

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**YENİ MONO VE BİS-TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
HESAPSAL KİMYA UYGULAMALARI**

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: Necdet KARAKOYUN
I. DANIŞMAN: Prof.Dr. Selçuk GÜMÜŞ
II. DANIŞMAN: Doç.Dr. Ayşegül GÜMÜŞ

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI

**YENİ MONO VE BİS-TRİAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
HESAPSAL KİMYA UYGULAMALARI**

DOKTORA TEZİ

HAZIRLAYAN: Necdet KARAKOYUN

Bu çalışma YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından FDK-2017-6557
No'lu proje olarak desteklenmiştir

VAN-2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

Kimya Anabilim Dalı'nda Prof.Dr. Selçuk GÜMÜŞ danışmanlığında, Necdet KARAKOYUN tarafından sunulan “**Yeni Mono Ve Bis-Triazol Türevlerinin Sentezi ve Hesapsal Kimya Uygulamaları**” isimli bu çalışma Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili hükümleri gereğince 17/06/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile başarılı bulunmuş ve Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan:
Prof.Dr. İbrahim Hakkı YÖRÜK

İmza:

Üye:
Prof.Dr. Selçuk GÜMÜŞ

İmza:

Üye:
Doç. Dr. Nurettin MENGEŞ

İmza:

Üye: -
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep Şilan TURHAN IRAK

İmza:

Üye:
Dr. Öğr. Üyesi Uğur GÜLLER

İmza:

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ~~28/06/2019~~ tarih ve ~~249/35-1~~ sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza
Enstitü Müdürü

Enstitü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

2019

Necdet KARAKOYUN

ÖZET

YENİ MONO VE BİS-TRIAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE HESAPSAL KİMYA UYGULAMALARI

KARAKOYUN, Necdet
Doktora Tezi, Kimya Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Selçuk GÜMÜŞ
II. Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşegül GÜMÜŞ
Haziran 2019, 141 sayfa

1,2,3-triazol bileşikleri biyolojik sistemlerde önemli bir yer oynar. İlaç kimyasında anti-HIV, antialerjik, antifungal ve antimikrobiyal olarak, koordinasyon kimyasında, kemosensörlerde, materyal ve polimer kimyasında ve daha pek çok alanda uygulanabilirliğe sahip çok önemli bileşiklerdir. Organik kimyada tek-kap çoklu adım (birden fazla tepkimenin tek bir reaktörde art arda gerçekleştiği) içeren sentetik yöntemler kompleks molekül sentezinde zaman ve maliyeti düşürdüğü için büyük önem kazanmıştır. 'Click' kimyası güvenilir, hızlı ve yüksek seçici tepkimeleri bir arada bulundurur. Azid ve alkinlerin Cu(I)-katalizörlü 1,3-dipolar siklokatalmasıyla 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazollerin sentezi en yaygın olanıdır. Bu çalışmada yeni mono ve bis triazol türevlerinin sentezi yapılmış ve Gaussian09 paket programı kullanılarak metal koordinasyon karakteristikleri incelenmiştir. Sonuç olarak mono triazollere nazaran daha fazla koordinasyon noktası içeren bis triazollerin daha kuvvetli kompleksler oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bilgisayarlı hesaplamalar B3LYP/LanL2DZ hesap seviyesi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Anahtar kelimeler: B3LYP/LanL2DZ, Koordinasyon, Metal kompleks, Mono ve bis triazol, Tek-kap sentez

ABSTRACT

THE SYNTHESIS OF NEW MONO AND BIS-TRIAZOL DERIVATIVES AND COMPUTATIONAL CHEMISTRY APPLICATIONS

KARAKOYUN, Necdet

Ph.D. Thesis, Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Selçuk GÜMÜŞ

Co-Supervisor: Doç.Dr. Ayşegül GÜMÜŞ

June 2019, 141 pages

1,2,3-triazole compounds play an important role in biological systems. They are very important compounds that can be applied in many areas; in pharmaceutical chemistry, anti-HIV, antiallergic, antifungal and antimicrobial, chemosensors, material and polymer chemistry, and in many other areas. Tek kapmultistep synthetic methods in organic chemistry (where multiple reactions take place in a single reactor) have gained great importance because they reduce the time and cost in complex molecule synthesis. 'Click' chemistry incorporates reliable, fast and highly selective reactions. Synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles by the 1,3-dipolar cyclisation of azides and alkynes with copper(I) -catalyst is the most common. In this study, new mono and bis triazole derivatives were synthesized and metal coordination characteristics were investigated by using Gaussian09 package program. As a result, it was observed that bis triazoles having more coordination points than mono triazoles form stronger complexes. Computational calculations were performed using the B3LYP/LanL2DZ level of theory.

Keywords: B3LYP/LanL2DZ, Coordination, Metal complex, Mono and bis triazol, One-pot synthesis



ÖN SÖZ

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli ve danışman hoca statüsünü hakkıyla yerine getiren Prof. Dr. Selçuk GÜMÜŞ'E teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum. Yine çalışmamda her zaman tecrübe ve bilgi birikimiyle kendisinden çok şey öğrendiğim ve akademik kariyerime başladığım günden beri yardımlarını esirgemeyen tezimin son aşamasına gelene kadar bana yol gösteren, yoğun iş temposunda, çok değerli vakitlerini ayırarak bana destek olan kıymetli ikinci danışmanım Doç. Dr. Ayşegül GÜMÜŞ'E de sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Olumlu ve yapıcı eleştirileriyle beni yönlendiren jüri üyesi değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca en büyük desteği ve sevgiyi vererek, her zaman yanımda olan ANNEM ve BABAM 'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım

2019

Necdet KARAKOYUN



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	iii
ÖN SÖZ.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELER LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xix
EKLER DİZİNİ	xxiii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Triazololler.....	2
1.2. 1,2,3-Triazol Sentez Yöntemleri.....	5
1.3. Click Kimyası ve 1,2,3-Triazolün Tıbbi ve Biyolojik Önemi.....	9
1.3.1. Antiinflamatuvar aktivite.....	15
1.3.2. Antitüberküler aktivite.....	16
1.3.3. Antikanser etkinliği	18
1.3.4. Antileishmanial etkinlik	20
1.3.5. Antimikrobiyal etkinlik	21
1.3.6. Antiviral aktivite	22
1.3.7. Antibakteriyel aktivite	23
1.4. Triazol Bileşiklerinin Diğer Uygulama Alanları	24
1.5. Kinolin ve Kinolon' nun Biyolojik Aktivitelerine Genel Bakış	25
1.5.1. Anti bakteriyel aktivite	26
1.5.2. Kanser karşıtı aktivite.....	28
1.5.3. Anti-plazmodial ve anti malarial aktivite	31
1.5.4. Anti-tüberküloz aktivite.....	32
1.5.5. Çeşitli biyolojik faaliyetler	33
1.6. Koordinasyon Kimyası	35
1.6.1. Werner'in koordinasyon bileşikleri kuramı.....	36
1.6.2. Koordinasyon bileşiklerinin kullanım alanları	37
1.6.3. Komplekslerin kararlılıkları	40
1.7. Hesaplamalı Kimya ve Hesaplama Yöntemleri.....	42
1.7.1. Hesaplamalı kimya	42

	Sayfa
1.7.1.1. Moleküler geometri	44
1.7.1.2. Geometrik optimizasyon.....	46
1.7.2. Hesaplama yöntemleri	49
1.7.2.1. Moleküler mekanik metotlar	49
1.7.2.2. Elektronik yapı metotları	50
1.7.2.2.1. Ab initio metotları.....	50
2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ	61
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	75
3.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	75
3.2. Deneyselerde Kullanılan Araç ve Cihazlar	75
3.3. Deneysel Yöntem.....	76
3.4. Deneysel Çalışmalar	76
3.4.1. 8-(Prop-2-iniloksi) kinolin sentezi	76
3.4.2. 2,8-Bis(prop-2-iniloksi)kinolin sentezi	77
3.4.3. Tek-kap 1,2,3-triazol sentezi için genel prosedür.....	78
3.4.3.1. 8-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi) kinolin.....	78
3.4.3.2. 8-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin	79
3.4.3.3. 8-((1-(tiyofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin	79
3.4.3.4. 8-((1-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin	79
3.4.3.5. 8-((1-(büt-2-inil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin	80
3.4.3.6. 8-((1-(antrasen-9-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin	80
3.4.3.7. 2,8-bis((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi) kinolin	81
3.4.3.8. 2,8-bis((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi) kinolin.....	81
3.4.3.9. 2,8-bis((1-(tiyofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin	81
3.4.3.10. 2,8-bis((1-(antrasen-9-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin	82
3.5. Hesapsal Çalışmalar.....	82
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	85
4.1. Kinolin-Alkin Türevlerinin Sentezi	85
4.2. Tek Kap Metoduyla Mono ve Bis Triazollerin Sentezi.....	86
4.3. Geometri Optimizasyonları ve Konformasyon Analiz	90
5. SONUÇ.....	113
KAYNAKLAR.....	115

	Sayfa
EKLER	129
ÖZ GEÇMİŞ.....	141



ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Yeni mono-1,2,3-triazol türevleri.....	87
Çizelge 4.1. Yeni mono-1,2,3-triazol türevleri (devam)	88
Çizelge 4.2. Yeni bis-1,2,3-triazol türevleri	89





ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol yapıları.....	2
Şekil 1.2. 1H-1,2,3-triazol molekülünün p-orbital yapısı.....	3
Şekil 1.3. 1H-1,2,3-triazolün rezonans yapıları ve kalıcı dipol.....	4
Şekil 1.4. Huisgen yöntemiyle 1,2,3-triazol bileşiklerinin sentezi.....	5
Şekil 1.5. Palladyum katalizörü varlığında 1,2,3-triazol bileşiklerinin sentezi.....	5
Şekil 1.6. Terminal alkinler, etanolde sodyum azit ile bir benzil veya alkil halojenür karışımı ile reaksiyona girerek, 1,4- disubstitüe 1,2,3-triazol sentezi.....	6
Şekil 1.7. Cu(I) varlığında 1, 3-dipolar 1,2,3-triazol bağı glikokonjugatların sentezi. ...	6
Şekil 1.8. Antikonvülsan ajanlar olarak yakından ilişkili 1,2,3-triazol sentezi.....	6
Şekil 1.9. İyodobenzen ve sodyum azid, bakır iyod ve sodyum askorbat karışımı ile reaksiyonda 1,2,3-triazol sentezi.....	7
Şekil 1.10. Birincil alifatik aminler, uygun reaksiyon koşulları altında 1,2,3-triazol sentezi.....	7
Şekil 1.11. Floresan olmayan 3-azid kumarinler, alkinlerle reaksiyona sokularak florojenik problemler sentezi.....	8
Şekil 1.12. Organik azidler, polistiren reçineleri üzerinde immobilize edilmiş alkinlerle sikloze edilerek 1,2,3-triazol sentezi.....	8
Şekil 1.13. Orto pozisyonunda bir amino grubuna sahip arilazo heterosikllerin oksidasyonu 1,2,3-triazol sentezi.....	8
Şekil 1.14. 1,3-dipolar azid-alkin siklokattılması.....	10
Şekil 1.15. 'Click' 1,2,3-triazol sentez mekanizması.....	10
Şekil 1.16. 1,2,3-triazol bazlı potansiyel farmasötikler.....	14
Şekil 1.17. 1,2,3-triazol bazlı potansiyel antiinflamatuar aktivite gösteren bileşikler. ..	15
Şekil 1.18. 1,2,3-triazol bazlı potansiyel antitüberküler aktivite gösteren bileşikler.	17
Şekil 1.19. 1,2,3-triazol bazlı potansiyel antikanser aktivite gösteren bileşikler.	19

Şekil	Sayfa
Şekil 1.20. 1,2,3-triazol bazlı potansiyel antileishmanial etkinlik gösteren bileşikler. ...	20
Şekil 1.21. 1,2,3-triazol bazlı potansiyel antimikrobiyal etkinlik gösteren bileşikler.	21
Şekil 1.22. 1,2,3-triazol bazlı potansiyel antiviral etkinlik gösteren bileşikler.	23
Şekil 1.23. 1,2,3-triazol bazlı potansiyel antibakteriyel etkinlik gösteren bileşikler.	24
Şekil 1.24. Kinolin, 2-kinolon ve 4-kinolon iskelelerinin kimyasal yapıları.	26
Şekil 1.25. Kinolon bis-konjugatların kimyasal yapıları.	27
Şekil 1.26. Topotecan, Voreloxin, Quarfloxacin ve Dactolisib'in kimyasal yapıları.	29
Şekil 1.27. 4-oksi-3-floroaniline bağlı kinolin dimerleri.	30
Şekil 1.28. [1,2,4] triazolo [3,4-b] [1,3,4] tiadiazol bağlı florokinolon-florokinolon dimerleri.	31
Şekil 1.29. 7-klorokinolin dimerlerinin kimyasal yapısı.	32
Şekil 1.30. Anti tüberkuloz aktivite gösteren kinolin dimerlerinin kimyasal yapısı.	33
Şekil 1.31. Çeşitli biyolojik faaliyet gösteren kinolin dimerlerinin kimyasal yapıları. ...	35
Şekil 1.32. Kanser tedavisinde kullanılan birkaç platin bileşiğinin yapısı (Dağlı, 2015).	37
Şekil 1.33. Hem molekülü (Serin, 1980)	38
Şekil 1.34. Klorofil molekülü (Serin, 1980).	38
Şekil 1.35. Kemosensör L'nin Click kimyasıyla sentezi (Wu ve ark., 2018).	39
Şekil 1.36. Su molekülünün O–H bağ uzunluğu ve H–O–H açısı değerleri (Turhan İrak, 2015).	45
Şekil 1.37. Asetik asit molekülünde elektron yoğunluğunun atomlar üzerindeki dağılımının teorik olarak hesaplanması sonucunda elde edilen üç boyutlu gösterimi (Turhan İrak, 2015).	45
Şekil 1.38. Potansiyel enerji diyagramı (Turhan İrak, 2015).	48
Şekil 1.39. HF kuramı içinde aynı ihtimali olan bir atomun elektron–elektron etkileşimi (Turhan İrak, 2015).	54

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Triazol sentez yöntemleri.	61
Şekil 2.2. Kiral 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazol türevlerinin tek kap sentezi.	62
Şekil 2.3. Azid-enolat [3+2] döngü yükü için önerilen makul mekanizma.....	62
Şekil 2.4. Aktif ketonlarla eşleştirerek 1,4,5-trisübstitüe edilmiş 1,2,3 triazollerin benzilik alkollerden sentezi.....	63
Şekil 2.5. 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazollerin yek kap sentezi.....	63
Şekil 2.6. Homoalil alkollerini kullanılarak 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazollerin tek kap metoduyla sentezi.....	64
Şekil 2.7. Src kinaz inhibitör aktiviteleri için sentezlenen 1,2,3-triazollerini.	64
Şekil 2.8. Triazollerin sentezi.	65
Şekil 2.9. % 80-94 verimlerde elde edilen 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazoller.	65
Şekil 2.10. Hidroksimetillenmiş 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazol bazlı sülfonamid türevlerinin verimli sentezi.	66
Şekil 2.11. 1,5-bis (N-sübstitüe 1,2,3-triazol) benzodiazepinedion türevlerinin verimli sentezi için genel yöntem.....	67
Şekil 2.12. 1,5-bis (N-sübstitüe 1,2,3-triazol) benzodiazepinedion türevinin HOMO ve LUMO orbital görünümü.....	67
Şekil 2.13. B3LYP / 6-31G düzeyinde en stabil 1,5-bis (N-sübstitüe 1,2,3-triazol) benzodiazepinedion yapısının optimize hali.....	68
Şekil 2.14. Hedeflenen triazol türevlerinin sentezi.	69
Şekil 2.15. Kinolin eşleşmiş triazol bileşiklerinin sentezi.....	69
Şekil 2.16. 1,2,3-triazol ile konjuge kumarin türevlerinin yapıları.	70
Şekil 2.17. 2-kloro-3-((4-fenil-1 H-1,2,3-triazol-1-il) metil) kinolin türevleri.	71
Şekil 2.18. 7-klorokinolin bağlı triazolil kalkonlarının sentezi.	71
Şekil 2.19. Dendrimerlerin moleküler yapısı.....	72
Şekil 2.20. Tasarlanan bileşiklerin yapıları.	72

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1. 8-(Prop-2-iniloksi)kinolin sentezi kimyasal reaksiyonu.	77
Şekil 3.2. 2,8-Bis(prop-2-iniloksi)kinolin sentezi kimyasal reaksiyonu.	77
Şekil 3.3. Yeni mono 1,2,3-triazol bileşiklerinin sentez reaksiyonunu.	78
Şekil 3.4. Yeni Bis 1,2,3-Triazol bileşiklerinin sentez reaksiyonunu.	80
Şekil 4.1. Sentezlenen kinolin-alkin türevleri.	85
Şekil 4.2. Tek kap yöntemiyle 1,4-Disüstitüe mono 1,2,3-triazollerin sentez reaksiyon şeması.....	86
Şekil 4.3. Tek kap yöntemiyle 1,4-Disüstitüe bis 1,2,3-triazollerin sentez reaksiyon şeması.....	88
Şekil 4.4. Yeni mono-1,2,3-triazol türevlerinin geometri optimize yapıları.	90
Şekil 4.5. Yeni bis-1,2,3-triazol türevlerinin geometri optimize yapıları.....	91
Şekil 4.6. Kinolin-mono triazol konformasyon analiz enerji koordinatı.	92
Şekil 4.7. Mono-1,2,3- triazollerin Zn ⁺² koordinasyon yapıları.	93
Şekil 4.8. Bis-1,2,3-triazollerin Zn ⁺² koordinasyon yapıları	96
Şekil 4.9. Mono-1,2,3-triazollerin Cd ⁺² koordinasyon yapıları.....	97
Şekil 4.10. Bis-1,2,3-triazollerin Cd ⁺² koordinasyon yapıları	100
Şekil 4.11. Mono-1,2,3-triazollerin Hg ⁺² koordinasyon yapıları.	101
Şekil 4.12. Bis-1,2,3-triazollerin Hg ⁺² koordinasyon yapıları.....	104
Şekil 4.13. Mono-1,2,3-triazol metal komplekslerinin merkezinde yük dağılımı.....	105
Şekil 4. 14. Bis-1,2,3-triazol metal komplekslerinin merkezinde yük dağılımı.....	106
Şekil 4.15. Mono-triazol bileşiklerinin (metalsiz ve metalli) TD-DFT yöntemiyle UV spektrumları.	107
Şekil 4.16. Bis-triazol bileşiklerinin (metalsiz ve metalli) TD-DFT yöntemiyle UV spektrumları.	108

Şekil**Sayfa**

- Şekil 4.17. Sentezlenen mono ve bis 1,2,3-triazollerin metallsiz molekülleri için B3LYP/LanL2DZ metodu ile hesaplanan HOMO ve LUMO gösterimi. . 109
- Şekil 4.18. Sentezlenen mono ve bis 1,2,3-triazollerin Hg⁺² kompleksli molekülleri için B3LYP/LanL2DZ metodu ile hesaplanan HOMO ve LUMO gösterimi. . 110
- Şekil 4. 19. Sentezlenen mono ve bis 1,2,3-triazollerin metallsiz molekülleri için B3LYP/LanL2DZ metodu ile hesaplanan sabit elektron yoğunluğu yüzeyine eşlenen elektrostatik potansiyel haritası (MEP). 111
- Şekil 4. 20. Sentezlenen mono ve bis 1,2,3-triazollerin Hg⁺² kompleksli molekülleri için B3LYP/LanL2DZ metodu ile hesaplanan sabit elektron yoğunluğu yüzeyine eşlenen elektrostatik potansiyel haritası (MEP). 112



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
$\mu\text{g} / \text{mL}$	Mikrogram/Mililitre
Debye	Elektrik Dipol Moment
dk	Dakika
E	Enerji
g	Gram
Ĥ	Hamilton
mg	Miligram
mm	Milimetre
mmol	Milimol
nm	Nanometre
$^{\circ}\text{C}$	Santigrat Derece
ppm	Parts-Per-Million
μM	Mikrometre
$\rho(r)$	Herhangi Bir Noktadaki Elektron Yoğunluğu
Ψ	Moleküler Dalga Fonksiyonu

Kısaltmalar	Açıklama
A-549	Akciğer Hücre Hattı-549
anti-HIV	Anti-İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
AZT	Azidotimidin
B3LYP	Becke'in 3 Parametrelili Karma Lee, Yang, Parr Korelasyon Fonksiyoneli

Kısaltmalar	Açıklama
Caco-2	Kolon Hücre Hattı-2
CAI	Karboksiamidotriazol
CI	Yapılandırma Kesmesi
COX	Siklooksijenaz
CPU	Merkezi İşlem Birimi
CuAAC	Bakır (I) -Katalize Azid-Alkin Sikloma
DBU	1,8 Diazabisiklo [5.4.0] Undec-7-en
DFT	Yoğunluk Fonsiyoneli Teorisi
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DPPA	Difenilfosforil Azit
DPPH	2,2-Difenil-1-Pikrilhidrazil
ESI-MS	Elektrosprey İyonazasyon Kütle Spektrometresi
GIAO	Bağımsız Atom Orbital Ölçer
HEK-293T	İnsan Embriyonik Böbrek Hücreleri
HeLa	Henrietta Lacks
Hep-G2	Hepatoma hücre hattı
HF	Hartree–Fock Yöntemi
HOMO	En Yüksek Enerjili Dolu Moleküler Orbital
IC₅₀	Yarı Maksimum İnhibitör Konsantrasyon
IMR-32	Nöroblastom Hücre Hattı-32
IRC	Intrinsik Reaksiyon Koordinatları
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
LRP	Lusiferaz Raportör Faj
LUMO	En Düşük Enerjili Boş Moleküler Orbital
MCF-7'ye	Meme Hücre Hattı-7
MIC	Minimal İnhibitör Konsantrasyonu
MP2	Møller–Plesset-2
MTB	Mikrobakteri Tüberküloz

Kısaltmalar	Açıklama
NICS	Çekirdek Bağımsız Kimyasal Kaymalar
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
PBD	Benzodiazepin
PC-3	Prostat Hücre Hattı
PED	Potansiyel Enerji Diyagramı
PEY	Potansiyel Enerji Yüzelerine
RNA	Ribo Nükleik Asit
SAR	Özgül Soğurma Oranı
SPPS	Katı Faz Peptit Sentezi
TB	Tüberküloz
THP-1	Lösemi Hücre Hattı
TNF	Trombin Reseptörü-Pıhtılaşma
TSAO	Tertbütildimetilsilil Spiroaminooksatioledioksit
UHF	Sınırsız Hartree–Fock



EKLER DİZİNİ

Ek	Sayfa
Ek 1. 8- (<i>prop-2-iniloksi</i>)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.	129
Ek 2. 2,8- <i>bis(prop-2-iniloksi)</i> kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.	130
Ek 3. 8-((1- <i>fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il</i>)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.	131
Ek 4. 8-((1- <i>benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il</i>)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.	132
Ek 5. 8-((1-(<i>tiyofen-3-il</i>)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.	133
Ek 6. 8-((1-(<i>piridin-3-il</i>)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.	134
Ek 7. 8-((1-(<i>büt-2-inil</i>)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.	135
Ek 8. 8-((1-(<i>antrasen-9-ilmetil</i>)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.	136
Ek 9. 2,8- <i>bis</i> ((1- <i>fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il</i>)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	137
Ek 10. 2,8- <i>bis</i> ((1- <i>benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il</i>)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.....	138
Ek 11. 2,8- <i>bis</i> ((1-(<i>tiyofen-3-il</i>)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.	139
Ek 12. 2,8- <i>bis</i> ((1-(<i>antrasen-9-ilmetil</i>)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.	140

1. GİRİŞ

1,2,3-triazoller heterosiklik kimyada önemli bir konuma sahiptir. İlk heterosik bileşikler on dokuzuncu yüzyılda von Pechmann (1888) tarafından hazırlanmıştır. Bu zamandan itibaren triazoller üzerindeki çalışmalar düzenli bir şekilde artmıştır, ancak son zamanlarda CuAAC'nın (bakır katalizli azid sikloizasyon reaksiyonları) Meldal ve Sharpless tarafından keşfedilmesi, bu konu üzerinde çalışmaların artmasına ve triazoller için yeni uygulamalara yol açması nedeniyle kayda değer bir ilgi görmüştür.

1,2,3-triazollerin bazı özellikleri onları farmasötik olarak önemli moleküller yapmaktadır. Asidik ve bazik koşullarda hidrolize karşı kararlı olmalarının yanında aynı zamanda yükseltgenme ve indirgenmeye karşı da oldukça dayanıklıdırlar. Yüksek dipol momente (yaklaşık 5 D) sahiptirler ve hidrojen bağı yapabilirler (Abboud ve ark., 2001). Bu da biyolojik hedeflere kolaylıkla bağlanabilmelerini ve çözünürlüklerini sağlar. Triazol bileşiklerinin son derece önemli antimikrobiyal, antitümör, antioksidan, enzim inhibitörü, antidepresan, antitüberküloz, antiinflamatuar, antihipertansive gibi biyolojik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir (Lazrek ve ark., 2001; Yan ve ark., 2010; Kharb ve ark., 2011).

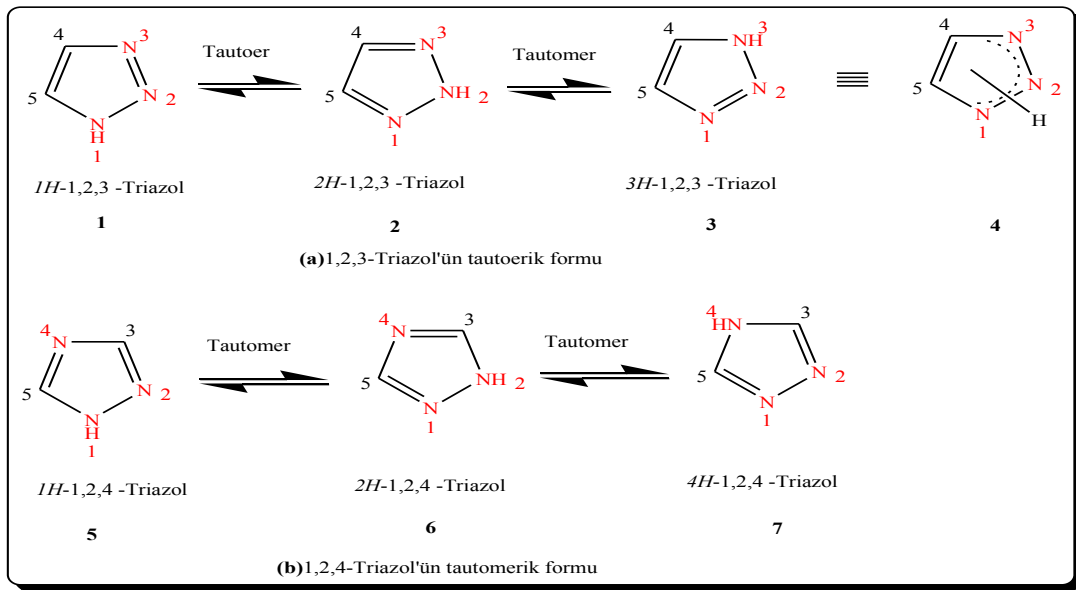
Kinolin ve kinolon doğada yaygın olarak bulunur ve genellikle daha karmaşık doğal ürünlerin yapısal alt birimleri olarak işlev görür. Kinolin ve kinolon türevleri, anti-bakteriyel, antiinflamatuar, anti-kanser, anti-HCV, anti-tüberküloz, anti-sıtma, anti-HIV ve anti-alzheimer aktiviteleri gibi çeşitli farmakolojik özelliklere sahiptir (Zhang ve ark., 2018; Hu ve ark., 2017; Sharma ve ark., 2013). Bazı kinolin türevleri, yüksek emme katsayısı ve çıplak gözle algılama olasılığı verilen metal iyonları ve anyonlar için bir kemosensör olarak kullanılmıştır (Hao ve ark., 2011).

Bu çalışmada yeni mono ve bis-1,2,3-triazol bileşikleri sentezlenmiş ve moleküller için bilgisayarlı hesaplamalar uygulanmıştır. Modellemelerde günümüz hesaplamalı kimya alanında en yaygın programlardan olan Gaussian09 paket programı kullanılmıştır (Gümüş, 2009). Gaussian ile yapılan hesaplamaları analiz etmek için ise GaussView5.0 grafiksel ara yüz programı kullanılmıştır (Dennington ve ark., 2009). 1,2,3-triazol bileşiklerinin yapısal ve elektronik özellikleri incelenmiştir. Serbest dönme eksenlerinde konformasyon analiz uygulamasıyla en kararlı yapılar belirlenmiş ve son

olarak alkol (–OH) fonksiyonu ile triazol arasında metal koordinasyonunun karakteri incelenmiştir.

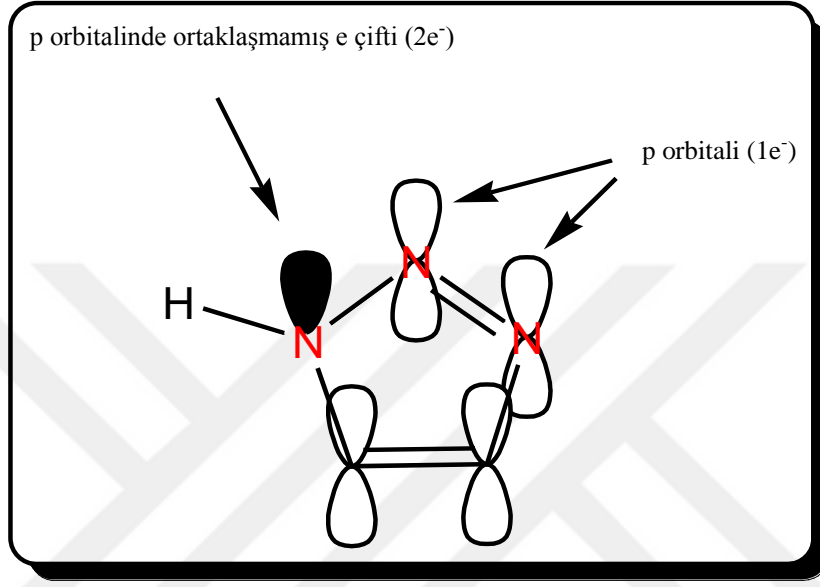
1.1. Triazololler

Beş üyeli bir halkada, iki karbon atomu ve üç azot atomuna sahip olan, $C_2H_3N_3$ moleküler formülüne sahip olan heterosiklik bileşiklere ‘Triazololler’ denilir. Triazol halkasında mevcut olan azot atomlarının halkadaki konumlarına göre birbiri ile izomer olan 1,2,3-triazol (a) ve 1,2,4-triazol (b) yapıları olasıdır. Bunların her biri, nitrojenin kendisine bağlı bir hidrojene sahip olduğu farklı iki tautomere sahiptir (Şekil 1.1). Sübstitüe edilmemiş halka azot atomlu triazolllere **1-3**, yeni türevlerin sentezi için önemlerinden dolayı özel ilgi duyulmaktadır. NH-triazoller **1-3**, termodinamik olarak kararlı tautomerlerdir. Çözeltilerde dengede bulunurlar ve Gibbs enerjileri birbirlerine çok yakındır. Tautomerik formların **1-3** oranı, onları ayırmak mümkün olmasa da, spektral yöntemlerle belirlenebilir. Modern kitaplarda, NH-1,2,3-triazolleri temsil etmek için belirli bir tautomer formu yerine, **4** numaralı genelleştirilmiş formülü kullanmak yaygın bir uygulamadır (Ramsden CA, 2010; Ichino, T ve ark. 2008; Elguero ve ark., 1974; Rauhut, 2003; Balabin, RM, 2009; Palmer ve ark., 2011).



Şekil 1.1. 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol yapıları.

1,2,3-triazoller, Hückel kuralına uyduğu için aromatik olarak kabul edilir. İki çift bağdan dört π -elektron ve N1 azotundan bir çift elektron aromatikliğe katkıda bulunur. Hückel kuralına göre, molekülün içinde altı π -elektron vardır. Paralel konumdaki p-orbitaleriyle sonuçlanan konjuge sistem (Şekil 1.2)'de verilmiştir.

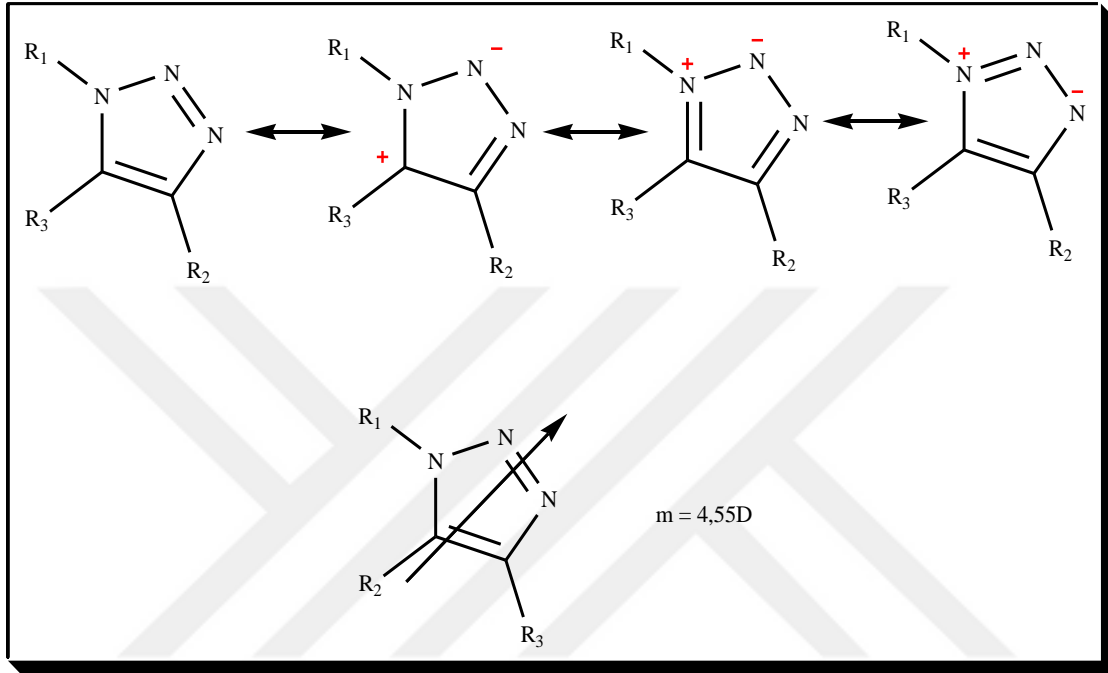


Şekil 1.2. 1H-1,2,3-triazol molekülünün p-orbital yapısı.

Tüm rezonans-stabilize edilmiş aromatik bileşiklerde olduğu gibi, π -elektronların yer değiştirmesi yoluyla aromatikliği göstermek için rezonans yapıları çizilebilir. 1,2,3-triazoller, dört olası rezonans yapısına sahiptir (Şekil 1.3). Rezonans formları, halkanın N2 ve N3 pozisyonları arasında kalıcı bir dipol oluşturulduğunu göstermektedir. Bu konum en yüksek elektron yoğunluğuna sahipken C5 R3'e bitişik pozisyon, molekül üzerindeki elektron yoğunluğunun en zayıf pozisyonudur (Abboud ve ark., 2001). Deneysel olarak türetilmiş, 1,2,3-triazolün dipol momenti 4.55 Debye birimidir (Schulze ve Schubert, 2014).

GIAO (Bağımsız Atom Orbital Ölçer) yaklaşımı dahilinde B3LYP / 6-311 ++ G (d, p) düzeyinde gerçekleştirilen NH-1,2,3-triazollerin manyetik özelliklerinin teorik olarak hesaplanması, bu 6 elektronlu heterosikliklerin aromatik karakterini doğrulamıştır. Halka merkezlerinin üstünde hesaplanan çekirdek bağımsız kimyasal kaymalar (NICS) (1), tatomerler **1** için 13.51 ppm ve **2** için -13.61 ppm olarak bulunmuştur (Ramsden, 2010).

Deneysel ve teorik çalışmalar, tautomer **1**'in çözeltide daha stabil olduğunu, 2H-izomer **2**'nin gaz fazında daha stabil olduğunu göstermiştir (~ 4.0 kcal mol⁻¹) (Ramsden, 2010; Ichino ve ark. 2008; Elguero ve ark., 1974; Rauhut, 2003; Balabin, 2009; Palmer ve ark., 2011).



Şekil 1.3. 1H-1,2,3-triazolün rezonans yapıları ve kalıcı dipol.

Pirol ve furan gibi daha basit beş üyeli halka heteroaromatiklerinin aksine, 1H-1,2,3-triazoller elektron bakımından zengin değildir, ancak elektron bakımından fakir değildirler.

1H-1,2,3-triazoller bromine edilebilir ve nitratlanabilir, ancak nispi oranlar benzeninkinin hemen altındadır. Halojenli triazollerden halojenür atomlarının nükleofilik yer değiştirmeleri halojenli piridinlerden daha yavaş oranlarda oluşabilir. Genel olarak, 1H 1,2,3-triazoller, mütevazı oranlarda hem elektrofilik hem de nükleofilik reaksiyonlara maruz kalabilir. Diğer halkaların varlığında, triazol halkası fenil-1H-1,2,3-triazollerin nitrasyonunda olduğu gibi ilk tepki veren olmayabilir (Joule ve Mills, 2014).

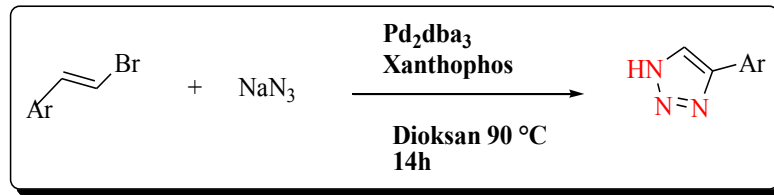
1.2. 1,2,3-Triazol Sentez Yöntemleri

1,2,3-triazol bileşiklerini üretmek için uyarlanan en popüler reaksiyon, bir azid ve bir terminal alkin arasında, Huisgen siklorasyonu olarak da bilinen 1,3-dipolar siklokatılma tepkimesidir. Bu reaksiyon 20. yüzyılın başında keşfedilmesine rağmen, ayrıntılı mekanizması 1960'larda Huisgen tarafından tanımlanmıştır (Huisgen ve ark., 1967). Bu reaksiyon, Cu(I) metal tarafından katalize edilir. Bu nedenle en çok Cu(II) tuzları varlığında gerçekleştirilir (Örneğin Cu(II) 'yi Cu(I)' e indirgeyen bir indirgeme maddesi olarak bakır sülfat pentahidrat (Rostovtsev ve ark., 2002) veya bakır asetat (Dorner ve Westermann, 2005) kullanılan sodyum askorbat veya metalik bakır). Bu reaksiyon için kullanılan çözücü bir tertbütanol ve su karışımı içerir. Bu çözücü sistemi kullanılarak, bakır asetlid türlerinin üretilmesi için bir temel gereksinimi ortadan kaldırılır ve aynı lipofilik bileşikler için kullanılabilir (Şekil 1.4).



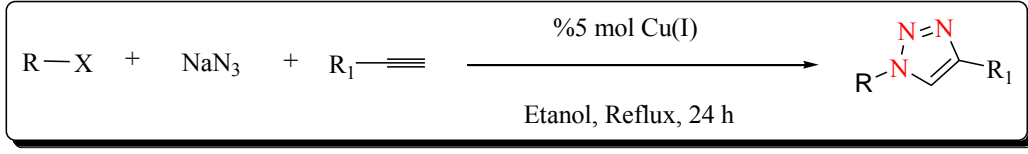
Şekil 1.4. Huisgen yöntemiyle 1,2,3-triazol bileşiklerinin sentezi.

Palladyum kimyasında, alkenil halojenürlerden ve sodyum azitlerden 1,2,3-triazollerin katalize edilmiş bir sentezi eklenmiştir (Barluenga ve ark., 2006) (Şekil 1.5).



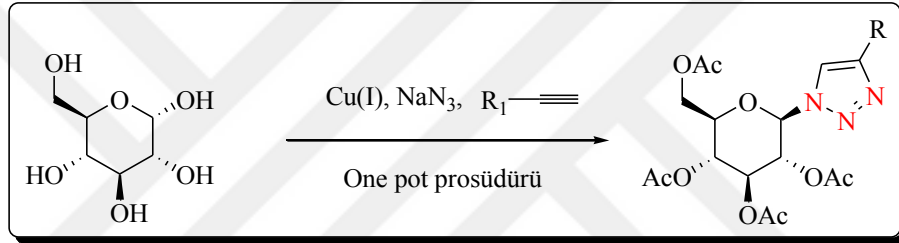
Şekil 1.5. Palladyum katalizörü varlığında 1,2,3-triazol bileşiklerinin sentezi.

Terminal alkinler, etanolde sodyum azit ile bir benzil veya alkil halojenür karışımı ile reaksiyona girerek, iyi verimlerde 1,4- disübstitute 1,2,3-triazol üretir. 3-Aminopropil fonksiyonlu silika jeli üzerinde immobilize edilmiş bakır ile katalizlenir (Miaoa ve Wang, 2008) (Şekil 1.6).



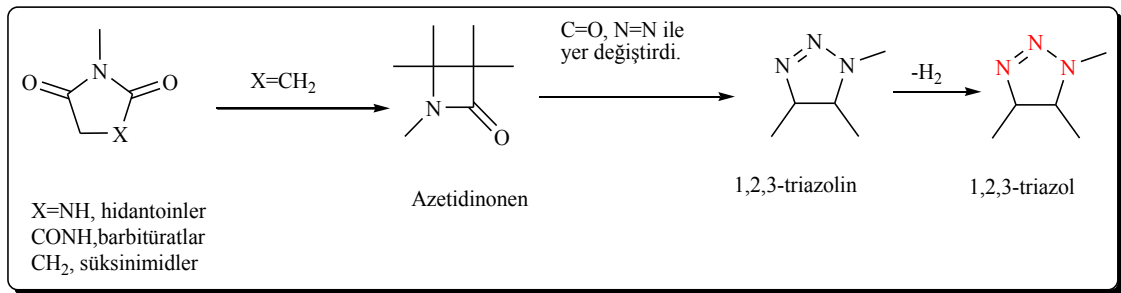
Şekil 1.6. Terminal alkinler, etanolde sodyum azit ile bir benzil veya alkil halojenür karışımı ile reaksiyona girerek, 1,4- disubstituted 1,2,3-triazol sentezi.

Bir katalizör olarak Cu(I) varlığında 1,3-dipolar sikloizasyonu içeren 1,2,3-triazol bağlı glikokonjugatların etkili bir sentezi yapılmıştır. Korunmamış sakaritler veya perasetile sakaritlerden türetilmiş neoglikokonjugatlar hazırlamak kolay bir yöntemdir (Srinivas ve ark., 2005) (Şekil 1.7).



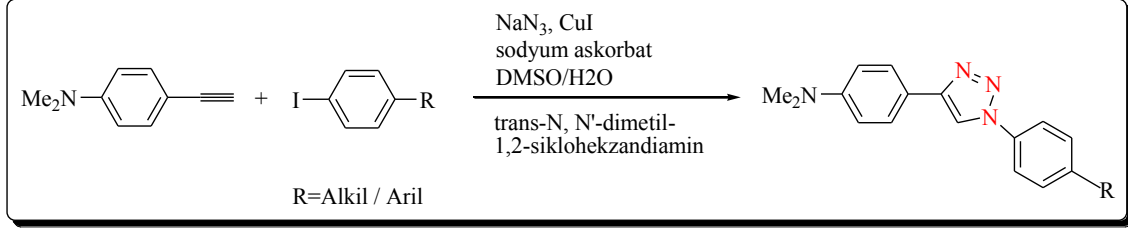
Şekil 1.7. Cu(I) varlığında 1, 3-dipolar 1,2,3-triazol bağlı glikokonjugatların sentezi.

Pankaja, (1988), geleneksel antikonvülsan ajanların aksine, dikarboksimid kısmının triazol halkasından yoksun olduğu antikonvülsan ajanlar olarak yakından ilişkili 1,2,3-triazol ailesini sentezlemiştir (Şekil 1.8).



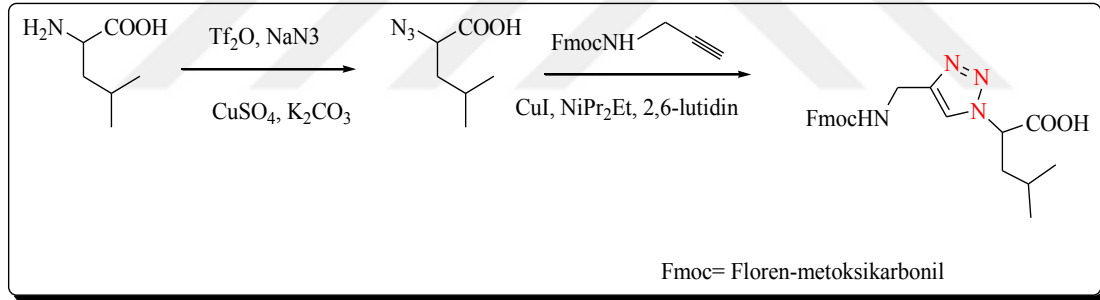
Şekil 1.8. Antikonvülsan ajanlar olarak yakından ilişkili 1,2,3-triazol sentezi.

İyodobenzen ve sodyum azid, bakır iyod ve sodyum askorbat karışımı ile reaksiyonda terminal alkin 1,2,3-triazol verir (Watzke ve ark., 2006) (Şekil 1.9).



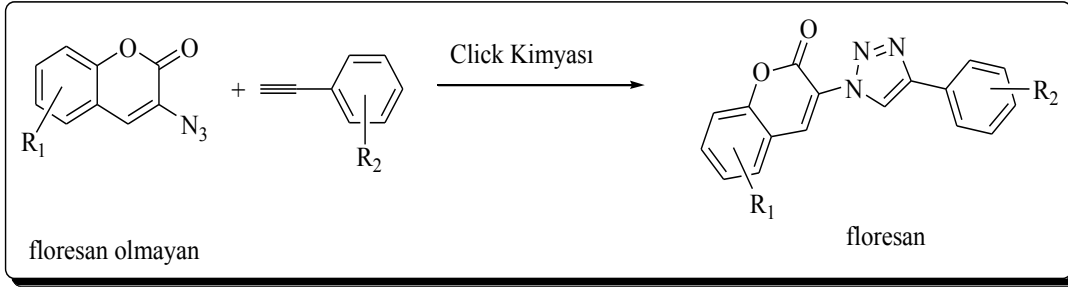
Şekil 1.9. İyodobenzen ve sodyum azid, bakır iyod ve sodyum askorbat karışımı ile reaksiyonda 1,2,3-triazol sentezi.

Birincil alifatik aminler, uygun reaksiyon koşulları altında 1,2,3-triazollere dönüştürülen azitleri oluşturmak üzere diazo transferine tabi tutulur (Horne ve ark., 2003) (Şekil 1.10).



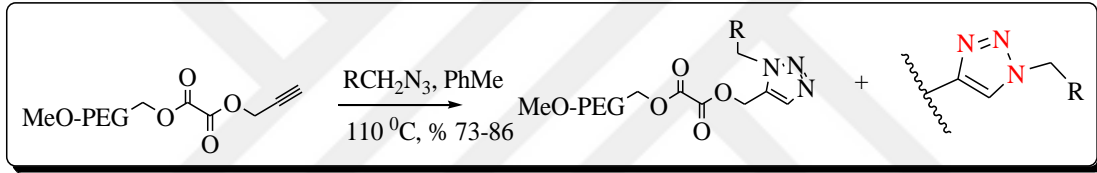
Şekil 1.10. Birincil alifatik aminler, uygun reaksiyon koşulları altında 1,2,3-triazol sentezi.

Floresan olmayan 3-azid kumarinler, alkinlerle reaksiyona sokularak florojenik problemlere dönüştürülebilir. Bu yöntem moleküler biyolojide kullanılan floresan DNA problemlerini üretmek için kullanılır (Pore ve ark ., 2006) (Şekil 1.11).



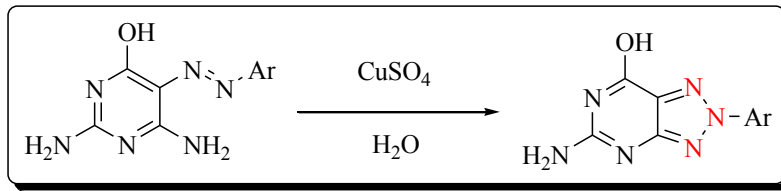
Şekil 1.11. Floresan olmayan 3-azid kumarinler, alkinlerle reaksiyona sokularak florojenik proplar sentezi.

Organik azidler, polistiren reçineleri üzerinde immobilize edilmiş alkinlerle sikloze edilir ve 1,2,3-triazol oluşumu ile sonuçlanır (Freeze ve Norris, 1999) (Şekil 1.12).



Şekil 1.12. Organik azidler, polistiren reçineleri üzerinde immobilize edilmiş alkinlerle sikloze edilerek 1,2,3-triazol sentezi.

Yoğunlaştırılmış 1,2,3-triazoller, orto pozisyonunda bir amino grubuna sahip arilazo heterosikllerin oksidasyonu ile sentezlenebilir (Boyer, 1965) (Şekil 1.13).



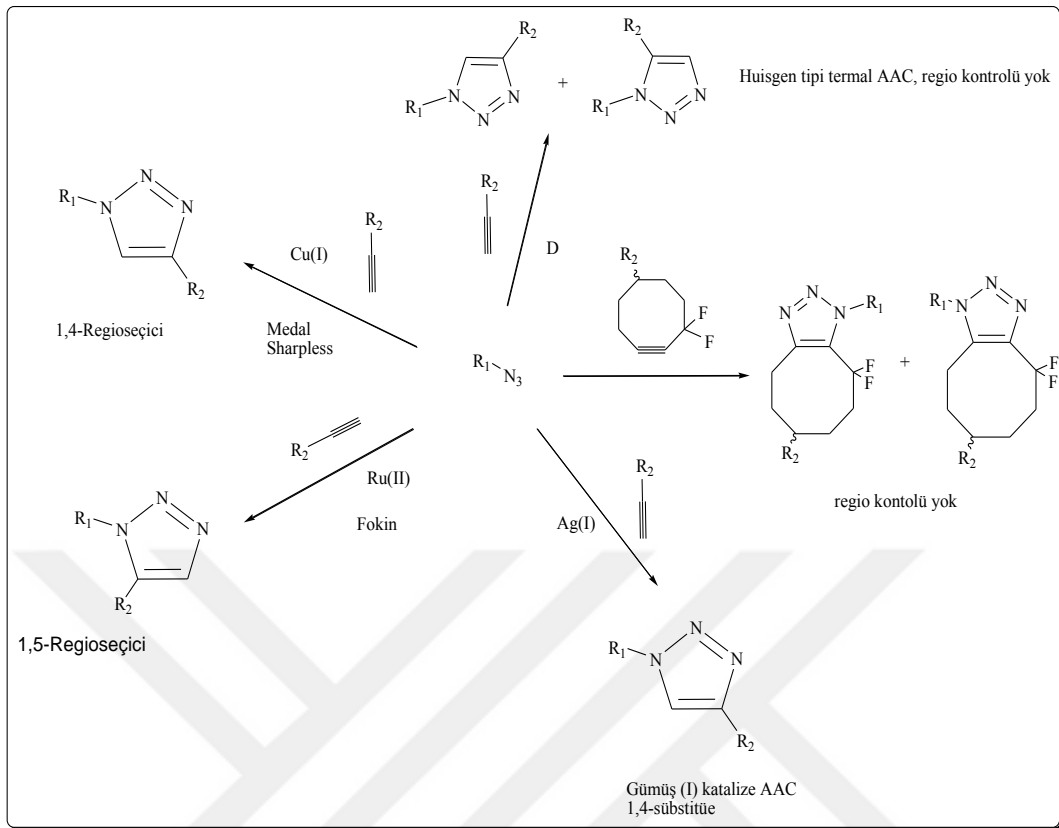
Şekil 1.13. Orto pozisyonunda bir amino grubuna sahip arilazo heterosikllerin oksidasyonu 1,2,3-triazol sentezi.

1.3. Click Kimyası ve 1,2,3-Triazolün Tıbbi ve Biyolojik Önemi

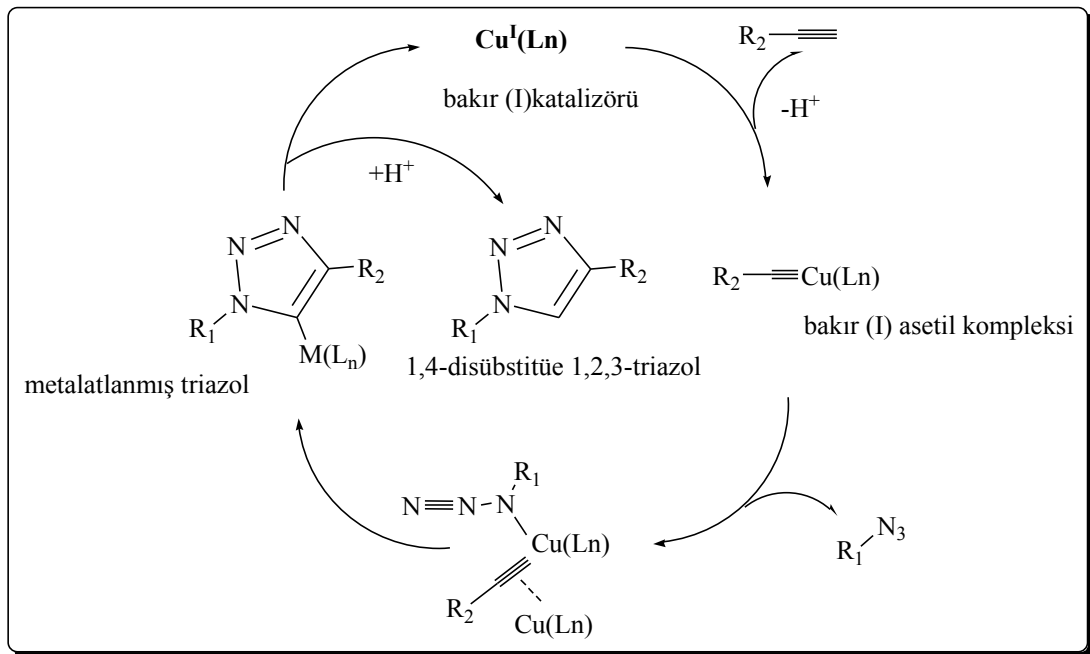
1,2,3-triazol türevleri, geniş biyolojik aktivite yelpazesi nedeniyle belirgin bir önem kazanmıştır. Geleneksel antibiyotiklerin artan dirençlerine karşı, yeni antimikrobiyal ajanların hazırlanmasına artan bir talep vardır. 1,2,3-triazoller; farmasötikler, reseptörler, florlanmış hidrojenler, antibiyotikler, antitüberküler ajanlar, ligandlar, yüzey aktif cisimler ve nükleozitler geniş uygulamaları nedeniyle önemli bir organik bileşik sınıfıdır. Click kimyası, organik sentez alanına ışık tutacak şekilde, Sharpless ve çalışma arkadaşları tarafından 2001 yılında geliştirildi. Sharpless ve çalışma arkadaşları, Click kimyasını, faydalı yeni bileşiklerin hızlı sentezi için güçlü, yüksek güvenilirlik ve seçici reaksiyonlar kümesi olarak tanımladılar. Bir Click reaksiyonunun örneği, bakır katalizli Huisgen reaksiyonudur. Bu reaksiyon, 1,2,3-triazol sentezinde bir azit ile bir alkin grubunun etkileşimiyle aralarında 1,3-dipolar halkalanması sonucunda meydana gelir. (Huisgen, 1961) (Şekil 1.14).

Bu reaksiyon sadece 1,4-disübstitüe ürünler meydana getiren regioseçicilikte olup, çözücüye duyarsızdır ve oda sıcaklığında gerçekleştirilebilir, yüksek verimlerle ilerler ve katalize edilmemiş reaksiyon gaz fazından yaklaşık 107 kat daha hızlıdır (Mohammed, 2015). Daha sonra, Fokin ve çalışma arkadaşları tarafından Cu-katalizörlü yönteme tamamlayıcı olarak, Ru(II) katalizörlü azid-alkin siklokatalizasyonu ile 1,5-disübstitüe 1,2,3-triazol sentezini rapor etmişlerdir (Boren ve ark., 2008) (Şekil 1.14).

Click reaksiyonları, Huisgen prosesinin çeşitli metal katalizörler (Pt, Ru, Pd, Ni, ve Cu(I)) ile önemli derecede hızlandırılması, regioseçici olması ve verimli hale getirilmesi (verim % 95) sonucunda geniş kullanım alanlarına sahip olabilmesine imkan tanımıştır. En çok kullanılan katalizör, ya Cu(I) tuzlarının direkt olarak kullanılması ya da Cu(II) tuzlarının sodyum askorbat veya metalik bakır kullanarak indirekt olarak Cu(I)'e indirgenmesidir. Bununla birlikte, Cu(I) kataliz mekanizması, bugüne kadar tam olarak açıklanmamıştır. DFT hesaplamalarına dayanan ilk çalışmalar, sadece bir bakır merkezini içeren basit bir katalitik döngü önermiştir (Himo ve ark., 2005).



Şekil 1.14. 1,3-dipolar azid-alkin siklokatılması.



Şekil 1.15. 'Click' 1,2,3-triazol sentez mekanizması.

Kinetik çalışmalar, Cu-AAC'ın ligand içermeyen koşullar altında bakır katalizör konsantrasyonuna ikinci bir bağımlılık gösterdiğini göstermiştir (Ji ve ark., 2012; Meldal ve Tornøe., 2008). Buna ek olarak, hız kazandıran ligandların veya bazların eklenmesi üzerine deneysel düzeneğe bağlı olarak, reaksiyonun kinetik davranışı önemli ölçüde değişmiştir (Rodionov ve ark., 2005; 2007). İki ayrı bakır merkezinin, binükleer türün veya daha yüksek dereceli agregatların mevcudiyetinin, katalitik döngünün bir noktasında yer alması önerilmiştir. Bununla birlikte, genel olarak, bir bakır asetlid aralığının oluşumunun başlangıcındaki kilit adım olduğu kabul edilir. CuAAC'ın içsel regioseçiciliğinden sorumlu olan bu reaksiyon, sonuçta 1,4- disüstitüte 1,2,3-triazole yol açmıştır (Himo ve ark., 2005). Ek olarak, söz konusu ikinci metal merkez, alkin üçlü bağının π -koordinasyonu yoluyla bakır asetlid kompleksin bir yardımcı aktivatörü olarak işlev görür (McNulty ve ark., 2011). 2002'den bu yana, CuAAC'ın organik kimyanın tüm alanlarındaki uygulamalarını kapsayan ve bu tepkimenin etkileyici kapsamını gösteren çok sayıda makale yayınlanmıştır (Meldal ve Tornøe., 2008). Bununla birlikte, CuAAC'ın önemli bir kısıtlaması, katalizörün kendisinden kaynaklanır.

