



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**1,2,3-TRİAZOL TEMELLİ YENİ KONJUGATLARIN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ÇEŞİTLİ BİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

İRFAN ŞAHİN

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

KAHRAMANMARAŞ 2021

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

1,2,3-TRİAZOL TEMELLİ YENİ KONJUGATLARIN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE ÇEŞİTLİ BİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

İRFAN ŞAHİN

DOKTORA TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

İrfan ŞAHİN



Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 2019/3-20 M

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

**1,2,3-TRIAZOL TEMELLİ YENİ KONJUGATLARIN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE ÇEŞİTLİ BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ
(DOKTORA TEZİ)
İRFAN ŞAHİN**

ÖZET

Bu doktora tez çalışması kapsamında; 4-hidroksibenzaldehit ve 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehitten yola çıkılarak propargil bileşikleri sentezlenmiştir (**2a-2b**). Sentezlenen propargil bileşiklerinin organik azidler (**4a-4e**) ile click reaksiyonları sonucu 1,2,3-triazol iskeletine sahip karbonil bileşikleri (**5a-5j**) elde edilmiştir. Daha sonra karbonil bileşiklerinin indirgenmesi ile alkoller (**6a-6j**), ardından alkollerin asetil klorür ile olan reaksiyonundan ester bileşiklerinin (**7a-7j**) sentezleri gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FTIR, ¹H NMR ve ¹³C NMR analizleri ile karakterize edilmiştir. Tüm elde edilen bileşiklerin saflıkları elementel analiz ile belirlenmiştir. Tek kristali elde edilen bileşiklerin molekül yapıları X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılmıştır. Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite çalışmaları, α -amilaz enzim inhibisyon çalışmaları, antioksidan ve antikanser aktivite çalışmaları yapılmış olup bileşiklerde bulunan farklı fonksiyonel grupların aktiviteye olan etkileri incelenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin α -amilaz enzim inhibisyon çalışmaları sonuçları referans ilaç akarboz (IC₅₀: 891 μ g/mL) ile kıyaslandığında bileşiklerin (IC₅₀: 50-421 μ g/mL) akarbozdan daha yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle **7i** bileşiğinin (IC₅₀: 50 μ g/mL) akarbozdan yaklaşık 18 kat daha yüksek aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

Bileşiklerin DPPH• radikal giderme çalışmaları incelendiğinde, genel olarak aldehit veya ester fonksiyonel grubu bulunan bileşiklerin (**5a-5j**, **7a-7j**), alkol türevlerinden (**6a-6j**) daha yüksek süpürme aktiviteleri sergiledikleri gözlenmiştir. **6g** haricindeki tüm bileşikler standart olarak kullanılan BHT ve β -karoten' den daha yüksek süpürme etkisi göstermiştir.

ABTS•⁺ radikal giderme aktivite çalışmalarına göre, **5a**, **5b**, **6a**, **7a**, **7b** dışındaki tüm bileşikler, standart olarak kullanılan Askorbik asit ve Troloks' dan daha etkili süpürme aktivitesi göstermiştir. **5c** bileşiği ise standart olarak kullanılan β -karoten ve BHT maddeleri ile yaklaşık aynı süpürme etkisine sahip olduğu bulunmuştur.

Bileşikler ayrıca Hela hücre hattına karşı antikanser aktiviteleri açısından tarandı ve elde edilen sonuçlara göre **5a** (IC₅₀:10,84 µg/mL), **5b** (IC₅₀: 8,85 µg/mL) ve **6a** (IC₅₀:11,74 µg/mL) bileşikleri Hela hücre hattına karşı çok güçlü antitümör aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Propargil, konjugat, 1,2,3-triazol, antimikrobiyal aktivite, α-amilaz, antioksidan, antikanser.

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalı, Mart / 2021

Danışman: Prof. Dr. Ferhan TÜMER

Sayfa sayısı: 192

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND INVESTIGATION OF VARIOUS BIOLOGICAL PROPERTIES OF 1,2,3-TRIAZOLE BASED NEW CONJUGATES

(Ph.D THESIS)

İRFAN ŞAHİN

ABSTRACT

Within the scope of this thesis, propargyl compounds were synthesized from 4-hydroxybenzaldehyde and 3-methoxy-4-hydroxybenzaldehyde (**2a-2b**). As a result of click reactions of the synthesized propargyl compounds with organic azides (**4a-4e**), carbonyl compounds (**5a-5j**) having 1,2,3-triazole skeleton were obtained. Later, by the reduction of carbonyl compounds, alcohols (**6a-6j**), followed by the synthesis of ester compounds (**7a-7j**) from the reaction of alcohols with acetyl chloride were performed. The structures of the synthesized compounds were characterized by FTIR, ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopies. The purity of all the compounds obtained was determined by elemental analysis. The molecular structures of some of the compounds were illuminated by X-ray diffraction method. Antimicrobial activity studies, α -amylase enzyme inhibition studies, antioxidant and anticancer activity studies of the compounds synthesized within the scope of the thesis were carried out, and the effects of different functional groups on the activity were investigated.

When the α -amylase enzyme inhibition studies of the synthesized compounds were compared with the reference drug acarbose (IC₅₀: 891 μ g/mL), it was determined that the compounds (IC₅₀: 50-421 μ g/mL) showed higher activity than acarbose. In particular, compound **7i** (IC₅₀: 50 μ g/mL) was found to have approximately 18 times higher activity than acarbose.

When examining the DPPH radical scavenging studies of the compounds, it was observed that compounds with aldehyde or ester functional groups (**5a-5j**, **7a-7j**) generally exhibit higher scavenging activities than alcohol derivatives (**6a-6j**). All compounds except **6g** showed higher scavenging effect than BHT and β -carotene used as standard.

According to ABTS^{•+} radical scavenging activity studies, all compounds except **5a**, **5b**, **6a**, **7a**, **7b** showed much better scavenging activity than Ascorbic acid and Trolox standards. Compound **5c** was found to have approximately the same scavenging effect with β -carotene and BHT.

The compounds were also screen for their anticancer activities towards Hela cell line and according to the results, compounds **5a** (IC₅₀: 10.84 µg / mL), **5b** (IC₅₀: 8.85 µg / mL) and **6a** (IC₅₀: 11.74 µg / mL) showed very strong antitumor activity.

Keywords: Propargyl, conjugate, 1,2,3-triazole, antimicrobial activity, α-amylase, antioxidant, anticancer.

Kahramanmaras Sutcu Imam University
Institute for Graduate Studies in Science and Technology
Department of Chemistry, March / 2021

Supervisor: Prof. Dr. Ferhan TÜMER

Page number: 192

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışma konumu planlayıp yöneten, bilgi birikimleri ve tecrübeleri ile çalışmalarına destek olan, tezimin her aşamasında yanımda olan, karşılaştığım her sorunda yanına rahatlıkla gidebildiğim ve ileriki meslek hayatımda bana kattığı değerli bilgilerden faydalanacağım kıymetli danışman hocam Prof. Dr. **Ferhan TÜMER**'e

Tez çalışmam boyunca mesleki tecrübeleri ile bana her zaman destek olan ve ayrıca tek kristalini elde ettiğim bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında yardımlarını esirgemeyen sayın hocam **Prof. Dr. Muhammet KÖSE**'ye ve araştırmalarım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın hocam **Prof. Dr. Mehmet TÜMER**'e

Antikanser ve antioksidan çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen sayın hocam **Dr. Öğr. Üyesi Fatma Betül ÖZGERİŞ**'e ve antimikrobiyal aktivite çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Biyolog **Feridun KOÇER**'e

α -amilaz enzim inhibisyon çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen ve aynı zamanda laboratuvar çalışma arkadaşlarım olan **Dr. Seyit Ali GÜNGÖR** ve eşi **Özge GÜNGÖR**'e, birlikte aynı laboratuvarda çalışmaktan keyif aldığım çalışma arkadaşlarım **Sultan ONUR**, **Aynur ÇOT**, **Hilal KIRPIK** ve **Ayşegül KÖSE**'ye

Lisans eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerinden faydalandığım **Kimya Bölümü Hocalarıma**,

Doktora eğitimim boyunca YÖK 100/2000 Doktora Burs Programı öncelikli alanlarda (Moleküler Farmakoloji ve İlaç Araştırmaları alt başlığı altında) burs desteği sağlayan **Yüksek Öğretim Kurumuna (YÖK)**'e

Tez çalışmalarımında kullandığım sarf malzeme ve analizler için finansal destek sağlayan Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Başkanlığı'na (**BAP**'a) (Proje No: 2019/3-20M)

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve maddi ve manevi desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen babam **Ali ŞAHİN**'e, annem **Zeynep ŞAHİN**'e, ablam **Merve ÖZTÜRK**'e ve abim **Hüseyin ŞAHİN**'e

Doktora eğitimim boyunca her zaman ve her türlü konuda desteğiyle yanımda olan canım eşim **Zeynep ŞAHİN**'e

Teşekkür ederim.

İrfan ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
EK ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xvi
1. GİRİŞ	1
1.1. Heterosiklik bileşikler	1
1.2. Heterosiklik bileşiklerin kullanım alanları	2
1.3. Propargil bileşikleri	3
1.4. Triazoller	4
1.4.1. 1,2,4-Triazoller	5
1.4.2. 1,2,3-Triazoller	7
1.4.3. 1,2,3-Triazollerin Sentez Yöntemleri	8
1.4.3.1. 1,2,3-Triazollerin metal içermeyen sentezleri.....	8
1.4.3.2. 1,2,3-Triazollerin Metal Katalizli Sentezi.....	10
1.4.4. 1,2,3-Triazollerin Biyolojik Aktiviteleri.....	11
1.4.4.1. Anti-kanser Aktiviteleri.....	11
1.4.4.2. Anti-enflamatuvar (İltihaplara karşı) Aktiviteleri	12
1.4.4.3. Antitüberküloz Aktiviteleri	13
1.4.4.4. Anti-malarial (Sıtmaya karşı) Aktiviteleri	13
1.4.4.5. Anti-alzheimer Aktiviteleri	14
1.4.4.6. Anti-mikrobiyal Aktiviteleri	15
1.4.4.7. Antiviral (Virüslere karşı) Aktiviteleri.....	15
1.4.4.8. Antidiyabetik Aktiviteleri	16
1.4.4.9. Antifungal (Mantarlara karşı) Aktiviteleri	16
1.4.4.10. Antileishmanial ve Antitrypanosomal (Parazitlere karşı) Aktiviteleri...	17
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	18
3. MATERYAL VE METOT.....	29
3.1. Materyal	29

3.1.1.	Kullanılan kimyasal maddeler	29
3.1.2.	Kullanılan cihazlar	30
3.2.	Metot	31
3.3.	Propargil Bileşiklerinin Sentezi (2a-2b).....	32
3.3.1.	4-(prop-2-in-1-iloksi)benzaldehit (2a) Bileşiğinin Sentezi.....	32
3.3.2.	3-metoksi-4-(prop-2-in-1-iloksi)benzaldehit (2b) Bileşiğinin Sentezi	33
3.4.	Azid Bileşiklerinin Sentezi (4a-e)	34
3.5.	Konjugat Bileşiklerinin Sentezi (5a-j).....	36
3.6.	Alkol Türevlerinin Sentezi (6a-j)	41
3.7.	Asetil Bileşiklerinin Sentezi (7a-j).....	47
3.8.	X-ışını Kırınım Yöntemi Kullanılarak Yapıların Aydınlatılması	53
3.9.	α -Amilaz Enzim İnhibisyon Aktivite Çalışması	53
3.10.	Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları.....	54
3.10.1.	Suşların Hazırlanması ve Ekimi.....	54
3.10.2.	Komplekslerden Disklerin Hazırlanması ve Uygulanması.....	54
3.10.3.	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MIK).....	55
3.11.	Antioksidan Aktivite Çalışmaları.....	55
3.12.	Antikanser Aktivite Çalışmaları.....	56
3.12.1.	MTT Testi ile Hücre Büyümesinin Ölçümü	56
3.12.2.	İstatiksel Analiz	57
4.	BULGULAR VE TARTIŞMA.....	58
4.1.	Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Spektrumlarının İncelenmesi	59
4.2.	Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H ve ¹³ C NMR Spektrumlarının İncelenmesi	63
4.3.	5b, 6a, 7a Bileşiklerinin Moleküler Yapıları.....	77
4.4.	Antimikrobiyal Aktivite Bulguları	80
4.5.	Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MIK) Bulguları	81
4.6.	α -Amilaz Enzim İnhibisyon Bulguları	82
4.7.	Antioksidan Aktivite Bulguları	83
4.8.	Antikanser Aktivite Bulguları	92
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	95
KAYNAKLAR	97	
EKLER	117	
6. ÖZGEÇMİŞ	189	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Ürik asitten allokstan sentez reaksiyonu	1
Şekil 1.2 N, O, S içeren bazı heterosiklik bileşik örnekleri (Shukla et al., 2017).....	2
Şekil 1.3 Nikolas reaksiyonu ile propargilik substitüsyon	3
Şekil 1.4 Propargil grubunun sentetik dönüşümleri (Roy & Saha, 2018).....	3
Şekil 1.5 Propargil grubu içeren bazı biyoaktif moleküller (Roy & Saha, 2018; Venkatesham et al., 2019)	4
Şekil 1.6 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol yapısı (Arshad, 2014)	5
Şekil 1.7 1,2,3 ve 1,2,4-triazollerin tautomerik formları.....	5
Şekil 1.8 Pellizzari reaksiyonu ve mekanizması	6
Şekil 1.9 Huisgen reaksiyonu (Zheng et al., 2015)	7
Şekil 1.10 Bakır katalizli 1,2,3-triazol sentez mekanizması (Worrell et al., 2013)	8
Şekil 1.11 1,2,3-triazollerin metal içermeyen sentez özet şeması.....	9
Şekil 1.12 1,2,3-triazollerin metal katalizli sentez özet şeması.....	10
Şekil 1.13 1,2,3-triazol içeren bazı anti-kanser biyoaktif moleküller	12
Şekil 1.14 1,2,3-triazol içeren bazı anti-enflamatuvar biyoaktif moleküller.....	12
Şekil 1.15 1,2,3-triazol içeren bazı anti-tüberküler biyoaktif moleküller	13
Şekil 1.16 1,2,3-triazol içeren bazı anti-malarial biyoaktif moleküller.....	14
Şekil 1.17 1,2,3-triazol içeren bazı anti-alzheimer biyoaktif moleküller	14
Şekil 1.18 1,2,3-triazol içeren bazı anti-mikrobiyal biyoaktif moleküller	15
Şekil 1.19 1,2,3-triazol içeren bazı antiviral biyoaktif moleküller.....	16
Şekil 1.20 1,2,3-triazol içeren bazı antidiyabetik biyoaktif moleküller	16
Şekil 1.21 1,2,3-triazol içeren bazı antifungal biyoaktif moleküller.....	17
Şekil 1.22 Parazitlere karşı bazı biyoaktif 1,2,3-triazol içeren moleküller	17
Şekil 2.1 Güçlü sitotoksik aktivite gösteren 1,5-disubstitue 1,2,3-triazol bileşiği	18
Şekil 2.2 1,2,3-triazol halkası içeren fluorin benzimidazol türevi bileşikler	18
Şekil 2.3 Yeni propargil esaslı indolin bileşikleri	19
Şekil 2.4 Yeni propargil asetat bileşikleri	19
Şekil 2.5 1,2,3-triazol halkasına sahip yeni alkil-substitue ftalamid türevli bileşikler	19
Şekil 2.6 2-merkaptobenzoiazol ve 1,2,3-triazol temelli bis-heterosiklik bileşik.....	20
Şekil 2.7 1,2,3-triazol temelli karboksamid türevli bileşik	20
Şekil 2.8 Heterosiklik substitue alkil ve sikloalkil propargil amin temelli moleküller	20

Şekil 2.9 Çevre dostu 1,2,3-triazol-2-primidin hibrit bileşiği.....	21
Şekil 2.10 Mantar ve mayalara karşı etki gösteren propargil bağlı antifolat bileşiği.....	21
Şekil 2.11 1,4-disubstitue-1,2,3-triazol bileşiği.....	21
Şekil 2.12 1,4-diraril-1,2,3-triazol iskeletine sahip bileşik	22
Şekil 2.13 1,4-disubstitue-1,2,3-triazol kalkon ve flavon bileşiği	22
Şekil 2.14 Yeni β -amino alkol ihtiva eden 1,4,5-trisubstitüe-1,2,3-triazol bileşiği.....	22
Şekil 2.15 Propargil grubu içeren yeni benzimidazol bileşiği.....	23
Şekil 2.16 1,2,3-triazol yapısı içeren indolin türevli bileşik	23
Şekil 2.17 1,2,3-triazol yapısı içeren biyoaktif bileşik.....	23
Şekil 2.18 Asetaminofen-triazol konjugat bileşikleri.....	24
Şekil 2.19 Biyoaktif 1-aza-kumarinil 1,2,3-triazol bileşiği.....	24
Şekil 2.20 Yeni diarilimidazol-1,2,3-triazol molekülü	24
Şekil 2.21 1,2,3-triazol iskeletine sahip bileşik.....	25
Şekil 2.22 Ksantin temelli 1,2,3-triazol bileşiği.....	25
Şekil 2.23 Yeni 1,2,3-triazol-dihidroprimidinon hibrit bileşiği	25
Şekil 2.24 Yapısında 1,2,3-triazol halkası bulunan bis ve trisfosfin ligandı.....	26
Şekil 2.25 karbasugar iskeletine sahip 1,2,3-triazol moleküller.....	26
Şekil 2.26 Ftalimid-benzamid-1,2,3-triazol hibrit bileşiği	26
Şekil 2.27 Yeni 4,5-difenilimidazol-1,2,3-triazol temelli bileşikler	27
Şekil 2.28 Ribavirinin C-nükleosid analog bileşiği	27
Şekil 2.29 Yeni 1,2,3-triazol kalkon hibrit bileşiği	27
Şekil 2.30 4-fenil-1-H-1,2,3-triazolfenilalanin türevli bileşik	28
Şekil 3.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin sentez şeması	31
Şekil 3.2 Propargil bileşiklerinin sentez reaksiyonu	32
Şekil 3.3 2a bileşiğinin yapısı	32
Şekil 3.4 2b bileşiğinin yapısı	33
Şekil 3.5 Azid bileşiklerinin sentez reaksiyonu	34
Şekil 3.6 4a bileşiğinin yapısı	34
Şekil 3.7 4b bileşiğinin yapısı	34
Şekil 3.8 4c bileşiğinin yapısı	35
Şekil 3.9 4d bileşiğinin yapısı	35
Şekil 3.10 4e bileşiğinin yapısı	35
Şekil 3.11 Konjugat bileşiklerinin sentez reaksiyonu	36

Şekil 3.12 5a bileşiğinin yapısı	36
Şekil 3.13 5b bileşiğinin yapısı	37
Şekil 3.14 5c bileşiğinin yapısı	37
Şekil 3.15 5d bileşiğinin yapısı	38
Şekil 3.16 5e bileşiğinin yapısı	38
Şekil 3.17 5f bileşiğinin yapısı	39
Şekil 3.18 5g bileşiğinin yapısı	39
Şekil 3.19 5h bileşiğinin yapısı	40
Şekil 3.20 5i bileşiğinin yapısı	40
Şekil 3.21 5j bileşiğinin yapısı	41
Şekil 3.22 6a-j bileşiklerinin sentez reaksiyonu.....	41
Şekil 3.23 6a bileşiğinin yapısı	42
Şekil 3.24 6b bileşiğinin yapısı	42
Şekil 3.25 6c bileşiğinin yapısı	43
Şekil 3.26 6d bileşiğinin yapısı	43
Şekil 3.27 6e bileşiğinin yapısı	44
Şekil 3.28 6f bileşiğinin yapısı	44
Şekil 3.29 6g bileşiğinin yapısı	45
Şekil 3.30 6h bileşiğinin yapısı	45
Şekil 3.31 6i bileşiğinin yapısı	46
Şekil 3.32 6j bileşiğinin yapısı	46
Şekil 3.33 7a-j bileşiklerinin sentez reaksiyonu.....	47
Şekil 3.34 7a bileşiğinin yapısı	48
Şekil 3.35 7b bileşiğinin yapısı	48
Şekil 3.36 7c bileşiğinin yapısı	49
Şekil 3.37 7d bileşiğinin yapısı	49
Şekil 3.38 7e bileşiğinin yapısı	50
Şekil 3.39 7f bileşiğinin yapısı	50
Şekil 3.40 7g bileşiğinin yapısı	51
Şekil 3.41 7h bileşiğinin yapısı	51
Şekil 3.42 7i bileşiğinin yapısı	52
Şekil 3.43 7j bileşiğinin yapısı	52
Şekil 3.44 6c bileşiğinin % İnhibisyon- Konsantrasyon grafiği.....	54

Şekil 4.1 Propargil, azid, konjugat bileşiklerinin sentez şeması	58
Şekil 4.2 Konjugatlardan alkol bileşikleri ve asetil ester bileşiklerinin sentez şeması	59
Şekil 4.3 2a, 4a, 5a bileşiklerinin FTIR spektrumu.....	61
Şekil 4.4 5g, 6g, 7g bileşiklerinin FTIR spektrumu	62
Şekil 4.5 2a bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumları.....	64
Şekil 4.6 5b bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.....	66
Şekil 4.7 5i bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.....	68
Şekil 4.8 6b bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.....	70
Şekil 4.9 6i bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.....	72
Şekil 4.10 7b bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.....	74
Şekil 4.11 7i bileşiğine ait ¹ H ve ¹³ C NMR spektrumu.....	76
Şekil 4.12 5b, 6a, 7a bileşiklerinin molekül yapıları.....	78
Şekil 4.13 5a-5j bileşiklerinin ABTS•+ radikal giderme aktivite grafiği.....	87
Şekil 4.14 5a-5j bileşiklerinin DPPH• radikal giderme aktivite grafiği	87
Şekil 4.15 6a-6j bileşiklerinin ABTS•+ radikal giderme aktivite grafiği.....	88
Şekil 4.16 6a-6j bileşiklerinin DPPH• radikal giderme aktivite grafiği	88
Şekil 4.17 7a-7j bileşiklerinin ABTS•+ radikal giderme aktivite grafiği.....	89
Şekil 4.18 6a-6j bileşiklerinin DPPH• radikal giderme aktivite grafiği	89
Şekil 4.19 5a-5j bileşiklerinin Hela hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri.....	93
Şekil 4.20 6a-6j bileşiklerinin Hela hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri.....	94
Şekil 4.21 7a-7j bileşiklerinin Hela hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri.....	94

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler.....	29
Çizelge 3.2 Kullanılan cihazlar	30
Çizelge 4.1: 5b, 6a, 7a bileşiklerine ait kristal bilgileri.....	79
Çizelge 4.2: Örneklerin biyolojik aktivite değerleri (mm).....	80
Çizelge 4.3: Bileşiklerin mikroorganizma suşları üzerinde oluşturduğu minimum inhibisyon konsantrasyonları (MIK) (mg/mL).....	81
Çizelge 4.4: Sentezlenen bileşiklerin α -amilaz inhibisyon IC ₅₀ değerleri	83
Çizelge 4.5 Bileşiklerin ABTS• ⁺ ve DPPH• radikal giderme IC ₅₀ sonuçları	86
Çizelge 4.6 Bileşiklerin CUPRAC metodu ile Cu ²⁺ indirgeme kapasite değerleri	91
Çizelge 4.7 Sentezlenen bileşiklerin hela hücresi üzerindeki sitotoksik etkileri	92

EK ŞEKİLLER DİZİNİ

Ek Şekil 1 2a bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	118
Ek Şekil 2 2b bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	119
Ek Şekil 3 4a bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	120
Ek Şekil 4 4b bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	121
Ek Şekil 5 4c bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	122
Ek Şekil 6 4d bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	123
Ek Şekil 7 4e bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	124
Ek Şekil 8 5a bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	125
Ek Şekil 9 5b bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	126
Ek Şekil 10 5c bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	127
Ek Şekil 11 5d bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	128
Ek Şekil 12 5e bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	129
Ek Şekil 13 5f bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	130
Ek Şekil 14 5g bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	131
Ek Şekil 15 5h bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	132
Ek Şekil 16 5i bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	133
Ek Şekil 17 5j bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	134
Ek Şekil 18 6a bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	135
Ek Şekil 19 6b bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	136
Ek Şekil 20 6c bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	137
Ek Şekil 21 6d bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	138
Ek Şekil 22 6e bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	139
Ek Şekil 23 6f bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	140
Ek Şekil 24 6g bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	141
Ek Şekil 25 6h bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	142
Ek Şekil 26 6i bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	143
Ek Şekil 27 6j bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	144
Ek Şekil 28 7a bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	145
Ek Şekil 29 7b bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	146
Ek Şekil 30 7c bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	147
Ek Şekil 31 7d bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	148

Ek Şekil 32 7e bileşiğine ait FTIR spektrumu	149
Ek Şekil 33 7f bileşiğine ait FTIR spektrumu	150
Ek Şekil 34 7g bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	151
Ek Şekil 35 7h bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	152
Ek Şekil 36 7i bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	153
Ek Şekil 37 7j bileşiğine ait FTIR spektrumu.....	154
Ek Şekil 38 2a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu	155
Ek Şekil 39 2b bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	156
Ek Şekil 40 5a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu	157
Ek Şekil 41 5b bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	158
Ek Şekil 42 5c bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu	159
Ek Şekil 43 5d bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	160
Ek Şekil 44 5e bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu	161
Ek Şekil 45 5f bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	162
Ek Şekil 46 5g bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	163
Ek Şekil 47 5h bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	164
Ek Şekil 48 5i bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	165
Ek Şekil 49 5j bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	166
Ek Şekil 50 6a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu	167
Ek Şekil 51 6b bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu	168
Ek Şekil 52 6c bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu	169
Ek Şekil 53 6d bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu	170
Ek Şekil 54 6e bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu	171
Ek Şekil 55 6f bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	172
Ek Şekil 56 6g bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	173
Ek Şekil 57 6h bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	174
Ek Şekil 58 6i bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	175
Ek Şekil 59 6j bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	176
Ek Şekil 60 7a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu	177
Ek Şekil 61 7b bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	178
Ek Şekil 62 7c bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu	179
Ek Şekil 63 7d bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	180
Ek Şekil 64 7e bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu	181

Ek Şekil 65 7f bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	182
Ek Şekil 66 7g bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	183
Ek Şekil 67 7h bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	184
Ek Şekil 68 7i bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	185
Ek Şekil 69 7j bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu.....	186
Ek Şekil 70 5b bileşiğindeki dimer hidrojen bağ yapısı	187
Ek Şekil 71 5b bileşiğinin paketlenme diyagramı	187
Ek Şekil 72 6a bileşiğinin 1D hidrojen bağ zinciri.....	188
Ek Şekil 73 7a bileşiğinin 1D hidrojen bağ zinciri.....	188



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

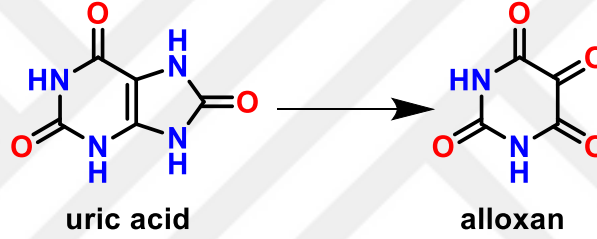
°C:	Santigrat derece
v:	Frekans
g:	Gram
δ:	Kimyasal kayma
mL:	Mililitre
mmol:	Milimol
cm:	Santimetre
μL:	Mikrolitre
μg:	Mikrogram
İTK:	İnce tabaka kromatografisi
E.N:	Erime noktası
MA:	Molekül ağırlığı
THF:	Tetrahidrofur
NaBH ₄ :	Sodyumborhidrür
CH ₂ Cl ₂ :	Diklorometan
DMAP:	4-dimetilaminopridin
DMSO:	Dimetilsülfoksit
NaHCO ₃	Sodyumbikarbonat
NaOH:	Sodyumhidroksit
CDCl ₃ :	Dötero kloroform
d ₆ -DMSO:	Dötero dimetilsülfoksit
¹ H-NMR:	Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
¹³ C-NMR:	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
FT-IR:	Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi
IC ₅₀ :	Enzimin %50 sini inhibe eden inhibitör konsantrasyonu
BHT	Bütihidroksitoluen

1. GİRİŞ

1.1. Heterosiklik bileşikler

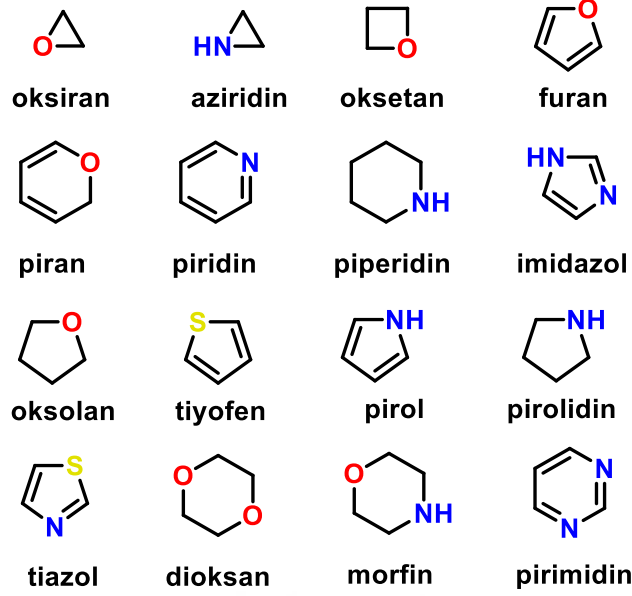
Heterosiklik bileşikler, yapısında bir veya daha fazla hetero atom bulunan halkalı bileşiklerdir. Kelime anlamı olarak bir heterosikliğin döngüsel kısmı, Yunanca “kyklos” (daire) kelimesinden gelir ve böyle bir bileşikte en az bir tane halka yapısının mevcut olduğu, ön ek olan hetero kelimesi ise yine Yunanca “heteros” (diğer veya farklı) sözcüğünden gelir ve karbon dışındaki herhangi bir atomu ifade eder (Bandyopadhyay & Banik, 2015).

Heterosiklik bileşiklerin tarihi, 1818 yılında Luigi Brugnatelli'nin heterosiklik bileşik olan alloksan'ı (2,4,5,6-pirimidinetron) ürik asitten izole etmesi ile (Şekil 1.1) başlamıştır (Lenzen & Panten, 1988).



Şekil 1.1 Ürik asitten alloksan sentez reaksiyonu

En yaygın hetero atomlar azot, oksijen ve kükürt olmak ile birlikte bunları ihtiva eden yeni bileşik çalışmaları oldukça fazladır ve gün geçtikçe artmaya devam etmektedir Şekil 1.2’de bazı heterosiklik bileşik örnekleri gösterilmiştir (Louis D. Quin, 2010).



Şekil 1.2 N, O, S içeren bazı heterosiklik bileşik örnekleri (Shukla et al., 2017)

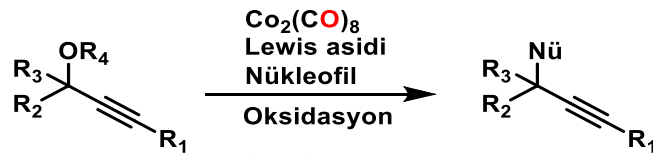
1.2. Heterosiklik bileşiklerin kullanım alanları

Heterosiklik bileşikler doğada çok geniş bir alana yayılmıştır ve yaşam için gereklidir (Rana Neama, 2014). Tüm canlı hücrelerin metabolizmasında hayati rol oynarlar. Heterosiklik bileşiklere örnek olarak DNA'nın pürin ve pirimidin bazları, temel amino asitler (prolin, histidin, triptofan), birkaç vitamin ve koenzim öncüleri (tiamin, riboflavin, piridoksin, folik asit, biotin, B12 ve E vitamin aileleri), fotosentez yapan pigment klorofil, oksijen taşıyan pigment (hemogloblin), birçok hormon (kinetin, serotonin, histamin) ve çoğu şekerler verilebilir (I. Ali et al., 2017; Dahm, 2008; John A. Joule, 2010; Katritzky et al., 2008).

Ayrıca heterosiklikler, sıtmaya karşı (Greenwood, 1992), antihelmintik (Cruz et al., 1994), ülserle karşı (Jain & Singh, 2016; Marilyn Lima, 1989), antibiyotik (Nagaralli et al., 2002), virüslere karşı (Adis, 2000; S Haron W Almsley, 2002), antifungal (J. Smith, N. 2006; Majithiya et al., 2009), epilepsi (Ricardo Alberto Moreno, 2004), iltihaplara karşı (Nettis et al., 2001), antihistamin (A del Cuvillo, 2007), antidepresan (Bernadette Cusack, 1994), hipertansiyon (Frans H. H. Leenen, 1991) gibi özelliklere sahip çok çeşitli ilaçlarda ve pestisitlerde (Thomas Bretschneider, 2014) mevcuttur.

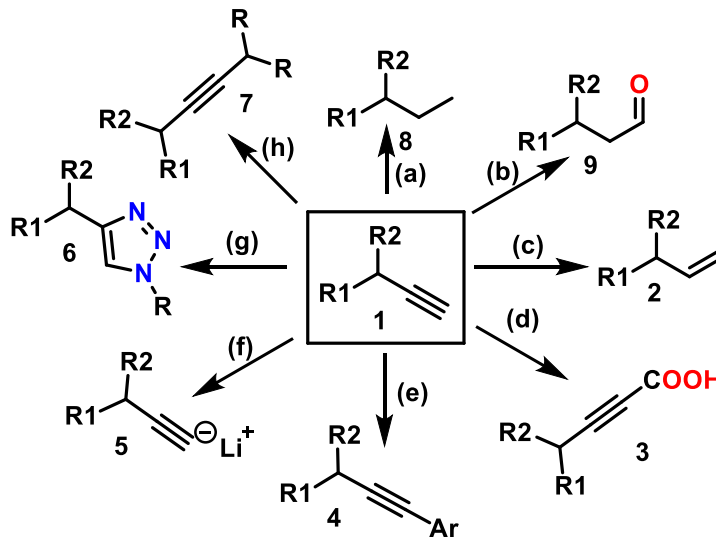
1.3. Propargil bileşikleri

Yapısında propargil fonksiyonel grubu içeren bileşikler, birçok sentetik dönüşümde yapı taşları olarak kullanılmasının yanı sıra tıbbi ve analitik alanda da büyük ilgi görmektedirler (Azerang et al., 2012; Selvarani et al., 2012). Propargilik alkollerin α -hidroksilinin doğrudan nükleofilik yer değiştirmesi bilim dünyasında tercih edilen yöntemlerden biridir (Tsuji & Mandai, 1995). 2000 yılına kadar, nükleofilik propargilik yer değiştirme reaksiyonlarına ait çok az bilgi bulunmaktaydı.



Şekil 1.3 Nikolas reaksiyonu ile propargilik substitüsyon

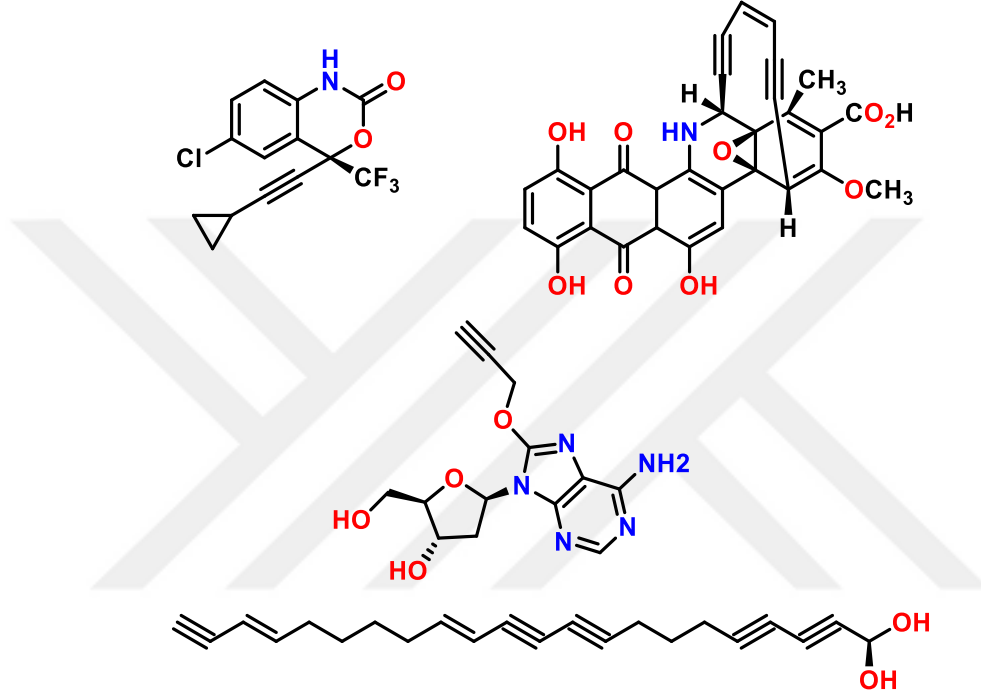
En temel olarak bilinen ve kullanılanı 1972 yılında geliştirilen, bir propargil eter ile herhangi bir nükleofil arasında gerçekleştirilen ve reaksiyon hızlandırıcı olarak kobalt kompleksi kullanılan Nikolas reaksiyonudur (Şekil 1.3) (Lockwood & Nicholas, 1977; Nicholas, 1987). Son derece önemli terminal asidik protonu bulunması ve propargilik birimin katalitik hidrojenasyon yoluyla doymuş ürünlere ulaşılabilir olması organik sentezlerde çok önemli bir rol oynamasının yanı sıra yeni sentetik dönüşümlere de imkân sağlamaktadır (Şekil 1.4) (Roy & Saha, 2018).



(a) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$; (b) H_2O , HgSO_4 , H_2SO_4 ; (c) Na , NH_3 ; (d) $n\text{-BuLi}$, CO_2/HCl
(e) Ar-X , Pd-kat , CuI ; (f) $n\text{-BuLi}/\text{THF}$; (g) Cu-tuzu , RN_3 ; (h) $\text{Fe}(\text{acac})_2$, K_2CO_3

Şekil 1.4 Propargil grubunun sentetik dönüşümleri (Roy & Saha, 2018)

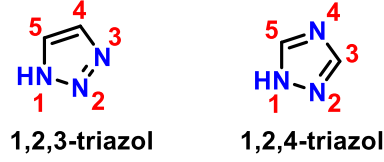
Tüm bunlara ek olarak propargil grupları antibiyotik (Maretina & Trofimov, 2006), anti-kanser (Siddiq & Dembitsky, 2008), anti-tüberküloz (Deng et al., 2009), sıtmaya karşı (Hans et al., 2010) ve anti-parkinson (Weinreb et al., 2005) özellikler gösteren birçok molekülde anahtar bir farmakoforik birim olarak işlev görmektedirler. Şekil 1.5’de propargil grubu içeren bazı biyoaktif moleküller gösterilmiştir. (Farmakoforik: bir ilaç molekülünde biyolojik etkiden sorumlu olduğu düşünülen ve hedef bölge ile en iyi şekilde etkileşerek biyolojik etkiyi başlatmak için gerekli özelliklere sahip olan grup)



Şekil 1.5 Propargil grubu içeren bazı biyoaktif moleküller (Roy & Saha, 2018; Venkatesham et al., 2019)

1.4. Triazoller

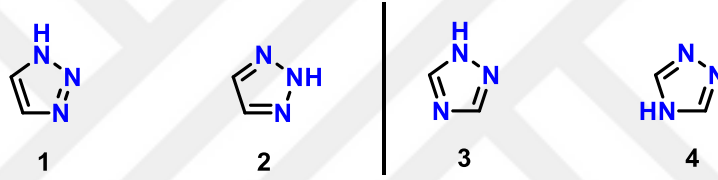
Yapısında azot atomu bulunan heteroksiklikler, organik kimyada olduğu kadar ilaç endüstrisinde de büyük öneme sahiptir (Deiters & Martin, 2004; Dhakshinamoorthy & Garcia, 2014). Beş üyeli halka sistemlerinde, üç azot atomu bulunan yapılar triazoller olarak tanımlanır. Triazol, $C_2H_3N_3$ kapalı formülüne sahip bir çift izomerik kimyasal bileşikten birini ifade eder. Bu bileşikler 1,2,3-triazoller ve 1,2,4-triazoller olmak üzere iki çeşittirler (Şekil 1.6) (N. Sahu et al., 2013).



Şekil 1.6 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol yapısı (Arshad, 2014)

Triazol çekirdeğinin kararlı olmasının ana nedeni aromatikliğinden gelmektedir. Bu aromatiklik, bir azot atomundaki iki elektrona ek olarak, çift bağlarla bağlanmış her atomdan bir π elektronun verilmesi ile oluşturulur (Kotelevskii & Prezhdo, 2001). Ayrıca tautomerizmin triazollerin her iki yapı izomerinde mümkün olması bu bileşiklerin kararlı olmalarını sağlamaktadır (Obot & Johnson, 2012).

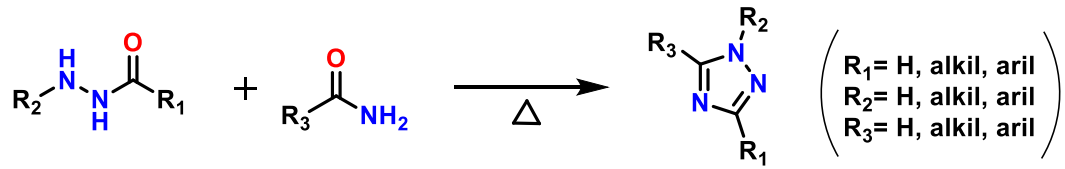
1,2,3-triazollerin *1H*-1,2,3-triazol (**1**) ve *2H*-1,2,3-triazol (**2**), 1,2,4-triazollerin de *1H*-1,2,4-triazol (**3**) ve *4H*-1,2,4-triazol (**4**) olmak üzere 2'şer tane tautomerik formları bulunmaktadır (Şekil 1.7) (Chawla & Kaur, 2013; Ozimiński et al., 2003).



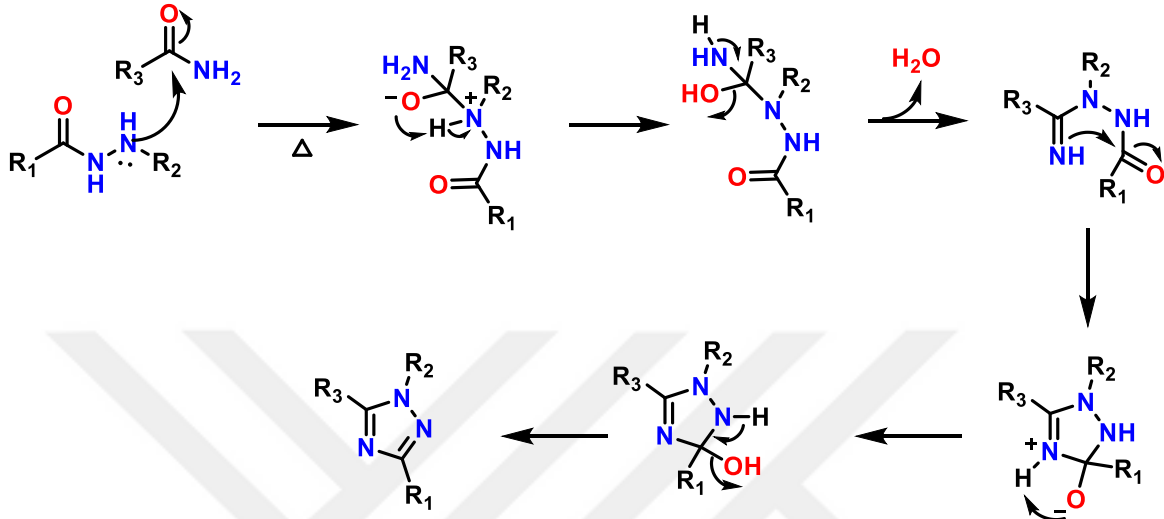
Şekil 1.7 1,2,3 ve 1,2,4-triazollerin tautomerik formları

1.4.1. 1,2,4-Triazoller

İlk 1,2,4-Triazol türevi 1885 yılında Bladin tarafından sentezlenmiştir (POTTS, 1961; Singh & Kandel, 2012). 1,2,4-Triazol sentezinde kullanılan en yaygın yöntem 1894 yılında Pellizzari tarafından yapılan ve adını bu kişiden alan Pellizzari reaksiyonudur (Atkinson & Polya, 1952). Pellizzari reaksiyonu ve mekanizması Şekil 1.8'de gösterilmektedir (Z. Wang, 2010);



Mekanizma;

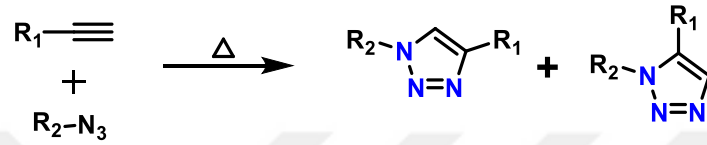


Şekil 1.8 Pellizzari reaksiyonu ve mekanizması

Bu tez çalışması kapsamında 1,2,4-Triazoller çalışılmamıştır. Bu nedenle 1,2,4-triazollerle ilgili diğer sentez yöntemleri ve 1,2,4-triazollerin uygulama alanları hakkında ilave bilgi verilmemiştir.

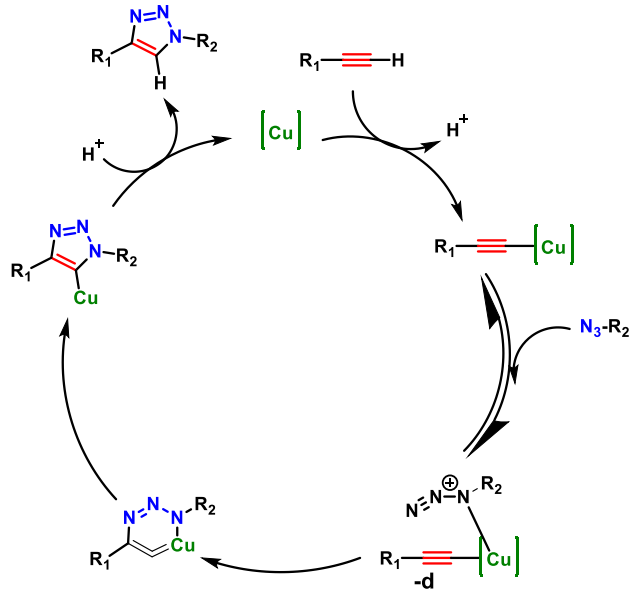
1.4.2. 1,2,3-Triazoller

Michael Arthur 1893 yılında, kapalı bir tüpte 100 °C de fenilazid ve dimetilbüt-2-endioat arasındaki reaksiyondan regio izomerik (bölgesel izomerik) olarak triazollerin oluştuğunu keşfetmiştir (Michael, 1893). Ancak Huisgen bu tür bir tepkimeyi genelliği, kapsamı ve mekanizması nedeniyle ancak 1960’larda fark etmesinin ardından [2-5] ve 1,3-dipolar katılma terimini ortaya atmıştır. Organoazidler ve alkinler klasik Huisgen siklo katılması ile yüksek sıcaklıklarda bile çok yavaş ilerleyerek 1,4 ve 1,5 konumlarında 1,2,3-triazol karışımlarını vermektedir (Şekil 1.9) (Berg & Straub, 2013; Khan et al., 2017).



Şekil 1.9 Huisgen reaksiyonu (Zheng et al., 2015)

Huisgen reaksiyonunun dezavantajı yüksek sıcaklıklarda bile 1,4 ve 1,5 ürün karışımları elde edilmesi sonucu verim düşüklüğüne sebep olmasıdır (Esmailpour et al., 2018; Huisgen et al., 1967). Neyse ki, bu alanda bir dönüm noktasını temsil eden ve katalizör olarak bakır kullanılan çalışma, 2002 yılında Sharpless ve Meldal tarafından rapor edildi ve adına “click kimyası” denildi. Click kimyası, ilk olarak 217. Amerikan Kimya Derneği Toplantısı’nda tanıtılmıştır ve ardından bu alanla ilgili yayınların sayısındaki artış oldukça fazla olmasının yanı sıra çok popüler bir konu haline gelmiştir (Christopher D. Hein, 2008; Rostovtsev et al., 2002; Tornøe et al., 2002). Bakır katalizli 1,2,3-triazol eldesi reaksiyonunun mekanizması Şekil 1.10’da gösterilmektedir;



Şekil 1.10 Bakır katalizli 1,2,3-triazol sentez mekanizması (Worrell et al., 2013)

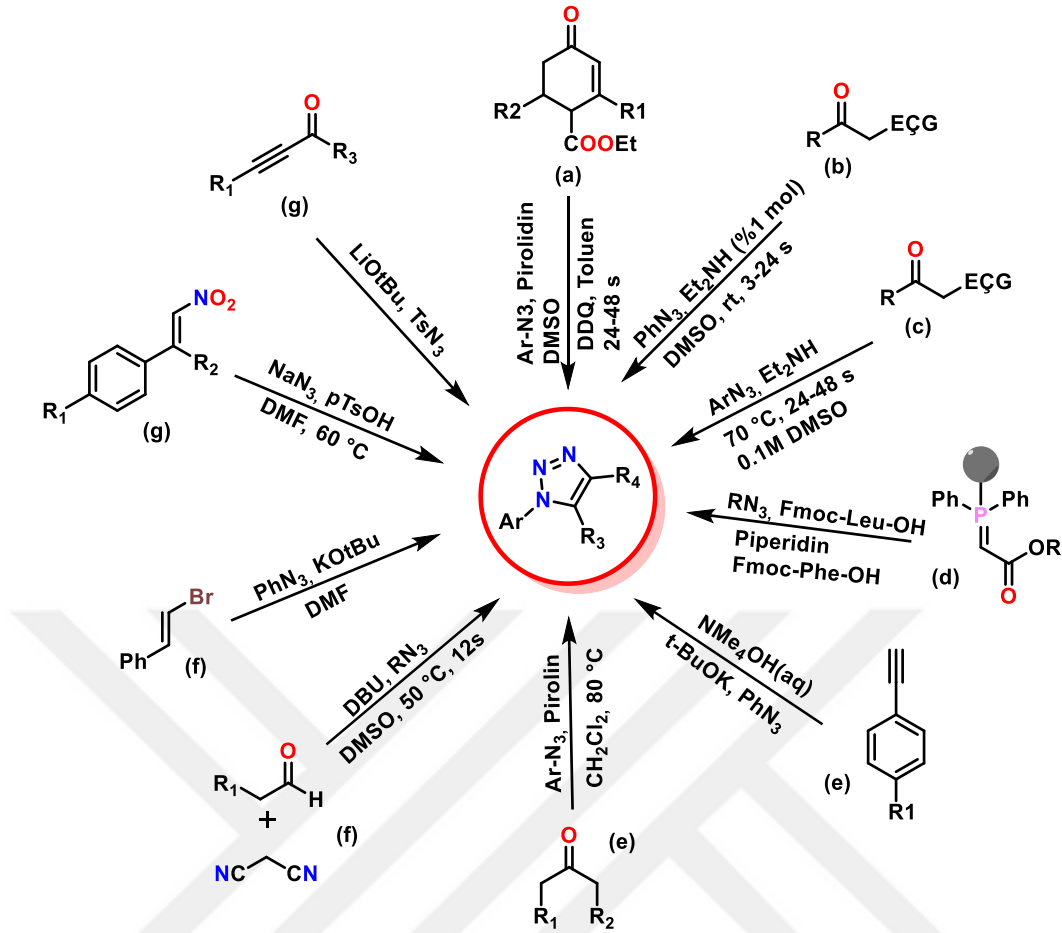
1.4.3. 1,2,3-Triazollerin Sentez Yöntemleri

1,2,3-Triazol halka sistemi çok yönlü biyolojik sistemlerle etkileşim potansiyeli sebebi ile yoğun araştırma konusu olmuştur (Dheer et al., 2017). Son zamanlarda bu halka sisteminin sentezi için birçok sentetik metotlar geliştirilmiştir. 1,2,3-triazol yapısının sentezi için araştırılan çeşitli metal içermeyen ve metal katalizli yöntemler bulunmaktadır;

1.4.3.1. 1,2,3-Triazollerin metal içermeyen sentezleri

Bugüne kadar bir dizi metal içermeyen (3+2) siklo katılma yöntemiyle çeşitli 1,2,3-triazoller sentezlenmiştir (Şekil 1.11);

- (a) Enaminler, enolatlar ve aktif alkenler gibi çeşitli diğer dipolarofiller triazol oluşumu için yararlı bir öncü bileşik olarak gösterilmiş ve prolin gibi amino asitler ise aktif karbonil bileşiklerinden 1,2,3-triazol elde etmek için kullanılmıştır (Ramachary et al., 2008).
- (b) Alves ve arkadaşları, organokatalitik enamid/siklizasyon kademeli reaksiyonu yardımı ile bir organilselanil 1,2,3-triazol sentezi yapmışlardır (Seus et al., 2012).
- (c) Farklı bir metal içermeyen 1,2,3-triazol sentez yöntemi ise katalitik aerobik oksidatif moleküller arası zwitter iyon siklo katılma temelli ve mekanizması da Morita-Baylis-Hillman reaksiyonuna dayanan yöntemdir (W. Li & Wang, 2014).
- (d) Bir diğer yöntem Rademan ve ekibinin peptid bağları ve peptid kimerasının katı faz sentezi için 1,5-di-subtitüe triazol sentezidir (Ahsanullah et al., 2009).



Şekil 1.11 1,2,3-triazollerin metal içermeyen sentez özet şeması

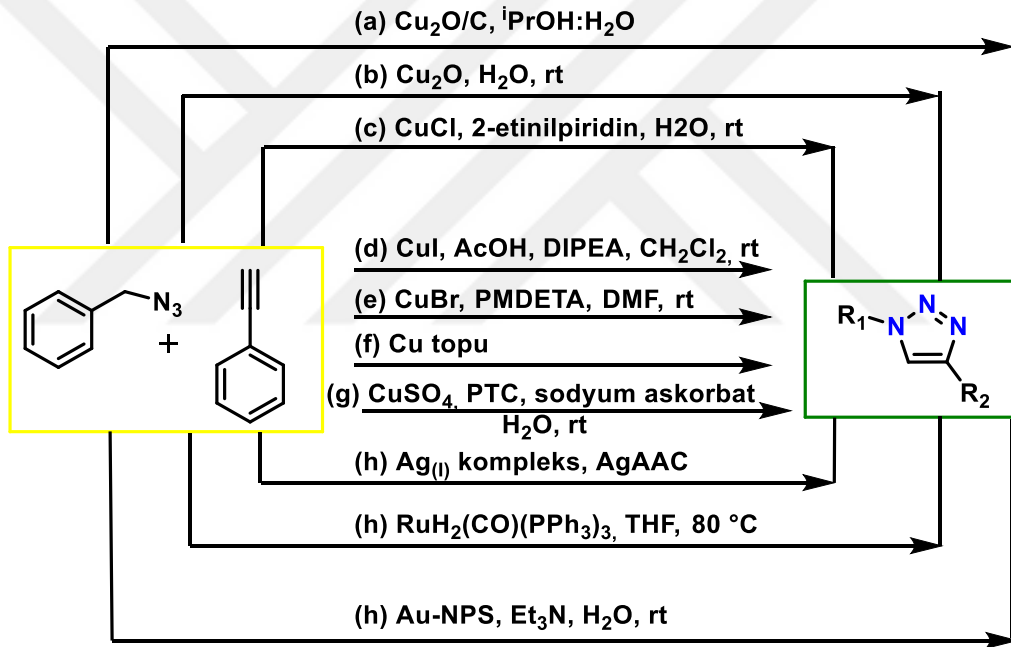
- (e) Başka bir sentetik yöntem ise alkinler, *in-situ* reaktif asetilid ara ürünleri oluşturmak için kullanılmış ve 1,5-di-subtitue triazoller elde edilmiştir (Belkheira et al., 2011; Kwok et al., 2010).
- (f) Paixao ve arkadaşları tarafından geliştirilen metal içermeyen sentez metodu, 1,4-di-subtitue triazol sentezi için uygulanabilir bir yöntem olmuştur. Ayrıca bu yöntemin çeşitli alkiliden malononitrillere, aromatik azidlere ve α -kiral azidlere de uygulanabilir olduğu bulunmuştur (A. Ali et al., 2014; Wu et al., 2014).
- (g) Nitro alkenlerin, tosik asitin aracılık ettiği azidlerle 1,3-dipolar siklo katılma reaksiyonundan yüksek verimlerle 4-aril-NH-1,2,3-triazol sentezi Guan ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir (G. Cheng et al., 2013; Quan et al., 2015).

1.4.3.2. 1,2,3-Triazollerin Metal Katalizli Sentezi

Metal katalizli 1,2,3-triazol sentezinde metal olarak genellikle bakır tuzları kullanılmaktadır. Bakır tuzu kullanılmasının avantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Reaksiyon ortamı hava ve sudan etkilenmez
- Geniş pH aralığında çalışılabilir (4-12)
- Yüksek seçicilik ve çok az yan ürün veya hiç yan ürün oluşmadan amaçlanan ürünlere ulaşılabilir
- Hafif reaksiyon koşulları
- Huisgen reaksiyonuna göre 10^7 kat daha hızlı gerçekleşir (Berg & Straub, 2013; Hein & Fokin, 2010; Sokolova, Nadezda V., 2013).

Şekil 1.12'de 1,2,3-triazollerin metal katalizli sentez özet şeması gösterilmektedir.



Şekil 1.12 1,2,3-triazollerin metal katalizli sentez özet şeması

- a) Kömür üzerindeki bakır oksit, yüksek verimlerle 1,4-disubstitüe 1,2,3-triazol sentezlemek için kullanılmıştır (Rojas-Lima, Susana, 2013).
- b) Wang ve arkadaşları, bakır katalizli reaksiyonu suda gerçekleştirerek 1,2,3-triazol sentezlemişlerdir (K. Wang et al., 2011).
- c) Bakır klorür ile birlikte katkı maddesi olarak 2-etinilpiridin kullanan Hiroki ve arkadaşları çeşitli triazoller sentezlemişlerdir (Hiroki et al., 2013).
- d) Xinyan ve ekibi $\text{N,N}'$ -diizopropiletilamin ve asetik asit varlığında bakır iyodür kullanarak triazoller sentezlemişlerdir (Shao et al., 2010).

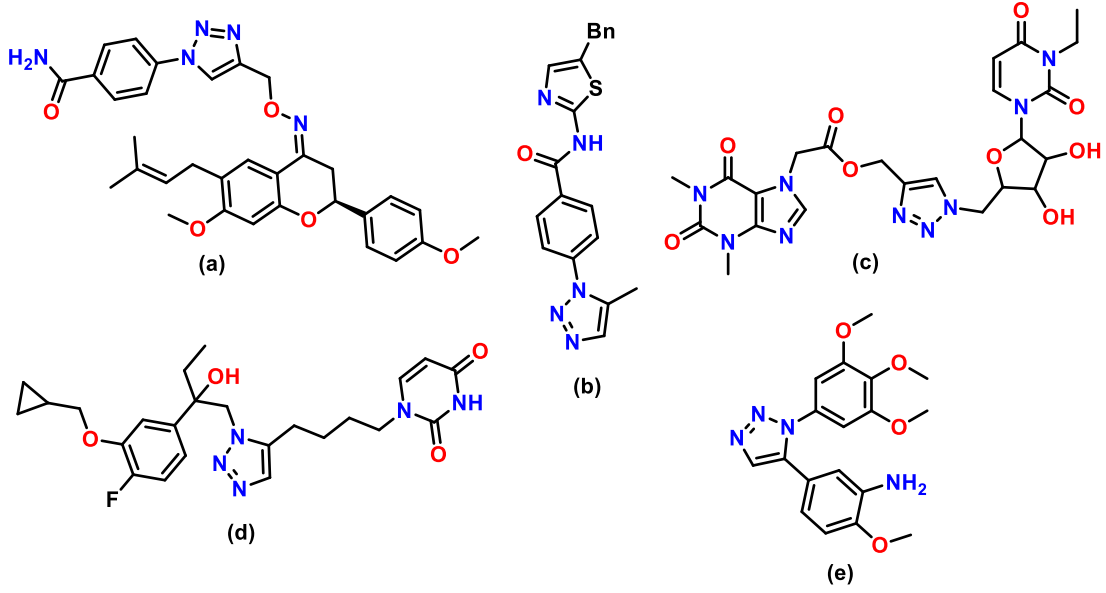
- e) Benzer bir yöntem ise bakır bromür bakır tuzu olarak PMDETA ile kombine edilerek kullanılmış ve triazol sentezi için farklı bir yöntem olmuştur (Jubeli et al., 2010).
- f) Farklı bir yöntem olarak oksitleyici bir ajan ile birlikte bakır top kullanılmış ve yüksek verimlerle triazol sentezi gerçekleştirilmiştir (Cook et al., 2013).
- g) Birçok kişi tarafından kullanılan bir diğer yöntem ise bakır sülfat ve sodyum askorbat kullanılarak “one-pot” reaksiyonu şeklinde sentezlenen yöntemdir (Shin et al., 2012).
- h) Gümüş, altın ve rutenyum gibi diğer metal katalizörler de triazol sentezlerinde kullanılmıştır (Liu, Li, et al., 2012; Liu, Siyang, et al., 2012; McNulty et al., 2011; McNulty & Keskar, 2012; Rej et al., 2014).

1.4.4. 1,2,3-Triazollerin Biyolojik Aktiviteleri

1,2,3-Triazol iskeletine sahip moleküller, güçlü oksidatif ve indirgeyici ortamlarda bile yüksek stabilite göstermelerinin yanı sıra hidrojen bağı, dipol-dipol ve π istifleme etkileşimleri yapma eğilimleri çözünürlüklerini artırması sonucu biyomoleküler hedeflere kolay şekilde bağlanabildiklerinden tıbbi kimya alanında yoğun bir şekilde tercih edilmektedirler (Bonandi et al., 2017; Dalvie et al., 2002; Horne et al., 2004).

1.4.4.1. Anti-kanser Aktiviteleri

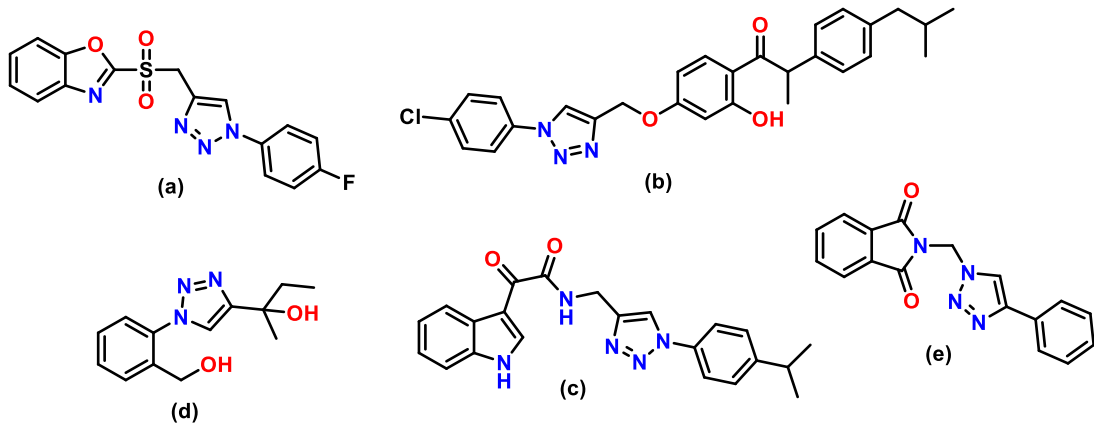
Kanser, temelde kontrolsüz hücre büyümesiyle tanınan kötü bir hastalıktır. Kanser dünya çapında ikinci önde gelen ölüm sebebidir ve 2015 yılında 8,8 milyon insanın ölümüne neden olmuştur. Ayrıca tüm dünyadaki ölümlerin neredeyse altıda biri olduğu bildirilmektedir (Cancer Facts & Figures, 2016). Dünya sağlık örgütü verilerine göre yeni kanser vakalarının 2020 yılına kadar yıldan yıla 15 milyon artacağı tahmin edilmektedir (Bernard W. Stewart, 2014). Kanser tedavisinde çok iyi ilerleme kaydedilmesine rağmen, ilaç direncinin sebep olduğu etkisiz kemoterapi ve birçok ilacın kanserli hücre ve normal hücre arasında ayırım yapamamasından dolayı, daha az yan etkiye sahip ajanların araştırma çalışmaları yoğun bir şekilde devam etmektedir (Gholampour et al., 2019; Yadav et al., 2017). Şekil 1.13’de bazı 1,2,3-triazol ihtiva eden anti-kanser özellikli biyoaktif moleküller gösterilmiştir (a) (Bozorov et al., 2019) (b) (Pokhodylo et al., 2013) (c) (Ruddaraju et al., 2016) (d) (Dong & Wu, 2018) (e) (Odlo et al., 2008):



Şekil 1.13 1,2,3-triazol içeren bazı anti-kanser biyoaktif moleküller

1.4.4.2. Anti-enflamatuvar (İltihaplara karşı) Aktiviteleri

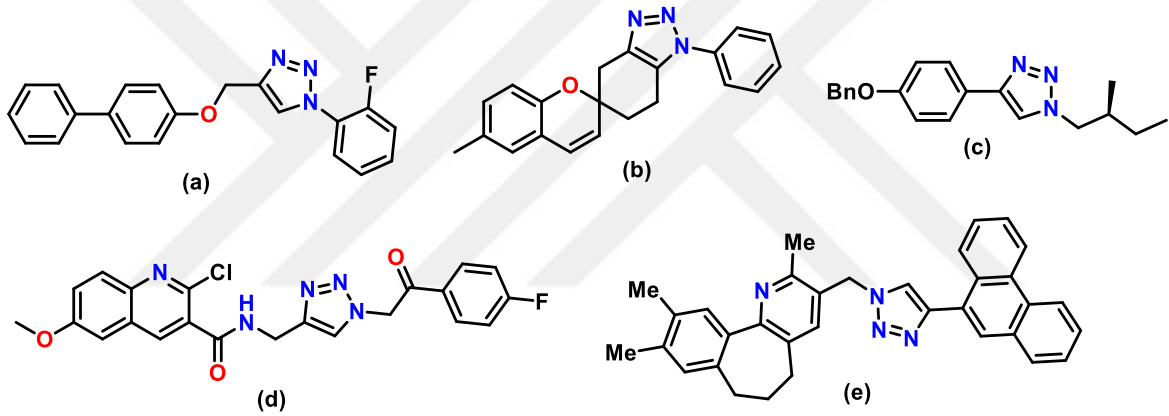
Steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar, özellikle eklem ağrıları olmak üzere iltihap semptomlarını tedavi etmede yaygın olarak kullanılmaktadır (Kharb, Sharma, et al., 2011). Bu steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçların, 1,2,3-triazol parçası ile tek bir molekülde birleştirilmesi yeni ve farklı biyoaktif molekülleri sentezlemek için güncel bir yaklaşım oluşturmaktadır (Dasari et al., 2019). Şekil 1.14’de bazı 1,2,3-triazol birimi ihtiva eden anti-enflamatuvar etkili biyoaktif moleküller gösterilmiştir; (a) (Ramesh Babu et al., 2019) (b) (Angajala et al., 2016) (c) (Naaz et al., 2018) (d) (Kim et al., 2015) (e) (Shalom P.De O. Assis et al., 2019):



Şekil 1.14 1,2,3-triazol içeren bazı anti-enflamatuvar biyoaktif moleküller

1.4.4.3. Antitüberküloz Aktiviteleri

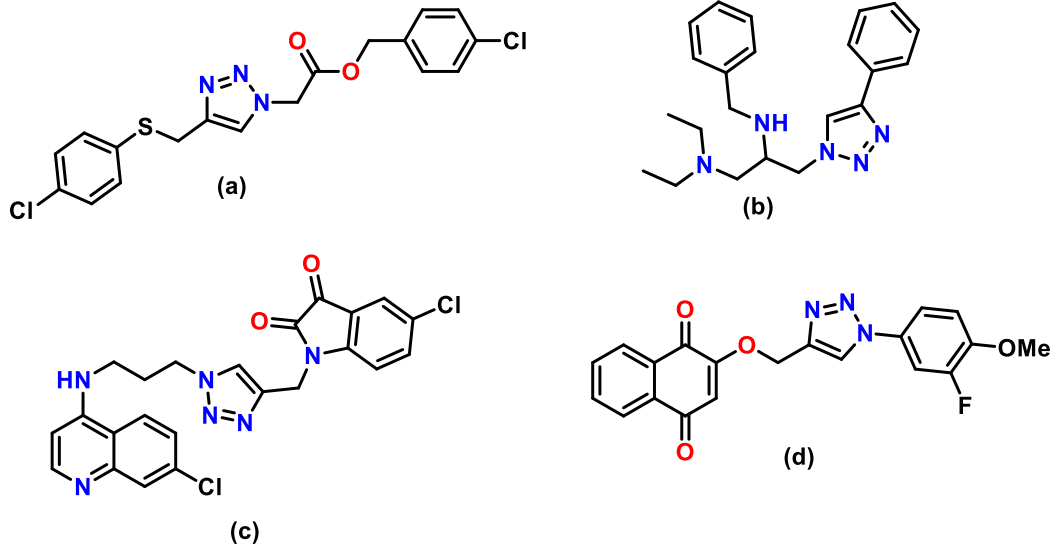
Mikobakterilerin sebep olduğu enfeksiyon hastalıklarından biri olan tüberküloz, bulaşıcı hastalıklar arasında dünya genelinde yüksek ölümlere neden olan hastalıklardan birisidir (Shaikh et al., 2015). Dünya Sağlık Örgütü dünya nüfusunun üçte birinden fazlasının tüberküloz ile enfekte olduğunu ve 2013 yılında bu hastalıktan tahmini 1,5 milyon kişinin öldüğünü rapor etmiştir (WHO, 2014). Tüberküloz tedavisinde uzun süreli tedavi genellikle çoklu ilaç direnci ile sonuçlanmakta ve bunun sonucunda tedaviye karşı ciddi sorunlar ortaya çıkmaktadır (John, 2010). Tüberkülozu etkili bir şekilde tedavi edecek yeni inhibitörlere olan ihtiyaçlar günümüzde de halen devam etmektedir. Şekil 1.15’de bazı 1,2,3-triazol birimi ihtiva eden anti-tüberküler özellikte biyoaktif moleküller gösterilmiştir; (a) (Aziz Ali et al., 2017) (b) (Ashok et al., 2018) (c) (Gallardo et al., 2007) (d) (Reddyrajula & Dalimba, 2019) (e) (Sajja et al., 2017):



Şekil 1.15 1,2,3-triazol içeren bazı anti-tüberküler biyoaktif moleküller

1.4.4.4. Anti-malarial (Sıtmaya karşı) Aktiviteleri

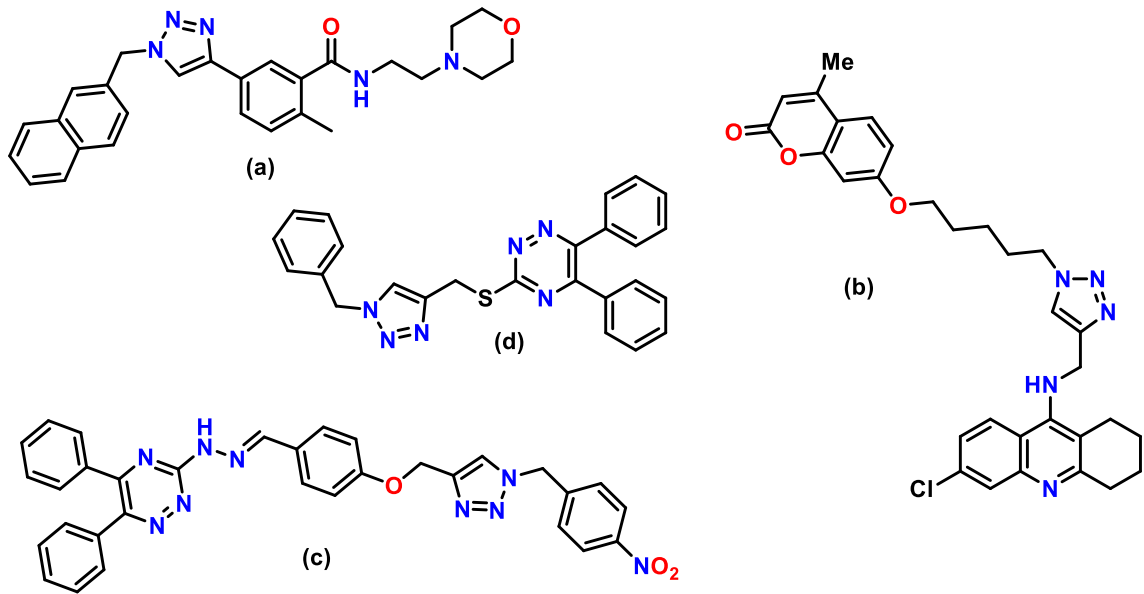
Sıtma, Plasmodium cinsi parazitlerin sebep olduğu ve dişi Anofel sivrisinekleriyle bulaşan, genellikle de tropikal ülkelerdeki insanlarda endemik olduğundan tropikal bir hastalık olarak bilinmektedir (Batra et al., 2018; Phillips et al., 2017). Bu hastalığın küresel önemi, etkili bir aşının olmaması ve bunun sonucunda yeni terapötik ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç duyulmasından kaynaklanmaktadır (Boechat et al., 2014). Şekil 1.16’da bazı 1,2,3-triazol iskeletine sahip anti-malarial biyoaktif moleküller gösterilmiştir; (a) (Kaushik & Pahwa, 2018) (b) (D’Hooghe et al., 2011) (c) (Raj et al., 2013) (d) (Oramas-Royo et al., 2019):



Şekil 1.16 1,2,3-triazol içeren bazı anti-malarial biyoaktif moleküller

1.4.4.5. Anti-alzheimer Aktiviteleri

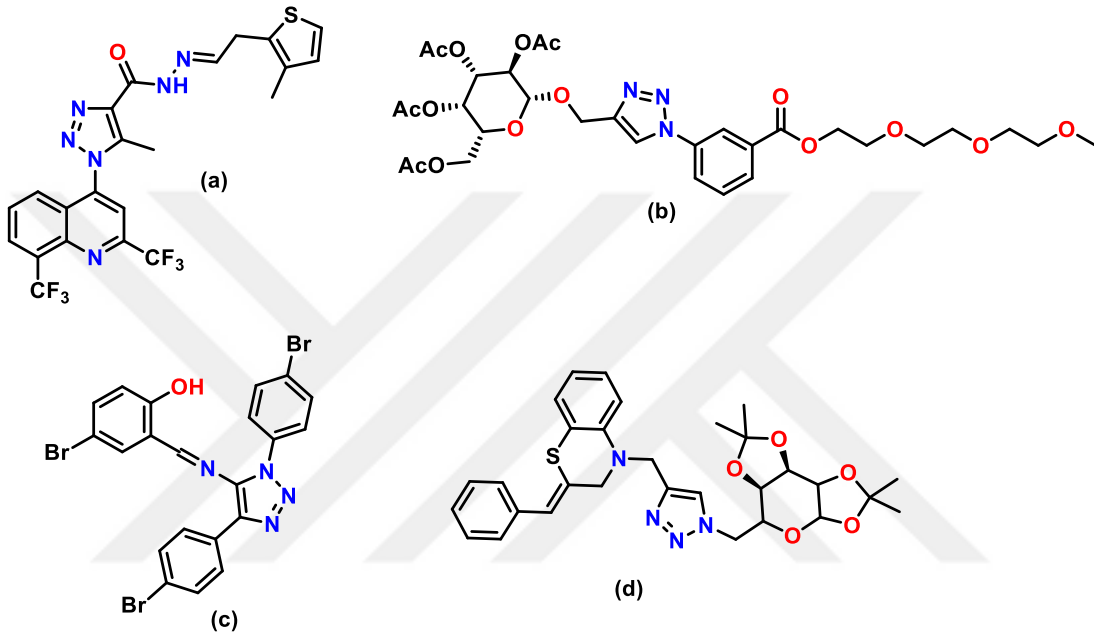
Alzheimer hastalığı yaşlılarda hafıza, dil, konuşma, zekâ gibi bilişsel özellikleri etkileyen ve bunamanın ana sebebi olarak ortaya çıkmıştır (Goedert & Spillantini, 2006). Alzheimer hastalığının kesin bir tedavisi yoktur ve bu hastalığı tedavi etmek için mevcut çalışmalar devam etmektedir (Francis et al., 1999; Mohammadi-Khanaposhtani et al., 2015). Şekil 1.17’de bazı 1,2,3-triazol birimi içeren anti-alzheimer biyoaktif moleküller gösterilmiştir; (a) (J. C. Li et al., 2016) (b) (Najafi et al., 2019) (c) (Yazdani et al., 2019) (d) (Yazdani et al., 2020):



Şekil 1.17 1,2,3-triazol içeren bazı anti-alzheimer biyoaktif moleküller

1.4.4.6. Anti-mikrobiyal Aktiviteleri

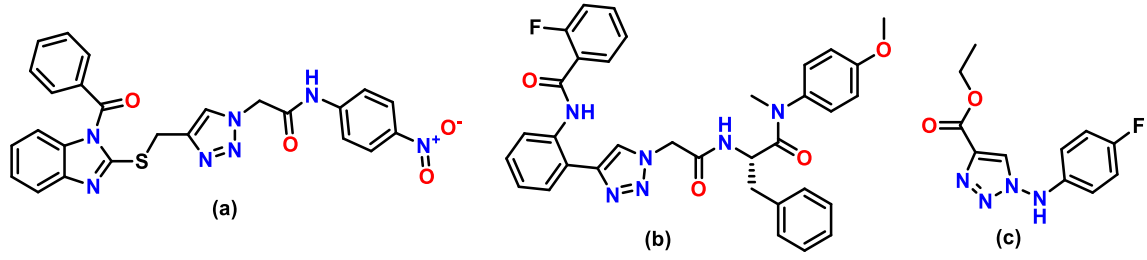
Mikroorganizmaların sebep olduğu hastalıkların yayılması dünya çapında sorun haline gelmiştir. Günümüzde rutin olarak kullanılan pestisitlere karşı gelişen patojen direnci yüzünden patojenik mikroplara karşı etkili anti-mikrobiyal ajanların araştırılmasına hala ihtiyaç duyulmaktadır (Vinaya et al., 2009). Şekil 1.18’de bazı 1,2,3-triazol birimi ihtiva eden anti-mikrobiyal biyokaktif moleküller gösterilmiştir; (a) (Sumangala et al., 2010) (b) (Malah et al., 2020) (c) (Zhao et al., 2012) (d) (Ellouz et al., 2018):



Şekil 1.18 1,2,3-triazol içeren bazı anti-mikrobiyal biyoaktif moleküller

1.4.4.7. Antiviral (Virüslere karşı) Aktiviteleri

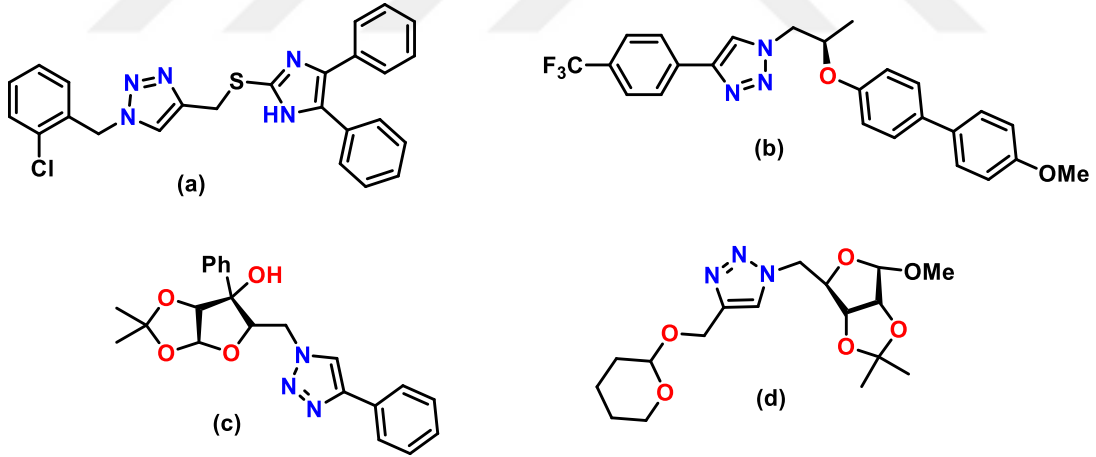
1972 yılından bu yana 50’den fazla yeni virüs insanlarda hastalığa sebep olan ajanlar olarak tanımlanmıştır. Daha az yan etkili, daha düşük ilaç direnci ve daha yüksek aktivite gösteren ilaçların tasarımları bu yeni viral hastalıkların tedavisi için günümüzde hala devam etmektedir (Bryan-Marrugo et al., 2015; De Clercq, 2002). Şekil 1.19’da bazı 1,2,3-triazol ihtiva eden antiviral etkili biyokaktif moleküller gösterilmiştir; (a) (Youssif et al., 2016) (b) (Sun et al., 2020) (c) (Kharb, Shahar Yar, et al., 2011):



Şekil 1.19 1,2,3-triazol içeren bazı antiviral biyoaktif moleküller

1.4.4.8. Antidiyabetik Aktiviteleri

Diyabet, kanda anormal bir şekilde şeker artışı karakterize edilen kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabet (Tip II), artan yaygınlığı ve komplikasyonları devre dışı bırakması sebebi ile insan sağlığını tehdit eden en önemli hastalıklardan biridir (Donza et al., 2010). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2014 yılına ait verilerine göre, dünya çapında 422 milyon insanın şeker hastasının olduğu ve bu sayının hızla artacağı düşünülmektedir (WHO, 2016). Diyabet hastalığında kullanılan çeşitli triazol temelli ilaçlar mevcuttur. Şekil 1.20'de bazı 1,2,3-triazol birimi içeren antidiyabetik biyoaktif moleküller gösterilmiştir; (a) (Asgari et al., 2020) (b) (Avula et al., 2018) (c) (Da Rocha et al., 2012) (d) (Ferreira et al., 2010):

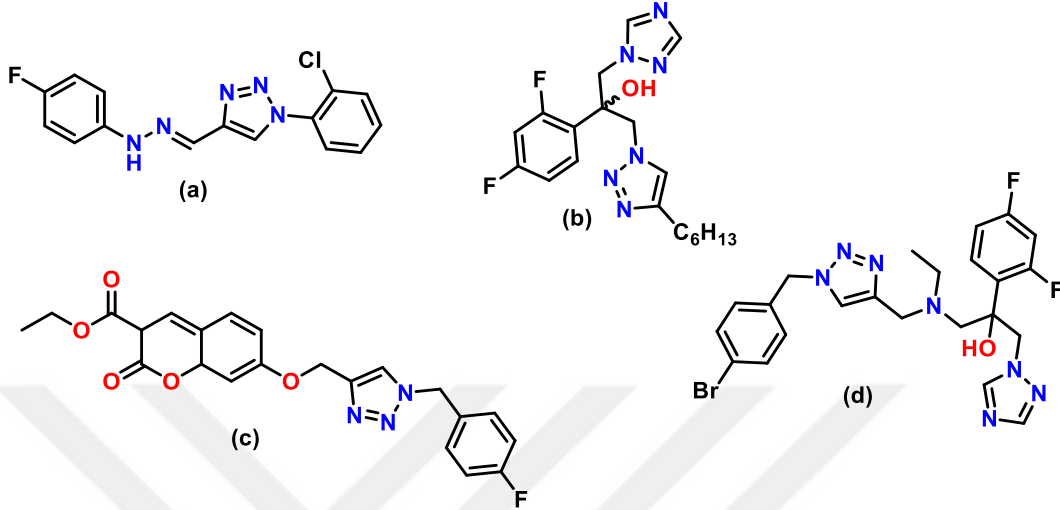


Şekil 1.20 1,2,3-triazol içeren bazı antidiyabetik biyoaktif moleküller

1.4.4.9. Antifungal (Mantarlara karşı) Aktiviteleri

Mantar enfeksiyonları her yıl milyonlarca insanı, hayvanı, bitkiyi doğrudan etkilemektedir. Mantar önleyici maddeler sadece tıbbi amaçla değil aynı zamanda tarım ve hayvancılıkta da kullanıldığından bu tür bileşiklere karşı olan talep artmaktadır (Valdés & Cuevas-yañez, 2019). Mantarlar arasında direncin hızlı gelişmesi nedeniyle daha yeni

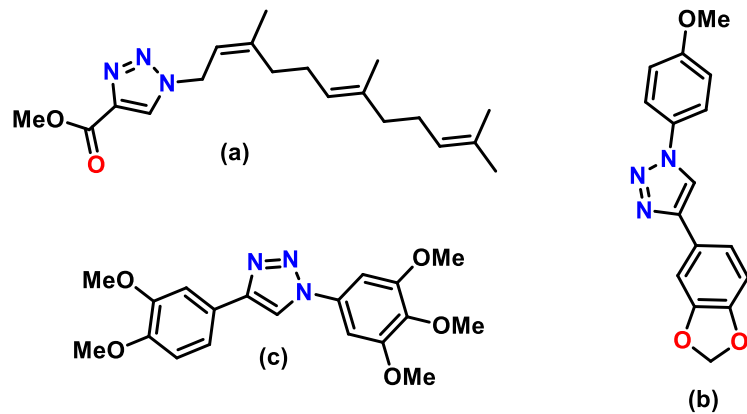
antifungal ajan arayışları günümüzde de devam etmektedir (Kaushik & Luxmi, 2017). Şekil 1.21’de bazı 1,2,3-triazol grubu içeren antifungal biyokatif moleküller gösterilmiştir (a) (Dai, Zhi-Cheng, Yong-Fei Chen, 2015) (b) (Aher et al., 2009) (c) (Shaikh et al., 2016) (d) (Yu et al., 2013):



Şekil 1.21 1,2,3-triazol içeren bazı antifungal biyoaktif moleküller

1.4.4.10. Antileishmanial ve Antitrypanosomal (Parazitlere karşı) Aktiviteleri

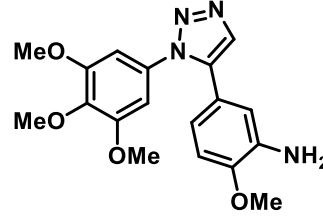
Parazitlerin neden olduğu hastalıklar, 98 ülkede endemik olup ve dünya üzerinde 350 milyon insanı enfeksiyon riski altında bırakan ihmal edilmiş tropikal bir hastalıktır. Parazitlerin tedavisinde 1,2,3-triazollerin önemi büyüktür ve genellikle triazol tuzları şeklinde kullanılmaktadır (Meinel et al., 2020). Ancak gelişen ilaç direnci sebebi ile bu hastalığın tedavisi için yeni ilaçların araştırılması devam etmektedir (Maji et al., 2018). Şekil 1.22’de bazı 1,2,3-triazol birimi bulunan Antileishmanial ve Antitrypanosomal etkili biyoaktif moleküller gösterilmiştir (a) (Labadie, Guillermo R., 2017) (b) (Cassamale et al., 2016) (c) (Costa et al., 2016):



Şekil 1.22 Parazitlere karşı bazı biyoaktif 1,2,3-triazol içeren moleküller

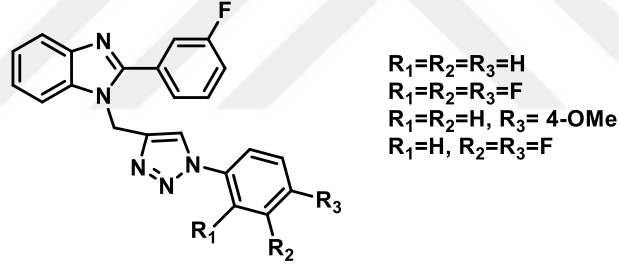
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Odlo ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, bir seri 1,5-disubstitue 1,2,3-triazol analogları sentezlemişler ve sentezlenen bileşiklerin MDA-MB231, SK-BR, SKOV, OVCAR, WM35, WM239 kanserli hücre hatlarına karşı güçlü sitotoksik aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir (Odlo et al., 2008).



