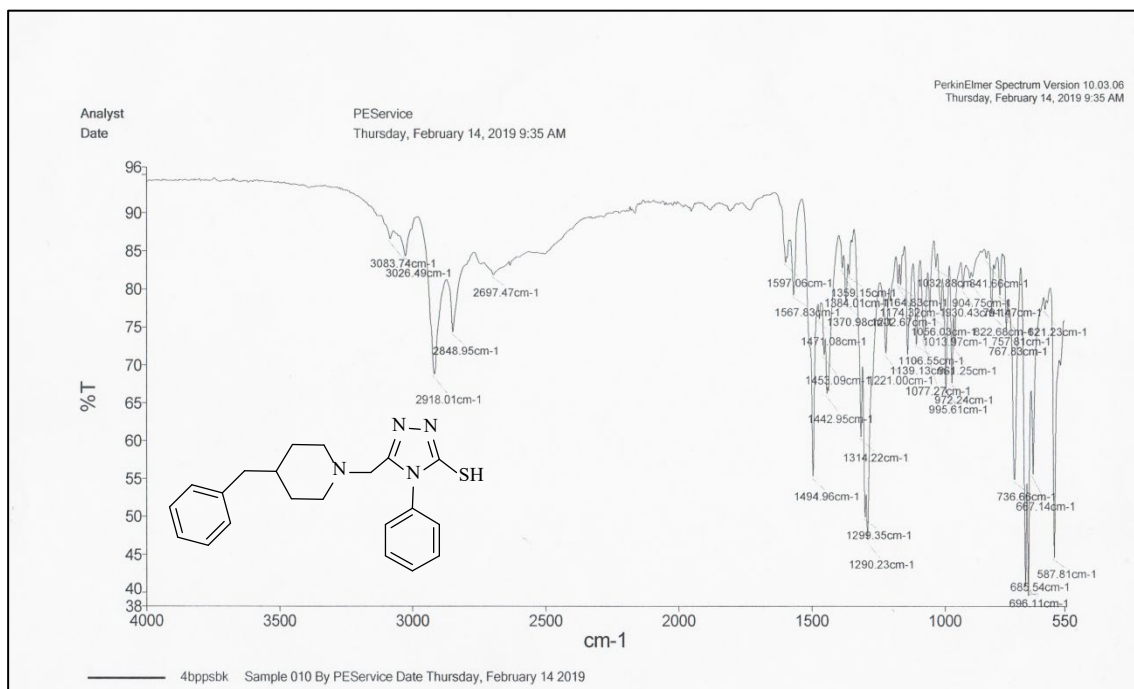
Ek Şekil 62. 12a No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



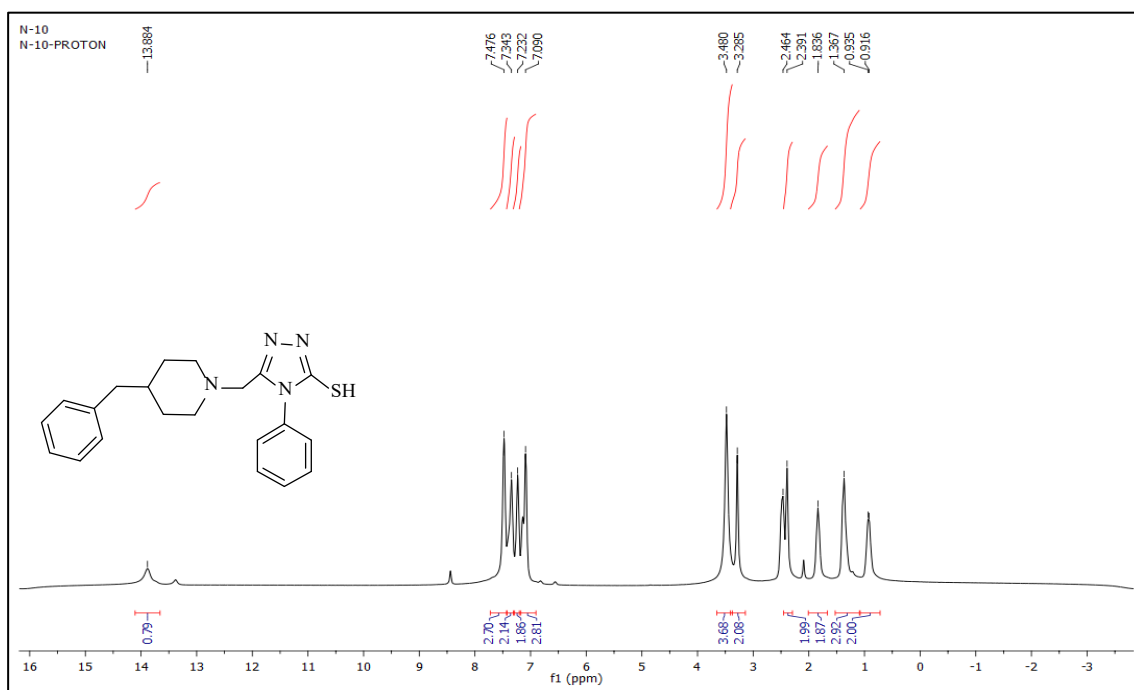
Ek Şekil 63. 12a No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



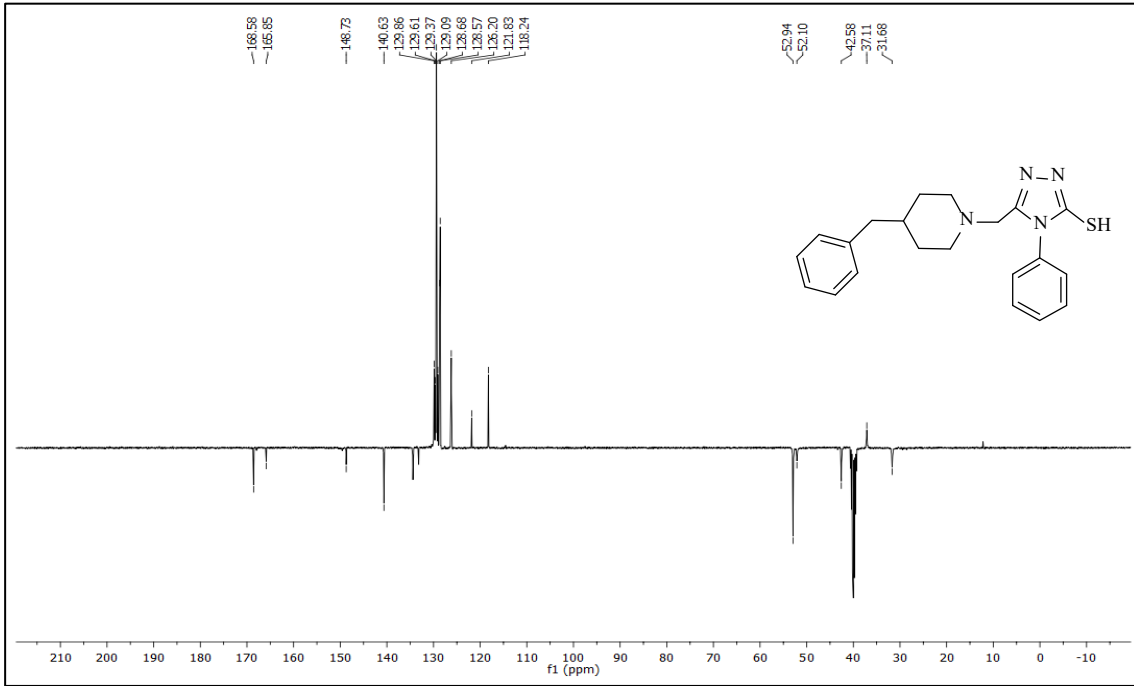
Ek Şekil 64. 12a No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



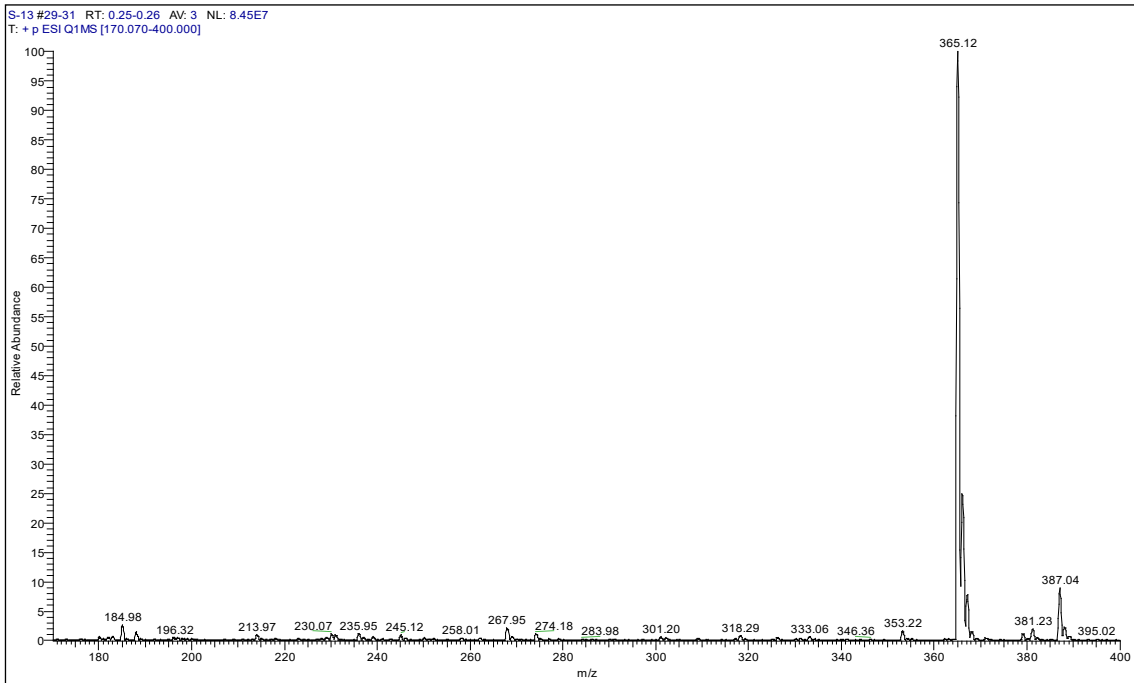
Ek Şekil 65. 12b No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



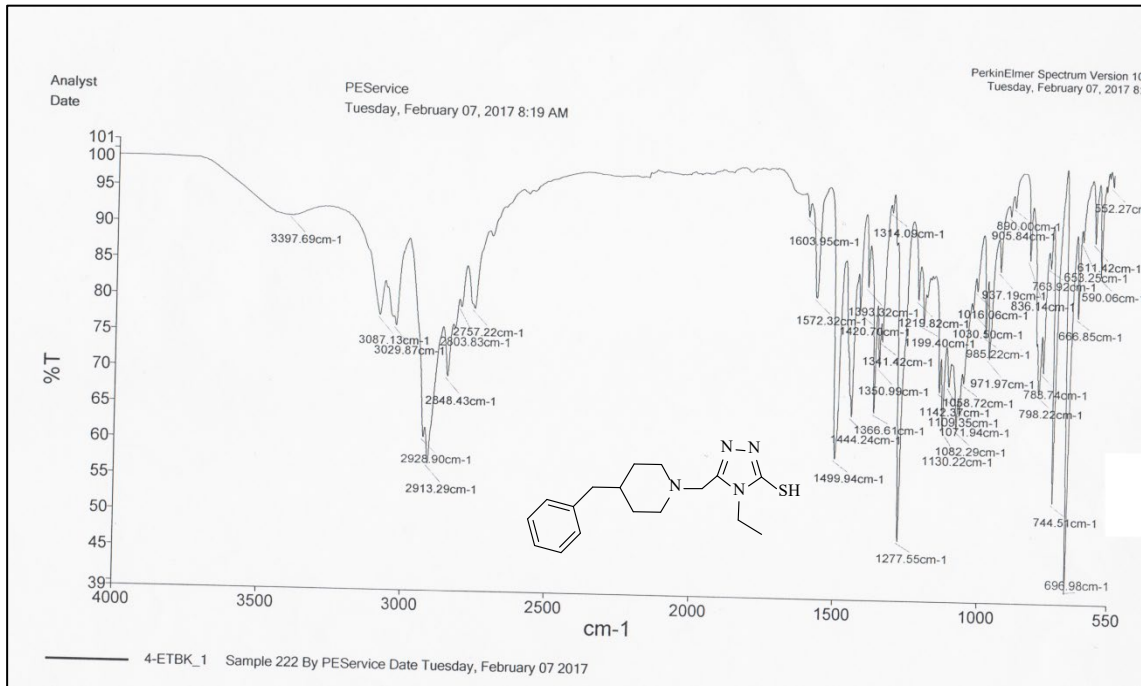
Ek Şekil 66. 12b No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm).



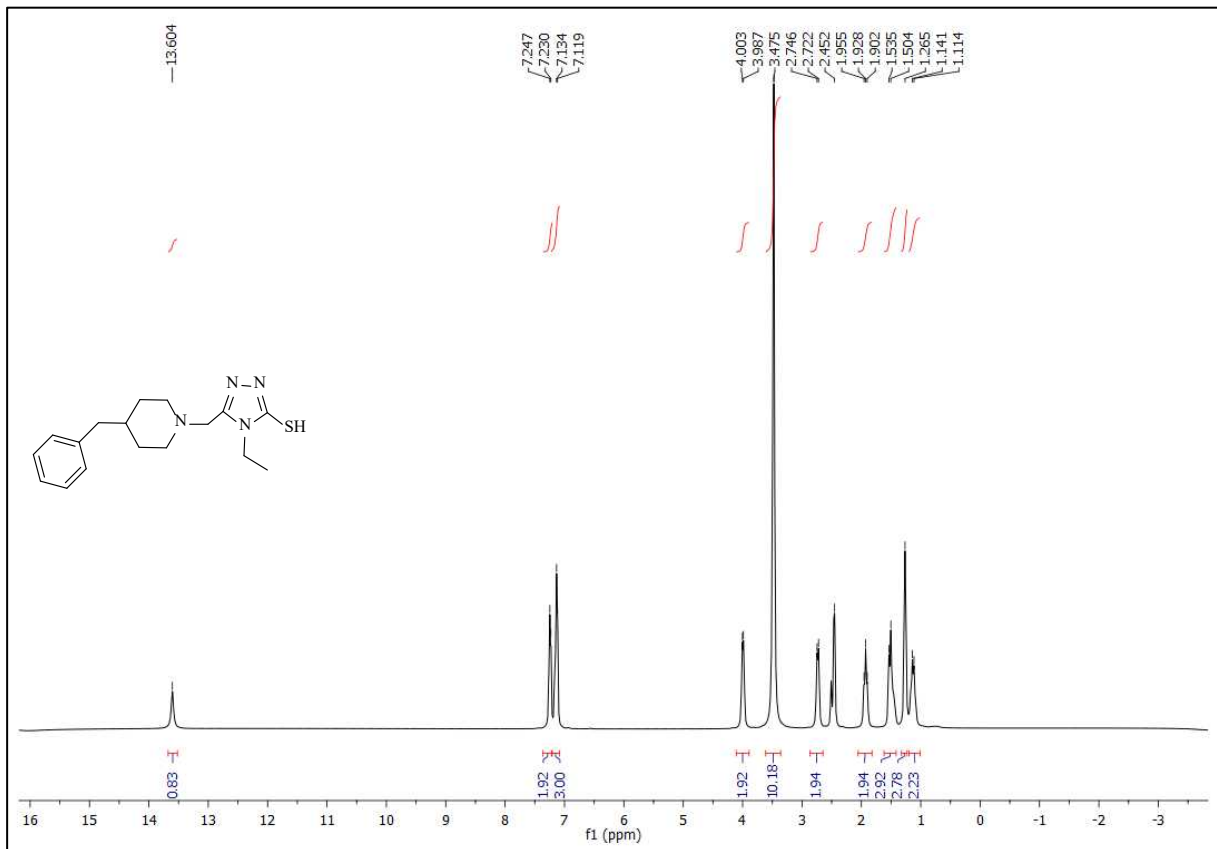
Ek Şekil 67. 12b No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



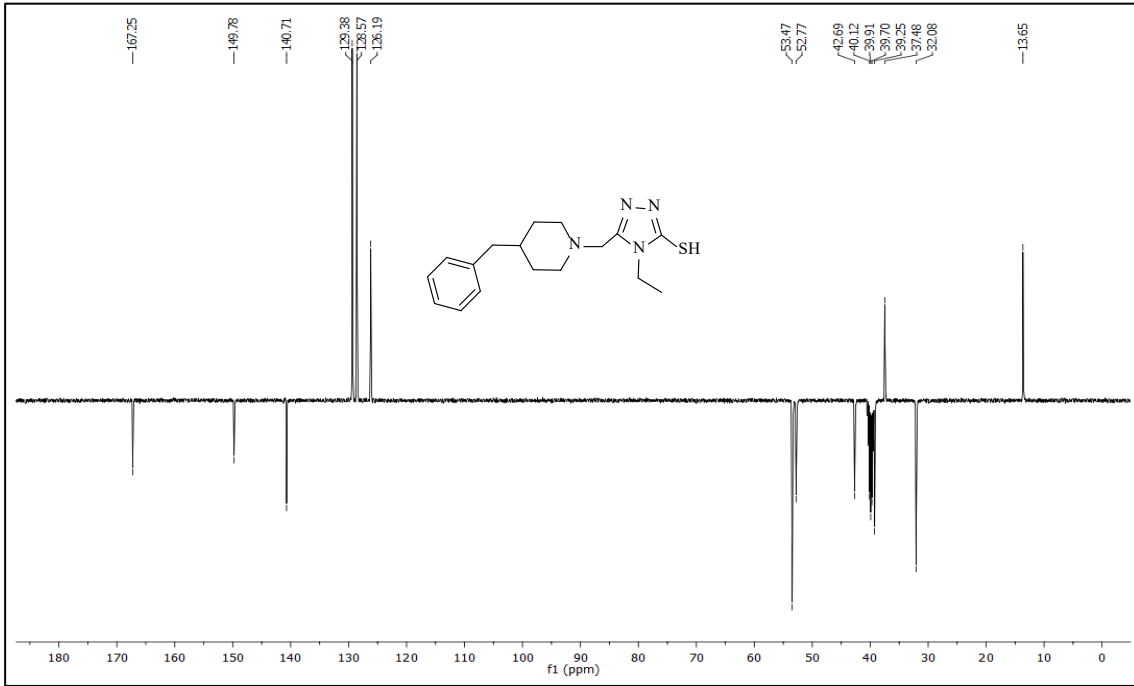
Ek Şekil 68. 12b No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



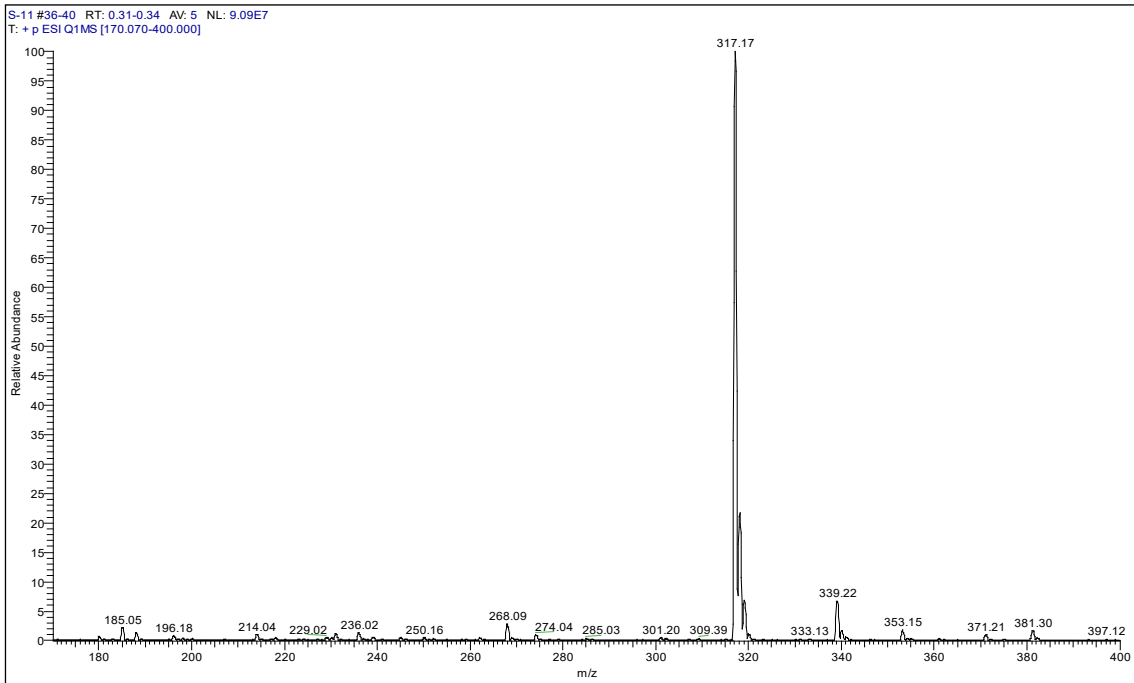
Ek Şekil 69. 12c No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



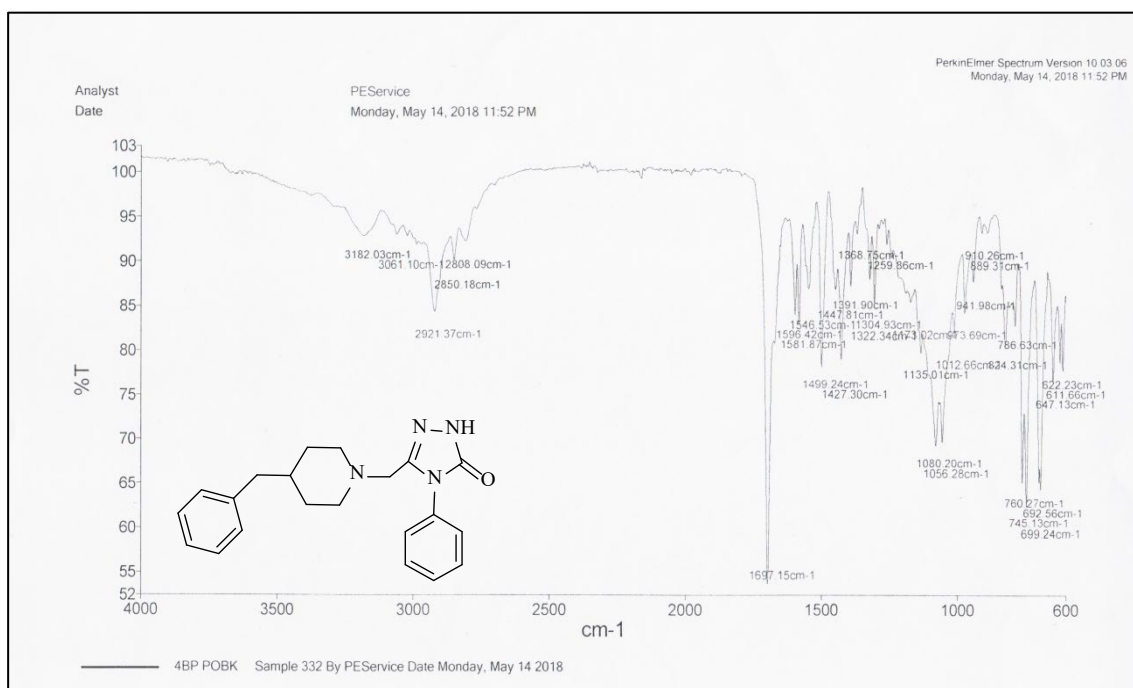
Ek Şekil 70. 12c No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



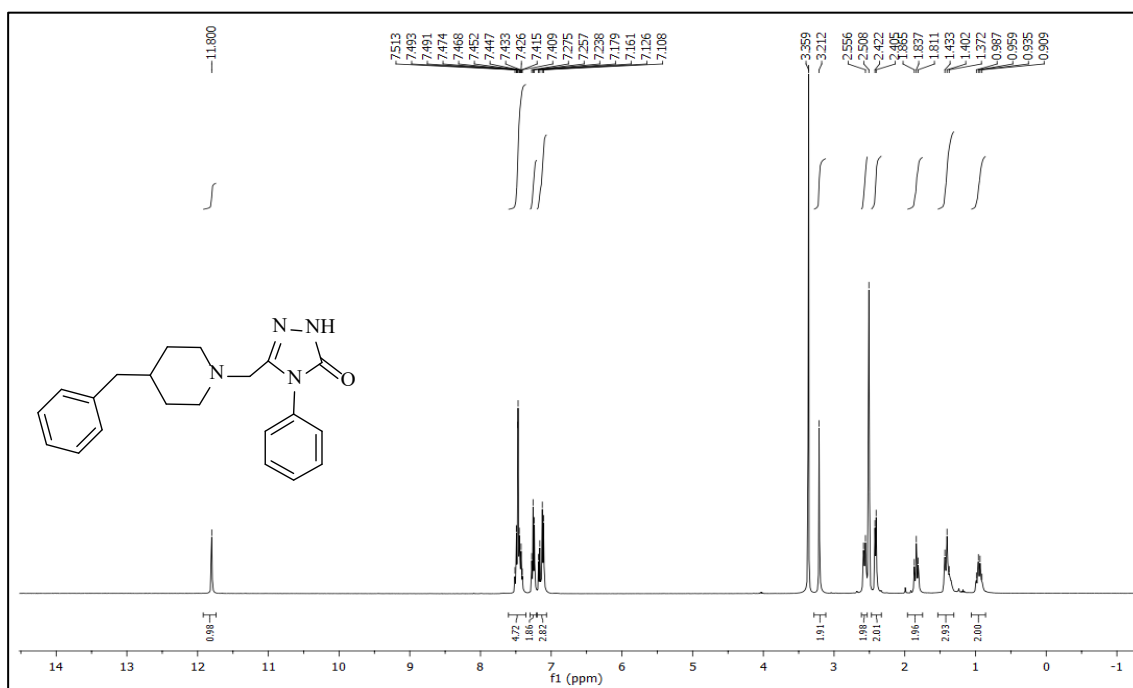
Ek Şekil 71. 12c No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



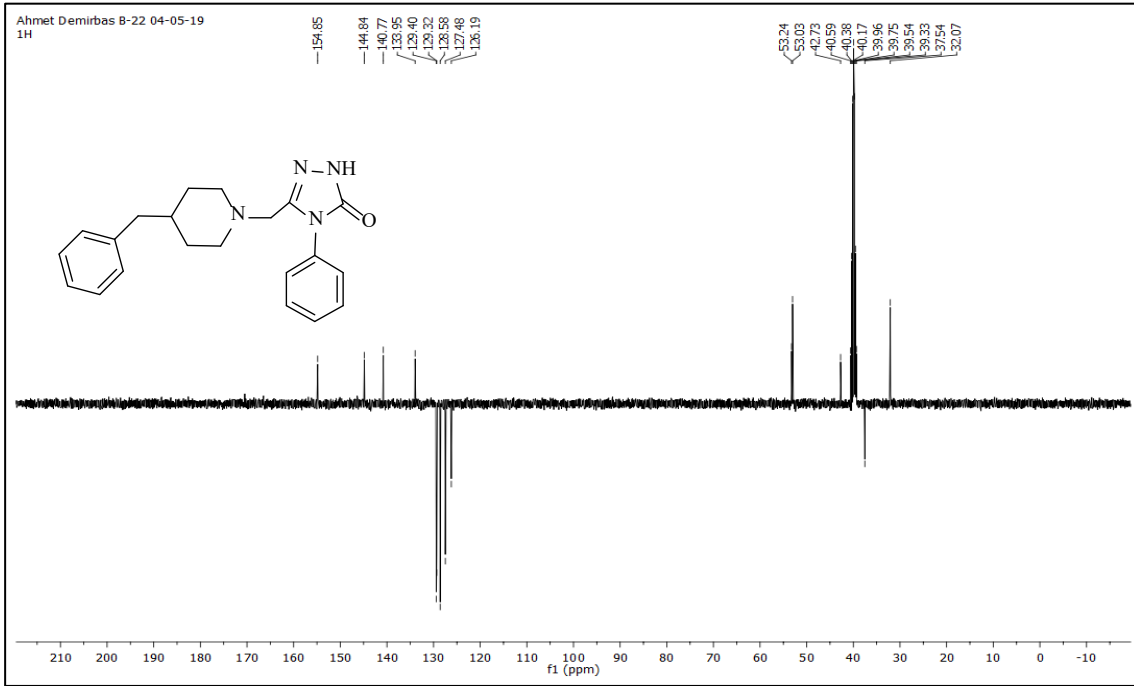
Ek Şekil 72. 12c No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



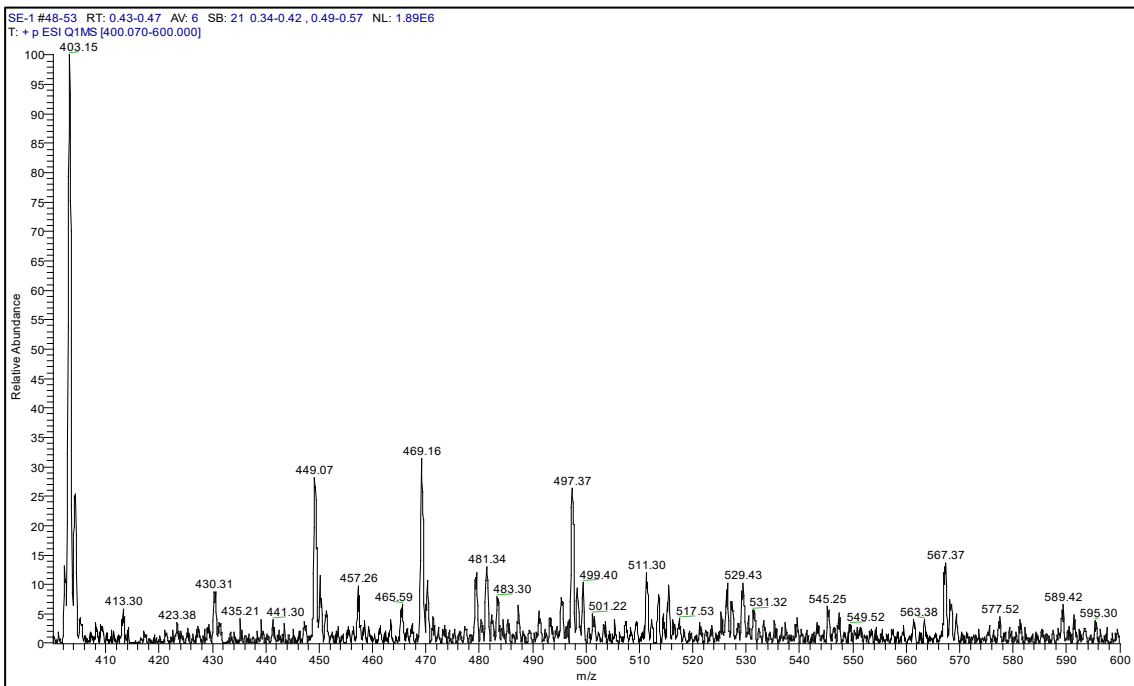
Ek Şekil 73. 12d No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



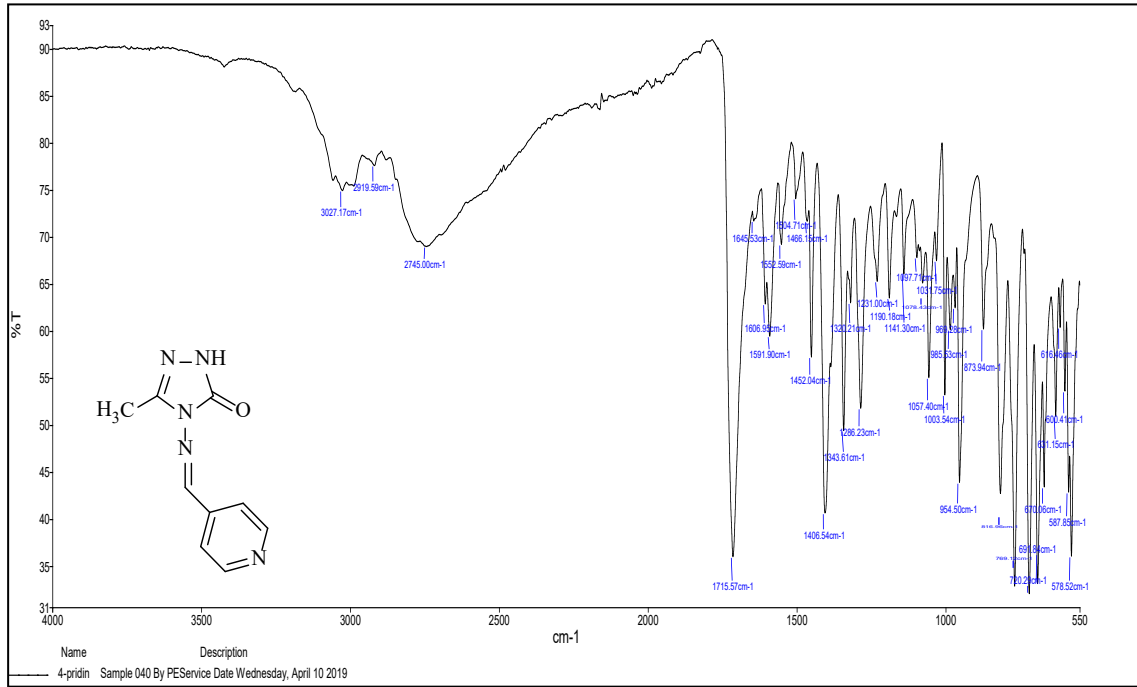
Ek Şekil 74. 12d No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



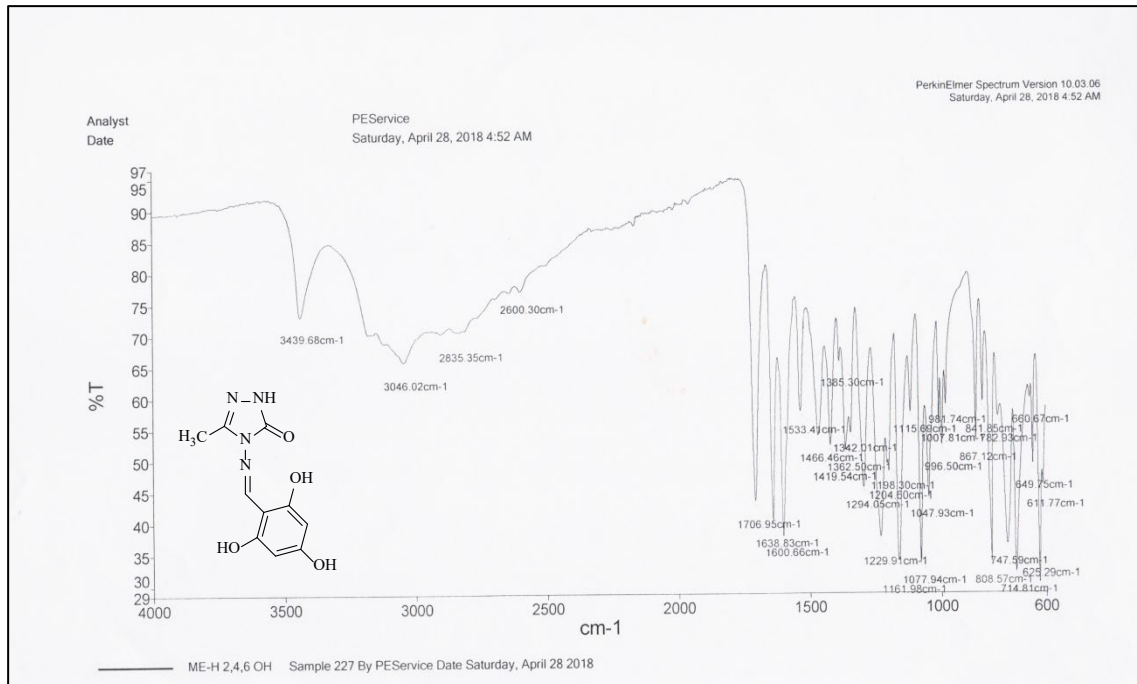
Ek Şekil 75. 12d No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



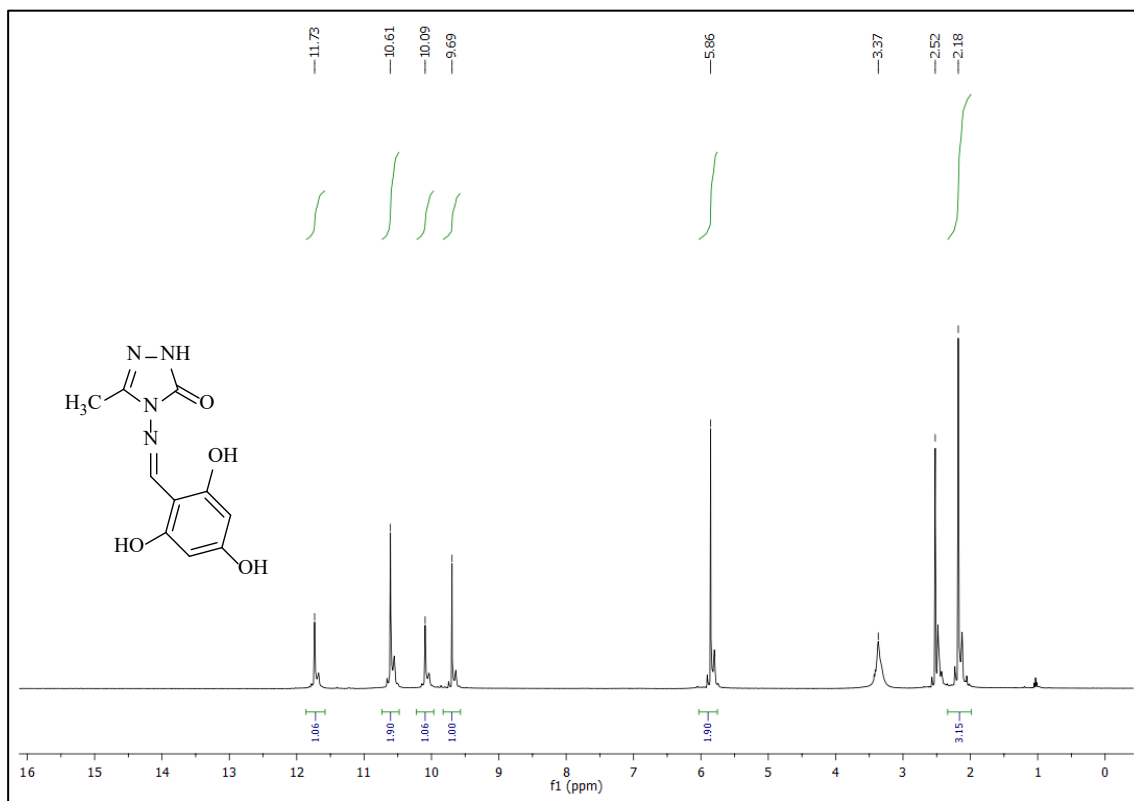
Ek Şekil 76. 12d No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



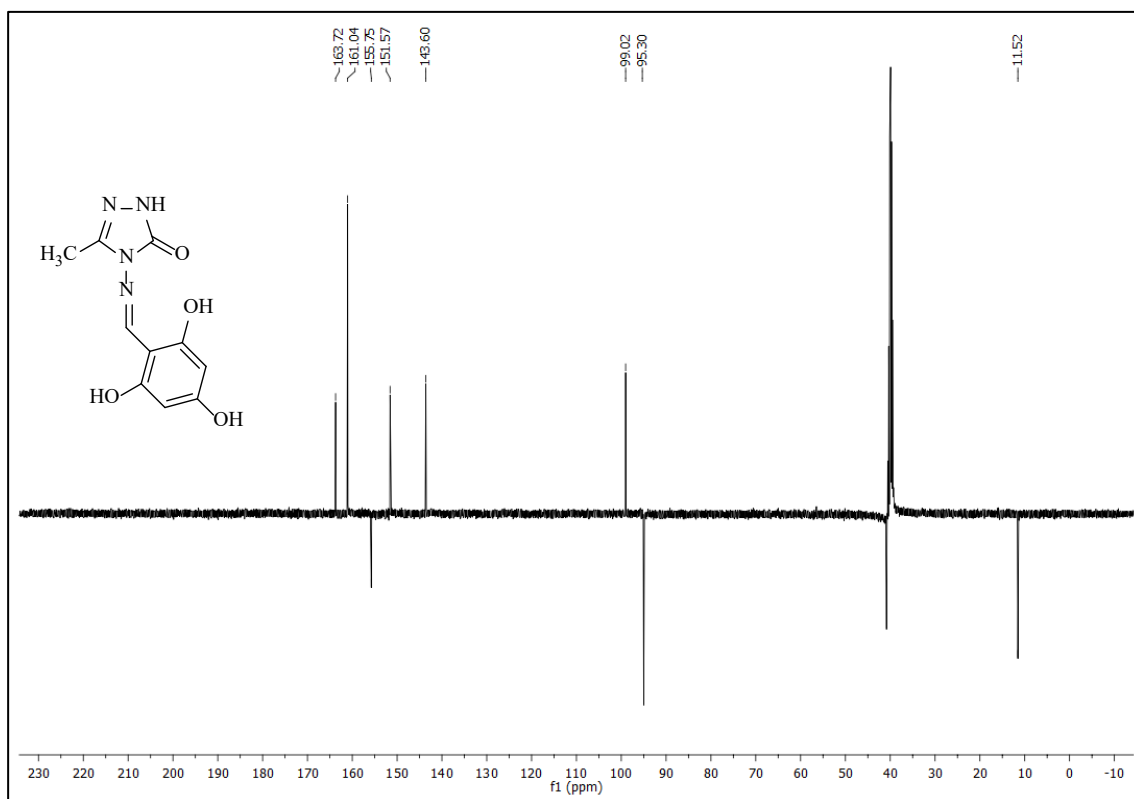
Ek Şekil 77. 18d No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



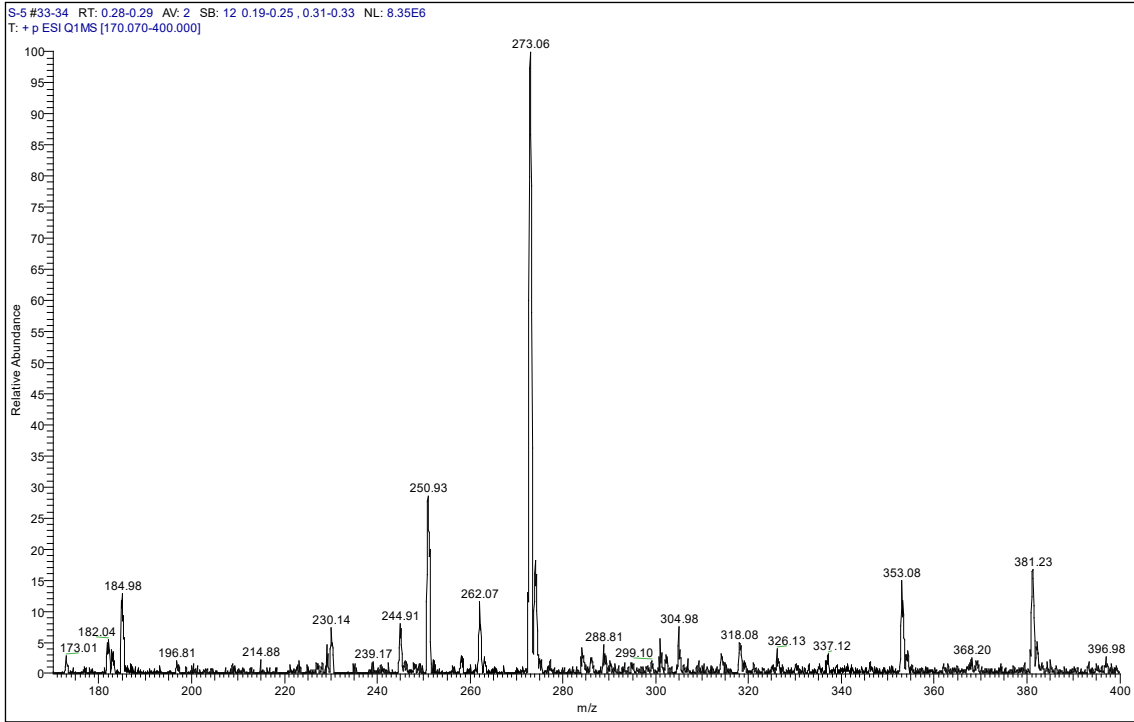
Ek Şekil 78. 18e No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



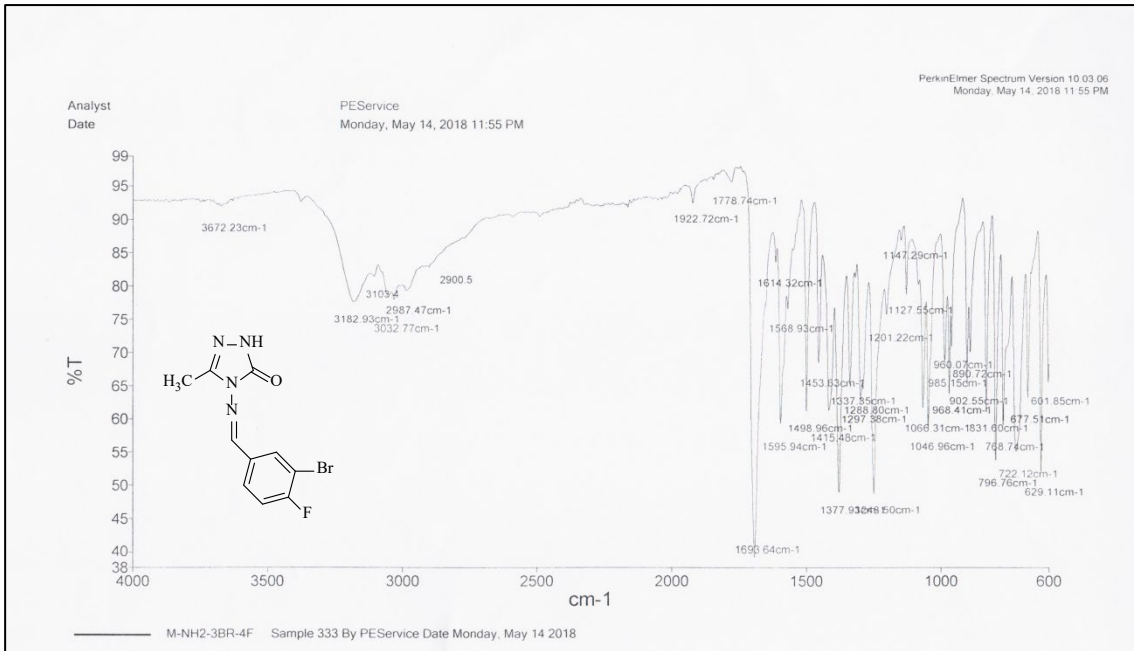
Ek Şekil 79. 18e No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm).



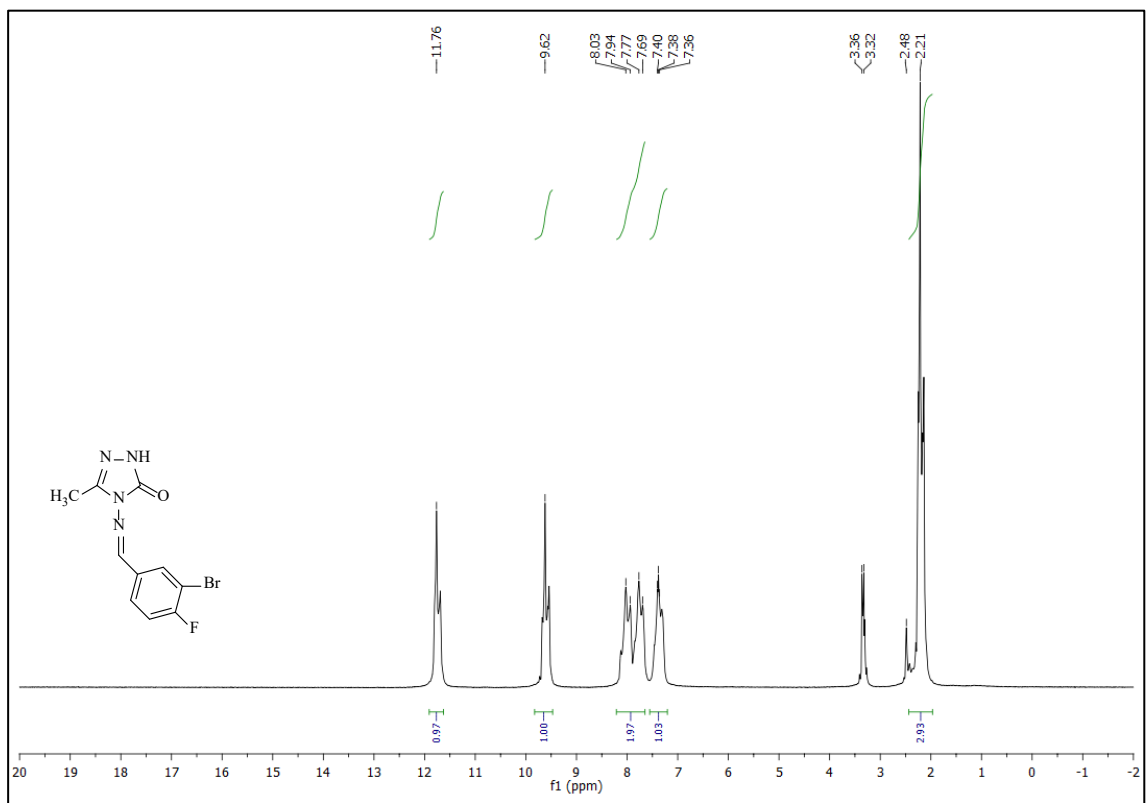
Ek Şekil 80. 18e No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm).



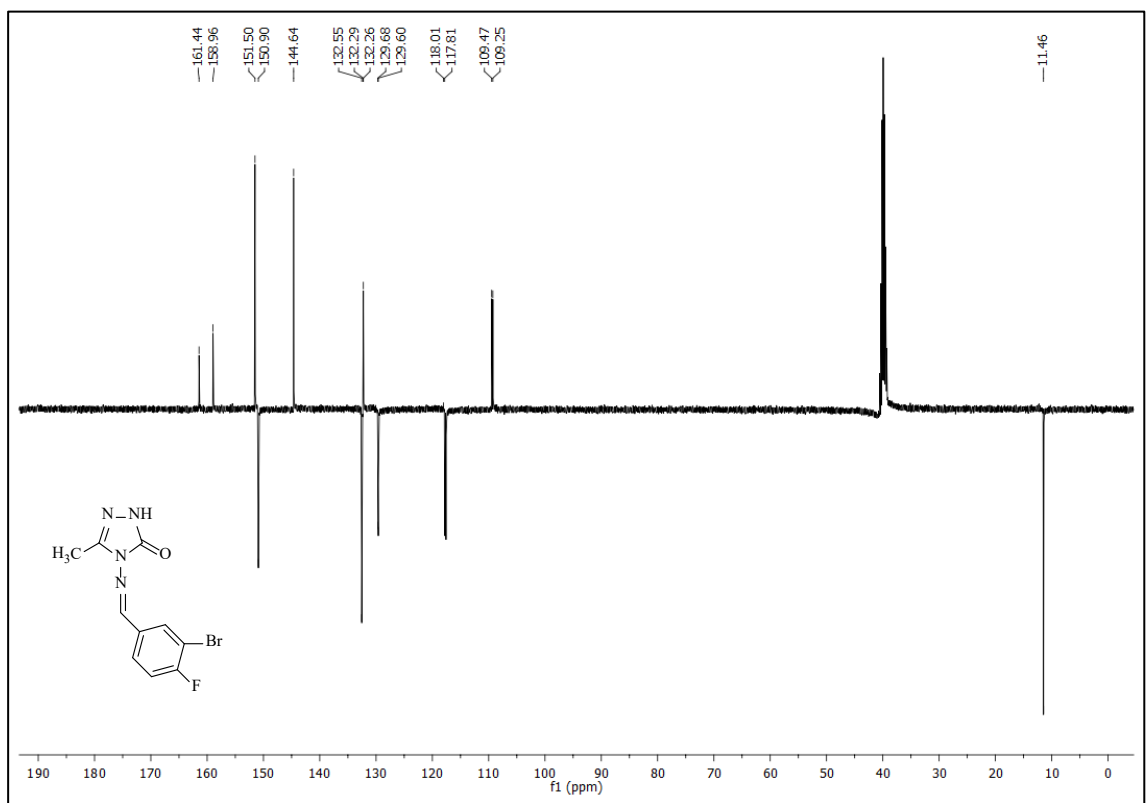
Ek Şekil 81. 18e No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



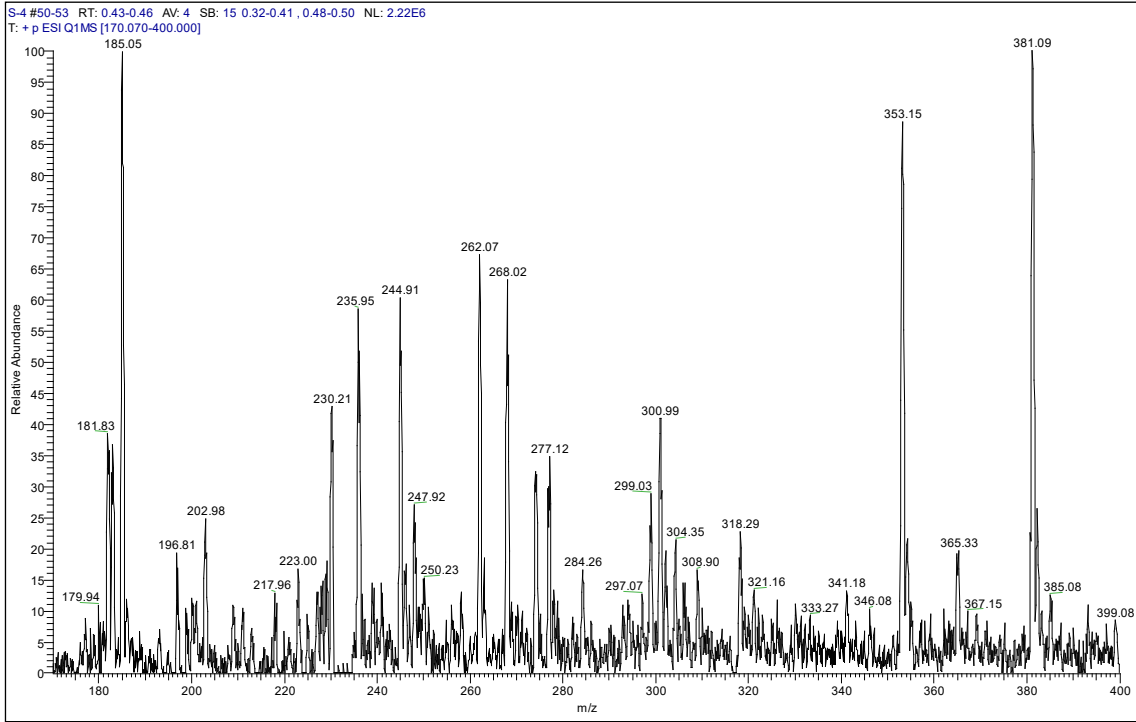
Ek Şekil 82. 18f No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



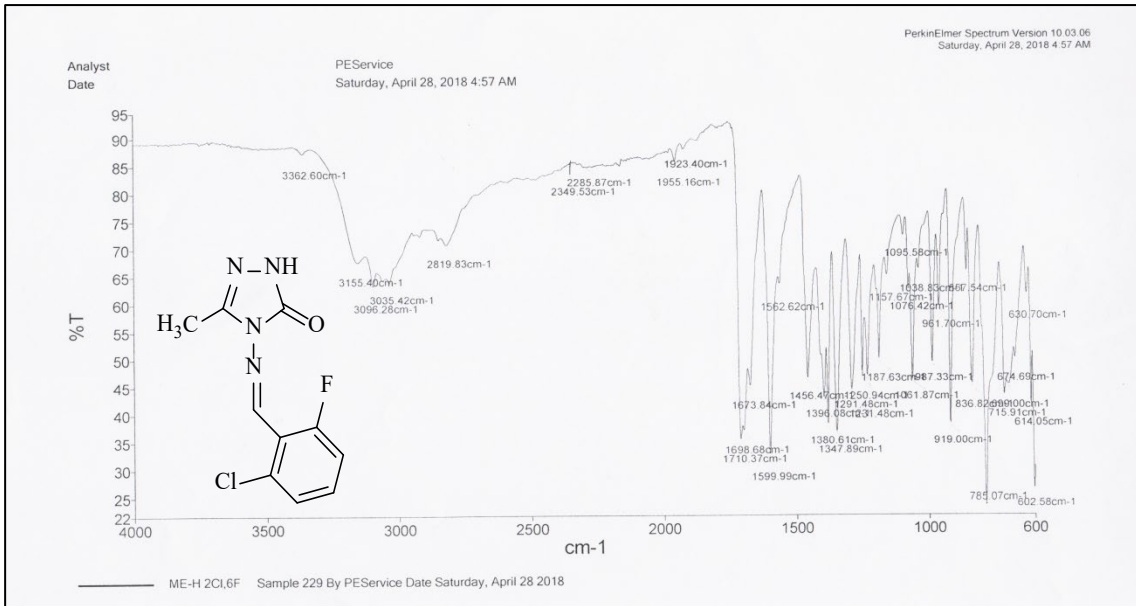
Ek Şekil 83. 18f No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



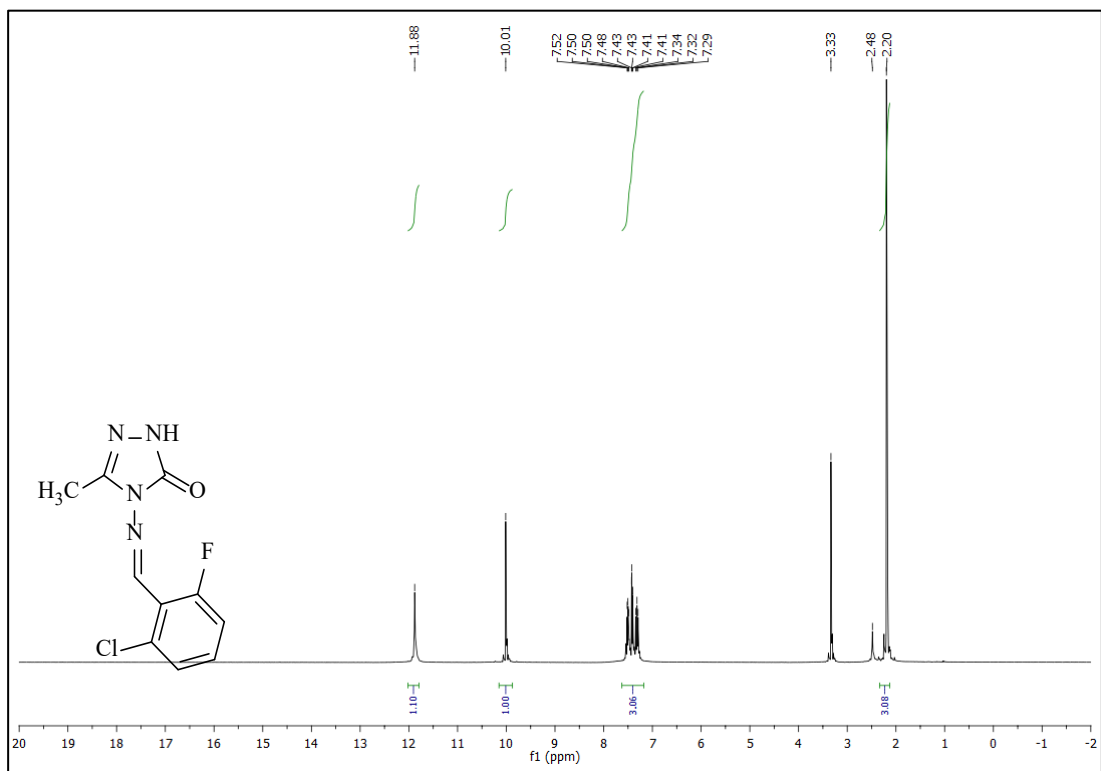
Ek Şekil 84. 18f No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



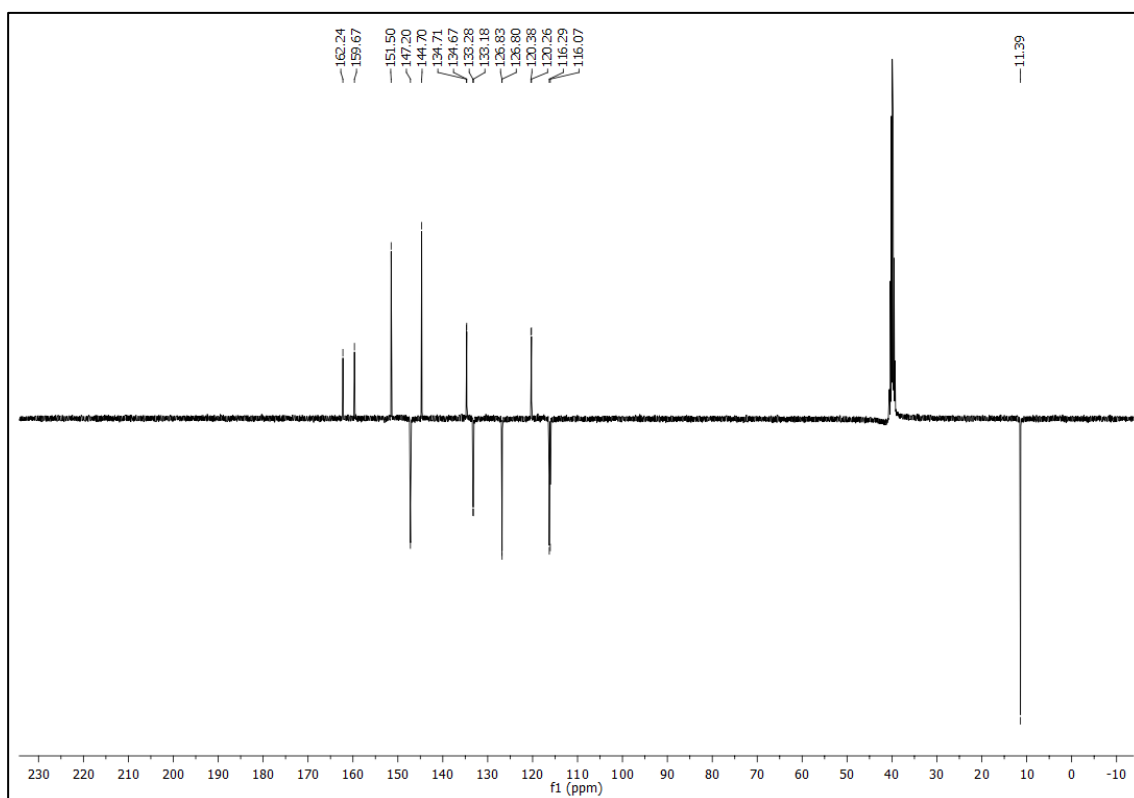
Ek Şekil 85. 18f No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



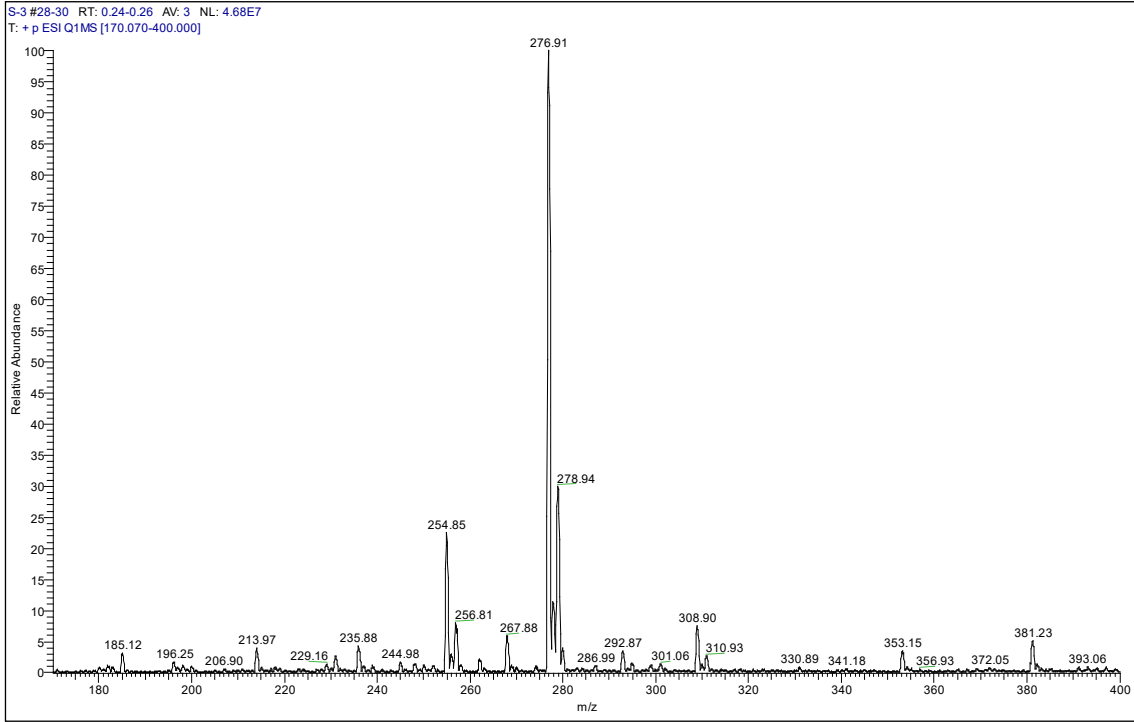
Ek Şekil 86. 18g No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1}).



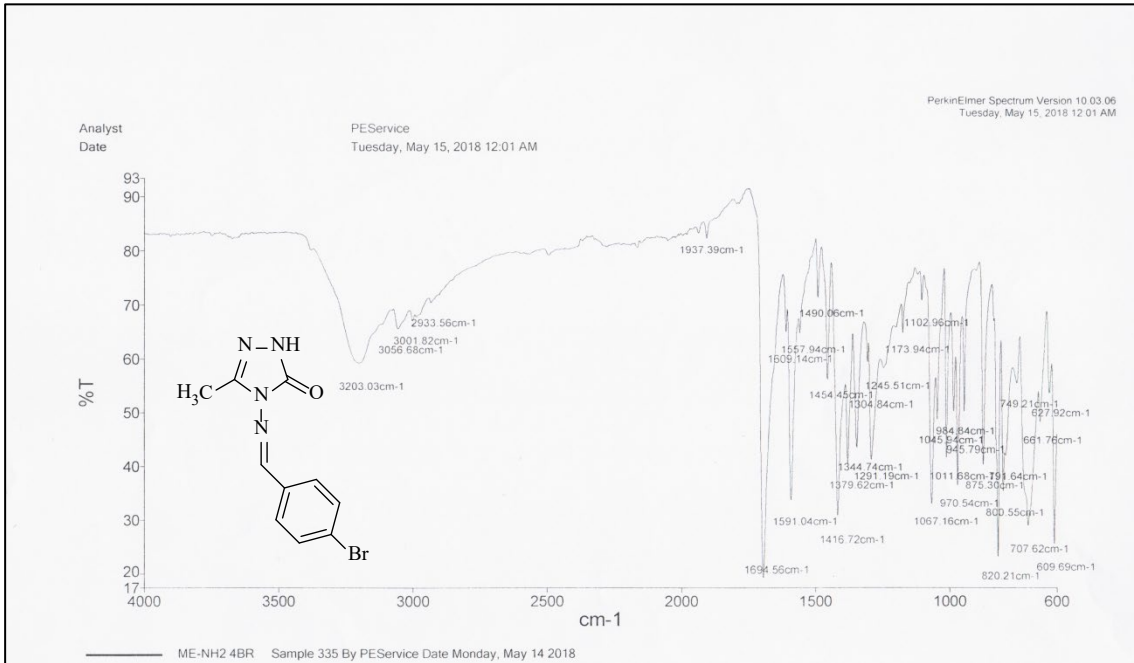
Ek Şekil 87. 18g No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm).



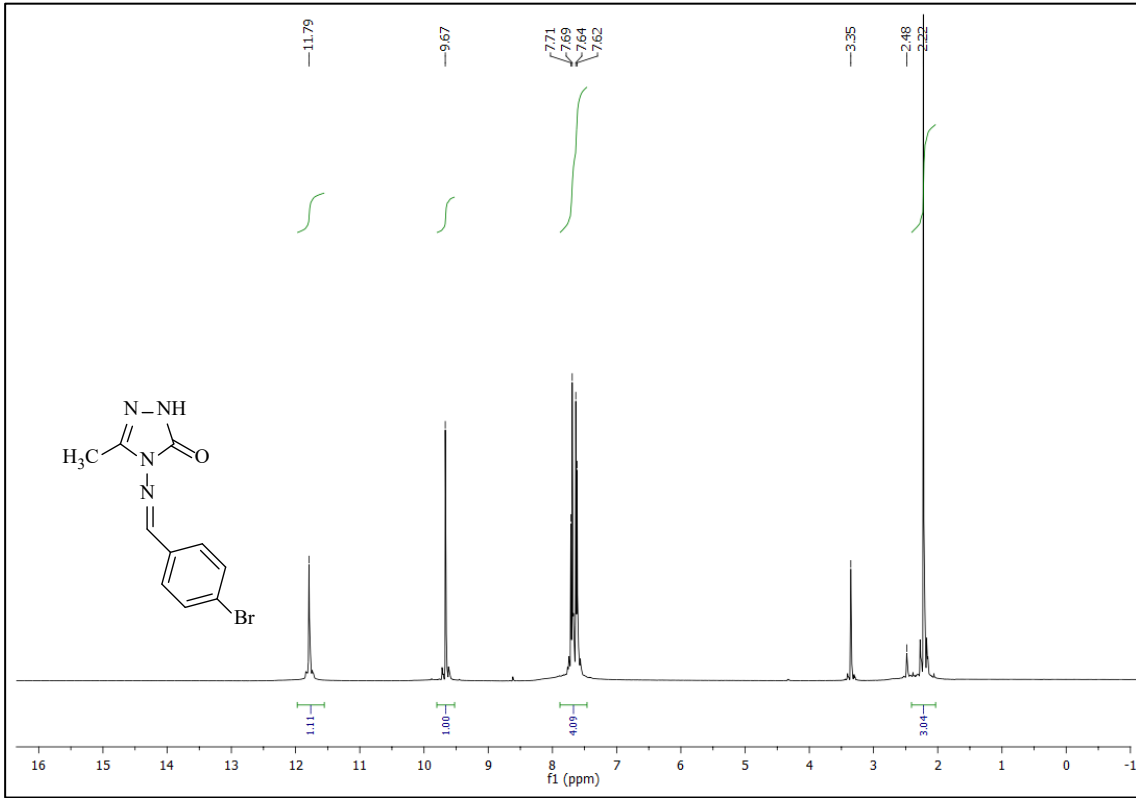
Ek Şekil 88. 18g No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm).



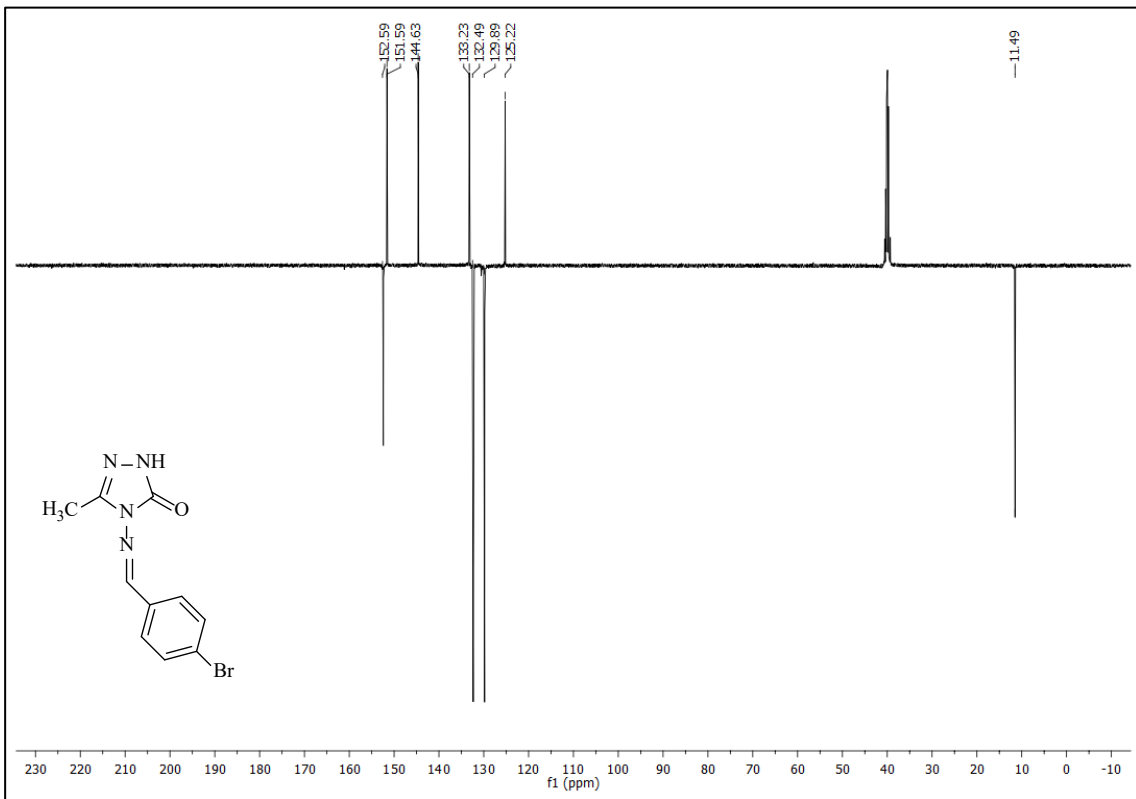
Ek Şekil 89. 18g No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



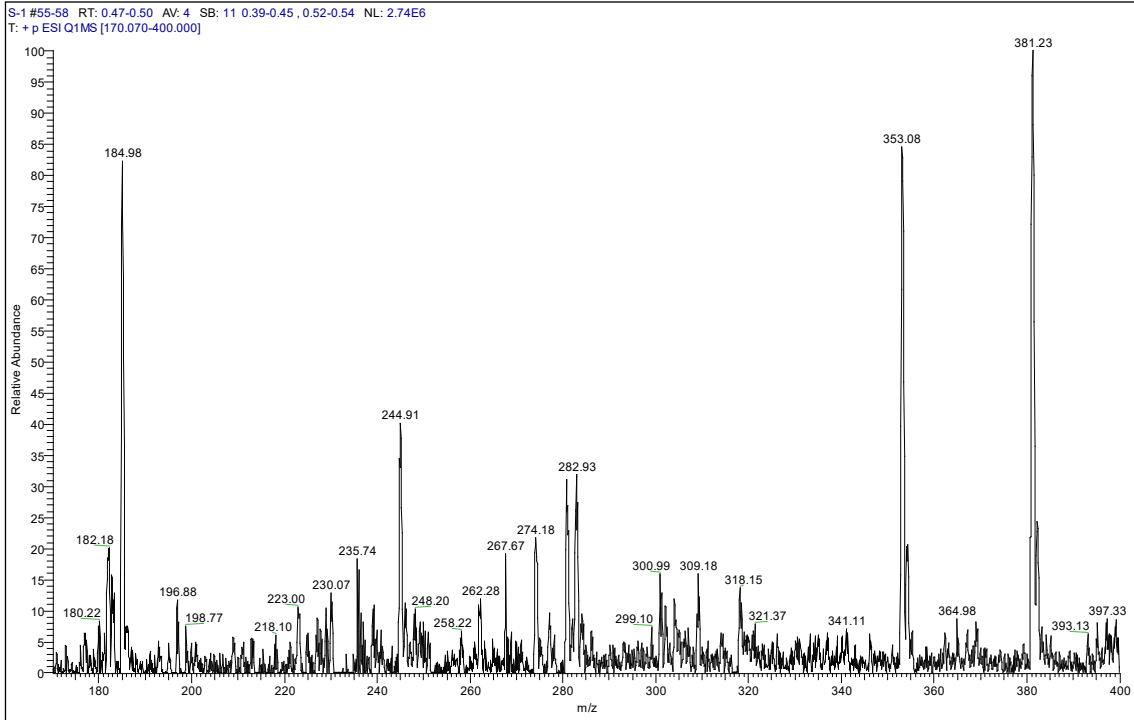
Ek Şekil 90. 18h No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1}).



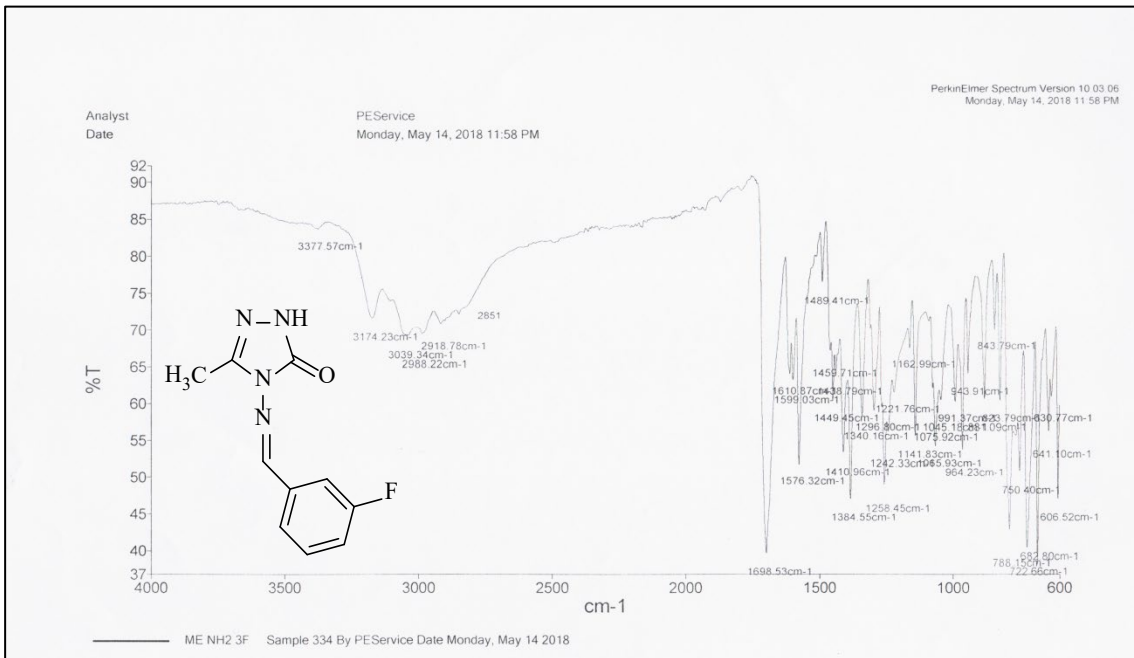
Ek Şekil 91. 18h No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



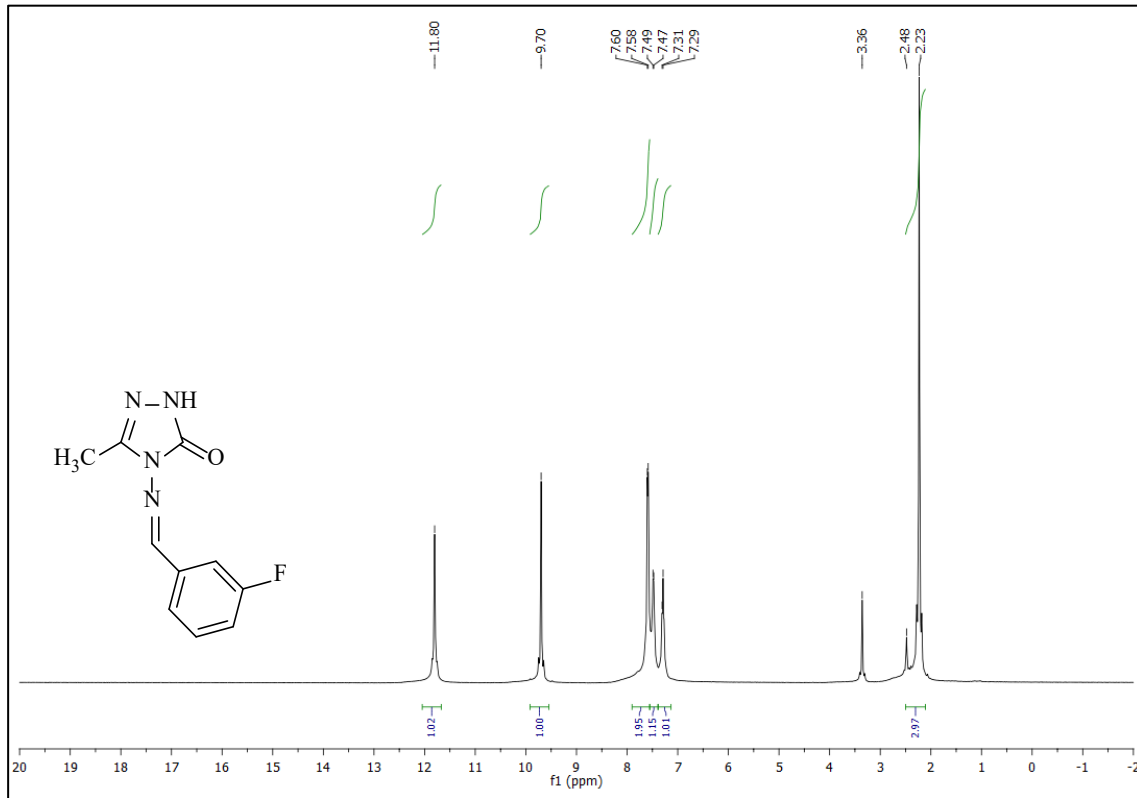
Ek Şekil 92. 18h No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



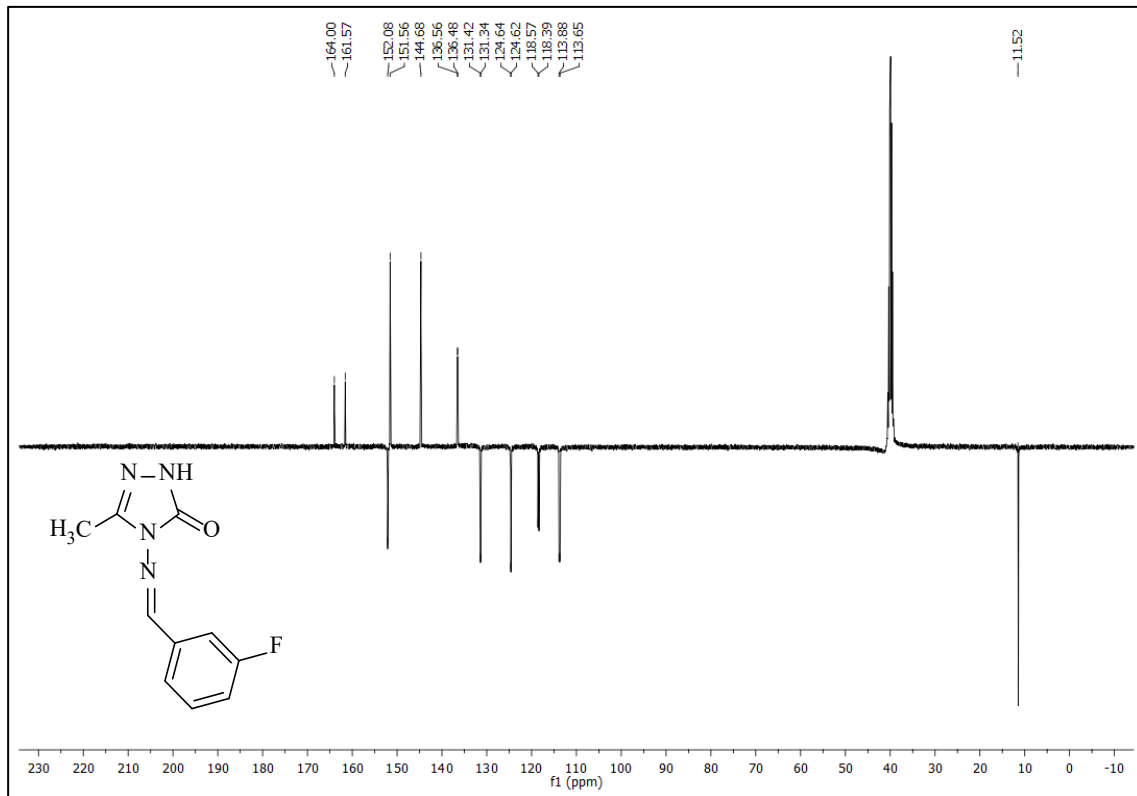
Ek Şekil 93. 18h No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



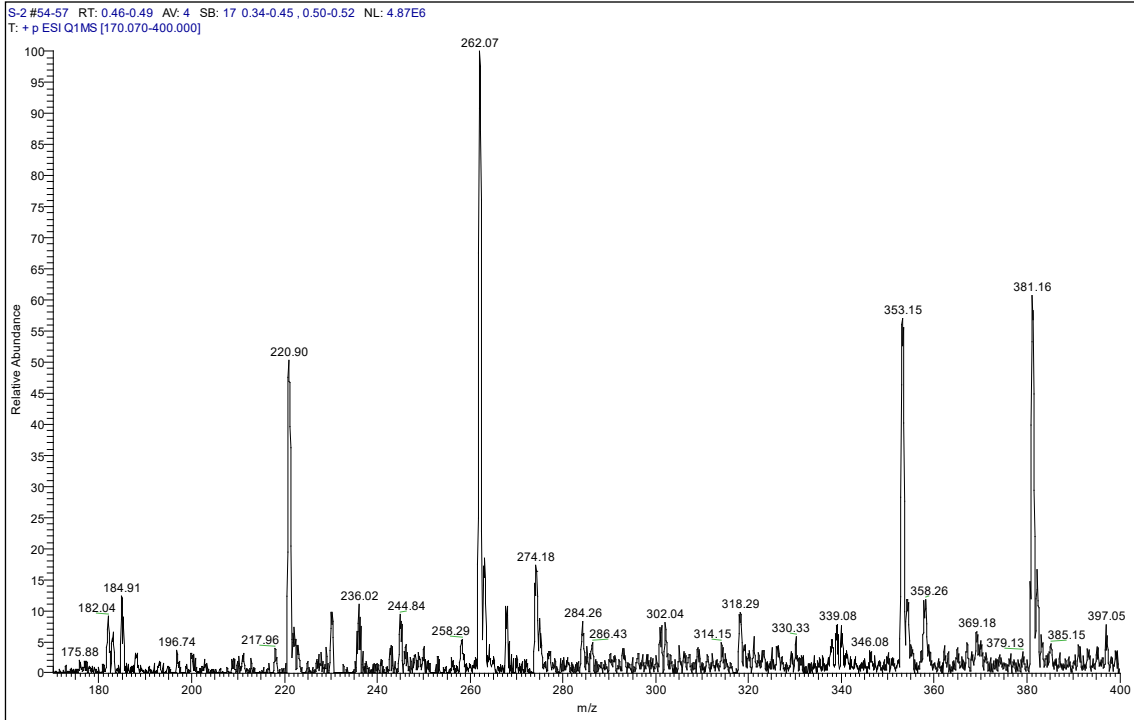
Ek Şekil 94. 18i No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



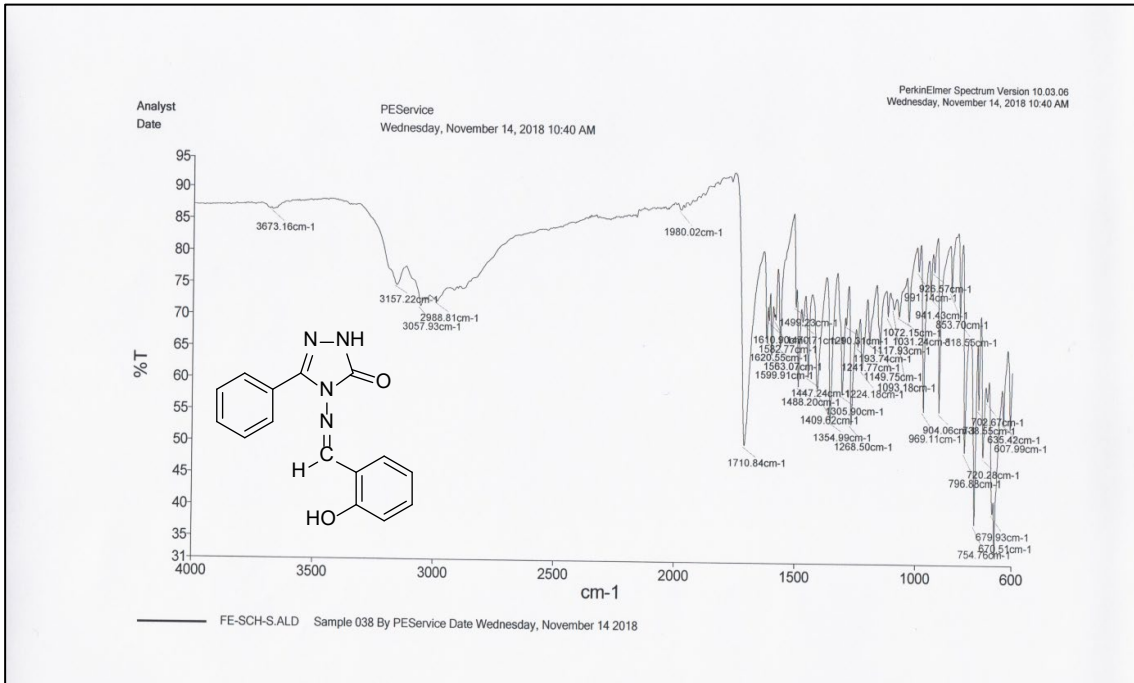
Ek Şekil 95. 18i No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm).



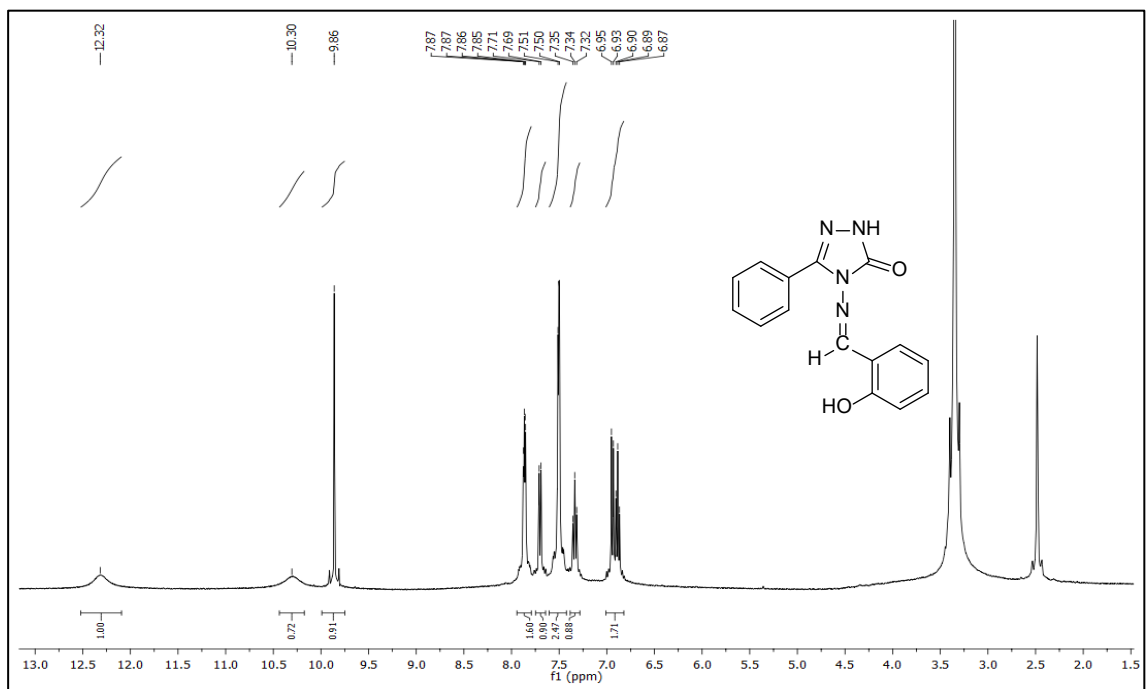
Ek Şekil 96. 18i No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d_6 , δ ppm).



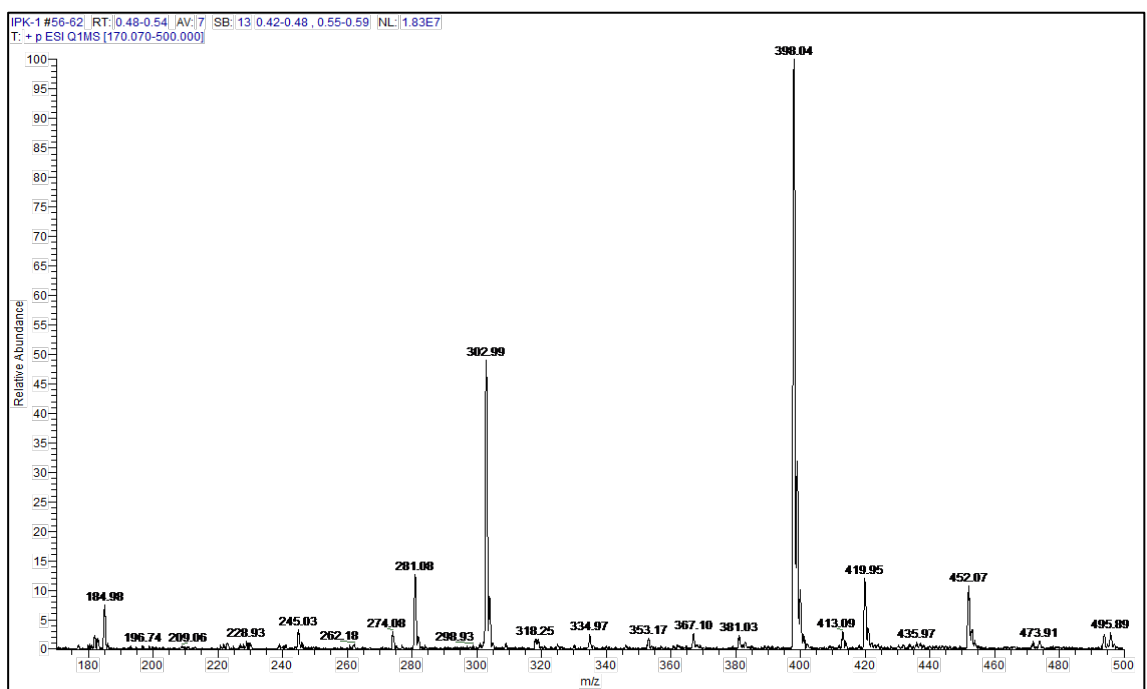
Ek Şekil 97. 18i No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



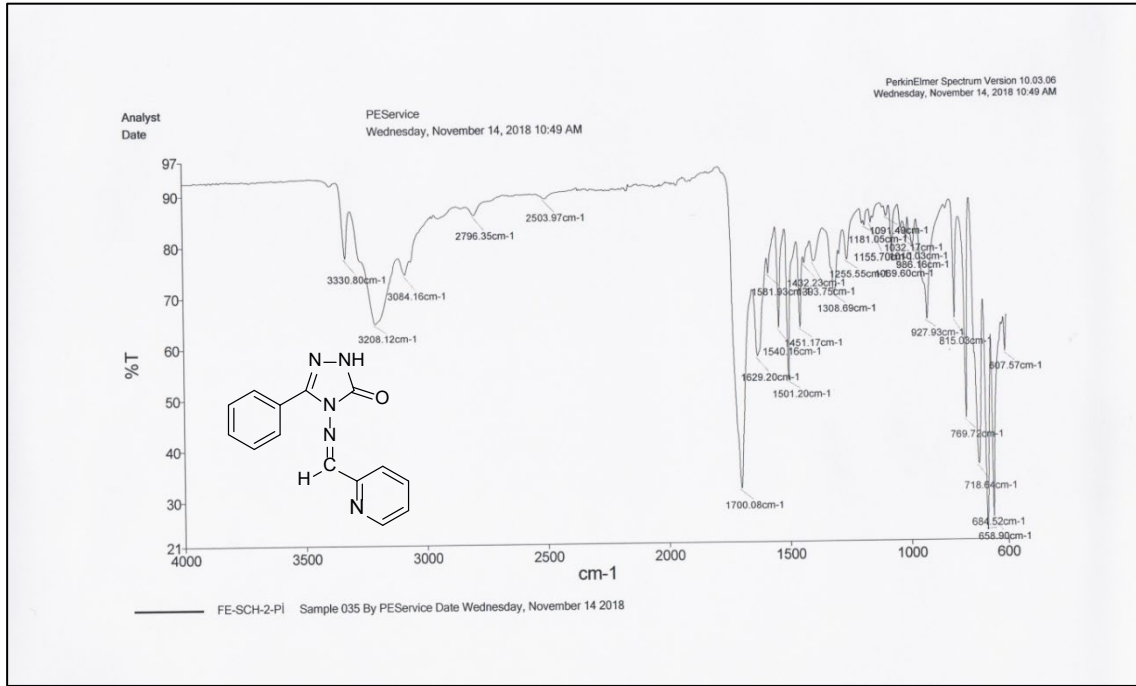
Ek Şekil 98. 19a No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



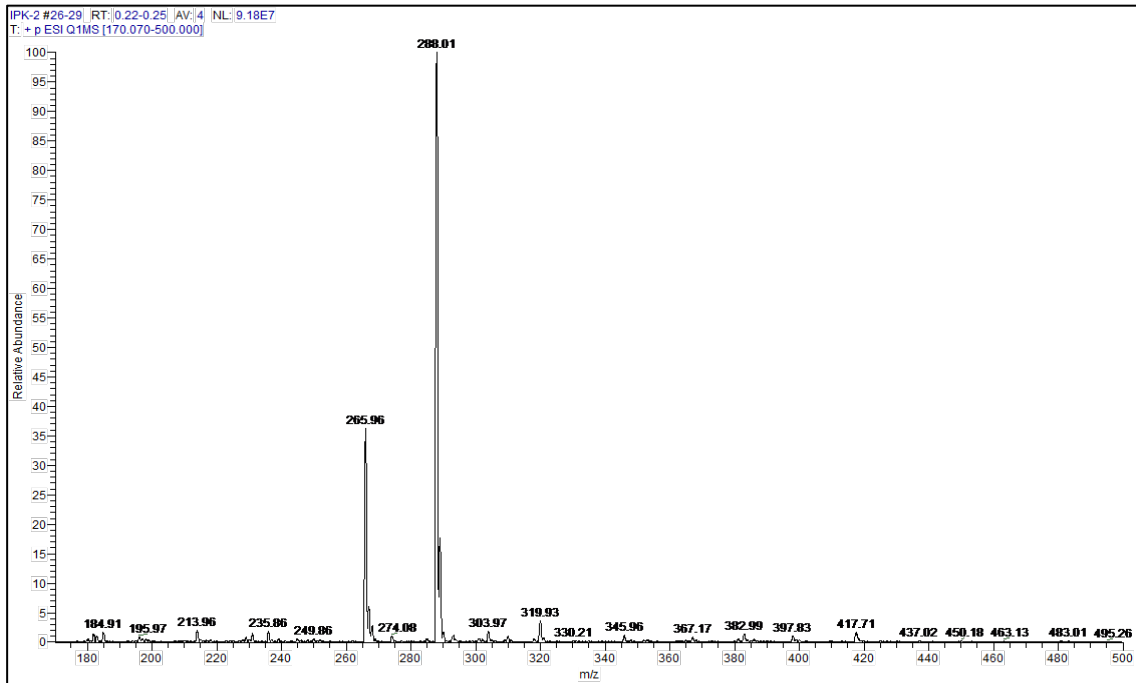
Ek Şekil 99. 19a No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm).



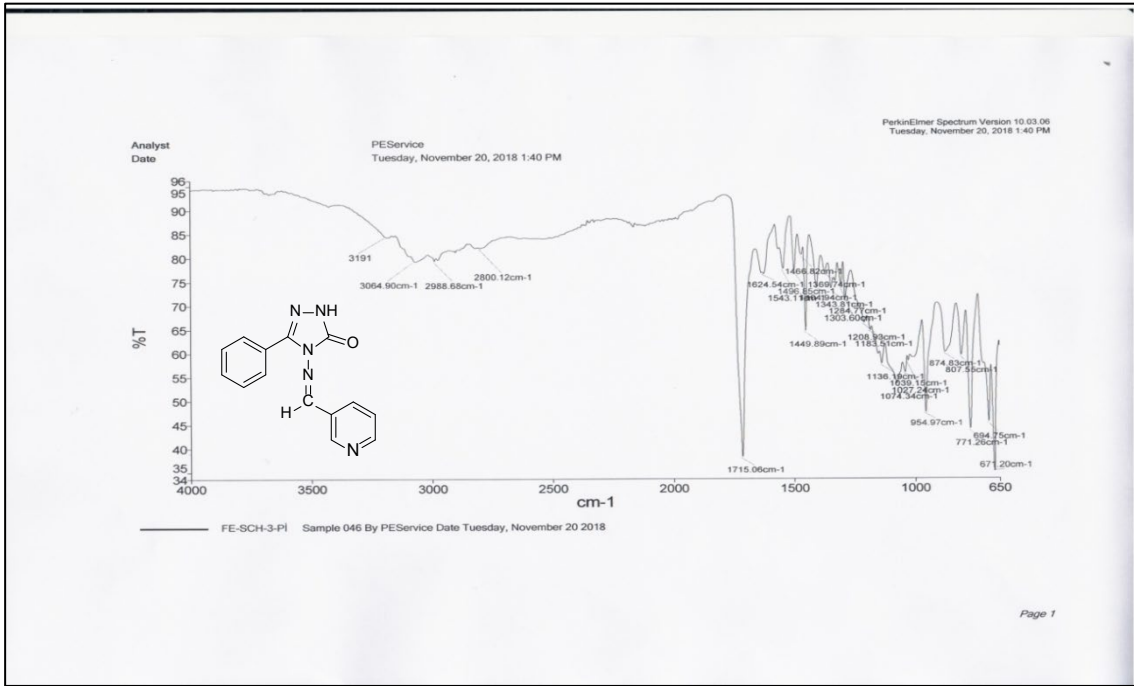
Ek Şekil 100. 19a No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



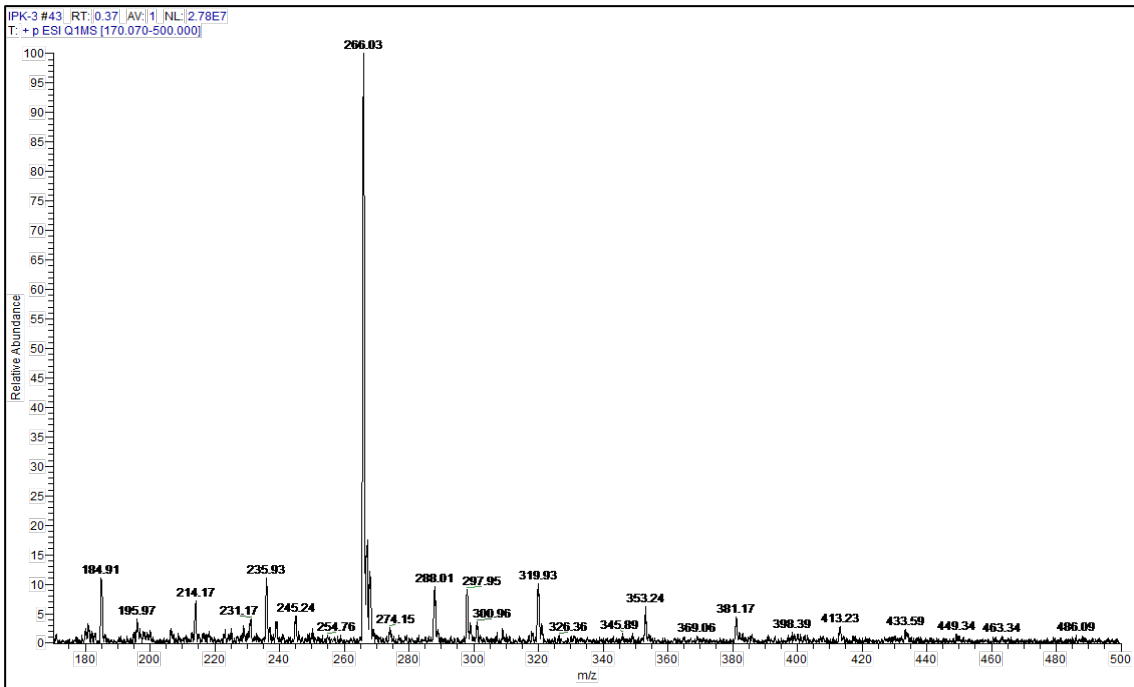
Ek Şekil 101. 19b No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



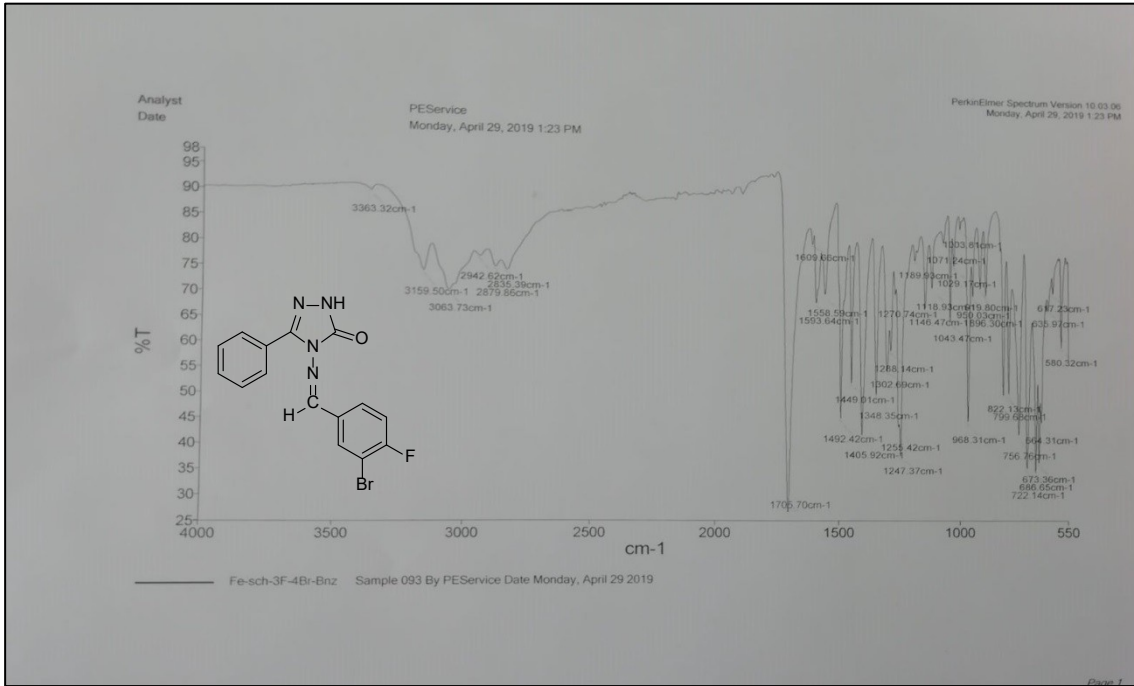
Ek Şekil 102. 19b No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



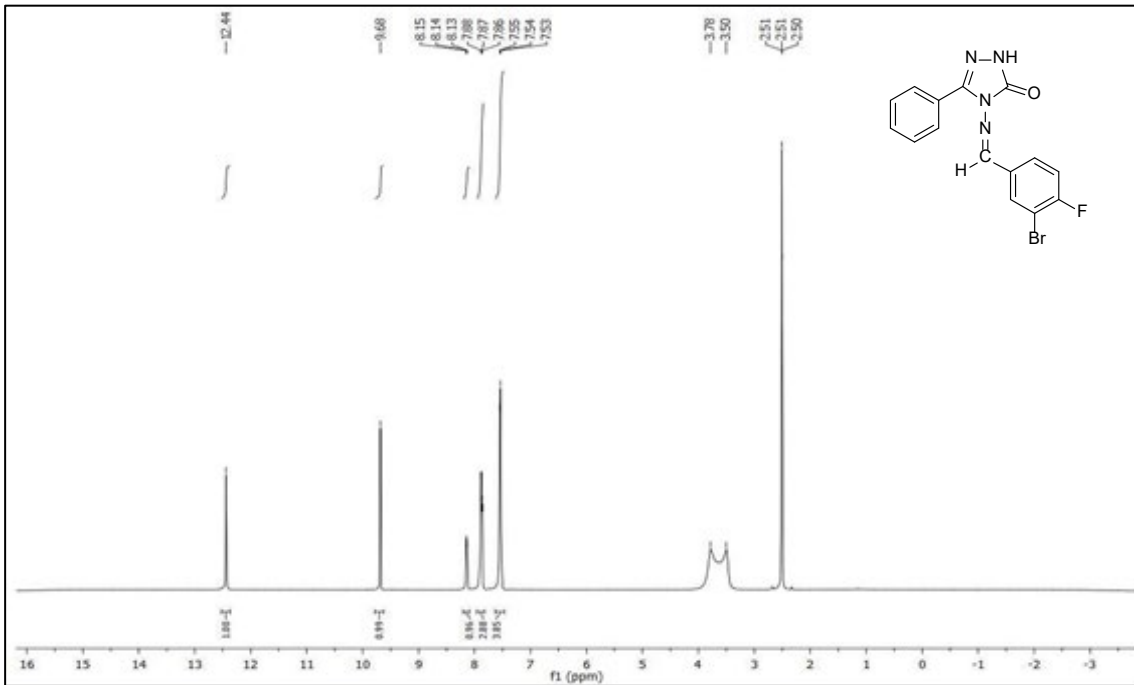
Ek Şekil 103. 19c No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



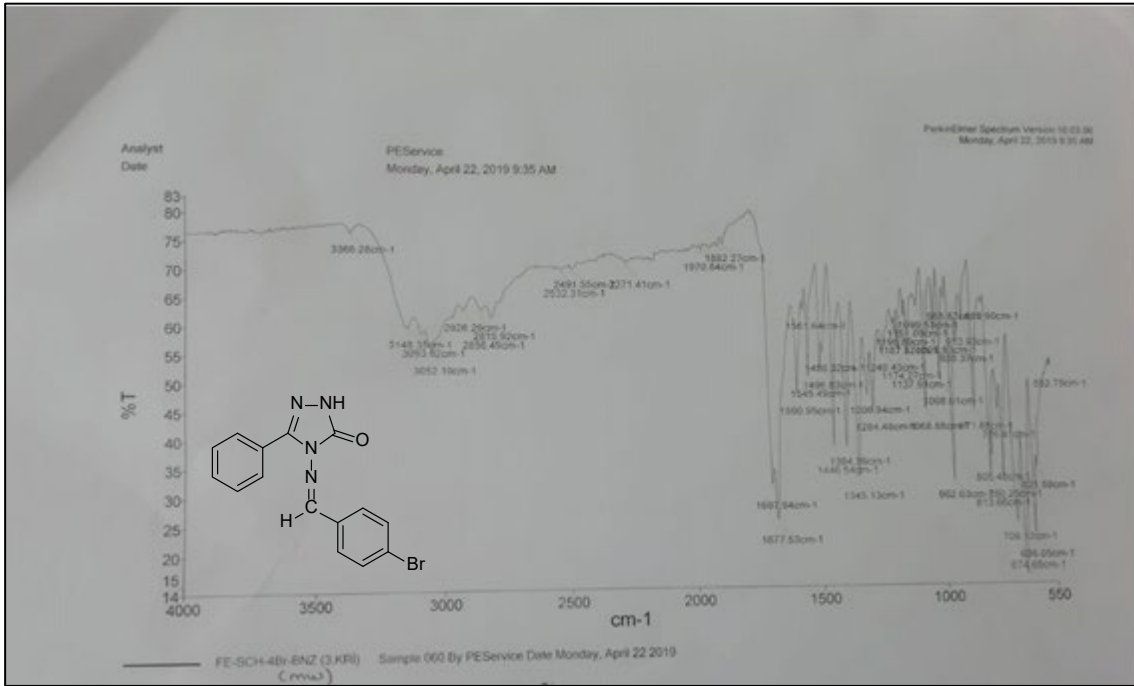
Ek Şekil 104. 19c No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



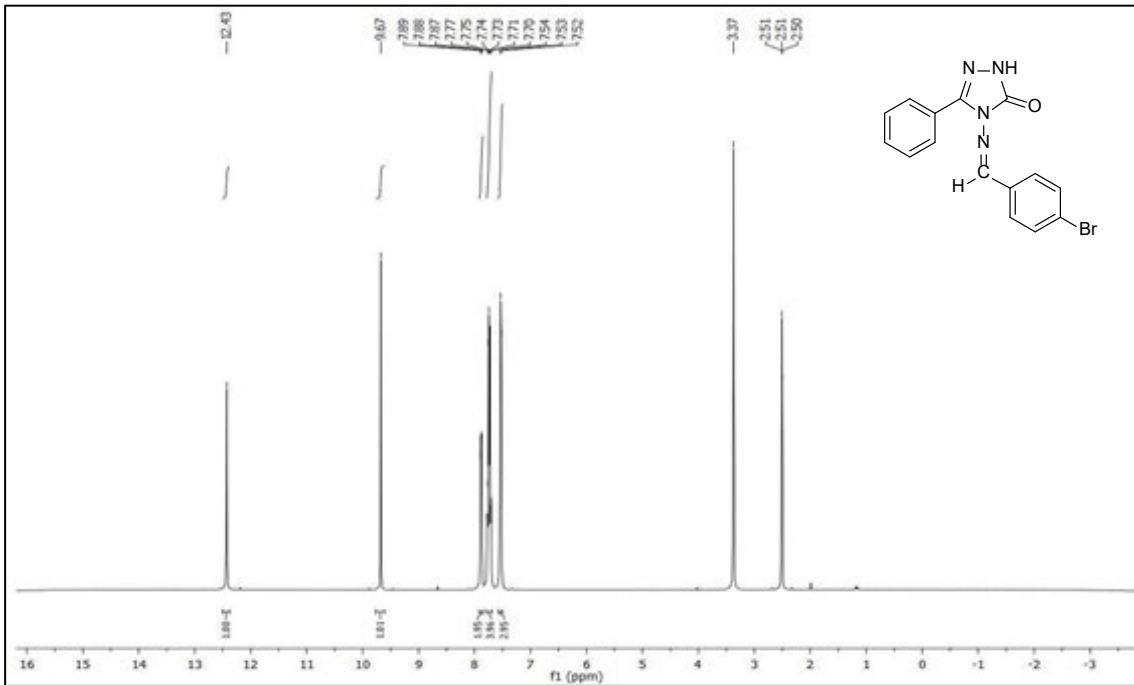
Ek Şekil 105. 19f No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



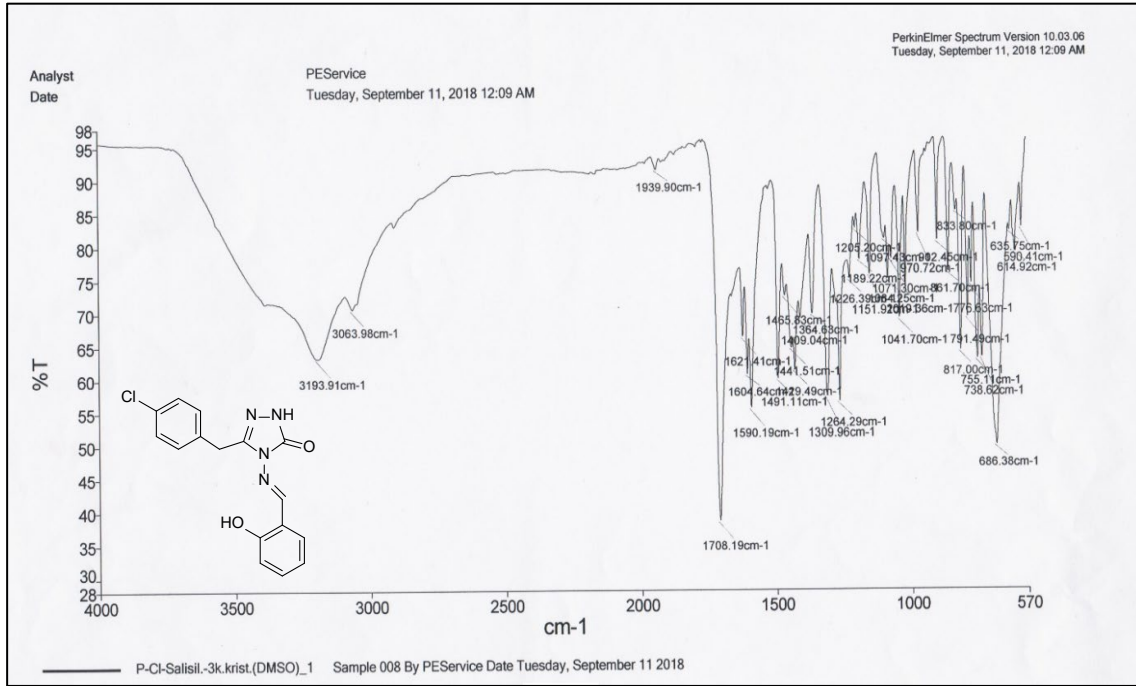
Ek Şekil 106. 19f No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



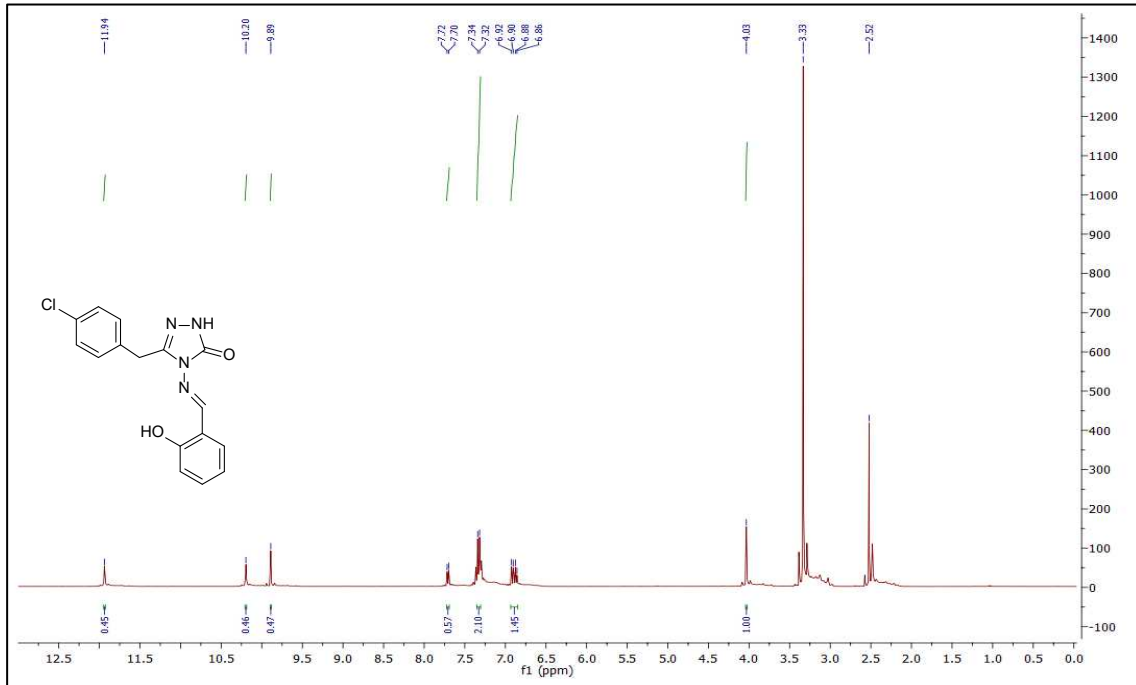
Ek Şekil 107. 19h No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



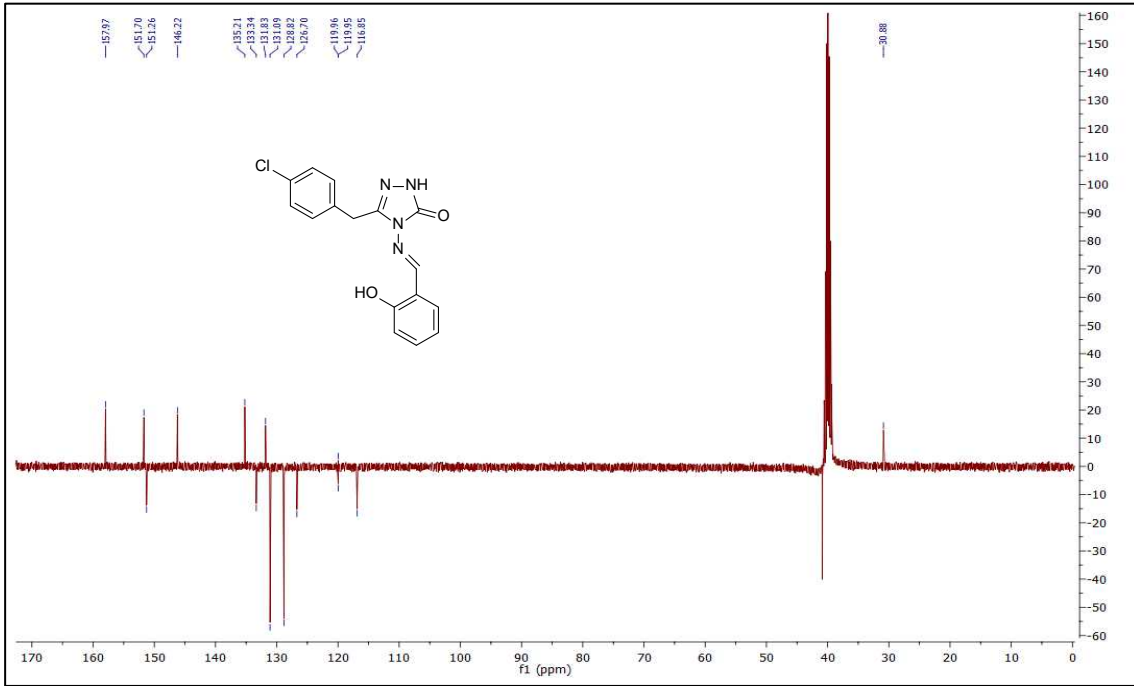
Ek Şekil 108. 19h No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



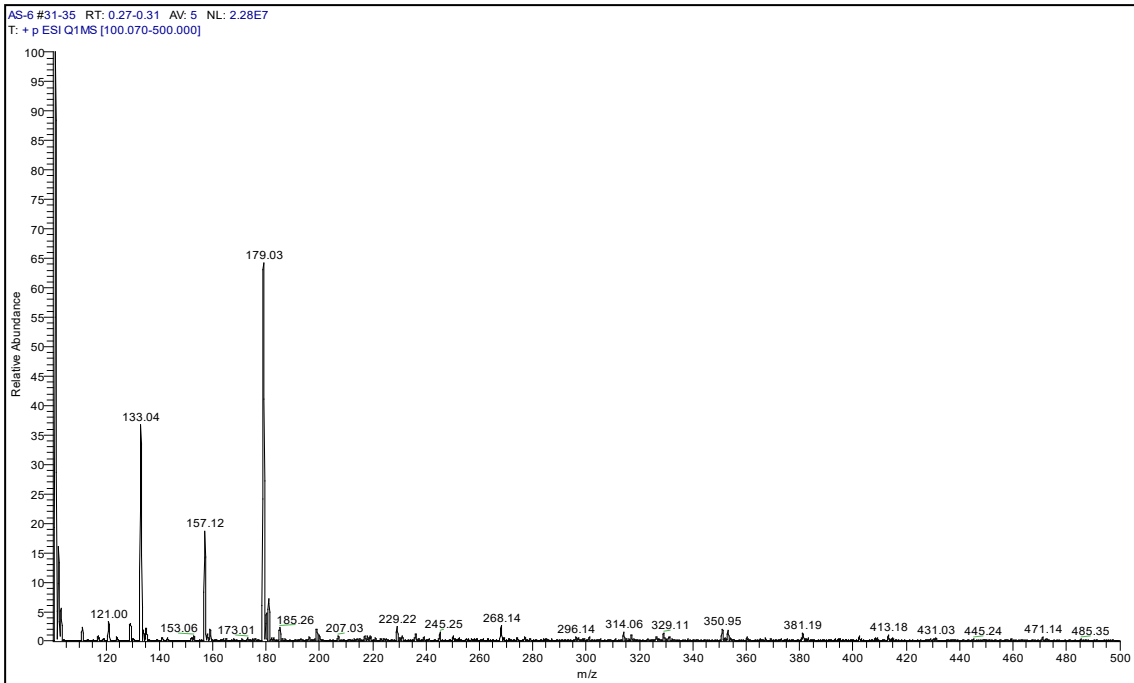
Ek Şekil 109. 20a No'lu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



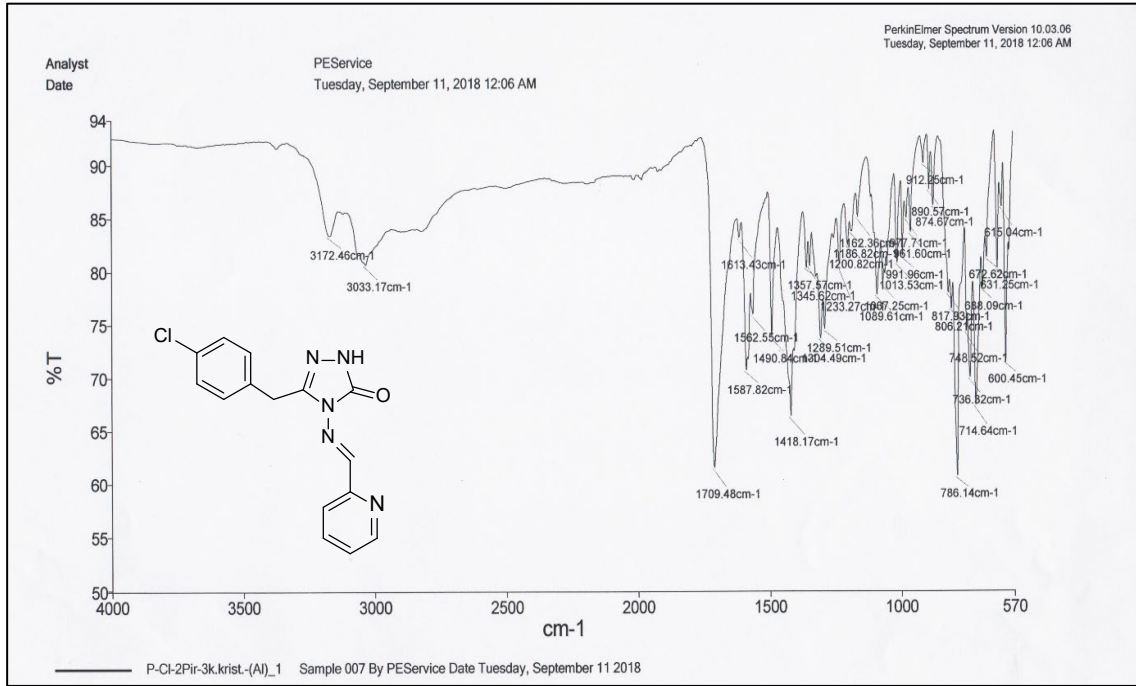
Ek Şekil 110. 20a No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



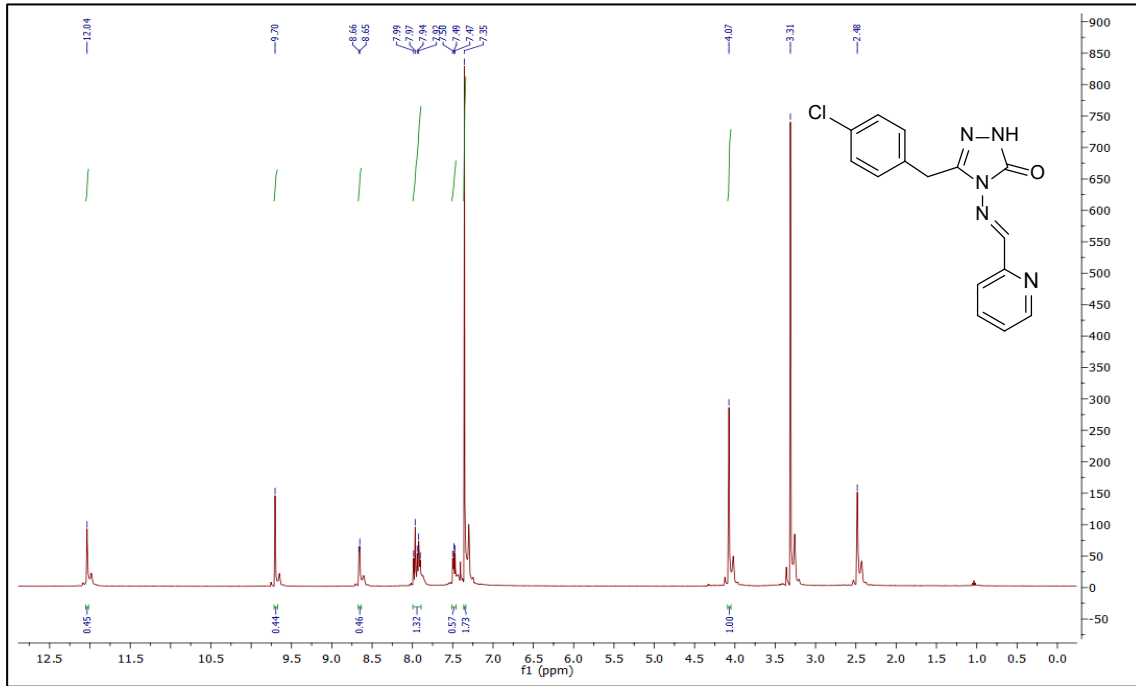
Ek Şekil 111. 20a No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO- d_6 , δ ppm).