Bakır bu kimyanın canlı sistemlere uygulanmasını engelleyen sitotoksik bir ajandır (Del Amo ve ark., 2010). Cu(I) türlerinin hazırlanmasında bilinen birkaç yöntem vardır. En yaygın kullanılan stratejilerden biri, CuSO_4 gibi Cu(II) tuzlarından indirgeme (örneğin, sodyum askorbat ile) yerine *in situ* üretilmesidir (Meldal ve Tornøe., 2008).

CuAAC'ın bir başka kısıtlaması da, gerekli bakır asetlid türlerinin dâhili üçlü bağlarla oluşturulamaması nedeniyle sadece terminal alkinlerle ilerlemesidir. Peptit sentezi ve modifikasyonları bağlamında, bu reaksiyon tam potansiyelini gösterir. Pratik olarak, 20 kanonik amino asidin bütün yan zincir işlevleri, koruma gruplarına ihtiyaç duyulmadan tolere edilir. Genel olarak, sulu ortamlarda hızlı dönüşüm oranları ve nispeten yüksek verimler elde edilebilir (Avrutina ve ark., 2009; Galibert ve ark., 2010). Ek olarak reaksiyon, katı faz peptit sentezi (SPPS) sırasındaki katı desteğin yanı sıra çözelti içinde de gerçekleştirilebilir, böylece çok yönlü ve modüler kimyasal stratejilerle izin verilir (Empting ve ark., 2011). Son zamanlarda, bazı Ag(I) komplekslerinin, önerilen reaksiyon mekanizmasına göre Cu(I) türlerine çok benzeyen azid-alkin siklokatalizmasına

katalize ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle, 1,4-disübstitüe edilmiş 1,2,3 triazoller ayrıca AgAAC adı verilen selektif olarak üretilir (Şekil 1.14). Ek olarak, CuAAC reaksiyonu için yeni biyo-uyumlu ligandların tasarımındaki son gelişmeler, bazı karmaşık Cu(I) türlerinin *in vivo* uygulanmasına izin verebilir (Besanceney-Webler ve ark., 2011).

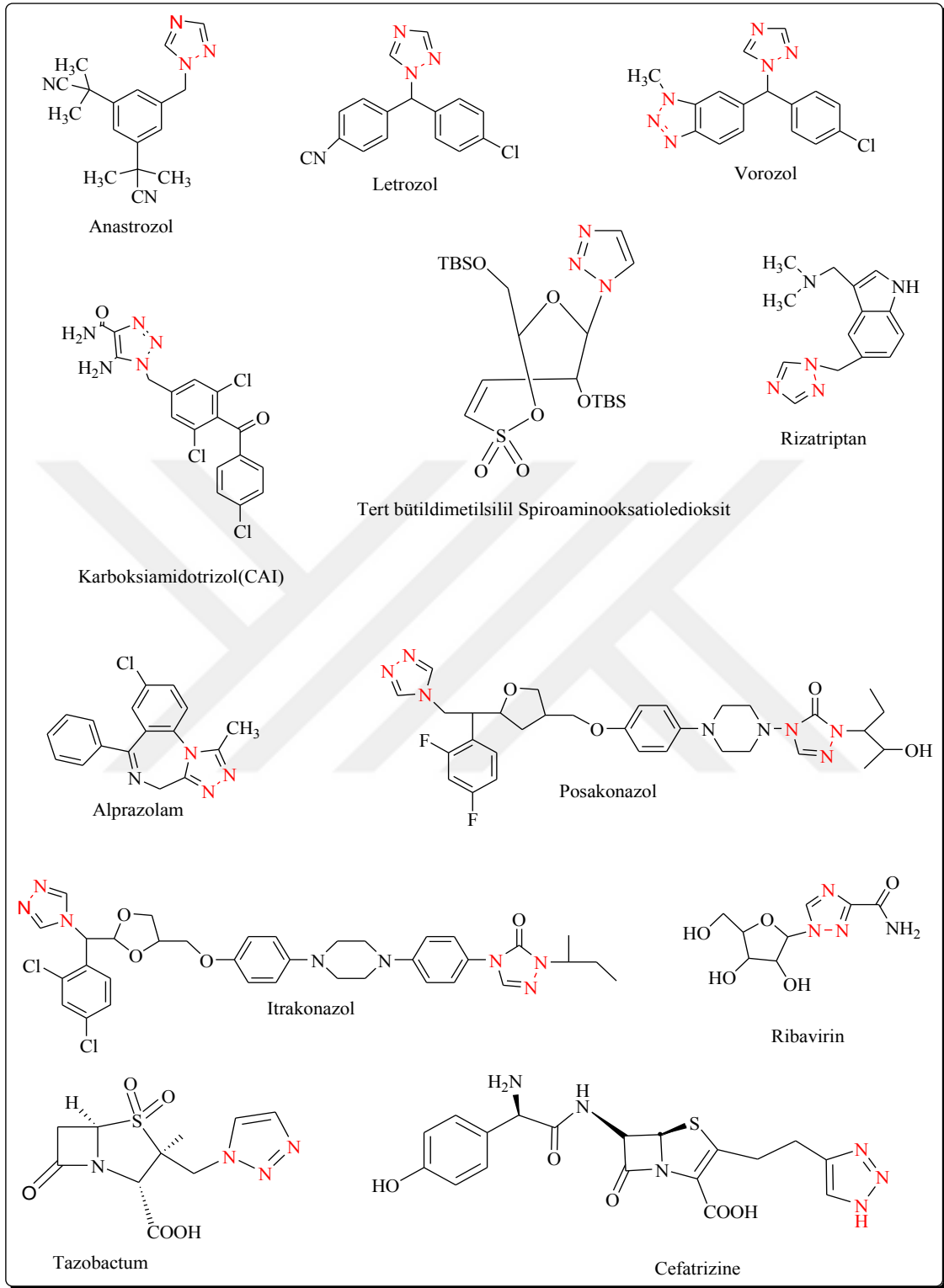
1,2,3-triazol oluşum mekanizmasına göre, alkin çok asidik bir yapı olduğu için Cu(I) katalizörü ile uç aklindeki protonunu kopararak pKa değerini düşürür ve tepkimede oluşan organik azit alkine saldırarak bir siklo katılma gerçekleştirerek 1,2,3-triazol oluşmasını sağlar (Şekil 1.15). Bu yöntem oldukça kullanışlı ve verimin yüksek olması nedeniyle triazol sentezlerinde büyük öneme sahip olmuştur.

1,2,3-triazoller; antimikrobiyal (Agalave ve ark., 2011), antikanser (Pokhodylo ve ark., 2014), antitüberküler (Lazrek ve ark., 2001), anti-HIV (Yan ve ark., 2010), antimalaral (Shanmugavelan ve ark., 2011) antibakteriyel (Jordao ve ark., 2009), antifungal (Kharb ve ark., 2011), antiviral (Holla ve ark., 2005), antidiyabetik (Sabarinathan ve ark., 2015), antialerjik (Anil Kumar ve ark., 2012) davranışlar gibi geniş biyolojik özelliklerinden dolayı ana heterosiklilerdir.

Gelişmekte olan Click kimyası, 1,2,3-triazol içeren moleküllerin sentezine benzersiz bir yaklaşım sunar. Bu reaksiyon, yararlılığını kısmen azitlerin ve alkinlerin bir moleküle sokulabilme kolaylığı ve çeşitli koşullar altında nispi kararlılığına borçludur. Azidler ve alkinler, temel olarak çoğu biyolojik ve organik koşullara, moleküler oksijene, suya ve organik sentezdeki ortak reaksiyon koşullarının çoğuna etkisizdir (Alvarez ve ark., 1994). 1,2,3-triazol yapıları, çekici bağlantı birimleridir. Çünkü metabolik bozulmaya karşı kararlı ve biyo-moleküler hedeflerin bağlanması elverişli olan ve çözünürlüğünü artırabilen hidrojen bağlanma yeteneğine sahiptirler (Dalvie ve ark., 2002; Horne ve ark., 2001). 1,2,3-triazol birimi içeren sentetik moleküller çeşitli biyolojik aktiviteler göstermesine rağmen 1,2,3-triazol yapısı doğada oluşmaz. Triazol bileşiklerin tıbbi kimyadaki önemi yadsınamaz. Diğer azo-heterosiklik bileşiklerin aksine, 1,2,3-triazol halkası, bazikliği zayıf olduğundan fizyolojik pH'da protonize edilmez. Dolayısıyla, 1,2,3-triazollerin protonlanmamış sp² hibridize azot atomları, glukozidaz katalizli reaksiyonun geçiş durumundaki anomerik karbondaki kısmi pozitif yükü, imino-şekerlere karşılık gelen bazik azot atomlarından daha iyi taklit edebilir (Garcia-Moreno ve ark., 2004). Özellikle, günümüzde kullanılan anastrozol, letrozol, vorozol, (antitümör) (Mullican ve ark.,

1993), 1,2,3-triazollere dayanan potansiyel farmasötik maddeler arasında antikanser bileşik karboksiamidotriazol (CAI) (Sheng ve Zhang, 2011), nükleosit türevi nükleosid olmayan ters transkriptaz inhibitörü tert-bütildimetilsilil Spiroaminooksatioledioksit (TSAO) (Soltis ve ark., 1996), rizatriptan (antimigren) (Xia ve ark., 2005), alprazolam (sakinleştirici) (Lesyk ve ark., 2007), intrakonazol ve posakonazol (antimantar) (Goswami ve ark., 1984), ribavirin (antiviral) (Xu ve ark., 2004), β -laktam antibiyotik Tazubactam, sefalosporin antibiyotik Cefatrizine gibi ilaçların yapısında triazol ve triazol-3(5)-on halkası yer almaktadır (Şekil 1.16).

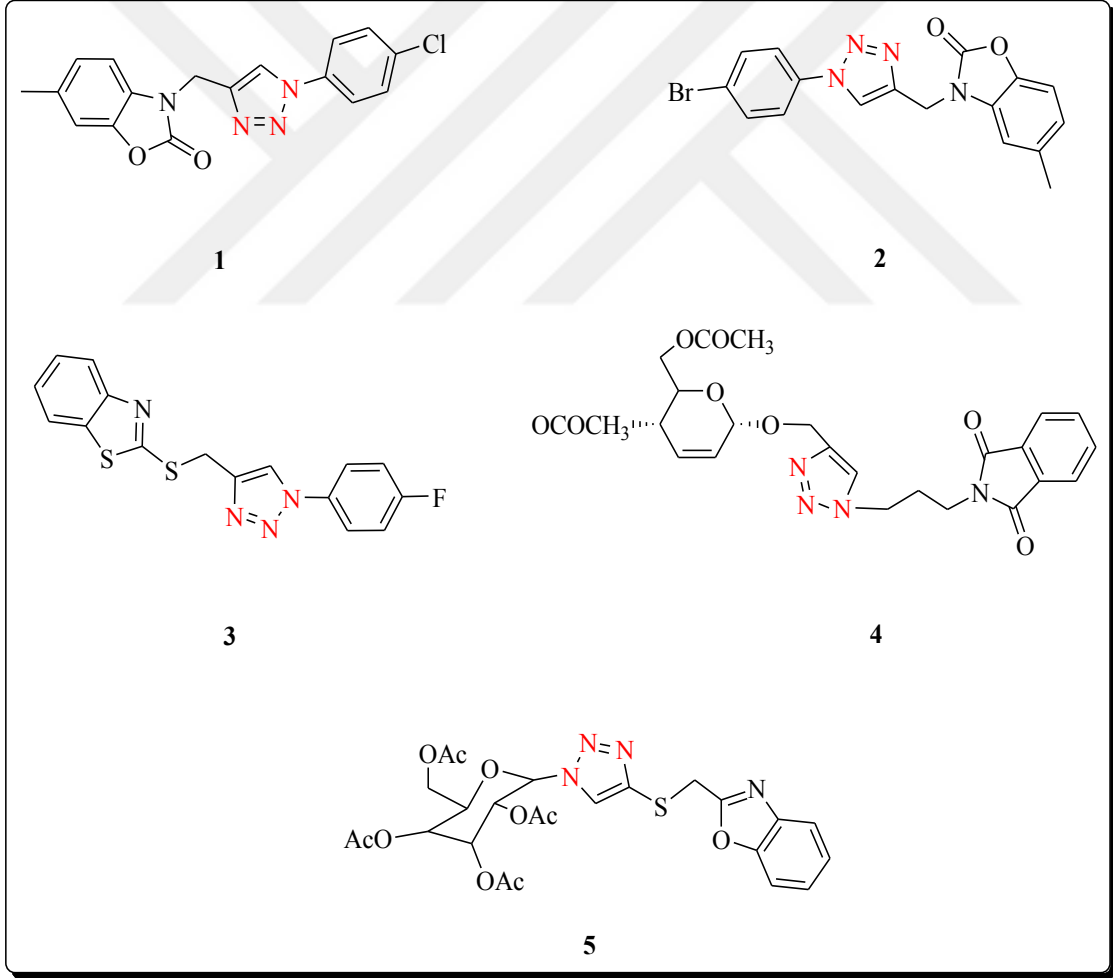




Şekil 1.16. 1,2,3-triazol bazlı potansiyel farmasötikler.

1.3.1. Antiinflamatuvar aktivite

Haider ve ark. (2013), Clik kimyası yaklaşımını kullanarak bir 1,2,3-triazol bazlı bir benzoksazolinon sentezlemiş ve bunları *in vitro* ve *in vivo* anti-inflamatuar aktiviteyi ölçmüşler. Bileşik **1** (Şekil 1.17), carrageenan sonrası 3 saat ve 5 saat *in vivo* anti-inflamatuar aktiviteyi sırasıyla % 81.39 ve % 80.62 inhibisyonu olduğunu ve 3 saat ve 5 saat sonra sırasıyla % 79.06 ve % 82.25 inhibisyonu sergileyen indometazin ile kıyaslama yapmıştır. Bileşik **2** (Şekil 1.17), % 64.01 inhibisyon sergileyen standart ilaç indometazin ile karşılaştırıldığında % 50.95 inhibisyon ile önemli TNF-a inhibitör aktivitesi sergilemiştir.



Şekil 1.17. 1,2,3-triazol bazlı potansiyel antiinflamatuvar aktivite gösteren bileşikler.

Shafi ve ark. (2012), 2-merkaptobenzotiyazol ve 1,2,3-triazollerini kapsayan yeni bis-heterosiklileri sentezlemişler ve bunları, biyokimyasal siklooksijenaz (COX) aktivite deneyleri ve karragenan ile indüklenen arka pençe ödemi metodu kullanarak anti-inflamatuar aktiviteleri açısından değerlendirmişler. Bileşik 3 (Şekil 1.17), 0.0028'lik bir seçici indeks sergileyen *selekoksib*'e karşı 0.44'lük bir seçici endeks (COX-2/COX-1) sergilemiştir.

Assis ve ark. (2012), N-(azido-alkil) ftalimidlerin 1,3-dipolar siklo-katılma reaksiyonu ile N-(azido-alkil) ftalimidlerin terminal alkinlerle 1,3-dipolar siklo-katılma reaksiyonu ile sentezlenmiş ve bunları anti-inflamatuar aktiviteleri açısından taramıştır. Bileşik 4 (Şekil 1.17), % 68 oranında enflamasyon inhibisyonu gösteren ibuprofen ile karşılaştırıldığında % 69 inhibisyon ile güçlü bir antiinflamatuar aktivite sergilemiştir.

Silva ve ark. (2013), Ultrason enerjisi kullanılarak 2,3,4,6-tetra-O-asetil- α -D-glikopiranosil azid ve terminal alkinlerin reaksiyonları sonucunda yeni glukosil triazollerin sentezlemiş ve sentezlenen bu bileşiklerin antiinflamatuar aktivitesi taramışlardır. Bileşik 5 (Şekil 1.17), % 77 inhibisyon sergileyen ibuprofen ile karşılaştırıldığında % 64.70 oranında inhibisyon ile güçlü bir anti-inflamatuar aktivite sergilemiştir.

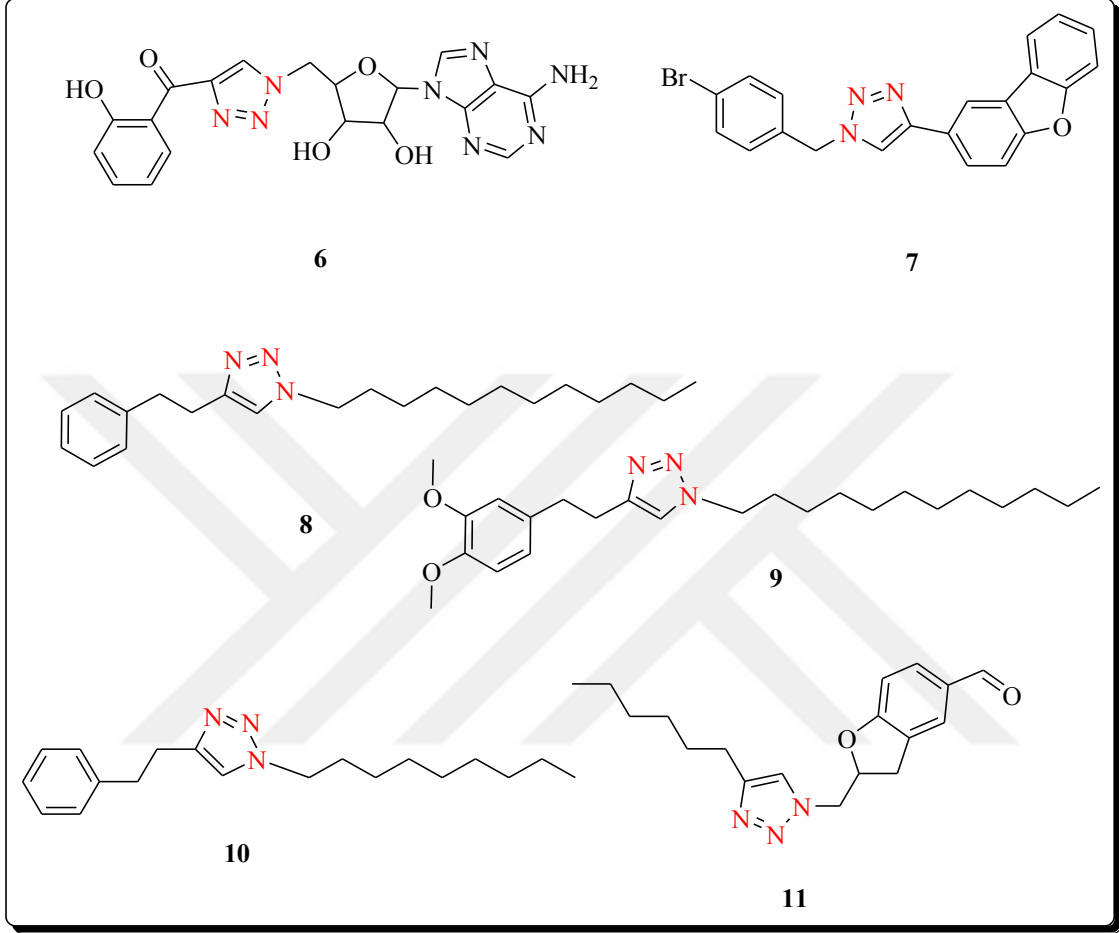
1.3.2. Antitüberküler aktivite

Somu ve ark. (2006), *Mycobacterium tuberculosis*'in inhibitörü olduğu bulunan bileşik 6'nın (Şekil 1.18) sentezini gerçekleştirmiştir. Etkinliği, mikobakterilerin biosentezinde rol oynayan adenilat oluşturan enzim MbtA'nın inhibe edilmesinden kaynaklanmaktadır.

Yempala ve ark. (2014), Click kimyası yaklaşımını kullanarak bir dizi yeni dibenzofuran bazlı 1,2,3-triazol türevini sentezlemiş ve bunları *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı *in vitro* anti-mikobakteriyel aktiviteleri için taramıştır. Bileşik 7'nin (Şekil 1.18), HEK-293T hücre hattına karşı en düşük sitotoksositeye sahip en güçlü antitüberküler ajan olduğunu tespit etmişlerdir.

Menendez ve ark. (2012), *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'nin inhibitörleri olarak bir dizi 1,2,3-triazol sentezledi. Bileşik 8 ve 9'un (Şekil 1.18), MİC değerleri

sırasıyla 0.50 ve 0.25 $\mu\text{g} / \text{mL}$ olan *Mycobacterium tuberculosis*'in iyi inhibitörleri olduğunu tespit etmişlerdir.



Şekil 1.18. 1,2,3-triazol bazlı potansiyel antitüberküler aktivite gösteren bileşikler.

Ayrıca Menendez ve ark. (2011), *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'nin inhibitörleri olarak fenetil bazlı 1,2,3-triazollerini sentezlemişlerdir. Bileşik **10**'un (Şekil1.18), 10 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 'lik MIC gösteren triklosana kıyasla, 5 $\mu\text{g} / \text{mL}$ MIC ile güçlü bir antitüberküler aktivite gösterdiği sonucuna varmışlardır.

Tripathi ve ark. (2010), farklı 2- (azidometil) dihidronafoto (benzo) furanların farklı alkinlerle [3 + 2] sikloidizasyonu ile 1,4-disüstitüe-1,2,3-triazollerini sentezlediler ve *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı taranmıştır. Sentezlenen bileşikler, MIC ile 12.5 ila 3.12 $\mu\text{g} / \text{ml}$ arasında değişen güçlü antitüberküler aktiviteler sergilemiştir. Bileşik **11** (Şekil 1.18), 6.25 $\mu\text{g} / \text{ml}$ 'lik güçlü bir MIC göstermiştir.

1.3.3. Antikanser etkinliği

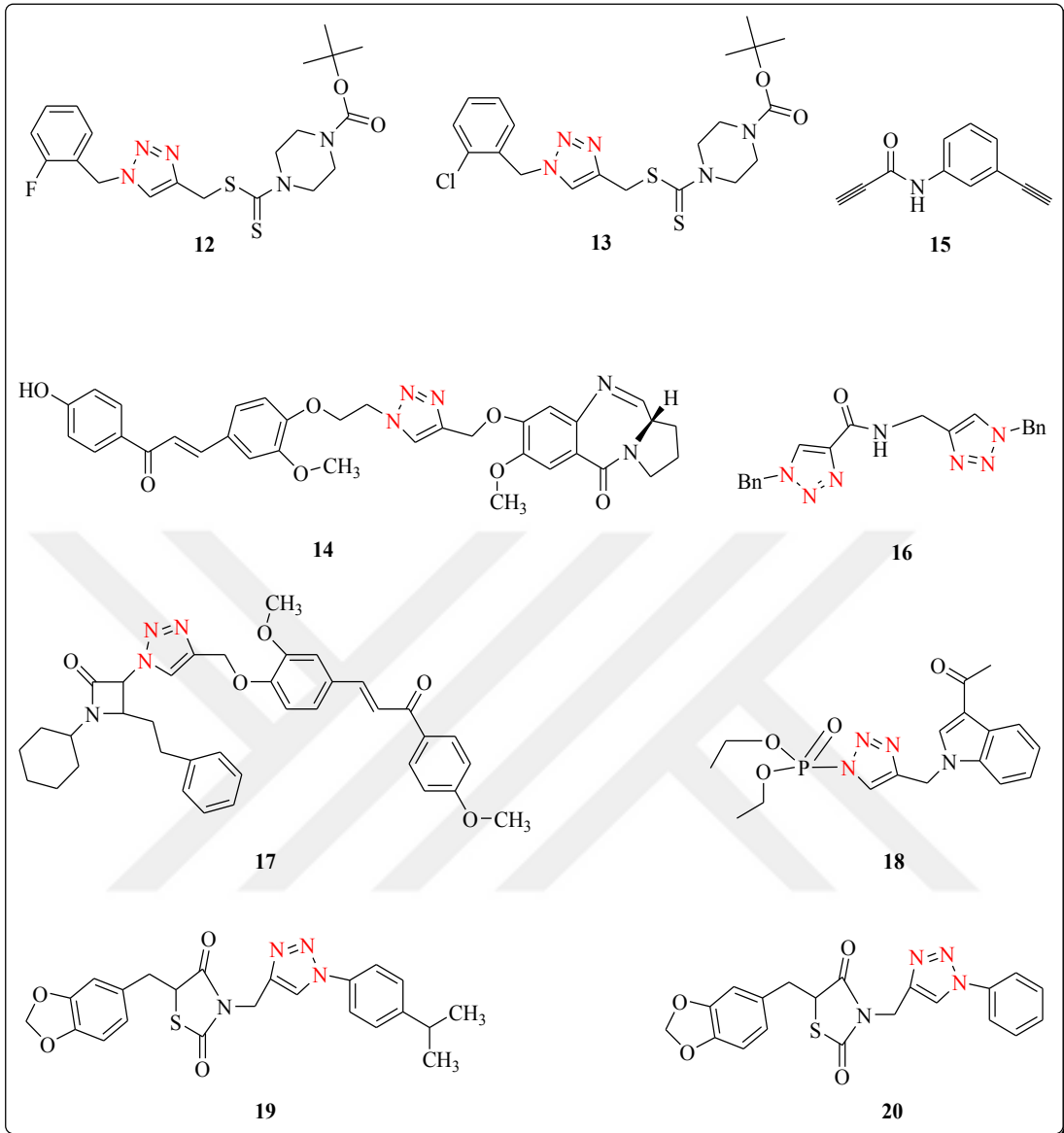
Duan ve arkadaşları (2013), bir dizi yeni 1,2,3-triazol-ditiyokarbamat melezini sentezlemiş ve bunları seçilen dört insan tümör hücre hattına, yani MGC-803, MCF-7, PC-3, EC-109'a karşı taramıştır. Özellikle **12 ve 13** (Şekil 1.19) bileşiklerinin çoğu, farklı tümör hücre hatlarına karşı sırasıyla 0.73 ila 11.61 μM ve 0.49 ila 12.45 μM arasında değişen IC_{50} değerleri ile güçlü antikanser aktivitesi sergilemiştir.

Kamal ve ark. (2011), alkan aralayıcıları kullanarak ve bir 1,2,3-triazol kısmıyla bağlanmış yeni kalkonik pirrolo [2,1-c][1,4] benzodiazepin (PBD) türevlerini sentezlediler. Sentezlenen bileşikler, 0.1-2.92 μM arasında değişen MIC ile umut verici bir antikanser aktivitesi göstermiştir. Bileşik **14**'ün (Şekil 1.19), farklı kanser hücre hatlarına karşı 0.12-2.03 μM arasında değişen IC_{50} ile en etkili olduğu bulunmuştur.

Elamari ve ark. (2013), propiolik asitten türetilen bir dizi bis-alkin amidini sentezlemiş ve B16 melanom hücrelerini kullanarak *in vitro* sitotoksik aktiviteleri açısından değerlendirmiştir. Bileşik **15 ve 16**'nın (Şekil 1.19), sitotoksik aktivitesinin sırasıyla 0.3 μM ve 0.28 μM olduğu bulunmuştur.

Singh ve ark. (2012), Clik kimyası yaklaşımını kullanarak bir dizi yeni 1,2,3-triazol bazlı β -laktam-kalkon bifonksiyonel melez sentezlemiştir. Sentezlenen bileşikler, A-549 (akciğer), PC-3 (prostat), THP-1 (lösemi) ve Caco-2 (kolon) gibi dört insan kanser hücre dizisine karşı taranmıştır. Bileşik **17** (Şekil 1.19), THP-1 hücre hatlarına karşı 5-flüorourasilden neredeyse iki kat daha aktivite göstermiştir.

Glowacka ve ark. (2013), mikrodalga koşullarını kullanarak bazı alkinler dietil azidometil-2-azido-1-hidroksietil-2-azidoetil-3-azidopropil-3-azido-2-hidroksipropil-4-azidobütil ve 3-azido-1-hidroksipropilfosfonatları kullanarak bir 1,2,3-triazol bağlayıcı ile bir dizi yeni asiklonükleotit analogu sentezlediler. Sentezlenen bileşiklerin sitotoksitesisi, murin lösemi L1210, insan T-lenfosit CEM ve insan serviks karsinoması HeLa hücreleri ile taranmıştır. Bileşik **18**'in (Şekil 1.19), 2.78 μM IC_{50} gösterdiği bulunmuştur.

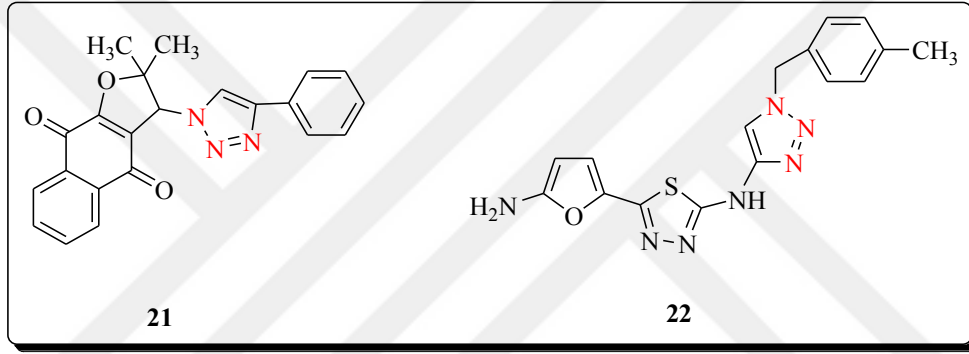


Şekil 1.19. 1,2,3-triazol bazlı potansiyel antikanser aktivite gösteren bileşikler.

Chinthala ve ark. (2013), bir dizi tiyazolidin-2,4-dion bazlı 1,2,3-triazol türevinin sentezini gerçekleştirmiştir. Sentezlenen bileşikler, insan kanser hücre hatları IMR-32 (nöroblastom), Hep-G2 (hepatoma) ve MCF-7'ye (meme) doğru güçlü bir antikanser aktivitesi sergilediği görülmüştür. Bileşikler **19** ve **20** (Şekil 1.19), IMR 32 hücre hattına karşı bir IC_{50} (ug/ ml) 97.52 ve 52.64 göstermiştir.

1.3.4. Antileishmanial etkinlik

Guimaraes ve ark. (2013), α -lapachone bazlı 1,2,3-triazolün sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu bileşikler, memeli hücrelerine karşı toksisiteleri bakımından değerlendirilmiştir. Sentezlenen bileşikler, antimonish ilaçtan daha fazla antileishmanial aktivitesinin daha etkili olduğunu tespit etmişlerdir. IC_{50} değerlerinin 1.0 ila 50.7 μM arasında olduğu sonucunu elde etmişlerdir. Bileşik **21** (Şekil 1.20), IC_{50} 'sinin *Leishmania infantum*'a karşı 86.1 μM olduğu standart Potasyum antimoniltartrat ilacıyla karşılaştırıldığında 1.00 μM 'lik bir IC_{50} değer göstermiştir.

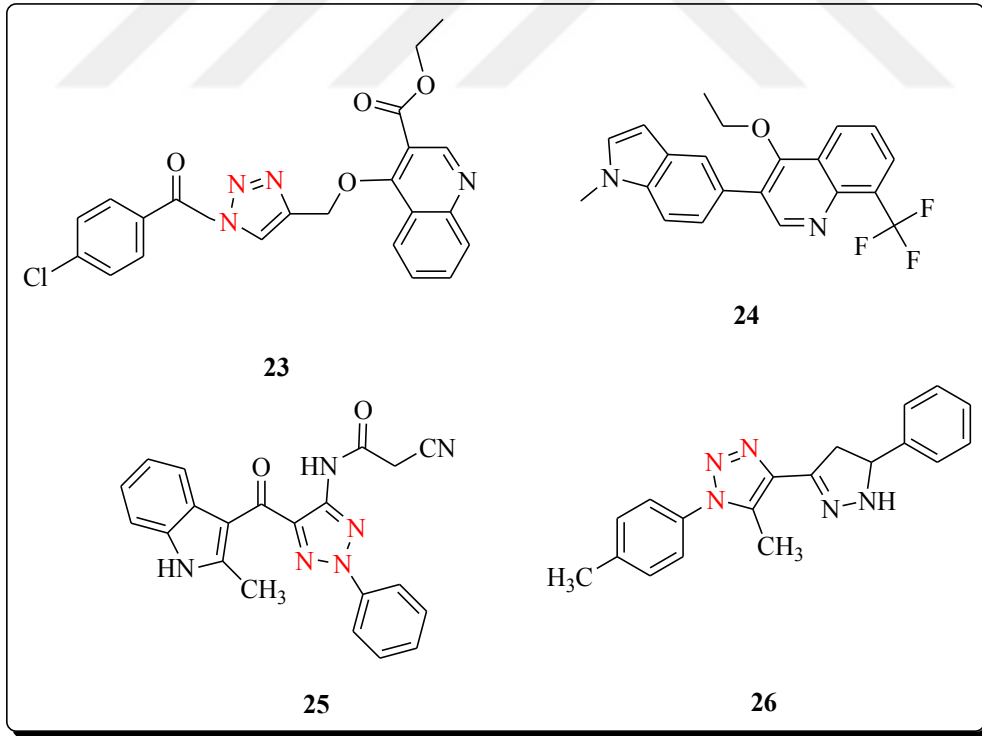


Şekil 1.20. 1,2,3-triazol bazlı potansiyel antileishmanial etkinlik gösteren bileşikler.

Tahghighi ve ark. (2012), click kimyası yaklaşımını kullanarak yeni bir bileşik olan 5-(5-nitrofuran-2-il)-1,4,4-tiadiazol-2-aminleri sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler, *Leishmania* majörünün promostigot formuna karşı *in vitro* anti-leishmanial aktivitesi açısından değerlendirilmiştir. Bileşik **22** (Şekil 1.20), IC_{50} 'sinin 68.30 mM olduğu standart ilaç glusantime kıyasla 12.20 μM lik bir IC_{50} sergilediği gözlemlenmiştir.

1.3.5. Antimikrobiyal etkinlik

Garudachari ve ark. (2014), 8-trifluorometilkinolin bazlı 1,2,3-triazol türevlerinin sentezini, Click kimyası yaklaşımıyla çok adımlı reaksiyonların yardımı ile gerçekleştirmişlerdir. Sentezlenen bileşikler, *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri için iyi plaka metodu (inhibisyon bölgesi) ile taranmıştır. Antibakteriyel çalışma *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı taranmıştır ve antifungal çalışma *Aspergillus flavus*, *Chrysosporium keratinophilum* ve *Candida albicans*'a karşı taranmıştır. Antibakteriyel çalışmanın sonuçları, bileşik **23** (Şekil 1.21) , *Escherichia coli*'ye karşı 22 mm'lik bir inhibisyon zonu gösteren siprofloksasin ile karşılaştırıldığında 14 mm'lik bir inhibisyon zonu sergilediğini gösterdiğini tespit etmişlerdir. Aynı şekilde, Antifungal çalışma ise, bileşik **24** (Şekil 1.21), *Aspergillus flavus*'a karşı 13 mm'lik bir inhibisyon bölgesi gösteren flukonazol ile karşılaştırıldığında 9 mm'lik bir inhibisyon bölgesi gösterdiğini gösterdiğini bulmuşlardır.



Şekil 1.21. 1,2,3-triazol bazlı potansiyel antimikrobiyal etkinlik gösteren bileşikler.

Behbehani ve ark. (2011), 1,2,3-triazol, pirazol ve pirazolo [1,5-a] pirimidin türevleri içeren bir dizi yeni indol sentezlemiş ve antimikrobiyal aktiviteleri için tarama yapmışlardır. Antimikrobiyal aktivite, Gram negatif bakterilere, Gram pozitif bakterilere ve Maya'ya karşı tarama yapıldı. Bileşik **25** (Şekil 1.21), *B. subtilis*'e karşı 9.3 mm'lik bir inhibisyon bölgesi sergilediği gözlemlenmiştir.

Abdel-Wahab ve ark. (2012), bir dizi çok aşamalı reaksiyonla öncül olarak 1-tolil-4-asetil-5-metil-1,2,3- triazol kullanılarak yeni pirazolil 1,2,3-triazollerin ve 1,2,3-triazol-4-il pirazoliltiazollerin sentezini gerçekleştirmiştir. Bileşik **26** (Şekil 1.21), *S. Aureus*'a karşı 8.25 g / ml MIC gösterdiği bulunmuştur.

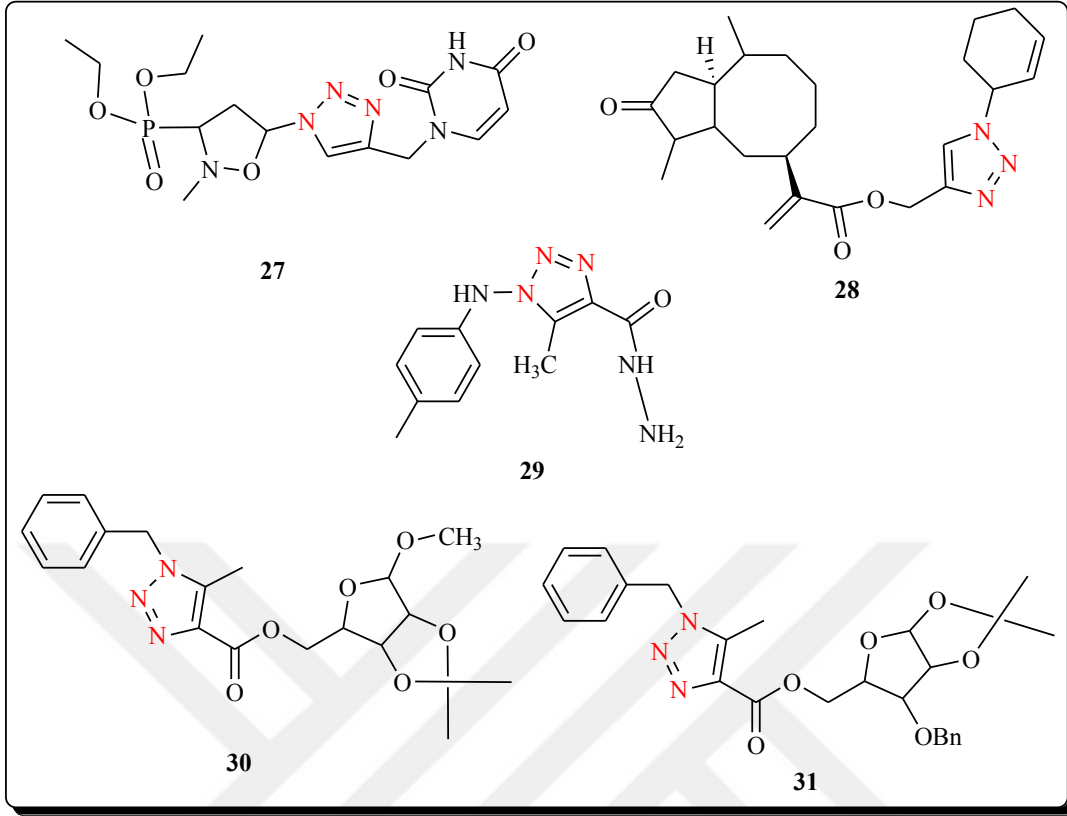
1.3.6. Antiviral aktivite

Piotrowska ve ark. (2012), 1,2,3-triazol bazlı yeni izoksazolidin nükleotit analoglarının sentezini ve antiviral aktivitesi çalışmaları yapmışlardır. Sentezlenen 1,2,3-triazol bazlı izoksazolidin fosfonatlar, çeşitli DNA ve RNA virüslerine karşı *in vitro* etkinlikleri açısından değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, sentezlenen bileşik **27** (Şekil 1.22), daha yüksek bir mikromolar aralığında sitostatik aktivite sergilediği gözlemlenmiştir.

Hu ve ark. (2014), Rupestonik asit türevlerini içeren yeni 1,2,3-triazolün sentezini yapmışlar ve standart ilaç olarak oseltamivir ve ribavirin kullanarak grip virüsüne karşı antiviral etkinlikleri için bunları taramışlardır. Bileşik **28** (Şekil 1.22), IC₅₀ 2.81 ug / ml olan oseltamivir ile karşılaştırıldığında Anti-influenza A virüsüne karşı (Strain A / FM / 1/47 / H1N1) karşı 2.82 ug / ml'lik bir IC₅₀ sergilediğini görmüşlerdir.

Jordao ve ark. (2009), N-amino-1,2,3-triazol türevlerini sentezlediler. Sentezledikleri bu bileşiği Cantagalo virüsü çoğalmasına karşı tarama çalışmaları yapmışlardır. Bileşik **29** (Şekil 1.22), virüs soy üretimi üzerinde % 55.70 oranında bir inhibisyon sergilediğini tespit etmişlerdir.

Silva ve ark. (2009), 1-benzil-1H-1,2,3-triazol türevi karbonhidratların sentezini ve *in vitro* HIV-RT inhibe edici aktivite çalışmaları yapmışlardır. Bileşikler **30** ve **31** (Şekil 1.22), CC₅₀'sinin 126.00 olduğu bulunan standart AZT ilacı ile karşılaştırıldığında bir CC₅₀ μ M 837.5 ve 724.06'yı sergilemişlerdir.

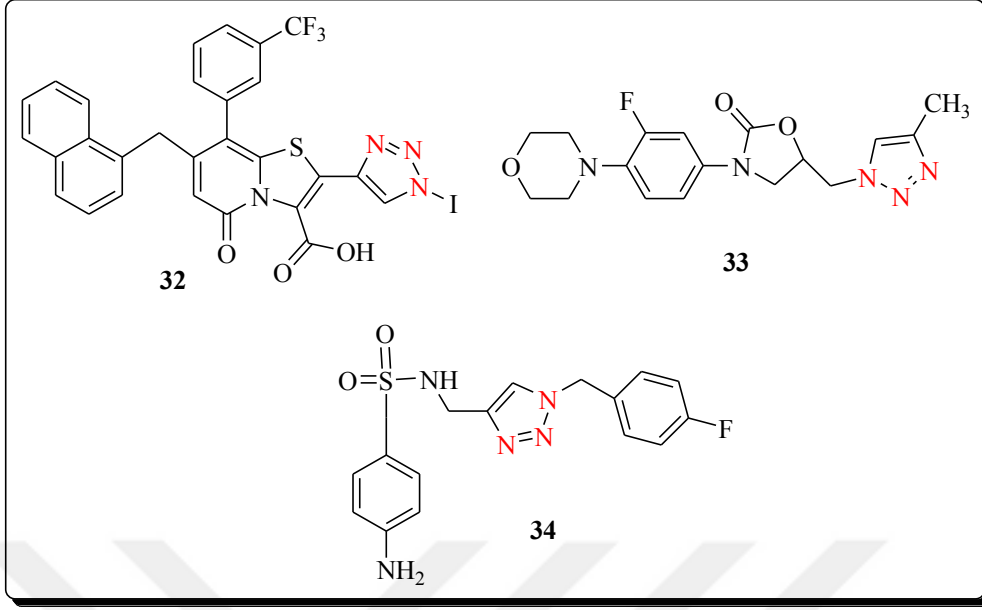


Şekil 1.22. 1,2,3-triazol bazlı potansiyel antiviral etkinlik gösteren bileşikler.

1.3.7. Antibakteriyel aktivite

Bengtsson ve ark. (2012), Sonogashira kuplajlarını kullanarak Huisgen 1,3-dipolar siklorasyonları yöntemiyle 2-piridon bazlı 1,2,3-triazolleri sentezlemişler. Sentezlenen bileşikler, antibakteriyel etkinlikleri açısından, deneysel çalışmalar yapılmışlardır. Bileşik **32** (Şekil 1.23), EC_{50} 9 μ M ile güçlü bir antibakteriyel aktivite gösterdiğini kanıtladılar.

Phillips ve ark. (2009), yeni bir bileşik olan 5-(4-metil-1,2,3-triazol) metil oksazolidinonları sentezlemişler. Sentezledikleri bu bileşiği, standart olarak linezolid ve vankomisin kullanarak gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı *in vitro* antibakteriyel aktiviteleri için taranmıştır. Bileşik **33** (Şekil 1.23), 4.00 MİC (μ g/ml) aktivite sergilediklerini görmüşlerdir.



Şekil 1.23. 1,2,3-triazol bazlı potansiyel antibakteriyel etkinlik gösteren bileşikler.

Wang ve ark. (2010), 1,2,3-triazol bazlı Sulfanilamid sentezlemiş ve bunları *in vitro* antibakteriyel (*S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*) ve antifungal (*C. albicans* ve *C. mycoderma*) aktiviteleri için taramışlardır. Bileşikler, bileşik **34** (Şekil 1.23), *C. albicans*'a karşı 256 ve *S. aureus*'a karşı 64 tane MİC (ug/ml) gösterdiklerini bildirmişlerdir.

1.4. Triazol Bileşiklerinin Diğer Uygulama Alanları

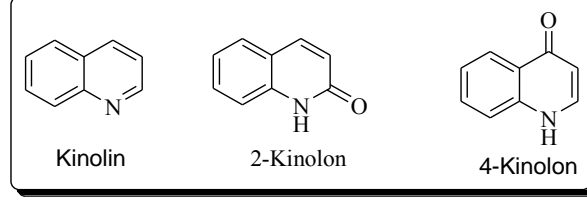
Triazollerin uygulama alanları sadece tıbbi ve medical alanla sınırlı değildir. Triazollerin diğer kullanım alanlarını da ele almak gerekmektedir. Bitki patojenlerinin *strobilurin* sınıfının mantar öldürücülerine karşı yayılma direnci nedeniyle, *Septoria tritici* veya *Gibberella zae* gibi mantarların kontrolünü triazoller yapmaktadır (Klix ve ark., 2007). Yiyecekler, marketlerde satılan patates cipsleri gibi, triazol bileşikleri geciktirici madde olarak kullanılmaktadır (Isobe ve ark., 2008). Bu yüzden triazoller tarımda büyük bir öneme sahiptirler. Triazoller kararlı fonksiyonel gruplara sahip olduğu için, Huisgen 1,3-dipolar siklorasyonları yöntemiyle sentezlenerek biyokimya ve organik kimyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin DNA'nın fosfat omurgasını değiştirmek gibi çeşitli uygulamalarda kullanılabilir (Huisgen, 1989). Bu yüzden kimyasal sentez için önem teşkil etmektedir. Poli-1,2,3-triazol bazlı fonksiyonel

malzemeler özellikle foksiyonel makromolekülleri sayesinde, DNA kimyasında (kendi kendini onarımı), yüzey modifikasyonu, supramoleküler kimya, kombinasyon kimyası ve dendrimer kimyası dahil, daha yaygın uygulamalarda (üstün özellikleri nedeniyle) ön plana çıkmaktadır (Haas ve Franz, 2009). Anyonların (Wenzel ve ark., 2012), katyonların (Webb ve Wilcox, 1993) ve nötr moleküllerin (Haridas ve ark.2012) tanınması, kimya ve biyoloji alanındaki uygulamaları nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Anyonlar ve katyonlar, yaşam sistemlerinde birçok biyokimyasal ve fizyolojik işlem gerçekleştirilmede hayati öneme sahiptir. Katyonlar ve anyonlar için reseptörlerin tasarımı ve sentezi supramoleküler kimya alanında önemli bir ilgi alanı olmuştur. Son zamanlarda, 1,2,3-triazoller, anyonların ve katyonların tanınması için yapısal bir motif olarak kabul edilmiştir (Droumaguet ve ark.,2010). Karbamat bağlı 1,4- disubstitute 1,2,3-triazolün 3 tane N atomu ve 2 tane C atomu, bir hidrojen bağ alıcısı olarak işlev görür. 1,2,3-triazol halkası, yüksek kimyasal stabilite, büyük dipol moment, heteroaromatik karakter, hidrojen bağı bağışlama ve hidrojen bağı kabul etme kabiliyetleriyle ilişkili olup, çeşitli anyonlara, katyonlara ve nötr moleküllere verimli bir şekilde etkileşime girmesini sağlar. Aynı zamanda ışık stabilizatörleri (Shao ve ark., 2011), flüoresans kemosenörleri (Kim ve ark., 2010) ve korozyon geciktirici (Zheludkevich ve ark., 2005) ajanlar olarakta kullanılırlar.

1.5. Kinolin ve Kinolon' nun Biyolojik Aktivitelerine Genel Bakış

Kinolin ve kinolon (Şekil 1.24) doğada yaygın olarak bulunur ve genellikle daha karmaşık doğal ürünlerin yapısal alt birimleri olarak işlev görür (Rossiter ve ark., 2017; Fernandez-Alvaro ve ark., 2016). Kinolin ve kinolon türevleri, anti-bakteriyel (Zhang ve ark., 2018, Hu ve ark., 2017), antiinflatuar (Upadhyay ve ark., 2018), anti-kanser(Sharma ve ark., 2013; Zhang ve ark., 2018) , anti-HCV, anti-tüberküloz, anti-sıtma, anti-HIV ve anti-alzheimer aktiviteleri, farmasötik alanında önemli biyoaktif heterosiklik bileşik sınıflarını temsil eder. İlgili monomerik bileşiklerle karşılaştırıldığında, dimerler genellikle gelişmiş biyolojik aktiviteler gibi bazı benzersiz özellikler gösterir. Bu yüzden dimerler yeni ilaçların geliştirilmesi için adaylar vaat ediyor. Kinolin ve kinolon dimerleri, çeşitli biyolojik özellikler gösterir ve bunların bazıları piperakin tarafından örneklenen klinik uygulamada kullanılmış olan, kinolin ve

kinolon dimerlerine yönelik daha fazla araştırmaya ilham verir. Geçtiğimiz otuz yılda, sayısız kinolin ve kinolon dimerleri, *in vitro* ve *in vivo* biyolojik aktiviteleri için sentezlenmiş, taranmış ve bunlardan bazıları önemli bir etki göstermiştir.



Şekil 1.24. Kinolin, 2-kinolon ve 4-kinolon iskelelerinin kimyasal yapıları.

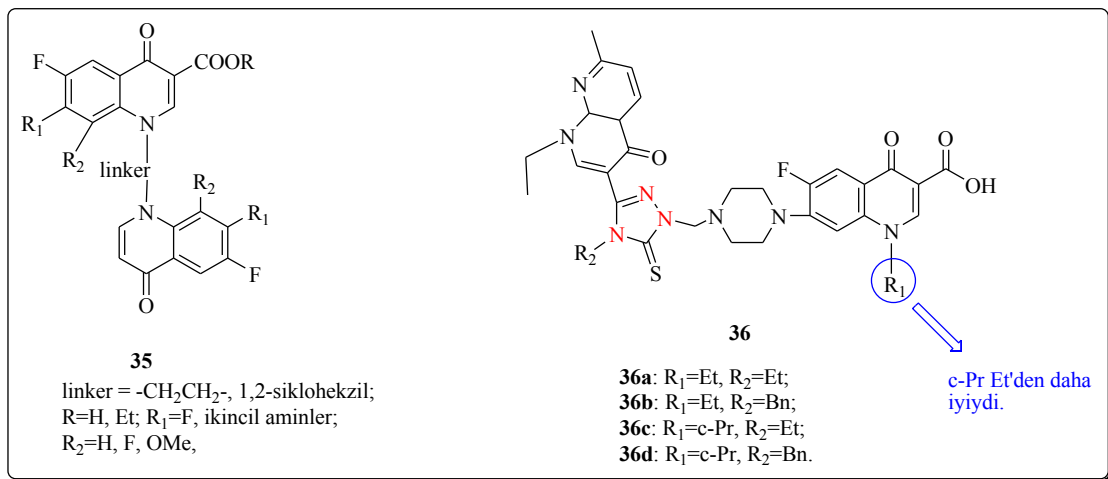
1.5.1. Anti bakteriyel aktivite

Hastane kaynaklı enfeksiyonların çoğundan sorumlu olan bakteriyel enfeksiyonlar, şimdiden küresel sağlık sistemine ağır bir yük getirmiştir (Gao ve ark., 2018). Dirençli bakterilerin yaygın şekilde yayılması, sürekli büyüyen bir sağlık sorununa neden olmaktadır (Gao ve ark., 2018). Her yıl ilaca dirençli patojenlere atfedilen yaklaşık 700.000 ölüm olduğu tahmin edilmektedir. Mevcut eğilimler devam ederse, 2050 yılında bu sayı 10 milyona yükselebilir. Yukarıdaki tüm gerçekler, ilaca duyarlı ve ilaca dirençli patojenlere karşı mükemmel aktiviteye sahip yeni antibakteriyellerin geliştirilmesi için acil bir ihtiyaç yaratmaktadır. Kinolin ve kinolon türevleri, özellikle florokinolon antibiyotikler, çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde antiinfektif kemoterapide en yaygın kullanılan ilaçlardan biridir. Ancak bakteriler zaten bu tür antibiyotiklere direnç geliştirmiştir (Jiang, 2018). Kinolin ve kinolon dimerleri, moleküler kütlelerin artmasından bu yana direncin üstesinden gelme potansiyeline sahip olabilir. Sübstitüe kinolin ve kinolon çekirdeğin hantallığı penetrasyona karşı bir engel değildir. Bu nedenle kinolin ve kinolonun kullanılması önemli bir değerdir.

Farmakokinetik çalışmalar, N-1 pozisyonundaki aril gruplarının, kinolon-3-karboksilik asitlerin biyoyararlanımını arttırabildiğini ortaya koymuştur ve N-1 pozisyonunda, 0.42 nm'lik bir STERIMOL uzunluğuna sahip ikame edicinin aktivite için önemli olduğu kanıtlanmıştır (Albecht, 1973). Buna dayanarak, N-1 pozisyonunda

etilen ve 1,2-sikloheksil bağlayıcıları olan bir dizi kinolon dimer **35** (Şekil 1.25), *Escherichia coli* (*E. coli*) ATCC 8739 ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ATCC 6538'e (Chepyala ve ark., 2011) karşı *in vitro* antibakteriyel aktiviteleri için taranmıştır. Tüm dimerler (sırasıyla *E. coli* ve *S. aureus* için 0-22 mmat 50 ve 100 mg / diskli inhibisyon zonunun çapı) referans siprofloksasinden daha az etkili olduğunu bulmuşlardır (sırasıyla inhibisyon zonu: *E.coli* ve *S. aureus*, için 36 ve 38 mmat 50 ve 100 mg / disk) .ve bunların yarısından fazlası *S. aureus*'a karşı etkin olmadığını. SAR, karboksilik asitlerin (R=H), karşılık gelen etil esterlerden genellikle daha aktif olduğunu ve florin anti C-8 pozisyonunun (R₂) dahil edilmesinin aktiviteyi bir dereceye kadar artırabileceğini göstermiştir.

Florokinolon-1,2,4-triazol-5(4H)-tanyon melezleri, mükemmel antibakteriyel faaliyetler göstermiştir (Plech ve ark., 2013; Plech ve ark., 2015). Bu nedenle, 1,2,4-triazol-5(4H)-tanyon motifinin florokinolon dimerlerine katılması, daha etkili antibakteriyel ilaçlar sağlayabilir. Dört (**36a-d**) (Şekil 1.25), 1,2,4-triazol-5 (4H) -tanyon bağlı nalidiksik asit-norfloksasin/siprofloksasin, *E. coli*, *Y. pseudotuberculosis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *B. cereus*'a karşı önemli aktiviteler göstermiştir. SAR, nalidiksik asit-siprofloksasin konjugatlarının **36 c,d'nin**, (Şekil 1.25), karşılık gelen nalidiksik asitnorfloksasin konjugatlardan **36 a,b**, (Şekil 1.25), daha etkili olduğunu tespit etmişlerdir.

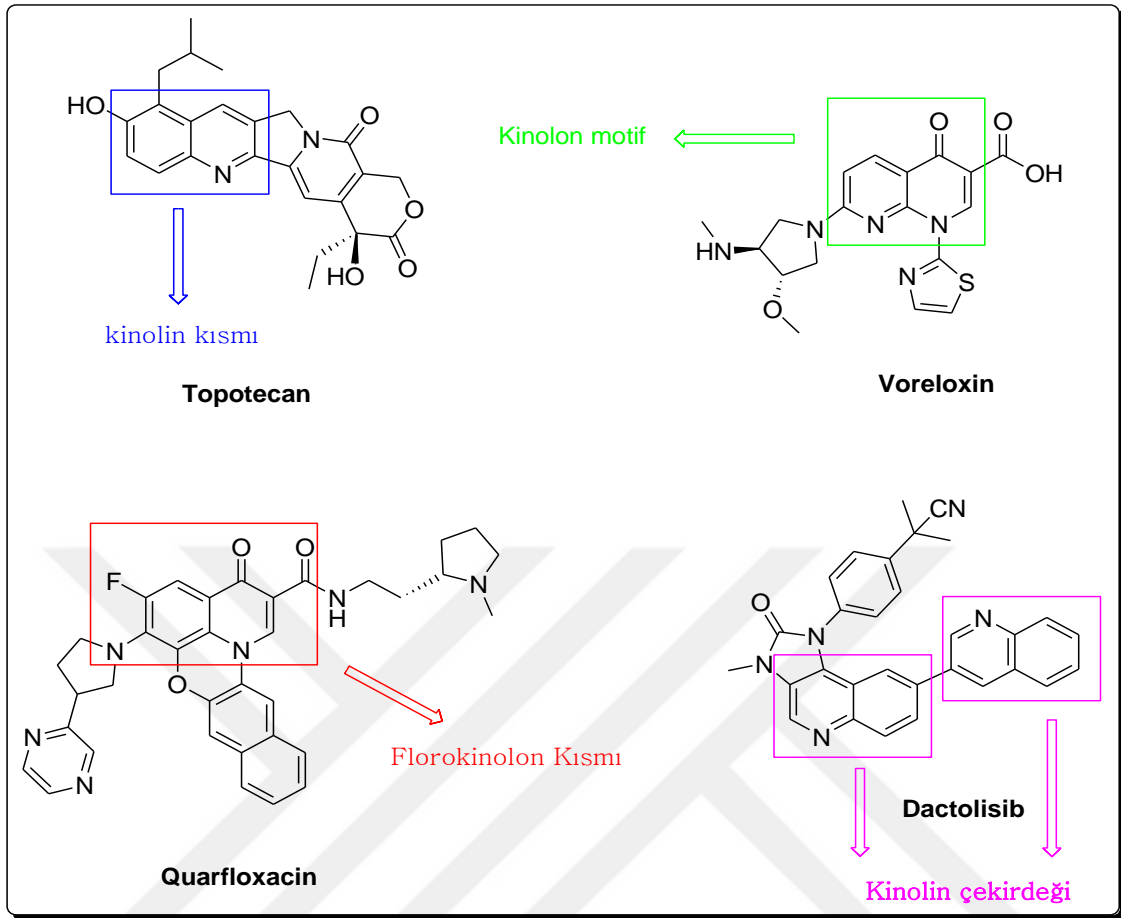


Şekil 1.25. Kinolon bis-konjugatların kimyasal yapıları.