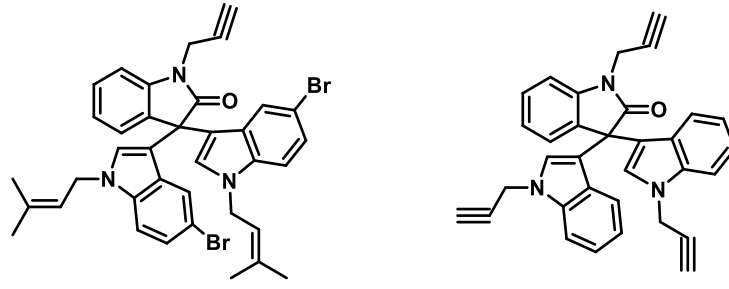
Şekil 2.1 Güçlü sitotoksik aktivite gösteren 1,5-disubstitue 1,2,3-triazol bileşiği

2008 yılında Gill ve ekibi, fluorin benzimidazoller ile 1,2,3-triazol bileşiklerini sentezlemişler ve tüberküloz tedavisi için faydalı ön antimikrobiyal çalışmalarından umut verici sonuçlar aldıklarını belirtmişlerdir (Gill et al., 2008).



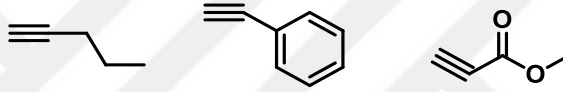
Şekil 2.2 1,2,3-triazol halkası içeren fluorin benzimidazol türevi bileşikler

Praveen ve arkadaşlarının 2011 yılındaki yaptıkları çalışmada, yeni propargil esaslı indolin bileşiklerini kolon kromatografisi tekniğine ihtiyaç duymadan yüksek verimlerle sentezlemişler ve sentezlenen bu bileşiklerin antikonvulsan (epilepsi) aktivitelerini incelemişlerdir. Aktivite sonuçlarına göre, sentezledikleri 6 bileşiğin standart ilaç olan fenitoin'den daha yüksek aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir (Praveen et al., 2011).



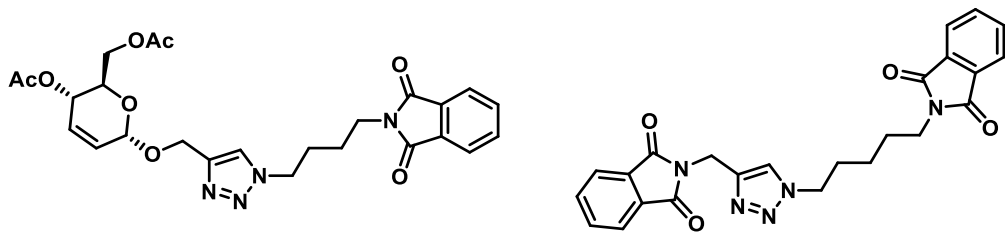
Şekil 2.3 Yeni propargil esaslı indolin bileşikleri

2012 yılında Azerang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, yeni sınıf propargil asetat bileşikleri sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin anti-tüberküloz aktivitelerini ve farklı grupların (ester, anhidrit, asetilen) aktiviteye olan etkilerini araştırmışlardır. İleride yapılacak antitüberküler ilaçlar için önemli bileşikler sentezlediklerini rapor etmişlerdir (Azerang et al., 2012).



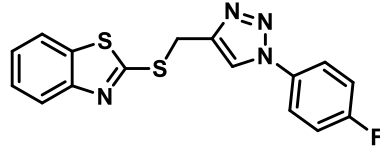
Şekil 2.4 Yeni propargil asetat bileşikleri

Assis ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada, yeni alkil-substitue ftalamid 1,2,3-triazol türevleri sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin anti-enflamatuar aktivitelerini incelemişler ve farelerde karragenanın neden olduğu ödemi %56-69 oranında azaltabildiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca sentezledikleri bileşiklerin ileride yeni yapılacak anti-enflamatuar çalışmalar için ilaç aday molekülü olabileceğini belirtmişlerdir (Shalom Pôrto De Oliveira Assis et al., 2012).



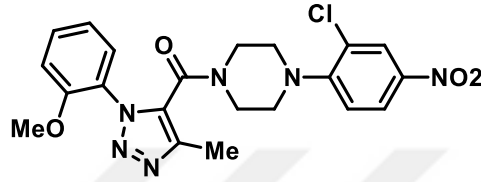
Şekil 2.5 1,2,3-triazol halkasına sahip yeni alkil-substitue ftalamid türevli bileşikler

2012 yılında Shafi ve arkadaşları, 2-merkapt benzotiazol ve 1,2,3-triazol temelli bis-heterosiklikler sentezleyerek bunların anti-enflamatuar ve ülserojenik aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan çalışmada anti-enflamatuara karşı etki gösterirken ülserojenik aktivitelerinin gözlenmediğini belirtmişlerdir (Shafi et al., 2012).



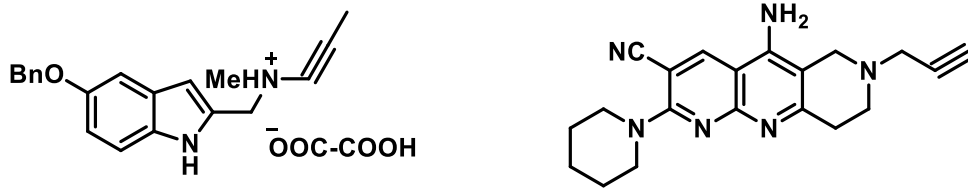
Şekil 2.6 2-merkapt benzotiazol ve 1,2,3-triazol temelli bis-heterosiklik bileşik

Cheng ve ekibinin 2012 yılında yapmış oldukları çalışmada, grip virüsüne karşı 1,2,3-triazol-4-karboksamid türevleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin güçlü aktivite gösterdiklerini ortaya koymuşlardır (H. Cheng et al., 2012).



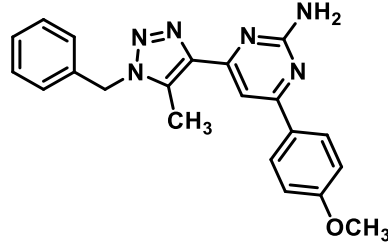
Şekil 2.7 1,2,3-triazol temelli karboksamid türevli bileşik

Samadi ve grubu tarafından 2012 yılında yapılmış bir çalışmada, heterosiklik substitue alkil ve sikloalkil propargil amin temelli moleküller sentezlemişler ve Alzheimer tedavisinde kullanılan monoaminoksidaz ve asetilkolinesteraz enzimlerinin inhibisyon etkilerini incelemişlerdir. İncelemeleri sonucunda sikloalkil propargil amin temelli bileşiğin (Şekil 2.8) %30 oranında inhibisyon sergilediğini belirlemişlerdir. Ayrıca sentezledikleri aktivitesi yüksek bir bileşiğin bağlanma bölgesi ile etkileşime girme yeteneğini kinetik çalışmalar ve moleküler modelleme yaparak tespit etmişlerdir (Samadi et al., 2012).



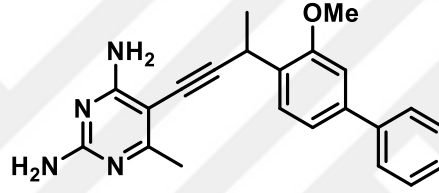
Şekil 2.8 Heterosiklik substitue alkil ve sikloalkil propargil amin temelli moleküller

2014 yılında Nagarajan ve arkadaşları, çevre dostu 1,2,3-triazol-2-primidin hibrit bileşikleri sentezlemişler ve antibakteriyel özelliklerini incelemişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerin bir çoğunun güçlü aktivite sergilediğini ve bazılarının ise ticari olarak satılan tetrasiklin ile eşit derecede etkili ya da daha yüksek derecede etkili olduğunu rapor etmişlerdir (Nagarajan et al., 2014).



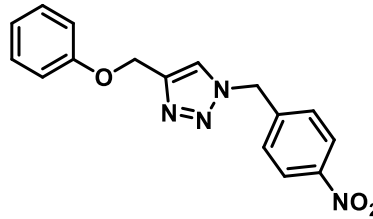
Şekil 2.9 Çevre dostu 1,2,3-triazol-2-primidin hibrit bileşiği

G-Dayanandan ve çalışma arkadaşlarının 2014 yılındaki yaptıkları bir çalışmada, propargil bağlı antifolatlar sentezleyerek mantar ve mayalara karşı aktiviteleri incelemişler ve tüm bileşiklerin aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca bileşiklerdeki polar grupların ikili mantar önleyici aktiviteye ulaşmada önemli olduğunu belirtmişlerdir (G-Dayanandan et al., 2014).



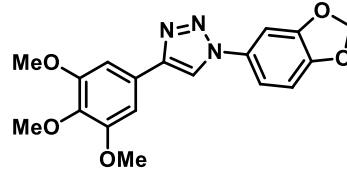
Şekil 2.10 Mantar ve mayalara karşı etki gösteren propargil bağlı antifolat bileşiği

Shaikh ve ekibinin 2015 yılındaki yapmış oldukları bir çalışmada, 1,4-disubstitue-1,2,3-triazol türevlerini sentezleyerek anti-tüberküler aktivitelerini araştırmışlardır. Sentezledikleri bileşiklerin mikobakteri tüberkülozuna karşı aktivite göstermesine rağmen THP-1, A549, PANC-1 hücre hatlarına karşı yapılan anti-proliferatif (çoğalma önleme) test sonucunda tüm bileşiklerin önemli sitotoksik aktivite göstermediklerini rapor etmişlerdir (Shaikh et al., 2015).



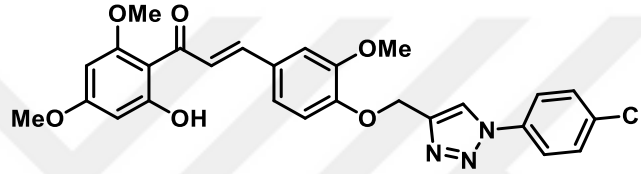
Şekil 2.11 1,4-disubstitue-1,2,3-triazol bileşiği

2016 yılında Cassamale ve arkadaşları, veraguensin, grandisin, makhilin G doğal ürünlerinden 1,4-diraril-1,2,3-triazol bileşikleri sentezlemişlerdir. Elde ettikleri bileşiklerin biyolojik aktivite çalışmalarını yapmışlardır (Cassamale et al., 2016).



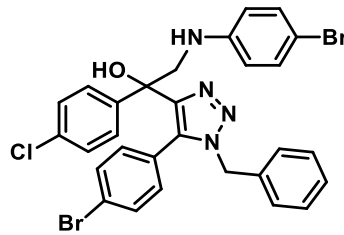
Şekil 2.12 1,4-diraril-1,2,3-triazol iskeletine sahip bileşik

Kant ve çalışma grubu 2016 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, 1,4-disubstitüe-1,2,3-triazol kalkan ve flavonlar sentezlemişlerdir. Yeni sentezledikleri bu bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal özelliklerini incelemişlerdir. Sonuç olarak umut verici antibakteriyel aktivite ve standart ilaçlara kıyasla iyi antifungal aktivite gözlemlediklerini rapor etmişlerdir (Kant et al., 2016).



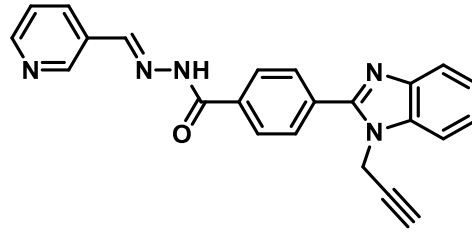
Şekil 2.13 1,4-disubstitüe-1,2,3-triazol kalkan ve flavon bileşiği

2016 yılında Devender ekibi, yeni β -amino alkol ihtiva eden 1,4,5-trisubstitüe-1,2,3-triazoller sentezleyerek antimalarial özelliklerini incelemişlerdir. Araştırmaları sonucunda sentezledikleri bileşiklerden bir kısmının klorokin direnç suşuna karşı referans ilaçtan daha yüksek aktivite sergilediğini ve bir bileşiğin ise %86 antimalarial aktiviteye sahip olduğunu rapor etmişlerdir (Devender et al., 2016).



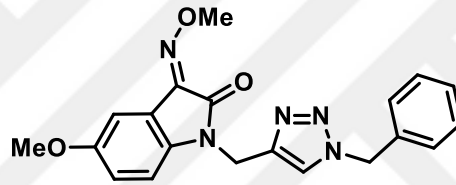
Şekil 2.14 Yeni β -amino alkol ihtiva eden 1,4,5-trisubstitüe-1,2,3-triazol bileşiği

2017 yılında Can ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, yeni benzimidazol bileşikleri sentezleyerek bu bileşiklerin h-MAO-A ve h-MAO-B enzimlerine karşı inhibitör potansiyellerini araştırmışlar, sitotoksik-genotoksik olmayan ve iyi etkileşim gösteren aktif bölgeleri bulunan bileşikler olduklarını rapor etmişlerdir (Can et al., 2017).



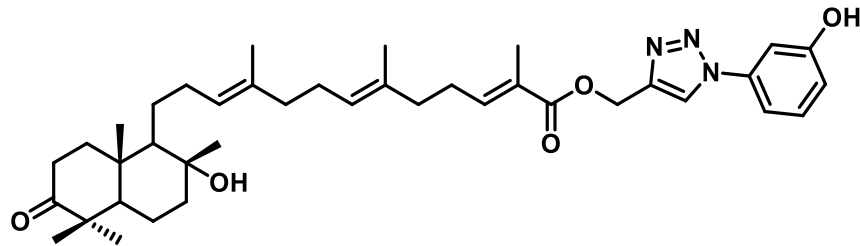
Şekil 2.15 Propargil grubu içeren yeni benzimidazol bileşiği

Ta Thu Lan ve arkadaşlarının 2019 yılındaki yapmış oldukları bir çalışmada, 1,2,3-triazol yapısı içeren 3 dizi indolin-2-on türevli biyoaktif bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezledikleri bileşikleri klinik olarak Alzheimer hastalığı tedavisinde kullanılan asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörü olarak tasarlamışlardır. Biyolojik aktivite çalışmaları sonucunda sentezledikleri bir bileşiğin standart olarak kullandıkları Adriamisin'den yüksek aktivite göstermesi, ileride antikanser ile ilgili yapılacak çalışmalar için antikanser ajan aday olma potansiyeline sahip olabileceğini rapor etmişlerdir (Lan et al., 2019).



Şekil 2.16 1,2,3-triazol yapısı içeren indolin türevli bileşik

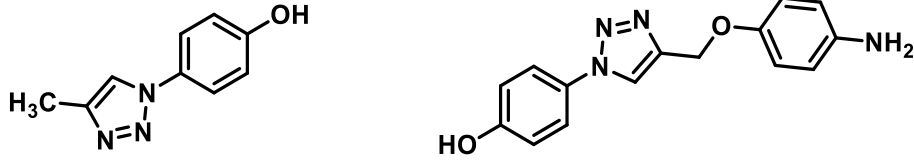
Madasu ve arkadaşlarının 2019 yılındaki yaptıkları bir çalışmada, 1,2,3-triazol yapısı içeren bileşikler sentezlemişlerdir. Uygulama alanı olarak akciğer, göğüs, prostat, kolon, beyin tümörü, iltihap aktivitesi ve α -glukozidaz inhibitör aktivitesini incelemişler sentezledikleri bileşiklerin ileride yapılacak çalışmalar için öncü bileşikler olabileceğini belirtmişlerdir (Madasu et al., 2019).



Şekil 2.17 1,2,3-triazol yapısı içeren biyoaktif bileşik

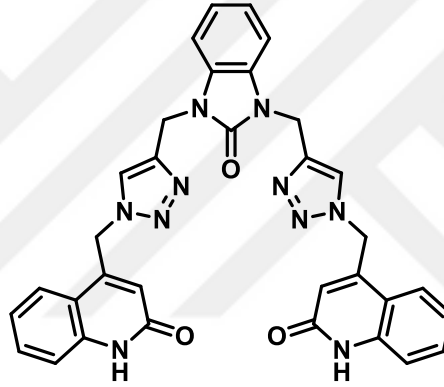
Sahu ve grubu tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada, asetaminofen-triazol konjugatları sentezlemişler ve bu bileşiklerin hayvanlarda iltihap önleyici, analjezik, antipiretik (ağrı kesici, ateş düşürücü) özelliklerini incelemişlerdir. İnceleme sonunda

sentezledikleri bileşiklerden bazılarının klinik de kullanılan asetaminofen' den daha yüksek aktivite sergilediklerini rapor etmişlerdir (A. Sahu et al., 2019).



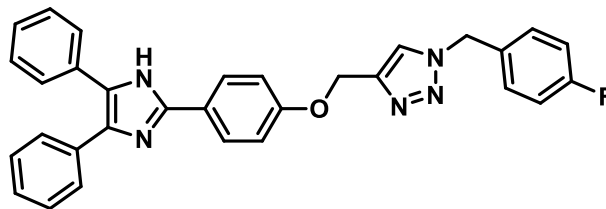
Şekil 2.18 Asetaminofen-triazol konjugat bileşikleri

2019 yılında Khanapurmath ve grubu, 1-aza-kumarinil 1,2,3-triazoller sentezlemişler ve mikrobakteri tüberkülozuna karşı etkilerini araştırmışlardır. Elde ettikleri bulgular sonucunda sentezledikleri moleküllerden bis-triazollerin standart bir ilaç olan Siprofloksasin' den daha yüksek aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (Khanapurmath et al., 2019).



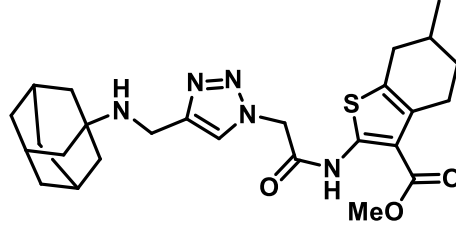
Şekil 2.19 Biyoaktif 1-aza-kumarinil 1,2,3-triazol bileşiği

Saeedi ve ekibi 2019 yılında yaptıkları bir çalışmada, yeni diarilimidazol-1,2,3-triazol bileşikleri sentezleyerek α -glukozidaz inhibitör aktivitesine bakmışlardır. Elde ettikleri sonuçlar doğrultusunda sentezledikleri bileşiklerin standart akarboz ile kıyaslandığında 8 kat daha güçlü olduğunu öne sürmüşlerdir (Saeedi et al., 2019).



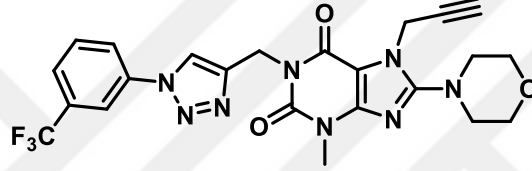
Şekil 2.20 Yeni diarilimidazol-1,2,3-triazol molekülü

Aksinenko ve ekibinin 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada, 1,2,3-triazol içeren bileşikler sentezlemişler ve bir dizi nöropsikiyatrik hastalığın tedavisi için potansiyel terapötik ajanlar olabileceklerini öne sürmüşlerdir (Sokolov et al., 2020).



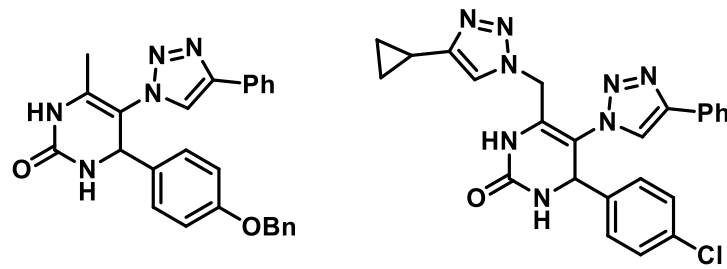
Şekil 2.21 1,2,3-triazol iskeletine sahip bileşik

2020 yılında Narsimha ve arkadaşları, ksantin temelli 1,2,3-triazoller sentezlemişler ve tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan dipeptidil peptidaz-4 inhibitörlerinin aktivasyon etkilerini incelemişler. Elde ettikleri bulgular sonucunda sentezledikleri bileşiklerin ileride üretilecek yeni ilaçlar için öncü bileşikler olabileceğini ortaya koymuşlardır (Narsimha et al., 2020).



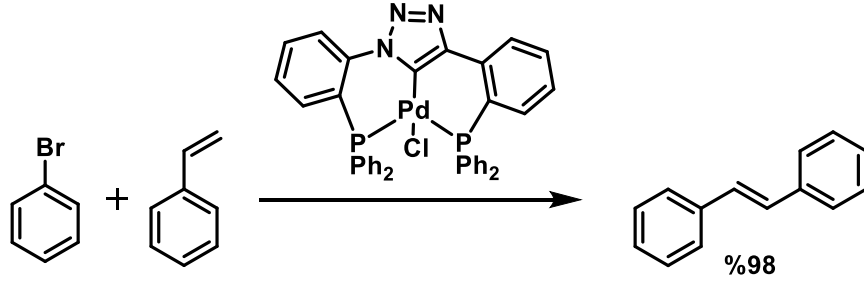
Şekil 2.22 Ksantin temelli 1,2,3-triazol bileşiği

2020 yılında Carreiro ve grubunun yaptığı bir çalışmada, yeni 1,2,3-triazol-dihidroprimidinon hibritleri sentezleyerek bu bileşiklerin anti-kanser aktivitelerini araştırmışlardır. Yaptıkları testler sonucunda sentezledikleri bazı bileşiklerin kanser hücrelerinin çoğalmasına karşı özellik gösterdiği ve ileride anti-kanser ilaçları olarak geliştirilebileceğini rapor etmişlerdir (Carreiro et al., 2020).



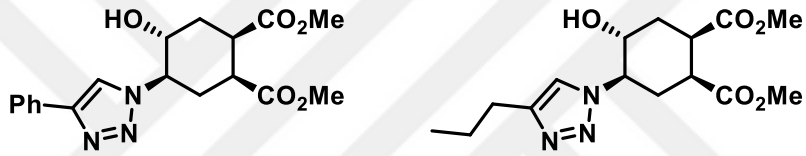
Şekil 2.23 Yeni 1,2,3-triazol-dihidroprimidinon hibrit bileşiği

2020 yılında Radhakrishna ve ekibi, 1,2,3-triazol temelli bis ve trisfosfin ligandları sentezledikten sonra Pd(II) ve Rh(I) komplekslerini de sentezleyerek Heck reaksiyonlarındaki katalitik aktivitelerini araştırmışlardır. Palladyum kompleks yapılı bir bileşiğin etkili bir katalizör olduğunu rapor etmişlerdir (Radhakrishna et al., 2020).



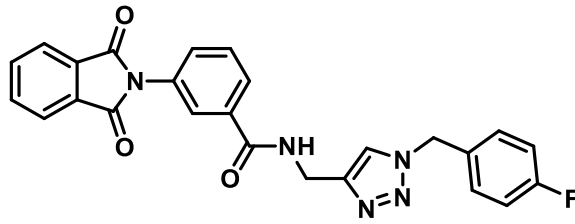
Şekil 2.24 Yapısında 1,2,3-triazol halkası bulunan bis ve trisfosfin ligandı

Tan'ın 2020 yılındaki yaptığı bir çalışmada, karbasugar iskeletine sahip 1,2,3-triazol molekülleri sentezledikten sonra ksantin oksidaz inhibisyon özelliklerini incelemiştir. Elde ettiği inhibisyon sonuçları doğrultusunda bu bileşiklerin standart olarak kullanılan Allopurinol'den daha yüksek aktiviteye sahip olduğunu rapor etmiştir (Tan, 2020).



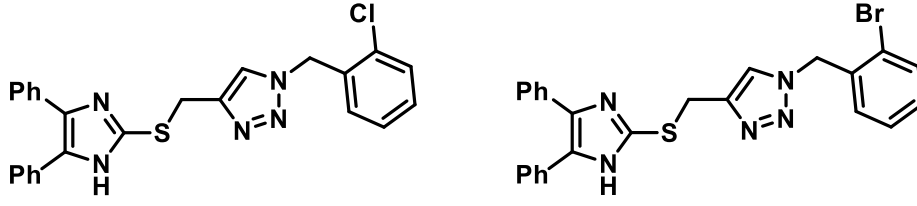
Şekil 2.25 karbasugar iskeletine sahip 1,2,3-triazol moleküller

2020 yılında Sadat-Ebrahimi ve ekibi, α -glukozidaz enzim inhibitörü olarak yeni bir seri ftalimid-benzamid-1,2,3-triazol hibritleri sentezlemiştir. Sentezledikleri bileşiklerin standart ilaç akarboza göre çok daha yüksek aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir (Sadat-Ebrahimi et al., 2020).



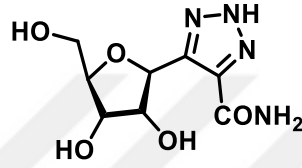
Şekil 2.26 Ftalimid-benzamid-1,2,3-triazol hibrit bileşiği

Asgari ve çalışma grubunun 2020 yılında yaptıkları çalışmada, yeni 4,5-difenilimidazol-1,2,3-triazol temelli bileşikler sentezlemişler α -glukozidaz inhibitör aktivitesini incelemiştir. Sentezledikleri bileşiklerin standart ilaç olan akarbozdan daha aktif olduğunu ortaya koymuşlardır (Asgari et al., 2020).



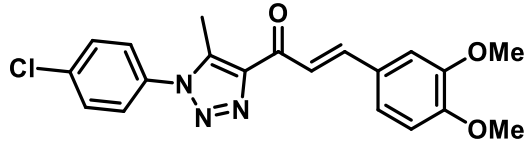
Şekil 2.27 Yeni 4,5-difenilimidazol-1,2,3-triazol temelli bileşikler

2020 yılında Sabat ve grubu, ribavirinin C-nükleosid analogunu sentezleyerek anti-tümör aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezledikleri bu bileşiği, fareler üzerinde incelediklerinde düşük toksisite ve öldürücü olmayan etkilerinin olduğunu rapor etmişlerdir (Sabat et al., 2020).



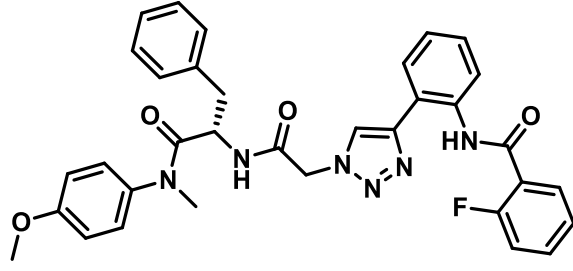
Şekil 2.28 Ribavirinin C-nükleosid analog bileşiği

Ashour ve çalışma arkadaşlarının 2020 yılındaki yaptıkları bir çalışmada, yeni 1,2,3-triazol kalkon hibritleri sentezlemişler ve lösemiye karşı göstermiş oldukları yüksek aktivitelerden dolayı gelecekteki aktif kanser ajanların gelişiminde etkili olabilecek bileşikler olduklarını ortaya koymuşlardır (Ashour et al., 2020).



Şekil 2.29 Yeni 1,2,3-triazol kalkon hibrit bileşiği

2020 yılında Sun ve arkadaşları, 4-fenil-1-*H*-1,2,3-triazolfenilalanin türevli bileşikler sentezleyerek erken ve geç dönem anti HIV-1 aktivitesini araştırmışlar ve sentezledikleri bileşiklerin ilerideki yapılacak çalışmalar için daha güçlü ve daha iyi ilaç benzeri özellikleri olan inhibitörlerin geliştirilmesinde önemli iskelete sahip yapılar olduğunu ileri sürmüşlerdir (Sun et al., 2020).



Şekil 2.30 4-fenil-1-H-1,2,3-triazolfenilalanin türevli bileşik

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Çizelge 3.1 Kullanılan kimyasal maddeler

Propargil bromür çözeltisi (%80 toluen)	C_3H_3Br	Acros
4-hidroksibenzaldehit	$C_7H_6O_2$	Sigma
3-metoksi-4-hidroksibenzaldehit	$C_8H_8O_3$	Sigma
Potasyum karbonat	K_2CO_3	Merck
Asetonitril	C_2H_3N	Merck
Diklorometan	CH_2Cl_2	Merck
Sodyum sülfat anhidrat	Na_2SO_4	Sigma
Metanol	CH_4O	İsolab
Etil asetat	$C_4H_8O_2$	İsolab
Hekzan	C_6H_{14}	İsolab
Hidroklorik asit	HCl	Merck
Sodyum azid	NaN_3	Merck
Sodyum nitrit	$NaNO_2$	Merck
Sodyum askorbat	$C_6H_7O_6Na$	Acros
Bakır (II) sülfat pentahidrat	$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	Merck
Tetrahidrofur (THF)	C_4H_8O	İsolab
Potasyum iyodür	KI	Merck
Sodyum bikarbonat	$NaHCO_3$	İsolab
4-metoksi anilin	C_7H_9NO	Acros
4-kloro anilin	C_6H_6NCl	Acros
4-metil anilin	C_7H_9N	Acros
4-floro anilin	C_6H_6FN	Acros
4-izopropil anilin	$C_9H_{13}N$	Acros
Asetil klorür	C_2H_3ClO	Sigma
4-dimetil amino pridin	$C_7H_{10}N_2$	Acros
Sodyumborhidrür	$NaBH_4$	Sigma
Kloroform	$CHCl_3$	İsolab

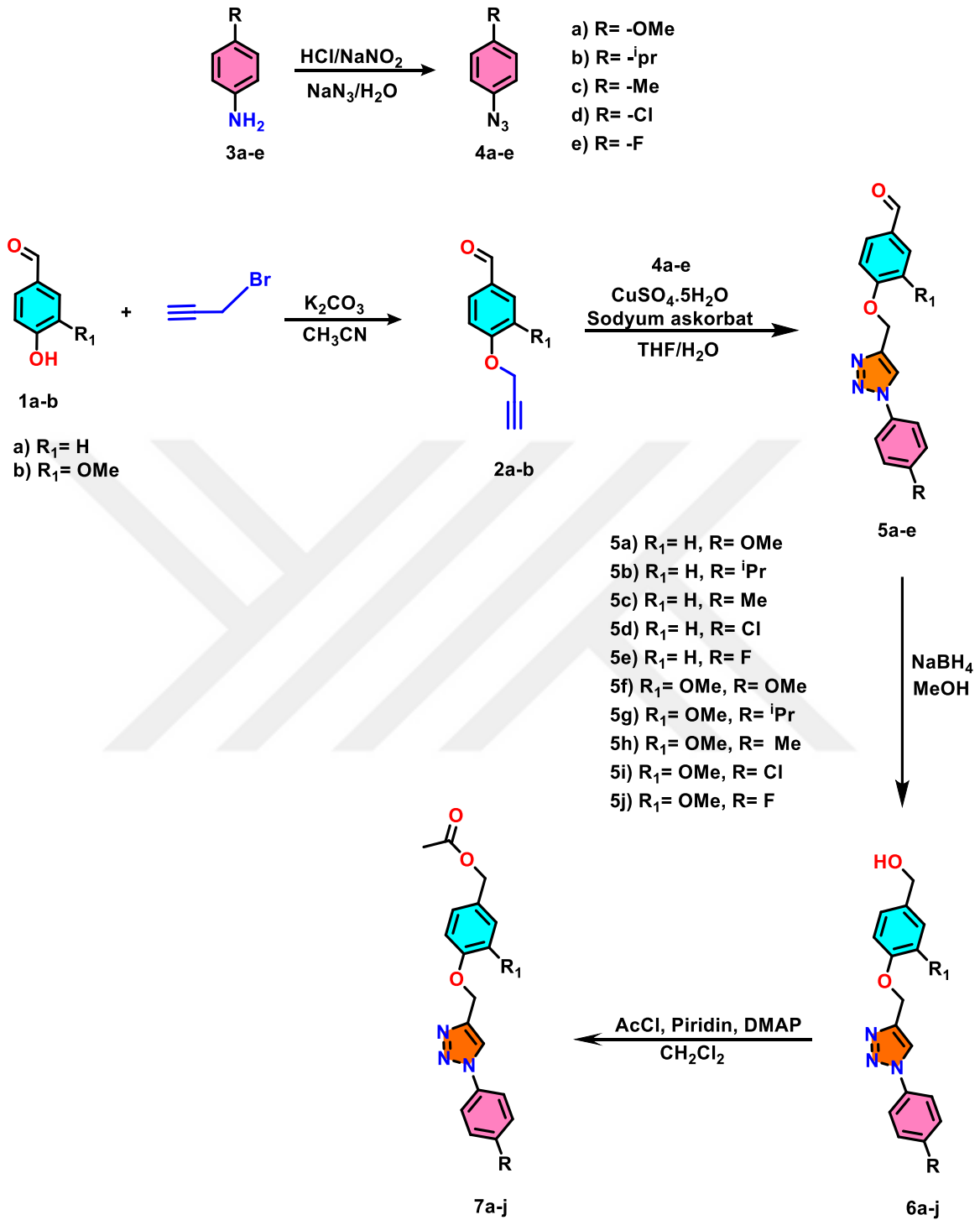
3.1.2. Kullanılan cihazlar

Çizelge 3.2 Kullanılan cihazlar

Infrared (IR) Spektrofotometresi	Perkin Elmer Spectrum 400, KSÜ, Kimya
^1H - ^{13}C Nükleer Magnetik Rezonans (NMR) Spektrofotometresi	Bruker AVANCE III 400 MHz NMR Spektrometresi, Giresun Üniversitesi, GRÜMLAB
X-ışını kırınım	Giresun Üniversitesi, GRÜMLAB
Elemental Analiz	Costech ECS 4010 (CHN)
Erime Noktası Tayin Cihazı	ElektrothermalTD 9200, KSÜ, Kimya

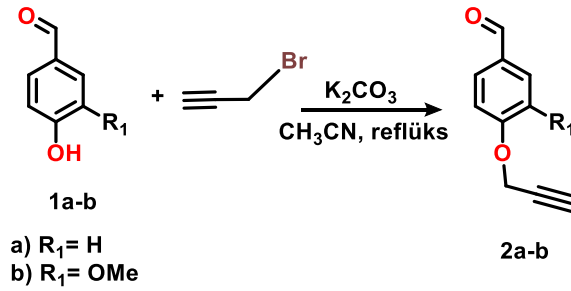


3.2. Metot



Şekil 3.1 Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin sentez şeması

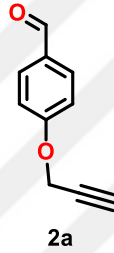
3.3. Propargil Bileşiklerinin Sentezi (2a-2b)



Şekil 3.2 Propargil bileşiklerinin sentez reaksiyonu

Propargil grubu ihtiva eden bileşiklerin sentezi literatürde verilen genel yöntemle göre yapılmıştır (Güngör et al., 2020; Selvarani et al., 2013).

3.3.1. 4-(prop-2-in-1-iloksi)benzaldehit (2a) Bileşiğinin Sentezi



Şekil 3.3 2a bileşiğinin yapısı

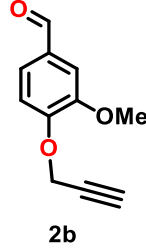
4-Hidroksibenzaldehyt (**1a**) (300 mg; 2.45 mmol) asetonitril (10 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine K_2CO_3 (508 mg; 3.67 mmol) ilave edildi ve yaklaşık 5 dakika karıştırıldıktan sonra propargil bromür (388 mg; 3.25 mmol) ve KI (katalitik miktar) eklenerek karışım reflüks edildi. Reaksiyon ilerleyişi İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile kontrol edildi. Başlangıç maddesinin tamamen tükendiği görüldükten sonra karışım süzgeç kâğıdından süzüldü ve ardından çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün üzerine 3M HCl (15 mL) ilave edildi ve karışım kloroform (2x 30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen maddeye safsızlıklardan uzaklaştırmak için hekzan eklendi, 30 dakika karıştırılmasının ardından süzüldü ve kurutuldu.

4-(prop-2-in-1-iloksi)benzaldehyt (2a): Erime Noktası (E.n.): 75-76 °C. **Verim:** %76, **Renk:** Sarı. **FTIR:** 3208, 2832 (C-H)_{Alifatik}, 2808 (-O-CH₂), 2122 (-C≡CH), 1678 (-HC=O), 1601, 1576, 1505, 1426, 1396, 1249, 1215, 1169, 1020. **¹H NMR** (400 MHz,

CDCl₃) δ 9.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 1.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 190.75, 162.39, 131.89, 130.63, 115.20, 77.56, 76.36, 55.96.

3.3.2. 3-metoksi-4-(prop-2-in-1-iloksi)benzaldehit (2b) Bileşğinin Sentezi

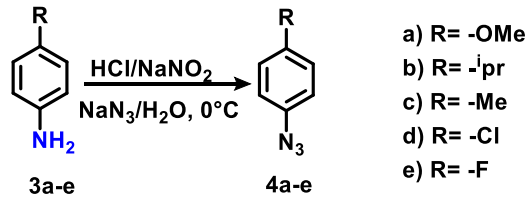


Şekil 3.4 2b bileşğinin yapısı

3-Metoksi-4-Hidroksibenaldehit (**1b**) (1g; 6.57 mmol) asetonitril (40 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine K₂CO₃ (1.36 g; 9.85 mmol) ilave edildi ve yaklaşık 5 dakika karıştırıldıktan sonra propargil bromür (938 mg; 7.88 mmol) ve KI (katalitik miktar) eklenerek karışım reflüks edildi. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Başlangıç maddesinin tamamen tükendiği görüldükten sonra karışım süzgeç kâğıdından süzüldü ve ardından çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün üzerine 3M HCl (30 mL) ilave edildi ve karışım kloroform (2x 50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen maddeye safsızlıklardan uzaklaştırmak için hekzan eklendi, 30 dakika karıştırılmasının ardından süzüldü ve kurutuldu.

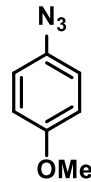
3-metoksi-4-(prop-2-in-1-iloksi)benzaldehit: E.n.: 80-81 °C. **Verim:** %87. **Renk:** Koyu sarı, **FTIR:** 3249, 2985 (C-H)_{Aromatik}, 2823 (-O-CH₂), 2114 (-C≡CH), 1691 (-HC=O), 1589, 1512, 1468, 1426, 1379, 1269, 1221, 1168, 1123, 1008. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.89 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.58 (t, J = 2.4 Hz, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 190.84, 152.15, 150.10, 131.00, 126.20, 112.70, 109.58, 77.49, 76.64, 56.64, 56.05.

3.4. Azid Bileşiklerinin Sentezi (4a-e)



Şekil 3.5 Azid bileşiklerinin sentez reaksiyonu

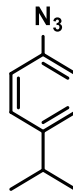
Azid bileşiklerinin sentezi literatürdeki genel yöntemle yapılmıştır (Zhou et al., 2014). 0 °C’de bir balonda %15’lik HCl (60 mL) içerisinde bulunan substitue anilin türevleri (0.06 mmol) üzerine 200 mL su içerisinde çözülmüş NaNO₂ (5 g; 0,072mmol) basınç ayarlı damlatma hunisi yardımıyla damla damla ilave edilerek yaklaşık 30 dakika karıştırıldı. Sonra yine 30 mL su içerisinde çözülmüş NaN₃ (7,8 g; 0.12 mmol) damla damla reaksiyon karışımına ilave edildi. İlave işlemleri bittikten sonra reaksiyon karışımı 0 °C’de 1 saat karıştırıldı. Reaksiyon ilerleyişi İTK kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra madde etil asetat (2x 300 mL) ile ekstrakte edildi. Karışımın pH’sı NaHCO₃ ile 7’ye ayarlandı. Organikfaz sodyum sülfat üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı.



Şekil 3.6 4a bileşiğinin yapısı

1-azido-4-metoksibenzen (4a): Verim: %87, **Renk:** Kahverengi yağimsı.

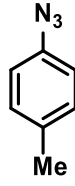
FTIR: 3003 (C-H)_{Aromatik}, 2836, 2105 (-N₃), 1609, 1465.



Şekil 3.7 4b bileşiğinin yapısı

1-azido-4-izopropilbenzen (4b): Verim: %93. **Renk:** Koyu kahverengi yağimsı. **FTIR:**

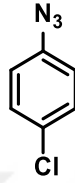
2962 (C-H)_{Aromatik}, 2871, 2096 (-N₃), 1605, 1461.



Şekil 3.8 4c bileşiğinin yapısı

1-azido-4-metilbenzen (4c): Verim: %90. Renk: Koyu kahverengi yağimsı.

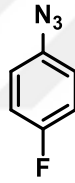
FTIR: 3029 (C-H)_{Aromatik}, 2864, 2097 (-N₃), 1613, 1581, 1503, 1452.



Şekil 3.9 4d bileşiğinin yapısı

1-azido-4-klorobenzen (4d): Verim: %97. Renk: Açık kahverengi yağimsı.

FTIR: 3472, 3381 (C-H)_{Aromatik}, 2091 (-N₃), 1614, 1485.

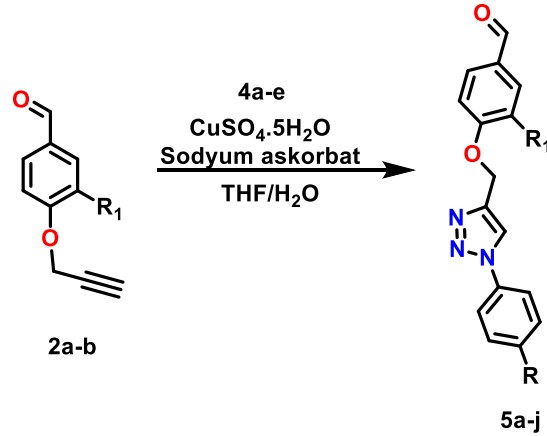


Şekil 3.10 4e bileşiğinin yapısı

1-azido-4-florobenzen (4e): Verim: %83. Renk: Koyu kahverengi yağimsı.

FTIR: 3229 (C-H)_{Aromatik}, 2986, 2108 (-N₃), 1737, 1598, 1498.

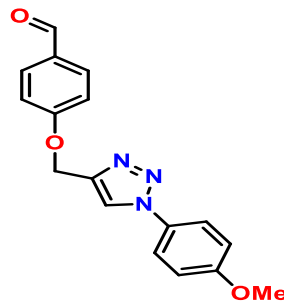
3.5. Konjugat Bileşiklerinin Sentezi (5a-j)



Şekil 3.11 Konjugat bileşiklerinin sentez reaksiyonu

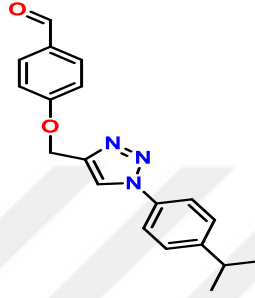
Bünyesinde 1,2,3-Triazol halkası ihtiva eden bileşiklerin click reaksiyonları literatürdeki yöntem takip edilmek suretiyle gerçekleştirildi (R. Kumar et al., 2013).

20 mL THF/H₂O (3:1) içerisinde çözülmüş olan **2a** (**2b**) (1 mmol) karışımının üzerine sırası ile CuSO₄·5H₂O (0.2 mmol) ve sodyum askorbat (0.4 mmol) ilave edildi ardından reaksiyon karışımı 5 dakika karıştırıldı. Daha sonra karışıma ilgili azid bileşikleri (**4a-e**) (1.5 mmol) ilave edilerek karışım oda sıcaklığında 12 saat karışmaya bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon bitiminde balon içerisindeki THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra sulu karışım etil asetat (2x 50 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzülde ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham üründe kalan fazla azidi gidermek için hekzan eklendi ve balon içerisine bir manyetik balık atılarak 30 dakika karıştırıldı. Ardından ham ürün tekrar süzülüp kurutuldu. **5b** bileşiği diklormetan/hekzan (2/8) çözücü karışımında tekrar çözülerek kristallendirmeye bırakıldı ve tek kristali elde edilerek molekül yapısı X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatıldı.



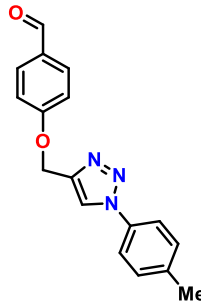
Şekil 3.12 5a bileşiğinin yapısı

4-((1-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzaldehit (5a): E.n.: 124-125 °C. **Renk:** Bej. **Verim:** %88. **FTIR:** 3135, 3084 (C-H)_{Aromatik}, 2840, 2823 (C-H)_{Alifatik}, 1689 (C=O), 1605, 1519 (C=C), 1454 (N=N), 1301 (C-N), 1252 (C-O), 829 (=C-H). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.88 (s, 3H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 190.73, 163.13, 160.05, 143.76, 132.03, 130.46, 130.30, 122.29, 121.37, 115.13, 114.85, 62.18, 55.65. **Elemental analiz:** Teorik: C, 66.01; H, 4.89; N, 13.58. Hesaplanan: C, 65.05; H, 4.88; N, 13.56.



Şekil 3.13 5b bileşiğinin yapısı

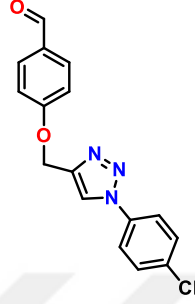
4-((1-(4-izopropilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metoksi)benzaldehit (5b): E.n.: 88-89 °C. **Renk:** Beyaz. **Verim:** %85. **FTIR:** 3135, 3103 (C-H)_{Aromatik}, 2957, 2830 (C-H)_{Alifatik}, 1685 (C=O), 1602, 1508 (C=C), 1461 (N=N), 1303 (C-N), 1253 (C-O), 832 (=C-H). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.93 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.07 – 2.95 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 190.74, 163.13, 150.18, 150.12, 132.04, 130.49, 128.01, 127.77, 120.73, 115.15, 114.60, 62.23, 33.85, 23.85. **Elemental analiz:** Teorik: C, 71.01; H, 5.96; N, 13.08. Hesaplanan: C, 71.03; H, 5.95; N, 13.10.



Şekil 3.14 5c bileşiğinin yapısı

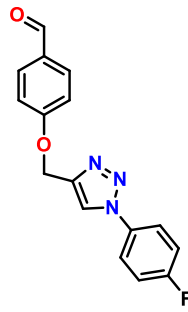
4-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzaldehit (5c): En: 128-129 °C. **Renk:** Krem. **Verim:** %87. **FTIR:** 3163 (C-H)_{Aromatik}, 2839-2756 (C-H)_{Alifatik}, 1682 (C=O), 1602-

1508 (C=C), 1427 (N=N), 1302 (C-N), 1242 (C-O), 814 (=C-H). ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). ¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃) δ 190.74, 163.12, 143.91, 139.24, 134.61, 132.04, 130.47, 130.32, 121.24, 120.55, 115.13, 62.18, 21.10. **Elemental analiz:** Teorik: C, 69.61; H, 5.15; N, 14.33. Hesaplanan: C, 68.13; H, 5.36; N, 14.09



Şekil 3.15 5d bileşiğinin yapısı

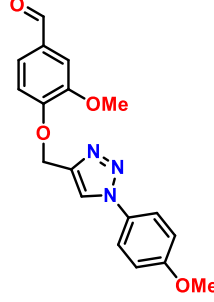
4-((1-(4-klorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzaldehit (5d): E.n.: 143-144 °C. **Renk:** Parlak sarı. **Verim:** %94. **FTIR:** 3151, 3081 (C-H)_{Aromatik}, 2842-2758 (C-H)_{Alifatik}, 1686 (C=O), 1601-1500 (C=C), 1442 (N=N), 1302 (C-N), 1243-1228 (C-O), 819 (=C-H). ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.38 (s, 2H). ¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃) δ 190.73, 163.00, 134.87, 132.06, 130.53, 130.09, 121.86, 115.10, 61.99. **Elemental analiz:** Teorik: C, 61.25; H, 3.86; N, 13.39. Hesaplanan: C, 61.25; H, 3.83; N, 13.01



Şekil 3.16 5e bileşiğinin yapısı

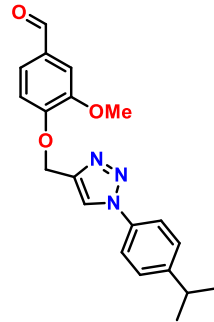
4-((1-(4-florofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzaldehit (5e): E.n.: 134-135 °C. **Renk:** Koyu sarı. **Verim:** %92. **FTIR:** 3155-3074 (C-H)_{Aromatik}, 2837-2755 (C-H)_{Alifatik}, 1686 (C=O), 1601-1575 (C=C), 1421 (N=N), 1302 (C-N), 1255- 1225 (C-O), 814 (=C-H). ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.78 –

7.71 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.38 (s, 2H). ^{13}C NMR: (100 MHz, CDCl_3) δ 190.73, 163.82, 163.03, 161.33, 132.04, 130.50, 122.73, 122.65, 116.97, 116.74, 115.10, 62.04. **Elemental analiz:** Teorik: C, 64.64; H, 4.07; N, 14.13. Hesaplanan: C, 62.58; H, 4.52; N, 13.93.



Şekil 3.17 5f bileşiğinin yapısı

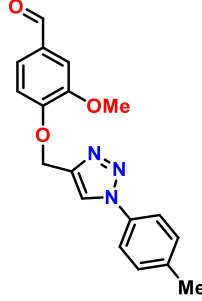
3-metoksi-4-((1-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzaldehit (5f): E.n.: 111-112 °C. **Renk:** Açık kahverengi. **Verim:** %89. **FTIR:** 3080 (C-H)_{Aromatik}, 2947-2832 (C-H)_{Alifatik}, 1677 (C=O), 1512 (C=C), 1471 (N=N), 1306 (C-N), 1257- 1221 (C-O), 830 (=C-H). ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 9.87 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). ^{13}C NMR: (100 MHz, CDCl_3) δ 190.88, 160.01, 153.02, 149.97, 130.69, 126.71, 122.31, 114.86, 112.59, 109.31, 62.83, 56.04, 55.63. **Elemental analiz:** Teorik: C, 63.71; H, 5.05; N, 12.38. Hesaplanan: C, 63.42; H, 5.06; N, 11.98.



Şekil 3.18 5g bileşiğinin yapısı

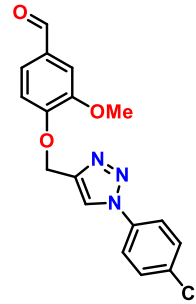
4-((1-(4-izopropilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-3-metoksibenzaldehit (5g): E.n.: 95-96 °C. **Renk:** Pudra. **Verim:** %86. **FTIR:** 3139, 3102 (C-H)_{Aromatik}, 2960- 2834 (C-H)_{Alifatik}, 1685-1672 (C=O), 1585- 1508 (C=C), 1461 (N=N), 1347 (C-N), 1263 (C-O), 833 (=C-H). ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 9.88 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.96 (s, 3H),

3.10 – 2.92 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR: (100 MHz, CDCl_3) δ 190.90, 153.00, 150.13, 149.99, 135.16, 130.72, 127.80, 126.76, 120.79, 112.62, 109.29, 62.79, 56.06, 33.85, 23.86. **Elemental analiz:** Teorik: C, 68.36; H, 6.02; N, 11.96. Hesaplanan: C, 69.24; H, 5.99; N, 11.35.



Şekil 3.19 5h bileşiğinin yapısı

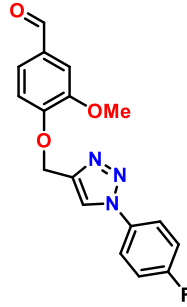
3-metoksi-4-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzaldehit (5h): E.n.: 118-119 °C. **Renk:** Tuğla kırmızısı. **Verim:** %83. **FTIR:** 3151, 3077 (C-H)_{Aromatik}, 2913-2853 (C-H)_{Alifatik}, 1682 (C=O), 1598-1586 (C=C), 1470 (N=N), 1344 (C-N), 1280- 1221 (C-O), 801 (=C-H). ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 9.88 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.44 (s, 3H). ^{13}C NMR: (100 MHz, CDCl_3) δ 190.96, 152.99, 149.93, 139.19, 134.67, 134.64, 130.66, 130.32, 126.80, 120.55, 112.52, 109.22, 62.88, 56.05, 21.12. **Elemental analiz:** Teorik: C, 66.86; H, 5.30; N, 13.00. Hesaplanan: C, 66.38; H, 5.32; N, 12.06.



Şekil 3.20 5i bileşiğinin yapısı

4-((1-(4-klorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-3-metoksibenzaldehit (5i): E.n.: 120-121 °C. **Renk:** Sarı. **Verim:** %93. **FTIR:** 3137, 3076 (C-H)_{Aromatik}, 3004- 2942 (C-H)_{Alifatik}, 1690 (C=O), 1588 (C=C), 1464 (N=N), 1346 (C-N), 1262- 1222 (C-O), 804 (=C-H). ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.97 (s, 3H). ^{13}C NMR:

(100 MHz, CDCl₃) δ 190.90, 152.87, 149.94, 144.29, 135.34, 134.87, 130.77, 130.03, 126.72, 121.78, 121.29, 112.49, 109.29, 62.79, 56.06. **Elemental analiz:** Teorik: C, 59.40; H, 4.11; N, 12.22. Hesaplanan: C, 61.21; H, 4.02; N, 11.37.

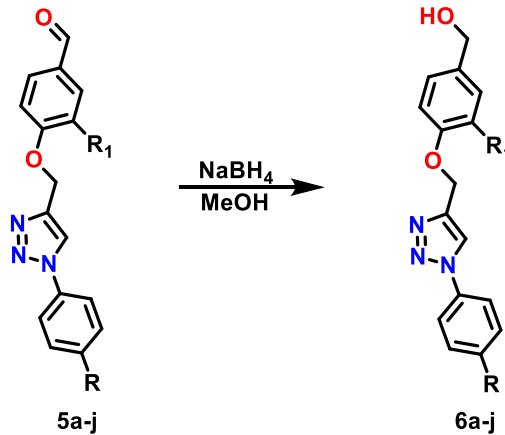


Şekil 3.21 5j bileşiğinin yapısı

4-((1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-3-metoksibenzaldehit (5j): E.n.: 113-114 °C. **Renk:** Krem. **Verim:** %67. **FTIR:** 3155, 3099 (C-H)_{Aromatik}, 3007-2959 (C-H)_{Alifatik}, 1685 (C=O), 1584 (C=C), 1424 (N=N), 1262- 1236 (C-O), 831(=C-H). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.87 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 5.47 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 190.88, 163.80, 161.32, 152.91, 149.95, 133.30, 130.76, 126.68, 122.72, 122.63, 116.95, 116.71, 112.54, 109.34, 62.75, 56.04. **Elemental analiz:** Teorik: C, 62.38; H, 4.31; N, 12.84. Hesaplanan: C, 63.37; H, 4.40; N, 12.34.

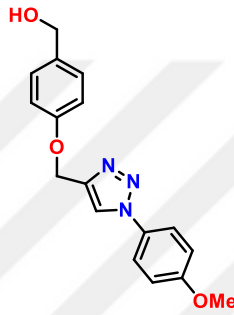
3.6. Alkol Türevlerinin Sentezi (6a-j)

Sentezlenen 1,2,3-triazol bileşiklerinin aldehit fonksiyonel gruplarının alkol basamağına indirgenme reaksiyonları literatürdeki yöntem takip edilerek gerçekleştirilmiştir (Tumer et al., 2005).



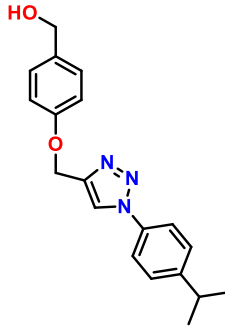
Şekil 3.22 6a-j bileşiklerinin sentez reaksiyonu

20 mL metanol içerisinde çözülmüş olan **5a-5j** (1 mmol) karışımının üzerine 0 °C'de NaBH₄ (1.2 mmol) porsiyonlar halinde ilave edildi. Reaksiyon balonundaki köpürme bittikten sonra karışım oda sıcaklığına getirildi. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Başlangıç maddesi tamamen tükendikten sonra çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Karışım etil asetat (2x 40 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen maddeye safsızlıklardan uzaklaştırılmak için hekzan eklendi ve içine bar atılıp 30 dakika karıştırıldı. Madde süzgeç kağıdından süzüldü ve kurutuldu. **6a** bileşiği etilasetat/hekzan (2/8) çözücü karışımında tekrar çözülerek kristallendirmeye bırakıldı ve tek kristali elde edilerek molekül yapısı X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatıldı.



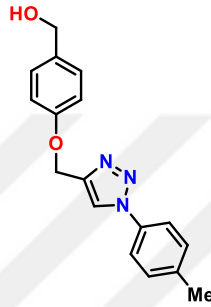
Şekil 3.23 6a bileşiğinin yapısı

(4-((1-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)metanol (6a): E.n.: 113-115 °C. **Renk:** Koyu Bej. **Verim:** %98. **FTIR:** 3237 (O-H) 3135, 3090 (C-H)_{Aromatik}, 2848 (C-H)_{Alifatik}, 1610,1517 (C=C), 1455 (N=N), 1237 (C-O), 819 (=C-H). **¹H NMR** (400 MHz, DMSO): δ 8.75 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.97 (bs, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.74 (s, 3H). **¹³C NMR:** (100 MHz, DMSO) δ 161.20, 158.77, 145.62, 136.91, 131.88, 129.82, 124.66, 123.70, 116.78, 116.23, 64.40, 62.93, 57.46. **Elemental analiz:** Teorik: C, 65.58; H, 5.50; N, 13.50. Hesaplanan: C, 63.62; H, 5.69; N, 12.89.



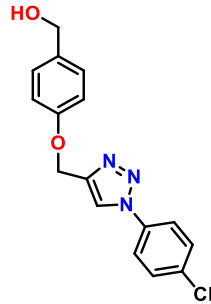
Şekil 3.24 6b bileşiğinin yapısı

(4-((1-(4-izopropilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)metanol (6b): E.n.: 106-108 °C. **Renk:** Krem . **Verim:** %84. **FTIR:** 3327 (O-H), 3134 (C-H)_{Aromatik}, 2959-2870 (C-H)_{Alifatik}, 1609-1509 (C=C), 1462 (N=N), 1300 (C-N), 1239 (C-O), 830 (-C=H). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.09 (bs, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 157.76, 150.00, 144.82, 134.87, 133.97, 128.69, 127.72, 121.01, 120.68, 114.86, 64.85, 62.09, 33.83, 23.88. **Elemental analiz:** Teorik: C, 70.57; H, 6.55; N, 12.99. Hesaplanan: C, 65.16; H, 7.02; N, 13.13.



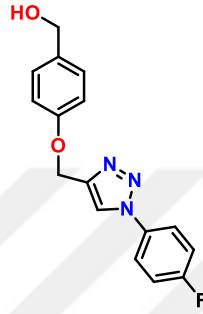
Şekil 3.25 6c bileşiğinin yapısı

(4-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)metanol (6c): E.n.: 101-103 °C. **Renk:** Kirli beyaz. **Verim:** %79. **FTIR:** 3361 (O-H), 3141, 3106 (C-H)_{Aromatik}, 2918, 2862 (C-H)_{Alifatik}, 1609, 1509 (C=C), 1460 (N=N), 1294 (C-N), 1230 (C-O), 823 (=C-N). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.02 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.85 (bs, 1H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 157.79, 144.78, 139.06, 134.70, 133.93, 130.27, 128.70, 120.94, 120.54, 114.88, 64.90, 62.11, 21.09. **Elemental analiz:** Teorik: C, 69.14; H, 5.80; N, 14.23. Hesaplanan: C, 67.45; H, 5.68; N, 13.45.



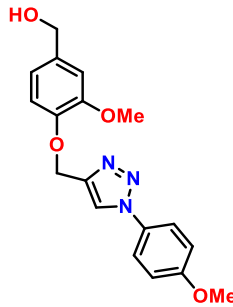
Şekil 3.26 6d bileşiğinin yapısı

(4-((1-(4-klorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)metanol (6d): E.n.: 145-146 °C
Renk: Beyaz. **Verim:** %50. **FTIR:** 3338 (O-H), 3141, 3103 (C-H)_{Aromatik}, 2915, 2868 (C-H)_{Alifatik}, 1611, 1585 (C=C), 1460 (N=N), 1303 (C-N), 1246 (C-O), 823 (=C-H). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.66 (s, 2H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 157.72, 146.62, 135.97, 135.48, 134.74, 133.97, 129.99, 128.73, 121.77, 114.86, 64.93, 62.03. **Elemental analiz:** Teorik: C, 60.86; H, 4.47; N, 13.31. Hesaplanan: C, 65.87; H, 4.88; N, 12.87.



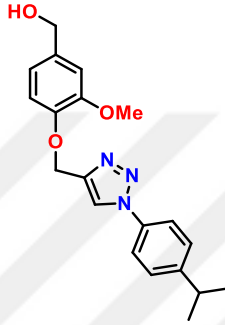
Şekil 3.27 6e bileşiğinin yapısı

(4-((1-(4-florofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)metanol (6e): E.n.: 128-129 °C.
Renk: Beyaz. **Verim:** %80. **FTIR:** 3338 (O-H), 3138, 3098 (C-H)_{Aromatik}, 2919, 2872 (C-H)_{Alifatik}, 1613, 1585 (C=C), 1461 (N=N), 1303 (C-N), 1222 (C-O), 831 (=C-H). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.65 (s, 2H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 163.80, 161.32, 157.71, 133.95, 128.74, 122.69, 122.60, 116.91, 116.68, 114.85, 64.89, 61.98. **Elemental analiz:** Teorik: C, 64.21; H, 4.71; N, 14.04. Hesaplanan: C, 64.49; H, 4.60; N, 13.27.



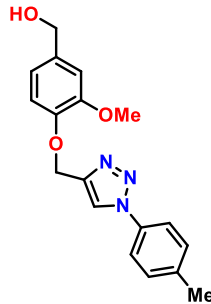
Şekil 3.28 6f bileşiğinin yapısı

(3-metoksi-4-((1-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)metanol (6f): E.n.: 110-111 °C. **Renk:** Gri. **Verim:** %91. **FTIR:** 3335 (C-O), 3139, 3089 (C-H)_{Aromatik}, 2926, 2868 (C-H)_{Alifatik}, 1593 (C=C), 1458 (N=N), 1309 (C-N), 1255, 1224 (C-O), 827 (=C-H). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 6.86 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.62 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.39 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 159.88, 149.67, 146.98, 144.74, 134.96, 130.41, 122.22, 121.38, 119.37, 114.78, 114.08, 110.92, 65.00, 63.17, 55.87, 55.62. **Elemental analiz:** Teorik: C, 63.33; H, 5.61; N, 12.31. Hesaplanan: C, 61.28; H, 5.63; N, 11.64.



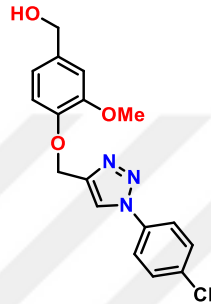
Şekil 3.29 6g bileşiğinin yapısı

(4-((1-(4-izopropilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-3-metoksifenil)metanol (6g): E.n.: 79-80 °C. **Renk:** Krem. **Verim:** %99. **FTIR:** 3336 (O-H), 2959, 2869 (C-H)_{Alifatik}, 1593- 1514 (C=C), 1464 (N=N), 1334 (C-N), 1258, 1228 (C-O), 834 (=C-H). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.05 – 2.92 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 149.93, 149.72, 147.02, 144.86, 134.94, 134.88, 127.69, 121.24, 120.65, 119.39, 114.19, 110.95, 65.06, 63.24, 55.89, 33.81, 23.86. **Elemental analiz:** Teorik: C, 67.97; H, 6.56; N, 11.89. Hesaplanan: C, 58.77; H, 6.45; N, 10.60.



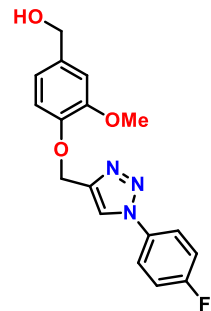
Şekil 3.30 6h bileşiğinin yapısı

(3-metoksi-4-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)fenil)metanol (6h): E.n.: 98-99 °C. **Renk:** Açık kahverengi. **Verim:** %98. **FTIR:** 3395 (O-H), 3152 (C-H)_{Aromatik}, 2945-2861 (C-H)_{Alifatik}, 1593- 1513 (C=C), 1468 (N=N), 1339 (C-N), 1257-1201 (C-O), 809 (=C-H). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 4.63 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 149.68, 147.01, 144.88, 139.00, 134.89, 134.70, 130.25, 121.19, 120.50, 119.39, 114.09, 110.90, 65.08, 63.20, 55.88, 21.09. **Elemental analiz:** Teorik: C, 66.45; H, 5.89; N, 12.91. Hesaplanan: C, 64.91; H, 5.59; N, 11.30.



Şekil 3.31 6i bileşiğinin yapısı

(4-((1-(4-klorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-3-metoksifenil)metanol (6i): E.n.: 117-118 °C. **Renk:** Kirli beyaz. **Verim:** %79. **FTIR:** 3519 (O-H), 3147-3077 (C-H)_{Aromatik}, 2941-2872 (C-H)_{Alifatik}, 1591 (C=C), 1463 (N=N), 1329 (C-N), 1258-1227 (C-O), 811 (=C-H). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.14 (s, 1H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 149.71, 146.94, 145.33, 135.45, 135.00, 134.65, 129.95, 121.72, 121.09, 119.39, 114.14, 110.95, 65.06, 63.13, 55.88. **Elemental analiz:** Teorik: C, 59.05; H, 4.66; N, 12.15. Hesaplanan: C, 59.72; H, 4.71; N, 12.03.

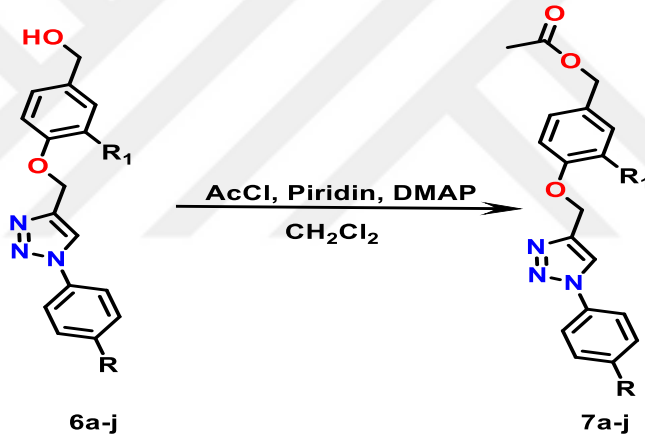


Şekil 3.32 6j bileşiğinin yapısı

(4-((1-(4-florofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-3-metoksifenil)metanol (6j): E.n.: 115-116 °C. **Renk:** Kirli beyaz. **Verim:** %83. **FTIR:** 3341 (O-H), 3159 (C-H)_{Aromatik}, 2940- 2874 (C-H)_{Alifatik}, 1593- 1511 (C=C), 1460 (N=N), 1257- 1220 (C-O), 837 (=C-H). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.06 (s, 1H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 163.73, 161.25, 149.73, 146.99, 145.21, 134.94, 133.26, 122.64, 122.55, 121.33, 119.40, 116.85, 116.62, 114.14, 110.95, 65.11, 63.17, 55.89. **Elemental analiz:** Teorik: C, 62.00; H, 4.90; N, 12.76. Hesaplanan: C, 62.11; H, 5.08; N, 12.73.

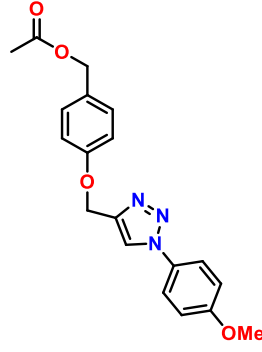
3.7. Asetil Bileşiklerinin Sentezi (7a-j)

Alkol formuna dönüştürülen bileşiklerden asetil bileşiklerinin sentezi literatürdeki yöntem takip edilerek gerçekleştirilmiştir (Gonzaga et al., 2014).



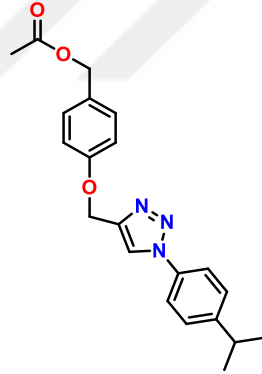
Şekil 3.33 7a-j bileşiklerinin sentez reaksiyonu

25 mL CH₂Cl₂ içerisinde çözülmüş **6a-j** (1 mmol) karışımının üzerine sırasıyla piridin (2 mmol), asetil klorür (1 mmol) ve DMAP (katalitik miktarda) ilave edildi. Reaksiyon ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Başlangıç maddesi tamamen tükendikten sonra karışım NaHCO₃ sulu çözeltisi ile (1x 20 mL) ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ham ürüne safsızlıklardan uzaklaştırmak için hekzan eklendi. 30 dakika karıştırıldı ve ardından süzgeç kağıdından süzülerek kurutuldu. **7a** bileşiği diklorometan/hekzan (1:1) içerisinde tekrar çözümlenerek kristallendirmeye bırakıldı ve tek kristali elde edilerek molekül yapısı X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatıldı.



Şekil 3.34 7a bileşiğinin yapısı

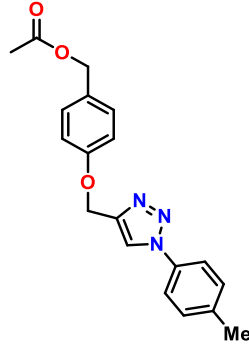
4-((1-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzil asetat (7a): E.n.: 125-126 °C. **Renk:** Beyaz. **Verim:** %81. **FTIR:** 3127, 3085 (C-H)_{Aromatik}, 2881, 2831 (C-H)_{Alifatik}, 1731 (C=O), 1514 (C=C), 1438 (N=N), 1382 (C-N), 1227 (C-O), 824 (=C-H). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.96, 159.96, 158.26, 144.60, 130.43, 130.16, 128.82, 122.29, 121.11, 114.86, 114.82, 66.01, 62.12, 55.65, 21.06. **Elemental analiz:** Teorik: C, 64.58; H, 5.42; N, 11.89. Hesaplanan: C, 64.67; H, 5.45; N, 10.58.



Şekil 3.35 7b bileşiğinin yapısı

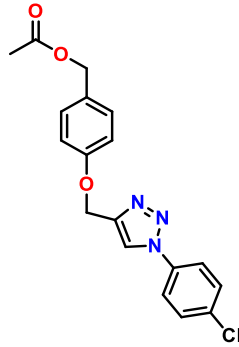
4-((1-(4-izopropilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzil asetat (7b): E.n.: 97-98 °C. **Renk:** Krem. **Verim:** %76. **FTIR:** 3135, 3101 (C-H)_{Aromatik}, 2958-2872 (C-H)_{Alifatik}, 1729 (C=O), 1513 (C=C), 1463 (N=N), 1380 (C-N), 1229-1174 (C-O), 834 (=C-H). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.07 – 2.90 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.94, 158.26, 149.98, 144.60, 134.87, 130.15, 128.81, 127.71, 121.01, 120.67, 114.87, 66.00,

62.09, 33.83, 23.87, 21.05. **Elemental analiz:** Teorik: C, 69.02; H, 6.34; N, 11.50. Hesaplanan: C, 70.47; H, 6.56; N, 11.80.