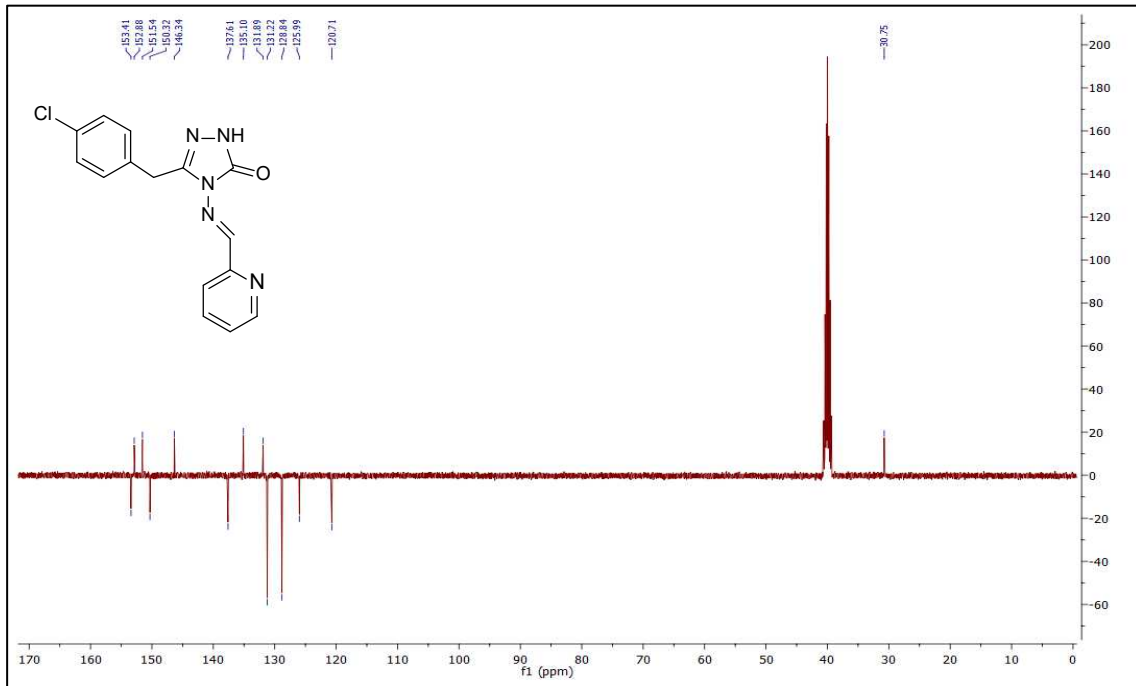
Ek Şekil 112. 20a No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



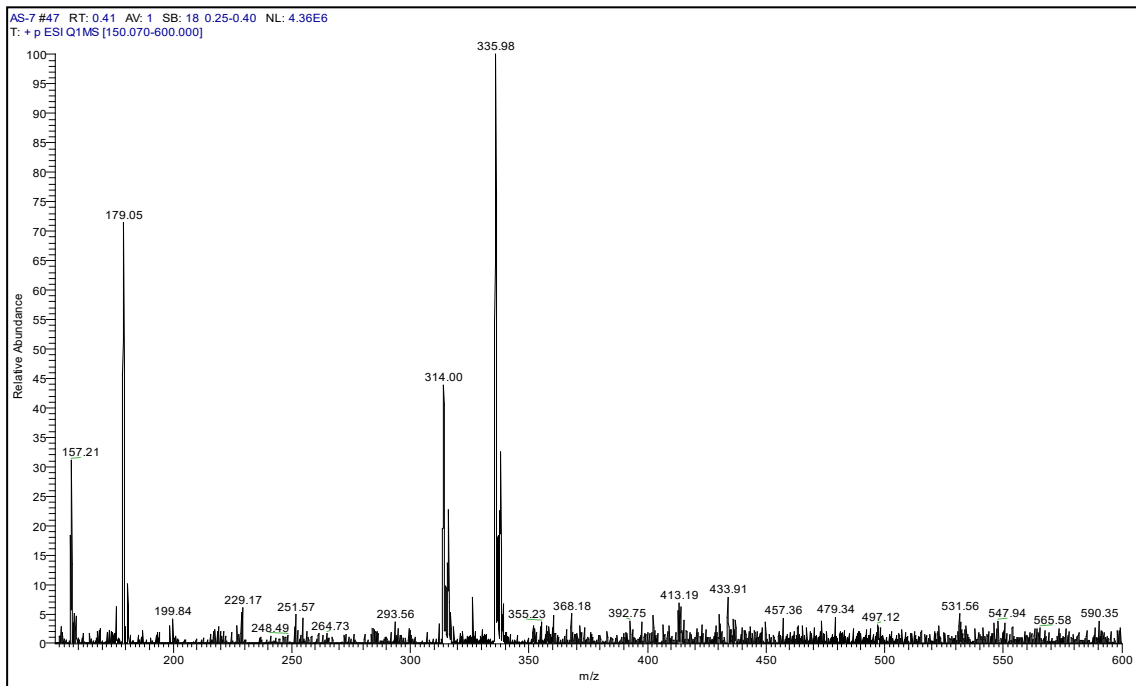
Ek Şekil 113. 20b No'lu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



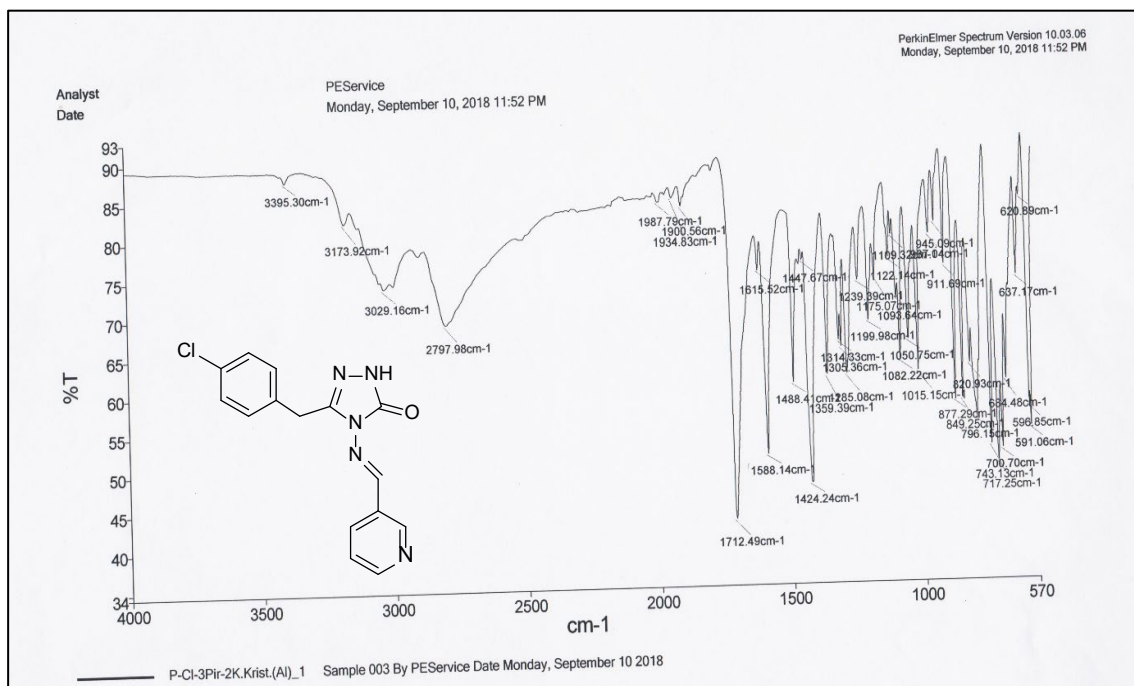
Ek Şekil 114. 20b No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



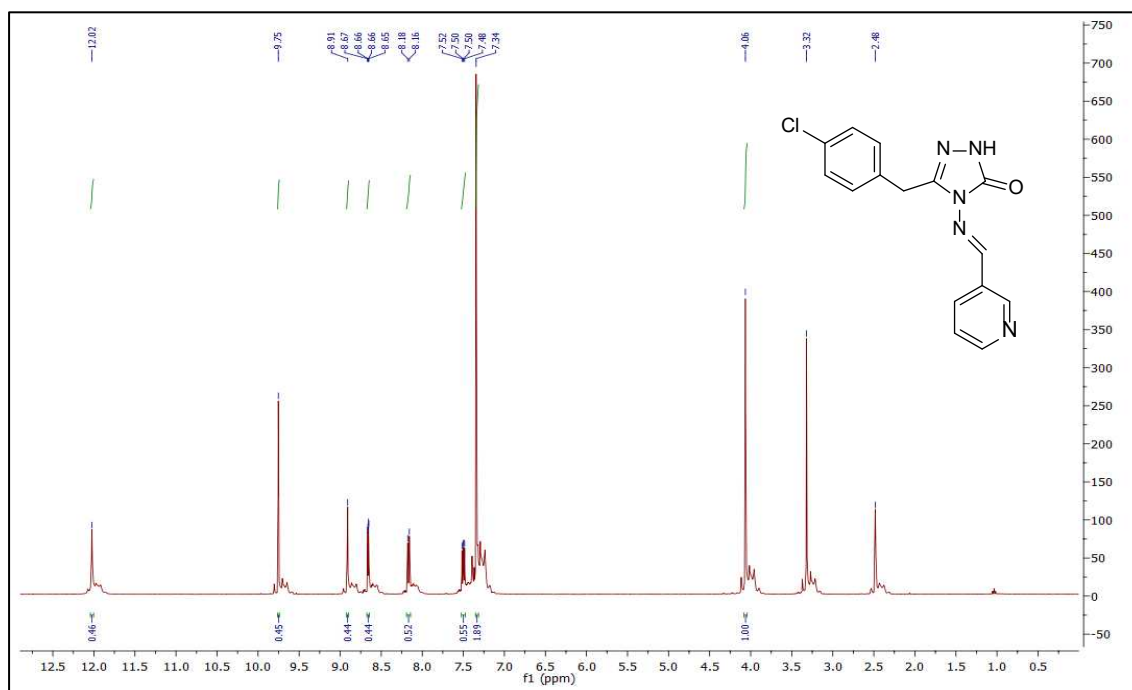
Ek Şekil 115. 20b No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



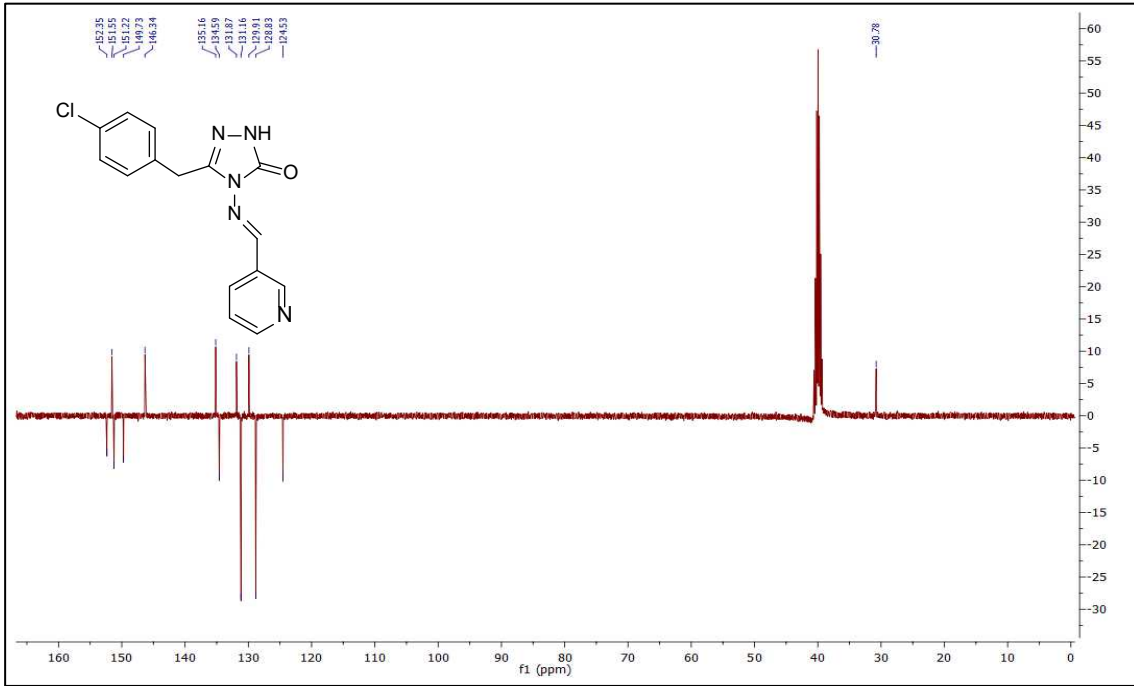
Ek Şekil 116. 20b No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



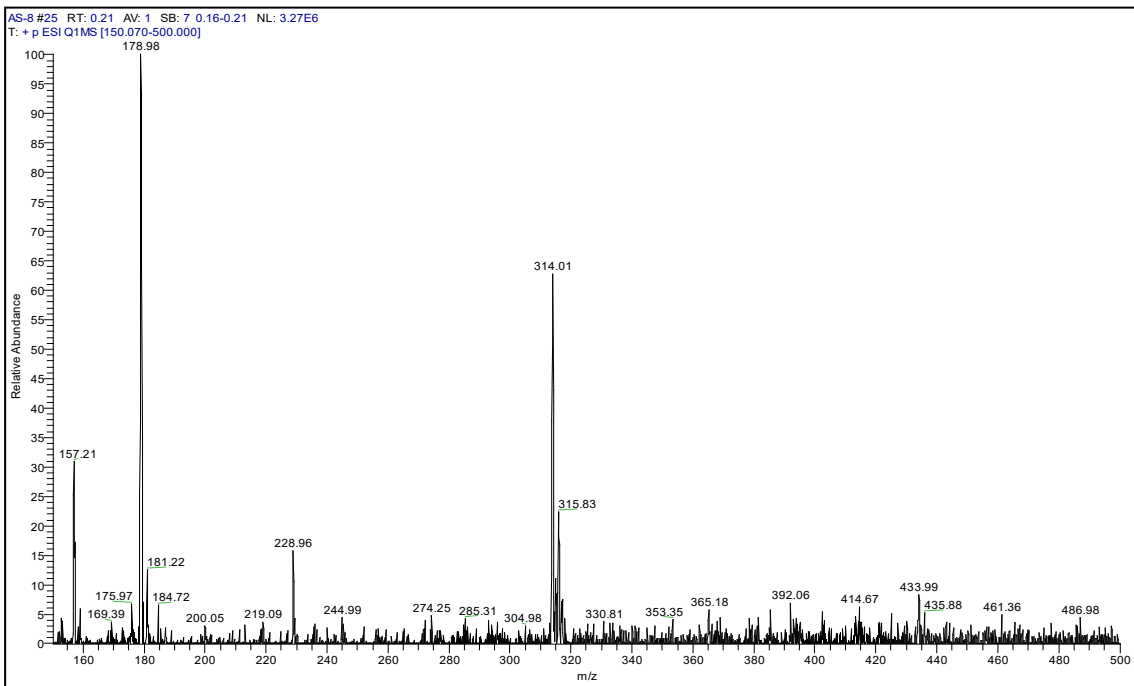
Ek Şekil 117. 20c No'lu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



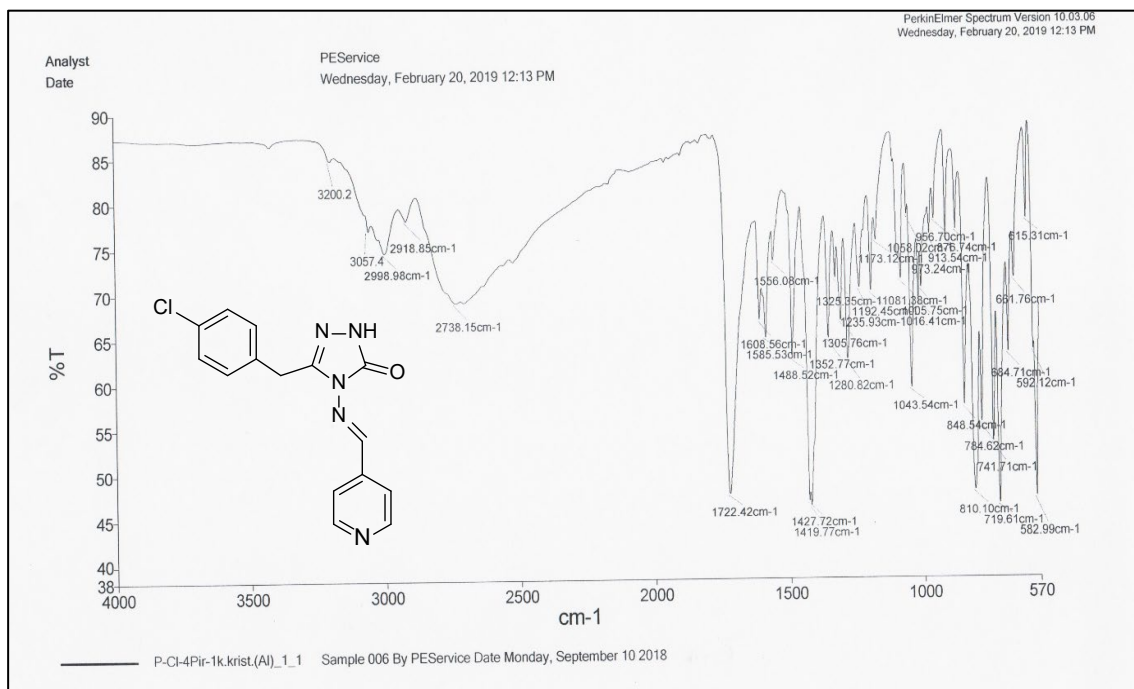
Ek Şekil 118. 20c No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



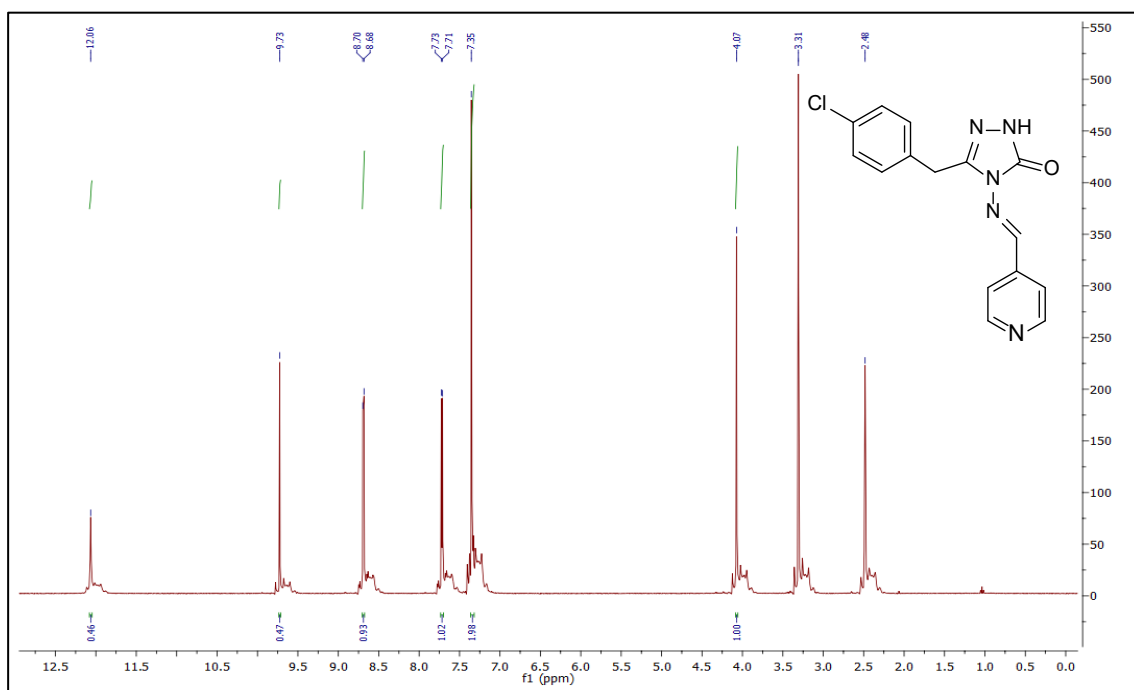
Ek Şekil 119. 20c Nolu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



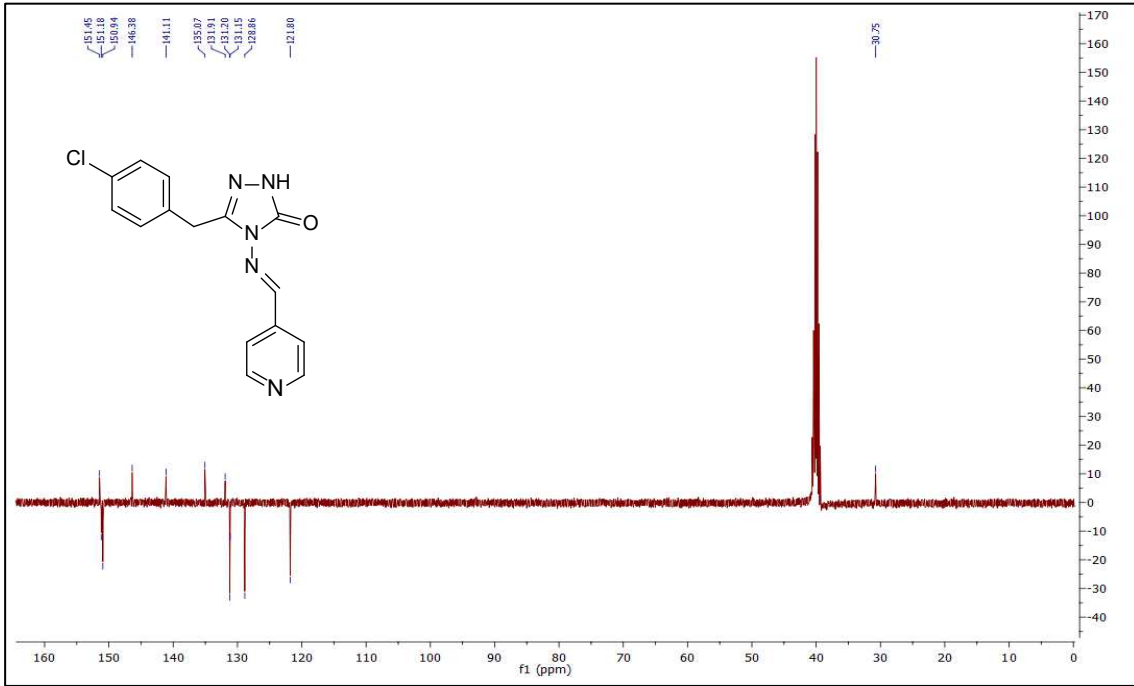
Ek Şekil 120. 20c No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



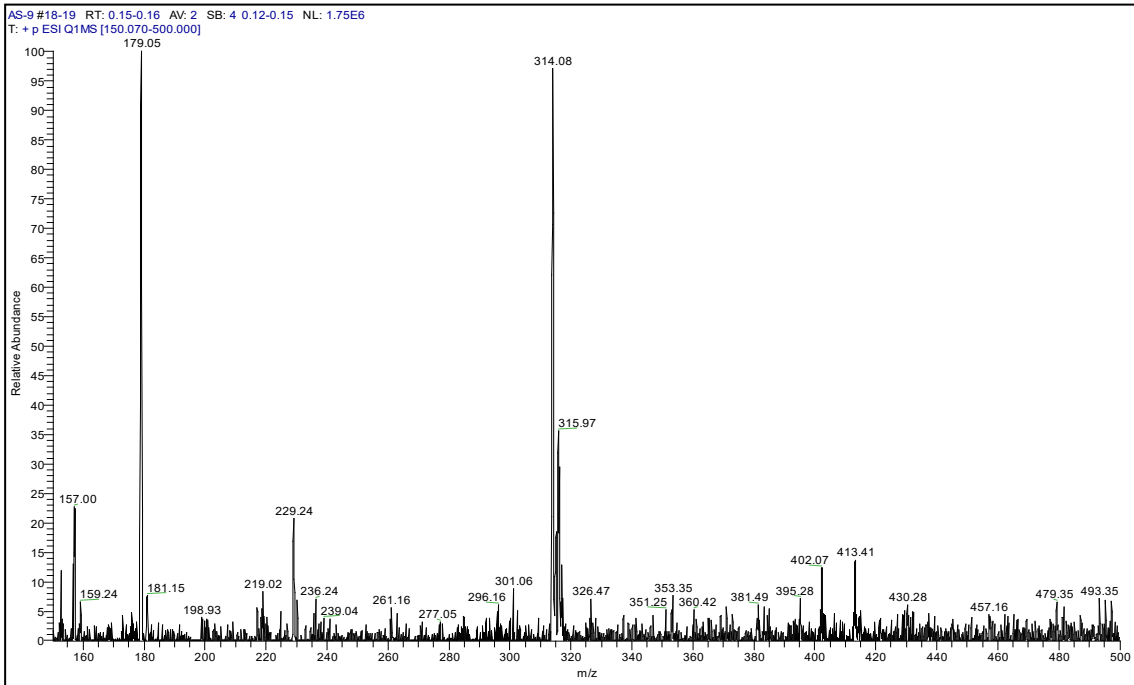
Ek Şekil 121. 20d No'lu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



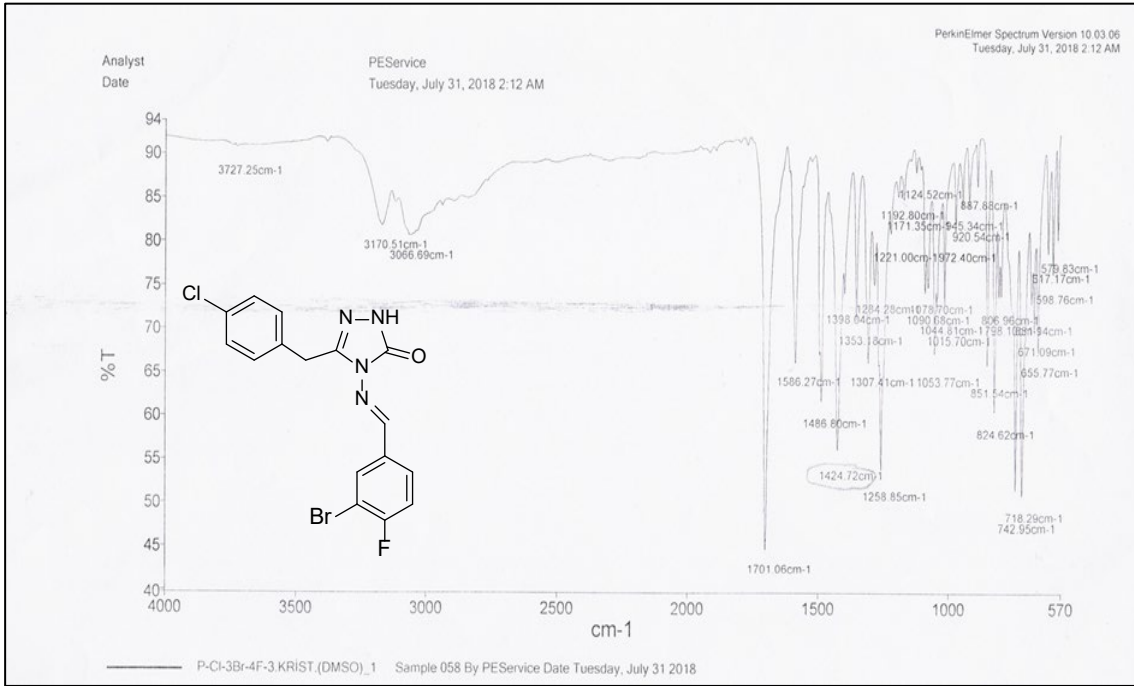
Ek Şekil 122. 20d No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spekturumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



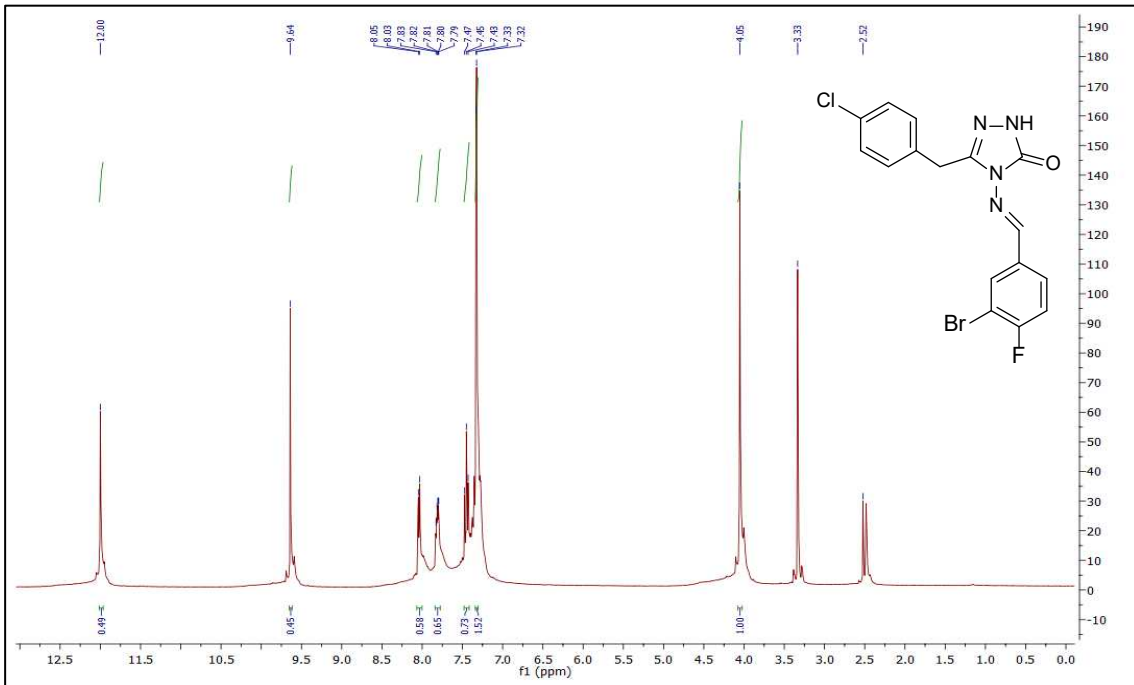
Ek Şekil 123. 20d No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



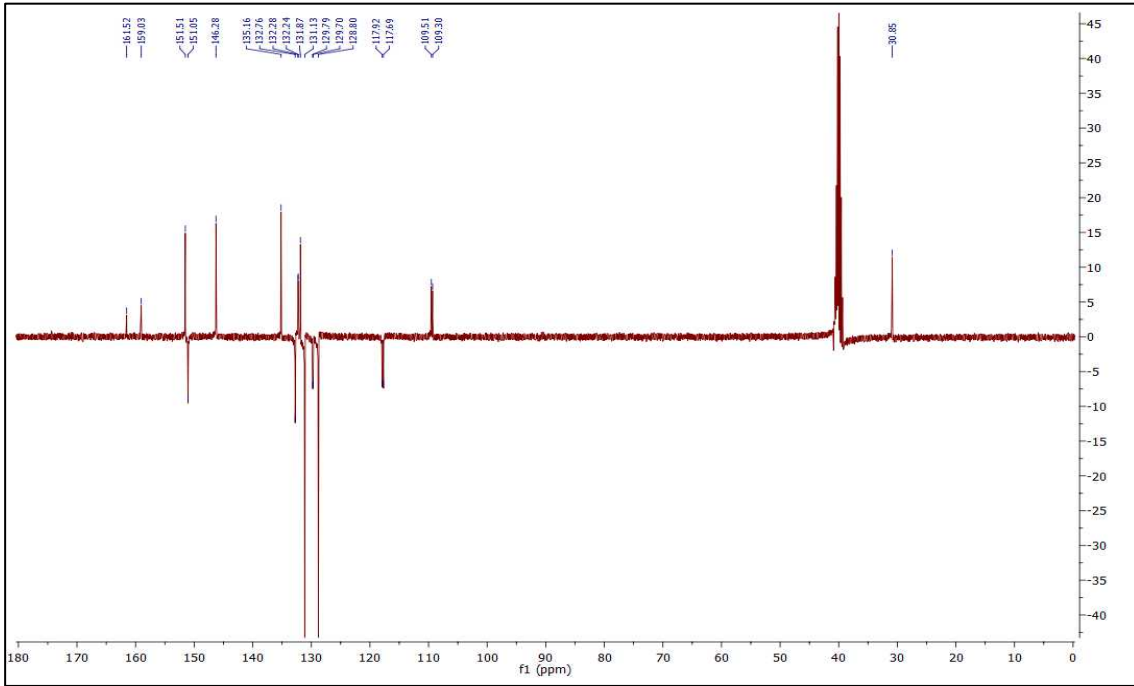
Ek Şekil 124. 20d No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



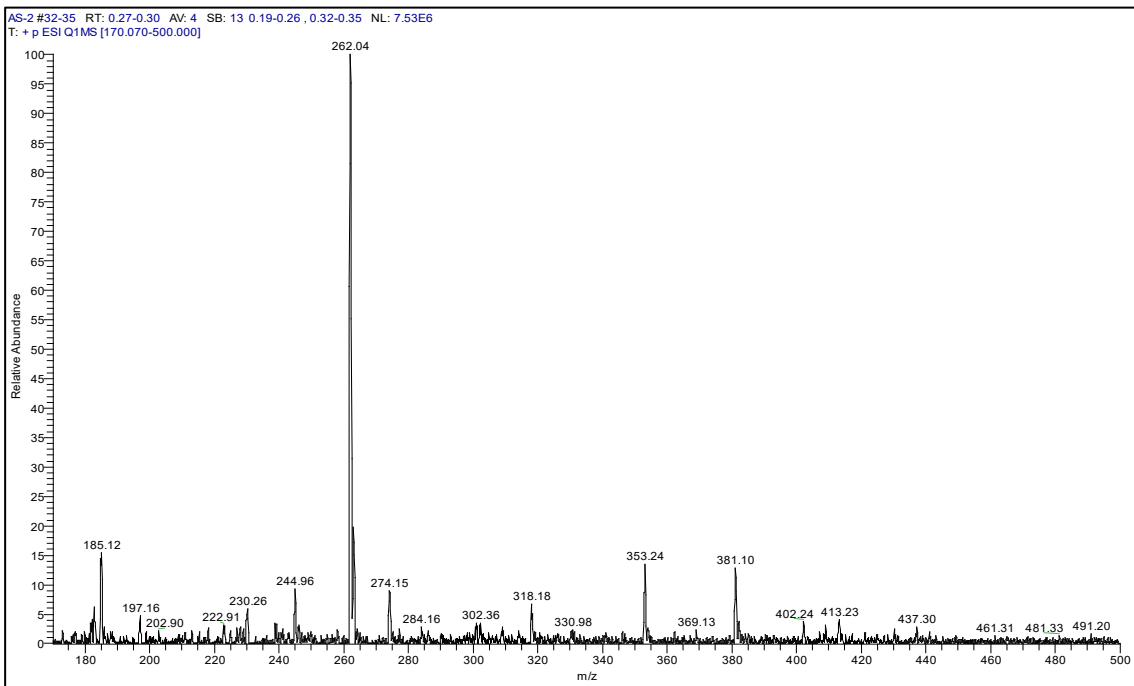
Ek Şekil 125. 20f No'lu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



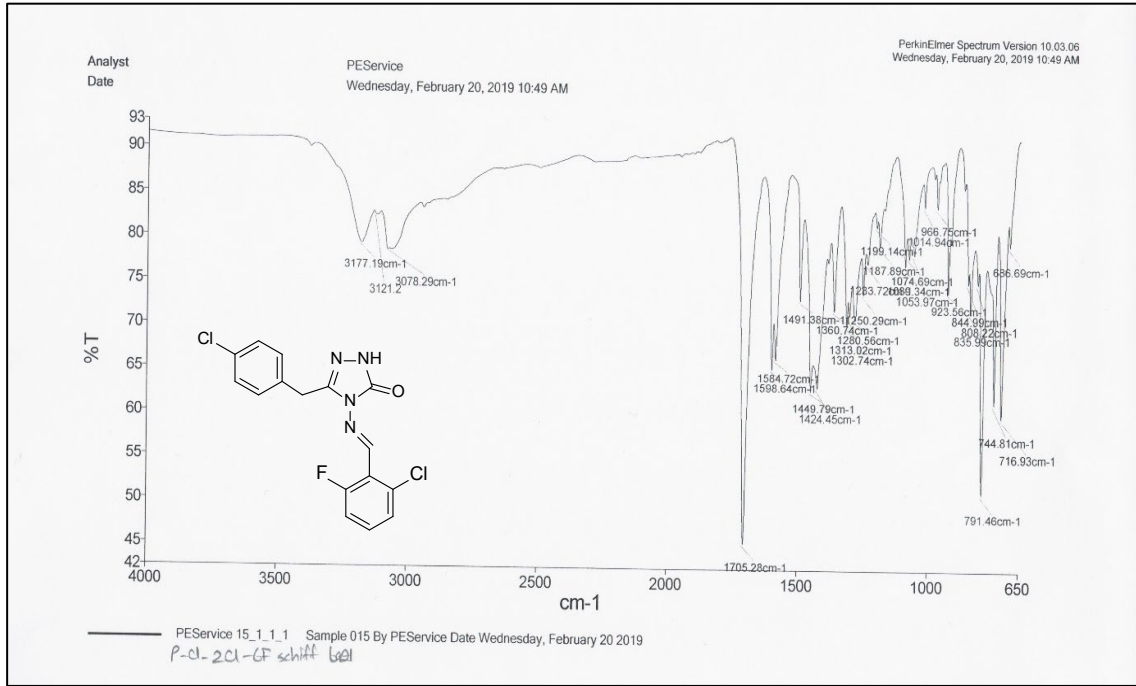
Ek Şekil 126. 20f No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



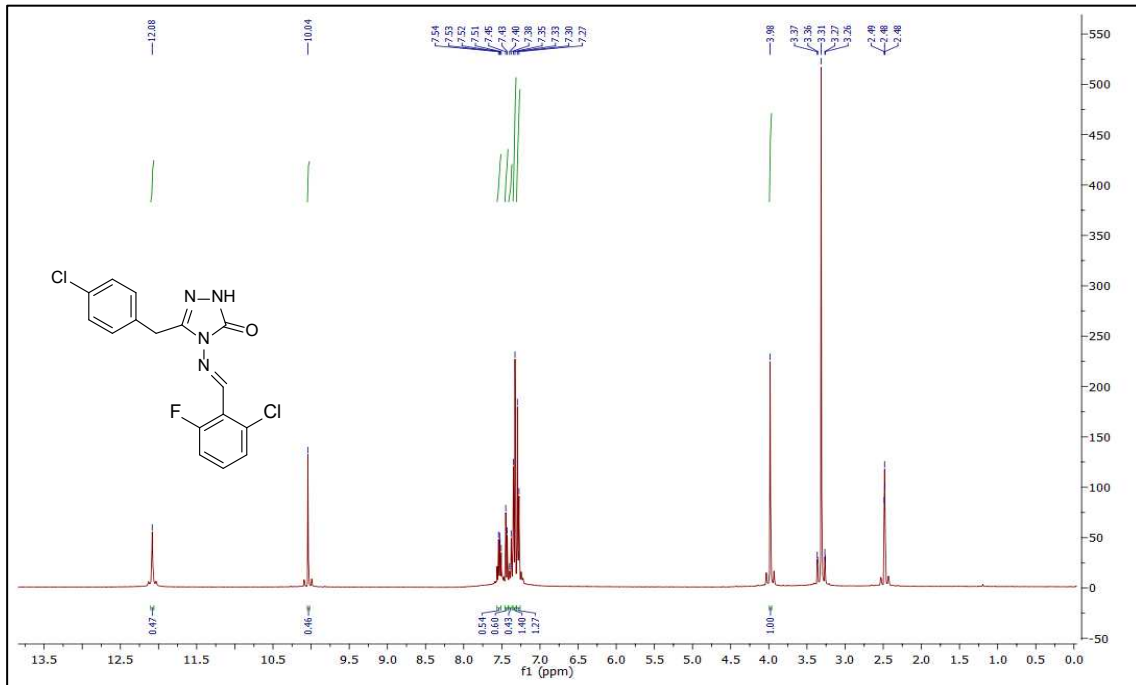
Ek Şekil 127. 20f No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



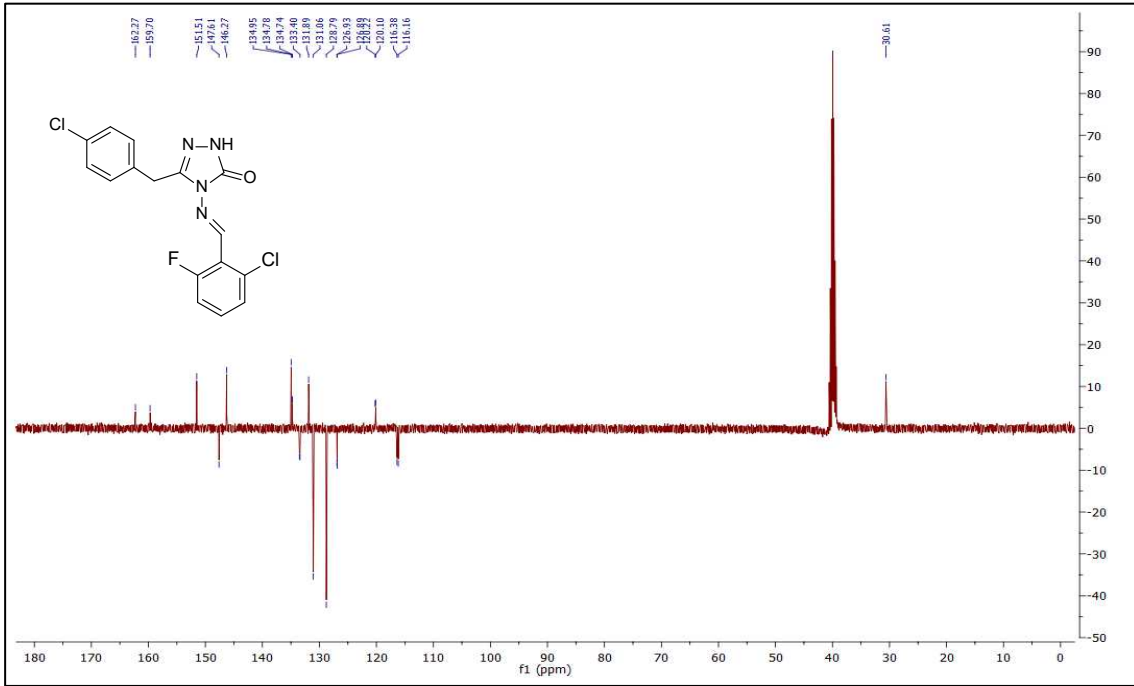
Ek Şekil 128. 20f No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



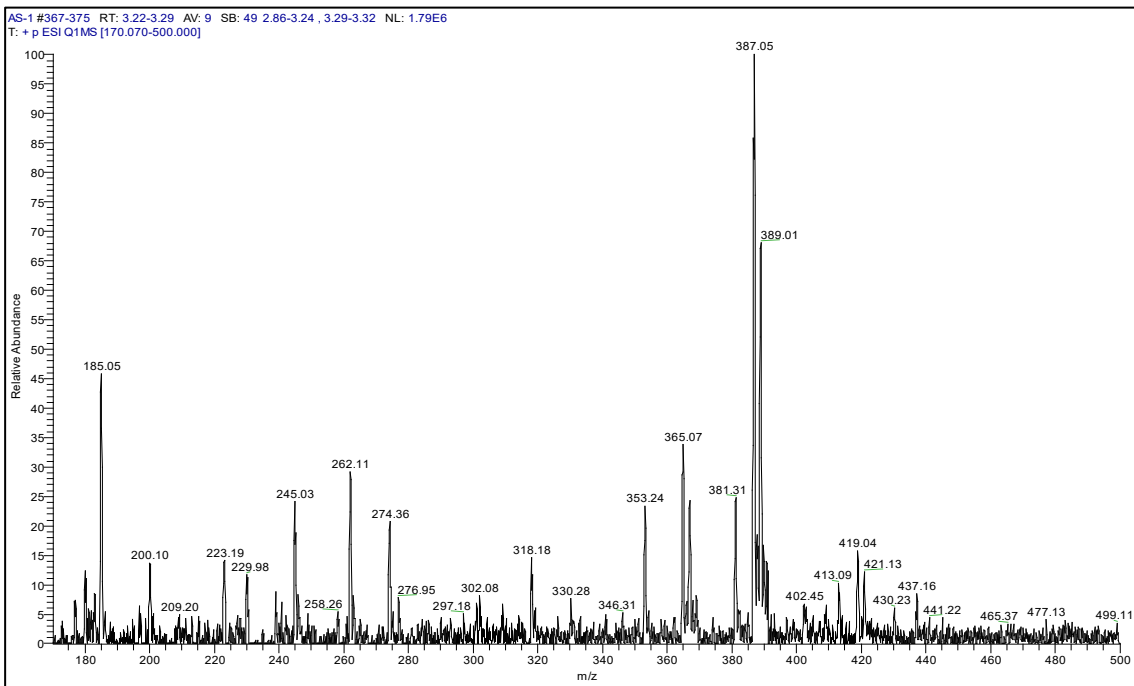
Ek Şekil 129. 20g No'lu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



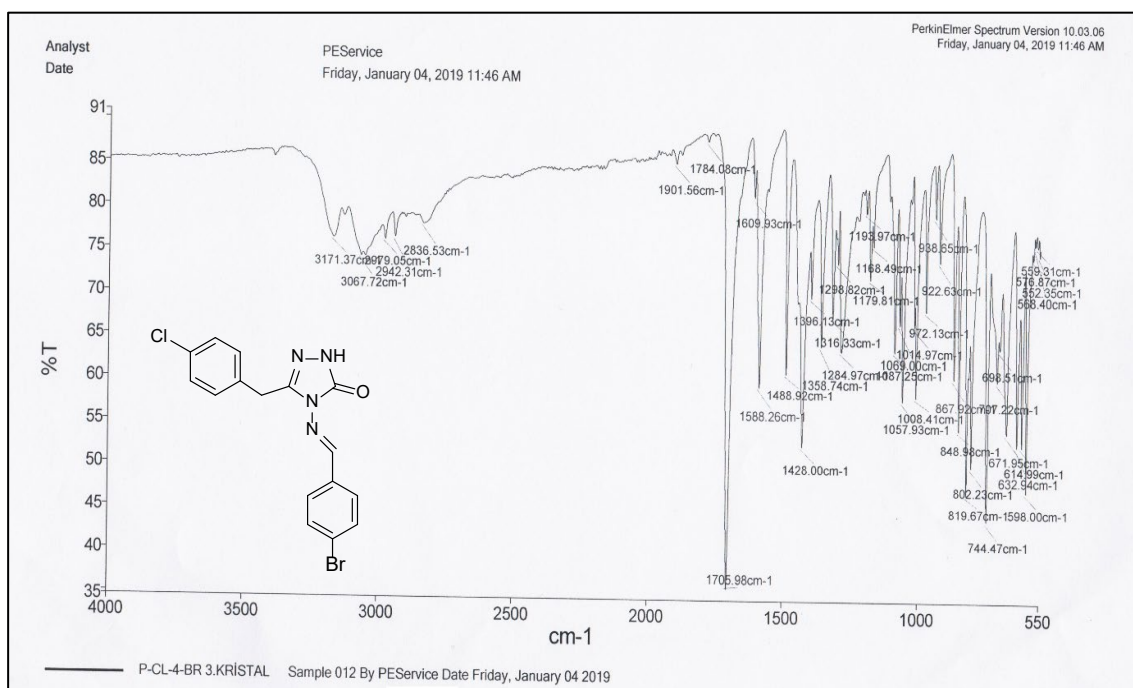
Ek Şekil 130. 20g No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



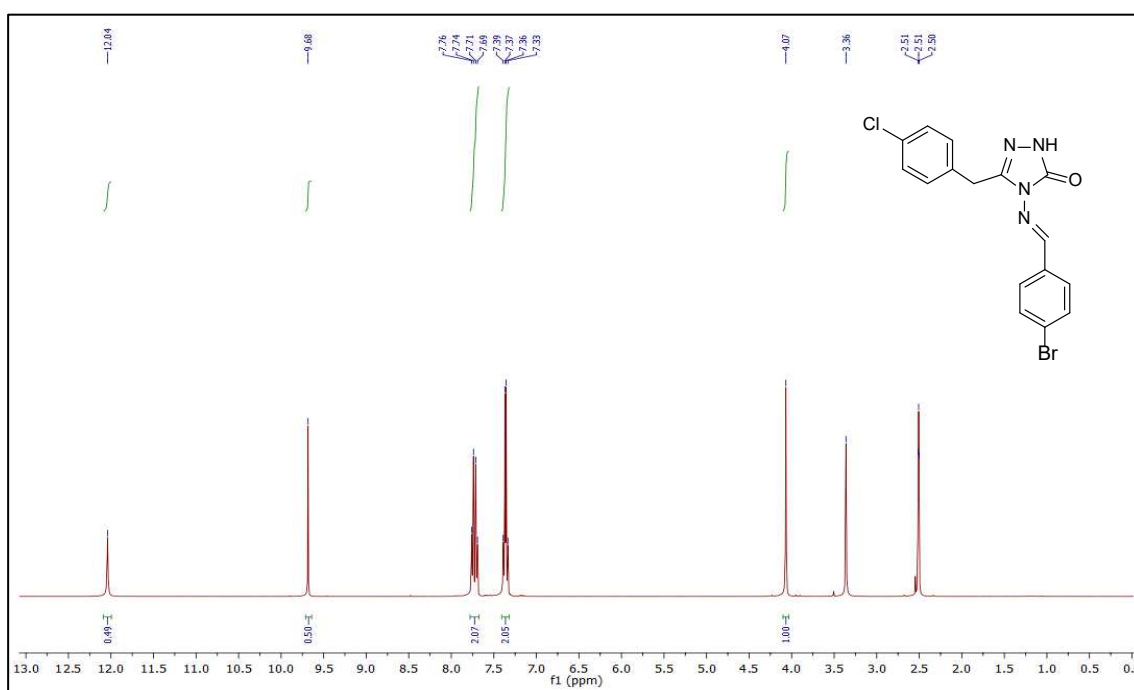
Ek Şekil 131. 20g No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



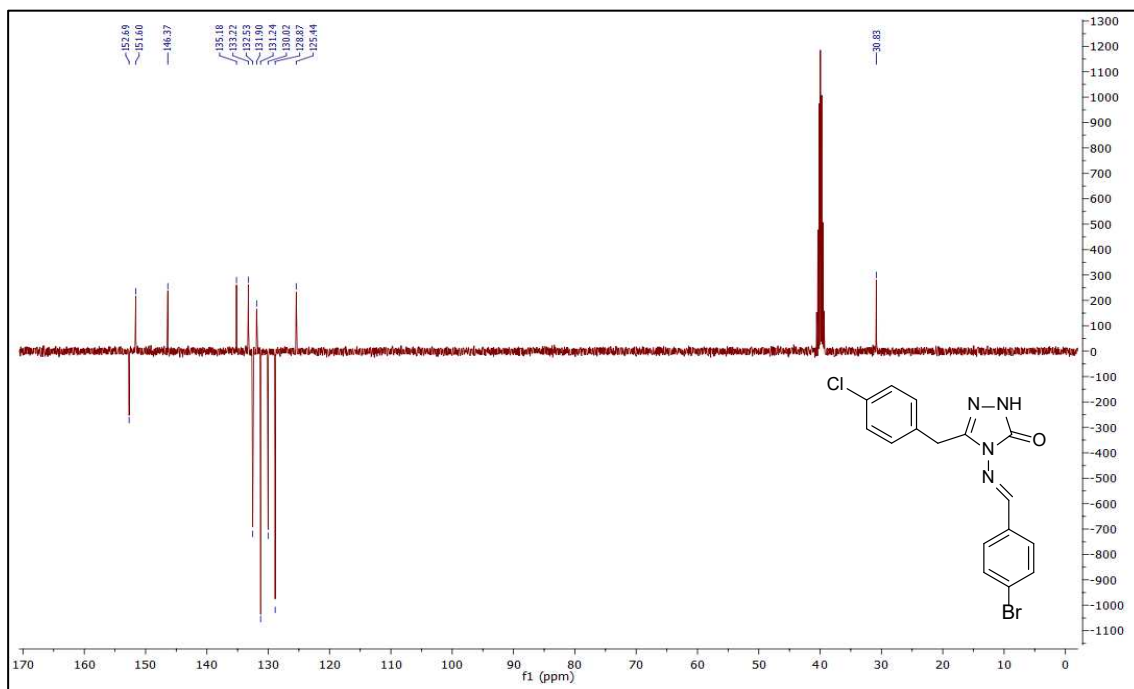
Ek Şekil 132. 20g No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



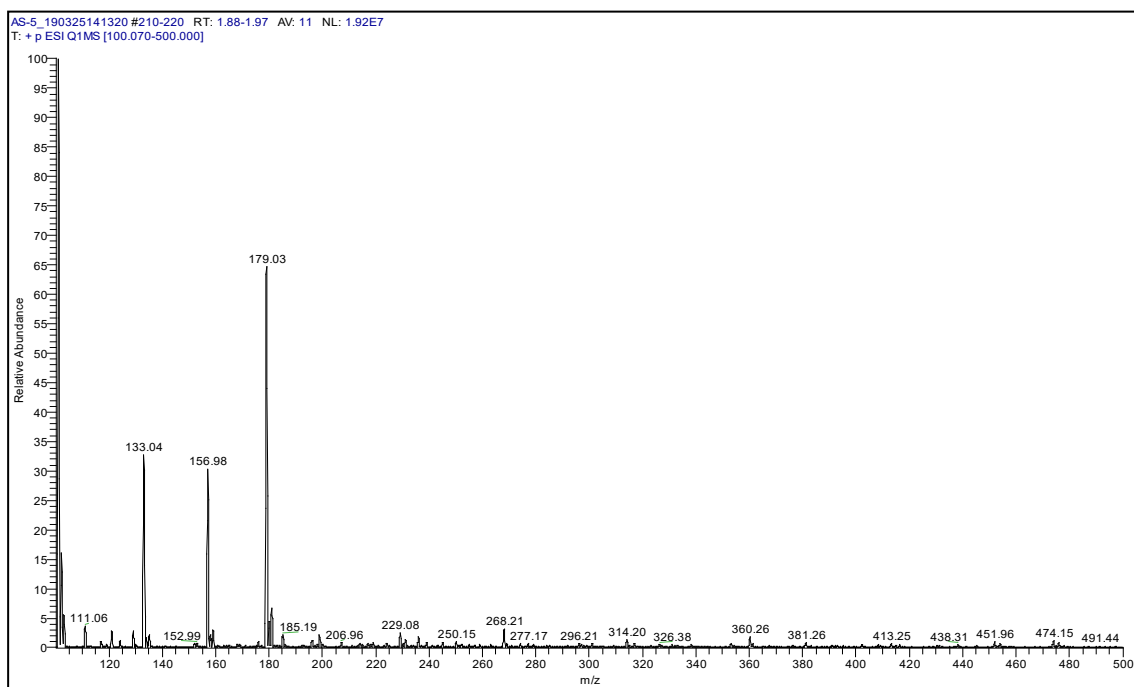
Ek Şekil 133. 20h No'lu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



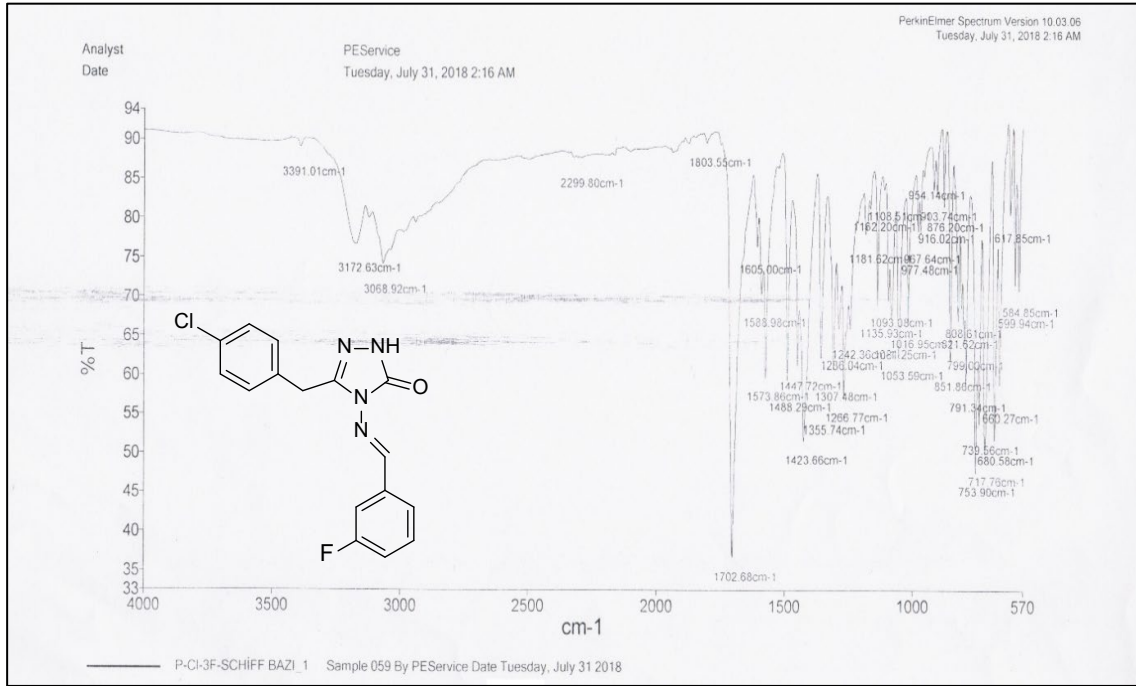
Ek şekil 134. 20h No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



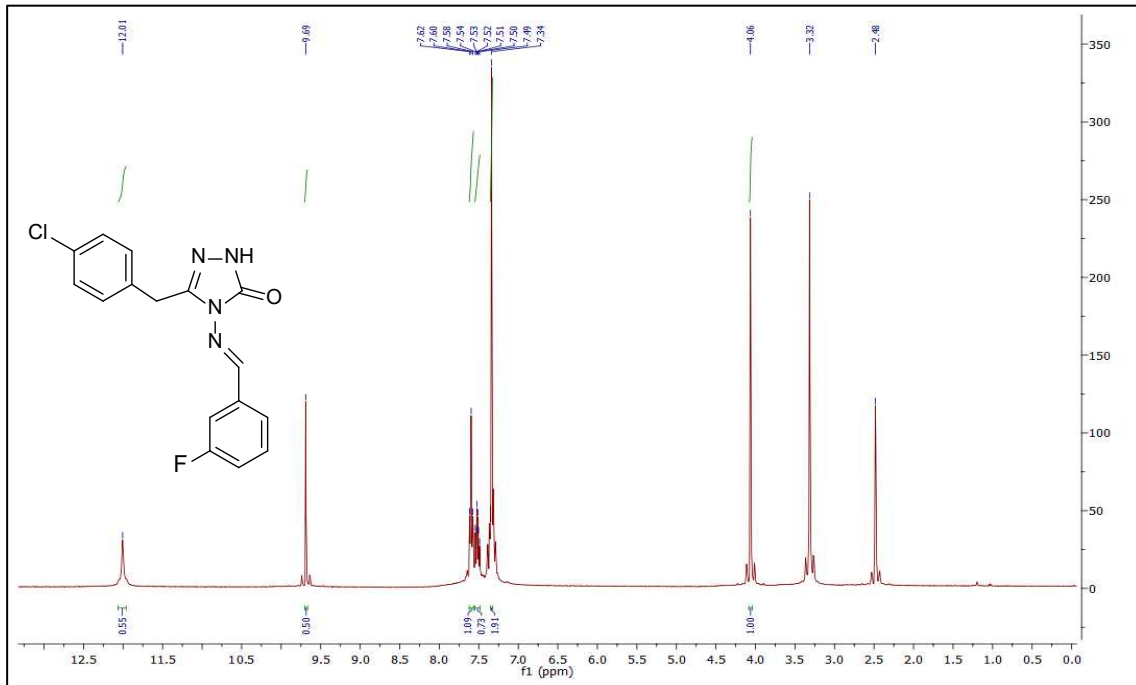
Ek Şekil 135. 20h No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



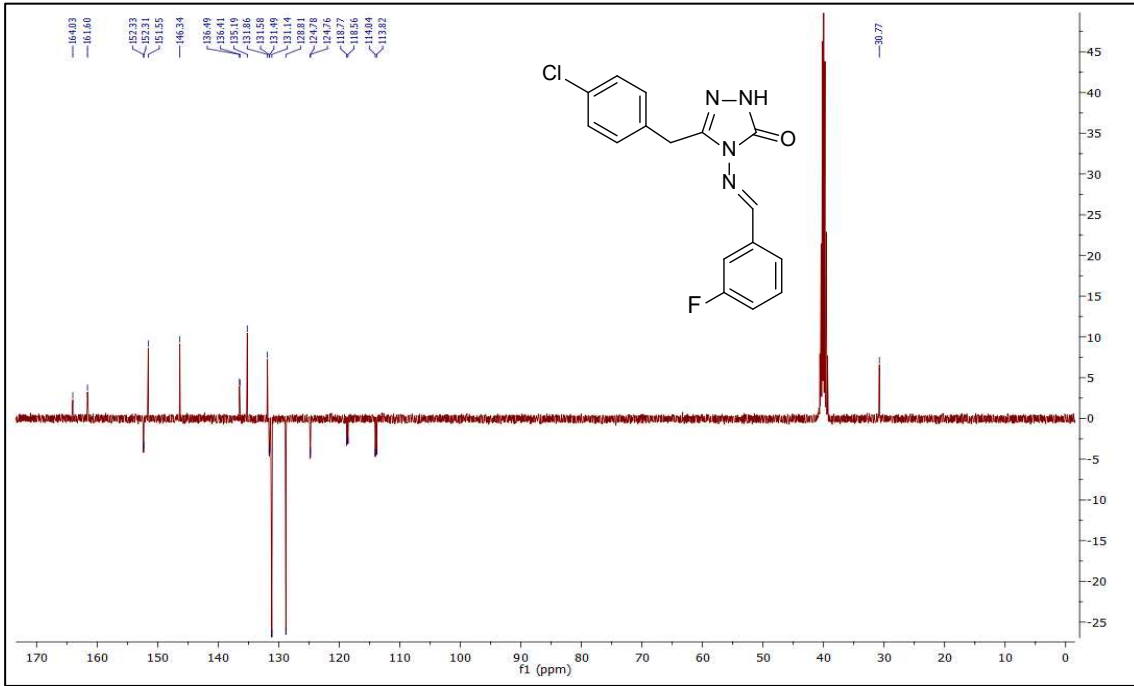
Ek Şekil 136. 20h No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



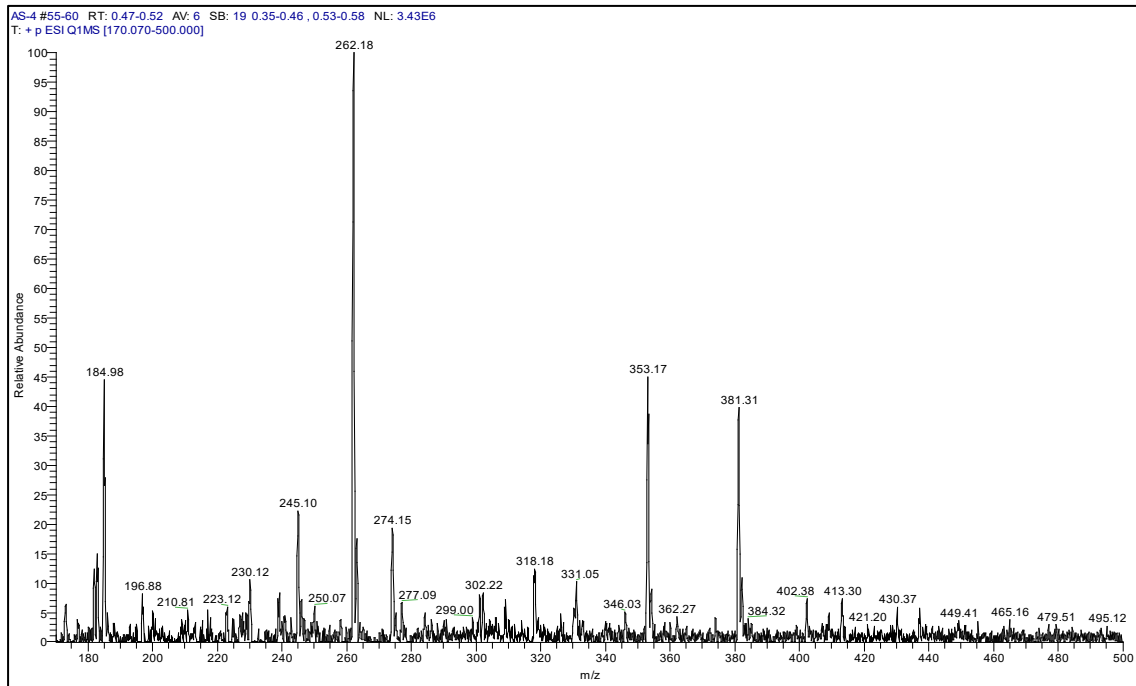
Ek Şekil 137. 20i No'lu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



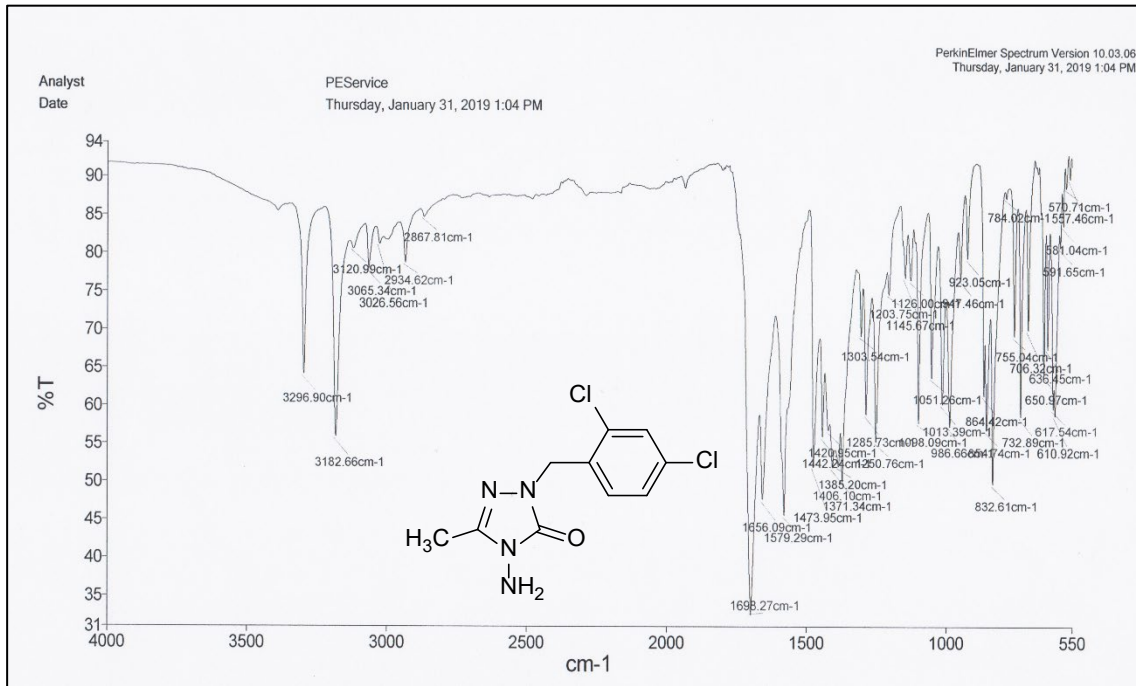
Ek Şekil 138. 20i No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



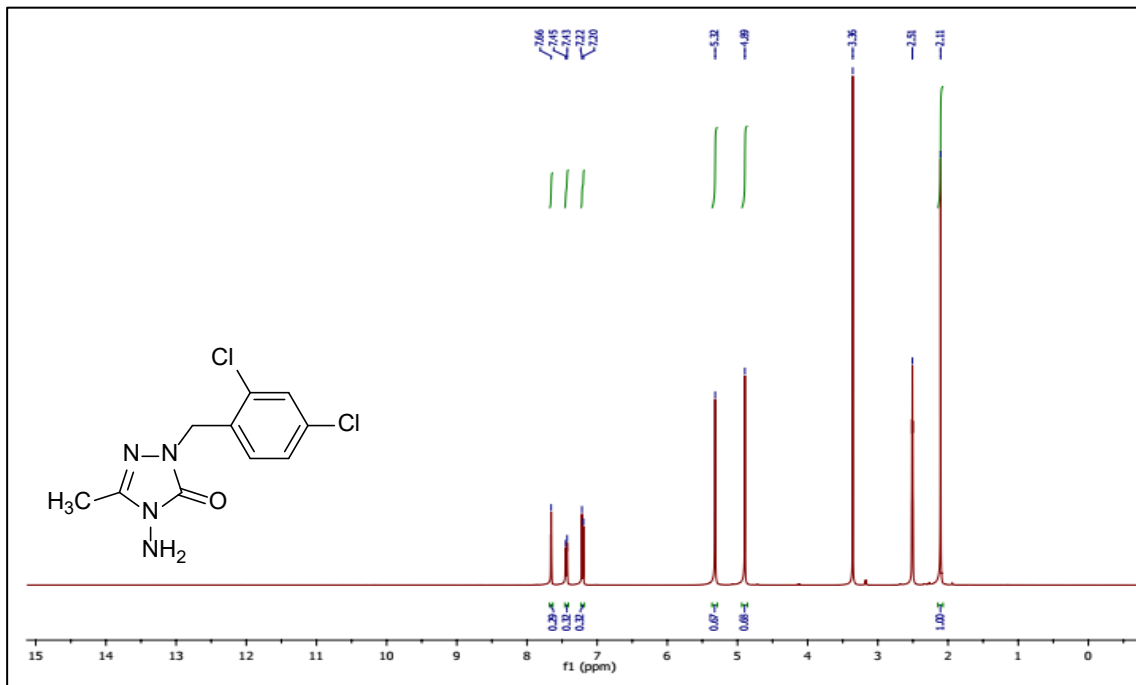
Ek Şekil 139. 20i No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



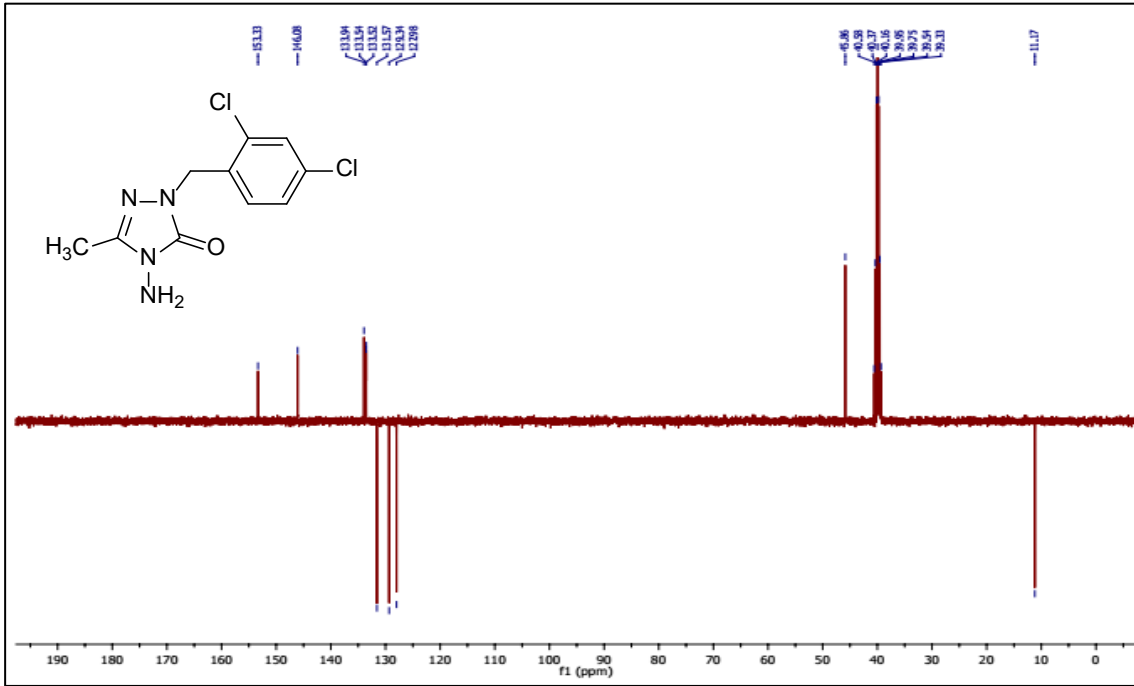
Ek Şekil 140. 20i No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



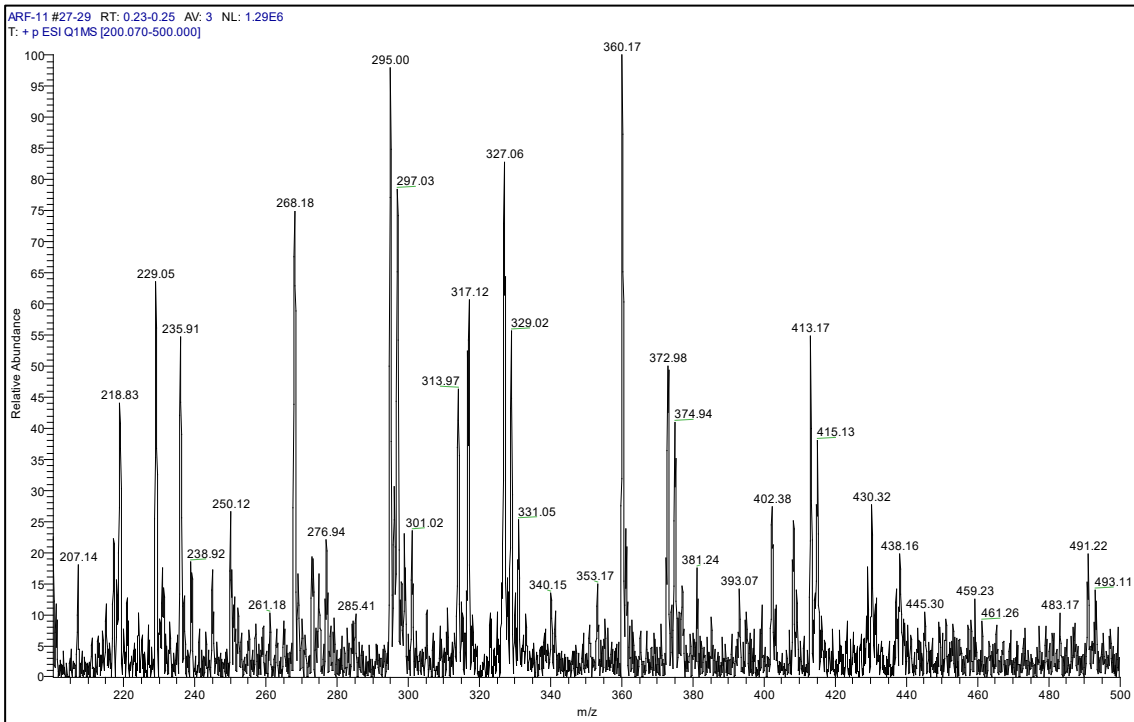
Ek Şekil 141. 21Ac No'lu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



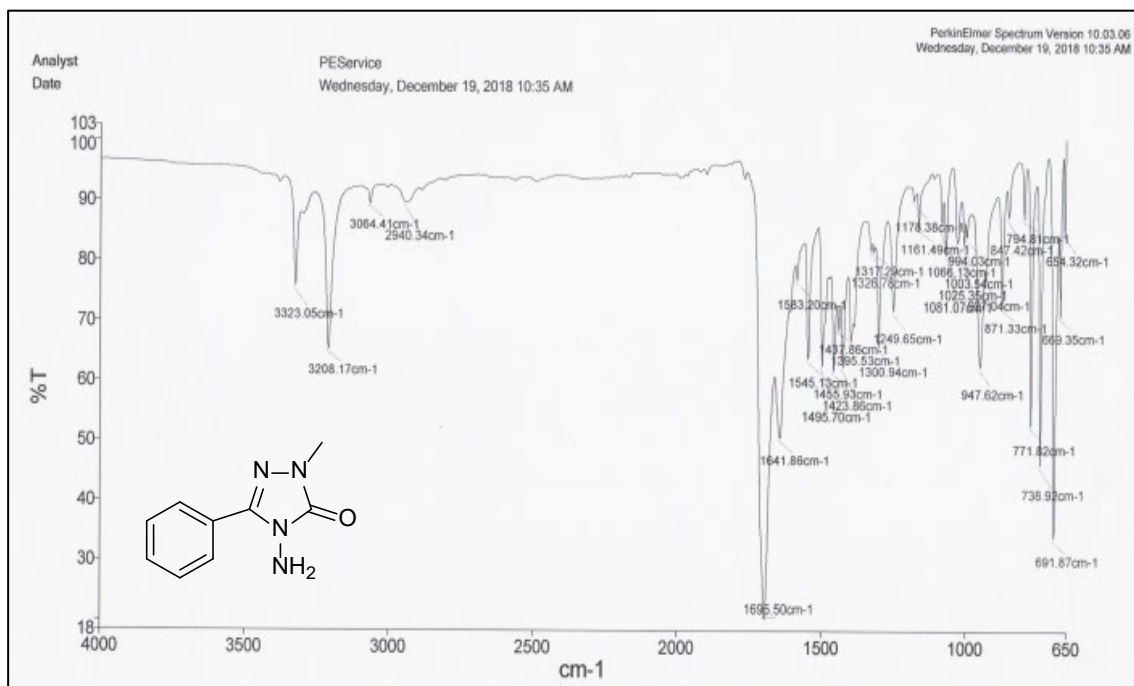
Ek Şekil 142. 21Ac No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



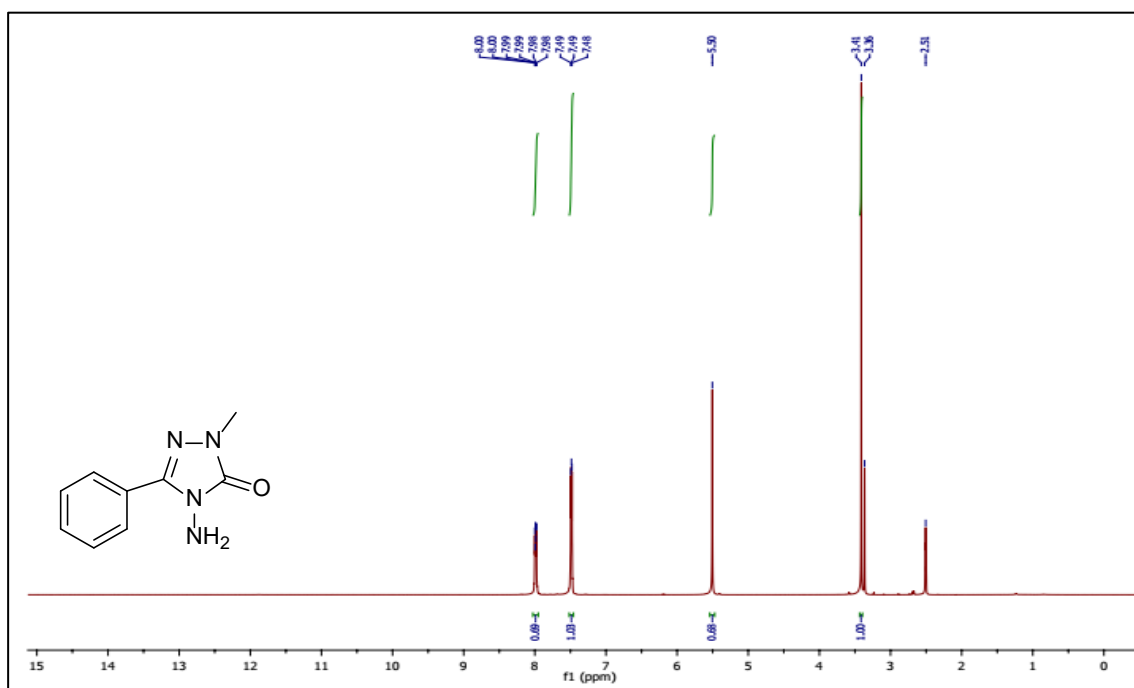
Ek Şekil 143. 21Ac No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



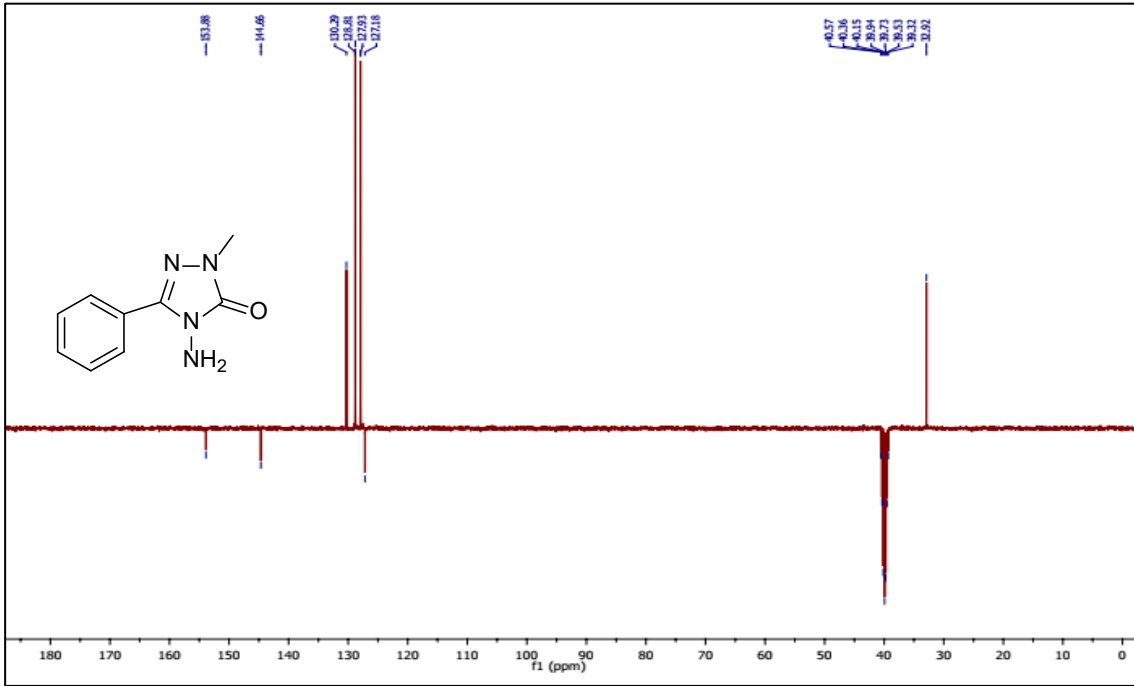
Ek Şekil 144. 21Ac No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



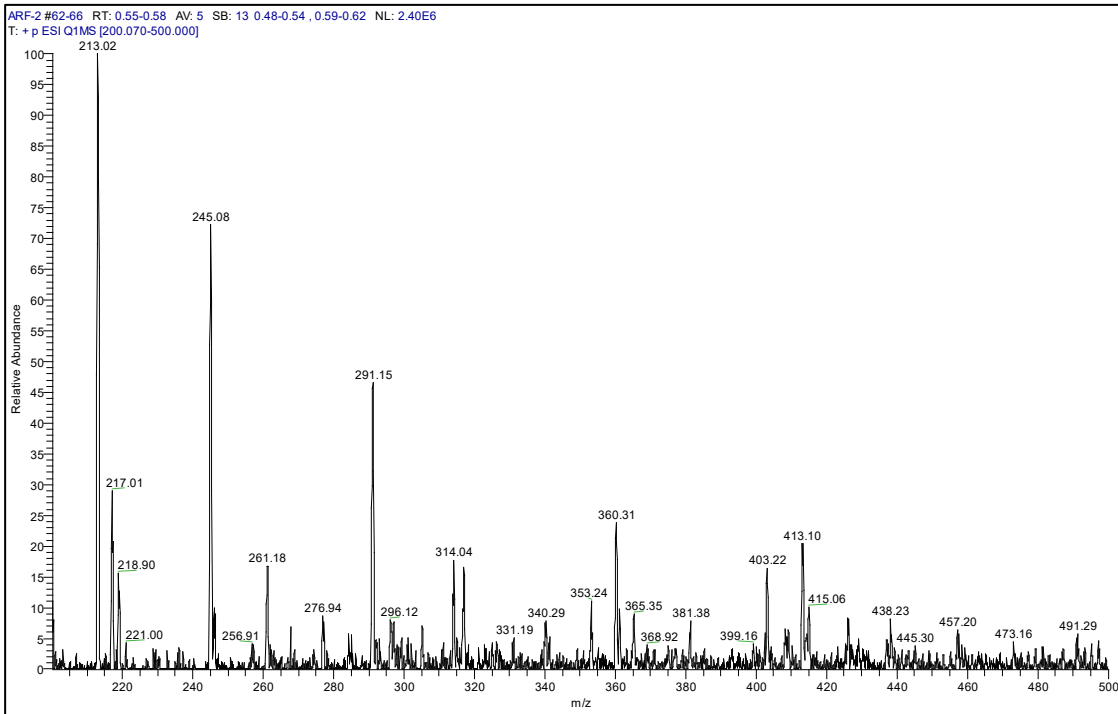
Ek Şekil 145. 22Aa No'lu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



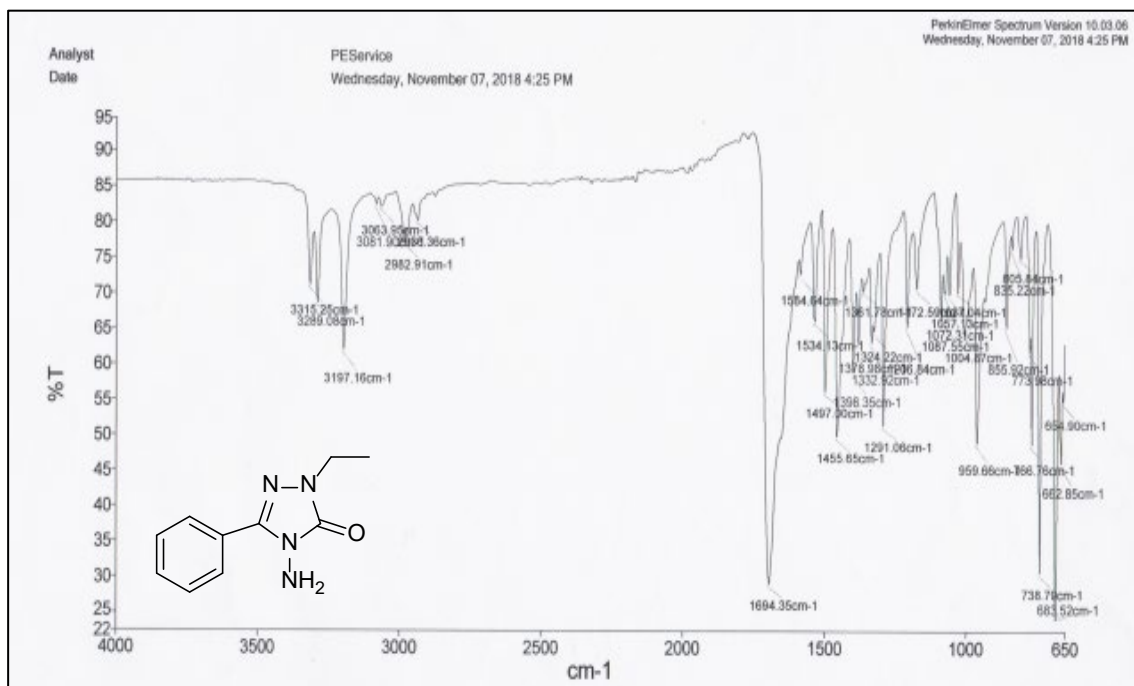
Ek Şekil 146. 22Aa No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



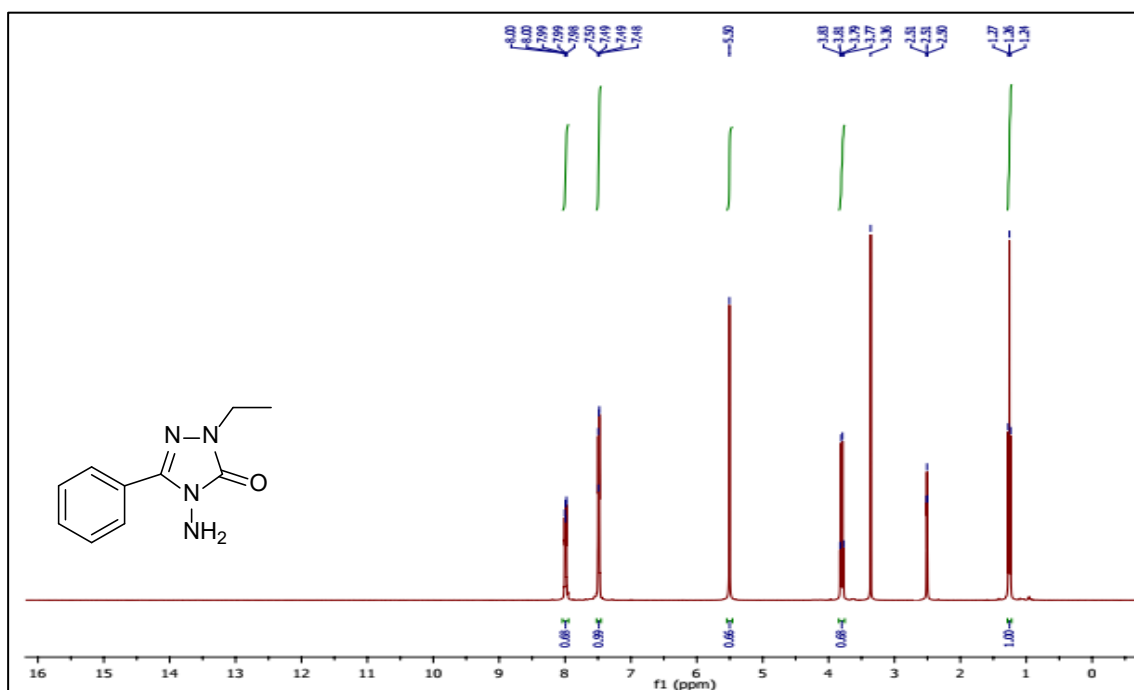
Ek Şekil 147. 22Aa No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



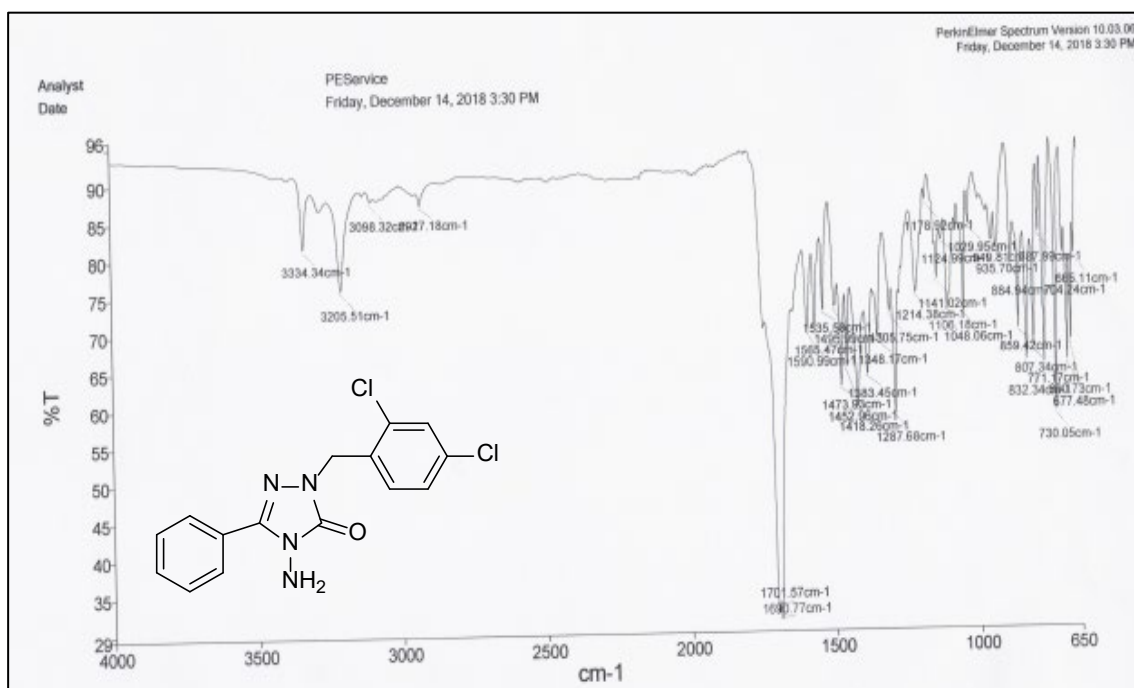
Ek Şekil 148. 22Aa No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



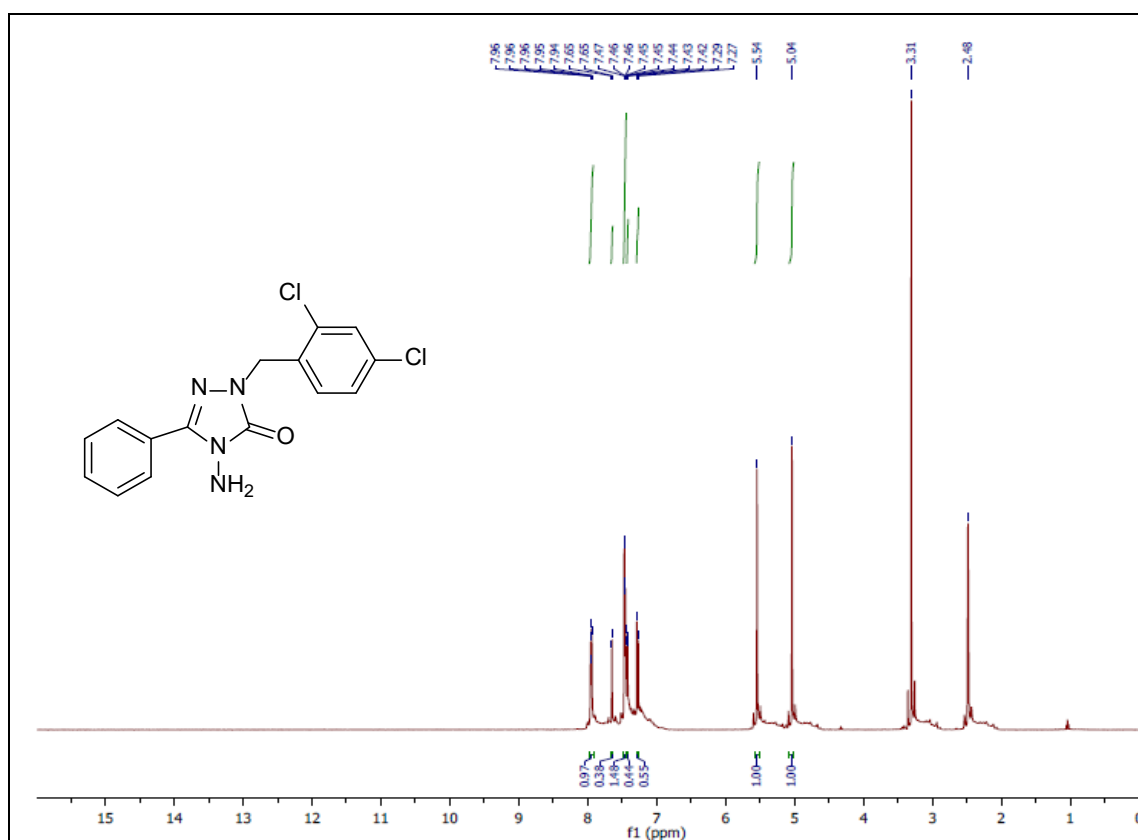
Ek Şekil 149. 22Ab No'lu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



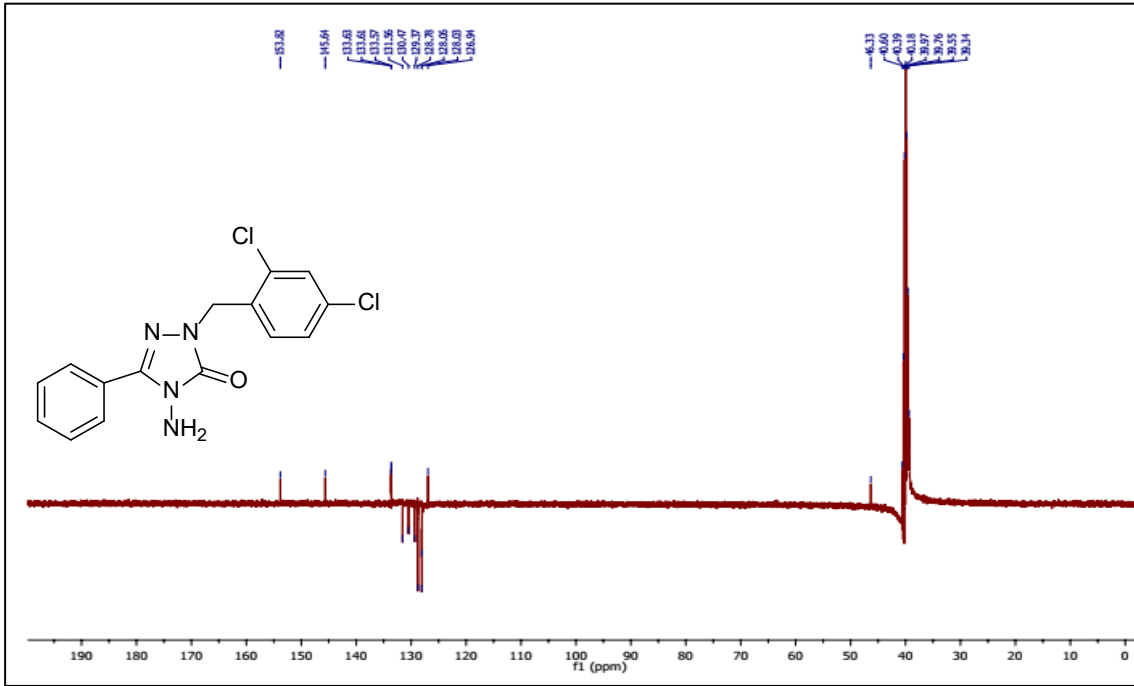
Ek Şekil 150. 22Ab No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm).



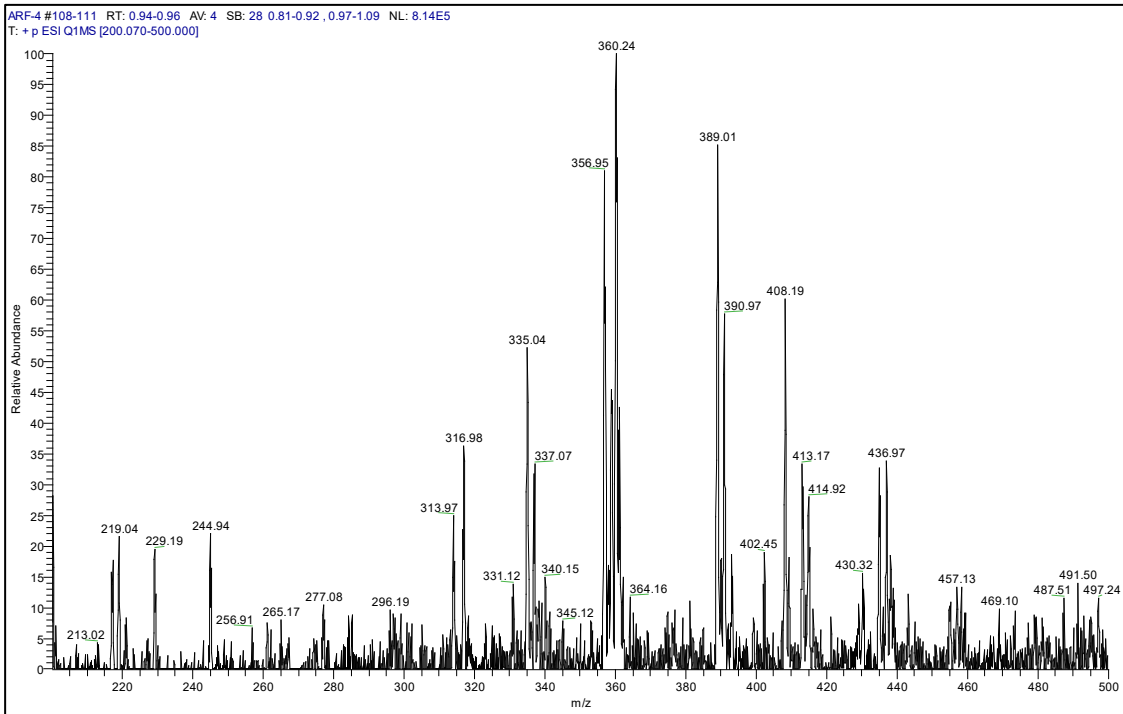
Ek Şekil 151. 22Ac No'lu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



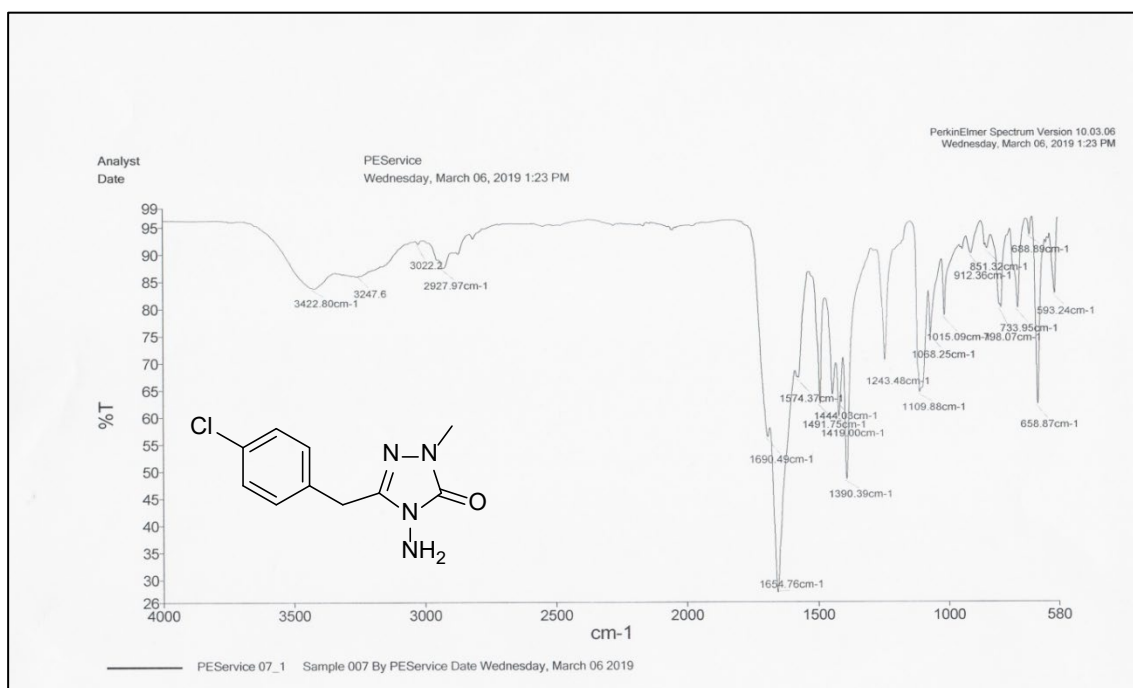
Ek Şekil 152. 22Ac No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm).



