

**BAZI YENİ KİNOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ, ANTİMİKROBİYAL VE
DNA GİRAZ İNHİBİTÖRÜ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Asaf Evrim EVREN

Eskişehir 2019

**BAZI YENİ KİNOLİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ, ANTİMİKROBİYAL
VE DNA GİRİZ İNHİBİTÖRÜ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Asaf Evrim EVREN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ

İkinci Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ocak 2019

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Asaf Evrim EVREN'in "Bazı Yeni Kinolin Türevlerinin Sentezi, Antimikrobiyal ve DNA Giraz İnhibitörü Etkilerinin Araştırılması" başlıklı tezi 02.01.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Yeterlik Tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ	
Üye	: Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	
Üye	: Doç. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN	

Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN
Enstitü Müdürü

ÖZET

Bazı Yeni Kinolin Türevlerinin Sentezi, Antimikrobiyal ve DNA Giraz İnhibitörü Etkilerinin Araştırılması

Asaf Evrim EVREN

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ocak 2019

Danışman: Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ

İkinci Danışman: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Enfeksiyon, bir organizmada patojen mikroorganizmaların neden olduğu birtakım istenmeyen etkilerin görülmesine denir. Özellikle de bakteri ve mantar kaynaklı enfeksiyonlar sıklıkla görülmektedir. Bu rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan birçok antimikrobiyal ajan vardır. Ancak, günümüzde bu ajanların etkileri giderek azalmaktadır, bu duruma sebep olan ve dünya sağlığını tehdit eden en büyük problem antimikrobiyal ilaçlara karşı gelişen farklı fenotipteki dirençlerdir. Kinolin ve tiyazol, antimikrobiyal etkinlik açısından kendilerini kanıtlamış birer halka sistemleri olup klinikte kullanımı olan birçok antimikrobiyal ajanın yapısında bulunmaktadır. Araştırmalar, her iki halkanın da DNA giraz enziminin çalışmasını engelleyerek patojen mikroorganizmada birtakım bozukluklara sebep olduğunu ve bu sayede antimikrobiyal etki oluşturduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, yeni antimikrobiyal ajan geliştirmek amacıyla bazı yeni kinolin-tiyazol türevleri sentezlenmiştir. Türev elde etmek için tiyazol halkası, hidrazin köprüsüyle kinolin halkasına birleştirilerek yeni moleküllerin sentezi yapılmıştır. Bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri ikisi gram negatif, dördü gram pozitif bakteri ile dört *Candida* türü üzerinde test edilmiştir. Bileşikler **4g** ve **4m**, *E. coli* ve *S. aureus* bakterileri üzerinde yüksek antimikrobiyal aktivite göstermiştir. DNA giraz inhibisyon çalışmasıyla da etki yolağı aydınlatılmıştır. Aynı zamanda **4b**, **4e**, **4f**, **4h**, **4j** ve **4m** bileşikleri 0,06 µg/mL'den daha düşük konsantrasyonlarda antikandidal aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Genel olarak en aktif bileşik **4m** olarak belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Kinolin, Tiyazol, Antimikrobiyal aktivite, DNA giraz, Bakteriyel topoizomerez, Moleküler modelleme

ABSTRACT

Synthesis of New Quinoline Derivatives and Investigation of Their Antimicrobial and DNA Gyrase Inhibition Effects

Asaf Evrim EVREN

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, January 2019

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

Co-supervisor: Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY

Infection is the occurrence of several undesirable effects which caused by pathogenic microorganisms in an organism. Especially bacterial and fungal infections are common. There are many antimicrobial agents used in the treatment of these infections. But today, the effects of these agents are gradually decreasing, and the biggest problem that causes this condition and threatens the world health is the development the different types of resistance to antimicrobial drugs. Quinoline and thiazole have proved their efficiency against microbial infections and were found in the structure of many antimicrobial agents that have been used clinically. Previous studies showed that both rings inhibit the DNA gyrase enzyme and thus they produce the antimicrobial effect. In this study, novel quinoline-thiazole derivatives were synthesized to develop new antimicrobial agents. The thiazole and quinoline rings were combined with the hydrazine bridge to obtain new molecules. The structures of the compounds were illuminated by IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR and high-resolution mass spectroscopy (HRMS). The antimicrobial activities of the compounds were tested against four *Candida spp.*, two gram negative and four gram positive bacteria species. Compounds **4g** and **4m** showed high antimicrobial activity against *E. coli* and *S. aureus*. The pathway of action was also demonstrated by the DNA gyrase inhibition study. At the same time, compounds **4b**, **4e**, **4f**, **4h**, **4j** and **4m** showed anticandidal activity at concentration lower than 0,06 μg /mL. In general, the most active compound was determined as **4m**.

Keywords: Quinoline, Antimicrobial activity, Thiazole, DNA gyrase, Bacterial topoisomerase, Molecular modelling

Prof. Dr. Ümit Uçucu anısına...

TEŞEKKÜR

04/12/2018

Sabırla dinleyen, yeni yollar denememi öğütleyip tecrübe etmeye yönlendiren, destekleyen ve tecrübeleriyle aydınlatan; kimyayı daha da çok sevdiren danışmanım, çok değerli hocam Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ'a,

Eczacılık mesleğine yönlendiren ve sevdiren ikinci danışmanım Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY'a,

Hem mezuniyet projem esnasında hem de yüksek lisansım boyunca babacan muhabbeti ve her daim yönlendirmeleri için daima müteşekkir olduğum lisans mezuniyet projesi danışmanım rahmetli Prof. Dr. Ümit UÇUCU'ya,

Zamansız merakım ve sorularım nedeniyle sürekli meşgul ettiğim, ancak her daim yönlendirici cevaplar aldığım hocalarım Doç. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN ve Prof. Dr. Nalan GÜNDOĞDU KARABURUN'a,

Her zaman sevgi ve desteklerini hissettiğim Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki saygıdeğer hocalarıma,

Enzim çalışmalarımı gerçekleştiren ve pratik olarak uygulamama aracılık eden hocam Dr. Öğr. Üyesi Hülya Karaca-GENÇER'e,

Sentezlediğim bileşiklerin spektrometrik analizlerinde ve antimikrobiyal aktivite çalışmalarında emek harcayan, her daim yanımda olan ve stresli anlarımda motive eden hocalarım Araş. Gör. Ulviye ACAR ÇEVİK, Araş. Gör. Begüm Nurpelin SAĞLIK, Araş. Gör. Betül KAYA ÇAVUŞOĞLU, Öğr. Gör. Serkan LEVENT ve arkadaşım Araş. Gör. Derya OSMANİYE'ye,

Sevgi ve destekleriyle hayatım boyunca her daim yanımda duran, tüm kararlarımda maddi ve manevi olarak destek veren, iyi ki varlar dediğim kardeşim Pınar'a, canım anneme ve canım babama sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ BAŞLIĞI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLOLAR DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK BİLGİSİ	8
2.1. Kinolin Halkası Hakkında Genel Bilgiler	8
2.2. Kinolin Halkasının Bazı Sentez Yöntemleri	8
2.2.1. Skraup kinolin sentezi	8
2.2.2. Doebner-Miller sentezi	8
2.2.3. Friedländer sentezi.....	8
2.2.4. Pfitzinger sentezi	9
2.2.5. Conrad-Limpach reaksiyonu	9
2.2.6. Combes kinolin sentezi	9
2.2.7. Meth-Cohn kinolin sentezi	10
2.3. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmalarına Konu Olan Kinolin Türevlerinin DNA Giraz İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi	11
2.4. Tiyazol Halkası Hakkında Genel Bilgi.....	16
2.5. Tiyazol Halkasının Bazı Sentez Yöntemleri	16
2.5.1. Hantzsch yöntemi.....	16

2.5.2. Cook-Heilbron yöntemi	17
2.5.3. Gabriel tiyazol sentezi.....	17
2.6. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmalarına Konu Olan Tiyazol	
Türevlerinin DNA Giraz İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi	17
2.7. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmalarına Konu Olan Tiyazol-Kinolin	
Türevlerinin İncelenmesi	21
3. GEREÇLER	23
3.1. Kullanılan Maddeler	23
3.2. Kullanılan Cihazlar	24
4. YÖNTEMLER	26
4.1. Sentez Çalışmaları.....	26
4.1.1. <i>N</i> -(4-Metoksifenil)asetamit sentezi (Yöntem A)	26
4.1.2. 2-Kloro-6-metoksikinolin-3-karbaldehit sentezi (Yöntem B)	26
4.1.3. 2-[(2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen]hidrazin-1-	
karbotiyoamit sentezi (Yöntem C)	26
4.1.4. 2-[<i>N</i> -((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]-4-	
(süstitüe)tiyazol türevleri (Yöntem D)	26
4.2. İTK Çalışmaları	27
4.3. Erime Noktalarının Tayini.....	27
4.4. IR Spektrumlarının Alınması	28
4.5. ¹ H-NMR Spektrumlarının Alınması.....	28
4.6. ¹³ C-NMR Spektrumlarının Alınması.....	28
4.7. Kütle Spektrumlarının Alınması	28
4.8. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları.....	28
4.8.1. DNA giraz inhibisyonu üzerine aktivite çalışmaları.....	29
4.9. Moleküler Modelleme Çalışmaları	30
5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR	32

5.1. Sentez Çalışmaları.....	32
5.1.1. 4-Metoksifenil asetamit sentezi (1)	32
5.1.2. 2-Kloro-6-metoksikinolin-3-karbaldehit sentezi (2)	33
5.1.3. 2-[(2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen]hidrazin-1- karbotioamit (3)	34
5.1.4. 2-[2-[(2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen]hidrazinil]-4- (süstitüe)tiyazol türevleri (4a-4n).....	35
5.1.4.1. 2-[N-((2-kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]- 4-(4-florofenil)tiyazol (4a).....	36
5.1.4.2. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]- 4-(4-klorofenil)tiyazol (4b).....	41
5.1.4.3. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]- 4-(4-nitrofenil)tiyazol (4c).....	46
5.1.4.4. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]- 4-feniltiyazol (4d).....	51
5.1.4.5. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]- 4-(4-siyanofenil)tiyazol (4e)	56
5.1.4.6. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]- 4-(4-metilfenil)tiyazol (4f)	61
5.1.4.7. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]- 4-(4-metoksifenil)tiyazol (4g).....	66
5.1.4.8. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]- 4-(3-klorofenil)tiyazol (4h).....	71
5.1.4.9. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]- 4-(3-nitrofenil)tiyazol (4i).....	76
5.1.4.10. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil] -4-(3-florofenil)tiyazol (4j)	81
5.1.4.11. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil] -4-(3-metoksifenil)tiyazol (4k)	86

5.1.4.12. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil] -4-(piridin-4-il)tiyazol (4l)	91
5.1.4.13. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil] -4-(naftalen-1-il)tiyazol (4m)	96
5.1.4.14. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil] -4-(naftalen-2-il)tiyazol (4n).....	101
5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	106
5.2.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi	106
5.2.2. ¹ H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	106
5.2.3. ¹³ C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	107
5.2.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi	107
5.3. Antimikrobiyal aktivite değerlendirilmesi.....	108
5.4. DNA giraz aktivitesinin değerlendirilmesi.....	112
5.5. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	113
5.6. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi	115
5.7. Yapı Etki İlişkilerinin Değerlendirilmesi.....	126
5.7.1. Antibakteriyel açıdan değerlendirilmesi.....	126
5.7.2. Antikandidal açıdan değerlendirilmesi	127
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	129
KAYNAKÇA	130
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1. Topoizomerazların sınıflandırılması	3
Tablo 1.2. Sentezlenmesi amaçlanan bileşikler	7
Tablo 5.1. Antibakteriyel aktivite sonuçları	109
Tablo 5.2 Antikandidal aktivite sonuçları	111
Tablo 5.3. Bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri	114

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1.1. Farklı biyolojik etkileri nedeniyle klinikte kullanılan kinolin türevleri	2
Şekil 1.2. DNA'yı süper-sarmal hâle getiren DNA girazın mekanizma şeması	4
Şekil 1.3. Klinikte kullanılan farklı biyolojik etkiye sahip tiyazol türevleri	6
Şekil 1.4. Sentezlenmesi planlanan moleküllerin tasarlanması	6
Şekil 2.1. Kinolin ile izokinolin halkaları ve numaralandırılması	8
Şekil 2.2. Anilin türevlerinden sentezlenebilecek kinolin türevleri	10
Şekil 2.3. Meth-Chon sentezinde Vilsmeier reaktifinin kullanım mekanizması	11
Şekil 2.4. 7-[4-[(3-(2-Karbamoil hidraziniliden)-2-oksoindolin-1-il)metil]piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-8-metoksi-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit	11
Şekil 2.5. 7-[4-(Benzo[d-l,3]dioksol-5-il metil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-nitro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilik asit	12
Şekil 2.6. 2,2,2-Trifloroetil 5,11-diokso-5a,7,10a,11-tetrahidro-5H-pirolizino[2,3-g] kinolin-6-karboksilik asit esteri	12
Şekil 2.7. 4-[3-Hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(3-fenilsiklobutil)piperidin-3-karboksilik asit	13
Şekil 2.8. 1-(4-Bromofenil)-3-(2,7-dikloro-8-metilkinolin-3-il)prop-2-en-1-on	13
Şekil 2.9. 4-[4-[2-(4-Etilpiperazin-1-il)etoksi]benzil]-6-metoksikinolin-3-karboksilik asit	13
Şekil 2.10. 1-(6-Amino-3,5-difloropiridin-2-il)-7-[3-(N-süstitüe amino)azetidin-1-il]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit	14
Şekil 2.11. 7-[4-[2-(2-Süstitüe metilendihidrazinil)-2-oksoetil]piperazin-1-il]-6-floro-1-siklopropil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit	14
Şekil 2.12. 4-Metoksi-3,9-dimetil-6-okso-6,9-dihidro-3H-triazolo[4,5-h]kinolin-7-karboksilik asit	15
Şekil 2.13. 6-Bromo-N'-[(2-klorokinolin-3-il) metilen]-2-okso-3,8a-dihidro-2H-kromen-3-karbohidrazit	15
Şekil 2.14. 5-(Kinolin-2-il)-1-(naftalen-1-il)-1H-tetrazol	16
Şekil 2.15. 1,3-Tiyazol halkası ve isimlendirilmesinde kullanılan numaralandırma ...	16
Şekil 2.16. Hantzsch yöntemine göre tiyazol sentezinin mekanizması	16
Şekil 2.17. Cook-Heilbron tiyazol sentezi	17

Şekil 2.18. Gabriel tiyazol sentezi	17
Şekil 2.19. <i>N,N'</i> -(Heptan-1,7-diil)-bis[5-[5-[(3-(dimetilamino)propil)karbamoil]-1-metil-1 <i>H</i> -pirol-3-il]karbamoil]-3-(2-amino-4-metiltiyazol-5-karboksamit)-1 <i>H</i> -pirol-1,3-diil].....	18
Şekil 2.20. 1-Etil-3-[7-(piridin-3-il)-5-(tiyazol-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]üre.....	18
Şekil 2.21. 2-[4-(3,4-Dikloro-5-metil-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksamido)-3-floropiperidin-1-il] tiyazol-5-karboksi-lik asit	19
Şekil 2.22. Etil-4-[4-(benzilamino)piperidin-1-il]-2-fenil-tiyazol-5-karboksilat	19
Şekil 2.23. <i>N</i> -(4-Florobenzil)-1-(5-nitrotiyazol-2-il)piperidin-4-amin	20
Şekil 2.24. 3-[2-[2-(4,5-Dibromo-1 <i>H</i> -pirol-2-karboksamido)tiyazol-4-il]asetamido]benzoik asit (sağ) ve 4-hidroksi benzoik asit türevi (sol).....	20
Şekil 2.25. 10-Metoksi-12-[[2-(tiyazol-2-il)hidrazono]metil]-5,8,13,13a-tetrahidro-6 <i>H</i> -[1,3]dioksolo[4,5- <i>g</i>]izokinolino[3,2- <i>a</i>]izokinolin.....	21
Şekil 2.26. 1-Etil-3-[2'-(3-metil-3,8-diazabisiklo[3.2.1]oktan-8-il)-5'-(5-okso-4,5-dihidro-oksadiazol-2-il)-4-[4-(trifluorometil)tiyazol-2-il]-[3,3'-bipiridin]-6-il]üre	21
Şekil 2.27. 2-[5-(2-Kloro-6-florokinolin-3-il)-3-(2-nitrofenil)-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -pirazol-1-yl]tiyazol-4(5 <i>H</i>)-on	22
Şekil 2.28. 5-(Süstitüe benziliden)-2-(2-klorokinolin-3-il)-3-[4-okso-2-fenilkinazolin-3(4 <i>H</i>)-il] tiyazolidin-4-on.....	22
Şekil 2.29. 2-(2-Merkaptokinolin-3-il)-3-(süstitüe)tiyazolidin-4-on.....	22
Şekil 4.1. Bileşiklerin genel sentez şeması.....	27
Şekil 5.1. 4-Anisidinin ön görülen asetillenme reaksiyon mekanizması.....	32
Şekil 5.2. 2-Kloro-6-metoksikinolin-3-karbaldehit sentezinin önerilen reaksiyon mekanizması.....	33
Şekil 5.3. 2-[(2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen]hidrazin-1-karbotioamitin elde edilmesi için ön görülen reaksiyon mekanizması.....	34
Şekil 5.4. Sonuç bileşikler için öngörülen reaksiyon mekanizması	35
Şekil 5.5. Bileşik 4a'ya ait IR spektrumu.....	37
Şekil 5.6. Bileşik 4a'ya ait ¹ HNMR spektrumu	38
Şekil 5.7. Bileşik 4a'ya ait ¹³ CNMR spektrumu	39
Şekil 5.8. Bileşik 4a'ya ait kütle spektrumu.....	40

Şekil 5.9. Bileşik 4b'ye ait IR spektrumu	42
Şekil 5.10. Bileşik 4b'ye ait ¹ HNMR spektrumu	43
Şekil 5.11. Bileşik 4b'ye ait ¹³ CNMR spektrumu	44
Şekil 5.12. Bileşik 4b'ye ait kütle spektrumu	45
Şekil 5.13. Bileşik 4c'ye ait IR spektrumu	47
Şekil 5.14. Bileşik 4c'ye ait ¹ HNMR spektrumu.....	48
Şekil 5.15. Bileşik 4c'ye ait ¹³ CNMR spektrumu	49
Şekil 5.16. Bileşik 4c'ye ait kütle spektrumu	50
Şekil 5.17. Bileşik 4d'ye ait IR spektrumu	52
Şekil 5.18. Bileşik 4d'ye ait ¹ HNMR spektrumu	53
Şekil 5.19. Bileşik 4d'ye ait ¹³ CNMR spektrumu	54
Şekil 5.20. Bileşik 4d'ye ait kütle spektrumu	55
Şekil 5.21. Bileşik 4e'ye ait IR spektrumu	57
Şekil 5.22. Bileşik 4e'ye ait ¹ HNMR spektrumu.....	58
Şekil 5.23. Bileşik 4e'ye ait ¹³ CNMR spektrumu	59
Şekil 5.24. Bileşik 4e'ye ait kütle spektrumu	60
Şekil 5.25. Bileşik 4f'ye ait IR spektrumu	62
Şekil 5.26. Bileşik 4f'ye ait ¹ HNMR spektrumu	63
Şekil 5.27. Bileşik 4f'ye ait ¹³ CNMR spektrumu	64
Şekil 5.28. Bileşik 4f'ye ait kütle spektrumu	65
Şekil 5.29. Bileşik 4g'ye ait IR spektrumu.....	67
Şekil 5.30. Bileşik 4g'ye ait ¹ HNMR spektrumu	68
Şekil 5.31. Bileşik 4g'ye ait ¹³ CNMR spektrumu	69
Şekil 5.32. Bileşik 4g'ye ait kütle spektrumu.....	70
Şekil 5.33. Bileşik 4h'ye ait IR spektrumu	72
Şekil 5.34. Bileşik 4h'ye ait ¹ HNMR spektrumu	73
Şekil 5.35. Bileşik 4h'ye ait ¹³ CNMR spektrumu	74
Şekil 5.36. Bileşik 4h'ye ait kütle spektrumu	75
Şekil 5.37. Bileşik 4i'ye ait IR spektrumu.....	77
Şekil 5.38. Bileşik 4i'ye ait ¹ HNMR spektrumu	78
Şekil 5.39. Bileşik 4i'ye ait ¹³ CNMR spektrumu	79
Şekil 5.40. Bileşik 4i'ye ait kütle spektrumu.....	80
Şekil 5.41. Bileşik 4j'ye ait IR spektrumu	82

Şekil 5.42. Bileşik 4j'ye ait ¹ H NMR spektrumu	83
Şekil 5.43. Bileşik 4j'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	84
Şekil 5.44. Bileşik 4j'ye ait kütle spektrumu	85
Şekil 5.45. Bileşik 4k'ye ait IR spektrumu	87
Şekil 5.46. Bileşik 4k'ye ait ¹ H NMR spektrumu	88
Şekil 5.47. Bileşik 4k'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	89
Şekil 5.48. Bileşik 4k'ye ait kütle spektrumu	90
Şekil 5.49. Bileşik 4l'ye ait IR spektrumu.....	92
Şekil 5.50. Bileşik 4l'ye ait ¹ H NMR spektrumu	93
Şekil 5.51. Bileşik 4l'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	94
Şekil 5.52. Bileşik 4l'ye ait kütle spektrumu.....	95
Şekil 5.53. Bileşik 4m'ye ait IR spektrumu	97
Şekil 5.54. Bileşik 4m'ye ait ¹ H NMR spektrumu	98
Şekil 5.55. Bileşik 4m'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	99
Şekil 5.56. Bileşik 4m'ye ait kütle spektrumu	100
Şekil 5.57. Bileşik 4n'ye ait IR spektrumu	102
Şekil 5.58. Bileşik 4n'ye ait ¹ H NMR spektrumu	103
Şekil 5.59. Bileşik 4n'ye ait ¹³ C NMR spektrumu	104
Şekil 5.60. Bileşik 4n'ye ait kütle spektrumu	105
Şekil 5.61. Bileşikler 4g ve 4m ile siprofloksazinin <i>E. coli</i> DNA girazı üzerindeki inhibe edici etkisinin elektroforez yöntemiyle görüntülenmesi.....	113
Şekil 5.62. 2D görüntüler için bağlantı-renk eşleşmesine ait anahtar	115
Şekil 5.63. Siprofloksazinin DNA-DNA giraz aktif cebinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi	116
Şekil 5.64. Bileşik 4g'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi	117
Şekil 5.65. Bileşik 4g (turkuaz renkli karbon)nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 3D gösterimi.....	117
Şekil 5.66. Bileşik 4m'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi	118
Şekil 5.67. Bileşik 4m (turkuaz renkli karbon)'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 3D gösterimi.....	119

Şekil 5.68. Elverişsiz bağ oluşumuna giren moleküllerin (4a-4f ve 4h-4l) 2D görüntülerinde kullanılan renklere karşılık gelen etkileşimler	120
Şekil 5.69. Bileşik 4a 'nın DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi	120
Şekil 5.70. Bileşik 4b 'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi	121
Şekil 5.71. Bileşik 4c 'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi	121
Şekil 5.72. Bileşik 4d 'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi	122
Şekil 5.73. Bileşik 4e 'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi	122
Şekil 5.74. Bileşik 4f 'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi	123
Şekil 5.75. Bileşik 4h 'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi	123
Şekil 5.76. Bileşik 4i 'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi	124
Şekil 5.77. Bileşik 4j 'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi	124
Şekil 5.78. Bileşik 4k 'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi	125
Şekil 5.79. Bileşik 4l 'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi	125
Şekil 5.80. Kinolinlerde yapı-etki ilişkisi.....	126

KISALTMALAR DİZİNİ

Å	: Angstrom
ATCC	: American Type Culture Collection (Amerikan tip kültür koleksiyonu)
ATPaz	: Adenozin trifosfataz
BSA	: Bovin serum albümin
¹³ C-NMR	: Karbon nükleer manyetik rezonans
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute (Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
2D	: İki boyut
3D	: Üç boyut
DNA	: Deoksirübo nükleik asit
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DSV	: Discovery Studio Visualizer 2017.R2 programı
E.n.	: Erime noktası
EUCAST	: Avrupa Mikroorganizma Duyarlılık Testi Komitesi (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing)
FK	: Fizikokimyasal özellikler
G-DNA	: Genomik DNA
GyrA	: DNA giraz A alt birimi
GyrA-CTD	: DNA giraz A alt biriminin C-terminal alanı
GyrA-NTD	: DNA giraz A alt biriminin N-terminal alanı
GyrB	: DNA giraz B alt birimi
GyrB-Kuyruk	: DNA giraz B alt biriminin kuyruk kısmı
GyrB-NTD	: DNA giraz B alt biriminin N-terminal alanı
GyrB-TOPRIM	: DNA giraz B alt biriminin topoizomeraz primaz alanı
¹ H-NMR	: Proton nükleer manyetik rezonans
HBA	: Hidrojen bağı alıcısı
HBD	: Hidrojen bağı vericisi
IC ₅₀	: İnhibisyon konsantrasyonu
İTK	: İnce tabaka kromatografisi

IR	: Infrared (Kızıl ötesi)
LK	: Lipinski'nin Beş Kuralı
MBE	: Mide-Barsak Sisteminden Emilim Seviyesi
MİK ₉₀	: Mikrobiyal popülasyonun %90'ını inhibe eden minimum inhibitör konsantrasyon
MHB	: Mueller-Hinton broth
MRSA	: Metisiline direnç geliştiren <i>S. aureus</i>
NCTC	: National Collection of Type Cultures
PDB	: Protein data banks (Protein veri bankası)
PPA	: Polifosforik asit
SK	: Medisinal kimya açısından sentez kolaylık puanı
T-DNA	: Transfer DNA
TAE	: Tris-asetat-EDTA
TEA	: Trietilamin
THF	: Tetrahidrofuran
TMS	: Tetrametilsilan
TPSA	: Topolojik polar yüzey alanı

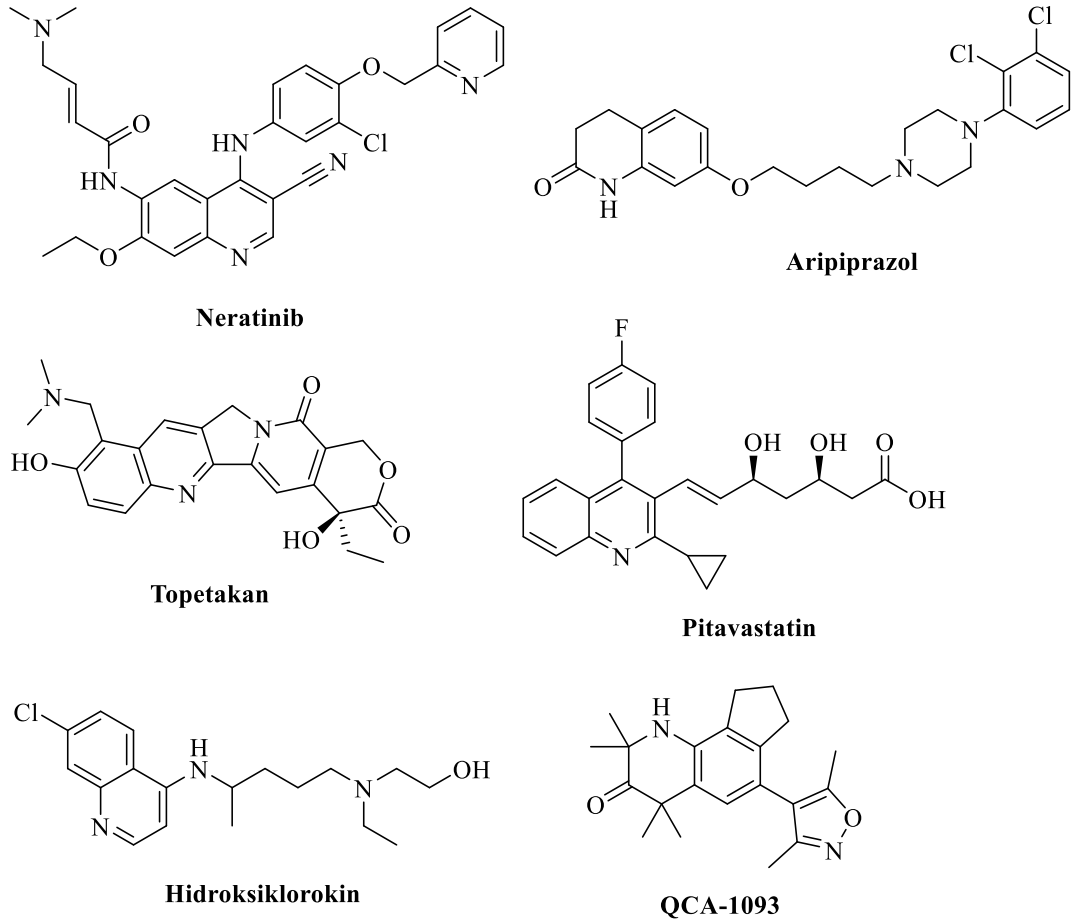
1. GİRİŞ VE AMAÇ

Enfeksiyon, patojen mikroorganizmaların başka bir organizmanın doku ya da organında yaşayıp çoğalmasına ve bir takım istenmeyen etkilere sebep olmasına denir [1, 2].

Dünya genelinde bakteri ve mantar kaynaklı enfeksiyonların görülme sıklığı ise oldukça yüksektir [3]. Bakteri ve mantarlar gibi tek hücreli canlılar, insan gibi çok hücreli canlıların vücudunda doğal habitatları gereği bir uyum içerisinde yaşamaktadırlar. Bu uyum bozulduğundaysa bu durumdan yararlanabilecek fırsatçı mikroorganizmalar enfeksiyona sebebiyet verebilmektedirler [4-7]. Bu enfeksiyonlar, bulaşıcı hastalıklarla da bağlantılı olabilmektedir ki; su, yiyecek ve seyahat gibi birçok faktör hastalıkların yayılmasında rol almaktadır [8]. Ayrıca günümüzde, gereksiz ilaç kullanımı (yanlış dozda veya alakasız endikasyonda ilaç kullanımı) [9] ve çoklu ilaç kullanımı [10-12] gibi durumlarda gelişen değişik fenotipteki ilaç kaynaklı veya mikroorganizma kaynaklı [13] direnç gelişimleri, yanlış teşhis koyulması ve buna bağlı ya da bundan bağımsız olarak izlenen yanlış tedavi yöntemleri [14], sadece belirtileri ortadan kaldırmaya yönelik yazılan reçeteler (semptomal tedavi anlayışı) veya hastaların tedavilerini yarım bırakması [15] enfeksiyonel hastalıklarla mücadeleyi zorlaştırmaktadır. Mikrobiyal enfeksiyonlar kanser gibi bağışıklık sistemi baskılanan ya da yetersiz olan hastalarda sıklıkla görülmektedir. Hatta son zamanlardaki mortalite ve morbidite oranlarının ortaya konduğu çalışmalar, enfeksiyon vakalarına olan endişeyi artırmakla beraber [16, 17], bu endişeye bir de bakteri ve mantarlarca geliştirilen mikrobiyal direnç eklenmekte; özellikle de hastanelerde uygulanan tedavinin etkisiz kalmasına dikkat çekmektedir [18].

Bugün, bakterilerle savaşmak için geliştirilen ilaçlar, etki şekli, spektrum genişliği, kimyasal yapı gibi farklı özelliklerine göre sınıflandırılmış olsa da bir medisinale kimyager için yapı-etki ilişkisi ön plana çıkmaktadır [19]. 1964'te nalidiksik asitin klinikte kullanılmaya başlanmasıyla, bilim insanları kinolinlerin antimikrobiyal aktivitesi üzerine yoğunlaşmıştır [20]. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda kinolin halkası taşıyan yapıların farklı biyolojik etkileri test edilerek yüksek aktiviteye sahip oldukları yayınlanmıştır. Neratinib güvenilirliği nedeniyle göğüs kanserinin tedavisinde [21], topetakan, bitki kaynaklı ve oral yoldan topoizomeraaz-I inhibitörü olarak over kanserinin tedavisinde [22], aripiprazol düşük yan etki profili göstermesi sebebiyle Alzheimer hastalığına eşlik eden psikozun tedavisinde [23], pitavastatin düşük yan etki profili ile glikoz direnci (glucose intolerance) veya şeker (diabetes mellitus) hastası olan kişilerde

güvenli olarak hiperkolesterolün tedavisinde [24] ve hidrosiklorokin sistemik lupus erythematosus hastalığının, romatoid artrit ve sıtmanın tedavisinde [25] halen kullanımda olan kinolin türevlerinin önemli örneklerindendir. Bu gibi klinik kullanımlar, kinolin türevlerine olan ilgiyi artırmakta, hatta farklı biyolojik aktivitelerinin araştırılması amacıyla yapılan çalışmaların teşvikine neden olmaktadır. Örneğin, QCA-1093 bileşiği nonsteroidal glukokortikoid reseptör antagonisti olarak depresyonun tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş; hayvan testleriyle de antidepresif etkisi desteklenmiştir [26]. Diaz ve diğ. sentezledikleri yeni kinolin türevlerinin, σ_1 reseptöre seçiciliği nedeniyle hem analjezik hem de nörojenik ağrıda etkili olduğunu belirtmişlerdir [27].

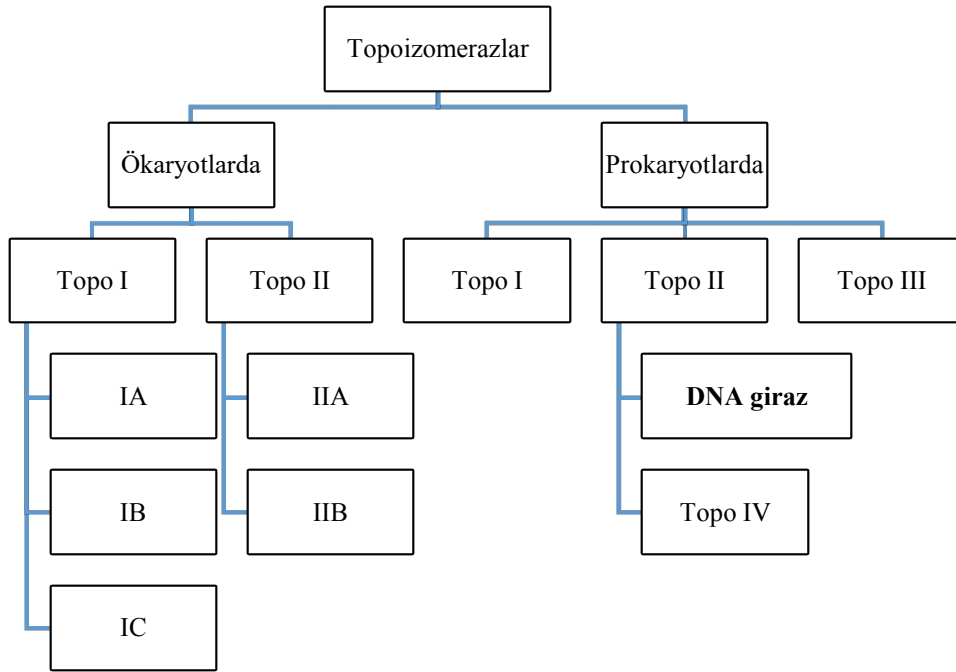


Şekil 1.1. Farklı biyolojik etkileri nedeniyle klinikte kullanılan kinolin türevleri

Birinci kuşak kinolonların (nalidiksik asit ilk üyesidir) klinikte kullanılmasıyla beraber, kinolin türevlerinin antibakteriyel alandaki çalışmaları hız kazandığı daha önce belirtilmişti. 1984'te de norfloksazinin klinikte kullanılması ikinci kuşak kinolonların dönemini başlatmıştır [28-30]. Bu grup ilaçlara giraz inhibitörleri de denmektedir. DNA

giraz, prokaryot hücrelerde topoizomeraz ailesinin alt üyesi topoizomeraz II enzim grubuna mensup, heterotetramer yapıda ve divalan metal iyon bağımlı, DNA'nın regülasyonunda, transkripsiyonun başlatılmasıyla uzatılmasında ve bakteriyel replikasyonu ile DNA topolojisi ve genom stabilitesinin korunmasından sorumlu temel enzimdir. Prokaryotik hücrelerde, istirahat durumundaki DNA yapısını negatif süper sarmal hale getirip DNA transkripsiyonunu başlatabildiği gibi hem negatif hem de pozitif süper sarmal DNA yapısının gevşemesini de sağlayabilmektedir, ki bu özelliğe sahip tek topoizomerazdır [31-34].

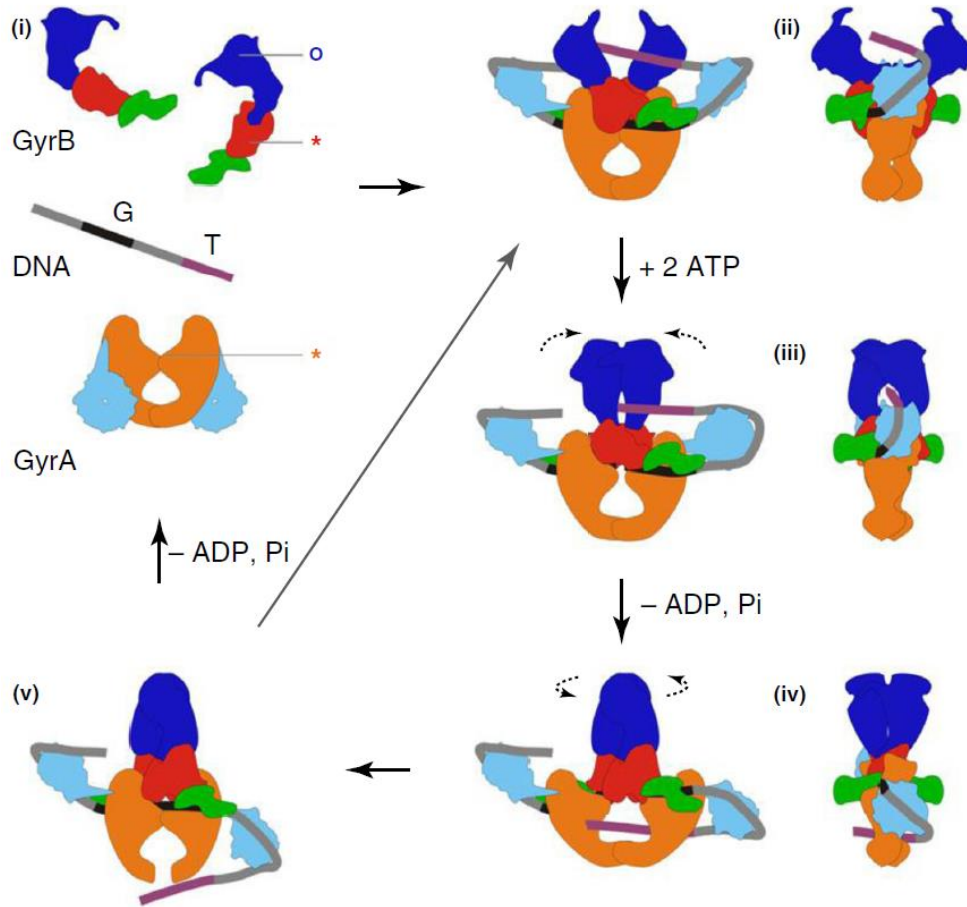
Tablo 1.1. *Topoizomerazların sınıflandırılması [35]*



Bilim insanları enzim çalışmalarının sonucu olarak, ökaryotlardaki topoizomeraz IIA alt birimleriyle bakterilerdeki DNA giraz enziminin alt birimlerinin (GyrA ve GyrB) homolojik olarak benzerliklerine dikkat çekmektedir [36-38].

Birçok çalışma grubu, farklı halka sistemlerinin, özellikle de kinolin türevlerinin, farklı topoizomeraz üyeleri üzerindeki sonuçlarını belirleyip antikanser ve antibakteriyel etkilerini gözlemlemiş ve bu durumun iki enzimin aktif bölgesinin benzerliğinden kaynaklandığı desteklemişlerdir [39, 40]. Anderson ve Osherooff derleme çalışmalarında, diğer antibakteriyel ajanların aksine, kinolinlerin kritik hücresel süreçleri inhibe ederek değil, DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerinin aktivitesini bozarak prokaryotik hücre

ölümüne neden olduğunu vurgulamışlardır. Yani kinolinlerin DNA-DNA giraz inhibisyon etki mekanizmasında, enzime ya da DNA'ya bağlanarak çift zinciri açılmış DNA-topoizomeraz konsantrasyonunu artırıp bu süreci takip eden helikaz ya da polimeraz enzimlerinin, bu kompleksle çatışmasına sebep olmakta, bu da kalıcı çift sarmallı kırılmaların genetik materyalde birikmesine yol açmaktadır. Sonuç olarak DNA replikasyon ve transkripsiyonu gibi hücre için hayati süreçleri engellediğinden de hücre ölümüne neden olmaktadır [41].

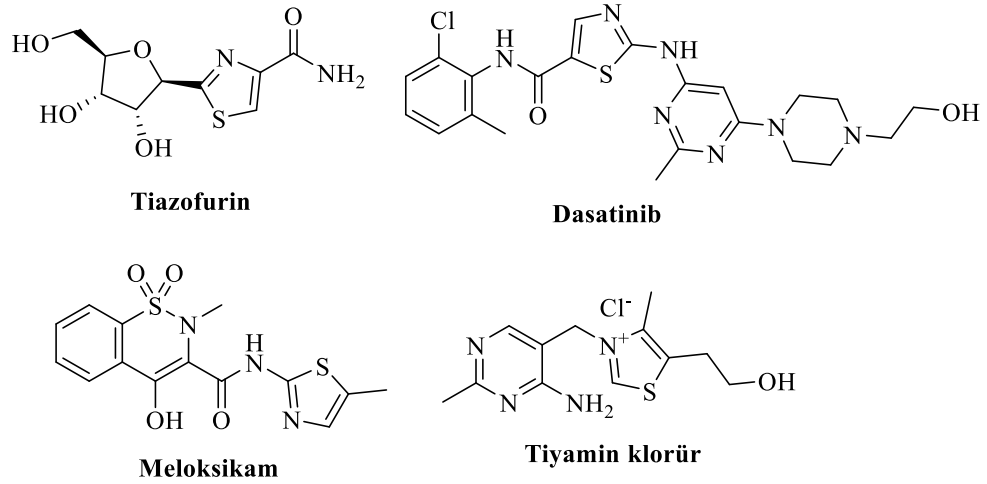


Şekil 1.2. DNA'yı süper-sarmal hâle getiren DNA girazın mekanizma şeması [42]

Giraz bölgeleri, **GyrB-NTD**, koyu mavi; **GyrB-TOPRIM**, kırmızı; **GyrB-Kuyruk**, yeşil; **GyrA-NTD**, turuncu; **GyrA-CTD**, açık mavi. **G-DNA segmenti**: siyah; **T-DNA segmenti**: mor olarak renklendirilmiş ve **Yıldızlar (*)**: DNA bölünmesi için aktif bölge kalıntıları ve **Daire (O)**: ATP-bağlama cebini sembolize etmektedir. **Kısaltmalar**: **CTD**, C-terminal alanı; **NTD**, N-terminal alanı; **TOPRIM**, topoizomeraz primaz alanı. Şekilde; (i) Çözelti içindeki serbest hallerindeki alt birimler ve DNA; DNA bölünmesi için aktif bölgelerini göstermekte ve bir ATP-bağlama cebi açmaktadır. (ii) Dimer ara yüzeyindeki GyrA-NTD ve GyrB-TOPRIM arasında G segmenti bağlanır ve bu esnada GyrA-CTD'ler DNA'yı sararak, T segmentinin kesin geçişine olanak sağlamaktadır. (iii) ATP-bağlama cebine ATP bağlanır, GyrB kelepçesini (GyrB-NTD) kapatarak T segmentini yakalamakta ve bu sırada G segmenti geçici olarak yarılmaktadır. (iv) Bir ATP molekülünün hidrolizi, GyrB'nin dönmesini, GyrA'nın açılıp genişlemesini ve bölünmüş G segmenti boyunca T segmentinin taşınmasını sağlamaktadır. (v) T segmenti C-

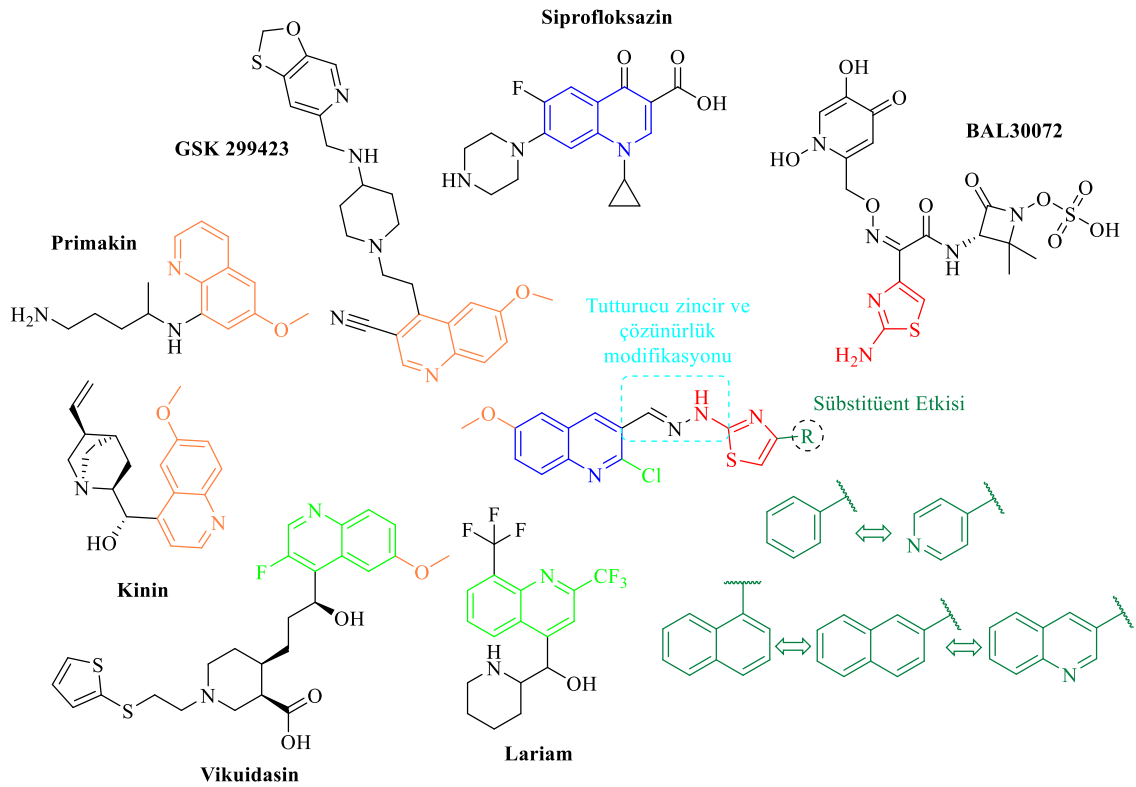
terminal (GyrA-CTD) ucundan ilerlerken G segmentinin belirlenmesiyle iki süper sarmal DNA ortaya çıkmaktadır. Kalan ATP molekülünün hidroliz edilmesiyle enzim ilk haline geri döner. [42, 43]

Kinolin halkası gibi, tiyazol halkası da oldukça farklı biyolojik aktiviteler göstermekte olup tiazofurin [44] ve dasatinib [45, 46] klinikte kullanılmakta olan tiyazol türevi antikanser ajanlardır. Meloksikam, tiyazol türevi siklooksijenaz inhibitörü bir analjezik olmasının yanında yapılan bir pilot çalışmada, ameliyat sonrasında oluşan ağrılarda bile, bilinen dozunda ağrıyı azalttığı ya da tamamen ortadan kaldırdığı bildirilmiştir [47]. Önemli vitaminlerden yapısında tiyazol kalıntısı bulunduran tiyaminin (B₁ vitamini), farklı insan ya da canlı gruplarında (şeker hastalarında [48, 49], kalp rahatsızlığı geçmişi olan hastalarda [50] ve göl balıklarında [51]) etkisi klinik açıdan incelenmiş, hakkında birçok farklı araştırma yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda, göl balıklarının savunma sistemiyle yakından ilişkili olduğu; kalp rahatsızlığı olan hastalarda kandaki oksijen hacmini artırdığı ve şeker hastalarında da diyabetik nefropatinin erken evrelerinde yüksek dozda uygulandığında böbrekleri koruduğu rapor edilmiştir. Bununla beraber, tiyazol halkası antimikrobiyal aktivite açısından da oldukça önemli bir halka sistemidir. Öyle ki; son beş yıllık süreçteki dikkat çekici klinik bulgulara bakıldığında, BAL30072 adlı maddenin düşük dozda dahi *Enterobacteriaceae* üzerindeki bakterisidal etkisinin iyi sonuçlar verdiği [52] ve *Helicobacter pylori* kaynaklı oldukça yaygın mide enfeksiyonlarının (gastrit ve mide ülseri gibi) nitazoksanit ile kısa süreli tedavisinden başarılı sonuçlar alındığı [53] rapor edilmiştir. Öte yandan, birçok antimikrobiyal çalışma, tiyazol halkasının etki yollarından birinin de DNA giraz inhibisyonu ile gerçekleştiğini ortaya koymaktadır [54, 55].



Şekil 1.3. Klinikte kullanılan farklı biyolojik etkiye sahip tiyazol türevleri

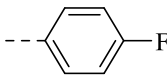
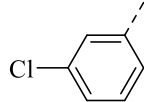
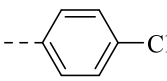
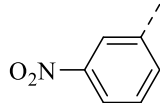
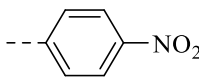
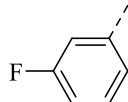
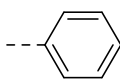
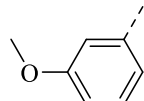
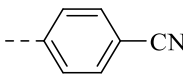
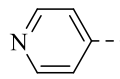
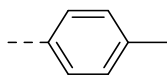
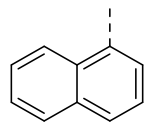
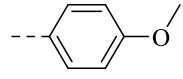
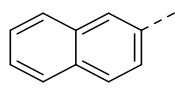
Yukarda bahsedilen bilgilerden hareketle, bu yüksek lisans tezi kapsamında yeni antimikrobiyal etkili bileşiklerin sentezinin gerçekleştirilmesi ve bunların DNA giraz enzim inhibisyon düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla 2-kloro-6-metoksikinolin çekirdek yapı kabul edilip 3. konumundan metilen hidrazin köprüsüyle farklı tiyazol türevlerinin kombinasyonu tasarlanmıştır.



Şekil 1.4. Sentezlenmesi planlanan moleküllerin tasarlanması

6. Konumdaki metoksi ile hidrazin yapısının hidrojen bağı oluşturabilmesi sayesinde, hidrojen bağlarıyla giraz enzimi ve DNA nükleotidleriyle bağ kurarak inhibisyona katkı sağlayacağı düşünülmüştür. Tiyazol halkasının antimikrobiyal etkinliğinin yanında, 4. konumundan fenil, fenil ile biyoizoster olması sebebiyle piridin, kinolin ile biyoizoster olması, naftalin ile sübtitüe edilmesi, fenil halkasının da 3. ve 4. konumlarından klor, flor, nitro, metil ve metoksi ile sübtitüe edilerek, bu modifikasyonların *in vitro* ortamda antimikrobiyal aktivite üzerindeki etkisi, *in vitro* ve *in silico* ortamda DNA giraz enzim inhibisyonu üzerindeki etkisi ve *in silico* ortamda da DNA nükleotidleriyle yaptığı bağlar ve yapı-etki ilişkilerinin aydınlatılıp değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

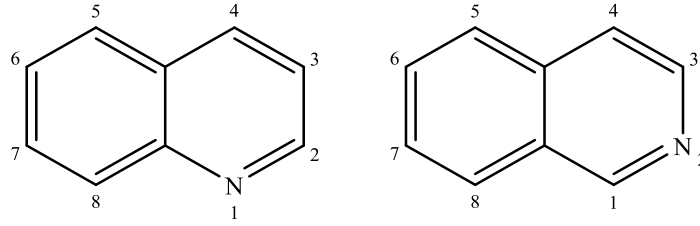
Tablo 1.2. Sentezlenmesi amaçlanan bileşikler

Madde Kodu	R	Madde Kodu	R
4a		4h	
4b		4i	
4c		4j	
4d		4k	
4e		4l	
4f		4m	
4g		4n	

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1. Kinolin Halkası Hakkında Genel Bilgiler

Kinolinler, benzenle piridin halkalarının kondense olmalarıyla oluşmuş aromatik yapıli halkalardır. Bu nedenle benzopiridin ve azanaftalin olarak da bilinirler. Birçok doğal kaynaktaki, özellikle de alkaloidlerin yapısında bulunabilir. Adlandırılmaları, azot atomuna en küçük numara verilecek şekilde yapılmaktadır.



Şekil 2.1. Kinolin ile izokinolin halkaları ve numaralandırılması

Anilinlerden sentezlenebilen kinolin türevleri, nalidiksik asit ve norfloksazin ile antibakteriyel ilaçlar arasında birinci kuşak kinolonlar ve florokinolonlar olmak üzere iki büyük gruba ve antikanser ilaçlar arasında da topoizomera- I inhibitörü adı altında önemli bir gruba sahip halka sistemidir [30, 56].

2.2. Kinolin Halkasının Bazı Sentez Yöntemleri

2.2.1. Skraup kinolin sentezi

1880'lerin başlarında Skraup [57, 58] tarafından tarif edilen kinolin sentezinde, anilin, nitroetan ve gliserin karışımı ısıtılarak konsantre sülfürik asit ile reaksiyona sokulmuş, düşük verimli de olsa kinolin halkası anilinden kapatılabilmıştır [59].

2.2.2. Doebner-Miller sentezi

Doebner ve Miller [60], Skraup sentez mekanizmasına oldukça benzer yöntemle gliserin yerine α,β -doymamış keton kullanarak aynı koşullarda reaksiyona sokmuşlar ve kinolin halkasını kapatmayı başarmışlardır [59].

2.2.3. Friedländer sentezi

1882'de, ilk kez *o*-aminobenzaldehit ve asetaldehidi sodyum hidroksit katalizörlüğünde reaksiyona sokarak kinolin halkasını elde etmişlerdir [61]. Daha

sonraları reaksiyon mekanizması aydınlatılırken asidik ya da bazik ortamda *o*-amino sübstitüsyonlu aromatik aldehit, keton ya da bunların türevleri ile, sübstitüe aldehit, keton ya da α -metil karbonilli moleküllerin tepkimesinden kinolin halkası kapatılabilmektedir. Kinolin halkasının 2., 3. ve 4. konumlarından sübstitüsyona olanak sağlaması, sentez yönteminin önemli bir avantajıdır [62].

2.2.4. Pfitzinger sentezi

Pfitzinger kondenzasyonu [63], Friedländer sentezinin çokça tercih edilen bir modifikasyonudur. Reaksiyon, izatin ile karbonil grubu içeren aldehit ya da ketonların bazik ortamda reaksiyonuna dayanmaktadır. Bu reaksiyonu ilginç kılan detay, izatinin bazik ortamda *o*-aminofenil glioksilata çevrilerek, bir *o*-aminofenil keton gibi davranmasıdır. Avantajı reaksiyonun kolayca yapılabilirliğinin olması ve sonucunda kinolin-4-karboksili asit türevlerinin elde edilebilmesidir [64].

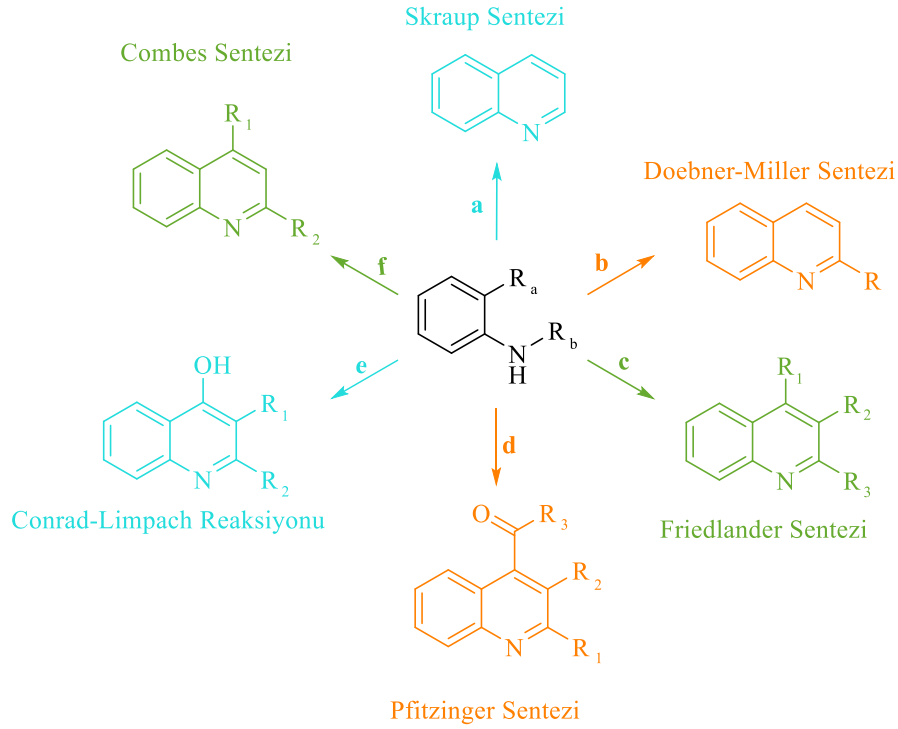
2.2.5. Conrad-Limpach reaksiyonu

Aril aminlerin, β -keto esterlerle reaksiyonundan halka kapatılmasıyla 2-alkil-4-hidroksi kinolin türevleri elde edilebilmiştir [65-68]. Reaksiyon mekanizması iki adımda açıklanmıştır. İlk adımda β -anilinoakrilat elde edilmiş, ardından da 250°C civarında ısıtılmasıyla halka kapatılmıştır [69].

2.2.6. Combes kinolin sentezi

Bu sentezin temeli, anilin türevleriyle asetilaseton gibi 1,3-diketonik yapıların asidik ortamda kondense olmasına dayandırılmıştır. Bu sentez yöntemi, 2,4-disübstitüe kinolin türevleri elde etmek için kullanılmaktadır [70]. Ayrıca, halka kapanırken 1,3-diketonik yapının alkil ya da aromatik grup içermesi ile anilin üzerindeki sübstitüsyonların konumunun halka kapanması üzerindeki etkileri ayrıntılı olarak incelenmiştir. Sentez mekanizması dört adımda gerçekleşmektedir. Bunlar sırasıyla, esterleşme, nükleofilik katılma, halkalaşma/aromatikleşme ve su çıkışı/aromatikleşme şeklindedir.

Yukarıda bahsedilen genel sentez yöntemleri **Şekil 2.2'**de özetlenmiştir.