Şekil 3.36 7c bileşiğinin yapısı

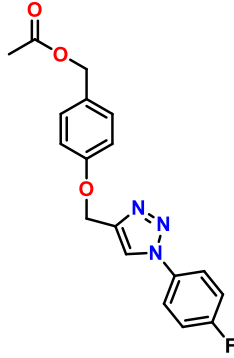
4-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzil asetat (7c): E.n.: 115-116 °C. **Renk:** Sütlükahve. **Verim:** %78. **FTIR:** 3142, 3107 (C-H)_{Aromatik}, 2952- 2918 (C-H)_{Alifatik}, 1735 (C=O), 1511 (C=C), 1460 (N=N), 1214- 1172 (C-O), 823 (=C-H). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.96, 158.25, 144.67, 139.08, 134.71, 130.28, 130.16, 128.83, 120.93, 120.55, 114.86, 66.01, 62.12, 21.10, 21.06. **Elemental analiz:** Teorik: C, 67.64; H, 5.68; N, 12.46. Hesaplanan: C, 67.35; H, 5.77; N, 12.20.



Şekil 3.37 7d bileşiğinin yapısı

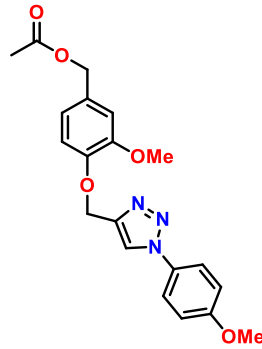
4-((1-(4-klorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzil asetat (7d): E.n.: 112-113 °C. **Renk:** Krem. **Verim:** %82. **FTIR:** 3140, 3105 (C-H)_{Aromatik}, 2959- 2866 (C-H)_{Alifatik}, 1731 (C=O), 1501 (C=C), 1470 (N=N), 1250- 1175 (C-O), 830 (=C-H). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.10 (s, 3H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.94, 158.15, 145.13, 135.44, 134.73, 130.17, 129.98, 128.94, 121.76,

120.82, 114.82, 65.97, 62.00, 21.05. **Elemental analiz:** Teorik: C, 60.43; H, 4.51; N, 11.74. Hesaplanan: C, 60.62; H, 4.58; N, 11.71.



Şekil 3.38 7e bileşiğinin yapısı

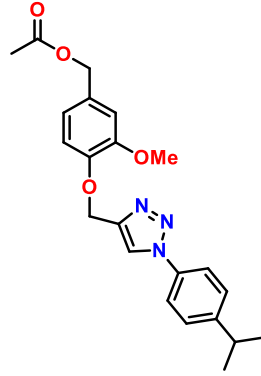
4-((1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzil asetat (7e): E.n.: 100-101 °C. **Renk:** Krem. **Verim:** %86. **FTIR:** 3139- 3101 (C-H)_{Aromatik}, 2963- 2872 (C-H)_{Alifatik}, 1729 (C=O), 1512 (C=C), 1462 (N=N), 1251- 1174 (C-O), 826 (=C-H). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.10 (s, 3H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.93, 163.76, 161.28, 158.18, 144.99, 133.23, 130.16, 128.92, 122.66, 122.58, 121.11, 116.88, 116.65, 114.83, 65.96, 62.02, 21.04. **Elemental analiz:** Teorik: C, 63.34; H, 4.72; N, 12.31. Hesaplanan: C, 62.60; H, 4.78; N, 11.09.



Şekil 3.39 7f bileşiğinin yapısı

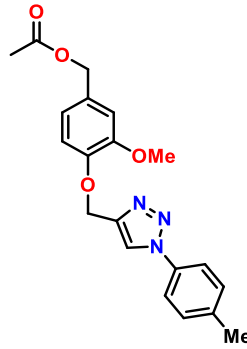
3-metoksi-4-((1-(4-metoksifenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzil asetat (7f): E.n.: 114-115 °C. **Renk:** Pudra. **Verim:** %84. **FTIR:** 3086 (C-H)_{Aromatik}, 2939- 2835 (C-H)_{Alifatik}, 1735 (C=O), 1514 (C=C), 1457 (N=N), 1383 (C-N), 1256- 1193 (C-O), 831 (=C-H). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.93, 159.93, 149.58, 147.68, 144.71, 130.47, 129.54, 122.28, 121.34, 121.28, 114.80, 113.99, 112.27, 66.30, 63.19,

55.97, 55.64, 21.07. **Elemental analiz:** Teorik: C, 62.65; H, 5.52; N, 10.96. Hesaplanan: C, 64.85; H, 5.38; N, 10.49.



Şekil 3.40 7g bileşiğinin yapısı

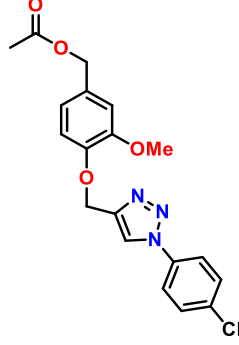
4-((1-(4-izopropilfenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-3-metoksibenzil asetat (7g): E.n.: 123-124 °C. **Renk:** Açıkpudra. **Verim:** %66. **FTIR:** 3167 (C-H)_{Aromatik}, 2960 (C-H)_{Alifatik}, 1739 (C=O), 1519 (C=C), 1464 (N=N), 1376 (C-N), 1268- 1196 (C-O), 838 (=C-H). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 4.2, 2.3 Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.07 – 2.91 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). **¹³C NMR:** (100 MHz, CDCl₃) δ 170.93, 149.95, 149.59, 147.66, 134.94, 129.56, 127.70, 121.28, 120.70, 114.04, 112.28, 66.30, 63.20, 55.97, 33.84, 23.87, 21.07. **Elemental analiz:** Teorik: C, 66.82; H, 6.37; N, 10.63. Hesaplanan: C, 66.81; H, 6.26; N, 10.52.



Şekil 3.41 7h bileşiğinin yapısı

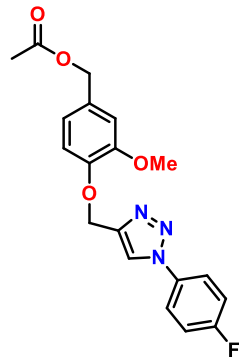
3-metoksi-4-((1-(p-tolil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)benzil asetat (7h): E.n.: 90-91 °C. **Renk:** Krem. **Verim:** %76. **FTIR:** 3132, 3090 (C-H)_{Aromatik}, 2948 (C-H)_{Alifatik}, 1731 (C=O), 1516 (C=C), 1466 (N=N), 1259-1194 (C-O), 804 (=C-H). **¹H NMR:** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (s,

3H). ^{13}C NMR: (100 MHz, CDCl_3) δ 170.92, 149.58, 147.67, 144.77, 138.99, 134.73, 130.25, 129.55, 121.27, 121.18, 120.52, 114.00, 112.28, 66.29, 63.18, 55.96, 21.08, 21.06. **Elemental analiz:** Teorik: C, 65.38; H, 5.76; N, 11.44; O, 17.42. Hesaplanan: C, 67.08; H, 5.68; N, 11.22.



Şekil 3.42 7i bileşiğinin yapısı

4-((1-(4-klorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-3-metoksibenzil asetat (7i): E.n.: 127-128 °C. **Renk:** Kirli beyaz. **Verim:** %85. **FTIR:** 3138- 3061 (C-H)_{Aromatik}, 2971- 2943 (C-H)_{Alifatik}, 1725 (C=O), 1519- 1502 (C=C), 1464 (N=N), 1265- 1197 (C-O), 839, 801 (=C-H). ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.96 – 6.90 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). ^{13}C NMR: (100 MHz, CDCl_3) δ 170.91, 149.58, 147.56, 145.23, 135.47, 134.68, 129.97, 129.69, 121.75, 121.25, 121.03, 113.97, 112.28, 66.26, 63.09, 55.96, 21.07. **Elemental analiz:** Teorik: C, 58.84; H, 4.68; N, 10.84. Hesaplanan: C, 59.47; H, 4.54; N, 10.31.



Şekil 3.43 7j bileşiğinin yapısı

4-((1-(4-florofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)-3-metoksibenzil asetat (7j): E.n.: 103-104 °C. **Renk:** Kahverengi. **Verim:** %89. **FTIR:** 3141- 3072 (C-H)_{Aromatik}, 2943 (C-H)_{Alifatik}, 1726 (C=O), 1644, 1516 (C=C), 1465 (N=N), 1266- 1224 (C-O), 844 (=C-H). ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.76 – 7.68 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 7.09

(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.96 – 6.92 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). ^{13}C NMR: (100 MHz, CDCl_3) δ 170.90, 163.75, 161.27, 149.61, 147.61, 145.12, 129.69, 122.67, 122.58, 121.26, 116.87, 116.63, 114.03, 112.31, 66.26, 63.15, 55.97, 21.05. **Elemental analiz:** Teorik: C, 61.45; H, 4.89; N, 11.32. Hesaplanan: C, 60.65; H, 5.21; N, 10.69.

3.8. X-ışını Kırınım Yöntemi Kullanılarak Yapıların Aydınlatılması

5b, **6a** ve **7a** bileşiklerinin tek kristalleri tekrar kristallendirme yapılarak elde edilmiştir. Kristal yapı analizi için veri toplamada Bruker Apex II cihazı kullanılmıştır. Moleküller için yapı çözüm programı olarak SHELXT-2018/2 ve yapı arıtımı için SHELXL-2018/3 programları kullanılmıştır (Sheldrick, 2015b, 2015a). Yapılar doğrudan yöntemlerle çözülmüş ve tüm yansımalar kullanılarak F^2 üzerinde yeniden arıtımı yapılmıştır. Hidrojen atomuna sahip olmayan tüm atomlar, anizotropik atomik yer değiştirme parametreleri kullanılarak tekrar arıtımları gerçekleştirilmiştir. Hidrojen atomları, bağlı oldukları atomlara bir sürme modeli kullanılarak yerleştirilmiştir.

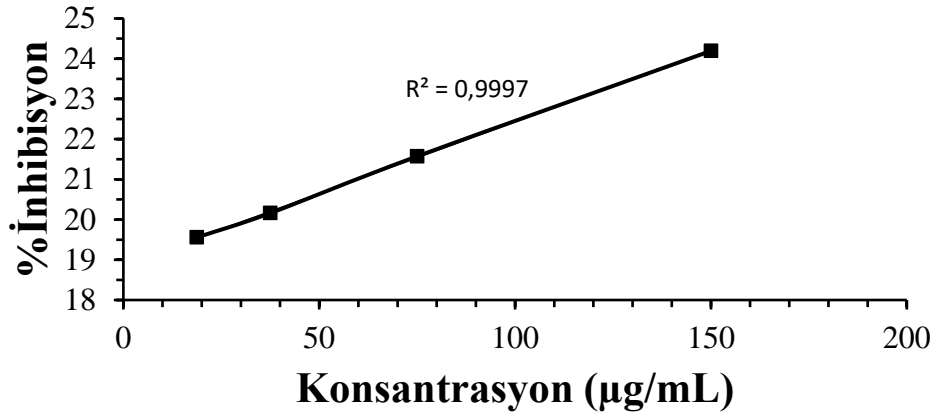
3.9. α -Amilaz Enzim İnhibisyon Aktivite Çalışması

Sigma Aldrich firmasından alınan α -amilaz enzimi konsantrasyonu 10 mg / 10 mL olacak şekilde DMSO çözücüsünde stok bir çözeltisi hazırlanmıştır. Test numunesi olmaksızın kontrol olarak reaktif solüsyonu kullanılmış olup enzim aktivitesi farklı konsantrasyonlarda (50, 100, 200 μg / mL) kontrol edilmiştir. Nişastanın (0.5 g) deiyonize suda (100 mL) 15 dakika karıştırılıp, kaynatılması ile nişasta çözeltisi (%0,5) hazırlanmıştır. Enzim çözeltisini hazırlamak için ise enzim çözeltisinden (1 birim / mL) 100 mg alınıp 100 mL 20 mM sodyum fosfat tamponu (pH 6.9) ile karıştırılarak hazırlanmıştır. 2M NaOH (8 mL), deiyonize su (12 mL) karıştırılıp ve 96 mM 3,5-dinitrosalisilik asit (DNSA) ile renk reaktifi hazırlanmıştır. Referans olarak akarboz (1 mg / mL) kullanıldı. Viyollerde karıştırılan 25 μL test solüsyonu ve 50 μL enzim solüsyonu 25 $^\circ\text{C}$ de yarım saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında nişasta solüsyonu (50 μL) ilave edildi. Ardından 15 dakika inkübe edildi. Karışıma renk reaktifi (100 μL) eklenerek karışım su banyosunda 85 $^\circ\text{C}$ 'de 15 dakika ısıtıldı. Ardından reaksiyon karışımı su banyosundan çıkarılarak soğutuldu ve her bir bileşiğin ölçümü 3 farklı absorbans değeri

540 nm’de Hitachi U3900H Spectrophotometer cihazı ile yapıldı. Kontrol deneyi ilaç numunesi (25 µL) DMSO ile değiştirilerek yapılmıştır (P. Kumar et al., 2017).

İnhibisyon yüzdesi aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır;

$$\%İnhibisyon = \frac{(A_{kontrol} - A_{örnek})}{A_{kontrol}} \times 100$$



Şekil 3.44 6c bileşiğinin % İnhibisyon- Konsantrasyon grafiği

3.10. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

3.10.1. Suşların Hazırlanması ve Ekimi

Çalışmada suşlar hazırlanırken gram pozitif bakteri olarak; *Staphylococcus aureus* Rosenbach ATCC-6538, *Bacillus cereus* ATCC 7064, gram negatif bakteri olarak; *Escherichia coli* ATCC-8739, *Salmonella typhimurium* suşları, Muller Hilton Broth (MHB)’a ve mantar olarak *Candida albicans* ATCC-90028 maya suşları kullanılarak Malt Ekstrakt Broth (MEB) aşılandı. Aktivasyon sağlanması için 37±1 °C’de 18 saat inkübe edildi. Besiyeri olarak bakteriler için Müller Hilton Agar (MHA), maya suşu için Malt Ekstrakt Ağar (MEA) kullanıldı. Suşlar, steril olarak hazırlanan petri kutularına, 0.5 McFarland standardı ile standardize edilerek aşılandı ve 37±1 °C’de 1 saat inkübe edildi (Balouiri et al., 2016; Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012). Kontrol için DMSO içeren Amikasin (AK: 30 µg) ve Gentamisin (CN: 10 µg) diskler kullanıldı.

3.10.2. Komplekslerden Disklerin Hazırlanması ve Uygulanması

Kirby-Bauer Disk Difüzyon Yöntemi kullanılarak sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesi tespit edildi (A. W. Bauer, 1966; Murray, 2007). Sentezlenen bileşikler (%10) DMSO ile çözüldü ve 6 mm çapındaki boş steril whatman kağıtlardan (Schleicher & Schül No: 2668, Germany) yapılmış disklerle 25 µL konsantrasyonda

emdirildi. Müller Hilton Agar (MHA) bakteri ve Malt Ekstrakt Ağar (MEA) maya suşlarının önceden ekimi yapılmış kültürlerin üzerine hazırlanan diskler yerleştirildi. 18-24±2 saat süre ile 37±1 °C de inkübe edilerek inhibisyon zonları belirlenmiştir (Balouiri et al., 2016; Cappuccino & Welsh, 2019; Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012). Çalışma üç kez tekrar edilerek ortalama değerleri verilmiştir.

3.10.3. Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MIK)

Örneklerin MIK değerlerinin belirlenmesi için 12,5 mg/mL 1,25 mg/mL ve 0.125 mg/mL olacak şekilde %10 DMSO ile çözülerek gram pozitif, gram negatif bakteri ve maya suşlarına karşı gösterdiği minimum etki değerleri belirlenmiştir.

3.11. Antioksidan Aktivite Çalışmaları

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin toplam radikal temizleme kapasitesi literatürde verilen prosedüre göre DPPH• ve ABTS•+ süpürme yöntemleri ile belirlendi ve BHT (Bütildidroksitoluen), β-karoten, Troloks ve Askorbik asit ile karşılaştırıldı (Roberta Re et al, 1999). Etanol içerisinde DPPH• (0.1 mM) çözeltisi günlük olarak hazırlandı ve karanlıkta 4 °C'de alüminyum folyo ile sarılmış bir şişede saklandı. Ardından etanol içerisindeki her bileşikten 1.5 mL bu çözeltiliye (6,25-200 µg/mL) (0.5 mL olacak şekilde) ilave edildi. Karışımlar kuvvetlice karıştırıldı ve karanlıkta 30 dakika inkübe edildi. Daha sonra 517 nm'deki absorbans değeri spektrofotometrede kaydedildi (Ilhami Gülçin, 2006).

ABTS•+ süpürme yöntemi de aynı yöntemle göre belirlendi (Re, 1999). Su içerisindeki ABTS (2 mM) solüsyonu potasyum persülfat oksitleyici bir ajan (2.3 mM) ile birlikte hem suda hem de organik çözücülerde çözünen ABTS katyon (ABTS•+) radikalini verdi. 734 nm'deki (0.700 ± 0.025) absorbansı ayarlamak için fosfat tamponu (0.1 mM, pH 7.4) ile seyreltildi. Test numune örnekleri (3 mL) çeşitli konsantrasyonlarda (6.25 - 200 µg/mL) ABTS•+ (1 mL) ile etkileşime girerek 734 nm'deki absorbans değerleri kaydedilmiştir.

DPPH• ve ABTS•+ radikal temizleme kapasiteleri aşağıdaki denkleme göre hesaplanmıştır (I. Gülçin et al., 2006);

$$(\%) \text{ Radikal süpürme} = [1 - \text{NA} / \text{KA}] \times 100$$

NA= Numunenin absorbansı

KA= Kontrolün absorbansı

Numunelerin IC₅₀ (enzimin %50 sini inhibe eden inhibitör konsantrasyonu) konsantrasyonu tüm bileşik konsantrasyonlarına karşı (µg/mL) grafikte çizilmiş inhibisyon yüzdesinden belirlenmiştir (I. Gülçin et al., 2006).

Ayrıca sentezlenen bileşikler için bir indirgeme yöntemi olan Cu⁺² (CUPRAC) metodu ile aktivite tayini yapılmıştır. CUPRAC metodu literatürde verilen yöntemle göre yapılmıştır (I. Gülçin et al., 2006). CuCl₂ solüsyonu (0.25 mL, 0.01 M), etanolik neokuproin solüsyonu (0.25 mL, 7.5 × 10⁻³ M), ve NH₄Ac tampon çözeltisi (0.25 mL, 1 M) içerisinde numune bulunan farklı konsantrasyonlardaki (6.25 – 200 µg/mL) test tüplerine konuldu ve hacmi 2 mL'ye tamamlandı. Karıştırıldı, 30 dakika sonra numunelerin 450 nm'deki absorbansı kaydedildi.

3.12. Antikanser Aktivite Çalışmaları

İnsan serviks Hela hücre hattı ATCC'den (Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu, Manassas, VA, ABD) satın alındı. Hücreler, %10 Fetal sığır serumu ve %1 penisilin streptomisin (Gibco, Yaşam Teknolojileri GmbH, Almanya) içeren Dulbecco's Modified Eagle ortamı / F-12 (DMEM-F12) besin karışımı ortamında büyütüldü ve muhafaza edildi. Hücreler, nemlendirilmiş bir atmosferde 37 °C'de %5 CO₂ ortamında kültürlendi ve ortam 2 günde bir tazelendi.

3.12.1. MTT Testi ile Hücre Büyümesinin Ölçümü

Bileşiklerin Hela hücresi üzerindeki anti-proliferatif etkileri MTT hücre poliferizasyon analizi ile belirlendi. MTT (3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5- difeniltetrazolyum bromid) canlı hücrelerde formazan kristallerini azaltan sarı renkli yardımcı bir maddedir. MTT sigma firmasından alınmıştır. 96 oyuklu plakaların her bir oyuğuna 2x10⁴ hücre aşılandı. Hücreler, numunelerin varlığında (6.25,12.5, 25, 50, 100, 200, 400, 800 µg/ml) veya yokluğunda 48 saat inkübe edildi. İnkübasyon sürecinden sonra her bir kuyucuğa 20 µl MTT solüsyonu (MTT stok solüsyonu: 5mg/mL fosfat tamponlu salin içerisinde) eklendi ve hücreler 4 saat boyunca 37 °C'de %5 CO₂ içeren inkübatörde inkübe edildi. Ardından plakalar 1800 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant (santrifüj sonrası üstte kalan sıvı kısım) uzaklaştırıldı ve formazan kristallerini çözmek için her bir kuyucuğa DMSO (150 µl) eklendi. Absorbans değerleri 570 nm'de bir spektrofotometre ile ölçüldü (Chen et al., 2019). Canlılık, muamele edilmemiş kontrol kültürleri ile muamele edilmiş numunelerin karşılaştırılmış ve kültürlerin emilme yüzdesi olarak belirlenmiştir. Deneyde,

%1 Triton X-100 (Sigma) ile muamele edilmiş hücreler pozitif kontrol olarak, numuneler ile muamele edilmeyenler negatif kontrol olarak kullanılmıştır (Chen et al., 2019).

3.12.2. İstatiksel Analiz

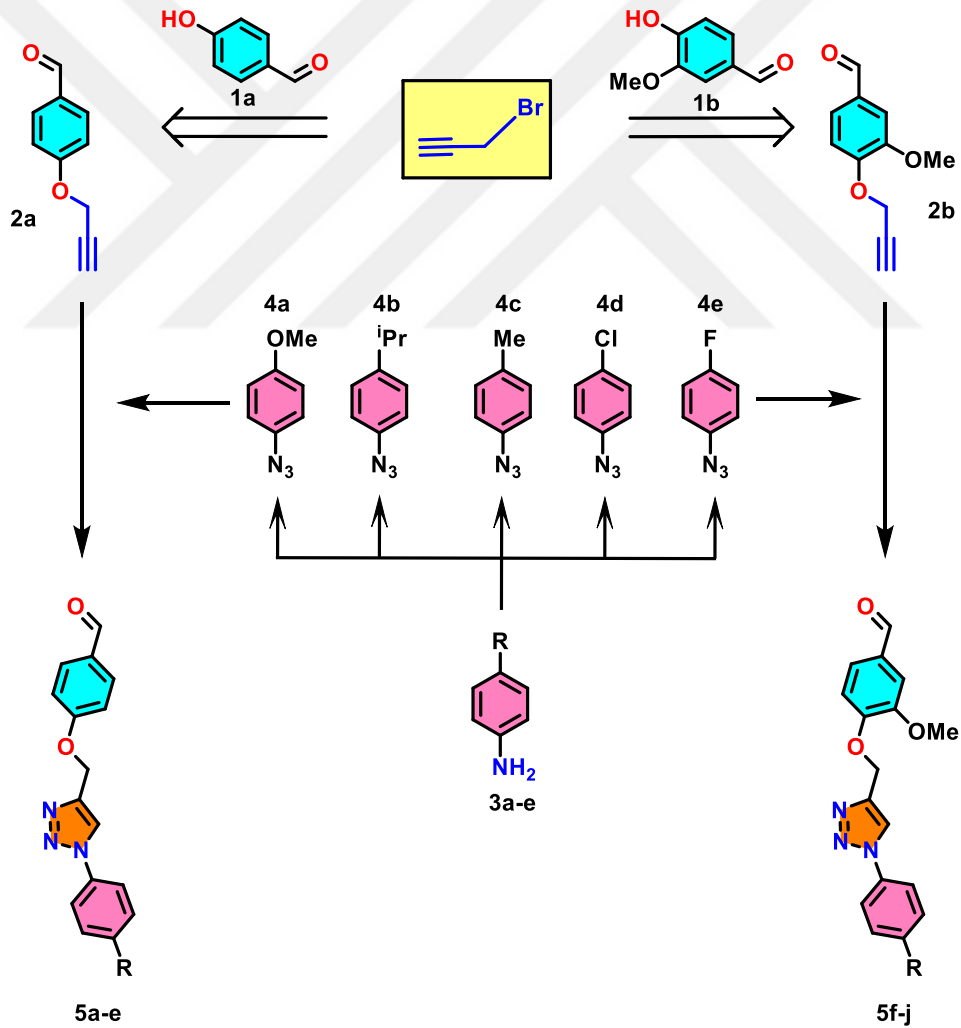
İstatiksel analiz, Windows için SPSS yazılımı (sürüm 20.0, SPSS, Şikago, ABD) kullanılarak yapıldı. Herhangi bir testin kontrollerden veya birbirinden oldukça farklı olup olmadığını belirlemek için Duncan testi kullanıldı. 0.05 seviyesinde anlamlı istatistiksel kararlar alındı. (Duncan testi= İki veya daha fazla karşılaştırmalarda her bir işlem ortalamasının diğer ortalamalar ile ayrı ayrı test değerleri ile karşılaştırılmasını sağlar.



4. BULGULAR VE TARTIŞMA

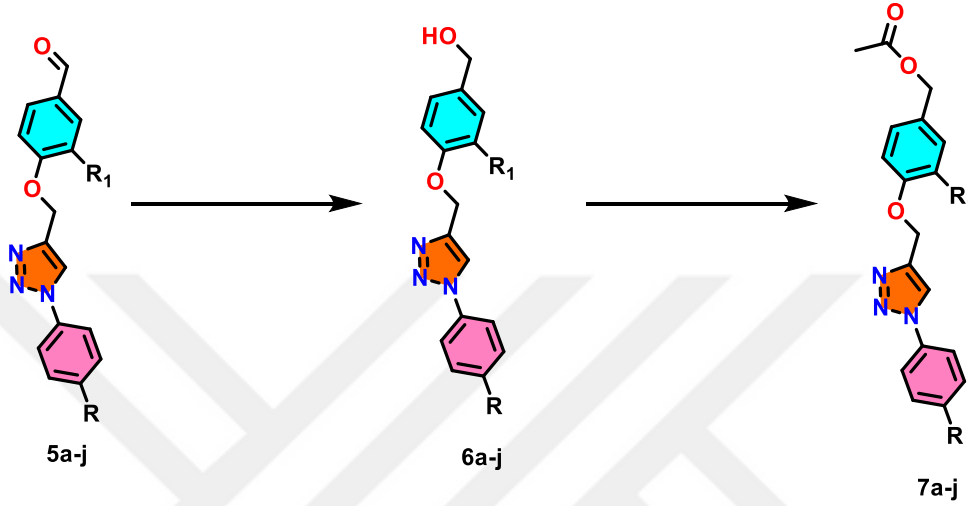
Bu tez çalışmasında, 4-hidroksibenzaldehit (**1a**) ve 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit (**1b**) bileşiklerinden, propargil bromür eşliğinde bazik ortamda propargil fonksiyonel uç bulunan karbonil bileşikleri (**2a-2b**) sentezlenmiş ve gerekli saflaştırma işlemi yapılmıştır. 4 pozisyonunda farklı grup bulunan anilin (**3a-e**) türevlerinin NaN_3 ile tepkimesi sonucu azid bileşikleri sentezlenmiştir (**4a-e**).

Azid bileşiklerine ek bir saflaştırma işlemi uygulanmadan diğer basamaktaki konjugat bileşiklerinin sentezinde kullanılmıştır. Propargil fonksiyonel uç içeren bileşikler ile (**2a, 2b**) azid bileşiklerinin (**5a-5e**) click reaksiyonu sonucunda yapısında 1,2,3-triazol halkası bulunan karbonil bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (**5a-j**). Bu aşamaya kadarki sentezlenen bileşiklerin sentez şeması Şekil 4.1' de gösterilmiştir.



Şekil 4.1 Propargil, azid, konjugat bileşiklerinin sentez şeması

Sentezlenen 1,2,3-triazol temelli konjugatların aldehit ucu metanol içerisinde NaBH_4 ile indirgenerek alkol formuna dönüştürülmüştür (**6a-j**). Ardından bazik ortamda asetilklorür kullanılarak asetil ester bileşikleri (**7a-j**) sentezlenmiştir. Triazol bileşiklerinin alkol formuna dönüştürülmesi ve asetil ester sentez şeması şekil 4.2’ de gösterilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler ve X-ışını kırınım yöntemi ile aydınlatılmıştır.



Şekil 4.2 Konjugatlardan alkol bileşikleri ve asetil ester bileşiklerinin sentez şeması

Tez kapsamında sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite çalışmaları, α -amilaz enzim inhibisyon çalışmaları, antioksidan ve antikanser aktivite çalışmaları yapılmış olup aldehit, alkol, ester gruplarının ve farklı substitue grupların aktiviteye olan etkisi incelenmiştir.

4.1. Sentezlenen Bileşiklerin FTIR Spektrumlarının İncelenmesi

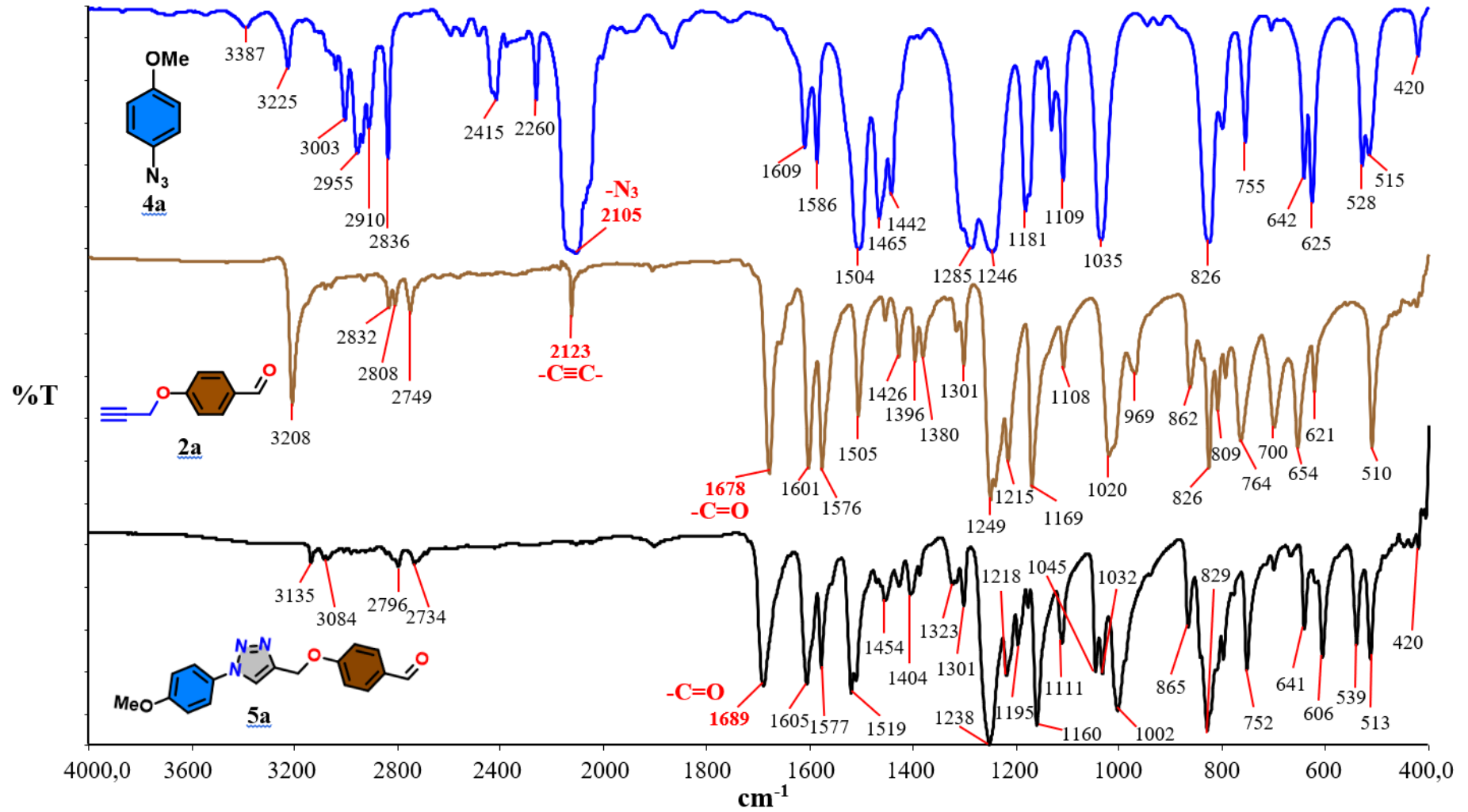
Bileşiklerin FTIR analizleri ATR ile alınmıştır. Bileşiklerin FTIR değerleri materyal metot bölümünde verilmiştir.

2a, **4a** ve **5a** bileşiklerine ait FTIR spektrumları Şekil 4.3’de verilmiştir. **2a** bileşiğinin FTIR spektrumunu incelediğimizde 2123 cm^{-1} ’deki band propargil grubundaki uç alkine ($-\text{C}\equiv\text{C}-$) ait karakteristik titreşim bandıdır. 1678 cm^{-1} de gözlenen band ise karbonil grubuna ($-\text{C}=\text{O}$) ait titreşim bandıdır. **4a** bileşiğinin FTIR spektrumuna baktığımızda 2105 cm^{-1} deki titreşim bandının N_3 ($-\text{N}=\text{N}=\text{N}-$) grubuna ait karakteristik titreşim bandı olduğu gözlenmektedir. **5a** bileşiğinin FTIR spektrumunda azid ($-\text{N}=\text{N}=\text{N}-$) ve propargil ($-\text{C}\equiv\text{C}-$) grubuna ait titreşim bantlarının kaybolduğu gözlenmiş ve karbonil

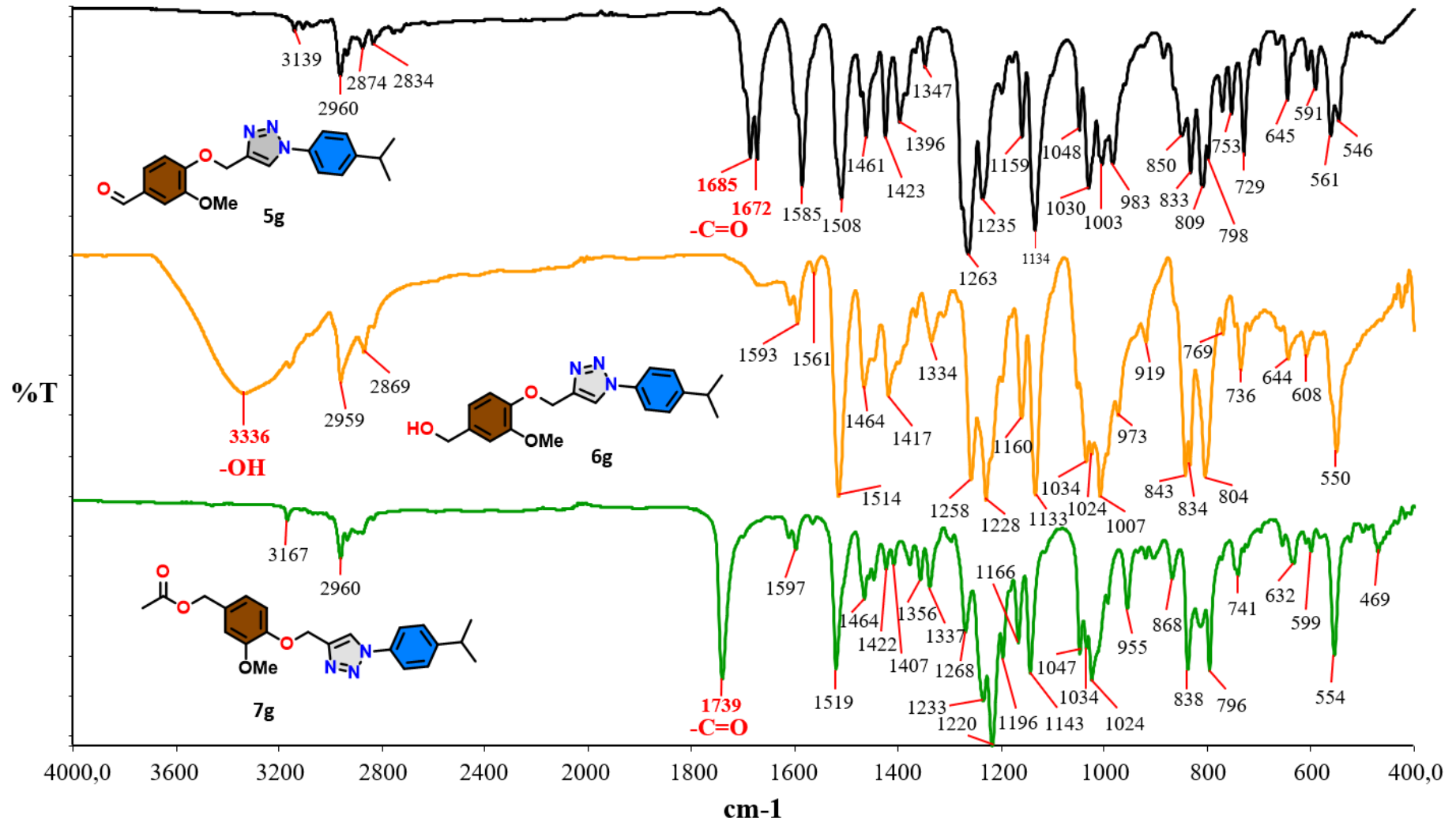
grubuna (-C=O) ait titreşim bandı ise 1689 cm⁻¹ de gözlenmiştir. 1454 cm⁻¹ de gözlenen titreşim bandı triazol halkasındaki (-N=N-) gruba ve 1301 cm⁻¹ de ki titreşim bandı yine triazol halkasındaki (-C-N) grubuna ait titreşim bandıdır. 1238 cm⁻¹ de gözlenen titreşim bandı (-C-O)'e aittir. Triazol halkasında bulunan (=C-H) grubuna ait titreşim bandı 829 cm⁻¹ de gözlenmiştir. Sentezlenen diğer propargil bileşiğinin (**2b**) FTIR spektrumu incelendiğimizde benzer değerlere sahip olduğu gözlenmiştir ve FTIR spektrumu ekler kısmında verilmiştir. Ayrıca diğer azid bileşikler (**4b-e**) ve triazol bileşiklerinin (**5b-j**) spektrumlarını incelendiğimizde azid bileşiklerinin FTIR spektrumları **4a** bileşiğinkine, triazol bileşiklerinin spektrumları da **5a** bileşiğinin FTIR spektrumuna benzer olduğu gözlenmektedir. Azid bileşiklerinin (**4a-e**) ve triazol (**5a-j**) bileşiklerinin FTIR spektrumları ekler kısmında verilmiştir.

5g bileşiğinin indirgenmesi ile elde edilen **6g** bileşiğinin FTIR spektrumu incelendiğinde (Şekil 4.4) **5g** bileşiğinin FTIR spektrumunda 1685, 1672 cm⁻¹ de ki gözlenen karbonil (-C=O) grubuna ait titreşim bandlarının kaybolduğu ve 3336 cm⁻¹ yeni, yayvan bir titreşim bandının **6g** bileşiğinde yeni oluşan (-OH) grubuna ait olduğunu göstermektedir. **7g** bileşiğine ait FTIR spektrumunu incelediğimizde 3336 cm⁻¹ de ki (-OH) grubuna ait titreşim bandının kaybolması, 1739 cm⁻¹ de yeni bir titreşim bandının oluşması ve oluşan bu titreşim bandının karbonil (C=O) grubuna ait olduğunu göstermektedir. Diğer indirgenme bileşikler (**6a-j**) ve ester bileşiklerinin (**7a-j**) FTIR spektrumları incelendiğinde indirgenmiş bileşiklerin FTIR spektrumları **6g** bileşiğinkine, ester bileşiklerinin FTIR spektrumları **7g** bileşiğinin FTIR spektrumuna benzer olduğu gözlenmektedir. İndirgenme bileşiklerine (**6a-j**) ve ester bileşiklerine (**7a-j**) ait FTIR spektrumları ekler bölümünde verilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin FTIR spektrumları incelendiğinde önerilen yapılara ait karakteristik bandların gözlenmesi bileşiklerin yapı-karakterizasyonunu desteklemektedir.



Şekil 4.3 2a, 4a, 5a bileşiklerinin FTIR spektrumu

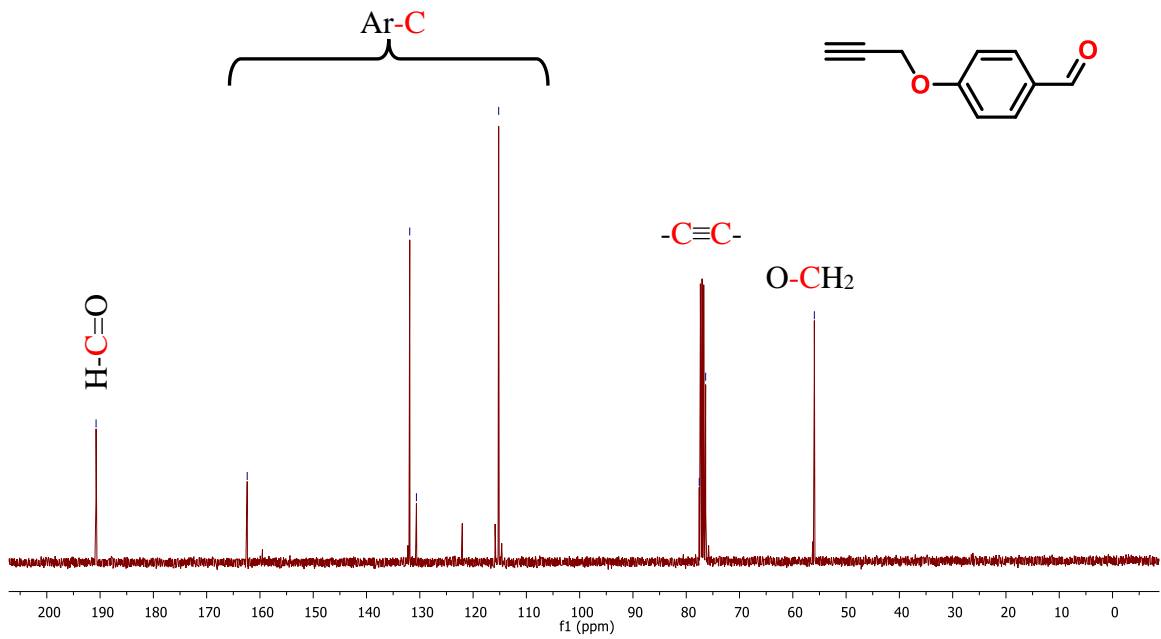
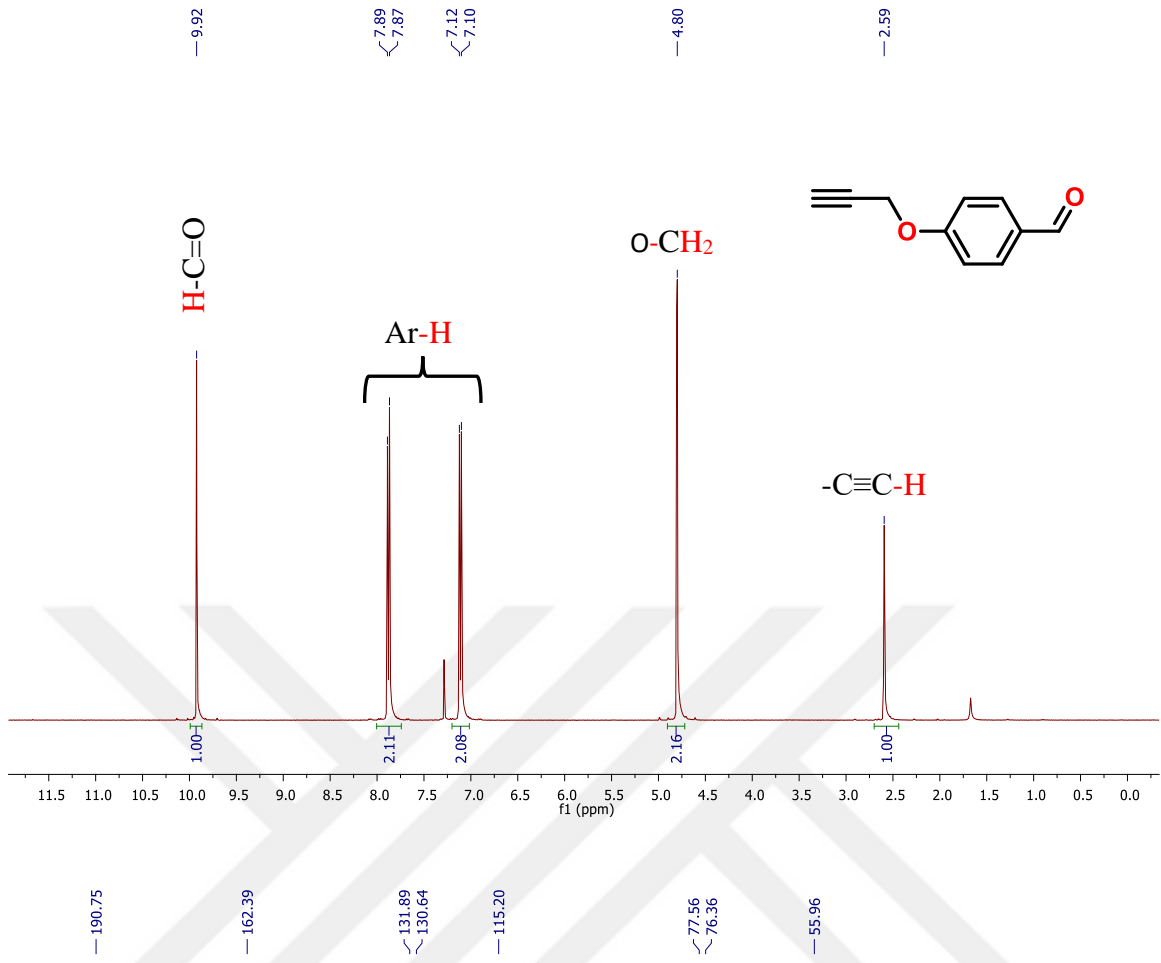


Şekil 4.4 5g, 6g, 7g bileşiklerinin FTIR spektrumu

4.2. Sentezlenen Bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR Spektrumlarının İncelenmesi

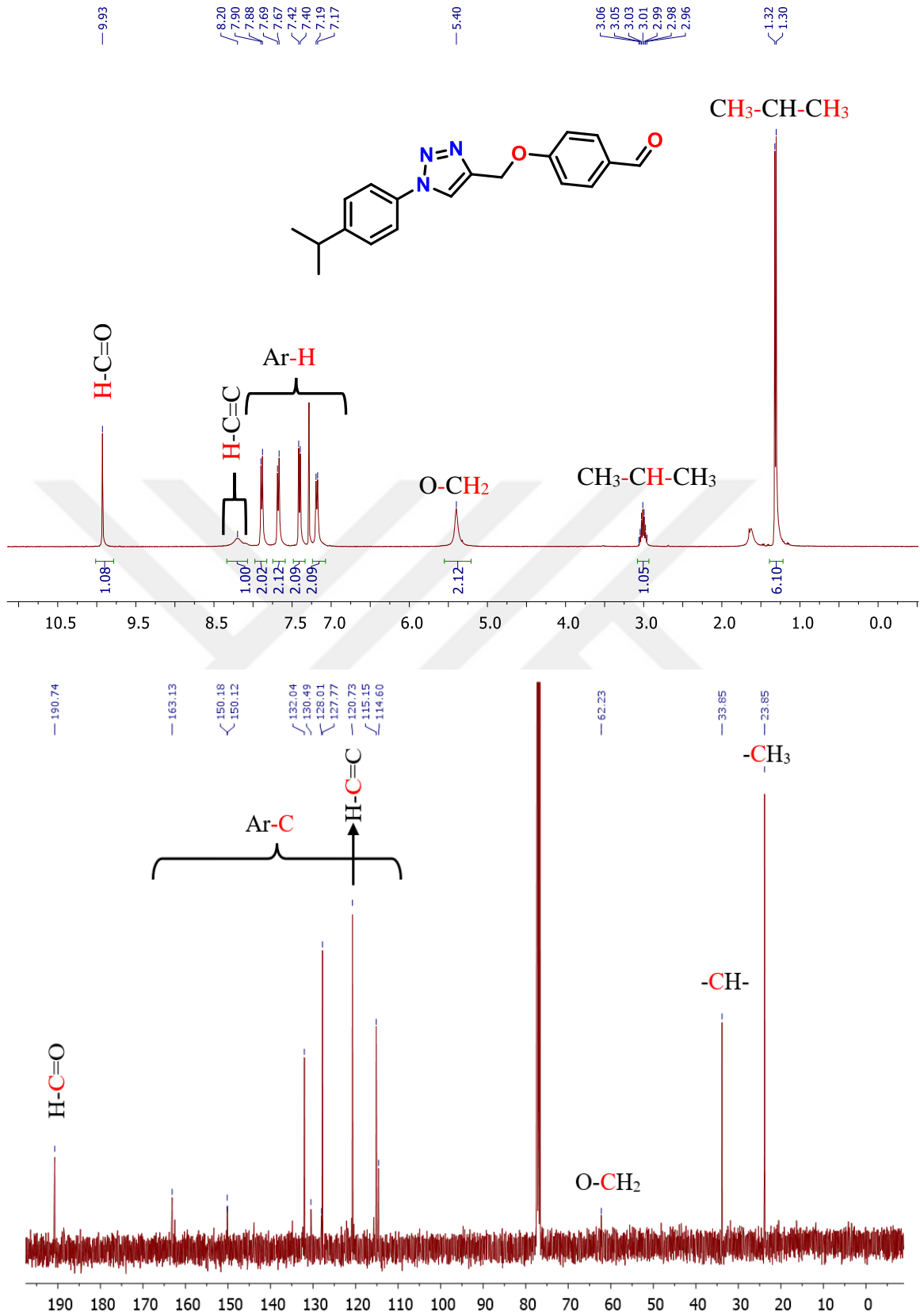
Yapı karakterizasyonu için en önemli spektroskopik yöntemlerden biri ^1H ve ^{13}C NMR yöntemidir. Sentezlenen bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları CDCl_3 veya d_6 -DMSO çözücülerinde alınmıştır. Sentezlenen bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR analiz değerleri materyal ve metot bölümünde verilmiştir.

2a bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.5' de verilmiştir. Öncelikle ^1H NMR spektrumuna bakacak olursak δ 2.59 ppm'de gözlenen singlet sinyal propargil grubundaki asetilen ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) protonuna aittir. δ 4.80 ppm'de gözlenen 2 proton propargil grubunun yapısındaki metoksi ($-\text{O}-\text{CH}_2-$) grubuna ait sinyaldir. δ 7.10- 7.89 ppm aralığındaki sinyaller aromatik halkadaki 4 protona ait sinyallerdir. Aldehit grubuna ($-\text{HC}=\text{O}$) ait bir proton sinyali ise δ 9.92 ppm'de tek proton olarak gözlenmiştir. **2a** bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumunu incelediğimizde propargil grubundaki metoksi ($-\text{O}-\text{CH}_2-$) grubuna ait karbon sinyali δ 55.96 ppm'de gözlenmiştir. Propargil grubundaki asetilen ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) karbonlarına ait sinyaller δ 76.36 ve 77.56 ppm'de gözlenmektedir. Aromatik halkadaki karbonlara ait sinyaller δ 115.20-162.39 ppm'de gözlenmiştir. δ 190.75 ppm'de ki sinyal ise aldehit grubundaki ($-\text{HC}=\text{O}$) karbon atomuna ait sinyaldir. Aynı şekilde **2b** bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu incelediğimizde benzer sinyaller gözlenmiştir. **2a** ve **2b** bileşiklerinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarına baktığımızda yapıda bulunan propargil grubuna ait metoksi ($-\text{O}-\text{CH}_2-$) ve asetilen ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$) sinyallerinin gözlenmesi ayrıca aldehit grubunun da ($-\text{HC}=\text{O}$) sinyallerinin gözlenmesi bu bileşikler için önerilen yapıları doğrulamaktadır.



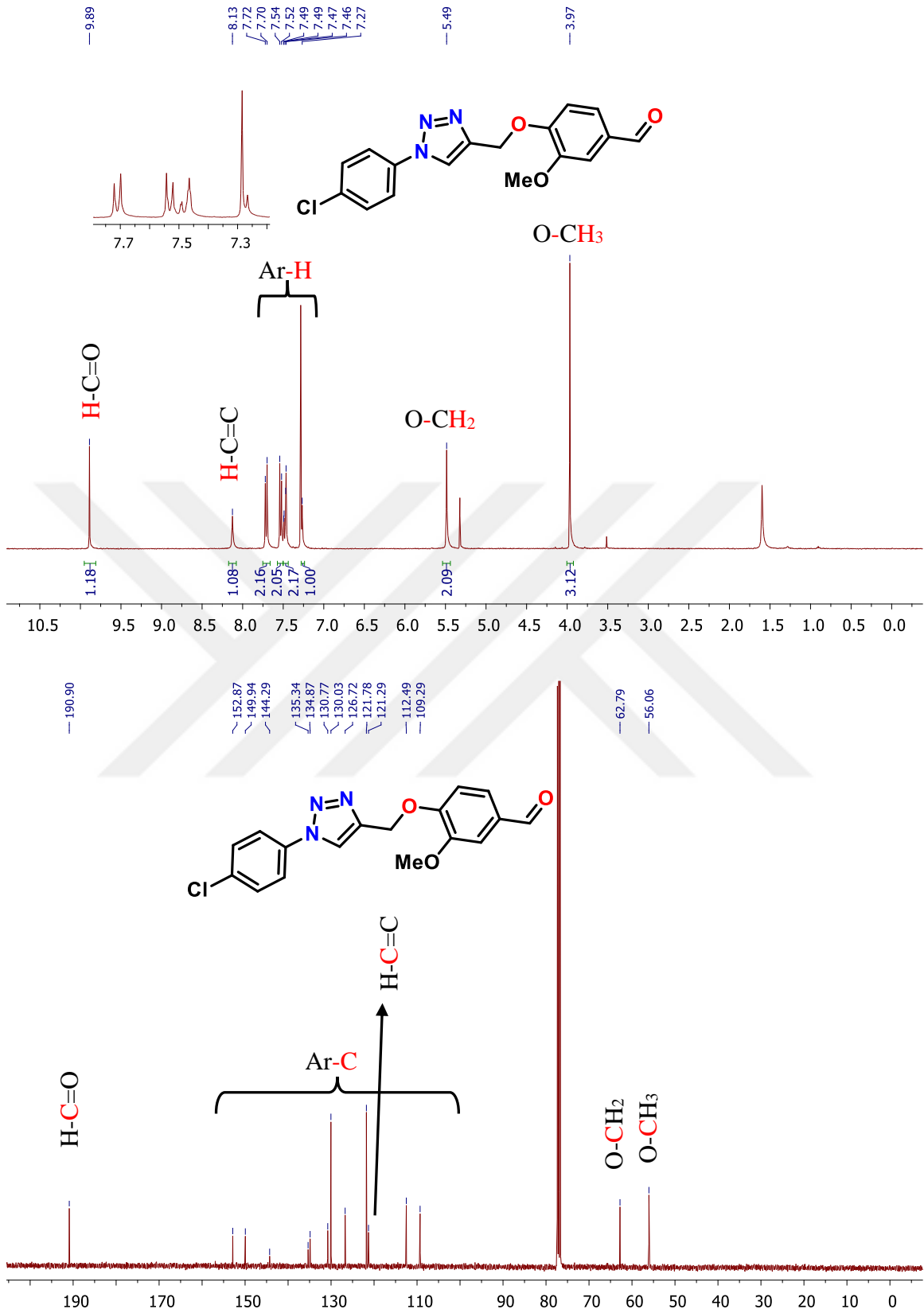
Şekil 4.5 2a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları

5b bileşiminin şekil 4.6' de verilen ^1H spektrumunu incelediğimizde, δ 1.30- 1.32 ppm'de ki dublet sinyalleri izopropil grubundaki metillere ($2 \times -\text{CH}_3$) ait 6 protonu göstermektedir. Yine δ 2.96- 3.06 ppm aralığında septet şeklindeki 1 proton şeklindeki sinyal izopropil grubundaki C-H'a aittir. Triazol halkasının oksijene bağlandığı yerdeki karbon atomuna bağlı olan 2 proton ($\text{O}-\text{CH}_2$) sinyali δ 5.40 ppm'de singlet şeklinde gözlenmektedir. Aldehit grubunun bağlı olduğu aromatik benzen halkasındaki 4 protona ait sinyaller δ 7.17- 7.19 ppm ve δ 7.67- 7.69 ppm'de, izopropil grubunun bağlı olduğu aromatik benzen halkasına ait sinyaller ise δ 7.40- 7.42 ppm ve δ 7.88- 7.90 ppm'de gözlenmektedir. Triazol halkasındaki karbona ait tek proton sinyali δ 8.20 ppm'de gözlenmiştir. δ 9.93 ppm'de gözlenen sinyal aldehit ($\text{H}-\text{C}=\text{O}$) grubundaki protona aittir. ^{13}C NMR spektrumunda izopropil grubuna ait metil karbon ($2 \times -\text{CH}_3$) atomlarının sinyalleri δ 23.85 ppm'de gözlenmektedir. δ 33.85 ppm'de gözlenen sinyal izopropil grubunda bulunan $-\text{CH}$ atomuna aittir. Triazol halkasının oksijene bağlandığı yerdeki karbon atomuna ($\text{O}-\text{CH}_2$) ait olan sinyal δ 62.23 ppm'de gözlenmiştir. δ 120.73 ppm'de triazol halkasındaki $-\text{C}-\text{H}$ karbonuna ait sinyal gözlenmektedir (Creary et al., 2012; Rammah et al., 2016). δ 114.60- 163.13 ppm aralığında aromatik karbon atomları ve triazol halkasına ait karbon atomu sinyalleri gözlenmektedir. δ 190.74 ppm de gözlenen sinyal ise aldehit ($-\text{C}=\text{O}$) grubundaki karbona aittir.



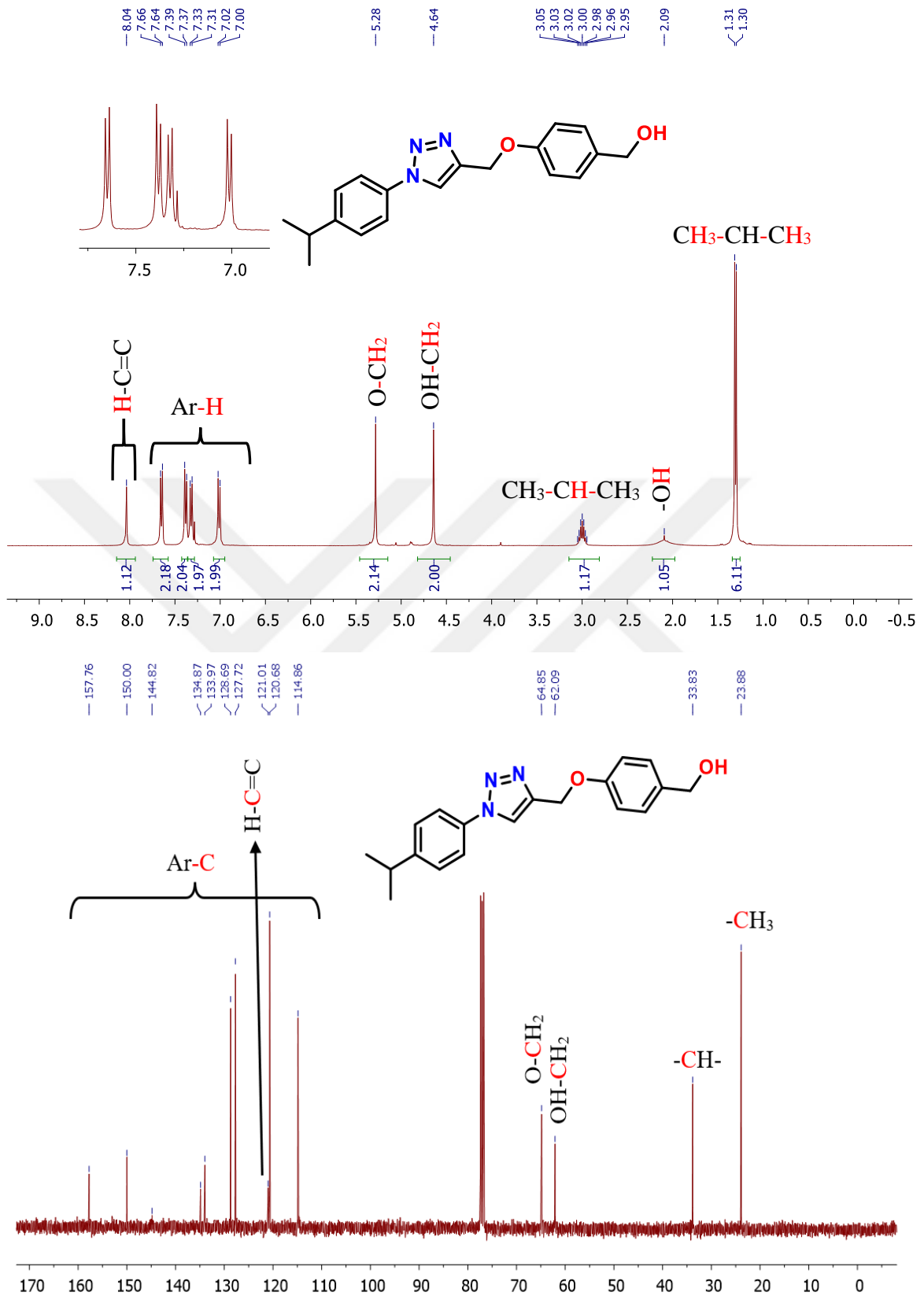
Şekil 4.6 5b bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu

5i bileşiminin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.7' de verilmiştir. Bileşiğine ait ^1H spektrumuna baktığımızda δ 3.97 ppm'deki singlet proton sinyalinin benzaldehit halkasındaki metoksi grubuna ($-\text{OCH}_3$) ait olduğunu görmekteyiz. Triazol halkasının oksijene bağlandığı yerdeki karbon atomuna bağlı olan 2 proton ($\text{O}-\text{CH}_2$) sinyali δ 5.49 ppm'de singlet şeklinde gözlenmektedir. δ 7.27 ppm'de singlet proton benzaldehit halkasındaki tek protona aittir. Yine aynı halkadaki 2 proton δ 7.45- 7.50 ppm'de multipllet şeklinde 2 proton olarak gözlenmiştir. Klorun bağlı olduğu aromatik halkaya ait sinyaller δ 7.53 ve 7.71 ppm'de iki ayrı dublet şeklinde toplam 4 proton olarak gözlenmektedir. Triazol halkasındaki karbona ait tek proton sinyali δ 8.13 ppm'de gözlenmiştir. Ve son olarak aldehit grubuna ait tek proton δ 9.89 ppm'de gözlenmektedir. ^{13}C NMR spektrumunu incelediğimizde metoksi ($\text{O}-\text{CH}_3$) grubuna ait sinyalin δ 56.06 ppm'de rezonans olduğunu görmekteyiz. Triazol halkasının oksijene bağlandığı yerdeki karbon atomuna ($\text{O}-\text{CH}_2$) ait olan sinyal δ 62.79 ppm'de gözlenmiştir. δ 121.29 ppm'de triazol halkasında bulunan $-\text{CH}$ karbonuna ait sinyal gözlenmektedir. δ 109.29- 152.87 ppm aralığında ise aromatik karbon atomları ve triazol halkasına ait karbon atomu sinyalleri gözlenmektedir. Aldehit ($-\text{C}=\text{O}$) grubundaki karbona ait olan sinyal δ 190.90 ppm'de gözlenmiştir. Diğer triazol bileşiklerinin (**5a-j**) ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları ekler kısmında verilmiştir. Ve bu spektrumlar incelendiğinde **5b** ve **5i** bileşiklerine benzer değerler göstermektedirler. **5a-j** bileşiklerinin spektral verilerine bakıldığında propargil bileşiklerinde (**2a-b**) bulunan asetilen grubuna ait sinyallerin kaybolması ve yeni oluşan triazol halkasına ait sinyallerin gözlenmesi sentezlenen bileşikler için yapıları doğrulamaktadır.



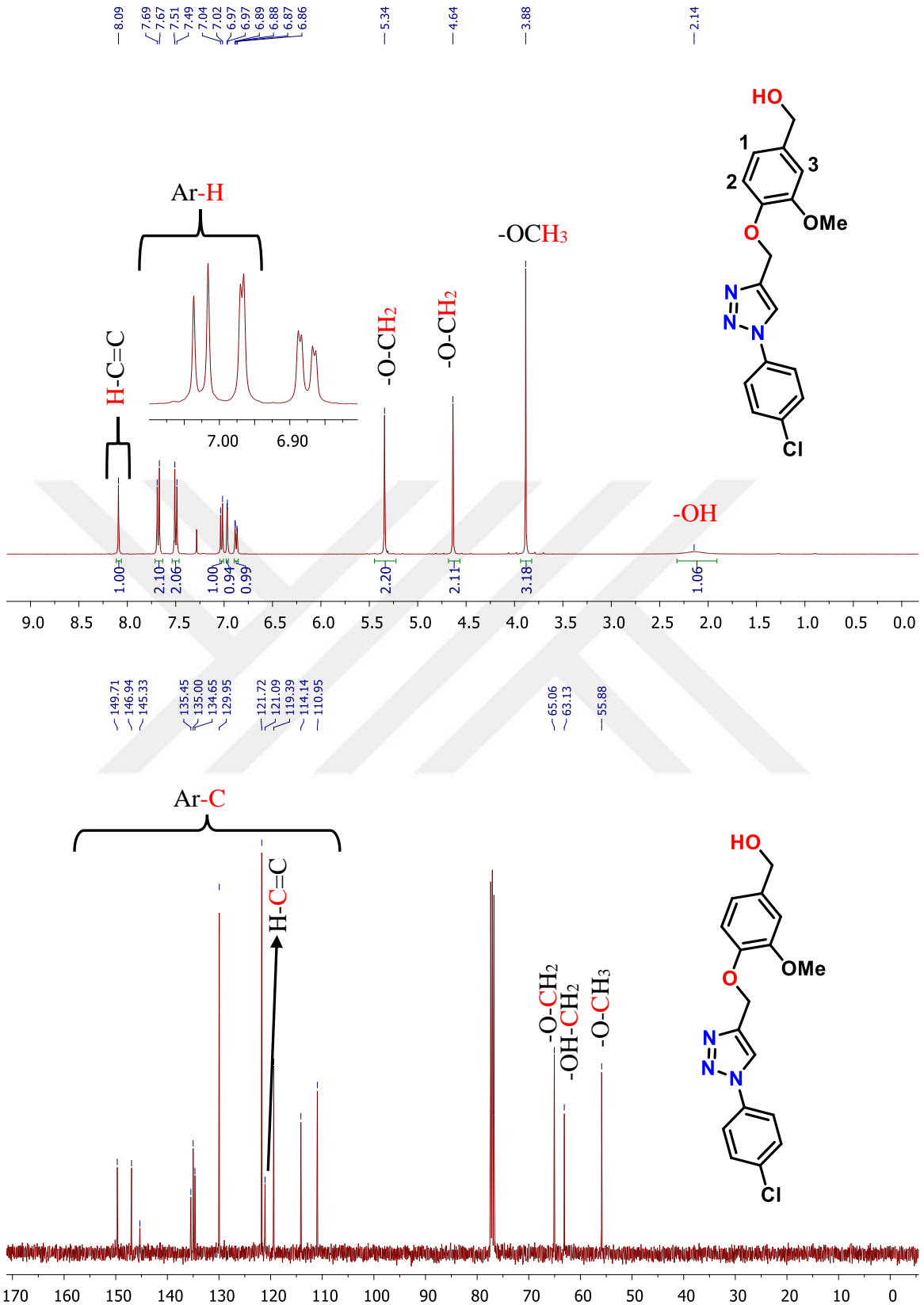
Şekil 4.7 5i bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu

İndirgenme bileşiklerinden **6b** bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.8’ de verilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR spektrumunu incelediğimizde δ 1.30- 1.31 ppm’de ki dublet sinyalleri izopropil grubundaki metillere (2 x $-\text{CH}_3$) ait 6 protonu göstermektedir. δ 2.09 ppm’de yeni oluşan yayvan tek protonluk sinyal bileşikteki hidroksil grubuna ($-\text{OH}$) aittir. δ 2.95- 3.05 ppm aralığında septet olarak 1 proton şeklinde gözlenen sinyal izopropil grubundaki C-H’a aittir. Yine 4.64 ppm’de yeni singlet olarak gözlediğimiz sinyal hidroksil grubunun bağlı olduğu benzilik pozisyonundaki karbona bağlı ($\text{OH}-\text{CH}_2$) 2 protona aittir. Triazol halkasının oksijene bağlandığı yerdeki karbon atomuna bağlı olan 2 proton ($\text{O}-\text{CH}_2$) sinyali δ 5.28 ppm’de singlet şeklinde gözlenmiştir. Alkol formuna dönüştürülen grubun bağlı olduğu aromatik benzen halkasında bulunan 4 protona ait sinyaller δ 7.01 ve δ 7.32 ppm’de 2 ayrı dublet şeklinde gözlenmiştir. İzopropil grubunun bağlı olduğu aromatik benzen halkasındaki 4 protona ait sinyaller ise δ 7.37- 7.39 ppm ve δ 7.64- 7.66 ppm’de aynı şekilde 2 ayrı dublet olarak gözlenmiştir. Triazol halkasındaki karbona ait tek proton sinyali δ 8.04 ppm’de gözlenmiştir. ^{13}C NMR spektrumunda izopropil grubuna ait metil karbon (2 x $-\text{CH}_3$) atomlarının sinyalleri δ 23.88 ppm’de gözlenmektedir. δ 33.83 ppm’de gözlenen sinyal izopropil grubunda bulunan $-\text{CH}$ atomuna aittir. İndirgenme sonrası benzil alkol formuna dönüşen hidroksil grubuna bağlı ($-\text{OH}-\text{CH}_2$) yeni karbon atomu sinyali δ 62.09 ppm’de gözlenmiştir. Triazol halkasının oksijene bağlandığı yerdeki karbon atomuna ($\text{O}-\text{CH}_2$) ait olan sinyal δ 64.85 ppm’de gözlenmiştir. δ 121.01 ppm’de triazol halkasındaki $-\text{C}-\text{H}$ karbonuna ait sinyal gözlenmektedir. δ 114.86- 157.76 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik karbon atomlarına ve triazol halkasına ait karbon atomuna aittir.



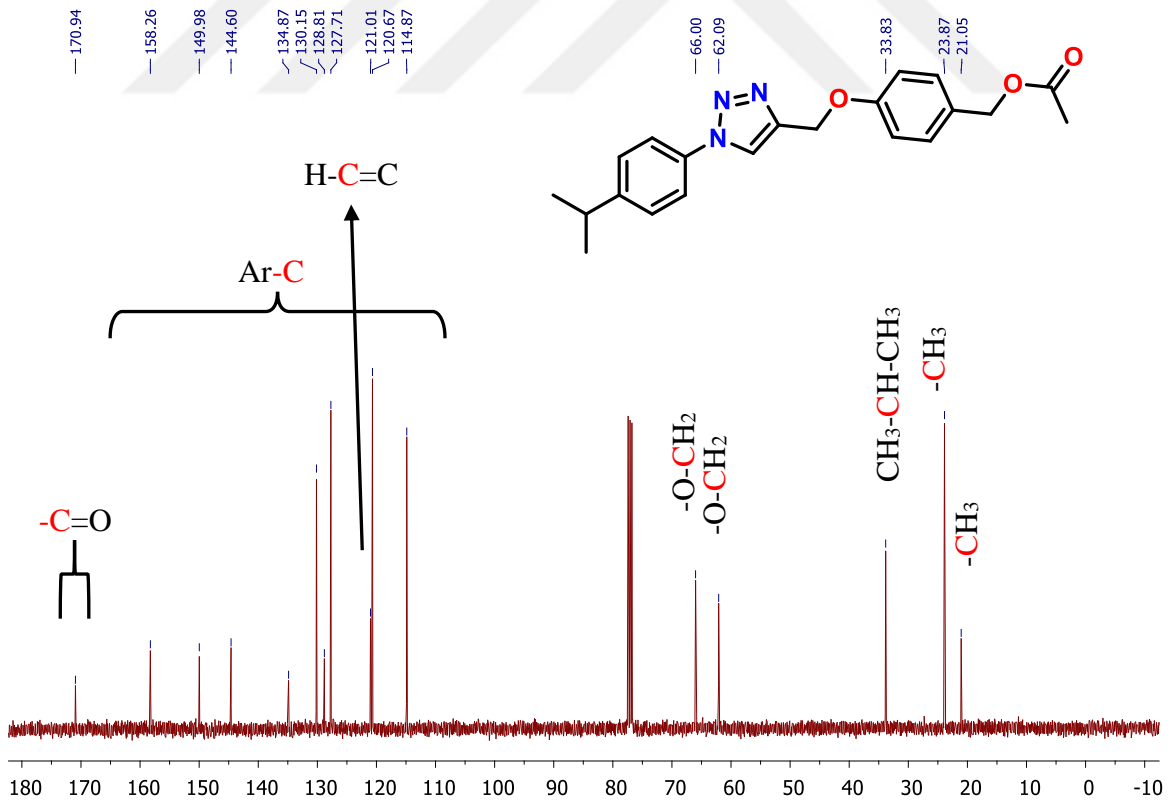
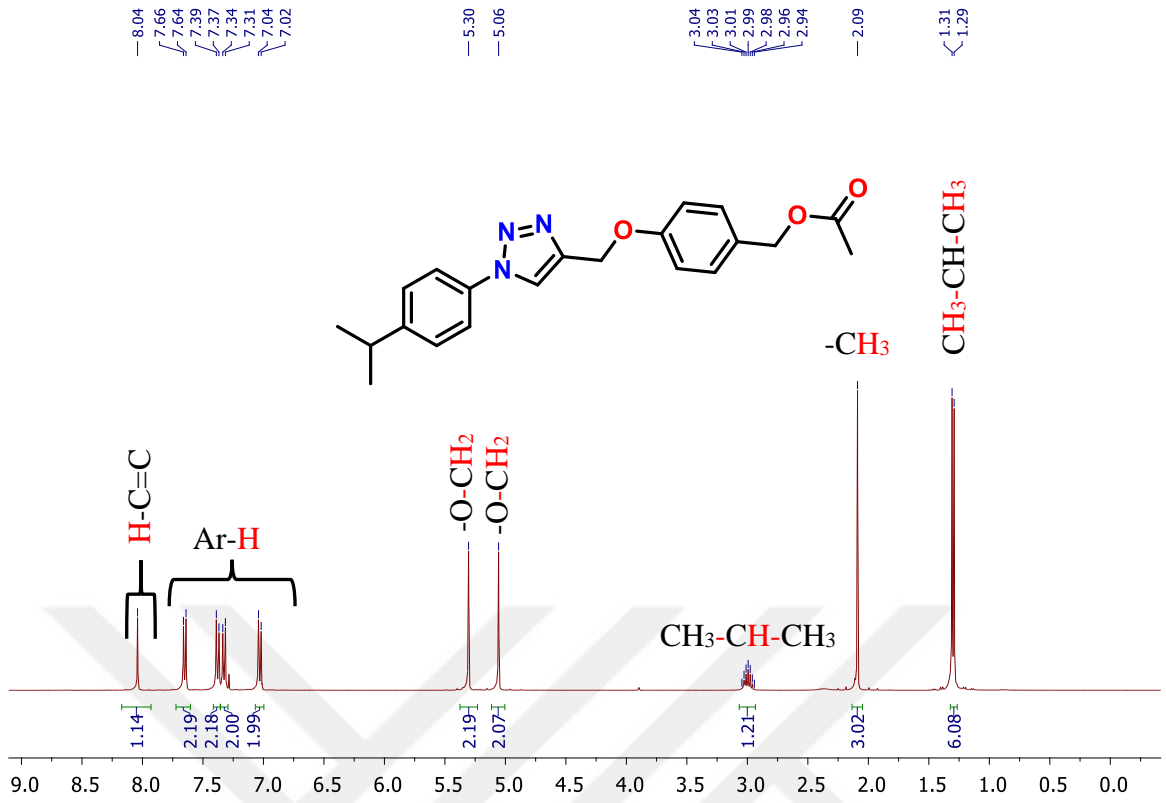
Şekil 4.8 6b bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu

6i bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.9' da verilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR spektrumunu incelediğimizde δ 2.14 ppm'de görülen yayvan tek protonluk sinyal hidroksil grubuna (-OH) aittir. δ 3.88 ppm'deki singlet proton sinyalinin metoksi grubuna (-OCH₃) ait olduğunu söyleyebiliriz. Yeni singlet olarak gözlediğimiz 4.64 ppm'de rezonans olan sinyal hidroksil grubunun bağlı olduğu benzilik pozisyonundaki karbona bağlı (OH-CH₂) 2 protona aittir. Triazol halkasının oksijene bağlandığı yerdeki karbon atomuna bağlı olan 2 proton (O-CH₂) sinyali δ 5.34 ppm'de singlet şeklinde gözlenmektedir. δ 6.86 ve δ 6.89 ppm'de dubletin dubleti şeklinde gözlenen 1 proton metoksi grubu bulunan aromatik benzen halkasındaki (1) numaralı karbona aittir. Dubletin dubleti şeklinde yarılmasının sebebi (2) numara ile dublet şeklinde yarıldıktan sonra (3) numaralı karbona bağlı proton ile de uzak etkileşim yapması sebebiyledir. δ 6.97 ppm'de gözlenen dublet şeklinde gözlenen tek proton yine metoksi grubu bulunan aromatik benzen halkasındaki (3) numaralı karbon atomuna bağlı protona aittir. (2) numaralı karbon atomuna bağlı tek proton ise δ 7.02- δ 7.04 ppm aralığında (1) numaralı karbondaki proton ile yarılarak dublet şeklinde gözlenmiştir. Klor grubunun bağlı olduğu aromatik benzen halkasına ait 4 proton ise δ 7.50 ve δ 7.68 ppm'de 2 ayrı dublet olarak gözlenmiştir. Triazol halkasındaki karbona ait tek proton sinyali δ 8.09 ppm'de gözlenmiştir. ^{13}C NMR spektrumuna baktığımızda metoksi (O-CH₃) grubuna ait sinyalin δ 55.88 ppm'de rezonans olduğunu görmekteyiz. İndirgenme sonrası benzil alkol formuna dönüşen hidroksil grubuna bağlı (-OH-CH₂) yeni karbon atomu sinyali δ 63.13 ppm'de gözlenmiştir. Triazol halkasının oksijene bağlandığı yerdeki karbon atomuna (O-CH₂) ait olan sinyal δ 65.06 ppm'de gözlenmiştir. δ 121.09 ppm'de triazol halkasında bulunan -CH karbonuna ait sinyal gözlenmektedir. δ 110.95- 149.71 ppm aralığında ise aromatik karbon atomları ve triazol halkasına ait karbon atomu sinyalleri gözlenmektedir. İndirgenen diğer bileşiklerinin (**6a-j**) ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları ekler kısmında verilmiştir. Ve bu spektrumlar incelendiğinde **6b** ve **6i** bileşiklerine benzer spektral değerlere sahip olduğu görülmektedir. **6a-j** bileşiklerinin NMR verilerine göre bir önceki basamaktaki aldehit grubuna ait sinyalin kaybolması ve yerine yeni oluşan gruplara ait sinyallerin gözlenmesi sentezlenen bileşikler için yapıları doğrulamaktadır.