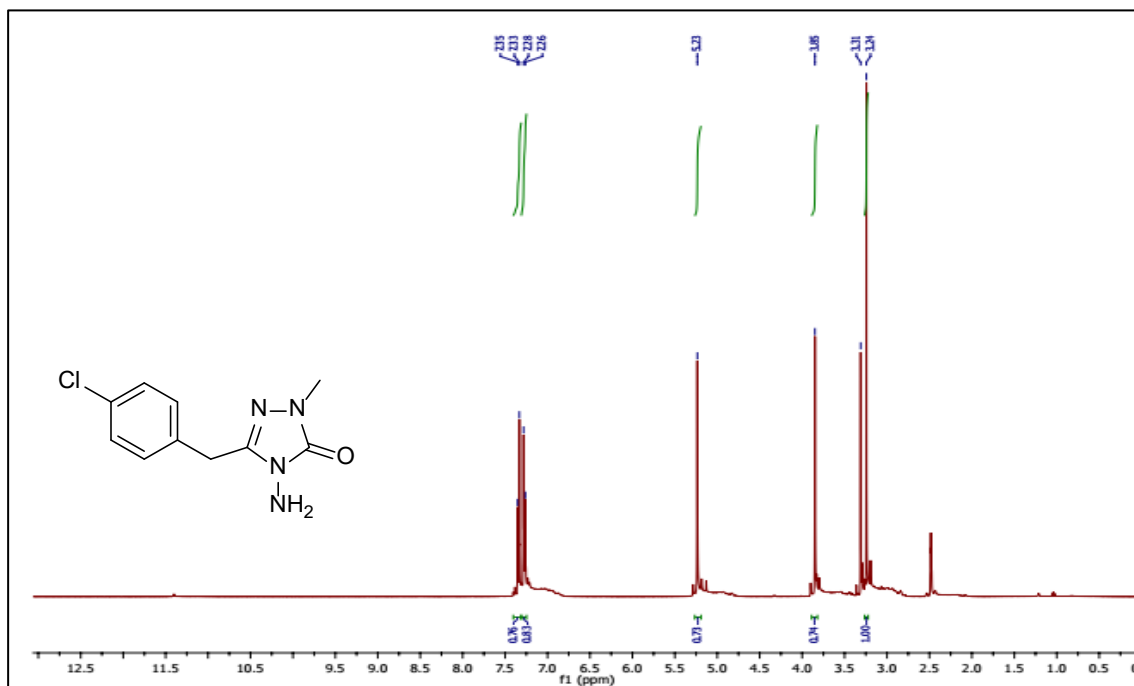
Ek Şekil 153. 22Ac No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



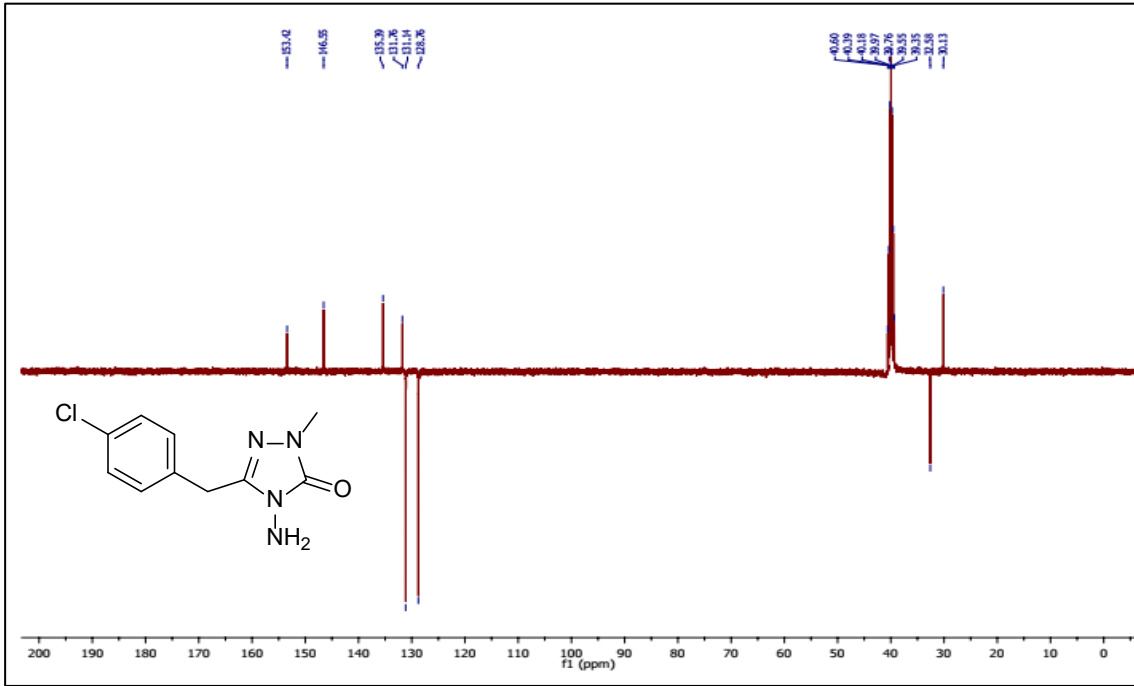
Ek Şekil 154. 22Ac No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



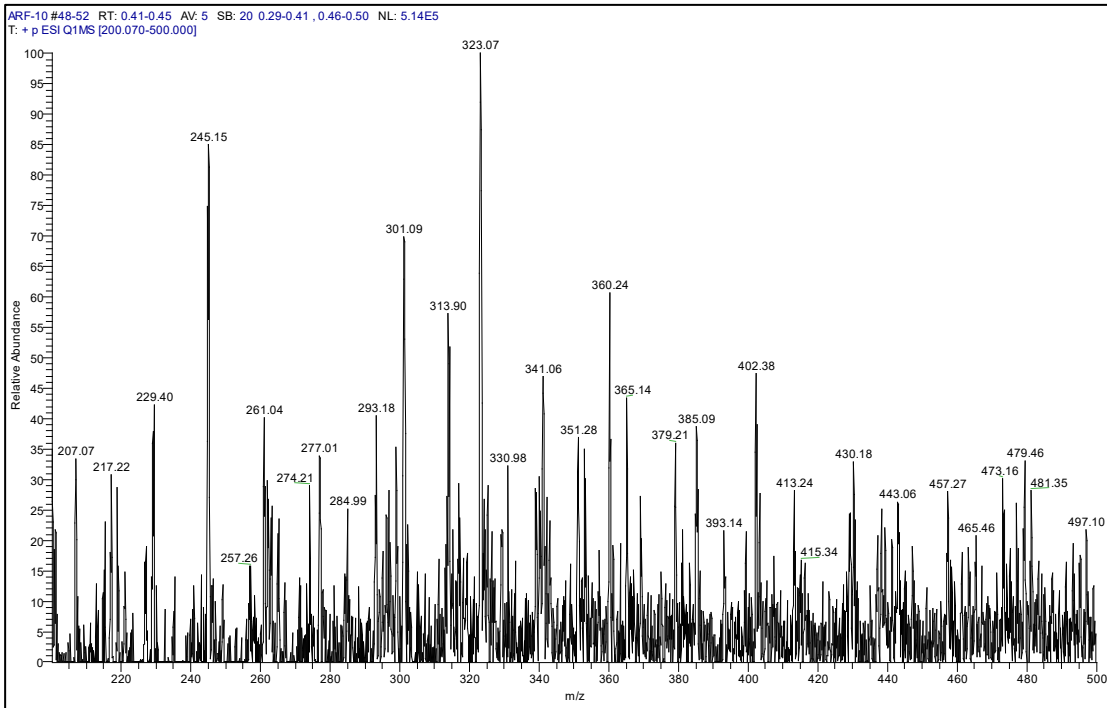
Ek Şekil 155. 23Aa No'lu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



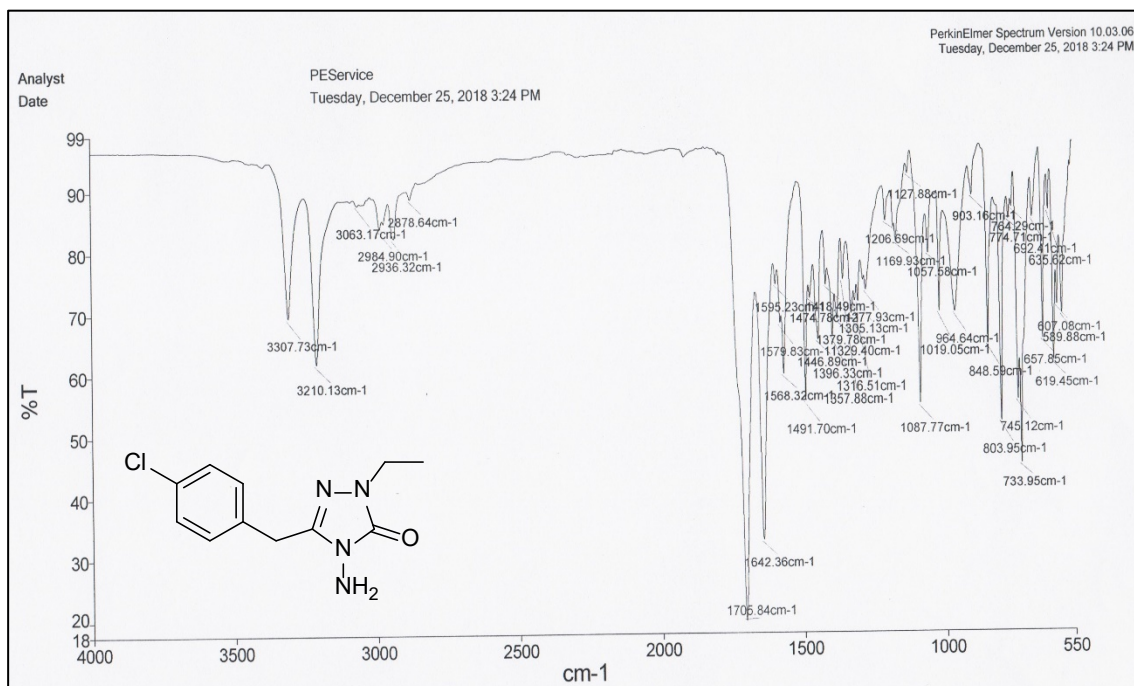
Ek Şekil 156. 23Aa No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spekturumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



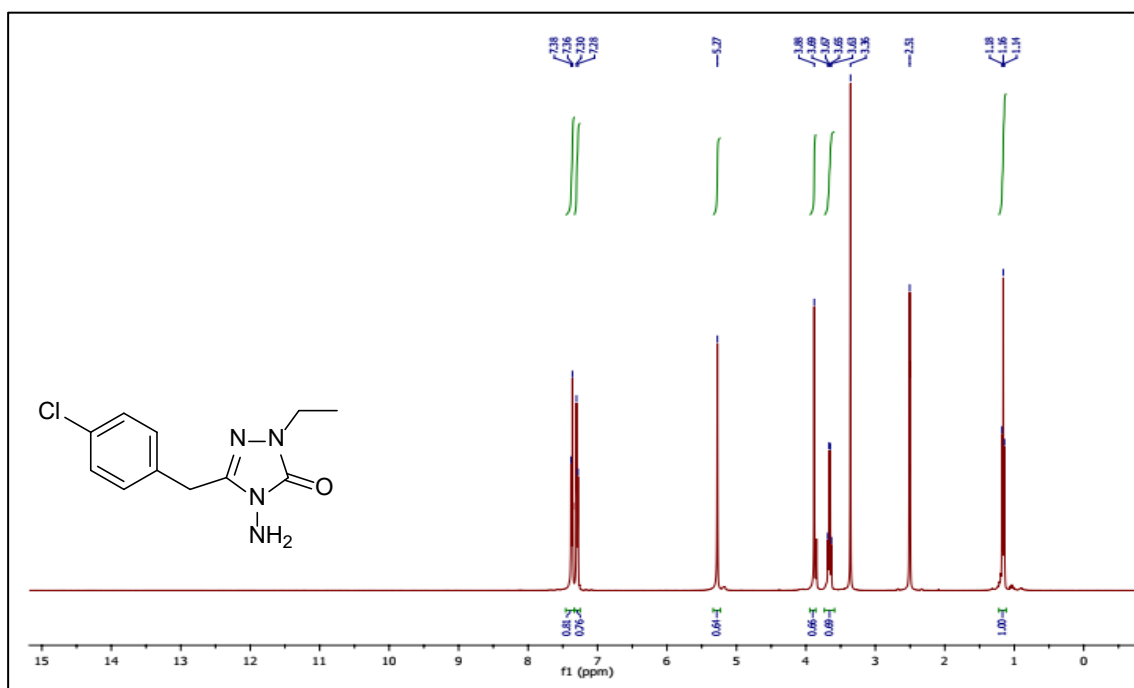
Ek Şekil 157. 23Aa No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



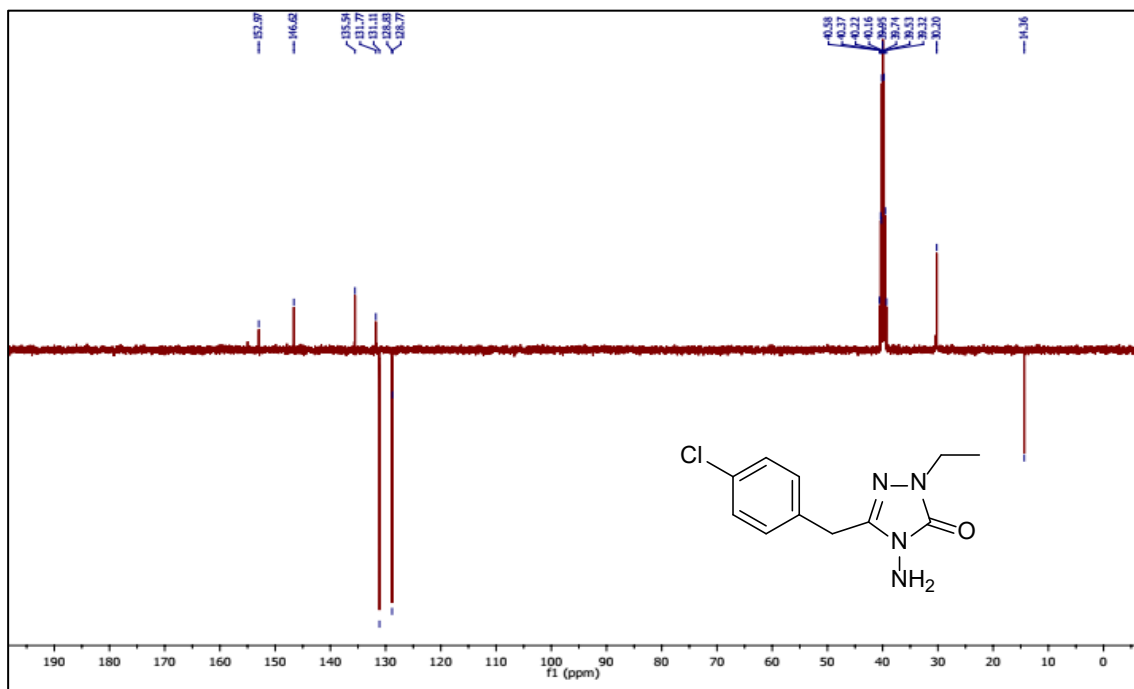
Ek Şekil 158. 23Aa No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



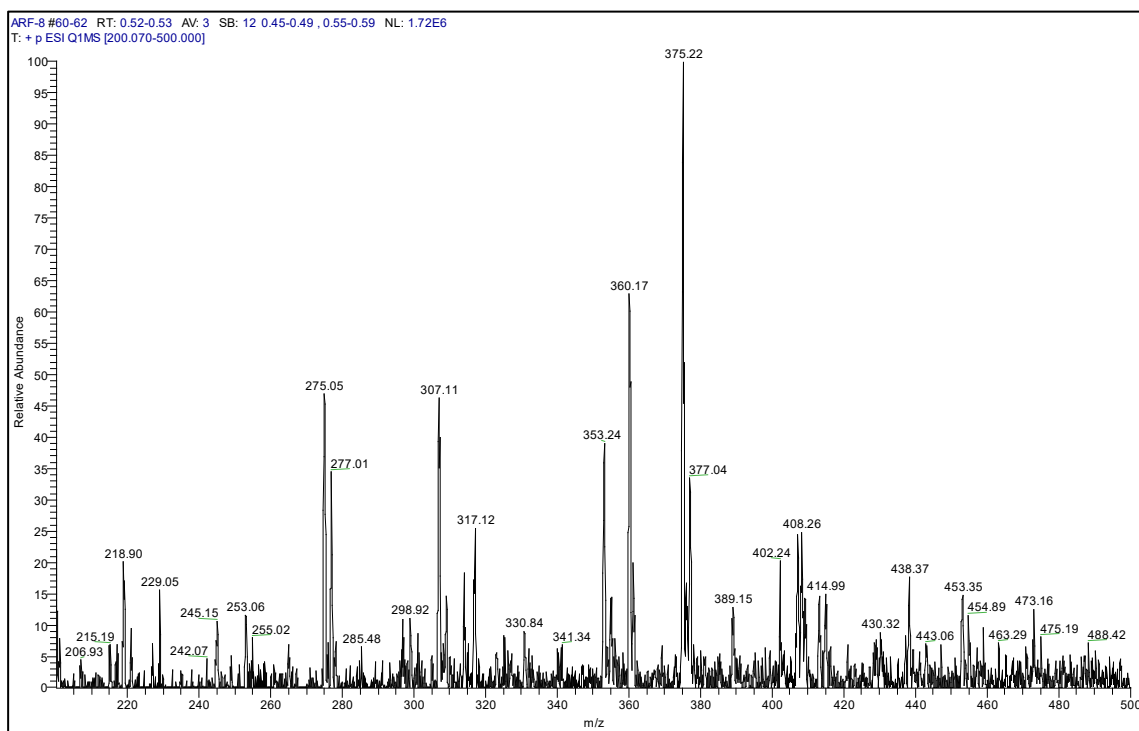
Ek Şekil 159. 23Ab No'lu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



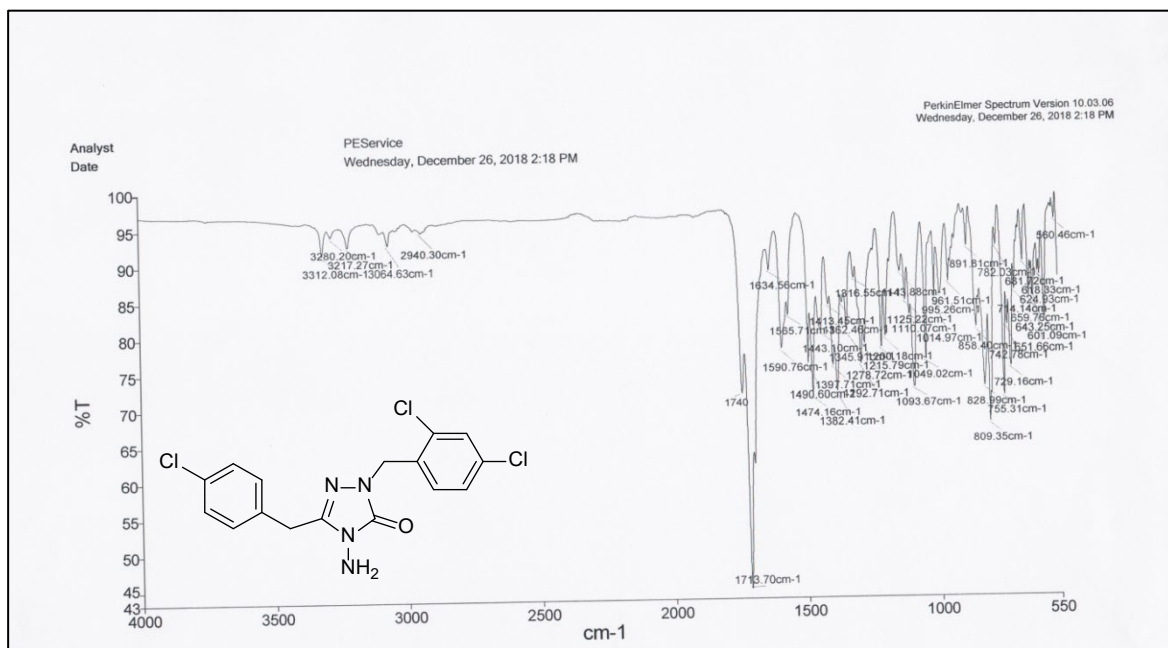
Ek Şekil 160. 23Ab No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spekturumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



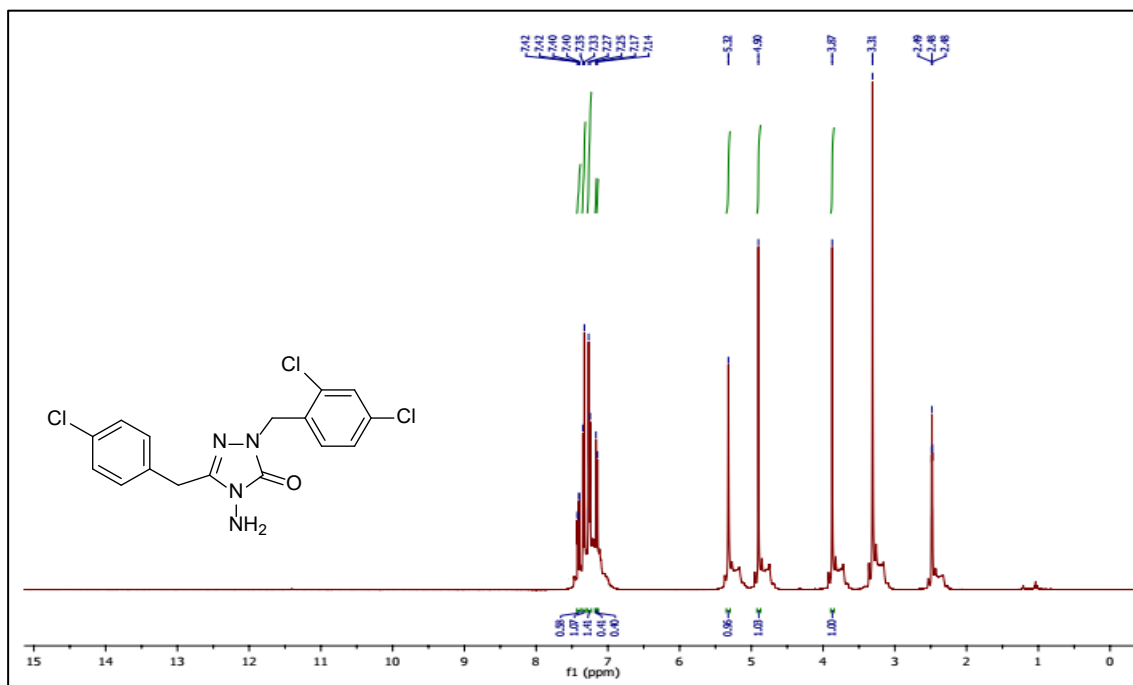
Ek Şekil 161. 23Ab No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



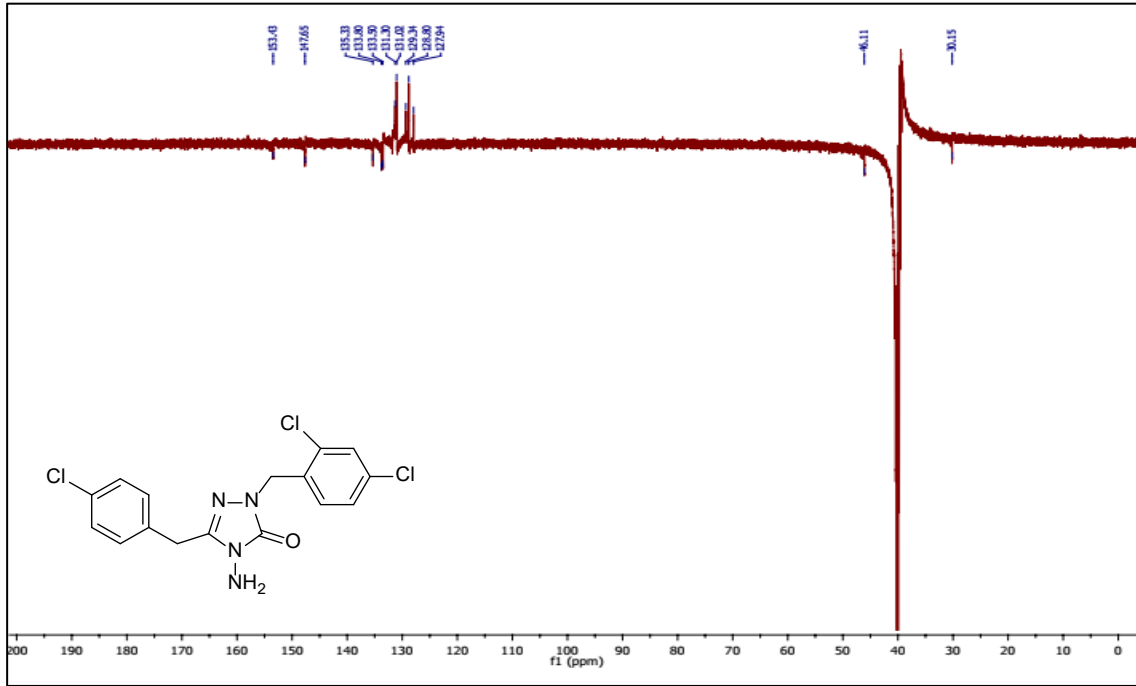
Ek Şekil 162. 23Ab No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



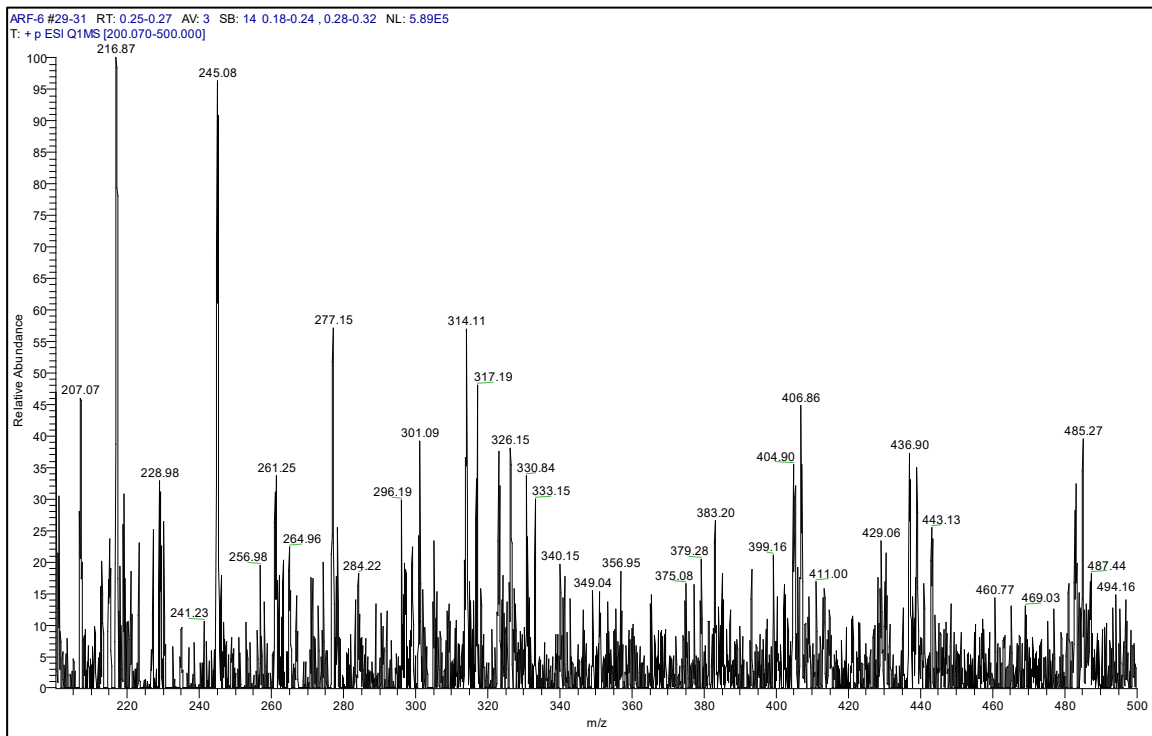
Ek Şekil 163. 23Ac No'lu Bileşiğin FT IR Spekturumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



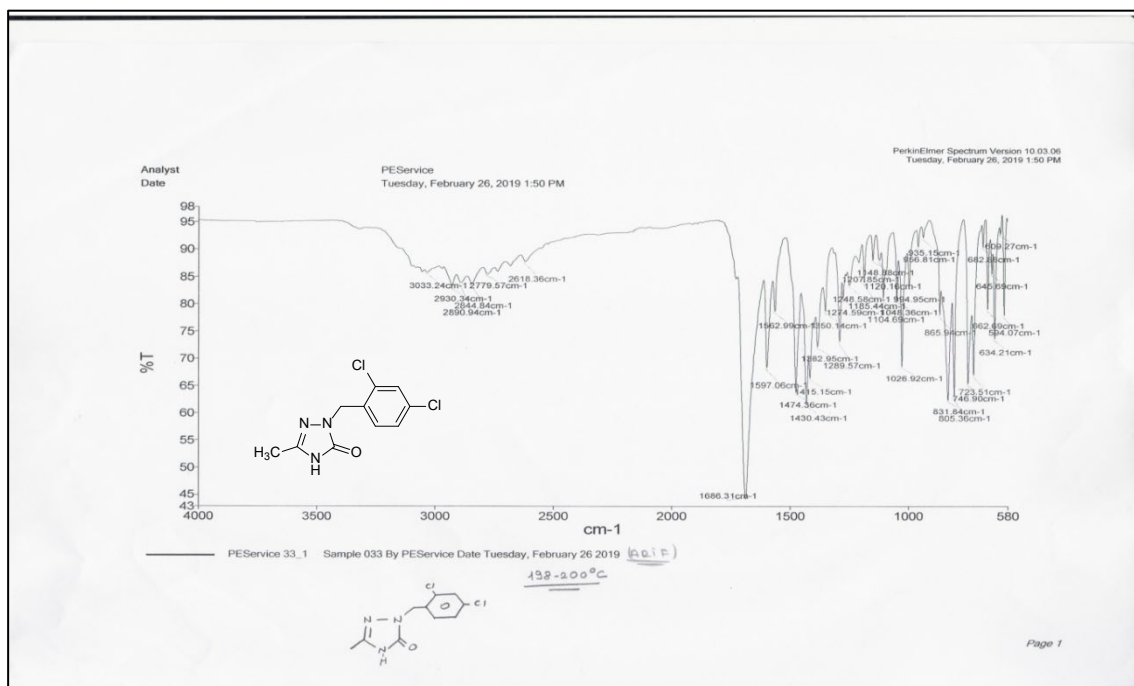
Ek Şekil 164. 23Ac No'lu Bileşiğin 1H NMR Spekturumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm).



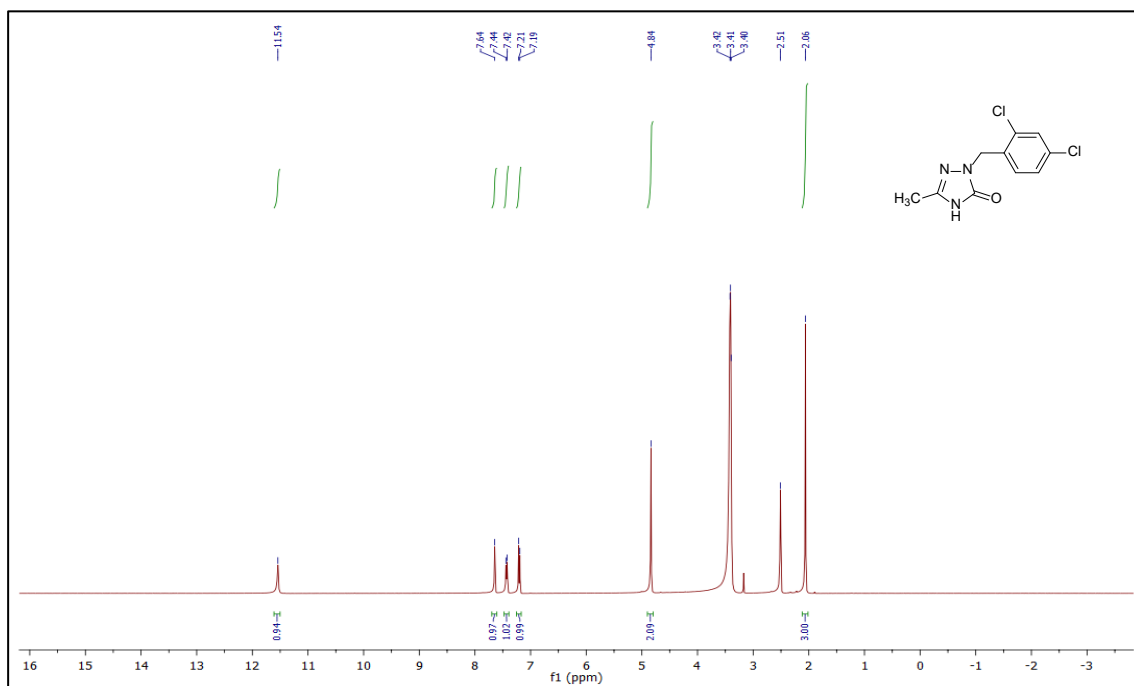
Ek Şekil 165. 23Ac No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



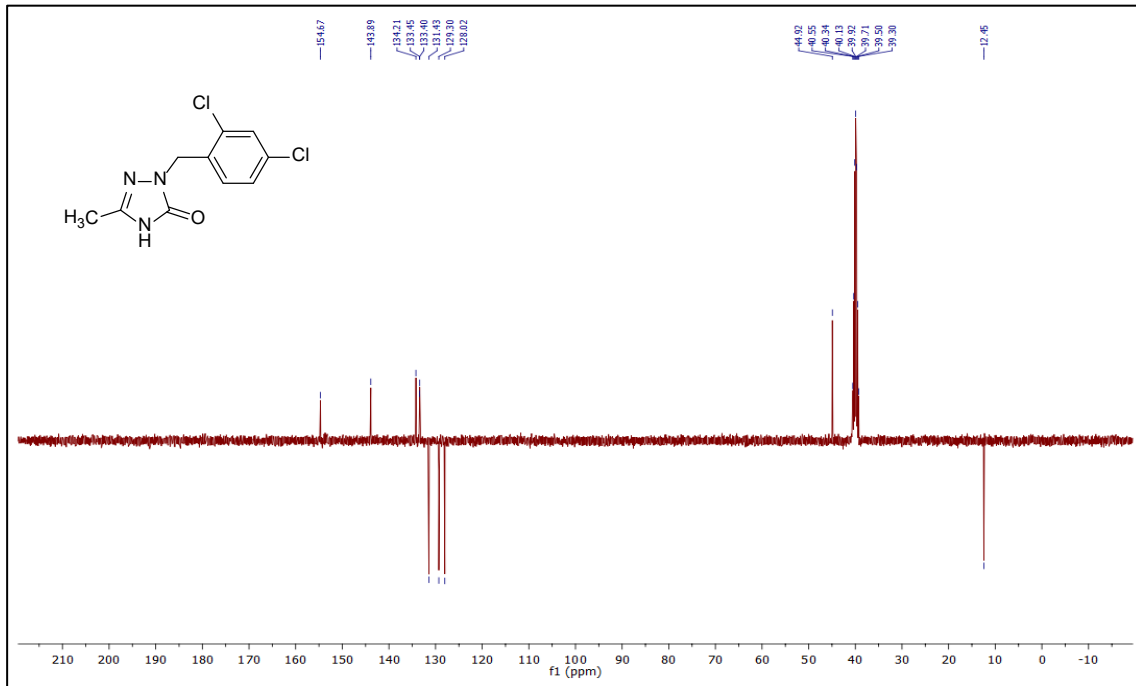
Ek Şekil 166. 23Ac No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



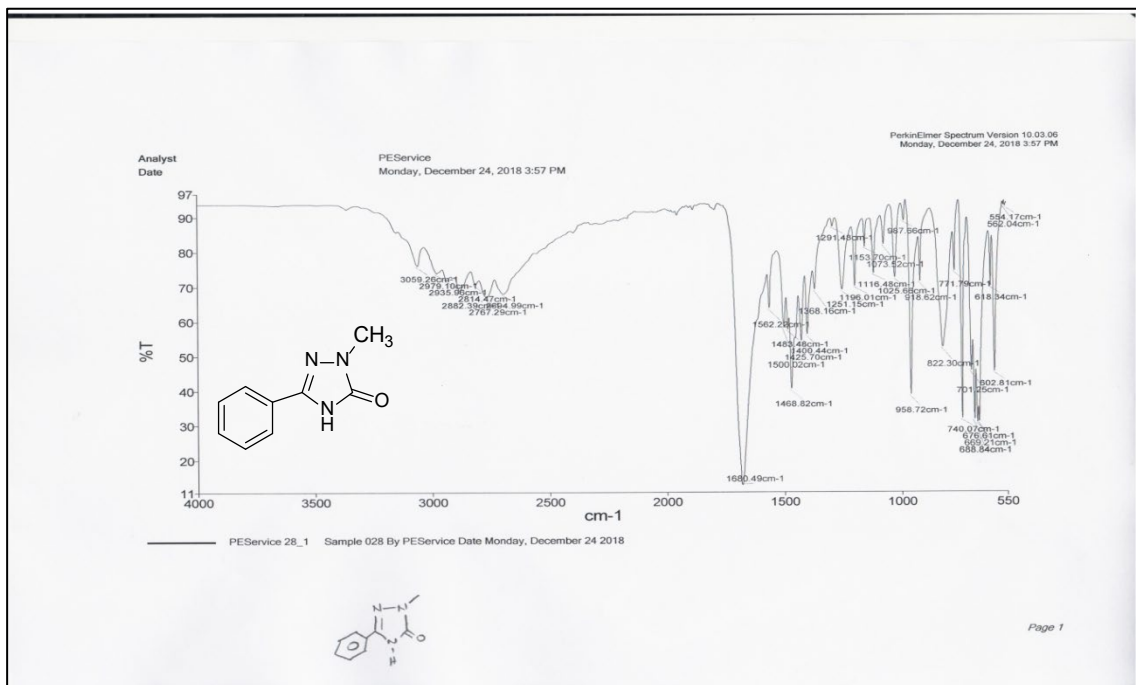
Ek Şekil 167. 21c No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



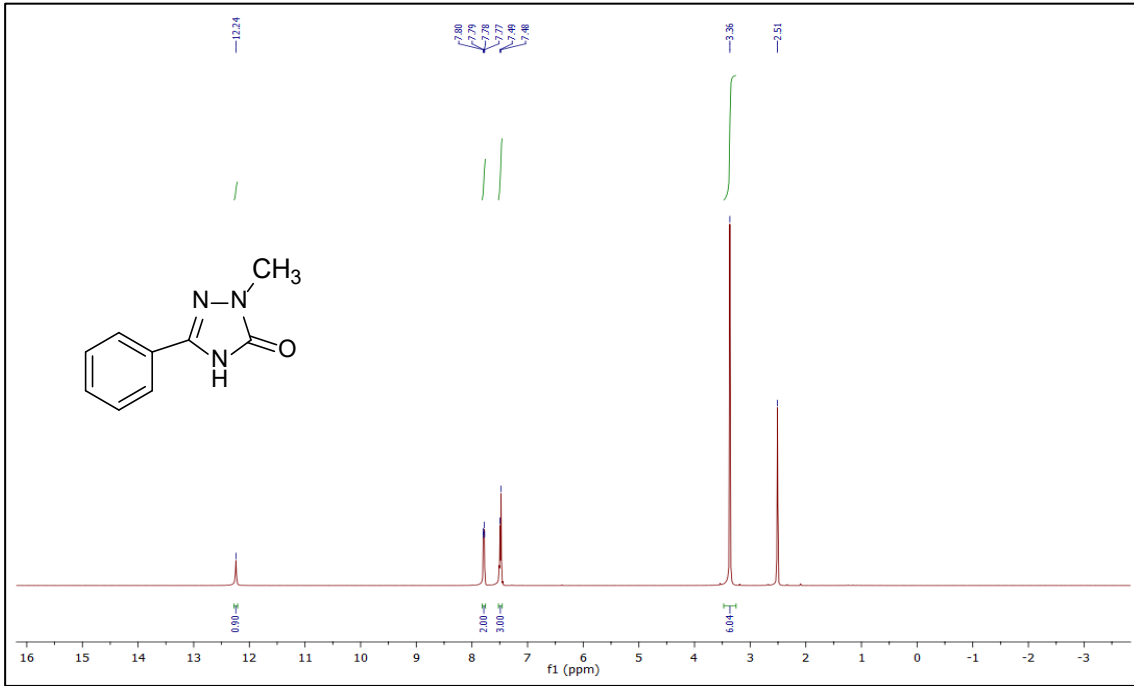
Ek Şekil 168. 21c No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



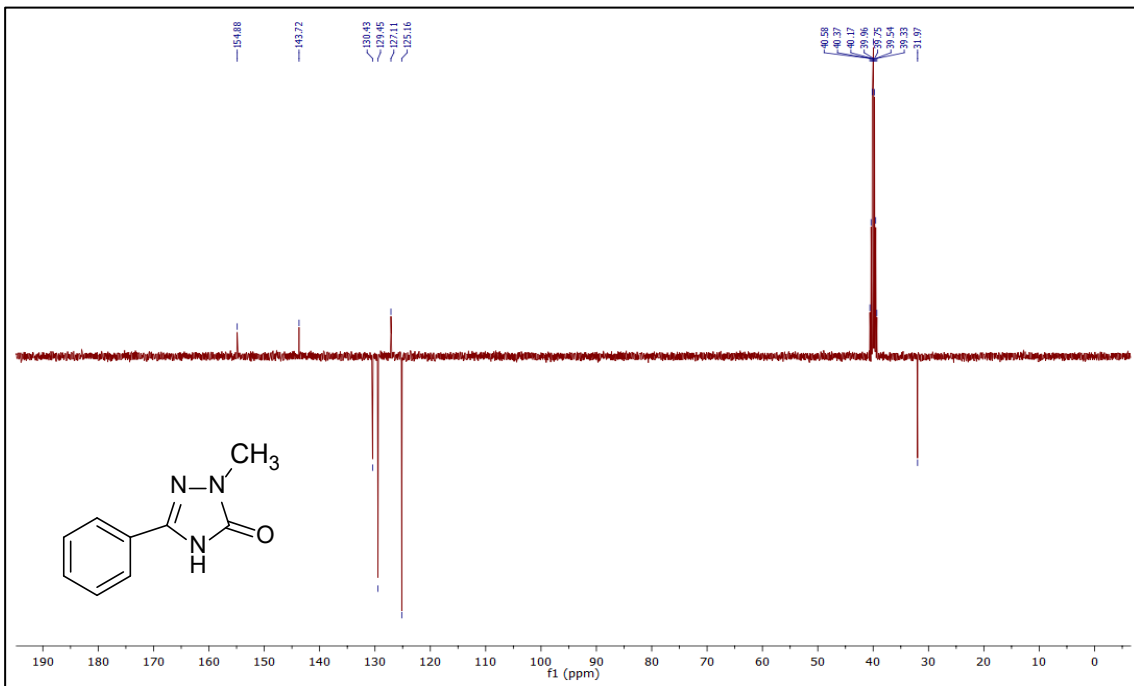
Ek Şekil 169. 21c No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



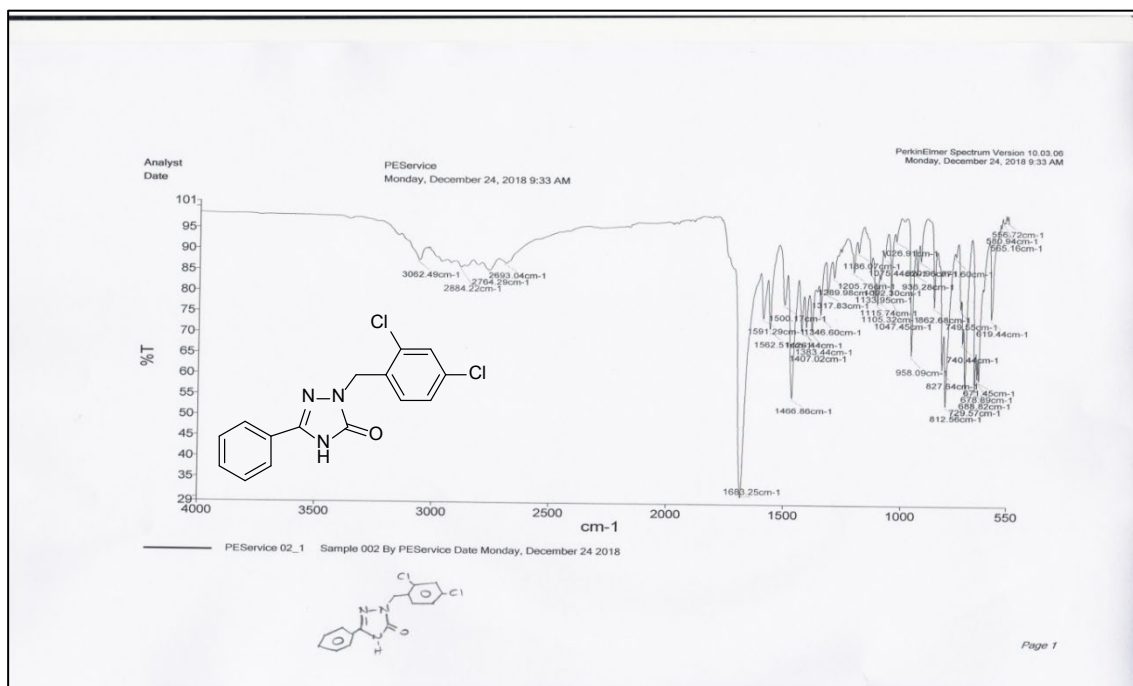
Ek Şekil 170. 22a No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{max}, cm⁻¹).



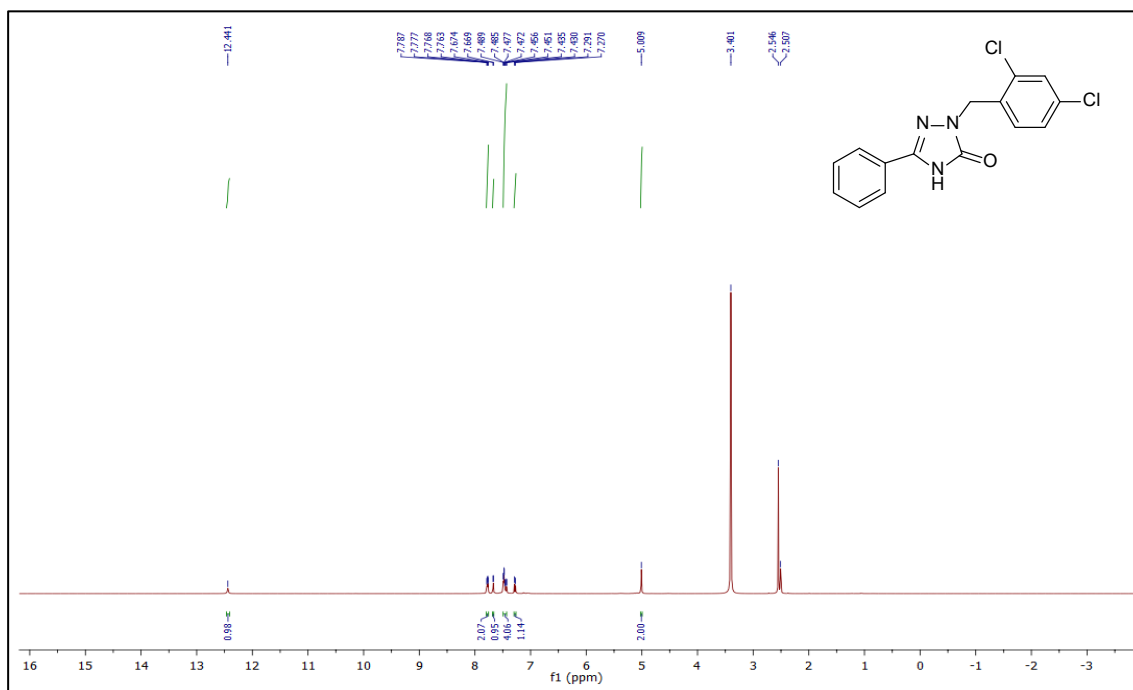
Ek Şekil 171. 22a No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



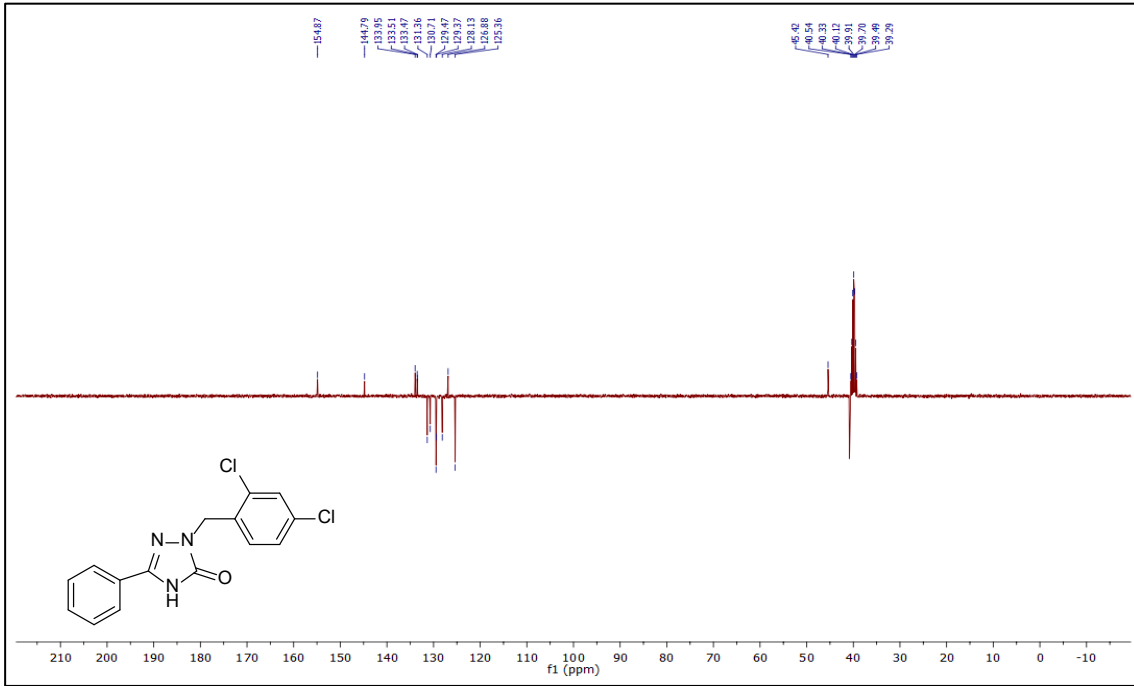
Ek Şekil 172. 22a No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



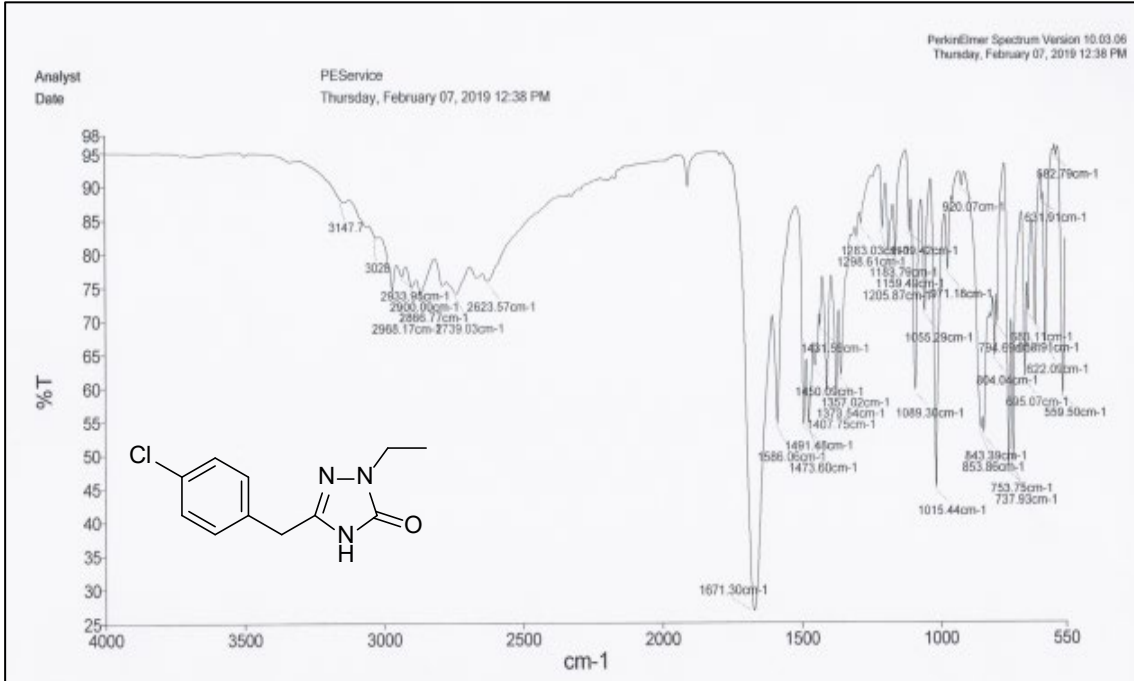
Ek Şekil 173. 22c No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



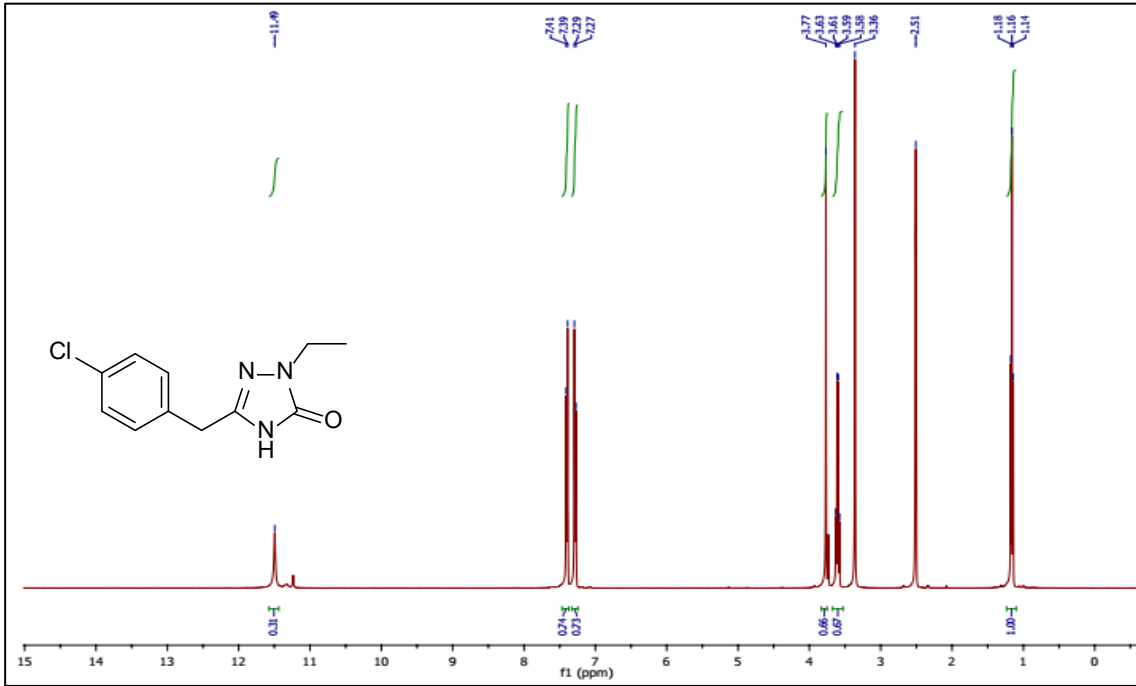
Ek Şekil 174. 22c No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



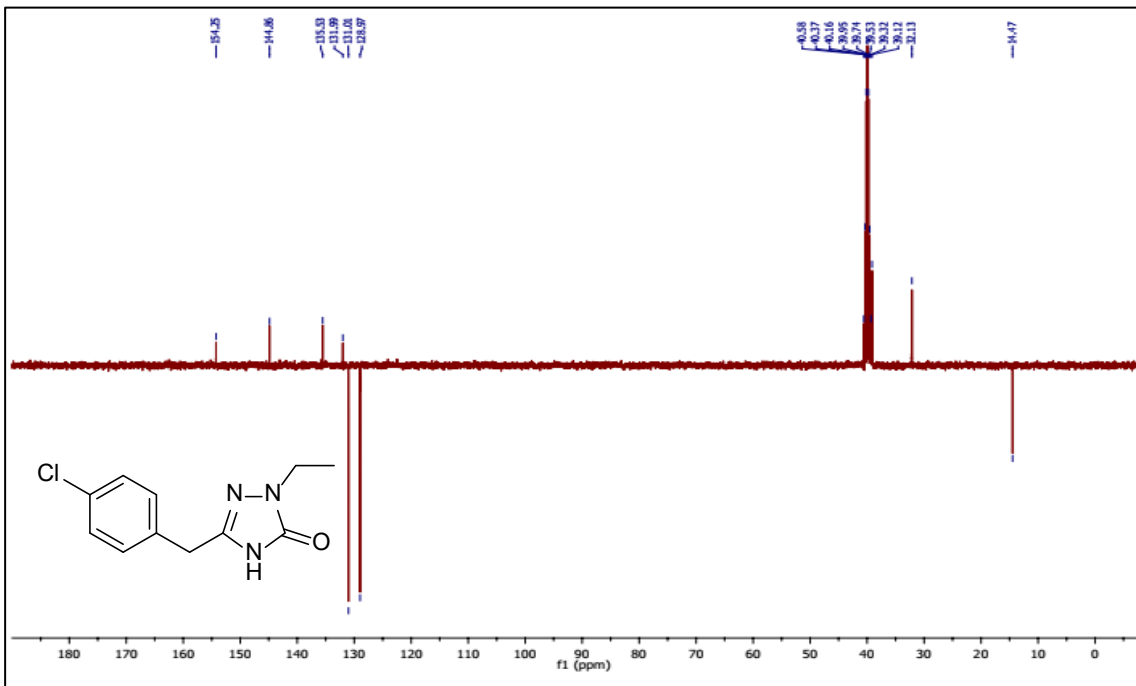
Ek Şekil 175. 22c No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



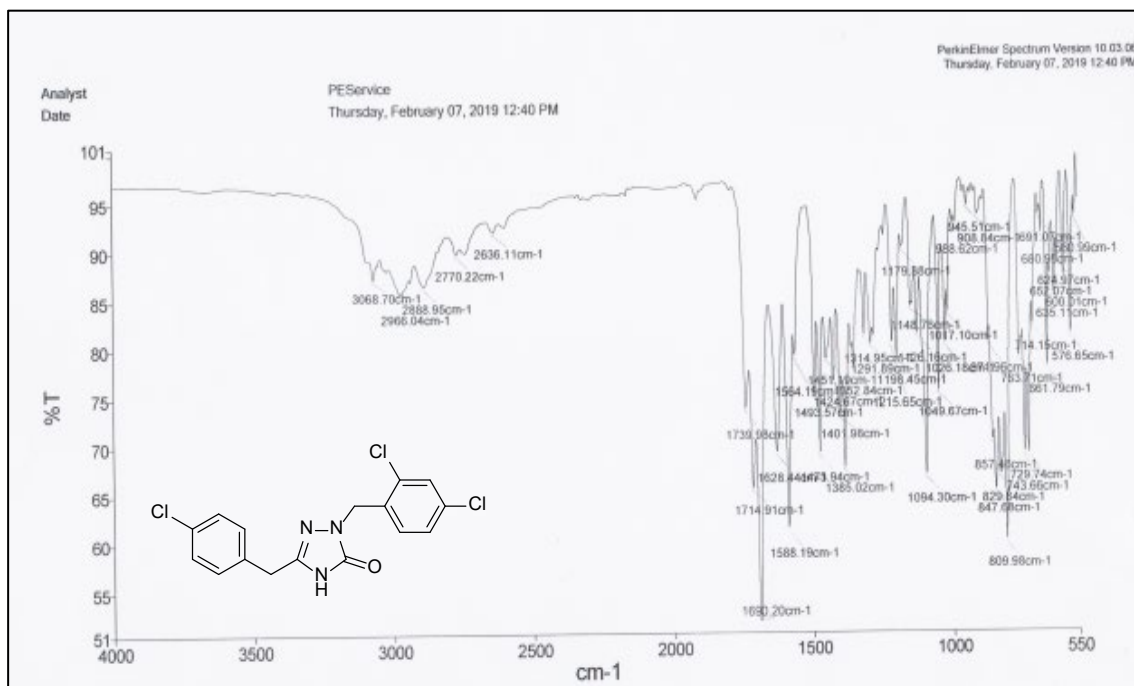
Ek Şekil 176. 23b No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1}).



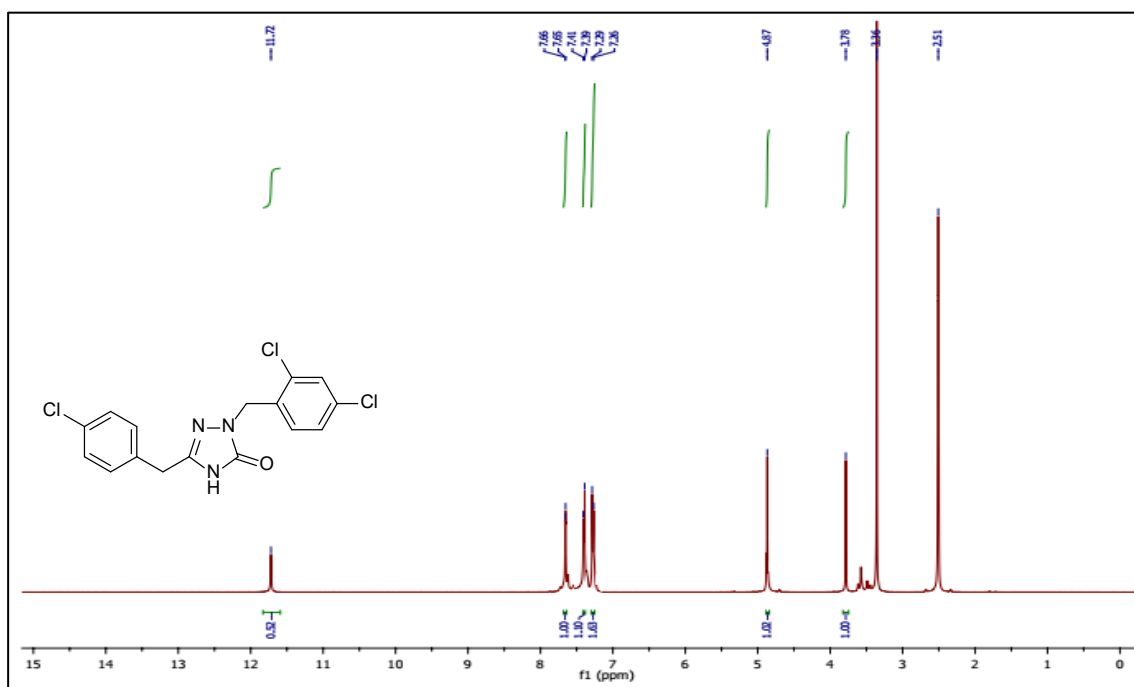
Ek Şekil 177. 23b No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



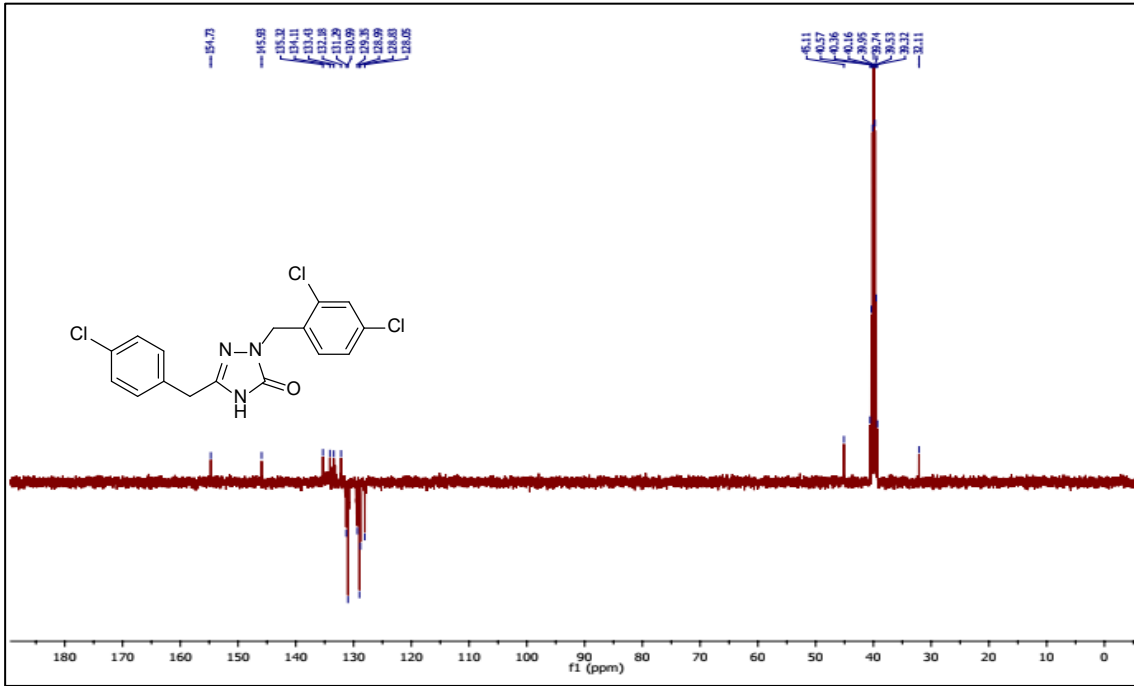
Ek Şekil 178. 23b No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



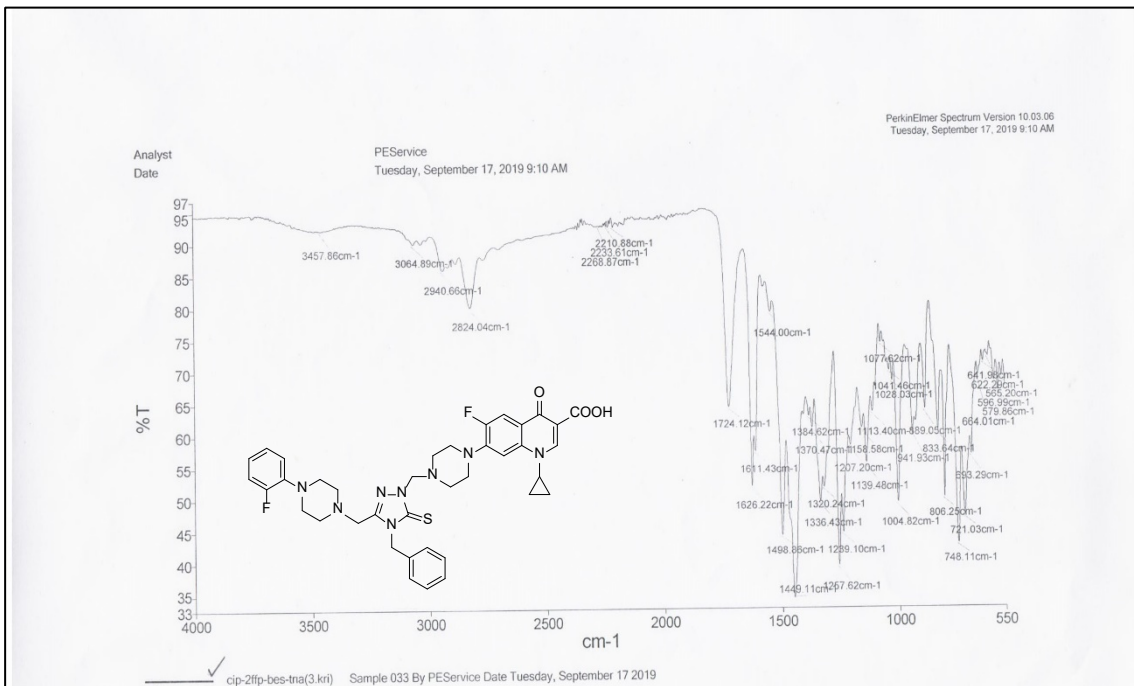
Ek Şekil 179. 23c No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



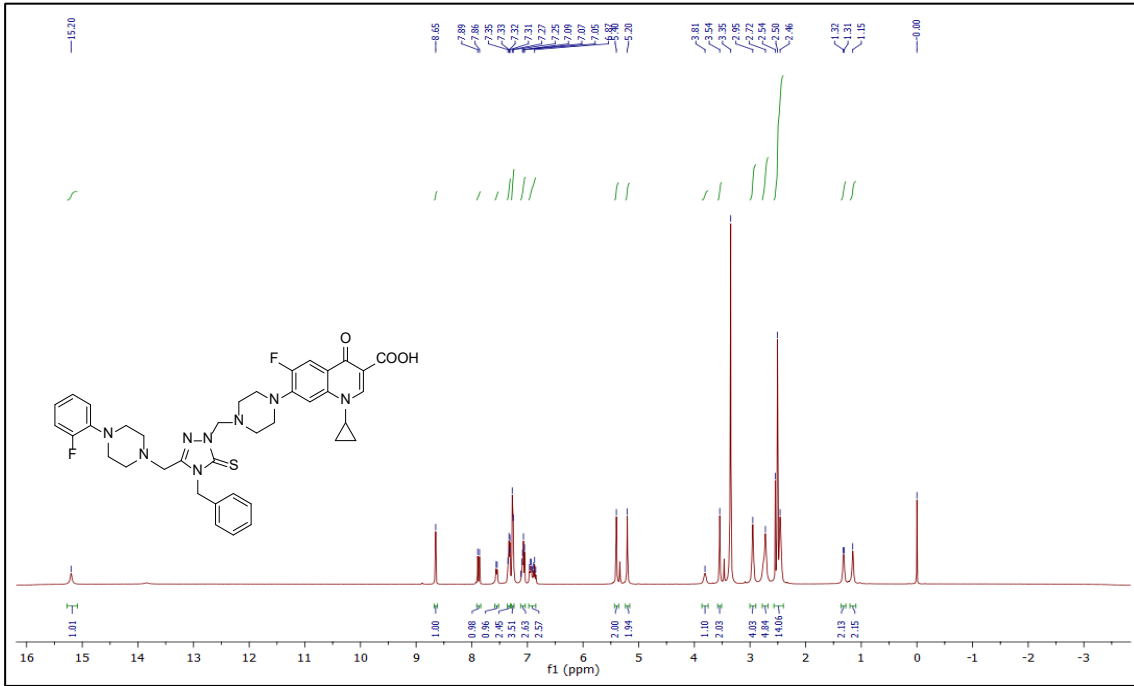
Ek Şekil 180. 23c No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



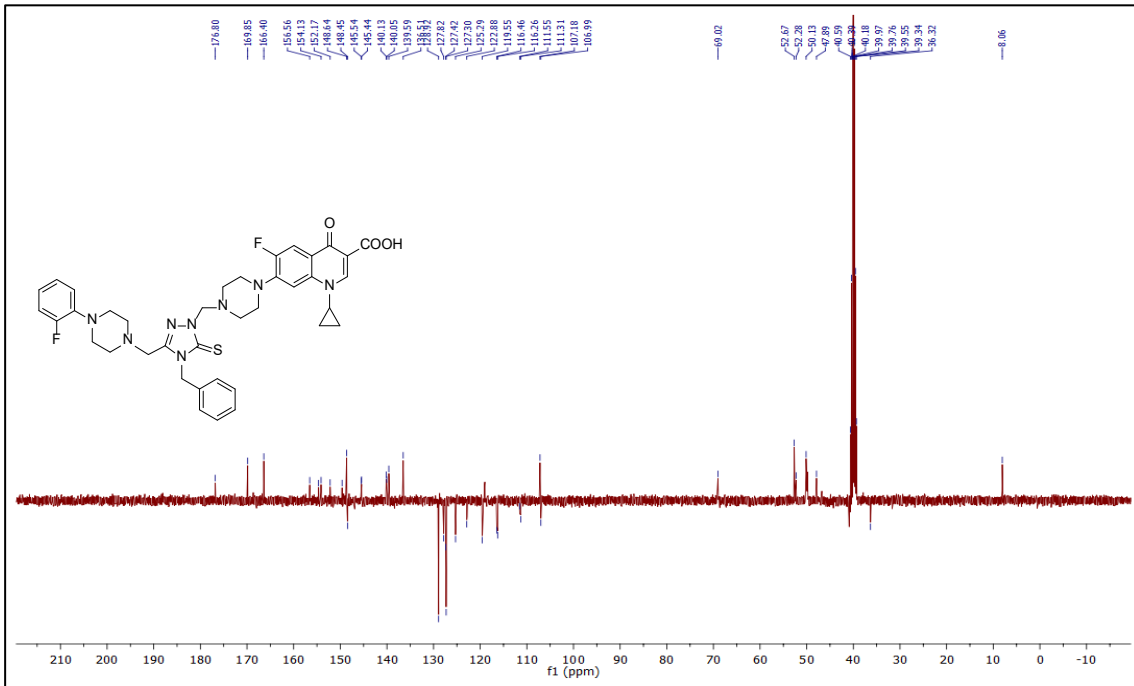
Ek Şekil 181. 23c No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



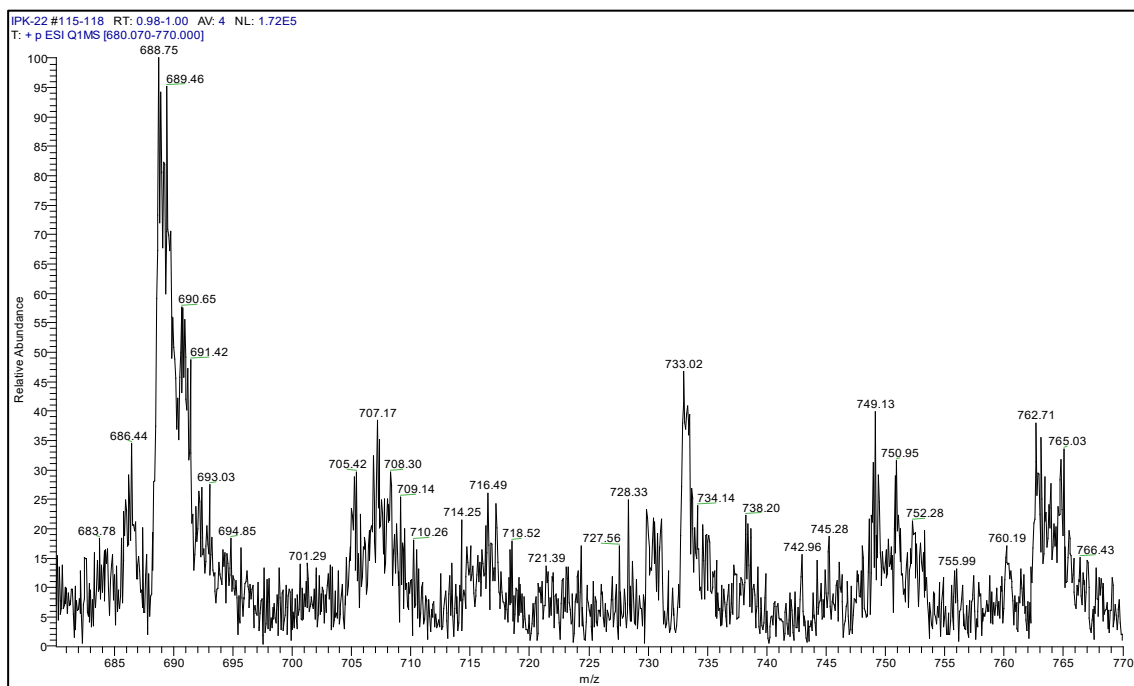
Ek Şekil 182. 24a No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1}).



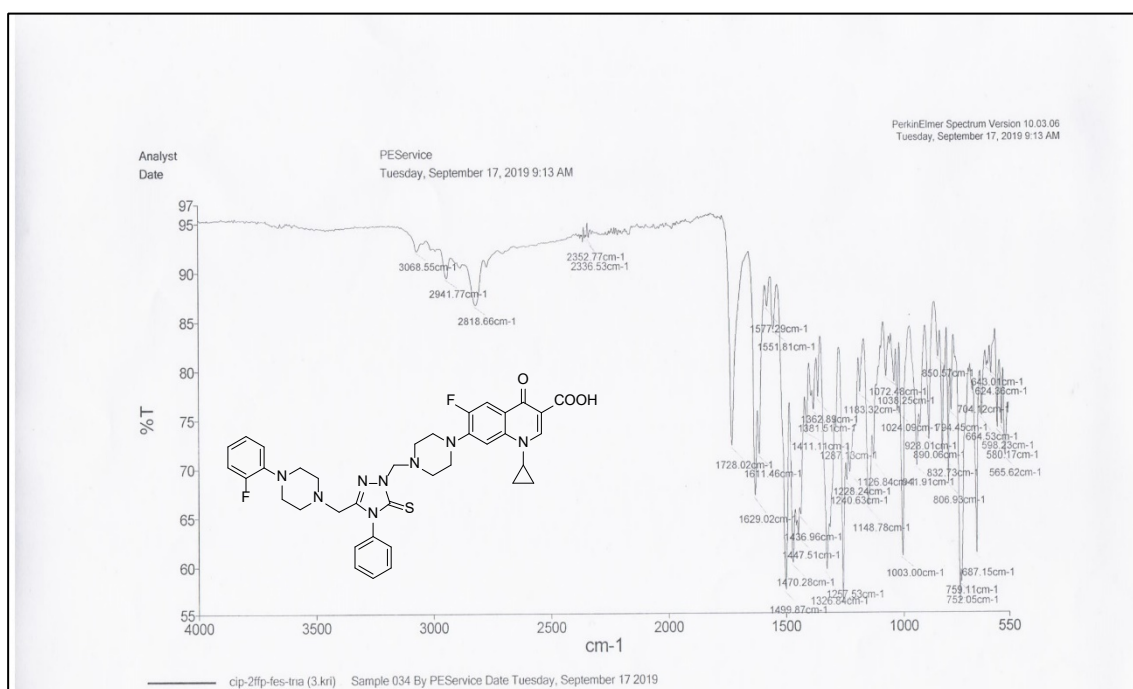
Ek Şekil 183. 24a No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



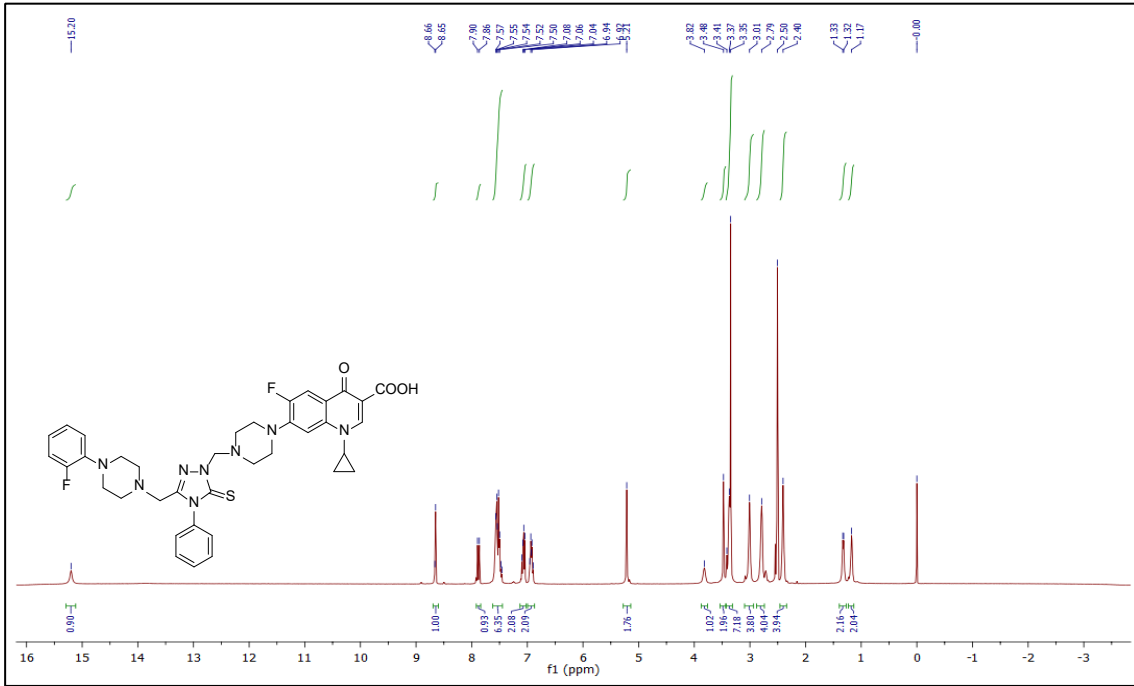
Ek Şekil 184. 24a No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



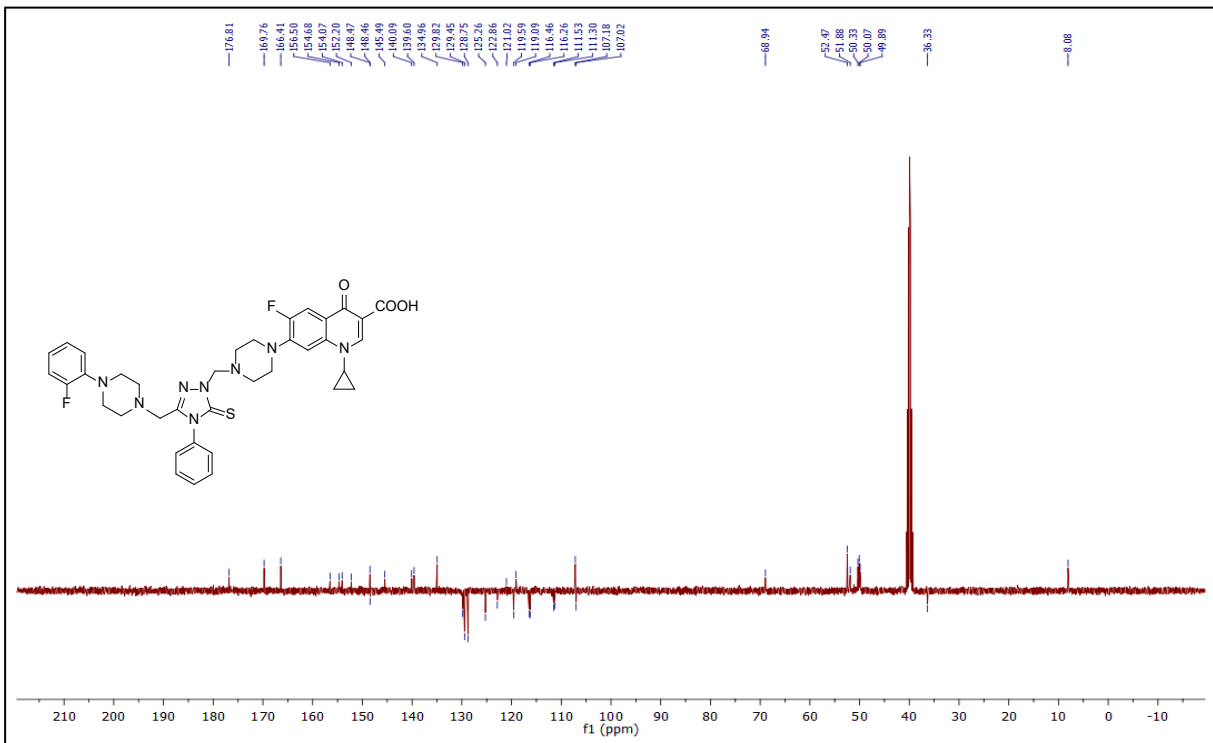
Ek Şekil 185. 24a No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.



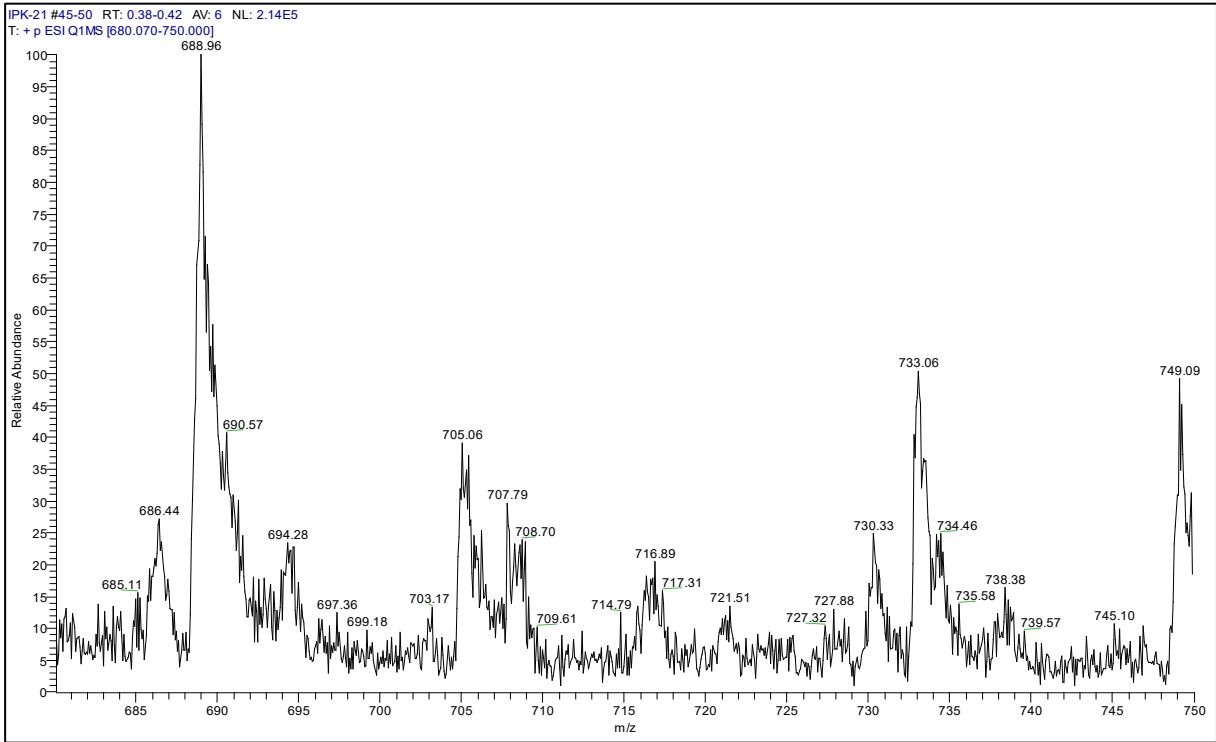
Ek Şekil 186. 24b No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



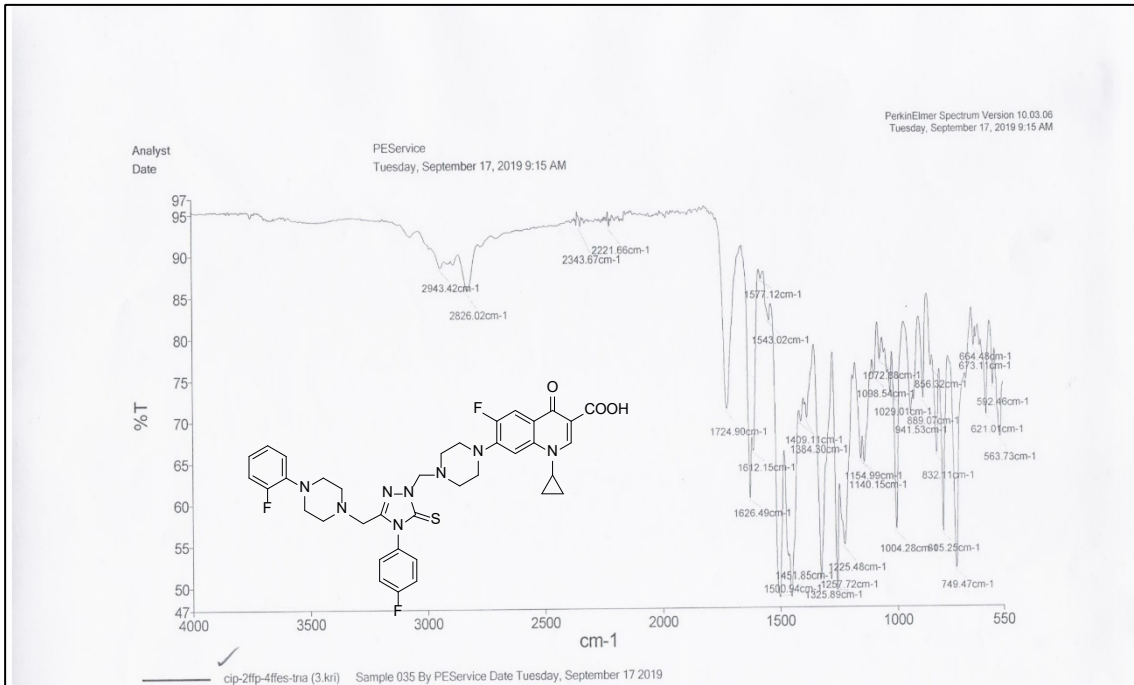
Ek Şekil 187. 24b No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



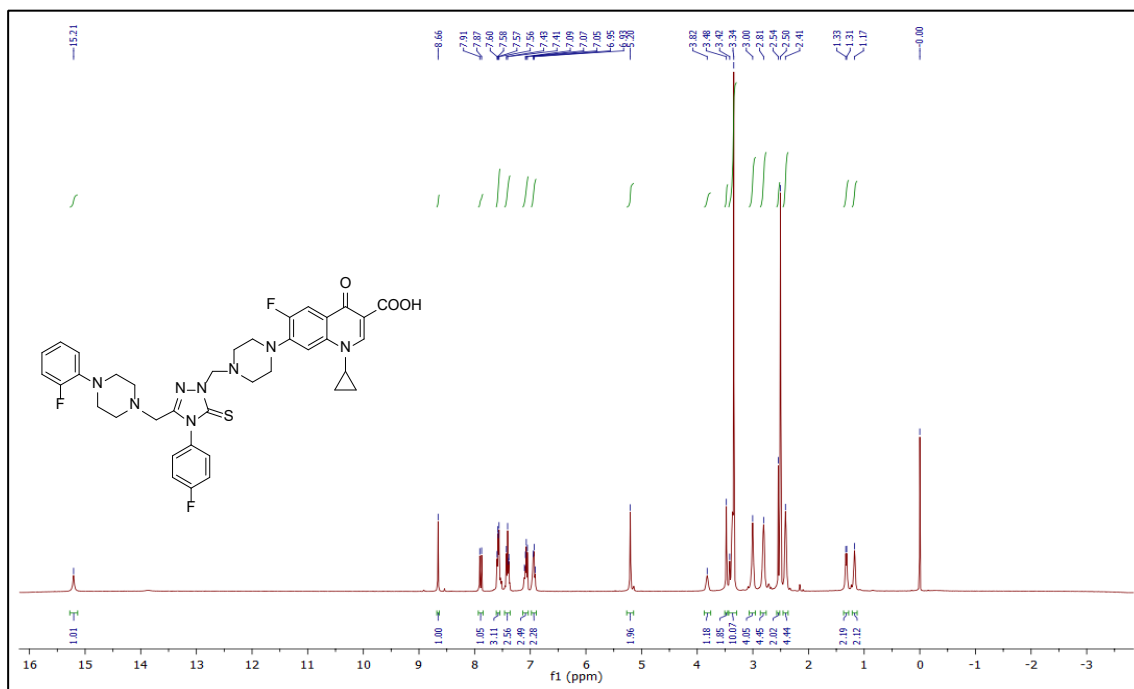
Ek Şekil 188. 24b No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



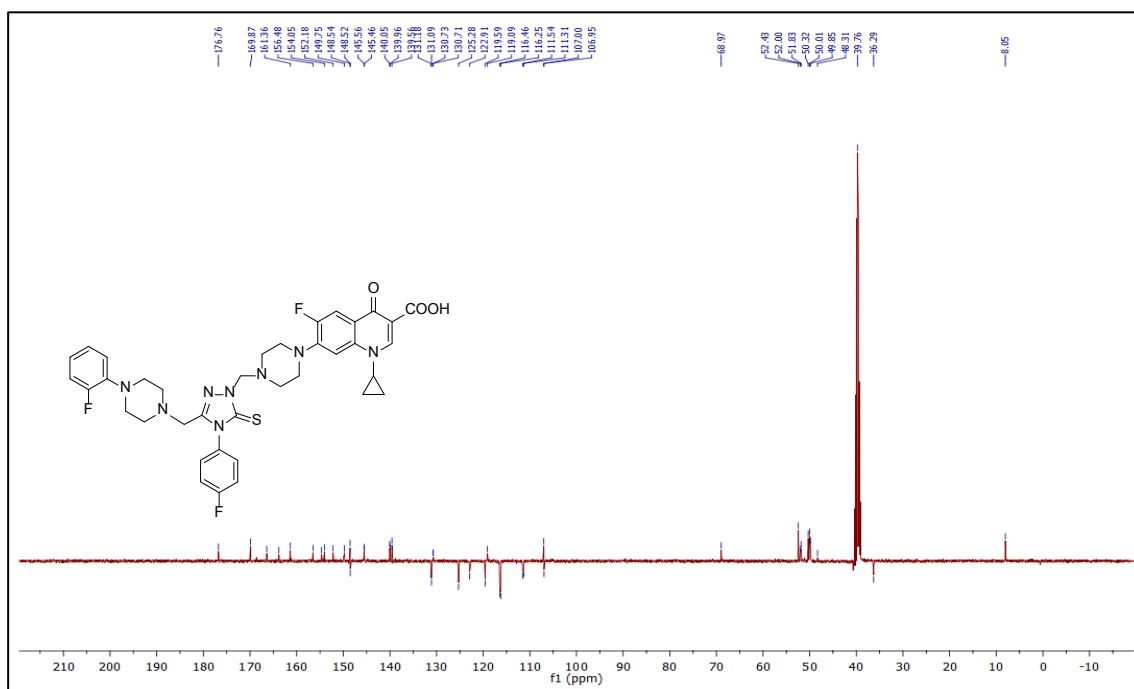
Ek Şekil 189. 24b No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.



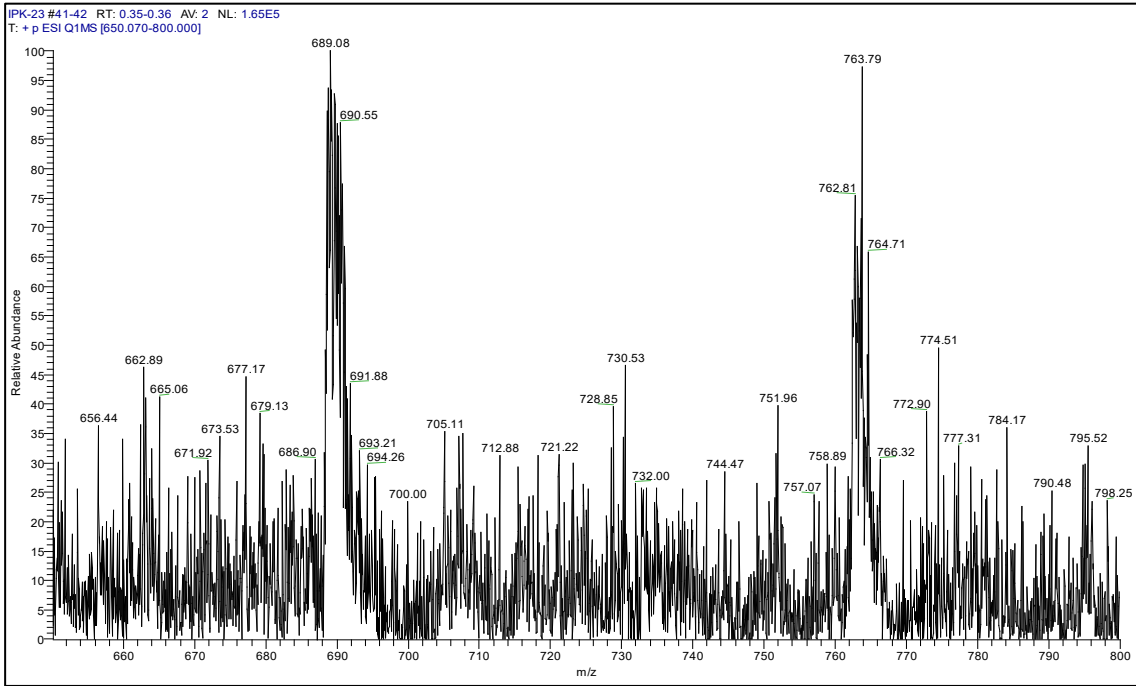
Ek Şekil 190. 24c No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



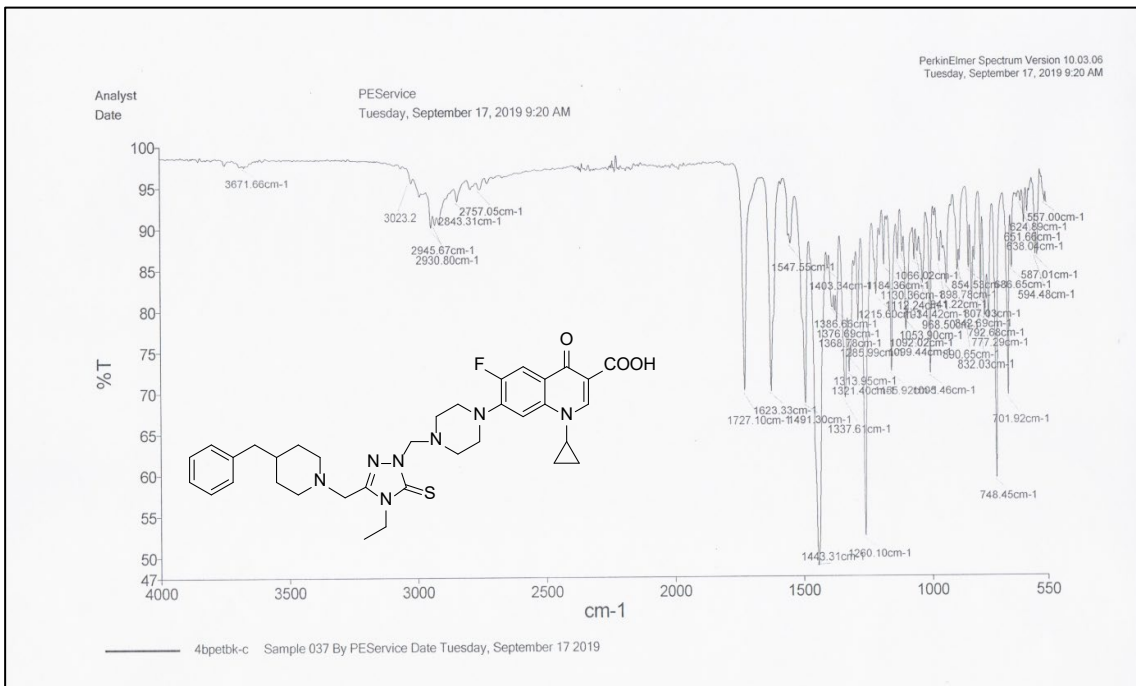
Ek Şekil 191. 24c No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



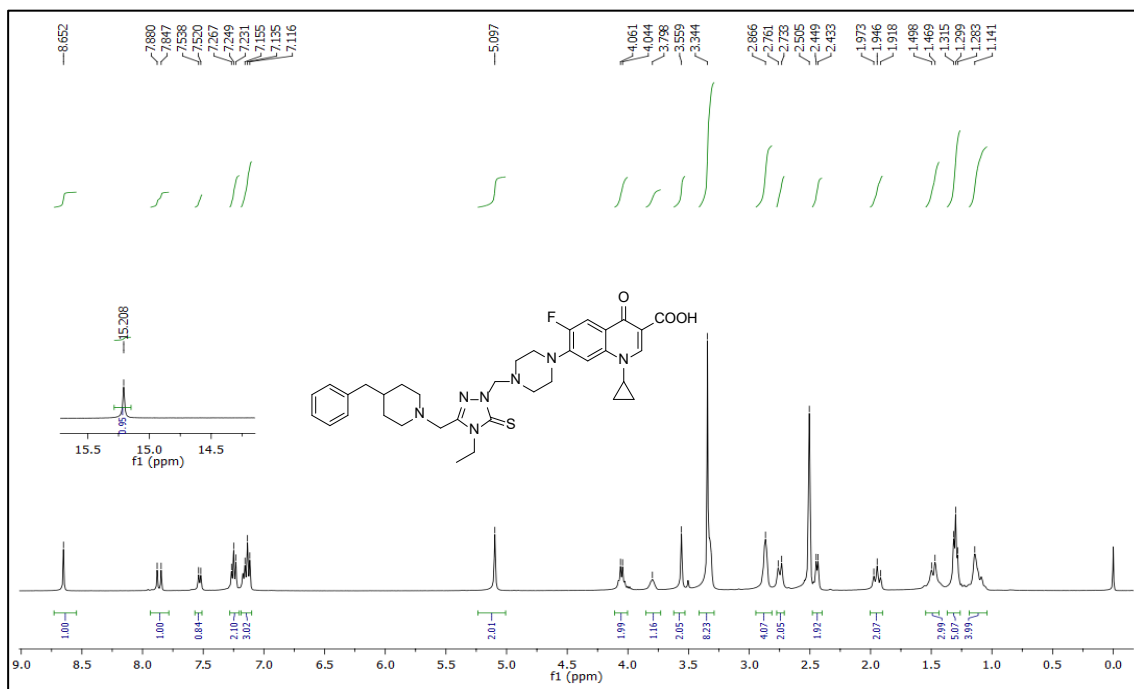
Ek Şekil 192. 24c No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



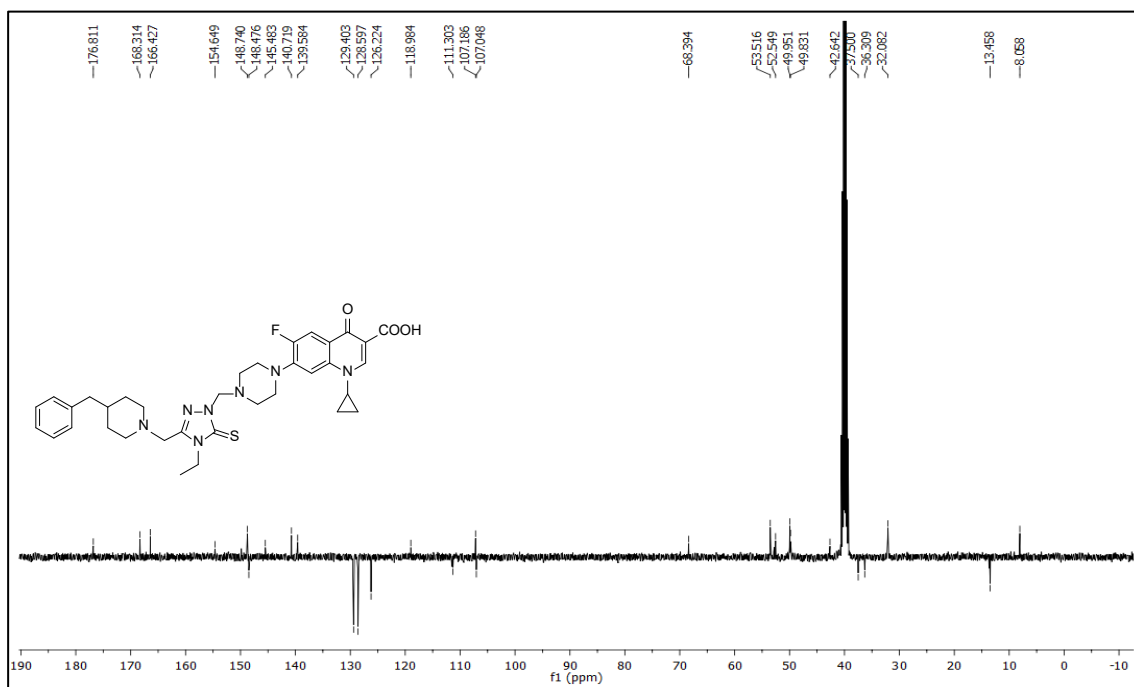
Ek Şekil 193. 24c No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.



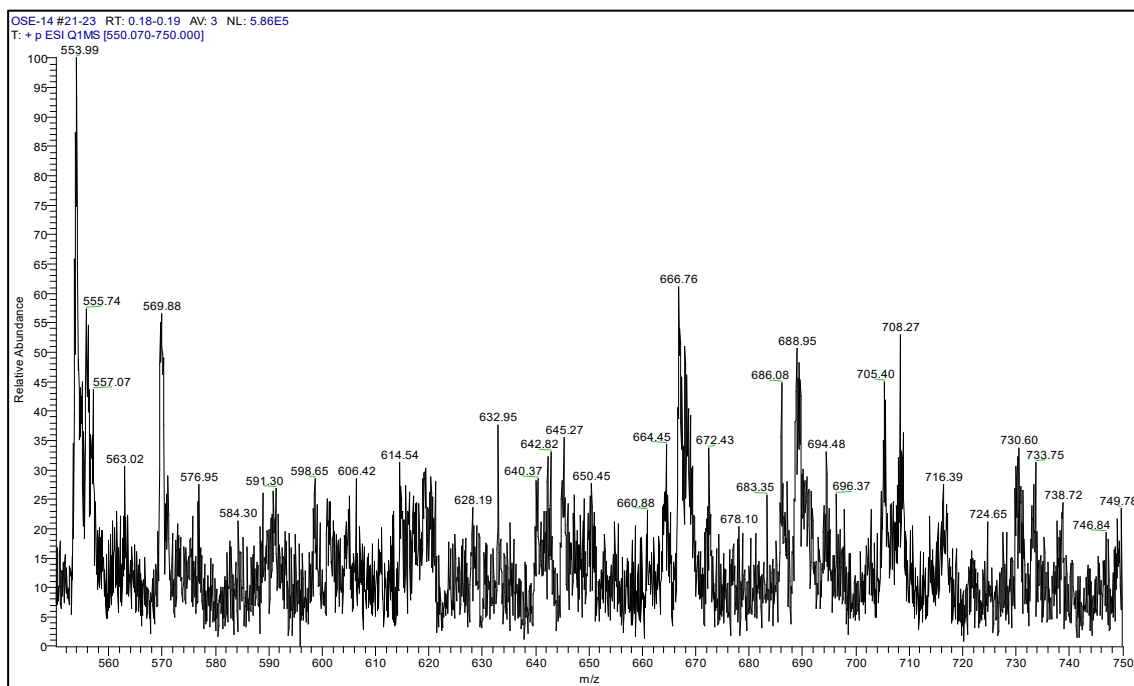
Ek Şekil 194. 24d No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



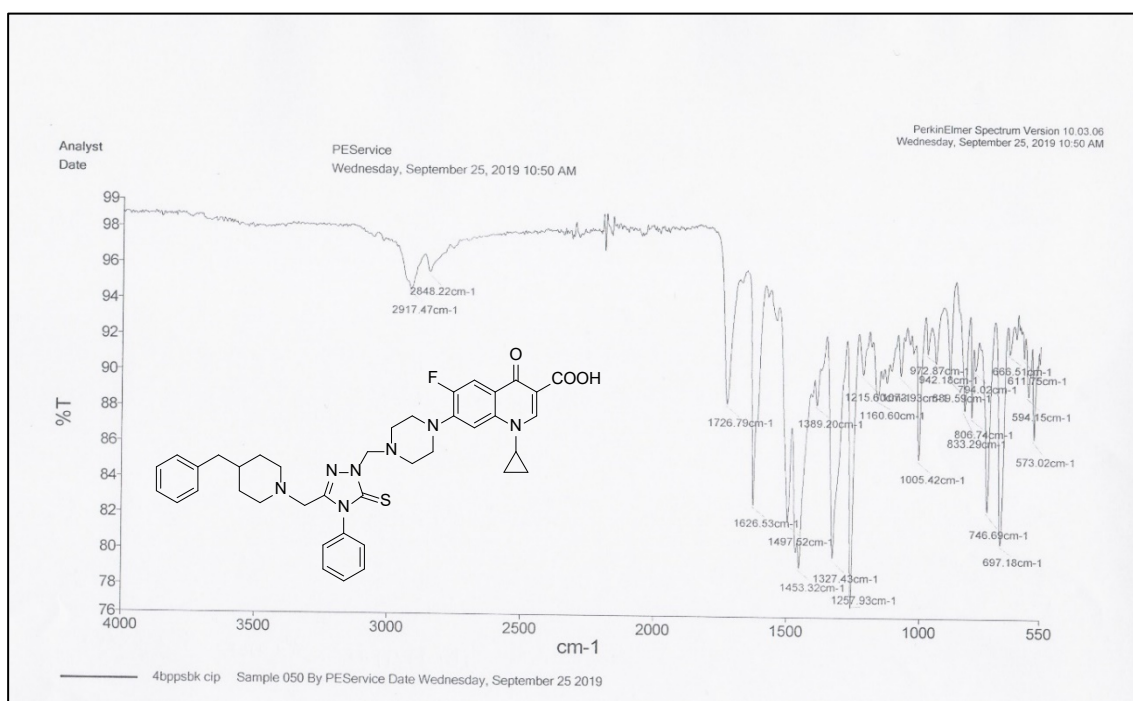
Ek Şekil 195. 24d No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



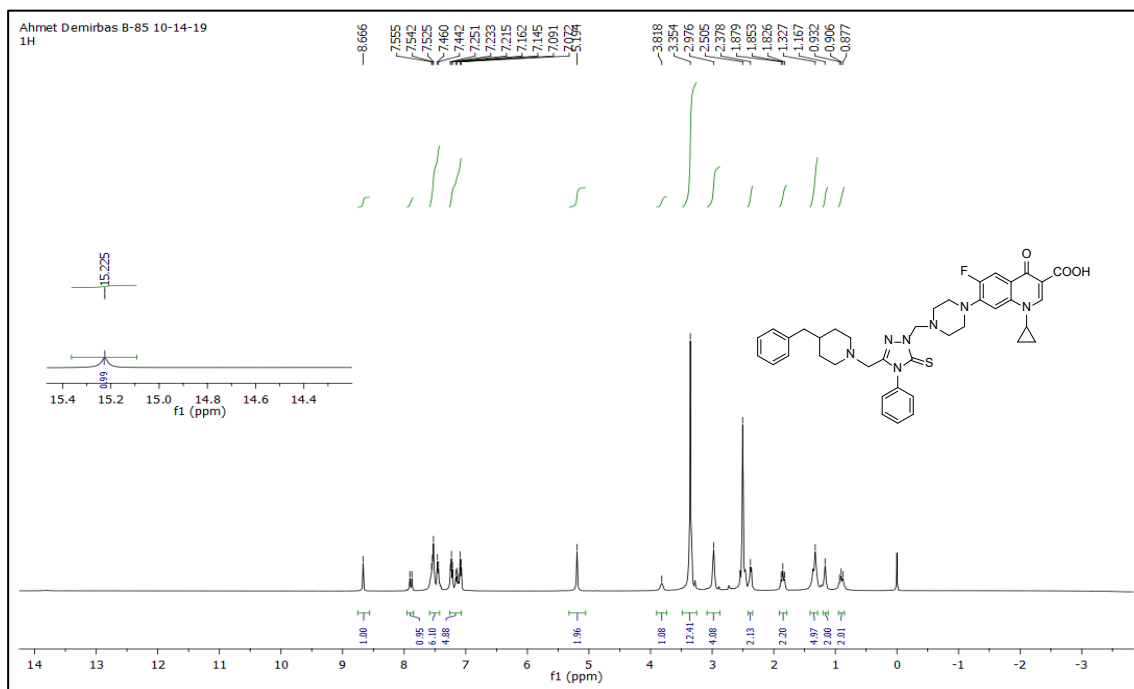
Ek Şekil 196. 24d No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



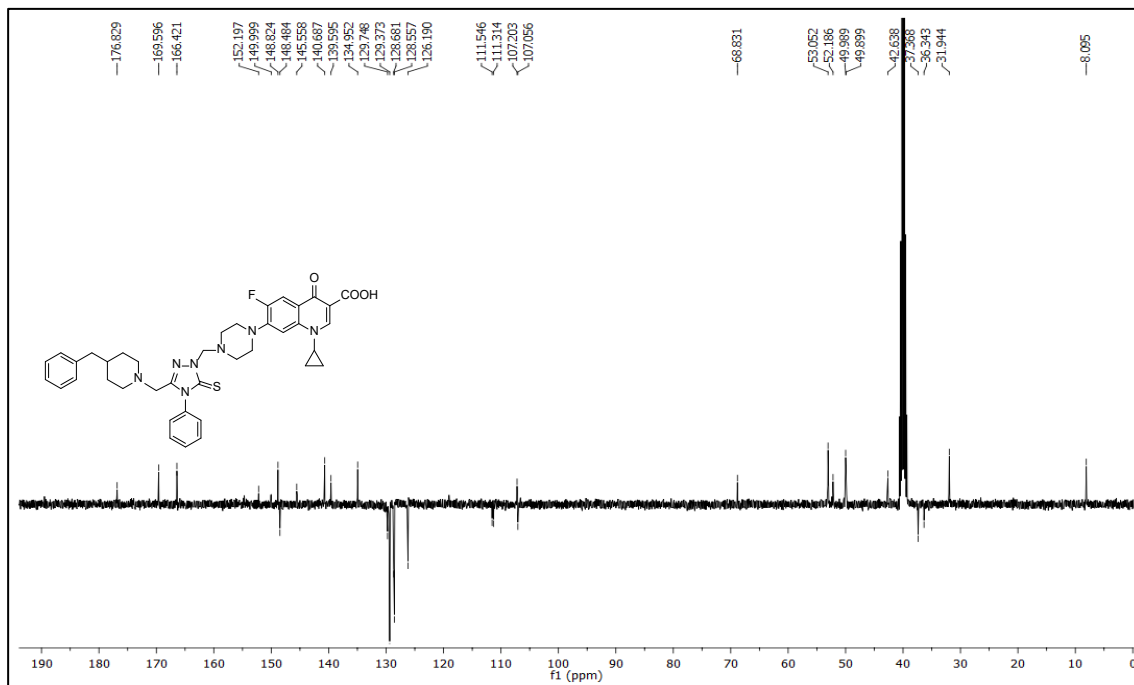
Ek Şekil 197. 24d No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.



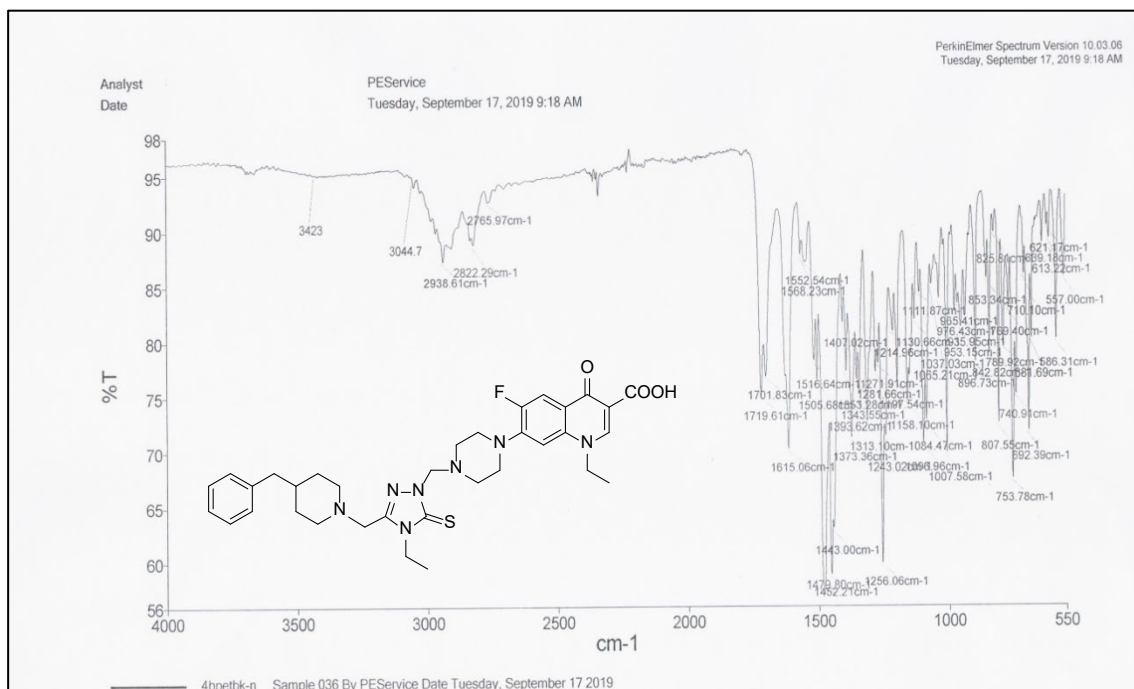
Ek Şekil 198. 24e No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



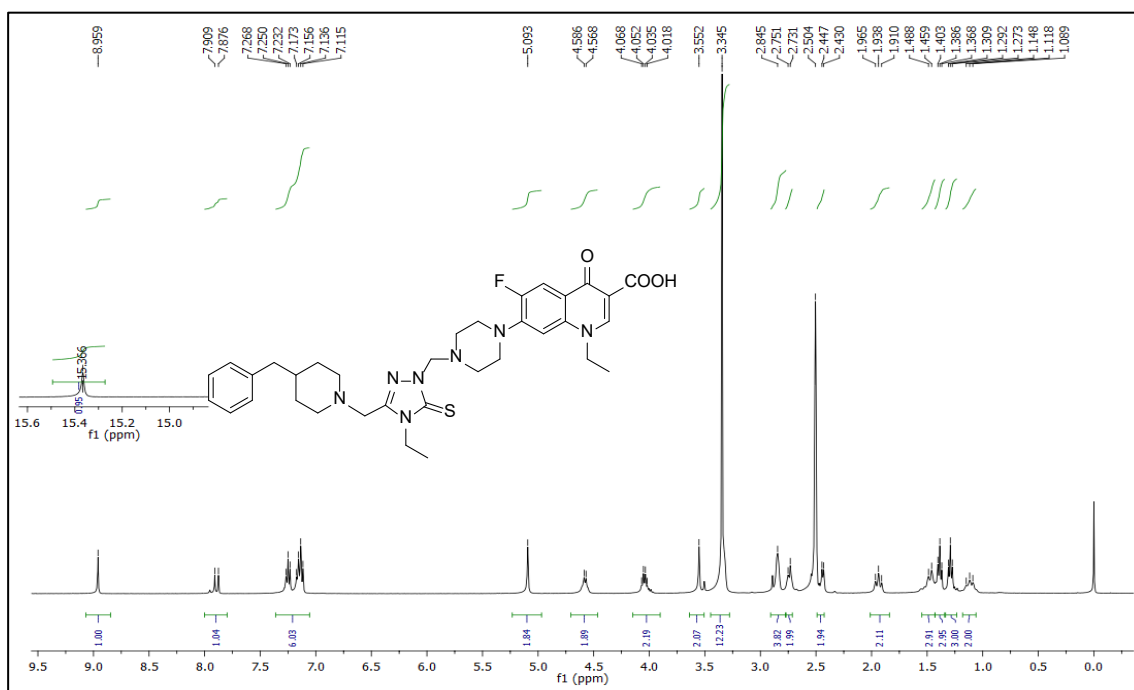
Ek Şekil 199. 24e No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



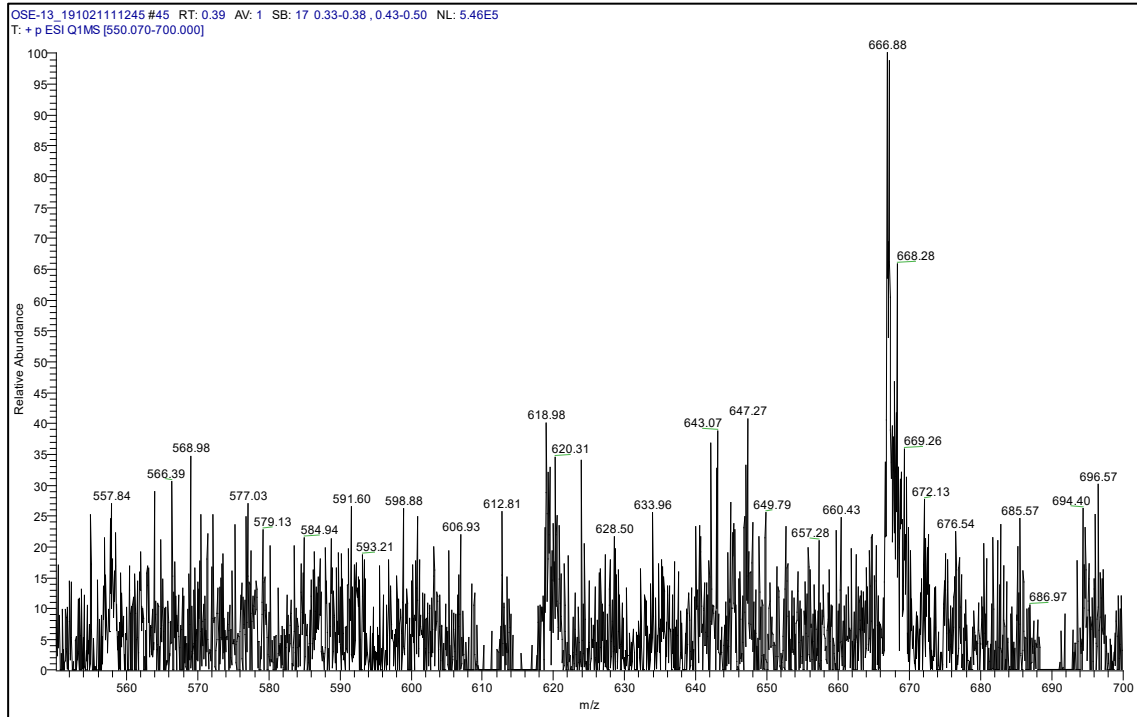
Ek Şekil 200. 24e No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



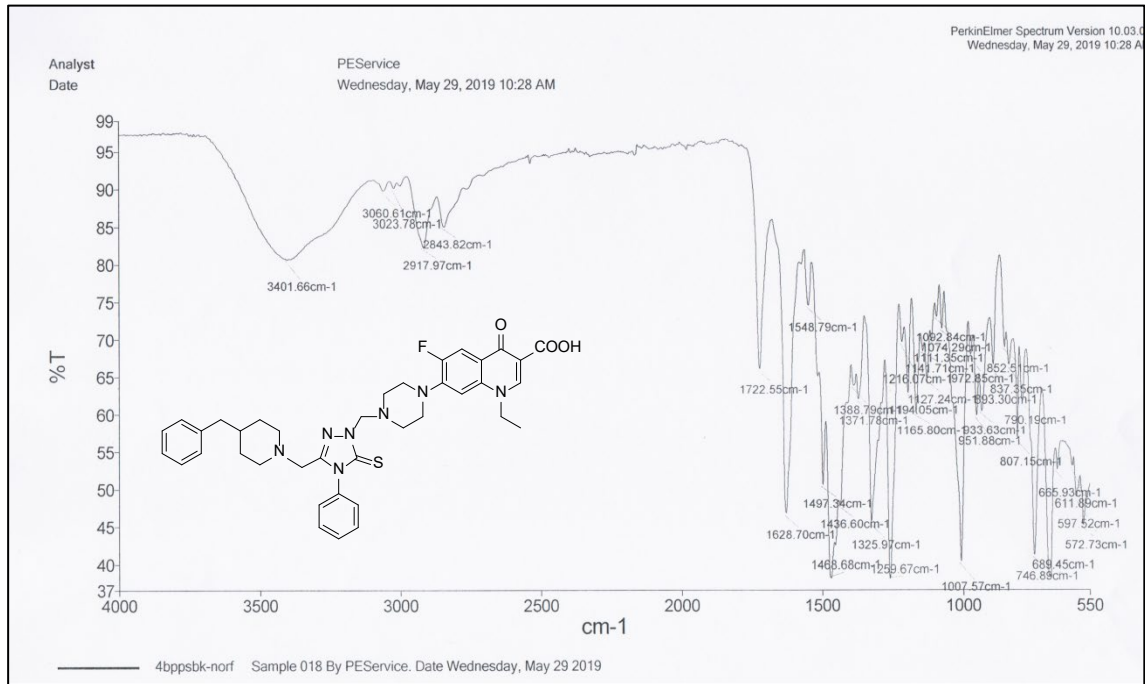
Ek Şekil 201. 24f No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



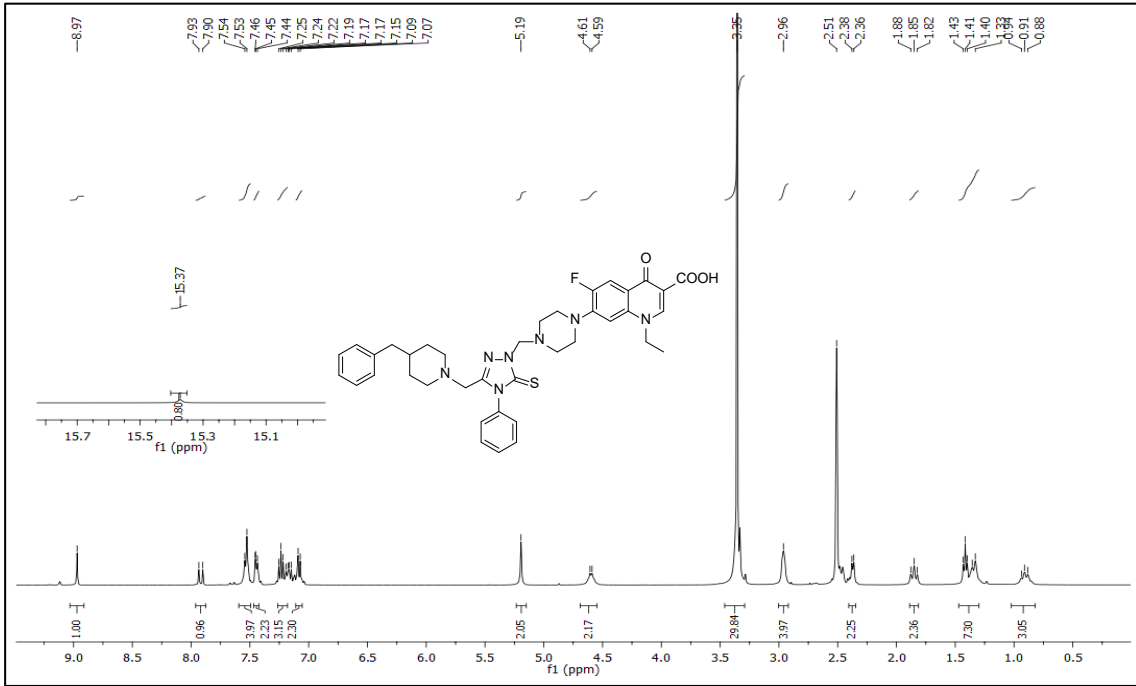
Ek Şekil 202. 24f No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



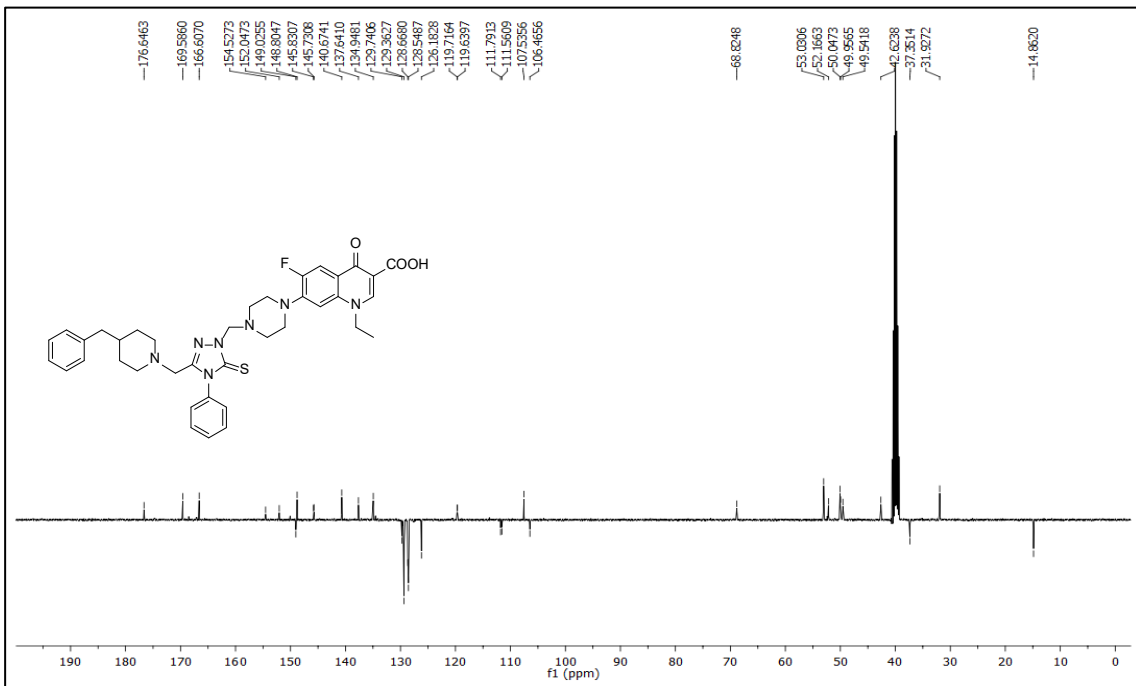
Ek Şekil 203. 24f No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.



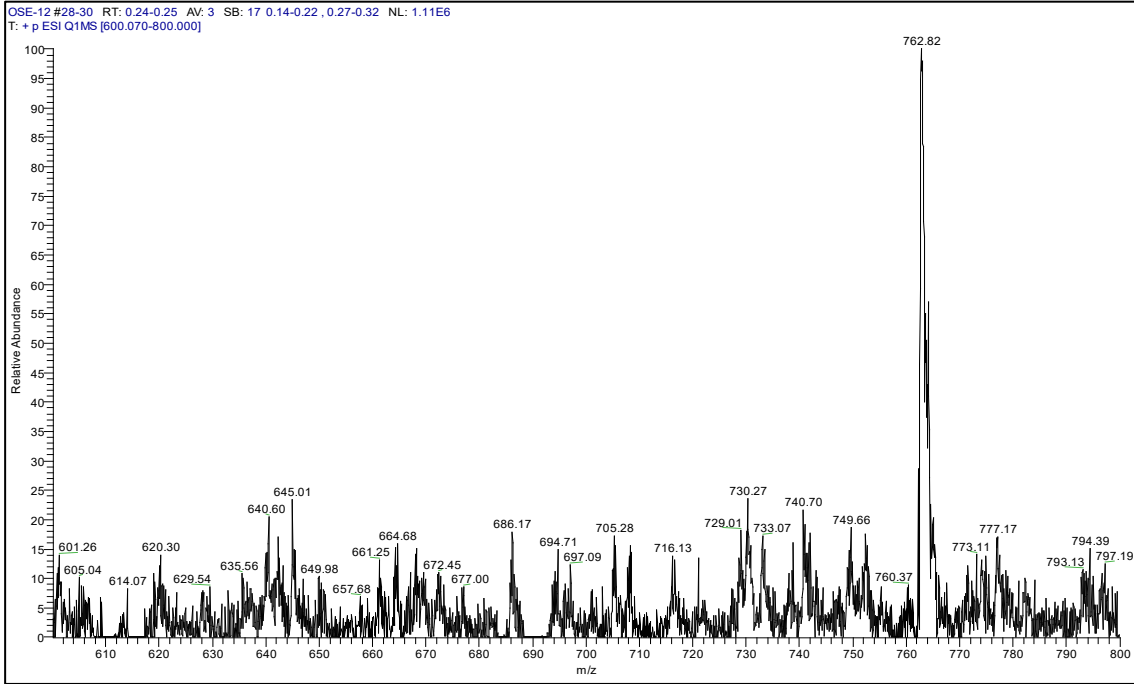
Ek Şekil 204. 24g No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



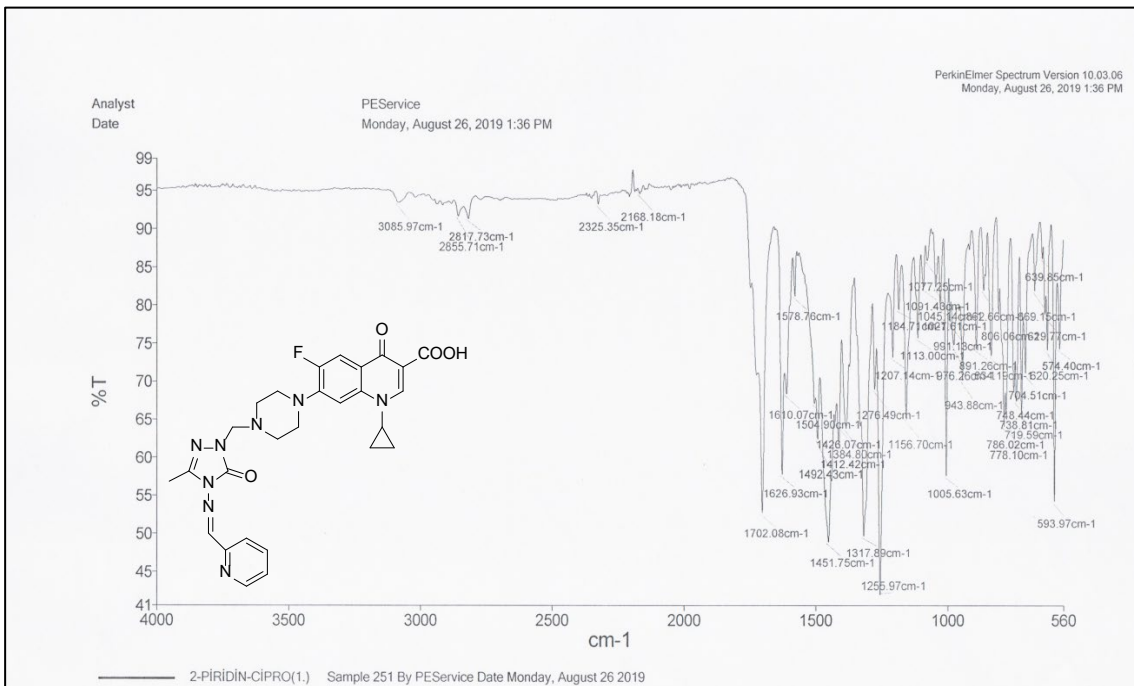
Ek Şekil 205. 24g No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



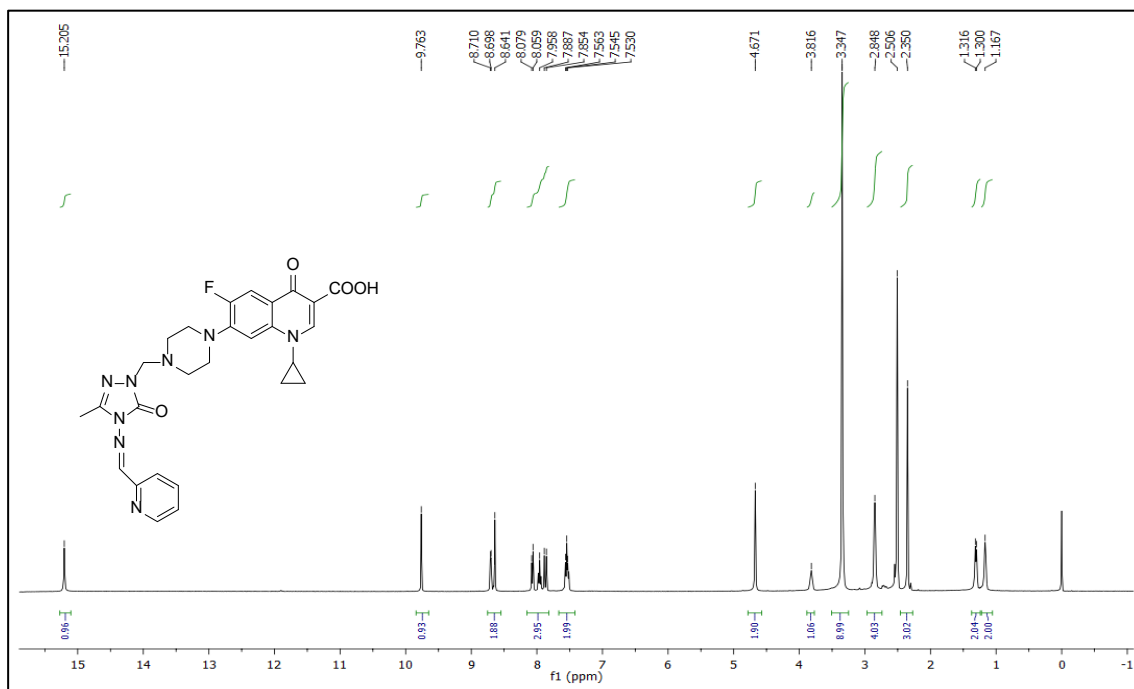
Ek Şekil 206. 24g No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



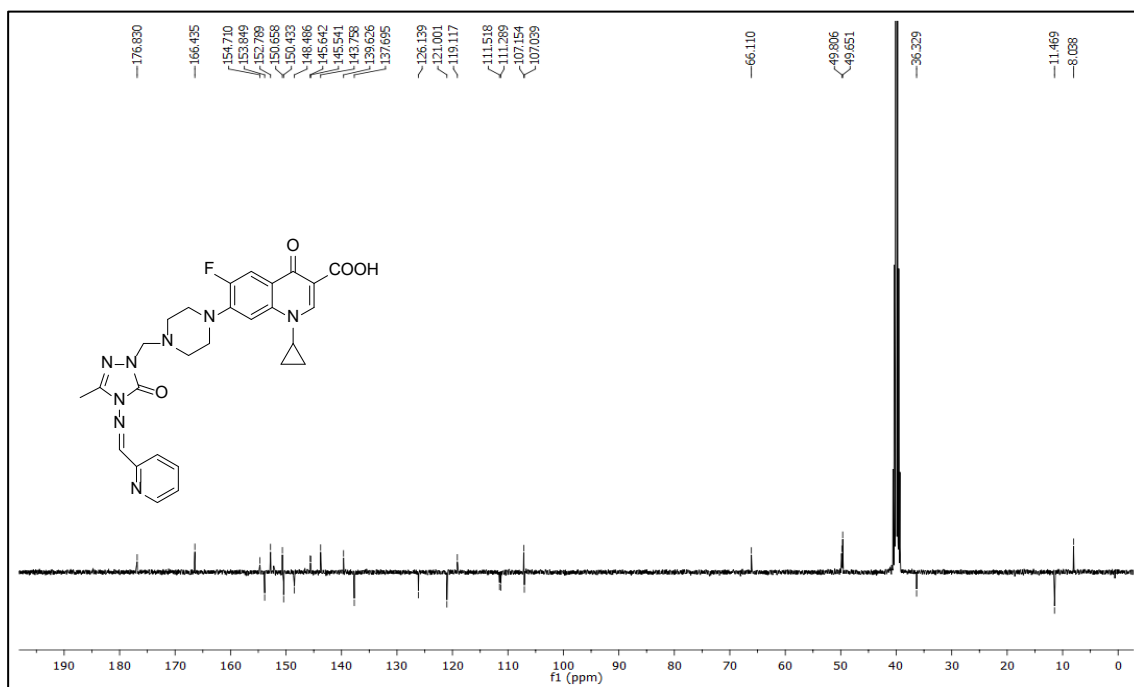
Ek Şekil 207. 24g No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.