1.5.2. Kanser karşıtı aktivite

Vücutun neredeyse tamamını etkileyebilen ve birçok anatomik ve moleküler alt tipe sahip hücrelerin kontrolsüz büyümesi olan kanser, binlerce yıldır insanlığın belası olduğu eski bir hastalıktır (David ve Zimmerman, 2010). Kanser, kardiyovasküler hastalığından sonra dünyadaki ikinci önde gelen ölüm nedenidir. Akciğer, prostat, kolorektal, mide ve karaciğer kanseri erkeklerde en sık görülen kanser türü iken, meme, kolorektal, akciğer, serviks ve mide kanseri en fazla kadınlar arasında yaygındır. Dünya Sağlık Örgütü, her yıl yaklaşık 14 milyon yeni ve 8,8 milyon kansere bağılı ölüm gerçekleştiğini ve kanserin finansal maliyetlerinin 2010 yılı itibariyle yıllık 1.16 trilyon dolar olarak tahmin edildiğini bildirmişlerdir (Jemal ve ark., 2011). Kansere duyarlı ilaçların küresel salgını ve kanser ilacının direncine karşı artan tehdit, bilim insanlarının, daha etkili anti-kanser ilaçlarının keşfine yol açmıştır (Shewach ve Kuchta, 2009). Klinik değerlendirmeler altında çeşitli yeni yapıları olan pek çok anti-kanser ilaçları olmasına rağmen, bu rakam hala yetersizdir. Her zamankinden daha fazla, kanserlerin etkin tedavisi için yeni ilaçların geliştirilmesine acil ihtiyaç duyulmaktadır.

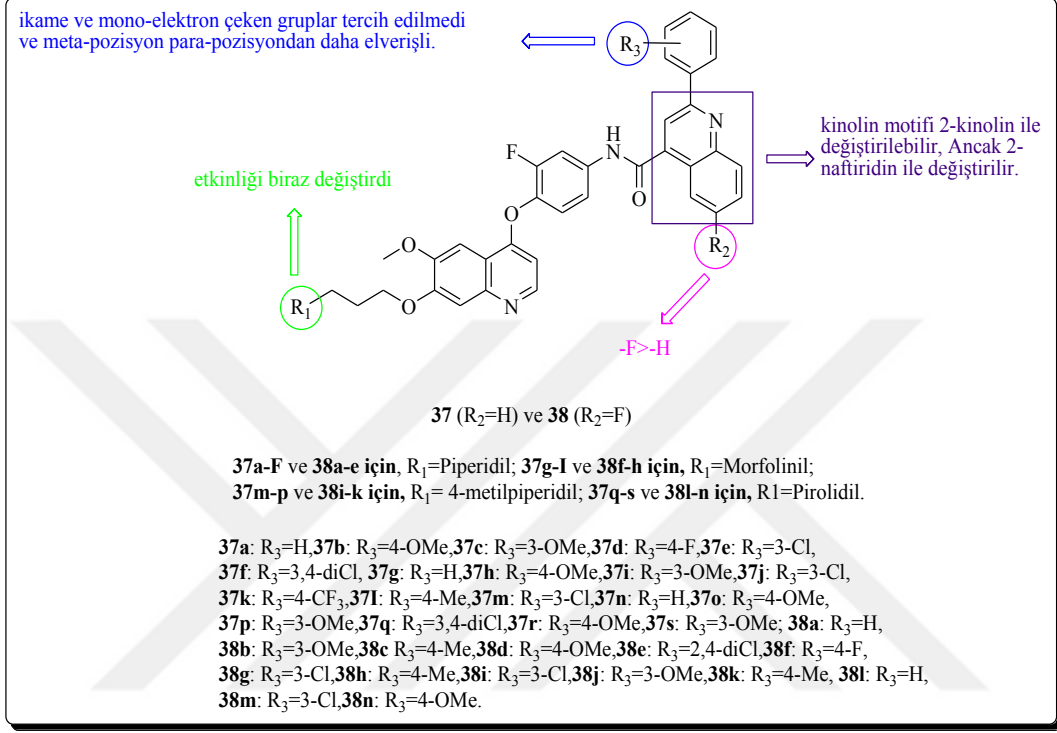
Kinolin/kinolon türevleri umut verici anti-kanser aktivitesine sahiptir. Topotekan (kinolin), Voreloxin ve Quarfloxacin (florokinolin) gibi birçoğu klinik denemeler altındadır (Şekil 1.26) veya zaten çeşitli kanserlerin tedavisi için kullanılmaktadır. (Musiol, 2017; Jia ve ark., 2017). Ayrıca, kinolin dimerik PI3K inhibitörü Dactolisib (Şekil 1.26), Faz I klinik çalışmasında çeşitli katı kanserlerde etkili olmuştur ve şu anda olası bir kanser tedavisi olarak araştırılmaktadır (Bendell ve ark., 2015). Dolayısıyla, kinolin / kinolon türevleri potansiyel anti-kanser ajanlarıdır.



Şekil 1.26. Topotecan, Voreloxin, Quarfloxacin ve Dactolisib'in kimyasal yapıları.

Bir dizi 4-oksi-3-floroanilin'e bağlı kinolin, **37** ve **38** dimerleri (Şekil 1.27), Li ve ark. (2013), tarafından bir kanser hücre çizgileri paneline karşı *in vitro* anti-tümör aktiviteleri için değerlendirmeler yapmışlardır. Öncü sonuçlar, tüm dimerlerin, tek basamaklı mM aralığında potansiyelleri olan ve çoğu H460 ve MKN-45 hücre hatlarına karşı yüksek seçiciliğe sahip farklı kanser hücrelerine karşı orta ila mükemmel sitotoksik aktivite gösterdiğini göstermiştir. SAR, R₁ pozisyonunda farklı fonksiyonel grubun kullanılmasının, sitotoksisiteyi sadece hafifçe değiştirdiğini, R₁ grubunun potansiyelinin çok az katkıda bulunduğunu gözlemlemişlerdir. R₃ pozisyonundaki ikame edicilerin, anti-tümör aktiviteleri üzerinde büyük etkisi vardır ve ikame edici ve mono-elektron çeken gruplar tercih edilmezken, çift elektron çeken gruplar ve elektron çeken gruplar, aktiviteye zararlıdır. R₃ grubunun konumunun da faaliyetle yakından ilişkili olduğunu belirtmekte fayda vardır ve meta-pozisyonundaki ikame ediciler para-

pozisyonundan daha elverişlidir. Dimerler (**38**), karşılık gelen analoglardan (**37**) daha etkilidir; bu, -F'nin R₂ konumunda kurulmasının aktiviteyi artırabileceğini ileri sürülmüştür.

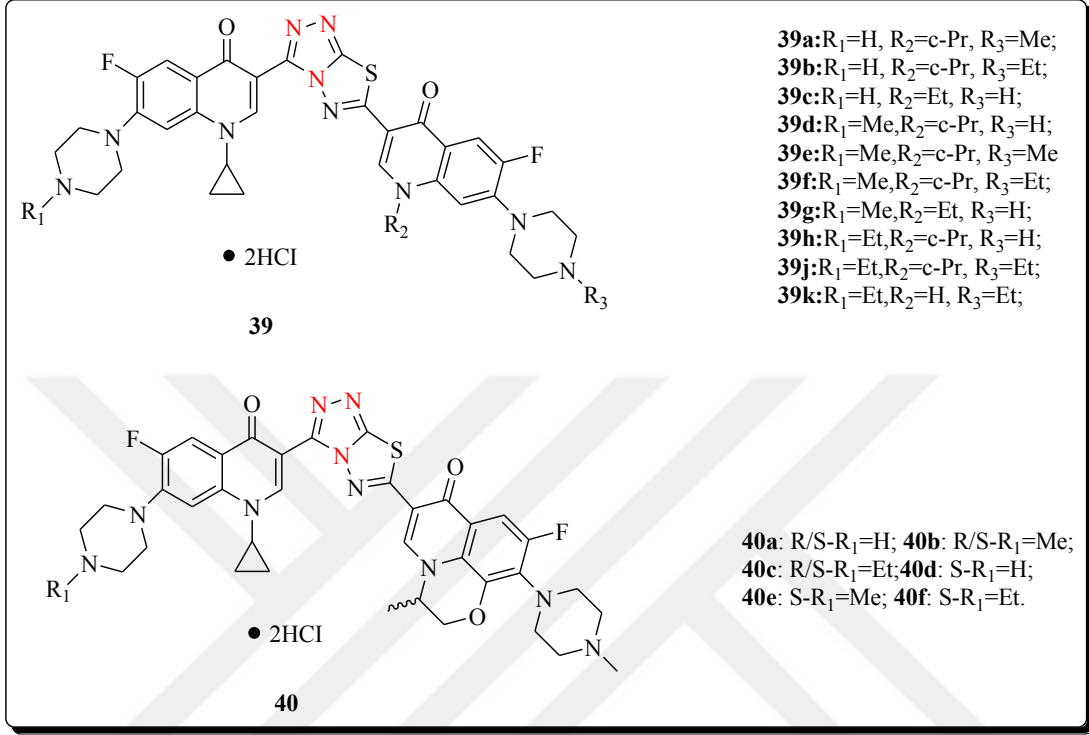


Şekil 1.27. 4-oksi-3-floroaniline bağlı kinolin dimerleri.

Bunlar arasında dimerler **37d**, **37e**, **37m**, **37n**, **38a** ve **38i**, (Şekil 1.27), beş insan kanser hücre hattına karşı referans foretinib'den daha güçlü bir aktivite sergilemiştir. Altı dimer ayrıca 1.32-3.45 nM aralığında IC₅₀ değerlerine sahip mükemmel c-Met enzimatik etki göstermiştir, bu da c-Met'in inhibisyonunun anti-tümör etkisi için bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle, IC₅₀ ile dimer **37e** (Şekil 1.27) 0.011-0.15 µM, test edilen tüm kanser hücre hatlarına karşı foretinibden 2.9-10.9 kat daha etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca c-Met kinazın inhibe edilmesinde (IC₅₀: 1.32 ve 1.16 nM) foretinib ile karşılaştırılabilir, bu dimerin daha fazla araştırmayı hak ettiğini gösterir.

[1,2,4] triazolo [3,4-b] [1,3,4] tiadiazol bağlı florokinolon-florokinolon dimerleri **39** ve **40** (Şekil 1.28). L1210, CHO ve HL60 hücre hatlarına karşı *in vitro* anti-tümör

aktiviteleri için araştırılmıştır ve sonuçlar, tüm dimerlerin 0.12-26.2 mM IC₅₀ ile sitotoksosite gösterdiğini ortaya koyduğu tespit edilmiştir (Hu ve ark., 2010; 2011).



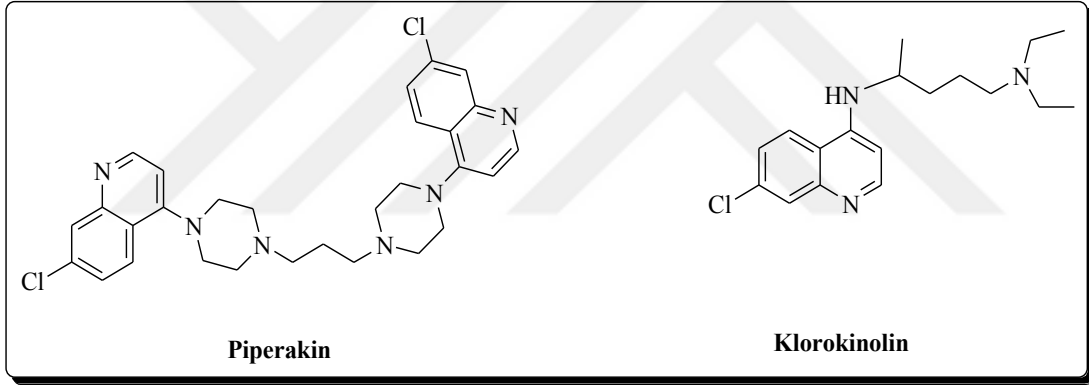
Şekil 1.28. [1,2,4] triazolo [3,4-b] [1,3,4] tiadiazol bağlı florokinolon-florokinolon dimerleri.

Dimerler **39 a** ve **40 d** (Şekil 1.28) (Sırasıyla IC₅₀: 0.54 ve 0.12 µM), HL60 hücrelerine karşı en güçlü aktiviteyi sergilediğini; bu, florokinolonun N-1 pozisyonundaki siklopropil'in yüksek sitotoksosite için gerekli olduğunu göstermiştir.

1.5.3. Anti-plazmodial ve anti malarial aktivite

Sıtma, özellikle de *P. falciparum* enfeksiyonu, dünyadaki en yıkıcı ve yaygın bulaşıcı hastalıklardan biridir (Xu ve ark., 2018). Kinolin antimalarials sıtmanın klinik tedavisinde kullanılan en yaygın ilaçlardan biridir (Xu ve ark., 2017), kinolon türevleri Plasmodium'un eritrositik ve hepatik aşamalarına karşı eşsiz antiparaziter etkileri ile sıtmanın tedavisi veya önlenmesi potansiyeline sahiptir (Fan ve ark., 2018). Kinolin / kinolonun, sterik kütlede tütsü ile azalmasıyla, toksisitenin temel nedeni olan hemoliz

indükleyen kırmızı hücre zarının kararsızlaşmasına izin vermeyebilecek kırmızı kan hücresine daha az nüfuz etmesi beklenir. Ayrıca, kinolin / kinolon dimerleri çift etkili mekanizmaya sahip olabilir ve sonuç olarak antiplazmodial ve antimalarial aktiviteleri arttırabilir (Kaur ve ark., 2011). 4-aminokinolin dimer piperakin (Şekil 1.29), en azından *P. falciparum* ve *P. vivax* sıtmasına karşı klorokin kadar etkilidir ve ayrıca klorokin dirençli (CQR) *P. falciparum*'a karşı da etkilidir (Kaschula ve ark., 2002). Piperakin, Çin'de profilaksi ve tedavi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır, bu nedenle kinolin / kinolon dimerleri, yeni antimalariyaller geliştirmek için çok çekici protezlerdir. SAR, 4-amino-7-klorokinolin, b-hematin oluşumunun inhibe edilmesinden ve 4-aminokinolin türevlerinin hedef bölgede biriktirilmesinden sorumlu olduğunu ortaya koymuştur, dolayısıyla 4-amino-7-klorokinolin motifi (Şekil 1.29), antiplazmodial ve antimalarial faaliyetleri uygulamada önemli bir rol oynar.

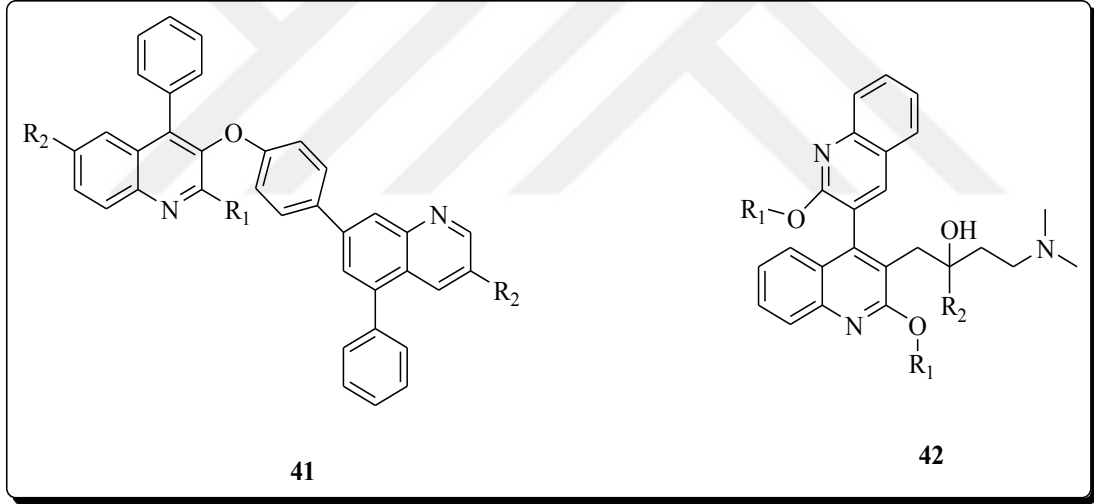


Şekil 1.29. 7-klorokinolin dimerlerinin kimyasal yapısı.

1.5.4. Anti-tüberküloz aktivite

Tüberküloz (TB), esas olarak bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) 'nin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır ve TB, HIV / AIDS' in üzerinde yer alan, dünyada dokuzuncu önde gelen ölüm nedenidir (Xu ve ark.,2017). İlaça dirençli TB (DR-TB), özellikle çok ilaca dirençli TB (MDR-TB), küresel TB salgınının tedavisi için kalıcı bir sorundur (Gao ve ark., 2018). 2016 yılında yaklaşık 10.4 milyon olay vakası ve 1.67 milyon ölüm meydana gelmiş ve yaklaşık 600.000 olay vakası, 490.000 vaka MDR-TB olan rifampisine dirençli TB olmuştur. Bu nedenle, hem ilaca duyarlı hem de dirençli

TB'yi tedavi etmek için yeni ajanlar geliştirmek zorunludur. Kinolin ve kinolon türevlerinin umut verici anti-TB aktivitelere sahip olduğu rapor edilmiştir ve bedaquilin ve siprofloksasin gibi bazılarının MDRTB ile enfekte olmuş hastaların tedavisi için onay aldıkları bildirilmiştir. Mikobakterilerin hidrofobiklik hücre örtüsü, birçok maddenin bakterilere nüfuz etmesini önleyen doğal bir engeldir, bu nedenle ilaçların lipofilikliği, mikobakteriyel hücrelere nüfuz etmede önemli bir rol oynar. Sadece lipofilik karakterin artırılması, aynı zamanda anti-TB aktivitesi, kinolin ve kinolon dimerleri, karşılık gelen mono-türevlerden daha lipofilik iken, kinolin ve kinolon dimerleri, yeni anti-TB ajanları geliştirmek için makul bir seçimdir. Tüm kinolin dimerleri **41** ve **42** (Şekil 1.30), MTB klinik izolatına (izoniazid, rifampisin, etambutol ve siprofloksasine dirençli) karşı, 1.1-43.4 mM aralığında MIC ile önemli aktiviteler göstermiştir.



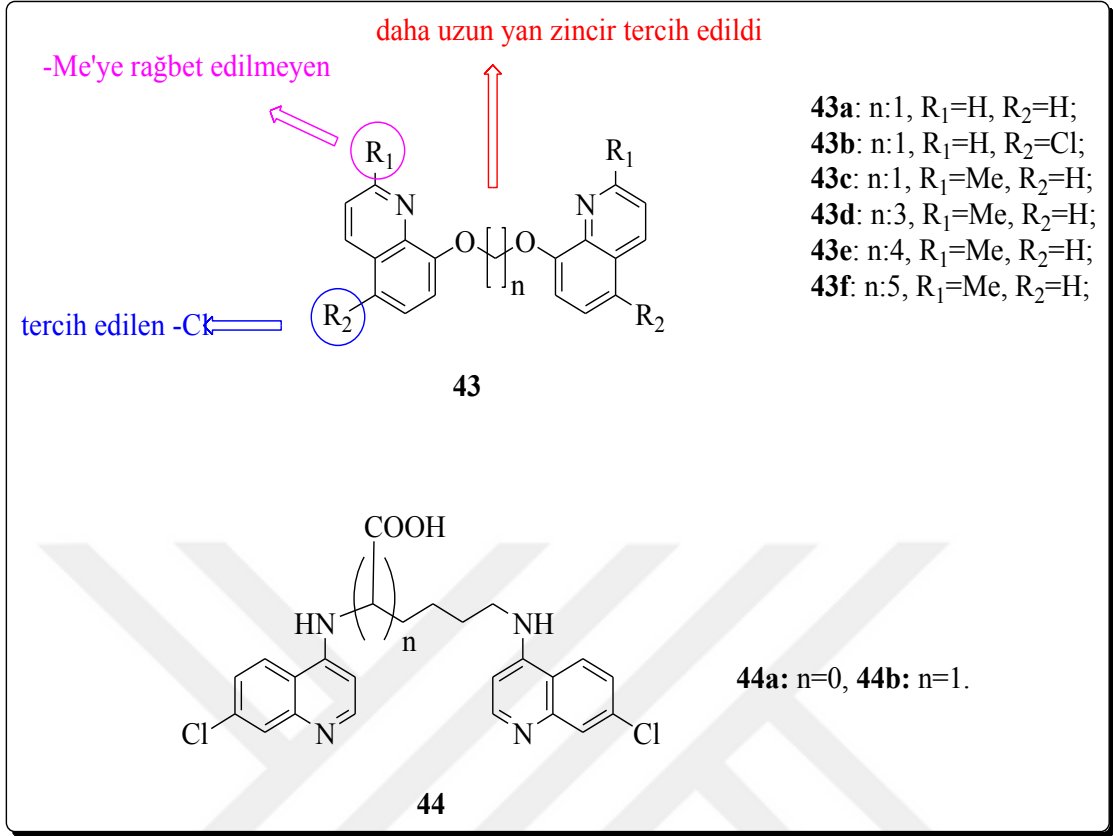
Şekil 1.30. Anti tüberküloz aktivite gösteren kinolin dimerlerinin kimyasal yapısı.

1.5.5. Çeşitli biyolojik faaliyetler

Yukarıda belirtilen biyolojik özelliklerin yanı sıra, kinolin ve kinolon dimerleri başka biyolojik aktiviteler de göstermiştir. Altı kinolin dimeri **43a-f**, (Şekil 1.31) *L.donovani*'nin promastigotlarına karşı antileishmanial aktiviteleri için belirlenmiş ve hepsinde promastigotlara karşı 2.0-13.5 mg / mL IC_{50} ve hücre içi amastigotlara karşı 2.1-10 mg / mL teşvik edici verimlilik göstermiştir (Palit ve ark., 2009). SAR, -Me'nin R_1

pozisyonuna sokulmasının aktiviteye zarar verdiğini belirtirken, -C'nin R₂ pozisyonunda kurulması ve karbon zincirinin (n) uzatılması aktiviteyi artırabileceğini belirtmiştir. Özellikle, üç dimer **43a**, **43b** ve **43f** (Şekil 1.31) pentamidin kadar etkili görülmüş, ancak amfoterisin B'den, promastigotlara ve hücre içi amastigotlara karşı daha az aktif bulunmuştur. Üç dimer ayrıca BALB / c modelinde herhangi bir toksik tezahür göstermeden yerleşik viseral leishmaniasis'e karşı önemli bir leishmanicidal etkinliğini göstermiştir. En aktif dimer **43b**, dalakta % 95 ve % 98.49 oranında karaciğerde parazit yükünün azaltılması ve periton içine 12.5 mg / kg vücut ağırlığı kadar bir doza kadar böbrek ve karaciğer için toksitlik oluşturmayabilir. Dimer **43b** ile işlemden geçirilmiş promastigotların ultrayapısal çalışmaları, parazitlerde membran kabarcıklaşması, kromatin yoğunlaşması ve vakumlanma olduğunu göstermiştir ve filastırılmış parazitler tedaviden sonra yuvarlak şekillendiği belirlenmiştir. Bulgular Dimer **43b** (Şekil 1.31) leishmanicidal ilaç için öncü bileşim olarak dikkate alınması gereken bir parlak aday olduğunu ileri sürmüştür.

Bazı kinolin dimerleri, filaki yanıt ve sterilizasyon etkisi gibi kemirgenlerde dışı *Acanthocheilonema viteae* üzerinde ümit verici başka biyolojik faaliyetler göstermiştir. Dimer **44a** (Şekil 1.31) ,% 47 yetişkin öldürücü iken, dimer **44b**, (Şekil 1.31) % 85 mikrofilarisid olmuştur (Tewari ve ark.,2000; Shibata ve ark., 2018). Bazı kinolin veya kinolon dimerleri ayrıca antischistosomal (Khan ve ark., 2016), anti-botulinum nörotoksinleri (Opsenica ve ark., 2012), antinosiseptif ve anti-inflamatuar (Santos ve ark., 2015), antagonistler (Strekowski ve ark., 2003), anti-Alzheimer hastalığı (Bolognesi ve ark., 2007) ve anti-fungal(Sahu ve ark.,2013) ajanlar için, daha fazla araştırma yapılmasını gerektirir.



Şekil 1.31. Çeşitli biyolojik faaliyet gösteren kinolin dimerlerinin kimyasal yapıları.

1.6. Koordinasyon Kimyası

Koordinasyon bileşikleri, günümüzde tekstil boyaları, pigmentler, ilaç sanayi, flotasyon aracı olarak cevher zenginleştirme, suların sertliğinin giderilmesi, antioksidan, dezenfektan, stabilizatör maddelerin sentezi ve B12 vitamini gibi biyolojik sistemler için model olarak endüstriyel ve akademik alanlarda yaygın bir kullanıma sahiptir (Sertekin, 2009).

Koordinasyon bileşikleri, inorganik kimyada kullanılan bir terimdir; bir metal atomu ile bir veya daha çok ligantın oluşturduğu bileşiklerdir. Koordinasyon bileşiğinin adı “koordine kovalent bağ” dan gelmektedir. Koordinasyon bileşiklerinde genellikle liganttan metale bir elektron çifti verilmektedir. Koordine kovalent bağlar ile kovalent bağların özellikleri birbirinin aynıdır, sadece oluşumları farklıdır. Kovalent bağlarda, bağı oluşturan her bir atom birer elektron verir, bu iki bağı sadece formal elektron yükleri farklıdır. Koordinasyon bileşikleri aynı zamanda bir asit-baz katılma

bileşigidir, genellikle *kompleks* adı verilir, bir yükü varsa *kompleks iyon* ismini alır (Sertekin, 2009).

1.6.1. Werner'in koordinasyon bileşikleri kuramı

1853 de önerilen Werner kuramına göre: başta geçiş metalleri olmak üzere, bazı metal atomları iki tür değerlik ya da bağlanma kapasitesine sahiptir. İlki *birincil değerlik*, metal iyonu oluşurken atomun kaybettiği elektron sayısıdır. *İkincil değerlik*, ligant adı verilen diğer grupların merkezi metal iyonuna bağlanmasından sorumludur. Kompleks terimi bir metal merkezi atomuna ligantların koordinasyonu ile oluşan bileşikler anlatır. Metal merkezi bir atom ya da bir iyon; kompleks bir katyon bir anyon ya da nötr bir molekül olabilir. Kompleksler ya da kompleks iyon içeren bileşikler *koordinasyon bileşikleri* olarak bilinirler (Sertekin, 2009).

$[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^3$	$[\text{CoCl}_3(\text{NH}_3)_3]^-$	$[\text{CoCl}_3(\text{NH}_3)_3]$	$\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_4]$
kompleks iyon	kompleks anyon	nötr kompleks	koordinasyon bileşiği

Bir metal merkezine bağlı grup sayısı onun *koordinasyon sayısıdır*.

Komplekslerde koordinasyon sayısı 2 ile 12 arasında değişir. En sık rastlanan koordinasyon sayısı altılı ve dördü koordinasyonlardır. 2 li koordinasyon Cu(I), Ag (I) ve Au(I) komplekslerine özgüdür. Altıdan daha büyük koordinasyon sayısına birinci sıra geçiş metallerinde rastlanmaz fakat ikinci ve üçüncü sıra geçiş metallerinde sık sık rastlanır. Koordinasyon sayısı üç ve beş olan kararlı komplekslere nadiren rastlanır. Bir kompleksin koordinasyon sayısı merkez metal atomu ya da iyonları çapının ligantların yarıçaplarına oranı gibi birçok etkene bağlıdır (Sertekin, 2009).

Alfred Werner koordinasyon kimyasını valans teorisi etkisi altından kurtaran ilk bilim adamı olarak bilinmektedir. 1893 yılında Werner ismiyle anılan bir teori ortaya atmıştır. O dönemin bilim adamları bu teoriyle 20 yıla yakın bir süre zarfı boyunca ilgilenmemişlerdir. Fakat Alfred Werner teorisini ilgilendiren bazı koordinasyon bileşiklerinin optik izomerliğinin varlığını da 1911 yılında belirtince bilim adamları bu alana ilgi göstermeye başlamışlardır. Bunun neticesinde ise Alfred Werner 1913 yılında Nobel ödülü almıştır. Werner'e göre: (Dağlı, 2015)

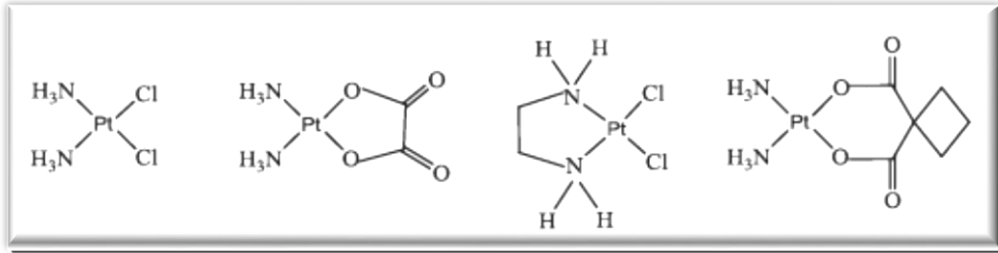
1. Elementler de iki çeşit valans vardır.

- a. İyonlaşabilen valans (esas valans)
 - b. İyonlaşamayan valans (yardımcı valans)
2. Bir elementin iyonlaşabilen valansı doyurulsa bile iyonlaşamayan valansı ile yeni bileşikler verebilir.
 3. Her elementin belirli sayıda iyonlaşamayan valansı olup buna o elementin koordinasyon sayısı denir.
 4. İyonlaşabilen valanslar, yalnızca negatif gruplar tarafından doyurulduğu halde, iyonlaşamayan valanslar hem negatif hem nötral gruplar tarafından doyurulurlar.
 5. İyonlaşamayan valanslar eksen doğrultusunda yönelerek türlü geometrik şekiller ortaya çıkarırlar.

1.6.2. Koordinasyon bileşiklerinin kullanım alanları

Koordinasyon bileşikleri, doğada kendi kendine sentez yaptığı ve daha mekanizmaları bütünüyle aydınlığa kavuşturulmamış olsa bile hem biyolojik açıdan hemde metal sensör açısından çok önemlidirler. (Dağlı; 2015; Mukherjee, 2004).

Kanser tedavisinde kullanılan birkaç platin kompleksiyle ilgili çalışmalar bu komplekslere duyulan ilgiyi daha da çoğaltmıştır (Rosenberg, 1965).

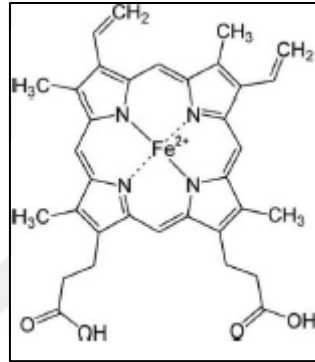


Şekil 1.32. Kanser tedavisinde kullanılan birkaç platin bileşiğinin yapısı (Dağlı, 2015).

İlk yapı cis-[PtCl₂(NH₃)₂]'dir ve trans-izomeri etkisizdir. 1964 yılında Rosenberg tarafından bulunan cis-[PtCl₂(NH₃)₂] yapısı kemoterapik özellik göstermektedir. Bunun yanı sıra günümüzde de hayli yoğun bir şekilde devam eden çalışmalardan biri de toksik etkileri ve yan etkileri daha düşük olan metal bileşiklerini elde edebilmektir. Cis-izomerindeki iki klor atomunun şelat yapıcı DNA vasıtasıyla

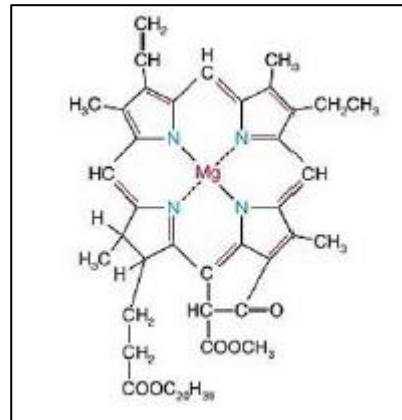
kolayca uzaklaştırılabildiği bilinmektedir. Bu sayede hücre üremesinden sorumlu DNA molekülünün azot atomları, Pt(II)'ye bağlandığı zaman bu üreme özelliği kaybolmaktadır (Dağlı, 2015).

Kanda bulunan hemoglobinin hemin prostetik grubu, demirin pirol sistemine bağlanarak şelat bileşiği oluşturması, bilim insanlarının koordinasyon bileşikleri üzerinde birçok araştırma yapmasına neden olmuştur (Şekil 1.33).



Şekil 1.33. Hem molekülü (Serin, 1980)

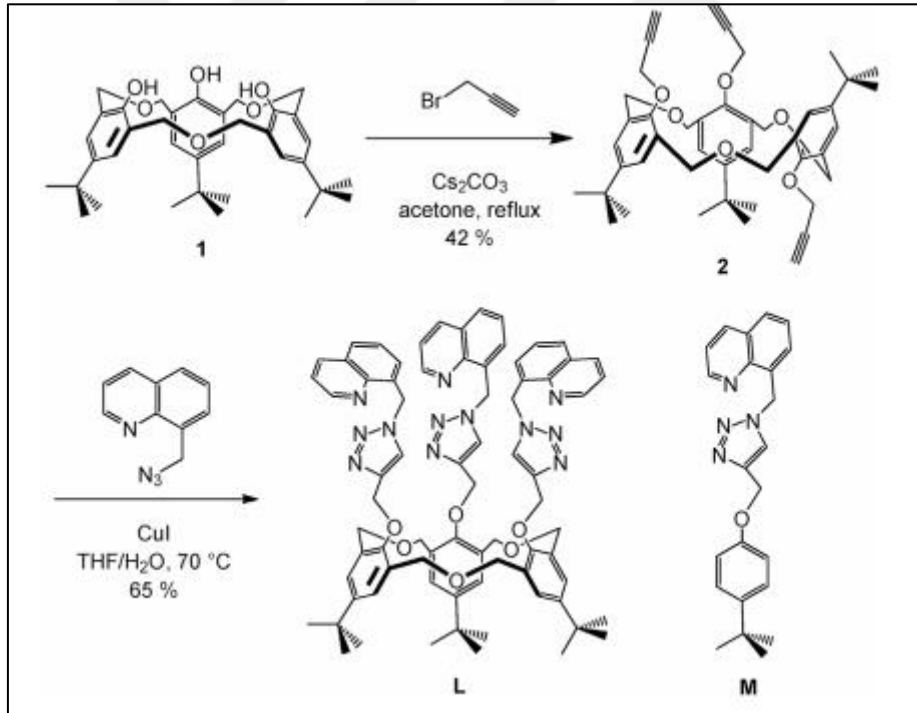
Klorofil de bir magnezyum-pirol şelatıdır. Klorofil bitkilerin yeşil pigmentidir ve fotosentez olayını katalizler (Şekil 1.34).



Şekil 1.34. Klorofil molekülü (Serin, 1980).

Enzimler, metal iyonlarının biyolojik bünyede pirol sistemleri ile oluşturdukları komplekslerdir ve enzimlere biyolojik katalizörler de denilmektedir. Biyolojik katalizörler kimi zaman biyolojik bünyedeki hücre büyüme hızına etki ederek kansere sebep olurlar. Koordinasyon kimyasının önemi de bu noktada devreye girer ve bu tarz tepkimelere sebep olabilecek komplekslerin yapılarının aydınlatılmasına ışık tutar (Serin, 1980).

Wu ve ark. (2018), Yeni kinolin-heksahomotrioksakaliks [3] aren L, Click kimyası ile sentezlediler ve çeşitli metal iyonlarıyla kemosensör özellikleri incelenmiştir. Kemosensör L, çevresel ve biyolojik olarak ilgili diğer metal iyonlarından çok az etkilenerek Fe^{+3} için yüksek bir seçicilik göstermiştir ve belirgin bir “off-on” tipinde floresan sinyalleme davranışına yol açtığı görülmüştür. Sensörün Fe^{+3} e floresan tepkisi üzerindeki çalışmalar yapılmıştır (Şekil 1.35).



Şekil 1.35. Kemosensör L'nin Click kimyasıyla sentezi (Wu ve ark., 2018).

Hao ve ark, (2011), sentezledikleri 8-hidroksikinolin substratlı 1,2,3-triazol bileşiğine kemosensör özellik kazandırmak için CH₃CN / H₂O sisteminde Çinko(II) ile Demir(III) arasında metal kordinasyon çalışmaları gerçekleştirdiler Yapılan çalışmalara

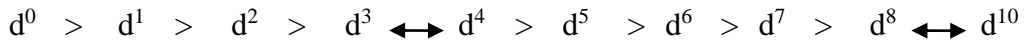
göre Çinko(II) ve Demir(III) metal kordinasyonlu 8-hidroksikinolin substratlı 1,2,3-triazol bileşiklerinin fluresans özellikte olduklarını buldular. Bu bileşiklere kemosensör özellik kazandırmayı başardılar. Bu çalışmalar biyosensör uygulamaları için çok önemlidir.

1.6.3. Komplekslerin kararlılıkları

Komplekslerin kararlılıkları metal ve ligandların yapısına bağlı olmaktadır. Aşağıda koordinasyon bileşiklerinin kararlılıklarını etkileyen faktörleri incelersek;

1. Metal iyonunun büyüklüğü
2. İyonun yükü
3. İyonlaşma gerilimi
4. Kristal alan kararlılık enerjisi

İyonlaşma geriliminin büyümesi ile çeşitli ligandlarla oluşan komplekslerin kararlılığı artmaktadır. +1 yüklü iyonları incelediğimizde $Li > Na > K > Rb > Cs$ ve +2 yüklü iyonlarda $Mg > Ca > Sr > Ba > Ra$ sırası geçerlidir. Metal yükünün komplekslerin kararlılığı üzerine etkisi iyon yarıçapının kararlılığa etkisinden daha barizdir (Dağlı, 2015). Komplekslerin kararlılıkları yalnızca yük-yarıçap ilişkisine bağlı değildir. Ayrıca kristal alan kararlılık enerjisine de bağlıdır. +2 ve +3 yüklü metallerin komplekslerinin kararlılığı aşağıdaki gibidir:



Koordinasyon sayısı elementlerin yapısına bağlı olup çoğunlukla metalin değerliğiyle doğru orantılı değişmektedir ve metal değerliği ne denli büyükse koordinasyon sayısı da o denli büyük olmaktadır. Metallerin kompleks bileşiklerinden en kararlıları ve en çok incelenenleri dört ve altı koordinasyonlu kompleks bileşiklerdir. Birinci sıra geçiş metalleriyle ilgili çalışmalar iki değerlikli metal iyonu kompleks kararlılıkları için ise $Cu > Ni > Co > Fe > Mn$ şeklinde olup doğal sıralamasına uygunluğunu göstermektedir (Us, 2006).

Ligand yapısının kompleks kararlılığı üzerine etkileri ise şöyledir:

1. Ligandın bazikliği
2. Ligandın taşıdığı donör atom sayısı

3. Ligand başına düşen metal şelat halka sayısı
4. Şelat halkalarının büyüklüğü
5. Ligandın yapısındaki sterik etkiler
6. Rezonans etkiler

1.6.4. Geçiş Metalleri

Periyodik tablonun *d bloğu* olarak isimlendirilen bölgesinde geçiş metalleri yer almaktadır. Geçiş metallerinin sık rastlanan değerlerinde kısmen dolu *d* orbitalleri vardır (Mihaylov ve ark., 2006). Karakteristik özelliklere sahip olan geçiş metallerinin hepsi ısı ve elektriği oldukça iyi iletirler. Ana grup metalleriyle ve birbirleriyle alaşım oluşturmaktadırlar. Civa hariç (oda sıcaklığında sıvıdır) hepsi yüksek erime ve kaynama noktasına sahip katılardır. Ayrıca geçiş metalleri parlaktırlar. Bazı geçiş metalleri mineral asitleriyle tuz oluşturmak üzere reaksiyon verirlerken bazı geçiş metalleri ise inerttir. Manyetik özelliklere sahip olan geçiş metallerinin *d* ve *f* alt kabukları kısmen doludur. Ayrıca bazıları bu kısmen dolu *d* ve *f* kabukları sebebiyle görünür bölge ışığını absorbe etmesi neticesinde renkli bileşikler oluştururlar. Geçiş metallerinin farklı uygulamalarda kullanılmalılarının en önemli nedenleri elektron transferi, manyetik ve optik özellikleridir (Jones, 2002).

Geçiş metallerinin hidratlanmış iyonları genellikle renkli olur fakat d^0 ve d^{10} yapıdakiler renksizdir. Aşağıdaki çizelgede renkli iyonlara verilen bazı örnekler görülmektedir. Buradaki $[Zn(H_2O)_6]^{2+}$ kompleksinde, elektron dizilişinde çinkonun *d* orbitalleri tamamen dolu olmasından dolayı bu yapı renksizdir (Tunalı ve Özkar,2009). Geçiş metal komplekslerinin renkli olmasının kaynağı *d* orbitallerindeki elektron geçişleridir. Bu elektron geçişleri sırasında açığa çıkan enerjinin, ışık spektrumunun görünür bölgesine (380-760 nm) denk gelmesi halinde bileşikler renkli görülmektedir. Başlıca iki tür olan elektron geçişlerinden ilkinde metalin *d* orbitallerinin birindeki elektron metalin gene *d* orbitaline geçer. Bu tür geçişlere *d-d* geçişleri denmektedir. Atomdan atoma elektron aktarımı *d-d* geçişlerinde gerçekleşmemektedir. Bu geçişlerden ikincisine ise yük aktarım geçişi denmektedir.

Yük aktarım geçişleri iki çeşittir. İlkinde metalin orbitalinden ligandın orbitaline (M'den L'ye) elektron geçişi söz konusu iken diğerinde ise ligandın orbitalinden metalin orbitaline (L'den M'ye) elektron geçişi olmaktadır. Yük aktarım geçişleri, bir atomdan diğerine elektron aktarımıdır ve bu geçişlerin enerji şiddetleri *d-d* geçişlerine göre yüksektir, ışık spektrumunda yüksek enerji bölgesine kayılır (Kaya, 2008; Tunalı ve Özkar, 2009). Atomların başlangıçta ve son durumdaki yükleri, yük aktarım geçişlerinde azımsanmayacak ölçüde değişir. Yük aktarım geçişleri izinli geçişlerdir.

Bu yüzden olasılığı da fazladır ve yük aktarım geçişlerine karşı gelen ışık soğurması oldukça şiddetlidir. *d-d* geçişleri yasaklı geçişler olup karşı gelen ışık soğurması ise zayıftır. Yüzeysel bir karşılaştırma yapacak olursak, *d-d* geçişleri soluk renklere, yük aktarım geçişleri de belirgin renklere sebep olur (Tunalı ve Özkar, 2009).

1.7. Hesaplama Kimya ve Hesaplama Yöntemleri

1.7.1. Hesaplama kimya

Kimya, evrende ve tüm canlılardaki atomlar ve bunları birbirine bağlayan bağlarda süregelen karmaşık dönüşümleri inceleyen madde bilimidir. Kimya bilimi laboratuvar ortamına gereksinim duyar ve klasik bir deyimle laboratuvarsız kimyadüşünülemez. Fakat son zamanlarda gelişen hesaplama kimya alanında laboratuvara ihtiyaç duymadan çalışma imkânı yaratılmıştır. Herhangi bir maddenin molekül özellikleri artık hesaplama kimyası olarak incelenebilmektedir. Bu durumu mümkün kılan, kuantum kimyasındaki gelişmeler ve son yıllardaki bilgisayar donanım ve yazılımlarındaki gelişmelerdir (Karabulut, 2011).

Kuantum mekaniği 18. yüzyılın ilk çeyreğinde doğmasına rağmen moleküler sistemlerde kullanılması uzun süre almıştır. Yapılan ilk çalışmalar 1940'lı yıllarda Hylleras ve arkadaşları tek elektronlu diatomik sistemler için doğruya çok yakın çözümler yapmış olsalar bile çok elektronlu ve çok atomlu bileşikler için yıllarca dikkate değer bir hesaplama yapılamamıştır. Teorik kimya hesaplamaları için dönüm noktası olarak nitelendirebileceğimiz iki nokta vardır. Bunlardan birincisi 1970 yılında Bender ve Schaefer 'in triplet -CH₂'nin bükülmüş formu için ortaya koydukları yayın

ikincisi ise Nobel Ödüllü Hesaplamalı kimya yöntemlerinin kurucuları olan John Pople ve Walter Khan'ın ilk kez tam karakterize edilmiş kuantum kimyası bilgisayar hesaplama programı olan Gaussianı geliştirmeleridir. (Bachrach, 2007;).

Hesaplamalı kimya, fizik prensiplerinden (kuantum mekanik, moleküler mekanik, moleküler dinamik) türetilmiş matematiksel denklemleri (teorik kimya yöntemleri) kullanarak kimyanın bilgisayar ortamında atomik ve moleküler boyutta modellenmesidir. Bilgisayar teknolojisindeki ve algoritmalarındaki hızlı gelişmeler hesaplamalı kimya alanının da çok hızlı bir şekilde ilerlemesini sağlamıştır ve laboratuvar deneyleri yapmadan da kimya araştırmaları mümkün hale gelmiştir. Böylece deneysel kimya ile teorik kimya arasında bir köprü kurar. Hesaplamalı kimya ile sadece kararlı molekülleri değil, aynı zamanda kısa ömürlü, kararsız ara ürünler ve geçiş hallerini de çalışmak mümkün olur. Bu şekilde, gözlem yolu ile elde edilmesi mümkün olmayan moleküller ve tepkimeler hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bu hesaplamalar ile elde edilen nitel veya nicel sonuçlar, kimyacıların çok faydalı öngörülerde bulunmasını sağlar.

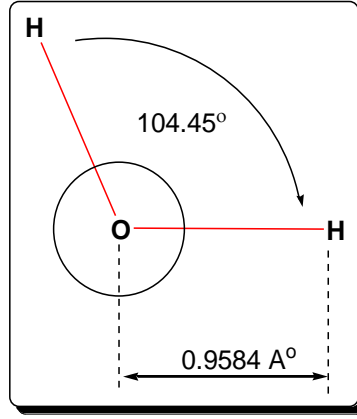
Kimyasal değişimler olurken moleküllerdeki bazı bağlar kırılır yerine yeni bağlar oluşur. Bağ kırılmaları ve oluşmaları femto saniye (saniyenin 10^{-15} katı) mertebesinde gerçekleşen çok çok hızlı olaylardır. Bu kadar hızlı değişimleri izleyebilecek deneysel yöntemler ve cihazlar henüz kullanımda değildir ve bilim dünyasının yoğun bir şekilde üzerinde çalıştığı zor ve önemli problemlerden biridir. İşte hesaplamalı kimya bilgisayar teknolojisini ve teorik kimya prensiplerini kullanarak bu önemli ihtiyacı karşılar. Şöyle ki, hesaplamalı kimyayı bir kimyasal değişimin hızını 10^{15} kat yavaşlatarak izleyebilmemizi sağlayan bir video kamera; aynı zamanda da atom ve molekülleri 10^9 kat büyüterek görmemizi sağlayan bir ultramikroskop olarak düşünebiliriz. Hesaplamalı kimya yöntemleri ile uzayda yıldızlararası boşlukta küçük moleküller arasında gerçekleşen tepkimeleri bilgisayar ortamında kolaylıkla taklit edebilir ve izleyebiliriz. Laboratuvarda deneysel tekniklerle yakalanması ve izlenmesi imkansız olan geçiş konumlarını (aktifleşmiş kompleks) bilgisayar ekranında görebilir hareketlerini izleyip tepkimenin nasıl gerçekleştiğini tüm detayları ile anlayabiliriz. Canlılardaki tepkimeler ise çok büyük dev moleküller (proteinler, enzimler, DNA, RNA vs.) üzerinden gerçekleştiğinden bunları modellemek çok daha karmaşık ve zordur. Çok

zor olmasına rağmen bu kadar büyük moleküllerin değişimleri de modellenenilmekte ve bilim dünyasına (tıp, eczacılık, genetik, biyoteknoloji, biyoinformatik vs.) çok önemli yeni bilgiler kazandırmaktadır. (Gümüş, 2009; Turhan İrak, 2015).

Hesaplamalı kimya günümüzde hızla gelişen ve insanlığın merak ettiği birçok soruya cevap arayan önemli ve vazgeçilmez bir araç haline gelmiştir. İlk zamanlarda sadece deney sonuçlarını desteklemek ve açıklamak amacıyla kullanılan hesaplamalı kimya artık başlı başına yeni bilimsel bilgiler üretebilen, deneylere yol gösterebilen, maddenin yapısını ve etkileşimlerini anlayabilmemizi sağlayan ve keşfedebilen konuma ulaşmıştır. Günümüzde özellikle bazı alanlarda, hesaplamalı kimya ve modelleme olmaksızın yalnızca laboratuvar deneyleri ile hedeflenen sonuçlara ulaşmak imkansız gibidir. Örneğin, yalnızca belirli bir hedef enzime seçici olarak bağlanan, bu nedenle etkileri olmayan, etkinliği çok yüksek modern ilaçların keşfedilmesi moleküler modelleme ve bilgisayar-destekli mantıksal tasarım yöntemleri sayesinde mümkün hale gelmiştir. Bilimsel literatürde hesaplamalı kimya ve molekül modelleme uygulamalarının geldiği noktaları gösteren birçok örnek bulmak mümkündür. Örneğin Stanford Üniversitesinden Pande ve Martinez'in grubu kuantum dinamik simülasyonları ile yaşamın başlangıcının ön safhalarını taklit eden "ab initio nanoreaktör" yapmayı başardılar(Wang ve ark, 2014).

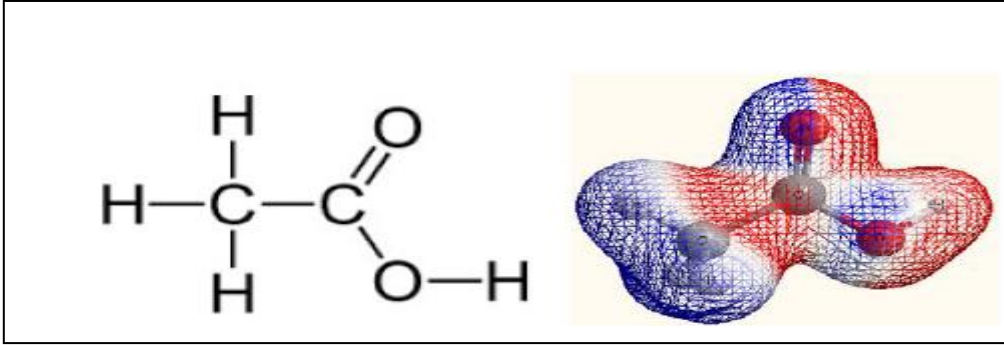
1.7.1.1. Moleküler geometri

Bir molekülde; atomlar arası oluşan bağlar, çevre atomların merkez atom etrafında üç boyutlu yerleşme düzeni, bağlar arası açılar molekülün geometrisini (şekliniyapısını) belirler. Farklı üç boyutlu yapıları olan moleküllerin, reaktivite, polarite, faz, renk, manyetizma ve biyolojik aktivite gibi birçok özelliği de farklı olur (McMurry, 1992). Molekülün uzaydaki konumu, iki atom arasındaki uzaklık, üç atom arasındaki açı ve dört atom arasındaki (ardışık üç bağın) dihedral açısının alacağı farklı sayısal değerler ile ifade edilebilir. (Şekil 1.36).



Şekil 1.36. Su molekülünün O–H bağ uzunluğu ve H–O–H açısı değerleri (Turhan İrak, 2015).

Bir molekülü oluşturan atomların farklı elektronik özellikleri, (bağ yapmamış elektron çifti, elektronegativite v.b) elektronların molekül üzerine nasıl yayılacağını belirler (Şekil 1.37).



Şekil 1.37. Asetik asit molekülünde elektron yoğunluğunun atomlar üzerindeki dağılımının teorik olarak hesaplanması sonucunda elde edilen üç boyutlu gösterimi (Turhan İrak, 2015).

Oksijen karbondan daha elektronegatifdir. Çünkü asetik asitin $-\text{CH}_3$ grubundaki hidrojen atomlarının, $-\text{OH}$ grubundaki hidrojen atomundan daha fazla elektron yoğunluğuna sahip olduğunu, bu nedenle oksijene bağlı olan hidrojen atomunun daha asidik olduğunu söyleyebiliriz.

Meoleküllerin kimyasal tepkimesinin anlaşılması için elektron yoğunluğunun molekül üzerindeki dağılımına bağlıdır. Deneysel olarak elektron yoğunluğunu belirlemek çok zordur. Ama gelişen hesaplamalı kimya yöntemleri ile bunları tespit

etmek artık daha kolay ve anlaşılır hale gelmiştir. Yapılan bu hesaplamalar deneysel verilerin anlaşılmasını teshil etmiştir. Bilgisayar ortamında gerçekleştirilen elektron yoğunluğu hesaplamaları moleküler yapıyı ve reaktiviteyi tanımlamakta kullanılabilir (Carey ve Sundberg, 2007).

Maddenin katı, sıvı ve gaz hallerine göre molekül geometrisi (üç boyutlu yapısı) farklılık gösterebilir. Bu değişim bağ kırılması veya fonksiyonel grup değişiklikleri değildir. Bu değişim bağ açıları, bağ uzunlukları veya dihedral açı değerlerinde bir değişikliktir. Katı halde geometri genellikle karardır ve değişiklik göstermez. Bu yüzden katı haldeki molekül geometrisini tespit etmek, sıvı ve gaz hallerine göre nispeten daha kolaydır. Moleküller arası etkileşimlerin bir maddenin katı, sıvı veya gaz halinde olacağını belirler. Katı halde moleküllerin üç boyutlu yapılarını sabitleyecek kadar kuvvetli olan bu kuvvet, sıvı halde zayıflar ve molekülleri ancak bir arada tutacak kadardır ve üç boyutlu yapıları değişikliğe daha az dirençlidir. Gaz halinde ise moleküller tamamen birbirlerinden ayrılmış durumdadır ve artık moleküller arası etkileşimler moleküllerin hareketlerini sınırlayacak bir faktör olmaktan çıkmıştır (Goldstein, 1985; Turhan İrak, 2015).

1.7.1.2. Geometrik optimizasyon

Geometrik optimizasyon bir maddenin en kararlı halinin geometrik olarak belirlenmesidir. Bu durumu matematiksel olarak ifade edecek olursak, enerjinin koordinatlarına göre birinci türevinin (gradient) sıfır ve ikinci türevinin (kuvvet sabiti) pozitif olmasıdır. Kullanılan bu yöntem kuvvet metodu veya gradient optimizasyonu da denilebilir.

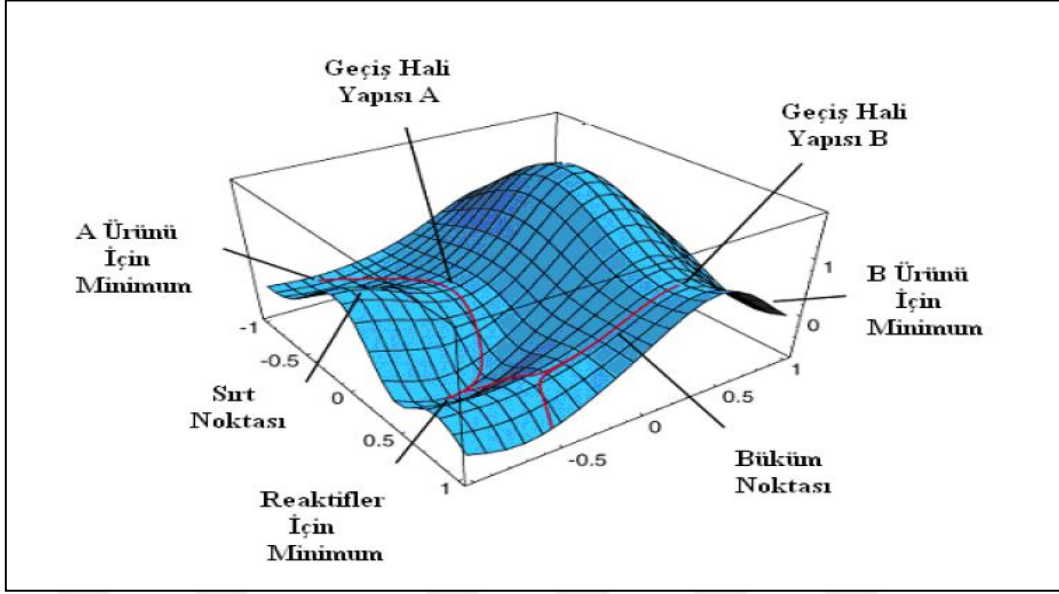
Bilgisayarlı hesaplamalarda, bir molekülün konumu ve belirlenen bir geometri hesaplanabilir. Moleküllerdeki yapısal ve konumsal değişiklikler molekülün enerjisinde ve diğer birçok özelliklerinde kayda değer değişiklikler gösterecektir. Geometrik optimizasyonla bir molekülün en kararlı yapısı elde edilir; yani minimum enerjili stabil moleküler yapı bulunur. Geometri optimizasyon sırasında bağ uzunlukları, bağ açıları ve dihedral açıları optimize edilir. Özetle geometrik optimizasyon, geometrik

parametrelerini değiştirerek moleküler sistemin enerjisini minimum hale getirecek şekilde matematiksel bir prosedürün uygulamasıdır.

Geometri Optimizasyonu Potansiyel Enerji Yüzeyi (PEY) PEY, bütün mümkün atomik düzenlenişler üzerinden atomlar topluluğunun potansiyel enerjisi yoluyla belirlenen çok boyutlu yüzeydir. N atomdan oluşan bir sistemin potansiyel enerji yüzeyi $3N-6$ tane koordinat boyutuna sahip olacaktır. Bu boyut sayısı kartezyen uzayın üç boyutlu olmasının bir sonucudur. PEY, bağ uzunlukları, açılar ve torsiyon açıları cinsinden yani iç koordinatlar ile tanımlanabilir. Farklı moleköl geometrilerinin moleköl enerjisi üzerindeki etkisi, moleküle ait (PEY) lerinin incelenmesi ile görölür. Molekölün enerjisi, çekirdeklerinin konumlarının bir fonksiyonudur. Geometri Optimizasyonu PEY üzerinde özellikle incelenen noktalar en uygun moleküler yapılar karşılık gelen yerel minimumlar (local minimum), tüm PEY üzerindeki en düşük enerjili nokta olan global minimumlar (global minimum) ve geçiş yapısına karşılık gelen eyer noktalarıdır. Eyer noktaları minimumları birleştiren yollar üzerindeki en düşük enerjili bariyerlerdir ve dolayısıyla geçiş durumları ile doğrudan ilgilidirler Bir potansiyel enerji diyagramı (PED), molekölün enerjisini geometrilerinin fonksiyonu olarak gösterir (Cramer, 2004).

PEY, moleküler yapı ile sonuç enerjisi arasındaki ilişkidir. Geometrik optimizasyonu sırasında moleköl yapısında meydana gelen değişiklikler (molekölün konformasyonu) ve mevcut geometriye karşılık gelen molekölün toplam enerjisi, o molekölün PED'ini oluşturur. Bir moleköl için potansiyel enerji eğrileri veya yüzeyi bilinirse denge durumundaki geometriye karşılık gelen minimum enerjili nokta bulunabilir.

PEY vadilerden ve tepelerden oluşur (şekil 1.38). PED çok boyutlu bir grafik olabilir ancak bazı önemli noktaları göstermek amaçlı 3 boyutlu grafik kullanılmıştır (Simons, 2003).



Şekil 1.38. Potansiyel enerji diyagramı (Turhan İrak, 2015).