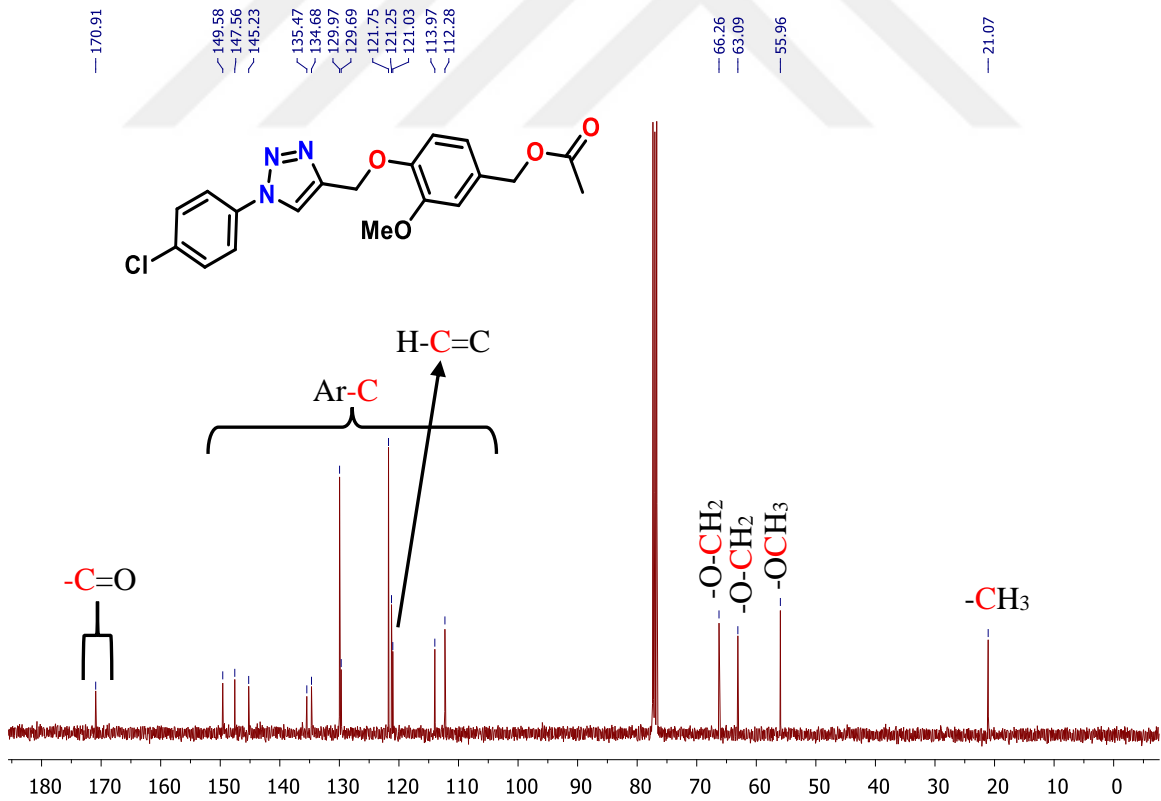
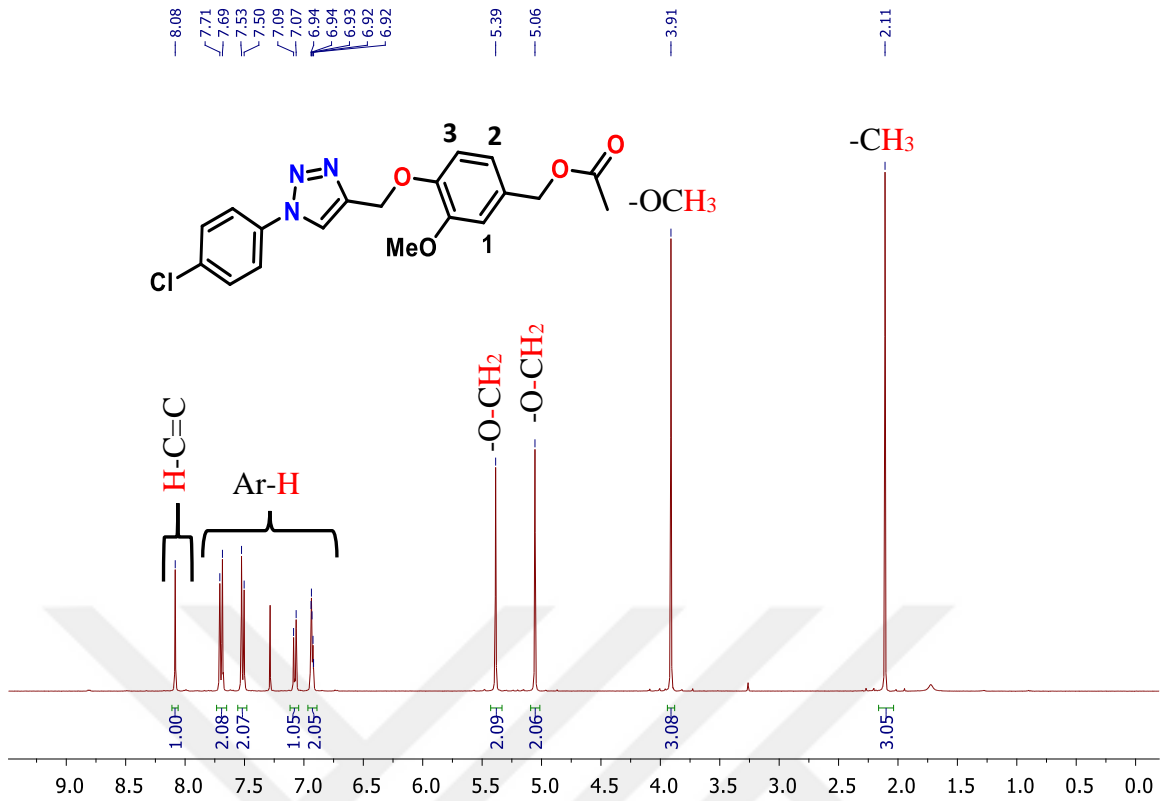
Şekil 4.9 6i bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu

7b bileşiminin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.10' da verilmiştir. Bileşimin ^1H NMR spektrumunu incelediğimizde δ 1.29- 1.31 ppm'de ki dublet sinyalleri izopropil grubundaki metillere (2 x $-\text{CH}_3$) ait 6 protonu göstermektedir. δ 2.09 ppm'de yeni oluşan 3 protona sahip singlet sinyal bileşikteki asetil ester yapısında bulunan metil ($-\text{CH}_3$) grubuna aittir. δ 2.94- 3.04 ppm aralığında septet olarak 1 proton şeklinde gözlenen sinyal izopropil grubundaki C-H atomuna aittir. Yine δ 5.06 ppm'de singlet olarak gözlediğimiz sinyal asetil grubunun bağlı olduğu benzilik pozisyondaki karbona bağlı ($-\text{O}-\text{CH}_2$) 2 protona aittir. Triazol halkasının oksijene bağlandığı yerdeki karbon atomuna bağlı olan 2 proton ($\text{O}-\text{CH}_2$) sinyali δ 5.30 ppm'de singlet şeklinde gözlenmiştir. Asetil esterine dönüştürülen grubun bağlı olduğu aromatik benzen halkasında bulunan 4 protona ait sinyaller δ 7.03 ve δ 7.33 ppm'de 2 ayrı dublet şeklinde gözlenmiştir. İzopropil grubunun bağlı olduğu aromatik benzen halkasındaki 4 protona ait sinyaller ise δ 7.38 ppm ve δ 7.65 ppm'de aynı şekilde 2 ayrı dublet olarak gözlenmiştir. Triazol halkasındaki karbona ait tek proton sinyali δ 8.04 ppm'de gözlenmiştir. ^{13}C NMR spektrumunda δ 21.05 ppm'de yeni oluşan sinyal asetil grubunda bulunan metil ($-\text{CH}_3$) karbonuna aittir. İzopropil grubuna ait metil karbon (2 x $-\text{CH}_3$) atomlarının sinyalleri δ 23.87 ppm'de gözlenmektedir. δ 33.83 ppm'de gözlenen sinyal izopropil grubunda bulunan $-\text{CH}$ karbon atomuna aittir. Asetil grubunun da bağlı olduğu oksijen atomuna bağlı ($-\text{O}-\text{CH}_2$) karbon atomu sinyali δ 62.09 ppm'de gözlenmiştir. Triazol halkasının oksijene bağlandığı yerdeki karbon atomuna ($\text{O}-\text{CH}_2$) ait olan sinyal δ 66.00 ppm'de gözlenmiştir. δ 121.01 ppm'de triazol halkasındaki ($-\text{C}-\text{H}$) karbonuna ait sinyal gözlenmektedir. δ 114.87- δ 158.26 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik karbon atomlarına ve triazol halkasına ait karbon atomuna aittir. Son olarak yeni oluşan asetil ester grubundaki karbonile ait ($\text{C}=\text{O}$) sinyal δ 170.94 ppm'de gözlenmiştir.



Şekil 4.10 7b bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu

7i bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu Şekil 4.11' de verilmiştir. Bileşiğin ^1H NMR spektrumuna baktığımızda δ 2.11 ppm'de yeni oluşan 3 proton bulunan singlet sinyal bileşikteki asetil ester yapısında bulunan metil ($-\text{CH}_3$) grubuna aittir. Metoksi grubuna ($-\text{OCH}_3$) ait singlet 3 proton sinyali δ 3.91 ppm'de gözlenmiştir. δ 5.06 ppm'de singlet olarak gözlediğimiz sinyal asetil grubunun bağlı olduğu benzilik pozisyondaki karbona bağlı ($-\text{O}-\text{CH}_2$) 2 protona aittir. Triazol halkasının oksijene bağlandığı yerdeki karbon atomuna bağlı olan 2 proton ($\text{O}-\text{CH}_2$) sinyali δ 5.39 ppm'de singlet şeklinde gözlenmiştir. δ 6.90- δ 6.96 ppm'de multipl olarak gözlenen 2 proton metoksi grubunun bulunduğu aromatik benzen halkasına aittir. δ 7.08 ppm'de tek protonlu dublet sinyali metoksi grubunun bağlı olduğu aromatik benzen halkasındaki (3) numaralı karbona bağlı protonu ifade etmektedir. Klor grubunun bağlı olduğu aromatik benzen halkasındaki 4 protona ait sinyaller ise δ 7.51 ppm ve δ 7.70 ppm'de 2 ayrı dublet şeklinde rezonans olmuştur. Triazol halkasındaki karbona ait tek proton sinyali δ 8.08 ppm'de gözlenmiştir. ^{13}C NMR spektrumunda δ 21.07 ppm'de yeni oluşan sinyal asetil grubunda bulunan metil ($-\text{CH}_3$) karbonuna aittir. Metoksi ($-\text{OCH}_3$) karbonuna ait sinyal δ 55.96 ppm'de gözlenmektedir. Asetil grubunun da bağlı olduğu oksijen atomuna bağlı ($-\text{O}-\text{CH}_2$) karbon atomu sinyali δ 63.09 ppm'de gözlenmiştir. Triazol halkasının oksijene bağlandığı yerdeki karbon atomuna ($\text{O}-\text{CH}_2$) ait olan sinyal δ 66.26 ppm'de gözlenmiştir. δ 121.03 ppm'de triazol halkasındaki ($-\text{C}-\text{H}$) karbonuna ait sinyal gözlenmektedir. δ 112.28- δ 149.58 ppm aralığında gözlenen sinyaller aromatik karbon atomlarına ve triazol halkasına ait karbon atomuna aittir. Yeni oluşan asetil ester grubundaki karbonile ait ($\text{C}=\text{O}$) sinyal δ 170.91 ppm'de gözlenmiştir. Asetil esterleri sentezlenen diğer bileşiklerinin (**7a-j**) ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları ekler kısmında verilmiştir. Bu spektrumlar incelendiğinde **7b** ve **7i** bileşiklerine benzer spektral değerlere sahip olduğu görülmektedir. **7a-j** bileşiklerinin NMR verilerine göre oluşan karbonil grubuna ait sinyallerin ^1H ve ^{13}C NMR spektrumlarında gözlenmesi sentezlenen bileşikler için yapıları doğrulamaktadır.



Şekil 4.11 7i bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu

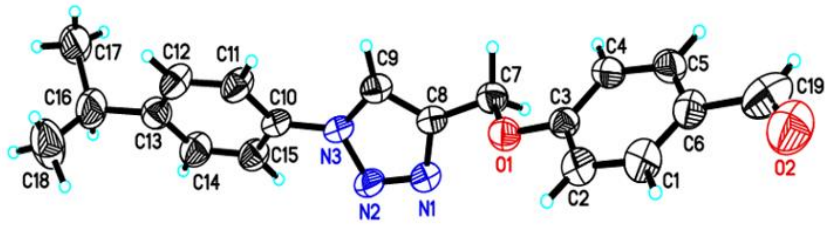
4.3. 5b, 6a, 7a Bileşiklerinin Moleküler Yapıları

5b, 6a, 7a bileşiklerinin metanol çözeltileri yavaş yavaş buharlaştırılarak tek kristalleri büyütüldü. Atom numaralarına sahip bileşiklerin katı hal yapıları şekil 4.12' de gösterilmiştir. Her üç bileşiğin yapıları monoklinik birim hücrede çözüldü. 3 bileşiğin yapısı da fenil halkalarının para pozisyonunda farklı substitue gruplar bulunan aynı moleküler omurgaya sahiptir. Bileşikler, bir okso-metil-1,2,3-triazol halkası ile bağlanmış 2 fenil halkası içermektedir. Tek kristali elde edilen üç bileşiğinde (**5b, 6a, 7a**) triazol halkasındaki (N1-C8) bağ uzunlukları ve açıları literatür verileri ile uyumludur (Cunha et al., 2016; Gonzaga et al., 2016). C9-O2 ve C18-O4 bağ mesafeleri, karakteristik C=O çift bağ mesafelerini göstermektedir.

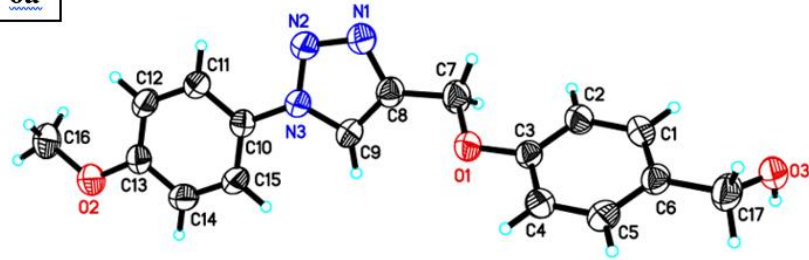
Fenil halkaları (C1 / C6 ve C10 / C15) ve 1,2,3-triazol halkası (N1 / C9), yapılarıdaki farklı moleküler arası etkileşimleri yansıtan eş düzlemlidir. **5b** bileşiğinde, iki molekül aldehit oksijen atomu ve bir 1,2,3-triazol hidrojen atomu (C9-H...O2) arasındaki iki uyumlu hidrojen bağı teması ile dimerize olmuştur. Ayrıca, **5b** bileşiğinin molekülleri CH...O ve π - π etkileşimleriyle bağlantılıdır. **6a** bileşiğinde moleküller, O3-H...N1 ve C9-H...O3 atomlarıyla etkileşimleri üzerinden 1D hidrojen bağ zincirini oluşturmaktadır. **7a** bileşiğinde 1D hidrojen bağı C9-H...N1 arasındaki zayıf hidrojen bağları üzerinden oluşur.

Bileşiklere ait X-ışını kristal bilgileri çizelge 4.1'de verilmiştir. **5b** bileşiğinin dimer hidrojen bağ yapısı, **5b** bileşiğinin paketlenme diyagramı, **6a-7a** bileşiklerinin 1D hidrojen bağ zincirleri ekler kısmında verilmiştir.

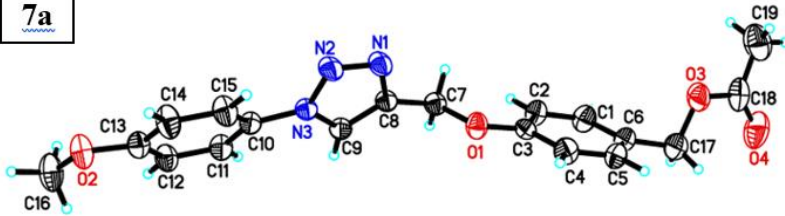
5b



6a



7a



Şekil 4.12 5b, 6a, 7a bileşiklerinin molekül yapıları

Çizelge 4.1: 5b, 6a, 7a bileşiklerine ait kristal bilgileri

Bileşiğin Kodu	5b	6a	7a	
Kapalı formülü	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄	
Kristal boyutları	0.21 x 0.15 x 0.09	0.19 x 0.10 x 0.09	0.15 x 0.11 x 0.08	
Kristal rengi	Renksiz	Renksiz	Renksiz	
Molekül ağırlığı	321.37	311.33	353.37	
Kristal sistemi	<i>Monoklinik</i>	<i>Monoklinik</i>	<i>Monoklinik</i>	
Uzay Grubu	P 1 21/c 1	P2 ₁ /c	P 1 21/c 1	
Birim hücre	a(Å)	8.4345(9)	9.3594(4)	16.2529(8)
	b(Å)	6.0275(7)	7.8223(3)	10.5092(4)
	c(Å)	34.037(2)	21.3553(11)	10.9626(8)
	α (°)	90	90	90
	β (°)	95.015(7)	101.177(5)	105.979(6)
	γ (°)	90	90	90
Hacim (Å ³)	1723.8(3)	1533.81(12)	1800.12(18)	
Z	4	4	4	
Abs. Katsayısı (mm ⁻¹)	0.082	0.095	0.093	
Toplanan yansıma	6968	6955	4113	
Teta'ya tamlık	99.7 %	99.8 %	70.9%	
Ind. Refl. [R _{int}]	3907 [0.0207]	3488 [0.0180]	2100 [0.0222]	
R1, wR2 [I>2σ (I)]	0.0786, 0.2049	0.0516, 0.1133	0.0470, 0.1113	
R1, wR2 (Tüm bilgiler)	0.2014, 0.2813	0.0806, 0.1290	0.0676, 0.1267	

4.4. Antimikrobiyal Aktivite Bulguları

Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri in vitro olarak incelenmiştir. Çalışmada kullanılan 30 adet yeni sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri çizelge 4.2’de gösterilmiştir. Çalışmada bileşiklerin (12,5 mg/mL) gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*), gram negatif (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*) ve maya (*Candida albicans*) suşlarına karşı 7-14 mm çapında inhibisyon zonları gösterdiği belirlenmiştir.

Çizelge 4.2: Örneklerin biyolojik aktivite değerleri (mm)

Örnek	Konsantrasyon	Gram Negatif (mm)		Gram Pozitif (mm)		Mantar (mm)	
		<i>E. coli</i>	<i>Salmonella T.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Bacillus C.</i>	<i>Candida A.</i>	
1	5a	12,5 mg/ml					
2	5b	"					
3	5c	"					
4	5d	"		14			
5	5e	"	12	9			
6	6a	"				8	
7	6b	"		9	14		
8	6c	"					
9	6d	"		10			
10	6e	"		12			
11	7a	"	10				
12	7b	"		12			
13	7c	"	12				
14	7d	"					
15	7e	"					
25	5f	"	7				
26	5g	"	10				
27	5h	"		10			
28	5i	"					
29	5j	"	8				
30	6f	"	10				
15	6g	"	8				
16	6h	"		14			
17	6i	"		12			
18	6j	"					
19	7f	"					
20	7g	"		10			
21	7h	"		10			
22	7i	"	7	8			
23	7j	"		8			
Amikasin	AK	30 mcg	16	18	18	22	12
Gentamisin	CN	10 mcg	12	18	18	16	20

Antimikrobiyal aktivite çalışmalarına göre, gram negatif bakterilerden *Escherichia coli* bakterisine karşı **5e** (12 mm), **7c** (12 mm) bileşikleri en yüksek aktiviteyi göstermiştir. *Salmonella typhimurium* bakterisine karşı yalnızca **6b** (11 mm) aktivite göstermiştir. Gram pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus* bakterisine karşı en yüksek aktiviteyi **5d** (14 mm) ve **6h** (14 mm) bileşikleri gösterdiği gözlemlenmiştir. *Bacillus cereus* bakterisine karşı sadece **6b** (14 mm) bileşiği aktivite göstermiştir ve ilaç olan gentamisin ile kıyaslandığında yaklaşık aynı etkiyi gösterdiği görülmektedir. Mayaya karşı (*Candida albicans*) sadece **6a** (8 mm) bileşiği aktivite göstermiştir. Antimikrobiyal aktivite çalışmaları düşük konsantrasyonda (12,5 mg/ mL) çalışılmıştır.

Aktivite göstermeyen bileşiklerin bu konsantrasyonda aktivite göstermediği daha yüksek konsantrasyonlarda çalışırsa bu bileşiklerde de aktivite görülebileceği ve genel olarak çalışma konsantrasyonunun artırılması ile sentezlenen bileşiklerin aktiviteleri, antibiyotiklerin (amikasin, gentamisin) aktivitelerinden daha yüksek çıkacağı düşünülmektedir.

4.5. Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MIK) Bulguları

Bileşiklerin mikroorganizma suşları üzerinde oluşturduğu minimum inhibisyon konsantrasyonları (MIC) çizelge 4.3'de verilmiştir. Bileşiklerin mikroorganizma suşları üzerinde farklı antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Sadece **5d** bileşiği *S. Aureus* suşuna karşı 1,25 mg/mL, **6b** bileşiği *Bacillus cereus* suşuna karşı 1,25 mg/mL, **6h** bileşiği *S. Aureus* suşuna karşı 1,25 mg/mL minimum inhibisyon konsantrasyonuna sahip olduğu belirlenmiştir. Diğer bileşikler ise 12,5 mg/mL minimum inhibisyon konsantrasyonuna sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bu farklı bulguların sebebinin her suşun kendine özgü hücre duvar yapısının bulunmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Çizelge 4.3: Bileşiklerin mikroorganizma suşları üzerinde oluşturduğu minimum inhibisyon konsantrasyonları (MIK) (mg/mL)

Örnek	Gram Negatif		Gram Pozitif		Mantar
	<i>E. coli</i>	<i>Salmonella T.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Bacillus C.</i>	<i>Candida A.</i>
1	5d		1,25 (mg/mL)		
2	6b			1,25 (mg/mL)	
3	6h		1,25 (mg/mL)		

4.6. α -Amilaz Enzim İnhibisyon Bulguları

α -amilaz enzim inhibisyonu glikoz emilimini geciktirdiğinden diyabet tedavisinde büyük öneme sahiptir. Bağırsakta karbonhidrat sindirimini geciktirilmesi (sindirim enzim inhibitörleri vasıtası ile) kandaki yüksek şekeri (hiperglisemi) azaltmanın bir yolu olduğu için diyabet tedavisi için yeni bir çözüm olarak öngörülmektedir. Akarboz, literatürde α -amilaz inhibitörü olarak kullanılmaktadır (Eichler et al., 1984; Yoon & Robyt, 2003).

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin α -amilaz aktivitesi, 3,5-dinitrosalisilik asit (DNSA) metodu kullanılarak belirlendi. Bu metod amilaz enzimi ile nişastanın etkileşimi sonucu ortaya çıkan indirgen şeker miktarının hesaplanması temeline dayanmaktadır. DNSA metodunun prensibi ise, aldehit (glukoz) ya da ketonların (fruktoz) oksidasyonu ile ilgilidir. Serbest aldehit ya da keton grubu bulunan şekerler, DNSA'yı 3-amino-5-nitrosalisilik asite indirgerler. Bu indirgeme esnasında kırmızı-kahverengi renk gözlenir. Renk şiddetinin artması indirgen şeker miktarıyla orantılıdır (Miller, 1959).

Sentezlenen bileşiklerin (**5a-5j**, **6a-6j**, **7a-7j**) α -amilaz enzimini inhibe etme potansiyelleri incelenmiştir (çizelge 4.4). Bileşiklerin IC₅₀ değerleri 50 μ g/mL ile 2299 μ g/mL aralığındadır. Aktivitesi incelenen bileşiklerden bazıları; **5f**, **5g**, **5h**, **5i**, **5j**, **6f**, **6g**, **6h**, **6i**, **6j**, **7f**, **7g**, **7h**, **7i**, **7j** ve IC₅₀ değerleri sırasıyla 315, 239, 248, 165, 248, 283, 373, 247, 68, 421, 270, 338, 124, 50, 266 (μ g/mL) iken standart akarboza kıyasla (IC₅₀: 891 μ g/mL) oldukça yüksek enzim inhibisyon aktivitesi göstermişlerdir. Özellikle **7i** bileşiği (IC₅₀: 50 μ g/mL) standart akarbozdan yaklaşık 18 kat daha iyi aktiviteye sahip olduğu görülmektedir. Genel olarak 4-pozisyonundaki aromatik halkasında metoksi (-OCH₃) grubu bulunan bileşikler, akarboza ve metoksi grubu bulunmayan bileşiklere kıyasla daha yüksek aktivite göstermişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin α -amilaz inhibisyon IC₅₀ değerleri çizelge 4.4'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.4: Sentezlenen bileşiklerin α -amilaz inhibisyon IC_{50} değerleri

Bileşik	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	Bileşik	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	Bileşik	IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
5a	804	6a	866	7a	632
5b	562	6b	1608	7b	1118
5c	1471	6c	876	7c	1138
5d	840	6d	603	7d	1537
5e	1391	6e	2299	7e	1577
5f	315	6f	283	7f	270
5g	239	6g	373	7g	338
5h	248	6h	247	7h	124
5i	165	6i	68	7i	50
5j	248	6j	421	7j	266
Akarboz	891 (Bashary & Khatik, 2019)				

4.7. Antioksidan Aktivite Bulguları

Serbest radikal molekülleri eşleşmemiş elektron içeren, kararsız ve oldukça reaktif moleküllerdir. Serbest radikaller, çekirdeğe, DNA'ya, proteinlere, karbonhidratlara ve lipitler gibi biyolojik olarak birçok moleküle zarar verebilmektedirler. Ayrıca hücre tahribatına da sebep olmaktadır (Lobo et al., 2010). Serbest radikaller, genellikle in-vivo ortamda antioksidanlar tarafından uzaklaştırılır veya inaktif edilirler (Iris F. F. Benzie, 1996).

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin serbest radikal giderme çalışmaları DPPH• ve ABTS•⁺ yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir. DPPH• radikal giderme tayin yöntemi, antioksidan madde bulunan ortamda DPPH serbest radikaline proton transferi sonucu DPPH çözeltisinin renginin açılması temeline dayanmaktadır (Albayrak et al., 2010).

ABTS•⁺ radikal giderme tayin yöntemi, 2,2'-azinobis (3-etil-bezotiazolin 6 sülfonat) (ABTS) radikal katyonunun antioksidan tarafından inhibe edilmesine dayanmaktadır (RE, 1999).

Sentezlenen bileşiklerin DPPH• ve ABTS•⁺ radikal giderme aktivite çalışmalarının sonuçları çizelge 4.5'de verilmiştir. Tüm bileşiklerin DPPH• radikal giderme etkisi 200 $\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonda şu sıralamaya göre azalmaktadır: Askorbik asit > Troloks > 5a > 7a > 6a > 5b > 7b > 6b > 7f > 7d > 7e > 6c > 5c > 5d > 5f > 5i > 6e > 6d > 5e > 5g > 7g > 7c > 6i > 7h > 6f > 6h > 7i > 5h > 6j > 7j > 5j > BHT > β -karoten > 6g şeklindedir. % giderme etki sıralaması ise;

%94,95, %94,41, %75,69, %75,01, %73,83, %72,85, %72,85, %72,5, %71,89, %71,09, %71,02, %70,91, %70,63, %70,12, %70,06, %69,87, %69,71, %68,80, %68,55, %68,55, %68,43, %68,18, %68,03, %67,49, %66,70, %66,53, %66,29, %65,92, %65,85, %65,52, %65,17, %64,96, %63,23, %62,75 şeklindedir. Elde edilen bulgular sonucunda her bileşik grubunu kendi arasında kıyaslayacak olursak, 4-hidroksi temelli bileşiklerden metoksi (**5a**, **6a**, **7a**) serisi için halkada elektron çekici gruplar bulunduğu zaman (aldehit, ester) elektron sağlayan gruba göre daha yüksek süpürme aktivitesi göstermiştir. İzopropil grubu bulunan **5b**, **7b**, **6b** bileşikleri için yine aynı durum geçerlidir. Metil grubu bağlı olan bileşiklerde halkaya elektron sağlayan alkol bileşiği **6c** aldehit ve ester grubu bulunan **5c** ve **7c** bileşiklerinden daha yüksek süpürme aktivitesi göstermiştir. Yapıda klor bulunduğu zaman yine ester ve aldehit bileşikleri (**7d** ve **5d**) alkol bileşiğinden (**6d**) yüksek süpürme aktivitesi göstermiştir. Flor grubu bulunan bileşik serisinde ester bileşiği (**7e**) alkol bileşiğinden (**6e**) ve aldehit bileşiğinden (**5e**) daha yüksek süpürme aktivitesi göstermiştir. 3-metoksi-4-hidroksi temelli bileşik serisinde ise yine halkaya elektron sağlayan metoksi grubu bileşiklerinde (**5f**, **6f**, **7f**) halkada elektron çekici gruplar bulunduğu zaman (ester, aldehit) (**7f**, **5f**) süpürme aktiviteleri elektron sağlayan alkol bileşiğine (**6f**) göre daha yüksektir. İzopropil serisi (**5g**, **6g**, **7g**) bileşikleri içinde aynı durum geçerlidir. Metil grubu bağlı olan bileşik serisinde (**5h**, **6h**, **7h**) ester bileşiğinin süpürme aktivitesi (**7h**), alkol bileşiğinden (**6h**) ve aldehit bileşiğinden (**5h**) daha yüksektir. Klor grubu bulunan bileşik serisinde aldehit bileşiği (**5i**), alkol bileşiği (**6i**) ve ester bileşiğinden (**7i**) daha yüksek süpürme etkisine sahip olduğu görülmüştür. Flor grubu bulunan bileşik serisinde alkol bileşiği (**6j**) ester bileşiği (**7j**) ve aldehit bileşiğinden (**5j**) daha yüksek süpürme aktivitesi göstermiştir. Yalnızca aldehit bileşiklerini (**5a-5j**) genel olarak kendi aralarında kıyaslayacak olursak aromatik halkasında metoksi grubu bulunmayan bileşiklerin (**5a-5e**) süpürme aktiviteleri metoksi grubu bulunan bileşiklere (**5f-5j**) göre daha yüksektir. İndirgenme bileşikleri (**6a-6j**) ve ester bileşikleri (**7a-7j**) içinde aynı durum söz konusudur.

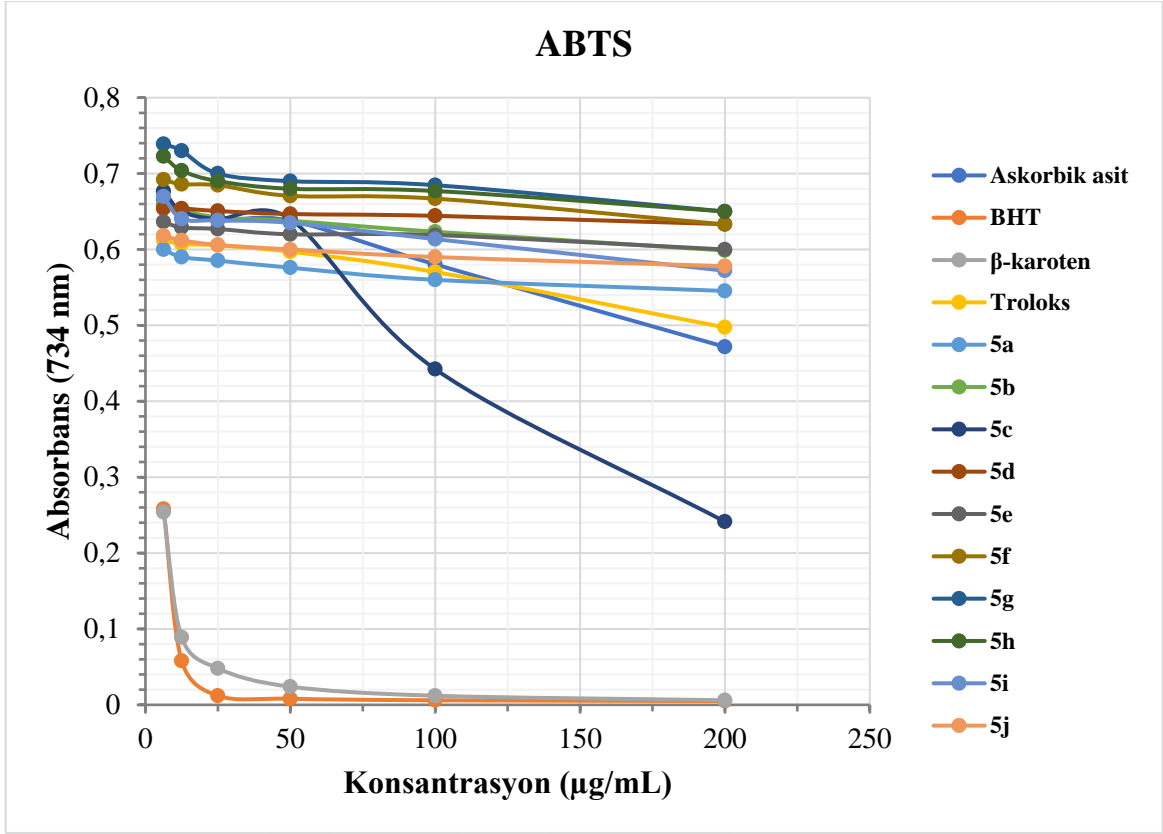
Sentezlenen bileşiklerin ABTS^{•+} radikal giderme aktivitelerini incelediğimizde test edilen tüm bileşikler ABTS^{•+} radikallerine karşı etkili radikal giderme aktivitesi sergilemiştir. Tüm bileşiklerin ABTS^{•+} radikal giderme etkisi 200 µg/mL konsantrasyonda şu sıralamaya göre azalmaktadır: BHT > β-karoten > 5c > 6i > 6f > 7f > 7d > 7g > 7e > 7i > 6j > 7j > 5i > 7c > 5j > 5e > 6e > 5f > 5d > 6c > 6d > 5g > 5h > 6g > 7h > 6h > 6b > Askorbik asit > Troloks > 5a > 5b > 7a > 6a > 7b şeklindedir ve % giderme etki sıralaması ise; %99,31, %99,17, %86,62, %78,52, %74,93, %74,27, %72,29, %71,30, %70,08, %70,0

8, %69,99, %69,01, %68,31, %68,25, %67,97, %66,75, %66,70, %64,93, %64,91, %64,46, %64,43, %63,98, %63,98, %63,93, %63,39, %61,88, %56,22, %35,47, %31,99, %25,39, %18,96, %18,87, %17,32, %13,75 şeklindedir. ABTS^{•+} radikal giderme aktivite sonuçlarına göre her bileşik grubunu kendi arasında kıyaslayacak olursak 4-hidroksi temelli bileşiklerden metoksi (**5a**, **6a**, **7a**) serisi için halkada elektron çekici gruplar bulunduğu zaman (aldehit, ester) elektron sağlayan gruba göre daha yüksek süpürme aktivitesi göstermiştir. İzopropil grubu bulunan **5b**, **7b**, **6b** bileşiklerinde alkol bileşiği olan **6b** bileşiği, aldehit (**5b**) ve ester (**7b**) bileşiklerinden daha yüksek süpürme aktivitesi göstermiştir. Metil grubu bağlı olan bileşiklerde halkadan elektron çeken aldehit ve ester grubu bileşikleri (**5c** ve **7c**), elektron sağlayan alkol bileşiği olan **6c**'den daha yüksek süpürme aktivitesi göstermiştir. Yapıda klor bulunduğu yere ester ve aldehit bileşikleri (**7d** ve **5d**) alkol bileşiğinden (**6d**) daha yüksek süpürme aktivitesi göstermiştir. Flor grubu bulunan bileşik serisinde ester ve aldehit bileşiği (**7e** ve **5e**) alkol bileşiğinden (**6e**) daha yüksek süpürme aktivitesi göstermiştir. 3-metoksi-4-hidroksi (vanilin) temelli bileşik serisinde, metoksi grubu bulunan bileşiklerin (**5f**, **6f**, **7f**), halkada elektron sağlayıcı alkol grubu (**6f**) bulunduğu süpürme aktivitesi halkadan elektron çekici gruplar bulunduğu (ester, aldehit) (**7f**, **5f**) süpürme aktivitelerinden daha yüksektir. İzopropil serisinde (**5g**, **6g**, **7g**) ise aldehit ve ester grubu bileşikleri (**7g** ve **5g**) alkol bileşiği olan **6g**'den daha yüksek süpürme aktivitesine sahiptir. Metil grubu bağlı olan bileşik serisinde (**5h**, **6h**, **7h**) aldehit ve ester bileşiklerinin (**5h** ve **7h**) süpürme aktiviteleri, alkol bileşiğinden (**6h**) daha yüksektir. Klor grubu bulunan bileşik serisinde (**5i**, **6i**, **7i**) alkol bileşiği (**6i**), ester bileşiğinden (**7i**) ve aldehit bileşiğinden (**5i**) daha yüksek süpürme etkisine sahip olduğu görülmüştür. Flor grubu bulunan bileşik serisinde alkol bileşiği (**6j**) ester bileşiği (**7j**) ve aldehit bileşiğinden (**5j**) daha yüksek süpürme aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir.

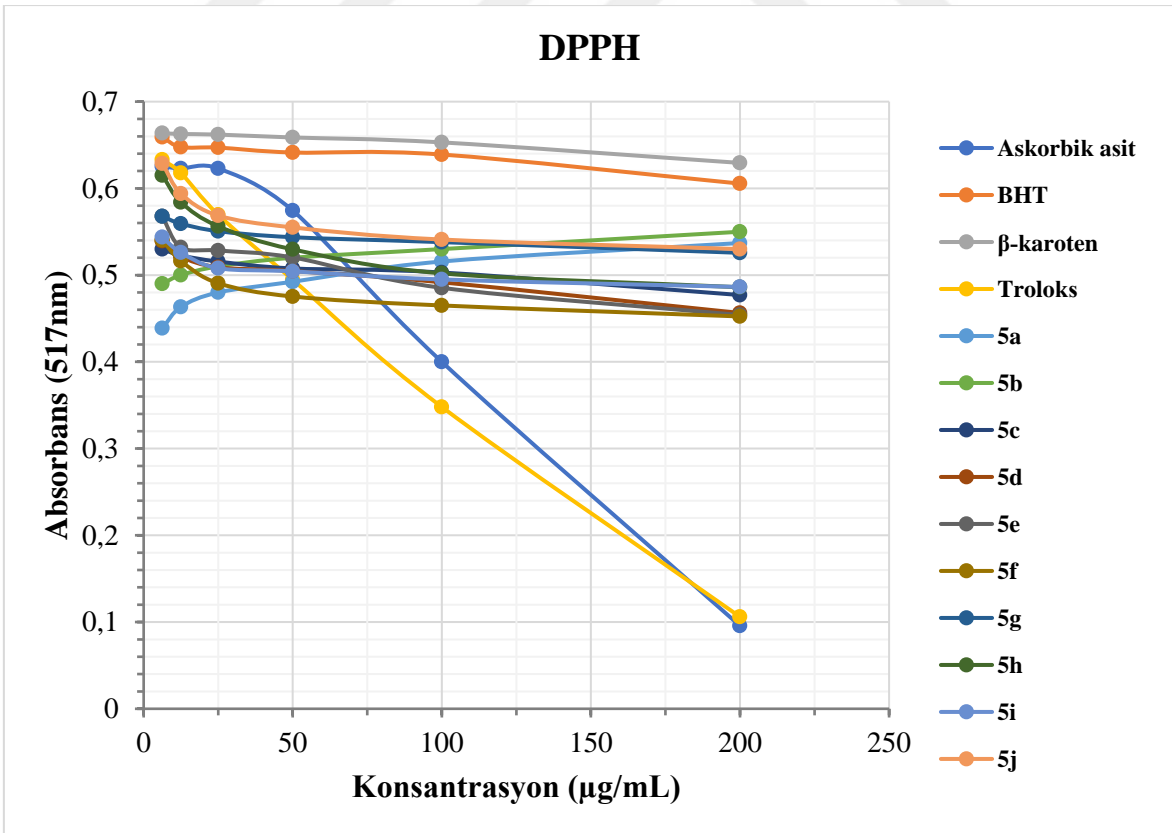
5a-5j bileşiklerinin DPPH[•] ve ABTS^{•+} radikal giderme aktivite grafikleri şekil 4.13 ve 4.14'de, **6a-6j** bileşiklerinin DPPH[•] ve ABTS^{•+} radikal giderme aktivite grafikleri şekil 4.15 ve 4.16'da, **7a-7j** bileşiklerinin DPPH[•] ve ABTS^{•+} radikal giderme aktivite grafikleri şekil 4.17 ve 4.18'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.5 Bileşiklerin ABTS^{•+} ve DPPH[•] radikal giderme IC₅₀ sonuçları

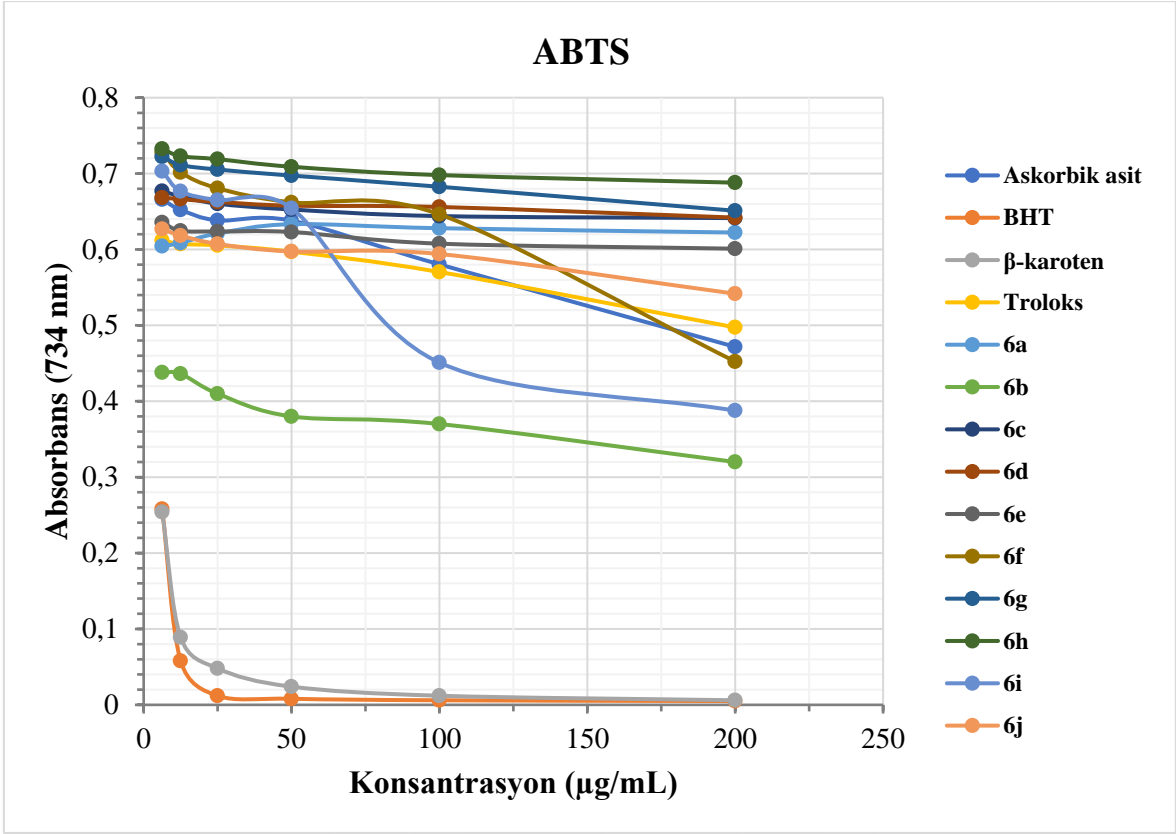
Antioksidant Bileşikler	DPPH [•] giderme		ABTS ^{•+} giderme	
	<i>r</i> ²	IC ₅₀	<i>r</i> ²	IC ₅₀
Askorbik asit	0,9765	3,05	0,9841	35,15
Troloks	0,9962	6,76	0,9962	19,20
BHT	0,9912	10,73	0,8094	4,82
β-Karoten	0,9769	9,74	0,9197	4,78
5a	0,8352	8,78	0,9225	21,41
5b	0,9055	8,76	0,9694	35,15
5c	0,9506	8,91	0,9712	4,99
5d	0,9214	8,92	0,9746	5,98
5e	0,8898	9,11	0,9299	5,93
5f	0,9775	9,31	0,9702	5,96
5g	0,8495	9,15	0,8386	5,99
5h	0,7572	9,48	0,8215	6,01
5i	0,9596	8,94	0,9212	5,81
5j	0,8201	9,59	0,9241	5,91
6a	0,9105	8,72	0,8556	23,39
6b	0,9177	8,65	0,9188	7,79
6c	0,8828	8,91	0,7278	5,98
6d	0,8651	9,08	0,9593	5,99
6e	0,8232	8,96	0,8615	5,93
6f	0,8586	9,36	0,9399	5,23
6g	0,9111	9,95	0,9757	6,21
6h	0,7705	9,39	0,8752	6,26
6i	0,9365	9,16	0,9028	5,11
6j	0,8901	9,49	0,9505	5,78
7a	0,8973	8,48	0,8274	28,80
7b	0,8492	8,70	0,8829	33,78
7c	0,9329	9,16	0,9026	5,89
7d	0,8651	8,89	0,8346	5,29
7e	0,9493	8,91	0,9663	5,50
7f	0,9029	8,86	0,9257	5,28
7g	0,8157	9,13	0,8105	6,24
7h	0,9453	9,25	0,9794	5,28
7i	0,7609	9,42	0,922	5,57
7j	0,7579	9,53	0,9961	5,79



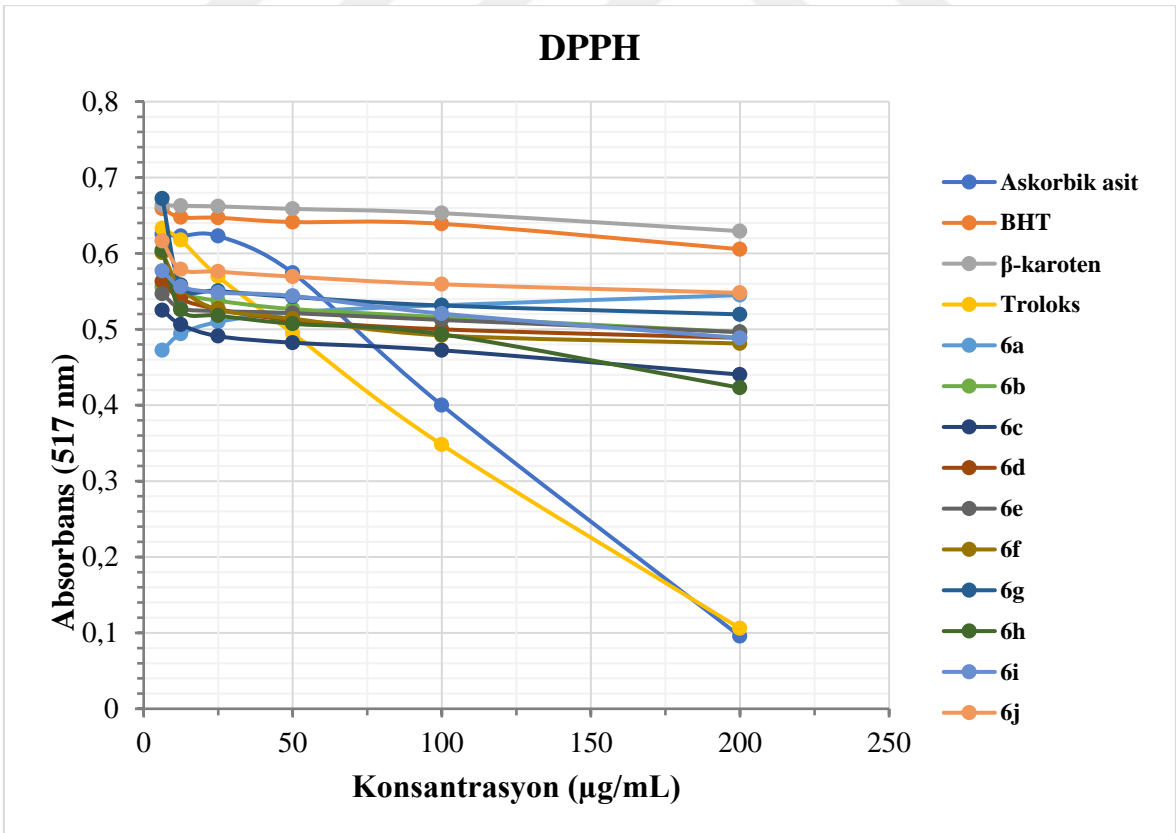
Şekil 4.13 5a-5j bileşiklerinin ABTS•+ radikal giderme aktivite grafiği



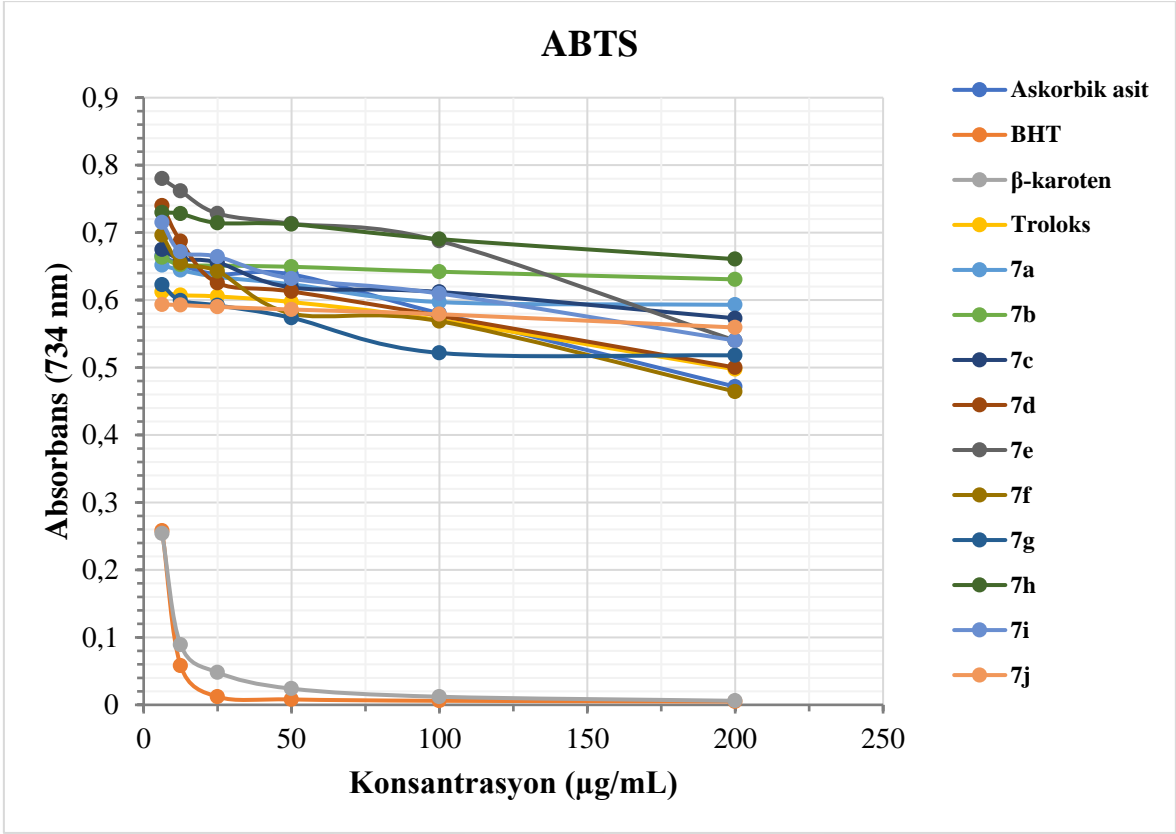
Şekil 4.14 5a-5j bileşiklerinin DPPH• radikal giderme aktivite grafiği



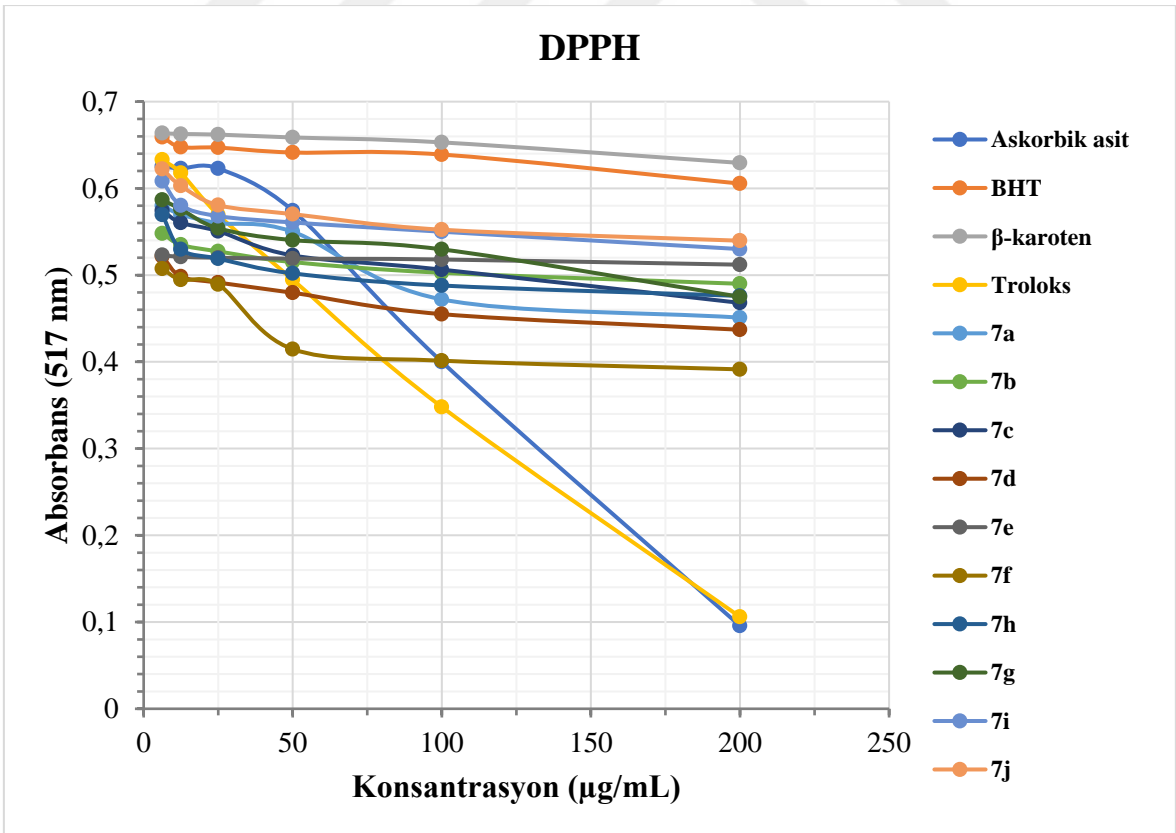
Şekil 4.15 6a-6j bileşiklerinin ABTS•+ radikal giderme aktivite grafiği



Şekil 4.16 6a-6j bileşiklerinin DPPH• radikal giderme aktivite grafiği



Şekil 4.17 7a-7j bileşiklerinin ABTS•+ radikal giderme aktivite grafiği



Şekil 4.18 6a-6j bileşiklerinin DPPH• radikal giderme aktivite grafiği

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin antioksidan kapasiteleri Cu^{+2} indirgeme antioksidan kapasite yöntemi (CUPRAC) metodu ile belirlenmiştir. Cu^{+2} İndirgeme Antioksidan Kapasite Yöntemi (CUPRAC), Cu^{+2} -neokuproin kompleksi bulunan ortama antioksidan çözeltisi eklenmesi sonucunda Cu^{+1} -neokuproine indirgenmesi temeline dayanır (Özyürek et al., 2011). Sentezlenen bileşiklerin antioksidan kapasite tayinin de (CUPRAC metodu) standart olarak β -karoten, BHT, Troloks, askorbik asit kullanıldı. Analiz sonuçları çizelge 4.6'da gösterilmiştir. **7g** ve **7i**, bileşikleri β -karoten, BHT, Troloks standartlarından daha yüksek aktivite göstermiştir. **6j** ve **7j** bileşikleri BHT ve β -karoten'den yüksek aktivite göstermiştir. Aynı konsantrasyonda (200 $\mu\text{g/mL}$) azalma kapasiteleri Askorbik asit > 7g > 7i > Troloks > 6j > 7j > BHT > 7c > 5g > 6i > β -karoten > 6g > 5f > 6h > 7d > 5c > 7e > 6f > 7b > 6b > 5j > 7a > 5a > 5d > 5b > 6c > 7f > 7h > 5i > 5h > 6d > 6a > 5e > 6e şeklindedir. Genel olarak asetil ester bileşiklerinin daha yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlemlenmiştir.

Çizelge 4.6 Bileşiklerin CUPRAC metodu ile Cu²⁺ indirgeme kapasite değerleri

Cu²⁺- Cu⁺ indirgeme		
Antioksidanlar	λ₄₅₀*	r²
Troloks	0,1735 ± 0,002	0,9495
BHT	0,1512 ± 0,001	0,9729
β-Karoten	0,0875 ± 0,001	0,9495
Askorbik asit	0,9605 ± 0,002	0,9801
5a	0,0675 ± 0,003	0,8539
5b	0,0655 ± 0,004	0,9779
5c	0,0738 ± 0,001	0,9608
5d	0,0667 ± 0,002	0,9556
5e	0,0626 ± 0,001	0,9252
5f	0,0823 ± 0,004	0,9342
5g	0,0925 ± 0,002	0,9797
5h	0,0634 ± 0,004	0,9780
5i	0,0632 ± 0,003	0,9675
5j	0,0687 ± 0,005	0,8756
6a	0,0635 ± 0,002	0,8966
6b	0,0687 ± 0,003	0,9191
6c	0,0641 ± 0,004	0,9321
6d	0,0637 ± 0,003	0,9404
6e	0,0629 ± 0,001	0,9015
6f	0,0673 ± 0,001	0,9760
6g	0,0847 ± 0,002	0,9432
6h	0,0773 ± 0,003	0,9339
6i	0,0882 ± 0,002	0,9327
6j	0,1587± 0,001	0,9765
7a	0,0674 ± 0,001	0,9834
7b	0,0681 ± 0,003	0,9547
7c	0,1114± 0,004	0,8389
7d	0,0754 ± 0,005	0,8169
7e	0,0684 ± 0,003	0,8876
7f	0,0642 ± 0,001	0,9735
7g	0,2784 ± 0,002	0,9945
7h	0,0657 ± 0,002	0,9355
7i	0,1991 ± 0,001	0,9487
7j	0,1548 ± 0,003	0,9879

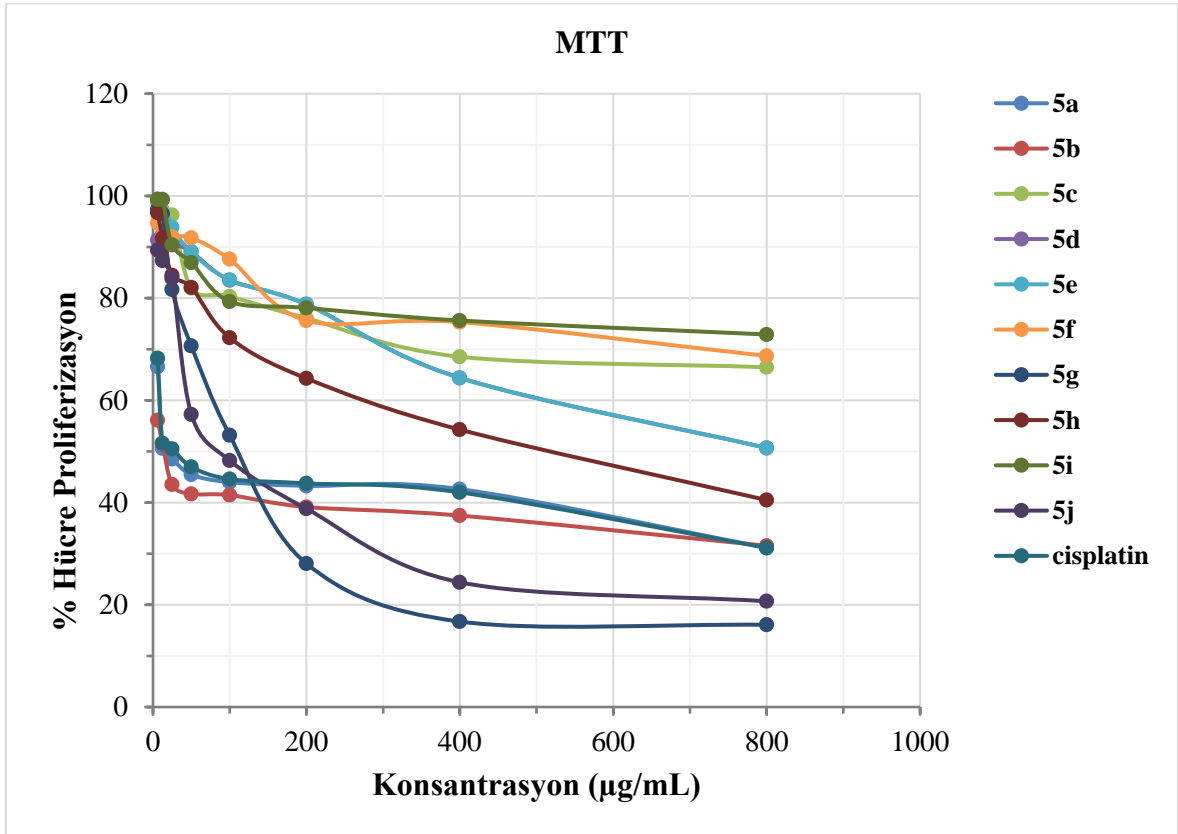
4.8. Antikanser Aktivite Bulguları

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin antikanser aktiviteleri Hela hücre hattına karşı incelendi. Hela hücreleri, bileşiklerin (**5a-j**, **6a-j**, **7a-j**) artan konsantrasyonları ile işleme tabi tutulmuş ve maddenin bu hücreler üzerindeki anti-proliferasyon (çoğalım önleyici) etkilerini belirlemek için MTT hücre proliferasyon analizi yapılmıştır. Pozitif kontrol bileşiği olarak en etkili antikanser ajanlarından biri olan cisplatin kullanıldı. Elde edilen sonuçlar göre, tedavi edilmeyen kontrollere kıyasla hücre proliferizasyonunda doza bağlı düşüşler olduğu tespit edildi ($p < 0.05$). Sentezlenen bileşiklerin antikanser IC₅₀ değerleri çizelge 4.7’de gösterilmiştir.

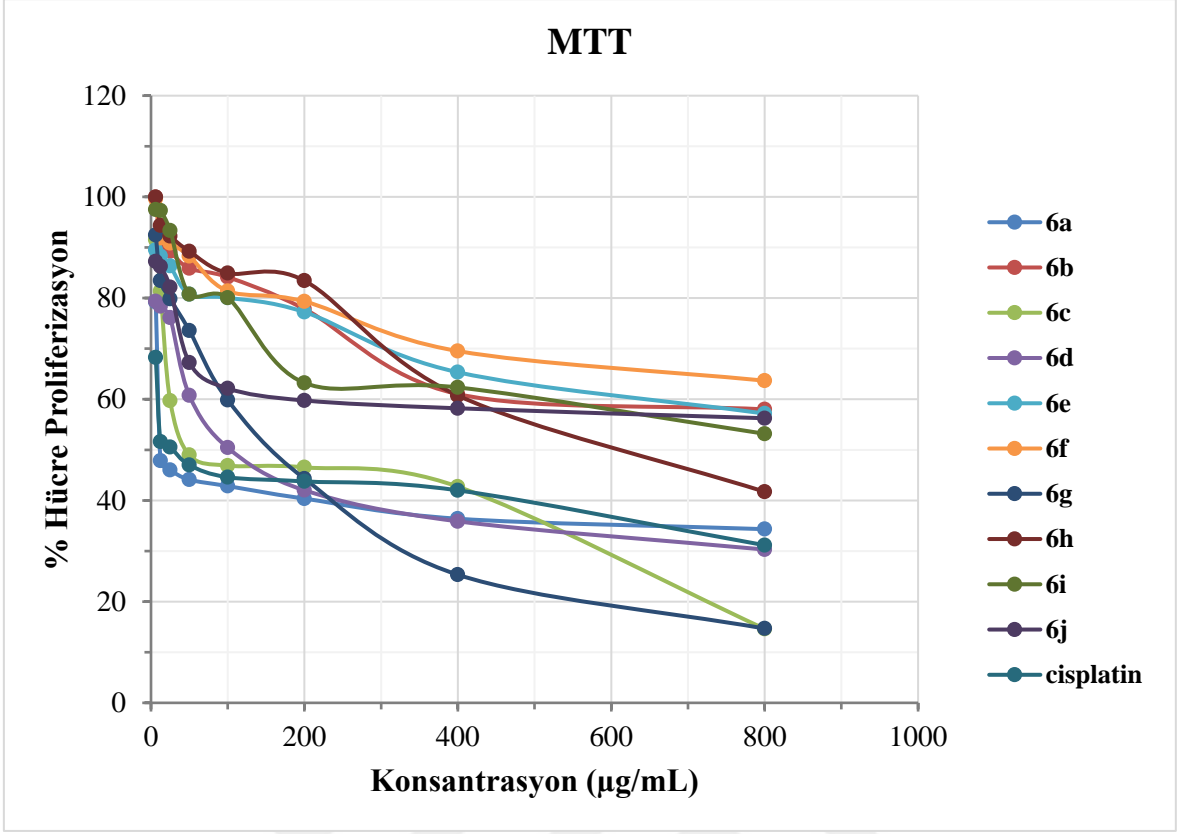
Çizelge 4.7 Sentezlenen bileşiklerin hela hücresi üzerindeki sitotoksik etkileri

Bileşik	MTT	Bileşik	MTT
5a	10,84	6f	70,75
5b	8,85	6g	79,34
5c	77,73	6h	70,75
5d	75,02	6i	60,90
5e	50,12	6j	72,60
5f	129,12	7a	2177,92
5g	112,71	7b	75,01
5h	1394,12	7c	67,7
5i	181,87	7d	127,64
5j	57,07	7e	58,03
6a	11,74	7f	63,48
6b	237,02	7g	72,77
6c	49,03	7h	58,01
6d	62,86	7i	19,78
6e	64,48	7j	60,24
		Cisplatin	16,30

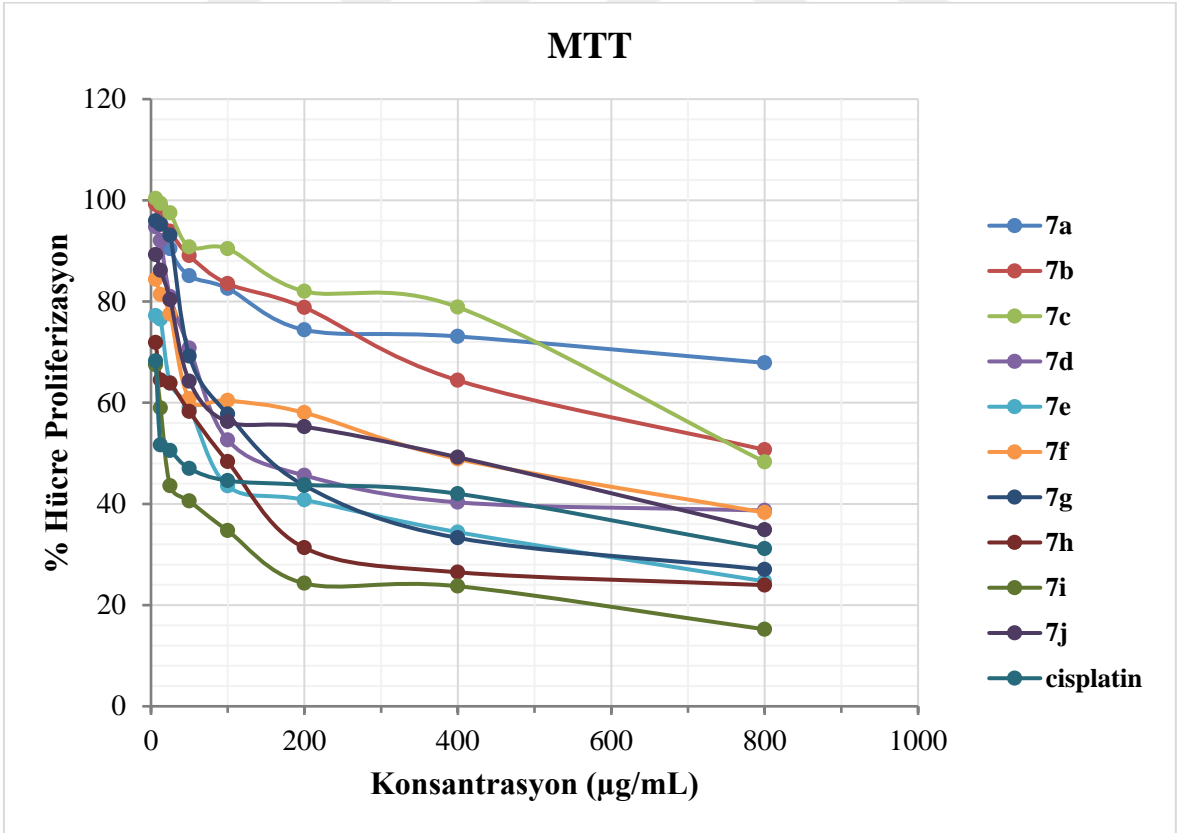
Antikanser sonuçları incelendiğinde aldehit serisi bileşikleri (**5a-5j**) kendi aralarında kıyaslayacak olursak, genel olarak 4-pozisyonundaki aromatik halkasında elektron sağlayıcı metoksi grubu bulunmayan bileşiklerin aktiviteleri, elektron sağlayıcı metoksi grubu bulunan (vanilin serisi) bileşiklerden daha yüksektir. Ayrıca tez kapsamında sentezlenen 1,4-disubstitüe triazol bileşiklerinin 1 pozisyonundaki fenil grubunda elektron sağlayıcı ve 4 pozisyonundaki fenil grubunun ise elektron çekici gruplar içeren **5a**, **5b** ve **6a** bileşiklerinin referans bileşik olarak cisplatin'den çok daha yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. **5a-5j** bileşiklerinin Hela hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri şekil 4.13'de, **6a-6j** bileşiklerinin Hela hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri şekil 4.14'de, **7a-7j** bileşiklerinin Hela hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri şekil 4.15'de gösterilmiştir.



Şekil 4.19 5a-5j bileşiklerinin Hela hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri



Şekil 4.20 6a-6j bileşiklerinin HeLa hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri



Şekil 4.21 7a-7j bileşiklerinin HeLa hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan doktora tez çalışması neticesinde, yapısında 1,2,3-triazol halkası bulunan 1,4-disubstitüe bileşikler sentezlenmiş olup yapıları karakterize edilmiştir. Ardından sentezlenen bu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite, α -amilaz enzim inhibisyon, antioksidan ve antikanser çalışmaları yapılmış olup farklı grupların aktiviteye olan etkileri incelenmiştir. 1,2,3-triazol omurgasına sahip bileşikler, propargil grubu bulunan karbonil bileşikler ile azid bileşiklerinin “click reaksiyonu” sonucu elde edilmiş olup **5a-5j** bileşikleri sentezlenmiştir. Daha sonra sentezlenen bu bileşiklerin (**5a-5j**) aldehit ucu sodyumborhidrür varlığında indirgenerek **6a-6j** bileşikleri sentezlenmiştir. Son olarak **6a-6j** bileşiklerinin asetil klorür ile tepkimesinden asetil esterleri (**7a-7j**) sentezlenmiştir. Tez kapsamında 30 tane bileşik sentezlenmiş olup yapıları FTIR, ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektroskopik yöntemleri kullanılarak karakterize edilmiştir. Elde edilen bileşiklerin saflıkları elementel analiz ile belirlenmiştir. Ayrıca sentezlenen 3 adet bileşiğin tek kristali elde edilmiş ve molekül yapıları X-ışını kırınım yöntemi kullanılarak aydınlatılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin maya (*Candida albicans*) ve bazı bakterilere karşı (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*) antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. *E.coli* bakterisine karşı **5e** ve **7c** bileşikleri ilaç olan gentamisin ile kıyaslandığında aynı inhibisyon zonu göstermiştir (12 mm). **6b** bileşiği *Bacillus cereus* bakterisine karşı ilaç olan gentamisin ile kıyaslandığında yaklaşık aynı etkiyi göstermiştir (14 mm). **6a** bileşiği *Candida albicans* mayasına karşı (8 mm) ilaç olan amikasin (12 mm) ile kıyaslandığında amikasin’e yakın değerlerde etki göstermiştir. Daha yüksek konsantrasyonda çalışılırsa aktivitelerin artacağı düşünülmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin α -amilaz enzim inhibisyon çalışmaları *in vitro* ortamda yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar neticesinde sentezlenen bileşiklerden bazılarının standart ilaç akarboz (IC_{50} : 891) ile kıyaslandığında daha düşük IC_{50} değerlerine sahip olması antidiyabetik çalışmalar için ümit vermektedir. Özellikle 4-pozisyonundaki aromatik halkasında elektron sağlayan metoksi grubu bulunan bileşiklerin (**5f-5j**, **6f-6j**, **7f-7j**) aktiviteleri metoksi grubu bulunmayan bileşiklere göre (**5a-5e**, **6a-6e**, **7a-7e**) daha yüksek çıktığı tespit edilmiştir. Ayrıca **7i** bileşiği, standart ilaç akarboza göre yaklaşık 18 kat daha güçlü aktivite göstermiştir. Sonuçları incelediğimizde bu bileşiklerin ileride diyabet ile ilgili yapılacak çalışmalara ışık tutabileceği düşünülmektedir.

Bileşiklerin DPPH• radikal giderme çalışmaları incelendiğinde, triazol bileşiklerinin 1-pozisyonundaki aromatik halkada elektron sağlayıcı, 4 pozisyonundaki aromatik halkada ise elektron çekici gruplar (aldehit, ester) bulunan bileşiklerin DPPH• radikal giderme aktiviteleri, 4 pozisyonunda elektron sağlayıcı grup bulunan (alkol) bileşiklere göre daha yüksek çıkmıştır. **6g** bileşiği dışındaki diğer tüm bileşikler BHT ve β -karoten standart maddelerinden daha iyi DPPH• giderme aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir.

ABTS•⁺ radikal giderme aktivite sonuçlarına göre, **5a**, **5b**, **7a**, **6a**, **7b** bileşikleri hariç diğer tüm bileşikler askorbik asit ve Troloks standart maddelerinden daha etkili giderme etkisi göstermiştir. Özellikle **5c** bileşiği, β -karoten ve BHT standart maddeleri ile yaklaşık aynı giderme aktivitesine sahiptir.

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin antioksidan kapasiteleri Cu⁺² indirgeme antioksidan kapasite yöntemi (CUPRAC) metodu ile belirlenmiştir. Standart olarak β -karoten, BHT, Troloks, askorbik asit kullanılmıştır. Genel olarak ester bileşiklerinin daha yüksek Cu⁺² indirgeme kapasitesine sahip olduğu gözlenmiştir. Özellikle **7g** ve **7i** bileşikleri β -karoten, BHT, Troloks standartlarından daha yüksek Cu⁺² indirgeme kapasitesi sergilemişlerdir.

Sentezlenen bileşiklerin Hela hücre hattına karşı yapılan antikanser çalışma sonuçlarına göre tüm bileşiklerin IC₅₀ değerleri incelendiğinde **5a** (IC₅₀:10,84 μ g/mL), **5b** (IC₅₀: 8,85 μ g/mL) ve **6a** (IC₅₀:11,74 μ g/mL) bileşikleri Hela hücre hattına karşı çok güçlü antitümör aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Sonuçlara baktığımızda bu üç bileşiğin antikanser ajan adayları olma potansiyeline sahip olduğu ve ileride yapılacak başka farmakolojik çalışmalarda kullanılabileceği göstermektedir.

KAYNAKLAR

- A. W. Bauer, M. D. W. M. M. K. (1966). Technical section. *Americana Journal Clinical Pathology*, 45, 493–496.
- A del Cuville, J Sastre, J Montoro, I Jáuregui, M Ferrer, I Dávila, J Bartra, J Mullol, A. V. (2007). Use of antihistamines in pediatrics. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 17(2), 28–40.
- Adis, A. B.-E. and G. L. P. (2000). Nelfinavir an update on its use in HIV infection. *Adis Drug Evaluation*, 59(3), 581–620.
- Aher, N. G., Pore, V. S., Mishra, N. N., Kumar, A., Shukla, P. K., Sharma, A., & Bhat, M. K. (2009). Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19, 759–763.
- Ahsanullah, Schmieder, P., Kühne, R., & Rademann, J. (2009). Metal-free, regioselective triazole ligations that deliver locked cis peptide mimetics. *Angewandte Chemie - International Edition*, 48, 5042–5045.
- Albayrak, S., Sağdıç, O., Aksoy, A., & Kelimeler, A. (2010). Bitkisel ürünlerin ve gıdaların antioksidan kapasitelerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 26(4), 401–409.
- Ali, A., Corrêa, A. G., Alves, D., Zukerman-Schpector, J., Westermann, B., Ferreira, M. A. B., & Paixão, M. W. (2014). An efficient one-pot strategy for the highly regioselective metal-free synthesis of 1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles. *Chemical Communications*, 50, 11926–11929.
- Ali, I., Lone, M. N., Alothman, Z. A., & Alwarthan, A. (2017). Insights into the pharmacology of new heterocycles embedded with oxopyrrolidine rings: DNA binding, molecular docking, and anticancer studies. *Journal of Molecular Liquids*, 234, 391–402.
- Angajala, K. K., Vianala, S., Macha, R., Raghavender, M., Thupurani, M. K., & Pathi, P. J. (2016). Synthesis, anti-inflammatory, bactericidal activities and docking studies of novel 1,2,3-triazoles derived from ibuprofen using click chemistry. *SpringerPlus*, 5, 1–15.
- Arshad, M. (2014). An insight to the synthetically obtained triazole possessing numerous biological activities. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(9), 16–23.

- Asgari, M. S., Mohammadi-Khanaposhtani, M., Sharafi, Z., Faramarzi, M. A., Rastegar, H., Nasli Esfahani, E., Bandarian, F., Ranjbar Rashidi, P., Rahimi, R., Biglar, M., Mahdavi, M., & Larijani, B. (2020). Design and synthesis of 4,5-diphenyl-imidazol-1,2,3-triazole hybrids as new anti-diabetic agents: in vitro α -glucosidase inhibition, kinetic and docking studies. *Molecular Diversity*.
- Ashok, D., Chiranjeevi, P., Kumar, A. V., Sarasija, M., Krishna, V. S., Sriram, D., & Balasubramanian, S. (2018). 1,2,3-Triazole-fused spirochromenes as potential anti-tubercular agents: synthesis and biological evaluation. *RSC Advances*, 8, 16997–17007.
- Ashour, H. F., Abou-zeid, L. A., El-Sayed, M. A. A., & Selim, K. B. (2020). 1,2,3-Triazole-chalcone hybrids: synthesis, in vitro cytotoxic activity and mechanistic investigation of apoptosis induction in multiple myeloma RPMI-8226. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 189, 112062.
- Assis, Shalom P. De O., Da Silva, M. T., Da Silva, F. T., Sant'Anna, M. P., De Albuquerque Tenório, C. M. B., Brito Dos Santos, C. F., Da Fonseca, C. S. M., Seabra, G., Lima, V. L. M., & De Oliveira, R. N. (2019). Design and synthesis of triazole-phthalimide hybrids with anti-inflammatory activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 67(2), 96–105.
- Assis, Shalom Pôrto De Oliveira, Silva, M. T. Da, De Oliveira, R. N., & Lima, V. L. D. M. (2012). Synthesis and anti-inflammatory activity of new alkyl-substituted phthalimide 1H-1,2,3-triazole derivatives. *The Scientific World Journal*, 2012, 1–8.
- Atkinson, M. R., & Polya, J. B. (1952). Triazoles. part I. unsymmetrical einhorn-brunner and related pellizzari reactions. *J. Chem. Soc.*, 3418–3422.
- Avula, S. K., Khan, A., Rehman, N. U., Anwar, M. U., Al-Abri, Z., Wadood, A., Riaz, M., Csuk, R., & Al-Harrasi, A. (2018). Synthesis of 1H-1,2,3-triazole derivatives as new α -glucosidase inhibitors and their molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry*, 81, 98–106.
- Azerang, P., Rezayan, A. H., Sardari, S., Kobarfard, F., Bayat, M., & Tabib, K. (2012). Synthesis and biological evaluation of propargyl acetate derivatives as anti-mycobacterial agents. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20(90), 1–5.
- Aziz Ali, A., Gogoi, D., Chaliha, A. K., Buragohain, A. K., Trivedi, P., Saikia, P. J., Gehlot, P. S., Kumar, A., Chaturvedi, V., & Sarma, D. (2017). Synthesis and biological evaluation of novel 1,2,3-triazole derivatives as anti-tubercular agents.

- Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 27(16), 3698–3703.
- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(2), 71–79.
- Bandyopadhyay, D., & Banik, B. K. (2015). Microwave-Induced synthesis of heterocycles of medicinal interests. *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles* (pp. 517–557). Elsevier Inc.
- Bashary, R., & Khatik, G. L. (2019). Design, and facile synthesis of 1,3 diaryl-3-(arylamino)propan-1-one derivatives as the potential alpha-amylase inhibitors and antioxidants. *Bioorganic Chemistry*, 82, 156–162.
- Batra, N., Rajendran, V., Agarwal, D., Wadi, I., Ghosh, P. C., Gupta, R. D., & Nath, M. (2018). Synthesis and antimalarial evaluation of [1, 2,3]-triazole-tethered sulfonamide-berberine hybrids. *ChemistrySelect*, 3(34), 9790–9793.
- Belkheira, M., El Abed, D., Pons, J. M., & Bressy, C. (2011). Organocatalytic synthesis of 1,2,3-triazoles from unactivated ketones and arylazides. *Chemistry - A European Journal*, 17(46), 12917–12921.
- Berg, R., & Straub, B. F. (2013). Advancements in the mechanistic understanding of the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 9, 2715–2750.
- Bernadette Cusack, Albert Nelson, E. R. (1994). Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sciences*, 114(1), 559–565.
- Bernard W. Stewart, C. P. W. (2014). World Cancer Report 2014. *World Health Organization*.
- Boechat, N., Ferreira, M. D. L. G., Pinheiro, L. C. S., Jesus, A. M. L., Leite, M. M. M., Júnior, C. C. S., Aguiar, A. C. C., De Andrade, I. M., & Krettli, A. U. (2014). New compounds hybrids 1H-1,2,3-triazole-quinoline against plasmodium falciparum. *Chemical Biology and Drug Design*, 84(3), 325–332.
- Bonandi, E., Christodoulou, M. S., Fumagalli, G., Perdicchia, D., Rastelli, G., & Passarella, D. (2017). The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. *Drug Discovery Today*, 22(10), 1572–1581.
- Bozorov, K., Zhao, J., & Aisa, H. A. (2019). 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: a recent overview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27, 3511–3531.

- Bryan-Marrugo, O. L., Ramos-Jiménez, J., Barrera-Saldaña, H., Rojas-Martínez, A., Vidaltamayo, R., & Rivas-Estilla, A. M. (2015). History and progress of antiviral drugs: From acyclovir to direct-acting antiviral agents (DAAs) for hepatitis c. *Medicina Universitaria*, *17*(68), 165–174.
- Can, Ö. D., Osmaniye, D., Demir Özkay, Ü., Sağlık, B. N., Levent, S., Ilgın, S., Baysal, M., Özkay, Y., & Kaplancıklı, Z. A. (2017). MAO enzymes inhibitory activity of new benzimidazole derivatives including hydrazone and propargyl side chains. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *131*, 92–106.
- Cancer Facts & Figures (2016). *American Cancer Society*.
- Cappuccino, J. G., & Welsh, C. T. (2019). *Microbiology: a laboratory manual* (12th ed.). San Francisco: Pearson/Benjamin Cummings.
- Carreiro, E. P., Sena, A. M., Puerta, A., Padrón, J. M., & Burke, A. J. (2020). Synthesis of novel 1,2,3-triazole-dihydropyrimidinone hybrids using multicomponent 1,3-dipolar cycloaddition (click)-biginelli reactions: anticancer activity. *Synlett*, *31*(6), 615–621.
- Cassamale, T. B., Costa, E. C., Carvalho, D. B., Casseiro, N. S., Tomazela, C. C., Marques, M. C. S., Ojeda, M., Matos, M. F. C., Albuquerque, S., Arruda, C. C. P., & Baroni, A. C. M. (2016). Synthesis and antitrypanosomastid activity of 1,4-diaryl-1,2,3-triazole analogues of neolignans veraguensis, grandisin and machilin G. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, *27*(7), 1217–1228.
- Chawla, A., & Kaur, P. (2013). A systemic review: microwave synthesis as a part of green chemistry for the synthesis. *International Research Journal of Pharmacy*, *4*(1), 49–72.
- Chen, D., Zhou, X., Chen, X., Huang, L., Xi, X., Ma, C., Zhou, M., Wang, L., & Chen, T. (2019). Evaluating the bioactivity of a novel antimicrobial and anticancer peptide, dermaseptin-PS4(Der-PS4), from the skin secretion of phyllomedusa sauvagii. *Molecules*, *24*, 2974.
- Cheng, G., Zeng, X., Shen, J., Wang, X., & Cui, X. (2013). A Metal-free multicomponent cascade reaction for the regiospecific synthesis of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles. *Angewandte Chemie - International Edition*, *52*, 13265–13268.
- Cheng, H., Wan, J., Lin, M. I., Liu, Y., Lu, X., Liu, J., Xu, Y., Chen, J., Tu, Z., Cheng, Y. S. E., & Ding, K. (2012). Design, synthesis, and in vitro biological evaluation of 1 H - 1,2,3-triazole-4-carboxamide derivatives as new anti-influenza a agents targeting virus nucleoprotein. *Journal of Medicinal Chemistry*, *55*(5), 2144–2153.

- Christopher D. Hein, Xin-Ming Liu, D. W. (2008). Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences. *Pharm Res.*, 25(10), 1–7.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. (2012). *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests: Approved standard - Eleventh edition* (Vol. 32, Issue 1).
- Cook, T. L., Walker, J. A., & Mack, J. (2013). Scratching the catalytic surface of mechanochemistry: a multi-component CuAAC reaction using a copper reaction Vial. *Green Chemistry*, 15(3), 617–619.
- Costa, E. C., Cassamale, T. B., Carvalho, D. B., Bosquiroli, L. S. S., Ojeda, M., Ximenes, T. V., Matos, M. F. C., Kadri, M. C. T., Baroni, A. C. M., & Arruda, C. C. P. (2016). Antileishmanial activity and structure-activity relationship of triazolic compounds derived from the neolignans grandisin, veraguensin, and machilin G. *Molecules*, 21(802), 1–11.
- Creary, X., Anderson, A., Brophy, C., Crowell, F., & Funk, Z. (2012). Method for assigning structure of 1,2,3-triazoles. *Journal of Organic Chemistry*, 77(19), 8756–8761.
- Cruz, M. C., Bartlett, M. S., & Edlind, T. D. (1994). In vitro susceptibility of the opportunistic fungus *Cryptococcus neoformans* to anthelmintic benzimidazoles. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 38(2), 378–380.
- Cunha, A. C., Jordão, A. K., Souza, M. C. B. V. de, Ferreira, V. F., Almeida, M. C. B. de, Wardell, J. L., & Tiekink, E. R. T. (2016). 1-Anilino-5-methyl-1 H -1,2,3-triazole-4-carbaldehyde. *IUCrData*, 1(1), 4–10.
- D’Hooghe, M., Vandekerckhove, S., Mollet, K., Vervisch, K., Dekeukeleire, S., Lehoucq, L., Lategan, C., Smith, P. J., Chibale, K., & De Kimpe, N. (2011). Synthesis of 2-amino-3-arylpropan-1-ols and 1-(2,3-diaminopropyl)-1,2,3- triazoles and evaluation of their antimalarial activity. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 7, 1745–1752.
- Da Rocha, D. R., Santos, W. C., Lima, E. S., & Ferreira, V. F. (2012). Synthesis of 1,2,3-triazole glycoconjugates as inhibitors of α -glucosidases. *Carbohydrate Research*, 350, 14–19.
- Dahm, R. (2008). Discovering DNA: Friedrich Miescher and the early years of nucleic acid research. *Human Genetics*, 122, 565–581.
- Dai, Zhi-Cheng, Yong-Fei Chen, M. Z. (2015). Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole phenylhydrazone derivatives. *Org. Biomol. Chem.*, 13, 477–486.

- Dalvie, D. K., Kalgutkar, A. S., Khojasteh-Bakht, S. C., Obach, R. S., & O'Donnell, J. P. (2002). Biotransformation reactions of five-membered aromatic heterocyclic rings. *Chemical Research in Toxicology*, *15*(3), 269–299.
- Dasari, S. R., Tondepu, S., Vadali, L. R., & Seelam, N. (2019). Design, synthesis and molecular modeling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs tagged substituted 1,2,3-triazole derivatives and evaluation of their biological activities. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, *56*(4), 1318–1329.
- De Clercq, E. (2002). Strategies in the design of antiviral drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, *1*, 13–25.
- Deiters, A., & Martin, S. F. (2004). Synthesis of oxygen- and nitrogen-containing heterocycles by ring-closing metathesis. *Chem. Rev.*, *104*, 2199–2238.
- Deng, S., Wang, Y., Inui, T., Chen, S., Norman, R., Cho, S., Franzblau, S. G., & Pauli, G. F. (2009). Anti-TB polyynes from the roots of angelica sinensis. *Phytother Res.*, *22*(7), 878–882.
- Devender, N., Gunjan, S., Chhabra, S., Singh, K., Pasam, V. R., Shukla, S. K., Sharma, A., Jaiswal, S., Singh, S. K., Kumar, Y., Lal, J., Trivedi, A. K., Tripathi, R., & Tripathi, R. P. (2016). Identification of β -amino alcohol grafted 1,4,5 trisubstituted 1,2,3-triazoles as potent antimalarial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *109*, 187–198.
- Dhakshinamoorthy, A., & Garcia, H. (2014). Metal-organic frameworks as solid catalysts for the synthesis of nitrogen-containing heterocycles. *Chemical Society Reviews*, *43*, 5750–5765.
- Dheer, D., Singh, V., & Shankar, R. (2017). Medicinal attributes of 1,2,3-triazoles: Current developments. *Bioorganic Chemistry*, *71*, 30–54.
- Dong, H. R., & Wu, J. G. (2018). Design, synthesis and anticancer activity evaluation of aziridine-1,2,3-triazole hybrid derivatives. *Heterocyclic Communications*, *24*(2), 109–112.
- Donza, M. R. H., Dantas, R. F., Aguiar, T. L. C. De, Neto, J. D. M. R., Kaiser, R., Silva-jr, F. P., & Ferreira, S. B. (2010). Synthesis of glycosylated 1, 2, 3-triazoles and evaluation of the antidiabetic activity.
- Eichler, H. G., Korn, A., Gasic, S., Pirson, W., & Businger, J. (1984). The effect of a new specific α -amylase inhibitor on post-prandial glucose and insulin excursions in normal subjects and Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, *26*(4),

278–281.

- Ellouz, M., Sebbar, N. K., Fichtali, I., Ouzidan, Y., Mennane, Z., Charof, R., Mague, J. T., Urrutigoity, M., & Essassi, E. M. (2018). Synthesis and antibacterial activity of new 1,2,3-triazolylmethyl-2H-1,4-benzothiazin-3(4H)-one derivatives. *Chemistry Central Journal*, *12*(123), 1–12.
- Esmailpour, M., Javidi, J., & Davan, E. E. (2018). Click Synthesis of 1-Aryl-1,2,3-triazole derivatives catalyzed by recyclable ligand complex of copper(II) supported on superparamagnetic Fe₃O₄@SiO₂ nanoparticles. *Iranian Journal of Science and Technology, Transaction A: Science*, *42*(2), 487–496.
- Ferreira, S., Sodero, A. C. R., Cardoso, M. F. C., Lima, E. S., Kaiser, C. R., Silva, F. P., & Ferreira, V. F. (2010). Synthesis, biological activity, and molecular modeling studies of 1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates as r-glucosidases inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, *53*, 2364–2375.
- Francis, P. T., Palmer, A. M., Snape, M., & Wilcock, G. K. (1999). The cholinergic hypothesis of alzheimer's disease: a review of progress. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *66*, 137–147.
- Frans H. H. Leenen, E. H. (1991). Antihypertensive drugs and cardiac trophic mechanisms. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, *17*(2), 50–57.
- G-Dayanandan, N., Paulsen, J. L., Viswanathan, K., Keshipeddy, S., Lombardo, M. N., Zhou, W., Lamb, K. M., Sochia, A. E., Alverson, J. B., Priestley, N. D., Wright, D. L., & Anderson, A. C. (2014). Propargyl-linked antifolates are dual inhibitors of candida albicans and candida glabrata. *Journal of Medicinal Chemistry*, *57*(6), 2643–2656.
- Gallardo, H., Conte, G., Bryk, F., Lourenço, M. C. S., Costac, M. S., & Ferreira, V. F. (2007). Synthesis and evaluation of 1-alkyl-4-phenyl-[1,2,3]-triazole derivatives as antimycobacterial agent. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, *18*(6), 1285–1291.
- Gholampour, M., Ranjbar, S., Edraki, N., Mohabbati, M., Firuzi, O., & Khoshneviszadeh, M. (2019). Click chemistry-assisted synthesis of novel aminonaphthoquinone-1,2,3-triazole hybrids and investigation of their cytotoxicity and cancer cell cycle alterations. *Bioorganic Chemistry*, *88*, 102967.
- Gill, C., Jadhav, G., Shaikh, M., Kale, R., Ghawalkar, A., Nagargoje, D., & Shiradkar, M. (2008). Clubbed [1,2,3] triazoles by fluorine benzimidazole: a novel approach to

- H37RV inhibitors as a potential treatment for tuberculosis. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *18*, 6244–6247.
- Goedert, M., & Spillantini, M. G. (2006). A century of alzheimer's disease. *Science*, *314*, 777–781.
- Gonzaga, D., Da Silva, F. C., Ferreira, V. F., Wardell, J. L., & Wardell, S. M. S. V. (2016). Crystal structures of 2-Phenyl-2H-1,2,3-triazol-4-carbaldehyde, an active α -glycosidase inhibition agent, and (1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl benzoate and (2-(4-fluorophenyl)-2H-1,2,3-triazole-4-yl)methanol, two moderately active compounds. *Journal of Chemical Crystallography*, *46*(2), 67–76.
- Gonzaga, D., Senger, M. R., Da Silva, F. D. C., Ferreira, V. F., & Silva, F. P. (2014). 1-Phenyl-1H- and 2-phenyl-2H-1,2,3-triazol derivatives: design, synthesis and inhibitory effect on alpha-glycosidases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *74*, 461–476.
- Greenwood, D. (1992). The quinine connection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *30*(4), 417–427.
- Gülçin, I., Mshvildadze, V., Gepdiremen, A., & Elias, R. (2006). Screening of antiradical and antioxidant activity of monodesmosides and crude extract from *Leontice smirnowii* tuber. *Phytomedicine*, *13*(5), 343–351.
- Gülçin, İlhami. (2006). Antioxidant activity of caffeic acid (3,4-dihydroxycinnamic acid). *Toxicology*, *217*, 213–220.
- Güngör, S. A., Tümer, M., Köse, M., & Erkan, S. (2020). Benzaldehyde derivatives with functional propargyl groups as α -glucosidase inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, *1206*, 127780.
- Hans, R. H., Guantai, E. M., Lategan, C., Smith, P. J., Wan, B., Franzblau, S. G., Gut, J., Rosenthal, P. J., & Chibale, K. (2010). Synthesis, antimalarial and antitubercular activity of acetylenic chalcones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *20*(3), 942–944.
- Hein, J. E., & Fokin, V. V. (2010). Copper-catalyzed azide–alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides. *Chem Soc Rev.*, *39*(4), 1302–1315.
- Hiroki, H., Ogata, K., & Fukuzawa, S. I. (2013). 2-Ethynylpyridine-promoted rapid copper(I) chloride catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction in water. *Synlett*, *24*, 843–846.

- Horne, W. S., Yadav, M. K., Stout, C. D., & Ghadiri, M. R. (2004). Heterocyclic peptide backbone modifications in an r-helical coiled coil. *Journal of the American Chemical Society*, 126, 15366–15367.
- Huisgen, R., Szeimies, G., & Möbius, L. (1967). Kinetik der additionen organischer azide an CC-mehrfach- bindungen. *Chemische Berichte*, 100(8), 2494–2507.
- Iris F. F. Benzie, and J. J. S. (1996). The Ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP Assay Iris. *Analytical Biochemistry*, 239, 70–76.
- J. Smith, N. Safdar, V. Knasinski, W. Simmons, S. M. Bhavnani, P. G. A. and D. A. (2006). Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 50(3), 1570–1572.
- Jain, N., & Singh, B. (2016). An overview of biological and synthetic aspects of thiazole derivatives in heterocyclic chemistry. *World Journal of Research and Review*, 3(5), 52–57.
- John A. Joule, K. M. (2010). *Heterocyclic chemistry* (5th ed.).
- John, T. J. (2010). Extensively drug-resistant tuberculosis in India. *Indian Journal of Medical Research*, 131, 109–110.
- Jubeli, E., Moine, L., & Barratt, G. (2010). Synthesis, characterization, and molecular recognition of sugar- functionalized nanoparticles prepared by a combination of ROP, ATRP, and click chemistry. *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, 48, 3178–3187.
- Kant, R., Kumar, D., Agarwal, D., Gupta, R. D., Tilak, R., Awasthi, S. K., & Agarwal, A. (2016). Synthesis of newer 1,2,3-triazole linked chalcone and flavone hybrid compounds and evaluation of their antimicrobial and cytotoxic activities. *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 113).
- Katritzky, A. R., Ramsden, C. A., Scriven, E. F. V., & Taylor, R. J. K. (2008). Scope, significance, and aims. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* (Vol. 1).
- Kaushik, C. P., & Luxmi, R. (2017). Facile expeditious one-pot synthesis and antifungal evaluation of disubstituted 1,2,3-triazole with two amide linkages. *Synthetic Communications*, 47(23), 2225–2231.
- Kaushik, C. P., & Pahwa, A. (2018). Convenient synthesis, antimalarial and antimicrobial potential of thioetheral 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles with ester functionality. *Medicinal Chemistry Research*, 27, 458–469.

- Khan, M. F., Verma, G., Akhtar, W., Marella, A., Alam, M., Akhter, M., Husain, A., Hasan, S. M., Shaquiquzzaman, M., & Haider, S. (2017). Synthetic trends followed for the development of 1,2,3-Triazole Derivatives. *International Journal of Drug Development & Research*, 9(2), 22–25.
- Khanapurmath, N., Kulkarni, M. V., Joshi, S. D., & Anil Kumar, G. N. (2019). A click chemistry approach for the synthesis of cyclic ureido tethered coumarinyl and 1-aza coumarinyl 1,2,3-triazoles as inhibitors of mycobacterium tuberculosis H37RV and their in silico studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 27(20), 115054.
- Kharb, R., Shahar Yar, M., & Chander Sharma, P. (2011). Recent advances and future perspectives of triazole analogs as promising antiviral agents. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 11, 84–96.
- Kharb, R., Sharma, P. C., & Yar, M. S. (2011). Pharmacological significance of triazole scaffold. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 26(1), 1–21.
- Kim, T. W., Yong, Y., Shin, S. Y., Jung, H., Park, K. H., Lee, Y. H., Lim, Y., & Jung, K. Y. (2015). Synthesis and biological evaluation of phenyl-1H-1,2,3-triazole derivatives as anti-inflammatory agents. *Bioorganic Chemistry*, 59, 1–35.
- Kotelevskii, S. I., & Prezhdo, O. V. (2001). Aromaticity indices revisited: refinement and application to certain five-membered ring heterocycles. *Tetrahedron*, 57, 5715–5729.
- Kumar, P., Duhan, M., Kadyan, K., Sindhu, J., Kumar, S., & Sharma, H. (2017). Synthesis of novel inhibitors of α -amylase based on the thiazolidine-4-one skeleton containing a pyrazole moiety and their configurational studies. *MedChemComm*, 8(7), 1468–1476.
- Kumar, R., Arora, J., & Prasad, A. K. (2013). Synthesis and antimicrobial activity of pyrimidine chalcones. *Medicinal Chemistry Research*, 22, 5624–5631.
- Kwok, S. W., Fotsing, J. R., Fraser, R. J., Rodionov, V. O., & Fokin, V. V. (2010). Transition-metal-free catalytic synthesis of 1,5-diaryl-1,2,3-triazoles. *Organic Letters*, 12(19), 4217–4219.
- Labadie, Guillermo R., I. N. (2017). Antitrypanosomal and antileishmanial activity of prenyl-1,2,3-triazoles. *Med. Chem. Commun.*, 8, 1015–1021.
- Lan, T. T., Anh, D. T., Hai, P. T., Dung, D. T. M., Huong, L. T. T., Park, E. J., Jeon, H. W., Kang, J. S., Thuan, N. T., Han, S. B., & Nam, N. H. (2019). Design, synthesis, and bioevaluation of novel oxoindolin-2-one derivatives incorporating 1-benzyl-1H-1,2,3-triazole. *Medicinal Chemistry Research*, 29(3), 396–408.
- Lenzen, S., & Panten, U. (1988). Alloxan: history and mechanism of action. *Diabetologia*,

31, 337–342.

- Li, J. C., Zhang, J., Rodrigues, M. C., Ding, D. J., Longo, J. P. F., Azevedo, R. B., Muehlmann, L. A., & Jiang, C. S. (2016). Synthesis and evaluation of novel 1,2,3-triazole-based acetylcholinesterase inhibitors with neuroprotective activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 26(16), 3881–3885.
- Li, W., & Wang, J. (2014). Lewis base catalyzed aerobic oxidative intermolecular azide–zwitterion cycloaddition. *Angewandte Chemie - International Edition*, 53, 14186–14190.
- Liu, P. N., Li, J., Su, F. H., Ju, K. D., Zhang, L., Shi, C., Sung, H. H. Y., Williams, I. D., Fokin, V. V., Lin, Z., & Jia, G. (2012). Selective formation of 1,4-disubstituted triazoles from ruthenium- catalyzed cycloaddition of terminal alkynes and organic azides: scope and reaction mechanism. *Organometallics*, 31(13), 4904–4915.
- Liu, P. N., Siyang, H. X., Zhang, L., Tse, S. K. S., & Jia, G. (2012). RuH₂(CO)(PPh₃)₃ catalyzed selective formation of 1,4-disubstituted triazoles from cycloaddition of alkynes and organic azides. *Journal of Organic Chemistry*, 77(13), 5844–5849.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118–126.
- Lockwood, R. F., & Nicholas, K. M. (1977). Transition metal-stabilized carbenium ions as synthetic intermediates. I. α -[(alkynyl)dicobalt hexacarbonyl] carbenium ions as propargylating agents. *Tetrahedron Letters*, 18(48), 4163–4165.
- Louis D. Quin, J. A. T. (2010). *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry*.
- Madasu, C., Karri, S., Sangaraju, R., Sistla, R., & Uppuluri, M. V. (2019). Synthesis and biological evaluation of some novel 1,2,3-triazole hybrids of myrrhanone b isolated from commiphora mukul gum resin: identification of potent antiproliferative leads active against prostate cancer cells (PC-3). *European Journal of Medicinal Chemistry*, 188, 111974.
- Maji, K., Abbasi, M., Podder, D., Datta, R., & Haldar, D. (2018). Potential antileishmanial activity of a triazole-based hybrid peptide against leishmania major. *ChemistrySelect*, 3, 10220–10225.
- Majithiya, J., Sharp, A., Parmar, A., Denning, D. W., & Warn, P. A. (2009). Efficacy of isavuconazole, voriconazole and fluconazole in temporarily neutropenic murine models of disseminated candida tropicalis and candida krusei. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63(1), 161–166.

- Malah, T. El, Nour, H. F., Satti, A. A. E., Hemdan, B. A., & El-Sayed, W. A. (2020). Design, synthesis, and antimicrobial activities of 1,2,3-triazole glycoside clickamers. *Molecules*, 25(790), 1–17.
- Maretina, I. A., & Trofimov, B. A. (2006). Ene-alkyne antibiotics and their models: new potential of acetylene chemistry. *Russian Chemical Reviews*, 75(9), 825–845.
- Marilyn Lima, C. H. (1989). A comparison of nizatidine with the three other histamine receptor antagonists for duodenal ulcer therapy. *Nurse Practitioner*, 14(2), 41–41.
- McNulty, J., & Keskar, K. (2012). Discovery of a robust and efficient homogeneous silver(I) catalyst for the cycloaddition of azides onto terminal alkynes. *European Journal of Organic Chemistry*, 5462–5470.
- McNulty, J., Keskar, K., & Vemula, R. (2011). The first well-defined silver(I)-complex-catalyzed cycloaddition of azides onto terminal alkynes at room temperature. *Chemistry - A European Journal*, 17(52), 14727–14730.
- Meinel, R. S., Almeida, A. das C., Stropha, P. H. F., Glanzmann, N., Coimbra, E. S., & da Silva, A. D. (2020). Novel functionalized 1,2,3-triazole derivatives exhibit antileishmanial activity, increase in total and mitochondrial-ROS and depolarization of mitochondrial membrane potential of leishmania amazonensis. *Chemico-Biological Interactions*, 315, 108850.
- Michael, A. (1893). Ueber die einwirkung von diazobenzolimid anf acet y lencarbonsauremethylester. *Journal Für Praktische Chemie*, 48(1), 94–95.
- Miller, G. L. (1959). Use of dinitrosalicylic acid reagent for determination of reducing sugar. *Analytical Chemistry*, 31(3), 426–428.
- Mohammadi-Khanaposhtani, M., Mahdavi, M., Saeedi, M., Sabourian, R., Safavi, M., Khanavi, M., Foroumadi, A., Shafiee, A., & Akbarzadeh, T. (2015). Design, synthesis, biological evaluation, and docking study of acetylcholinesterase inhibitors: new acridone-1,2,4-oxadiazole-1,2,3-triazole hybrids. *Chemical Biology and Drug Design*, 86, 1425–1432.
- Murray, P. R. (2007). *Manual of Clinical Microbiology* (9th ed., Issue 1). Asm Press Washington DC.
- Naaz, F., Preeti Pallavi, M. C., Shafi, S., Mulakayala, N., Shahar Yar, M., & Sampath Kumar, H. M. (2018). 1,2,3-triazole tethered indole-3-glyoxamide derivatives as multiple inhibitors of 5-LOX, COX-2 & tubulin: their anti-proliferative & anti-inflammatory activity. *Bioorganic Chemistry*, 81, 1–20.

- Nagarajan, S., Shanmugavelan, P., Sathishkumar, M., Selvi, R., Ponnuswamy, A., Harikrishnan, H., & Shanmugaiah, V. (2014). An eco-friendly water mediated synthesis of 1,2,3-triazolyl-2-aminopyrimidine hybrids as highly potent anti-bacterial agents. *Chinese Chemical Letters*, 25(3), 419–422.
- Nagaralli, B. S., Seetharamappa, J., & Melwanki, M. B. (2002). Sensitive spectrophotometric methods for the determination of amoxicillin, ciprofloxacin and piroxicam in pure and pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 29(5), 859–864.
- Najafi, Z., Mahdavi, M., Saeedi, M., Karimpour-Razkenari, E., Edraki, N., Sharifzadeh, M., Khanavi, M., & Akbarzadeh, T. (2019). Novel tacrine-coumarin hybrids linked to 1,2,3-triazole as anti-alzheimer's compounds: in vitro and in vivo biological evaluation and docking study. *Bioorganic Chemistry*, 83, 303–316.
- Narsimha, S., Battula, K. S., Ravinder, M., Reddy, Y. N., & Nagavelli, V. R. (2020). Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2,3-triazole-based xanthine derivatives as DPP-4 inhibitors. *Journal of Chemical Sciences*, 132(59), 1–9.
- Nettis, E., Colanardi, M. C., Ferrannini, A., & Tursi, A. (2001). Update on sensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Current Drug Targets. Immune, Endocrine and Metabolic Disorders*, 1(3), 233–240.
- Nicholas, K. M. (1987). Chemistry and synthetic utility of cobalt-complexed propargyl cations. *Accounts of Chemical Research*, 20(6), 207–214.
- Obot, I. B., & Johnson, A. S. (2012). Ab initio, DFT and TD-DFT electronic absorption spectra investigations on 3, 5-diamino-1, 2, 4-triazole. *Elixir Comp. Chem.*, 43, 6658–6661.
- Odlo, K., Hentzen, J., dit Chabert, J. F., Ducki, S., Gani, O. A. B. S. M., Sylte, I., Skrede, M., Flørenes, V. A., & Hansen, T. V. (2008). 1,5-Disubstituted 1,2,3-triazoles as cis-restricted analogues of combretastatin A-4: Synthesis, molecular modeling and evaluation as cytotoxic agents and inhibitors of tubulin. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16, 4829–4838.
- Oramas-Royo, S., López-Rojas, P., Amesty, Á., Gutiérrez, D., Flores, N., Martín-Rodríguez, P., Fernández-Pérez, L., & Estévez-Braun, A. (2019). Synthesis and antiplasmodial activity of 1,2,3-triazole-naphthoquinone conjugates. *Molecules*, 24, 3917.
- Ozimiński, W. P., Dobrowolski, J. C., & Mazurek, A. P. (2003). DFT studies on

- tautomerism of C5-substituted 1,2,3-triazoles. *Journal of Molecular Structure*, 651–653, 697–704.
- Özyürek, M., Güçlü, K., Tütem, E., Bakan, K. S., Erçağ, E., Esin Çelik, S., Baki, S., Yildiz, L., Karaman, Ş., & Apak, R. (2011). A comprehensive review of CUPRAC methodology. *Analytical Methods*, 3(11), 2439–2453.
- Phillips, M. A., Burrows, J. N., Manyando, C., Van Huijsduijnen, R. H., Van Voorhis, W. C., & Wells, T. N. C. (2017). Malaria. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17050.
- Pokhodylo, N., Shyyka, O., & Matyichuk, V. (2013). Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives and evaluation of their anticancer activity. *Scientia Pharmaceutica*, 81, 663–676.
- Potts, K. T. (1961). The chemistry of 1,2,4-triazoles. *Chem. Rev.*, 61(2), 87–127.
- Praveen, C., Ayyanar, A., & Perumal, P. T. (2011). Practical synthesis, anticonvulsant, and antimicrobial activity of N-allyl and N-propargyl di(indolyl)indolin-2-ones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21(13), 4072–4077.
- Quan, X.-J., Ren, Z.-H., Wang, Y.-Y., & Guan, Z.-H. (2015). P-Toluenesulfonic acid mediated 1,3-dipolar cycloaddition of nitroolefins with NaN_3 for synthesis of 4-aryl-NH-1,2,3-triazoles. *Org. Letters*, 46(17).
- Radhakrishna, L., Kunchur, H. S., Namdeo, P. K., Butcher, R. J., & Balakrishna, M. S. (2020). New 1,2,3-triazole based bis- and trisphosphine ligands: synthesis, transition metal chemistry and catalytic studies. *Dalton Transactions*, 49(11), 3434–3449.
- Raj, R., Singh, P., Singh, P., Gut, J., Rosenthal, P. J., & Kumar, V. (2013). Azide-alkyne cycloaddition en route to 1H-1,2,3-triazole-tethered 7-chloroquinoline-isatin chimeras: synthesis and antimalarial evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 62, 590–596.
- Ramachary, D. B., Ramakumar, K., & Narayana, V. V. (2008). Amino acid-catalyzed cascade [3+2]-cycloaddition/hydrolysis reactions based on the push-pull dienamine platform: synthesis of highly functionalized NH-1,2,3-triazoles. *Chemistry - A European Journal*, 14(30), 9143–9147.
- Ramesh Babu, H., Ravinder, M., & Narsimha, S. (2019). Synthesis and biological evaluation of new 1,2,3-triazole based 2-sulfonylbenzoxazoles as potent anti-inflammatory and antibacterial agents. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry*, 29(4), 389–395.
- Rammah, M. M., Gati, W., Mtiraoui, H., Rammah, M. E. B., Ciamala, K., Knorr, M.,

- Rousselin, Y., & Kubicki, M. M. (2016). Synthesis of isoxazole and 1,2,3-triazole isoindole derivatives via silver- and copper-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Molecules*, *21*(307), 1–12.
- Rana Neama, Nagham Mahmood Aljamali, M. J. (2014). Synthesis, identification of heterocyclic compounds and study of biological activity. *Asian J. Research Chem.*, *7*, 664–676.
- RE, R. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology & Medicine*, *26*(9/10), 1231–1237.
- Reddyrajula, R., & Dalimba, U. (2019). Quinoline–1,2,3-triazole hybrids: design and synthesis through click reaction, evaluation of anti-tubercular activity, molecular docking and in silico ADME studies. *ChemistrySelect*, *4*(9), 2685–2693.
- Rej, S., Chanda, K., Chiu, C.-Y., & Huang, M. H. (2014). Control of regioselectivity over gold nanocrystals of different surfaces for the synthesis of 1,4-disubstituted triazole through the click reaction. *Chemistry - A European Journal*, *20*(48), 15991–15997.
- Ricardo Alberto Moreno, Doris Hupfeld Moreno, Márcia Britto de Macedo Soaresa, and R. R. (2004). Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*, *26*(3), 37–43.
- Rojas-Lima, Susana, H. L.-R. (2013). Cuprous oxide on charcoal-catalyzed ligand-free synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via click chemistry. *Arkivoc*, *3*, 139–164.
- Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., & Sharpless, K. B. (2002). A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective “ligation” of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie - International Edition*, *41*(14), 2596–2599.
- Roy, R., & Saha, S. (2018). Scope and advances in the catalytic propargylic substitution reaction. *RSC Advances*, *8*(54), 31129–31193.
- Ruddaraju, R. R., Murugulla, A. C., Kotla, R., Chandra Babu Tirumalasetty, M., Wudayagiri, R., Donthabakthuni, S., Maraju, R., Baburao, K., & Parasa, L. S. (2016). Design, synthesis, anticancer, antimicrobial activities and molecular docking studies of theophylline containing acetylenes and theophylline containing 1,2,3-triazoles with variant nucleoside derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *123*, 379–396.
- S Haron W Almsley, B. A. B. E. (2002). Lopinavir–ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med.*, *346*(26), 2039–2046.

- Sabat, N., Migianu-Griffoni, E., Tudela, T., Lecouvey, M., Kellouche, S., Carreiras, F., Gallier, F., Uziel, J., & Lubin-Germain, N. (2020). Synthesis and antitumor activities investigation of a c-nucleoside analogue of ribavirin. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *188*, 112009.
- Sadat-Ebrahimi, S. E., Rahmani, A., Mohammadi-Khanaposhtani, M., Jafari, N., Mojtavavi, S., Ali Faramarzi, M., Emadi, M., Yahya-Meymandi, A., Larijani, B., Biglar, M., & Mahdavi, M. (2020). New phthalimide-benzamide-1,2,3-triazole hybrids; design, synthesis, α -glucosidase inhibition assay, and docking study. *Medicinal Chemistry Research*, *29*, 868–876.
- Saeedi, M., Mohammadi-Khanaposhtani, M., Asgari, M. S., Eghbalnejad, N., Imanparast, S., Faramarzi, M. A., Larijani, B., Mahdavi, M., & Akbarzadeh, T. (2019). Design, synthesis, in vitro, and in silico studies of novel diarylimidazole-1,2,3-triazole hybrids as potent α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *27*(23), 115148.
- Sahu, A., Das, D., Sahu, P., Mishra, S., Sakthivel, A., Gajbhiye, A., & Agrawal, R. (2019). Bioisosteric replacement of amide group with 1,2,3-triazoles in acetaminophen addresses reactive oxygen species-mediated hepatotoxic insult in wistar albino rats. *Chemical Research in Toxicology*, *33*(2), 522–535.
- Sahu, N., Sahu, J. K., & Kaushik, A. (2013). A review on “triazoles”: their chemistry and pharmacological potentials. *Current Research in Pharmaceutical Sciences*, *03*(04), 108–113.
- Sajja, Y., Vanguru, S., Vulupala, H. R., Bantu, R., Yogeswari, P., Sriram, D., & Nagarapu, L. (2017). Design, synthesis and in vitro anti-tuberculosis activity of benzo[6,7]cyclohepta[1,2-b]pyridine-1,2,3-triazole derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, *27*(23), 5119–5121.
- Samadi, A., De Los Ríos, C., Bolea, I., Chioua, M., Iriepa, I., Moraleda, I., Bartolini, M., Andrisano, V., Gálvez, E., Valderas, C., Unzeta, M., & Marco-Contelles, J. (2012). Multipotent MAO and cholinesterase inhibitors for the treatment of alzheimer’s disease: synthesis, pharmacological analysis and molecular modeling of heterocyclic substituted alkyl and cycloalkyl propargyl amine. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *52*, 251–262.
- Selvarani, V., Annaraj, B., Neelakantan, M. A., Sundaramoorthy, S., & Velmurugan, D. (2012). Synthesis and crystal structure of hydroxyacetophenone Schiff bases

- containing propargyl moiety: solvent effects on UV-visible spectra. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, *91*, 329–337.
- Selvarani, V., Neelakantan, M. A., Silambarasan, V., & Velmurugan, D. (2013). 2-Hydroxy-4-(prop-2-ynoxy)benzaldehyde. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, *69*(1).
- Seus, N., Gonçalves, L. C., Deobald, A. M., Savegnago, L., Alves, D., & Paixão, M. W. (2012). Synthesis of arylselenanyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylates by organocatalytic cycloaddition of azidophenyl arylselenides with β -keto-esters. *Tetrahedron*, *68*(51), 10456–10463.
- Shafi, S., Mahboob Alam, M., Mulakayala, N., Mulakayala, C., Vanaja, G., Kalle, A. M., Pallu, R., & Alam, M. S. (2012). Synthesis of novel 2-mercapto benzothiazole and 1,2,3-triazole based bis-heterocycles: their anti-inflammatory and anti-nociceptive activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *49*, 324–333.
- Shaikh, M. H., Subhedar, D. D., Khan, F. A. K., Sangshetti, J. N., & Shingate, B. B. (2016). 1,2,3-Triazole incorporated coumarin derivatives as potential antifungal and antioxidant agents. *Chinese Chemical Letters*, *27*(2), 295–301.
- Shaikh, M. H., Subhedar, D. D., Nawale, L., Sarkar, D., Kalam Khan, F. A., Sangshetti, J. N., & Shingate, B. B. (2015). 1,2,3-Triazole derivatives as antitubercular agents: synthesis, biological evaluation and molecular docking study. *Med. Chem. Comm*, *6*, 1104–1116.
- Shao, C., Wang, X., Xu, J., Zhao, J., Zhang, Q., & Hu, Y. (2010). Carboxylic acid-promoted copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Journal of Organic Chemistry*, *75*(20), 7002–7005.
- Sheldrick, G. M. (2015a). Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*, *71*, 3–8.
- Sheldrick, G. M. (2015b). SHELXT - integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, *71*(1), 3–8.
- Shin, J. A., Lim, Y. G., & Lee, K. H. (2012). Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction in water using cyclodextrin as a phase transfer catalyst. *Journal of Organic Chemistry*, *77*(8), 4117–4122.
- Shukla, P., Verma, A., & Mishra, P. (2017). Significance of nitrogen heterocyclic nuclei in the search of pharmacological active compounds. *New Perspective in Agriculture and*

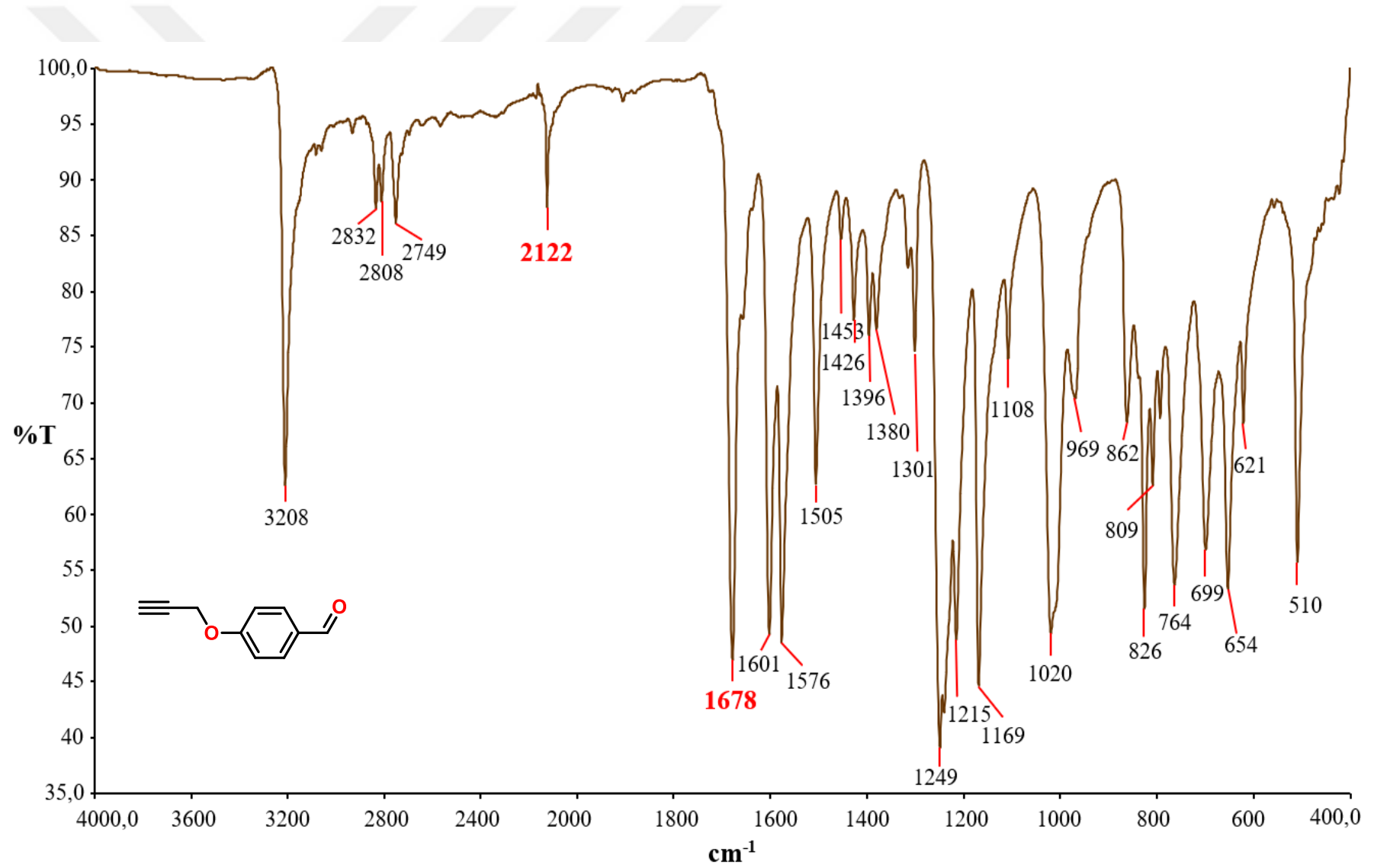
- Human Health* (pp. 100–126).
- Siddiq, A., & Dembitsky, V. (2008). Acetylenic anticancer agents. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 8(2), 132–170.
- Singh, A. K., & Kandel, K. R. (2012). Synthesis of triazole derivative: [4-(benzylideneamino)-5-phenyl -4H-1,2,4 - triazole-3-thiol]. *Journal of Nepal Chemical Society*, 30, 174–177.
- Sokolov, V. B., Aksinenko, A. Y., Goreva, T. V., Epishina, T. A., Gabrel'yan, A. V., & Grigoriev, V. V. (2020). New modulators of NMDA-receptors based on alkyne-azide click-reaction between 2-Aminothiophene-3-carboxylic acids esters and N-propargyl-containing pharmacophores. *Russian Journal of General Chemistry*, 90(1), 32–38.
- Sokolova, Nadezda V., V. G. N. (2013). Recent advances in the CuI-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC): focus on functionally substituted azides and alkynes. *RSC Adv.*, 1–30.
- Sumangala, V., Poojary, B., Chidananda, N., Fernandes, J., & Kumari, N. S. (2010). Synthesis and antimicrobial activity of 1,2,3-triazoles containing quinoline moiety. *Archives of Pharmacal Research*, 33(12), 1911–1918.
- Sun, L., Huang, T., Dick, A., Meuser, M. E., Zalloum, W. A., Chen, C. H., Ding, X., Gao, P., Cocklin, S., Lee, K. H., Zhan, P., & Liu, X. (2020). Design, synthesis and structure-activity relationships of 4-phenyl-1H-1,2,3-triazole phenylalanine derivatives as novel HIV-1 capsid inhibitors with promising antiviral activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 190, 112085.
- Tan, A. (2020). Novel 1,2,3-triazole compounds: synthesis, in vitro xanthine oxidase inhibitory activity, and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*, 1211, 128060.
- Thomas Bretschneider, Adeline Köhler, REiner Fischer, Martin Fublein, Peter Jeschke, Joachim Kluth, Friedrich August Mühlthau, Arnd Voerste, Olga Malsam, Ulrich Görgens, Y. S. (2014). *Heterocyclic Compounds As Pesticides*.
- Tornøe, C. W., Christensen, C., & Meldal, M. (2002). Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regiospecific copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides. *Journal of Organic Chemistry*, 67(9), 3057–3064.
- Tsuji, J., & Mandai, T. (1995). Palladium-catalyzed reactions of propargylic compounds in organic synthesis. *Angewandte Chemie (International Edition in English)*, 34(23–24), 2589–2612.

- Tumer, F., Goksu, S., & Secen, H. (2005). First synthesis of (±) vertilecanin A. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, 54(10), 2466–2467.
- Valdés, E., & Cuevas-yañez, E. (2019). Design and synthesis of antifungal compounds from 1,2,3-triazoles through the click chemistry approach. *Organic and Medicinal Chemistry International Journal*, 8(2), 13–15.
- Venkatesham, A., Pillalamarri, S. R., De Wit, F., Lescrinier, E., Debyser, Z., & Van Aerschot, A. (2019). Propargylated purine deoxynucleosides: new tools for fluorescence imaging strategies. *Molecules*, 24(3), 1–16.
- Vinaya, K., Kavitha, R., Ananda Kumar, C. S., Benaka Prasad, S. B., Chandrappa, S., Deepak, S. A., Nanjunda Swamy, S., Umesha, S., & Rangappa, K. S. (2009). Synthesis and antimicrobial activity of 1-benzhydryl-sulfonyl-4-(3-(piperidin-4-yl)propyl)piperidine derivatives against pathogens of *Lycopersicon esculentum*: a structure-activity evaluation study. *Archives of Pharmacal Research*, 32(1), 33–41.
- Wang, K., Bi, X., Xing, S., Liao, P., Fang, Z., Meng, X., Zhang, Q., Liu, Q., & Ji, Y. (2011). Cu₂O acting as a robust catalyst in CuAAC reactions: water is the required medium. *Green Chemistry*, 13(3), 562–565.
- Wang, Z. (2010). Pellizzari Reaction. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* (pp. 2157–2159).
- Weinreb, O., Amit, T., Bar-Am, O., Chillag-Talmor, O., & Youdim, M. B. H. (2005). Novel neuroprotective mechanism of action of rasagiline is associated with its propargyl moiety: Interaction of Bcl-2 family members with PKC pathway. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1053, 348–355.
- WHO. (2014). Global tuberculosis report 2014. *World Health Organization*.
- WHO. (2016). *Global Report on Diabetes*. 6–10.
- Worrell, B. T., Malik, J. A., & Fokin, V. V. (2013). Direct evidence of a dinuclear copper intermediate in Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions. *Science*, 340(6131), 457–460.
- Wu, L., Chen, Y., Luo, J., Sun, Q., Peng, M., & Lin, Q. (2014). Base-mediated reaction of vinyl bromides with aryl azides: one-pot synthesis of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles. *Tetrahedron Letters*, 55(29), 3847–3850.
- Yadav, P., Lal, K., Kumar, A., Guru, S. K., Jaglan, S., & Bhushan, S. (2017). Green synthesis and anticancer potential of chalcone linked-1,2,3-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 126, 944–953.

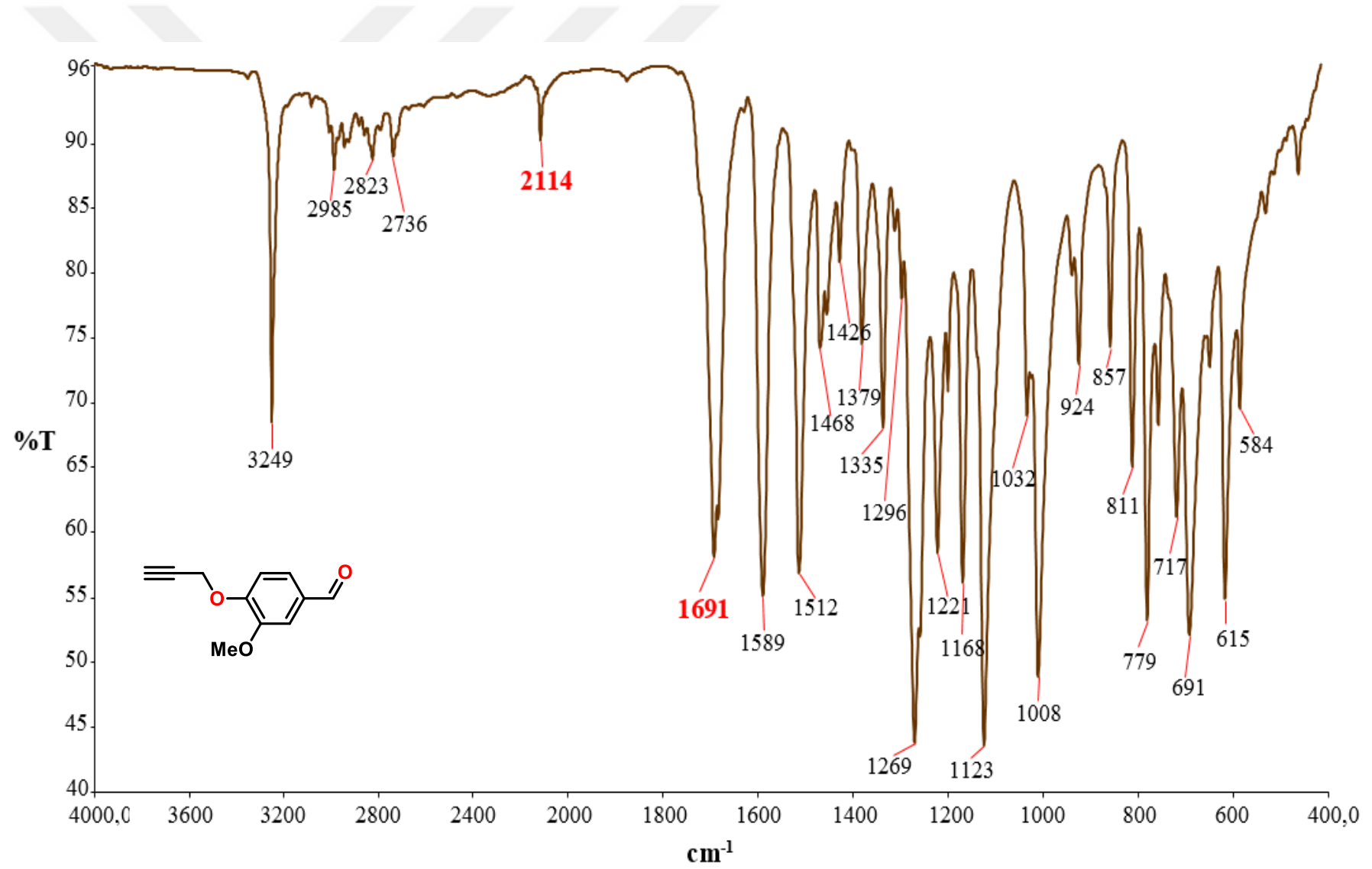
- Yazdani, M., Edraki, N., Badri, R., Khoshneviszadeh, M., Iraj, A., & Firuzi, O. (2019). Multi-target inhibitors against alzheimer disease derived from 3-hydrazinyl 1,2,4-triazine scaffold containing pendant phenoxy methyl-1,2,3-triazole: design, synthesis and biological evaluation. *Bioorganic Chemistry*, *84*, 363–371.
- Yazdani, M., Edraki, N., Badri, R., Khoshneviszadeh, M., Iraj, A., & Firuzi, O. (2020). 5,6-Diphenyl triazine-thio methyl triazole hybrid as a new alzheimer's disease modifying agents. *Molecular Diversity*, *24*, 641–654.
- Yoon, S. H., & Robyt, J. F. (2003). Study of the inhibition of four alpha amylases by acarbose and its 4IV- α -maltohexaosyl and 4IV- α -maltododecaosyl analogues. *Carbohydrate Research*, *338*(19), 1969–1980.
- Youssif, B. G. M., Mohamed, Y. A. M., Salim, M. T. A., Inagaki, F., Mukai, C., & Abd-Allah, H. H. M. (2016). Synthesis of some benzimidazole derivatives endowed with 1,2,3-triazole as potential inhibitors of hepatitis c virus. *Acta Pharmaceutica*, *66*, 219–231.
- Yu, S., Wang, N., Chai, X., Wang, B., Cui, H., Zhao, Q., Zou, Y., Sun, Q., Meng, Q., & Wu, Q. (2013). Synthesis and antifungal activity of the novel triazole derivatives containing 1,2,3-triazole fragment. *Archives of Pharmacal Research*, *36*(10), 1215–1222.
- Zhao, X., Lu, B. W., Lu, J. R., Xin, C. W., Li, J. F., & Liu, Y. (2012). Design, synthesis and antimicrobial activities of 1,2,3-triazole derivatives. *Chinese Chemical Letters*, *23*, 933–935.
- Zheng, Z. J., Wang, D., Xu, Z., & Xu, L. W. (2015). Synthesis of bi- and bis-1,2,3-triazoles by copper-catalyzed Huisgen cycloaddition: a family of valuable products by click chemistry. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, *11*, 2557–2576.
- Zhou, S., Liao, H., Liu, M., Feng, G., Fu, B., Li, R., Cheng, M., Zhao, Y., & Gong, P. (2014). Discovery and biological evaluation of novel 6,7-disubstituted-4-(2-fluorophenoxy)quinoline derivatives possessing 1,2,3-triazole-4-carboxamide moiety as c-Met kinase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *22*(22), 6438–6452.



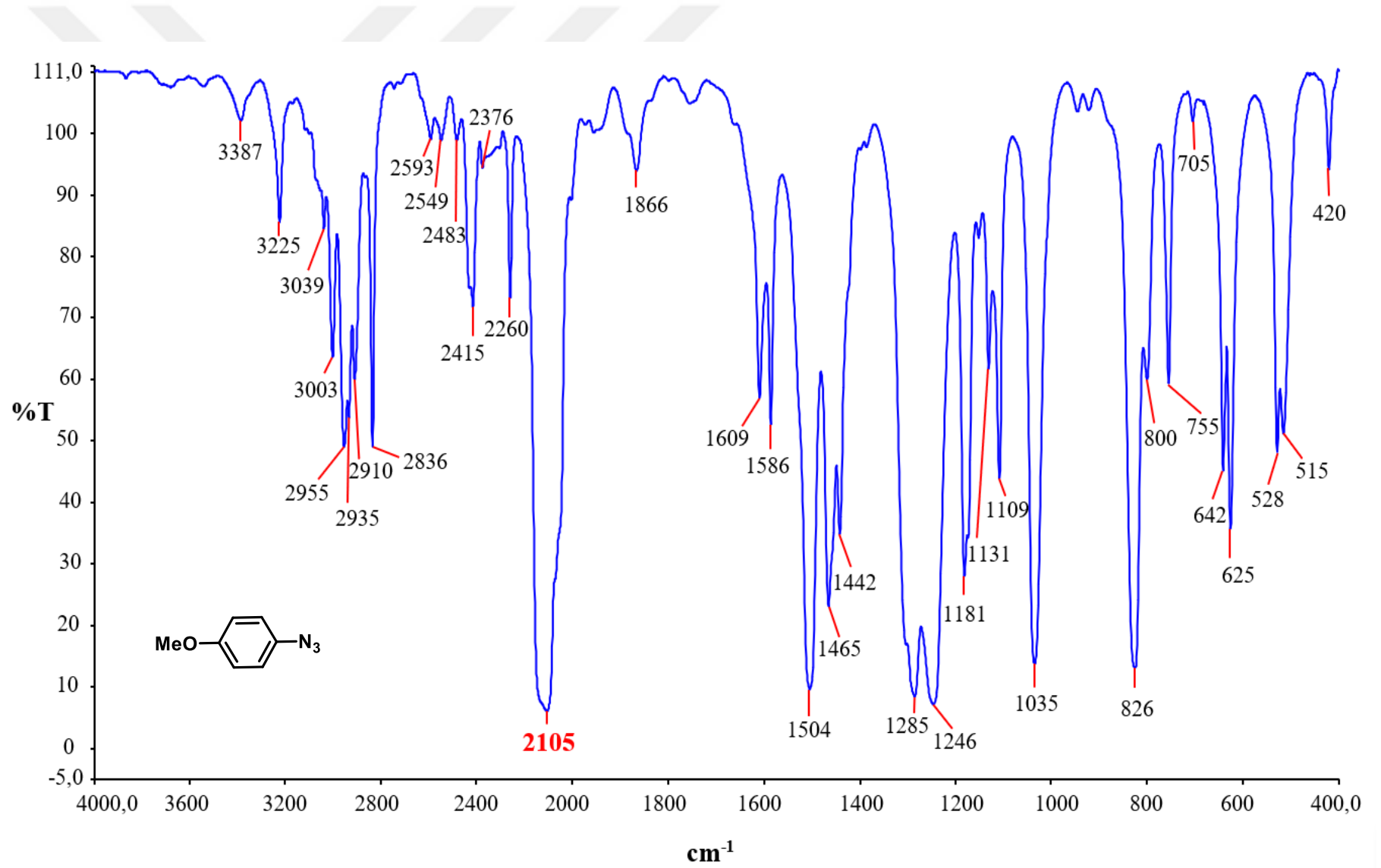
EKLER



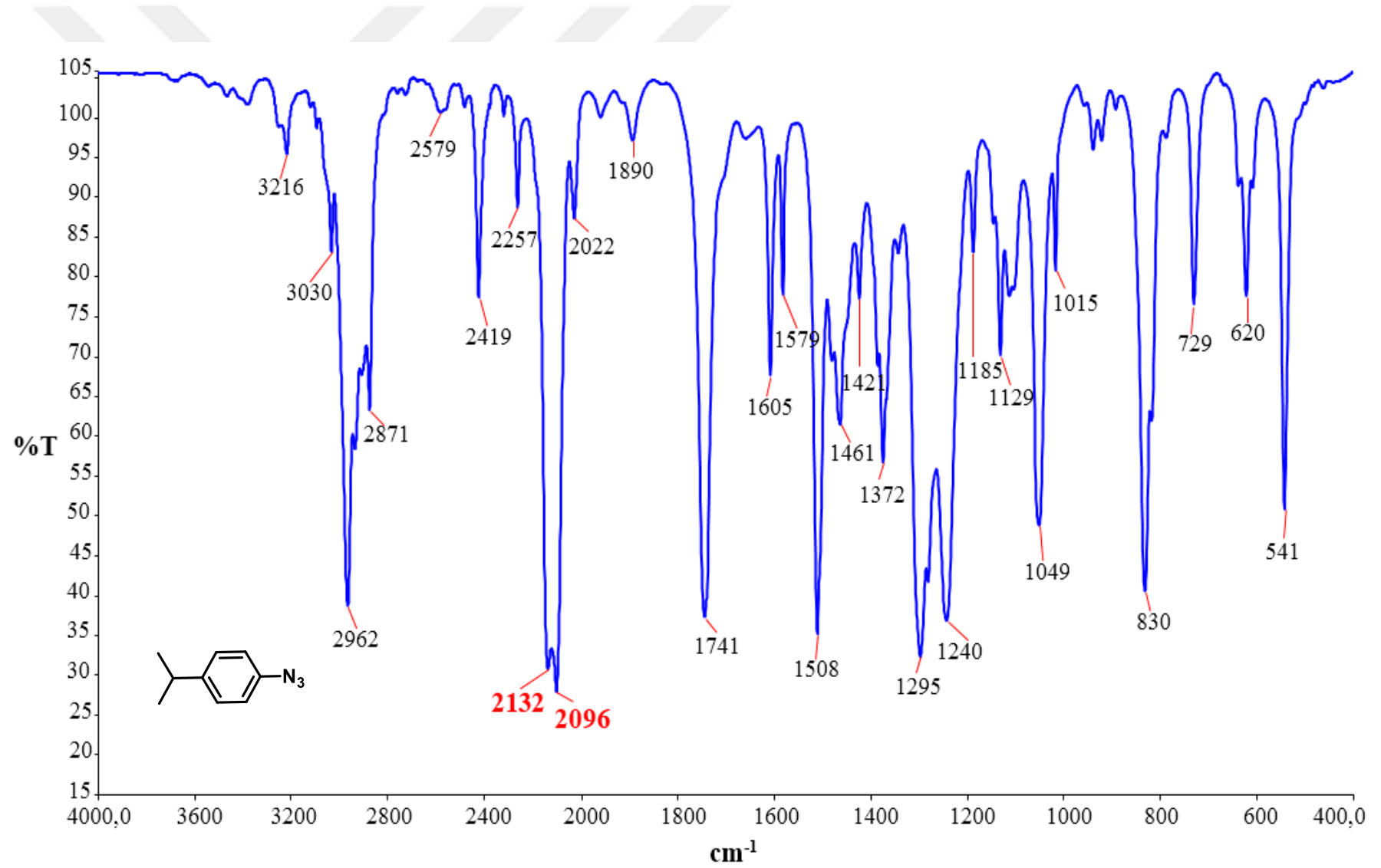
Ek Şekil 1 2a bileşiğine ait FTIR spektrumu



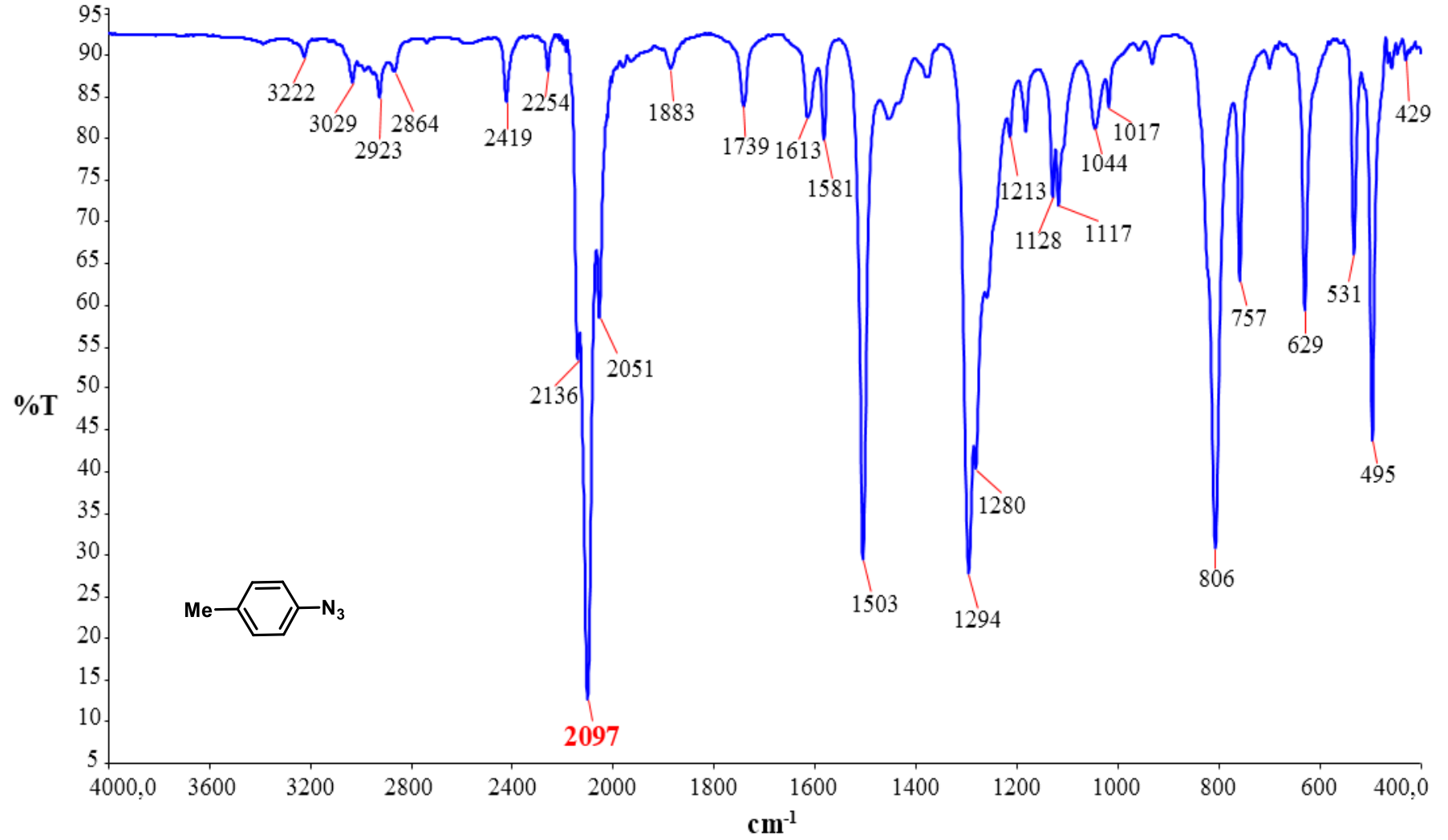
Ek Şekil 2 2b bileşiğine ait FTIR spektrumu



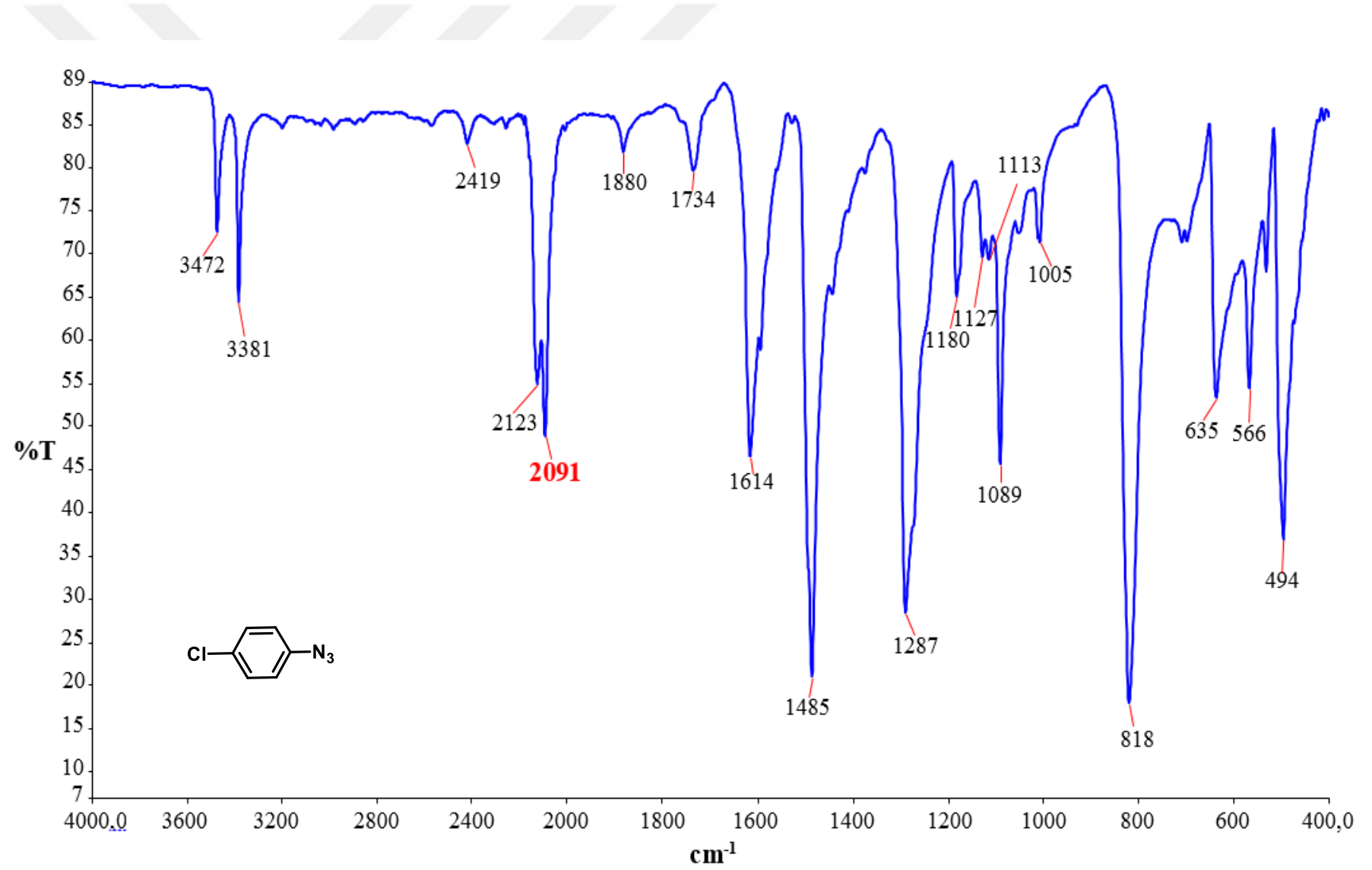
Ek Şekil 3 4a bileşiğine ait FTIR spektrumu



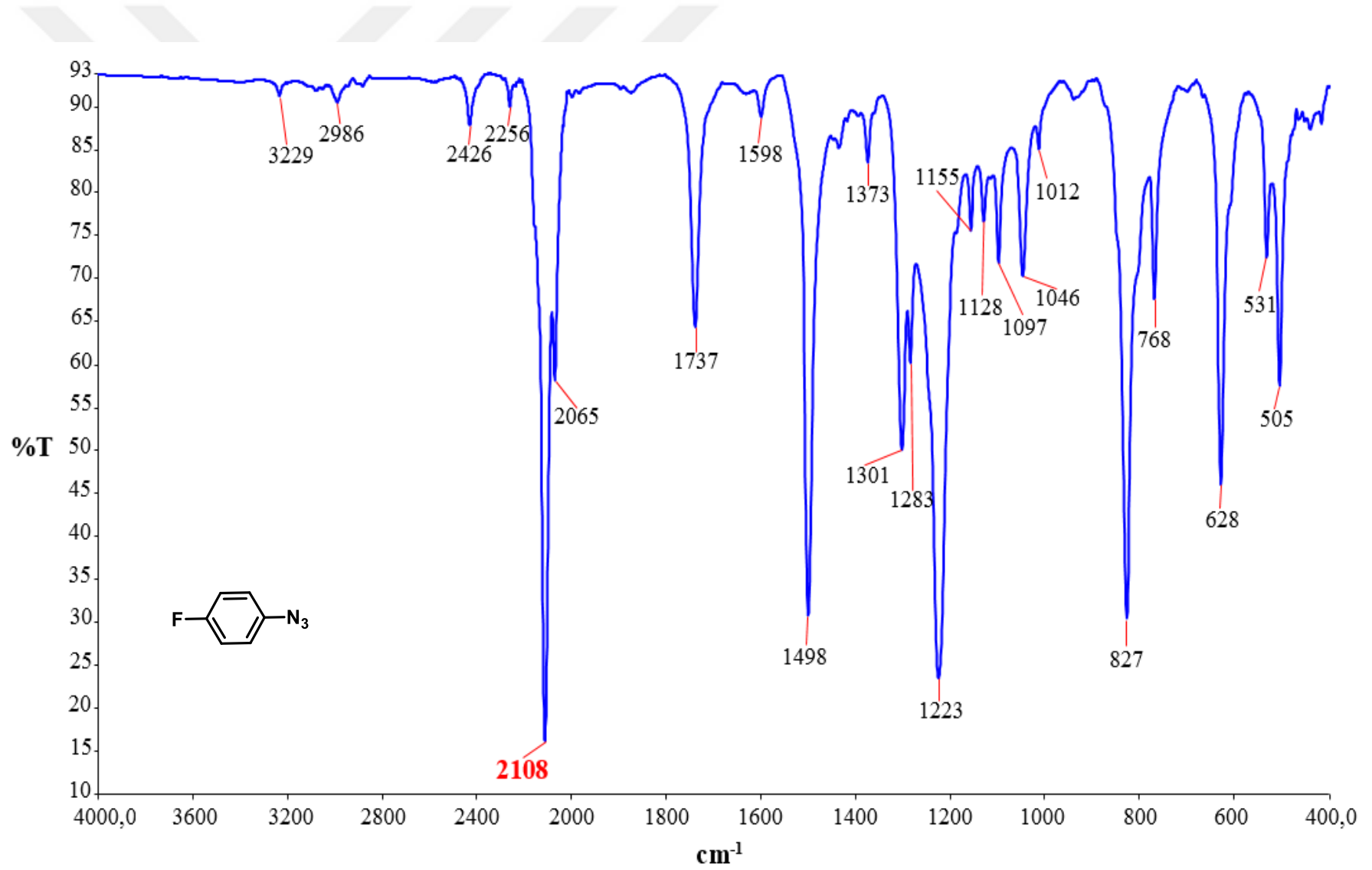
Ek Şekil 4 4b bileşiğine ait FTIR spektrumu



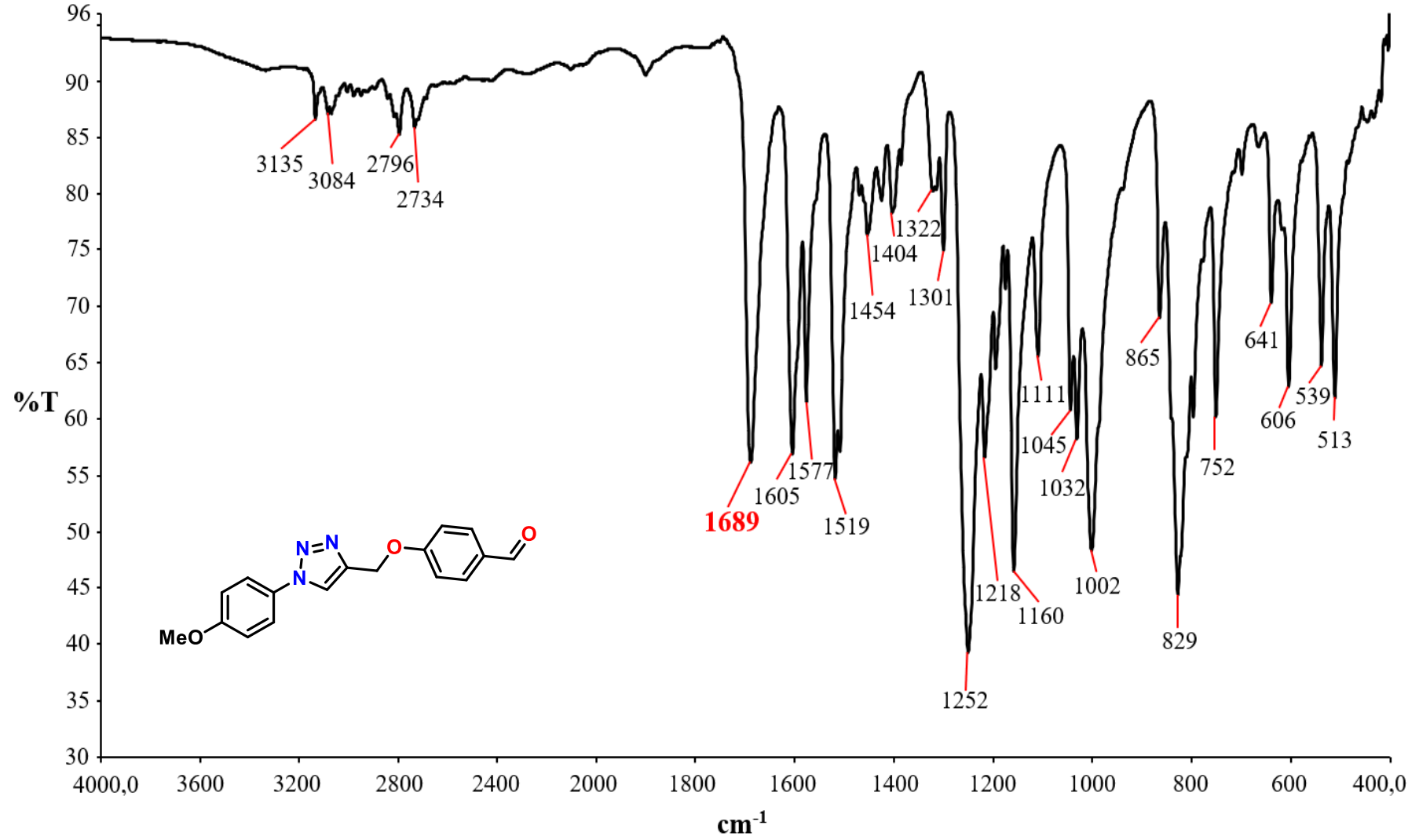
Ek Şekil 5 4c bileşiğine ait FTIR spektrumu



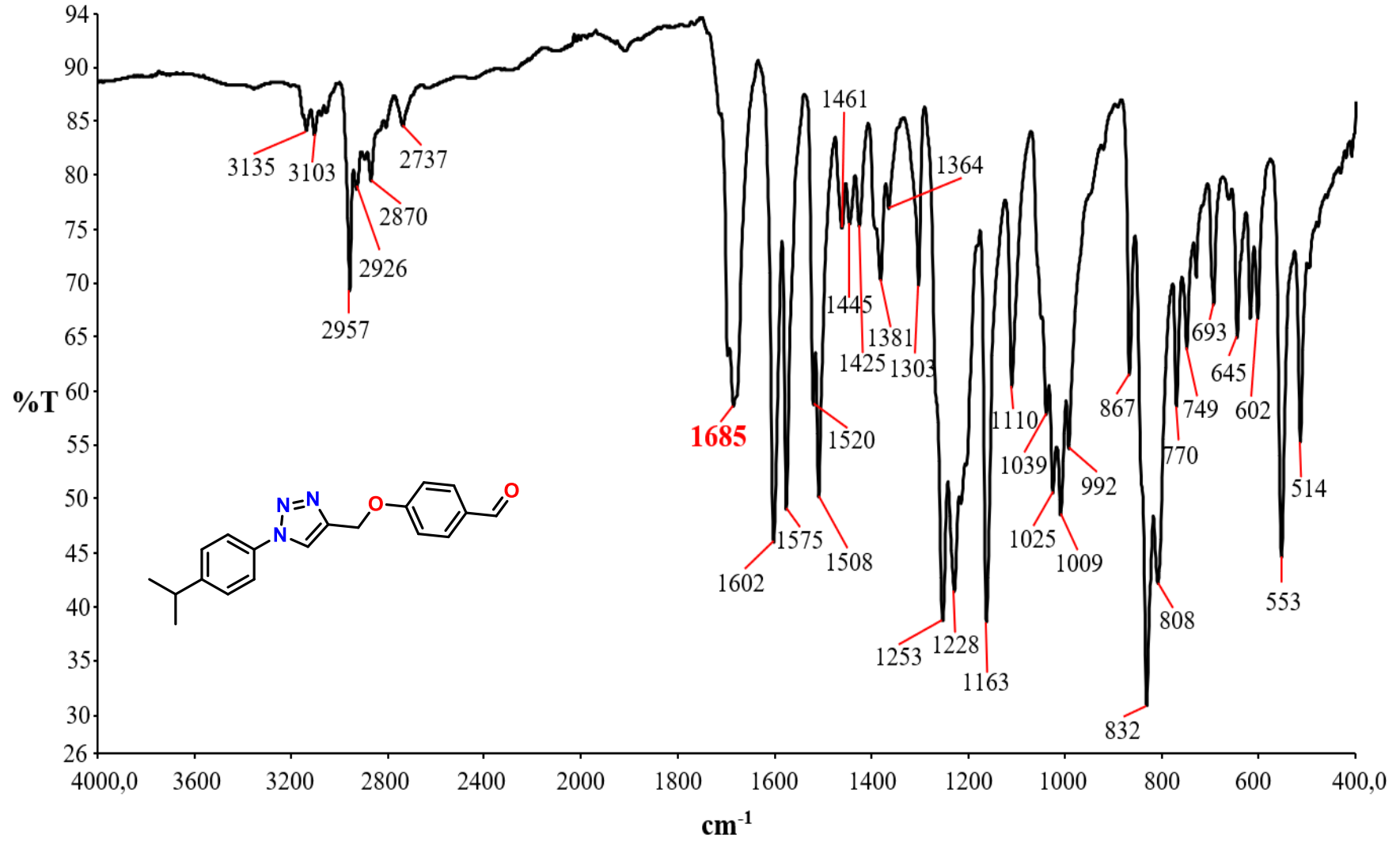
Ek Şekil 6 4d bileşiğine ait FTIR spektrumu