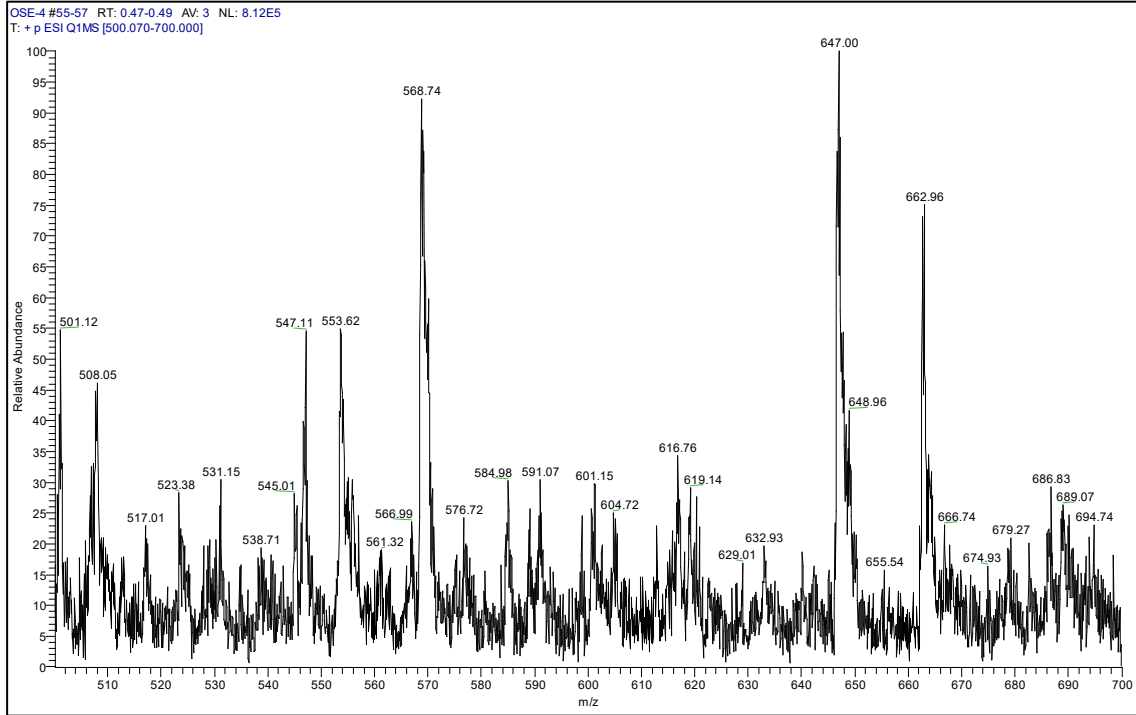
Ek Şekil 208. 24h No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



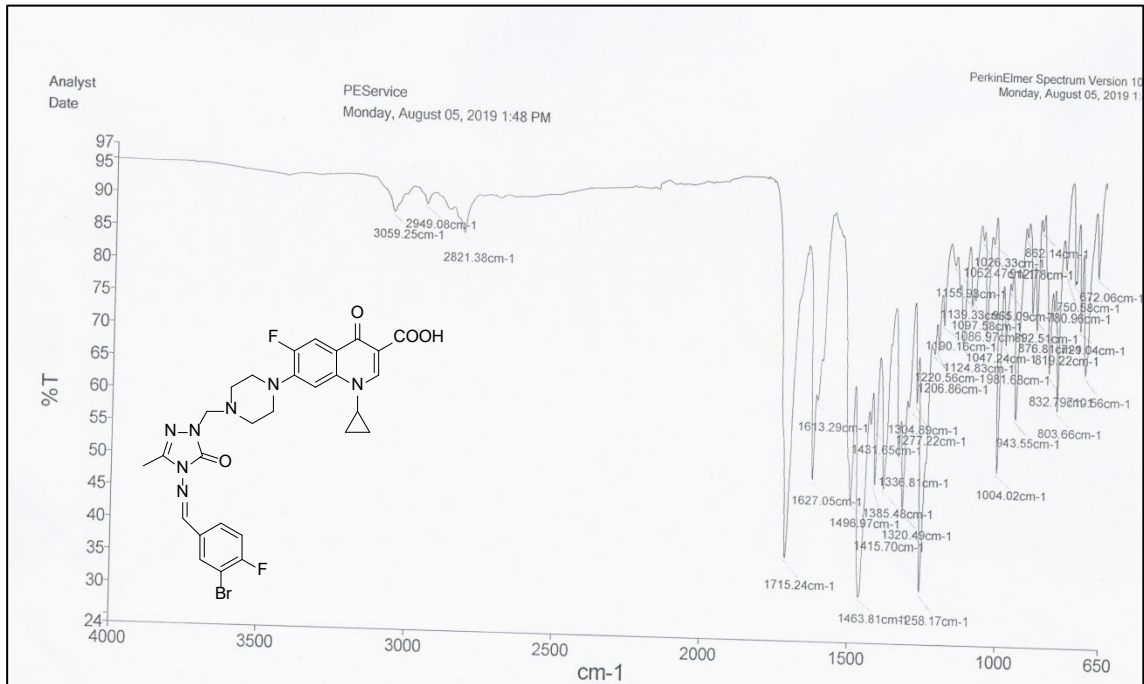
Ek Şekil 209. 24h No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



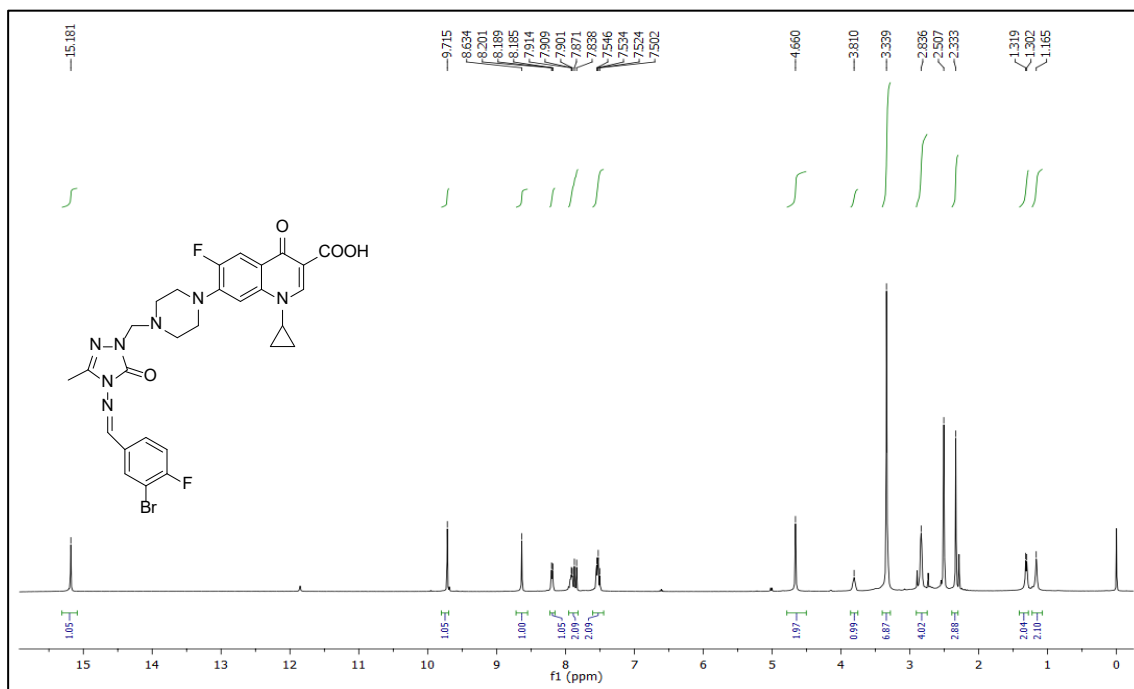
Ek Şekil 210. 24h No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



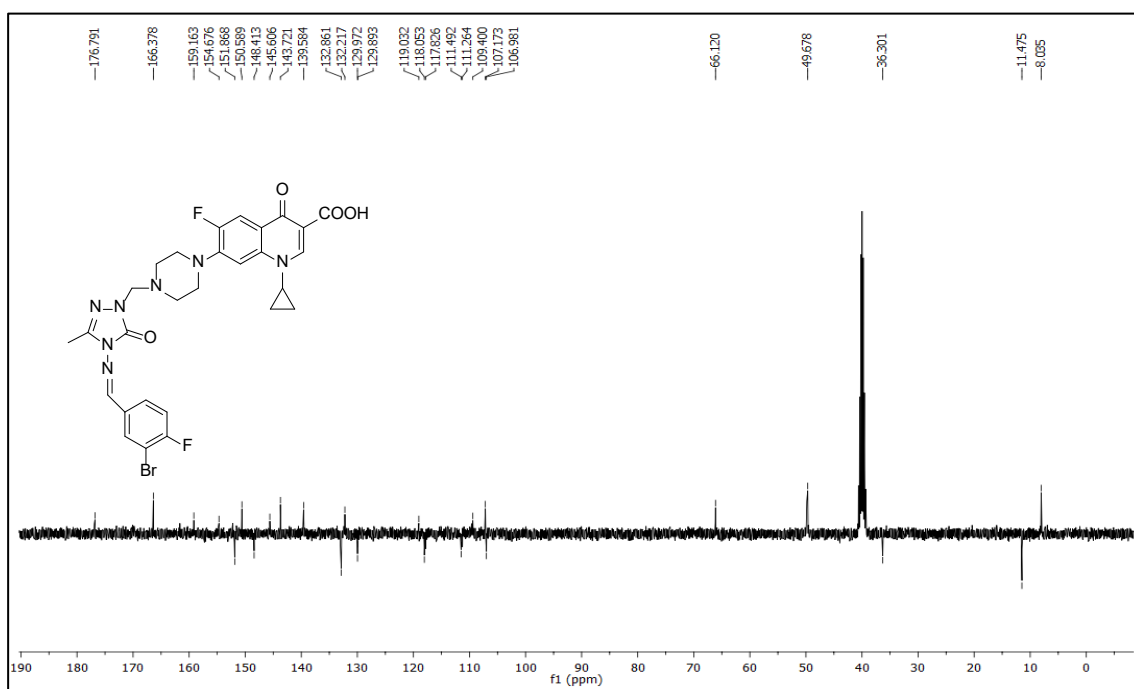
Ek Şekil 211. 24h No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.



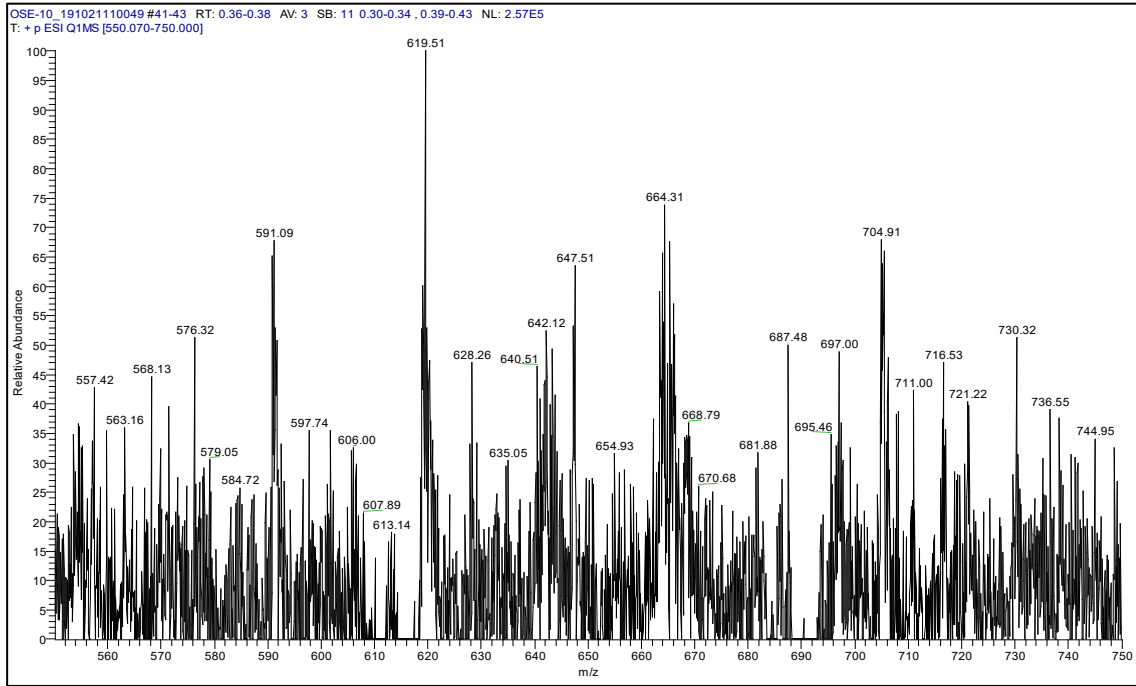
Ek Şekil 212. 24i No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



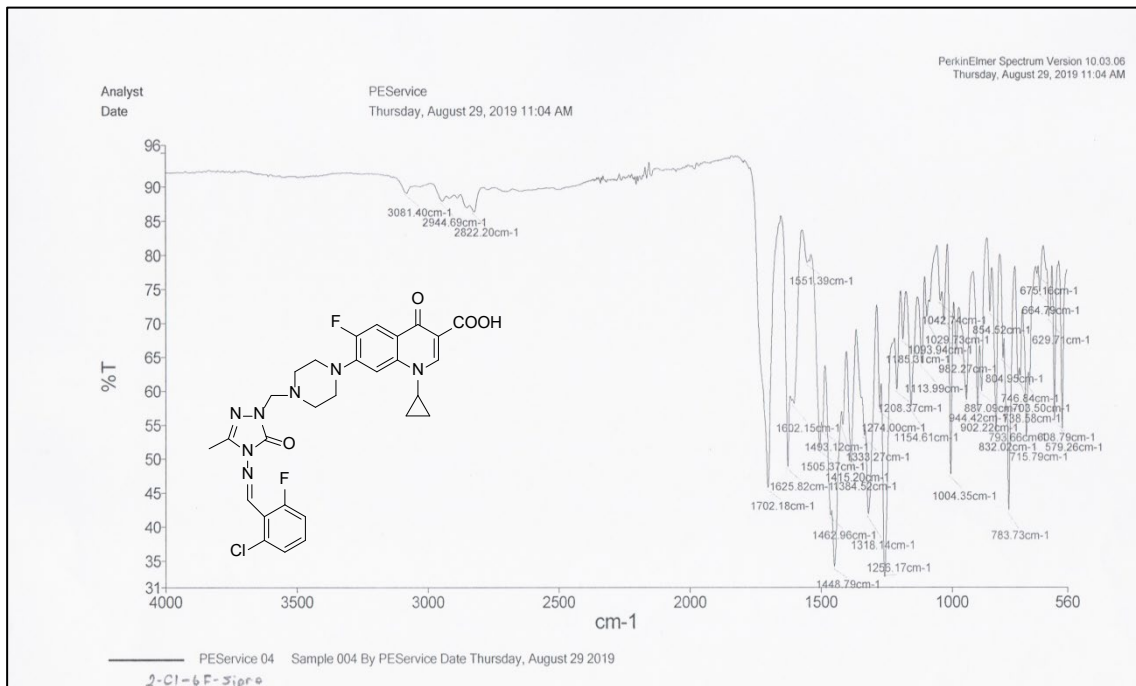
Ek Şekil 213. 24i No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



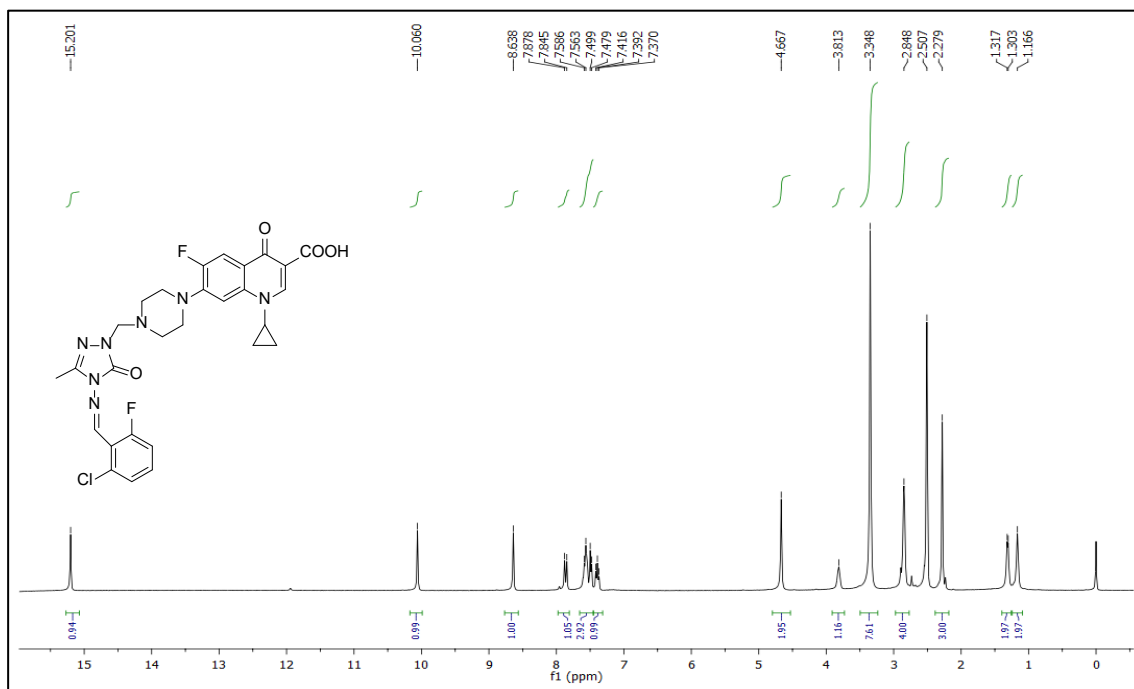
Ek Şekil 214. 24i No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



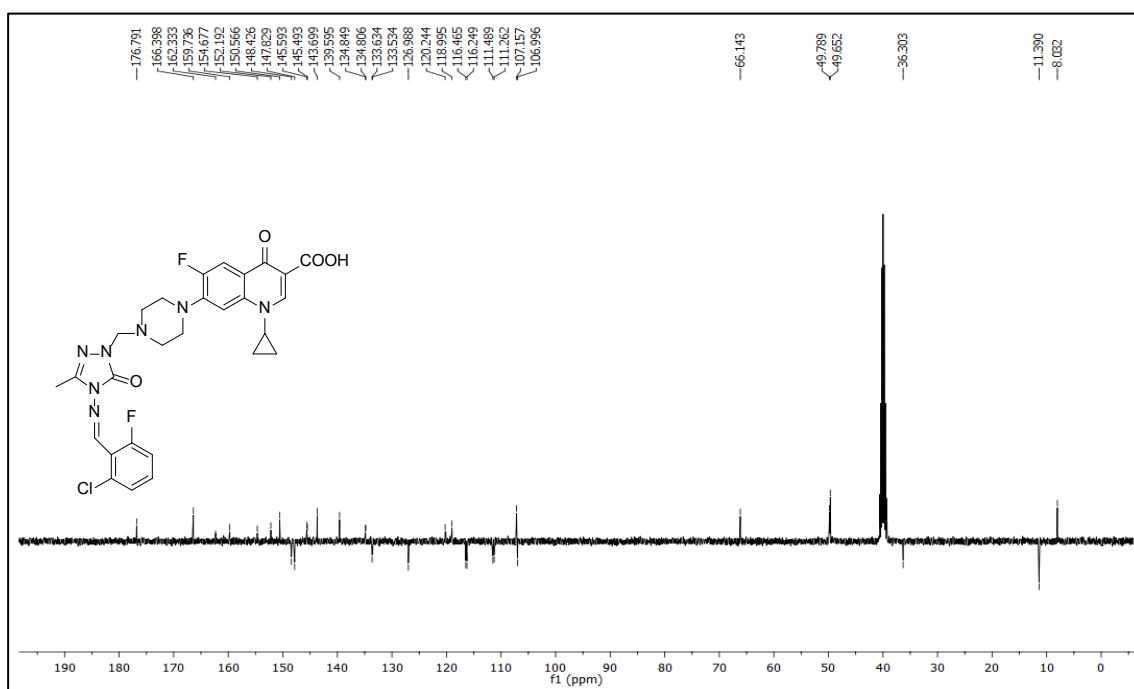
Ek Şekil 215. 24i No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.



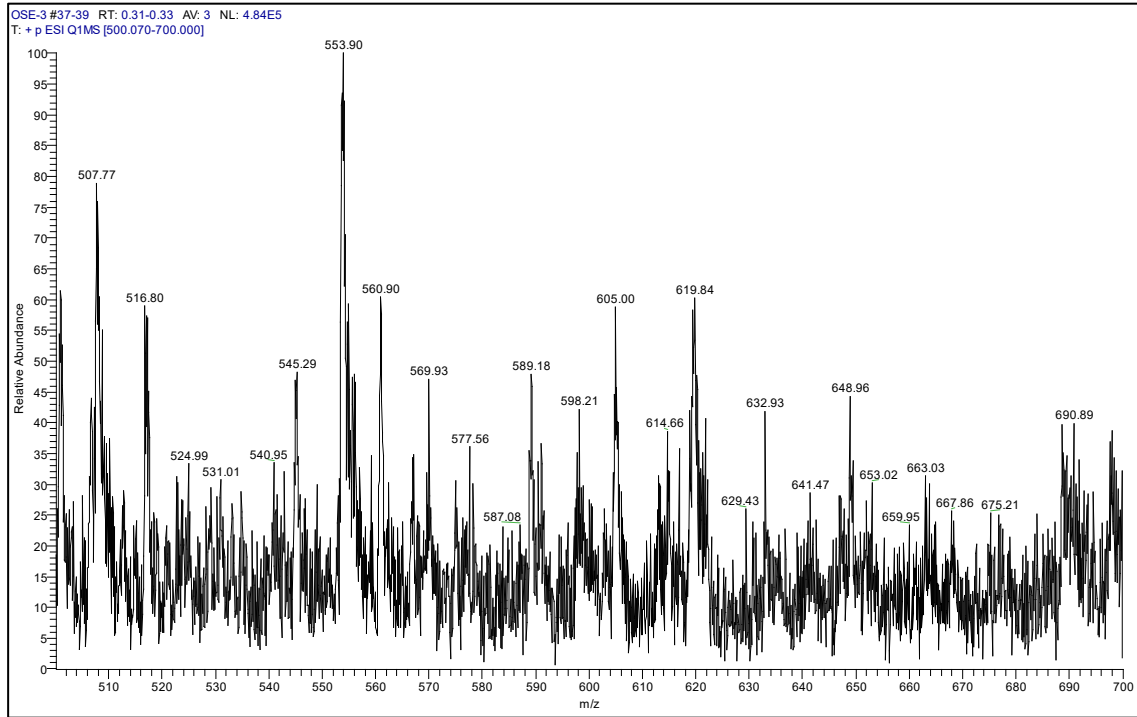
Ek Şekil 216. 24j No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



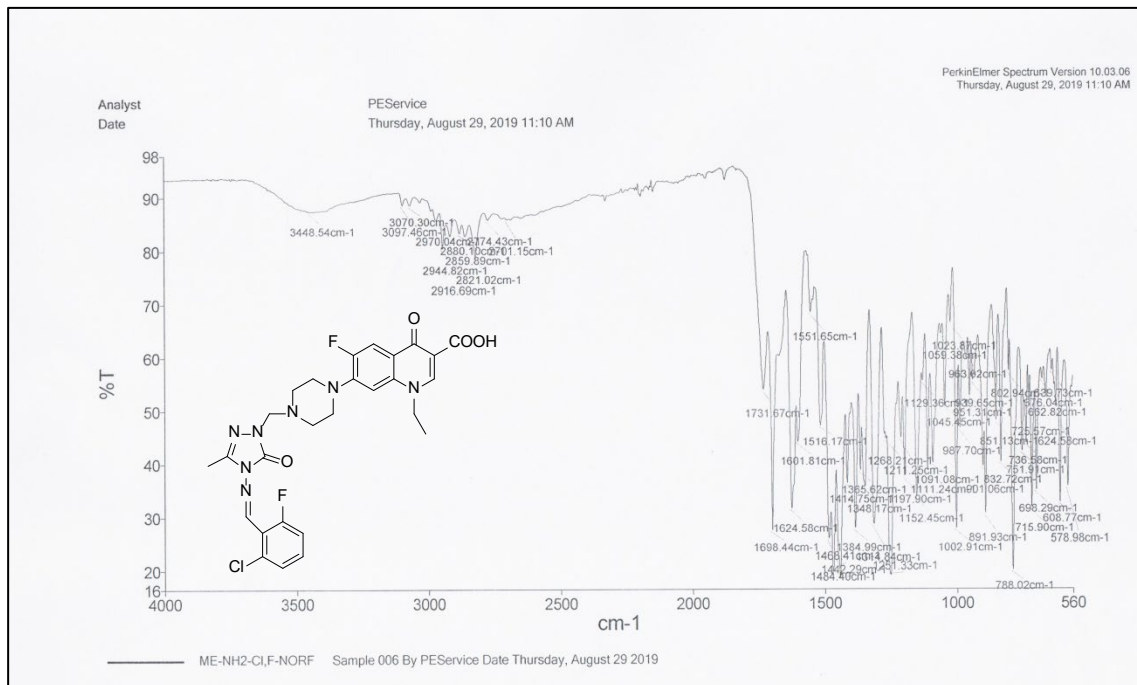
Ek Şekil 217. 24j No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



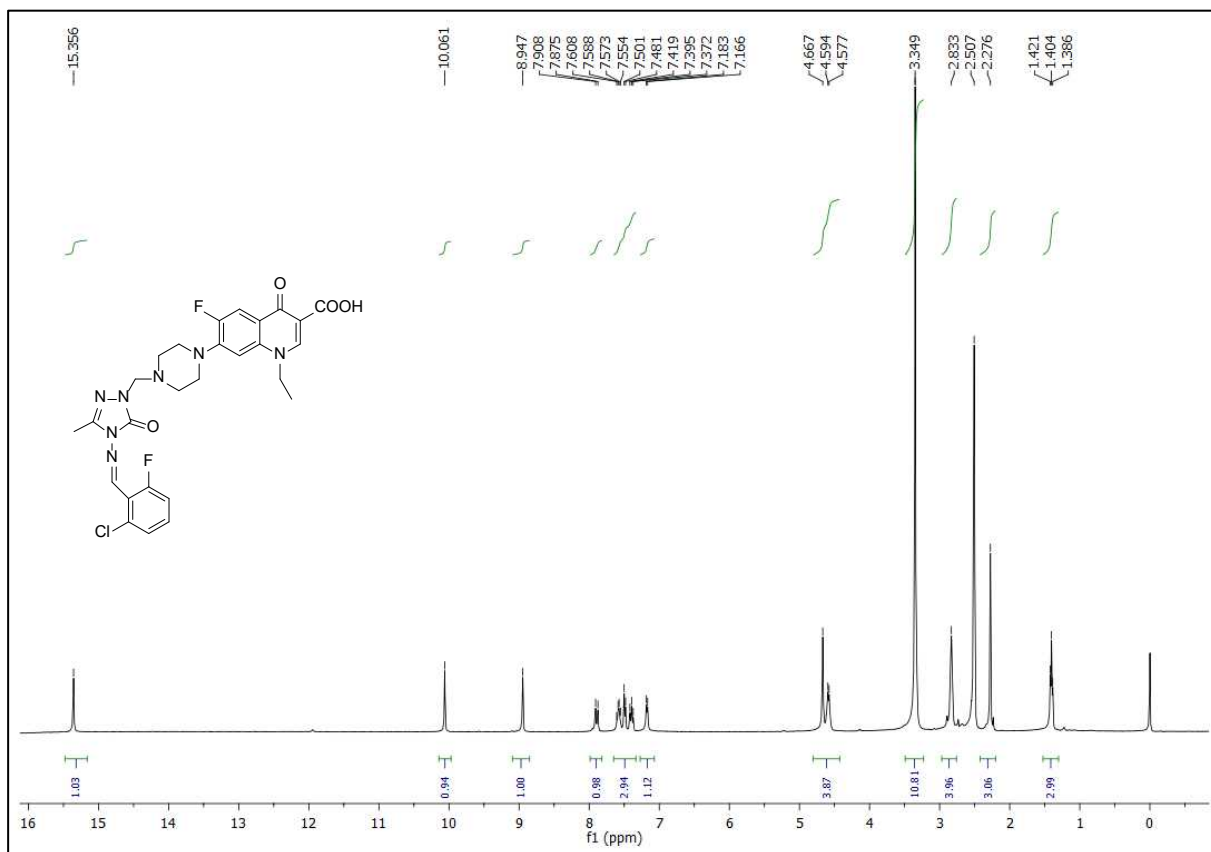
Ek Şekil 218. 24j No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



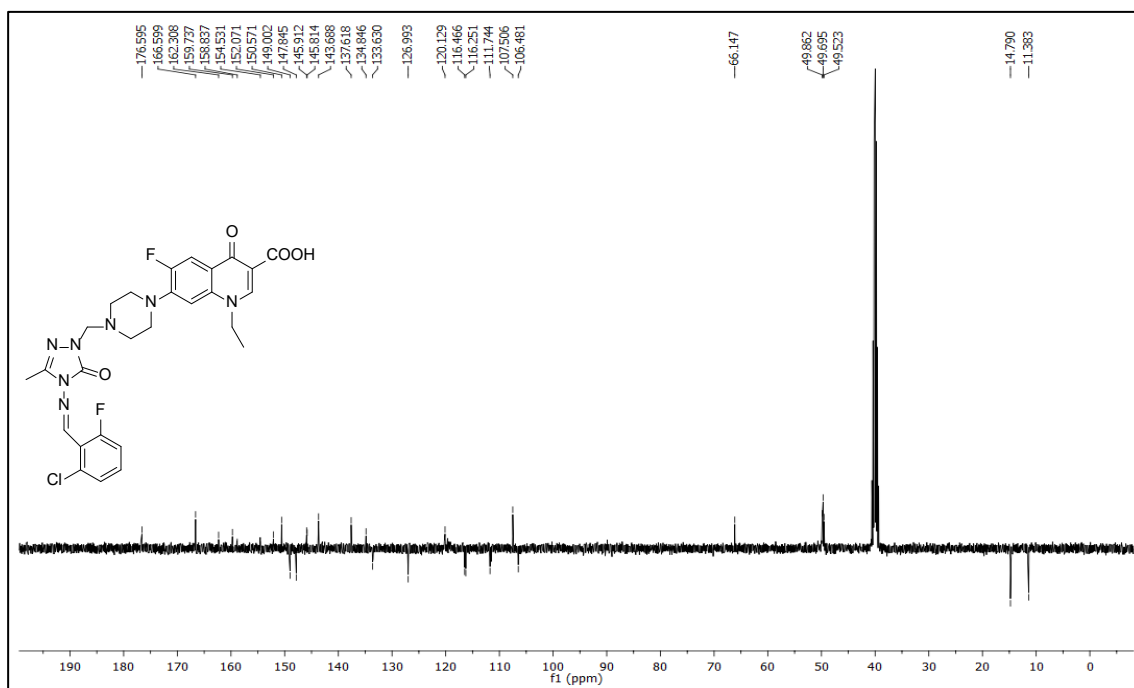
Ek Şekil 219. 24j No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.



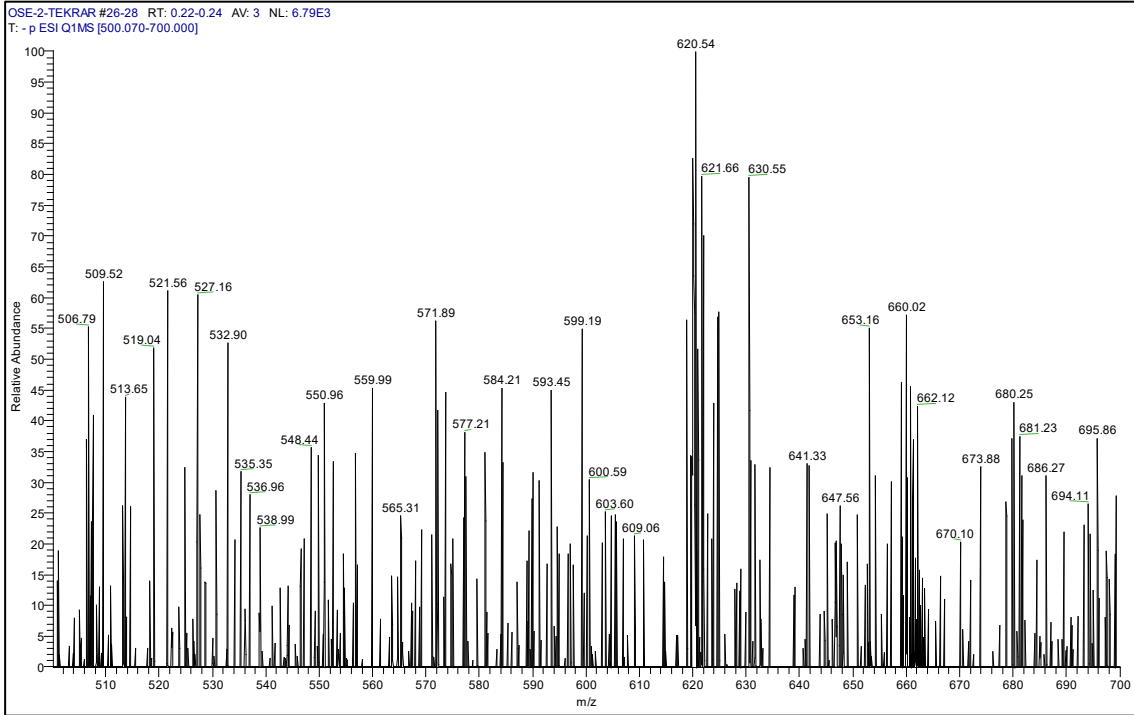
Ek Şekil 220. 24k No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



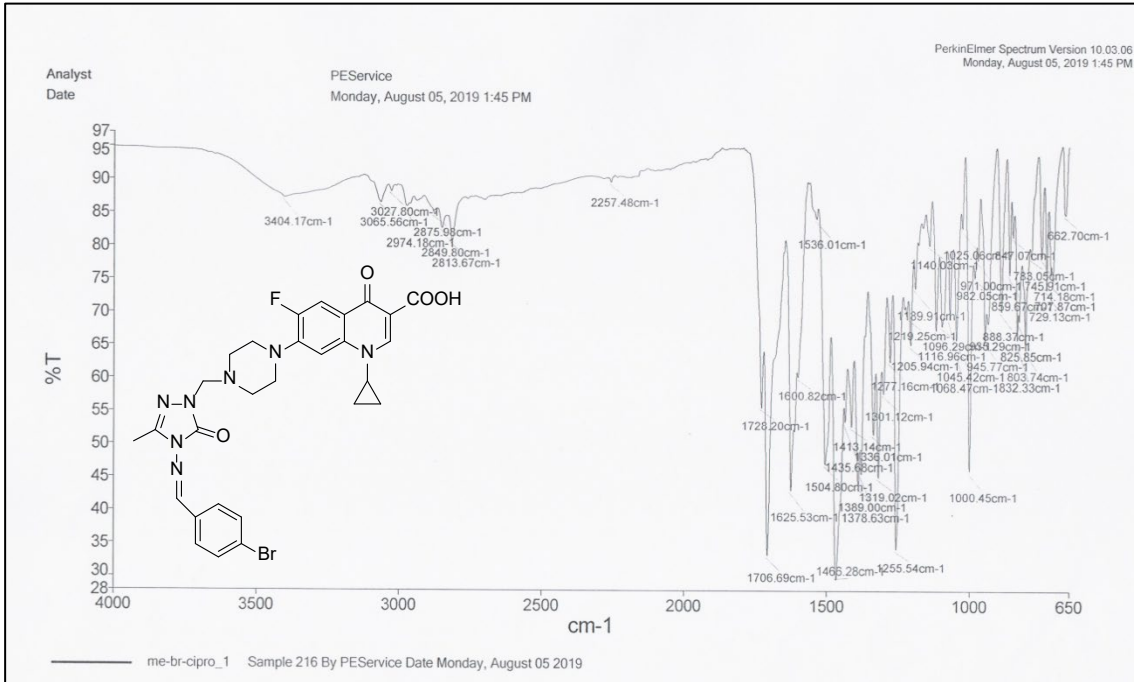
Ek Şekil 221. 24k No'lu Bileşğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



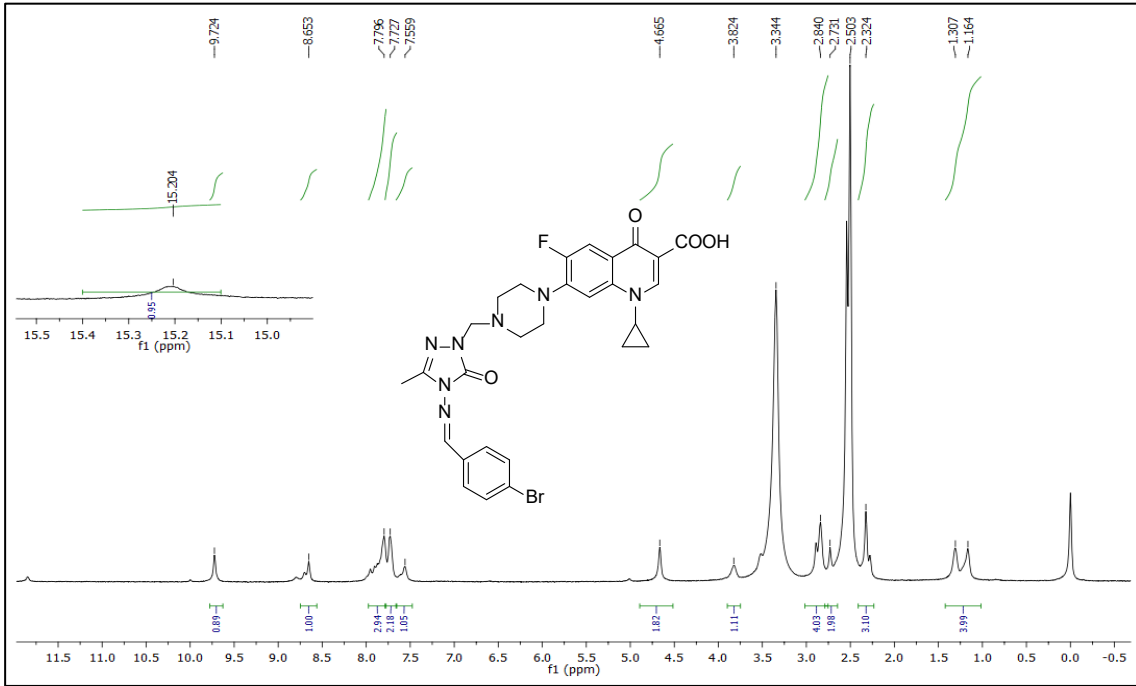
Ek Şekil 222. 24k No'lu Bileşğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



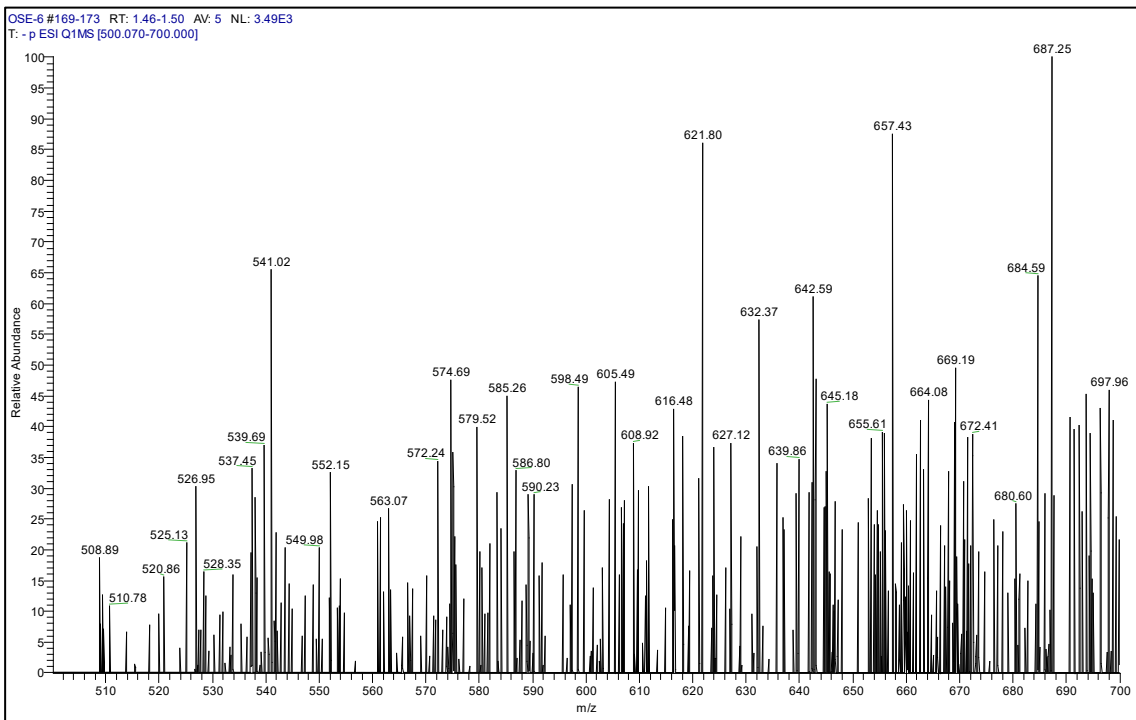
Ek Şekil 223. 24k No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.



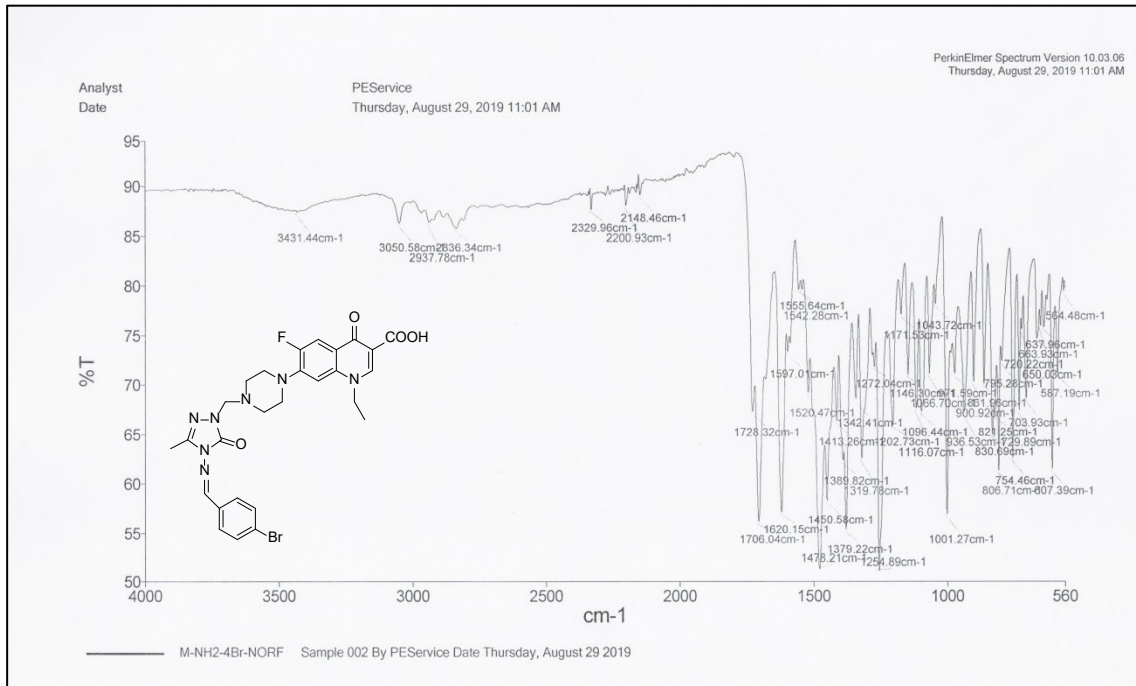
Ek Şekil 224. 24l No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



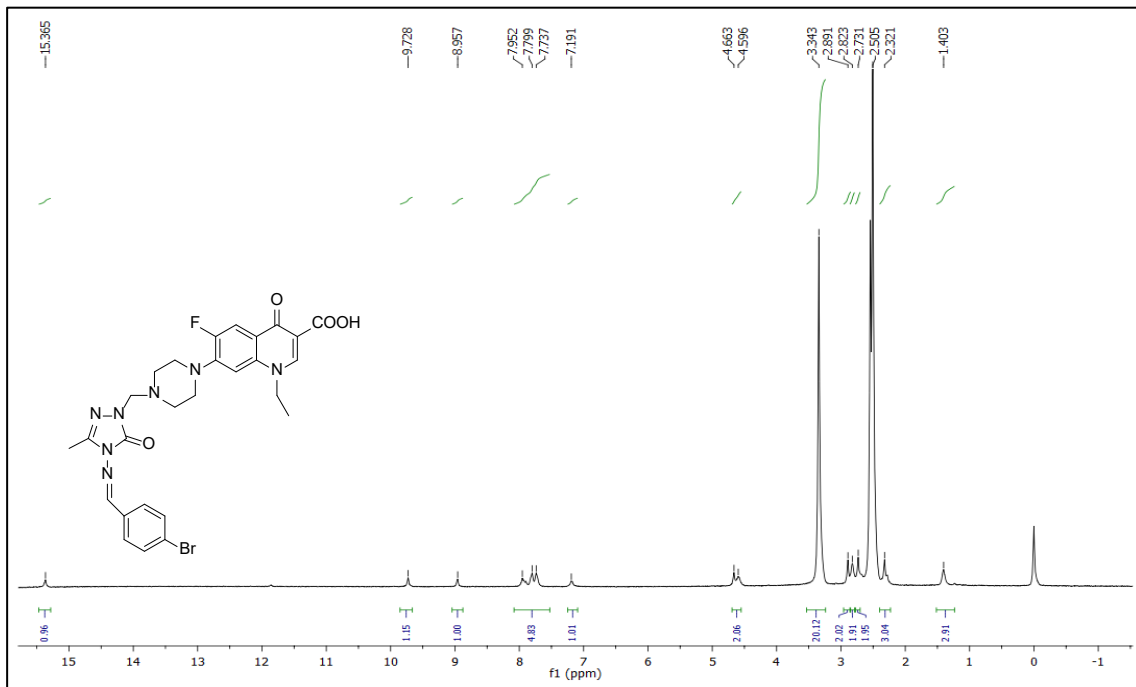
Ek Şekil 225. 241 No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



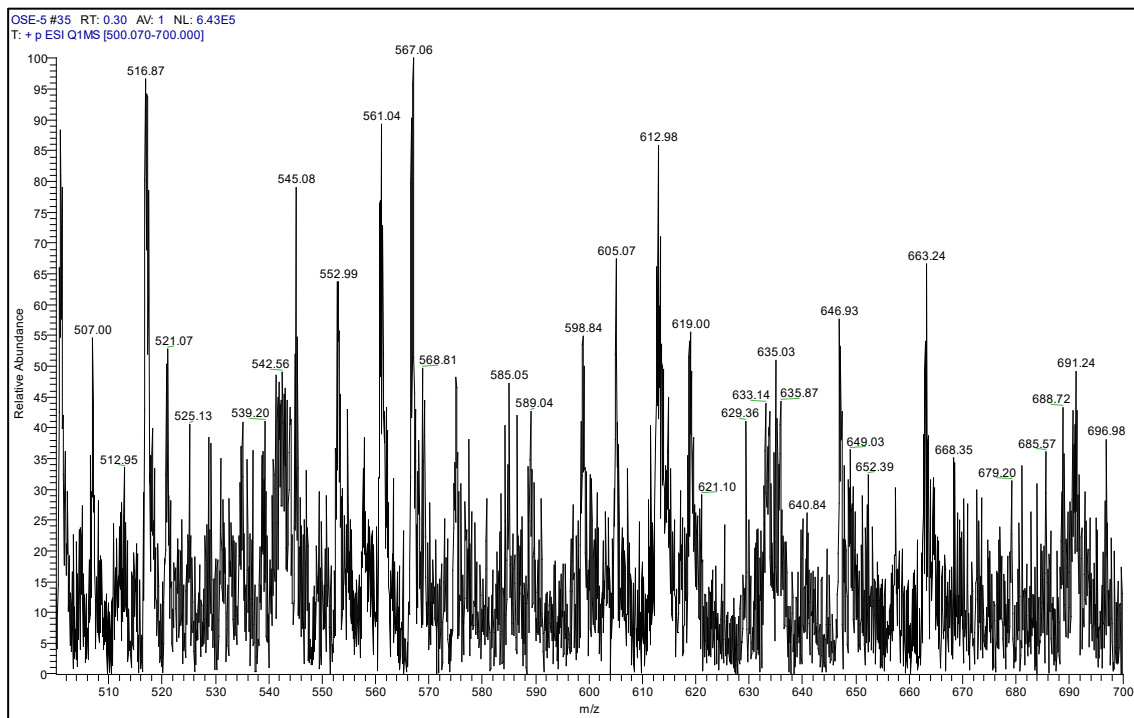
Ek Şekil 226. 241 No'lu Bileşiğin Kütle Spektrumu.



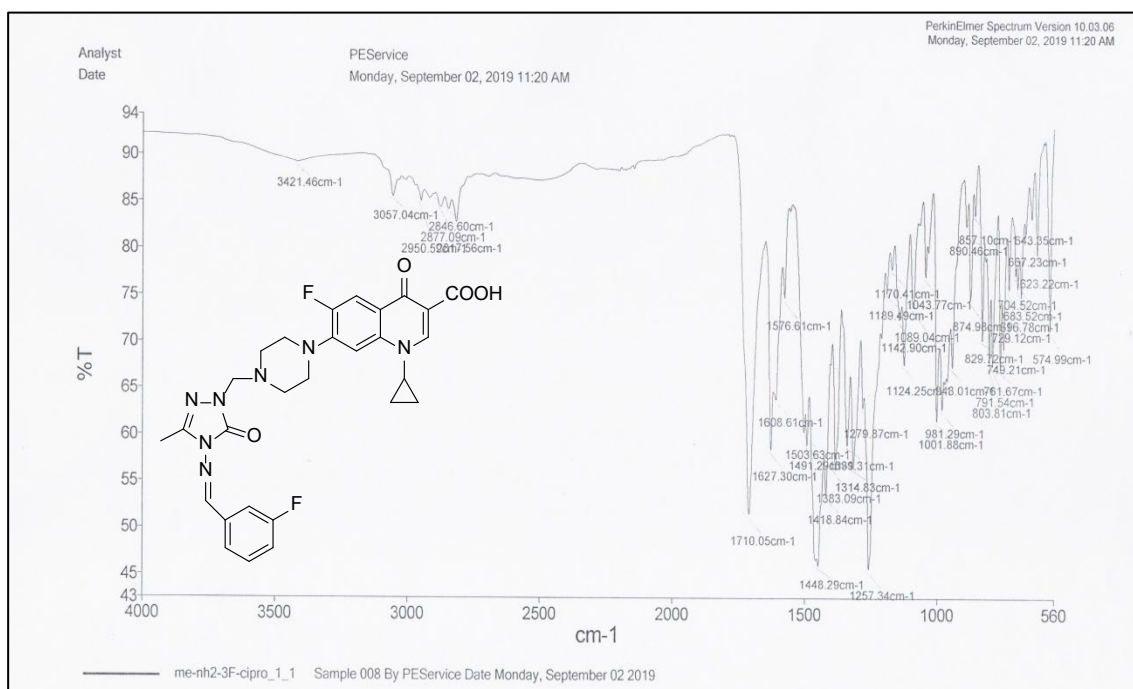
Ek Şekil 227. 24m No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



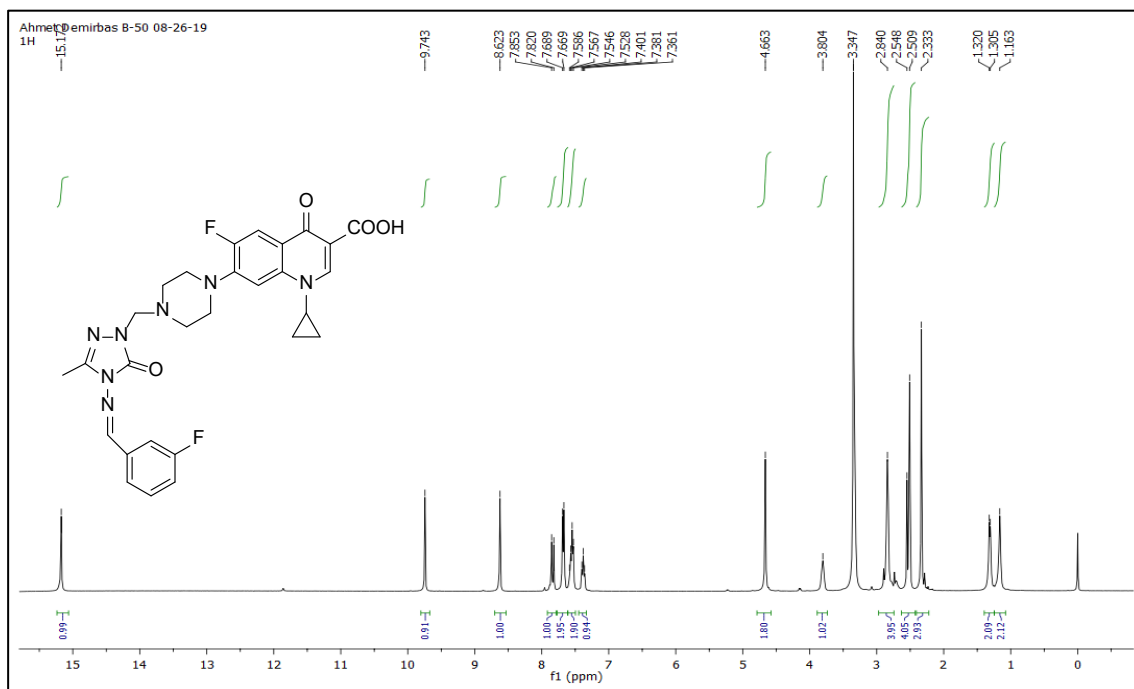
Ek Şekil 228. 24m No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



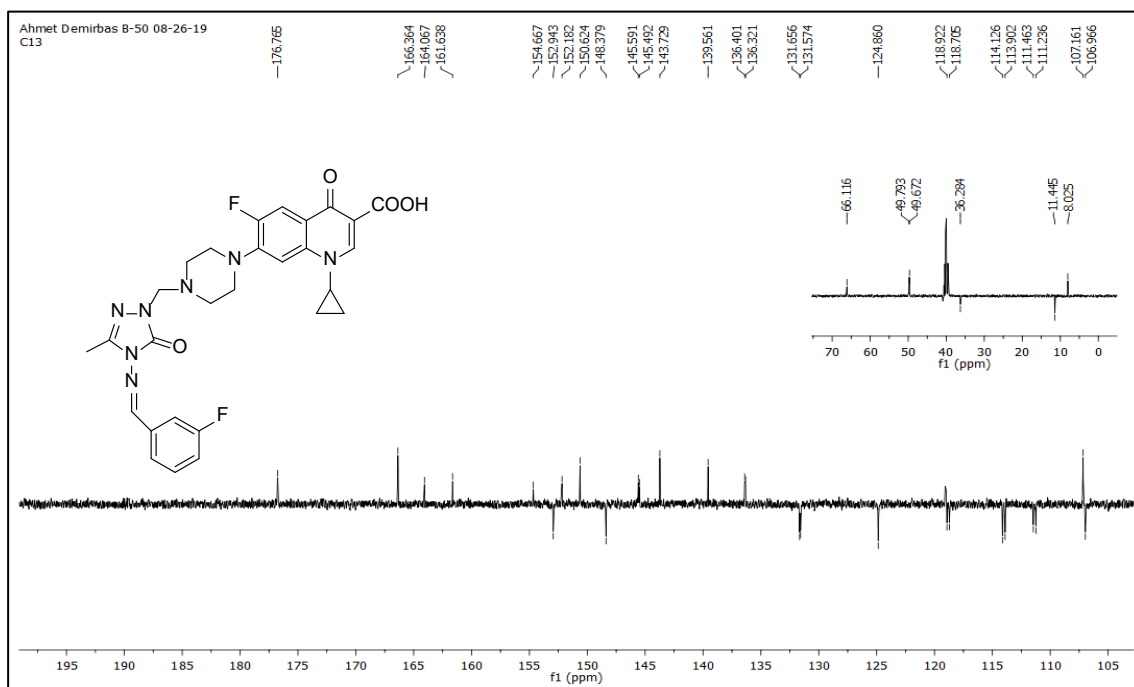
Ek Şekil 229. 24m No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



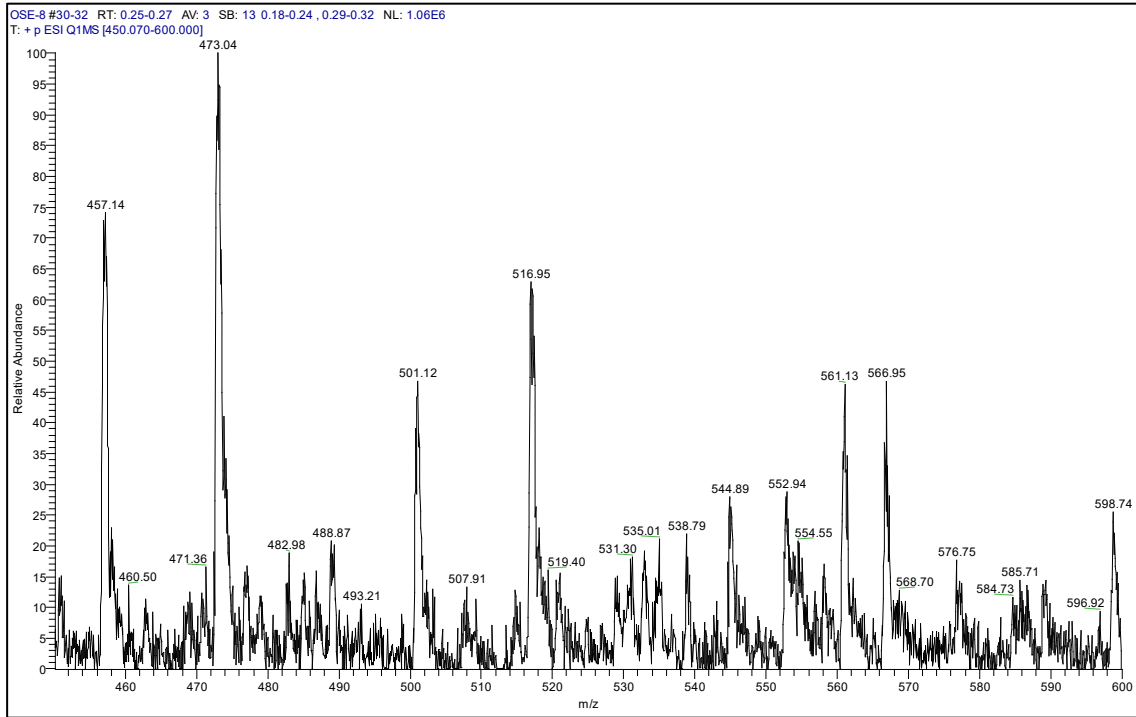
Ek Şekil 230. 24n No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



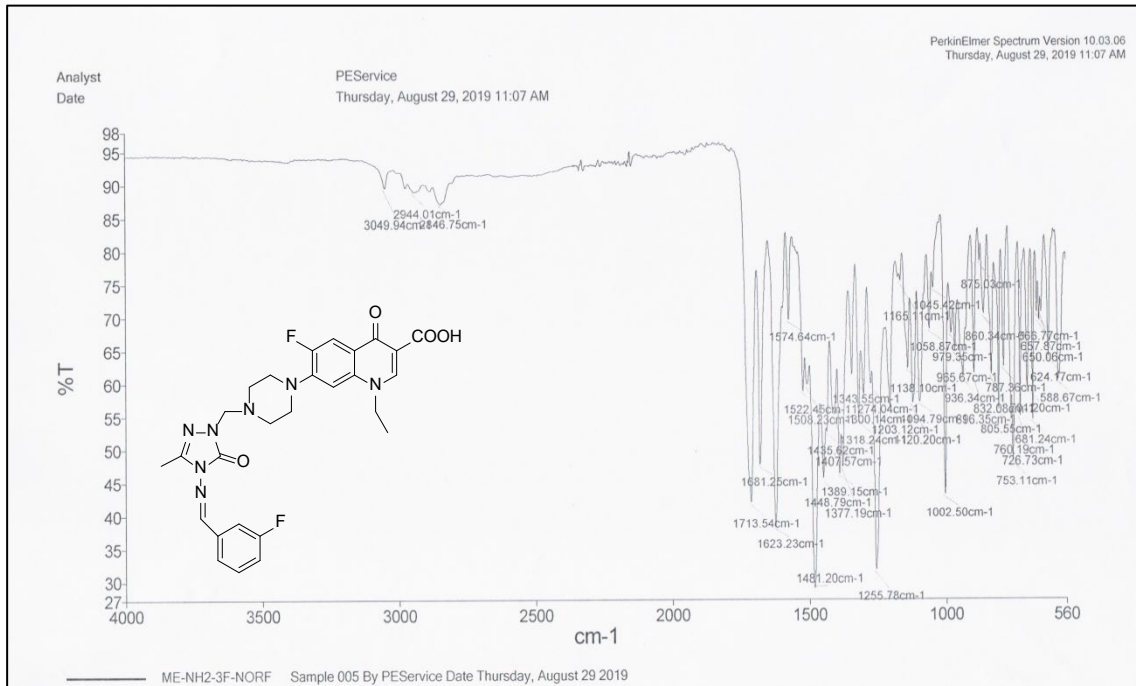
Ek Şekil 231. 24n No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



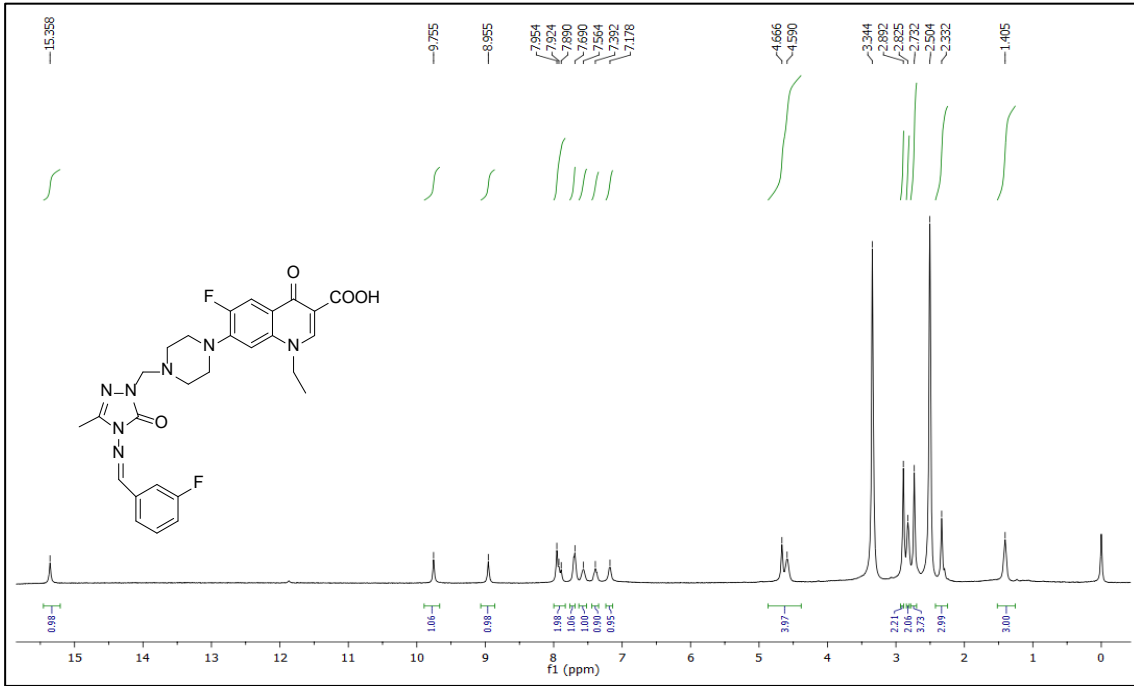
Ek Şekil 232. 24n No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



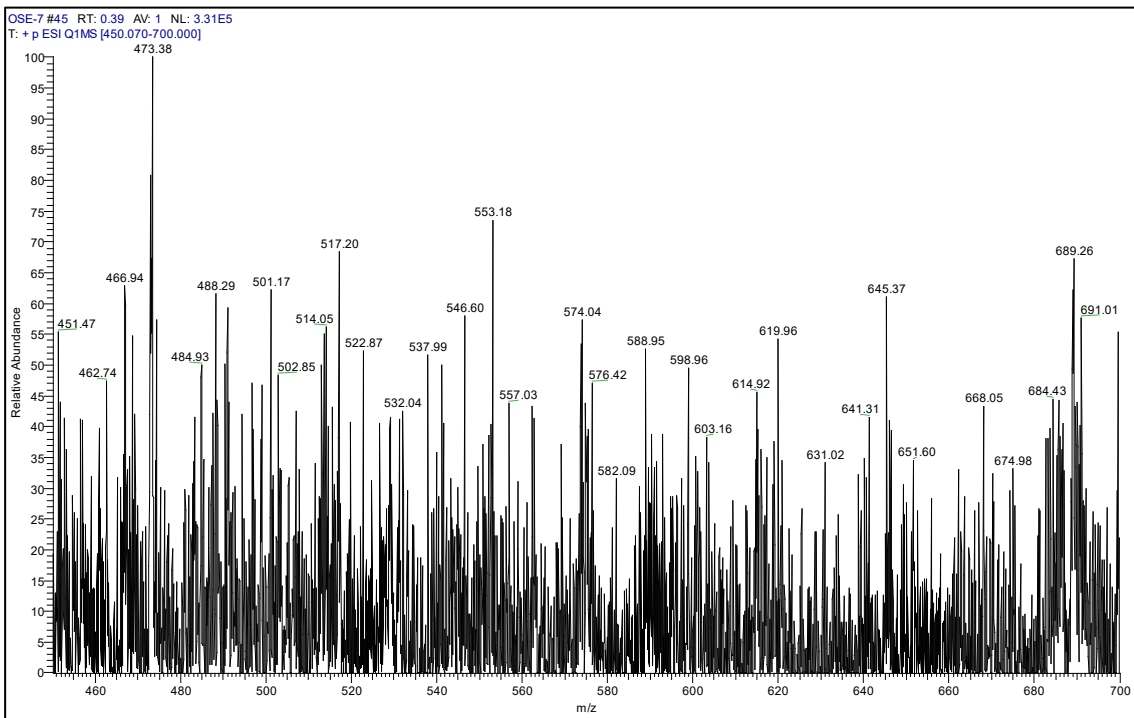
Ek Şekil 233. 24n No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



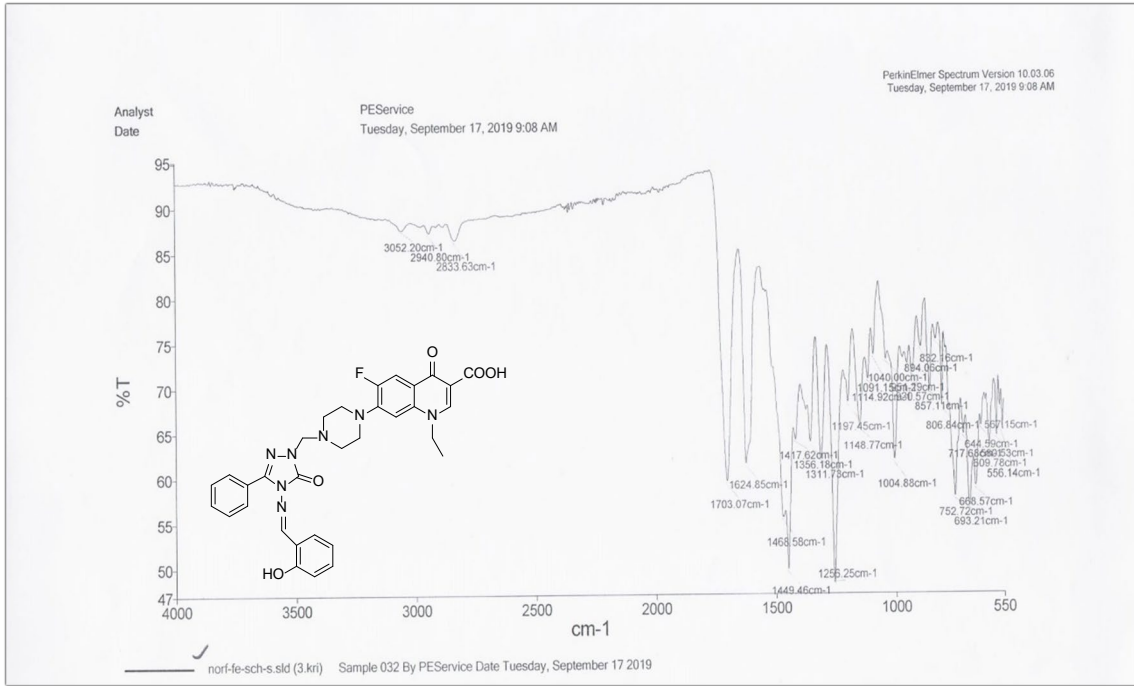
Ek Şekil 234. 24o No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



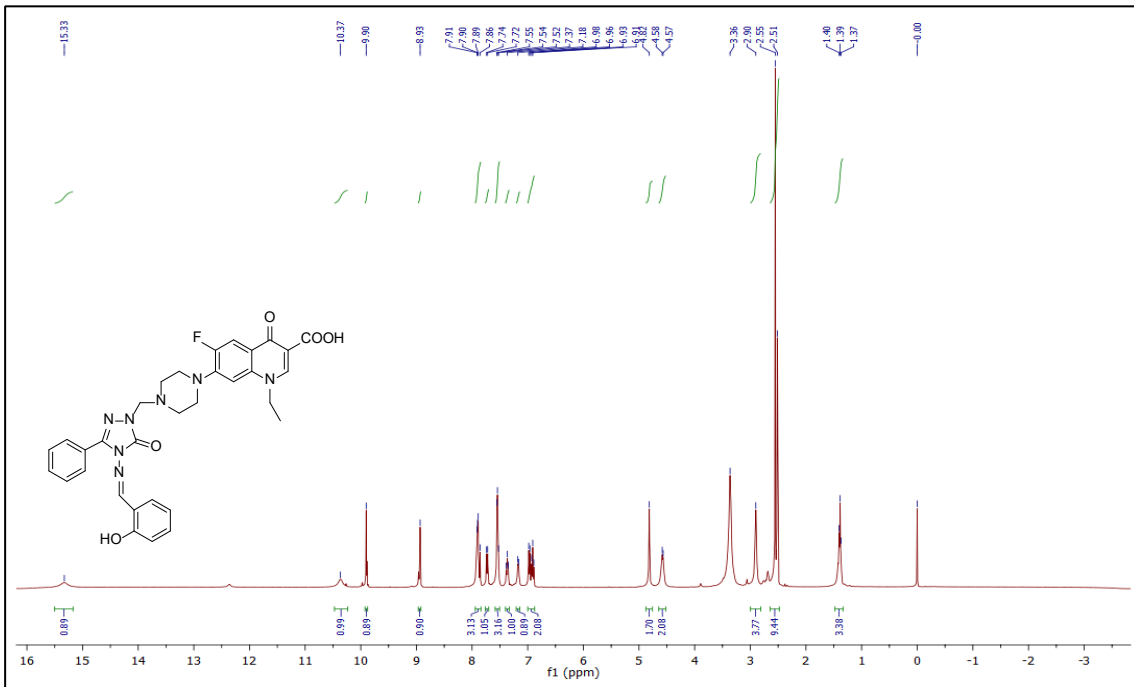
Ek Şekil 235. 24o No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



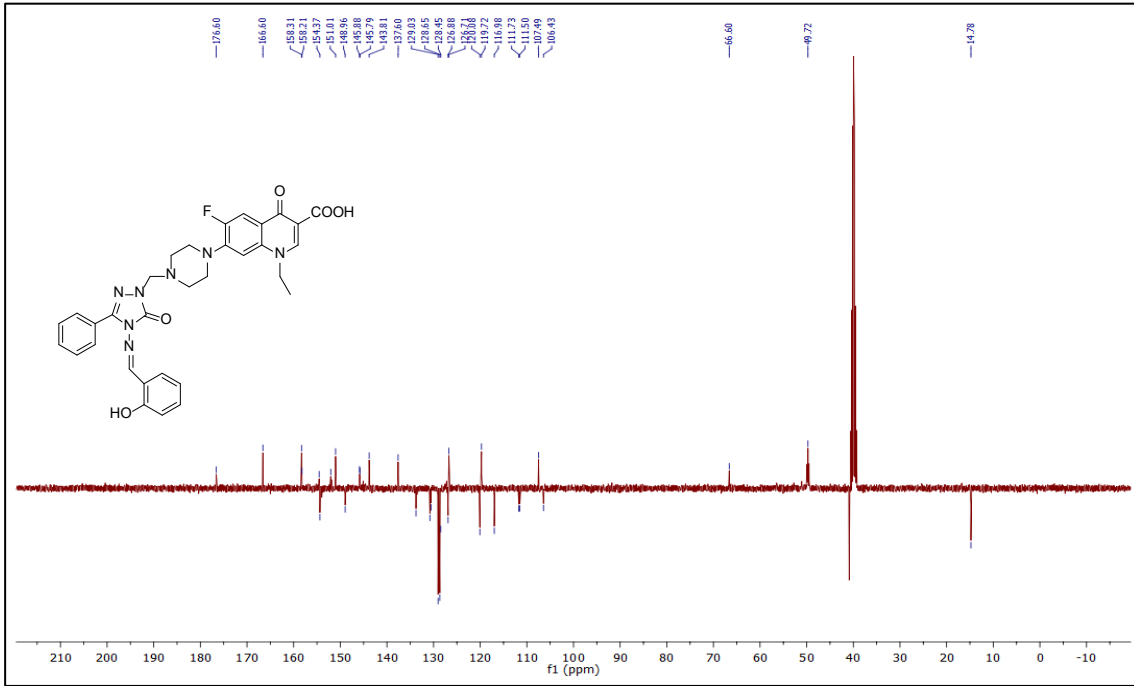
Ek Şekil 236. 24o No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



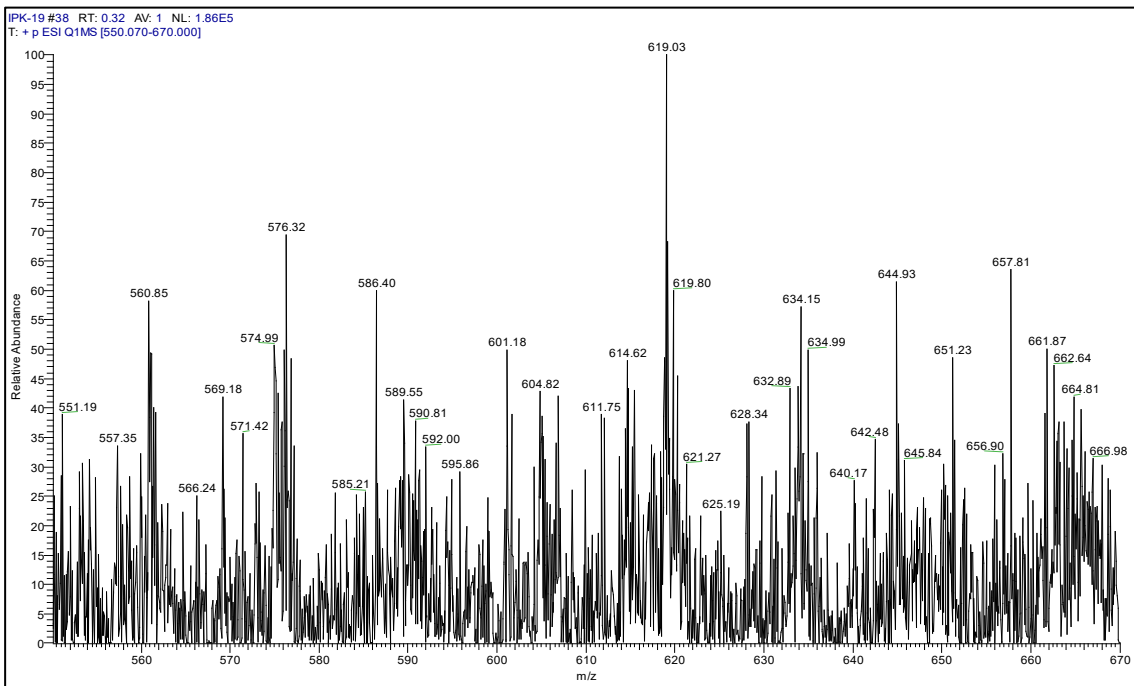
Ek Şekil 237. 24p No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



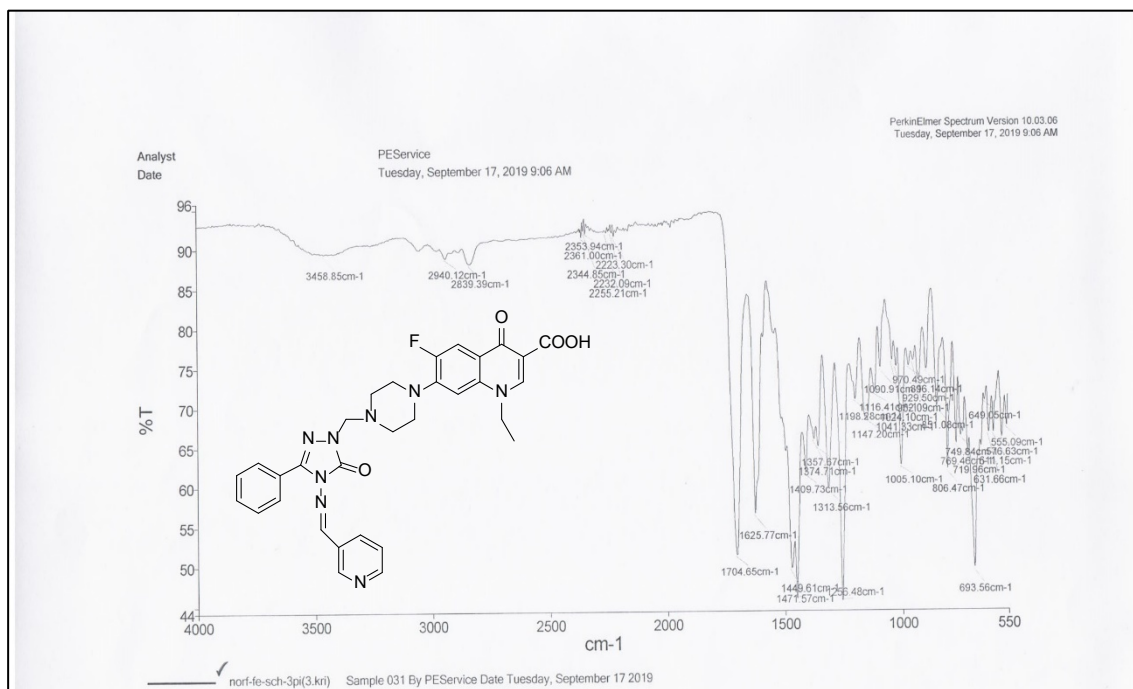
Ek Şekil 238. 24p No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



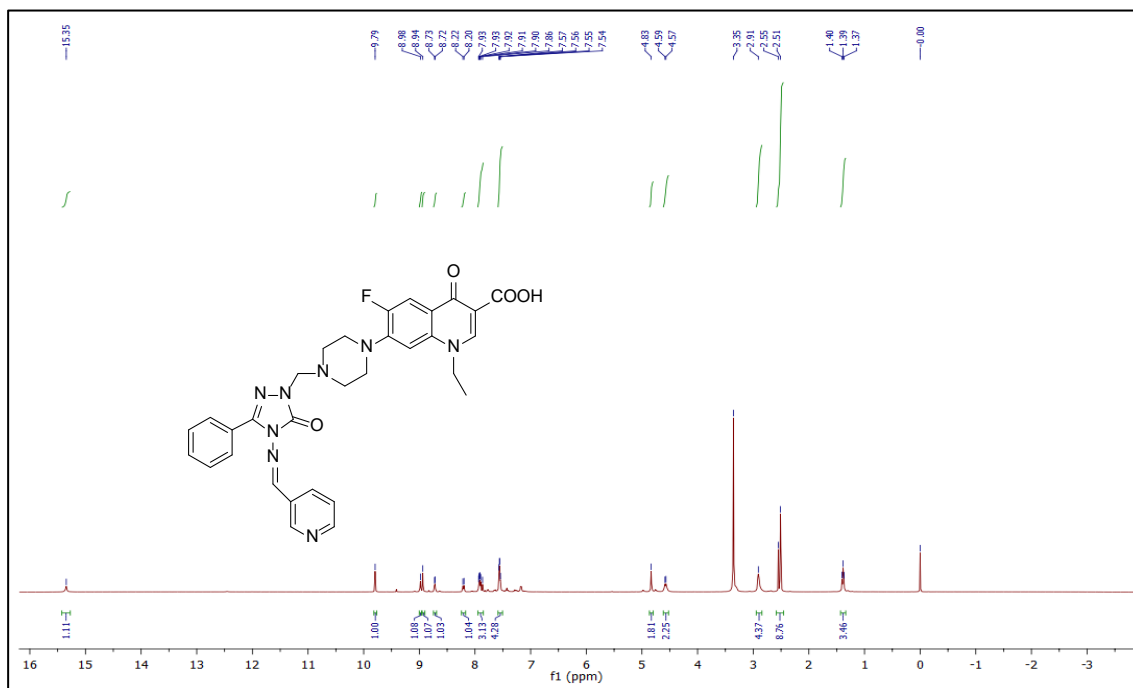
Ek Şekil 239. 24p No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



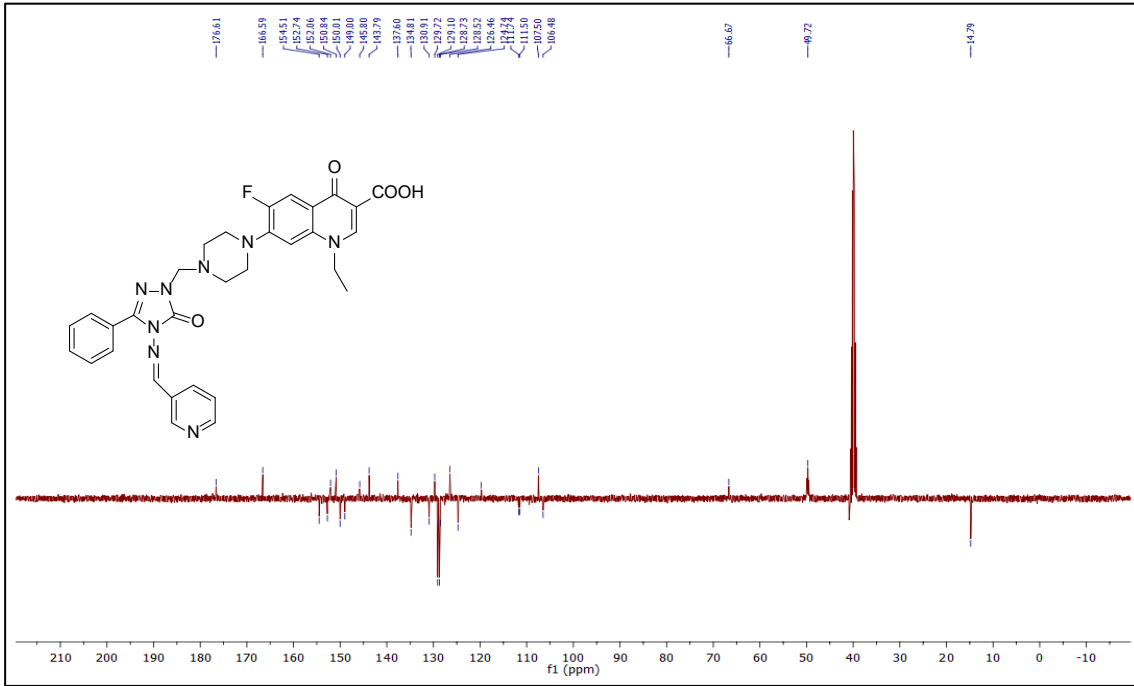
Ek Şekil 240. 24p No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



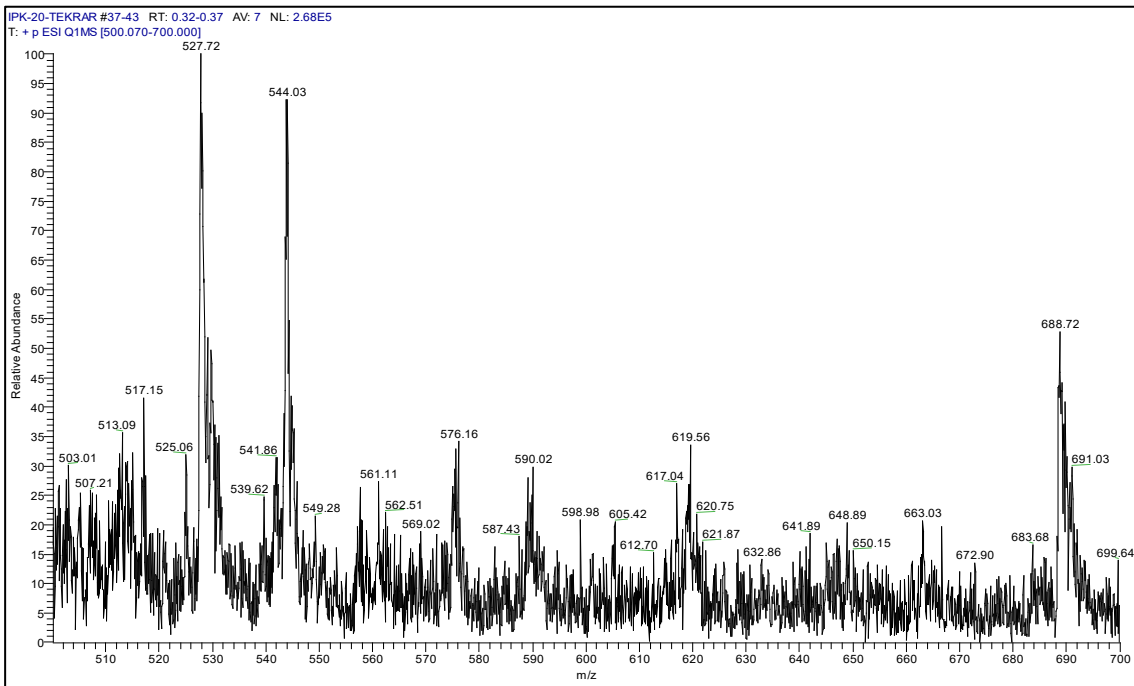
Ek Şekil 241. 24r No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



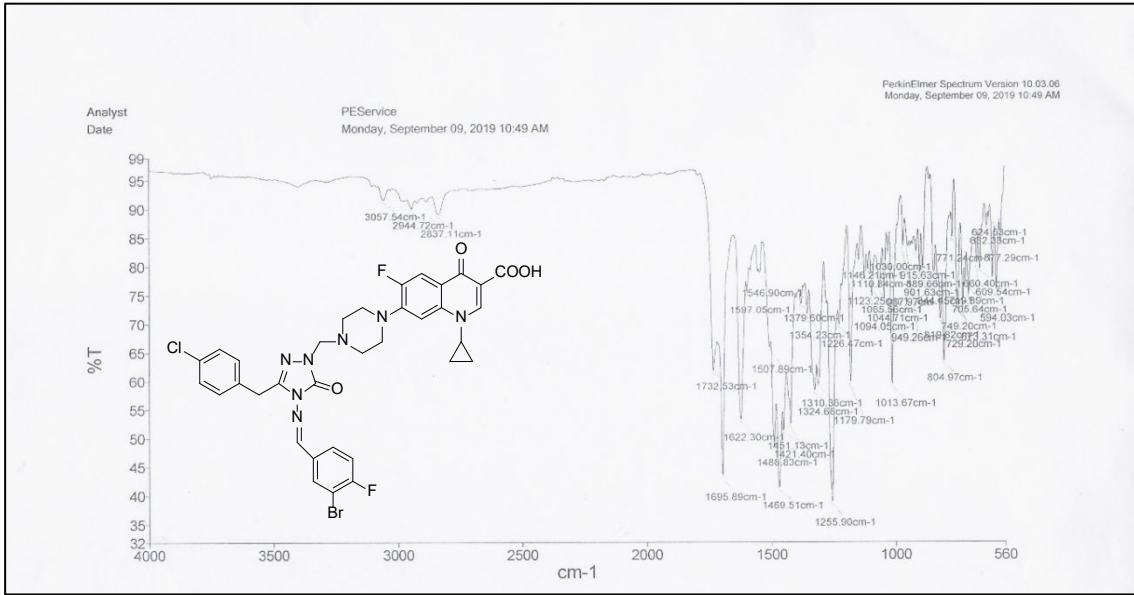
Ek Şekil 242. 24r No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



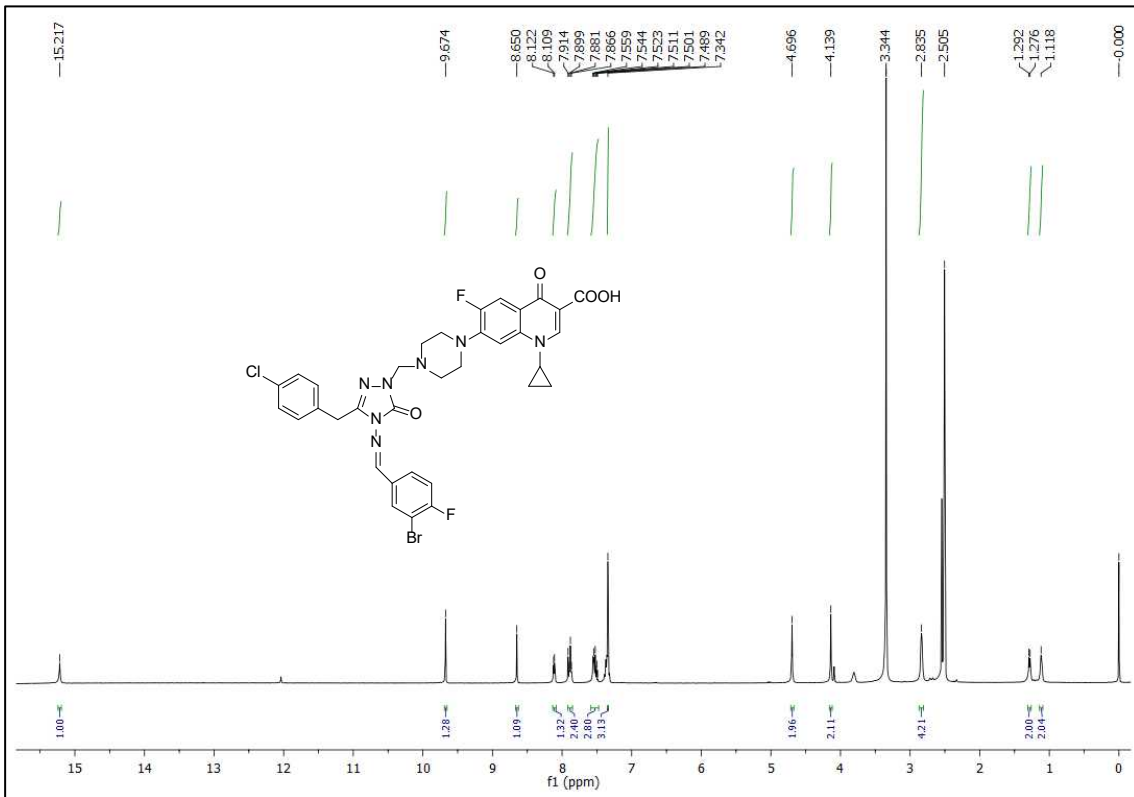
Ek Şekil 243. 24r No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



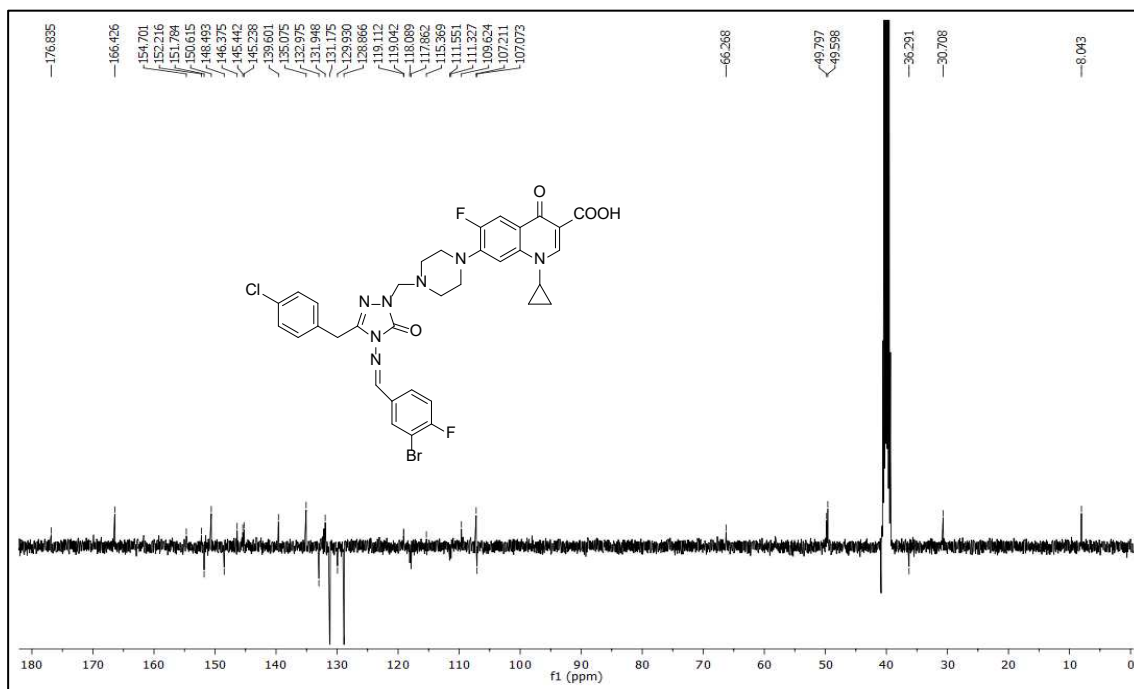
Ek Şekil 244. 24r No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



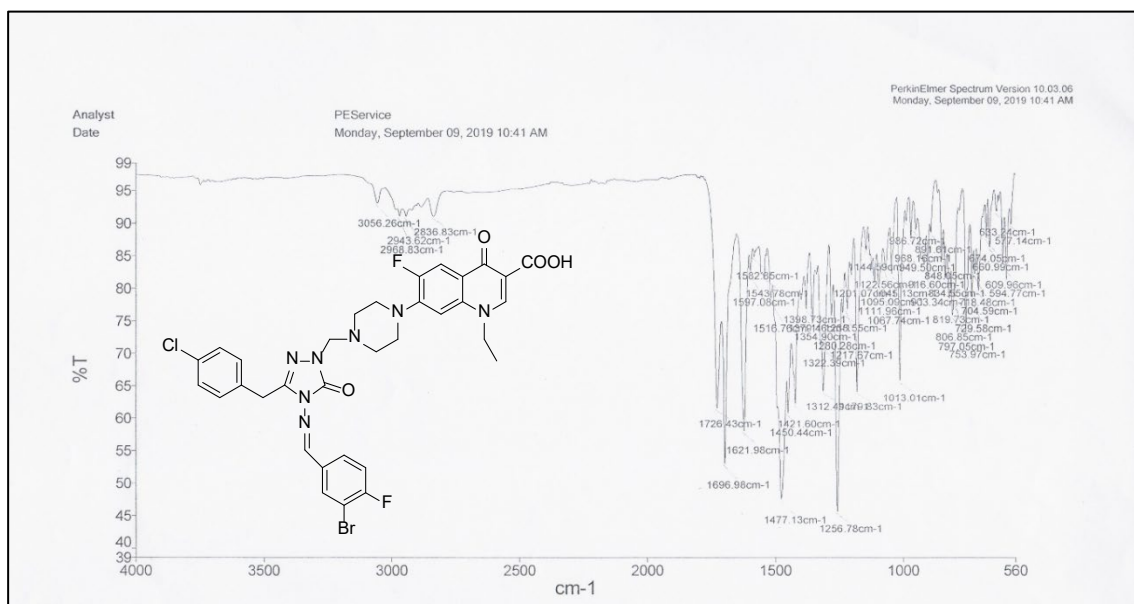
Ek Şekil 245. 24s No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



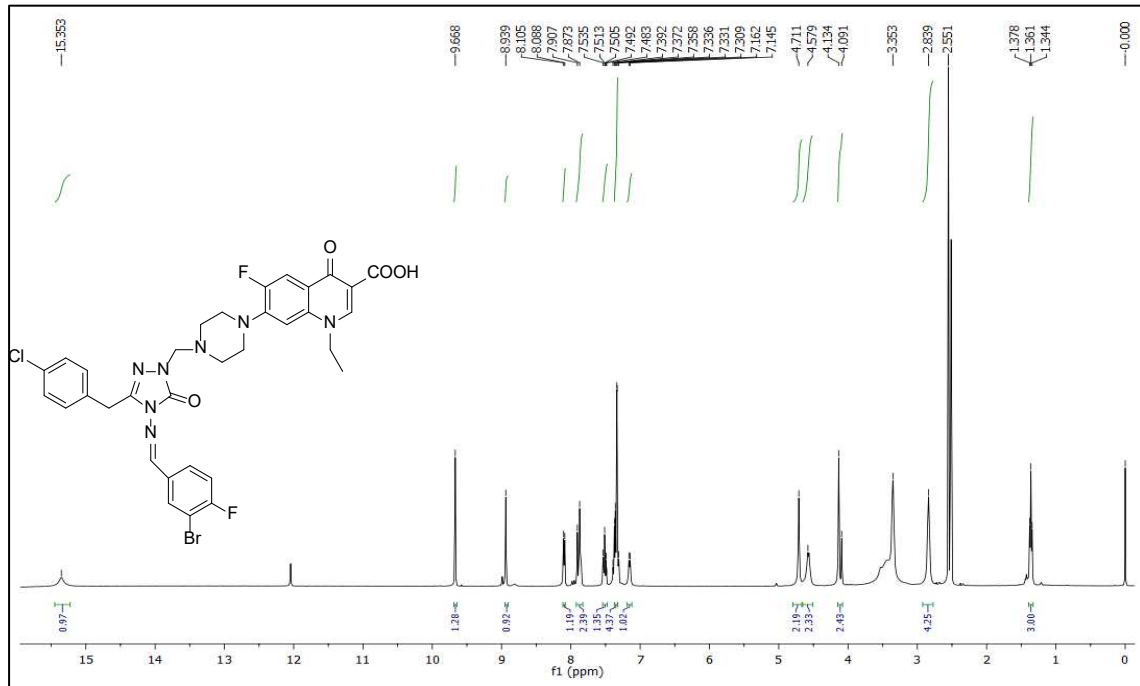
Ek Şekil 246. 24s No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



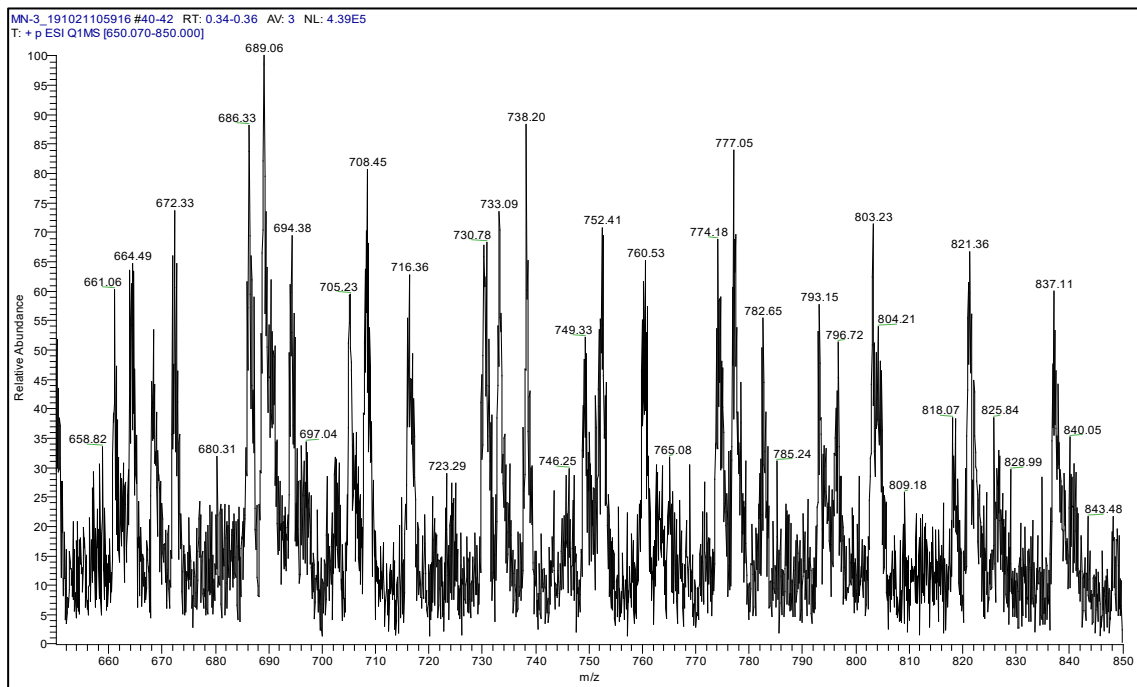
Ek şekil 247. 24s No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



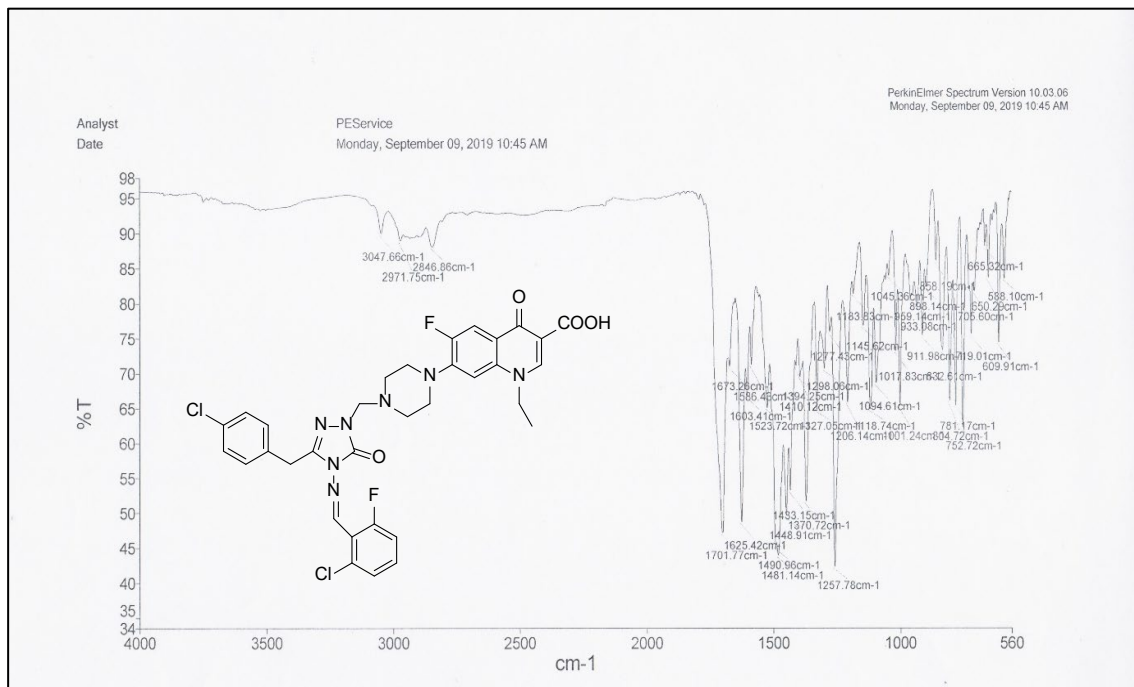
Ek Şekil 248. 24t No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1}).



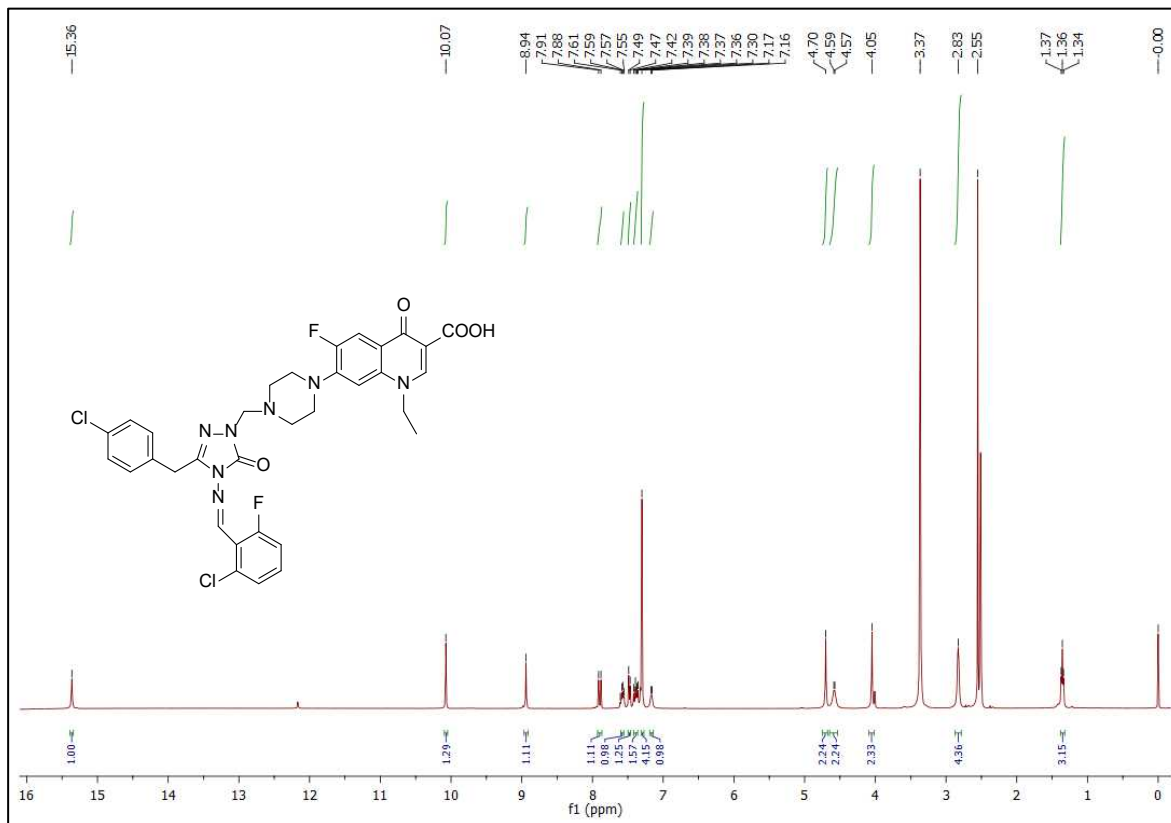
Ek Şekil 249. 24t No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm).



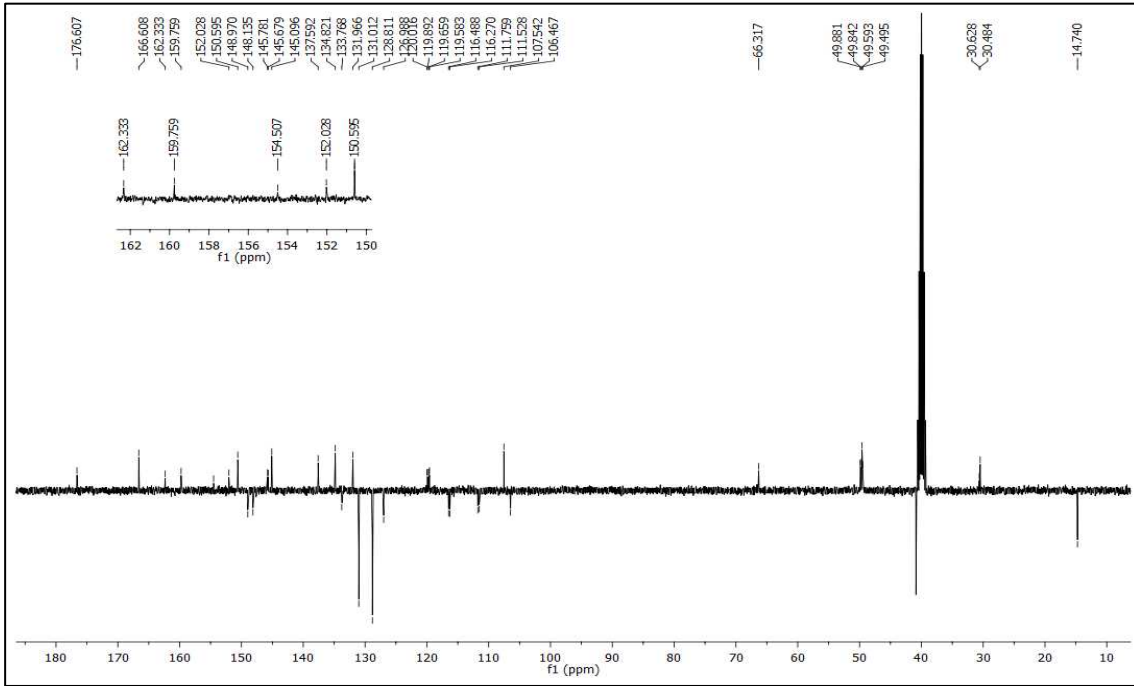
Ek Şekil 250. 24t No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



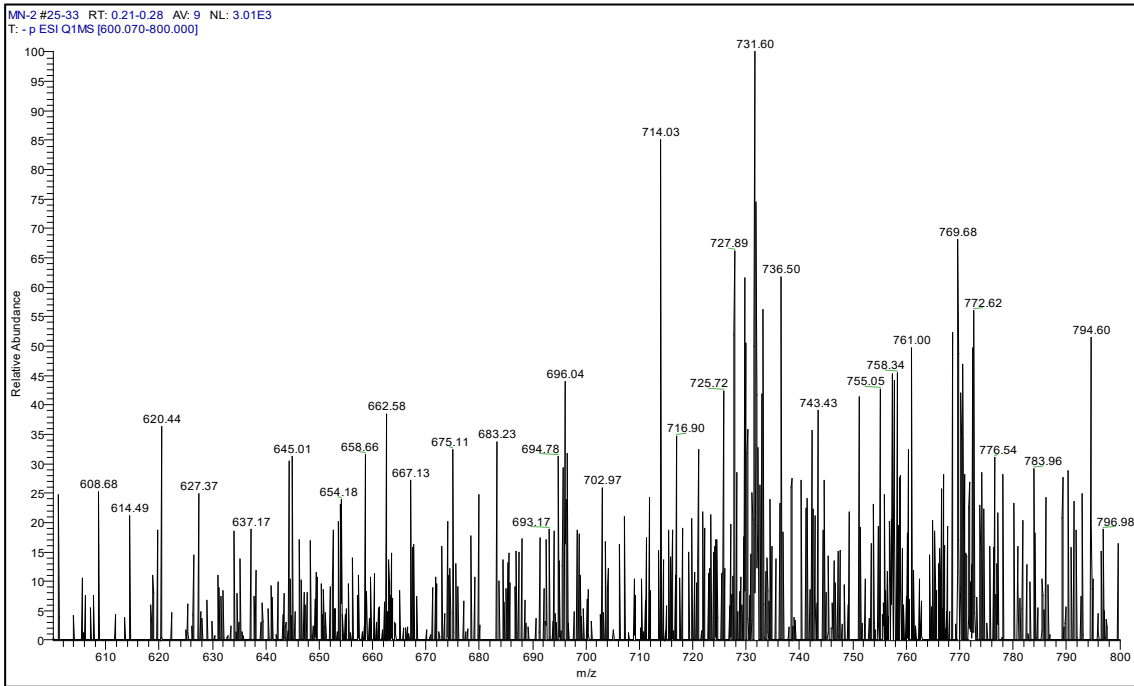
Ek Şekil 251. 24u No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



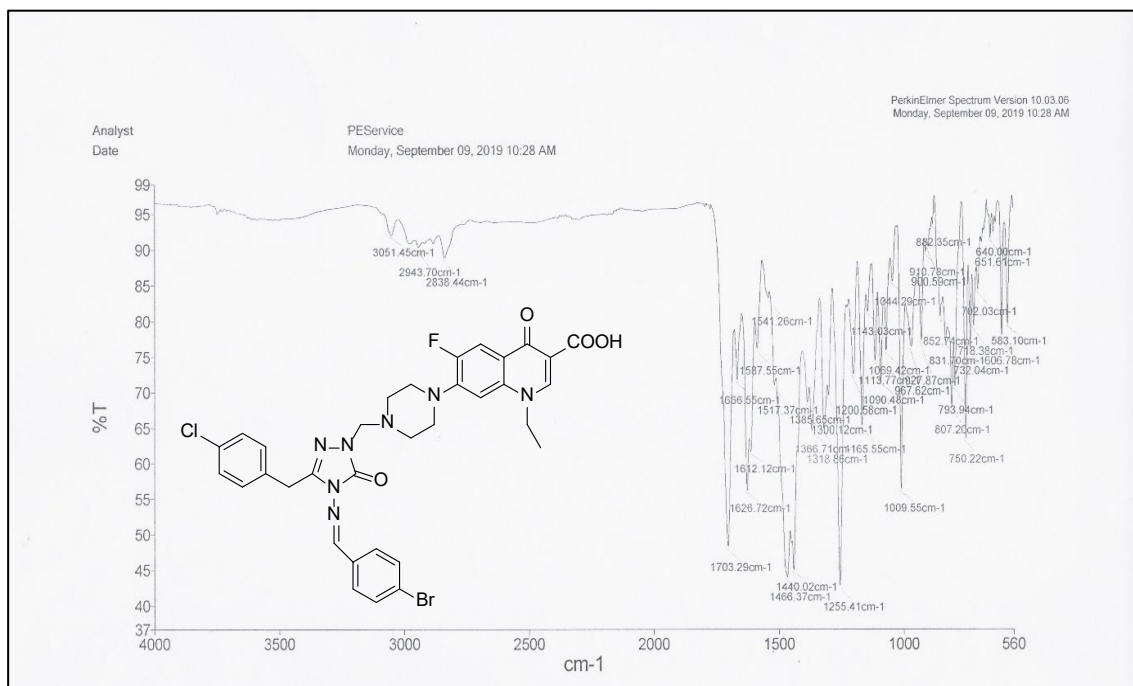
Ek Şekil 252. 24u No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



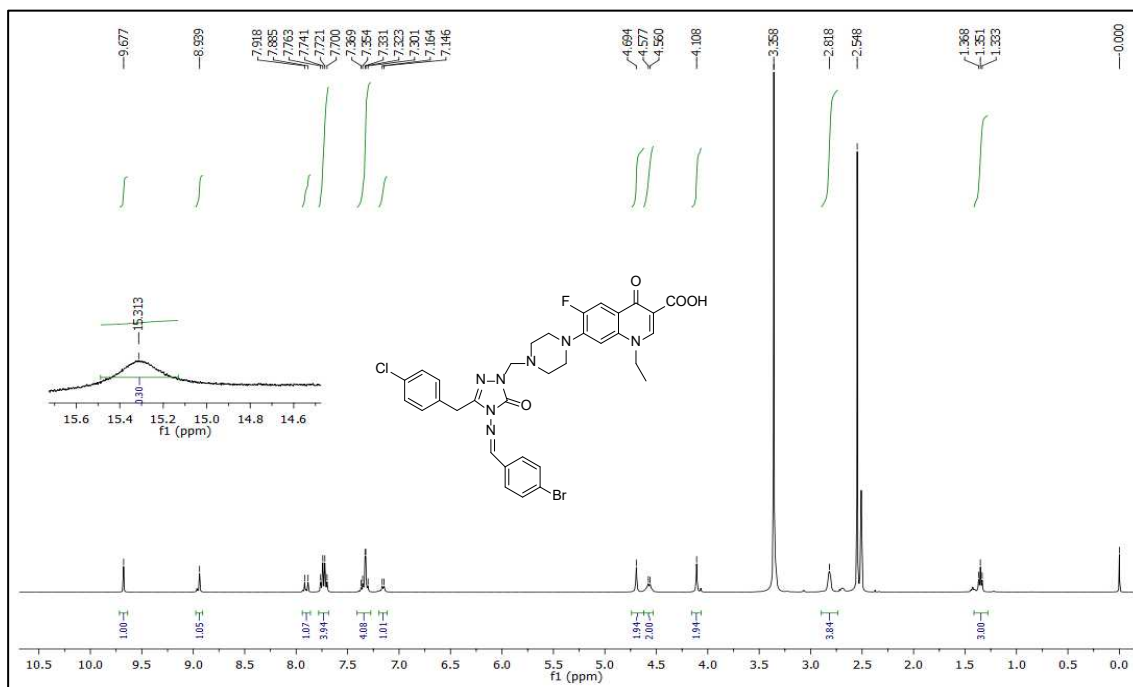
Ek Şekil 253. 24u No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



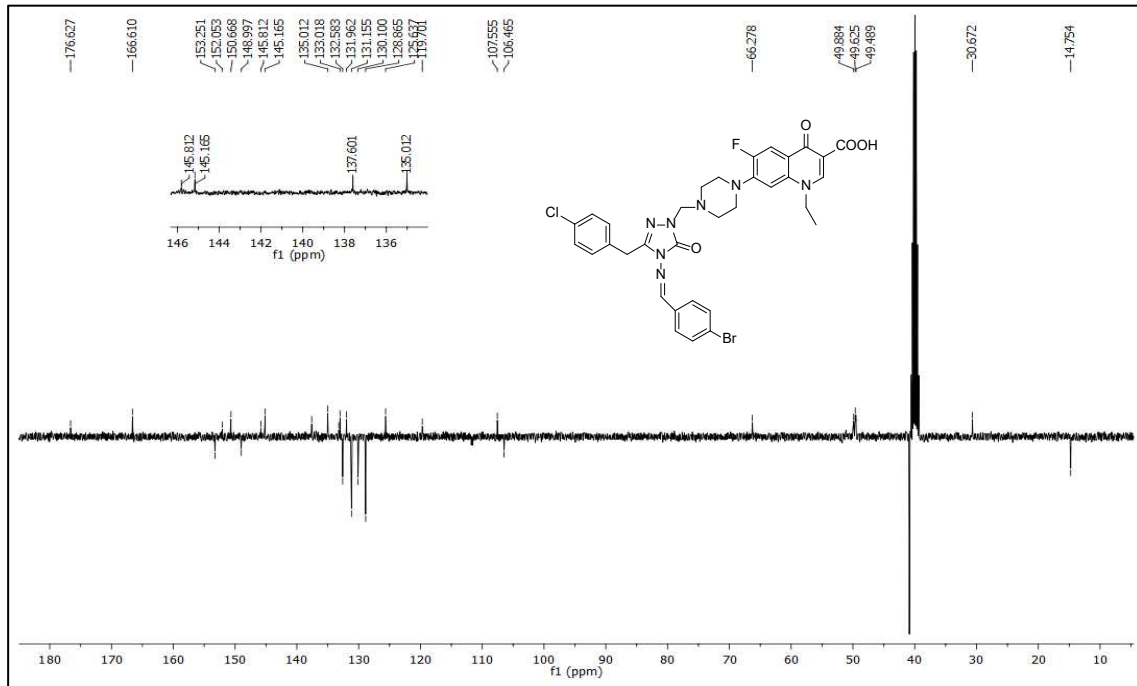
Ek Şekil 254. 24u No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



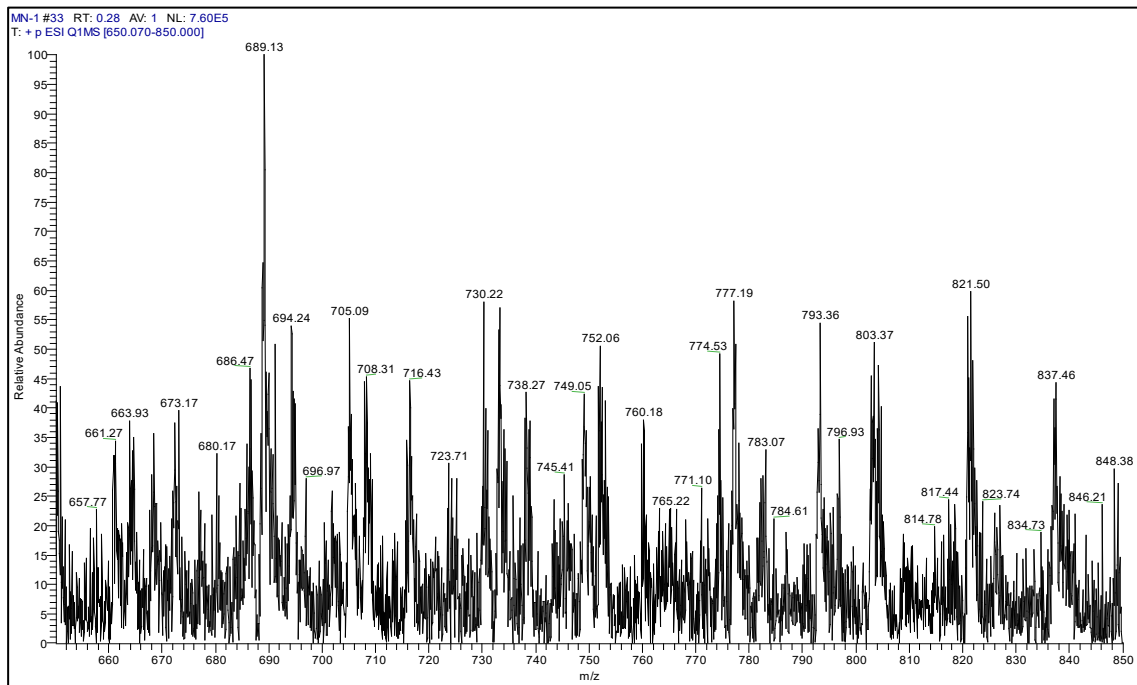
Ek Şekil 255. 24v No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



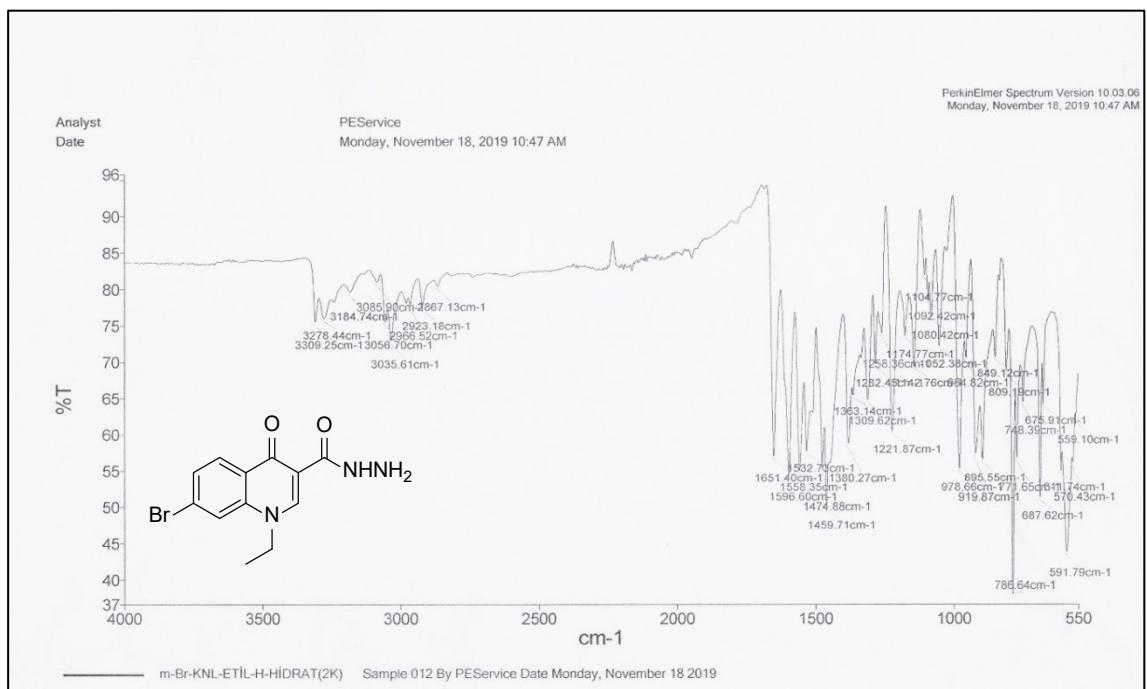
Ek Şekil 256. 24v No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



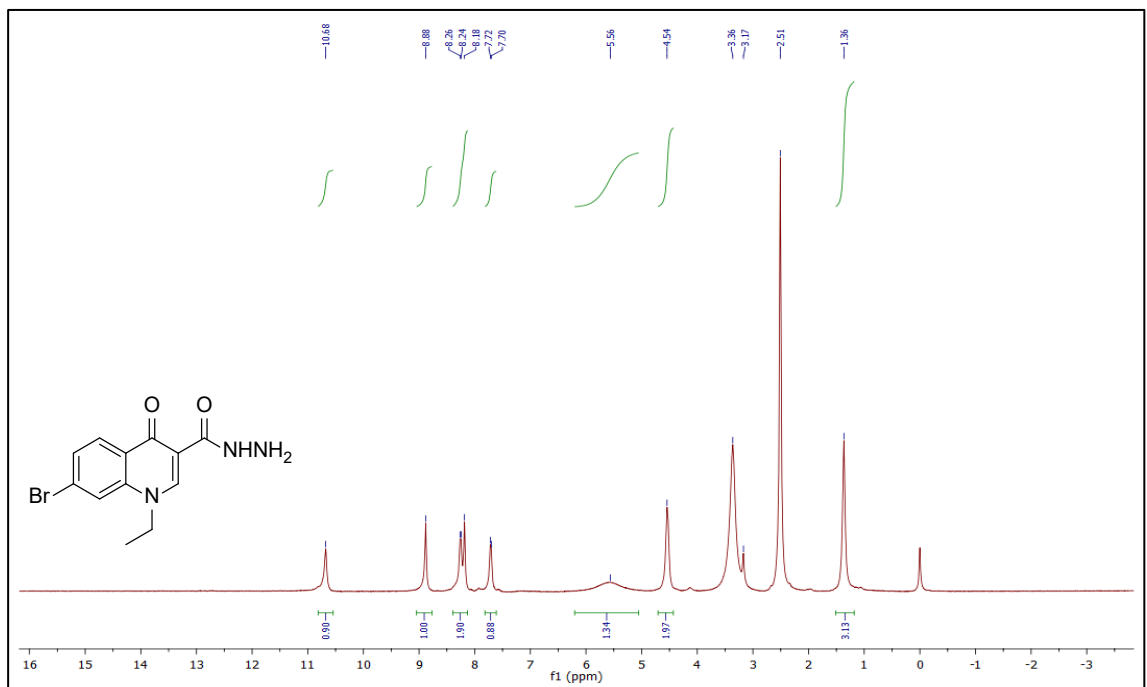
Ek Şekil 257. 24v No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



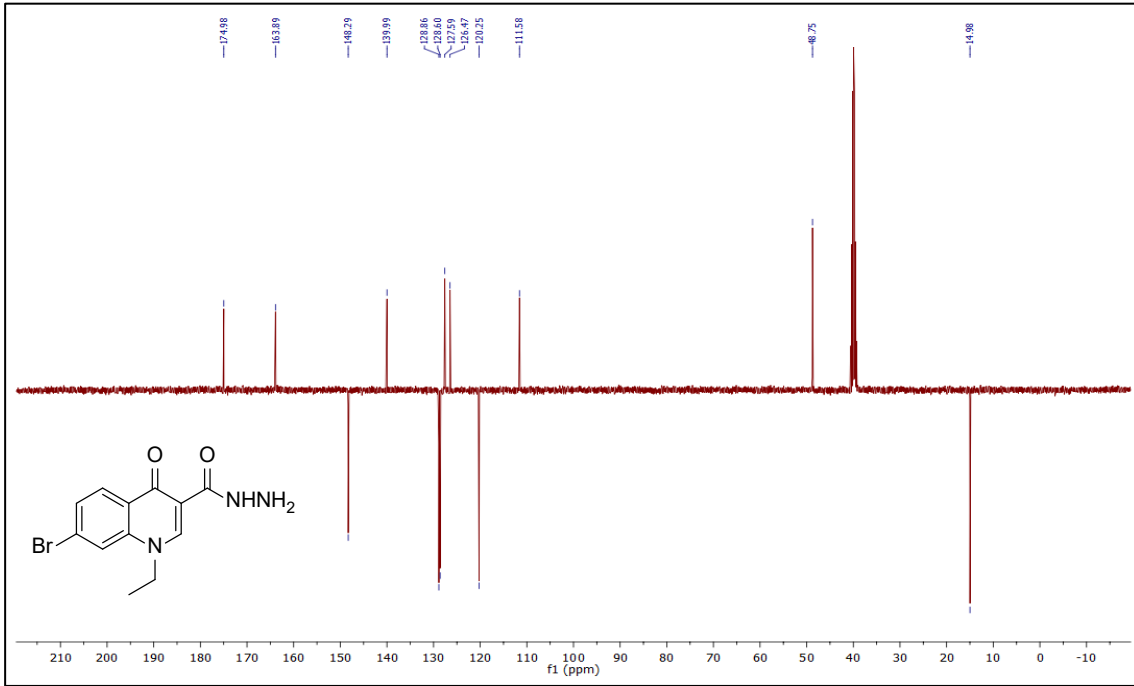
Ek Şekil 258. 24v No'lu Bileşiğin LC-MS/MS Spektrumu.