Bir molekülün özelliklerini hesaplamak için moleküler geometriyi çok iyi tanımlamak bunun için de PEY üzerinde minimumlara karşılık gelen noktaların koordinatlarını bulmak gereklidir. PEY üzerinde minimum aramaya karşılık gelen bu işlem geometri optimizasyondur. Geometri optimizasyonu başlangıç geometrisindeki moleküler yapı ile başlar ve optimizasyon süreci boyunca PEY’i tarar. Gradyan vektörünü sıfır yapan noktalara ulaşılmalıdır. Bu noktalar minimum enerjili durumlara karşılık gelir. $g = (0,0,..)$ PEY üzerindeki bir noktada enerji ve gradyan hesabı yapıldıktan sonra bir sonraki adımda gidilecek yöne karar verilir. Çoğu optimizasyon algoritması enerjinin konuma göre ikinci türevi olan kuvvet sabitlerinden oluşan Hessian matrisi de hesaplar. Kuvvet sabitleri yüzey eğriliğini tanımladıkları için sonradan gidilecek yön ile ilgili bilgi içerirler. Optimizasyon, kuvvetin sıfır olduğu noktaya yakınsandığında süreç tamamlanmış olur. Bunun dışında yapısı, enerjisi, özellikleri, reaktivitesi, spektrumları ve moleküllerin dinamikleri kolaylıkla potansiyel enerji yüzeyleri açısından anlaşılabilir. Çok basit durumlar dışında, potansiyel enerji yüzeyi deneylerle elde edilemez (Gümüş, 2009).

1.7.2. Hesaplama yöntemleri

Hem statik hemde dinamik durumları hesaplamalı kimyada uygulanan yöntemleri kapsar. Çalışılan sistemin büyüklüğüne bağlı olarak zaman ve diğer kaynaklar (örneğin, bellek ve disk alanı gibi) ile doğru orantılı olarak artar. Bu sistem, tek bir molekül, bir molekül grubu, ya da bir katı olabilir. Hesaplamalı kimya yöntemleri son derece doğru ve doğruya çok yaklaşık aralığında değişir; son derece hassas yöntemlerle sadece küçük sistemler için genellikle mümkün olmaktadır (Gümüş, 2009).

Moleküler mekanik ve elektronik yapı kuramları, moleküler yapı ve benzer özellikleri inceleyen iki alan şeklinde sınıflandırılabilir. Elektronik yapı kuramı içerisinde yarı deneysel (semiempirik), moleküler orbital yöntemleri ve ab initio yöntemleri yer alır. Her iki metot da aynı temel hesaplamaları gerçekleştirir. Bu yöntemlerin her birisinin iyi ya da yetersiz olduğu durumlar vardır (Akar, 2011; Turhan İrak, 2015).

1.7.2.1. Moleküler mekanik metotlar

Moleküler mekanik yöntem molekülleri, üç boyutlu şekillerin atomların (toplar) bağlar (yaylar) vasıtasıyla birleşmesi sonucunda oluşan moleküllerdir. Toplar ve yaylardan oluşan bu sistemin (molekül) enerjisini hesaplamak için normal yay uzunlukları ve bunlar arasındaki açılar ile bu yayı germek ve bükme için gerekli olan enerji bilmek gerekiyor. Moleküler mekanik yöntemi, atomları dış yüzeyi eksi yüklü topolar olarak kabul eder ve steroidler gibi büyük moleküllerin geometri optimizasyonları kısa sürede yapılabilir (Karabulut, 2011; Turhan İrak, 2015).

Moleküler mekanik hesaplamaları, moleküler yapının, basit klasik–mekanik modelinin oluşturulmasına dayanır. Bu modelin bazı moleküllere uygulanması başarılı sonuçlar vermiştir (Cook, 1974).

Moleküler mekanik hesaplamaları yapan programlar, bir kimyasal sistemdeki atomlar arasındaki etkileşimleri klasik mekanik kuralları ile tanımlar. Bu programlar oldukça hızlıdır ve temel haldeki bir sistemin enerjisini kolaylıkla hesaplayabilirler.

Moleküler mekanik metotlarının en önemli dezavantajlarından birisi moleküler sistemin elektronik yapıya bağlı olan özellikleri ya da diğer bir ifade ile elektronik yapı hakkında bilgi verememesidir.

1.7.2.2. Elektronik yapı metotları

Kuantum mekaniksel yasalarını kullanarak elektronik yapı metodu geliştirilmiştir. Kuantum mekaniğinde Schrödinger denklemi ile bir molekülün enerjisi belirlenebilir. Schrödinger denklemi çok küçük sistemlerde kullanışlıdır. Büyük sistemlerde uygulanması sağlıklı değildir. Bu nedenle simülasyonla yaklaşık çözümler yapılır.

Genellikle atomlar veya ilgili moleküllerin kabul modelleri, deneysel sonuçlara dayandıkları için diğer (tipik olarak daha az doğru) yöntemler deneysel veya yarı-deneysel olarak adlandırılır.

Hem ab initio hem de yarı deneysel yöntemler, yaklaşımlarını içerir. Bu yaklaşımlar çözümü kolay ve basit olan basitleştirilmiş temel ilkeler ve eşitliklerden, sistem limitleme yaklaşımları ve bunları genellemek için çözümler üretilmesine kadar geniş bir alanı kapsar (Gümüş, 2009; Turhan İrak, 2015).

1.7.2.2.1. Ab initio metotları

Modern fiziğin en temel eşitliklerinden olan Schrödinger denklemine dayanan ve latince “başlangıçtan beri” anlamına gelen elektronların moleküldeki davranışını tanımlayan metodlardır. Bu metodlar kuantum mekaniksel yöntemlere dayanan ve bu yöntemler ile elektronik yapı ve buna bağlı özellikler hesaplanabilir (Turhan İrak, 2015).

Ab initio kelimesi moleküler orbital teorisi prensiplerinin doğrudan uygulanması anlamına gelir ancak başlangıçta tartıştığımız gibi bu tam doğru değildir. Çünkü bazı yaklaşımlar kullanılarak işlemler basitleştirilmiştir. Yine de diğer moleküler orbital yöntemlerine nazaran Moleküler Orbital Teorisi prensiplerinin hemen hemen tamamen uygulandığı, en hassas hesapların yapılabildiği en güvenilir yöntemdir. Ancak, bu

hesapların yapılabilmesi için çok fazla bilgisayar zamanı gerekmektedir (Karabulut, 2011). Çok büyük moleküllere uygulamak mümkün değildir. Moleküldeki atom sayısı (elektron sayısı) arttıkça hesaplar zorlaşmaktadır. Bu teori de kendi içinde seviyelere ayrılmıştır. Seviye arttıkça hesaplamalar daha hassas yapılırlar ve daha güvenilir hale gelir. Büyük moleküller sadece düşük seviyeli yöntemlerle çalışılabilir (Gümü, 2009). Orta ve küçük boyutlu moleküller için ise yüksek seviyeli ab initio yöntemleri ile kesin sonuçlar bulunabilmektedir. Bilgisayar teknolojisindeki hızlı ilerlemeye paralel olarak bu yöntemde gün geçtikçe daha kolay uygulanabilir hale gelmektedir. Çok atomlu sistemlerde atomlar arası etkileşimlerin tanımlanması zor olduğundan dolayı Schrödinger denkleminin çözümü oldukça zor hale gelmektedir. Bu zorluklardan dolayı, kuantum mekaniksel olarak yapılan hesaplamalarda bir dizi yaklaşık yöntemler kullanılır (Yıldız, 2011)

- Hartree–Fock Yöntemi (HF)
- Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (Density Functional Theory, DFT)
- Spin Sınırsız Hartree-Fock Yöntemi (Unrestricted Hartree–Fock, UHF)
- Elektron Korelasyonu ve Konfigürasyon Etkileşim Yöntemi (Configuration Interaction, CI)
- Sınırlandırılmamış Konfigürasyon Etkileşim Yöntemi

Pulay'ın 1969'da ab initio yöntemlerini kullanarak moleküllerinin titreşim spektrumlarının ve kuvvet alanlarının kuantum mekaniksel ile hesaplanması yapmıştır. Bu çalışmada; önerilen metod, kuvvet veya gradyent metodudur. Bu metodunun en önemli özelliği çok atomlu moleküllerin kuvvet alanlarının hesaplanmasında gerçekçi bir yaklaşım sergilediği ve atomlara etki eden kuvvetlerin ab initio metotlarda analitik olarak elde edilebileceği gösterilmiş ve Hartree–Fock (HF) elde edilmiştir (Turhan İrak, 2015).

Kuantum mekaniksel hesaplama yöntemleri için büyük bir gelişme olan Hartree–Fock Yöntemi (HF), Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (Density Functional Theory, DFT) metodları kullanılarak ikinci ve daha üst mertebeden analitik türevleri alınarak spektroskopi büyüklüklerin hesabı için kullanılmıştır (Pulay, 1969; 1987). Birinci türevlerin hesaplanması sonucunda geometrik optimizasyon yapılır.

İkinci türev bize kuvvet sabitini dolayısıyla titreşim frekanslarını verir. Günümüzde kuantum mekaniksel yöntemler ile hesaplama yapan GAUSSIAN XX, GAMESS, HONDO, Q-CHEM gibi paket programların tamamında değişik mertebelerde analitik türevleri kullanılır.

Hartree-Fock (HF) teori

Kuantum mekaniği prensiplerine dayanan hesapsal yöntemler HF-SCF metodunu kullanarak Schrödinger denklemini çözerek moleküllerin enerjilerini bulurlar. Bu denklemin çözümü çok zor olduğundan daha önce bahsettiğimiz bazı yaklaşımlar uygulanır. Schrödinger denklemi;

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (1.1)$$

“Eş. 1.1” ile verilir. Burada \hat{H} , Hamilton moleküler etkileşimleri tanımlayan bir operatör, Ψ moleküler dalga fonksiyonu, E ise moleküler sistemin farklı kararlı durumlarına karşılık gelen enerjilerdir.

Enerjinin açık ifadesi moleküler dalga fonksiyonu Ψ ye bağımlı ise bu HF modeli olarak bilinir. HF modeli elektron korelasyonunu yani etkileşim enerjilerini dikkate almaz (Akar, 2011).

Hartree-Fock yaklaşımına göre elektronların hareketleri ayrıştırılır ve çok elektronlu dalga fonksiyonu tek elektronlu dalga fonksiyonlarının çarpımlarının toplamları olarak yazılır. Elektron-elektron itmesi belli bir orbitaldeki bir elektronun, moleküldeki diğer bütün elektronların oluşturacağı averaj potansiyel tarafından itilmesi olarak düşünülerek hesaplanır. Kuantum mekaniği ilkelerine dayanan hesaplamalı yöntemler, HF metodunu kullanarak, Schrödinger denklemini çözebilir ve enerjileri bulabilirler (Jensen, 1999; Young, 2001; Brasden ve Joachain, 1999).

Böyle hesaplamaların yapılabilmesi için ise Özuyumlu Alan Metodu “Self-Consistent Field”, SCF) metodu denilen iteratif işlemler gerçekleştirilir. Bu işlemler, orbitalleri her döngüde geliştirerek sonunda enerji sabit bir minimum değere ulaşana

kadar devam eder. Ulaşılan bu son duruma “self consistent field”, yani kendi içinde tutarlı alan denir (Şahin ve Gocayev, 2008).

Hidrojen (H) atomunu kuantum mekaniğine göre, tam olarak çözebildiğimiz tek atomik sistemdir. Dalga fonksiyonları çok elektronlu atomları incelemek için türetilmiştir. Hartree başlangıçta tek elektron dalga fonksiyonlarının çarpımından oluşmuş dalga fonksiyonunu, daha sonraki yıllarda Slater ve Fock, Slater determinantı da denilen dalga fonksiyonunu oluşturmuşlardır. Bu dalga fonksiyonu Schrödinger denklemi ile tutarlı alan döngüsü içinde çözüme kavuşur. Bu çözülen dalga fonksiyonları atomdaki elektronları tanımlayan iyi dalga fonksiyonlarıdır. HF, SCF metodunun bir örneğidir. HF teorisinin temelinde yatan bağımsız tek bir parça resmin en basitini elde etmek olan bu teori, bir potansiyel alan içerisinde çoğu elektronların probleminin çözümüne kolaylık sağlar. (Akar, 2011).

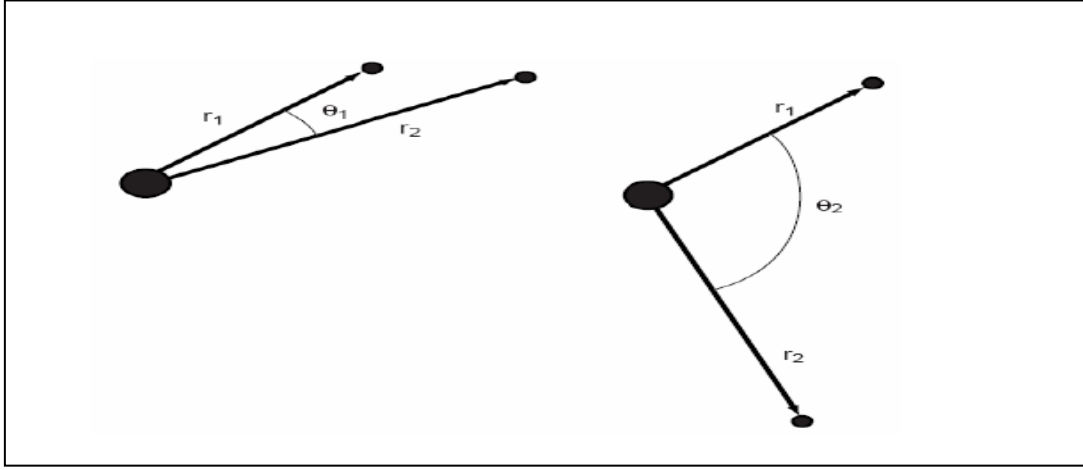
HF yöntemi varyasyon teoremini kullanır. Bu teoreme göre, zamandan bağımsız Hamilton uygulayıcısı için, deneysel dalga fonksiyonu enerjisinin Hamilton değerinden büyük ya da bu değere karşılık gerçek taban durumu eşit bir enerji beklenen değeridir. Bu nedenle, belli bir molekülün, HF enerjisinin gerçek taban durumu enerjisi için bir üst sınır olduğunu gösterir (Gümüş, 2009).

Elektron-elektron etkileşmelerini göz ardı etmesi Hartree ve Fock tarafından verilen SCF metodunun en önemli dezavantajı sayılmaktadır. Bu nedenle anlık elektron–elektron etkileşmelerinin çok önemli olduğu durumlarda HF, SCF teorisi yetersiz kalmaktadır. Bu eksiklik çeşitli ab initio metotlarda, Elektron Korelasyon Etkisi (CI) biçiminde, anlık elektron–elektron etkileşmelerinin SCF hesaplamalarına dâhil edilmesi ile çözülmeye çalışılır.

Elektron korelasyonu

HF teorisinin en önemli eksiği elektronlar arasındaki etkileşimi tam olarak yansıtamamasıdır. Tek elektron konfigürasyonuna dayalı olduğundan her bir elektron belli bir orbitale tayin edilmiştir. Ne kadar büyük ve esnek temel küme kullanılırsa kullanılsın Schrödinger denklemi tam olarak molekülün gerçek durumunu ifade edemez. Bu eksikliği gidermek için Hartree-Fock teorisinin de ötesine geçebilecek

dalga fonksiyonları türetmek gerekir. Bir kuantum sisteminde, elektron-elektron etkileşimini elektron korelasyonu kavramıyla açıklayabiliriz. HF hesaplamalar elektron korelasyonu içermez. Bu, HF elektron–elektron etkileşimi dikkate alındığında açığa çıkan değil elektron itme ortalamasını ele alır, anlamına gelir. HF teorisi içinde bir atom etrafında bir yerde bir elektron bulma olasılığı çekirdeği arasındaki mesafe ancak diğer elektronlar için mesafe tarafından belirlenir (Şekil 1.39). Bu fiziksel olarak doğru değildir, ancak HF metodu tanımlayan merkezi alan yaklaşımının, bir sonucudur (Young, 2011; Turhan İrak, 2015).



Şekil 1.39. HF kuramı içinde aynı ihtimali olan bir atomun elektron–elektron etkileşimi (Turhan İrak, 2015).

Elektron korelasyon etkisini hesaplayan, Møller–Plesset (MP2) (Møller ve Plaset, 1939), CI, pertürbasyon teorisi (Many Body Perturbation Theory, MPn, burada n düzeni düzeltme), DFT ve birleşik küme teorisi metotları en yaygın kullanılan hesaplama yöntemleridir. (Cizek, 1966; Cizek, 1969; Bartlett, 1989). Bunun yanı sıra elektron korelasyon etkisini hesaplamalarına dâhil eden SCF metotları da mevcuttur ve 'Post SCF' metotları olarak bilinir. Elektron korelasyonun hesaplara dahil edilmesiyle hesaplanan enerjileri ve moleküler geometrileri güvenilir sonuçlar doğurduğundan oldukça bir öneme sahip olmuştur.

HF yönteminde bilgisayarın merkezi işlem birimi (CPU) süresi, büyük bellek ve disk alanı gerektirmesi gibi problemler dezavantaj olarak görülmektedir. Bunlar korelasyon hesaplamaları için de dezavantajdır. Bu durum ancak, son derece hassas

çözümler için molekülün bir düzine veya daha az elektron içerermesiyle elde edilebilir. Fakat, birçok deneysel tekniğin doğru ve güvenilir sonuçlar verdiği için orta boyutlu organik moleküllerinden elde edilebilir. Demek oluyor ki korelasyon büyük moleküllerin tanımında oldukça önemli bir konuma sahiptir. (Gümüş, 2009).

Yoğunluk fonksiyoneli teorisi (DFT)

Ab Initio yönteminde kullanılan enerji ifadesini hesaplamaları zorlaştırmayacak şekilde biraz değiştirerek HF yönteminin eksikliklerini gidermeye çalışır. X terimi yerine toplam elektron yoğunluğunu (ρ) simgeleyen iki yeni fonksiyon kullanılır. Enerji ifadesi elektron yoğunluğu ρ 'ye bağımlı ise bu yöntem DFT denir.

DFT yöntemi dalga fonksiyonunu değil elektron yoğunluğunu hesaplayan Schrödinger denkleminin çözümüne dayanır. Bu metod eskilere nazaran yeni bir metottur. Toplam elektron yoğunluğu fonksiyonu olarak bir sistemin enerjisi düşüncesi 18.yüzyılın ilk çeyreğinde Fermi (Fermi, 1927) ile Thomas (Thomas, 1927) tarafından bahsedilmiştir. DFT'nin temelinde 1964 yılında Hohenberg ve Kohn (Hohenberg ve Kohn, 1964; Parr ve Yang, 1989) tarafından ortaya konmuş olan iki ana teorem vardır. Bunlardan ilki, Durağan bir kuantum mekaniksel sistemin her gözlenebilir, örneğin enerji, prensipte tam olarak sadece temel hal yoğunluğundan hareketle hesaplanabilir. Yani her gözlenebilir temel hal yoğunluğunun bir fonksiyoneli olarak yazılabilir. İkincisi ise, Temel hal yoğunluğu, varyasyonel metod kullanarak tam olarak hesaplanabilir. Born-Oppenheimer yaklaşımına göre, elektronlardan oluşmuş sistemde çekirdeklerin konumları sabit kabul edilir. Taban durumunda sistemin toplam enerjisini minimum yapan çekirdek koordinatları seçilir. Dolayısıyla böyle bir çekirdek alanında elektron yoğunluğu dahil her şey sistemin toplam enerjisini en düşük yapacak şekilde kendilerini ayarlarlar (Atkins, 1996).

DFT kuantum mekaniğinde Slater'in çalışmalarına göre geliştirilmiştir. Bütün ab initio yöntemleri, spin yörüngeleri ile sonuç veren ve elektron korelasyonlarını hesaba katan HF yaklaşımı ile başlar. Bu yöntemler ile yapılan hesaplamaların güvenilirliğinin yüksek olmasına karşın yoğun ve geniş moleküllere kolaylıkla uygulanamaz. Ancak, DFT metotlarında bu değerlerde hesaba katılır. DFT modelinde elektronların birbirlerini

itme ve birbirlerinden uzak durma eğilimleri sistemin elektron yoğunluk dağılımını etkiler. Elektron etkileşiminin (korelasyon) oluşturduğu bu enerji, elektronların korelasyon enerjisi elektronların o bölgede bulunma yoğunluğuna dayanan bir dağılım fonksiyonunun integrali ile hesaplanır.

Kinetik enerji toplam enerjiye büyük bir katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle bile Thomas–Fermi–Weizsäcker modelinin kinetik enerjisindeki % 1 hata bile kantitatif bir öngörü aracı olarak kullanılması DFT yöntemiyle engellenmiştir. Bunun için DFT büyük ölçüde 1965’e kadar göz ardı edilmiştir. Kohn ve Sham elektron yoğunluğunun işlevsel olarak temel enerji hesaplama sorununu formüle ettiğinde seçilen etkili bir potansiyeli etkileşmeyen elektronların farazi bir sistemi getirerek tek parçacıklı Schrödinger eşitsizliğinin çözüm seti olarak çözmüştür (Kohn ve Sham, 1965). Temel durumu elektron yoğunluğu gerçek bir sistem olarak aynıdır. Kohn ve Sham’ın matematiksel metodu kinetik enerji için fonksiyon açısından enerji fonksiyonu olarak yazılmıştır. Enerji fonksiyonunu minimum yapan yoğunluğun bulunmasını sağlayan denkleme *Kohn–Sham denklemleri* denir. Bu yeni formülasyon ile kinetik enerjinin büyük bölümünü tam olarak iyileştirmeleri mümkün olmuştur. Böylelikle, günümüzün en başarılı ve kabul edilen hesaplamalı kimya yöntemi olan DFT temel ilkeleri oluşturulmuştur (Turhan İrak, 2015).

B3LYP karma yoğunluk fonksiyonu teorisi

Becke-tipi 3-parametrelili Lee-Yang-Parr modeli olarak adlandırılan B3LYP karma yoğunluk fonksiyonu kuramı hem HF hem DFT modellerinin kapsadığı hesaplamaları aynı anda sağlar. Dalga mekaniğine dayanan HF teorisi kinetik enerji için uygunken, değiş tokuş enerjisi için iyi sonuç vermedikleri için bu metotla korelasyon enerjileri hesaplanamaz. DFT modelleri hem değiş tokuş enerjisi hem de korelasyon enerjilerini daha iyi hesaplar. Böylece tam enerji ifadesi için saf HF veya saf DFT modelleri yerine, bu modellerin her ikisinin enerji ifadelerinin, toplam elektronik enerji ifadesinde kullanılmaları sonucu, karma modeller üretilmiştir. Bu modeller toplam enerji, bağ uzunlukları, iyonizasyon enerjileri gibi birçok büyüklükleri saf modellerden daha iyi hesaplamaktadır (Gümüştüfek, 2013).

Değişim–bağıntı enerjisi iki ayrı terime ayrılmıştır: Her ne kadar bu ayrımın doğruluğu şüpheli olsa da birincisi değişim terimi ve ikincisi bağıntı terimidir. Değişim terimi aynı spindeki elektronların etkileşimlerini vurgularken, bağıntı (korelasyon) terimi farklı spindeki elektronların etkileşimlerini vurgulamaktadır. Bu iki terim de elektron yoğunluğu için fonksiyoneldir. Uyumlu işlevsellik sırasıyla değişim ve bağıntı fonksiyonelliği olarak bilinmektedir. Hibrid fonksiyoneller değişim–bağıntı enerji fonksiyonellerinin DFT içindeki yaklaşımlarını HF teorisinin değişim ve korelasyon (bağıntı) kaynaklarıyla birleştirilmelerinden oluşur. Gerçek değişim enerji fonksiyoneli yoğunluktan ziyade Kohn–Sham orbitallerine göre ifade edildiği zaman yoğunluk fonksiyonelleri olarak belirtilir (Gümüş, 2009;Turhan İrak,2015).

HF değişimiyle, hibritleşme atomizasyon enerjisi, bağ uzunluğu ve titreşim frekansları gibi birçok molekül özelliklerini; yetersiz ab initio fonksiyonlarıyla açıklanan şeyleri sade bir şemayla sağlanmıştır (Perdew, 1996).

Hibrid yoğunluğu fonksiyonellerin için bazı örnekleri, B3LYP (Becke, 1996), B3P86 (Becke, 1988), B3PW91 (Perdew, 1991), BHandHLYP (Lee ve ark., 1998). Yoğunluk fonksiyonel yaklaşımını açıklayan hibrid yaklaşımı Axel Becke tarafından bulunmuştur (Becke, 1993). Literatürde, kinetik enerji fonksiyonelleri (H28, TF27,...), değiş tokuş enerji fonksiyonelleri (F30, D30...) ve korelasyon enerji fonksiyonelleri (LYP,VWN,...) gibi enerji fonksiyonelleri çok sık karşılaşılan fonksiyonellerdir. Karma modelde bu enerji ifadeleri birleştirilerek yeni bir enerji ifadesi elde edilebilir. Becke, değiş tokuş ve korelasyon enerjisi için karma modeli ortaya çıkarmıştır. Becke'nin önerdiği karma modeller BLYP ve B3LYP'dir. Bu karma modellerin en iyi sonuç verenlerinden biri; LYP korelasyon enerjili üç parametrelilik Becke karma metodu B3LYP'dir (Turhan İrak, 2015).

Temel setler (Baz kümeleri)

Atomik orbitallerin matematiksel ifadesine temel set denir. Moleküllerin atomlardan oluşması ve aynı cins atomların farklı moleküllerde benzer özellikler göstermelerinden dolayı moleküler orbital atomik orbitallerin lineer toplamları olarak yazılabilir.

Bir baz kümesi belirlenecek ağırlıklar veya katsayıları ile bu fonksiyonların lineer bir kombinasyonu olarak genişletilmiş moleküler orbitalleri oluşturmak için kullanılan fonksiyonlar kümesidir. Genellikle bu fonksiyonlar atomlar üzerinde yoğunlaşmış olan atomik orbitallerdir, fakat fonksiyonlar ortaklanmamış elektron çiftinde veya bağlarda yoğunlaşmıştır ve bir p orbitalinin iki lob merkezinde kullanılmıştır. Ayrıca, temel setler düzlem dalgaların bir kesim aşağı kümelerinden oluşan dalga boyu, özellikle periyodik sınır koşullarıyla sistemlerini içeren hesaplamalarda sıklıkla kullanılır.

Modern hesaplamalı kimyada, kuantum kimyasal hesaplamalar genellikle temel fonksiyonların sonlu kümesi içinde yapılmaktadır. Bu durumlarda, incelenmekte olan dalga fonksiyonları tüm vektörler, ve bu bileşenler, kullanılan temel set fonksiyonlarının doğrusal bir kombinasyon halinde katsayılarına tekabül eden bir bileşen olarak temsil edilmektedir. İşlemler bu temel kümede matrisler olarak temsil edilmektedir.

1951 yılında Roothan HF orbitallerinin, bilinen bazı fonksiyon kümelerinin lineer kombinasyonları şeklinde yazılabileceğini ortaya koymuştur. Bunun üzerine, ana iki önemli temel küme geliştirilmiştir.

1. Slater tipi orbital (STO)
2. Gaussian tipi orbital (GTO)

Moleküler hesaplamalar yapıldığında, her bir atom çekirdeği etrafında moleküllerle birlikte merkezde yer edinmiş, atomik orbitallerinin sonlu sayıda atomik orbitallerinden oluşan bir temel, yaygın olarak kullanılmaktadır. Başlangıçta bu atomik orbitaller, çekirdekten belirli katsayılarla parçalanmış (azalan) bir dizi fonksiyona karşılık gelen, Slater orbitalleriydi. Daha sonra Boys tarafından bu Slater tipi orbitallere, Gaussian orbitallerinin lineer kombinasyonları şeklinde yaklaşılabilirliği fark edilmiştir. Bunun nedeni üst üste binen ya da diğer integralleri Gaussian temelli fonksiyonlarla hesaplamının daha kolay olmasıdır (Levine, 1991; Turhan İrak, 2015).

Bugün yüzlerce Gaussian tip orbitallerden (GTOs) oluşan temel setler vardır. Bunların en küçüklerine atomlardaki bütün elektronları temsil eden, minimal setler denilmektedir. En büyükleri ise her bir atomun üzerinde yüzlerce temel fonksiyonları

içerir. GTO ile integraller daha hızlı hesaplanabildiği için, bu tip fonksiyonlar günümüzde daha popüler olarak kullanılmaktadır.

Bunlarla ilgili, dört seviye temel küme geliştirilmiştir ve aşağıda kısaca belirtilmiştir (Schaefer, 1972; Hehre ve ark., 1986; Davidson ve Feller, 1986).

- Minimal Basis Set; STO ve GTO fonksiyonlarının karışımı ile elde edilmiştir. (STO-nG) : STO-3G, STO-4G gibi.
- Split-Valence Basis Set; GTO fonksiyonlarının kullanılması ile elde edilmiştir. 4-21G, 6-31G gibi.
- Polarization Basis Set; Polarizasyon temel kümeleri ile elde edilmiştir. 6-31G*, 6-31G** gibi.
- Difüzyon Fonksiyonları; Geniş s ve p orbital fonksiyonlarının tanımlanması ile elde edilmiştir. 6-31+G*, 6-31+G** gibi.

Split valans temel setler orbitallerin büyüklüğünü değiştirir fakat şeklini değiştirmez. Polarize temel setler ise bir atomun taban durumunu tanımlamak için gerekenden daha fazla açılal momentumu orbitallere ekleyerek orbitallerin şeklini değiştirir.

Minimum bir temel set (örneğin; STO-3G) olan, moleküldeki her bir atomda, tek bir temel set fonksiyonu her orbital için HF hesabında serbest atom üzerinde kullanılır.

Minimal temel setler için en yaygın ekleme muhtemelen polarizasyon fonksiyonlarının yanı sıra bir yıldız işareti (*) veya (d) ile ifade edilmiştir (Pople tarafından geliştirilen temel setlerin isimleri (Dartnall, 1972)). İki yıldız işareti (**) veya (d,p), polarizasyon fonksiyonlarının hafif atomlara da (hidrojen ve helyum) eklendiğini gösterir.

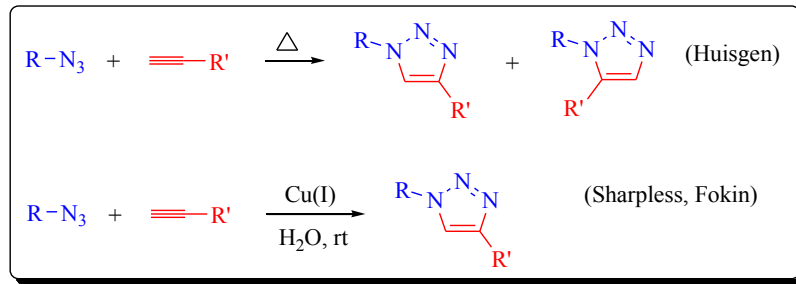
Temel setlere diğer bir yaygın ekleme, artı (+) işareti le gösterilen, Pople tip setlerinin (örneğin 3-31G, 6-31G) belirttiği difüzyon fonksiyonları ve genişletilmişten (augmentin) gelen aug ile gösterilen Dunning tip (örneğin cc-PVDZ, cc-PVTZ) setlerdir (Taherpour ve Shafiei, 2005). İki artı (++) işareti hafif atomlara (helyum ve hidrojen) difüzyon fonksiyonlarının da eklendiğini gösterir. Bunlar daha çok atom orbitallerinin kuyruk kısımlarını ifade eden, atom çekirdeğinden uzak, yüzeysel Gaussian temel fonksiyonlarıdır. Bu ek temel fonksiyonlar anyonlar ve diğer büyük

moleköl sistemlerinin dikkate alındığı durumlarda önemli olabilirler. Bu daha doğru atom çekirdeklerinden uzak olan atom orbitalleri, bir kuyruk kısmını temsil çok basit Gauss temel fonksiyonları vardır. Anyon ve diğer büyük moleküler sistemlerin düşünüldüğü zaman bu eklenen basit fonksiyonlar önemli olabilir (Gümüş, 2009) Kohn–Sham orbitalleri her bir yenilemede normal olarak temel fonksiyonlar seti olarak ifade edilirler. Bu anlamda Kohn–Sham eşitsizlikleri çözüm temel fonksiyonlarının lineer kombinasyonlarının katsayısını saptamasıyla uygunluk gösterir, HF hesaplamalarında yapılanla benzer bir yol içerir. Bu nedenle temel setin seçimi DFT hesaplarında büyük önem taşır (Turhan İrak, 2015).



2. KAYNAK BİLDİRİŞLERİ

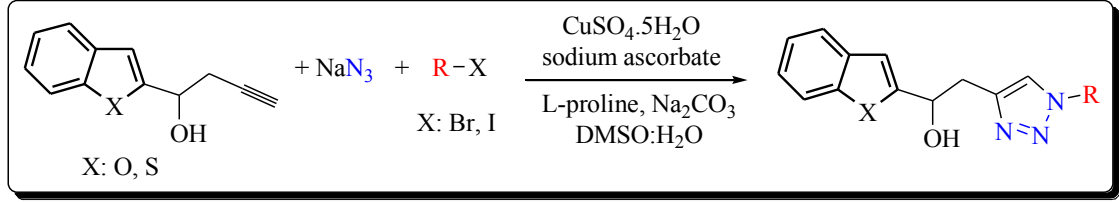
1,2,3-triazoller heterosiklik kimyada önemli bir konudur. İlk heterosikller on dokuzuncu yüzyılda von Pechmann (1888) tarafından hazırlanmıştır. Ayrıca 1,2,3-triazol türevleri, geniş biyolojik aktivite yelpazesi nedeniyle belirgin bir önem kazanmıştır. Geleneksel antibiyotiklere karşı artan direnç nedeniyle yeni antimikrobiyal ajanların hazırlanmasına artan bir talep vardır. 1,2,3-triazoller; farmasötikler reseptörler, florlanmış hidrojeller, antibiyotikler, antitüberküler ajanlar, ligandlar, yüzey aktif cisimler ve nükleozitler geniş uygulamaları nedeniyle önemli bir organik bileşik sınıfıdır. Son yıllarda sıkça gündeme gelen, temelleri 2001 yılında Sharpless ve çalışma arkadaşları tarafından sağlamaştırılan Click kimyası organik sentez dünyasına yeni bir yaklaşım getirmiştir. Sharpless ve çalışma arkadaşları, Click kimyasını, faydalı yeni bileşiklerin hızlı sentezi için güçlü, yüksek güvenilirlik ve seçici reaksiyonlar kümesi olarak tanımladılar. Bir Click reaksiyonunun örneği, 1963 yılında Rolf Huisgen azid ve alkinin 1,3-dipolar siklokatalizasyonu ile triazol sentezlemiştir (Huisgen, 1963). Yüksek sıcaklık gerektirmesi ve iki regioizomerin karışık olarak elde edilmesinden dolayı bu yöntem 'Click' tepkimesi olarak çok başarılı olmamıştır. Sharpless ve Fokin 2002 yılında sulu ortamda, oda sıcaklığında bakır-katalizörlü siklokatalizasyonla (CuAAC) 1,4-disübstitüe triazol türevlerini seçici olarak sentezlemiştir (Şekil 2.1) (Rostovtsev ve ark., 2002).



Şekil 2.1. Triazol sentez yöntemleri.

Gümüş ve araştırma grubu 2015'te enantiyomerce zenginleştirdikleri benzotiyofen ve benzofuran temelli homoproparjil alkollerden tek kap sentez

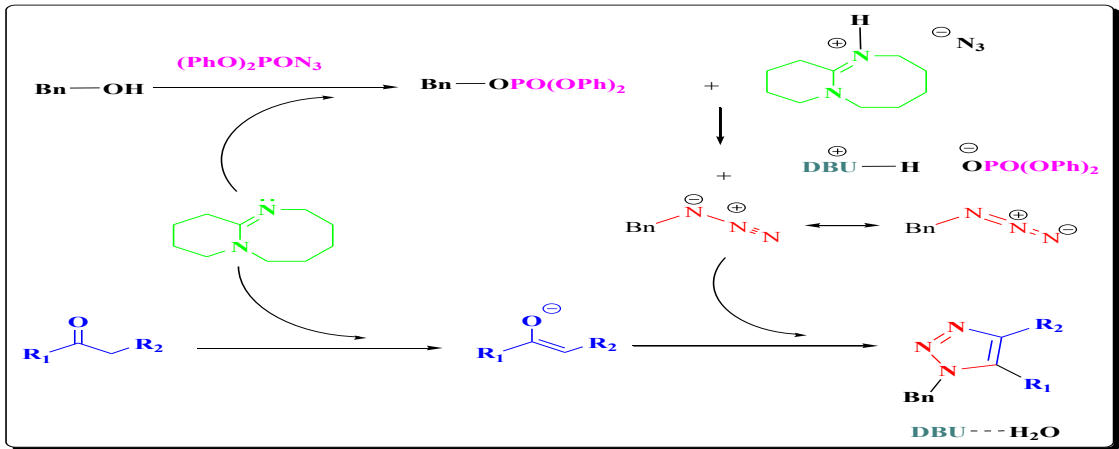
yöntemiyle çeşitli kiral 1,4-disüstitüe 1,2,3-triazol türevlerini yüksek verimlerle sentezlemiştir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Kiral 1,4-disüstitüe 1,2,3-triazol türevlerinin tek kap sentezi.

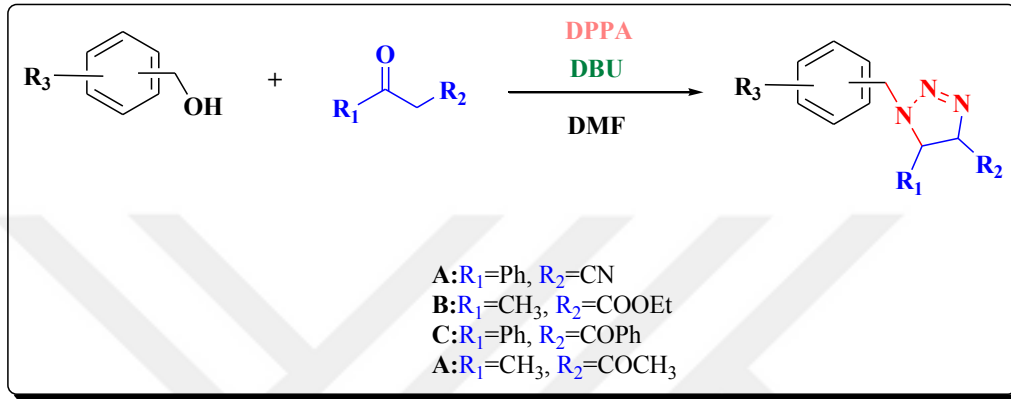
Patlayıcı ve zehirli organik azid tepkimeye girerek triazol yapısı elde edilir. Tek kap sentez metodunun pek çok avantajı vardır. Bunlar; zaman ve maliyeti düşürür, hızlıdır, güvenilirdir (patlayıcı ve zehirli organik azidler izole edilmediği için) ,çok çeşitli substratlara uygulanabilir, ara ürünlerin izolasyonu yapılmadığı için verim yüksek olur, 1,4-disüstitüe tek izomer olarak elde edilir. Son yıllarda tek kapsentezinin avantajlarını kullanarak yeni 1,2,3-triazol türevlerinin sentezlenmesi için çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Aşağıda yapılan çalışmalara yer verilmiştir.

González-Calderón ve ark. (2015), basit bir sentez yöntemi olan tek kapmetodunu kullanarak, benzil alkollerden 1,4,5-trisüstitüe edilmiş 1,2,3-triazolü verimli bir şekilde sentezlemeyi başarmışlardır.



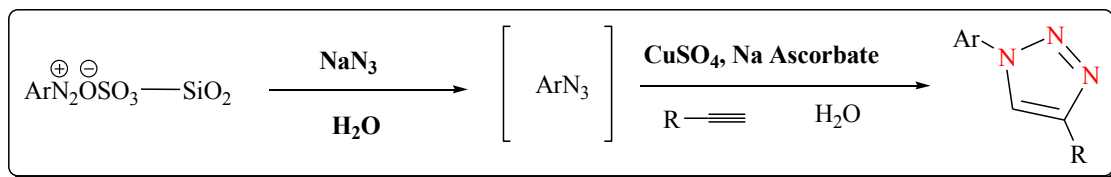
Şekil 2.3. Azid-enolat [3+2] döngü yükü için önerilen makul mekanizma.

Difenilfosforil azit (DPPA) ve aktif ketonların varlığında, 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) kullanılarak bir azid-enolat [3+2] siklorasyonu oluşumu meydana getirmişlerdir (Şekil 2.3). Bu mekanizmadan yola çıkarak Aktif ketonlarla eşleştirerek 1,4,5-trisüstitüe edilmiş 1,2,3-triazollerin benzilik alkollerden sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.4).



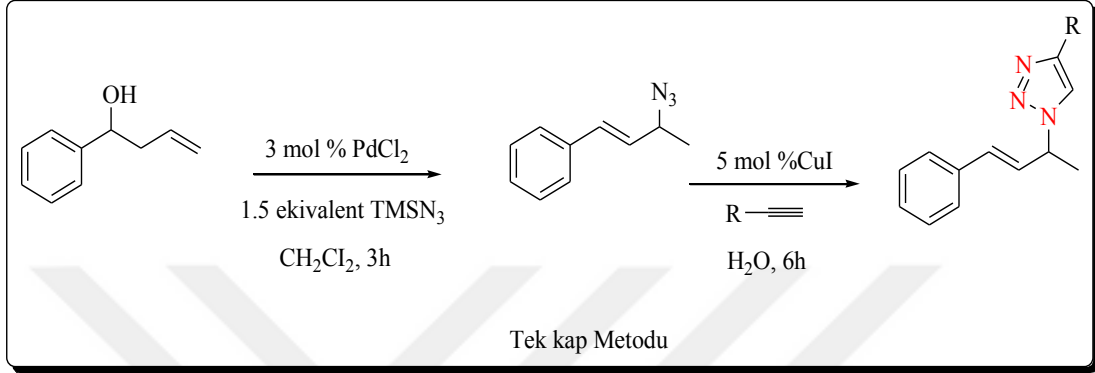
Şekil 2.4. Aktif ketonlarla eşleştirerek 1,4,5-trisüstitüe edilmiş 1,2,3 triazollerin benzilik alkollerden sentezi.

Zarei (2012), 1,4-süstitüe 1,2,3-triazollerin bakır-katalize edilmiş sentezi için tek kap metodunu kullanarak, arildiazonyum silisansülfatlar ve sodyum azitin tepkimesi yoluyla yerinde aril azitlerin üretilmesi, ardından bir terminal alkinle birleştirilerek ürün ortaya çıkarmıştır (Şekil 2.5). Bu reaksiyonlar su içinde oda sıcaklığında herhangi bir ilave ligand kullanılmadan gerçekleştirmiştir.



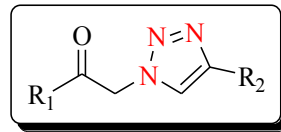
Şekil 2.5. 1,4-disüstitüe 1,2,3-triazollerin yek kap sentezi.

Reddy ve ark. (2010), aliklik azitleri sentezleyerek ve homoalil alkolleri kullanarak 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazolleri tek kapmatoduyla sentezlemiştir. Alilik azitlerin sentezi, aktive olmamış olefinlerin paladyum katalizli hidroazidasyonunu çift bağ göçüyle meydana gelmiştir (Şekil 2.6).



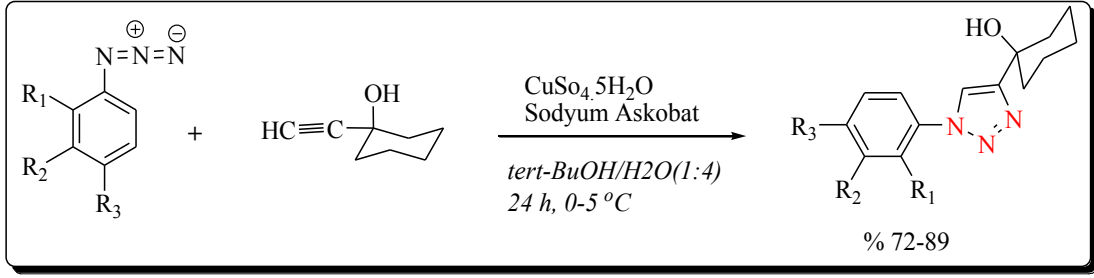
Şekil 2.6. Homoalil alkolleri kullanılarak 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazollerin tek kap metoduyla sentezi.

Kumar ve ark. (2011), iki 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazol sınıfı, aqua Polietilen glikol (PEG) varlığında α -tosiloksi ketonlar / α -halo ketonlar, sodyum azit ve terminal alkinlerin tek kapreaksiyonu ile click kimyası yaklaşımını kullanarak sentezlemiştir. Sentezlenen bu 1,2,3-triazol bileşikleri, Src kinaz inhibitör aktiviteleri için kullanılmıştır (Şekil 2.7).



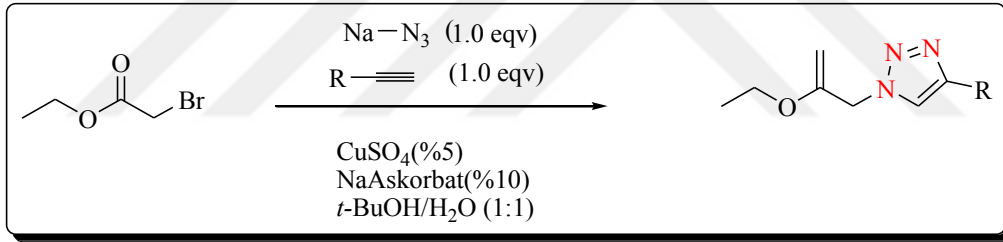
Şekil 2.7. Src kinaz inhibitör aktiviteleri için sentezlenen 1,2,3-triazoller.

Jabeen ve ark. (2016), 1,4-Disübstitüe-1,2,3-triazoller Cu(I) katalizli Click reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Burada azidler, elektron veren ve elektron çeken gruplarla 1,3-dipol olarak ve terminal alkin olarakta 1-etinil-1-sikloheksanol kullanılmıştır (Şekil 2.8).



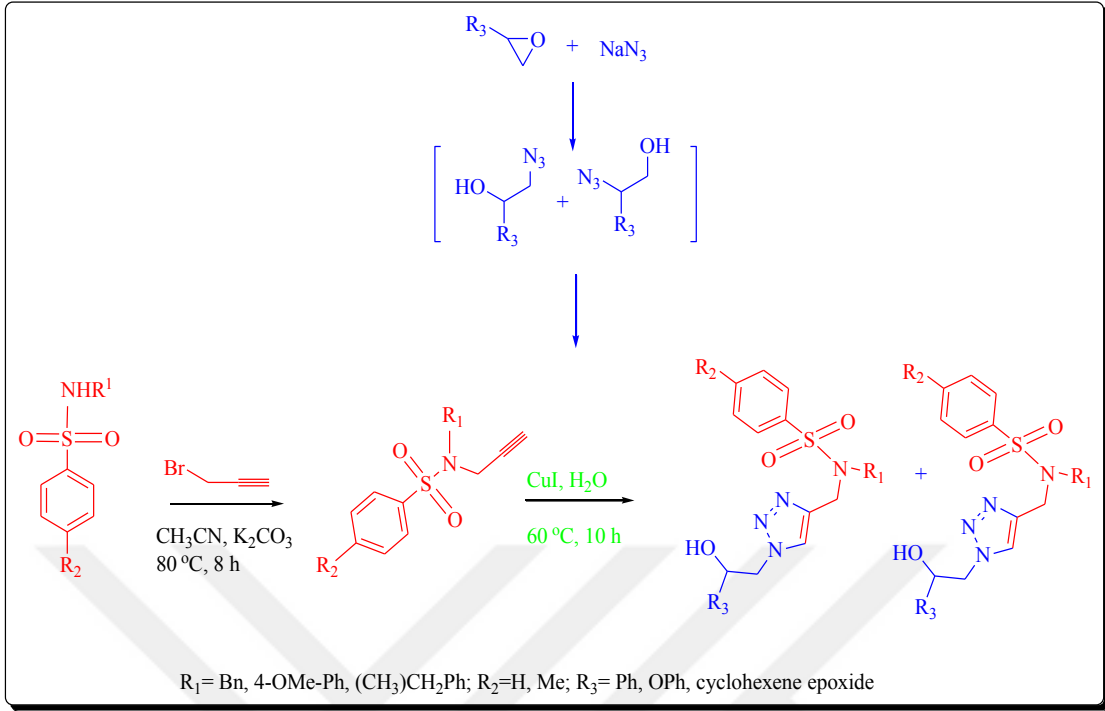
Şekil 2.8.Triazollerin sentezi.

Odlo ve ark. (2007), 1,4-Disübstitüe edilmiş 1,2,3-triazollerini, 1,3-dipolar siklokatalıma ile yerinde üretilen azitler ve terminal asetilenler arasında yüksek verimli Cu(I) katalizörü eşliğinde elde etmişlerdir. Tek kap metodunun önemi bu çalışmada vurgulanmıştır. Çünkü bu metod, iki aşamalı bir prosedür ile çoğu işlevsel grubu pasifize ederek, potansiyel olan toksik ve patlayıcı organik azitlerin izolasyonunu sağlar (Şekil 2.9).



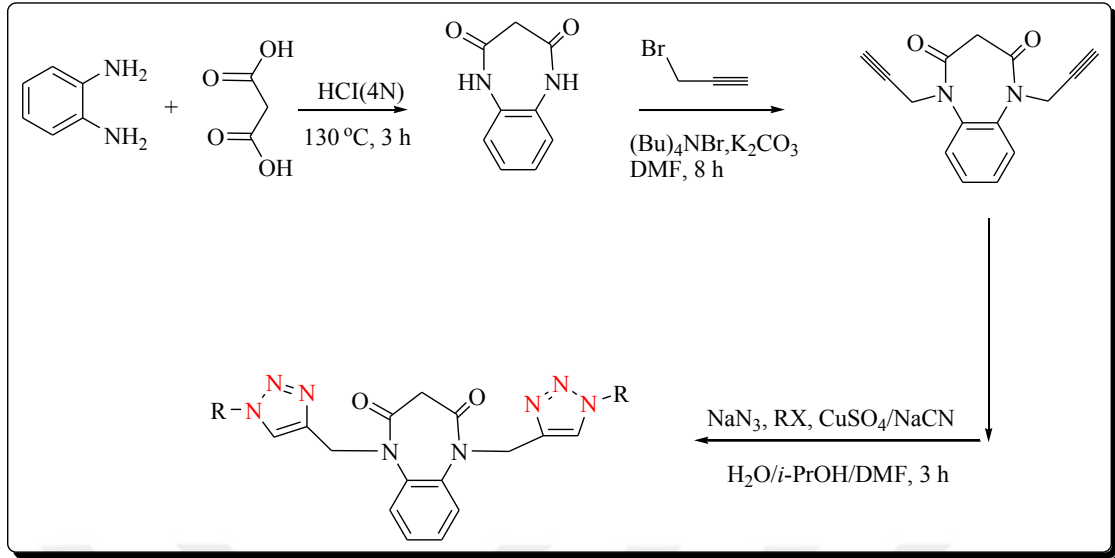
Şekil 2.9. % 80-94 verimlerde elde edilen 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazoller.

Taheri ve ark. (2018), N-propargilsülfonamidler, sodyum azit ve epoksit türevlerinin tek kap metodu kullanarak, iki-aşamalı, üç-bileşenli reaksiyonu yoluyla mükemmel verim ve yüksek regioseçici yeni hidroksimetillenmiş 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazol bazlı sülfonamidler sentezlemeyi başarmışlardır. Bu çalışmada, hafif reaksiyon koşullu ve çevre dostu olması, ticari olarak temin edilebilir ve ucuz başlangıç maddeleri, geniş kapsamlı ve rahat çalışma mevcut yöntemin temel özellikleridir. Model yapının Li^+ ve Na^+ iyon eğilimleri, bu ürünlerin koordinasyon kimyasında ligand olarak uygulanabilirliğini bulmak için yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) çalışmaları ile araştırılmıştır (Şekil 2.10).

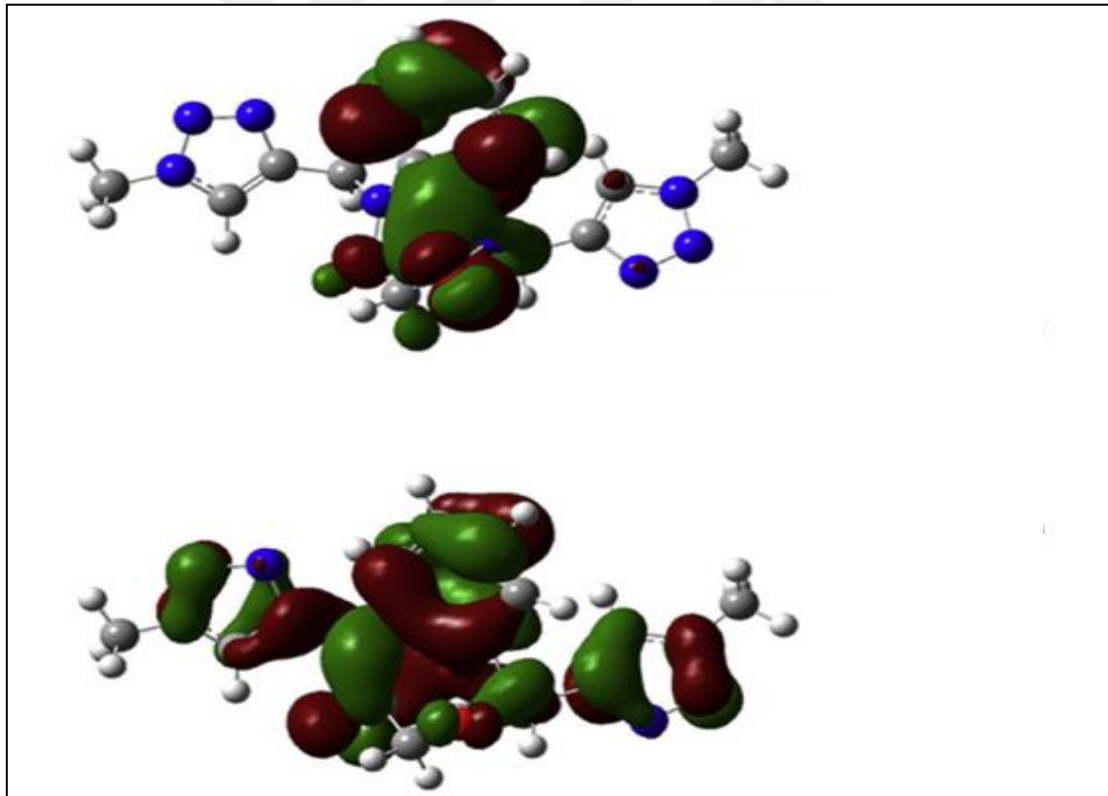


Şekil 2.10. Hidroksimetillenmiş 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazol bazlı sülfonamid türevlerinin verimli sentezi.

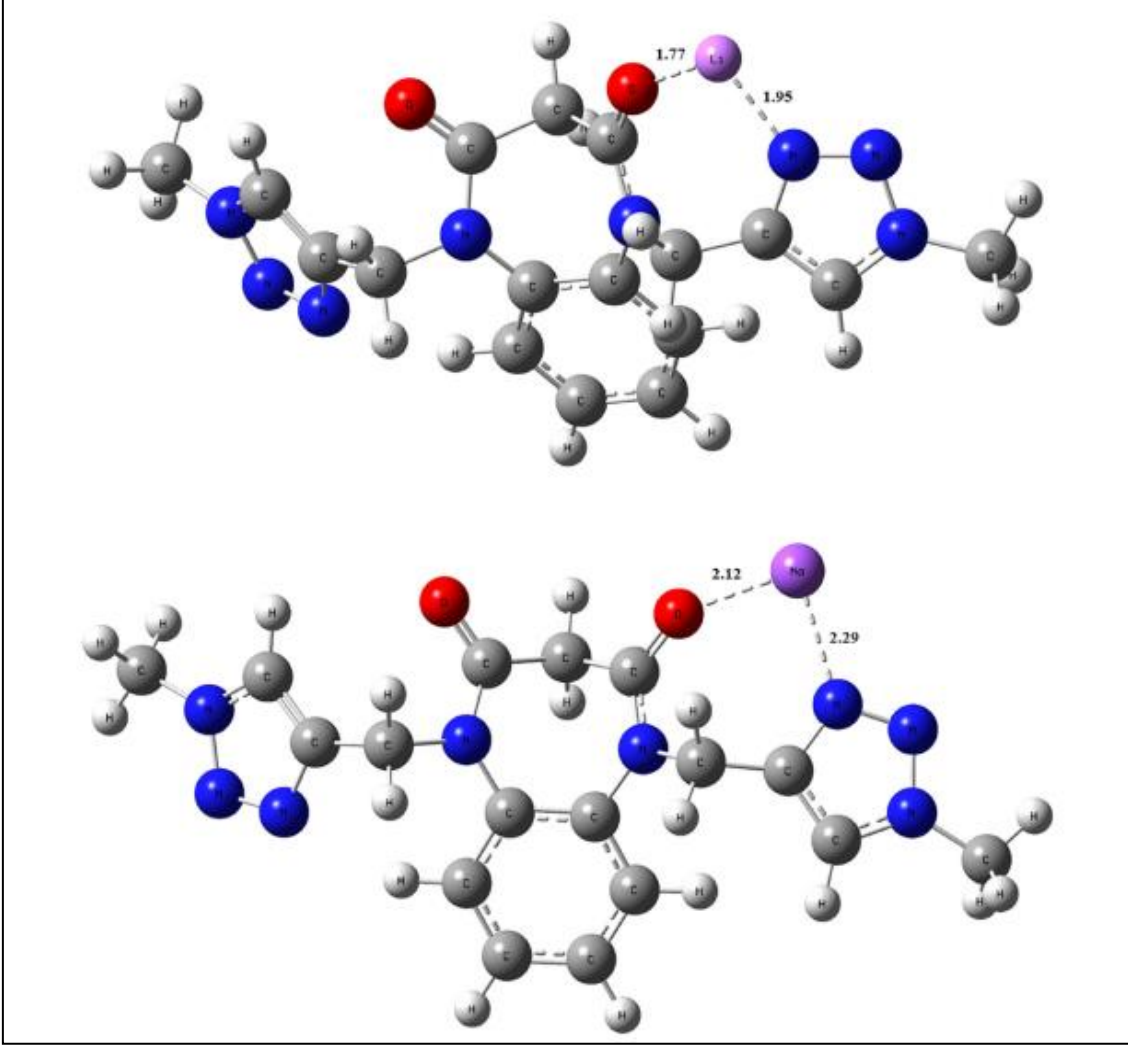
Paghandeh ve Saeidian, (2018), pratik olarak güvenilir olan tek kap metoduyla sıralı amidasyon, proparglasyon ve azit alkin [3+2] siklokattılma reaksiyonu ile yeni 1,5-bis (N sübstitüe 1,2,3-triazol) benzodiazepinedion türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.11). Elde edilmek istenen ürünler, CHN analizi, ^1H ve ^{13}C NMR ve ESI-MS spektroskopisi ile tanımlanmışlardır. Kısa reaksiyon süresi, iyi verimler (% 55- 91) elde edilmesi, hafif reaksiyon koşulları ve kolayca bulunabilen ve daha az pahalı başlangıç malzemeleri bu çalışmanın avantajlarıdır. Karakteristik yapının doğal bağ orbital yük dağılımı ve HOMO-LUMO (Şekil 2.12) analizi ayrıca yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) hesaplamaları ile hesaplanmıştır. Li^+ ve Na^+ iyonları (Şekil 2.13), bu ürünlerin koordinasyon kimyasında ligand olarak uygulanabilirliğini bulmak için DFT çalışmalarını araştırmışlardır.