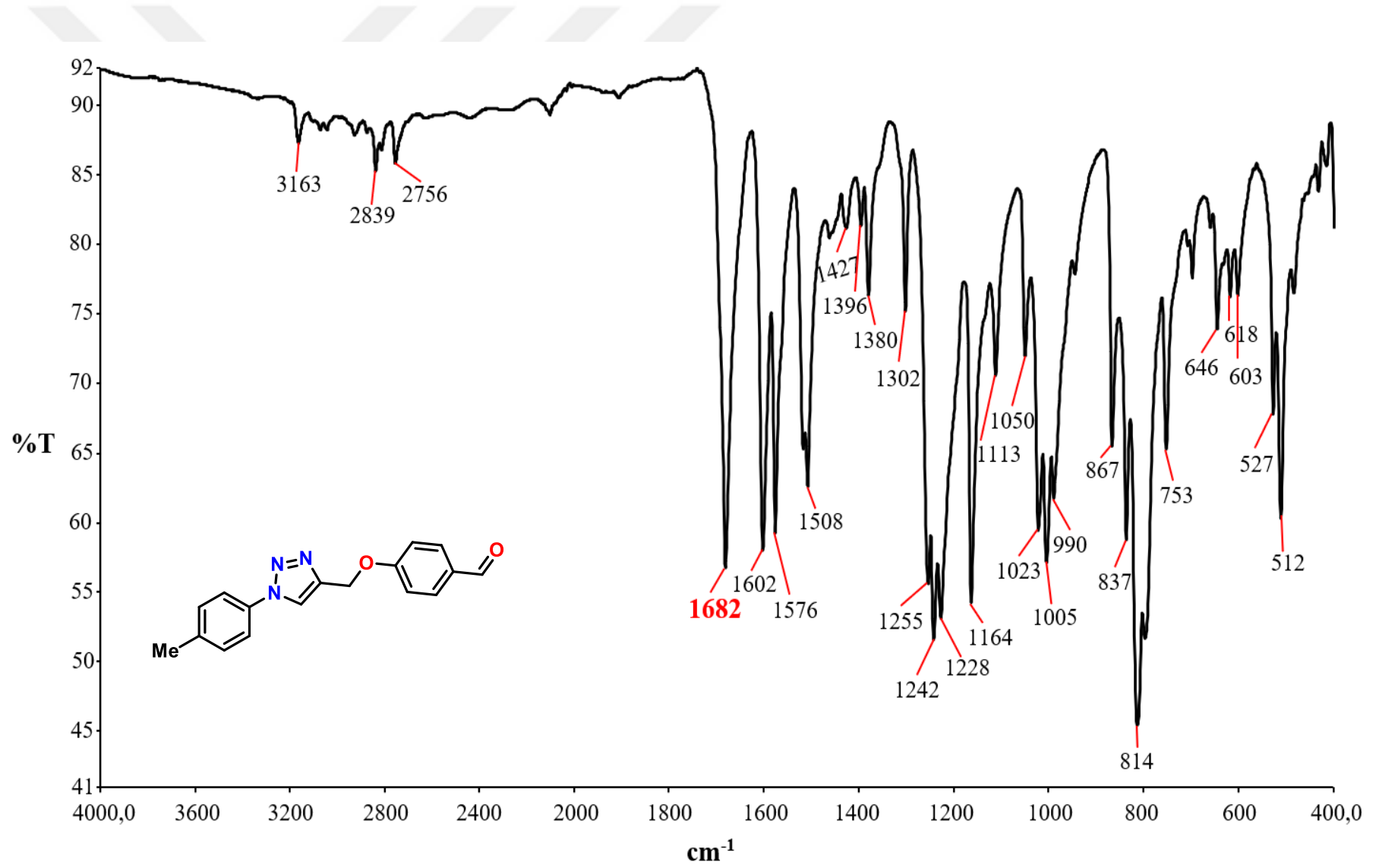
Ek Şekil 7 4e bileşiğine ait FTIR spektrumu



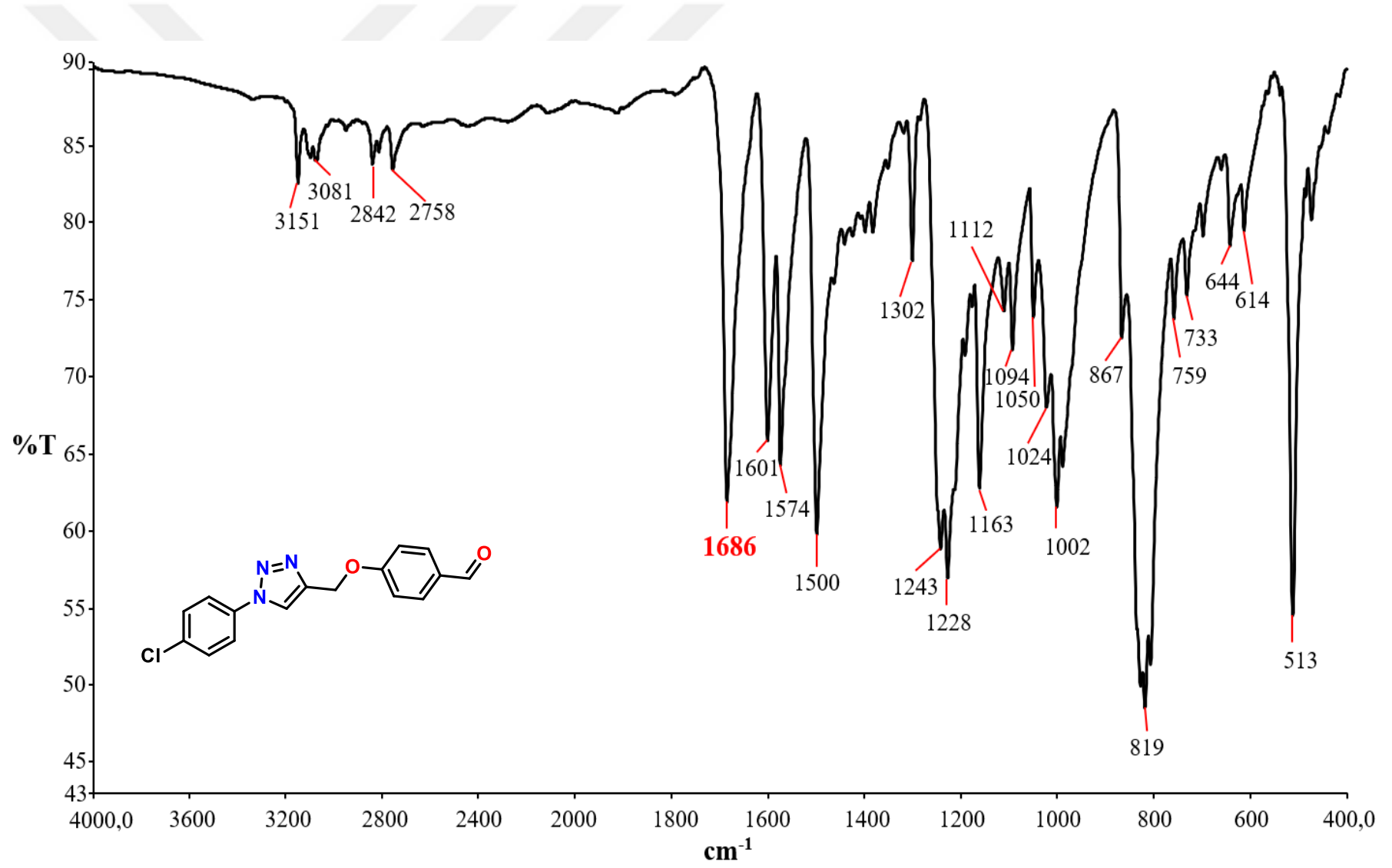
Ek Şekil 8 5a bileşiğine ait FTIR spektrumu



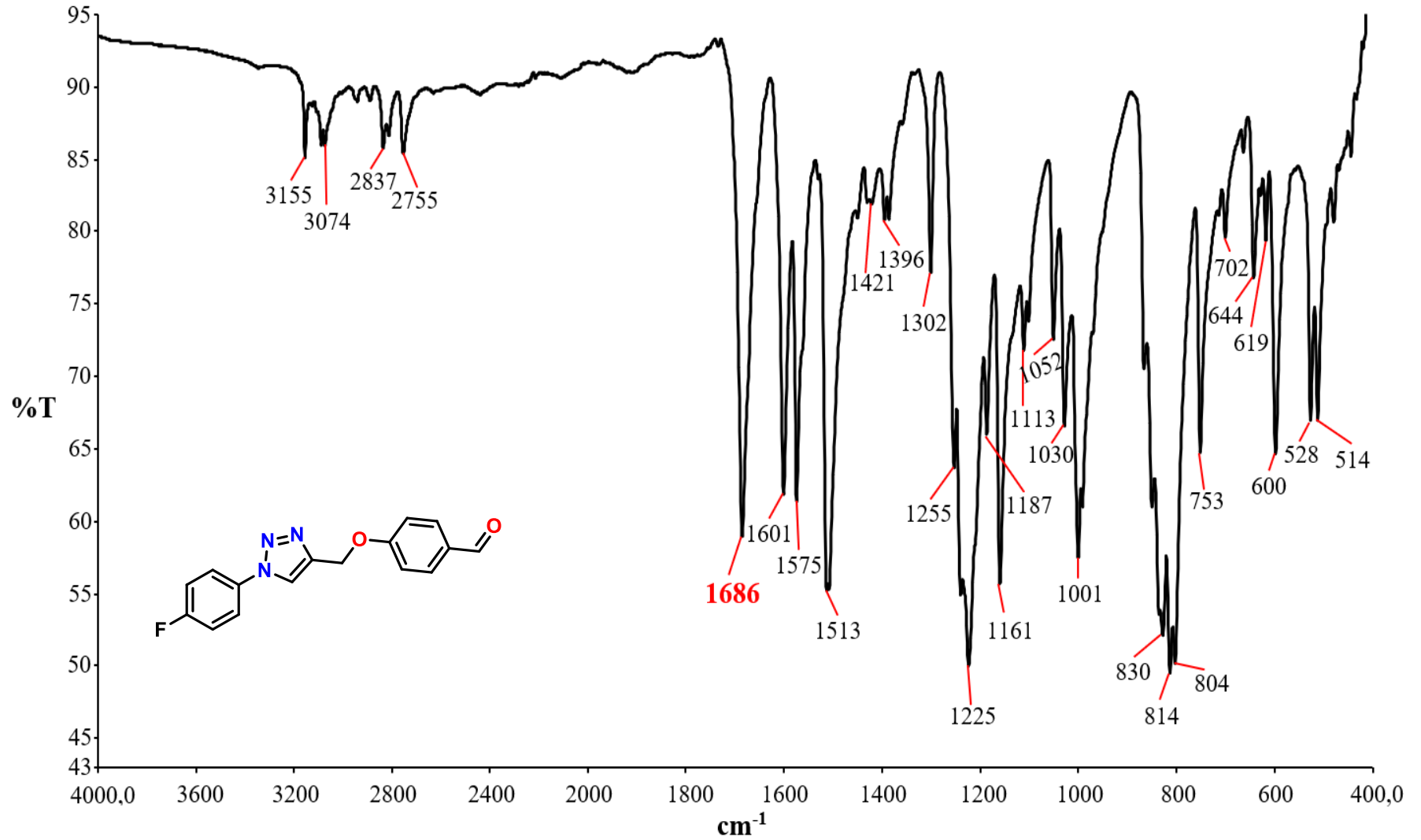
Ek Şekil 9 5b bileşiğine ait FTIR spektrumu



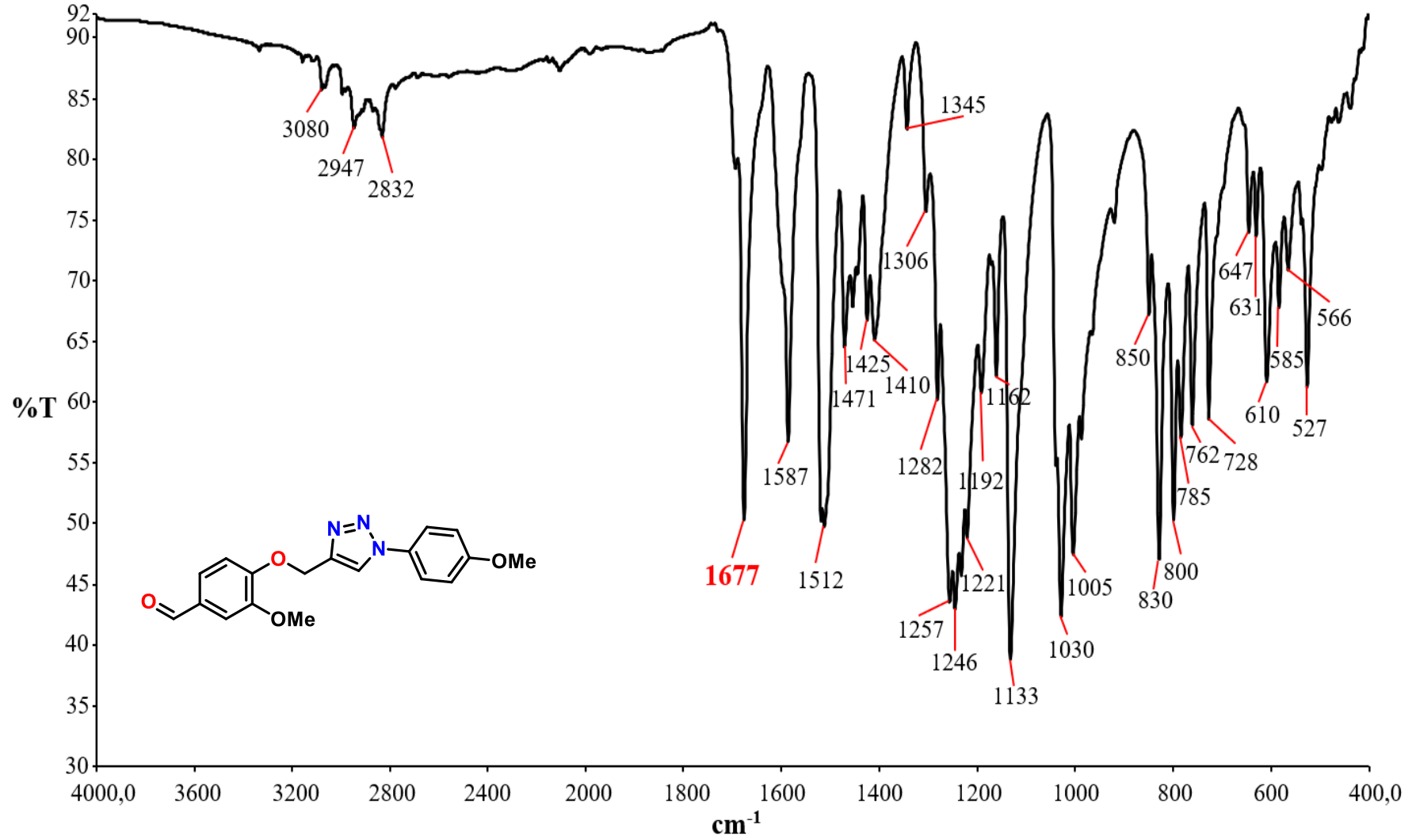
Ek Şekil 10 5c bileşiğine ait FTIR spektrumu



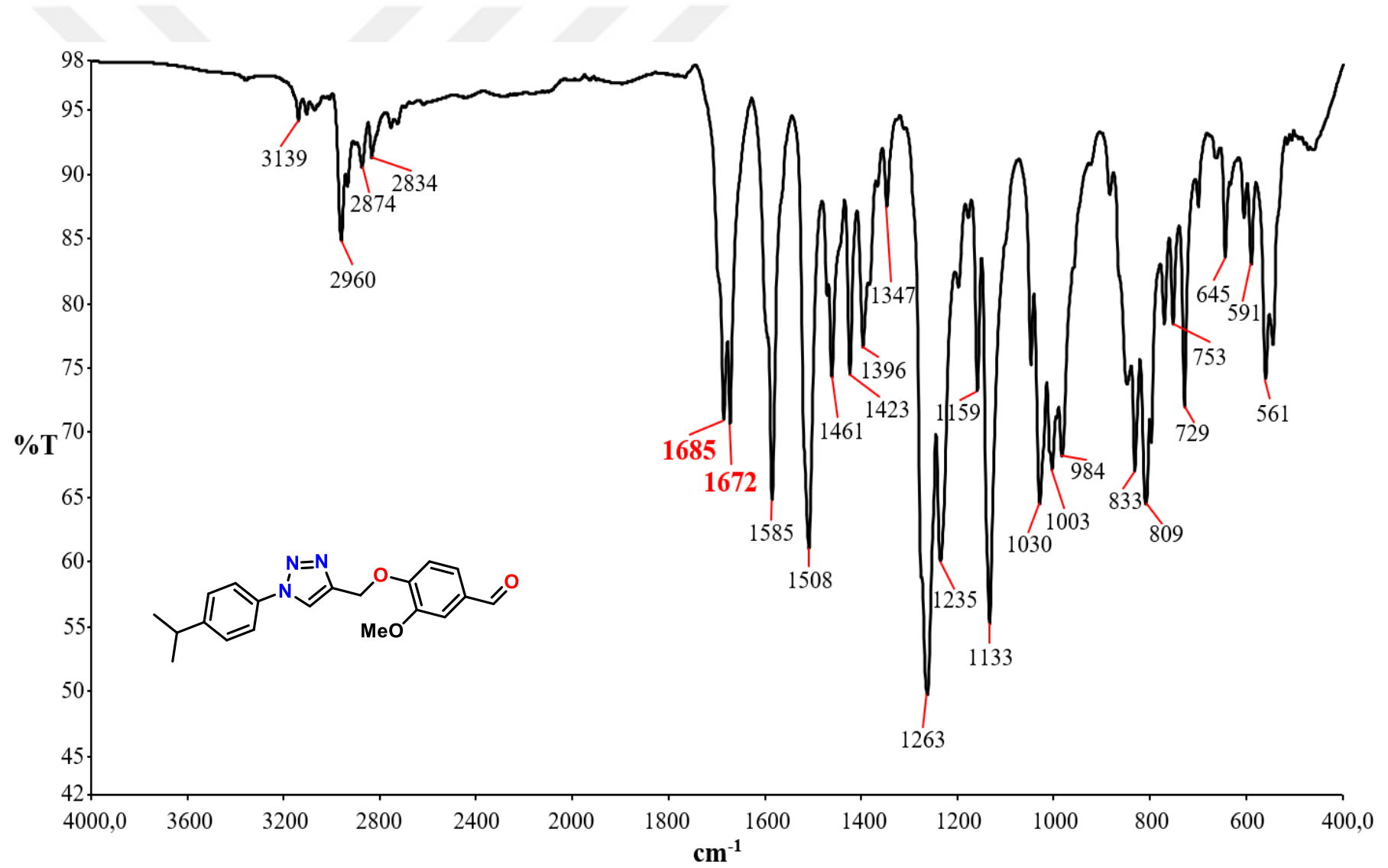
Ek Şekil 11 5d bileşiğine ait FTIR spektrumu



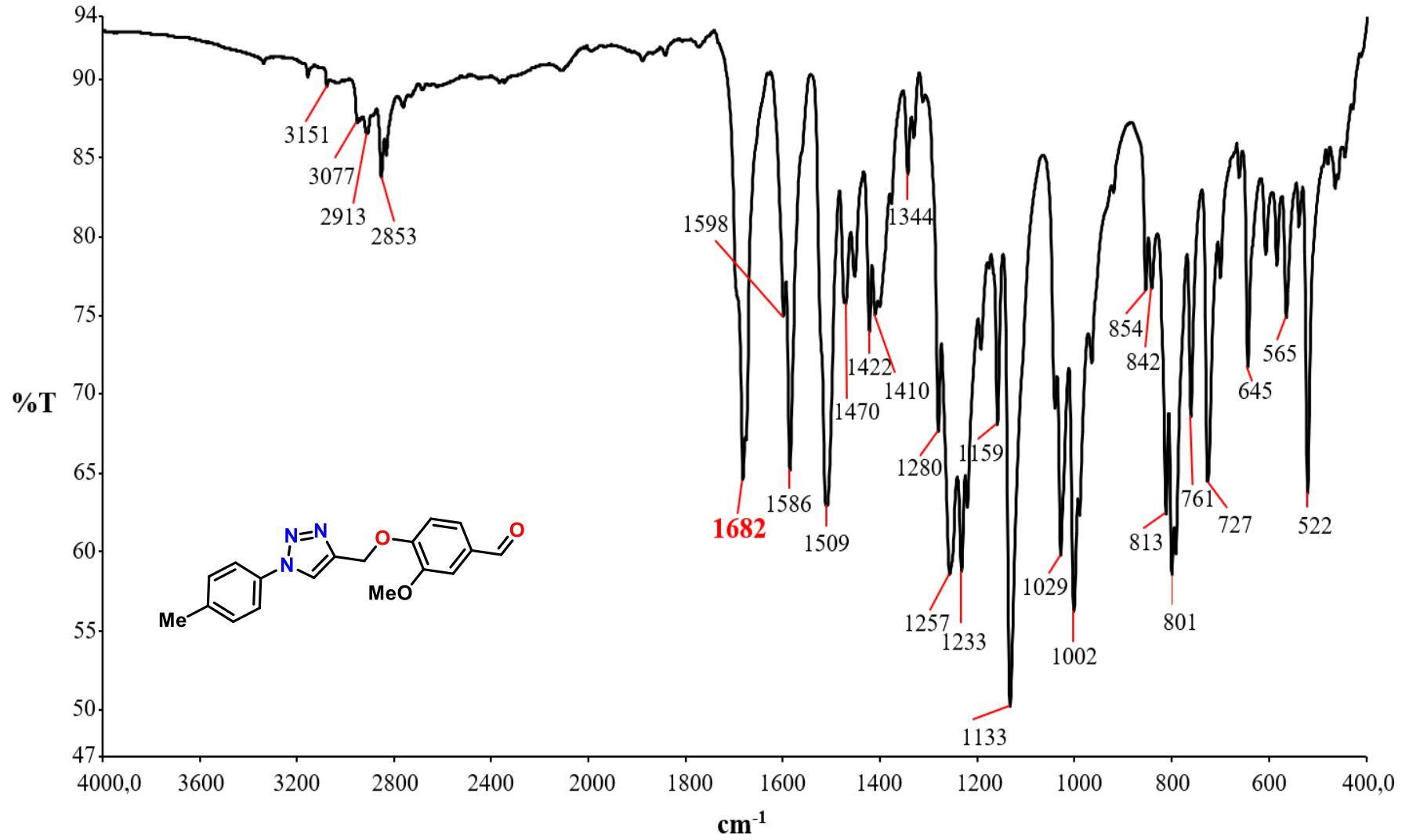
Ek Şekil 12 5e bileşiğine ait FTIR spektrumu



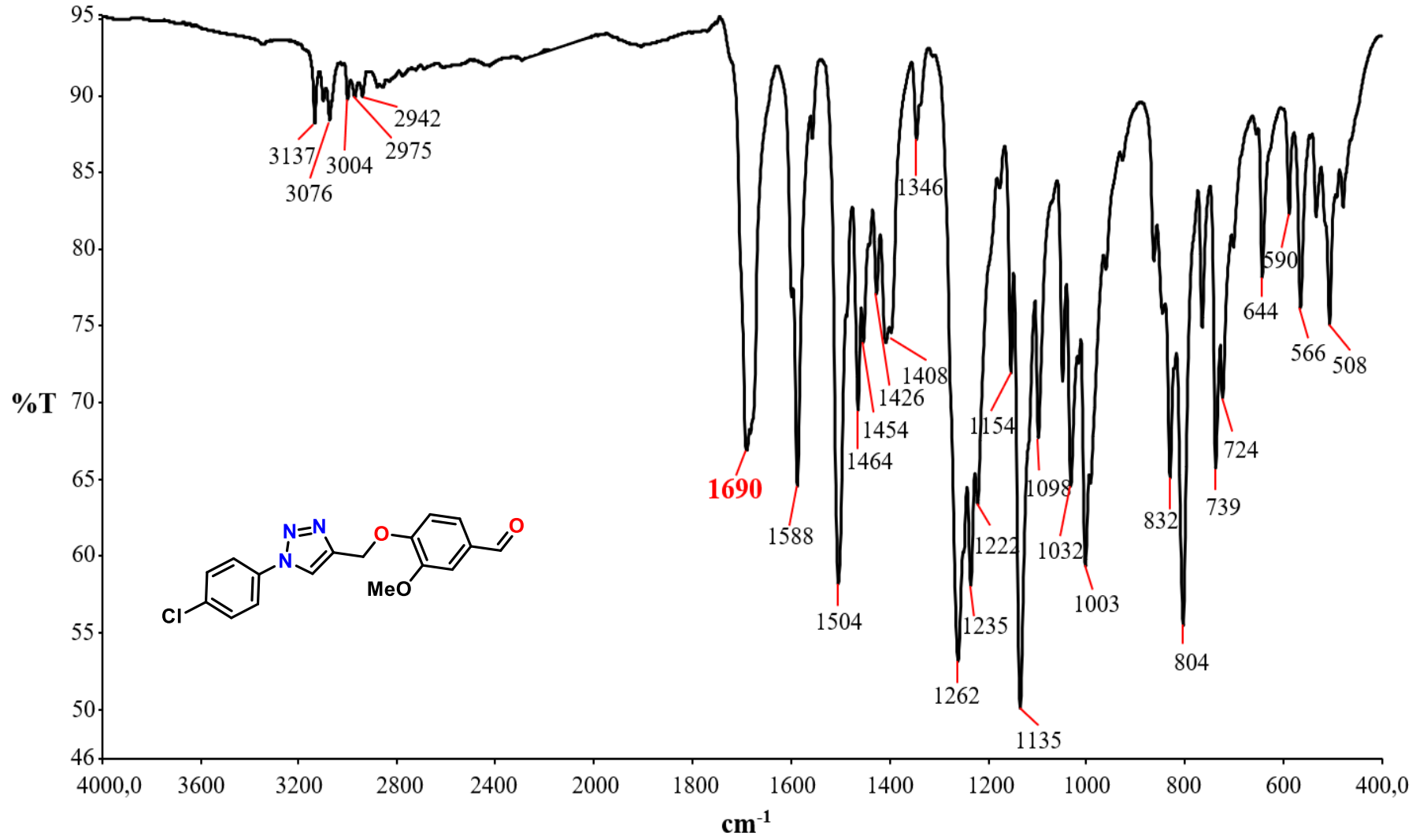
Ek Şekil 13 5f bileşiğine ait FTIR spektrumu



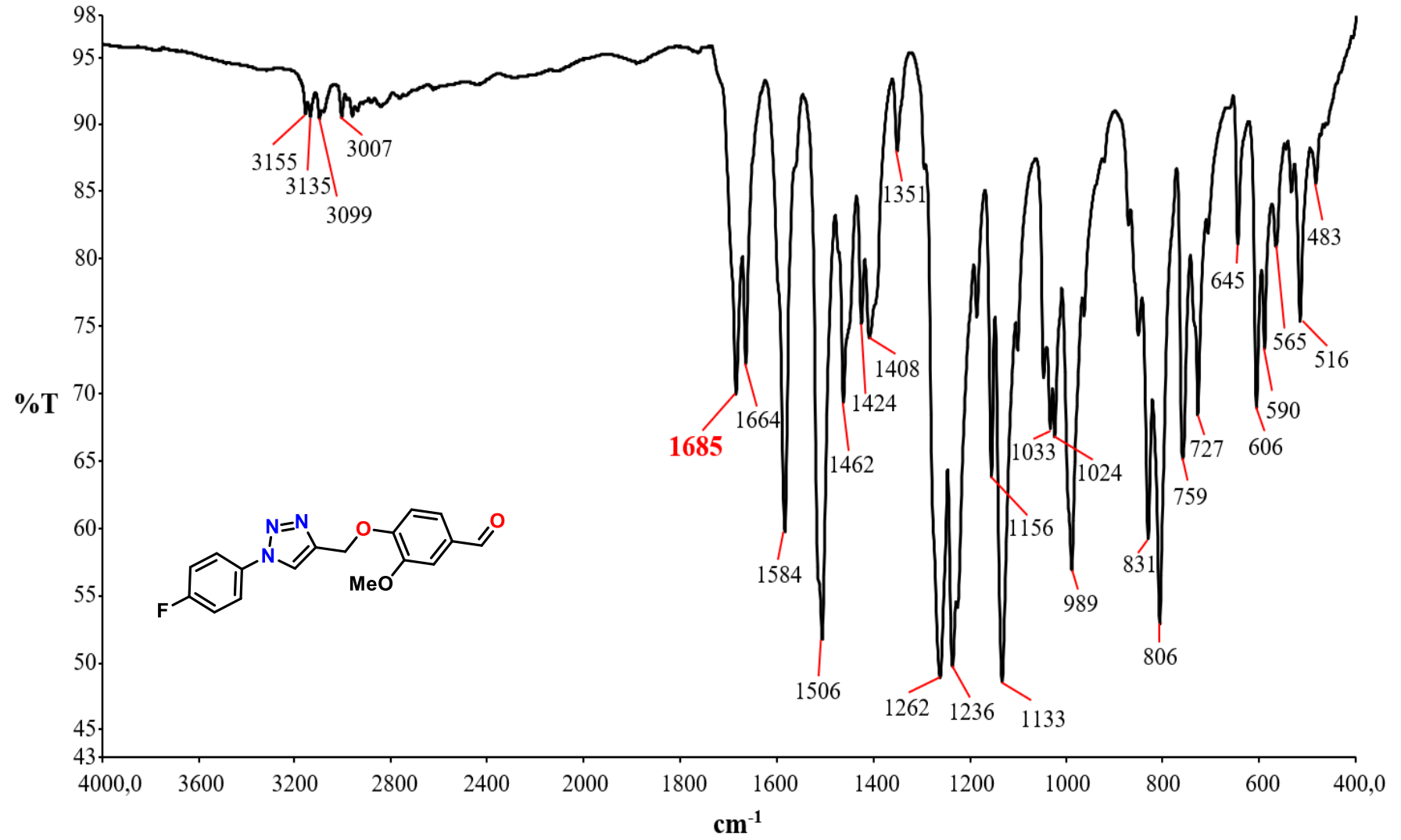
Ek Şekil 14 5g bileşiğine ait FTIR spektrumu



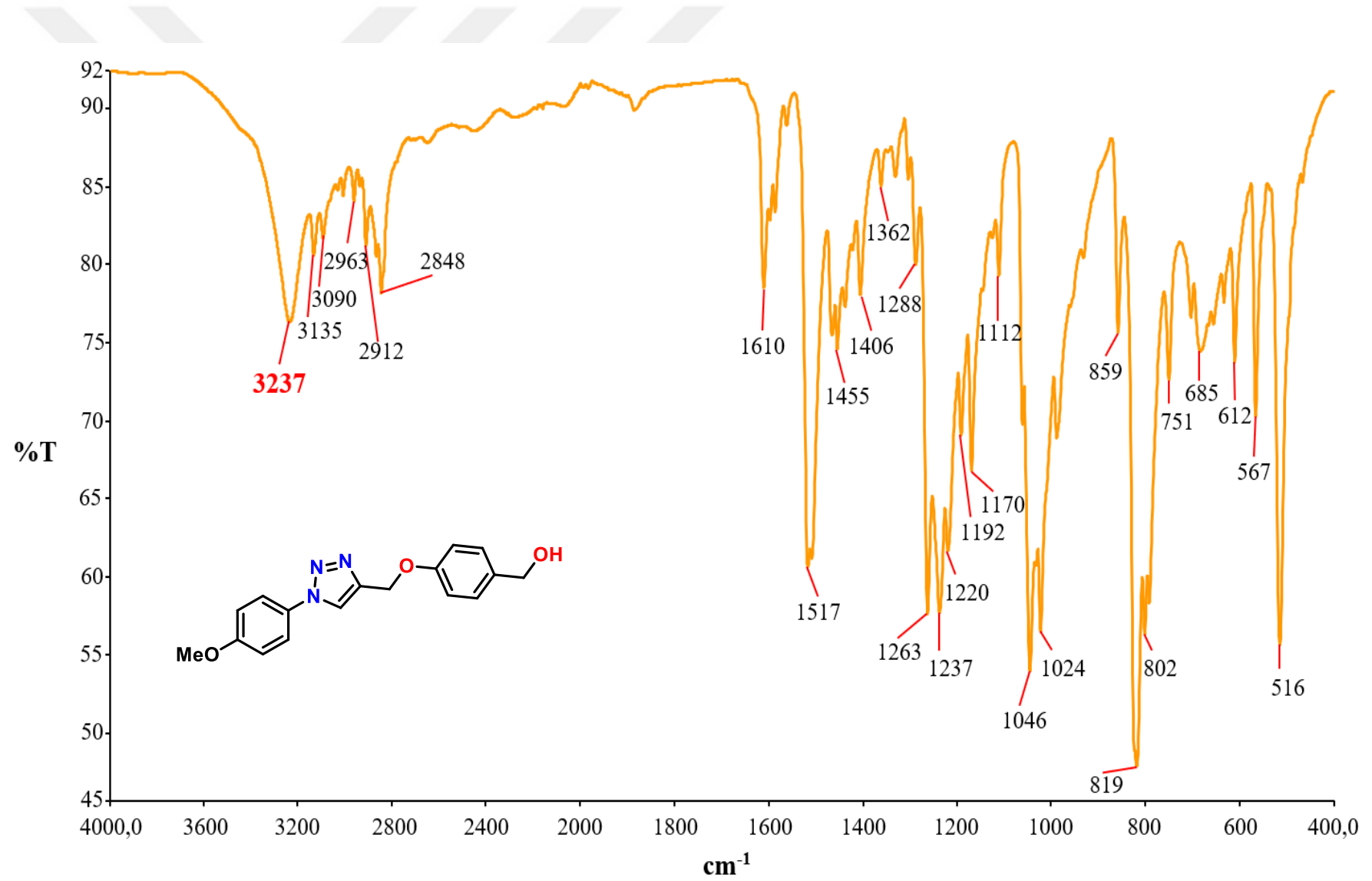
Ek Şekil 15 5h bileşiğine ait FTIR spektrumu



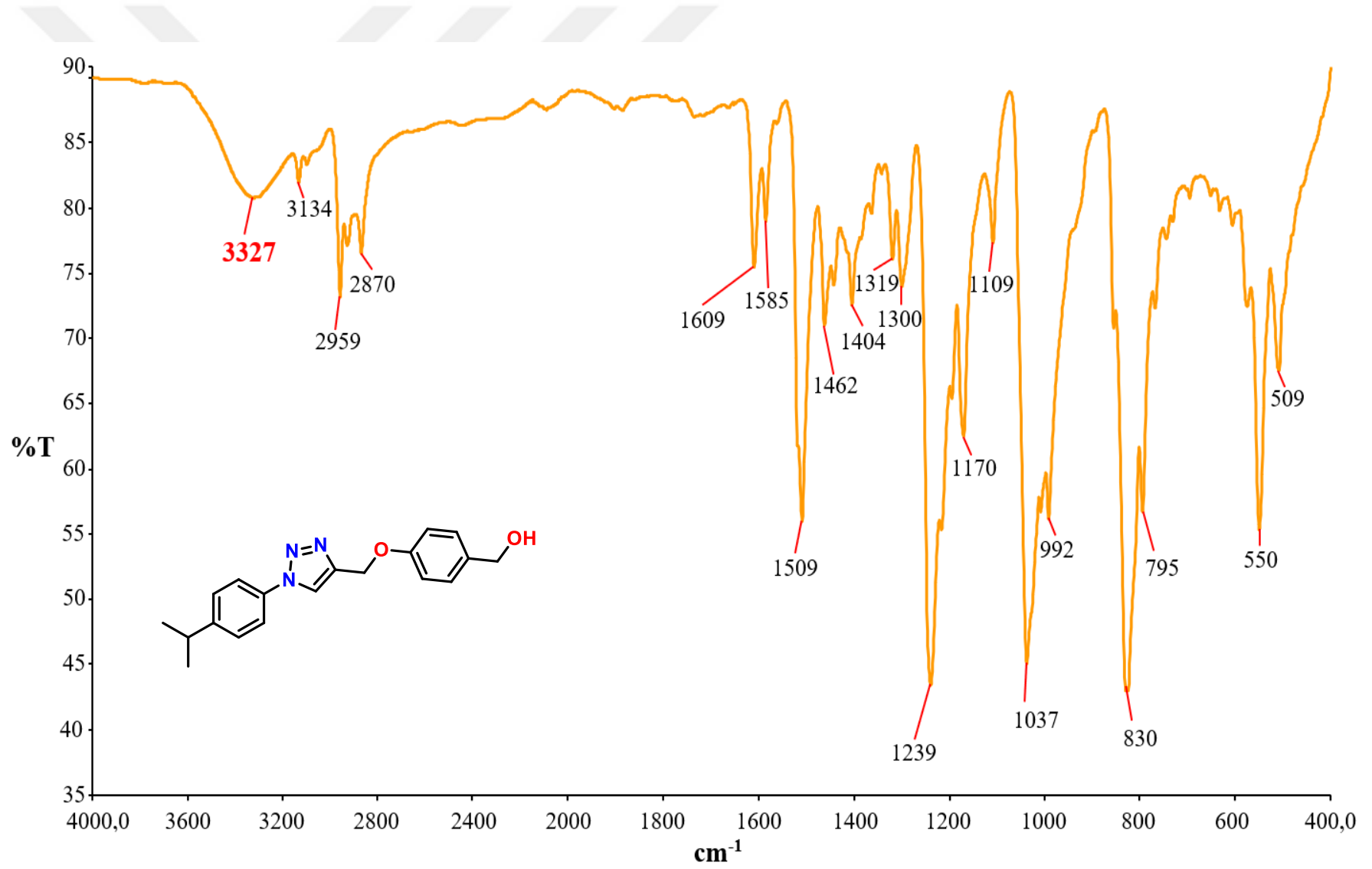
Ek Şekil 16 5i bileşiğine ait FTIR spektrumu



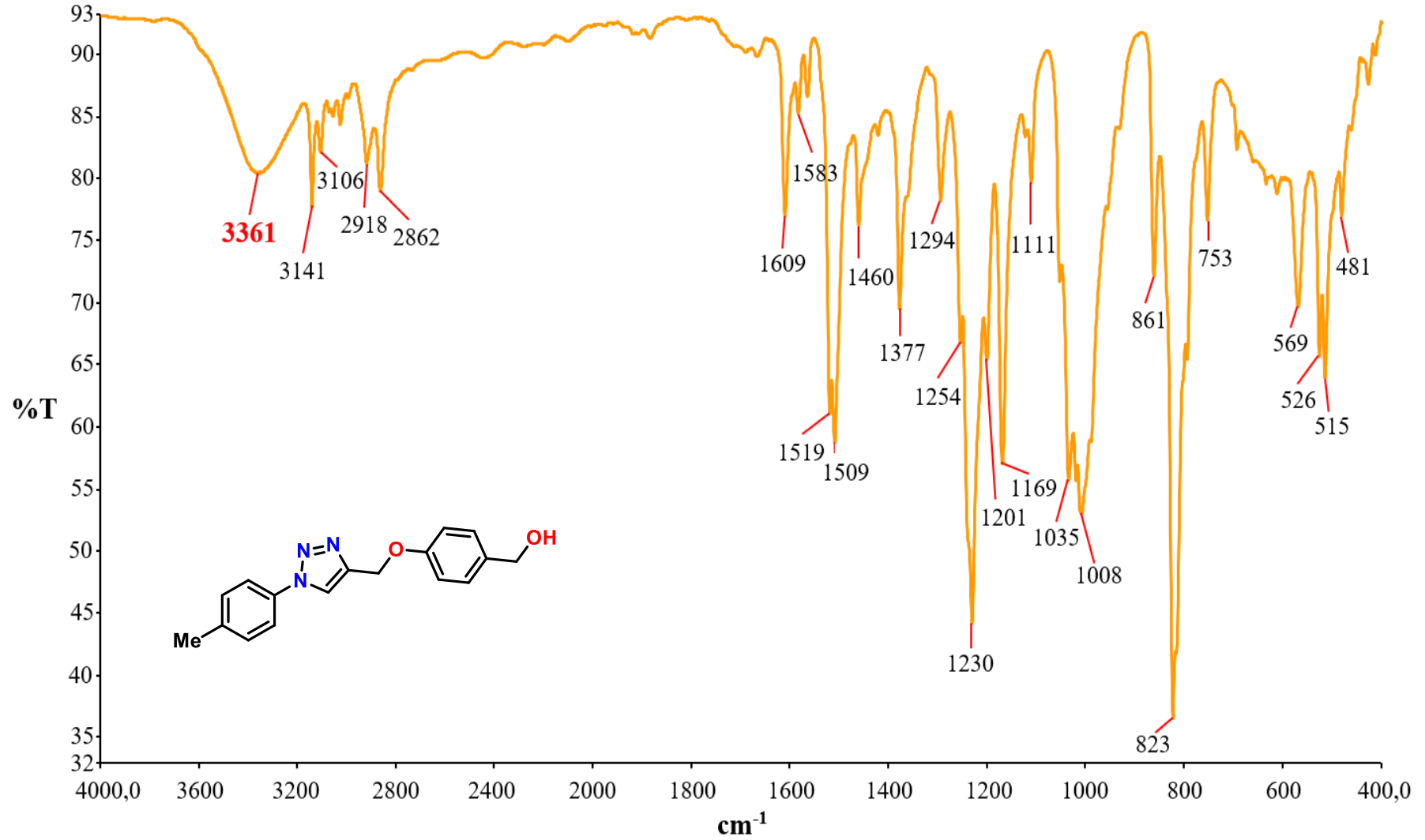
Ek Şekil 17 5j bileşiğine ait FTIR spektrumu



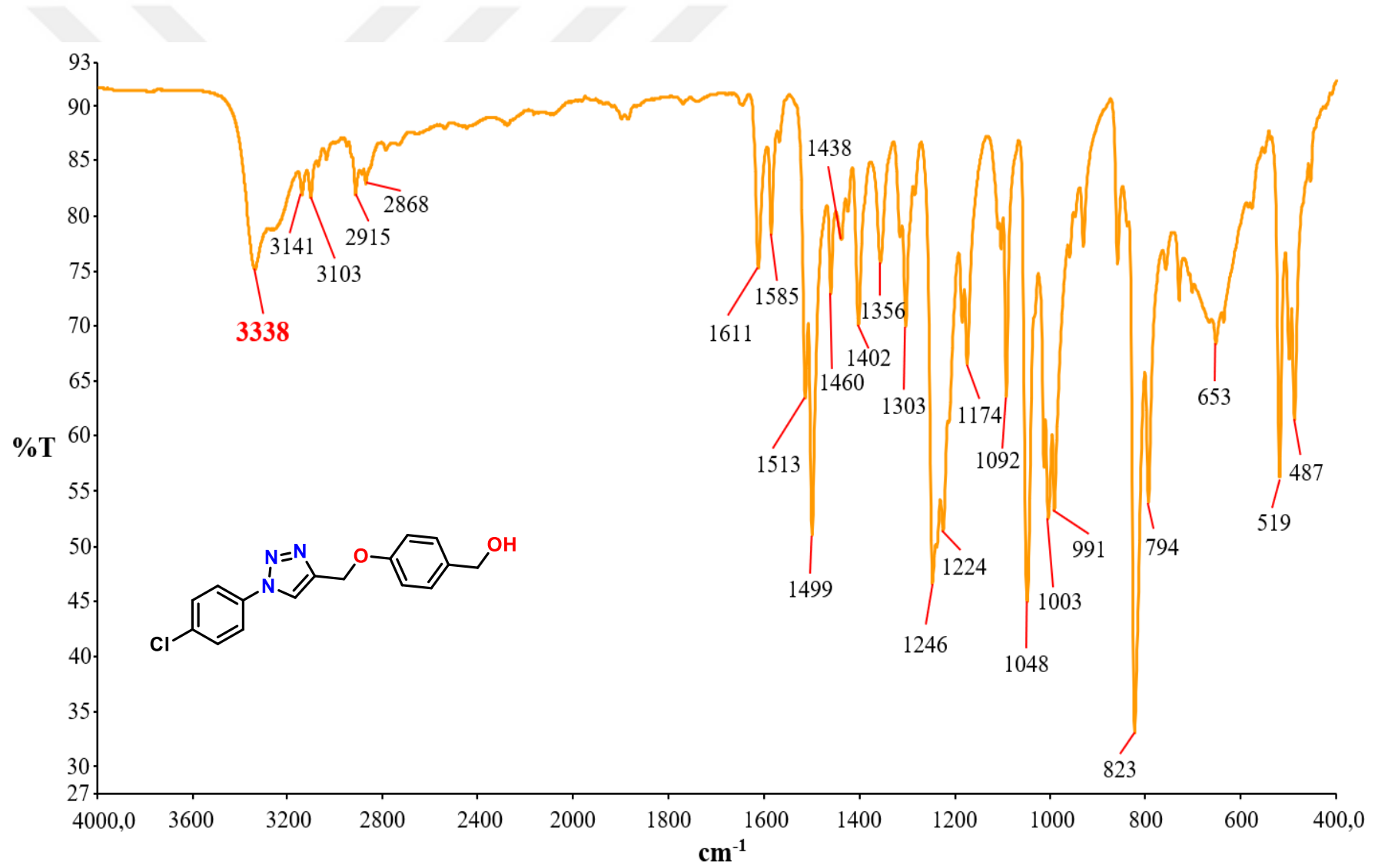
Ek Şekil 18 6a bileşiğine ait FTIR spektrumu



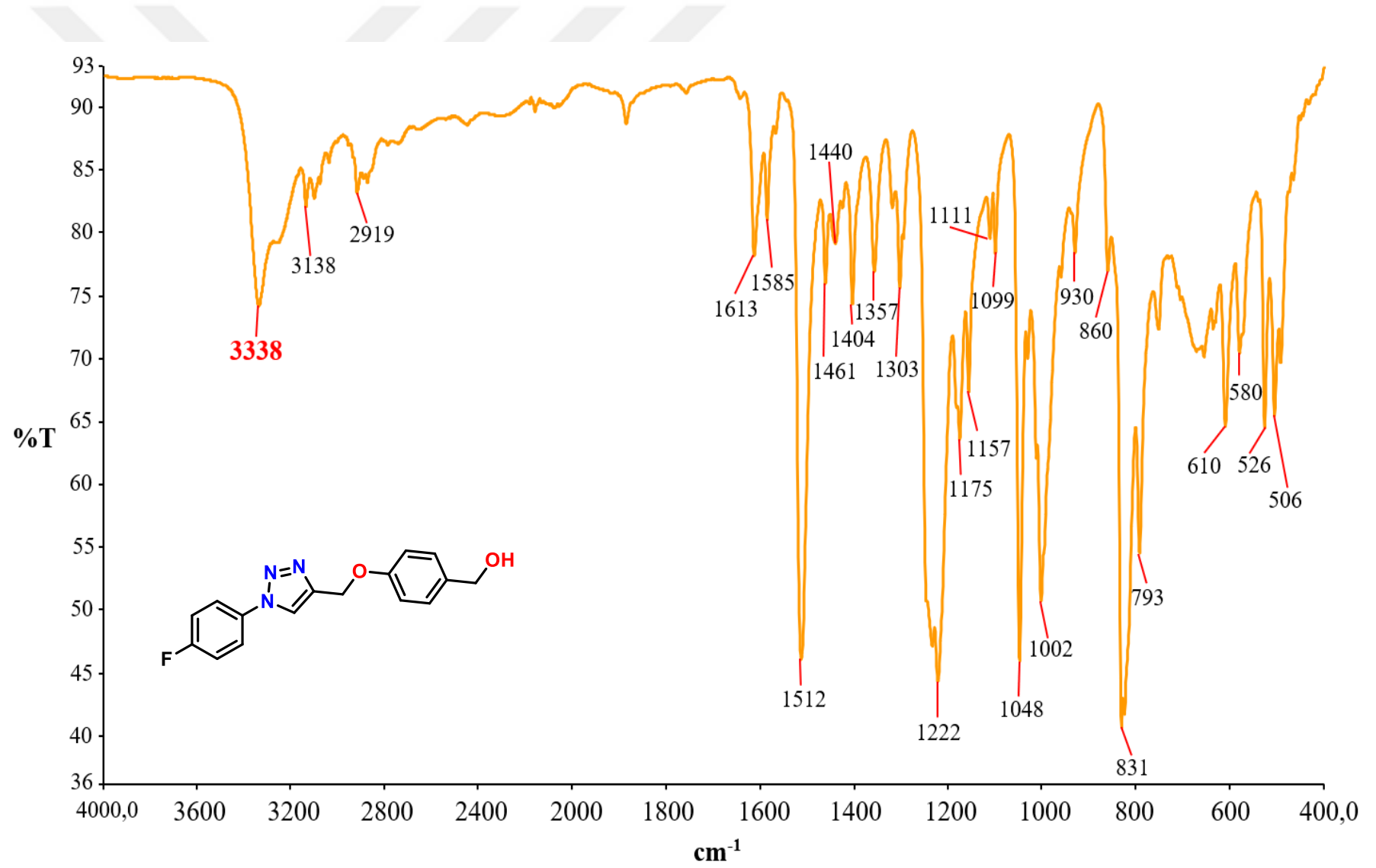
Ek Şekil 19 6b bileşiğine ait FTIR spektrumu



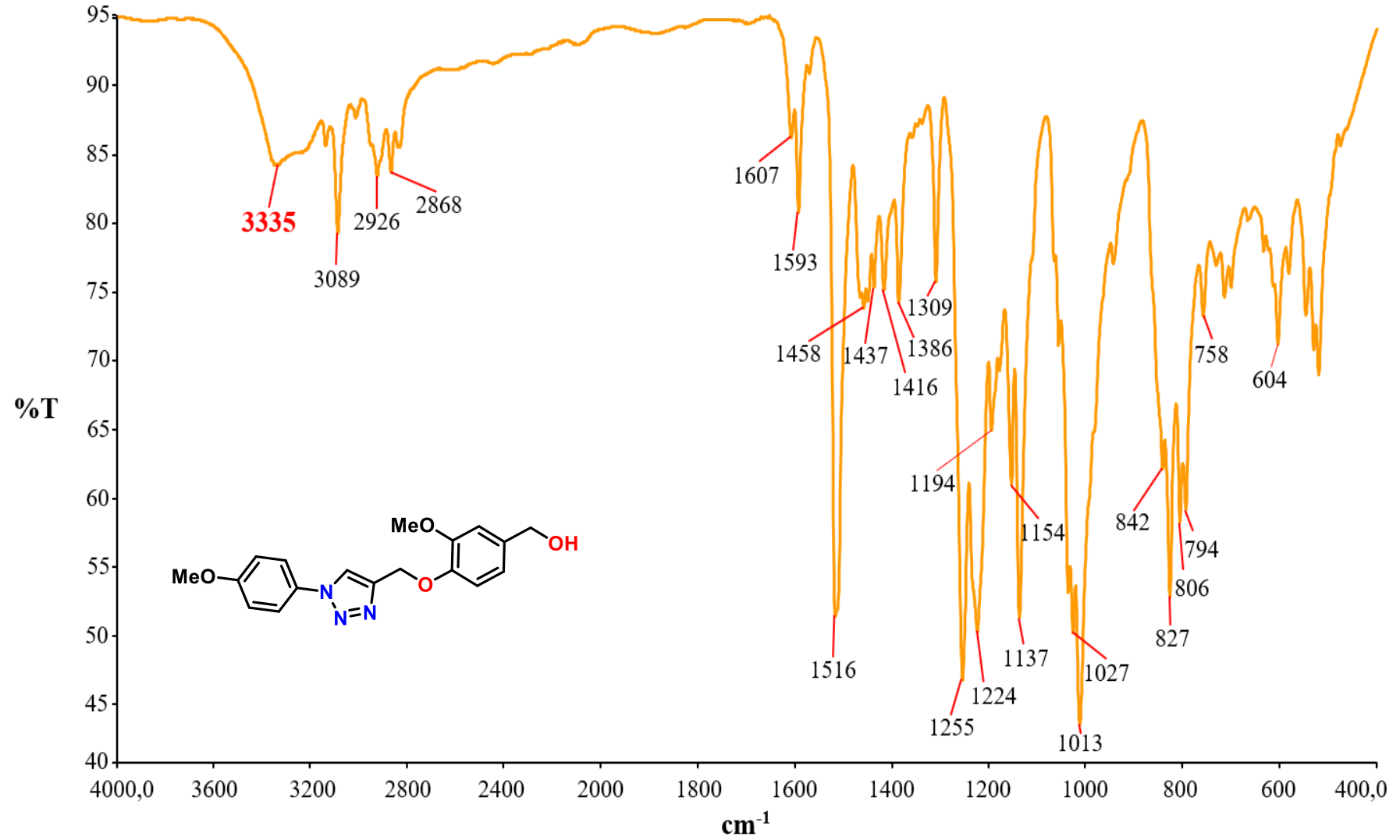
Ek Şekil 20 6c bileşiğine ait FTIR spektrumu



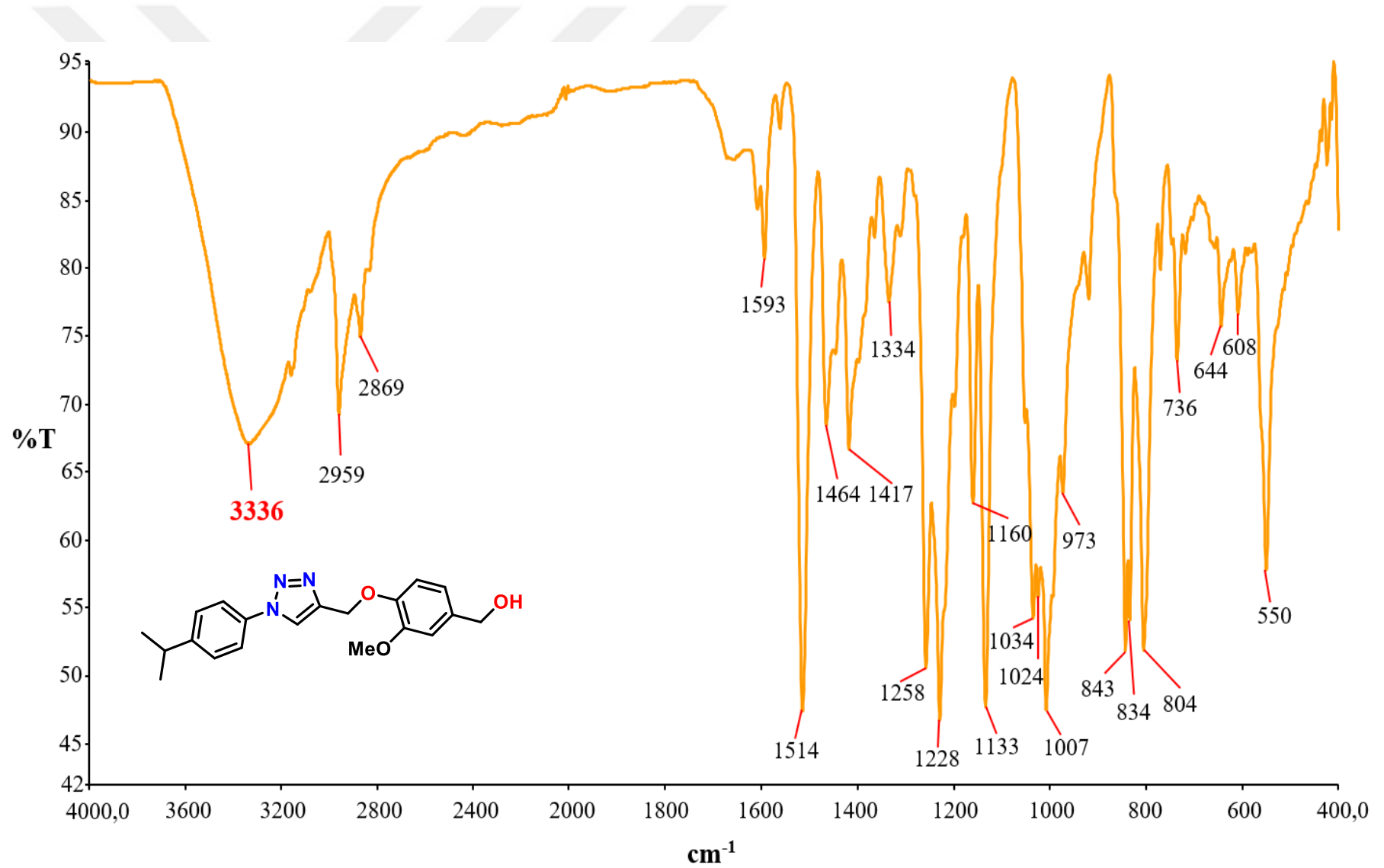
Ek Şekil 21 6d bileşiğine ait FTIR spektrumu



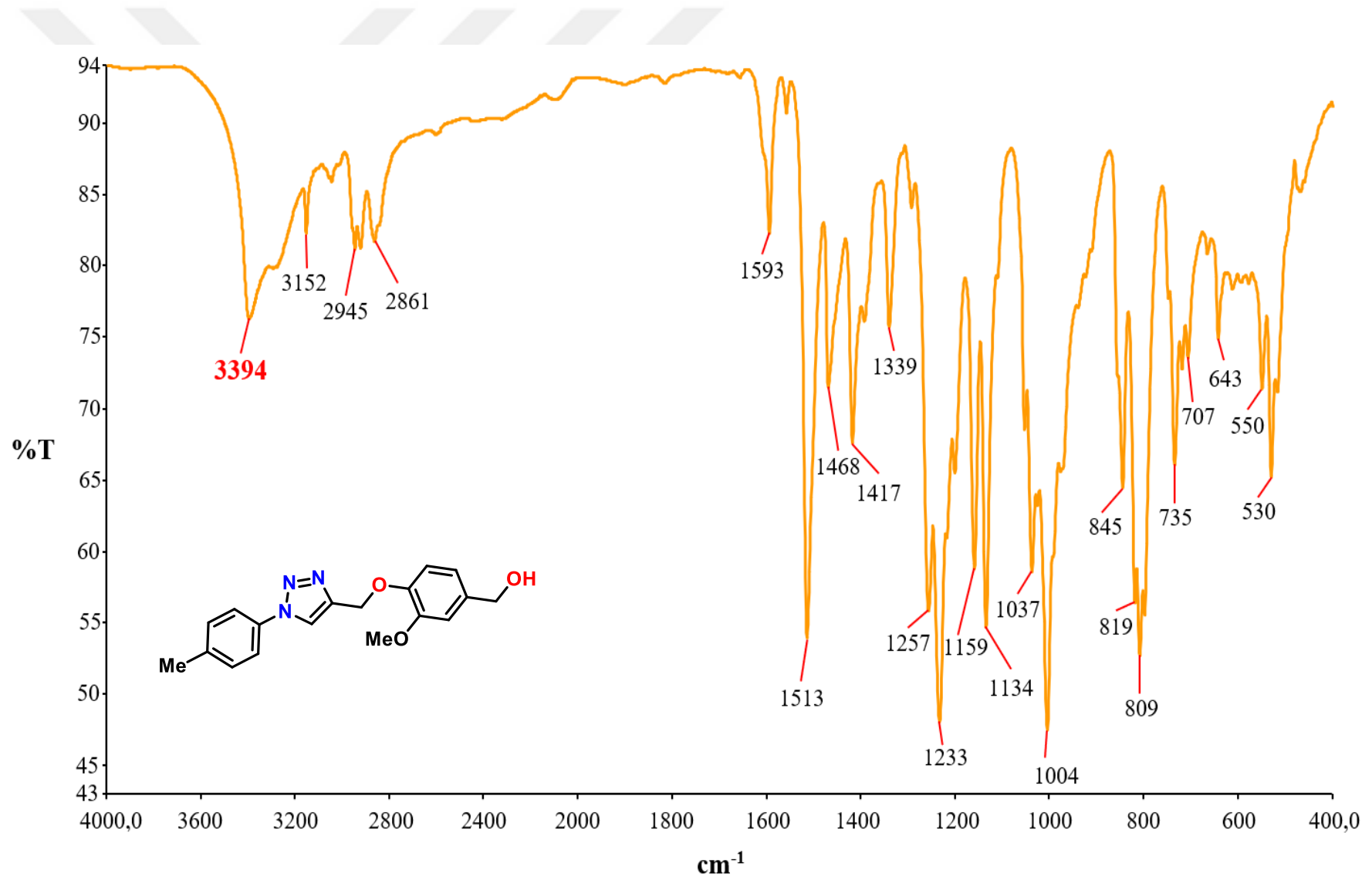
Ek Şekil 22 6e bileşiğine ait FTIR spektrumu



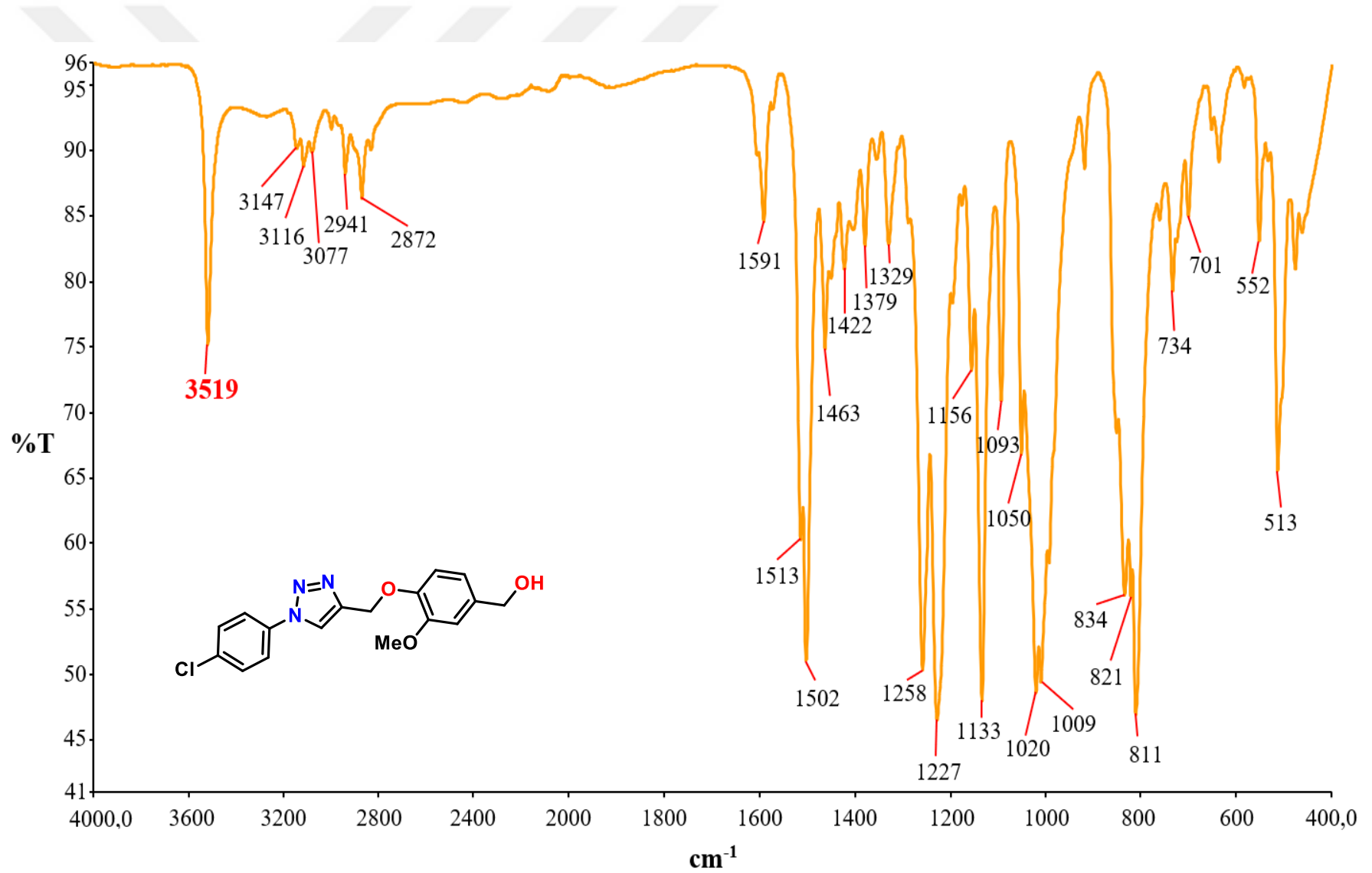
Ek Şekil 23 6f bileşiğine ait FTIR spektrumu



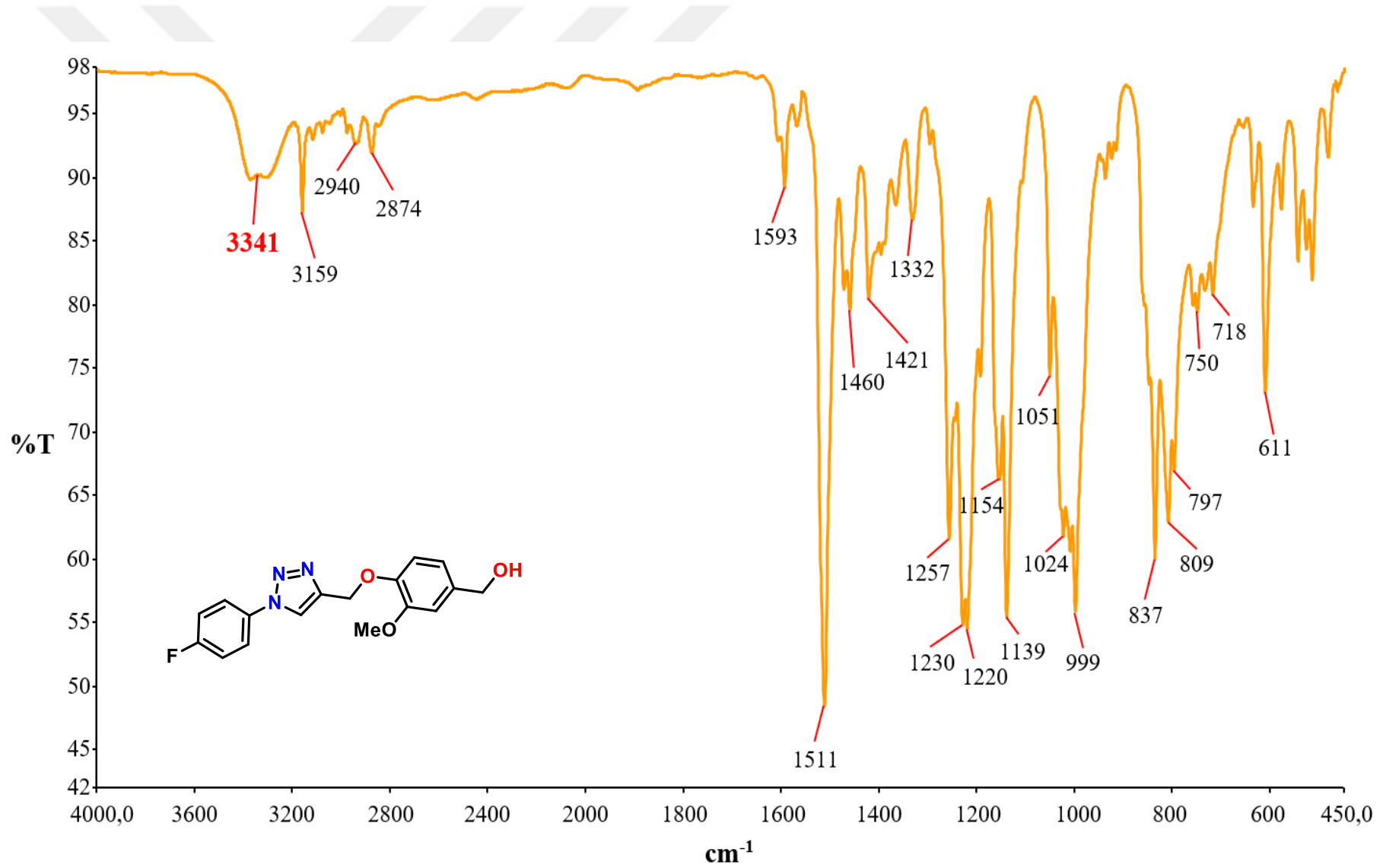
Ek Şekil 24 6g bileşiğine ait FTIR spektrumu



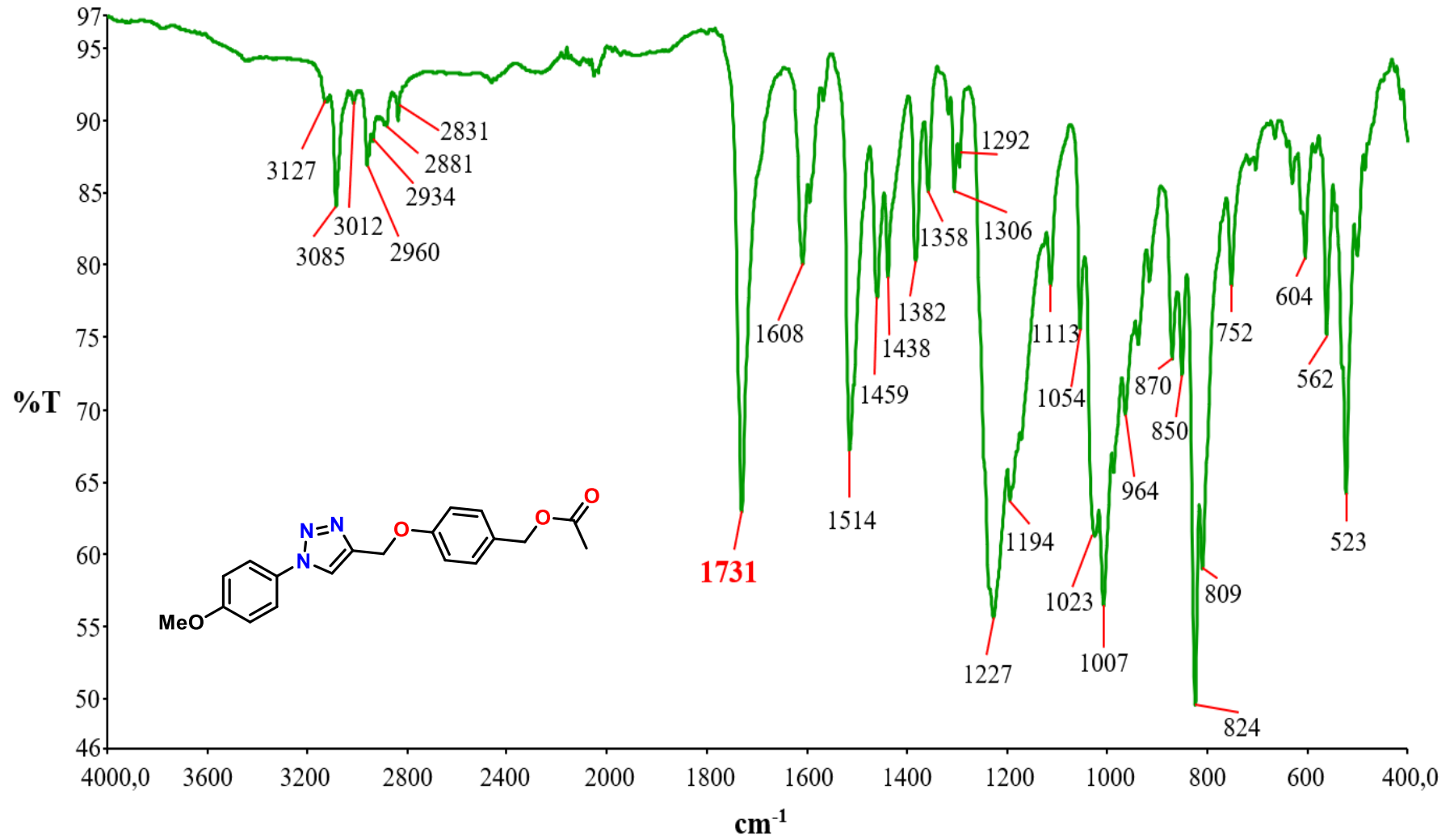
Ek Şekil 25 6h bileşiğine ait FTIR spektrumu



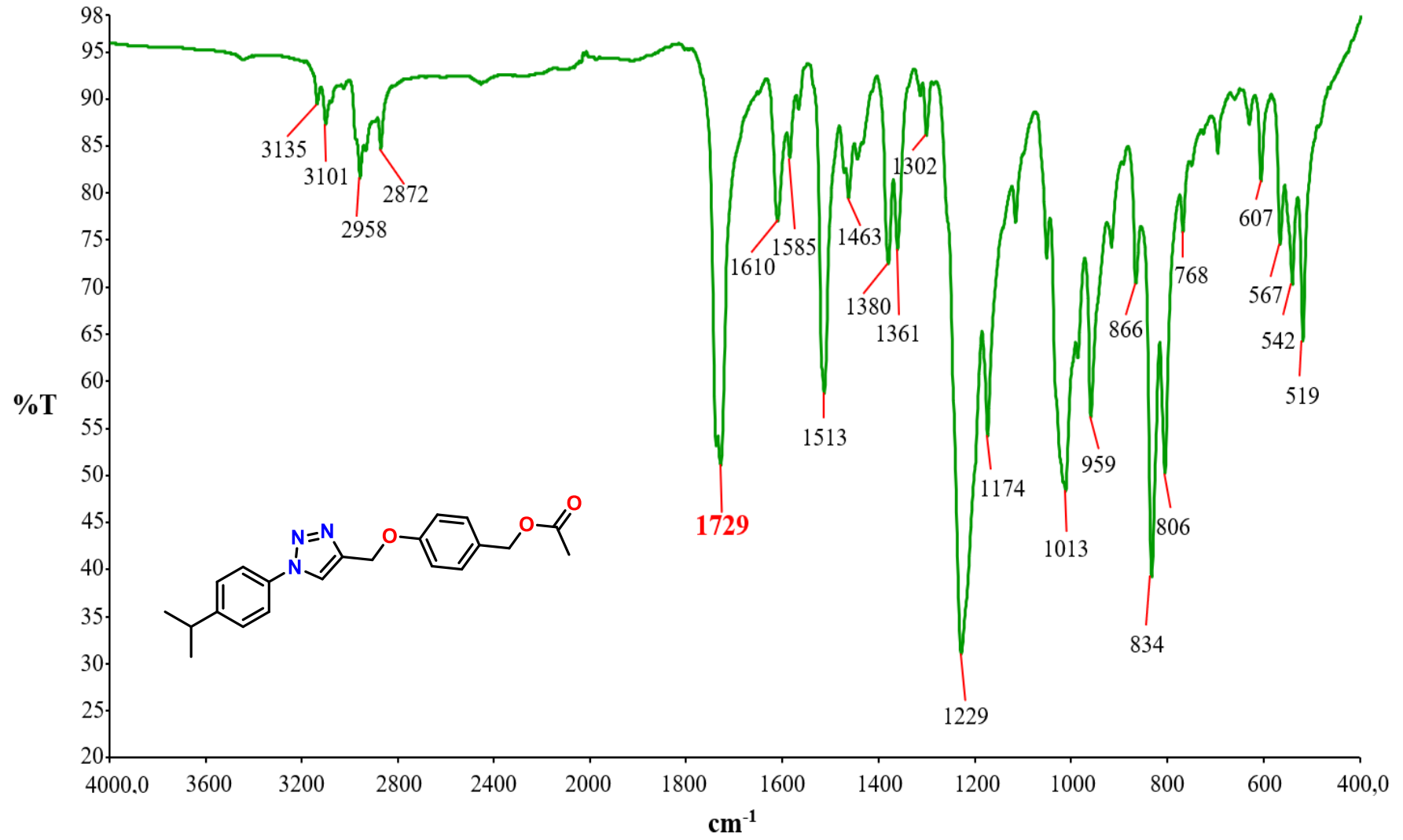
Ek Şekil 26 6i bileşiğine ait FTIR spektrumu



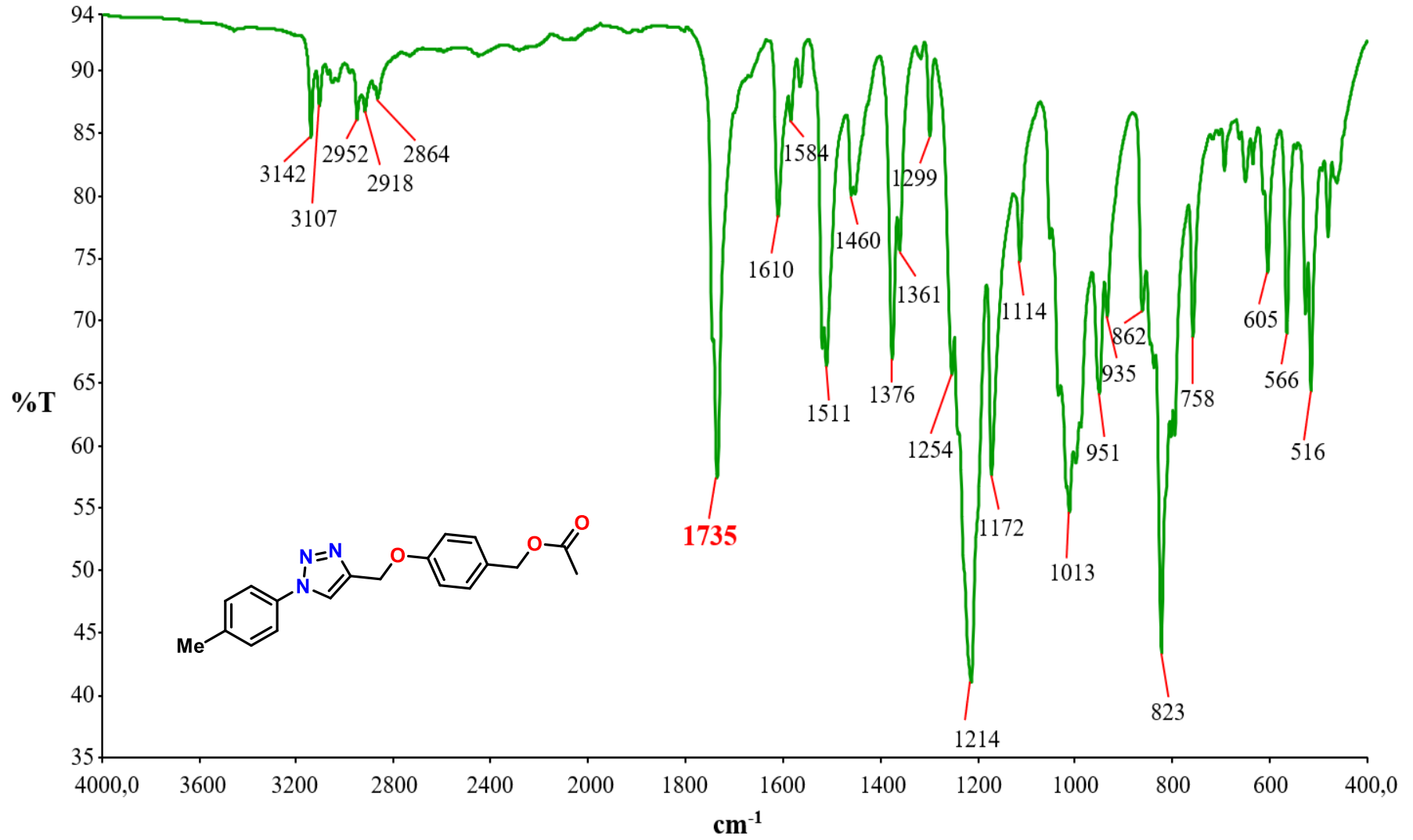
Ek Şekil 27 6j bileşiğine ait FTIR spektrumu