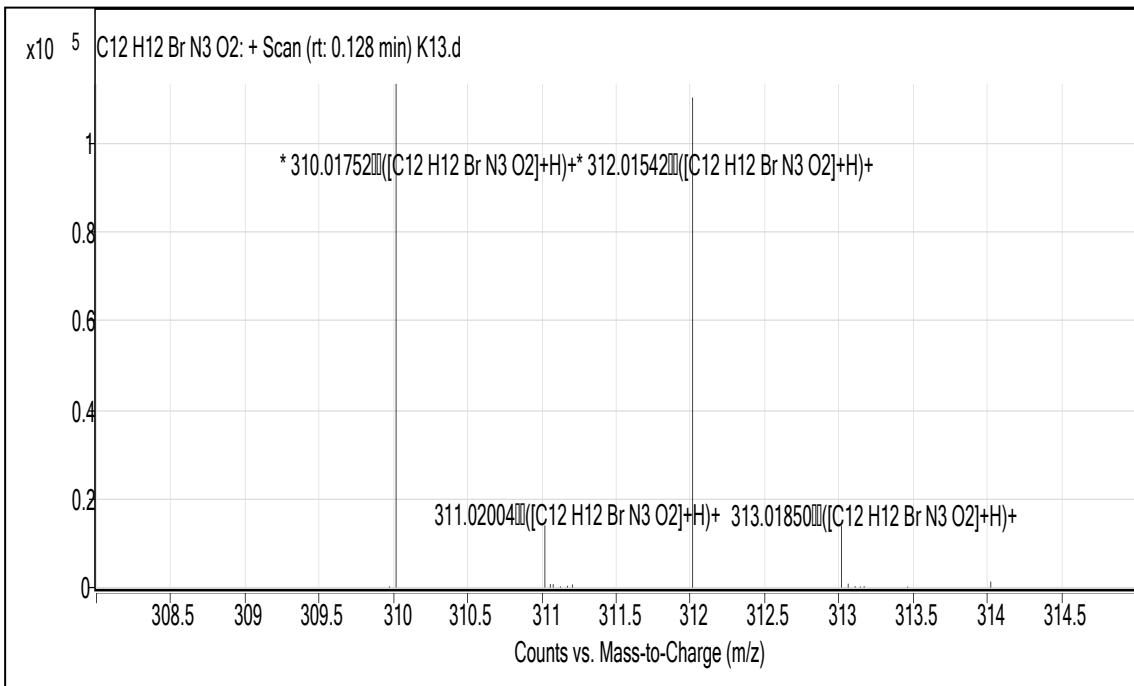
Ek Şekil 259. 28a No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



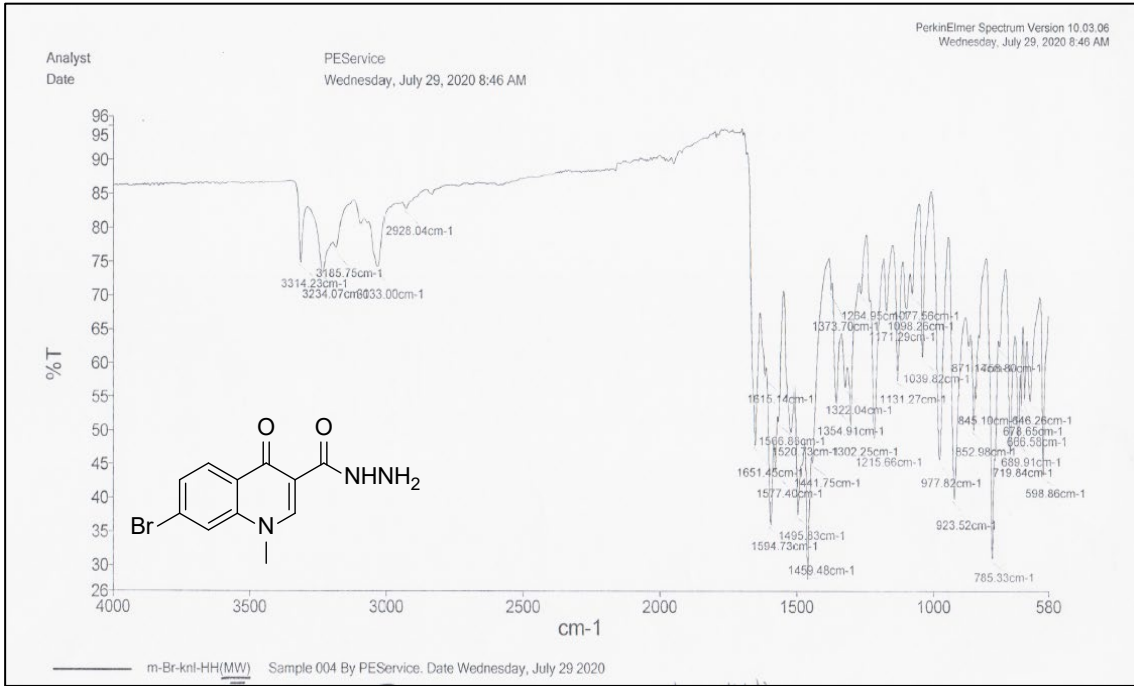
Ek Şekil 260. 28a No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



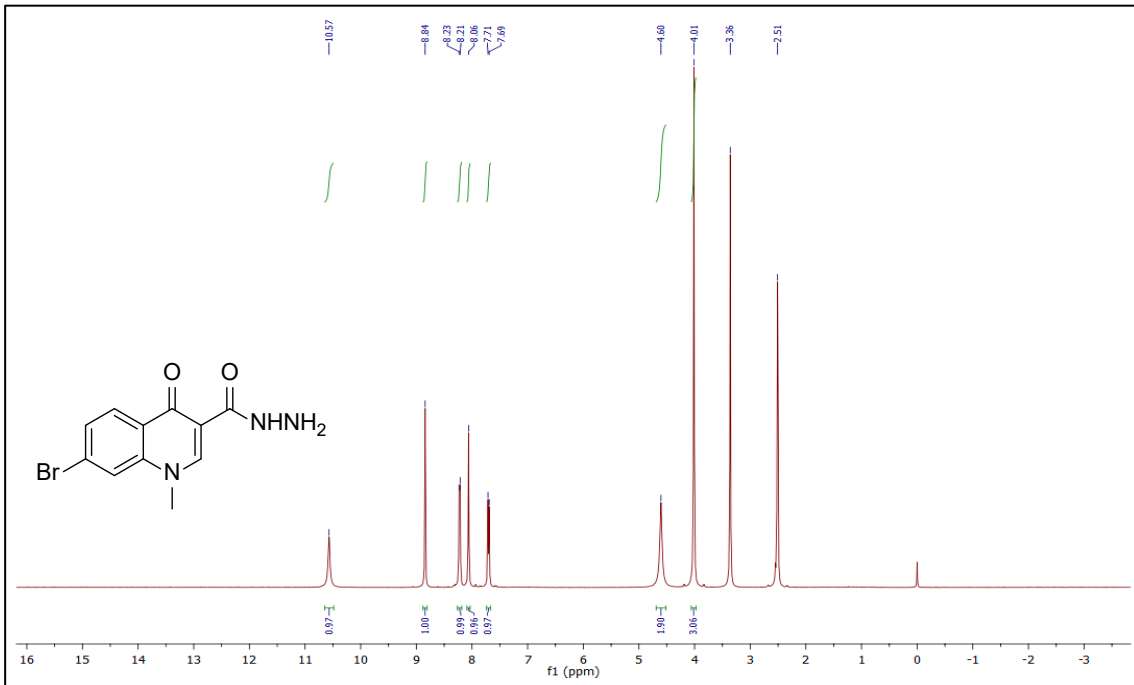
Ek Şekil 261. 28a No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



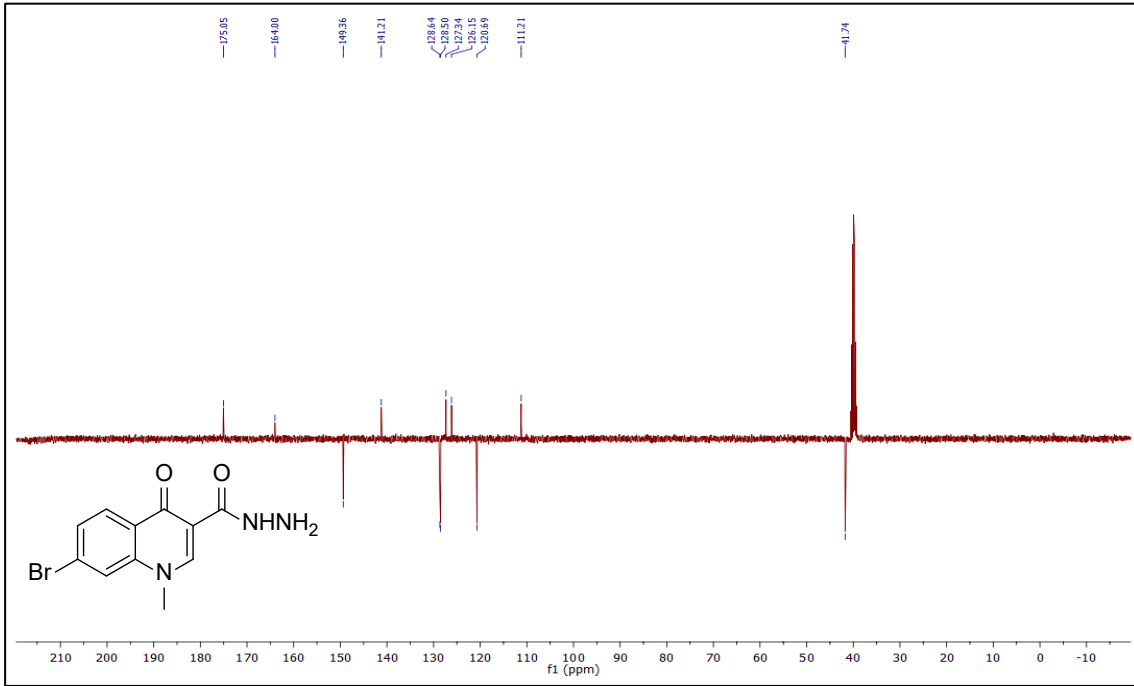
Ek Şekil 262. 28a No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



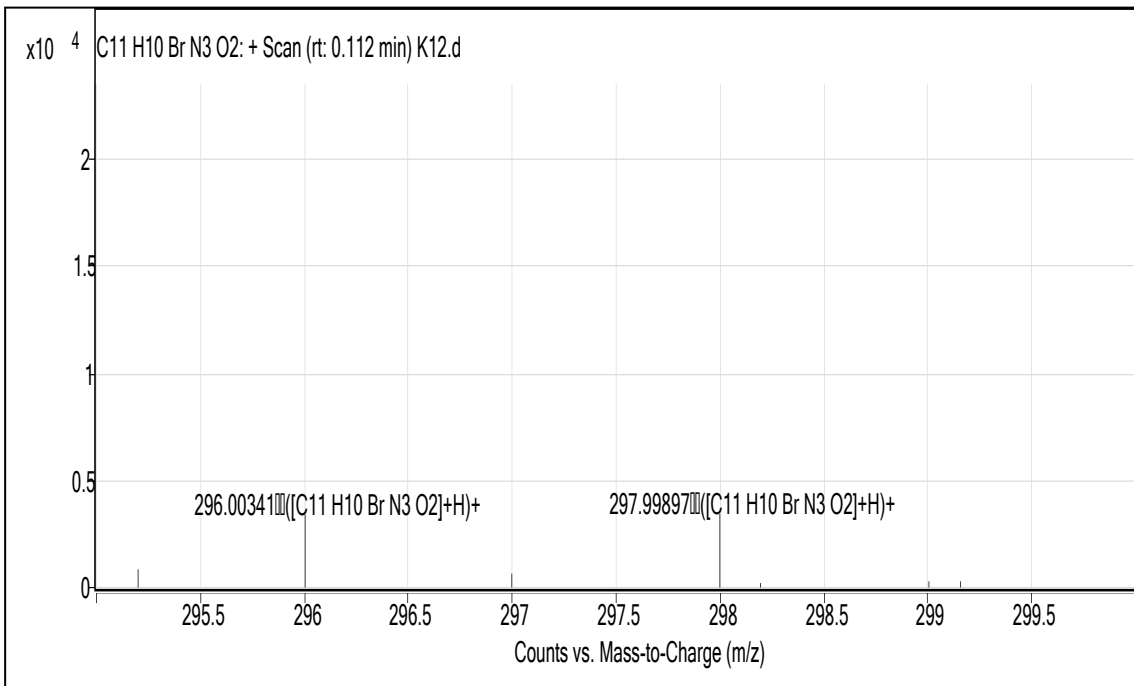
Ek Şekil 263. 28b No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



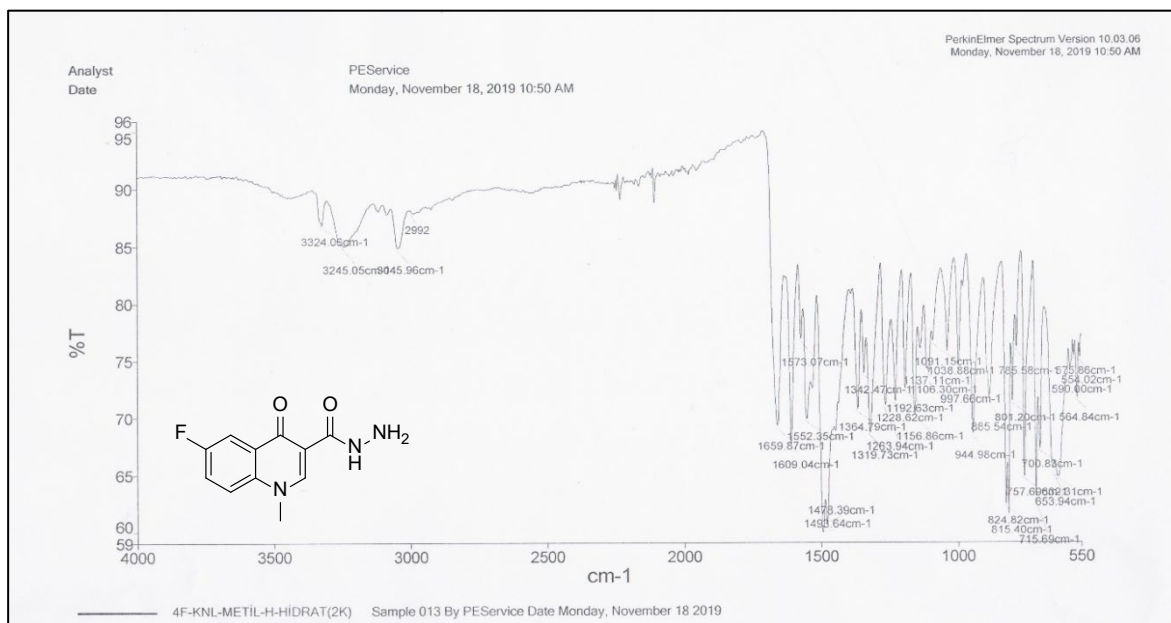
Ek Şekil 264. 28b No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



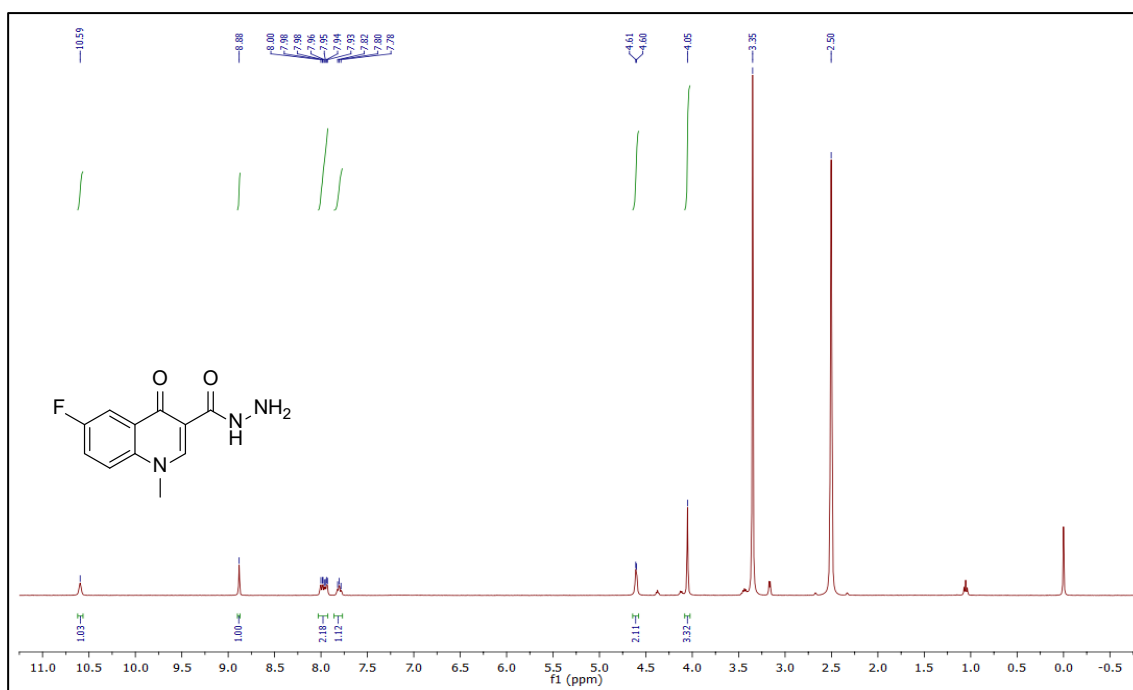
Ek Şekil 265. 28b No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



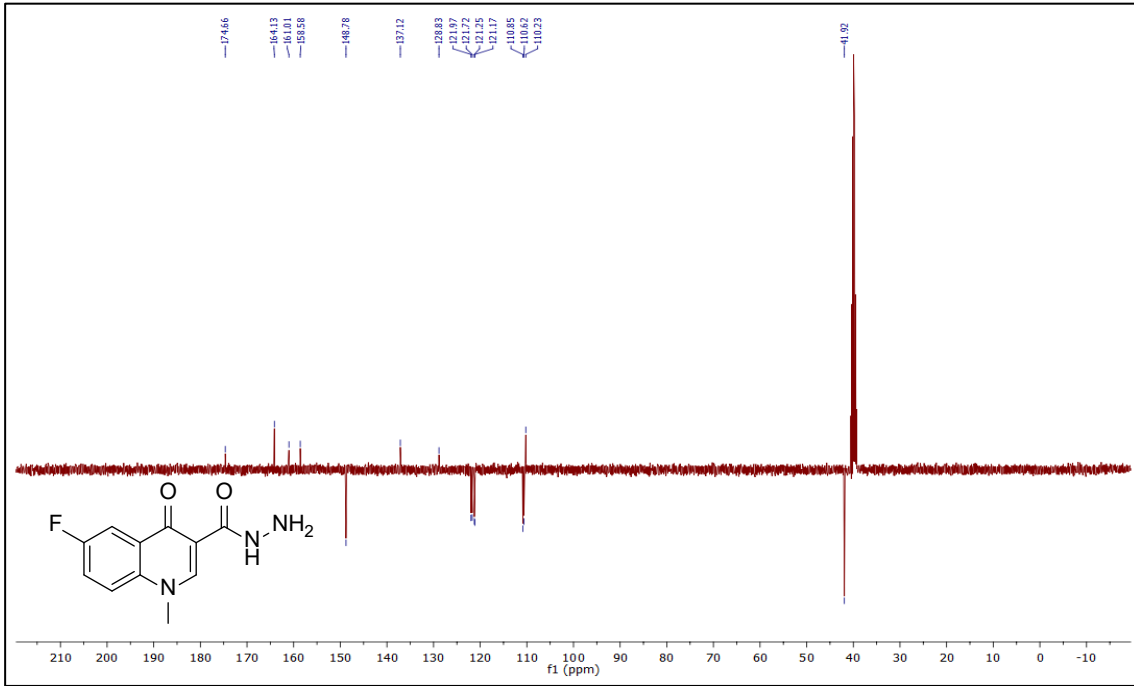
Ek Şekil 266. 28b No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



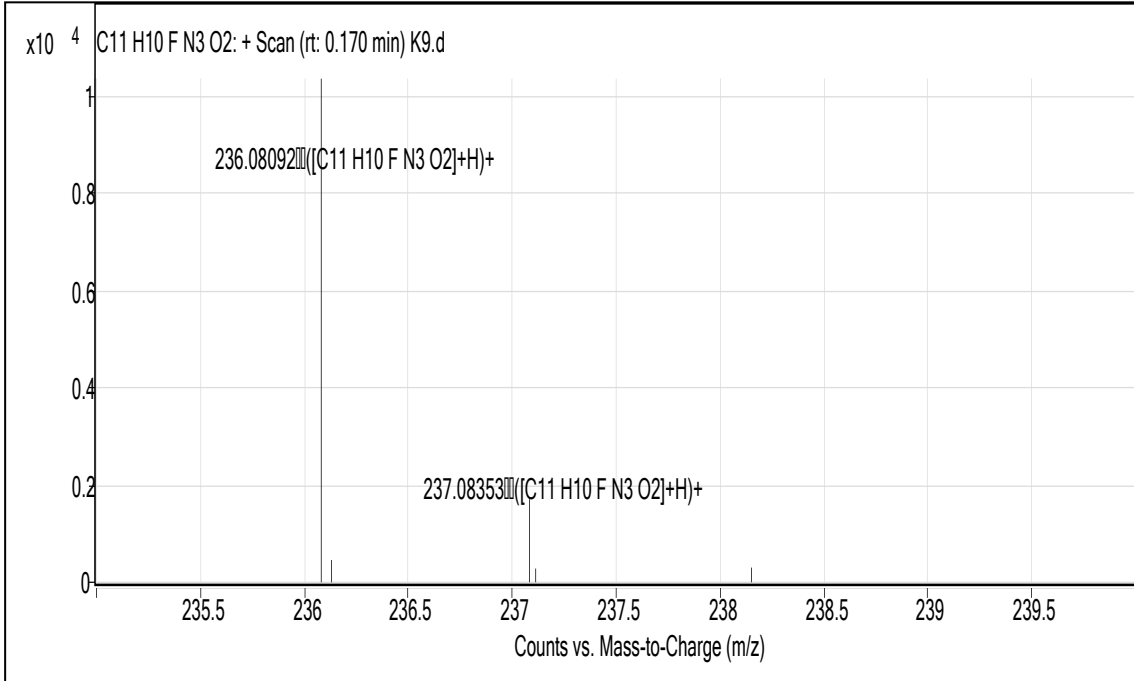
Ek Şekil 267. 29b No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



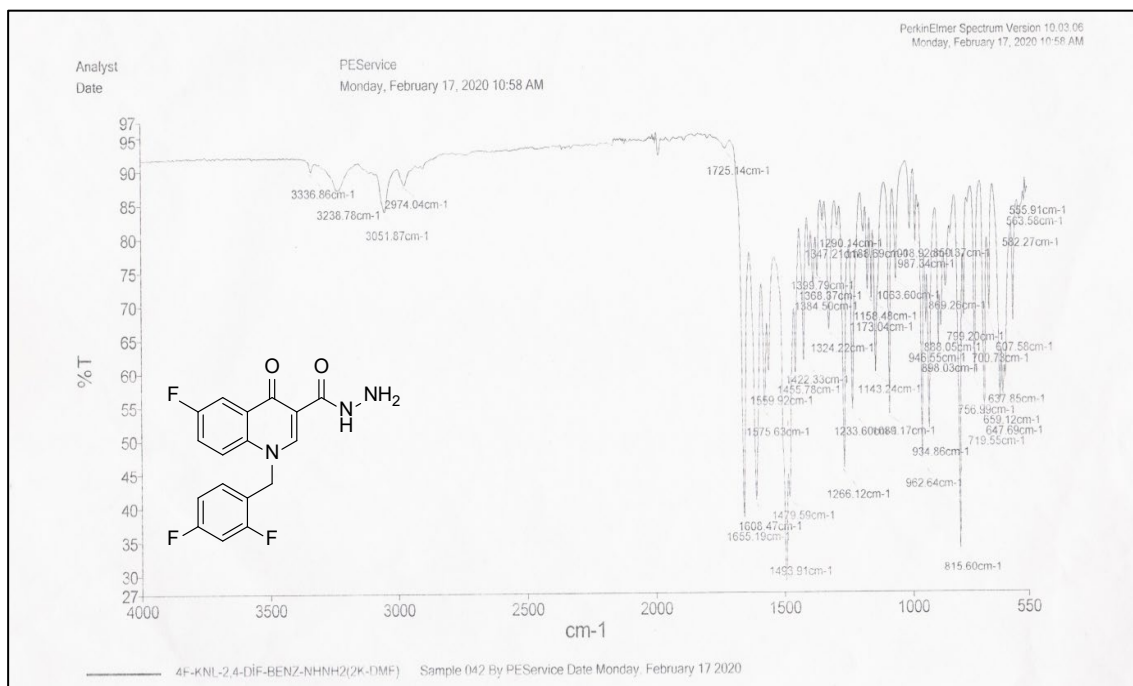
Ek Şekil 268. 29b No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



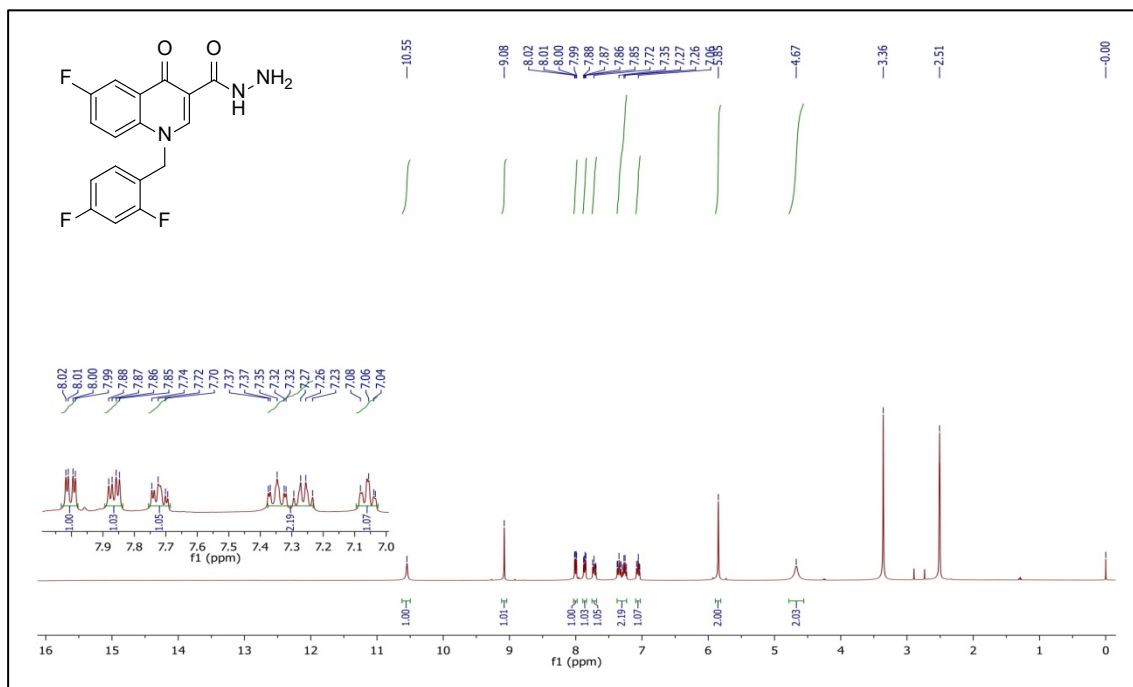
Ek Şekil 269. 29b No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



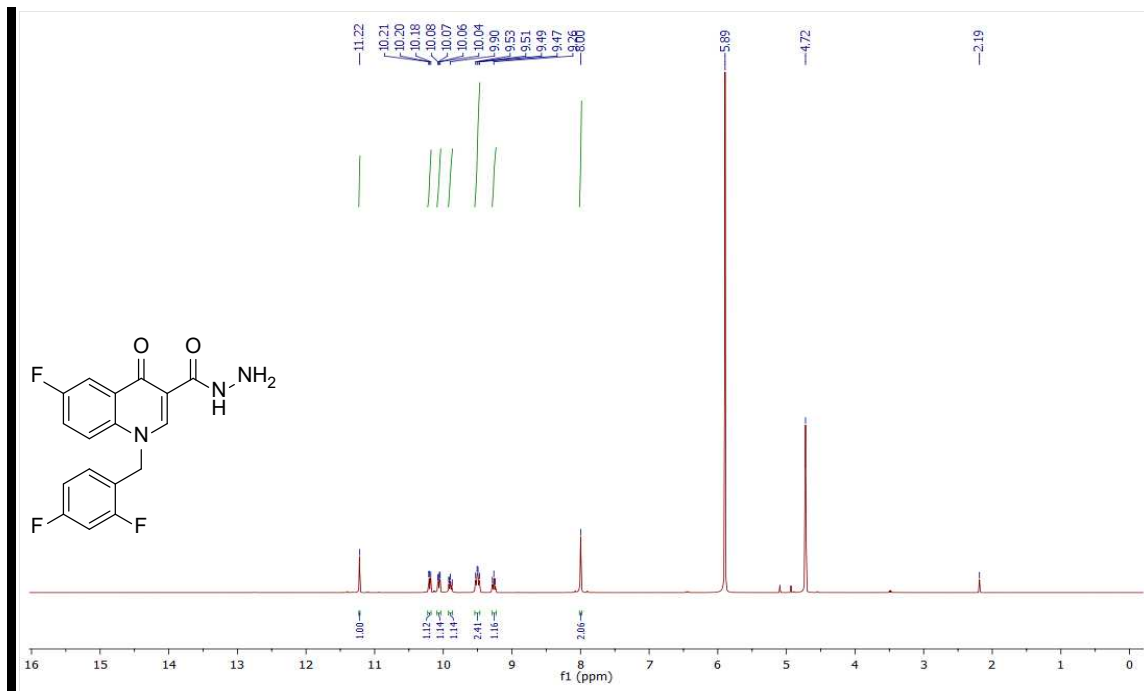
Ek Şekil 270. 29b No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



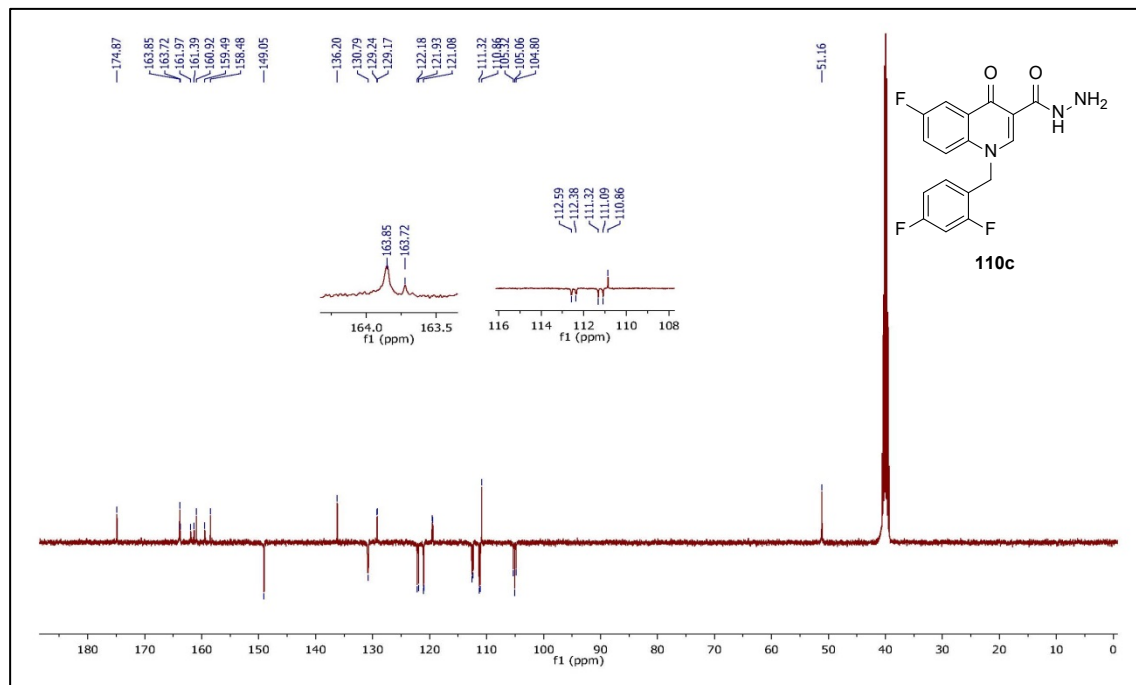
Ek Şekil 271. 29c No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



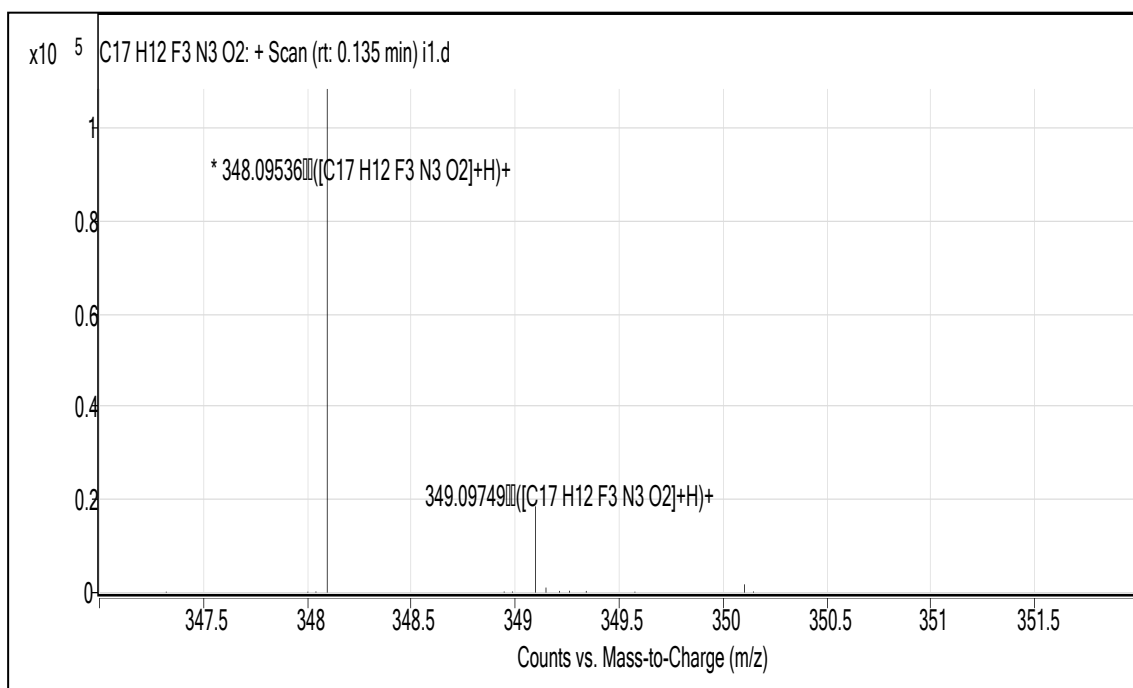
Ek Şekil 272. 29c No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



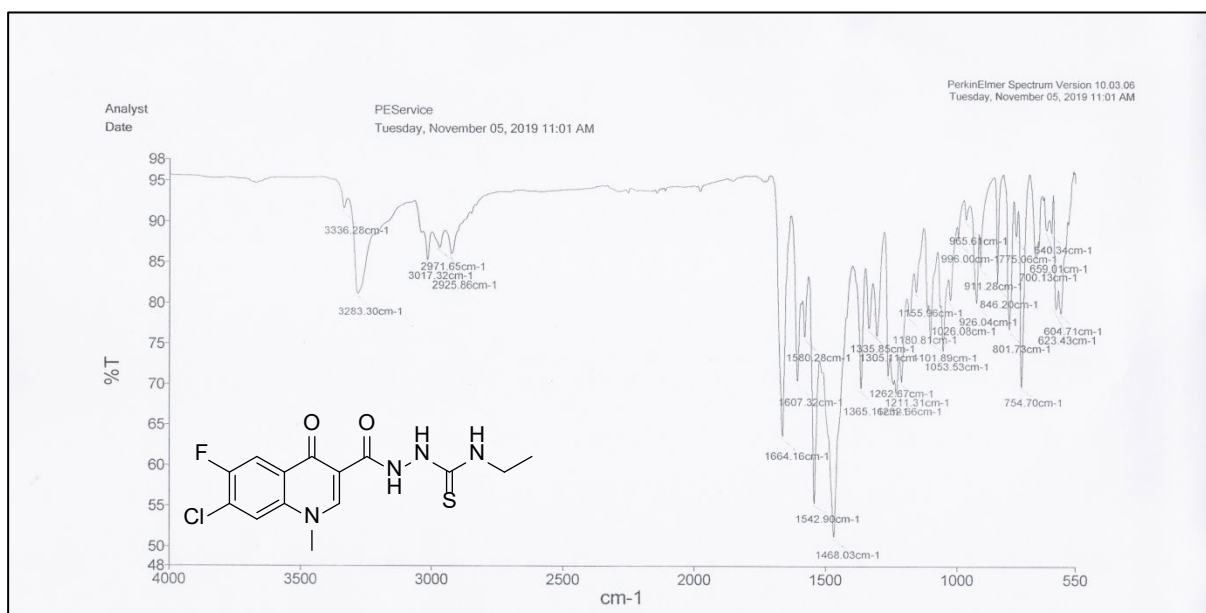
Ek Şekil 273. 29c No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm).



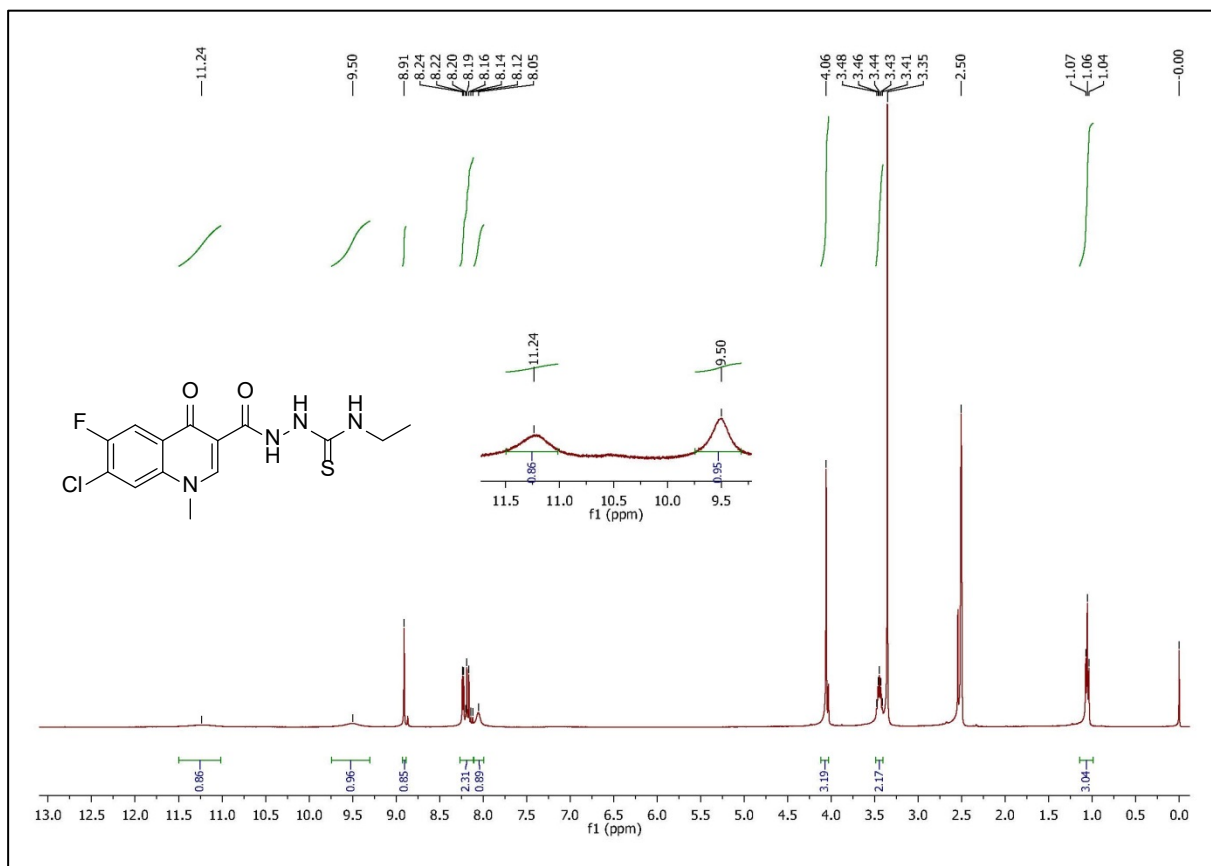
Ek Şekil 274. 29c No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm).



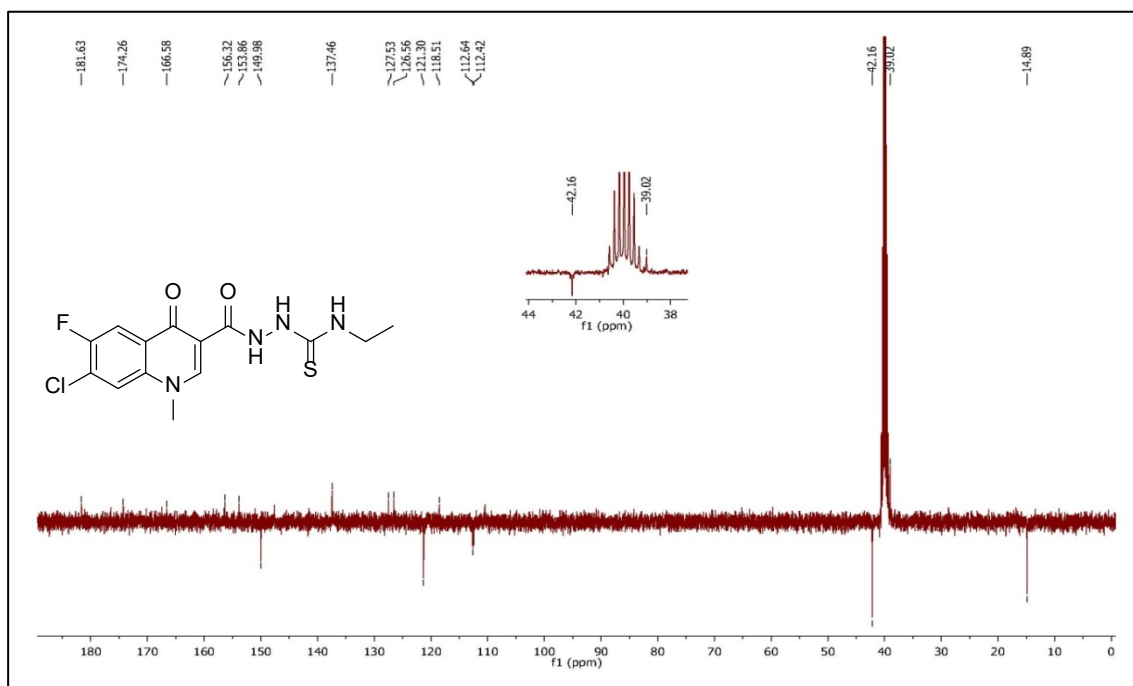
Ek Şekil 275. 29c No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



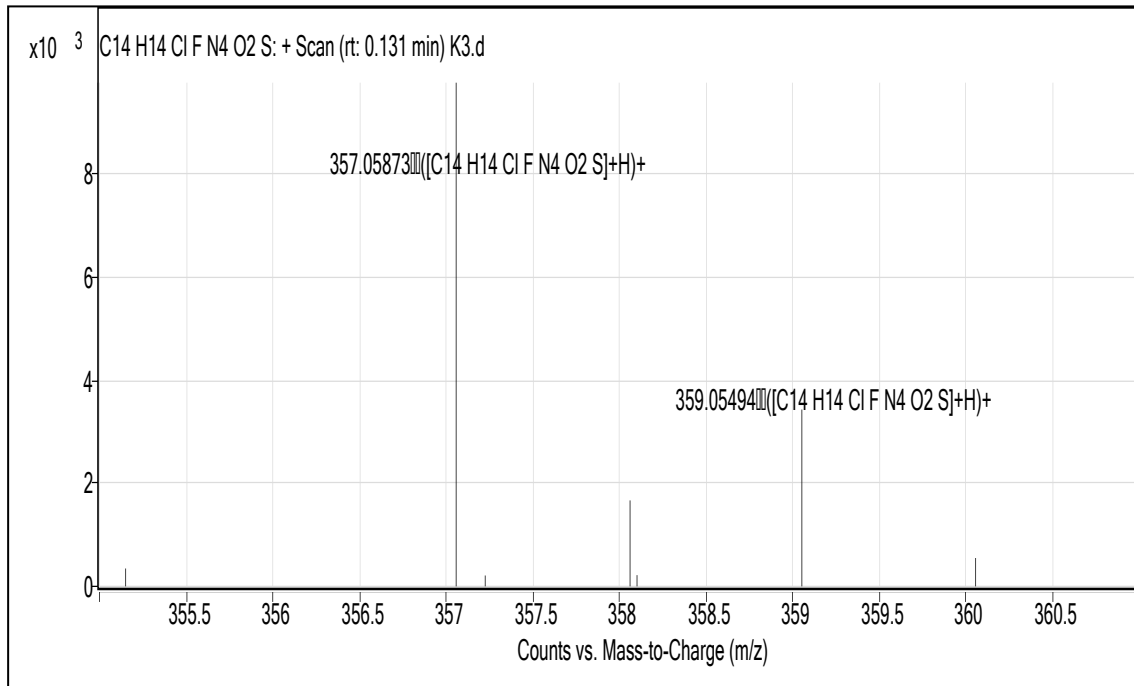
Ek Şekil 276. 30e No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm⁻¹).



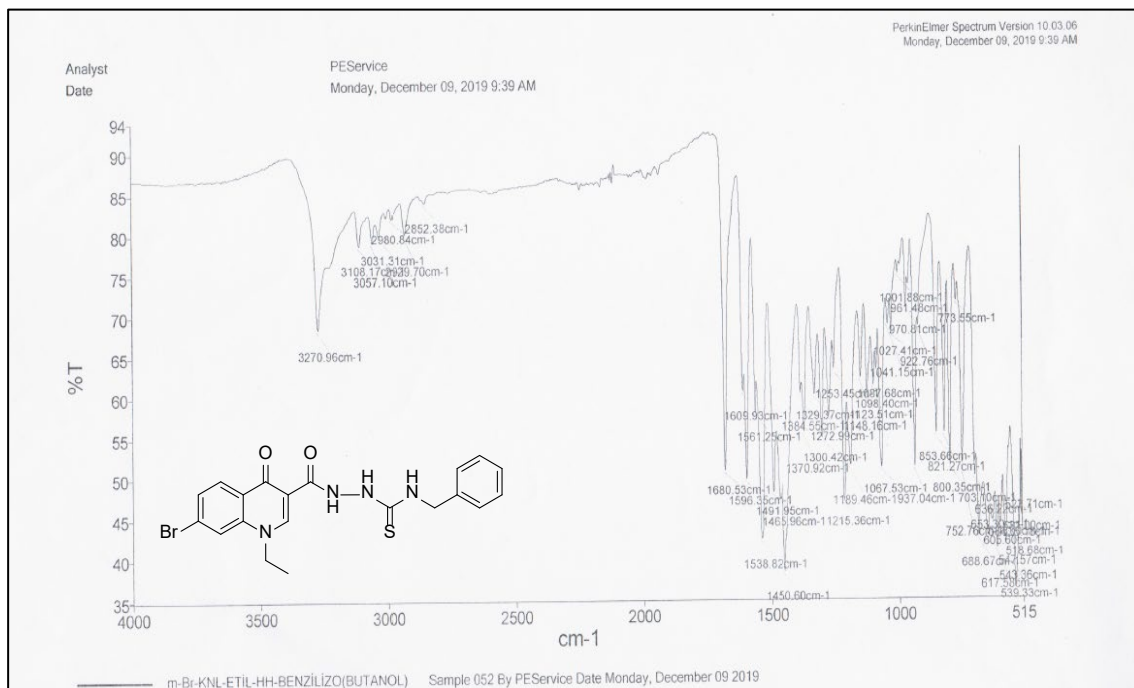
Ek Şekil 277. 30e No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



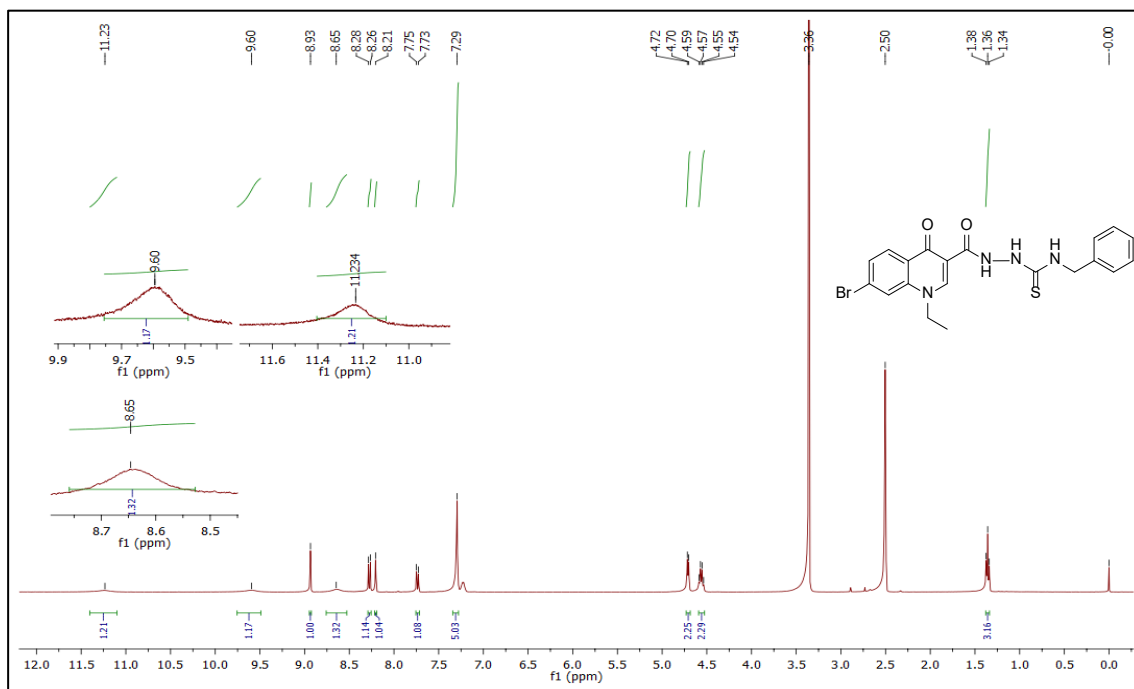
Ek Şekil 278. 30e No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



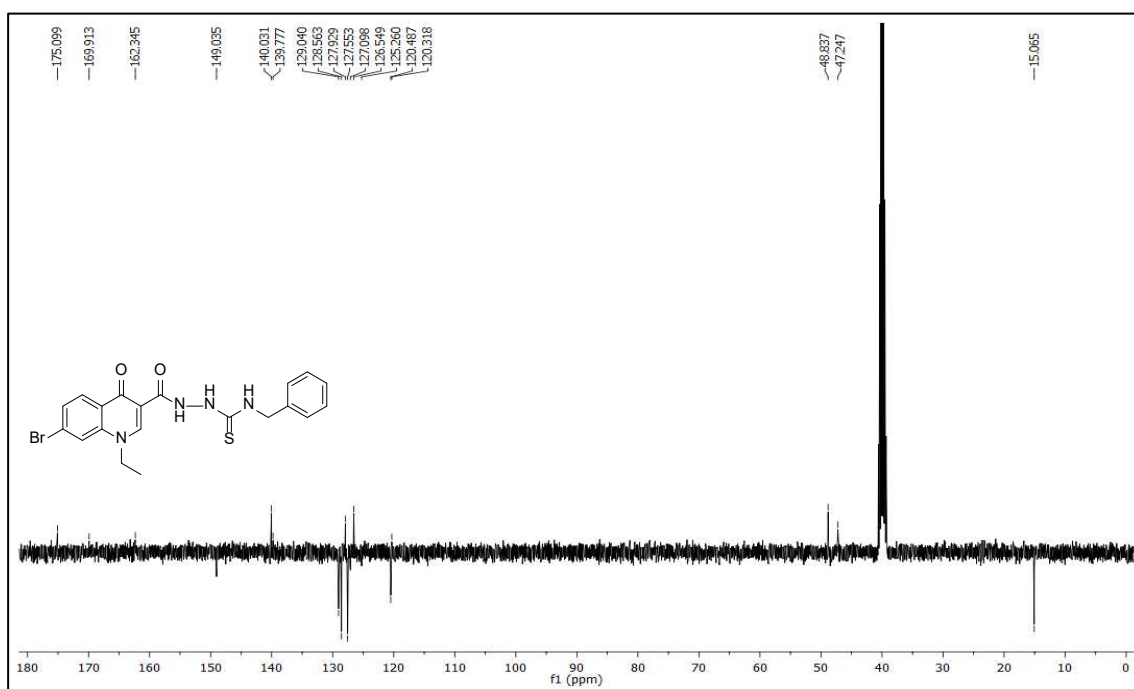
Ek Şekil 279. 30e No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



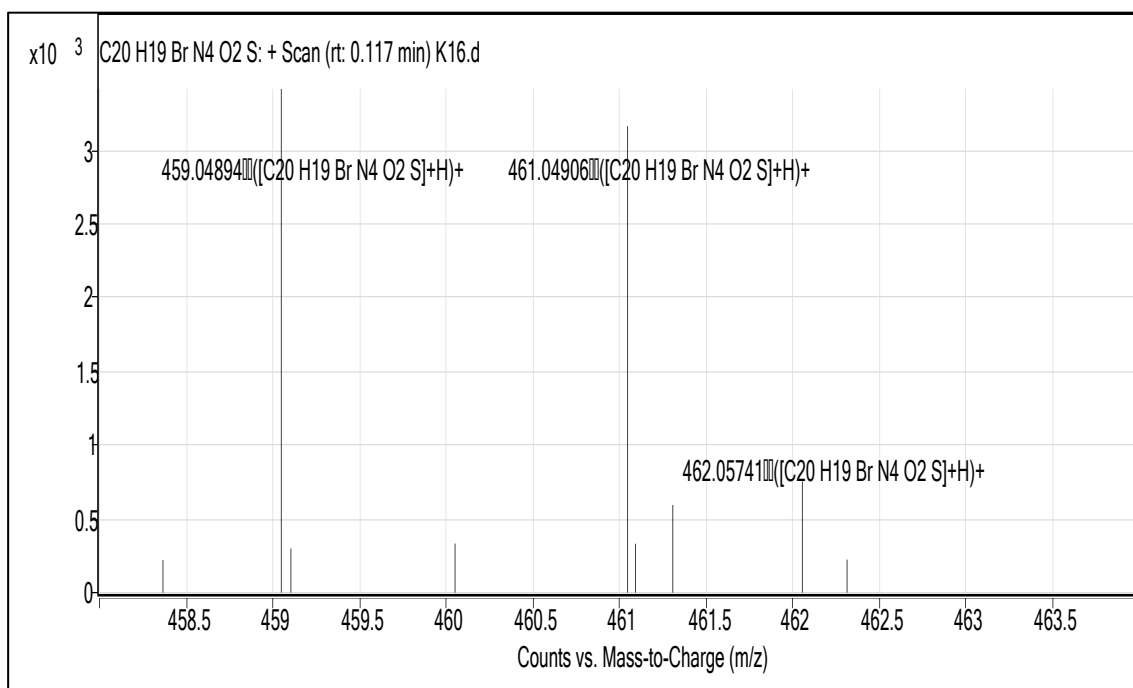
Ek Şekil 280. 31a No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



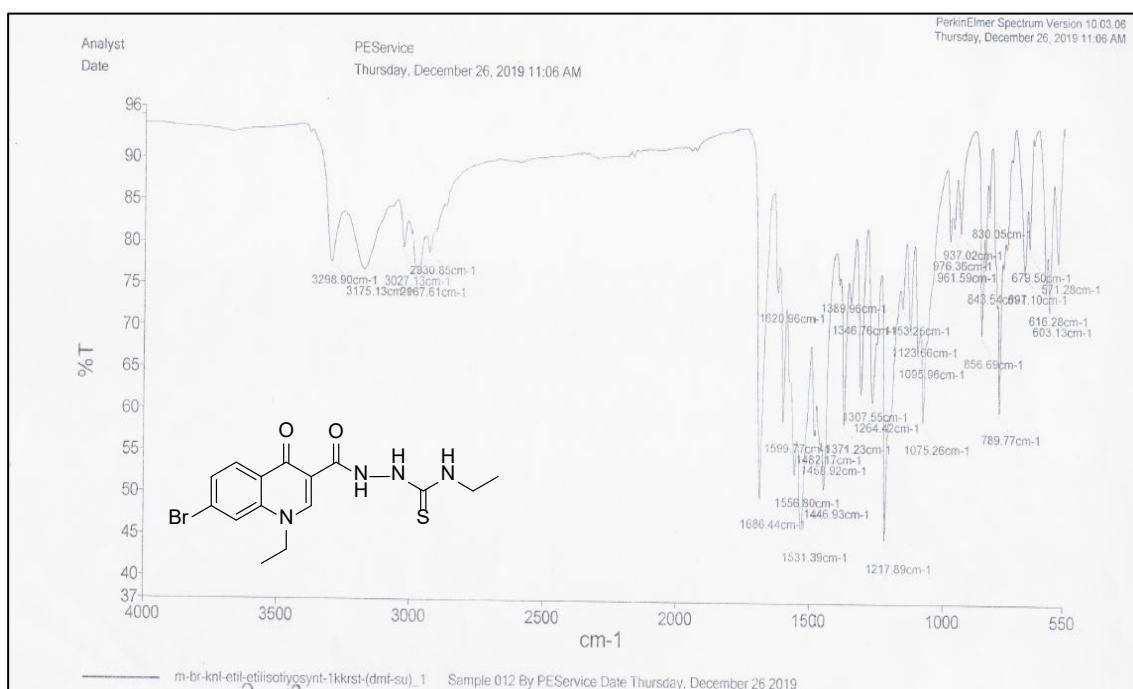
Ek Şekil 281. 31a No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm).



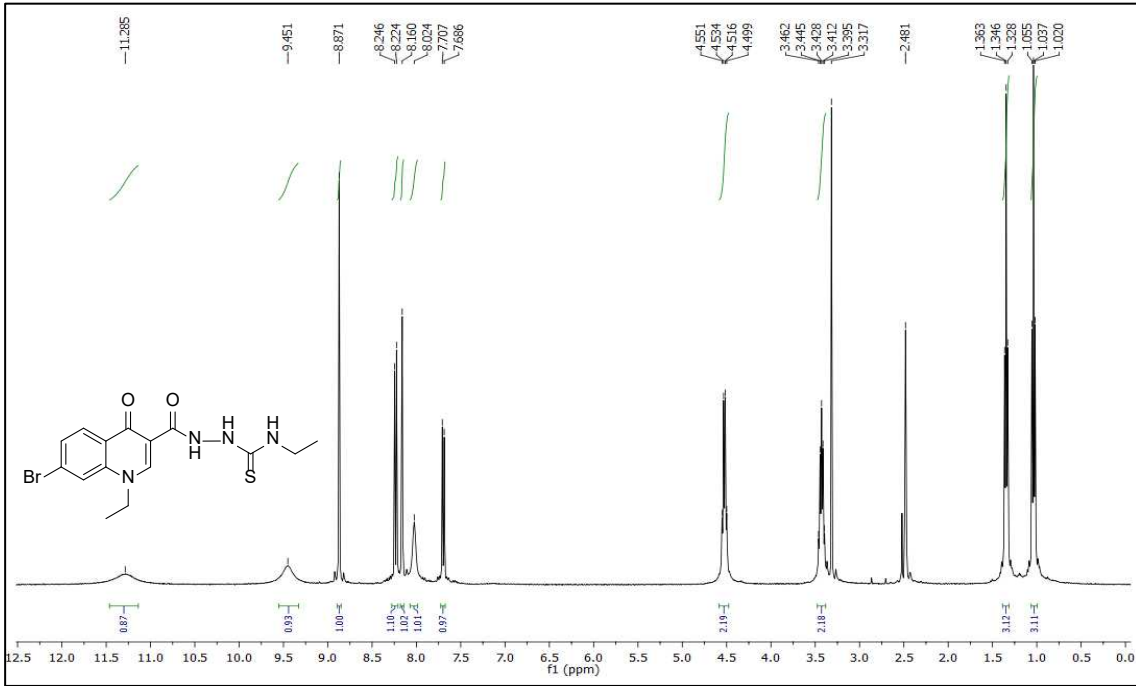
Ek Şekil 282. 31a No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-*d*₆, δ ppm).



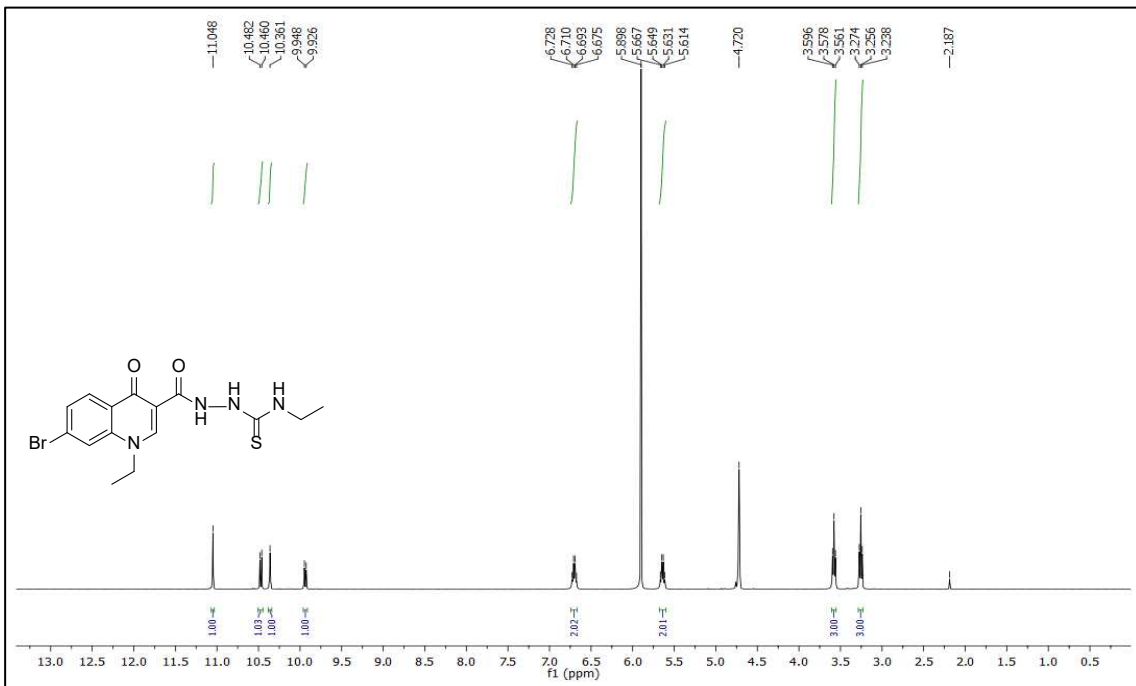
Ek Şekil 283. 31a No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



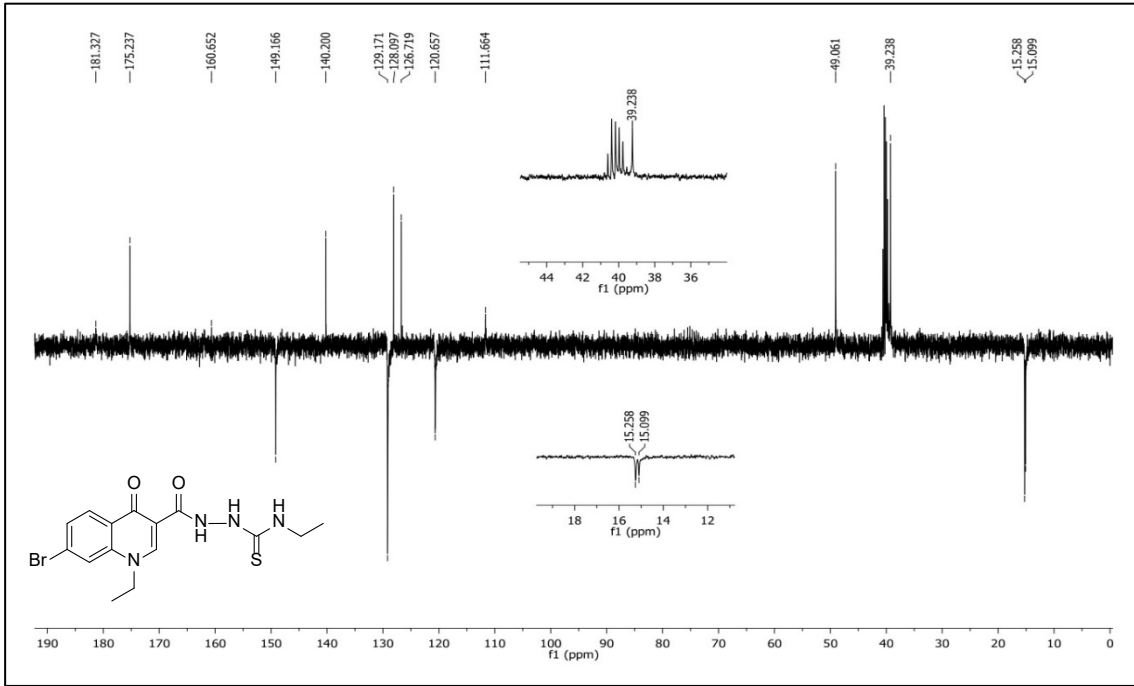
Ek Şekil 284. 31b No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



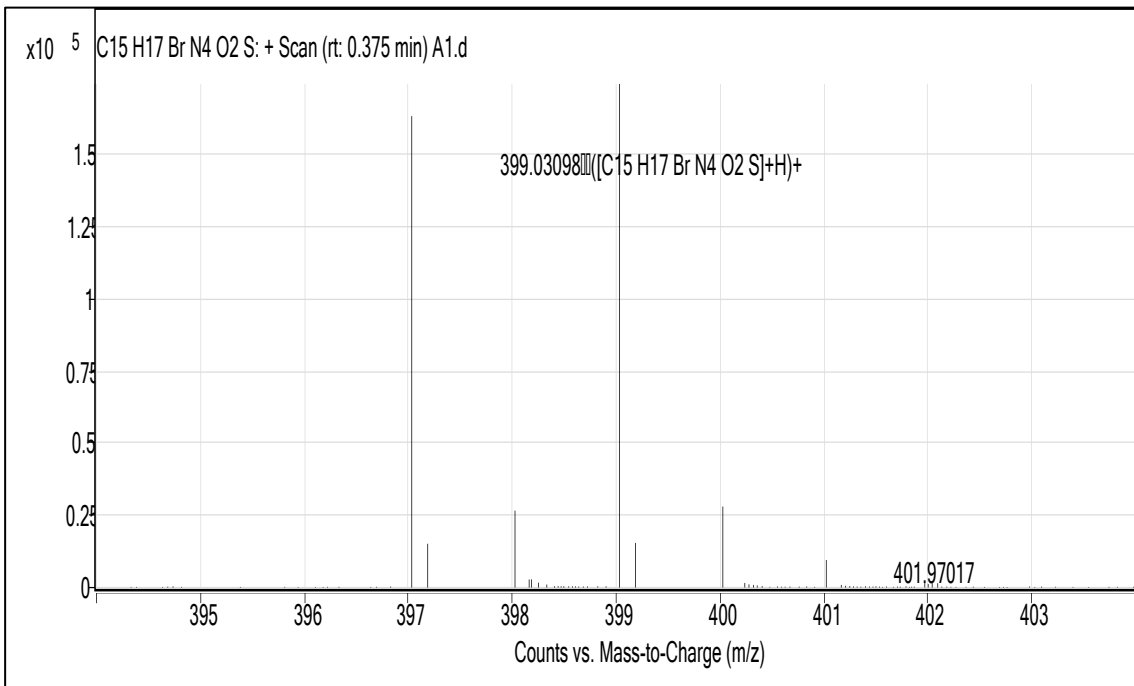
Ek Şekil 285. 31b No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



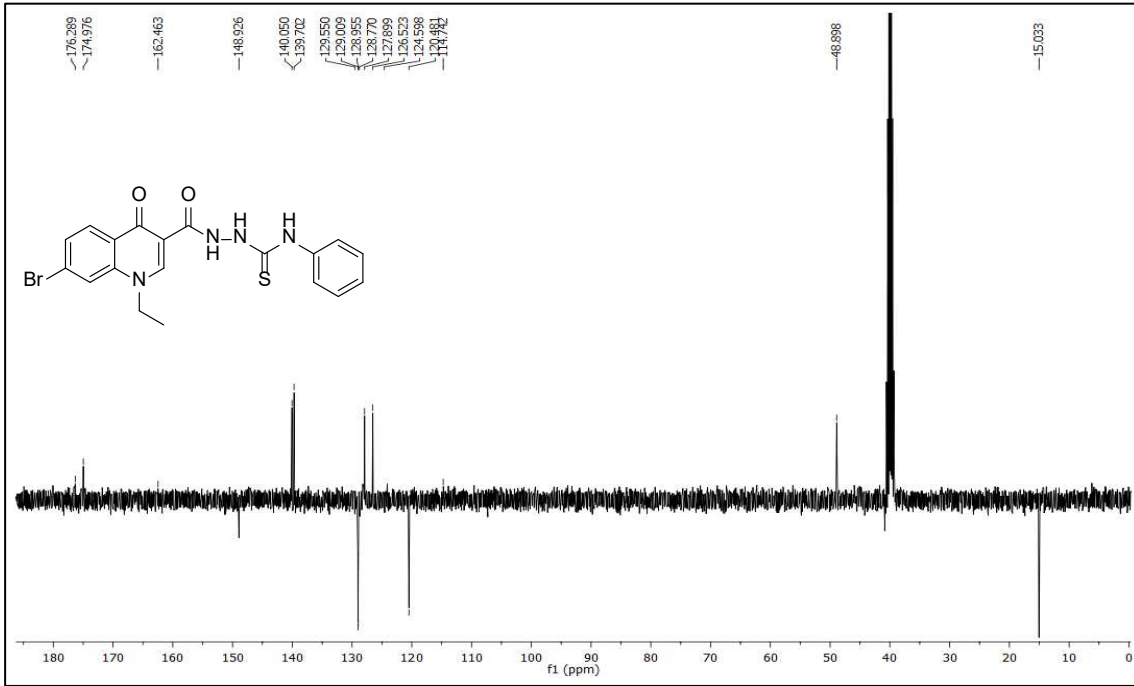
Ek Şekil 286. 31b No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



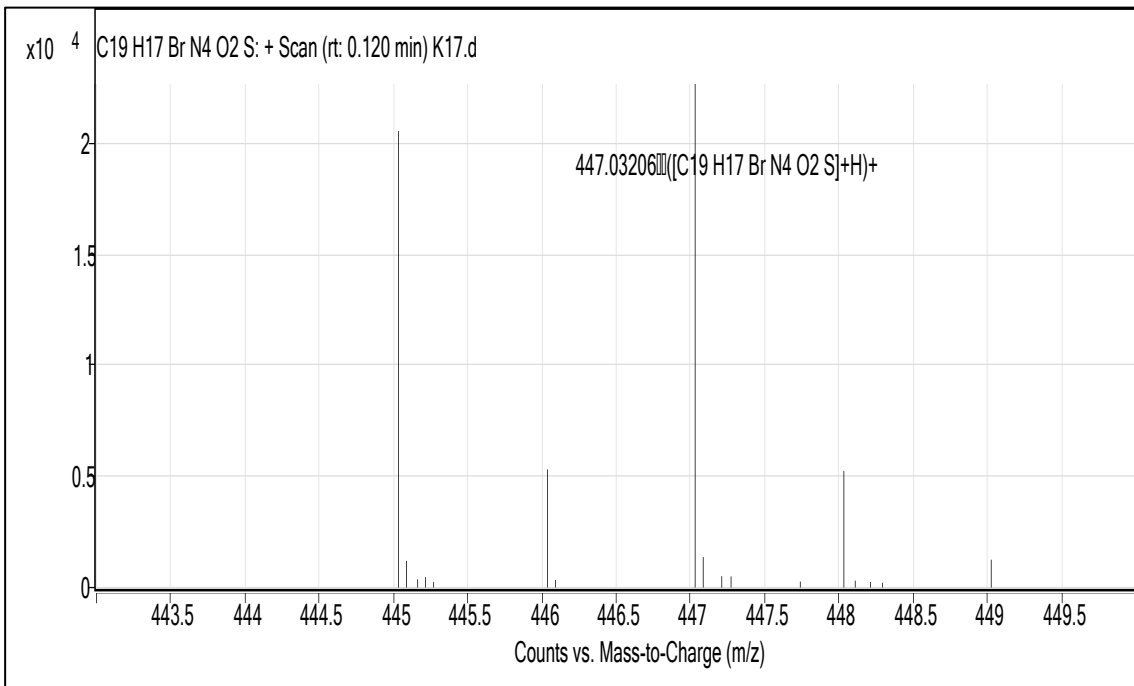
Ek Şekil 287. 31b No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



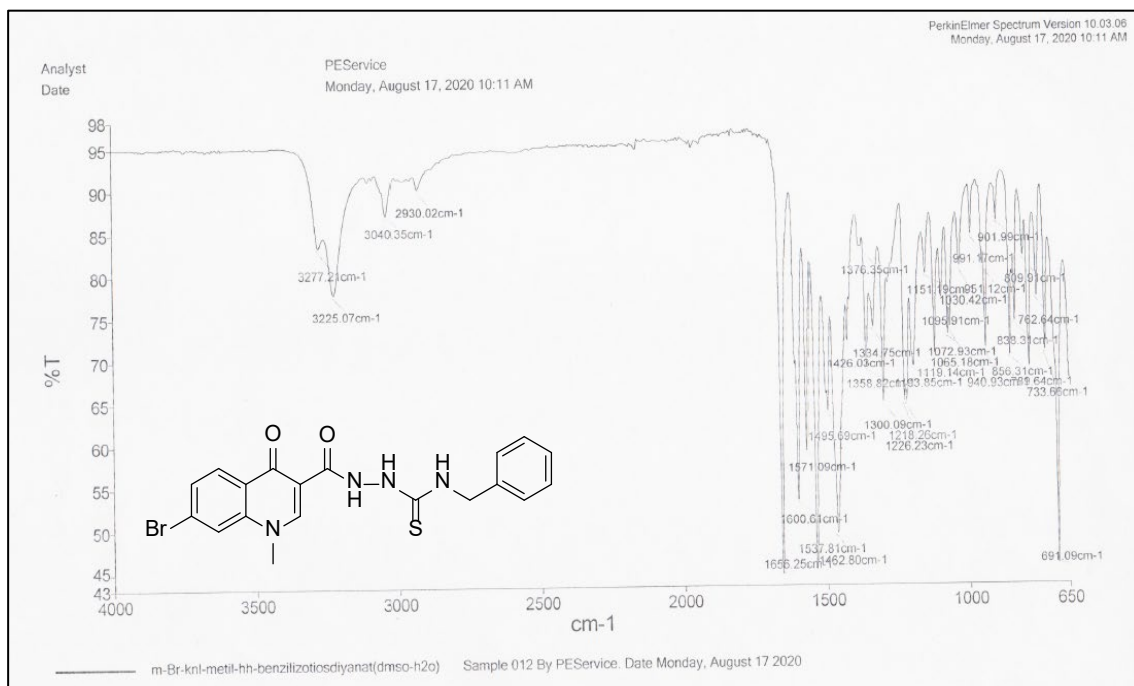
Ek Şekil 288. 31b No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



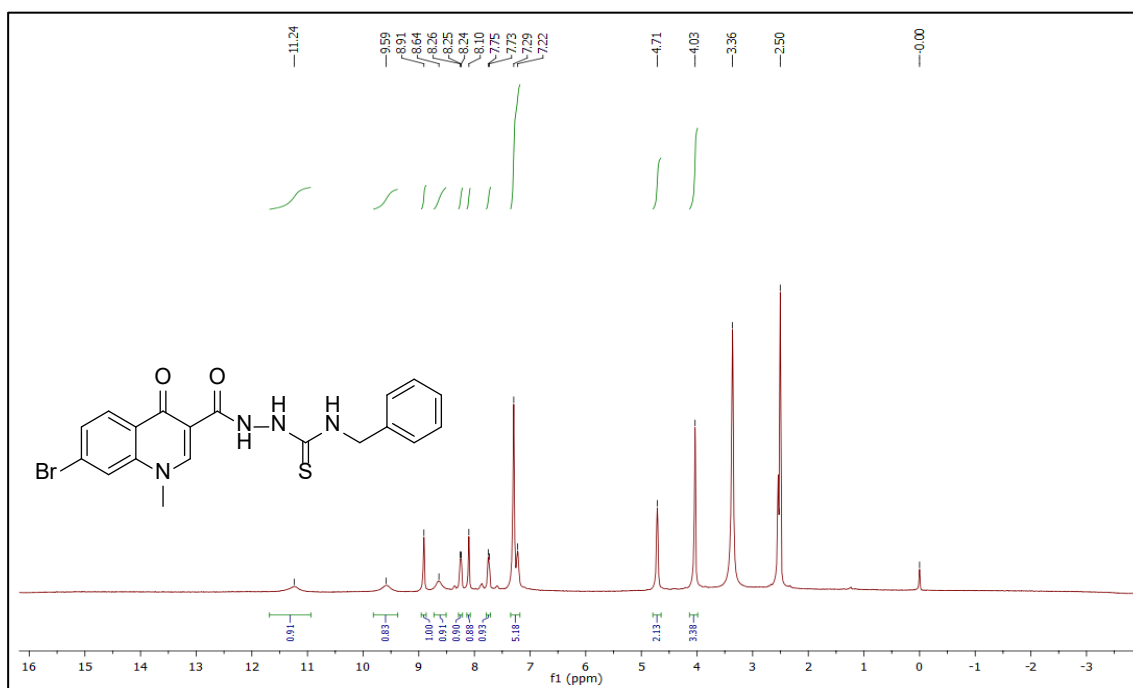
Ek Şekil 291. 31c No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



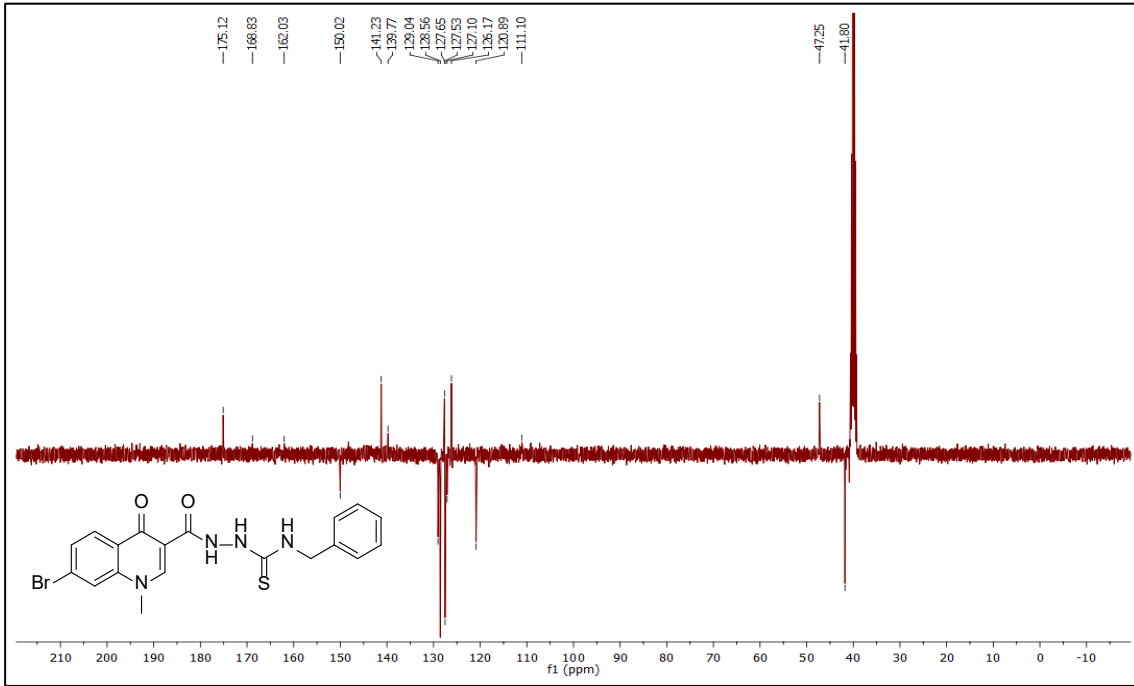
Ek Şekil 292. 31c No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



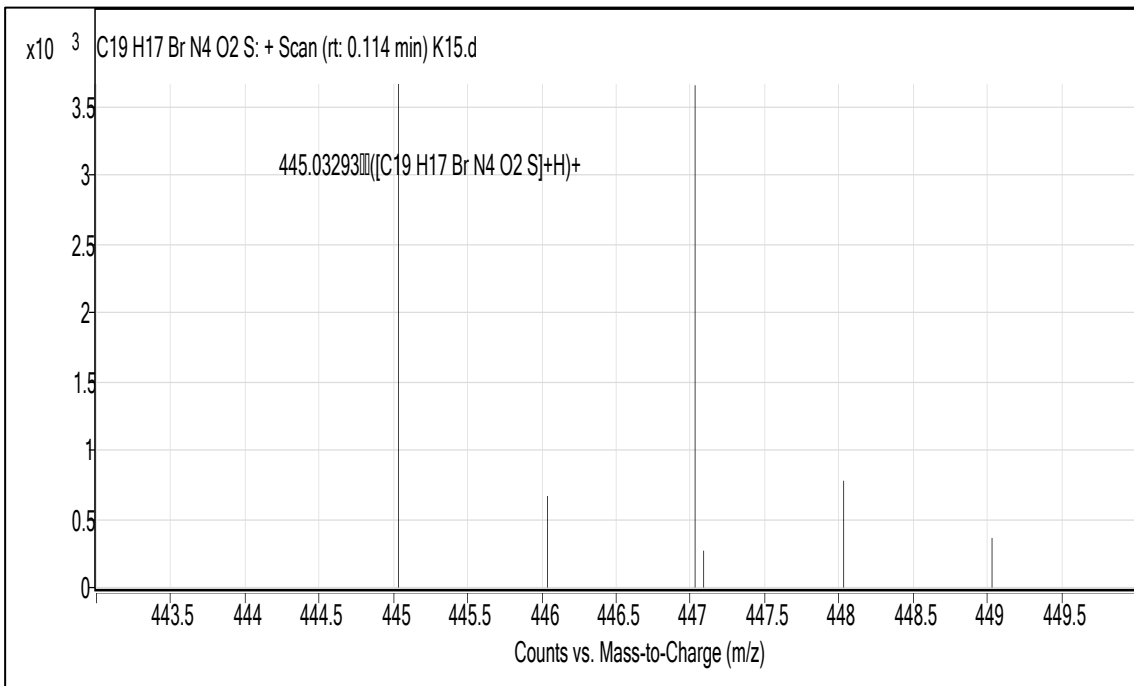
Ek Şekil 293. 31d No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



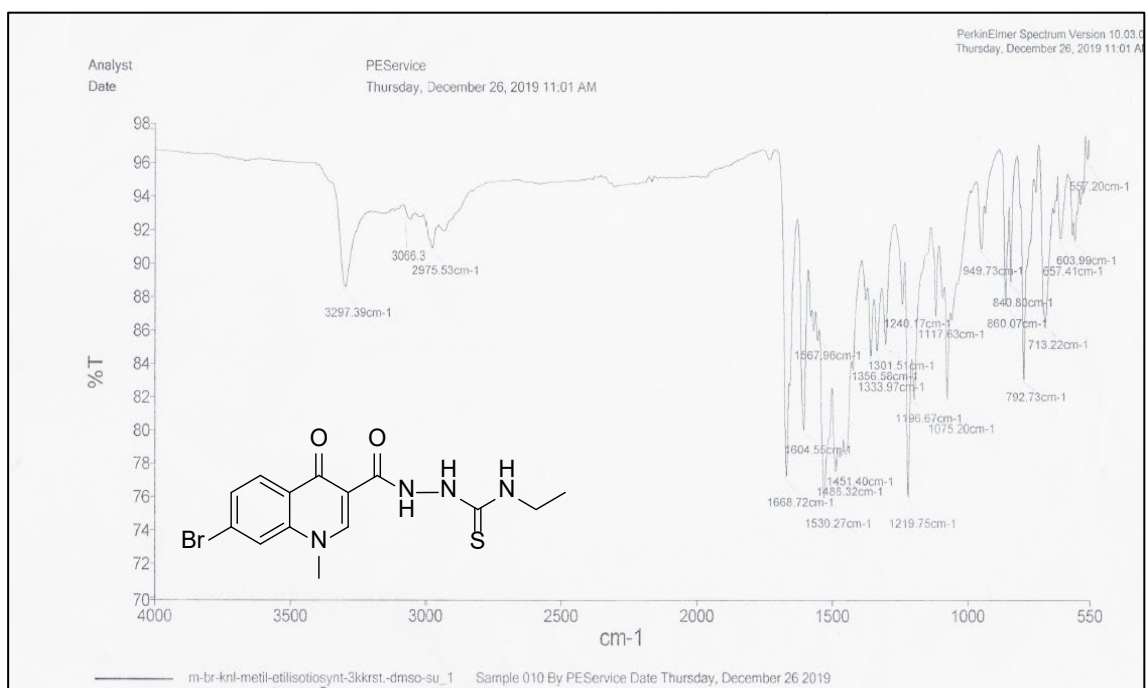
Ek Şekil 294. 31d No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



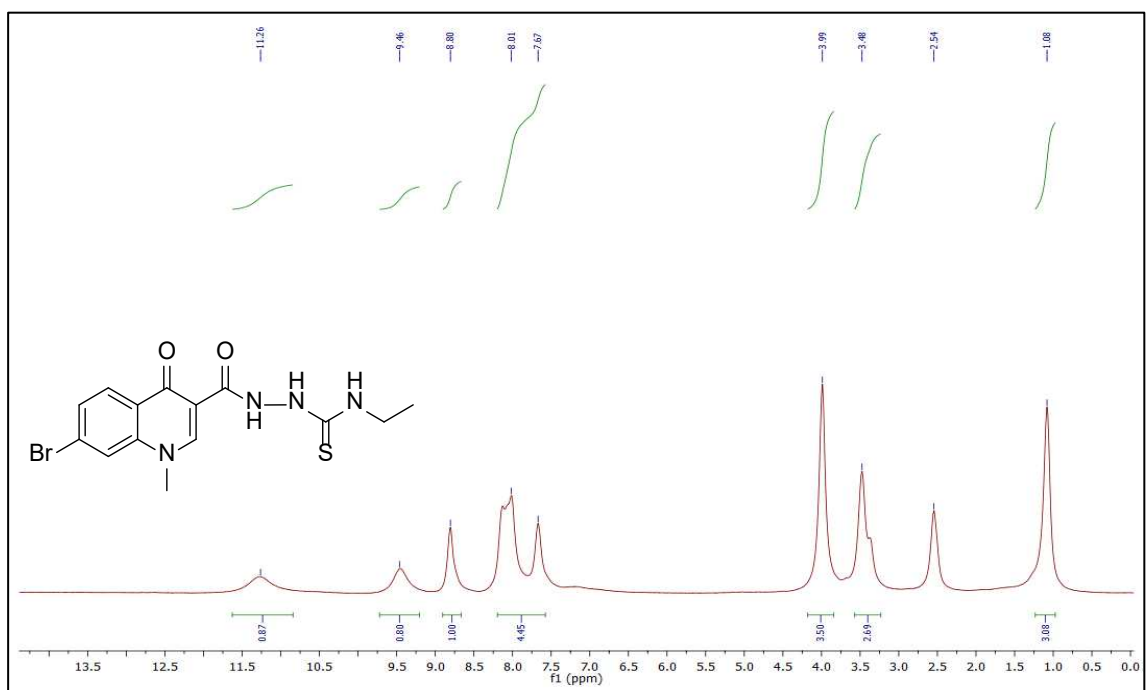
Ek Şekil 295. 31d No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



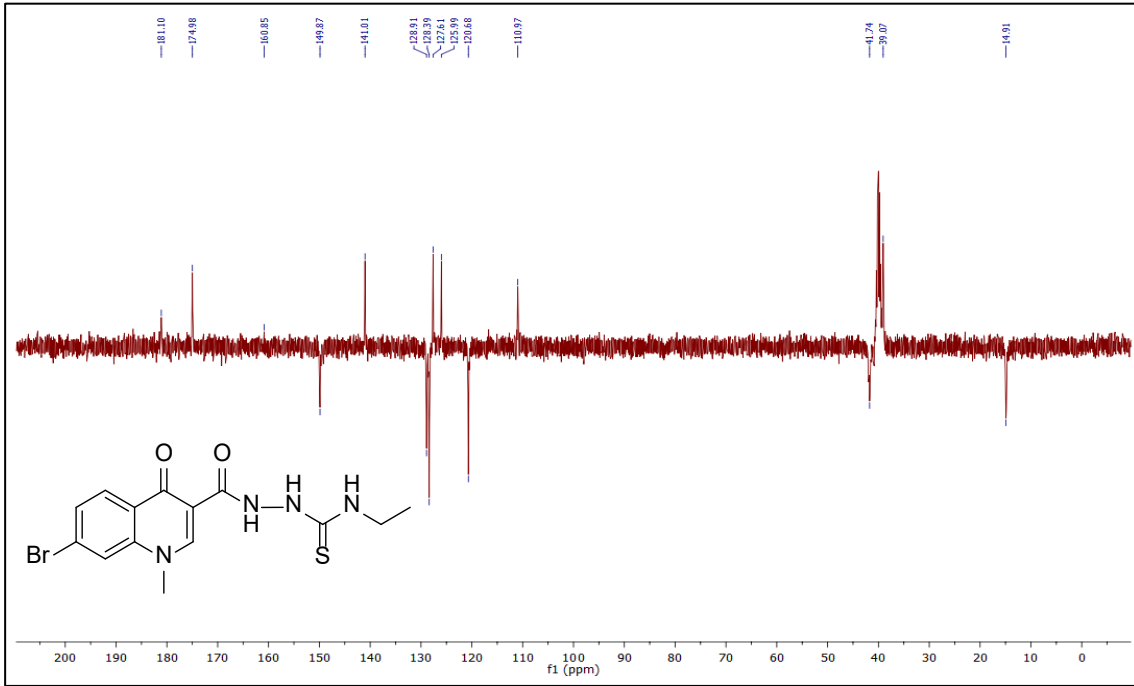
Ek Şekil 296. 31d No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



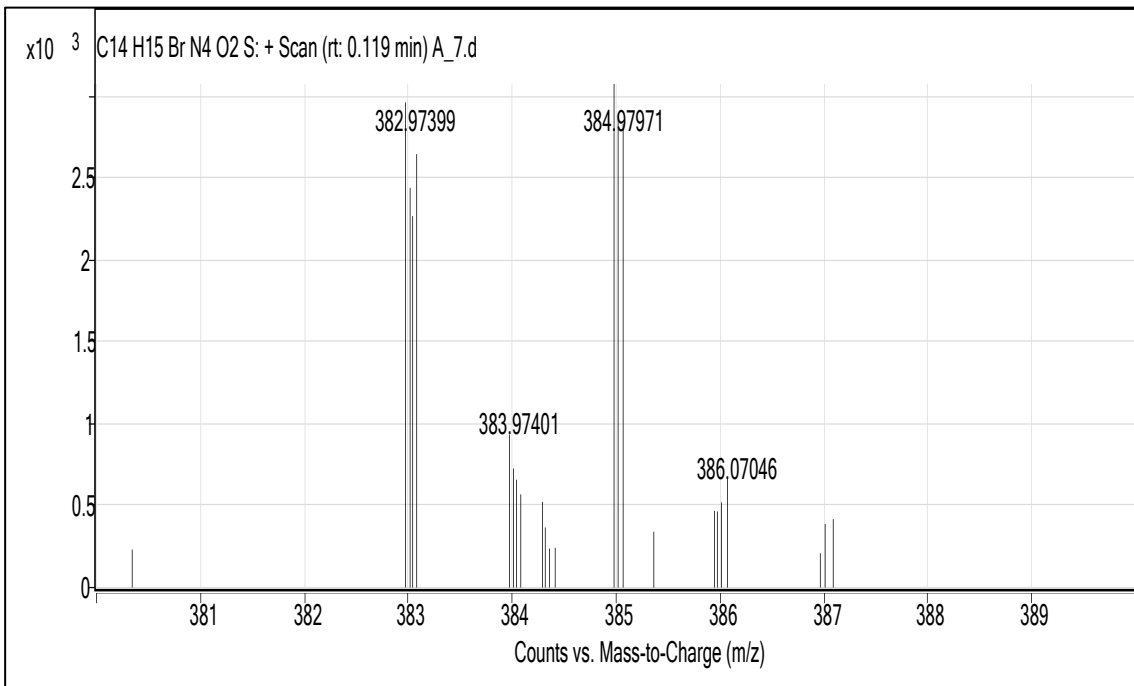
Ek Şekil 297. 31e No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



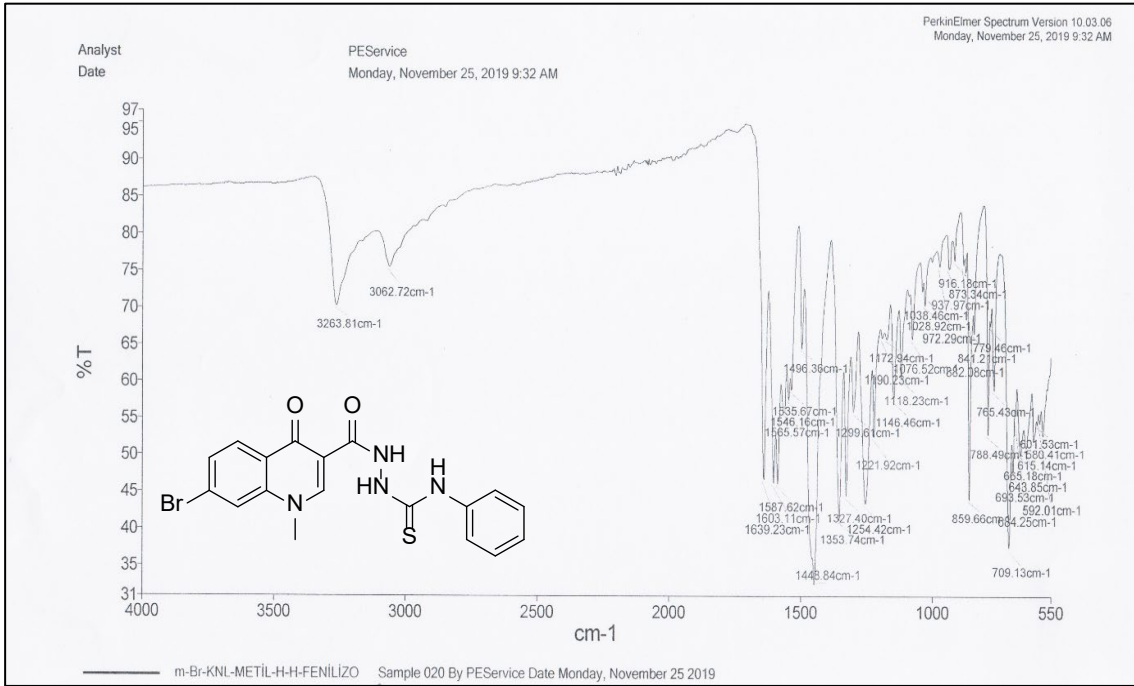
Ek Şekil 298. 31e No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



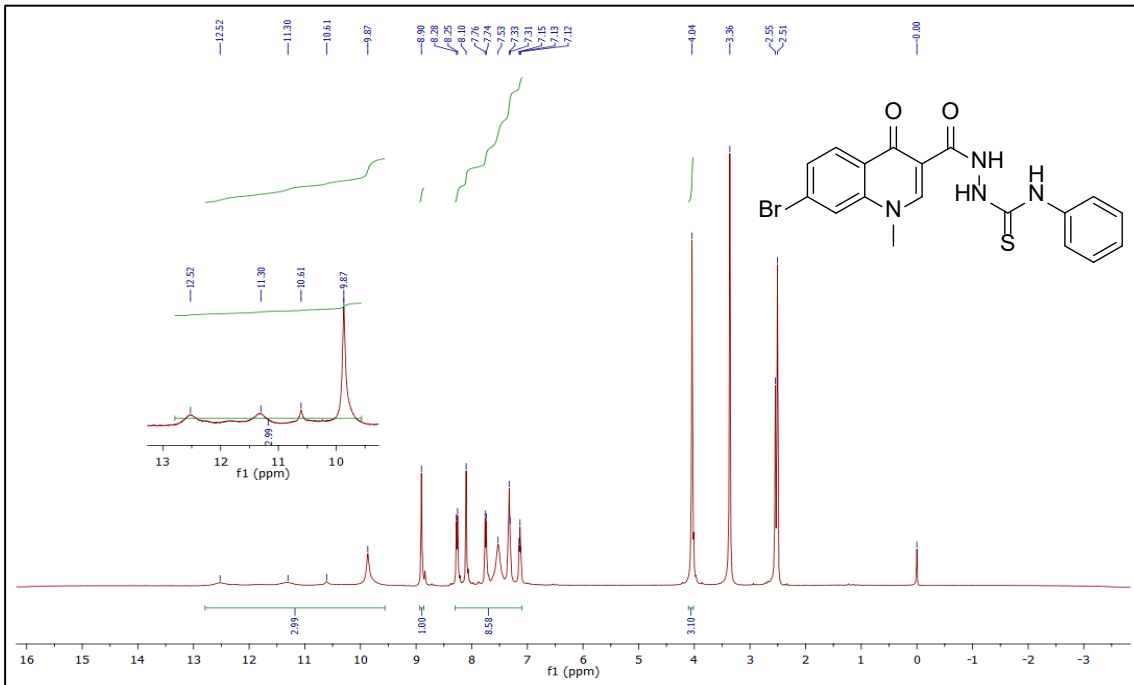
Ek Şekil 299. 31e No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



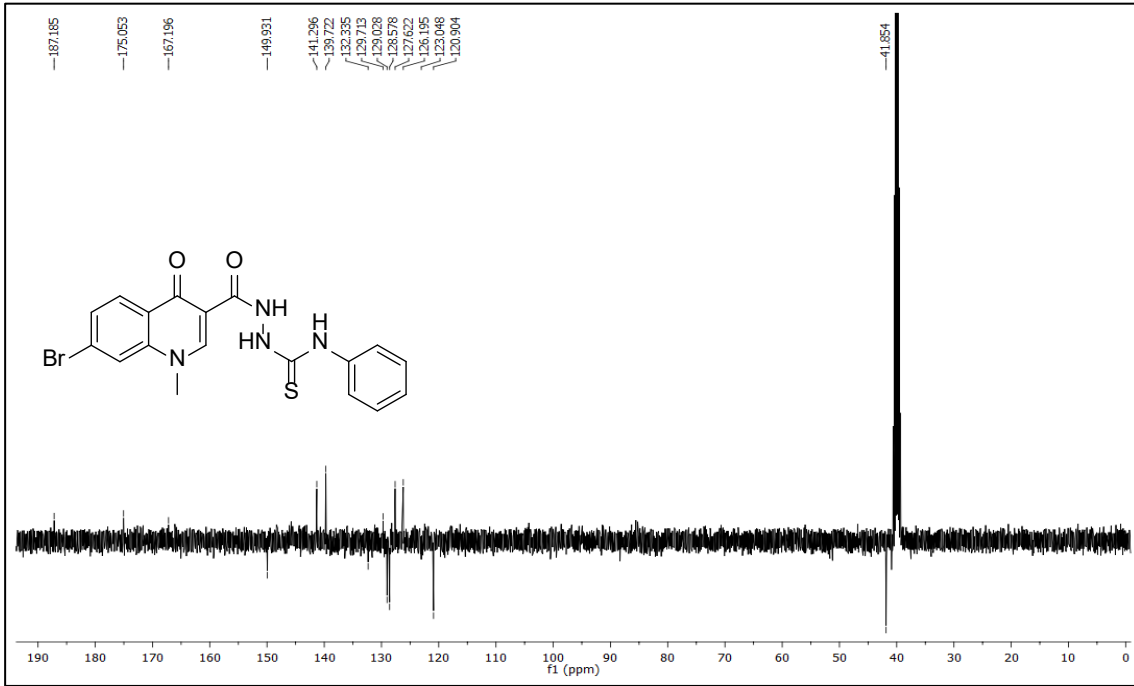
Ek Şekil 300. 31e No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



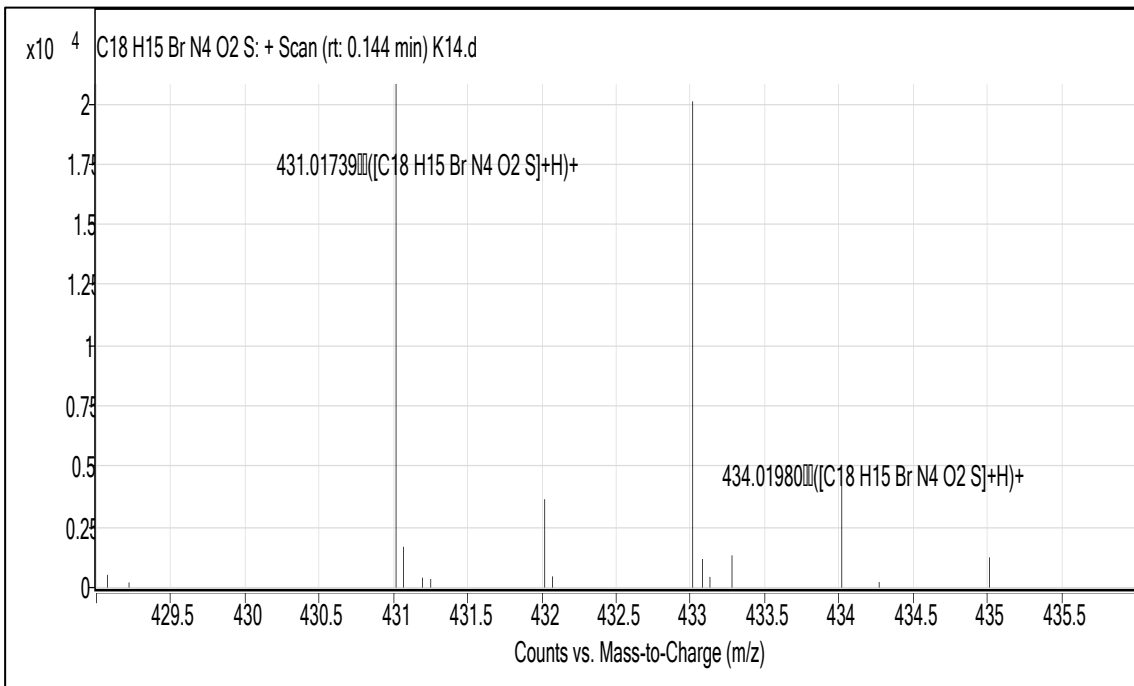
Ek Şekil 301. 31f No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



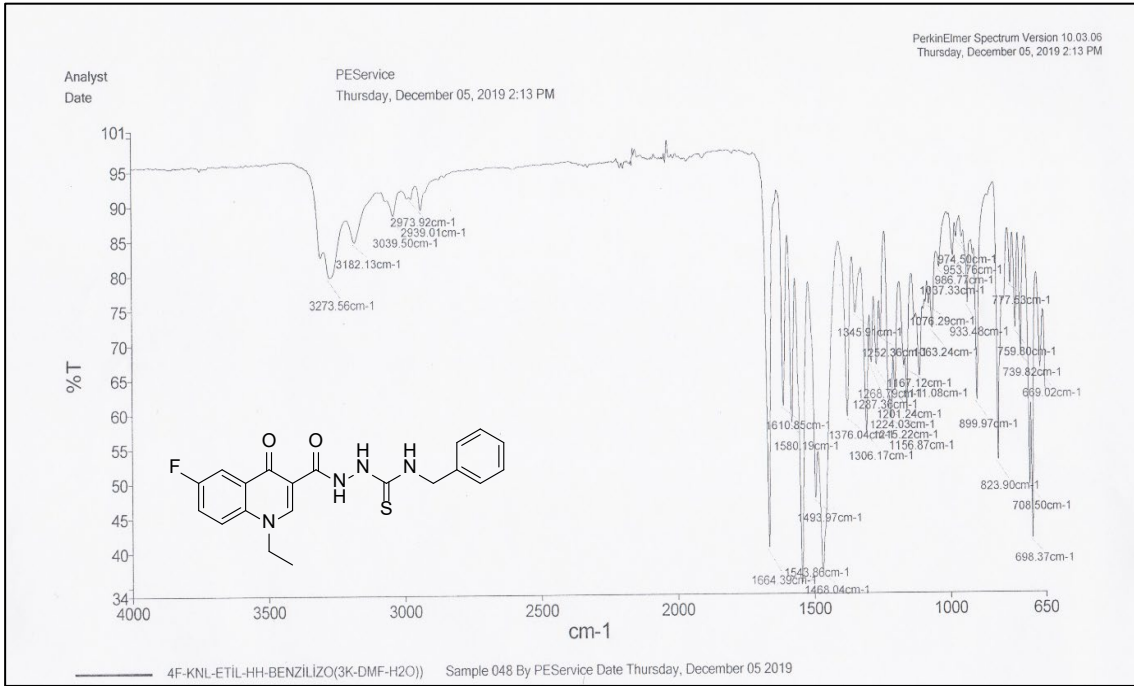
Ek Şekil 302. 31f No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



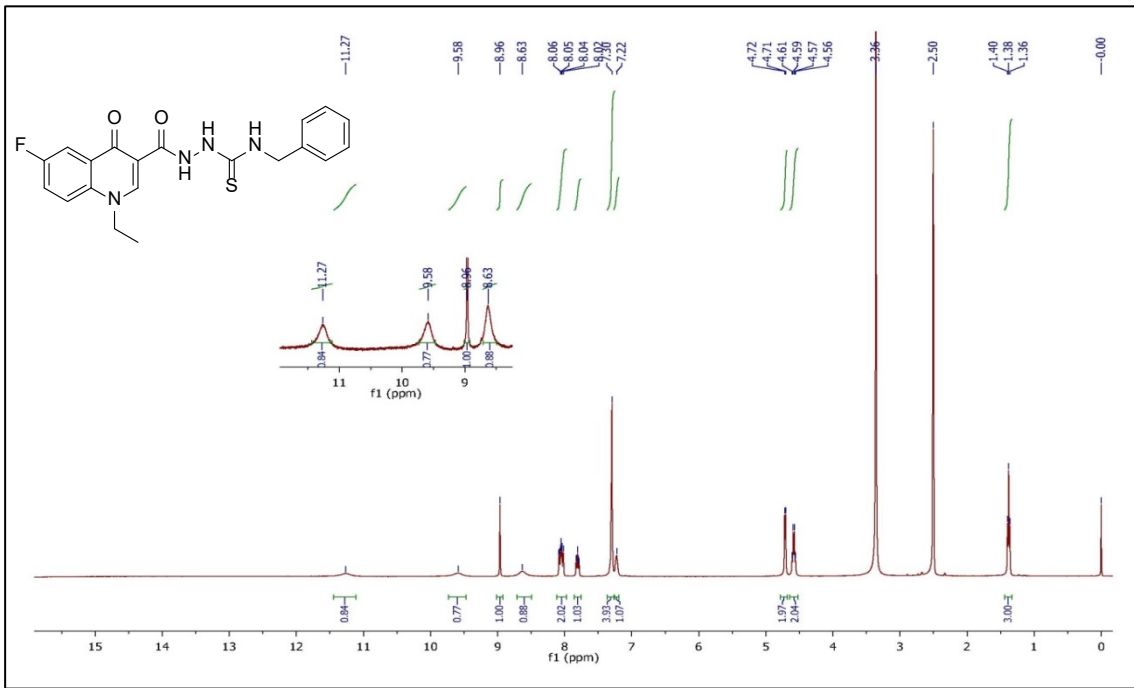
Ek Şekil 303. 31f No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



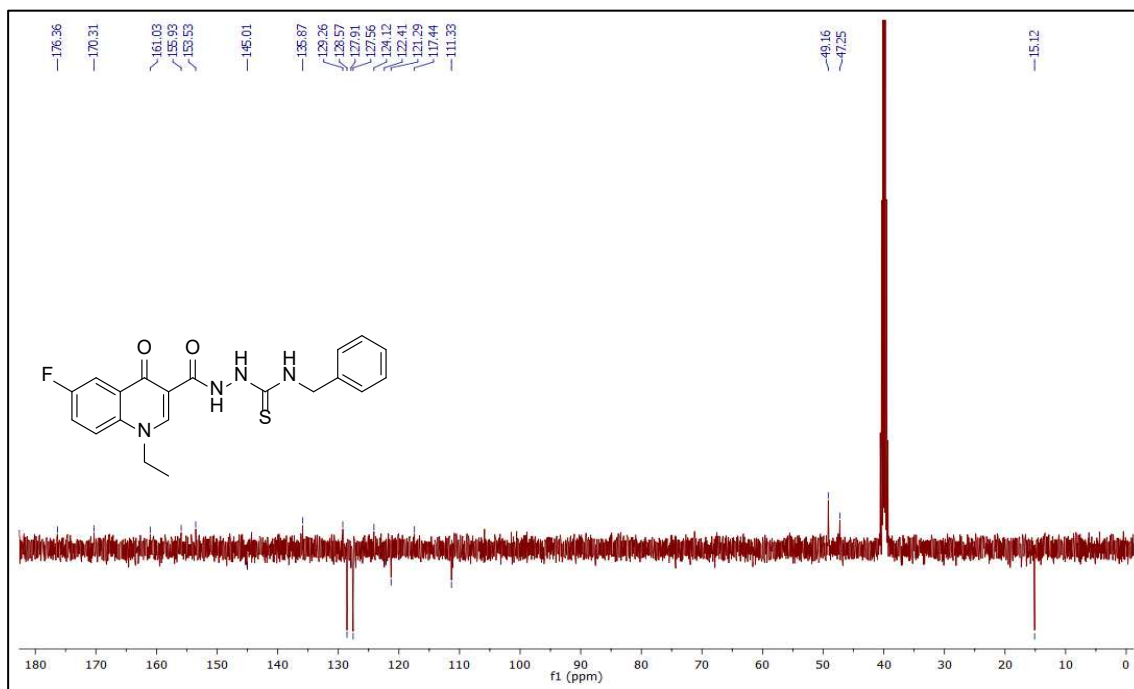
Ek Şekil 304. 31f No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



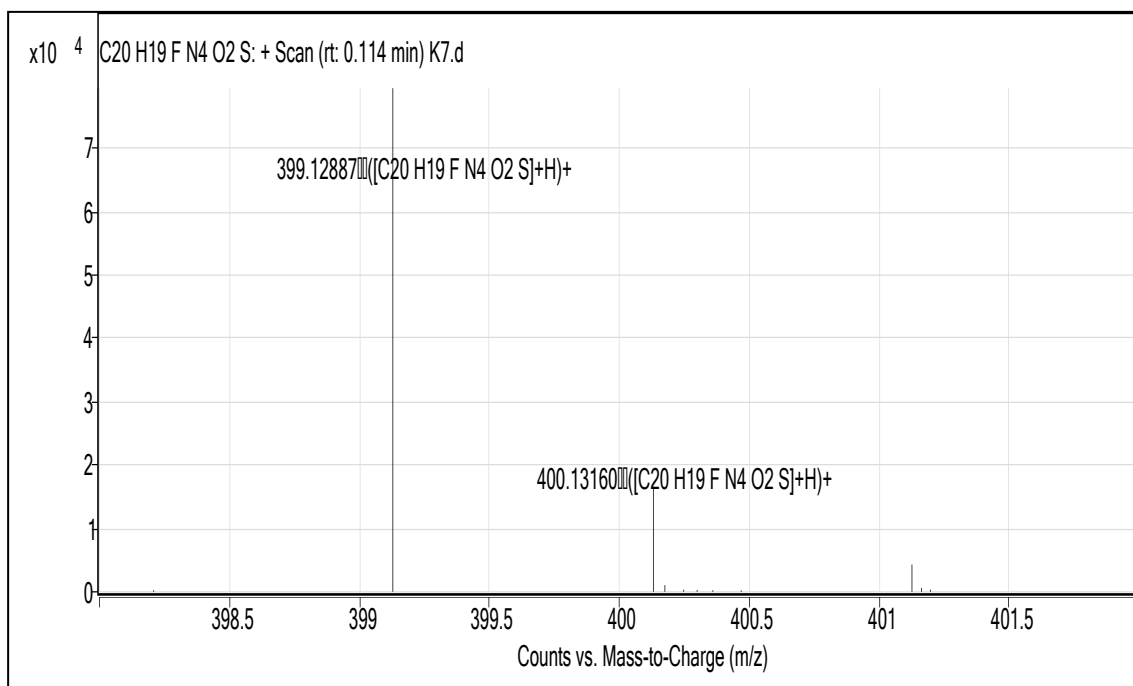
Ek Şekil 305. 32a No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



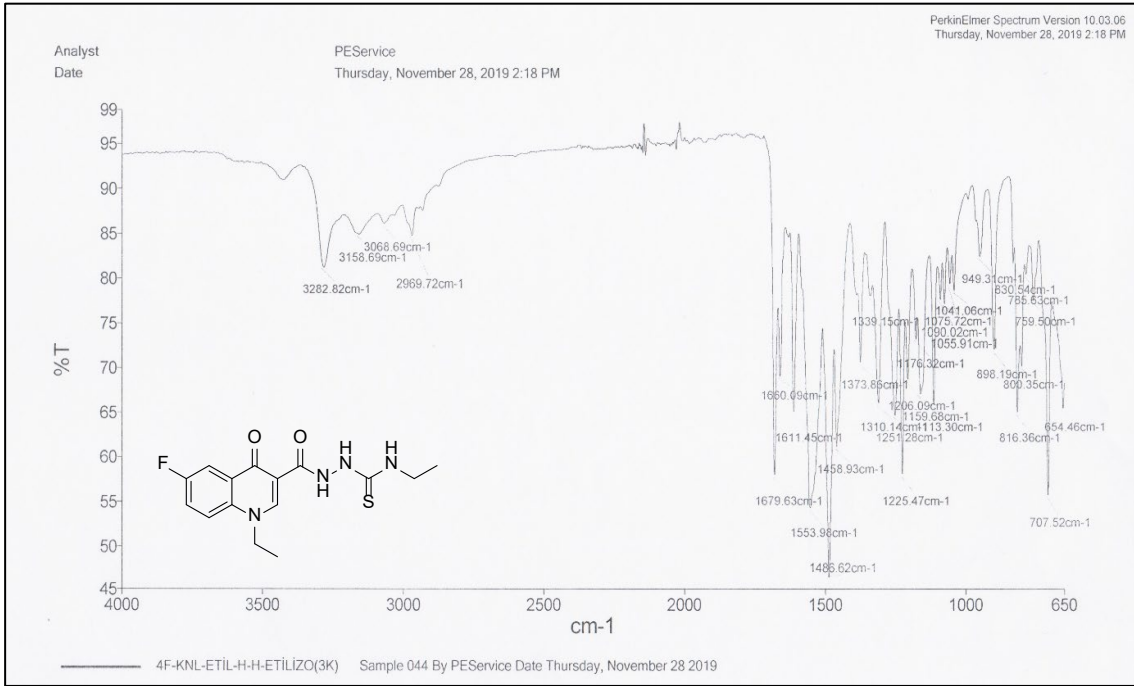
Ek Şekil 306. 32a No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