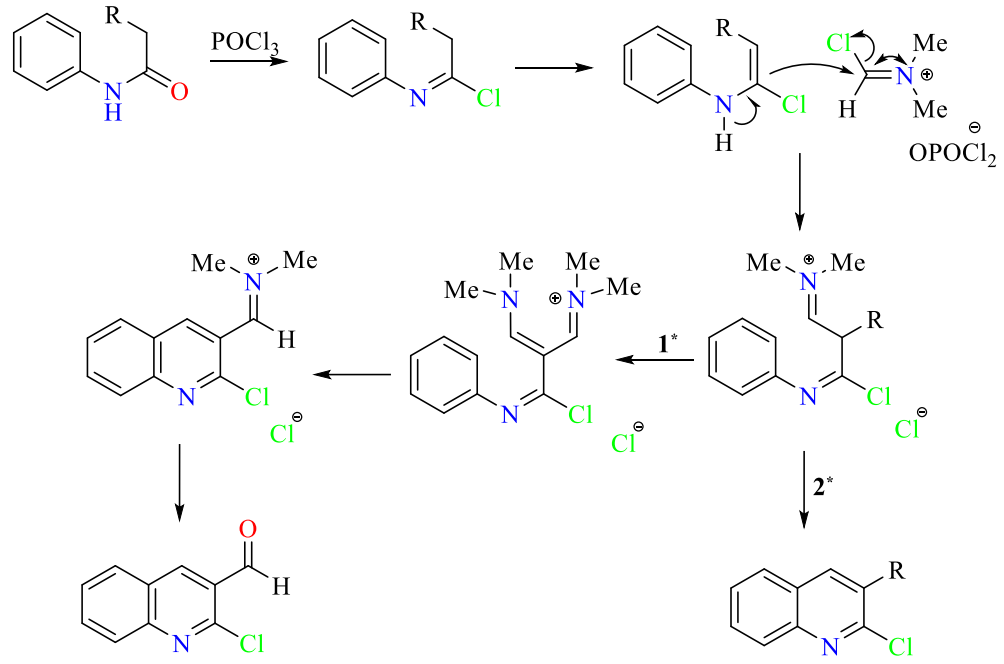


Şekil 2.2. Anilin türevlerinden sentezlenebilecek kinolin türevleri

Reaksiyon koşulları: **a)** R_a, R_b : H, $C_2H_5NO_2$, gliserin, der. sülfürik asit; **b)** R_a, R_b : H, α, β -doymamış keton, der. sülfürik asit; **c)** R_a : H/alkil/aromatik karbonilli bileşikler, R_b : H, aldehit/keton/ α -metil karbonilli bileşikler, Sodyum Hidroksit; **d)** R_a : glioksilat, R_b : H, Bazik ortam; **e)** R_a, R_b : H, β -keto ester, $250^\circ C$ **f)** R_a, R_b : H, 1,3-diketonik bileşikler, asidik ortam.

2.2.7. Meth-Cohn kinolin sentezi

Asetanilitlerden hareketle, $70-110^\circ C$ 'de Vilsmeier reaktifinin aşırısı kullanılarak 2-kloro-kinolin-3-il karbaldehit türevleri elde edilebilmektedir [71, 72]. Burada reaktif çözücü olarak da kullanılmaktadır. Vilsmeier reaktifi, buz banyosundaki N,N -dimetilformamit (DMF) üzerine damla damla fosforil klorür ($POCl_3$) eklenmesiyle hazırlanmaktadır.

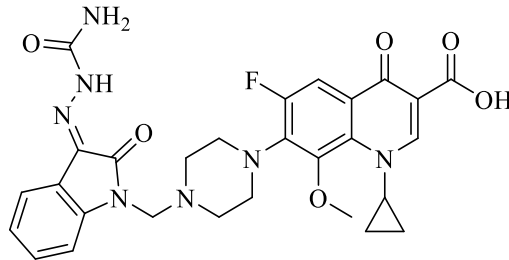


Şekil 2.3. Meth-Chon sentezinde Vilsmeier reaktifinin kullanım mekanizması.

*Eğer R=H ise birinci yolak, R≠H ise ikinci yolak takip edilir. [73]

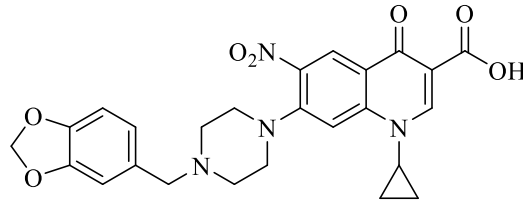
2.3. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmalarına Konu Olan Kinolin Türevlerinin DNA Giraz İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi

Sıram ve diğ., 2006 yılında yaptıkları çalışmada gatifloksasini referans ilaç olarak kullanmışlar ve sentezledikleri bileşikler ile beraber hem antimikobakteriyel etki konsantrasyonlarını hem de çoklu ilaç direnci gelişimi gösteren DNA giraz üzerindeki inhibisyon konsantrasyonlarını belirlemişlerdir. Çalışma grubu, Şekil 2.4'teki bileşiğin, antimikrobiyal aktivitenin referans ilaca göre on altı kat, direnç gelişimi gösteren DNA giraz üzerindeki etkinin ise referans ilaçtan altmış dört kat daha etkili olduğunu bildirmiştir [74].



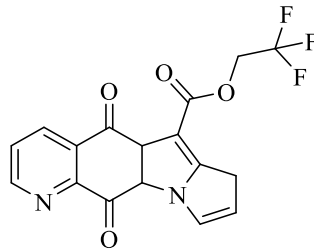
Şekil 2.4. 7-[4-[(3-(2-Karbamoil hidraziniliden)-2-oksoindolin-1-il)metil]piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-floro-8-metoksi-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit

2009 yılında 6-nitro-4-okso-1,4-dihidro-kinolin-3-karboksilik asit türevleri sentezlemiş, sadece DNA giraz aktivitesi değil, çoklu ilaç kullanımı sonucu gelişen dirence sahip DNA giraz üzerindeki etkisi de araştırılmıştır. Her iki durumda da en aktif bileşik **Şekil 2.5**'teki 4-(benzo[d-1,3]dioksol-5-il metil)piperazin ile türevlendirilen molekül olmuştur. Senthilkumar ve diğ., bileşiğin rezistans gelişimi olmayan DNA giraz üzerindeki etkisini (MİK: 0,08 µM) hesaplamış ve gatifloksazinden on üç, izoniyazitten dört buçuk kat daha aktif olduğunu bildirmiştir. Bunun da ötesinde direnç gelişimi olan DNA giraz üstündeki aktivitesinin (MİK: 0,16 µM) referans ilaçlara göre sırasıyla elli iki ve iki yüz seksen dört kat daha yüksek olduğu rapor edilmiştir [75].



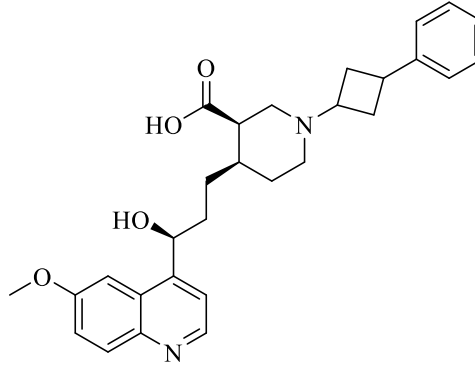
Şekil 2.5. 7-[4-(Benzo[d-1,3]dioksol-5-il metil)piperazin-1-il]-1-siklopropil-6-nitro-4-okso-1,4-dihidro kinolin-3-karboksilik asit

2011 yılındaki bir çalışmada sentezlenen kinolin türevlerinin karboksilik asit esterlerinin oldukça aktif olması dikkat çekmektedir. Bunların içerisinde de **Şekil 2.6**'teki bileşik, son çare antibiyotiği olarak bilinen vankomisinden otuz iki katı daha aktif bulunmuştur. 2,2,2-Trifloroetil yerine etil olan türevin hem DNA giraz hem de topoizomerez IV üzerindeki yüksek aktivitesi incelenmiştir [76].



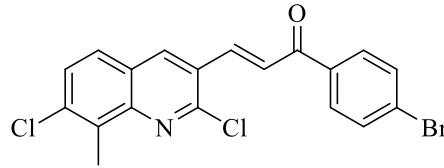
Şekil 2.6. 2,2,2-Trifloroetil 5,11-diokso-5a,7,10a, 11-tetrahidro-5H-pirolizino[2,3-g]kinolin-6-karboksilik asit ester

Mitton-Fry ve diğ., 2013 yılındaki çalışmalarında yeni sentezledikleri 6-metoksi kinolin türevlerini hem DNA giraz hem de topoizomerez IV üzerindeki aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Her iki enzimin inhibisyonu açısından da en etkili bileşik **Şekil 2.7** olarak bildirilmiştir [77].



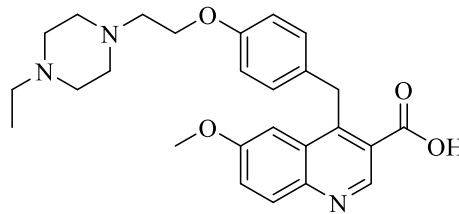
Şekil 2.7. 4-[3-Hidroksi-3-(6-metoksikinolin-4-il)propil]-1-(3-fenilsiklobutil)piperidin-3-karboksilik asit

2014 yılında Abdullah ve diğ., tarafından yapılan çalışmada 2-klorokinolin-aril şalkon türevleri sentezlenmiş, antibakteriyel etkileriyle DNA giraz üzerindeki aktiviteleri araştırılmıştır. 4-Bromofenil ve 4-klorofenil türevleri en yüksek aktiviteyi göstermiştir. Bu *in vitro* çalışma, *in silico* ortamda da desteklenmiştir. Buradaki sonuçlar içerisinde özellikle kinolinin azotunun ASP686 ve LEU735 amino asitleriyle kurduğu hidrojen bağları dikkat çekmektedir [78].



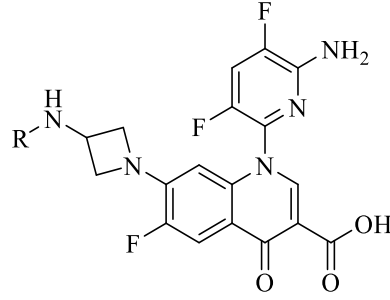
Şekil 2.8. 1-(4-Bromofenil)-3-(2,7-dikloro-8-metilkinolin-3-il)prop-2-en-1-on

Medapi ve diğ., 2015 yılında 46 yeni kinolin türevi sentezlemiş ve bunların DNA giraz üzerindeki inhibisyon etkileri ile ökaryotik hücreler üzerindeki sitotoksitelerini araştırmışlardır. Test edilen tüm bileşikler, ökaryotik hücre hattına karşı çok düşük inhibitör potansiyeline sahip bulunmuştur. DNA giraz inhibisyon konsantrasyonu 0,86 μ M olan bileşik (**Şekil 2.9**), standart ilaç novobiosinden (IC_{50} : 180 μ M) iki yüz kat daha aktif bulunmuştur [79].



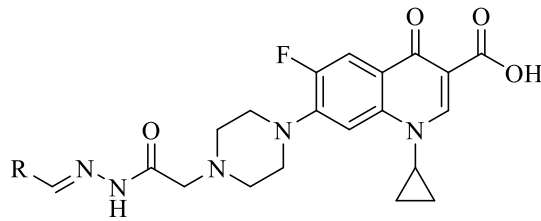
Şekil 2.9. 4-[4-[2-(4-Etilpiperazin-1-il)etoksi]benzil]-6-metoksikinolin-3-karboksilik asit

Aynı yıl Itoh ve diğ., çalışmalarının amacı olarak bir alkil grubu oluşturup **Şekil 2.10**'teki bileşiğin farklı türevlerini sentezleyerek hem oral absorpsiyonunu hem de DNA giraz üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. DNA giraz üzerindeki yüksek inhibisyonu ve de iyi bir oral absorpsiyon profiline sahip olması nedeniyle en aktif bulunan bileşik izopropil türevi olarak bildirilmiştir [80].



Şekil 2.10. 1-(6-Amino-3,5-difloropiridin-2-il)-7-[3-(N-sübstitüe amino)azetidin-1-il]-6-floro-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit

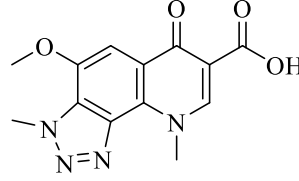
Kassab ve diğ., 2018 yılındaki çalışmalarında en yüksek antibakteriyel ve antikanser etkili bileşiklerin aynı olduğunu kaspaz-3 ve DNA giraz üzerindeki *in vitro* çalışmalarıyla belirlemişlerdir. Buradan, prokaryotik canlılardaki DNA girazın, insan gibi ökaryotik canlılardaki homologu topoizomera II ile olan ilişkisine de değinilmiştir ve **Şekil 2.11**'teki bileşiklerin, çifte etkiye sahip bileşikler olduğu bildirilmiştir [81].



Şekil 2.11. 7-[4-[2-(2-Sübstitüe metilenhidrazinil)-2-oksoetil]piperazin-1-il]-6-floro-1-siklopropil-4-okso-1,4-dihidrokinolin-3-karboksilik asit (R: 2-OHC₆H₄; 2-indolyl)

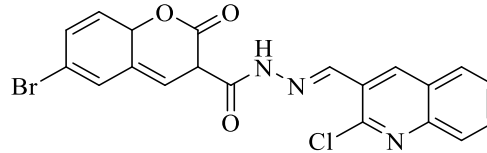
Aynı yıl yapılan bir başka çalışmada sentezlenen bileşiğin DNA çift heliksin süper sarmal yapısını, siprofloksazine yakın konsantrasyonda inhibe etmiş olup sağlıklı hücrelere (Maymun böbrek hücrelerine: Vero hücre hattı) karşı sitotoksiste göstermediği

için seçici antibakteriyel etkisinin olduğu vurgulanmıştır (Bileşik: 27.6 μ M, siprofloksazin: 10,6 μ M) [82].



Şekil 2.12. 4-Metoksi-3,9-dimetil-6-okso-6,9-dihidro-3H-triazolo[4,5-h]kinolin-7-karboksilik asit

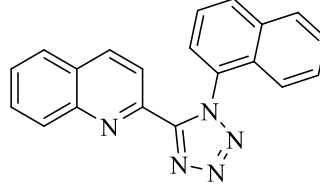
Aynı yıl Nasr ve diğ., yaptıkları geniş çaplı çalışmada *N*-(2-klorokinolin)metilen hidrazit türevlerinin antikanser aktivitelerini araştırmışlardır. Bu türevlerin, birçok enzimin baskılanması ya da uyarılmasına yönelik incelemelerinin yanında, topoizomerez II ile apoptoz arasındaki ilişkiyi de *in vitro* ortamda gözlemlemişlerdir. Çalışmanın sonucu, kumarin halkasıyla sübstitüe edilen bileşiğin mükemmel antikanser ajan olabileceğinin yanında, 99m Tc-bileşik kompleksinin radyofarmasötik görüntüleme ajanı olarak kullanılabileceğini bildirilmiştir. Bu çalışmada dikkat çeken bir başka ayrıntı da birbirinin izomeri olan 2-klorokinolin ile 2-okso-2*H*-kromen bileşiklerinin hidrazon ile birbirine bağlanmasıdır [83].



Şekil 2.13. 6-Bromo-*N'*-[(2-klorokinolin-3-il) metilen]-2-okso-3,8a-dihidro-2*H*-kromen-3-karbohidrazit

Sribalan ve diğ., 2019 yılında yayınlanan çalışmalarında kinolinin 2. konumundan sübstitüe edilen tetrazol türevleri sentezlemiş ve antibakteriyel etkisinin nedenlerini bulmak için hem *in vitro* hem de *in silico* ortamda DNA giraz üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Moleküler modellemenin desteklediği sonuçlar, kinolin halkasının azotunun GLY85 amino asidinin hidrojeniyle kurduğu hidrojen bağına vurgulamış ve kinolin türevlerinin inhibisyon konsantrasyonlarını 0,22-1,32 μ M olarak belirlemiştir. Bunun yanında bazı türevlerin *C. albicans* üzerindeki yüksek aktivitesi dikkat çekmektedir. Ayrıca, her halkanın nonsübstitüe formları antimikrobiyal aktivite açısından

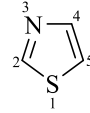
değerlendirilmiş, kinolin halkasının antikandida aktivite göstermediği, yapılan sübstitüsyonlar sayesinde bu etkiyi kazandığı rapor edilmiştir [84].



Şekil 2.14. 5-(Kinolin-2-il)-1-(naftalen-1-il)-1H-tetrazol

2.4. Tiyazol Halkası Hakkında Genel Bilgi

Tiyazol halkası, beş üyeli, bir azot ve bir kükürt atomu bulunduran aromatik bir halka sistemidir. Penisilin ve tiyamin gibi önemli moleküllerin yapısında bulunmaktadır. Halka sisteminin çok çeşitli etkilere sahip olması ve başka heterosiklik yapılara benzerlik göstermesi sebebiyle üstünde yapılan çalışma sayısını arttırmıştır.

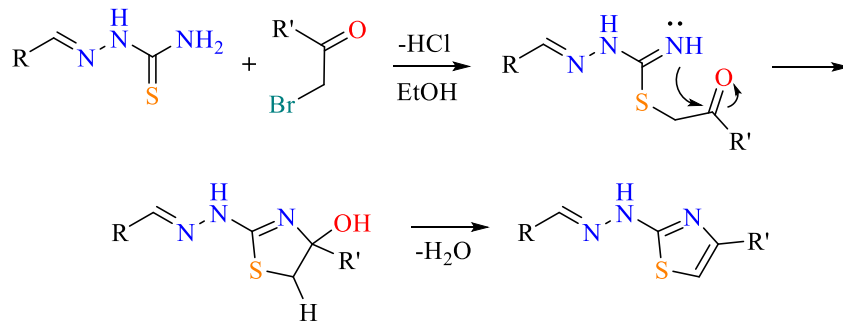


Şekil 2.15. 1,3-Tiyazol halkası ve isimlendirilmesinde kullanılan numaralandırma

2.5. Tiyazol Halkasının Bazı Sentez Yöntemleri

2.5.1. Hantzsch yöntemi

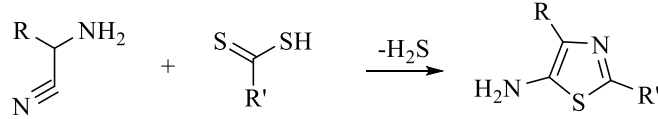
Nükleofil olarak bir N-C-S yapısı içeren tiyoamit, tiyoüre, tiyosemicarbazit benzeri bileşikler, α -halokarbonil içeren yapılarla alkol ortamında kaynatılarak reaksiyona sokulur [85]. Babadjamian ve diğ. ön görülen reaksiyon mekanizmasını belirtmiştir [86].



Şekil 2.16. Hantzsch yöntemine göre tiyazol sentezinin mekanizması

2.5.2. Cook-Heilbron yöntemi

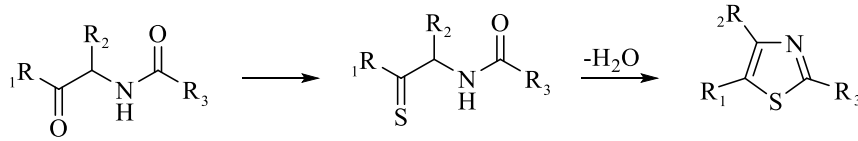
Bu yöntem süstitüe 2/4-(amino/merkpto) tiyazollerin genel sentezi için bir metottur. α -aminonitriller ile karbondisülfür ditiyoasit ve esterlerinin reaksiyonuyla 5-aminotiyazollerin elde edildiği bir yöntemdir. Yöntemin genel reaksiyon şeması aşağıda verilmiştir [87, 88].



Şekil 2.17. Cook-Heilbron tiyazol sentezi

2.5.3. Gabriel tiyazol sentezi

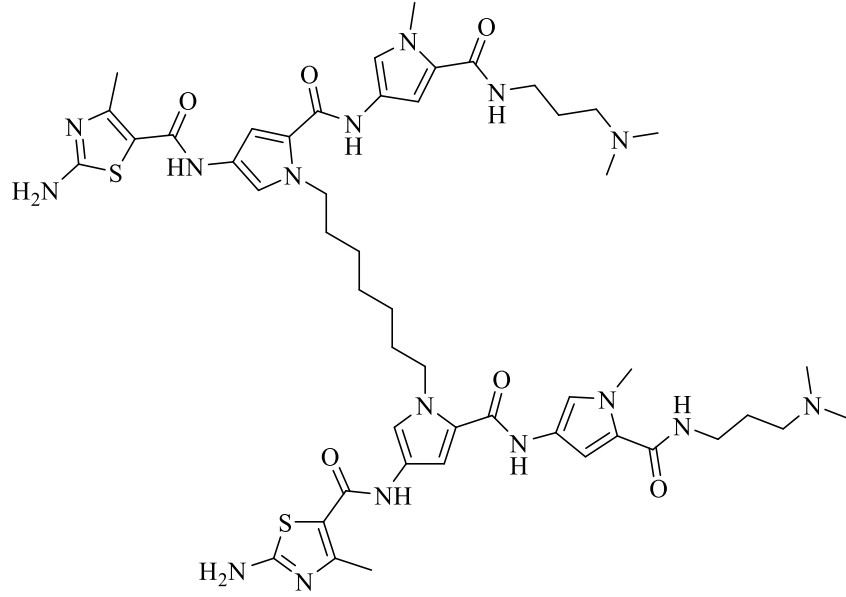
Gabriel tiyazol sentez yönteminin temeli α -açilaminoketonların, fosfor pentasülfür (P_4S_{10}) ile yüksek sıcaklıkta reaksiyona sokulmasıyla 2/5-süstitüe veya 2,5-disüstitüe alkil, aril ve alkoksi tiyazol türevlerinin elde edilmesine dayandırılmaktadır [89, 90].



Şekil 2.18. Gabriel tiyazol sentezi

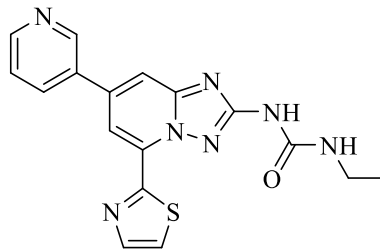
2.6. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmalarına Konu Olan Tiyazol Türevlerinin DNA Giraz İnhibisyon Aktivitelerinin İncelenmesi

2002 yılında Sharma ve diğ., tiyazol-pirol-pirol ve tiyazol-imidazol-pirol sentezleyip merkezdeki halkanın (pirol ya da imidazol) ilk azotundan iki aynı molekülü (TPP ya da TİP) farklı uzunluktaki metil zincirleriyle birbirine bağlamışlardır. Ardından elde ettikleri farklı poliamit moleküllerini giraz bağlantısı olan DNA sekansları üzerinde test etmişlerdir. Bunun sonucunda 0,01 μ M konsantrasyonda en iyi anti-DNA giraz aktiviteyi Şekil 2.19'daki yedi metil köprüsüyle bağli olan molekül göstermiştir [91].



Şekil 2.19. *N,N'-(Heptan-1,7-diil)-bis[5-[5-[(3-(dimetilamino)propil)karbamoil]-1-metil-1H-pirol-3-il]karbamoil]-3-(2-amino-4-metiltiyazol-5-karboksamit)-1H-pirol-1,3-diil]]*

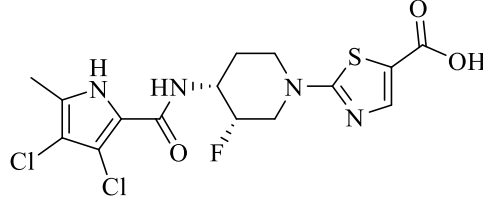
2009 Yılında yapılan bir çalışmada 1-etil-3-[7-(piridin-3-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]üre yapısı çekirdek kabul edilip 5. konumdan türevlendirilmiştir. Sentezlenen bileşikler DNA giraz (GyrB) ve topoizomeraz IV (ParE)'e karşı inhibisyon aktiviteleri için ve HepG2 hücre hattına karşı da sitotoksiteleri için araştırılmıştır. 5. konumdan yapılan tiyazol sübstütüsyonu mikrobiyal seçiciliğe ve GyrB üstünde oldukça yüksek inhibisyon gücüne sahip olmasına karşın ParE'ye karşı zayıf kaldığından dolayı iyi bir anti-DNA giraz ajanı olsa da ATPaz inhibitörü olmayacağı bildirilmiştir [92].



Şekil 2.20. *1-Etil-3-[7-(piridin-3-il)-5-(tiyazol-2-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il]üre*

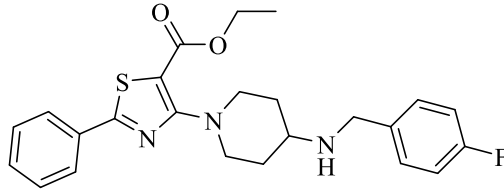
2011 Yılındaki bir çalışmada, sentezlenen farklı 3-floropiperidin türevleri içerisinde 1. konumdan yapılan tiyazol-2-il-5-karboksilik asit türevleri oldukça aktif

bulunmuştur. Bunların içerisinde de **Şekil 2.21**'te de gösterilen 3S,4R izomerisinin diğer izomerlerinden en az beş kat daha aktif olduğu tespit edilmiştir [93].



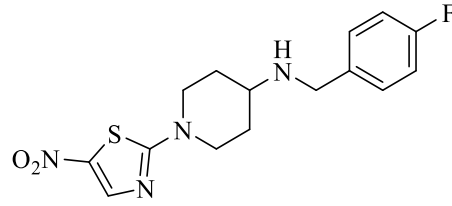
Şekil 2.21. 2-[4-(3,4-Dikloro-5-metil-1H-pirol-2-karboksamido)-3-floropiperidin-1-il]tiyazol-5-karboksilik asit

Jeankumar ve diğ., 2013 yılında 2 farklı DNA giraz (GyrB ATPaz seti ve süper sarmal aktivite seti) aktivitesi için sentezledikleri tiyazol türevleri ile pozitif kontrol için de novobiosini test etmişlerdir. Sentezledikleri tiyazol türevlerinden 50 µM konsantrasyonlarındaki inhibisyon oranları sırasıyla en az %22,28 ve %16,99 olarak belirlenmiştir. 4-florofenil süstitüsüyonu, her iki giraz aktivitesini %96,73 ve %79 oranında inhibe eden en aktif türev olarak bildirilmiştir [94].



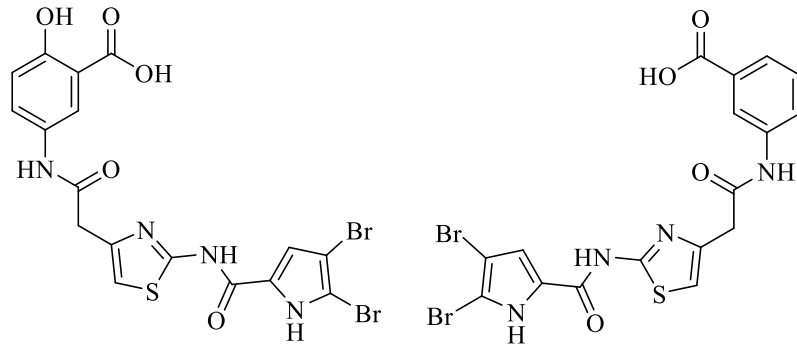
Şekil 2.22. Etil-4-[4-(benzilamino)piperidin-1-il]-2-fenil-tiyazol-5-karboksilat

Jeankumar ve diğ., 2015 yılında DNA giraz üzerinde yaptıkları çalışmalarında, tiyazol halkasının 2. konumundan siklik amin köprüsü kullanarak farklı fenil türevlerini ve 5. konumundan da nitro grubunu süstitüe ederek çekirdek yapıyı oluşturmuşlardır. Siklik amin üzerindeki türevlendirmeler içerisinde en aktif bulunan bileşik **Şekil 2.23**'te gösterilmiştir. ATPaz aktivitesini engellemek için gerekli %50 inhibisyon konsantrasyonu (IC₅₀) 0,1496 µM, süper sarmal aktivitesini engellemek için gerekli IC₅₀ 0,52 µM ve antimikrobiyal aktivitesi için gerekli minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) 9.3 µM olarak hesaplanmıştır (Novobiosin için ATPaz IC₅₀: 180 µM ve süper sarmal IC₅₀: 46 µM) [95].



Şekil 2.23. *N*-(4-Florobenzil)-1-(5-nitrotiyazol-2-il)piperidin-4-amin

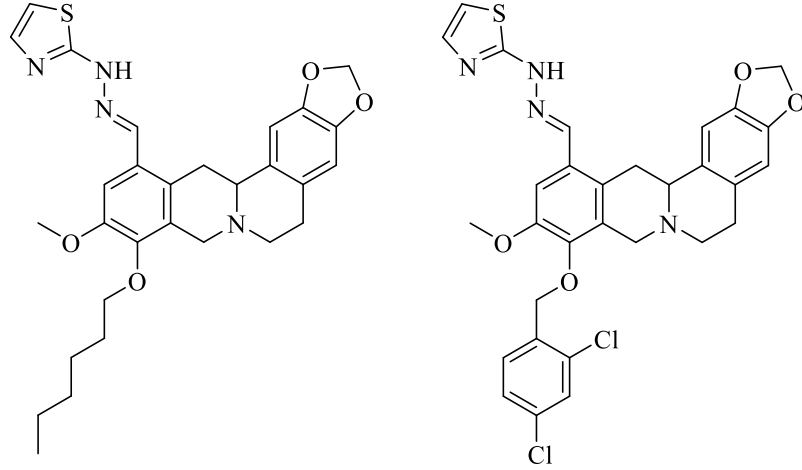
Tomasic ve diğ., 2015 ve 2017 yılında yaptıkları iki farklı çalışmada tiyazolün 2. konumunda amit köprüsüyle 4,5-dibromopirol ve 4. konumundan ya *N*-(süstitüe fenil)asetamit köprüsüyle ya da 4. ve 5. konumundan halkalaşma yoluyla değişik amit türevleri sentezlemiştir. Siprofloksazin antibakteriyel etki için, novobiosin DNA giraz inhibisyon aktivitesi için pozitif kontrol olarak kullanılmıştır. Sentezlenen bileşikleri *E. coli*'den elde edilen DNA giraz üzerinde süper sarmal aktivitesini inhibe etmeye yönelik test etmişlerdir. Bunun sonucunda elde edilen bilgiler ışığında her iki yolla da elde edilen türevlerin yüksek inhibisyon sahip olduğu tespit edilmiştir [96, 97].



Şekil 2.24. 3-[2-[2-(4,5-Dibromo-1H-pirol-2-karboksamido)tiyazol-4-il]asetamido]benzoik asit (sağ) ve 4-hidroksi benzoik asit türevi (sol)

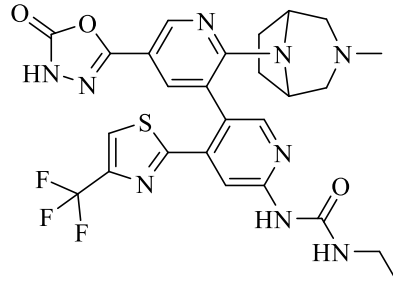
2018 yılında Gao ve diğ., aminotiyazolil berberin türevlerini antibakteriyel etki ve sitotoksisiteleri için test etmişlerdir. Deney sonucunda **Şekil 2.25**'te gösterilen her iki türev (MİK: 0,03 µmol/mL ve 0,11 µmol/mL) *S. aureus* (ATCC 25923)'a karşı antibakteriyel aktiviteleri berberin (MİK: 0,34 µmol/mL) ile karşılaştırıldığında sırasıyla on kat ve üç kat daha aktif, kloromisin (MİK: 0,05 µmol/mL) ile karşılaştırıldığında yaklaşık aynı etkiye sahip oldukları bulunmuştur. En yüksek DNA giraz inhibisyonuna ve dolayısıyla antibakteriyel etkiye sahip olduğu sunulmuştur. Aynı zamanda 9-hekziloksi türevi ile norfloksazin kombine edildiğinde antibakteriyel etkiden elde edilen verimi artırabileceği, antimikrobiyal spektrumu genişletilebileceği ve gelişen ilaç

direnciyle mücadele edebileceği bildirilmiştir. Ek olarak çalışmada, bileşiklerdeki hidrazon metil parçasının sudaki çözünürlüğünü artırdığı ve 2-aminotiyazol parçasının antibakteriyel aktiviteyi önemli miktarda güçlendirdiği yapı-aktivite açısından dikkat çekmektedir [98].



Şekil 2.25. 10-Metoksi-12-[[2-(tiyazol-2-il)hidrazono]metil]-5,8,13,13a-tetrahidro-6H-[1, 3]dioksolo[4,5-g]izokinolino[3,2-a]izokinolin; 9-hekziloksi (sol) ve 9-(2,4-diklorobenzil)metoksi (sağ) türevleri

Aynı yıl Ho ve diğ., sentezledikleri bileşiklerin antibakteriyel ve spektrum genişliği açısından değerlendirmenin yanında hem giraz hem de ParE inhibitör aktiviteleri için de değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda test edilen tüm türlerde referans ilaçlar karşısında yaklaşık yüz kat daha aktif olduğu tespit edilmiştir [99].

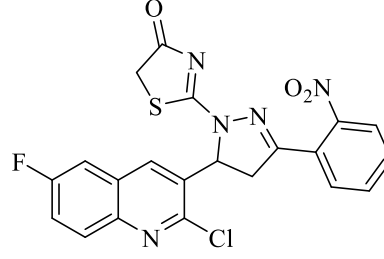


Şekil 2.26. 1-Etil-3-[2'-(3-metil-3,8-diazabisiklo[3.2.1]oktan-8-il)-5'-(5-okso-4,5-dihidro-oksadiazol-2-il)-4-[4-(trifluorometil)tiyazol-2-il]-[3,3'-bipiridin]-6-il]üre

2.7. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmalarına Konu Olan Tiyazol-Kinolin Türevlerinin İncelenmesi

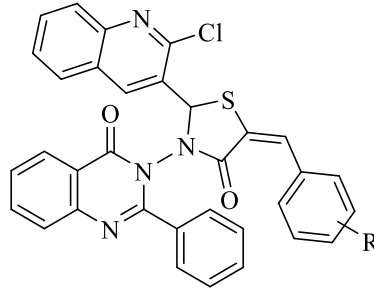
2012 Yılında yapılan bir çalışmada, farklı kinolin türevleri sentezlenmiştir. Bunların içinde tiyazol-4-on türevlerinin hem bakteriyel hem de fungal türlere karşı gösterdiği aktivitelerin iyi derecede olması, hatta bazılarının referans ilaçtan daha aktif

olması dikkat çekmektedir. Özellikle 2-nitrofenil türevinin siprofloksazin karşısında iki kat, griseofulvine göre dört kat daha aktif bulunmuştur [100].



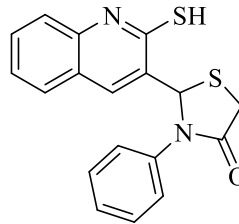
Şekil 2.27. 2-[5-(2-Kloro-6-florokinolin-3-il)-3-(2-nitrofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-yl]tiyazol-4(5H)-on

2013 yılında Desai ve diğ., sentezledikleri kinolin-tiyazolidin-kinazolinon türevlerinin antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Tüm bileşikler hem çok iyi derecede antifungal hem de çok iyi derecede antibakteriyel etki göstermiştir [101].



Şekil 2.28. 5-(Süstitüe benziliden)-2-(2-klorokinolin-3-il)-3-[4-okso-2-fenilkinazolin-3(4H)-il]tiyazolidin-4-on

Aynı yıl, Mistry ve diğ., 2-merkaptokinolin ile tiyazolidin-4-on ve azetidin-2-on türevleri sentezlemişler, antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır. Genel olarak tiyazolidin-4-on türevleri, azetidin-2-on türevlerinden daha aktif bulunmuştur.



Şekil 2.29. 2-(2-Meraptokinolin-3-il)-3-(süstitüe)tiyazolidin-4-on

3. GEREÇLER

3.1. Kullanılan Maddeler

2-Bromo-4'-floroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-4'-kloroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-4'-nitroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-4'-siyanoasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-4'-metilasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-4'-metoksiasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromoasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-3'-floroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-3'-kloroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-3'-floroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-3'-nitroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-3'-metoksiasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-4-asetopiridinon	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-1-asetonafton	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Bromo-2-asetonafton	: Sigma-Aldrich, Almanya
4-Anisidin	: Sigma-Aldrich, Almanya
Asetil klorür	: Sigma-Aldrich, Almanya
Asetonitril	: Sigma-Aldrich, Almanya
Diklorometan	: Sigma-Aldrich, Almanya
DMF	: Sigma-Aldrich, Almanya
DMSO- <i>d</i> ₆	: Merck, Almanya
<i>E. coli</i> DNA giraz ve relaks DNA kiti	: SKU TG2000G-3, TopoGen, ABD
Etanol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Etil asetat	: Merck, Almanya

Fosforil klorür (POCl ₃)	: Sigma-Aldrich, Almanya
İzoamil alkol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Ketokonazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Kloramfenikol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Kloroform	: Merck, Almanya
Metanol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Mueller Hinton Agar	: Merck, Almanya
Mueller-Hinton broth	: Merck, Almanya
Resazurin sodyum tuzu	: Sigma-Aldrich, Almanya
RPMI 1640 Medium	: Sigma, Almanya
Petrol eteri	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silika jel 60 F254 kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
Siprofloksazin	: Sigma-Aldrich, Almanya
TAE tamponu	: Sigma-Aldrich, Almanya
Trietilamin	: Sigma-Aldrich, Almanya

3.2. Kullanılan Cihazlar

Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Erime derecesi tayin cihazı	: Mettler Toledo-MP90 Melting Point System
Etüv	: Heraeus, Almanya
İnkübatör	: Heraeus, Almanya
Kızıl ötesi spektrofotometresi	: Shimadzu-IR Affinity-1S, Japonya
Kütle spektrometresi	: Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Manyetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Moleküler görüntüleme cihazı	: BIO-RAD, ChemiDoc XRS+, ABD
Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 300 MHz, ABD

Steril kabin	: Class II TypeA2 (CHC-222A2-60), Güney Kore
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Vorteks	: Wisemix, Kore

4. YÖNTEMLER

4.1. Sentez Çalışmaları

4.1.1. *N*-(4-Metoksifenil)asetamid sentezi (Yöntem A)

4-Anisidin (0,065 mol) ve trietilamin (TEA) (0,078 mol), bir balonda diklorometan içinde çözündürülüp 0-5°C olan buz banyosuna konmuştur. Ardından damlatma hunisinde asetil klorür (0,09 mol) diklorometan içerisinde çözündürülüp balondaki karışımın üzerine dakikada 7 kez damlayacak şekilde ayarlanarak yerleştirilmiştir. Bu esnada karışımın şiddetli şekilde karıştırılmasına özen gösterilmiştir. Damlatma bittikten sonra 3 saat daha oda sıcaklığında karışmaya bırakılmıştır. Reaksiyonun bitimi İTK ile kontrol edilmiştir. Çözücü tamamen uçurulup katı kısım suyla yıkanarak süzölmüş ve ardından kurutulmuştur. Ürün etanolden kristallendirilmiştir.

4.1.2. 2-Kloro-6-metoksikinolin-3-karbaldehit sentezi (Yöntem B)

N-(4-Metoksifenil)asetamid (0,06 mol), Vilsmeier reaktifi [POCl₃-DMF (0,42:0,18 mol/mol)] ile su banyosu içerisinde karıştırılmıştır. 4 saatlik karıştırmadan sonra İTK ile reaksiyon kontrol edilmiştir. Ardından balondaki karışım buzlu suyun içerisine kısım kısım dökölüp karıştırılarak çökmesi sağlanmıştır. Çöken kısım suyla yıkanarak süzölmüş ve kurutulmaya bırakılmıştır. Kuru ürün etanolden kristallendirilmiştir.

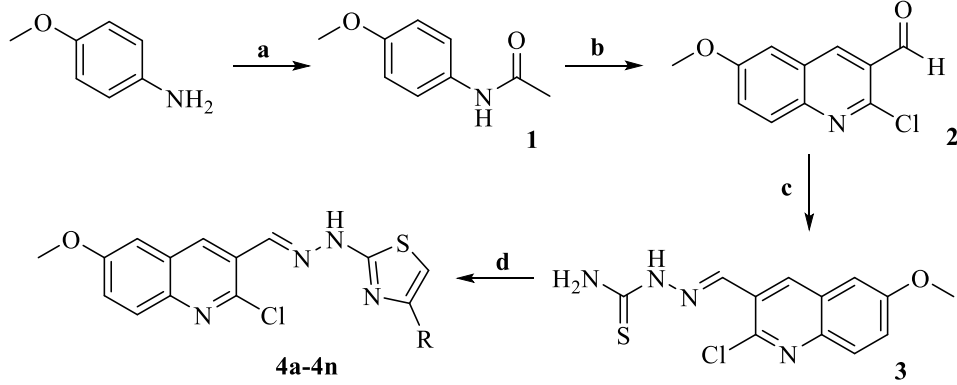
4.1.3. 2-[(2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen]hidrazin-1-karbotiyamid sentezi (Yöntem C)

2-Kloro-6-metoksikinolin-3-karbaldehit (0,040 mol) ve tiyosemikarbazit (0,040 mol) etanol içerisinde kaynatılarak karıştırılmıştır. İTK kontrolüyle reaksiyon sonlandırılmıştır. Çöken kısım süzülerek alkolden ayrılmıştır. Çözücü uçurulduktan sonra ham ürün etanolden kristallendirilmiştir.

4.1.4. 2-[*N*-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(süstitüe)tiyazol türevleri (Yöntem D)

2-[(2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen]hidrazin-1-karbotiyamid ile eşit molde alınan 1-aril-2-bromoetanon türevleri alkol içerisinde kaynatılarak iki saat karıştırılmıştır.

Reaksiyonun bitimi İTK ile kontrol edilip çöken kısım süzülerek alkolden ayrılmıştır. Çözücü uçurulduktan sonra ham ürün etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 4.1. Bileşiklerin genel sentez şeması

Reaksiyon Koşulları: a) CH_2Cl_2 , CH_3COCl , 0-5°C, damlatmadan sonra oda sıcaklığında 3 saat; b) Vilsmeier reaktifi, 70-110°C; c) Tiyosemikarbazit, EtOH, kaynatma; d) Aril 2-bromoetanon, EtOH, kaynatma.

4.2. İTK Çalışmaları

Bahsi geçen bütün sentez çalışmalarında reaksiyonların kontrolü İTK uygulamaları ile gerçekleştirilmiştir. Belli zaman aralıkları ile deney balonlarından alınan numuneler ve sentezlerde kullanılan başlangıç maddelerinin etanoldeki çözeltileri adsorban olarak seçilen silika jel 60 F254 kaplı, önceden uygun çözücü karışımları ile doyurulmuş alüminyum plaklara kılcal boru yardımıyla uygulanmış ve hareketli fazlar içerisinde sürüklenmesi sağlanmıştır. Lekelerin saptanmasında, ultraviyole ışığı (254 nm ve 366 nm) kullanılmıştır. İTK sonucuna göre reaksiyonlara ya devam ettirilmiş ya da sonlandırılmıştır. Tez kapsamındaki her bir sentezin kontrolü için uygun İTK hareketli fazları, farklı çözücü karışımları denenerek bulunmuştur. Tüm yöntemlerde anlatılan sentezlerin kontrolü için uygun hareketli fazın petrol eteri:etil asetat (3:1) olduğuna karar verilmiştir.

4.3. Erime Noktalarının Tayini

Sentezlenen moleküllerin erime noktaları Mettler Toledo-MP90 Melting Point System kullanılarak tespit edilmiştir. Bir ucu kapalı kılcal borulara ½ cm kadar konulan sentez bileşikleri cihazın haznelerine yerleştirilmiştir. İşlem bittiğinde cihazdan alınan videolar izlenerek erime noktası tayini yapılmıştır.

4.4. IR Spektrumlarının Alınması

Shimadzu-IR Affinity-IS cihazı kullanılarak bileşiklerin IR spektrumları elde edilmiştir. IR spektrofotometresi ATR ataçmanına toz maddeler uygulanarak spektrumlar çekilmiştir.

4.5. ¹H-NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen orijinal bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları DMSO-d₆ içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana (TMS) karşı Bruker 300 MHz'lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.6. ¹³C-NMR Spektrumlarının Alınması

Elde edilen orijinal bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumları DMSO-d₆ içindeki çözeltilerinin, tetrametilsilana (TMS) karşı Bruker 300 MHz'lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

4.7. Kütle Spektrumlarının Alınması

Elde edilen orijinal bileşiklere ait kütle spektrumları, numunelerin metanol:asetonitril (1:1) içerisindeki çözeltileri LCMS-IT-TOF (Shimadzu, Kyoto, Japonya) cihazına enjekte edilerek ve elektron spre y iyonizasyon (ESI) iyonlaştırma tekniği kullanılarak negatif ve pozitif modda alınmıştır.

4.8. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Antibakteriyel aktivite çalışması için MİK₉₀ değerleri *E. coli* (ATCC 35218), *E. coli* (ATCC 25922), *S. aureus* (ATCC 6538), Metisiline Dirençli *S. aureus* (MRSA) (Klinik izolat), *S. typhimurium* (ATCC 13311) ve *K. pneumoniae* (NCTC 9633) hücrelerine karşı belirlenmiştir. Bu değerlere ulaşmak için Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)'nin M07-A9 belgesinde belirtilen Broth Mikrodilüsyon prosedürü uygulanmıştır [102]. Siprofloksazin ve kloramfenikol referans ilaç olarak kullanılmışlardır. Bakteri kültürleri, Mueller-Hinton broth (MHB) besi ortamında 37°C'de gece boyunca inkübe edilerek elde edilmiştir. Bakterilerin inokulum (Besi yeri ve mikroorganizma) bulanıklığı Mac Farland değeri 0,5 olacak şekilde ayarlanmıştır. Deney, iki kat seri dilüsyon tekniğiyle yürütülmüştür. Sadece mikroorganizma ve besi

yeri içeren kuyucuk ile sadece besi yeri içeren kuyucuk, kontrol kuyucukları olarak kullanılmıştır. Bu kuyucuklarda sırasıyla üreme olması ve üreme olmaması deneyin doğruluğunu ve kontaminasyonun olmadığını göstermiştir. Bileşikler, %2'lik DMSO ile seyreltilmiştir. Bileşikler, 1000 µg/mL ile 1,95 µg/mL konsantrasyonlarında uygulanmıştır. Kimyasallar da uygulandıktan sonra mikropalakalar 24 saat boyunca 37°C'de inkübe edilmiştir. İnkübasyon bitiminden sonra resazurin (20 µg/mL) her bir kuyucuğa eklenip 2 saat daha inkübe edilmiştir. Deney sonucunda mikropalakalar, mikropalaka okuyucuda 590 nm eksitasyon 560 nm emisyon değerlerinde florometrik olarak okunmuş ve MİK₉₀ değerleri belirlenmiştir. Her kimyasal madde için deney iki kez tekrarlanmıştır.

Antikandidal aktivite çalışması için MİK₉₀ değerleri *C. albicans* (ATCC 24433), *C. glabrata* (ATCC 90030), *C. krusei* (ATCC 6258), *C. parapsilosis* (ATCC 22019) hücrelerine karşı belirlenmiştir. Bu değerlere EUCAST tarafından yayınlanan EDef 7.1 belgesi doğrultusunda deney çalışması yapılarak ulaşılmıştır [103]. Ketokonazol referans ilaç olarak kullanılmıştır. *Candida* kültürleri, RPMI besi yerinde inokule edilip 37°C'de gece boyunca inkübe edilerek elde edilmiştir. *Candida* türlerinin inokulum bulanıklığı Mac Farland değeri 0,5 olacak şekilde ayarlanmıştır. Deney, iki kat seri dilüsyon tekniğiyle yürütülmüştür. Sadece mikroorganizma ve besi yeri içeren kuyucuk ile sadece besi yeri içeren kuyucuk kontrol kuyucukları olarak kullanılmıştır. Bu kuyucuklarda sırasıyla üreme olması ve üreme olmaması deneyin doğruluğunu ve kontaminasyonun olmadığını göstermiştir. Bileşikler, %2'lik DMSO ile seyreltilmiştir. Bileşikler, 1000 µg/mL'den 0,06 µg/mL'ye kadar seyreltilerek uygulanmıştır. Kimyasallar da uygulandıktan sonra mikropalakalar 24 saat boyunca 37°C'de inkübe edilmiştir. İnkübasyonun ardından resazurin (20 µg/mL) her bir kuyucuğa eklenip 2 saat daha inkübe edilmiştir. Deney sonucunda mikropalakalar, mikropalaka okuyucuda 590nm eksitasyon 560 nm emisyon değerlerinde florometrik olarak okunmuş ve MİK₉₀ değerleri belirlenmiştir. Her kimyasal için deney iki kez tekrarlanmıştır.

4.8.1. DNA giraz inhibisyonu üzerine aktivite çalışmaları

DNA girazın süper sarmal aktivitesinin inhibisyonunun tespiti için *E. coli*'den elde DNA girazı kullanılmıştır. Yöntem, tedarikçi (SKU TG2000G-3, TopoGen, ABD) tarafından tarif edilen kit protokolüne göre uygulanmıştır. Deney tamponu, 35 mM Tris-

Cl pH 7.5, 24 mM KCl, 4 mM MgCl₂, 2mM ditiyotretol, 1,8 mM spermidine, 1 mM ATP, %6,5 gliserol ve 0,1 mg BSA/mL formülasyonuna göre hazırlanmıştır. Her bir madde için reaksiyon ortamına, 1 ünite (U) DNA giraz, 1U DNA giraz için 5 katı kadar deney tamponu (4 µL) ve 1 µL pHOT1 (Relaks DNA) eklenmiştir. Deney ortamına en son 10 µL kadar kimyasal madde (siprofloksazin, **4g** ve **4m** bileşikleri) ilave edilmiştir. Siprofloksazin, referans ilaç olarak kullanılmıştır. Tüm kimyasal maddeler, antimikrobiyal aktivite sonucunda elde edilen konsantrasyonlarına göre (MİK₉₀, **4g** ve **4m** için 7,81 µg/ml, siprofloksazin için 1,95 µg/ml) reaksiyon ortamına eklenmiş ve karışım suyla 20 µL'ye tamamlanmıştır. Karışım bir saat boyunca 37°C'de inkübe edildikten sonra, karışıma 5 µL durdurma tamponu, ardından da 1 µL proteinaz K koyulmuştur. Karışım bekletilmeden 30 dakika boyunca 37°C'de tekrar inkübe edilip üzerine 20 µL kloroform:izoamil alkol (24:1) ilave edildikten sonra vortekslenmiştir. Son olarak, mavi faz ortamdan alınarak, %1 agaroz jel üzerine TAE tamponu ile eklenmiştir. Bu işlemler kimyasal madde içeren üç reaksiyon ortamıyla birlikte amacıyla %1'lik DMSO içeren karışım için de uygulanmıştır. Pozitif kontrol amacıyla da relaks DNA ve süper sarmal DNA (Relaks DNA+DNA giraz) içeren ortamlar hazırlanıp agaroz jel üzerine aynı şekilde eklenmiştir. Tüm deneyler jele eklendikten sonra, ortama 1.5-2 V/cm elektrik verilerek elektroforez yöntemi uygulanmıştır. Karışım, jelin %80'ine kadar ilerlemediğinde, jel moleküler görüntüleme cihazıyla görüntülenmiştir [104].

4.9. Moleküler Modelleme Çalışmaları

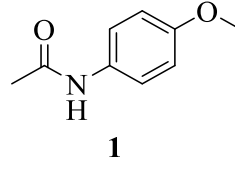
DNA giraz enziminin etki mekanizmasının aktif bileşiklerle olan ilişkisini gözlemlemek için *in silico* ortamda moleküler modelleme çalışmaları yapılmıştır. Çalışmayı gerçekleştirmek için ilk olarak DNA giraza (PDBID: 2XCT) ait koordinatlar, Protein Data Banks (PDB) (www.rcsb.org) adresinden indirilmiştir. Ardından proteinin kristal yapısından hazır olarak gelen S-Y zincirleri kristal yapıdan çıkarılıp ligand grupları da uzaklaştırılmıştır. Bu şekilde DNA giraz hazırlanmıştır. Moleküler modelleme çalışmalarında kullanılacak bileşiklere (**siprofloksazin**, **4a**, **4g** ve **4m**) ait üç boyutlu çizimler ChemDraw Professional 16.0 programı kullanılarak oluşturulmuş, ligand olarak kullanılmadan önce MM2 yöntemiyle enerji düzeyi minimize edilip OpenBabel 2.4.1 programıyla da docking programına uygun formata dönüştürülmüşlerdir. Protein ve ligandlara sadece polar hidrojenleri eklenip protein Kollman şarjıyla, ligand ise Gastaiger şarjıyla yüklenmiştir. Proteinin aktif bölgesi için 67x80x52'lik tasarlanan ağ kutusu (grid

box), kaynak çalışmasında belirlenen [40] aktif cepleri kapsayacak şekilde oluşturulmuştur (Mesafe 0.5 Å ve kutunun merkez koordinatları x=-5.00, y= 40.00, z=68.0). Hazırlıklar için AutoDock Tools (ADT, sürüm 1.5.6.r3) ve Discovery Studio Visualizer (DSV, 2017.R2) programları kullanılıp modelleme çalışmaları AutoDock 4 programı ile gerçekleştirilmiştir. Yerleştirme sonucunda, bileşiklerin pozları analiz edilmiş ve sonuçlar Discovery Studio Visualizer (DSV, 2017.R2) ile görüntülenmiştir.

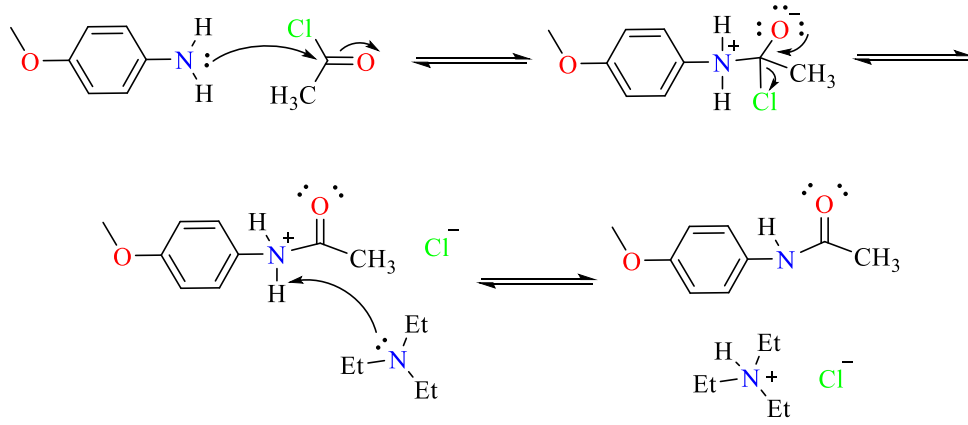
5. BULGULAR ve TARTIŞMALAR

5.1. Sentez Çalışmaları

5.1.1. 4-Metoksifenil asetamid sentezi (1)

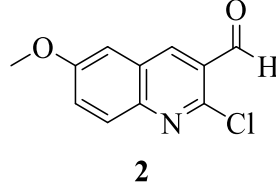


Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir. Verim %75. Deneysel E.n: 120°C; literatür E.n: 122-124°C [105].

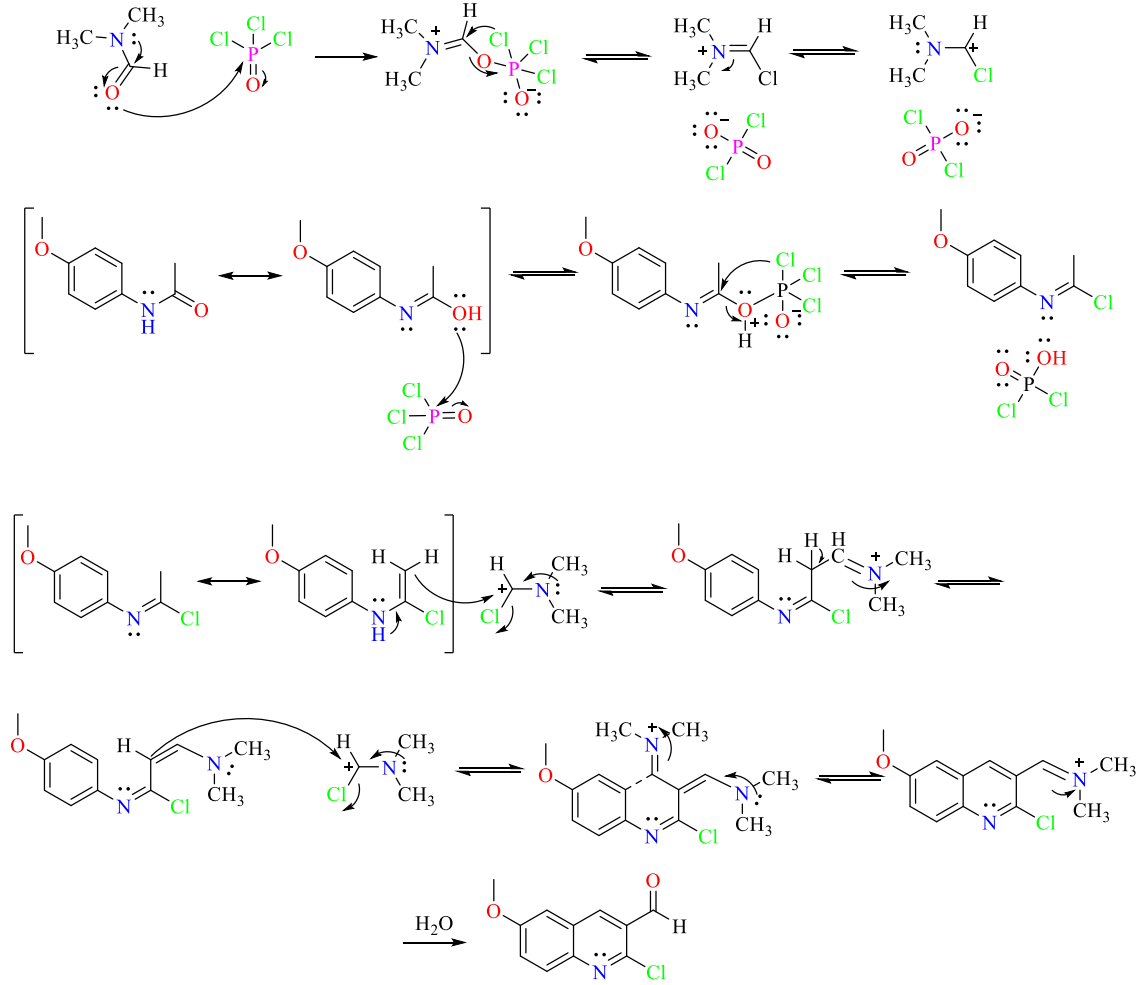


Şekil 5.1. 4-Anisidinin ön görülen asetillenme reaksiyon mekanizması

5.1.2. 2-Kloro-6-metoksikinolin-3-karbaldehit sentezi (2)

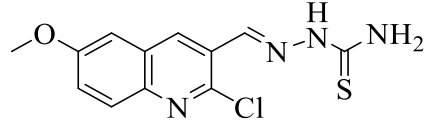


Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Verim %63. Deneysel E.n: 147°C; literatür E.n: 145.5-146.5°C [106].