Şekil 2.11. 1,5-bis (N-süstitüe 1,2,3-triazol) benzodiazepinedion türevlerinin verimli sentezi için genel yöntem.

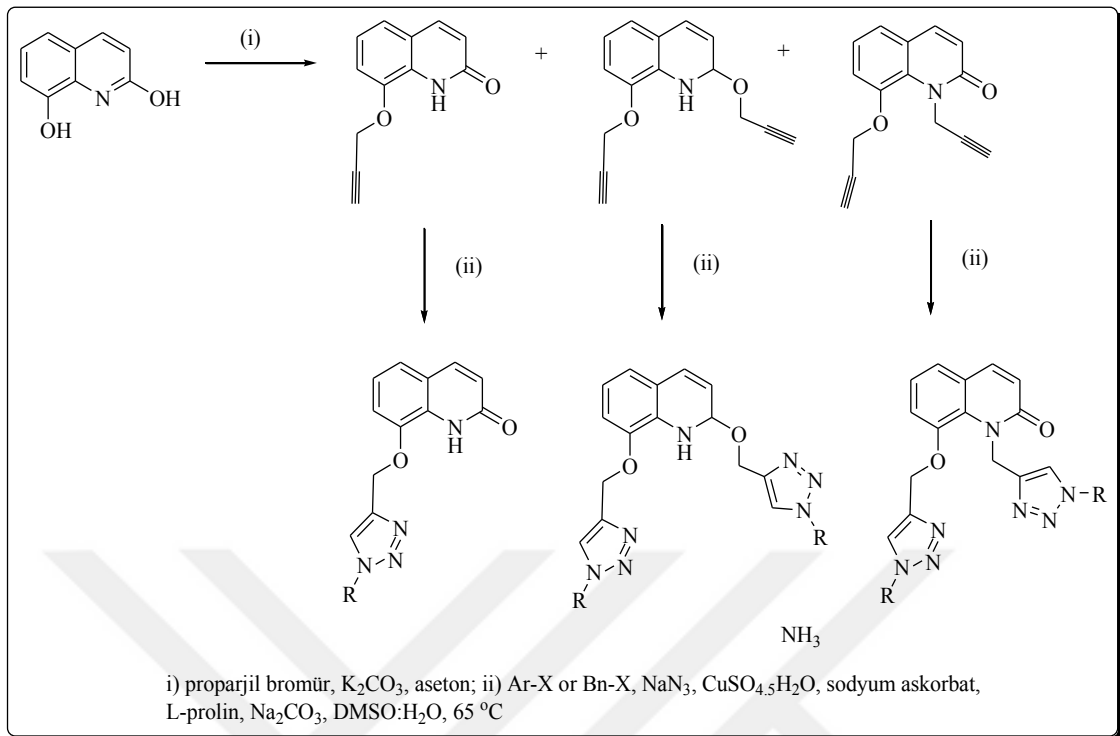


Şekil 2.12. 1,5-bis (N-süstitüe 1,2,3-triazol) benzodiazepinedion türevinin HOMO ve LUMO orbital görünümü.



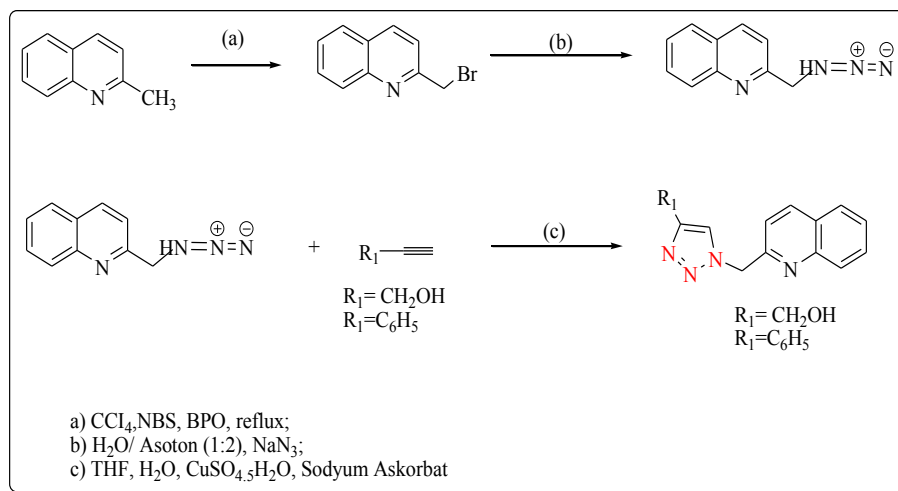
Şekil 2.13. B3LYP / 6-31G düzeyinde en stabil 1,5-bis (N-sübstitüe 1,2,3-triazol) benzodiazepinedion yapısının optimize hali.

Gümüş ve Okumuş, (2018), yeni kinolin ve kinolon ile sübstitüe 1,2,3-triazollerin sentezini tek kap metoduyla, kinolin ve kinolon ile sübstitüe propargil türevlerinden gerçekleştirmişlerdir. Yeni sentezlenen bileşiklerin antioksidan özellikleri DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal süpürücü kabiliyetleri, metal şelatlama etkilerini izleyerek değerlendirme yapmışlardır. Bileşiklerin tümü düşük şelatlama kapasitesi gösterdiği. Ayrıca, antibakteriyel aktivitenin, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı çalışmaları yapmışlardır (Şekil 2.14).



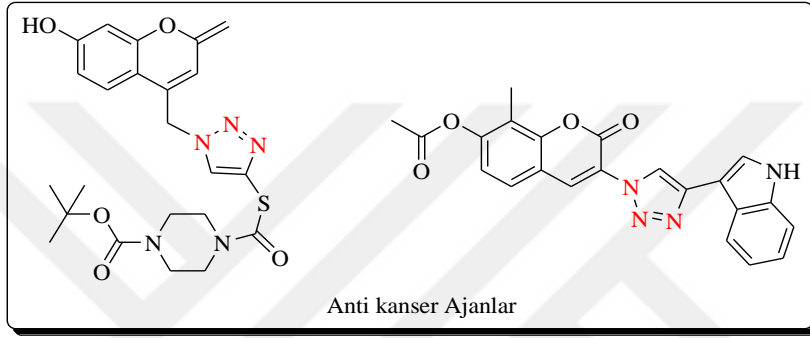
Şekil 2.14. Hedeflenen triazol türevlerinin sentezi.

Kumar ve ark. (2011), kinolin türevleri ile birleştirilmiş 1,2,3-triazol bileşikleri, farklı alkinlerle azidometil kinolinden "Click kimyası" ile sentezlemiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, (LRP) tahlili ile *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşı anti-tüberküloz aktivite açısından taranmıştır (Şekil 2.15).



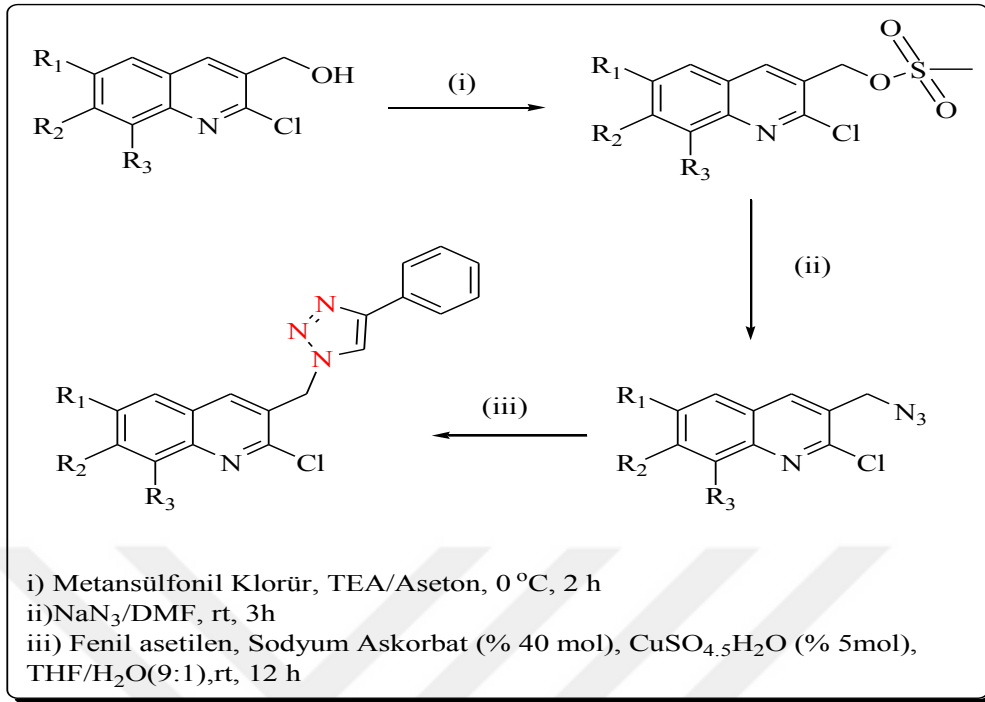
Şekil 2.15. Kinolin eşleşmiş triazol bileşiklerinin sentezi.

Zhang ve ark. (2014), bu araştırmada bir dizi 4-(1,2,3-triazol-1-il) kumarin konjugatı bir araya getirmiş ve bunların insan meme kanseri MCF-7 hücre hattı, kolon kanseri SW480 hücresi ve akciğer karsinomu A549 hücresi dahil olmak üzere üç insan kanseri hücre hattına karşı *in vitro* olarak taramışlardır. Biyolojik potansiyeli arttırmak için, 1,2,3-triazolün C-4 pozisyonu ve kumarin C-6, C-7 pozisyonlarına odaklanan yapısal optimizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.16).



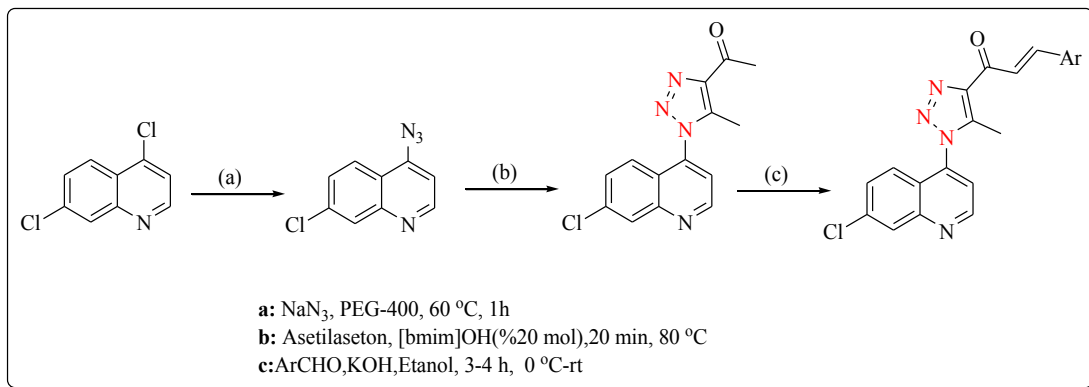
Şekil 2.16. 1,2,3-triazol ile konjuge kumarin türevlerinin yapıları.

Kategaonkar ve ark. (2010), 1,3-dipolar siklokatılma (click kimyası) kullanarak 3-(azidometil) -2-kloro-kinolin türevlerinin fenil asetlen reaksiyonu ile Cu(I) katalizörü varlığında yeni 2-kloro-3-((4-fenil-1 H-1,2,3-triazol-1 il) metil) kinolin türevlerinin sentezini çok yüksek verimle elde etmişlerdir. Sentezlenen bu moleküller, antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri için *in vitro* olarak taranmıştır. Bileşiklerin çoğu, test edilen tüm mikroplara karşı önemli bir antifungal ve antibakteriyel aktivite sergilediğini kanıtlamışlardır.



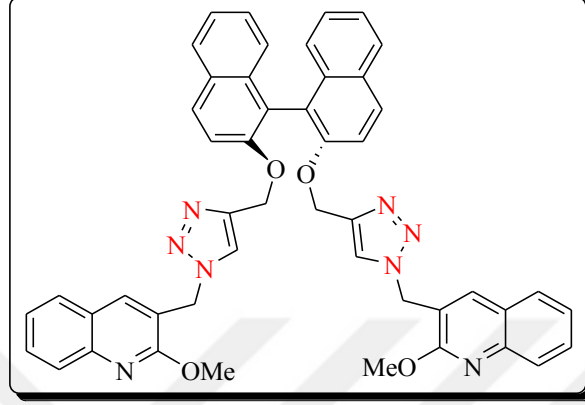
Şekil 2.17. 2-kloro-3-((4-fenil-1 H-1,2,3-triazol-1-il) metil) kinolin türevleri.

Singh ve ark. (2015), 1,2,3-triazol kısmı içeren bir dizi yeni klorokinolin bazı kalkan sentezlemiştir. Tüm yeni bileşikler, ¹H NMR, ¹³C NMR, kütle spektrumları ve tek kristal X ışını difraksiyon çalışması ile karakterize edilmiştir. Tüm bileşiklerin absorbanansı, floresans spektrumları ve kuantum verimi metanolde incelenmiştir. 1-(1-(7 klorokinolin-4-il)-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-3-(3,4,5-trimetoksifenil) prop-2-en-1 on'unun fotofiziksel özellikleri ayrıntılı olarak incelemiştir.



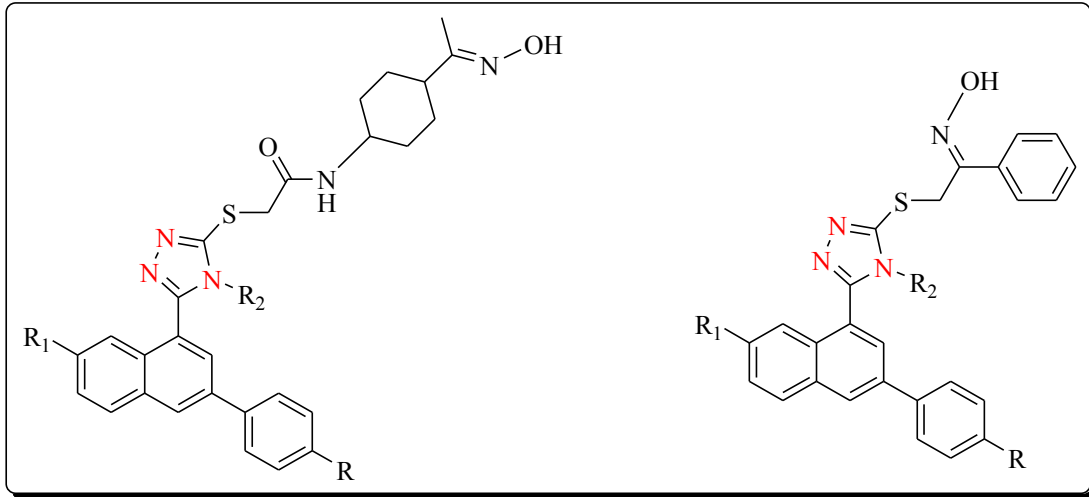
Şekil 2.18. 7-klorokinolin bağlı triazolil kalkanlarının sentezi.

Rajakumar ve Raja. (2010), Yüzey grubu olarak kinolin ve dallanma birimi olarak 1,2,3-triazol içeren bazı yeni kiral dendrimerlerin sentezi açıkladılar. BINOL çekirdeğinde üretim arttıkça burulma açısının genişlediğini göstermiştir (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. Dendrimerlerin moleküler yapısı.

Mohassab ve ark. (2017), 1,2,4-triazol / oksim hibritleri içeren bir dizi yeni kinolin sentezlemişlerdir Dikkat çekici anti-inflamatuar aktivite göstermişlerdir ve indometasine kıyasla çok düşük mide ülseri insidansı sergilediğini kanıtlamışlardır. Test edilen bileşiklerin çoğu, IC_{50} 'nin 0.48 ila 28 mM aralığında olduğu COX-1 enziminin belirgin bir şekilde inhibe edildiğini göstermiştir (Şekil. 2.20).



Şekil 2.20. Tasarlanan bileşiklerin yapıları.

Ibon Alkorta ve ark., (2010; 2011) beş (azoller) ve altı üyeli (azinler) heteroaril azitlerdeki halka-zincir izomer dengesi, incelenen yapıların aromatikliği ve NMR çalışmaları değişik hesaplamalı kimya yöntemleri kullanılarak incelemiştir. Bu çalışmalar B3LYP/6-31G(d) ve B3LYP/6-311++G(d,p) seviyesinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- a) Her bir seride azido izomerlerinin (açık izomer) tetrazol (kapalı izomer) izomerlerinden daha kararlı olduğu görülmüştür.
- b) Halka-zincir izomerleşmesi sonucu oluşan tetrazol yapılarının dipol momentlerinin azido izomerlerine göre yüksek olduğu görülmüştür.
- c) 1,3-azollerin azido türevlerinin halka-zincir izomerleşmesini 1,2-azollerden daha kolay verdiği belirtilmiştir.
- d) Diazo/triazol halka-zincir izomer dengesinin (yaklaşık 15 kcal.mol⁻¹) azido/tetrazol halka-zincir izomer dengesinden (yaklaşık 20 kcal.mol⁻¹) daha düşük enerji engeli ile gerçekleştiği belirlenmiştir. Başka bir ifade ile diazo/triazol izomer dengesi daha kolay gerçekleşir.

Azido grubu içeren benzimidazol ve indazol serilerinde azido/tetrazol halka zincir izomerleşmesinin azido grubu içeren imidazol ve pirazol serilerine göre daha kolay gerçekleştiği belirlenmiştir. Bu sonuç benzimidazol ve indazol yapılarındaki benzen halkasının aromatikliğinin yüksek olmasından kaynaklandığı şeklinde ifade edilmiştir.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu tez çalışması, yeni mono ve bis-triazol türevlerinin sentezi ve hesapsal kimya uygulamaları şeklinde iki kısımdan meydana gelmektedir. İlk kısımda yeni ve bis-triazol türevlerinin sentezine değinilecektir. İkinci kısımda ise sentezlenen bu bileşiklerin teorik hesaplamalarına yer verilmiştir.

3.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Deneylerde kullanılan kimyasal maddeler, analitik saflıkta olup, Aldrich, Merck, Fluka ve Across gibi firmaların ürünleridir. Bu maddeler 8-hidroksi kinolin, kinolin-2,8-diol, proparjil bromür, sodyum azid, L-prolin, sodyum askorbat, sodyum karbonat, 9-(klorometil) antrasen, potasyum karbonat, benzil bromür, 2-iodopridin, 2-iodotiyofen ve iyodobenzen gibi maddelerdir. Ayrıca, saflaştırma işlemlerinde ve sentezlerde, preparatif organik kimyada çözücü olarak kullanılan her türlü organik çözücü denenmiş ve kullanılmıştır.

3.2. Deneylerde Kullanılan Araç ve Cihazlar

Deneylerde kullanılan araç ve cihazlar aşağıda belirtilmiş olup, bu cihazlardan gerektiği yerlerde faydalanılmıştır.

- ✓ UVP Mineralight UVGL-58 marka UV lambası (254-366 nm)
- ✓ Mmm Ecocell marka etüv (0-250° C)
- ✓ Heidolph Hei-VAP G1 marka rotari evaporatör
- ✓ KNF D-79112 marka vakum pompası
- ✓ Merck Silica Gel PF-254 İTK levhaları
- ✓ Heidolph MR Hei-Standart marka manyetik ısıtıcılar
- ✓ NMR
- ✓ Stuart SMP3 erime noktası cihazı

3.3. Deneysel Yöntem

Tezde ilk olarak başlangıç maddesi olan alkin türevleri 8-(prop-2-iniloksi) kinolin ve 2,8-bis (prop-2-iniloksi) kinolin hidroksi kinolin türevlerinin O-proparjilleme yöntemiyle sentezlendi. Daha sonra bu alkin türevi tek-kap metoduyla aril ve alkil halojenürlerle tepkimeye sokularak yeni 1,4-disübstitüe 1,2,3-triazol türevleri sentezlenmiştir. Tek-kap sentez metodunda tek bir kap içerisinde birden fazla tepkime gerçekleşerek ürün oluşur. (Şekil 3.3). Sodyum azid ve halojenür tepkimeye girdiğinde zehirli ve patlayıcı organik azid oluşur ve izole edilmeden alkinle tepkimeye girer. Ayrıca, katalizör olarak ihtiyaç duyulan Cu(I) tuzları, Cu(II) sülfat/sodyum askorbat redoks sistemi ile reaksiyon esnasında üretilmiş ve tepkime sonunda 1,4-disübstitüe ürün tek izomer olarak elde edilmiştir. Bu tek kap yöntemi hızlı, güvenilir, çok çeşitli substratlara uygulanabilir, yüksek verimli, 1,4-disübstitüe tek izomer olarak elde edilebilir olması nedeniyle sentez metodu olarak seçilmiştir.

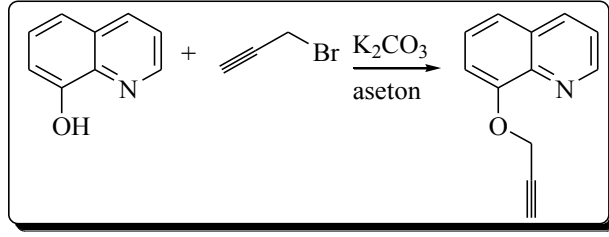
Tepkimelerin kontrolü İTK ile sağlanmıştır. Sentezlenen ham ürünler flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin yapı aydınlatılmasında ise $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve kütle spektrumlarından faydalanılmıştır. NMR spektrumlarının alınması için standart TMS bileşiğine sahip farklı türde döteryumlu çözücüler kullanılmıştır.

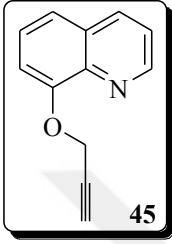
3.4. Deneysel Çalışmalar

3.4.1. 8-(Prop-2-iniloksi) kinolin sentezi

8-Hidroksikinolin (1.45 g, 10 mmol) 30 mL aseton içinde çözüldü. Karışıma K_2CO_3 (3.45 g, 25 mmol) eklendi ve 30 dk. reflux yapıldı. Daha sonra karışım soğutulup üzerine proparjil bromür (1.43 g, 12 mmol, %80 toluen içinde) eklendi ve gece boyu reflux yapıldı. Tepkime İTK ile takip edildi. Karışım süzüldü ve çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Şekil 3.1).



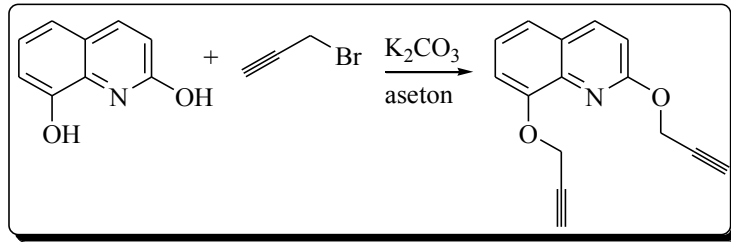
Şekil 3.1. 8-(Prop-2-iniloksi)kinolin sentezi kimyasal reaksiyonu.



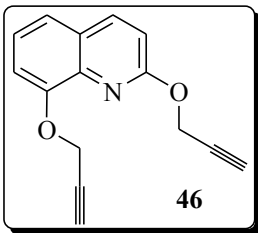
Kahverengi yağ. (1.74 g, %95 verim) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.91-8.89 (m, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.24-7.21 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.49 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 153.0, 149.4, 140.3, 135.9, 129.4, 126.4, 121.7, 120.6, 109.9, 78.3, 76.0, 56.5.(Ek. 1)

3.4.2. 2,8-Bis(prop-2-iniloksi)kinolin sentezi

Kinolin-2,8-diol (1.61 g, 10 mmol) 40 mL aseton içinde çözüldü. Karışıma K_2CO_3 (5.52 g, 40 mmol) eklendi ve 30 dk. reflux yapıldı. Daha sonra karışım soğutulup üzerine propargil bromür (2.86 g, 24 mmol, %80 toluen içinde) eklendi ve gece boyu reflux yapıldı. Tepkime İTK ile takip edildi. Karışım süzülde ve çözücü uzaklaştırıldı. Ham ürün kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. 2,8-Bis(prop-2-iniloksi)kinolin sentezi kimyasal reaksiyonu.

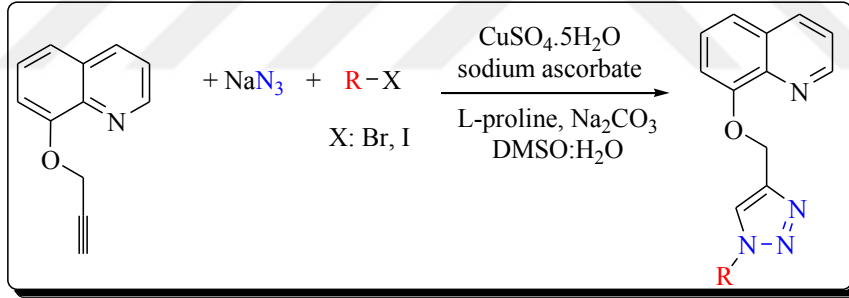


Beyaz katı. (1.54 g, %65 verim) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=1.6$ and 7.8 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J=2.5$ Hz, 2H),

5.05 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J=2.4$ Hz, 1H), 2.52 (t, $J=2.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 159.9, 151.9, 139.3, 138.3, 126.7, 124.2, 121.6, 114.9, 113.1, 79.2, 79.0, 75.7, 74.4, 58.1, 53.6.(Ek. 2)

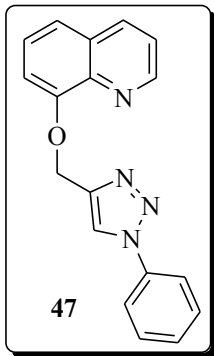
3.4.3. Tek-kap 1,2,3-triazol sentezi için genel prosedür

20 mL lik bir sintilasyon şişesi içerisine sırasıyla alkin (1 mmol), L-prolin (24 mg, 0.2 mmol), Na_2CO_3 (24 mg, 0.2 mmol), NaN_3 (65 mg, 1 mmol), sodyum askorbat (20 mg, 1 mmol), $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ (1.8:0.2, 2.0 mL), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ solution (1 M, 0.02 mL) ve aromatik veya alifatik bir halojenür (1 mmol) eklenerek şişenin ağzı kapatıldı. Karışım 65°C ' de bir gece boyunca karıştırıldı. Ham karışım içine 10 mL soğuk NH_4OH çözeltisi eklendi ve etil asetat (4x10 mL) ile ekstrakte edildi. MgSO_4 ile kurutuldu ve vakum altında konsantre edildi. Ürün etil asetat ve heksan karışımı çözücü kullanılarak flaş kolon kromatografisi ile saflaştırıldı (Şekil 3 ve Şekil 4).



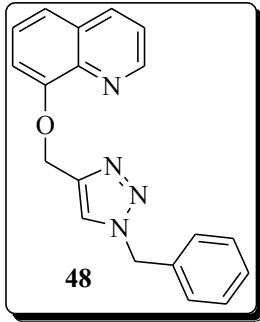
Şekil 3.3. Yeni mono 1,2,3-triazol bileşiklerinin sentez reaksiyonunu.

3.4.3.1. 8-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi) kinolin



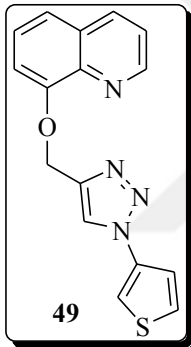
Sarı katı. (278 mg, %92 verim) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.96 (dd, $J=1.7$ ve 4.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (dd, $J=1.7$ ve 8.3 Hz, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 6H), 7.33 (dd, $J=1.6$ ve 7.4 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 153.7, 149.4, 144.7, 140.2, 136.9, 136.0, 129.7, 129.5, 128.8, 126.7, 121.7, 121.5, 120.5, 120.3, 109.8, 62.8.(Ek. 3)

3.4.3.2. 8-((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin



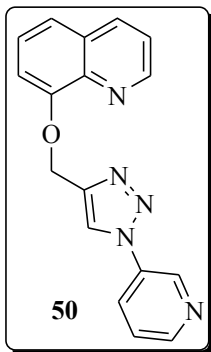
Sarı katı. (278 mg, %88 verim) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.89 (dd, $J=1.7$ ve 4.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, $J=1.7$ ve 8.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.24-7.21 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 5.47 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 153.7, 149.3, 144.4, 140.1, 136.1, 134.3, 129.4, 129.1, 128.8, 128.2, 126.7, 123.2, 121.6, 120.2, 110.0, 62.9, 54.2.(Ek. 4)

3.4.3.3. 8-((1-(tiyofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin



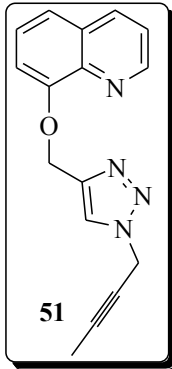
Sarı katı. (200 mg, %65 verim) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.92 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.12-8.10 (m, 2H), 7.51 (dd, $J=1.9$ ve 2.7 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 5H), 7.31 (dd, $J=1.7$ ve 7.2 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 153.6, 149.4, 144.3, 140.2, 136.1, 135.7, 129.5, 127.7, 126.7, 121.8, 121.7, 120.7, 120.3, 114.3, 109.8, 62.7.(Ek. 5)

3.4.3.4. 8-((1-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin



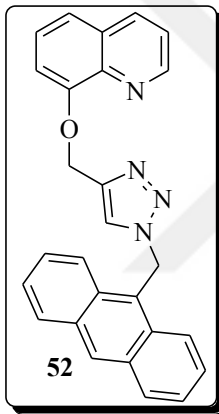
Sarı katı. (206 mg, %68 verim) ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.83 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 4H), 7.11 (dd, $J=2.0$ ve 6.8 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO, 100 MHz): δ 153.5, 149.7, 149.2, 144.9, 141.4, 139.9, 135.9, 133.4, 127.8, 126.5, 124.1, 121.8, 121.6, 120.4, 109.6, 62.4.(Ek. 6)

3.4.3.5. 8-((1-(büt-2-inil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin

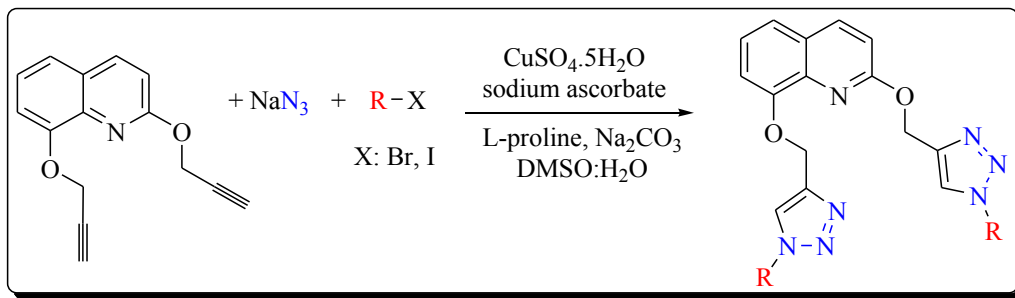


Sarı katı. (211 mg, %76 verim) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.92-8.91 (m, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.07-5.05 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 153.7, 149.3, 143.9, 140.1, 136.1, 129.4, 126.7, 123.2, 121.6, 120.1, 109.8, 84.0, 70.4, 62.8, 40.4, 3.5. (Ek. 7)

3.4.3.6. 8-((1-(antrasen-9-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin

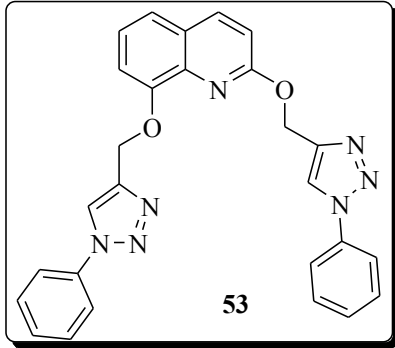


Sarı katı. (299 mg, %72 verim) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.77 (dd, $J=1.7$ ve 4.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05-8.02 (m, 3H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.50-7.46 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 1H), 6.49 (s, 2H), 5.36 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 153.8, 149.2, 143.9, 140.1, 135.9, 131.4, 130.8, 129.8, 129.4, 129.3, 127.6, 126.7, 125.3, 123.6, 123.1, 123.0, 121.5, 120.1, 110.2, 62.9, 46.4. (Ek. 8)



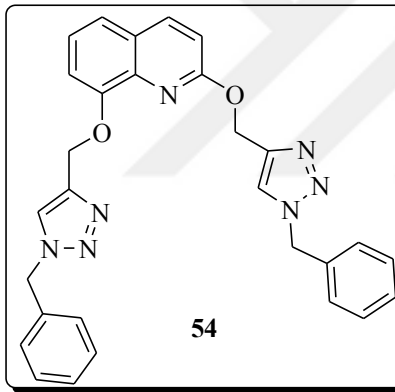
Şekil 3.4. Yeni Bis 1,2,3-Triazol bileşiklerinin sentez reaksiyonunu.

3.4.3.7. 2,8-bis((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi) kinolin



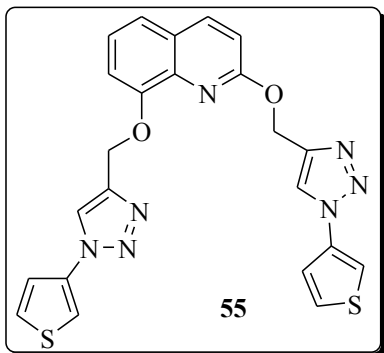
Beyaz katı. (214 mg, %90 verim) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 4H), 7.50-7.31 (m, 9H), 6.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.59 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 160.6, 152.7, 145.0, 144.6, 139.2, 137.8, 137.0, 136.8, 129.8, 129.6, 129.5, 129.4, 128.8, 128.6, 126.5, 124.8, 124.1, 123.8, 121.0, 120.8, 120.6, 120.5, 120.4, 113.6, 111.7, 63.3, 59.2. (Ek. 9)

3.4.3.8. 2,8-bis((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi) kinolin



Beyaz katı. (211 mg, %84 verim) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35-7.36 (m, 5H), 7.25-7.17 (m, 5H), 7.16-7.13 (m, 3H), 6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.45 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 5.34 (s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 160.4, 152.6, 144.6, 144.0, 139.0, 137.6, 135.0, 134.3, 129.0, 128.8, 128.8, 128.4, 128.1, 128.0, 126.2, 125.8, 124.0, 122.8, 120.4, 113.5, 111.2, 63.1, 59.1, 54.1, 53.8. (Ek. 10)

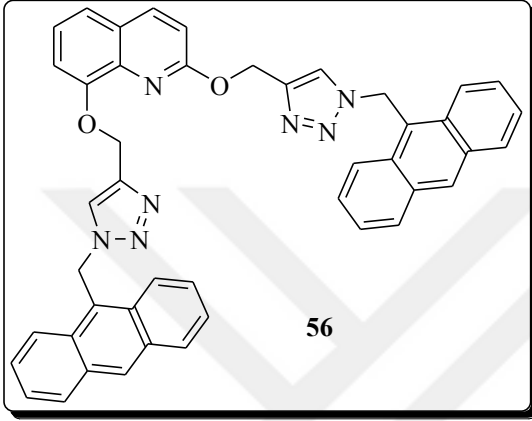
3.4.3.9. 2,8-bis((1-(tiyofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin



Beyaz katı. (151 mg, %62 verim) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.53 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (dd, $J=1.3$ and 3.1 Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=1.5$ and 3.2 Hz, 1H), 7.57-7.56 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 4H), 7.38-7.35 (m, 3H), 6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.55 (s, 2H); ^{13}C NMR

(CDCl₃, 400 MHz): δ 160.5, 152.7, 144.4, 144.2, 139.1, 137.7, 131.9, 128.5, 127.3, 127.0, 126.4, 125.5, 124.1, 124.0, 121.5, 120.8, 120.7, 114.3, 114.1, 113.6, 111.6, 63.1, 59.0. (Ek. 11)

3.4.3.10. 2,8-bis((1-(antrasen-9-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin



Sarı katı. (151 mg, %60 verim) ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.39 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.02-8.00 (m, 2H), 7.97-7.92 (m, 4H), 7.76 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J*=0.8 ve 9.0 Hz, 2H), 7.46-7.41 (m, 5H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.20 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J*=3.3 ve 5.7 Hz, 2H), 6.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.92 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.49 (s, 2H); ¹³C

NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.6, 151.9, 144.6, 143.4, 138.6, 136.4, 131.0, 130.9, 130.3, 130.2, 129.8, 129.6, 129.5, 129.3, 127.5, 127.2, 125.9, 125.8, 125.3, 125.2, 123.7, 123.6, 123.5, 122.6, 122.3, 119.9, 119.7, 113.4, 109.6, 63.1, 57.8, 46.0, 45.7. (Ek. 12)

3.5. Hesapsal Çalışmalar

Bu tez çalışmasında yapılan teorik hesaplamalar için *Gaussian 09W* paket programı kullanılmıştır (Frisch ve ark., 2009). *Gaussian 09W*, moleküler mekanik, yarı-deneysel ve *ab initio* yöntemleri içeren oldukça kapsamlı bir programdır. Her üç yöntem için de çok sayıda teori ve baz seti seçeneğine sahiptir. *Gaussian 09W* programı ile atom ve moleküllerin enerjileri hesaplanabilir, geometrik optimizasyonları yapılabilir ve enerjiye bağlı olan titreşim frekansları, kuvvet sabitleri ve dipol momentleri hesaplanabilir. Program potansiyel enerji yüzeyinde dolaşarak minimumlar, geçiş halleri ve tepkime güzergâhını tarayabilir. Moleküler dalga fonksiyonunun kararlılığını test edebilir. Ayrıca IR ve Raman spektrumları, termokimyasal özellikleri, bağ ve tepkime

enerjileri, molekül orbitalleri, atom yükleri, çok kutuplu momentler, NMR ve manyetik duyarlılık titreşimsel şiddetleri, elektron ilgisi ve iyonlaşma enerjileri, kutuplanabilirlik ve hiperkutuplanma, elektrostatik potansiyel ve elektron yoğunluğu gibi pek çok özelliğin atomlar ve moleküller için hesaplanmasına olanak tanır. Tüm bu özellikler gaz fazında, çözelti içinde ve kristal yapılarında hesaplanabilir. Hesaplamalarda atom veya molekülün temel hali kullanılabildiği gibi uyarılmış hali de kullanılabilir.

GaussView 5.0, Gaussian paket programı için giriş (input) dosyaları hazırlamak ve Gaussian çıktılarını görselleştirmek için hazırlanmış bir grafik ara yüzüdür (Dennington ve ark., 2009). GaussView, molekülleri görsel hale getirerek onları istediğimiz gibi döndürmemize, hareket ettirmemize ve moleküllerde değişiklik yapmamıza olanak sağlar. Ayrıca karmaşık hesaplamalar için dahi kolaylıkla giriş dosyaları hazırlamamızı sağlar. Gaussian programı tarafından hesaplanan sonuçları grafiksel olarak incelememize olanak sağlar. Bu sonuçlar, optimize edilmiş moleküler yapılar, moleküler orbitaller, elektrostatik potansiyel yüzeyi, atomik yükler, IR, Raman, NMR spektrumları, titreşim frekanslarına bağlı normal mod animasyonları olarak sıralanabilir.

Bu tez çalışmasında incelenen kompleks moleküllerin teorik hesaplamaları, Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan DFT hesaplamalarında Becke'nin üç-parametreliliği değiş-tokuş fonksiyoneli (Becke, 1988; Becke, 1993 a,b) ve Lee, Yang ve Parr'ın korelasyon fonksiyoneli (Lee ve ark., 1988) içeren ve en yaygın kullanıma sahip değiş-tokuş-korelasyon fonksiyonellerinden biri olan B3LYP karma fonksiyoneli kullanılmıştır. Baz seti olarak, Cd^{+2} ve Hg^{+2} geçiş metali içeren kompleks moleküller için yaygın olarak kullanılan LANL2DZ (Los Alamos efektif kor potansiyelleri + ikili-zeta) (Hayve Wadt, 1985a,b,c) baz seti seçilmiştir. Ayrıca Zn^{+2} geçiş metali içeren kompleks moleküller için 6-311G baz seti seçilmiştir.

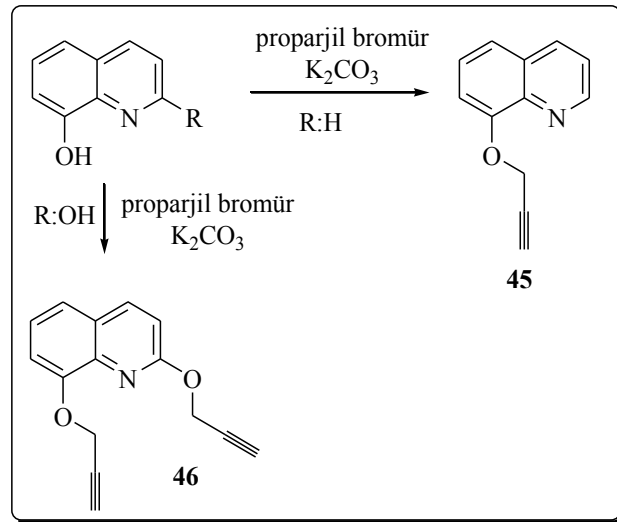


4. BULGULAR VE TARTIŞMA

1,2,3-triazol bileşikleri biyolojik aktivitelerinin yanı sıra floresan özellikleriyle de kemosensör veya metal koordinasyon kimyasında ilgi görmektedir. Floresan kemosensörler tıpta, biyokimya ve analitik kimyada en çok tercih edilen bileşiklerin başında gelir. Bu nedenle 1,2,3-triazol bileşiklerinin sentezi için birçok çalışma yapılmaktadır. 1,2,3-triazol bileşiklerinin halkasının zayıf bazikliğinden dolayı diğer azaheterosikliklerin aksine protonlanması oldukça güçtür. 1,2,3-triazollere özgü kimyasal yapıları ve özellikleri, yükseltgenme-indirgenme, asidik-bazik hidroliz vb. dönüşümlere karşı oldukça dirençli oldukları için bilimsel açıdan hep ilgi çekmeyi başarmıştır.

4.1. Kinolin-Alkin Türevlerinin Sentezi

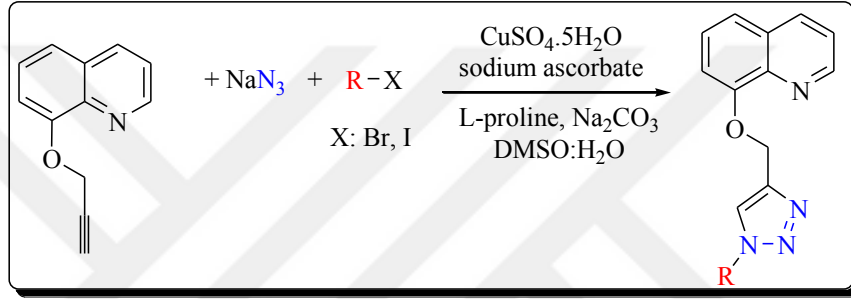
Çalışmanın ilk kısmında, triazol yapılarının sentezi için, satın alınan 8-hidroksikinolin ve kinolin-2,8-diole ayrı ayrı proparjil bromürle tepkimesiyle, O atomuna proparjil grubu takılarak kinolin-alkin türevleri yüksek verimlerle sentezlenmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Sentezlenen kinolin-alkin türevleri.

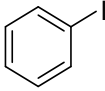
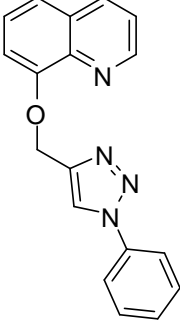
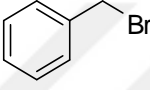
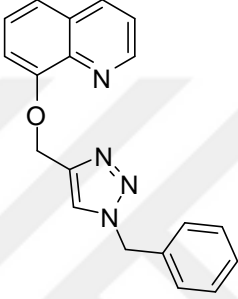
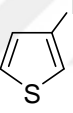
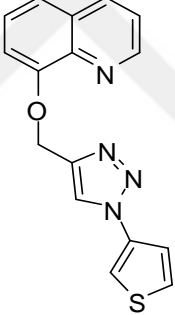
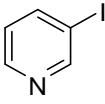
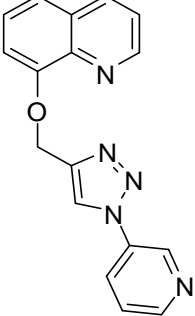
4.2. Tek Kap Metoduyla Mono ve Bis Triazollerin Sentezi

Sentezlenen kinolin türevleri yapılarındaki alkinlerin mono- Triazol sentezi için uygun substratlara dönüştürülmüştür. Çalışmada bu alkin türevleri çeşitli aril ve alkil halojenürlerle tepkimeye sokularak tek-kap sentez yöntemiyle yeni mono-1,2,3-triazol türevlerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. İlk olarak, tek kapsentez metoduyla mono alkin-kinolin türevi triazol türevlerine çevrilmiştir. (Şekil 4.2). Sonuçlar Çizelge 4.1'de detaylı bir şekilde gösterilmektedir.

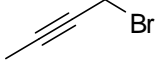
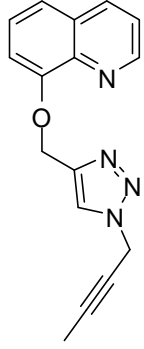
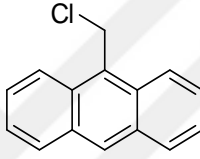
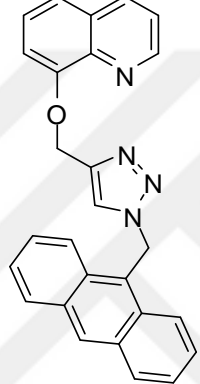


Şekil 4.2. Tek kap yöntemiyle 1,4-Disüstitüe mono 1,2,3-triazollerin sentez reaksiyon şeması.

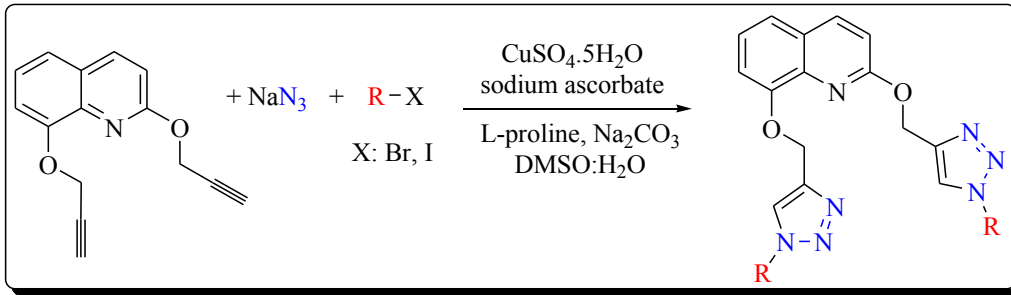
Çizelge 4.1. Yeni mono-1,2,3-triazol türevleri

<i>Sentezlenen Ürün kodu</i>	<i>halojenür</i>	<i>ürün</i>	<i>Verim (%)</i>
47			92
48			88
49			65
50			68

Çizelge 4.2. Yeni mono-1,2,3-triazol türevleri (devam)

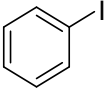
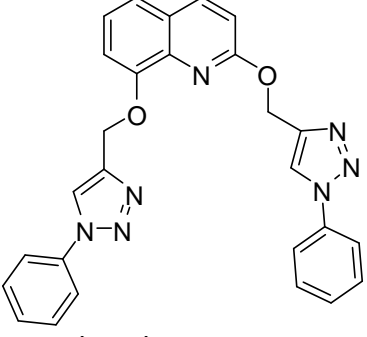
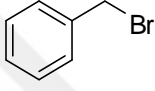
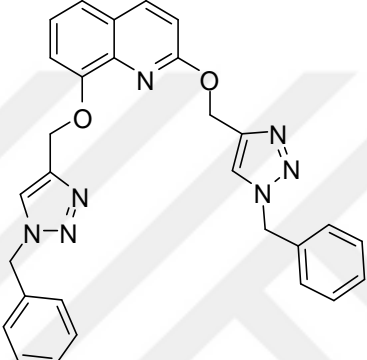
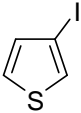
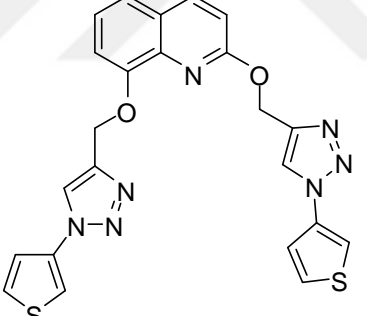
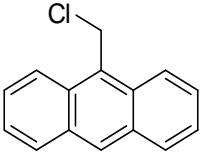
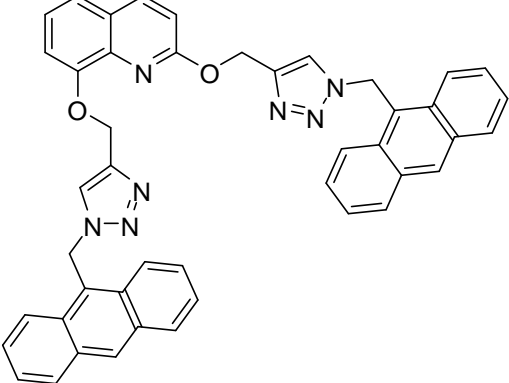
Sentezlenen Ürün kodu	halojenür	ürün	Verim (%)
51			76
52			72

Tek kap triazol sentez metodu mono-alkin kinolinin türeviyle optimize edildikten sonra, bis-alkin kinolinde aynı şekilde tek-kap iki basamak sentez metoduyla tepkimeye sokuldu (Şekil 4.3). Uygun ortam koşulları sağlandıktan sonra Aromatik ve alilik halojenürler tepkimeye girerek yeni bis-1,2,3-triazol bileşikleri sentezlendi. (Çizelge 2).



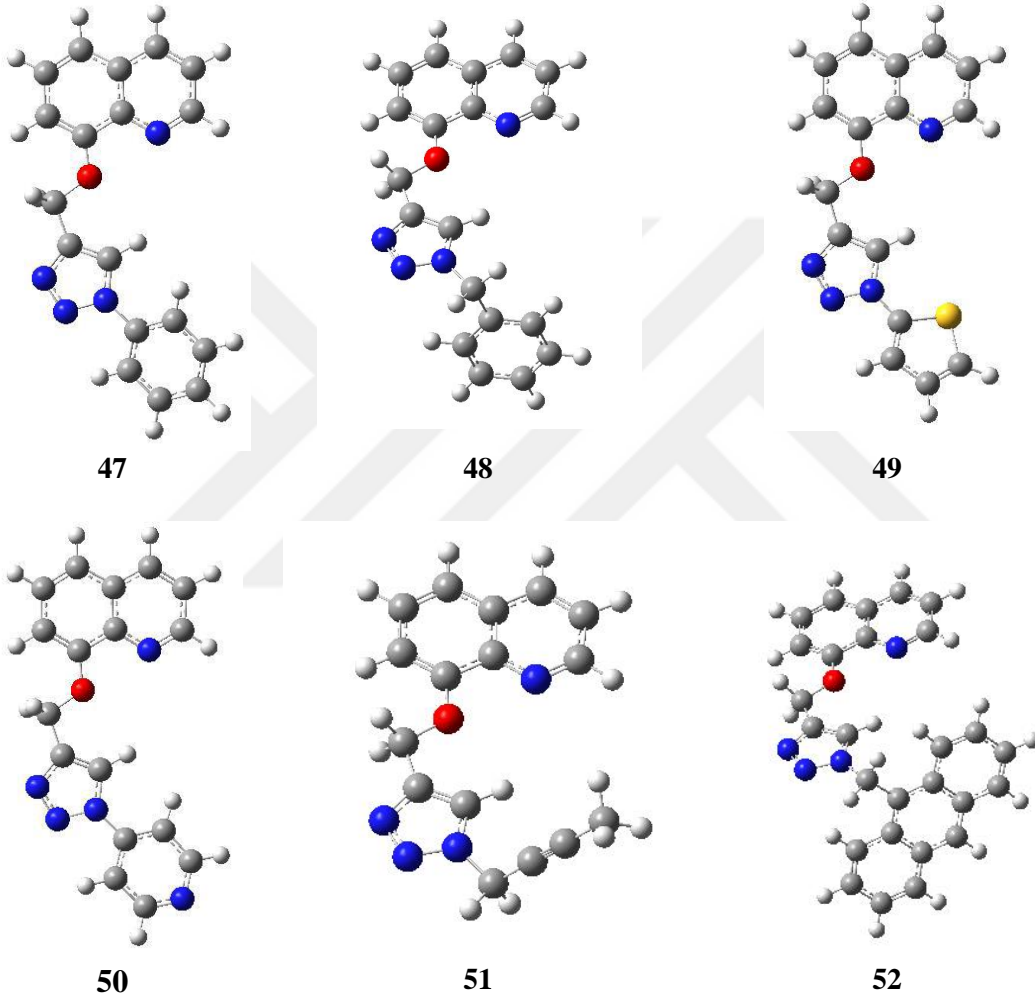
Şekil 4.3. Tek kap yöntemiyle 1,4-Disüstitüe bis 1,2,3-triazollerin sentez reaksiyon şeması.

Çizelge 4.3. Yeni bis-1,2,3-triazol türevleri

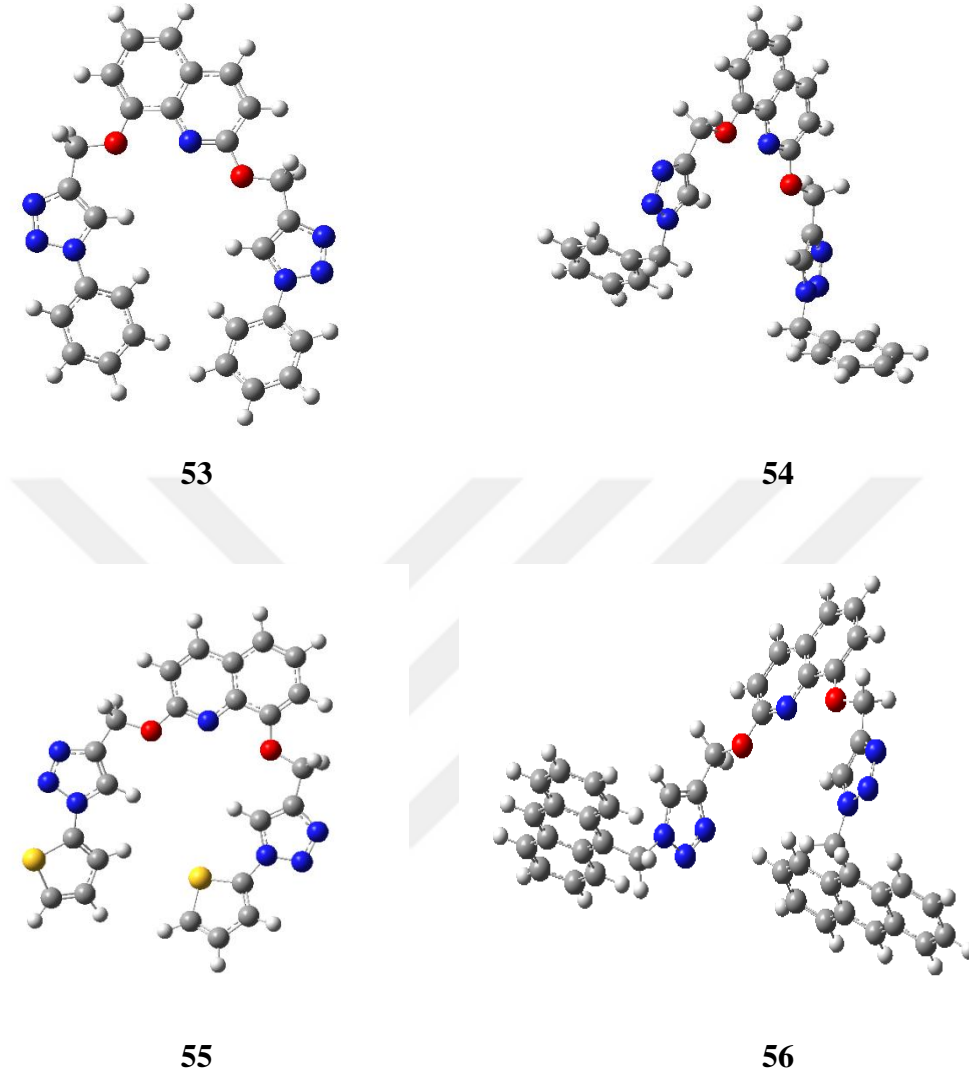
<i>Sentezlenen Ürün kodu</i>	<i>halojenür</i>	<i>ürün</i>	<i>Verim (%)</i>
53			90
54			84
55			62
56			72

4.3. Geometri Optimizasyonları ve Konformasyon Analiz

Click tepkimesi ile elde edilen mono ve bis 1,2,3-triazol bileşikleri, Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT) yöntemi ile B3LYP karma fonksiyoneli ve 6-311G (d,p) baz seti seçilerek geometri optimizasyonları uygulanmıştır.