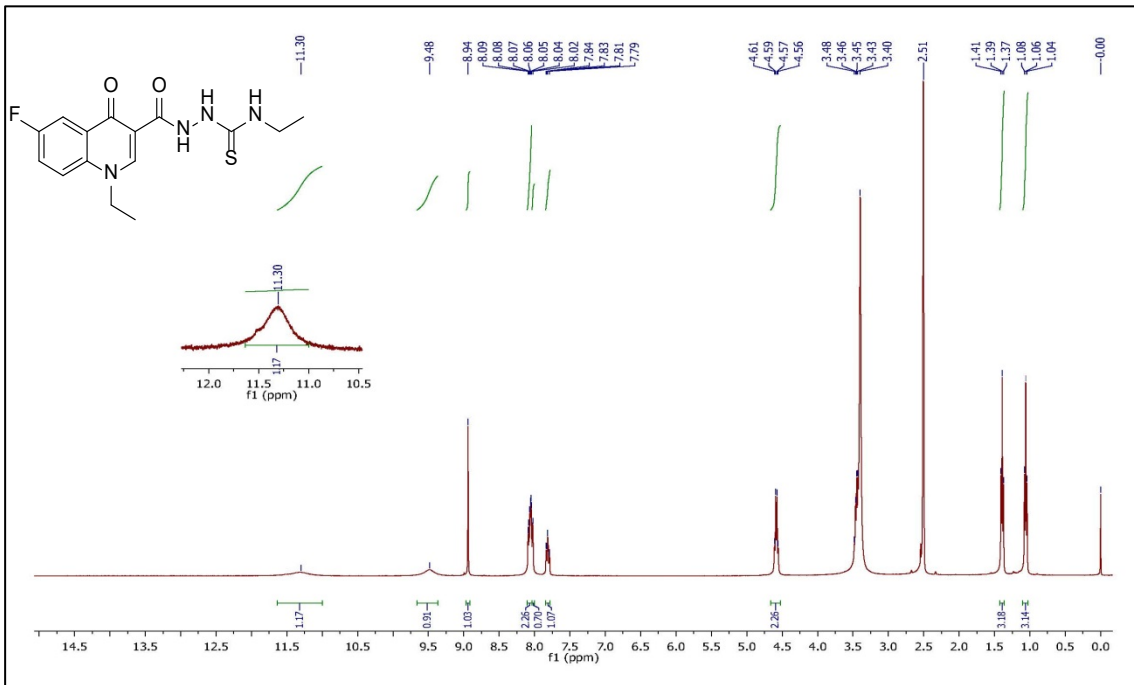
Ek Şekil 307. 32a No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



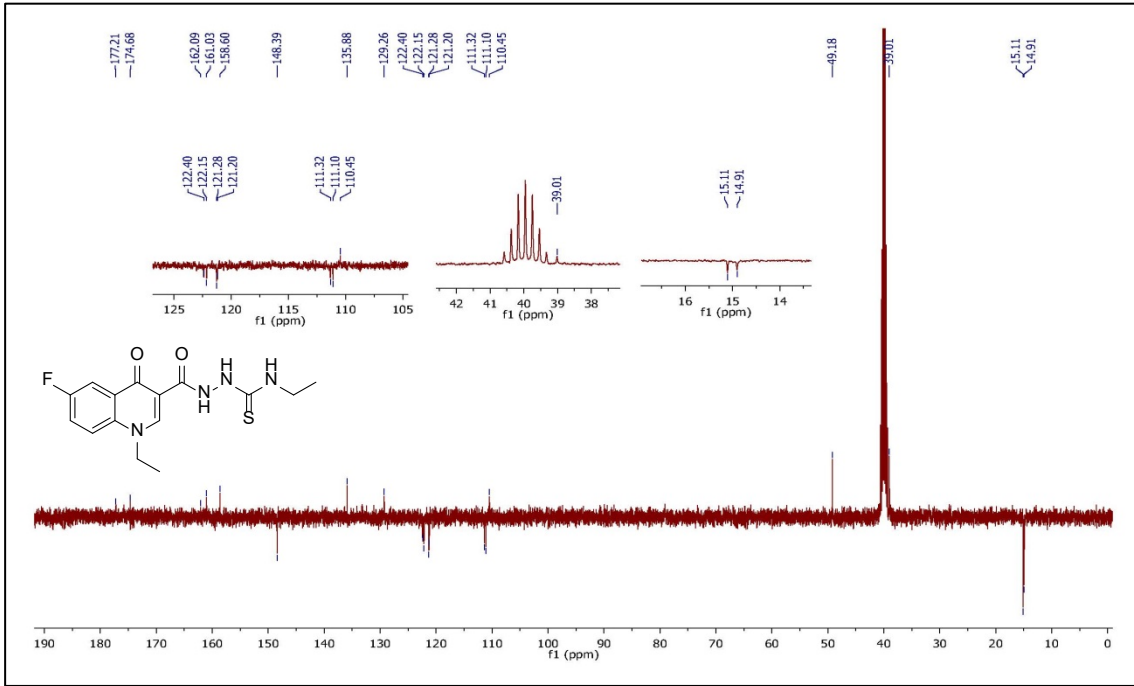
Ek Şekil 308. 32a No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



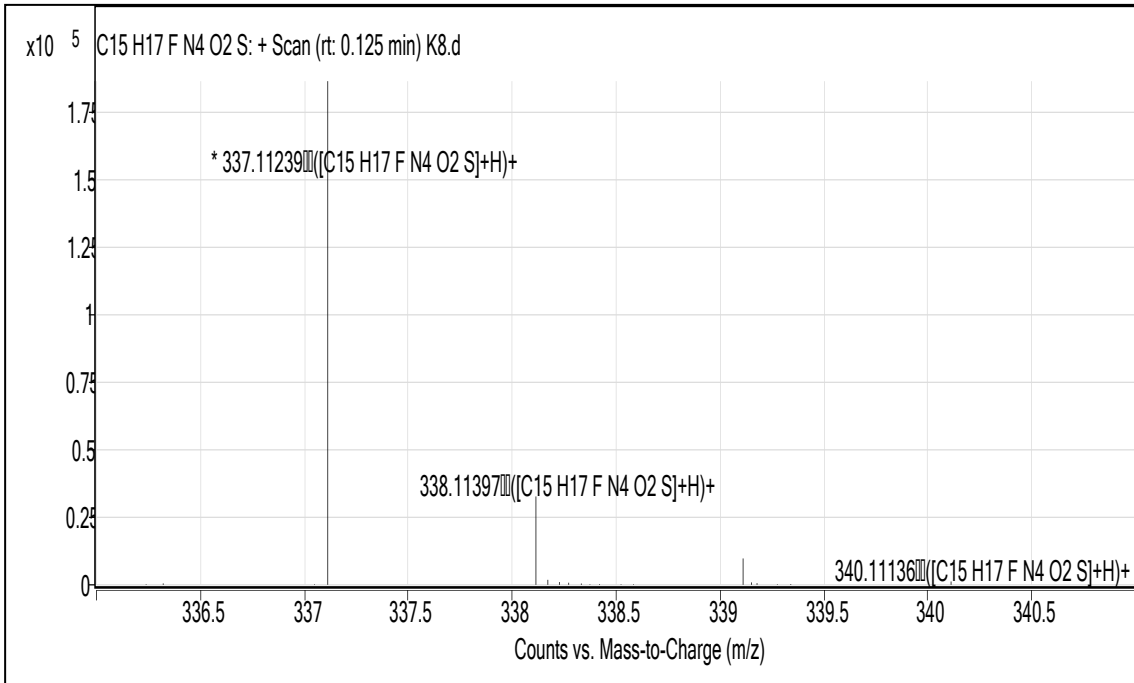
Ek Şekil 309. 32b No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



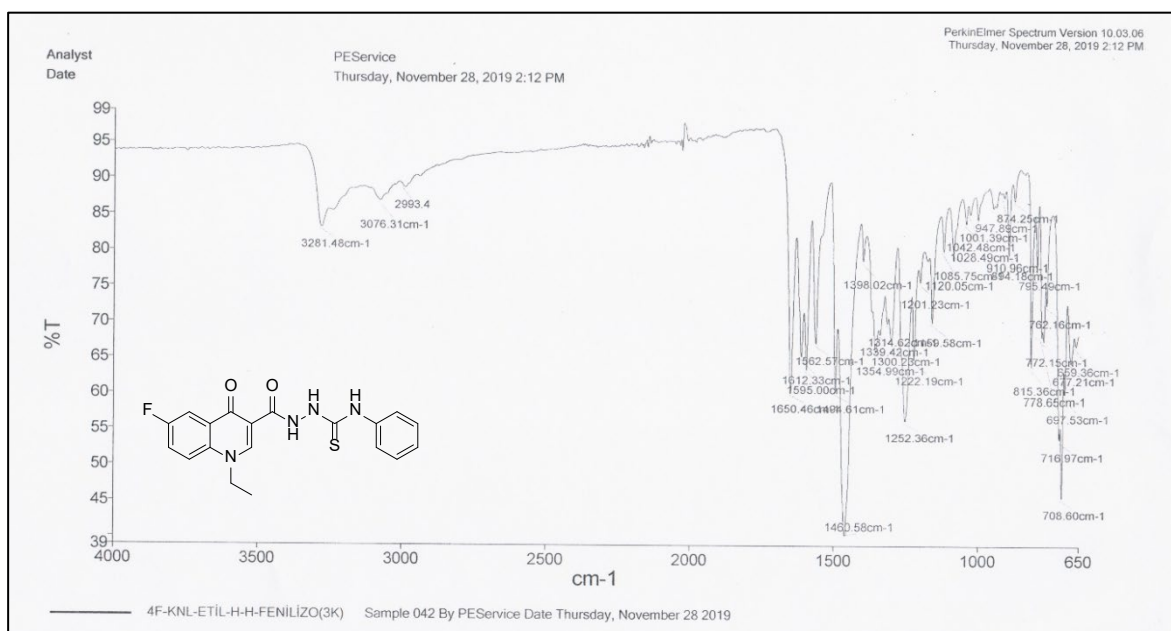
Ek Şekil 310. 32b No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



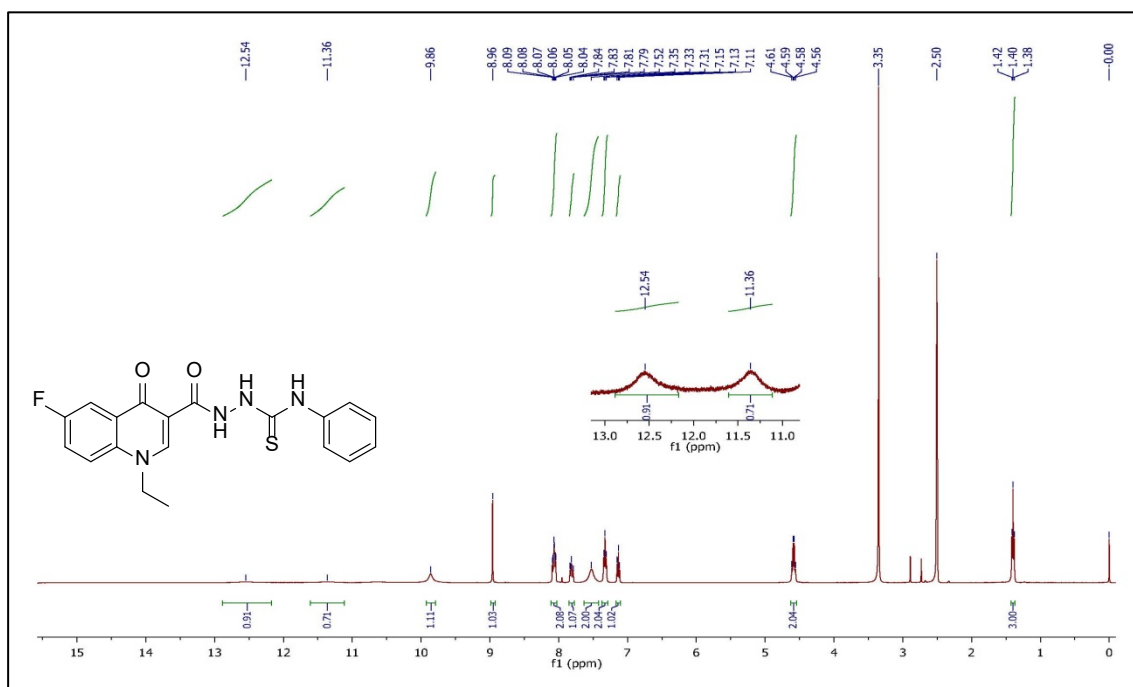
Ek Şekil 311. 32b No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



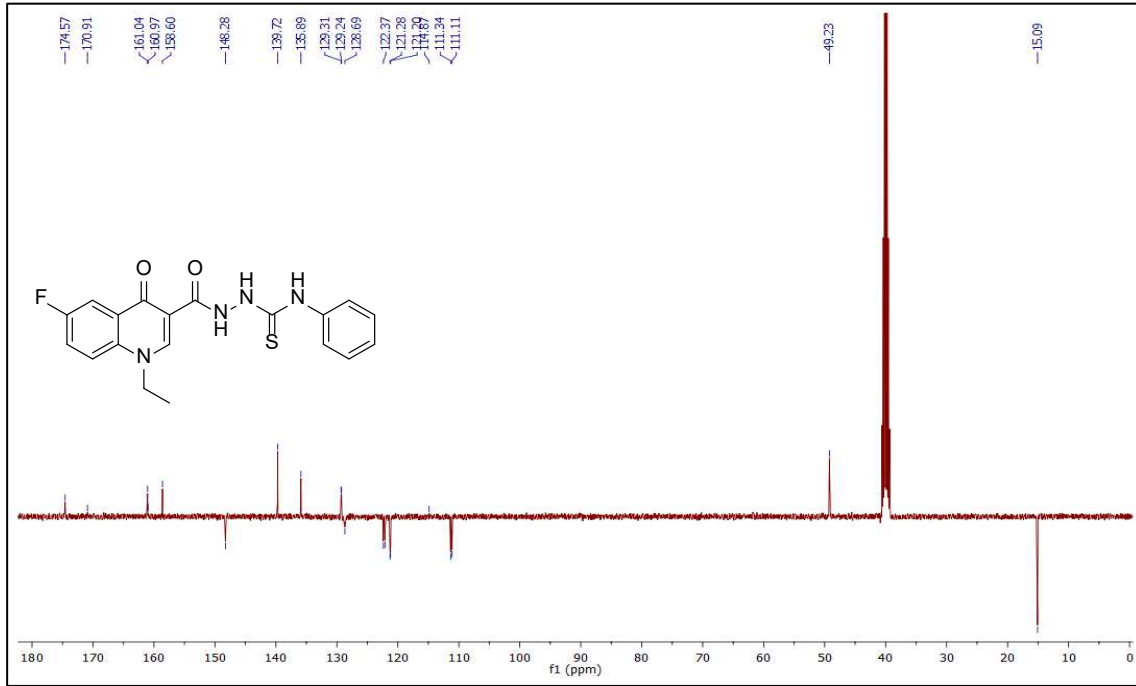
Ek Şekil 312. 32b No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



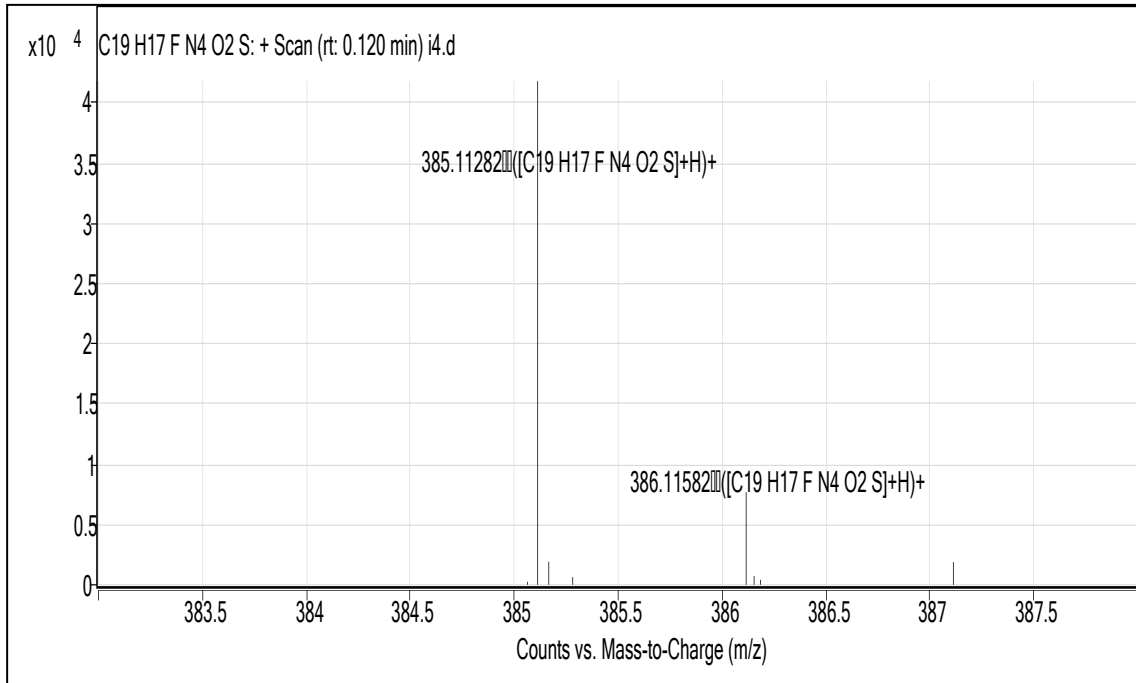
Ek Şekil 313. 32c No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



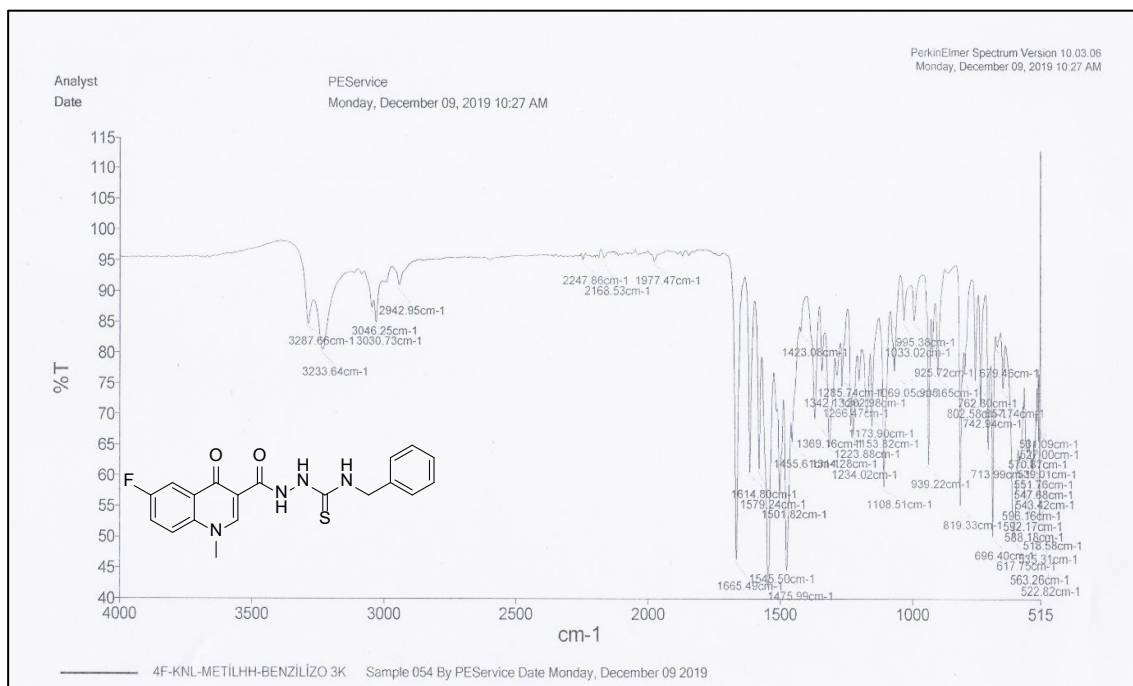
Ek Şekil 314. 32c No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



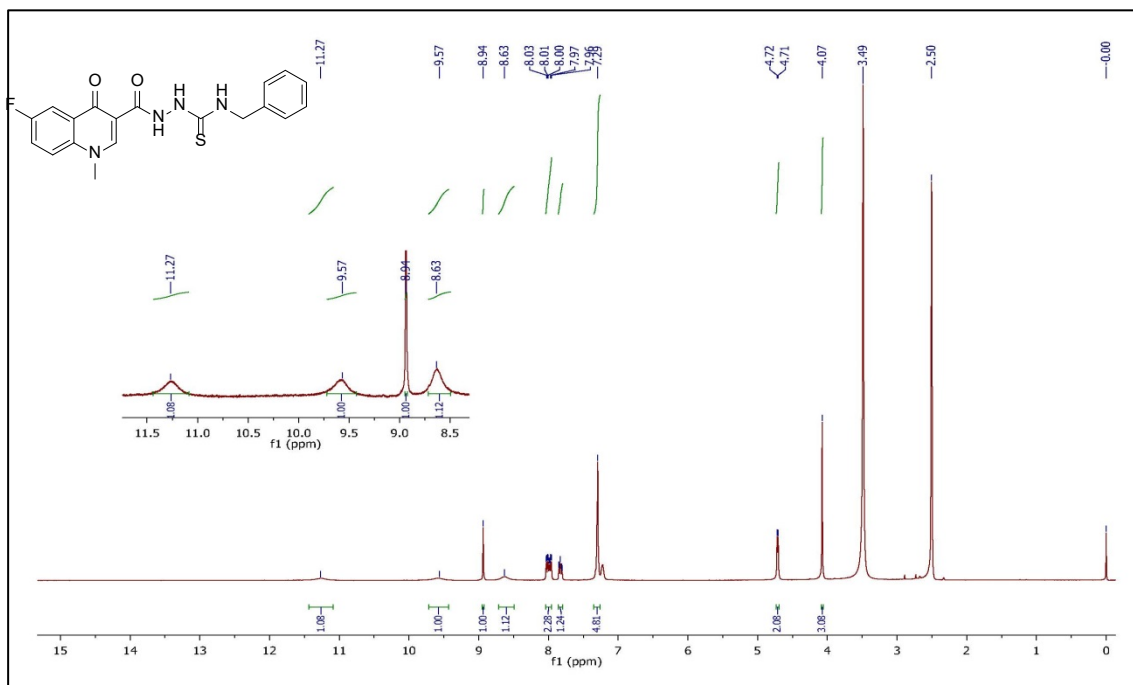
Ek Şekil 315. 32c No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



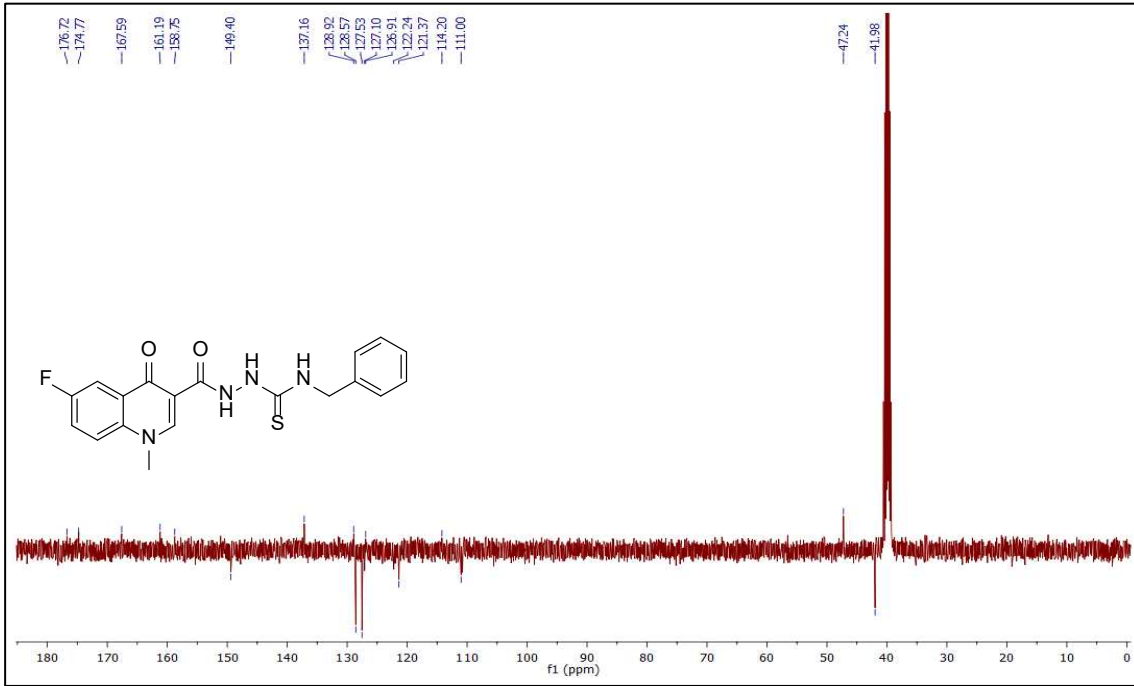
Ek Şekil 316. 32c No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



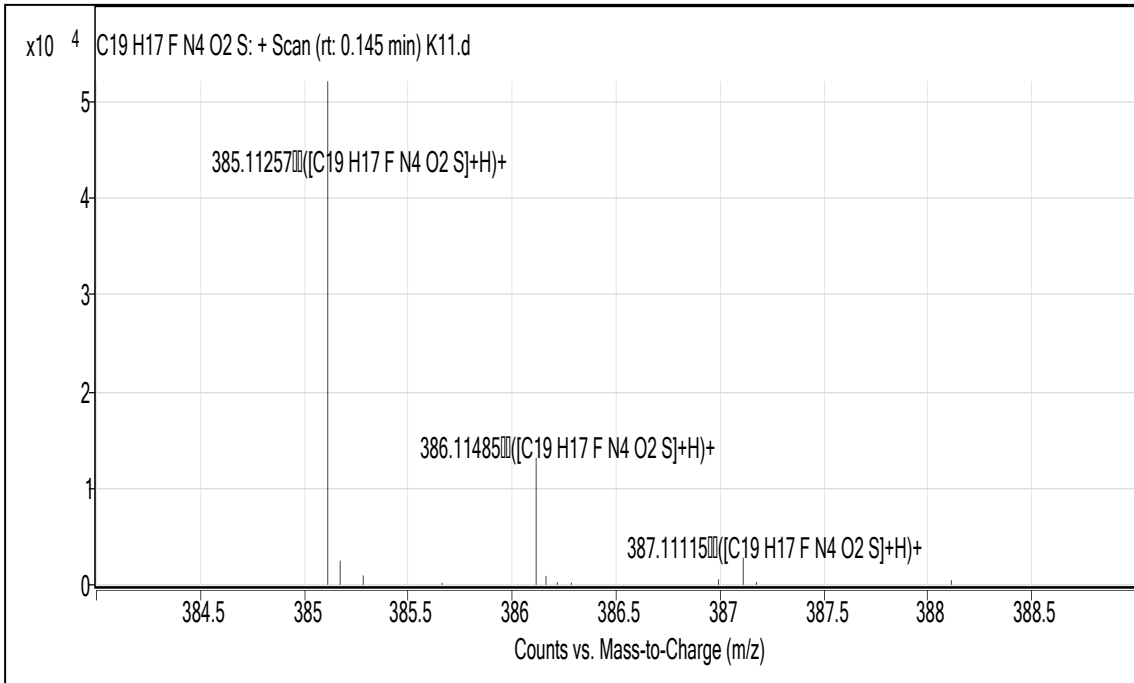
Ek Şekil 317.32d No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



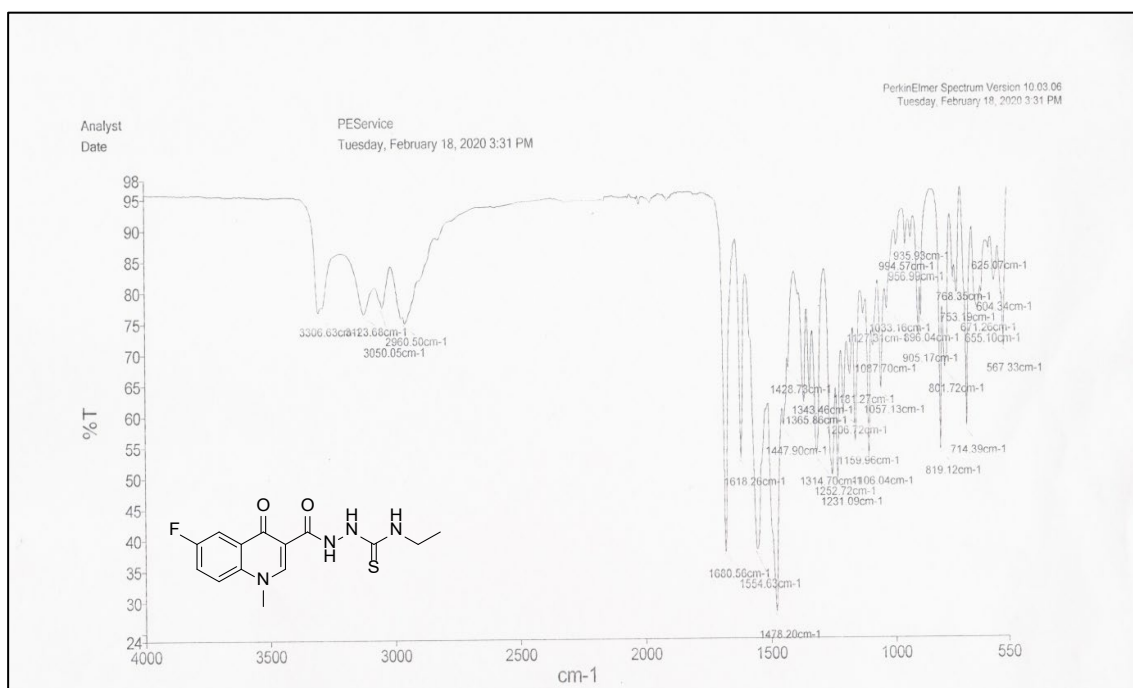
Ek Şekil 318.32d No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



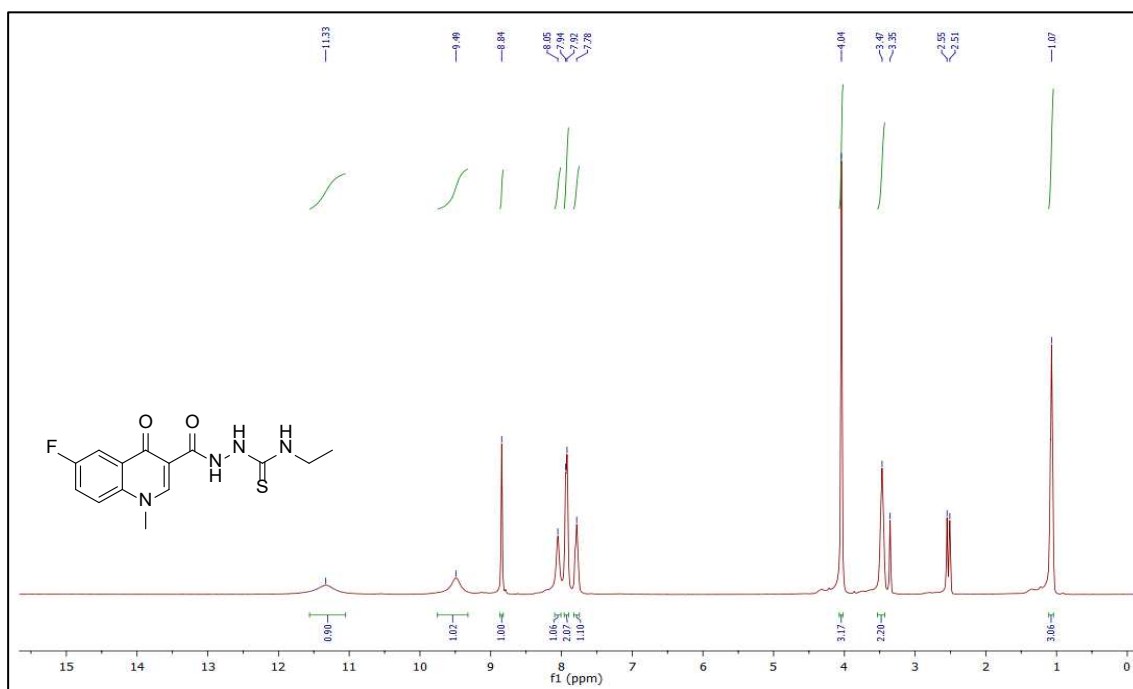
Ek Şekil 319. 32d No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



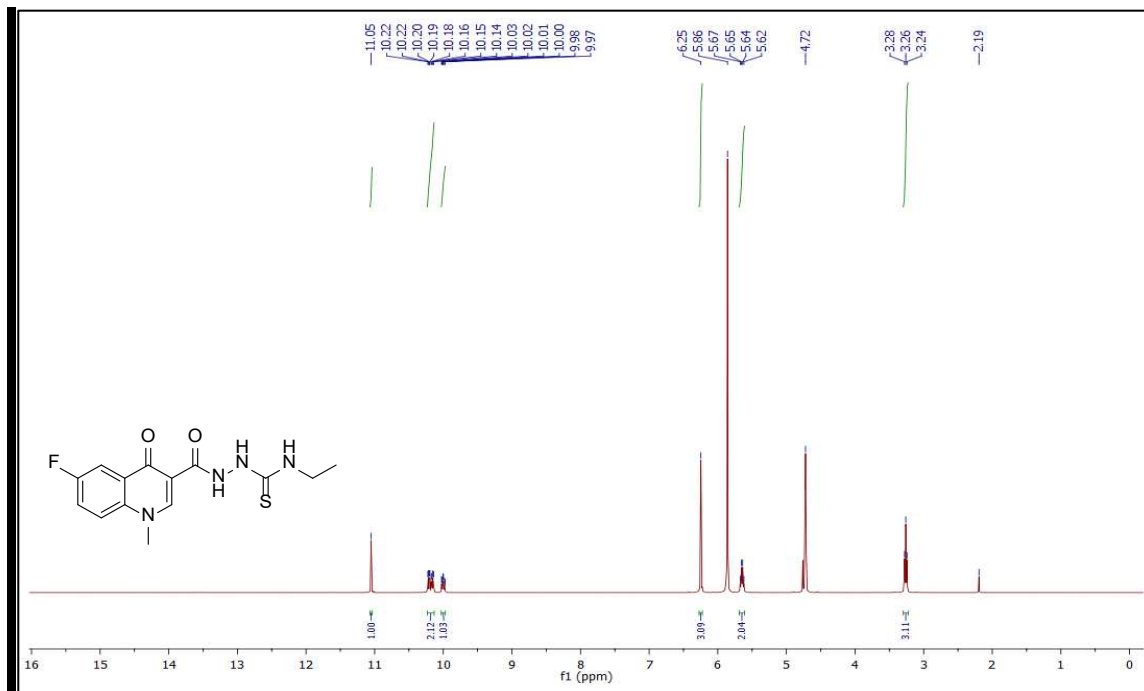
Ek Şekil 320. 32d No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



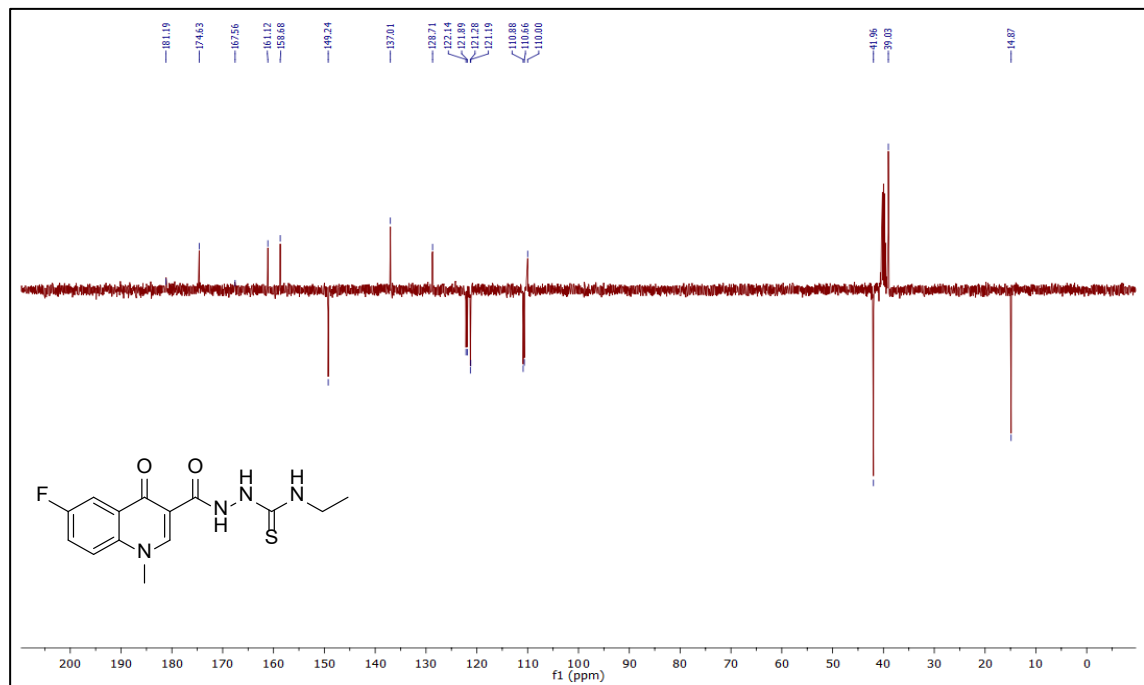
Ek Şekil 321. 32e No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



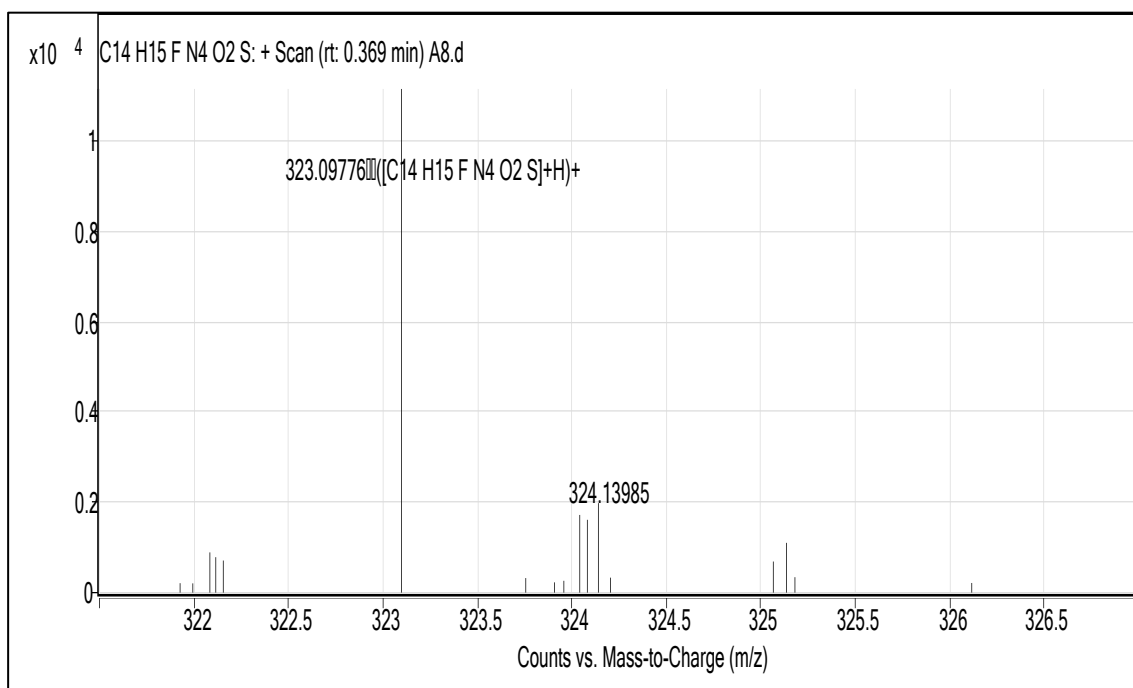
Ek Şekil 322. 32e No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



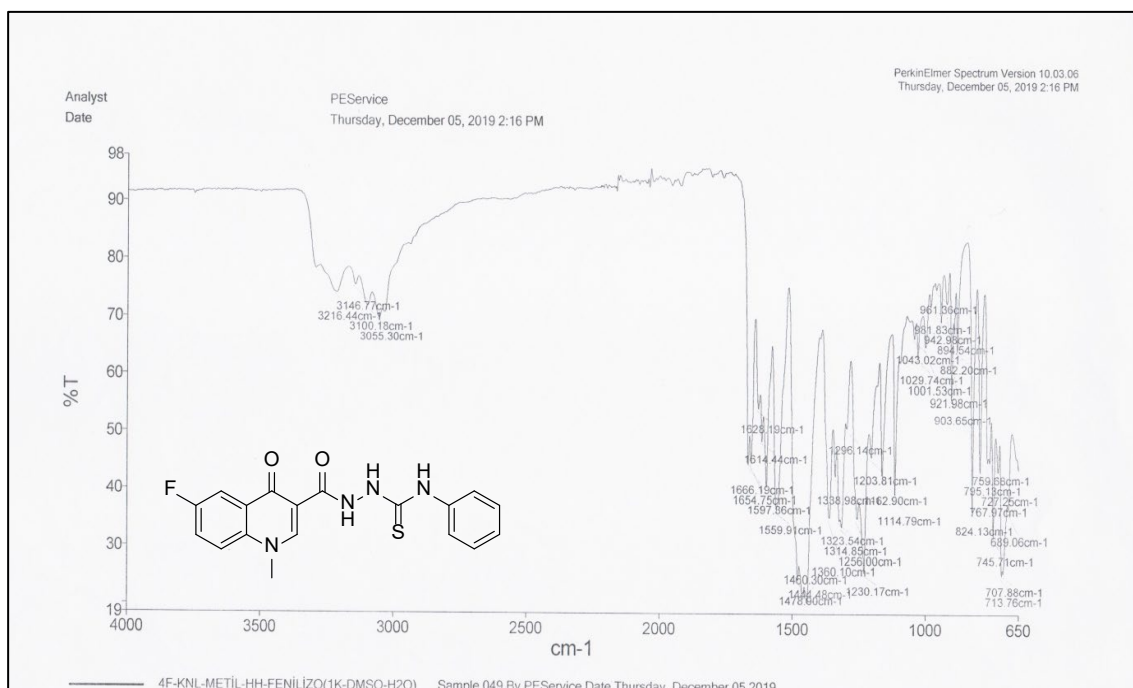
Ek Şekil 323. 32e No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



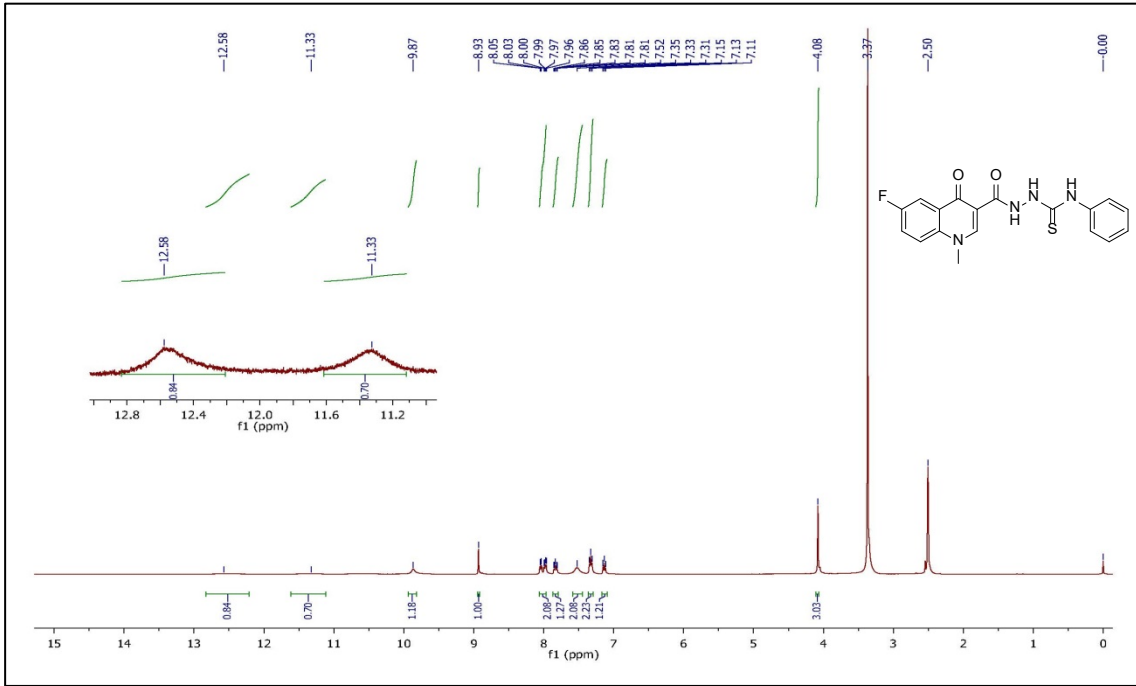
Ek Şekil 324. 32e No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



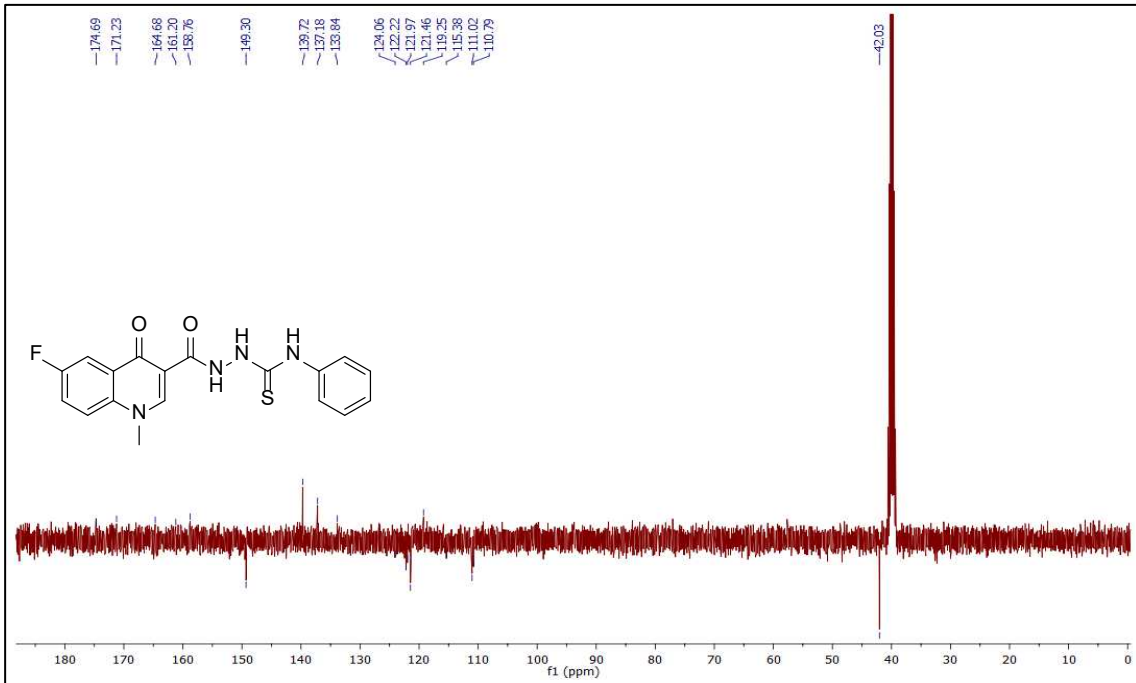
Ek Şekil 325. 32e No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



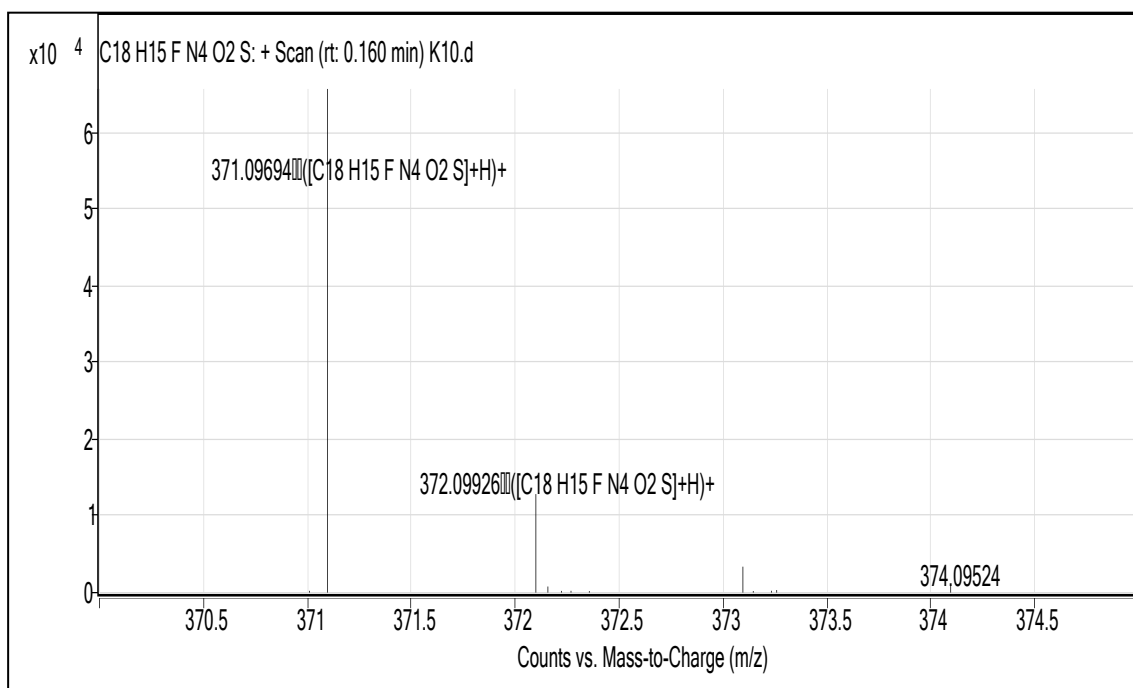
Ek Şekil 326. 32f No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



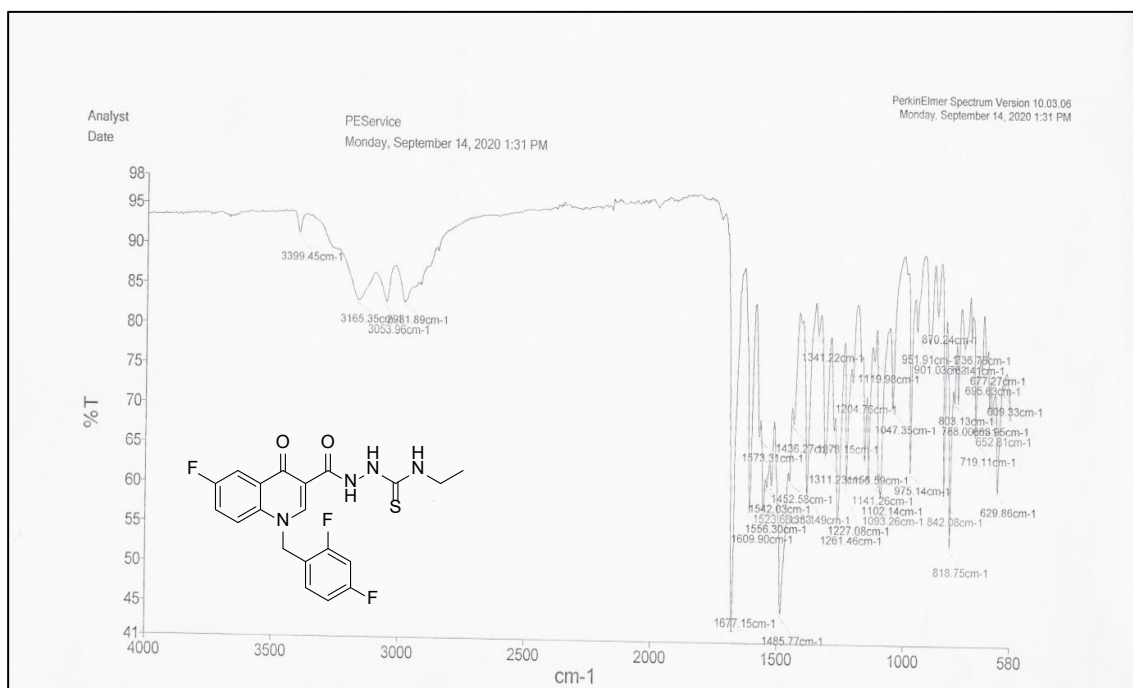
Ek Şekil 327. 32f No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



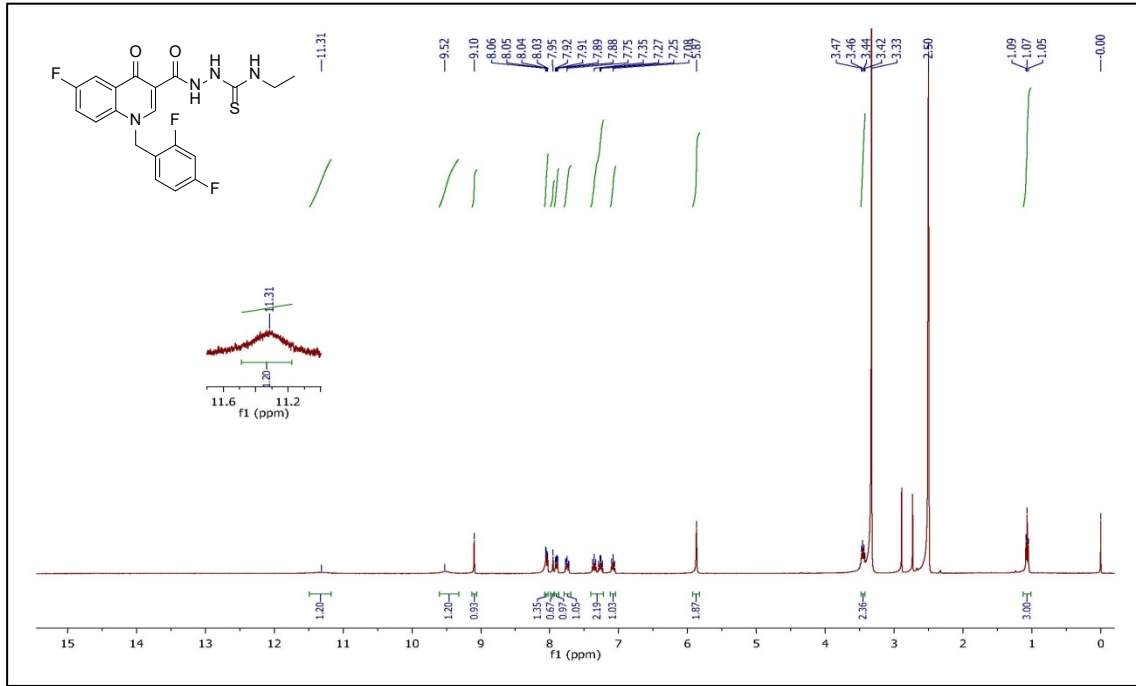
Ek Şekil 328. 32f No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



Ek Şekil 329. 32f No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



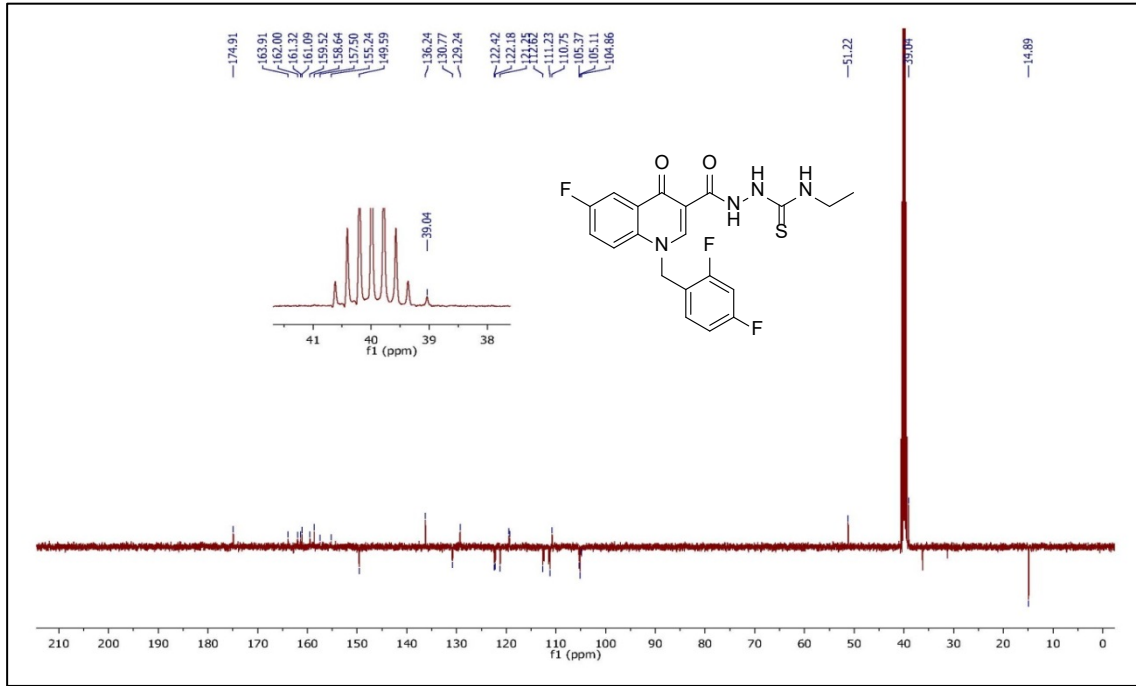
Ek Şekil 330. 32g No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



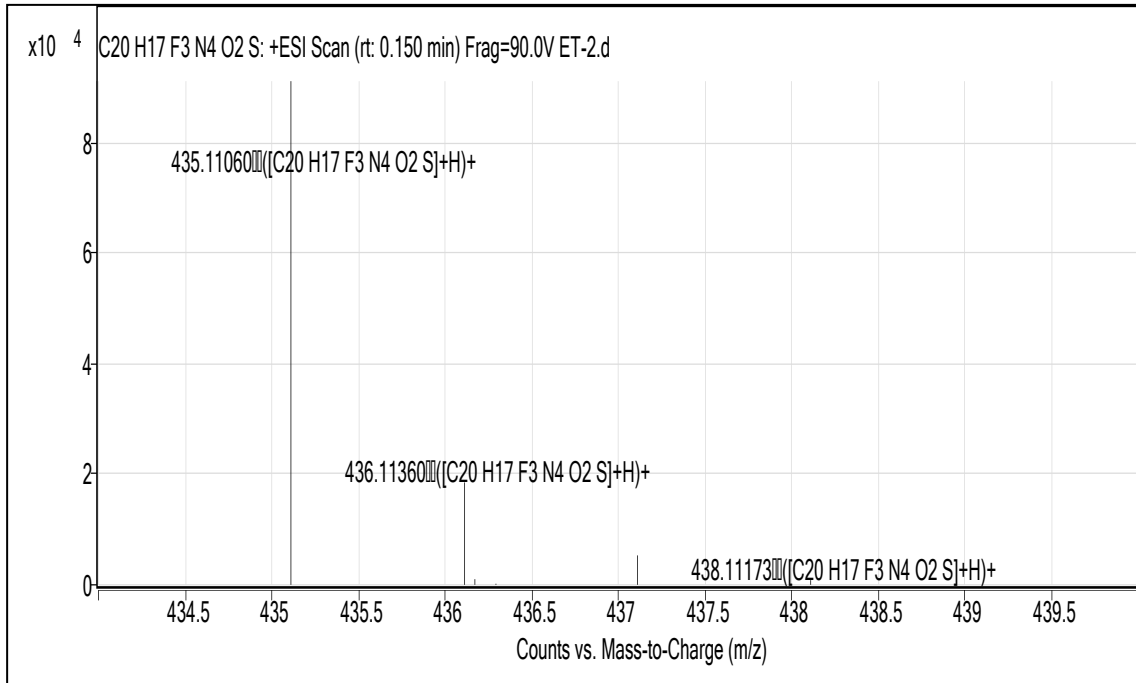
Ek Şekil 331. 32g No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



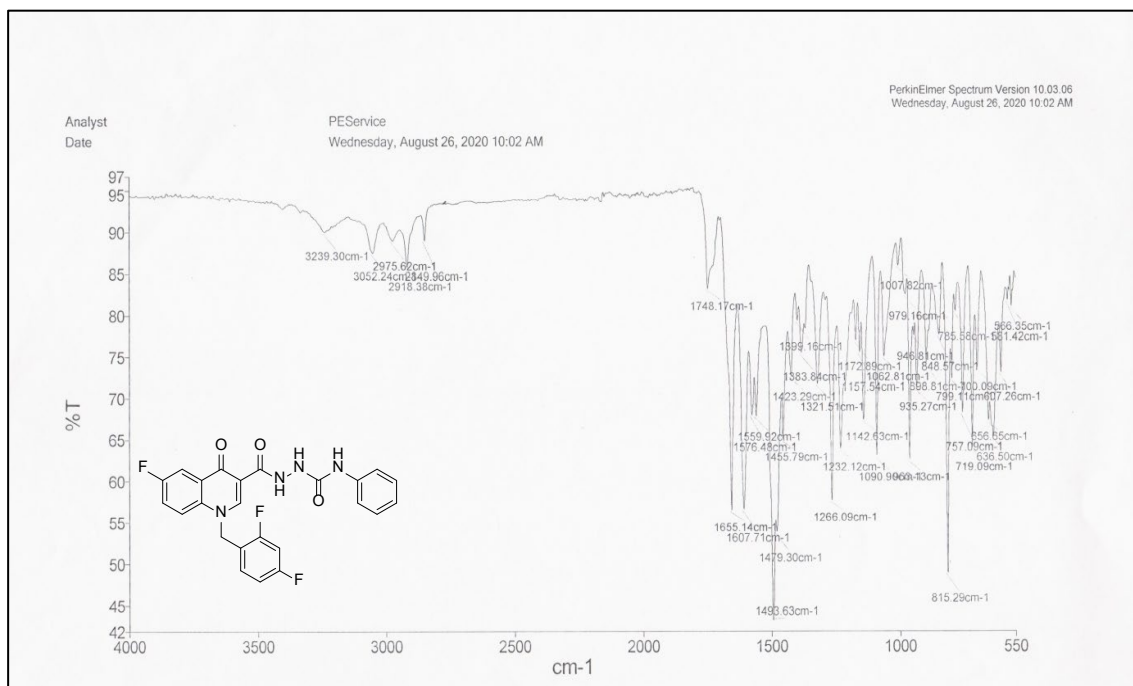
Ek Şekil 332. 32g No'lu Bileşiğin ¹H NMR-D₂O Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



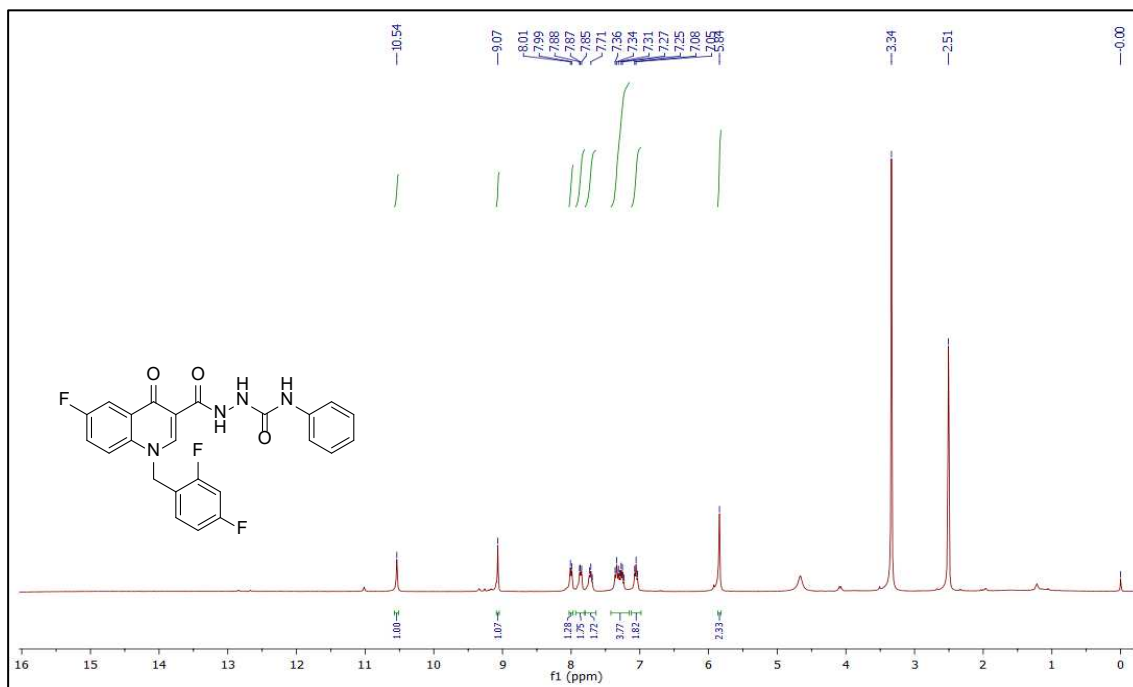
Ek Şekil 333. 32g No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



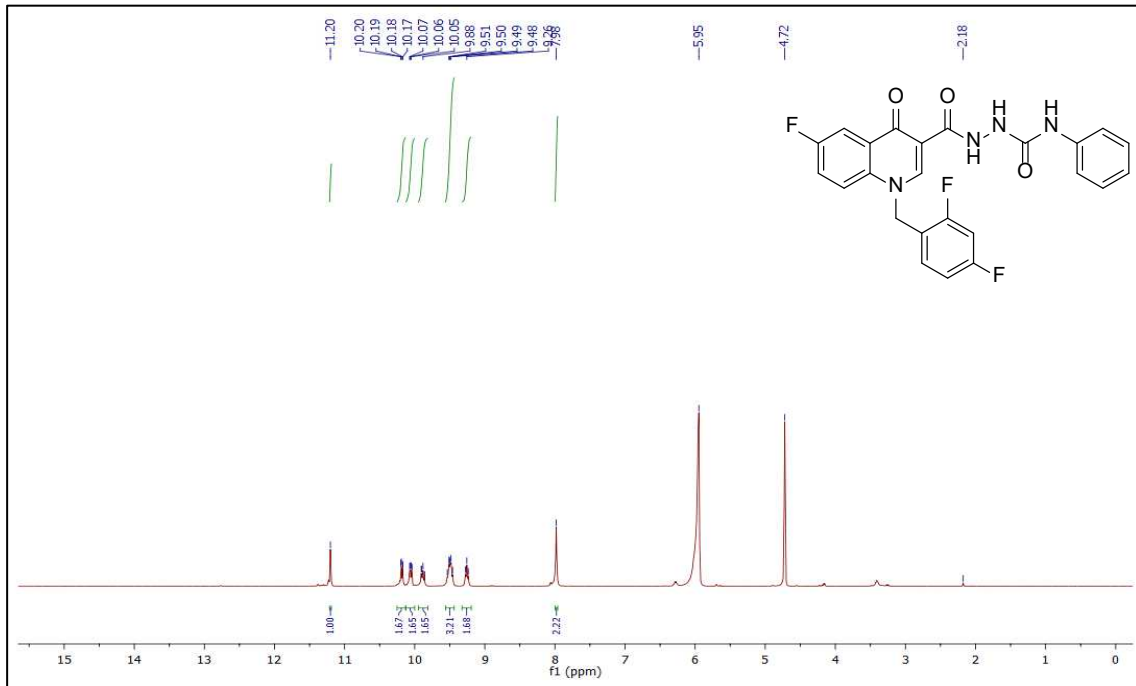
Ek Şekil 334. 32g No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



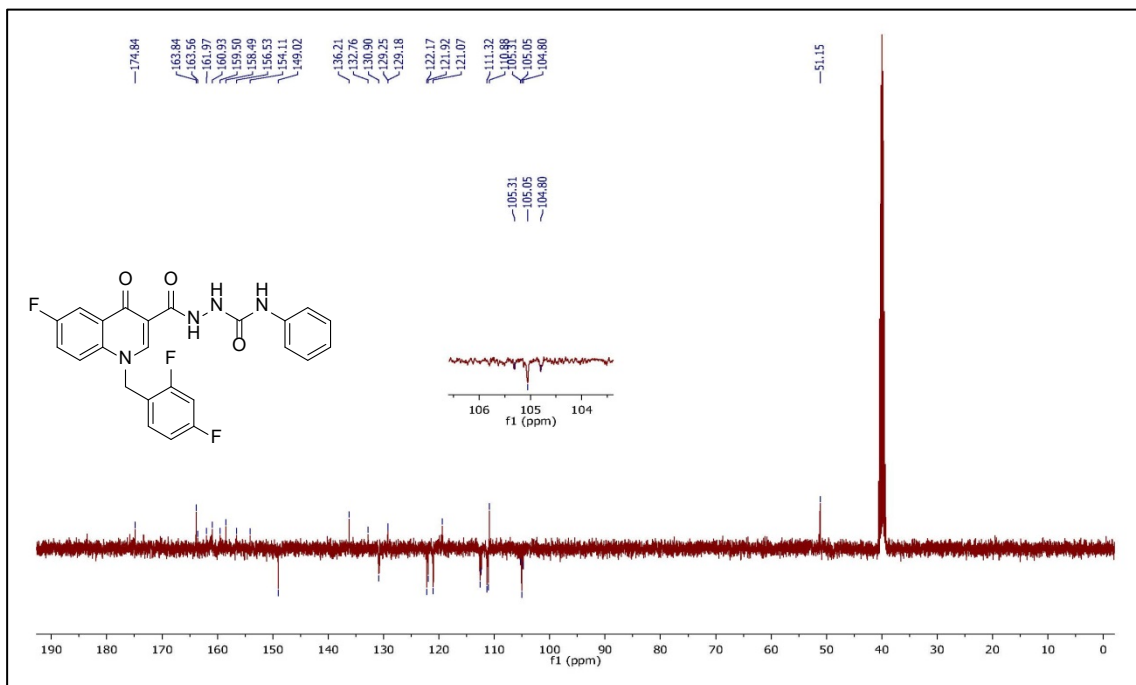
Ek Şekil 335. 32h No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



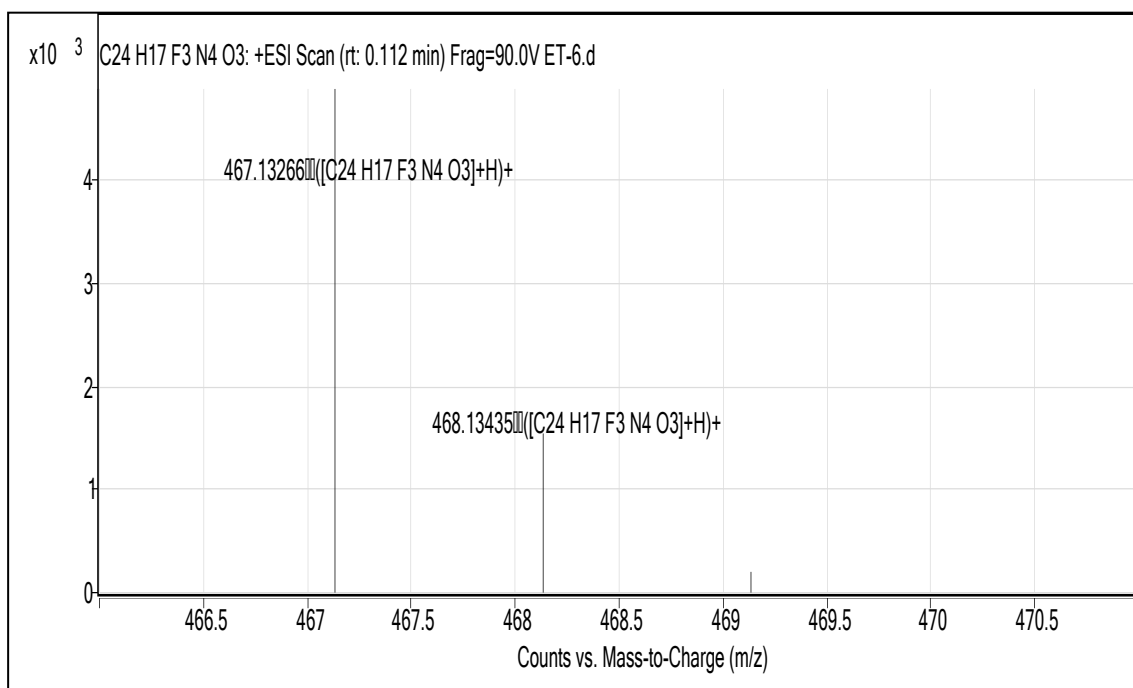
Ek Şekil 336. 32h No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



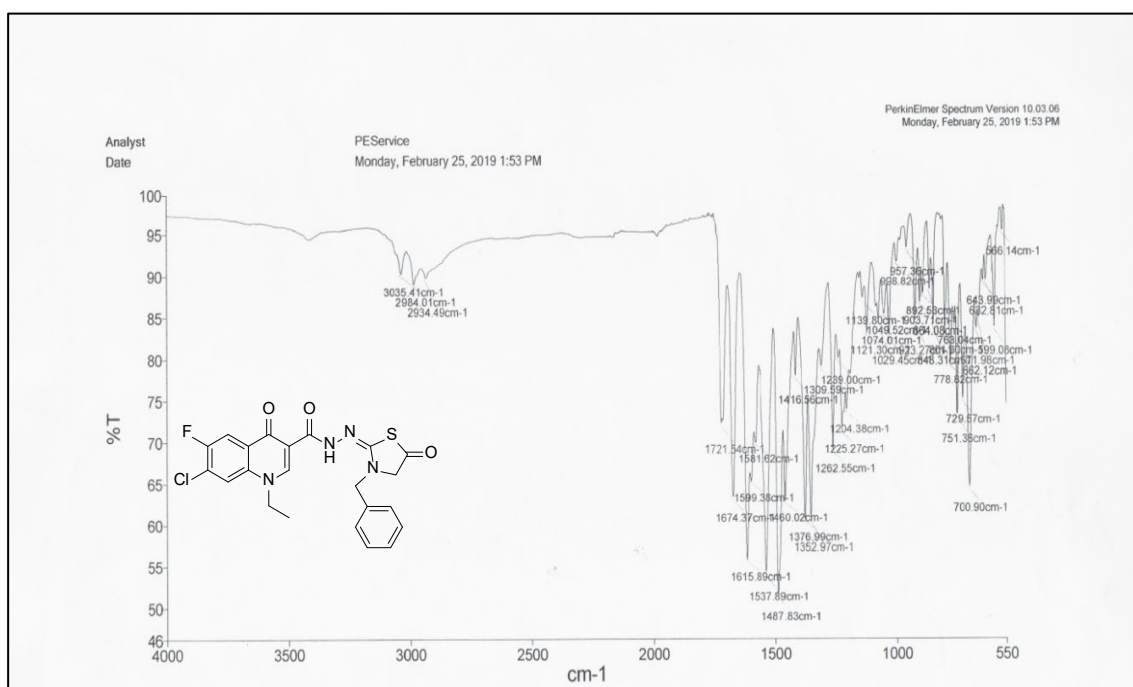
Ek Şekil 337. 32g No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



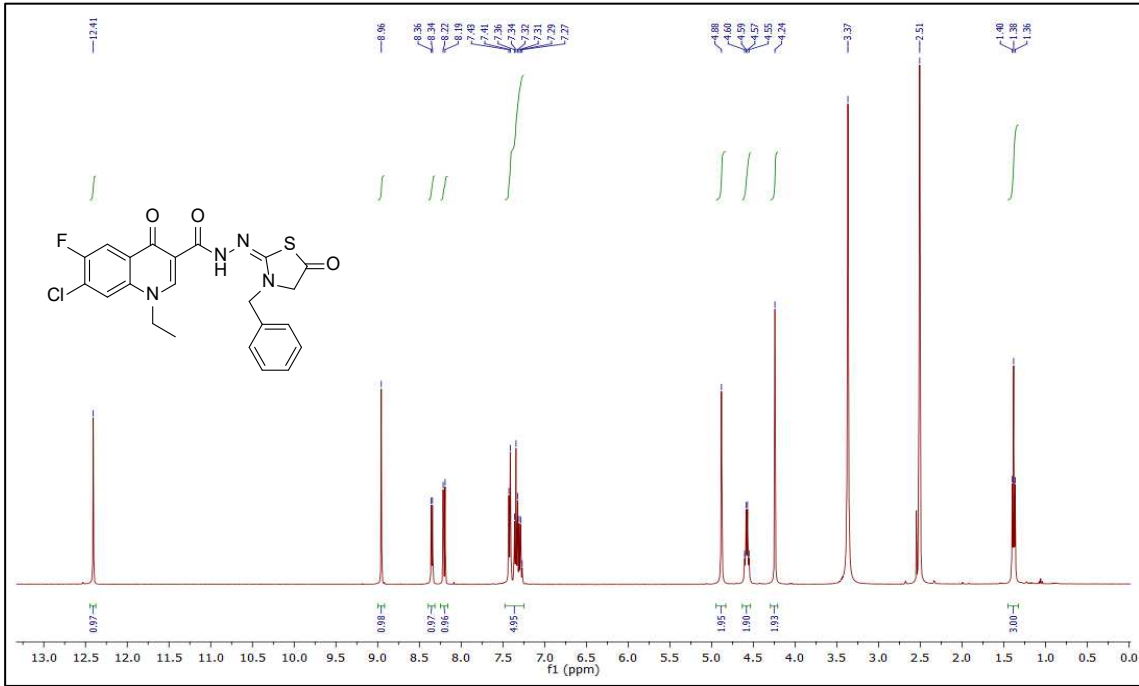
Ek Şekil 338. 32g No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



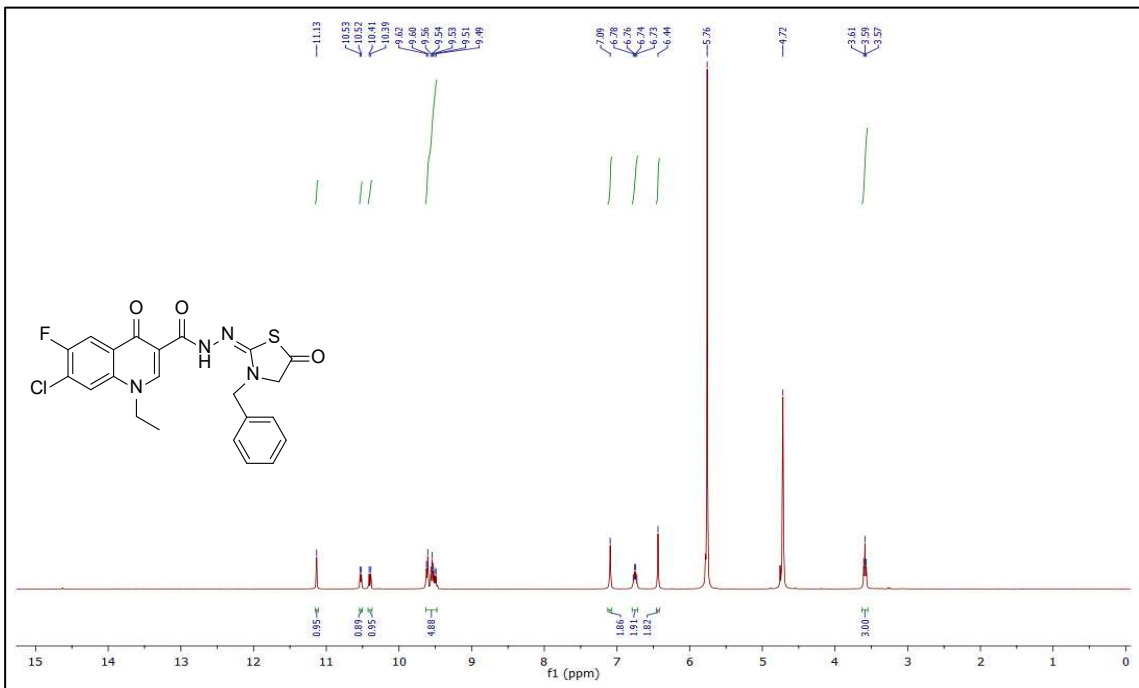
Ek Şekil 339. 32g No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



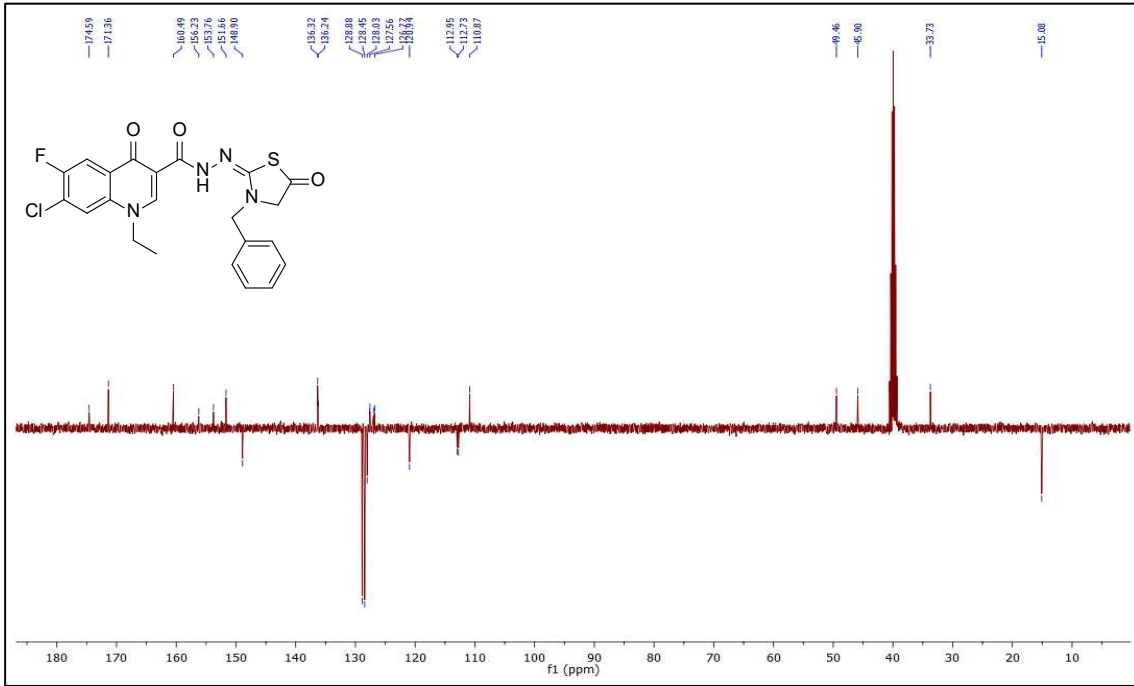
Ek Şekil 340. 33a No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



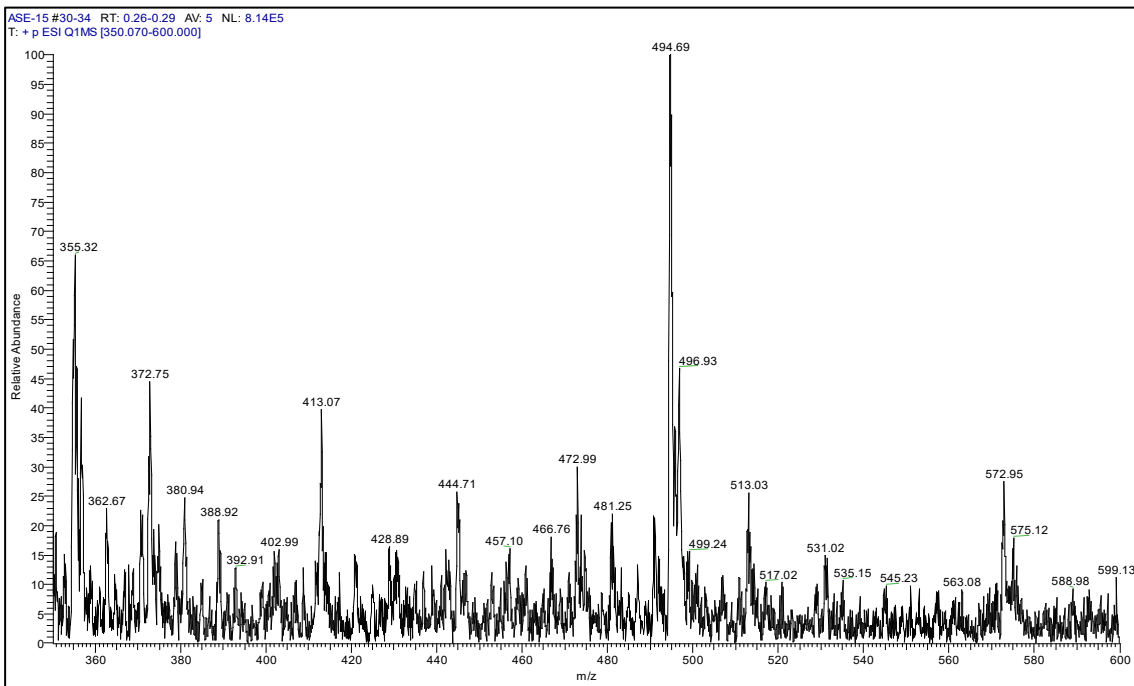
Ek Şekil 341. 33a No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



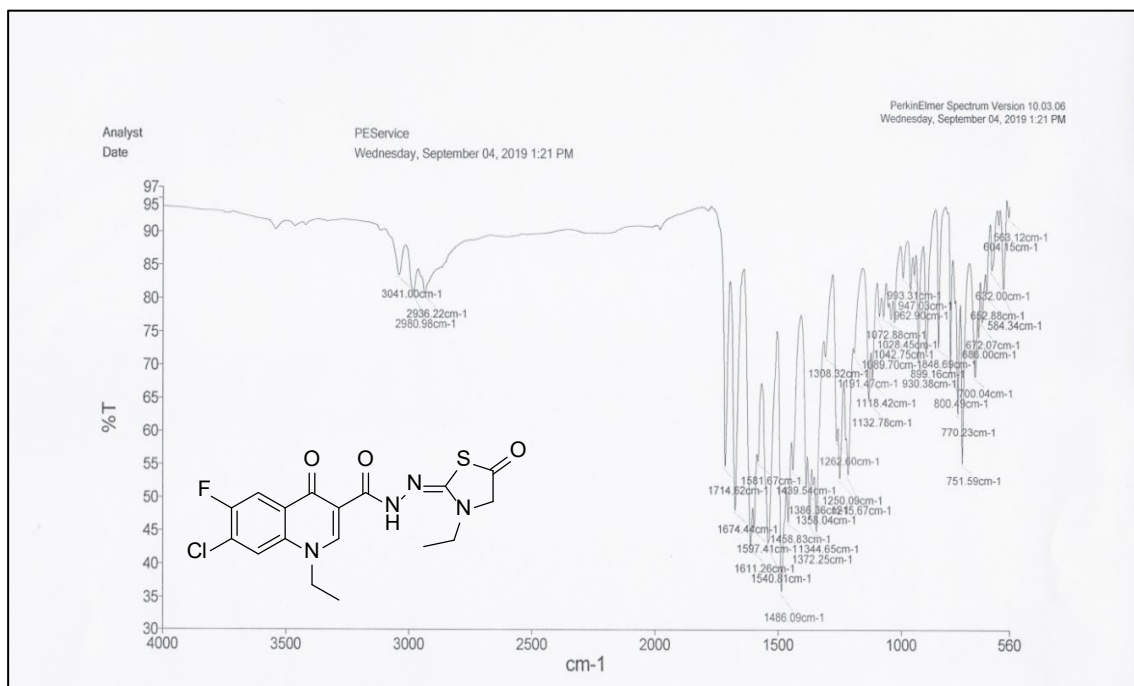
Ek Şekil 342. 33a No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



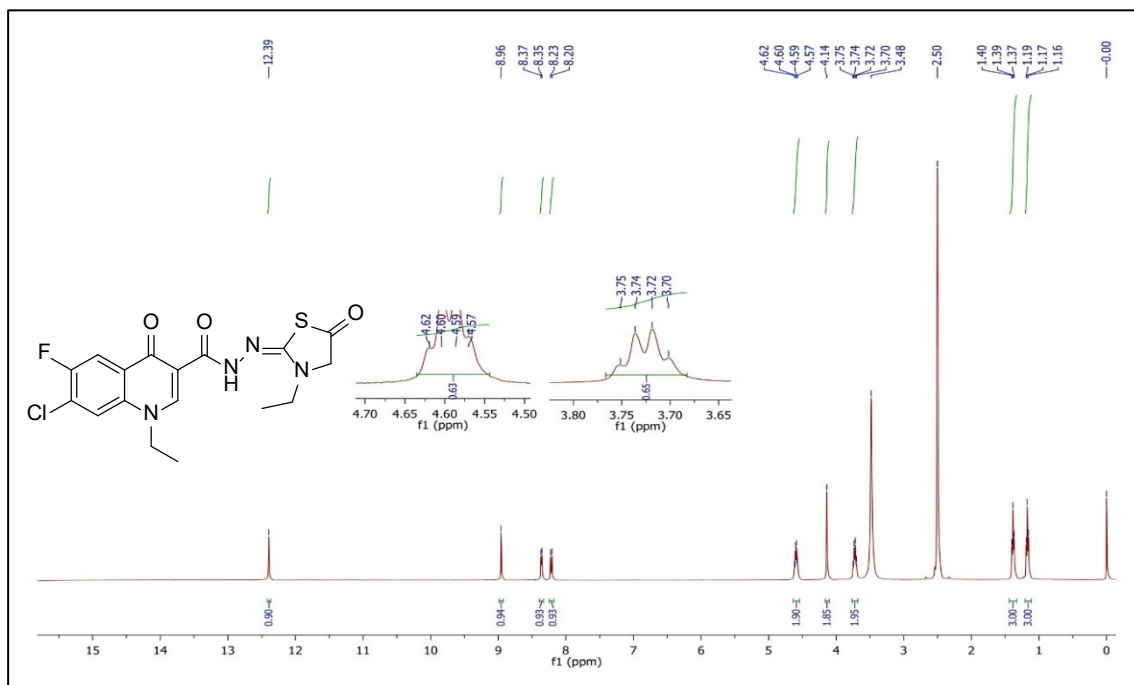
Ek Şekil 343. 33a No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



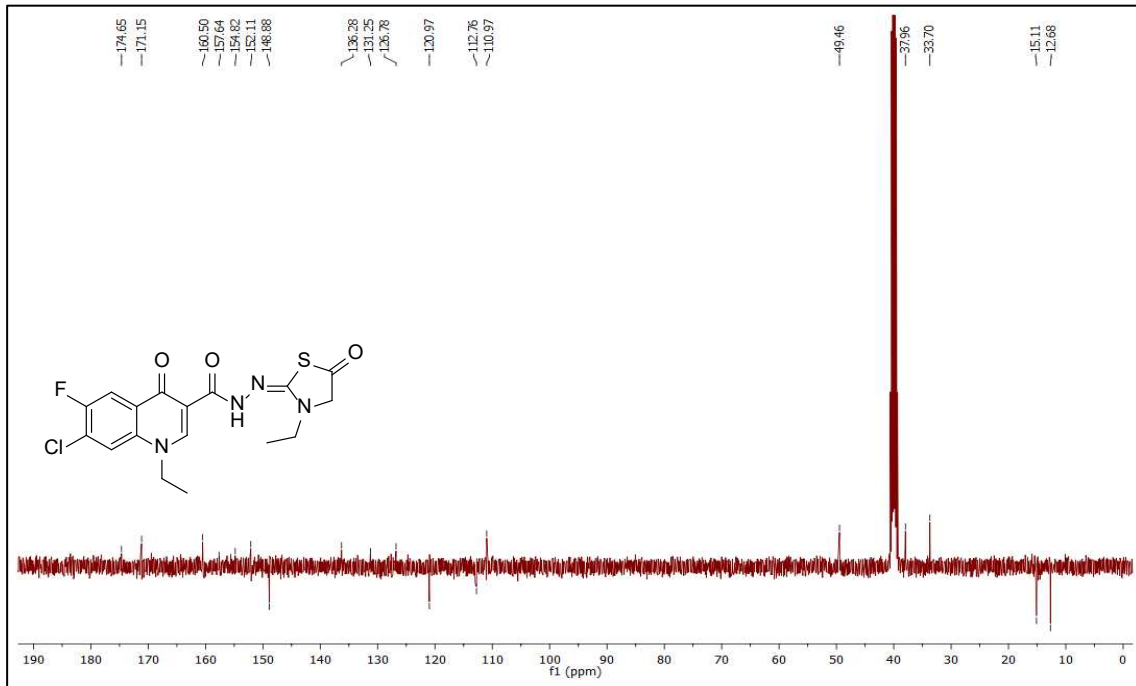
Ek Şekil 344. 33a No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



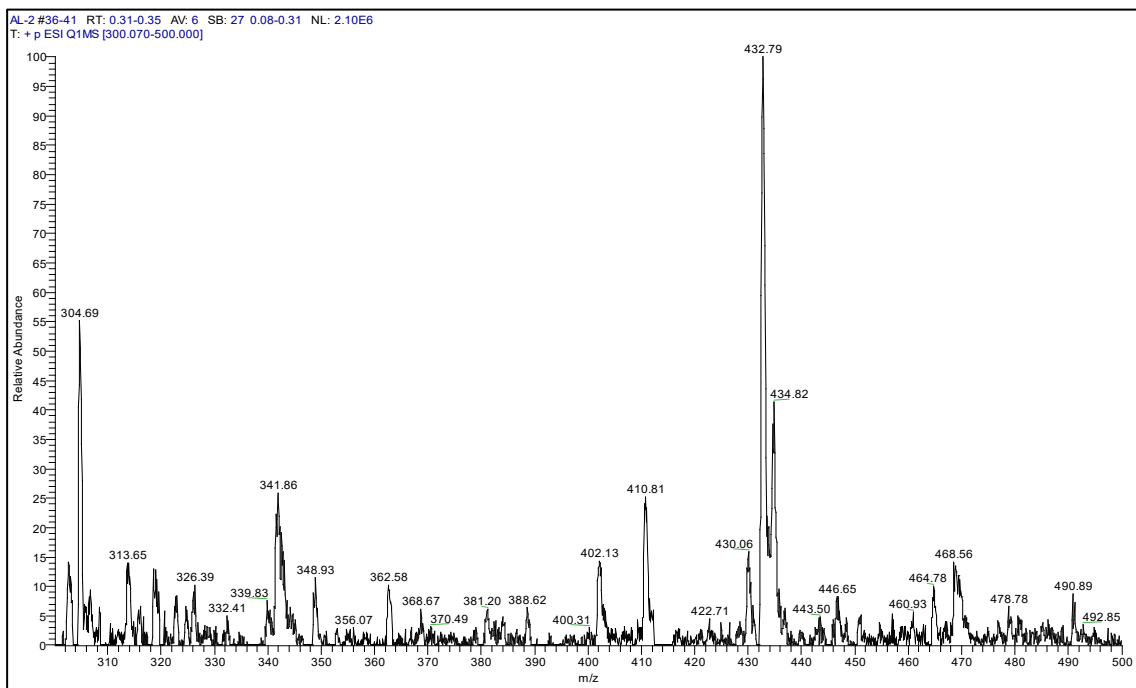
Ek Şekil 345. 33b No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



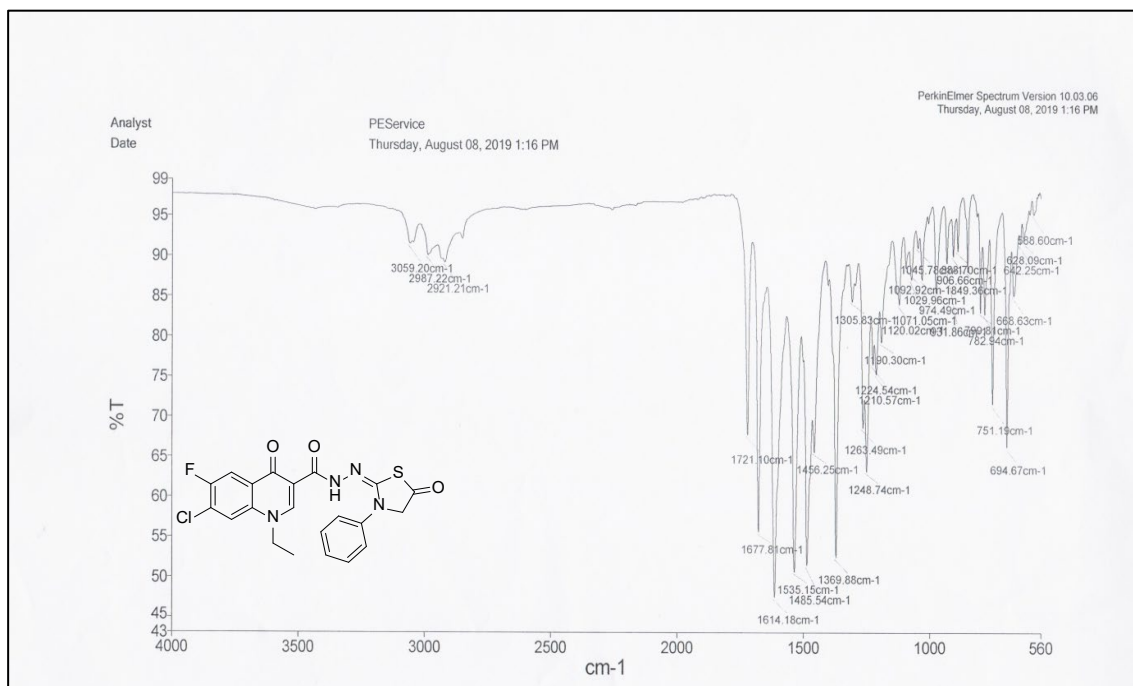
Ek Şekil 346. 33b No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



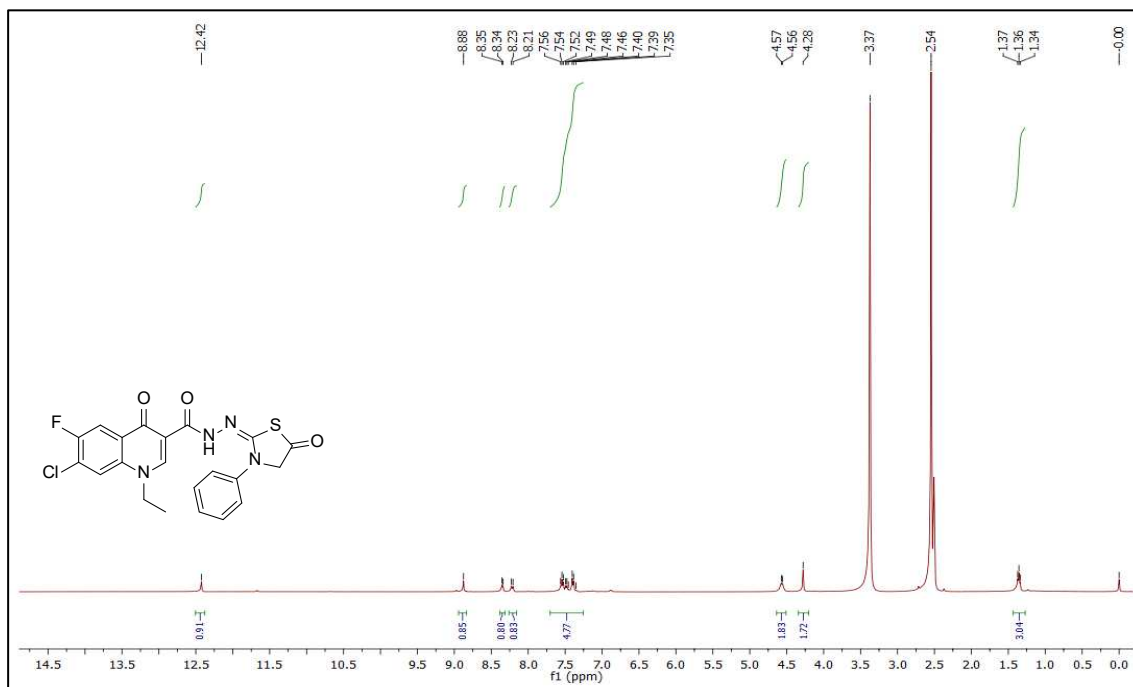
Ek Şekil 347. 33b No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



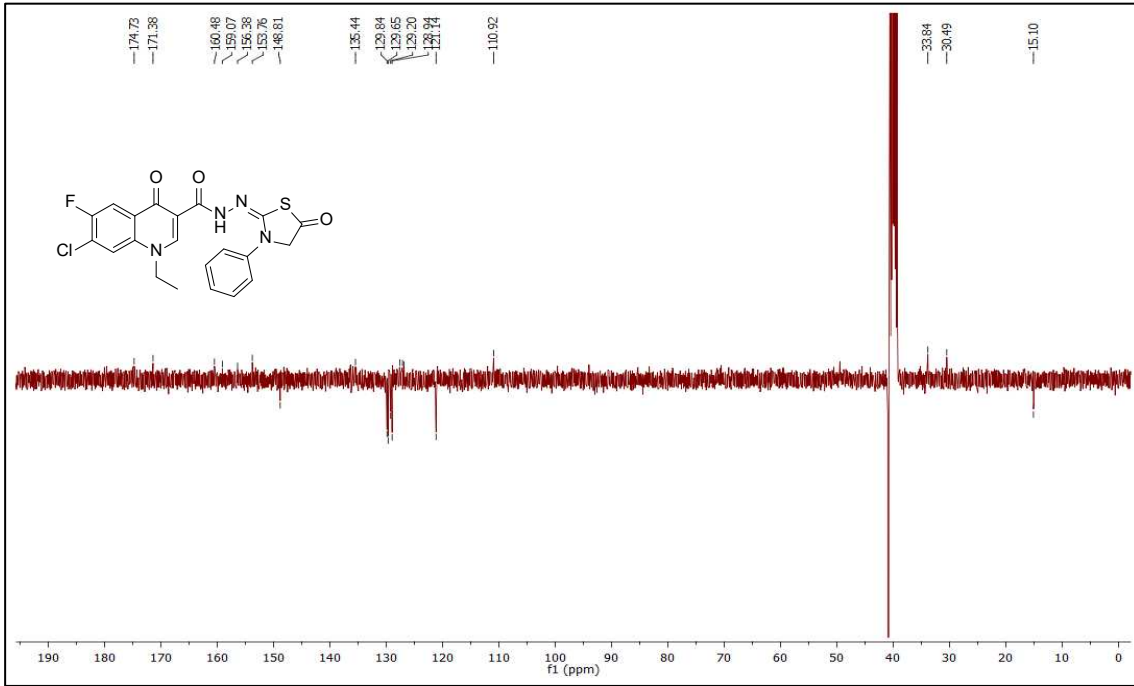
Ek Şekil 348. 33b No'lu Bileşiğin Kütle (LC-MS) Spektrumu.



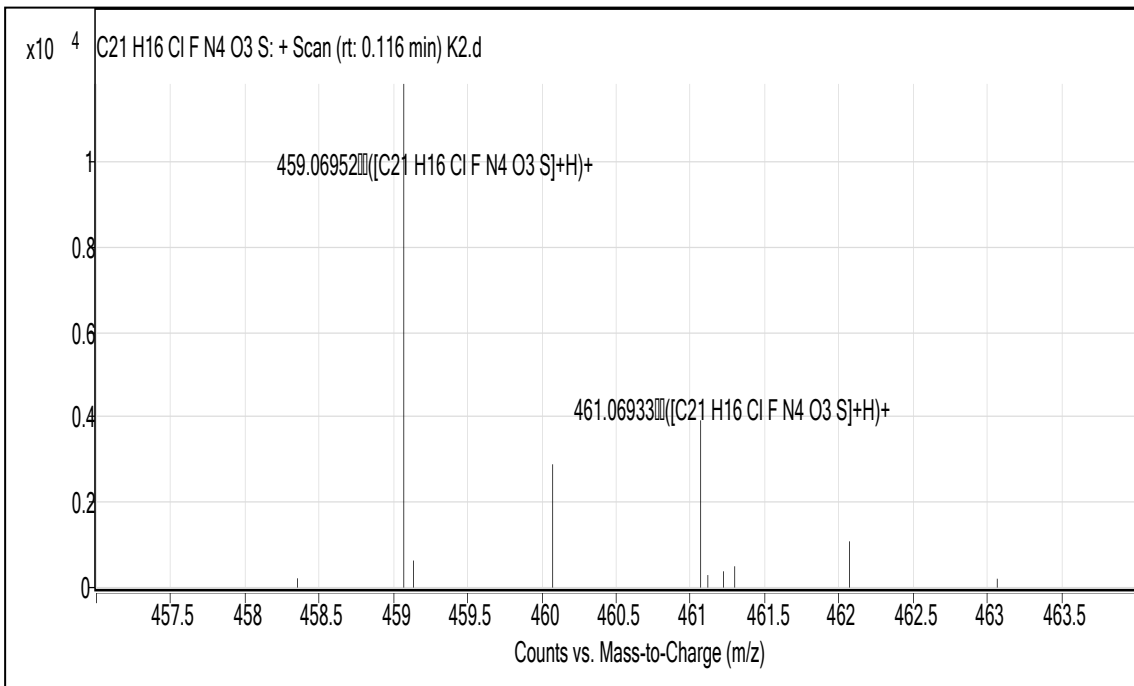
Ek Şekil 349. 33c No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



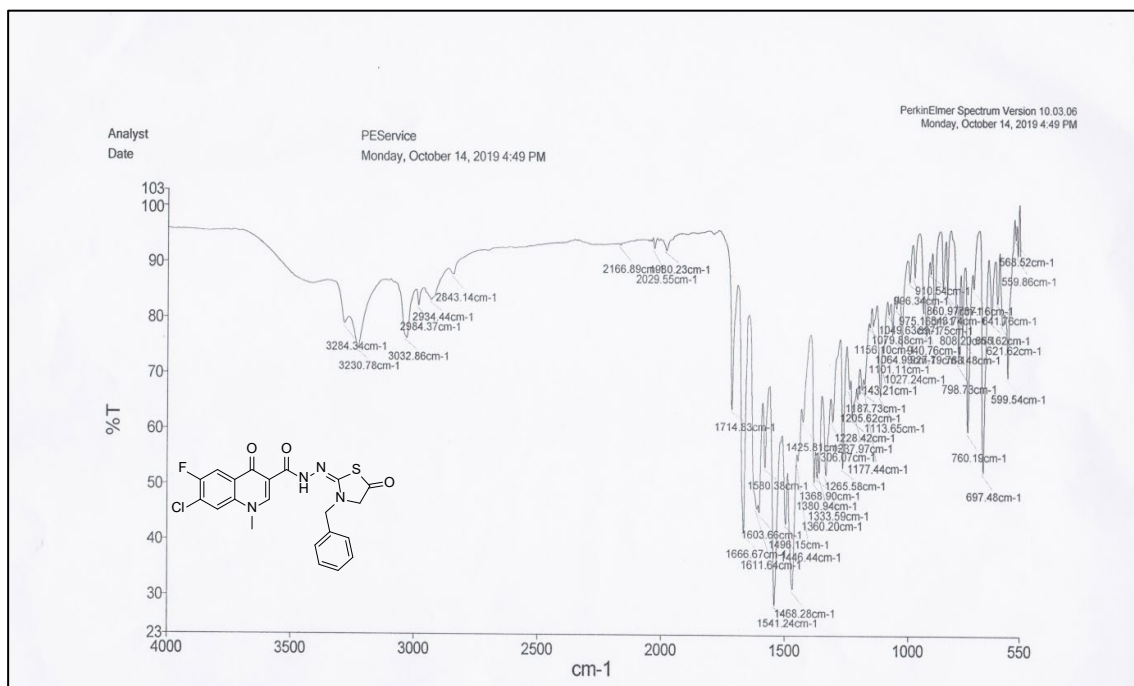
Ek Şekil 350. 33c No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



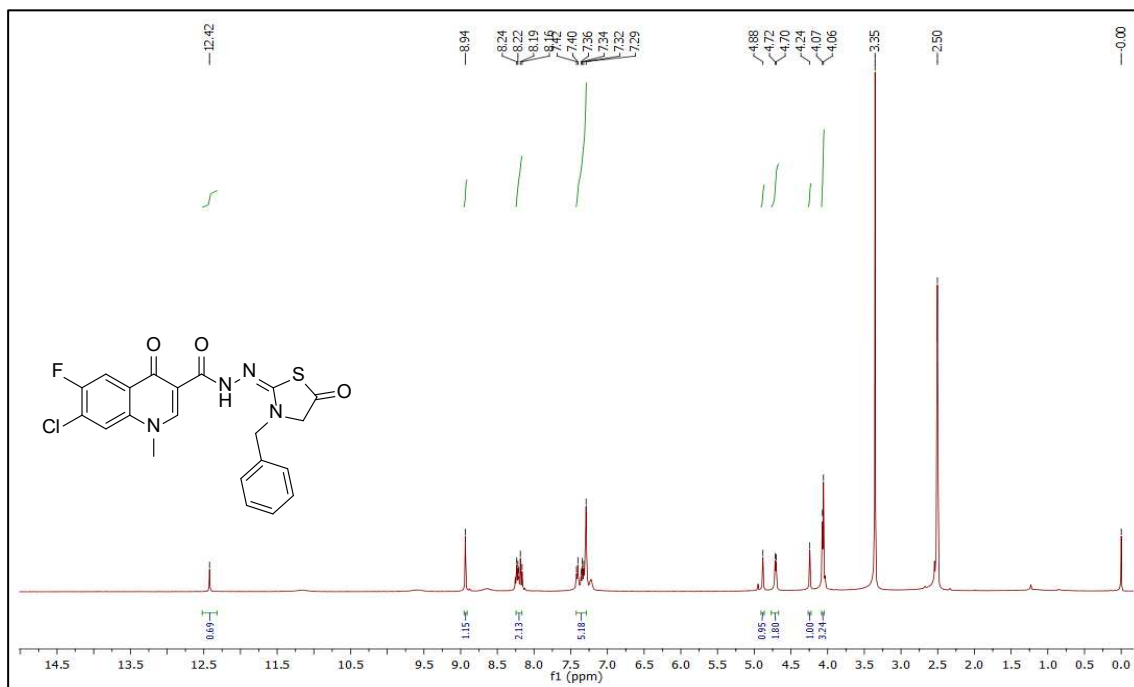
Ek Şekil 351. 33c No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



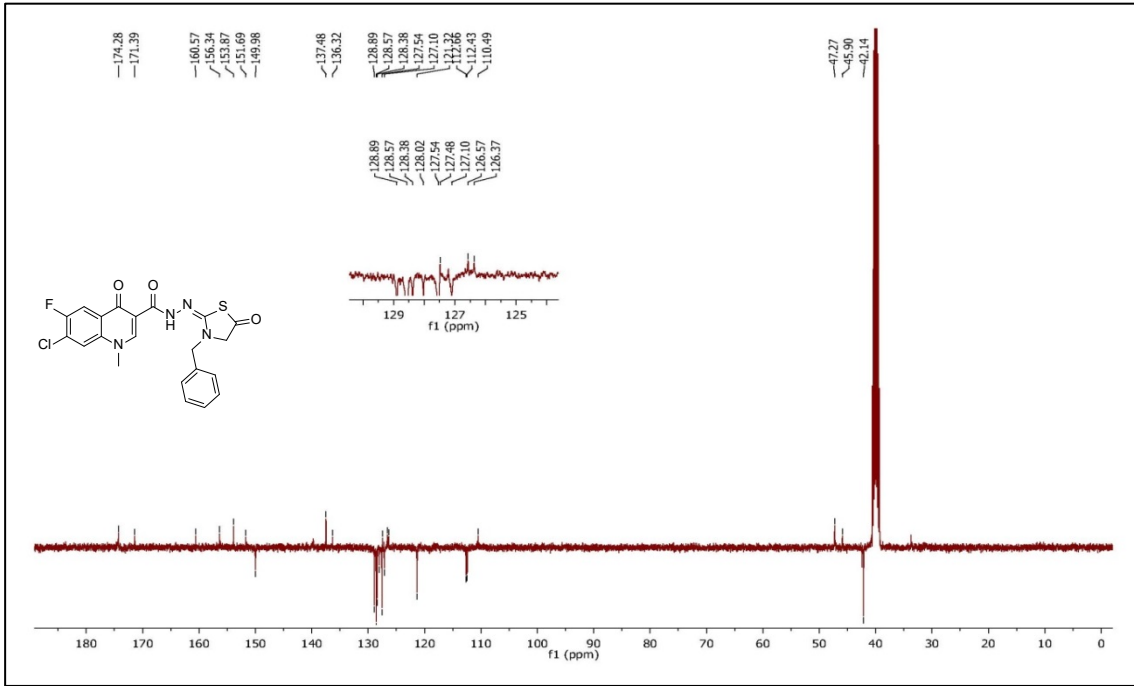
Ek Şekil 352. 33c No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



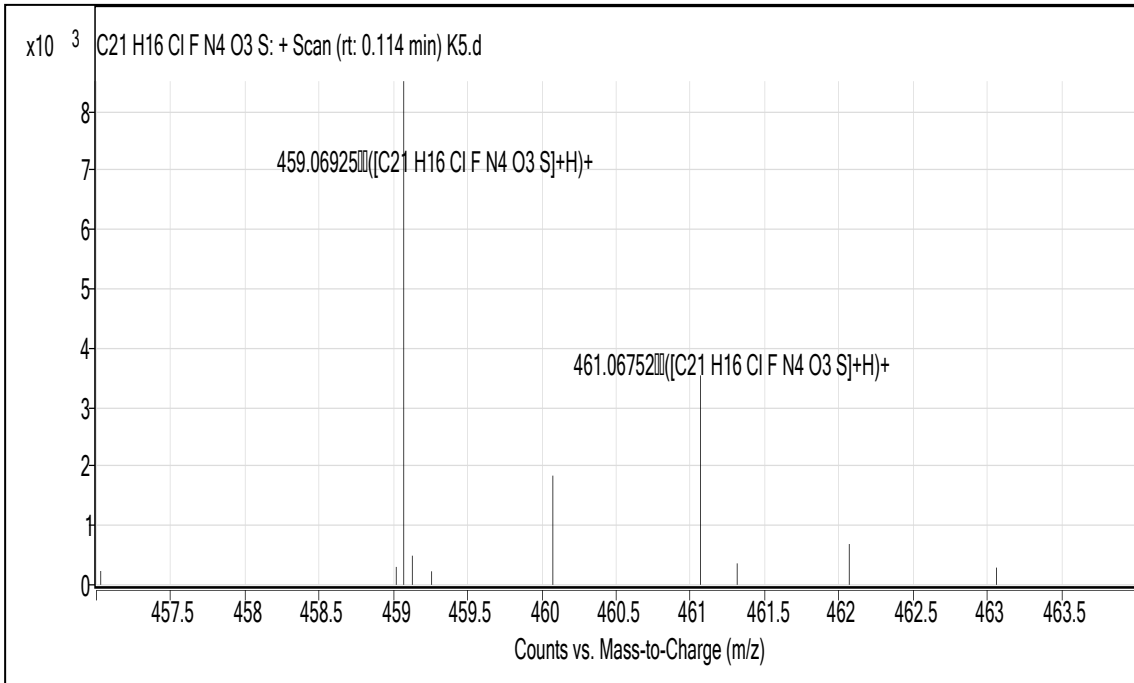
Ek Şekil 353. 33d No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



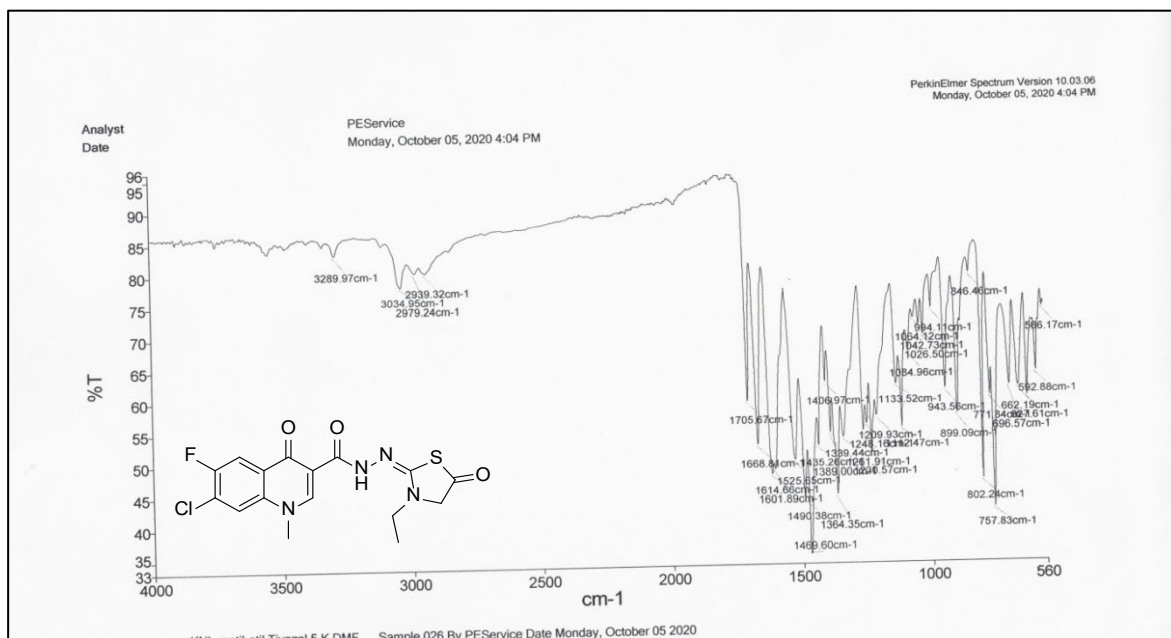
Ek Şekil 354. 33d No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



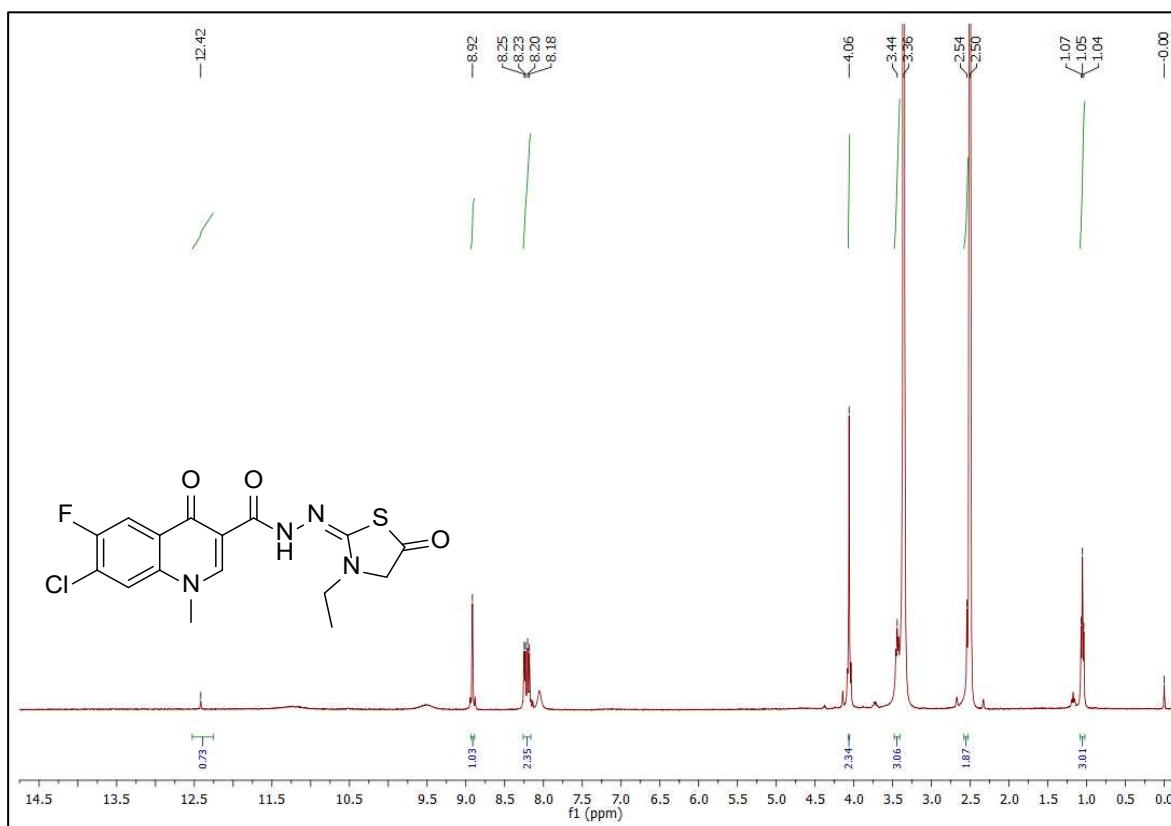
Ek Şekil 355. 33d No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



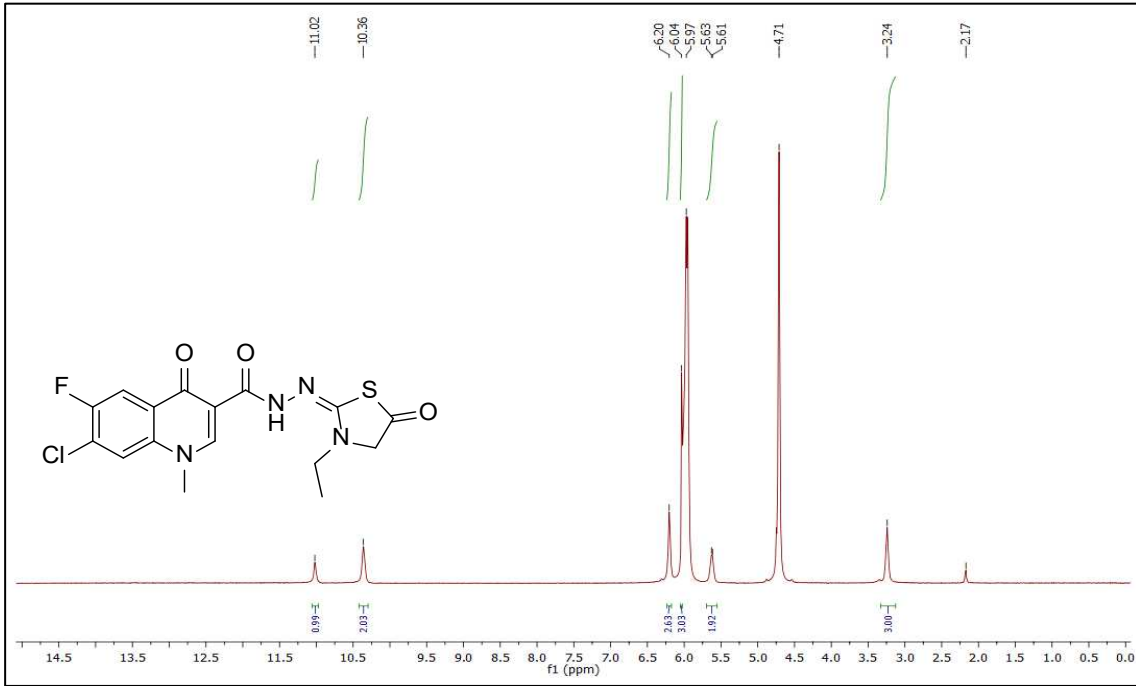
Ek Şekil 356. 33d No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