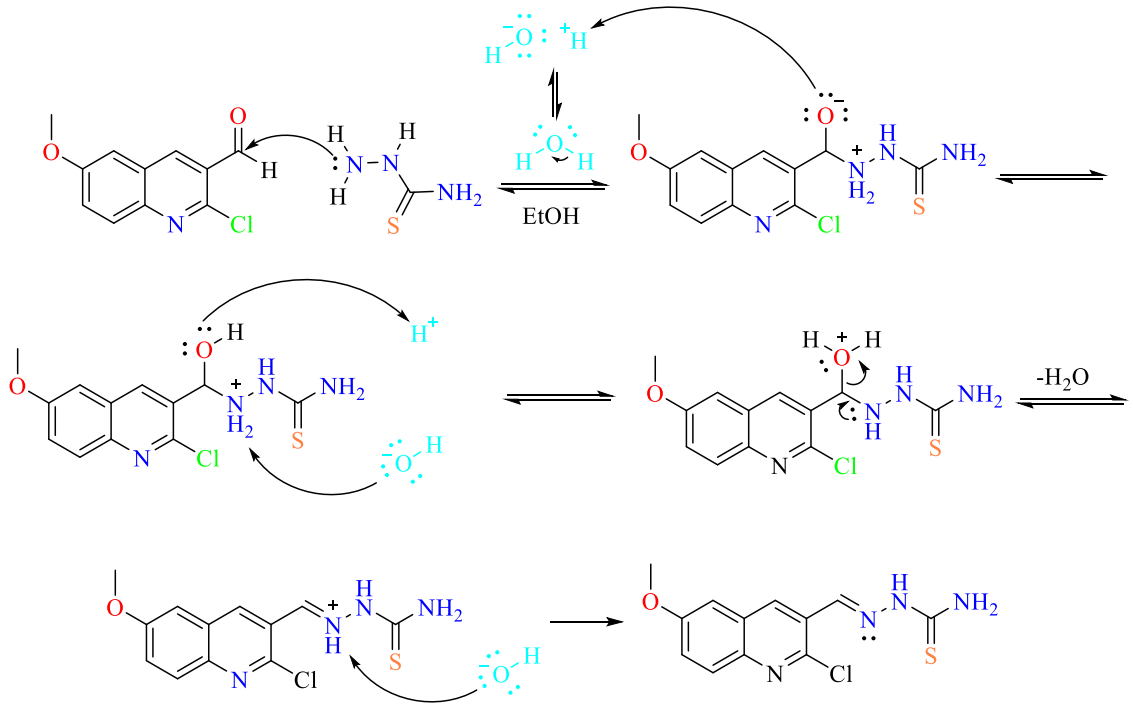
Şekil 5.2. 2-Kloro-6-metoksikinolin-3-karbaldehit sentezinin önerilen reaksiyon mekanizması

5.1.3. 2-[(2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen]hidrazin-1-karbotioamit (3)



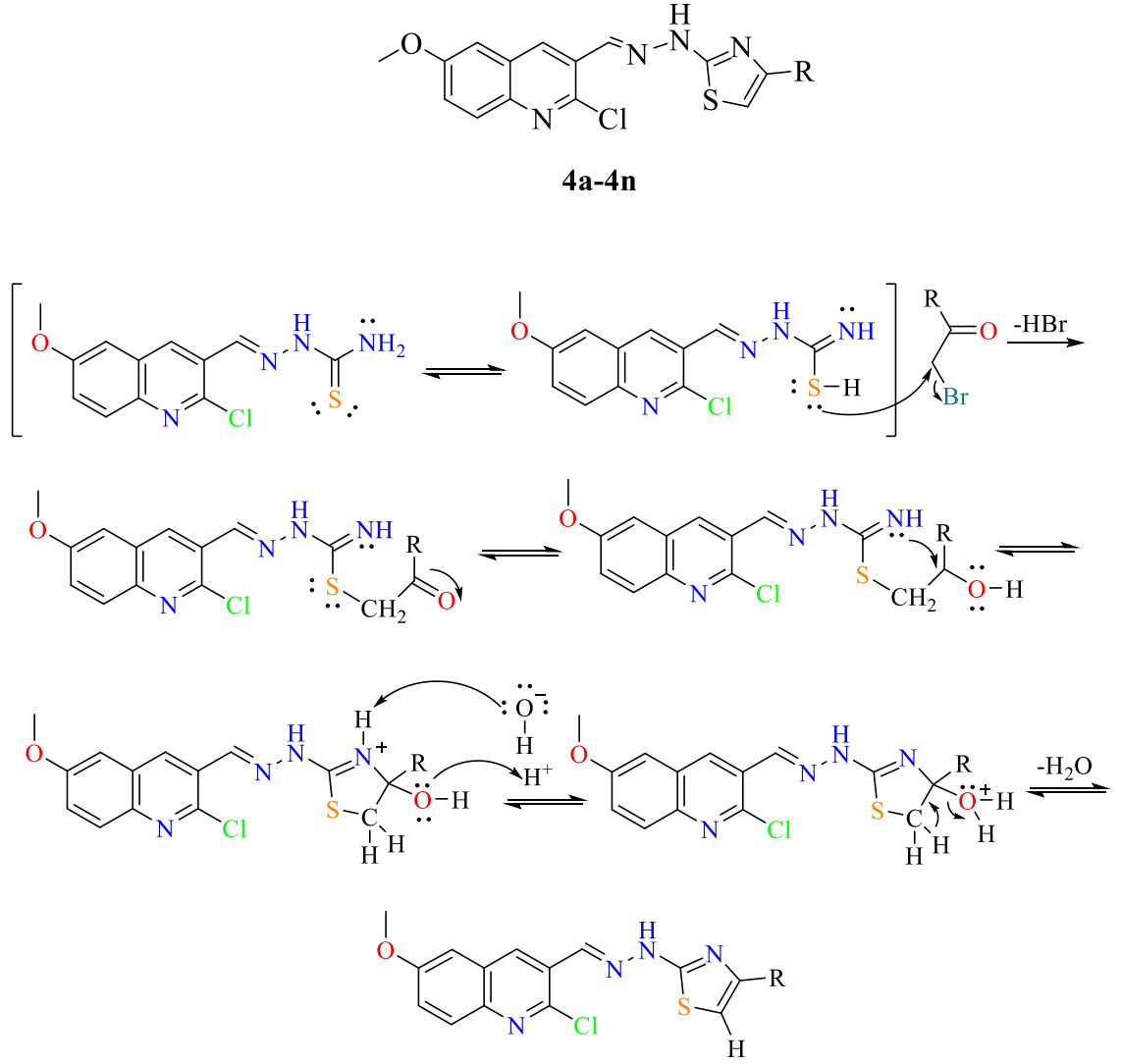
3

Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Verim %92. Deneysel E.n: 207-210°C [107, 108].



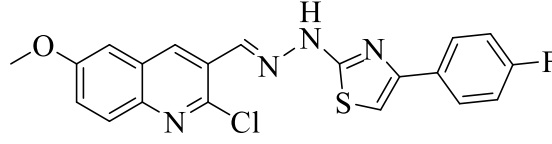
Şekil 5.3. 2-[(2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen]hidrazin-1-karbotioamitin elde edilmesi için ön görülen reaksiyon mekanizması

5.1.4. 2-[2-[(2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen]hidrazinil]-4-(süstitüe)tiyazol türevleri (4a-4n)



Şekil 5.4. Sonuç bileşikler için öngörülen reaksiyon mekanizması

5.1.4.1. 2-[N-((2-kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-florofenil) tiyazol (4a)



4a

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 193-195°C. Görünüm: Sarı pamuğumsu katı. Verim %80.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3184 (N-H gerilim bandı), 3061 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1589 ve 1490 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1230 (C-O gerilim bandı), 829 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

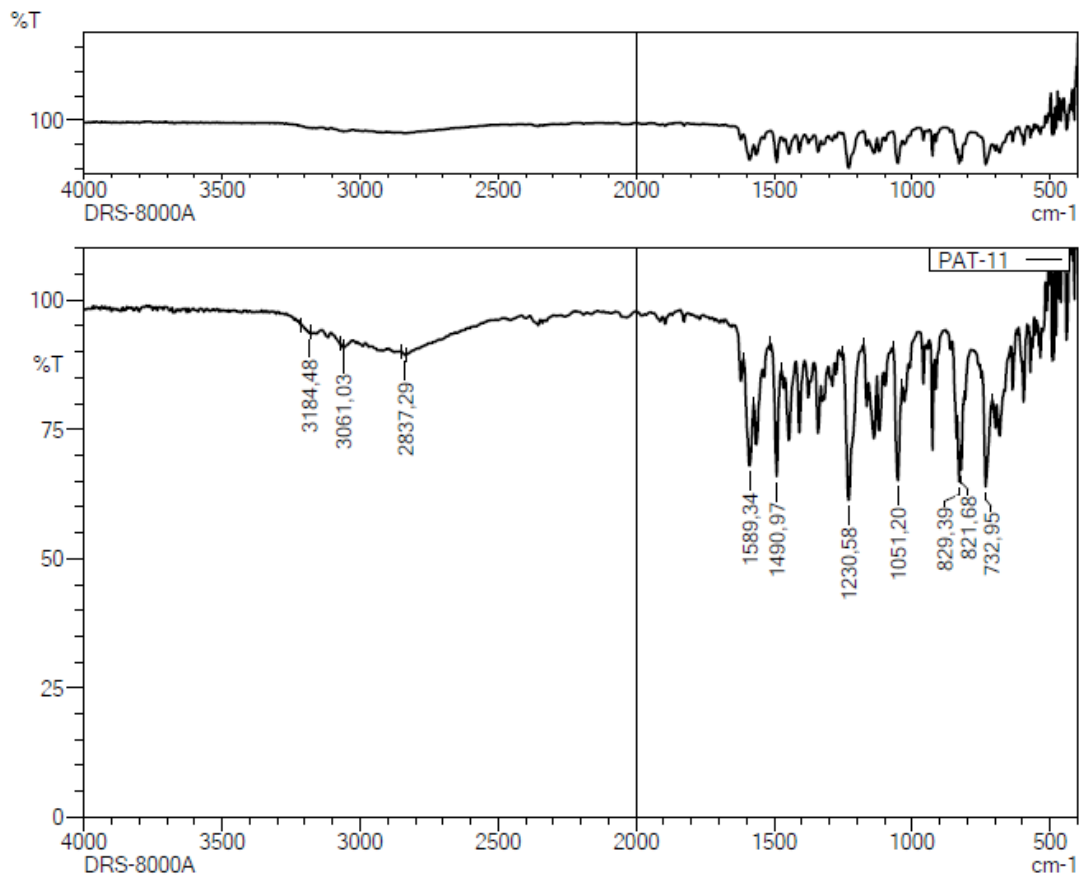
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 3.99 (3H, s, O-CH₃), 7.31 (2H, t, J = 8.92 Hz, fenil H₃,H₅), 7.47 (H, s, tiyazol H₅), 7.52 (H, dd, J_1 = 2.82 Hz, J_2 = 9.18 Hz, kinolin H₇), 7.68 (H, d, J = 2.76 Hz, kinolin H₅), 7.91 (H, d, J = 9.20 Hz, kinolin H₈), 7.97 (2H, q, J_1 = 5.57 Hz, J_2 = 8.82 Hz, fenil H_{2,6}), 8.49 (H, s, -N=C-H), 8.78 (H, s, kinolin H₄), 12.68 (H, yayvan singlet, =N-N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 56.24 (C, s, O-CH₃), 104.56 (C, s, tiyazol C₅), 106.82 (C, s, kinolin C₅), 115.83 ve 116.11 (2C, s, fenil C_{3,5}), 124.39 (C, s, kinolin C₇), 126.73 (C, s, kinolin C₃), 127.95 ve 128.06 (2C, s, fenil C_{2,6}), 128.72 (C, s, kinolin C₈), 129.51 (C, s, kinolin C_{4a}), 131.59 (C, s, fenil C₁), 133.61 (C, s, kinolin C₄), 143.27 (C, s, N=C), 145.83 (C, s, kinolin C_{8a}), 158.54 (C, s, kinolin C₂), 160.50 (2C, s, kinolin C₆, tiyazol C₄), 163.74 (C, s, fenil C₄), 168.20 (C, s, tiyazol C₂).

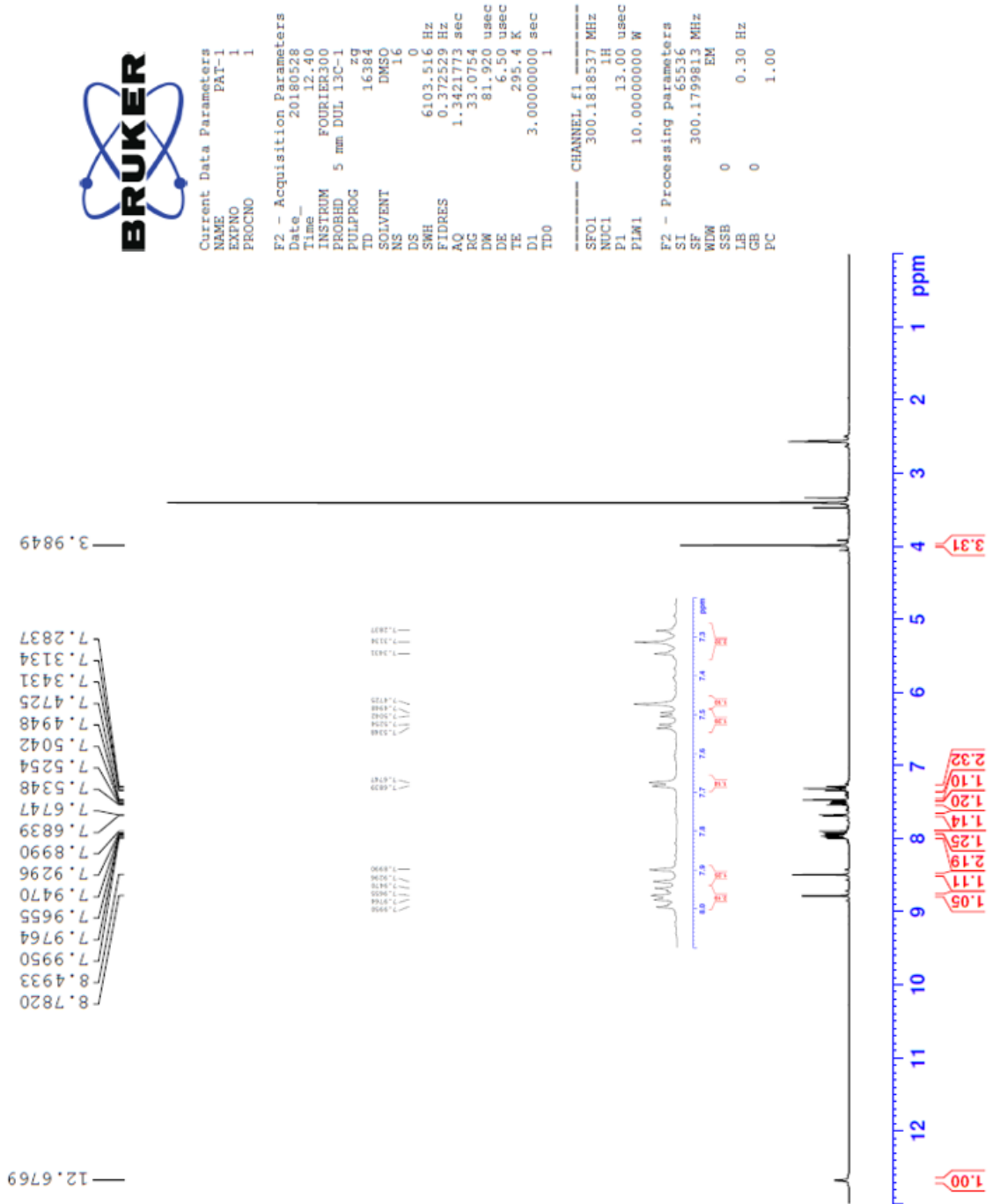
HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₀H₁₄N₄OFSCl için hesaplanan: 413.0634, bulunan: 413.0622

DOPNALAB

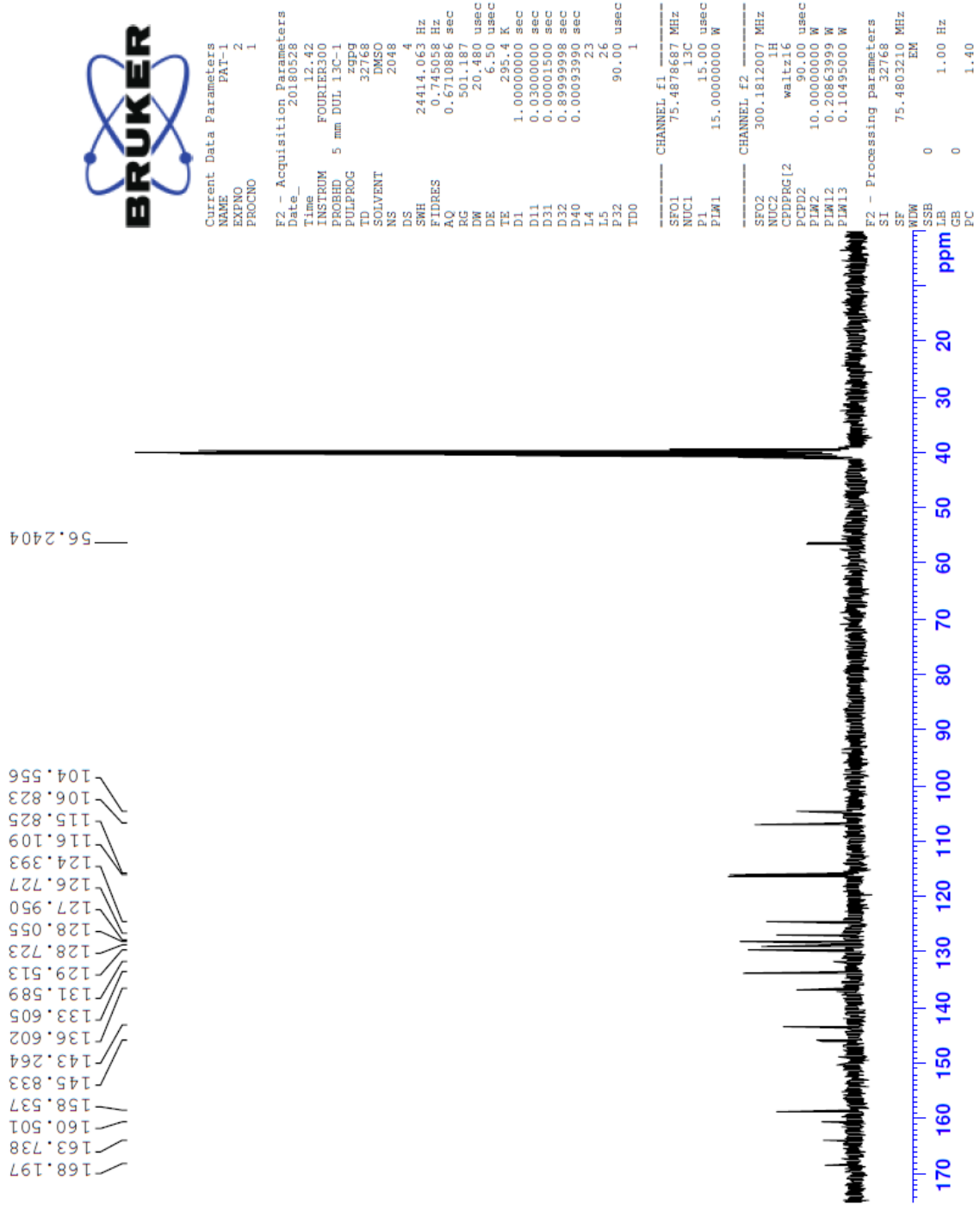
Item	Value
Acquired Date&Time	19.10.2018 10:39:53
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\PAT serisi\PAT-11.ispd
Spectrum name	PAT-11
Sample name	PAT-1
Sample ID	
Option	
Comment	DRS-8000A
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.5. Bileşik 4a'ya ait IR spektrumu



Şekil 5.6. Bileşik 4a'ya ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.7. Bileşik 4a'ya ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\PAT-1_20 lod

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	31	O	2	1	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	18	25	F	1	0	1	Cl	1	1	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 17.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

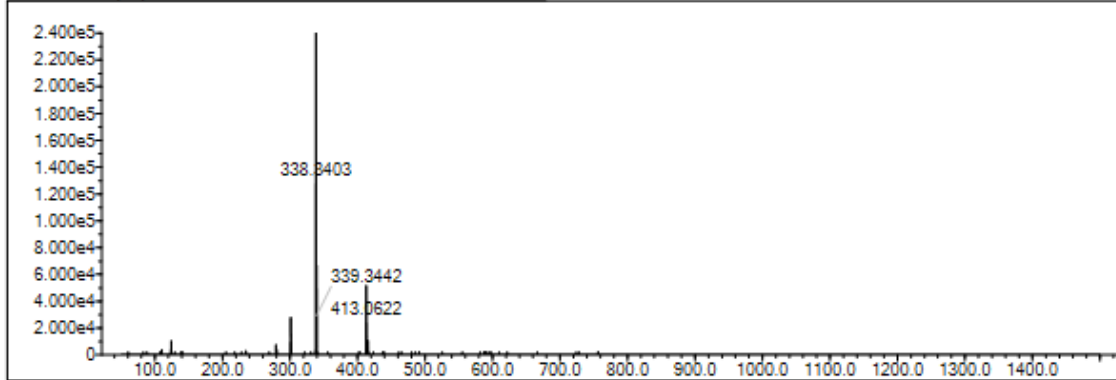
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

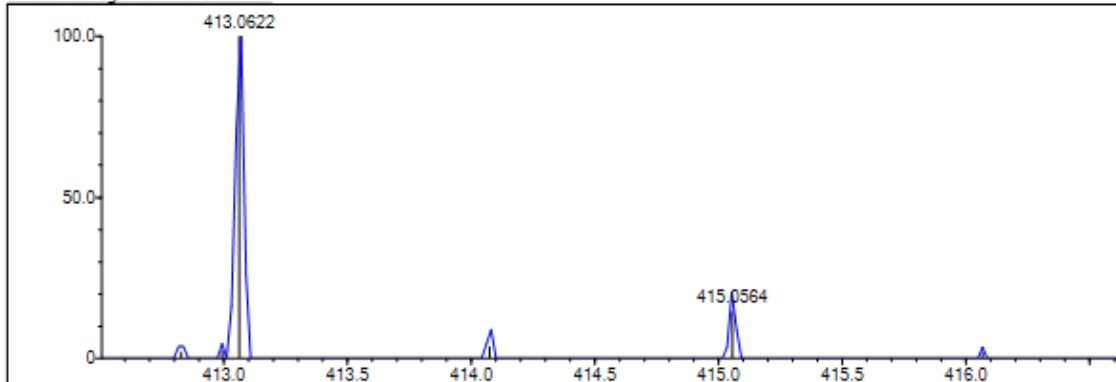
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

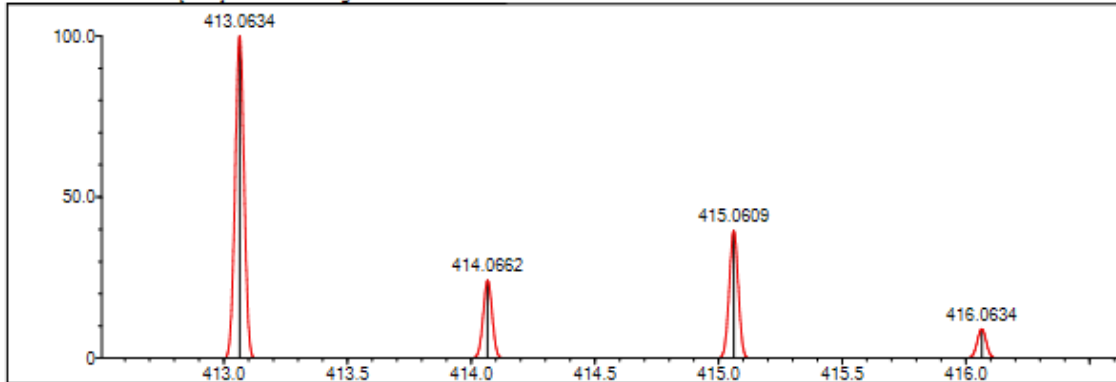
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 9.893 -> 10.133 Scan#: 1485 -> 1521



Measured region for 413.0622 m/z



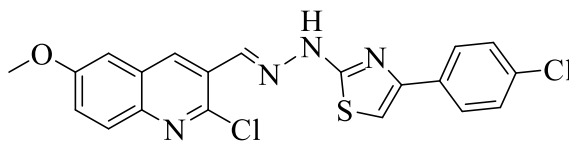
C20 H14 N4 O F S Cl [M+H]+ : Predicted region for 413.0634 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	31.01	C20 H14 N4 O F S Cl	[M+H]+	413.0622	413.0634	-1.2	-2.91	32.56	15.0

Şekil 5.8. Bileşik 4a'ya ait kütle spektrumu

5.1.4.2. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-klorofenil)tiyazol (4b)



4b

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 195-197 °C. Görünüm: Sarı ince toz. Verim %82.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3151 (N-H gerilim bandı), 2974 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1616 ve 1556 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1236 (C-O gerilim bandı), 831 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

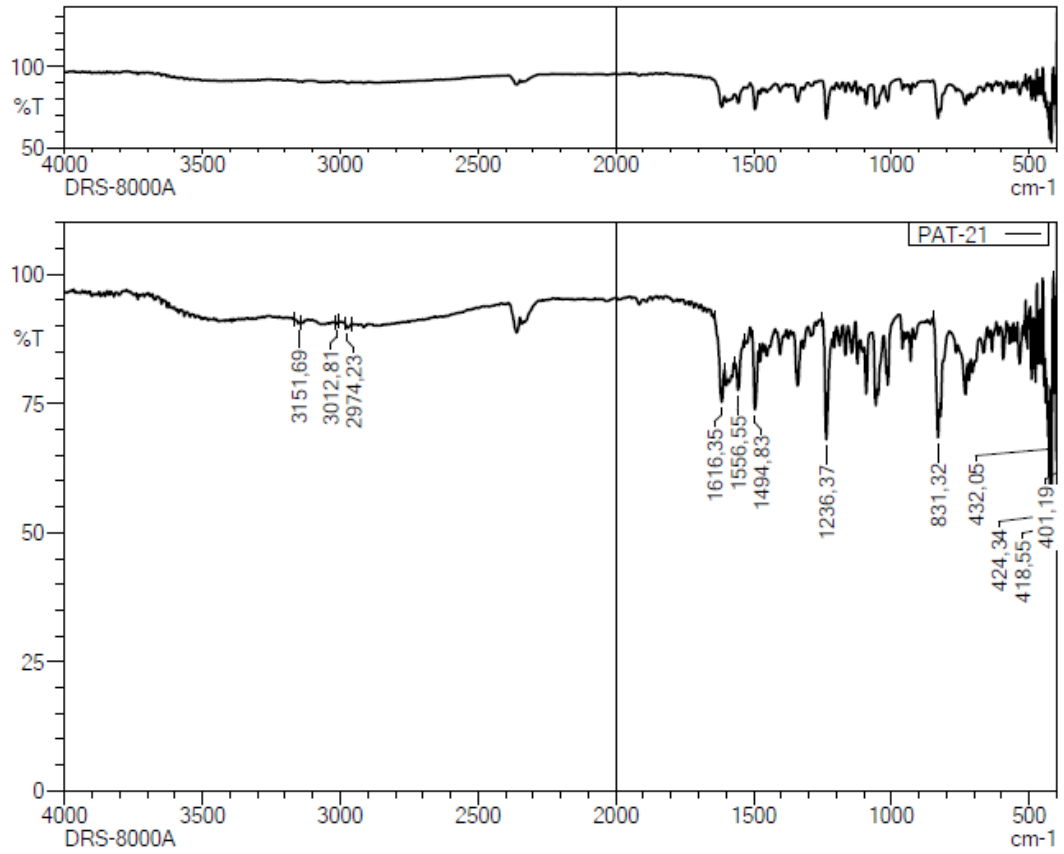
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 3.92 (3H, s, O-CH₃), 7.44 (H, d, $J=2.76$ Hz, tiyazol H₅), 7.48 (2H, d, $J=8.49$ Hz, fenil H_{3,5}), 7.50 (H, d, $J=2.88$ Hz, kinolin H₇), 7.62 (H, d, $J=2.73$ Hz, kinolin H₅), 7.84 (H, d, $J=9.32$ Hz, kinolin H₈), 7.89 (2H, d, $J=8.59$ Hz, fenil H_{2,6}), 8.43 (H, s, -N=C-H), 8.72 (H, s, kinolin H₄), 12.63 (H, yayvan singlet, =N-N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 56.21 (C, s, O-CH₃), 105.60 (C, s, tiyazol C₅), 106.82 (C, s, kinolin C₅), 124.41 (C, s, kinolin C₇), 126.69 (2C, s, fenil C_{2,6}), 127.72 (C, s, kinolin C₃), 128.72 (C, s, kinolin C_{4a}), 129.14 (C, s, kinolin C₈), 129.51 (2C, s, fenil C_{3,5}), 132.50 (C, s, fenil C₁), 133.62 (C, s, fenil C₄), ve 133.83 (C, s, kinolin C₄), 136.71 (C, s, kinolin C₂), 143.27 (C, s, N=C), 145.83 (C, s, kinolin C_{8a}), 158.53 (2C, s, kinolin C₆, tiyazol C₄), 168.24 (C, s, tiyazol C₂).

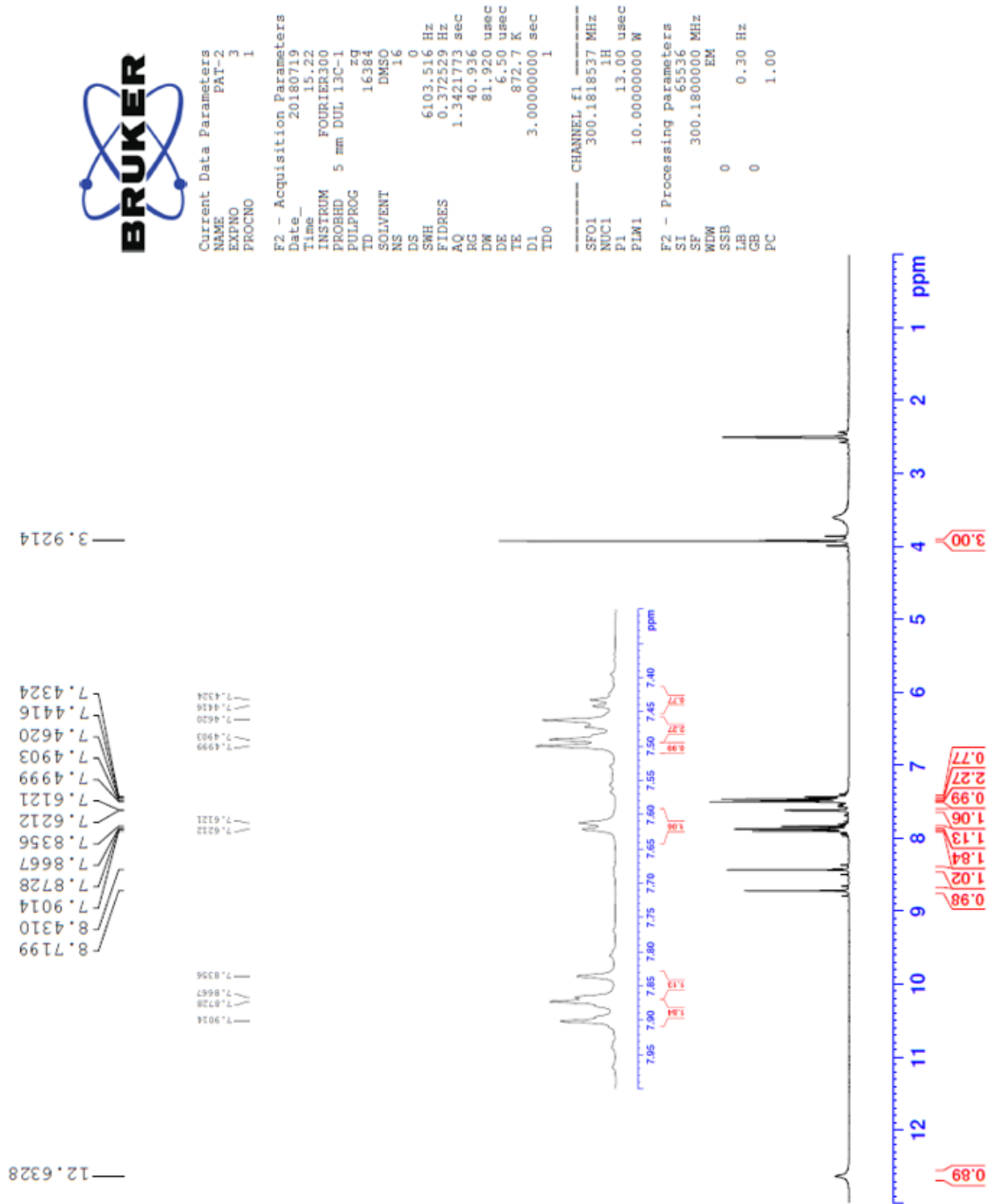
HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₀H₁₄N₄OSCl₂ için hesaplanan: 429.0338, bulunan: 429.0337

DOPNALAB

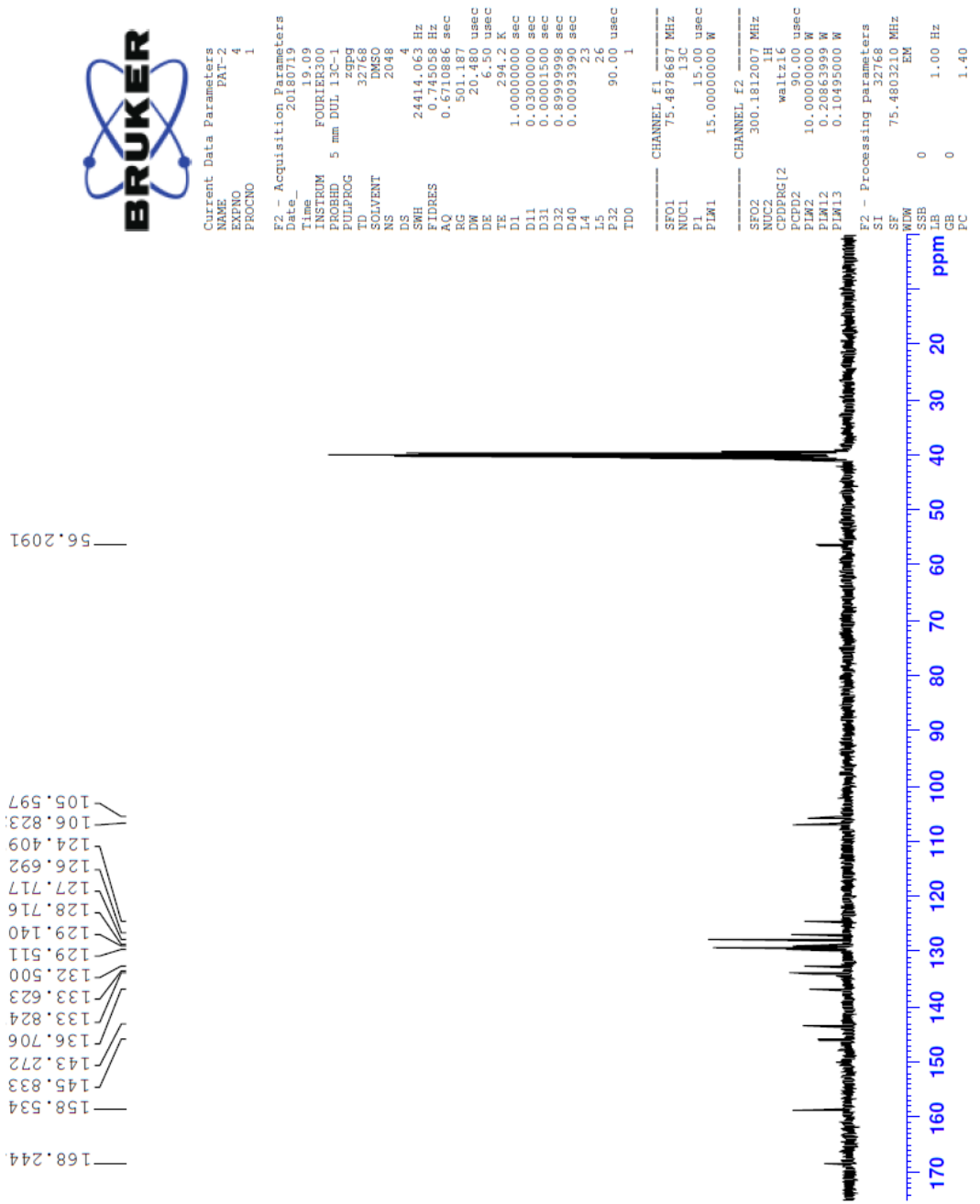
Item	Value
Acquired Date&Time	19.10.2018 10:47:45
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\PAT seri\PAT-21.ispd
Spectrum name	PAT-21
Sample name	PAT-2
Sample ID	
Option	
Comment	DRS-8000A
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.9. Bileşik 4b'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.10. Bileşik 4b'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.11. Bileşik 4b'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\PAT-3_22.lod

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	31	O	2	1	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	18	25	F	1	0	0	Cl	1	1	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 17.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

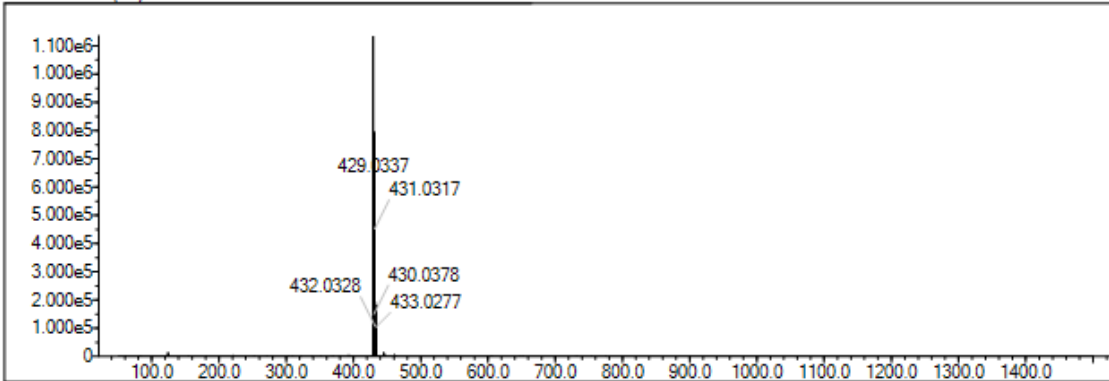
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

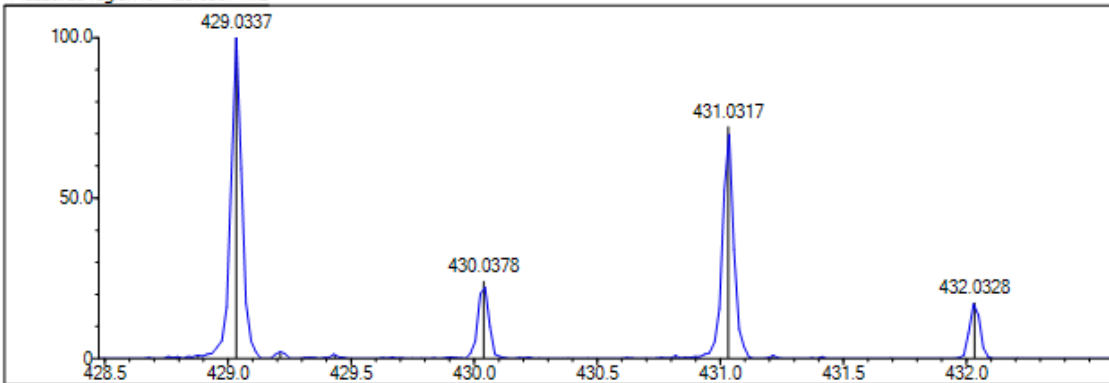
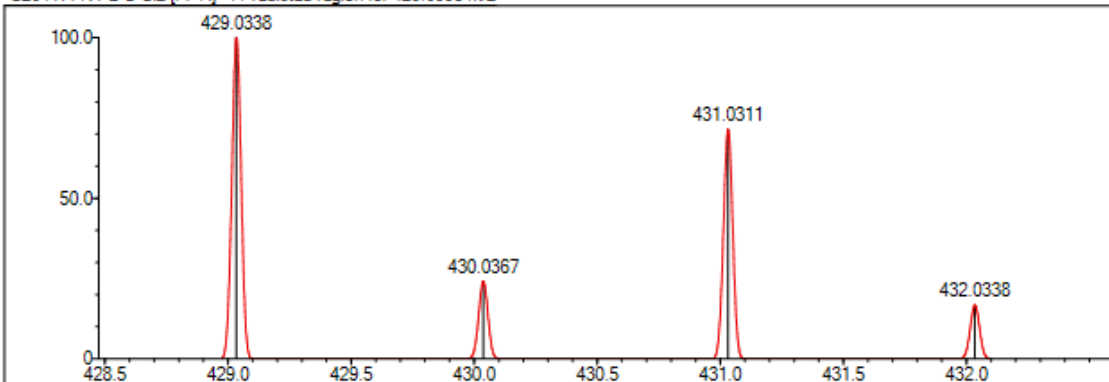
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 8.840 -> 9.200 Scan#: 1327 -> 1381



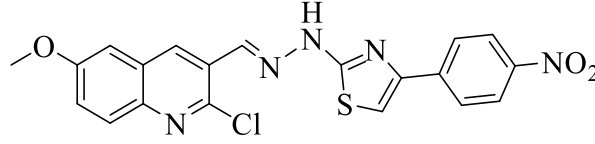
Measured region for 429.0337 m/z

C20 H14 N4 O S Cl2 [M+H]⁺ : Predicted region for 429.0338 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	91.46	C20 H14 N4 O S Cl2	[M+H] ⁺	429.0337	429.0338	-0.1	-0.23	91.46	15.0

Şekil 5.12. Bileşik 4b'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.3. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-nitrofenil)tiyazol (4c)



4c

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 245-253 °C. Görünüm: Koyu sarı toz. Verim %85.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3302 (N-H gerilim bandı), 3062 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1560 ve 1500 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1550 ve 1340 (NO₂ gerilmesi), 1234 (C-O gerilim bandı), 815 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

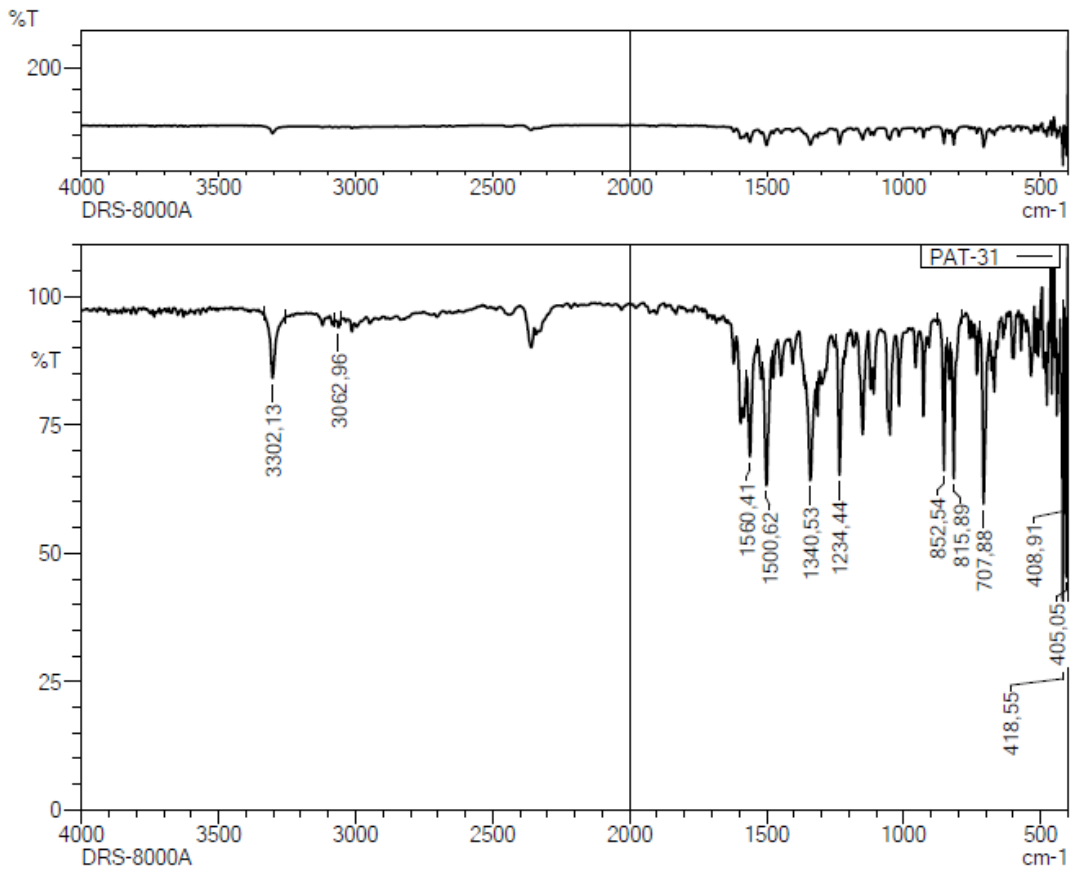
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 3.92 (3H, s, O-CH₃), 7.45 (H, dd, $J_1=2.82$ Hz, $J_2=9.18$ Hz, kinolin H₇), 7.60 (H, d, $J=2.76$ Hz, kinolin H₅), 7.81 (H, s, tiyazol H₅), 7.84 (H, d, $J=9.25$ Hz, kinolin H₈), 8.11 (2H, d, $J=8.98$ Hz, fenil H_{3,5}), 8.27 (2H, d, $J=9.00$ Hz, fenil H_{2,6}), 8.43 (H, s, -N=C-H), 8.71 (H, s, kinolin H₄), 12.71 (H, yayvan singlet, =N-N-H).

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 56.23 (C, s, O-CH₃), 106.82 (C, s, kinolin C₅), 109.65 (C, s, tiyazol C₅), 124.43 (C, s, kinolin C₇), 124.59 (2C, s, fenil C_{3,5}), 126.59 (C, s, kinolin C₃), 126.82 (2C, s, fenil C_{2,6}), 128.68 (C, s, kinolin C_{4a}), 129.50 (C, s, kinolin C₈), 133.70 (C, s, fenil C₁), 137.05 (C, s, kinolin C₄), 140.93 (C, s, tiyazol C₄), 143.30 (C, s, N=C), 145.83 (C, s, kinolin C_{8a}), 146.71 (C, s, fenil C₄), 149.10 (C, s, kinolin C₂), 158.53 (C, s, kinolin C₆), 168.55 (C, s, tiyazol C₂).

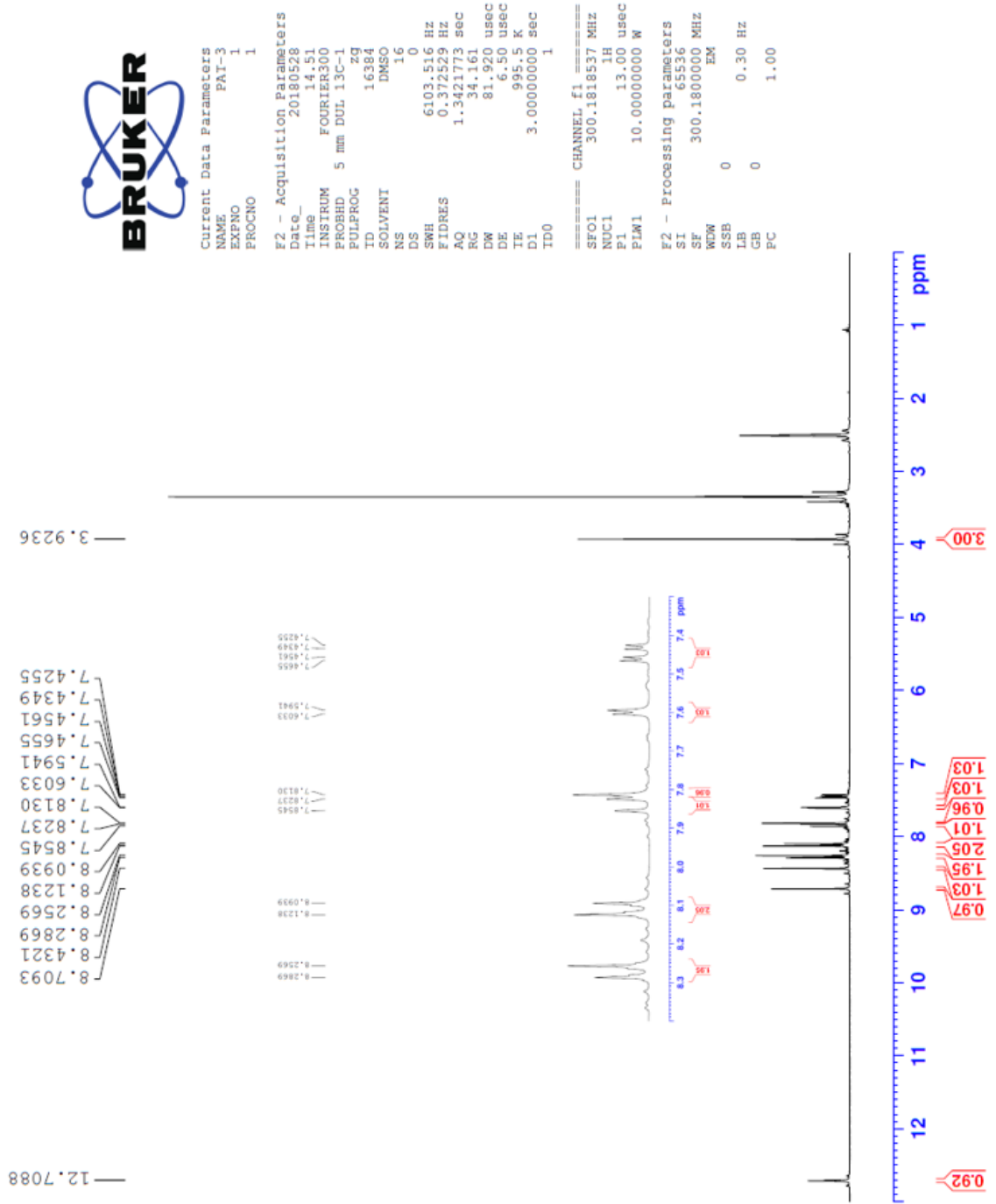
HRMS (-m/z): [M+H]⁺: C₂₀H₁₄N₅O₃SCl için hesaplanan: 440.0579, bulunan: 440.0577

DOPNALAB

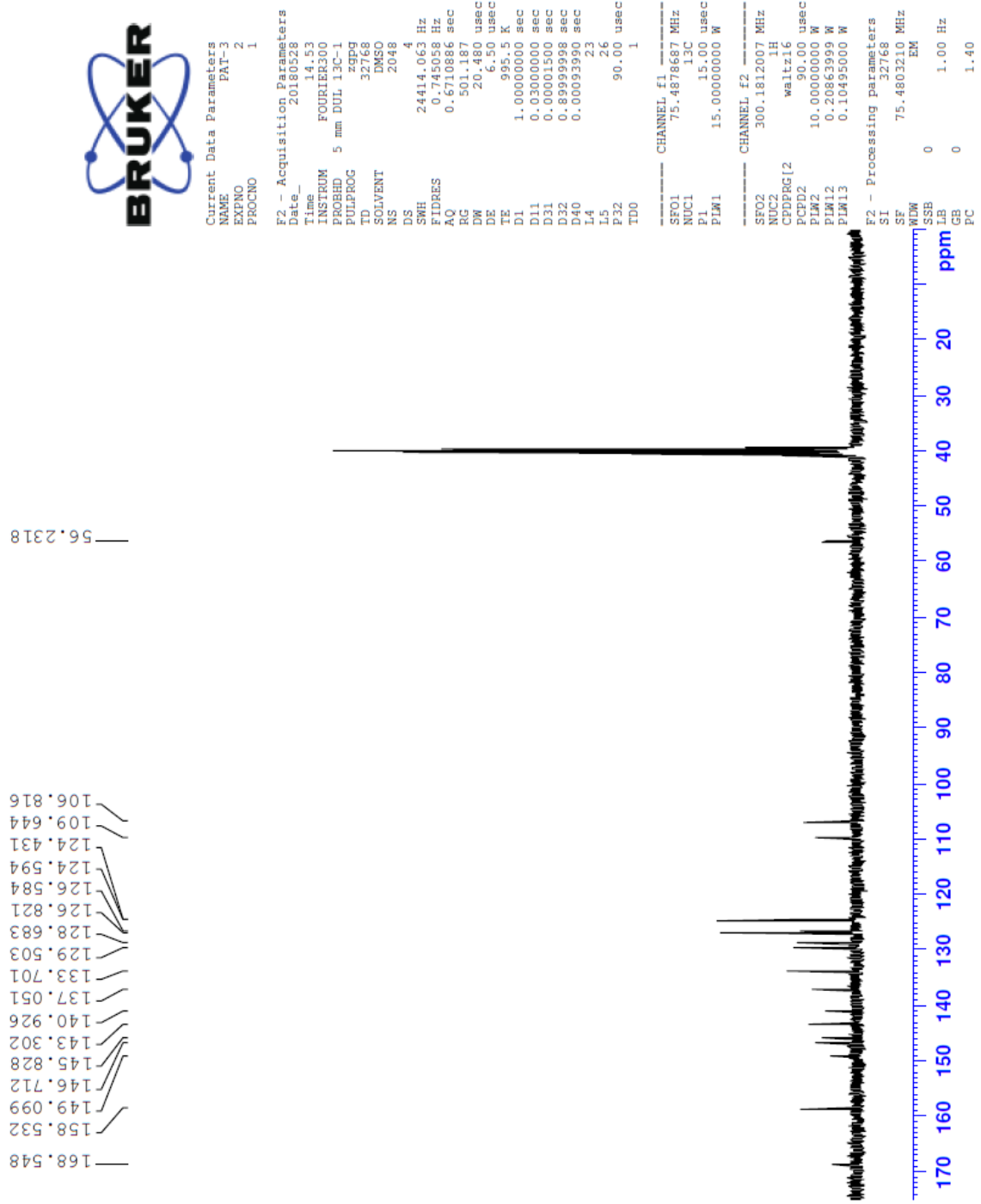
Item	Value
Acquired Date&Time	19.10.2018 10:51:23
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\PAT seri\PAT-31.ispd
Spectrum name	PAT-31
Sample name	PAT-3
Sample ID	
Option	
Comment	DRS-8000A
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.13. Bileşik 4c'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.14. Bileşik 4c'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.15. Bileşik 4c'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\PAT-3_22 lod

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	31	O	2	1	3	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	18	25	F	1	0	0	Cl	1	1	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 17.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

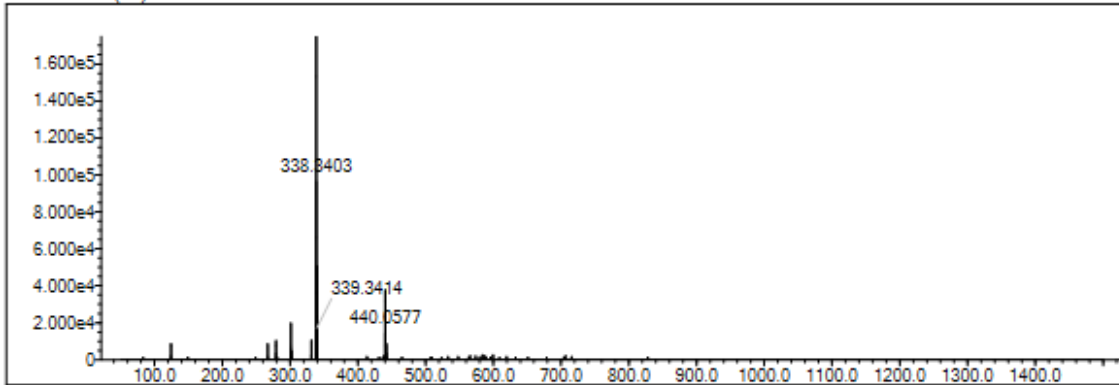
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

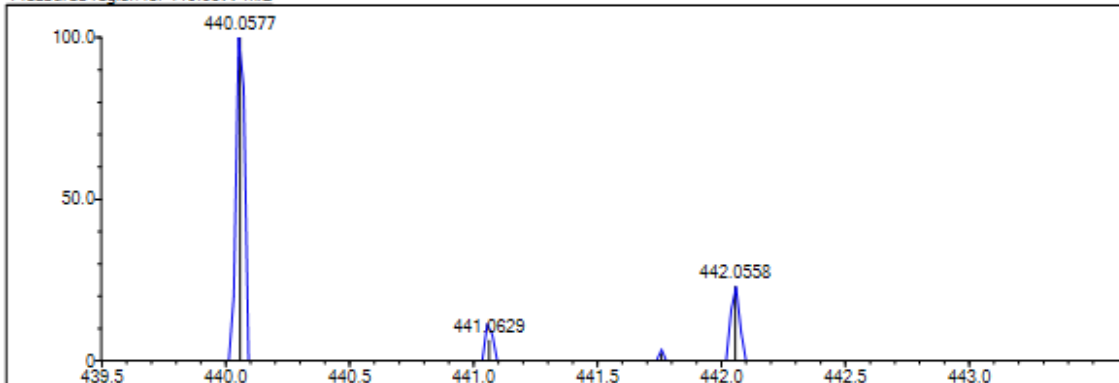
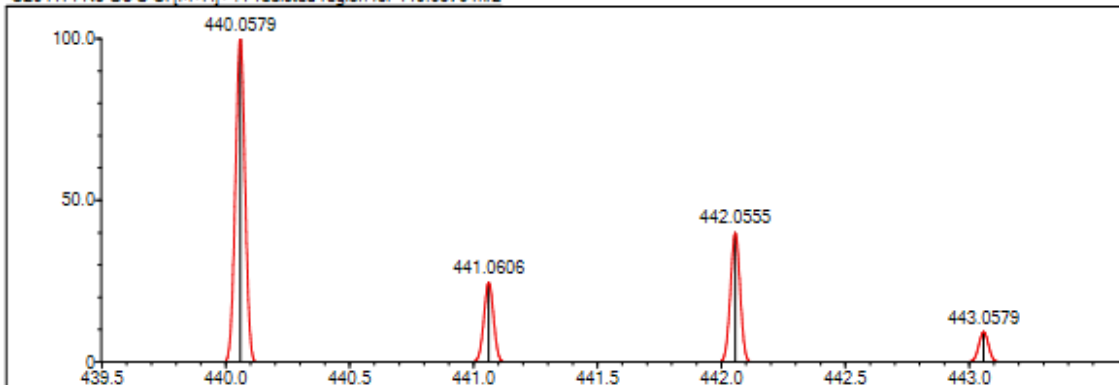
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 9.813 -> 10.160 Scan#: 1473 -> 1525



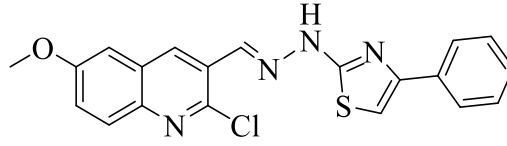
Measured region for 440.0577 m/z

C20 H14 N5 O3 S Cl [M+H]⁺: Predicted region for 440.0579 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	52.34	C20 H14 N5 O3 S Cl	[M+H] ⁺	440.0577	440.0579	-0.2	-0.45	52.34	16.0

Şekil 5.16. Bileşik 4c'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.4. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]-4-feniltiyazol (4d)



4d

Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 220-222 °C. Görünüm: Açık sarı toz. Verim %73.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3196 (N-H gerilim bandı), 3059 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1589 ve 1494 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1234 (C-O gerilim bandı), 825 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

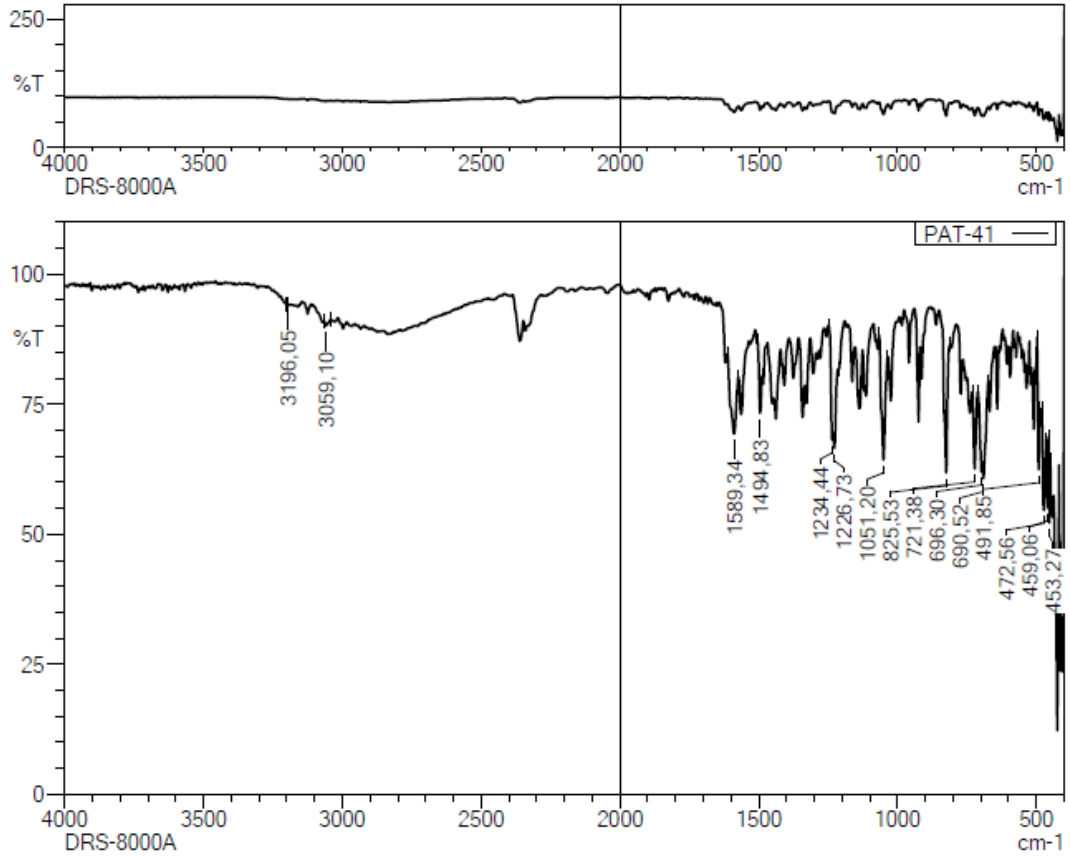
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 3.92 (3H, s, O-CH₃), 7.31 (H, t, $J=7.28$, fenil H₄), 7.41 (2H, d, $J=7.92$ Hz, fenil H_{3,5}), 7.43 (H, s, tiyazol H₅), 7.47 (H, dd, $J_1=2.79$ Hz, $J_2=6.63$ Hz, kinolin H₇), 7.61 (H, d, $J=2.76$ Hz, kinolin H₅), 7.84-7.89 (3H, m, fenil H_{2,6}, kinolin H₈), 8.43 (H, s, -N=C-H), 8.72 (H, s, kinolin H₄), 12.62 (H, yayvan singlet, =N-N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ : 56.24 (O-CH₃), 104.78 (C, s, tiyazol C₅), 106.82 (C, s, kinolin C₅), 124.37 (C, s, kinolin C₇), 126.01 (C, s, fenil C_{2,6}), 126.75 (C, s, kinolin C₃), 128.12 (C, s, kinolin C_{4a}), 128.73 (C, s, kinolin C₈), 129.13 (C, s, fenil C_{3,5}), 129.51 (C, s, fenil C₄), 133.57 (C, s, fenil C₁), 134.50 (C, s, kinolin C₄), 143.52 (C, s, N=C), 145.83 (C, s, kinolin C_{8a}), 151.17 (C, s, kinolin C₂), 158.53 (C, s, kinolin C₆, tiyazol C₄), 168.11 (C, s, tiyazol C₂).