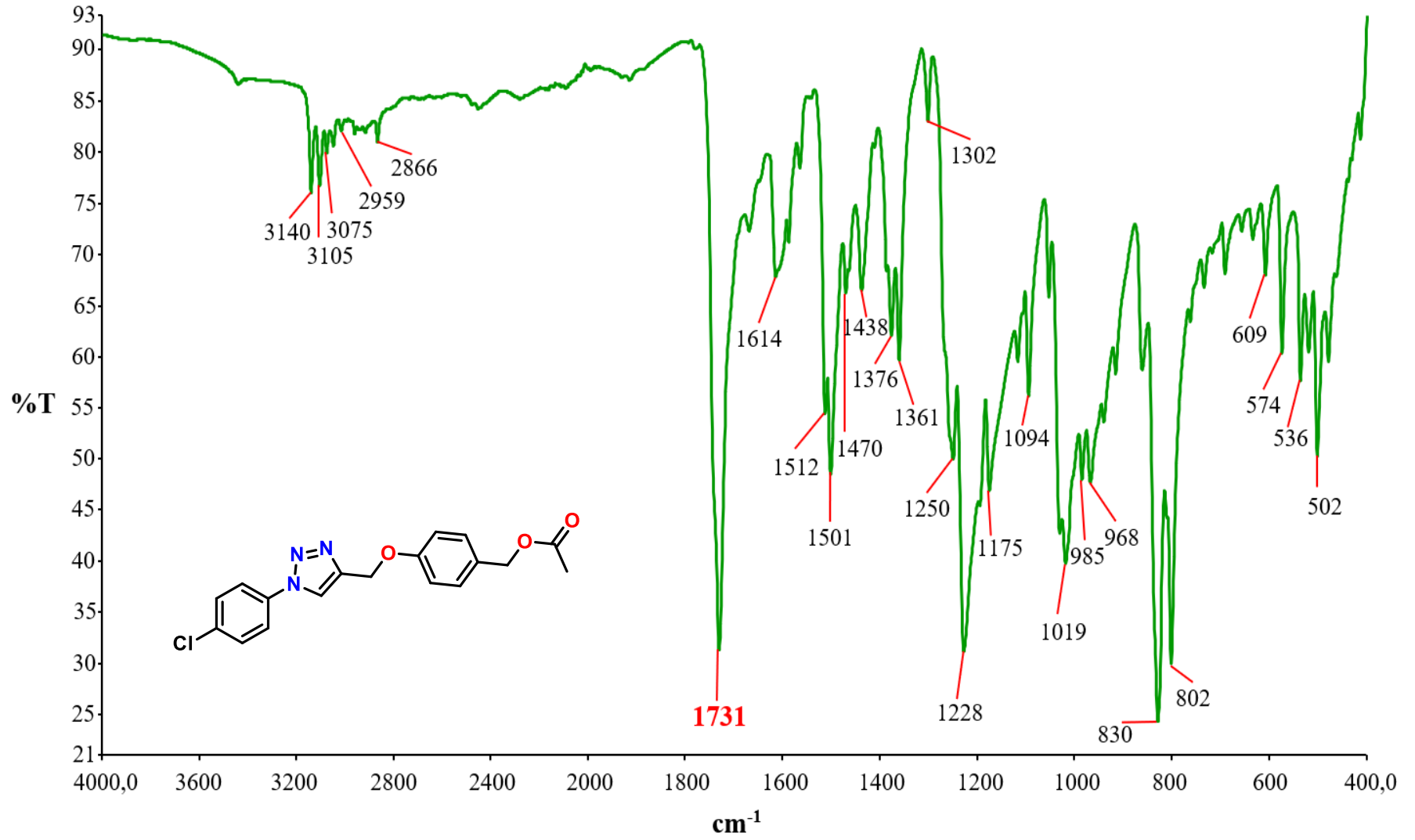
Ek Şekil 28 7a bileşiğine ait FTIR spektrumu



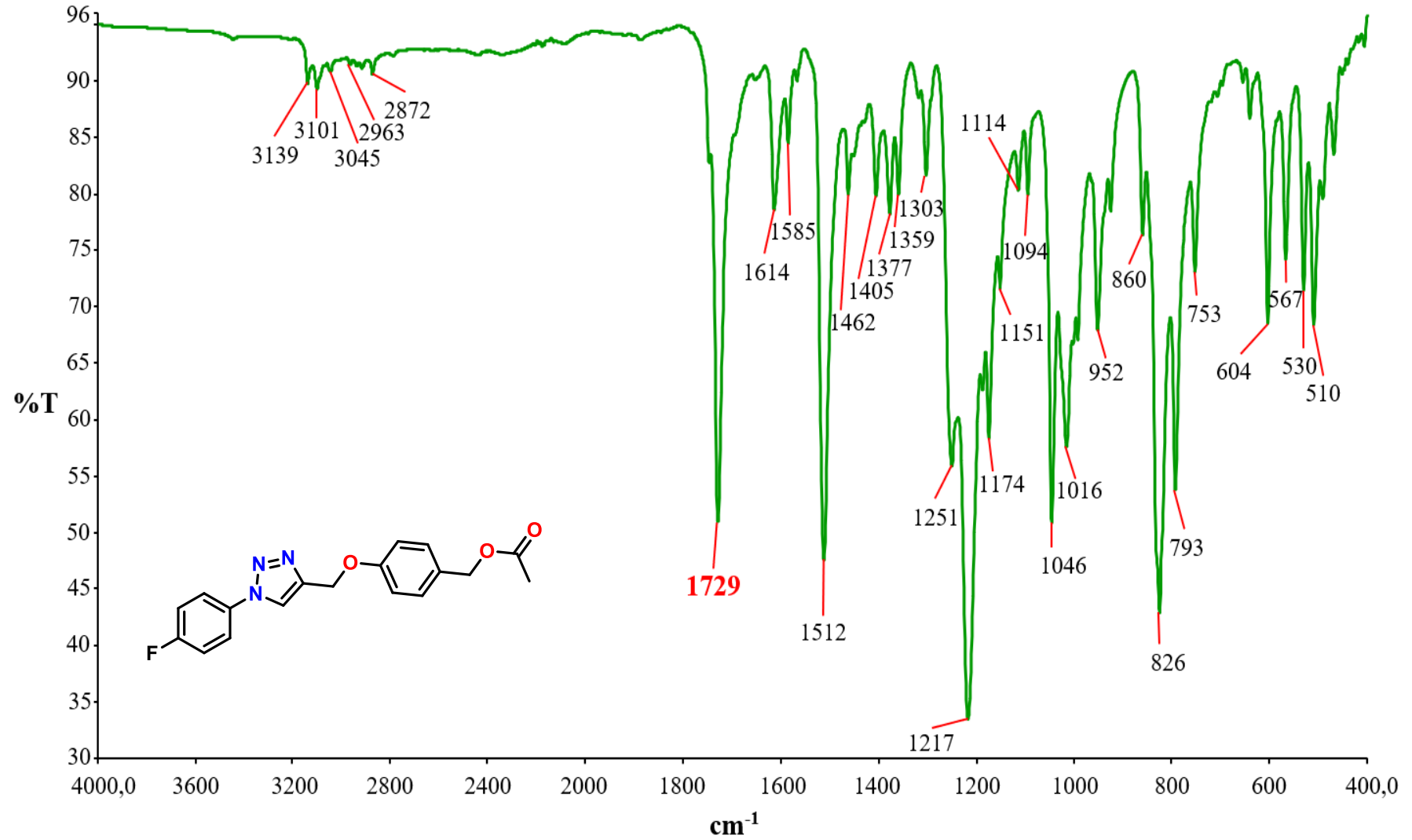
Ek Şekil 29 7b bileşiğine ait FTIR spektrumu



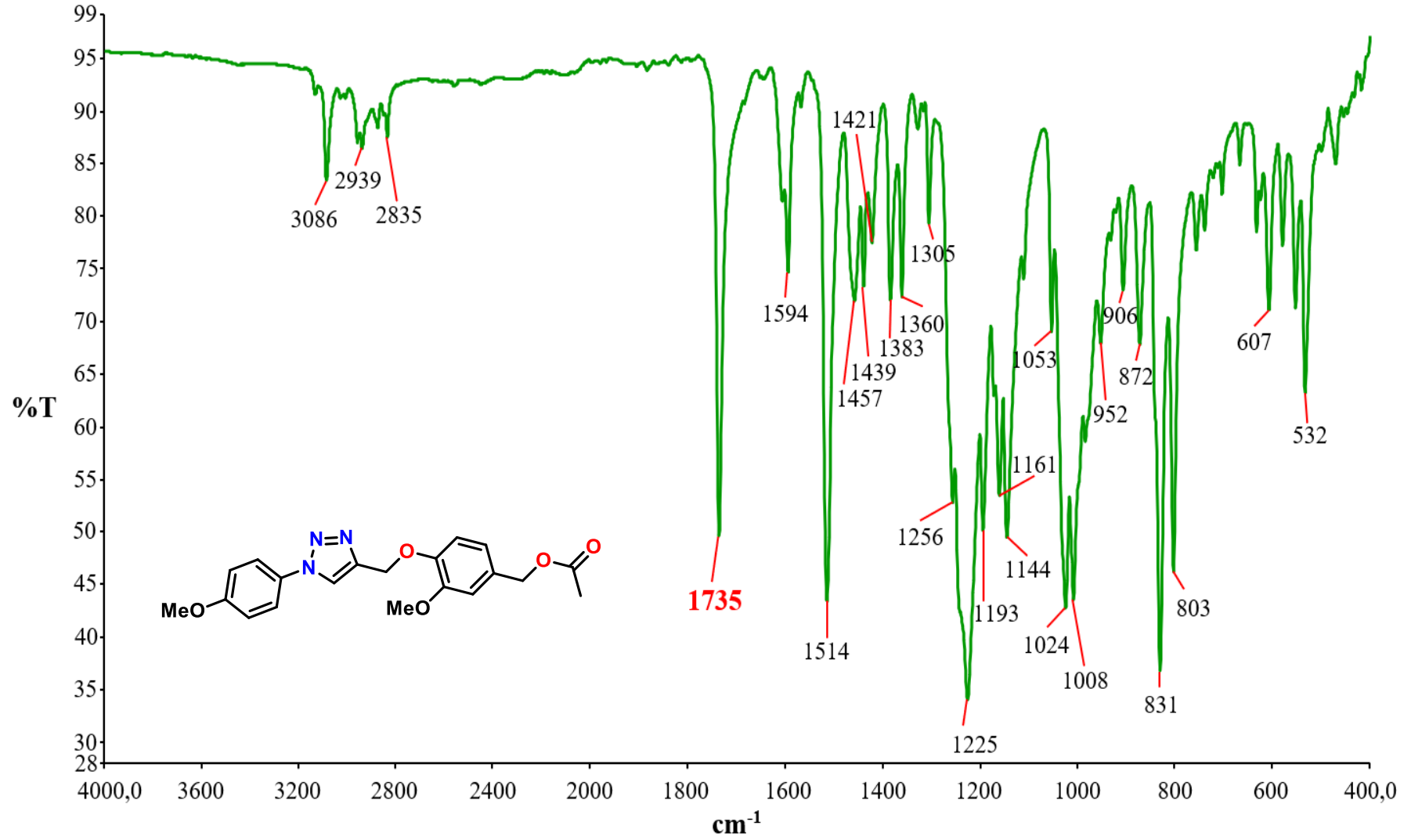
Ek Şekil 30 7c bileşiğine ait FTIR spektrumu



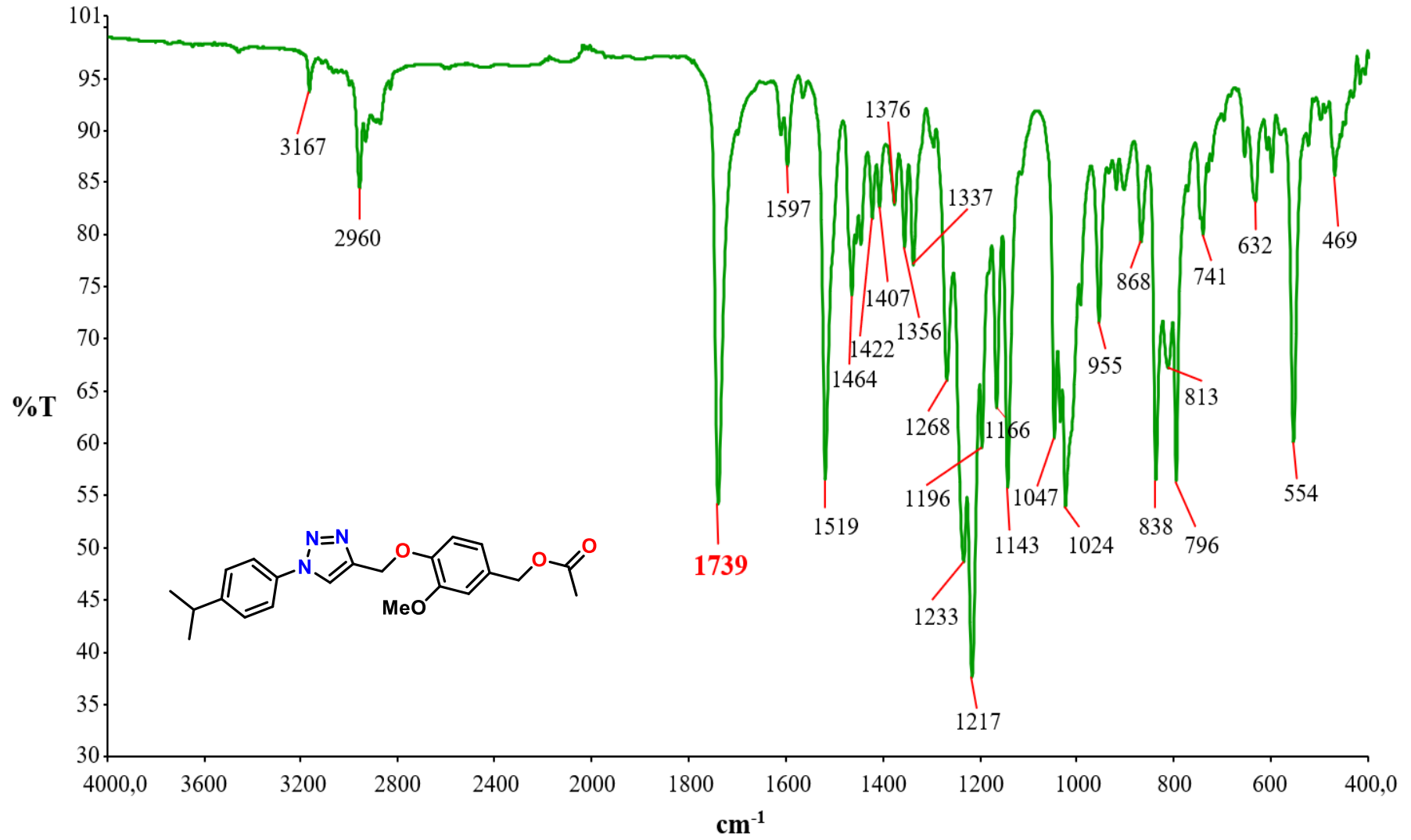
Ek Şekil 31 7d bileşiğine ait FTIR spektrumu



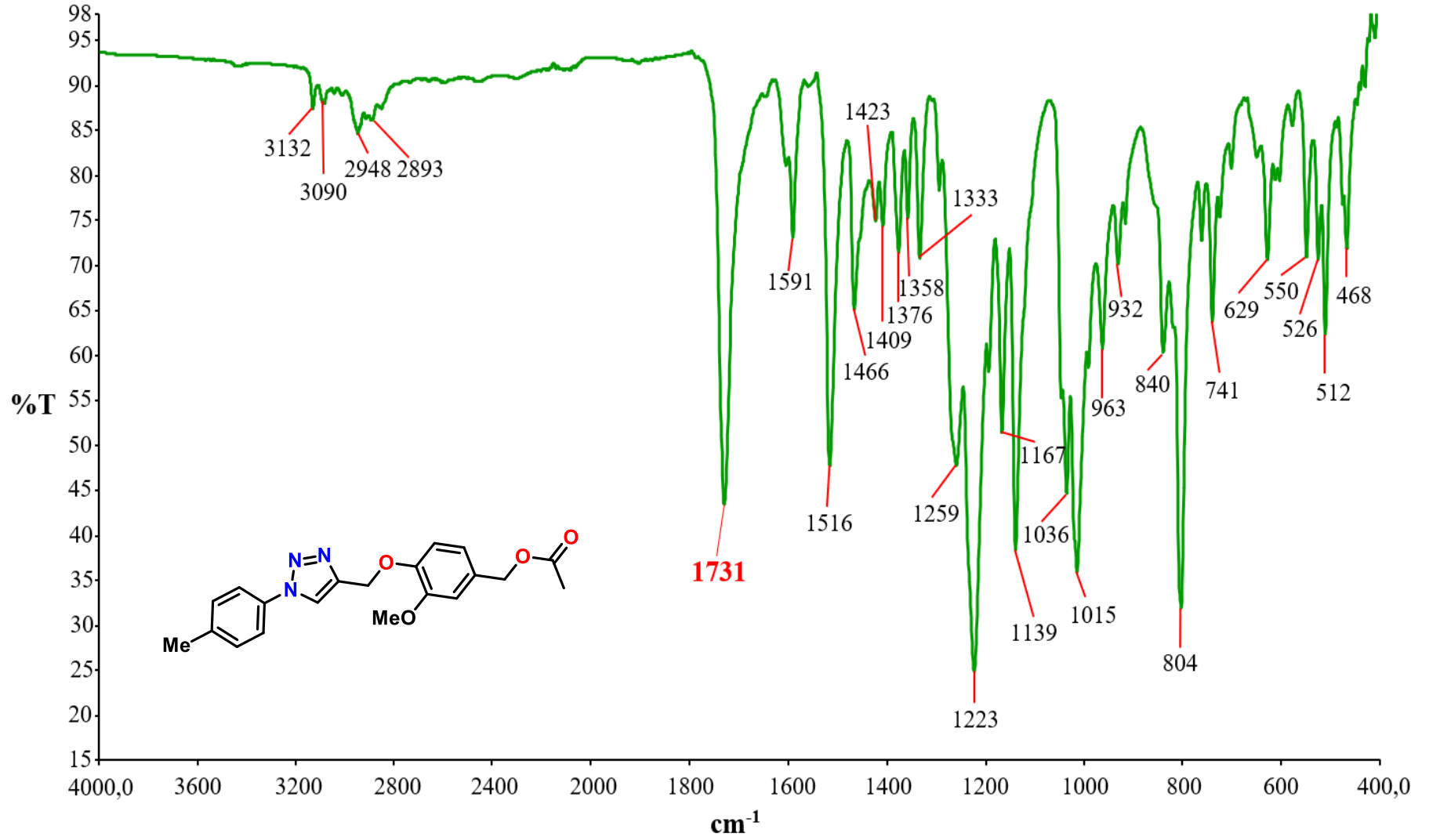
Ek Şekil 32 7e bileşiğine ait FTIR spektrumu



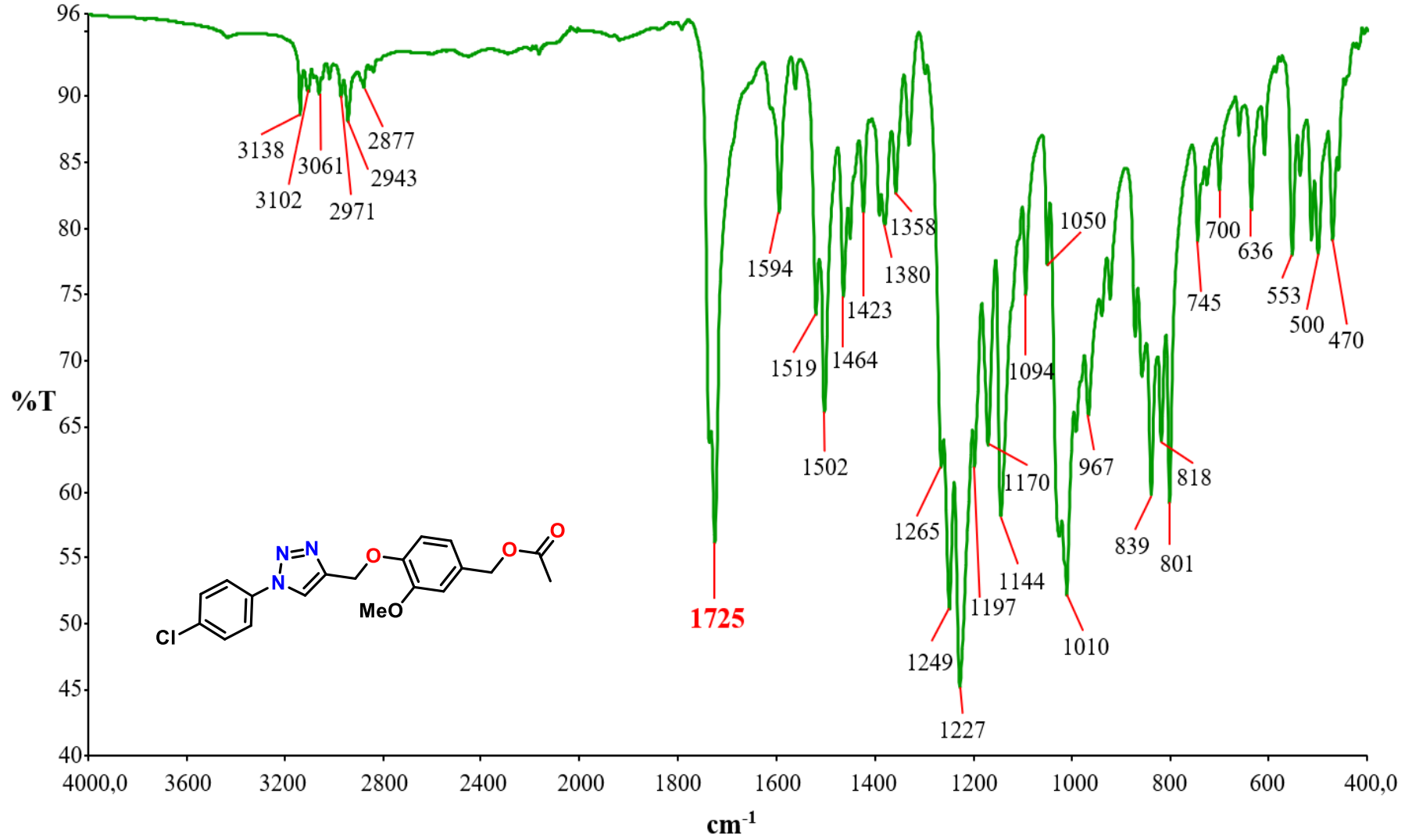
Ek Şekil 33 7f bileşiğine ait FTIR spektrumu



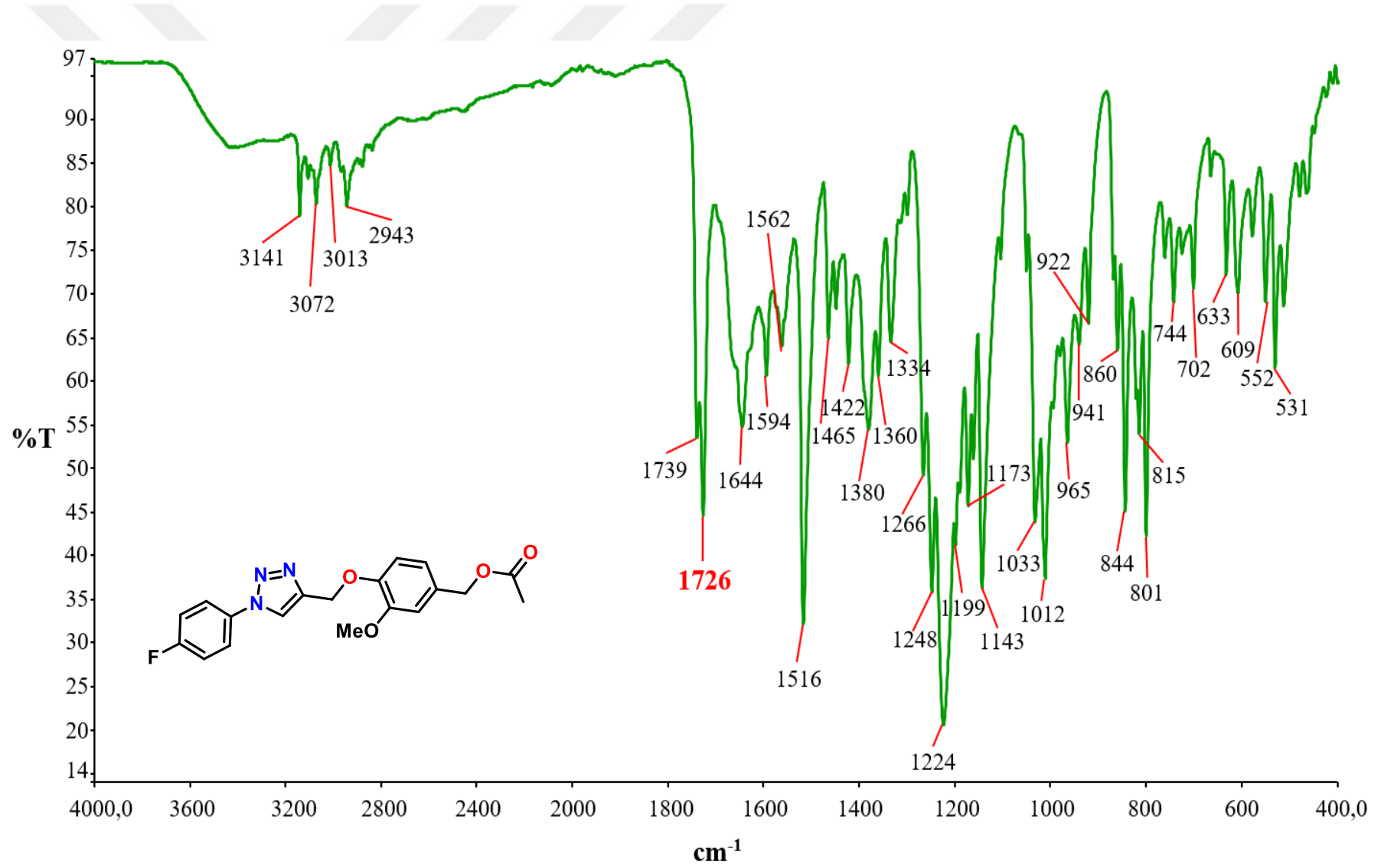
Ek Şekil 34 7g bileşiğine ait FTIR spektrumu



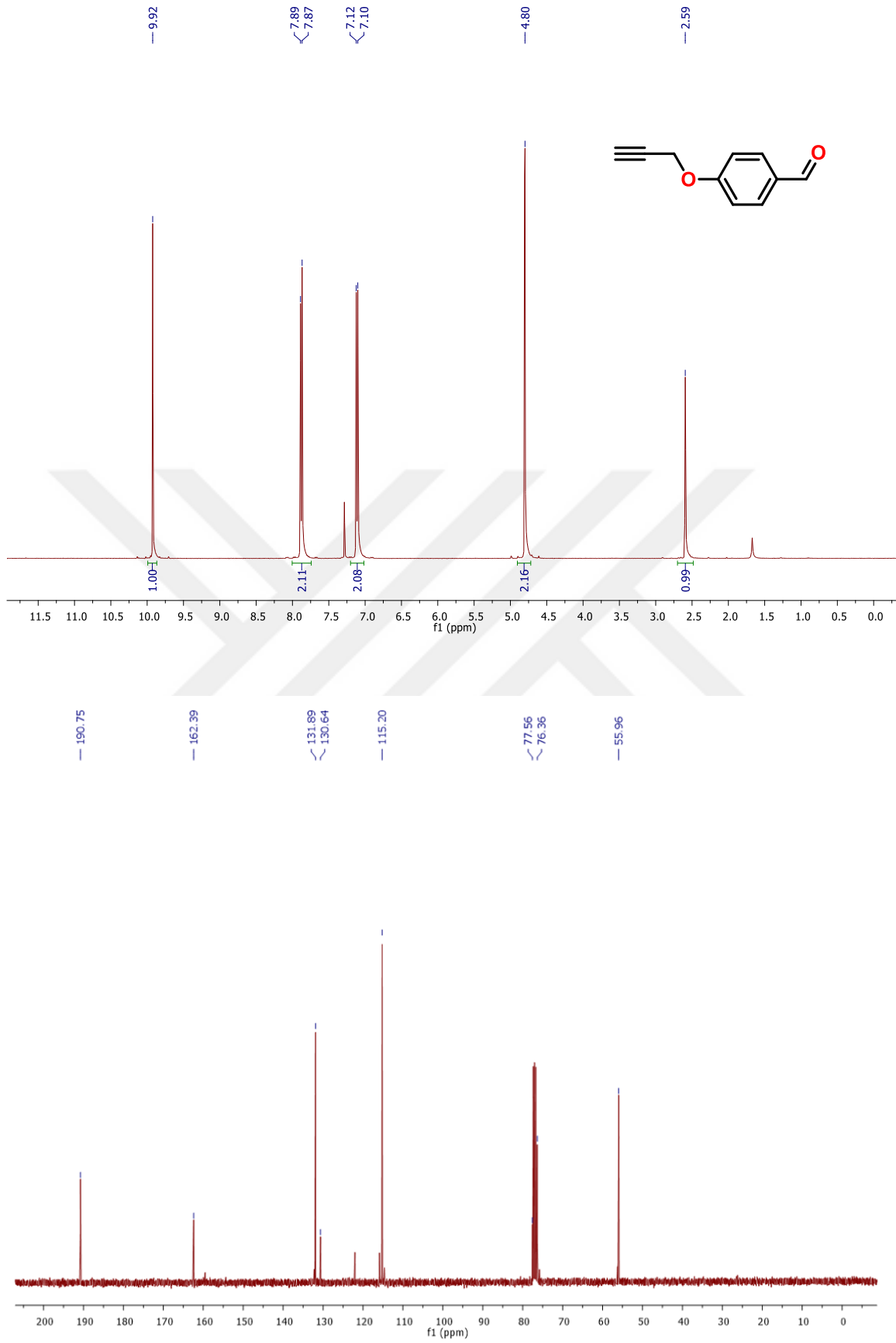
Ek Şekil 35 7h bileşiğine ait FTIR spektrumu



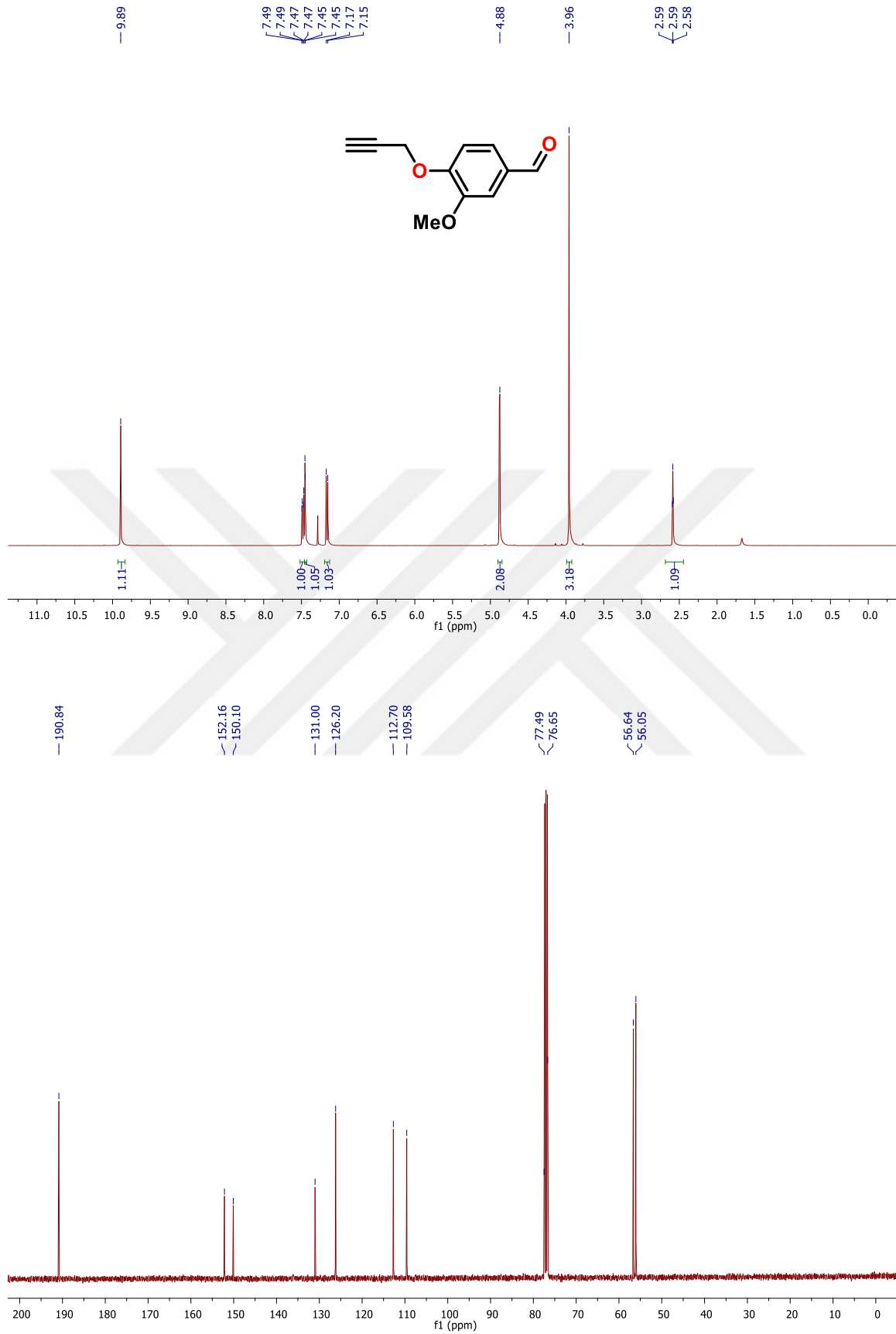
Ek Şekil 36 7i bileşiğine ait FTIR spektrumu



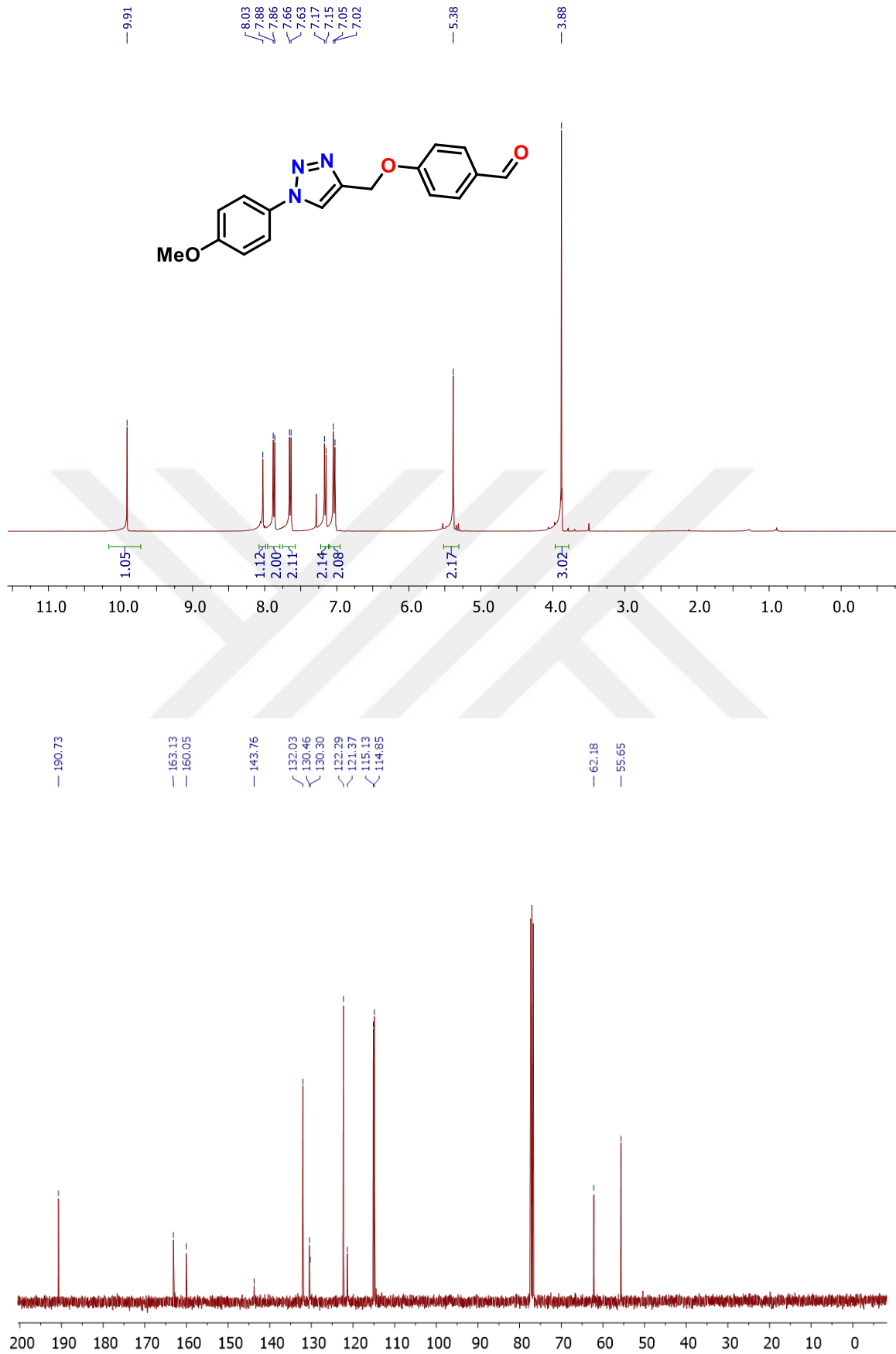
Ek Şekil 37 7j bileşiğine ait FTIR spektrumu



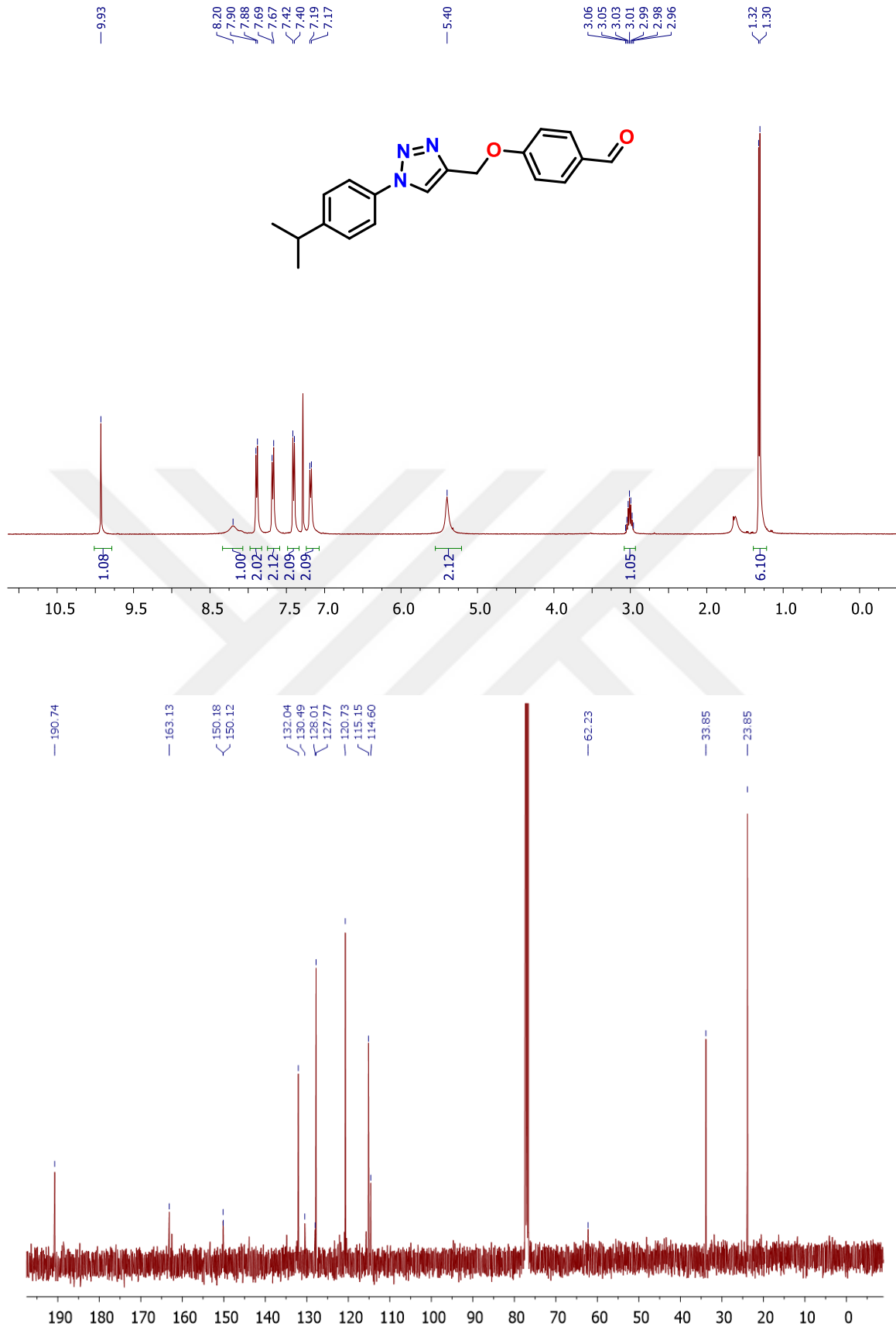
Ek Şekil 38 2a bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



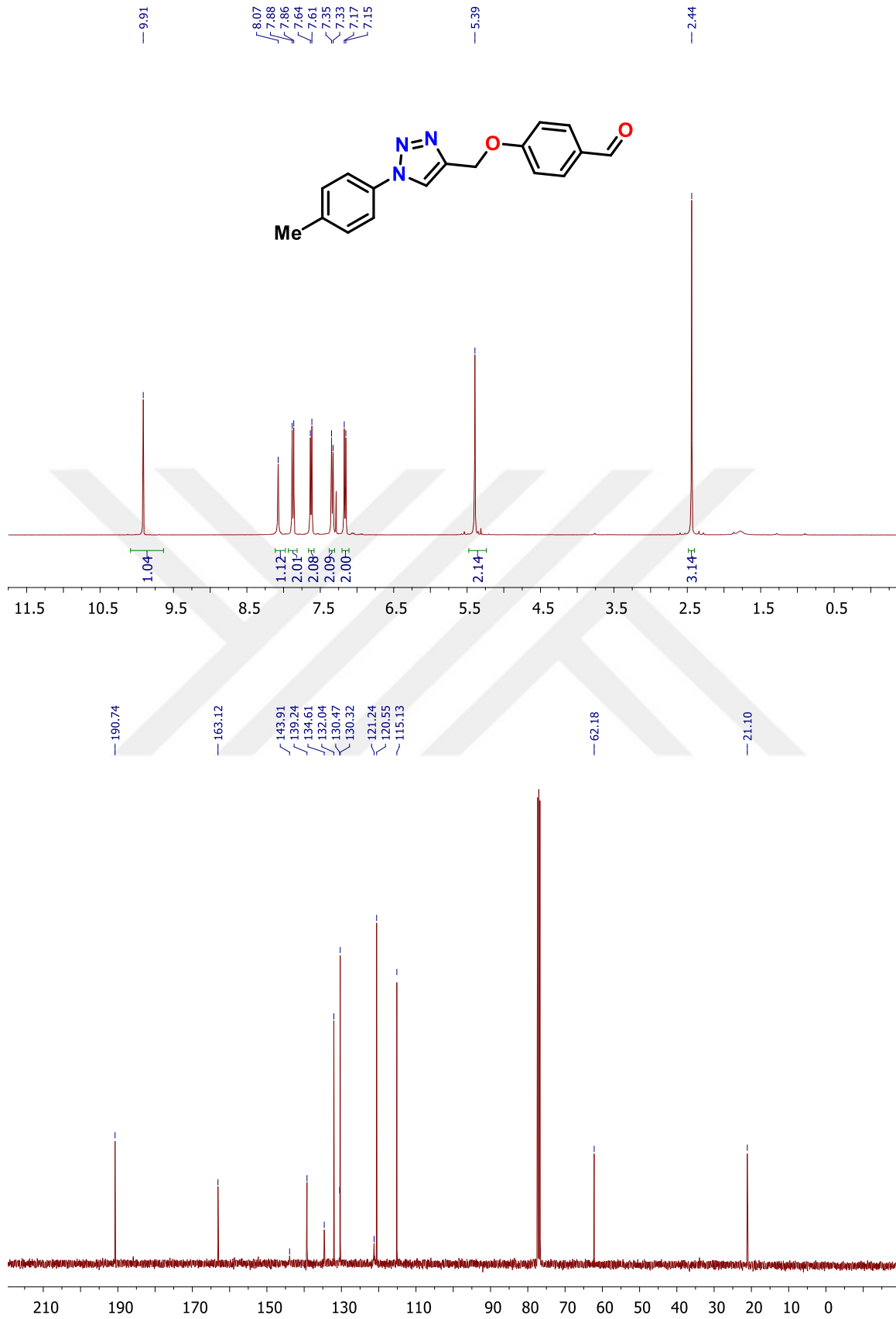
Ek Şekil 39 2b bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



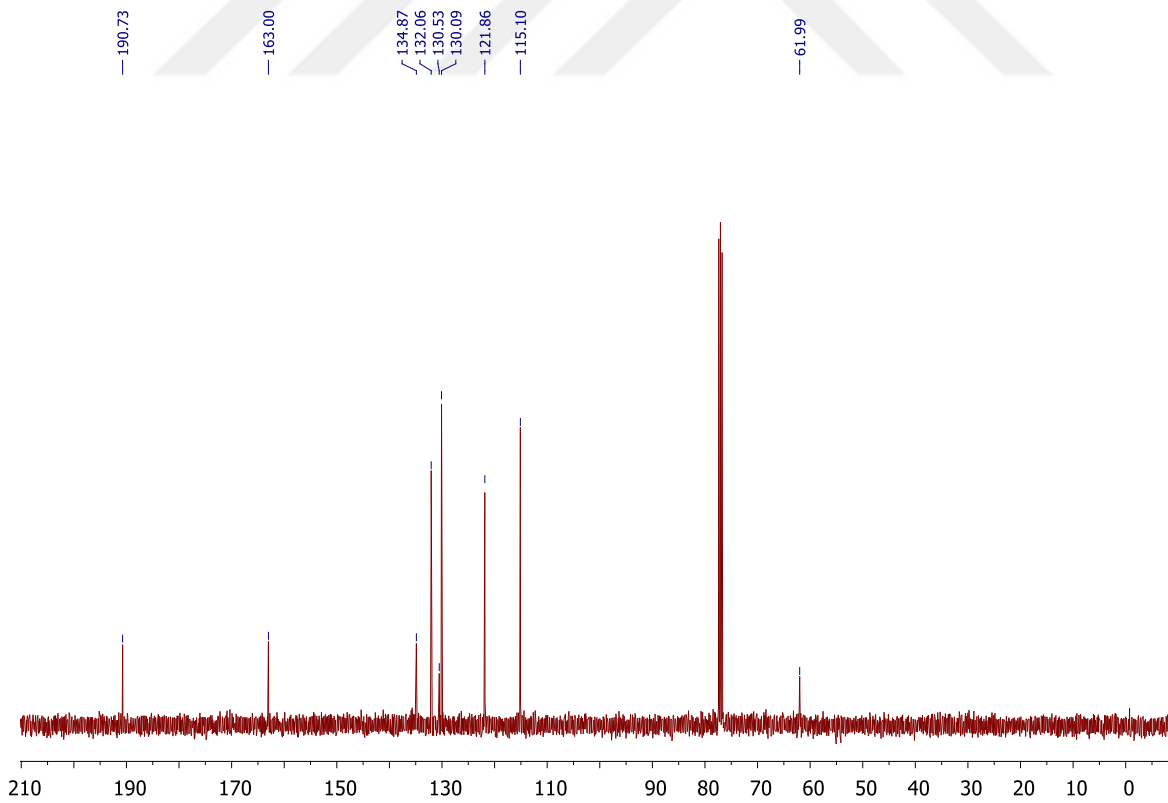
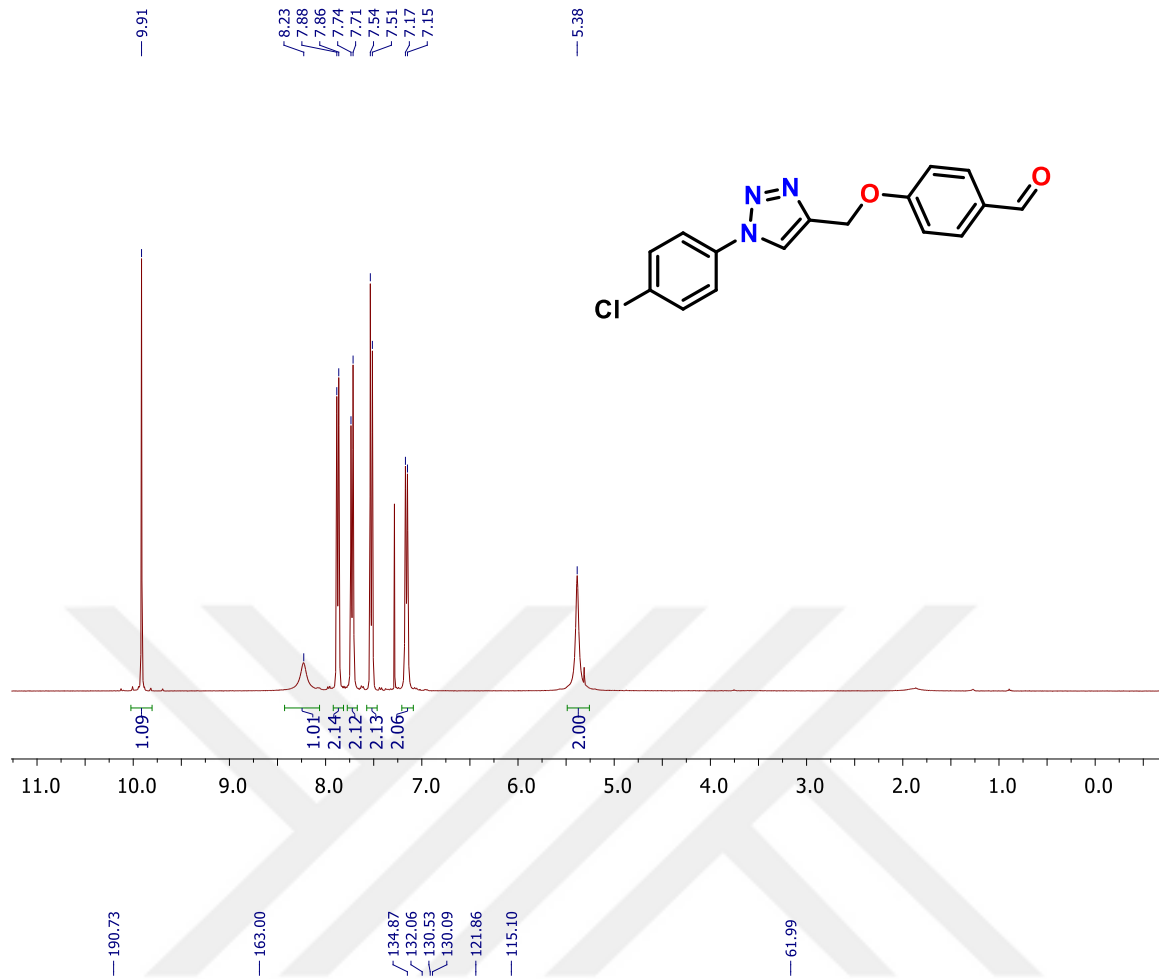
Ek Şekil 40 5a bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



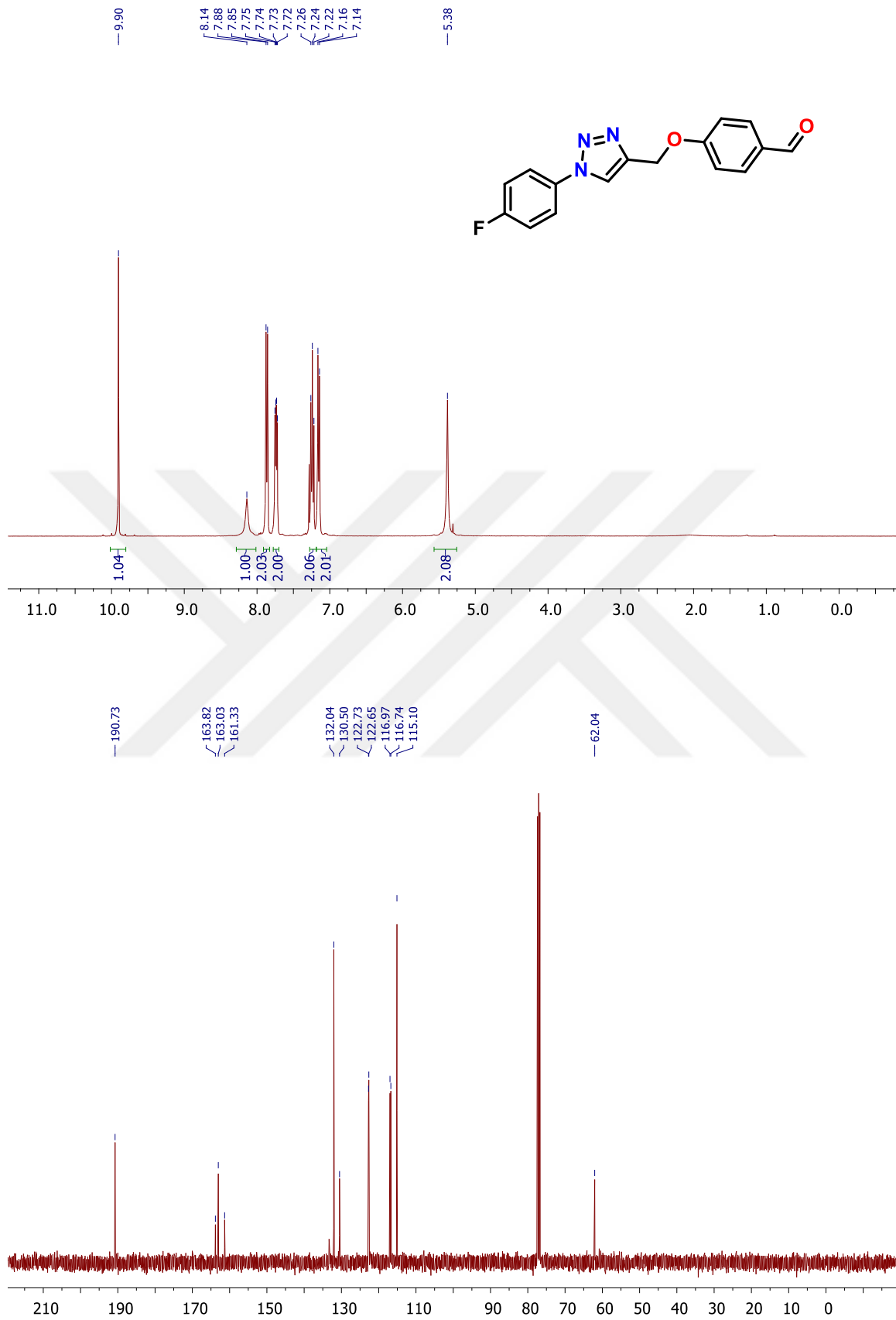
Ek Şekil 41 5b bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



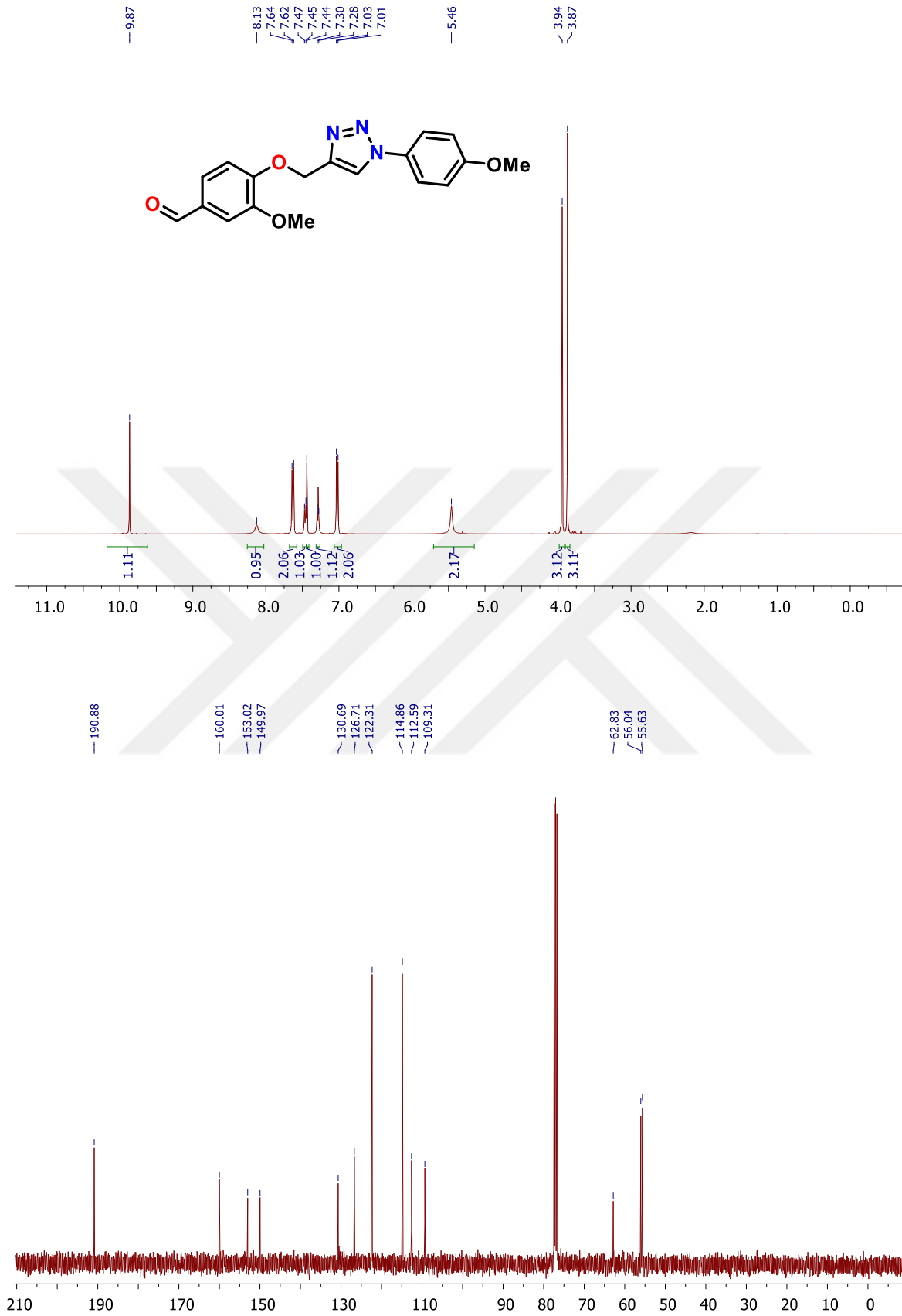
Ek Şekil 42 5c bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



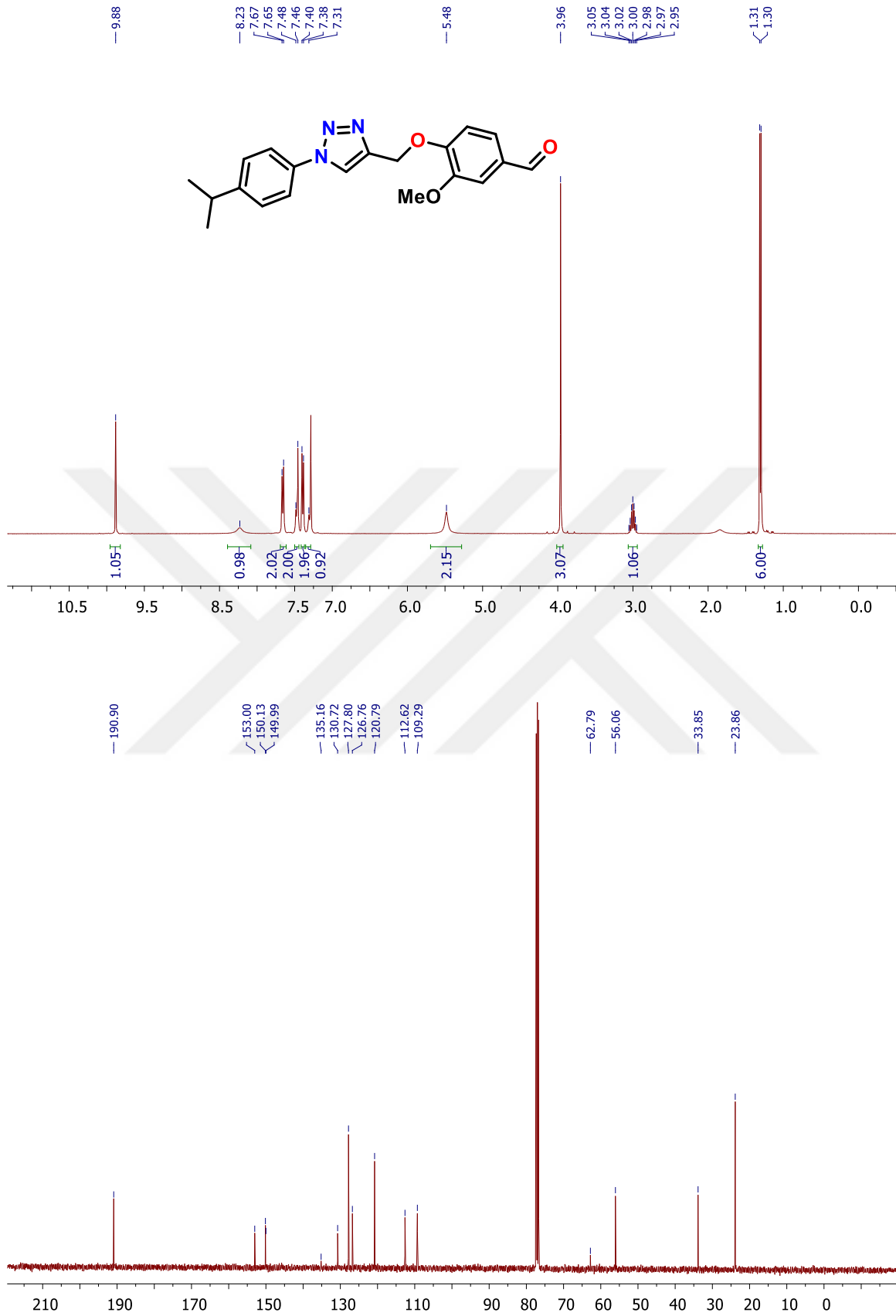
Ek Şekil 43 5d bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



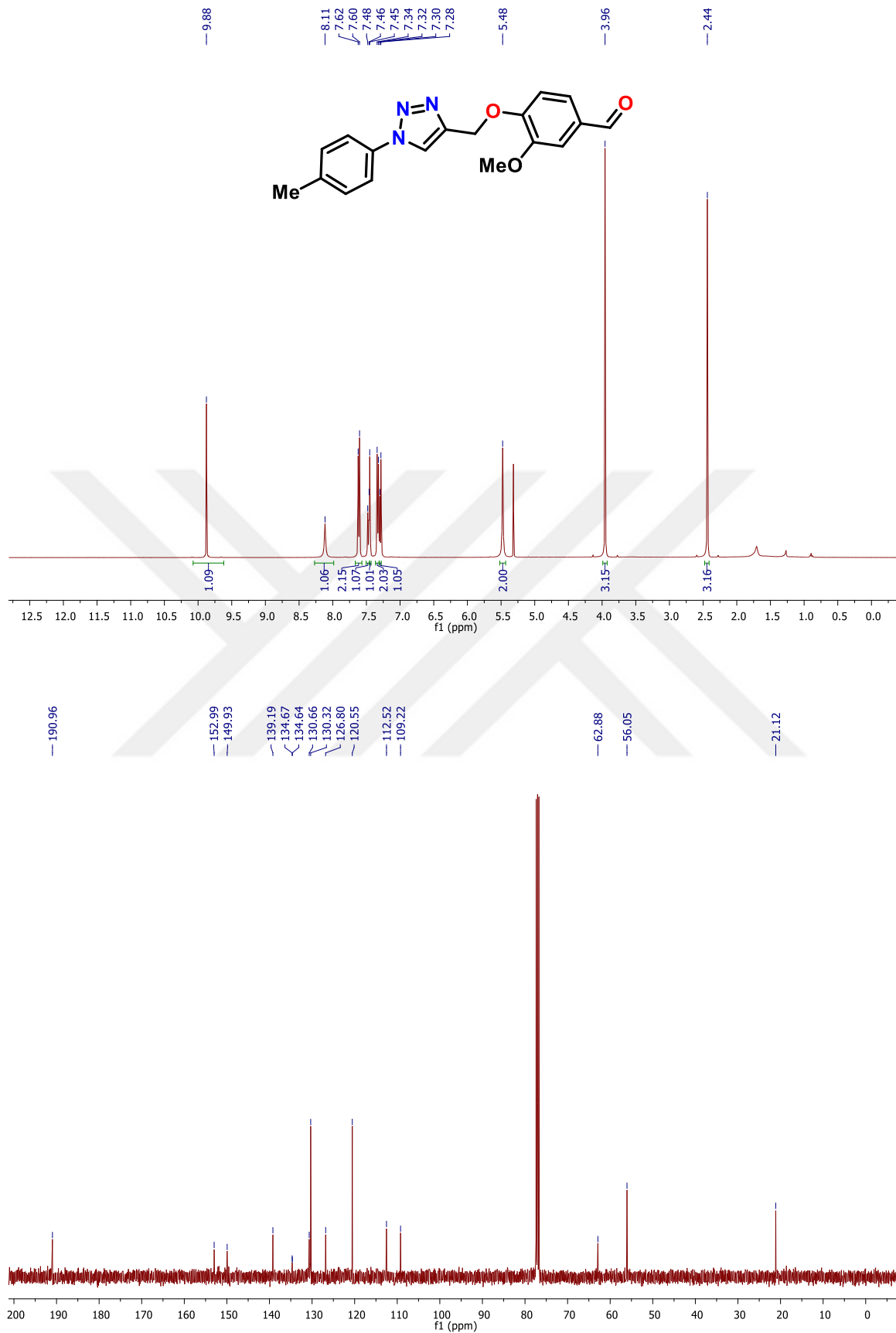
Ek Şekil 44 5e bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



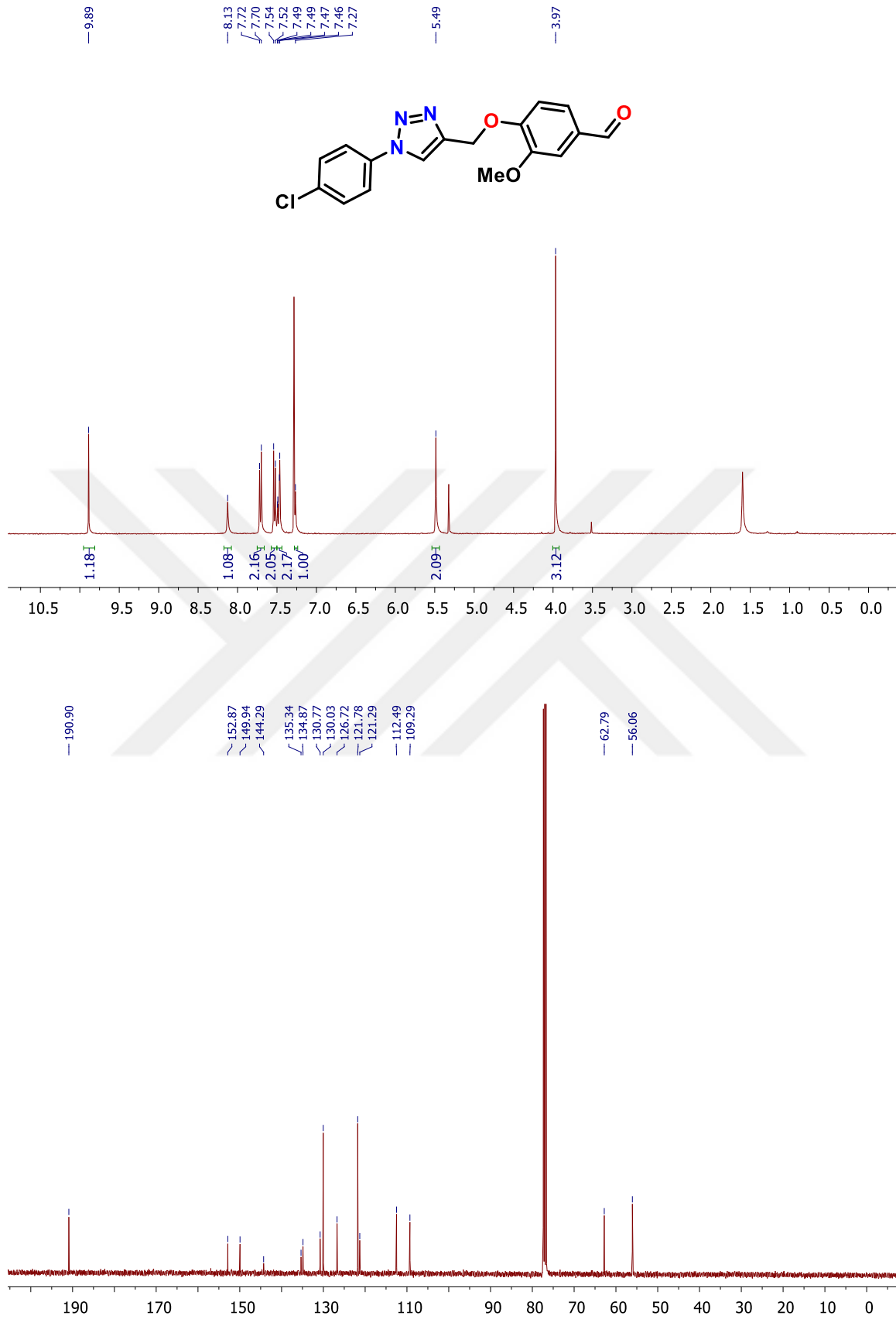
Ek Şekil 45 5f bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



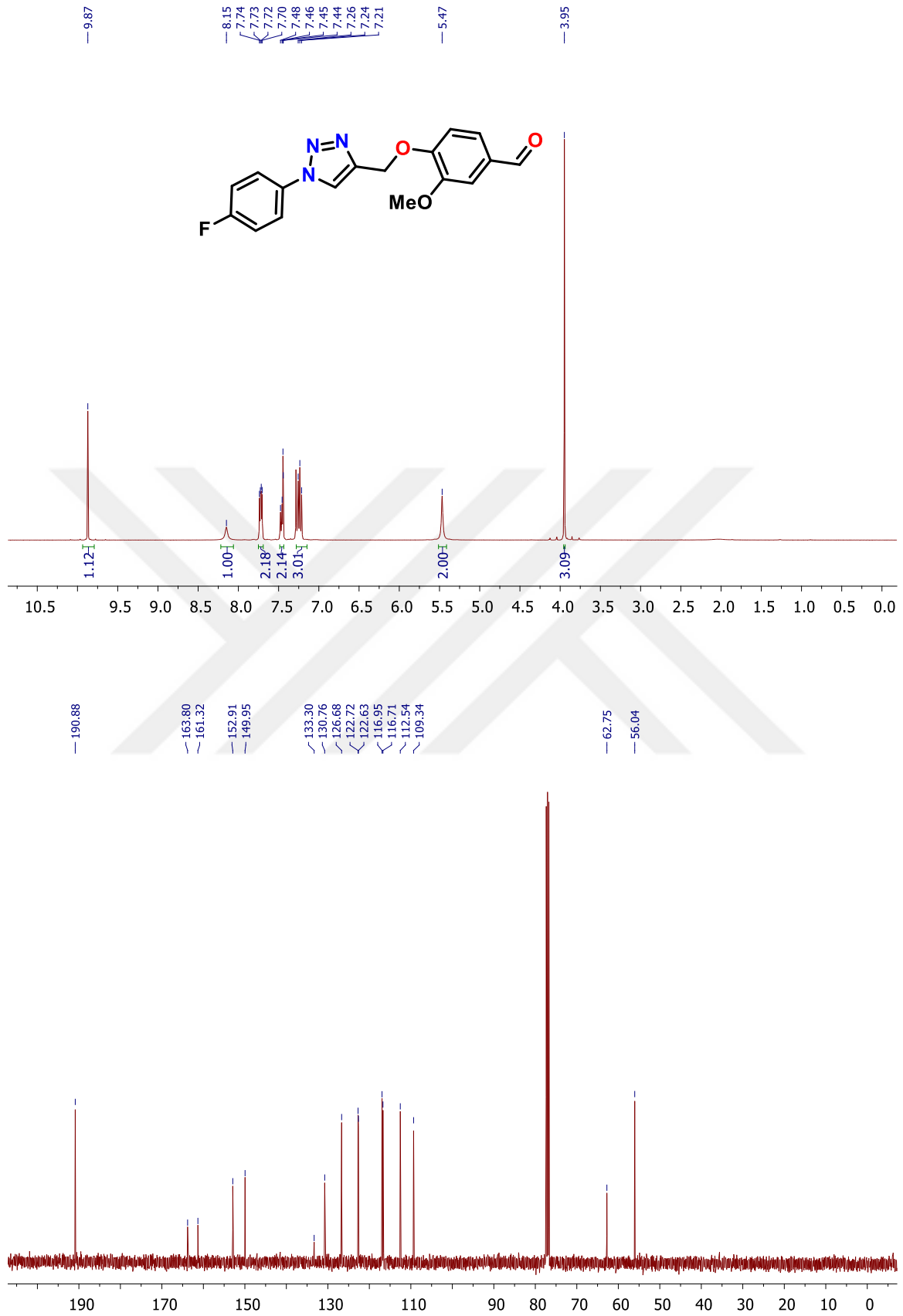
Ek Şekil 46 5g bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



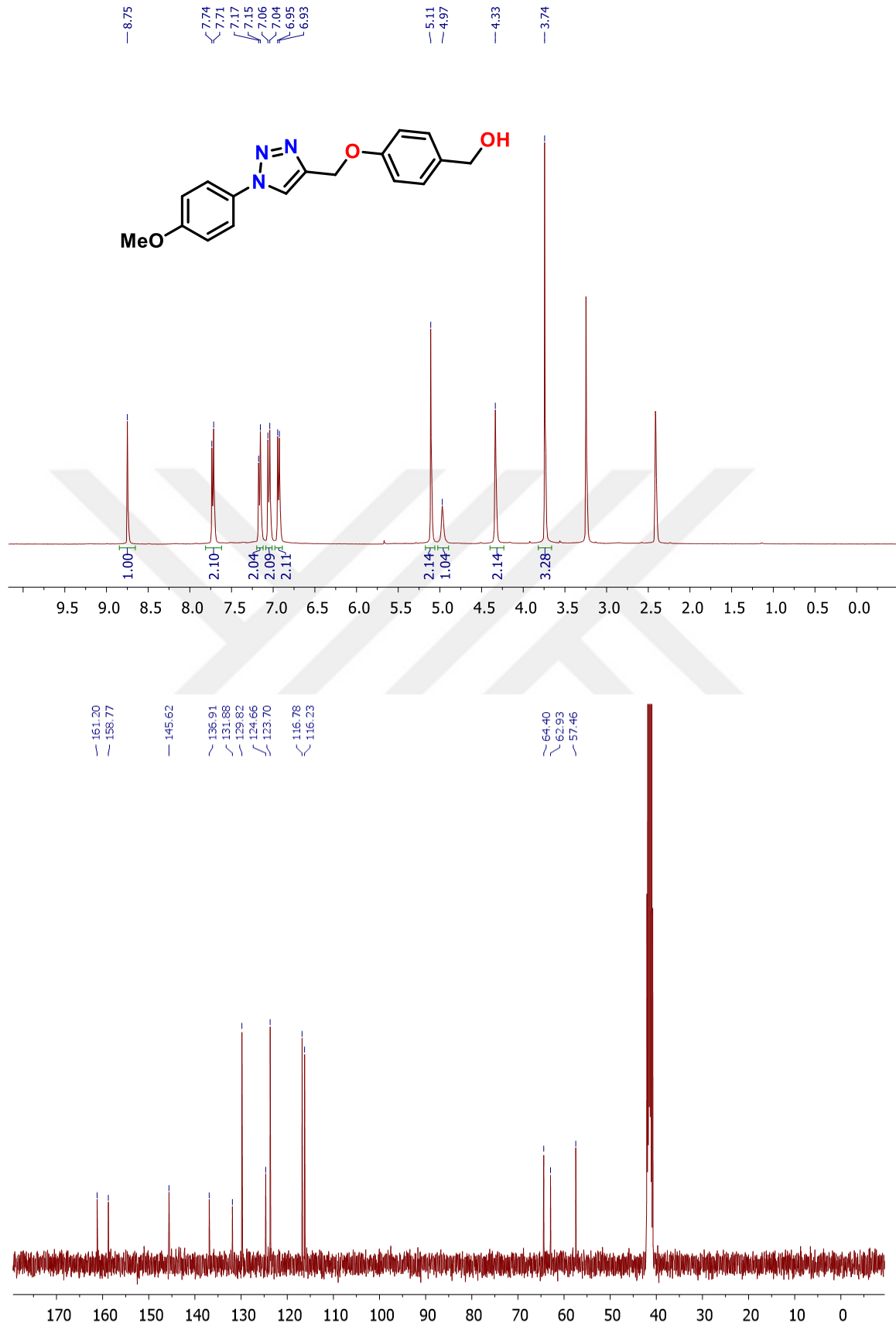
Ek Şekil 47 5h bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