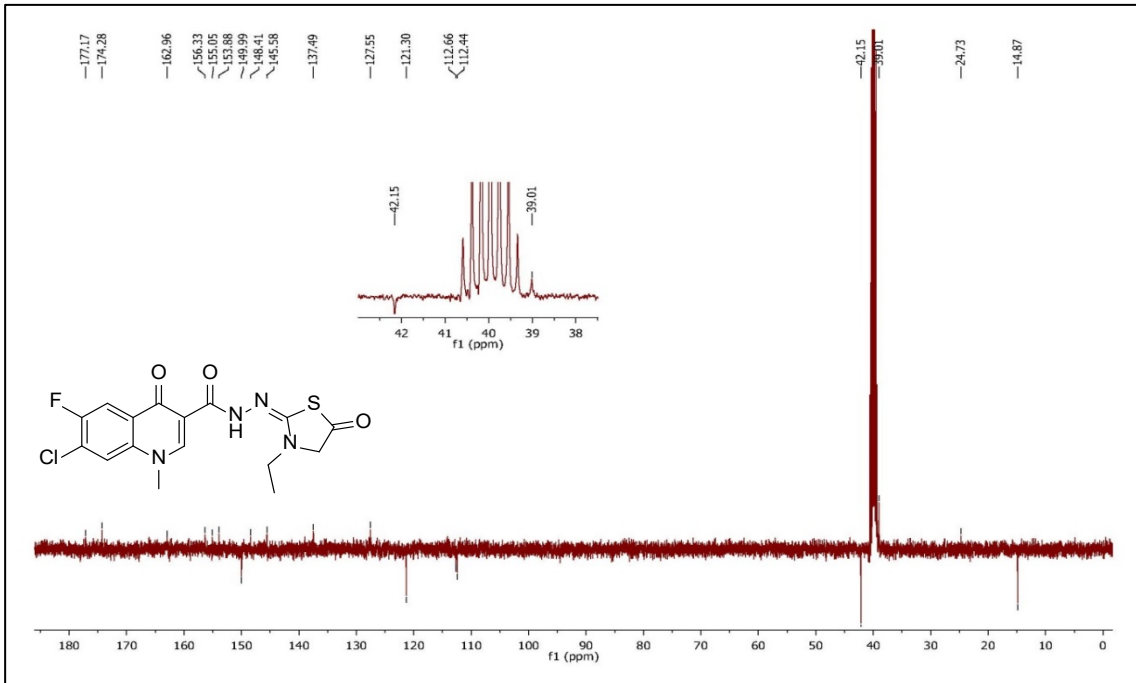
Ek Şekil 357. 33e No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



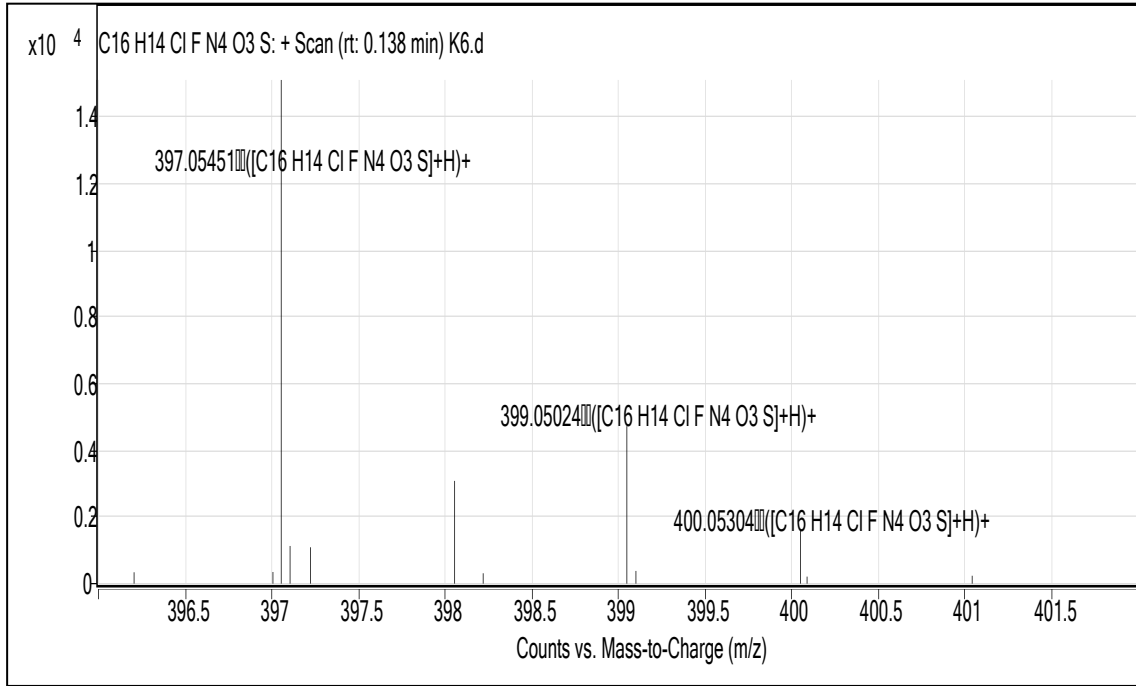
Ek Şekil 358. 33e No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



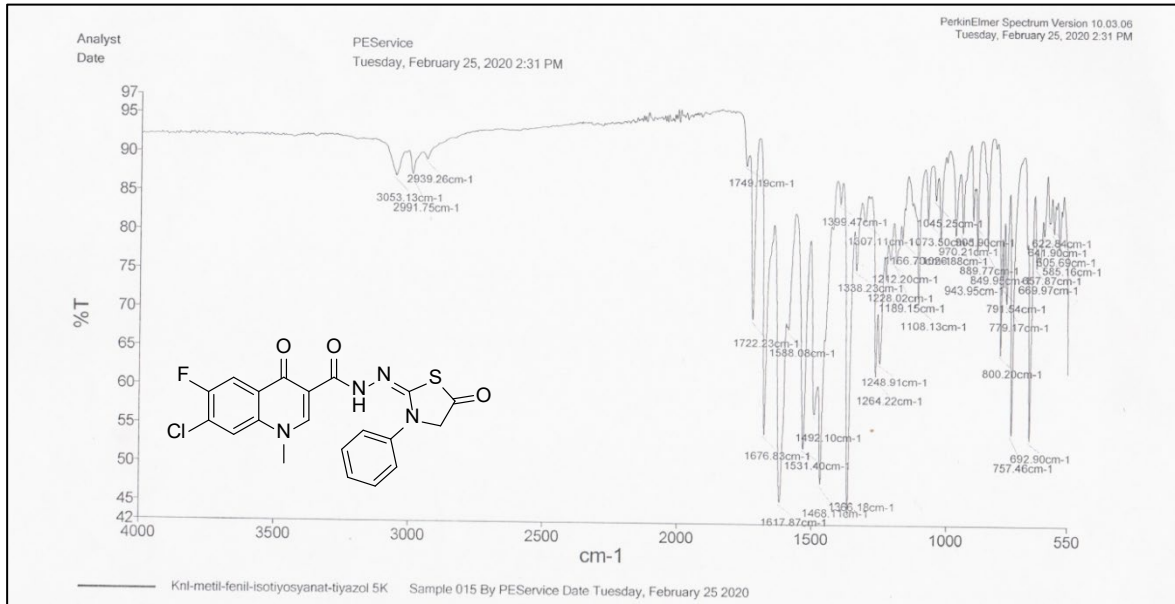
Ek Şekil 359. 33e No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



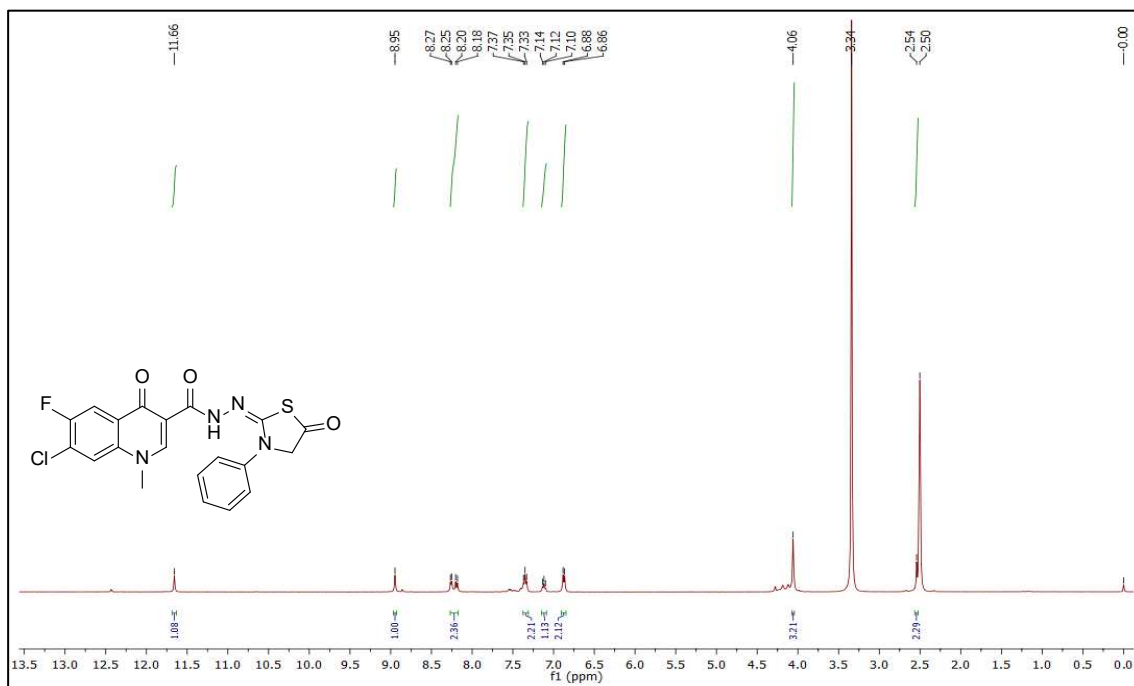
Ek Şekil 360. 33e No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



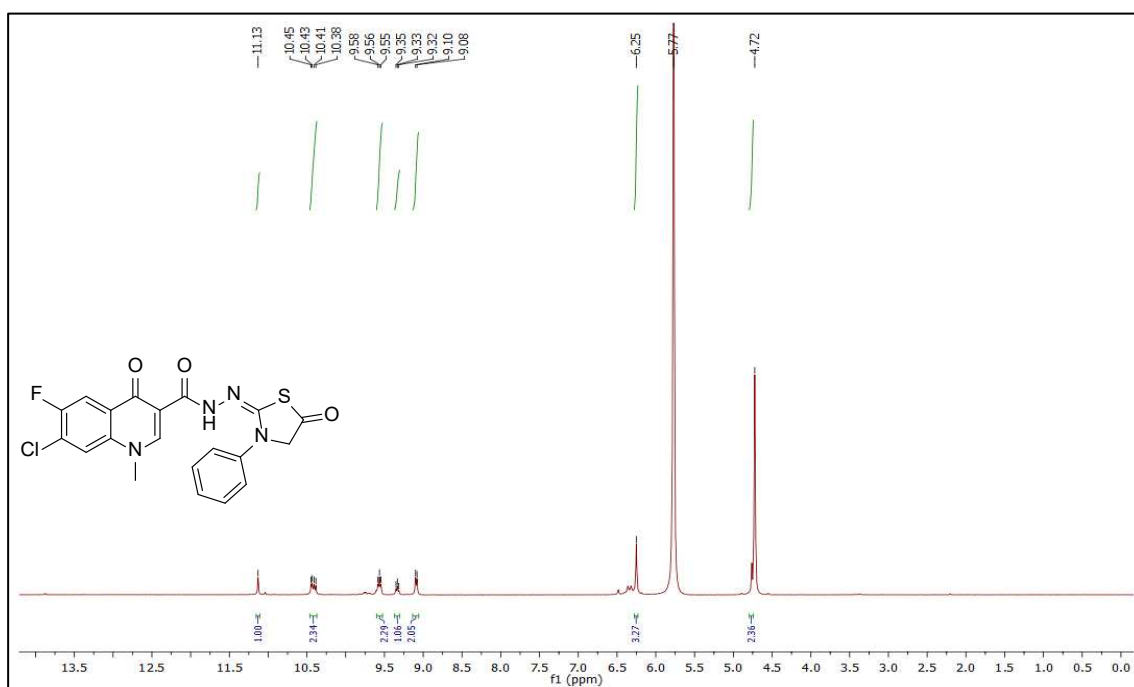
Ek Şekil 361. 33e No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



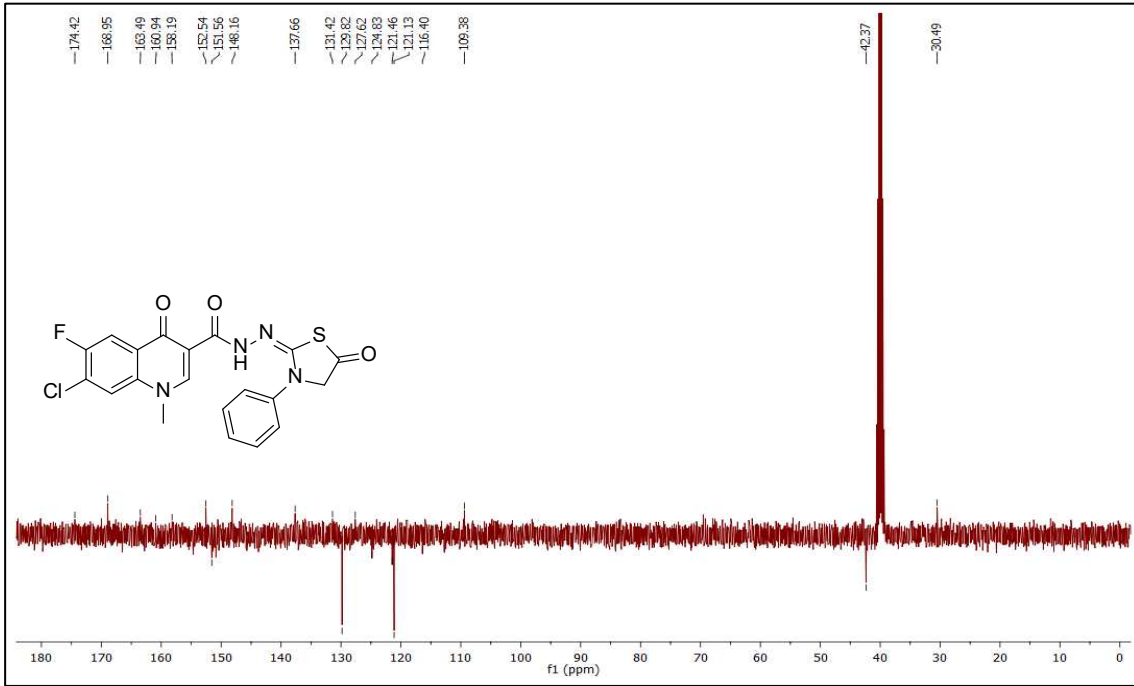
Ek Şekil 362. 33f No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



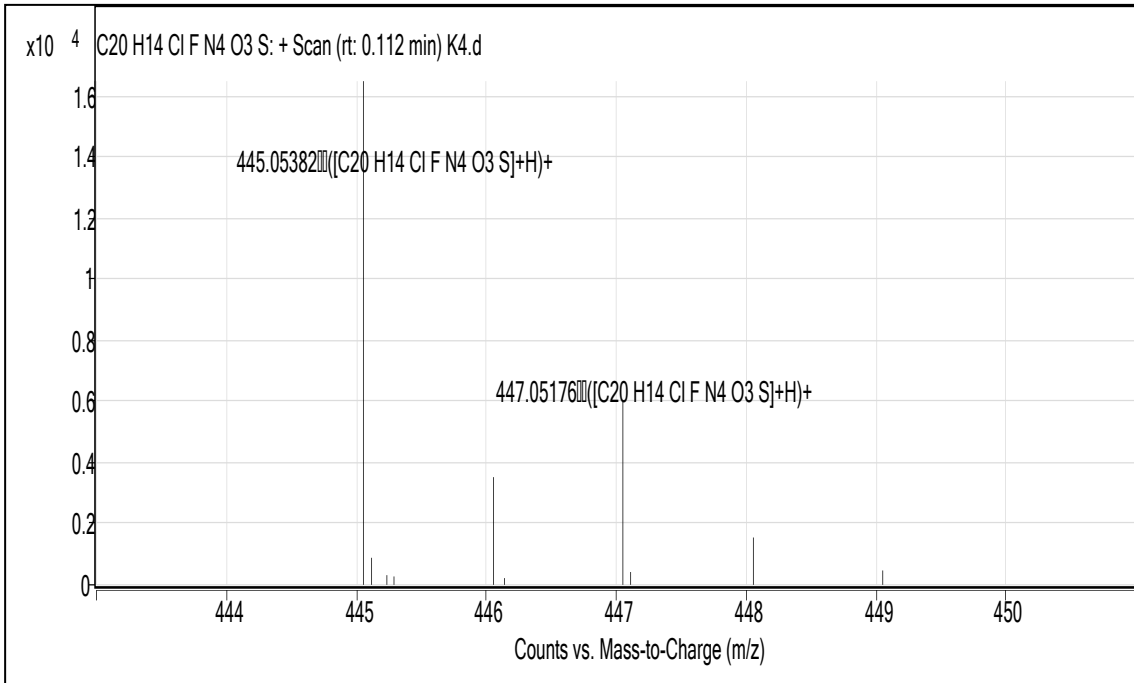
Ek Şekil 363. 33f No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



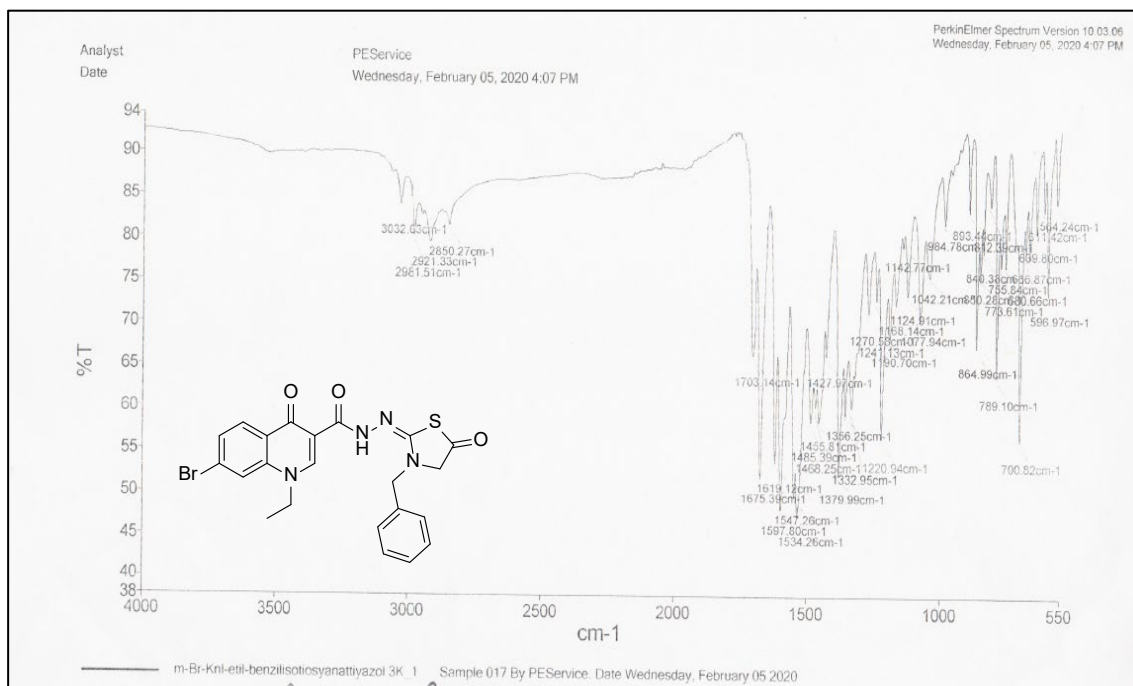
Ek Şekil 364. 33f No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



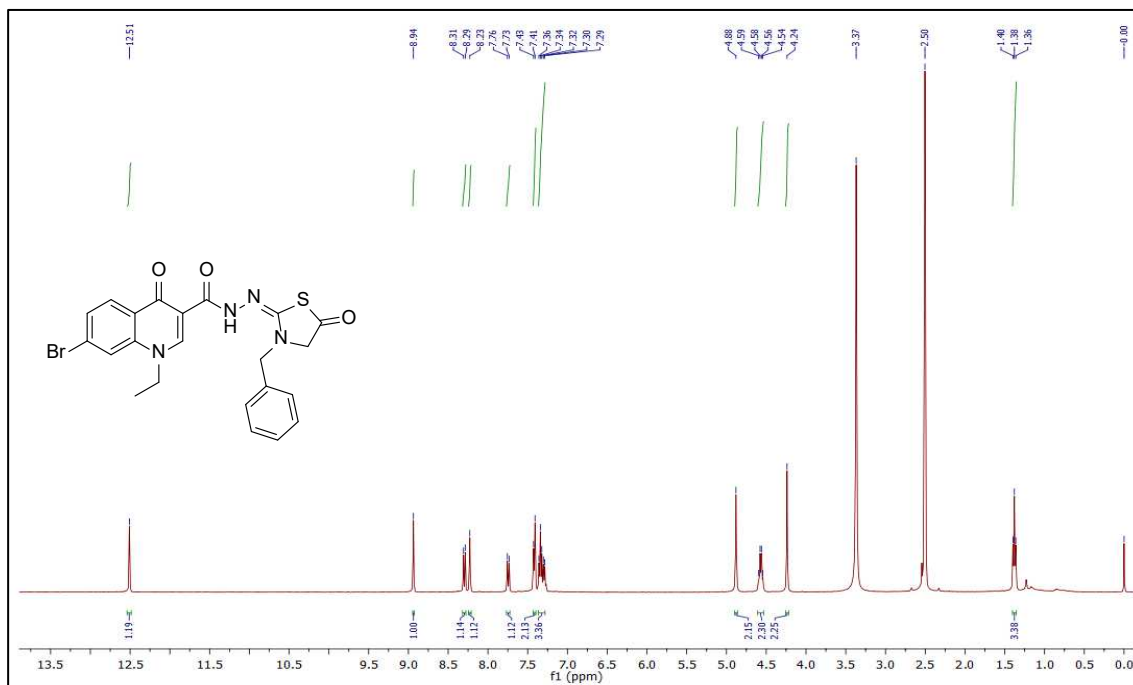
Ek Şekil 365. 33f No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



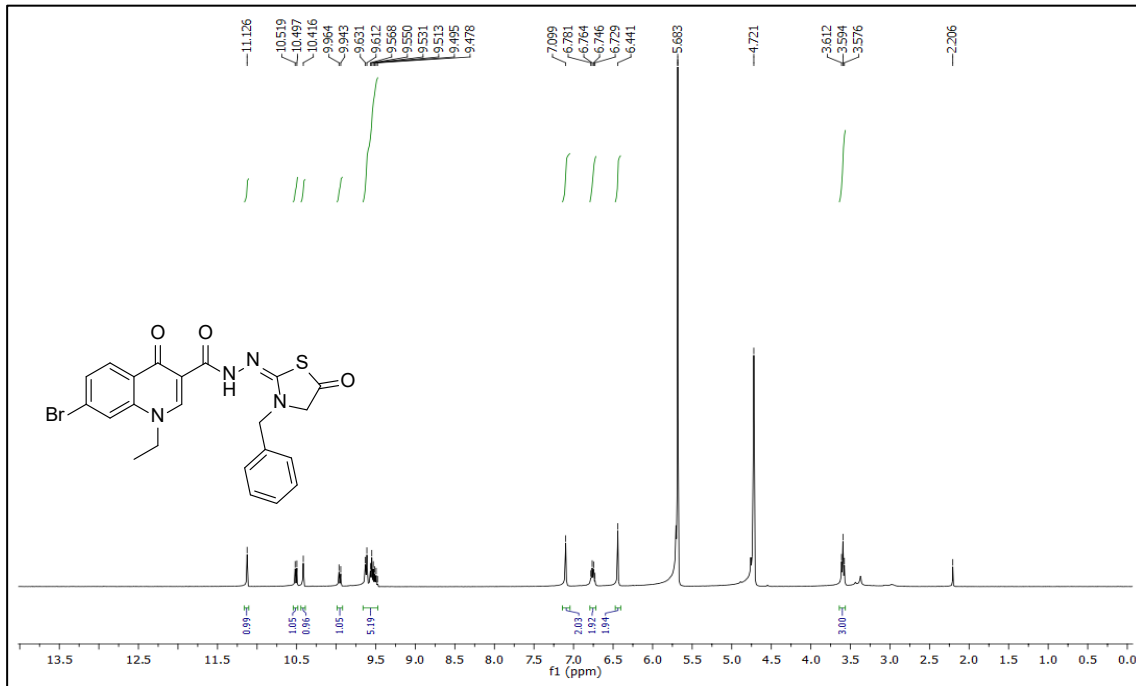
Ek Şekil 366. 33f No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



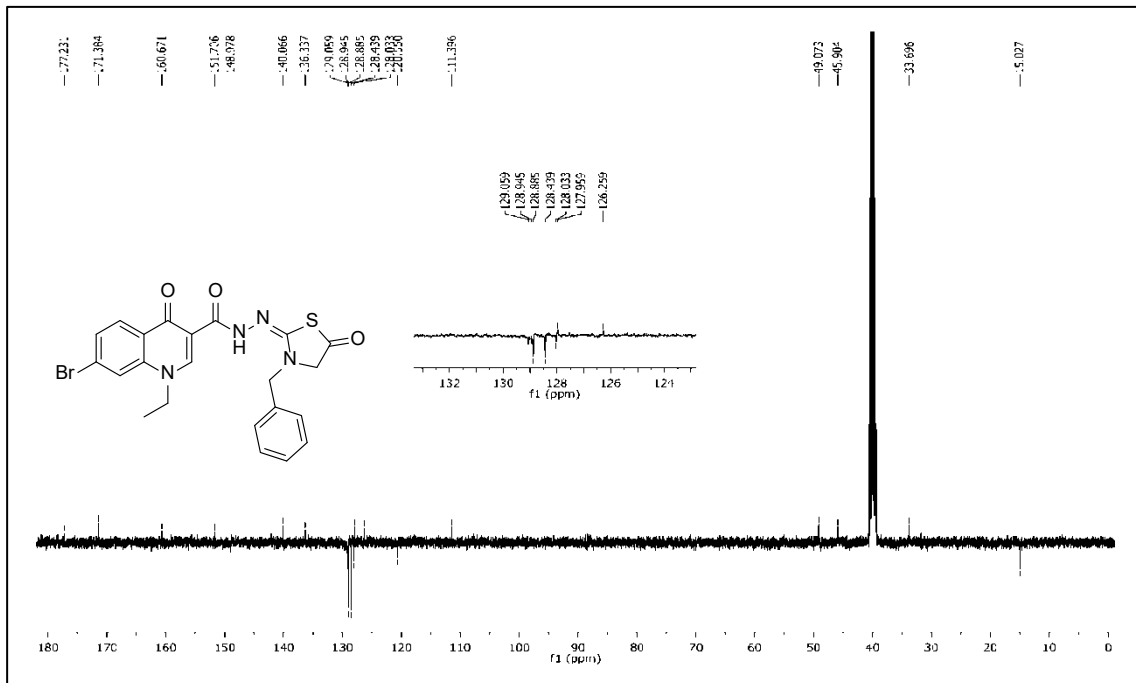
Ek Şekil 367. 34a No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



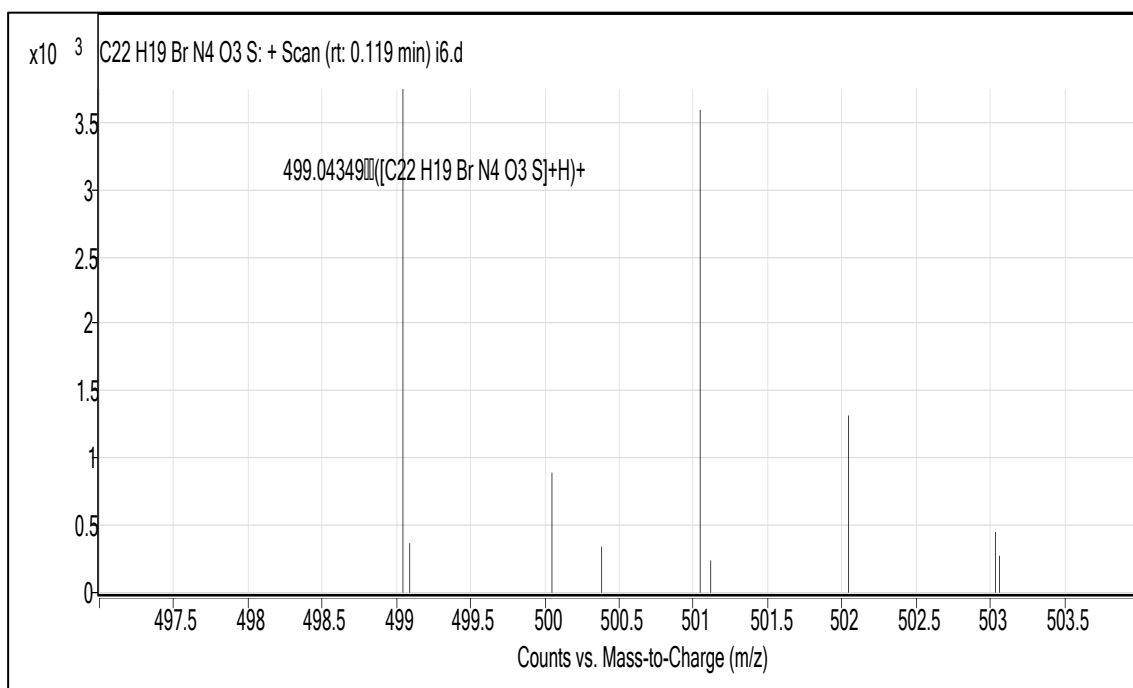
Ek Şekil 368. 34a No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



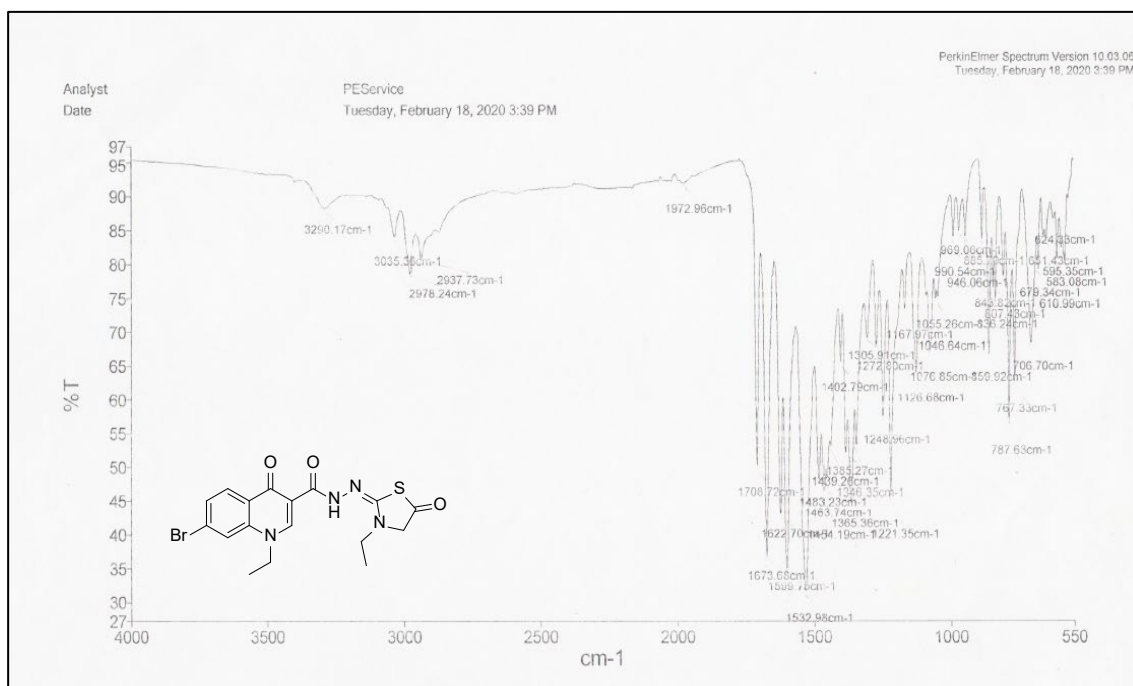
Ek Şekil 369. 34a No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



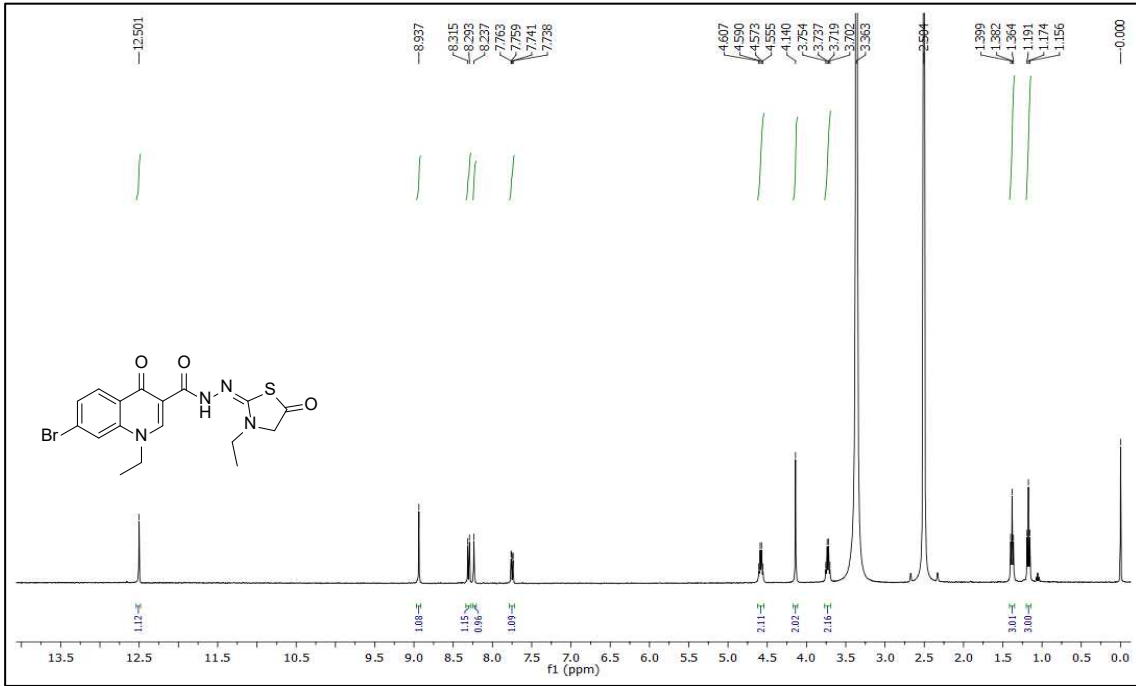
Ek Şekil 370. 34a No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



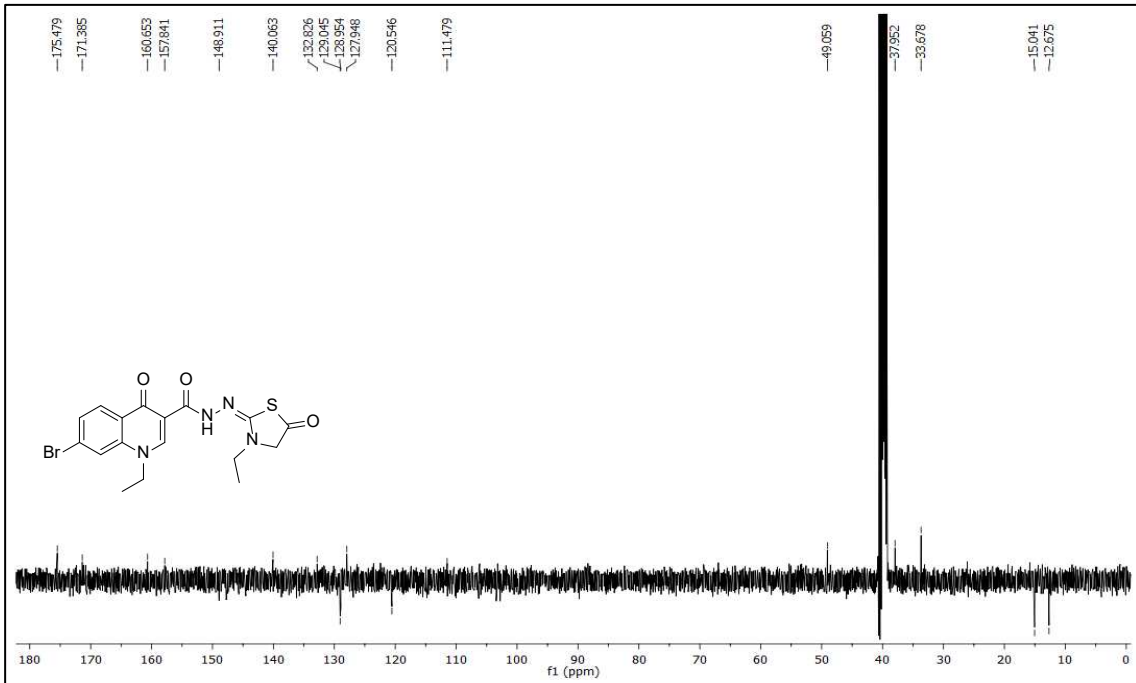
Ek Şekil 371. 34a No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



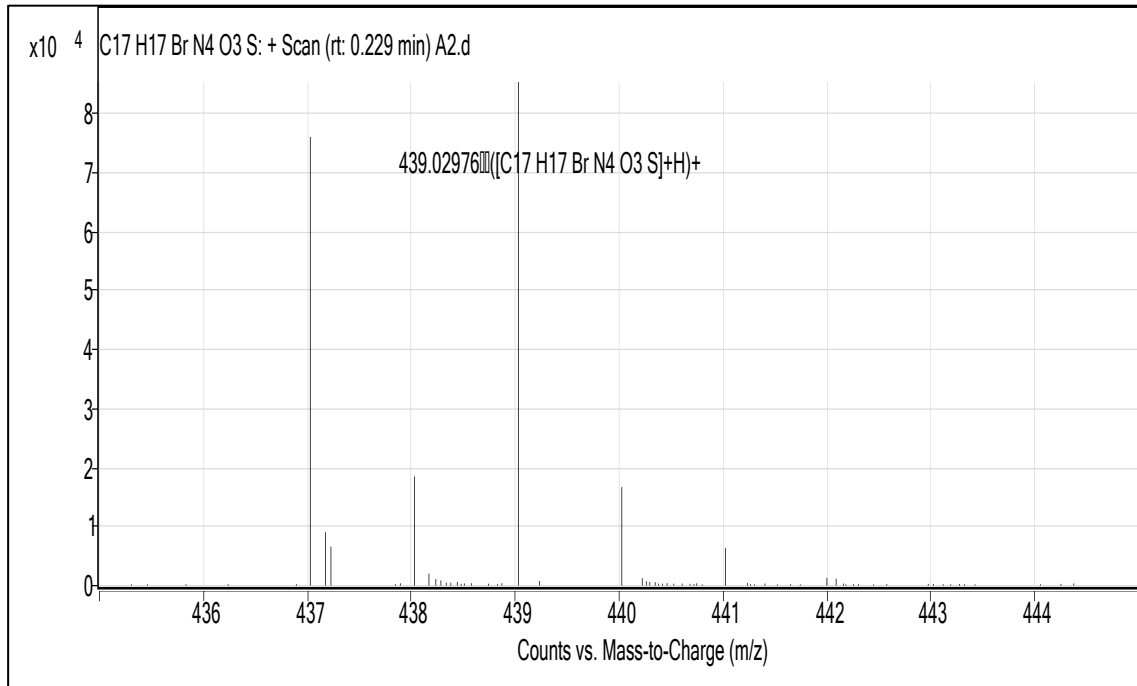
Ek Şekil 372. 34b No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



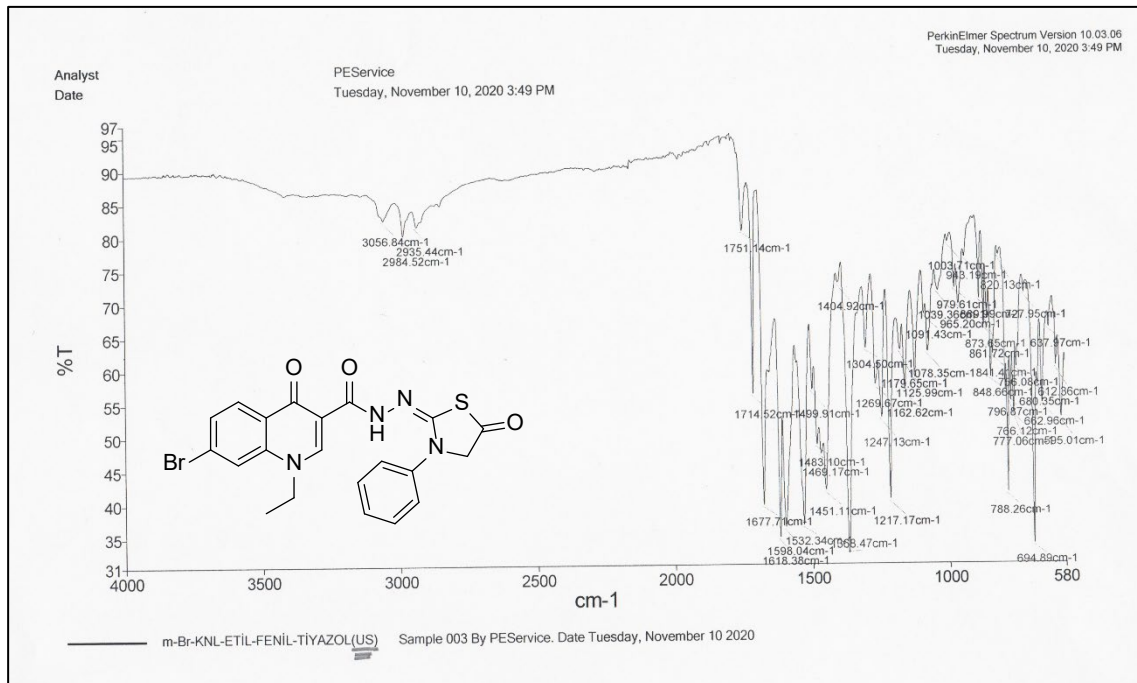
Ek Şekil 373. 34b No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



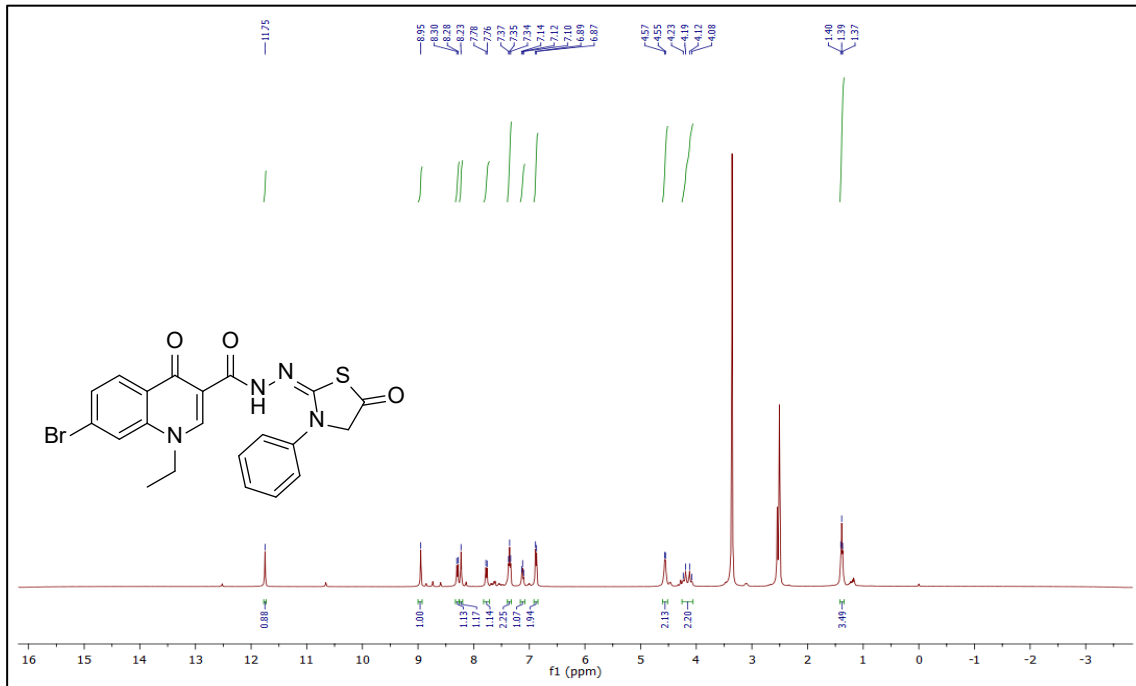
Ek Şekil 374. 34b No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



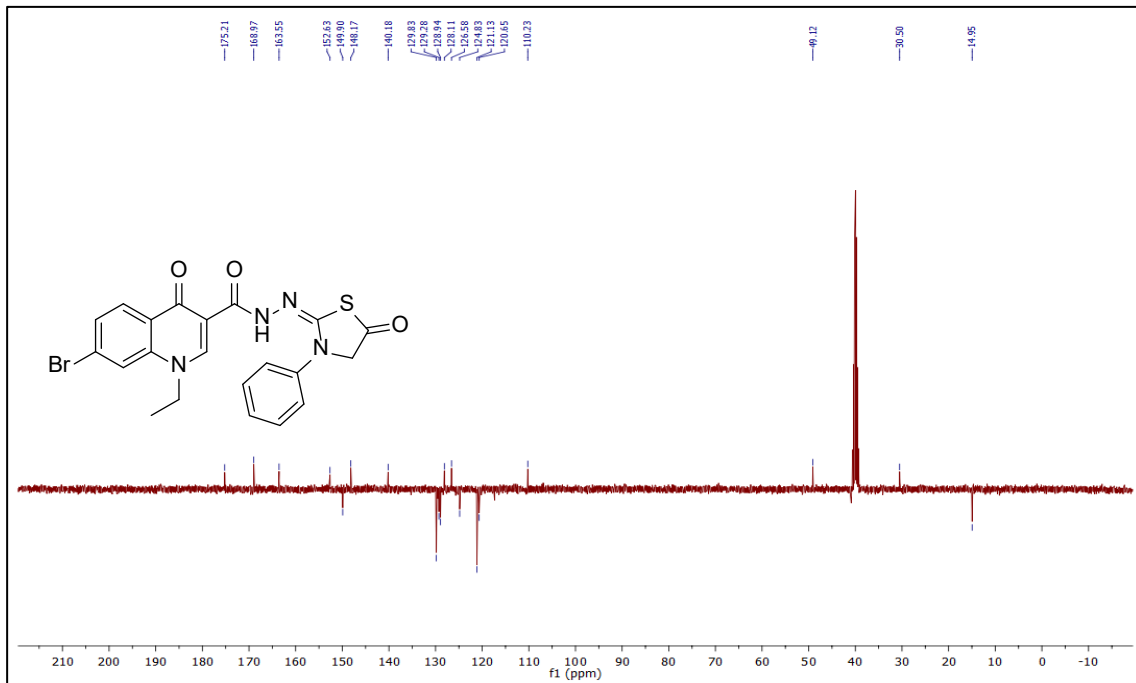
Ek Şekil 375. 34b No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



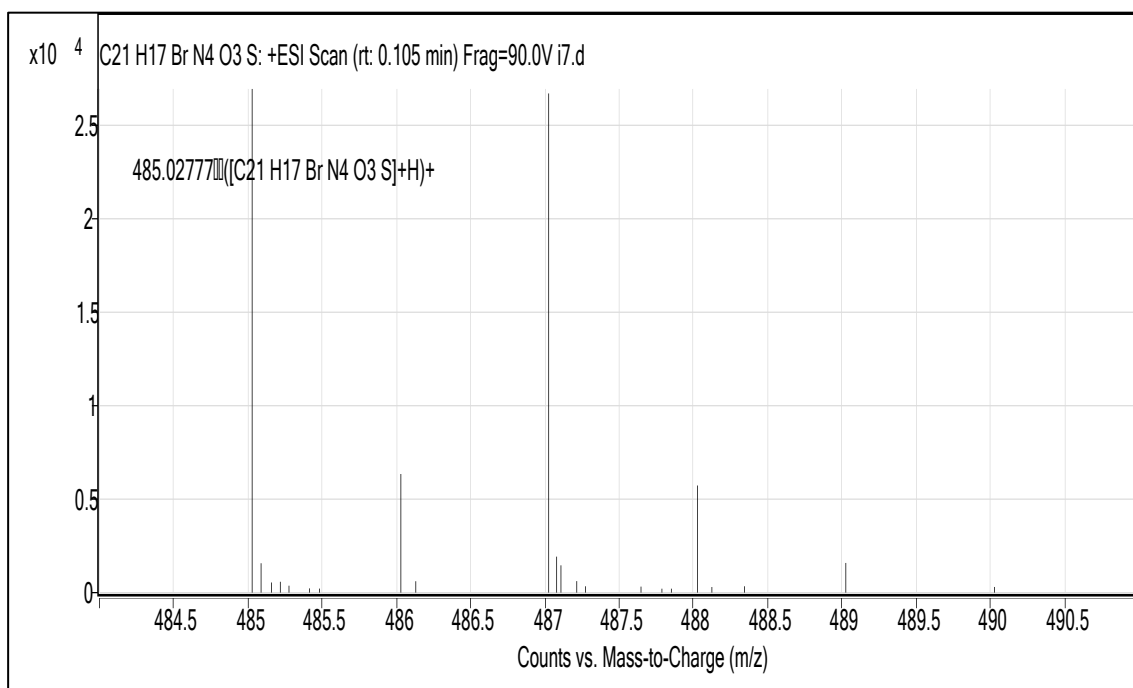
Ek Şekil 376. 34c No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



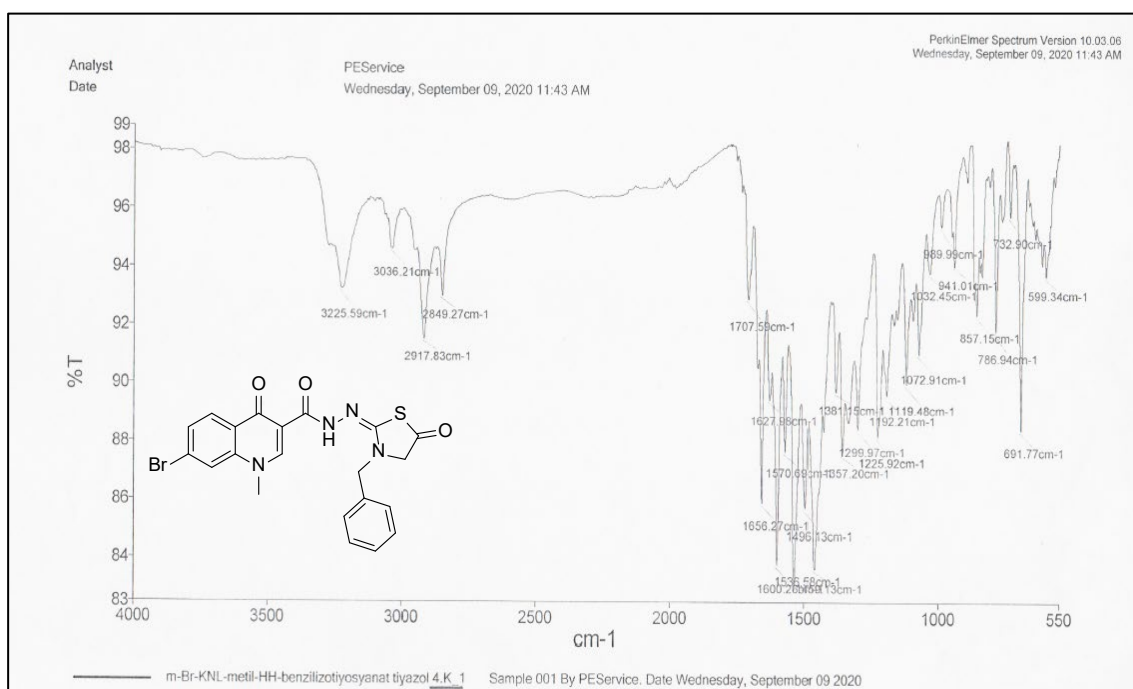
Ek Şekil 377. 34c No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



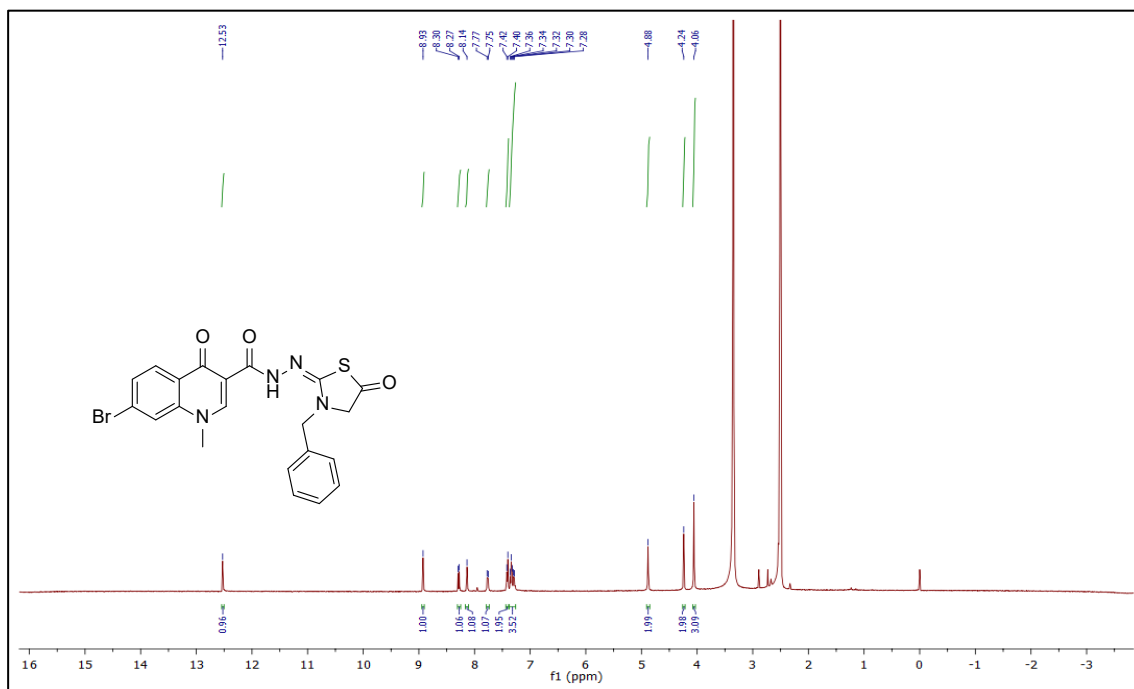
Ek Şekil 378. 34c No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



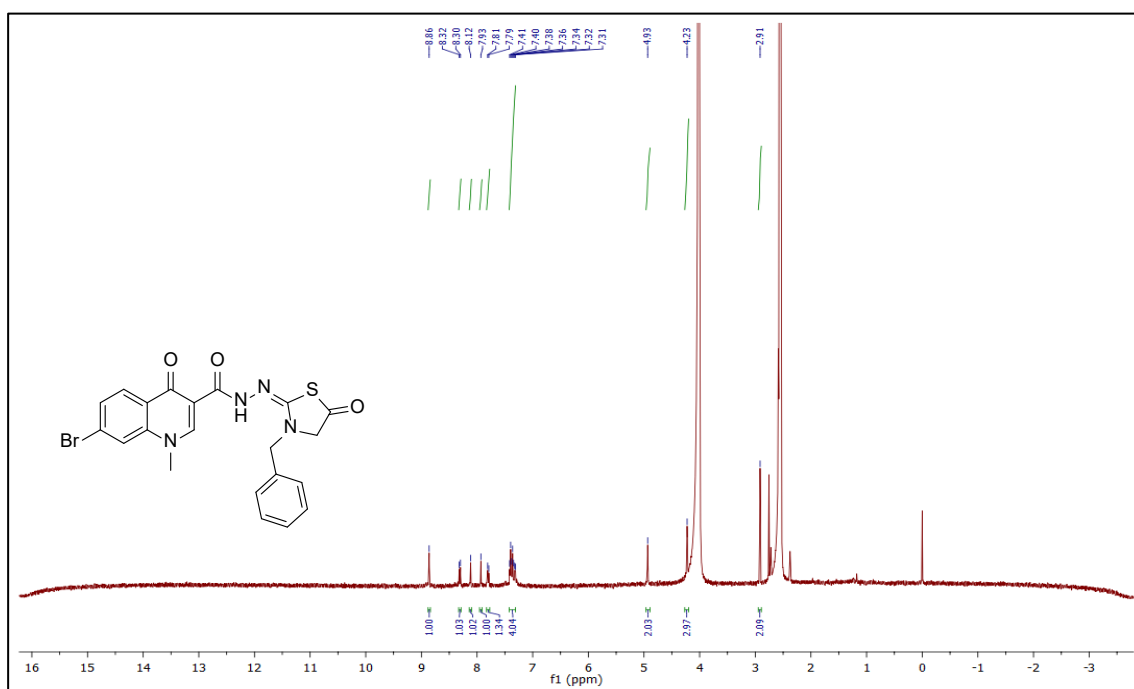
Ek Şekil 379. 34c No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



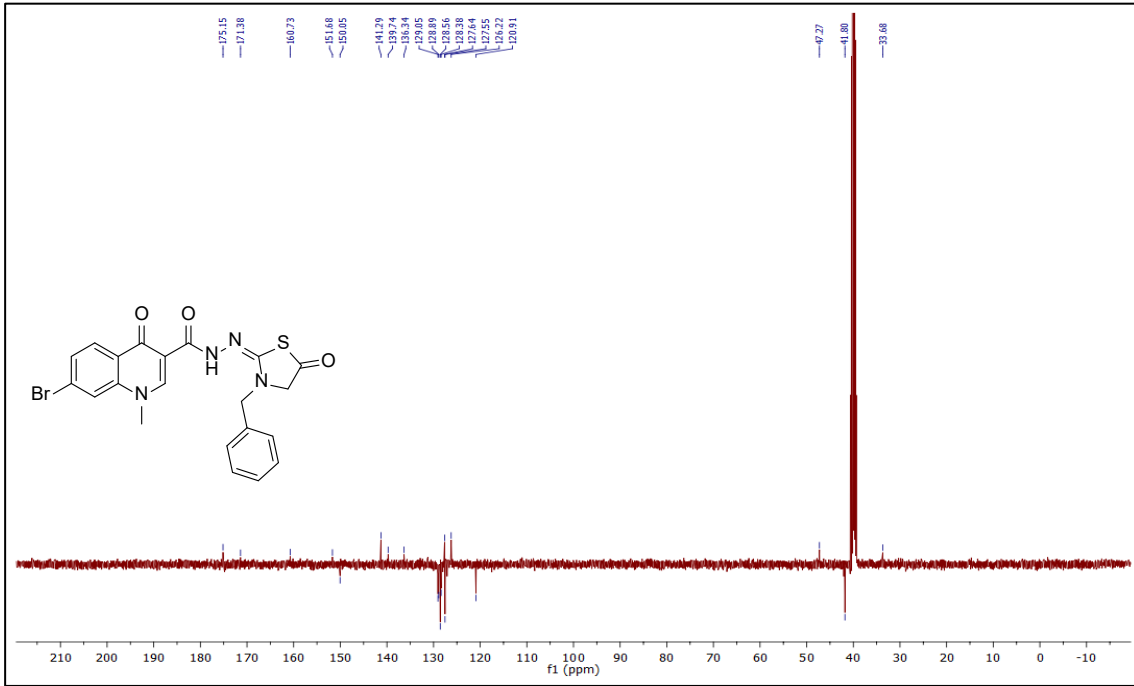
Ek Şekil 380. 34d No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



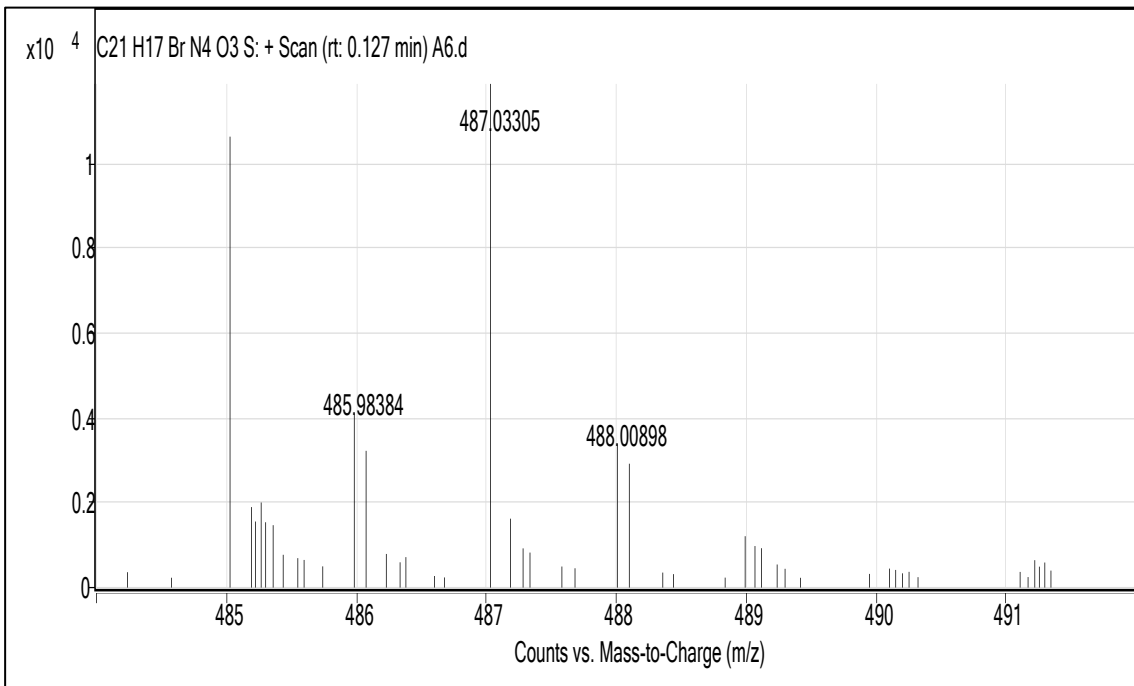
Ek Şekil 381. 34d No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



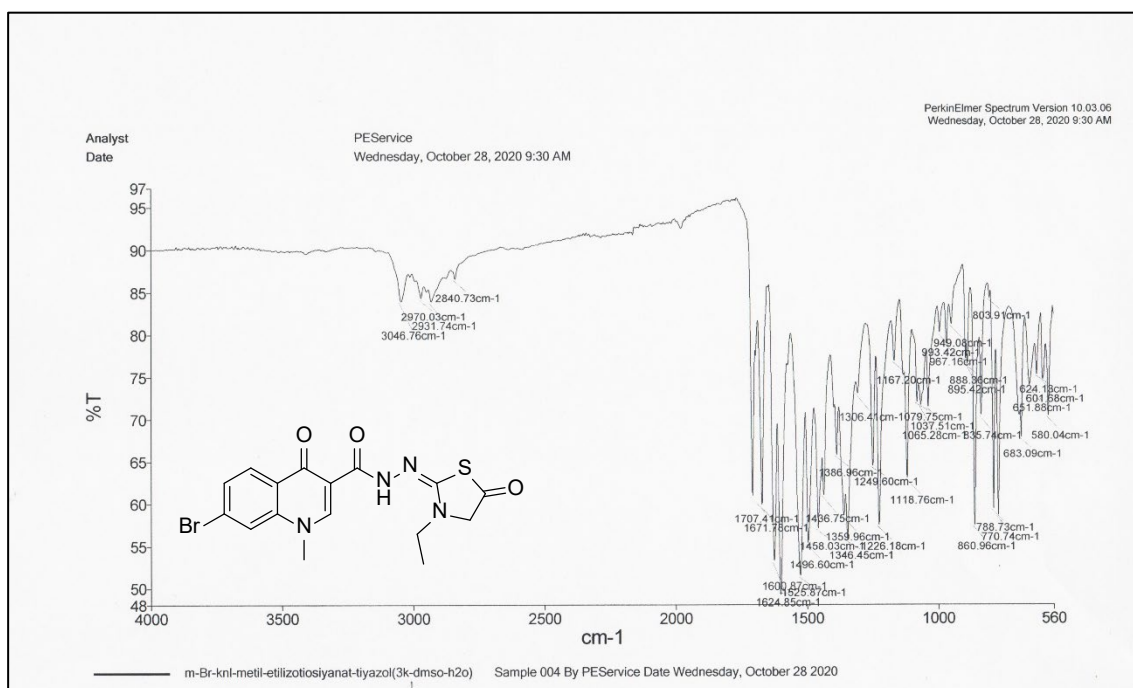
Ek Şekil 382. 34d No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



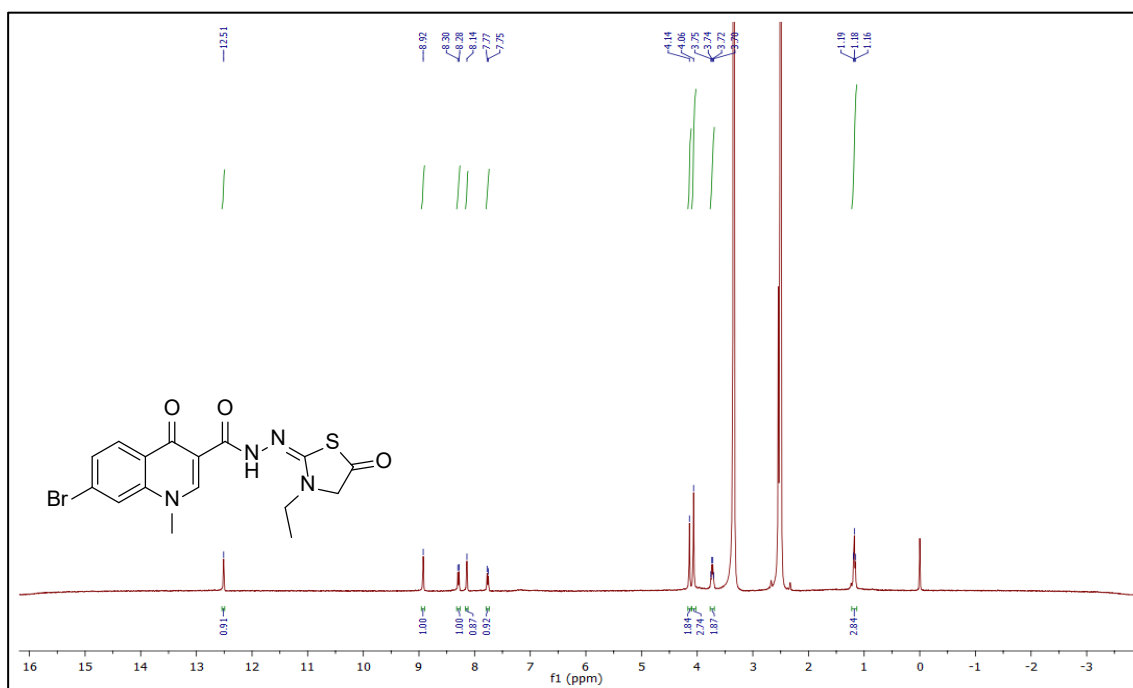
Ek Şekil 383. 34d No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



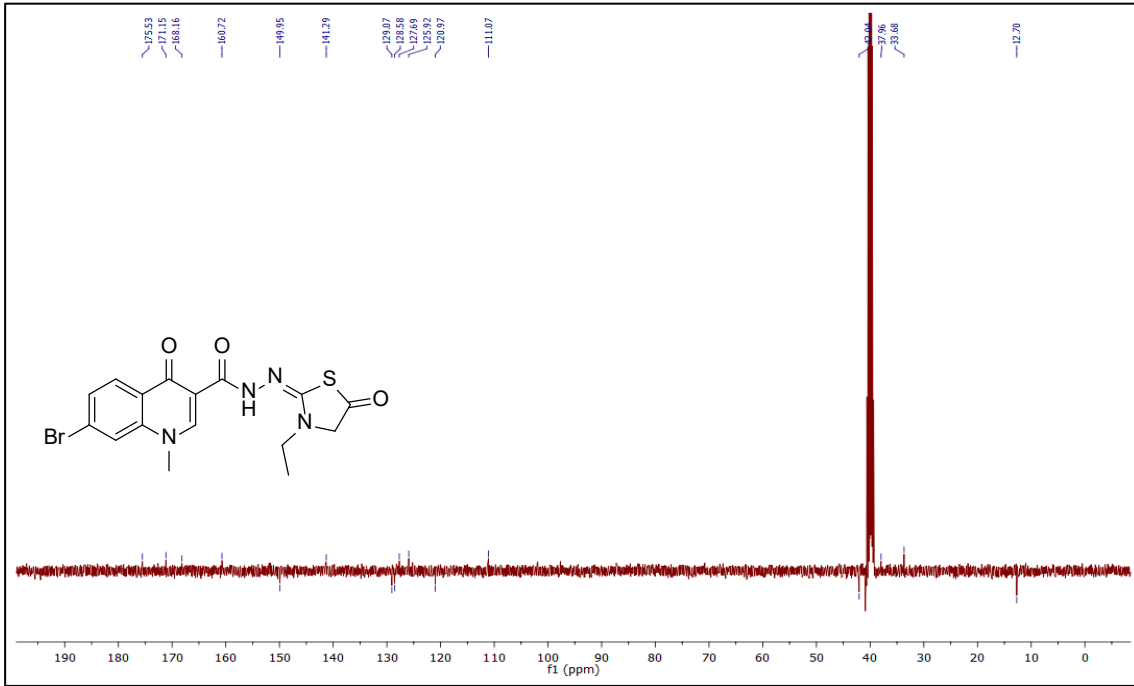
Ek Şekil 384. 34d No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



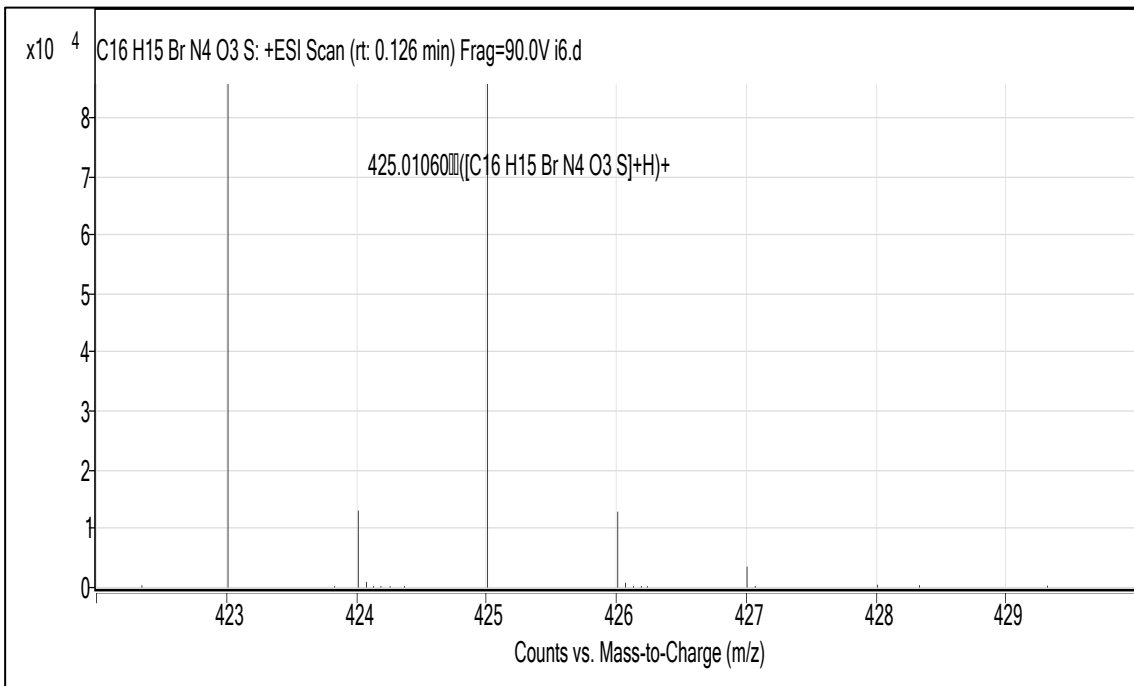
Ek Şekil 385. 34e No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



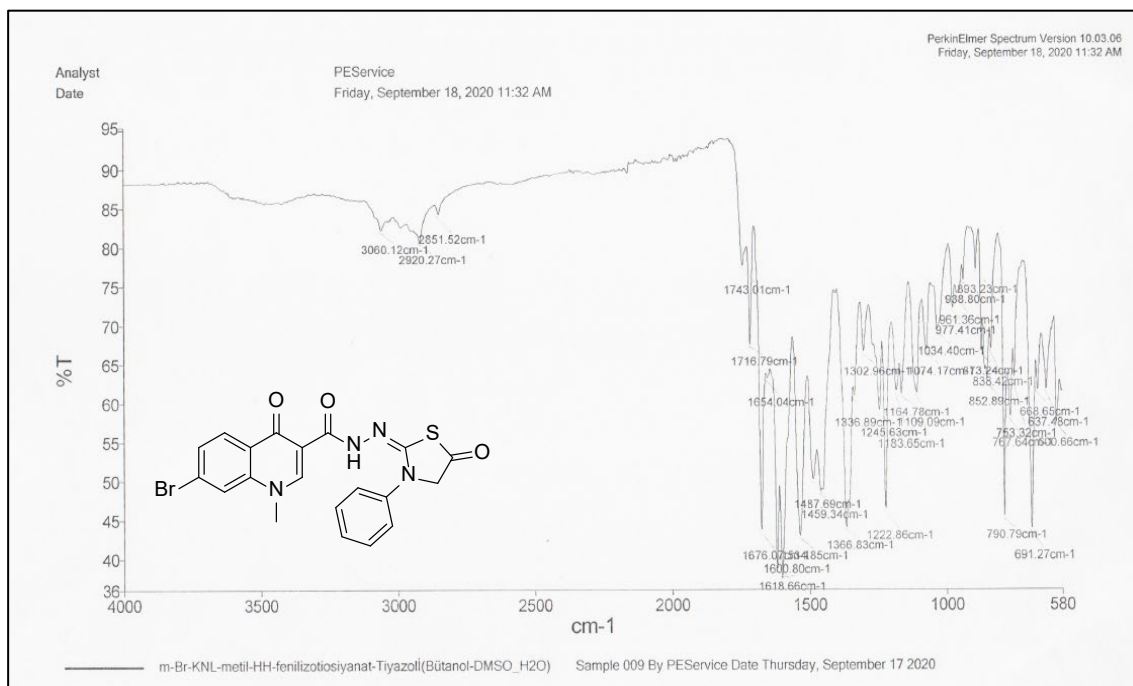
Ek Şekil 386. 34e No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



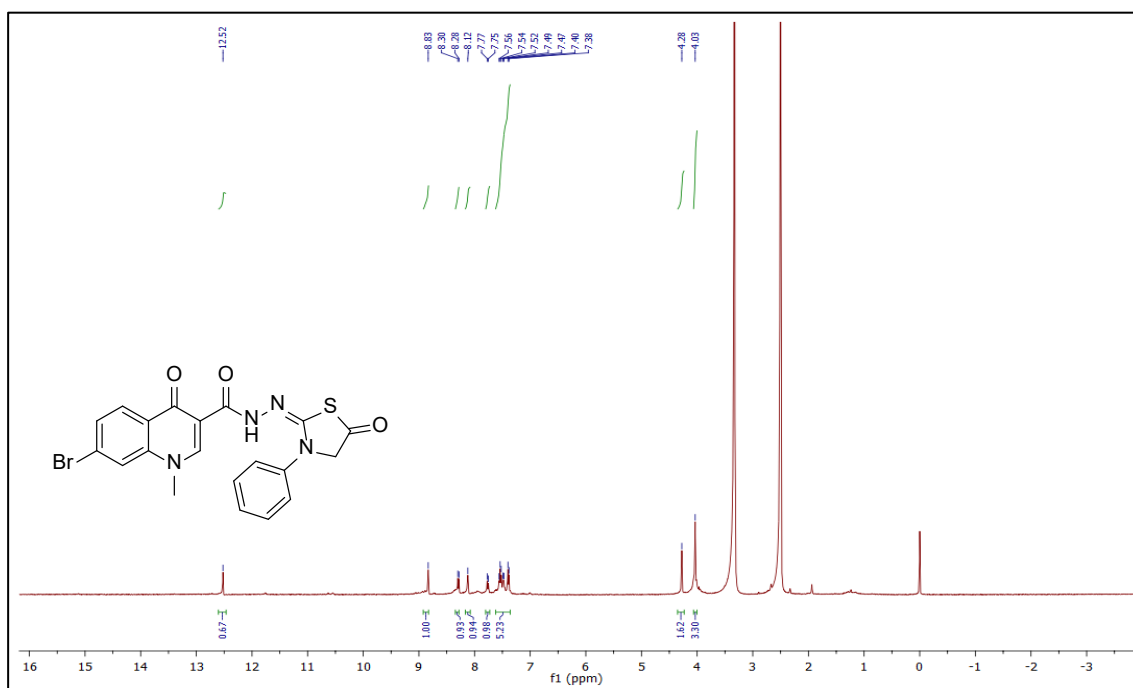
Ek Şekil 387. 34e No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



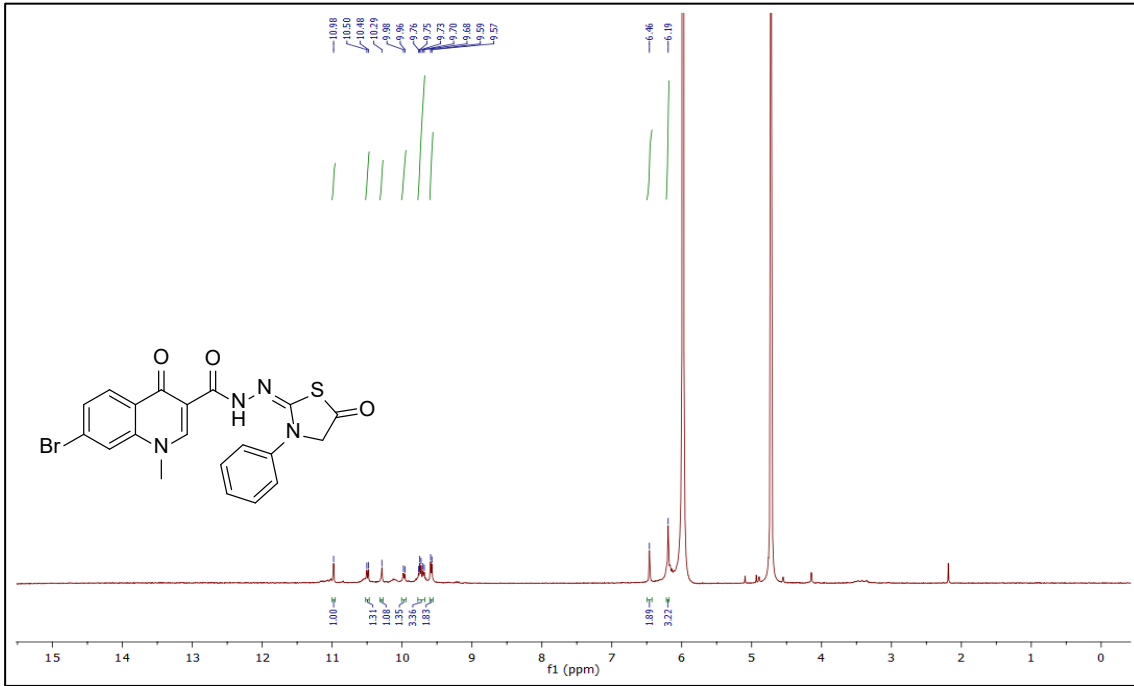
Ek Şekil 388. 34e No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



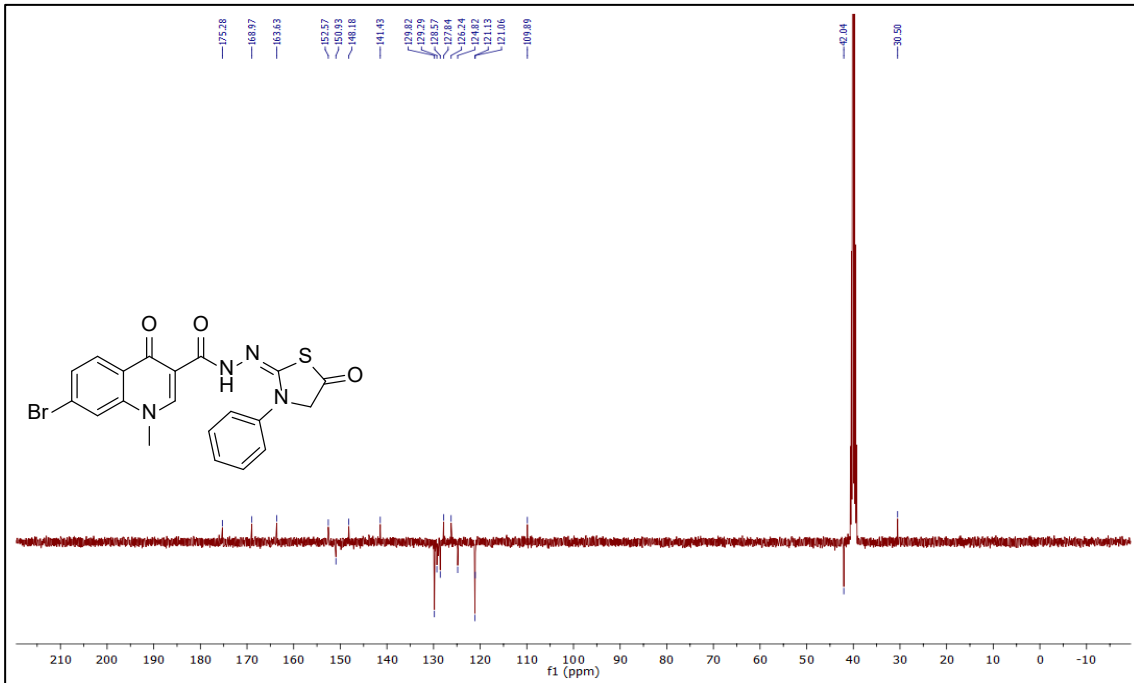
Ek Şekil 389. 34f No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



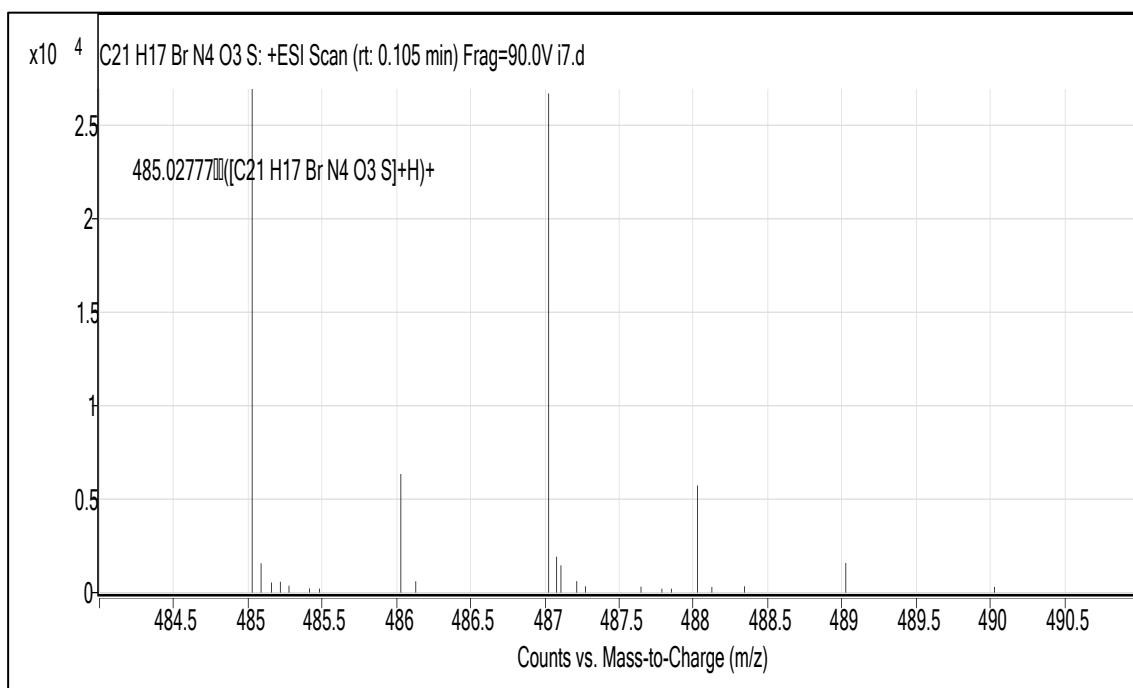
Ek Şekil 390. 34f No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



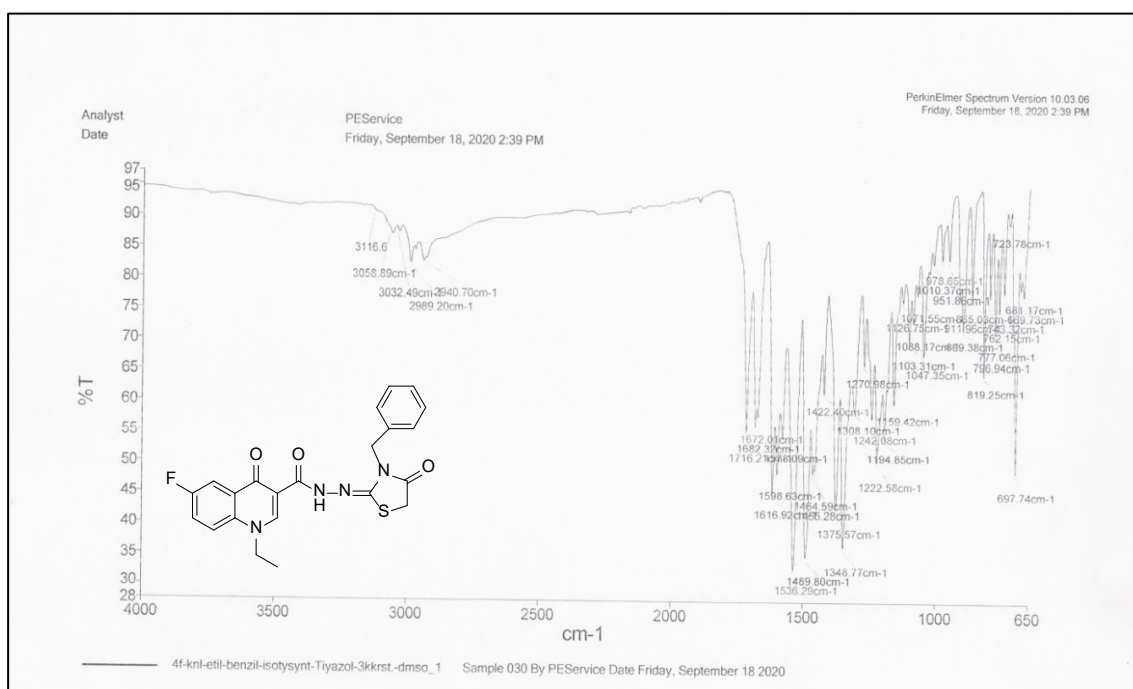
Ek Şekil 391. 34f No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



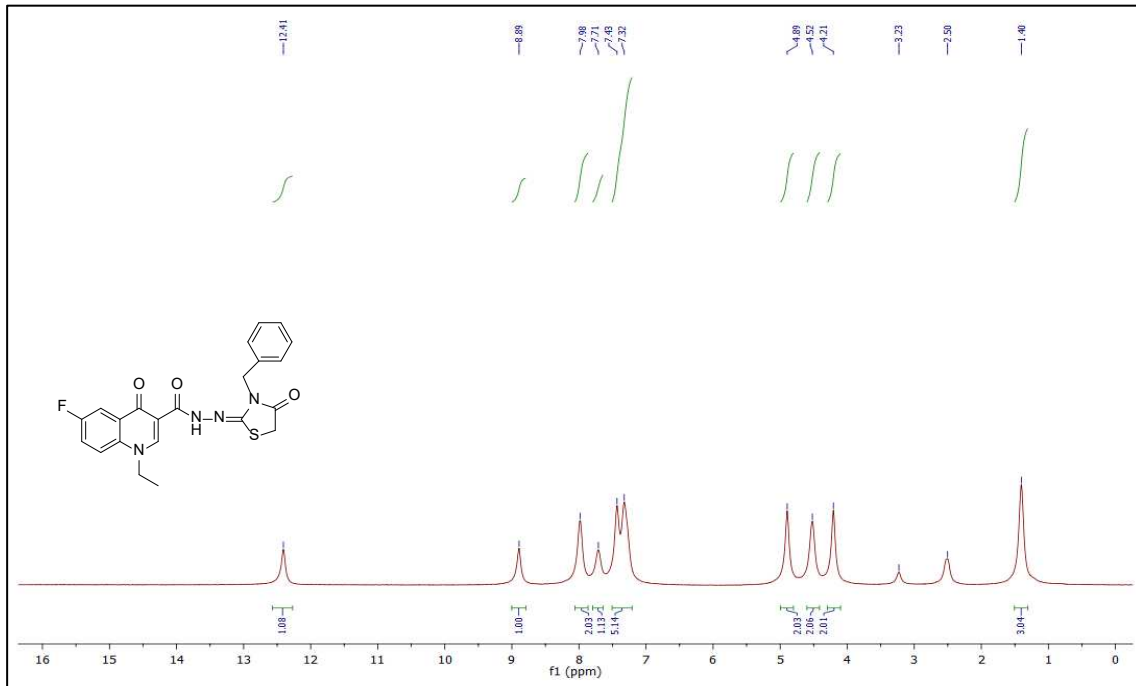
Ek Şekil 392. 34f No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



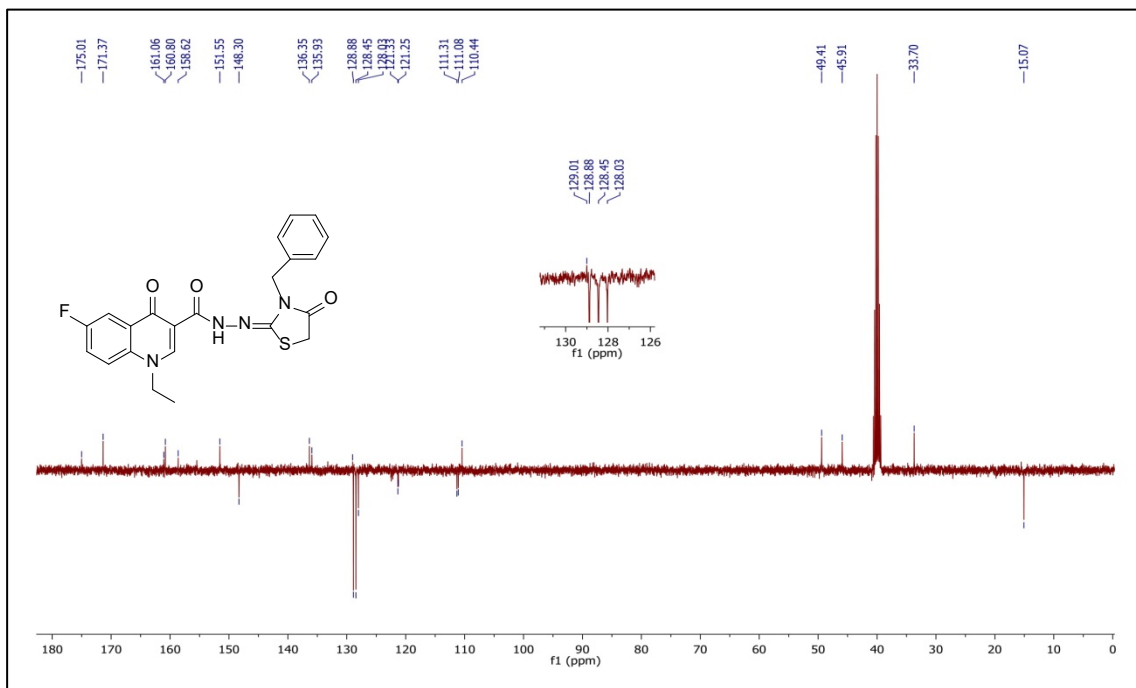
Ek Şekil 393. 34f No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



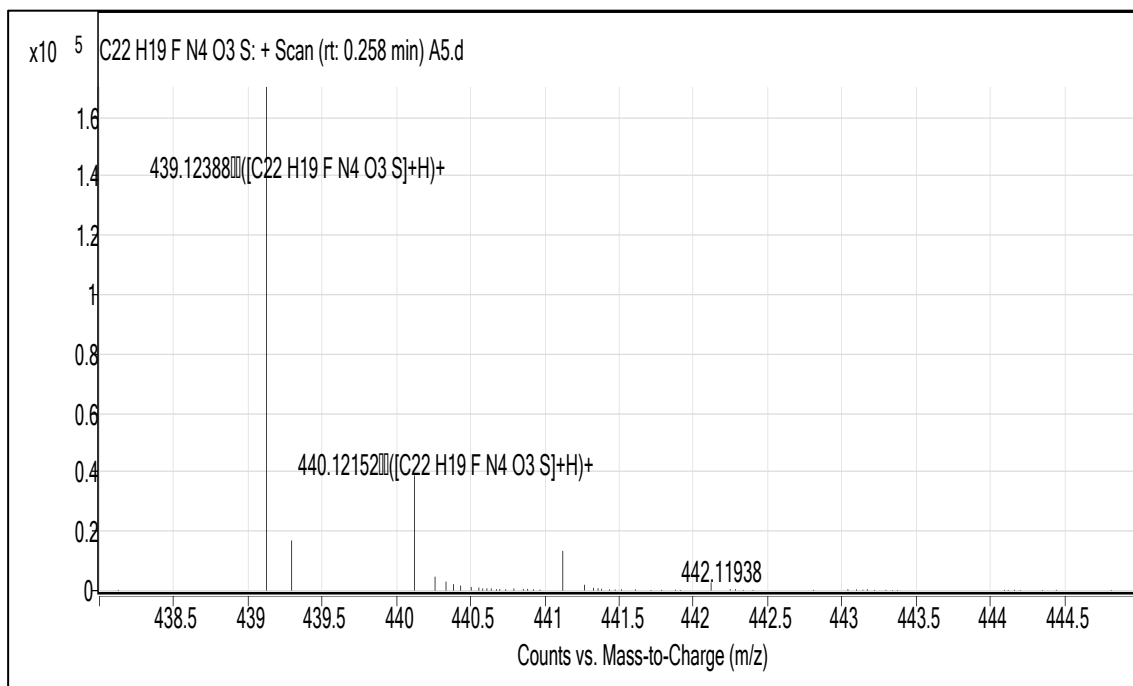
Ek Şekil 394. 35a No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm^{-1}).



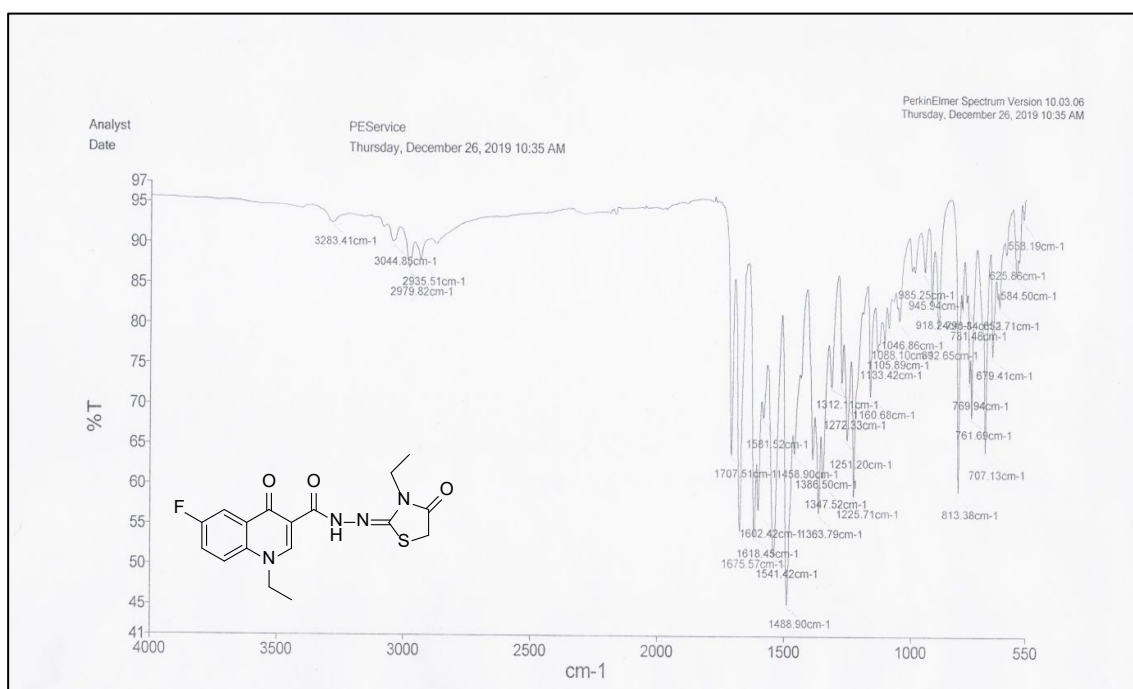
Ek Şekil 395. 35a No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



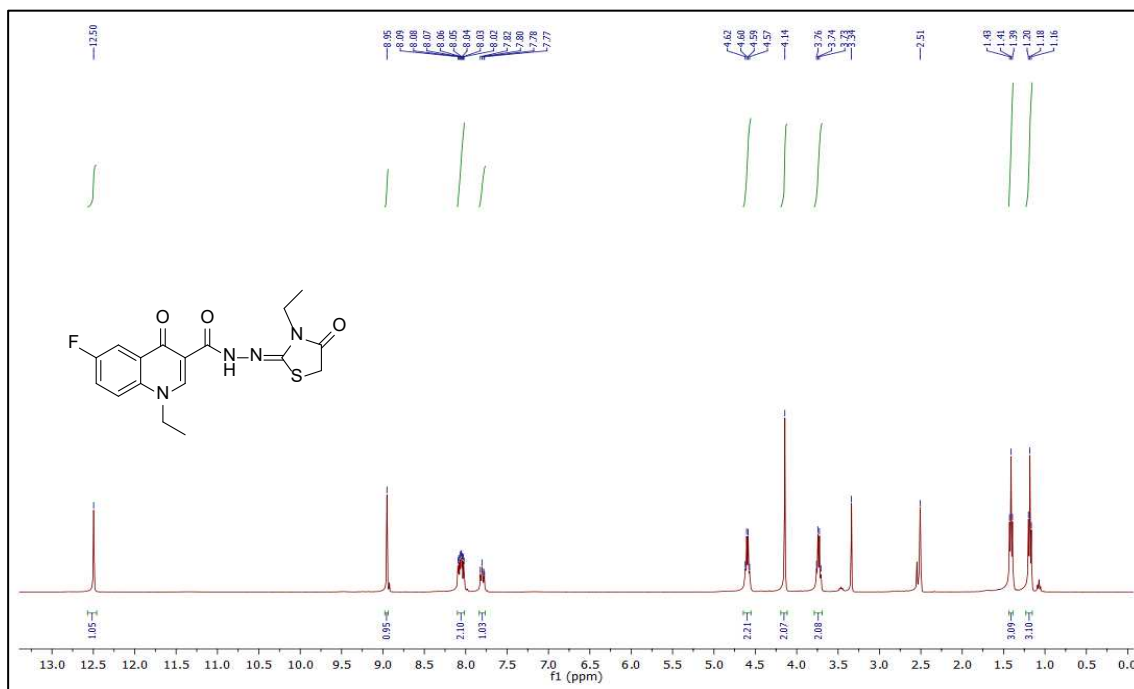
Ek Şekil 396. 35a No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



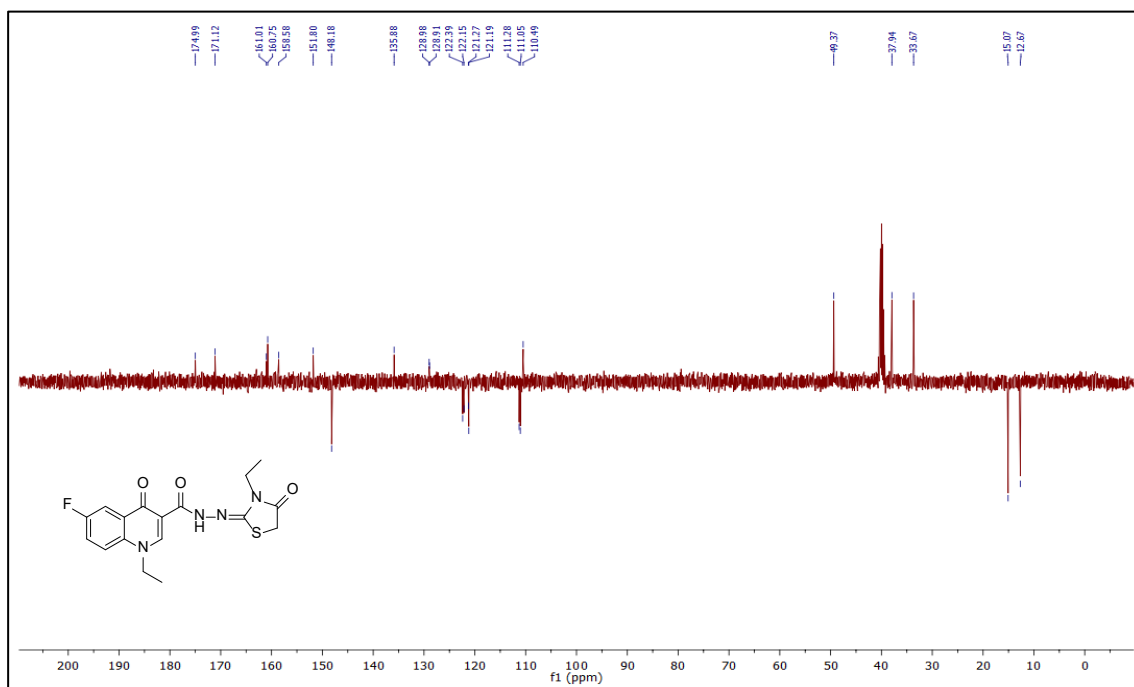
Ek Şekil 397. 35a No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



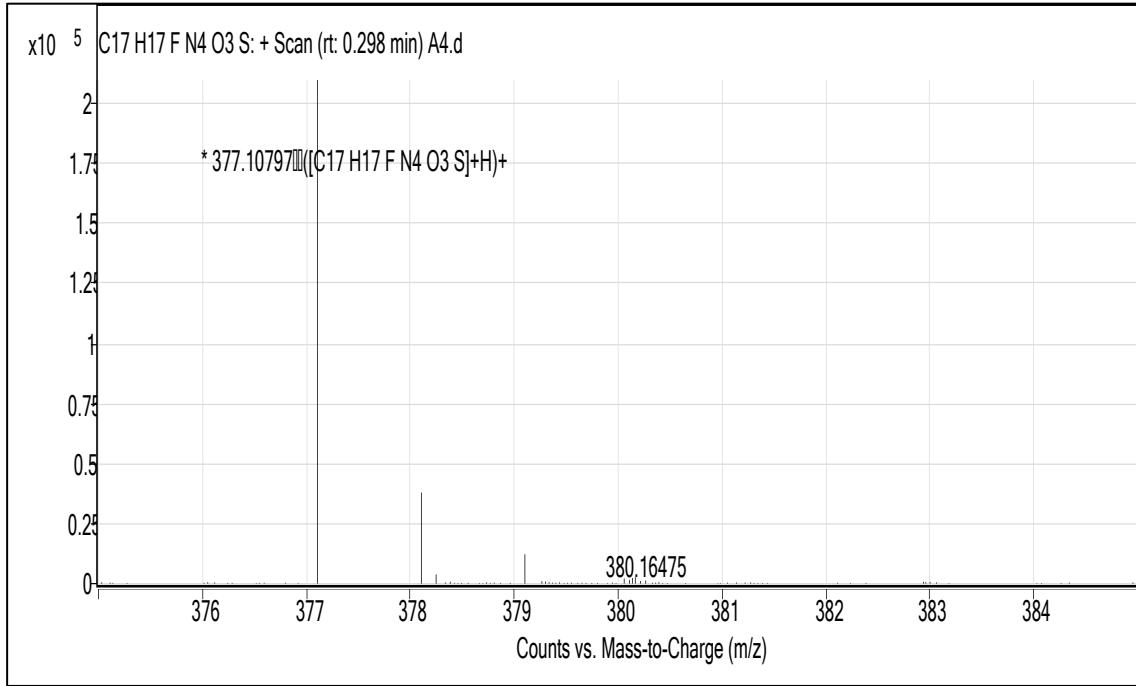
Ek Şekil 398. 35b No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



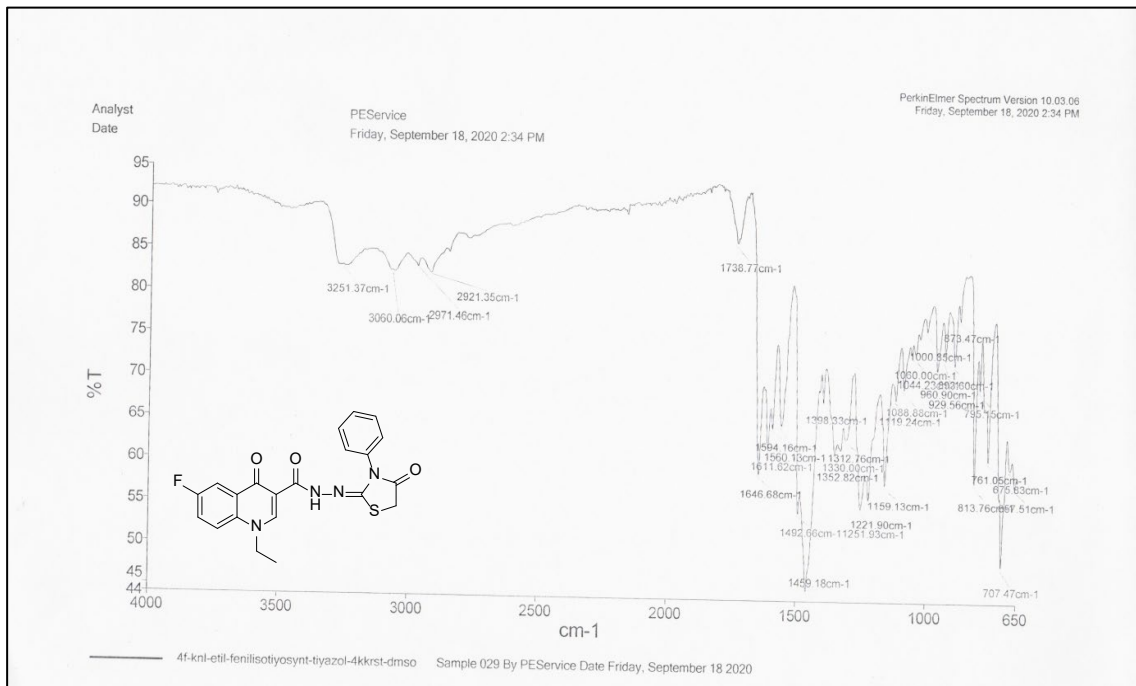
Ek Şekil 399. 35b No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



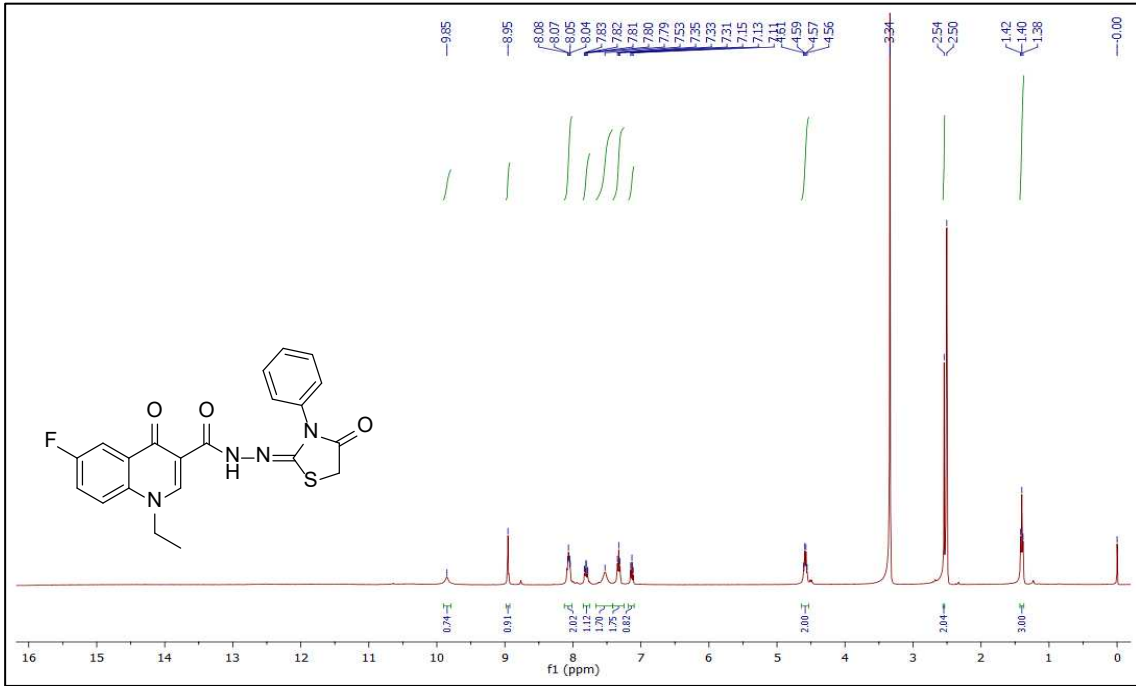
Ek Şekil 400. 35b No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



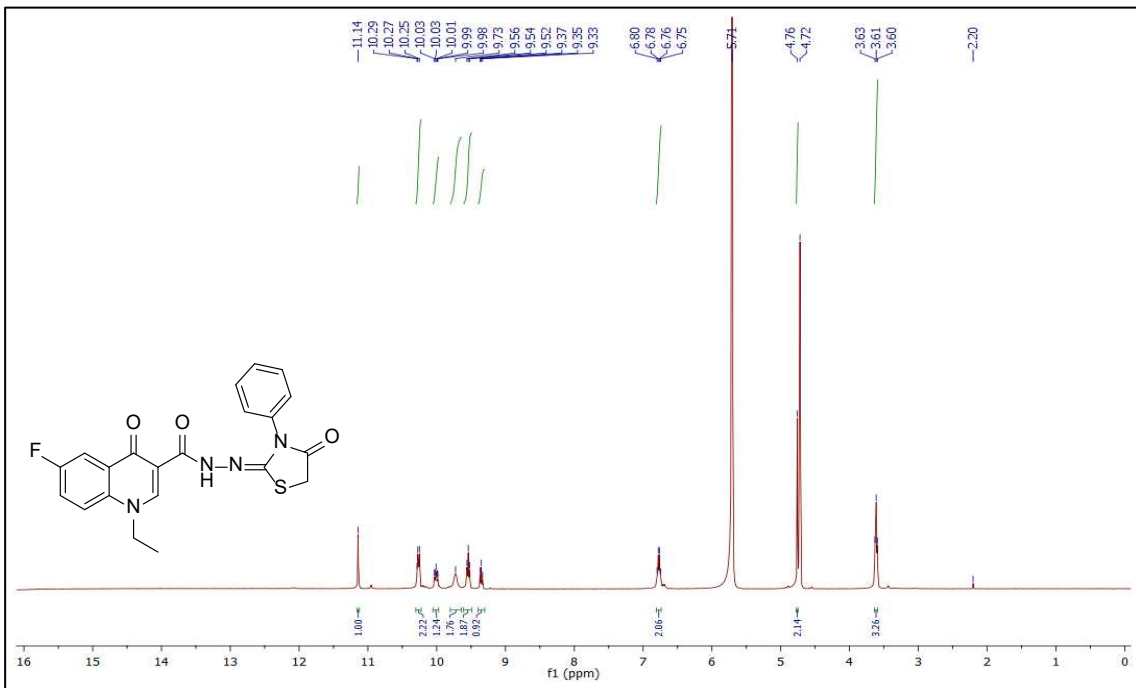
Ek Şekil 401. 35b No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



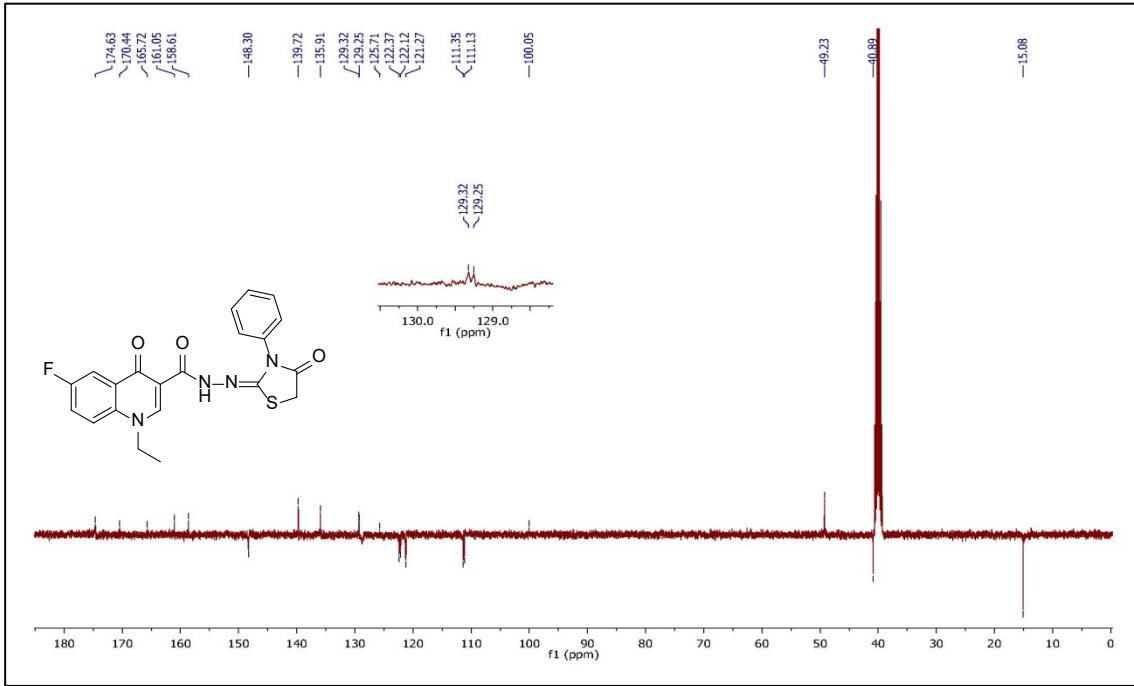
Ek Şekil 402. 35c No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



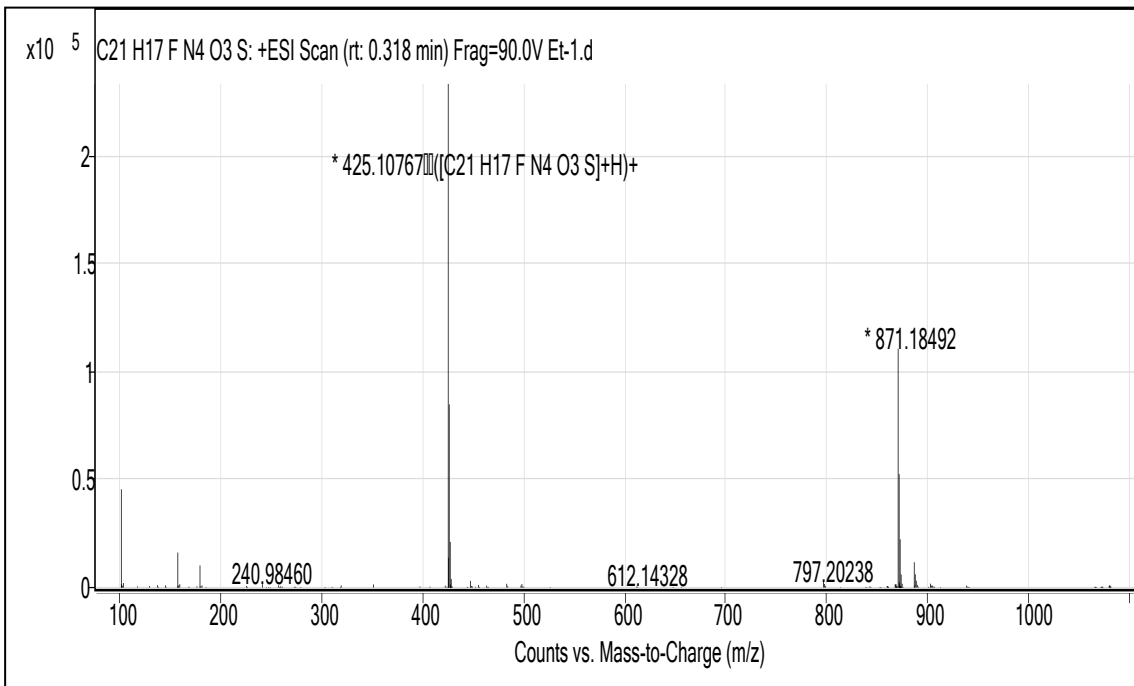
Ek Şekil 403. 35c No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



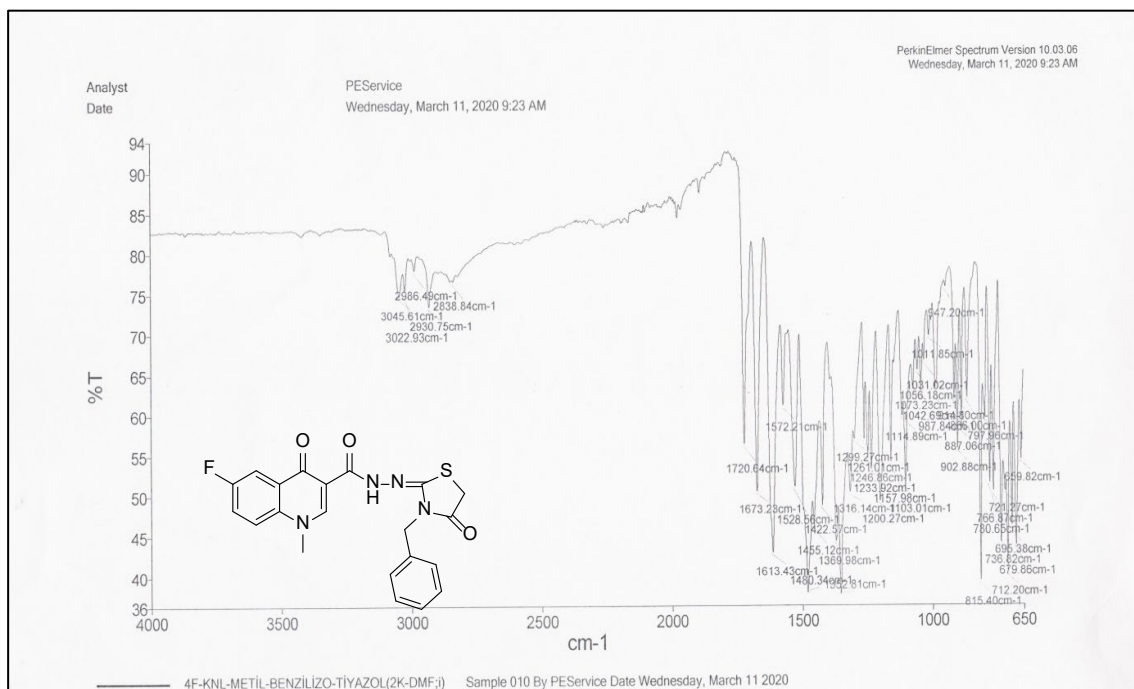
Ek Şekil 404. 35c No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



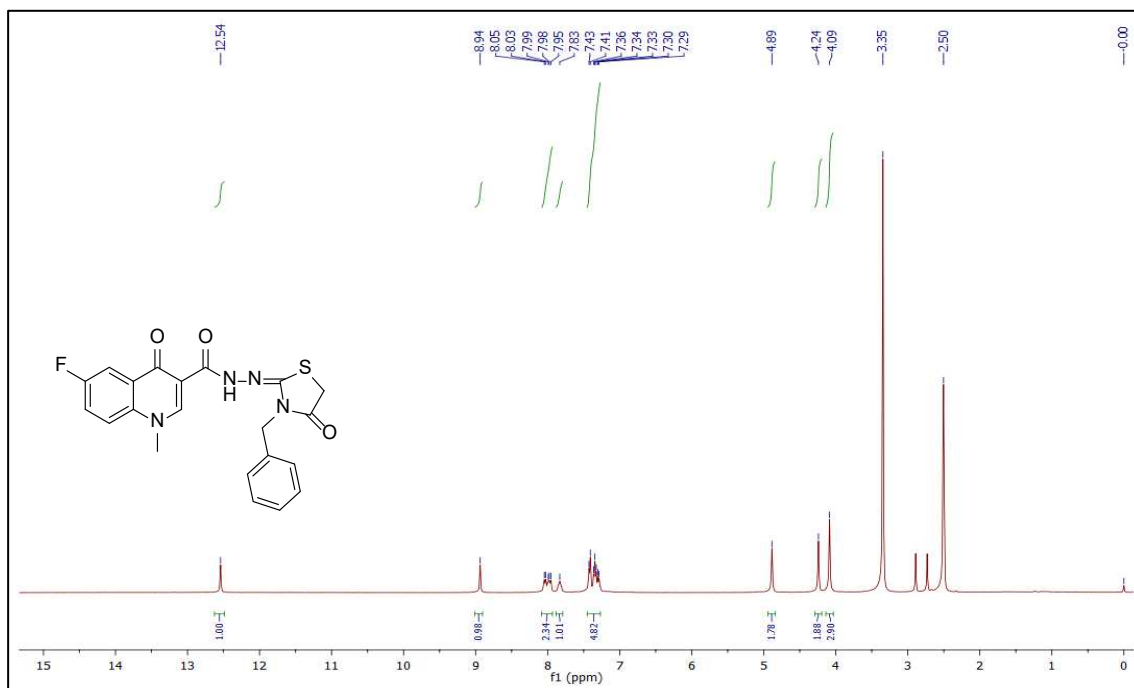
Ek Şekil 405. 35c No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



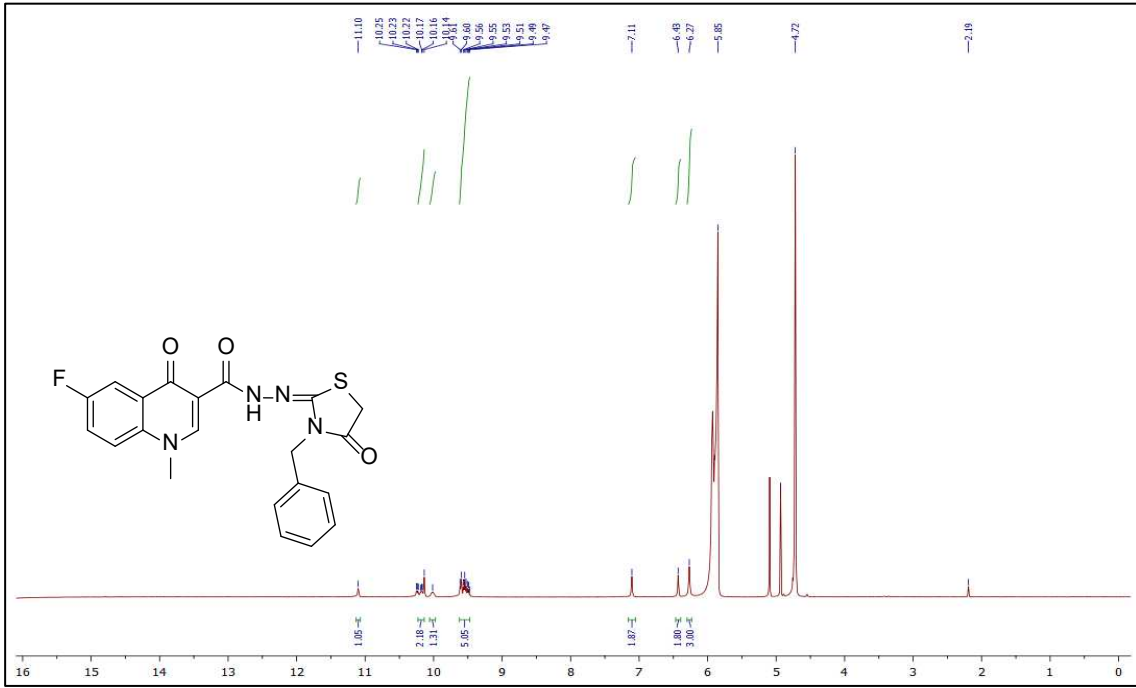
Ek Şekil 406. 35c No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