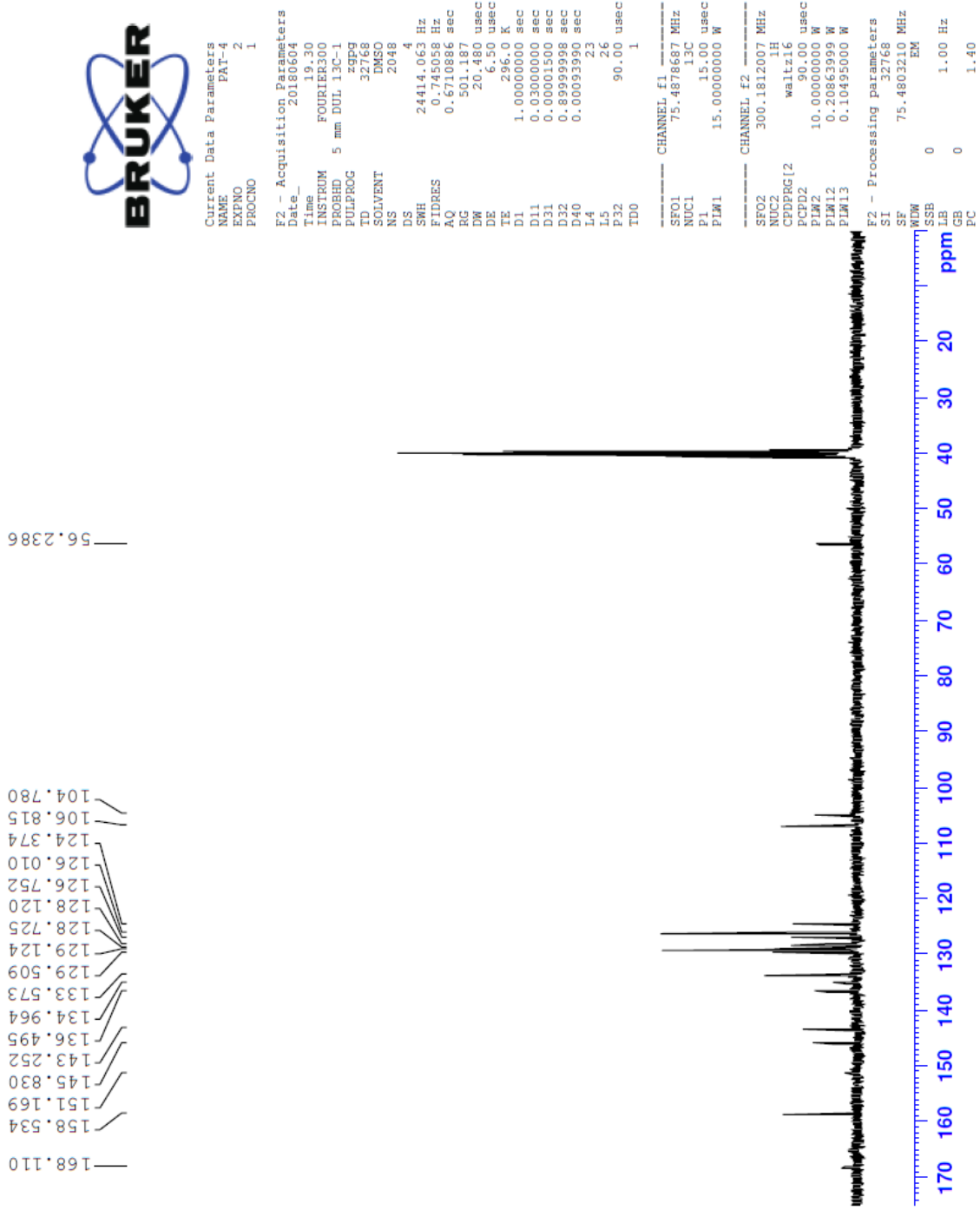
HRMS (-m/z): [M+H]⁺: C₂₀H₁₅N₄OSCl için hesaplanan: 395.0728 , bulunan: 395.0745

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	19.10.2018 10:54:45
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\PAT serisi\PAT-41.jspd
Spectrum name	PAT-41
Sample name	PAT-4
Sample ID	
Option	
Comment	DRS-8000A
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.17. Bileşik 4d'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.19. Bileşik 4d'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\PAT-5_18.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	31	O	2	1	3	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	18	25	F	1	0	0	Cl	1	1	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 17.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

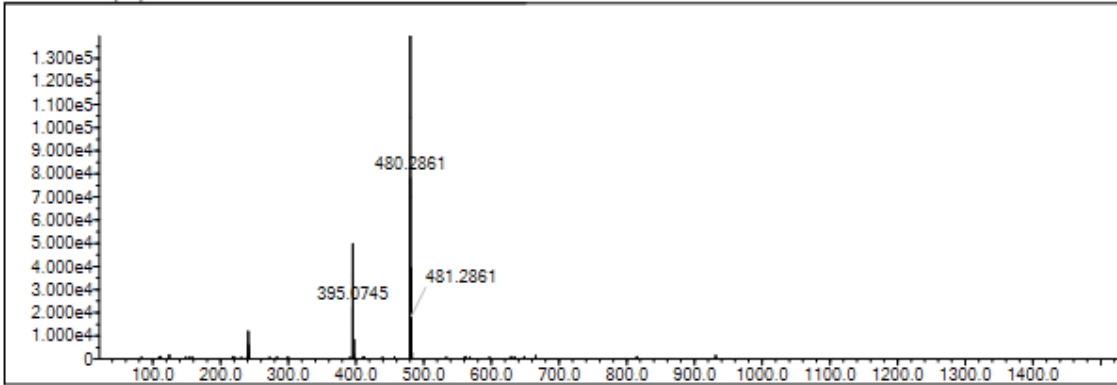
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

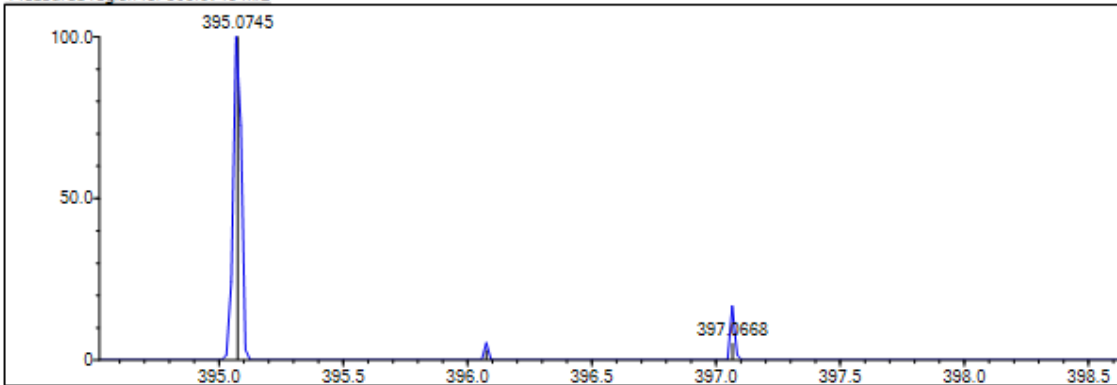
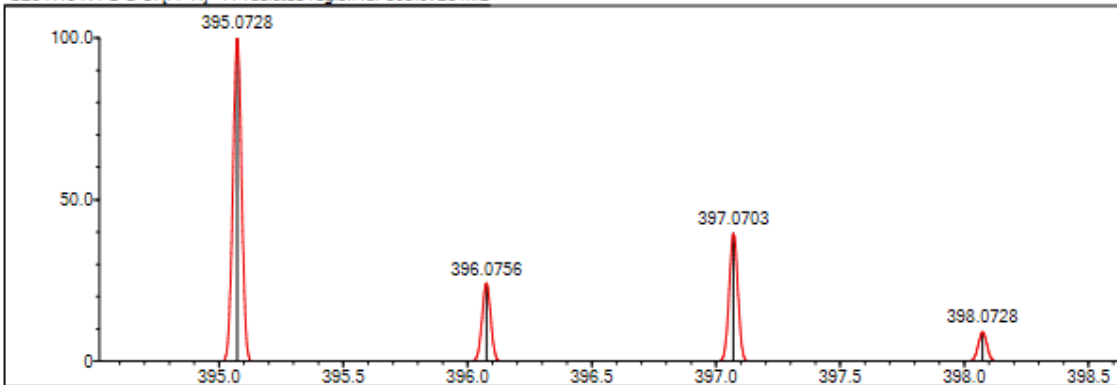
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.160 -> 6.733 Scan#: 925 -> 1011



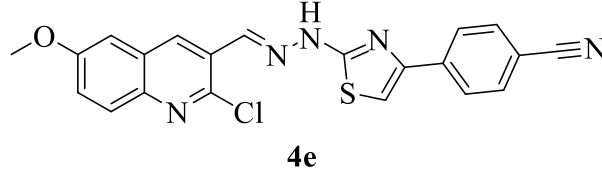
Measured region for 395.0745 m/z

C20 H15 N4 O S Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 395.0728 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	37.87	C20 H15 N4 O S Cl	[M+H] ⁺	395.0745	395.0728	1.7	4.30	41.27	15.0

Şekil 5.20. Bileşik 4d'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.5. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-siyanofenil)tiyazol (4e)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 240-242 °C. Görünüm: Kirli sarı toz. Verim %79.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3307 (N-H gerilim bandı), 3014 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2214 (Nitril gerilim bandı), 1556 ve 1500 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1232 (C-O gerilim bandı), 815 (1,4-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

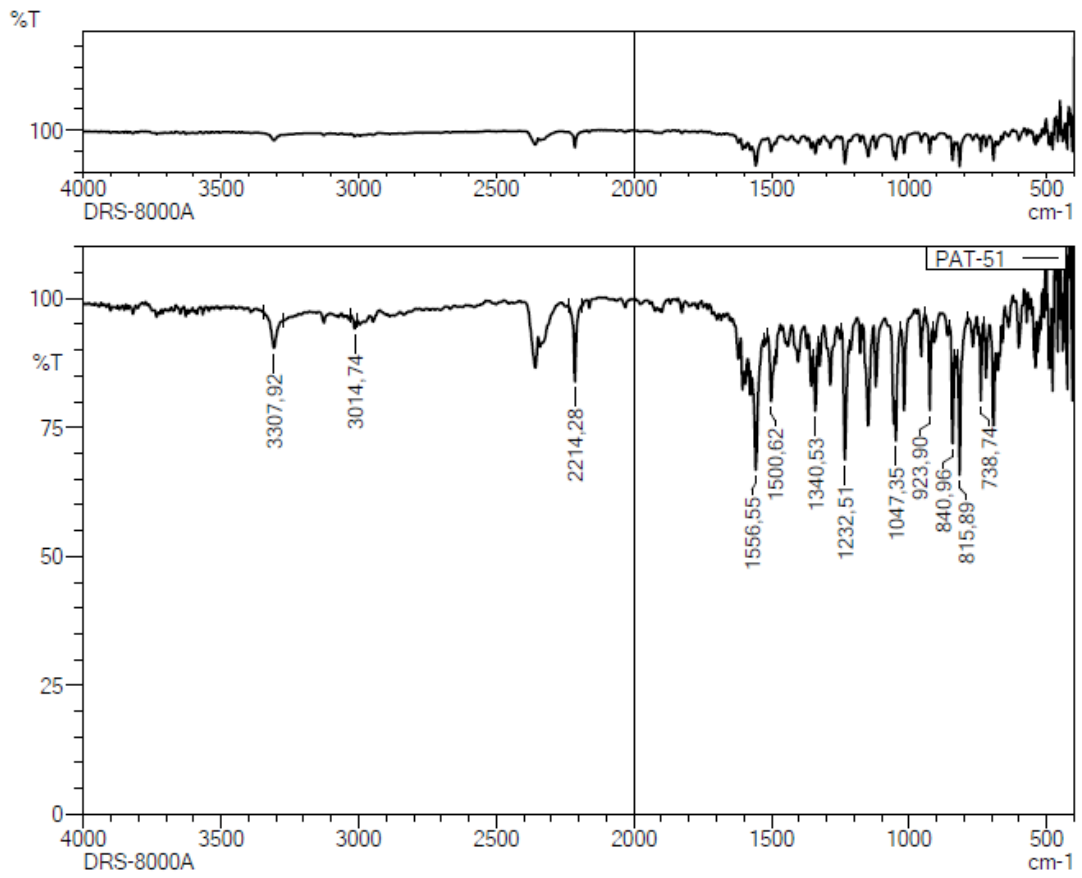
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 3.91 (3H, s, O-CH₃), 7.43 (H, dd, $J_1 = 2.79$ Hz, $J_2 = 9.19$ Hz, kinolin H₇), 7.58 (H, d, $J = 2.75$ Hz, kinolin H₅), 7.72 (H, s, tiyazol H₅), 7.81 (H, s, kinolin H₈), 7.86 (2H, d, $J = 8.67$ Hz, fenil H_{3,5}), 8.03 (2H, d, $J = 8.46$ Hz, fenil H_{2,6}), 8.41 (H, s, -N=C-H), 8.68 (H, s, kinolin H₄), 12.66 (H, yayvan singlet, =N-N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 56.21 (C, s, O-CH₃), 106.78 (C, s, kinolin C₅), 108.60 (C, s, tiyazol C₅), 110.13 (C, s, fenil C₄), 119.44 (C, s, siyano C≡N), 124.38 (C, s, kinolin C₇), 126.59 (2C, s, fenil C_{2,6}), 128.66 (C, s, kinolin C₃), 129.49 (C, s, kinolin C_{4a}), 133.16 (2C, s, fenil C_{3,5}), 133.63 (C, s, kinolin C₄), 136.94 (C, s, fenil C₁), 139.03 (C, s, kinolin C₈), 143.28 (C, s, N=C), 145.82 (C, s, kinolin C_{8a}), 149.42 (C, s, kinolin C₂), 158.51 (2C, s, kinolin C₆, tiyazol C₄), 168.43 (C, s, tiyazol C₂).

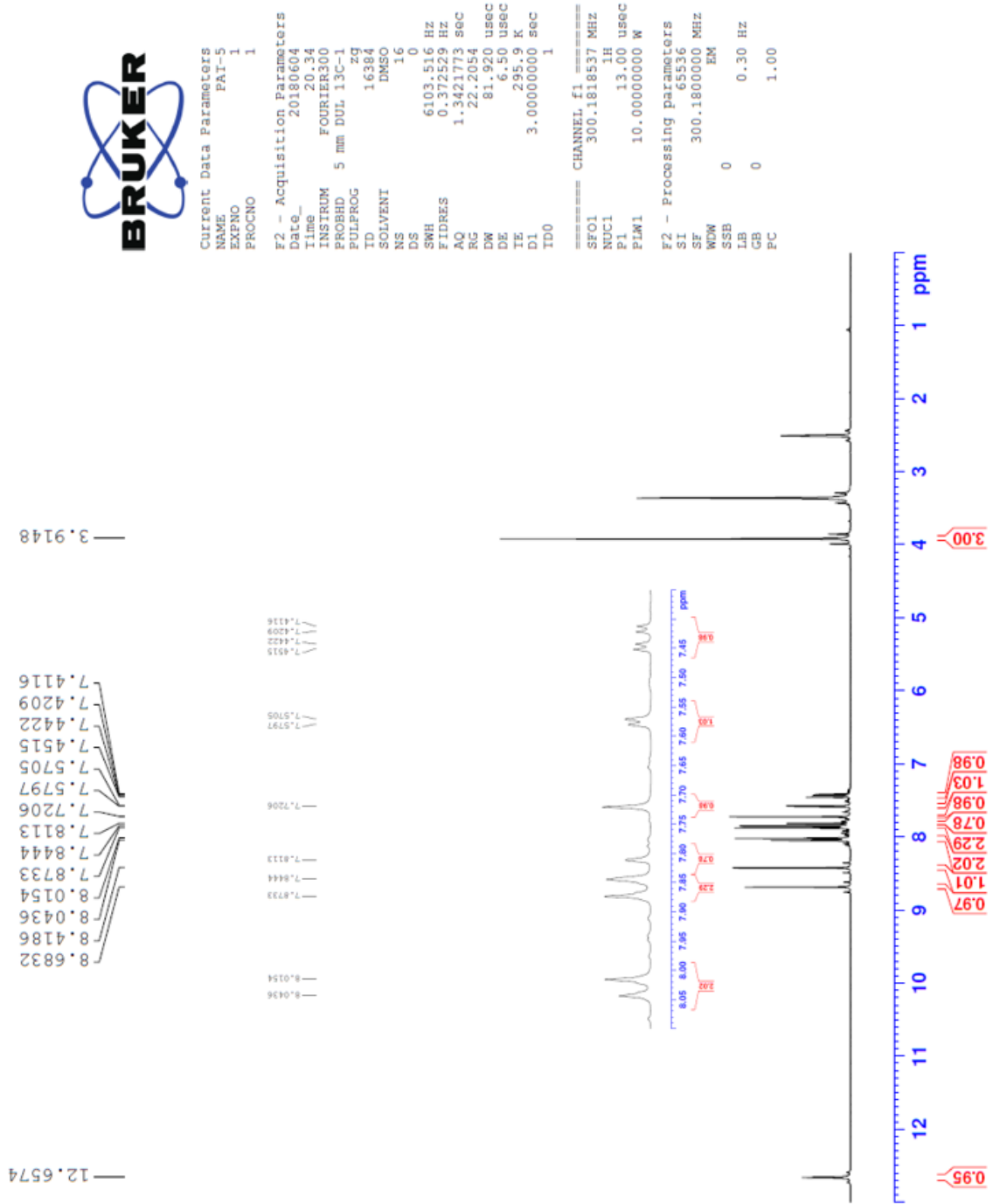
HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₁H₁₄N₅OSCl için hesaplanan: 420.0680, bulunan: 420.0687

DOPNALAB

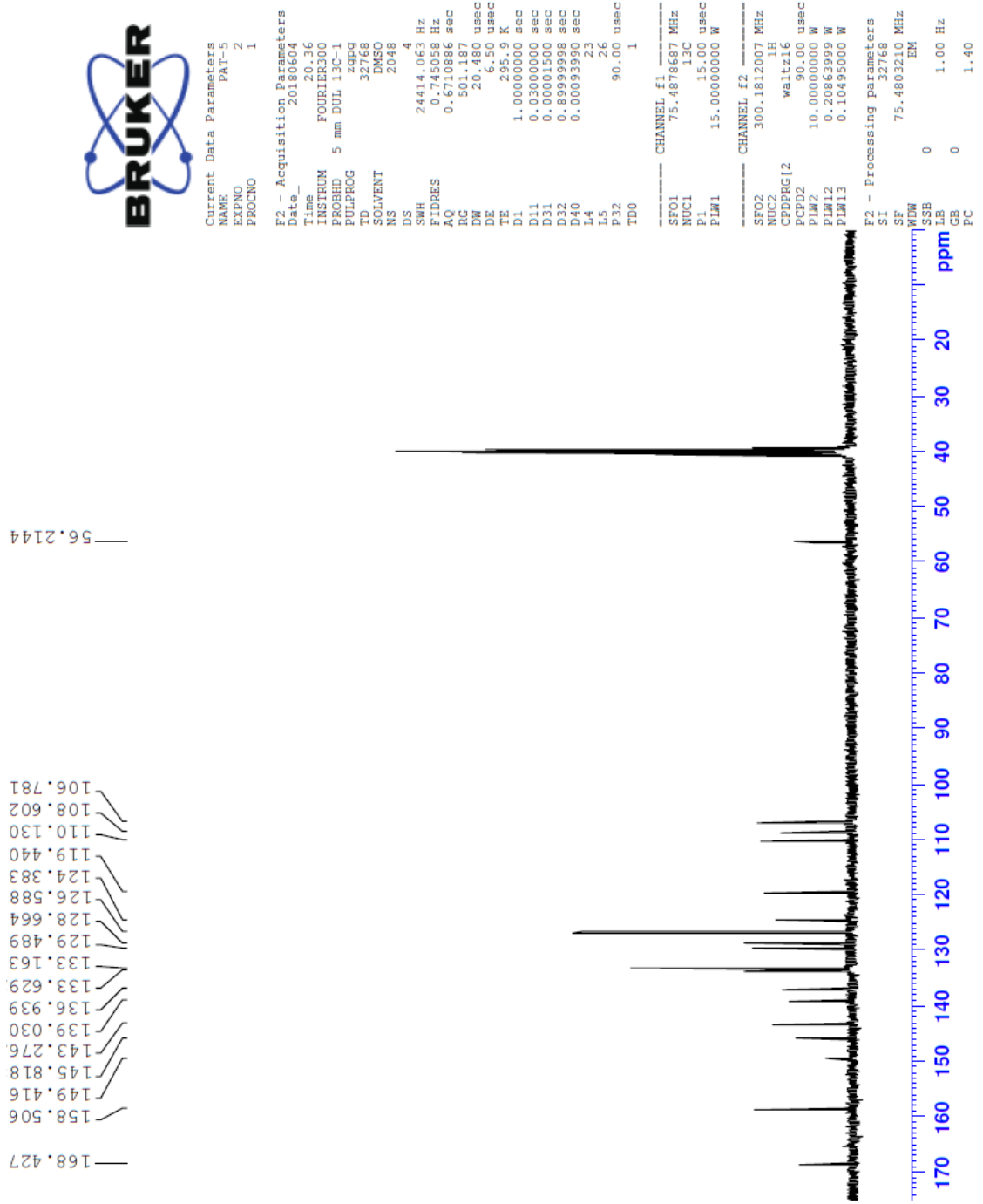
Item	Value
Acquired Date&Time	19.10.2018 10:59:57
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\PAT serisi\PAT-51.ispd
Spectrum name	PAT-51
Sample name	PAT-5
Sample ID	
Option	
Comment	DRS-8000A
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.21. Bileşik 4e'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.22. Bileşik 4e'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.23. Bileşik 4e'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\PAT-5_18.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	31	O	2	1	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	18	25	F	1	0	0	Cl	1	1	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 17.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

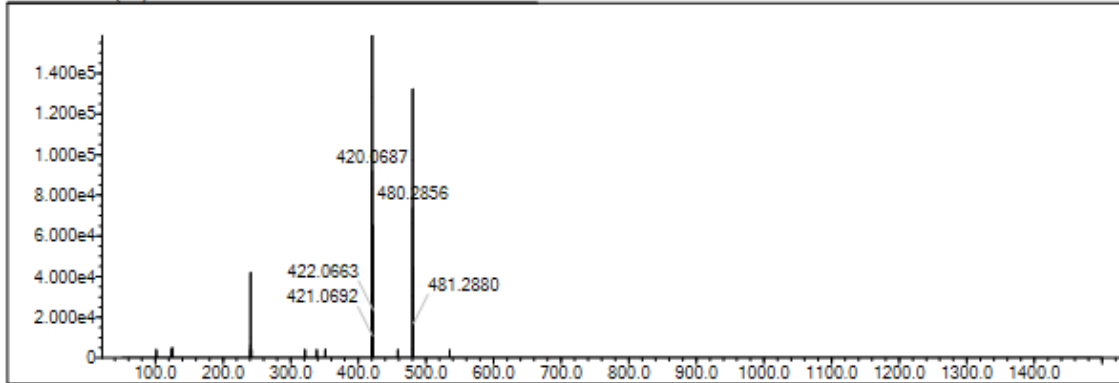
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

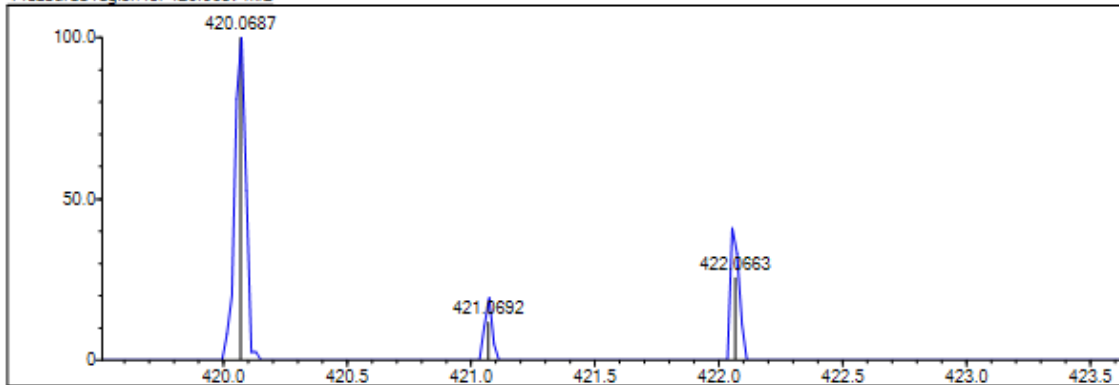
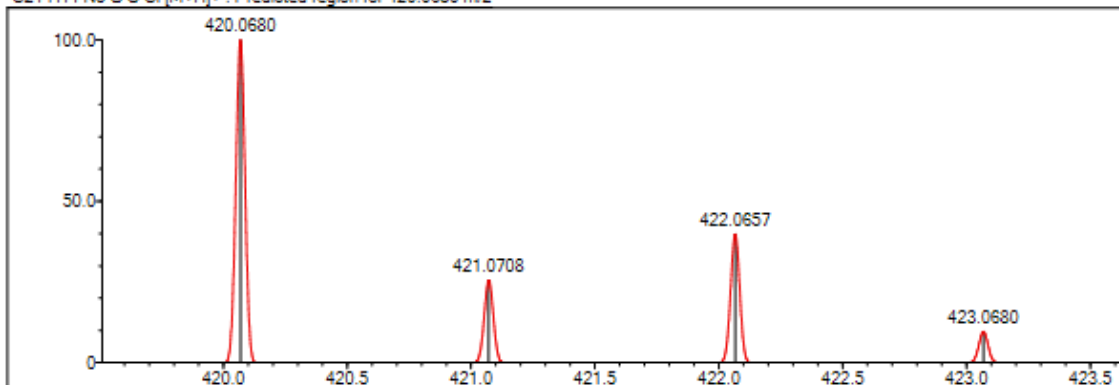
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 9.267 -> 9.373 Scan#: 1391 -> 1407



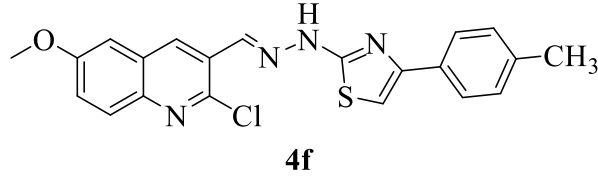
Measured region for 420.0687 m/z

C21 H14 N5 O S Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 420.0680 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	61.94	C21 H14 N5 O S Cl	[M+H] ⁺	420.0687	420.0680	0.7	1.67	62.99	17.0

Şekil 5.24. Bileşik 4e'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.6. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-metilfenil)tiyazol (4f)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 194-196 °C. Görünüm: Koyu kahve toz. Verim %70.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3313 (N-H gerilim bandı), 2987 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1614 ve 1558 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1234 (C-O gerilim bandı), 815 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

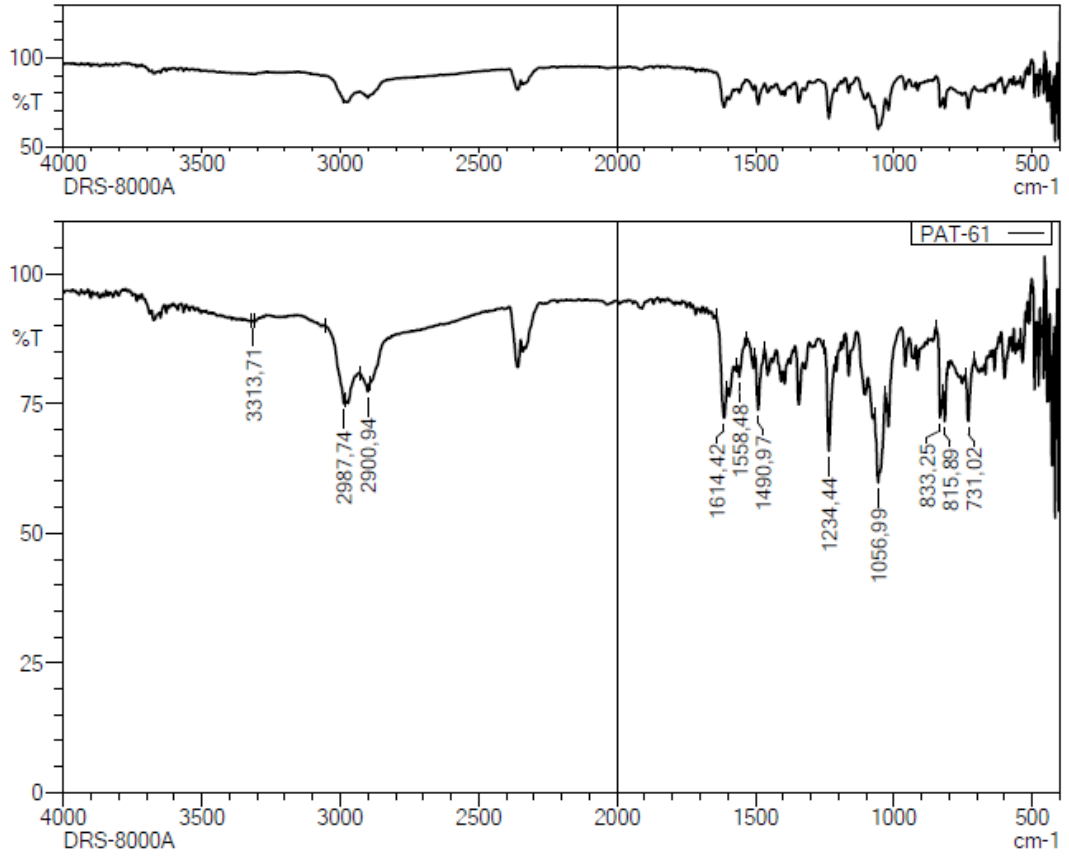
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 2.31 (3H, s, CH₃), 3.91 (3H, s, O-CH₃), 7.22 (2H, d, J = 8.04 Hz, fenil H_{3,5}), 7.34 (H, s, tiyazol H₅), 7.44 (H, dd, J_1 = 2.81 Hz, J_2 = 9.16 Hz, kinolin H₇), 7.59 (H, d, J = 2.77 Hz, kinolin H₅), 7.75 (2H, d, J = 8.10 Hz, fenil H_{2,6}), 7.84 (H, d, J = 9.19 Hz, kinolin H₈), 8.43 (H, s, -N=C-H), 8.70 (H, s, kinolin H₄).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 21.27 (C, s, fenil CH₃), 56.23 (C, s, O-CH₃), 103.85 (C, s, tiyazol C₅), 106.80 (C, s, kinolin C₅), 124.36 (C, s, kinolin C₇), 125.95 (2C, s, fenil C_{2,6}), 126.76 (C, s, kinolin C₃), 128.72 (C, s, kinolin C_{4a}), 129.50 (C, s, kinolin C₈), 129.68 (2C, s, fenil C_{3,5}), 132.33 (C, s, fenil C₁), 133.53 (C, s, fenil C₄), 136.38 (C, s, kinolin C₄), 137.39 (2C, s, kinolin C₂, tiyazol C₄), 143.24 (C, s, N=C), 145.82 (C, s, kinolin C_{8a}), 158.52 (C, s, kinolin C₆), 167.99 (C, s, tiyazol C₂).

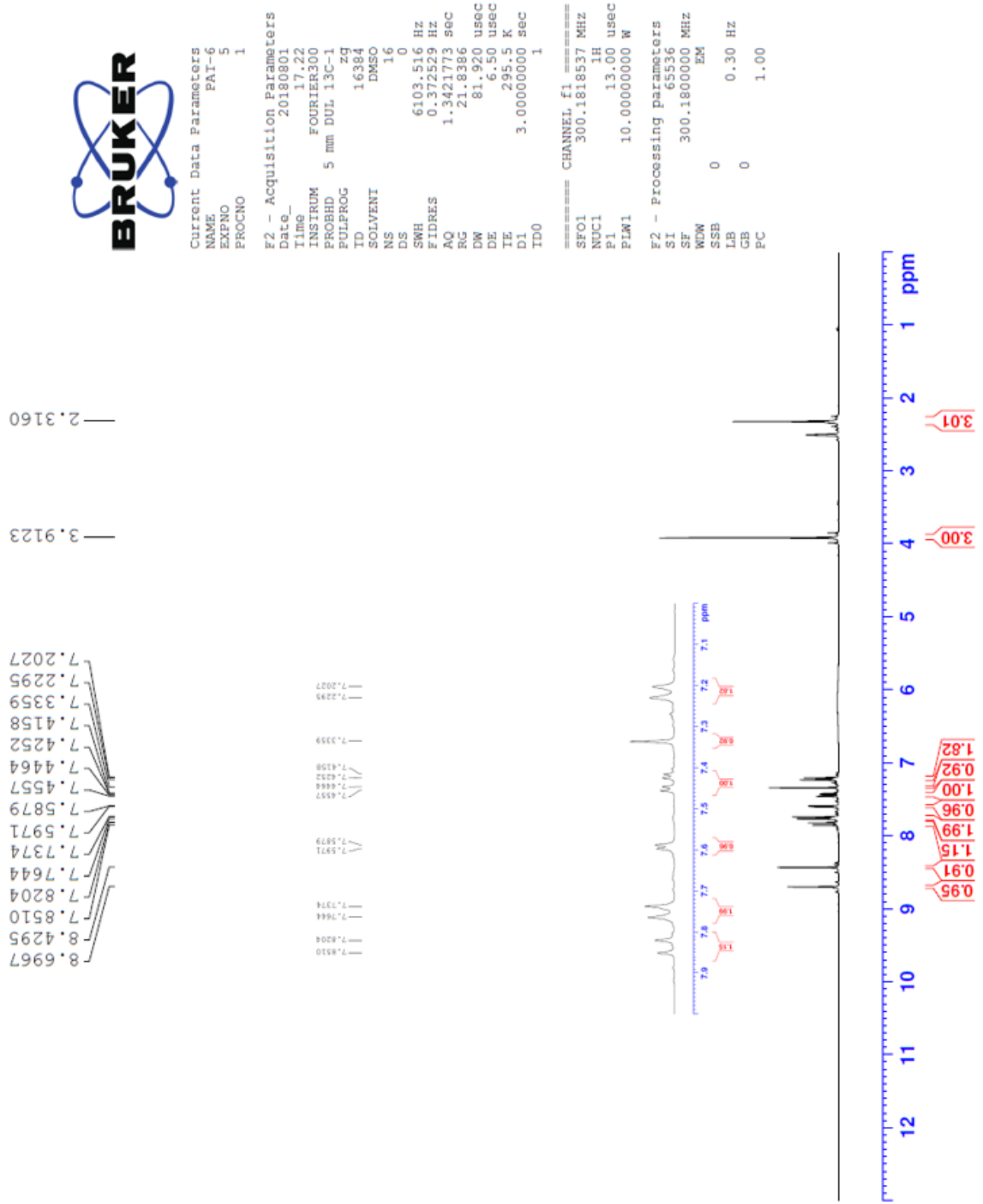
HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₁H₁₇N₄OSCl için hesaplanan: 409.0884, bulunan: 409.0868

DOPNALAB

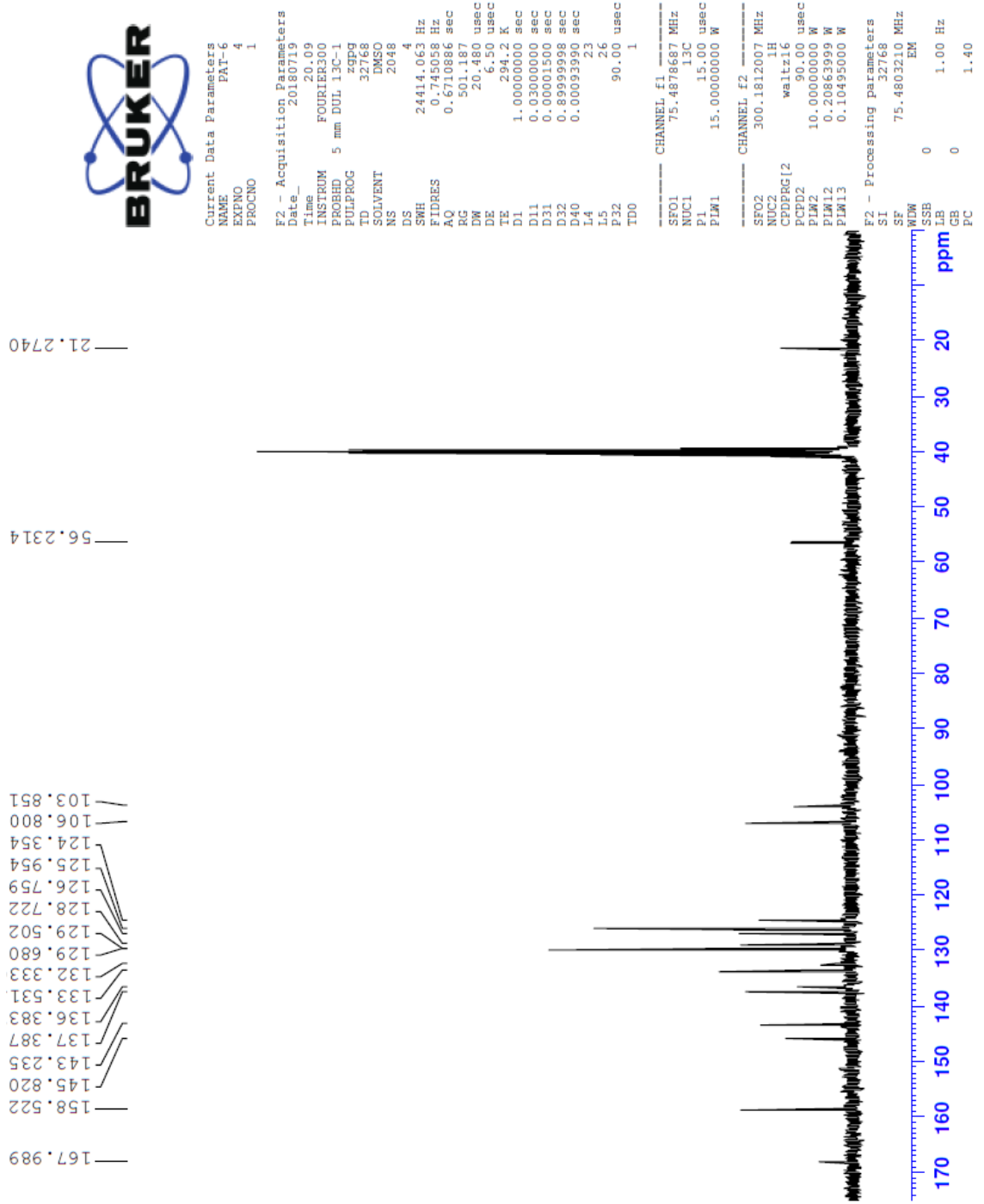
Item	Value
Acquired Date&Time	19.10.2018 11:02:53
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\PAT serisi\PAT-61.ispd
Spectrum name	PAT-61
Sample name	PAT-6
Sample ID	
Option	
Comment	DRS-8000A
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.25. Bileşik 4f'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.26. Bileşik 4f'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.27. Bileşik 4f'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\PAT-7_20.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	31	O	2	1	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	18	25	F	1	0	0	Cl	1	1	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 17.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

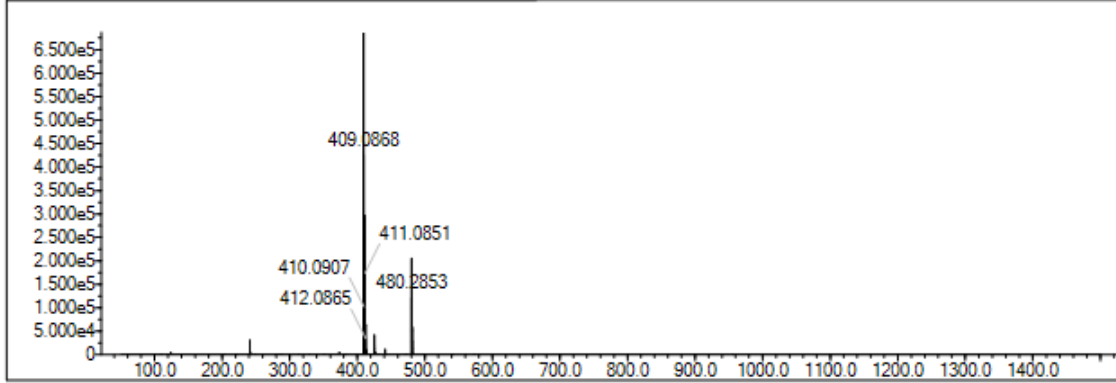
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

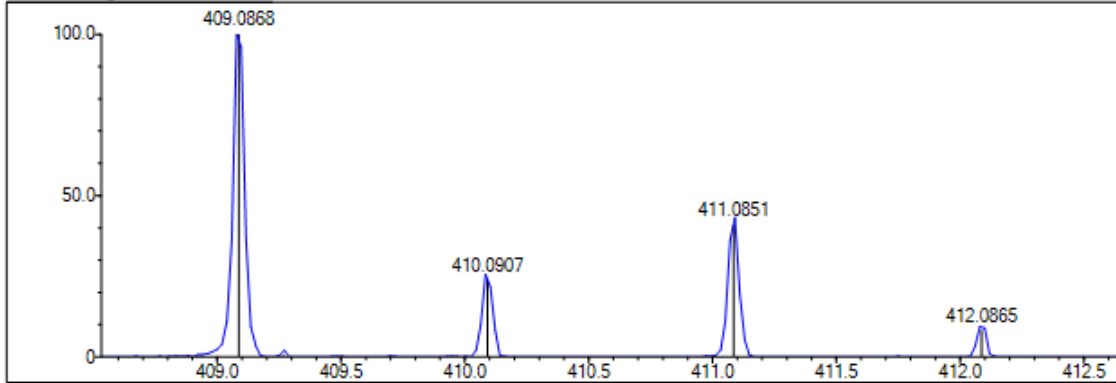
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

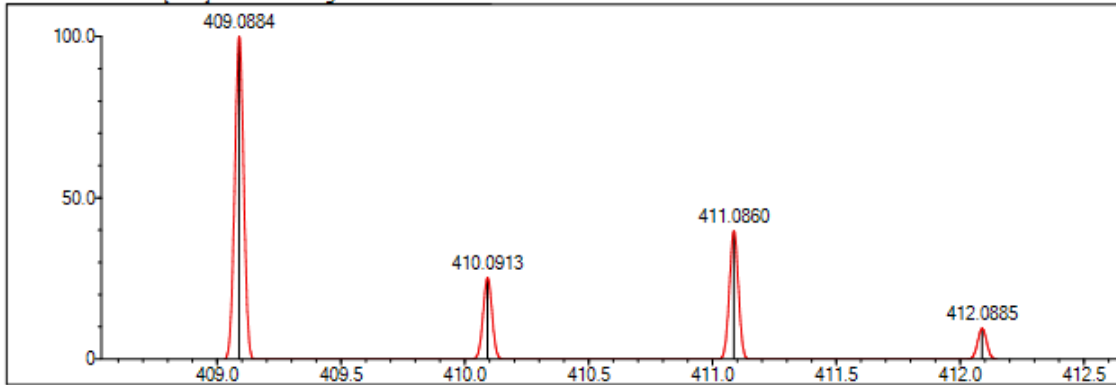
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 8.280 -> 8.680 Scan#: 1243 -> 1303



Measured region for 409.0868 m/z



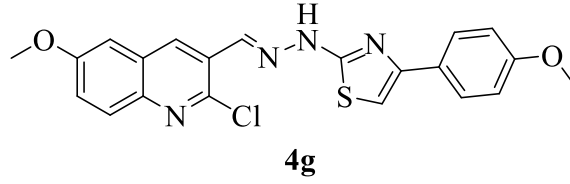
C21 H17 N4 O S Cl [M+H]+ : Predicted region for 409.0884 m/z



Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	92.72	C21 H17 N4 O S Cl	[M+H]+	409.0868	409.0884	-1.6	-3.91	100.00	15.0

Şekil 5.28. Bileşik 4f'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.7. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(4-metoksifenil)tiyazol (4g)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 176-180 °C. Görünüm: Sarı toz. Verim %73.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3375 (N-H gerilim bandı), 3061 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1620 ve 1558 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1228 (C-O gerilim bandı), 823 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

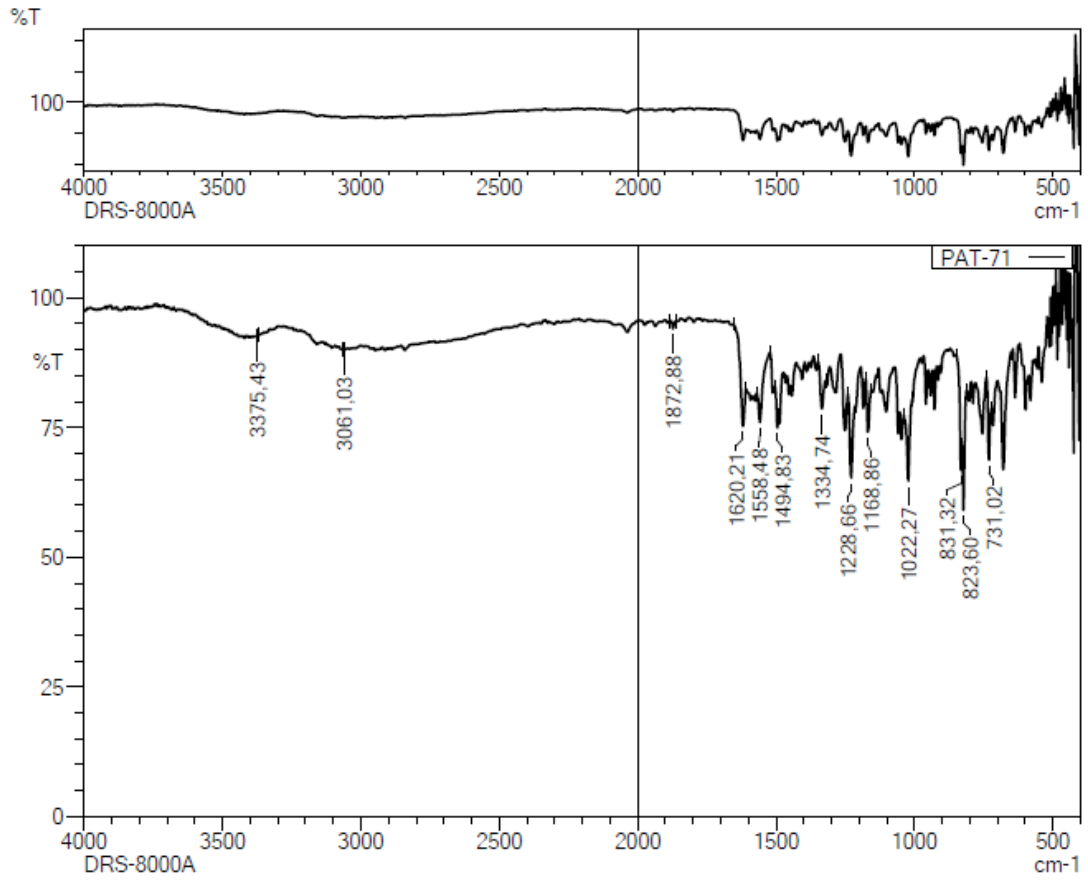
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 3.78 (3H, s, fenil O-CH₃), 3.91 (3H, s, O-CH₃), 6.97 (2H, d, J = 8.91 Hz, fenil H_{3,5}), 7.24 (H, s, tiyazol H₅), 7.43 (H, dd, J_1 =2.79 Hz, J_2 =9.19 Hz, kinolin H₇), 7.59 (H, d, J = 2.76 Hz, kinolin H₅), 7.79 (2H, d, J = 8.86 Hz, fenil H_{2,6}), 7.82 (H, d, J =9.21 Hz, kinolin H₈), 8.42 (H, s, -N=C-H), 8.69 (H, s, kinolin H₄), 12.56 (H, yayvan singlet, =N-N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 55.60 (C, s, fenil O-CH₃), 56.22 (C, s, O-CH₃), 102.64 (C, s, tiyazol C₅), 106.77 (C, s, kinolin C₅), 114.46 (2C, s, fenil C_{3,5}), 124.34 (C, s, kinolin C₇), 126.72 (C, s, kinolin C₃), 127.37 (2C, s, fenil C_{2,6}), 127.67 (C, s, kinolin C_{4a}), 128.69 (C, s, kinolin C₈), 129.48 (C, s, fenil C₁), 133.53 (C, s, kinolin C₄), 136.57 (C, s, tiyazol C₄), 143.23 (C, s, N=C), 145.82 (C, s, kinolin C_{8a}), 150.65 (C, s, kinolin C₂), 158.51 (C, s, kinolin C₆), 159.34 (C, s, fenil C₄), 168.02 (C, s, tiyazol C₂).

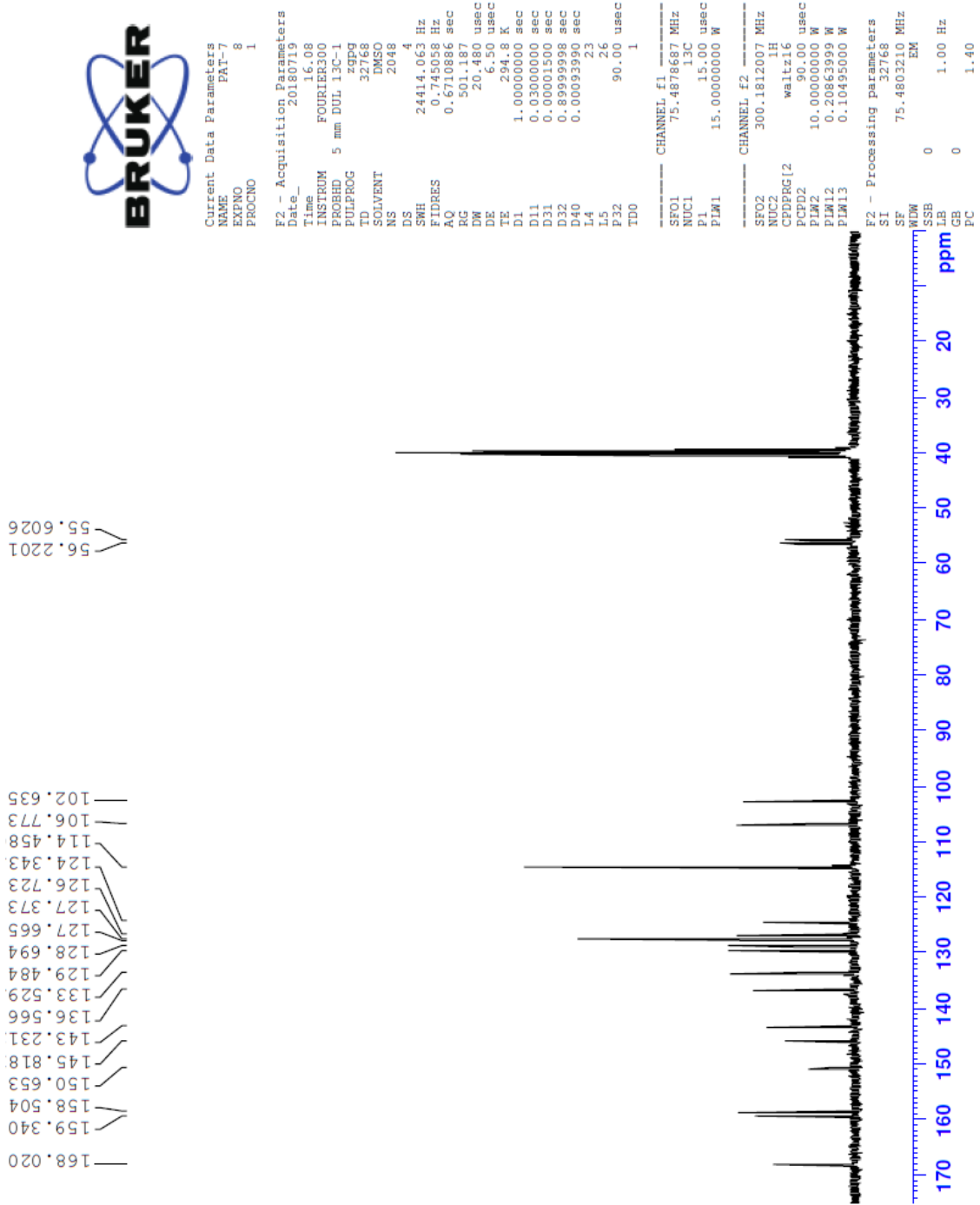
HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₁H₁₇N₄O₂SCl için hesaplanan: 425.0834, bulunan: 425.0843.