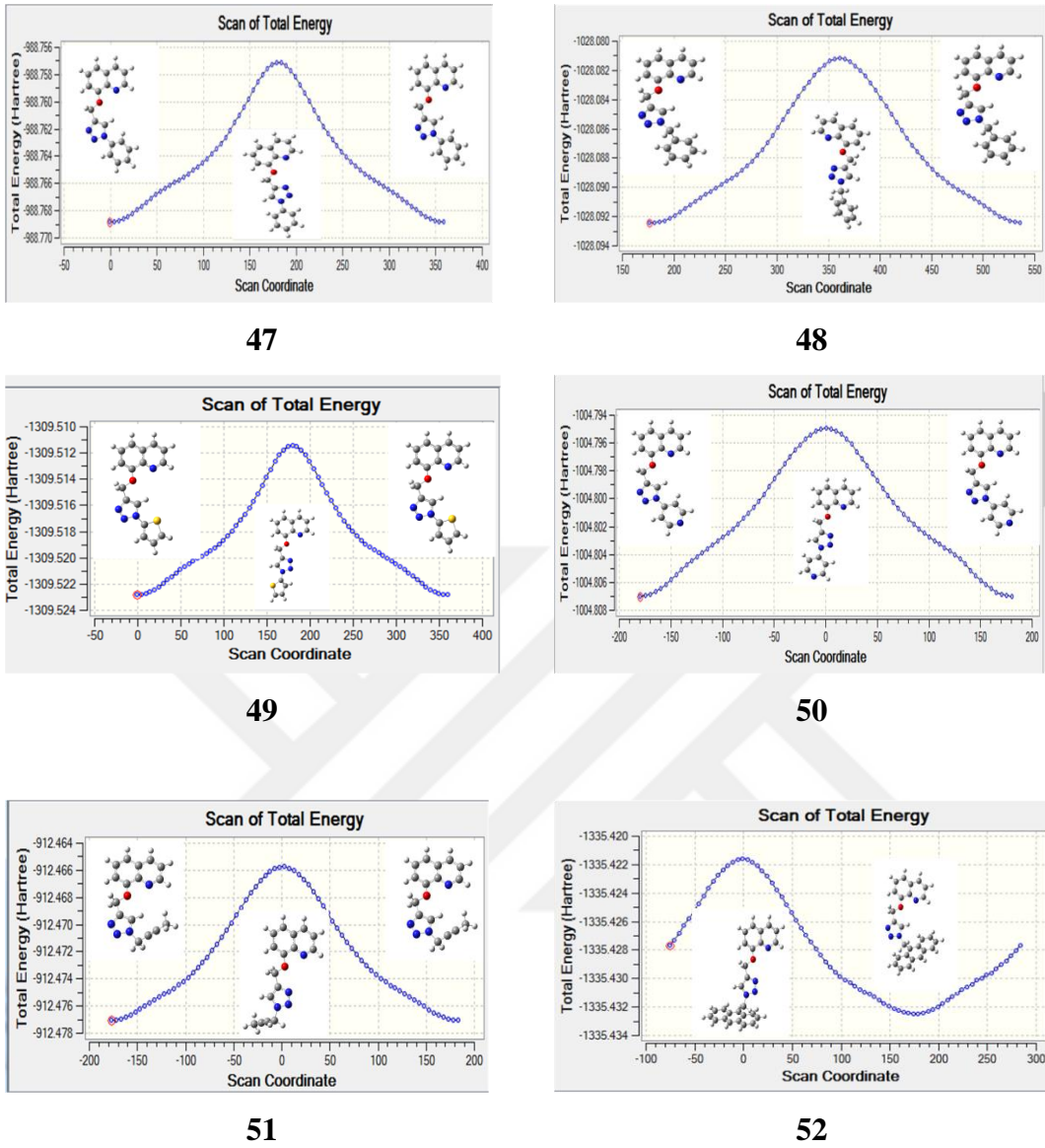


Şekil 4.4. Yeni mono-1,2,3-triazol türevlerinin geometri optimize yapıları.



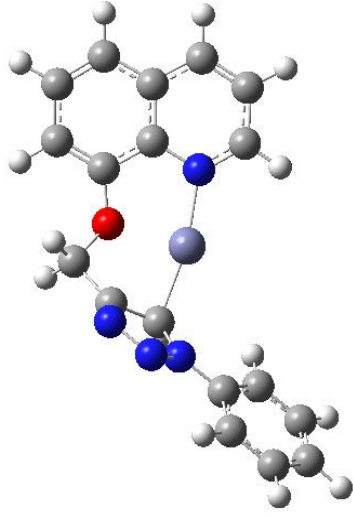
Şekil 4.5. Yeni bis-1,2,3-triazol türevlerinin geometri optimize yapıları.

Geometri optimizasyonu sonucunda elde edilen yapılar üzerinde konformasyon analiz çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Konformasyon analiz sonraki metal bağlanma çalışmaları için ön fikir edinmemiz için son derece gerekliydi. Metal koordinasyonu için üç nokta bulunduran yapılarda triazol halkasının koordinasyon dışı kalma ihtimali ortaya çıkmıştır. Konformasyon analiz taraması ile elde edilen grafik ve yapılar Şekil 4.6 'da verilmiştir.

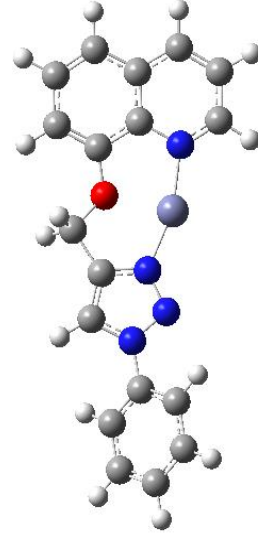


Şekil 4.6. Kinolin-mono triazol konformasyon analiz enerji koordinatı.

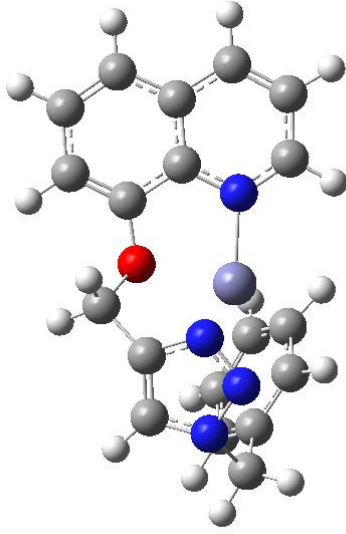
Konformasyon analiz sonucunda yapısal olarak dışa doğru duran triazol koordinasyon bölgesinin metal eklenmesiyle duruşunun nasıl olacağını test etmek için ortama Zn^{+2} (Şekil 4.7), Cd^{+2} (Şekil 4.9), Hg^{+2} (Şekil 4.11) iyonu eklenip optimizasyon gerçekleştirilmiştir. Bu optimizasyonda konformasyon analiz çalışmasında en kararlı ve en kararsız yapıdan başlayarak optimizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bis-triazol koordinasyon bölgesinin metal eklenmesiyle duruşunun nasıl olacağını test etmek için Zn^{+2} (Şekil 4.8), Cd^{+2} (Şekil 4.10), Hg^{+2} (Şekil 4.12) iyonu eklenip optimizasyon gerçekleştirilmiştir.



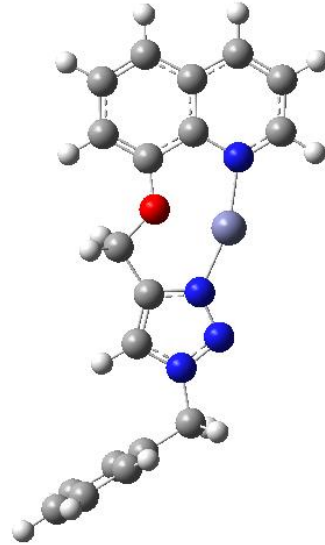
En kararlı 47. bileşik



En kararsız 47. bileşik

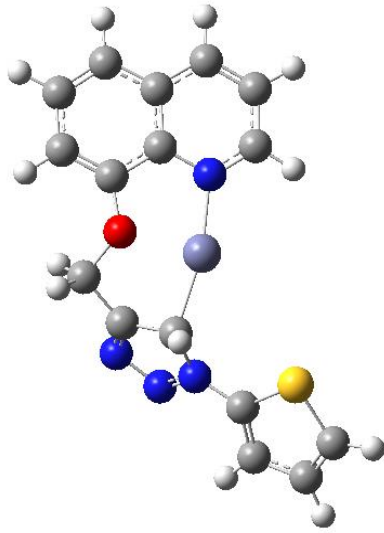
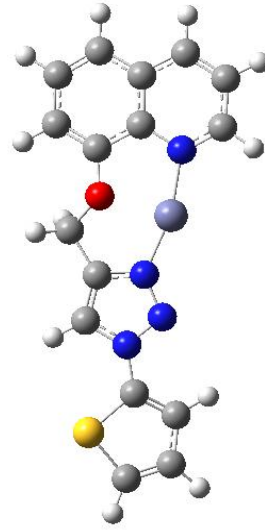
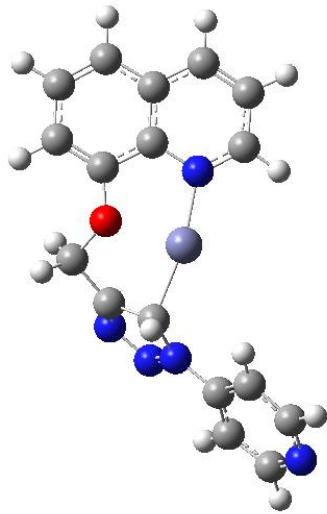
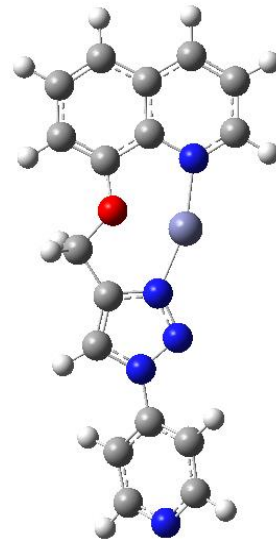


En kararlı 48. bileşik

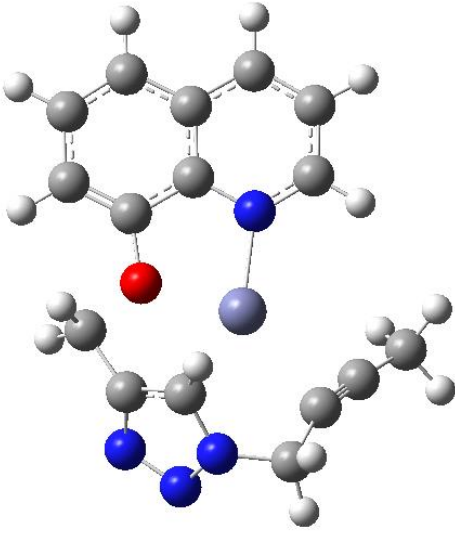


En kararsız 48. bileşik

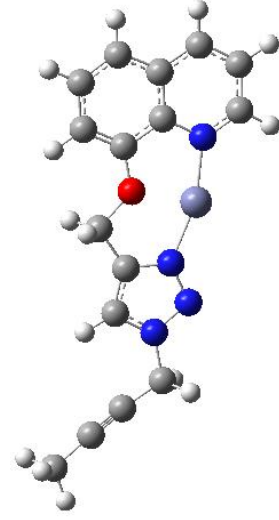
Şekil 4.7. Mono-1,2,3- triazollerin Zn^{+2} koordinasyon yapıları.

**En kararlı 49. bileşik****En kararsız 49. bileşik****En kararlı 50. bileşik****En kararsız 50. bileşik**

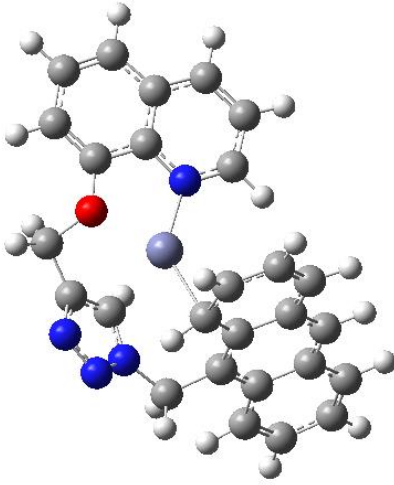
Şekil 4.7. Mono-1,2,3- triazollerin Zn^{+2} koordinasyon yapıları (devam).



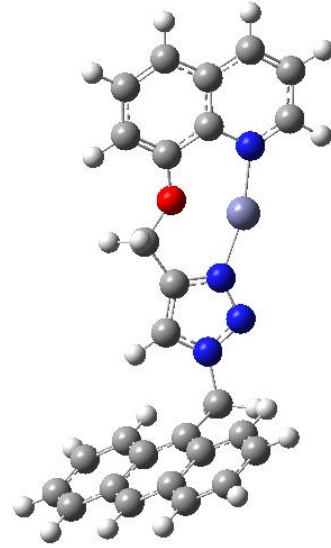
En kararlı 51. bileşik



En kararsız 51. bileşik

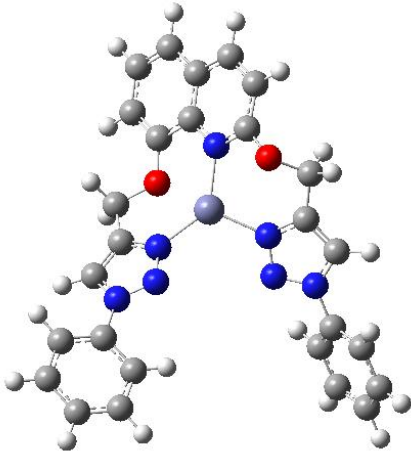


En kararlı 52. bileşik

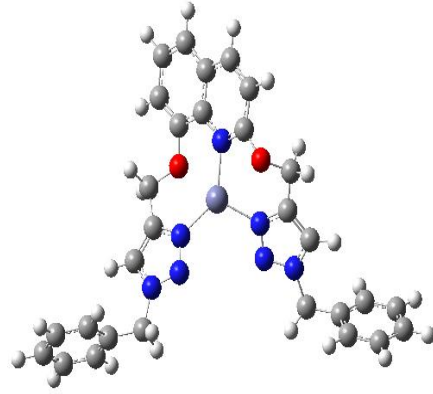


En kararsız 52. bileşik

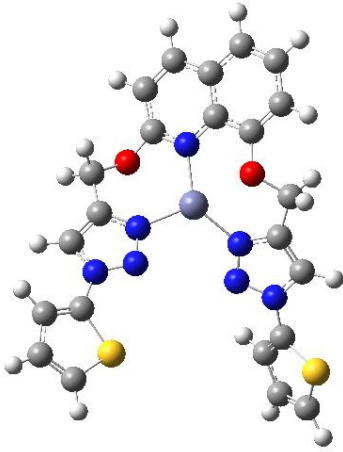
Şekil 4.7. Mono-1,2,3- triazollerin Zn^{+2} koordinasyon yapıları (devam).



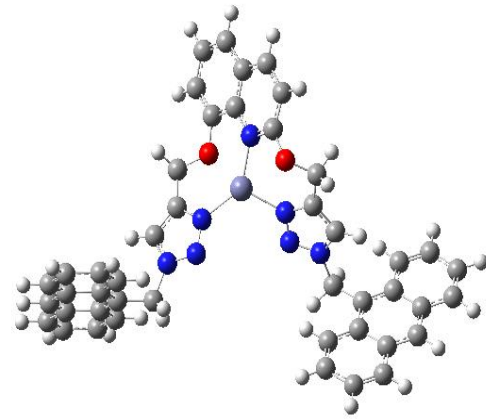
53



54

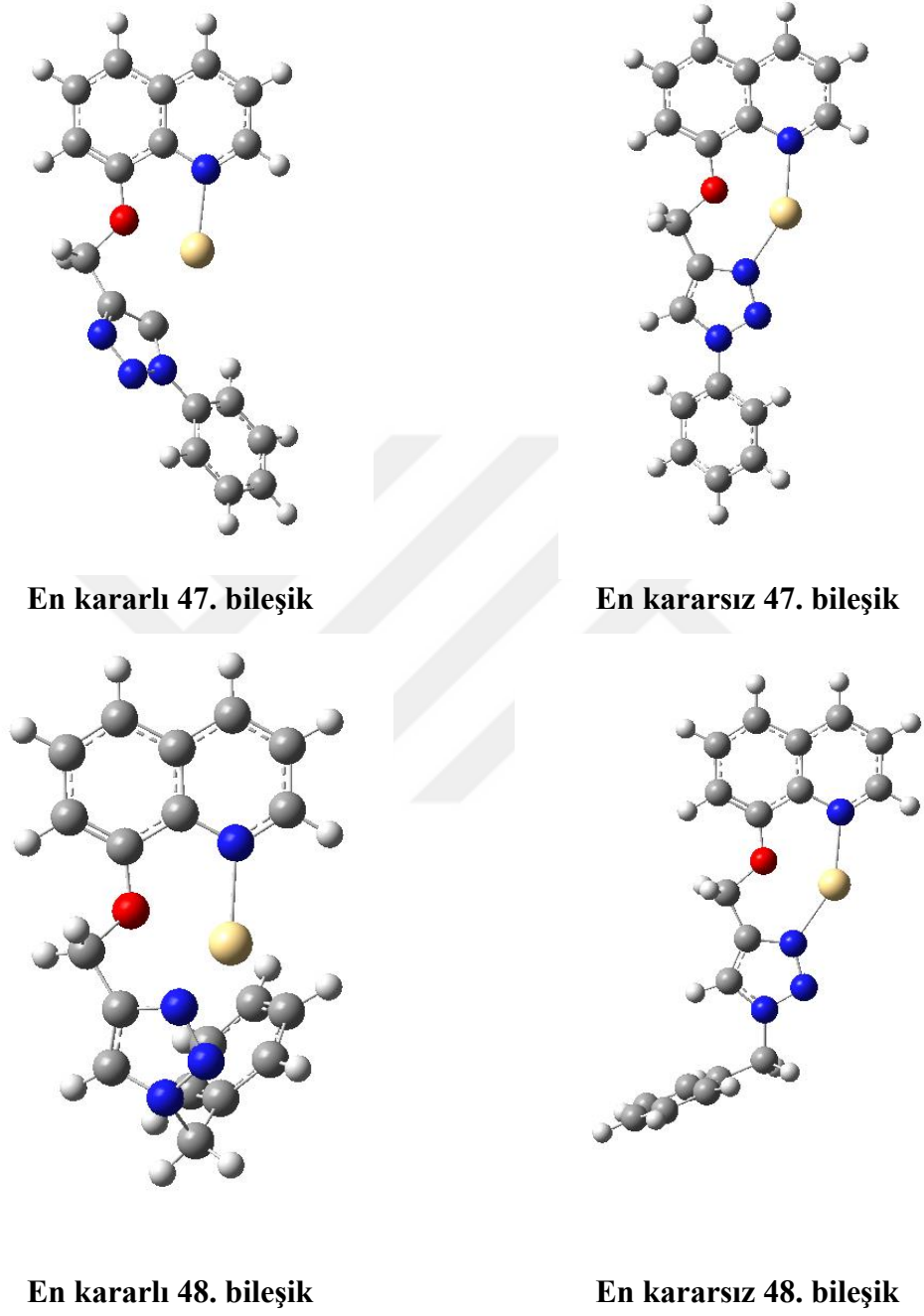


55

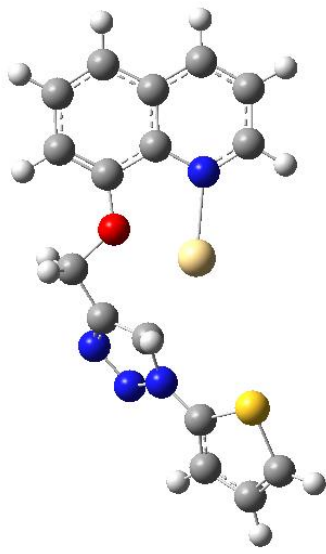


56

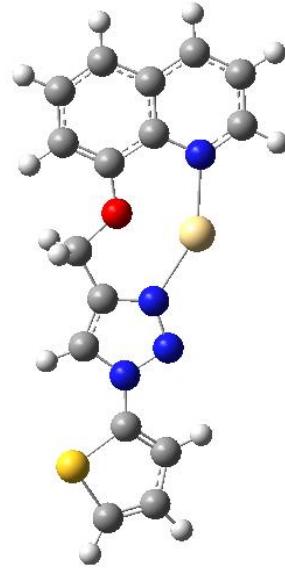
Şekil 4.8. Bis-1,2,3-triazollerin Zn^{+2} koordinasyon yapıları



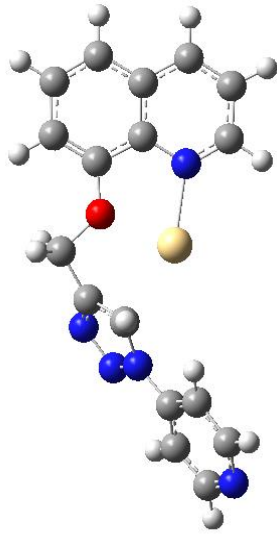
Şekil 4.9. Mono-1,2,3-triazollerin Cd^{+2} koordinasyon yapıları.



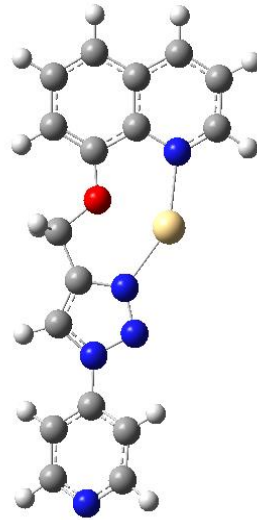
En kararlı 49. bileşik



En kararsız 49. bileşik

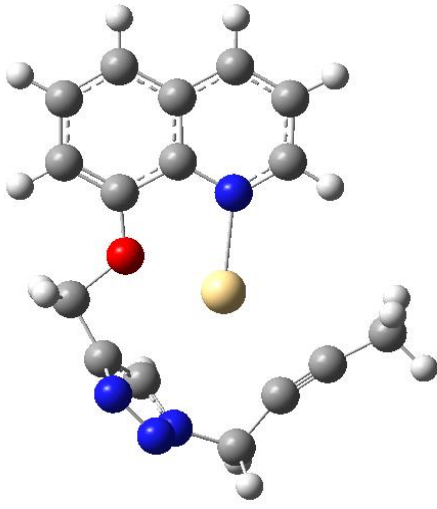


En kararlı 50. bileşik

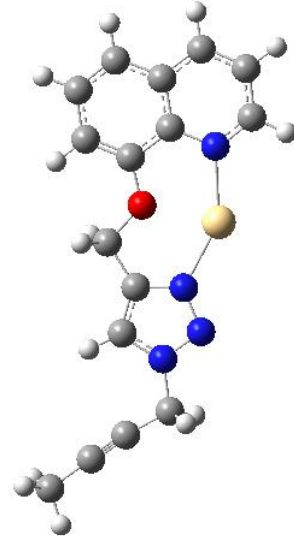


En kararsız 50. bileşik

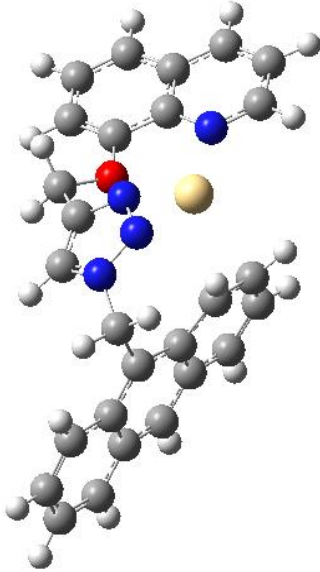
Şekil 4.9. Mono-1,2,3-triazollerin Cd^{+2} koordinasyon yapıları (devam).



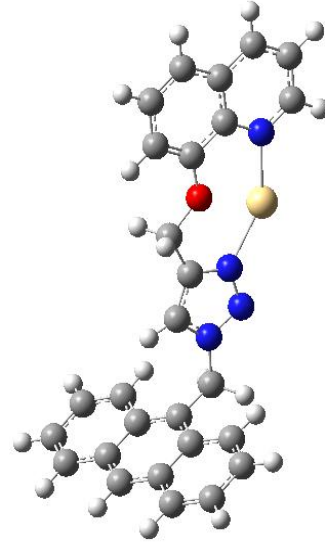
En kararlı 51. bileşik



En kararsız 51. bileşik

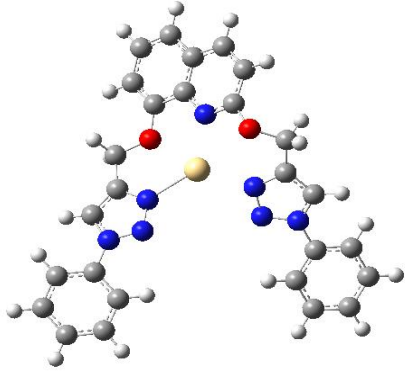


En kararlı 52. bileşik

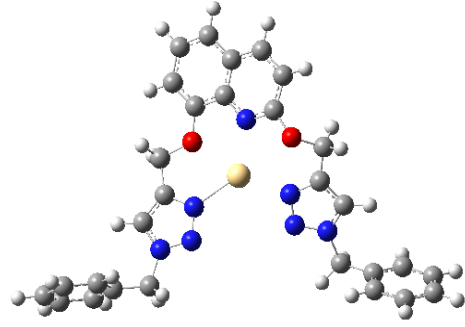


En kararsız 52. bileşik

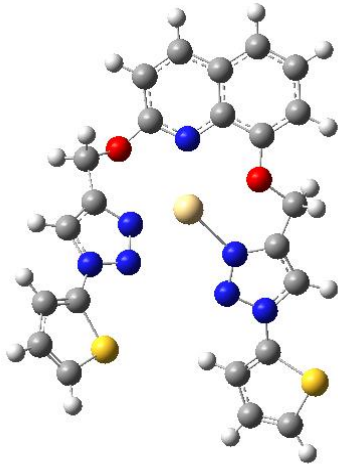
Şekil 4.9. Mono-1,2,3-triazollerin Cd^{+2} koordinasyon yapıları (devam).



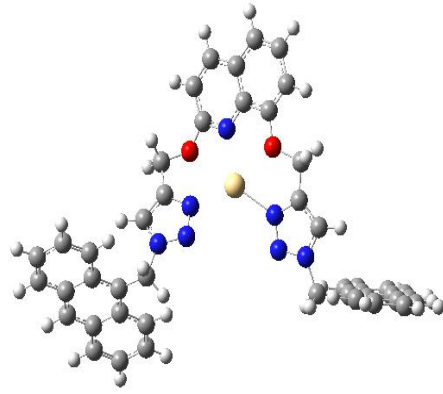
53



54

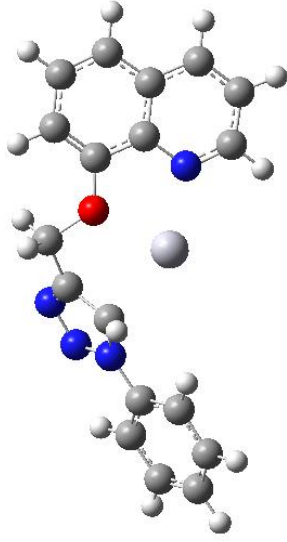


55

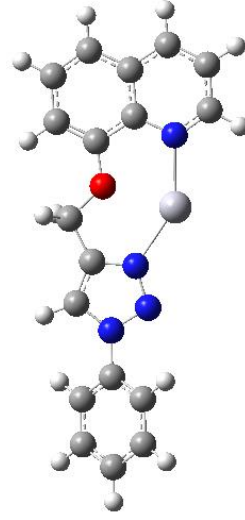


56

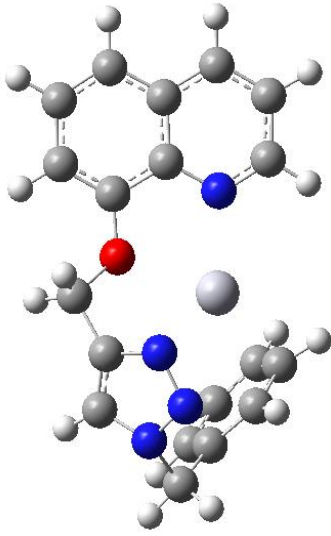
Şekil 4.10. Bis-1,2,3-triazollerin Cd²⁺ koordinasyon yapıları



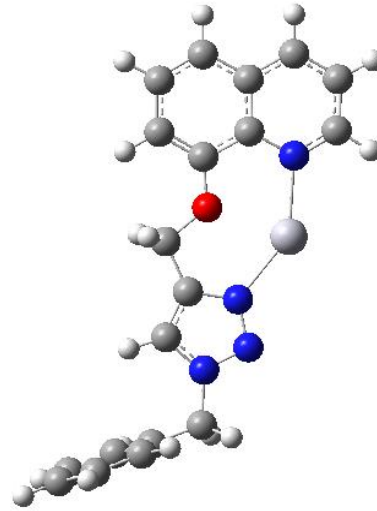
En kararlı 47. bileşik



En kararsız 47. bileşik

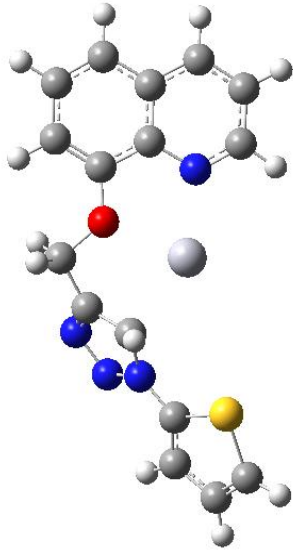


En kararlı 48. bileşik

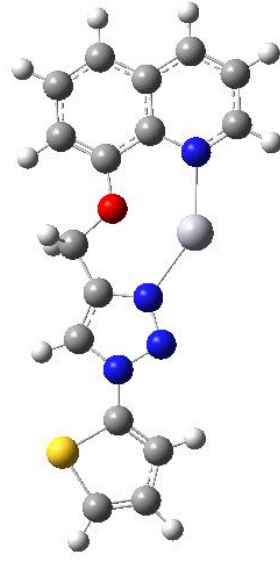


En kararsız 48. bileşik

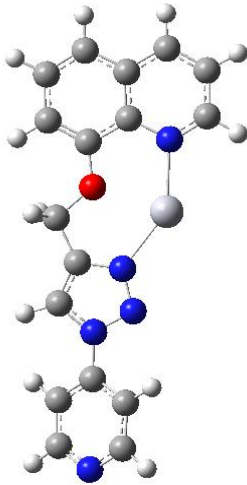
Şekil 4.11. Mono-1,2,3-triazollerin Hg^{+2} koordinasyon yapıları.



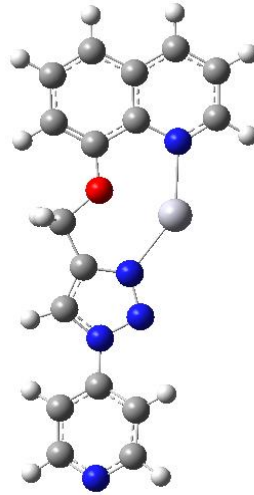
En kararlı 49. bileşik



En kararsız 49. bileşik

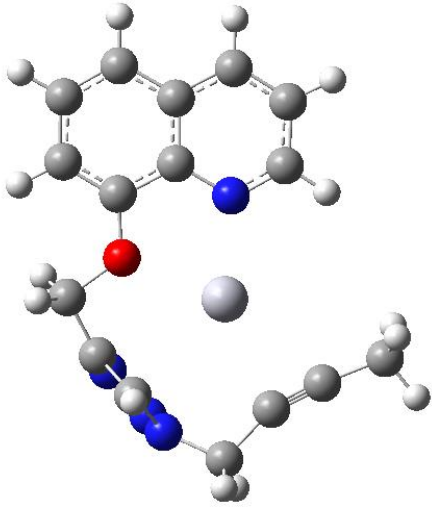


En kararlı 50. bileşik

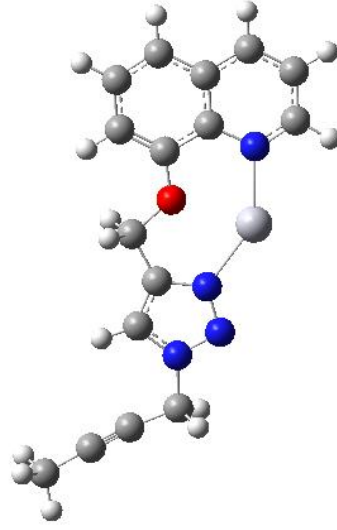


En kararsız 50. bileşik

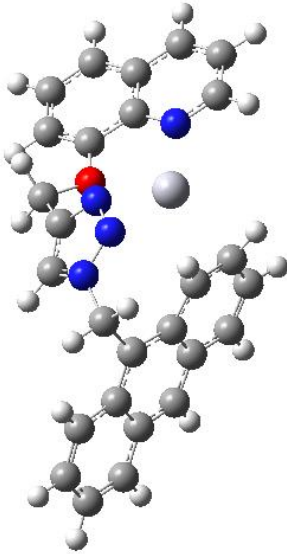
Şekil 4.11. Mono-1,2,3-triazollerin Hg^{+2} koordinasyon yapıları (Devam).



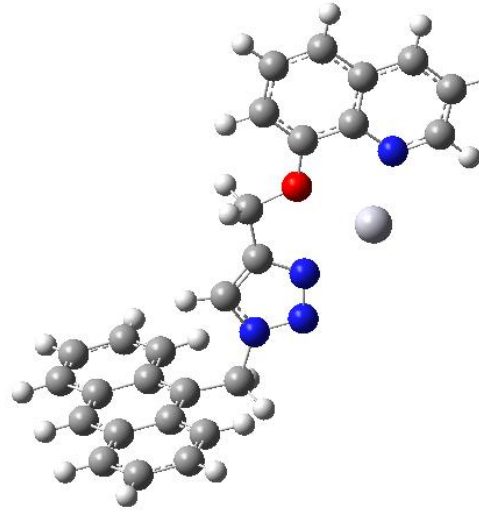
En kararlı 51. bileşik



En kararsız 51. bileşik

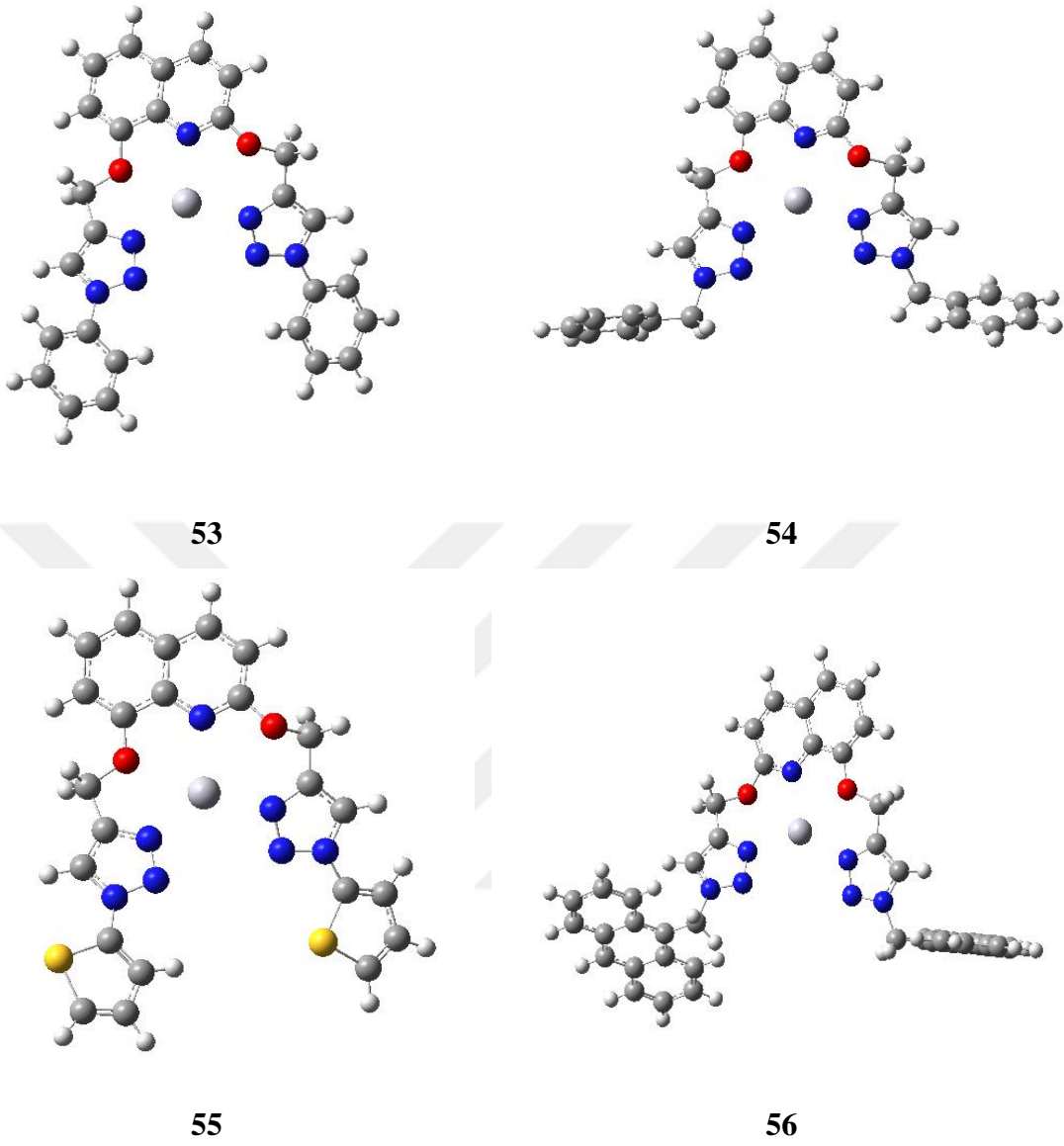


En kararlı 52. bileşik

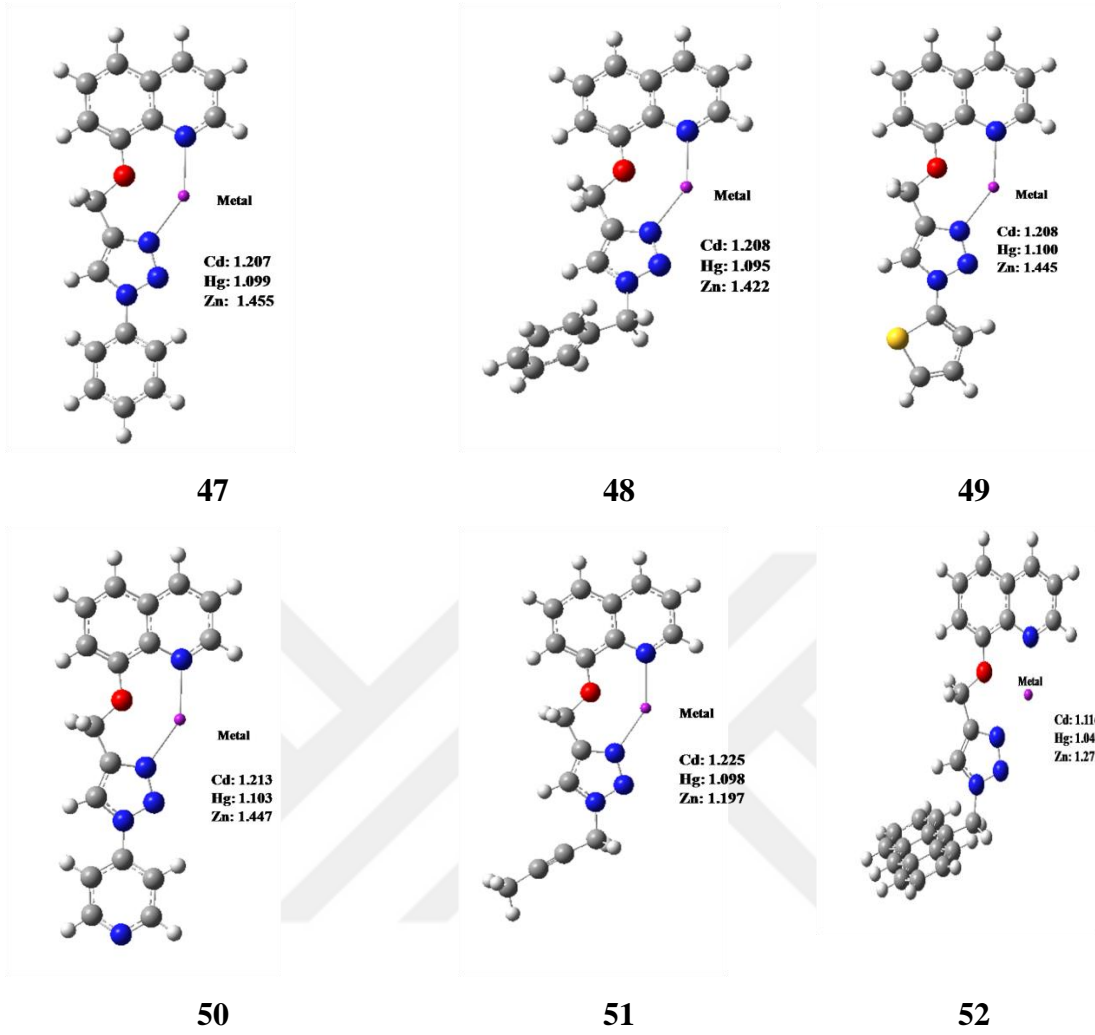


En kararsız 52. bileşik

Şekil 4.11. Mono- 1,2,3-triazollerin Hg^{+2} koordinasyon yapıları (Devam).



Şekil 4.12. Bis-1,2,3-triazollerin Hg^{+2} koordinasyon yapıları.

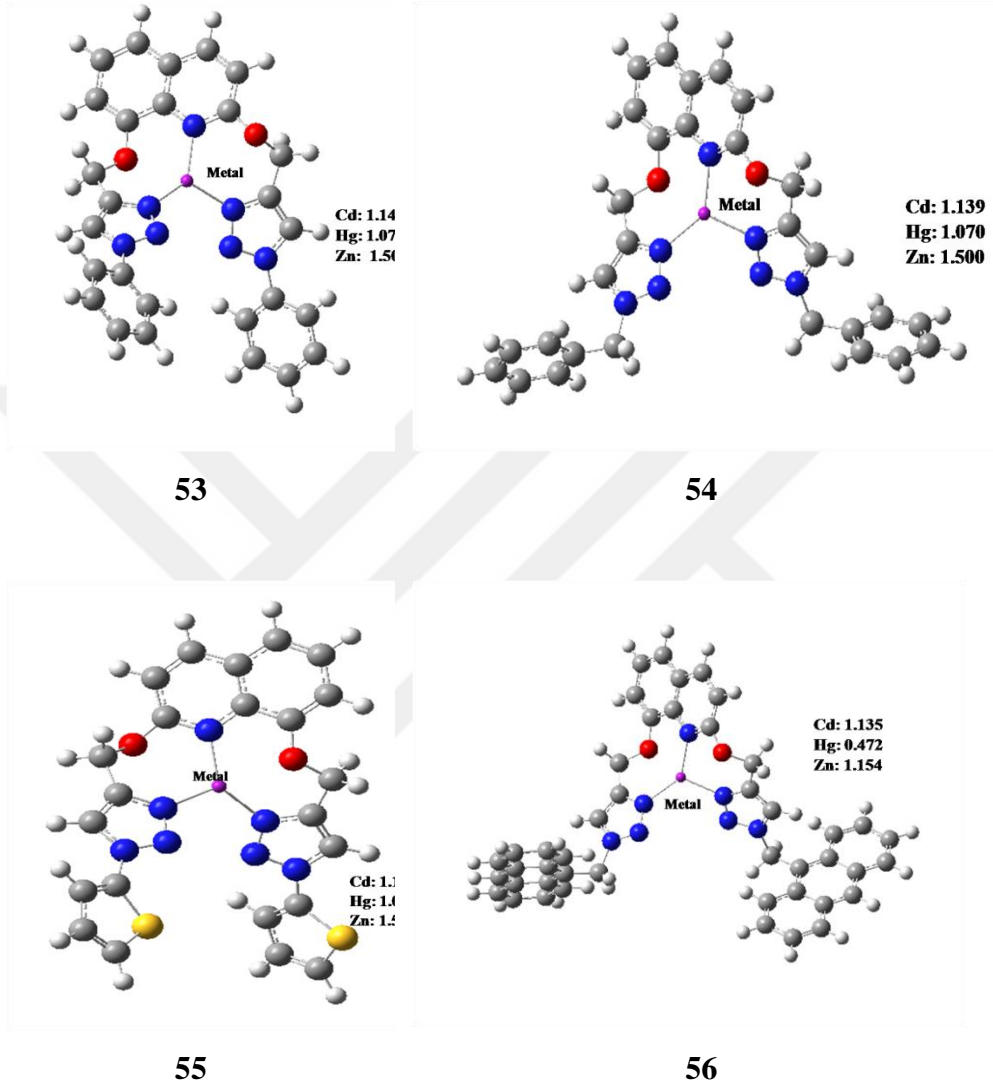


Şekil 4.13. Mono-1,2,3-triazol metal komplekslerinin merkezinde yük dağılımı.

Geometri optimizasyonu ve konformasyon analizi tamamlanan yapılar üzerine metal koordinasyon çalışmaları yapılmıştır. Moleküllerde bulunan koordinasyon boşluklarına Cd^{+2} , Hg^{+2} , Zn^{+2} metallerini yerleştirilmiş ve kompleksler oluşturulmuştur. Elde edilen komplekslerin yapıları da optimize edilmiştir Her bir yapıda metal üzerine düşen Mulliken yükler incelenmiş ve şekil üzerinde değerleri verilmiştir (Şekil 4.13 ve Şekil 4.14).

Metallerin başlangıçta +2 olan yüklerinin koordinasyon sonucunda azot ve oksijen ile etkileşimi daha düşük pozitif değerlere ulaştığı gözlemlenmiştir. Koordinasyonda kullanılan metal katyonları içinde Hg^{+2} 'nin en iyi koordinasyon yaptığı söylenebilir. Bunun sebebi ise büyük koordinasyon boşluğunu Civa'nın diğer metallere

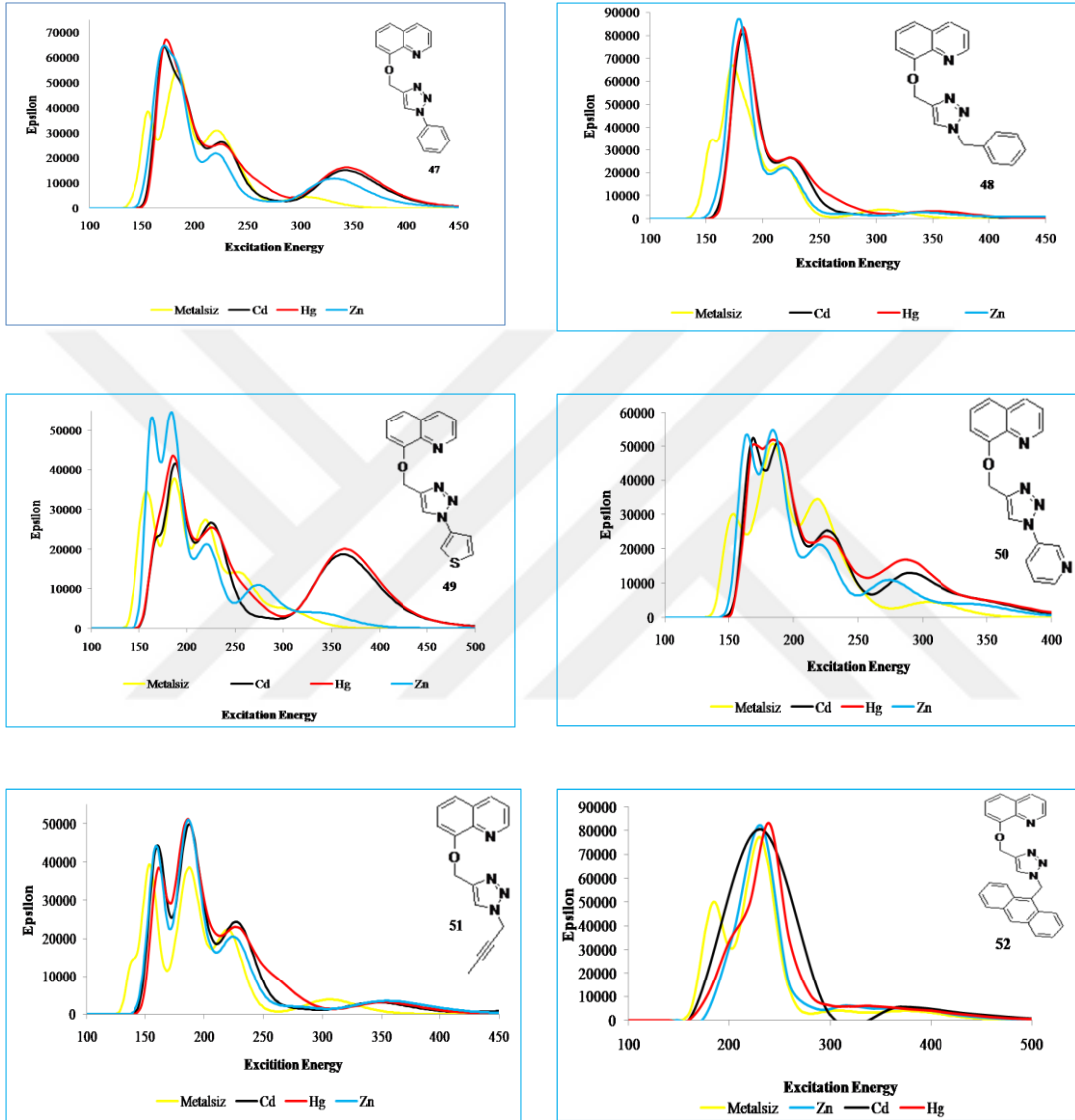
nazaran daha iyi doldurduğu olmalıdır. Büyük katyonik hacimle çevresindeki azot ve oksijen atomları ile daha etkili bir koordinasyon yaptığı düşünülmektedir.



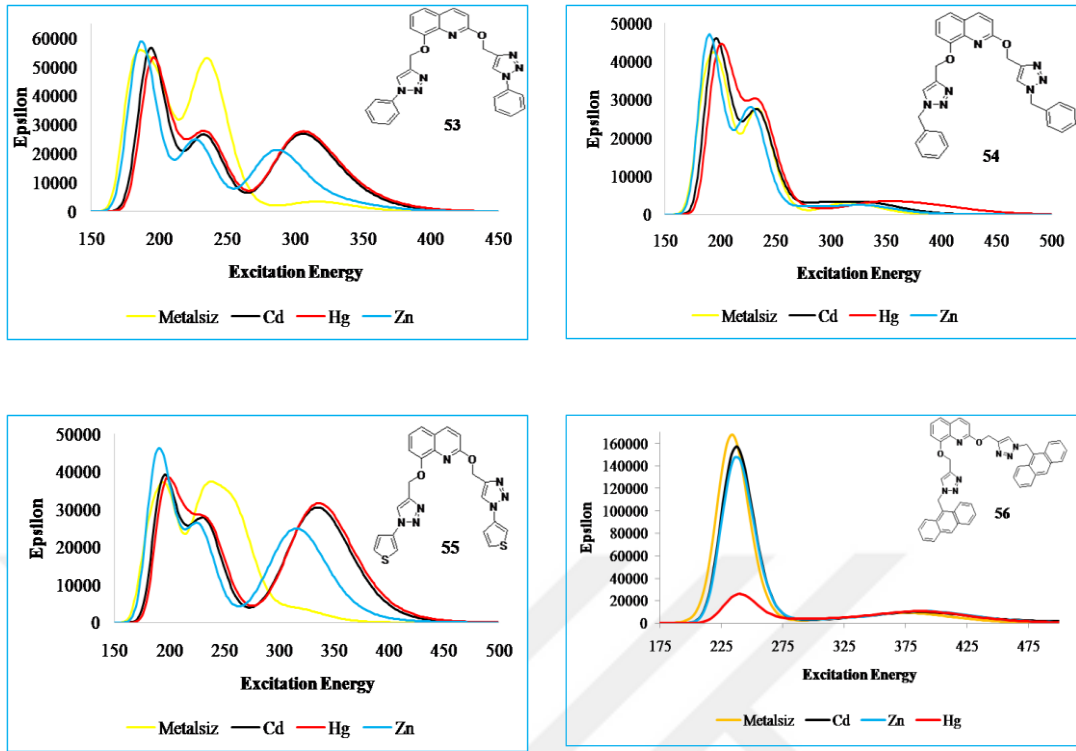
Şekil 4. 14. Bis-1,2,3-triazol metal komplekslerinin merkezinde yük dağılımı.

Bir sonraki aşamada elde edilen triazol sistemlerinin (metalsiz ve metalli) TD-DFT yöntemiyle UV spektrumları hesaplanmıştır. Metalsiz yapıda 150, 190 ve 240 nm'de üç absorpsiyon bandı gözlemlenmiştir. Metal koordinasyonu sonucunda oluşan yapının UV spektrumlarında ise yeni bantların oluştuğu gözlemlenmiştir. Bantların pozisyonu ve şiddetli metalin çeşidine göre değişmektedir. Metal koordinasyonu bir yandan yeni bantların oluşmasına sebep olurken bir yandan da var olan piklerin bazen

maviye bazen de kırmızıya kaymasına sebep olmuştur. Bu durumun metal ile ve triazol halkasına bağlı grup ile doğrudan bağlı olduğu düşünülmektedir (Şekil 4. 15 ve Şekil 4.16).



Şekil 4.15. Mono-triazol bileşiklerinin (metalsiz ve metalli) TD-DFT yöntemiyle UV spektrumları.

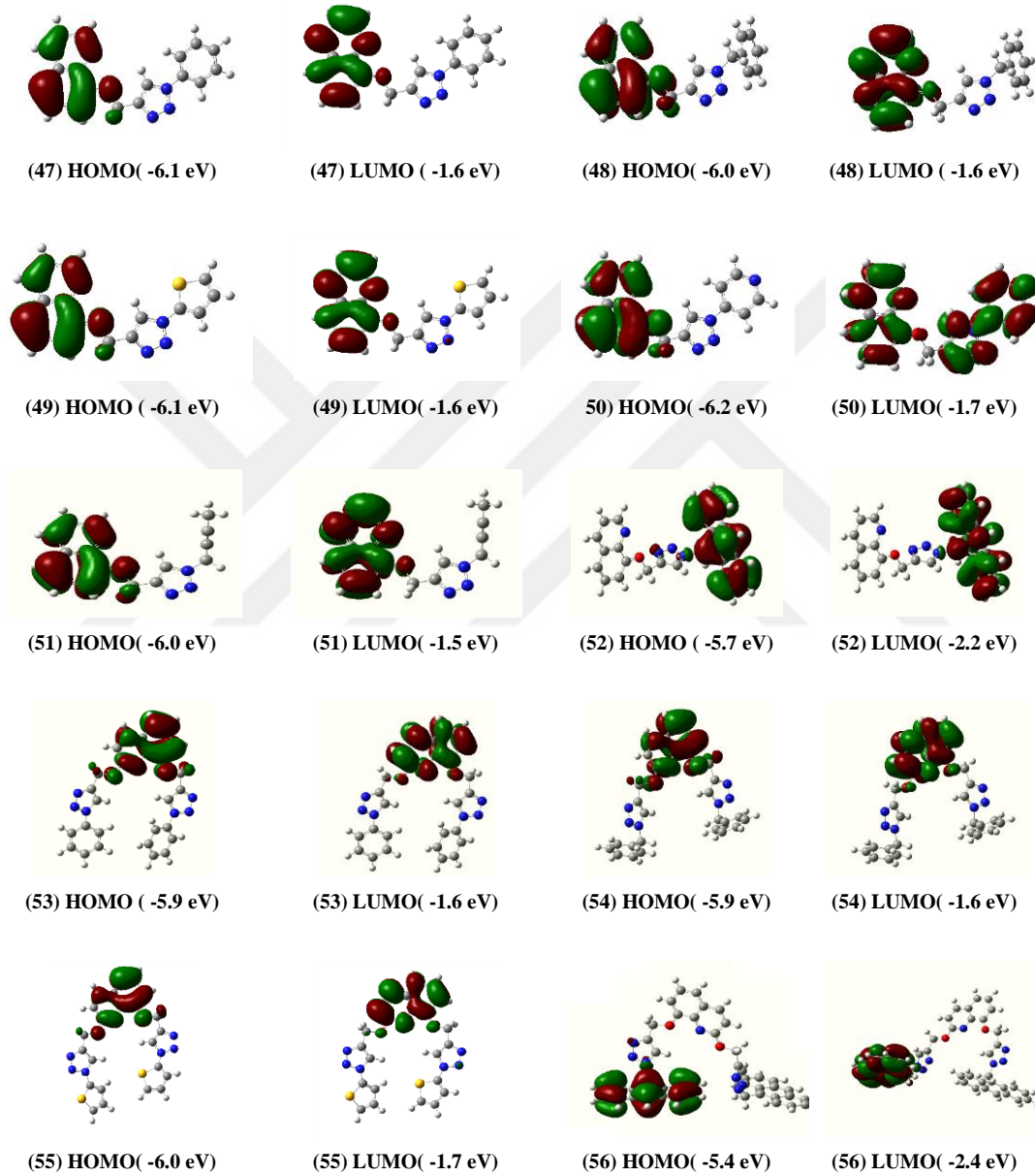


Şekil 4.16. Bis-triazol bileşiklerinin (metalsiz ve metalli) TD-DFT yöntemiyle UV spektrumları.

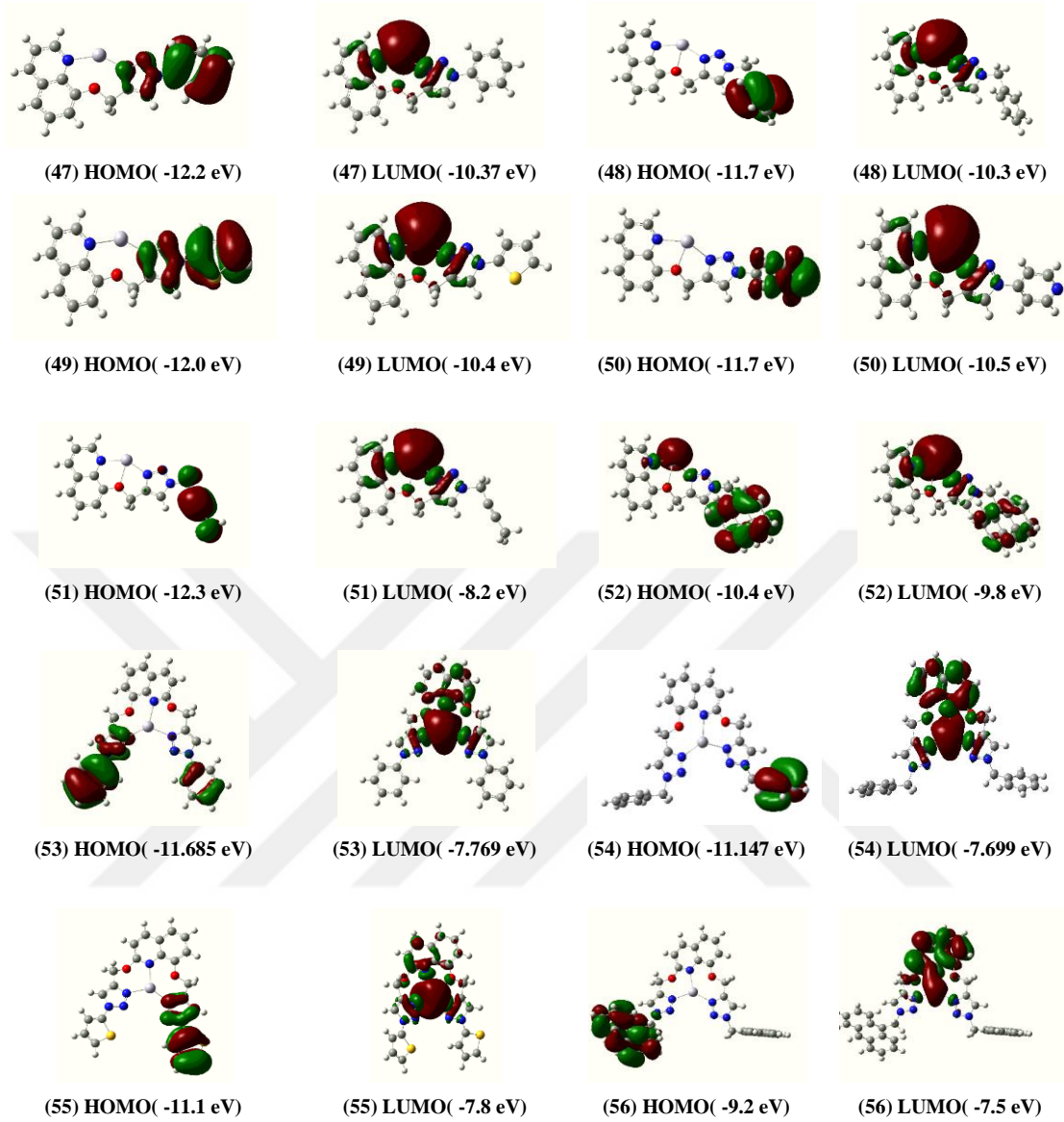
Kimyasal tepkimelere giren temel orbitaller LUMO ve HOMO moleküler orbitallerdir. Bir molekülün elektron verme kabiliyeti HOMO enerjisi, bir molekülün elektron alma kabiliyeti LUMO enerji olarak belirtilir. Moleküllerin kutuplaşma değerleri HOMO-LUMO enerji farkları arasında ilişki kurulur. Bir molekülde elektron dağılımları basitçe yönlendirilebilir ve kutuplanmanın büyük olması HOMO-LUMO enerji farklarının küçük olmasından kaynaklanır. HOMO-LUMO enerji farkları büyük ise elektron dağılımı çok az değişir ve kutuplanma düşük olur.