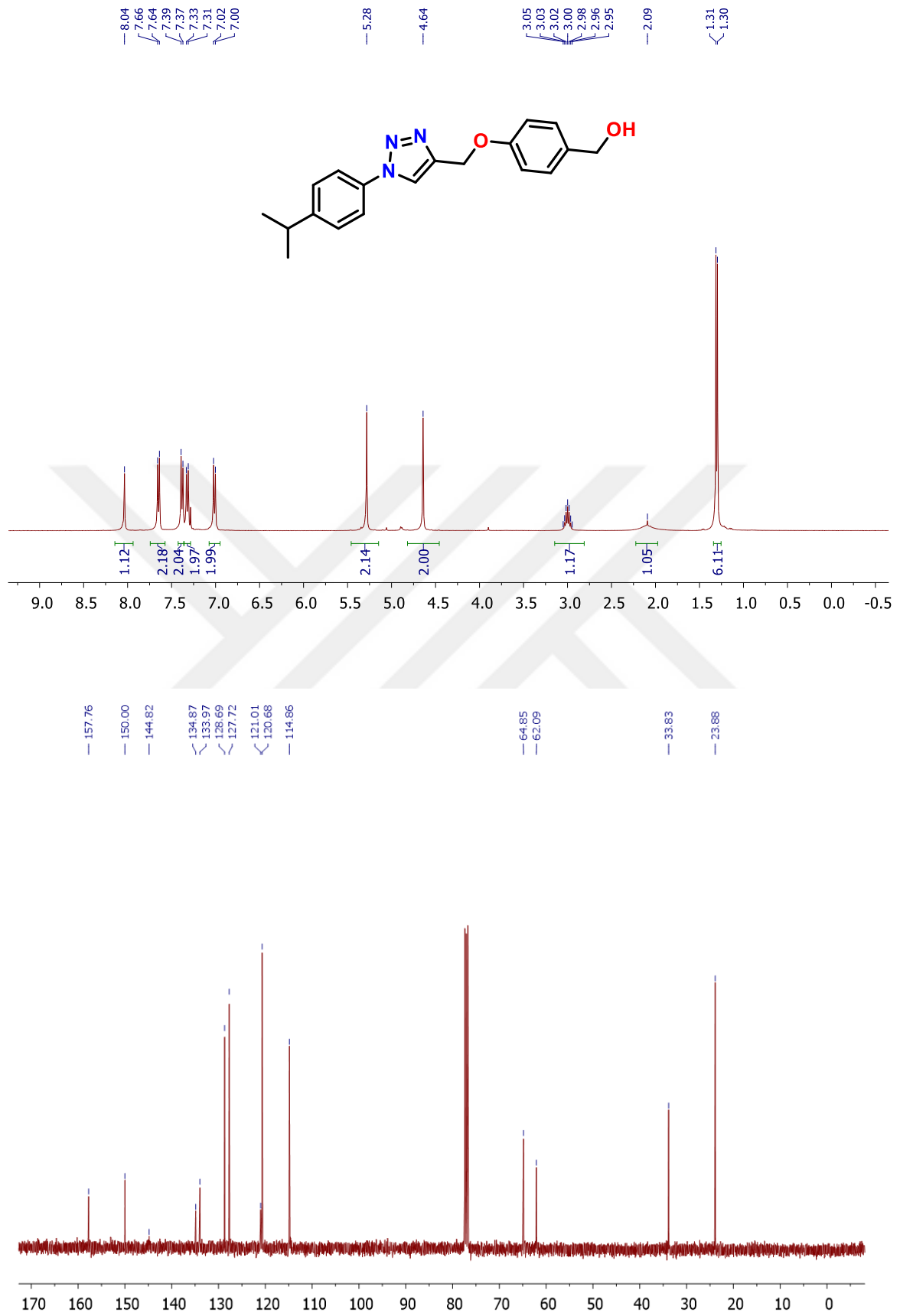
Ek Şekil 48 5i bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



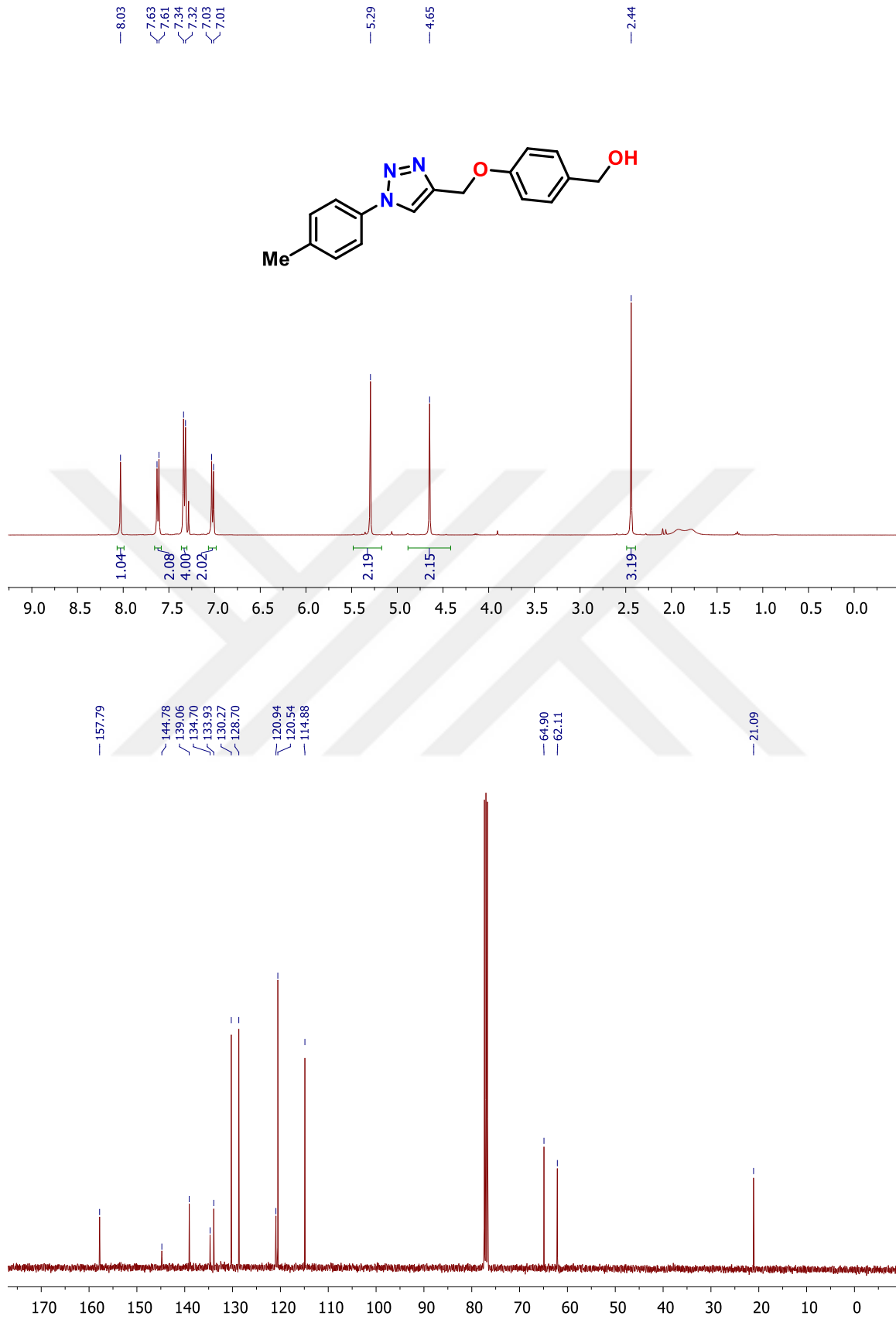
Ek Şekil 49 5j bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



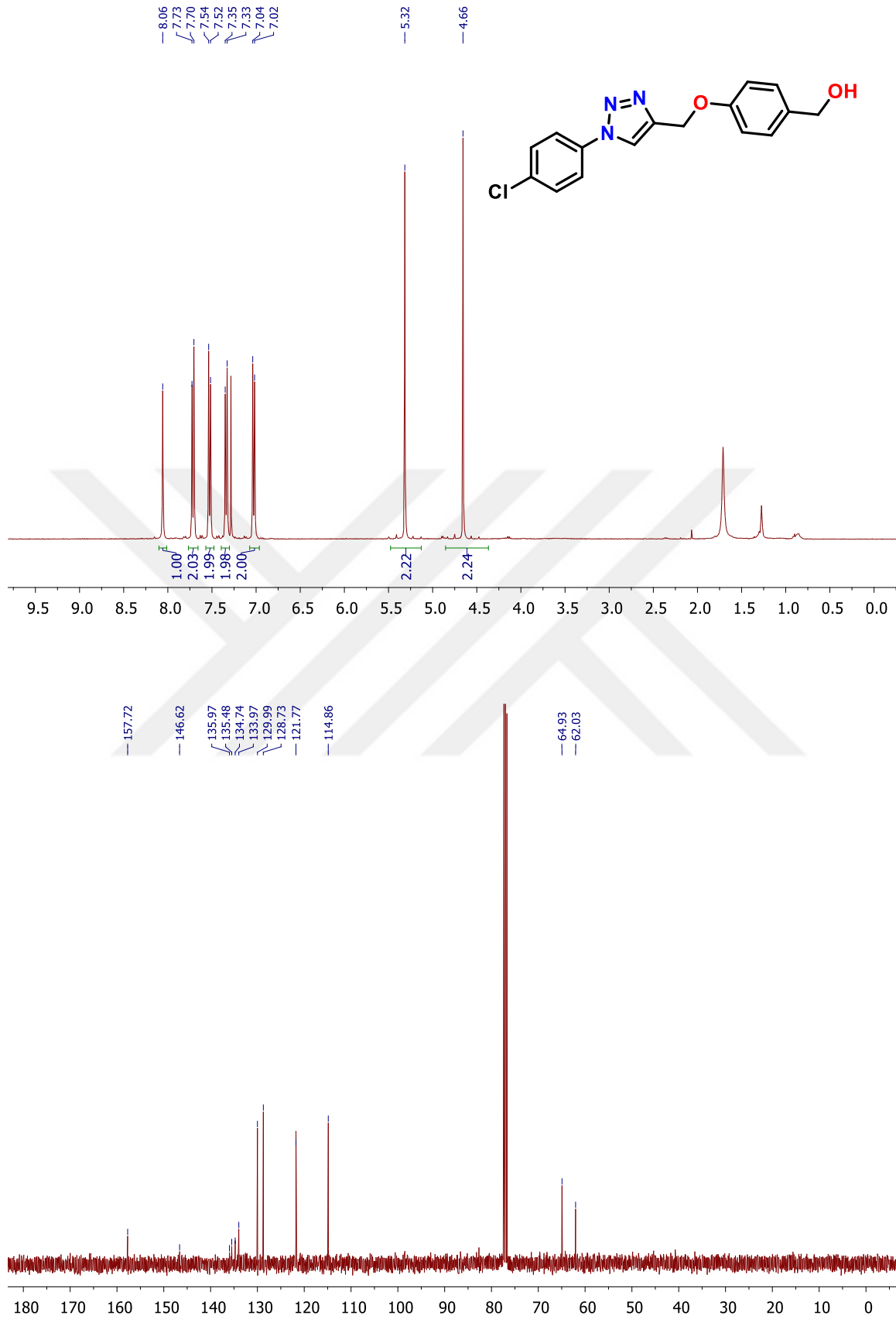
Ek Şekil 50 6a bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



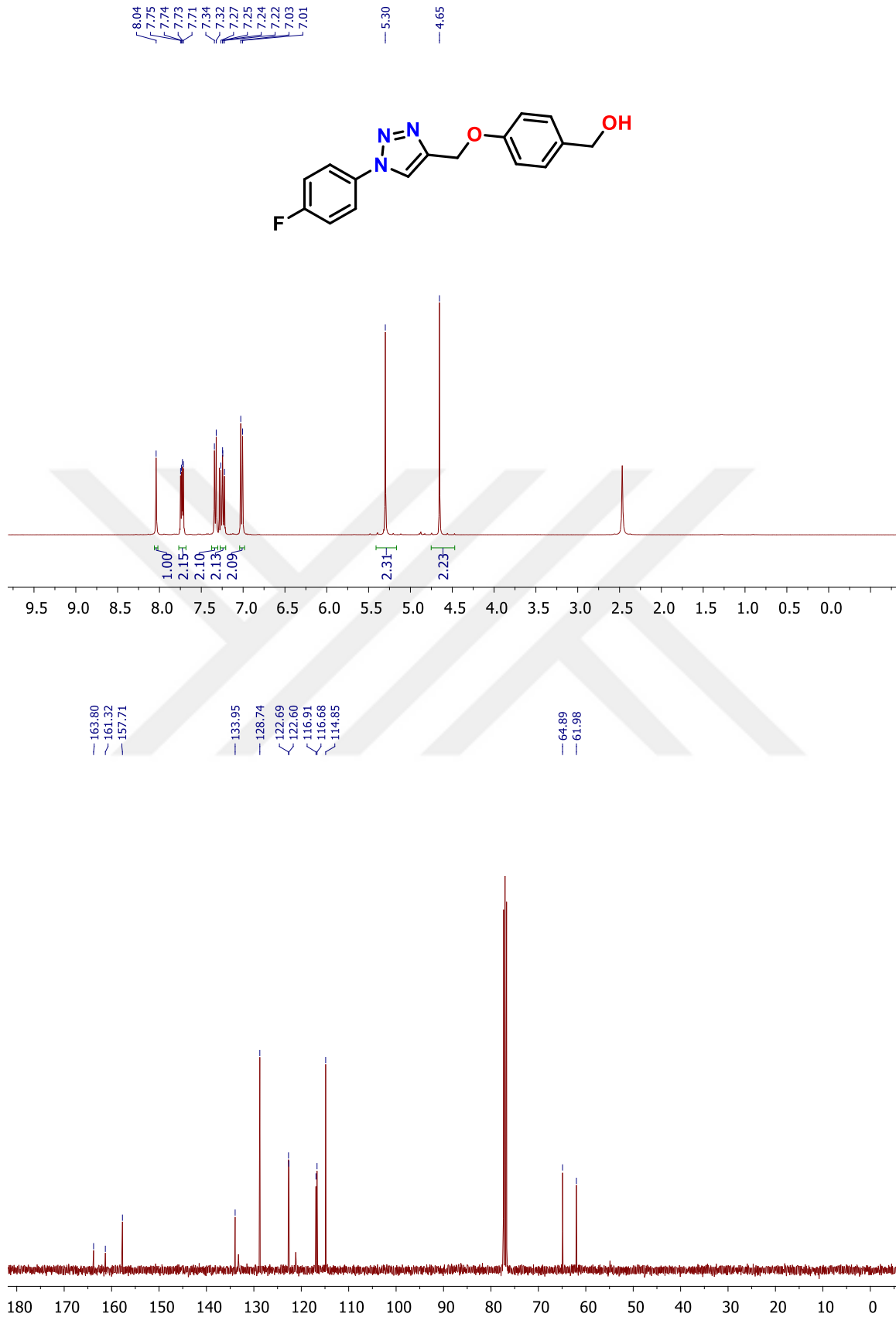
Ek Şekil 51 6b bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



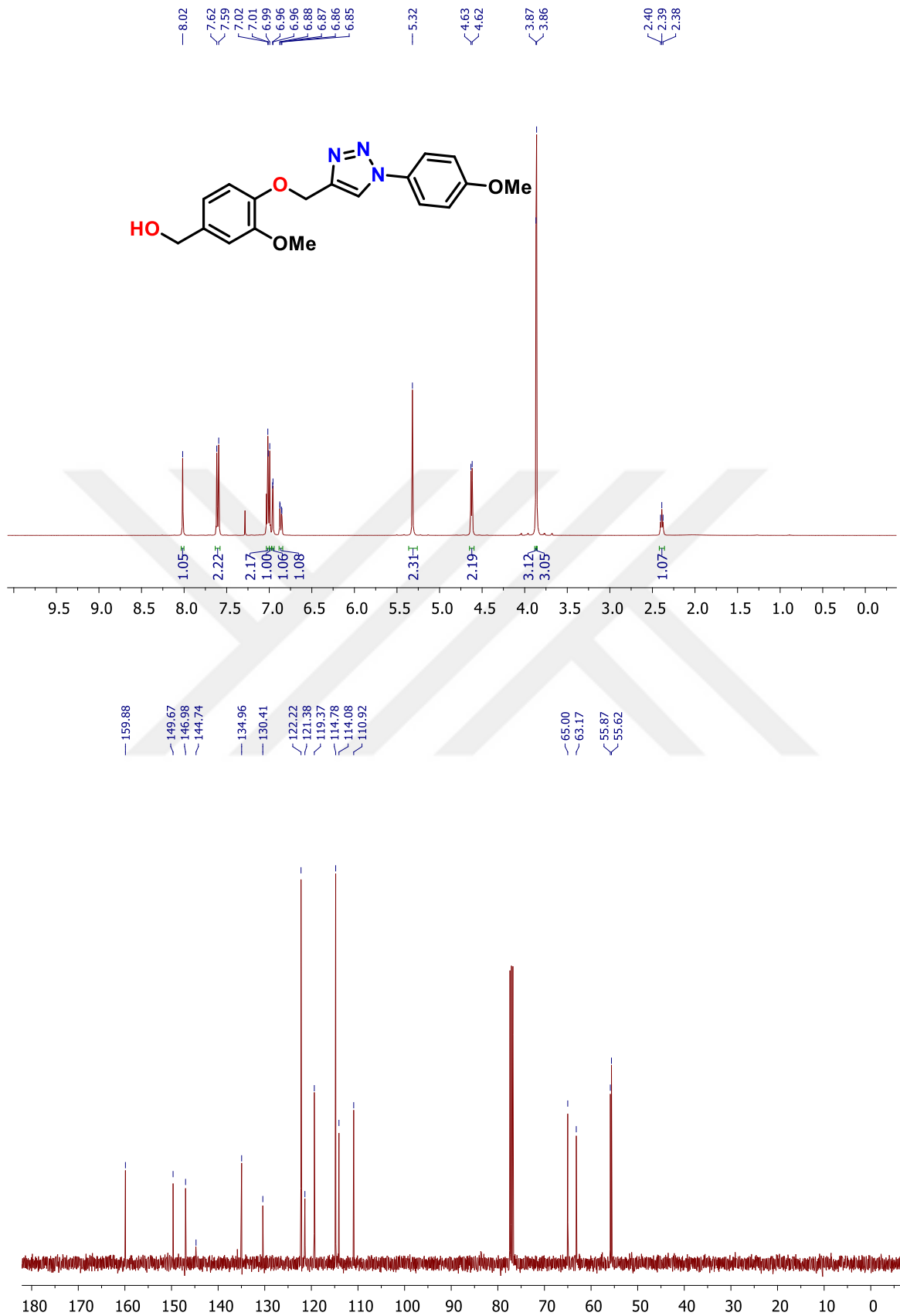
Ek Şekil 52 6c bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



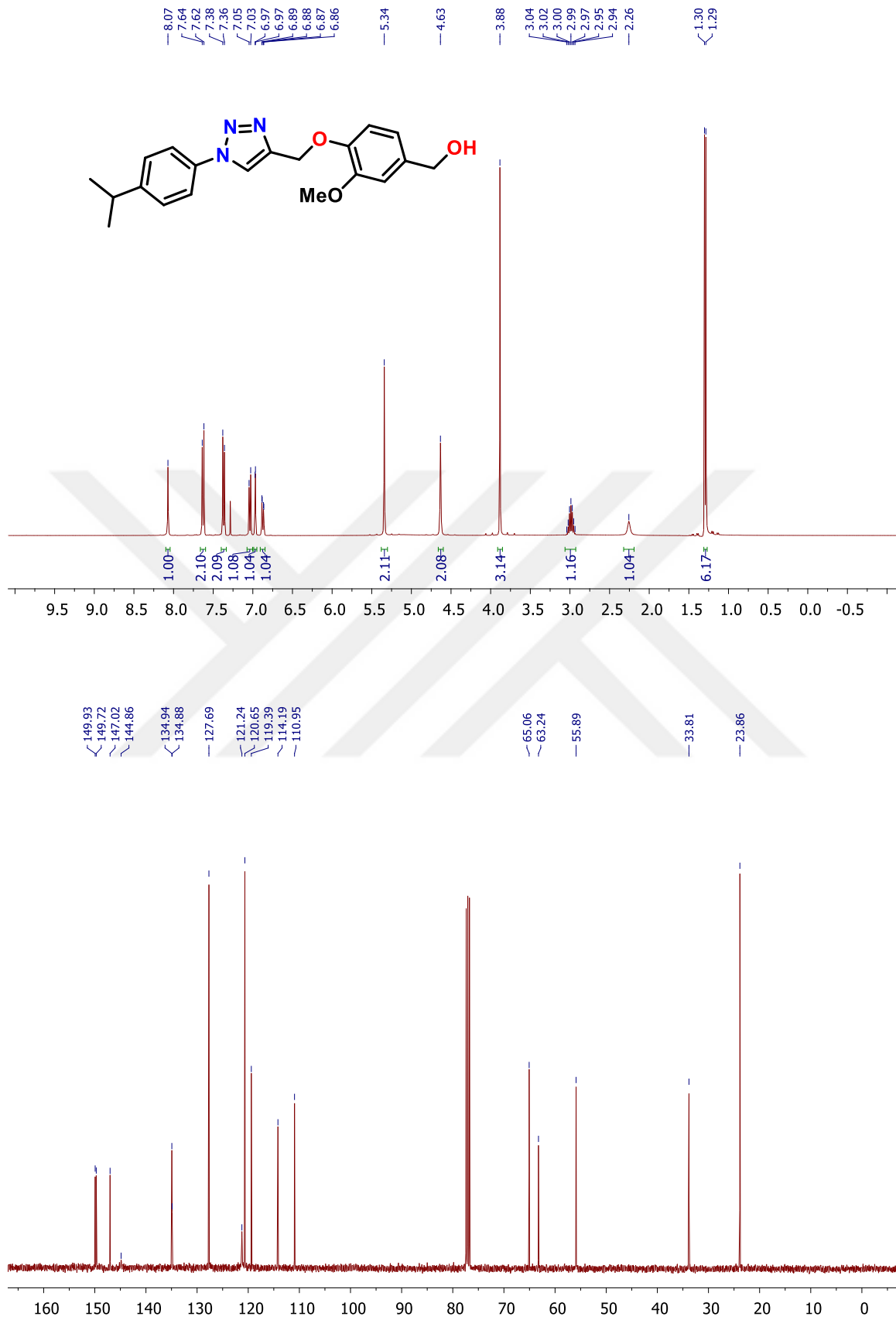
Ek Şekil 53 6d bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



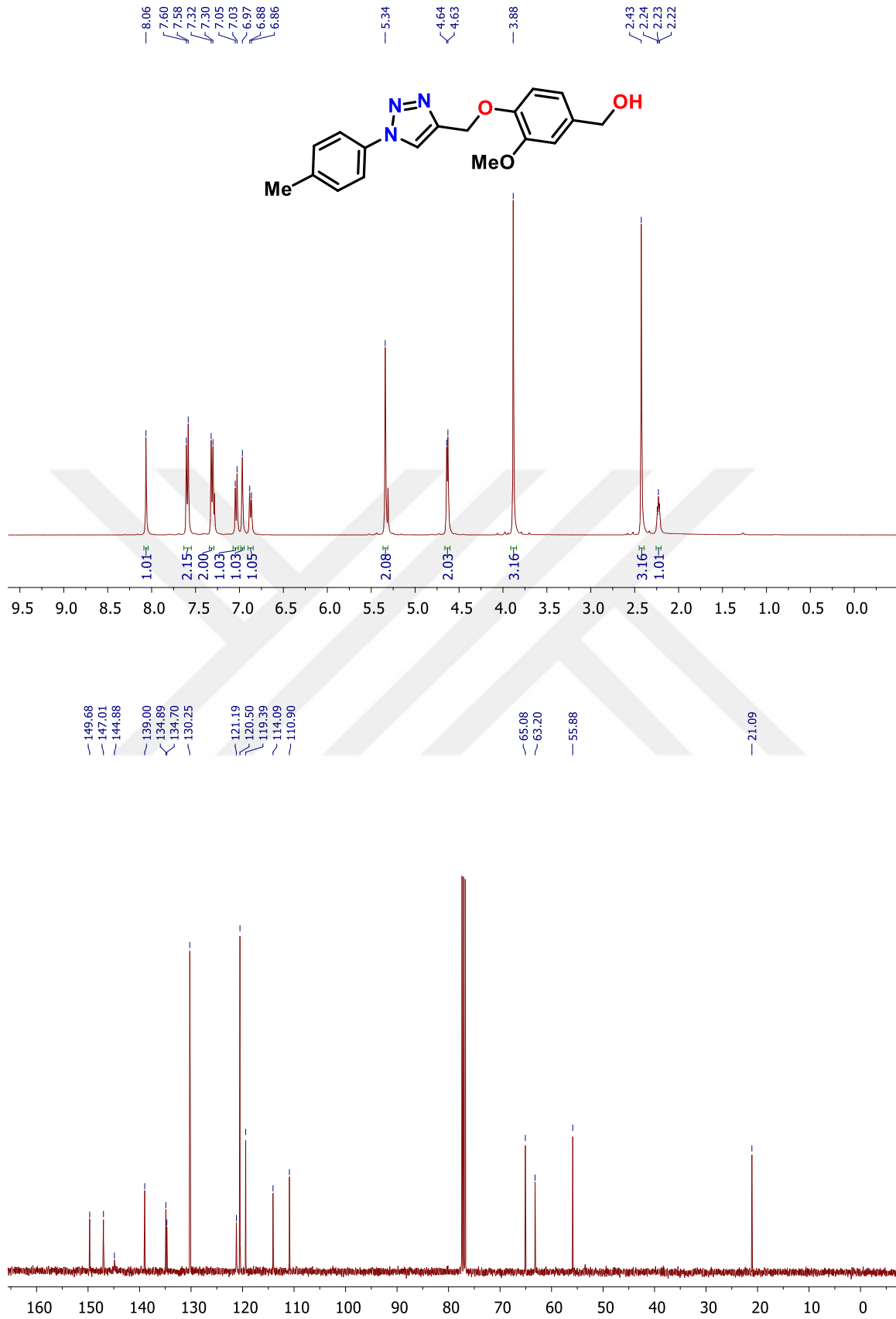
Ek Şekil 54 6e bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



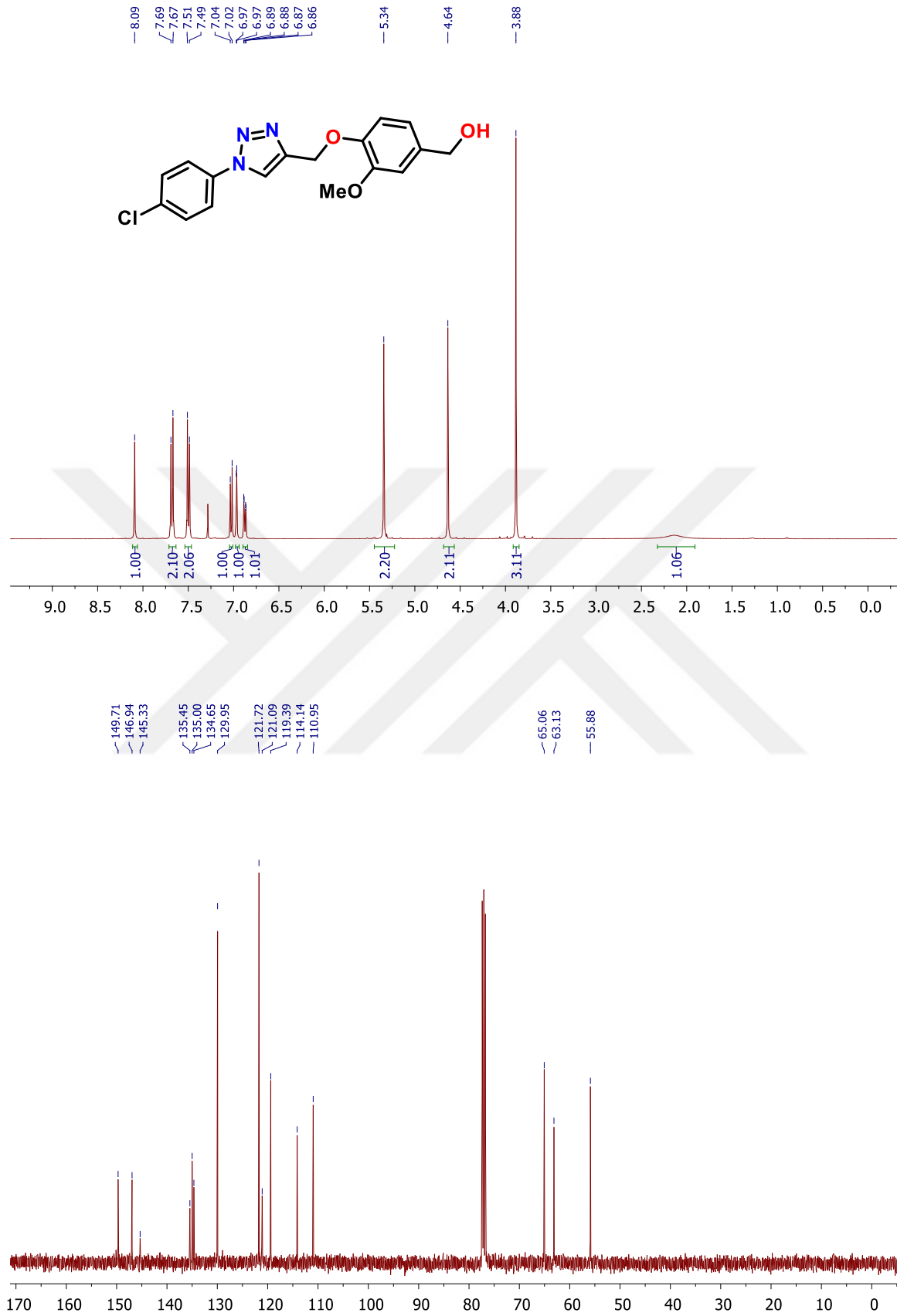
Ek Şekil 55 6f bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



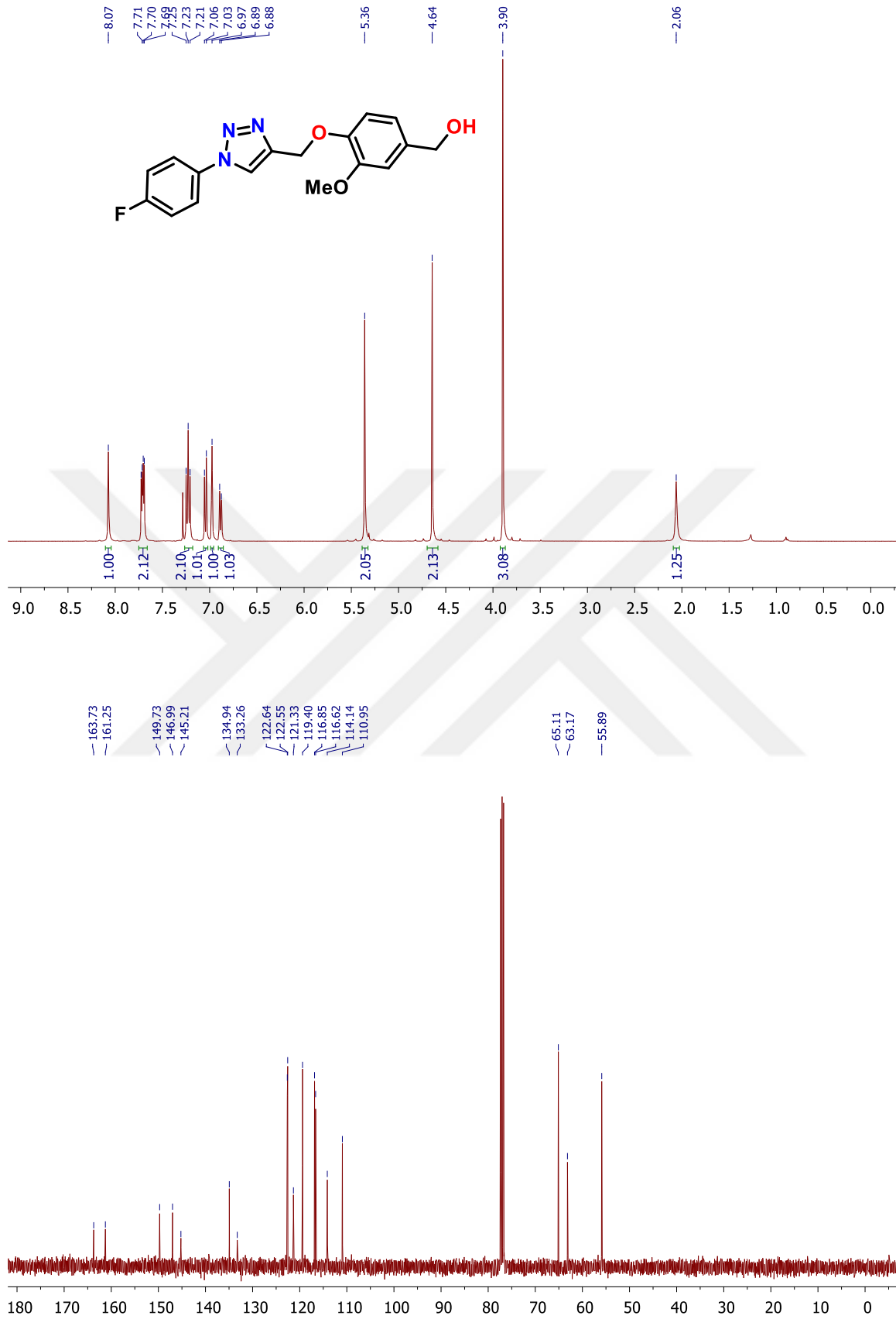
Ek Şekil 56 6g bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



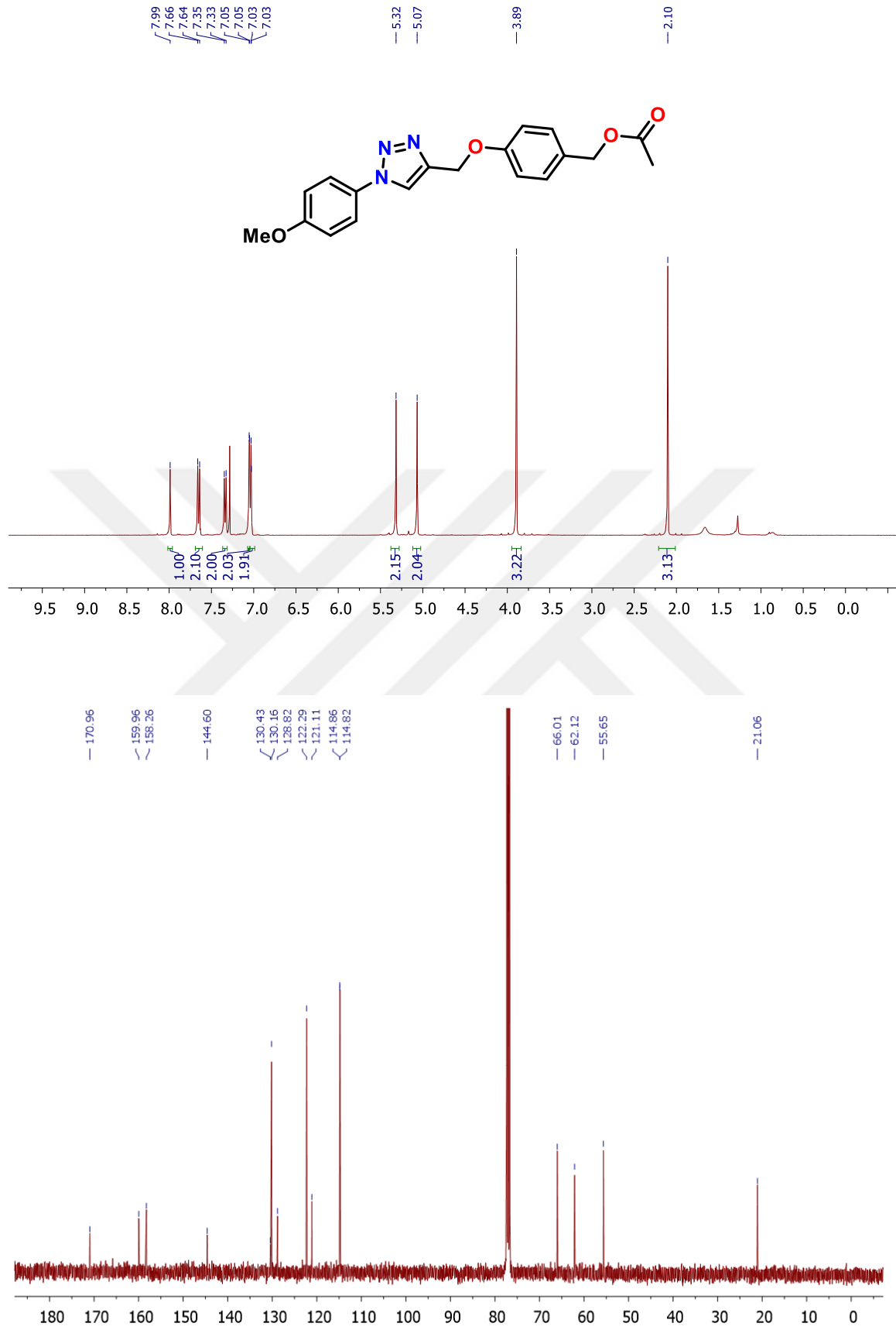
Ek Şekil 57 6h bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



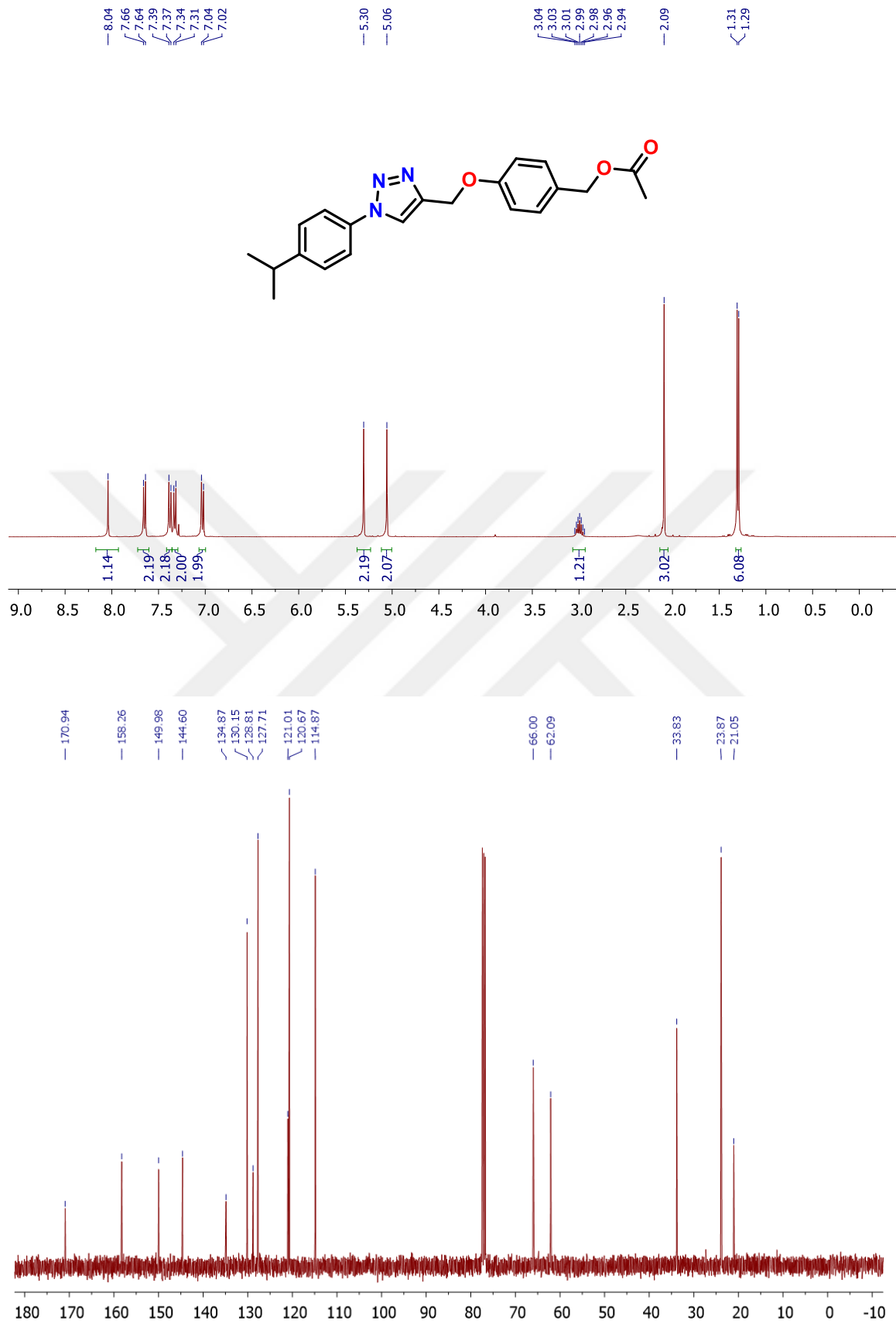
Ek Şekil 58 gi bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



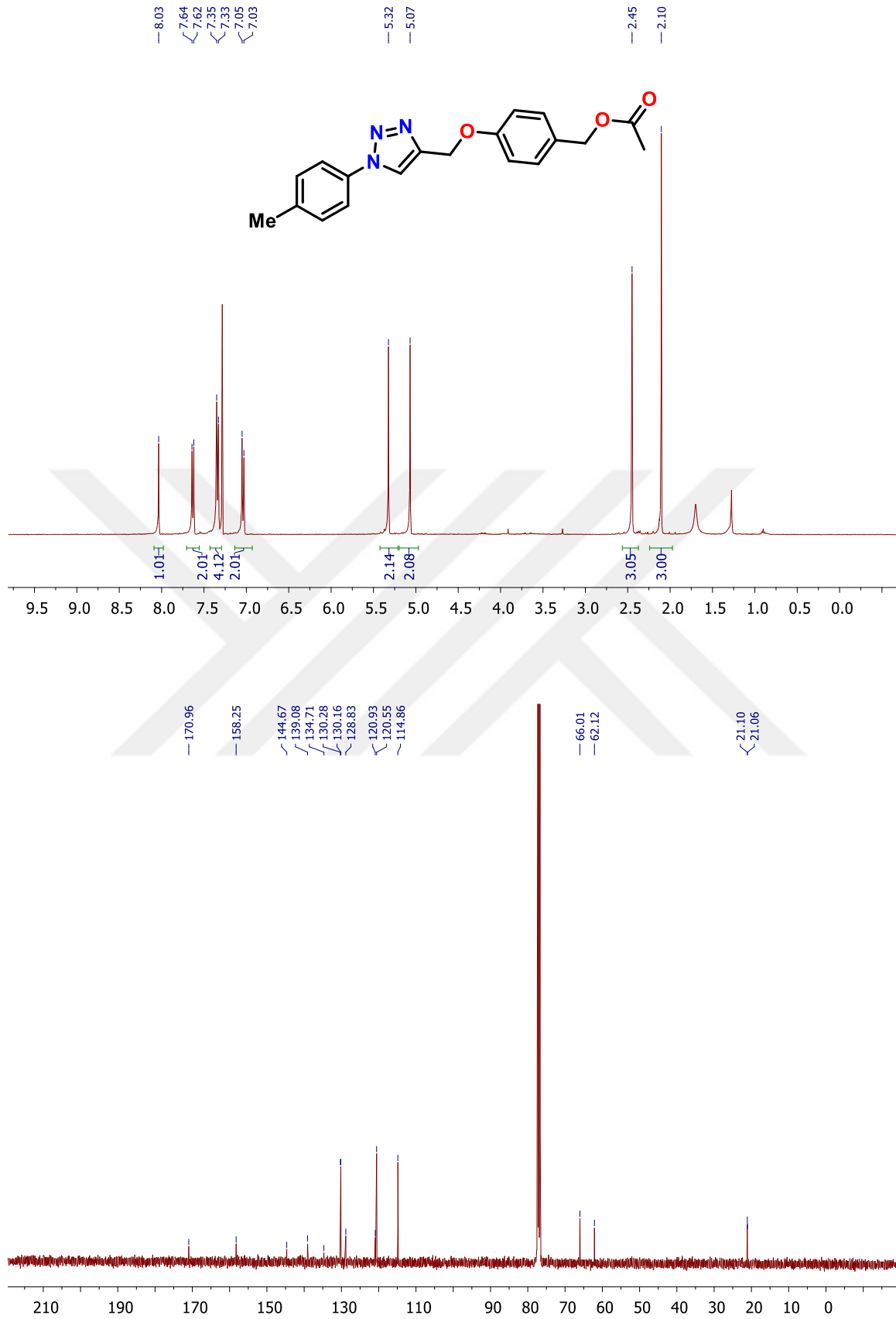
Ek Şekil 59 6j bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



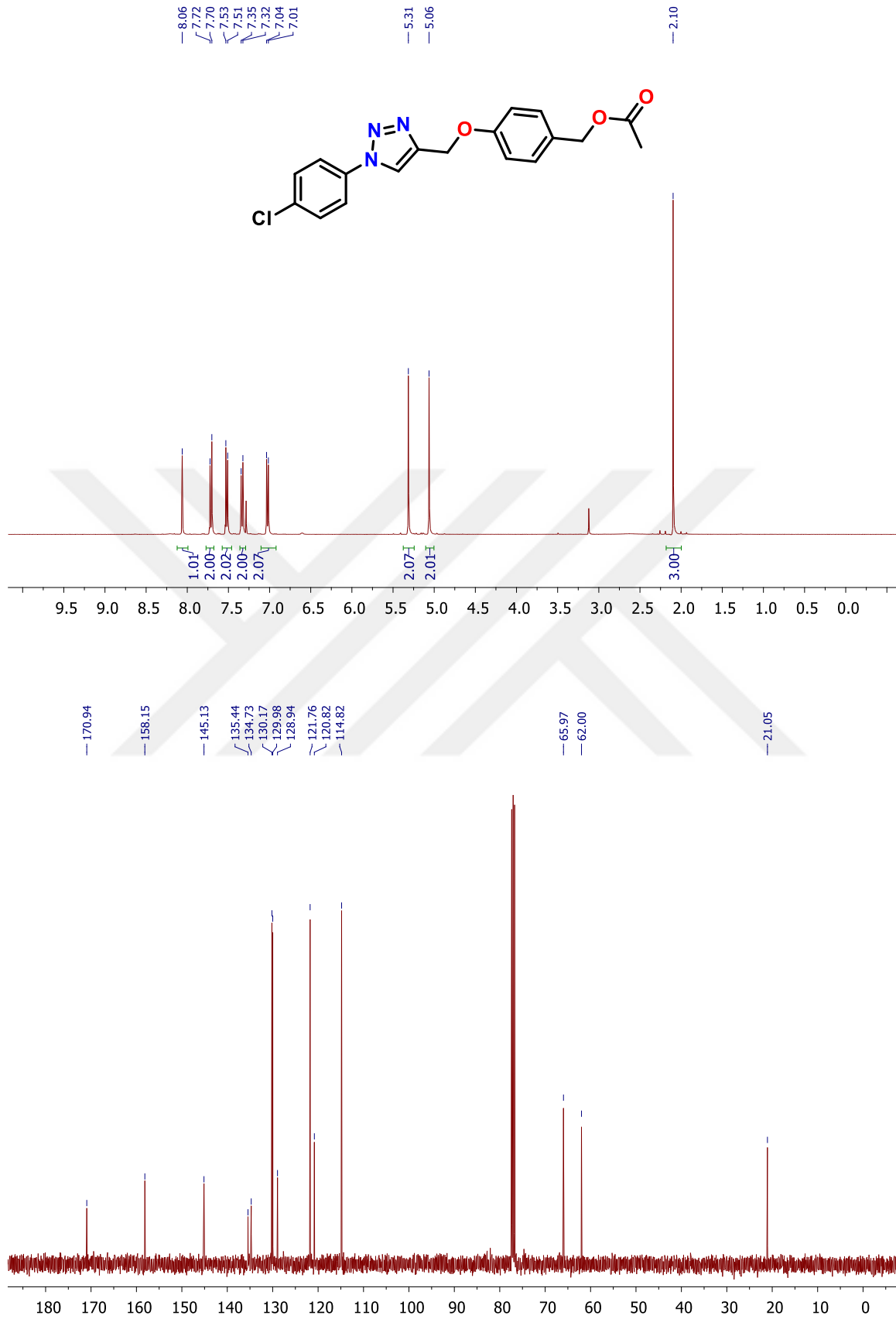
Ek Şekil 60 7a bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



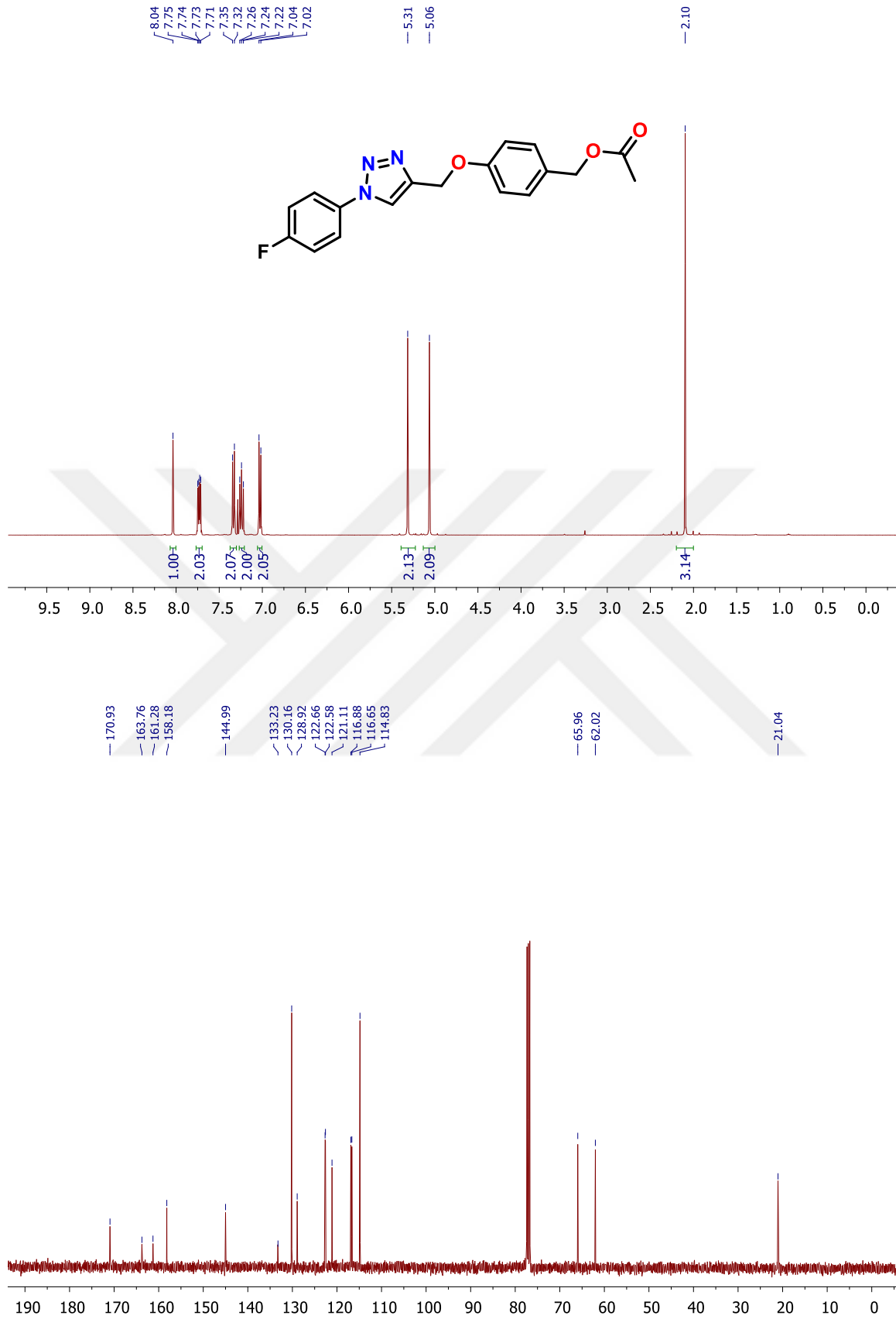
Ek Şekil 61 7b bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



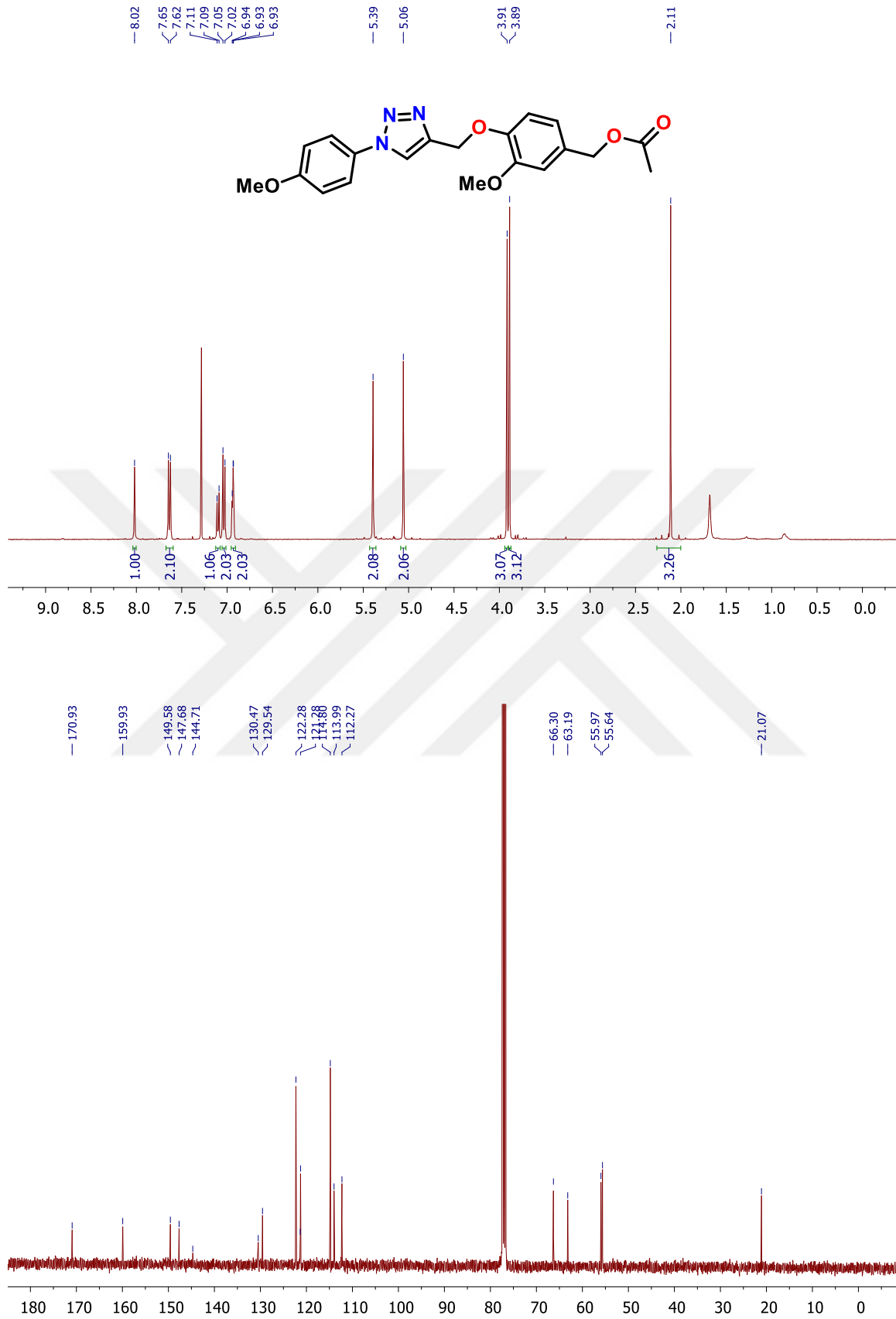
Ek Şekil 62 7c bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



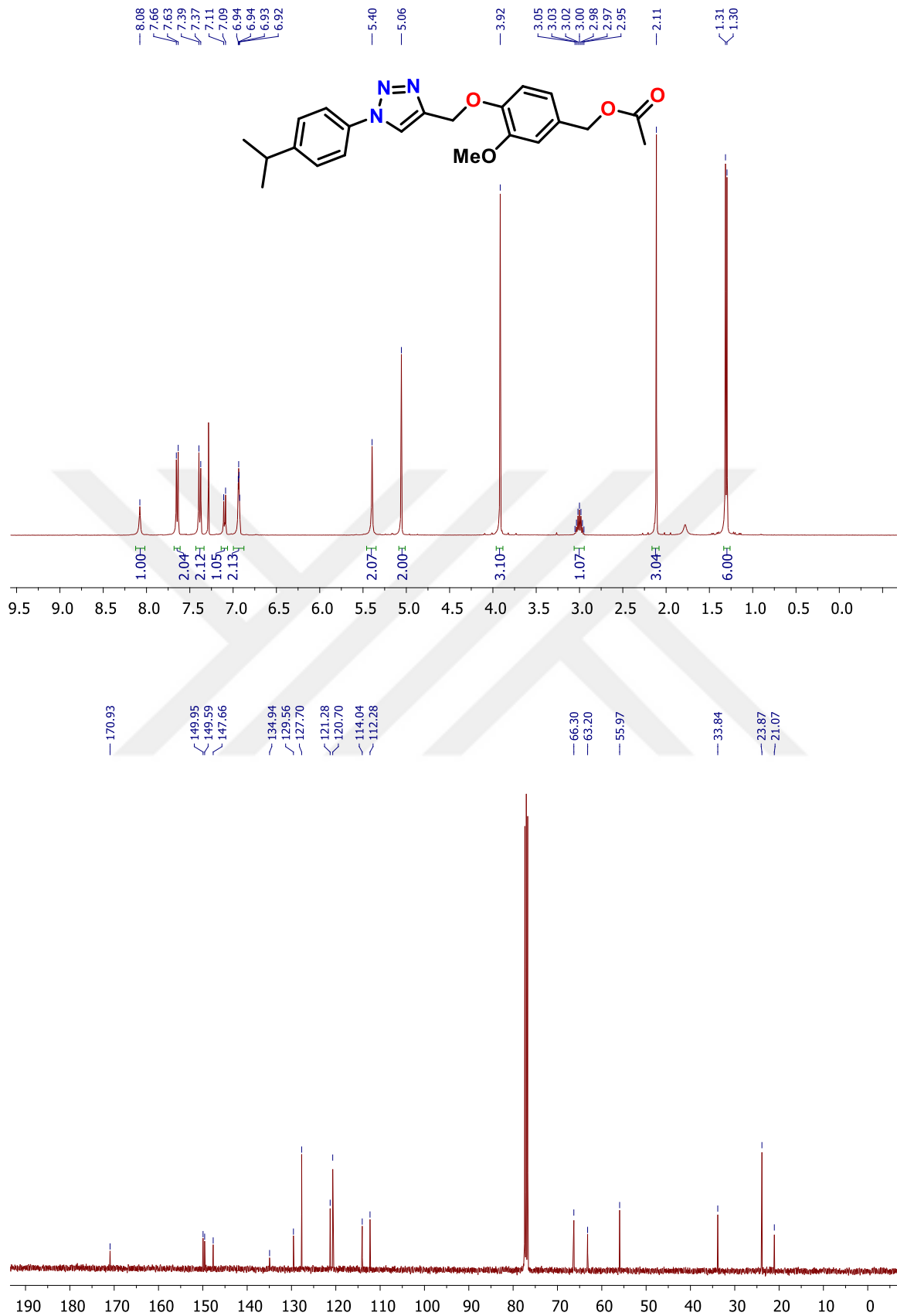
Ek Şekil 63 7d bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



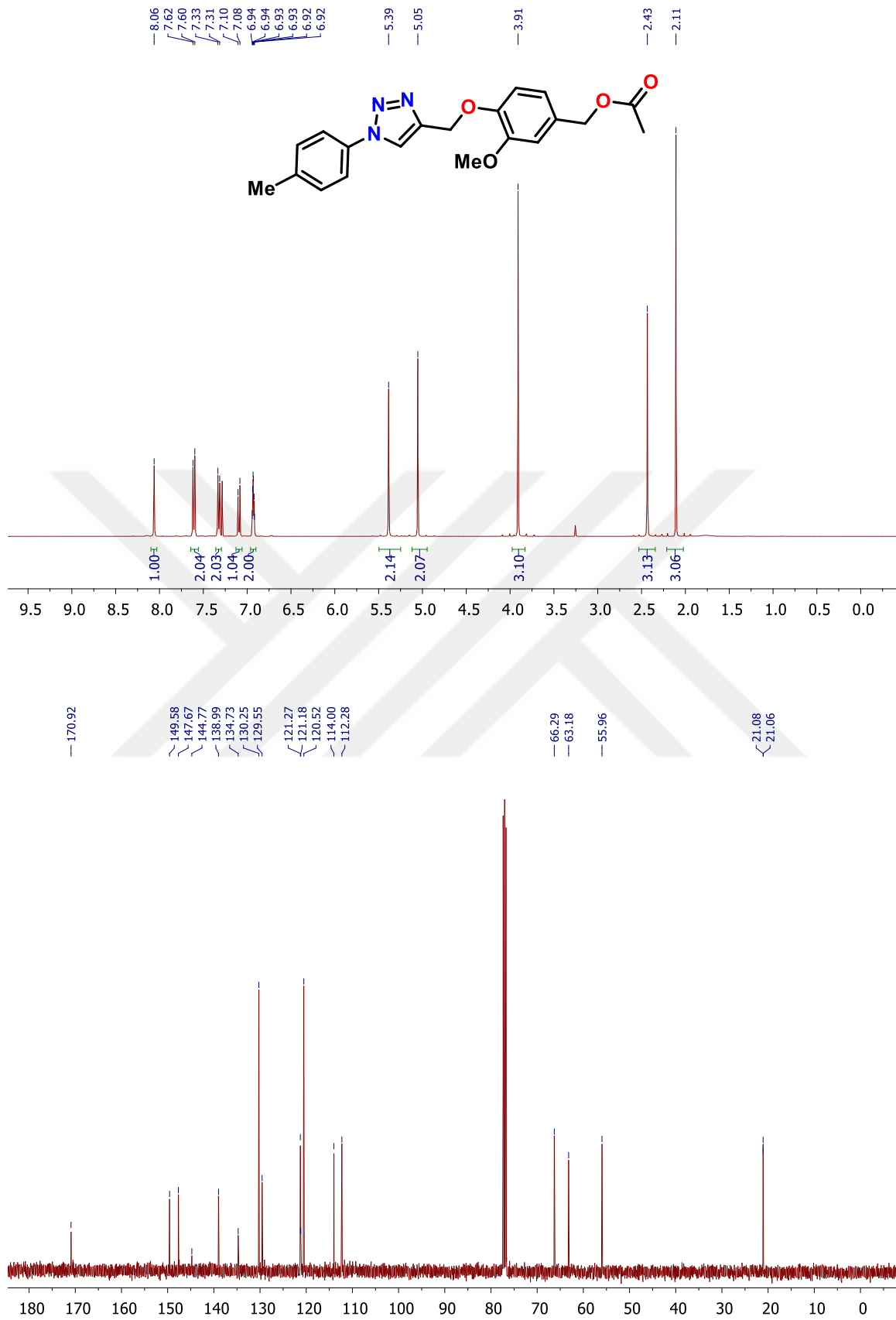
Ek Şekil 64 7e bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



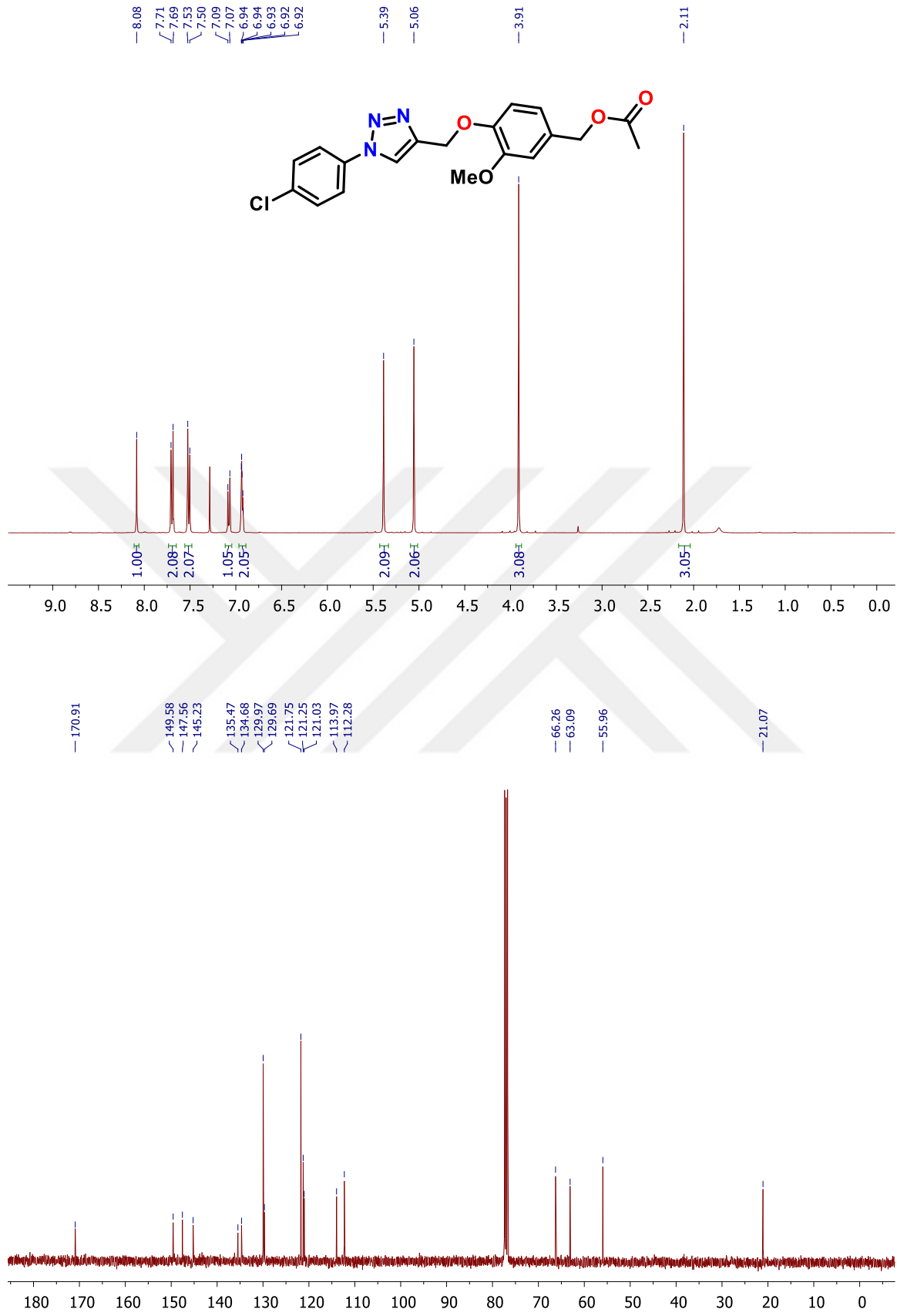
Ek Şekil 65 7f bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



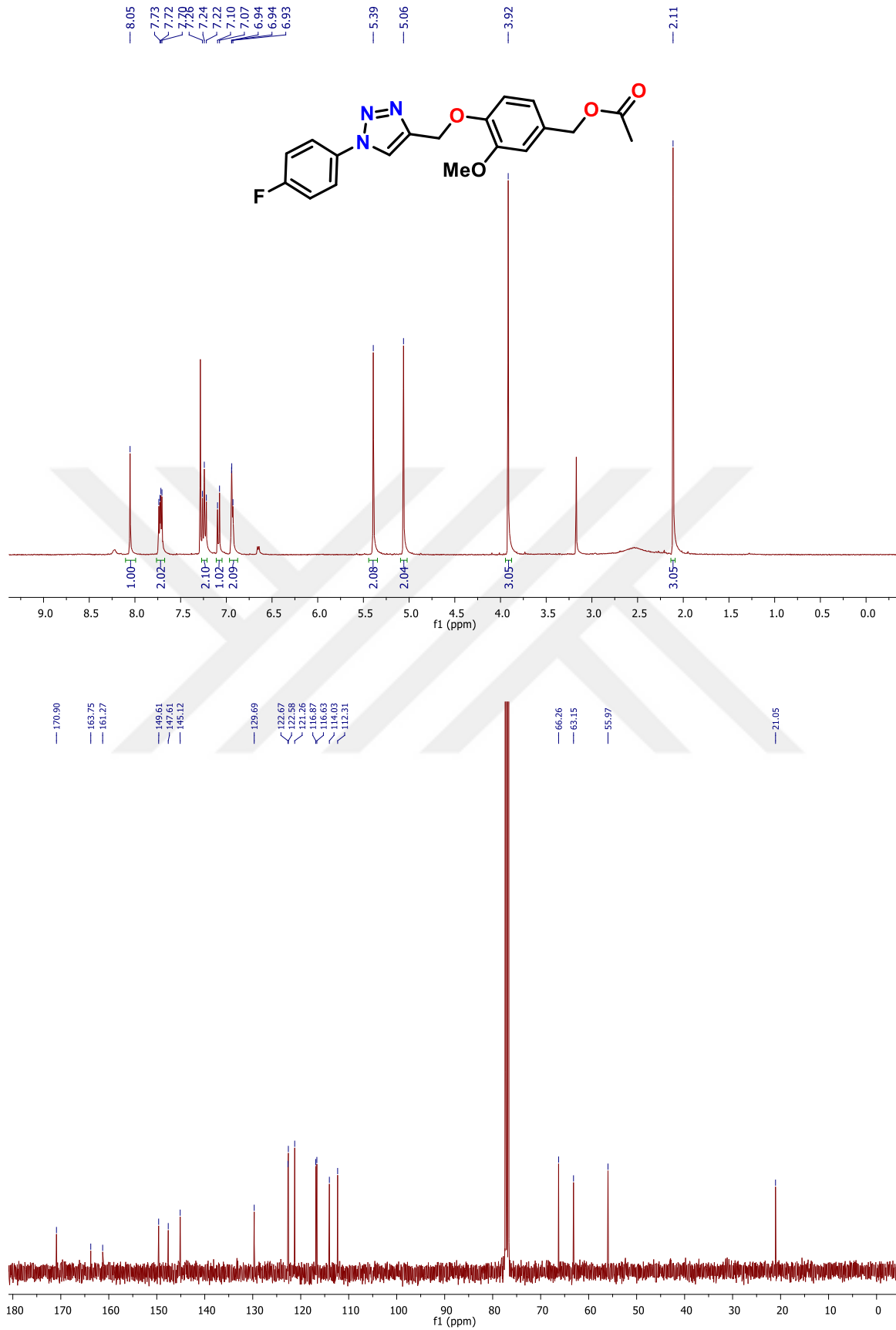
Ek Şekil 66 7g bileşiğine ait ^1H ve ^{13}C NMR spektrumu



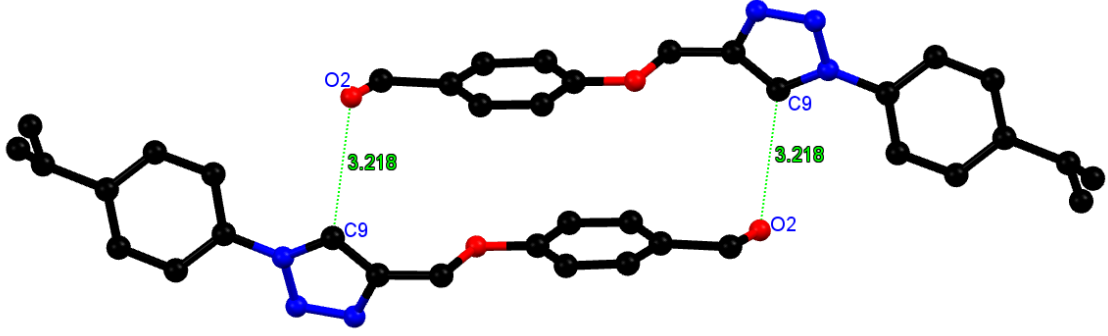
Ek Şekil 67 7h bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



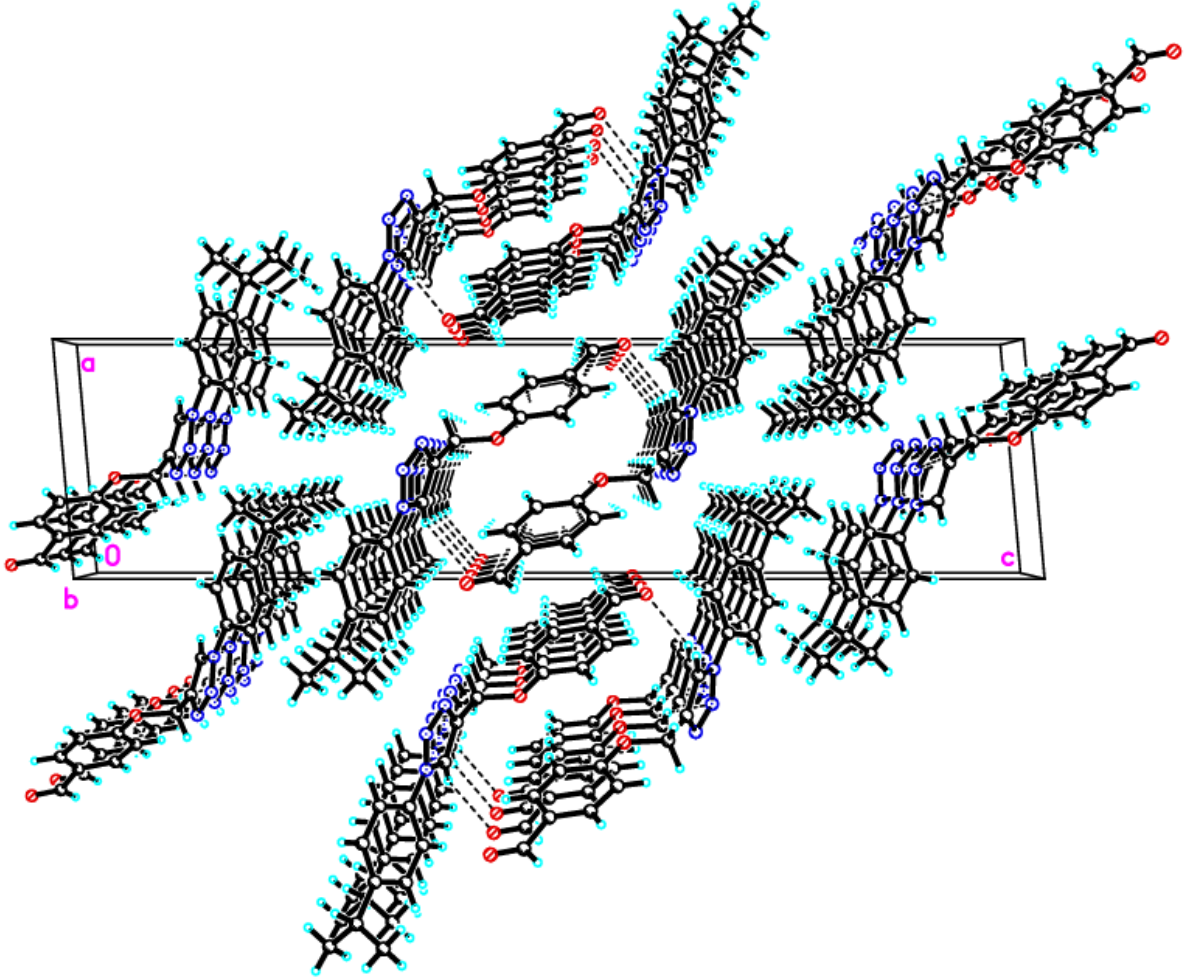
Ek Şekil 68 7i bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



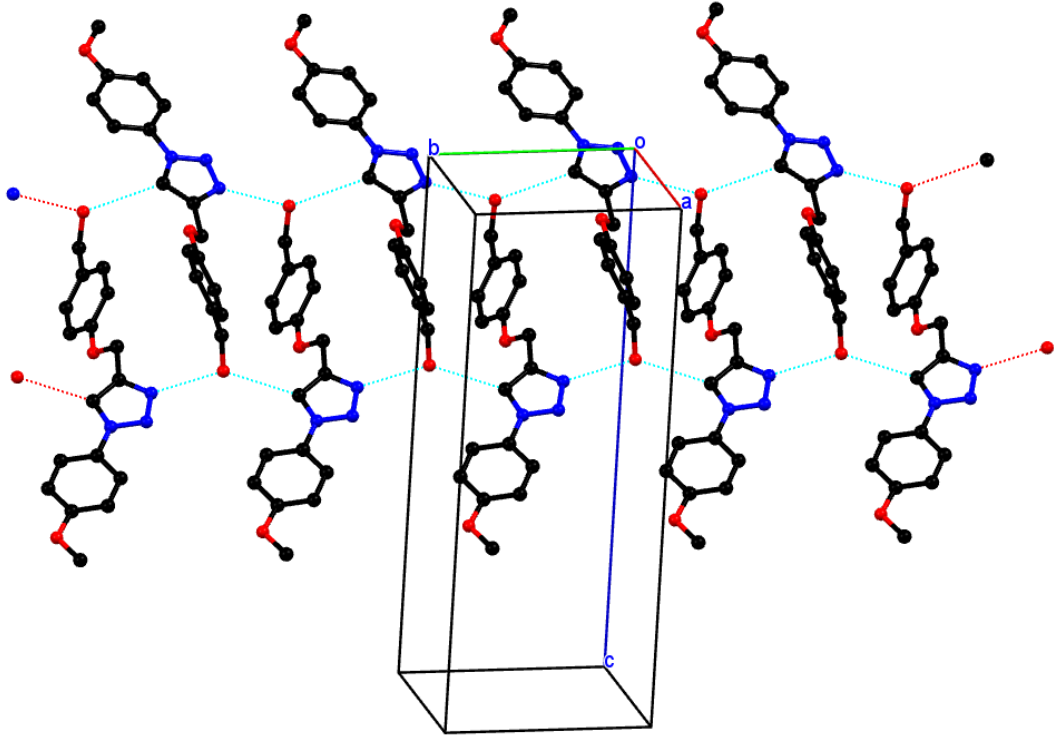
Ek Şekil 69 7j bileşiğine ait ¹H ve ¹³C NMR spektrumu



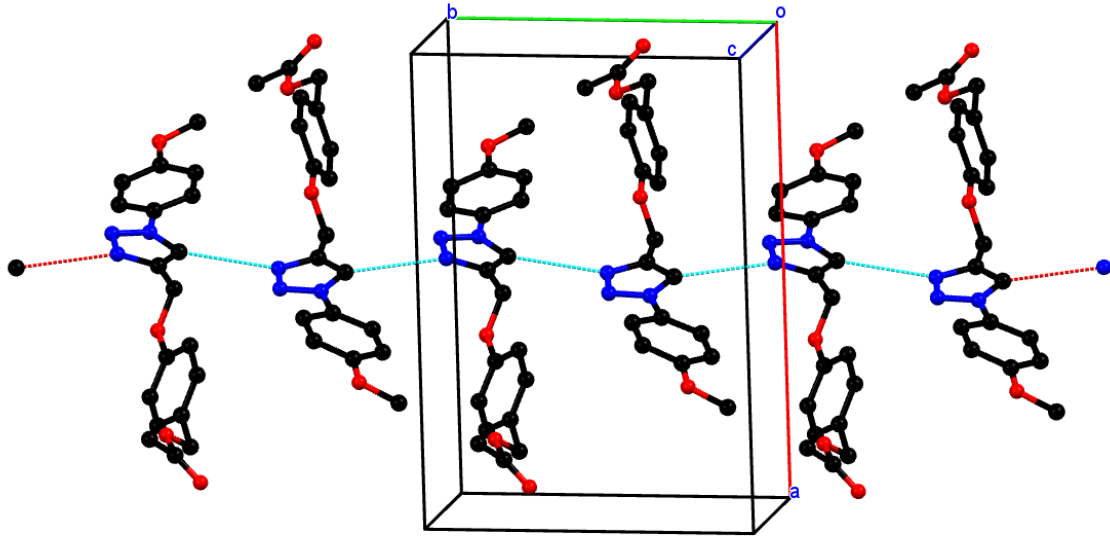
Ek Şekil 70 5b bileşiğindeki dimer hidrojen bağ yapısı



Ek Şekil 71 5b bileşiğinin paketlenme diyagramı



Ek Şekil 72 6a bileşiğinin 1D hidrojen bağ zinciri



Ek Şekil 73 7a bileşiğinin 1D hidrojen bağ zinciri