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	19.10.2018 11:09:21
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\PAT serisi\PAT-71.ispd
Spectrum name	PAT-71
Sample name	PAT-7
Sample ID	
Option	
Comment	DRS-8000A
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.29. Bileşik 4g'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.31. Bileşik 4g'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\PAT-7_26.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	31	O	2	1	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	23	F	1	0	0	Cl	1	1	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 15.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

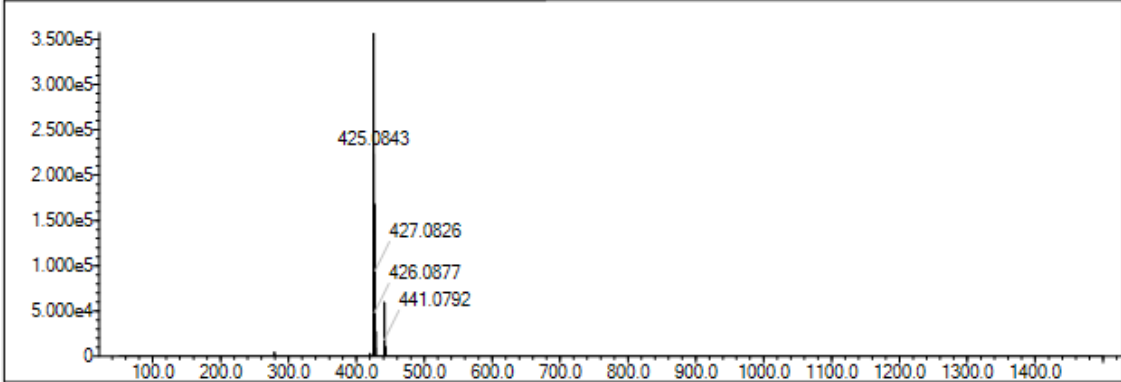
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

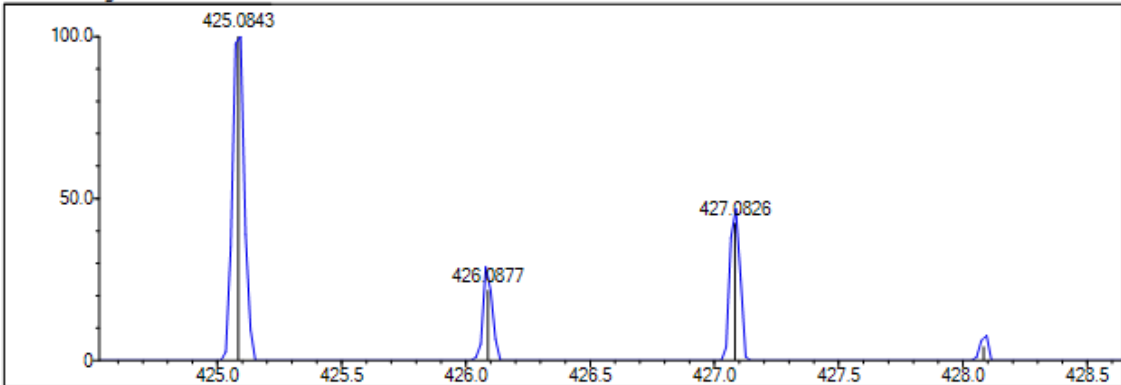
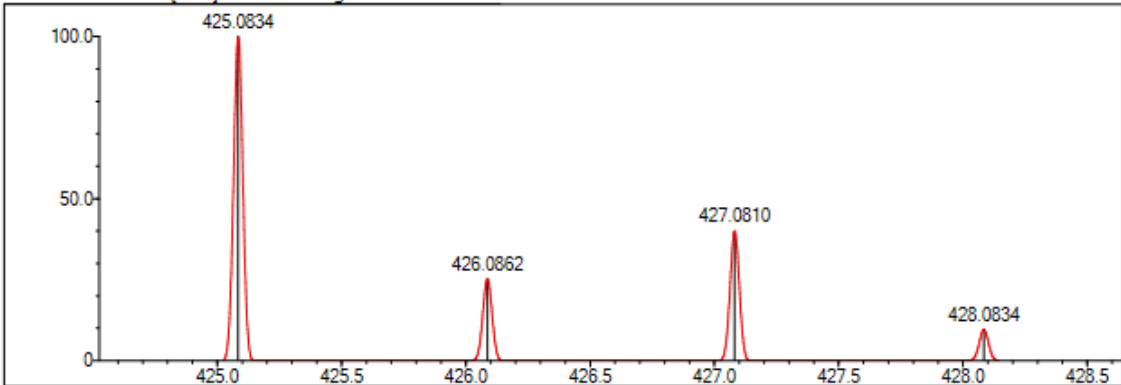
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 9.933 -> 10.107 Scan#: 1491 -> 1517



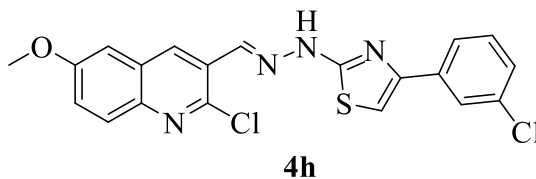
Measured region for 425.0843 m/z

C21 H17 N4 O2 S Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 425.0834 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	81.42	C21 H17 N4 O2 S Cl	[M+H] ⁺	425.0843	425.0834	0.9	2.12	83.77	15.0

Şekil 5.32. Bileşik 4g'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.8. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(3-klorofenil)tiyazol (4h)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 200-202 °C. Görünüm: Sarı toz. Verim %75.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3398 (N-H gerilim bandı), 3049 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1614 ve 1492 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1234 (C-O gerilim bandı), 825 (1,3-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

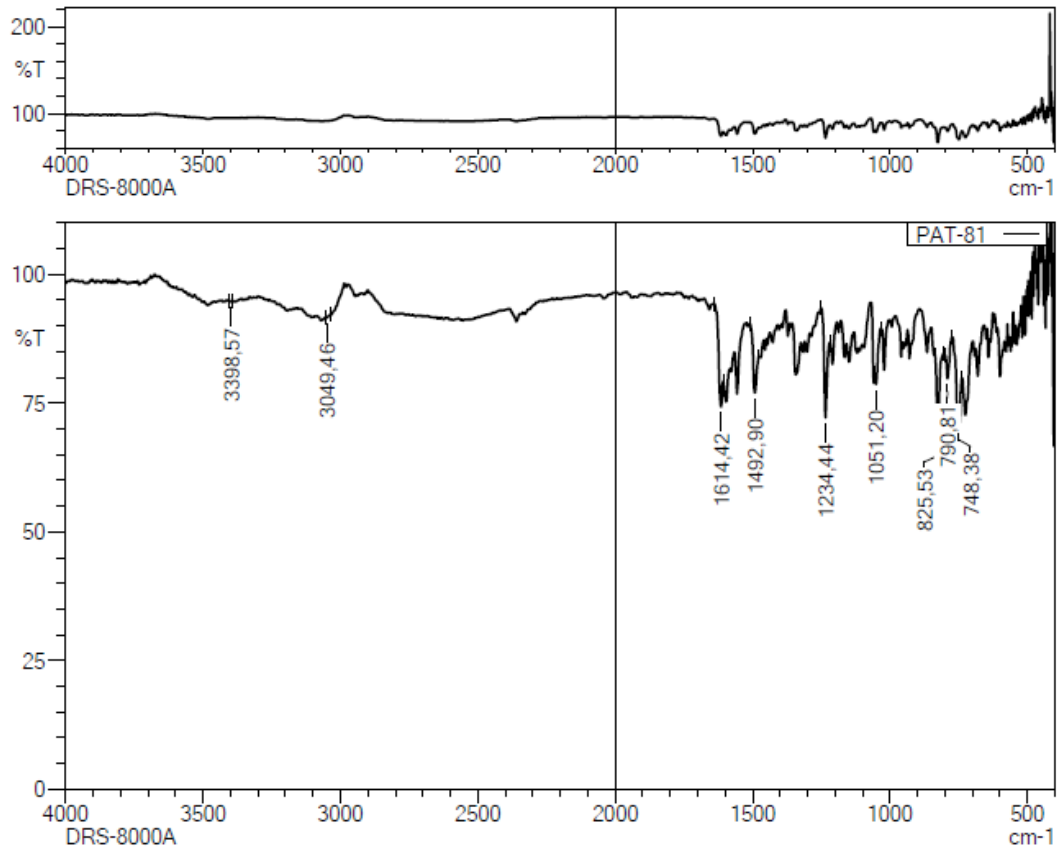
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 3.92 (3H, s, O-CH₃), 7.35-7.38 (H, m, fenil H₅), 7.42-7.48 (2H, m, kinolin H₇, fenil H₆), 7.59 (H, s, tiyazol H₅), 7.60 (H, d, J = 2.79 Hz, kinolin H₅), 7.82-7.86 (2H, m, kinolin H₈, fenil H₄), 7.91 (H, s, fenil H₂), 8.43 (H, s, -N=C-H), 8.71 (H, s, kinolin H₄), 12.63 (H, yayvan singlet, =N-N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 56.23 (C, s, O-CH₃), 106.40 (C, s, tiyazol C₅), 106.80 (C, s, kinolin C₅), 124.40 (C, s, kinolin C₇), 124.53 (C, s, fenil C₆), 125.68 (C, s, fenil C₄), 126.67 (C, s, kinolin C₃), 127.81 (C, s, kinolin C_{4a}), 128.70 (C, s, kinolin C₈), 129.50 (C, s, fenil C₅), 131.04 (C, s, fenil C₂), 133.63 (C, s, fenil C₁), 133.96 (C, s, fenil C₃), 136.76 (C, s, kinolin C₄), 136.97 (C, s, tiyazol C₄), 143.27 (C, s, N=C), 145.82 (C, s, kinolin C_{8a}), 149.49 (C, s, kinolin C₂), 158.52 (C, s, kinolin C₆), 168.24 (C, s, tiyazol C₂).

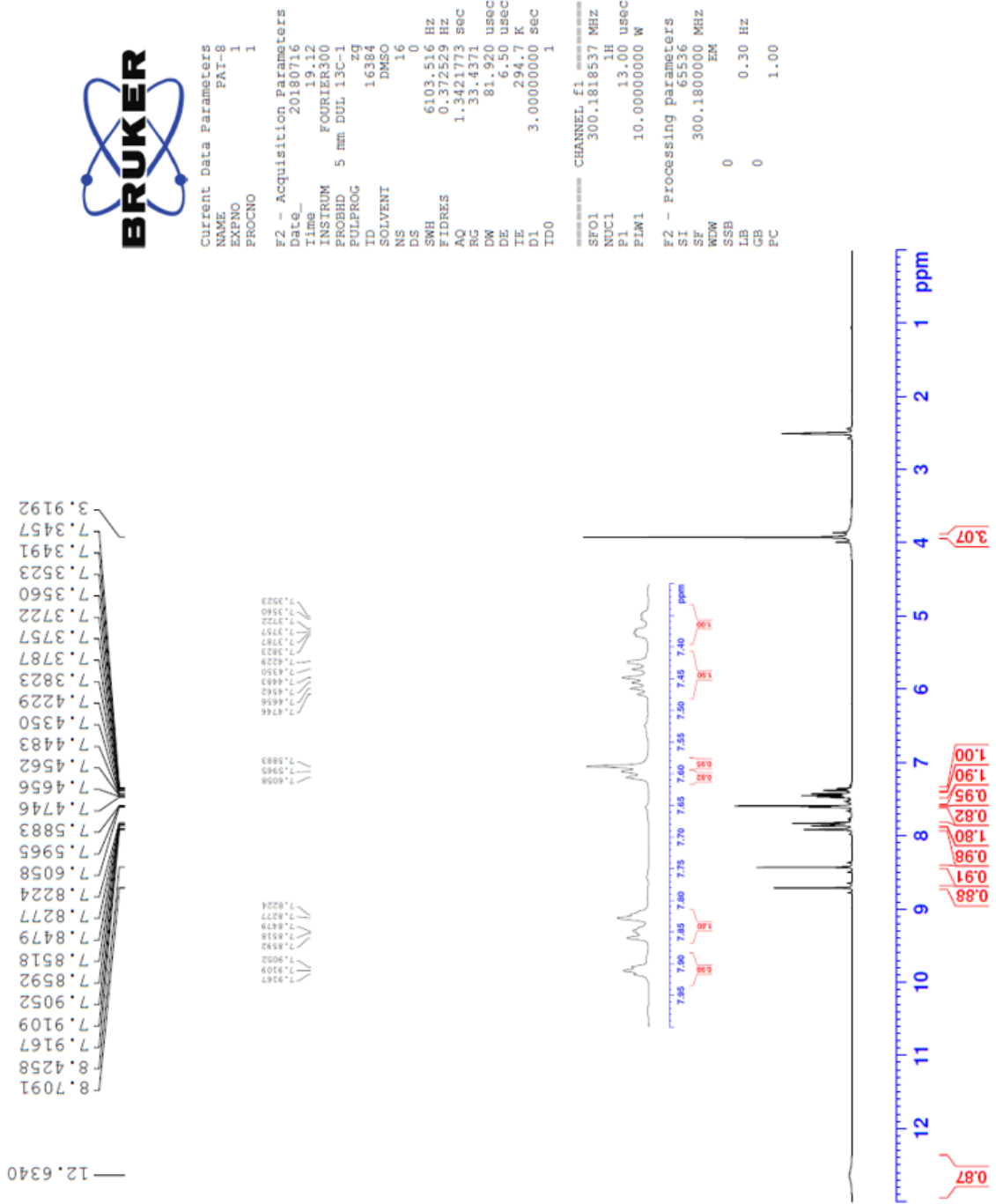
HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₀H₁₄N₄OSCl₂ için hesaplanan: 429.0338, bulunan: 429.0344

DOPNALAB

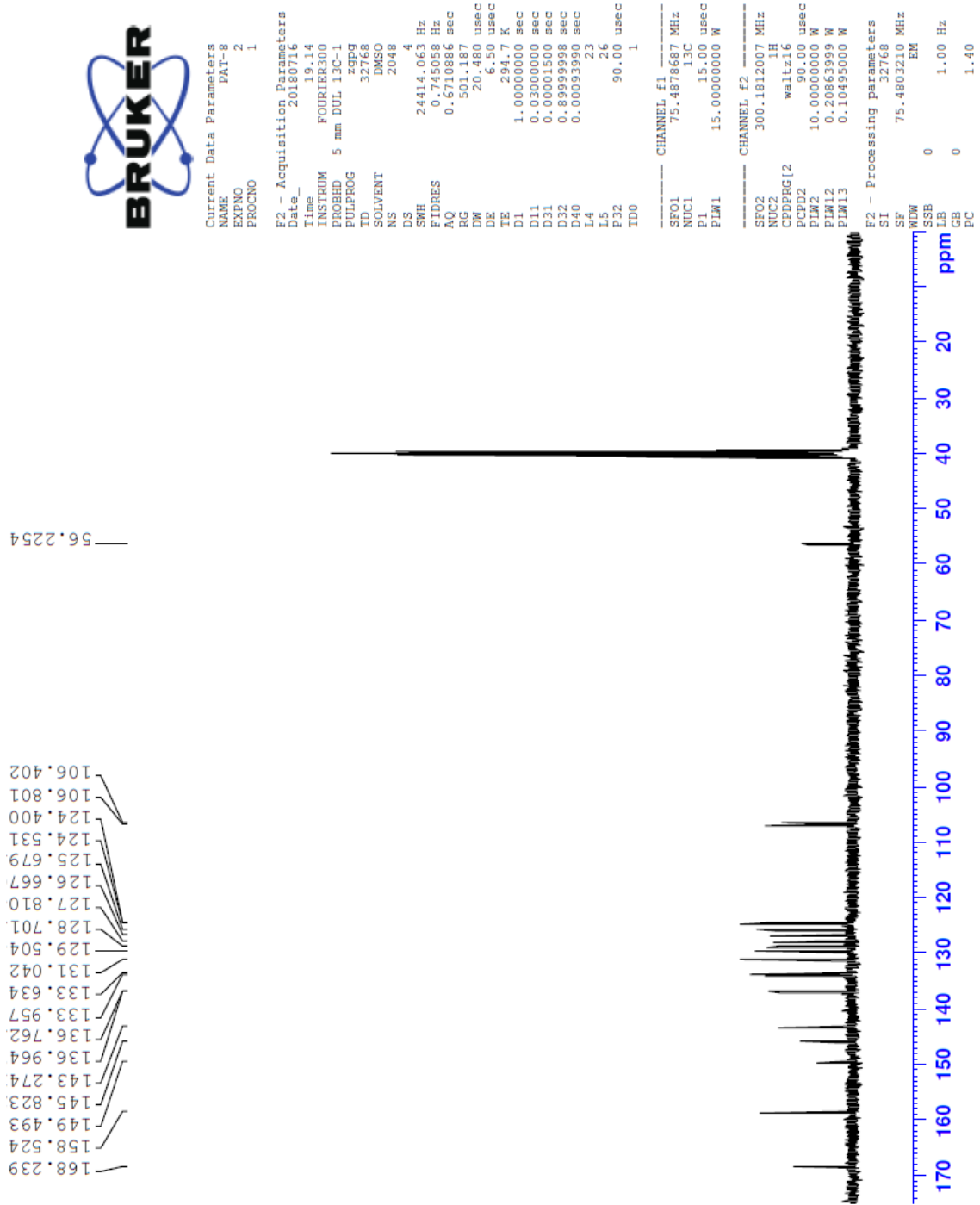
Item	Value
Acquired Date&Time	19.10.2018 11:16:00
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\PAT seri1\PAT-81.ispd
Spectrum name	PAT-81
Sample name	PAT-8
Sample ID	
Option	
Comment	DRS-8000A
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.33. Bileşik 4h'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.34. Bileşik 4h'ye ait ¹H NMR spektrumu



Şekil 5.35. Bileşik 4h'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\PAT-8'_23 lod

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	31	O	2	1	3	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	18	25	F	1	0	0	Cl	1	1	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 17.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

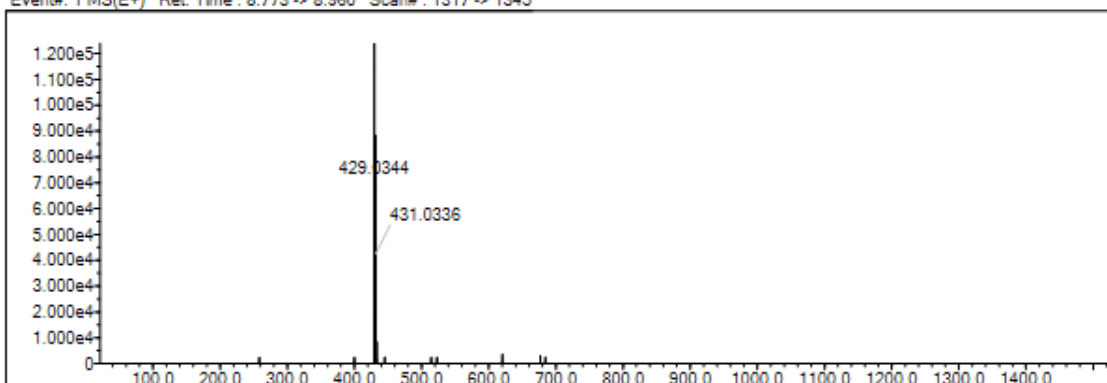
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

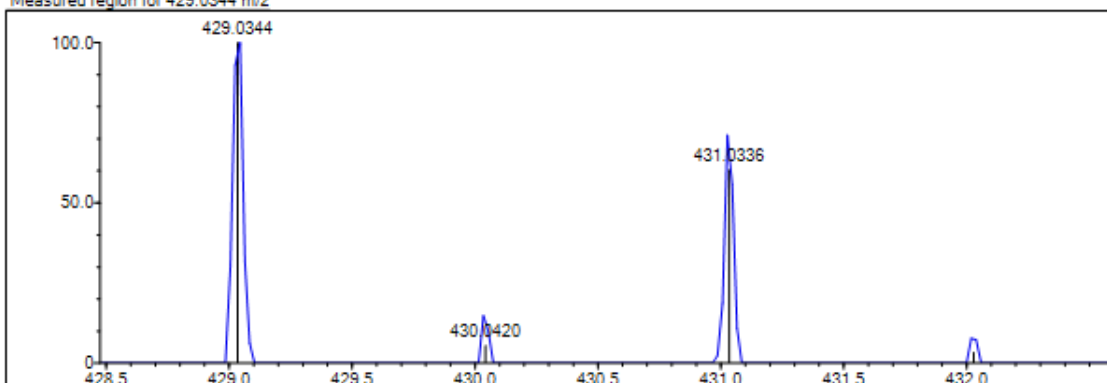
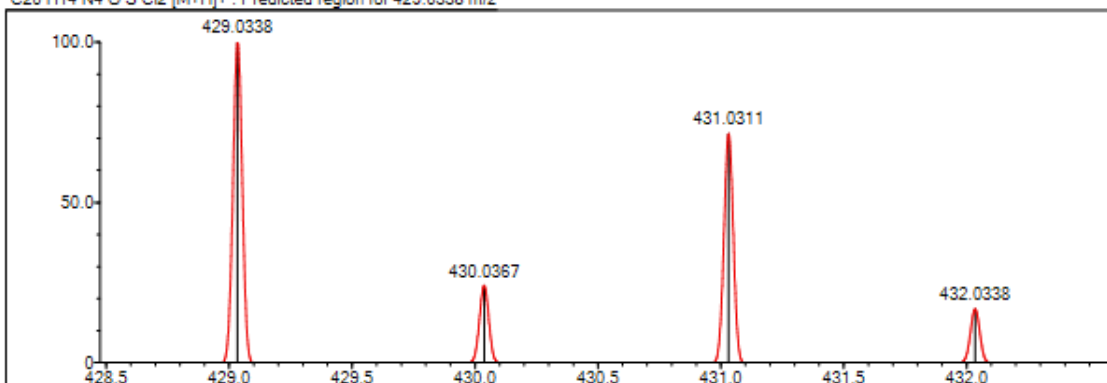
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 8.773 -> 8.960 Scan#: 1317 -> 1345



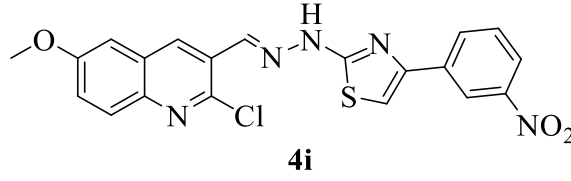
Measured region for 429.0344 m/z

C20 H14 N4 O S Cl2 [M+H]⁺: Predicted region for 429.0338 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	51.31	C20 H14 N4 O S Cl2	[M+H] ⁺	429.0344	429.0338	0.6	1.40	51.82	15.0

Şekil 5.36. Bileşik 4h'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.9. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(3-nitrofenil)tiyazol (4i)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 212-214 °C. Görünüm: Koyu sarı toz. Verim %79.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3327 (N-H gerilim bandı), 3072 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1560 ve 1350 (NO_2 gerilmesi), 1579 ve 1512 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1234 (C-O gerilim bandı), 817 (1,3-Disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

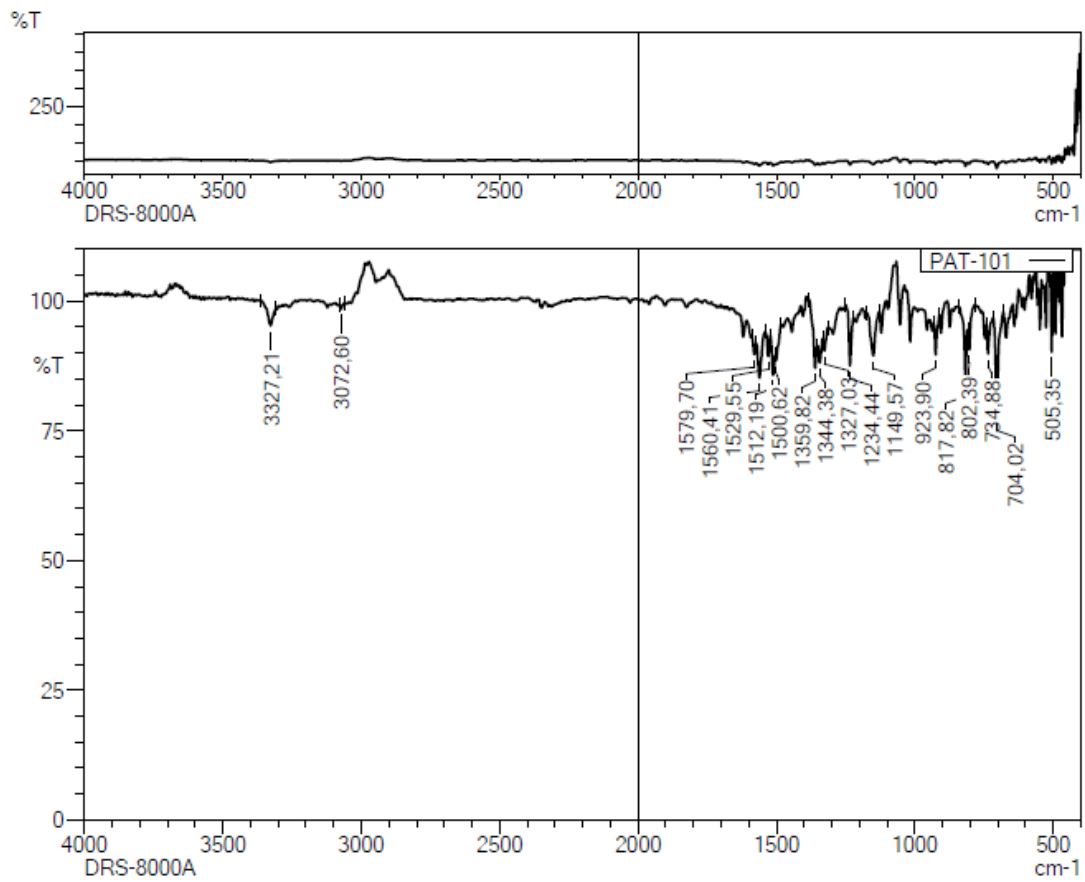
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ : 3.92 (3H, s, O- CH_3), 7.43 (H, dd, $J_1=2.79$ Hz, $J_2=9.17$ Hz, kinolin H_7), 7.59 (H, d, $J=2.76$ Hz, kinolin H_5), 7.70 (H, t, $J=8.02$ Hz, fenil H_5), 7.75 (H, s, tiyazol H_5), 7.83 (H, d, $J=9.19$ Hz, kinolin H_8), 8.12-8.16 (H, m, fenil H_4), 8.29 (H, brd, $J=8.17$ Hz, fenil H_6), 8.41 (H, s, $-\text{N}=\text{C}-\text{H}$), 8.65 (H, s, fenil H_2), 8.70 (H, s, kinolin H_4), 12.72 (H, yayvan singlet, $=\text{N}-\text{N}-\text{H}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ : 56.22 (C, s, O- CH_3), 106.79 (C, s, kinolin C_5), 107.49 (C, s, tiyazol C_5), 120.39 (C, s, fenil C_5), 122.57 (C, s, fenil C_4), 124.40 (C, s, kinolin C_7), 126.60 (C, s, kinolin C_3), 128.67 (C, s, kinolin C_{4a}), 129.50 (2C, s, kinolin C_8 , fenil C_2), 130.71 (C, s, fenil C_1), 132.02 (C, s, fenil C_6), 133.65 (C, s, fenil C_3), 136.42 (C, s, kinolin C_4), 136.89 (C, s, tiyazol C_4), 143.28 (C, s, $\text{N}=\text{C}$), 145.81 (C, s, kinolin C_{8a}), 148.70 (C, s, kinolin C_2), 158.51 (C, s, kinolin C_6), 168.47 (C, s, tiyazol C_2).

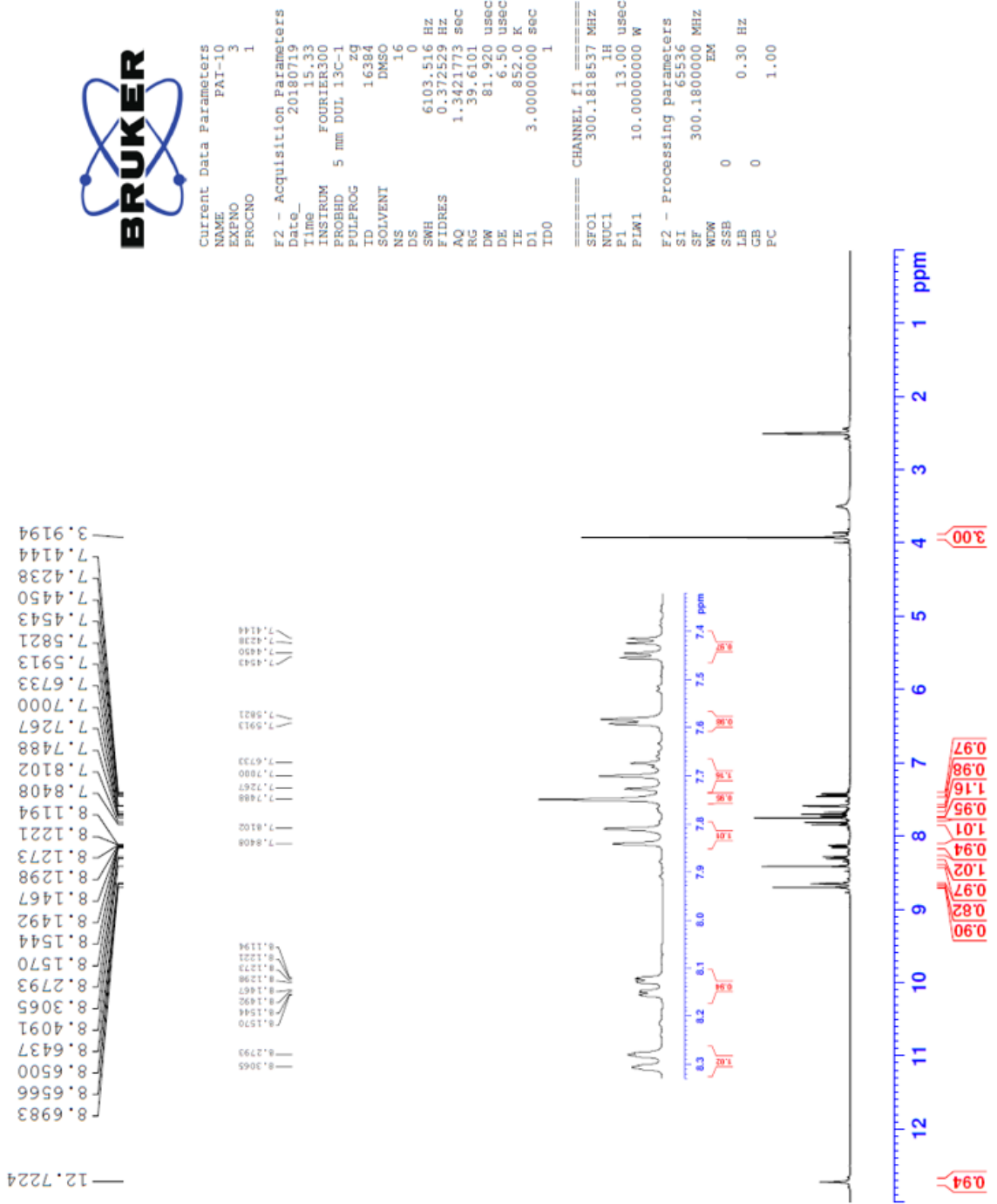
HRMS ($-m/z$): $[\text{M}+\text{H}]^+$: $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_3\text{SCl}$ için hesaplanan: 440.0579, bulunan: 440.0599

DOPNALAB

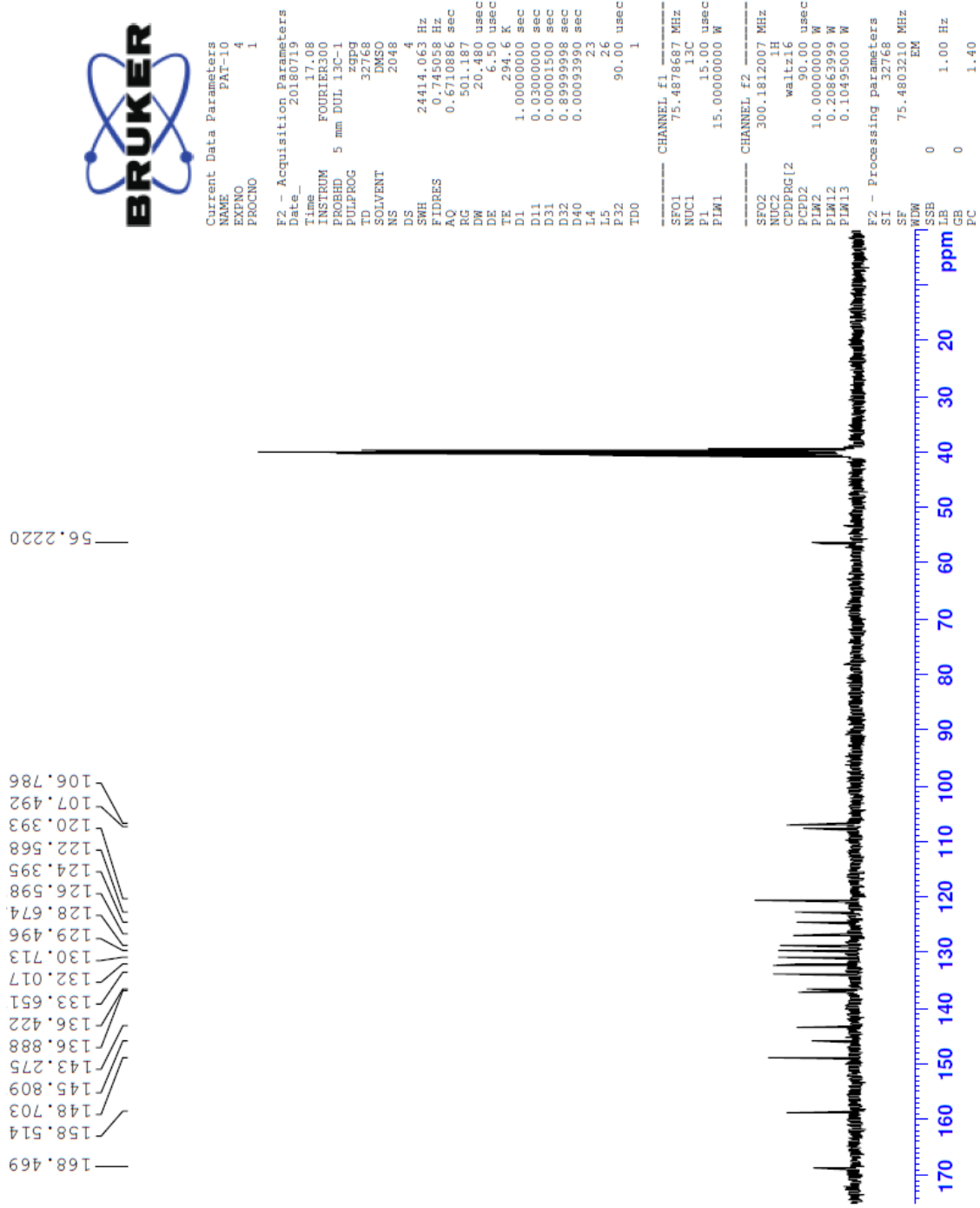
Item	Value
Acquired Date&Time	19.10.2018 11:18:41
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\PAT serisi\PAT-101.ispd
Spectrum name	PAT-101
Sample name	PAT-10
Sample ID	
Option	
Comment	DRS-8000A
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.37. Bileşik 4i'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.38. Bileşik 4i'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.39. Bileşik 4i'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\PAT-10_24.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	31	O	2	1	3	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	25	F	1	0	1	Cl	1	1	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 21.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

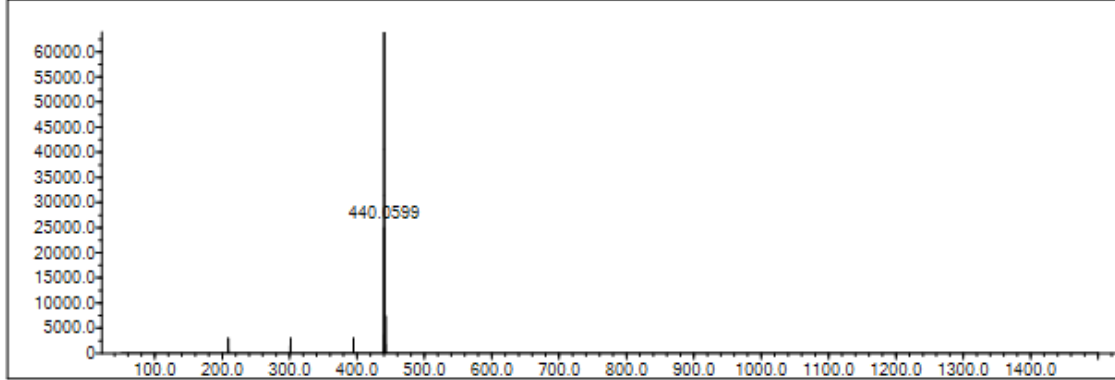
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

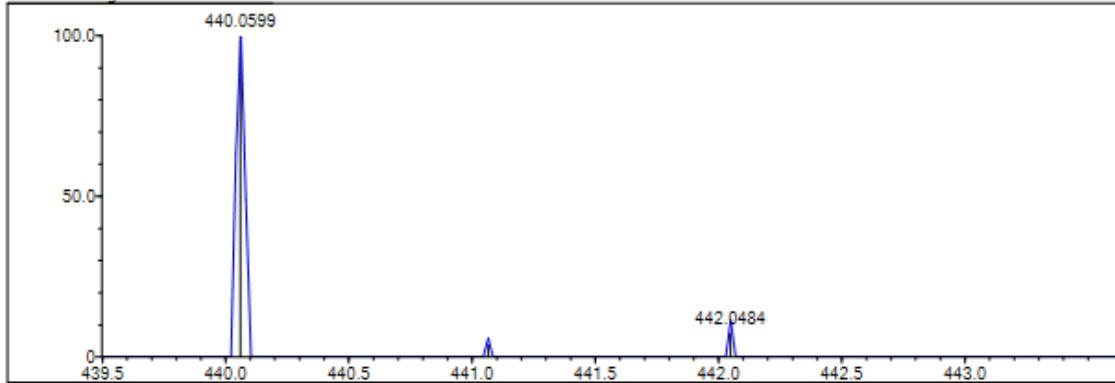
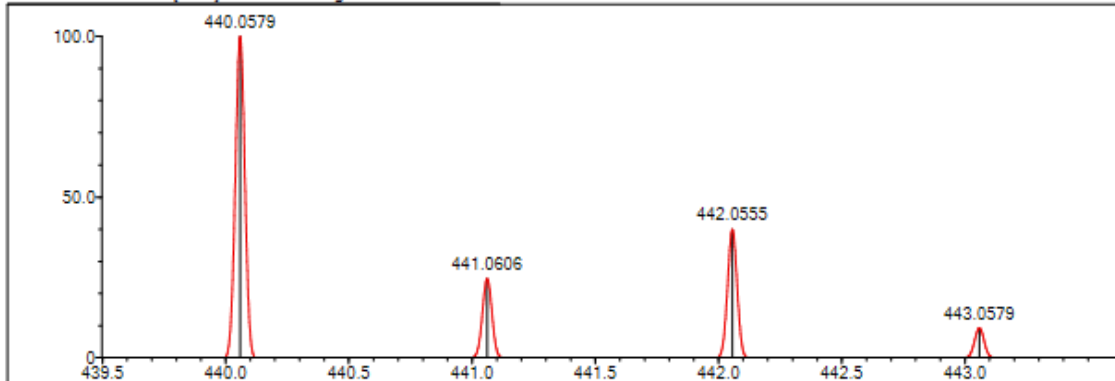
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 10.120 -> 10.267 Scan#: 1519 -> 1541



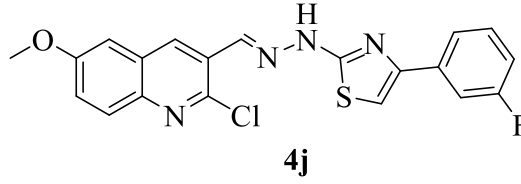
Measured region for 440.0599 m/z

C20 H14 N5 O3 S Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 440.0579 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	30.77	C20 H14 N5 O3 S Cl	[M+H] ⁺	440.0599	440.0579	2.0	4.54	33.76	16.0

Şekil 5.40. Bileşik 4i'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.10. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(3-florofenil)tiyazol (4j)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 221-223 °C. Görünüm: Sarı toz. Verim %76.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3213 (N-H gerilim bandı), 2999 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1587 ve 1440 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1232 (C-O gerilim bandı), 806 (1,3-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

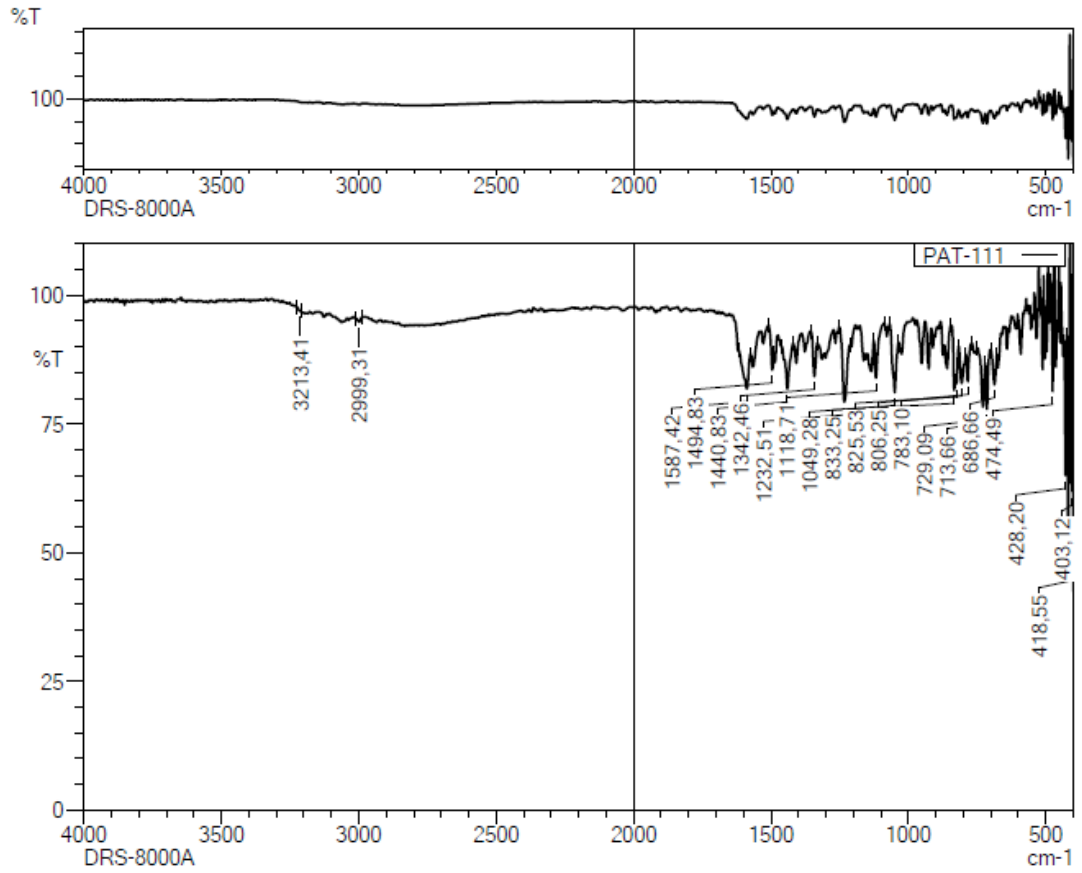
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 3.92 (3H, s, O-CH₃), 7.14 (H, td, $J_1 = 2.46$ Hz, $J_2 = 8.54$ Hz, fenil H₅), 7.43-7.50 (2H, m, kinolin H₇, fenil H₂), 7.56 (H, s, tiyazol H₅), 7.60 (H, d, $J = 2.73$ Hz, kinolin H₅), 7.63-7.68 (H, m, fenil H₄), 7.72 (H, d, $J = 7.86$ Hz, fenil H₆), 7.85 (H, d, $J = 9.18$ Hz, kinolin H₈), 8.43 (H, s, -N=C-H), 8.71 (H, s, kinolin H₄), 12.65 (H, yayvan singlet, =N-N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 56.23 (C, s, O-CH₃), 106.29 (C, s, tiyazol C₅), 106.80 (C, s, kinolin C₅), 112.37 ve 112.67 (C, s, fenil C₄), 114.62 ve 114.90 (C, s, fenil C₂), 122.05 (C, s, fenil C₆), 124.39 (C, s, kinolin C₇), 126.67 (C, s, kinolin C₃), 128.70 (C, s, kinolin C_{4a}), 129.50 (C, s, fenil C₅), 131.19 (2C, s, kinolin C₈, tiyazol C₄), 133.62 (C, s, fenil C₁), 136.72 (C, s, kinolin C₄), 143.27 (C, s, N=C), 145.82 (C, s, kinolin C_{8a}), 158.52 (C, s, kinolin C₆), 161.39 (C, s, fenil C₃), 164.60 (C, s, kinolin C₂), 168.19 (C, s, tiyazol C₂).

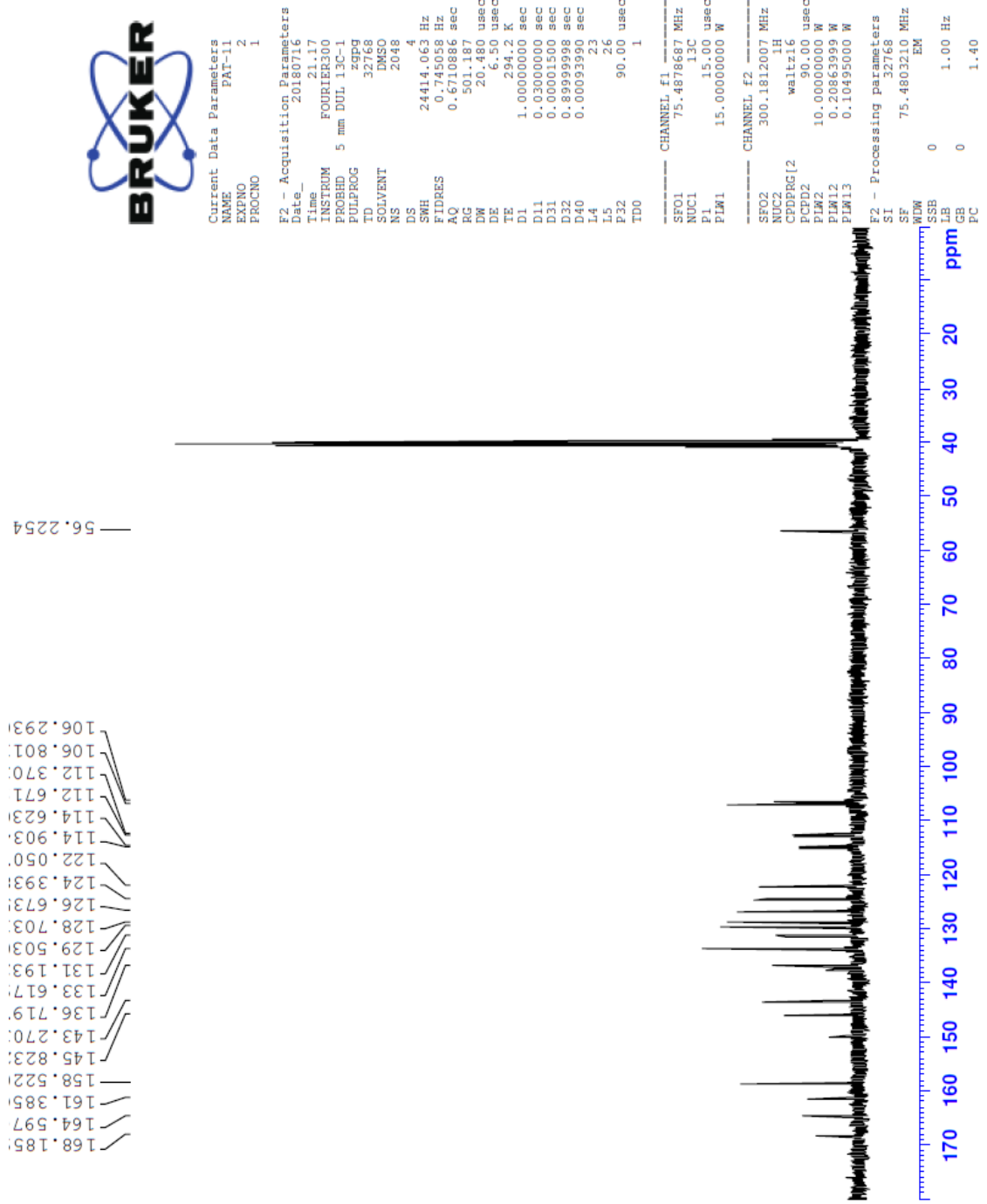
HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₀H₁₄N₄OSFCl için hesaplanan: 413.0634, bulunan: 413.0651

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	19.10.2018 11:22:38
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\PAT serisi\PAT-111.ispd
Spectrum name	PAT-111
Sample name	PAT-11
Sample ID	
Option	
Comment	DRS-8000A
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.41. Bileşik 4j'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.43. Bileşik 4j'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\PAT-12_26.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	31	O	2	1	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	25	F	1	0	1	Cl	1	1	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 20.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

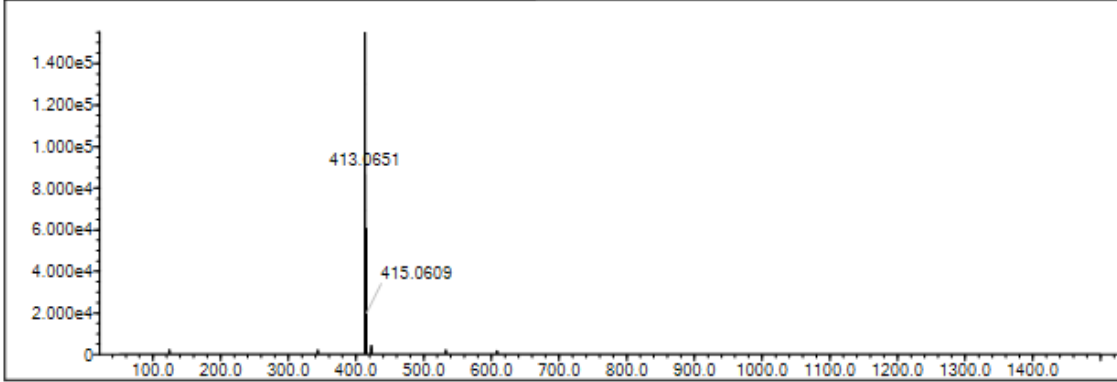
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

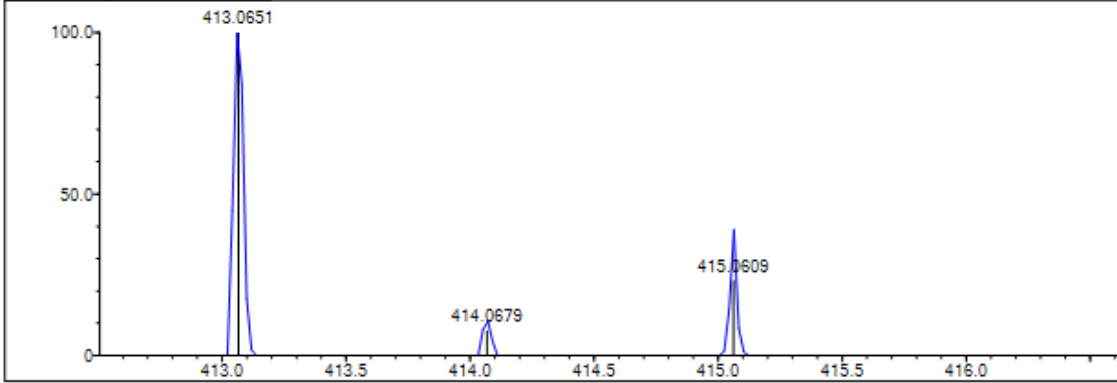
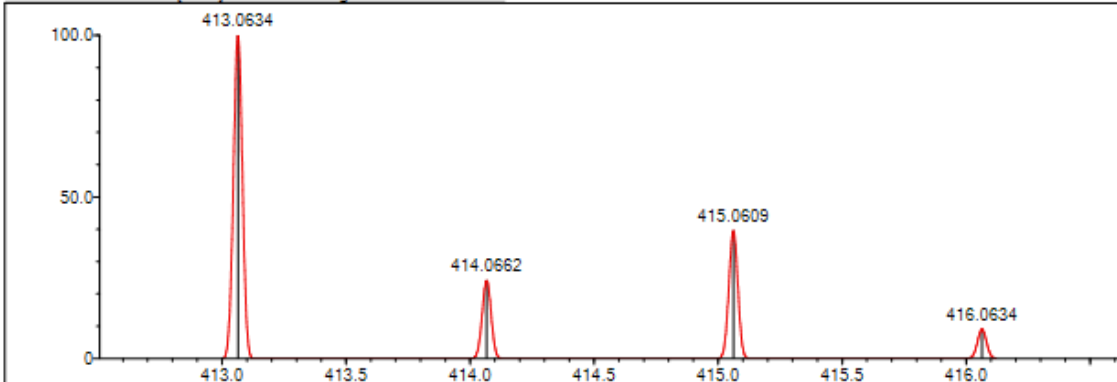
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 6.773 -> 7.027 Scan# : 1017 -> 1055



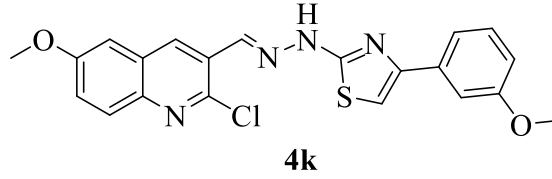
Measured region for 413.0651 m/z

C20 H14 N4 O F S Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 413.0634 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	58.47	C20 H14 N4 O F S Cl	[M+H] ⁺	413.0651	413.0634	1.7	4.12	63.41	15.0

Şekil 5.44. Bileşik 4j'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.11. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(3-metoksifenil)tiyazol (4k)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 217-220 °C. Görünüm: Koyu sarı ince toz. Verim %70.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3300 (N-H gerilim bandı), 3057 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1598 ve 1494 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1234 (C-O gerilim bandı), 829 (1,3-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

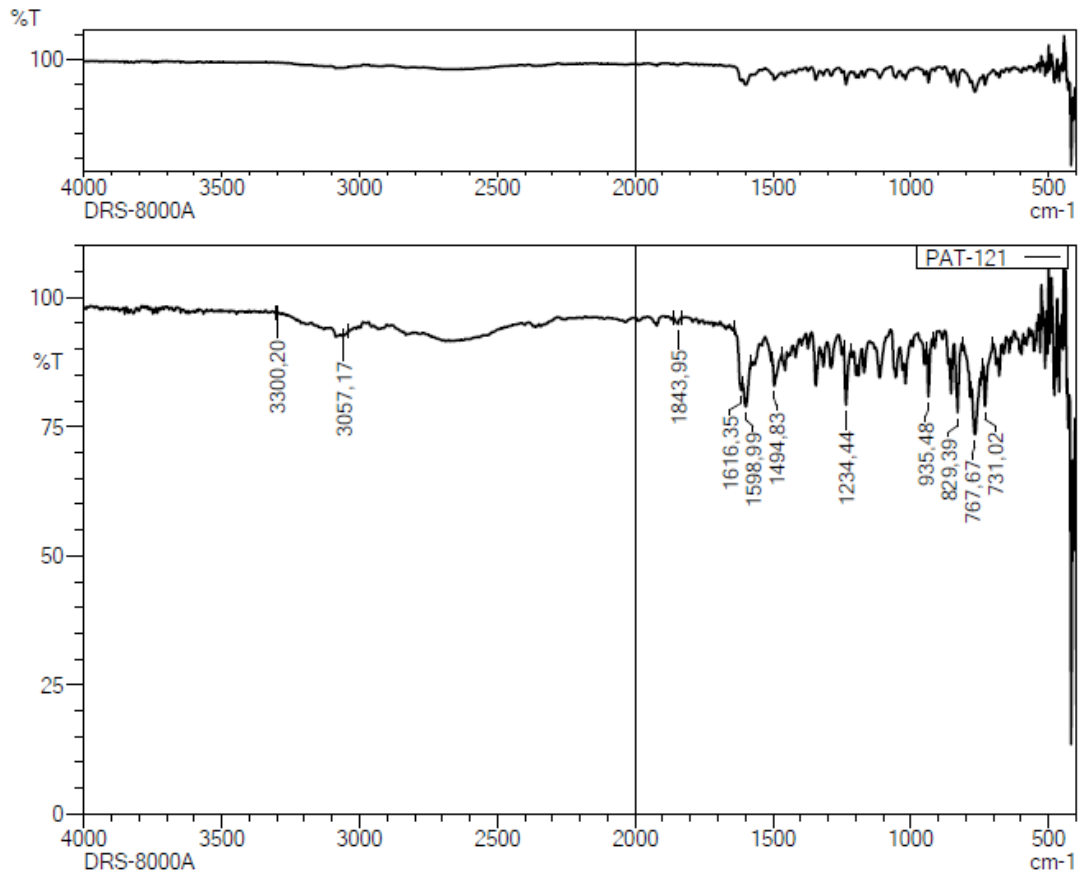
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 3.80 (3H, s, fenil O-CH₃), 3.92 (3H, s, O-CH₃), 6.87-6.90 (H, m, fenil H₄), 7.33 (H, t, $J=7.91$ Hz, fenil H₅), 7.43-7.46 (3H, m, kinolin H₇, fenil H₂, H₆), 7.47 (H, s, tiyazol H₅), 7.61 (H, d, $J=2.77$ Hz, kinolin H₅), 7.85 (H, d, $J=9.18$ Hz, kinolin H₈), 8.43 (H, s, -N=C-H), 8.72 (H, s, kinolin H₄), 12.66 (H, yayvan singlet, =N-N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 55.55 (C, s, fenil O-CH₃), 56.24 (C, s, O-CH₃), 105.19 (C, s, tiyazol C₅), 106.79 (C, s, kinolin C₅), 111.22 (C, s, fenil C₂), 113.96 (C, s, fenil C₄), 118.40 (C, s, fenil C₆), 124.40 (C, s, kinolin C₇), 126.72 (C, s, kinolin C₃), 128.72 (C, s, kinolin C_{4a}), 129.50 (C, s, kinolin C₈), 130.19 (C, s, fenil C₅), 133.59 (C, s, fenil C₁), 136.26 (C, s, tiyazol C₄), 136.60 (C, s, kinolin C₄), 143.82 (C, s, N=C), 145.82 (C, s, kinolin C_{8a}), 150.79 (C, s, kinolin C₂), 158.52 (C, s, kinolin C₆), 159.98 (C, s, fenil C₃), 168.01 (C, s, tiyazol C₂).