Mono ve bis 1,2,3-triazol bileşiklerin (metalsiz ve Hg^{+2} iyon metali), DFT/B3LYP metoduyla LanL2DZ taban setinde HOMO-LUMO enerjileri hesaplandı. (Şekil 4.17 ve Şekil 4.18). Şekil 4.17’de Metalsiz bileşiklerin **47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56** HOMO-LUMO enerjileri farkları sırasıyla 4.48 eV, 4.47 eV, 4.49 eV, 4.46 eV, 4.82 eV, 3.56 eV, 4.34 eV, 4.27 eV, 4.34 eV ve 2.99 eV olarak hesaplanmıştır. Şekil 4.18’de Civa kompleksli bileşiklerin **47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56** HOMO-LUMO enerjileri farkları sırasıyla 1.88 eV, 1.36 eV, 1.67 eV, 1.17 eV, 4.10 eV, 0.62 eV, 3.91 eV, 3.45 eV, 3.31 eV ve 1.76 eV olarak hesaplanmıştır. Civa kompleksli

bileşiklerinden olan **48** ve **52** bileşiklerin HOMO-LUMO enerjileri farkları 1.5 eV 'den düşük çıkmıştır. HOMO-LUMO orbitalleri arasındaki enerji bantlarının daralması, orbitaller arasında elektron transferinin kolay gerçekleşebileceği ve yapıya iletkenlik özelliği kazandırılmış olarak değerlendirilebilir.



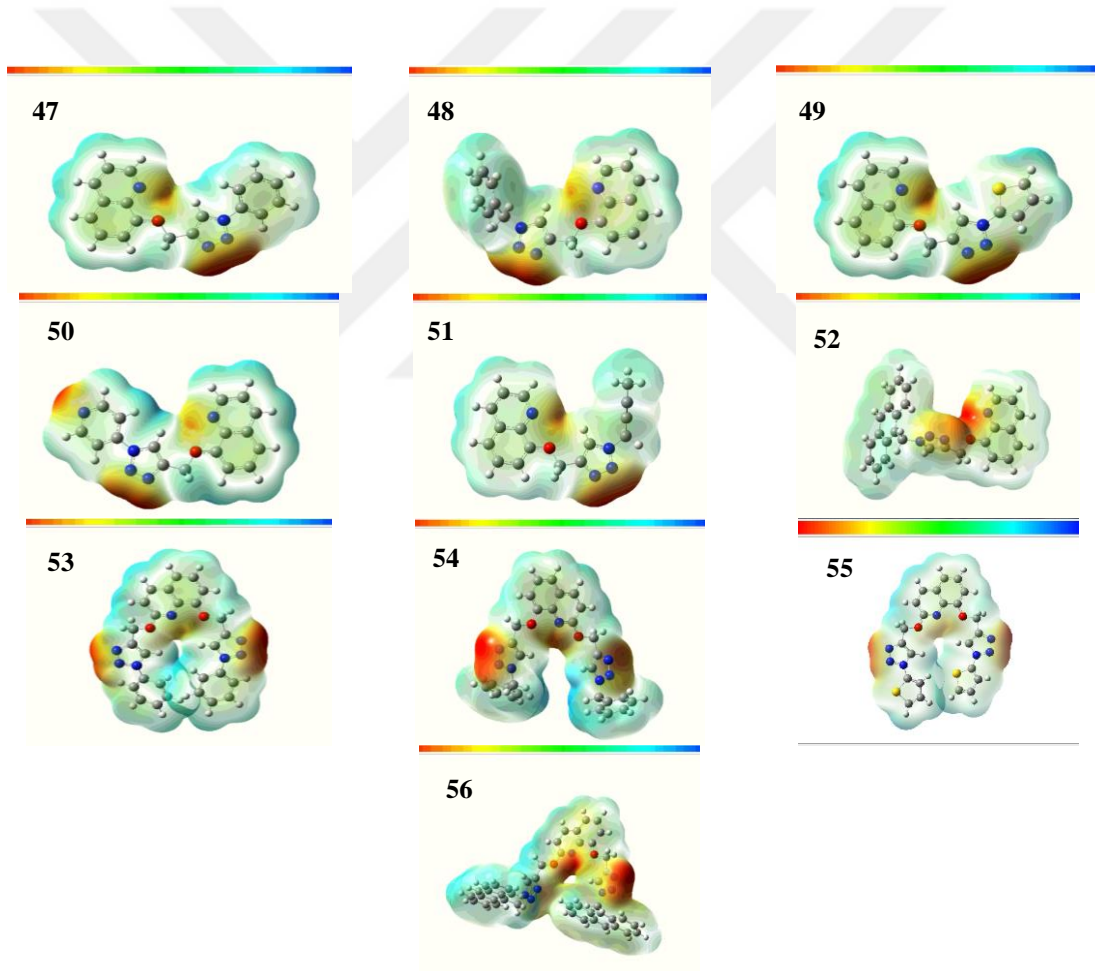
Şekil 4.17. Sentezlenen mono ve bis 1,2,3-triazollerin metalsız molekülleri için B3LYP/LanL2DZ metodu ile hesaplanan HOMO ve LUMO gösterimi.



Şekil 4.18. Sentezlenen mono ve bis 1,2,3-triazollerin Hg^{+2} kompleksli molekülleri için B3LYP/LanL2DZ metodu ile hesaplanan HOMO ve LUMO gösterimi.

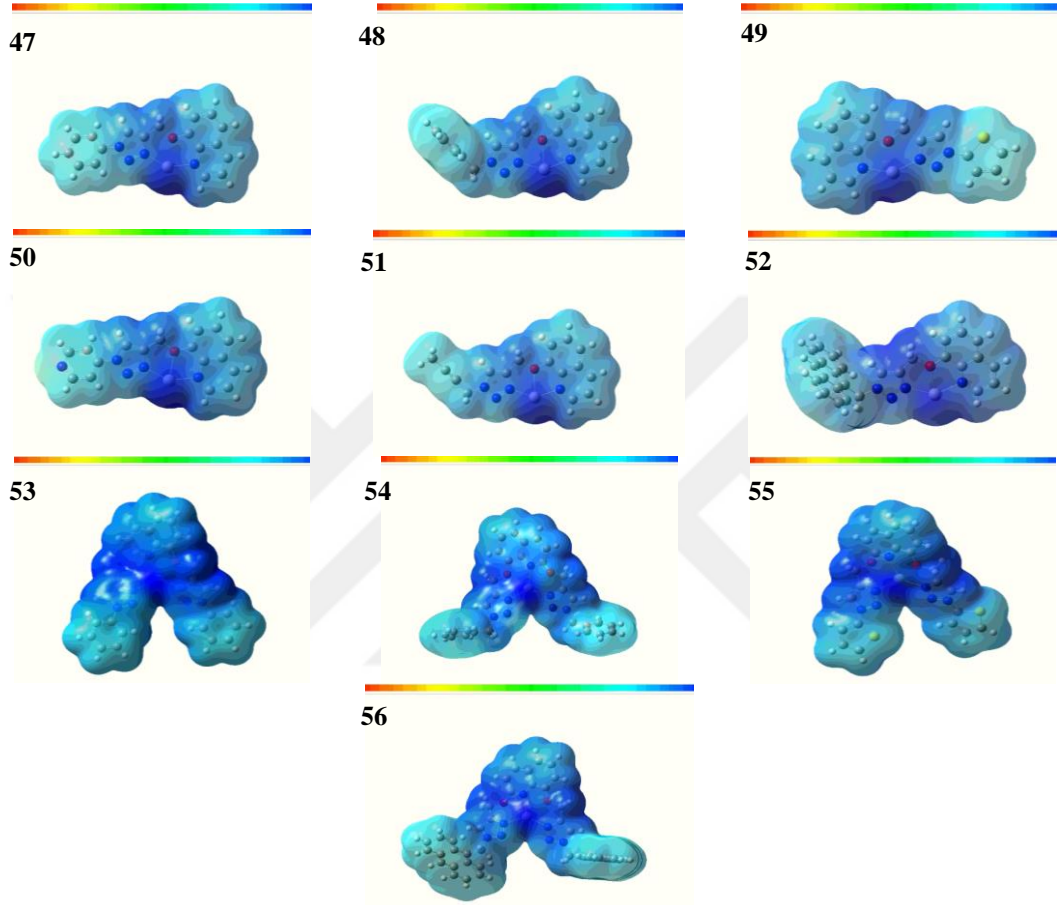
Mono ve bis 1,2,3-triazol bileşiklerin (metalsız ve Hg^{+2} iyon metali), üç boyutlu şekilleri moleküler elektrostatik potansiyel haritalarını (MEP) elde etmek için DFT/B3LYP/LanL2DZ metodu ile hesaplama yapılmıştır. Bu çalışmada Hg^{+2} metal iyonu ile kompleks oluşturan Mono ve bis 1,2,3-triazol bileşiklerin moleküler elektrostatik potansiyel haritaları üzerinde durduk. Bilindiği gibi MEP haritasında ortaya çıkan yüzey, yük dağılımı, elektrostatik potansiyel değerini, şekil ve molekül büyüklükleri hakkında bilgi verirler. Yük dağılımı verileri, moleküllerin birbiriyle etkileşimini ve yüke bağlı özelliklerin belirlenmesi için kullanılır. MEP haritası elektron

yoğunluğu yüzeyinin renkli olarak gösterim şeklidir. Bir molekülün elektron yoğunluğu yüzeyi harita üzerinde bir molekülde bulunan elektron yoğunluğunun varabileceği en maksimum mesafeyi belirtir. Ayrıca bu yüzeylerde Van der Waals yüzeyi de denilmektedir. MEP, bir molekülde nükleofilik ve elektrofilik reaksiyonların gerçekleşebileceği yerlerin belirlenmesinde önemli bilgiler verir. MEP haritasında kırmızı bölgeler molekülün dışındaki mevcut olan elektronları kuvvetli bir şekilde iten elektronca zengin bir bölge ve en düşük potansiyel enerjiye sahiptir. Ek olarak elektronegatif potansiyel bölgeyi belirtir. Mavi bölgeler ise molekülün dışındaki mevcut olan elektronları kuvvetli bir şekilde çeken elektron bakımından fakir bölge (pozitif yüklü) ve en yüksek potansiyel enerji değerine sahip olduğunu gösterir.



Şekil 4.19. Sentezlenen mono ve bis 1,2,3-triazollerin metallsiz molekülleri için B3LYP/LanL2DZ metodu ile hesaplanan sabit elektron yoğunluğu yüzeyine eşlenen elektrostatik potansiyel haritası (MEP).

Metalsiz mono ve bis 1,2,3-triazol moleküllerin (**47-56**) (Şekil 4.19) elektron yoğunluğunun en yüksek olduğu bölgeler triazol halkasına bağlı azot atomları ile hidroksikinolin halkasında bulunan oksijen ve azot atomlarıdır. Pozitif bölgeler ise hidrojen atomu üzerindedir.



Şekil 4.20. Sentezlenen mono ve bis 1,2,3-triazollerin Hg^{+2} kompleksli molekülleri için B3LYP/LanL2DZ metodu ile hesaplanan sabit elektron yoğunluğu yüzeyine eşlenen elektrostatik potansiyel haritası (MEP).

Civa metaliyle kompleks oluşturan mono ve bis 1,2,3-triazol moleküllerin (**47-56**) (Şekil 4.20) elektron yoğunluğunun en yüksek olduğu bölgelerin görülmediği hatta civa metalinin bağlandığı yerlerin şiddetli bir şekilde mavi renge dönüştüğü saptanmıştır. Bu mavi bölgelerin metal kompleksli triazol bileşikleri üzerinde bulunan Hg^{+2} iyonlarından kaynaklanabilir. Triazol bileşikleri pozitif bölgelere sahip olmuştur.

5. SONUÇ

Click Kimyası'nda büyük bir öneme sahip olan 1,2,3-triazoller, ilaç kimyası, organik ve organo-metalik gibi pek çok uygulamaya öncülük eden bileşiklerdir. Triazol bileşikleri değişik ve çeşitli fonksiyonel gruplarla türevlendirilerek çeşitli biyolojik aktiviteye sahip sistemler geliştirilmiştir. Triazol bileşikleri biyolojik sistemler dışında da metal koordinasyon kimyasında büyük bir ilgiye sahiptir.

Organik azidler terminal alkinlere bağlamak için Cu(I)-katalizörlü Huisgen katılması en yaygın metottur. Bu metod, geniş substrat çeşitliliği, Regioseçici olması, soft reaksiyon koşulları ve yüksek verim elde edilmesi gibi avantajları barındırdığından mono ve bis-1,2,3-triazollerin sentezinde önemlidir. Organik azidler potansiyel patlayıcı ve zehirli özelliğe sahip bileşikler olduğu için bu organik azidler, tek kapprosedürüyle izole etmeden mono ve bis 1,2,3-triazol sentezlenebilirler.

Kinolin-alkin türevleri mono ve bis 1,2,3-triazol sentezleri için uygun substratlardır. Bu çalışmada, tek kap sistemi çerçevesinde mono ve bis 1,2,3-triazol sentez metodunun Kinolin-alkine uygulanabilirliği test edilmiştir. Elde edilen verilere göre biyolojik aktivite açısından yüksek potansiyel gösteren yeni mono ve bis yapıda triazol türevleri yüksek verimlerle sentezlenmiştir.

Click tepkimesi ile elde edilen mono ve bis 1,2,3-triazol bileşikleri, Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi (DFT) yöntemi ile B3LYP fonksiyoneli ve 6-311G baz seti seçilerek geometri optimizasyonları uygulanmıştır. Geometri optimizasyonu sonucunda elde edilen yapılar üzerinde konformasyon analiz çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Geometri optimizasyonu ve konformasyon analizi tamamlanan yapılar üzerine metal koordinasyon çalışmaları yapılmıştır. Moleküllerde bulunan koordinasyon boşluklarına Cd^{+2} , Hg^{+2} , Zn^{+2} metallerini yerleştirilmiş ve kompleksler oluşturulmuştur. Elde edilen komplekslerin her bir yapıda metal üzerine düşen Mulliken yükler incelenmiş ve triazol sistemlerinin (metalsiz ve metalli) TD-DFT yöntemiyle UV spektrumları hesaplanmıştır. Elde edilen verilere göre metal koordinasyonu başarılı bir şekilde triazol bileşiklerine uygulanabilirliği kanıtlanmıştır. Bu durum organometalik alanında metal kompleksli triazol bileşiklerin metal sensör olarak kullanılabilirliği söz konusu olabilir.



KAYNAKLAR

- Abboud, J. L. M., Foces Foces, C., Trifonov, R. E., Volovodenko, A. P., Ostrovskii, V. A., Alkorta, I., Elguero, J., 2001. Basicity of N-H and N-methyl-1,2,3-triazoles in the gas phase, in solution, and in the solid state an experimental and theoretical study. *European Journal of Organic Chemistry*, **16**: 3013-3024
- Abdel-Wahab, B. F., Latif, E. A., Mohamed, H.A., Awad, G.E.A., Design and synthesis of new 4-pyrazolin-3-yl-1,2,3-triazoles and 1,2, 3-triazol-4-yl-pyrazolin-1-ylthiazoles as potential antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **52**: 263-268.
- Agalave, S. G., Maujan, S. R., Pore, V. S., 2011. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. *Chemistry An Asian Journal*, **6**: 2696 – 2718.
- Akar, İ., 2011. *Teorik ve Deneysel Titreşim Spektroskopisi Yardımıyla 5-Kloro-8 Hidroksikinolin ve Zn Ve Mn Komplekslerinin İncelenmesi* (yüksek lisans tezi). Kilis 7 Aralık Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kilis.
- Albecht, R., 1973. Antibacterial activity of quinolone carboxylic acids. III. Methyl-1-ethyl-4-quinolone-3-carboxylates and some -3-sucstituted quinonones, *Chemical thermodynamics*, **8**: 45-48.
- Alvarez, R., Velazquez, S., San-Felix, A., Aquaro, S., De Clercq, E., Perno, C.-F., Karlsson, A., Balzarini, J., Camarasa, M. J., 1994. 1,2,3-triazole-[2,5-bis-O-(tert-butyl)dimethylsilyl]-.beta.-D-ribofuranosyl]-3'-spiro-5''-(4''-amino-1'',2'' oxathiole 2'',2''-dioxide) (TSAO) analogs: synthesis and anti-HIV-1 activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, **37**: 4185-4194.
- Anil Kumar, B. S. P., Reddy, H. V., Madhav, B., Ramesh, K., Nageswar, Y. V.D., 2012. Synthesis of β -Hydroxy-1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles catalyzed by copper ferrite nano particles in tap water using click chemistry. *Tetrahedron Letter*, **53**: 4595-4601.
- Assis, S.P.O., da Silva, M.T., de Oliveira, R.N., Lima, V.L.M., 2012. Synthesis and anti-inflammatory activity of new alkyl-substituted phthalimide 1h-1,2,3-triazole derivatives. *The Scientific World Journal*, doi:10.1100/2012/925925.
- Atkins, P. W., Friedman, R. S., 1996. *Molecular Quantum Mechanics*. 3. Ed., Ankara. 562.
- Avrutina, O., Empting, M., Fabritz, S., Daneschdar, M., Frauendorf, H., Diederichsen, U. Kolmar, H., 2009. Application of copper(I) catalyzed azide-alkyne [3+2] cycloaddition to the synthesis of template-assembled multivalent peptide conjugates. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **7**: 4177-4185.
- Bachrach, S. M., 2007. *Computational Organic Chemistry*. John Wiley & Sons.Inc., USA. 633.
- Balabin, R.M., 2009. Tautomeric equilibrium and hydrogen shifts in tetrazole and triazoles: Focal-point analysis and ab initio limit. *The Journal Of Chemical Physics*, **131**:154307-154308.
- Barluenga, J., Valdes, C., Beltran, G., Escribano, M., Anzar, F., 2006. Developments in Pd catalysis: synthesis of 1H-1,2,3-triazoles from sodium azide and alkenyl bromides. *Angewandte Chemie International Edition*, **45**: 6893-6896.

- Bartlett, R. J., 1989. Coupled-Cluster approach to molecular structure and spectra: A step toward predictive quantum chemistry *The Journal of Chemical Physics*, **93**: 1697-1708.
- Becke, A. D., 1988. Density-function exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review A*, **38**: 3098-3100.
- Becke, A. D., 1993. A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories. *Journal Chemical Physics*, **98** (2): 1372-1377.
- Becke, A. D., 1996. Density-functional thermochemistry. IV. a new dynamical correlation functional and implications for exact-exchange mixing. *Journal Chemical Physics*, **104**:1040-1046.
- Behbehani, H., Ibrahim, H. M., Makhseed, S., Mahmoud, H., 2011. Applications of 2-arylhydrazononitriles in synthesis: Preparation of new indole containing 1,2,3-triazole, pyrazole and pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives and evaluation of their antimicrobial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46**: 1813-1820.
- Bendell, J.C., Kurkjian, C., Infante, J.R., 2015. A phase 1 study of the sachet formulation of the oral dual PI3K/mTOR inhibitor BEZ235 given twice daily (BID) in patients with advanced solid tumors. *Investigation New Drugs*, **33**: 463-471.
- Bengtsson, C., Lindgren, A. E. G., Uvell, H., Almqvist, F., 2012. Design, synthesis and evaluation of triazole functionalized ring-fused 2-pyridones as antibacterial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **54**: 637-646.
- Besanceney-Webler, C., Jiang, H., Zheng, T., Feng, L., Soriano Del Amo, D., Wang, W., Klivansky, L.M., Marlow, F. L., Liu, Y., Wu, P., 2011. Increasing the efficacy of bioorthogonal click reactions for bioconjugation: a Comparative study. *Angewandte Chemie International Edition*, **50**: 8051-8056.
- Bolognesi, M.L., Cavalli, A., Valgimigli, L., Bartolini, M., Rosini, M., Andrisano, V., Recanatini, M., Melchiorre, C., 2007. Multi-target-directed drug design strategy: from a dual binding site acetylcholinesterase inhibitor to a trifunctional compound against Alzheimer's disease. *Journal of Medicinal Chemistry*, **50**: 6446-6449.
- Boren, B. C., Narayan, S., Rasmussen, L. K., Zhang, L., Zhao, H., Lin, Z., Jia, G., Fokin, V.V., 2008. Ruthenium-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: scope and mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, **130**: 8923-8930.
- Boyer, J., 1965. *Monocyclic Triazoles and Benzotriazoles*, Chap. 7. *Heterocyclic Compounds [Russian translation]* (editor :R. Elderfield), Moscow. 296.
- Brasden, B. H., Joachain, C. J., (Çeviri: Köksal, F., Gümüş, H.) 1999. *Atom ve Molekül Fiziği*. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, 687.
- Carey, F. A., Sundberg R. J., 2007. *Advanced Organic Chemistry*. Springer, USA. 1199.
- Chepyala, N.R., Durgi, R.R., Tatini, L.K., Subbaraju, G.V., Hindupur, R.M., Dhanvada, M.R., 2011. Quinolone dimers as potential antibacterial agents. *Letters. Organic. Chemistry*, **8**: 637-643.
- Chinthala, Y., Domatti, A.K., Sarfaraz, A., Singh, S.P., Arigari, N.K., Gupta, N., Satya, S. K.V.N., Kumar, J.K., Khan, F., Tiwari, A.K., Paramjit, G., 2013. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of some novel

- thiazolidinediones with triazole ring. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **70**: 308-314.
- Cizek, J., 1966. On the correlation problem in atomic and molecular systems. calculation of wavefunction components in ursell-type expansions using quantumfield theoretical methods. *The Journal of Chemical Physics*. **45**: 4256-4266.
- Cizek, J., 1969. Quantum chemistry. *Advances in Chemical Physics*. **14**: 35-89.
- Cook, D. B., 1974. *Ab-Initio Valence Calculations in Chemistry*. John Wiley and Sons Inc., New York. 270.
- Cramer, C. J., 2004. *Essentials of Computational Chemistry*. John-Wiley, USA. 607.
- Dağlı, Ö., 2015. *Bazı Geçiş Metal Katyonlarının Kumarilik Asit -1,10-Fenantrolin/N,N-Dietilnikotinamid Ligandlarını İçeren Karışık Ligandlı Koordinasyon Bileşiklerinin Sentezi, Yapısal Karakterizasyonu ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi* (yüksek lisans Tezi). Hitit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Çorum.
- Dalvie, D. K., Kalgutkar, A. S., Khojasteh-Bakht, S. C., Obach, R. S., Donnell, J. P. O., 2002. Biotransformation reactions of five-membered aromatic heterocyclic rings. *Chemical Research In Toxicology*, **15** (3): 269-299.
- Dartnall, J. A., 1972. *Handbook of Sensory Physiology*. Springer, New York. 810.
- David, A.R., Zimmerman, M.R., 2010. Cancer: an old disease, a new disease or something in between?. *Nature Reviews Cancer*, **10**: 728-733.
- Davidson, E. R., Feller, D., 1986. Basis set selection for molecular calculation. *Chemical Reviews*, **86**: 681-696.
- Del Amo, D. S., Wang, W., Jiang, H., Besanceney, C., Yan, A. C., Levy, M., Liu, Y., Dorner, S., Westermann, B. A., 2005. Short route for the synthesis of “sweet” macrocycles via a click-dimerization-ring-closing metathesis approach. *Chemical Communications*, **14**: 2852-2854.
- Dennington, R.; Keith, T., Millam, J., 2009. *GaussView, Version 5*, Semichem Inc., Shawnee Mission, KS.
- Droumaguet, C. L., Wang, C., Wang, Q., 2010. Fluorogenic click reaction. *Chemical Society Reviews*, **39**: 1233-1239.
- Duan, Y.C., Ma, Y.C., Zhang, E., Shi, X.J., Wang, M.M., Ye, X.W., Liu, H.M., 2013. Design and synthesis of novel 1,2,3-triazoledithiocarbamate hybrids as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **62**: 11-19.
- Elamari, H., Slimi, R., Chabot, G.G., Quentin, L., Scherman, D., Girard, C., 2013. Synthesis and in vitro evaluation of potential anticancer activity of mono- and bis-1,2,3-triazole derivatives of bis-alkynes. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **60**: 360-364.
- Elguero, J., Marzin, C., Roberts, J. D., 1974. Carbon-13 magnetic resonance studies of azoles. Tautomerism, shift reagent effects, and solvent effects. *The Journal of Organic Chemistry*, **39** (3): 357-363.
- Empting, M., Avrutina, O., Meusinger, R., Fabritz, S., Reinwarth, M., Biesalski, M., Voigt, S., Buntkowsky, G., Kolmar, H., 2011. “Triazole bridge”: disulfide-bond replacement by ruthenium-catalyzed formation of 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles. *Angewandte Chemie International Edition*, **50** (22):5207-5207.

- Fan, Y.L., Cheng, X.W., Wu, J.B., Liu, M., Zhang, F.Z., Xu, Z., Feng, L.S., 2018. Antiplasmodial and antimalarial activities of quinolone derivatives: an overview. *European Journal of Organic Chemistry*, **146**: 1-14.
- Fermi E., 1927. Un metodo statistico per la determinazione di alcune proprietà dell'Atomo. *Accademia Nazionale dei Lincei*, **6**: 602-607.
- Fernandez-Alvaro, E., Hong, W.D., Nixon, G.L., O'Neill, P.M., Calderon, F., 2016. Antimalarial chemotherapy: natural product inspired development of preclinical and clinical candidates with diverse mechanisms of action, *Journal of Medicinal Chemistry*, **59**: 5587-5603.
- Fokin, V. V., 2005. Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. dft study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *Journal of The American Chemical Society*, **127**: 210-216.
- Foresman J.B., Frisch A., 1996. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. Gaussian, Inc, Pittsburgh, PA. 302.
- Freeze, S., Norris, P., 1999. Synthesis of carbohydrate-derived 1,2,3- triazoles using 1,3-dipolar cycloaddition on a soluble polymer support. *Heterocycles*, **51**: 1807-1817.
- Galibert, M., Sancey, L., Renaudet, O., Coll, J. L., Dumy, P., Boturyn, D., 2010. Application of click-click chemistry to the synthesis of new multivalent RGD conjugates. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **8**: 5133-5138.
- Gao, C., Fan, Y.L., Zhao, F., Ren, Q.C., Wu, X., Chang, L., Gao, F., 2018. Quinolone derivatives and their activities against methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA). *European Journal of Medicinal Chemistry*, **157**: 1081-1095.
- Gao, F., Wang, P., Yang, H., Miao, Q., Ma, L., Lu, G.M., 2018. Recent developments of quinolone-based derivatives and their activities against Escherichia coli. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **157**: 1223-1248.
- Gao, F., Yang, H., Lu, T., Chen, Z., Ma, L., Xu, Z., Schaffer, P., Lu, G., 2018. Design, synthesis and anti-mycobacterial activity evaluation of benzofuran-isatin hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **159**: 277-281.
- Garcia-Moreno, M. I., Rodriguez-Lucena, D., Mellet, C. O., Fernandez, J. M. G., 2004. Pseudoamide-type pyrrolidine and pyrrolizidine glycomimetics and their inhibitory activities against glycosidases. *Journal of Organic Chemistry*, **69**: 3578 – 3581.
- Garudachari, B., Isloor, A.M., Satyanarayana, M. N., Fun, H. K., Hegde, G., 2014. Click chemistry approach: regioselective synthesis of some new 8-trifluoromethylquinoline based 1,2,3-triazoles as potent antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **74**: 324-332.
- Glowacka, I.E., Balzarini, J., Wróblewski, A.E., 2013. The synthesis, antiviral, cytostatic and cytotoxic evaluation of a new series of acyclonucleotide analogues with a 1,2,3-triazole linker. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **70**: 703-722.
- Goldstein, D. L., 1985. *States of Matter*. Dover, New York.
- Gonzalez-Calderon, D., Santillan-Iniesta, I., Gonzalez-Gonzalez, C. A., Fuentes Benites, A., Gonzalez-Romero, Carlos., 2015. A novel and facile synthesis of 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles from benzylic alcohols through a one-pot, three-component system. *Tetrahedron Letters*, **56**: 514-516.

- Goswami, B. N., Sarmah, K. J., Baruah, J., 1984. Synthesis and antibacterial activity of 1-(2, 4-dichlorobenzoyl)-4-substituted thio semicarbazides, 1,2,4-triazoles and their methyl derivatives, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **21**: 1225-1229.
- Guimarães, T. T., Pinto, F. R., Lanza, J.S., Melo, M.N., Monte-Neto, R. L., Melo, I.M. M., Diogo, E. B. T., Ferreira, V. F., Camara, C. A., Valença, W.O., de Oliveira, R. N., Frézard, Júnior, F., E.N.S., 2013. Potent naphthoquinones against antimony-sensitive and -resistant Leishmania parasites: Synthesis of novel α - and nor- α -lapachone based 1,2,3-triazoles by copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **63**: 523-530.
- Gümüş, A., Okumuş, V., 2018. Synthesis and biological evaluation of quinoline-triazole and quinolone-triazole conjugates. *Turkish Journal of Chemistry*, **42**: 1344–1357.
- Gümüş, S., 2009. *Investigation of Novel Topological Indices and Their Applications in Organic Chemistry* (doktora tezi). ODTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Gümüşstüfek, İ., 2013. *2-Fenilbenzimidazolasit Molekülünün Titreşimsel Spektrumlarının Teorik ve Deneysel Yöntemlerle İncelenmesi* (yüksek lisans tezi). Nevşehir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nevşehir.
- Haider, S., Alam, M.S., Hamid, H., Shafi, S., Nargotra, A., Mahajan, P., Nazreen, S., Kalle, A.M., Kharbanda, C., Ali, Y., Alam, A., Panda, A.K., 2013. Synthesis of novel 1,2,3-triazole based benzoxazolinones: their TNF- α based molecular docking with in-vivo anti-inflammatory, antinociceptive activities and ulcerogenic risk evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **70**: 579-588.
- Hao, E., Meng, T., Zhang, M., Pang, W., Zhou, Y., Jiao, J., 2011. Solvent dependent fluorescent properties of a 1,2,3-triazole linked 8-hydroxyquinoline chemosensor: tunable detection from Zinc(II) to Iron(III) in the CH₃CN/H₂O system. *The Journal of Physical Chemistry*, **115**: 8234–8241.
- Haridas, V., Sahu, S., Kumar, P. P. P., Sapala, A. R., 2012. Triazole: a new motif for anion recognition. *RSC Advances*, **2**: 12594–12605.
- He, Y.W., Dong, C.Z., Zhao, J.Y., Ma, L., Li, Y.H., Aisa, H.A., 2014. 1,2,3-Triazole-containing derivatives of rupestonic acid: click chemical synthesis and antiviral activities against influenza viruses. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **76**: 245-255.
- Hehre, W. J., Radom, L., Schleyer, P. V. R., Pople, J. A., 1986. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*. Wiley Interscience, New York. 379.
- Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noodleman, L., Sharpless, K. B., Hohenberg, W., Kohn, P., 1964. Inhomogeneous electron gas. *Physical Review*, **B**, **136**: 864-871.
- Holla, B. S., Karthikeyan, M. S., Poojary, B., Akberali, P. M., Kumari, N. S., 2005. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **40**: 1173–1178.
- Horne, W. S., Stout, C. S., Ghadiri, M. R. A., 2003. Heterocyclic peptide nanotube. *Journal of the American Chemical Society*, **125**: 9372-9376.
- Horne, W. S., Yadav, M. K., Stout, C. D., Ghadiri, M. R., 2004. Heterocyclic peptide backbone modifications in an α -helical coiled coil. *Journal of the American Chemical Society*, **126**: 15366–15367.

- Hu, G.Q., Yang, Y., Yi, L., Wang, G.Q., Duan, N.N., Wen, X.Y., Cao, T.Y., Xie, S.Q., Huang, W.L., 2011. Design, synthesis and antitumor activity of C3/C3 bisfluoroquinolones cross-linked with [1,2,4]triazolo[3,4-b] [1,3,4]thiadiazole. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **1**: 172-177.
- Hu, G.Q., Zhang, Z.Q., Xie, S.Q., Huang, W.L., 2010. Synthesis and antitumor evaluation of C3/C3 fluoroquinolone dimers (I): tethered with a fused heterocyclic triazolo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole. *Chinese Chemical Letters*, **21**: 661-663.
- Hu, Y.Q., Gao, C., Zhang, S., Xu, L., Xu, Z., Feng, L.S., Wu, X., Zhao, F., 2017. Quinoline hybrids and their antiplasmodial and antimalarial activities, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **139**: 22-47.
- Hu, Y.Q., Zhang, S., Xu, Z., Lv, Z.S., Liu, M.L., Feng, L.S., 2017. 4-Quinolone hybrids and their antibacterial activities, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **141**: 335-345.
- Huisgen, R., 1961. Centenary lecture - 1,3-dipolar cycloadditions. *Proceedings of the Chemical Society of London*, 357-369.
- Huisgen, R., 1989. Kinetics and reaction mechanisms: selected examples from the experience of forty years. *Pure and Applied Chemistry*, **61**(4): 613-628.
- Huisgen, R., Guenter, S., Leander, M., 1967. 1,3-Dipolare cycloadditionen, XXXII. Kinetik der additionen organischer azide an CC-mehrfachbindungen. *Chemische Berichte*, **100**: 2494-2507.
- Ichino, T., Andrews, D.H., Rathbone, G.J., Misaizu, F., Calvi, R. M. D., Wren, S. W., Kato, S., Bierbaum, V. M., Lineberge, W. C., 2008. Ion chemistry of 1H-1,2,3-triazole. *The Journal of Physical Chemistry B*, **112** (2): 545-557.
- Isobe, Hiroyuki., Fujino, Tomoko., Yamazaki, N., Guillot-Nieckowski, Marine., Nakamura, Eiichi., 2008. Triazole-linked analogue of deoxyribonucleic acid (TLDNA): Design, synthesis, and double-strand formation with natural DNA. *Organic Letters*, **10** (17): 3729-3732.
- Jabeen, F., Shehzadi, S. A., Fatmi, M. Q., Shaheen, Sobia., Iqbal, Lubna., Afza, Nighat., Panda, S. S., Ansari, F. L., 2016. Synthesis, in vitro and computational studies of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles as potential α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **26**: 1029-1038.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D., 2011. Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **61**: 69-90.
- Jensen, F., 1999. *Introduction to Computational Chemistry*. John Wiley and Sons, New York. 620.
- Ji, P., Atherton, J. H., Page, M. I., 2012. Copper catalysed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) in liquid ammonia. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **10**: 7965-7969.
- Jia, X.D., Wang, S., Wang, M.H., Liu, M.L., Xia, G.M., Liu, X.J., Chai, Y., He, H.W., 2017. Synthesis and in vitro antitumor activity of novel naphthyridinone derivatives, *Chinese Chemical Letters*, **28**: 235-239.
- Jiang, D., 2018. 4-Quinolone derivatives and their activities against Gram-negative pathogens. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **55**: 2003-2018.
- Jones, C.J., 2002. *d- and f-Block Chemistry*. Wiley-Interscience, England, 1-3.
- Jordao, A. K., Afonso, P. P., Ferreira, V. F., de Souza, M. C. B. V., Almeida, M. C. B., Beltrame, C. O., Paiva, D. P., Wardell, S. M. S. V., Tiekink, E. R. T., Damaso, C.

- R., Cunha, A. C., 2009. Antiviral evaluation of N-amino-1,2,3-triazoles against Cantagalo virus replication in cell culture. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**: 3777–3783.
- Joule, J. A., Mills, K., 2014. *Heterocyclic Chemistry*. 5th edition, Blackwell Publishing Ltd. United Kingdom. 718.
- Kamal, A., Prabhakar, S., Ramaiah, M.J., Reddy, P.V., Reddy, C.R., Mallareddy A., Shankaraiah, N., Reddy, T. L.N., Pushpavalli, S.N.C.V.L., Pal-Bhadra, M., 2011. Synthesis and anticancer activity of chalcone-pyrrolobenzodiazepine conjugates linked via 1,2,3- triazole ring side-armed with alkane spacers. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46**: 3820-3831.
- Karabulut, S., 2011. *Bazı Düz Zincirli İmitlerin Sentezi, İmitlerin ve 1,3-Dikarbonil Bileşiklerinin Tautomer Oranlarının Deneysel ve Hesapsal Olarak İncelenmesi*(doktora tezi). B.Ü, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Kaschula, C.H., Egan, T.J., Hunter, R., Basilico, N., Parapani, S., Tarameli, D., Pasini, E., Monti, D., 2002. Structure-activity relationships in 4-aminoquinoline antiplasmodials. The role of the group at the 7-position. *Journal of Medicinal Chemistry*, **45**: 3531-3539.
- Kategaonkar, A. H., Shinde, P. V., Kategaonkar, A. H., Pasale, S.K., Shingate, B. B., Shingare, M.S., 2010. Synthesis and biological evaluation of new 2-chloro-3-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl) quinoline derivatives via click chemistry approach. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**: 3142-3146.
- Kaur, K., Jain, M., Khan, S.I., Jacob, M.R., Tekwani, B.L., Singh, S., Singh, P.P., Jai, R., 2011. Synthesis, antiprotozoal, antimicrobial, b-hematin inhibition, cytotoxicity and methemoglobin (MetHb) formation activities of bis(8-aminoquinolines), *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **19**: 197-210.
- Kaya C., 2008. *İnorganik Kimya 2*. Palme Yayıncılık, Ankara, 493.
- Khan, M.O.F., Keiser, J., Amoyaw, P.N.A., Hossain, M.F., Vargas, M., Le, J.G., Simpson, N.C., Roewe, K.D., Freeman, T.N.C., Hasley, T.R., Maples, R.D., Archibald, S.J., Hubin, T.J., 2016. Discovery of antischistosomal drug leads based on tetraazamacrocyclic derivatives and their metal complexes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **60**: 5331-5336.
- Kharb, R., Yar, M. S., Sharma, P. C., 2011. New insights into chemistry and anti-infective potential of triazole scaffold. *Current Medicinal Chemistry*, **18** (21): 3265-3297.
- Kim, S. H., Choi, H. S., Kim, J., Lee, S. J., Quang, D. T., Kim, J. S., 2010. Novel optical/electrochemical selective 1,2,3-triazole ring-appended chemosensor for the Al³⁺ ion. *Organic Letters*, **12** (3): 560-563.
- Klix, M. B., Verreet, J. A., Beyers, M., 2007. Comparison of the declining triazole sensitivity of *Gibberella zeae* and increased sensitivity achieved by advances in triazole fungicide development. *Crop Protection* **26**: 683-690.
- Kohn, W., Sham, L., 1965. Self-Consistent equations including exchange and correlation effects. *Journal Physical. Review A*, **140**: 1133-1138.
- Kumar, K.K., Seenivasan, S. P., Kumar, V., Das, T., 2011. Synthesis of quinoline coupled [1,2,3]-triazoles as a promising class of anti-tuberculosis agents. *Carbohydrate Research*, **346**: 2084–2090.
- Kumar, Dalip., Reddy, V. B., Kumar, A., Mandal, D., Tiwari, R., Parang, Keykavous., 2011. Click chemistry inspired tek kapsynthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3

- triazoles and their Src kinase inhibitory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **21**: 449–452.
- Lazrek, H. B., Taourirte, M., Oulih, T., Barascut, J. L., Imbach, J. L., Pannecouque, C., Witrouw, M., Clercq, D. E., 2001. Synthesis and anti-HIV activity of new modified 1,2,3-triazole acyclonucleosides. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **20**(12): 1949-1960.
- Lee, C., Yang, W., Parr, R. G., 1998. Development of the Colle-Salvetti correlationenergy formula into a functional of the electron density. *Physical Review. B*, **37**: 785-789.
- Lesyk, R., Vladzimirska, O., Holota, S., Zaprutko, L., Gzella, A., 2007. New 5-substituted thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-ones: Synthesis and anticancer evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **42**: 641-648.
- Levine I.N., 1991. *Chapter 4. Quantum Chemistry*. Englewood Cliffs, Prentice Hall, New Jersey. 461.
- Li, S., Huang, Q., Liu, Y.J., Zhang, X.L., Liu, S., He, C., Gong, P., 2013. Design, synthesis and antitumour activity of bisquinoline derivatives connected by 4-oxy-3- fluoroaniline moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **64**: 62-73.
- Marlow, F. L., Wu, P. 2010. Biocompatible copper(I) catalysts for in vivo imaging of glycans. *Journal of the American Chemical Society*, **132**: 16893-16899.
- McMurry J. E., 1992. *Organic Chemistry*. 3th Edition, Cengage Learning, Canada. 1253.
- 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**: 14727-14730.
- Meldal, M., Tornøe, C. W., 2008. Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Chemical Reviews*, **108**: 2952-3015.
- Menendez, C., Chollet, A., Rodriguez, F., Inard, C., Pasca, M.R., Lherbet, C., 2012 Chemical synthesis and biological evaluation of triazole derivatives as inhibitors of InhA and antituberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **52**: 275-283.
- Miao, T., Wang, L., 2008. Regioselective synthesis of 1,2,3-triazoles by Use of a Silica-Supported Copper(I) Catalyst. *Synthesis*, **14**: 363-368.
- Mihaylov, T., Trendafilova, N., Kostova, I., Georgieva, I., Bauer, G., 2006. DFT modeling and spectroscopic study of metal-ligand bonding in Ia(III) complex of coumarin-3-carboxylic acid. *Chemical Physics*, **327**: 209-219.
- Mohammed, J. H., 2015. Medicinal and biological Importance of 1,2,3-triazoles in click chemistry. *International Journal of Innovative Science, Engineering & Technology*, **2**(4):901—904.
- Mohassab, A. M., Hassan, H. A., Abdelhamid, D., Abdel-Aziz, Mohamed ., Dalby, K. N., Kaoud, T. S., 2017. Novel quinoline incorporating 1,2,4-triazole/oxime hybrids: synthesis, molecular docking, anti-inflammatory, COX inhibition, ulcerogenicity and histopathological investigations. *Bioorganic Chemistry*, **75**: 242–259.
- Møller, C., Plesset, M. S., 1934. Note on an approximation treatment for many- electron systems. *Physical Reviews*, **46**: 618-622.
- Mukherjee, A., Manas, K.S., Rudra, I., Ramasesha, S., Nethaji, M., Chakravarty, A. R., 2004. Synthesis, crystal structure and magnetic properties of quasi-linear

- tetranuclear copper(II) schiff base complexes formed by covalent linkage of asymmetrically bridged dicopper(II). Units, *Inorganic Chimica Acta*, **357**: 1077-1082.
- Mullican, M. D., Wilson, M. W., Conner, D. T., Kostlan, C. R., Schrier, D. J., Dyer, R. D., 1993. Design of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles as orally active, nonnucleogenic antiinflammatory agents, *Journal of Medicinal Chemistry*, **36**: 1090-1099.
- Musiol, R., 2017. An overview of quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, **12**: 583-597.
- Odlo, K., Hoydahl, E. A., Hansen, T. V., 2007. The synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from terminal acetylenes and in situ generated azides. *Tetrahedron Letters*, **48**: 2097-2099.
- Opsenica, I., Filipovic, V., Nuss, J.E., Gomba, L.M., Opsenica, D., Burnett, J.C., Gussio, R., Solaja, B.A., Bavari, S., 2012. The synthesis of 2,5-bis(4-amidinophenyl) thiophene derivatives providing submicromolar-range inhibition of the botulinum neurotoxin serotype A metalloprotease, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **53**: 374-379.
- Paghandeh, H., Saeidian, H., 2018. Expedient and click synthesis, spectroscopic characterizations and DFT calculations of novel 1,5-bis(N-substituted 1,2,3-triazole) benzodiazepinedione scaffolds. *Journal of Molecular Structure*, **1157**: 560-566.
- Palit, P., Paira, P., Hazra, A., Banerjee, S., Gupta A.D., Dastidar, S.G., Mondal, N.B., 2009. Phase transfer catalyzed synthesis of bis-quinolines: antileishmanial activity in experimental visceral leishmaniasis and in vitro antibacterial evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**: 845-853.
- Palmer, M.H., Hoffmann, S.V., Jones, N.C., Head, A.R., Lichtenberger, D.L., 2011. The electronic states of 1,2,3-triazole studied by vacuum ultraviolet photoabsorption and ultraviolet photoelectron spectroscopy, and a comparison with ab initio configuration interaction methods. *The Journal Of Chemical Physics*, **134**: 084309-084313.
- Pankaja, K. K., 1988. Triazolines. 14. 1,2,3-triazolines and triazoles, a new class of anticonvulsants. drug design and structure-activity relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*, **31**: 196-203.
- Parr, R. G., Yang, W., 1989. *Density Functional Theory in Atoms and Molecules*. Oxford University Press, New York. 332.
- Perdew, J.P., 1991. *In Electronic Structure of Solids*, (Eds: P. Ziesche, H. Esching). Akademie Verlag, Berlin. 11.
- Perdew, J.P., 1996. Rationale for mixing exact exchange with density functional approximations. *Journal Chemical Physics*, **105**: 9982-9985.
- Phillips, O. A., Udo, E. E., Hamid, M. E. A., 2009. Varghese R. Synthesis and antibacterial activity of novel 5-(4-methyl-1H-1,2,3-triazole) methyl oxazolidinones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**: 3217-3227.
- Piotrowska, D.G., Balzarini, J., Glowacka, I.E., 2012. Design, synthesis, antiviral and cytostatic evaluation of novel isoxazolidine nucleotide analogues with a 1,2,3-triazole linker. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **47**: 501-509.
- Plech, T., Kapron, B., Paneth, A., Kosikowska, U., Malm, A., Strzelczyk, A., Staczek, P., Swiatek, L., Rajtar, B., Polz-Dacewicz, M., 2015. Search for factors affecting

- antibacterial activity and toxicity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **97**: 94-103.
- Plech, T., Wujec, M., Kosikowska, U., Malm, A., Rajtar, B., Polz-Dacewicz, M., 2013. Synthesis and in vitro activity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids against drug-susceptible and drug-resistant bacteria. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **60**: 128-134.
- Pokhodylo, N., Shyyka, O., Matiychuk, V., 2014. Synthesis and anticancer activity evaluation of new 1,2,3-triazole-4-carboxamide derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, **23**: 2426–2438.
- Pore, V. S., Aher, N. G., Kumar, M., Shukla, P. K., 2006. Design and synthesis of fluconazole/bile acid conjugates using click reaction. *Tetrahedron*, **62**: 11178-11186.
- Pulay, P., 1969. Ab initio calculations of force constant and equilibrium geometries. *Molecular Physics*, **17**: 197-204.
- Pulay, P., 1987. *Analytical Derivative Methods in Quantum Chemistry, Ab Initio Methods in Quantum Chemistry*. 11, Ed. By Lawley, K. P., John Wiley and Sons Inc. New York. 1008.
- Rajakumar, P., Raja, R., 2010. Synthesis and photophysical properties of chiral dendrimers with quinoline surface group via click chemistry. *Tetrahedron Letters*, **51**: 4365–4370.
- Ramsden, C.A., 2010. The influence of aza-substitution on azole aromaticity. *Tetrahedron*, **66**: 2695–2699.
- Rao, C. N. R., 1963. *Chemical Applications of Infrared Spectroscopy*. Academic Press, London. 391.
- Rauhut, G., 2003. Modulation of reaction barriers by generating reactive intermediates: double proton transfer reactions. *Physical Chemistry Chemical Physics*, **5**: 791–800.
- Reddy, P. S., Ravi, V., Sreedhar, B., 2010. Efficient synthesis of allylic azides and regioselective synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles from homoallylic alcohols. *Tetrahedron Letters*, **51**: 4037–4041.
- Rodionov, V. O., Fokin, V. V., Finn, M. G., 2005. Mechanism of the Ligand-Free Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition Reaction. *Angewandte Chemie International Edition*, **44**: 2210-2215.
- Rodionov, V. O., Presolski, S. I., Diaz, D. D., Fokin, V. V., Finn, M. G., 2007. Ligand-Accelerated Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: A Mechanistic Report. *Journal of the American Chemical Society*, **129**: 12705-12712.
- Rosenberg, B., Camp, L., Krigas, T., 1965. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, **205**: 698-699.
- Rossiter, S.E., Fletcher, M.H., Wuest, W.M., 2017. Natural products as platforms to overcome antibiotic resistance. *Chemical Reviews*, **117**: 12415-12474.
- Rostovtsev, V. V., Green, L.G., Fokin, V.V., Sharpless, K. B. A., 2002. Stepwise Huisgen cycloaddition process: copper (I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, **41**: 2596-2599.
- Sabarinathan, N., Sridharan, S., Antony, S. A., 2015. Synthesis of pyrimidine substituted 1,2,3-Triazole derivatives via click reactions and its biological evaluation. *International Journal of ChemTech Research*, **7** (6): 2573-2579

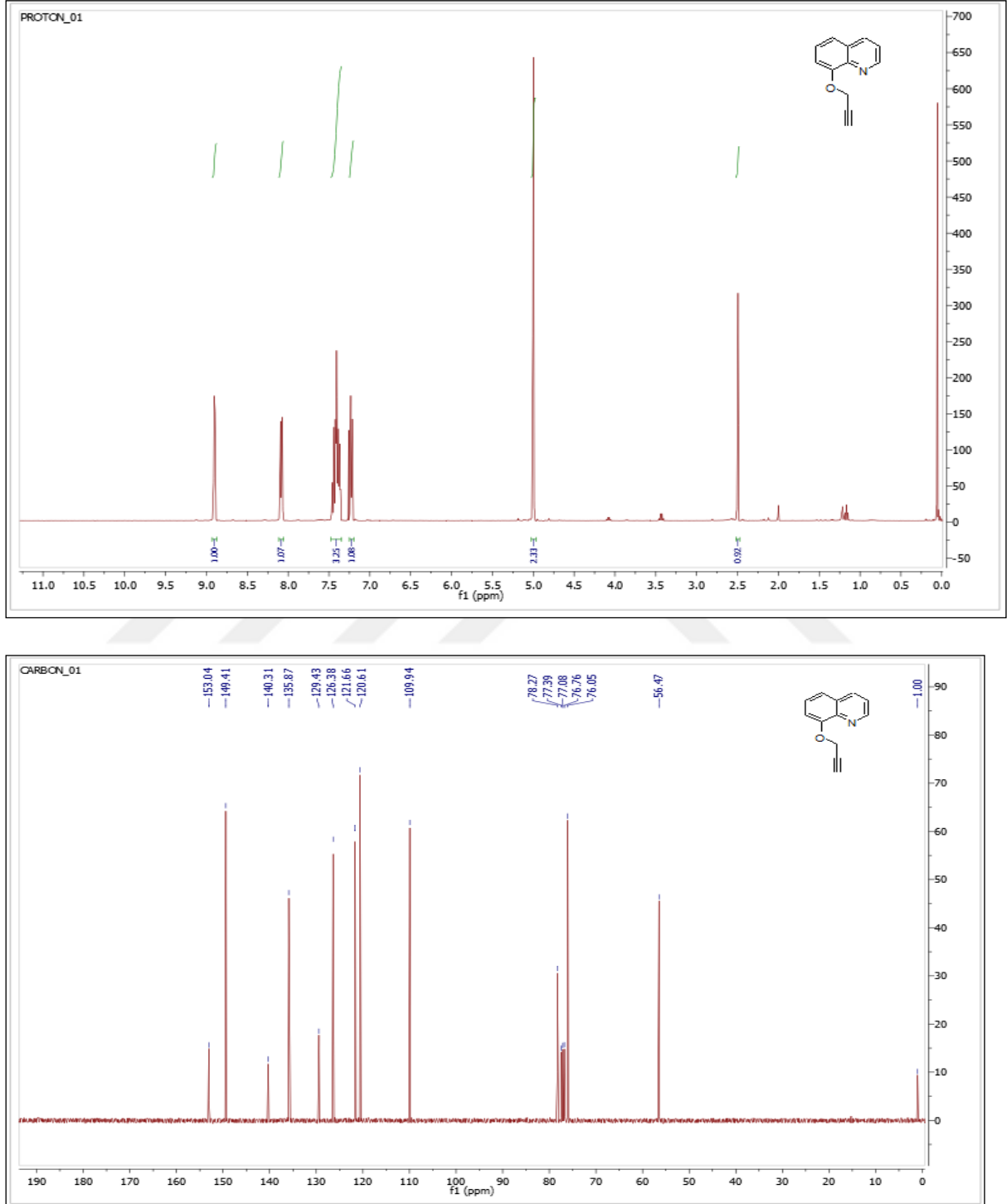
- Sahu, K.B., Ghosh, S., Banerjee, M., Maity, A., Mondal, S., Paira, R., Saha, P., Naskar, S., Hazra, A., Banerjee, S., Samanta, A., Mondal, N.B., 2013. Synthesis and in vitro study of antibacterial, antifungal activities of some novel bisquinolines, *Medicinal Chemistry Research*, **22**: 94-104.
- Santos, R.M., Barros, P.R., Bortoluzzi, J.H., Meneghetti, M.R., Silva, Y.K.C., Silva, A.E., Santos, M.S., Alexandre-Moreira, M.S., 2015. Synthesis and evaluation of the anti-nociceptive and anti-inflammatory activity of 4-aminoquinoline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **23**: 4390-4396.
- Schaefer III, H. F., 1972. *The Electronic Structure of Atoms and Molecules. A Survey of Rigorous Quantum Mechanical Results*. Addison-Wesley Publ., Reading, Massachusetts.
- Schulze, B., Schubert, U.S., 2014. Beyond click chemistry—supramolecular interactions of 1,2,3-triazoles. *Chemical Society Reviews*, **43**: 2522-2571.
- Serin, S., 1980. *1,3-Difenil-2-tio-4,5-bis(hidroksiimino)-1,2,4,5-tetrahidroimidazol Eldesi, Geometrik İzomerleri, Geçiş Metalleri ile Kompleks Formasyonları* (Doktora Tezi). Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.
- Sertekin, S., 2009. *Etilendiamin İçeren Ni(II), Co(II), Cu(II) Komplekslerinin Sentezi Ve Yapılarının Aydınlatılması* (yüksek lisans Tezi). Çukurova Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- Shafi, S., Alam, M.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 antiinflammatory and anti-nociceptive activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **49**: 324-333.
- Shanmugavelan, P., Nagarajan, S., Kumar, M. S., Ponnuswamy, A., Yogeewari, P., Sriram, D., 2011. Efficient synthesis and in vitro antitubercular activity of 1,2,3-triazoles as inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **21**: 7273-7276.
- Shao, C., Zhu, R., Luo, S., Zhang, Q., Wang, X., Hu, Y., 2011. Copper(I) oxide and benzoic acid 'on water': a highly practical and efficient catalytic system for copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. *Tetrahedron Letters*, **52** (29): 3782-3785.
- Sharma, P.C., Chaudhary, M., Sharma, A., Piplani, M., Rajak, H., Prakash, O., 2013. Insight view on possible role of fluoroquinolones in cancer therapy, *Current Topics in Medicinal Chemistry*. **13**: 2076-2096.
- Sheng, C., Zhang, W., 2011. New lead structures in antifungal drug discovery. *Current Medicinal Chemistry*, **18**: 733-766.
- Shewach, D.S., Kuchta, R.D., 2009. Introduction to cancer chemotherapeutics. *Chemical Reviews*, **109**: 2859-2861.
- Shibata, T., Murakami, E., Nakatani, K., 2018. 1,3-Di(quinoline-2-yl)guanidine binds to GGCCCC hexanucleotide repeat DNA in C9ORF72 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **28**: 2364-2368.
- Silva, F., Souza, M. C. B. V., Frugulhetti, I. I. P., Castro, H.C., Souza, S. L., Souza, T. M., Rodrigues, D.Q., Souza, A. M. T., Abreu, P. A., Passamani, F., Rodrigues C. R., Ferreira, V. F., 2009. Synthesis, HIV-RT inhibitory activity and SAR of 1-benzyl-1H-1,2,3-triazole derivatives of carbohydrates. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**: 373-383.