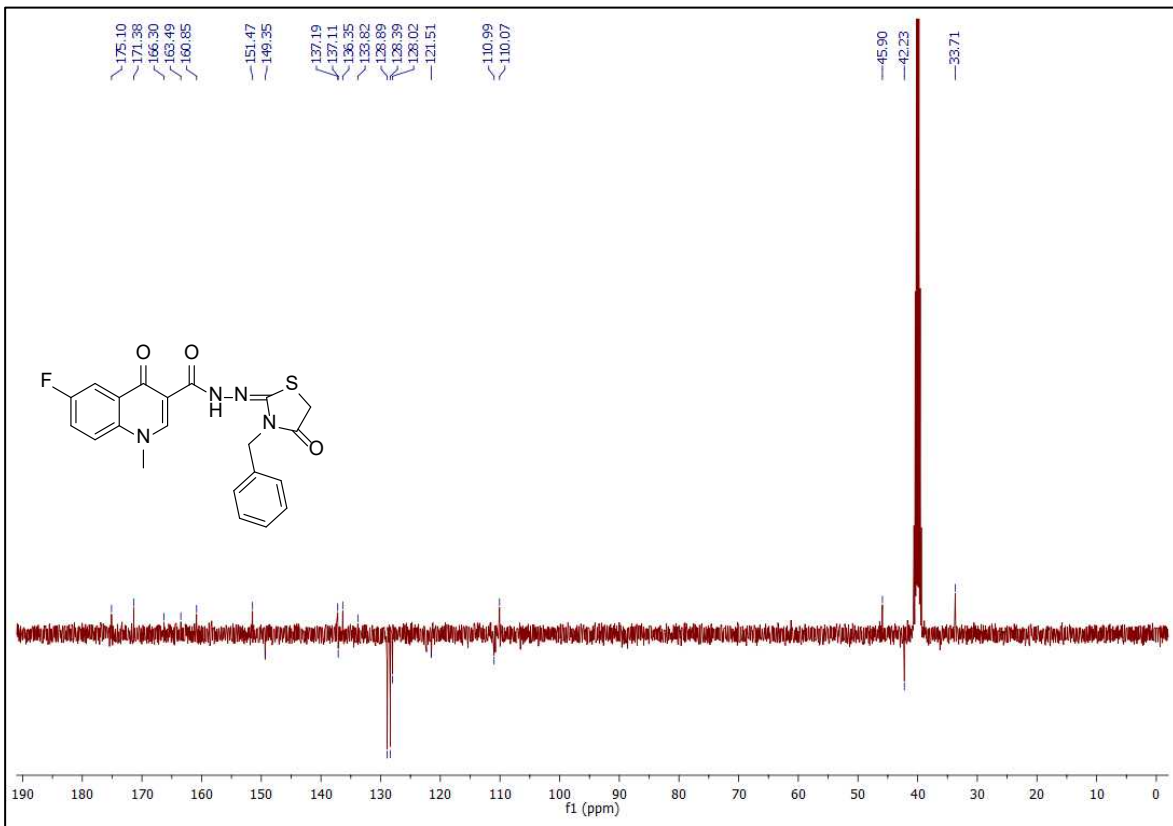
Ek Şekil 407. 35d No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



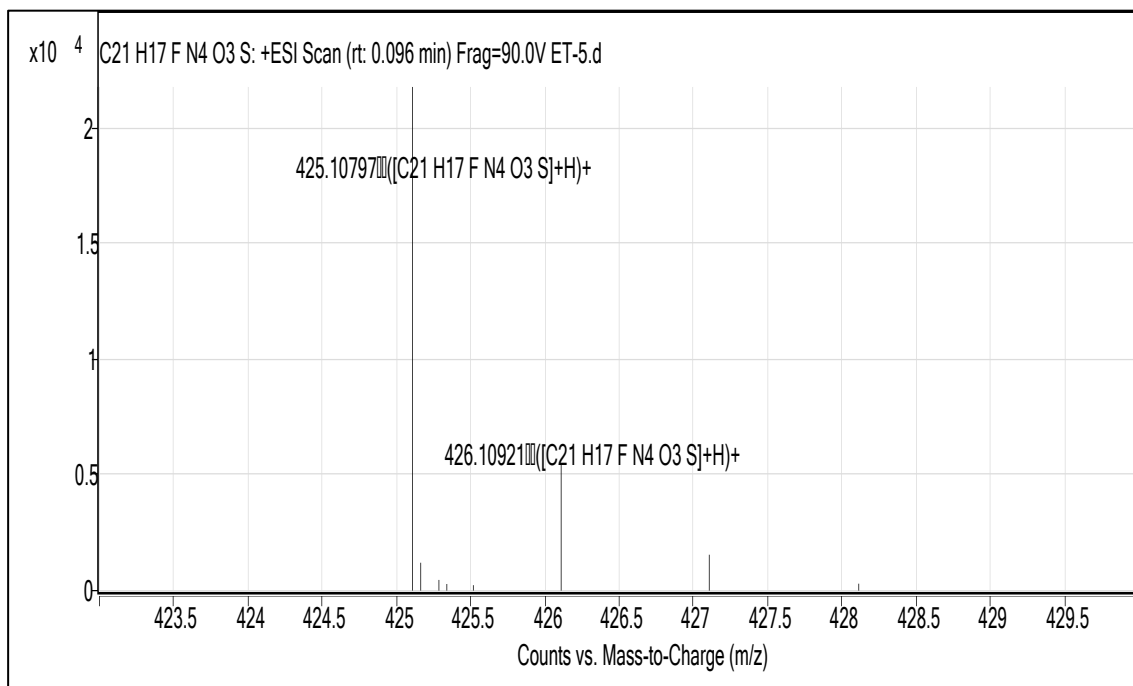
Ek Şekil 408. 35d No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



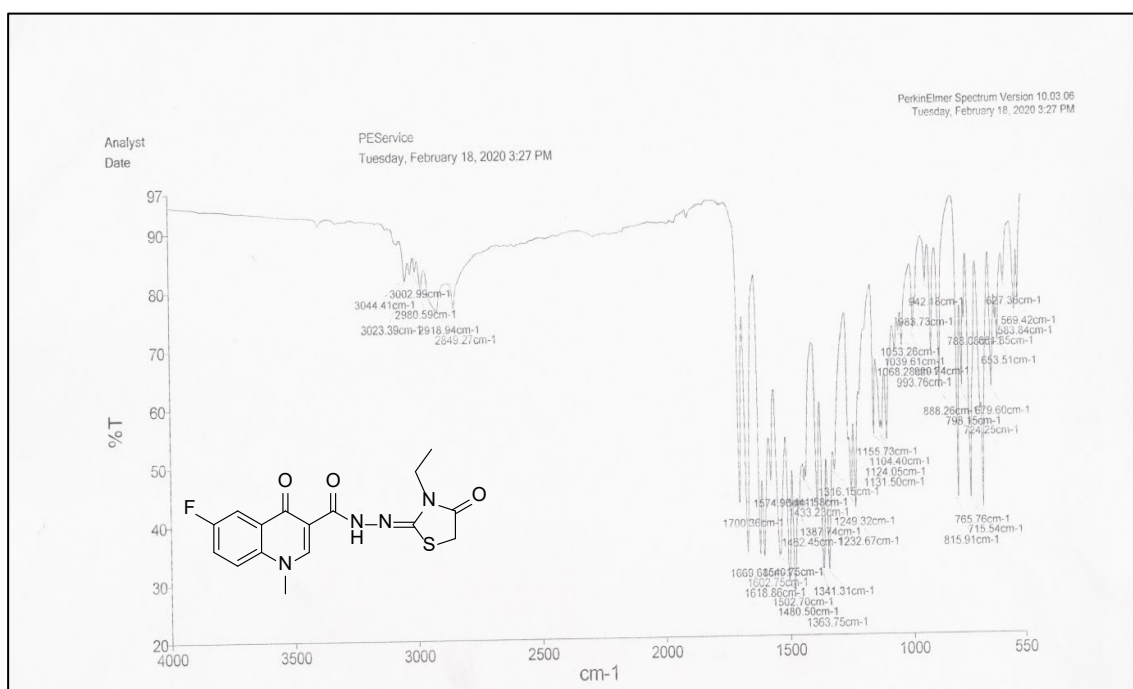
Ek Şekil 409. 35d No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



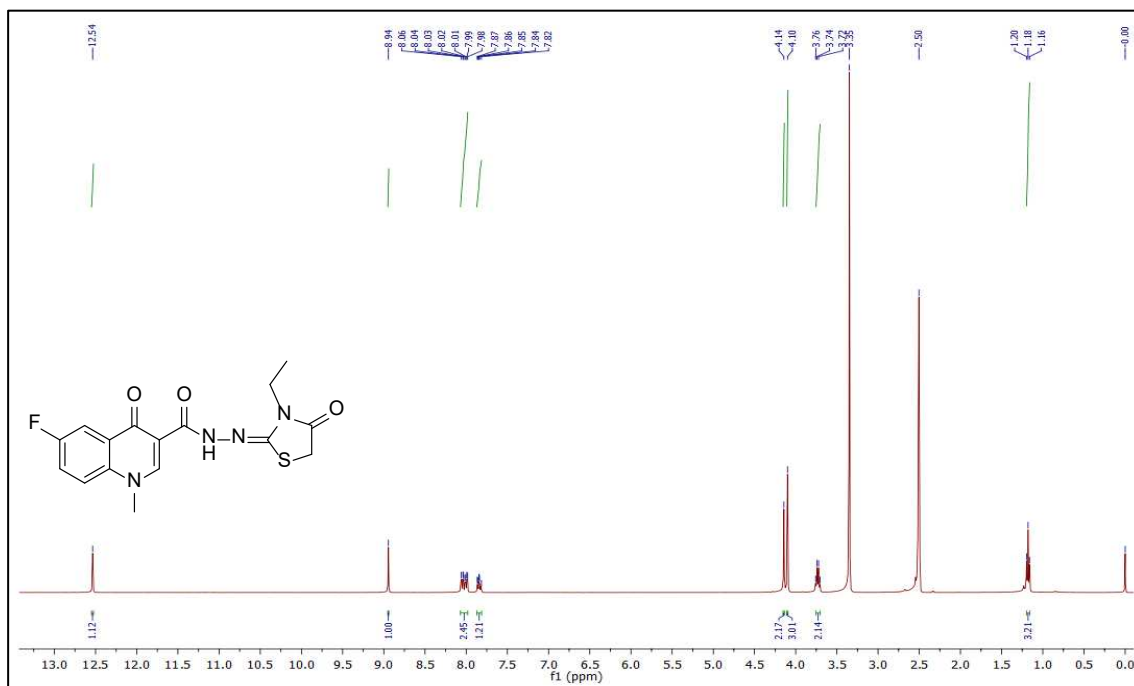
Ek Şekil 410. 35d No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



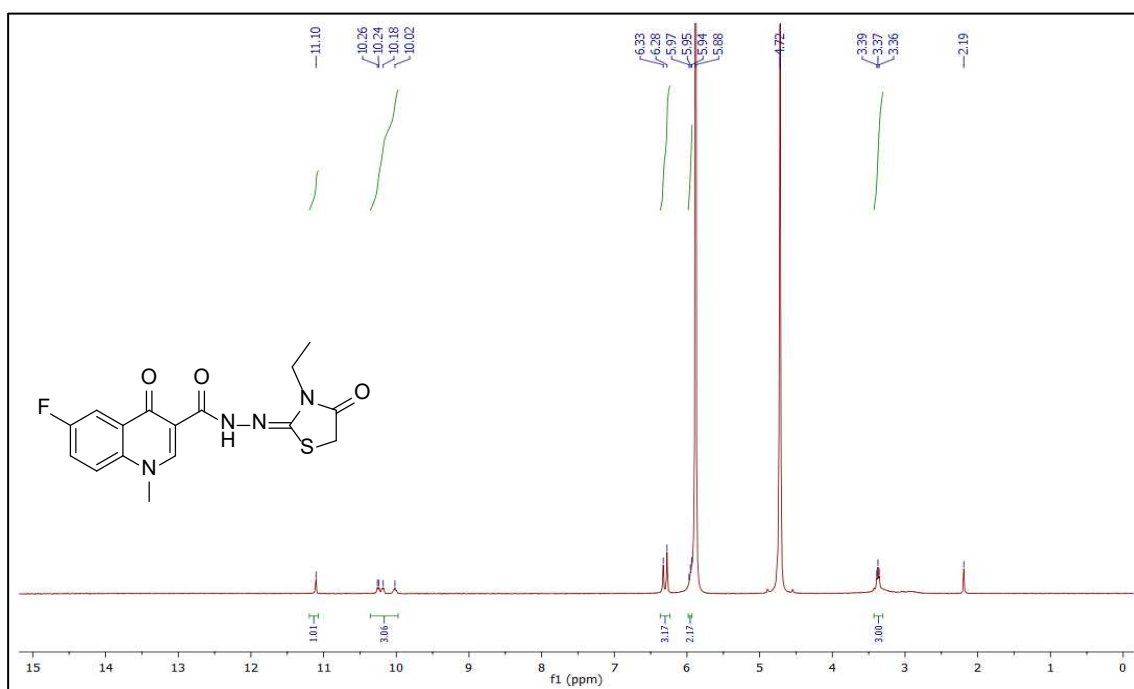
Ek Şekil 411. 35d No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



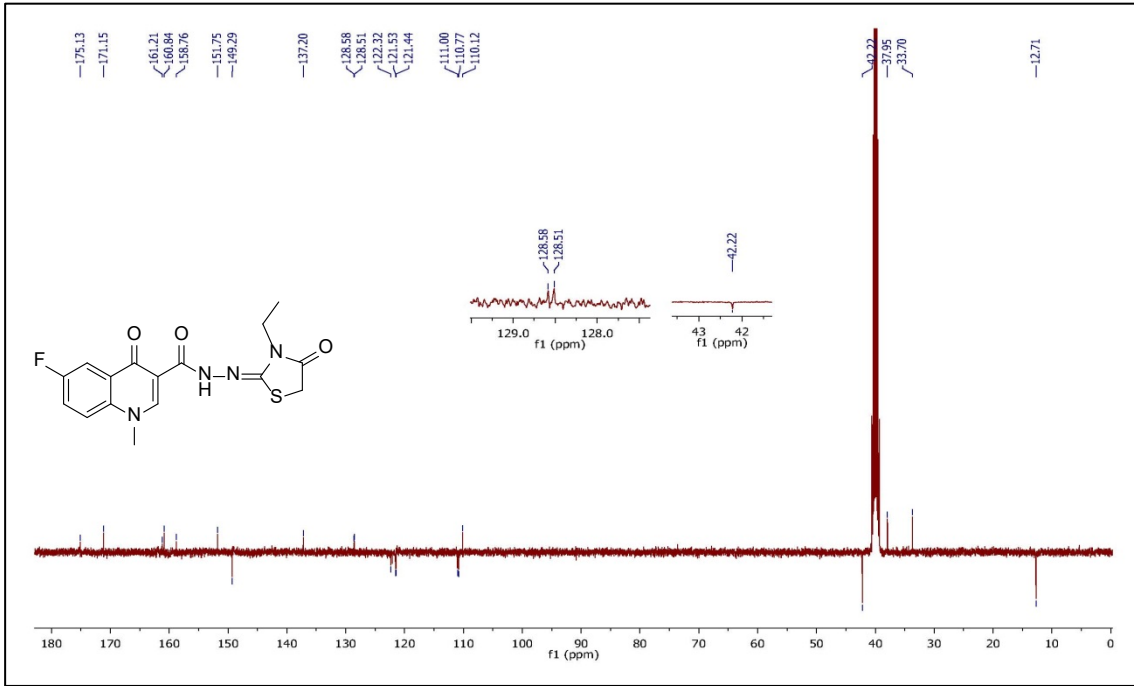
Ek Şekil 412. 35e No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



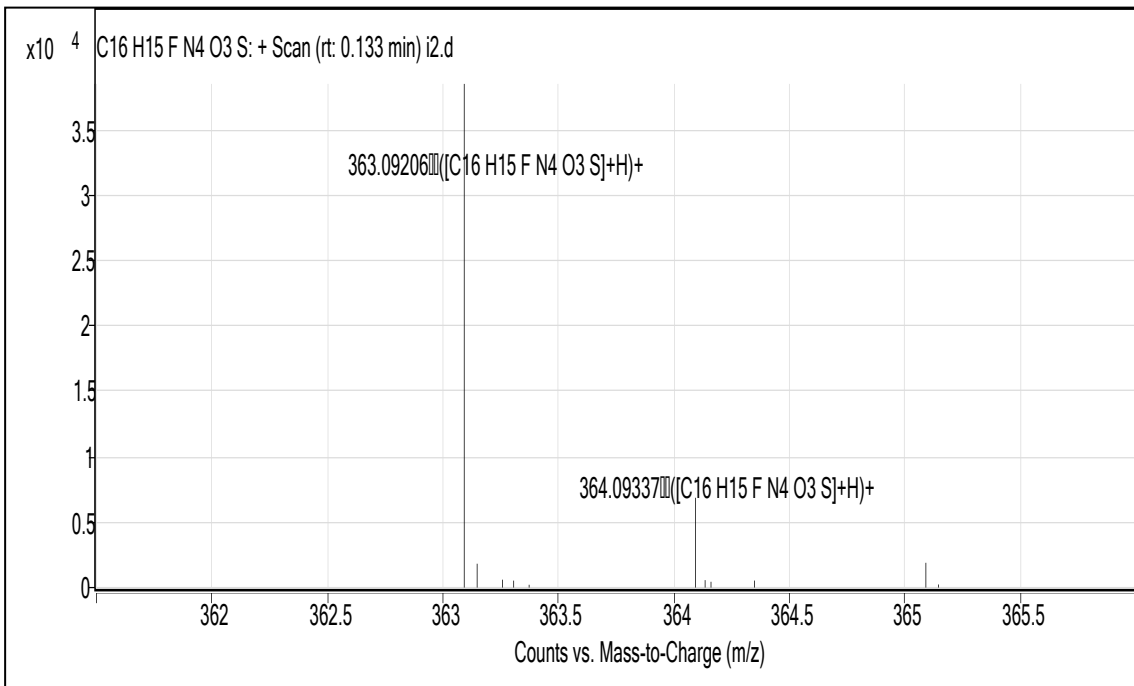
Ek Şekil 413. 35e No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



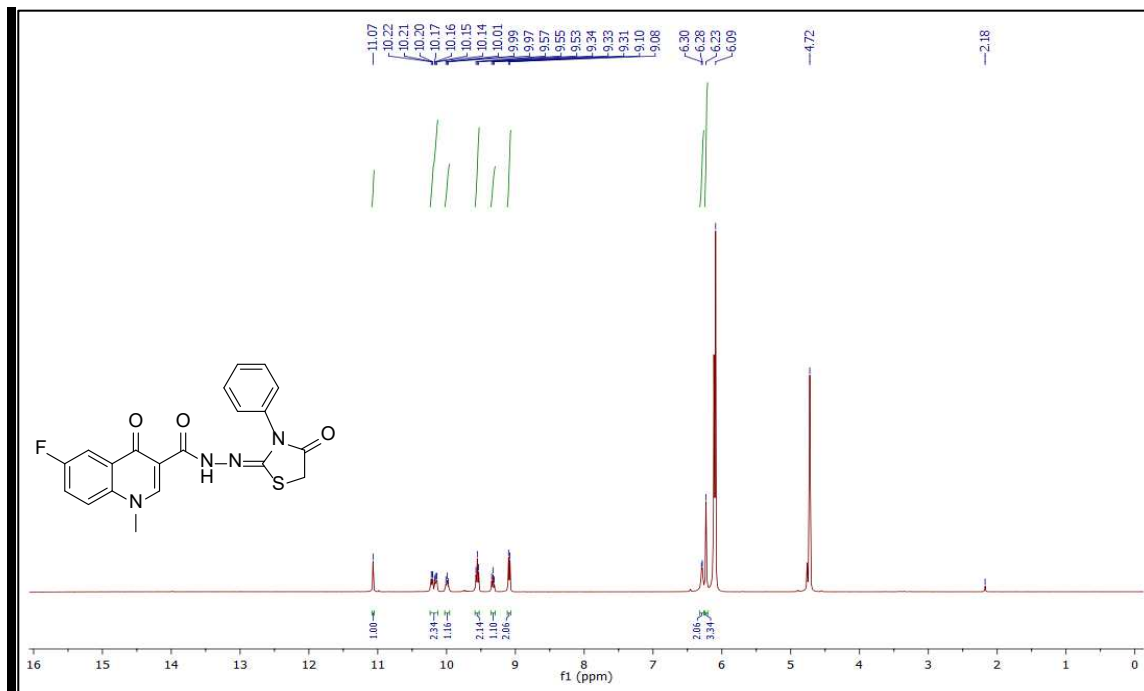
Ek Şekil 414. 35e No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



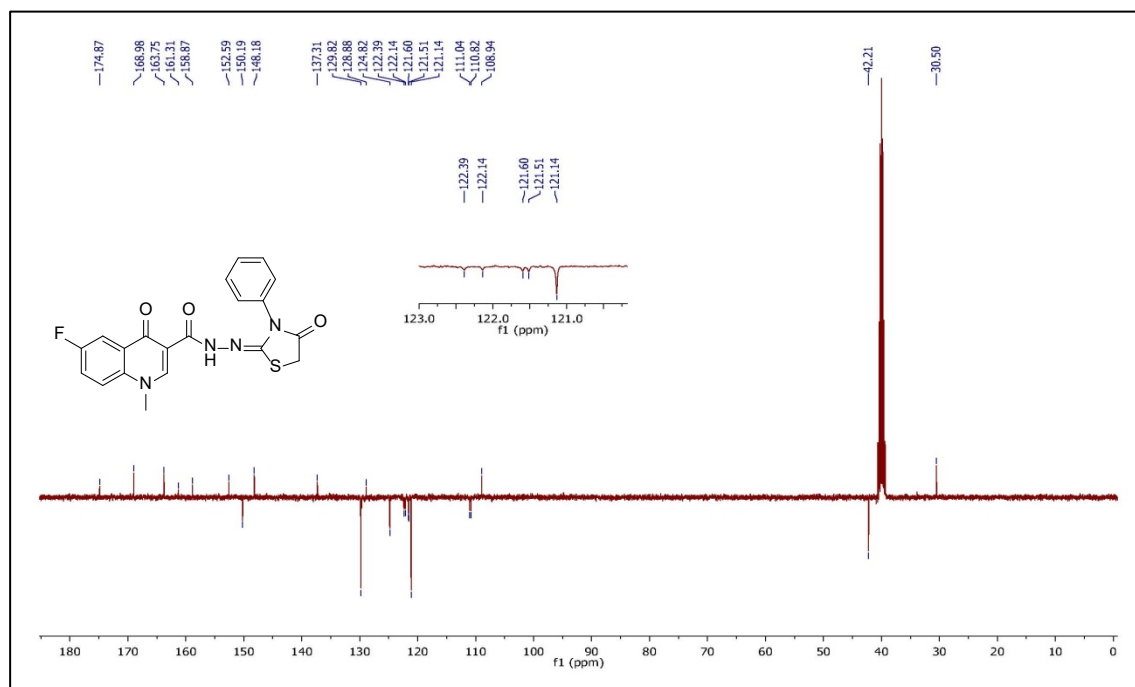
Ek Şekil 415 35e No'lu Bileşiğin ¹³C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



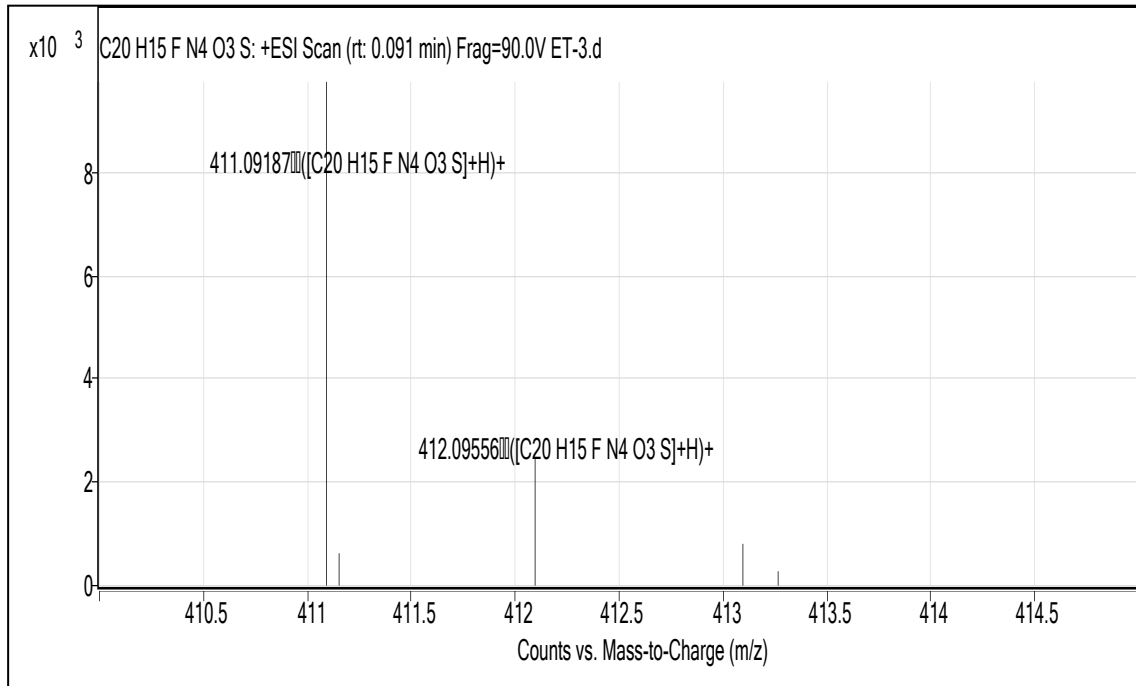
Ek Şekil 416. 35e No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



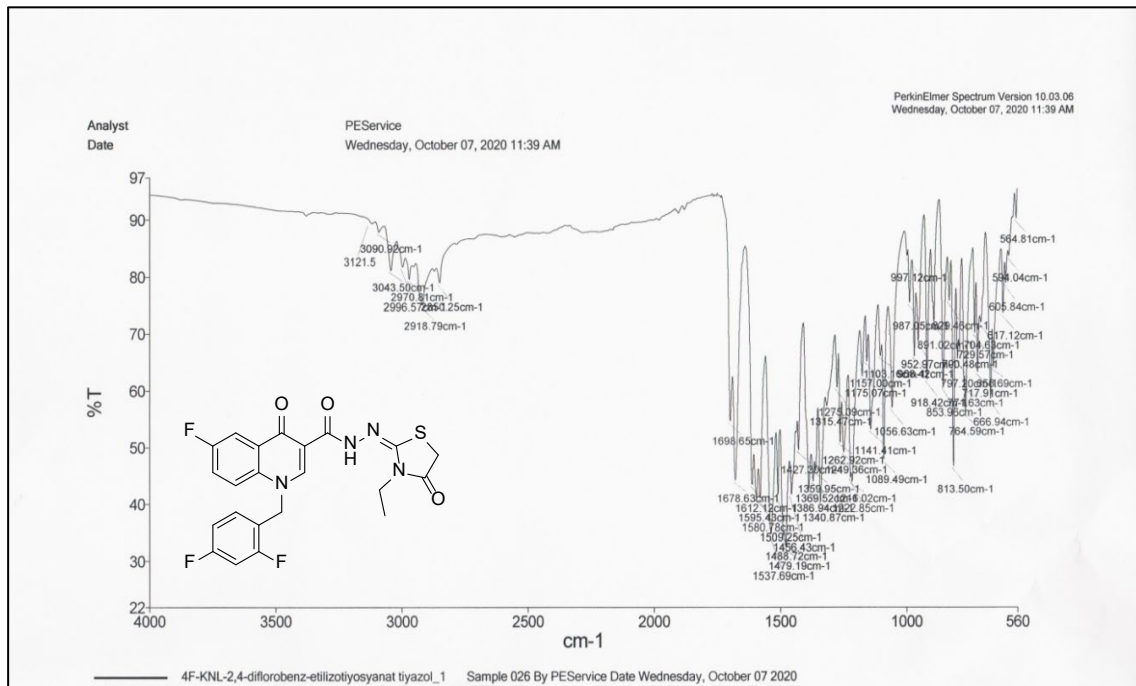
Ek Şekil 419. 35f No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



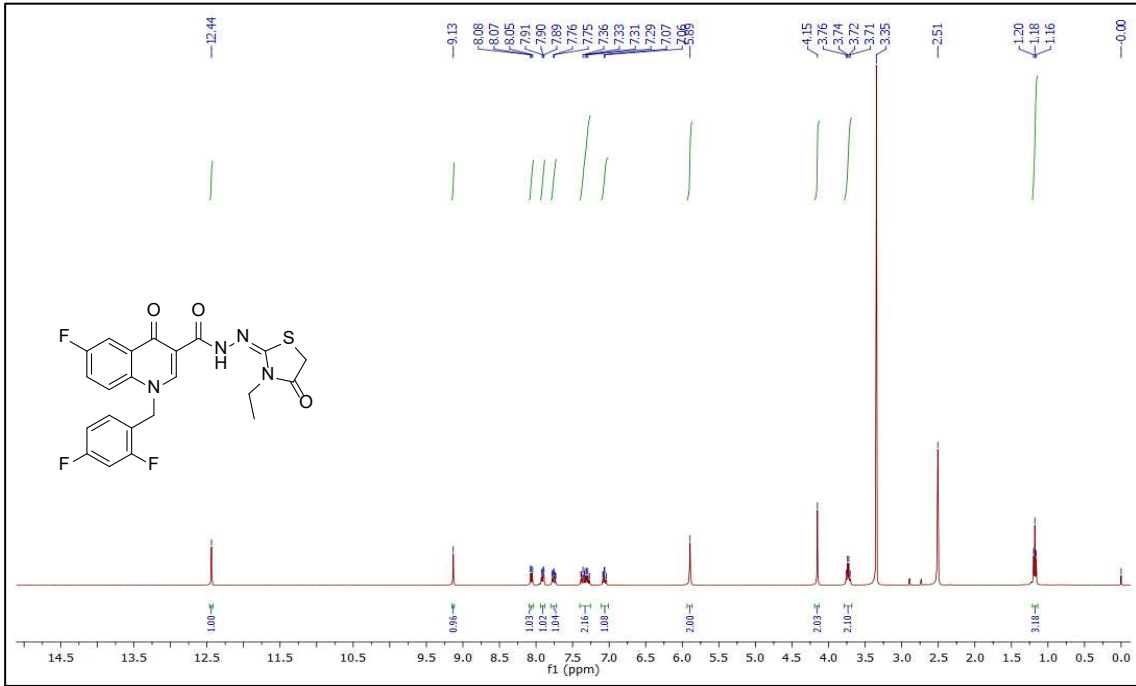
Ek Şekil 420. 35f No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm).



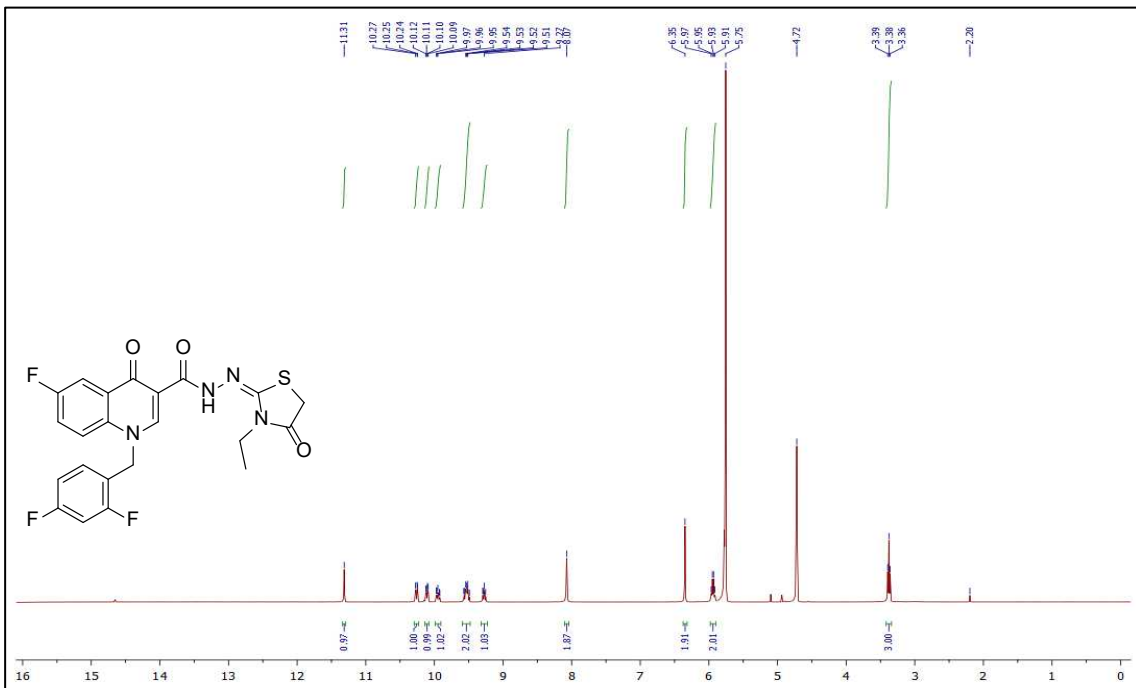
Ek Şekil 421. 35f No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



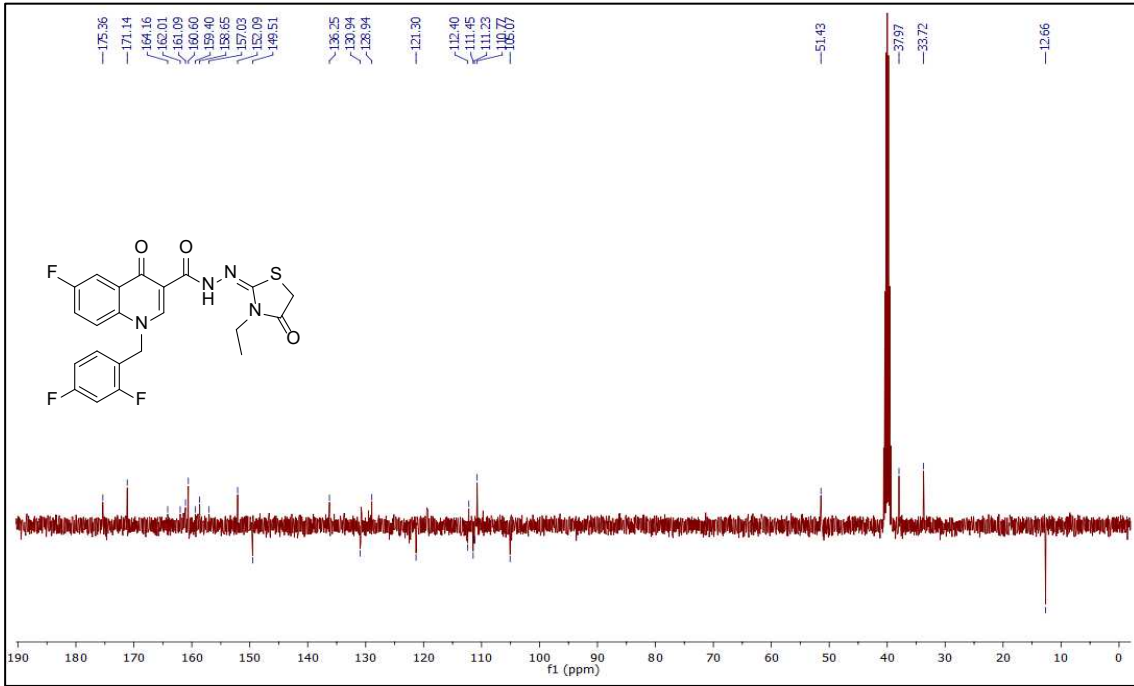
Ek Şekil 422. 35g No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{max} , cm^{-1}).



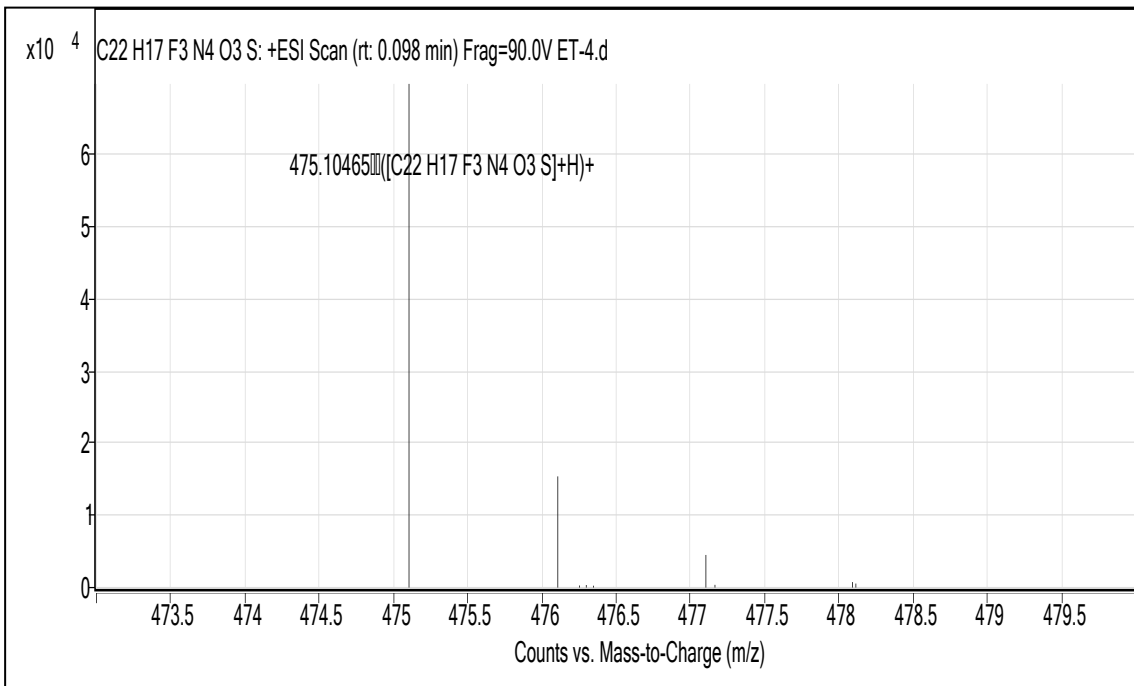
Ek Şekil 423. 35g No'lu Bileşiğin ^1H NMR Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



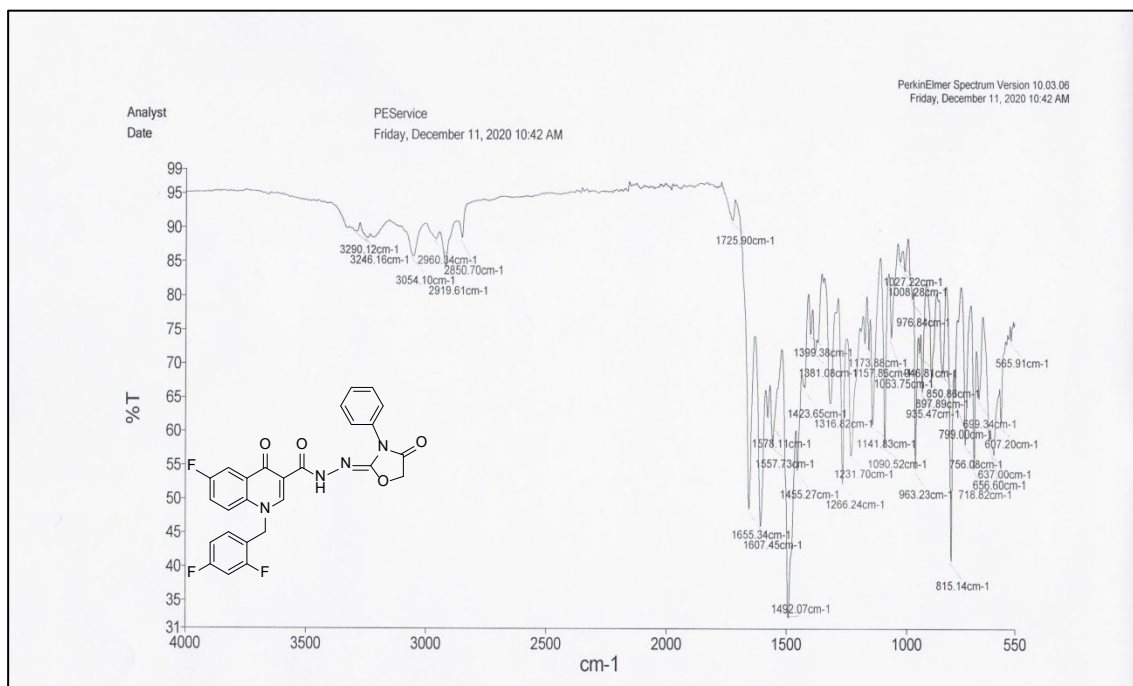
Ek Şekil 424. 35g No'lu Bileşiğin ^1H NMR- D_2O Spektrumu (400 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



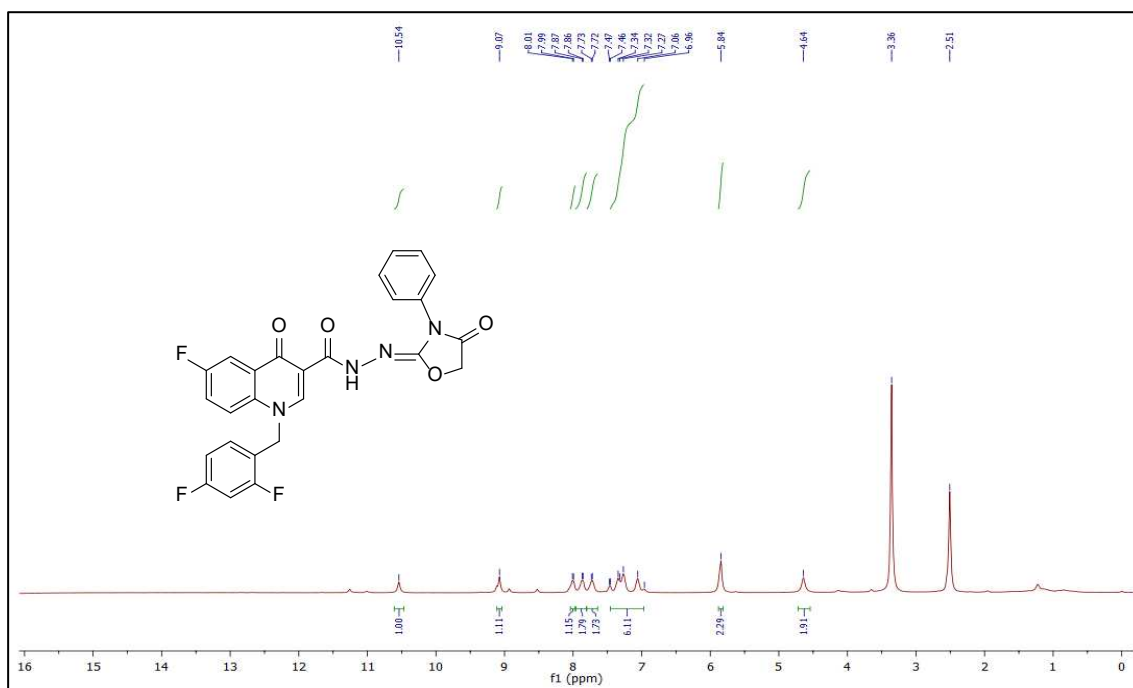
Ek Şekil 425. 35g No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).



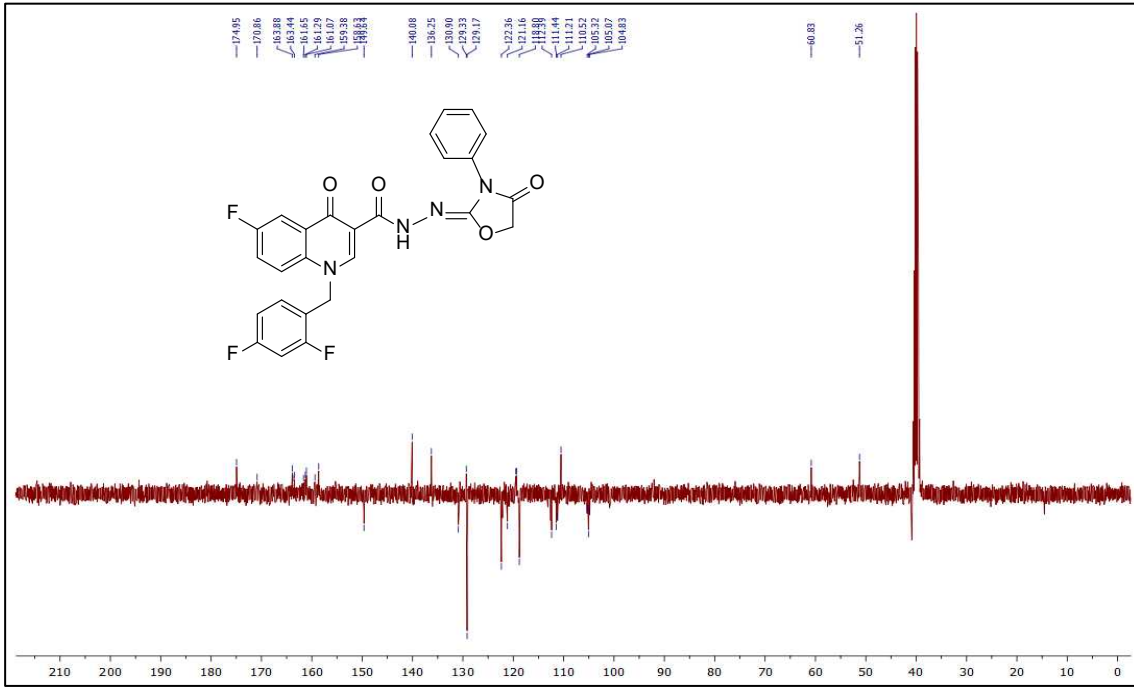
Ek Şekil 426. 35g No'lu Bileşiğin Kütle (QTOF/LC-MS) Spektrumu.



Ek Şekil 427. 35h No'lu Bileşiğin FT IR Spektrumu (ν_{\max} , cm⁻¹).



Ek Şekil 428. 35h No'lu Bileşiğin ¹H NMR Spektrumu (400 MHz) (DMSO-d₆, δ ppm).



Ek Şekil 429. 35h No'lu Bileşiğin ^{13}C NMR (APT) Spektrumu (100 MHz) ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm).

EK 2: Tablo 5-8, 10-12.

Tablo 5. RCSB protein veribankasında mevcut *E. coli* DNA Giraz kristal yapıları.

.PDB	Rez. (Å).	Mutasyon veya domain	Cocrystallized ligands	Açıklama
2Y3P	2,62	-	SIMOCYCLINONE D8 (pdb kodu: SM8).	Subunit A Kullanıldı
1AB4	2,8	-	-	Bağlanma yöresinde eksiklikler var
4TMA	3.3	-	-	Subunit A ve B
4WUD	1.95	-	[[[(2R,3S,4R,5R).-5-(6-aminopürin-9-il).-3,4-dihidroksi-oksolan-2-il]metoksi-hidroksi-fosforil]oksi-hidroksi-fosforil]amino]fosfonik asit (pdb kodu: ANP).	Subunit B
4WUB	1.75	N-terminal	pdb kodu: ANP	Subunit B
4WUC	1.9	N-terminal	pdb kodu: ANP	Subunit B
4XTJ	1.92	N-terminal	pdb kodu: ANP	Subunit B
1EI1	2.3	-	pdb kodu: ANP	Subunit B
4CKL	2,05	N-Terminal domain	pdb kodu: SM8	Subunit A Bağlanma yöresinde eksiklikler var
4CKK	1,9	N-Terminal domain	-	Bağlanma yöresinde eksiklikler var
4DUH	1.5	-	4-[[4'-metil-2'-(propanoilamino).-4,5'-bi-1,3-tiyazol-2-il]amino}benzoik asit (pdb kodu: RLI).	Subunit B
1KZN	2,3	-	[(3R,4S,5R,6S).-6-[8-kloro-4-hidroksi-3-[[4-hidroksi-3-(3-metilbut-2-enil).fenil]karbonilamino]-2-okso-kromen-7-il]oksi-5-hidroksi-3-metoksi-2,2-dimetil-oksolan-4-il] 5-metil-1H-pirol-2-karboksilat (pdb kodu: CBN).	Subunit B
4ZVI	2,2	-	2-[[4-[[4,5-bis(bromanil).-1H-pirol-2-il]karbonilamino]fenil]karbonilamino]etanoik asit (pdb kodu: 4S4).	Subunit B

5MMN	1.9	-	1-Etil-3-[8-metil-5-(2-metilpiridin-4-il).isokinolin-3-il]üre (pdb kodu: O54).	Subunit B
5MMO	1.81	-	Prop-2-inil {N}-[[3-(etilkarbamoylamino).-5-piridin-4-il-isokinolin-8-il]metil]karbamat (pdb kodu: 9JG).	Subunit B
5MMP	2.05	-	1-Etil-3-[5-piridin-4-il-8-(piridin-3-ilamino).isokinolin-3-il]üre (pdb kodu: G3Z).	Subunit B
3G7E	2.2	-	Prop-2-in-1-il {[5-(4-piperidin-1-il-2-piridin-3-il-1,3-tiyazol-5-il).-1H-pirazol-3-il]metil}karbamat (pdb kodu: B46).	Subunit B
3NUH	3.1	-	-	Ligand yok
1ZI0	2.6	-	-	Ligand yok
1X75	2.8	-	-	Ligand yok
5L3J	2.83	-	-	Ligand yok
4KFG	1.6	-	-	Ligand yok
4DUH	1.5	-	-	Ligand yok
1AJ6	2.3	Mutation: R136H	[(3R,4S,5R,6R).-5-hidroksi-6-[4-hidroksi-3-[[4-hidroksi-3-(3-metilbut-2-enil).fenil]karbonilamino]-8-metil-2-okso-kromen-7-il]oksi-3-metoksi-2,2-dimetil-oksan-4-il] karbamat (pdb kodu: NOV).	Subunit B

Tablo 6. RCSB protein veribankasında mevcut *E. coli* DNA Topoizomeraz IV kristal yapıları

PDB	Rez. (Å).	Mutasyon veya domain	Cocrystallized ligands	Açıklama
4HZ0	2.2	-	7-(1H-imidazol-1-il).-2-(piridin-3-il).[1,3]tiyazolo[5,4-d]pirimidin-5-amin (pdb kodu: 1AV).	Bağlanma yöresinde eksiklikler var
3FV5	1.8	-	1-(4-asetil-6-piridin-3-il-1H-benzimidazol-2-il).-3-etilüre (pdb kodu: 1EU).	Bağlanma yöresinde eksiklikler var
1S14	2.0	Mut: ΔR93-ΔG115	pdb kodu: NOV	Bağlanma yöresinin kristal yapısı 1S16'dan

				farklı ve eksik görünüyor
1S16	2.1	-	pdb kodu: ANP	Subunit B (Kullanıldı).

Tablo 7. RCSB protein veribankasında mevcut *S. aureus* DNA Giraz kristal yapıları.

PDB	Rez. (Å).	Mutasyon veya domain	Cocrystallized ligands	Açıklama
5CPH	1.2	Mutation: $\Delta V105$ - $\Delta G127$	(3E).-3-(piridin-3-ilmetiliden).-1,3-dihidro-2H-indol-2-on (pdb kodu: EVO).	Giraz B
5IWI	1.98	-	(1R).-1-[(4-[(6,7-dihidro[1,4]dioksino[2,3-c]piridazin-3-il).metil]amino)piperidin-1-il).metil]-9-floro-1,2-dihidro-4H-pirol[3,2,1-ij]kinolin-4-on (pdb kodu: 6EJ).	Giraz A ve B (Kullanıldı).
5CDP	2.45		(5S,5aR,8aR,9R).-9-(4-hidroksi-3,5-dimetoksifenil).-8-okso-5,5a,6,8,8a,9-hekzahidrofuro[3',4':6,7]nafto[2,3-d][1,3]dioksol-5-il 4,6-O-[(1R).-etiliden]-beta-D-glukopiranozit (pdb kodu: EVP).	Subunit A ve B
5CDQ	2.95		1-siklopropil-6-floro-8-metoksi-7-[(4aS,7aS).-oktahidro-6H-pirol[3,4-b]piridin-6-il]-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (pdb kodu: MFX).	Subunit A ve B
5CTU	1.45	Mutation: $\Delta V105$ - $\Delta G127$	5-(tiyofen-2-il).tieno[2,3-d]pirimidin-4(1H).-on (pdb kodu: 54X).	Subunit B
5CTW	1.48	Mutation: $\Delta V105$ - $\Delta G127$	2-(bütanoilamino).tiyofen-3-karboksamit (pdb kodu: 55D).	Subunit B
5CTX	1.6	Mutation: $\Delta V105$ - $\Delta G127$	4-Fenil-3-[2-(piridin-3-il).-1,3-tiyazol-5-il]-2,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-on (pdb kodu: 55G).	Subunit B
5CTY	1.6	Mutation: $\Delta V105$ - $\Delta G127$	3-[2-(piridin-3-il).-1,3-tiyazol-5-il]-2,7-dihidro-6H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-on (pdb kodu: 55H).	Subunit B
5D6P	2.05	Mutation: $\Delta V105$ - $\Delta G127$	1-Etil-3-[4-(hidroksimetil).-5-(1H-pirol-2-il).-1,3-tiyazol-2-il]üre (pdb kodu: 57U).	Subunit B
5D6Q	1.5	Mutation: $\Delta V105$ - $\Delta G127$	1- Etil-3-[4-[(E).-2-(piridin-3-il).etenil]-5-(1H-pirol-2-il).-1,3-tiyazol-2-il]üre (pdb kodu: 57V).	Subunit B

5D7C	1.55	Mutation: Δ V105- Δ G127	1-Etil-3-[1-(piridin-2-il).-6-(piridin-3-il).-1 <i>H</i> -pirolo[3,2-b]piridin-3-il]üre (pdb kodu: 57W).	Subunit B
5D7R	1.55	Mutation: Δ V105- Δ G127	3-Hidroksi-5-[5-(6-hidroksi-7-propil-2 <i>H</i> -indazol-3-il).-1,3-tiyazol-2-il]piridin-2-karboksilik asit (pdb kodu: 57Y).	Subunit B
5D7D	1.6	Mutation: Δ V105- Δ G127	7-Propil-3-[2-(piridin-3-il).-1,3-tiyazol-5-il]-1,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirazolo[3,4-b]piridin-6-on (pdb kodu: 57X).	Subunit B
5BS3	2.65	Mutation: Y1123F, A1457T	(4 <i>R</i>).-3-floro-4-hidroksi-4-[[1 <i>r</i> ,4 <i>R</i>].-4-[[3-okso-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirido[3,2-b][1,4]oksazin-6-il).metil]amino}-2-oksabisiklo[2.2.2]okt-1-il]methyl}-4,5-dihidro-7 <i>H</i> -pirolo[3,2,1-de][1,5]naftiridin-7-on (pdb kodu: WCP).	Subunit A ve B
4P8O	2.4		1-Etil-3-[5-(5-floropiridin-3-il).-7-(pirimidin-2-il).-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]üre (pdb kodu: 883).	Subunit B
4URM	2.94	Mutation: V28A	(1 <i>R</i> ,4 <i>aS</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>).-5-[[5 <i>S</i>].-1-(3- <i>O</i> -asetil-4- <i>O</i> -karbamoil-6-deoksi-2- <i>O</i> -metil-alfa- <i>L</i> -talopiranozil).-4-hidroksi-2-okso-5-(propan-2-il).-2,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirol-3-il]karbonil}-6-metil-4-metiliden-1,2,3,4,4 <i>a</i> ,5,6,8 <i>a</i> -oktahidronaftalen-1-il 2,6-dideoksi-3- <i>C</i> -[(1 <i>S</i>).-1-[[3,4-dikloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirol-2-il).karbonil]amino}etil]-beta- <i>D</i> -ribo-hekzopiranozit (pdb kodu: XAM).	Subunit B
3U2K	1.64		2-Kloro-6-(4-[[3,4-dikloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirol-2-il).karbonil]amino}piperidin-1-il).piridin-4-karboksamit (pdb kodu: 087).	Subunit B
3U2D	1.85	-	4-Bromo-5-metil-N-[1-(3-nitropiridin-2-il).piperidin-4-il]-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksamit (pdb kodu: 08B).	Subunit B
4URO	2.59	Mutation: V28A	pdb kodu: NOV	Subunit B
3TTZ	1.63	-	2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>).-4-[[3,4-dikloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirol-2-il).karbonil]amino}-3-floropiperidin-1-il]-1,3-tiyazol-5-karboksilik asit (pdb kodu: 07N).	Subunit B
2XCO	3.1	-	-	Subunit A ve B
2XCQ	2.98	-	-	Subunit A ve B

2XCS	2.1	-	6-Metoksi-4-[2-[4-([1,3]oksatiyolo[4,5-d]piridin-6-iletamino).piperidin-1-il]etil]kinolin-3-karbonitril (pdb kodu: RXV).	Subunit A ve B
2XCT	3.35		1-Siklopropil-6-floro-4-okso-7-piperazin-1-il-kinolin-3-karboksilik asit (pdb kodu: CPF).	Subunit A ve B
3G75	2.3	Mutation: $\Delta V105$ - $\Delta G127$	4-Metil-5-(5-metilsülfanil-2H-pirazol-3-il).-2-tiyofen-2-il-1,3-tiyazol (pdb kodu: B48).	Subunit B
3G7B	2.3	Mutation: $\Delta V105$ - $\Delta G127$	Metil ({5-[4-(4-hidroksipiperidin-1-il).-2-fenil-1,3-tiyazol-5-il]-1H-pirazol-3-il}metil).karbamat (pdb kodu: B47).	Subunit B

Tablo 8. RCSB protein veribankasında mevcut *S. aureus* DNA Topoizomeraz IV kristal yapıları.

PDB kodu	Rezolüsyon (Å).	Mutasyon/domain	Kokristalize ligand	Açıklama
4URL	2.29	-	pdb kodu: XAM	Subunit B (Kullanıldı).
4URN	2.3	-	pdb kodu: NOV	Subunit
2INR	2.8	-	-	Subunit A

Tablo 10. DNA Giraz ve DNA Topoizomeraz IV kristal yapılarına ait ligandların fizikokimyasal özellikleri.

	DNA Gyr A	DNA Gyr B	Topo IV GyrA	Topo IV GyrB
Ligand sayısı	17	35	55	4
Hidrojen bağı alıcısı	4-15	3-14	2-6	5-14
Hidrojen bağı vericisi	1-8	2-11	1-3	1-11
TPSA	64.09-305.51	70.50-281.93	49.41-121.35	95.40-281.93
Molekül Ağırlığı (g/mol).	271.656-934.300	294.310-939.884	319.336-436.511	295.330-612.632

Dönebilen tekli bağ sayısı	1-9	3-11	2-5	2-8
Yük	0-1	-1-0	0	0

Tablo 11. Referans ligandların fizikokimyasal özellikleri.

	<i>E.coli</i> DNA Giraz	<i>E.coli</i> DNA Topo IV	<i>S. aureus</i> DNA Giraz	<i>S. aureus</i> DNA Topo IV
Ligand sayısı	18	5	18	5
Hidrojen bağı alıcısı	4-8	5-9	4-8	5-12
Hidrojen bağı vericisi	1-3	1-5	1-3	1-5
TPSA	64.09-125.91	82.11-269.29	64.09-125.91	95.40-269.29
Molekül Ağırlığı (gr/mol).	319.336-507.522	295.330-612.632	319.336-507.522	295.330-938.876
Dönebilen tekli bağ sayısı	2-7	2-8	2-7	2-12
Yük	(-1).-1	-1-0	(-1).-1	-1-0

Tablo 12. Sanal kombinatoriyel kimya teknikleri ile tasarlanan moleküllerin belirlenen iskeletlere göre dağılımı.

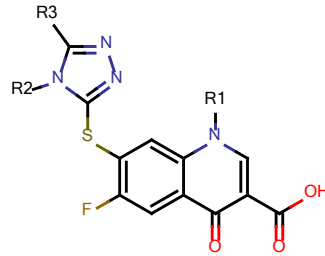
İskelet	Kombinatoriyel Kütüphane	Stereoizomerleri	Protomerleri
1	74	74	218
2	24	30	66
3	99	99	225
4	27	27	75
5	162	258	749

6	57	73	207
7	80	104	236
8	48	48	144
9	12	12	36
10	157	205	277
11	48	48	96
12	198	264	708
13	12	12	36
14	231	594	594
15	237	237	237
16	4	4	4
17	9	9	9
18	16	24	24
19	8	12	12
20	16	24	24
21	8	12	12
22	26	36	72
23	60	60	60
24	60	60	60
25	48	72	72
26	24	24	24
27	6	6	6
28	12	18	18
29	66	90	192
30	72	96	198
31	72	96	198
32	72	96	198
33	6	6	6
34	6	6	6
35	54	54	54
36	54	54	54
37	54	54	54
38	54	54	54
39	21	21	21

40	21	21	21
41	21	21	21
42	21	21	21
43	21	21	21
44	21	21	21
45	21	21	21
46	21	21	21
TOPLAM	2441	3220	5483

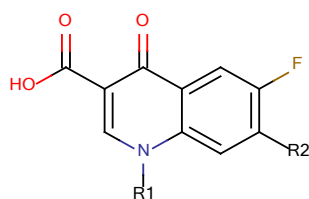
EK 3. Tarama için hazırlanan 2D sanal veribankası

İskelet-1



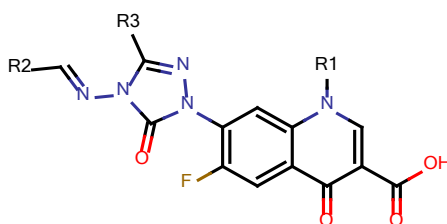
R1	R2		R3	

İskelet-2

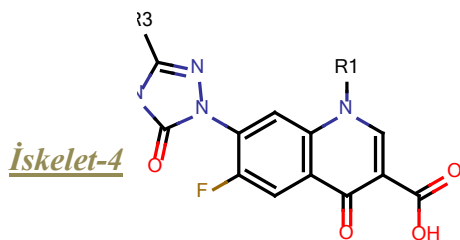
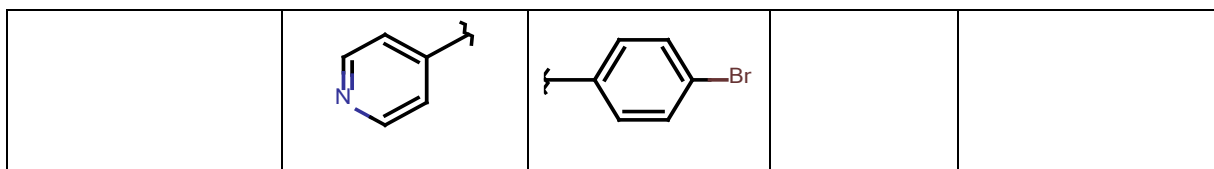


R1	R2		

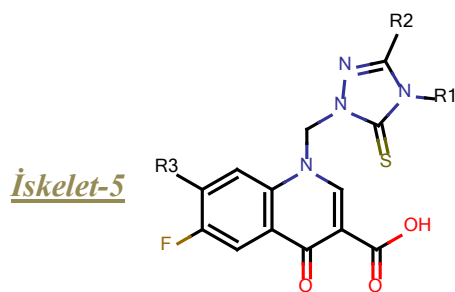
İskelet-3



R1	R2		R3	

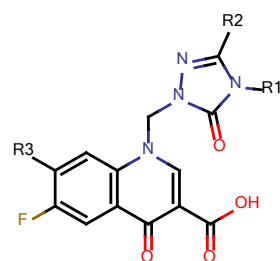


<i>R1</i>	<i>R2</i>	<i>R3</i>	

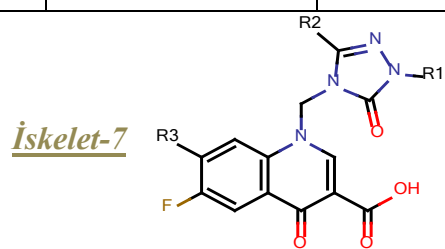


<i>R1</i>	<i>R2</i>	<i>R3</i>
-----------	-----------	-----------

İskelet-6

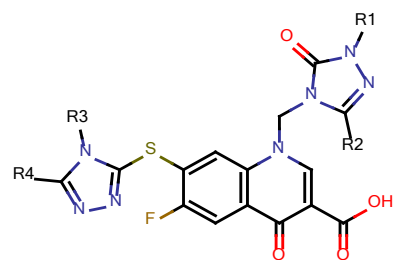


R1	R2		R3	



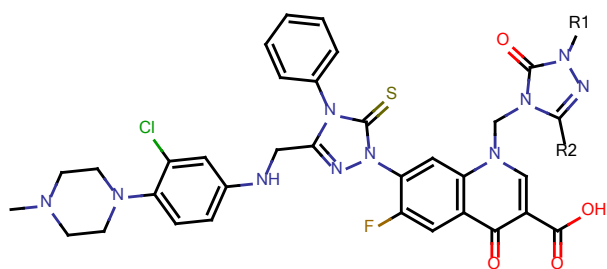
<i>R1</i>	<i>R2</i>	<i>R3</i>		

İskelet-8



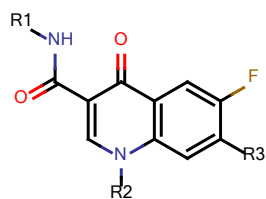
	R1	R2	R3	R4

İskelet-9



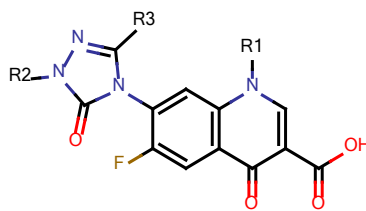
	R1	R2	

İskelet-10



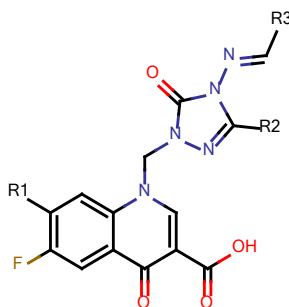
R1		R2		R3	

iskelet-11



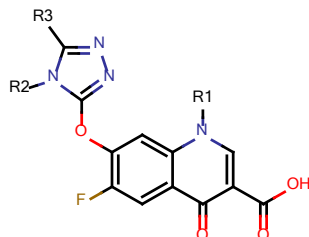
R1		R2		R3	

iskelet-12



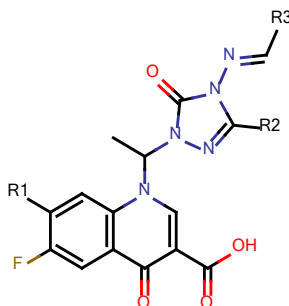
R1		R2		R3	

İskelet-13



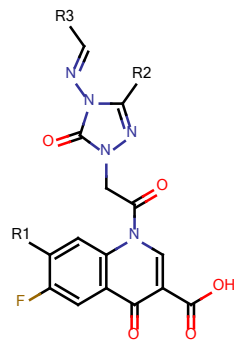
R1		R2	R3

İskelet-14

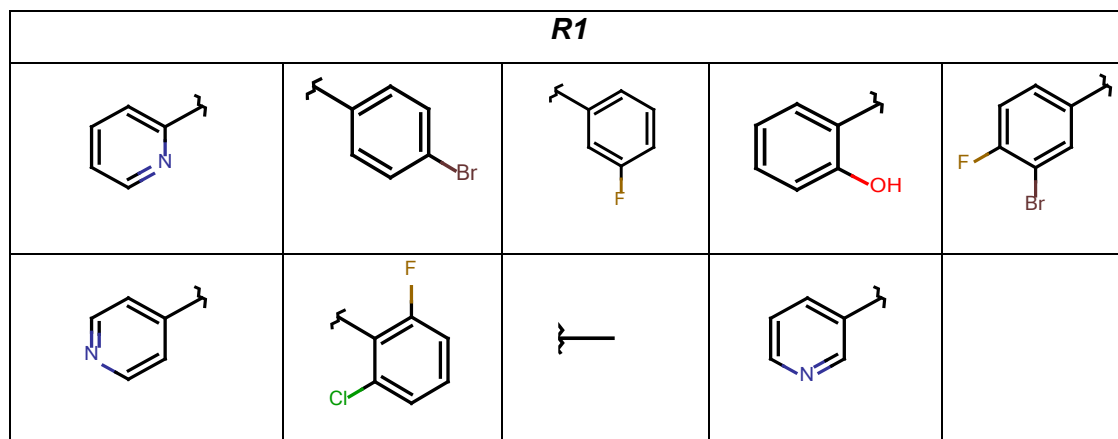
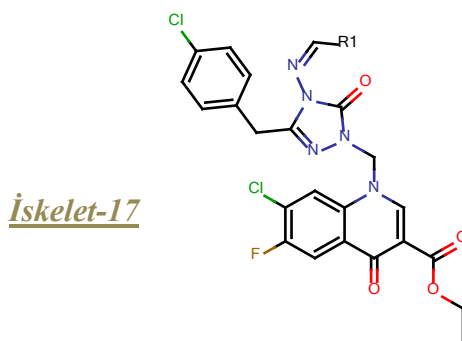
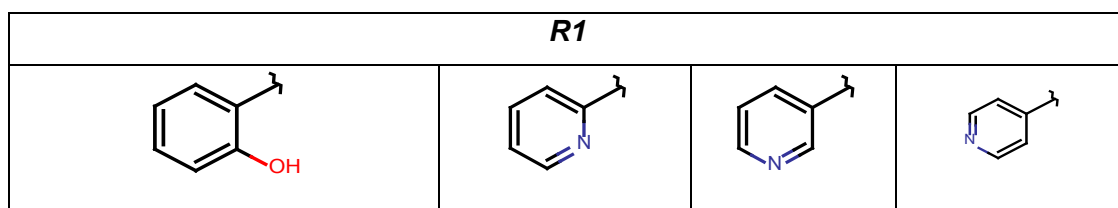
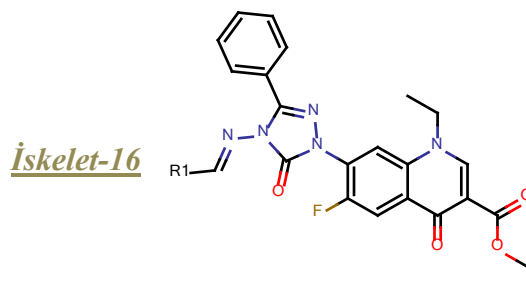
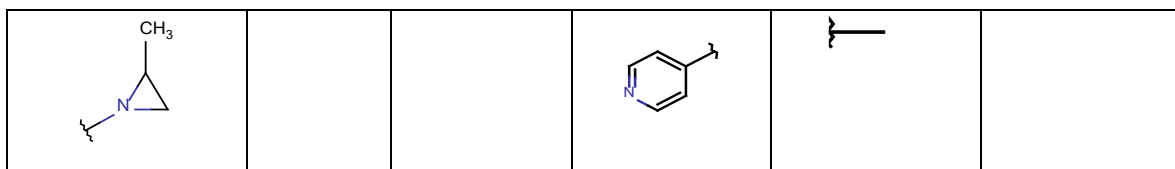


R1		R2	R3		

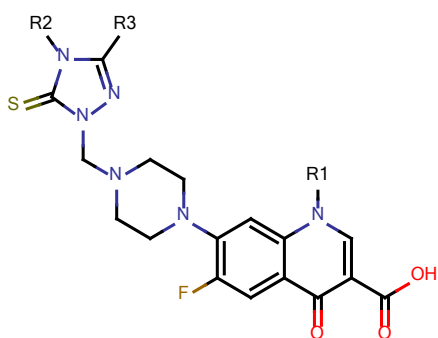
İskelet-15



R1	R2	R3

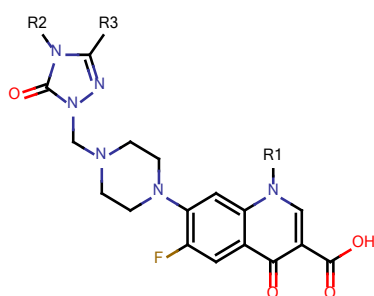


Iskelet-18



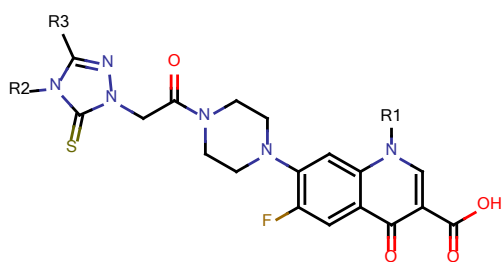
R1	R2		R3

Iskelet-19



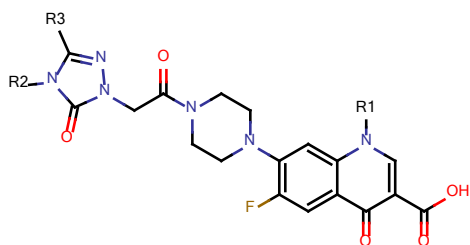
R1	R2	R3

iskelet-20



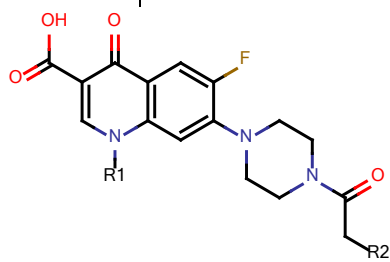
R1	R2		R3

iskelet-21



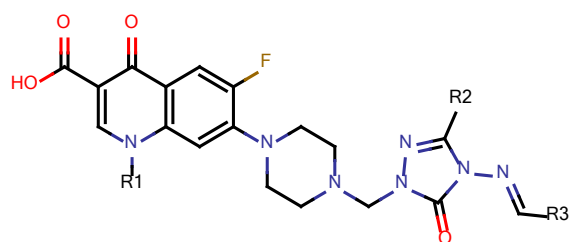
R1	R2	R3

iskelet-22



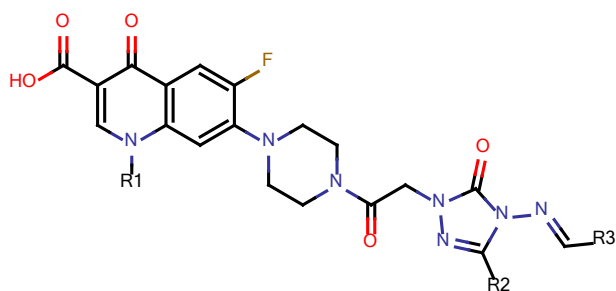
R1	R2
-----------	-----------

İskelet-23



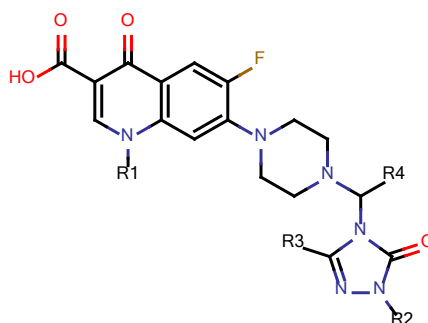
<i>R1</i>	<i>R2</i>	<i>R3</i>		

İskelet-24



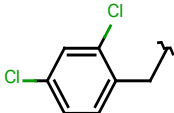


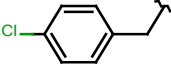


R1	R2	R3		

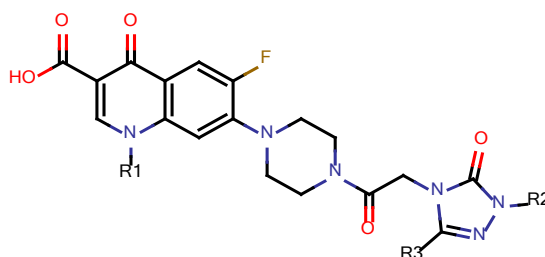
İskelet-25







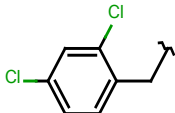

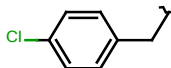


R1	R2		R3	R4

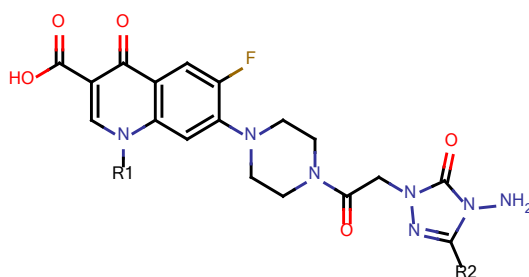
				
				





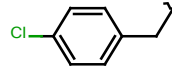
İskelet-26

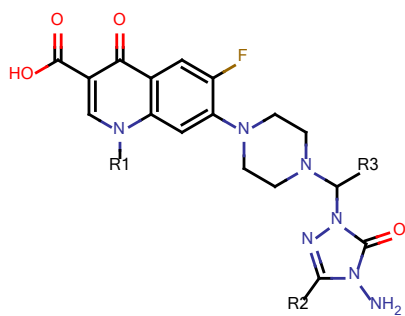


<i>R1</i>	<i>R2</i>		<i>R3</i>
			
			
			

İskelet-27

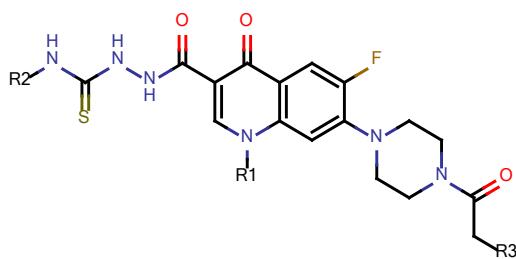


<i>R1</i>		<i>R3</i>		
				



iskelet-28

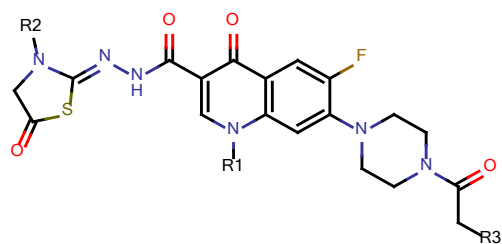
R1	R2		R3



iskelet-29

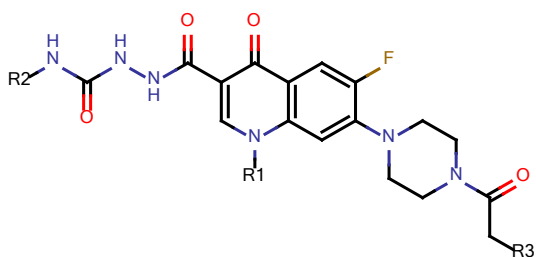
R1	R2	R3		

İskelet-30

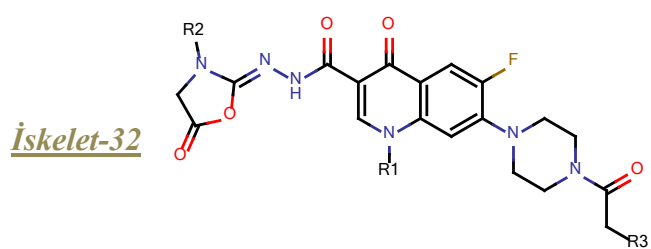


R1	R2	R3		

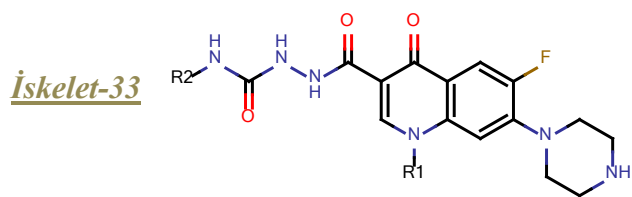
İskelet-31

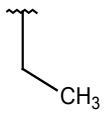

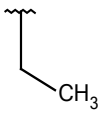
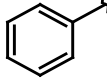
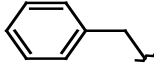


R1	R2	R3		

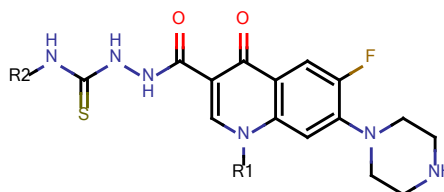


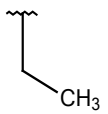

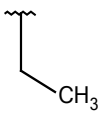
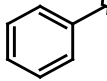
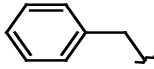
<i>R1</i>	<i>R2</i>	<i>R3</i>		



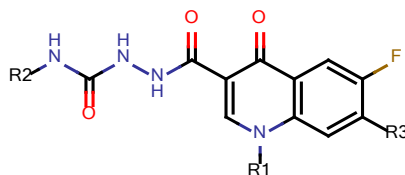
R1		R2		
				



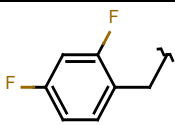


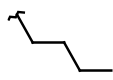
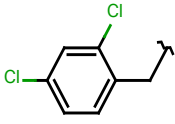

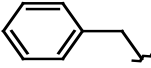
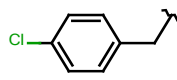
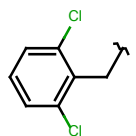
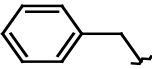
iskelet-34



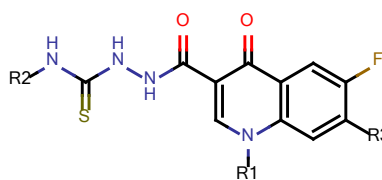
R1		R2		
				

iskelet-35



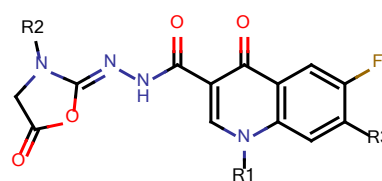
R1		R2	R3
			
			
			

iskelet-36



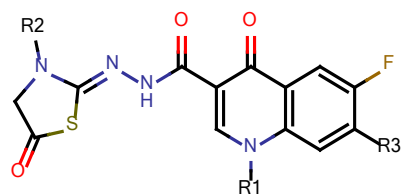
R1		R2		R3

iskelet-37



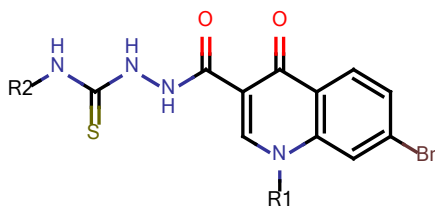
R1		R2		R3

iskelet-38



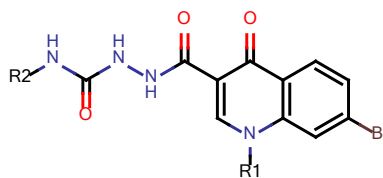
R1			R2	R3

iskelet-39



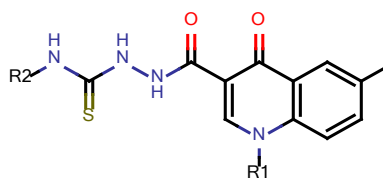
R1			R2

Iskelet-40



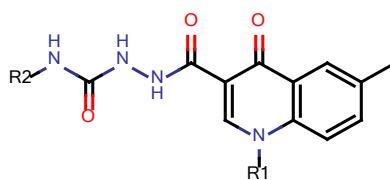
R1		R2	

Iskelet-41



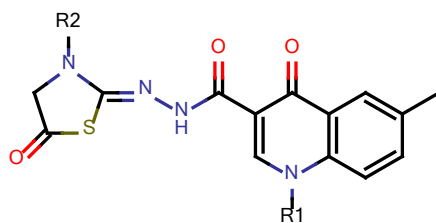
R1		R2	

Iskelet-42



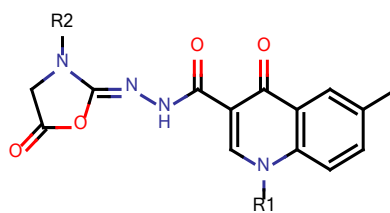
R1		R2	

Iskelet-43



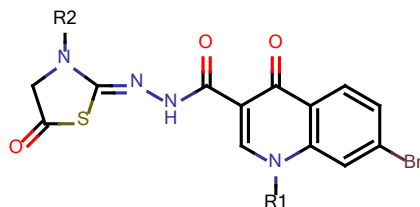
R1		R2	

İskelet-44



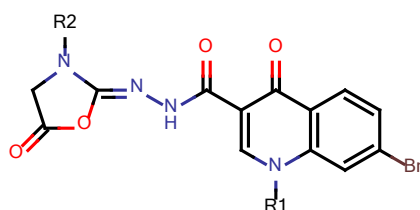
R1				R2	

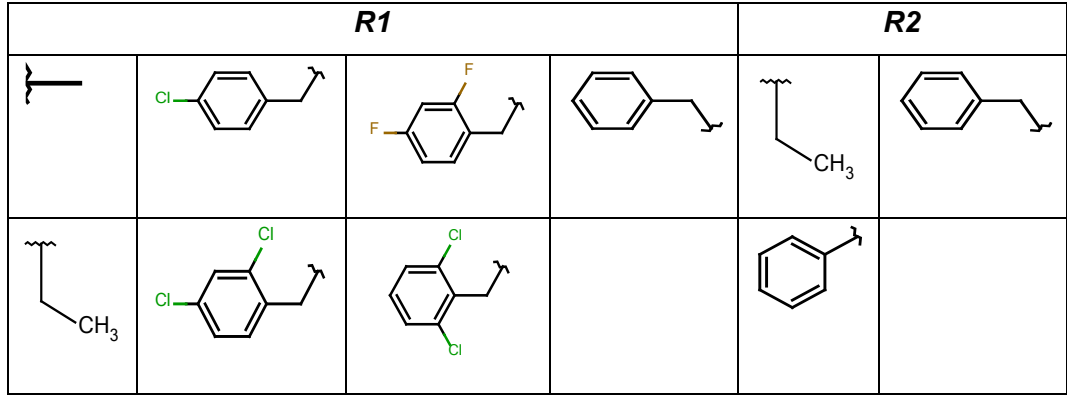
İskelet-45



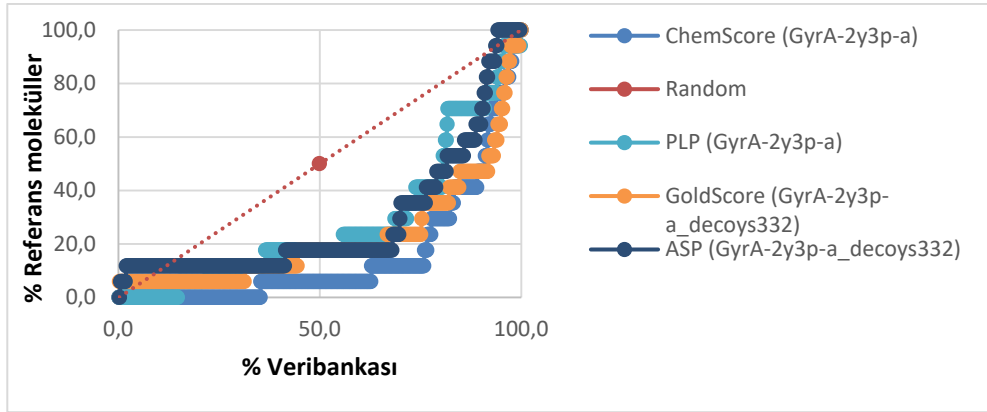
R1				R2	

İskelet-46

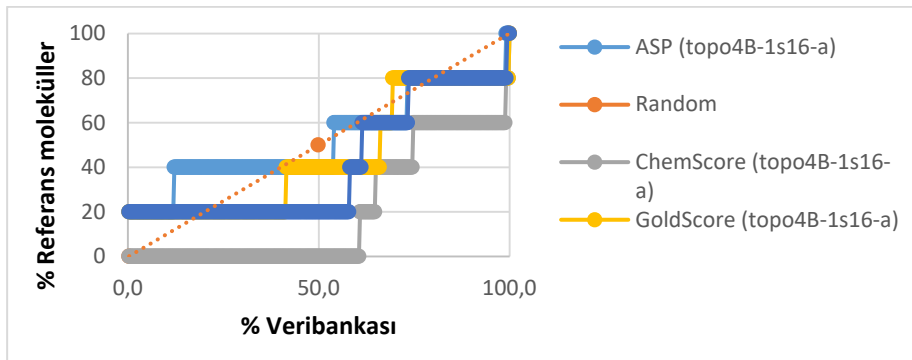




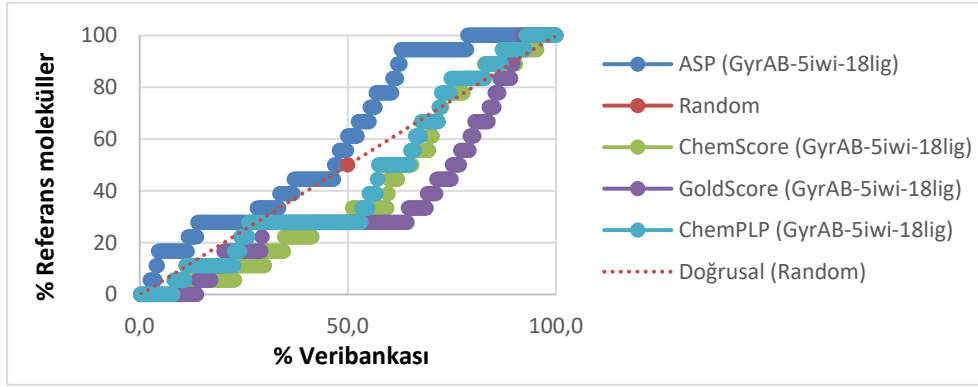
EK 4.



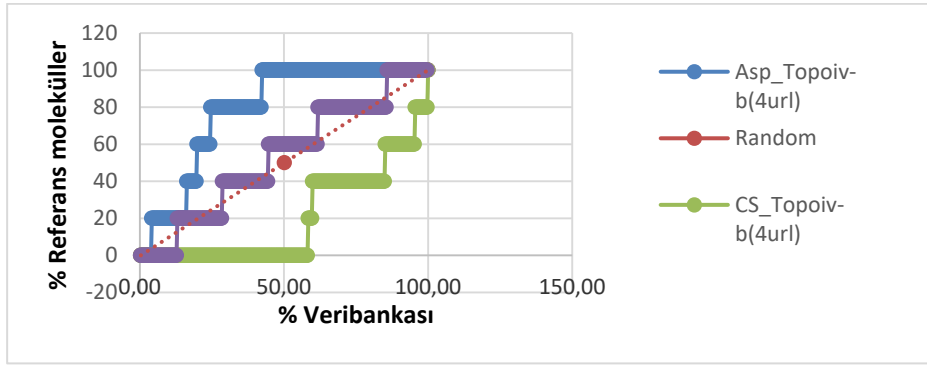
Şekil 23. *E. coli* DNA Giraz (2Y3P). kristal yapısına ait referans ve decoy moleküllerin enrichment grafiği.



Şekil 24. *E. coli* DNA Topo IV-b (1S16). kristal yapısına ait referans ve decoy moleküllerin enrichment grafiği

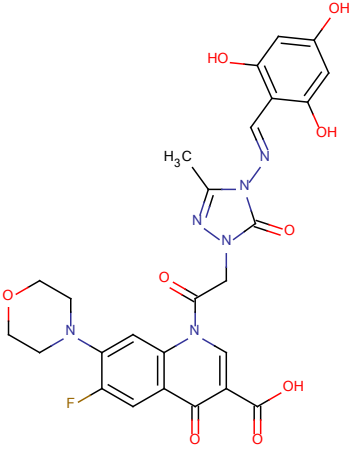
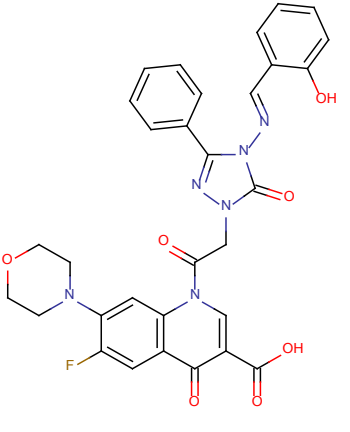
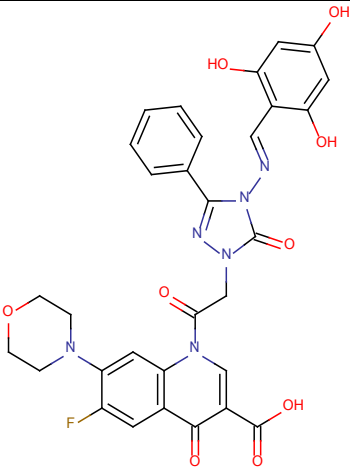
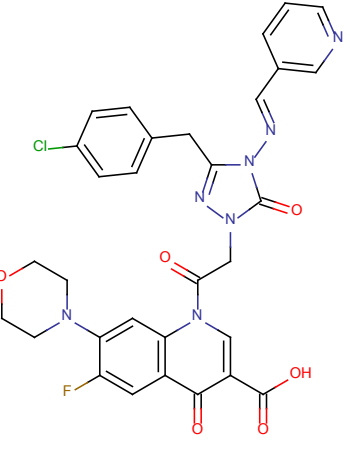
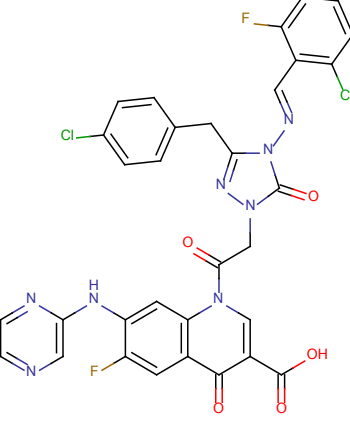
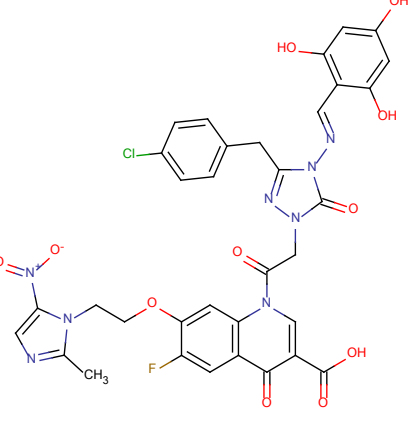


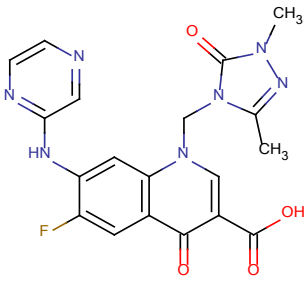
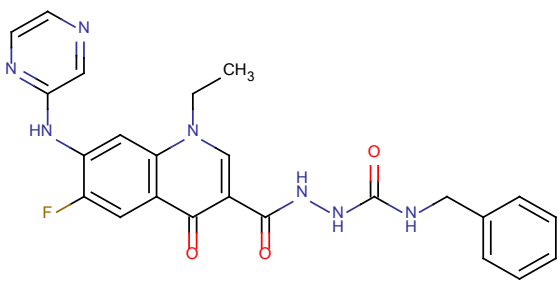
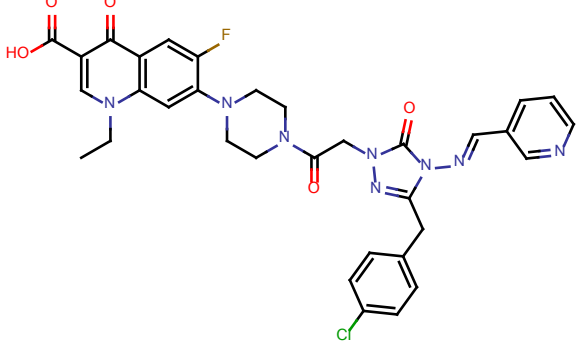
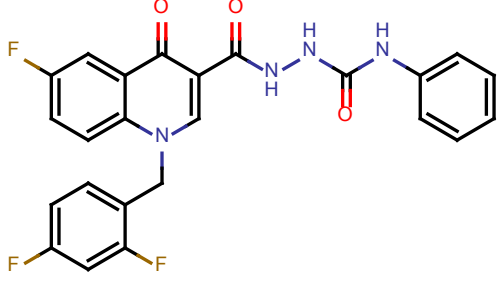
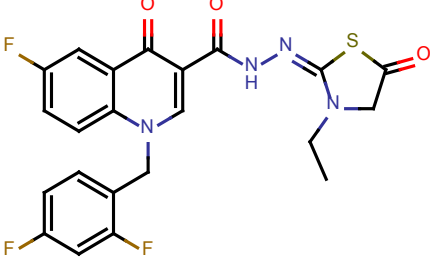
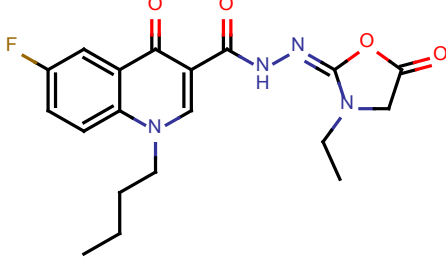
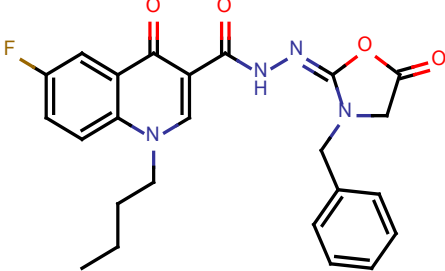
Şekil 25. *S.aureus* DNA giraz (5IWI). Kristal yapısına ait referans ve decoy moleküllerin enrichment grafiği



Şekil 26. *S.aureus* Topo IV (4URL). Kristal yapısına ait referans ve decoy moleküllerin enrichment grafiği.

EK 5. *E. coli* DNA Giraz ile yapılan sanal tarama sonucunda sentez için seçilen moleküller

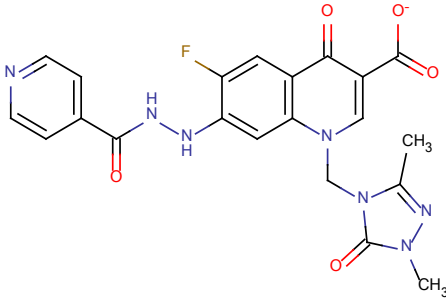
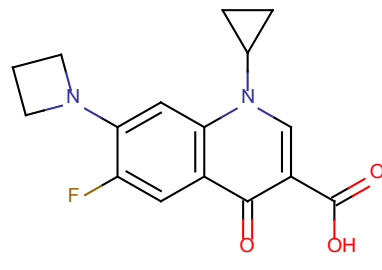
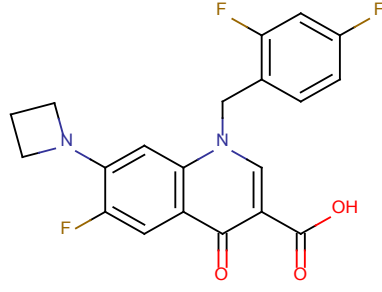
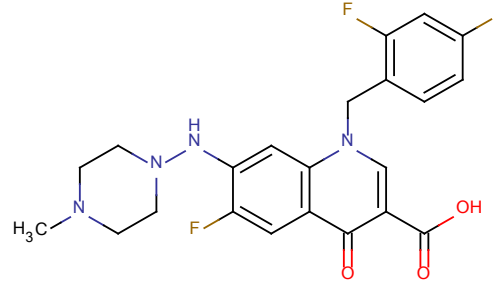
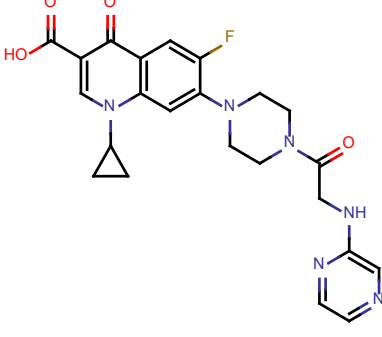
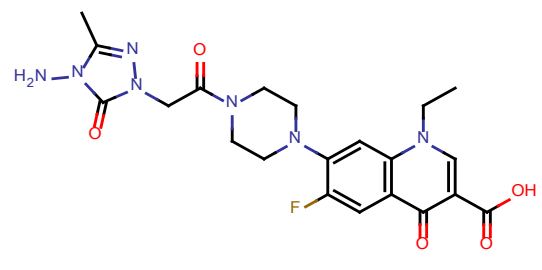
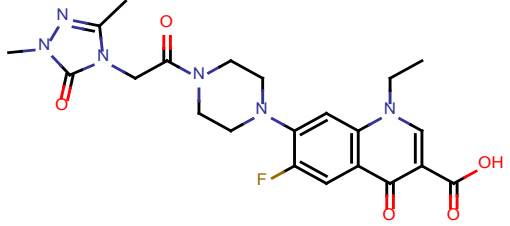
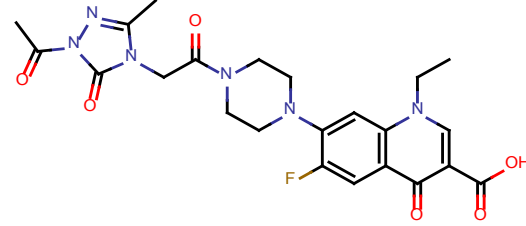
	
M323B	M330B
	
M334B	M343B
	
M380B	M411B

	
M487	M565
	
M919	M1128
	
M1181	M1192
	
M1194	

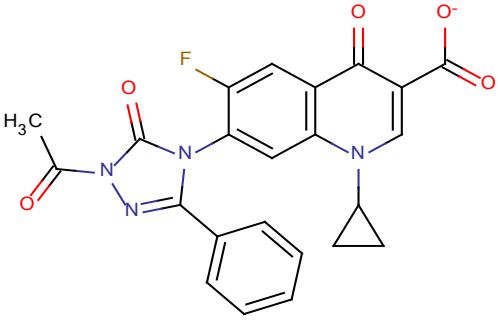
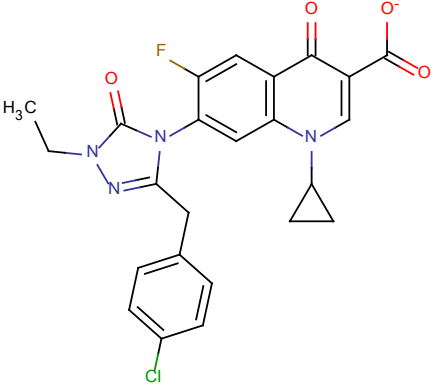
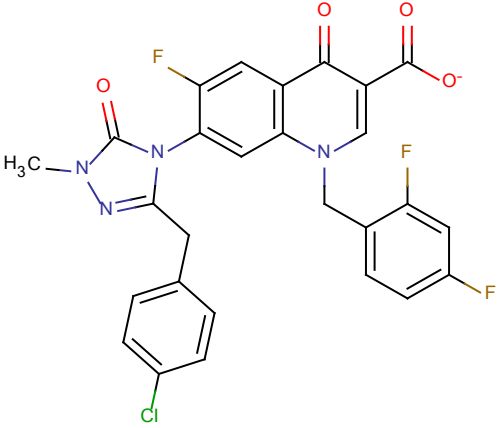
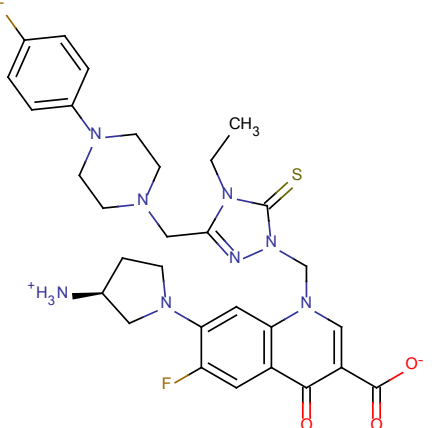
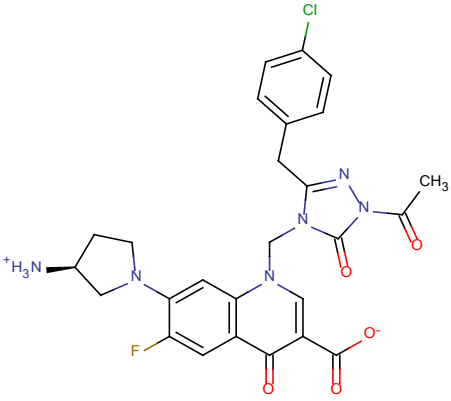
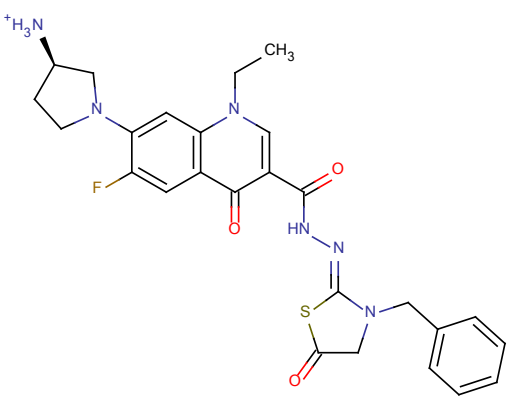
EK 6. *E. coli* DNA Topoizomeraz IV ile yapılan sanal tarama sonucunda sentez için seçilen moleküller

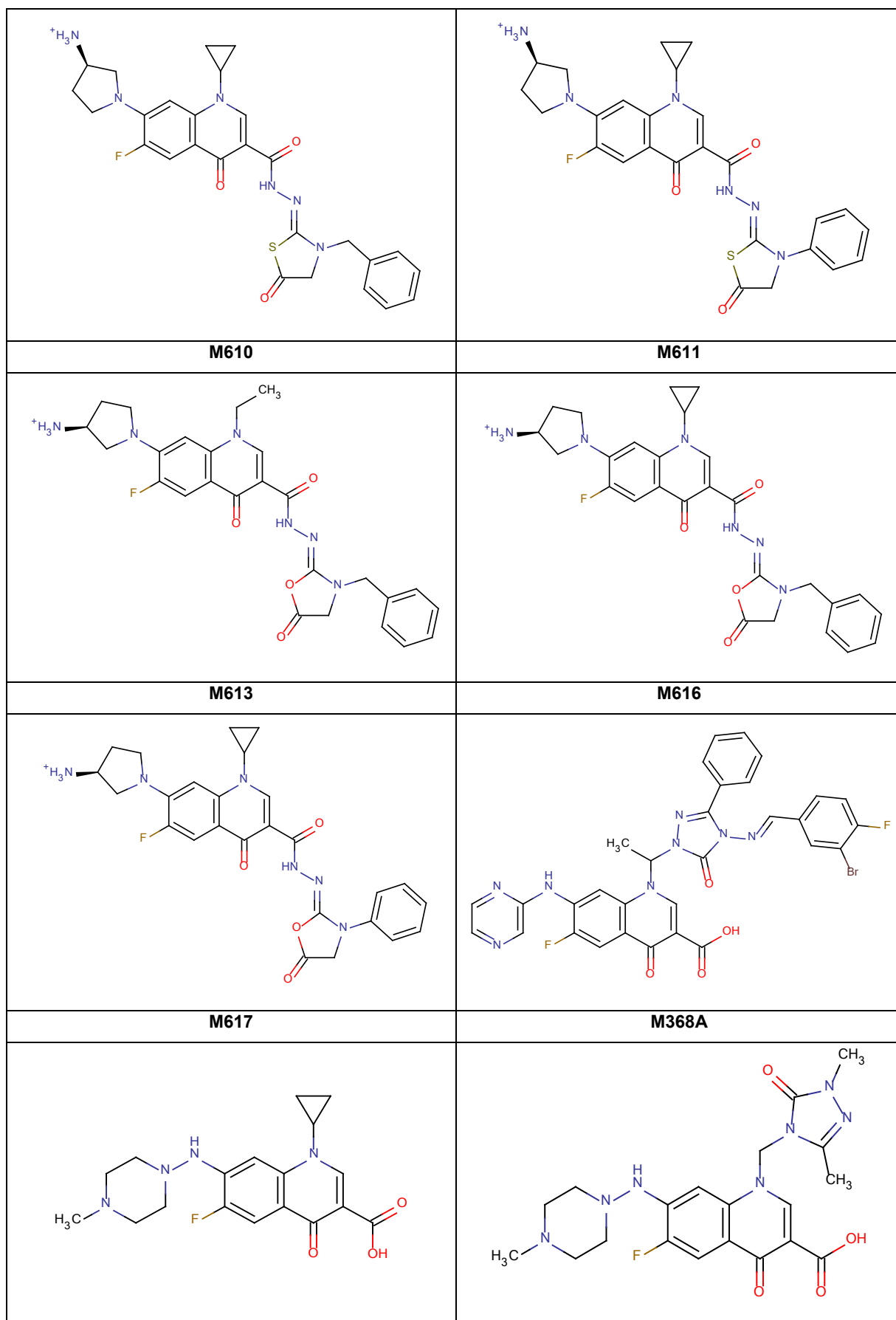
M136	M148
M153	M172
M173	M176
M178	M179

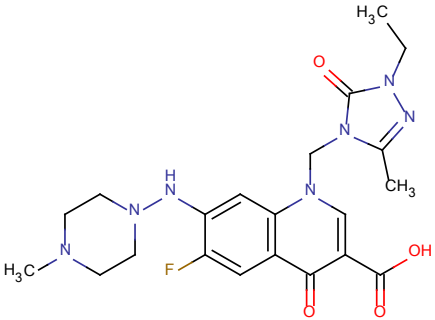
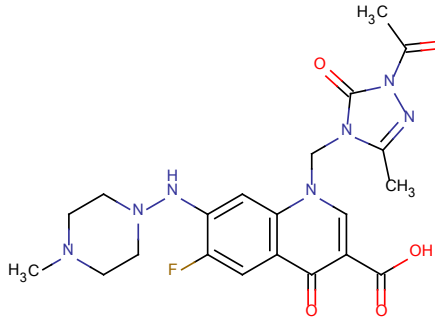
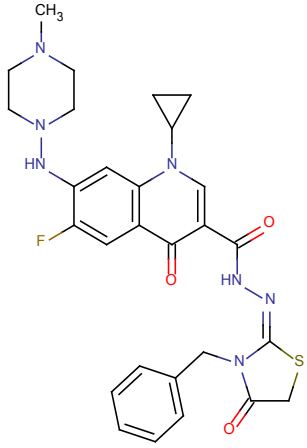
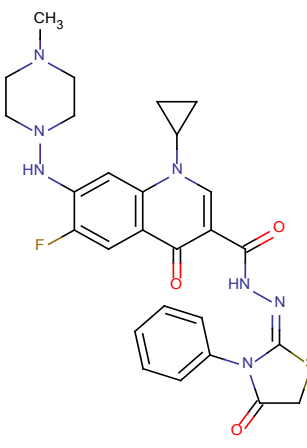
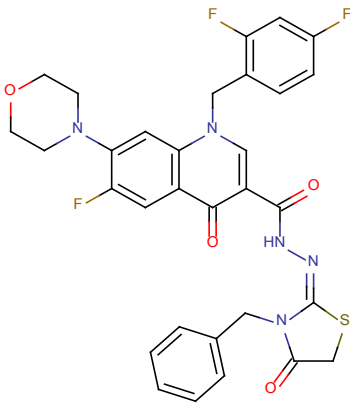
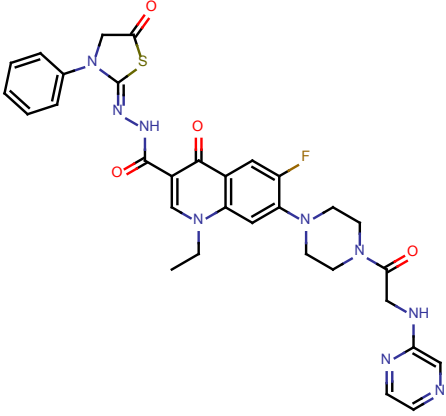
M259B	M296A
M454	M463
M487	M488

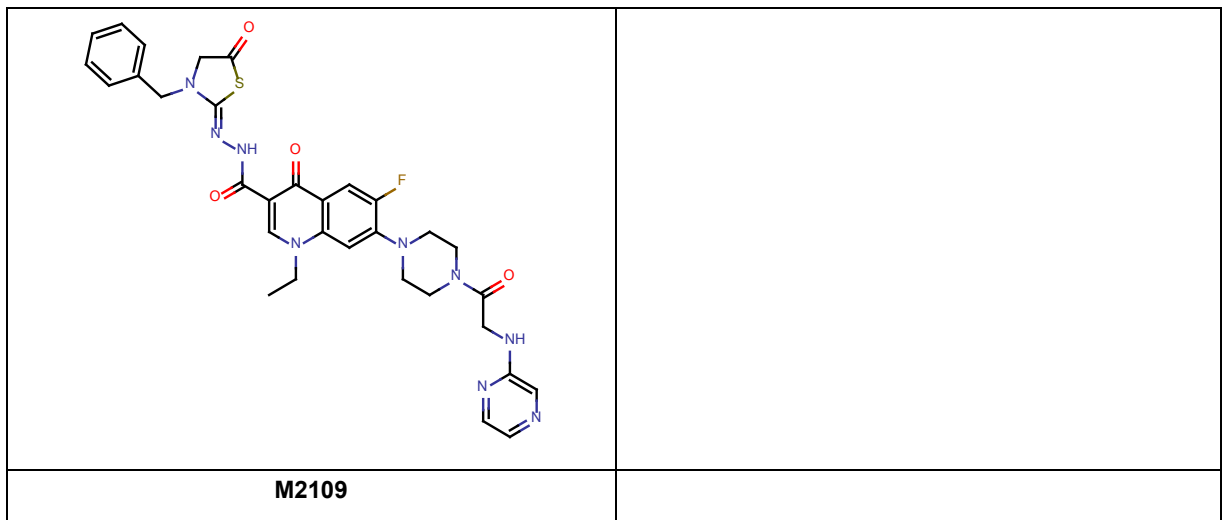
<p style="text-align: center;">M490</p>	<p style="text-align: center;">M499</p>
	
<p style="text-align: center;">M511</p>	<p style="text-align: center;">M690</p>
	
<p style="text-align: center;">M717</p>	<p style="text-align: center;">M723</p>
	
<p style="text-align: center;">M792</p>	<p style="text-align: center;">M1010</p>
	
<p style="text-align: center;">M1013</p>	<p style="text-align: center;">M1015</p>

EK 7. *S. aureus* DNA Giraz ile yapılan sanal tarama sonucunda sentez için seçilen moleküller

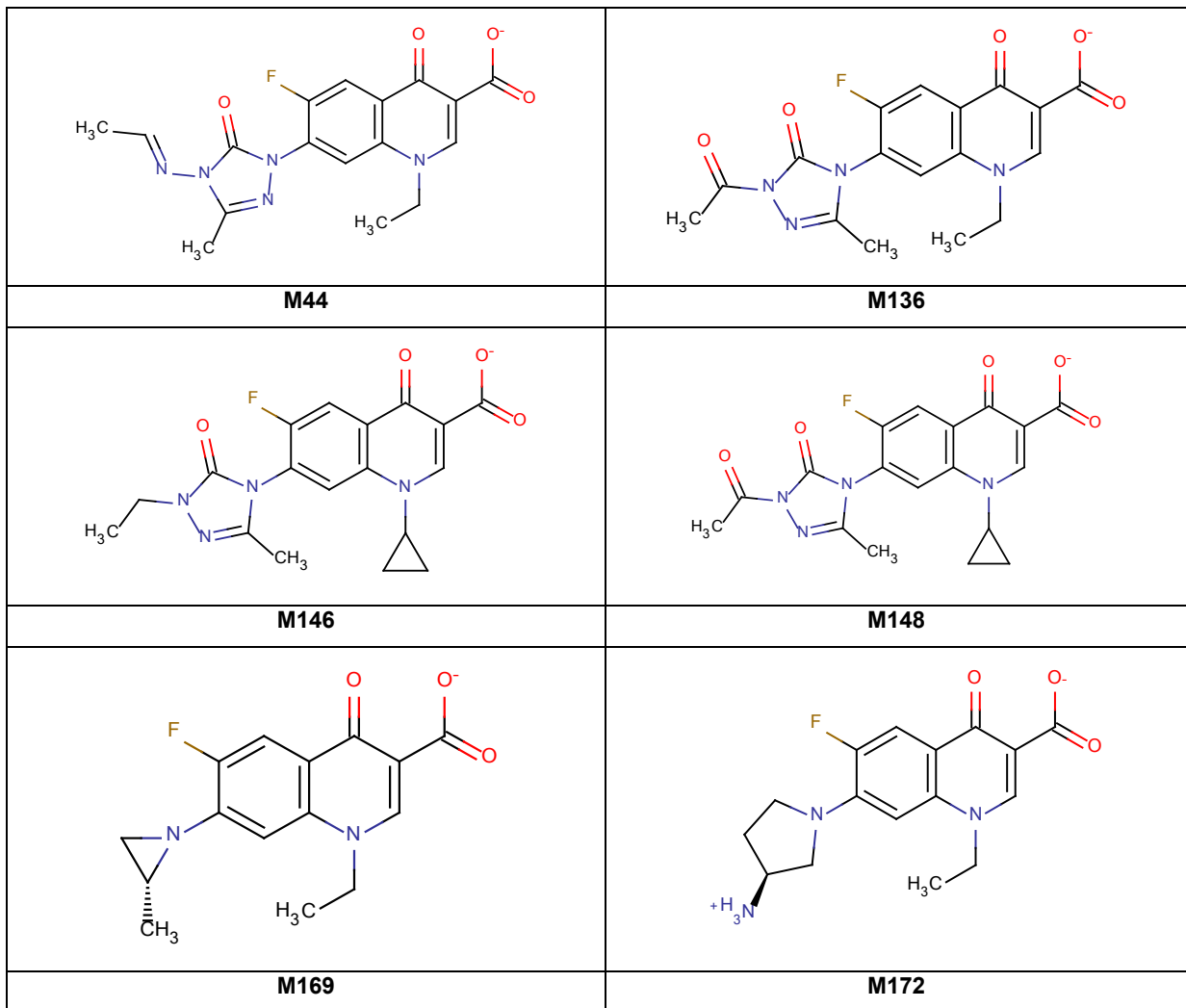
	
M152	M154
	
M165	M200
	
M474	M607

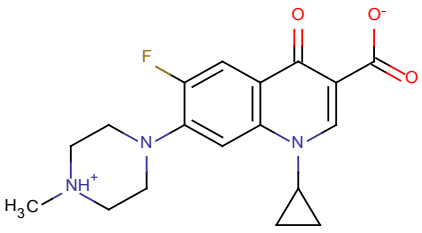
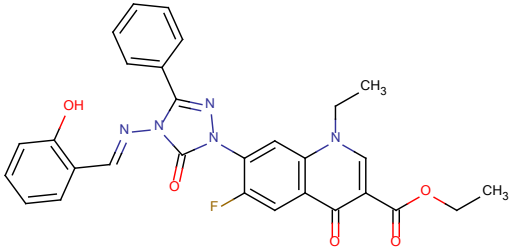
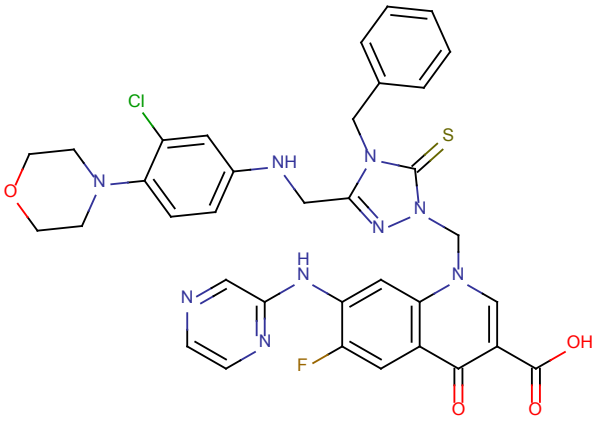
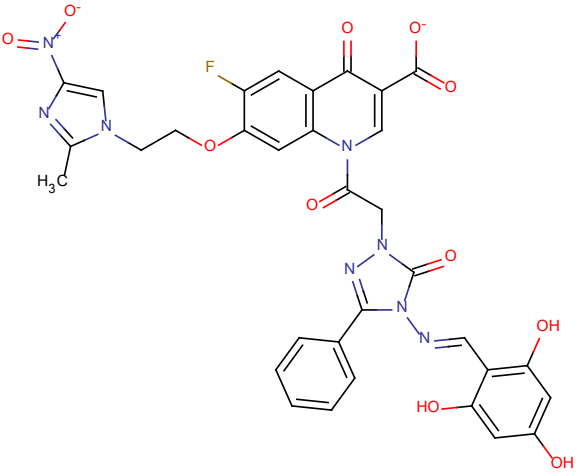
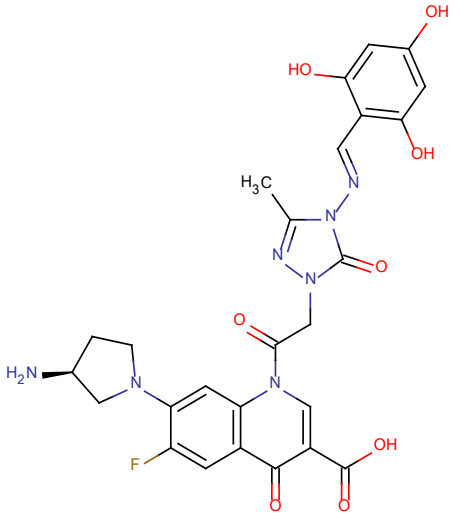
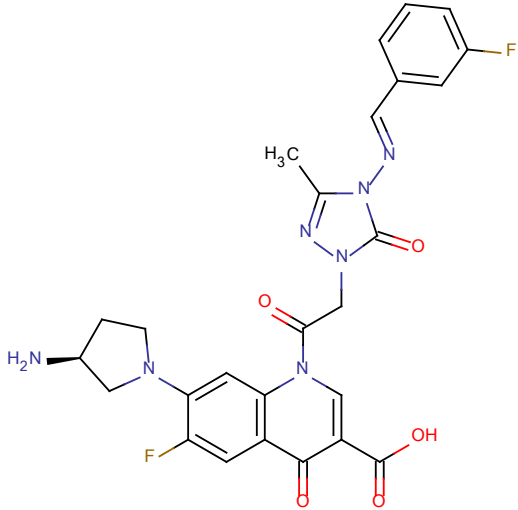


<p style="text-align: center;">M689</p>	<p style="text-align: center;">M691</p>
	
<p style="text-align: center;">M693</p>	<p style="text-align: center;">M695</p>
	
<p style="text-align: center;">M712</p>	<p style="text-align: center;">M714</p>
	
<p style="text-align: center;">M721</p>	<p style="text-align: center;">M2107</p>



EK 8. *S. aureus* DNA Topoizomeraz IV ile yapılan sanal tarama sonucunda sentez için seçilen moleküller



	
M176	I-1
	
MOR-21	M400B
	
M290B	M294B