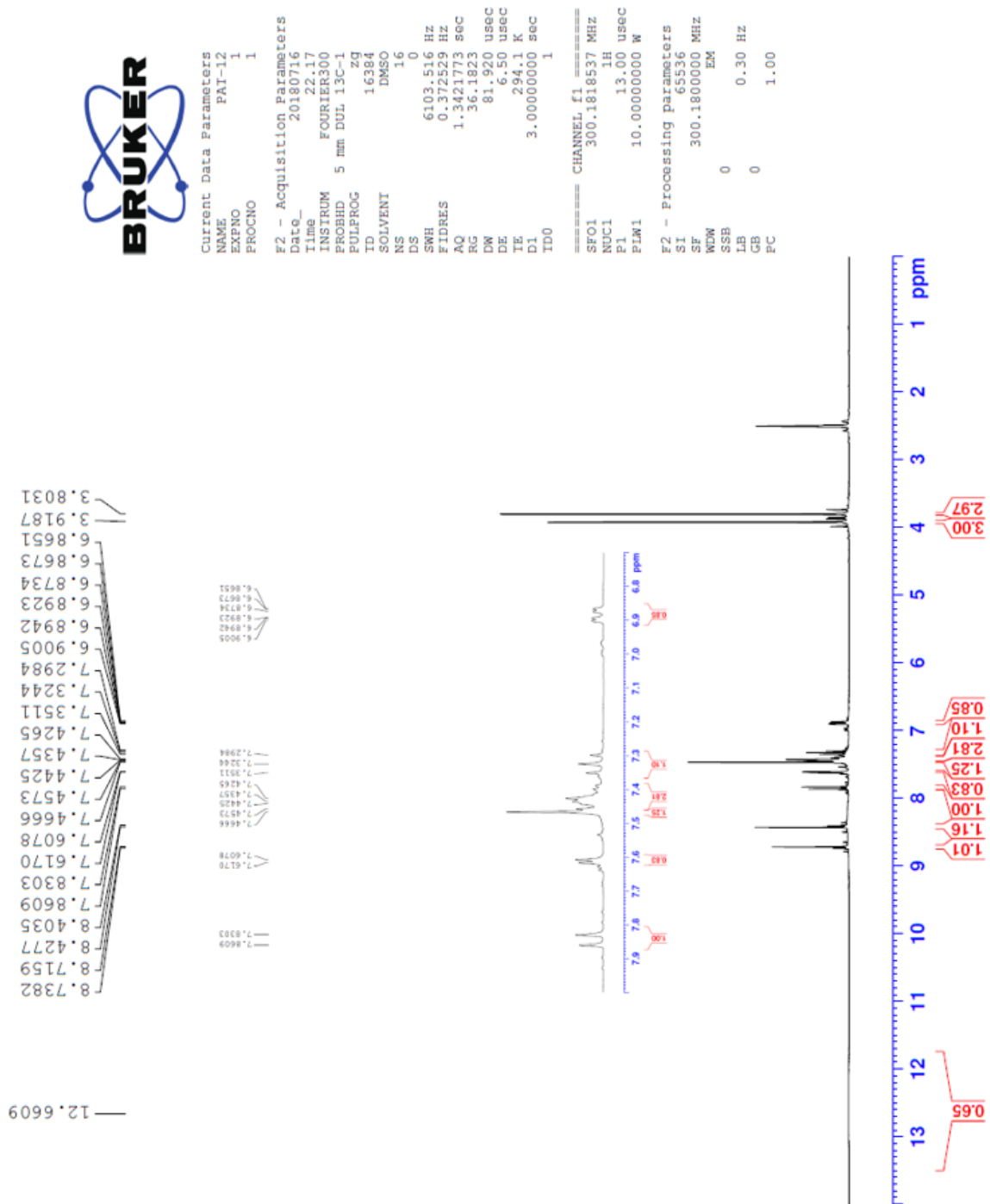
HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₁H₁₇N₄O₂SCl için hesaplanan: 425.0834, bulunan: 425.0855

DOPNALAB

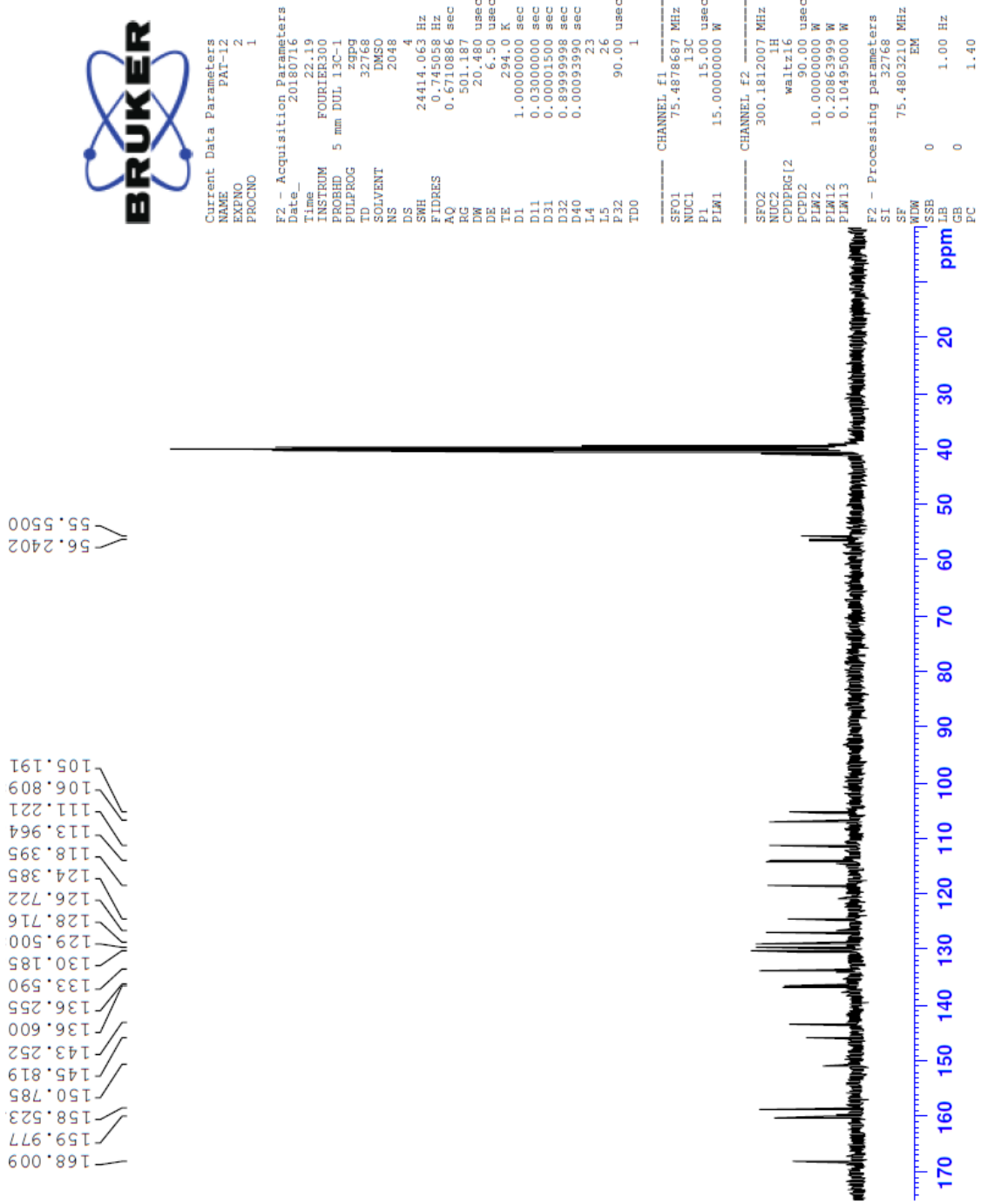
Item	Value
Acquired Date&Time	19.10.2018 11:25:48
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\PAT seri\PAT-121.ispd
Spectrum name	PAT-121
Sample name	PAT-12
Sample ID	
Option	
Comment	DRS-8000A
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.45. Bileşik 4k'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.46. Bileşik 4k'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.47. Bileşik 4k'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\PAT-12_26.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	31	O	2	1	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	25	F	1	0	0	Cl	1	1	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 20.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

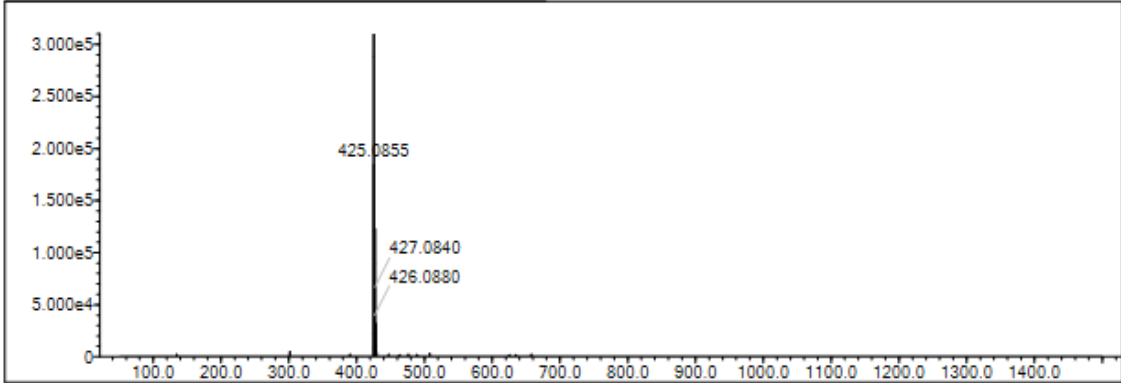
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

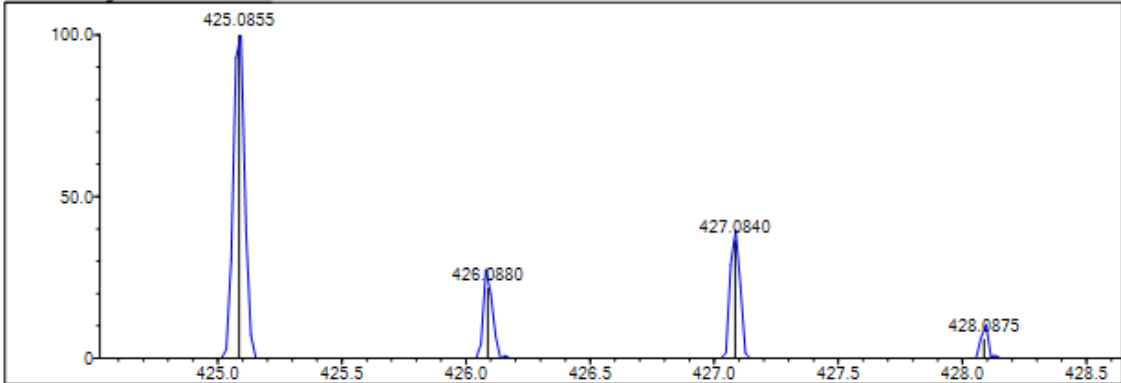
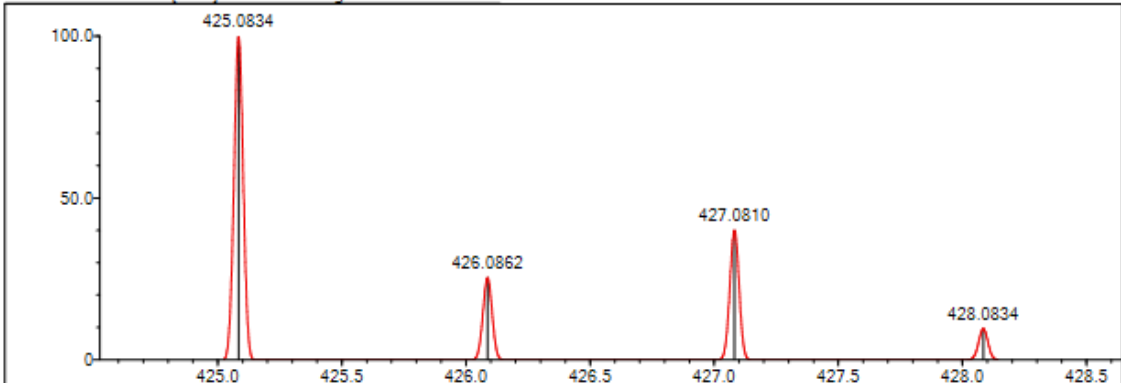
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 9.933 -> 10.173 Scan#: 1491 -> 1527



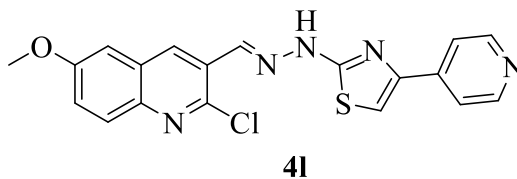
Measured region for 425.0855 m/z

C21 H17 N4 O2 S Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 425.0834 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	74.06	C21 H17 N4 O2 S Cl	[M+H] ⁺	425.0855	425.0834	2.1	4.94	82.15	15.0

Şekil 5.48. Bileşik 4k'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.12. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(piridin-4-il)tiyazol (4l)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 250-257 °C. Görünüm: Koyu sarı toz. Verim %86.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3261 (N-H gerilim bandı), 3051 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1633 ve 1494 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1232 (C-O gerilim bandı).

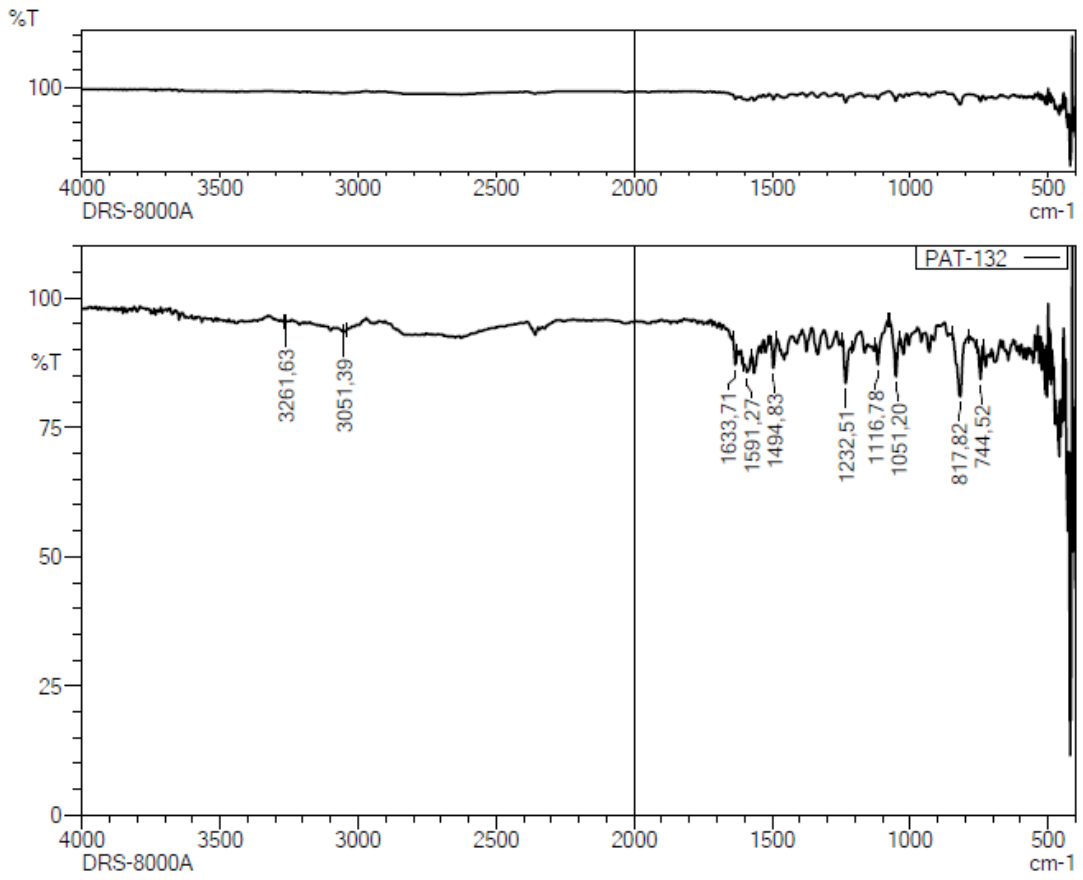
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 3.92 (3H, s, O-CH₃), 7.45 (H, dd, $J_1=2.80$ Hz, $J_2=9.12$ Hz, kinolin H₇), 7.61 (H, d, $J=2.77$ Hz, kinolin H₅), 7.83-7.88 (4H, m, kinolin H₈, tiyazol H₅, piridin H₂, H₆), 8.44 (H, s, -N=C-H), 8.64 (2H, d, $J=6.00$ Hz, piridin H₃, H₅), 8.72 (H, s, kinolin H₄), 12.73 (H, yayvan singlet, =N-N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 56.23 (C, s, O-CH₃), 106.82 (C, s, kinolin C₅), 110.23 (C, s, tiyazol C₅), 120.55 (C, s, piridin C_{2,6}), 124.37 (C, s, kinolin C₇), 126.58 (C, s, kinolin C₃), 128.69 (C, s, kinolin C_{4a}), 129.52 (C, s, kinolin C₈), 133.57 (C, s, piridin C₁), 137.12 (C, s, kinolin C₄), 142.47 (C, s, tiyazol C₄), 143.31 (C, s, N=C), 145.83 (C, s, kinolin C_{8a}), 148.49 (C, s, kinolin C₂), 149.71 (C, s, piridin C_{3,5}), 158.53 (C, s, kinolin C₆), 168.62 (C, s, tiyazol C₂).

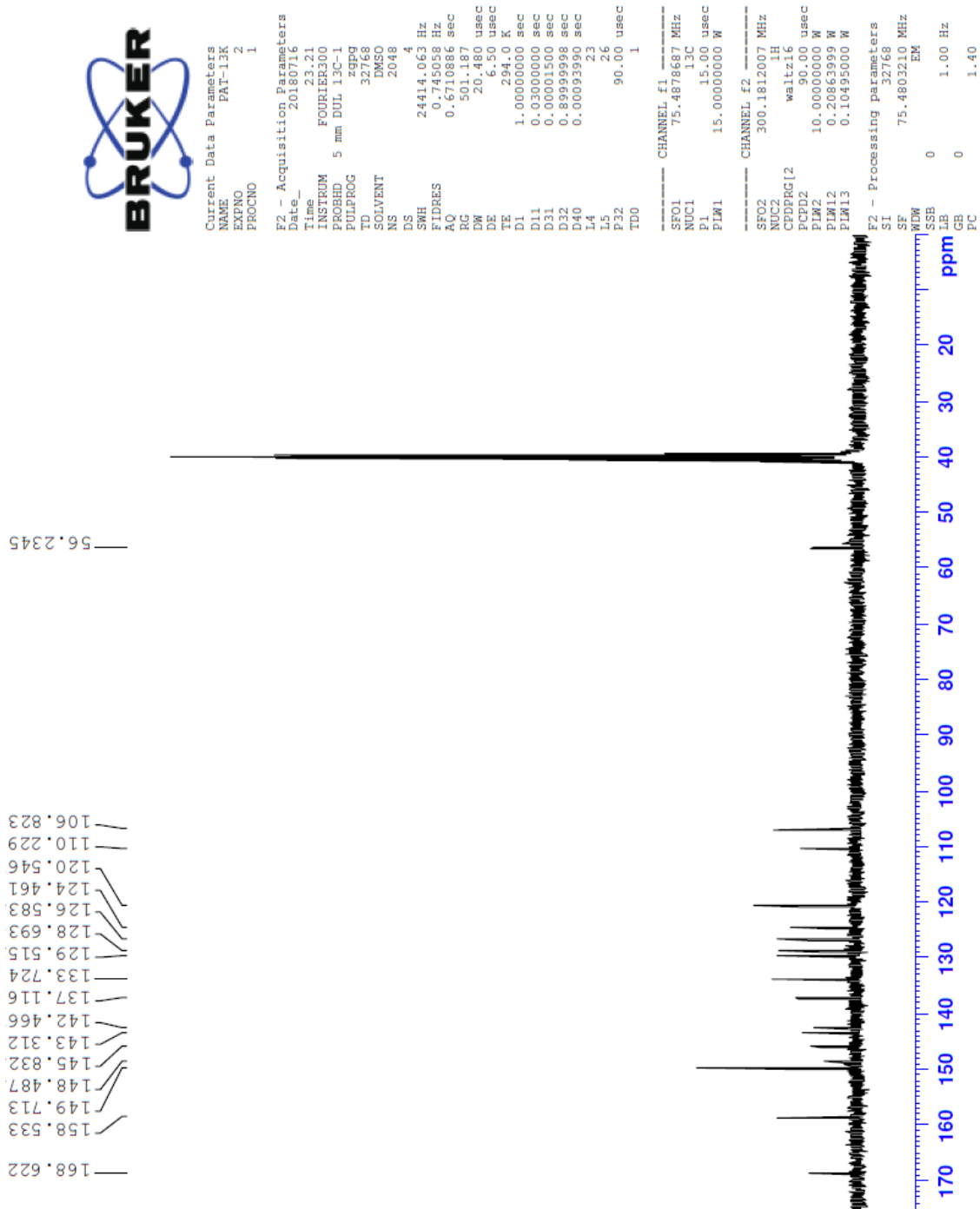
HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₁₉H₁₄N₅OSCl için hesaplanan: 396.0680, bulunan: 396.0668

DOPNALAB

Item	Value
Acquired Date&Time	19.10.2018 11:29:35
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\PAT serisi\PAT-132.ispd
Spectrum name	PAT-132
Sample name	PAT-13
Sample ID	
Option	
Comment	DRS-8000A
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.49. Bileşik 4I'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.51. Bileşik 4l'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\PAT-13A_1.lcd

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	31	O	2	1	3	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	25	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 2.0 - 16.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

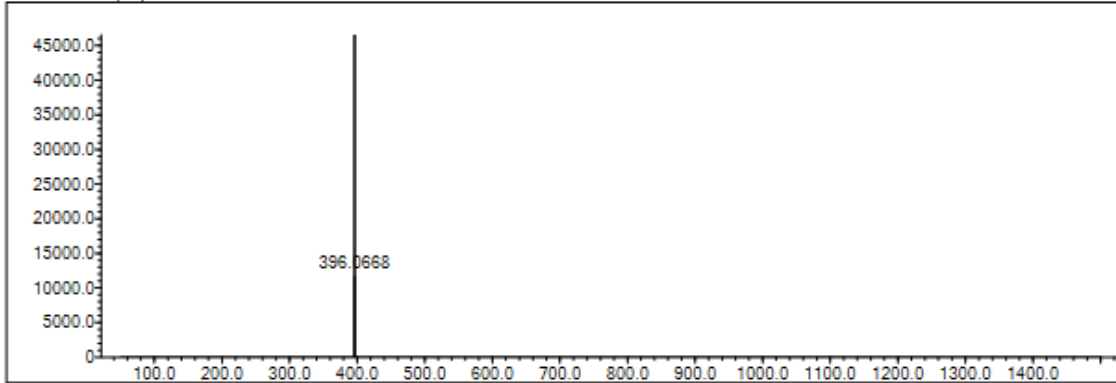
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

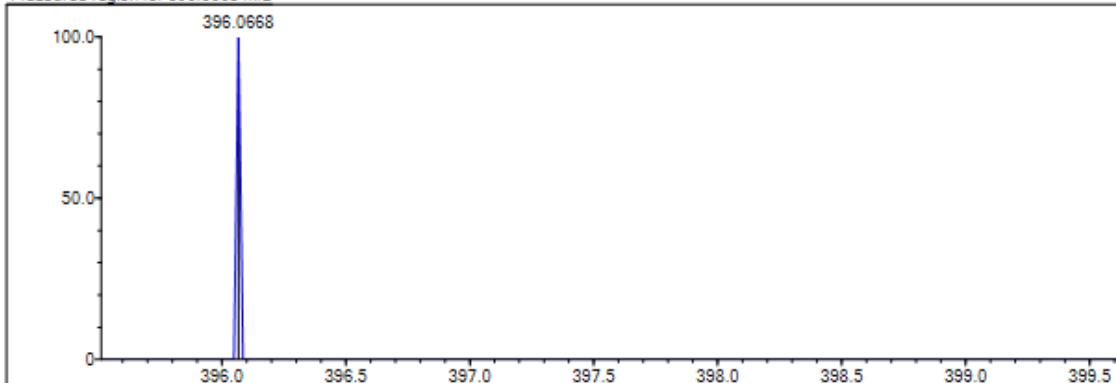
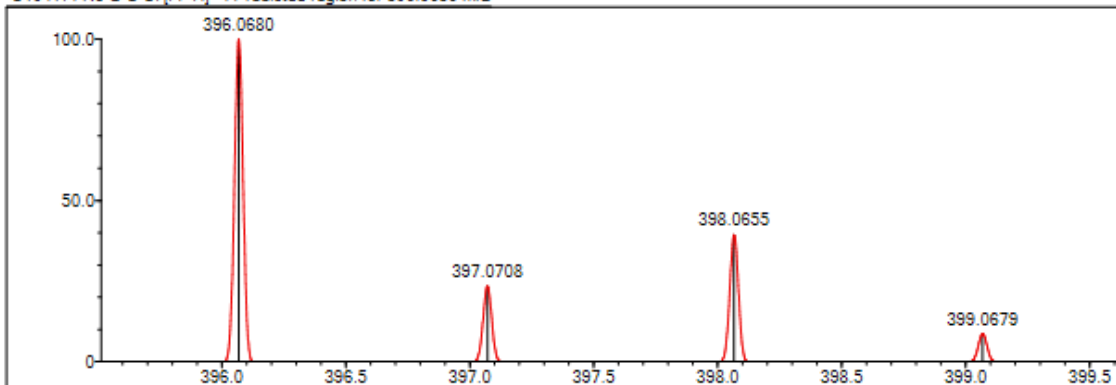
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 8.227 Scan#: 1235



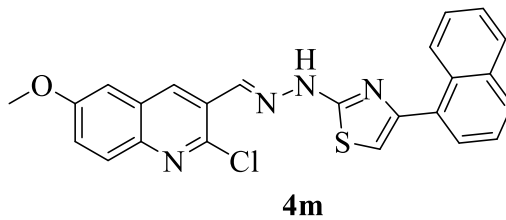
Measured region for 396.0668 m/z

C19 H14 N5 O S Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 396.0680 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	0.00	C19 H14 N5 O S Cl	[M+H] ⁺	396.0668	396.0680	-1.2	-3.03	0.00	15.0

Şekil 5.52. Bileşik 4I'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.13. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(naftalen-1-il)tiyazol (4m)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 174-179 °C. Görünüm: Koyu sarı toz. Verim %77.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3444 (N-H gerilim bandı), 3265 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1589 ve 1494 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1234 (C-O gerilim bandı).

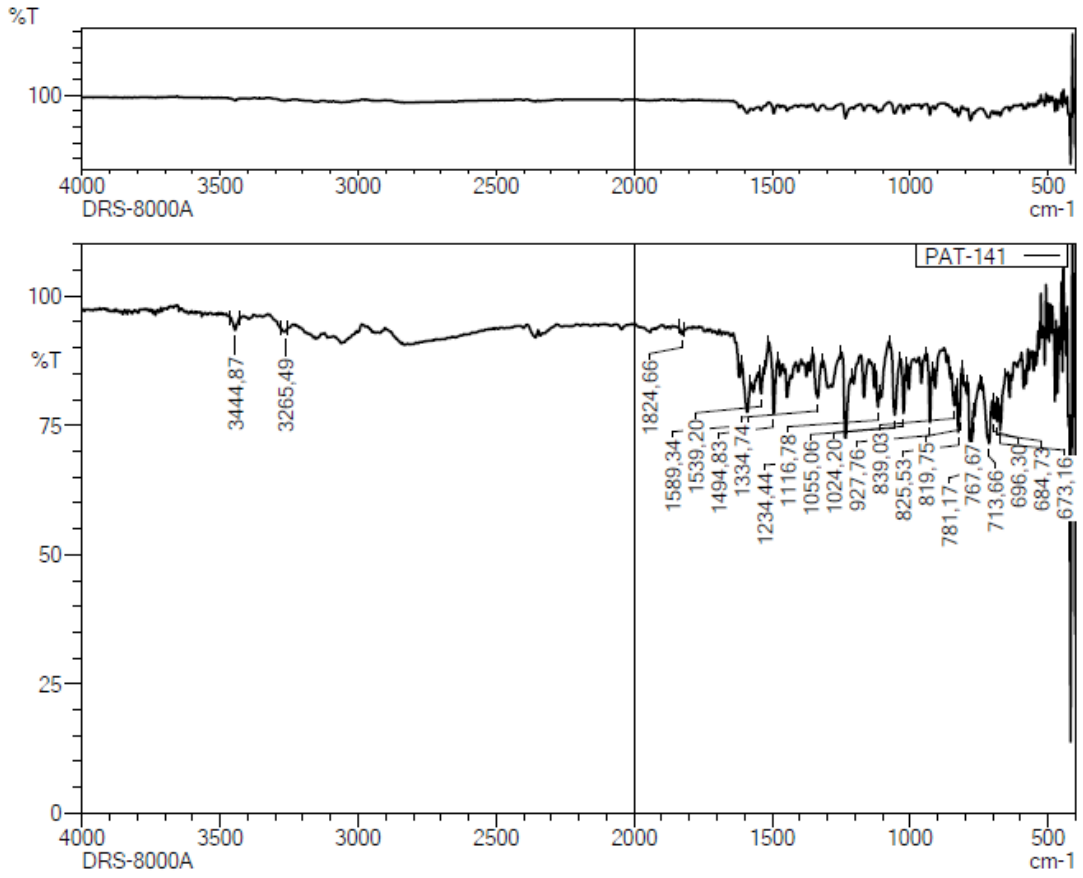
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 3.92 (3H, s, O-CH₃), 7.21 (H, s, tiyazol H₅), 7.45 (H, dd, $J_1=2.80$ Hz, $J_2=9.18$ Hz, kinolin H₇), 7.53-7.58 (3H, m, naftalin H₅, H₆, H₇), 7.61 (H, d, $J=2.79$ Hz, kinolin H₅), 7.72 (H, dd, $J_1=1.12$ Hz, $J_2=7.14$ Hz, naftalin H₂), 7.85 (H, d, $J=9.24$ Hz, kinolin 8), 7.93-7.99 (2H, m, naftalin H₃, H₄), 8.43-8.47 (2H, m, -N=C-H, naftalin H₈), 8.73 (H, s, kinolin H₄), 12.66 (H, yayvan singlet, =N-N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 56.23 (C, s, O-CH₃), 106.78 (C, s, kinolin C₅), 108.38 (C, s, tiyazol C₅), 124.36 (C, s, kinolin C₇), 125.94 (C, s, naftalin C₂), 126.40 (C, s, naftalin C₆ ya da naftalin C₇), 126.46 (C, s, naftalin C₆ ya da naftalin C₇), 126.61 (C, s, kinolin C₃), 126.78 (C, s, naftalin C₃), 127.40 (C, s, kinolin C_{4a}), 128.72 (C, s, naftalin C₄ ya da naftalin C₅), 128.81 (C, s, naftalin C₄ ya da naftalin C₅), 129.51 (C, s, kinolin C₈), 131.09 (C, s, naftalin C₈), 133.40 (C, s, naftalin C_{8a}), 133.52 (C, s, naftalin C_{4a}), 133.97 (C, s, naftalin C₁), 136.54 (C, s, kinolin C₄), 143.25 (C, s, N=C), 145.84 (2C, s, kinolin C_{8a}), 151.15 (C, s, kinolin C₂), 158.55 (C, s, kinolin C₆, tiyazol C₄), 167.84 (C, s, tiyazol C₂).

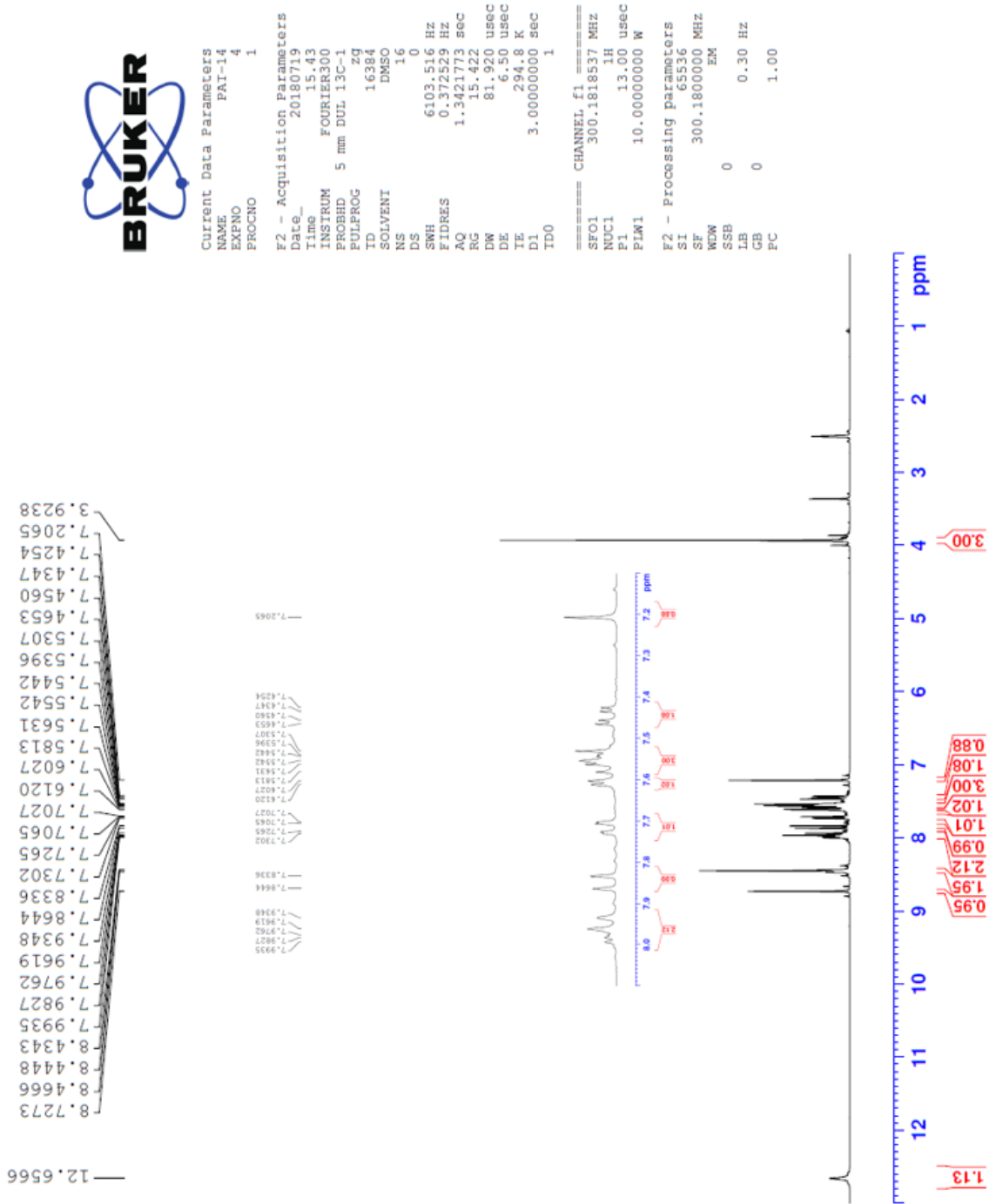
HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₄H₁₇N₄OSCl için hesaplanan: 445.0884, bulunan: 445.0891

DOPNALAB

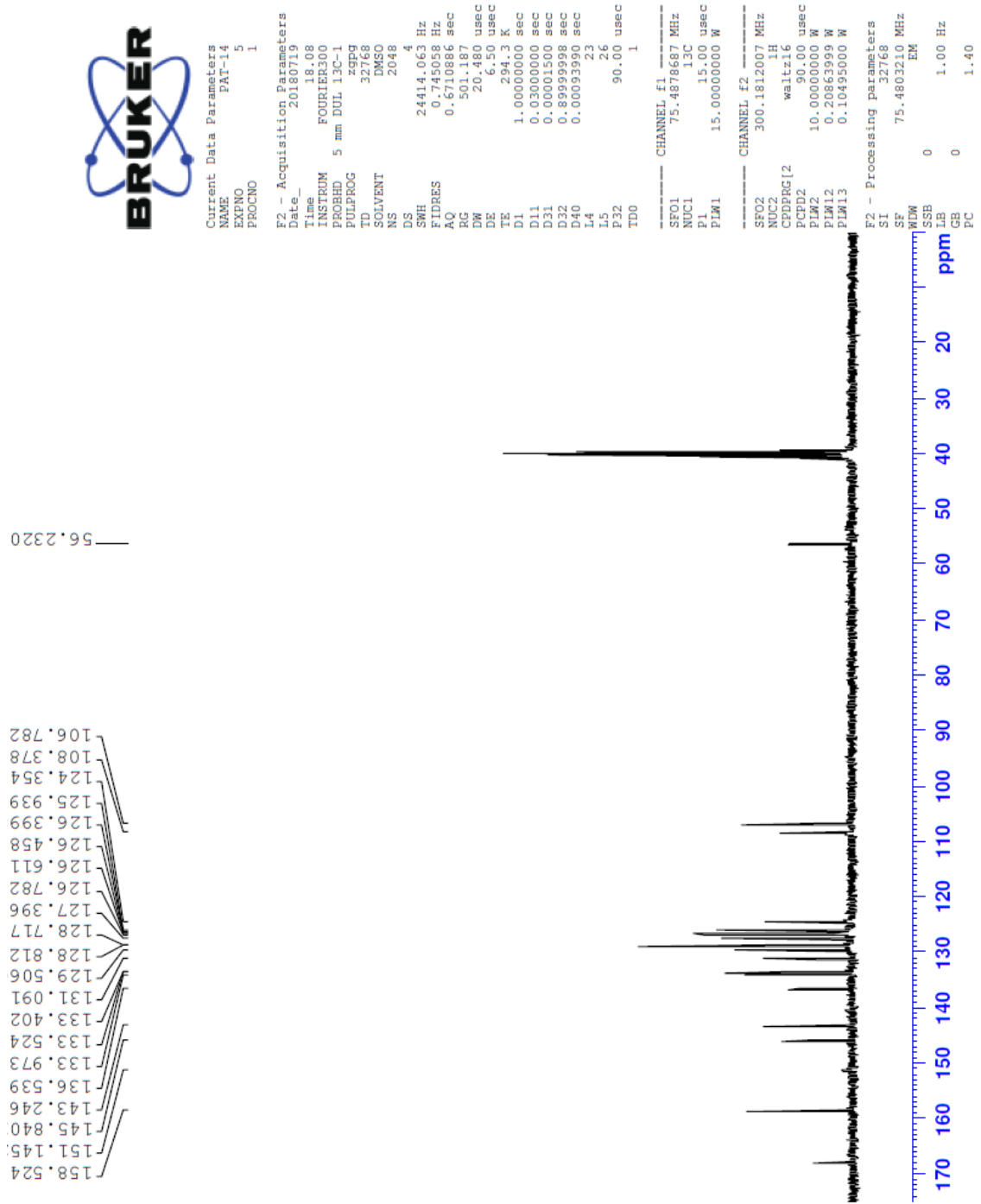
Item	Value
Acquired Date&Time	19.10.2018 11:32:21
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\PAT serisi\PAT-141.ispd
Spectrum name	PAT-141
Sample name	PAT-14
Sample ID	
Option	
Comment	DRS-8000A
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm-1]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.53. Bileşik 4m'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.54. Bileşik 4m'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.55. Bileşik 4m'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\ACN_32.lcd

Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Elmt	Val	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	31	O	2	1	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	25	F	1	0	0	Cl	1	1	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 20.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

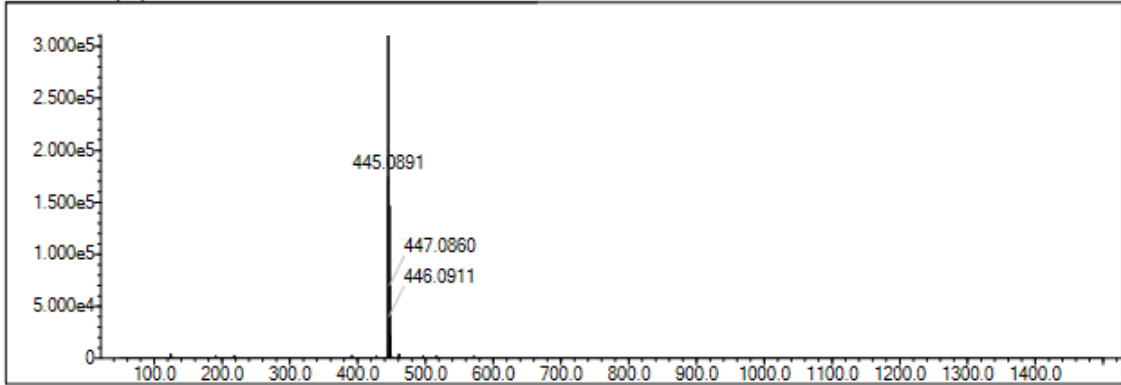
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

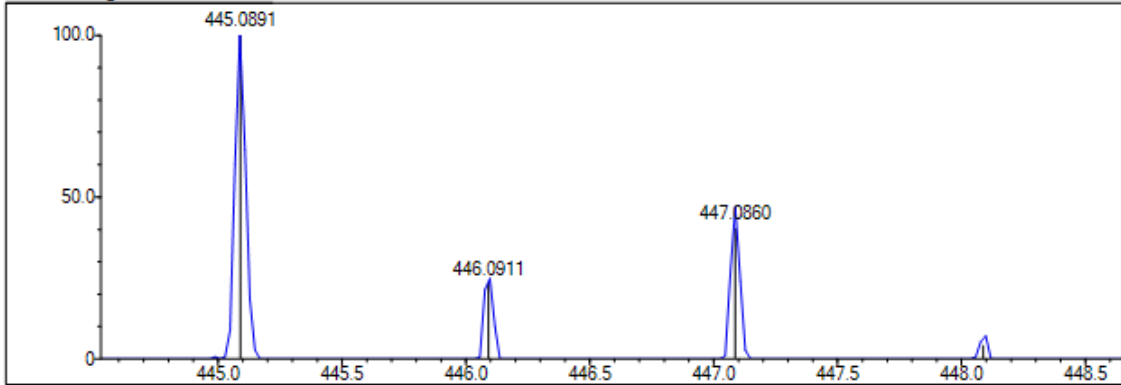
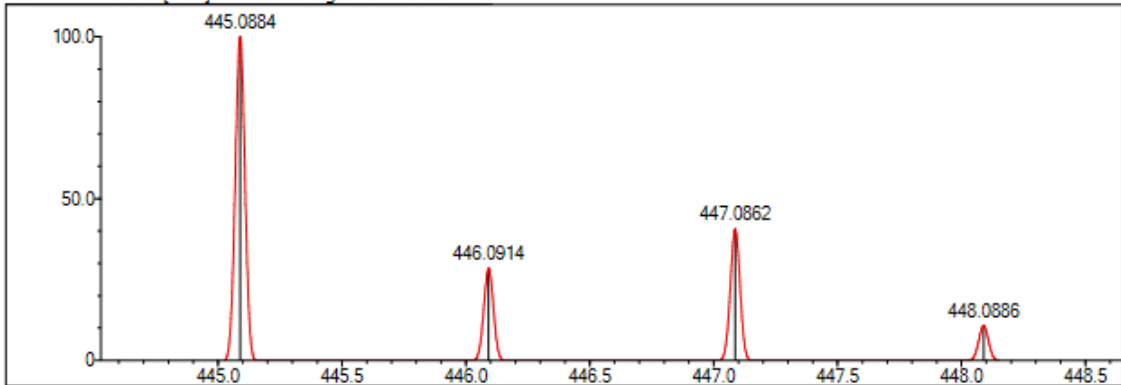
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 9.493 -> 9.733 Scan#: 1425 -> 1461



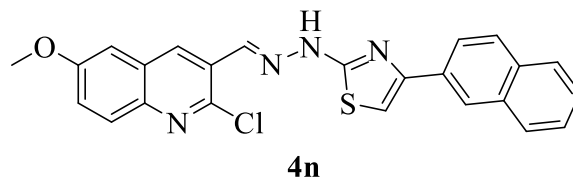
Measured region for 445.0891 m/z

C24 H17 N4 O S Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 445.0884 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	75.19	C24 H17 N4 O S Cl	[M+H] ⁺	445.0891	445.0884	0.7	1.57	76.28	18.0

Şekil 5.56. Bileşik 4m'ye ait kütle spektrumu

5.1.4.14. 2-[N-((2-Kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen)hidrazinil]-4-(naftalen-2-il)tiyazol (4n)



Yöntem D'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 199-202 °C. Görünüm: Açık sarı toz. Verim %76.

IR (ATR) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3265 (N-H gerilim bandı), 3055 (Aromatik C-H gerilim bandı), 1585 ve 1498 (C=C ve C=N gerilim bandı), 1228 (C-O gerilim bandı).

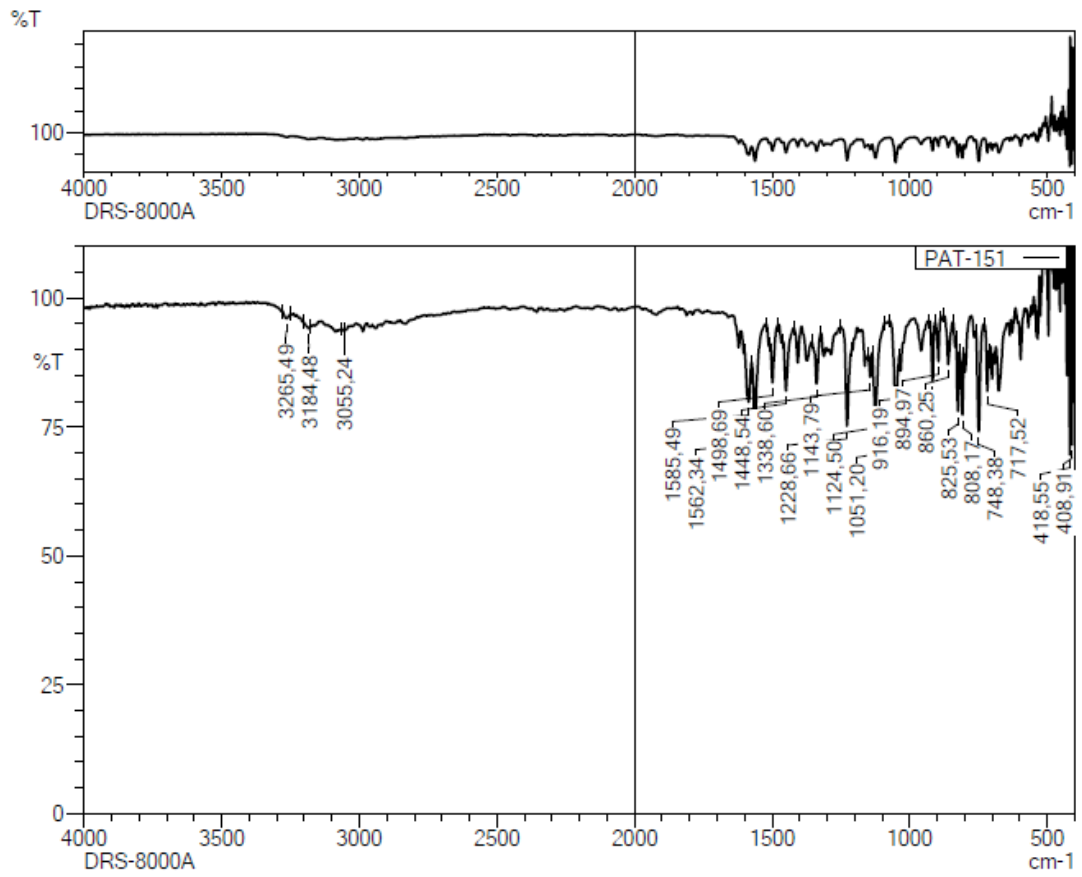
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ : 3.93 (3H, s, O-CH₃), 7.45 (H, dd, $J_1 = 2.80$ Hz, $J_2 = 9.21$ Hz, kinolin H₇), 7.50-7.54 (2H, m, naftalin H₆, H₇), 7.59 (H, s, tiyazol H₅), 7.62 (H, d, $J = 2.76$ Hz, kinolin H₅), 7.86 (H, d, $J = 9.18$ Hz, kinolin H₈), 7.90-7.98 (3H, m, naftalin H₂, H₃, H₅), 8.03 (H, dd, $J_1 = 1.52$ Hz, $J_2 = 8.62$ Hz, naftalin H₄), 8.40 (H, s, naftalin H₈), 8.45 (H, s, -N=C-H), 8.74 (H, s, kinolin H₄), 12.70 (H, yayvan singlet, =N-N-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, DMSO- d_6): δ : 56.24 (C, s, O-CH₃), 105.63 (C, s, tiyazol C₅), 106.82 (C, s, kinolin C₅), 124.37 (C, s, kinolin C₇), 124.61 (C, s, naftalin C_{8a}), 126.53 (C, s, naftalin C₆ ya da naftalin C₇), 126.73 (C, s, kinolin C₃), 126.94 (C, s, naftalin C₆ ya da naftalin C₇), 128.06 (C, s, kinolin C_{4a}), 128.66 (2C, s, naftalin C₅, C₈), 128.73 (C, s, kinolin C₈), 129.52 (C, s, naftalin C₃), 132.42 (2C, s, naftalin C₁, C₄), 132.94 (C, s, naftalin C₂), 133.61 (C, s, naftalin C_{4a}), 136.54 (C, s, kinolin C₄), 143.27 (C, s, N=C), 145.84 (C, s, kinolin C_{8a}), 151.11 (C, s, kinolin C₂), 158.53 (2C, s, kinolin C₆, tiyazol C₄), 168.19 (C, s, tiyazol C₂).

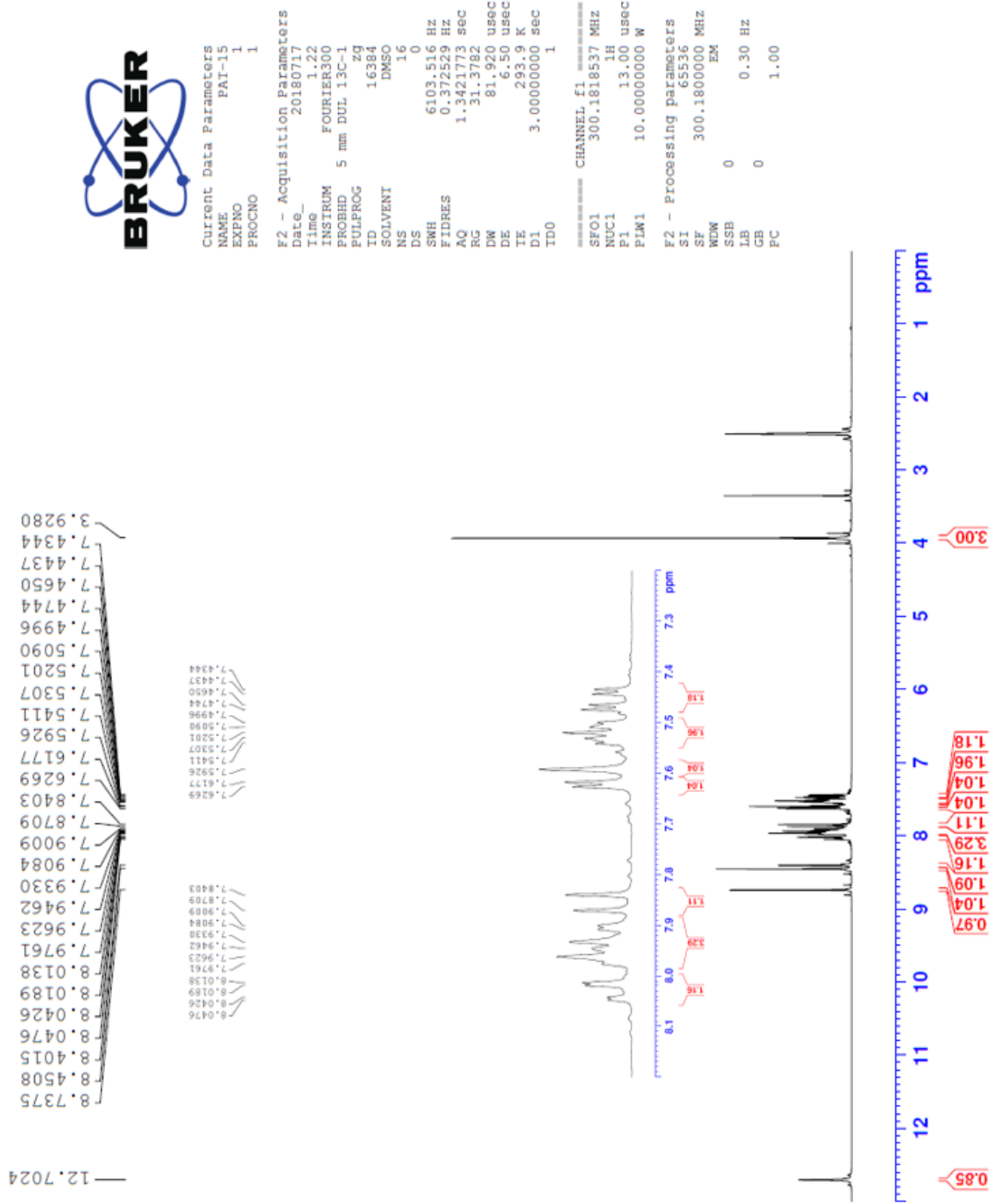
HRMS (-m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$: C₂₄H₁₇N₄OSCl için hesaplanan: 445.0884, bulunan: 445.0885

DOPNALAB

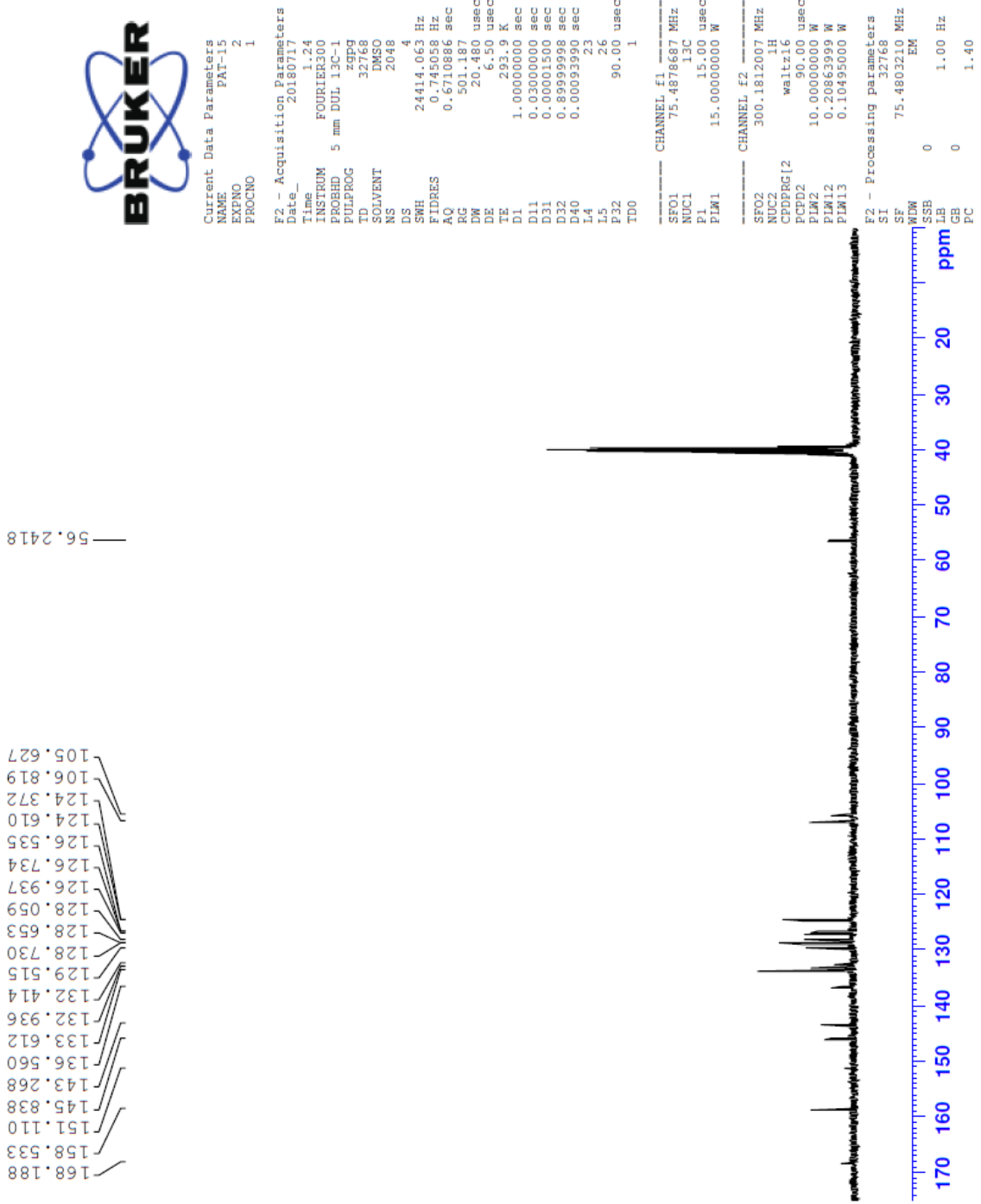
Item	Value
Acquired Date&Time	19.10.2018 11:35:44
Acquired by	System Administrator
Filename	C:\Users\dopnalab\Desktop\Leyla\PAT serisi\PAT-151.ispd
Spectrum name	PAT-151
Sample name	PAT-15
Sample ID	
Option	
Comment	DRS-8000A
No. of Scans	10
Resolution	4 [cm ⁻¹]
Apodization	Happ-Genzel



Şekil 5.57. Bileşik 4n'ye ait IR spektrumu



Şekil 5.58. Bileşik 4n'ye ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.59. Bileşik 4n'ye ait ^{13}C NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Lyuttas\PAT-15_29 lod

Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	31	O	2	1	2	S	2	0	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	25	F	1	0	0	Cl	1	1	2	Pd	2	0	0	
N	3	4	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 10

HC Ratio: unlimited

Max Isotopes: 3

MSn Iso RI (%): 10.00

DBE Range: 8.0 - 20.0

Apply N Rule: yes

Isotope RI (%): 1.00

MSn Logic Mode: AND

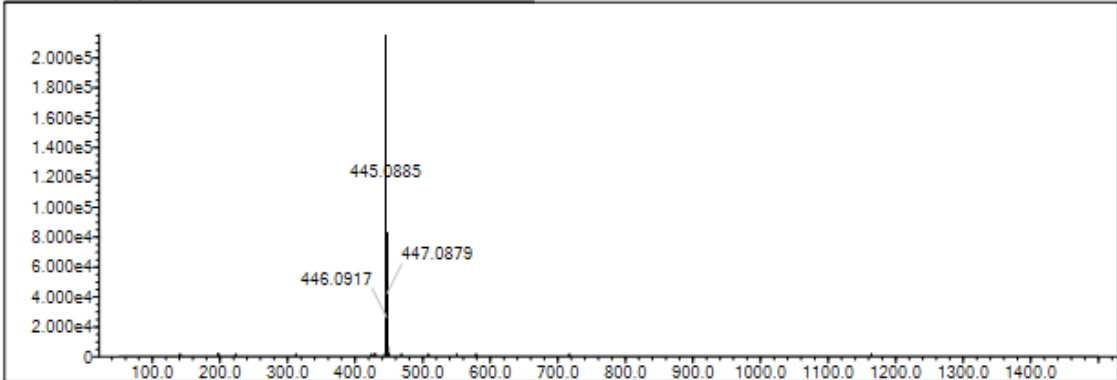
Electron Ions: both

Use MSn Info: yes

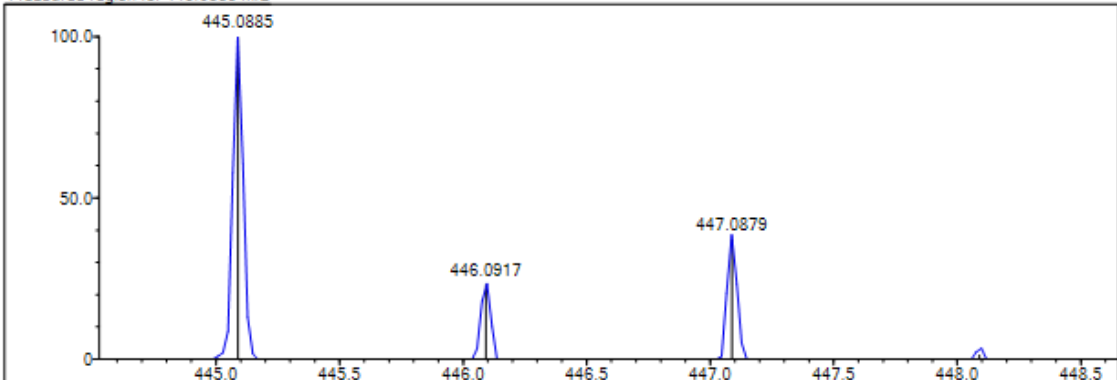
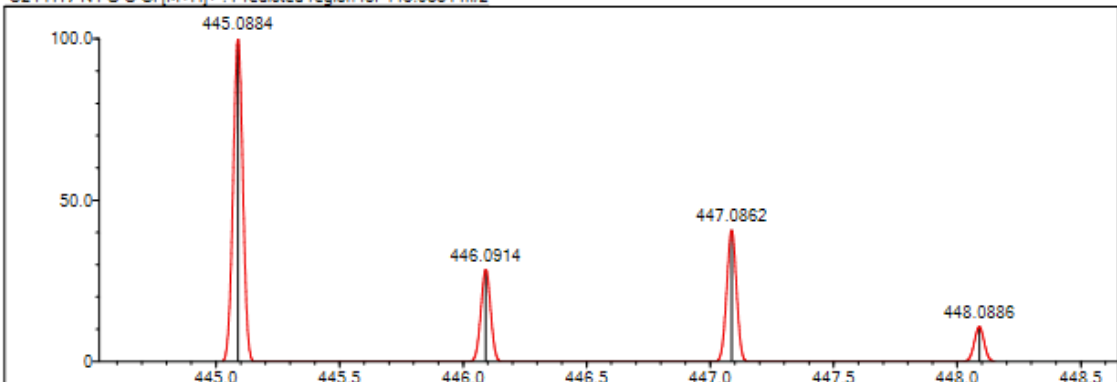
Isotope Res: 9000

Max Results: 500

Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 8.720 -> 8.960 Scan# : 1309 -> 1345



Measured region for 445.0885 m/z

C24 H17 N4 O S Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 445.0884 m/z

Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	67.62	C24 H17 N4 O S Cl	[M+H] ⁺	445.0885	445.0884	0.1	0.22	67.62	18.0

Şekil 5.60. Bileşik 4n'ye ait kütle spektrumu

5.2. Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

5.2.1. IR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşikler incelendiğinde, ortak olarak görülen tiyazol ve kinolin halkalarının taşıdığı C=C ve C=N gruplarına ait gerilmeler 1613-1440 cm^{-1} aralığında, aromatik C-H bandına ait gerilmeler de 3265-2974 cm^{-1} aralığında görülmüştür. 1,4-disübstitüe benzen halkası taşıyan moleküller (**4a-4c**, **4e-4g**) incelendiğinde bu kısma ait düzlem dışı deformasyon bantları 831-815 cm^{-1} aralığında ve 1,3-disübstitüe benzen halkası taşıyan bileşikler (**4h-4k**) incelendiğinde bu kısma ait düzlem dışı deformasyon bantları 829-806 cm^{-1} aralığında elde edilmiştir. Elde edilen bantlar literatür verileriyle uyum içindedir [109].