- Silva, G.B., Guimarães, B.M., Assis S.P.O., Lima, V.L.M., Oliveira, R.N., 2013. Ultrasound-Assisted Synthesis of 1-N- β -D Glucopyranosyl- 1H-1,2,3-triazole Benzoheterocycles and their Anti-Inflammatory Activities. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **24**: 914-921.
- Simons J., 2003. *An Introduction to Theoretical Chemistry*. Cambridge University Press, USA. 467.
- Singh, H., Sindhu, J., Khurana, J. M., 2015. Synthesis and photophysical properties of novel chloroquinoline based chalcone derivatives containing 1,2,3-triazole moiety. *Journal of Luminescence*, **158**: 340–350.
- Singh, P., Raj, R., Kumar, V., Mahajan, M.P., Bedi, P.M.S., Kaur, T., Saxena, A.K., 2012. 1,2,3-Triazole tethered β -lactam-Chalcone bifunctional hybrids: Synthesis and anticancer evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **47**: 594-600.
- Soltis, M. J., Yeh, H. J., Cole, K. A., Whittaker, N., Wersto, R. P., Kohn, E. C., 1996. Identification and characterization of human metabolites of CAI [5-amino-1-(4'-chlorobenzoyl-3,5-dichlorobenzyl)-1,2,3-triazole- 4-carboxamide]. *Drug Metab Dispos*, **24**: 799 – 806.
- Somu, R.V., Boshoff, H., Qiao, C., Bennett, EM., Barry, C.E., Aldrich, C.C., 2006. Rationally designed nucleoside antibiotics that inhibit siderophore biosynthesis of Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Medicinal Chemistry*, **49**: 31-34.
- Srinivas, C., Xie, F., Qian, W., 2005. The synthesis of triazole-linked glycoconjugates. *Tetrahedron Letters*, **13**: 2331-2336.
- Strekowski, L., Say, M., Zegrocka, O., Tanious, F.A., Wilson, W.D., Manzel, L., Macfarlane, D.E., 2003. Bis-4-aminoquinolines: novel triple-helix DNA intercalators and antagonists of immunostimulatory CpG-oligodeoxynucleotides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **11**: 1079-1085.
- Şahin, Y., Gocayev, N., 2008. *Molekülün Yapısı ve Özellikleri*. Nobel Yayın Dağıtım Tic. Ltd. Şti., 1. Ed., Ankara. 118.
- Taheri, E., Mirjafary, Z., Saeidian, H., 2018. Highly efficient regioselective synthesis, spectroscopic characterizations and DFT calculations of novel hydroxymethylated 1,4-disubstituted-1,2,3-triazole-based sulfonamides. *Journal of Molecular Structure*, **1157**: 418-424.
- Tahghighi, A., Razmi, S., Mahdavi, M., Foroumadi, P., Ardestani, S. K., Emami, S., Kobarfard, Farzad., Dastmalchi, ., Shafiee, A., Foroumadi, A., 2012. Synthesis and anti-leishmanial activity of 5-(5-nitrofuranyl)-1,3,4-thiadiazol-2-amines containing N-[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl] moieties *European Journal of Medicinal Chemistry*, **50**: 124-128.
- Tewari, S., Chauhan, P.M.S., Bhaduri, A.P., Fatima, N., Chatterjee, P.K., 2000. Syntheses and antifilarial profile of 7-Chloro-4-(substituted amino) quinolines: a new class of antifilarial agents, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **10**: 1409-1412.
- Thomas, L.H., 1927. The calculation of atomic fields. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, **23**: 542-548.
- Tripathi, R.P., Yadav, A.K., Ajay, A., Bisht, S.S., Chaturvedi, V., Sinha, S.K., 2010. Application of Huisgen (3 + 2) cycloaddition reaction: Synthesis of 1-(2,3-dihydrobenzofuran-2-yl-methyl [1,2,3]-triazoles and their antitubercular evaluations. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**: 142-148.
- Tunali, N.K., Özkar, S., 2009. *Anorganik Kimya*. Gazi Kitabevi, Ankara.

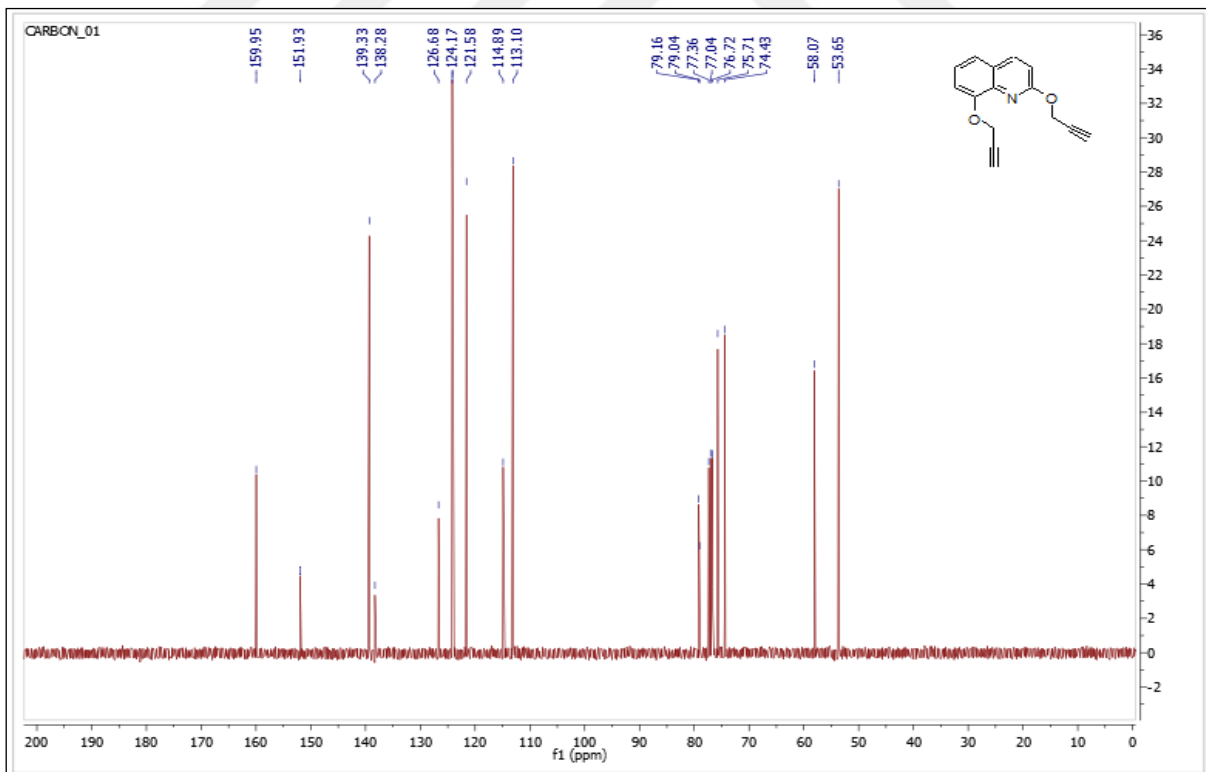
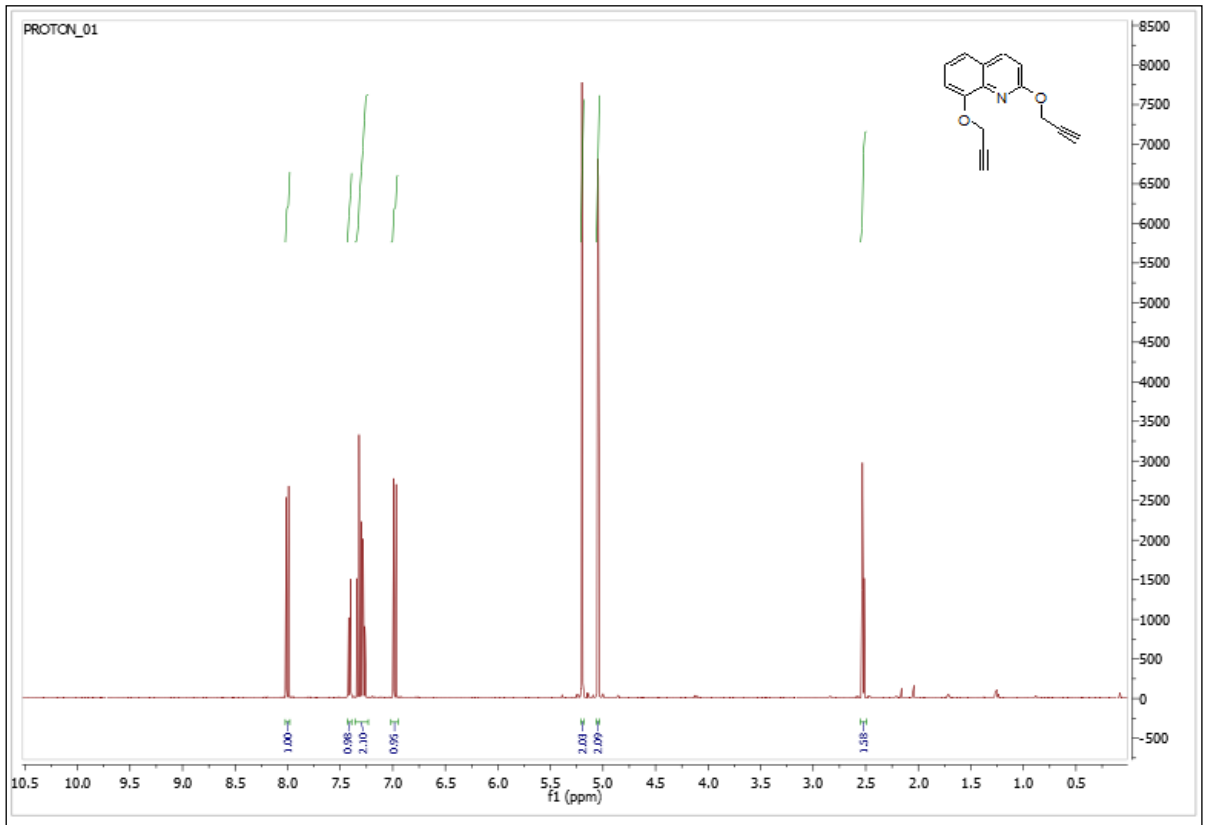
- Turhan İrak, Z. Ş., 2015. *Click Tepkimesi Mekanizmasının Teorik Olarak İncelenmesi* (Doktora tezi). Y.Y.Ü, Fen Bilimleri Enstitüsü, Van.
- Upadhyay, K.D., Dodia, N.M., Khunt, R.C., Chaniara, R.S., Shah, A.K., 2018. Synthesis and biological screening of pyrano[3,2-c]quinoline analogues as antiinflammatory and anticancer agents, *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **9**: 283-288.
- Us, Ş., 2006. *Çok Dişli Ligandların Yeni Koordinasyon Bileşiklerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Bazı Fiziksel Özelliklerinin incelenmesi*. (Yüksek Lisans Tezi). Sütçü İmam Üniversitesi, Kahramanmaraş.
- Wang, X. L., Wan, K., Zhou, C. H., 2010. Synthesis of novel sulfanilamidederived 1,2,3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **45**: 4631-4639.
- Wang, L., Titov, A., McGibbon, R., Liu, F., Pande, V.S., Martínez, T.J., 2014. Discovering chemistry with an ab initio nanoreactor. *Nature Chemistry*, **6**: 1044-1048.
- Watzke, A., Kohn, M., Gutierrez-Rodriguez, M., Wacker, R., Schroder, H., Breinbauer, R., 2006. Site Selective protein immobilization by staudinger-ligation. *Angewandte Chemie International Edition*, **118**: 1436-1440.
- Webb, T. H., Wilcox, C. S., 1993. Enantioselective and diastereoselective molecular recognition of neutral molecules. *Chemical Society Reviews*, **22**: 383-395.
- Wenzel, M., Hiscock, J. R., Gale, P. A., 2012. Anion receptor chemistry: highlights from 2010. *Chemical Society Reviews*, **41** (1): 480-520.
- Wua, C., Wanga, C., Zhuc, Q., Zengc, X., Redshawd, C., Yamato, T., 2018. Click synthesis of a quinoline-functionalized hexahomotrioxacalix [3]arene: A turn-on fluorescence chemosensor for Fe³⁺. *Sensors and Actuators B*, **254**: 52-58.
- Xia, Y., Qu, F., Wu, Q., Peng, L., 2005. Synthesis of bitriazolyl compounds via huisgen reaction, *Heterocycles*, **65**: 345-352.
- Xu, J.H., Fan, Y.L., Zhou, J., 2018. Quinolone-triazole hybrids and their biological activities. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **55**: 1854-1862.
- Xu, L. Z., Zhang, S. S., Niu, S. Y., Qin, Y. Q., Li, X. M., Jiao, K., 2004. Synthesis and biological activities of novel triazole compounds containing 1,3,-dioxolane rings. *Molecules*, **9**: 913-921.
- Xu, Z., Gao, C., Ren, Q.C., Song, X.F., Feng, L.S., Lv, Z.S., 2017. Recent advances of pyrazole-containing derivatives as anti-tubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **139**: 429-440.
- Yan, S. J., Liu, Y. J., Chen, Y. L., Liu, L., Lin, J., 2010. An efficient tek kapsynthesis of heterocycle-fused 1,2,3-triazole derivatives as anti-cancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **20**: 5225-5228
- Yempala T, Sridevi JP, Yogeewari P, Sriram D, Kantevari S., 2014. Rational design and synthesis of novel dibenzo[b,d]furan-1,2,3- triazole conjugates as potent inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **71**: 160-167.
- Yıldız C.B., 2011. *Silasiklopropiliden-Silaallen Düzenlenmesinin Hesapsal Yöntemlerle İncelenmesi* (yüksek lisans Tezi). B.Ü, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Young, D. C., 2011. *Computational Chemistry*. Wiley-Interscience, New York.370.

- Zarei, A., 2012. One-pot, efficient, and regioselective syntheses of 1,4-disubstitute 1,2,3-triazoles using aryldiazonium silica sulfates in water. *Tetrahedron Letters*, **53**: 5176–5179.
- Zhang, G.F., Liu, X.F., Zhang, S., Pan, B.F., Liu, M.L., 2018. Ciprofloxacin derivatives and their antibacterial activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **146**: 599-612.
- Zhang, W., Li, Z., Zhou, M., Wu, F., Hou, X., Luo, H., Liu, H., Han, X., Yan, G., Ding, Z., Li R., 2014. Synthesis and biological evaluation of 4-(1,2,3-triazol-1-yl)coumarin derivatives as potential antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **24**: 799–807.
- Zhang, Z.Y., Xiao, X.P., Su, T., Wu, J.Y., Ren, J.W., Zhu, J.C., Zhang, X.D., Cao, R.H., Du, R.L., 2017. Synthesis, structure-activity relationships and preliminary mechanism of action of novel water-soluble 4-quinolone-3-carboxamides as antiproliferative agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **140**: 239-251.
- Zheludkevich, M.L., Yasakau, K.A., Poznyak, S.K., Ferreira, M.G.S., 2005. Triazole and thiazole derivatives as corrosion inhibitors for AA2024 aluminium alloy. *Corrosion Science*, **47**: 3368–3383.

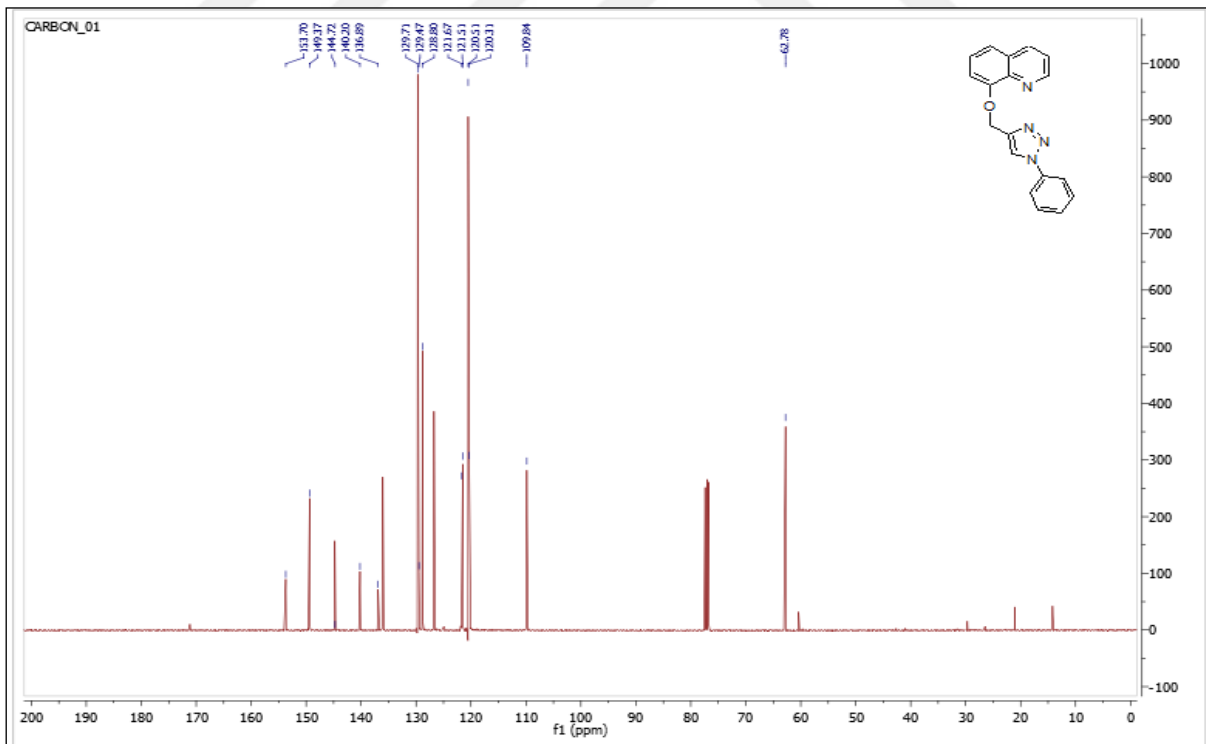
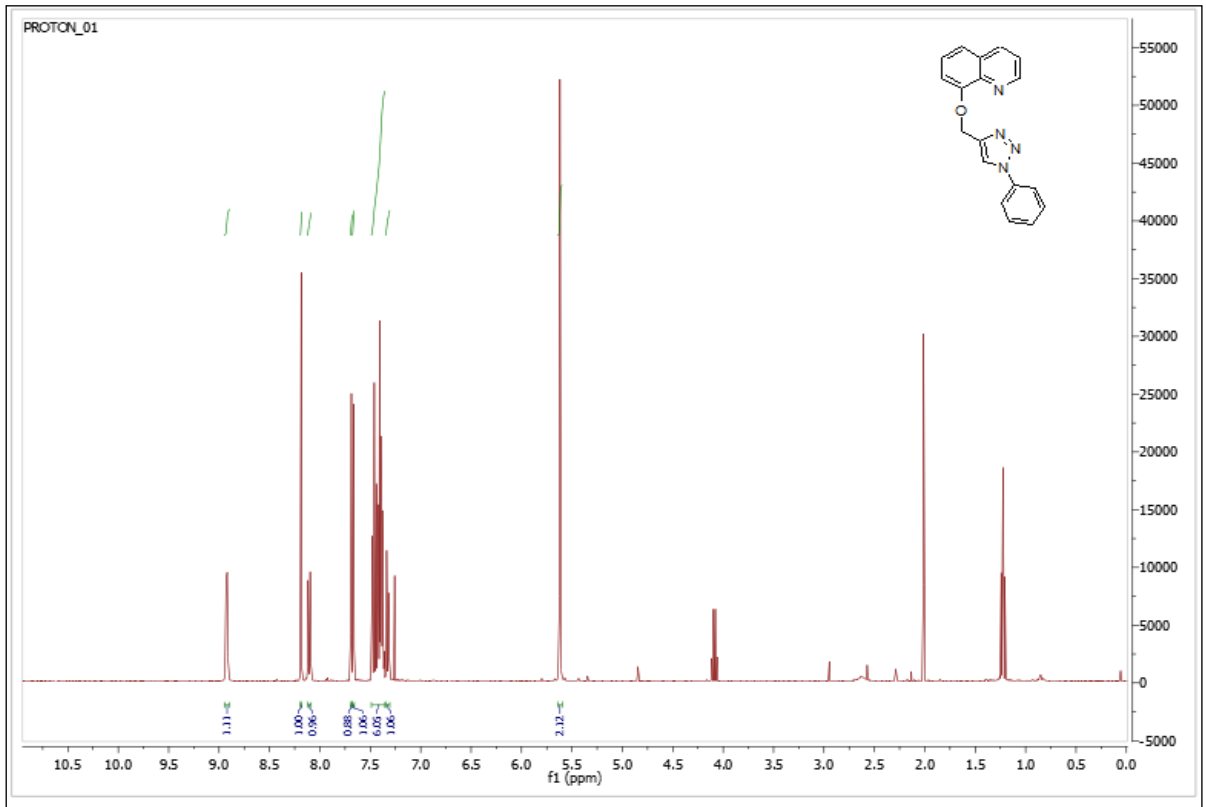
EKLER



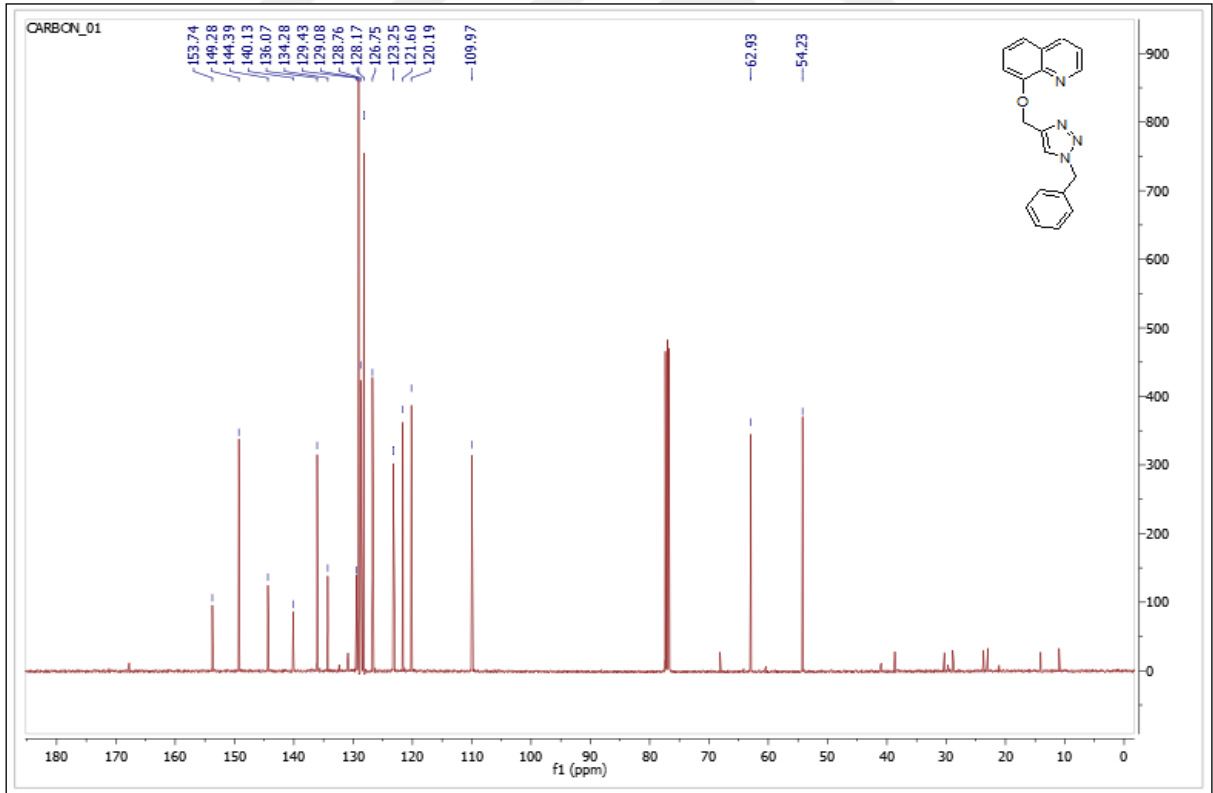
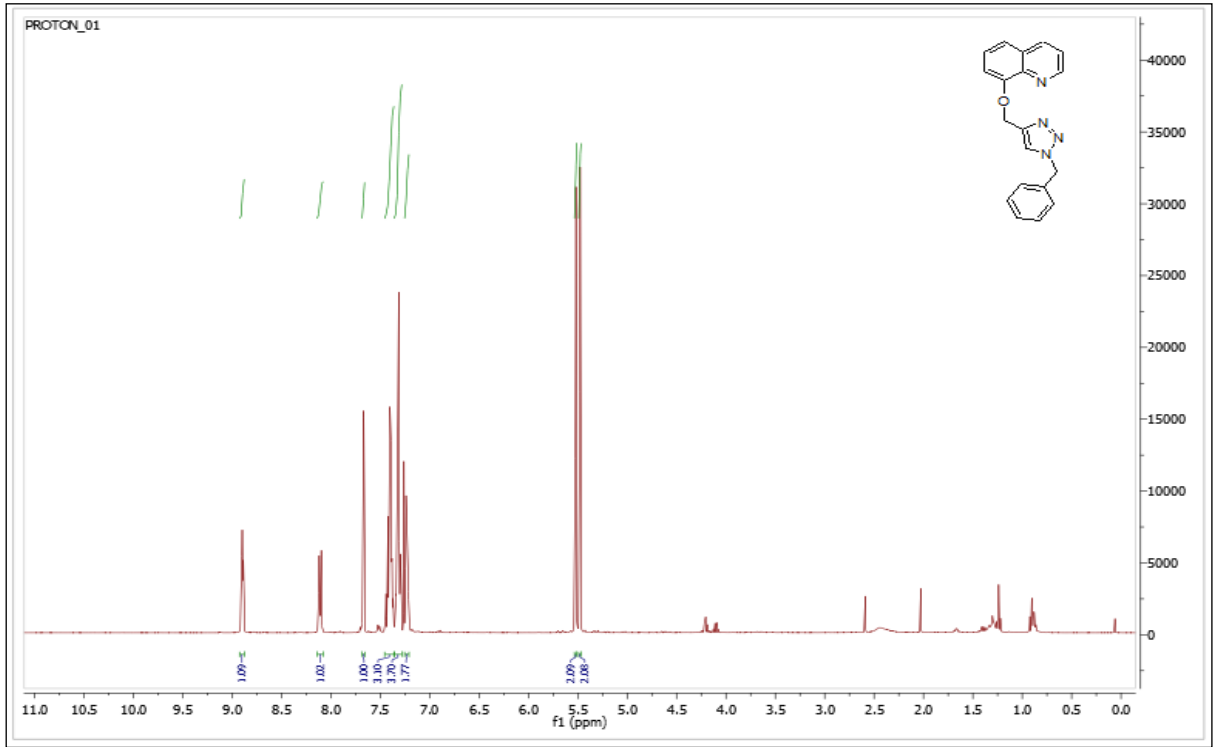
Ek 1. 8-(prop-2-iniloksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



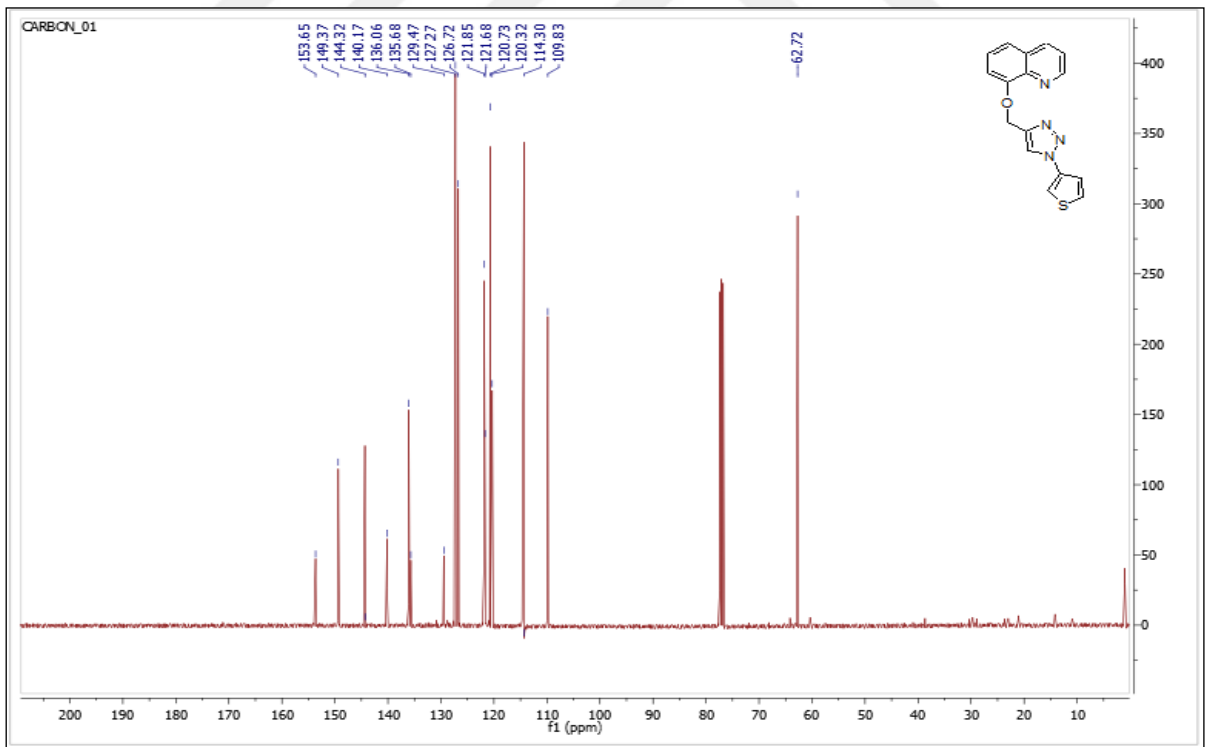
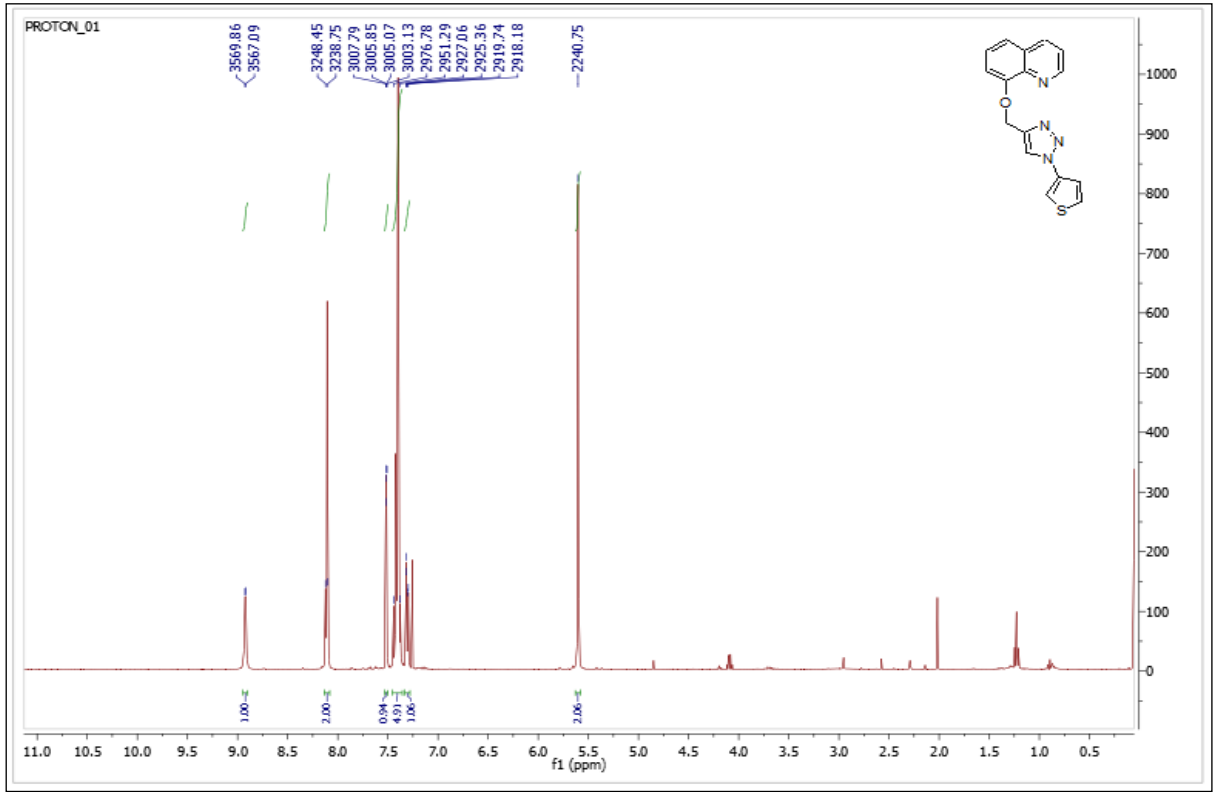
Ek 2. 2,8-bis(prop-2-iniloksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



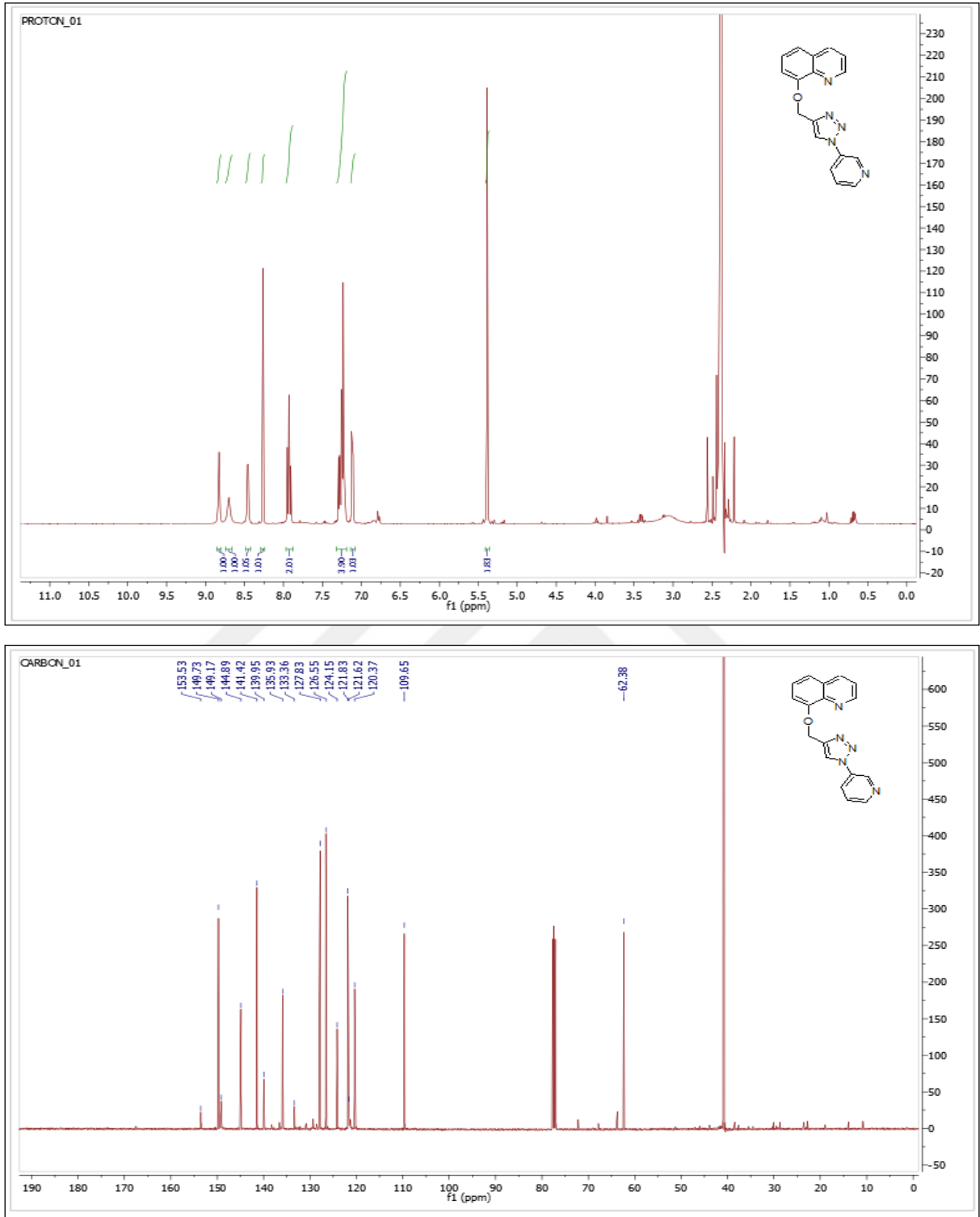
Ek 3. 8-((1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



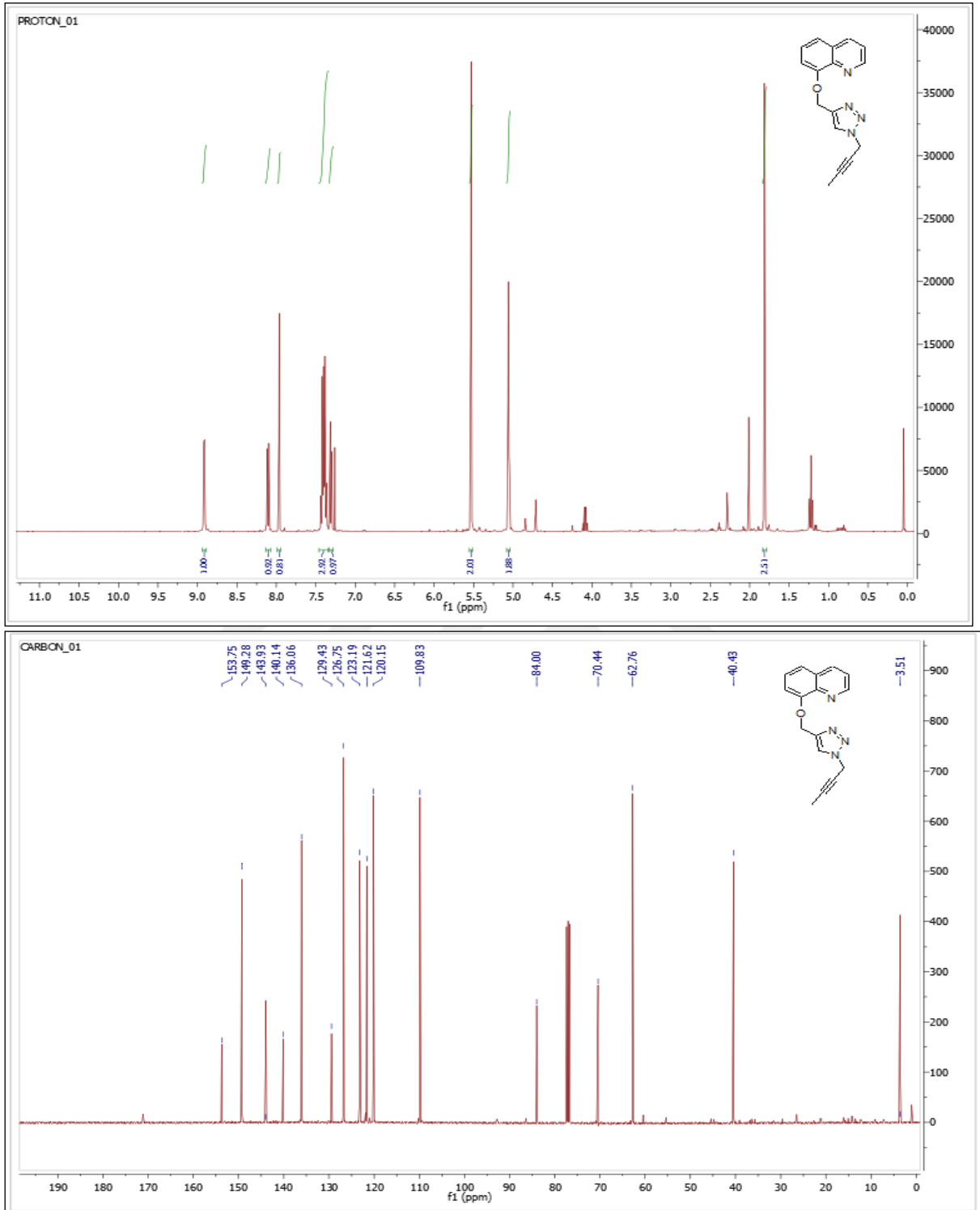
Ek 4. 8-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



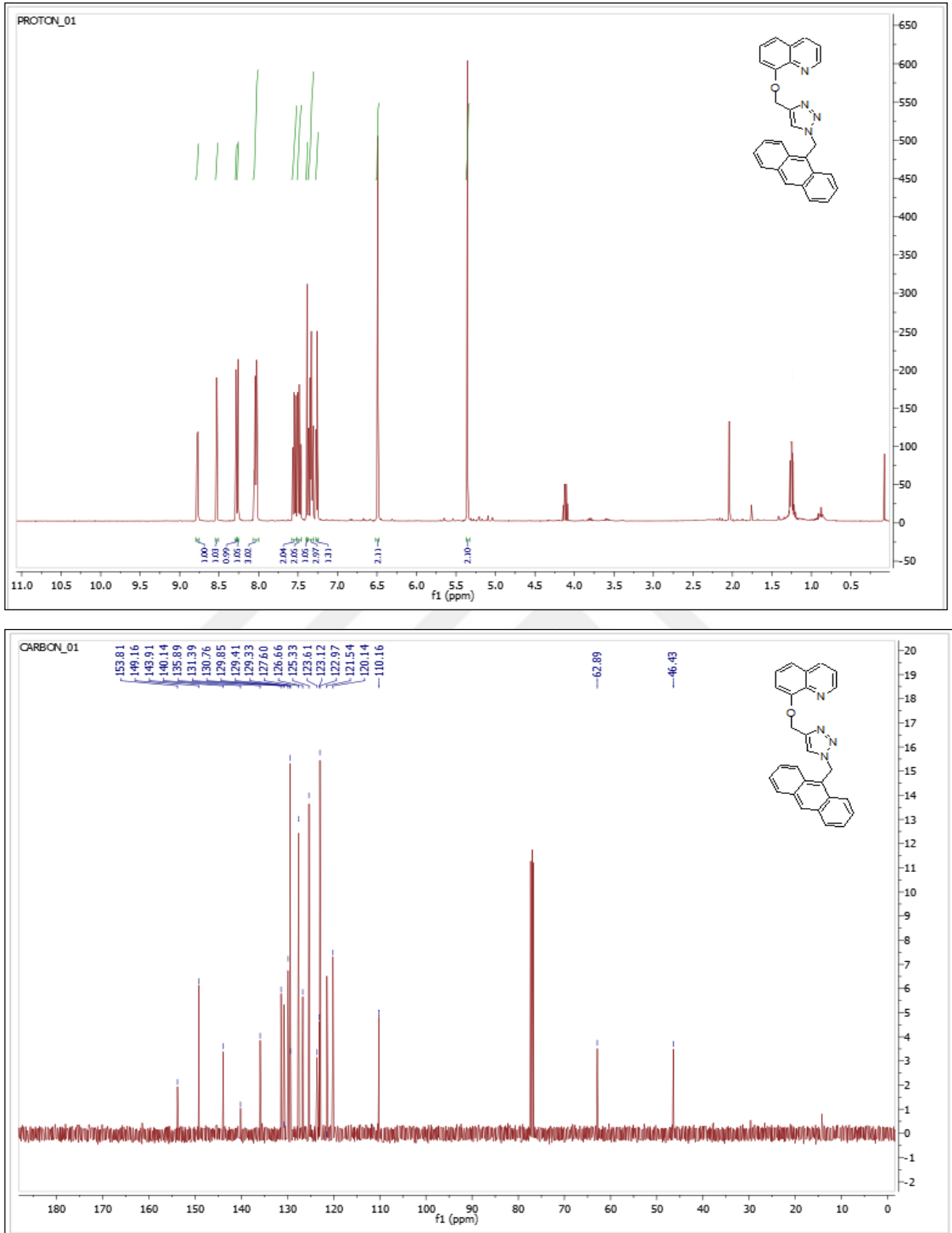
Ek 5. 8-((1-(tiyofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



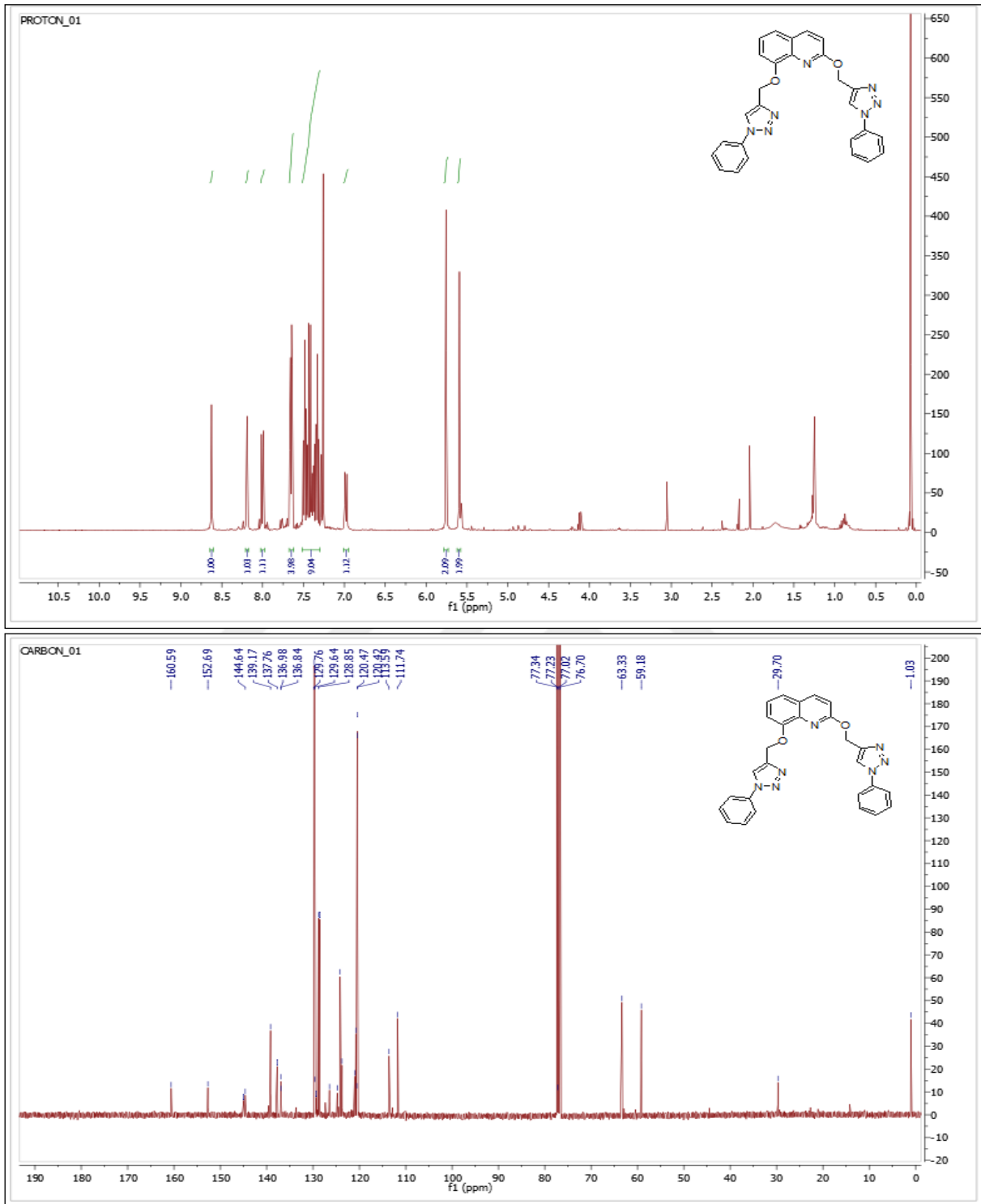
Ek 6. 8-((1-(piridin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



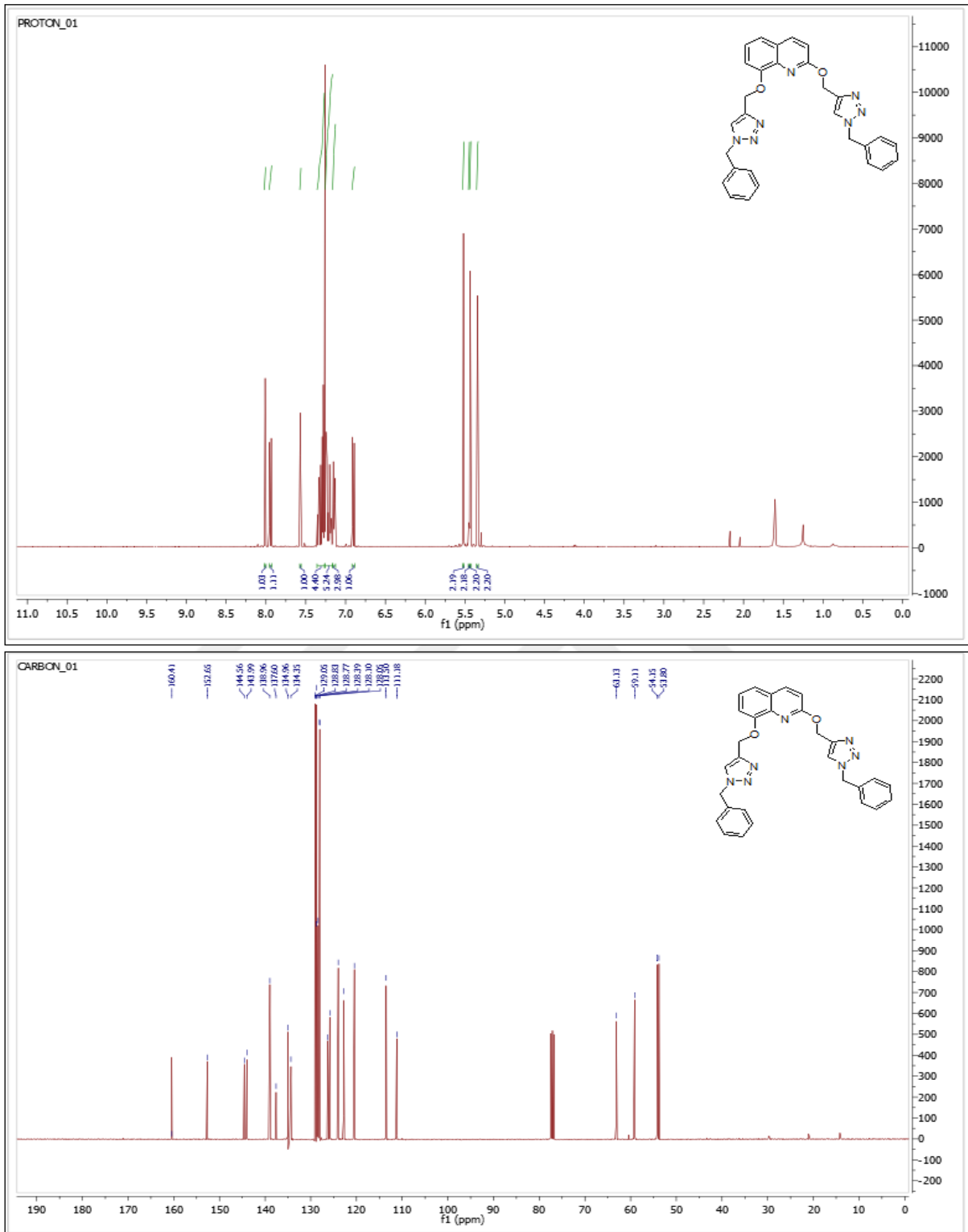
Ek 7. 8-((1-(büt-2-inil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



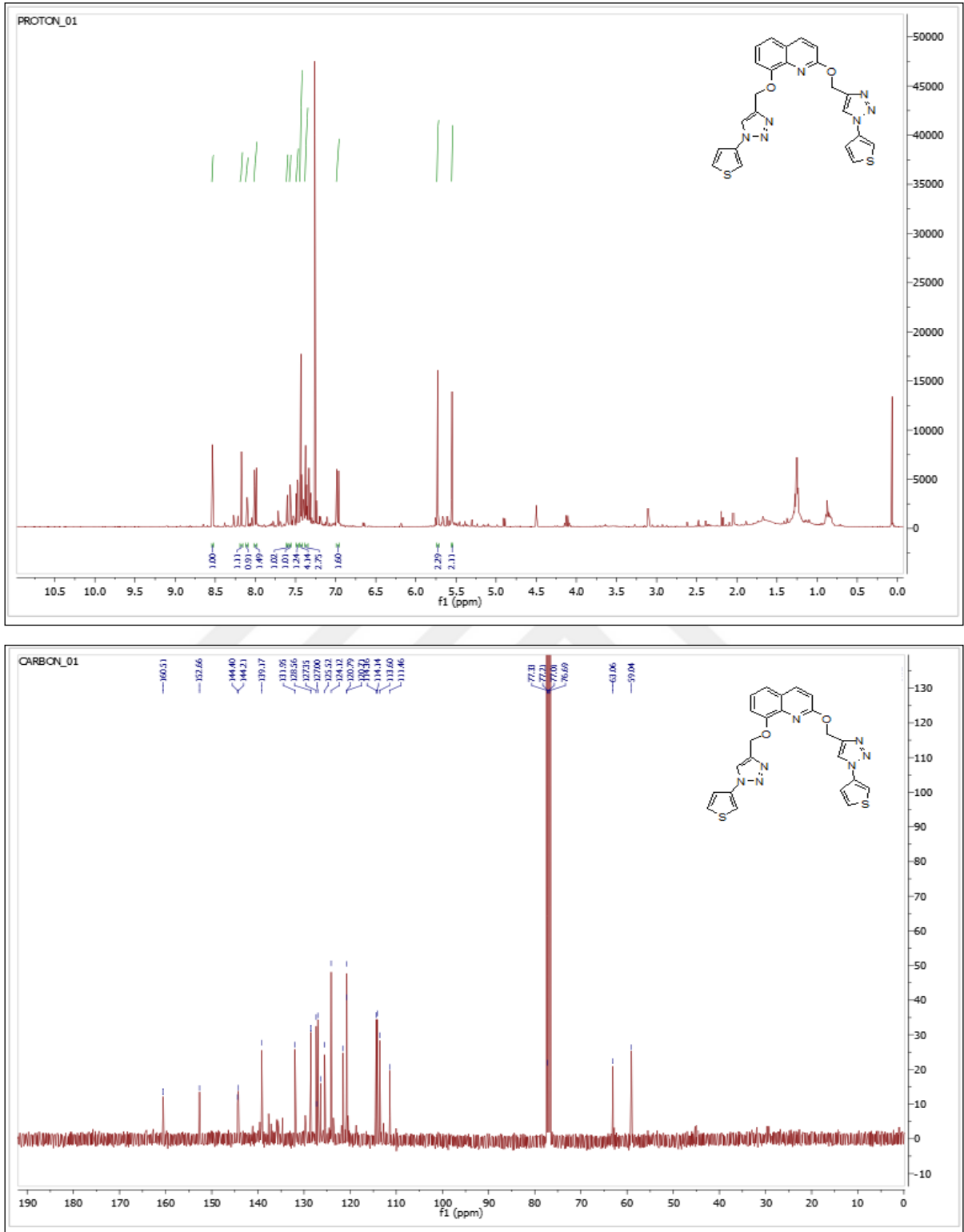
Ek 8. 8-((1-(antrasen-9-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



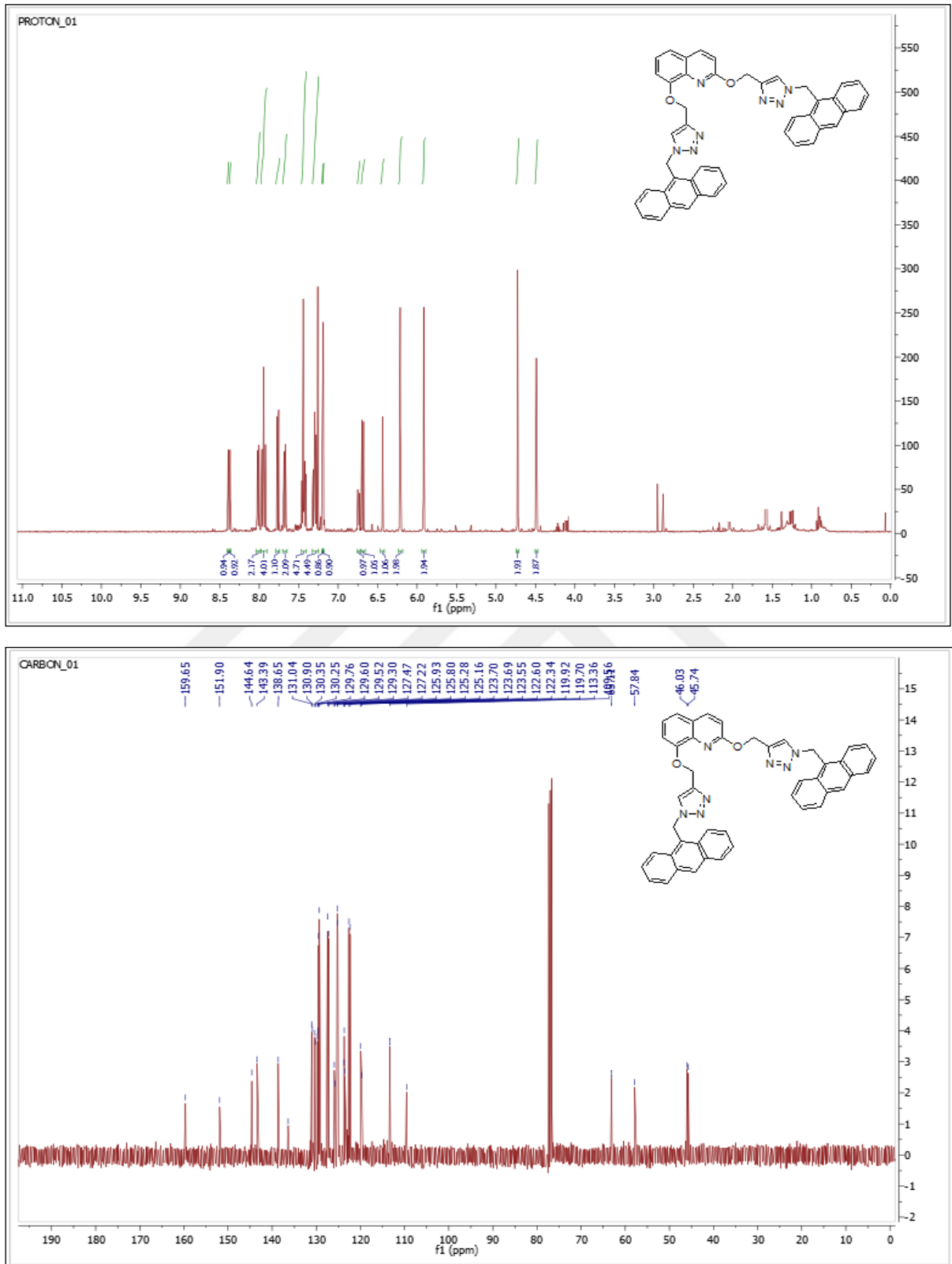
Ek 9. 2,8-bis((1-phenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



Ek 10. 2,8-bis((1-benzil-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metoksi)kinolin'in ¹H ve ¹³C NMR spektrumları.



Ek 11. 2,8-bis((1-(tiyofen-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları.



Ek 12. 2,8-bis((1-(antrasen-9-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoksi)kinolin'in ^1H ve ^{13}C spektrumları.

ÖZ GEÇMİŞ

Van'da 1983 yılında doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Van'da tamamladı. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden 2008 yılında Kimyager unvanıyla bölüm birincisi olarak mezun oldu. 2012 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimler Enstitüsü'nde Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans öğrenimini bitirdi. 2012 yılı Eylül ayında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimler Enstitüsü'nde Kimya Anabilim Dalı'nda Doktora öğrenimine başladı. Halen aynı üniversitede ve aynı bilim dalında doktora öğrenimini sürdürmektedir. 2016 yılından itibaren Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Muradiye Meslek Yüksekokulu'nda Öğretim Görevlisi olarak görev yapmaktadır.

T.C
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 27/06/2019

Tez Başlığı / Konusu: **Yeni Mono ve Bis-Triazol Türevlerinin Sentezi Ve Hesapsal Kimya Uygulamaları**

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 110 sayfalık kısmına ilişkin, 27/06/2019 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından Turnitin intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 15 (onbeş) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit inatch size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.



Tarih ve İmza
27/06/2019

Adı Soyadı: Necdet KARAKOYUN

Öğrenci No: 12911220084

Anabilim Dalı: Kimya

Programı: Organik Kimya

Statüsü: Y. Lisans

Doktora

DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR

Prof.Dr. Selçuk GÜMÜŞ

ENSTİTÜ ONAYI
UYGUNDUR

(Unvan, Ad Soyad, İmza)