5.2.2. ^1H -NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen 2-[*N*-(2-kloro-6-metoksikinolin-3-il)metilen]hidrazinil]-4-sübstitüe tiyazol türevlerinin yapılarındaki ortak halka sistemleri olarak tiyazol ve kinolin dikkat çekmektedir. Kinolinin 6. konumunda metoksi ve 2. konumunda da klor sübstitüsyonu mevcuttur. Tiyazol halkasının 4. konumundan farklı aromatik sübstitüsyonlar yapılmış ve kinolin ile tiyazol halkası hidrazin köprüsüyle birbirlerine bağlanmıştır.

^1H -NMR spektrumları değerlendirildiğinde kinolin halkasının 4. konumundaki protonun piki 8.68-8.78 ppm aralığında singlet; 8. konumundaki hidrojenin piki 7.82-7.91 ppm aralığında genellikle dublet, kısmen de diğer piklerle karıştığından multiplet; 5. konumundaki protonun piki çevre proton etkileşimi nedeniyle 7.58-7.68 ppm aralığında dublet; 7. konumundaki protonun piki 7.42-7.52 ppm aralığında çevre proton etkileşimi nedeniyle genellikle dubletin dubleti, kısmen de diğer piklerle karıştığından multiplet olarak gözlenmiştir.

Tiyazol halkasının 5. konumundaki proton piki 7.21-7.81 ppm aralığında genellikle singlet, kısmen de olsa diğer proton pikleriyle karıştığı için multiplet elde edilmiştir. Tiyazolün 4. konumundan sübstitüe edilen 4-sübstitüe fenil türevlerinin (**4a-4c** ve **4e-4g**) 2. ve 6. konumlardaki iki hidrojen 7.75-8.27 ppm aralığında birlikte ve genellikle dublet; 3. ve 5. konumdaki iki hidrojen 6.97-8.11 ppm aralığında birlikte ve dublet gözlenmiştir.

3-Sübstitüe fenil türevlerinin (**4h-4k**) protonları 6.87-8.65 ppm aralığında elde edilmiştir. Literatüre göre 4-sübstitüe fenil halkası, 3-sübstitüe fenil halkası ve mono sübstitüe fenil halkasının protonları sırasıyla X_2Y_2 , $XYZW$ ve X_2Y_2Z spin sistemlerine uymaktadır. 1,4-Disübstitüe fenil halkasının protonlarının yarımla biçimleri çoğunlukla

2 dublet (2 ve 6. konumlar için bir tane, 3 ve 5. konumlar için bir tane) olarak gözlemlenir de süstitüsyonların özelliklerinden ötürü singlet ve kuartet olarak da gözlemlenebilmektedir [110-112]. 1,3-Disüstitüe fenil halkasının proton yarılmaları da genelde bir adet triplet (5. konum), 2 adet dublet (4. ve 6. konumlar) ve bir adet singlet (2. konum) olarak gözlemlenir de yine süstitüsyonların etkisiyle çok farklı yarılmalar gözlemlenebilmektedir [111, 113].

Tüm bileşiklerde ortak bulunan metiliden hidrazin (-HC=N-NH-) yapısının protonlarından karbonunki 8.41-8.49 ppm aralığında genelde singlet olarak, kısmen de olsa diğer piklerle karıştığından ötürü multiplet; azotunki 12.56-12.73 ppm aralığında yayvan (broad) singlet olarak elde edilmiştir. Literatüre bakıldığında singlet ve yayvan singlet olarak gözlenmiştir [111, 114].

Sentezlenen tüm bileşiklerin ¹H-NMR verileri literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur.

5.2.3. ¹³C-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Sentezlenen bileşiklerin ¹³C-NMR verileri incelendiğinde beklenildiği gibi pikler gözlenmiştir. Ortak yapı içerisindeki kinolin ve tiyazol halkalarının, türevler arası özdeş pikleri incelendiğinde toplam karbon sayısı belirlenmiş ve beklenen sayıda pik gözlenmiştir. Bileşikler **4a** ve **4j**, süstitüent olarak flor içerdiğinden C-F yarılmalarından kaynaklı olarak bu bileşiklerin spektrumları literatürde [115] de belirtildiği üzere karmaşık elde edilmiş ve florun bağlı olduğu karbonlar ile bu karbona komşu karbonlarda yarılmalar gözlenmiştir. Bileşiklerde ortak olarak bulunan fonksiyonel grup metiliden hidrazinin karbonuna ait pik 143.23-143.82 ppm aralığında elde edilmiştir. Elde edilen bu veriler, literatür ile de uyum içerisinde [114]. Aromatik karbonlar 102.64-168.62 ppm aralığında ve metoksi karbonları 55.55-56.24 ppm aralığında pik vermiştir.

5.2.4. Kütle spektrumlarının değerlendirilmesi

Elde edilen sonuç bileşiklerinin kütle spektrumları elektrosprey yöntemi (ESI) kullanılarak iyonlaştırma tekniği ile analiz edilmiştir [111]. Kütle spektrumları incelendiğinde tüm bileşiklerde (**4a-4n**) M+1 pikleri tespit edilmiştir.

5.3. Antimikrobiyal aktivite değeriendirilmesi

Genel olarak bileşikler antimikrobiyal aktivite göstermiştir.

Antibakteriyel açıdan **4g**, **4m** ve **4n** bileşikleri dışındaki bileşiklerde ilginç olarak antibakteriyel etki görülmemiştir. Ancak bu üç bileşiğin, özellikle de **4g** ve **4m**'nin antibakteriyel aktiviteleri, siprofloksazin ve kloramfenikolün antibakteriyel etkileriyle karşılaştırıldığında antibakteriyel aktivite açısından önemli bir yere sahip oldukları saptanmıştır. Antibakteriyel aktivite sonuçları **Tablo 5.1**'te gösterilmektedir.

Kloramfenikole ait mikrobiyal popülasyonun %90'ını inhibe eden minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK₉₀) *E. coli* (ATCC 35218) ve *E. coli* (ATCC 25922) suşlarına karşı sırasıyla 31,25 µg/mL ve 15,63 µg/mL olarak, siprofloksazinin ise 1,95 µg/mL'den daha düşük konsantrasyonlarda bulunmuştur. Bu durumda, sonuçlar değeriendirildiğinde, kloramfenikole göre bileşik **4g**'nin (MİK₉₀: 7,81 µg/mL; 3,91 µg/mL), her iki *E. coli* (ATCC 35218; ATCC 25922) suşuna karşı dört kat daha etkili olduğu sonucuna varılmaktadır. Bileşik **4m** (MİK₉₀: 7,81 µg/mL; 7,81 µg/mL) ise, *E. coli* (ATCC 35218)'ye karşı dört kat, *E. coli* (ATCC 25922)'ye karşı iki kat daha etkili bulunmuştur.

Kloramfenikolün *S. aureus* (ATCC 6538) ve Metisiline Dirençli *S. aureus* (MRSA) (Klinik izolat) suşlarına karşı tespit edilen MİK₉₀ değerieleri sırasıyla ≤1,95 µg/mL ve 31,25 µg/mL'dir. Bu veriler doğrultusunda Metisiline Dirençli *S. aureus* (MRSA) (Klinik izolat) karşısında bileşik **4g** (MİK₉₀: 3,91 µg/mL) sekiz kat ve **4m** (MİK₉₀: 7,81 µg/mL) dört kat daha etkili antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bileşikler **4g**, **4m** ve **4n**, sırasıyla 7,81 µg/mL, 7,81 µg/mL ve 62,50 µg/mL konsantrasyonlarında *S. aureus* (ATCC 6538) suşuna karşı oldukça kuvvetli antibakteriyel etki göstermiştir.

Sentezlenen bileşikler (**4a-4n**), *S. typhimurium* (ATCC 13311) ve *K. pneumoniae* (NCTC 9633) türlerine karşı antibakteriyel aktivite göstermemiştir.

Tablo 5.1. Antibakteriyel aktivite sonuçları (µg/mL)

	A	B	C	D	E	F
4a	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4b	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4c	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4d	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4e	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4f	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4g	7,81	3,91	7,81	3,91	>1000	>1000
4h	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4i	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4j	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4k	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4l	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
4m	7,81	7,81	7,81	7,81	>1000	>1000
4n	>1000	>1000	62,50	>1000	>1000	>1000
RF-1	31,25	15,63	≤1,95	31,25	31,25	31,25
RF-2	≤1,95	≤1,95	≤1,95	3,91	≤1,95	≤1,95

RF-1: Kloramfenikol, **RF-2:** Siprofloksazin, **A:** *Escherichia coli* ATCC 35218, **B:** *Escherichia coli* ATCC 25922, **C:** *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, **D:** *Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus* (MRSA) (Klinik izolat), **E:** *Salmonella typhimurium* ATCC 13311, **F:** *Klebsiella pneumoniae* NCTC 9633.

Bileşiklerin, antikandidal aktivitelerini değerlendirmek için referans ilaç olarak ketokonazol kullanılmıştır. *C. glabrata* (ATCC 90030) için MİK₉₀ değeri 0,24 µg/mL, diğer türler için 0,06 µg/mL'den küçük olarak bulunmuştur. Tüm antikandidal aktivite sonuçları **Tablo 5.2**'te gösterilmiştir.

4d, **4i**, **4k**, **4l** ve **4m** bileşikleri diğer türevlerle karşılaştırıldığında *C. albicans* (ATCC 24433)'a karşı en etkili türev oldukları görülmektedir. Bu beş bileşiğin MİK₉₀ değeri 1,95 µg/mL ve, **4e** ile **4n** bileşiklerinin MİK₉₀ değeri 3,91 µg/mL olarak saptanmıştır. Diğer yedi türev antikandidal aktivite göstermemektedir.

C. glabrata (ATCC 90030)'ya karşı **4j** hariç tüm bileşikler aktivite göstermiştir. **4b**, **4e** ve **4f** bileşikleri hem diğer sentez türevleriyle hem de referans ilaç ile karşılaştırıldığında olağanüstü derecede antikandidal aktiviteye sahip oldukları saptanmıştır. Bu üç bileşik için MİK₉₀ değeri ≤0,06 µg/mL'dir; **4a**, **4d**, **4i**, **4k**, **4l**, **4m** ve

4n bileşikleri için 1,95 µg/mL; **4g** için 15,63 µg/mL; **4h** için 31,25 µg/mL ve **4c** için 62,50 µg/mL olarak saptanmıştır.

4h ve **4m** bileşikleri *C. krusei* (ATCC 6258)'ye karşı belirlenen MİK₉₀ değeri ≤0,06 µg/mL'dir. Bununla beraber, MİK₉₀ değerleri **4d**, **4i**, **4k** ve **4n** bileşikleri 1,95 µg/mL; **4f** için 3,91 µg/mL; **4a**, **4b**, **4c** ve **4g** için 31,25 µg/mL ve **4e** ve **4j** için 62,50 µg/mL olarak bulunmuştur. On üç türevin oldukça yüksek aktivitesine karşılık bileşik **4l** aktivite göstermemiştir.

Tüm bileşiklerin diğer *Candida* türlerine nazaran *C. parapsilosis* (ATCC 22019)'e karşı antikandidal etkiye sahiptir. Özellikle bileşik **4j**, *C. albicans* (ATCC 24433) ve *C. glabrata* (ATCC 90030) üzerinde aktivite göstermese de *C. parapsilosis* (ATCC 22019) üzerinde referans ilaçtan bile daha yüksek etkiye sahiptir. Bu türevin MİK₉₀ değeri ≤0,06 µg/mL'dir. Bunun yanında bileşik **4m** (MİK₉₀: 0,24 µg/mL), diğer *Candida* türlerinde olduğu gibi oldukça yüksek aktivite göstermektedir.

Sonuçlara olan yaklaşım genelleştirildiğinde **4d**, **4e**, **4i**, **4k**, **4m** ve **4n** bileşikleri tüm türlere karşı oldukça düşük konsantrasyonlarda yüksek antikandidal etki göstermektedir. Spesifik olarak gruplandıklarında, 0,06 µg/mL'den düşük konsantrasyonlarda bile antikandidal etkisini sürdüren bileşikler, tiyazolün 4. konumundaki fenil halkasının *para* veya *meta* konumundan klor (**4b**, **4h**), *para* konumundan siyano (**4e**) veya metil (**4f**), *meta* konumundan flor (**4j**) ile tiyazolün 4. konumundan naftalin-1-il (**4m**) sübstitüsyonları olarak tespit edilmiştir.

Tablo 5.2 Antikandidal aktivite sonuçları ($\mu\text{g/mL}$)

	A	B	C	D
4a	>1000	1,95	31,25	15,63
4b	>1000	$\leq 0,06$	31,25	31,25
4c	>1000	62,50	31,25	31,25
4d	1,95	1,95	1,95	15,63
4e	3,91	$\leq 0,06$	62,50	3,91
4f	>1000	$\leq 0,06$	3,91	3,91
4g	>1000	15,63	31,25	3,91
4h	>1000	31,25	$\leq 0,06$	125
4i	1,95	1,95	1,95	1,95
4j	>1000	>1000	62,50	$\leq 0,06$
4k	1,95	1,95	1,95	1,95
4l	1,95	1,95	>1000	1,95
4m	1,95	1,95	$\leq 0,06$	0,24
4n	3,91	1,95	1,95	1,95
Rf	$\leq 0,06$	0,24	$\leq 0,06$	$\leq 0,06$

RF: Ketokonazol, **A:** *Candida albicans* ATCC 24433, **B:** *Candida glabrata* ATCC 90030, **C:** *Candida krusei* ATCC 6258, **D:** *Candida parapsilosis* ATCC 22019.

C. albicans (ATCC 24433)'a karşı antifungal aktivite, fenil üzerinde süstitüsyon varken artmamakta, hatta ortadan kalkmaktadır. Öte yandan *meta* konumunda oksijen atomuna sahip grupların varlığında aktivite görülmesinden dolayı, molekülün etki mekanizmasında hidrojen bağı oluşumunun etkili olabileceği düşünülmektedir. Fenil yerine piridin ya da naftalin süstitüe edildiğinde antikandidal aktivite korunmaktadır.

C. glabrata (ATCC 90030)'ya karşı antikandidal aktivite, fenilin *meta* konumunda süstitüe varsa ya korunmakta ya da yok olmaktadır. Ancak *para* konumunda Cl, -CN ya da CH₃ olması aktiviteyi müthiş derecede artırmaktadır. Hem 3. hem de 4. konumdan yapılan süstitüsyonlarda elektron verici gruplar, elektron çekici gruplara göre daha yüksek aktiviteye sahiptir. Fenilin diğer halkalarla değişikliğinde aktivitenin korunduğu gözlenmiştir. Bu türe seçicilik gösteren bileşikler **4b**, **4e** ve **4f** olarak saptanmıştır.

C. krusei (ATCC 6258)'ye karşı antifungal aktivite üzerinde, fenilin *para* konumunda süstitüsyon olması etkinlikte azalmaya neden olmuştur. Ayrıca bu konumdan yapılan süstitüsyonlarda elektron verici gruplar, elektron çekici gruplara göre daha yüksek aktiviteye sahiptir. Fenil halkası yerine piridin süstitüe edildiğinde aktivite

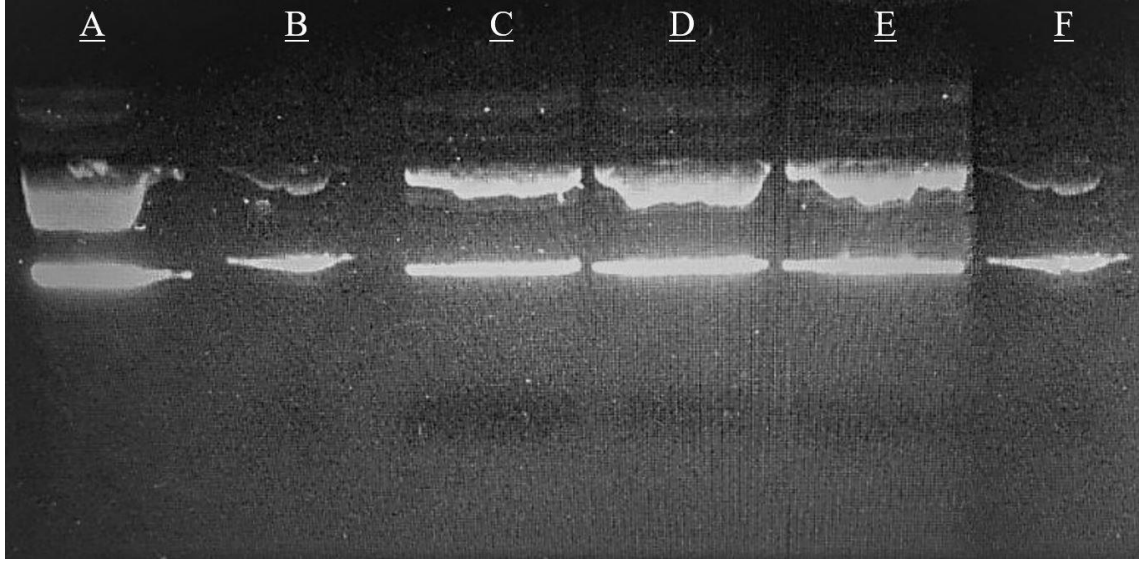
yok olmuş, naftalin-1-il sübstitüe edildiğindeyse aktiviteyi son derece artırmıştır. Ayrıca naftalin-2-il, fenil yerine kullanıldığında aktiviteyi korumuştur. Bu tür, bileşikler **4h** ve **4m**'ye karşı hassasiyet göstermektedir.

C. parapsilosis (ATCC 22019)'e karşı antikandidal aktivite üzerinde, fenil halkasının *para* konumundan yapılan sübstitüsyonlarda elektron verici grup varlığı, meta konumdaki sübstitüsyonlara göre aktiviteyi dört kat artırmaktadır. 3. ve 4. konumdan yapılan Cl sübstitüsyonu aktiviteyi düşürmektedir. 3. konumdaki sübstitüsyonların hidrojen bağı yapabilme özelliğinin olması aktiviteyi sekiz kat artırırken, aksi durumda aktivite sekiz kat azalmaktadır. Yani, hidrojen bağı yapabilen sübstitüsyonlar, yapamayan türevlerine göre altmış dört kat daha aktif bulunmuştur. Fenil halkasının piridinle veya naftalin-2-il ile değiştirilmesi aktiviteyi sekiz kat, naftalin-1-il ile değiştirilmesi aktiviteyi altmış dört kat artırmıştır. Bu türe seçicilik gösteren bileşik **4j** olarak tespit edilmiştir.

Sonuçlar, tüm fungus türleri için değerlendirildiğinde, elektron verici ya da çekici sübstitüentlerin arasında fark olmadığı, hatta NO₂ ile OCH₃ gruplarının 3. konumdan sübstitüe olduğu bileşiklerin (**4i** ve **4k**) tür fark etmeksizin aynı konsantrasyonlarda aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir. Naftalin-1-il sübstitüsyonu (**4m**) en aktif bileşik olarak saptanmıştır.

5.4. DNA giraz aktivitesinin değerlendirilmesi

Bileşikler **4g** ve **4m** ile siprofloksazin, *in vitro* ortamda DNA giraz inhibisyon aktiviteleri için değerlendirilmiş ve reaksiyon ürünlerinin analizi elektroforez yöntemiyle görüntülenmiştir (**Şekil 5.61**). Şekilde, referans ilaç ile sentez bileşiklerinin oldukça benzer görüntülere sahip olduğu görülmekte olup süper-sarmal DNA yapısına ait bir yapı görülmemektedir. Bu da bileşiklerin DNA giraz aktivitesini engelleyerek antimikrobiyal aktivite gösterdiklerini kanıtlamaktadır.



Şekil 5.61. Bileşikler **4g** ve **4m** ile siprofloksazinin *E. coli* DNA girazı üzerindeki inhibe edici etkisinin elektroforez yöntemiyle görüntülenmesi

A) Relaks (pHOT1) DNA görüntüsü: Kimyasal ve DNA giraz yok; **B)** Süper sarmal DNA görüntüsü: Relaks (pHOT1) DNA ile giraz var, kimyasal madde yok; **C)** Bileşik **4g**: relaks (pHOT1) DNA, giraz ve DMSO'da çözündürülen kimyasal madde var; **D)** Bileşik **4m**: relaks (pHOT1) DNA, giraz ve DMSO'da çözündürülen kimyasal madde var; **E)** Pozitif kontrol: relaks (pHOT1) DNA, giraz ve DMSO'da çözündürülen siprofloksazin maddesi var; **F)** Negatif Kontrol: relaks (pHOT1) DNA, giraz ve sadece DMSO var.

5.5. Sentezlenen Bileşiklerin Fizikokimyasal Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Fizikokimyasal parametrelerin incelenmesi, bir ilacın kullanım yolu açısından değerlendirilmesinde bir ön fikir vermektedir. Bu özellikler sadece oral kullanım için değil, topikal uygulamalar için de önemlidir. Ayrıca antikandidal etkiye sahip topikal uygulanan izokonazol veya antibakteriyel etkiye sahip oral uygulanan siprofloksazin gibi farklı uygulama yollarına yönelik, sistemik ya da lokal etkili birçok antimikrobiyal ilaç günümüzde kullanılmaktadır. Bu nedenle sentezlenen bileşiklerin fizikokimyasal özelliklerinin belirlenmesi absorpsiyon, dağılım, metabolizasyon ve eliminasyon (ADME) özelliklerini ön görerek hareket etme açısından önem kazanmıştır. Bileşiklerin bu özelliklerinin değerlendirilmesi ve Lipinski'nin beş kuralını [116] ihlal edip etmediği **Tablo 5.3**'te verilmiştir. Bu kural bileşiklerin farmakolojik açıdan aktif olup olmadığını belirlememektedir, ancak kurala uyan bileşiklerin klinik çalışmalar esnasında elenme ihtimalleri daha az olduğundan markete ulaşma şansları daha yüksektir.

Tablo 5.3. *Bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri*

	FK			Farmakokinetik Özellikler				Medisinal Kimya	
	HBA	HBD	TPSA	Log P	Log S	MBE	Log K _p	LK	SK
4a	5	1	87.64	4.97	-7.48	Yüksek	-4.65	-	3.17
4b	4	1	87.64	5.19	-8.02	Yüksek	-4.38	-	3.18
4c	6	1	133.46	3.91	-8.15	Düşük	-5.01	-	3.25
4d	4	1	87.64	4.65	-7.38	Yüksek	-4.61	-	3.16
4e	5	1	111.43	4.44	-7.58	Yüksek	-4.97	-	3.26
4f	4	1	87.64	4.99	-7.75	Yüksek	-4.44	-	3.28
4g	5	1	96.87	4.65	-7.54	Yüksek	-4.82	-	3.31
4h	4	1	87.64	5.19	-8.02	Yüksek	-4.38	-	3.17
4i	6	1	133.46	3.98	-8.15	Düşük	-5.01	-	3.31
4j	5	1	87.64	4.98	-7.48	Yüksek	-4.65	-	3.17
4k	5	1	96.87	4.66	-7.54	Yüksek	-4.82	-	3.34
4l	5	1	100.53	3.92	-6.54	Yüksek	-5.38	-	3.11
4m	4	1	87.64	5.54	-8.68	Düşük	-4.03	-	3.38
4n	4	1	87.64	5.55	-8.68	Düşük	-4.03	-	3.38
RF ₁	5	2	74.57	1.10	0.00	Yüksek	-9.09	-	2.51
RF ₂	5	0	69.06	3.55	-5.51	Yüksek	-6.46	+(1)	4.45

FK: Fizikokimyasal özellikler, **HBA:** Hidrojen alıcısı atom sayısı, **HBD:** Hidrojen vericisi atom sayısı, **TPSA:** Topolojik polar yüzey alanı(Å²), **Log P:** Partisyon katsayısı, **Log S:** Sudaki çözünürlük katsayısı, **MBE:** Mide-Barsak Sisteminden Emilim Seviyesi, **Log K_p:** Deriden Emilim Kat Sayısı (cm/sn), **LK:** Lipinski'nin Beş Kuralının ihlali, **SK:** Medisinal kimya açısından sentez kolaylık puanı (1: Çok kolay, 10: Çok zor, r²: 0.94), **RF₁:** Referans ilaç-1 (siprofloksazin), **RF₂:** Referans ilaç-2 (ketokonazol). Bileşiklerin bu özellikleri, Swiss Institute of Bioinformatics (SIB) kurumunun swissadme.ch sitesindeki web tabanlı programı aracılığıyla elde edilmiştir [117-119].

Bu sonuçlara göre, sonuç molekülleri Lipinski'nin beş kuralını ihlal etmediğinden ötürü, bileşiklerin oral kullanıma uygun olduğu ön görülmektedir, ancak NO₂ ve naftalin sübstitüsyonları taşıyan moleküllerin mide-bağırsak sisteminden emilimleri düşük bulunmuştur. Bileşiklerin, topikal uygulamalarda hız kısıtlayıcı basamak olarak bilinen korun tabakasından geçiş hızları değerlendirildiğinde [120], tüm bileşiklerin topikal uygulamaya uygun olduğu ön görülmektedir. Sentezlenen bileşiklerin medisinal kimya açısından sentezlenebilirliği ketokonazole göre kolay, siprofloksazine göre zor olarak değerlendirilmektedir. Genel olarak, bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri, bileşiklerin hem oral hem de topikal kullanımları açısından değerlendirilebileceğini ön görmektedir.

5.6. Moleküler Modelleme Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Moleküler modelleme çalışmaları DNA giraz-DNA-siprofloksazin kompleksi içeren enzim kristal yapısı (PDBID: 2XCT) kullanılarak siprofloksazin (pozitif kontrol), **4a-4f** ve **4h-4l** bileşikleri (negatif kontroller), **4g** ve **4m** bileşikleri ile yapılmıştır. Docking sonuçları elde edilirken bağlanma enerjisine göre sıralanmışlardır. Sonuçlar değerlendirilmeden önce literatür verisi siprofloksazinin docking verisiyle karşılaştırılmıştır [40, 121, 122].

DNA-DNA giraz kompleksindeki iki aktif bölge cebi literatür kaynağından [40] ve DSV 2017R2 programı aracılığıyla belirlenmiştir. Belirlenen ceplerdeki aktif bölge aminoasitleri (B:ARG458, D:ARG458 ve D:ASP508), nükleotidleri (E:DT8, F:DG8, G:DG9, G:DC12, G:DC13, H:DG9, H:DC12 ve H:DA13) ve divalent metal iyonu (F:MN2000) ile bileşikler (siprofloksazin, **4g** ve **4m**) arasındaki bağ oluşumları görüntülenmiştir. Bunun yanında bileşiklerin bağ oluşturduğu diğer cep aminoasitleri B:ASP437, B:GLU477, B:PHE1123, D:GLU435, D:GLY:436 ve D:ARG1122, DNA nükleotidleri H:DA11 olarak saptanmıştır. Docking çalışması sonucu, siprofloksazin ve aktif bulunan bileşiklerin, kompleksin farklı aktif ceplerine yerleşerek etki gösterdiği görülmüştür.

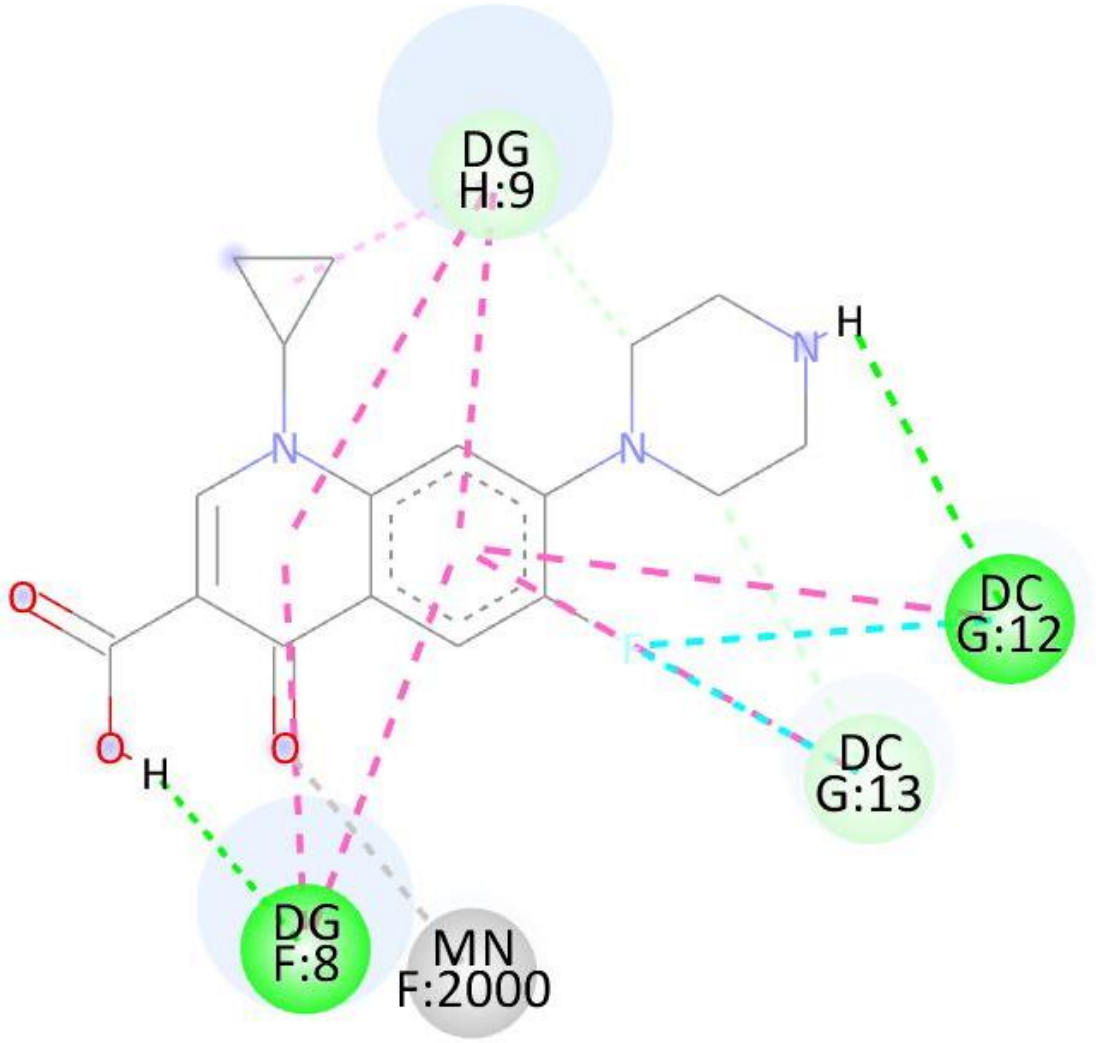
İlk olarak, siprofloksazinin aktif bölge atomlarıyla yaptığı bağlar **Şekil 5.63**'te iki boyutlu (2D) olarak gösterilmiştir. İlacın, kinolin halkası ile DNA'nın F:DG8, G:DC12, G:DC13 ve H:DG9 arasında π - π etkileşimleri; flor atomuyla G:DC12 ve G:DC13 nükleotidleri arasında halojen bağı, karboksilik asitin OH grubuyla F:DG8 ve piperazinin NH ucuyla G:DC12 hidrojen bağı yapmıştır. Ayrıca metal iyonuyla karbonil arasında da iyonik etkileşim görülmüştür. İlacın, özellikle metal iyonuyla olan bu etkileşiminin enzimin çalışma mekanizmasında aksaklığa neden olduğu düşünülmektedir.

Bağlantı Anahtarı

	Van der Waals Kuvvetleri		Pi-Kasyon ya da Pi-Anyon Etkileşimi
	Hidrojen Bağı		Pi-Ortaklanmamış Elektron Etkileşimi
	Kovalent Bağ		Pi-Pi etkileşimi
	Sülfür-X Bağı		Pi-Alkil etkileşimi

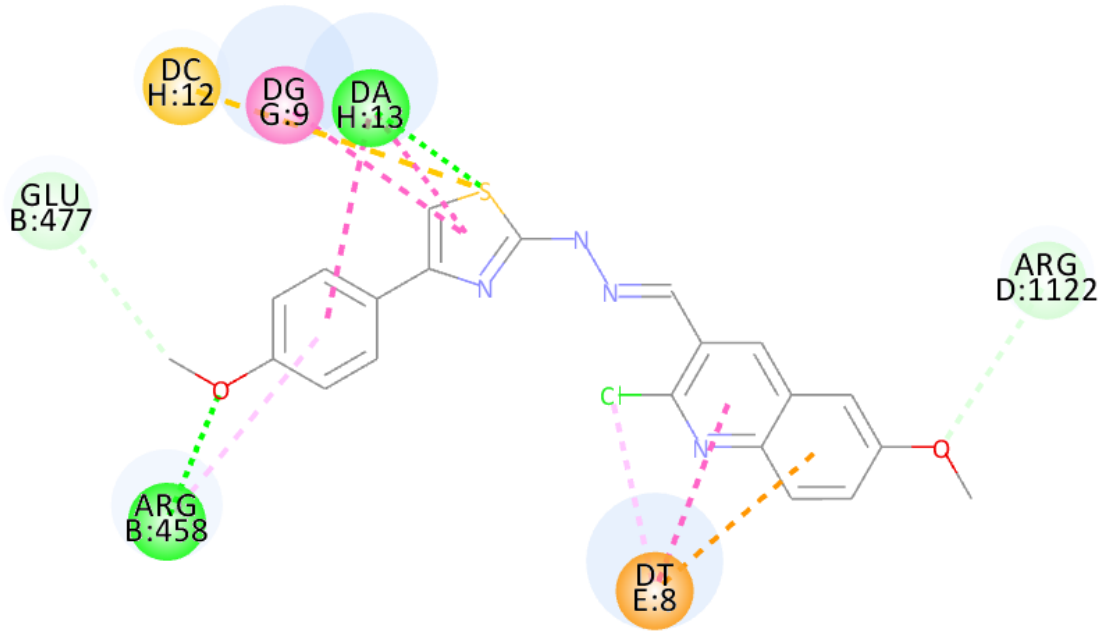
Şekil 5.62. 2D görüntüler için bağlantı-renk eşleşmesine ait anahtar*

*Siprofloksazin, **4g** ve **4m** bileşiklerine ait görseller için geçerlidir.

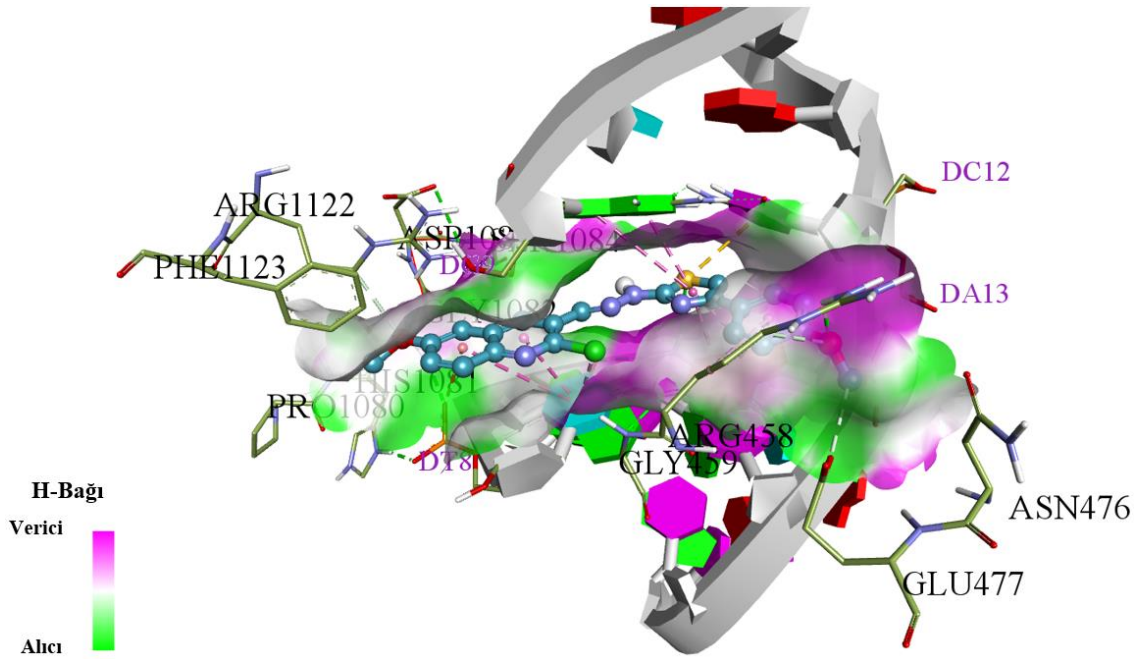


Şekil 5.63. Siprofloksazinin DNA-DNA giraz aktif cebinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi

Bileşik **4g**'ye ait docking sonucunda elde edilen görüntüler **Şekil 5.64**'te 2D ve **Şekil 5.65**'da 3D gösterilmektedir. **4g** bileşiğine ait docking sonucu incelendiğinde, fenil halkasının metoksi oksijeni ile B:ARG458 arasında hidrojen bağı; kinolin halkasının metoksi oksijeni ile D:ARG1122 amino asidinin hidrojeni arasında ve fenil halkasının metoksi grubuyla B:GLU477 amino asidi arasında kovalent etkileşimler dikkat çekmektedir. Bununla beraber bileşiğin B:ARG458 aminoasidiyle G:DG9 ve E:DT8 nükleotidleri arasında π - π etkileşimleri görülmektedir.



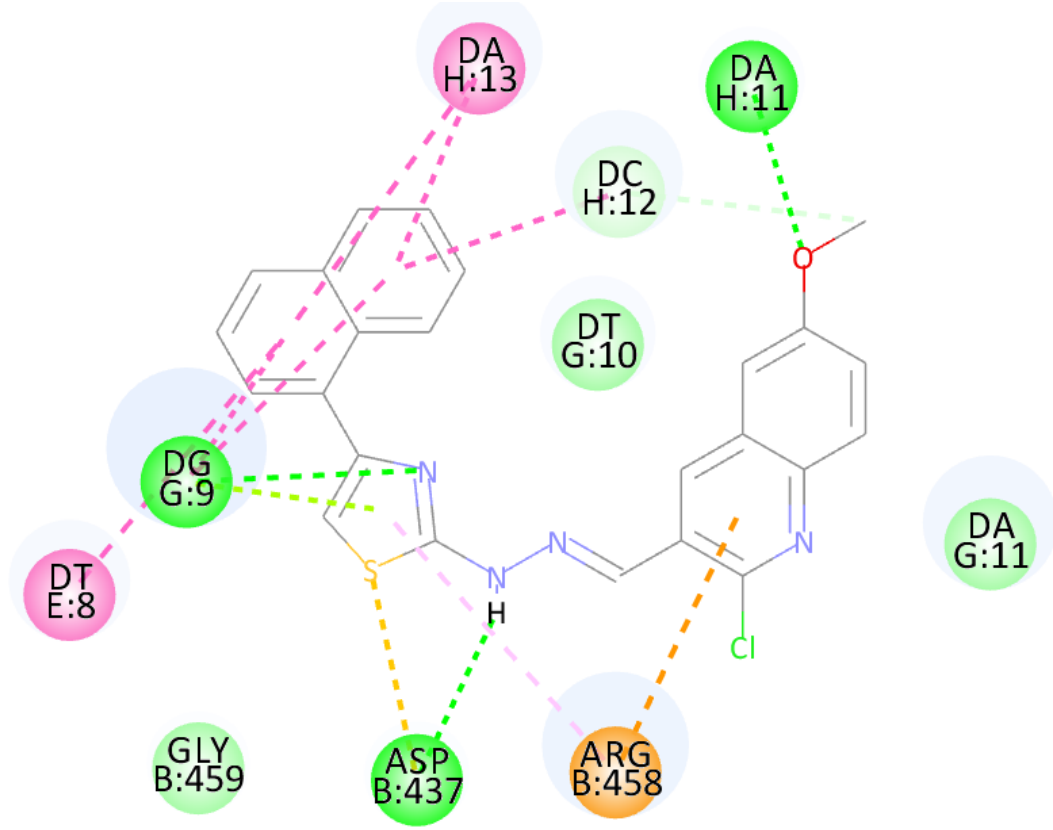
Şekil 5.64. Bileşik 4g'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi



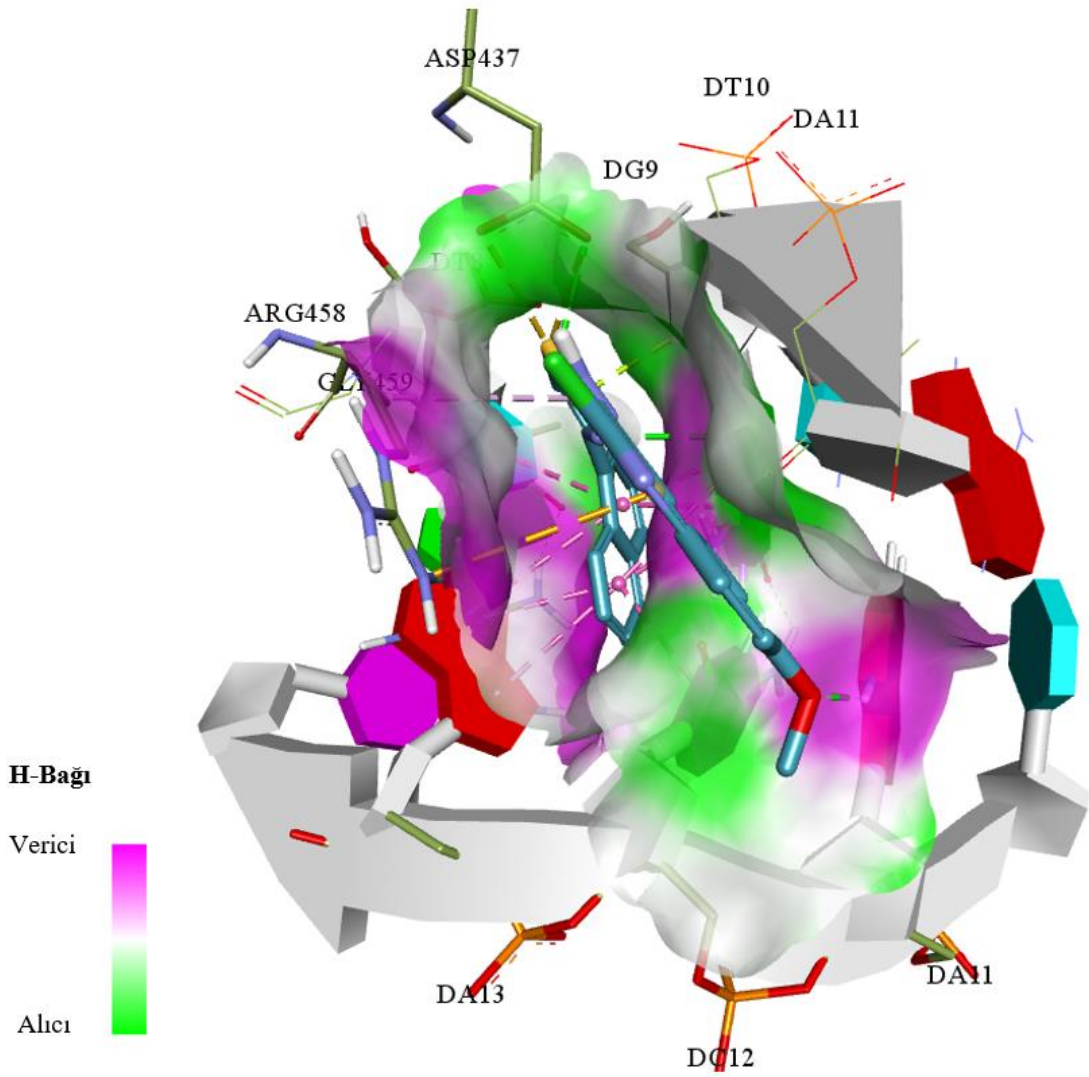
Şekil 5.65. Bileşik 4g (turkuaz renkli karbon)'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 3D gösterimi

Bileşik 4m'ye ait docking sonucunda elde edilen görüntüler Şekil 5.66'te 2D ve Şekil 5.67'te 3D gösterilmektedir. Kinolin halkasının metoksisi ile H:DA11 nükleotidi arasında, tiyazolün azotuyla G:DG9 arasında ve hidrazinin hidrojeniyle B:ASP437 arasında hidrojen bağları görülmektedir. Bununla beraber B:ARG458 ile kinolin halkası

arasında elektrostatik etkileşim ve tiyazol halkasıyla da π - π etkileşimi; ayrıca naftalin halkasıyla E:DT8, G:DG9, H:DC12 ve H:DA13 nükleotidleri arasında da π - π etkileşimleri dikkat çekmektedir.



Şekil 5.66. Bileşik **4m** 'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi



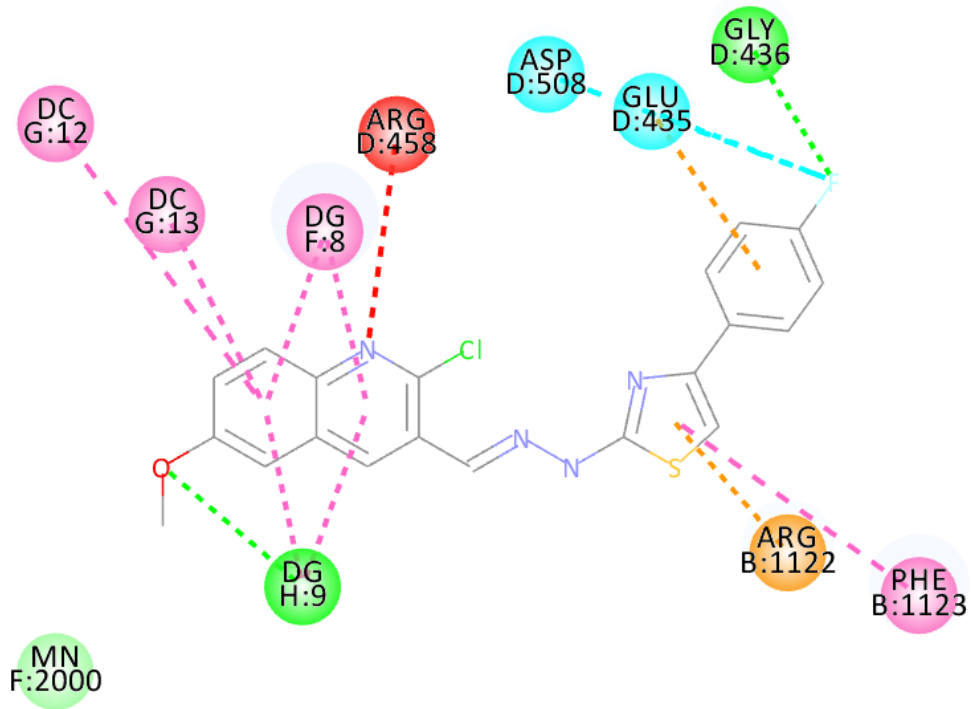
Şekil 5.67. Bileşik **4m** (turkuaz renkli karbon)'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 3D gösterimi

Herhangi bir antibakteriyel aktivite göstermeyen bileşiklerin, DNA-DNA giraz kompleksindeki aktif ceplerinde görülen konformasyonlarına ait 2D görüntüleri **Şekil 5.69-Şekil 5.79** arasında gösterilmektedir. Ortak olarak, fenil halkasının *para* sübstitüsyonları veya sübstitüsyonsuz hali ve piridin halkasının aktif cebe yerleştiğinde D:ARG458 (kırmızı) aminoasidiyle elverişsiz bağ yapması dikkat çekmektedir. 3. konumdan yapılan sübstitüsyonların da benzer şekilde metal iyonuyla (kırmızı) ile elverişsiz bağ yaptığı görülmektedir. Bu durum, bileşiklerin DNA giraz-DNA kompleksindeki aktif ceplere yerleşememesinden ötürü etki gösteremediklerini izah etmektedir.

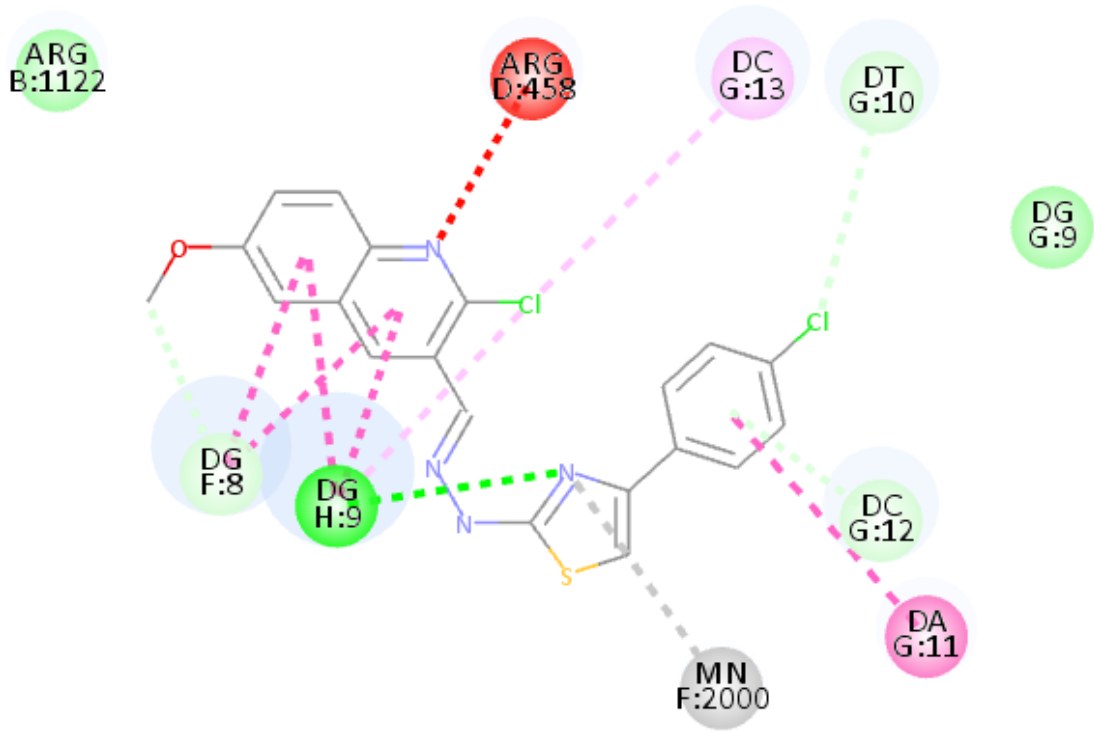
Bağlantı Anahtarı

	Van der Waals Kuvvetleri		Pi-Kasyon Etkileşimi
	Elverişsiz Bağ		Pi-Anyon Etkileşimi
	Hidrojen Bağ		Pi-Hidrojen Bağ Etkileşimi
	Kovalent Bağ		Pi-Pi etkileşimi
	Sülfür-X Bağ		

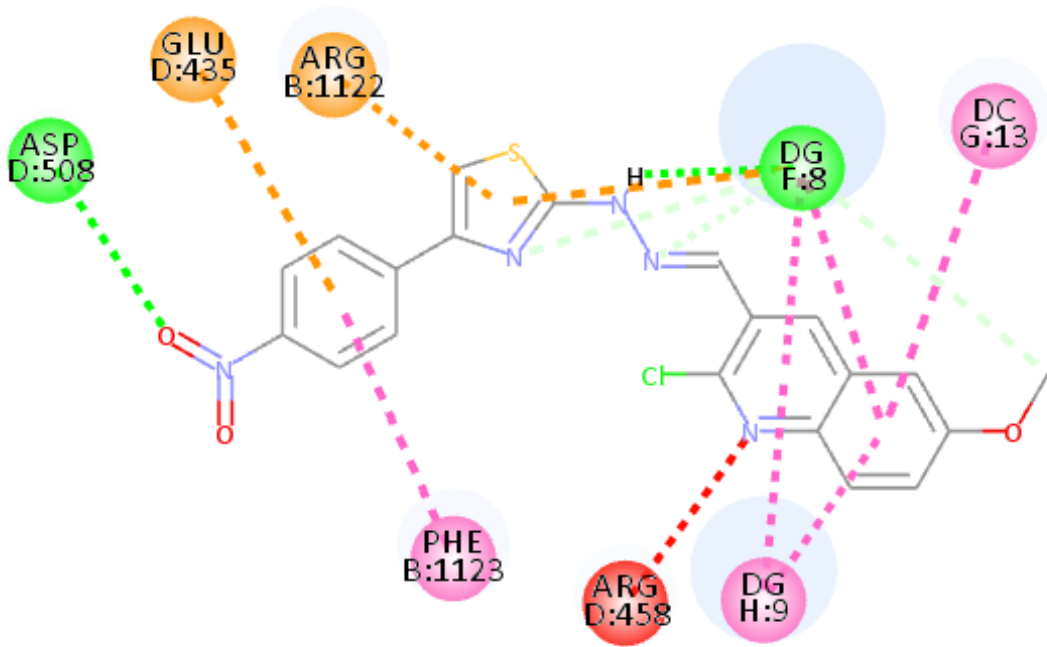
Şekil 5.68. Elverişsiz bağ oluşumuna giren moleküllerin (4a-4f ve 4h-4l) 2D görüntülerinde kullanılan renklere karşılık gelen etkileşimler



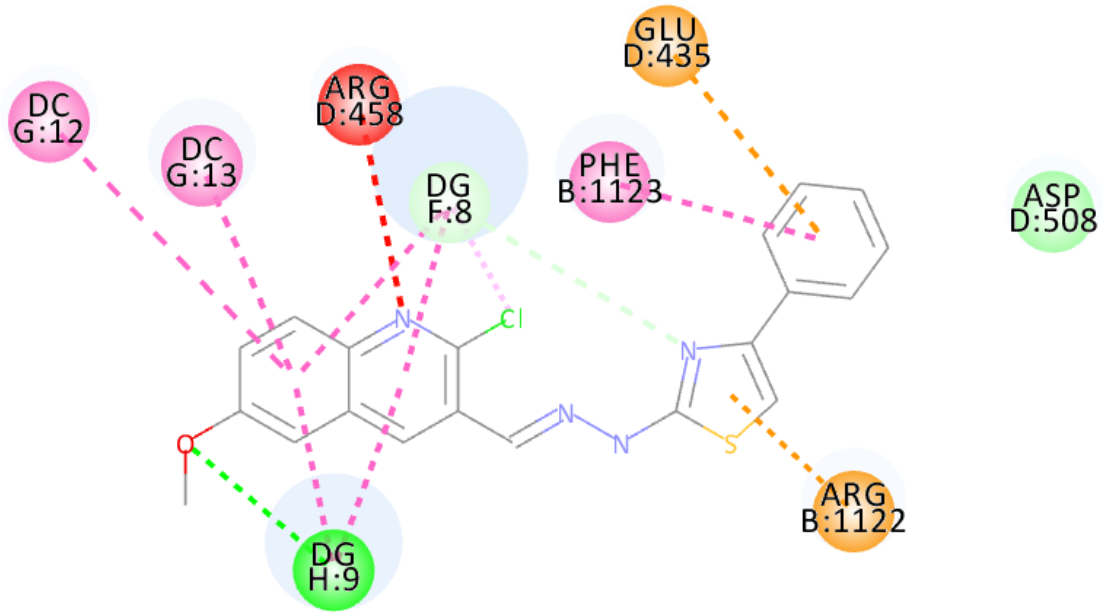
Şekil 5.69. Bileşik 4a'nın DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi



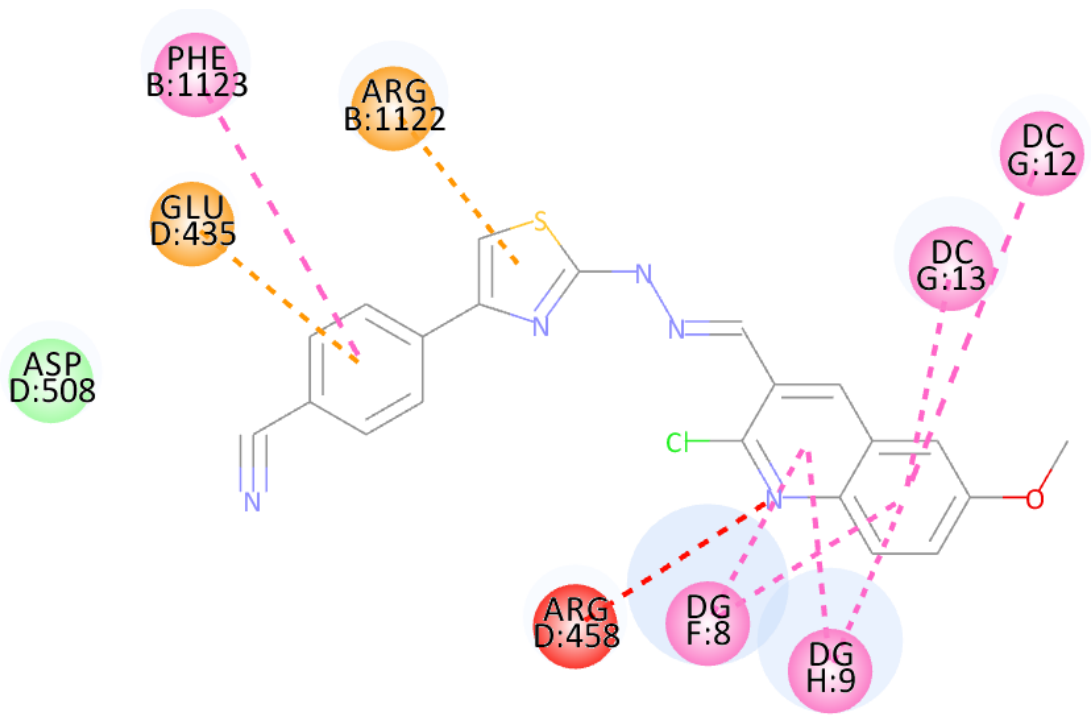
Şekil 5.70. Bileşik 4b'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi



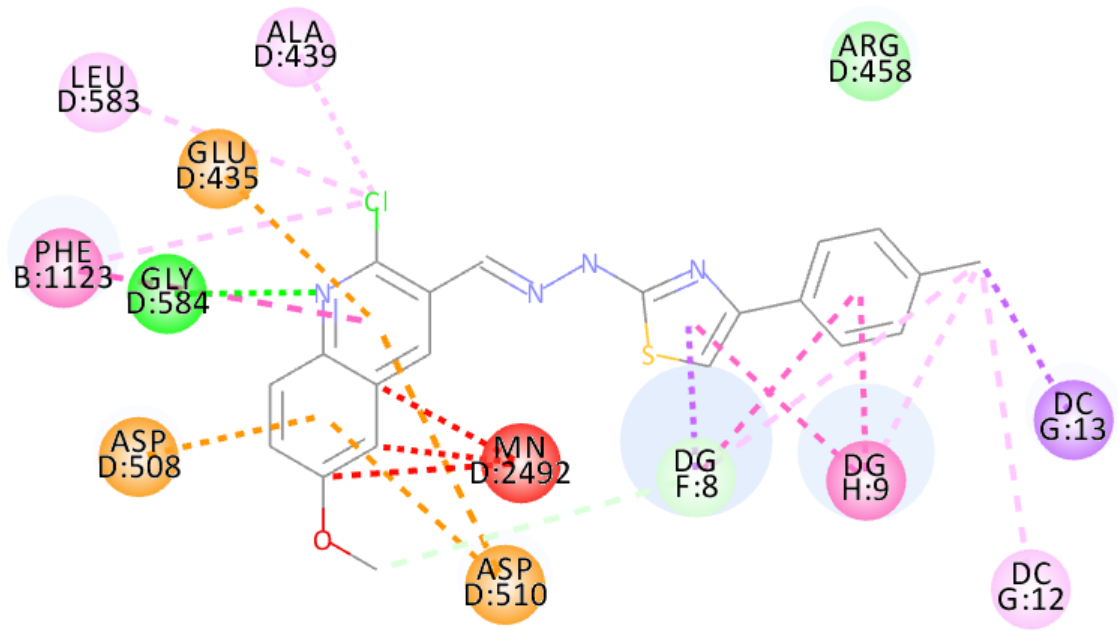
Şekil 5.71. Bileşik 4c'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi



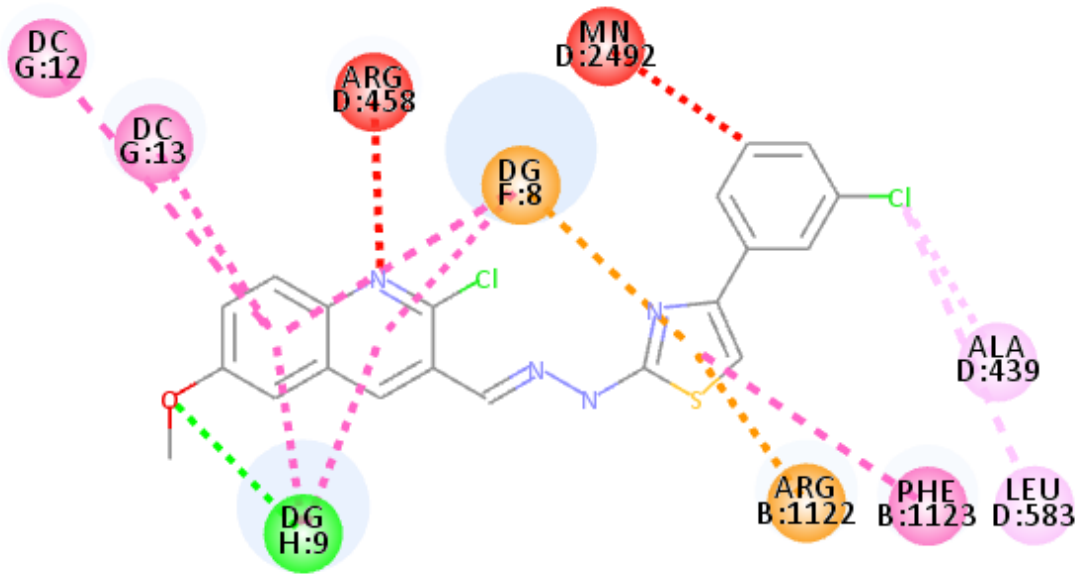
Şekil 5.72. Bileşik 4d'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi



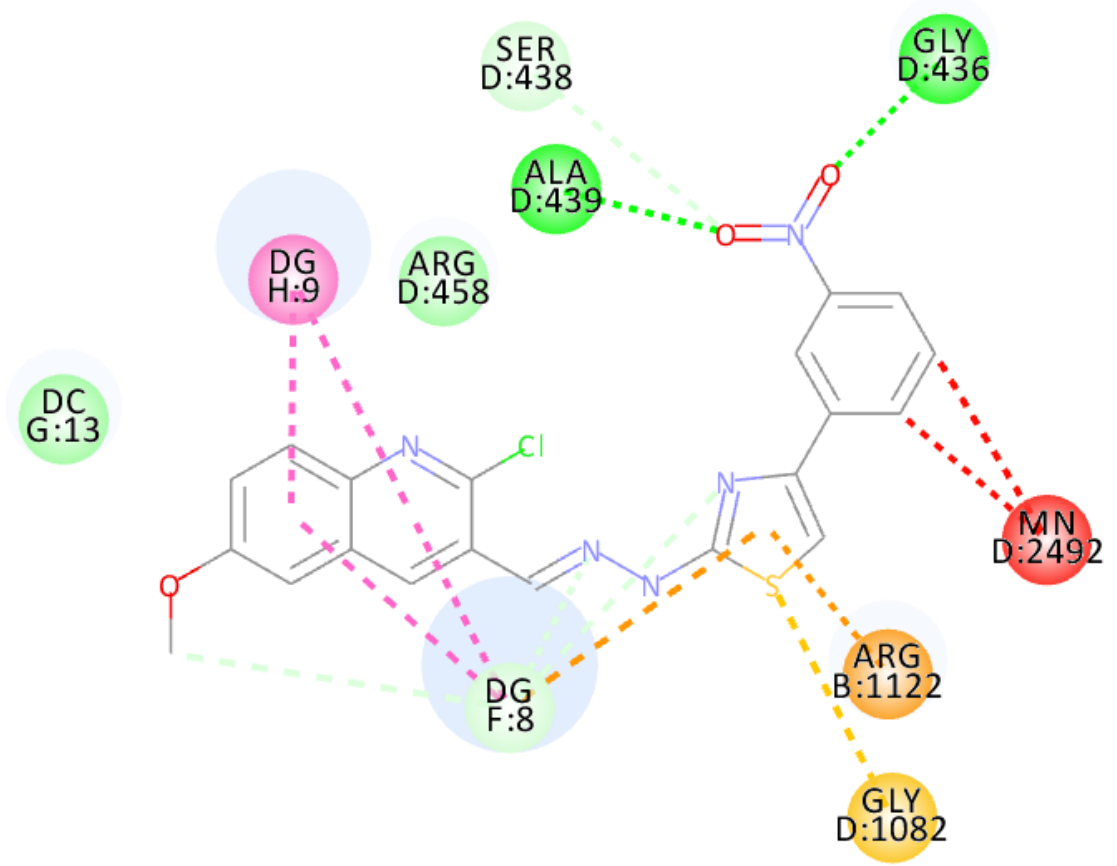
Şekil 5.73. Bileşik 4e'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi



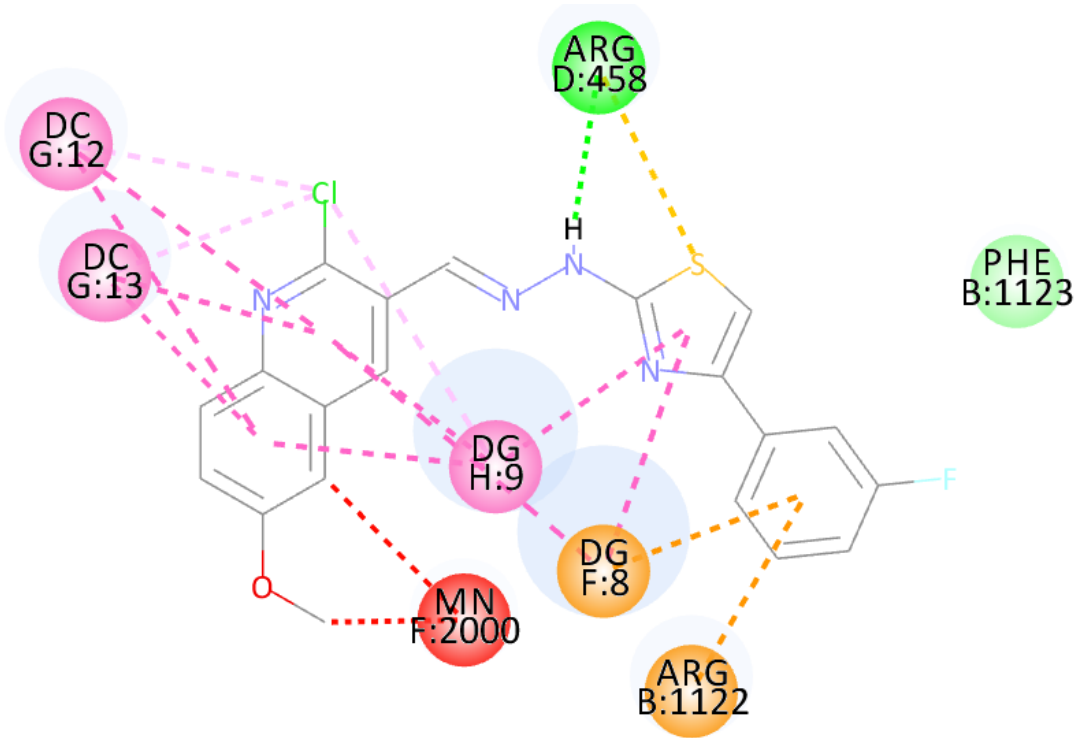
Şekil 5.74. Bileşik 4f'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi



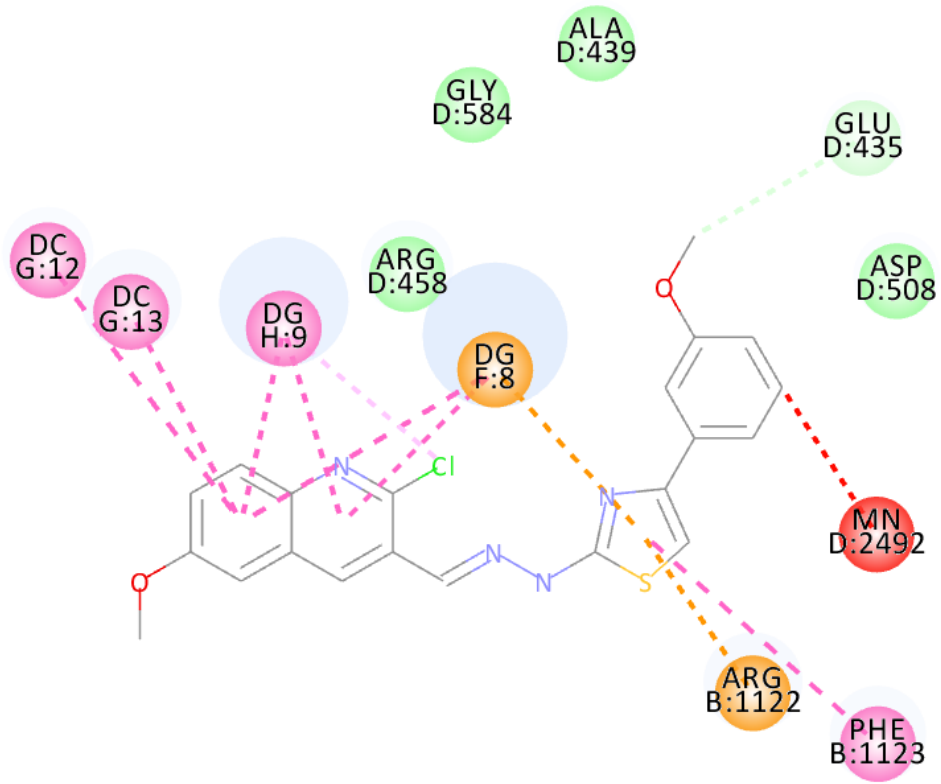
Şekil 5.75. Bileşik 4h'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi



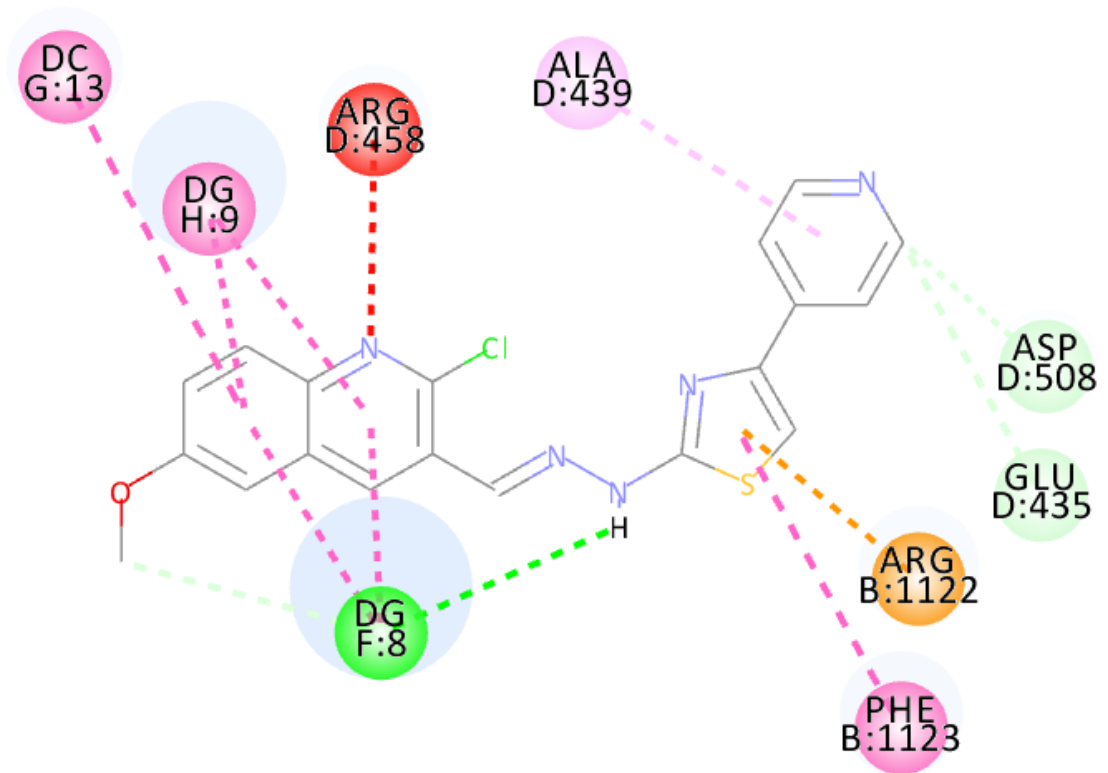
Şekil 5.76. Bileşik 4i'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi



Şekil 5.77. Bileşik 4j'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi



Şekil 5.78. Bileşik 4k'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi

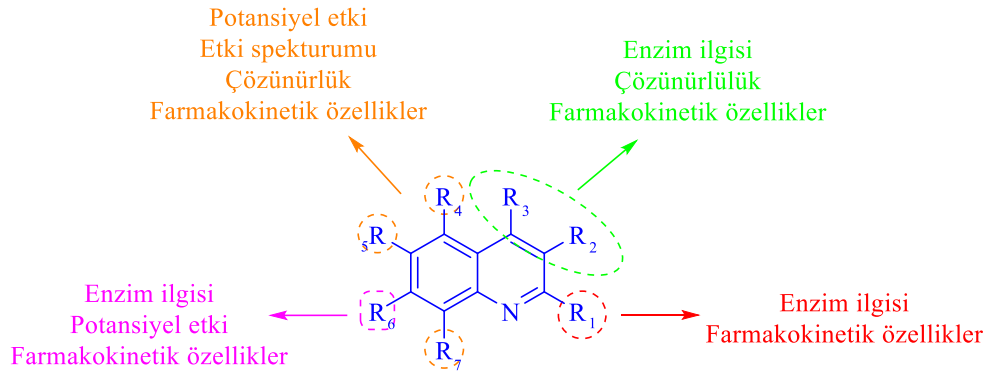


Şekil 5.79. Bileşik 4l'nin DNA-DNA giraz aktif bölgesinde beklenen konformasyonun 2D gösterimi

5.7. Yapı Etki İlişkilerinin Değerlendirilmesi

5.7.1. Antibakteriyel açıdan değerlendirilmesi

Günümüze kadar, kinolinlerin antibakteriyel etkileri açısından elde edilen yapı-etki ilişkisi farmasötik kimya kitaplarında ya da derleme çalışmalarda anlatılmıştır [30, 123]. Bu kaynaklara göre kinolinin azotundan süstitüsyon yapılması antibakteriyel aktiviteyi artırıcı yönde etki göstermektedir; ancak bu durumda 2. konumundan süstitüsyon olmamalı ve 3. konumunda karboksilik asit veya türevleri ile 4. konumunda okso yapısı olmalıdır. Bununla beraber 7. konumunda azasiklik süstitüsyon varlığı antibakteriyel etkiyi artırmaktadır. Klinikte kullanılan ilaçlarda da bu ilişkiler görülmektedir (Enoksazin [124], norfloksazin [125], siprofloksazin [126] gibi) .



Şekil 5.80. Kinolinlerde yapı-etki ilişkisi

Kaynak taraması sonucu elde edilen yapı-etki ilişkisi Şekil 5.80’te şematize edilmiştir. Son zamanlarda sentezlenen yeni kinolin bileşiklerinin aktiviteleriyle ilgili kaynakça araştırması (**Başlık 2.3**) ile 2018’de Khan ve diğ. tarafından yayınlanan derleme çalışmasındaki çıkarımlar [127] toparlandığında aşağıdaki yorumlar yapılabilir:

-  Kinolinin 2. konumundaki süstitüsyonun topoizomerazlara (DNA giraz, topoizomeraz II) olan ilgisiyle farmakokinetik özellikleri üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Optimal aktivite için aromatik halka, atomik (F, Cl, O ... vb.) ya da küçük süstitüsyonlar (OCH₃, CF₃ gibi) dikkat çekmektedir.
-  Kinolinin 3. ve/veya 4. konumundan yapılan süstitüsyonlar topoizomerazlara (DNA giraz, topoizomeraz II) olan ilgiyi belirlemekte olup çözünürlük ve farmakokinetik özellikleri etkilediği düşünülmektedir. Burada hidrojen bağı

oluşturmaya elverişli atomların/grupların varlığı aktiviteyi artırıcı yönde etki etmektedir.

 Kinolinin 5., 6. ve 8. konumlarından yapılan sübstitüsyonların etki potansiyeli ile etki spektrumu üzerinde söz sahibi olduğu ve bunun yanında çözünürlük ve farmakokinetik özellikleri de etkilediği düşünülmektedir.

 Kinolinin 7. konumundan yapılan alifatik azasiklik sübstitüsyonların topoizomerazlara (DNA giraz, topoizomeraz II) olan ilgiyi etkilediği, dolayısıyla etki şiddetini de değiştirdiği; farmakokinetik özellikler üzerinde de söz sahibi olduğu düşünülmektedir.

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşikler, ilgili yargıları desteklemekle beraber, aşağıdaki sonuçlar da bu çıkarımlara eklenebilir:

- ✱ 3. Konumdan yapılan hidrazin köprüsünün çözünürlüğü olumlu yönde etkilediği gözlemlenmiştir.
- ✱ Kinolin-tiyazol kombinasyonundaki tiyazolün 4. konumundaki 4-metoksi fenil ve naftalin halkaları dışındaki sübstitüsyonlarda aktivite görülmemektedir. Moleküllerin, DNA giraz-DNA kompleksindeki aktif ceplere yerleşememesinden ötürü aktivite göstermediği düşünülmektedir.
- ✱ Kinolinin 6. konumundan yapılan metoksi sübstitüsyonu, DNA-DNA giraz aktif bölgesindeki atomlarla etkileşim gösterse de aktivite üzerinde 3. konumdan yapılan sübstitüsyonların söz sahibi olduğu düşünülmektedir.
- ✱ Kinolinin 2. konumundan yapılan klor sübstitüsyonu, molekülün aktif bölgeye yerleşmesi ve/veya bağ oluşumuna katkı sağlaması nedeniyle olumlu bulunmuştur.
- ✱ Tiyazolün 4. konumunda naftal-1-il sübstitüsyonu yoğun olarak π - π etkileşimleri oluşturmaya elverişli olduğundan DNA giraz inhibisyonu için önemli bir çıkarım olarak not edilmiştir.

5.7.2. Antikandidal açıdan değerlendirilmesi

Yapılan çalışmalar, kinolin gibi halka içi azota sahip moleküllerin, bir başka halka içi azota sahip moleküle (tiyazol, oksazol, triazol gibi) melezleştirilip elde edilen yeni moleküllerin varlığında antikandidal aktiviteyi arttırdığını, hatta direnç gelişimini ya da gelişen direnci kırdığını ortaya koymaktadır [128-130]. Ayrıca, 2-hidrazin-4-(sübstitüe

fenil)tiyazol kalıntısının antikandidal etkinliği, yapılan çalışmalarla da kanıtlanmıştır [131-133].

-  Ana çekirdek olarak kullanılan 2-kloro-6-metoksikinolin çekirdeğinin antikandidal etkisi sürpriz bir biçimde oldukça yüksek bulunmuştur.
-  *C. albicans* (ATCC 24433)'a karşı yapılan türevlendirmelerde, sübstitüsyon olmaması ya da *meta* konumundan hidrojen bağı yapabilen grupların olması aktivite açısından önemli görülmüştür.
-  *C. glabrata* (ATCC 90030)'ya karşı yapılan türevlendirmelerde *meta/para* konumundaki halkayı aktif eden gruplar, deaktif edenlere oranla daha yüksek aktivite göstermiştir.
-  *C. krusei* (ATCC 6258)'ye karşı yapılan türevlendirmelerde *para* konumunda sübstitüsyon olmamalıdır. Piridin-4-il sübstitüsyonu, sadece bu türe karşı inhibe edici etki göstermemiştir.
-  *C. parapsilosis* (ATCC 22019)'e karşı yapılan türevlendirmelerde fenil yerine piridin ya da naftalin halkalarının olması aktiviteyi sekiz ila altmış dört kat artırmıştır. Ayrıca *meta* konumunda bulunan atomların hidrojen bağı yapabilme yetisine göre aktivite artmaktadır.
-  Genel olarak *meta* konumundaki nitro ve metoksi gruplarının varlığı *Candida* türleri arasında seçicilik yapmaksızın yüksek aktivite göstermektedir. Bununla beraber fenil yerine naftalin halkasının kullanılması aktivite şiddeti için büyük önem arz etmektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Tez kapsamında, dört basamakta sentezi gerçekleştirilen on dört yeni 2-klorokinolin türevi bileşik saf olarak elde edilmiş, bileşiklerin yapıları, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Sonrasında bu bileşiklerin antimikrobiyal etkinlikleri altı bakteri ve dört *Candida* türüne karşı araştırılarak elde edilen tüm veriler literatüre kazandırılmıştır.

2-Kloro-6-metoksikinolin çekirdeğinin antibakteriyel etkisi, 3. konumdan yapılan sübstitüsyonlara göre ya ortadan kalkmakta ya da yüksek aktivite göstermektedir. Antibakteriyel açıdan en aktif bileşikler **4g** ve **4m**, kloramfenikolün kat be kat üstünde tespit edilmiştir. Ayrıca **4n** bileşiği orta şiddette antibakteriyel etki göstermiştir. Bileşiklerin etki göstermesinde elektron çeken ya da veren sübstitüsyonların varlığının aktiviteyle ilgisi bulunamamıştır. Burada etkili olan değişkenin, moleküllerin aktif bölgedeki konformasyonlarıyla ilgili olduğu düşünülmektedir.

Öte yandan, ilginç bir şekilde, tüm 2-kloro-6-metoksikinolin bileşikleri *Candida* türlerine karşı oldukça yüksek inhibe edici etki göstermiştir. Bunun yanında, bileşikler genel anlamda *C. krusei*'ye karşı diğer türlere nazaran daha etkili olmuşlardır. 3. Konumdan yapılan NO₂ ve OCH₃ sübstitüsyonları tür fark etmeksizin aynı etkiyi göstermektedir. *C. glabrata* (ATCC 90030)'ya karşı **4b**, **4e** ile **4f**; *C. krusei* (ATCC 6258)'ye karşı **4h** ile **4m** ve *C. parapsilosis* (ATCC 22019)'e karşı **4j** seçicilik gösteren bileşikler olarak bulunmuştur.

Genel olarak bu sonuçlar, ürün bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesinin sadece heteroaromatik farmakofor yapıya değil, aynı zamanda ikame edicilerin niteliğine ve onların konum ilişkisine bağlı olduğunu da göstermektedir. Bileşik **4m** hem DNA giraz inhibisyonu ile yüksek antibakteriyel etkinliğe hem de mükemmel derecede antikandida etkiye sahip olmasından ötürü farmasötik etki açısından en parlak bileşik olarak tespit edilmiştir.

Sonuçlar değerlendirildiğinde tez amacına ulaşılmıştır. Bundan sonra yapılması düşünülen çalışmalarda, yapı-etki çalışmalarından elde edilen bilgiler doğrultusunda kinolin-tiyazol hibrit türevleri biyoizosterik modifikasyonlarla güncellenerek yeni türevlerin sentezinin gerçekleştirilmesi ve özellikle *Candida* türleri üzerinde antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılması ve sağlıklı hücreler üzerinde sitotoksik etkilerinin incelenmesi planlanmaktadır.

KAYNAKÇA

- [1] Schlossberg, D. (2015). *Clinical infectious disease*. Philadelphia, US: Cambridge University Press.
- [2] Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Walter, P., Raff, M., Roberts, K. (2002). Pathogens, infection, and innate immunity, *Molecular Biology of the Cell* içinde (s. 1485-1538). New York, US: Routledge.
- [3] Peng, X.M., Cai, G.X., Zhou, C.H. (2013). Recent developments in azole compounds as antibacterial and antifungal agents. *Curr Top Med Chem*, 13 (16), 1963-2010.
- [4] Takeuchi, O., Akira, S. (2010). Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140 (6), 805-820.
- [5] Zasloff, M. (2002). Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature*, 415 (6870), 389-395.
- [6] Arvanitis, M., Mylonakis, E. (2015). Fungal-bacterial interactions and their relevance in health. *Cell Microbiol*, 17 (10), 1442-1446.
- [7] Arsenault, A.B., Bliss, J.M. (2015). Neonatal candidiasis: New insights into an old problem at a unique host-pathogen interface. *Curr Fungal Infect Rep*, 9 (4), 246-252.
- [8] Mead, P.S., Slutsker, L., Dietz, V., McCaig, L.F., Bresee, J.S., Shapiro, C., Griffin, P.M., Tauxe, R.V. (1999). Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis*, 5 (5), 607-625.
- [9] Singh, N., Rogers, P., Atwood, C.W., Wagener, M.M., Yu, V.L. (2000). Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med*, 162 (2 Pt 1), 505-511.
- [10] Zehra, A., Gulzar, M., Singh, R., Kaur, S., Gill, J.P.S. (2018). Prevalence, multidrug resistance and molecular typing of MRSA in retail meat from punjab, India. *J Glob Antimicrob Resist*,
- [11] Tififha, M., Ferjani, A., Mallouli, M., Mlika, N., Abroug, S., Boukadida, J. (2018). Carriage of multidrug-resistant bacteria among pediatric patients before and during their hospitalization in a tertiary pediatric unit in Tunisia. *Libyan J Med*, 13 (1), 1419047.

- [12] Miyanaga, M., Nejima, R., Miyai, T., Miyata, K., Ohashi, Y., Inoue, Y., Toyokawa, M., Asari, S. (2009). Changes in drug susceptibility and the quinolone-resistance determining region of *Staphylococcus epidermidis* after administration of fluoroquinolones. *J Cataract Refract Surg*, 35 (11), 1970-1978.
- [13] Ozeki, S., Deguchi, T., Yasuda, M., Nakano, M., Kawamura, T., Nishino, Y., Kawada, Y. (1997). Development of a rapid assay for detecting *gyrA* mutations in *Escherichia coli* and determination of incidence of *gyrA* mutations in clinical strains isolated from patients with complicated urinary tract infections. *J Clin Microbiol*, 35 (9), 2315-2319.
- [14] Todd, B. (2017). Reconsidering Antibiotic Resistance. *Am J Nurs*, 117 (12), 66-67.
- [15] Spellberg, B. (2016). The New Antibiotic Mantra-"Shorter Is Better". *JAMA Intern Med*, 176 (9), 1254-1255.
- [16] Khan, Z., Ahmad, S., Benwan, K., Purohit, P., Al-Obaid, I., Bafna, R., Emara, M., Mokaddas, E., Abdullah, A.A., Al-Obaid, K., Joseph, L. (2018). Invasive *Candida auris* infections in Kuwait hospitals: epidemiology, antifungal treatment and outcome. *Infection*, 46 (5), 641-650.
- [17] Nweke, M.C., Okolo, C.A., Daous, Y., Esan, O.A. (2018). Challenges of human papillomavirus infection and associated diseases in low-resource countries. *Arch Pathol Lab Med*, 142 (6), 696-699.
- [18] Levy, S.B., Marshall, B. (2004). Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med*, 10 (12 Suppl), S122-129.
- [19] Buchanan, P., Courtenay, M. (2006). Treatment of infection, *Prescribing in Dermatology* içinde (s. 20-25). Philadelphia, US: Cambridge University Press.
- [20] Ronald, A.R., Turck, M., Petersdorf, R.G. (1966). A critical evaluation of nalidixic acid in urinary-tract infections. *N Engl J Med*, 275 (20), 1081-1089.
- [21] Saura, C., Garcia-Saenz, J.A., Xu, B., Harb, W., Moroosse, R., Pluard, T., Cortes, J., Kiger, C., Germa, C., Wang, K., Martin, M., Baselga, J., Kim, S.B. (2014). Safety and efficacy of neratinib in combination with capecitabine in patients with metastatic human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*, 32 (32), 3626-3633.
- [22] Li, N., Song, Y., Du, P., Shen, Y., Yang, J., Gui, L., Wang, S., Wang, J., Sun, Y., Han, X., Shi, Y. (2013). Oral topotecan: Bioavailability, pharmacokinetics and

- impact of ABCG2 genotyping in Chinese patients with advanced cancers. *Biomed Pharmacother*, 67 (8), 801-806.
- [23] De Deyn, P.P., Drenth, A.F., Kremer, B.P., Oude Voshaar, R.C., Van Dam, D. (2013). Aripiprazole in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacol*, 14 (4), 459-474.
- [24] Kawai, Y., Sato-Ishida, R., Motoyama, A., Kajinami, K. (2011). Place of pitavastatin in the statin armamentarium: promising evidence for a role in diabetes mellitus. *Drug Des Devel Ther*, 5, 283-297.
- [25] Gomez-Guzman, M., Jimenez, R., Romero, M., Sanchez, M., Zarzuelo, M.J., Gomez-Morales, M., O'Valle, F., Lopez-Farre, A.J., Algieri, F., Galvez, J., Perez-Vizcaino, F., Sabio, J.M., Duarte, J. (2014). Chronic hydroxychloroquine improves endothelial dysfunction and protects kidney in a mouse model of systemic lupus erythematosus. *Hypertension*, 64 (2), 330-337.
- [26] Eda, M., Kuroda, T., Kaneko, S., Aoki, Y., Yamashita, M., Okumura, C., Ikeda, Y., Ohbora, T., Sakaue, M., Koyama, N., Aritomo, K. (2015). Synthesis and Biological Evaluation of Cyclopentaquinoline Derivatives as Nonsteroidal Glucocorticoid Receptor Antagonists. *J Med Chem*, 58 (12), 4918-4926.
- [27] Diaz, J.L., Christmann, U., Fernandez, A., Luengo, M., Bordas, M., Enrech, R., Carro, M., Pascual, R., Burgueno, J., Merlos, M., Benet-Buchholz, J., Ceron-Bertran, J., Ramirez, J., Reinoso, R.F., Fernandez de Henestrosa, A.R., Vela, J.M., Almansa, C. (2013). Synthesis and biological evaluation of a new series of hexahydro-2H-pyrano[3,2-c]quinolines as novel selective sigma1 receptor ligands. *J Med Chem*, 56 (9), 3656-3665.
- [28] Sun, X.Y., Wu, R., Wen, X., Guo, L., Zhou, C.P., Li, J., Quan, Z.S., Bao, J. (2013). Synthesis and evaluation of antibacterial activity of 7-alkyloxy-4,5-dihydroimidazo[1,2-a]quinoline derivatives. *Eur J Med Chem*, 60, 451-455.
- [29] Xia, L., Idhayadhulla, A., Lee, Y.R., Kim, S.H., Wee, Y.J. (2014). Microwave-assisted synthesis of diverse pyrrolo[3,4-c]quinoline-1,3-diones and their antibacterial activities. *ACS Comb Sci*, 16 (7), 333-341.
- [30] Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A.A., Çalış, Ü., Dalkara, S., Erol, D.D., Erdoğan, H., Ertan, M., Şafak, C., Tozkoparan, B., Saraç, S., Palaska, E., Özkanlı, F., Kelekçi, N.G. (2004). Kinolonlar, M. Ertan ve B. Tozkoparan (Eds.), *Farmasötik Kimya içinde* (s. 1079-1093). Ankara: Hacettepe Üniversitesi.

- [31] Abdallah, A.E.M., Elgemeie, G.H. (2018). Design, synthesis, docking, and antimicrobial evaluation of some novel pyrazolo[1,5-a] pyrimidines and their corresponding cycloalkane ring-fused derivatives as purine analogs. *Drug Des Devel Ther*, 12, 1785-1798.
- [32] Dar, A., Prusty, D., Mondal, N., Dhar, S.K. (2009). A unique 45-amino-acid region in the toprim domain of Plasmodium falciparum gyrase B is essential for its activity. *Eukaryot Cell*, 8 (11), 1759-1769.
- [33] Dar, M.A., Sharma, A., Mondal, N., Dhar, S.K. (2007). Molecular cloning of apicoplast-targeted Plasmodium falciparum DNA gyrase genes: unique intrinsic ATPase activity and ATP-independent dimerization of PfGyrB subunit. *Eukaryot Cell*, 6 (3), 398-412.
- [34] Cozzarelli, N.R. (1980). DNA gyrase and the supercoiling of DNA. *Science*, 207 (4434), 953-960.
- [35] Champoux, J.J. (2001). DNA topoisomerases: structure, function, and mechanism. *Annu Rev Biochem*, 70, 369-413.
- [36] Menzel, R., Gellert, M. (1994). The biochemistry and biology of DNA gyrase. *Adv Pharmacol*, 29A, 39-69.
- [37] Huang, W.M. (1994). Type II DNA topoisomerase genes. *Adv Pharmacol*, 29A, 201-225.
- [38] Deweese, J.E., Burgin, A.B., Osheroff, N. (2008). Human topoisomerase IIalpha uses a two-metal-ion mechanism for DNA cleavage. *Nucleic Acids Res*, 36 (15), 4883-4893.
- [39] Sridharan, V., Suryavanshi, P.A., Menendez, J.C. (2011). Advances in the chemistry of tetrahydroquinolines. *Chem Rev*, 111 (11), 7157-7259.
- [40] Bax, B.D., Chan, P.F., Eggleston, D.S., Fosberry, A., Gentry, D.R., Gorrec, F., Giordano, I., Hann, M.M., Hennessy, A., Hibbs, M., Huang, J., Jones, E., Jones, J., Brown, K.K., Lewis, C.J., May, E.W., Saunders, M.R., Singh, O., Spitzfaden, C.E., Shen, C., Shillings, A., Theobald, A.J., Wohlkonig, A., Pearson, N.D., Gwynn, M.N. (2010). Type IIA topoisomerase inhibition by a new class of antibacterial agents. *Nature*, 466 (7309), 935-940.
- [41] Anderson, V.E., Osheroff, N. (2001). Type II topoisomerases as targets for quinolone antibacterials: turning Dr. Jekyll into Mr. Hyde. *Curr Pharm Design*, 7 (5), 337-353.

- [42] Costenaro, L., Grossmann, J.G., Ebel, C., Maxwell, A. (2007). Modular structure of the full-length DNA gyrase B subunit revealed by small-angle X-ray scattering. *Structure*, 15 (3), 329-339.
- [43] Nagaraja, V., Godbole, A.A., Henderson, S.R., Maxwell, A. (2017). DNA topoisomerase I and DNA gyrase as targets for TB therapy. *Drug Discov Today*, 22 (3), 510-518.
- [44] Weber, G., Nagai, M., Natsumeda, Y., Eble, J.N., Jayaram, H.N., Paulik, E., Zhen, W.N., Hoffman, R., Tricot, G. (1991). Tiazofurin down-regulates expression of c-Ki-ras oncogene in a leukemic patient. *Cancer Commun*, 3 (3), 61-66.
- [45] Patay, Z., Merchant, T.E., Nguyen, R., Pierson, C.R., Onar-Thomas, A., Broniscer, A. (2017). Treatment-related noncontiguous radiologic changes in children with diffuse intrinsic pontine glioma treated with expanded irradiation fields and antiangiogenic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 99 (5), 1295-1305.
- [46] Broniscer, A., Baker, S.D., Wetmore, C., Pai Panandiker, A.S., Huang, J., Davidoff, A.M., Onar-Thomas, A., Panetta, J.C., Chin, T.K., Merchant, T.E., Baker, J.N., Kaste, S.C., Gajjar, A., Stewart, C.F. (2013). Phase I trial, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of vandetanib and dasatinib in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *Clin Cancer Res*, 19 (11), 3050-3058.
- [47] Isiordia-Espinoza, M.A., Sanchez-Prieto, M., Tobias-Azua, F., Reyes-Garcia, J.G. (2012). Pre-emptive analgesic effectiveness of meloxicam versus tramadol after mandibular third molar surgery: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg*, 70 (1), 31-36.
- [48] Polizzi, F.C., Andican, G., Cetin, E., Civelek, S., Yumuk, V., Burcak, G. (2012). Increased DNA-glycation in type 2 diabetic patients: the effect of thiamine and pyridoxine therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 120 (6), 329-334.
- [49] Rabbani, N., Alam, S.S., Riaz, S., Larkin, J.R., Akhtar, M.W., Shafi, T., Thornalley, P.J. (2009). High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomised, double-blind placebo-controlled pilot study. *Diabetologia*, 52 (2), 208-212.
- [50] Berg, K.M., Gautam, S., Saliccioli, J.D., Giberson, T., Saindon, B., Donnino, M.W. (2014). Intravenous thiamine is associated with increased oxygen consumption in critically ill patients with preserved cardiac index. *Ann Am Thorac Soc*, 11 (10), 1597-1601.

- [51] Ottinger, C.A., Honeyfield, D.C., Densmore, C.L., Iwanowicz, L.R. (2012). Impact of thiamine deficiency on T-cell dependent and T-cell independent antibody production in lake trout. *J Aquat Anim Health*, 24 (4), 258-273.
- [52] Straubinger, M., Blenk, H., Naber, K.G., Wagenlehner, F.M. (2016). Urinary concentrations and antibacterial activity of bal30072, a novel siderophore monosulfactam, against uropathogens after intravenous administration in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*, 60 (6), 3309-3315.
- [53] Abd-Elsalam, S., Kobtan, A., El-Kalla, F., Elkhawany, W., Nawasany, S.E., Saif, S.A., Yousef, M., Ali, L.A., Soliman, S., Mansour, L., Habba, E., Soliman, H., Rizk, F., Shehata, M.A. (2016). A 2-week Nitazoxanide-based quadruple treatment as a rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A single center experience. *Medicine (Baltimore)*, 95 (24), e3879.
- [54] Thompson, R.E., Collin, F., Maxwell, A., Jolliffe, K.A., Payne, R.J. (2014). Synthesis of full length and truncated microcin B17 analogues as DNA gyrase poisons. *Org Biomol Chem*, 12 (10), 1570-1578.
- [55] Brvar, M., Perdih, A., Renko, M., Anderluh, G., Turk, D., Solmajer, T. (2012). Structure-based discovery of substituted 4,5'-bithiazoles as novel DNA gyrase inhibitors. *J Med Chem*, 55 (14), 6413-6426.
- [56] Joule, J., Mills, K., Smith, G., Katritzky, A. (1995). *Heterocyclic Chemistry*. 3rd ed. London: Chapman and Hall.
- [57] Skraup, Z.H. (1881). Synthetische versuche in der chinolinreihe. *Monatsh Chem*, 2 (1), 139-170.
- [58] Skraup, Z.H. (1880). Eine synthese des chinolins. *Monatsh Chem*, 1 (1), 316-318.
- [59] Manske, R.H.F., Kulka, M. (2011). The skraup synthesis of quinolines, *Organic Reactions* içinde (s. 59-98).
- [60] Doebner, O., v. Miller, W. (1881). Ueber eine dem chinolin homologe base. *Ber Dtsch Chem Ges*, 14 (2), 2812-2817.
- [61] Friedlander, P., Weinberg, A. (1882). Ueber einige im pyridinkern eubstituirte chinolinderivate. *Ber Dtsch Chem Ges*, 15 (2), 2679-2685.
- [62] Cheng, C.-C., Yan, S.-J. (2005). The friedländer synthesis of quinolines, *Organic Reactions* içinde (s. 37-201). John Wiley & Sons.
- [63] Pfitzinger, W. (1886). Chinolinderivate aus isatinsäure. *J Prakt Chem*, 33 (1), 1-100.

- [64] Jones, G. (2008). Synthesis of the quinoline ring system, *Chemistry of Heterocyclic Compounds* içinde (s. 93-318). John Wiley & Sons.
- [65] Conrad, M., Limpach, L. (1887). Synthesen von chinolinderivaten mittelst acetessigester. *Ber Dtsch Chem Ges*, 20 (1), 944-948.
- [66] Conrad, M., Limpach, L. (1887). Ueber das γ -oxychinaldin und dessen derivate. *Ber Dtsch Chem Ges*, 20 (1), 948-959.
- [67] Conrad, M., Limpach, L. (1888). Synthese der homologen des γ -oxychinaldins. *Ber Dtsch Chem Ges*, 21 (1), 523-533.
- [68] Conrad, M., Limpach, L. (1888). Beiträge zur kenntniss des γ -oxychinaldins. *Ber Dtsch Chem Ges*, 21 (1), 1965-1984.
- [69] Reitsema, R.H. (1948). The chemistry of 4-hydroxyquinolines. *Chem Rev*, 43 (1), 43-68.
- [70] Bergstrom, F.W. (1944). Heterocyclic nitrogen compounds. Part IIa. Hexacyclic compounds: Pyridine, quinoline, and isoquinoline. *Chemical Reviews*, 35 (2), 77-277.
- [71] Meth-Cohn, O., Narine, B., Tarnowski, B., Hayes, R., Keyzad, A., Rhouati, S., Robinson, A. (1981). A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines. Part 9. Synthetic application of the 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes. *Antimicrob Agents Ch*, 0, 2509-2517.
- [72] Sri Ramya, P.V., Guntuku, L., Angapelly, S., Karri, S., Digwal, C.S., Babu, B.N., Naidu, V.G.M., Kamal, A. (2018). Curcumin inspired 2-chloro/phenoxy quinoline analogues: Synthesis and biological evaluation as potential anticancer agents. *Bioorg Med Chem Lett*, 28 (5), 892-898.
- [73] Li, J.-J., Corey, E.J. (2004). Quinolines and isoquinolines, *Name reactions in heterocyclic chemistry* içinde (s. 373-494). New Jersey: John Wiley & Sons.
- [74] Sriram, D., Aubry, A., Yogeewari, P., Fisher, L.M. (2006). Gatifloxacin derivatives: synthesis, antimycobacterial activities, and inhibition of Mycobacterium tuberculosis DNA gyrase. *Bioorg Med Chem Lett*, 16 (11), 2982-2985.
- [75] Senthilkumar, P., Dinakaran, M., Yogeewari, P., Sriram, D., China, A., Nagaraja, V. (2009). Synthesis and antimycobacterial activities of novel 6-nitroquinolone-3-carboxylic acids. *Eur J Med Chem*, 44 (1), 345-358.

- [76] Wu, X.W., Wu, Z.P., Wang, L.X., Zhang, H.B., Chen, J.W., Zhang, W., Gu, L.Q., Huang, Z.S., An, L.K. (2011). Synthesis, antimicrobial activity and possible mechanism of action of 9-bromo-substituted indolizinoquinoline-5,12-dione derivatives. *Eur J Med Chem*, 46 (9), 4625-4633.
- [77] Mitton-Fry, M.J., Brickner, S.J., Hamel, J.C., Brennan, L., Casavant, J.M., Chen, M., Chen, T., Ding, X., Driscoll, J., Hardink, J., Hoang, T., Hua, E., Huband, M.D., Maloney, M., Marfat, A., McCurdy, S.P., McLeod, D., Plotkin, M., Reilly, U., Robinson, S., Schafer, J., Shepard, R.M., Smith, J.F., Stone, G.G., Subramanyam, C., Yoon, K., Yuan, W., Zaniewski, R.P., Zook, C. (2013). Novel quinoline derivatives as inhibitors of bacterial DNA gyrase and topoisomerase IV. *Bioorg Med Chem Lett*, 23 (10), 2955-2961.
- [78] Abdullah, M.I., Mahmood, A., Madni, M., Masood, S., Kashif, M. (2014). Synthesis, characterization, theoretical, anti-bacterial and molecular docking studies of quinoline based chalcones as a DNA gyrase inhibitor. *Bioorg Chem*, 54, 31-37.
- [79] Medapi, B., Suryadevara, P., Renuka, J., Sridevi, J.P., Yogeeswari, P., Sriram, D. (2015). 4-Aminoquinoline derivatives as novel Mycobacterium tuberculosis GyrB inhibitors: Structural optimization, synthesis and biological evaluation. *Eur J Med Chem*, 103, 1-16.
- [80] Itoh, K., Kuramoto, Y., Amano, H., Kazamori, D., Yazaki, A. (2015). Discovery of WQ-3810: Design, synthesis, and evaluation of 7-(3-alkylaminoazetidin-1-yl)fluoro-quinolones as orally active antibacterial agents. *Eur J Med Chem*, 103, 354-360.
- [81] Kassab, A.E., Gedawy, E.M. (2018). Novel ciprofloxacin hybrids using biology oriented drug synthesis (BIODS) approach: Anticancer activity, effects on cell cycle profile, caspase-3 mediated apoptosis, topoisomerase II inhibition, and antibacterial activity. *Eur J Med Chem*, 150, 403-418.
- [82] Carta, A., Bua, A., Corona, P., Piras, S., Briguglio, I., Molicotti, P., Zanetti, S., Laurini, E., Aulic, S., Fermeglia, M., Pricl, S. (2019). Design, synthesis and antitubercular activity of 4-alkoxy-triazoloquinolones able to inhibit the M. tuberculosis DNA gyrase. *Eur J Med Chem*, 161, 399-415.
- [83] Nasr, T., Bondock, S., Rashed, H.M., Fayad, W., Youns, M., Sakr, T.M. (2018). Novel hydrazide-hydrazone and amide substituted coumarin derivatives: Synthesis,

- cytotoxicity screening, microarray, radiolabeling and in vivo pharmacokinetic studies. *Eur J Med Chem*, 151, 723-739.
- [84] Sribalan, R., Banupriya, G., Kirubavathi, M., Padmini, V. (2019). Synthesis, biological evaluation and in silico studies of tetrazole-heterocycle hybrids. *J Mol Struct*, 1175, 577-586.
- [85] Egan, R.S., Tadanier, J., Garmaise, D.L., Gaunce, A.P. (1968). Intermediates in the Hantzsch thiazole synthesis. *J Org Chem*, 33 (12), 4422-4426.
- [86] Babadjamian, A., Metzger, J., Chanon, M. (1975). Etude du mécanisme de la réaction de hantzsch des thiazoles. I. Mise en évidence et détermination des produits intermédiaires et de dégradation. *J Heterocyclic Chem*, 12 (4), 643-649.
- [87] Cook, A.H., Heilbron, I., Levy, A.L. (1947). 319. Studies in the azole series. Part II. The interaction of α -amino-nitriles and carbon disulphide. *J. Chem Soc*, 0 (0), 1598-1609.
- [88] Cook, A.H., Heilbron, I., Macdonald, S.F., Mahadevan, A.P. (1949). Studies in the azole series. Part XII. Some thiazolopyrimidines. *J Chem Soc*, 1064-1068.
- [89] Gabriel, S. (1910). Eine synthese von oxazolen und thiazolen. I. *Ber Dtsch Chem Ges*, 43 (1), 134-138.
- [90] Gabriel, S. (1910). Synthese von oxazolen und thiazolen ii. *Ber Dtsch Chem Ges*, 43 (2), 1283-1287.
- [91] Sharma, S.K., Tandon, M., Lown, J.W. (2002). Design and synthesis of new thiazolated cross-linked DNA binding polyamides for altered sequence recognition. *Tetrahedron*, 58 (17), 3417-3421.
- [92] East, S.P., White, C.B., Barker, O., Barker, S., Bennett, J., Brown, D., Boyd, E.A., Brennan, C., Chowdhury, C., Collins, I., Convers-Reignier, E., Dymock, B.W., Fletcher, R., Haydon, D.J., Gardiner, M., Hatcher, S., Ingram, P., Lancett, P., Mortenson, P., Papadopoulos, K., Smee, C., Thomaides-Brears, H.B., Tye, H., Workman, J., Czaplewski, L.G. (2009). DNA gyrase (GyrB)/topoisomerase IV (ParE) inhibitors: synthesis and antibacterial activity. *Bioorg Med Chem Lett*, 19 (3), 894-899.
- [93] Sherer, B.A., Hull, K., Green, O., Basarab, G., Hauck, S., Hill, P., Loch, J.T., 3rd, Mullen, G., Bist, S., Bryant, J., Boriack-Sjodin, A., Read, J., DeGrace, N., Uria-Nickelsen, M., Illingworth, R.N., Eakin, A.E. (2011). Pyrrolamide DNA gyrase

- inhibitors: optimization of antibacterial activity and efficacy. *Bioorg Med Chem Lett*, 21 (24), 7416-7420.
- [94] Jeankumar, V.U., Renuka, J., Santosh, P., Soni, V., Sridevi, J.P., Suryadevara, P., Yogeeswari, P., Sriram, D. (2013). Thiazole-aminopiperidine hybrid analogues: design and synthesis of novel Mycobacterium tuberculosis GyrB inhibitors. *Eur J Med Chem*, 70, 143-153.
- [95] Jeankumar, V.U., Kotagiri, S., Janupally, R., Suryadevara, P., Sridevi, J.P., Medishetti, R., Kulkarni, P., Yogeeswari, P., Sriram, D. (2015). Exploring the gyrase ATPase domain for tailoring newer anti-tubercular drugs: hit to lead optimization of a novel class of thiazole inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 23 (3), 588-601.
- [96] Tomasic, T., Katsamakas, S., Hodnik, Z., Ilas, J., Brvar, M., Solmajer, T., Montalvao, S., Tammela, P., Banjanac, M., Ergovic, G., Anderluh, M., Peterlin Masic, L., Kikelj, D. (2015). Discovery of 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-d]thiazoles as novel DNA gyrase inhibitors targeting the atp-binding site. *J Med Chem*, 58 (14), 5501-5521.
- [97] Tomasic, T., Mirt, M., Barancokova, M., Ilas, J., Zidar, N., Tammela, P., Kikelj, D. (2017). Design, synthesis and biological evaluation of 4,5-dibromo-N-(thiazol-2-yl)-1H-pyrrole-2-carboxamide derivatives as novel DNA gyrase inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 25 (1), 338-349.
- [98] Gao, W.W., Gopala, L., Bheemanaboina, R.R.Y., Zhang, G.B., Li, S., Zhou, C.H. (2018). Discovery of 2-aminothiazolyl berberine derivatives as effectively antibacterial agents toward clinically drug-resistant Gram-negative *Acinetobacter baumannii*. *Eur J Med Chem*, 146, 15-37.
- [99] Ho, S.Y., Wang, W., Ng, F.M., Wong, Y.X., Poh, Z.Y., Tan, S.W.E., Ang, S.H., Liew, S.S., Joyner Wong, Y.S., Tan, Y., Poulsen, A., Pendharkar, V., Sangthongpitag, K., Manchester, J., Basarab, G., Hill, J., Keller, T.H., Cherian, J. (2018). Discovery of dual GyrB/ParE inhibitors active against Gram-negative bacteria. *Eur J Med Chem*, 157, 610-621.
- [100] Desai, N.C., Rajpara, K.M., Joshi, V.V. (2012). Synthesis and characterization of some new quinoline based derivatives endowed with broad spectrum antimicrobial potency. *Bioorg Med Chem Lett*, 22 (22), 6871-6875.

- [101] Desai, N.C., Dodiya, A., Shihory, N. (2013). Synthesis and antimicrobial activity of novel quinazolinone–thiazolidine–quinoline compounds. *J Saudi Chem Soc*, 17, 259-267.
- [102] CLSI. (2012). *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard—ninth edition*. CLSI document M07-A9. Wayne, Pennsylvania, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [103] Rodriguez-Tudela, J., Arendrup, M., Barchiesi, F., Bille, J., Chryssanthou, E., Cuenca-Estrella, M., Dannaoui, E., Denning, D., Donnelly, J., Dromer, F., Fegeler, W. (2008). EUCAST definitive document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. *Clin Microbiol Infect*, 14 (4), 398-405.
- [104] Alovero, F.L., Pan, X.S., Morris, J.E., Manzo, R.H., Fisher, L.M. (2000). Engineering the specificity of antibacterial fluoroquinolones: Benzenesulfonamide modifications at C-7 of ciprofloxacin change its primary target in *Streptococcus pneumoniae* from topoisomerase IV to gyrase. *Antimicrob Agents Ch*, 44 (2), 320-325.
- [105] Horning, E.C., Stromberg, V.L. (1952). Beckman rearrangements. A new method. *J Am Chem Soc*, 74 (10), 2680-2681.
- [106] Meth-Cohn, O., Narine, B., Tarnowski, B. (1981). A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines, Part 5. The synthesis of 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes. *J Chem Soc Perk Tl*, 1520-1530.
- [107] Marganakop, S.B., Kamble, R.R., Taj, T., Kariduraganvar, M.Y. (2012). An efficient one-pot cyclization of quinoline thiosemicarbazones to quinolines derivatized with 1,3,4-thiadiazole as anticancer and anti-tubercular agents. *Med Chem Res*, 21 (2), 185-191.
- [108] Marganakop, S.B., Kamble, R.R., Hoskeri, J., Prasad, D.J., Meti, G.Y. (2013). Facile synthesis of novel quinoline derivatives as anticancer agents. *Med Chem Res*, 23 (6), 2727-2735.
- [109] Mistry, B.M., Jauhari, S. (2013). Synthesis and in vitro antimicrobial and anti-tubercular evaluation of some quinoline-based azitidinone and thiazolidinone analogues. *Med Chem Res*, 22 (2), 635-646.

- [110] Ören, İ., Temiz, Ö., Yalçın, İ., Şener, E., Altanlar, N. (1999). Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2,5- and/or 6-substituted benzoxazole and benzimidazole derivatives. *Eur J Pharm Sci*, 7 (2), 153-160.
- [111] Erdik, E. (1998). *Organik kimyada spektroskopik yöntemler*. Ankara: Gazi Kitabevi.
- [112] Erdik, E., Obalı, M., Yüksekışık, N., Öktemer, A., Pekel, T. (2007). *Denel Organik Kimya. Gazi Kitabevi*. 4th ed. Ankara, Türkiye: Gazi Kitabevi.
- [113] Li, S., Luan, G., Ren, X., Song, W., Xu, L., Xu, M., Zhu, J., Dong, D., Diao, Y., Liu, X., Zhu, L., Wang, R., Zhao, Z., Xu, Y., Li, H. (2015). Rational Design of Benzyldenehydrazinyl-Substituted Thiazole Derivatives as Potent Inhibitors of Human Dihydroorotate Dehydrogenase with in Vivo Anti-arthritic Activity. *Sci Rep*, 5, 14836.
- [114] Lukes, V., Michalik, M., Poliak, P., Cagardova, D., Vegh, D., Bortnak, D., Fronc, M., Kozisek, J. (2016). Theoretical and experimental study of model oligothiophenes containing 1-methylene-2-(perfluorophenyl)hydrazine terminal unit. *Synthetic Metals*, 219, 83-92.
- [115] Schroeder, G.M., An, Y., Cai, Z.W., Chen, X.T., Clark, C., Cornelius, L.A., Dai, J., Gullo-Brown, J., Gupta, A., Henley, B., Hunt, J.T., Jeyaseelan, R., Kamath, A., Kim, K., Lippy, J., Lombardo, L.J., Manne, V., Oppenheimer, S., Sack, J.S., Schmidt, R.J., Shen, G., Stefanski, K., Tokarski, J.S., Trainor, G.L., Wautlet, B.S., Wei, D., Williams, D.K., Zhang, Y., Zhang, Y., Fagnoli, J., Borzilleri, R.M. (2009). Discovery of N-(4-(2-amino-3-chloropyridin-4-yloxy)-3-fluorophenyl)-4-ethoxy-1-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide (BMS-777607), a selective and orally efficacious inhibitor of the Met kinase superfamily. *J Med Chem*, 52 (5), 1251-1254.
- [116] Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*, 23 (1-3), 3-25.
- [117] Daina, A., Michielin, O., Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep*, 7, 42717.

- [118] Daina, A., Michielin, O., Zoete, V. (2014). iLOGP: a simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach. *J Chem Inf Model*, 54 (12), 3284-3301.
- [119] Daina, A., Zoete, V. (2016). A boiled-egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *ChemMedChem*, 11 (11), 1117-1121.
- [120] Potts, R.O., Guy, R.H. (1992). Predicting skin permeability. *Pharm Res*, 9 (5), 663-669.
- [121] Patel, M.M., Patel, L.J. (2017). Design, synthesis and molecular docking of 1-cyclopropyl-6- fluoro-4-oxo-7-{4-[2-(4-substituted-phenyl)-2-(substituted)-ethyl]-1-piperazinyl}-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid as an antimicrobial agents. *Curr Drug Discov Technol*, 14 (4), 255-269.
- [122] Gencer, H.K., Levent, S., Acar Cevik, U., Ozkay, Y., Ilgin, S. (2017). New 1,4-dihydro[1,8]naphthyridine derivatives as DNA gyrase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 27 (5), 1162-1168.
- [123] Radl, S. (1990). Structure-activity-relationships in DNA gyrase inhibitors. *Pharmacol Therapeut*, 48 (1), 1-17.
- [124] Dawe, R.S., Ibbotson, S.H., Sanderson, J.B., Thomson, E.M., Ferguson, J. (2003). A randomized controlled trial (volunteer study) of sitafloxacin, enoxacin, levofloxacin and sparfloxacin phototoxicity. *Br J Dermatol*, 149 (6), 1232-1241.
- [125] Kronenberg, A., Butikofer, L., Odutayo, A., Muhlemann, K., da Costa, B.R., Battaglia, M., Meli, D.N., Frey, P., Limacher, A., Reichenbach, S., Juni, P. (2017). Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ*, 359, j4784.
- [126] Brittain, D.C., Scully, B.E., McElrath, M.J., Steinman, R., Labthavikul, P., Neu, H.C. (1985). The pharmacokinetics and serum and urine bactericidal activity of ciprofloxacin. *J Clin Pharmacol*, 25 (2), 82-88.
- [127] Khan, T., Sankhe, K., Suvarna, V., Sherje, A., Patel, K., Dravyakar, B. (2018). DNA gyrase inhibitors: Progress and synthesis of potent compounds as antibacterial agents. *Biomed Pharmacother*, 103, 923-938.
- [128] de Azambuja Carvalho, P.H., Duval, A.R., Manzolli Leite, F.R., Nedel, F., Cunico, W., Lund, R.G. (2016). (7-Chloroquinolin-4-yl)arylhydrazones: *Candida albicans* enzymatic repression and cytotoxicity evaluation, Part 2. *J Enzyme Inhib Med Ch*, 31 (1), 126-131.

- [129] Bozdogan, B., Appelbaum, P.C. (2004). Oxazolidinones: activity, mode of action, and mechanism of resistance. *Int J Antimicrob Agents*, 23 (2), 113-119.
- [130] Irfan, M., Aneja, B., Yadava, U., Khan, S.I., Manzoor, N., Daniliuc, C.G., Abid, M. (2015). Synthesis, QSAR and anticandidal evaluation of 1,2,3-triazoles derived from naturally bioactive scaffolds. *Eur J Med Chem*, 93, 246-254.
- [131] Bharti, S.K., Nath, G., Tilak, R., Singh, S.K. (2010). Synthesis, anti-bacterial and anti-fungal activities of some novel Schiff bases containing 2,4-disubstituted thiazole ring. *Eur J Med Chem*, 45 (2), 651-660.
- [132] Carradori, S., Secci, D., Bolasco, A., Rivanera, D., Mari, E., Zicari, A., Lotti, L.V., Bizzarri, B. (2013). Synthesis and cytotoxicity of novel (thiazol-2-yl)hydrazine derivatives as promising anti-Candida agents. *Eur J Med Chem*, 65, 102-111.
- [133] Laczkowski, K.Z., Misiura, K., Biernasiuk, A., Malm, A., Siwek, A., Plech, T., Ciok-Pater, E., Skowron, K., Gospodarek, E. (2014). Synthesis, in vitro biological screening and molecular docking studies of novel camphor-based thiazoles. *Med Chem*, 10 (6), 600-608.